硫黄およびリン求核剤を用いる

安定型イソインドール誘導体の合成研究

2020

仲村 明人

硫黄およびリン求核剤を用いる 安定型イソインドール誘導体の合成研究

目次

【理論の部】

緒言 ······ 1

第一章 硫	黄求核剤を用いた3成分縮合反応による			
安定型イソインドール誘導体の合成 ・・・・・・・・・・・・・ 5				
第一節	かさ高い C3 対称第一級アミンの合成・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6		
第二節	かさ高い C3 対称第一級アミンを用いた			
	イソインドール誘導体の合成 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	8		
第三節	種々の直鎖チオールを用いた			
	イソインドール誘導体の合成 ・・・・・・ 1	3		
第二章 リ	ン求核剤を用いた3成分縮合反応による			
安	定型イソインドール誘導体の合成 ・・・・・・・・・・・・・・ 1	5		
第一節	DOPO を用いたイソインドール誘導体の合成 ・・・・・・ 1	6		
第二節	種々の第一級アミンを用いた			
	イソインドール誘導体の合成 ・・・・・ 2	0		
第三節	イソインドール誘導体の蛍光特性・・・・・・・・・・・・・・・2	2		
第四節	メチルアミンを用いたイソインドール誘導体の合成・・・・・ 2	4		
結語		5		
謝辞 ····		7		
【実験の部】				

実験の部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28

第一章	第一節に関する実験	29
第一章	第二節に関する実験	35
第一章	第三節に関する実験	41
第二章	第一節に関する実験	43
第二章	第二節に関する実験 ・・・・・	45
第二章	第三節に関する実験	50
第二章	第四節に関する実験	51
参考文献	<u>,</u>	53

理論の部

インドールの位置異性体であるイソインドールは、 10π 電子系含窒素芳香族へ テロ環の一種であり、蛍光化合物として知られている(Figure 1)¹⁾。一方、イソ インドールはオルトキノイド構造を有するため、一般に単離精製が 困難な不安定化合物である。イソインドールの不安定性は、2H-イ ソインドール(イソインドール)と 1H-イソインドール(イソイン ドレニン)の互変異性化にともなう二量化反応(Figure 2)や、酸化 反応によるイソインドール環の分解が主たる要因と報告されている²⁾。

Figure 2



Isoindole (2H-Isoindole)

N-Alkylation

Isoindolenine (1*H*-Isoindole)

これまでに、イソインドールの安定化に関しては、Figure 2 の互変異性化が生 じないよう、2 位窒素原子上へ置換基を導入することの有効性が報告されている。 さらに 1 位および 3 位炭素原子上に嵩高い置換基を導入して立体的に保護するこ とや、電子求引性基を導入して最高被占軌道(HOMO)のエネルギー準位を下げ ることも安定化には有効であると報告されている(Figure 3)³。

Figure 3





Isoindole



2. Steric effect R¹, R² = Bulky Groups

3. Electronic effect

 R^1 , R^2 = Electron Withdrawing Groups

これまでに報告されている安定なイソインドールの合成例を示す(Schemes 1-3)。Clayden らは、イソインドリノン誘導体1を臭化エチルマグネシウムと反応 させることで、イソインドール誘導体2を単離収率56%で得ている(Scheme 1)⁴⁾。





また、Sole らはパラジウム触媒を用いた化合物 3 の分子内環化反応により、イ ソインドール誘導体 4 を単離収率 52%で合成している(Scheme 2)⁵⁾。

Scheme 2



宇野らは、種々の電子求引性基を有するフタロニトリル5を水素化ジイソブチ ルアルミニウム(DIBAL)により還元した後、続く環化反応によりイソインドー ル誘導体6を得ている(Scheme 3)⁹。

Scheme 3



これらの合成例においては、原料合成が困難な点、多段階反応を必要とする点、 加熱条件等などの比較的厳しい反応条件を必要とする点などが問題点として挙げ られる。

一方、2-メルカプトエタノール等のチオール存在下に、第一級アミン類をオルトフタルアルデヒド(OPA, 7)と反応させることでチオアルキル置換イソインドール誘導体へと変換し、蛍光検出器を備えた高速液体クロマトグラフィーにより分

析する手法は、アミノ酸やペプチドなどの高感度定量分析法(OPA法)として汎用されている(Scheme 4)⁷⁾。この3成分縮合反応はイソインドール誘導体の極めて簡便な合成法であるが、得られるチオアルキル置換イソインドール誘導体は不安定であり迅速な分析を必要とする。

Scheme 4



また、Sternson らは OPA 法由来のイソインドール誘導体の安定性について報告 している(Scheme 5)⁸⁾。すなわち、イソインドール誘導体 8 をアセトニトリル/ 水の混合溶媒に溶解し空気中で放置した結果、イソインドリノン誘導体 9 および 12 や、フタルイミド誘導体 10、イソインドール誘導体 11 へと分解した。この結 果から、溶存酸素による酸化反応が主たる分解経路と考えられている。しかしな がら、合成化学的に簡便な 3 成分縮合反応を基盤とすることで安定なイソイン ドール誘導体を創製できれば、インドールと同様、新たな生理活性化合物の母 核⁹⁾ としてのみならず、新規蛍光標識試薬などの機能性分子として広く活用さ れることが期待される。

Scheme 5



そこで著者は、立体効果や電子効果を基軸とした分子設計により、硫黄あるいはリン求核剤とOPA(7)、第一級アミンの3成分縮合反応による安定型イソインドール誘導体の合成について検討した(Scheme 6)。

以下、一連の研究結果について詳述する。

Scheme 6



第一章 硫黄求核剤を用いた3成分縮合反応による 安定型イソインドール誘導体の合成

著者は OPA 法を基盤とした 3 成分縮合反応に用いる第一級アミンの化学構造 に着目した。すなわち、*tert-*ブチルアミンの化学構造を基盤とした C₃対称性を有 するかさ高い第一級アミン 13 をイソインドール環に導入すれば、窒素原子上の置 換基がイソインドール環を覆うことで生じる立体保護効果により安定なイソイン ドール誘導体 14 が生成すると考えた (Scheme 7)。そこで、トリス(ヒドロキシメ チル)アミノメタンおよびトリス(ヒドロキシプロピル)アミノメタンを原料とした かさ高い C₃ 対称アミンの合成ならびにそれらのアミンを用いたイソインドール 誘導体の合成を検討することとした。





第一節 かさ高い C3 対称第一級アミンの合成

tert-ブチルアミンの化学構造を基盤として、 C_3 対称性を有するかさ高い第一級 アミンの合成を検討した (Schemes 8-11)。

はじめに、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(15)を原料としたアミン の合成を検討した。すなわち、15のアミノ基をベンジル保護して得られた化合 物16¹⁰⁾に対し、水素化ナトリウム存在下ヨウ化メチルおよびヨウ化エチルと反 応させ化合物17および18へと変換した。さらに、接触水素添加反応により17 および18のベンジル基を脱保護することで、15の3ヶ所のヒドロキシ基をメチ ル基およびエチル基で保護したアミン13a,bを合成した(Scheme 8)。

Scheme 8



次に、15のアミノ基を tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基で保護して得られた 化合物 19 を、メトキシメチルクロリド (MOMCI) およびメトキシエトキシメチ ルクロリド (MEMCI) との反応により化合物 20 および 21 へと変換した。最後 に、Boc 基を脱保護することで 15 の3ヶ所のヒドロキシ基を MOM 基および MEM 基で保護したアミン 13c,d を合成した (Scheme 9)。

6



さらに、ベンジルオキシメチルクロリド (BOMCI) を用いて化合物 19¹¹⁾ を化 合物 22 へと変換した後、Boc 基を脱保護することにより、15 の 3 ヶ所のヒドロ キシ基を BOM 基で保護したアミン 13e を合成した (Scheme 10)。

Scheme 10



また、化合物 16 をオルト酢酸トリエチルとの反応により化合物 23 へと変換 した後、ベンジル基を脱保護することで、アミン 13f¹²⁾を合成した (Scheme 11)。

Scheme 11



第二節 かさ高い C₃対称第一級アミンを用いたイソインドール誘導体の合成

第一節で合成した種々のかさ高い第一級アミンを用いて、3 成分縮合反応によ るイソインドール誘導体の合成を検討した(Table 1)。すなわち、OPA(7)に対 して種々のアミン15,13a-fおよびプロパンチオールを1.1 当量加え、メタノール 溶媒中室温で 3 時間撹拌した。15 のヒドロキシ基をメチル基およびエチル基で 保護したアミン 13a,b を用いた反応の結果、目的とするイソインドール誘導体 14a.b がそれぞれ単離収率 65%および 85%で得られ、イソインドリン-1-オン誘導 体 24a,b がそれぞれ 18%および 12%で副生した(Entries 1, 2)。次に、15のヒドロ キシ基を MOM 基、MEM 基および BOM 基で保護したアミン 13c-e を用いて反 応を行うと、イソインドール誘導体 14c-e の収率は低下(54-60%) するとともに、 イソインドリン-1-オン誘導体 24c-e が 39-44%副生した (Entries 3-5)。いずれの場 合においても、得られたイソインドール誘導体 14a-e はシリカゲルカラムクロマ トグラフィーにより精製した。一方、オルトエステル構造を有するアミン 13f を用いた反応においては、生成したイソインドール誘導体 14f は不安定で単離す ることはできなかった(Entry 6)。ヒドロキシ基を保護していないアミン 15 を用 いた場合も、イソインドール誘導体 14g は不安定であった(Entry 7)。また、プ ロパンチオール非存在下に、OPA(7)とアミン 13c を撹拌すると、イソインド リン-1-オン誘導体 24c が収率 56%で生成した (Entry 8)。なお、イソインドール 誘導体 14c を 3 成分縮合反応の反応条件に付したところ、86%回収されイソイン ドリン-1-オン誘導体 24c は得られなかった。したがって、イソインドリン-1-オ ン誘導体24cの形成はイソインドール誘導体14cの加水分解によるものではない ことが示唆された。

СНО + сно 7	$H_2N \xrightarrow{X} X$ 15, 13a-f (1.1 mol eq)	Pr—SH (1.1 mol eq) MeOH rt, 3 h	$S-Pr \\ X \\ X \\ N \\ X \\ X \\ So indoles 14$	+ N X Isoindolin-1-ones 24
Entry	15, 13a-f	х	Yield of 14 (%) ^{a)}	Yield of 24 (%) ^{a)}
1	13a	OMe	65 (14a)	18 (24a)
2	13b	OEt	85 (14b)	12 (24b)
3	13c	OMOM	57 (14c)	41 (24c)
4	13d	OMEM	54 (14d)	44 (24d)
5	13e	OBOM	60 (14e)	39 (24e)
6	13f	Orthoester	- ^{b)} (14f)	0 (24f)
7	15	ОН	- ^{b)} (14g)	0 (24g)
8 ^{c)}	13c	OMOM	- (14c)	56 (24c)

a) Isolated yields.

Table 1

b) Too labile to be isolated.

c) Reaction without 1-propanethiol.

本反応の推定反応機構を Scheme 12 に示す。OPA (7) とアミン 13a-e が反応して 生じるイミン中間体に、プロパンチオールが反応することで 3 成分縮合反応が進 行し、目的とするイソインドール誘導体 14a-e が生成すると考えられる (Route A)。 一方、イミン中間体においてアミン 13a-e の側鎖に由来するエーテル酸素原子の 隣接基関与の結果オキソニウムカチオンが生成するならば、互変異性化を経て イソインドリン-1-オン誘導体 24a-e が得られると考えられる (Route B)。イソイ ンドール誘導体 14a-e とイソインドリン-1-オン誘導体 24a-e の生成比については、 C₃対称一級アミン 13a-e の結合角 θ (N-C-C) に依存していると考えられる。す なわち、アミン 13a-e の反応においては、5員環形成の隣接基関与によりオキソ ニウム中間体を経てイソインドリン-1-オン誘導体 24a-e が形成する。中でも 13a,b よりも結合角 θ が小さいと考えられる 13c-e を用いた場合には、隣接基関 与が大きく Route B の反応がより優位に進行しイソインドリン-1-オン誘導体 24c-e の収率が向上したと考えられる。



そこで、エーテル酸素原子の隣接基関与を排除するため、Figure 4 に示すよう に化合物 13e の3ヶ所の酸素原子を炭素原子へと置き換えた第一級アミンの合 成を計画した。すなわち、トリス(ヒドロキシプロピル)アミノメタン (25) のア ミノ基を Boc 化し、ヒドロキシ基をベンジル化した後に Boc 基を脱保護するこ とで、目的とするアミン 13h を合成した (Scheme 13)。

Figure 4



Scheme 13



OPA (7) に対して Scheme 13 で合成したアミン 13h およびプロパンチオール を 1.1 当量加え、メタノール溶媒中室温で 3 時間撹拌したところ、イソインドリ ン-1-オン誘導体 24h の生成は約 6%に抑えられ、目的とするイソインドール誘導 体 14h が単離収率 93%で得られた。また、アミン 25 を用いた場合にもイソイン ドール誘導体 14i が単離収率 90%で生成し、イソインドリン-1-オン誘導体 24i は 全く得られなかった (Scheme 14)。

Scheme 14



X がメチレン基であるアミン 13h、25 を用いた場合には、OPA (7) とアミン 13h、25 が反応して生じるイミン中間体に対し、隣接基関与が生じる Route B の 反応は起きず、プロパンチオールが反応する 3 成分縮合反応、すなわち Route A の反応が優位に進行しイソインドール誘導体 14h,i が生成したと考えられる (Scheme 15) $_{\circ}$

Scheme 15



Isoindolin-1-ones 24h,i

第三節 種々の直鎖チオールを用いたイソインドール誘導体の合成

第一級アミン 13h を用いて、種々の直鎖チオールとのイソインドール誘導体の 合成を検討した (Scheme 16)。その結果、プロパンチオールに加えて、1-オクタ ンチオール、1-ドデカンチオールならびにメタンチオールを用いた場合にも、イ ソインドール誘導体 14h、14h、14h"および 14h"が単離収率 77-96%で得られた。





そこで、逆相カラムを用いたイソインドール誘導体 14h、14h、14h"および 14h" の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析を検討した結果、チオール に由来するアルキル鎖長の異なる 4 種の化合物の独立したピーク(14h":保持 時間 7.15 分、14h:保持時間 8.32 分、14h':保持時間 14.9 分、14h":保持時間 27.2 分)を示すクロマトグラムが得られた(Figure 5)。中でもメタンチオールは 口臭の原因物質であり、歯周病と深い関連性が指摘されていることから、本実験 結果は、歯周病の早期発見に有用な新規チオール分析法開発へとつながる予備的 検討結果と位置付けられる。 Figure 5



HPLC analysis (TSK-GEL ODS-80Ts, MeOH / H_2O = 200 : 1, 1.0 mL/min, 330 nm).

第二章 リン求核剤を用いた3成分縮合反応による 安定型イソインドール誘導体の合成

次に著者は、リン求核剤として9,10-ジヒドロ-9-オキサ-10-ホスファフェナント レン-10-オキシド (DOPO, 28) を用いて、OPA (7) ならびに第一級アミン 29 と の3成分縮合反応を検討することとした (Scheme 17)。DOPO (28) は安価で入 手容易な5 価のリン求核剤であり、ハロゲンを含まないエポキシ樹脂用の難燃剤 としての用途が知られている¹³⁾。3成分縮合反応でチオールの代わりに DOPO

(28)が導入されれば、イソインドール環の電子密度を低下させる電子求引性効果によって安定型イソインドール誘導体が得られると予測した。

Scheme 17



第一節 DOPO を用いたイソインドール誘導体の合成

求核剤として DOPO (28) を用いたイソインドール誘導体の合成を検討した (Table 2)。はじめに、OPA (7) に対し、1.1 当量の 3-ペンチルアミン (29a) お よび DOPO (28) を加え、メタノール溶媒中室温で 3 時間撹拌した結果、3 成分 縮合反応が進行し、目的とするイソインドール誘導体 30a が単離収率 92%で得ら れた (Entry 1)。イソインドール誘導体 30a はシリカゲルカラムクロマトグラ フィーにて精製した。次に、溶媒としてエタノールを用いて反応を行うと、イソ インドール誘導体 30a の単離収率は 53%に低下し、イソインドリン-1-オン誘導体 31a が収率 28%で副生した (Entry 2)。一方、溶媒としてアセトニトリル、ジクロ ロメタン、THF を用いて検討した結果、3 成分縮合反応は全く進行せず、イソイ ンドリン-1-オン誘導体 31a が 35%から約 48%の収率で生成した (Entries 3-5)。





Entry	Solvent	Yield of 30a (%) ^{a)}	Yield of 31a (%) ^{a)}
1	MeOH	92	0
2	EtOH	53	28 ^{b)}
3	MeCN	0	35
4	CH ₂ Cl ₂	0	42
5	THF	0	ca. 48 ^{c)}

a) Isolated yields.

b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis.

c) Small amounts of impurities were included.

メタノールあるいはエタノールを溶媒として用いた場合においてのみイソイ ンドール誘導体 30a が得られた要因として、アルコール溶媒中での DOPO (28) の開環反応の関与が考えられた (Figure 6)。DOPO (28) は、吸湿することによ り、水による開環体 28'を生じることが知られている¹⁴⁾。水による開環体 28'は、 クロロホルムなどの有機溶媒への溶解性が低下するなど、DOPO (28) とは大き く異なる物性を示す。さらに、28'は減圧下に加熱処理すると、閉環反応が進行し DOPO (28) が再生する。したがって、著者はメタノール中においてもメタノー ルが DOPO (28) のリン原子へ求核攻撃することにより開環体 28"が生じ、この 開環体 28"が3成分縮合反応における活性種ではないかと考えた。





そこで、メタノール中での DOPO (28) の開環体 28"の存在を明らかにするた め、DOPO (28) のメタノール溶液を室温にて 30 分撹拌した後に減圧濃縮するこ とで開環体 28"の単離を試みた。しかしながら、開環体 28"の生成は確認できな かった。この結果から、メタノールによる開環体 28"は水による開環体 28'よりも 不安定であり、メタノール非存在下での DOPO (28) と 28"の平衡は DOPO (28) 側に大きく傾いているのではないかと考えた。そこで、重メタノール中での¹H NMR スペクトルを測定した結果、DOPO (28) のシグナルに加えて 6.9-7.7 ppm 付近に CD₃OD による開環体 28"-d₅に由来するシグナルが観測された(Figure 7)。

Figure 7



¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)





以上の結果より、DOPO (28) および OPA (7)、第一級アミン 29a による3成 分縮合反応について、Scheme 18 に示す反応機構を考察した。すなわち、メタノー ル中では DOPO (28) と開環体 28"の平衡が成立し、28"の互変異性により生じる 28"がイミンに付加した後、再度閉環してイソインドール誘導体 30a が生成した と考えられる。一方、アルコール以外の溶媒中では、DOPO (28)の開環反応が 生じないため3成分縮合反応が進行しなかったと考えられる。

+ MeOH O=È HÓ H´OMe но-р но O=P-O – MeOH ОМе Н 28" 28 28" Me H_2N- O=Ŕ OH Q OMè н Me H. 29a Me Me Me Н Me Ĭ òн Ο 7 O=P Me Me Me Ме όΗ[°] 30a

Scheme 18

第二節 種々の第一級アミンを用いたイソインドール誘導体の合成

DOPO (28) および OPA (7)、第一級アミンによる 3 成分縮合反応の最適溶媒 をメタノールとして、種々の第一級アミンを用いたイソインドール誘導体の合 成を検討した (Table 3)。その結果、アミノ基の隣に 2 級炭素を有する 3-ペンチ ルアミン (29a)、イソプロピルアミン (29b)、4-ヘプチルアミン (29c)、シクロ ヘキシルアミン (29d) などの分岐型第一級アミンを用いた反応において、単離 収率 84-92%でイソインドール誘導体 30a-d が得られた (Entries 1-4)。また、アミ ノ基の隣に 3 級炭素を有する tert-ブチルアミン (29e)、tert-アミルアミン (29f)、 1,1,3,3-テトラメチルブチルアミン (29g) などの分岐型第一級アミンを用いた反 応においても、単離収率 63-96%でイソインドール誘導体 30e-g が得られた (Entries 5-7)。さらに、n-プロピルアミン (29h)、n-ペンチルアミン (29i)、n-ペプチルア ミン (29j) のような直鎖型第一級アミンとの 3 成分縮合反応の場合も、単離収率 67-73%でイソインドール誘導体 30h-j が得られた (Entries 8-10)。これらのイソイ ンドール誘導体 30a-j はいずれもシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精 製した。



Entry	29	Yield of 30 (%) ^{a)}	Yield of 31 (%) ^{a)}
1	H ₂ N- Me (29a)	92 (30a)	0 (31a)
2	Me H₂N-√ (29b) Me	85 (30b)	ca. 6 (31b) ^{b)}
3	Me H ₂ N-(29c)	84 (30c)	ca. 11 (31c) ^{b)}
4	$H_2N \rightarrow (29d)$	91 (30d)	4 (31d)
5	Me H₂N-←Me (29e) Me	96 (30e)	ca. 6 (31e) ^{b)}
6 ^{c)}	$H_2N \xrightarrow{Me}_{Me} Me$ (29f)	81 (30f)	0 (31f)
7 ^{d)}	H₂N (29g) Me	63 (30g)	0 (31g)
8	H ₂ N ^{Me} (29h)	73 (30h)	0 (31h)
9	H ₂ N ^{Me} (29i)	67 (30i)	0 (31i)
10	H ₂ N Me (29 j)	67 (30j)	0 (31j)

a) Isolated yields.

b) Small amounts of impurities were included.

c) 40 °C.

d) Reflux.

第三節 イソインドール誘導体の蛍光特性

第一章で得られたプロパンチオールとアミン 13a 由来のイソインドール誘導体 14a の蛍光スペクトルを測定すると、最大励起波長が 380 nm であるのに対して最 大蛍光波長は 427 nm であり、ストークスシフト(最大励起波長と最大蛍光波長 の差)は 47 nm であった。一方、対応する DOPO (28) 由来のイソインドール誘 導体 32 は、最大励起波長 360 nm に対して最大蛍光波長が 465 nm であり、14a と 比較して 2 倍以上の大きなストークスシフト (105 nm) を示した (Figure 8)。DOPO

(28) 由来のイソインドール誘導体 30a-j についても蛍光スペクトルを測定した 結果、イソインドール誘導体 30a-e,h,i は最大励起波長 358-379 nm に対して、最大 蛍光波長が 471-513 nm であり、105-155 nm の大きなストークスシフトを示すこと が明らかとなった (Figure 9)。

Figure 8



14a

OMe

32



第四節 メチルアミンを用いたイソインドール誘導体の合成

次に、極めて不安定であることが予想されるメチルアミン(29k)を用いたイ ソインドール誘導体の合成を検討した(Scheme 19)。OPA(7)、メチルアミン(29k)、 DOPO(28)の反応から、イソインドール誘導体 30k が単離収率約15%で得られ た。イソインドール誘導体 30k は、P=O部分の電子求引性効果により安定化され ていることが示唆された。一方、OPA(7)、メチルアミン(29k)、プロパンチオー ルの3成分縮合反応の結果得られるイソインドール誘導体 33 は、シリカゲルカ ラムクロマトグラフィーによる精製中に分解が認められ単離することはできな かった。しかしながら、化合物 33の粗生成物を IBX により酸化¹⁵⁾するとスルホ キシド 34 が単離収率 4%で得られた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにお いて化合物 34 の分解は認められなかった。これは、スルホキシド S=O の電子求 引性効果によりイソインドールが安定化されたことに起因すると考えられる。

Scheme 19



a) MeNH₂ (ca. 12 mol/L in water) was used.b) Small amounts of impurities were included.



* MeNH₂ (ca. 12 mol/L in water) was used.

著者は、立体効果あるいは電子効果を基軸とした分子設計により、硫黄およびリン求核剤を用いた安定型イソインドール誘導体の合成を詳細に検討した。

その結果、かさ高い置換基の立体保護効果を期待して、*C*₃ 対称第一級アミン 13a-e,h、25 を用い、OPA (7) および種々のチオールとの3成分縮合反応を検討 した結果、単離収率 54-96%でイソインドール誘導体 14a-e,h,i、14h^{*}、14h^{*}および 14h^{**}の合成に成功した(Scheme 20)¹⁶。

Scheme 20



a: X = OMOM, R = PI, **b**: X = OEL, R = PI, **c**: X = OMOM, R = PI **d**: X = OMEM, R = Pr, **e**: X = OBOM, R = Pr, **h**: $X = (CH_2)_2OBn$, R = Pr **i**: $X = (CH_2)_2OH$, R = Pr, **h**': $X = (CH_2)_2OBn$, $R = (CH_2)_7Me$ **h**'': $X = (CH_2)_2OBn$, $R = (CH_2)_{11}Me$, **h**''': $X = (CH_2)_2OBn$, R = Me

また、電子求引性基による置換基効果を期待して、DOPO(28)を用い、OPA (7)および種々のアミン 29a-j との3成分縮合反応を検討した結果、単離収率 63-96%でイソインドール誘導体 30a-j の合成に成功した(Scheme 21)。

本研究結果は、新規チオール分析法への応用や新規蛍光標識試薬の開発など、 創薬化学分野をはじめとする様々な分野へのイソインドール誘導体の有効活用に つながるものと考えられる。





謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化学分野、佐野 茂樹 教授に衷心より感謝の意を 表します。

深甚なる御指導を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化 学分野、中尾 允泰 助教に心より感謝の意を表します。

また、元素分析の実施やその他各種機器分析測定に御協力をしていただいた 徳島大学薬学部中央機器室、北池 秀次 副技術部門長に心より感謝致します。

本研究を展開するにあたり貴重な御助言、御討議、御協力をしていただいた 徳島大学大学院医歯薬学研究部 予防歯学分野、伊藤 博夫 教授、徳島大学 大学院医歯薬学研究部 口腔保健衛生学分野、福井 誠 講師、宮城 紫 修士、 錦織 菜々子 学士、柴田 菜央 学士ならびに徳島大学薬学部分子創薬化学研究 室の方々に深く感謝致します。

折にふれ、激励していただいた戸口 宗尚 修士に深く感謝の意を表します。 最後に、終始御支援していただいた家族をはじめ友人、周囲の方々に深く感 謝致します。

27

実験の部

実験の部

融点は Yanagimoto micro melting point apparatus にて測定し、未補正値である。 IR スペクトルは JASCO FT/IR-6200 Fourier Transform Spectrometer にて測定し、 cm⁻¹で示した。¹H NMR(500 MHz)は Bruker AV 500 にて測定し、化学シフト はテトラメチルシラン (TMS) を内部標準物質として ppm で表示した。¹³C NMR

(125 MHz)は Bruker AV 500 にて測定し、化学シフトはテトラメチルシラン
 (TMS)を内部標準物質として ppm で表示した。質量スペクトル(ESI-MS)は
 Waters LCT Premier Spectrometer にて測定した。元素分析は J-SCIENCE LAB JM10
 を用いて測定し、理論値と測定値を%で表した。高速液体クロマトグラフィー

(HPLC)分析はTSK-GEL ODS-80Tsを装着したJASCO(PU-980, UV-970, 807-IT) にて行った。蛍光スペクトルは JASCOFP-6600 にて測定した。すべての反応は 0.25 mm シリカゲルプレート (Merck 5715, 60 F₂₅₄)を用い、薄層クロマトグラ フィー (TLC) にてモニタリングした。カラムクロマトグラフィーは Silica Gel 60N (関東化学、球状)を用いた。フラッシュカラムクロマトグラフィーは Silica Gel PSQ 60B (富士シリシア化学、球状)を用いた。分取薄層クロマトグラフィー

(PTLC)は、0.5 mm シリカゲルプレート(Merck 5744, 60 F₂₅₄)を用いた。溶 出溶媒の混合比は容量比で表した。テトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホル ムアミド(DMF)、ジクロロメタン、メタノール、トルエン、アセトニトリル、 クロロホルムは関東化学から、エタノールは和光純薬から購入した脱水溶媒を使 用した。また高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析におけるメタノールは MERCK、超純水は和光純薬から購入したものを使用した。蛍光分析における溶 媒は分光分析用のメタノールで関東化学から購入したものを使用した。その他の 溶媒、試薬は、アルゴン雰囲気下常法に従い精製した。

28

Scheme 8 に関する実験

2-(Dibenzylamino)-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol (16)

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (15) (500 mg, 4.13 mmol) の THF (12 mL) 一水 (3 mL) の混合溶液中、炭酸カリウム (1.26 g, 9.08 mmol)、ベンジル ブロミド (1.1 mL, 9.08 mmol) を加え、17 時間加熱還流した。その後、減圧濃縮 して酢酸エチル (25 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾 燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。*n*-ヘキサンにより 洗浄し、化合物 16 (1.05 g, 85%) を得た。無色固体; mp 123.0-124.3°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (brs, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.98 (s, 4H), 7.16-7.26 (m, 10H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 53.7, 62.9, 65.5, 127.0, 128.3, 128.5, 141.0; IR (KBr) 3410, 3021, 2891, 2360, 1947, 1637, 1453, 1364 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄NO₃: 302.1756; found: 302.1782.

N,*N*-Dibenzyl-1,3-dimethoxy-2-(methoxymethyl)propan-2-amine (17)

水素化ナトリウム (394 mg, 9.85 mmol) の DMF (5 mL) 懸濁液に、アルゴン 雰囲気下 0°C にて、化合物 16 (900 mg, 2.99 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液な らびにヨードメタン (614 μ L, 9.85 mmol) を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反 応溶液に水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、水 (20 mL×3) で 洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃 縮することで粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エ チル (9:1)] により精製し化合物 17 (922 mg, 90%) を得た。淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (s, 9H), 3.52 (s, 6H), 3.98 (s, 4H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 4H), 7.26-7.27 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 54.8, 59.1, 64.0, 73.6, 126.0, 127.6, 128.4, 142.4; IR (neat) 3026, 2980, 2889, 2810, 2059, 1946, 1869, 1810, 1603, 1453, 1107 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₉NO₃Na: 366.2045; found: 366.2031. Anal. Calcd for C₂₁H₂₉NO₃: C, 73.44; H, 8.51; N, 4.08. Found: C, 73.15; H, 8.65; N, 4.09%.

N,*N*-Dibenzyl-1,3-diethoxy-2-(ethoxymethyl)propan-2-amine (18)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H), 3.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 3.55 (s, 6H), 4.00 (s, 4H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 54.8, 64.1, 66.6, 71.3, 125.8, 127.5, 128.4, 142.8; IR (neat) 2974, 2867, 1494, 1454, 1377, 1113 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₅NO₃Na: 408.2515; found: 408.2504. Anal. Calcd for C₂₄H₃₅NO₃: C, 74.77; H, 9.15; N, 3.63. Found: C, 74.62; H, 9.31; N, 3.58%.

1,3-Dimethoxy-2-(methoxymethyl)propan-2-amine (13a)

化合物 17 (270 mg, 0.790 mmol)のメタノール (10 mL) 溶液に、10 %パラジ ウム炭素 (84.0 mg, 0.0790 mmol) を加え、水素雰囲気下で室温にて 1.5 時間撹拌 した。反応溶液をろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。クロロホルム (30 mL) に 溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫 酸マグネシウムで乾燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで化合物 13a (118 mg, 91%)を得た。淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (brs, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.35 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 59.4, 75.0; IR (neat) 3383, 2980, 2892, 2814, 1456, 1109 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₇H₁₇NO₃Na: 186.1106; found: 186.1091.

1,3-Diethoxy-2-(ethoxymethyl)propan-2-amine (13b)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H), 1.55 (brs, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.1, 55.7, 66.8, 72.6; IR (neat) 3385, 2976, 2867, 1110, 864 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₀H₂₃NO₃Na: 228.1576; found: 228.1565.

Scheme 9 に関する実験

tert-Butyl [1,3-Dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-yl]carbamate (19)

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(15)(2.00 g, 16.5 mmol)の tert-ブタ ノール(27.5 mL)およびメタノール(12.5 mL)の混合溶媒中に二炭酸ジ-tert-ブチル(4.70 g, 21.5 mmol)を加え、室温にて18時間撹拌した。反応溶液を減圧 濃縮し、酢酸エチルで洗浄することで化合物19(3.52 g, 96%)を得た。無色針 状結晶 (酢酸エチル), mp 142.7-145°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37 (s, 9H), 3.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 4.50 (t, *J* = 5.3 Hz, 3H), 5.76 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28.1, 60.1, 60.3, 77.7, 154.9; IR (KBr) 3300, 2962, 1680, 1549, 1468, 1369, 1296, 1176 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₉H₁₉NO₅Na: 244.1161; found: 244.1141. Anal. Calcd for C₉H₁₉NO₅: C, 48.86; H, 8.66; N, 6.33. Found: C, 48.73; H, 8.68; N, 6.31%.

tert-Butyl {6-[(Methoxymethoxy)methyl]-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}carbamate (20)

化合物 19 (500 mg, 2.26 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (1.30 mL, 7.46 mmol)の無水 THF (6.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下クロロメチルメチルエー テル(0.790 mL, 7.46 mmol)を加え室温で2時間撹拌した。ジイソプロピルエチ ルアミン(1.30 mL, 7.46 mmol) とクロロメチルメチルエーテル(0.790 mL, 7.46 mmol)を加え、さらに2時間撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン(1.30 mL, 7.46 mmol) とクロロメチルメチルエーテル (0.790 mL, 7.46 mmol) を加えてさら に2時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、酢酸エチル(50 mL)に溶解させた 後、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナ トリウムで乾燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フ ラッシュカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサンー酢酸エチル (2:1)] により 精製し化合物 20(796 mg, 100%) を得た。淡黄色油状物質;¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 3.36 (s, 9H), 3.82 (s, 6H), 4.63 (s, 6H), 5.03 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) & 28.3, 55.3, 57.8, 67.1, 79.1, 96.8, 154.7; IR (neat) 3450, 3359, 2934, 2889, 2824, 1718, 1502, 1366, 1245, 1150, 1112, 1047 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ calcd for C₁₅H₃₁NO₈Na: 376.1947; found: 376.1922. Anal. Calcd for C₁₅H₃₁NO₈: C, 50.98; H, 8.84; N, 3.96. Found: C, 50.68; H, 8.83; N, 4.02%.

tert-Butyl {9-{[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl}-2,5,7,11,13,16-hexaoxaheptadecan-9-yl}carbamate (**21**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.39 (s, 9H), 3.54-3.56 (m, 6H), 3.67-3.69 (m, 6H), 3.82 (s, 6H), 4.71 (s, 6H), 5.08 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 28.3, 57.9, 59.0, 66.9, 67.3, 71.7, 79.1, 95.9, 154.7; IR (neat) 3450, 3348, 2931, 2885, 1716, 1500, 1456, 1366, 1246, 1173, 1116, 1045 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₄₃NO₁₁Na: 508.2734; found: 508.2727.

6-[(Methoxymethoxy)methyl]-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-amine (13c)

化合物 20 (400 mg, 1.13 mmol) の無水ジクロロメタン (5.5 mL) 溶液に、アル ゴン雰囲気下、0°C でトリフルオロ酢酸 (2.00 mL, 26.0 mmol) を加え同温で 50 分撹拌した。反応溶液に 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、クロロホ ルム (30 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ紙ろ 過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマト グラフィー[クロロホルムーメタノール (9:1)]により精製し化合物 13c (272 mg, 95%) を得た。淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (brs, 2H), 3.36 (s, 9H), 3.49 (s, 6H), 4.64 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.2, 55.3, 69.9, 96.8; IR (neat) 3378, 2929, 2885, 1587, 1467, 1442, 1403, 1213, 1149, 1110, 1040 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₀H₂₃NO₆Na: 276.1423; found: 276.1401.

9-{[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl}-2,5,7,11,13,16-hexaoxaheptadecan-9-amine (13d)

無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (brs, 2H), 3.40 (s, 9H), 3.50 (s, 6H), 3.55-3.56 (m, 6H), 3.67-3.69 (m, 6H), 4.72 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.4, 59.0, 66.8, 70.1, 71.7, 95.9; IR (neat) 2928, 2881, 1457, 1413, 1365, 1244, 1200, 1117, 1043 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₃₅NO₉Na: 408.2210; found: 408.2204.

Scheme 10 に関する実験

tert-Butyl {6-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}-1,11-diphenyl-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}carbamate (**22**)

化合物 19 (300 mg, 1.36 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.76 mL, 4.47 mmol) の無水 THF (4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下ベンジルクロロメチルエー テル (0.610 mL, 4.47 mmol) を加え室温で 24 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃 縮し、酢酸エチル (40 mL) に溶解させた後、飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL ×2) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減 圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [*n*- ヘキサンー酢酸エチル (5:1)] により精製し化合物 22 (481 mg, 61%) を得た。 淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.91 (s, 6H), 4.59 (s, 6H), 4.76 (s, 6H), 5.01 (brs, 1H), 7.27-7.34 (m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 28.4,

57.9, 67.4, 69.4, 79.2, 95.0, 127.7, 127.9, 128.4, 137.7, 154.7; IR (neat) 3436, 3063, 3032, 2939, 2885, 1716, 1498, 1366, 1170, 1112, 1046 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₃H₄₃NO₈Na: 604.2886; found: 604.2878.

6-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}-1,11-diphenyl-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-amine (13e)

化合物 22 (200 mg, 0.344 mmol) の無水ジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、ア ルゴン雰囲気下、0°C でトリフルオロ酢酸 (605 µL, 7.91 mmol) を加え同温で1 時間撹拌した。反応溶液に 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロ ホルム (15 mL×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後ろ紙 ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマ トグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル (1:3) → クロロホルム-メタノール (20:1)] により精製し化合物 **13e** (140 mg, 84%) を得た。淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (brs, 2H), 3.58 (s, 6H), 4.59 (s, 6H), 4.77 (s, 6H), 7.27-7.36 (m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 55.4, 69.4, 70.2, 95.0, 127.7, 127.8, 128.4, 137.7; IR (neat) 3379, 3088, 3063, 3031, 2936, 2880, 1586, 1498, 1455, 1381, 1162, 1111, 1041 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₅NO₆Na: 504.2362; found: 504.2313.

Scheme 11 に関する実験

N,*N*-Dibenzyl-1-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-4-amine (23)

化合物 16 (1.00 g, 3.32 mmol) の無水トルエン (6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲 気下 0°C でオルト酢酸トリエチル (605 µL, 3.32 mmol) を加え 80°C で 45 分撹拌 した。その後 100°C で、1.25 時間撹拌し、さらに 120°C で 36 時間撹拌した後に 反応溶液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグ ラフィー [*n*-ヘキサンークロロホルム (1:9)] により精製し化合物 23 (536 mg, 50%) を得た。無色固体; mp 122-123°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 3H), 3.76 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 7.19-7.25 (m, 10H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.9, 53.1, 53.8, 68.6, 108.3, 127.2, 128.1, 128.3, 139.8; IR (KBr) 3299, 3063, 2969, 2889, 1952, 1875, 1542, 1255, 1042 cm⁻¹.

33

1-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-4-amine (13f)

化合物 23 (50 mg, 0.150 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、10 %パラジウム炭素 (32.0 mg, 0.03 mmol) を加え、水素雰囲気下で室温にて 24 時間撹拌した。反応 溶液をろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカ ラムクロマトグラフィー [クロロホルムーメタノール (9:1)] により精製し化 合物 13f (16 mg, 73%) を得た。無色固体; mp 116-117°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (brs, 2H), 1.46 (s, 3H), 3.90 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.9, 44.9, 72.7, 108.2; IR (KBr) 3548, 3470, 3414, 3239, 2953, 2893, 2026, 1854, 1734, 1618 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₃₁NO₈Na, 376.1947; found: 376.1922. Anal. Calcd for C₆H₁₁NO₃: C, 49.65; H, 7.64; N, 9.65. Found: C, 49.35; H, 7.59; N, 9.46%.

第一章第二節に関する実験

イソインドール誘導体 14a-e の一般的合成法(Table 1、Entry 1の実験操作を記す。)

OPA (7) (42.0 mg, 0.313 mmol) の無水メタノール (5 mL) 溶液に、プロパン チオール (31.0 μ L, 0.346 mmol) および化合物 **13a** (56.5 mg, 0.346 mmol) を加え、 遮光条件下室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物を得た。 カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル (9:1 → 3:1)] により精 製し化合物 **14a** (69.0 mg, 65%) と化合物 **24a** (16.0 mg, 18%) を得た。

2-[1,3-Dimethoxy-2-(methoxymethyl)propan-2-yl]-1-(propylthio)-2*H*-isoindole (**14a**) 淡青色固体, mp 67-68°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.66 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 9H), 4.21 (s, 6H), 6.91 (ddd, *J* = 8.4, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (brdt, 1H), 7.66 (brdq, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 23.0, 41.4, 59.3, 67.8, 72.6, 109.1, 115.7, 119.1, 120.6, 120.9, 122.2, 123.1, 131.7; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₇NO₃SNa: 360.1609; found: 360.1608. Anal. Calcd for C₁₈H₂₇NO₃S: C, 64.06; H, 8.06; N, 4.15. Found: C, 63.76; H, 8.09; N, 4.10%.

2-[1,3-Diethoxy-2-(ethoxymethyl)propan-2-yl]-1-(propylthio)-2*H*-isoindole (**14b**) 淡青色固体, mp 48-49°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H), 1.66 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 4.25 (s, 6H), 6.91 (ddd, *J* = 8.4, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 8.5, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (brdt, 1H), 7.53 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.67 (brdq, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 15.1, 23.0, 41.4, 66.9, 68.2, 70.5, 108.9, 116.2, 119.2, 120.5, 120.6, 122.0, 123.0, 131.7; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₃NO₃SNa: 402.2079; found: 402.2076.

2-{6-[(Methoxymethoxy)methyl]-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}-1-(propylthio)-2*H*-iso-indole (**14c**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.67 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 9H), 4.43 (s, 6H), 4.59 (s, 6H), 6.92 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48-7.49 (brm,

1.5H), 7.50-7.51 (brm, 0.5H), 7.67 (brdq, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 22.9, 41.5, 55.5, 67.3, 67.5, 96.8, 109.4, 115.5, 119.2, 120.4, 121.0, 122.2, 123.1, 131.7; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₃NO₆SNa: 450.1926; found: 450.1885.

2-{9-{[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl}-2,5,7,11,13,16-hexaoxaheptadecan-9-yl}-1-(propylthio)-2*H*-isoindole (**14d**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.66 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 9H), 3.47-3.49 (m, 6H), 3.54-3.56 (m, 6H), 4.43 (s, 6H), 4.68 (s, 6H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 23.0, 41.5, 59.0, 67.1, 67.3, 67.7, 71.7, 95.8, 109.4, 115.6, 119.2, 120.4, 121.0, 122.3, 123.0, 131.7; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₄₅NO₉SNa: 582.2713; found: 582.2701.

2-{6-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}-1,11-diphenyl-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}-1-(propylthio)-2*H*-isoindole (**14e**)

橙色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.61 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 6H), 4.52 (s, 6H), 4.72 (s, 6H), 6.93 (ddd, *J* = 8.3, 6.5, 0.7Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 15H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.5, 22.9, 41.5, 67.4, 67.7, 69.6, 94.9, 109.6, 115.5, 119.3, 120.4, 121.1 122.3, 123.1, 127.7, 127.8, 128.4, 131.8, 137.6; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₉H₄₅NO₆SNa: 678.2865; found: 678.2883.

2-[1,3-Dimethoxy-2-(methoxymethyl)propan-2-yl]isoindolin-1-one (24a)

無色固体, mp 63.5-66.0°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (s, 9H), 3.97 (s, 6H), 4.66 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 50.1, 59.3, 63.4, 71.1, 122.3, 123.2, 127.6, 131.1, 133.5, 142.1, 169.6; IR (KBr) 2976, 2876, 1684, 1471, 1383, 1304, 1103 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₁NO₄Na: 302.1368; found: 302.1342.

2-[1,3-Diethoxy-2-(ethoxymethyl)propan-2-yl]isoindolin-1-one (24b)

黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H), 4.03 (s, 6H), 4.71 (s, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 50.3, 63.6, 66.8, 68.9, 122.2, 123.2, 127.4, 130.9, 133.7, 142.2, 169.6; IR (neat) 2974, 2870, 1684, 1469, 1393, 1301, 1103 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₇NO₄Na: 344.1838; found: 344.1834.

2-{6-[(Methoxymethoxy)methyl]-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}isoindolin-1-one (**24c**) 淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.33 (s, 9H), 4.17 (s, 6H), 4.64 (s, 6H), 4.69 (s, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.52 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 50.0, 55.4, 62.8, 66.2, 96.9, 122.3, 123.3, 127.7, 131.2, 133.4, 141.9, 169.5; IR (neat) 2947, 2890, 2823, 1684, 1470, 1152, 1111, 1041 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₇NO₇Na: 392.1685; found: 392.1664.

2-{9-{[(2-Methoxyethoxy)methoxy]methyl}-2,5,7,11,13,16-hexaoxaheptadecan-9-yl}isoindolin-1-one (**24d**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.37 (s, 9H), 3.50-3.53 (m, 6H), 3.62-3.64 (m, 6H), 4.17 (s, 6H), 4.66 (s, 2H), 4.72 (s, 6H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.52 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 50.0, 59.0, 62.8, 66.3, 67.0, 71.7, 96.0, 122.3, 123.2, 127.7, 131.2, 133.3, 141.9, 169.4; IR (neat) 2930, 2886, 2819, 1685, 1470, 1452, 1118, 1046 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₉NO₁₀Na: 524.2472; found: 524.2473.

2-{6-{[(Benzyloxy)methoxy]methyl}-1,11-diphenyl-2,4,8,10-tetraoxaundecan-6-yl}-isoindolin-1-one (**24e**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (s, 6H), 4.55 (s, 6H), 4.66 (s, 2H), 4.76 (s, 6H), 7.26-7.34 (m, 15H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 50.0, 62.9, 66.5, 69.5, 95.1, 122.3, 123.3, 127.67, 127.73, 127.8, 128.4, 131.2, 133.3, 137.7, 141.8, 169.5; IR (neat) 2943, 2886, 1684, 1454, 1383, 1169, 1112, 1044 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₆H₃₉NO₇Na: 620.2624; found: 620.2635.

tert-Butyl [1,7-Dihydroxy-4-(3-hydroxypropyl)heptan-4-yl]carbamate (26)

トリス(ヒドロキシプロピル)アミノメタン (25) (1.16 g, 5.66 mmol) の tert-ブ タノール (9.9 mL) およびメタノール (4.5 mL) の混合溶媒中に二炭酸ジ-tert-ブチル (2.47 g, 11.3 mmol) を加え、室温にて 21 時間撹拌した。反応溶液を減圧 濃縮し、粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー [クロロホル ムーメタノール (7:1)] により精製し化合物 26 (1.71 g, 99%) を得た。無色針 状結晶 (クロロホルム), mp 103.7-105°C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27-1.36 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.47-1.49 (m, 6H), 3.31-3.34 (m, 6H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 6.07 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 26.5, 28.2, 31.0, 56.1, 61.3, 76.7, 153.9; IR (KBr) 3405, 3305, 3262, 2949, 2873, 1691, 1546, 1454, 1366, 1279, 1166 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₃₁NO₅Na: 328.2100; found: 328.2104. Anal. Calcd for C₁₅H₃₁NO₅: C, 58.99; H, 10.23; N, 4.59. Found: C, 58.69; H, 10.16; N, 4.53%.

tert-Butyl {[1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl]}carbamate (27)

化合物 26 (300 mg, 0.982 mmol) と臭化ベンジル (0.760 mL, 6.38 mmol) の無水 DMF (1.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下室温で水酸化カリウム (379 mg, 6.75 mmol) を加え同温で 21 時間撹拌した。その後 40°C に昇温し 2 時間撹拌した後 にさらに 60°C に昇温し 2 時間撹拌した。反応溶液に水 (20 mL) を加え、酢酸エ チル (30 mL) で抽出し、水 (20 mL×2) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリ ウムで乾燥後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッ シュカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル (5:1) → (1:1)] に より精製し化合物 27 (211 mg, 37%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 9H), 1.53-1.60 (m, 6H), 1.65-1.67 (m, 6H), 3.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 4.42 (brs, 1H), 4.48 (s, 6H), 7.26-7.35 (m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 23.7, 28.4, 31.9, 56.9, 70.6, 72.9, 78.5, 127.5, 127.6, 128.3, 138.5, 154.1; IR (neat) 3352, 2945, 2856, 1715, 1497, 1454, 1390, 1364, 1248, 1170, 1100, 736, 698 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₆H₄₉NO₅Na: 598.3508; found: 598.350. Anal. Calcd for C₃₆H₄₉NO₅: C, 75.10; H, 8.58; N, 2.43. Found: C, 74.80; H, 8.54; N, 2.60%.

1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-amine (13h)

化合物 27 (325 mg, 0.564 mmol) の無水ジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アル ゴン雰囲気下、0°C でトリフルオロ酢酸 (1 mL, 13.0 mmol) を加え同温で 2 時間 撹拌した。反応溶液に 2N 炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、クロロホル ム (20 mL×2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後ろ紙ろ過し、 ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラ フィー[クロロホルムーメタノール(9:1)]により精製し化合物 13h (266 mg, 99%) を得た。黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38-1.41 (m, 6H), 1.57-1.63 (m, 8H), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 4.49 (s, 6H), 7.26-7.38 (m, 15H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 24.0, 36.4, 52.8, 70.9, 72.9, 127.5, 127.6, 128.3, 138.5; IR (neat) 3061, 3031, 2945, 2855, 1719, 1454, 1361, 1276, 1102 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₄₁NO₃Na: 498.2984; found: 498.2968.

Scheme 14 に関する実験

イソインドール誘導体 14h,i の一般的合成法(第一章第二節 Table 1 の実験操作 と同様)

2-{1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl}-1-(propylthio)-2*H*-iso-indole (**14h**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.34-1.40 (m, 6H), 1.60 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.40-2.43 (m, 6H), 2.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 4.44 (s, 6H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 15H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 22.8, 23.7, 32.9, 41.5, 66.9, 70.2, 72.9, 109.7, 114.3, 119.2, 120.3, 120.8, 121.9, 122.5, 127.5, 127.6, 128.3, 131.9, 138.4; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₄₂H₅₁NO₃SNa: 672.3487; found: 672.3490. Anal. Calcd for C₄₂H₅₁NO₃S: C, 77.62; H, 7.91; N, 2.16. Found: C, 77.32; H, 7.98; N, 2.13%.

4-(3-Hydroxypropyl)-4-[1-(propylthio)-2*H*-isoindol-2-yl]heptane-1,7-diol (14i) 淡黄色針状結晶 (クロロホルムー*n*-ヘキサン), mp 116-118°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.36 (m, 6H), 1.39 (brs, 3H), 1.69 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.42-2.45 (m, 6H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.2 Hz, 6H), 6.94 (ddd, J = 8.4, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.5, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (dt, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 22.9, 26.4, 32.5, 41.6, 62.5, 66.9, 109.5, 114.3, 119.1, 120.3, 121.0, 122.2, 122.6, 131.9; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₃₃NO₃SNa: 402.2079; found: 402.2067.

2-{1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl}isoindolin-1-one (**24h**) 淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.62 (m, 6H), 2.05-2.13 (m, 6H), 3.46 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 4.46 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 16H), 7.43 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₉H₄₅NO₄Na: 614.3246; found: 614.3204.

イソインドール誘導体14h'-h"の一般的合成法(Scheme 16の実験操作を記す。)

OPA (7) (10.0 mg, 0.075 mmol) の無水メタノール (3 mL) 溶液に、化合物 13h (56.5 mg, 0.346 mmol) とメチルメルカプタンナトリウム (約 15%水溶液) (32.8 µL, 0.082 mmol) を加え、遮光条件下室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を 減圧濃縮して粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エ チル (3:1)] により精製し化合物 14h" (36.0 mg, 77%) を得た。

2-{1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl}-1-(octylthio)-2*H*-isoindole (14h')

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, 16H), 1.54-1.61 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 6H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 4.44 (s, 6H), 6.93 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 15H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (brd, 1H), 7.67 (brd, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.7, 23.7, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 31.8, 32.9, 39.6, 66.9, 70.2, 72.9, 109.8, 114.2, 119.2, 120.3, 120.8, 121.9, 122.6, 127.48, 127.55, 128.3, 131.8, 138.4; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₄₇H₆₁NO₃SNa: 742.4270; found: 742.4276.

2-{1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl}-1-(dodecylthio)-2*H*-iso-indole (**14h**")

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.25-1.38 (m, 24H), 1.54-1.60 (m, 2H), 2.40-2.43 (m, 6H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 4.44 (s, 6H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 15H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 22.7, 23.7, 29.0, 29.1, 29.36, 29.38, 29.5, 29.56, 29.64, 29.7, 31.9, 32.9, 39.6, 66.9, 70.2, 72.9, 109.8, 114.2, 119.2, 120.3, 120.8, 121.9, 122.6, 127.47, 127.55, 128.3, 131.8, 138.4; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₅₁H₆₉NO₃SNa: 798.4896; found: 798.4892. Anal. Calcd for C₅₁H₆₉NO₃S: C, 78.92; H, 8.96; N, 1.80. Found: C, 78.62; H, 9.01; N, 1.83%.

2-{1,7-Bis(benzyloxy)-4-[3-(benzyloxy)propyl]heptan-4-yl}-1-(methylthio)-2*H*-isoindole (14h")

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35-1.39 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.39-2.43 (m, 6H), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H), 4.44 (s, 6H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 15H), 7.34 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 22.0, 23.7, 33.0, 66.9, 70.2, 72.9, 110.4, 114.1, 118.8, 120.4, 120.9, 122.0, 122.7, 127.5, 127.6, 128.3, 131.1, 138.4; IR (neat) 3061, 3030, 2921, 2855, 1697, 1455, 1361, 1103 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₄₀H₄₇NO₃SNa: 644.3174; found: 644.3185.

第二章第一節に関する実験

Table 2, Entry 1 の実験

OPA (7) (51.3 mg, 0.382 mmol) の無水メタノール (4 mL) 溶液に、3-ペンチ ルアミン (29a) (48.9 µL, 0.421 mmol) および DOPO (28) (91 mg, 0.421 mmol) を加え、遮光条件下室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物 を得た。乾式カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンーアセトン (4 : 1)] によ り精製し、化合物 30a (140 mg, 92%) を得た。

6-[2-(Pentan-3-yl)-2H-isoindol-1-yl]-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine

6-Oxide (**30a**)

無色固体; mp 224.0-225.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 4H), 8.05-8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 10.4, 10.5, 29.7, 29.9, 62.2, 106.7 (d, ¹*J*_{C,P} = 190.3 Hz), 117.6 (d, ³*J*_{C,P} = 8.9 Hz), 120.0 (d, ³*J*_{C,P} = 2.6 Hz), 120.9 (d, ³*J*_{C,P} = 6.2 Hz), 121.66, 121.73 (d, ²*J*_{C,P} = 11.8 Hz), 123.36, 123.44, 124.3, 124.4, 124.9, 125.3 (d, ³*J*_{C,P} = 12.8 Hz), 127.6 (d, ¹*J*_{C,P} = 137.3 Hz), 128.2 (d, ²*J*_{C,P} = 14.5 Hz), 130.4, 131.2 (d, ³*J*_{C,P} = 12.5 Hz), 132.7 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.4 Hz), 133.4 (d, ²*J*_{C,P} = 18.2 Hz), 135.0 (d, ³*J*_{C,P} = 5.7 Hz), 149.2 (d, ²*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (KBr) 3098, 2964, 2874, 2363, 1931, 1821, 1581, 1476, 1429, 1320, 1304, 1214, 1120, 997, 906, 758 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₅NO₂P: 402.1623; found: 402.1626. Anal. Calcd for C₂₅H₂₄NO₂P: C, 74.80; H, 6.03; N, 3.49. Found: C, 74.63; H, 6.00; N, 3.51%.

Table 2, Entry 4 の実験

OPA (7) (50.5 mg, 0.377 mmol) の無水ジクロロメタン (4 mL) 溶液に、3-ペ ンチルアミン(29a) (48.0 µL, 0.414 mmol)および DOPO(28) (89.5 mg, 0.414 mmol) を加え、遮光条件下室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物 を得た。カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル (1:1)] により 精製し、化合物 31a (32 mg, 42%) を得た。

2-(Pentan-3-yl)isoindolin-1-one (31a)

無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 10.9, 26.5, 45.0, 54.4, 122.7, 123.8, 127.9, 131.0, 133.2, 141.2, 169.2; IR (neat) 3521, 2964, 2933, 2875, 1682, 1469, 1454, 1410, 1300, 1214 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₇NONa: 226.1208; found: 226.1195.

第二章第二節に関する実験

Table 3 に関する実験

イソインドール誘導体 30b-j の一般的合成法(第二章第一節 Table 2 の実験操作 と同様)

6-(2-Isopropyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30b**) 無色固体; mp 210.0-212.2 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 5.36 (sept, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 8.04-8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 24.3, 24.8, 50.9, 104.9 (d, ¹*J*_{C,P} = 190.0 Hz), 117.8 (d, ³*J*_{C,P} = 9.0 Hz), 119.7, 120.9 (d, ³*J*_{C,P} = 6.2 Hz), 121.6, 122.0 (d, ²*J*_{C,P} = 11.6 Hz), 123.55, 123.63, 124.4, 124.5, 125.0, 125.1 (d, ³*J*_{C,P} = 12.9 Hz), 127.4 (d, ¹*J*_{C,P} = 138.0 Hz), 128.2 (d, ²*J*_{C,P} = 14.6 Hz), 130.4, 130.8 (d, ³*J*_{C,P} = 12.9 Hz), 132.7 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.5 Hz), 133.5 (d, ²*J*_{C,P} = 17.7 Hz), 135.1 (d, ³*J*_{C,P} = 6.0 Hz), 149.1 (d, ²*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (KBr) 3550, 3414, 3112, 3062, 2980, 2359, 1918, 1618, 1432, 1237, 906, 758 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁NO₂P: 374.1310; found: 374.1299.

6-[2-(Heptan-4-yl)-2*H*-isoindol-1-yl]-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine

6-Oxide (**30c**)

無色固体; mp 209.1-210.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.69 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.76-0.80 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.00-1.11 (m, 2H), 1.36-1.41 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 2H), 4.98 (quint, J = 6.4 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 8.05-8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 14.0, 19.2, 19.3, 39.4, 39.4, 59.5, 106.3 (d, ¹ $J_{C,P} = 190.5$ Hz), 116.3 (d, ³ $J_{C,P} = 9.1$ Hz), 120.1 (d, ³ $J_{C,P} = 5.1$ Hz), 120.9 (d, ³ $J_{C,P} = 5.7$ Hz), 121.7, 121.8 (d, ² $J_{C,P} = 11.7$ Hz), 128.2 (d, ² $J_{C,P} = 14.6$ Hz), 130.3, 131.1 (d, ³ $J_{C,P} = 12.6$ Hz), 132.6 (d, ⁴ $J_{C,P} = 2.0$ Hz), 133.4 (d, ² $J_{C,P} = 18.3$ Hz), 135.1 (d, ³ $J_{C,P} = 6.0$ Hz), 149.1 (d, ² $J_{C,P} = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3550, 3414, 3112, 3062, 2980, 2359, 1918, 1618, 1432, 1237, 906, 758 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₈NO₂PNa: 452.1755; found: 452.1747.

6-(2-Cyclohexyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30d**) 無色固体; mp 175.2-177.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.17 (m, 3H), 1.56-1.82 (m, 6H), 2.24-2.27 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.05-8.11 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.3, 25.8, 35.1, 35.7, 58.85, 58.86, 105.3 (d, ${}^{1}J_{C,P} = 190.6$ Hz), 118.4 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 8.9$ Hz), 120.0 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 7.7$ Hz), 120.8 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 6.2$ Hz), 121.615, 121.621 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 11.6$ Hz), 123.36, 123.44, 124.38, 124.44, 124.9, 125.0, 127.4 (d, ${}^{1}J_{C,P} = 136.5$ Hz), 128.2 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 14.5$ Hz), 130.4, 131.0 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 12.7$ Hz), 132.7 (d, ${}^{4}J_{C,P} = 2.5$ Hz), 133.5 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 18.1$ Hz), 135.1 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 6.2$ Hz), 149.2 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 8.2$ Hz); IR (KBr) 3051, 2961, 2944, 2860, 2360, 1961, 1926, 1810, 1702, 1448, 1316, 1231, 932, cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₆H₂₄NO₂PNa: 436.1442; found: 436.1418. Anal. Calcd for C₂₆H₂₄NO₂P: C, 75.53; H, 5.85; N, 3.39. Found: C, 75.55; H, 5.88; N, 3.52%.

6-[2-(*tert*-Butyl)-2*H*-isoindol-1-yl]-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30e**) 無色固体; mp 81.2-83.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (s, 9H), 6.79-6.80 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 31.8, 61.1, 104.7 (d, ¹*J*_{C,P} = 181.5 Hz), 119.3, 120.6, 121.0 (d, ³*J*_{C,P} = 6.2 Hz), 121.1 (d, ³*J*_{C,P} = 8.0 Hz), 122.3 (d, ²*J*_{C,P} = 11.9 Hz), 123.2 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 123.5, 123.6, 124.3, 124.5, 125.0, 128.1 (d, ³*J*_{C,P} = 14.8 Hz), 129.0 (d, ¹*J*_{C,P} = 141.0 Hz), 129.8 (d, ²*J*_{C,P} = 17.2 Hz), 130.2, 132.1 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.6 Hz), 135.0 (d, ³*J*_{C,P} = 5.6 Hz), 135.7 (d, ²*J*_{C,P} = 17.2 Hz), 149.2 (d, ²*J*_{C,P} = 8.0 Hz); IR (KBr) 3500, 3158, 2983, 2360, 2231, 1922, 1668, 1402, 1371, 1117 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₂NO₂PNa: 410.1286; found: 410.1289.

6-[2-(*tert*-Pentyl)-2*H*-isoindol-1-yl]-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30f**) 無色固体; mp 92.5-94.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.01 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H), 2.59-2.63 (m, 2H), 6.79-6.80 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 8.6, 29.5, 29.7, 34.6, 64.2, 104.6 (d, ¹*J*_{C,P} = 186.3 Hz), 119.4, 120.6, 121.1 (d, ³*J*_{C,P} = 10.0 Hz), 122.0 (d, ³*J*_{C,P} = 9.3 Hz), 122.3 (d, ²*J*_{C,P} = 12.2 Hz), 123.1 (d, ³*J*_{C,P} = 12.8 Hz), 123.5, 123.6, 124.3, 124.5, 125.0,

128.1 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 15.2 \text{ Hz}$), 129.0 (d, ${}^{1}J_{C,P} = 140.9 \text{ Hz}$), 129.9 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 12.7 \text{ Hz}$), 130.2, 132.1 (d, ${}^{4}J_{C,P} = 2.6 \text{ Hz}$), 135.0 (d, ${}^{3}J_{C,P} = 5.5 \text{ Hz}$), 135.8 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 17.4 \text{ Hz}$), 149.2 (d, ${}^{2}J_{C,P} = 7.9 \text{ Hz}$); IR (KBr) 3394, 2977, 2879, 2359, 1581, 1475, 1401, 1244, 1118, 900 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₄NO₂PNa: 424.1442; found: 424.1416.

6-[2-(2,4,4-Trimethylpenta-2-yl)-2*H*-isoindol-1-yl]-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxa-phosphinine 6-Oxide (**30**g)

無色固体; mp 90.0-92.3 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (s, 9H), 2.06 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 31.0, 31.9, 32.0, 33.0, 52.9, 64.8, 105.4 (d, ¹ $J_{C,P} = 186.1$ Hz), 119.6, 120.5, 121.1 (d, ³ $J_{C,P} = 13.9$ Hz), 121.9 (d, ³ $J_{C,P} = 9.6$ Hz), 122.3 (d, ² $J_{C,P} = 11.9$ Hz), 123.2 (d, ³ $J_{C,P} = 12.7$ Hz), 123.6, 123.7, 124.3, 124.4, 125.0, 128.1 (d, ³ $J_{C,P} = 14.6$ Hz), 129.2 (d, ¹ $J_{C,P} = 141.7$ Hz), 129.9 (d, ² $J_{C,P} = 12.7$ Hz), 130.2, 132.1 (d, ⁴ $J_{C,P} = 2.6$ Hz), 135.1 (d, ³ $J_{C,P} = 5.6$ Hz), 135.6 (d, ² $J_{C,P} = 17.1$ Hz), 149.3 (d, ² $J_{C,P} = 8.1$ Hz); IR (KBr) 3409, 2952, 2901, 2359, 1908, 1581, 1475, 1401, 1220, 1118 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₀NO₂PNa: 466.1912; found: 466.1905.

6-(2-Propyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30h**) 淡黄色固体; mp 192.2-194.8 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.91-2.05 (m, 2H), 4.44-4.55 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.05-8.11 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.2, 25.8, 52.4, 105.2 (d, ¹*J*_{C,P} = 190.1 Hz), 119.5, 120.1, 120.9 (d, ³*J*_{C,P} = 5.6 Hz), 121.9 (d, ²*J*_{C,P} = 11.8 Hz), 122.2 (d, ³*J*_{C,P} = 9.1 Hz), 123.5, 123.6, 124.4, 124.5, 124.7 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 124.9, 127.3 (d, ¹*J*_{C,P} = 138.0 Hz), 128.3 (d, ²*J*_{C,P} = 14.9 Hz), 130.4, 130.8 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 132.7 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.3 Hz), 133.9 (d, ²*J*_{C,P} = 18.0 Hz), 135.1 (d, ³*J*_{C,P} = 6.3 Hz), 149.1 (d, ²*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (KBr) 3410, 3123, 3053, 2960, 2901, 2874, 2360, 1968, 1582, 1479, 1328, 1230, 1121 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₁NO₂P: 374.1310; found: 374.1313. 6-(2-Pentyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30i**) 淡茶色固体; mp 57.2-60.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.19-1.29 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 22.2, 28.8, 32.2, 50.9, 105.2 (d, ¹*J*_{C,P} = 189.9 Hz), 119.6, 120.1, 120.8 (d, ³*J*_{C,P} = 5.9 Hz), 121.9 (d, ²*J*_{C,P} = 11.5 Hz), 122.2 (d, ³*J*_{C,P} = 9.0 Hz), 123.5, 123.5, 124.4, 124.5, 124.7 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 124.9, 127.3 (d, ¹*J*_{C,P} = 137.9 Hz), 128.3 (d, ²*J*_{C,P} = 14.6 Hz), 130.4, 130.8 (d, ³*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (KBr) 3409, 3060, 2956, 2869, 2359, 2340, 1939, 1618, 1476, 1325, 1224, 1118 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + H]⁺ calcd for C₂₅H₂₅NO₂P: 402.1623; found: 402.1603.

6-(2-Heptyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30**j) 淡茶色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18-1.24 (m, 8H), 1.83-1.96 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.5, 26.7, 28.8, 31.7, 32.5, 50.9, 105.1 (d, ¹*J*_{C,P} = 189.9 Hz), 119.7, 120.1, 120.9 (d, ³*J*_{C,P} = 6.2 Hz), 121.9 (d, ²*J*_{C,P} = 11.8 Hz), 122.2 (d, ³*J*_{C,P} = 8.9 Hz), 123.5, 123.6, 124.4, 124.5, 124.7 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 124.9, 127.3 (d, ¹*J*_{C,P} = 137.5 Hz), 128.3 (d, ²*J*_{C,P} = 14.6 Hz), 130.4, 130.8 (d, ³*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 132.7 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.5 Hz), 134.1 (d, ²*J*_{C,P} = 18.1 Hz), 135.1 (d, ³*J*_{C,P} = 6.3 Hz), 149.1 (d, ²*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (neat) 3060, 2926, 2856, 1940, 1691, 1625, 1476, 1324, 1225, 1118 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + H]⁺ calcd for C₂₇H₂₉NO₂P: 430.1936; found: 430.1927.

2-Isopropylisoindolin-1-one (31b)

淡黄色固体; mp 85.1-86.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.34 (s, 2H), 4.69 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.52 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H) 7.84 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 42.6, 45.0, 122.7, 123.5, 127.9, 131.0, 133.4, 141.2, 167.8; IR (KBr) 3790, 3640, 3515, 2975, 2360, 1938, 1677, 1413, 1235 cm⁻¹; HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₃NONa: 198.0895; found: 198.0880.

2-(Hentan-4-yl)isoindolin-1-one (**31c**)

無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 4H), 1.56-1.61 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.43 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 19.5, 35.9, 45.0, 50.6, 122.7, 123.8, 127.9, 131.0, 133.2, 141.2, 168.9; IR (neat) 3481, 2956, 2932, 2871, 1682, 1469, 1455, 1410, 1210 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₁NONa: 254.1521; found: 254.1503.

2-Cyclohexylisoindolin-1-one (**31d**)

無色固体; mp 78.0-79.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.21 (m, 1H), 1.46-1.53 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.56, 25.62, 31.4, 46.0, 50.5, 122.7, 123.5, 127.9, 130.9, 133.4, 141.3, 167.8; IR (KBr) 3035, 2929, 2854, 2667, 2360, 1926, 1665, 1449, 1411, 1227 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇NONa: 238.1208; found: 238.1188.

2-(*tert*-Butyl)isoindolin-1-one (**31e**)

無色固体; mp 61.0-63.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (s, 9H), 4.46 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 48.5, 54.3, 122.3, 123.1, 127.8, 130.9, 134.5, 140.7, 168.8; IR (KBr) 2977, 2360, 1903, 1726, 1666, 1583, 1450, 1366, 1216 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₅NONa: 212.1051; found: 212.1046.

Figure 8, 化合物 32 の合成

OPA (7) (32.9 mg, 0.245 mmol) の無水メタノール (4 mL) 溶液に、化合物 13a (44.0 mg, 0.270 mmol) および DOPO (28) (58.4 mg, 0.270 mmol) を加え、 遮光条件下 40°C で 3 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物を得た。 乾式カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンーアセトン (4:1)] により精製し、 化合物 32 (15 mg, 13%) を得た。

 $6-\{2-[1,3-Dimethoxy-2-(methoxymethyl)propan-2-yl]-2H-isoindol-1-yl\}-6H$ dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**32**)

無色固体; mp 62.6-65.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.42 (s, 9H), 4.35 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.88-7.89 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 59.4, 69.2, 73.0, 104.3 (d, ¹*J*_{C,P} = 186.5 Hz), 121.1 (d, ³*J*_{C,P} = 7.6 Hz), 121.2 (d, ³*J*_{C,P} = 5.7 Hz), 122.4 (d, ²*J*_{C,P} = 11.8 Hz), 123.5, 123.6 (d, ³*J*_{C,P} = 6.2 Hz), 124.1, 124.2, 124.5, 124.8, 125.0, 128.2 (d, ²*J*_{C,P} = 14.8 Hz), 128.3 (d, ³*J*_{C,P} = 10.8 Hz), 128.9 (d, ¹*J*_{C,P} = 141.7 Hz), 129.9 (d, ³*J*_{C,P} = 16.5 Hz), 149.1 (d, ²*J*_{C,P} = 7.8 Hz); IR (KBr) 3790, 2892, 2816, 2360, 1928, 1582, 1478, 1200, 1116 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₈NO₅PNa: 500.1603; found: 500.1610.

Scheme 19 に関する実験

OPA (7) (51 mg, 0.380 mmol)の無水メタノール(4 mL)溶液に、化合物 29k (14.4 µL, 0.418 mmol, ca. 12 mol/L in H₂O)とDOPO (28) (90.4 mg, 0.418 mmol) を加え、遮光条件下室温で3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物 を得た。カラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル(1:1)] ならび に PTLC [*n*-ヘキサンー酢酸エチル(1:1)] により精製し、若干の不純物を含む 化合物 30k (20 mg, ca. 15%) を得た。

6-(2-Methyl-2*H*-isoindol-1-yl)-6*H*-dibenzo[*c*,*e*][1,2]oxaphosphinine 6-Oxide (**30k**) 淡黄色固体; mp 62.6-65.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (s, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 38.3, 106.0 (d, ¹*J*_{C,P} = 190.4 Hz), 119.6, 120.0, 120.8 (d, ³*J*_{C,P} = 5.6 Hz), 121.8, 121.9 (d, ²*J*_{C,P} = 11.8 Hz), 123.47, 123.54, 123.6, 124.57, 124.59 (d, ³*J*_{C,P} = 10.9 Hz), 125.0, 127.0 (d, ¹*J*_{C,P} = 137.6 Hz), 128.3 (d, ²*J*_{C,P} = 14.6 Hz), 130.4, 130.8 (d, ³*J*_{C,P} = 13.1 Hz), 132.8 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.3 Hz), 134.5 (d, ²*J*_{C,P} = 18.0 Hz), 135.2 (d, ³*J*_{C,P} = 6.3 Hz), 149.1 (d, ²*J*_{C,P} = 8.2 Hz); IR (KBr) 3519, 3303, 3061, 2360, 2340, 1929, 1667, 1478, 1327 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m*/*z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₆NO₂PNa: 368.0816; found: 368.0809.

OPA (7) (51.3 mg, 0.382 mmol) の無水メタノール (3 mL) 溶液に、化合物 29k (39.8 µL, 1.154 mmol, ca. 12 mol/L in H₂O) とプロパンチオール (34.9 µL, 0.385 mmol) を加え、遮光条件下室温で 30 分撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して化合 物 33 の粗生成物を得た。化合物 33 のクロロホルム (4.5 mL) 溶液を、2-ヨード 安息香酸 (219 mg, 0.391 mmol) のクロロホルム (4.5 mL) 一水 (90 µL) 混合溶 液に加え、さらに臭化テトラエチルアンモニウム (15 mg, 0.071 mmol) を加えて 室温で 30 分撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) を加 え、クロロホルム (15 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥 後ろ紙ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。カラムクロマトグ ラフィー [*n*-ヘキサンー酢酸エチル (2:1)] ならびに PTLC [*n*-ヘキサンー酢酸 エチル (2:1)] により精製し、化合物 **34** (3 mg, 4%) を得た。

2-Methyl-1-(propylsulfinyl)-2*H*-isoindole (**34**)

淡黄色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.73 (ddt, *J* = 14.6, 12.3, 7.3 Hz, 1H), 1.96 (ddt, *J* = 14.7, 12.3, 7.5 Hz, 1H), 3.17(s, 3H), 5.40 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.5, 22.4, 26.8, 28.1, 65.4, 123.2, 123.4, 128.8, 131.9, 132.2, 143.4, 167.6; IR (neat) 3750, 3186, 2961, 1697, 1473, 1419, 1386 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₆NOS, 222.0953; found: 222.0932.

参考文献

- (a) Takadate, A.; Fujino, H.; Obaasa, M.; Goya, S. *Chem. Pharm. Bull.* 1986, *34*, 1172-1175. (b) Wada, M.; Ito, S.; Uno, H.; Murashima, T.; Ono, N.; Urano, T.; Urano, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 6711-6713. (c) Min, J. Z.; Toyo'oka, T.; Kawanishi, H.; Fukushima, T.; Kato, M. *Anal. Chim. Acta* 2005, *550*, 173-181. (d) Ulrich, G.; Goeb, S.; Nicola, A. D.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Synlett* 2007, *10*, 1517-1520.
- (a) Emmett, J. C.; Lwowski, W. *Tetrahedron* 1966, 22, 1011-1018. (b) Bonnett, R.; Brown, R. C. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 393-395. (c) Kreher, R.; Kohl, N.; Use, G. Angew. Chem. Int. Ed. 1982, 21, 621-622. (d) Alvarez-Coque, M. C. G.; Hernandez, M. J. M.; Camanas, R. M. V.; Fernandez, C. M. Anal. Biochem. 1989, 178, 1-7. (e) Lee, M.; Morimoto, H.; Kanematsu, K. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 13, 1535-1535.
- Heugebaert, T. S. A.; Roman, B. I.; Stevens, C. V. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 5626-5640.
- 4) Clayden, J.; Menet, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3059-3062.
- Sole, D.; Vallverdu, L.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bobjoch, J. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 1587-1594.
- Uno, M.; Masuda, G.; Tukiji, M.; Nishioka, Y.; Iida, T. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 7512-7515.
- (a) Roth, M. Anal. Chem., 1971, 43, 880-882. (b) Gardner, W. S.; Miller, W. H. Anal. Biochem. 1980, 101, 61-65. (c) Lookhart, G. L.; Jones, B. L. Cereal. Chem. 1985, 62, 97-102. (d) Zuman, P. Chem. Rev. 2004, 104, 3217-3238. (e) Hermanson, G. T. In Bioconjugate Techniques, 2nd ed.; Elsevier: London, 2008, 128, 440-453. (f) Borowczyk, K.; Chwatko, G.; Kubalczyk, P.; Jakubowski, H.; Kubalska, J.; Glowacki, R. Talanta 2016, 161, 917-924. (g) Dousa, M.; Pivonkova, V.; Sykora, D. J. Sep. Sci. 2016, 39, 3145-3155.
- 8) Stobaugh, J. F.; Repta, A. J.; Sternson, L. A. J. Org. Chem. 1984, 49, 4306-4309.
- 9) (a) Diana, P.; Martorana, A.; Barraja, P.; Lauria, A.; Montalbano, A.; Almerico, A. M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, *15*, 343-349. (b) Diana, P.; Martorana, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Acqua, F. D.; Salvador, A.; Vedaldi, D.; Basso, G.; Viola, G. *J. Med. Chem.* 2008, *51*,

2387-2399. (c) Sipos, A.; Török, Z.; Roth, E.; Kiss-Szikszai, A.; Batta, G.; Bereczki, I.; Fejes, Z.; Borbás, A.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Naesens, L.; Herczegh, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7092-7096. (d) Sipos, A.; Máté, G.; Rth, E.; Borbás, A.; Batta, G.; Bereczki, I.; Kéki, S.; Jóna, I.; Ostorházi, E.; Rozgonyi, F.; Vanderlinden, E.; Naesens, L.; Herczegh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 361-367.

- 10) (a) Tonhauser, C.; Schull, C.; Dingels, C.; Frey, H. ACS Macro Lett. 2012, 1, 1094-1097. (b) Schull, C.; Nuhn, L.; Mangold, C.; Christ, E.; Zentel, R.; Frey, H. Macromolecules. 2012, 45, 5901-5910.
- (a) Segura, M.; Sansone, F.; Casnati, A.; Ungaro, R. *Synthesis* 2001, 2105-2112.
 (b) Pasha, A.; Lin, M.; Tircso, G.; Rostollan, C. L; Woods, M.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D.; Sun, X. J. *Biol. Inorg. Chem.* 2009, *14*, 421-438. (c) Chen, Z.; Hu, W.; Wang, M.; Wang, L.; Su, G.; Wang, J. *Carbohydr. Res.* 2016, *429*, 81-86. (d) Das, R.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* 2016, *57*, 1775-1781.
- Bundy, G. L.; Pals, D. T.; Lawson, J. A.; Couch, S. J.; Lipton, M. F.; Mauragis, M. A. J. Med. Chem. 1990, 33, 2276-2283.
- (a) Yamada, Y.; Yasuda, H.; Saito, T. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 845-850.
 (b) Liu, Y. L.; Wu, C. S.; Hsu, K. Y.; Chang, T. C. Polymer Science : Part A : Polymer Chemistry. 2002, 40, 2329-2339. (c) Lin, C. H.; Lin, H. T.; Chang, S. L.; Hwang, H. J.; Hu, Y. M.; Taso, Y. R.; Su, W. C. Polymer. 2009, 50, 2264-2272.
 (d) 玉祖 健一, 松本 幸三, 遠藤 剛. ネットワークポリマー 2015, 36(5), 232-237. e) Liu, Y.; Zou, M.; Yang, R.; He, J.; Zhang, W. Chem. Lett. 2015, 44, 737-739.
- 14) www17.plala.or.jp/hirota2951/cf-168dopo.html
- (a) Shukla, V. G.; Salgaonkar, P. D.; Akamanchi, K. G. J. Org. Chem. 2003, 68, 5422-5425.
 (b) Lakouraj, M. M.; Ghodrati, K. Phosphorus, Sulfur; and Silicon. 2008, 183, 1432-1439.
- 16) Nakao, M.; Nishikiori, N.; Nakamura, A.; Miyagi, M.; Shibata, N.; Kitaike, S.; Fukui, M.; Ito, H.; Sano, S. SynOpen 2018, 2, 50-57.