

非ステロイド型脱皮ホルモンアゴニストの  
合成と定量的構造活性相関

2018

横井 大洋



## 目次

第1章 緒言	1
第2章 ITD 類の合成	
2-1 緒論	7
2-2 合成	8
2-3 実験の部	14
第3章 ITD 類の構造活性相関	
3-1 緒論	40
3-2 結果	41
3-3 考察	48
3-4 実験の部	51
第4章 THQ 類の不斉合成	
4-1 緒論	54
4-2 合成計画	55
4-3 合成	57
4-4 実験の部	67
第5章 THQ 類の構造活性相関	
5-1 緒論	100
5-2 結果	101
5-3 考察	107
5-4 実験の部	111
まとめ	113
謝辞	115
本研究に関する原著論文	117
関係論文	118
引用文献	119



## 第1章 緒言

昆虫は、節足動物門六脚亜門昆虫綱に属する動物の総称である。現在までに100万種以上が記述され、既知の全生物種の半分以上を占めるとされており<sup>1</sup>、地球上で最も繁栄した生物群と言っても過言ではない。したがって、この地球の生態系を構成・維持する生物として、昆虫はきわめて大きな役割を果たしている。その一方で、ある種の昆虫は主に二つの側面からわれわれ人類を脅かす存在でもある。一つは農業害虫であり、例えばコナガ (*Plutella xylostella*) は既存のほとんどの殺虫剤に対して抵抗性を発達させ、世界中で甚大な農業被害を与えている<sup>2</sup>。もう一つは伝染病を媒介する衛生害虫で、ハマダラカ (*Anopheles* spp.) により媒介されるマラリアはいまだに年間40万以上の人命を奪っている<sup>3</sup>。地球の人口は現在も増加の一途をたどっており、これら害虫の駆除は人類にとって今後も欠かすことはできない。殺虫剤による化学的防除は近代の害虫防除において中心的な役割を果たしてきたが、初期の有機塩素系や有機リン系殺虫剤には人畜に対する毒性や残留性の高いものがあり、深刻な社会問題を引き起こしたこともある。現在もこのような古い殺虫剤に対する消費者の印象は拭いきれておらず、殺虫剤に対する不信感は根強く残っている。それゆえ、明確な作用機構を持ち、人畜に対する毒性が低く、標的害虫に対して選択的に作用する殺虫剤が求められている。

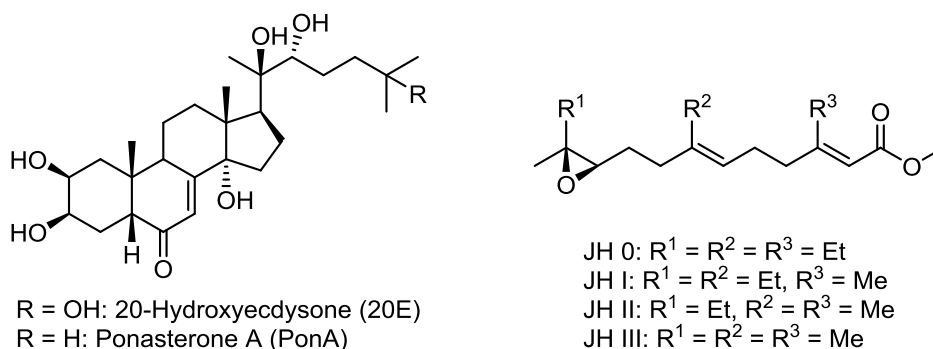


Fig. 1-1. 昆虫の脱皮変態を制御するホルモンの化学構造。

昆虫はキチンを主成分とする外骨格を持つが、これは伸縮性に乏しいため、成長の著しい幼虫期においては数回の脱皮を行う。また変態を行うことで、摂食に特化した幼虫から、移動と生殖に適した成虫へと形態を大きく変化させる。これらの昆虫特有の成長過程は、脱皮を促す脱皮ホルモン (20-hydroxyecdysone, 20E) と変態を抑制する

幼若ホルモン（Juvenile hormone, JH）によって巧みに調節されている（Fig. 1-1）。20Eは核内受容体スーパーファミリーに属する脱皮ホルモン受容体（ecdysone receptor, EcR）とウルトラスピラクル（ultraspiracle, USP）からなるヘテロ二量体に結合する。形成された複合体が脱皮ホルモン応答配列（ecdysone response element, EcRE）に結合し、脱皮関連遺伝子の転写を活性化することで脱皮を引き起こす<sup>4,5</sup>（Fig. 1-2）。JHについては、最近になって basic helix-loop-helix Per-Arnt-Sim（bHLH-PAS）ファミリーに属する Methoprene-tolerant（Met）というタンパク質がその受容体として同定されるなど、作用機構の解明が急速に進んでいる<sup>6,7</sup>。また近年の研究では、20EとJHは昆虫の成長段階だけでなく、様々な場面で重要な役割を担っていることが明らかになってきた。例えばネッタイシマカ（*Aedes aegypti*）では、これら2つのホルモンがメス成虫における卵黄形成の制御に関わっていることが明らかにされている<sup>8,9</sup>。また、*An. gambiae*をはじめとした一部のハマダラカでは、オス体内で生合成された20Eが交尾時にメスへと受け渡され、その後EcR/USPを介したシグナル伝達経路を通じて卵形成や産卵が促進されるという、ユニークな生殖システムが発達しているということが明らかにされた<sup>10-13</sup>。これは20Eが一種のアロホルモン（allohormone）<sup>14</sup>として機能しているということであり、大変興味深い結果といえる。



Fig. 1-2. 脱皮ホルモンの作用機構.

このような昆虫特有のホルモンの作用を攪乱することで、人畜に対する毒性の低い安全な殺虫剤を創出できると期待される。キチン合成阻害剤も含めたこれらの薬剤は、歴史的に昆虫生育制御剤（insect growth regulator, IGR）と呼ばれてきた。しかし、最近ではより実情に即した昆虫生育攪乱剤（insect growth disruptor, IGD）という呼称を使うべきであると提案されている<sup>15</sup>。

天然の動植物からも脱皮ホルモン様活性を持つステロイド化合物が数多く単離同定されており、これらは ecdysteroid と総称されている。その代表的な化合物が、トガリバマキ（*Podocarpus nakaii*）より単離された ponasterone A（PonA）であり<sup>16</sup>、20Eの

数十倍という非常に強い活性を示す<sup>17,18</sup>。植物において生合成されるこのような ecdysteroid は特に phytoecdysteroid と呼ばれ、食植性昆虫に対する防御物質ではないかと考えられている<sup>19</sup>。実際、いくつかの昆虫において 20E が摂食阻害や早熟脱皮を引き起こしたという報告もある<sup>20</sup>。このため、ecdysteroid は IGD となりうるのではないかと考えられたが、(1) 高度に水酸化されたステロイド骨格と多数の不斉点を持つため、化学合成に莫大なコストがかかる、(2) 親水性が高く昆虫表皮を透過できない、といった殺虫剤に適さない性質を持つため、実用化されることはなかった。しかし、1988 年に diacylhydrazine (DAH) 骨格を持つ RH-5849 という非常に単純な化合物が脱皮ホルモン様活性を有し、未成熟脱皮を引き起こして殺虫活性を示すことが報告された<sup>21,22</sup> (Fig. 1-3)。DAH 類は上述した ecdysteroid 類の欠点を克服しており、IGD の候補分子として大きな注目を集めた。その後実用化に向けた構造活性相関研究が展開され、現在では tebufenozide, methoxyfenozide, halofenozide, chromafenozide, fufenozide という 5 つの類縁体が農業用殺虫剤として上市されている<sup>23</sup> (Fig. 1-3)。このうち、chromafenozide はわが国において日本化薬と三共により共同開発された化合物である。

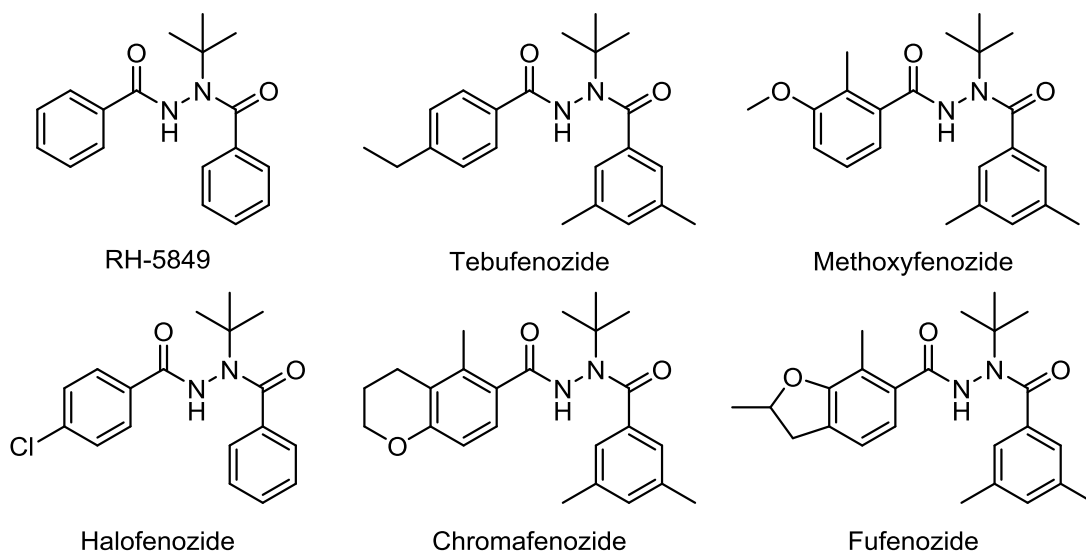


Fig. 1-3. DAH 類の化学構造.

DAH 類の毒性は鱗翅目昆虫に特異的で、そのほかの昆虫にはあまり殺虫活性を示さない<sup>23</sup>。これは広範な昆虫種に対して高い脱皮ホルモン様活性を持つ ecdysteroid 類とは対照的である。この DAH 類の作用特異性についての知見を得るために、様々な

研究が行われてきた。当研究室においては、(1) 鱗翅目ニカメイガ (*Chilo suppressalis*) やシロイチモジヨトウ (*Spodoptera exigua*)、鞘翅目コロラドハムシ (*Leptinotarsa decemlineata*) に対する殺虫試験<sup>24-29</sup>、(2) ニカメイガ表皮培養系における脱皮ホルモン様活性試験<sup>30-32</sup>、(3) 昆虫培養細胞におけるトリチウム標識 PonA の取り込み阻害試験<sup>17,18,33-36</sup> および (4) レポーター試験<sup>37,38</sup>、(5) *in vitro* 発現 EcR/USP に対するリガンド結合試験<sup>39-42</sup> などが行われ、構造活性相関研究が展開されてきた。これらの研究においては、Hansch と Fujita により開発された定量的構造活性相関 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) の手法<sup>43-45</sup> が用いられ、構造と活性の関係が、化合物の物理化学的性質を表すパラメータを用いた数式として表現されてきた。その結果、活性発現にとって必要とされる DAH 類の物理化学的性質は昆虫種によって異なること、また同じ昆虫であっても、用いる活性試験のレベルに応じてその寄与は変化するという興味深い知見が得られた。また、2003 年には Billas らによりオオタバコガ (*Heliothis virescens*) の EcR/USP 複合体の X 線結晶構造解析が行われ、PonA および DAH 類縁体である BYI06830 の受容体結合様式が明らかにされた<sup>46</sup>。その結果、両者は結合ポケットを一部分しか共有しておらず、相互作用に関わるアミノ酸残基が異なることが示された (Fig. 1-4)。現在では、このような結合様式の差異が、ecdysteroid と DAH 類の作用特異性の違いの原因であると考えられている。



Fig. 1-4. PonA (黄色) および BYI06830 (水色) が結合したオオタバコガ EcR の X 線結晶構造の重ね合わせ (PDB ID: 1R1K および 1R20).

これ以外にも、20E が結合したオオタバコガ EcR/USP 複合体<sup>47</sup>、PonA がそれぞれ結合した半翅目タバココナジラミ (*Bemisia tabaci*)、鞘翅目コクヌストモドキ (*Tribolium castaneum*) および咀嚼目ヒツジハジラミ (*Bovicola ovis*) の EcR/USP 複合体<sup>48-50</sup> について、X 線結晶構造解析が行われている。いずれにおいても、ecdysteroid の結合ポケ



ットの3次元構造は高度に保存されており，ecdysteroid が幅広い活性スペクトルを示すという事実を裏付ける結果となっている。

DAH 類以外にも，様々な基本骨格を持つ非ステロイド型脱皮ホルモンアゴニストが報告されている<sup>51</sup> (Fig. 1-5). このうち，amidoketone (AMK) 類<sup>52,53</sup>，oxadiazoline (ODZ) 類<sup>54</sup> および imidazole (IMD) 類<sup>55,56</sup> は，その構造からもわかるように DAH 類の立体構造を模倣するようにデザインされた化合物群である．これらについては当研究室でも構造展開が行われており，DAH 類と同様に鱗翅目昆虫の EcR に選択的な活性を示したが，ベンゼン環部分の構造活性相関は DAH 類とは異なっていた<sup>57-60</sup>. *N*-Isobutylbenzamide 類は Mikitani により見出された化合物であり<sup>61</sup>，当研究室で構造展開が行われたものの，活性の向上はみられなかった<sup>62</sup>. Imidazothiadiazole (ITD) 類は Bayer Crop Science においてランダムスクリーニングにより見出された脱皮ホルモンアゴニストであり，簡単な構造活性相関の報告はあるが，その昆虫種間選択性については示されていない<sup>56,63</sup>. Tetrahydroquinoline (THQ) 類は Smith らにより報告された脱皮ホルモンアゴニストであり<sup>64,65</sup>，双翅目昆虫の中でも蚊に対して特異的活性を示すとされているが<sup>66</sup>，その構造活性相関は明らかになっていない。

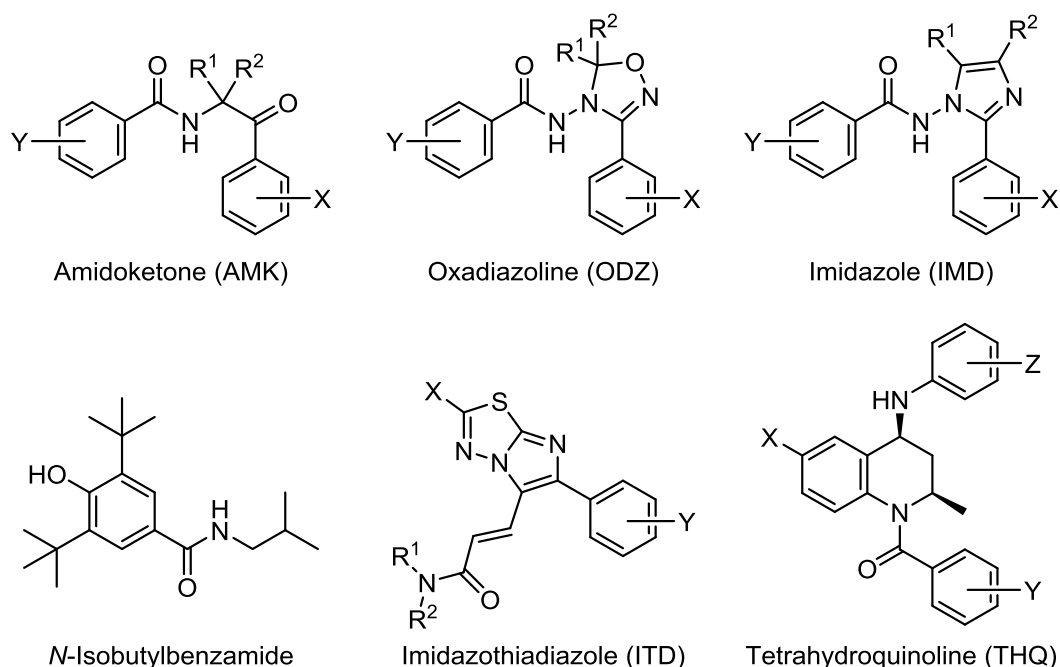


Fig. 1-5. そのほかの非ステロイド型脱皮ホルモンアゴニスト.

このように、DAH 類以外の非ステロイド型脱皮ホルモンアゴニストの作用特異性や構造活性相関については、いまだ解明されていない点が多いのが実情である。本論文では、ITD 類と THQ 類に着目した。これらの化合物群は DAH 類や ecdysteroid 類とは基本骨格が全く異なるため、その作用特異性や構造活性相関も異なるものになると予想される。これらを分子レベルで解明することができれば、特定の昆虫種にのみ選択的に作用する薬剤を分子設計する上で重要な知見が得られるものと期待される。本論文では、QSAR の手法を駆使することで、ITD 類と THQ 類が脱皮ホルモン受容体への高い結合親和性を発現するために必要とする物理化学的な性質を明らかにすることを目的として、以下の 4 章からなる研究を展開した。

第 2 章では、ITD 類の合成を行った。このとき、既知の合成法を活用するとともに、これまで構造変換が困難であった部位に置換基を導入する方法論を確立することで、多数の類縁体を合成した。

第 3 章では、合成した ITD 類の構造活性相関を解析した。種々の昆虫培養細胞を用いた受容体結合試験を行い、ITD 類が鱗翅目昆虫の受容体に特異的な結合活性を示すことを明らかにした。さらに QSAR 解析を行うことで、ITD 類が高い受容体結合親和性を発現するために必要とする物理化学的性質を明らかにした。

第 4 章では、THQ 類の不斉合成を行った。これまでの全ての研究において THQ 類はラセミ体として合成されてきたが、本論文では活性エナンチオマーである (2R,4S) 体を 4 工程で立体選択的に合成する方法論を確立した。この合成法を活用し、多数の類縁体を合成した。

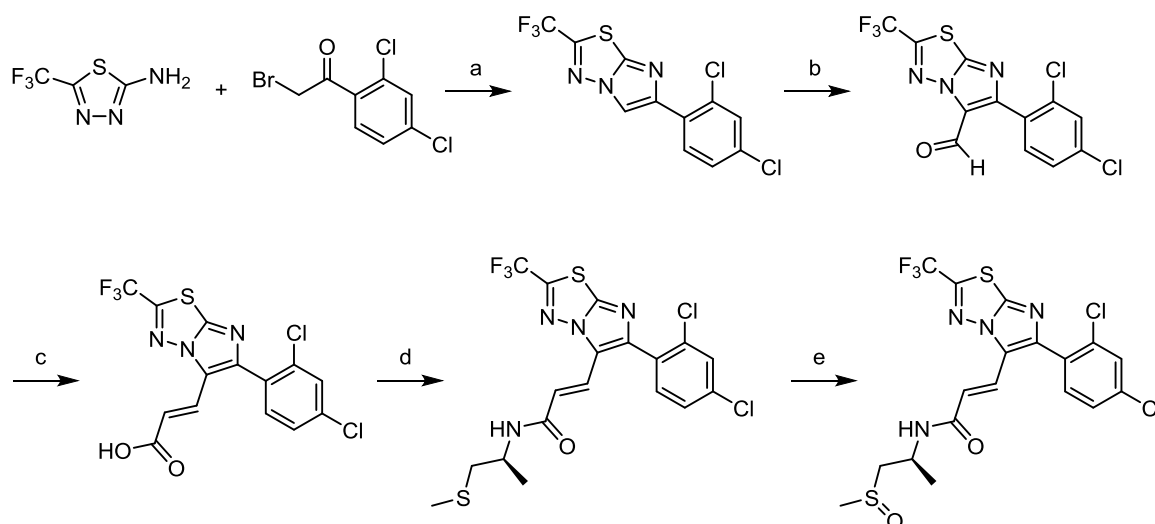
第 5 章では、合成した THQ 類の構造活性相関を解析した。双翅目ヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*) 由来の培養細胞において受容体結合試験を行い、THQ 類の受容体結合親和性を評価した。これに関して QSAR 解析を行うことで、THQ 類が高い受容体結合親和性を発現するために必要とする物理化学的性質を明らかにした。

以下それぞれの章で、その詳細について論述する。

## 第2章 ITD類の合成

### 2-1 緒論

ITD類は Bayer Crop Science においてランダムスクリーニングにより見出され、後に脱皮ホルモン様活性を持つことが受容体レベルで示された化合物である<sup>56</sup>。また、その合成法は Schwarz らにより特許として報告されている<sup>63</sup> (Scheme 2-1)。彼らはまず、2-amino-1,3,4-thiadiazole と phenacyl bromide を縮合環化させ、ITD 骨格を構築した。その後、アルデヒドを経てアクリル酸構造を構築し、アミド化により ITD 類を得た。さらに、酸化反応によりスルホキシド構造を導入した ITD 類も得ており、ITD 骨格はある程度の酸化条件にも耐えることが推察される。しかし、彼らは NMR スペクトルをはじめとする ITD 類の分析データを一切報告していない<sup>56,63</sup>。



Scheme 2-1. Schwarz らによる ITD 類の合成<sup>63</sup>。(a) EtOH, reflux, 8 h, 85%; (b) POCl<sub>3</sub>, DMF, 100°C, 2 h, 33%; (c) malonic acid, piperidine, pyridine, 100°C, 79%; (d) oxalyl chloride, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 35°C, then (*S*)-1-(methylthio)propan-2-amine, Et<sub>3</sub>N, THF, 60°C, 2 h, 74%; (e) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h, 64%。

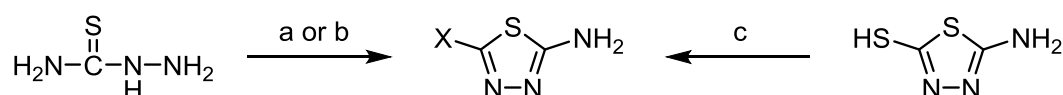
本章では、ITD 類の構造活性相関解析を行うために、ITD の類縁体を合成することにした。この際、既に簡単な構造活性相関の知見があるベンゼン環上の置換基ではなく、(1) アミド窒素上の置換基、(2) ヘテロ環上の置換基、(3) アクリルアミド構造、に着目して構造展開を行った。多くの化合物は Schwarz らの方法<sup>63</sup>を参考に合成した

が、一部の化合物は独自の方法で合成した。最終生成物については、各種機器分析によりその化学構造を確認した。

## 2-2 合成

### 2-2-1 出発原料の合成

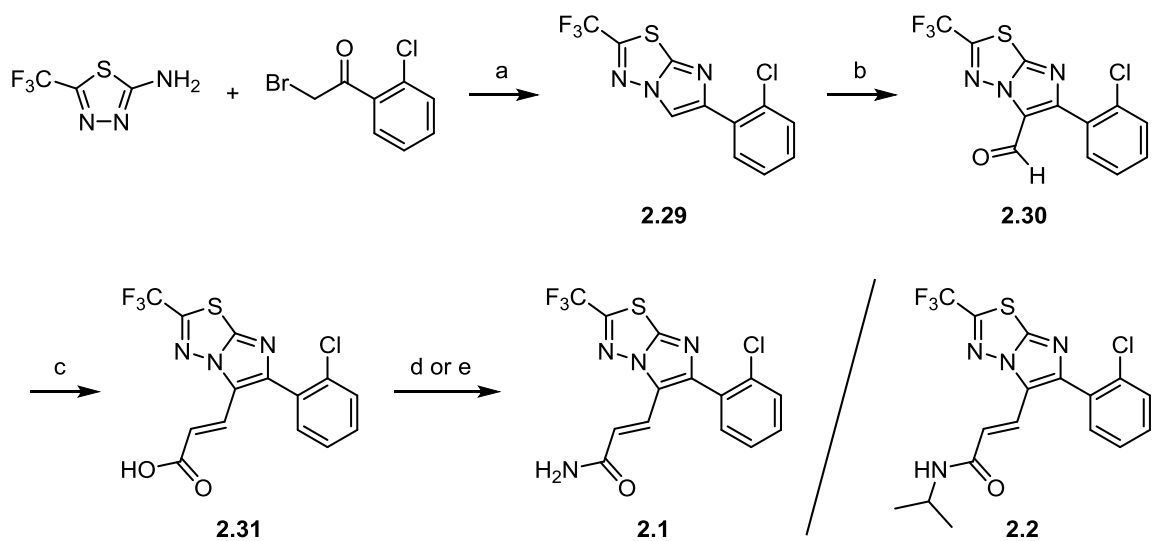
2-Amino-1,3,4-thiadiazole 類の合成方法を Scheme 2-2 に示す。置換基 X としてフルオロアルキル基を持つ化合物は、thiosemicarbazide とカルボン酸を POCl<sub>3</sub> の存在下で加熱することにより合成した<sup>67</sup>。アルキル基を持つ化合物は、thiosemicarbazide とカルボン酸塩化物を加熱することにより合成した<sup>68</sup>。メチルチオ基を持つ化合物は、市販の 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole を塩基性条件下 methyl iodide でメチル化することにより合成した。また、2-chlorophenacyl bromide は酢酸中で 2'-chloroacetophenone に臭素を作用させることで合成した。



Scheme 2-2. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole 類の合成. (a) X-COOH (X = fluoroalkyl), POCl<sub>3</sub>, 70°C; (b) X-COCl (X = alkyl), 40°C or 70°C; (c) CH<sub>3</sub>I, KOH, 2-propanol/H<sub>2</sub>O, RT.

### 2-2-2 ITD 類の一般的な合成法

化合物 **2.1–2.19** は Schwarz らの方法<sup>63</sup>を参考に合成した。例として化合物 **2.1** および **2.2** の合成経路を Scheme 2-3 に示す。まず 2-amino-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazole を 2-chlorophenacyl bromide とエタノール中で還流することにより縮合環化させ、収率 56%で化合物 **2.29** を得た。次に *N,N*-dimethylformamide (DMF) 中で phosphoryl chloride (POCl<sub>3</sub>) を作用させる Vilsmeier-Haack 反応により、アルデヒド **2.30** を収率 76%で得た。次いで malonic acid との Knoevenagel 縮合を行い、収率 84%でアクリル酸 **2.31** を得た。最後に、化合物 **2.31** を oxalyl chloride を用いて酸塩化物に導いた後、Schotten-Baumann 条件でアミド化を行い、第一級アミド **2.1** を 73%の収率で得た。また、触媒量の 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) の存在下、カルボジイミド系の縮合剤である 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) を用いて **2.31** を isopropylamine と縮合させ、第二級アミド **2.2** を収率 93%で得た。

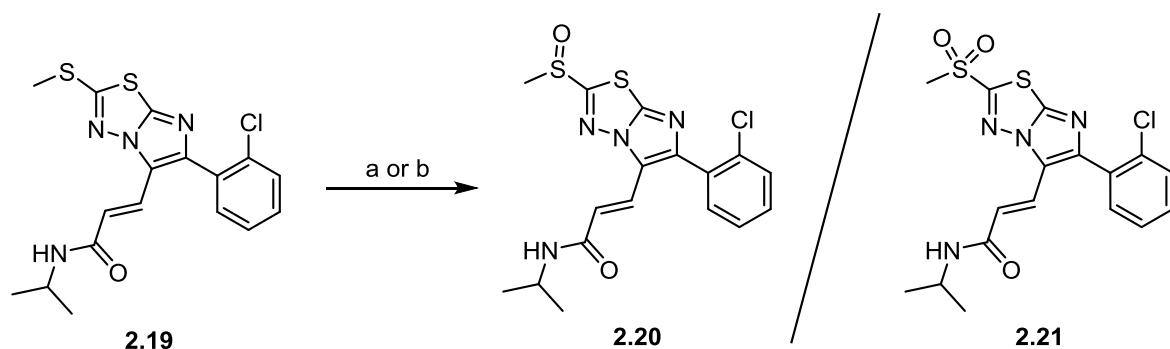


Scheme 2-3. 化合物 **2.1** および **2.2** の合成. (a) 2-chlorophenacyl bromide, EtOH, reflux, overnight, 56%; (b) POCl<sub>3</sub>, DMF, 70°C, overnight, 76%; (c) malonic acid, piperidine, pyridine, 100°C, 4 h, 84%; (d) oxalyl chloride, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 2 h, then NH<sub>3</sub> aq., CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, overnight, 73%; (e) isopropylamine, EDC·HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, overnight, 93%.

化合物 **2.3–2.19** も同様の方法に従って合成したが、実験操作の簡便性から、最後のアミド化反応には EDC·HCl を用いる条件を採用した。

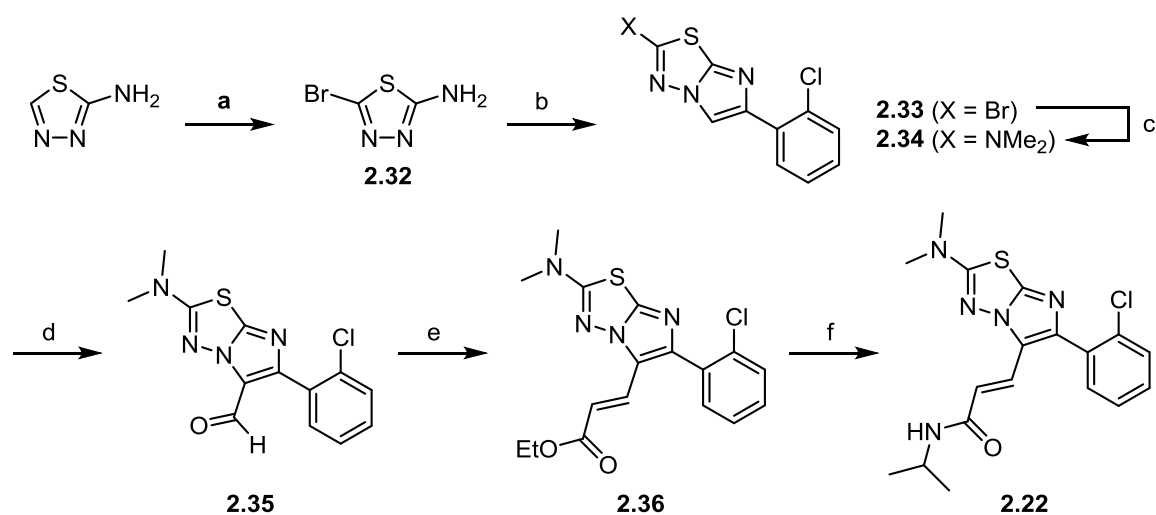
### 2-2-3 酸化反応によるスルホキシドおよびスルホンの合成

上述したとおり、ITD 類は酸化条件に耐えうると考えられたため、本研究でもスルフィド構造を持つ **2.19** の酸化を試みた。一般にスルフィドを酸化してスルホキシドを得る際、過剰酸化によるスルホンの副生がしばしば問題となる。ここでは過剰酸化を起こしにくいとされる *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) を用いて **2.19** の硫黄原子を酸化し、スルホキシド **2.20** を収率 85% で得た (Scheme 2-4)。 **2.20** の硫黄原子は不斉中心となるが、本研究では光学分割は行わなかった。また、oxone を用いて **2.19** を酸化し、スルホン **2.21** を収率 79% で得た。Oxone は 2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> という組成の複塩であり、取り扱い容易な酸化剤として広く用いられている。



Scheme 2-4. スルホキシド **2.20** およびスルホン **2.21** の合成. (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, overnight, 85%; (b) Oxone, THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1/1), RT, overnight, 79%.

#### 2-2-4 芳香族求核置換反応を利用した合成



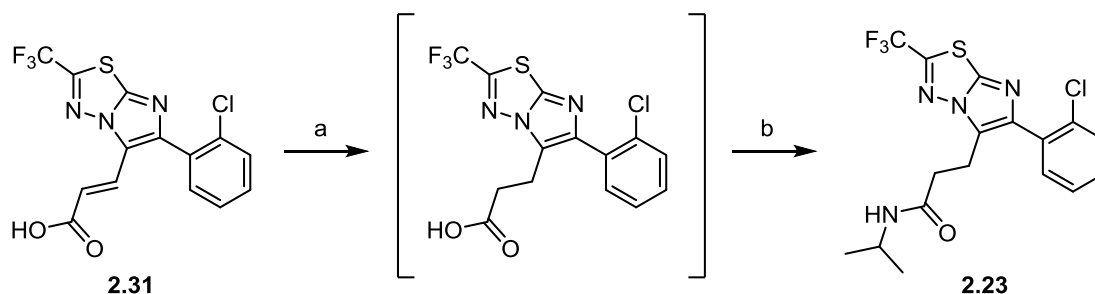
Scheme 2-5. 芳香族求核置換反応を利用した化合物 **2.22** の合成. (a) Br<sub>2</sub>, NaOAc, AcOH, RT, 18 h, 87%; (b) 2-chlorophenacyl bromide, EtOH, reflux, overnight, 73%; (c) Me<sub>2</sub>NH aq., MeOH, 100°C, microwave, 10 min, 87%; (d) POCl<sub>3</sub>, DMF, 70°C, 1 h, 97%; (e) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, LiCl, DBU, MeCN, RT, 2 h, 85%; (f) isopropylamine, AlMe<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane, 35°C, 1 day, 81%.

ジメチルアミノ基を持つ化合物 **2.22** は芳香族求核置換反応を利用した経路で合成した (Scheme 2-5). まず 2-amino-1,3,4-thiadiazole に酢酸中で臭素を作用させることで、臭化物 **2.32** を得た. 続いて 2-chlorophenacyl bromide との環化縮合を行い, **2.33** を得た. このとき, **2.33** は HBr 塩を形成して反応液中に析出したため, 塩基を用いてこれ

を中和する操作が必要となった。次いでマイクロ波照射下で dimethylamine との芳香族求核置換反応を行い、収率 87% で **2.34** を得た。**2.34** を Vilsmeier–Haack 反応に供したところ、反応は 70°C で 1 時間と速やかに完結し、アルデヒド **2.35** をほぼ定量的に与えた。アルデヒド **2.35** を Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) 反応によりアクリル酸エステル **2.36** とした後、trimethylaluminum を用いたアミド化<sup>69</sup>により **2.22** を得た。

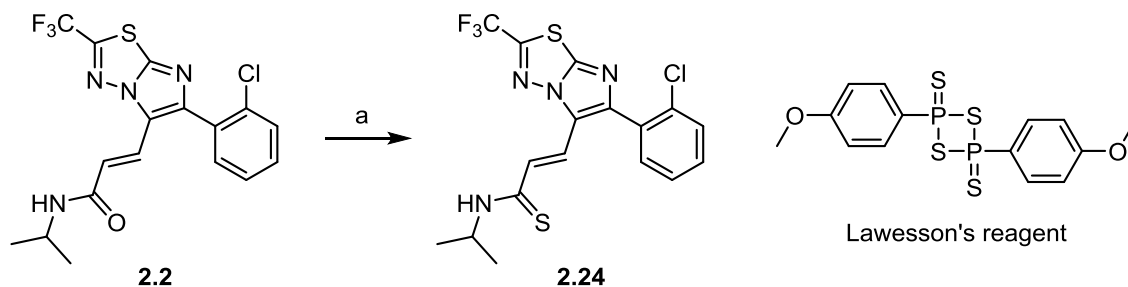
#### 2-2-5 アクリルアミド構造の変換

アクリルアミド構造を変換した化合物 **2.23–2.28** は、Scheme 2-2 中の化合物を出発原料として合成した。アクリル酸 **2.31** の炭素-炭素二重結合を、ヒドラジンと過ヨウ素酸ナトリウムより *in situ* で生成させたジイミドにより還元した後、isopropylamine との縮合を行ってプロピオンアミド **2.23** を得た (Scheme 2-6)。収率は 2 段階で 21% と非常に低かった。その原因の 1 つとして、1 段階目の水素化反応において原料が分解したことが考えられる。なお、1 段階目の反応として水素雰囲気下で Pd-C や Wilkinson 触媒 [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] を用いた接触水素化も検討したが、反応は全く進行しなかった。また、化合物 **2.2** を直接還元することも試みたが、原料の分解が確認された。



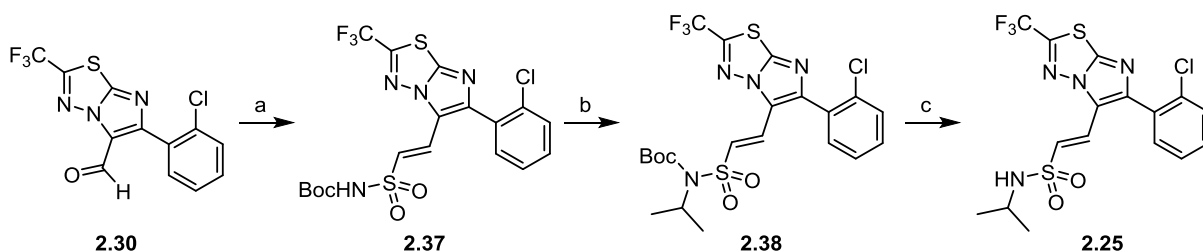
Scheme 2-6. プロピオンアミド **2.23** の合成. (a) hydrazine hydrate, NaIO<sub>4</sub>, MeOH/H<sub>2</sub>O, RT, overnight; (b) isopropylamine, EDC·HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 4 days, 21% (over 2 steps).

化合物 **2.2** に Lawesson 試薬を作用させることにより、チオアミド **2.24** を収率 78% で得た (Scheme 2-7)。Lawesson 試薬は二量体であり、加熱により開裂生成する単量体が活性種であると考えられている<sup>70</sup>。



Scheme 2-7. チオアミド **2.24** の合成. (a) Lawesson's reagent, toluene, reflux, 2 h, 78%.

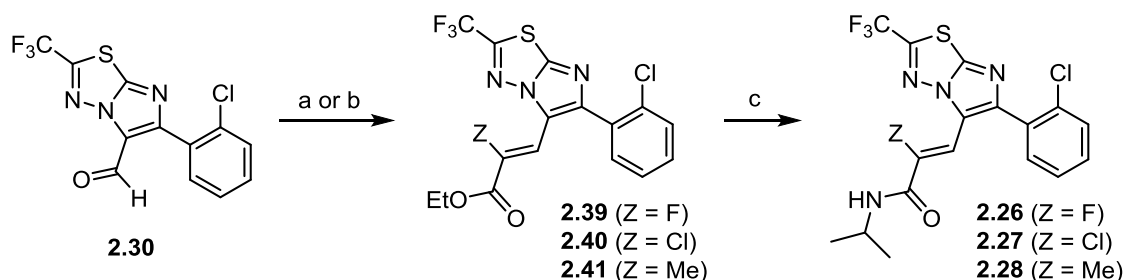
スルホンアミド **2.25** は、アルデヒド **2.30** を原料として 3 工程で合成した (Scheme 2-8). まず HWE 反応の変法<sup>71</sup>により, *tert*-butoxycarbonyl (Boc) 基で保護されたビニルスルホンアミド **2.37** を収率 73% で得た. <sup>1</sup>H NMR におけるオレフィンプロトンの結合定数 ( $J = 15.4$  Hz) より, *E* 体が選択的に得られていることが確認できた. 本反応において水素化ナトリウムなどの強塩基を用いると生成物の分解がみられたが, この問題は塩化リチウムと 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) を用いる条件<sup>72</sup>を適用することで解消できた. **2.37** の N-H 結合は, 隣接するスルホニル基とカルボニル基によって酸性度が高まっている. これを利用し, triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) と diethyl azodicarboxylate (DEAD) の存在下, 2-propanol との Mitsunobu 反応を行い, 収率 76% でイソプロピル基を持つ **2.38** を得た. 最後に Boc 基を trifluoroacetic acid (TFA) で除去してスルホンアミド **2.25** を得た.



Scheme 2-8. スルホンアミド **2.25** の合成. (a) Ph<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHBoc, LiCl, DBU, CH<sub>3</sub>CN, RT, 1.5 h, 73%; (b) 2-propanol, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, RT, 1 h, 76%; (c) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 88%.

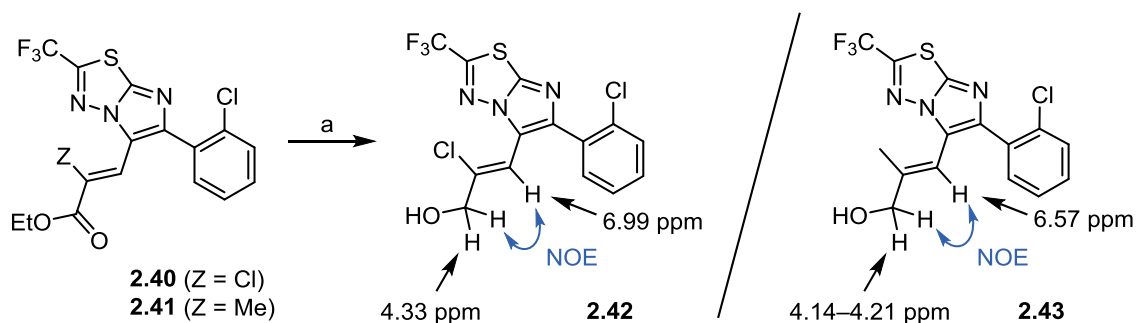


カルボニル  $\alpha$  位を官能基化した化合物 **2.26–2.28** もアルデヒド **2.30** を出発物質として合成した (Scheme 2-9). ハロゲンを導入した化合物 **2.26** および **2.27** の合成には, Augustine らにより開発されたアルドール縮合型の反応を利用することにした<sup>73</sup>. Titanium tetrachloride ( $\text{TiCl}_4$ ) と triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) の存在下, アルデヒド **2.30** と  $\alpha$ -ハロ酢酸エステルを *Z* 選択的に縮合させ,  $\alpha$ -ハロアクリル酸エステル **2.39** および **2.40** を合成した. 続いて trimethylaluminum を用いたアミド化を行い, フッ素および塩素を持つ化合物 **2.26** および **2.27** を得た. メチル基を持つ化合物 **2.28** は, アルデヒド **2.30** を triethyl 2-phosphonopropionate を用いた HWE 反応により  $\alpha$ -メチルアクリル酸エステル **2.41** に変換した後, trimethylaluminum を用いたアミド化を行うことで得た.



Scheme 2-9. カルボニル  $\alpha$  位を官能基化した化合物 **2.26–2.28** の合成. (a)  $Z\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  ( $Z = \text{F}$  or  $\text{Cl}$ ),  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 37% for **2.39**, 66% for **2.40**; (b) triethyl 2-phosphonopropionate,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{DBU}$ ,  $\text{MeCN}$ , RT, 2 h, 80%; (c) isopropylamine,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ ,  $35^\circ\text{C}$ , 1–2days, 81% for **2.26**, 53% for **2.27**, 78% for **2.28**.

フッ素を導入した化合物 **2.26** については,  $^1\text{H NMR}$  におけるオレフィンプロトンのフッ素との結合定数 ( $J_{\text{H-F}} = 38.2 \text{ Hz}$ ) より, *Z* 体 が得られていることが確認できた. 塩素およびメチル基を導入した化合物 **2.27** と **2.28** については, オレフィン部分の立体化学を直接決定することが困難だったため, 間接的に決定することにした (Scheme 2-10). まず中間体のエステル **2.40** および **2.41** を diisobutylaluminum hydride (DIBAL) によって 1,2-還元し, 対応するアリルアルコール **2.42** および **2.43** へと誘導した. これらの NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy) スペクトルを測定したところ, アリル位のメチレンプロトンとオレフィンプロトンの間に強い NOE 相関が観測されたため, 最終生成物 **2.27** および **2.28** をそれぞれ *Z* 体および *E* 体と決定できた.



Scheme 2-10. アリルアルコール **2.42** および **2.43** の合成と観測された NOE 相関.

(a) DIBAL,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1.5 h, 88% for **2.42**, 80% for **2.43**.

### 2-3 実験の部

合成に用いた試薬は、特に断りのない限り市販品をそのまま用いた。無水溶媒は和光純薬工業およびナカライテスクより購入し、活性化したモレキュラーシーブスを入れて保存した。Triethylamineは粉碎した水素化カルシウム上で数時間還流した後、常圧蒸留により精製し、水酸化ナトリウムを入れて保存した。 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHBoc}$ は文献記載の方法<sup>71,74</sup>で調製した。

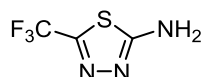
水分や酸素を嫌う反応は、あらかじめ恒温乾燥機 ( $120^\circ\text{C}$ ) で乾燥したガラス器具を用いてアルゴン雰囲気下で行った。 $-78^\circ\text{C}$ での反応には、ドライアイス/メタノール浴を用いた。マイクロ波合成には、Biotage Initiator+を用いた。反応の進行や化合物の純度検定には、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Merck) を用いた。紫外線吸収を持つ化合物は、254 nm の紫外線照射によって検出した。それ以外の化合物は、モリブデン酸アンモニウムセリウム溶液を噴霧し、加熱乾燥することにより、呈色するスポットとして検出した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーには、Biotage Isolera One および SNAP Ultra カートリッジ (球状シリカゲル、粒径 25  $\mu\text{m}$ ) を用いた。

化合物の融点は、柳本製作所 MP 型微量融点測定装置を用いて測定した。測定値は未補正である。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Bruker AVANCE III 400 および 500 を用いて測定した。内部標準として、 $^1\text{H}$  NMR には tetramethylsilane (0 ppm) を、 $^{13}\text{C}$  NMR には測定溶媒のシグナル [ $\text{CDCl}_3$  (77.00 ppm) または  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (39.52 ppm)] を使用した。 $^{19}\text{F}$  NMR には、外部標準として  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotoluene ( $-64.00$  ppm) を用いた。シグナルの結合様式は、s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quin (quintet), sext (sextet), m (multiplet), br (broad) およびこれら記号の組み合わせ

により表現した. 高分解能質量分析 (HRMS) には, Thermo Fisher Scientific EXACTIVE を使用し, イオン化法にはエレクトロスプレーイオン化 (ESI) を用いた. 元素分析は, 京都大学大学院薬学研究科有機微量元素分析総合研究施設に依頼した.

### 2-3-1 出発原料の合成

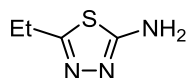
#### 2-Amino-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazole



300 mL 容ナスフラスコに thiosemicarbazide (13.7 g, 150 mmol) をとり, trifluoroacetic acid (24.1 mL, 315 mmol) を加えて懸濁した. 氷冷下で phosphoryl chloride (27.5 mL, 300 mmol) をゆっくりと加え, 反応容器をオイルバスにつけて 70°C まで注意深く昇温した. 懸濁液は次第に均一な粘性溶液となったのち, 発泡した. 適宜フラスコをオイルバスから外して発泡を抑えながら加熱を続け, 発泡が収まってからさらに 1 時間加熱した. 放冷後, 反応液に水 (約 300 mL) を加え, 6 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した. 析出した固体をろ集し, 水で洗浄した後, 減圧乾燥して白色固体 (19.4 g, 77%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07 (2H, s).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  119.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 269$  Hz), 143.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 37$  Hz), 171.7.

同様の方法で  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  基を持つ 2-Amino-1,3,4-thiadiazole 類を合成した.

#### 2-Amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole

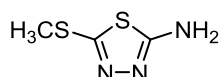


50 mL 容ナスフラスコに thiosemicarbazide (4.6 g, 51 mmol) と propionyl chloride (8.7 mL, 100 mmol) を加え, 40°C で 4 時間加熱した. 固体は次第にほとんど溶解した. 減圧下で過剰の propionyl chloride を留去した後, 水 (100 mL) を加え, 飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和した. 析出した固体をろ集し, 水で洗浄した後, 減圧乾燥して白色固体 (4.0 g, 61%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.80 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.99 (2H, s).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.8, 23.1, 159.7, 168.1.

同様の方法で *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu 基を持つ 2-amino-1,3,4-thiadiazole 類を合成

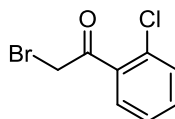
した。なお、*n*-Pr 基を持つ化合物のみ 40°C で反応を行い、それ以外の化合物は 70°C で反応を行った。

### 2-Amino-5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazole



50 mL 容二頸フラスコに 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole (6.7 g, 50 mmol) をとり、2-propanol (10 mL) と水 (7.5 mL) を加えて懸濁した。反応液を氷冷し、水酸化カリウム (85%, 3.4 g, 51 mmol) を少しずつ加えた。固体が全て溶解した後、methyl iodide (3.3 mL, 53 mmol) を反応温度が 15°C を超えないようにゆっくりと滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した後、氷水 (約 200 mL) に注ぎ込んだ。析出した固体をろ集し、水で洗浄した後、減圧乾燥して白色固体 (5.61 g, 76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.58 (3H, s), 7.21 (2H, s). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 16.6, 151.9, 168.9.

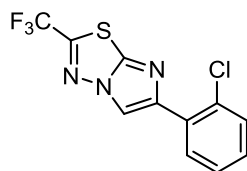
### 2-Chlorophenacyl bromide



500 mL 容ナスフラスコに 2'-chloroacetophenone (25.1 g, 162 mmol) をとり、酢酸 (175 mL) を加えて溶解した。ここに酢酸 (25 mL) に溶解した臭素 (26.5 g, 166 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液にジクロロメタン (250 mL) と水 (250 mL) を加え、分液した。有機層を水 (250 mL × 3)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 mL) および飽和食塩水 (250 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して 2-chlorophenacyl bromide の粗生成物 (38.7 g, 純度約 83%) を得た。これは精製することなく次の反応に用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.53 (2H, s), 7.30–7.50 (3H, m), 7.53–7.60 (1H, m).

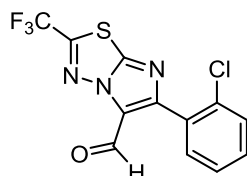
### 2-3-2 化合物 **2.1–2.19** の合成

#### 6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (**2.29**)



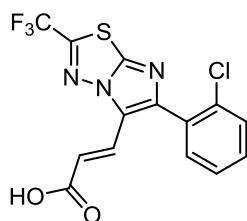
500 mL 容ナスフラスコに 2-amino-5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazole (19.2 g, 114 mmol) と 2-chlorophenacyl bromide の粗生成物 (33.4 g, 約 120 mmol) をとり, エタノール (170 mL) を加えて一晩還流した. 放冷後, 反応液を冷凍庫 ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) に入れて数時間静置した. 析出した固体をろ集し, 氷冷したエタノールで洗浄した後, 減圧乾燥して淡黄色結晶 (19.3 g, 56%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.39 (1H, td,  $J = 7.9, 1.8$  Hz), 7.47 (1H, td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 8.96 (1H, s).

#### 6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbaldehyde (**2.30**)



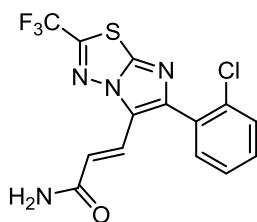
100 mL 容二頸フラスコをアルゴン置換し, 無水 DMF (20 mL) を加えて氷冷した. Phosphoryl chloride (6.1 mL, 66 mmol) を滴下し, 氷冷下で 5 分間攪拌した. 続いて無水 DMF (30 mL) に溶解した **2.29** (6.09 g, 20 mmol) をゆっくりと加えた. **2.29** の入っていた容器を無水 DMF (5 mL) で洗浄し, この洗液も加えた. 反応液を  $70^{\circ}\text{C}$  に昇温して一晩攪拌した. 放冷後, 反応液を氷水 (約 150 mL) に注ぎ込み, 飽和炭酸ナトリウム水溶液で中和した. トルエン ( $150\text{ mL} \times 1, 75\text{ mL} \times 2$ ) で抽出し, 合一した有機層を水 ( $150\text{ mL} \times 3$ ), 飽和食塩水 (150 mL) で順次洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–75/25) で精製し, 淡黄色固体 (5.09 g, 76%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43–7.49 (2H, m), 7.55–7.59 (2H, m), 9.85 (1H, s).

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]acrylic acid (2.31)



50 mL 容ナスフラスコに **2.30** (2.01 g, 6.1 mmol) と piperidine (0.47 mL, 4.7 mmol) をとり、ピリジン (17 mL) を加えて溶解した。Malonic acid (0.76 g, 7.3 mmol) を加え、100°C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液を 1 M HCl 水溶液 (70 mL) に注ぎ込み、濃塩酸で pH を 1 に調節した。析出した固体をろ集し、水で洗浄した後、減圧乾燥した。この固体にヘキサン/ジエチルエーテルの混液 (1/1, 25 mL) を加えてしばらく攪拌した後、固体をろ集し、減圧乾燥して白色固体 (1.89 g, 84%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.68 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.52–7.61 (3H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 12.64 (1H, br. s).

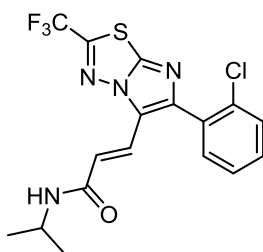
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]acrylamide (2.1)



20 mL 容ナスフラスコに **2.31** (376 mg, 1.0 mmol) をとり、ジクロロメタン (5 mL) と DMF (1 滴) を加えて懸濁した。Oxalyl chloride (0.17 mL, 2.0 mmol) を注意深く加え、反応液を 2 時間還流した。溶媒を減圧留去した後トルエンで共沸し、酸塩化物の粗生成物を得た。30 mL 容ナスフラスコに 28% アンモニア水 (5 mL) を入れて氷冷し、ジクロロメタン (5 mL) に溶解した酸塩化物の粗生成物を滴下した。滴下終了後、反応液を室温で一晩激しく攪拌した。反応液を水 (30 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。合一した有機層を水 (50 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物

を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、白色結晶 (276 mg, 73%) を得た. Mp: 232–234°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.67 (2H, br s), 6.96 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.34–7.47 (3H, m), 7.51–7.58 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  118.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz), 118.8, 122.8, 126.1, 127.0, 130.4, 130.7, 131.3, 132.4, 133.9, 146.4, 148.4, 151.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 42.6$  Hz), 167.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.46 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ : C, 45.11; H, 2.16; N, 15.03. Found: C, 45.07; H, 2.20; N, 15.05.

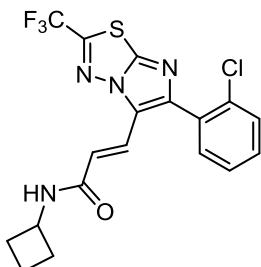
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.2)



20 mL 容ナスフラスコに **2.31** (374 mg, 1.0 mmol), EDC·HCl (227 mg, 1.2 mmol) および DMAP (触媒量) をとり、無水ジクロロメタン (5 mL) を加えて懸濁した. ここに isopropylamine (98  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した. 反応液をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液, 水, 1 M HCl 水溶液, 水および飽和食塩水 (各 10 mL) で順次洗浄した. 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して淡黄色アモルファス状固体 (387 mg, 93%) を得た. 以下の分析には、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた. Mp: 174–175°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.14–4.27 (1H, m), 5.58 (1H, br d,  $J = 7.7$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.33–7.45 (3H, m), 7.50–7.54 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.8, 41.8, 118.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz), 120.5, 123.0, 124.5, 126.9, 130.3, 130.6, 131.4, 132.4, 133.9, 146.0, 147.9, 150.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 42.6$  Hz), 164.5.  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.43 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ : C, 49.22; H, 3.40; N, 13.51. Found: C, 49.16; H, 3.59; N, 13.65.

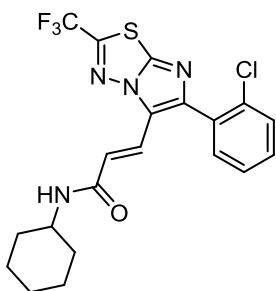
**2.2** と同様の方法で **2.3–2.19** を合成した. 以下にその分析データを示す.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-cyclobutylacrylamide (2.3)



性状：白色結晶。 Mp: 199–200°C (EtOAc/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69–1.78 (2H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 2.34–2.43 (2H, m), 4.51 (1H, quin, *J* = 8.1 Hz), 5.92 (1H, br d, *J* = 7.7 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 7.33–7.44 (3H, m), 7.50–7.54 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.2, 31.3, 45.0, 118.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 120.1, 123.0, 124.7, 126.9, 130.3, 130.6, 131.4, 132.4, 133.9, 146.0, 147.9, 150.9 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.6 Hz), 164.4. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.43 (s). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 50.65; H, 3.31; N, 13.13. Found: C, 50.52; H, 3.28; N, 13.25.

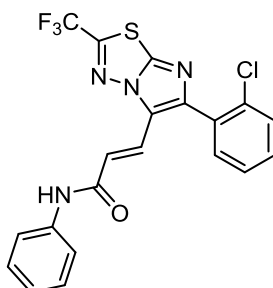
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-cyclohexylacrylamide (2.4)



性状：白色結晶。 Mp: 221–223°C (EtOAc/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11–1.28 (3H, m), 1.32–1.46 (2H, m), 1.59–1.69 (1H, m), 1.60–1.79 (2H, m), 1.94–2.00 (2H, m), 3.83–3.94 (1H, m), 5.71 (1H, br d, *J* = 8.1 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.32–7.44 (3H, m), 7.49–7.55 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.9, 25.5, 33.1, 48.6, 118.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 120.6, 123.1, 124.4, 126.9, 130.3, 130.5, 131.4, 132.4, 133.9, 145.9, 147.8, 150.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.7 Hz), 164.4. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.42 (s). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 52.81; H, 3.99; N, 12.32. Found: C, 52.82; H, 4.02; N, 12.32.

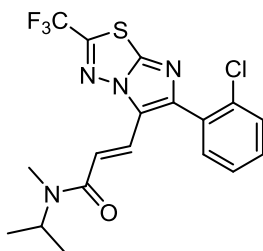


(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-phenylacrylamide (2.5)



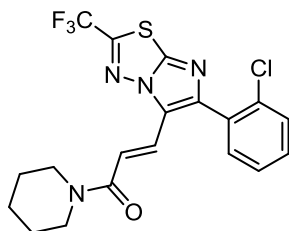
性状：白色結晶。 Mp: 222–224°C (EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03–7.15 (2H, m), 7.29–7.47 (5H, m), 7.50–7.53 (1H, m), 7.57–7.69 (4H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 118.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 274 Hz), 119.8, 120.1, 122.9, 124.4, 125.8, 127.0, 129.0, 130.4, 130.7, 131.3, 132.4, 133.8, 138.0, 146.4, 148.4, 151.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.6 Hz), 163.5. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.37 (s). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 53.52; H, 2.69; N, 12.48. Found: C, 53.25; H, 2.88; N, 12.43.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropyl-N-methylacrylamide (2.6)



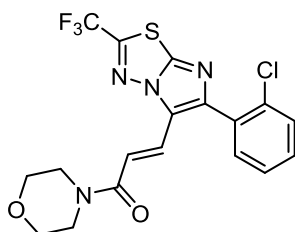
性状：白色結晶。 Mp: 144–145°C (EtOAc/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mixture of rotamers) 1.14 (3.30H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.26 (2.70H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.89 (1.35H, s), 2.98 (1.65H, s), 4.27 (0.45H, septet, *J* = 6.6 Hz), 4.96 (0.55H, septet, *J* = 6.6 Hz), 7.32–7.53 (6H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mixture of rotamers) 19.4, 20.6, 26.4, 28.3, 44.4, 48.3, 118.2, 118.3, 118.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 123.6, 125.3, 125.5, 126.9, 130.2, 130.5, 131.5, 132.4, 133.9, 145.7, 145.8, 147.2, 147.4, 150.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.4 Hz), 165.6, 166.0. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (mixture of rotamers) –62.81 (s), –62.71 (s). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 50.41; H, 3.76; N, 13.06. Found: C, 50.43; H, 3.76; N, 12.94.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (2.7)



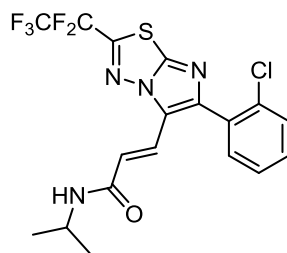
性状：淡黄色结晶。Mp: 168–170°C (EtOAc/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55–1.75 (6H, m), 3.50–3.70 (4H, m), 7.33–7.46 (4H, m), 7.51–7.54 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.6, 25.5, 26.7, 43.4, 47.0, 117.5, 118.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 123.6, 125.6, 126.9, 130.3, 130.5, 131.6, 132.4, 133.9, 145.8, 147.3, 150.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.5 Hz), 164.8. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.67 (s). Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 51.76; H, 3.66; N, 12.71. Found: C, 51.86; H, 3.81; N, 12.71.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-1-morpholinoprop-2-en-1-one (2.8)



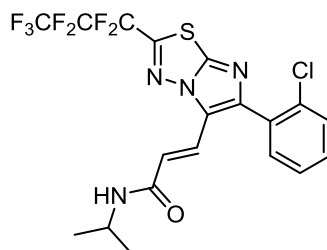
性状：白色结晶。Mp: 171–172°C (EtOAc/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60–3.70 (8H, m), 7.35–7.46 (4H, m), 7.52–7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.5, 46.2, 66.8, 116.0, 118.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 123.3, 126.6, 127.0, 130.3, 130.6, 131.4, 132.4, 133.9, 146.1, 147.9, 151.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.6 Hz), 165.1. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.61 (s). Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 48.82; H, 3.19; N, 12.65. Found: C, 48.67; H, 3.27; N, 12.55.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(perfluoroethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.9)



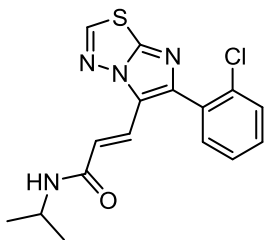
性状：白色結晶。 Mp: 165–166°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.12–4.27 (1H, m), 5.58 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.33–7.48 (3H, m), 7.50–7.58 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.7, 41.8, 109.1 (tq,  $J_{\text{C-F}} = 258, 40.9$  Hz), 117.8 (qt,  $J_{\text{C-F}} = 287, 36.0$  Hz), 120.4, 123.0, 124.4, 126.9, 130.3, 130.6, 131.4, 132.4, 133.9, 146.0, 147.9, 150.5 (t,  $J_{\text{C-F}} = 3107$  Hz), 164.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -111.16 (q,  $J_{\text{F-F}} = 2.3$  Hz), -84.20 (t,  $J_{\text{F-F}} = 2.3$  Hz). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{OS}$ : C, 46.51; H, 3.04; N, 12.05. Found: C, 46.50; H, 3.08; N, 12.26.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(perfluoropropyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.10)



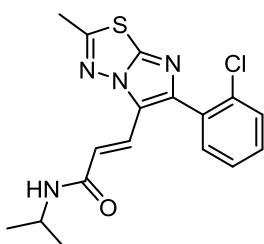
性状：白色結晶。 Mp: 170–172°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.15–4.26 (1H, m), 5.67 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.33–7.45 (3H, m), 7.50–7.58 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.7, 41.8, 105.0–111.5 (m), 111.1 (tt,  $J_{\text{C-F}} = 260, 32.7$  Hz), 117.5 (qt,  $J_{\text{C-F}} = 288, 33.2$  Hz), 120.5, 123.0, 124.4, 126.9, 130.3, 130.6, 131.4, 132.4, 133.9, 146.1, 147.9, 150.5 (t,  $J_{\text{C-F}} = 31.5$  Hz), 164.5.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -126.61 (t,  $J_{\text{F-F}} = 8.5$  Hz), -108.75 (sext,  $J_{\text{F-F}} = 9.4$  Hz), -81.01 (t,  $J_{\text{F-F}} = 9.6$  Hz). Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_7\text{N}_4\text{OS}$ : C, 44.33; H, 2.74; N, 10.88. Found: C, 44.18; H, 2.79; N, 10.89.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.11)



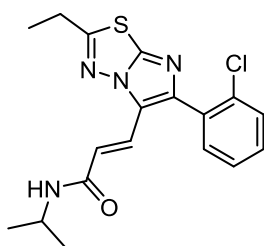
性状：白色結晶。 Mp: 210–212°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.12–4.26 (1H, m), 5.65 (1H, br d, *J* = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 15.5 Hz) 7.30–7.39 (2H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 8.69 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 41.6, 119.4, 122.5, 125.1, 126.8, 130.1, 130.2, 132.1, 132.5, 133.9, 146.0, 147.2, 147.3, 165.0. HRMS–ESI (*m/z*): [*M* + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>OS, 347.0728; found, 347.0717.

(*E*)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-methylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (2.12)



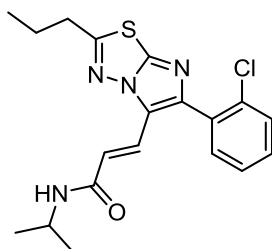
性状：白色結晶。 Mp: 214–215°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (6H, d, *J* = 6.5 Hz), 2.78 (3H, s), 4.11–4.27 (1H, m), 5.59 (1H, br d, *J* = 7.7 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.28–7.38 (2H, m), 7.40–7.54 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.9, 22.8, 41.5, 118.9, 122.2, 125.3, 126.7, 130.0, 130.1, 123.2, 132.5, 133.9, 146.0, 147.4, 160.0, 165.1. Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 56.58; H, 4.75; N, 15.53. Found: C, 56.73; H, 4.65; N, 15.70.

(*E*)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-ethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (2.13)



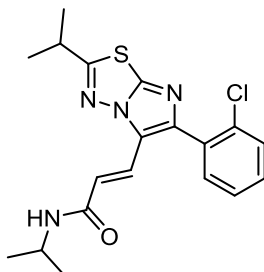
性状：白色結晶。 Mp: 202–204°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.10 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 4.14–4.26 (1H, m), 5.60 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.29–7.38 (2H, m), 7.41–7.48 (1H, m), 7.47–7.51 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 22.8, 25.7, 41.6, 118.9, 122.1, 125.4, 126.7, 130.0, 130.1, 132.3, 132.5, 133.9, 146.0, 147.2, 165.1, 166.6. Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{OS}$ : C, 57.43; H, 5.11; N, 14.95. Found: C, 57.43; H, 5.23; N, 14.93.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-propylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.14)



性状：白色結晶。 Mp: 191–192°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.89 (2H, sext,  $J = 7.5$  Hz), 3.04 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 4.15–4.27 (1H, m), 5.59 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.30–7.38 (2H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 7.46–7.53 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 22.5, 22.8, 34.0, 41.5, 118.9, 122.1, 125.4, 126.7, 130.0, 130.1, 132.3, 132.5, 133.9, 146.0, 147.2, 165.1, 165.3. Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$ : C, 58.69; H, 5.44; N, 14.41. Found: C, 58.68; H, 5.46; N, 14.41.

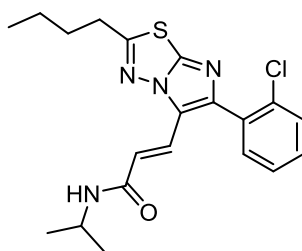
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-isopropylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.15)



性状：淡黄色結晶。 Mp: 225–226°C ( $\text{CHCl}_3$ /hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.48 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz), 3.40 (1H, septet,  $J = 6.9$  Hz), 4.14–4.25 (1H, m), 5.60 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.46–

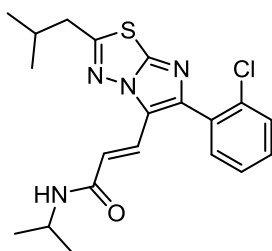
7.52 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.3, 22.8, 32.5, 41.6, 118.8, 122.0, 125.4, 126.7, 129.9, 130.1, 132.4, 132.5, 133.9, 146.0, 147.0, 165.2, 171.7. HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{OS}$ , 389.1197; found, 389.1190.

(E)-3-[2-Butyl-6-(2-chlorophenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.16)



性状：淡黄色结晶。 Mp: 148–149°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.50 (2H, sext,  $J = 7.5$  Hz), 1.83 (2H, quin,  $J = 7.7$  Hz), 3.06 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 4.18–4.26 (1H, m), 5.57 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 7.29–7.37 (2H, m), 7.40–7.45 (1H, m), 7.46–7.52 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6, 22.1, 22.8, 31.1, 31.8, 41.5, 118.8, 122.1, 125.4, 126.7, 130.0, 130.1, 132.3, 132.5, 133.9, 146.0, 147.2, 165.1, 165.6. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{OS}$ : C, 59.62; H, 5.75; N, 13.90. Found: C, 59.56; H, 5.81; N, 13.90.

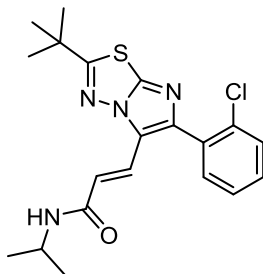
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-isobutylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (2.17)



性状：白色结晶。 Mp: 173–174°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (6H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.20 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.17 (1H, nonet,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 4.15–4.25 (1H, m), 5.58 (1H, br d,  $J = 7.8$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.46–7.53 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.2, 22.8, 29.2, 40.9, 41.6, 118.9, 122.1, 125.4, 126.7, 130.0, 130.1, 132.4, 132.5, 133.9, 146.1, 147.2, 164.4, 165.1.

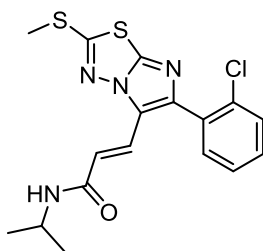
Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 59.62; H, 5.75; N, 13.90. Found: C, 59.41; H, 5.83; N, 13.83.

(E)-3-[2-*tert*-Butyl-6-(2-chlorophenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (2.18)



性状：白色結晶。 Mp: 266–268°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (9H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 5.50 (1H, br d, *J* = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 7.30–7.38 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.47–7.53 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 30.3, 37.6, 41.6, 118.6, 121.9, 125.6, 126.7, 130.0, 130.1, 132.4, 132.6, 133.9, 145.9, 147.5, 165.2, 175.1. HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>OS, 403.1354; found, 403.1347.

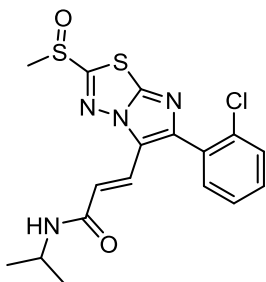
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(methylthio)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (2.19)



性状：淡黄色結晶。 Mp: 229–230°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.79 (3H, s), 4.12–4.27 (1H, m), 5.62 (1H, br d, *J* = 7.7 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.29–7.38 (2H, m), 7.39–7.55 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.5, 22.8, 41.6, 119.1, 122.3, 125.2, 126.7, 130.0, 130.1, 132.1, 132.5, 133.9, 145.5, 146.6, 162.5, 165.0. HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>, 393.0605; found: 393.0594.

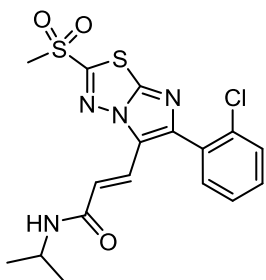
### 2-3-3 化合物 **2.19** および **2.20** の合成

#### (E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(methylsulfinyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (**2.20**)



30 mL 容ナスフラスコに **2.19** (394 mg, 1.0 mmol) をとり，ジクロロメタン (5 mL) を加えて溶解した．ジクロロメタン (5 mL) に溶解した 70% *m*-chloroperbenzoic acid (246 mg, 1.0 mmol) を氷冷下で 30 分かけて滴下し，室温に戻して一晩攪拌した．反応液に飽和炭酸ナトリウム (5 mL) を加え，分液した．有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) と飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した．溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル 100%) で精製し，白色アモルファス状固体 (348 mg, 85%) を得た．以下の分析には，クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた．Mp: 236–237°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.17 (3H, s), 4.12–4.28 (1H, m), 5.65 (1H, br d, *J* = 7.8 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.31–7.47 (3H, m), 7.47–7.57 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 41.7, 43.8, 120.0, 122.4, 124.6, 126.9, 130.2, 130.4, 131.6, 132.4, 133.8, 146.7, 146.9, 164.6, 173.3. HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 409.0554; found, 409.0546.

#### (E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(methylsulfonyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylacrylamide (**2.21**)

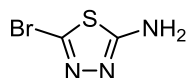




50 mL 容ナスフラスコに **2.19** (398 mg, 1.0 mmol) をとり，テトラヒドロフラン/メタノール/水の混液 (1/1/1, 15 mL) に溶解した．氷冷下で oxone (1.84 g, 3.0 mmol) を少しずつ加え，そのまま 5 分間攪拌した後，室温に戻して一晩攪拌した．溶媒を減圧留去した後，残滓を水 (20 mL) で希釈し，ジクロロメタン (10 mL × 1, 5 mL × 2) で抽出した．合一した有機層を水 (10 mL) と飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した．溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/7) で精製し，淡黄色固体 (340 mg, 79%) を得た．以下の分析には，クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た淡黄色結晶を用いた．Mp: 247–249°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.45 (3H, s), 4.12–4.27 (1H, m), 5.81 (1H, br d, *J* = 7.6 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.33–7.47 (3H, m), 7.48–7.59 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.7, 41.8, 43.8, 120.7, 122.9, 124.2, 127.0, 130.3, 130.7, 131.3, 132.4, 133.8, 147.2, 148.0, 161.9, 164.4. HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, 425.0503; found, 425.0492.

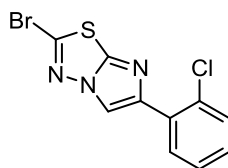
#### 2-3-4 化合物 **2.22** の合成

##### 2-Amino-5-bromo-1,3,4-thiadiazole (**2.32**)



300 mL 容ナスフラスコに 2-amino-1,3,4-thiadiazole (15.2 g, 150 mmol) と酢酸ナトリウム (12.3 g, 150 mmol) をとり，酢酸 (80 mL) を加えて懸濁した．酢酸 (35 mL) に溶解した臭素 (26.2 g, 164 mmol) を氷冷下で 1 時間かけて滴下し，室温に戻して 18 時間攪拌した．反応液を氷水 (約 600 mL) に注ぎ込み，析出した固体をろ集し，水でよく洗浄した後，減圧乾燥して淡褐色固体 (23.6 g, 87%) を得た．<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.52 (2H, s). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 124.1, 170.8.

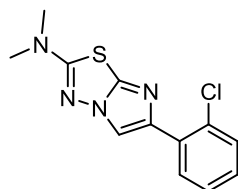
##### 2-Bromo-6-(2-chlorophenyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**2.33**)



300 mL 容ナスフラスコに **2.32** (14.8 g, 82 mmol) と 2-chlorophenacyl bromide の粗生

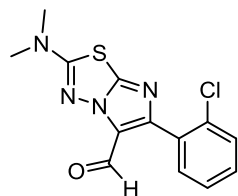
成物 (24.0 g, 約 82 mmol) をとり, エタノール (120 mL) を加えて一晚還流した. 放冷後, 析出した固体をろ集し, 氷冷したエタノールで洗浄した. この固体を水 (約 100 mL) に懸濁し, 飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した. 固体をろ集し, 水でよく洗浄した後, 減圧乾燥して淡黄色固体 (18.8 g, 73%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.35 (1H, td,  $J=7.4, 1.8$  Hz), 7.44 (1H, td,  $J=7.8, 1.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=7.9, 1.2$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=7.9, 1.8$  Hz), 8.75 (1H, s).

6-(2-Chlorophenyl)-2-(dimethylamino)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole (2.34)



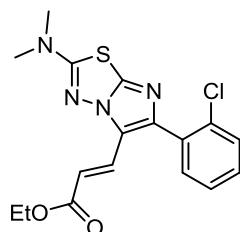
マイクロ波合成用の反応容器 (10–20 mL 容) に **2.33** (2.52 g, 8.0 mmol) と 50% dimethylamine (2.9 g, 32 mmol) をとり, メタノール (8 mL) を加えて懸濁した. 反応容器にキャップをし, マイクロ波照射下 100°C で 10 分間加熱した. 放冷後, 水 (50 mL) を加え, クロロホルム (50 mL  $\times$  1, 25 mL  $\times$  3) で抽出した. 合一した有機層を飽和食塩水 (75 mL) で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した. 溶媒を減圧留去して淡黄色固体 (1.95 g, 87%) を得た. これは十分に純粋だったので, そのまま次の反応に用いた.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.12 (6H, s), 7.16 (1H, td,  $J=7.6, 1.7$  Hz), 7.31 (1H, td,  $J=7.6, 1.3$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz), 8.20 (1H, s).

6-(2-Chlorophenyl)-2-(dimethylamino)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbaldehyde (2.35)



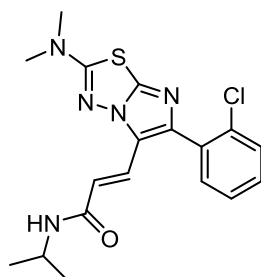
**2.30** の合成法に従い, **2.34** (1.95 g, 7.0 mmol) より淡黄色固体 (2.09 g, 97%) を得た. ただし, 反応時間は 1 時間とした. 粗生成物は十分に純粋だったので, そのまま次の反応に用いた.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.21 (6H, s), 7.34–7.42 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m), 9.69 (1H, s).

Ethyl (*E*)-3-[6-(2-chlorophenyl)-2-(dimethylamino)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]acrylate (**2.36**)



50 mL 容ナスフラスコに塩化リチウム (134 mg, 3.2 mmol) と triethyl phosphonoacetate (0.60 mL, 3.0 mmol) をとり, 無水アセトニトリル (10 mL) を加えて懸濁した. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.45 mL, 3.0 mmol) と **2.35** (614 mg, 2.0 mmol) を順次加え, 室温で 2 時間攪拌した. 飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) を加えて反応を停止し, ジエチルエーテル (10 mL × 1, 5 mL × 2) で抽出した. 合一した有機層を飽和食塩水 (40 mL) で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 85/15-0/100) で精製し, 白色固体 (645 mg, 85%) を得た. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.19 (6H, s), 4.23 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.30–7.38 (2H, m), 7.41–7.52 (3H, m).

(*E*)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(dimethylamino)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (**2.22**)

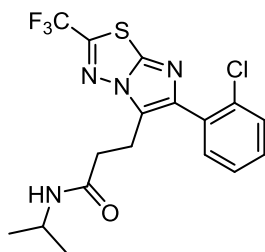


30 mL 容二頸フラスコをアルゴン置換し, isopropylamine (0.26 mL, 3.0 mmol) と無水ジクロロメタン (4 mL) を加えて均一な溶液とした. Trimethylaluminum (2.0 M ヘキサン溶液, 1.5 mL, 3.0 mmol) を注意深く加え, 室温で 15 分間攪拌した. 続いて無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解した **2.36** (452 mg, 1.2 mmol) をゆっくりと加えた. **2.36** の入っていた容器を無水ジクロロメタン (1 mL) で洗浄し, この洗液も加えた.

反応液を 35°C で一日攪拌した後，1 M HCl 水溶液（15 mL）に注意深く注ぎ込んだ。発泡が収まるまで攪拌した後，分液した。水層をジクロロメタン（10 mL×3）で抽出し，合一した有機層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄した後，無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ（クロロホルム/メタノール = 99/1–90/10）で精製し，淡黄色アモルファス状固体（381 mg, 81%）を得た。以下の分析には，エタノール/ヘキサンより再結晶して得た淡黄色結晶を用いた。Mp: 235–236°C (EtOH/hexane). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.15 (6H, s), 4.13–4.24 (1H, m), 5.59 (1H, br d, *J* = 7.8 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.28–7.33 (2H, m), 7.40–7.49 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 40.0, 41.5, 118.0, 121.6, 125.9, 126.6, 129.6, 130.0, 132.6, 132.8, 133.9, 143.3, 143.4, 165.0, 165.5. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>OS: C, 55.45; H, 5.17; N, 17.96. Found: C, 55.36; H, 4.91; N, 17.72.

### 2-3-5 化合物 **2.23–2.28** の合成

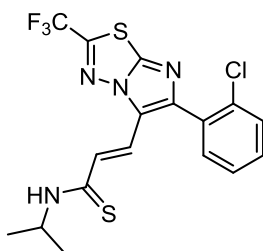
#### 3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylpropanamide (**2.23**)



30 mL 容ナスフラスコに **2.31** (374 mg, 1.0 mmol) をとり，メタノール（6 mL）を加えて溶解した。ここに hydrazine hydrate（2.0 mL, 41 mmol），飽和硫酸銅水溶液（触媒量）および酢酸（触媒量）を加えた。続いて 0.5 M 過ヨウ素酸ナトリウム水溶液（10 mL, 5 mmol）を 1 時間かけてゆっくりと滴下した。このとき，激しい発泡がみられた。滴下終了後，反応液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し，残滓に 3 M HCl 水溶液（20 mL）を加え，酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。合一した有機層を水（20 mL）と飽和食塩水（20 mL）で順次洗浄し，無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残滓を無水ジクロロメタン（5 mL）に懸濁し，EDC·HCl（225 mg, 1.2 mmol）と DMAP（触媒量）を加えた。次に isopropylamine（98 μL, 1.2 mmol）を加え，反応液を室温で一晩攪拌した。TLC 分析の結果，反応が未完結だったため，EDC·HCl

(122 mg, 0.64 mmol), DMAP (触媒量) および isopropylamine (50  $\mu$ L, 0.61 mmol) を順次追加し、室温でさらに 3 日間攪拌した。反応液をジクロロメタン (15 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、1 M HCl 水溶液、水および飽和食塩水 (各 10 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、シリカゲルを敷いたガラスフィルターでろ過し、シリカゲルを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製し、淡黄色固体 (86 mg, 21%) を得た。以下の分析には、酢酸エチルから再結晶して得た淡黄色結晶を用いた。Mp: 180–182°C (EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.49–2.58 (2H, m), 3.22–3.31 (2H, m), 3.93–4.09 (1H, m), 5.16 (1H, br d,  $J = 5.4$  Hz), 7.32–7.40 (2H, m), 7.42–7.53 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4, 22.6, 33.8, 41.4, 118.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz), 124.9, 126.9, 129.9, 130.0, 132.3, 132.6, 133.8, 142.1, 142.2, 150.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 42.0$  Hz), 169.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.63 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ : C, 48.98; H, 3.87; N, 13.44. Found: C, 48.76; H, 4.01; N, 13.26.

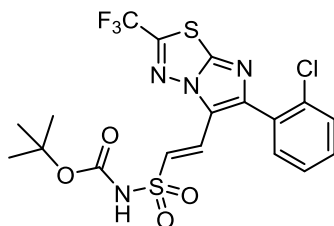
(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropylprop-2-enethioamide (2.24)



50 mL 容ナスフラスコに **2.2** (349 mg, 0.84 mmol) をとり、トルエン (20 mL) を加えて溶解した。Lawesson 試薬 (174 mg, 0.43 mmol) を加え、反応液を 2 時間還流した。シリカゲルを敷いたガラスフィルターで反応液をろ過し、シリカゲルを酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製した後、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、黄色結晶 (282 mg, 78%) を得た。Mp: 203–204°C (EtOAc/hexane).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.77–4.91 (1H, m), 7.16–7.26 (2H, m), 7.36–7.49 (3H, m), 7.52–7.58 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 47.5, 118.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz), 123.2, 126.4, 126.6, 127.0, 130.4, 130.6, 131.4, 132.5, 133.8, 146.0,

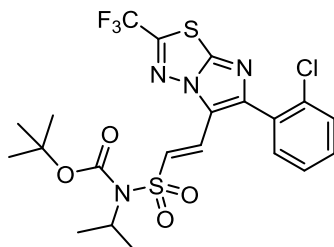
148.5, 150.9 (q,  $J_{C-F} = 42.6$  Hz), 192.6.  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.35 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{S}_2$ : C, 47.39; H, 3.28; N, 13.00. Found: C, 47.27; H, 3.29; N, 12.86.

*tert*-Butyl (*E*)-({2-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]vinyl}sulfonyl)carbamate (**2.37**)



100 mL 容ナスフラスコに塩化リチウム (319 mg, 7.5 mmol) と  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHBoc}$  (1.31 g, 3.3 mmol) をとり, 無水アセトニトリル (25 mL) を加えて懸濁した. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.1 mL, 7.4 mmol) と **2.30** (994 mg, 3.0 mmol) を順次加え, 室温で 1.5 時間攪拌した. 反応液を水 (75 mL) で希釈し, 1 M HCl 水溶液で pH を 3 に調節した. ジエチルエーテル (80 mL  $\times$  1, 40 mL  $\times$  2) で抽出し, 合一した有機層を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–50/50) で精製し, 淡黄色固体 (1.11 g, 73%) を得た.  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  1.37 (9H, s), 7.24 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 7.52–7.62 (3H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 11.46 (1H, br s).

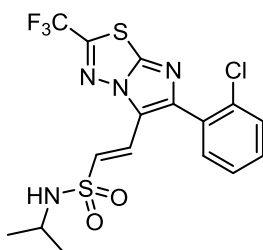
*tert*-Butyl (*E*)-({2-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]vinyl}sulfonyl)(isopropyl)carbamate (**2.38**)



50 mL 容ナスフラスコに **2.37** (511 mg, 1.0 mmol), 2-propanol (0.19 mL, 2.5 mmol) および triphenylphosphine (668 mg, 2.6 mmol) をとり, 無水テトラヒドロフラン (15 mL) に溶解した. Diethyl azodicarboxylate (40%トルエン溶液, 1.35 mL, 3.1 mmol) を

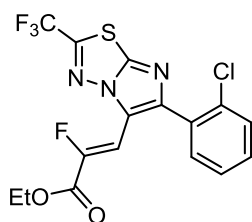
ゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–65/35）で精製し、淡黄色固体（416 mg, 76%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.54 (9H, s), 4.55 (1H, septet, *J* = 6.9 Hz), 7.38–7.48 (4H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.69 (1H, d, *J* = 15.5 Hz).

(E)-2-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylvinylsulfonamide (2.25)



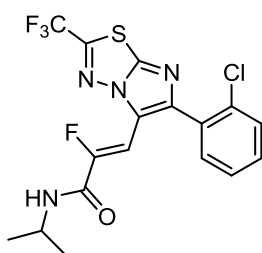
50 mL 容ナスフラスコに **2.38** (377 mg, 0.68 mmol) をとり、ジクロロメタン (5 mL) を加えて溶解した。Trifluoroacetic acid (5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–50/50）で精製し、白色固体（270 mg, 88%）を得た。以下の分析には、クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた。Mp: 157–158°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 3.51–3.62 (1H, m), 4.42 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 15.4 Hz), 7.38–7.48 (3H, m), 7.52–7.56 (1H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.1, 46.2, 118.4 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 274 Hz), 120.8, 124.2, 126.0, 127.2, 130.4, 130.97, 131.02, 132.3, 133.6, 146.9, 148.7, 151.8 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 42.9 Hz). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –62.52 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 451.0272; found, 451.0261. Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 47.39; H, 3.28; N, 13.00. Found: C, 47.27; H, 3.29; N, 12.86.

Ethyl (Z)-3-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-2-fluoroacrylate (2.39)



30 mL 容二頸フラスコに **2.30** (1.66 g, 5.0 mmol) をとり、系内をアルゴン置換した。ここに無水ジクロロメタン (7.5 mL) と ethyl fluoroacetate (0.54 mL, 5.5 mmol) を加え、均一な溶液とした。Titanium tetrachloride (1.0 M ジクロロメタン溶液, 6.0 mL, 6.0 mmol) を 10 分かけて滴下し、反応液を室温で 30 分間攪拌した。次に triethylamine (1.4 mL, 10 mmol) を 10 分かけて滴下し、反応液を室温で 4 時間攪拌した。ジクロロメタン (15 mL) で反応液を希釈し、1 M HCl 水溶液、水および飽和食塩水 (各 15 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 98/2–80/20) で 2 度精製し、淡黄色固体 (780 mg, 37%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.34 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, *J*<sub>H-F</sub> = 34.0 Hz), 7.34–7.42 (2H, m), 7.46–7.52 (2H, m). <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –115.66 (s), –62.69 (s).

(Z)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-2-fluoro-*N*-isopropylacrylamide (**2.26**)

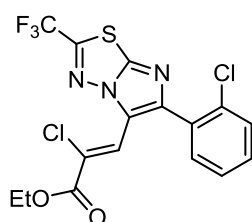


**2.22** の合成法に従い、**2.39** (506 mg, 1.2 mmol) より淡黄色固体 (425 mg, 81%) を得た。以下の分析には、クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた。Mp: 187–188°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.11–4.22 (1H, m), 6.15 (1H, br d, *J* = 6.0 Hz), 7.12 (1H, d, *J*<sub>H-F</sub> = 38.2 Hz), 7.35 (1H, td, *J* = 7.5, 1.3 Hz), 7.39 (1H, td, *J* = 7.5, 1.9 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz), 7.50 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.5, 41.9, 99.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.9 Hz), 118.5 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 273 Hz), 119.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 1.9 Hz), 126.6, 129.9, 130.3, 132.0, 132.5, 133.8, 145.2, 146.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> =



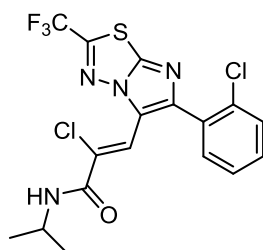
3.6 Hz), 149.5 (d,  $J_{C-F}$  = 282 Hz), 150.4 (q,  $J_{C-F}$  = 42.3 Hz), 158.6 (d,  $J_{C-F}$  = 27.5 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -120.18 (s), -62.76 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{OS}$ : C, 47.18; H, 3.03; N, 12.94. Found: C, 47.02; H, 2.81; N, 12.91.

Ethyl (Z)-2-chloro-3-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]acrylate (2.40)



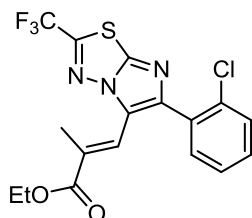
**2.39** の合成法に従い, **2.30** (1.65 g, 4.97 mmol) と ethyl chloroacetate (0.60 mL, 5.6 mmol) より淡黄色固体 (1.44 g, 66%) を得た.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 4.34 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 7.32–7.40 (2H, m), 7.45–7.52 (2H, m), 8.03 (1H, s).

(Z)-2-Chloro-3-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-*N*-isopropylacrylamide (2.27)



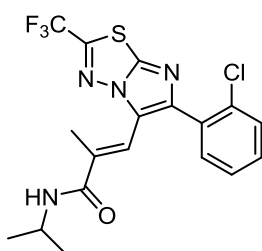
**2.22** の合成法に従い, **2.40** (521 mg, 1.2 mmol) より淡黄色固体 (285 mg, 53%) を得た. 以下の分析には, クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた. Mp: 189–190°C ( $\text{CHCl}_3$ /hexane).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 4.08–4.19 (1H, m), 6.47 (1H, br d,  $J$  = 7.3 Hz), 7.31–7.39 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J$  = 7.2, 2.3 Hz), 7.50 (1H, dd,  $J$  = 7.5, 1.7 Hz), 8.16 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.5, 42.7, 118.5 (q,  $J_{C-F}$  = 273 Hz), 120.0, 120.9, 126.7, 126.8, 130.0, 130.1, 131.9, 133.2, 133.6, 145.3, 146.3, 150.6 (q,  $J_{C-F}$  = 42.8 Hz), 160.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.71 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ : C, 45.45; H, 2.92; N, 12.47. Found: C, 45.26; H, 3.04; N, 12.50.

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropyl-2-methylacrylamide (2.41)



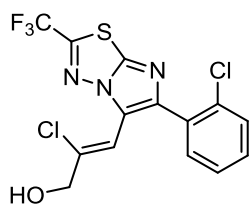
**2.36** の合成法に従い, **2.30** (498 mg, 1.5 mmol) と triethyl 2-phosphonopropionate (0.49 mL, 2.3 mmol) より白色固体 (498 mg, 80%) を得た.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.58 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz), 4.26 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.31–7.38 (2H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.49–7.53 (1H, m), 7.70 (1H, br q,  $J = 1.4$  Hz).

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-N-isopropyl-2-methylacrylamide (2.28)



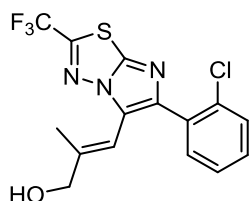
**2.22** の合成法に従い, **2.41** (418 mg, 1.0 mmol) より淡黄色固体 (338 mg, 78%) を得た. ただし, 反応時間は2日間とした. 以下の分析には, クロロホルム/ヘキサンより再結晶して得た白色結晶を用いた. Mp: 150–151°C ( $\text{CHCl}_3$ /hexane).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.61 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz), 4.11–4.22 (1H, m), 5.62 (1H, br d,  $J = 6.9$  Hz), 7.32–7.37 (2H, m), 7.38 (1H, br q,  $J = 1.4$  Hz), 7.42–7.47 (1H, m), 7.49–7.54 (1H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4, 22.7, 41.9, 118.4, 118.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 273$  Hz), 122.7, 127.0, 130.0, 130.3, 132.1, 133.0, 133.4, 136.1, 144.1, 144.5, 150.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 42.5$  Hz), 166.9.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.72 (s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{OS}$ : C, 50.41; H, 3.76; N, 13.06. Found: C, 50.13; H, 3.86; N, 12.99.

(Z)-2-Chloro-3-[6-(2-chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-prop-2-en-1-ol (2.42)



20 mL 容ナスフラスコに **2.40** (216 mg, 0.50 mmol) をとり，系内をアルゴン置換した．ここに無水ジクロロメタン (4 mL) を加えて基質を溶解し， $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した．Diisobutylaluminum hydride (0.95 M ヘキサン溶液, 1.4 mL, 1.3 mmol) をゆっくりと加え，反応液を $-78^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した．TLC 分析の結果，反応が未完結であったため，diisobutylaluminum hydride (1.0 mL, 0.95 mmol) を追加し，さらに30分間攪拌した．メタノール (1.6 mL) をゆっくりと加えて反応を停止し，室温に戻した．飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (5 mL) を加え，室温で1時間激しく攪拌した後，分液した．水層をジクロロメタン (5 mL  $\times$  3) で抽出し，合一した有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄した後，無水硫酸ナトリウムで乾燥した．溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–50/50) で精製し，淡黄色固体 (175 mg, 88%) を得た． $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (1H, br), 4.33 (2H, br), 6.99 (1H, t,  $J = 1.4$  Hz), 7.30–7.36 (2H, m), 7.44–7.57 (2H, m).

(E)-3-[6-(2-Chlorophenyl)-2-(trifluoromethyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl]-2-methylprop-2-en-1-ol (2.43)



**2.42** の合成法に従い，**2.41** (50 mg, 0.12 mmol) より灰白色固体 (36 mg, 80%) を得た． $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35–1.38 (3H, m), 1.61 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.14–4.21 (2H, br m), 6.57 (1H, br sext,  $J = 1.4$  Hz), 7.28–7.35 (2H, m), 7.42–7.52 (2H, m).

### 第3章 ITD 類の構造活性相関

#### 3-1 緒論

第2章でも述べたように、ITD 類 (Fig. 3-1) は Bayer Crop Science においてランダムスクリーニングにより見出された新規脱皮ホルモンアゴニストである<sup>56</sup>。この論文の著者である Holmwood と Schindler は、*in vitro* の試験系で評価された  $pInd_{50}$  という活性値を指標に、簡単な構造活性相関研究を行っている。彼らは、(1) ヘテロ環上の置換基 (X) としてはフルオロアルキル基が好ましく、この部分にメチル基を導入した化合物では活性が消失する、(2) ベンゼン環上の置換基 (Y) としては 2-Cl 基が好ましく、メタおよびパラ位に置換基を導入すると活性が低下する、(3) アクリルアミド部分の炭素-炭素二重結合を還元すると、活性は 1/100 以下にまで低下する、と報告している。さらに、彼らは ITD 類の EcR への結合モデルを示しており、ITD 類の EcR における結合位置は DAH 類とほぼ同じであるが、両者の間で結合ポケットの形状は異なると述べている。このように、彼らは ITD 類について非常に興味深い報告をしているが、この論文には詳細な実験手順や対象とした昆虫種の記載がなく、ITD 類の結合モデルを支持するデータも提出されていないという致命的な欠陥があった。また、特許において ITD 類が鱗翅目ヨトウガの一種 (*S. frugiperda*) および鞘翅目ハムシの一種 (*Phaedon cochleariae*) に対して殺虫活性を示すという報告があるが、殺虫活性の定量的な評価はなされていない<sup>63</sup>。

そこで本章では、ITD 類の脱皮ホルモンアゴニストとしての活性を確認した上で、その構造活性相関を詳細に解析することを目的とした。供試化合物としては第2章で合成した 28 種の ITD 類縁体を用い、各種昆虫培養細胞を用いた受容体結合試験を行うことで、ITD 類の構造活性相関と昆虫種間選択性を明らかにした。また、ハスモンヨトウ (*S. litura*) に対する殺虫試験を行い、受容体結合試験の結果と比較した。さらに、ITD 類の受容体結合親和性に関する QSAR 解析を行うことで、EcR との相互作用において必要とされる ITD 類の物理化学的性質を明らかにするとともに、Holmwood と Schindler の提唱した結合様式に検証を加えた。

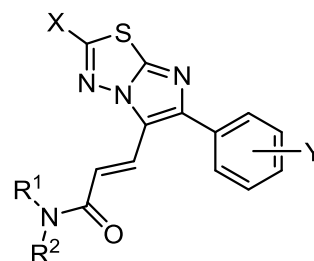


Fig. 3-1. ITD 類の構造.

## 3-2 結果

### 3-2-1 受容体結合親和性

各種昆虫培養細胞を用いた受容体結合試験により，ITD 類の受容体結合親和性 [pIC<sub>50</sub> (M)] を評価した (Table 3-1)．まず鱗翅目ヨトウガの一種 (*S. frugiperda*) に由来する Sf-9 細胞において評価した pIC<sub>50</sub> 値を指標として，ITD 類の構造活性相関について調べた．まずヘテロ環上の置換基 (X) を CF<sub>3</sub> に，アクリル酸構造 (L) を (E)-CH=CH-C(=O)- に固定した上で，アミド窒素上の置換基 (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>) を変換した．第一級アミド **2.1** は活性を示さなかったが，アルキル基 (*i*-Pr, *c*-Bu, *c*-Hex) を導入した第二級アミド **2.2–2.4** の活性は非常に高く，*i*-Pr 基を持つ **2.2** が特に高い活性を示した．フェニル基を持つ **2.5** の活性は，**2.2** の約 1/10 程度であった．さらにアルキル基を導入された第三級アミド **2.6–2.8** の活性は，**2.2** と比較して 1/100 以下であった．

次にヘテロ環上の置換基 (X) の効果について調べた．このとき，L は (E)-CH=CH-C(=O)- に，R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ H, *i*-Pr に固定した．フルオロアルキル基を持つ化合物 (**2.2, 2.9, 2.10**) の IC<sub>50</sub> は nM オーダーであり，非常に高い結合親和性を示したが，無置換体 **2.11** はその 1/1000 程度の活性であった．直鎖アルキル基を長くしていくと，*n*-Pr 基までは活性上昇がみられたが (**2.12–2.14**)，*n*-Bu 基 (**2.16**) にすると活性は低下した．分岐アルキル基を持つ化合物 (**2.15, 2.17, 2.18**) の中では，より疎水性が高い *i*-Bu 基 (**2.17**) や *t*-Bu 基 (**2.18**) を持つ化合物が高い活性を示した．硫黄を含む置換基を持つ化合物 (**2.19–2.21**) の中では，SMe 基 (**2.19**) を持つものが比較的高い活性を示したが，硫黄原子が酸化された S(O)Me 基 (**2.20**) や SO<sub>2</sub>Me 基 (**2.21**) 持つものでは活性が大幅に低下した．強力な電子供与性を示す NMe<sub>2</sub> 基 (**2.22**) の導入による活性の向上は限定的であった．

次にアクリルアミド部分 (L) が活性に及ぼす効果について調べた．このとき X は CF<sub>3</sub> に，R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ H, *i*-Pr に固定した．炭素-炭素二重結合を飽和させた **2.23** の活性は **2.2** の 1/100 以下であり，報告された構造活性相関とよく一致した<sup>56</sup>．アミドをチオアミドに変換した **2.24** では活性は維持されたが，スルホンアミド構造を持つ **2.25** では活性は劇的に低下した．また，カルボニル基の α 位へ置換基を導入しても活性向上に繋がらなかった (**2.26–2.28**)．

ITD 類の中で最も高い受容体結合親和性を示したのは **2.9** と **2.10** であり，これらの Sf-9 細胞に対する活性は 20E の約 40 倍，PonA の約 2 倍という強力なものであった．また，実用化されている tebufenozide と比較しても約 1/3 程度という強さであった．

双翅目ヒトスジシマカ (*Ae. albopictus*) に由来する NIAS-AeA12 細胞と、鞘翅目コロラドハムシ (*L. decemlineata*) に由来する BCIRL-Lepd-SL1 細胞においても受容体結合親和性を評価した。いくつかの ITD 類縁体 (**2.2, 2.3, 2.9, 2.19**) は NIAS-AeA12 細胞において比較的高い活性を示したが、20E の活性を超えるものはなかった。BCIRL-Lepd-SL1 細胞における ITD 類の活性は非常に低かった。

### 3-2-2 殺虫活性

ハスモンヨトウ (*S. litura*) に対する ITD 類の殺虫活性 [pLD<sub>50</sub> (mmol/larva)] についても Table 3-1 にまとめた。pLD<sub>50</sub> 値を決定できたのは、Sf-9 細胞における受容体結合試験で特に高い活性を示した **2.2, 2.9, 2.10** のみであった。最も高い殺虫活性を示した **2.2** の活性 (pLD<sub>50</sub> = 5.15) は、tebufenozide の約 1/20 であり、RH-5849 の約 5 倍の強さであった。

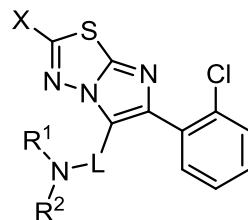
### 3-2-3 QSAR 解析

ヘテロ環上の置換基 (X) を変換した化合物 (**2.2** および **2.9–2.22**) の受容体結合親和性 pIC<sub>50</sub> に関し、Hansch–Fujita 法による QSAR 解析を行った。Table 3-1 より、置換基 X としては疎水性の高いものが高活性を示す傾向にある。また、これまでの DAH 類の受容体結合親和性に関する QSAR 解析によれば、化合物の疎水性が活性発現にとって重要であることが分かっている<sup>34</sup>。そこで、疎水性パラメータ log *P* の計算値である Clog *P* を用いて解析を行ったところ、式 (3-1) が得られた。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} &= 0.83(\pm 0.48)\text{Clog } P + 2.79(\pm 2.25) & (3-1) \\ n &= 15, s = 0.90, r = 0.72, F_{1,13} = 14.03 \end{aligned}$$

ここで *n* は解析に用いた化合物数、*s* は標準偏差、*r* は相関係数、*F* は回帰と残差の分散比であり、*F* に付けられた添字は回帰と残差の自由度を表している。また、カッコ内の数値は各係数の 95%信頼区間である。式 (3-1) の決定係数 (*r*<sup>2</sup>) は 0.52 となり、Clog *P* 項のみで約 52%の活性の変動を説明できていることになる。しかし、標準偏差が非常に大きいことから、説明変数を加えることにした。電子的パラメータの追加を検討したところ、式 (3-2) が得られた。

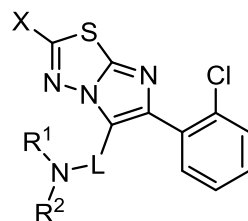
Table 3-1. ITD 類の生物活性.



No.	X	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pIC <sub>50</sub> (M) <sup>a)</sup>			pLD <sub>50</sub>
					Sf-9	NIAS-AeAl-2	BCIRL-Lepd-SL1	<i>S. litura</i>
2.1	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	H	<4.9 (12%)	N.D.	N.D.	<4.30 (0%)
2.2	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	8.03 ± 0.24 (3)	7.10	4.88	5.15 ± 0.01 (2)
2.3	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>c</i> -Bu	7.71	6.74	≈4.08 (49%)	<4.00 (45%)
2.4	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>c</i> -Hex	7.65	6.05	<4.60 (27%)	<4.30 (10%)
2.5	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	Ph	7.08	5.94	<4.38 (10%)	<4.30 (0%)
2.6	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	Me	<i>i</i> -Pr	5.20	≈4.38 (51%)	<4.38 (39%)	<4.30 (25%)
2.7	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		5.24	≈4.08 (53%)	≈4.08 (55%)	<4.48 (0%)
2.8	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		5.02	<4.08 (24%)	<4.08 (17%)	<4.48 (10%)
2.9	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	8.35 ± 0.05 (2)	7.52	4.72	4.94 ± 0.04 (2)
2.10	CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	8.36 ± 0.13 (3)	N.D.	N.D.	4.45 ± 0.01 (2)
2.11	H	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	4.79	N.D.	<4.60 (4.6%)	<4.00 (0%)
2.12	Me	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	5.44	<4.38 (42%)	≈4.38 (47%)	<4.30 (0%)

(次ページに続く)

Table 3-1. ITD 類の生物活性 (続き).



No.	X	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pIC <sub>50</sub> (M) <sup>a)</sup>			pLD <sub>50</sub>
					Sf-9	NIAS-AeAl-2	BCIRL-Lepd-SL1	<i>S. litura</i>
<b>2.13</b>	Et	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.23 ± 0.12 (2)	N.D.	N.D.	<4.00 (0%)
<b>2.14</b>	<i>n</i> -Pr	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	7.15 ± 0.01 (2)	N.D.	N.D.	<4.00 (0%)
<b>2.15</b>	<i>i</i> -Pr	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.78 ± 0.20 (2)	N.D.	N.D.	N.D.
<b>2.16</b>	<i>n</i> -Bu	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.37 ± 0.08 (2)	N.D.	N.D.	N.D.
<b>2.17</b>	<i>i</i> -Bu	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	7.35 ± 0.13 (2)	N.D.	N.D.	N.D.
<b>2.18</b>	<i>t</i> -Bu	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	7.07 ± 0.24 (2)	N.D.	N.D.	<4.00 (0%)
<b>2.19</b>	SMe	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	7.39 ± 0.02 (2)	6.39	<4.90 (35%)	<4.30 (0%)
<b>2.20</b>	S(O)Me	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	4.79	<4.60 (38%)	<4.90 (16%)	<4.00 (0%)
<b>2.21</b>	SO <sub>2</sub> Me	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	4.76	N.D.	<4.90 (11%)	<4.30 (0%)
<b>2.22</b>	NMe <sub>2</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.10 ± 0.01 (2)	N.D.	N.D.	N.D.
<b>2.23</b>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	5.83	≈4.08 (56%)	<4.08 (25%)	<4.48 (5%)
<b>2.24</b>	CF <sub>3</sub>	( <i>E</i> )-CH=CH-C(=S)-	H	<i>i</i> -Pr	7.51	>4.60 (99%)	<4.90 (38%)	<4.00 (7%)

(次ページに続く)



Table 3-1. ITD 類の生物活性 (続き).

No.	X	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	pIC <sub>50</sub> (M) <sup>a)</sup>			pLD <sub>50</sub>
					Sf-9	NIAS-AeA1-2	BCIRL-Lepd-SL1	<i>S. litura</i>
2.25	CF <sub>3</sub>	(E)-CH=CH-SO <sub>2</sub> -	H	<i>i</i> -Pr	4.98	N.D.	N.D.	<4.00 (0%)
2.26	CF <sub>3</sub>	(Z)-CH=CF-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.92	N.D.	N.D.	<4.30 (7%)
2.27	CF <sub>3</sub>	(Z)-CH=CCl-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	5.63	N.D.	N.D.	N.D.
2.28	CF <sub>3</sub>	(E)-CH=CMe-C(=O)-	H	<i>i</i> -Pr	6.21	N.D.	N.D.	N.D.
-----								
		20-Hydroxyecdysone (20E)			6.78 <sup>b)</sup>	7.68 ± 0.14 (2)	6.36 <sup>d)</sup>	N.D.
		Ponasterone A (PonA)			8.05 <sup>b)</sup>	9.01 <sup>c)</sup>	8.13 <sup>d)</sup>	N.D.
		RH-5849			6.44 <sup>b)</sup>	5.94 ± 0.17 (2)	4.97 <sup>d)</sup>	4.41
		Tebufenozide			8.81 <sup>b)</sup>	7.12 <sup>c)</sup>	5.18 <sup>d)</sup>	6.45 ± 0.02 (2)
		Methoxyfenozide			8.46 <sup>b)</sup>	7.36 ± 0.08 (2)	5.94 <sup>d)</sup>	N.D.

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差 (実験の繰り返し数). 数値のみの場合は, 1 回の実験結果を表す. N.D.: not determined. <sup>b)</sup> 文献<sup>17</sup>より引用.

<sup>c)</sup> 文献<sup>75</sup>より引用. <sup>d)</sup> *In vitro* 発現 EcR/USP に対する活性値<sup>40</sup>.

$$\text{pIC}_{50} = 1.39(\pm 0.23)\text{Clog } P + 4.16(\pm 1.37)\sigma_1 - 0.41(\pm 1.52) \quad (3-2)$$

$$n = 15, s = 0.43, r = 0.95, F_{1,12} = 52.28$$

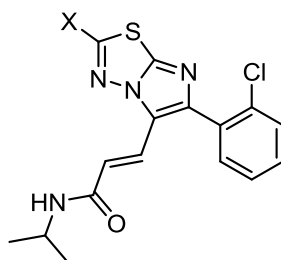
ここで  $\sigma_1$  は置換基の誘起的電子求引性を表すパラメータであり、Swain-Lupton の置換基定数  $F$  と定義上は等価である<sup>76</sup>。実際、式 (3-2) の  $\sigma_1$  項を  $F$  で置き換えても同程度の相関を与えた ( $s = 0.45, r = 0.94$ )。式 (3-1) と比較すると、式 (3-2) は標準偏差、相関係数および  $F$  値の全てにおいて大幅な改善がみられた。本解析に用いた化合物群は活性を 1 回しか測定していない化合物を若干含むが、活性を複数回測定した化合物における最大の標準偏差は 0.24 であることを考慮すると、式 (3-2) における標準偏差 (0.43) は依然として大きい。そこで新たな説明変数を加えることにした。過去の DAH 類の QSAR 解析では、立体パラメータが統計的に有意であった<sup>24-27,31,32,34</sup>。そこで立体パラメータの追加を検討したところ、式 (3-3) が得られた。

$$\text{pIC}_{50} = 1.63(\pm 0.32)\text{Clog } P + 4.91(\pm 1.29)\sigma_1 - 0.32(\pm 0.26)\Delta L - 0.93(\pm 1.33) \quad (3-2)$$

$$n = 15, s = 0.43, r = 0.95, F_{1,12} = 52.28$$

ここで  $L$  は Verloop の定義した STERIMOL パラメータの 1 つであり、置換基の最大長を表す<sup>77</sup>。また  $\Delta$  は水素原子の値を差し引いたことを意味している。本章で解析した置換基には  $L$  値が求められていないものが含まれていたため、ここでは独自に計算した値を用いた (3-4 節参照)。式 (3-3) より、疎水性と誘起的電子求引性の高い置換基が導入されると活性は大幅に向上するが、長い置換基の導入により活性は低下することが定量的に示された。 $\text{pIC}_{50}$  の実測値と式 (3-3) による計算値、および物理化学的パラメータの値を Table 3-2 に示す。また、パラメータ間の共直線性 ( $r^2$ ) を Table 3-3 に、実測値と計算値の関係を Fig. 3-2 に示す。

Table 3-2. 置換基 X を変換した ITD 類の受容体結合親和性と物理化学的パラメータ.



No.	X	受容体結合親和性 [pIC <sub>50</sub> (M)]		物理化学的パラメータ		
		Obsd.	Calcd. <sup>a)</sup>	Clog P <sup>b)</sup>	σ <sub>1</sub> <sup>c)</sup>	ΔL <sup>d)</sup>
2.2	CF <sub>3</sub>	8.03	8.17	4.63	0.40	1.24
2.9	CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	8.35	8.37	5.00	0.41	2.67
2.10	CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	8.36	8.39	5.23	0.39	3.48
2.11	H	4.79	5.15	3.74	0.00	0.00
2.12	Me	5.44	5.49	4.24	-0.04	0.88
2.13	Et	6.23	6.12	4.77	-0.01	2.07
2.14	<i>n</i> -Pr	7.15	6.69	5.30	-0.01	3.00
2.15	<i>i</i> -Pr	6.78	6.89	5.17	0.01	2.02
2.16	<i>n</i> -Bu	6.37	7.03	5.83	-0.04	4.17
2.17	<i>i</i> -Bu	7.35	7.25	5.70	-0.03	2.98
2.18	<i>t</i> -Bu	7.07	7.14	5.57	-0.07	2.03
2.19	SMe	7.39	6.83	4.44	0.25	2.17
2.20	S(O)Me	4.79	4.81	2.44	0.49	2.03
2.21	SO <sub>2</sub> Me	4.76	4.93	2.26	0.59	2.26
2.22	NMe <sub>2</sub>	6.10	5.68	4.28	0.06	2.05

a) 式 (3-3) により計算. b) CLOGP for Windows ver. 4.0 により計算. c) 文献<sup>78</sup>より引用.

d) エネルギー極小化計算を行った各化合物の構造をもとに算出 (3-4 節を参照).

Table 3-3. 式 (3-3) の誘導に使用したパラメータ間の共直線性 ( $r^2$ ).

	Clog P	σ <sub>1</sub>
σ <sub>1</sub>	0.376	
ΔL	0.218	0.003

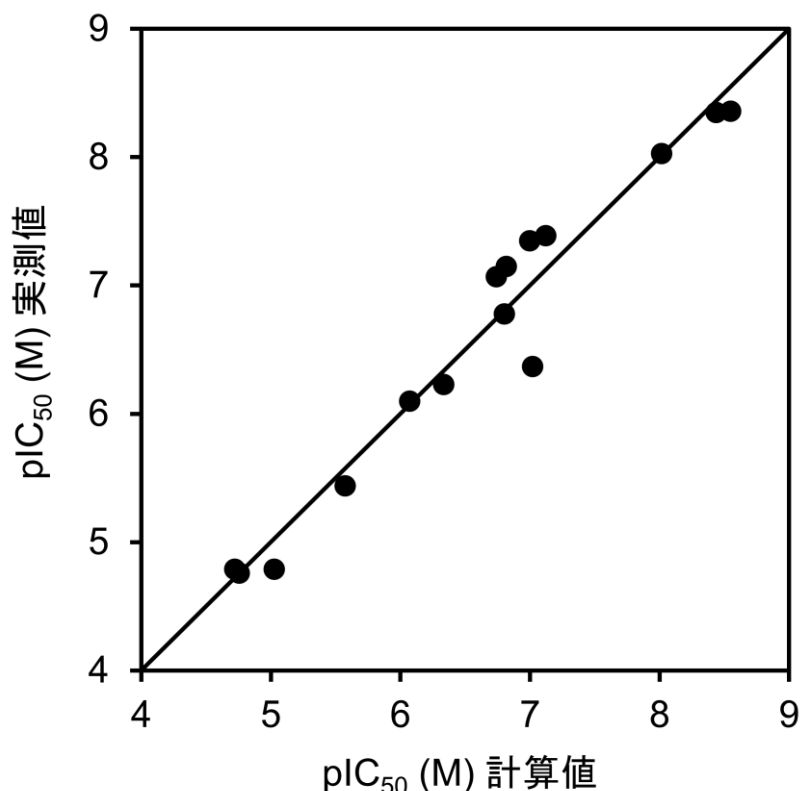


Fig. 3-2. 置換基 X を変換した ITD 類の受容体結合親和性の実測値と式 (3-3) による計算値の関係.

### 3-3 考察

今回の QSAR 解析では  $\text{Clog } P$  項が有意となり、その係数は正であった。これは置換基 X の疎水性が高いほど、受容体への親和性は向上することを意味する。一般に、リガンド-タンパク質間相互作用の QSAR 解析においては、 $\log P$  の係数はリガンド結合ポケットの位置を表すと理解される<sup>79</sup>。すなわち、係数 1.0 は水分子がリガンドから完全に脱溶媒和することを意味し、リガンド結合サイトはタンパク内部に埋もれていると解釈される。一方、係数 0.5 は水分子の半数が脱溶媒和することを意味し、結合サイトはタンパク表面にあると解釈される。式 (3-3) における  $\text{Clog } P$  項の係数は 1.63 と、1.0 を大きく上回っていた。これはパラメータ間の共直線性に起因すると考えられ (Table 3-3)、式 (3-3) では本来の係数を正しく評価できていない可能性がある。  $\text{Clog } P$  項のみで解析した式 (3-1) では、その係数 (0.83) は 1.0 に比較的近いいため、ITD 類は受容体内部にほぼ埋もれる形で結合すると考えられる。

式 (3-3) において、 $\sigma_1$  項が有意となり、その係数は正であった。このことは、誘起

的電子求引性の高い置換基がリガンド-受容体間相互作用にとって有利であるということの意味する。この電子的効果には2通りの解釈が考えられる。すなわち、(1) ヘテロ環への電子求引効果が受容体との相互作用に有利にはたらく、(2) 置換基自体に存在する陰性元素が受容体との相互作用に関与している、ということである。もし解釈(1)が正しければ、共鳴的な電子効果も有意になると考えられる。しかし、本解析において共鳴効果を表す成分である  $\sigma_R$  を加えることは統計的に有意とならなかった。よって解釈(2)が妥当であり、フッ素のような陰性元素が受容体との静電的相互作用に関わっていると考えられる。なお、本解析に用いた化合物には、フルオロアルキル基以外にも、スルホキシド (2.20) やスルホン (2.21) といった  $\sigma_I$  値の大きい置換基を有する化合物が含まれている。これらの活性も式(3-3)により高い精度で予測されていることから、単にフッ素原子が活性にとって好ましいというわけではないことがわかる。

式(3-3)において、 $\Delta L$  項が有意となり、その係数は負であった。このことから、長い置換基に対しては立体障害が生じていることが示唆される。この負の立体効果は、直鎖アルキル基を持つ化合物において顕著にみられる。無置換体である 2.11 から *n*-Pr 基を持つ 2.14 においては、アルキル鎖の伸長とともに活性は段階的に向上するが、*n*-Bu 基を持つ 2.16 では活性は突如として低下に転じる。したがって受容体タンパク質は、長い置換基が結合するのを妨げる壁のような構造を持っているのかもしれない。しかし、 $\Delta L$  項の *t* 検定による有意性は 97.6%とやや低いことから、他の2つのパラメータと比べれば、ITD 類と受容体の相互作用にそれほど大きな影響を与える因子ではないと考えられる。

第1章でも述べたように、当研究室では ecdysteroid 類や DAH 類をはじめとする脱皮ホルモンアゴニストの活性が様々なレベルの試験系で評価されてきた。その結果、ecdysteroid 類は様々な昆虫の EcR に対して高い結合親和性を示す一方、DAH 類は鱗翅目の EcR に対して高い選択性を示すことが明らかにされた<sup>80</sup>。また THQ 類については、双翅目昆虫の中でも蚊の EcR に対して高い選択性を持つことが明らかとなっている<sup>66</sup>。Table 3-1 に示したように、ITD 類は鱗翅目昆虫の EcR に対して高い結合親和性を示し、その選択性は DAH 類と類似していることが明らかになった。したがって ITD 類の受容体結合様式は、DAH 類のそれと類似している可能性がある。

Holmwood と Schindler は ITD 類の受容体結合様式を報告している<sup>56</sup>。彼らはそれを支持する構造データを提出していないが、論文中に示された構造によれば、ITD 類の

EcRにおける結合位置はDAH類のそれとおおむね同じであり、ITD類のヘテロ環上の置換基XはDAH類の *tert*-butyl 基に相当する位置にあるという。DAH類縁体であるBYI06830のオオタバコガEcRとの共結晶構造(PDB ID: 1R20)によれば、*tert*-butyl 基はF336, M413, L511, L518, L522, W526といった疎水性側鎖を持つアミノ酸残基に囲まれている<sup>46</sup>(Fig. 3-3)。この中で、特にF336はリガンド結合ポケットにフタをするような形で配置されており、リガンド分子の大きさを制限しているようである。また、この結合ポケットの末端部分には、水素結合供与体としてフッ素のような陰性元素と相互作用しうるT340が存在する。これらの観察結果は、本研究におけるQSAR解析の結果とよく一致している。

Table 3-1に示したとおり、ハスモンヨトウに対するpLD<sub>50</sub>値を決定できたのはフルオロアルキル基を持つ化合物**2.2**, **2.9**, **2.10**のみであり、受容体結合親和性と殺虫活性の間には一対一の対応関係がみられなかった。DAH類の場合は両者間で相関関係が見出されており<sup>34</sup>、対照的な結果である。これは薬剤投与後の昆虫体内での代謝解毒作用に起因する可能性がある。すなわち、置換基Xとしてアルキル基やスルフィド基を持つ化合物**2.12–2.19**では酸化的代謝を受けたため、殺虫活性を示さなかった可能性がある。フッ素原子の存在は、受容体結合親和性を向上させるだけでなく、殺虫活性を発現するためにも重要であることが示唆される。一方で、殺虫活性を評価できた化合物**2.2**, **2.9**, **2.10**の間で、pLD<sub>50</sub>値は疎水性パラメータClog *P*と負の相関を示した。これは疎水性に最適値が存在する可能性を示唆する。これまでのDAH類の殺虫活性に関するQSAR解析において疎水性の最適値は見出されていないが<sup>24,25</sup>、これは解析に用いた化合物(log *P*: 1.99–4.68)に疎水性の十分大きいものが含まれていないためであると考えられる。殺虫活性の低下した化合物**2.9**と**2.10**の疎水性Clog *P*はそれぞれ5.00および5.23であり、DAH類の最大の疎水性(4.68)を上回っているた

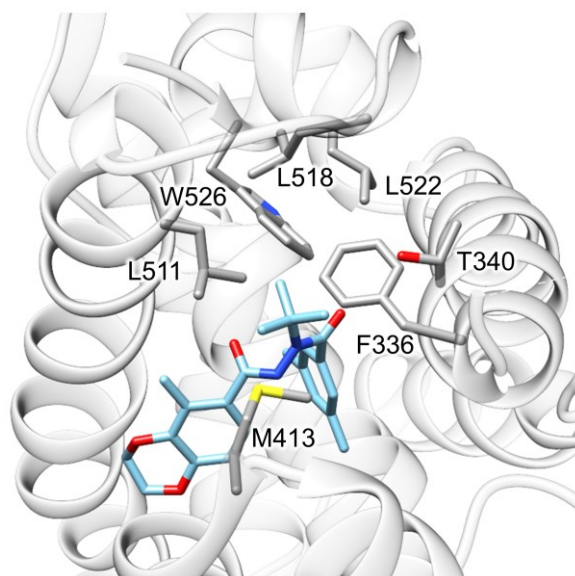


Fig. 3-3. DAH類縁体(BYI06830)のEcRへの結合様式(PDB ID: 1R20)。本文中で言及した *tert*-butyl 基近傍のアミノ酸残基の側鎖を表示した。

め、矛盾はない。今後 ITD 類の殺虫活性を向上させるためには、化合物の疎水性を下げ、構造展開が必要になってくると思われる。ただし、置換基 X の疎水性は、ITD 類が高い受容体結合親和性を発現するために重要な因子であるため、それ以外の部分で構造変換を行って疎水性を下げる必要があるだろう。

### 3-4 実験の部

#### 3-4-1 実験材料

Sf-9 細胞は和研薬株式会社、NIAS-AeAl-2 細胞は農業生物資源ジーンバンク、BCIRL-Lepd-SL1 細胞は Cynthia L. Goodman 博士 (USDA-ARS) よりそれぞれご恵与いただき、以後当研究室で継代培養しているものを用いた。培地には、ウシ胎児血清を 10% となるように添加した EX-CELL 420 (SAFC Biosciences) を用いた。ハスモンヨトウの卵は石原産業株式会社よりご恵与いただき、孵化後の幼虫には人工飼料であるインセクタ LFS (日本農産工業ライフテック部) を十分量与えて飼育した。PonA のトリチウムラベル体 ( $[^3\text{H}]\text{PonA}$ , 140 Ci/mmol) は American Radiolabeled Chemicals より購入し、約 30,000 dpm/ $\mu\text{L}$  となるように 70% エタノールで希釈した。20E は Sigma-Aldrich より、PonA は Enzo Biochem よりそれぞれ購入した。RH-5489, tebufenozide および methoxyfenozide は研究室保存のサンプルを用いた。供試化合物溶液の調製には、和光純薬工業より購入した生化学グレードの dimethyl sulfoxide (DMSO) を用いた。ガラスろ紙には GF-75 (25 mm, ADVANTEC) を、液体シンチレーションカクテルには Insta-Gel Plus (PerkinElmer) を用いた。

#### 3-4-2 受容体結合試験

受容体結合試験は当研究室において確立された方法<sup>17,18</sup>に従い実施した。簡単に方法を述べる。まず、顕微鏡と血球計算盤を用いて昆虫培養細胞の細胞濃度を測定し、Sf-9 細胞は  $2-3 \times 10^6$  cells/mL, NIAS-AeAl-2 細胞および BCIRL-Lepd-SL1 細胞は  $5-10 \times 10^6$  cells/mL の細胞濃度となっていることを確認してから用いた。測定の結果、細胞濃度が低い場合は遠心分離によって培地の量を減らし、細胞濃度が高い場合は新たに培地を加えることで上記の細胞濃度となるよう調整した。このようにして得られた昆虫培養細胞懸濁液 (400  $\mu\text{L}$ ) を小試験管 (12  $\times$  75 mm) にとり、供試化合物の DMSO 溶液 (1  $\mu\text{L}$ ) と  $[^3\text{H}]\text{PonA}$  溶液 (2  $\mu\text{L}$ , 約 60,000 dpm) を加えた。標準応答区、対照区としては、供試化合物溶液の代わりに PonA の 1.1 mM エタノール溶液、DMSO をそ

れぞれ用いた。懸濁液をよく振り混ぜた後、25°C で 30 分間振とう培養した。ここに水 (3 mL) を加え、あらかじめ水に浸しておいた GF-75 を用いて直ちに吸引ろ過し、小試験管とガラスろ紙を水 (3 mL) で 1 回ずつ洗浄した。ガラスろ紙を赤外線ランプ下で十分に乾燥させた後、バイアルに移し、Insta-Gel Plus (3 mL) を加えてよく攪拌した。液体シンチレーションカウンタ LSC-6100 (Aloka) を用いてガラスろ紙上にろ集された放射能を測定した。実験は標準応答区、対照区を含めて 7-9 濃度で、一濃度につき 3 連で行った。実験系において最大及び最小の放射能値をそれぞれ 0% および 100% の [<sup>3</sup>H]PonA 取り込み阻害として各濃度における取り込み阻害率を計算し、濃度応答曲線から、50%の取り込み阻害を引き起こす濃度 [IC<sub>50</sub> (M)] を求め、その逆対数値である pIC<sub>50</sub> を受容体結合親和性の指標とした。濃度応答曲線の作成と pIC<sub>50</sub> 値の算出には、PriProbit ver. 1.62<sup>81</sup> を用いた。

### 3-4-3 殺虫試験

ろ紙を敷いたガラスシャーレ (90 mm) にハスモンヨトウの 3 齢幼虫 (10-20 匹) を移し、その背部に供試化合物の DMSO 溶液を 1 μL ずつ塗布した。インセクタ LFS を十分量与え、25°C の昆虫飼育室で 1 週間飼育した。これを種々の濃度の供試化合物溶液を用いて行い、得られた薬量応答曲線から半数致死薬量 LD<sub>50</sub> (mmol/larva) を求め、その逆対数値 pLD<sub>50</sub> を殺虫活性の指標とした。薬量応答曲線の作成と pLD<sub>50</sub> 値の算出には、PriProbit ver. 1.62<sup>81</sup> を用いた。

### 3-4-4 QSAR 解析

QSAR 解析は QREG ver. 2.05<sup>82</sup> を用いて行った。疎水性パラメータとしては、CLOGP for Windows ver. 4.0 (Biobyte) により計算した Clog *P* を用いた。ここで log *P* とは、1-octanol/水系における化合物の分配係数 *P* の対数値であり、Clog *P* はその計算値であることを意味する。電子的パラメータには、置換基の誘起的電子求引性を表す  $\sigma_1$  を用いた。本章で用いた  $\sigma_1$  値は、Hansch らのまとめた文献<sup>78</sup> より引用した。立体パラメータとしては、Verloop の定義した STERIMOL パラメータの 1 つであり、置換基の最大長を表す *L* を用いた<sup>77</sup>。本章で用いた *L* 値は以下に示す方法で計算した。まず、化合物 **2.2** の 3 次元構造を Avogadro ver. 1.2.0<sup>83</sup> により構築し、MMFF94 力場を用いてエネルギー極小化計算を行った。これを鋳型としてその他の化合物の 3 次元構造を構築した後、MOPAC2016<sup>84</sup> を用い、半経験的分子軌道法である PM7<sup>85</sup> によるエネルギー



一極小化計算を行った (keywords: PM7, EF, GNORM=0.01, MMOK). 得られた各化合物の 3 次元構造をもとに, Winmostar ver. 7.014 (X-Ability) を用いて置換基の  $L$  値を計算した. 実際の解析には, 水素原子の  $L$  値を差し引いた値である  $\Delta L$  を用いた.

## 第4章 THQ類の不斉合成

### 4-1 緒論

THQ類は、2003年にSmithらによりネッタイシマカのEcRに対する脱皮ホルモン様活性が報告された化合物である<sup>64</sup>。THQ類の構造上の特徴として、母核である1,2,3,4-tetrahydroquinoline環の2位および4位に不斉点を持つことがあげられる。したがってTHQ類には4つの立体異性体が存在するが、Smithらはそのうち*cis*体が活性を示すと報告している。しかし、*cis*型エナンチオマー間の活性差については明らかにされていなかった。これに関して、当研究室においてKitamuraらは*cis*型THQ類の光学分割を行い、X線結晶構造解析により両エナンチオマーの絶対立体配置を決定した。そしてヒトスジシマカのEcRに対するこれらの結合親和性を評価したところ、(2*R*,4*S*)の立体配置を持つ**4.1**が、そのエナンチオマー体である*ent*-**4.1**の約40倍という非常に高い結合親和性を示すことを明らかにした<sup>75</sup>(Fig. 3-1)。したがって、今後は(2*R*,4*S*)体の構造展開を行っていくことで、THQ類の構造と活性の関係を明らかにするとともに、その活性をさらに向上させることができると期待される。

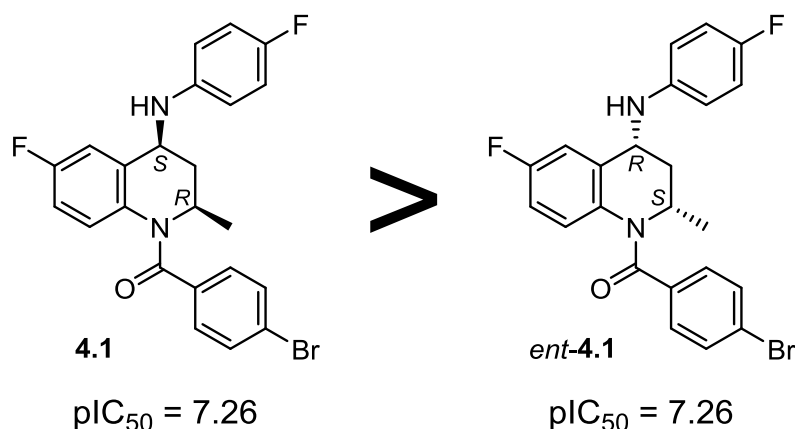
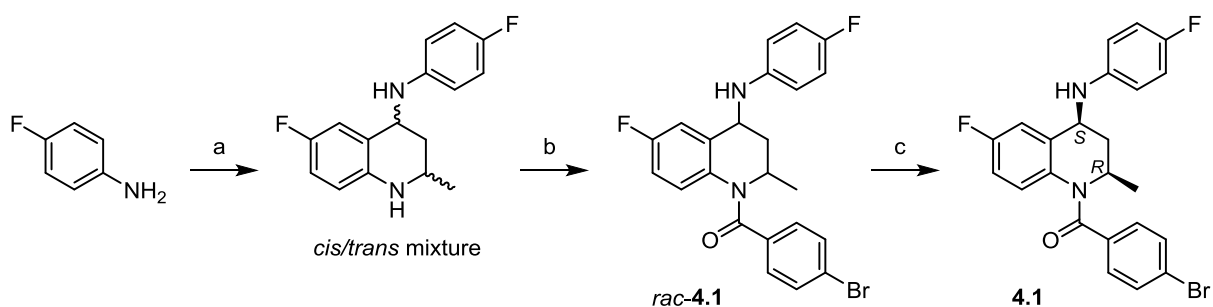


Fig. 4-1. エナンチオマー間の活性の比較. pIC<sub>50</sub> 値はヒトスジシマカ培養細胞において評価された受容体結合親和性を表す。

KitamuraらはSmithらの合成法<sup>64</sup>を利用し、Scheme 4-1に示す経路で光学的に純粋な**4.1**を合成している<sup>75</sup>。まず1,2,3-benzotriazoleの存在下、4-fluoroanilineとacetaldehydeより生成するイミンと、その異性化により生じるエナミンの間でaza-Diels-Alder反応を行い、1段階で4-anilino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline骨格を構築した。この段階では*cis*

体と *trans* 体の分離困難な混合物が得られたが、ベンゾイル化を行うことで両者を分離することができ、*cis* 型のラセミ体 (*rac*-**4.1**) を得た。最終的に、キラルな固定相を用いた高速液体クロマトグラフィー (キラル HPLC) による精製を行い、(2*R*,4*S*) の立体配置を持つ化合物 **4.1** を得た。この経路は3工程で目的化合物を得ることができ、一見簡便な方法のように思われる。しかし、実際には各工程の収率が低い上、化合物の分離精製操作はきわめて煩雑である。特に、キラル HPLC による分取精製を多数の類縁体に対して行うのは現実的ではない。また、THQ 環 6 位とアニリノ部 4 位の置換基が同一となってしまうことから、構造活性相関を解析する上でも都合の悪い経路である。これ以外にも、当研究室において原田や吉見が THQ 類の新規な合成法を開発しているが、収率は低く、エナンチオ選択的な合成は達成できていない<sup>86,87</sup>。

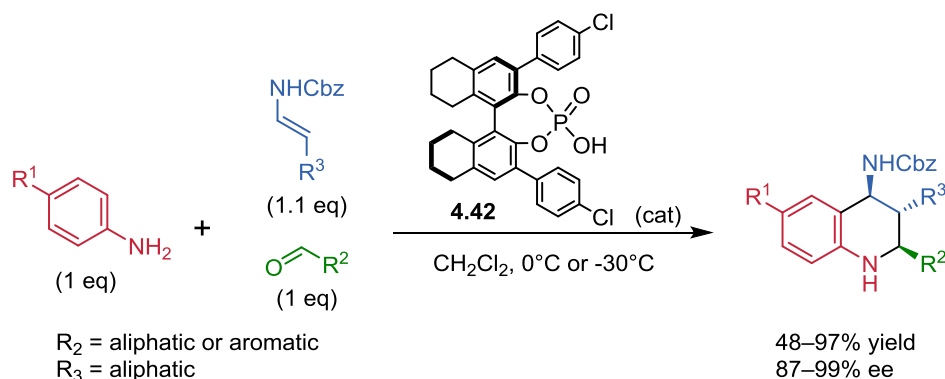


Scheme 4-1. Kitamura らによる光学分割を経た化合物 **4.1** の合成<sup>75</sup>. (a) Acetaldehyde, 1,2,3-benzotriazole, EtOH, RT, 4–6 days, 29%; (b) 4-bromobenzoyl chloride, pyridine, THF, RT, 1 day, 40%; (c) optical resolution by chiral HPLC.

本章では、THQ 類の構造活性相関解析を行うために、(2*R*,4*S*) の立体配置を持つ THQ 類の簡便な不斉合成経路の確立を目指した。確立した合成経路をもとに、THQ の類縁体を多数合成した。

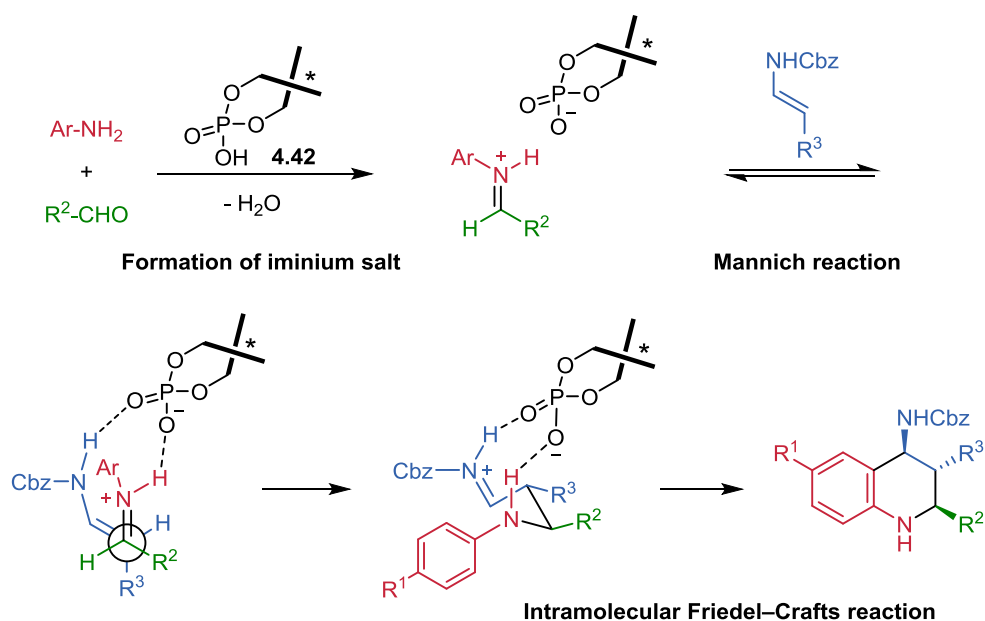
## 4-2 合成計画

1,2,3,4-Tetrahydroquinoline 骨格は広範な天然物や生物活性物質に見出されていることから、様々な合成法が開発されてきた<sup>88</sup>。その中でも Zhu らによって開発された不斉 Povarov 反応<sup>89,90</sup>は、*cis*-2-alkyl-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 骨格を高いエナンチオ選択性で一挙に構築できる画期的な反応である (Scheme 4-2)。



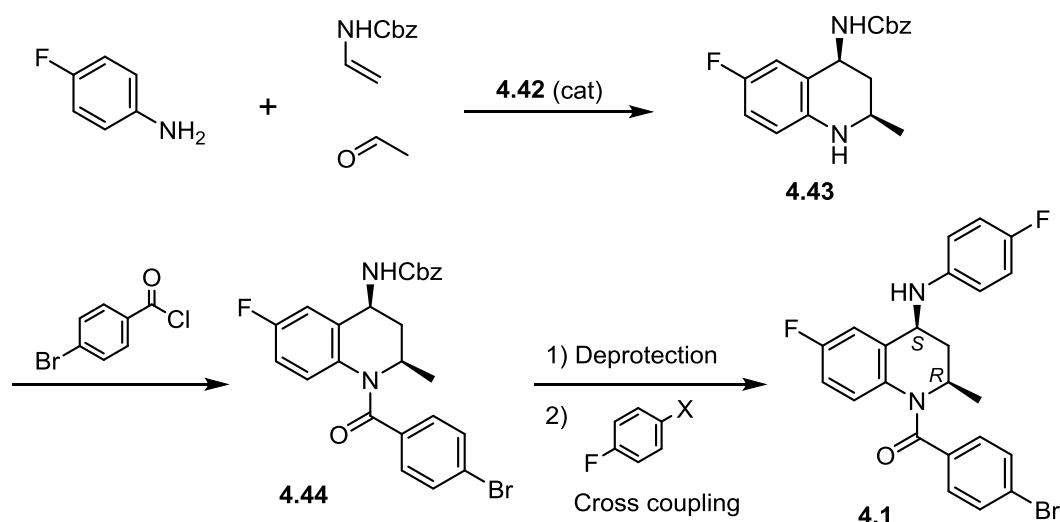
Scheme 4-2. キラルリン酸触媒 **4.42** による不斉 Povarov 反応.

この反応では、octahydro-BINOL 由来の軸不斉を有するリン酸触媒 **4.42** の存在下、アニリン、アルデヒドおよび carboxybenzyl (Cbz) 基で保護されたエナミンの三成分が縮合される。推定反応機構を Scheme 4-3 に示す。まず、アニリンとアルデヒドより生成したイミンがリン酸触媒とキラルなイミニウム塩を形成し、活性化された炭素原子にエナミンが Mannich 反応により付加する。最終的に分子内 Friedel–Crafts 反応によって 1,2,3,4-tetrahydroquinoline 骨格が形成される。Zhu らはこの反応を cholesteryl ester transfer protein 阻害剤として開発されていた torcetrapib (CP-529414, Pfizer) の不斉全合成に適用し、4 工程、総収率 32%での合成を達成した<sup>89</sup>。これまでの torcetrapib の不斉全合成には、最短でも 7 工程を要していた<sup>91</sup>。



Scheme 4-3. 不斉 Povarov 反応の推定反応機構.

本研究ではこの反応を鍵工程とし、Scheme 4-4 に示す合成計画を立てた。まず、不斉 Povarov 反応により (2*R*,4*S*) の絶対立体配置を持つテトラヒドロキノリン骨格を構築する。続いてベンゾイル化を行い、Cbz 基を脱保護した後、クロスカップリング反応を行うことにより目的化合物を得る。ここではまず、Kitamura らがすでに X 線結晶構造解析により構造決定を行っている化合物 **4.1** を合成標的とし、比旋光度をはじめとした分析データを文献値と比較することで構造確認を行うこととした。



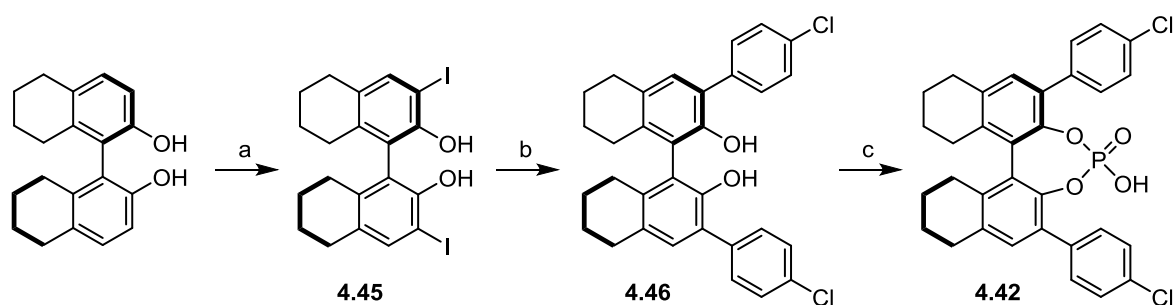
Scheme 4-4. 化合物 **4.1** の合成計画.

## 4-3 合成

### 4-3-1 出発原料の合成

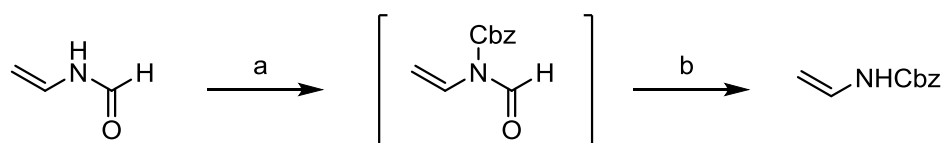
キラルリン酸触媒 **4.42** は文献記載の方法<sup>92,93</sup> を組み合わせて合成した (Scheme 4-5)。まず市販の (*R*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-bi-2-naphthol を morpholine の存在下でヨウ素化し、ヨウ化物 **4.45** をほぼ定量的に得た。続いて 1,4-dioxane/水の混合溶媒中、Pd-C を触媒として 4-chlorophenylboronic acid との Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応を行った。通常、パラジウム触媒は酸素により失活するため、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応は不活性ガス雰囲気下で行われる。しかし本反応は空気中でも円滑に進行し、収率 80% で目的の **4.46** が得られた。続いて **4.46** をピリジン中で POCl<sub>3</sub> とともに加熱してリン酸化した後、加水分解を行い、収率 87% でリン酸触媒 **4.42** を得た。**4.42** の分析データは Zhu らの報告したもの<sup>89,90</sup> とはやや異なっており、特に比旋光度の値はおおよそ 100° も異なっていた。これは **4.42** の純度に起因

すると考えられる。Zhu らは **4.42** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しているが、このような場合、シリカゲル中に含まれる金属イオンにリン酸触媒が汚染され、触媒活性が変化する場合があると報告されている<sup>94,95</sup>。実際、Zhu らもリン酸触媒のバッチにより不斉 Povarov 反応の完結に要する時間が変動すると述べている<sup>90</sup>。本研究において、**4.42** は再沈殿により精製した後、クロロホルム/1 M HCl 水溶液で分配抽出することにより、金属イオンを除去したものを不斉 Povarov 反応に用いた。



Scheme 4-5. キラルリン酸触媒 **4.42** の合成. (a)  $I_2$ , morpholine,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2 h, 97%; (b) 4-chlorophenylboronic acid,  $K_2CO_3$ , Pd-C, 1,4-dioxane/ $H_2O$  (1/1), reflux, 6 h, 80%; (c)  $POCl_3$ , pyridine,  $80^\circ C$ , 2.5 h, then HCl aq.,  $100^\circ C$ , 10 min, 87%.

Benzyl vinylcarbamate は市販されているが非常に高価であり、大量に必要なことから合成することにした。この化合物の合成法としては、acryloyl chloride をアジ化ナトリウムで酸アジドとし、benzyl alcohol の存在下で Curtius 転位させるというのが知られている<sup>96</sup>。本研究でも当初はこの方法で合成を試みたが、再現性に乏しく、非常に低い収率でしか目的物が得られなかった。そこで Scheme 4-6 に示す新規な合成法を開発した。まず triethylamine と触媒量の DMAP 存在下、*N*-vinylformamide に benzyl chloroformate を作用させて Cbz 化した。その後、塩基性条件で formyl 基のみを選択的に加水分解することで、benzyl vinylcarbamate を収率 58% で得た。

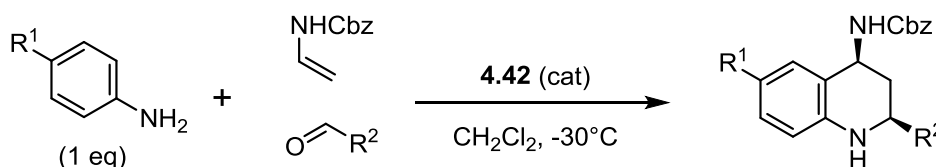


Scheme 4-6. Benzyl vinylcarbamate の合成. (a) benzyl chloroformate,  $Et_3N$ , DMAP,  $CH_2Cl_2$ , RT, 2.5 h; (b) NaOH aq., THF, RT, 1 h, 58% (over 2 steps).

#### 4-3-2 化合物 4.1 の合成

まず、第一段階である不斉 Povarov 反応の条件検討を行った (Table 4-1). Scheme 4-2 に示したとおり, Zhu らは 1 当量のアニリン, 1 当量のアルデヒド, および 1.1 当量の Cbz 保護エナミンより目的物を得ていた<sup>89,90</sup>. そこで本研究でも, 4-fluoroaniline, acetaldehyde, および benzyl vinylcarbamate を基質として文献記載の条件で反応を実施したが, 目的物である 4.43 の生成は確認できなかった (entry 1). しかし文献記載の基質である *p*-anisidine と benzaldehyde を用いた場合, 68%の収率で生成物が得られた (entry 2, 文献の収率は 72%). 次にアニリンを 4-fluoroaniline に変更したところ, やや収率は低下したものの反応は進行したことから (entry 3), 反応が進行しない原因はアルデヒド側にあると考えられた. ここで本反応の推定反応機構 (Scheme 4-3) を見てみると, 反応の第一段階はアニリンとアルデヒドからのイミン形成であることがわかる. 一般にアニリンと芳香族アルデヒドより形成されるイミンは安定であり, 単に両者を混合するだけでもイミンが生成することが知られている<sup>97</sup>. 安定なイミンが

Table 4-1. 不斉 Povarov 反応の条件検討<sup>a)</sup>.



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	試薬の当量 (eq)		脱水剤	触媒量 (mol%)	反応時間 (h)	収率 (%)
			アルデヒド	エナミン				
1	F	Me	1.0	1.1	-	10	>20	-
2 <sup>b)</sup>	OMe	Ph	1.0	1.1	-	10	1	68
3 <sup>b)</sup>	F	Ph	1.0	1.1	-	10	2	53
4	F	Et	2.0	1.5	-	10	18	54
5	F	Me	6.0	1.5	-	10	22	77
6 <sup>c)</sup>	F	Me	5.0	1.2	-	5	19	76
7 <sup>c)</sup>	F	Me	5.0	1.1	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	5	18	81
8	F	Me	5.0	1.1	3A MS	5	18	13

<sup>a)</sup> 特に断りのない限り, ジクロロメタン中で 0.5 mmol のアニリンを用い, -30°C で反応を実施した. <sup>b)</sup> 0°C で反応. <sup>c)</sup> 50 mmol のアニリンを用いて反応.

形成される entry 2 および 3 では目的物が得られていることから、イミンの形成を促進させることで反応が進行するだろうと考えた。そこで、アルデヒドの当量を増やすことにした。このとき、acetaldehyde は沸点が低く (bp: 20°C), 小スケールの反応において当量を正確に制御するのが困難であったため、より沸点の高い propionaldehyde (bp: 46°C) を代わりに用いた。過剰量のアルデヒド (2 当量) を用いて 18 時間反応させたところ、収率 54% で生成物が得られた (entry 4)。次にアルデヒドを acetaldehyde に戻し、大過剰量 (6 当量) 用いたところ、収率 77% で目的化合物 **4.43** が得られた (entry 5)。反応スケールや触媒量についても検討を加えたところ、50 mmol スケールで触媒量を 5 mol% に減じても、収率を低下させることなく **4.43** が得られることがわかった (entry 6)。もともと Zhu らは 0.1 mmol スケールで反応を行っているので、500 倍ものスケールアップに成功したことになる。また、イミンの形成促進を指向して、脱水剤の添加も検討した。無水硫酸ナトリウムの添加により収率は 81% と若干向上したが (entry 7), 3A モレキュラーシーブス (MS) を添加すると収率は 13% と大きく低下した (entry 8)。MS は弱い塩基性を呈することが知られており<sup>98</sup>, リン酸触媒 **4.42** が脱プロトン化を受けて失活したとみられる。

次に **4.43** の相対立体配置を確認した (Fig. 4-2)。 **4.43** の THQ 骨格の一部をなすピペリジン環は、ベンゼン環の平面性により、半いす形の立体配座を取ると考えられる。すると立体配置が *cis* であった場合、THQ 環 2 位および 4 位の擬アキシアル位のプロトンは、互いに空間的に近接する。実際に **4.43** の NOESY スペクトルを測定したところ、両プロトンの間に強い NOE 相関が観察されたため、相対立体配置は *cis* と決定できた。また、<sup>1</sup>H NMR における 3 位のプロトンの結合定数もこの結論を支持した。

次に **4.43** のエナンチオマー過剰率 (ee) をキラル HPLC 分析により確認した (Fig. 4-3)。固定相にはダイセル CHIRALPAK IA (4.6 × 250 mm) を、移動相には hexane/2-propanol の混合溶媒 (75/25) を用いた。まずラセミ体の **4.43** を別途調製して分析に供したところ、ベースライン分離には至らなかったが、両エナンチオマーを分離することができた (Fig. 4-3a)。続いて不斉 Povarov 反応の生成物を分析したところ、保持時間 (*t<sub>R</sub>*) の大きいエナンチオマーが選択的に得られていることが判明し、ピーク面積比より ee は 89.7% となった (Fig. 4-3b)。 **4.43** は良好な結晶性を示したため、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶してから分析に供したところ、ee を 98.3% まで向上させることができた (Fig. 4-3c)。再結晶時の化合物の回収率は 71% であった。



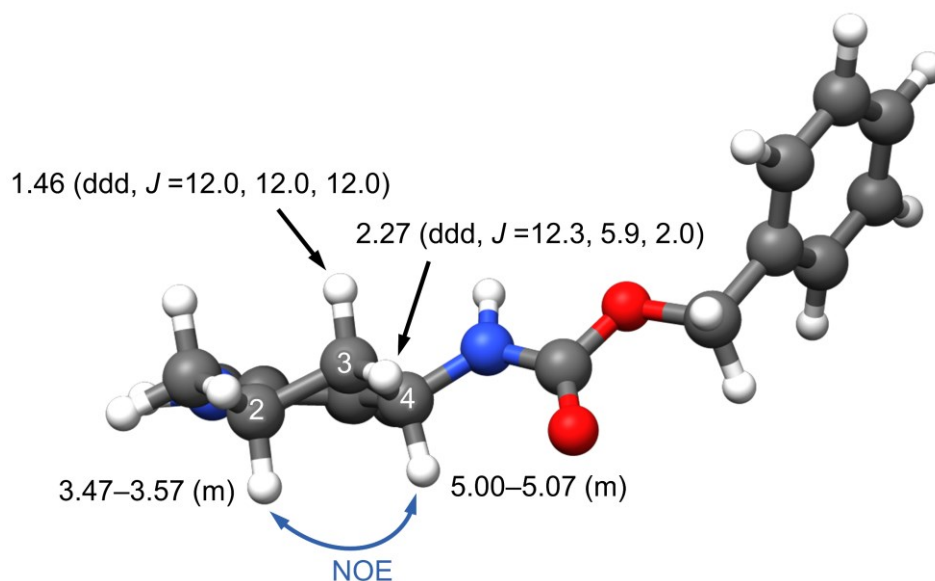


Fig. 4-2. 化合物 **4.43** の相対立体配置の決定. THQ 骨格を構成するピペリジン部分を横から見た図である. 図中にはピペリジン部分に結合した水素原子の  $^1\text{H}$  NMR におけるシグナルの帰属も示した. 結合定数  $J$  は Hz 単位で示した.

不斉 Povarov 反応以降の **4.1** の合成経路を Scheme 4-7 に示す. まず triethylamine と触媒量の DMAP の存在下, 4-bromobenzoyl chloride によるアミド化を行い, 収率 95% で **4.44** を得た. 続いて Cbz 基の脱保護条件を検討した. 通常 Cbz 基は Pd-C などの触媒を用いた加水素分解により脱保護されるが, この条件では炭素-ハロゲン結合 (Cl, Br, I) もしばしば還元を受ける. 実際, 水素雰囲気下で **4.44** を Pd-C とともに室温で 1 日攪拌したところ, Cbz 基が除去され, ベンゾイル部の 4-Br 基が水素原子に置換された化合物がほぼ定量的に得られた. このほかにも, Br 基を含む基質への適用例<sup>99</sup>がある, 触媒量の  $\text{PdCl}_2$  と triethylamine の存在下で triethylsilane を作用させる方法<sup>100</sup>も検討したが, 反応は進行しなかった. そこで, ヨウ化ナトリウム (NaI) と trimethylsilyl chloride (TMSCl) より *in situ* で調製した trimethylsilyl iodide を作用させる方法<sup>101</sup>を検討した. アセトニトリル中で基質に対してそれぞれ 3 当量の NaI と TMSCl を用いたところ, 室温で 1 日攪拌すると反応が完結した. このとき反応混合物は酸性になっており, 遊離のアミンを得るには中和する必要がある. しかし反応後すぐに反応液を中和すると, 副生成物の benzyl iodide により目的のアミンが速やかにベンジル化され, 収率が大きく低下してしまうことがわかった. そこで本研究では後処理の操作を工夫した. まず反応液にメタノールと水を加えて反応を停止した後, ヘキサンを加えて

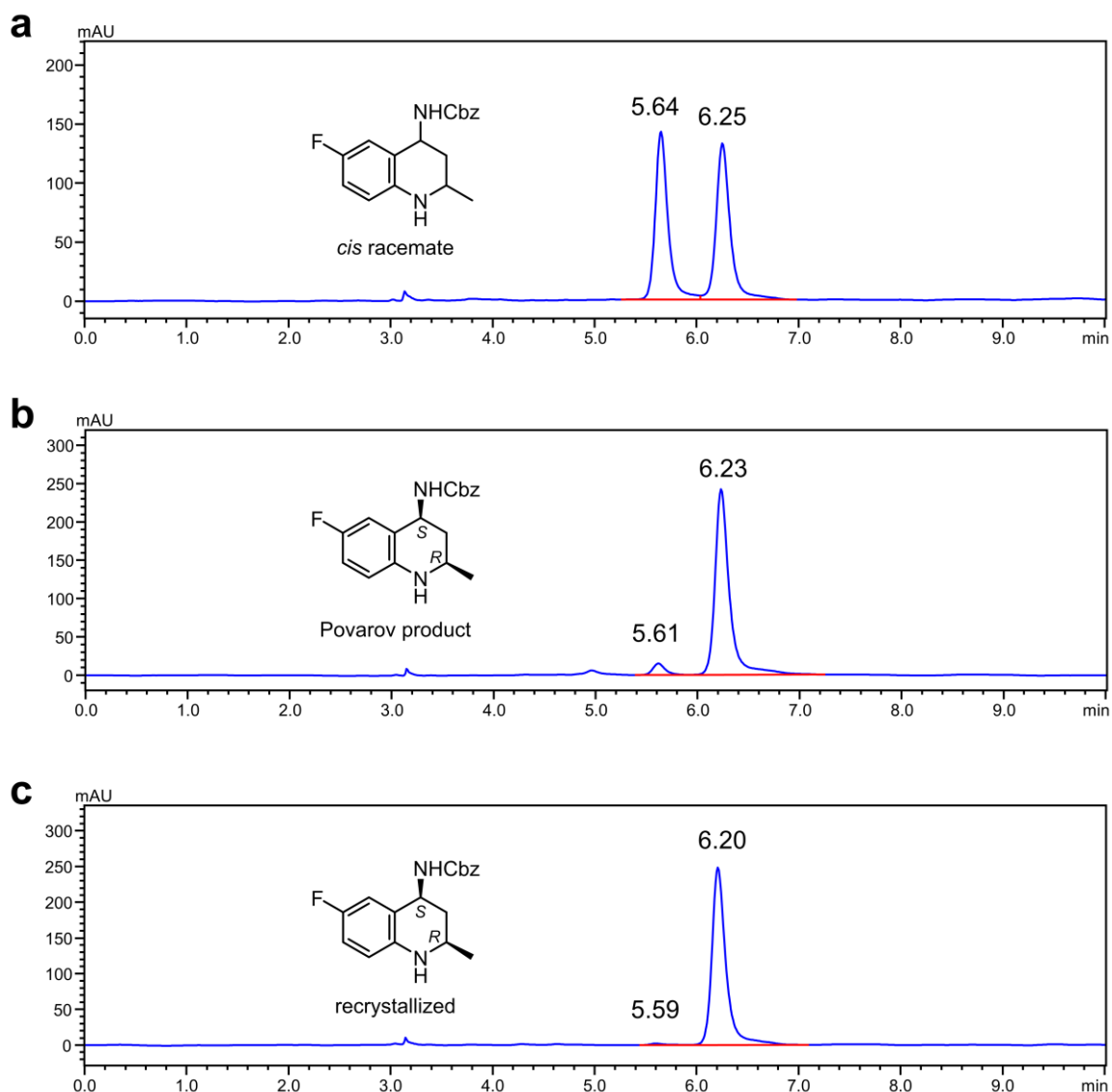
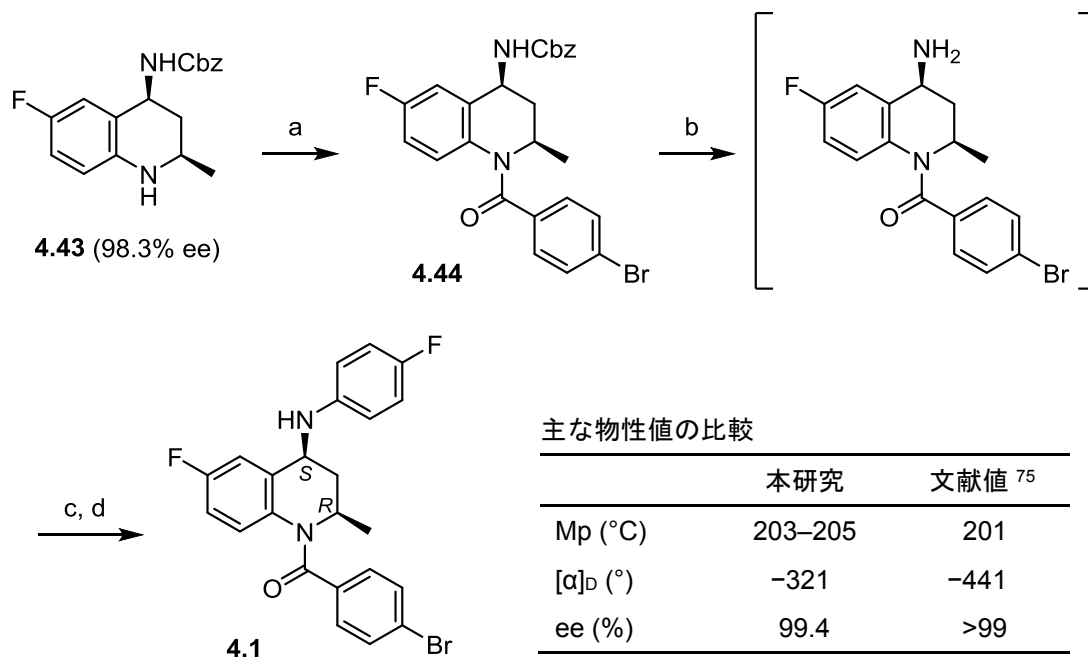


Fig. 4-3. 化合物 **4.43** のキラル HPLC 分析. (a) ラセミ体のクロマトグラム. (b) 不斉 Povarov 反応の生成物のクロマトグラム (89.7% ee). (c) 再結晶により精製したサンプルのクロマトグラム (98.3% ee). ピーク近傍の数値は保持時間 ( $t_R$ ) を表している. カラム: CHIRALPAK IA (4.6 × 250 mm), 移動相: hexane/2-propanol = 75/25, 流速: 1.0 mL/min, カラム温度: 40°C, 検出: Abs. 254 nm.

分液することにより benzyl iodide を除去した. その後塩基性にして分配抽出を行い, 遊離のアミンを得た. これを精製せずに 4-fluorophenylboronic acid を用いた Chan–Evans–Lam クロスカップリング反応<sup>102–104</sup> に供し, 2 段階で 76% の収率で化合物 **4.1** を得た. なお, Chan–Evans–Lam クロスカップリングは, 空気中の酸素が反応中間体

の 2 価の銅を 3 価へと酸化することにより進行する<sup>105</sup>。したがって反応は空気中で行う必要があるが、水分の混入により副反応が進行するため、脱水剤として 4AMS を添加し、塩化カルシウム管をフラスコに装着して反応を行った。またこの基質に対しては、triethylamine よりも pyridine の方が塩基として優れていることがわかった。



Scheme 4-7. 化合物 **4.1** の合成. (a) 4-Bromobenzoyl chloride, Et<sub>3</sub>N, DMAP, THF, RT, 2 h, 95%; (b) TMSCl, NaI, CH<sub>3</sub>CN, RT, 1 day; (c) 4-fluorophenylboronic acid, Cu(OAc)<sub>2</sub>, pyridine, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 days, 76% (over 2 steps); (d) recryst. from EtOAc/hexane, 64%.

最後に酢酸エチル/ヘキサンから再結晶すると、**4.1** の無色結晶が得られた (回収率: 64%)。今回合成した **4.1** の融点や NMR データは文献値<sup>75</sup> とほぼ一致したため、目的化合物が得られていることが確認された。ただし、比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> については、符号は一致したものの、その絶対値は文献値より 120° も小さなものとなった (Scheme 4-7)。Kitamura らはきわめて低い濃度 (*c* 0.037) で旋光度測定を行っているため、濃度が不正確であった可能性がある。ともあれ、比旋光度の符号が一致したことで、合成した **4.1** が (2*R*,4*S*) 体であることが確認できた。今回得られた **4.1** をキラル HPLC で分析したところ、ee は 99.4% となり、光学的にほぼ純粋な化合物が得られていることが確認された (Fig. 4-4)。

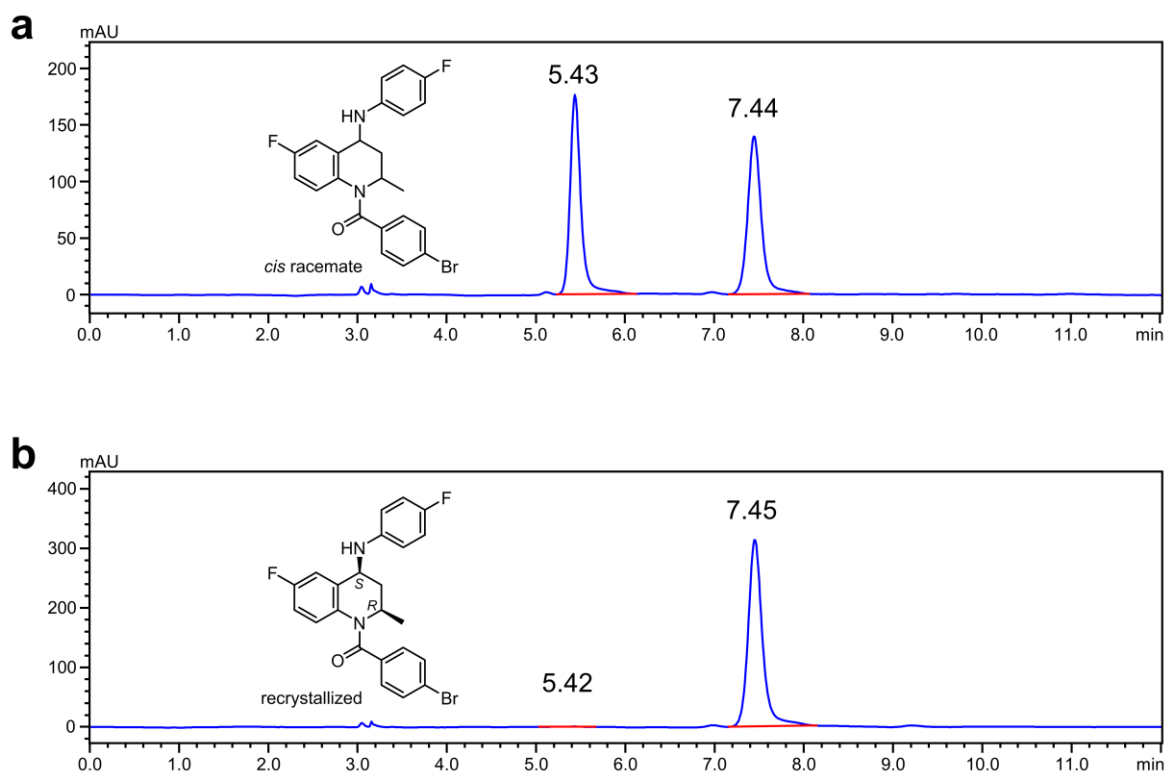
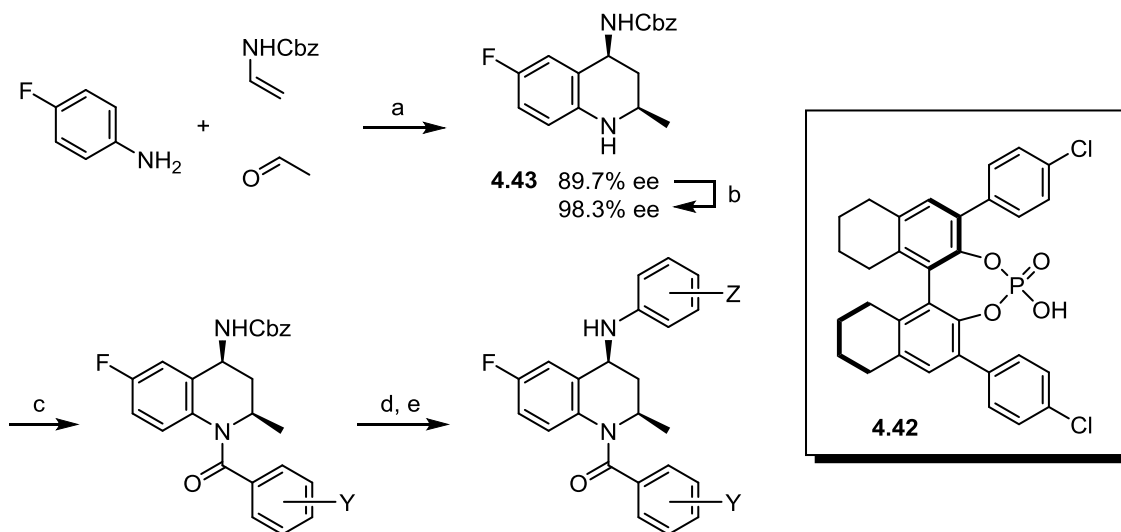


Fig. 4-4. 化合物 **4.1** のキラル HPLC 分析. (a) ラセミ体のクロマトグラム. (b) 不斉合成により得た化合物のクロマトグラム (再結晶により精製, 99.4% ee). カラム: CHIRALPAK IA (4.6 × 250 mm), 移動相: hexane/2-propanol = 75/25, 流速: 1.0 mL/min, カラム温度: 40°C, 検出: Abs. 254 nm.

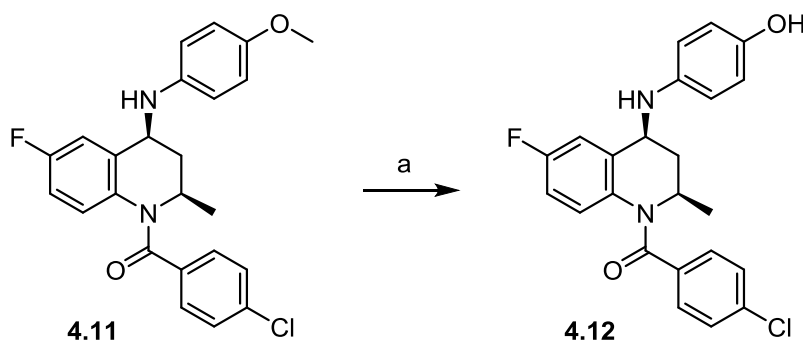
### 4-3-3 THQ 類縁体の合成

THQ 類の構造活性相関解析を行うために, 4-3-2 節において確立した合成経路を活用してベンゾイル部 (Y) およびアニリノ部 (Z) に種々の置換基を導入した化合物を合成した. 大部分の化合物は, Scheme 4-8 に示した一般合成経路に従って合成した. 反応条件は, 化合物 **4.1** を合成したときのものと同様である. ただし, Cbz 基の脱保護に関しては, 常用される加水素分解による条件を基本的に採用し, 還元を受けうる官能基 (Cl, Br, NO<sub>2</sub>) を含む化合物に対してのみ, 上述の NaI/TMSCl による条件を用いた.



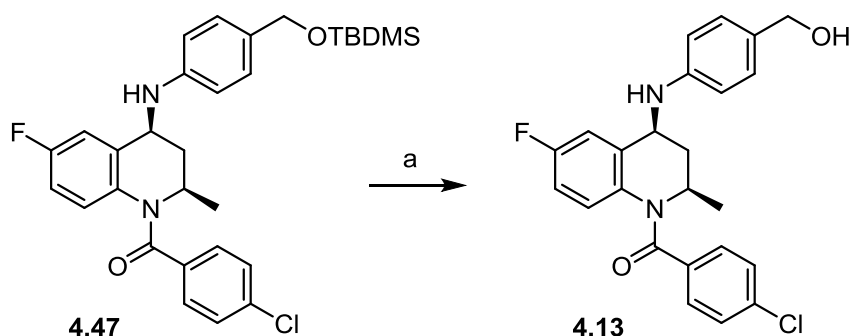
Scheme 4-8. THQ 類の一般合成経路. (a) **4.42** (5 mol%), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30°C, 18 h, 81%; (b) recrystallization from EtOAc/hexane, 71%; (c) substituted benzoyl chlorides, Et<sub>3</sub>N, DMAP, THF, RT; (d) TMSCl, NaI, CH<sub>3</sub>CN, RT, 1 day or H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOH, RT, 1 day; (e) substituted phenylboronic acids, Cu(OAc)<sub>2</sub>, pyridine, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1–3 days.

OH 基や NH<sub>2</sub> 基を含む化合物は、アミド化や Chan–Evans–Lam カップリングにおいて反応してしまうため、対応する保護体などから合成することにした。置換基 Z に 4-OH 基を持つ **4.12** は、boron tribromide により **4.11** の OMe 基を脱メチル化することで得た (Scheme 4-9)。収率は 38% と低かったが、これは再結晶時の回収率が低かったためであり、反応自体は円滑に進行した。同様に、フェノール性 OH 基を持つ化合物 **4.20** および **4.35** を合成した。



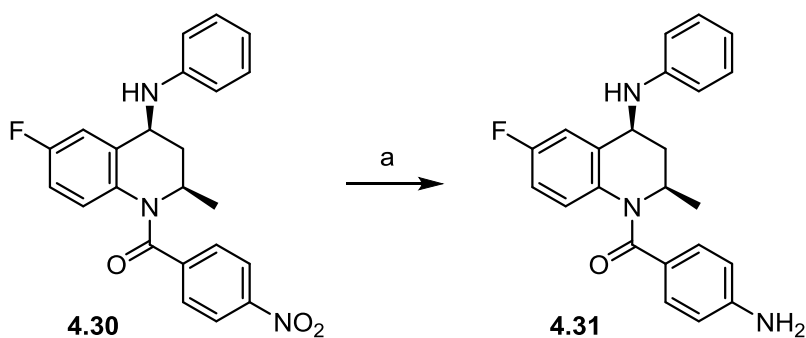
Scheme 4-9. 化合物 **4.12** の合成. (a) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C to RT, 4 h, 38%.

置換基 Z に 4-CH<sub>2</sub>OH 基を持つ **4.13** は、対応する *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) エーテル **4.47** を Scheme 4-8 に従って調製し、tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) を用いて脱シリル化することにより得た (Scheme 4-10).



Scheme 4-10. 化合物 **4.13** の合成. (a) TBAF, THF, RT, 1.5 h, 62%.

置換基 Y に 4-NH<sub>2</sub> 基を持つ **4.31** は、Pd-C の存在下、ギ酸アンモニウムで **4.30** の NO<sub>2</sub> 基を還元することにより得た (Scheme 4-11).



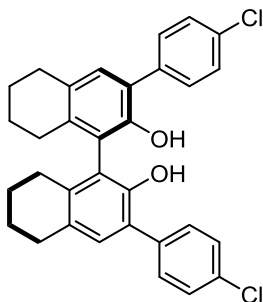
Scheme 4-11. 化合物 **4.31** の合成. (a) HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Pd-C, MeOH, RT, 2 h, 51%.

以上のようにして、置換基 Y と Z を様々に変換した化合物 **4.2–4.41** を得た. 以下の 4-4 節には、代表的な化合物の合成方法と最終生成物の分析データを示した. なお、共通中間体である **4.43** の ee は 98% を超えていることをキラル HPLC 分析によって常に確認しており、また化学構造上ラセミ化が起こる懸念もないことから、最終生成物である **4.2–4.41** においても ee は 98% を超えていると考えられる.



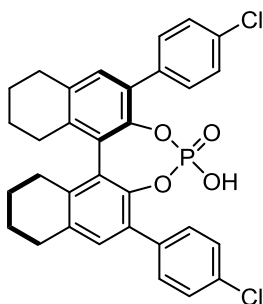
139.4, 149.9.

(R)-3,3'-Bis(4-chlorophenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-bi-2-naphthol (4.46)



1 L 容ナスフラスコに **4.45** (9.46 g, 17.2 mmol) をとり, 1,4-dioxane/水の混液 (1/1, 350 mL) を加えて懸濁した. ここに炭酸カリウム (9.65 g, 69.8 mmol), 10% Pd-C (931 mg, 0.87 mmol) および 4-chlorophenylboronic acid (9.25 g, 59.1 mmol) を順次加え, 反応液を 6 時間還流した. 放冷後, 反応液を 2 M HCl 水溶液 (600 mL) で希釈し, 酢酸エチル (600 mL × 1, 300 mL × 2) で抽出した. 合一した有機層を飽和食塩水 (600 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, セライトでろ過した. ろ液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/クロロホルム=80/20–50/50) で精製し, 淡黄色固体 (7.15 g, 80%) を得た. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68–1.80 (8H, m), 2.19–2.27 (2H, m), 2.33–2.41 (2H, m), 2.77–2.82 (4H, m), 4.84 (2H, s), 7.13 (2H, s), 7.37–7.41 (4H, m), 7.52–7.56 (4H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.1, 23.2, 27.3, 29.4, 120.0, 125.1, 128.6, 130.70, 130.73, 131.9, 133.2, 136.5, 137.1, 148.3.

(R)-3,3'-Bis(4-chlorophenyl)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate (4.42)

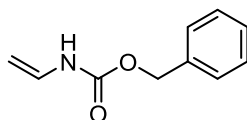


300 mL 容二頸フラスコに **4.46** (6.89 g, 13.4 mmol) をとり, 系内をアルゴン置換した. ここに無水ピリジン (27 mL) を加え, 基質を溶解した. 続いて無水ピリジン (13



mL) に溶解した phosphoryl chloride (2.5 mL, 27 mmol) を滴下し、反応液を 80°C で 2.5 時間攪拌した。放冷後、水 (13.5 mL) を注意深く加えて反応を停止し、室温で 10 分間攪拌した。次に 6 M HCl 水溶液 (65 mL) を加え、100°C で 10 分間攪拌した。放冷後、析出した固体をろ集し、1 M HCl 水溶液で洗浄した。この固体をエタノール/6 M HCl 水溶液より再沈殿させた。沈殿物をろ集して減圧乾燥し、得られた固体をクロロホルム/ヘキサンよりもう一度再沈殿させた。沈殿物をろ集してクロロホルム (200 mL) に溶解し、1 M HCl 水溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して灰白色固体 (6.75 g, 87%) を得た。下記の分析データは文献値<sup>89,90</sup>とは若干異なっていた。Mp: >235°C dec (lit.<sup>89,90</sup> 252–254°C).  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  -240 (*c* 0.204, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>89,90</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -137 (*c* 0.21, CHCl<sub>3</sub>)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.58–1.69 (2H, m), 1.76–1.98 (6H, m), 2.30–2.39 (2H, m), 2.63–2.72 (2H, m), 2.77–2.92 (4H, m), 7.10 (2H, s), 7.21–7.27 (4H, m), 7.35–7.41 (4H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.5, 22.6, 27.8, 29.2, 126.9 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.5 Hz), 128.2, 130.5 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 3.6 Hz), 130.7, 131.0, 133.3, 135.2, 135.7 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 1.6 Hz), 137.9, 142.6 (d,  $J_{\text{C-P}}$  = 9.2 Hz). HRMS-ESI (*m/z*): [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P, 575.0951; found, 575.0949.

### Benzyl vinylcarbamate

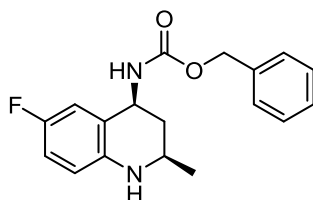


1 L 容二頸フラスコに DMAP (3.41 g, 27.9 mmol) をとり、系内をアルゴン置換した。ここに *N*-vinylformamide (18.0 mL, 258 mmol), triethylamine (43.5 mL, 312 mmol) および無水ジクロロメタン (350 mL) を加えて均一な溶液とした。無水ジクロロメタン (150 mL) に溶解した benzyl chloroformate (46.0 mL, 326 mmol) を滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (500 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液、水および飽和食塩水 (各 600 mL) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。<sup>1</sup>H NMR 分析の結果、粗生成物には相当量の benzyl alcohol が残存していることがわかったため、減圧下加熱 (60–70°C, 0.3 mmHg, 1 h) してこれを留去し、淡赤色油状物 (45.4 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (160 mL) に溶解し、500 mL 容ナスフラスコに移した。ここに氷冷下で 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (135 mL, 270 mmol) を滴下し、室温で 1 時間激しく攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水 (200 mL × 2) と飽和食塩水 (200 mL) で順次洗

浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をヘキサン (25 mL) に溶解し、種結晶を加え、冷凍庫 (-20°C) で一晩静置した。析出した固体をろ集し、ヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥して無色結晶 (17.9 g, 39%) を得た。さらに、母液を減圧濃縮して得た残滓をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 98/2-80/20) で精製することで、無色固体 (8.6 g, 19%) を得た。収量の合計は 26.5 g (58%) であった。下記の NMR データは文献値<sup>96,106</sup> とよく一致した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28 (1H, br d, *J* = 8.4 Hz), 4.47 (1H, br d, *J* = 15.5 Hz), 5.14 (2H, s), 6.60 (1H, br s), 6.65-6.79 (1H, m), 7.27-7.39 (5H, m). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 67.1, 93.3, 128.2, 128.3, 128.5, 129.8, 135.8, 153.4.

#### 4-4-2 化合物 4.1 の合成

##### Benzyl [(2*R*,4*S*)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]carbamate (4.43)

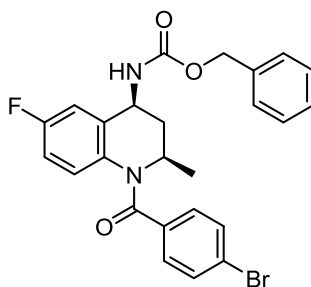


500 mL 二頸フラスコに無水硫酸ナトリウム (12.5 g) をとり、系内をアルゴン置換した。ここに 4-fluoroaniline (4.8 mL, 50 mmol) と無水ジクロロメタン (80 mL) を加えて懸濁した。氷冷した acetaldehyde (14.0 mL, 250 mmol) を一度に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応容器を -30°C に冷却し、無水ジクロロメタン (50 mL) に溶解した 4.42 (1.45 g, 2.5 mmol) を加えた。次に無水ジクロロメタン (50 mL) に溶解した benzyl vinylcarbamate (9.85 g, 55.6 mmol) を加え、-30°C で 18 時間攪拌した。室温に戻した反応液をシリカゲルを敷いたガラスフィルターでろ過し、シリカゲルをジクロロメタン (150 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5-50/50) で精製し、灰白色固体 (12.8 g, 81%, 89.7% ee) を得た。これを酢酸エチル/ヘキサンより再結晶すると、無色結晶 (9.14 g, 71%, 98.3% ee) が得られた。Mp: 144-146°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} +18.5$  (*c* 4.85, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 1.46 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 12.0 Hz), 2.27 (1H, ddd, *J* = 12.3, 5.9, 2.0 Hz), 3.47-3.57 (1H, m), 3.61 (1H, br s), 4.89 (1H, br d, *J* = 9.4 Hz), 5.00-5.07 (1H, m), 5.16 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 8.8, 4.7 Hz), 6.73 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 2.7 Hz), 6.90 (1H, dd, *J* =

9.6, 2.1 Hz), 7.30–7.42 (5H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.2, 38.2, 47.0, 48.2, 67.0, 113.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 115.07 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.6$  Hz), 115.14 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.0$  Hz), 112.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 6.2$  Hz), 128.1, 128.2, 128.6, 136.4, 141.2, 155.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 236$  Hz), 156.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -127.96 (br s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 315.1503; found, 315.1497. Chiral HPLC (CHIRALPAK IA, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, column temperature = 40°C, detection at 254 nm):  $t_{\text{R}}$  6.25 min (major) and 5.64 min (minor).

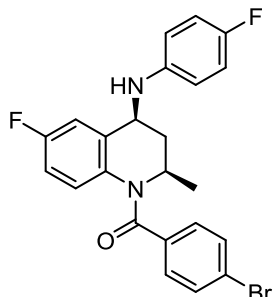
ラセミ体の **4.43** は, diphenyl hydrogen phosphate を触媒として用いることで合成した。

Benzyl [(2R,4S)-1-(4-bromobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]carbamate (**4.44**)



50 mL 容二頸フラスコに **4.33** (619 mg, 1.97 mmol) をとり, triethylamine (0.42 mL, 3.0 mmol) と無水テトラヒドロフラン (5 mL) を加えて均一な溶液とした。反応容器を氷冷し, 無水テトラヒドロフラン (4 mL) に溶解した 4-bromobenzoyl chloride (544 mg, 2.48 mmol) をゆっくりと加えた。次に DMAP (触媒量) を加え, 反応液を室温に戻して 2 時間攪拌した。これを酢酸エチル (30 mL) で希釈し, 1 M HCl 水溶液と飽和食塩水 (各 30 mL) で順次洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–50/50) で精製し, 無色アモルファス状固体 (929 mg, 95%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.33 (1H, ddd,  $J = 12.2, 12.2, 8.1$  Hz), 2.74 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.8, 4.8$ ), 4.81–4.91 (2H, m), 5.01 (1H, br d,  $J = 9.0$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 5.22 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 6.46 (1H, dd,  $J = 8.5, 4.6$  Hz), 6.66 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 7.04–7.12 (2H, m), 7.29–7.45 (7H, m)。

(2*R*,4*S*)-1-(4-Bromobenzoyl)-6-fluoro-4-[(4-fluorophenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.1)



100 mL 容ナスフラスコに **4.44** (929 mg, 1.87 mmol) とヨウ化ナトリウム (846 mg, 5.64 mmol) をとり、系内をアルゴン置換した。ここに無水アセトニトリル (7 mL) を加えて基質を溶解した。次に trimethylsilyl chloride (0.72 mL, 5.7 mmol) をゆっくりと加え、室温で1日攪拌した。メタノール (30 mL) を加えて反応を停止し、少量の水を加えて無機塩を溶解した。生じた褐色溶液をヘキサン (25 mL×4) で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残滓に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL×1, 15 mL×2) で抽出した。合一した有機層を 20%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水 (各 50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して淡黄色油状物 (662 mg) を得た。これを無水ジクロロメタン (14 mL) に溶解し、100 mL 容ナスフラスコに移した。ここに 4-fluorophenylboronic acid (526 mg, 3.76 mmol), copper(II) acetate (510 mg, 2.81 mmol), 4A MS (800 mg) および無水ピリジン (0.76 mL, 9.4 mmol) を加え、室温で2日間激しく攪拌した。反応液をジクロロメタン (60 mL) で希釈し、セライトでろ過した。ろ液を 1 M NH<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL×2) および飽和食塩水 (50 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 95/5–50/50) で精製し、淡黄色アモルファス状固体 (651 mg, 76%) を得た。これを酢酸エチル/ヘキサンより再結晶すると、無色結晶 (415 mg, 64%, 99.4% ee) が得られた。比旋光度の絶対値を除き、下記の分析データは文献値<sup>75</sup>とよく一致した。Mp: 203–205°C (EtOAc/hexane; lit.<sup>75</sup> 201°C). [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> –321 (*c* 0.142, EtOH) [lit.<sup>75</sup> [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> –441 (*c* 0.037, EtOH)]. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.35 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.4 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.6, 4.3 Hz), 3.74 (1H, br d, *J* = 5.7 Hz), 4.29–4.37 (1H, m), 4.83–4.93 (1H, m), 6.49 (1H, br dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz), 6.58–6.64 (2H, m), 6.68 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 6.92–6.99 (2H, m), 7.06 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz), 7.09–7.14

(2H, m), 7.38–7.43 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 41.1, 48.4, 50.6, 111.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 114.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 114.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.4$  Hz), 116.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.7$  Hz), 124.8, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 130.2, 131.4, 132.6 (br), 134.5, 138.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.0$  Hz), 143.0, 156.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 237$  Hz), 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -127.80 (s), -115.96 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{ONa}$ , 479.0541; found, 479.0535. Chiral HPLC (CHIRALPAK IA, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, column temperature = 40°C, detection at 254 nm):  $t_{\text{R}}$  7.44 min (major) and 5.43 min (minor).

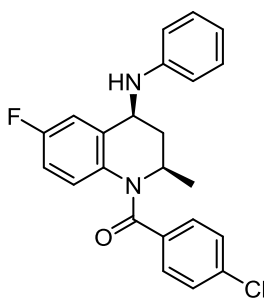
#### 4-4-3 化合物 4.2–4.41 の合成

##### 過水素分解による Cbz 基の脱保護

ナスフラスコに基質 (1.0 eq) と 10% Pd-C (0.1 eq) をとり, エタノール (基質が 0.15 M となる量) を加えて懸濁した. 反応容器を水素ガスで置換し, 室温で 1 日激しく攪拌した. 反応液をセライトでろ過し, エタノールでよく洗浄した. 溶媒を減圧留去して脱保護されたアミンの粗生成物を得た. これは次の反応にそのまま用いた.

以下に 4.2–4.41 の分析データを示す. なお, 4.12, 4.13 および 4.31 については, その合成方法も記した.

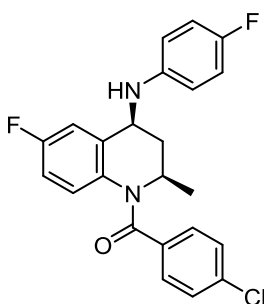
##### (2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.2)



性状: 無色結晶. Mp: 217–218°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -357$  ( $c$  0.214,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.4$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.7, 4.4$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.2, 4.7$  Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.49 (1H, br dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz), 6.64–6.70 (3H, m), 6.79–6.84 (1H, m), 7.08 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.9, 0.8$  Hz), 7.17–7.21 (2H, m), 7.22–7.27 (4H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.1, 48.4, 50.0, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$

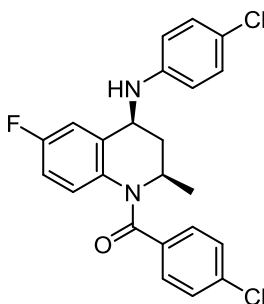
Hz), 118.6, 128.2 (d,  $J_{C-F}$  = 8.3 Hz), 128.4, 129.6, 130.1, 132.6 (br), 134.1, 136.4, 139.0 (d,  $J_{C-F}$  = 7.3 Hz), 146.7, 160.7 (d,  $J_{C-F}$  = 247 Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.08 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{ONa}$ , 417.1140; found, 417.1134.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(4-fluorophenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.3)



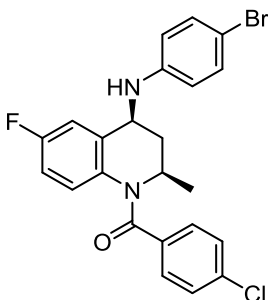
性状：無色結晶。 Mp: 189–190°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$  -332 ( $c$  0.230,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 1.36 (1H, ddd,  $J$  = 12.1, 12.1, 8.4 Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J$  = 12.5, 8.6, 4.3 Hz), 3.75 (1H, br d,  $J$  = 7.2 Hz), 4.33 (1H, ddd,  $J$  = 11.9, 7.2, 4.7 Hz), 4.84–4.93 (1H, m), 6.49 (1H, br dd,  $J$  = 8.3, 4.7 Hz), 6.59–6.64 (2H, m), 6.67 (1H, ddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 6.93–6.99 (2H, m), 7.06 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 2.8 Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.1, 48.4, 50.6, 111.4 (d,  $J_{C-F}$  = 24.4 Hz), 113.9 (d,  $J_{C-F}$  = 23.0 Hz), 114.2 (d,  $J_{C-F}$  = 7.4 Hz), 116.1 (d,  $J_{C-F}$  = 22.6 Hz), 128.3 (d,  $J_{C-F}$  = 8.6 Hz), 128.4, 130.0, 132.6 (br), 134.0, 136.4, 138.8 (d,  $J_{C-F}$  = 7.3 Hz), 143.0, 156.3 (d,  $J_{C-F}$  = 237 Hz), 160.7 (d,  $J_{C-F}$  = 246 Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -127.82 (s), -116.00 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{ONa}$ , 435.1046; found, 435.1041.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-4-[(4-chlorophenyl)amino]-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.4)



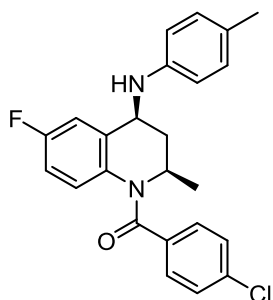
性状：淡黄色结晶。 Mp: 213–214°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -333$  (*c* 0.212, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.37 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.3 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.6, 4.2 Hz), 3.88 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.36 (1H, ddd, *J* = 11.9, 7.1, 4.7 Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.50 (1H, br dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz), 6.57–6.62 (2H, m), 6.67 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz), 7.16–7.22 (4H, m), 7.23–7.27 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 41.0, 48.3, 50.0, 111.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.4 Hz), 114.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 114.3, 123.2, 128.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 128.4, 129.5, 130.0, 132.6 (br), 133.9, 136.4, 138.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 145.3, 160.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 168.0. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.90 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>ONa, 451.0751; found, 451.0743.

(2*R*,4*S*)-4-[(4-Bromophenyl)amino]-1-(4-chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.5)



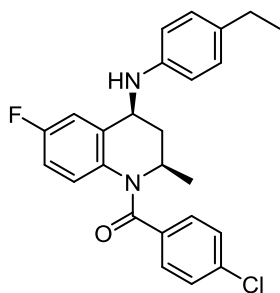
性状：無色结晶。 Mp: 213–214°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -303$  (*c* 0.221, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.37 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.3 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 12.4, 8.7, 4.4 Hz), 3.89 (1H, br d, *J* = 7.4 Hz), 4.36 (1H, ddd, *J* = 11.9, 7.2, 4.6 Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.50 (1H, br dd, *J* = 8.3, 4.7 Hz), 6.53–6.58 (2H, m), 6.67 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.8 Hz), 7.15–7.20 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m), 7.30–7.35 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.1, 41.0, 48.3, 50.0, 110.2, 111.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.4 Hz), 114.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 22.9 Hz), 114.8, 128.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 128.4, 130.0, 132.4, 132.6 (br), 133.9, 136.4, 138.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6.4 Hz), 145.7, 160.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 168.0. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.87 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrClFN<sub>2</sub>ONa, 495.0246; found, 495.0242.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-[(4-methylphenyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.6)



性状：淡黄色結晶。Mp: 163–164°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -344$  ( $c$  0.254,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.35 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.4$  Hz), 2.28 (3H, s), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.6, 4.4$  Hz), 3.71 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.37 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.1, 4.7$  Hz), 4.83–4.93 (1H, m), 6.48 (1H, br dd,  $J = 8.3, 4.7$  Hz), 6.57–6.62 (2H, m), 6.66 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 7.03–7.08 (2H, m), 7.10 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.9, 0.8$  Hz), 7.17–7.21 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4, 21.1, 41.1, 48.4, 50.2, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.4, 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 127.9, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 130.1 (two signals overlap), 132.6 (br), 134.1, 136.3, 139.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 144.4, 160.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.11 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{ONa}$ , 431.1297; found, 431.1288.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-4-[(4-ethylphenyl)amino]-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.7)

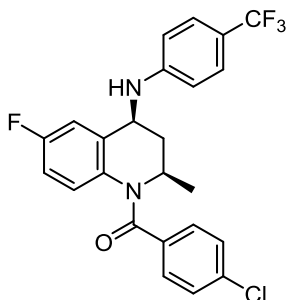


性状：灰白色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29} -343$  ( $c$  0.222,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.36 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.4$  Hz), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.80 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.6, 4.3$  Hz), 3.73 (1H, br s), 4.32–4.41 (1H, m), 4.83–4.93 (1H, m), 6.48 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz), 6.60–6.65 (2H, m), 6.66 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.9$  Hz), 7.06–7.13 (3H, m), 7.17–7.21 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.8, 21.1, 27.9, 41.1, 48.4, 50.3, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.4, 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 128.9, 130.1, 132.6 (br), 134.1, 134.5, 136.3,



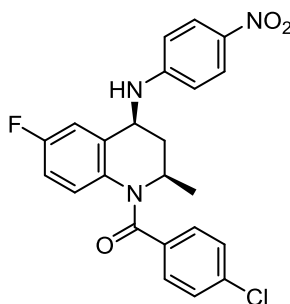
139.3 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 144.6, 160.8 (d,  $J_{C-F} = 246$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -116.14$  (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}$ , 423.1634; found, 423.1625.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.8)



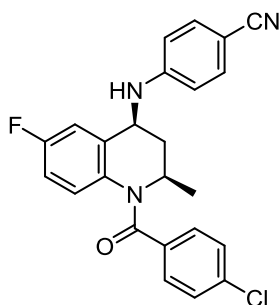
性状：無色結晶（THF との溶媒和物，モル比 100/85）. Mp: 138–140°C (THF/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -276$  (c 0.207,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.42 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.83 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.8, 4.5$  Hz), 4.23 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.45 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.1, 4.7$  Hz), 4.86–4.96 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.5$  Hz), 6.66–6.72 (3H, m), 6.99 (1H, ddd,  $J = 8.6, 2.9, 0.7$  Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.46–7.51 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 40.9, 48.2, 49.6, 111.3 (d,  $J_{C-F} = 24.5$  Hz), 112.4, 114.2 (d,  $J_{C-F} = 22.9$  Hz), 120.3 (q,  $J_{C-F} = 32.8$  Hz), 124.7 (q,  $J_{C-F} = 270$  Hz), 127.0 (q,  $J_{C-F} = 3.6$  Hz), 128.44 (d,  $J_{C-F} = 7.2$  Hz), 128.47, 130.0, 132.7 (d,  $J_{C-F} = 2.7$  Hz), 133.9, 136.5, 137.8 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 149.2, 160.7 (d,  $J_{C-F} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -115.76$  (s),  $-62.50$  (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{ONa}$ , 485.1014; found, 485.1007.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-[(4-nitrophenyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.9)



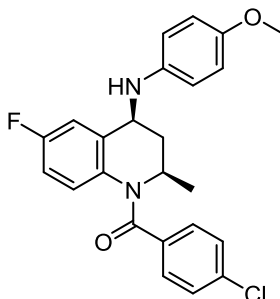
性状：淡黄色結晶（EtOH との溶媒和物，モル比 10/6）。Mp: 134–136°C (EtOH/EtOAc).  $[\alpha]_D^{29} -379$  ( $c$  0.207,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.47 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 2.86 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.7, 4.5$  Hz), 4.54 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.2, 4.6$  Hz), 4.72 (1H, br d,  $J = 7.4$  Hz), 4.89–4.97 (1H, m), 6.54 (1H, br dd,  $J = 8.5, 4.6$  Hz), 6.63–6.68 (2H, m), 6.72 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz), 7.17–7.21 (2H, m), 7.25–7.29 (2H, m), 8.15–8.20 (2H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 40.7, 48.1, 49.6, 111.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 111.8, 114.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 126.6, 128.5, 128.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 130.0, 132.7 (br), 133.7, 136.6, 136.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 139.3, 151.9, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.45 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{Na}$ , 462.0991; found, 462.0986.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-4-[(4-cyanophenyl)amino]-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.10)



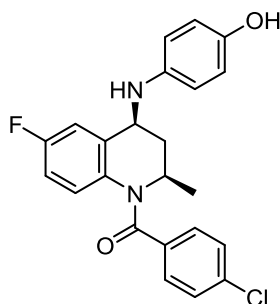
性状：無色結晶（EtOH との溶媒和物，モル比 10/2）。Mp: 134–136°C (EtOH).  $[\alpha]_D^{29} -351$  ( $c$  0.256,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.44 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 2.83 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.6, 4.2$  Hz), 4.39 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.47 (1H, ddd,  $J = 11.7, 7.1, 4.6$  Hz), 4.87–4.98 (1H, m), 6.53 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz), 6.63–6.68 (2H, m), 6.71 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 7.49–7.55 (2H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 40.8, 48.1, 49.4, 100.8, 111.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 112.8, 114.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 119.8, 128.5, 128.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 130.0, 132.7 (br), 133.8, 134.1, 136.6, 137.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.1$  Hz), 149.9, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.58 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{ONa}$ , 442.1093; found, 442.1087.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.11)



性状：灰白色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29} -327$  ( $c$  0.237,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.33 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.4$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.6, 8.6, 4.2$  Hz), 3.58 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 4.32 (1H, dd,  $J = 11.8, 3.8$  Hz), 4.82–4.92 (1H, m), 6.48 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz), 6.62–6.69 (3H, m), 6.82–6.87 (2H, m), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.1, 48.4, 50.8, 55.8, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 114.6, 115.2, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.3$  Hz), 128.4, 130.1, 132.6 (br), 134.1, 136.3, 139.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 140.8, 152.9, 160.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.12 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ , 425.1427; found, 425.1417.

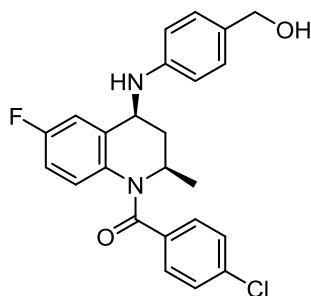
(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.12)



30 mL 容二頸フラスコに **4.11** (352 mg, 0.828 mmol) をとり、系内をアルゴン置換した。無水ジクロロメタン (3.5 mL) を加えて基質を溶解し、反応容器を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。ここに boron tribromide (1.0 M ジクロロメタン溶液, 1.7 mL, 1.7 mmol) をゆっくりと加え、 $-78^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。その後反応容器を冷却浴から外し、徐々に室温に戻しながら 3.5 時間攪拌した。水 (15 mL) を加えて反応を停止し、1 M 水酸化ナ

トリウム水溶液で中和した。反応液をクロロホルム（10 mL×3）で抽出し、合一した有機層を飽和食塩水（15 mL）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をクロロホルム/ヘキサンより再結晶し、灰白色結晶（129 mg, 38%）を得た。Mp: 118–120°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -332$  (*c* 0.241, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.32 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.5 Hz), 2.80 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.6, 4.2 Hz), 3.56 (1H, br s), 4.31 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz), 4.80 (1H, br s), 4.82–4.92 (1H, m), 6.48 (1H, br dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz), 6.56–6.62 (2H, m), 6.66 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 6.74–6.80 (2H, m), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 7.15–7.21 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.1, 41.1, 48.5, 50.8, 111.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.3 Hz), 113.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.3 Hz), 114.8, 116.5, 128.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 128.4, 130.1, 132.5 (br), 134.0, 136.4, 139.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 140.8, 148.6, 160.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 246 Hz), 168.1. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.99 (s). HRMS-ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 411.1270; found, 411.1265.

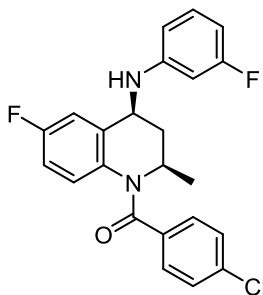
(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-{[4-(hydroxymethyl)phenyl]amino}-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.13)



{4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methyl]phenyl}boronic acid を用い、TBDMS エーテル **4.47** (327 mg, 0.606 mmol) を調製した。これをテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、50 mL 容ナスフラスコに移した。Tetra-*n*-butylammonium fluoride（1.0 M テトラヒドロフラン溶液, 0.92 mL, 0.92 mmol）を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（15 mL）で反応液を希釈し、酢酸エチル（10 mL×3）で抽出した。合一した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残滓にクロロホルム（5 mL）を加えると、結晶が析出した。これをろ集してクロロホルムで洗浄した後、減圧乾燥し、灰白色結晶（162 mg, 62%）を得た。<sup>1</sup>H NMR 分析により、これはテトラヒドロフランとの溶媒和物であることがわかった（モル比 100/12）。Mp: 230–

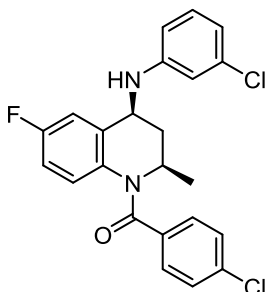
231°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -316$  ( $c$  0.205,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  1.17 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.25 (1H, ddd,  $J = 12.2, 12.2, 8.8$  Hz), 2.73 (1H, ddd,  $J = 12.6, 8.6, 4.3$  Hz), 4.35 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.60 (1H, ddd,  $J = 12.1, 8.2, 4.1$  Hz), 4.66–4.76 (1H, m), 4.87 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.01 (1H, br d,  $J = 8.4$  Hz), 6.58 (1H, br), 6.71–6.77 (2H, m), 6.81 (1H, ddd,  $J = 8.7, 8.7, 2.9$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz), 7.07–7.13 (2H, m), 7.26–7.32 (2H, m), 7.35–7.41 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  20.9, 48.1, 48.5, 63.0, 110.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.2$  Hz), 112.5, 113.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 128.02, 128.03, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 130.2, 130.5, 132.8 (br), 134.4, 135.0, 140.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.7, 159.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 243$  Hz), 167.3; one aliphatic signal overlapped with the solvent resonance.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -119.40 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{Na}$ , 447.1246; found, 447.1239.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(3-fluorophenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.14)



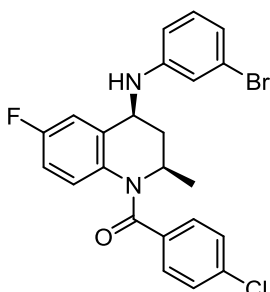
性状：淡黄色结晶。Mp: 176–177°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -336$  ( $c$  0.300,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.39 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.7, 4.4$  Hz), 3.99 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.38 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.2, 4.7$  Hz), 4.85–4.95 (1H, m), 6.35 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.0, 2.0$  Hz), 6.44 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 6.47–6.53 (2H, m), 6.68 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.9$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz), 7.14–7.21 (3H, m), 7.23–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 41.0, 48.3, 49.9, 100.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 25.8$  Hz), 105.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.7$  Hz), 108.9, 111.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.2$  Hz), 114.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$  Hz), 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 130.1, 130.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.1$  Hz), 132.6 (br), 133.9, 136.4, 138.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 148.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 10.9$  Hz), 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 164.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 244$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.92 (s), -113.31 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ , 447.0848; found, 447.0843.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-4-[(3-chlorophenyl)amino]-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.15)



性状：淡黄色结晶。 Mp: 86–90°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -322$  ( $c$  0.263,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.5, 4.3$  Hz), 3.94 (1H, br d,  $J = 7.4$  Hz), 4.39 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.2, 4.7$  Hz), 4.85–4.95 (1H, m), 6.50 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 2.1, 2.1$  Hz), 6.68 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz), 7.17–7.22 (2H, m), 7.23–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 41.0, 48.3, 49.8, 111.3, 111.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 113.1, 114.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$  Hz), 118.5, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 130.1, 130.6, 132.7 (br), 133.9, 135.4, 136.4, 138.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 147.8, 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.83 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}$ , 463.0552; found, 463.0549.

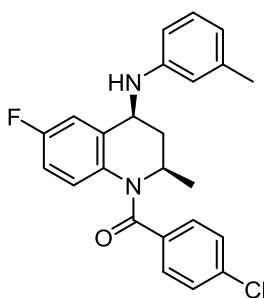
(2R,4S)-4-[(3-Bromophenyl)amino]-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.16)



性状：無色结晶。 Mp: 104–108°C ( $\text{CHCl}_3$ /hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -303$  ( $c$  0.273,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.6, 4.3$  Hz), 3.94 (1H, br d,  $J = 7.4$  Hz), 4.38 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.3, 4.6$  Hz),

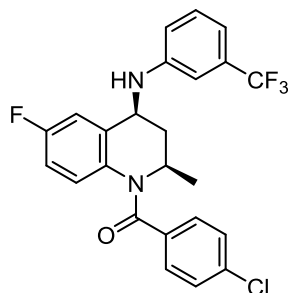
4.85–4.94 (1H, m), 6.50 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.9$  Hz), 6.68 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.9$  Hz), 6.82 (1H, dd,  $J = 2.0, 2.0$  Hz), 6.92 (1H, ddd,  $J = 7.9, 1.6, 0.7$  Hz), 7.03 (1H, ddd,  $J = 8.7, 2.8, 0.6$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.16–7.22 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.0, 48.3, 49.9, 111.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 111.7, 114.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 116.1, 121.5, 123.6, 128.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.5, 130.1, 130.9, 132.7 (br), 134.0, 136.5, 138.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 148.0, 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.79 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{BrCl}_2\text{FN}_2\text{O}$ , 507.0047; found, 507.0042.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.17)



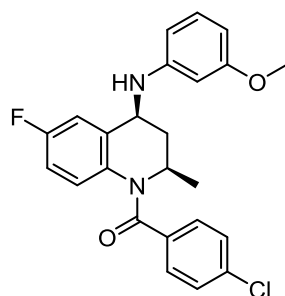
性状：無色結晶。 Mp: 140–141°C (EtOH/H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -339$  ( $c$  0.267,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.36 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.32 (3H, s), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.5, 4.3$  Hz), 3.78 (1H, br d,  $J = 7.4$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.2, 4.7$  Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.45–6.53 (3H, m), 6.62–6.69 (2H, m), 7.10 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.9, 0.8$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz), 7.17–7.22 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 21.7, 41.1, 48.4, 50.0, 110.3, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 114.2, 119.6, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 129.5, 130.1, 132.6 (br), 134.1, 136.3, 139.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 139.4, 146.8, 160.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.07 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$ , 443.1099; found, 443.1096.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.18)



性状：無色結晶。Mp: 89–92°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane).  $[\alpha]_D^{29}$  –298 (*c* 0.263, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.41 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 8.3 Hz), 2.82 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.6, 4.3 Hz), 4.12 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.43 (1H, ddd, *J* = 11.8, 7.0, 4.7 Hz), 4.87–4.97 (1H, m), 6.52 (1H, br dd, *J* = 8.5, 4.6 Hz), 6.69 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.9 Hz), 6.81 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 6.88 (1H, br s), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz), 7.05 (1H, br d, *J* = 7.7 Hz), 7.16–7.21 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m), 7.35 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 40.9, 48.3, 50.0, 109.7 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 4.0 Hz), 111.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 114.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 22.7 Hz), 115.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 116.0, 124.1 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz), 128.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.8 Hz), 128.5, 130.0, 130.1, 132.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 31.8 Hz), 132.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 133.9, 136.5, 138.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 146.9, 160.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 246 Hz), 168.0. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ –115.75 (s), –64.25 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + Cl]<sup>–</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 497.0816; found, 497.0813.

(2R,4S)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.19)

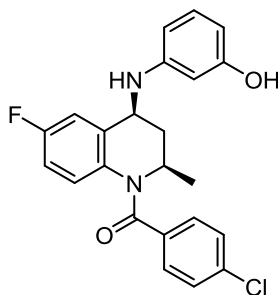


性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29}$  –339 (*c* 0.267, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.37 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.4 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.3 Hz), 3.79 (3H, s), 3.87 (1H, br d, *J* = 7.4 Hz), 4.39 (1H, ddd, *J* = 11.9, 7.1, 4.7 Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.22 (1H, dd, *J* = 2.2, 2.2 Hz), 6.29 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz), 6.38 (1H,



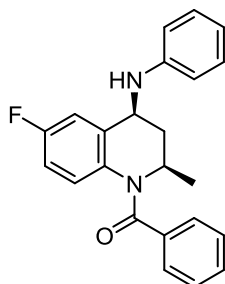
dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz), 6.48 (1H, br dd,  $J = 8.5, 4.7$  Hz), 6.66 (1H, ddd,  $J = 8.4, 8.4, 2.8$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz), 7.17–7.21 (2H, m), 7.22–7.26 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.1, 48.4, 50.0, 55.1, 99.7, 103.5, 106.3, 111.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.2$  Hz), 113.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.4, 130.1, 130.4, 132.6 (br), 134.0, 136.4, 138.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 148.1, 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 161.1, 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.04 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{Na}$ , 447.1246; found, 447.1239.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chlorobenzoyl)-6-fluoro-4-[(3-hydroxyphenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.20)



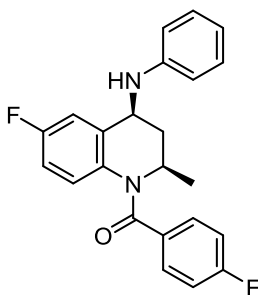
化合物 **4.12** の合成法に従い, 化合物 **4.19** より合成した. 性状: 淡黄色結晶. Mp: 236–240°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -326$  ( $c$  0.263,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  1.16 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.25 (1H, ddd,  $J = 12.2, 8.7$  Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J = 12.6, 8.6, 4.3$  Hz), 4.51 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.8, 4.3$  Hz), 4.65–4.75 (1H, m), 5.98 (1H, br d,  $J = 8.2$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz), 6.18 (1H, dd,  $J = 2.1, 2.1$  Hz), 6.22 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz), 6.58 (1H, br), 6.82 (1H, ddd,  $J = 8.6, 8.6, 2.9$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.9$  Hz), 7.24–7.30 (2H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 9.01 (1H, br s).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  20.9, 48.1, 48.5, 99.8, 104.1, 110.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.9$  Hz), 113.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 128.0, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.7, 130.2, 132.8 (br), 134.4, 135.0, 140.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 149.2, 158.2, 159.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 242$  Hz), 167.3; one aliphatic signal overlapped with the solvent resonance.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  -119.38 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ , 445.0891; found, 445.0884.

(2*R*,4*S*)-1-Benzoyl-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.21)



性状：無色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29} -329$  ( $c$  0.237  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.39 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.5, 4.3$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.43 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.1, 4.8$  Hz), 4.88–4.97 (1H, m), 6.50 (1H, br dd,  $J = 8.2, 4.7$  Hz), 6.62 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.66–6.71 (2H, m), 6.79–6.84 (1H, m), 7.07 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz), 7.22–7.29 (6H, m), 7.31–7.37 (1H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 41.2, 48.2, 50.0, 111.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 118.5, 128.1, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 9.1$  Hz), 128.6, 129.6, 130.2, 132.9 (br), 135.8, 138.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.8, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 169.2.  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.66 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_2\text{O}$ , 395.1332; found, 395.1328.

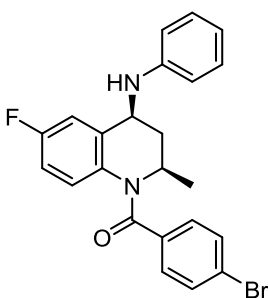
(2R,4S)-6-Fluoro-1-(4-fluorobenzoyl)-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.22)



性状：淡黄色結晶。 Mp: 172–173°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -310$  ( $c$  0.350,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.8, 4.5$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 6.8$  Hz), 4.37–4.45 (1H, m), 4.85–4.95 (1H, m), 6.48 (1H, br dd,  $J = 8.6, 4.7$  Hz), 6.62–6.70 (3H, m), 6.79–6.84 (1H, m), 6.92–6.98 (2H, m), 7.09 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.9, 0.8$  Hz), 7.23–7.29 (3H, m).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.2, 48.3, 50.0, 111.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.3$  Hz), 115.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21.9$  Hz), 118.6, 128.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.6, 130.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.7$  Hz), 131.7 (br), 132.8 (br),

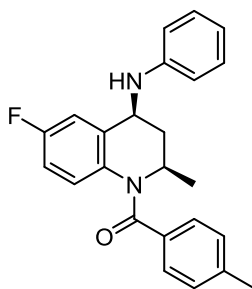
139.0 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 146.7, 160.7 (d,  $J_{C-F} = 247$  Hz), 163.6 (d,  $J_{C-F} = 251$  Hz), 168.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.28 (s), -110.28 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ , 379.1616; found, 379.1612.

(2R,4S)-1-(4-Bromobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.23)



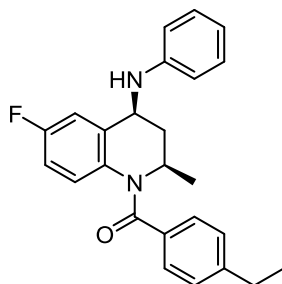
性状：無色結晶。 Mp: 221–224°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -345$  ( $c$  0.231,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.3$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.4, 8.7, 4.4$  Hz), 3.84 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.2, 4.7$  Hz), 4.84–4.94 (1H, m), 6.49 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.6$  Hz), 6.63–6.70 (3H, m), 6.78–6.84 (1H, m), 7.08 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.8, 0.7$  Hz), 7.10–7.15 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.38–7.43 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 41.1, 48.4, 50.0, 111.6 (d,  $J_{C-F} = 24.5$  Hz), 113.3, 113.9 (d,  $J_{C-F} = 22.9$  Hz), 118.6, 124.7, 128.2 (d,  $J_{C-F} = 8.2$  Hz), 129.6, 130.3, 131.4, 132.6 (br), 134.5, 139.0 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 146.7, 160.8 (d,  $J_{C-F} = 246$  Hz), 168.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.03 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrFN}_2\text{O}$ , 439.0816; found, 439.0810.

(2R,4S)-6-Fluoro-2-methyl-1-(4-methylbenzoyl)-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.24)



性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29}$   $-349$  ( $c$  0.226,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 2.32 (3H, s), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.8, 4.5$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.42 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.0, 4.9$  Hz), 4.86–4.96 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.6, 4.8$  Hz), 6.64 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.66–6.71 (2H, m), 6.78–6.83 (1H, m), 7.04–7.09 (3H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 21.4, 41.3, 48.1, 50.0, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 113.2, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 118.5, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.68, 128.73, 129.6, 130.3, 131.4, 132.8, 133.2 (br), 138.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 140.5, 146.8, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 169.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-116.86$  (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ , 771.3481; found, 771.3474.

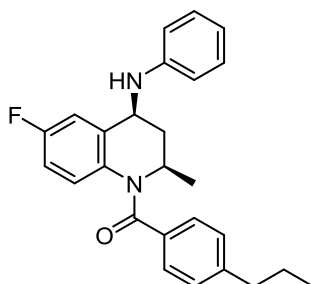
(2R,4S)-1-(4-Ethylbenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.25)



性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{29}$   $-341$  ( $c$  0.254,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 2.62 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.2, 8.8, 4.6$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.42 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.0, 4.8$  Hz), 4.86–4.95 (1H, m), 6.52 (1H, br dd,  $J = 8.6, 4.8$  Hz), 6.63 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.66–6.71 (2H, m), 6.78–6.83 (1H, m), 7.04–7.11 (3H, m), 7.15–7.20 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.1, 21.2, 28.7, 41.3, 48.1, 50.0, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 118.5, 127.5, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.7, 129.6, 133.0, 133.1 (br), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.8, 146.9, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 169.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-116.89$  (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[2\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{50}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ , 799.3794; found, 799.3782.

(2R,4S)-6-Fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1-(4-propylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

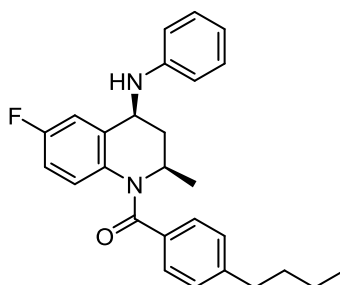
(4.26)



性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{20}$   $-337$  ( $c$  0.413,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 1.60 (2H, sext,  $J = 7.5$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.8, 4.5$  Hz), 3.86 (1H, br d,  $J = 7.1$  Hz), 4.41 (1H, ddd,  $J = 11.8, 6.8, 4.9$  Hz), 4.86–4.95 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.5, 4.8$  Hz), 6.62 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.66–6.71 (2H, m), 6.77–6.83 (1H, m), 7.02–7.10 (3H, m), 7.13–7.20 (2H, m), 7.21–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6, 21.2, 24.1, 37.8, 41.3, 48.1, 50.0, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.9$  Hz), 118.4, 128.2, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.6, 129.6, 133.0, 133.1 (br), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 145.2, 146.8, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 169.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-116.90$  (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{ONa}$ , 425.2000; found, 425.1990.

(2R,4S)-1-(4-Butylbenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

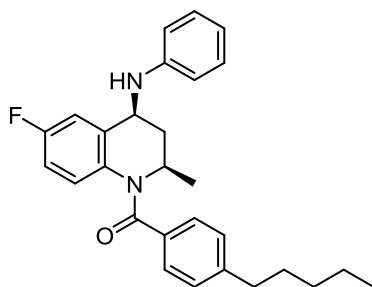
(4.27)



性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{21}$   $-343$  ( $c$  0.247,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.31 (2H, sext,  $J = 7.5$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.2$  Hz), 1.51–1.60 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.8, 4.5$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.1$  Hz), 4.41 (1H, ddd,  $J = 11.7, 6.7, 5.0$  Hz), 4.85–

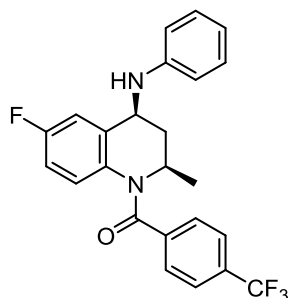
4.95 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz), 6.62 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.65–6.71 (2H, m), 6.78–6.84 (1H, m), 7.03–7.10 (3H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9, 21.2, 22.2, 33.2, 35.5, 41.3, 48.1, 50.0, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 113.2, 113.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.9$  Hz), 118.5, 128.1, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.7, 129.6, 133.0, 133.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 145.5, 146.9, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 169.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.90 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}$ , 417.2337; found, 417.2326.

(2*R*,4*S*)-6-Fluoro-2-methyl-1-(4-pentylbenzoyl)-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.28)



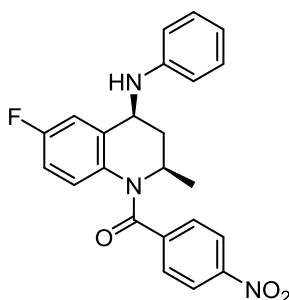
性状：淡黄色アモルファス状固体。  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -327$  ( $c$  0.320,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.22–1.34 (7H, m), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.2$  Hz), 1.57 (2H, quin,  $J = 7.5$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.8, 4.5$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.41 (1H, ddd,  $J = 11.8, 6.9, 4.9$  Hz), 4.86–4.95 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.5, 4.8$  Hz), 6.62 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.8$  Hz), 6.65–6.71 (2H, m), 6.78–6.83 (1H, m), 7.03–7.09 (3H, m), 7.14–7.19 (2H, m), 7.22–7.28 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 21.2, 22.5, 30.7, 31.4, 35.7, 41.3, 48.1, 50.0, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.1$  Hz), 113.2, 113.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.0$  Hz), 118.5, 128.1, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.7, 129.6, 133.0, 133.1 (br), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 145.5, 146.9, 160.6 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 169.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.90 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{ONa}$ , 453.2313; found, 453.2301.

(2*R*,4*S*)-6-Fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.29)



性状：無色結晶。 Mp: 211–213°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -283$  (*c* 0.247, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.5 Hz), 2.83 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.85 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.42 (1H, ddd, *J* = 11.9, 7.2, 4.6 Hz), 4.88–4.98 (1H, m), 6.47 (1H, br), 6.61–6.71 (3H, m), 6.79–6.86 (1H, m), 7.10 (1H, ddd, *J* = 8.8, 2.9, 0.8 Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.52–7.58 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0, 41.0, 48.5, 50.0, 111.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 113.3, 113.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.3 Hz), 118.7, 123.6 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 272 Hz), 125.2 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 128.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 128.9, 129.7, 132.0 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 32.8 Hz), 132.2 (br), 139.20 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6.5 Hz), 139.23, 146.7, 160.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 167.7. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -115.67 (s), -64.21 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 429.1585; found, 429.1577.

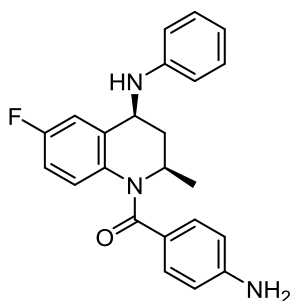
(2R,4S)-6-Fluoro-2-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
**(4.30)**



性状：黄色結晶。 Mp: 246–250°C (THF/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -391$  (*c* 0.257, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.41 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.6 Hz), 2.84 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.85 (1H, br d, *J* = 7.3 Hz), 4.43 (1H, ddd, *J* = 11.9, 7.2, 4.6 Hz), 4.87–4.98 (1H, m), 6.44 (1H, br), 6.65 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 2.7 Hz), 6.67–6.72 (2H, m), 6.81–6.86 (1H, m), 7.12 (1H, ddd, *J* = 8.7, 2.9, 0.8 Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 7.40–7.45 (2H, m), 8.12–8.17

(2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 40.9, 48.7, 50.1, 112.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.3, 114.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 118.8, 123.5, 128.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.5, 129.7, 131.9 (br), 139.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.4$  Hz), 141.8, 146.6, 148.5, 161.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 166.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -114.99 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ , 440.1183; found, 440.1179.

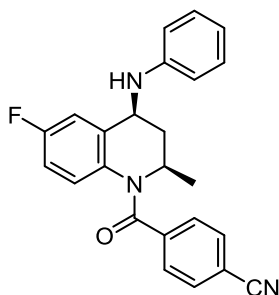
(2*R*,4*S*)-1-(4-Aminobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.31)



10 mL 容ナスフラスコに **4.30** (205 mg, 0.506 mmol) と 10% Pd-C (82 mg, 0.077 mmol) をとり、メタノール (3 mL) を加えて懸濁した。ギ酸アンモニウム (330 mg, 5.23 mmol) を一度に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、セライトをメタノールでよく洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残滓に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL  $\times$  3) で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、無色結晶 (96 mg, 51%) を得た。Mp:  $>222^\circ\text{C}$  dec (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -416$  ( $c$  0.273,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.37 (1H, ddd,  $J = 12.0, 12.0, 8.0$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 12.2, 9.0, 4.7$  Hz), 3.85 (3H, br s), 4.37–4.44 (1H, m), 4.82–4.91 (1H, m), 6.47–6.52 (2H, m), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.7, 4.8$  Hz), 6.64–6.70 (3H, m), 6.77–6.82 (1H, m), 7.04–7.11 (3H, m), 7.21–7.26 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3, 41.4, 48.1, 49.9, 111.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 20.8$  Hz), 113.8, 118.4, 125.0, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.6, 130.8, 133.7 (br), 138.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.9, 148.5, 160.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 169.1.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117.32 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClFN}_3\text{O}$ , 410.1441; found, 410.1439.

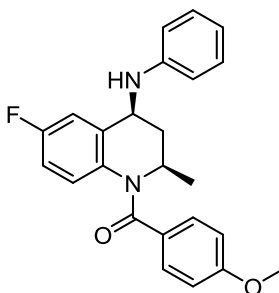


(2*R*,4*S*)-1-(4-Cyanobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
(4.32)



性状：無色結晶。 Mp: 252–254°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -404$  (*c* 0.231, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.6 Hz), 2.83 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.84 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.41 (1H, ddd, *J* = 11.8, 6.9, 4.8 Hz), 4.85–4.95 (1H, m), 6.44 (1H, br), 6.62–6.70 (3H, m), 6.80–6.86 (1H, m), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 7.33–7.38 (2H, m), 7.56–7.61 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.0, 40.9, 48.6, 50.0, 111.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 113.3, 113.9, 114.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Hz), 117.9, 118.7, 128.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.2, 129.7, 131.95 (br), 132.00, 139.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 140.0, 146.6, 161.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 167.1. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -115.19 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O, 386.1663; found, 386.1655.

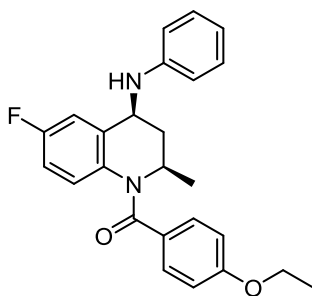
(2*R*,4*S*)-6-Fluoro-1-(4-methoxybenzoyl)-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-  
tetrahydroquinoline (4.33)



性状：無色結晶。 Mp: 136–137°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -371$  (*c* 0.235, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.38 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.2 Hz), 2.82 (1H, ddd, *J* = 12.3, 8.9, 4.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.85 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.42 (1H, ddd, *J* = 12.3, 6.4, 4.9 Hz), 4.84–4.93 (1H, m), 6.53 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz), 6.62–6.71 (3H, m), 6.73–6.78

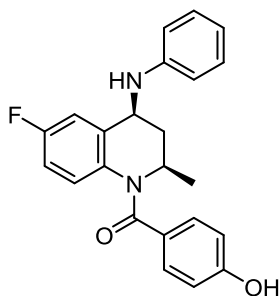
(2H, m), 6.78–6.83 (1H, m), 7.07 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.8, 0.7$  Hz), 7.19–7.28 (4H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 41.4, 48.2, 49.9, 55.3, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.2, 113.3, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 118.5, 127.7, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.6, 130.7, 133.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.8, 160.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 161.1, 168.8.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.95 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2$ , 391.1816; found, 391.1807.

(2R,4S)-1-(4-Ethoxybenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
**(4.34)**



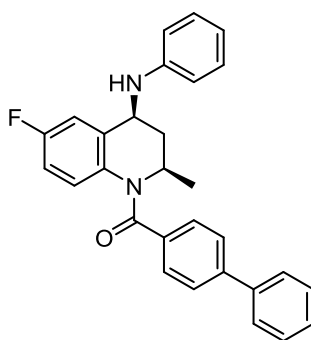
性状：灰白色アモルファス状固体。  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -369$  ( $c$  0.275,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.37 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.1$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.3, 8.9, 4.6$  Hz), 3.85 (1H, br d,  $J = 7.1$  Hz), 4.01 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.41 (1H, ddd,  $J = 11.8, 6.7, 5.1$  Hz), 4.83–4.93 (1H, m), 6.53 (1H, dd,  $J = 8.7, 4.8$  Hz), 6.65 (1H, ddd,  $J = 8.5, 8.5, 2.9$  Hz), 6.66–6.71 (2H, m), 6.71–6.77 (2H, m), 6.77–6.83 (1H, m), 7.07 (1H, ddd,  $J = 8.7, 2.9, 0.6$  Hz), 7.17–7.22 (2H, m), 7.22–7.27 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.7, 21.2, 41.3, 48.1, 49.9, 63.5, 111.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.3$  Hz), 113.2, 113.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 113.8, 118.4, 127.5, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.6, 130.7, 133.4 (br), 138.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.9, 160.50 (d,  $J_{\text{C-F}} = 245$  Hz), 160.52, 168.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117.00 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}$ , 427.1792; found, 427.1784.

(2R,4S)-6-Fluoro-1-(4-hydroxybenzoyl)-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline  
**(4.35)**



化合物 **4.12** の合成法に従い、化合物 **4.33** より合成した。性状：無色結晶。Mp: 228–230°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -363$  (*c* 0.264, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.37 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.2 Hz), 2.81 (1H, ddd, *J* = 12.3, 8.8, 4.5 Hz), 3.84 (1H, br d, *J* = 6.3 Hz), 4.36–4.44 (1H, m), 4.83–4.93 (1H, m), 6.54 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.8 Hz), 6.63–6.70 (5H, m), 6.76–6.84 (2H, m), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz), 7.10–7.14 (2H, m), 7.21–7.26 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.2, 41.3, 48.3, 49.9, 111.4 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.4 Hz), 113.3, 113.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 115.0, 118.5, 127.3 (br), 128.3 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.6, 130.8, 133.1 (br), 138.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 146.8, 158.0, 160.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 246 Hz), 169.3. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -116.60 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M – H]<sup>–</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 375.1514; found, 375.1512.

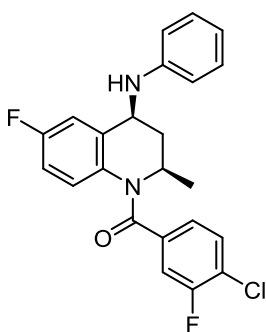
(2*R*,4*S*)-6-Fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1-(4-phenylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.36)



性状：無色アモルファス状固体。  $[\alpha]_D^{22} -464$  (*c* 0.240, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.29 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 12.0, 12.0, 8.3 Hz), 2.84 (1H, ddd, *J* = 12.3, 8.7, 4.5 Hz), 3.86 (1H, br d, *J* = 7.3 Hz), 4.45 (1H, ddd, *J* = 11.8, 7.0, 4.8 Hz), 4.89–4.99 (1H, m), 6.57 (1H, dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz), 6.65 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 2.8 Hz), 6.68–6.73 (2H, m), 6.79–6.84 (1H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31–7.38 (3H, m), 7.40–7.46

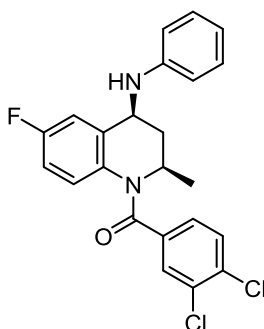
(2H, m), 7.48–4.53 (2H, m), 7.55–7.60 (2H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 41.2, 48.3, 50.0, 111.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.4$  Hz), 113.3, 113.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 118.5, 126.7, 127.1, 127.9, 128.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 128.9, 129.6, 133.0 (br), 134.4, 138.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 6.4$  Hz), 140.0, 143.0, 146.8, 160.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 246$  Hz), 168.9.  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.55 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}$ , 437.2024; found, 437.2017.

(2*R*,4*S*)-1-(4-Chloro-3-fluorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.37)



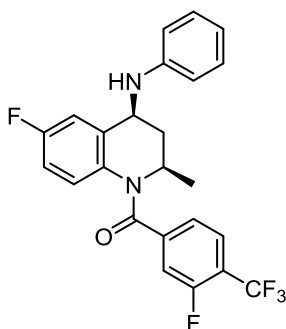
性状：淡黄色结晶。Mp: 203–205°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -347$  ( $c$  0.275,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.4$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.5, 4.3$  Hz), 3.84 (1H, br d,  $J = 7.3$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J = 11.9, 7.1, 4.7$  Hz), 4.83–4.94 (1H, m), 6.51 (1H, br dd,  $J = 8.2, 4.6$  Hz), 6.65–6.73 (3H, m), 6.79–6.85 (1H, m), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz), 7.10 (1H, ddd,  $J = 8.8, 2.9, 0.8$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J = 9.3, 1.9$  Hz), 7.22–7.30 (3H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 41.0, 48.6, 50.0, 111.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 113.3, 114.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.1$  Hz), 117.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.6$  Hz), 118.7, 123.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 17.3$  Hz), 124.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 128.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.2$  Hz), 129.7, 130.4, 132.2 (br), 136.0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 6.4$  Hz), 139.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.3$  Hz), 146.7, 157.7 (d,  $J_{\text{C-F}} = 251$  Hz), 160.9 (d,  $J_{\text{C-F}} = 247$  Hz), 166.7 (br).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115.53 (s), -115.21 (s). HRMS–ESI ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Cl}]^-$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ , 447.0848; found, 447.0840.

(2*R*,4*S*)-1-(3,4-Dichlorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.38)



性状：淡黄色结晶。 Mp: 149–151°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -352$  (*c* 0.319, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.38 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.4 Hz), 2.82 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.85 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.40 (1H, ddd, *J* = 11.8, 7.0, 4.8 Hz), 4.83–4.93 (1H, m), 6.52 (1H, br dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz), 6.65–6.74 (3H, m), 6.79–6.85 (1H, m), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 7.10 (1H, ddd, *J* = 8.7, 2.8, 0.7 Hz), 7.22–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, *J* = 1.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 41.0, 48.6, 50.0, 111.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 113.3, 114.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.3 Hz), 118.7, 127.5, 128.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 9.1 Hz), 129.6, 130.0, 131.1, 132.2 (br), 132.8, 134.6, 135.5, 139.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 146.7, 160.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 247 Hz), 166.7. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -115.48 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + Cl]<sup>-</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O, 463.0552; found, 463.0549.

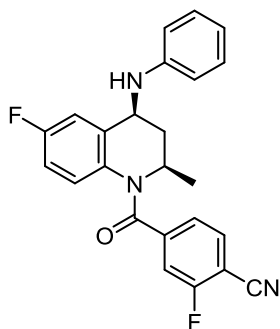
(2*R*,4*S*)-6-Fluoro-1-[3-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzoyl]-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.39)



性状：無色结晶。 Mp: 215–217°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -285$  (*c* 0.266, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.5 Hz), 2.82 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.85 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 4.41 (1H, ddd, *J* = 11.8, 7.0, 4.7 Hz), 4.85–4.95 (1H, m), 6.50 (1H, br), 6.65–6.73 (3H, m), 6.79–6.85 (1H, m), 7.01 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz), 7.21 (1H, br d, *J* = 10.4 Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 7.50 (1H, br dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.0, 40.9, 48.7, 50.0, 112.0 (d, *J*<sub>C-</sub>

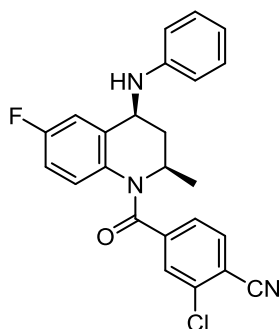
$F = 24.5$  Hz), 113.3, 114.1 (d,  $J_{C-F} = 23.4$  Hz), 117.4 (d,  $J_{C-F} = 22.7$  Hz), 118.8, 119.8 (qd,  $J_{C-F} = 33.3, 12.5$  Hz), 122.1 (q,  $J_{C-F} = 273$  Hz), 123.9 (d,  $J_{C-F} = 3.4$  Hz), 127.1 (br q,  $J_{C-F} = 4.3$  Hz), 128.0 (d,  $J_{C-F} = 8.4$  Hz), 130.0, 131.8 (d,  $J_{C-F} = 2.6$  Hz), 139.3 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 141.7 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 146.6, 159.4 (br d,  $J_{C-F} = 258$  Hz), 161.1 (d,  $J_{C-F} = 247$  Hz), 166.2 (br).  $^{19}F$  NMR (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -115.05 (s), -114.12 (q,  $J_{F-F} = 12.3$  Hz), -62.85 (d,  $J_{F-F} = 12.6$  Hz). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[M + Cl]^-$  calcd for  $C_{24}H_{19}ClF_5N_2O$ , 481.1112; found, 481.1102.

(2R,4S)-1-(4-Cyano-3-fluorobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.40)



性状：無色結晶。 Mp: 225–227°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{29} -405$  ( $c$  0.305,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.40 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 8.6$  Hz), 2.82 (1H, ddd,  $J = 12.5, 8.5, 4.2$  Hz), 3.83 (1H, br d,  $J = 7.2$  Hz), 4.40 (1H, ddd,  $J = 11.8, 7.1, 4.6$  Hz), 4.83–4.93 (1H, m), 6.47 (1H, br), 6.64–6.73 (3H, m), 6.80–6.86 (1H, m), 7.01 (1H, br d,  $J = 7.9$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz), 7.22 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.2$  Hz), 7.24–7.30 (2H, m), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.9, 6.3$  Hz).  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.9, 40.8, 48.9, 50.0, 103.0 (d,  $J_{C-F} = 15.5$  Hz), 112.1 (d,  $J_{C-F} = 25.4$  Hz), 113.1, 113.3, 114.2 (d,  $J_{C-F} = 23.2$  Hz), 116.9 (d,  $J_{C-F} = 21.1$  Hz), 118.8, 124.5 (d,  $J_{C-F} = 3.6$  Hz), 127.9 (d,  $J_{C-F} = 8.3$  Hz), 129.7, 131.6 (br), 133.3, 139.5 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 142.6 (d,  $J_{C-F} = 7.3$  Hz), 146.5, 161.2 (d,  $J_{C-F} = 248$  Hz), 162.7 (d,  $J_{C-F} = 261$  Hz), 165.7 (br).  $^{19}F$  NMR (471 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -114.57 (s), -106.09 (s). HRMS-ESI ( $m/z$ ):  $[M + Cl]^-$  calcd for  $C_{24}H_{19}ClF_2N_3O$ , 438.1190; found, 438.1182.

(2R,4S)-1-(3-Chloro-4-cyanobenzoyl)-6-fluoro-2-methyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (4.41)



性状：無色結晶。 Mp: 205–206°C (CHCl<sub>3</sub>/hexane).  $[\alpha]_D^{29}$  –408 (*c* 0.216, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.40 (1H, ddd, *J* = 12.1, 12.1, 8.6 Hz), 2.82 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.2 Hz), 3.84 (1H, br d, *J* = 6.7 Hz), 4.36–4.44 (1H, m), 4.82–4.94 (1H, m), 6.47 (1H, br), 6.64–6.74 (3H, m), 6.80–6.86 (1H, m), 7.06 (1H, br d, *J* = 7.9 Hz), 7.13 (1H, ddd, *J* = 8.6, 2.8, 0.6 Hz), 7.22–7.29 (2H, m), 7.52–7.57 (2H, m). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.9, 40.8, 48.9, 50.1, 112.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 24.5 Hz), 113.3, 114.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 23.4 Hz), 114.7, 115.2, 118.8, 126.7, 128.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 129.7, 130.3, 131.6 (br), 133.6, 137.2, 139.5 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 141.3, 146.5, 161.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 248 Hz), 165.6. <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  –114.56 (s). HRMS–ESI (*m/z*): [M + Cl]<sup>–</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O, 454.0895; found, 454.0889.

## 第5章 THQ 類の構造活性相関

### 5-1 緒論

第4章でも述べたように, THQ 類 (Fig. 5-1) は 2003 年に Smith らにより報告された脱皮ホルモンアゴニストであり<sup>64</sup>, 双翅目昆虫の中でも蚊の EcR に対して特異的活性を示す<sup>66</sup>. Smith らは, ネットアイシマカ EcR を用いて構築された遺伝子発現システムにおける転写誘導活性を指標として THQ 類の構造活性相関研究を行い, *cis* 型の THQ 類が高い活性を示すことや, ベンゾイル部の置換基 (Y)

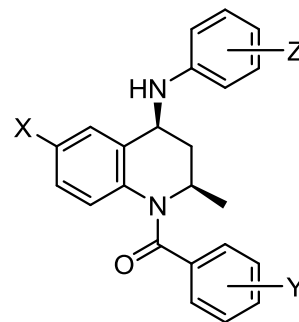


Fig. 5-1. THQ 類の構造.

として 4-Cl 基が優れていることなどを明らかにした<sup>64</sup>. また, Michelotti らは特許に 200 を超える THQ 類の活性を報告している<sup>65</sup>. しかし, DAH 類において展開されたような QSAR 研究は行われておらず, THQ 類の活性発現にとって必要とされる構造要因は不明なままであった. 当研究室においても, QSAR 解析を行うことを目的とした THQ 類の構造展開が行われたが, 有意な回帰式を得ることはできていない<sup>86,87</sup>. このように有意な QSAR 式が得られなかった原因の 1 つとして, ラセミ体の THQ 類を活性評価に用いていたということが考えられる. 生物活性は, タンパク質などの生体分子が作り出すキラルな 3 次元空間に対して化合物が結合することによって引き起こされる. 生体分子との相互作用様式は二つのエナンチオマー間で異なることが予想され, その結果, 導入された置換基が活性に及ぼす効果にも両者の間で違いが生じると考えられる. このように, これまでの研究では置換基効果が異なる化合物が混在した状態で構造活性相関を解析しようとしていたために, 有意な式が得られなかったのではないかと考えられる. これに関し, 当研究室において Kitamura らは, (2*R*,4*S*) 体の立体配置を持つ THQ 類が対応するエナンチオマーよりも高い活性を持つことを示した<sup>75</sup>. したがって (2*R*,4*S*) 体を用いれば, 統計的に有意な QSAR 式を導出し, 構造と活性の関係を明らかにすることができると期待される.

そこで本章では, (2*R*,4*S*) 体の立体配置を持つ THQ 類について QSAR 解析を行うことで, 高い活性を発現するために必要な化合物の物理化学的性質を明らかにすることを目的とした. 供試化合物としては第4章で合成したベンゾイル部 (Y) およびアニリノ部 (Z) の置換基を変換した THQ 類を用い, ヒトスジシマカ培養細胞を用いた受容体結合試験によってその受容体結合親和性を評価した.



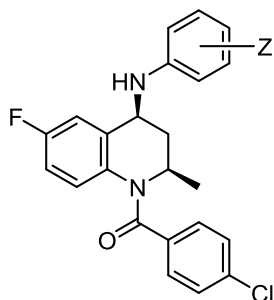
## 5-2 結果

### 5-2-1 受容体結合親和性

ヒトスジシマカ由来の NIAS-AeAl-2 細胞を用いた受容体結合試験により, THQ 類の受容体結合親和性 [ $pIC_{50}$  (M)] を評価した. まず Smith らの報告<sup>64</sup>を参考に, ベンゾイル部の置換基 (Y) を 4-Cl に固定した上で, アニリノ部の置換基 (Z) を変換した化合物 (4.2–4.20) の構造活性相関について検討した (Table 5-1). 無置換体である 4.2 は, Kitamura らの評価した化合物 4.1<sup>75</sup> (Y = 4-Br, Z = 4-F;  $pIC_{50}$  = 7.26) に匹敵する活性を有していた. しかし, パラ置換体 (4.3–4.13) のうち, 無置換体 4.2 の活性を超えるものではなく, CN 基を持つ 4.10 だけが 4.2 と同等の活性を持つことがわかった. 次にメタ置換体 (4.14–4.20) の活性を調べたが, いずれも 4.2 より低い活性を示した.

この結果をもとに, 置換基 Z を H (無置換) とし, ベンゾイル部の置換基 (Y) を変換した化合物 (4.2, 4.21–4.41) の構造活性相関について検討した (Table 5-2). まずパラ置換体 (4.2, 4.21–4.36) の活性について調べた. 無置換体 2.21 と比較すると, ハロゲンを導入した場合はいずれも活性は向上したが (4.2, 4.22, 4.23), その中では特に塩素を持つ 4.2 が高い活性を示した. 直鎖アルキル基を持つ類縁体 (4.24–4.28) においては, *n*-Pr 基までは活性の向上が見られたが (4.24–4.26), *n*-Bu 基以上に炭素鎖を伸長すると活性は低下することがわかった (4.27, 4.28). 強い電子求引基を持つ化合物 (4.29, 4.30, 4.32) の中では, CN 基を持つ 4.32 が最も高い活性を示した. 電子供与基を持つ化合物 (4.31, 4.33–4.35) においては, OEt 基を持つ 4.34 が特に高い活性を示した. 置換基としてベンゼン環を導入した 4.36 では活性が大きく低下した. 次に, メタ位にハロゲンを導入して 3,4-二置換体とした化合物 (4.37–4.41) の活性について調べた. フッ素を導入することで活性はさらに向上したが (4.37, 4.39, 4.40), 塩素を導入すると活性が低下することがわかった (4.38, 4.41). 今回合成した THQ 類の中では, 化合物 4.40 (Y = 3-F-4-CN, Z = H) が最も高い受容体結合親和性を示した. この活性値 ( $pIC_{50}$  = 8.04) を ecdysteroid 類と比較すると, 20E の約 2 倍, PonA の約 1/10 の強さであった (Table 3-1). また, DAH 類とも活性を比較した (Table 3-1). DAH 類は本来鱗翅目昆虫の EcR に特異性を持つものではあるが, 4.40 の活性値は無置換体である RH-5849 の 100 倍以上であり, tebufenozide や methoxyfenozide と比べても数倍強いことがわかった.

Table 5-1. 置換基 Z を変換した THQ 類の受容体結合親和性と物理化学的パラメータ.

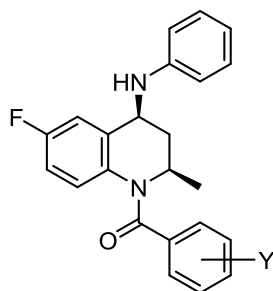


No.	Z	受容体結合親和性 [pIC <sub>50</sub> (M)]		物理化学的パラメータ		
		実測値 <sup>a)</sup>	計算値 <sup>b)</sup>	$\pi^{meta}$	$\Delta B_5^{meta}$ <sup>c)</sup>	$\Delta V_w^{para}$ <sup>d)</sup>
4.2	H	7.20 ± 0.07 (2)	7.27	0.00	0.00	0.00
4.3	4-F	7.05 ± 0.06 (2)	7.08	0.00	0.00	0.47
4.4	4-Cl	7.05 ± 0.08 (2)	6.73	0.00	0.00	1.37
4.5	4-Br	6.57 ± 0.16 (2)	6.56	0.00	0.00	1.82
4.6	4-Me	6.85 ± 0.18 (2)	6.62	0.00	0.00	1.66
4.7	4-Et	5.86 ± 0.01 (2)	5.97	0.00	0.00	3.33
4.8	4-CF <sub>3</sub>	5.78 ± 0.11 (2)	6.08	0.00	0.00	3.06
4.9	4-NO <sub>2</sub>	5.98 ± 0.07 (2)	6.38	0.00	0.00	2.29
4.10	4-CN	7.19 ± 0.00 (2)	6.60	0.00	0.00	1.72
4.11	4-OMe	6.54 ± 0.24 (4)	6.29	0.00	0.00	2.51
4.12	4-OH	6.95 ± 0.11 (2)	6.95	0.00	0.00	0.82
4.13	4-CH <sub>2</sub> OH	6.18 ± 0.03 (2)	6.30	0.00	0.00	2.48
4.14	3-F	7.00 ± 0.03 (2)	7.04	0.40 <sup>e)</sup>	0.35	0.00
4.15	3-Cl	6.59 ± 0.03 (2)	6.77	0.98 <sup>e)</sup>	0.80	0.00
4.16	3-Br	6.59 ± 0.04 (3)	6.66	1.11 <sup>f)</sup>	0.95	0.00
4.17	3-Me	6.37 ± 0.15 (3)	6.34	0.50 <sup>e)</sup>	1.04	0.00
4.18	3-CF <sub>3</sub>	5.98 ± 0.17 (2)	6.01	1.20 <sup>f)</sup>	1.61	0.00
4.19	3-OMe	5.43 ± 0.23 (2)	5.14	0.03 <sup>e)</sup>	2.07	0.00
4.20	3-OH	5.68 ± 0.12 (2)	6.06	-0.73 <sup>e)</sup>	0.93	0.00

<sup>a)</sup> 平均値 ± 標準偏差 (実験の繰り返し数). <sup>b)</sup> 式 (5-3) により計算. <sup>c)</sup> 文献<sup>78</sup>より引用.

<sup>d)</sup> Winmostar ver. 7.014 により計算. <sup>e)</sup> 置換アニリン類について実測された値<sup>45</sup>. <sup>f)</sup> 式 (5-9) による計算値<sup>107</sup>.

Table 5-2. 置換基 Y を変換した THQ 類の受容体結合親和性と物理化学的パラメータ.



No.	Y	受容体結合親和性 [pIC <sub>50</sub> (M)]		物理化学的パラメータ	
		実測値 <sup>a)</sup>	計算値 <sup>b)</sup>	Σσ <sup>c)</sup>	ΔL <sup>para c)</sup>
4.2	4-Cl	7.20 ± 0.07 (2)	6.97	0.23	1.46
4.21	H	6.38 ± 0.01 (2)	6.29	0.00	0.00
4.22	4-F	6.52 ± 0.13 (3)	6.55	0.06	0.59
4.23	4-Br	6.93 ± 0.02 (2)	7.07	0.23	1.76
4.24	4-Me	6.87 ± 0.07 (2)	6.52	-0.17	0.81
4.25	4-Et	6.82 ± 0.02 (2)	6.98	-0.15	2.05
4.26	4- <i>n</i> -Pr	7.28 ± 0.04 (2)	7.11	-0.13	2.86
4.27	4- <i>n</i> -Bu	6.43 ± 0.14 (2)	6.62	-0.16	4.11
4.28	4- <i>n</i> -Pentyl	6.17 ± 0.01 (2)	6.09	-0.15	4.91
4.29	4-CF <sub>3</sub>	6.98 ± 0.06 (2)	7.04	0.54	1.24
4.30	4-NO <sub>2</sub>	6.93 ± 0.01 (2)	7.21	0.78	1.38
4.31	4-NH <sub>2</sub>	6.49 ± 0.00 (2)	6.25	-0.66	0.72
4.32	4-CN	7.52 ± 0.03 (2)	7.41	0.66	2.17
4.33	4-OMe	6.69 ± 0.23 (2)	6.88	-0.27	1.92
4.34	4-OEt	7.15 ± 0.05 (2)	7.06	-0.24	2.74
4.35	4-OH	5.89 ± 0.11 (2)	6.37	-0.37	0.68
4.36	4-Ph	5.37 ± 0.07 (2) <sup>d)</sup>	6.62	-0.01	4.22
4.37	3-F-4-Cl	7.36 ± 0.08 (2)	7.13	0.57	1.46
4.38	3,4-Cl <sub>2</sub>	6.92 ± 0.09 (2)	7.15	0.60	1.46
4.39	3-F-4-CF <sub>3</sub>	7.21 ± 0.07 (2)	7.20	0.88	1.24
4.40	3-F-4-CN	8.04 ± 0.15 (3)	7.58	1.00	2.17
4.41	3-Cl-4-CN	7.29 ± 0.16 (2)	7.59	1.03	2.17

a) 平均値 ± 標準偏差 (実験の繰り返し数). b) 式 (5-6) により計算. c) 文献<sup>78</sup>より引用.

d) 回帰式の誘導には使用していない.

## 5-2-2 QSAR 解析

活性の変動を支配している置換基の物理化学的性質を明らかにするため、Hansch-Fujita 法による QSAR 解析を行った。まず、アニリノ部の置換基 (Z) の効果を定量的に解析したところ、パラ置換体 (4.2–4.20) について式 (5-1) が導かれた。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} &= 0.45(\pm 0.19)\Delta V_w^{para} + 7.41(\pm 0.38) & (5-1) \\ n &= 12, s = 0.28, r = 0.86, F_{1,10} = 29.13 \end{aligned}$$

ここで  $V_w$  は置換基の van der Waals 体積を表し、 $\Delta$  は水素原子の値を差し引いたことを意味している。また、置換位置を表すために *para* という添字をつけた。式 (5-1) の  $\Delta V_w^{para}$  項を STERIMOL の  $\Delta B_5^{para}$  や Taft の  $E_s^{para}$  で置き換えた場合、相関は若干低下した ( $s = 0.31, r = 0.83$ )。次にメタ置換体 (4.13–4.20) について解析を行ったところ、式 (5-2) が導かれた。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} &= 0.38(\pm 0.29)\pi^{meta} - 0.89(\pm 0.28)\Delta B_5^{meta} + 7.05(\pm 0.33) & (5-2) \\ n &= 8, s = 0.19, r = 0.97, F_{2,5} = 35.60 \end{aligned}$$

ここで  $\pi$  は置換基の疎水性を表すパラメータであり、本解析では置換アニリン類について求められた値を用いた (5-4 節参照)。また、 $B_5$  は置換基の最大幅を表す STERIMOL パラメータである<sup>77</sup>。式 (5-2) の  $\Delta B_5^{meta}$  項を置換基の最小幅を表す  $\Delta B_1^{meta}$  や  $E_s^{meta}$  で置き換えても統計的に有意な式は得られなかったが、 $\Delta V_w^{meta}$  で置き換えた場合は同程度の相関を与えた ( $s = 0.19, r = 0.97$ )。しかし、 $\Delta B_5^{meta}$  と  $\pi^{meta}$  の間の共直線性 ( $r^2 = 0.02$ ) は、 $\Delta V_w^{meta}$  と  $\pi^{meta}$  の間の共直線性 ( $r^2 = 0.26$ ) よりも低かったため、ここでは  $\Delta B_5^{meta}$  を用いることにした。式 (5-1) および (5-2) を 1 つにまとめると、式 (5-3) が得られた。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} &= 0.33(\pm 0.33)\pi^{meta} - 1.03(\pm 0.29)\Delta B_5^{meta} - 0.39(\pm 0.15)\Delta V_w^{para} + 7.27(\pm 0.30) & (5-3) \\ n &= 19, s = 0.27, r = 0.89, F_{3,15} = 19.99 \end{aligned}$$

式 (5-3) より、メタおよびパラ位への置換基の導入は立体的に不利であり、特にメタ位では親水性の置換基の導入により活性が低下することが定量的に示された。pIC<sub>50</sub> の

実測値と式 (5-3) による計算値, および物理化学的パラメータの値を Table 5-1 に示す. また, 実測値と計算値の関係を Fig. 5-2 に, パラメータ間の共直線性を Table 5-3 に示す.

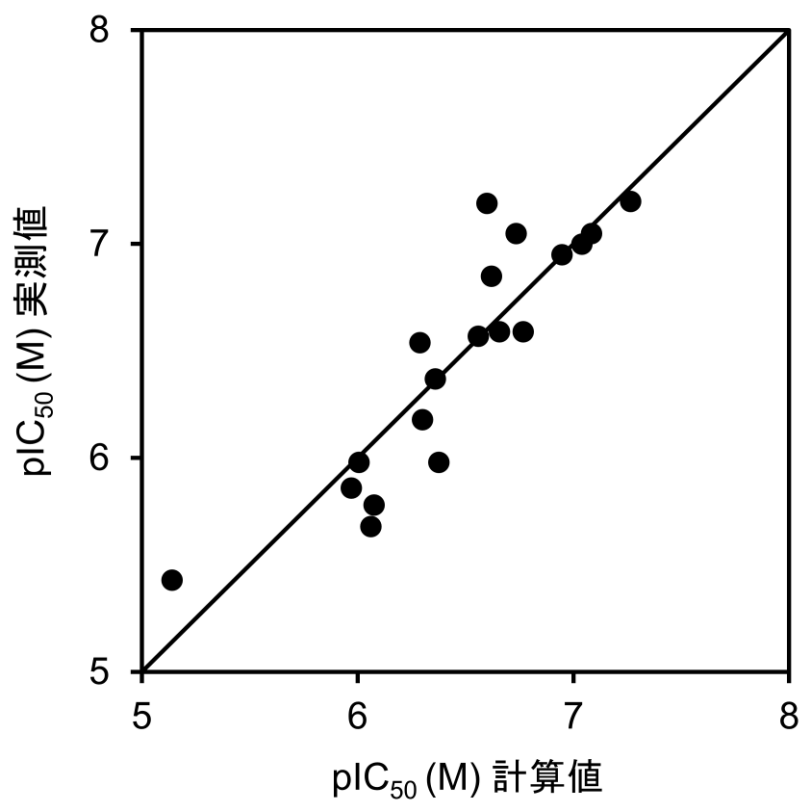


Fig. 5-2. 置換基 Z を変換した THQ 類の受容体結合親和性の実測値と式 (5-3) による計算値の関係.

Table 5-3. 式 (5-3) の誘導に使用したパラメータ間の共直線性 ( $r^2$ ).

	$\pi^{meta}$	$\Delta B_5^{meta}$
$\Delta B_5^{meta}$	0.198	
$\Delta V_w^{para}$	0.155	0.411

続いてベンゾイル部の置換基 (Y) の効果を定量的に解析した. Ph 基を持つ化合物 **4.36** を除くパラ置換体 (**4.2, 4.21–4.35**) について, 式 (5-4) が得られた.

$$\text{pIC}_{50} = 0.40(\pm 0.41)\sigma + 0.72(\pm 0.40)\Delta L^{\text{para}} - 0.14(\pm 0.08)(\Delta L^{\text{para}})^2 + 6.16(\pm 0.40) \quad (5-4)$$

$$n = 16, s = 0.27, r = 0.83, F_{3,12} = 9.04, \Delta L^{\text{para}}(\text{opt}) = 2.49$$

ここで  $\sigma$  は Hammett の置換基定数であり,  $L$  は置換基の最大長を表す STERIMOL パラメータである<sup>77</sup>. 式 (5-4) において,  $t$  検定による  $\sigma$  項の統計的な有意性は 94.5% に過ぎなかったが, 相関関係が顕著に上昇したことから回帰式に加えた.  $\Delta L^{\text{para}}$  およびその自乗項が有意であることから, パラ位置換基の長さには最適値 [ $\Delta L^{\text{para}}(\text{opt})$ ] が存在することがわかる. これに関して, Kubinyi の提案した bilinear モデル<sup>108,109</sup> による解析を行ったところ, 式 (5-5) が得られた.

$$\text{pIC}_{50} = 0.43(\pm 0.36)\sigma + 0.38(\pm 0.28)\Delta L^{\text{para}} - 1.09(\pm 0.78)\log(\beta \cdot 10^{\Delta L^{\text{para}}} + 1) + 6.29(\pm 0.33) \quad (5-5)$$

$$n = 16, s = 0.26, r = 0.86, F_{4,11} = 8.01, \log \beta = -3.05, \Delta L^{\text{para}}(\text{opt}) = 2.79$$

式 (5-5) ではパラメータ数が増えた影響で  $F$  値が若干低下したものの,  $\sigma$  項は 96% を超える水準で有意となり, 相関関係にも改善がみられた. 次に, 3,4-二置換体 (**4.37–4.41**) を加えて解析を行ったところ, 式 (5-6) が得られた.

$$\text{pIC}_{50} = 0.49(\pm 0.28)\Sigma\sigma + 0.39(\pm 0.28)\Delta L^{\text{para}} - 1.11(\pm 0.81)\log(\beta \cdot 10^{\Delta L^{\text{para}}} + 1) + 6.29(\pm 0.34) \quad (5-6)$$

$$n = 21, s = 0.27, r = 0.88, F_{4,16} = 13.07, \log \beta = -3.05, \Delta L^{\text{para}}(\text{opt}) = 2.80$$

ここで  $\Sigma\sigma$  はメタおよびパラ置換基の  $\sigma$  値を足し合わせたことを表している ( $\Sigma\sigma = \sigma_m + \sigma_p$ ). 式 (5-6) より, 電子求引基の導入により活性が向上することが示された. また, パラ位置換基の長さが最適値に達するまで活性は徐々に増大するが (傾き: 0.39), 最適値を超えると急激に減少する (傾き:  $0.39 - 1.11 = -0.72$ ) ことが定量的に示された.  $\text{pIC}_{50}$  の実測値と式 (5-6) による計算値, および物理化学的パラメータの値を Table 5-2 に示す. また, 実測値と計算値の関係を Fig. 5-3 に示す. なお, 式 (5-6) の誘導に

使用した  $\Sigma\sigma$  と  $\Delta L^{para}$  の間での共直線性 ( $r^2$ ) は 0.004 となり、二変数はほぼ独立であることが確認された。

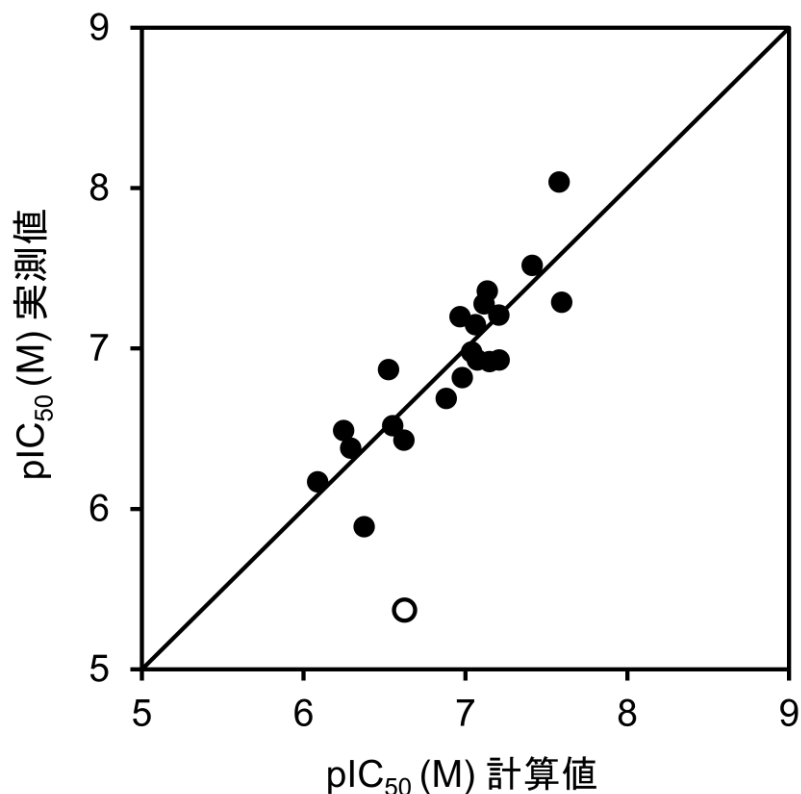


Fig. 5-3. 置換基 Y を変換した THQ 類の受容体結合親和性の実測値と式 (5-6) による計算値の関係. 白丸は解析に含めなかった **4.36** (Y = 4-Ph) を表す.

### 5-3 考察

式 (5-3) において、 $\pi^{meta}$  項の係数は正であった。これはアニリノ部メタ位の置換基の疎水性が高いほど受容体結合親和性が向上することを意味する。しかし、 $\pi^{meta}$  項の  $t$  検定による有意性は 95.2%であり、他のパラメータの有意性ほど高くはない。この項を除外して解析したところ、相関関係の低下した式 (5-7) が得られた。

$$\begin{aligned} \text{pIC}_{50} &= -0.95(\pm 0.29) \Delta B_5^{meta} - 0.41(\pm 0.17) \Delta V_w^{para} + 7.32(\pm 0.32) & (5-7) \\ n &= 19, s = 0.30, r = 0.86, F_{2,16} = 22.53 \end{aligned}$$

式 (5-7) において 3-OH 基を持つ **4.20** は外れ値としてふるまうが (実測値と計算値の差  $\Delta = -0.76$ ),  $\pi^{meta}$  項を含む式 (5-3) ではこの誤差が大幅に補正される ( $\Delta = -0.38$ ). また, そのほかの化合物の予測性は両式の間であまり変化しない. したがって, 現段階では式 (5-3) における  $\pi^{meta}$  項は OH 基に対する補正項と考えられ, その物理化学的な意義についてはなお検証が必要であると考えられる.

式 (5-3) において, 立体パラメータである  $\Delta B_5^{meta}$  および  $\Delta V_w^{para}$  が有意となり, その係数は負であった. このことは, アニリノ部メタおよびパラ位への置換基の導入は立体的に不利であることを意味する. したがってメタ位およびパラ位の置換基と受容体の間には空間的余裕がほとんどなく, 置換基の導入により生じた斥力から複合体の構造が不安定化されるのだと考えられる.

式 (5-3) において, 4-CN 基を持つ化合物 **4.10** は外れ値としてふるまう ( $\Delta = +0.59$ ). CN 基は細長く剛直な置換基であるため, アニリノ部パラ位の炭素原子と置換基を結ぶ結合軸の方向にこのような置換基を収納可能な空間が存在するのかもしれない. また, CN 基は水素結合受容体ともなるため, 受容体タンパク質との水素結合形成により高活性を示した可能性もある. いずれにせよ, 現段階でこの理由は不明であるが, 予測値よりも高い活性を示したことから, 今後この理由を追求していくことで高活性化合物を得るための手がかりが得られる可能性があると思われる.

式 (5-6) において,  $\Sigma\sigma$  項が有意となり, その係数は正であった. これはベンゾイル部に電子求引基を導入すると活性が向上することを意味する. これは受容体との相互作用様式を考えると興味深い結果である. というのは, ベンゾイル部のカルボニル酸素が受容体との水素結合に関わっているとすれば, 電子供与基が活性を向上させるのが自然と考えられるからである. 実際, DAH 類の受容体結合親和性に関する QSAR 解析において, 受容体と水素結合を形成するカルボニル酸素への電子供与効果によって活性が増大することが定量的に示されている<sup>34</sup>. しかし, 極性基同士の強い水素結合は, 受容体によるリガンド認識に特異性を付与するものの, 結合親和性に対するその寄与の程度は系に大きく依存するとも言われている<sup>110</sup>. したがって, ベンゾイル部のカルボニル酸素は受容体による認識過程には重要であるが, 親和性に対してはほとんど寄与していないのかもしれない. 本解析において電子求引効果が有意となったことに対する 1 つの解釈として, ベンゾイル部分の C-H 結合が受容体との弱い相互作用に関与しているということが考えられる. 2 次 Møller-Plesset 摂動法 (MP2) を用いた計算化学的研究によると, パラ置換ベンゼンの C-H 結合と無置換ベンゼンの  $\pi$  電



子系の間で形成される T 字型の C-H... $\pi$  相互作用 (Fig. 5-4) において, その相互作用エネルギーは Hammett 則に従うことが示されている<sup>11)</sup>. すなわち, C-H 結合の酸性度が高まるほど, 複合体はより安定化される. 式 (5-6) における  $\Sigma\sigma$  項の係数 (0.49) が小さい

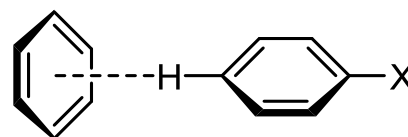


Fig. 5-4. C-H... $\pi$  相互作用.

ことは, このような弱い相互作用に対する電子効果を反映しているのかもしれない.

式 (5-6) において, 立体効果はパラ位置換基の長さ  $\Delta L^{para}$  を用いて bilinear モデルで表され, 活性の上昇勾配 (0.39) よりも下降勾配 (-0.72) の方が急であることが示された. また, 置換基の長さの最適値 [ $\Delta L^{para}(\text{opt}) = 2.80$ ] は, 直鎖アルキル基を持つ化合物 **4.24–4.28** において, *n*-Pr 基を持つ化合物 **4.26** で活性が極大となることをよく再現した (**4.26** の  $\Delta L^{para} = 2.86$ ). このように受容体結合親和性が  $\Delta L^{para}$  項に対して bilinear な依存性を示すことは, 以下のように解釈できる. すなわち, ベンゾイル部パラ位にはある程度の長さの置換基を収容できる空間が存在し, 置換基を伸ばして空間を埋めることにより受容体との分散相互作用が強まり活性が増大するが, 最適値を超えて置換基を伸長すると受容体との間に斥力が生じ, 複合体が不安定化して活性が低下する. このように, 活性の上昇する領域と下降する領域において, 活性発現のメカニズムが異なるため, その勾配の絶対値も異なるものになったと考えられる. なお,  $\Delta L^{para}$  項およびその自乗項を用いてパラボラモデルによる解析を行うと, 式 (5-8) が得られた.

$$pIC_{50} = 0.47(\pm 0.29)\Sigma\sigma + 0.74(\pm 0.39)\Delta L^{para} - 0.15(\pm 0.08)(\Delta L^{para})^2 + 6.15(\pm 0.39) \quad (5-8)$$

$$n = 21, s = 0.28, r = 0.85, F_{3,17} = 15.29, \Delta L^{para}(\text{opt}) = 2.52$$

式 (5-8) では, bilinear モデルによる回帰式 (5-6) と比べて若干相関が劣り, 最適値もずれている. これは, パラボラモデルでは活性の上昇領域と下降領域の間での勾配の違いを考慮できないことに起因すると考えられる.

今回活性を評価した化合物の中で, ベンゾイル部に 4-Ph 基を持つ **4.36** の活性は非常に低く, 式 (5-6) による解析に含めることができなかった ( $\Delta = -1.25$ ). DAH 類の受容体結合親和性に関する QSAR 解析においても, 置換基として Ph 基を持つ類縁体は外れ値としてふるまった<sup>34</sup>. QSAR 解析においては, 他の化合物と活性の発現メカニズムを共有していない化合物は, 回帰式から外れてくる. **4.36** も, Ph 基の剛直さや

芳香族性により、他の化合物とは異なる受容体結合様式をとるのかもしれない。

本 QSAR 解析において、疎水性パラメータはアニリノ部メタ位のみで有意となり、そのほかの部分の疎水性や、分子全体の疎水性は統計的に有意とならなかった。この結果は、疎水性が最も重要なパラメータであることが示された DAH 類<sup>34</sup>や ITD 類（第 3 章）の受容体結合親和性に関する QSAR 解析とは対照的である。今回合成した THQ 類の受容体結合親和性を疎水性に対してプロットしたものを Fig. 5-5 に示す。本研究で用いた受容体結合試験系は、幅広い範囲の疎水性を持つ化合物 ( $\log P$ : -1.21-5.39) に対して正確に受容体結合親和性を評価できることが Minakuchi らにより示されている<sup>33</sup>。しかし、本解析に用いた化合物には、この範囲を超える疎水性を持つものも多く含まれている。したがって膜透過や非特異的なタンパク質結合、あるいは化合物自体の溶解度など、受容体への結合以外の過程の影響を受けている可能性も否定できない。疎水性に関するより正確な知見を得るためには、受容体タンパク質そのものを用いて試験を行うのが望ましいと思われる。

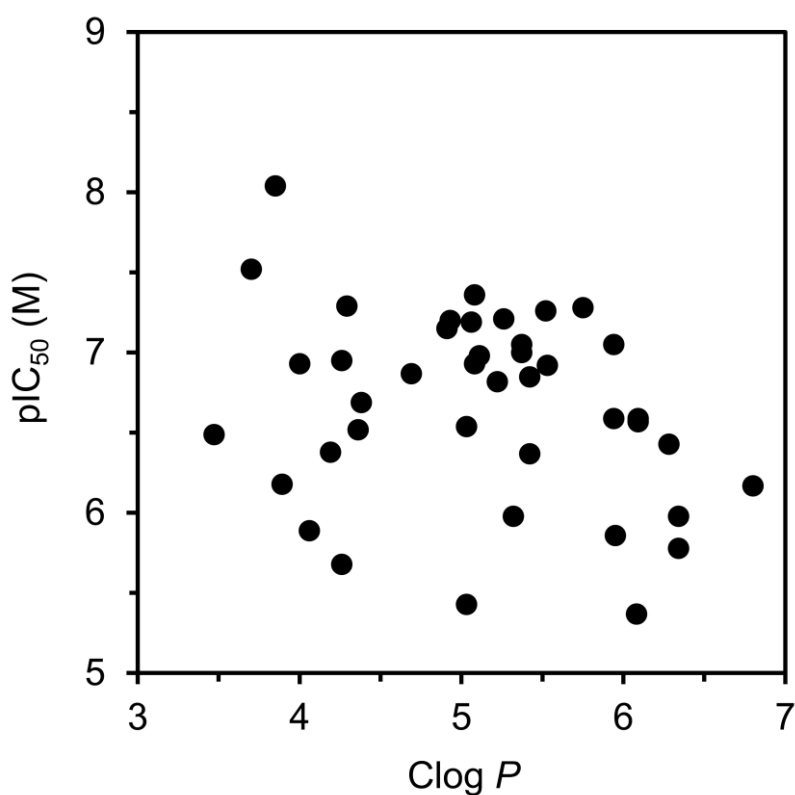


Fig. 5-5. THQ 類の受容体結合親和性と疎水性パラメータ Clog  $P$  の関係。  
Clog  $P$  値は CLOGP for Windows ver. 4.0 により計算した。

現在のところ、THQ 類の EcR への結合様式は明らかになっていない。原田は、PonA 結合型のオオタバコガ EcR (PDB ID: 1R1K) を鋳型としてヒトスジシマカ EcR のホモロジーモデルを作成し、THQ 類のドッキング解析を行った<sup>86</sup>。得られた結合モデルに基づき、彼は (2*S*,4*R*) 体が活性本体であると結論づけたが、実際に高い活性を示したのは (2*R*,4*S*) 体だった<sup>75</sup>。また、本研究でも DAH 類および IMD 類が結合した EcR (PDB ID: 1R20 および 3IXP) を鋳型にヒトスジシマカ EcR のホモロジーモデルを構築し、ドッキング解析を試みたが、構造活性相関を説明しうる結合モデルは得られていない。このことは、THQ 類の受容体結合様式が、そのほかの脱皮ホルモンアゴニストとは全く異なるということを示しているのかもしれない。近年の構造生物学的研究の進展にともない、核内受容体は溶液中で非常に柔軟な構造をとっていると考えられるようになってきた<sup>112</sup>。例えば、経口血糖降下薬のターゲット分子であるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) では、アポ体の X 線結晶構造と、アゴニストである *rosiglitazone* が結合した複合体の X 線結晶構造の間で、コンホメーションに大きな違いはない<sup>113</sup>。しかし、NMR による溶液中の構造解析によると、リガンドの非存在下において、PPAR $\gamma$  のリガンド結合ポケットを構成するヘリックス 11 および 12 のアミノ酸残基に由来するシグナルは検出されなかったが、*rosiglitazone* の添加によりこれらのシグナルが検出されるようになった<sup>114,115</sup>。したがって、アポ体の PPAR $\gamma$  は溶液中で柔軟に構造を変化させており、アゴニストの結合によってコンホメーションが固定されるということが明らかにされた。また、水素/重水素交換質量分析による溶液中の構造解析でも、同様な結論が得られている<sup>115,116</sup>。EcR もアポ体ではこのように動的に構造を変化させ、リガンドに合わせて柔軟に結合ポケットの形状を変えるのではないかと考えられる。したがって、今後は受容体の柔軟性を加味した結合様式の予測<sup>117-119</sup>を行っていく必要があると思われる。その際には、本研究で得られた QSAR 解析による知見が、予測された結合様式を検証する上で重要な手がかりとなってくるだろう。

## 5-4 実験の部

### 5-4-1 受容体結合試験

受容体結合試験は、第 3 章に記載した方法に従い、NIAS-AeAl-2 細胞を用いて実施した。ただし、<sup>3</sup>H]PonA は市販品が入手困難となったため、American Radiolabeled Chemicals に合成を依頼して得たもの (95 Ci/mmol) を、約 30,000 dpm/ $\mu$ L となるよう

に希釈してから用いた。依頼合成にあたっては、文献記載の方法<sup>120,121</sup>により合成した stachysterone C と 25,26-didehydroponasterone A の混合物 (2/1) を提供した。また、ガラスろ紙には GF/B (25 mm, Whatman) を用いた。これは細胞濃度が高いときに GF-75 を用いると、ろ過速度が大きく低下したためである。

#### 5-4-2 QSAR 解析

QSAR 解析には、第 3 章と同様に QREG ver. 2.05<sup>82</sup> を用いた。Bilinear モデルによる解析には、統計解析向けのプログラミング言語である R ver. 3.4.3<sup>122</sup> と、その統合開発環境である RStudio ver. 1.1.383<sup>123</sup> を用いた。電子的パラメータとしては、Hammett の置換基定数  $\sigma$  を用いた。3,4-二置換体を含む解析においては、 $\sigma_m$  と  $\sigma_p$  を足し合わせることで算出した  $\Sigma\sigma$  を使用した。本章で用いた  $\sigma$  値はすべて文献<sup>78</sup> より引用した。立体パラメータとしては、van der Waals 体積  $V_w$  と、置換基の最大幅および最大長を表す STERIMOL パラメータ  $B_5$  および  $L$  を置換位置ごとに用いた<sup>77</sup>。本章で用いた  $V_w$  値は、Winmostar ver. 7.014 により計算した値を 0.1 倍することで、他のパラメータとスケールを合わせたものを用いた。一方、 $B_5$  および  $L$  の値は文献<sup>78</sup> より引用した。これらの立体パラメータは、簡単のため、水素原子の値を差し引いたもの ( $\Delta V_w$ ,  $\Delta B_5$ ,  $\Delta L$ ) を実際の解析に使用した。置換基の疎水性パラメータである  $\pi$  は、置換アニリン類に対して実測された値を用いた<sup>45</sup>。実測値が存在しない場合には、Fujita が提出した式 (5-9) による計算値を用いた<sup>107</sup>。

$$\begin{aligned} \pi_{X/PhNH_2} &= 0.89(\pm 0.10)\pi_{X/PhH} + 0.74(\pm 0.22)\sigma^0 - 0.26(\pm 0.26)\rho_{meta}^0 \\ &\quad - 0.57(\pm 0.24)\rho_{para}^0 + 0.07(\pm 0.09) \\ n &= 18, s = 0.09, r = 0.99 \end{aligned} \quad (5-9)$$

ここで添字 X/PhNH<sub>2</sub> および X/PhH は置換基 X を有するアニリンおよびベンゼンについての  $\pi$  値であることを意味している。また、 $\sigma^0$  は置換 phenylacetic acid の酸解離定数より定義された電子的パラメータ、 $\rho^0$  は NH<sub>2</sub> 基が置換基 X に与える電子的効果の特徴づける反応定数である。

## まとめ

ITD 類に関する研究の成果は、以下に要約される。

1. アミド窒素上の置換基, ヘテロ環上の置換基およびアクリルアミド部分を変換した ITD 類を合計 28 種合成した。
2. 鱗翅目昆虫由来 Sf-9 細胞において評価した受容体結合親和性を指標に, ITD 類の構造活性相関を調べた。アミド窒素上の置換基としては, 第二級アミドである限り, 種々のアルキル基が許容されることが明らかになった。ヘテロ環上の置換基としてフルオロアルキル基を持つ化合物は, 実用されている DAH 類と遜色ないほどの非常に高い活性を示した。アクリルアミド構造を変換した場合, いずれの化合物でも活性は低下することが明らかになった。
3. 双翅目昆虫由来 NIAS-AeA1-2 細胞および鞘翅目昆虫由来 BCIRL-Lepd-SL1 細胞における ITD 類の結合親和性は, Sf-9 細胞における活性値よりも低かった。よって ITD 類は鱗翅目昆虫の EcR に対して選択的活性を持つことが明らかとなった。
4. ヘテロ環上の置換基としてフルオロアルキル基を持つ ITD 類はハスモンヨトウに対して殺虫活性を示したが, その活性は *tebufenozide* の 1/20 程度であった。
5. ヘテロ環上の置換基を変換した ITD 類の受容体結合親和性に関して QSAR 解析を行ったところ, 統計的に有意な以下の回帰式が得られた。

$$pIC_{50} = 1.63(\pm 0.32)Clog P + 4.91(\pm 1.29)\sigma_1 - 0.32(\pm 0.26)\Delta L - 0.93(\pm 1.33)$$

$$n = 15, s = 0.43, r = 0.95, F_{1,12} = 52.28$$

したがって, 置換基の疎水性と誘起的電子求引性が活性を向上させる一方, 長い置換基は活性を低下させることが定量的に示された。この結果は, Holmwood と Schindler が提唱した ITD 類の受容体結合様式と矛盾しないものであった。

THQ 類に関する研究の成果は、以下に要約される。

1. キラルリン酸触媒による不斉 Povarov 反応を鍵反応とし、全 4 工程で (2*R*,4*S*) 体の THQ 類を立体選択的に合成する方法論を確立した。この合成経路を活用し、ベンゾイル部およびアニリノ部の置換基を変換した THQ 類を合計 41 種合成した。
2. NIAS-AeAl-2 細胞において評価した受容体結合親和性を指標に、THQ 類の構造活性相関を調べた。アニリノ部のメタおよびパラ位に置換基を導入すると、ほとんどの場合で活性は低下することがわかった。ベンゾイル部のメタおよびパラ位に置換基を導入すると、多くの場合で活性は向上することがわかった。この過程で、20E の約 2 倍という高い結合親和性を有する類縁体を得ることに成功した。
3. アニリノ部の置換基を変換した THQ 類の受容体結合親和性に関して QSAR 解析を行ったところ、統計的に有意な以下の回帰式が得られた。

$$\text{pIC}_{50} = 0.33(\pm 0.33)\pi^{\text{meta}} - 1.03(\pm 0.29)\Delta B_5^{\text{meta}} - 0.39(\pm 0.15)\Delta V_w^{\text{para}} + 7.27(\pm 0.30)$$
$$n = 19, s = 0.27, r = 0.89, F_{3,15} = 19.99$$

したがって、メタおよびパラ位への置換基導入は立体的に不利であり、メタ位では特に親水性の置換基が活性を低下させることが定量的に示された。

4. ベンゾイル部の置換基を変換した THQ 類の受容体結合親和性に関して QSAR 解析を行ったところ、統計的に有意な以下の回帰式が得られた。

$$\text{pIC}_{50} = 0.49(\pm 0.28)\Sigma\sigma + 0.39(\pm 0.28)\Delta L^{\text{para}} - 1.11(\pm 0.81)\log(\beta \cdot 10^{\Delta L^{\text{para}}} + 1) + 6.29(\pm 0.34)$$
$$n = 21, s = 0.27, r = 0.88, F_{4,16} = 13.07, \log \beta = -3.05, \Delta L^{\text{para}}(\text{opt}) = 2.80$$

したがって、電子求引基の導入により活性が上昇すること、またパラ位置換基には最適な長さが存在し、活性の上昇勾配よりも下降勾配の方が急であることが定量的に示された。

## 謝辞

本研究は、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻生物調節化学分野において行われたものであります。本研究を始めるにあたり、非常に興味深いテーマを与えてくださった宮川恒先生（京都大学大学院農学研究科・教授）と中川好秋先生（京都大学大学院農学研究科・准教授）に深く感謝いたします。両先生方には、研究指導のみならず、論文校閲、学会発表、諸々の事務手続きなど、様々な場面でお世話になりました。特に中川先生には、私に自由に研究できる環境を与えていただくとともに、国際学会をはじめとした数多くの研究発表の機会を与えていただきました。宮下正弘先生（京都大学大学院農学研究科・准教授）には、実験環境を整えていただくとともに、研究室の雰囲気盛り上げていただきました。赤松美紀先生（京都大学大学院農学研究科・准教授）には、セミナーを通じて貴重なご助言を数多くいただきました。先生方のおかげで、6年間充実した研究室生活を送ることができました。この場を借りて御礼申し上げます。

HPLC 用キラルカラムを使わせてくださった小川順先生（京都大学大学院農学研究科・教授）に深く感謝いたします。キラルカラムなくして本研究を成し遂げることはできませんでした。合成した化合物の構造解析には NMR を使用しました。測定法を指導してくださった入江一浩先生（京都大学大学院農学研究科・教授）やトラブル時に助けてくださった花木瑞穂博士（京都大学大学院農学研究科・技術職員）、そして日常の装置の管理をしていただいた食品生物科学専攻生命有機化学分野の皆様には感謝いたします。HRMS を測定してくださった西村果倫さん（京都大学大学院工学研究科・技術職員）に感謝いたします。受容体結合試験は京都大学放射性同位元素総合センター一分館にて行いました。その際は石塚史彦先生と小林正子さんに大変お世話になりました。ありがとうございました。殺虫試験に使用したハスモンヨトウの卵は石原産業株式会社に提供していただきました。厚く御礼申し上げます。

日本学術振興会には平成 29 年 4 月より特別研究員に採用していただき、研究を奨励していただきました。深く感謝いたします。

論文投稿の際、校閲を引き受けてくださった Keith D. Wing 博士に感謝いたします。また、サンフランシスコでの国際学会に参加した際、快くご自宅に泊めてくださった Craig E. Wheelock 博士とそのご家族に感謝いたします。

生物調節化学研究室の先輩、同輩、後輩の皆様にもお世話になりました。渡辺文太

博士（京都大学化学研究所・助教）とは、半年間ほど同じ合成部屋で実験する機会があり、研究に対する妥協のない姿勢を教えてくださいました。甲斐建次博士（大阪府立大学大学院・講師）と原田俊幸博士には、人生の先輩として様々なアドバイスを教えてくださいました。同期である十一浩典さん、西野雄人君、安藤亮君にも日頃いろいろな場面でお世話になりました。脱皮ホルモンアゴニストについて共に研究した南沙紀さん、石塚千遥さん、幌岩真理君には、ほとんど指導らしい指導をすることができなかったことをこの場を借りてお詫びします。そのほかここで触れなかった皆様にも、研究にとどまらず様々な場面でお世話になりました。皆様のおかげで楽しい学生生活を送ることができました。心から感謝いたします。

最後になりましたが、これまで私の学生生活を経済的、精神的に支えてくださった両親と家族に感謝いたします。



本研究に関する原著論文

第2章および第3章より

Yokoi, T., Minami, S., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. Structure–activity relationship of imidazothiadiazole analogs for the binding to the ecdysone receptor of insect cells. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **120**, 40–50 (2015).

Yokoi, T., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. Quantitative structure–activity relationship of substituted imidazothiadiazoles for their binding against the ecdysone receptor of Sf-9 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **27**, 5305–5309 (2017).

第3章および第4章より

Yokoi, T., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. Asymmetric synthesis of tetrahydroquinoline-type ecdysone agonists and QSAR for their binding affinity against *Aedes albopictus* ecdysone receptor. *In preparation*.

## 関係論文

Morishita, C., Minakuchi, C., Yokoi, T., Takimoto, S., Hosoda, A., Akamatsu, M., Tamura, H. & Nakagawa, Y. cDNA cloning of *ecdysone receptor (EcR)* and *ultraspiracle (USP)* from *Harmonia axyridis* and *Epilachna vigintioctopunctata* and the evaluation of the binding affinity of ecdysone agonists to the *in vitro* translated EcR/USP heterodimers. *Journal of Pesticide Science* **39**, 76–84 (2014).

Watanabe, B., Yamamoto, S., Yokoi, T., Sugiura, A., Horoiwa, S., Aoki, S., Miyagawa, H. & Nakagawa, Y. Brassinolide-like activity of castasterone analogs with varied side chains against rice lamina inclination. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **25**, 4566–4578 (2017).

## 引用文献

1. Chapman, A. D. *Number of living species in Australia and the World*. (Australian Biological Resources Study, 2009).
2. Talekar, N. S. & Shelton, A. M. Biology, Ecology, and Management of the Diamondback Moth. *Annu. Rev. Entomol.* **38**, 275–301 (1993).
3. World Health Organization. World Malaria Report 2017. (2017). Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>. (Accessed: 21st January 2018)
4. Nakagawa, Y. & Henrich, V. C. Arthropod nuclear receptors and their role in molting. *FEBS J.* **276**, 6128–57 (2009).
5. Spindler, K.-D. *et al.* Ecdysteroid hormone action. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 3837–3850 (2009).
6. Jindra, M., Palli, S. R. & Riddiford, L. M. The Juvenile Hormone Signaling Pathway in Insect Development. *Annu. Rev. Entomol.* **58**, 181–204 (2013).
7. Jindra, M., Bellés, X. & Shinoda, T. Molecular basis of juvenile hormone signaling. *Curr. Opin. Insect Sci.* **11**, 39–46 (2015).
8. Attardo, G. M., Hansen, I. A. & Raikhel, A. S. Nutritional regulation of vitellogenesis in mosquitoes: Implications for anautogeny. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **35**, 661–675 (2005).
9. Hansen, I. A., Attardo, G. M., Rodriguez, S. D. & Drake, L. L. Four-way regulation of mosquito yolk protein precursor genes by juvenile hormone-, ecdysone-, nutrient-, and insulin-like peptide signaling pathways. *Front. Physiol.* **5**, 1–8 (2014).
10. Pondeville, E., Maria, A., Jacques, J.-C., Bourgouin, C. & Dauphin-Villemant, C. *Anopheles gambiae* males produce and transfer the vitellogenic steroid hormone 20-hydroxyecdysone to females during mating. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 19631–19636 (2008).
11. Baldini, F. *et al.* The Interaction between a Sexually Transferred Steroid Hormone and a Female Protein Regulates Oogenesis in the Malaria Mosquito *Anopheles gambiae*. *PLoS Biol.* **11**, e1001695 (2013).
12. Gabrieli, P. *et al.* Sexual transfer of the steroid hormone 20E induces the postmating switch in *Anopheles gambiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **111**, 16353–16358 (2014).
13. Mitchell, S. N. *et al.* Evolution of sexual traits influencing vectorial capacity in anopheline mosquitoes. *Science* **347**, 985–988 (2015).
14. Koene, J. & ter Maat, A. ‘Allohormones’: a class of bioactive substances favoured by sexual selection. *J. Comp. Physiol. A* **187**, 323–326 (2001).
15. Pener, M. P. & Dhadialla, T. S. An Overview of Insect Growth Disruptors; Applied Aspects. in *Advances in Insect Physiology* (ed. Dhadialla, T. S.) **43**, 1–162 (Elsevier, 2012).

16. Nakanishi, K., Koreeda, M., Sasaki, S., Chang, M. L. & Hsu, H. Y. Insect hormones. The structure of ponasterone A, insect-moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay. *Chem. Commun.* 915 (1966).
17. Nakagawa, Y., Minakuchi, C. & Ueno, T. Inhibition of [3H]ponasterone A binding by ecdysone agonists in the intact Sf-9 cell line. *Steroids* **65**, 537–542 (2000).
18. Nakagawa, Y., Minakuchi, C., Takahashi, K. & Ueno, T. Inhibition of [3H]ponasterone A binding by ecdysone agonists in the intact Kc cell line. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **32**, 175–180 (2002).
19. Dinan, L. Phytoecdysteroids: biological aspects. *Phytochemistry* **57**, 325–39 (2001).
20. Blackford, M. J. P. & Dinan, L. The Effects of Ingested 20-Hydroxyecdysone on the Larvae of *Aglais urticae*, *Inachis io*, *Cynthia cardui* (Lepidoptera: Nymphalidae) and *Tyria jacobaeae* (Lepidoptera: Arctiidae). *J. Insect Physiol.* **43**, 315–327 (1997).
21. Wing, K. D. RH 5849, a nonsteroidal ecdysone agonist: effects on a *Drosophila* cell line. *Science* **241**, 467–469 (1988).
22. Wing, K. D., Slawewski, R. A. & Carlson, G. R. RH 5849, a Nonsteroidal Ecdysone Agonist: Effects on Larval Lepidoptera. *Science* **241**, 470–472 (1988).
23. Smagghe, G., Gomez, L. E. & Dhadialla, T. S. Bisacylhydrazine Insecticides for Selective Pest Control. in *Advances in Insect Physiology* (ed. Dhadialla, T. S.) **43**, 163–249 (Elsevier, 2012).
24. Oikawa, N., Nakagawa, Y., Nishimura, K., Ueno, T. & Fujita, T. Quantitative structure–activity analysis of larvicidal 1-(substituted benzoyl)-2-benzoyl-1-tert-butylhydrazines against *Chilo suppressalis*. *Pestic. Sci.* **41**, 139–147 (1994).
25. Oikawa, N., Nakagawa, Y., Nishimura, K., Ueno, T. & Fujita, T. Quantitative Structure–Activity Studies of Insect Growth Regulators: X. Substituent Effects on Larvicidal Activity of 1-tert-Butyl-1-(2-chlorobenzoyl)-2-(substituted benzoyl)hydrazines against *Chilo suppressalis* and Design Synthesis of Potent Derivatives. *Pestic. Biochem. Physiol.* **48**, 135–144 (1994).
26. Smagghe, G. *et al.* Comparative ecdysteroid action of ring-substituted dibenzoylhydrazines in *Spodoptera exigua*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **41**, 42–53 (1999).
27. Nakagawa, Y., Smagghe, G., Tirry, L. & Fujita, T. Quantitative structure–activity studies of insect growth regulators: XIX. Effects of substituents on the aromatic moiety of dibenzoylhydrazines on larvicidal activity against the beet armyworm *Spodoptera exigua*. *Pest Manag. Sci.* **58**, 131–138 (2002).
28. Nakagawa, Y. *et al.* Quantitative structure–activity studies of insect growth regulators: XVI. Substituent effects of dibenzoylhydrazines on the insecticidal activity to Colorado potato beetle *Leptinotarsa decemlineata*. *Pestic. Sci.* **55**, 909–918 (1999).
29. Nakagawa, Y., Smagghe, G., Van Paemel, M., Tirry, L. & Fujita, T. Quantitative structure–

- activity studies of insect growth regulators: XVIII. Effects of substituents on the aromatic moiety of dibenzoylhydrazines on larvicidal activity against the Colorado potato beetle *Leptinotarsa decemlineata*. *Pest Manag. Sci.* **57**, 858–865 (2001).
30. Oikawa, N. *et al.* Enhancement of N-Acetylglucosamine Incorporation into the Cultured Integument of *Chilo suppressalis* by Molting Hormone and Dibenzoylhydrazine Insecticides. *Pestic. Biochem. Physiol.* **47**, 165–170 (1993).
  31. Nakagawa, Y. *et al.* Quantitative structure–activity studies of insect growth regulators. XI. Stimulation and inhibition of N-acetylglucosamine incorporation in a cultured integument system by substituted N-tert-butyl-N,N'-dibenzoylhydrazines. *Pestic. Sci.* **43**, 339–345 (1995).
  32. Nakagawa, Y., Hattori, K., Minakuchi, C., Kugimiya, S. & Ueno, T. Relationships between structure and molting hormonal activity of tebufenozide, methoxyfenozide, and their analogs in cultured integument system of *Chilo suppressalis* Walker. *Steroids* **65**, 117–23 (2000).
  33. Minakuchi, C., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. Validity analysis of a receptor binding assay for ecdysone agonists using cultured intact insect cells. *J. Pestic. Sci.* **28**, 55–57 (2003).
  34. Ogura, T., Nakagawa, Y., Minakuchi, C. & Miyagawa, H. QSAR for Binding Affinity of Substituted Dibenzoylhydrazines to Intact Sf-9 Cells. *J. Pestic. Sci.* **30**, 1–6 (2005).
  35. Nakagawa, Y. *et al.* Classical and three-dimensional QSAR for the inhibition of [3H]ponasterone A binding by diacylhydrazine-type ecdysone agonists to insect Sf-9 cells. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 1333–1340 (2005).
  36. Arai, H., Watanabe, B., Nakagawa, Y. & Miyagawa, H. Synthesis of ponasterone A derivatives with various steroid skeleton moieties and evaluation of their binding to the ecdysone receptor of Kc cells. *Steroids* **73**, 1452–64 (2008).
  37. Wheelock, C. E. *et al.* High-throughput screening of ecdysone agonists using a reporter gene assay followed by 3-D QSAR analysis of the molting hormonal activity. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 1143–1159 (2006).
  38. Ogura, T., Nakagawa, Y., Swevers, L., Smagghe, G. & Miyagawa, H. Quantitative evaluation of the molting hormone activity in coleopteran cells established from the Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata*. *Pestic. Biochem. Physiol.* **104**, 1–8 (2012).
  39. Minakuchi, C., Nakagawa, Y., Kamimura, M. & Miyagawa, H. Binding affinity of nonsteroidal ecdysone agonists against the ecdysone receptor complex determines the strength of their molting hormonal activity. *Eur. J. Biochem.* **270**, 4095–4104 (2003).
  40. Ogura, T., Minakuchi, C., Nakagawa, Y., Smagghe, G. & Miyagawa, H. Molecular cloning, expression analysis and functional confirmation of ecdysone receptor and ultraspiracle from the Colorado potato beetle *Leptinotarsa decemlineata*. *FEBS J.* **272**, 4114–28 (2005).
  41. Miyashita, M. *et al.* LC/MS/MS identification of 20-hydroxyecdysone in a scorpion (*Liocheles*

- australasiae) and its binding affinity to in vitro-translated molting hormone receptors. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **41**, 932–937 (2011).
42. Morishita, C. *et al.* cDNA cloning of ecdysone receptor (EcR) and ultraspiracle (USP) from *Harmonia axyridis* and *Epilachna vigintioctopunctata* and the evaluation of the binding affinity of ecdysone agonists to the in vitro translated EcR/USP heterodimers. *J. Pestic. Sci.* **39**, 76–84 (2014).
  43. Hansch, C., Maloney, P. P., Fujita, T. & Muir, R. M. Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients. *Nature* **194**, 178–180 (1962).
  44. Hansch, C. & Fujita, T.  $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1616–1626 (1964).
  45. Fujita, T., Iwasa, J. & Hansch, C. A New Substituent Constant,  $\pi$ , Derived from Partition Coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5175–5180 (1964).
  46. Billas, I. M. L. *et al.* Structural adaptability in the ligand-binding pocket of the ecdysone hormone receptor. *Nature* **426**, 91–96 (2003).
  47. Browning, C. *et al.* Critical Role of Desolvation in the Binding of 20-Hydroxyecdysone to the Ecdysone Receptor. *J. Biol. Chem.* **282**, 32924–32934 (2007).
  48. Carmichael, J. a *et al.* The X-ray Structure of a Hemipteran Ecdysone Receptor Ligand-binding Domain. *J. Biol. Chem.* **280**, 22258–22269 (2005).
  49. Iwema, T. *et al.* Structural and functional characterization of a novel type of ligand-independent RXR-USP receptor. *EMBO J.* **26**, 3770–3782 (2007).
  50. Ren, B. *et al.* Unprecedented conformational flexibility revealed in the ligand-binding domains of the *Bovicola ovis* ecdysone receptor (EcR) and ultraspiracle (USP) subunits. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **70**, 1954–1964 (2014).
  51. Dinan, L., Nakagawa, Y. & Hormann, R. E. Structure–Activity Relationships of Ecdysteroids and Non-Steroidal Ecdysone Agonists. in *Advances in Insect Physiology* (ed. Dhadialla, T. S.) **43**, 251–298 (Elsevier, 2012).
  52. Tice, C. M. *et al.* Synthesis and SAR of  $\alpha$ -acylaminoketone ligands for control of gene expression. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 475–478 (2003).
  53. Tice, C. M. *et al.* Optimization of  $\alpha$ -acylaminoketone ecdysone agonists for control of gene expression. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 1883–1886 (2003).
  54. Horman, R., Chortyk, O. & PhatLe, D. Oxadiazoline ligands for modulating the expression of exogenous genes via an ecdysone receptor complex. US 7304162 B2 (2004).
  55. Holmwood, G. *et al.* Heterocyclic amide derivatives. US 2004/0248958 A1 (2004).
  56. Holmwood, G. & Schindler, M. Protein structure based rational design of ecdysone agonists.

- Bioorg. Med. Chem.* **17**, 4064–4070 (2009).
57. 尾崎俊亮. 脱皮ホルモンアゴニスト $\alpha$ -acylaminoketone類の合成と昆虫細胞に対する活性. 卒業論文, 京都大学農学部 (2006).
  58. 横井大洋. N-(2-Phenyl-1H-imidazol-1-yl)benzamide類縁体の合成と昆虫脱皮ホルモン受容体に対する結合性の評価. 卒業論文, 京都大学農学部 (2012).
  59. 南沙紀. イミダゾール型脱皮ホルモンアゴニストの合成および活性評価. 卒業論文, 京都大学農学部 (2013).
  60. 石塚千遥. イミダゾール型化合物の合成および様々な昆虫脱皮ホルモン受容体に対する結合親和性の評価. 卒業論文, 京都大学農学部 (2014).
  61. Mikitani, K. A New Nonsteroidal Chemical Class of Ligand for the Ecdysteroid Receptor 3, 5-di-tert-butyl-4-hydroxy-N-isobutyl-benzamide Shows Apparent Insect Molting Hormone Activities at Molecular and Cellular Levels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **227**, 427–432 (1996).
  62. Nakagawa, Y. Nonsteroidal ecdysone agonists. in *Vitamins & Hormones* (ed. Litwack, G.) **73**, 131–173 (Elsevier, 2005).
  63. Schwarz, H. G. *et al.* Heterobicyclic acrylamides. US 2009/0118286 A1 (2006).
  64. Smith, H. C. *et al.* Synthesis and SAR of cis-1-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ligands for control of gene expression in ecdysone responsive systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 1943–1946 (2003).
  65. Michelotti, E. L., Tice, C. M., Palli, S. R., Thompson, C. S. & Dhadialla, T. S. Tetrahydroquinolines for modulating the expression of exogenous genes via an ecdysone receptor complex. WO 03/105849 A1 (2003).
  66. Palli, S. R., Tice, C. M., Margam, V. M. & Clark, A. M. Biochemical mode of action and differential activity of new ecdysone agonists against mosquitoes and moths. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **58**, 234–242 (2005).
  67. Kemers, W. A., Gibs, G. J. & Weiss, M. J. Preparation of Halomethyl-1,3,4-thiadiazoles. Conversion to 2-Amino-5-(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazole, an Important Antimicrobial Agent. *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 835–840 (1969).
  68. Takatori, K., Yamada, Y. & Asano, S. Syntheses of New Sulfonamides. VIII. *YAKUGAKU ZASSHI* **79**, 913–919 (1959).
  69. Basha, A., Lipton, M. & Weinreb, S. M. A mild, general method for conversion of esters to amides. *Tetrahedron Lett.* **18**, 4171–4172 (1977).
  70. Cava, M. P. & Levinson, M. I. Thionation reactions of lawesson's reagents. *Tetrahedron* **41**, 5061–5087 (1985).
  71. Reuter, D. C., McIntosh, J. E., Guinn, A. C. & Madera, A. M. Synthesis of Vinyl Sulfonamides

- Using the Horner Reaction. *Synthesis* 2321–2324 (2003).
72. Blanchette, M. A. *et al.* Horner-Wadsworth-Emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds. *Tetrahedron Lett.* **25**, 2183–2186 (1984).
  73. Augustine, J. K., Bombrun, A., Venkatachaliah, S. & Jothi, A. Titanium mediated olefination of aldehydes with  $\alpha$ -haloacetates: an exceptionally stereoselective and general approach to (Z)- $\alpha$ -haloacrylates. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 8065–8072 (2013).
  74. Neustadt, B. R. Facile preparation of N-(sulfonyl)carbamates. *Tetrahedron Lett.* **35**, 379–380 (1994).
  75. Kitamura, S. *et al.* Structural requirement and stereospecificity of tetrahydroquinolines as potent ecdysone agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 1715–1718 (2014).
  76. Gardner Swain, C. & Lupton, E. C. Field and Resonance Components of Substituent Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4328–4337 (1968).
  77. Verloop, A. The STERIMOL approach: further development of the method and new applications. in *Pesticide Chemistry: Human Welfare and the Environment* (eds. Miyamoto, J. & Kearney, P. C.) **1**, 339–344 (Pergamon Press, 1983).
  78. Hansch, C., Leo, A. & Hoekman, D. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*. (American Chemical Society, 1995).
  79. Hansch, C. & Leo, A. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. (American Chemical Society, 1995).
  80. Minakuchi, C., Ogura, T., Miyagawa, H. & Nakagawa, Y. Effects of the structures of ecdysone receptor (EcR) and ultraspiracle (USP) on the ligand-binding activity of the EcR/USP heterodimer. *J. Pestic. Sci.* **32**, 379–384 (2007).
  81. Sakuma, M. Probit analysis of preference data. *Appl. Entomol. Zool.* **33**, 339–347 (1998).
  82. Asao, M., Shimizu, R., Nakao, K. & Fujita, T. QREG 2.05. (Society of Computer Chemistry, Japan, 1997).
  83. Hanwell, M. D. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* **4**, 17 (2012).
  84. Stewart, J. J. P. MOPAC2016. (Stewart Computational Chemistry, 2016).
  85. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *J. Mol. Model.* **19**, 1–32 (2013).
  86. 原田俊幸. 昆虫脱皮ホルモン受容体リガンドの分子設計. 博士論文, 京都大学大学院農学研究科 (2010).
  87. 吉見一人. テトラヒドロキノリン類縁体の合成およびキイロシヨウジョウバエ脱皮ホルモン受容体に対する結合活性. 卒業論文, 京都大学農学部 (2008).



88. Sridharan, V., Suryavanshi, P. A. & Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **111**, 7157–7259 (2011).
89. Liu, H., Dagousset, G., Masson, G., Retailleau, P. & Zhu, J. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 4598–4599 (2009).
90. Dagousset, G., Zhu, J. & Masson, G. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 14804–14813 (2011).
91. Guinó, M., Phua, P. H., Caille, J.-C. & Hii, K. K. (Mimi). A Concise Asymmetric Synthesis of Torcetrapib. *J. Org. Chem.* **72**, 6290–6293 (2007).
92. Pousse, G. *et al.* Synthesis of BINOL derived phosphorodithioic acids as new chiral Brønsted acids and an improved synthesis of 3,3'-disubstituted H8-BINOL derivatives. *Tetrahedron* **65**, 10617–10622 (2009).
93. Bartoszek, M. *et al.* A convenient protocol for the synthesis of axially chiral Brønsted acids. *Tetrahedron* **64**, 1316–1322 (2008).
94. Hatano, M., Moriyama, K., Maki, T. & Ishihara, K. Which is the actual catalyst: Chiral phosphoric acid or chiral calcium phosphate? *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 3823–3826 (2010).
95. Klusmann, M. *et al.* Synthesis of TRIP and analysis of phosphate salt impurities. *Synlett* 2189–2192 (2010).
96. am Ende, D. J., DeVries, K. M., Clifford, P. J. & Brenek, S. J. A calorimetric investigation to safely scale-up a curtius rearrangement of acryloyl azide. *Org. Process Res. Dev.* **2**, 382–392 (1998).
97. Bigelow, L. A. & Eatough, H. BENZALANILINE. *Org. Synth.* **8**, 22 (1928).
98. Sigma-Aldrich. Molecular Sieves - Technical Information Bulletin. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/learning-center/technical-bulletins/al-1430/molecular-sieves.html>. (Accessed: 20th January 2018)
99. Coleman, R. S. & Carpenter, A. J. Synthesis of the Aziridino [1,2-a]pyrrolidine Substructure of the Antitumor Agents Azinomycin A and B. *J. Org. Chem.* **57**, 5813–5815 (1992).
100. Birkofer, L., Bierwirth, E. & Ritter, A. Decarbobenzoxylierungen mit Triäthylsilan. *Chem. Ber.* **94**, 821–824 (1961).
101. Olah, G. A., Narang, S. C., Balaram Gupta, B. G. & Malhotra, R. Synthetic Methods and Reactions. 62. Transformations with Chlorotrimethylsilane/Sodium Iodide, a Convenient in Situ Iodotrimethylsilane Reagent. *J. Org. Chem.* **44**, 1247–1251 (1979).
102. Chan, D. M. T., Monaco, K. L., Wang, R.-P. & Winters, M. P. New N- and O-arylations with

- phenylboronic acids and cupric acetate. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2933–2936 (1998).
103. Evans, D. A., Katz, J. L. & West, T. R. Synthesis of diaryl ethers through the copper-promoted arylation of phenols with arylboronic acids. An expedient synthesis of thyroxine. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2937–2940 (1998).
  104. Lam, P. Y. S. *et al.* New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation. *Tetrahedron Lett.* **39**, 2941–2944 (1998).
  105. King, A. E., Ryland, B. L., Brunold, T. C. & Stahl, S. S. Kinetic and Spectroscopic Studies of Aerobic Copper(II)-Catalyzed Methoxylation of Arylboronic Esters and Insights into Aryl Transmetalation to Copper(II). *Organometallics* **31**, 7948–7957 (2012).
  106. Carboni, A., Dagousset, G., Magnier, E. & Masson, G. Photoredox-induced three-component Oxy-, Amino-, and Carbotrifluoromethylation of enecarbamates. *Org. Lett.* **16**, 1240–1243 (2014).
  107. Fujita, T. Analysis and Prediction of Partition Coefficients of meta- and para-Disubstituted Benzenes in Terms of Substituent Effects. *J. Pharm. Sci.* **72**, 285–289 (1983).
  108. Kubinyi, H. Quantitative structure-activity relationships. 7. The bilinear model, a new model for nonlinear dependence of biological activity on hydrophobic character. *J. Med. Chem.* **20**, 625–629 (1977).
  109. Kubinyi, H. Lipophilicity and biological activity. Drug transport and drug distribution in model systems and in biological systems. *Arzneim.-Forsch.* **29**, 1067–1080 (1979).
  110. Bissantz, C., Kuhn, B. & Stahl, M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *J. Med. Chem.* **53**, 5061–5084 (2010).
  111. Lee, E. C. *et al.* Substituent Effects on the Edge-to-Face Aromatic Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 4530–4537 (2005).
  112. Kojetin, D. J. & Burris, T. P. Small Molecule Modulation of Nuclear Receptor Conformational Dynamics: Implications for Function and Drug Discovery. *Mol. Pharmacol.* **83**, 1–8 (2013).
  113. Nolte, R. T. *et al.* Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *Nature* **395**, 137–143 (1998).
  114. Johnson, B. A. *et al.* Ligand-induced stabilization of PPAR $\gamma$  monitored by NMR spectroscopy: Implications for nuclear receptor activation. *J. Mol. Biol.* **298**, 187–194 (2000).
  115. Hughes, T. S. *et al.* Ligand and receptor dynamics contribute to the mechanism of graded PPAR $\gamma$  agonism. *Structure* **20**, 139–150 (2012).
  116. Hamuro, Y. *et al.* Hydrogen/deuterium-exchange (H/D-Ex) of PPAR $\gamma$  LBD in the presence of various modulators. *Protein Sci.* **15**, 1883–1892 (2006).
  117. Lin, J. H., Perryman, A. L., Schames, J. R. & McCammon, J. A. Computational drug design accommodating receptor flexibility: The relaxed complex scheme. *J. Am. Chem. Soc.* **124**,

- 5632–5633 (2002).
118. Lin, J. H., Perryman, A. L., Schames, J. R. & McCammon, J. A. The relaxed complex method: Accommodating receptor flexibility for drug design with an improved scoring scheme. *Biopolymers* **68**, 47–62 (2003).
  119. Ivetac, A. & McCammon, J. A. Molecular recognition in the case of flexible targets. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1663–1671 (2011).
  120. Yingyongnarongkul, B. & Suksamrarn, A. Asymmetric dihydroxylation of stachysterone C: stereoselective synthesis of 24-epi-abutasterone. *Tetrahedron* **54**, 2795–2800 (1998).
  121. Suksamrarn, A., Yingyongnarongkul, B. & Promrangsang, N. Naturally occurring 20,26-dihydroxyecdysone exists as two C-25 epimers which exhibit different degrees of moulting hormone activity. *Tetrahedron* **54**, 14565–14572 (1998).
  122. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. (R Foundation for Statistical Computing, 2017).
  123. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. (RStudio, Inc., 2015).