

東邦大学審査学位論文（博士）

博士学位論文

Isoquinoline 類縁体の骨格構築及び骨格修飾法の開発

2020 年度

東邦大学大学院 薬学研究科

太田 葵

目次

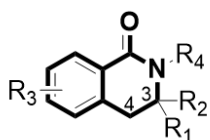
序論	3
本論	
第1章 3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格 新規合成ルートの開発	
1-1. はじめに	11
1-2. 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium 塩の合成	13
1-3. 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium 塩の酸化条件検討	15
1-4. 基質適用範囲の検討	16
1-5. 反応機構の考察	18
1-6. まとめ	20
第2章 3,4-Dihydronaphthyridinone 骨格 新規合成ルートの開発	
2-1. はじめに	22
2-2. 3,4-Dihydronaphthyridinone 骨格の構築条件検討	24
2-3. 基質適用範囲の検討	28
2-4. まとめ	30
第3章 Pd触媒を用いたイソキノリン類の N-モノベンジル化反応	
3-1. はじめに	32
3-2. 反応条件検討	34
3-3. 基質適用範囲の検討	37
3-4. 反応機構の考察	40
3-5. まとめ	43

結論	45
Experimental Section	47
References	66
謝辭	71

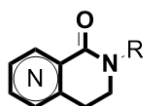
序論

複素環は創薬研究における pharmacophore として重要な部分構造の一つである。中でも、縮環型の複素環は単環型に比べ自由度が低く、分子を創薬ターゲットの蛋白中により強い相互作用状態で留まらせることができ、強い薬効作用が期待できる。加えて、pharmacophore となる骨格から、“いかに置換基を伸ばして更なる薬効を獲得できるか”、“物性を調整できる置換基を導入できるか”ということが創薬研究において大変重要な鍵となるため、縮環型の複素環誘導体の効率的合成法構築は医薬品開発において必須の課題である。

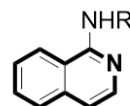
我々は側鎖の伸長方向・角度が異なる 2 種類の骨格、飽和環と芳香環が縮環した 3,4-dihydroisoquinolinone/3,4-dihydronaphthyridinone と 2 環性の isoquinoline 類に注目し、その誘導体の効率的合成法の開発に着手した。3,4-dihydroisoquinolinone、3,4-dihydronaphthyridinone の 2 骨格は、筆者が所属する田辺三菱製薬 創薬化学研究所にて実際のプロジェクトでの合成展開の中でデザイン・合成された化合物群であり（第 1 章、第 2 章）、一方 isoquinoline 骨格は、前述の 2 骨格に類似した薬効を期待できる 2 環性化合物として注目し、本学において研究を行った化合物群である（第 3 章）。



第 1 章
3,4-Dihydroisoquinolinone



第 2 章
3,4-Dihydronaphthyridinone



第 3 章
Isoquinoline

3,4-Dihydroisoquinolinone/3,4-Dihydronaphthyridinone

3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格およびその類縁骨格は、抗アレルギー薬¹・抗菌薬²・抗炎症薬³・悪心治療薬⁴・抗リポタンパク質薬⁵など幅広い症状に対し生理活性を示す化合物に含まれる構造であり、医薬品開発の観点でとても興味深い構造である。

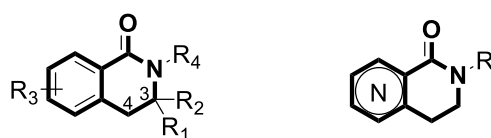


Figure 1. 3,4-Dihydroisoquinolinone and 3,4-Dihydronaphthyridinone

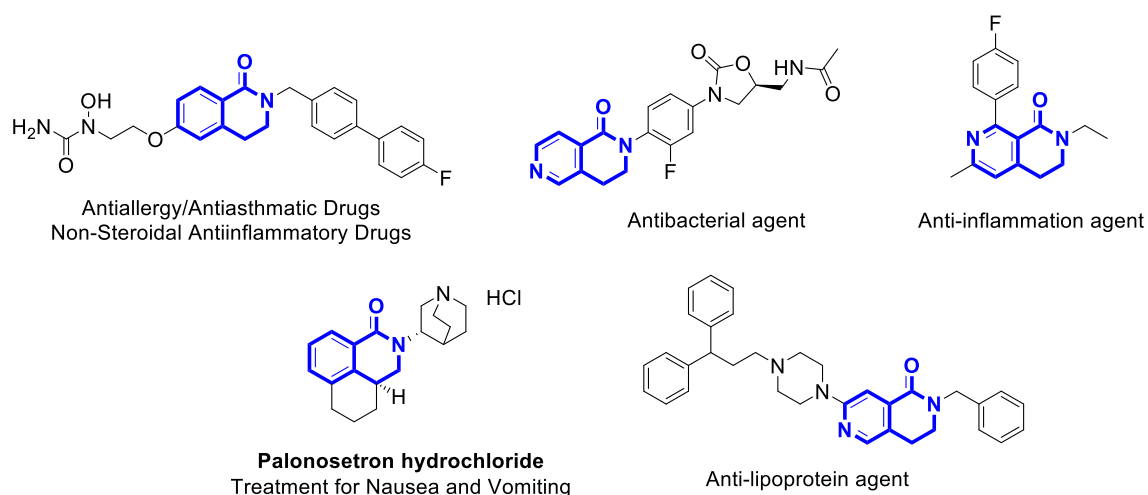


Figure 2. Representative pharmacologically active dihydroisoquinolinones

一方で、3,4-dihydroisoquinolinone 骨格は縮環する飽和環に酸化可能なベンジル位を有するため、生体内で代謝される可能性が高い。医薬品開発の創薬研究段階では、医薬品候補化合物を創出するために実施する合成展開において、生体内安定性を改善するこ

とを目的として、構造をわずかに変えた類似化合物を合成し評価するということがしばしば行われる。構造展開として、骨格の酸化を防ぐために 3,4-dihydroisoquinolinone の 3 位や 4 位に置換基を導入するといった変換⁶や、芳香環部分にヘテロ原子を導入することにより、構造をほとんど変化させることなく脂溶性のみを低下させ、化合物代謝を回避するといった変換が一般的に行われる。

実際に、著者が所属する田辺三菱製薬株式会社 創薬化学研究所では研究ステージのプロジェクトにおいて上記骨格を用いた変換により化合物プロファイルが改善され、医薬品候補化合物創出のブレイクスルーとなった。

当時 Lead Optimization のステージにあった本プロジェクトでは、*in vivo* で薬効を示す化合物取得のため *in vitro* 活性の向上と各種物性プロファイルの改善を目指し、pyridopyrimidone 骨格を中心骨格として側鎖の変換を行っていた。しかしながらその中で見出された有望化合物の高次評価を実施したところ、Ames 試験^{*1}と 3T3 光毒性試験^{*2}において陽性判定となり、それ以上評価を先に進められず、化合物を変更せざるを得ない状況となった。類縁体の結果を合わせた考察により、変異原性は縮環部位の反応性/平面構造に起因しており推定反応部位の変換により毒性回避できる可能性が高く、また光毒性は pyridopyrimidone 環の共役系に起因しており、飽和化/開環による共役系の解消により毒性が軽減される可能性が高いとの仮説を立案し、両毒性の回避には pyridopyrimidone に変わる中心骨格を見出す必要があると考え合成展開を実施した。

※1 Ames 試験

物質の変異原性を評価するためのバイオアッセイ試験法であり、発がん性物質をスクリーニングするための毒性試験として実施される。

※ 2 3T3 光毒性試験

マウス由来細胞を用いた光反応性物質の毒性を検出する毒性試験であり、化学物質が皮膚曝露された後に惹起される急性毒性反応をスクリーニングするための毒性試験として実施される。

上述の仮説をもとに種々中心骨格を変換した化合物を合成・評価したところ、薬効が大幅減弱する化合物が大部分である中、in vitro での薬効をある程度維持しながら、遺伝毒性・光毒性を回避した 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格を取得することに成功した。

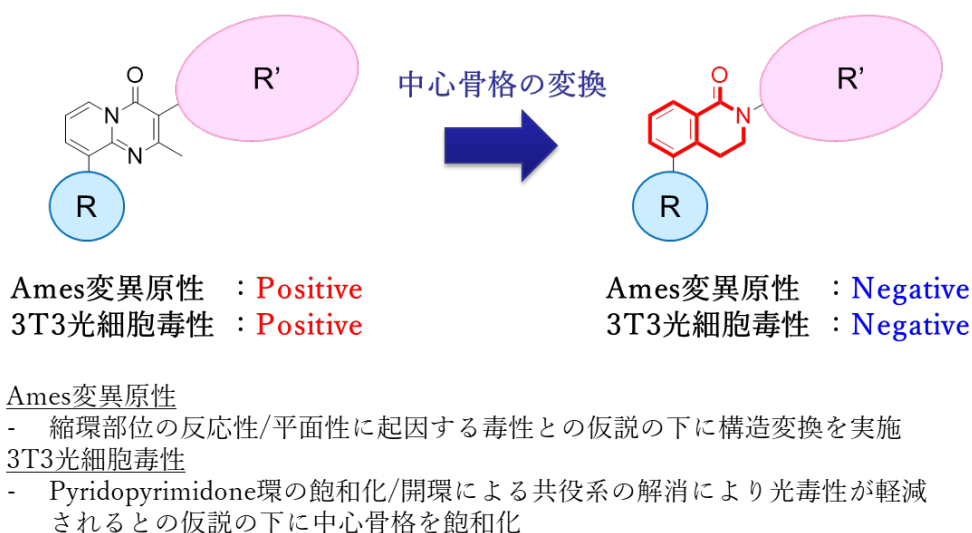


Figure 3. Conversion to 3,4-dihydroisoquinolinones to avoid mutagenicity and phototoxicity

先行化合物での毒性課題を解決した新規系統を取得できたため、続いて 3,4-dihydroisoquinolinone を中心骨格とした合成展開により開発候補化合物の取得を目指した。しかしながら、本系統は軒並み代謝安定性が悪く、また先の pyridopyrimidone 系統と比較すると系統全体的に薬効で劣るため、代謝安定性の向上と薬効の更なる向上という 2 つの新たな課題が浮かび上がってきた。

3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格は pyridopyrimidone 骨格に比べ脂溶性が増大しており、実際に代謝部位推定の結果から 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格自体の酸化が起きていることが推定された。そこで、課題解決の方法として Approach A. 代謝（酸化）部位のブロック、Approach B. 脂溶性の低下を考えた (Figure 4)。代謝部位のブロックによる代謝安定性改善に関しては、骨格の 3 位への置換基導入により代謝部位を除去する検討を行うこととした (標的タンパクとのドッキングスタディの結果から 4 位の方向には置換基導入に十分な空間が存在しないことから 3 位を選択)。一方、脂溶性低減による代謝安定性の向上に関しては、ベンゼン環のヘテロ芳香環への変換、スルホンアミドへの変換等を行うことで化合物全体の脂溶性を下げる検討を行うこととした。

また活性に関する情報としては、標的タンパクとのドッキングスタディで 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格の方がポケットへの嵌り方が浅く、結合様式の微小な差・左側芳香環の電子密度が酵素阻害活性の差を生み出している可能性が示唆された (Figure 5)。上述の代謝安定性改善のための 2 つのアプローチに関してデザインした化合物のうち、Approach A では、3 位に置換基を導入することでポケットの空間を埋め、かつ、縮環部位をより奥に押し込むことができる可能性がある、また、Approach B ではコンフォメーション変化による活性への影響を最小限にとどめるために、ベンゼン環をヘテロ芳香環に変換したデザイン注目し実際に合成に着手することとした。

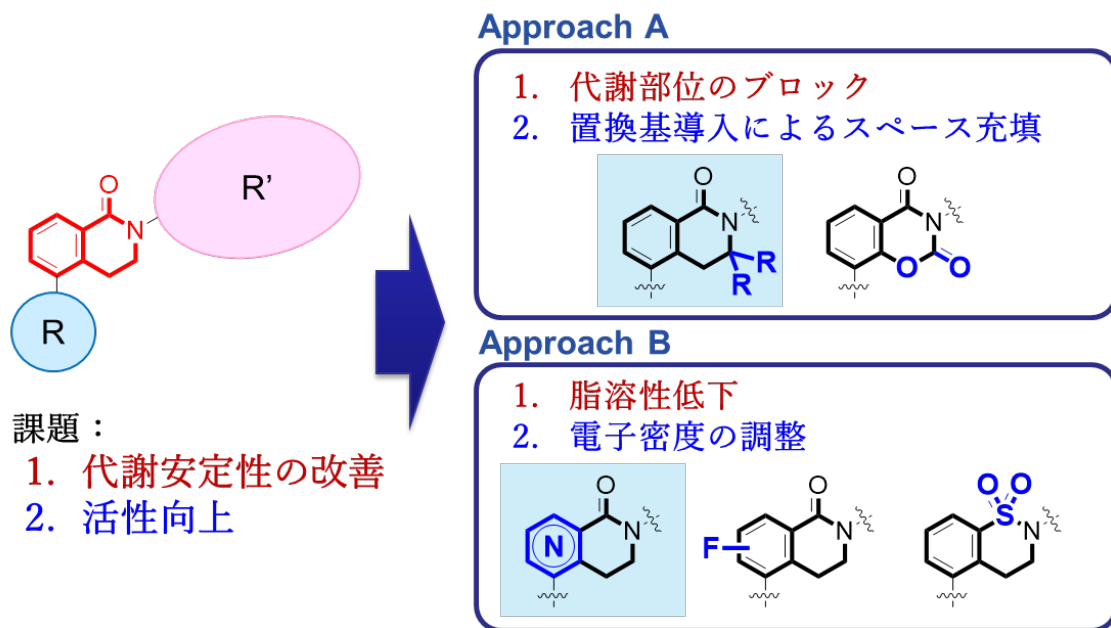
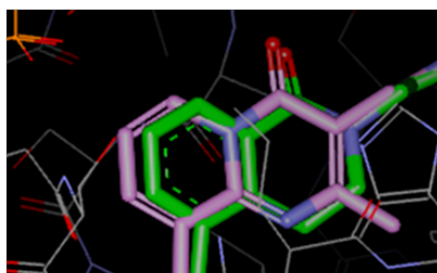
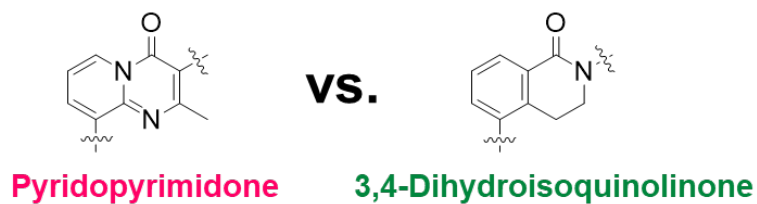


Figure 4. Approach for the improvement of metabolic stability and efficacy



3,4-Dihydroisoquinolinone系統は縮環部位のタンパクへの嵌り方が浅い

Figure 5. Comparison of the conformation (Docking study)

しかしながら、3,4-dihydroisoquinolinone の 3 位または 4 位に置換基を導入した骨格や、ベンゼン環をヘテロ芳香環に変換した骨格を効率的に合成することのできる一般的

手法は未だ報告例が少ない⁷。

そこで3位に置換基を有する 3,4-dihydroisoquinolinone 誘導体の従来法に変わる一般的骨格構築法の開発に着手することとした。また、創薬研究において脂溶性を低減し物性改善を指向した構造変換に用いられる、3,4-dihydronaphthyridinone 骨格についても合成法の構築を目指し研究に着手した。

Isoquinoline derivatives

Isoquinoline 類は生理活性を持つ天然化合物及び医薬品候補化合物に含まれる構造の中でも最も一般的な窒素原子を含むヘテロ環構造である。

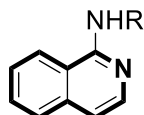


Figure 6. Isoquinoline derivatives

Papaverine hydrochloride⁸は抗痙攣作用を持つアヘンアルカロイドとしてよく知られている。また、1-aminoisoquinoline 誘導体は抗マラリア作用をもつ研究用ツール化合物としての PKA 阻害剤⁹、 adenosine A3 受容体リガンド¹⁰、抗がん剤としての JAK2 阻害剤¹¹、topoisomerase I 阻害剤¹²、男性の性機能障害薬としての PDE 5 阻害剤¹³など、様々な薬理作用を有するということが近年多く報告されている¹⁴。したがって、isoquinoline 骨格上に様々な置換基を効率よく導入できる手法の開発は医薬品開発の観

点で大変興味深い。そこで我々は、様々な生理活性を示す可能性を秘めた 1-aminoisoquinoline 骨格に注目し、原子効率や有害試薬の使用といった従来法における課題を回避した新規合成法の確立を目指した。

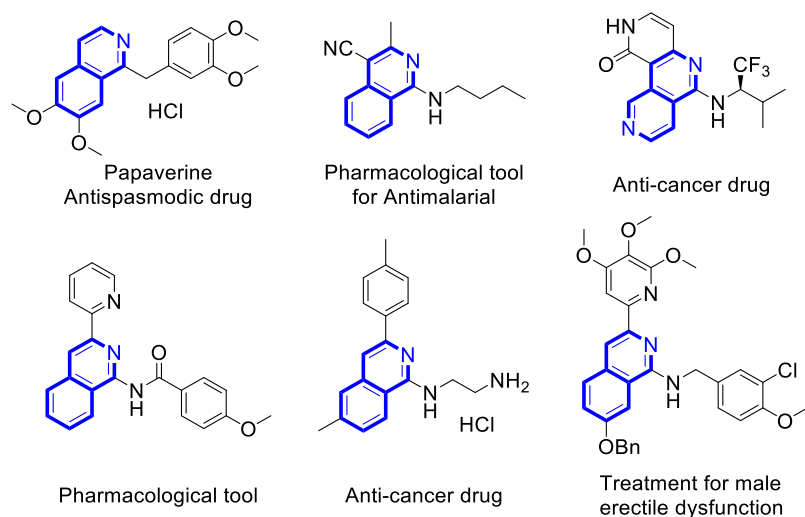
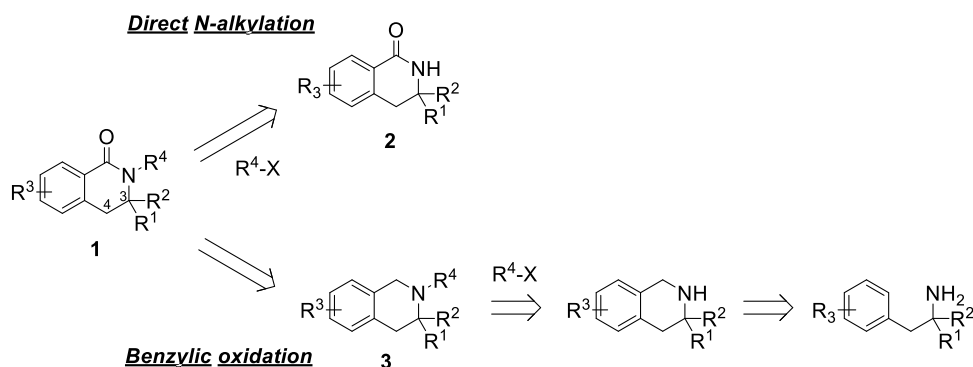


Figure 7. Representative pharmacologically active isoquinolines

第1章 3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格 新規合成ルートの開発

1-1. はじめに

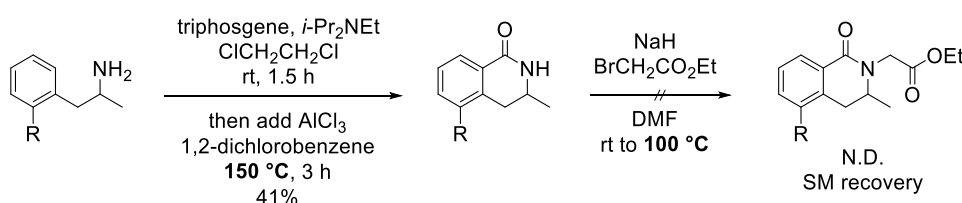
3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格 **1** の従来合成法は主に2つの手法に分けられる。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of 3-substituted 3,4-dihydroisoquinolinones

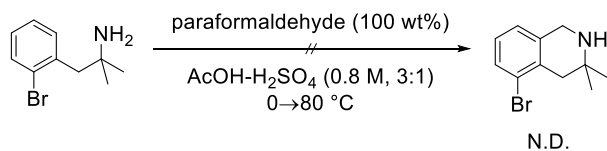
1つ目の手法として、骨格 **2** を構築した後に、アミドのN上置換基をアルキル化によって導入する方法が挙げられる¹⁵。しかし、我々の研究グループの過去の検討において、3位に置換基をもつ基質の場合には、その立体障害のためアルキル化が進行しにくいという問題点があった。3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格の3位に置換基を持つ化合物の合成を試みた際、まず Scheme 2 に示すように、3位に置換基を有する基質に対して triphosgene と *N,N*-diisopropylethylamine を作用させ、その後塩化アルミニウムを用いた Friedel-Crafts 反応により環化体を得た。次に、この環化体に対して N-アルキル化を試みたが、立体障害の影響で 100°C まで昇温しても反応が進行せず、目的物を得ることができなかった。また、Friedel-Crafts 反応による環化においても 150°C という高温を

必要とするという問題点もあった。



Scheme 2. Preparation for 3-methyl-3,4-dihydroisoquinolinone derivative

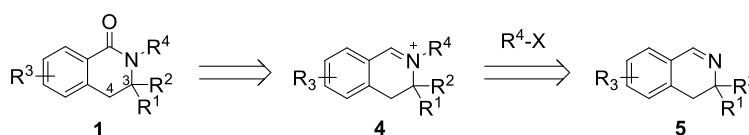
3,4-Dihydroisoquinolinone 骨格 **1** の従来合成法の 2 つ目は、環化前に N 上にアルキル基を導入した上で tetrahydroisoquinoline 骨格 **3** を構築し、続いてベンジル位を酸化するという手法である¹⁶。この手法では、tetrahydroisoquinoline の窒素原子の求核性が 3,4-dihydroisoquinolinone の求核性よりも高いため、アルキル化された前駆体の合成が容易であると考えられる。しかしながら、これまでの研究において、3 位に置換基を持つ誘導体では paraformaldehyde を加えても環化反応が進行せず、目的のアルキル化された前駆体は得られなかった。また、続いてベンジル位を酸化する反応を行う必要があるため、分子内に酸化されやすい部分を持つ化合物において本手法は適用できない。



Scheme 3. Preparation for 3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline derivative

そこで、我々はまず N-アルキル化したイミニウム塩を合成し、これを温和な酸化条

件で酸化する方法について検討を行った。窒素-炭素の二重結合に対する酸化反応に関する過去の報告例¹⁷は、ほとんどが窒素原子上が無置換のイミンに対する酸化に限られている。そこで、窒素原子上に置換基を持つイミニウム塩について同様に反応条件を適用し検討を行うこととした。本手法における N-アルキル化は、従来のアミドの N-アルキル化に比べ、立体障害が小さい段階で側鎖の導入を行うため、骨格の 3 位に置換基をもつ誘導体の合成に大変有効と考えられる。

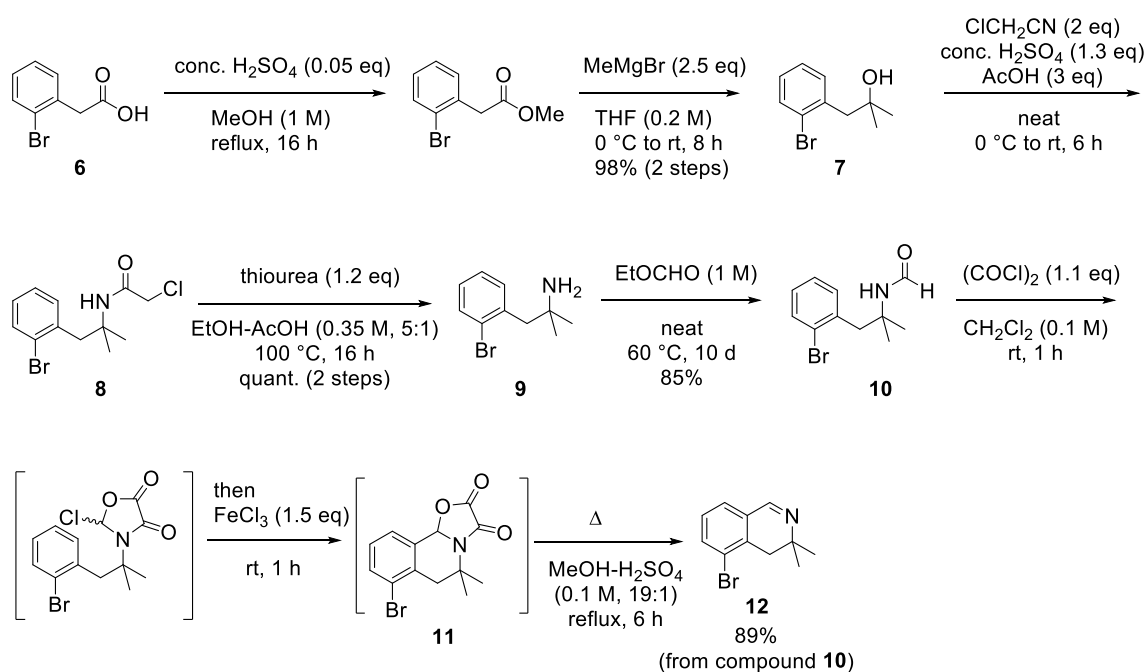


Scheme 4. Our strategy

1-2. 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium 塩の合成

まず、3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium 塩の前駆体である 3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline **13** の効率的な合成について検討を行った (Scheme 5)¹⁸。市販の 2-bromo-phenylacetic acid **6** を、酸性条件下エステルに変換し、これに Grignard 試薬を作用させることにより第 3 級アルコール **7** を合成した。続いて、アルコール **7** に対して chloroacetonitrile を求核剤とした求核置換反応を行い、生成したアミド **8** に thiourea を作用させ脱アシル化を行うことにより、第 1 級アミン **9** を高収率で得た¹⁹。得られたアミン **9** に対し、ethyl formate を neat 条件で作用させることにより、ホルムアミド **10** を 85% の収率で得ることに成功した。本反応は ethyl formate の沸点が 54°C であること

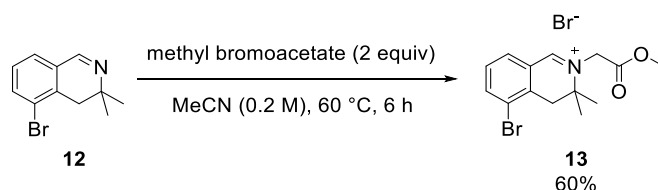
を考慮し、60°Cで加熱を行ったところ進行が遅く、10日間という長期間の加熱を必要とした。反応を5日間で停止した場合には、conversionが45%程度であった。得られたホルムアミド **10** に対し oxalyl chloride を室温で反応させ、続く塩化鉄(III)との反応により3連続縮環の中間体 **11** を経由し、更に酸性条件下で加熱することにより環開裂とともに目的の 3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline **12** を6段階 total 収率 74%という高い収率で合成することに成功した。



Scheme 5. Preparation for 3,3-dimethyl 3,4-dihydroisoquinoline

次に、3,4-dihydroisoquinoline **12** をブromo酢酸メチルと反応させることにより、鍵中間体 dihydroisoquinolinium 塩 **13** を60%の収率で得た。本反応においては、目的物が反応溶液中から結晶として析出するため、反応終了後は析出結晶のろ取と酢酸エチルによる洗浄のみの操作で十分な純度の目的物を得ることができた。シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー等の精製操作を必要としない本反応は、プロセススケールでの製造に適用可能であるという点で極めて有用であると言える。



Scheme 6. Preparation for 3,3-dimethyl 3,4-dihydroisoquinolinium salt

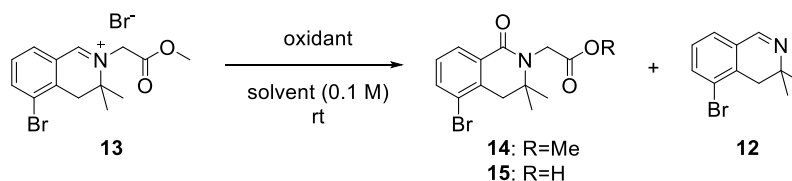
1-3. 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium 塩の酸化条件検討

続いて、3,4-dihydroisoquinolinium 塩 **13** の酸化条件について検討を行った。まず初めに、イミニウム塩の酸化条件として Ruchirawat らの濃塩酸を用いた条件^{17a}で反応を行ったが、全く進行せず目的物を得ることができなかった (Table 1, entry 1)。そこで、他の酸化条件について検討を行うこととした。酸化剤として *m*-chloroperoxybenzoic acid を用いた場合には脱アルキル化反応が進行し、3,4-dihydroisoquinoline **12** が主生成物として得られた (entry 2)。Dess-Martin 試薬を酸化剤として用いた場合には、反応系が複雑化し、脱アルキル化体 **12** を含む混合物となり、目的物は得られなかった (entry 3)。次に Oxone[®]を用いた条件について検討した。Oxone[®]のみの条件では全く反応が進行しなかったが (entry 4)、炭酸水素ナトリウムを添加した条件では酸化反応が進行し目的物の生成物 **14** が主生成物として得られた (entry 5)。この結果から、3,4-dihydroisoquinolinone の生成には塩基性条件が有効であるということが示唆された。そこで更なる収率向上を目指し、フェリシアン化カリウムと水酸化カリウムを用いた反応条件²⁰を検討したところ、最も良好な収率で酸化体を得た (entry 6)。本条件は反応系

が塩基性であるため、エステルが加水分解されたカルボン酸 **15** として酸化体を得た。

また副生成物として脱アルキル化体 **12** の生成が確認された。

Table 1. Optimization of the oxidation reaction

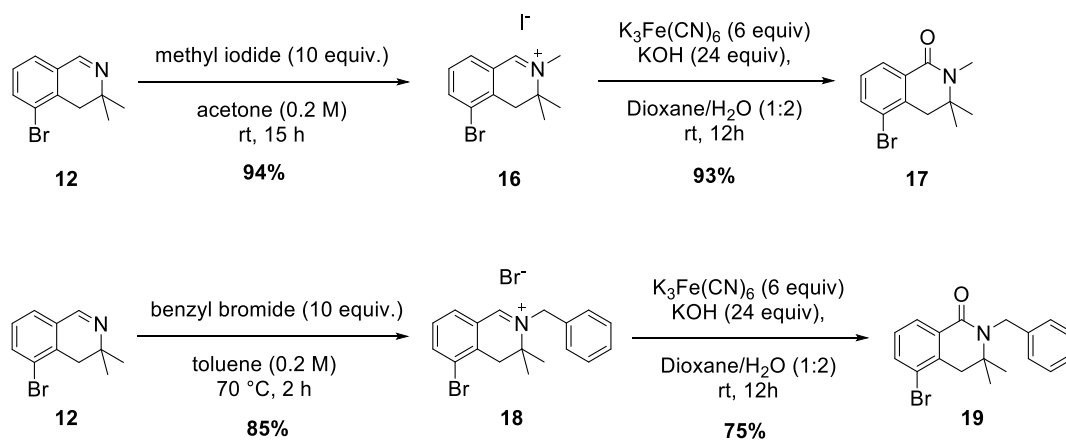


Entry	Conditions ^a	Yields
1	conc. HCl, DMSO (1:7)	N.R.
2	mCPBA (1.5 equiv), CH ₂ Cl ₂	12 : 88%
3	Dess-Martin periodinane (1.2 equiv), CH ₂ Cl ₂	decomposed
4	Oxone [®] (2 equiv), MeCN/H ₂ O (3:2)	N.R.
5	Oxone [®] (2 equiv), NaHCO ₃ (2 equiv), MeCN/H ₂ O (3:2)	14 : 39%
6	K ₃ Fe(CN) ₆ (6 equiv), KOH (24 equiv), dioxane/H ₂ O (1:2)	15 : 69%, 12 : 25%

^a 3,3-Dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium salt **13** (0.1 mmol), oxidants and solvent (0.1 M) were reacted for 12 h at ambient temperature.

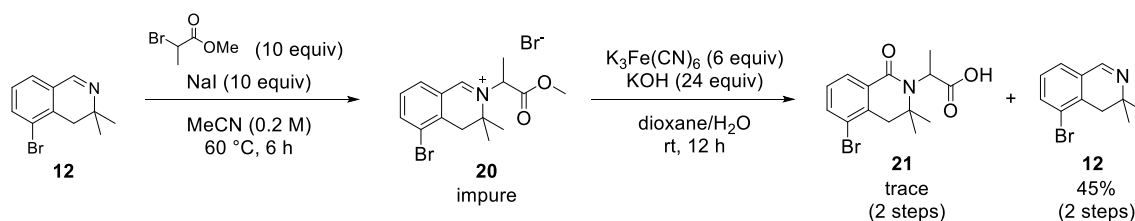
1-4. 基質適用範囲の検討

最適化した条件を用い、窒素原子上のアルキル基が異なる基質についても目的の酸化体を得ることができるかについて検討を行った。3,4-Dihydroisoquinoline **12** に対し、それぞれ iodomethane と benzyl bromide を用いて N-アルキル化反応を行ったところ、ともにアルキル化が高収率で進行し、目的のイミニウム塩 **16, 18** を得ることができた。続く酸化反応に関しても、両基質とも反応がスムーズに進行し、目的の 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格 **17, 19** がそれぞれ高収率で得られた。



Scheme 7. Oxidation of 3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolinium derivatives

続いて、アルキル化剤として methyl 2-bromopropionate を用いて検討を行った。この場合にはイミン **12** のアルキル化が立体障害によりスムーズに進行せず、また、その粗生成物に対し、先に最適化した条件を用いて酸化反応を行ったが、目的の dihydroisoquinolinone 誘導体 **21** は極少量しか得ることができず、脱アルキル化体であるイミン **12** が主生成物として得られることがわかった。この結果から、反応点近傍にかさ高い置換基があると骨格構築が難しいということが示唆された。



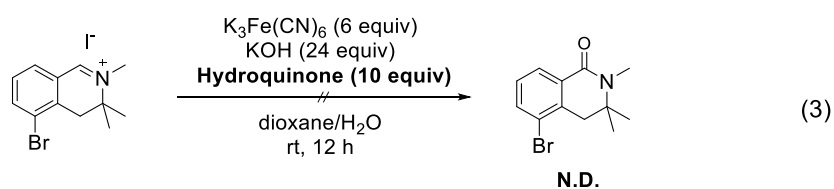
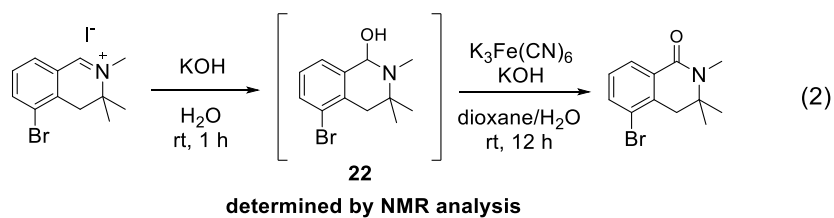
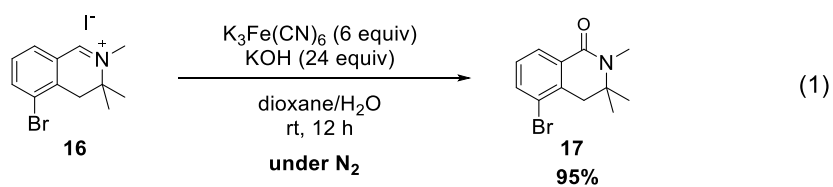
Scheme 8. Oxidation of a steric-hindered derivative

1-5. 反応機構の考察

酸化反応段階の反応メカニズムの解析のため、コントロール実験を行った。反応機構におけるポイントは大きく2点挙げられる。一点目は酸素源が何であるか、二点目は反応がラジカル機構で進行しているか否かということである。後者を想定する根拠は、フェリシアン化カリウムが典型的な一電子酸化剤²¹であるためである。

まず、酸化反応を窒素雰囲気下で実施したところ、反応は問題なく進行することが分かった(Scheme 9, eq. 1)。この結果から酸素源は空気中の酸素ではないということがわかった。続いて、基質のみを溶解させた溶液に水酸化カリウムのみを添加し、反応系の¹H HNMR 解析を行ったところ、中間体 **22** が得られた。¹H NMR 解析により、イミニウムのプロトンピークの消失と OH 基のダブルットピーク、OH 基と窒素原子が隣接するメチンプロトンのダブルットピークが確認されたことから記載の構造と同定した(Figure 8)。この中間体 **22** に対し、酸化剤を添加したところ目的物が得られたことから、酸素源はヒドロキシイオンであるといえる(eq. 2)。最後に、ラジカル機構で進行していることを確認するため、ラジカル阻害剤を添加して酸化反応をおこなった(eq. 3)。しかし、この条件においては全く目的物が得られなかった。

したがってこれらの結果から、本酸化反応はヒドロキシイオンを酸素源とし、フェリシアン化カリウムによるラジカル機構で反応が進行していると考えられる。



Scheme 9. Control experiments for investigating the mechanism

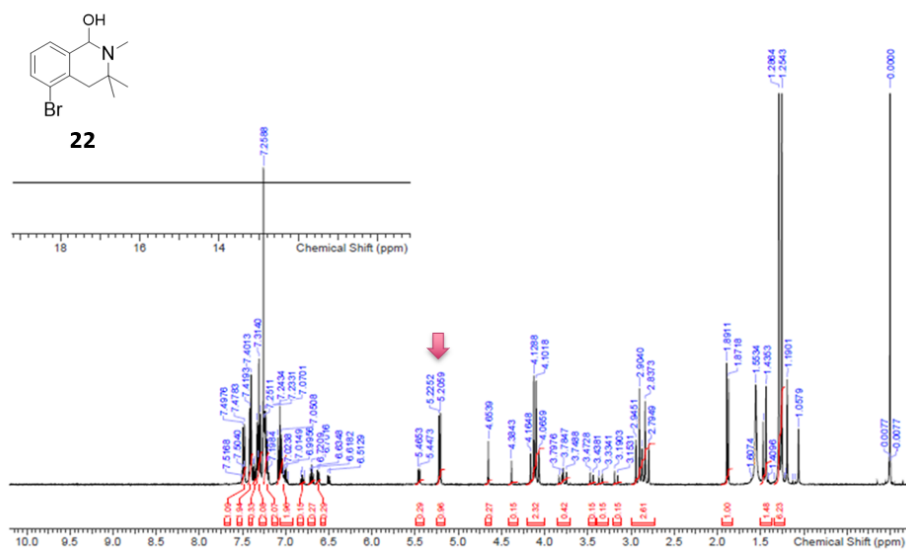


Figure 8. HNMR chart of isoquinolinol intermediate 22

1-6. まとめ

3,4-Dihydroisoquinoline をアルキル化してイミニウム塩を合成し、得られたイミニウム塩に対し、フェリシアン化カリウムと水酸化ナトリウムを用いた酸化反応を行うことにより、従来法では合成が困難であった 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格の 3 位に置換基を持つ化合物の新規合成法構築に成功した。本手法では、3 位に置換基をもつ基質において立体障害により骨格構築後のアルキル化が進行しにくい、という従来法の課題に対して、立体障害の小さい 3,4-dihydroisoquinoline に対してアルキル化により側鎖の導入を行うことにより、高温条件の回避と様々な側鎖の導入を可能とした。また、鍵中間体であるイミニウム塩に対し酸化反応を行うことにより、酸化反応の選択性に関する課題を克服することに成功した。本手法は、創薬研究において、本骨格を持つ生理活性物質の研究開発に大変有効である。しかしながら、窒素原子上置換基が隣接位に活性メチレンを有する場合には、目的物が得られないという制限が明らかとなった。今後これらの基質にも適用可能な反応の開発には、酸化試剤を含む更なる反応条件の検討が必要である。

合成した骨格の物性プロファイル評価に関しては、想定通り 3 位に置換基を導入した誘導体で無置換体と比較して代謝安定性が改善する結果となった。モノメチル体は片方の isomer において代謝安定性が悪い結果となったが、化合物全体のコンフォメーションが影響していると考察している。本結果から、ジメチル体では中心骨格のポテンシャルとして、代謝改善が達成されたと言える。

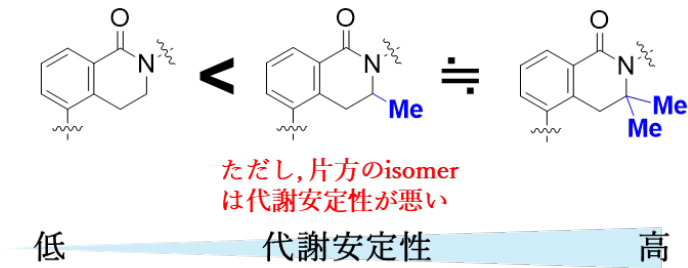


Figure 9. Comparison of 3,4-dihydroisoquinolinone derivatives

今後、いくつかの有望な側鎖と組み合わせたデザイン化合物を合成し評価していく必要があるが、医薬品候補化合物に仕上げるためには化合物全体を考慮した上で活性・物性プロファイルを整えなければならないため、優れたポテンシャルを有する部分構造を揃えておくことは創薬において大変重要であり、今後に役立つ知見が得られたと言える。

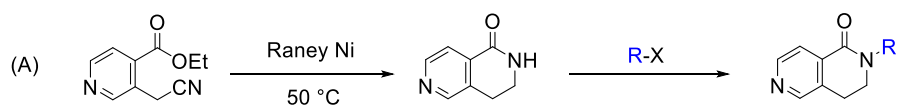
第2章 3,4-Dihydronaphthyridinone 骨格 新規合成ルートの開発

2-1. はじめに

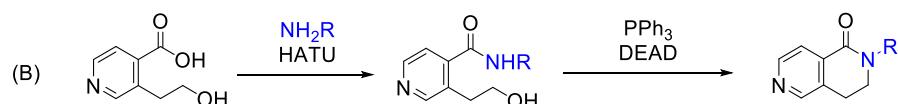
近年、いくつかのグループから 3,4-dihydronaphthyridinone 骨格合成法に関して報告がなされている。まず、単純な合成法としては、窒素原子上が無置換の状態の 3,4-dihydronaphthyridinone に対し、N-アルキル化を行うという方法である (Scheme 10, A)。Ohkura ら⁵は、ニトリル誘導体の還元的ラクタム化により骨格構築を達成したが、本手法は還元反応の際に自然発火性の試薬の使用が必須であり、また環化前駆体の合成に多段階を要するという課題がある。また、骨格構築後に窒素原子上に導入できる置換基はアルキル化で導入できるものに限られる、という点で改善の余地がある²²。一方、窒素原子上をアルキル化した前駆体を用意し、これを環化することによって目的の骨格を合成するという手法も報告されている (B)。Bock らのグループと Kulagowski らのグループは光延反応を用い、3-(hydroxyethyl)pyridine-4-carboxamide 誘導体を環化により目的の骨格へと導いている²³。しかしながら、光延反応では化学両論量の triphenylphosphine oxide を副生し、スケールアップが困難であるという問題点が存在する。Chen らを始め、いくつかのグループでは、*ortho*-vinyl benzamide または *ortho*-vinyl nicotinate の分子内ヒドロアミノ化による骨格構築を報告している (C)²⁴。本手法では高温での加熱条件を必要とし、また窒素の位置によって共鳴構造をとることができず、アミドが求核攻撃できないという課題が存在する。Li らは、オルト位にエステル置換基を有する phenyl acetaldehyde を用い、アミン存在下還元的アミ

ノ化と環化反応を行うことにより 3,4-dihydroisoquinolinone が構築できることを 2009 年に報告している (D)²⁵。この報告では、アルケニル基の転位と続くオレフィン部分の開裂により環化前駆体を合成しており、その際に有毒なオスミウム試薬を用いる必要がある。また、還元的アミノ化と環化反応の反応条件は非常に温和であり有用であるが、基質が極めて限定的であるという課題が存在する。

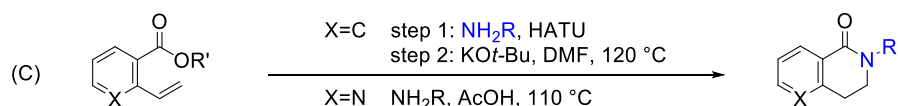
/// N-Alkylation ///



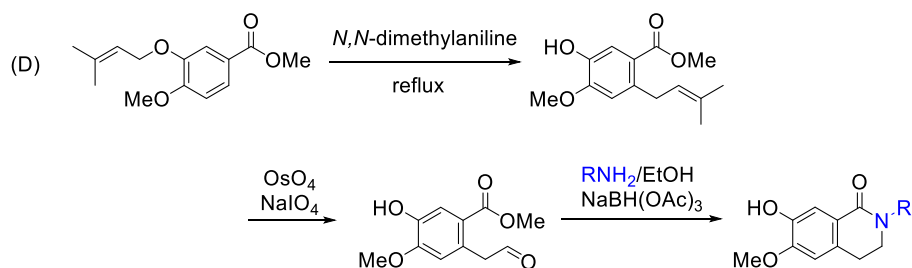
/// Intramolecular substitution ///



/// Intramolecular hydroamination ///



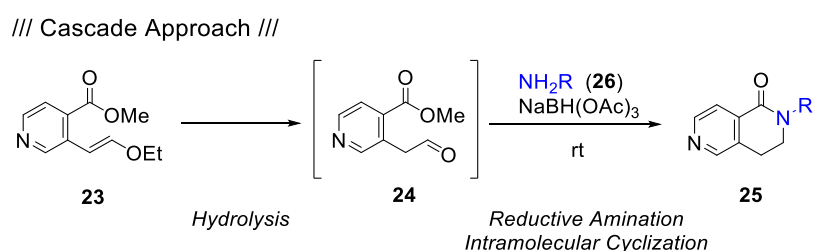
/// Reductive amination ///



Scheme 10. Previous synthetic methods to generate dihydronaphthyridinone skeletons

上記の既知反応の課題を踏まえ、我々は、加熱条件を必要としない極めて温和な条件、かつ実験操作が簡便な手法の開発を目指し、カスケード反応を検討することとした。こ

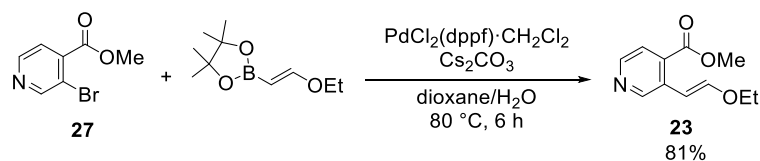
の手法は、エノールエーテル **23** を加水分解して得られるアルデヒド **24** と第一級アミン **26** を用いて還元的アミノ化を行い、生成した第二級アミンが分子内のエステルに対してアミノリシスを起して環化することによって、目的の骨格 **25** を構築するというものである。本手法は極めて温和な条件で反応が進行し、窒素原子上への様々な置換基の導入を可能にするものと期待できる。



Scheme 11. Our strategy for generate dihydronaphthyridinone skeletons

2-2. 3,4-Dihydronaphthyridinone 骨格の構築条件検討

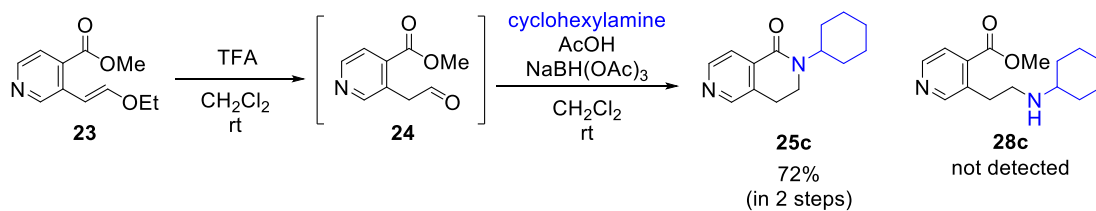
まず、環化検討を行うための前駆体の合成を試みた。入手容易な methyl 3-bromoisonicotinate (**27**) を出発原料とし、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 存在下、2-[(*E*)-2-ethoxyvinyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane とカップリング反応を行うことによって、エノールエーテル部位を1段階で効率的に導入できるのではないかと考えた。ジオキサンと水の混合溶媒中、炭酸セシウムを塩基として添加し 80 °C で加熱反応を行ったところ、カップリング生成物 **23** が 81% の収率で得られた²⁶。



Scheme 12. Introduction of the vinyl ether moiety

続いて、得られたエノールエーテル **23** の加水分解²⁷ の検討を実施した。還元的アミノ化の際に酸の添加が必要であることを考慮し、加水分解時の酸性条件のままワンポットで環構築反応を行うことについて検討した。トリフルオロ酢酸を 15 当量添加したところ、反応系の LC/MS 解析により加水分解体が観測された。そこで後処理は濃縮のみとし、得られた crude に対し、還元的アミノ化のためのアミンとトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。しかしながら、アルデヒドが還元されたアルコールが主生成物、環化前の還元的アミノ化生成物が副生成物として得られるのみで、目的の環化体を得ることはできなかった。そこで加水分解段階のトリフルオロ酢酸ではなく、還元的アミノ化段階で改めて酢酸を添加し、エステルを活性化することによって環化させることを試みた。先と同様にトリフルオロ酢酸で加水分解を行い、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和、分液を行い粗生成物を得た。粗生成物の HNMR 解析を行い、目的のアルデヒドが十分な純度で生成していることを確認した(Figure 10)。これに対し、アミン、酢酸、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムをこの順に加えたところ、目的の環化体が 72% の収率で得られた。また、環化前駆体の残存は観測されなかった。一方で、エノールエーテルの加水分解を塩酸や酢酸で試みたが、これらの条件では全く反応が進行しなかった。以上の結果から、還元的アミノ化の第一段階である、アミンとアルデヒドによるイミン形成は酸の添加なしでは進行が遅く、また他の酸に比べると酢酸が圧倒

的に有効であることが分かった。



Scheme 13. Construction of the dihydronaphthyridinone skeleton

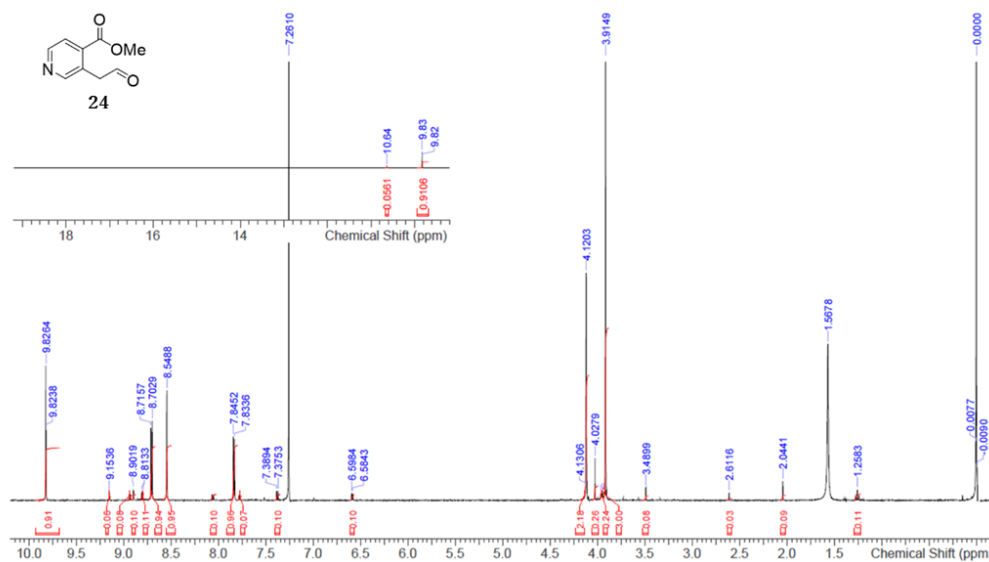


Figure 10. HNMR chart of Hydrolyzed intermediate, aldehyde 24

得られた環化体 25c は X 線結晶構造解析により、期待された構造に相違ないことを確認した。

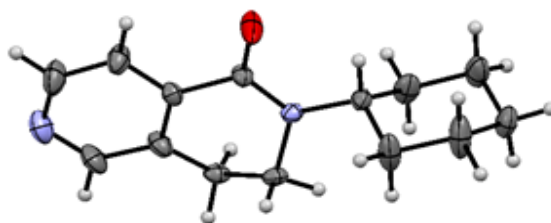
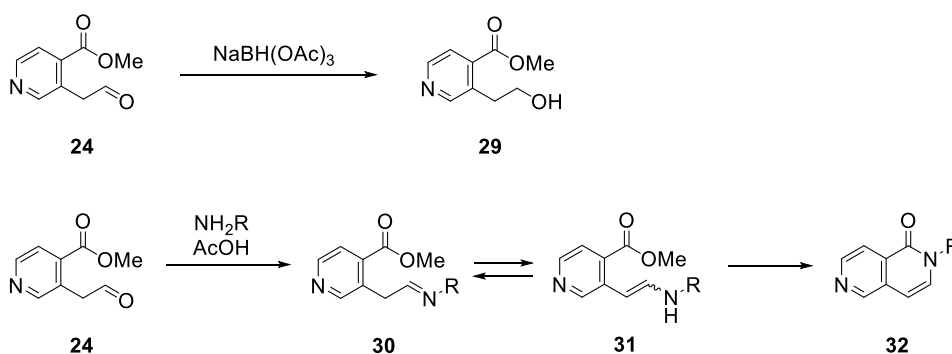


Figure 11. ORTEP drawing of **25c** (50% probability of the thermal ellipsoids). Only a molecular structure that has higher occupancy of disordered structures was depicted.

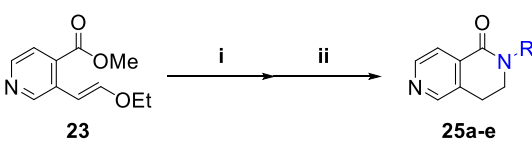
本還元的アミノ化反応では、アルデヒドが還元されたアルコール体 **29** が極少量 LC/MS にて観測された。また、アルデヒド **24**、アミン、酢酸を加え、還元剤を加えない状態で長時間攪拌を行った場合、不飽和型の誘導体 **32** の生成が反応液の LC/MS 解析により示唆された。この副生成物は、反応系中でイミン **30** が互変異性化によりエナミン **31** に変換し、エステル部位と分子内環化することにより生成したと考えられる。

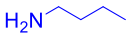

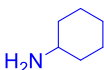
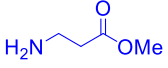
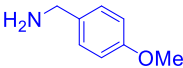


Scheme 14. By-products of the reductive amination and its generative mechanism

2-3. 基質適用範囲の検討

得られた条件を用いて、様々なアミンに対して同様に骨格構築が可能であるか検討を行った。

Table 2. Synthesis of dihydronaphthyridinones^[a]

Entry	Amine	Product	Yield (2 steps)
1		25a	56%
2		25b	72%
3		25c	72%
4 ^[b]		25d	76%
5		25e	63%

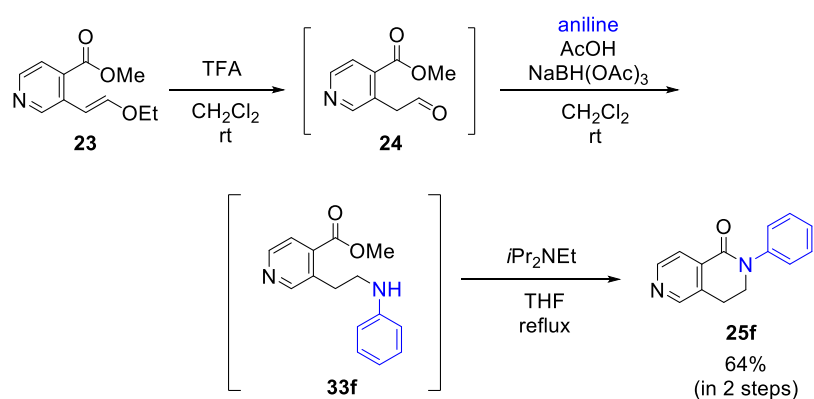
[a] Reaction conditions: (i) TFA (15 equiv), CH₂Cl₂ (0.43 M), rt, 12 h; (ii) H₂N-R (1.1 equiv), NaBH(OAc)₃ (1.3 equiv), AcOH (1 equiv), CH₂Cl₂ (0.2 M), rt, 12 h. [b] Amine hydrochloride salt was used. In the second step, *N,N*-diisopropylethylamine (1.1 equiv) was added to the reaction mixture.

鎖状のアルキルアミンを用いて反応を行った場合には、還元的アミノ化と続く分子内環化が進行し、目的の環化体 **25a**, **25e** がそれぞれ 56%, 63% という良好な収率で得られた。また、isopropylamine や cyclohexylamine といった、通常の N-アルキル化では導入が困難な分岐型のアミンに関しても、カスケード反応がスムーズに進行し、dihydronaphthyridinone **25b**, **25c** が良好な収率で得られた。更に、反応性基を持つアミンを用いた場合にも、反応は問題なく進行し目的の環化体 **25d** を 76% という収率で得ることに成功した。反応性基であるアミンのエステル部分が反応した副生成物は確認されなかった。

脂肪族アミンを用いた場合には反応がスムーズに進行することが確認できたため、続いて arylamine についての検討を行った。Arylamine は脂肪族アミンよりも求核性が弱

いことから、反応の適用範囲を確認することを目的とした。

Aniline をアミンとして用いたところ、室温下では分子内環化反応が遅く、反応液の LC/MS 解析により、主に環化前の中間体 **33f** の生成が確認された。そこで、*N,N*-diisopropylethylamine 5 当量と tetrahydrofuran を加え、24 時間加熱還流を行ったところ、目的の環化体 **25f** を 64% の収率で得ることに成功した。過去の報告例^{24a, 28}において、窒素原子上にアリール基を持つ dihydronaphthyridinone 誘導体を合成するためには、遷移金属触媒を使用、または高温での加熱条件が必須であったが、本手法を用いた場合には、遷移金属触媒や厳しい加熱条件を必要とせず良好な収率で目的の骨格を構築できることが明らかとなった。



Scheme 15. Application to the aromatic amine.

2-4. まとめ

エノールエーテルの加水分解により得られるアルデヒドを還元的アミノ化条件に付すことで、極めて容易に dihydronaphthyridinone 骨格を構築することに成功した。本反

応は、還元的アミノ化により生成したアミンと分子内のエステルが反応系中で分子内環化し、骨格構築を行うというカスケード反応である。更に、既存の手法で必須であった、加熱や危険な試薬を必要としない極めて穏やかな反応条件で、かつ実験操作が簡便な手法である。また、様々なアミンに対して適用が可能であるため、窒素原子上へ様々な置換基の導入する手法として広く用いられることが期待される。アミンの求核性が低い場合においても、塩基を加えて加熱することにより、目的の dihydronaphthyridinone 骨格を合成することが可能である。

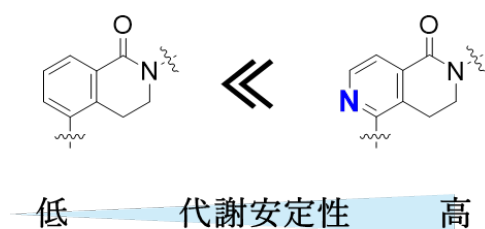


Figure 12. Comparison of 3,4-dihydroisoquinolinone derivatives

合成した骨格の物性プロファイル評価に関しては、想定通り脂溶性を低減した 3,4-dihydronaphthyridinone 誘導体で無置換体と比較して代謝安定性が大幅に改善する結果となった。また本骨格においては、無置換体と同程度の活性を維持できることから様々な側鎖を導入した化合物を合成し評価を行ったところ、どの側鎖と組み合わせたときも一様に代謝安定性を大幅に改善することができるということが分かった。本プロジェクトにおいて、3,4-dihydronaphthyridinone 骨格は pyridopyrimidone に変わる骨格由来の毒性を低減した新たな系統として、幅広く合成展開がなされた。プロジェクトは残念ながら中断となったが、今後他のプロジェクトにおいてもプロファイルの

優れた骨格の一つとして活用されていくことが期待される。

第3章 Pd触媒を用いたイソキノリン類のN-モノベンジル化反応

3-1. はじめに

1-Aminoisoquinoline の N-ベンジル化反応において、塩基性条件下、ハロゲン化アルキルを用いる N-アルキル化は一般的によく知られた従来法のうちの一つである (Scheme 16, A)。しかしながら、アルコールをアルキル化剤へと活性化するためには化学量論以上の活性化試薬が必要となるためグリーンケミストリーの観点から必ずしも良い方法とは言えない。また調製したハロゲン化アルキルを用いた N-アルキル化には高反応性・毒性試薬の使用、反応後には化学量論量の副生成物を生成するといった点で大きな改善の余地があるといえる。更に本手法は多くの場合、アミンの求核性が低いことにより厳しい反応条件を必要とし、また overreaction を防ぐための保護/脱保護反応といった複数工程を要する点も大きな課題といえる。一方で、還元的アミノ化による合成手法はアルコールの酸化・還元的アミノ化の段階での毒性試薬の使用、また不安定なアルデヒドを経由するという点が短所といえる (Scheme 16, B)。これらの問題点は、アルコールそのものを直接アルキル化剤として使用することで解決ができ、その方法として触媒的な水素移動によるアルコール分子の活性化を利用する borrowing hydrogen 法²⁹に注目した。この方法では、ハライドやアルデヒドの代わりに、安定かつ入手容易で無毒性のアルコールを原料に用いることができ、アルコールとアミンの脱水的カップリングによりアミンのアルキル化を行うことができる。

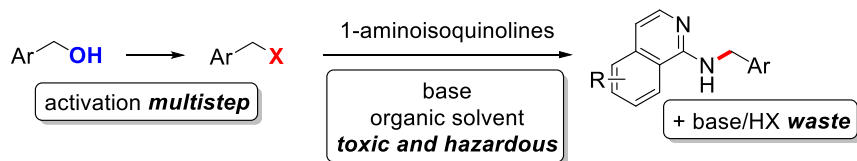
しかしながら、古典的な borrowing hydrogen 法もまた *t*-ブトキシカリウムや水酸化

カリウムといった強力な塩基や感湿性危険物である有機溶媒の使用を要するという課題が存在する。したがって、塩基を用いず、かつ水溶性条件で反応を進行させることができれば、よりグリーンケミストリーを志向した手法となることが期待できる。

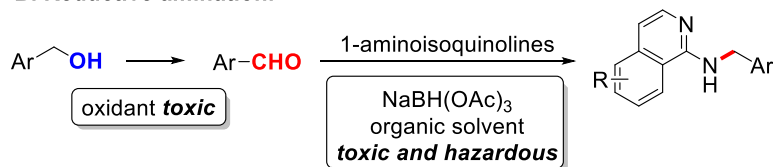
2008年、Milsteinらはアルコールと水酸化アンモニウムからピンサー型ルテニウム触媒を用いて一級アミンを選択的に合成する手法を報告している³⁰。この研究をきっかけに、複数のグループがより環境に配慮した borrowing hydrogen 手法に取り組み、塩基を用いない水中における C-N 結合形成反応を報告している³¹。

当研究室では、0価パラジウムと sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS)から発生させた π -ベンジルパラジウム(II)種 **A**³²を用いた独自の脱水的ベンジル化反応について研究を行ってきた³³。これまでに 2-aminobenzonitrile と 2-aminopyridine について、塩基非存在下、かつ水溶性溶媒中での温和な borrowing hydrogen 手法を用いた脱水的カップリングを達成している³⁴。本研究では、医薬品開発の観点でも興味深い 1-aminoisoquinoline 骨格における置換基導入を borrowing hydrogen 手法を用いて達成することを指向し、検討を行った(Scheme 16, C)。

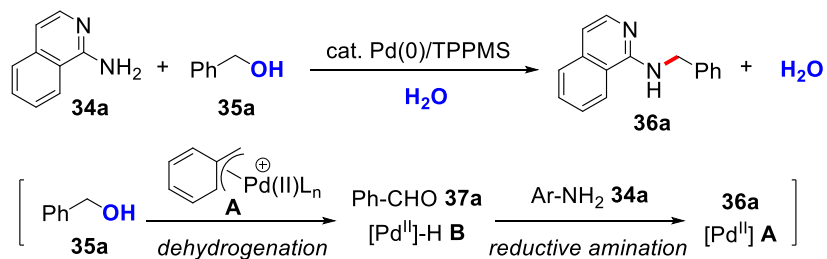
A. Traditional method for N-benylation.



B. Reductive amination.



C. Present work: a borrowing hydrogen strategy using p-benzylPd system.



Base- and additive-free, high atom efficiency, and aqueous conditions.

Scheme 16. Various methods for N-benylation of 1-amonoisoquinoline.

3-2. 反応条件検討

1-Aminoisoquinoline **34a** と benzyl alcohol **35a** をモデル基質として設定し、脱水的 C-N 結合形成の反応条件最適化を行った。アミン **34a** に対して 5 当量のアルコール **35a**、5 mol% の酢酸パラジウム、10 mol% の TPPMS **L1** を加え、水中にて 120°C で 18 時間加熱撹拌を行ったところ、目的の N-モノベンジル化体 **36a** を 84% という高収率で得ることに成功した (Table 3, entry 1)。原料よりも生成物の窒素原子の求核性が上がることにより、2 度目のアルキル化が進行した N,N-ジベンジル化体を得られることが想定さ

れたが、副生成物は全く得られず、目的のモノアルキル化体のみが選択的に得られることが分かった。また、酢酸パラジウムとリガンド **L1** の量を倍に増やして反応を行うと反応を完全に進行させることができた(entry 2)。ホスフィンリガンド **L1** を添加しなかった場合やトシル酸のようなブレンステット酸を加えて反応を行った際には、全く反応が進行しなかった(entry 3,4)。これらの結果から **36a** の生成には S_N2 反応は関与していないと言える。続いて、最適な触媒を探索するため、様々なパラジウム触媒を用いて反応を行った。その結果、2 価のパラジウム触媒に関しては酢酸パラジウムが最も良い結果を与えることが分かった(entry 1 vs. entry 5-7)。0 価のパラジウム触媒である $Pd_2(dba)_3$ もまた良好な収率で目的物 **36a** を与えたが(entry 8)、Fe(II), Fe(III), Cu(II), Ir(III)といった他の金属触媒を用いた場合には全く反応が進行しなかった(entry 9-12)。また、リガンド **L1** を他の水溶性ホスフィンリガンド **L2-5** に変換した場合には低収率という結果であった(entry 13-16)。続いて、反応溶媒である水を DMSO や 1,4-dioxane、EtOH 等、他の極性有機溶媒に置き換えて反応を行ったが、予想に反して反応が全く進行しなかった(entry 17-19)。これらの検討結果から entry 1 の条件を最適条件として設定した。

Table 3. Effects of catalysts and solvents^[a]

Nc1ccc2c(c1)cnc2 (**34a**) + c1ccc(CO)cc1 (**35a**, 5 equiv) $\xrightarrow[\text{solvent}]{\text{Catalyst (5 mol\%), Ligand (10 mol\%)}}$ Nc1ccc2c(c1)cnc2Cc3ccccc3 (**36a**) + O (H_2O)
 120 °C, 18 h

Entry	Catalyst	Ligand	Solvent	Yield ^[b]
1	Pd(OAc) ₂	L1	H ₂ O	84%
2 ^[c]	Pd(OAc) ₂	L1	H ₂ O	95%
3	Pd(OAc) ₂	None	H ₂ O	0%
4	TsOH·H ₂ O	None	H ₂ O	0%
5	PdCl ₂	L1	H ₂ O	56%
6	PdBr ₂	L1	H ₂ O	63%
7	Pd(OCOCF ₃) ₂	L1	H ₂ O	13%
8	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	L1	H ₂ O	78%
9	FeCl ₂	L1	H ₂ O	0%
10	FeCl ₃	L1	H ₂ O	0%
11	CuCl ₂	L1	H ₂ O	0%
12	IrCl ₃ ·xH ₂ O	L1	H ₂ O	0%
13	Pd(OAc) ₂	L2	H ₂ O	29%
14	Pd(OAc) ₂	L3	H ₂ O	29%
15	Pd(OAc) ₂	L4	H ₂ O	20%
16	Pd(OAc) ₂	L5	H ₂ O	48%
17	Pd(OAc) ₂	L1	DMSO	0%
18	Pd(OAc) ₂	L1	1,4-dioxane	0%
19	Pd(OAc) ₂	L1	EtOH	0%

L1: TPPMS **L2: TPPDS** **L3: TPPTS** **L4** **L5**

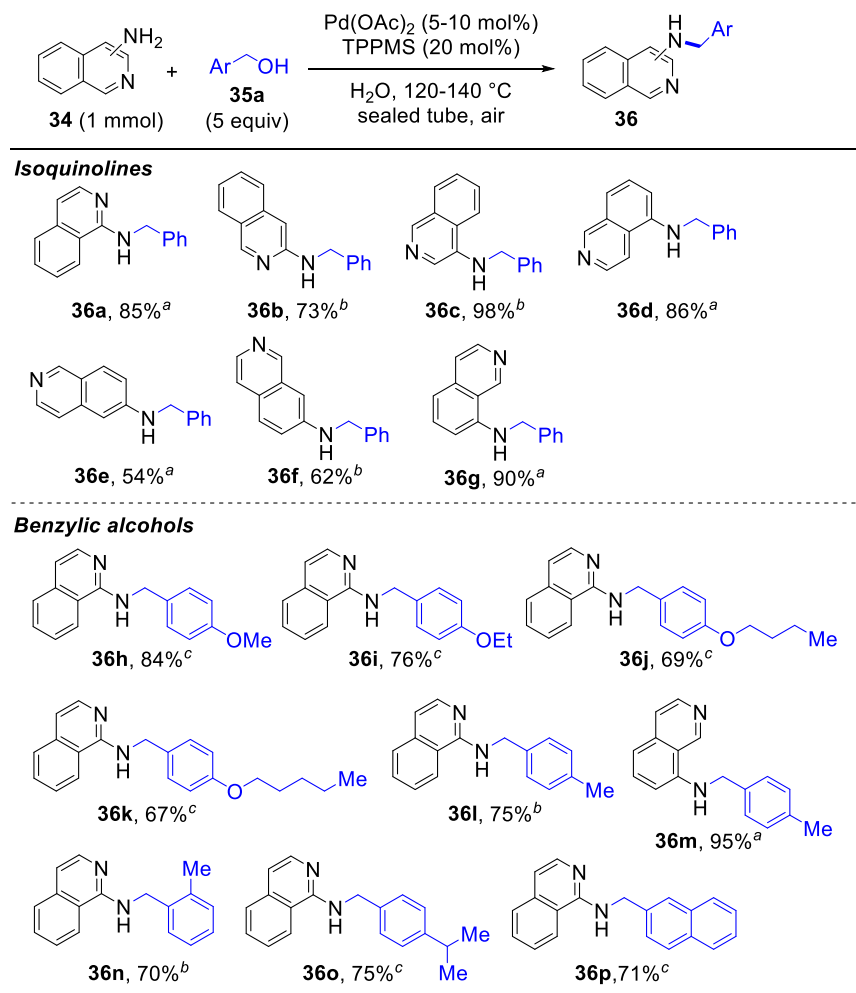
[a] Reaction conditions: 1-aminoisoquinoline **34a** (1 mmol), catalyst (5 mol%), TPPMS (10 mol%), benzyl alcohol **35a** (5 equiv), solvent (4 mL), 120 °C, 18 h in a sealed tube under air. [b] The conversion was determined by ¹H NMR analysis of the crude product using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. [c] 10 mol% of Pd(OAc)₂ and 20 mol% of TPPMS **L1** were used.

3-3. 基質適用範囲の検討

最適化した条件を用いて様々な位置にアミノ基を有するイソキノリン類に対する基質適用範囲の検討を行った。芳香環上窒素原子の隣に限らず、様々な位置のアミノ基に対しても脱水のカップリング反応は進行し、目的の N-ベンジル化体 (Table 4, **36a-36g**) を中程度から高収率で得ることができた。

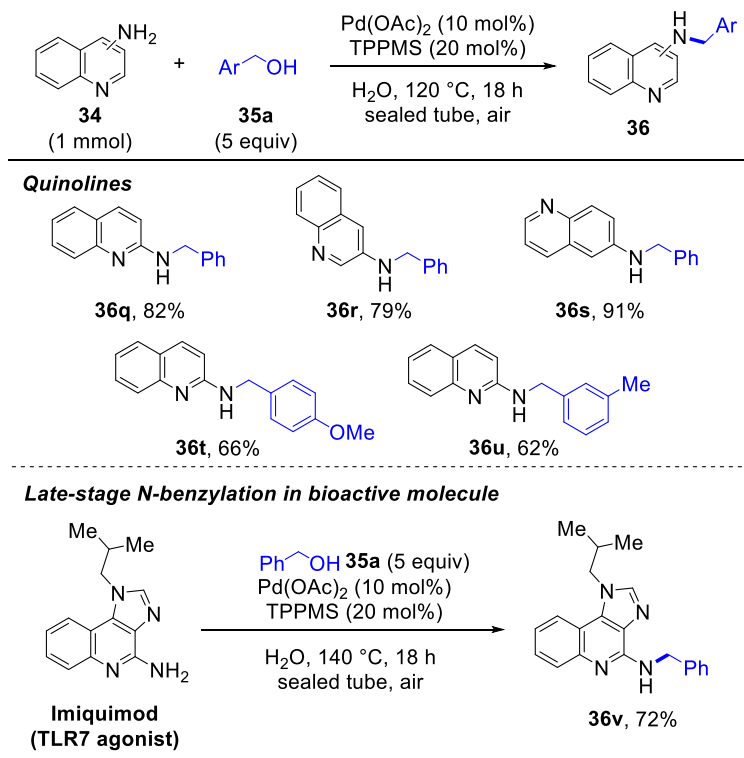
一方、ベンジルアルコールについても基質適用範囲の検討を行った。電子供与基であるメチル基、メトキシ基、エトキシ基を有するベンジルアルコールを用いて反応を行った場合にも目的の反応が進行することがわかった (**36h-i, 36l-m**)。特に、疎水性の高いブトキシ基、ペンチロキシ基を有するベンジルアルコールを用いた場合にも水中での反応が進行し、対応する目的物を得ることに成功した (**36j-k**)。また、オルト位にメチル基を有するベンジルアルコールについても 70%の収率で目的物が得られ、反応点近傍の立体障害が大きい置換基に対しても本反応が適用でき、直接的な置換基導入が可能であることが分かった (**36n**)。更に、縮環性の 2-naphthalene methanol についても検討を行ったところ、目的のベンジル化体を 71%の収率で与えた (**36p**)。Legros らは (η^3 -naphthalenemethyl)palladium の形成における共鳴エネルギー損失は π -ベンジルパラジウム形成におけるエネルギー損失に比べて小さいということを報告しており³⁵、この報告からも、本結果は妥当であると言える。一方で、電子求引基を有する 4-nitrobenzyl alcohol を用いた場合には N-ベンジル化は進行しなかった。これは π -ベンジルパラジウム(II)が電子不足のカチオン種となってしまうことから、活性種が不安定で生成されなかったからであると言える。また、phenethyl alcohol では全く反応は進行しなかったことから、活性型アルコールであることが反応進行の条件であると考えられる。

Table 4. N-Benylation of various aminoisoquinolines with benzylic alcohols



Yield of isolated product. [a] Pd(OAc)₂ (5 mol%), TPPMS (20 mol%), 120 °C, 43 h. [b] Pd(OAc)₂ (10 mol%), TPPMS (20 mol%), 120 °C, 18 h. [c] Pd(OAc)₂ (10 mol%), TPPMS (20 mol%), 140 °C, 18 h.

Table 5. N-Benylation of various aminoquinolines with benzylic alcohols



Reaction conditions: aminoquinolines **34** (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 mmol), TPPMS (0.2 mmol), benzylic alcohol **35a** (5 mmol), H₂O (4 mL), 120 °C, 18 h in a sealed tube under air. Yield of isolated product.

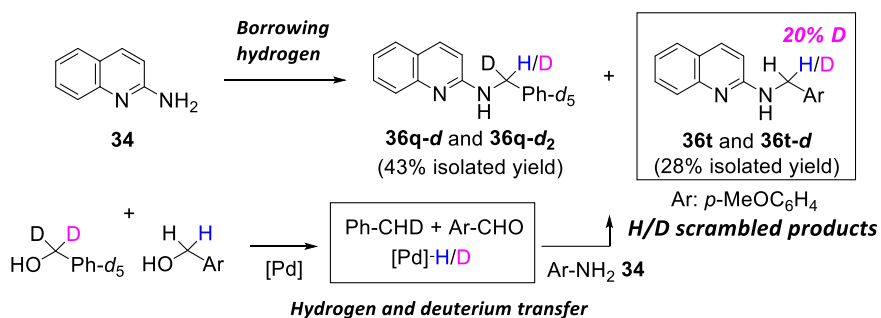
続いて、最適化した条件を用いて、アミノキノリン類に対して基質適用性の検討を行った。様々な位置にアミノ基を有するアミノキノリン類に対しても、Benzyl alcohol とのカップリング反応はスムーズに進行し、目的のアルキル化体を中程度から高収率で与えた (Table 5, **36q-u**)。

更に、医薬品候補化合物に対する late-stage での直接的な置換基導入³⁶への適用についても検討を行った。Late-stage での置換基導入は、医薬品候補化合物の探索時、①合成展開により大体の化合物像が確定し、最終段階で活性や物性プロファイルの微調整が必要な場合、②合成展開の中盤で構造-活性、構造-物性相関を短期間で把握するための化合物合成手段として大変有用である。我々は、Imiquimod³⁷を基質として用い、最適

化した反応条件に付したところ、対応する N-ベンジル化体 **36v** が 72% の収率で得られた。本結果から複雑な骨格を有する化合物についても本反応条件が適応可能であることが分かった。

3-4. 反応機構の考察

本反応において、C-N 結合生成の段階における求核置換反応の可能性を排除するため、重水素化されたアルコール **35a-d₁** と *p*-methoxybenzyl alcohol **35t** を用いたクロスオーバー反応を行った (Scheme 17)。反応の結果、期待通り H/D スクランブルが起きた **36t** と **36t-d** の混合物が単離収率 28% で得られた。**36t-d** のメチレン部位に重水素が含まれることは NMR 解析の結果から同定した。¹³C NMR 解析において、**36t-d** においてはメチレン炭素が 45.0 ppm に 1:1:1 のトリプレットで検出される一方、**36t** は 45.3 ppm にシングレットでピークが検出された (Figure 13)。また、¹H NMR のスペクトルにおいてメチレンのダブレットピークの積分比は **36t** (4.6 ppm):**36t-d** (6.6 pm)=1.8:1.0 であった。これらの結果から、C-N 結合形成段階はパラジウムのベンジルアルコールへの酸化的付加による π -ベンジルパラジウム形成を経由して進行していることが証明された。



Reaction conditions: 2-aminoquinoline **34** (1 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), TPPMS (20 mol%), benzyl-d₇ alcohol (2.5 mmol) and 4-methoxybenzyl alcohol (2.5 mmol), H₂O (4 mL), 120 °C, 18 h in a sealed tube under air.

Scheme 17. Crossover experiment.

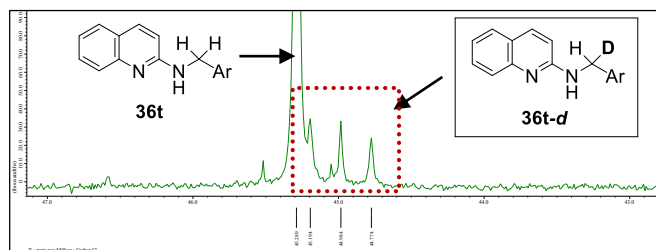
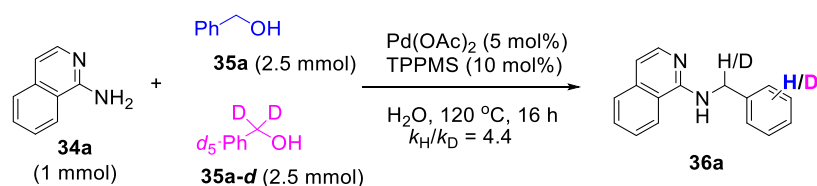


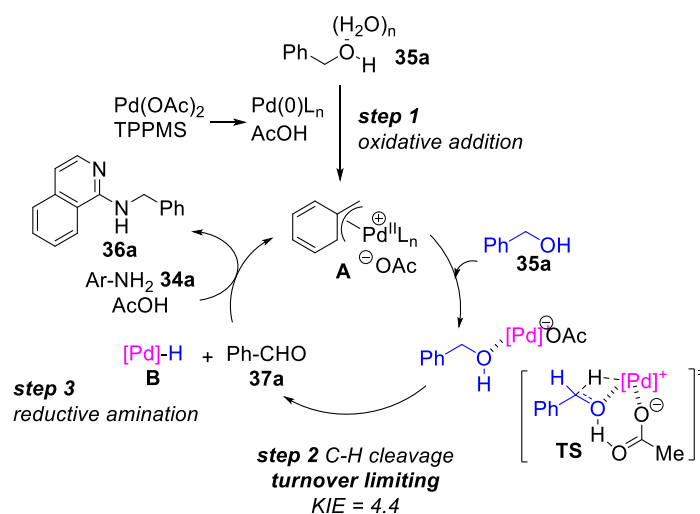
Figure 13. ¹³C NMR spectrum for the benzylic carbon of **36t** and **36t-d**.

続いて、ベンジル位の C-H 結合切断段階が触媒サイクルにおいて律速段階であるかどうか確認するため、アルコール **35a** と重水素体 **35a-d** を用いて速度論的同位体効果の測定を行った。競合反応の結果、¹H NMR の解析により KIE=4.4 であることが分かった。



Scheme 18. Kinetic isotope effect.

既存の報告³⁸を踏まえ、我々は 1-aminoisoquinoline **34a** と benzyl alcohol **35a** の水中での脱水的カップリングは触媒的な反応機構で進行していると想定している (Scheme 19)。まず、水和したアルコール **35a** の水溶性 Pd(0)/TPPMS 触媒への酸化的付加によりカチオン性 π -ベンジルパラジウム(II)錯体 **A** が生成する (step 1)。この酸化的付加プロセスは、錯体上の電子供与基により 2 価のパラジウムが安定化されるために反応が進行すると考えられる。また、生成した錯体 **A** の正電荷は水分子によっても安定化されるものと想定される。続いて、2 価パラジウムによる β -ヒドリド脱離を介するアルコール **35a** の脱水反応によりベンズアルデヒド **37a** が生成される (step 2)。これは、アルコール **35a** が錯体 **A** に配位したのちに、ベンジル位の C-H 結合開裂と脱プロトン化反応が進行し、アルデヒド **37a** がパラジウム(II)ヒドリド種 **B** と共に生成されることで起こる。また、上述の速度論的同位体効果の測定結果(KIE=4.4)から、遷移状態 **TS** における C-H 結合開裂が律速段階であることが示唆されている。古典的な手法においては強力な塩基が反応の進行に必須であった一方、本反応では、アセトキシアニオンがカチオン性アルコール-パラジウム(II)錯体上の酸性プロトンと相互作用し塩基様の働きをすることで、反応を促進されていると考えられる。最後に、パラジウム(II)ヒドリド種 **B** によるアミン **34a** とアルデヒド **37a** の還元的アミノ化が起こることにより、N-ベンジル化体 **36a** の生成と π -ベンジルパラジウム(II)種 **A** の再生が起こる (step 3)。



Scheme 19. Proposed mechanism

3-5. まとめ

水溶性の Palladium/TPPMS 触媒を用いることにより、従来よりも更に環境にやさしい borrowing hydrogen 手法を用いた aminoisoquinoline と benzyl alcohol の脱水的カップリング反応を開発することに成功した。本反応は aminoisoquinoline に対し benzyl alcohol をアルキル化剤として用い、水中で直接的官能基化を行った最初の例である。また、水溶性の π -ベンジルパラジウム触媒系を反応に用いることにより、従来の水素転移反応では必須であった強い塩基や他の添加物を必要とせず、温和な条件下、速やかに、N-ベンジル化体が良好な収率で得られることを明らかにした。また、重水素化されたアルコールとのクロスオーバー反応において H/D スランブルが起きた混合物が得られたことから、C-N 結合形成段階はパラジウムのベンジルアルコールへの酸化的付加による π -ベンジルパラジウム形成を経由して進行していること、速度論的同位体効

果の測定結果から、遷移状態 **TS** における C-H 結合開裂が律速段階であることが示唆された。

アルキル化された芳香族アミンは、創薬業界でごく一般的に見られる部分構造であり、化合物合成の後期段階においても適用できる本反応は、医薬品開発においても大変有用であると期待される。

結論

本研究では、創薬研究における pharmacophore として重要な部分構造の一つである縮環型の骨格、3,4-dihydroisoquinolinone/3,4-dihydronaphthyridinone と isoquinoline 類に注目し、その誘導体の効率的合成法の開発を行った。

第一章では、3,4-dihydroisoquinoline に対しアルキル化を行うことにより、イミニウム塩を合成し、得られたイミニウム塩に対し、フェリシアン化カリウムと水酸化ナトリウムを用いた酸化反応を行うことにより、従来法では合成が困難であった 3,4-dihydroisoquinolinone 骨格の 3 位に置換基を持つ化合物の新規合成法構築に成功した。鍵中間体であるイミニウム塩に対し酸化反応を行うことにより、酸化反応の選択性に関する課題を克服できることも明らかにすることができた。

第二章では、エノールエーテルの加水分解により得られるアルデヒドを還元的アミノ化条件に付すことで、容易に dihydronaphthyridinone 骨格を構築することに成功した。本反応は、極めて温和な条件、かつ実験操作が簡便なカスケード反応を用いた手法であり、様々なアミンに対して適用可能であることを明らかにした。求核性の低いアミンについても、塩基の添加と還流する程度の熱を加えることにより、環化体の合成が可能であることがわかった。

第三章では、水溶性の palladium/TPPMS 触媒を用いることにより、従来よりも更に環境にやさしい borrowing hydrogen 手法を用いた aminoisoquinoline と benzyl alcohol の脱水的カップリング反応を開発することに成功した。水溶性の π -ベンジルパラジウム触媒系を反応に用いることにより、従来の水素転移反応では必須であった強力な塩基や他の添加物の使用を回避できることを明らかにした。

これらの手法はいずれも原子効率や有害試薬の使用といった従来法での課題を回避した新規合成手法であり、医薬品候補化合物で一般的にみられる部分構造の効率的な合成に大変有効であると言える。

Experimental Section.

General Information for Section 1 and 2

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker 400 ULTRASHIELD PLUS. ^1H and ^{13}C chemical shifts are reported in ppm downfield from tetramethylsilane (TMS, δ scale) with the solvent resonances as internal standards. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; band, several overlapping signals; br, broad. IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spectrometer using attenuated total reflection (ATR). Melting points (m.p.) were recorded on a BÜCHI Melting Point B-545. Mass spectra were provided at the DMPK Research Laboratory, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation.

Section 1.

***N*-[1-(2-Bromophenyl)-2-methylpropan-2-yl]formamide (10).** In a flask, 1-(2-bromophenyl)-2-methylpropane-2-amine **9**²⁰ (2.0 g, 8.77 mmol) and ethylformate (1.0 M, 8.77 mL) were placed and the mixture was stirred at 60° C. The reaction proceeded very slowly. After 5 d, ethylformate (1.0 M, 8.77 mL) was added and stirred for another 5 d at 60° C. The disappearance of the starting material was confirmed by LC/MS. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford *N*-(1-(2-bromophenyl)-2-methylpropan-2-yl)formamide **10** (1.92 g, 7.49 mmol) in 85% yield. M.p. 63.6–63.7° C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.11–8.01 (1H, m), 7.60–7.56 (1H, m), 7.29–7.08 (3H, m), 5.73–5.29 (1H, M), 3.29–3.03 (2H, m), 1.43–1.40 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 162.6, 160.8, 137.3, 135.9, 133.5, 133.1, 132.5, 132.4, 128.8, 128.2, 127.3, 127.1, 126.1, 126.0, 77.2, 76.8, 55.4, 54.0, 48.2, 43.6, 28.6, 27.4; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 3293, 2970, 2858, 1659, 1540, 1466, 1382, 1258, 1017, 759, 705, 657; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrNO}$: 256.03315, found: 256.03357.

5-Bromo-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2-ium

bromide (13). Methyl bromoacetate (0.078 mL, 0.84 mmol, 1.0 equiv) was added to a

solution of 5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline **12** (200 mg, 0.84 mmol) in acetonitrile (4.2 mL, 0.20 M). The resulting mixture was stirred for 6 h at 60 ° C. As the reaction proceeded, a colorless powder precipitated. After the reaction, the precipitate was filtered and washed with ethyl acetate to afford methyl 5-bromo-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2-ium bromide **13** (195.4 mg, 0.50 mmol) in 60% yield. M.p. 182.7–182.8 ° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 9.35 (1H, s), 8.20 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 5.19 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.35 (2H, s), 1.46 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ_C: 171.3, 167.7, 142.5, 136.6, 134.8, 130.7, 126.0, 124.1, 64.1, 64.1, 55.0, 53.8, 53.8, 23.7, 23.7; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2925, 1748, 1644, 1417, 1223, 1198, 1129, 795, 693; HRMS (ESI) [M-Br]⁺ calculated for C₁₄H₁₇BrNO₂: 310.04372, found: 310.04402.

5-Bromo-2,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2-ium iodide (16). 5-Bromo-2,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2-ium iodide **16** was obtained following the same procedure described in detail for the preparation of isoquinolinium **13** from **12**. M.p. 182.5–182.6 ° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 9.24 (1H, s), 8.11 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz), 3.74 (3H, s), 3.28 (2H, s), 1.47 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 167.1, 141.2, 136.3, 133.5, 130.4, 126.5, 123.8, 62.6, 62.6, 42.7, 23.8, 23.8; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2969, 1650, 1562, 1445, 1376, 1231, 1204, 1120, 901, 785, 700, 571; HRMS (ESI) [M-I] calculated for C₁₂H₁₅BrN: 252.03824, found: 252.03869.

2-Benzyl-5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2-ium bromide (18). 2-Benzyl-5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2-ium **18** was obtained following the same procedure detailed for the preparation of isoquinolinium **13** from **12**. M.p. 179.3–179.4 ° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 9.39 (1H, s), 8.15 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 8.01 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.59–7.42 (5H, m), 5.38 (2H, s), 3.32 (2H, s), 1.42 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 168.6, 141.6, 136.6, 134.5, 133.5, 130.4, 129.6, 129.6, 129.4, 129.0, 129.0, 126.7, 123.7, 64.3, 64.3, 58.3, 24.6, 24.6; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 3313, 2921, 1642, 1561, 1448, 1375, 1254, 1194, 1129, 955, 789, 761, 700, 692; HRMS (ESI) [M-Br]⁺ calculated for C₁₈H₁₉BrN: 328.06954, found: 328.06984.

2-[5-Bromo-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]acetic acid (15).

Potassium hydroxide (8.0 M in water, 0.307 mL, 2.46 mmol, 24 equiv) was added to a solution of potassium ferricyanide (137.7 mg, 0.614 mmol, 6.0 equiv) in H₂O (1.4 mL). After the reagent was dissolved, a solution of methyl 5-bromo-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2-ium bromide **13** (40.0 mg, 0.102 mmol) in dioxane (0.7 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was washed with CHCl₃ and the aqueous layer acidified to pH 4 by adding a 1 M hydrochloric acid solution. The aqueous layer was extracted with CHCl₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford 2-(5-bromo-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)acetic acid **15** (22 mg, 0.070 mmol) in 69% yield. M.p. 169.4–169.5 ° C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.03 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz), 5.16 (1H, brs), 4.30 (2H, s), 3.11 (2H, s), 1.36 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 172.7, 164.9, 136.3, 136.0, 129.7, 128.3, 127.7, 123.1, 56.7, 44.2, 42.0, 26.8, 26.8; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2967, 1703, 1644, 1467, 1402, 1329, 1258, 1168, 1123, 915, 808, 752, 653; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₁₅BrNO₃: 312.02298, found: 312.02296.

Methyl 2-[5-bromo-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]acetate (14).

Sodium hydrogen carbonate (128.9 mg, 0.820 mmol, 4.0 equiv) was added to a solution of Oxone[®] (943.2 mg, 0.820 mmol, 4.0 equiv) in H₂O (2 mL). Then, a solution of methyl 5-bromo-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-2-ium bromide **13** (150 mg, 0.384 mmol) in acetonitrile (4.0 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 12 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and CHCl₃. The aqueous layer was extracted with CHCl₃, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1) to give methyl 2-(5-bromo-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)acetate **14** (48.2 mg, 0.148 mmol) in 39% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.04 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz), 4.30 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.12 (2H, s), 1.35 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 170.4, 163.9, 136.1, 135.9, 130.1, 128.2, 127.7, 123.0, 56.2, 52.3, 43.4, 42.2, 26.9, 26.9; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2950, 1750, 1643, 1562, 1455, 1413, 1386, 1199, 1167, 1012, 970, 754, 653; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₁₇BrNO₃:

326.03863, found: 326.03908.

5-Bromo-2,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (17). 5-Bromo-2,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one **17** was obtained following the same procedure described in detail for the preparation of isoquinolinium **15** from **13**. M.p. 91.5–91.6 ° C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.06 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.66 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.7 Hz), 3.09 (3H, s), 3.03 (2H, s), 1.33 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 163.7, 135.8, 135.4, 130.6, 128.1, 127.7, 122.9, 55.5, 41.9, 27.3, 26.3, 26.3; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2967, 1636, 1566, 1455, 1409, 1369, 1163, 1101, 1042, 800, 732; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₅BrNO: 268.03315, found: 268.03329.

2-Benzyl-5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (19). 2-Benzyl-5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one **19** was obtained following the same procedure described in detail for the preparation of isoquinolinium **15** from **13**. M.p. 133.3–133.4 ° C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.13 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 7.33–7.20 (6H, m), 4.84 (2H, s), 3.06 (2H, s), 1.28 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 164.3, 139.5, 136.1, 135.7, 130.7, 128.5, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 127.1, 126.8, 123.0, 56.7, 45.3, 42.7, 27.1, 27.1; IR (ATR cm⁻¹) ν_{max}: 2975, 1624, 1561, 1454, 1403, 1356, 1287, 1197, 1120, 990, 800, 744, 698, 666; HRMS (ESI) [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉BrNO: 344.06445, found: 344.06422.

Section 2.

Methyl 3-[(*E*)-2-ethoxyvinyl]pyridine-4-carboxylate (23). Methyl bromonicotinate (700 mg, 3.24 mmol), 2-[(*E*)-2-ethoxyvinyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (770 mg, 3.89 mmol, 1.2 equiv.), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (132 mg, 0.162 mmol, 5.0 mol%), cesium carbonate (3.17 g, 9.72 mmol, 3.0 equiv.) were placed in a flask. Then, dioxane (6.5 mL, 0.50 M) and H₂O (3.2 mL, 1.0 M) were added and stirred under N₂ atmosphere for 6 h at 80 ° C. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the layers were separated.

The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) to give methyl 3-[(*E*)-2-ethoxyvinyl]pyridine-4-carboxylate **23** (544 mg, 2.62 mmol) in 81% yield. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.72 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.98 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 166.6, 150.5, 148.0, 146.8, 133.5, 132.4, 123.2, 101.1, 65.7, 52.4, 14.7; IR(cm^{-1}) ν_{max} : 2980, 1722, 1625, 1434, 1271, 1220, 1183, 1150, 1093, 934, 812, 699; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 208.09682, found: 208.09680.

General procedure for preparation of 3,4-dihydronaphthyridinones (25a–f). To a solution of methyl 3-[(*E*)-2-ethoxyvinyl]pyridine-4-carboxylate **23** (40 mg, 0.217 mmol) in CH_2Cl_2 (0.50 mL) was added TFA (0.25 mL). The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature. Then it was neutralized by NaHCO_3 solution, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was employed in the next reaction without further purification. Then, to a solution of methyl 3-(2-oxoethyl)pyridine-4-carboxylate in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added amine (0.239 mmol, 1.1 equiv), acetic acid (0.217 mmol, 1.0 equiv) and sodium acetoxyborohydride (0.282 mmol, 1.3 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h. Only in the case of **25f**, THF at reflux was used instead of CH_2Cl_2 at room temperature (see Scheme 4). Then, it was quenched with NaHCO_3 solution. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 1:2) to give dihydronaphthyridinones **25a–f**.

2-Butyl-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-1-one (25a). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.65 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 8.54 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.58

(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.69-1.59 (2H, m), 1.39 (2H, tq, $J = 7.2, 7.7$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 162.4, 149.3, 148.5, 136.4, 131.9, 121.0, 47.5, 45.9, 29.7, 25.0, 20.2, 13.9; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 3477, 2929, 2870, 1646, 1563, 1478, 1427, 1310, 1266, 1105, 852, 698; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 205.13354, found: 205.13324.

2-Isopropyl-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-1-one (25b). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.65 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.54 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.07 (1H, quin, $J = 7.2$ Hz), 3.49 (2H, dd, $J = 6.2, 6.7$ Hz), 2.97 (2H, dd, $J = 6.2, 6.7$ Hz), 1.22 (6H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 161.9, 149.1, 148.3, 136.8, 131.6, 121.3, 44.2, 38.8, 25.2, 19.6, 19.6; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 3464, 2974, 1637, 1563, 1426, 1326, 1222, 1173, 1126, 853, 716, 694; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 191.11789, found: 191.11764.: 172.7, 164.9, 136.3, 136.0, 129.7, 128.3, 127.7, 123.1, 56.7, 44.2, 42.0, 26.8, 26.8; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 2967, 1703, 1644, 1467, 1402, 1329, 1258, 1168, 1123, 915, 808, 752, 653; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}_3$: 312.02298, found: 312.02296.

2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-1-one (25c). M.p. 120.5-120.6 ° C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.64 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.53 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.67-4.61 (1H, m), 3.51 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.95 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.86-1.65 (5H, m), 1.52-1.40 (4H, m), 1.18-1.08 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 162.0, 149.2, 148.3, 136.8, 131.8, 121.3, 52.6, 40.0, 30.0, 30.0, 25.6, 25.6, 25.5, 25.4; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 2936, 2853, 1642, 1563, 1438, 1321, 849, 703, 635; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 231.14919, found: 231.14908.

Methyl 3-(1-oxo-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-2-yl)-propanoate (25d). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.65 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.55 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 172.4, 162.9, 149.2, 148.6, 136.0, 132.1, 120.9, 51.9, 47.4, 44.6, 32.7, 25.2; IR (ATR cm^{-1}) ν_{max} : 3445, 2950, 1730, 1648, 1564, 1428, 1335, 1195, 1052, 698; HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: 235.10772, found: 235.10767.

2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-1-one (25e). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.67 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.73 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), MS (ESI): m/z 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-Phenyl-3,4-dihydro-2,6-naphthyridin-1-one (25f). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 8.71 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 8.63 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.45 (2H, dd, $J = 7.2, 8.2$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 1.5, 7.2$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), MS (ESI): m/z 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

X-ray crystallography analysis of 25c.

X-ray data were collected on a Rigaku XtaLAB P200 diffractometer with multi-layer mirror monochromated Mo- $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) and a hybrid photon counting detector (PILATUS 200K) at $-180 \text{ }^\circ\text{C}$. The crystal structure was solved by direct methods (SHELXT Version 2014/5)¹ and refined by full-matrix least-squares SHELXL-2014/7.² All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were located from difference electron density maps. Crystallographic data for **25c**: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $M_r = 230.31$, $0.094 \times 0.089 \times 0.037 \text{ mm}$, monoclinic, $P2_1/c$ (no. 14), $a = 11.9180(3)$, $b = 11.3014(3)$, $c = 9.5699(3) \text{ \AA}$, $\beta = 105.849(3)^\circ$, $V = 1239.97(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, calcd. = 1.234 gcm^{-3} , $2\theta_{\text{max}} = 29.757$, $T = 93 \text{ K}$, 20288 reflections measured, 3208 unique ($R_{\text{int}} = 0.0329$), $\mu = 0.079 \text{ mm}^{-1}$, $T_{\text{max}} = 0.708$, $T_{\text{min}} = 0.997$. The final R_1 and wR_2 were 0.0515 and 0.1402 (all data) for 247 parameters and 0 restraints. The residual electron densities (peak and hole) were 0.36 and -0.42 e \AA^{-3} . The piperidinone ring was treated as disordered. C1A/B and C2A/B (and each connecting hydrogen atom) of the piperidinone ring were treated as disordered (Figure S1). The occupancy factors were refined to 0.67 for the main species and 0.33 for the minor species (total occupancy is 1.0). CCDC-1845700 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

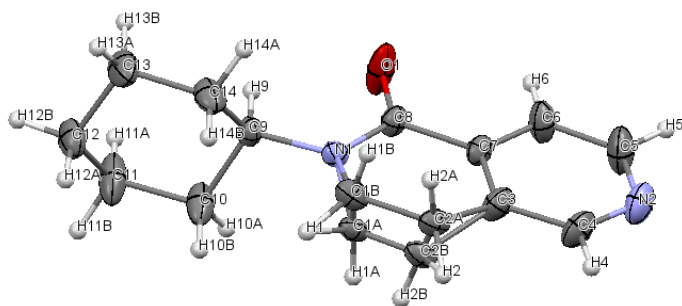


Figure S1. ORTEP drawing of **25c** (50% probability of the thermal ellipsoids).

[1] Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2014**, *A70*, C1437.

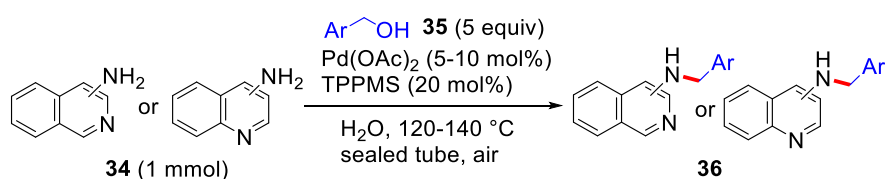
[2] Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**. *C71*, 3-8.

Section 3

General Information

All of the starting materials and solvents were purchased from Sigma–Aldrich Japan (Tokyo, Japan), FUJIFILM Wako Pure Chemical Co. (Osaka, Japan), and TCI Co., Ltd. (Tokyo, Japan). All commercially available reagents and solvents were used without further purification. CHROMATOREX Q-PACK SI50 (Fuji Silysia Chemical Ltd, Japan) was used for flash column chromatography. All melting points were determined using a Yanako micro melting point apparatus without correction. ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz) spectra were recorded on a JEOL ECS400 spectrometer. IR spectra were measured with a JASCO FT/IR-4100 spectrometer. Mass spectra were obtained using a JEOL the JMS-700 MStation Mass Spectrometer.

Scheme S1. General procedures.



General procedure I: A mixture of aminoisoquinolines **34** (1 mmol), palladium(II) acetate (12 mg, 0.05 mmol), sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS, 72 mg, 0.2 mmol) and benzylic alcohols **35** (5 mmol) in H₂O (4 mL) was heated 120 °C for 43 h in a sealed tube under air. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to give desired product **36**.

General procedure II: A mixture of aminoisoquinolines **34** (1 mmol), palladium(II) acetate (24 mg, 0.1 mmol), sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS, 72 mg, 0.2 mmol) and benzylic alcohols **35** (5 mmol) in H₂O (4 mL) was heated 120 °C for 18 h in a sealed tube under air. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to give desired product **36**.

General procedure III: A mixture of aminoisoquinolines **34** (1 mmol), palladium(II) acetate (24 mg, 0.1 mmol), sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS, 72 mg, 0.2 mmol) and benzylic alcohols **35** (5 mmol) in H₂O (4 mL) was heated 140 °C for 18 h in a sealed tube under air. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc) to give desired product **36**.

***N*-Benzyloisoquinolin-1-amine (36a).**³⁹ Following the general procedure I, **36a** was obtained as a white solid. Yield 201 mg (85%); m.p. 91-93 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.82 (2H, d, *J* = 5.3 Hz), 5.43 (1H, brs), 6.98 (1H, dd, *J* = 6.0, 0.7 Hz), 7.28–7.46 (6H, m), 7.59 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 21.1, 45.9, 111.2, 118.0, 121.4, 125.9, 127.2, 128.1, 129.4, 130.0, 136.3, 137.1; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3441,

1621; MS (FAB): m/z 235 [M+H]⁺.

***N*-Benzyloisoquinolin-3-amine (36b).**⁴⁰ Following the general procedure II, **36b** was obtained as a pale yellow solid. Yield 172 mg (73%); m.p. 170-172 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.52 (2H, d, J = 2.1 Hz), 5.19 (1H, brs), 6.49 (1H, s), 7.20 (1H, ddd, J = 8.0, 6.4, 1.4 Hz), 7.27–7.63 (7H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.82 (1H, s); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 47.2, 96.0, 122.6, 124.9, 127.2, 127.3, 127.8, 128.7, 130.4, 138.8, 139.0, 151.8, 155.4; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3242, 1624; MS (FAB): m/z 235 [M+H]⁺.

***N*-Benzyloisoquinolin-4-amine (36c).**⁴¹ Following the general procedure II, **36c** was obtained as a white solid. Yield 230 mg (98%); m.p. 127-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.52 (3H, m), 7.30–7.47 (5H, m), 7.54–7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5), 7.91–7.93 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 48.5, 119.2, 123.8, 125.9, 127.0, 127.7, 127.9, 128.1, 128.5, 128.9, 129.0, 138.5; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3264, 1545; MS (FAB): m/z 235 [M+H]⁺.

***N*-Benzyloisoquinolin-5-amine (36d).**⁴² Following the general procedure I, **36d** was obtained as a pale yellow solid. Yield 202 mg (86%); m.p. 115-117 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.50 (2H, d, J = 4.4 Hz), 4.74 (1H, brs), 6.78 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.29–7.50 (7H, m), 7.58 (1H, dt, J = 6.2, 0.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.17 (1H, d, J = 0.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 48.3, 108.0, 113.3, 116.4, 125.9, 127.6, 128.0, 128.8, 129.3, 138.4, 142.1, 142.2, 152.9; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3337, 1579; MS (FAB): m/z 235 [M+H]⁺.

***N*-Benzyloisoquinolin-6-amine (36e).** Following the general procedure I, **36e** was obtained as a pale yellow solid. Yield 127 mg (54%); m.p. 128-130 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.45 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.62 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.29–7.42 (6H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.9), 8.30 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.94 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 47.9, 101.7, 118.9, 123.1, 127.5, 127.6, 128.8, 129.0, 138.2, 143.5, 149.1, 151.4; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3284, 1621; MS (FAB): m/z 235 [M+H]⁺. HRMS (FAB): m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄N₂ 235.1235, found 235.1236.

***N*-Benzylisoquinolin-7-amine (36f)**. Following the general procedure II, **36f** was obtained as a pale yellow solid. Yield 146 mg (62%); m.p. 142-144 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.39 (1H, brs), 4.46 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.34-7.44 (4H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 9.00 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 48.2, 103.1, 120.2, 122.2, 127.5, 127.6, 128.8, 129.8, 130.6, 138.5, 139.7, 146.7, 150.5; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3263; MS (FAB): *m/z* 235 [M+H]⁺. HRMS (FAB): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄N₂ 235.1235, found 235.1235.

***N*-Benzylisoquinolin-8-amine (36g)**. Following the general procedure I, **36g** was obtained as a pale yellow solid. Yield 212 mg (90%); m.p. 126-128 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.52 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.21 (1H, brs), 6.65 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.30-7.68 (7H, m), 8.47 (1H, d, *J* = 5.7), 9.32 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 48.2, 105.9, 115.3, 118.6, 120.9, 127.5, 127.6, 128.8, 131.7, 137.0, 138.3, 143.1, 144.3, 145.3; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3277, 1572; MS (FAB): *m/z* 235 [M+H]⁺. HRMS (FAB): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₁₄N₂ 235.1235, found 235.1235.

***N*-(4-Methoxybenzyl)isoquinolin-1-amine (36h)**.⁴³ Following the general procedure III, **36h** was obtained as a yellow oil. Yield 222 mg (84%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 3.81 (3H, s), 4.74 (2H, d, *J* = 4.6 Hz), 5.36 (1H, brs), 6.90 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (1H, ddd, *J* = 8.2, 8.0, 0.9 Hz), 7.58 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 45.6, 55.4, 111.2, 114.1, 118.3, 121.7, 126.0, 127.2, 129.5, 129.8, 131.6, 137.2, 141.4, 155.1, 159.0; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3445, 1623; MS (FAB): *m/z* 265 [M+H]⁺.

***N*-(4-Ethoxybenzyl)isoquinolin-1-amine (36i)**. Following the general procedure III, **36i** was obtained as a yellow oil. Yield 213 mg (76%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 1.42 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.04 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 4.73 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.35 (1H, brs), 6.89 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.43 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.69 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 6.0); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 15.0, 45.6, 63.6, 111.2,

114.7, 118.2, 121.7, 126.0, 127.2, 129.5, 129.8, 131.4, 137.2, 141.5, 155.1, 158.4; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3442, 1622; MS (FAB): m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 279.1497, found 279.1497.

***N*-(4-Butoxybenzyl)isoquinolin-1-amine (36j)**. Following the general procedure I, **36j** was obtained as a yellow oil. Yield 211 mg (69%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0.96 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.47 (2H, sext, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (2H, quin, $J = 7.3$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.43 (1H, brt, $J = 4.8$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.4$ Hz), 7.53 (1H, dt, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 5.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 14.0, 19.4, 31.4, 45.7, 67.8, 111.2, 114.8, 118.2, 121.6, 126.0, 127.2, 129.5, 129.8, 131.3, 137.2, 141.5, 155.0, 158.7; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3448, 1622; MS (FAB): m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 307.1810, found 307.1809.

***N*-[4-(Pentyloxy)benzyl]isoquinolin-1-amine (36k)**. Following the general procedure I, **36k** was obtained as a yellow oil. Yield 214 mg (67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25-1.50 (4H, m), 1.74 (2H, quin, $J = 6.9$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.48 (1H, brt, $J = 4.6$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 0.9$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 0.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 14.2, 22.6, 28.4, 29.1, 45.7, 68.1, 111.2, 114.8, 118.2, 121.6, 126.0, 127.2, 129.5, 129.8, 131.3, 137.2, 141.5, 155.1, 158.7; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3444, 1624; MS (FAB): m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ 321.1967, found 321.1966.

***N*-(4-Methylbenzyl)isoquinolin-1-amine (36l)**. Following the general procedure II, **36l** was obtained as a brown oil. Yield 186 mg (75%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 2.36 (3H, s), 4.76 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.39 (1H, brs), 6.96 (1H, dd, $J = 6.0, 0.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.4$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 21.1, 45.9, 111.2, 118.0, 121.4, 125.9, 127.2,

128.1, 129.4, 129.7, 136.3, 137.1, 141.4, 154.9; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3310, 1623; MS (FAB): m/z 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 249.1392, found 249.1392.

***N*-(4-Methylbenzyl)isoquinolin-8-amine (36m)**. Following the general procedure II, **36m** was obtained as a white solid. Yield 236 mg (95%); m.p. 120-121 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} : 2.26 (3H, s), 4.47 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.63 (1H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ_{C} : 21.2, 46.4, 105.6, 113.6, 118.8, 120.8, 127.4, 129.5, 132.2, 136.2, 136.9, 137.0, 143.3, 145.3, 147.4; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3269, 1568; MS (FAB): m/z 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ 249.1392, found 249.1392.

***N*-(2-Methylbenzyl)isoquinolin-1-amine (36n)**.⁴³ Following the general procedure II, **36n** was obtained as a yellow solid. Yield 174 mg (70%); m.p. 77-80 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 2.41 (3H, s), 4.78 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.24 (1H, brs), 6.98 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.16-7.25 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.1$ Hz), 7.58 (1H, ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 19.1, 44.3, 111.1, 118.0, 121.4, 125.9, 126.2, 127.2, 127.7, 129.0, 129.7, 130.6, 137.0, 141.4, 154.8; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3251, 1623; MS (FAB): m/z 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

***N*-(4-Isopropylbenzyl)isoquinolin-1-amine (36o)**. Following the general procedure III, **36o** was obtained as a yellow oil. Yield 206 mg (75%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1.23 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.88 (1H, sep, $J = 6.9$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.46 (1H, brs), 6.91 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 7.8, 6.9$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 24.2, 34.0, 46.0, 111.3, 118.2, 121.6, 126.0, 126.9, 127.3, 128.4, 129.8, 136.9, 137.2, 141.6, 148.2, 155.1; IR (KBr cm^{-1}) ν_{max} : 3447, 1623; MS (FAB): m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HRMS (FAB): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 277.1705, found 277.1705.

***N*-(Naphthalen-2-ylmethyl)isoquinolin-1-amine (36p)**. Following the general procedure III, **36p** was obtained as a white solid. Yield 202 mg (71%); m.p. 134-136 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 4.93 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 5.5 Hz), 7.40-7.50 (2H, m), 7.53 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 7.64 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.4 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.78-7.92 (5H, m), 8.12 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 44.6, 110.3, 118.4, 123.6, 125.5, 125.9, 126.2, 126.5, 126.6, 127.1, 128.0, 128.2, 130.3, 132.6, 133.5, 137.2, 139.1, 142.0, 155.7; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3417, 1619; Anal. Calcd for C₂₀H₁₆N₂•0.1H₂O: C, 83.95; H, 5.64; N, 9.79. Found: C, 83.94; H, 5.57; N, 9.74.

***N*-Benzylquinolin-2-amine (36q)**.⁴⁴ Following the general procedure II, **36q** was obtained as a white solid. Yield 192 mg (82%); m.p. 100-102 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.73 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 5.03 (1H, brs), 6.62 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.22 (1H, ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz), 7.27-7.42 (5H, m), 7.54 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.6 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 45.9, 111.4, 122.2, 123.6, 126.3, 127.4, 127.5, 127.8, 128.7, 130.0, 137.5, 139.4, 148.0, 156.7; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3265, 1622; MS (FAB): *m/z* 235 [M+H]⁺.

***N*-Benzylquinolin-3-amine (36r)**.⁴⁵ Following the general procedure II, **36r** was obtained as a yellow solid. Yield 187 mg (79%); m.p. 96-100 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.43 (3H, m), 7.02 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.29-7.47 (7H, m), 7.58 (1H, dd, *J* = 6.0, 3.7 Hz), 7.94 (1H, dd, *J* = 6.2, 3.4 Hz), 8.49 (1H, d, *J* = 2.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 48.0, 110.5, 125.0, 126.0, 127.0, 127.5, 127.6, 128.9, 129.1, 129.4, 138.2, 141.4, 142.2, 143.3; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3344, 1615; MS (FAB): *m/z* 235 [M+H]⁺.

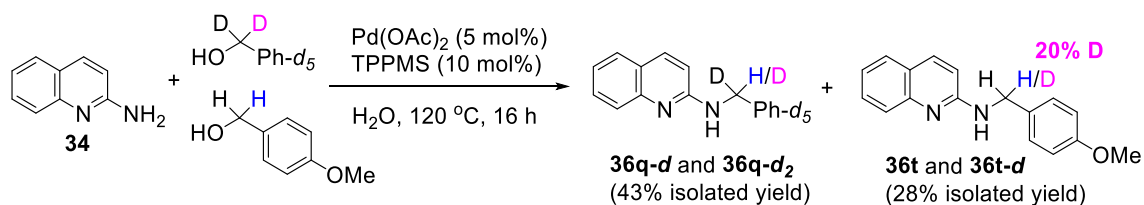
***N*-Benzylquinolin-6-amine (36s)**.⁴⁶ Following the general procedure I, **36s** was obtained as a yellow solid. Yield 214 mg (91%); m.p. 124-125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 4.44 (3H, m), 6.72 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 7.28-7.52 (5H, m), 7.89 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.61 (1H, dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 48.3, 103.3, 121.3, 121.4, 127.4, 127.5, 128.7, 130.1, 130.3, 133.9, 138.6, 143.3, 145.9, 146.3; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3316, 1622; MS (FAB): *m/z* 235 [M+H]⁺.

***N*-(4-Methoxybenzyl)quinolin-2-amine (36t).**⁴⁷ Following the general procedure II, **36t** was obtained. Yield 176 mg (60%) as a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 3.80 (3H, s), 4.65 (2H, d, *J* = 3.9 Hz), 5.05 (1H, brs), 6.62 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.22 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.4 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.54 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.6 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 45.5, 55.4, 111.4, 114.1, 122.2, 123.6, 126.2, 127.5, 129.2, 129.7, 131.4, 137.5, 156.8, 159.0; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3285, 1608; MS (FAB): *m/z* 265 [M+H]⁺.

***N*-(3-Methylbenzyl)quinolin-2-amine (36u).** Following the general procedure II, **36u** was obtained as a colorless oil. Yield 152 mg (62%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 2.34 (3H, s), 4.67 (2H, d, *J* = 5.0 Hz), 5.07 (1H, brs), 6.61 (1H, d, *J* = 9.2, 1.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.53 (2H, dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 21.5, 46.0, 111.4, 122.2, 123.6, 124.9, 126.3, 127.5, 128.2, 128.6, 128.7, 129.7, 137.5, 138.4, 139.3, 148.1, 156.9; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3277, 1619; MS (FAB): *m/z* 249 [M+H]⁺. HRMS (FAB): *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₆N₂ 249.1392, found 249.1391.

***N*-Benzyl-1-isobutyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-4-amine (36v).**⁴⁸ Following the general procedure III, **36v** was obtained as a white solid. Yield 228 mg (72%); m.p. 162-164 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 0.92 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.17 (6H, sept, *J* = 6.9 Hz), 4.40 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.79 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 2.17 (6H, sept, *J* = 6.9 Hz), 7.19 (1H, tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.40-7.46 (3H, m), 7.60 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.17 (6H, sept, *J* = 6.9 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 6.9 Hz), 8.19 (1H, s); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 19.8, 29.0, 43.6, 54.0, 115.4, 120.9, 121.8, 126.9, 127.3, 127.4, 128.0, 128.6, 128.9, 131.8, 141.5, 143.8, 145.4, 151.0; IR (KBr cm⁻¹) ν_{max}: 3295, 1597; MS (FAB): *m/z* 331 [M+H]⁺

Scheme S2. Crossover experiment.



A mixture of 2-aminoquinoline **34** (144 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol), TPPMS (36 mg, 0.1 mmol), benzylalcohol-*d*₇ **35a-d** (290 mg, 2.5 mmol), 4-methoxybenzyl alcohol **35t** (355 mg, 2.5 mmol), in H₂O (4 mL) was heated at 120 °C for 18 h in a sealed tube under air. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc) to give *N*-benzylquinolin-2-amines (**36q-d** and **36q-d₂** mixture) and *N*-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amines (**36t** and **3t-d** mixture) in 43% and 28% yield, respectively.

Table S1. *N*-(4-Methoxybenzyl)quinolin-2-amines (**36t** and **36t-d** mixture)

Signal δ	4.64 (d, $J=5.5$ Hz, 2H): methylene	6.62 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)
Integral value	1.80	1.00
	[36t-d] = x , [36t] = $1-x$, $x + 2(1-x) = 1.8$, $x=0.2$	

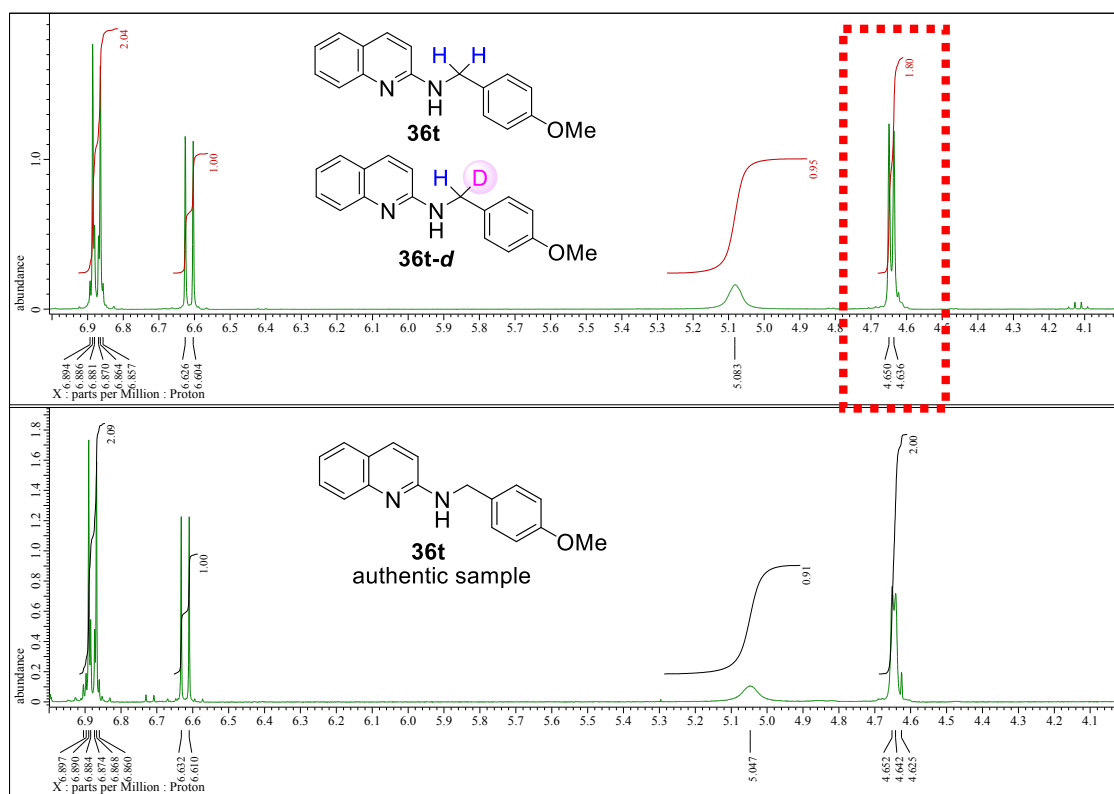


Figure S2. ^1H NMR spectra for **36t** and **36t-d**.

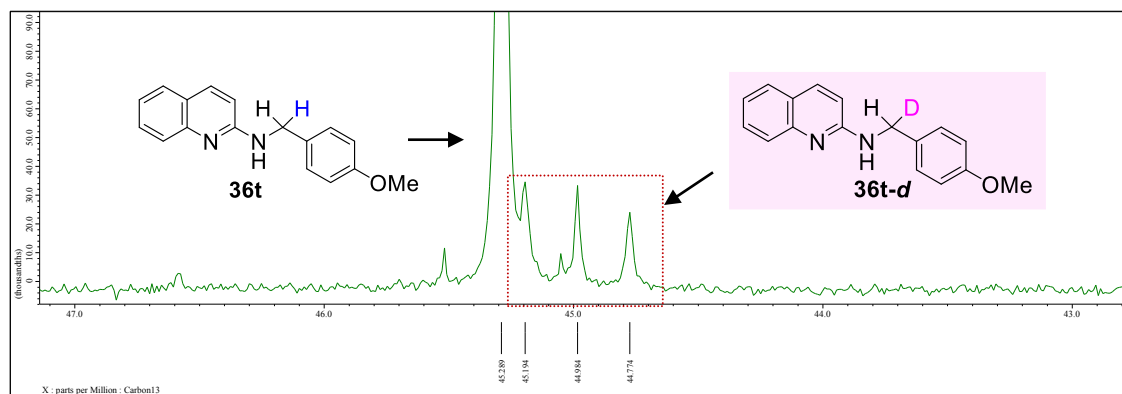
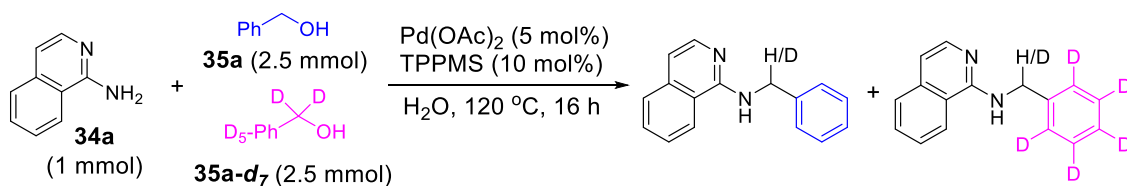


Figure S3. ^{13}C NMR spectra for the benzylic carbon of **36t** and **36t-d**.

Scheme S3. Kinetic isotope effects.



A mixture of 1-aminoisoquinoline **34a** (144 mg, 1 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 5 mol%), TPPMS (36 mg, 10 mol%), benzyl alcohol **35a** (271 mg, 2.5 mmol), and benzyl-*d*₇ alcohol **35a-d₇** (293 mg, 2.5 mmol) in H₂O (4 mL) was heated at 120 °C for 43 h in a sealed tube under air. After cooling, the reaction mixture was poured into water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc). The product was analyzed by ¹H-NMR spectroscopy.

Table S2.

Signal δ	7.28-7.49 (Phenyl- 5H and isoquinoline- H : total 6H)	7.59 (isoquinoline- H)
Integral value	5.07	1.00
	5.07-1.00 = 4.07 (Ph- 5H), 5.00-4.07 = 0.93 (Ph- 5D) KIE = 4.07/0.93 = 4.4	

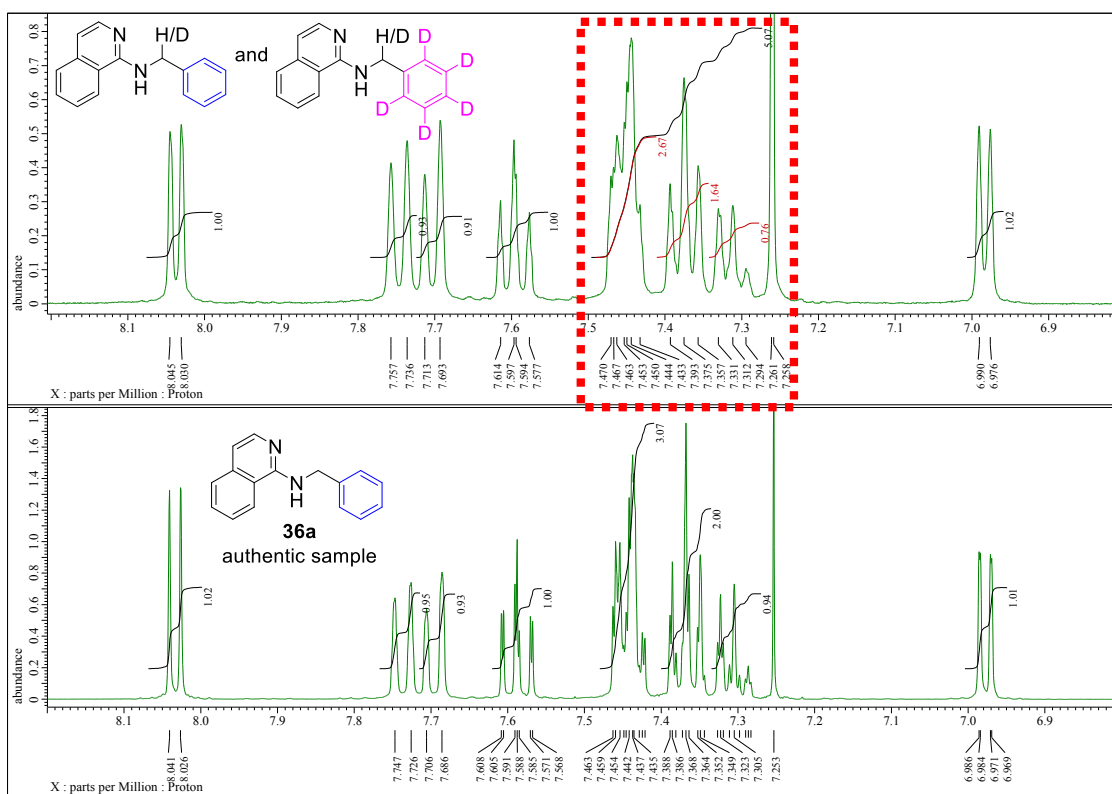


Figure S4. ¹H NMR analysis for the KIE study.

References

1. J. H. Van Duzer and D. M. Roland, EP0526402, **1993**.
2. S. D. Paget, M. A. Weidner-Wells, H. M. Werblood, (Ortho Mcneil Pharmaceutical Inc, New Jersey, US), Int. PCT Pub. No. WO/2002/064574 A2, **2002**.
3. K. Kang, H. Kim, K. I. Kim, Y. Yang, D. Y. Yoon, J. H. Kim, J. H. Ryu, E. J. Noh, S. D. Jeon, J. S. Lim, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 1054–1064.
4. R. D. Clark, A. B. Miller, J. Berger, D. B. Repke, K. K. Weinhardt, B. A. Kowalczyk, R. M. Eglén, D. W. Bonhaus, C. H. Lee, A. D. Michael, W. L. Smith and E. H. Wong, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 2645–2657.
5. N. Ohkura, Y. Hiraiwa, T. Matsushima, K. Sasaki, T. Yamamoto, M. Shiotani, S. Suzuki, Y. Nakatani, C. Kuroda, (Meiji Seika Kaisya LTD, Kanagawa, Japan), Int. PCT Pub. No. WO/2000/61556 A1, **2000**.
6. (a) Y. Lou, X. Han, A. Kuglstatler, R. K. Kondru, A. K. Sweeney, M. Soth, N. Dewdney, H. Zecic, J. P. Taygerly, K. Sarma, J. Hong, R. J. Hill, T. Gabriel, D. M. Goldstein and T. D. Owens, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 512–516; (b) G. Szántó, A. Makó, I. Vágó, T. Hergert, I. Bata, B. Farkas, S. Kolok and M. Vastag, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, *26*, 3905–3912; (c) P. Qian, Y. -B. Zhang, Y. -F. Yang, W. Xu and X. -W. Yang, *Molecules*, **2017**, *22*, 214–232.
7. (a) D. M. Bailey and C. G. DeGrazia, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4088–4093; (b) D. M. Bailey and C. G. DeGrazia, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *9*, 633–636; (c) W. Liu, Q. Yu, L. Hu, Z. Chen and J. Huang, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 5768–5772; (d) T. Miura, M. Morimoto, M. Yamauchi and M. Murakami, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5359–5362; (e) A. G. Schultz, T. J. Guzi, E. Larsson, R. Rahm, K. Thakkar and J. M. Bidlack, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7795–7804.
8. J. K. Liu, W. T. Couldwell, *Neurocrit Care*. **2005**, *2*, 124–132.
9. M. J. Buskes, K. L. Harvey, B. Prinz, B. S. Crabb, P. R. Gilson, D. J. D. Wilson, B. M. Abbott, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2389–2396.
10. J. E. Van Muijlwijk-Koezen, H. Timmerman, R. Link, H. Van der Goot, A. P. IJzerman, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3994–4000.
11. T. Siu, E. S. Kozina, J. Jung, C. Rosenstein, A. Mathur, M. D. Altman, G. Chan, L. Xu, E. Bachman, J.-R. Mo, M. Bouthillette, T. Rush, C. J. Dinsmore, C. Gary Marshall, J. R. Young, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7421–7425.

12. W.-J. Cho, S. Y. Min, T. N. Le, T. S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4451-4454.
13. T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, M. Murakami, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto, K. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5175-5180.
14. (a) S. H. Yang, H. T. M. Van, T. N. Le, D. B. Khadka, S. H. Cho, K.-T. Lee, H.-J. Chung, S. K. Lee, C.-H. Ahn, Y. B. Lee, W.-J. Cho, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5277-5281; (b) J. B. M. Rewinkel, H. Lucas, P. J. M. Van Galen, A. B. J. Noach, T. G. Van Dinther, A. M. M. Rood, A. J. S. M. Jenneboer, C. A. A. Van Boeckel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 685-690.
15. M. J. Fisher, B. P. Gunn, S. Um and J. A. Jakubowski, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5747-5750; (b) D. Zhou, J. L. Gross, A. B. Adedoyin, S. B. Aschmies, J. Brennan, M. Bowlby, L. Di, K. Kubek, B. J. Platt, Z. Wang, G. Zhang, N. Brandon, T. A. Comery and A. J. Robichaud, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 2452-2468; (c) F. A. Davis and Y. W. Andemichael, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3099-3102; (d) J. M. Fevig, J. Feng, K. A. Rossi, K. J. Miller, G. Wu, C. -P. Hung, T. Ung, S. E. Malmstrom, G. Zhand, W. J. Keim, M. J. Cullen, K. W. Rohrbach, Q. Qu, J. Gan, M. A. Pelleymounter, J. A. Robl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 330-335.
16. A. G. Schultz, T. J. Guzi, E. Larsson, R. Rahm, K. Thakkar and J. M. Bidlack, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7795-7804; (b) W. -J. Huang, O. V. Singh, C. -H. Chen, S. -Y. Chiou and S. -S. Lee, *Helvetica Chim. Acta*, **2002**, *85*, 1069-1078; (c) A. -R. Song, J. Yu and C. Zhang, *Synthesis*, **2012**, *22*, 2903-2909; (d) M. Nakanishi and C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 861-864; (e) M. Ochiai, D. Kajishima and T. Sueda, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5541-5544.
17. (a) S. Ruchirawat, M. Chuankamnerdkarn and S. Thianpatanagul, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3479-3480; (b) A. P. Venkov and S. M. Statkova-Abeghe, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1451-1460; (c) B. Bechi, S. Herter, S. Mckenna, C. Riley, S. Leimkühler, N. J. Turner and A. J. Carnell, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 4524-4529.
18. R. D. Larsen, R. A. Reamer, E. G. Corley, P. Davis, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider and I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6034-6038.
19. S. D. Brown and D. J. Matthews, US2012/0252802, **2012**.
20. (a) N. Itou and S. Sugawara, *Tetrahedron*, **1957**, *1*, 45-48; (b) E. Dominguez, E. M.

- Marigorta, L. Carrillo and R. Fañanás, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9253–9258.
21. B. S. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **1958**, *58*, 439–460.
22. (a) S. J. Salas, R. C. Almansa, S. R. Soliva, U. M. Fontes, E. J. Comelles, (Palau Pharma S.A. Plegamans, Spain), Int. PCT Pub. No. WO/2010/034740 A1, **2010**; (b) S. V. Kessar, S. K. Kulkarni, R. Jain, S. Trehan, S. K. Magadi, J. Das, G. Kaur, K. N. Singh, S. Lata, A. Dhir, (Panacea Biotech LTD, New Delhi, India), Int. PCT Pub. No. WO/2009/118765 A2, **2009**; (c) C. Andrea, M. R. S. Rosa, S. Michelangelo, W. T. Andrew, W. Rene, (Hoffmann La Roche Inc, New Jersey, US), US Pub. No. US/2003/0225122 A1, **2003**; (d) G. Zhao, C. Kwon, S. N. Bisaha, P. D. Stein, K. A. Rossi, X. Cao, T. Ung, G. Wu, C. P. Hung, S. E. Malmstrom, G. Zhang, Q. Qu, J. Gan, W. J. Keim, M. J. Cullen, K. W. Rohrbach, J. Devenny, M. A. Pelleymounter, K. J. Miller, J. A. Robl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3914–3919.
23. (a) M. G. Bock, C. Gaul, V. R. Gummadi, H. Moebitz, S. Sengupta, (Novartis AG, Basel, Switzerland), Int. PCT Pub. No. WO/2012/035078 A1, **2012**; (b) J. J. Kulagowski, (Merck & Co Inc, Essex, UK), UK Pub. No. GB/2299582 A, **1996**.
24. (a) Z. Chen, L. Wu, H. Fang, T. Zhang, Z. Mao, Y. Zou, X. Zhang, M. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3894–3899; (b) C. Gelin, A. Flyer, C. M. Adam, V. Darsigny, T. B. Hurley, R. G. Karki, N. Ji, T. Kawanami, E. Meredith, M. H. Serrano-Wu, C. Rao, C. Solovay, G. T. Lee, C. Towler, D. Har, L. Shen, B. Hu, X. Jiang, C. Cappaci-Daniel, (Novartis AG, Basel, Switzerland), Int. PCT Pub. No. WO/2013/016197 A1, **2013**.
25. Q. Li, S. Q. Zhang, S. C. Wang, M. Z. Zhou, *Syn. Commun.* **2009**, *39*, 1752–1758.
26. M. Toure, S. J. Figueroa, G. M. Burslem, C. M. Crews, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *24*, 4171–4175.
27. A. R. Olalla, M. A. Wrdemann, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5125–5132.
28. (a) Y. Liu, C. Wang, D. Xue, M. Xiao, J. Liu, C. Li, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3062–3066; (b) L. R. Espelt, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107–4114; (c) M. Pisset, D. Oehlrich, F. Rombouts, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1528–1531.
29. Review see: (a) T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524–2549; (b) A. Corma, J. Navas, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.

30. C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661-8664.
31. Cp*iridium, see: (a) M. Huang, Y. Li, J. Liu, X.-B. Lan, Y. Liu, C. Zhao, Z. Ke, *Green Chem.* **2019**, *21*, 219-224; (b) A. Wetzel, S. Wöckel, M. Schelwies, M. K. Brinks, F. Rominger, P. Hofmann, M. Limbach, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 266-269; (c) Y. M. A. Yamada, H. Ohta, Y. Yuyama, Y. Uozumi, *Synthesis* **2013**, *45*, 2093-2100; (d) R. Kawahara, K.-I. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161-1168; (e) H. Ohta, Y. Yuyama, Y. Uozumin, Y. M. A. Yamada, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3892-3895; gold nanoparticles, see: D. Ye, R. Huang, H. Zhu, L.-H. Zou, D. Wang, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 62-69; (f) R. Kawahara, K. -I. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15108-15111; (g) O. Saidi, A. J. Blacker, M. M. Farah, S. P. Marsden, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1541-1543; (c) O. Saidi, A. J. Blacker, G. W. Lamb, S. P. Marsden, J. E. Taylor, J. M. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 1046-1049.
32. Reviews see: (a) B. M. Trost, L. C. Czabaniuk, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2826-2851; (b) R. Kuwano, *Synthesis* **2009**, 1049-1061. Reviews see: (a) B. M. Trost, L. C. Czabaniuk, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2826-2851; (b) R. Kuwano, *Synthesis* **2009**, 1049-1061.
33. (a) H. Hikawa, R. Ichinose, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1297-1305; (b) H. Hikawa, R. Ichinose, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 416-423; (c) H. Hikawa, M. Toyomoto, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11459-11465.
34. (a) H. Hikawa, T. Koike, K. Izumi, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 784-791; (b) H. Hikawa, R. Ichinose, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1297-1305.
35. J.-Y. Legros, J.-C. Fiaud, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2509-2510.
36. (a) Y. Dou, K. Kenry, J. Liu, J. Jiang, Q. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6896-6901; (b) O. Abdulla, A. D. Clayton, R. A. Faulkner, D. M. Gill, C. R. Rice, S. M. Walton, J. B. Sweeney, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1494-1497; (c) A. M. Haydl, B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15530-15534.
37. A. Walter, M. Schafer, V. Cecconi, C. Matter, M. Urosevic-Maiwald, B. Belloni, N. Schonewolf, R. Dummer, W. Bloch, S. Werner, H.-D. Beer, A. Knuth, M. van den Broek, *Nature commun.* **2013**, *4*, 1560.

38. (a) H. Hikawa, T. Koike, K. Izumi, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 784-791; (b) H. Hikawa, R. Ichinose, S. Kikkawa, I. Azumaya, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1297-1305.
39. W.-Z. Bi, K. Sun, C. Qu, X.-L. Chen, L.-B. Qu, S.-H. Zhu, X. Li, H.-T. Wu, L.-K. Duan, Y.-F. Zhao, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1595-1600.
40. T. Zdrojewski, A. Jonczyk, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12439-44.
41. D. Ma, W. Zhou, M. Fan, H. Wu, J. Yin, S. Xia, WO 2017012379, **2017**.
42. M. Pilania, A. Velladurai, M. P. Tantak, D. Kumar, *ChemistrySelect*, **2016**, *1*, 6368-6373.
43. T. H. Brown, R. J. Ife, C. A. Leach, Eur. Pat. Appl. EP 393926 A1 19901024, **1990**.
44. S. Cacchi, A. Carangio, G. Fabrizi, L. Moro, P. Pace, *Synlett*, **1997**, 1400-1402.
45. M. Vellakkaran, K. Singh, D. Banerjee, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8152-8158.
46. O. S. Nayal, M. S. Thakur, M. Kumar, N. Kumar, S. K. Maurya, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 730-737.
47. J. Renault, J. Berlot, S. Renault, *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques*, **1975**, *280*, 1041-3.
48. D. Gutman, W. Baidossi, S. Chernyak, WO 2005033049, **2005**.

謝辞

本研究は東邦大学大学院薬学研究科 東屋功教授の御指導の下実施したものであります。本研究を実施する機会を頂き、絶えず御指導、御鞭撻を賜りました。心より厚く御礼申し上げます。

本論文を提出するにあたり、2名の先生に副査をお願いしてご助言を賜りました。東邦大学大学院薬学研究科 加藤恵介教授、東邦大学大学院薬学研究科 坂田健教授には有益なご指摘と丁寧で温かいご指導を頂きました。謹んで感謝申し上げます。

また、東邦大学大学院薬学研究科 氷川英正准教授には本研究を進めるにあたり、数々の貴重な御助言ならびに御指導を頂きました。心より深く感謝致します。

更に、適切な御助言と激励を頂きました吉川晶子助教、そして、薬品製造学教室の皆さまに深く感謝いたします。

本研究の実施にあたり、田辺三菱製薬株式会社から多くのご支援を頂きました。特に、著者が会社生活を送りながら改めて大学院に入学するに際して、様々な相談に乗っていただき、ご協力いただきました、田辺三菱製薬株式会社 田中実博士に感謝の意を表します。また本研究は、ここに記しきれない多くの方々のご支援を得て成立しております。様々な形で支えていただきました皆様に深く感謝いたします。

最後に、常に一番近くで温かく励ましてくれた夫と自身の両親、夫の両親に感謝いたします。

令和2年6月

太田 葵