

金触媒環化反応を基盤とした  
モノテルペノイドインドールアルカロイド  
の全合成研究

2016年

高梨 憲幸

# 目次

序論	4
本論	
第一章 C5-Nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究	8
第一節 金触媒環化反応の検討	10
第二節 Conolidine、16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine、Apparicine の全合成	16
第二章 Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究	18
第一節 重要中間体 <b>58</b> の合成	21
第二節 環化前駆体 <b>34</b> の合成と金触媒環化反応の検討	28
第三節 新たな環化前駆体と金触媒環化反応の検討	34
第四節 環状カルバメート型前駆体 <b>92</b> の合成検討と今後の展望	44
結語	47
実験の部	48
第一章に関する実験	50
第二章に関する実験	60
参考文献	80
謝辞	86
主論文目録	87
論文審査委員	88

## 略語一覧

本論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

AIBN	: 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Ac	: acetyl
BCG	: bromocresol green
Bn	: benzyl
Bs	: benzenesulfonyl
CAN	: cerium ammonium nitrate
CDI	: carbonyldiimidazole
CSA	: 10-camphorsulfonic acid
DBAD	: di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate
DCE	: 1,2-dichloroethane
DEAD	: diethyl azodicarboxylate
DMAP	: <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	: 1,2-dimethoxyethane
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	: Dess-Martin periodinane
DMSO	: dimethyl sulfoxide
DMT-MM	: 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
dppf	: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDCI	: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ESI-MS	: electrospray ionization mass spectroscopy
HMPA	: hexamethylphosphoric triamide
IBX	: 2-iodoxybenzoic acid
KHMDS	: potassium hexamethyldisilazide
LHMDS	: lithium hexamethyldisilazide
MS	: molecular sieves
Ms	: methanesulfonyl

NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
NMO	: <i>N</i> -methylnmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	: nuclear magnetic resonance
NOE	: nuclear Overhauser effect
Ns	: 2-nitrobenzenesulfonyl
PIDA	: iodobenzene diacetate
PPTS	: pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pfp	: pentafluorophenyl
Pyr.	: pyridine
TASF	: tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	: tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	: tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	: triethylsilyl
TFA	: trifluoroacetic acid
THF	: tetrahydrofuran
TIPS	: triisopropylsilyl
TMS	: trimethylsilyl
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
Tr	: triphenylmethyl
Tris	: 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl

## 序論

“金”は不活性な金属として古くから知られており、見た目の美しさと長い年月を経ても変化しない性質から富と力の象徴として利用されてきた。金を作り出す試みである「錬金術」や金脈探しに採掘者が殺到した「ゴールドラッシュ」等、人類が金を追い求めた歴史がその価値を証明している。一方、有機合成化学における“金”の価値はほとんど認識されていなかったが、1998年に Teles らにより I 価の金触媒を用いるアルキンのアルコキシ化反応が報告された<sup>1)</sup>事を皮切りに状況は一変した。Figure 1 は 1976 年～2010 年の間に報告された均一性金触媒に関する論文数を示すグラフ<sup>2)</sup>であるが、21 世紀に入り急速に反応開発が発展している事が見て取れる。

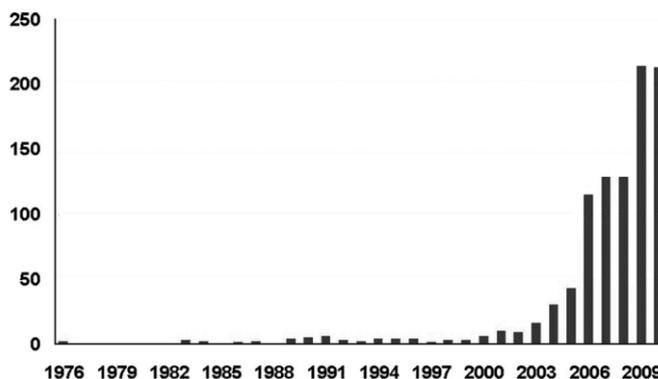
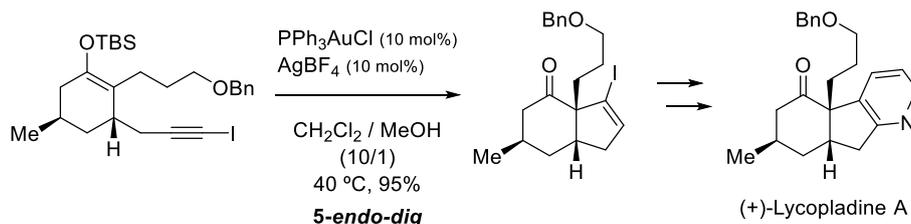


Figure 1. Research publications on homogeneous gold catalysis by year.

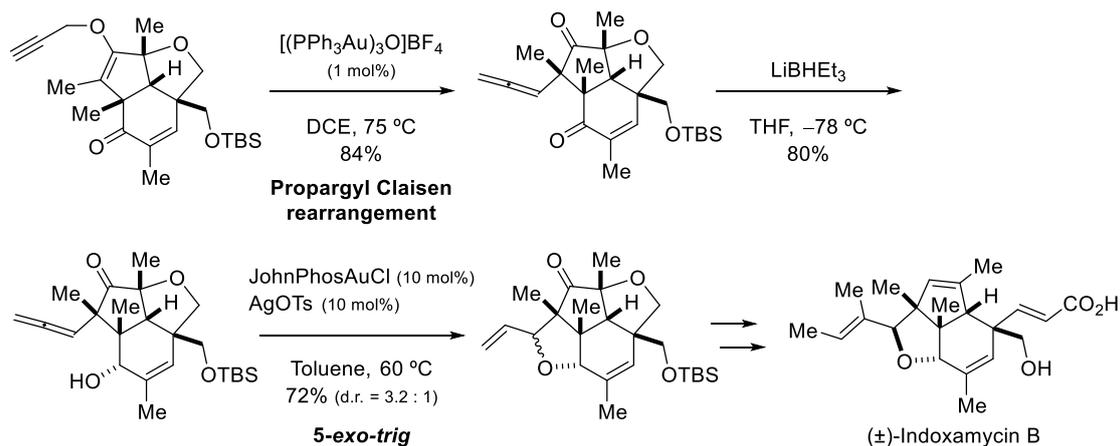
I・III 価の金触媒の特徴は、従来の典型元素由来の Lewis 酸とは異なり、高い  $\pi$  酸性によって多重結合を特異的に活性化し、炭素—ヘテロ原子あるいは炭素—炭素結合形成反応を実現できる点にある。また官能基許容性が高い反応条件である為、近年では天然物の全合成にも広く利用されるようになった。Hashmi らの報告によると、2013~2014 年に全合成で金触媒反応が用いられた件数は 40 を超えている<sup>3)</sup>。

全合成に金触媒環化反応を適用した初めての例は、Toste らによる Lycopladiene A の不斉全合成<sup>4)</sup>である。Toste らは TBS エノールエーテルを求核剤として、炭素—炭素結合形成を伴う 5-endo-dig 型の金触媒環化反応を行い、四級炭素原子を有する二環性化合物を合成した。その後ビニルヨードを足がかりにピリジン環を形成し、全合成を達成している (Scheme 1)。

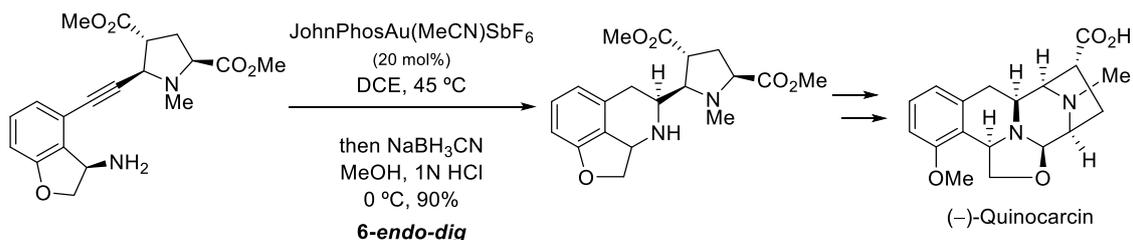


Scheme 1. Total synthesis of (+)-lycopladiene A by Toste group.

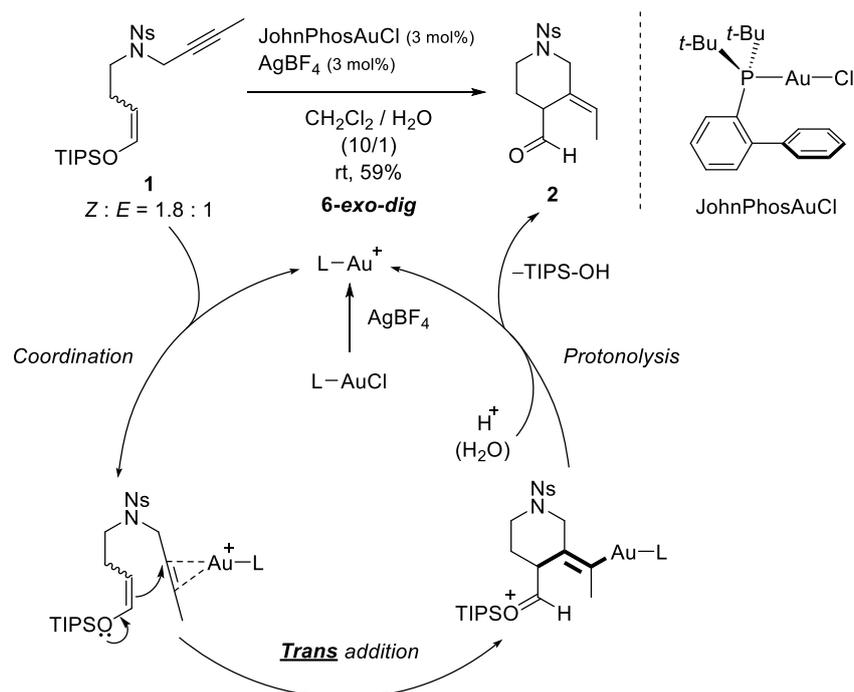
また Carreira らは、金触媒を用いた反応を二回用いて合成難度の高い Indoxamycin B のラセミ全合成を達成している<sup>5)</sup> (Scheme 2)。まず二連続四級炭素原子の一方を、オキソ金(I)触媒を用いるプロパルギル Claisen 転位により立体選択的に構築している。ケトンの還元の後、炭素—酸素結合形成を伴う 5-*exo-trig* 型の金触媒環化反応によりテトラヒドロフラン環を形成し、全ての不斉点構築に成功している。



更に大野らは Quinocarcin の不斉全合成において、炭素—窒素結合形成を伴う 6-*endo-dig* 型の金触媒環化反応を用いている<sup>6)</sup> (Scheme 3)。得られた環化体をワンポットで還元する事で、中心骨格であるテトラヒドロキノリン環の構築を行っている。



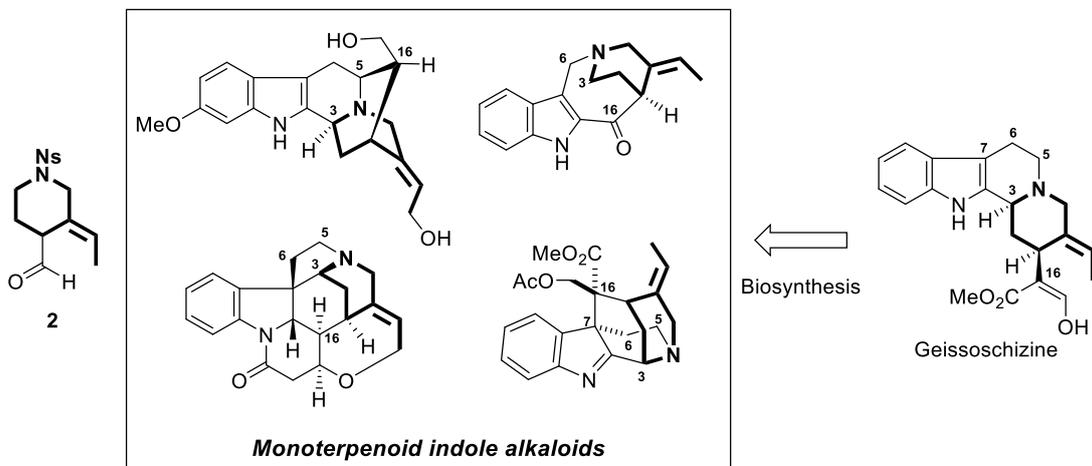
このような背景のもと、当研究室の鈴木は内部アルキンを有するシリルエノールエーテル **1** に I 価の金触媒を作用させると、6-*exo-dig* 型の環化反応が進行する事を初めて見出した (次頁、Scheme 4)。



**Scheme 4.** Gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization of alkynyl silyl enol ether **1**.

本反応は、Toste らの報告した反応<sup>4)</sup>と同様にシリルエノールエーテルとアルキン間で炭素—炭素結合形成を伴うシンプルな反応である。この時、求核剤であるシリルエノールエーテルは金触媒に対して *trans* 型に付加<sup>7)</sup>し、最後にプロトンリシスが生じる事で、*E* 型のエチリデン側鎖を有するピペリジン環 **2** を選択的に合成できる。

一方で、この環構造はキョウチクトウ科、マチン科植物に含有されるモノテルペノイドインドールアルカロイドに頻繁に認められる部分構造である（次頁、**Scheme 5**）。その理由は、同アルカロイドの生合成上流にあたる Geissoschizine が *E* 型エチリデン側鎖を有している為である。



**Scheme 5.** Piperidine ring bearing an exocyclic (*E*)-ethylidene appendage found in monoterpenoid indole alkaloids.

以上より、著者は本反応を基盤とした同アルカロイド群の効率的合成が可能と考え、生物活性を有する2つのタイプのモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究に着手した。

本論文は以下の二章からなる。

第一章 C5-Nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究

第二章 Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究

以下、本論にて詳述する。

# 本論

## 第一章 C5-Nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究

まず、*E*型エチリデン側鎖を含有するモノテルペノイドインドールアルカロイドの中でも比較的単純な構造を持つ C5-nor stemmadenine 型インドールアルカロイドを合成標的とし、その全合成研究に着手した。本アルカロイドは、主にキョウチクトウ科 *Alstonia* 属、*Ochrosia* 属、*Tabernaemontana* 属の植物に含有される天然物である (Figure 2)。モノテルペノイドインドールアルカロイドとしては比較的珍しい、Stemmadenine (6) の 5 位炭素が欠落した 1-azabicyclo[4.2.2]decane を特徴とする構造を有しており、現在までに約 30 種類の化合物の単離・構造決定が報告されている。中でも、Conolidine (3) は 2004 年に Kam らにより *Tabernaemontana divaricata* の樹皮から単離され<sup>8)</sup>、2011 年 Bohn らによってその強力な鎮痛活性が報告された<sup>9)</sup>。3 はホルマリンテストでモルヒネに匹敵する鎮痛活性を示しながら、オピオイド受容体に親和性がないことから、非オピオイド性新規鎮痛薬のリード化合物と期待される。しかしながら、その詳細な作用機序は明らかとなっていない。そこで、作用機序解明の為に分子プローブ合成を指向し Conolidine (3) 及びその類縁体である Apparicine (4)<sup>10)</sup>、16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine (5、以下 dihydroapparicine)<sup>11)</sup> の合成に着手した。

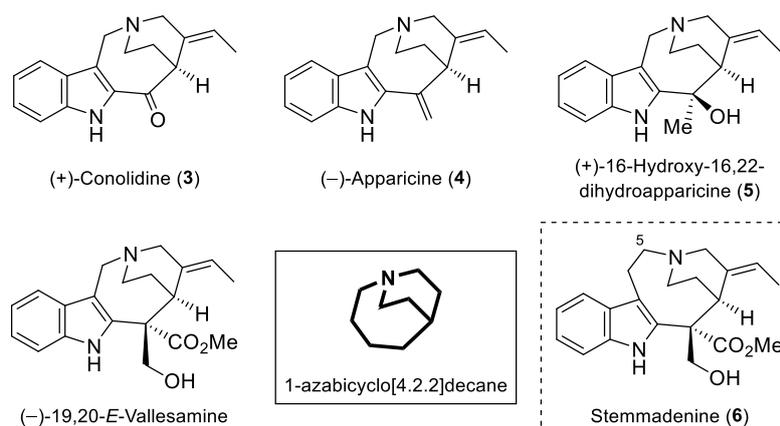
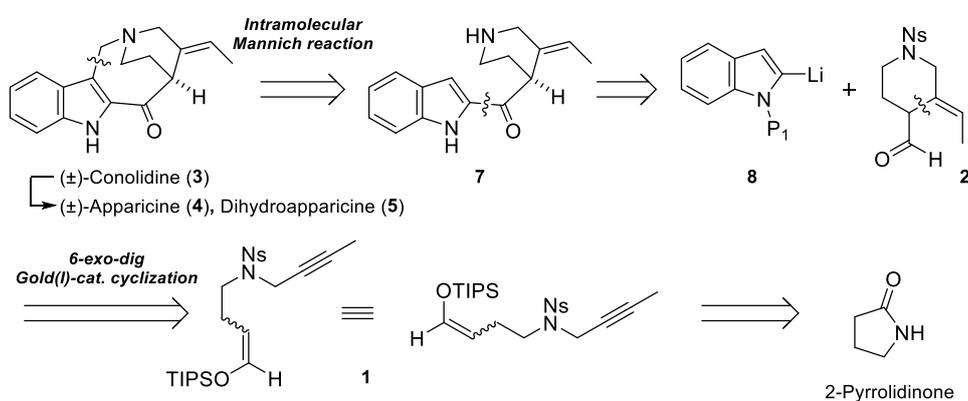


Figure 2. C5-Nor stemmadenine-type indole alkaloids.

以下に逆合成解析を示す (Scheme 6)。Apparicine (4)、Dihydroapparicine (5) は Conolidine (3) より誘導可能と考えた。3 は Micalizio らの全合成の中間体である 7<sup>9)</sup>より分子内 Mannich 反応によって合成可能と報告されている為、こちらに倣い合成を行う事とした。7 は、インドールユニット 8 とピペリジンユニット 2 の連結によって得られると考えた。なお、2 は当研究室の鈴木により合成された環化成績体と同一の化合物であり、前駆体となるシリルエノールエーテル 1 は市販の 2-Pyrrolidinone より 5 段階で調製可能である。

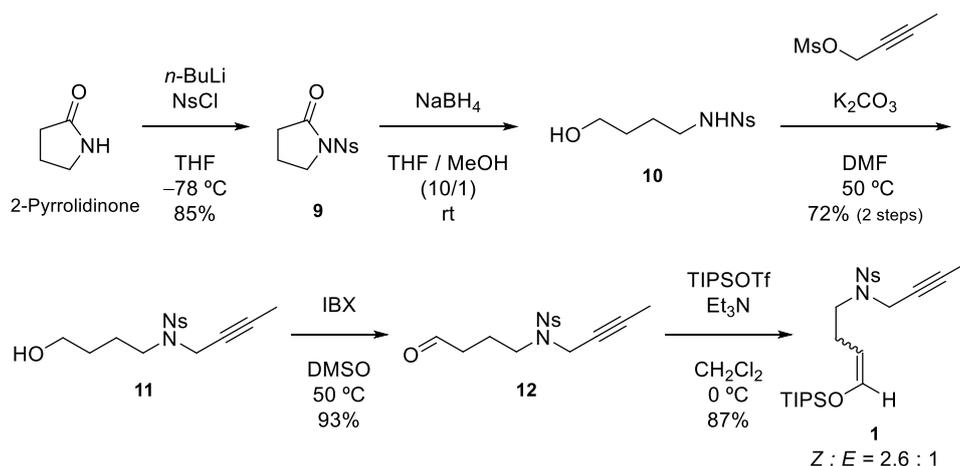


**Scheme 6.** Retrosynthetic analysis.

以下、実際の合成について詳説する。

## 第一節 金触媒環化反応の検討

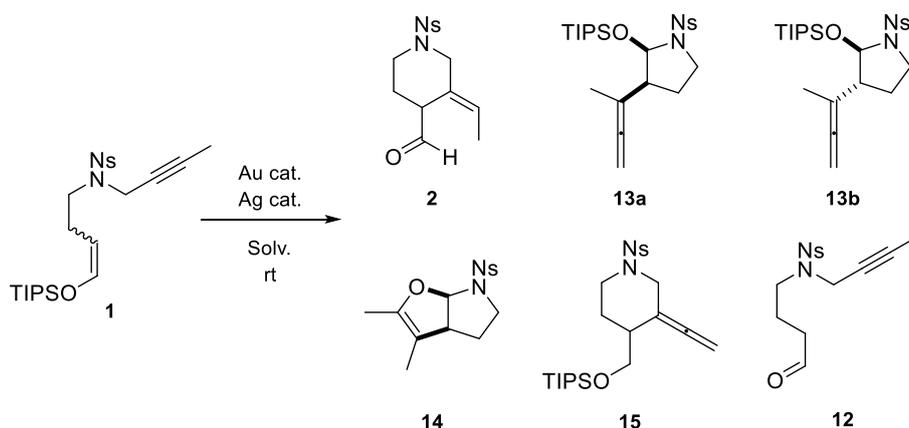
始めに、当研究室の鈴木が確立した経路に従い 2-Pyrrolidinone より環化反応基質 **1** の合成を行った (Scheme 7)。



Scheme 7. Preparation of alkynyl silyl enol ether **1**.

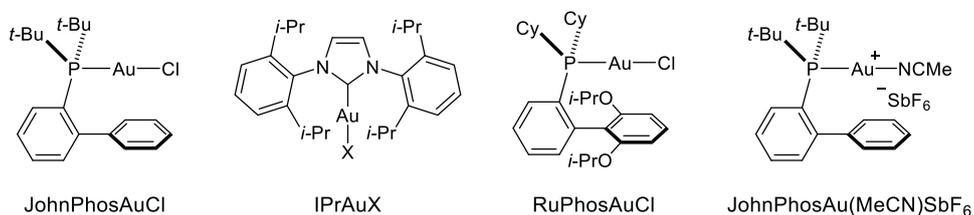
2-Pyrrolidinone に THF 中  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  下、*n*-BuLi と NsCl を作用させることで、ノシルラクタム **9** を収率 85% で得た。次に THF と MeOH の混合溶媒中で NaBH<sub>4</sub> を作用させることで、ラクタムを 2 段階還元しアルコール **10** に変換した。本化合物を粗生成物のまま *N*-アルキル化の条件に付すことで、2 工程収率 72% でアルキン **11** へと導いた。続いて IBX 酸化によりアルデヒド **12** を収率 93% で得た後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 Et<sub>3</sub>N 存在下 TIPSOTf を作用させる事で、環化反応基質である TIPS エノールエーテル **1** を収率 87% で得た。本化合物は <sup>1</sup>H NMR においてアルデヒドに由来するシグナルの消失と、*E*-isomer 由来の  $\delta$  6.38 (1H, dt, *J* = 13.0, 1.4 Hz) ppm 及び *Z*-isomer 由来の  $\delta$  6.31 (1H, dt, *J* = 5.9, 1.4 Hz) ppm のシグナルが観測され、鈴木が合成した **1** のスペクトルデータとよく一致した事からその構造を確認した。また、シグナルの積分比より *Z* : *E* = 2.6 : 1 の幾何異性体混合物と判断した。

次に得られた基質 **1** を用いて、収率向上を目的に金触媒環化反応の再検討を行った (次頁、Table 1)。



Entry	Conditions			Products (%)						
	1 Z : E	Au cat. (mol%)	Ag cat. (mol%)	Solv. (0.2 M)	2	13a	13b	14	15	12
1	2.6 : 1	JohnPhosAuCl (5)	AgBF <sub>4</sub> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O (10/1)	61	30	4	–	–	–
2	↓	JohnPhosAuCl (5)	AgBF <sub>4</sub> (5)	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	4	5	trace	–	–	34
3		IPrAuCl (5)	AgBF <sub>4</sub> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O (10/1)	52	28	6	4	–	–
4		IPrAuBF <sub>4</sub> (5)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	46	14	10	9	–	–
5		RuPhosAuCl (5)	AgBF <sub>4</sub> (5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	57	12	2	–	–	–
6		JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (5)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>a</sup>	61	trace	–	10	4	–
7		JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (5)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>b</sup>	17	19	–	5	49	–
8		JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (2)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	67	27	2	–	–	–
9		0.7 : 1	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (5)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>d</sup>	39	50	6	–	–
10	>20 : 1	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (5)	–	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>d</sup>	92	1	–	–	–	–

<sup>a</sup>H<sub>2</sub>O (1.5 eq.) was added as proton source. <sup>b</sup>No H<sub>2</sub>O was added. <sup>c</sup>H<sub>2</sub>O (1.2 eq.) was added and the reaction was conducted at 0 °C. <sup>d</sup>H<sub>2</sub>O (1.5 eq.) was added and the reaction was conducted at 0 °C.

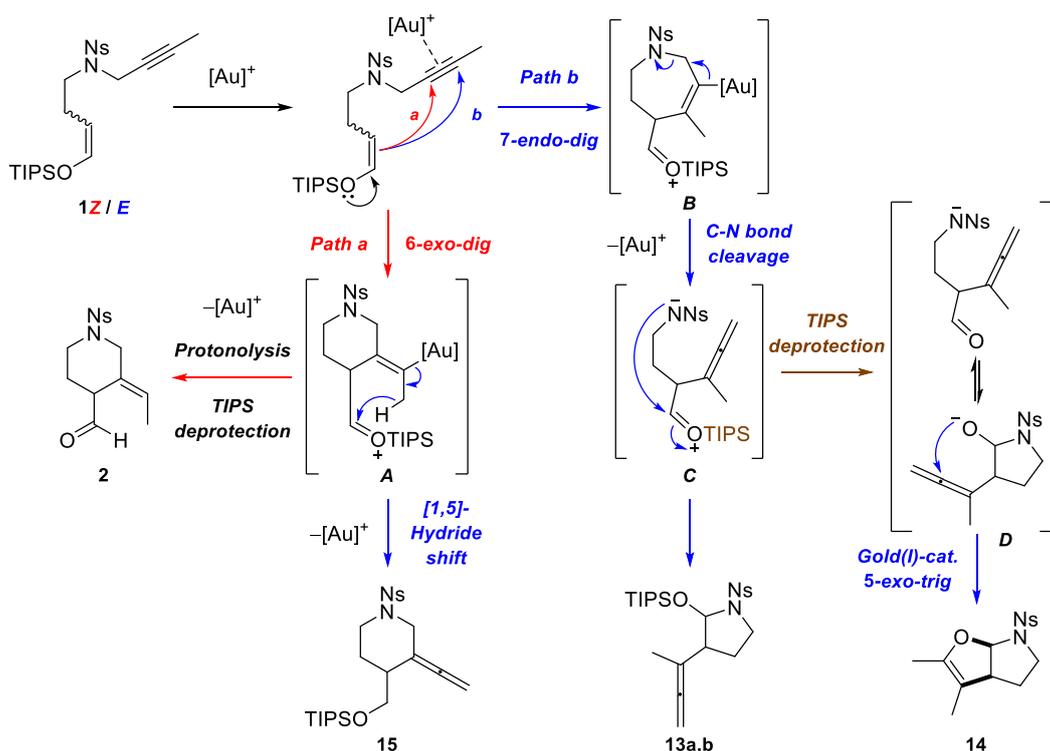


**Table 1.** Results of gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization.

Entry 1 に示す鈴木の見出した最適条件、すなわち金触媒に JohnPhosAuCl、銀触媒に AgBF<sub>4</sub>、溶媒に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (10/1)の混合溶媒を用いて室温で反応を行ったところ、収率 61%と再現よく環化体 **2** を合成できた。この際、副生成物としてジアステレオマーの関係にある TIPS へミアミナル **13a**、**13b** がそれぞれ 30%、4%得られる事が判明した。溶媒に MeCN-H<sub>2</sub>O (10/1)の混合溶媒を用いた場合は、環化体 **2** の収率は大幅に低下しアルデヒド **12** が 34%回収された (Entry 2)。この原因は反応系が均一系となり、金触媒環化の酸性条件下で原料が分解した為と考えられる。環化体 **2** の収率改善を図る為、Entry 3~5 では NHC 配位子の IPrAuCl<sup>12)</sup>、IPrAuBF<sub>4</sub>、JohnPhos より嵩高い配位子の RuPhosAuCl<sup>13)</sup>を用いて検討したが、収率はそれぞれ 52%、46%、57%で満足のいく結果

は得られなかった。この際、Entry 3, 4 では **13a,b** の他にジヒドロフラン **14** がわずかに副生する事がわかった。なお Entry 4 の結果から、反応に必要なプロトン源である水は 1.5 当量で十分であることが判明した為、以降は溶媒を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に固定し 1 当量以上の水を反応系に加える条件で検討を行った。Entry 6 では銀触媒による活性化が不要な  $\text{JohnPhosAu}(\text{MeCN})\text{SbF}_6^{14}$  を用いたところ、**2**、**13a,b**、**14** 以外にアレン **15** が 4% 副生した。また興味深い事に、反応系に水を添加しない条件で同様の反応を行うと、**15** が収率 49% で得られた (Entry 7)。Entry 8 のように、触媒量を 2 mol% まで減じ  $0^\circ\text{C}$  で反応を行った際は、**2** の収率が 67% とこれまでで最も良好な結果を与えた。

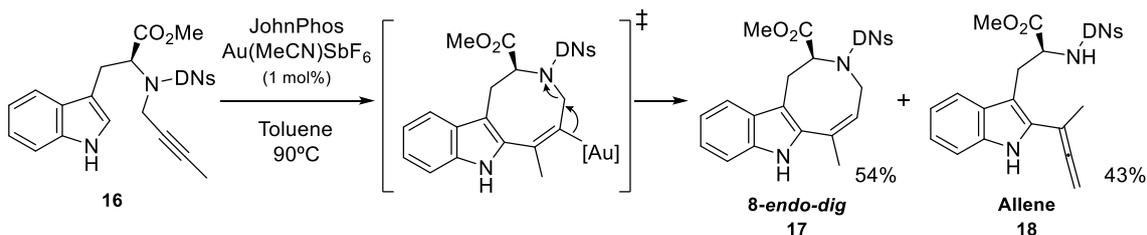
環化体 **2** の収率が頭打ちである事、何れの条件においても **13a** の生成が確認される事から **1** の *Z/E* 異性体の環化様式が異なる可能性が示唆された。そこで、**1** の *Z/E* 異性体を分離して反応を行う事とした。通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの分離は困難であったが、MPLC により一部を分離でき  $^1\text{H NMR}$  の積分比が *Z:E* = 0.7:1、及び *Z:E* > 20:1 の **1** を得た。各々に対して、金触媒環化反応を検討したところ、*Z:E* = 0.7:1 の **1** からは環化体 **2** が 39%、**13a,b** が計 56% で得られたのに対し、*Z:E* > 20:1 の **1** からは **2** が 92% と高収率で得られ、**13a** が 1% 副生するのみであった (Entry 9, 10)。以上の結果から、本環化反応における副生成物の生成メカニズムを以下のように考察した (次頁、Scheme 8)。



**Scheme 8.** Plausible mechanism for the gold(I)-catalyzed cyclization.

**1Z** は所望の 6-*exo-dig* 型の環化反応が進行した後、中間体 **A** を経由してプロトノリシス・TIPS 基の脱保護によって環化体 **2** を与える。この時、中間体 **A** から [1,5]-ヒドリド移動が生じアレン **15** が生成する。[1,5]-ヒドリド移動は系内にプロトン源が存在しない条件で優先的に進行すると考えられる為、**Table 1** の Entry 6, 7 の結果は本反応機構を支持している。

これに対して、**1E** からは 7-*endo-dig* 型の環化反応が進行し中間体 **B** を与える。この時、金触媒の脱離を伴って C-N 結合が開裂し、中間体 **C** を経由して分子内での閉環反応によって TIPS ヘミアミナル **13a,b** が生成する。本反応機構を支持する結果として、類似の機構で進行する反応が Echavarren らによって報告<sup>15)</sup>されている (**Scheme 9**)。Echavarren らは、所望の 8-*endo-dig* 型環化体 **17** の合成を試みた際、副生成物としてアレン **18** を得ている。



**Scheme 9.** Formation of allene **18** reported by Echavarren group.

更に中間体 **C** より TIPS 基の脱保護が生じた場合には、スルホンアミドアニオンとヘミアミナルアニオンの平衡混合物 **D** が生成し、ヘミアミナルアニオンより二度目の金触媒環化反応 (5-*exo-trig* 型) が進行する事で、ジヒドロフラン **14** が生成すると考えられる。

また、**1Z** 及び **1E** からそれぞれ 6-*exo-dig*、7-*endo-dig* 型の環化反応が生じる理由を以下のように考察した (Figure 3)。すなわち、**1Z** からは六員環遷移状態を経て速やかに反応が進行するのに対し、**1E** では六員環遷移状態において TIPS 基と Me 基の立体障害によって遷移状態が不利となり、結果的に七員環を与える遷移状態が優先すると考えられる。今後は窒素原子の他の保護基等、本反応の基質一般性について検討予定である。

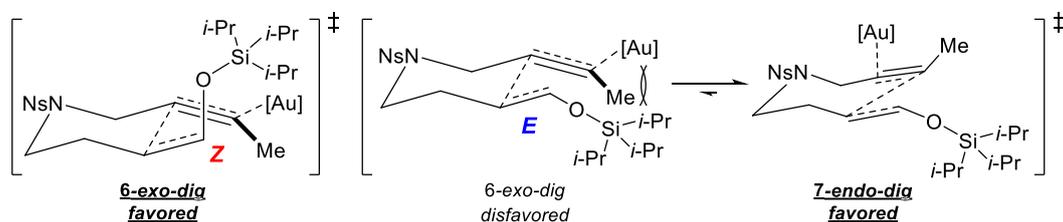
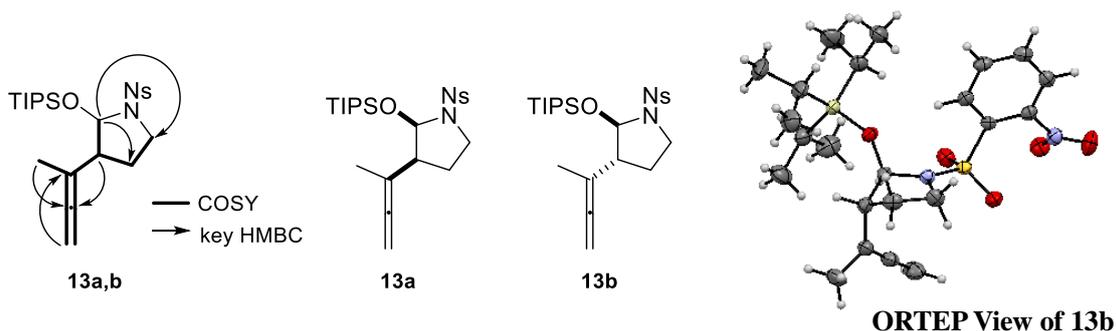


Figure 3. Proposed transition states for the gold(I)-catalyzed cyclization.

以下、各化合物の構造決定について示す。

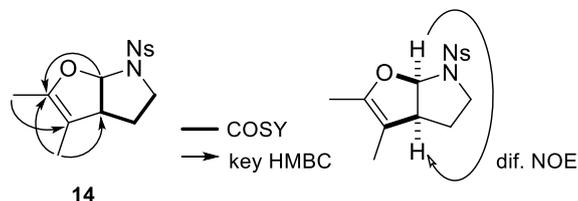
環化体 **2** は  $^1\text{H NMR}$  においてシリルエノールエーテル及びアルキン末端のメチル基由来のシグナルの消失と、アルデヒド由来の  $\delta$  9.54 (1H, s)、エチリデン側鎖由来の  $\delta$  5.90 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 1.75 (3H, dd,  $J = 6.8, 1.8$  Hz) ppm のシグナルの存在が認められ、また鈴木らの合成した **2** のデータとよく一致した事からその構造を確認した。なお、エチリデン側鎖の幾何異性に関しては、オレフィンプロトンとビニル位メチレンプロトン間の差 NOE 相関により確認されている。

TIPS ヘミアミナル **13a,b** は、それぞれ  $^1\text{H NMR}$  においてヘミアミナル由来の  $\delta$  5.78 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz) ppm 及び 5.81 (1H, s) ppm のシグナル、 $^{13}\text{C NMR}$  においてアレン由来の  $\delta$  208.0, 95.7, 75.4 ppm 及び  $\delta$  205.2, 96.4, 76.5 ppm のシグナルが認められ、更に各種 2D-NMR 解析からその構造を確認した (次頁、Figure 4)。また **13b** の相対立体化学は単結晶 X 線構造解析により、OTIPS 基とアレン基が *trans* 配置であると決定した。従って、**13a** は OTIPS 基とアレン基が *cis* 配置であると考えられる。



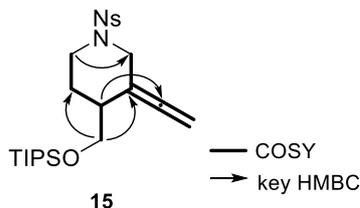
**Figure 4.** Structural analysis of **13**.

ジヒドロフラン **14** は、 $^1\text{H}$  NMR においてヘミアミナル由来の  $\delta$  6.10 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz) ppm、メチル基由来の  $\delta$  1.56 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz), 1.51 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz) ppm のシグナル、 $^{13}\text{C}$  NMR においてエノールオレフィン由来の  $\delta$  148.4, 102.3 ppm のシグナルが認められ、また各種 2D-NMR 解析からその構造を確認した。また相対立体化学は、ヘミアミナル由来のプロトンとメチンプロトン間の差 NOE 相関が確認された事により決定した (**Figure 5**)。



**Figure 5.** Structural analysis of **14**.

アレン **15** は、 $^1\text{H}$  NMR においてオキシメチレン由来の  $\delta$  3.83 (1H, dd,  $J = 9.4, 4.6$  Hz) ppm、末端アレン由来の  $\delta$  4.79 (2H, m) ppm のシグナル、 $^{13}\text{C}$  NMR においてアレン由来の  $\delta$  203.0, 96.2, 77.5 ppm 及び各種 2D-NMR 解析からその構造を確認した。 (**Figure 6**)。



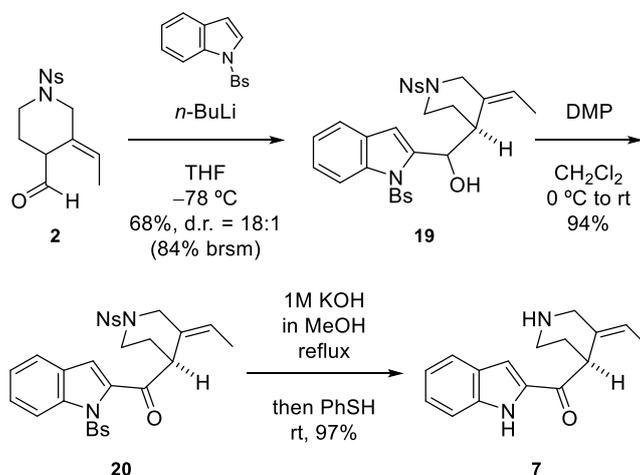
**Figure 6.** Structural analysis of **15**.

## 第二節 Conolidine、16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine、Apparicine の全合成

所望のピペリジンユニット **2** の収率を改善できた為、次に天然物の合成に向けて既知中間体 **7** の合成を検討した (Scheme 10)。

THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$  下、別途合成した *N*-ベンゼンスルホニルインドールに対して *n*-BuLi を作用させリチオ化体を調製した後<sup>11b, 16)</sup>、**2** と反応させて二級アルコール **19** を収率 68% で得た。収率の向上を目的に、溶媒 (Toluene) と添加剤 (HMPA,  $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ <sup>17)</sup>) を検討したが、何れの条件においても収率は 50% 程度であった。**19** は  $^1\text{H}$  NMR よりベンゼンスルホニルインドールに由来するシグナル及びオキシメチンプロトンに由来する 5.33 (1H, dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz) ppm のシグナルを観測した事により、その構造を確認した。なお、**19** は高ジアステレオ選択的 (d.r. = 18:1) に得られているが、次工程で立体が消失する為、詳細な立体化学の解析は行っていない。

得られた **19** に対して Dess-Martin periodinane を作用させて、ケトン **20** を高収率で得た。**20** は  $^{13}\text{C}$  NMR においてケトン由来の 195.3 ppm のシグナルを観測した事により、その構造を確認した。次に **20** に対して順次、脱保護を行い Micalizio らの中間体 **7** の合成を検討した。当初、1 M KOH のメタノール溶媒中で加熱還流を行う事で Bs 基を脱保護し、後処理の後、粗生成物に対して Ns 基の脱保護 (PhSH,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , MeCN, <86% in 2 steps) を行った。その後の検討から Bs 基の脱保護を TLC 上で確認した後、反応液を室温に戻し、PhSH を加える事によりワンポットで Ns 基の脱保護に成功した。また得られる二級アミン **7** は逆抽出による精製が可能であり、その収率は 97% であった。**7** の構造は、そのスペクトルデータが Micalizio らの報告しているものとよく一致した事から確認した。

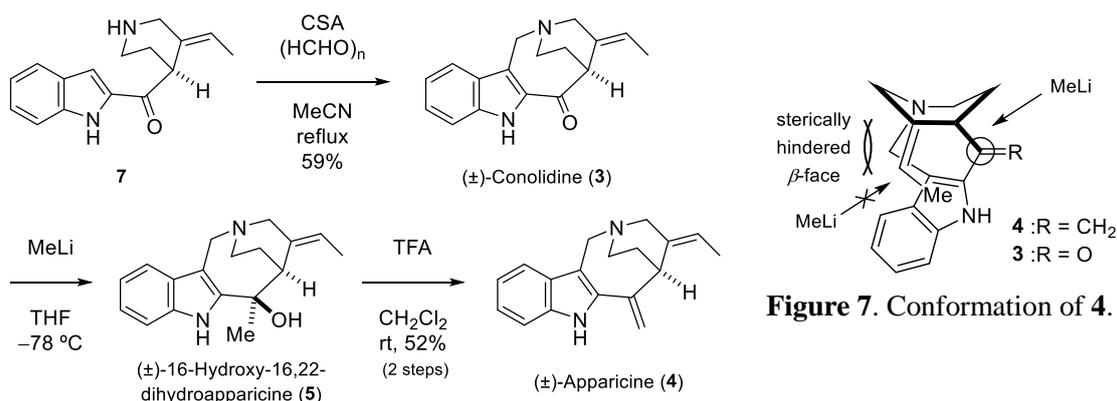


Scheme 10. Synthesis of Micalizio's intermediate **7**.

最後に、Conolidine (**3**)及びその類縁体 (**4, 5**) の合成を検討した (Scheme 11)。

報告されている TFA と (HCHO)<sub>n</sub> を用いた分子内 Mannich 反応<sup>9)</sup>を検討したが、反応の再現が得られなかった。検討の結果、(+)-CSA を用いる条件で反応を行ったところ、中程度の収率で再現よく Conolidine (**3**)を合成できた。得られた **3** は、旋光度を除き全てのスペクトルデータが天然物のものと一致した。

次に **3** に対し、THF 中 -78 °C 下 MeLi を作用させると 16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine (**5**)を単一のジアステレオマーとして合成できた。本立体選択性は **3** の立体配座から以下のように説明できる。天然物 Apparicine (**4**)は詳細な NMR 解析から、重溶媒中で Figure 7 の配座をとる事が報告<sup>18)</sup>されている。**3** も同様の配座をとっていると考えれば、E 型エチリデン側鎖との立体障害を避けるように MeLi が α 面から反応した結果、**5** が選択的に生成したと理解できる。最後に、**5** に対して室温下 TFA を作用させると脱水反応が進行し Apparicine (**4**)を 2 工程収率 52%で合成する事に成功した<sup>19)</sup>。**4, 5** は共に、旋光度を除き全てのスペクトルデータが天然物のものと一致した。



Scheme 11. Total syntheses of conolidine (**3**), apparicine (**4**), and dihydroapparicine (**5**).

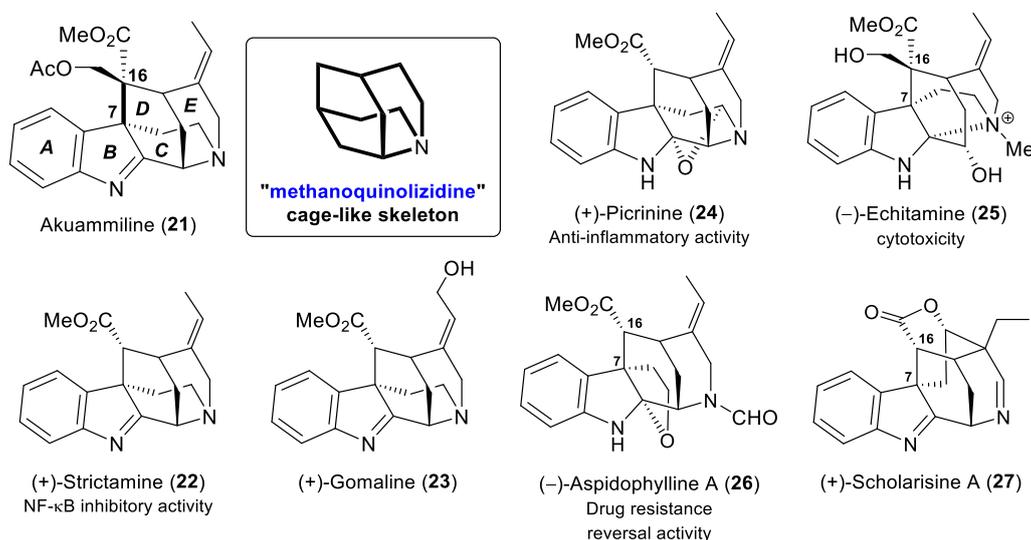
以上のように、著者は内部アルキンを有するシリルエノールエーテル **1** を用いた *exo-dig* 型の金触媒環化反応の収率を改善すると共に、副生成物の構造・生成機構を明らかにした。また、得られた **2** より Conolidine (**3**)及びその類縁体 **4, 5** の全合成を達成した。今後は合成した化合物の生物活性評価、及び収率の改善を図りながら更なる類縁体の合成を行う予定である。

## 第二章 Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究

次に、より複雑な構造を持つ *E* 型エチリデン側鎖含有のモノテルペノイドインドールアルカロイドの合成を行うべく、Akuammiline 型インドールアルカロイドを合成標的に設定した。

Akuammiline 型インドールアルカロイドは、古くより伝承医薬に用いられてきたキョウチクトウ科植物、特に *Alstonia* 属、*Hunteria* 属に広く含有されている天然物である。その歴史は古く、最古の化合物として 1875 年に単離された Echitamine (**25**, **Figure 8**) が知られている<sup>20)</sup>。以降、主に東南アジア原産の植物より様々な Akuammiline 型インドールアルカロイドが単離・構造決定され、現在その数は 60 種類以上に上る<sup>21)</sup>。

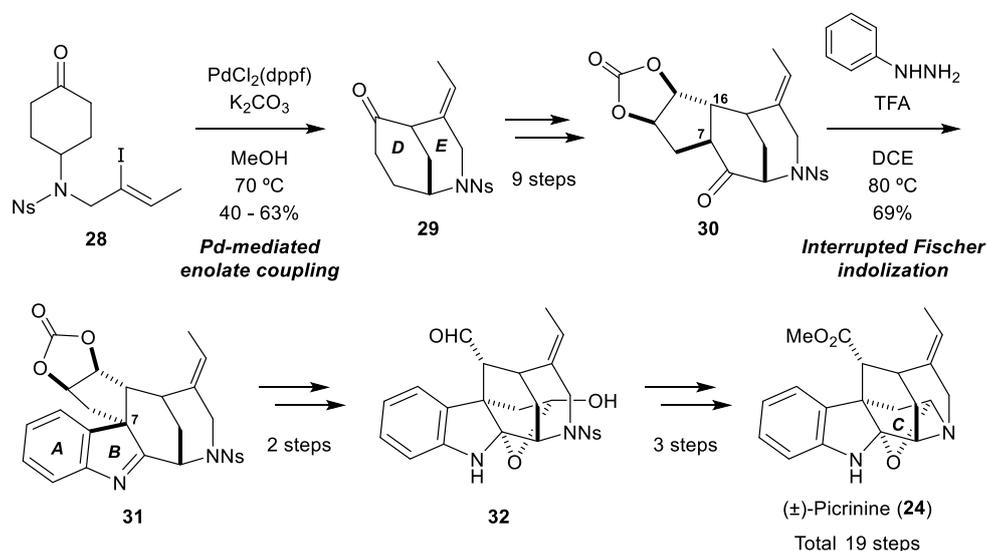
本アルカロイド全てに共通する構造的特徴は、モノテルペノイドインドールアルカロイド生合成の炭素番号における C7—C16 位の結合である。また殆どの天然物は、インドリンあるいはインドレニン環からなる AB 環に縮環した複雑な骨格を有している。更に **Figure 8** に示す様々な生物活性が報告されており、その活性は CDE 環の構造の差異に由来すると考えられている<sup>21b)</sup>点から、本天然物は創薬リード分子として魅力的な化合物群と言える。



**Figure 8.** Akuammiline-type indole alkaloids.

以上に述べた構造的な複雑さと興味深い生物活性から、その合成研究は近年活発に展開されており、関連アルカロイドの全合成は7つのグループ (Garg, Ma, MacMillan, Qin, Smith, Snyder, Zhu) から相次いで報告されている<sup>22)</sup>。しかしながら、CDE環に”methaoquinolidizine”と称される籠状骨格を有する化合物に関しては合成難度が高い為か、現在までにGargらによるPicrinine (**24**)の全合成が報告されているのみである<sup>22j,k)</sup>。そこで本研究では、6-*exo-dig*型の金触媒環化反応を利用した籠状骨格の構築を行い、Akuammiline型インドールアルカロイドの効率的合成法を確立する事を目的とした。

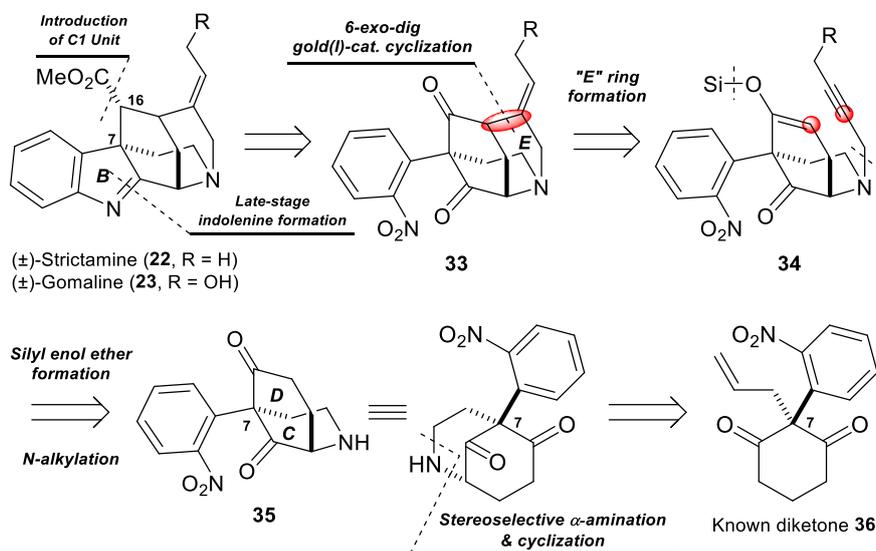
まず、GargらによるPicrinine (**24**)の全合成を概説する (Scheme 12)。



**Scheme 12.** Total synthesis of ( $\pm$ )-picrinine by Garg group.

彼らは、まずビニルヨージド **28** を基質とした Pd を用いるエノラート環化反応により *E* 型エチリデン側鎖を有する二環性化合物 **29** を合成した。その後、必要な 7 位と 16 位の炭素鎖伸長を含む 9 工程でケトン **30** へと変換した後、鍵段階であるインターラプト型の Fischer インドール合成を行う事で、所望の立体化学を有する 7 位四級炭素を含むインドレニン環 (AB 環) の構築に成功している。その後、カーボネートの脱保護とジオールの酸化的開裂の 2 工程でアルデヒド **32** へと導き、続いてメチルエステル部位の合成と Ns 基の脱保護を行う事で C 環とビスヘミアミナルエーテル部位を一挙に構築し、全 19 工程で ( $\pm$ )-Picrinine (**24**) の全合成を達成している。本合成は精緻な立体制御に基づいた非常にエレガントな手法であるが、課題として ① インドレニン環形成後に籠状骨格を構築する為、類縁体合成が難しい点、② 不斉合成への展開が困難な点が挙げられる。

以上を踏まえて、著者は以下に示す逆合成解析を行った (**Scheme 13**)。



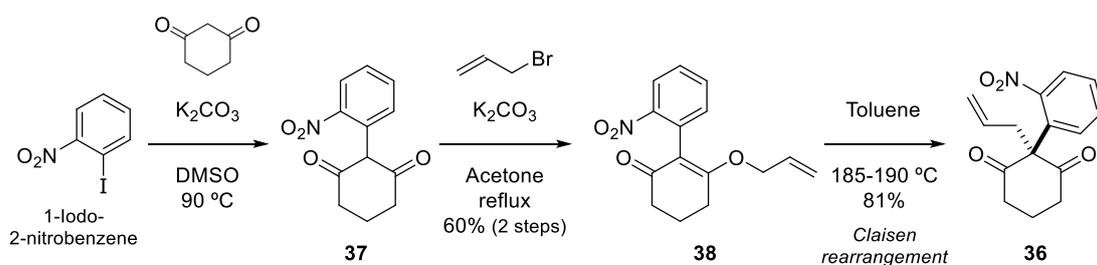
**Scheme 13.** Retrosynthetic analysis.

合成標的として、CDE環の置換数が最も少ない Strictamine (**22**)<sup>23</sup>及び Gomaline (**23**)<sup>24</sup>を選択した。インドレニン環 (B環) 形成と 16 位の一炭素ユニットの導入を合成終盤で行うとすれば、前駆体はジケトン **33** が適当である。E環は、鍵反応である 6-*exo-dig*型の金触媒環化反応にて構築することとした。環化前駆体 **34** はシリルエノールエーテル化と N-アルキル化により容易に合成可能と考えられる為、重要中間体として CD環に相当する **35** が設定できる。**35** は、文献既知のジケトン **36** よりジアステレオ選択的な  $\alpha$ 位アミノ化反応と環化反応にて合成できると考えた。本合成経路の利点としては、① 籠状骨格の構造を整えた後、B環を構築する事で類縁体合成が可能である点、② 炭素—炭素結合形成を伴わない酸化・還元段階を極力減じる事で工程数の削減が見込める点、③ 対称ジケトンを出発原料とする事で、不斉合成への展開を容易にした点が挙げられる。

以下、実際の合成について詳説する。

## 第一節 重要中間体 58 の合成

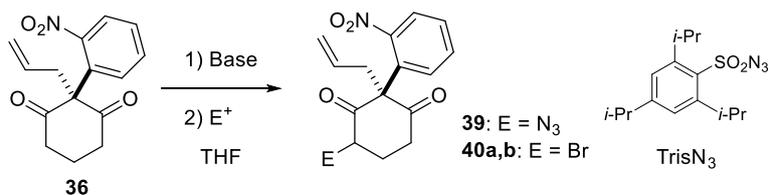
まず、Bonjoch らの方法<sup>25)</sup>に従い 3 工程で対称ジケトン **36** を合成した (Scheme 14)。



Scheme 14. Preparation of diketone **36**.

すなわち、1-iodo-2-nitrobenzene を出発原料に芳香族求核置換反応、*O*-アリル化反応を行い、アリルビニルエーテル **38** を 2 工程 60% の収率で合成した。次に **38** を封管中トルエン溶媒下、185-190 °C で加熱する事により Claisen 転位を進行させ、対称ジケトン **36** を収率 81% で得た。**36** はスペクトルデータが文献値と良い一致を示した事からその構造を確認した。

得られた **36** を用いて、 $\alpha$  位アミノ基導入に向けて以下の検討を行った (Table 2)。



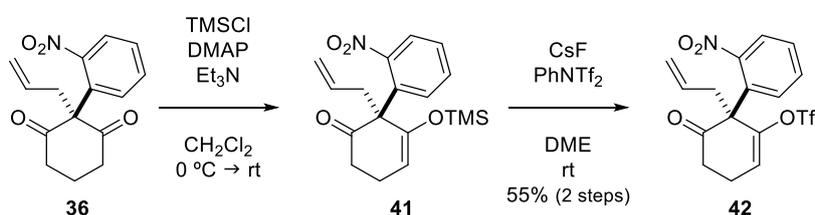
Entry	Base (eq.)	E <sup>+</sup> (eq.)	Additive (eq.)	Condition	Result
1	KHMDS (1.3)	TsN <sub>3</sub> (1.4)	AcOH (5)	-78 °C → rt	<b>36</b> (41%)
2	KHMDS (1.3)	TrisN <sub>3</sub> (1.4)	AcOH (5)	-78 °C → rt	<b>36</b> (35%)
3	LHMDS (1.1)	NBS (1.1)	-	-78 °C → -50 °C	N.R.
4	LHMDS (2.2)	NBS (1.1)	-	-78 °C	<b>40a</b> (17%), <b>40b</b> (<5%)

Table 2. Results of introduction of  $\alpha$ -amino group.

Entry 1, 2 では Evans らにより報告されたケトン  $\alpha$  位の直接的アジド基導入反応を検討した<sup>26)</sup>。しかし所望のアジド化体 **39** は全く得られず、原料の回収率も低い結果であ

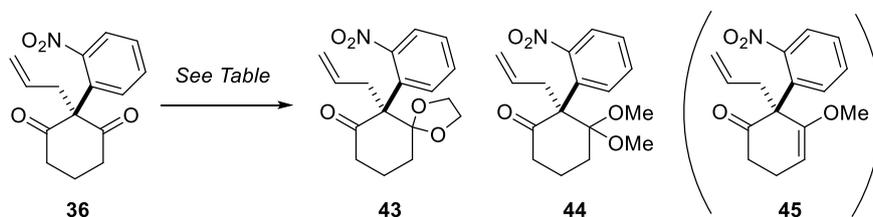
った。そこでアミノ基等価体を段階的に導入すべく、 $\alpha$  位へのブロモ基導入を行った。Entry 3 では全く反応は進行しなかったが、Entry 4 の LHMDS 2.2 等量を用いたジエノラートを生成する条件で、低収率ながらブロモ化体 **40a,b** を得た。しかし、所望の化合物がほとんど得られない事に加え原料も回収できない為、ジケトンを維持したまま変換を行う事は困難と判断し、ジケトンの非対称化を行う事とした。

なお、著者が本研究を行っている同時期に Zhu らが **36** よりモノシリルエノールエーテル **41** を経由したモノトリフラート **42** の合成に成功している (Scheme 15)<sup>22i)</sup>。Zhu らは強塩基性条件下で **36** から直接 **42** への変換を試みているが、いずれの条件においても原料が分解する結果だったと述べており、上記の実験結果を支持している。



Scheme 15. Synthesis of enol triflate **42** reported by Zhu group.

まず、一方のケトンに対するアセタール保護の検討を行った (Table 3)。

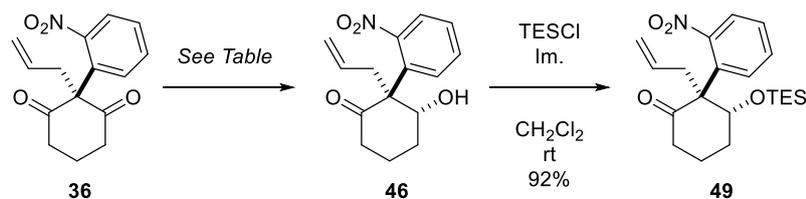


Entry	Acid (eq.)	Diol (eq.)	Additive (eq.)	Solv.	Condition	Result
1	PPTS (0.2)	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (1.1)	-	Toluene	110 °C	N.R.
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (5.0)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C → rt	N.R.
3	TMSOTf (0.9)	TMSO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OTMS (1.1)	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C → rt	N.R.
4	<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O (0.17)	-	CH(OMe) <sub>3</sub> (1.0)	MeOH	reflux	N.R.
5	Amberlyst 15 (0.1)	-	CH(OMe) <sub>3</sub> (1.0)	MeOH	reflux	N.R.
6	DOWEX 50W×8 (0.2)	-	CH(OMe) <sub>3</sub> (3.0)	MeOH	reflux	<b>45</b> (9%)

Table 3. Results of acetal formation.

Entry 1~3 ではジオキソラン **43**、Entry 4~6 ではジメチルアセタール **44** の合成を検討

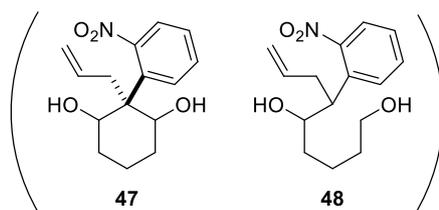
した。Entry 1 より順に Brønsted 酸、Lewis 酸、野依法<sup>27)</sup>を検討したが何れの条件でも反応は全く進行しなかった。Entry 4 からは Brønsted 酸及び強酸性イオン交換樹脂で検討を行った結果、Entry 6 に示す条件でメチルエノールエーテル **45** を低収率にて得るのみだった。以上の検討より、立体障害に起因するケトンの反応性低下が懸念された為、一方のケトン還元した後に保護する事とした (Table 4)。



Entry	NaBH <sub>4</sub> (eq.)	Solv.	Temp. (°C)	Result		
				<b>46</b> (%)	<b>47</b> (%)	<b>48</b> (%)
1	1.0 ~ 1.3	THF/H <sub>2</sub> O (13/1)	rt	38~51	7~8	21~39
2	0.9 ~ 1.2	THF/PB* (13/1)	rt	45~59	5~11	21~33
3	1.2	THF/H <sub>2</sub> O (8/1)	-10	77	8	n.d.

\*PB = pH 7.2 Phosphate buffer

n.d. = not determined



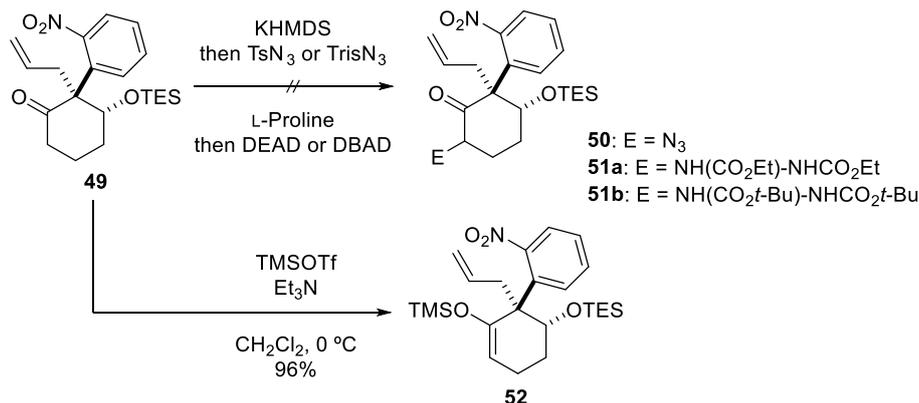
**Table 4.** Results of reductive desymmetrization of diketone **36**.

Bonjoch らの報告によると、**36** を THF-水混合溶媒中、室温下 NaBH<sub>4</sub> にて還元するとモノオール **46** が収率 76% で得られる<sup>28)</sup>。しかし同様の条件で還元を行うと、ジオール **47** 及び **48** の顕著な副生が認められ、反応の再現が得られなかった (Entry 1)。ジオール **48** は、反応系が塩基性条件下である為にレトロアルドール反応が進行し、更に還元が進行して生成したと考えられる。そこで Entry 2 では水の代わりに、リン酸緩衝液 (pH 7.2) を用いて反応を行ったところ、収率は僅かに改善されたがグラムスケールでの再現性に乏しい結果だった。種々検討を行った結果、反応温度を下げる事でレトロアルドール反応を抑制でき、収率 77% (8 g スケール) で **46** を合成できた (Entry 3)。その後、水酸基を TES 基で保護し高収率で **49** を得た。

モノオール **46** はスペクトルデータが文献値と良い一致を示した事からその構造を確認した。またジオール **47** は <sup>1</sup>H NMR において 2 つの水酸基付け根のシグナル δ 4.68,

4.34 ppm が認められた事、**48** は  $^1\text{H NMR}$  において水酸基付け根のメチレンに由来するシグナル  $\delta$  3.62 ppm 及び ESI-MS において疑似分子イオンピーク 304  $[\text{M}+\text{Na}]$  が観測された事からその構造を確認した。

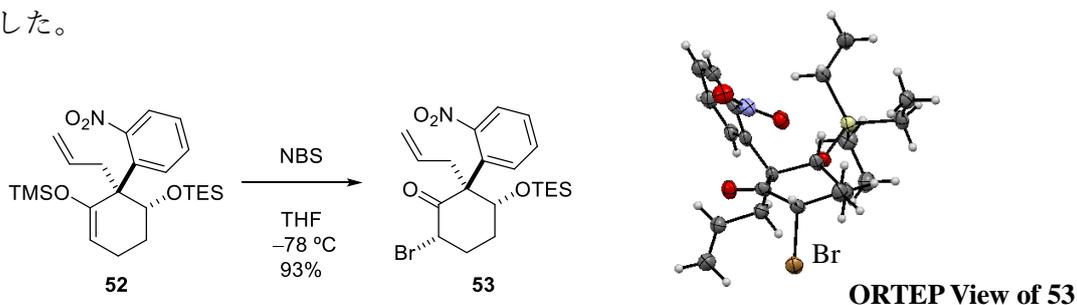
次に、得られた TES 保護体 **49** に対して  $\alpha$  位アミノ化反応の検討を行った (Scheme 16)。



Scheme 16. Results of direct  $\alpha$ -azidation and silyl enol ether formation.

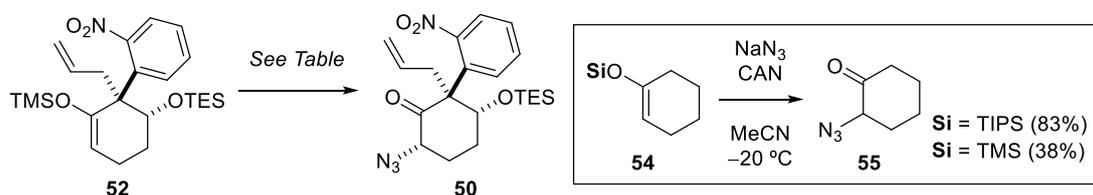
ケトン  $\alpha$  位の直接的アジド基導入反応、L-proline と DEAD (or DBAD) を用いた  $\alpha$  位の不斉アミノ化反応<sup>29)</sup> を検討したが、反応は進行しなかった。その原因は対応するエノラート (エナミン) が十分生成していない又はその求核性が不十分であると考察し、エノラートをシリルエノールエーテルで捕捉する事とした。**49** に対し CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 Et<sub>3</sub>N 存在下、TMSOTf を作用させると対応するシリルエノールエーテル **52** を収率 96% で合成できた。**52** は  $^1\text{H NMR}$  においてシリルエノールエーテルに由来するシグナル  $\delta$  4.67, 0.08 ppm を観測した事からその構造を確認した。

シリルエノールエーテル **52** に対して THF 中  $-78$  °C 下 NBS を反応させると、 $\alpha$ -ブロモケトン **53** を収率 93% で得ることが出来た (Scheme 17)。この時 **53** は単一ジアステレオマーとして得られ、X 線結晶構造解析の結果から  $\alpha$  配置に臭素が導入された事を確認した。



Scheme 17. Diastereoselective  $\alpha$ -bromination of **52**.

この結果から **52** に対して酸化的に窒素官能基を導入できれば、所望である  $\alpha$  配置の  $\alpha$ -アミノケトンに変換可能と予想され、Magnus らにより報告されている酸化的なアジド化反応<sup>30)</sup>が適用可能と考えた (**Table 5**)。本反応は、シリルエノールエーテル **54** に対して、 $\text{NaN}_3$  と CAN から生じると考えられるアジドラジカル ( $\cdot\text{N}_3$ ) を作用させる事で、 $\alpha$ -アジドケトン **55** を得る反応である。嵩が小さい TMS エノールエーテルでは低収率となる事が判明しており、その原因はアジドラジカルがエノール部位より先に TMS 基と反応してしまう為と理解できる。**52** は TMS 基周辺の立体障害が大きい故、酸化的アジド化反応に都合が良い基質だと考えた。



Entry	$\text{NaN}_3$ (eq.)	CAN (eq.)	Solv.	Temp. (°C)	Result		
					<b>50</b> (%)	<b>52</b> (%)	<b>49</b> (%)
1	4.0	3.0	MeCN	-20	45	–	20
2	2.0	1.5	MeCN	-40	49	46	–
3*	4.5	3.0	MeCN	-40	50-80	–	–
4	4.5	3.0	Acetone	-40	93	–	–

\*poor reproducibility (scale up)

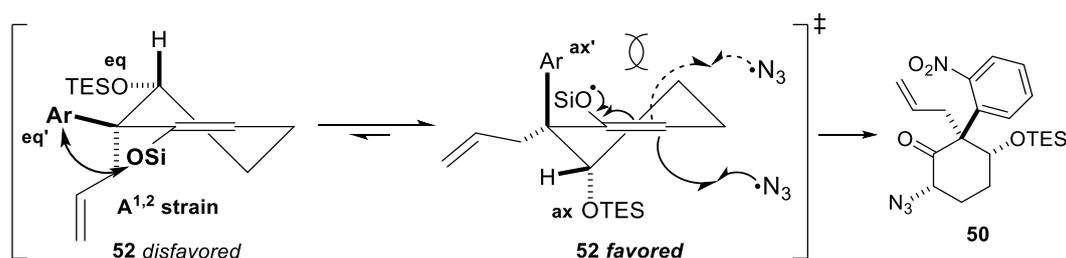
**Table 5.** Results of diastereoselective oxidative  $\alpha$ -azidation of **52**.

実際に反応を行った結果、文献と同一条件である Entry 1 で所望の  $\alpha$ -アジドケトン **50** を収率 45% 且つ単一ジアステレオマーで得ることができた。この時ケトン **49** の生成も確認された為、Entry 2 では試薬の当量を減じ、反応温度を  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  まで低下させたところ、ケトン **49** の生成は認められず **50** を 49%、原料 **52** を 46% 回収した。以降、Entry 3 に示す条件を最適条件とし合成を行ったが、グラムスケールでの再現が得られない結果であった。反応系を観察すると基質 **52** が  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  下アセトニトリルに溶解仕切っておらず、反応の進行と共に溶解していく様子であった。その為、溶媒をアセトンへと変更したところ **52** が完全に溶解し、再現よく高収率で **50** を合成できた (Entry 4, 93%, 7 g スケール)。

**50** は IR にてアジド基に由来する  $2100\text{ cm}^{-1}$  の吸収が観測された事、ESI-MS において疑似分子イオンピーク  $453\text{ [M+Na]}$  が観測された事からその生成を確認した。アジド基の相対立体化学は、 $^1\text{H NMR}$  において  $\alpha$ -ブロモケトン **53** と類似したチャートが観測さ

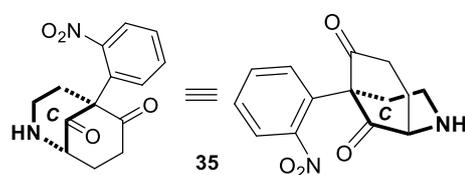
れた事より所望の  $\alpha$  配置と推定した。

本反応の立体選択性を、**Scheme 18** のように考察した。**52** には二つの半イス型配座が考えられるが、左の配座は擬エクアトリアル位をとるニトロフェニル基とシリルエーテル部位のアリル歪みによって相対的に不利となる。その為、平衡は右の配座に偏っており、同配座においてニトロフェニル基との 1,3-ジアキシャル相互作用を避けるようにアジドラジカルが  $\alpha$  面から反応し **50** を与えると考えられる。

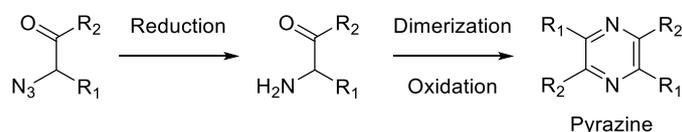


**Scheme 18.** Explanation of diastereoselectivity.

次に、C 環構築に向けた環化反応について詳説する（逆合成解析のジケトン **35**, **Figure 9**）。導入したアジド基の性質を活かす為、オレフィン部位を酸化的に開裂した後、Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応によって C 環を構築する事とした。一般に、 $\alpha$ -アジドケトンの Staudinger 反応（及びアジド基の還元）はピラジンの生成等の副反応により困難と報告されている<sup>31)</sup> (**Scheme 19**)。基質 **50** においては先の実験結果よりケトンがネオペンチル位であり反応性に乏しく、且つ分子内反応である為、この欠点を克服できると予想した。

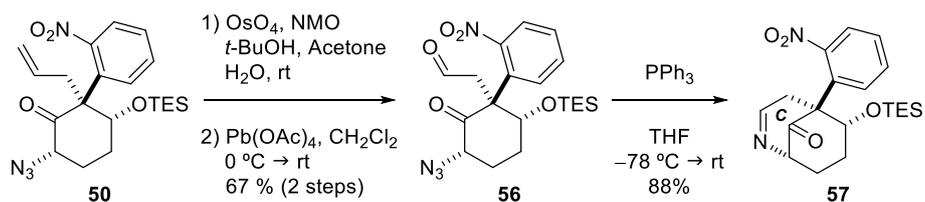


**Figure 9.** Diketone **35**.



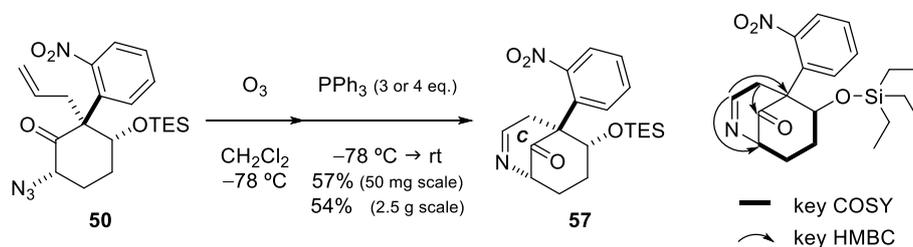
**Scheme 19.** Pyrazine formation via self condensation of  $\alpha$ -amino ketones.

まず **50** のオレフィン部位を  $\text{OsO}_4$  でジオール化した後、粗生成物のまま  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中、四酢酸鉛で処理することで 2 工程収率 67% にてアルデヒド **56** を合成した。**56** に対して THF 中  $\text{PPh}_3$  を用いて Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応を行うと、所望のイミン **57** を収率 88% で得ることができ、C 環構築に成功した（次頁、**Scheme 20**）。



**Scheme 20.** Synthesis of imine **57** via Staudinger / intramolecular aza-Wittig reaction.

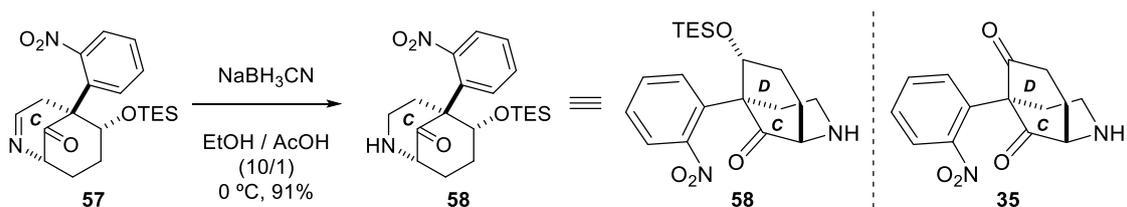
上記の結果を踏まえ、**50** に対してオゾン分解を行い、生じたオゾニドの還元的処理をホスフィンで行えばワンポットで **57** が得られると期待した。種々条件検討の結果、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  下オゾン分解を行った後、 $\text{PPh}_3$  を 3~4 等量加えて徐々に室温まで昇温する事で、**57** を最高 57% の収率で合成できた (**Scheme 21**)。



**Scheme 21.** One-pot ozonolysis / Staudinger / intramolecular aza-Wittig reaction.

**56** は  $^1\text{H}$  NMR においてアルデヒドに由来するシグナル  $\delta$  9.54 ppm (1H, br-s) を観測した事からその構造を確認した。また、**57** は  $^1\text{H}$  NMR 及び  $^{13}\text{C}$  NMR においてイミンに由来するシグナルを  $\delta$  7.88 ppm 及び  $\delta$  162.7 ppm に観測した事、更に各種 2D-NMR 解析からその構造を確認した。

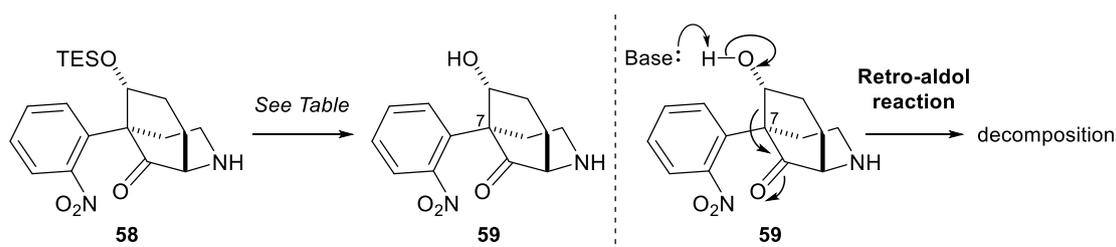
最後に **57** のイミン部位を水素化シアノホウ素ナトリウムで選択的に還元し、アミン **58** を収率 91% で得た (**Scheme 22**)。 **58** は  $^1\text{H}$  NMR において、アミン付け根のメチレンプロトンに由来するシグナル  $\delta$  3.71, 2.93 ppm を観測した事からその構造を確認した。**58** は逆合成解析におけるジケトン **35** に相当する化合物である。



**Scheme 22.** Synthesis of amine **58**.

## 第二節 環化前駆体 **34** の合成と金触媒環化反応の検討

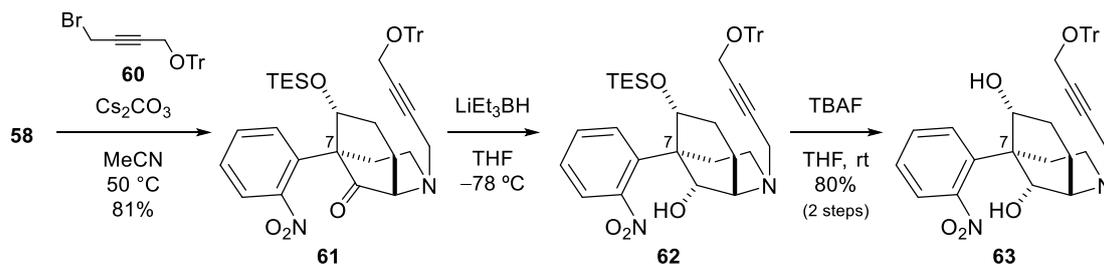
重要中間体 **58** まで合成できた為、続いて環化前駆体 **34** の合成に向け検討を行った。まず、ジケトン **35** へと変換すべく TES 基の脱保護を検討した (Table 6)。



Entry	Reagent (eq.)	Solv.	Temp. (°C)	Result
1	TBAF (1.2)	THF	-78	N.R.
2	TBAF (1.2)	THF	-60 → -40	decomposition
3	TBAF (1.5), AcOH (1.5)	THF	0 → rt	N.R.
4	TASF (1.5)	DMF	0	decomposition
5	HF·pyr. (1.5)	THF	0	decomposition after work up
6	4M HCl in MeOH		0	complex mixture

Table 6. Results of deprotection of TES group.

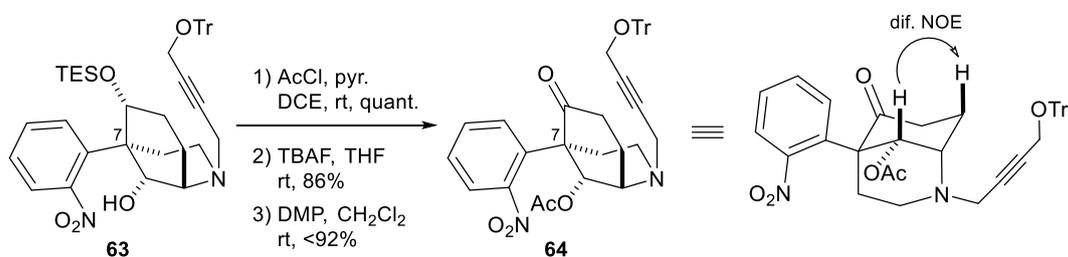
始めに TBAF を用いて検討を行ったところ、Entry 2 に示すように  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  で基質の分解が認められた。これまでの知見から、塩基性条件下レトロアルドール反応による基質の分解が予想された。そこで、反応系の塩基性を抑える目的で AcOH 添加の条件を行ったが反応は進行せず (Entry 3)、TASF を用いる条件では基質が分解する結果であった (Entry 4)。唯一 Entry 5 の HF·pyr を用いる酸性条件下の反応では、TLC 上で新たなスポットが確認されたが、後処理後に基質が分解しアルコール **59** は得られなかった。レトロアルドール反応が生じやすい原因は、7 位の四級炭素原子がニトロフェニル基のベンジル位かつケトンの  $\alpha$  位であり脱離能が高い為と考えられる。そこで、以下に示す合成経路により TES 基の脱保護を行うこととした (Scheme 23)。



Scheme 23. Synthesis of diol **63**.

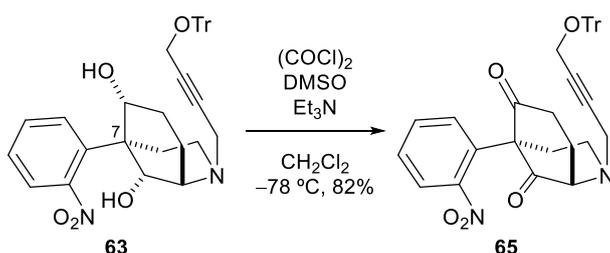
すなわち、**61** のケトン還元する事で7位四級炭素原子の脱離能を抑えた後、TES 基の脱保護を行えばレトロアルドール反応を抑制できると考えた。また基質の取り扱いを容易にする為、*N*-アルキル化を先に行うこととした。

まず **58** に対し炭酸セシウム存在下、別途合成したアルキルブロミド **60**<sup>32)</sup> を作用させ **61** を収率 89% で得た。**61** は <sup>1</sup>H NMR においてアルキル鎖に由来するシグナルを観測した事により、その構造を確認した。続いてケトンの還元を種々検討したところ、THF 中 -78 °C 下 LiEt<sub>3</sub>BH を用いるとジアステレオ選択的に還元が進行することを見出した。その後、TBAF を用いた脱保護は問題なく進行し 2 工程収率 80% でジオール **63** を合成できた。なお、二級水酸基の立体化学は **Scheme 24** に示す基質 **64** に変換した後、差 NOE 相関によって確認している。



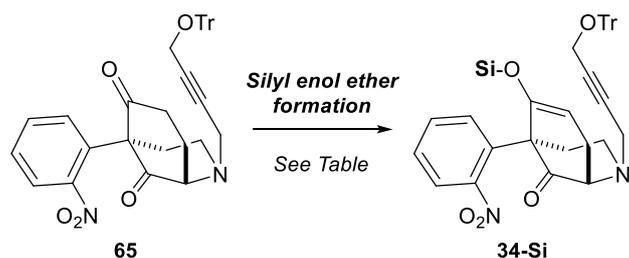
**Scheme 24.** Determination of relative stereochemistry of **63**.

続いてジオール **63** を Swern 酸化の条件に付し、所望のジケトン **65** を収率 82% で合成した (**Scheme 25**)。 **65** は <sup>13</sup>C NMR において、ケトンに由来するシグナルを  $\delta$  207.4, 202.1 ppm に観測した事からその構造を確認した。



**Scheme 25.** Synthesis of diketone **65**.

次に、ジケトン **65** に対してシリルエノールエーテル化の検討を行った (次頁、**Table 7**)。



Entry	Base (eq.)	Si reagent (eq.)	Solv.	Temp. (°C)	Result	
					34-Si (%)	65 (%)
1	Et <sub>3</sub> N (10 + 30)	<b>TMSOTf</b> (5 + 15)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt	-	38
2	Et <sub>3</sub> N (20 + 30)	<b>TMSCl</b> (10 + 15)	DMF	60 → 130	-	-
3	LHMDS (5)	<b>TMSCl</b> (10)	THF	-78 → rt	trace	n.d.
4	KHMDS (2)	<b>TMSCl</b> (3)	Toluene	-78 → 0	76	13
5	KHMDS (5)	<b>TESCl</b> (6)	Toluene	-78 → rt	62	<22
6	KHMDS (2)	<b>TBSCl</b> (4)	Toluene	-78 → rt	N.R.	
7	KHMDS (2)	<b>TIPSCl</b> (4)	Toluene	-78 → rt	N.R.	

n.d. = not determined

**Table 7.** Results of silyl enol ether formation.

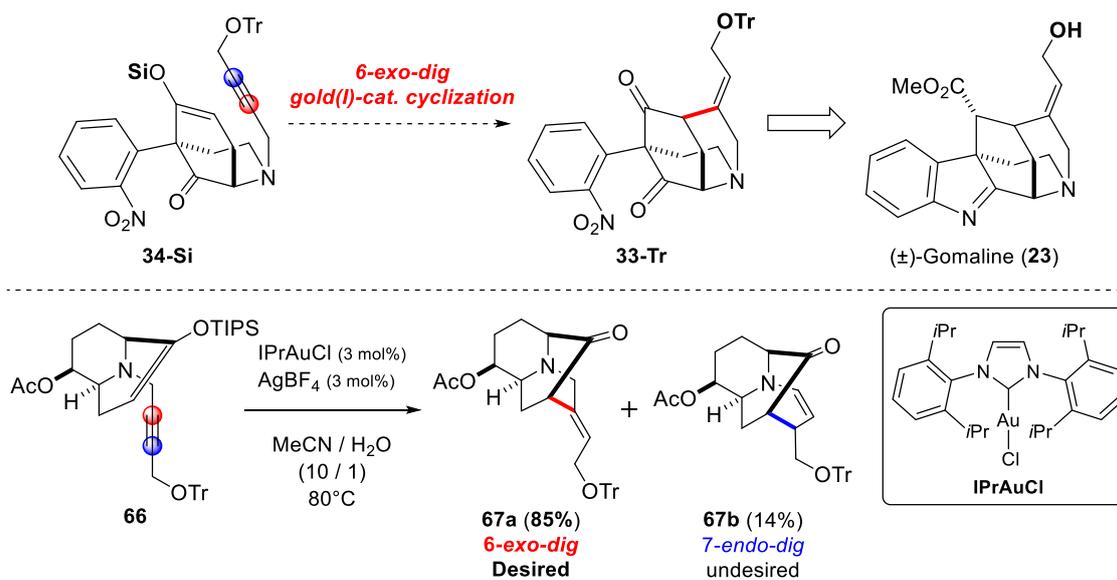
Entry 1, 2 では塩基に Et<sub>3</sub>N を用い、熱力学論支配の条件下で TMS エノールエーテル化を行ったが **34-TMS** は全く得られなかった。これに対して、速度論支配の条件下では、THF 中 LHMDS を用いた場合には **34-TMS** を痕跡量しか得られなかったものの (Entry 3)、Toluene 中 KHMDS を用いた場合に収率 76% で **34-TMS** 合成することができた (Entry 4)。一般に金触媒環化反応に用いる基質は反応の酸性条件下に耐えうる嵩高いシリル基を有するシリルエノールエーテルが好ましいので、Entry 5~7 では TMS より嵩高いシリル化剤を用いて検討を行ったが、**34-TES** が中程度の収率で得られるのみだった。TBSCl, TIPSCl の場合に反応が進行しない要因は、隣接するニトロフェニル基の立体障害と考えられた。

**34-TMS** 及び **34-TES** は <sup>1</sup>H NMR において、それぞれシリルエノールエーテルのオレフィン部位に由来するシグナル δ 5.11, 5.09 ppm を観測した事からその構造を確認した。

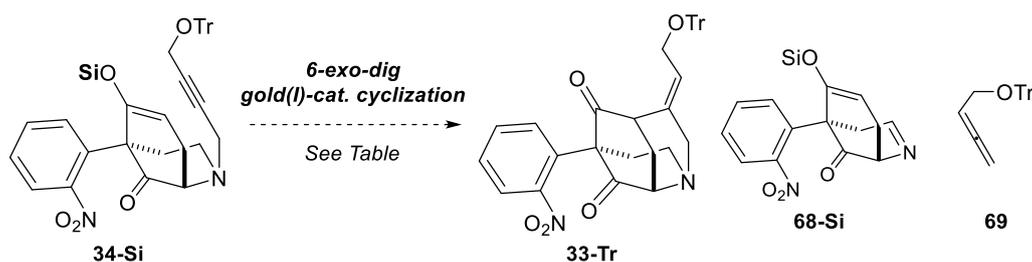
続いて、得られた環化前駆体 **34-TMS** 及び **34-TES** を用いて、金触媒環化反応の検討を行った (p.32, **Table 8**)。所望の反応が進行した場合、天然物 Gomaline (**23**) のアリールアルコール部分に対応するエチリデン側鎖末端に酸素官能基を有する化合物 **33-Tr** が得られる (次頁, **Scheme 26**)。この時、**Scheme 26** の下段に示す当研究室の別タイプのインドールアルカロイドの合成の知見を参考に、アルコールの保護基としてトリチル基

を選択した。

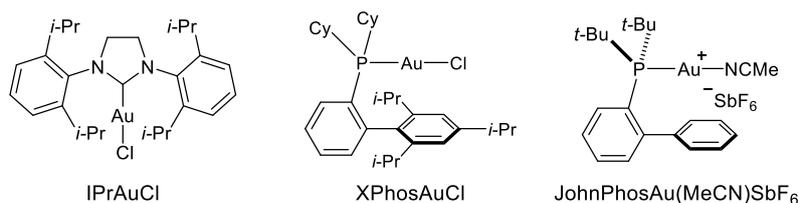
すなわち当研究室の前田は、基質 **66** に対して IPrAuCl 存在下で環化反応を行い、所望の 6-*exo-dig* 型の環化体 **67a** を収率 85%、7-*endo-dig* 型の環化体 **67b** を収率 14% で得ている<sup>33</sup>。本選択性は、末端側のアルキン炭素 (青) 周辺を嵩高くする事で、立体障害により内側のアルキン炭素 (赤) との反応が優先した結果と考えられたことから、基質 **34** においても同様の効果を期待した。



**Scheme 26.** Stereoselective synthesis of **67a** via gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization.



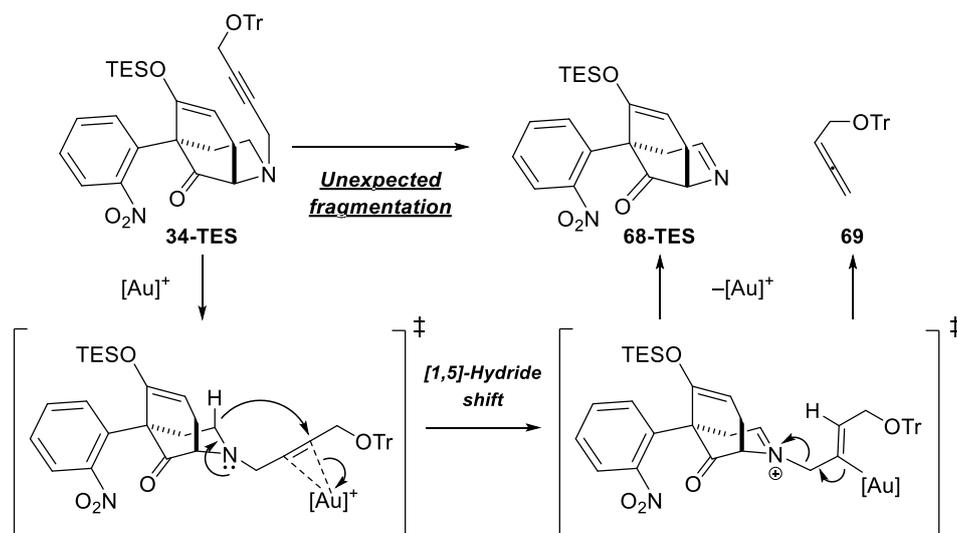
Entry	Si	Au cat. (mol%)	AgBF <sub>4</sub> (mol%)	Solv.	Temp. (°C)	68-Si (%)	69 (%)	34-Si (%)	66 (%)
1	TMS	IPrAuCl (20)	cat.	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	-	76	-	-
2	TMS	Ph <sub>3</sub> PAuCl (20)	cat.	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	-	-	4	16
3	TES	IPrAuCl (10)	10	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	35	52	<47	-
4	TES	Ph <sub>3</sub> PAuCl (20)	cat.	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	decomposition			
5	TES	-	10	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	N.R.			
6	TES	XPhosAuCl (20)	20	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	29	67	27	-
7	TES	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (10)	-	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	30	47	-	-
8	TES	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (10)	-	Acetone	80	-	38	-	-



**Table 8.** Results of gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization of **34**.

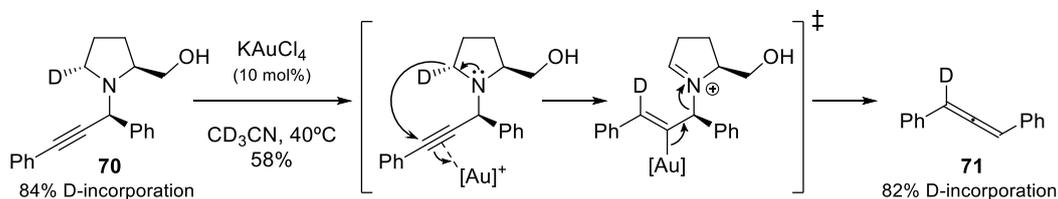
Entry 1, 3 で当研究室の前田が見出した最適条件で反応を行ったところ、Entry 1 ではアレン **69** のみが収率 76%、Entry 3 では **69** (52%)に加えてイミン **68-TES** が 35%得られた。**69** と **68-TES** の推定生成機構は後述する。また金触媒の配位子が PPh<sub>3</sub> の場合は、少量の原料を回収する又は反応系が複雑化するのみだった。(Entry 2, 4)。Entry 6 では配位子に XPhos を用いたが、結果は Entry 3 と同様であった。Entry 7, 8 では第一章で良好な結果を与えた JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> を用いて検討を行ったが、**68-TES** と **69** 以外の化合物は得られず、結果として何れの条件においても所望の環化体 **33-Tr** は得られなかった。

また、Entry 5 より **68-TES** と **69** は銀触媒のみの条件では生成していない為、これらは金触媒を介した予期せぬ分解反応により生成したと考えられる。その推定生成機構を次頁、Scheme 27 に示す。



**Scheme 27.** Unexpected fragmentation of **34-TES**.

まず金触媒によってアルキンが活性化された後、窒素孤立電子対の押し出しによって [1,5]-ヒドリド移動が生じる。生成したビニル-金中間体が金触媒の再生を伴いながら、C-N 結合の開裂により分解することで **68-TES** と **69** を与えると考えられる。また、本反応機構を支持する結果が Che らにより報告<sup>34)</sup>されている (**Scheme 28**)。



**Scheme 28.** Formation of **71** via gold(I)-catalyzed fragmentation reported by Che group.

すなわち Che らは重水素化ピロリジン **70** を用いて III 価の金触媒存在下にて反応を行い、重水素化アレン **71** を得た事により同様の機構を提唱している。

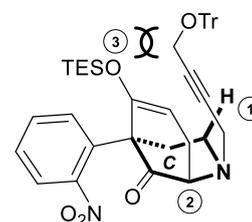
**68-TES** は  $^1\text{H}$  NMR においてイミンプトン由来のシグナル  $\delta$  7.78 ppm、 $^{13}\text{C}$  NMR においてイミン炭素由来のシグナル  $\delta$  159.7 ppm が認められ、ESI-MS において疑似分子イオンピーク 409 [M+Na] が観測された事からその生成を確認した。**69** は  $^{13}\text{C}$  NMR においてアレン由来のシグナル  $\delta$  208.7, 88.5, 76.1 ppm が認められ、ESI-MS において疑似分子イオンピーク 335 [M+Na] が観測された事からその生成を確認した。

以上より、環化前駆体 **34** を用いた金触媒環化反応では所望の環化体を得る事は困難と判断し、次節に示す新たな環化前駆体の合成に着手した。

### 第三節 新たな環化前駆体の合成と金触媒環化反応の検討

前節において、所望の環化反応が進行しない原因として

- ① 環化反応に先立って、三級アミン部位から[1,5]-ヒドリド移動が進行する。
- ② C環の配座が環化反応に適さず、反応点が接近しない。
- ③ 反応点が接近する際、TES基とTr基が立体障害となる。



34-TES

Figure 10.  
Interferences with  
the cyclization.

の三点が考えられた (Figure 10)。この問題を克服すべく、各々に対応した三つの新たな環化前駆体 **72**, **73**, **74** を設定した (Figure 11)。

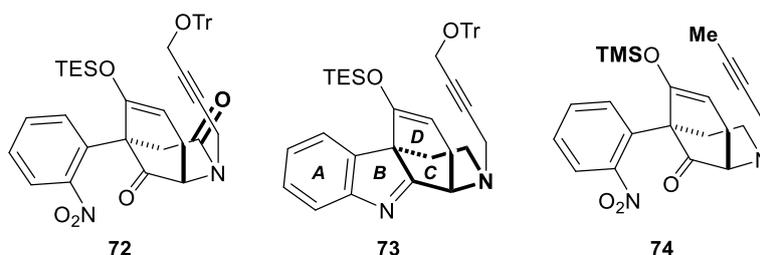
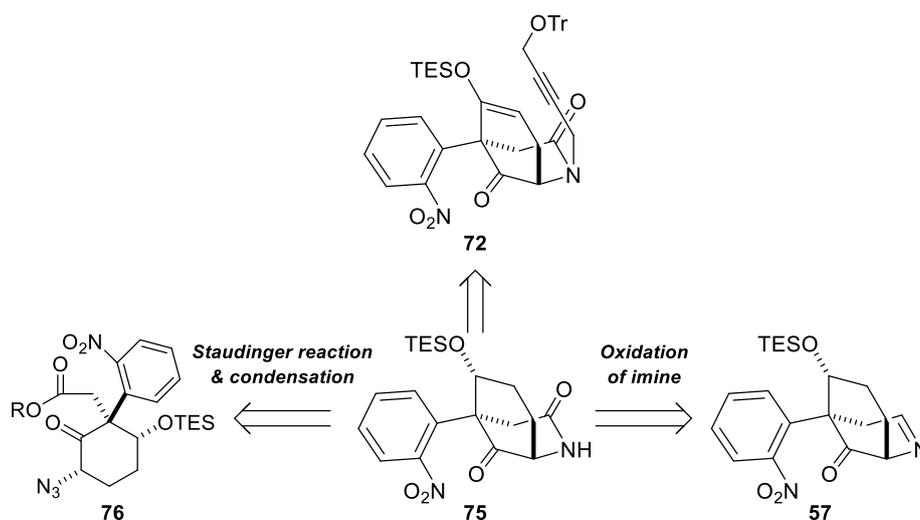


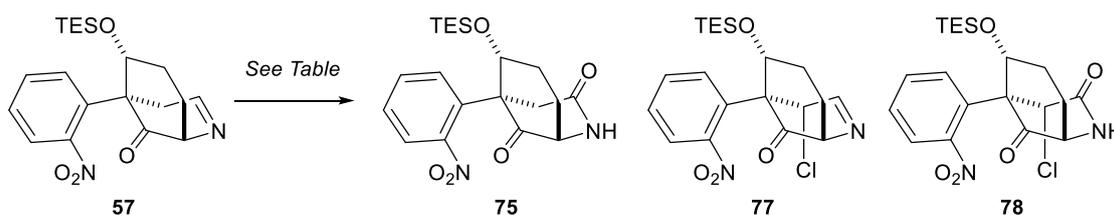
Figure 11. New gold(I)-catalyzed cyclization precursors.

**72** は三級アミンをアミドへと変更した化合物で、転位するヒドリドが存在しない為①の解決を期待できる。また②の解決には、C環の配座を変化させる必要がある。そこで、合成終盤に予定していたインドレニン環構築を先に行った基質 **73** を考案した。**73** は A~D の環を有したアドバンストな化合物であり、環化反応が進行すれば後の合成にも有利である。**74** はアルキン末端をメチル基、且つシリルエーテル部位を TMS 基に変更した基質である。考える最も立体障害の小さい組み合わせであり、③の解決を期待した。以下、各基質の合成について順に詳述する。

次頁 Scheme 29 に **72** の合成計画を示す。**72** はラクタム **75** から前節同様の変換で合成できると考えられる。**75** はイミン **57** の酸化反応、あるいはカルボン酸誘導体 **76** の Staudinger 反応と続く分子内縮合反応 (又は分子内 aza-Wittig 反応) により得られると考えた。



始めにイミン **57** の酸化反応を検討した (Table 9)。

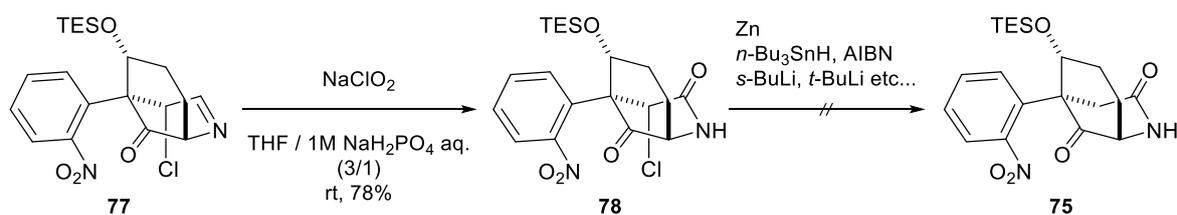


Entry	Reagent (eq.)	Solv.	Temp. (°C)	Result		
				75(%)	77(%)	78(%)
1	Iodosobenzene (2)	MeCN / H <sub>2</sub> O (1/1)	rt	complex mixture		
2	Iodosobenzene (1.5), TBAI (0.1)	MeCN / H <sub>2</sub> O (1/1)	0 → rt	recovered <b>57</b> (<11%)		
3	NaClO <sub>2</sub> (5), 2-Methyl-2-butene (10)	THF / 1M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> aq. (3/1)	rt	23	–	52
4	NaClO <sub>2</sub> (3.5), 2-Methyl-2-butene (xs)	THF / 1M NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> aq. (3/1)	rt	30	18	28

**Table 9.** Results of oxidation of imine **57**.

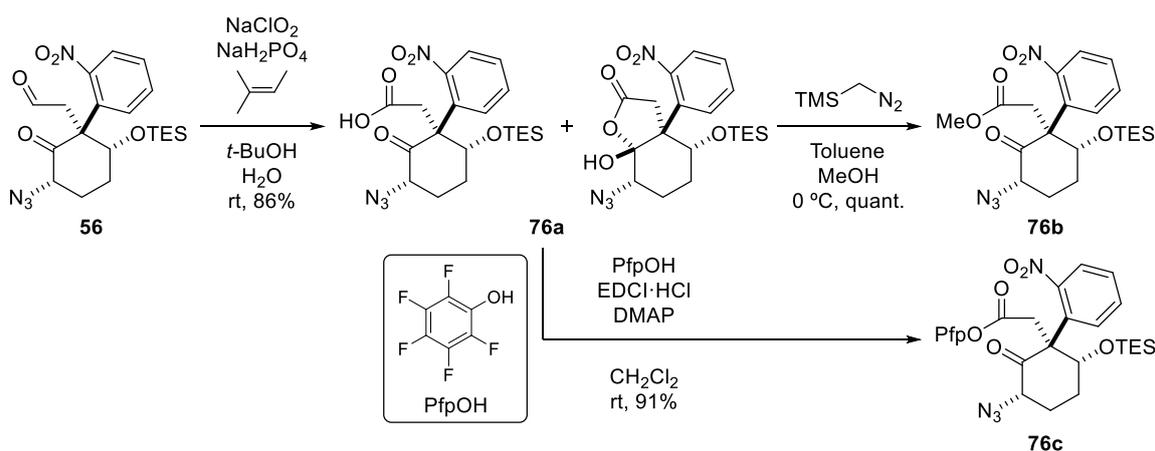
Entry 1 では Lee らによって報告されたヨードソベンゼンを用いる酸化反応<sup>35)</sup>を試みたが、複雑な混合物を与えるのみであった。TBAI の添加による本反応の促進効果が認められているが、ラクタム **75** は全く得られず、原料の回収率も低い結果だった (Entry 2)。Entry 3 では富岡らによって報告された Pinnick 酸化類似の条件<sup>36)</sup>を検討したところ、所望の **75** が収率 23% で、副生成物として  $\alpha$ -クロロラクタム **78** が 52% 得られた。また Entry 4 ではクロロ化を抑える目的で、NaClO<sub>2</sub> を減じ 2-methyl-2-butene を過剰量用

いて反応を行った。しかし **75** の収率は 30% に留まり、 $\alpha$ -クロロイミン **77** が 18%、**78** が 28% 副生した。**77**、**78** は、イミン **57** のエナミンへの互変異性化とエナミンのクロロ化 (**57**→**77**)、**77** のイミン部位の酸化 (**77**→**78**) を経て生成すると考えられる。実際、**77** を同様の条件に付すと **78** が得られた (**Scheme 30**)。種々検討を行ったものの **77**、**78** の生成が抑制できなかつた為、得られた **78** の還元による **75** への変換を試みた。しかし亜鉛を用いた条件ではニトロ基まで還元が進行し、またラジカル還元反応及びハロゲン-リチウム交換反応は全く進行せず **75** への変換は困難であった。



**Scheme 30.** Trial for reductive dehalogenation of **78**.

次にカルボン酸誘導体 **76** から **75** の合成を検討した。始めに、前節で合成したアルデヒド **56** の Pinnick 酸化により収率 86% でカルボン酸 **76a** を合成した (**Scheme 31**)。 **76a** は <sup>1</sup>H NMR においてヘミアセタール混合物として存在することが確認され、ESI-MS において疑似分子イオンピーク 471 [M+Na] が観測された事からその生成を確認した。その後、TMS ジアゾメタンで処理する事でメチルエステル **76b** を、ペンタフルオロフェニルフェノール (PfpOH) との縮合で **76c** をそれぞれ高収率で得た。



**Scheme 31.** Synthesis of carboxylic acid derivatives **76a-c**.

続いて、得られたカルボン酸誘導体 **76a-c** を用いてラクタム **75** の合成を検討した (Table 10)。

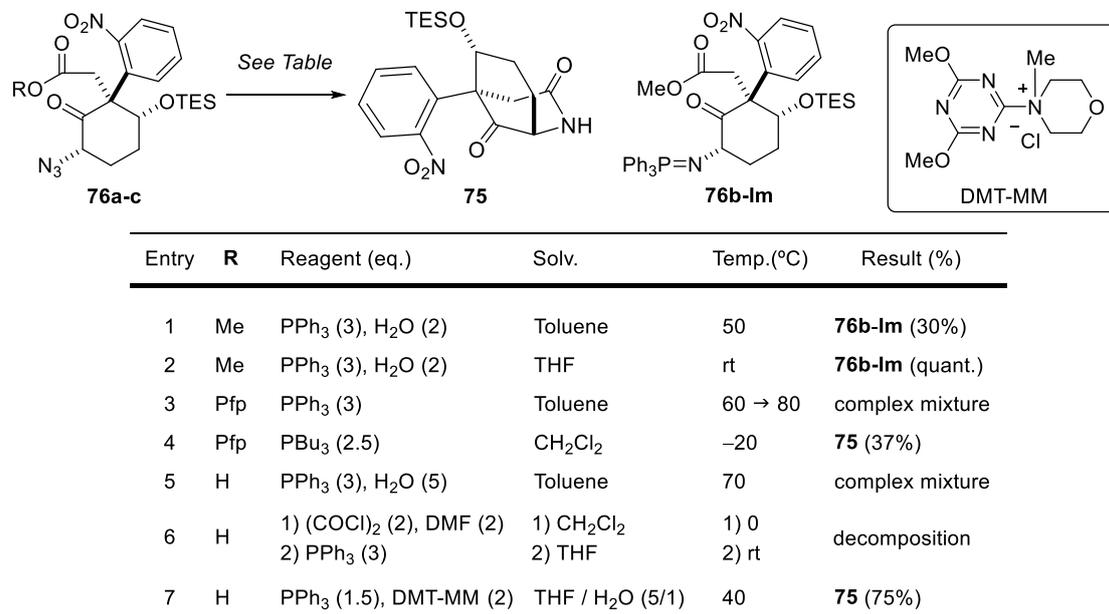
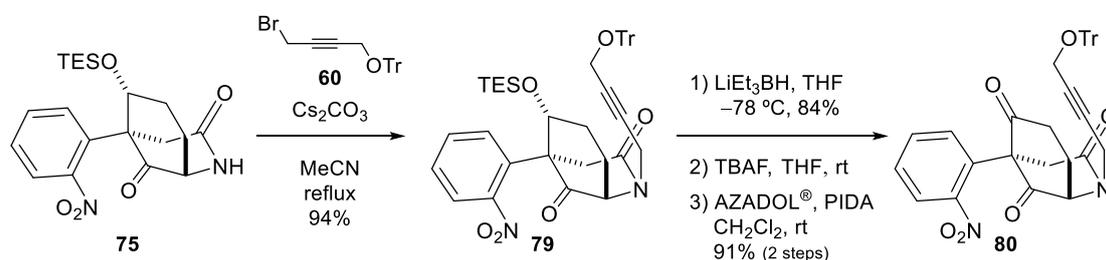


Table 10. Results of lactam formation.

Entry 1, 2 ではメチルエステル **76b** を用い Staudinger 反応の後、分子内縮合反応の進行を期待した。しかし、得られた生成物は Staudinger 反応の中間体イミノホスホラン **76b-Im** であり、単離した **76b-Im** を再度同様の条件に付しても **75** は得られなかった。次に福山、菅らにより報告されている Pfp エステルを用いた Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応<sup>37)</sup>を検討した (Entry 3, 4)。本法は構築困難な中員環ラクタムの合成にも利用可能な方法である。実際には、Entry 4 で -20 °C 下 PBu<sub>3</sub> を用いる条件にて **75** を合成できたが、その収率は 37% と満足いく結果ではなかった。Entry 6 では酸塩化物を経由した Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応を検討したが、複雑な混合物を与えるのみだった。ホスフィンの種類等、種々検討を重ねた結果、Entry 7 に示すように水・アルコール溶媒中で使用可能な縮合剤 DMT-MM<sup>38)</sup> と PPh<sub>3</sub> を組み合わせる条件を見出し、収率 75% にて **75** を合成することに成功した。

**75** は <sup>13</sup>C NMR におけるアミド炭素由来のシグナル δ 169.8 ppm が認められ、ESI-MS において疑似分子イオンピーク 405 [M+H] が観測されたことからその生成を確認した。

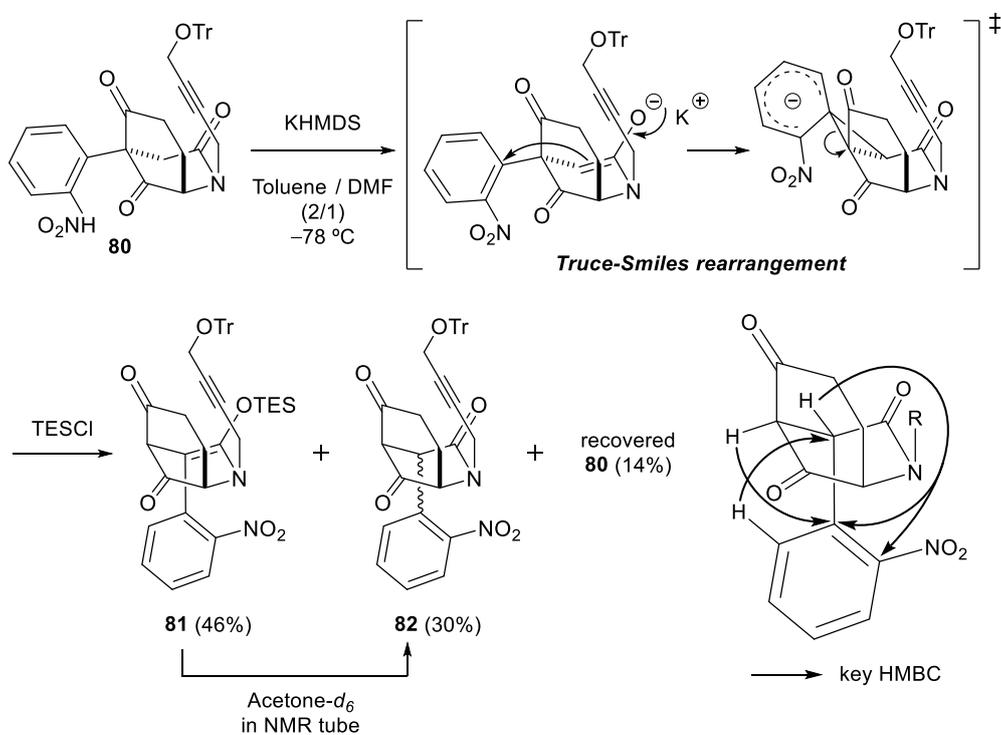
ラクタム **75** より前節の合成に倣いケトラクタム **80** の合成を行った (Scheme 32)。



Scheme 32. Synthesis of ketolactam **80**.

**75** は前節の二級アミン **58** に比べて求核性に乏しい為、*N*-アルキル化にアセトニトリル中加熱還流の条件を要したが、その収率は94%であった。その後、ケトンに LiEt<sub>3</sub>BH で還元し、TBAF により TES 基の脱保護を行いジオールへと変換した。ジオールの酸化は前節ではアミンの酸化を恐れて Swern 酸化を用いたが、AZADO 酸化<sup>39)</sup>へと変更する事で簡便且つ高収率でケトラクタム **80** を合成できた。

次に、得られたケトラクタム **80** に対しシリルエノールエーテル化を検討した (Scheme 33)。

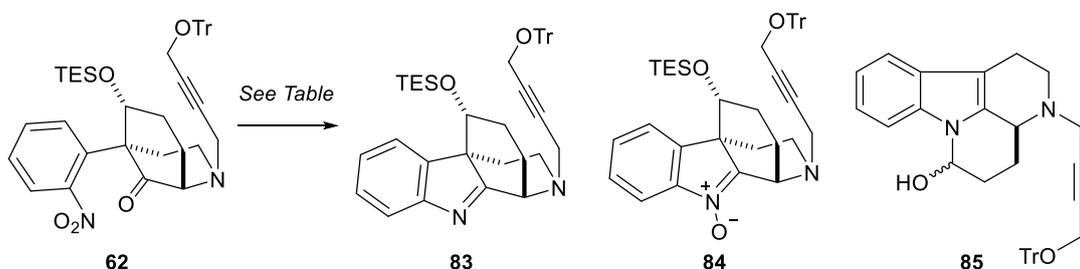


Scheme 33. Truce-Smith rearrangement of **80**.

速度論支配の条件下 (KHMDS, TESCl, Toluene / DMF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) で反応を行ったところ所望の環化前駆体 **72** は全く得られず、TES ケテンアミナル **81** を収率 46%、 $\alpha$ -ニトロフェニルラクタム **82** を収率 30% (ジアステレオマー混合物) にて得る結果であった。この結果は前頁に示したように、塩基性条件下 Truce-Smiles 転位によりニトロフェニル基がアミドの  $\alpha$  位に転位した事を意味している。また、熱力学支配の条件 (TMSCl, Et<sub>3</sub>N / TMSOTf, Et<sub>3</sub>N) では反応が進行しない、或いは同様に **82** が生成する結果であった。以上より、環化前駆体 **72** の合成は困難と判断した。

**81** の構造決定は NMR 解析からは困難であったが、重アセトン中で分解し **82** へと変換されることが判明した為、**81** は不安定なシリルケテンアミナルを含む構造を有すると判断した。**82** は、各種 2D-NMR の解析によってその構造を確認した。

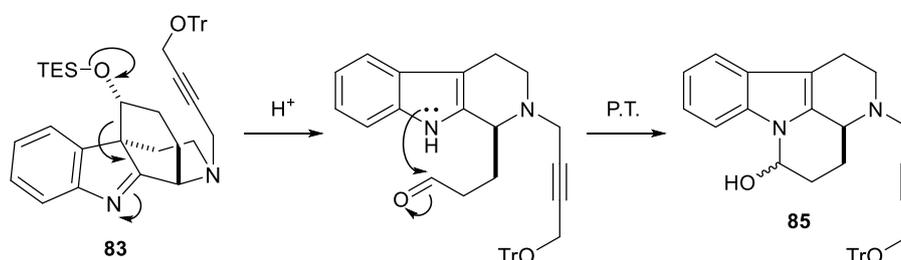
続いて、インドレニン型環化前駆体 **73** の合成を行った。**73** は前節で合成した **34-TES** のニトロ基の還元と脱水反応にて合成可能と考えられる。一般にニトロ基の還元には過酷な条件が用いられる事が多く、反応条件下 TES エノールエーテルの分解が懸念された。そこで予備実験として、基質 **62** を用いて穏和なニトロ基の還元条件を精査する事とした (Table 11)。



Entry	Reagent (eq.)	Solv.	Temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Result
1	TiCl <sub>3</sub> (8), NaOAc (25)	Acetone / H <sub>2</sub> O (2/1)	rt	<b>85</b> (57%), recovered <b>62</b> (19%)
2	Na <sub>2</sub> S (8)	EtOH	60	<b>83</b> (5%), <b>84</b> (40%)
3	FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O (10)	EtOH / 3% NH <sub>3</sub> aq.	80	<b>83</b> (9%), <b>84</b> (38%), recovered <b>62</b> (51%)
4	Zn powder (15), HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (15)	THF	rt	<b>83</b> (<69%), <b>84</b> (<25%), recovered <b>62</b> (2%)

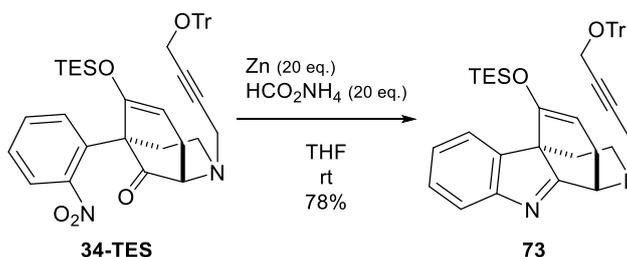
Table 11. Results of indolenine formation of **62**.

Entry 1 で、インドレニン環形成に汎用される三塩化チタンを用いる方法<sup>40)</sup>で検討したところ、所望のインドレニン **83** は全く得られずインドール **85** が 57% 副生した。**83** は反応条件下で、インドレニン環形成後に TES 基の脱保護を伴うレトロアルドール様の反応により生成したと考えられる (Scheme 34)。硫化ナトリウムを用いる条件<sup>41)</sup>、アンモニア存在下に硫酸鉄(II)を用いる条件<sup>42)</sup>で反応を行うと、**83** が僅かながら得られるものの主生成物はニトロロン **84** であった (Entry 2,3)。ニトロロンの還元法を詳細に調査した結果、Entry 4 に示す THF 中で亜鉛末とギ酸アンモニウムを用いる条件<sup>43)</sup>で効率的にニトロ基が還元できる事を見出し、中程度の収率で **83** を合成できた。本反応は室温下ほぼ中性条件で進行する為、**73** の合成にも適用可能と期待できる。



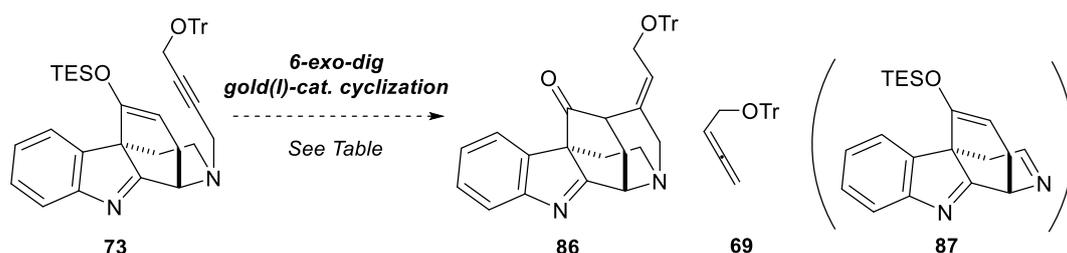
Scheme 34. Plausible mechanism of formation of **85**.

実際に **34-TES** に本条件を用いると、TES エノールエーテルを損なうことなく収率 78% で **73** を合成できた (Scheme 35)。**73** は <sup>13</sup>C NMR においてイミン炭素由来のシグナル  $\delta$  182.7 ppm が認められ、UV スペクトルにおいて 259.0, 202.0 nm にインドレニン骨格に特徴的な吸収を有するスペクトルが観測された事からその生成を確認した。



Scheme 35. Synthesis of indolenine **73**.

次に、得られたインドレニン型環化前駆体 **73** を用いて金触媒環化反応の検討を行った (次頁、Table 12)。



Entry	Au cat. (mol%)	AgBF <sub>4</sub> (mol%)	Solv.	Temp. (°C)	Result
1	IPrAuCl (20)	20	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	recovered <b>73</b> (66%)
2	Et <sub>3</sub> PAuCl (30)	30	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	<b>69, 73</b>
3	(4-CF <sub>3</sub> Ph) <sub>3</sub> PAuCl (30)	30	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80	<b>69, 73</b>
4	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (20)	-	Acetone	100*	<b>69</b> (39%)
5	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (30)	-	DCE / H <sub>2</sub> O (10/1)	85	<b>69, 73</b>
6	JohnPhosAu(MeCN)SbF <sub>6</sub> (30)	-	Toluene / H <sub>2</sub> O (10/1)	100	<b>69, 73</b>

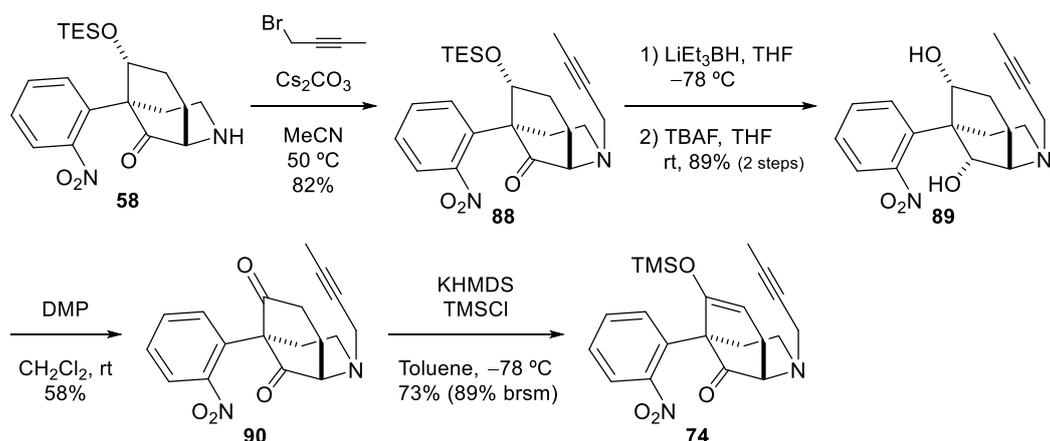
\*Sealed tube

**Table 12.** Results of gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization of **73**.

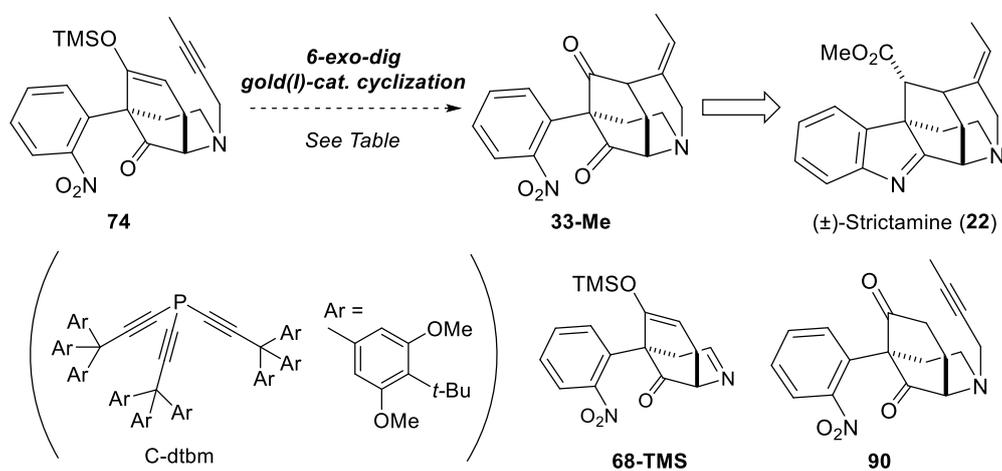
Entry 1 で前田が見出した最適条件で反応を行ったところ、前節で示した分解反応 (p.33、Scheme 27 参照) は生じなかったが反応も進行せず原料を回収する結果であった。NHC 配位子より嵩が小さいトリエチルホスフィン、或いはより電子不足なトリス 4-(トリフルオロメチル)フェニルホスフィンを配位子とする金触媒を用いて検討したが、アレン **69** と原料 **73** が得られるのみであった (Entry 2, 3)。Entry 4~6 では JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> を用いて、アセトニトリルより高沸点の溶媒中で反応を行ったが、同様に **69** と原料以外の化合物は得られなかった。アレン **69** の生成は分解反応の進行を示しているが、いずれの Entry においてもイミン **87** の生成を確認できなかったのは **87** が反応条件下分解した為と考えている。

最後に、立体障害を軽減した環化前駆体 **74** の合成と金触媒環化反応の検討を行った。**74** の合成は、前節のアミン **58** から環化前駆体 **34-TES** の合成に倣うこととした (pp.28-30 参照)。すなわち *N*-アルキル化、ケトンの還元、TES 基の脱保護、ジオールの酸化の 4 工程でジケトン **90** まで変換した後、KHMDS 存在下 TMSCl を作用させて **74** を収率 73% で得た (次頁、Scheme 36)。

合成した **74** を用い、金触媒環化反応の検討を行った (次頁、Table 13)。



**Scheme 36.** Synthesis of TMS enol ether **74**.

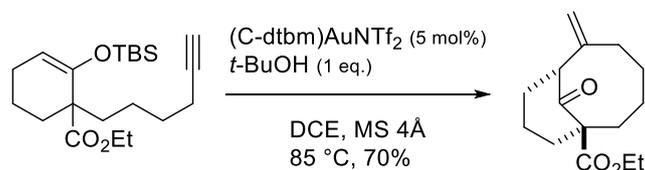


Entry	Au cat. (mol%)	AgBF <sub>4</sub> (mol%)	Solv.	Temp. (°C)	Result
1	IPrAuCl (10)	10	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	50 → 85	<b>68-TMS, 74</b>
2	IPrAuCl (20)	20	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	80, Microwave	<b>68-TMS, 74</b>
3	Et <sub>3</sub> PAuCl (10)	10	MeCN / H <sub>2</sub> O (10/1)	50	<b>74, 90</b>
4	(C-dtbm)AuBF <sub>4</sub> (10)	-	DCE / H <sub>2</sub> O (10/1)	rt → 80	<b>68-TMS, 74</b>

**Table 13.** Results of gold(I)-catalyzed 6-*exo-dig* cyclization of **74**.

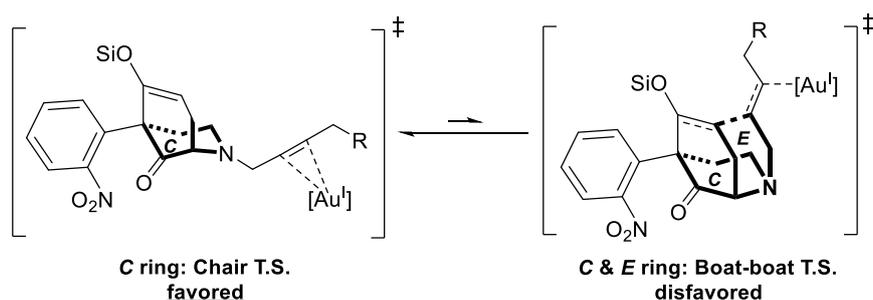
前田が見出した最適条件では前節同様の分解反応 (p.33、**Scheme 27** 参照) が進行し、**68-TMS** と原料 **74** を回収するのみだった (Entry 1)。Entry 2 ではマイクロウェーブ照射下、Entry 1 と同一条件で反応を行ったが同様の結果であった。トリエチルホスフィン配位子とする金触媒では、50 °Cの段階で基質 **74** の分解が認められ、ジケトン **90** を回収した (Entry 3)。Entry 4 では、金触媒の配位子として澤村らによって報告されている

C-dtbm<sup>44)</sup>を用いた。C-dtbm はキャビティー構造を有しており、反応空間における分子の折り畳みを利用して中員環形成を実現する配位子である (Scheme 37)。基質 **74** においても分子の折り畳みによる反応点の接近を期待して反応を行ったが、**68-Si** と原料を回収する結果であった。



**Scheme 37.** Semihollow phosphane ligands in the gold(I)-catalyzed cyclization.

第一節、第二節の結果を踏まえて、金触媒環化反応が進行しない原因を以下のように考察した (Scheme 38)。

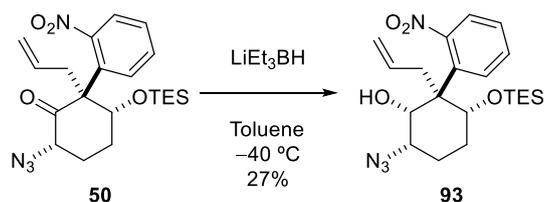


**Scheme 38.** Transition states for the gold(I)-catalyzed cyclization.

すなわち、金触媒環化反応は C 環及び形成される E 環がいずれもボート型配座となる遷移状態を経由して進行すると考えられる。しかし、本遷移状態は C 環がイス型配座の遷移状態に比べてエネルギー的に不利である為に反応が進行しないものと考えた。

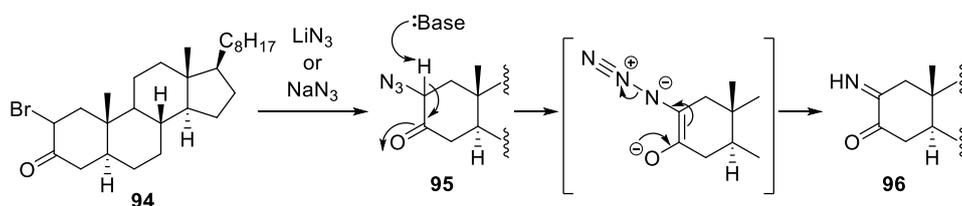
以上より、C 環を形成した段階での E 環構築は困難と判断し、次節に示す新たな逆合成を立案した。





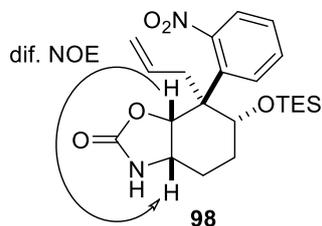
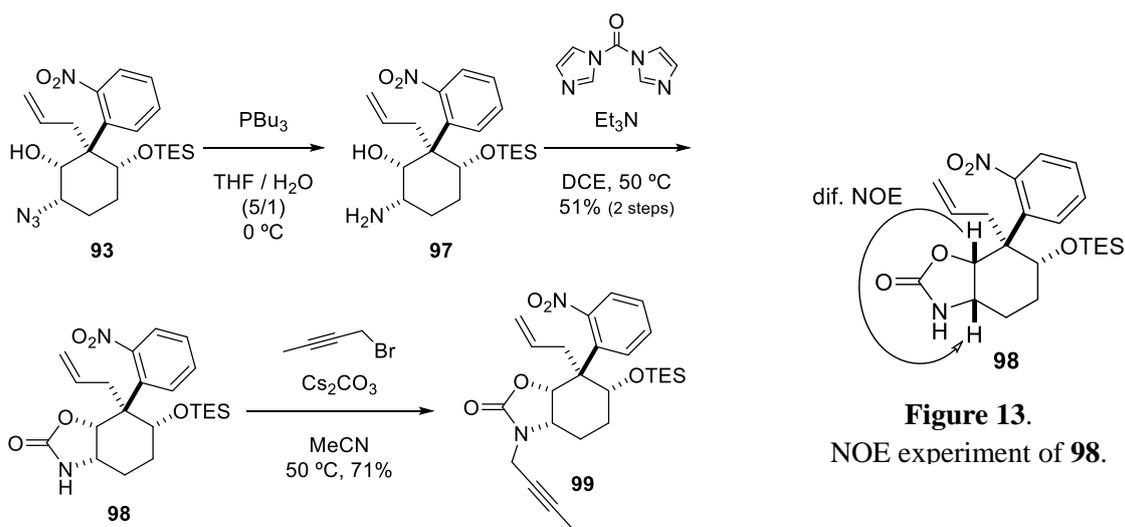
**Scheme 40.** Synthesis of alcohol **93**.

Purushothaman らは、 $\alpha$ -ブロモコレストアノン **94** から  $\alpha$ -アジドコレストアノン **95** への変換を試みた際、所望の **95** は全く得られずイミノケトン **96** を得たと報告している<sup>45)</sup> (**Scheme 41**)。彼らは **95** が塩基性条件下、窒素の脱離を伴って分解することで **96** が生成すると提唱している。**50** においても同様の副反応が生じたと予想され、反応系の複雑化はイミノケトンから更に還元が進行した複数の化合物の生成が原因と考えられる。



**Scheme 41.** Conversion of  $\alpha$ -azidoketone **95** to iminoketone **96** reported by Purushothaman group.

収率に課題を残すものの、環化前駆体に向けて以降の合成を進めることとした (**Scheme 42**)。

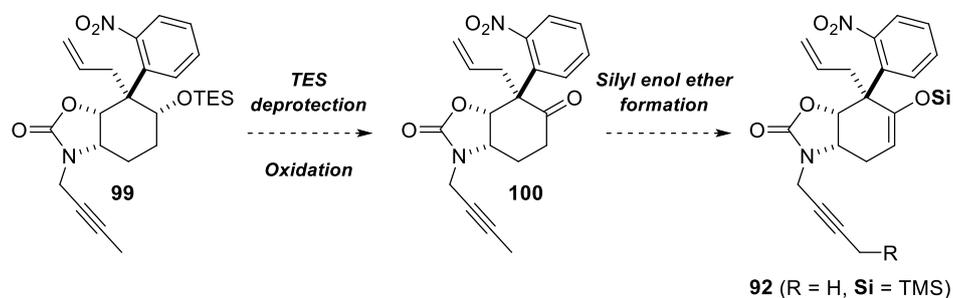


**Figure 13.**  
NOE experiment of **98**.

**Scheme 42.** Synthesis of cyclic carbamate **99**.

93 に対し、PBu<sub>3</sub> を用いた Staudinger 反応を行いアミノアルコール 97 に変換した後、CDI を作用させる事により 2 工程収率 51% で環状カルバメート 98 を合成できた。98 は <sup>13</sup>C NMR においてカルボニル炭素由来のシグナル δ 158.9 ppm が認められたことからその構造を確認した。また縮環部位の立体化学に関しては、差 NOE 相関によって確認した (Figure 13)。98 の N-アルキル化を行うことで、現在は化合物 99 までの合成を完了している。

今後は TES 基の脱保護、酸化によってケトン 100 へ変換した後、環化前駆体 92 の合成を行う予定である (Scheme 43)。



Scheme 43. Future plan.

## 結語

著者は、6-*exo-dig* 型の金触媒環化反応を基盤とし、以下に示す *E* 型エチリデン側鎖を有する 2 つのタイプのモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究を行った。

第一章では、C5-nor stemmadenine 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。本アルカロイドの内、Conolidine (**3**) は非オピオイド性新規鎮痛薬のリード化合物であるが、その詳細な作用機序は解明されていなかった。そこで、作用機序解明の為の分子プローブ合成を指向し、**3** 及びその類縁体 Apparicine (**4**)、16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine (**5**) の合成に着手した。シリルエノールエーテル **1** を用いた金触媒環化反応の再検討を行う事で、副生成物の構造並びに幾何異性体の特異な反応性を見出し、所望のアルデヒド **2** の収率を 92% まで改善できた。また得られた **2** より、**3**、**4**、**5** のラセミ全合成を達成した。

第二章では、Akuammiline 型インドールアルカロイドの全合成研究を行った。本アルカロイドの内、特徴的な籠状骨格を持つ化合物に対して様々な生物活性が報告されている。そこで、金触媒環化反応を用いた本アルカロイドの効率的合成法の確立を目的として、Strictamine (**22**) 及び Gomaline (**23**) を合成標的に研究を行った。対称ジケトン **36** を出発物質として、還元的な非対称化を含む 3 工程でシリルエノールエーテル **52** を得た。**52** に対して酸化的アジド化反応を行うことで、ジアステレオ選択的且つ高収率で  $\alpha$ -アジドケトン **50** を合成でき、 $\alpha$  位へのアミノ基等価体の導入に成功した。**50** からワンポットでのオゾン分解 / Staudinger / 分子内 aza-Wittig 反応を経由して重要中間体 **58** を合成し、本化合物を起点として各種環化前駆体へと導いた。金触媒環化反応によって所望の環化体を得るに至らなかったが、前駆体に至る合成ではアジドカルボン酸 **76a** から一工程でのラクタム **75** への変換、穏和な条件下でのインドレニン環形成反応といった有用な官能基変換法を見出すことができた。

## 実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

UV	: 日本分光 (JASCO) V-560
IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
$^1\text{H-NMR}$	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-400 (400 MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-400 (100 MHz)

$^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  はともに TMS を内部標準として測定した。

また singlet、doublet、triplet、quartet、quintet、septet、multiplet、broadened をそれぞれ s、d、t、q、quin、sep、m、br と略記した。

ESI-MS	: 日本電子 (JEOL) AccuTOF LC-plus JMS-T100LP
$\text{SiO}_2$	: Kanto Chemical Co., INC. Silica gel 60 (spherical, 100-210 $\mu\text{m}$ ): Open column
	: Kanto Chemical Co., INC. Silica gel 60 (spherical, 40-50 $\mu\text{m}$ ) : Flash column
	: Merck Silicagel 60 F <sub>254</sub> : TLC
$\text{Al}_2\text{O}_3$	: Merck Aluminium oxide 60 F <sub>254</sub> neutral : TLC
	: Merck Aluminium oxide 60 F <sub>254</sub> basic : TLC

NH-SiO<sub>2</sub> : Fuji Silysia Chemical, LTD.  
 Chromatorex NH (100-200 mesh) : Open column  
 : Fuji Silysia Chemical, LTD. TLC Plates NH : TLC

MPLC : Column : 草野 C.I.G. prepacked column silicagel  
 CPS-HS-221-05  $\phi$  22 mm $\times$ 100 mm  
 : System : 日本分光 (JASCO) UV-2080 Plus (Pump)  
 : 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)

単結晶 X 線構造解析 : Rigaku R-AXIS II C

反応に用いた全ての溶媒は使用前に蒸留した。

特に以下の無水溶媒は、記述の通りの操作により乾燥した。

Pyridine, Et<sub>3</sub>N, MeOH, EtOH,

*t*-BuOH, MeCN, HMPA, Toluene, DCE : CaH<sub>2</sub> 上で蒸留した。

DMF, DMSO, Acetone : MS 4Å で脱水後、蒸留した。

AcOH : KMnO<sub>4</sub> 上で蒸留した。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, Et<sub>2</sub>O, DME : Kanto Chemical Co., INC. より購入した有機合成用脱水溶媒を使用した。

#### TLC 発色試薬

a) リンモリブデン酸 EtOH 溶液

b) 1% *p*-Anisaldehyde in AcOH

c) 1% Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> in 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

d) モリブデン酸アンモニウム溶液

e) Hanessian 試薬 (セリウム-モリブデン酸アンモニウム溶液)

f) BCG EtOH 溶液

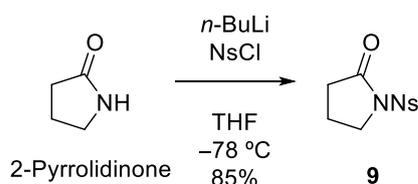
TLC を浸潤後、加熱発色させた。

h) ヨウ素

展開した TLC プレートを、ヨウ素-silicagel 混合粉末中に入れて放置し呈色させた。

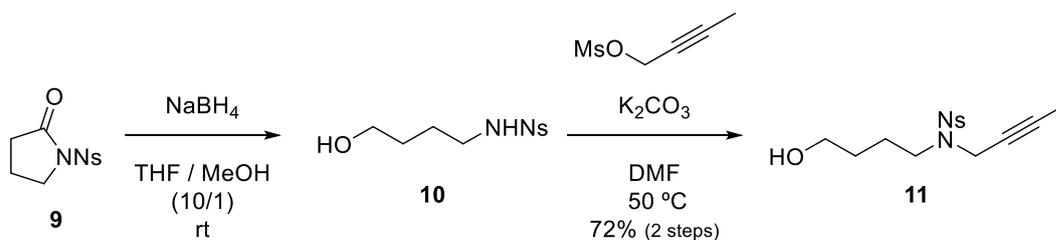
## 第一章に関する実験

### 第一節に関する実験



**9**: To a stirred solution of 2-pyrrolidinone (3.05 g, 35.8 mmol) in dry THF (30 mL) was added *n*-BuLi (2.66 M in *n*-hexane, 13.4 mL, 35.8 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature, a solution of NsCl (7.54 g, 34.0 mmol) in dry THF (42 mL) was added to the reaction mixture via a dropping funnel, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 22 h. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was recrystallized from a mixed solvent of AcOEt/*n*-hexane, and then filtrated to afford 6.39 g of **9**. The filtrate was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/2 to 1/1) to afford 1.40 g of **9**. A total of 7.79 g of **9** (85%) was obtained as a white solid. Spectral and physical properties are consistent with previously reported data.<sup>46)</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8.47 (1H, m), 7.83-7.71 (3H, overlapped), 4.08 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 2.52 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.22 (2H, quin,  $J = 7.6$  Hz).



**11**: To a stirred solution of **9** (1.02 g, 3.77 mmol) in a mixed solvent of dry THF/MeOH (13 mL,

10/1) was added NaBH<sub>4</sub> (428 mg, 11.3 mmol) in small portions at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 12 h at room temperature, the reaction was quenched by adding water. The resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product **10**, which was used for the next reaction without purification.

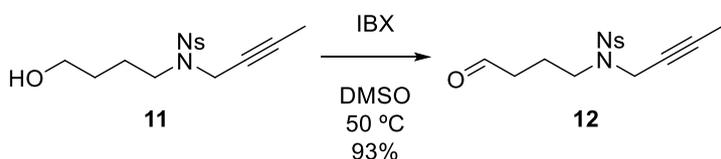
To a stirred solution of the above crude product of **10** in dry DMF (6.5 mL) was added a solution of alkylating reagent<sup>47)</sup> (615 mg, 4.15 mmol) in dry DMF (6.0 mL) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 7 h at 50 °C. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water three times and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/1) to afford **11** (882 mg, 72% from **9**) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8.05 (1H, m), 7.72-7.64 (2H, overlapped), 7.62 (1H, m), 4.13 (2H, q, *J* = 2.4 Hz), 3.67 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.43 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.75-1.64 (2H, overlapped), 1.67 (3H, t, *J* = 2.4 Hz), 1.63-1.54 (2H, overlapped).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 148.2, 133.5, 132.7, 131.4, 130.7, 123.9, 81.8, 71.7, 62.0, 46.4, 36.6, 29.2, 23.7, 3.2.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3565, 3391, 2924, 2873, 1540, 1350, 1160, 1125, 1025, 768, 740.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 349.0834; found 349.0799.



**12**: To a stirred solution of **11** (849 mg, 2.60 mmol) in dry DMSO (6.5 mL) was added IBX (946 mg, 3.38 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at 50 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with AcOEt. The resultant mixture was filtered through glass filter and the filtrate was washed with saturated

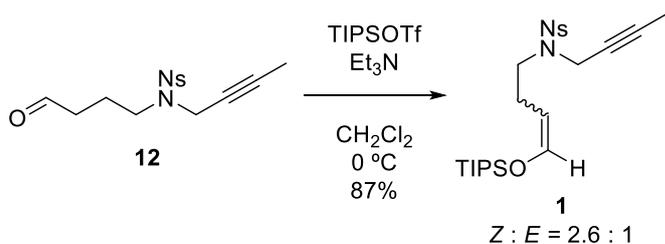
aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/3 to 1/1) to afford **12** (782 mg, 93%) as a pale yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9.78 (1H, s), 8.04 (1H, m), 7.74-7.65 (2H, overlapped), 7.63 (1H, m), 4.12 (2H, q, *J* = 2.4 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.58 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.92 (2H, quin, *J* = 7.1 Hz), 1.66 (3H, t, *J* = 2.4 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 201.1, 148.2, 133.6, 132.5, 131.4, 130.8, 124.0, 82.0, 71.7, 45.9, 40.4, 36.8, 19.7, 3.3.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1718, 1542, 1355, 1162, 1128.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 347.0678; found 349.0637.



**1**: To a stirred solution of **12** (760 mg, 2.34 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.8 mL) were added Et<sub>3</sub>N (0.718 mL, 5.15 mmol) and TIPSOTf (0.697 mL, 2.57 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 4 h at the same temperature, additional amount of Et<sub>3</sub>N (0.130 mL, 0.937 mmol) and TIPSOTf (0.126 mL, 0.468 mmol) were added to the reaction mixture. After stirring for another 1 h, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The resultant mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/6 to 1/5) to afford **1** (979 mg, 87%, an inseparable mixture of geometrical isomers, Z : E = 2.6 : 1) as a pale yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: *E* isomer, 8.05 (1H, m), 7.72-7.57 (3H, overlapped), 6.38 (1H, dt, *J* = 13.0, 1.4 Hz), 4.87 (1H, dt, *J* = 13.0, 5.9 Hz), 4.15 (2H, q, *J* = 2.4 Hz), 3.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.20 (1H, ddd, *J* = 7.5, 5.9, 1.3 Hz), 2.18 (1H, ddd, *J* = 7.5, 5.9, 1.3 Hz), 1.68 (3H, t, *J* = 2.4 Hz), 1.15 (3H, m), 1.07 (18H, d, *J* = 6.4 Hz), *Z* isomer, 8.05 (1H, m), 7.72-7.57 (3H,

overlapped), 6.31 (1H, dt,  $J = 5.9, 1.4$  Hz), 4.34 (1H, td,  $J = 7.2, 5.8$  Hz), 4.17 (2H, q,  $J = 2.4$  Hz), 3.41 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.41 (1H, ddd,  $J = 7.4, 7.4, 1.4$  Hz), 2.39 (1H, ddd,  $J = 7.4, 7.4, 1.4$  Hz), 1.66 (3H, t,  $J = 2.4$  Hz), 1.15 (3H, m), 1.07 (18H, d,  $J = 6.4$  Hz).

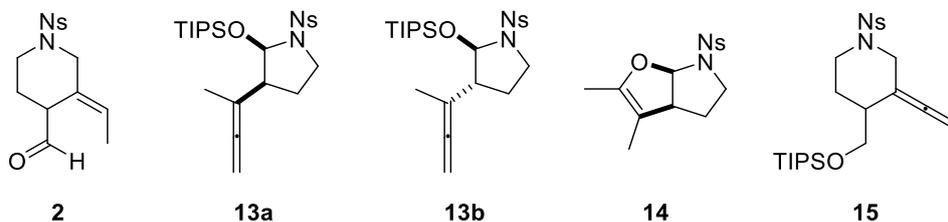
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 148.2, 142.8, 141.1, 133.4, 133.3, 133.0, 132.8, 131.32, 131.28, 130.6, 123.90, 123.86, 106.0, 104.5, 81.7, 81.5, 72.0, 71.9, 47.2, 46.1, 37.1, 36.5, 26.2, 22.1, 17.59, 17.57, 11.82, 11.75, 3.2.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 2867, 1658, 1544, 1359, 1164, 1124, 1087, 882.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  503.2012; found 503.2027.

### Gold(I)-catalyzed cyclization of **1**

*Representative procedure* (entry 8): To a stirred solution of **1** (559 mg, 1.16 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.8 mL) were added  $\text{H}_2\text{O}$  (25.1  $\mu\text{L}$ , 1.39 mmol) and JohnPhosAu(MeCN)SbF<sub>6</sub> (17.9 mg, 23.2  $\mu\text{mol}$ ) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 12.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The resultant mixture was diluted with  $\text{CHCl}_3$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/4 to 1/2 to 2/3) to afford **2** (252 mg, 67%) as a colorless oil, and diastereomixture of **13a** and **13b**, which was separated by MPLC (AcOEt/*n*-hexane = 1/2) to afford **13a** (150 mg, 27%) and **13b** (8.3 mg, 1.5%) as a white solid, respectively.



**2**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9.54 (1H, s), 7.95 (1H, m), 7.73-7.64 (2H, overlapped), 7.60 (1H, m), 5.90 (1H, q,  $J = 6.8$  Hz), 4.18 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.79 (1H, dddd,  $J = 12.8, 4.6, 2.4, 2.4$  Hz), 3.67 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 3.32 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 2.96 (1H, ddd,  $J = 13.3, 12.8, 2.7$  Hz), 2.34 (1H, dq,  $J = 13.3, 2.4$  Hz), 1.86 (1H, m), 1.75 (3H, dd,  $J = 6.8, 1.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 199.6, 148.3, 133.6, 131.7, 131.5, 130.8, 127.1, 126.3, 124.1, 51.6, 47.2, 43.7, 24.1, 13.0.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1719, 1542, 1371, 1355, 1163, 1126, 752, 732.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  347.0678; found 347.0636.

**13a:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.01 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 7.74-7.66 (2H, overlapped), 7.61 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 5.78 (1H, d,  $J = 3.4$  Hz), 4.65 (2H, dq,  $J = 3.1, 3.1$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz), 3.17 (1H, ddd,  $J = 9.8, 9.8, 8.0$  Hz), 2.26 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.84 (1H, ddd,  $J = 12.9, 6.2, 6.2$  Hz), 1.79 (3H, t,  $J = 3.1$  Hz), 1.24 (3H, m), 1.099 (9H, d,  $J = 7.6$  Hz), 1.095 (9H, d,  $J = 7.6$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 208.0, 148.4, 133.6, 131.8, 131.3, 131.2, 124.2, 95.7, 85.4, 75.4, 49.4, 45.7, 26.4, 18.4, 18.2, 18.1, 12.8.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2943, 2862, 1549, 1377, 1359, 1173, 1059, 1039.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  503.2012; found 503.2038.

**13b:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.13 (1H, m), 7.71-7.60 (3H, overlapped), 5.81 (1H, s), 4.64 (1H, m), 4.37 (1H, m), 3.43 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.01 (1H, dd,  $J = 12.0, 6.5$  Hz), 1.74 (3H, t,  $J = 2.7$  Hz), 1.14 (3H, m), 1.07 (18H, d,  $J = 6.9$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 205.2, 148.5, 133.8, 132.9, 131.5, 130.1, 124.3, 96.4, 87.8, 76.5, 50.7, 45.9, 27.1, 18.0 ( $\times 2$ ), 12.5.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2941, 2866, 1537, 1362, 1341, 1146, 1038, 1018.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  503.2012; found 503.2036.

**14:** white solid,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.20 (1H, m), 7.71-7.64 (2H, overlapped), 7.60 (1H, m), 6.10 (1H, d = 6.9 Hz), 3.69 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.5$  Hz), 3.57 (1H, br-t,  $J = 6.5$  Hz), 3.28 (1H, ddd,  $J = 11.7, 5.5, 5.5$  Hz), 2.02 (1H, m), 1.95 (1H, dd,  $J = 12.4, 5.5$  Hz), 1.56 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz), 1.51 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 148.4, 147.4, 133.8, 133.3, 131.6, 131.3, 123.6, 102.3, 92.6, 51.9, 46.4, 28.2, 11.0, 9.6.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2919, 1712, 1540, 1439, 1351, 1288, 1225, 1163, 1121, 1069, 1016.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  347.0678; found 347.0633.

**15:** white solid,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.00 (1H, m), 7.73-7.64 (2H, overlapped), 7.60 (1H, dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz), 4.79 (2H, m), 4.25 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.90 (1H, br-d,  $J = 12.1$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J = 9.4, 4.6$  Hz), 3.55 (1H, dt,  $J = 13.5, 3.0$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J = 9.4, 9.1$  Hz),

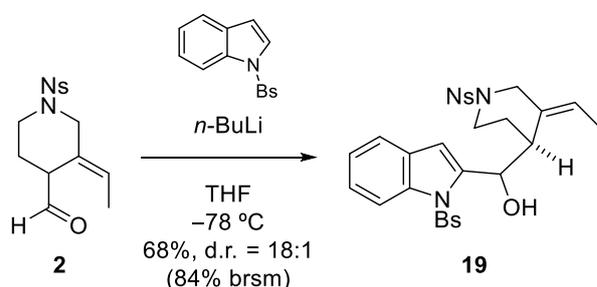
2.97 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 2.6$  Hz), 2.23 (1H, m), 2.12 (1H, dq,  $J = 13.5, 3.8$  Hz), 1.45 (1H, dddd,  $J = 13.5, 12.1, 11.4, 4.1$  Hz), 1.11-0.99 (21H, overlapped).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 203.0, 148.3, 133.5, 132.1, 131.3, 131.0, 124.0, 96.2, 77.5, 49.3, 45.8, 39.3, 28.8, 18.0, 11.9.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2944, 2866, 1542, 1372, 1359, 1166, 1062, 985, 930, 761, 651.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  503.2012; found 503.2050.

## 第二節に関する実験



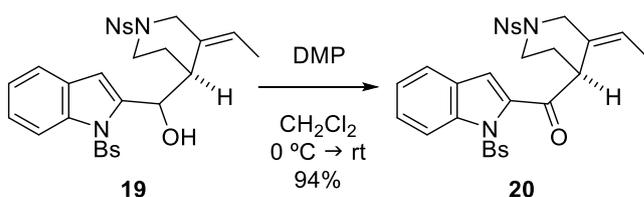
**19**: To a stirred solution of *N*-benzenesulfonylindole (59.4 mg, 231  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (0.84 mL) was added *n*-BuLi (2.66 M in *n*-hexane, 86.9  $\mu\text{L}$ , 231  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 0.5 h at the same temperature, a solution of **2** (30.0 mg, 92.4  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (1 mL) was added to the reaction mixture via a cannula, and the resultant mixture was stirred for 5.5 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and then diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/1.8 to 1/1.5 to 1/1) to afford **19** (36.5 mg, 68%, diastereomixture; major : minor = 18:1) as a white amorphous solid, together with recovered **2** (5.6 mg, 19%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: major isomer, 8.04 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.00 (1H, m), 7.76-7.65 (4H, overlapped), 7.61 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.42 (1H, ddd,  $J = 6.9, 6.9, 0.9$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.28 (1H, m), 7.21 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 0.9$  Hz), 6.64 (1H, s), 5.43 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 5.33 (1H, dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 3.91 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz), 3.68 (1H, dt,  $J = 13.0, 3.4$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J = 13.3$  Hz), 3.51 (1H, m), 3.33 (2H, m), 2.29 (1H, dq,  $J = 13.8, 2.9$  Hz), 1.77 (1H, m), 1.50 (3H, dd,  $J = 6.9, 1.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: major isomer, 148.3, 141.8, 137.8, 137.6, 134.1, 133.4, 132.2, 131.4, 131.3, 130.9, 129.2, 129.0, 126.2, 125.3, 124.2, 124.0, 121.2, 115.0, 112.6, 68.3, 51.0, 42.3, 38.7, 26.0, 13.1.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3527, 1541, 1362, 1171, 1127, 750.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  604.1188; found 604.1189.



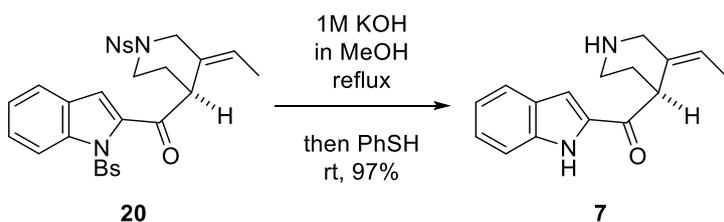
**20:** To a stirred solution of **19** (45.7 mg, 78.5  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) was added Dess-Martin periodinane (43.3 mg, 102  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and then diluted with  $\text{CHCl}_3$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ( $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 2/3$ ) to afford **20** (42.8 mg, 94%) as a white amorphous solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8.05 (1H, dd,  $J = 8.7, 0.9$  Hz), 7.99 (1H, m), 7.83 (2H, m), 7.73-7.65 (2H, overlapped), 7.61 (1H, m), 7.55-7.47 (2H, overlapped), 7.45-7.37 (3H, overlapped), 7.26 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 0.9$  Hz), 6.90 (1H, s), 5.70 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.13 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.83 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.52 (1H, td,  $J = 12.9, 3.0$  Hz), 2.38 (1H, dq,  $J = 13.7, 2.3$  Hz), 1.99 (1H, m), 1.51 (3H, dd,  $J = 6.9, 1.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 195.4, 148.4, 138.5, 137.8, 136.9, 134.1, 133.4, 132.2, 131.4, 130.8, 128.9, 128.8, 128.4, 127.4, 127.3, 127.0, 124.7, 124.0, 122.6, 116.3, 115.4, 51.0, 45.8, 43.6, 27.3, 13.2.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1686, 1542, 1368, 1162, 1089, 747, 725.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  602.1032; found 602.1051.



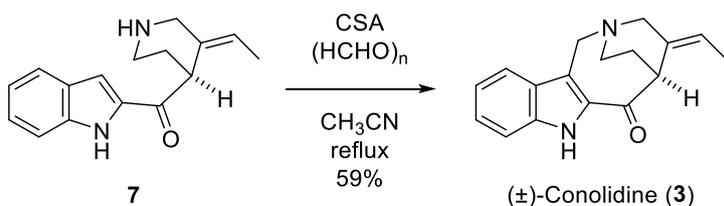
**7:** **20** (83.1 mg, 143  $\mu\text{mol}$ ) was suspended to 1M KOH in MeOH (1.4 mL), and the resultant mixture was stirred for 40 min at 70  $^{\circ}\text{C}$  under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, PhSH (29.4  $\mu\text{L}$ , 286  $\mu\text{mol}$ ) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred for 19 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding 1M aqueous HCl, and then diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . After separation of the two layers, the organic layer was extracted with 1M aqueous HCl. The combined aqueous layers were basified with 1M aqueous NaOH, resulting in precipitation of the solid. The solid was filtrated and washed with a small amount of cold  $\text{Et}_2\text{O}$ . The filtrate was extracted two times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. A total of 35.4 mg of **7** (97%) was obtained as a white solid. Spectral properties are consistent with previously reported data.<sup>9)</sup>

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9.02 (1H, br-s), 7.71 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.35 (1H, ddd,  $J = 7.8, 6.9, 0.9$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.16 (1H, ddd,  $J = 7.8, 6.9, 0.9$  Hz), 5.53 (1H, q,  $J = 6.9$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 3.71 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.32 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz), 3.15 (1H, td,  $J = 12.8, 2.9$  Hz), 2.98 (1H, m), 2.20 (1H, dq,  $J = 13.6, 2.5$  Hz), 1.91 (1H, m), 1.72 (3H, dd,  $J = 6.6, 1.6$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 193.6, 137.1, 135.2, 134.4, 127.6, 126.3, 123.1, 121.0, 120.7, 112.1, 108.9, 53.2, 43.3, 43.0, 31.6, 13.0.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3283, 2926, 1647, 1519, 1346, 1138, 752.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  255.1497; found 255.1452.



**3:** To a stirred solution of **7** (3.7 mg, 14.5  $\mu\text{mol}$ ) in dry MeCN (0.29 mL) were added  $(\text{HCHO})_n$  (8.7 mg, 290  $\mu\text{mol}$ ) and (+)-CSA (6.7 mg, 29.0  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature under Ar atmosphere,

and the reaction mixture was stirred for 20 h at 80 °C. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched by adding 1M aqueous NaOH. The resultant mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/40) to afford **3** (2.3 mg, 59%) as a white solid. Spectral and physical properties are consistent with previously reported data.<sup>9)</sup>

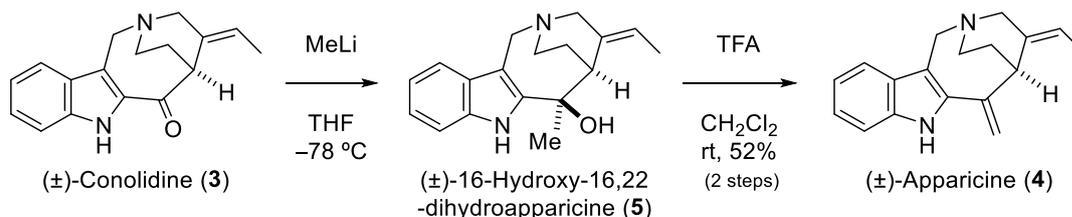
UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 313.0, 238.5.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8.98 (1H, br-s), 7.57 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.38-7.30 (2H, overlapped), 7.11 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.2, 1.8 Hz), 5.47 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.77 (1H, d, *J* = 18.6 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 18.6 Hz), 3.98 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.86 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.41 (1H, ddd, *J* = 13.7, 8.5, 3.0 Hz), 3.31 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.09 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.51 (3H, dt, *J* = 6.9, 1.1 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 193.4, 136.1, 133.5, 130.1, 127.9, 126.5, 122.9, 120.9, 120.5, 120.1, 111.7, 55.0, 53.3, 48.1, 44.2, 22.9, 12.7.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3333, 2926, 2856, 1634, 1530, 1438, 1329, 1112, 742.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 267.1497; found 267.1509.



**5:** To a stirred solution of **3** (5.2 mg, 19.5  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (0.78 mL) was added MeLi (3.0 M in diethoxymethane, 19.5  $\mu\text{L}$ , 58.5  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The resultant mixture was diluted with 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product **5** (3.6 mg), which was used for the next reaction without purification.

To a solution of the above crude product **5** in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added TFA (5.85 μL, 76.4 μmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 5.5 h at room temperature. The reaction mixture was quenched by adding 1M aqueous NaOH, and then diluted with 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/15) to afford **4** (2.7 mg, 52% from **3**) as a white solid. Spectral and physical properties are consistent with previously reported data.<sup>10)</sup>

UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 303.0.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.87 (1H, br-s), 7.43 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.40 (1H, s), 5.27 (1H, s), 5.27 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 17.9 Hz), 4.27 (1H, d, *J* = 17.9 Hz), 3.92 (1H, br-s), 3.83 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 12.3, 8.2 Hz), 3.22 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.08 (1H, ddd, *J* = 12.3, 12.3, 7.0 Hz), 2.17 (1H, dddd, *J* = 13.7, 11.4, 8.2, 5.5 Hz), 1.90 (1H, ddt, *J* = 13.7, 7.0, 2.4 Hz), 1.47 (3H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz).

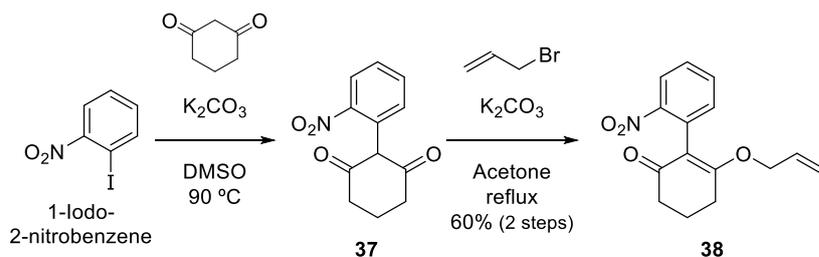
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 144.7, 136.6, 135.6, 131.4, 128.9, 123.1, 121.1, 119.5, 118.5, 112.6, 110.3, 110.1, 54.2, 53.9, 45.2, 41.0, 29.2, 12.6.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3265, 3055, 2927, 1457, 1443, 1327, 742.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 265.1705; found 265.1682.

## 第二章に関する実験

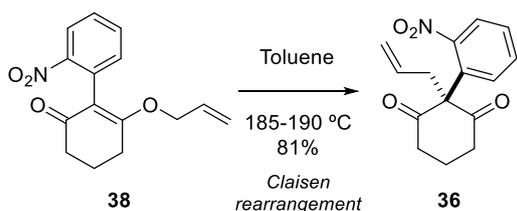
### 第一節に関する実験



**38**: To a stirred solution of 1-iodo-2-nitrobenzene (20.0 g, 80.3 mmol) and 1,3-cyclohexanedione (18.0 g, 160 mmol) in dry DMSO (267 mL) was added  $K_2CO_3$  (33.3 g, 240 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 5 h at 90 °C. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched by adding 1.5M aqueous HCl, and the mixture was diluted with  $CHCl_3$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with  $CHCl_3$ . The combined organic layers were washed with water, brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product **37** (22.0 g), which was used for the next reaction without purification.

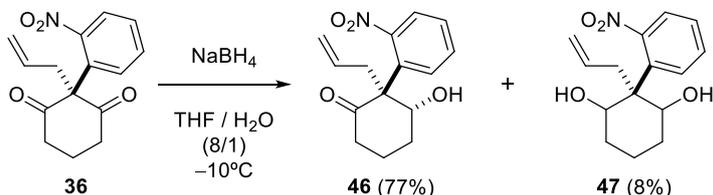
To a stirred solution of the above crude product **37** in dry acetone (267 mL) were added  $K_2CO_3$  (22.2 g, 160 mmol) and allyl bromide (10.2 mL, 120 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4 h at reflux temperature. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The resultant mixture was diluted with water and  $CHCl_3$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with  $CHCl_3$ . The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/1 to 3/2) to afford **38** (13.1 g, 60% over 2 steps) as a brown oil. Spectral and physical properties are consistent with previously reported data.<sup>25)</sup>

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.98 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz), 7.56 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.2$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.5$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz), 5.79 (1H, dddd,  $J = 17.2, 10.4, 5.1, 5.1$  Hz), 5.19 (1H, ddd,  $J = 10.4, 1.6, 1.6$  Hz), 5.16 (1H, ddd,  $J = 17.2, 1.6, 1.6$  Hz), 4.49 (2H, ddd,  $J = 5.1, 1.6, 1.6$  Hz), 2.72 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.14 (2H, m).



**36**: Dry toluene (91 mL) solution of **38** (13.1 g, 47.9 mmol) was divided into thirteen portions in a sealed tubes. The each reaction mixtures was stirred for 9 h at 185-190 °C under Ar atmosphere. After cooling to room temperature, the combined mixtures were evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford **36** (10.6 g, 81%) as a pale brown solid. Spectral and physical properties are consistent with previously reported data.<sup>25)</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 8.13 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.70 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.5 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.51 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.4 Hz), 5.60 (1H, dddd, *J* = 17.0, 10.2, 6.6, 6.6 Hz), 5.26 (1H, ddd, *J* = 17.0, 1.5, 1.5 Hz), 5.17 (1H, ddd, *J* = 10.2, 1.5, 1.5 Hz), 3.08 (2H, ddd, *J* = 6.6, 1.5, 1.5 Hz), 2.88-2.76 (4H, overlapped), 2.39 (1H, m), 2.19 (1H, m).

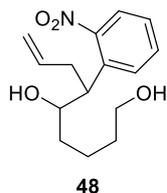


To a stirred solution of **36** (10.6 g, 38.7 mmol) in a mixed solvent of THF/H<sub>2</sub>O (8/1, 194 mL) was added in small portions NaBH<sub>4</sub> (880 mg, 23.2 mmol) at -10 °C under Ar atmosphere. After stirring for 8.5 h at the same temperature, additional amount of NaBH<sub>4</sub> (880 mg, 23.2 mmol) was added to the reaction mixture in small portions. After stirring for another 12 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by adding 1M aqueous HCl, and the mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/5 to 1/1) to afford an inseparable mixture of **46** and **47** (9.07 g) as a pale yellow oil. The ratio of **46** (77%) and **47** (8%) was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. Spectral and physical properties of **46** are consistent with previously reported data.<sup>28)</sup>

**46:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.91 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.60 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.9, 1.5$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz), 7.43 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.5$  Hz), 5.35 (1H, dddd,  $J = 17.2, 10.2, 7.3, 6.2$  Hz), 5.08 (1H, ddd,  $J = 17.2, 1.5, 1.5$  Hz), 4.97 (1H, ddd,  $J = 10.2, 1.5, 1.5$  Hz), 4.69 (1H, m), 3.51 (1H, dd,  $J = 16.3, 6.2$  Hz), 2.61 (1H, ddd,  $J = 16.3, 7.3, 1.5$  Hz), 2.45-2.37 (2H, overlapped), 2.19-1.92 (4H, overlapped).

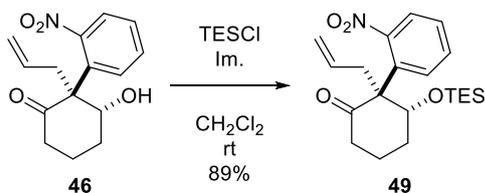
**47:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8.04 (1H, br-d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.6, 2.2$  Hz), 7.41 (1H, ddd,  $J = 8.1, 6.6, 2.2$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.2$  Hz), 5.68 (1H, dddd,  $J = 17.2, 10.4, 9.2, 4.4$  Hz), 5.19 (1H, br-d,  $J = 17.2$  Hz), 4.96 (1H, ddd,  $J = 10.4, 1.7, 1.7$  Hz), 4.68 (1H, m), 4.34 (1H, br-s), 2.91 (1H, dd,  $J = 16.1, 9.2$  Hz), 2.48 (1H, br-d,  $J = 16.1$  Hz), 2.02 (1H, m), 1.93-1.60 (5H, overlapped).

ESI-MS: 300  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



**48:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.68 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.55 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.6, 1.4$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.6, 1.4$  Hz), 5.64 (1H, dddd,  $J = 17.1, 10.3, 7.0, 7.0$  Hz), 5.00 (1H, ddd,  $J = 17.1, 1.6, 1.6$  Hz), 4.96 (1H, ddd,  $J = 10.3, 1.6, 1.6$  Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J = 8.8, 5.5, 3.1$  Hz), 3.62 (2H, m), 3.35 (1H, ddd,  $J = 8.8, 6.0, 6.0$  Hz), 2.61 (1H, m), 2.50 (1H, m), 1.65-1.47 (4H, overlapped) 1.40 (1H, m), 1.28 (1H, m).

ESI-MS: 302  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



**49:** To a stirred solution of the above mixture of **46** and **47** (77:8, 9.07 g) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (149 mL) were added imidazole (2.63 g, 38.6 mmol) and TESCl (6.12 mL, 35.6 mmol) at room temperature

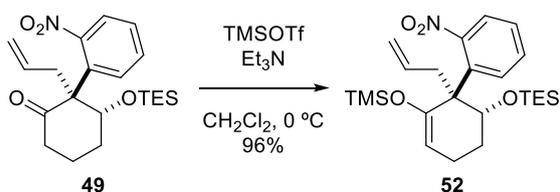
under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 13 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and then the mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/20) to afford **49** (10.2 g, 89% from based on **46**) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7.89 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.54 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.4, 1.4 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz), 7.40 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 5.36 (1H, dddd, *J* = 17.1, 10.2, 7.7, 5.6 Hz), 5.06 (1H, ddd, *J* = 17.1, 1.6 Hz), 4.95 (1H, ddd, *J* = 10.2, 1.5 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz), 3.54 (1H, dd, *J* = 16.6, 5.6 Hz), 2.58 (1H, dd, *J* = 16.6, 7.7 Hz), 2.39 (2H, m), 2.09-1.89 (4H, overlapped), 0.76 (9H, t, *J* = 7.8 Hz), 0.33 (3H, dq, *J* = 15.5, 7.8 Hz), 0.25 (3H, dq, *J* = 15.5, 7.8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ ppm: 206.8, 150.0, 134.4, 132.64, 132.62, 131.8, 127.6, 125.5, 118.0, 75.2, 63.6, 37.5, 32.7, 30.4, 18.7, 6.6, 4.6.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2952, 2910, 2875, 1705, 1526, 1355, 1083, 1003.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 412.1920; found 412.1897.



**52**: To a stirred solution of **49** (957 mg, 2.45 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.2 mL) were added Et<sub>3</sub>N (2.04 mL, 14.7 mmol) and TMSOTf (1.55 mL, 8.59 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 5 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and then the mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/30) to afford **52** (1.08 g, 96%) as a yellow amorphous solid.

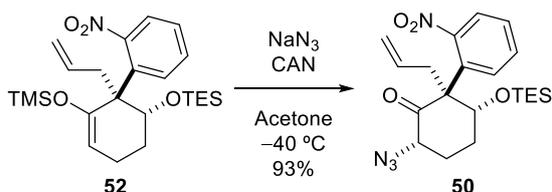
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7.55 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz),

7.42 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.3, 1.5$  Hz), 7.29 (1H, ddd,  $J = 8.1, 7.3, 1.5$  Hz), 5.67 (1H, dddd,  $J = 17.2, 10.3, 7.9, 5.5$  Hz), 5.02 (1H, dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz), 4.86 (1H, ddd,  $J = 10.3, 0.7$  Hz), 4.67 (1H, dd,  $J = 5.1, 2.6$  Hz), 4.51 (1H, dd,  $J = 11.7, 4.4$  Hz), 3.26 (1H, dd,  $J = 15.3, 5.5$  Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J = 15.3, 7.9$  Hz), 2.22 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.88 (1H, ddd,  $J = 11.7, 11.7, 0.7$  Hz), 1.72 (1H, m), 0.78 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.33 (3H, dq,  $J = 15.8, 7.9$  Hz), 0.26 (3H, dq,  $J = 15.5, 7.9$  Hz), 0.08 (9H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  ppm: 151.9, 150.0, 136.5, 135.6, 133.1, 129.8, 126.6, 124.2, 115.4, 100.4, 73.8, 53.1, 38.5, 27.8, 21.2, 6.7, 4.7,  $-0.1$ .

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2911, 2876, 1529, 1361, 1251, 1198, 1090, 845, 745.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  484.2315; found 484.2344.



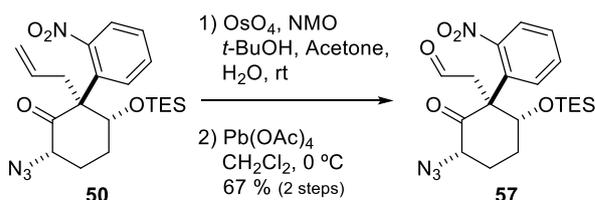
**50**: To a stirred solution of **52** (7.25 g, 15.7 mmol) in dry acetone (314 mL) were added  $\text{NaN}_3$  (4.59 g, 70.6 mmol) and CAN (8.60 g, 15.7 mmol) at  $-40$  °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred at the same temperature. After 1 and 2 h, the mixture was treated twice with an additional amount of CAN (8.60 g, 15.7 mmol). After stirring for another 3 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified twice by silica gel flash column chromatography (ether/*n*-hexane = 1/15) to afford **50** (6.27 g, 93%) was obtained as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, at 55 °C)  $\delta$  ppm: 7.77 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.3$  Hz), 7.40 (1H, ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.3$  Hz), 7.35 (1H, br-d,  $J = 7.3$  Hz), 5.47 (1H, dddd,  $J = 16.9, 10.3, 6.9, 6.9$  Hz), 5.04 (1H, dd,  $J = 16.9, 1.4$  Hz), 4.97 (1H, dd,  $J = 10.3, 1.1$  Hz), 4.61 (1H, dd,  $J = 8.9, 3.4$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 5.3, 5.3$  Hz), 3.30 (1H, br-d,  $J = 11.4$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J = 15.8, 7.1$  Hz), 2.18 (1H, m), 2.07-1.94 (2H, overlapped), 1.88 (1H, m), 0.84 (9H, t,  $J = 7.8$  Hz), 0.42 (6H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz at 55 °C)  $\delta$  ppm: 202.3, 149.9, 133.5, 132.9, 132.5, 131.7, 128.1, 125.4, 118.8, 74.5, 63.3, 62.0, 34.3, 26.6, 25.7, 6.6, 4.9.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2913, 2877, 2092, 1698, 1521, 1354, 1233, 1088, 998.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  453.1934; found 453.1902.



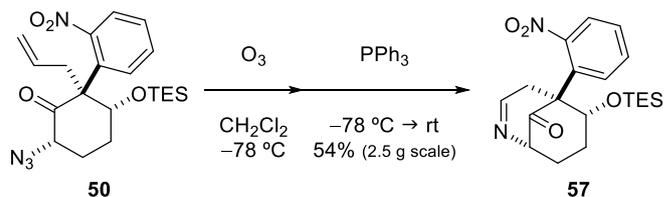
**57**: To a stirred solution of **50** (78.8 mg, 0.183 mmol) in a mixed solvent of acetone/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 1.65 mL) were added NMO (42.8 mg, 0.366 mmol) and  $\text{OsO}_4$  (0.05 M in *t*-BuOH, 0.183 mL, 9.15  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product, which was used for the next reaction without purification.

To a stirred solution of the above crude product in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.37 mL) was added  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (121 mg, 0.274 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at the same temperature. The resultant mixture was filtered through celite<sup>®</sup> and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/6 to 1/4 to 1/2) to afford **57** (53.3 mg, 67% from **50**) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9.54 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J = 7.8$ , 7.8, 1.2 Hz), 7.49 (1H, ddd,  $J = 7.7$ , 7.7, 1.1 Hz), 7.44 (1H, br-d,  $J = 6.6$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 5.5$ , 5.5 Hz), 4.01 (1H, dd,  $J = 6.0$ , 6.0 Hz), 3.46 (1H, br-d,  $J = 17.4$  Hz), 3.15 (1H, d,  $J = 17.4$  Hz), 2.19 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.92 (2H, dd,  $J = 6.0$  Hz), 0.84 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.45 (6H, m).  
 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 203.4, 200.9, 149.3, 132.6, 132.4, 131.7, 129.0, 125.7, 74.0, 63.1, 60.9, 43.9, 26.6, 26.0, 6.7, 4.7.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2912, 2876, 2101, 1718, 1525, 1352, 1244, 1111.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$  487.1989; found 487.1992.



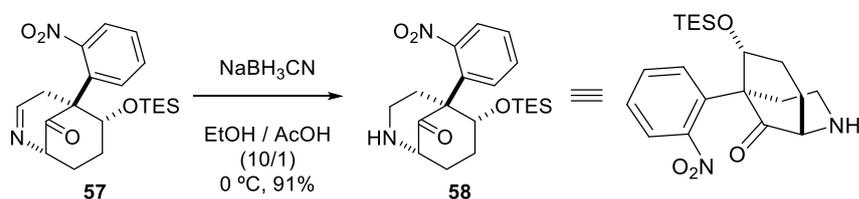
**57:** A solution of **50** (2.45 g, 5.69 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (228 mL) was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ , and ozone was gently bubbled through the reaction mixture for 50 min at the same temperature. To a stirred solution was added  $\text{PPh}_3$  (5.97 g, 22.76 mmol) at the same temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred for 17.5 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ( $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 1/4$  to  $3/7$ ) to afford **57** (1.19 g, 54%) as a yellow solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.92 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 7.88 (1H, br-s), 7.55 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.4, 1.4$  Hz), 7.45 (1H, ddd,  $J = 8.0, 7.4, 1.4$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz), 4.88 (1H, dd,  $J = 10.3, 5.6$  Hz), 4.26 (1H, br-s), 4.22 (1H, dd,  $J = 18.3, 2.6$  Hz), 2.78 (1H, d,  $J = 18.3$  Hz), 2.18-1.99 (3H, overlapped), 1.78 (1H, m), 0.75 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 0.31 (3H, dq,  $J = 15.1, 7.7$  Hz), 0.21 (3H, dq,  $J = 15.1, 7.7$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 209.4, 162.7, 149.9, 133.2, 132.1, 130.7, 128.2, 125.4, 74.9, 64.8, 59.2, 47.2, 26.5, 24.5, 6.6, 4.5.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2952, 2876, 1720, 1528, 1355, 1097, 1075.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  411.1716; found 411.1668.



**58:** To a stirred solution of **57** (26.3 mg, 67.6  $\mu\text{mol}$ ) in a mixed solvent of  $\text{EtOH}/\text{AcOH}$  (10/1, 0.66 mL) was added  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (6.7 mg, 101  $\mu\text{mol}$ ) at  $0^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 3.5 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and then the mixture was diluted with  $\text{AcOEt}$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted once with  $\text{AcOEt}$ . The combined organic layers were

dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/1 to MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/10) to afford **58** (23.9 mg, 91%) as a yellow oil.

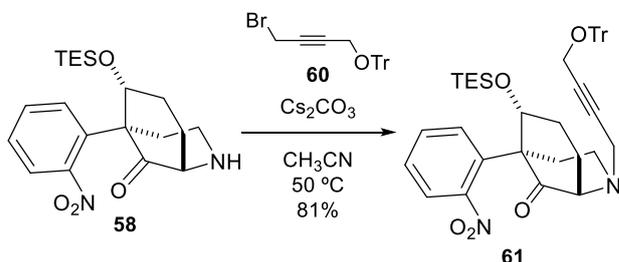
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.94 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 7.56 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.43 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.4 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 3.71 (1H, ddd, *J* = 15.0, 12.0, 4.8 Hz), 3.53 (1H, ddd, *J* = 12.6, 4.8, 1.8 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz), 2.93 (1H, ddd, *J* = 15.0, 7.2, 1.8 Hz), 2.39 (1H, dddd, *J* = 14.4, 14.4, 10.2, 6.6 Hz), 2.29 (1H, m), 2.24-2.07 (3H, overlapped), 0.75 (9H, t, *J* = 7.8 Hz), 0.32 (3H, dq, *J* = 15.0, 7.8 Hz), 0.24 (3H, dq, *J* = 15.0, 7.8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 214.5, 149.7, 135.5, 132.2, 130.1, 127.9, 125.5, 75.3, 59.5, 58.9, 43.3, 42.0, 31.5, 26.6, 6.7, 4.6.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2952, 2875, 1715, 1528, 1355, 1076, 1008, 811, 739.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 413.1873; found 413.1845.

## 第二節に関する実験



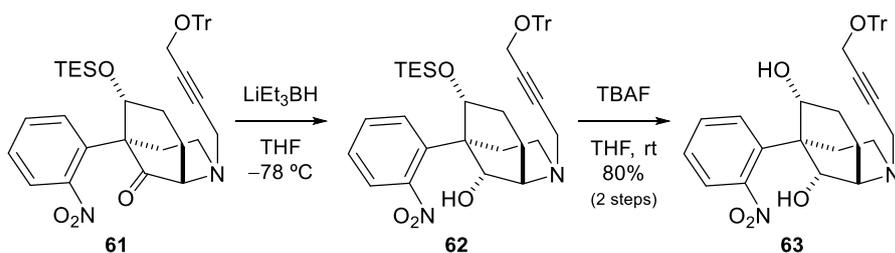
**61:** To a stirred solution of **58** (277 mg, 0.709 mmol) in dry MeCN (7.1 mL) were added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (346 mg, 1.06 mmol) and **60**<sup>32)</sup> (291 mg, 0.744 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 3 h at 50 °C. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted once with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/8 to 1/4 to 1/3) to afford **61** (401 mg, 81%) as a white amorphous solid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.89 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.54 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.3 Hz), 7.46 (6H, m), 7.43-7.37 (2H, overlapped), 7.30 (6H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.23 (3H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 4.86 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz), 3.75 (2H, dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz), 3.49 (2H, ddd, *J* = 16.4, 2.1, 2.1 Hz), 3.37-3.27 (3H, overlapped), 2.77 (1H, m), 2.34-2.23 (2H, overlapped), 2.08 (1H, m), 2.01 (1H, m), 1.84 (1H, m), 0.73 (9H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.30 (3H, dq, *J* = 15.1, 7.6 Hz), 0.21 (3H, dq, *J* = 15.1, 7.6 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 206.1, 150.1, 143.5, 135.1, 131.8, 131.2, 128.6, 127.9, 127.8, 127.1, 125.2, 87.4, 81.3, 81.1, 75.4, 64.5, 58.7, 53.2, 46.8, 44.9, 33.2, 30.0, 23.9, 6.7, 4.6.

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2953, 2875, 1723, 1528, 1357, 1063.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 723.3230; found 723.3264.



**63**: To a stirred solution of **61** (152 mg, 217  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (1.08 mL) was added  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1.0 M in THF 0.651 mL, 651  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 23.5 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product **62**, which was used for the next reaction without purification.

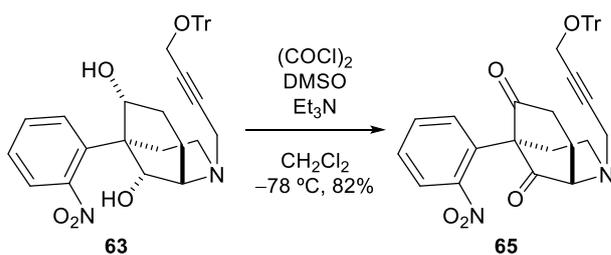
To a stirred solution of the above crude product **62** in dry THF (2.16 mL) was added TBAF (1.0 M in THF 0.238 mL, 238  $\mu\text{mol}$ ) at  $0^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2 h at the room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/80$  to  $1/40$  to  $1/30$ ) to afford **63** (103.2 mg, 80% from **61**) as a white amorphous solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.61 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.51 (1H, m), 7.45 (6H, m), 7.39-7.35 (2H, overlapped), 7.31 (6H, m), 7.24 (3H, m), 4.30 (1H, br-s), 3.99 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 3.79 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 3.75 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 3.47 (1H, ddd,  $J = 16.5, 1.8, 1.8$  Hz), 3.42 (1H, ddd,  $J = 16.5, 1.8, 1.8$  Hz), 3.19-3.07 (2H, overlapped), 2.86 (1H, dd,  $J = 11.5, 8.2$  Hz), 2.60 (1H, dd,  $J = 13.2, 4.8$  Hz), 2.45 (1H, dd,  $J = 15.4, 6.6$  Hz), 2.09 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.88-1.74 (2H, overlapped), 1.52 (1H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 151.8, 143.4, 135.4, 131.0, 130.7, 128.6, 127.9, 127.7, 127.2, 124.3, 87.5, 81.6, 81.5, 74.5, 69.1, 60.4, 57.0, 53.2, 49.3, 47.3, 44.5, 30.7, 21.7.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 3058, 2925, 1524, 1491, 1448, 1369, 1032.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  611.2522; found 611.2510.



**65**: To a stirred solution of DMSO (5.5  $\mu\text{L}$ , 77.2  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.20 mL) was added  $(\text{COCl})_2$  (4.7  $\mu\text{L}$ , 55.2  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the mixture was stirred for 10 min at the same temperature. A solution of **63** (6.5 mg, 11.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 mL) was transferred to the mixture via a cannula at  $-78^\circ\text{C}$ , and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. After adding  $\text{Et}_3\text{N}$  (15.3  $\mu\text{L}$ , 110  $\mu\text{mol}$ ), the reaction mixture was stirred for another 1 h at the same temperature. After adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , the resultant mixture was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography ( $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 2/3$  to  $1/1$ ) to afford **65** (5.3 mg, 82%) as a white amorphous solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 8.20 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz), 7.71 (1H, ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.5$  Hz), 7.56-7.50 (2H, overlapped), 7.46 (6H, m), 7.32 (6H, m), 7.25 (3H, m), 3.81 (2H, t,  $J = 1.8$  Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 3.1, 3.1$  Hz), 3.69 (1H, dt,  $J = 17.0, 1.9$  Hz), 3.59 (1H, dt,  $J = 17.0, 1.9$  Hz), 3.34 (1H, ddd,  $J = 12.5, 12.5, 4.1$  Hz), 3.12-3.00 (2H, overlapped), 2.86 (1H, dd,  $J = 20.0, 9.0$  Hz), 2.81-2.69 (2H, overlapped), 2.60 (1H, ddd,  $J = 12.1, 12.1, 5.9$  Hz), 2.19 (1H, m).

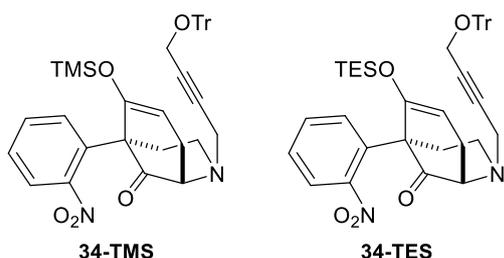
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 207.4, 202.1, 147.4, 143.3, 134.1, 132.1, 129.4, 128.8, 128.5, 128.0, 127.2, 125.8, 87.5, 82.4, 80.7, 77.2, 68.6, 64.9, 53.1, 45.7, 43.9, 38.2, 36.9, 20.5.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3059, 2927, 2861, 1736, 1704, 1524, 1447, 1371, 1347, 1240, 1046, 698.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  607.2209; found 607.2200.

#### Silyl enol etherification of **65**

*Representative procedure* (entry 4): To a stirred solution of **65** (10.7 mg, 183  $\mu\text{mol}$ ) in dry toluene (0.36 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 73.2  $\mu\text{L}$ , 366  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature,  $\text{TMSCl}$  (4.3  $\mu\text{L}$ , 54.9  $\mu\text{mol}$ ) was added to the reaction mixture, and the resultant mixture was gradually warmed to  $0^\circ\text{C}$ . After stirring for 3 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and then diluted with  $\text{AcOEt}$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted once with  $\text{AcOEt}$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ( $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 1/3$  to  $1/1$ ) to afford **34-TES** (9.1 mg, 76%) as a pale yellow amorphous solid, together with recovered **65** (1.4 mg, 13%).



**34-TMS:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.98 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 7.48-7.42 (8H, overlapped), 7.31 (6H, m), 7.24 (3H, m), 5.11 (1H, dd,  $J = 5.1, 2.6$  Hz), 3.78 (2H, s), 3.53-3.41 (2H, overlapped), 3.44 (2H, s), 3.05 (1H, m), 2.73 (1H, dd,  $J = 18.4, 4.6$  Hz), 2.58 (1H, ddd,  $J = 18.4, 2.5, 2.5$  Hz), 2.50-2.43 (2H, overlapped),  $-0.07$  (9H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 204.4, 149.9, 145.7, 143.4, 133.1, 132.4, 129.7, 128.6, 127.9 ( $\times 2$ ), 127.1, 125.1, 100.9, 87.4, 81.6, 81.2, 63.7, 59.0, 53.2, 44.6, 43.5, 35.9, 24.2,  $-0.2$ .

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2917, 2860, 1736, 1669, 1529, 1448, 1357, 1252, 1212.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  679.2604; found 679.2629.

**34-TES:**  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.99 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.4$  Hz), 7.48-7.41 (8H, overlapped), 7.30 (6H, m), 7.24 (3H, m), 5.09 (1H, dd,  $J = 5.2, 2.5$  Hz), 3.77 (2H, s), 3.51-3.45 (3H, overlapped), 3.44 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 3.08 (1H, dd,  $J = 12.8, 3.2$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J = 18.3, 5.2$  Hz), 2.58 (1H, ddd,  $J = 18.3, 2.6, 2.6$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 12.1, 4.7$  Hz), 2.41 (1H, dd,  $J = 12.4, 4.6$  Hz), 0.69 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.49 (3H, dq,  $J = 15.4, 7.9$  Hz), 0.45 (3H, dq,  $J = 15.4, 7.9$  Hz).

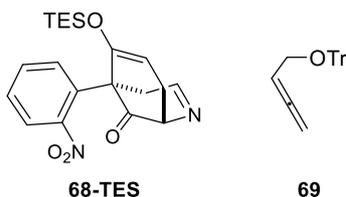
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2875, 1738, 1668, 1528, 1448, 1354, 1212, 747, 706.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  721.3074; found 721.3031.

#### Gold(I)-catalyzed reaction of **34**

*Representative procedure* (entry 3): To a stirred solution of **34-TES** (7.8 mg, 11.1  $\mu\text{mol}$ ) in a mixed solvent of MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (10/1, 0.38 mL) were added IPrAuCl (0.7 mg, 1.11  $\mu\text{mol}$ ) and a solution of  $\text{AgBF}_4$  (0.21 mg, 1.11  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{H}_2\text{O}$  (63  $\mu\text{L}$ ) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 5 h at 80  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/4 to 1/3 to 2/3) to afford **68-TES** (1.5 mg, 35%) as a white solid and **69** (1.8 mg, 52%) as a white amorphous solid, together with **34-TES** (<3.7 mg, <47%).



**68-TES**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.00 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz), 7.78 (1H, br-s), 7.61 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.4$  Hz), 7.47 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.4$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 4.86 (1H, d,  $J = 6.2, 1.4$  Hz), 3.81 (1H, dd,  $J = 17.2, 2.7$  Hz), 3.16 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 2.87 (1H, dddd,  $J = 17.2, 4.1, 2.1, 2.1$  Hz), 2.63 (1H, ddd,  $J = 17.2, 6.2, 2.1$  Hz), 0.73 (9H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.51 (3H, dq,  $J = 15.1, 7.6$  Hz), 0.44 (3H, dq,  $J = 15.1, 7.6$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 206.9, 159.7, 149.4, 149.2, 132.5, 131.5, 130.2, 128.4, 125.4, 96.5, 65.3, 57.5, 49.8, 28.6, 6.3, 4.6.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2876, 1731, 1664, 1529, 1354, 1264, 1210, 1158, 633.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  409.1560; found 409.1543.

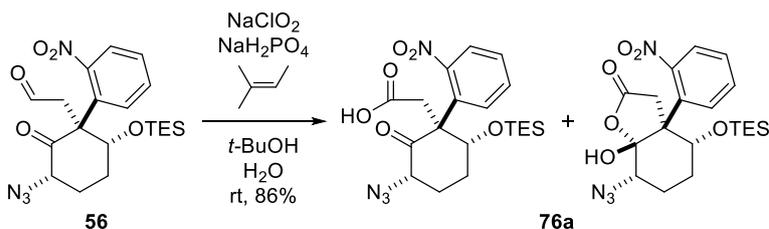
**69**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.46 (6H, m), 7.30 (6H, m), 7.23 (3H, m), 5.25 (1H, tt,  $J = 6.9, 6.2$  Hz), 4.80 (2H, dt,  $J = 6.9, 3.1$  Hz), 3.80 (2H, dt,  $J = 6.9, 3.1$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 208.7, 144.1, 128.6, 127.8, 127.0, 88.5, 87.0, 76.1, 62.1.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3056, 3023, 2922, 2866, 1957, 1490, 1448, 1051, 764, 746, 705.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ONa}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  335.1412; found 335.1423.

### 第三節に関する実験



**76a**: To a stirred solution of **56** (64.6 mg, 0.149 mmol) in a mixed solvent of *t*-BuOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1,

1.34 mL) were added 2-methyl-2-butene (0.158 mL, 1.49 mmol), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O (104 mg, 0.670 mmol), and NaClO<sub>2</sub> (20.2 mg, 0.224 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature, the resultant mixture was warmed to room temperature, and stirred for another 1 h at the same temperature. After adding saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, the resultant mixture was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/3 to 1/1) to afford **76a** (57.3 mg, 86%) as a white amorphous solid.

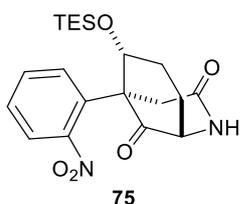
**76a** (a mixture of carboxylic acid and hemiacetal, major : minor = 1 : 0.8): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.61-7.41 (4H, overlapped) 5.12 (1H, br-s), 4.63 (1H, s), 4.02 (1H, dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz), 3.94 (2H, dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.17 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 3.01 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 2.88 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 2.38 (1H, ddd, *J* = 12.4, 12.4, 5.5 Hz), 2.10-1.94 (4H, overlapped), 1.90-1.78 (3H, overlapped), 1.00 (9H, t, *J* = 7.9 Hz), 0.91 (9H, t, *J* = 7.9 Hz), 0.72 (3H, dq, *J* = 19.3, 7.6 Hz), 0.69 (3H, dq, *J* = 19.3, 7.6 Hz), 0.56 (6H, q, *J* = 7.9 Hz).

IR (ATR) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2955, 2877, 2104, 1781, 1708, 1529, 1365, 1238, 1118, 1020.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 471.1676 found 471.1655.

#### Lactamization of **76**

*Representative procedure* (entry 7): To a stirred solution of **76a** (13.3 mg, 29.6 μmol) in a mixed solvent of THF/H<sub>2</sub>O (0.53 mL, 5/1) were added PPh<sub>3</sub> (11.6 mg, 44.4 μmol) and DMT-MM (16.4 mg, 59.3 μmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 8 h at 40 °C, the resultant mixture was diluted with water and AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers was subjected to a short column of silica gel (flash, AcOEt), the eluate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC (AcOEt/*n*-hexane = 2/1) to afford **75** (9.0 mg, 75%) as a white solid.

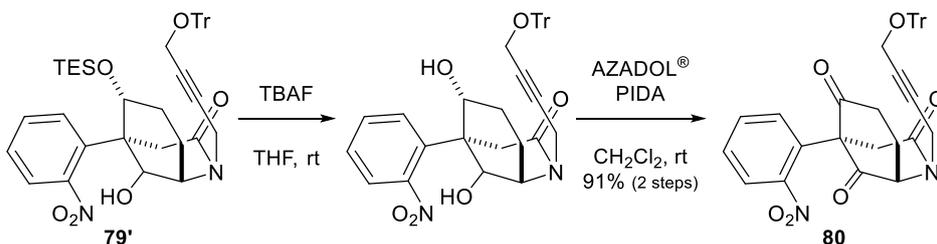


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.97 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 7.26 (1H, overlapped with  $\text{CHCl}_3$ ), 6.33 (1H, s), 4.92 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 4.06 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 3.87 (1H, s), 2.63 (1H, d,  $J = 17.2$  Hz), 2.20-1.98 (4H, overlapped), 0.76 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.33 (3H, dq,  $J = 15.4, 7.9$  Hz), 0.23 (3H, dq,  $J = 15.4, 7.9$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 201.9, 169.8, 149.7, 132.9, 132.5, 130.7, 128.6, 125.7, 74.6, 58.4, 56.1, 39.6, 26.9, 26.7, 6.6, 4.5.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3201, 3087, 2952, 2873, 1731, 1662, 1522, 1352, 1295, 1094, 1070.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  427.1665; found 427.1616.



**80**: To a stirred solution of **79'**\* (55.6 mg, 77.5  $\mu\text{mol}$ ) in dry THF (1.55 mL) was added TBAF (1.0 M in THF 116  $\mu\text{L}$ , 238  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at the same temperature, the resultant mixture was warmed to room temperature, and stirred for another 1 h at the same temperature. After adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , the resultant mixture was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel flash column chromatography ( $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/70$  to  $1/30$ ) to afford diol.

To a stirred solution of the above diol in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.78 mL) were added AZADOL<sup>®</sup> (3.6 mg, 23.2  $\mu\text{mol}$ ) and PIDA (49.9 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 3.5 h at the room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , and then the mixture was diluted with  $\text{CHCl}_3$ . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was

purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/3 to 2/3 to 1/1) afford **80** (42.4 mg, 91% from **79'**) as a white amorphous solid.

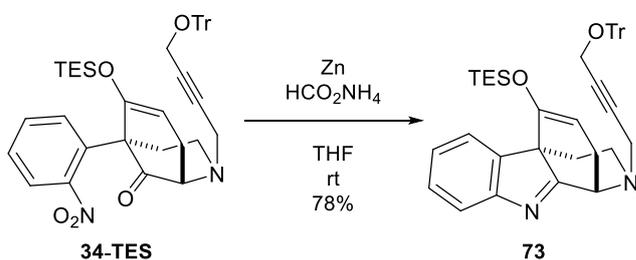
\***79'** was synthesized from **79** using the similar procedure in the case of **62**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8.24 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz), 7.77 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.8, 1.3 Hz), 7.60 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.8, 0.9 Hz), 7.44 (6H, m), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz), 7.32 (6H, m), 7.25 (3H, m), 4.42 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.6 Hz), 4.38 (1H, ddd, *J* = 17.7, 1.8, 1.8 Hz), 4.30 (1H, ddd, *J* = 17.7, 1.8, 1.8 Hz), 3.81 (2H, dd, *J* = 1.8, 1.8 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 3.23 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 19.0, 5.9 Hz), 2.79 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.38 (1H, m).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 203.4, 196.5, 164.3, 147.1, 143.2, 134.4, 129.7, 129.5, 129.2, 128.4, 127.9, 127.2, 126.1, 87.5, 82.0, 78.2, 68.7, 61.5, 52.9, 41.7, 35.3, 33.3, 21.6.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 3058, 2926, 2863, 1750, 1712, 1659, 1524, 1447, 1346, 1265, 1051, 731, 698, 631.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 621.2002; found 621.2022.



**73**: To a stirred solution of **34-TES** (9.8 mg, 14.0 μmol) in dry THF (0.56 mL) were added activated Zn dust (18.3 mg, 280 μmol) and HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub> (17.6 mg, 280 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The resultant mixture was directly subjected to a short column of silica gel (flash, AcOEt), and the eluate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC (AcOEt/*n*-hexane = 2/5) to afford **73** (7.1 mg, 78%) as a white amorphous solid.

UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 254.0, 203.0.

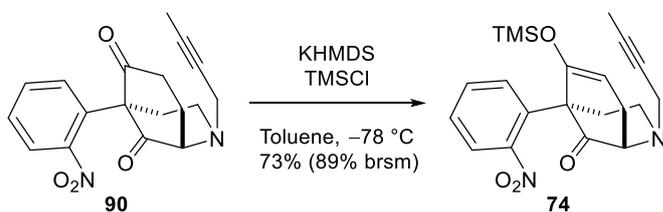
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7.62 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.45 (6H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.30 (6H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.25-7.17 (4H, overlapped), 4.94 (1H, dd, *J* = 3.5, 3.5 Hz), 4.09 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 3.76 (2H, s), 3.49 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.20 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.1 Hz), 2.90 (1H, dd, *J* =

13.4, 4.2 Hz), 2.77 (1H, dd,  $J = 17.9, 4.4$  Hz), 2.49 (1H, ddd,  $J = 17.9, 3.0, 3.0$  Hz), 2.36 (1H, brd,  $J = 12.7$  Hz), 1.53 (1H, ddd,  $J = 12.8, 12.8, 4.6$  Hz), 0.86 (9H, t,  $J = 8.2$  Hz), 0.61 (6H, q,  $J = 8.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 182.7, 155.7, 146.3, 143.5, 139.8, 128.6, 128.1, 127.9, 127.1, 125.0, 124.8, 120.7, 102.9, 87.4, 81.6, 81.3, 57.9, 56.1, 53.2, 43.29, 43.26, 33.8, 29.1, 6.5, 4.8.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3056, 2953, 2909, 2876, 1651, 1598, 1490, 1448, 1214, 1181, 1054, 1004.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  673.3226; found 673.3236.



**74**: To a stirred solution of **90**\* (28.9 mg, 88.5  $\mu\text{mol}$ ) in dry toluene (1.25 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 442  $\mu\text{L}$ , 221  $\mu\text{mol}$ ) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring for 20 min at the same temperature, TMSCl (33.5  $\mu\text{L}$ , 265  $\mu\text{mol}$ ) was added to the mixture. After stirring for 5.5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and then diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted once with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/5 to 1/1) to afford **74** (25.6 mg, 73%) as a pale yellow amorphous solid, together with recovered **90** (5.2 mg, 18%).

\***90** was synthesized from **58** using the similar procedure in the case of **65**.

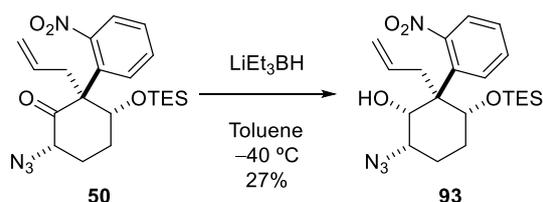
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.97 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz), 7.60 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 1.4$  Hz), 7.47-7.42 (2H, overlapped), 5.11 (1H, dd,  $J = 5.2, 2.4$  Hz), 3.50 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.46 (1H, ddd,  $J = 12.9, 12.4, 3.9$  Hz), 3.37 (1H, dq,  $J = 16.2, 2.2$  Hz), 3.33 (1H, dq,  $J = 16.2, 2.2$  Hz), 3.07 (1H, ddd,  $J = 12.9, 2.0, 2.0$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J = 18.1, 5.2$  Hz), 2.58 (1H, ddd,  $J = 18.1, 2.8, 2.8$  Hz), 2.49 (1H, ddd,  $J = 12.4, 12.4, 4.4$  Hz), 2.44 (1H, ddd,  $J = 12.4, 1.8, 1.8$  Hz), 1.83 (3H, t,  $J = 2.2$  Hz),  $-0.05$  (9H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 204.6, 150.0, 145.8, 133.1, 132.3, 129.6, 127.9, 125.1, 100.9, 80.8, 74.7, 63.3, 59.1, 44.7, 43.3, 36.0, 24.1, 3.6,  $-0.2$ .

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3051, 2955, 2920, 2835, 1735, 1668, 1526, 1354, 1267, 1252, 1209, 1173, 869, 840.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  421.1560; found 421.1518.

#### 第四節に関する実験



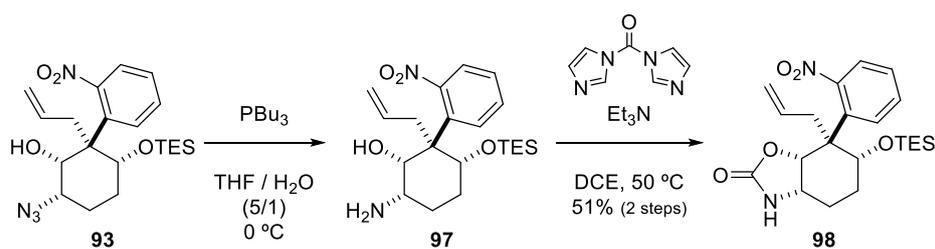
**93**: To a stirred solution of **50** (291 mg, 675  $\mu\text{mol}$ ) in dry toluene (3.37 mL) was added  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  (1.0 M in THF 1.68 mL, 1.68 mmol) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and then diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt / *n*-hexane = 1/7) and MPLC (AcOEt / *n*-hexane = 1/8) to afford **93** (78.9 mg, 27%) was obtained as a pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.45 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.4$  Hz), 7.37 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 1.1$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.52 (1H, dddd,  $J = 16.0, 11.0, 7.8, 7.8$  Hz), 5.08-4.96 (3H, overlapped), 4.58 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 4.32 (1H, br-s), 3.27-3.12 (2H, overlapped), 2.59 (1H, dd,  $J = 13.4, 7.3$  Hz), 2.19 (1H, ddd,  $J = 13.4, 13.4, 3.7$  Hz), 1.81 (1H, ddd,  $J = 14.5, 3.4, 3.4$  Hz), 1.46 (1H, ddd,  $J = 14.3, 14.3, 2.4$  Hz), 1.02 (9H, t,  $J = 7.9$  Hz), 0.70 (6H, q,  $J = 7.9$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 151.0, 132.4, 131.0, 130.4, 130.1, 128.1, 124.9, 119.7, 73.6, 71.8, 57.4, 50.1, 37.9, 29.1, 18.6, 6.6, 4.6.

IR (ATR)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 2955, 2913, 2877, 2095, 1525, 1367, 1269, 1238, 1103.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  455.2091; found 455.2080.



**98:** To a stirred solution of **93** (9.8 mg, 22.6  $\mu\text{mol}$ ) in a mixed solvent of THF/H<sub>2</sub>O (5/1, 0.45 mL) was added PBU<sub>3</sub> (6.7  $\mu\text{L}$ , 27.1  $\mu\text{mol}$ ) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 2 h at room temperature, the resultant mixture was diluted with water and AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude product **97**, which was used for the next reaction without purification.

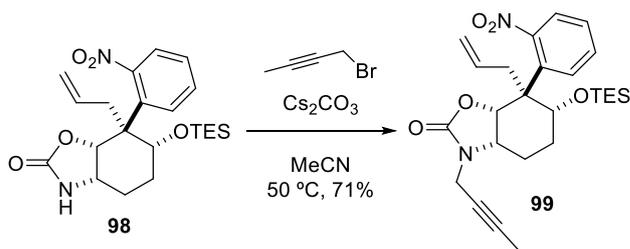
To a stirred solution of the above crude product **97** in dry DCE (0.45 mL) were added Et<sub>3</sub>N (6.3  $\mu\text{L}$ , 45.3  $\mu\text{mol}$ ) and CDI (4.4 mg, 27.1  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 2 h at 50 °C, the resultant mixture was diluted with water and AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers was subjected to a short column of silica gel (flash, AcOEt), the eluate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC (AcOEt /*n*-hexane = 3/1) to afford **98** (5.0 mg, 51% from **93**) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.48 (1H, ddd,  $J = 8.2, 6.4, 2.7$  Hz), 7.44-7.37 (2H, overlapped), 7.19 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.56-5.39 (2H, overlapped), 5.17 (1H, dd,  $J = 17.2, 2.1$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 4.96 (1H, dd,  $J = 10.3, 2.1$  Hz), 4.56 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz), 4.00 (1H, ddd,  $J = 12.0, 4.8, 4.8$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 14.8, 8.2$  Hz), 2.49 (1H, dd,  $J = 14.8, 6.6$  Hz), 1.98 (1H, dddd,  $J = 17.8, 13.7, 9.9, 4.2$  Hz), 1.73 (1H, m), 1.58 (1H, ddd,  $J = 14.3, 4.3, 4.3$  Hz), 1.26 (1H, m), 0.99 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 0.65 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 158.9, 151.7, 132.8, 132.2, 130.8, 129.2, 128.4, 125.9, 119.4, 78.3, 69.9, 50.9, 49.7, 36.4, 26.0, 23.6, 6.8, 4.9.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3258, 2953, 2910, 2875, 1743, 1527, 1365, 1236, 1208, 1128, 1090.

HRESI-MS: calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 455.1978; found 455.1983.



**99:** To a stirred solution of **98** (8.1 mg, 18.7  $\mu\text{mol}$ ) in dry MeCN (0.10 mL) were added  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (18.3 mg, 56.1  $\mu\text{mol}$ ) and a solution of 1-bromobut-2-yne<sup>47)</sup> (3.7 mg, 28.0  $\mu\text{mol}$ ) in dry MeCN (0.27 mL) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at 50 °C. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted one time with AcOEt. The combined organic layers was subjected to a short column of silica gel (flash, AcOEt), the eluate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by MPLC (AcOEt /*n*-hexane = 1/2 to MeOH) to afford **99** (6.4 mg, 71%) as a white amorphous solid.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.51 (1H, ddd,  $J = 8.7, 6.4, 2.3$  Hz), 7.45-7.37 (2H, overlapped), 7.23 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.46 (1H, dddd,  $J = 16.9, 10.1, 7.3, 7.3$  Hz), 5.15 (1H, dd,  $J = 16.9, 1.4$  Hz), 4.99-4.88 (2H, overlapped), 4.56 (1H, dd,  $J = 2.1, 2.1$  Hz), 4.33 (1H, dq,  $J = 17.5, 2.3$  Hz), 4.12 (1H, ddd,  $J = 8.7, 6.9, 6.9$  Hz), 3.77 (1H, dq,  $J = 17.5, 2.3$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J = 14.6, 7.8$  Hz), 2.48 (1H, dd,  $J = 14.6, 6.9$  Hz), 1.95-1.77 (2H, overlapped), 1.85 (3H, t,  $J = 2.3$  Hz), 1.60 (1H, ddd,  $J = 14.6, 4.4, 4.4$  Hz), 1.30 (1H, m), 0.98 (9H, t,  $J = 8.0$  Hz), 0.63 (6H, q,  $J = 8.0$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 156.4, 151.7, 132.8, 132.3, 130.8, 129.4, 128.3, 125.8, 119.3, 80.4, 75.9, 72.9, 69.9, 53.3, 49.8, 36.2, 32.3, 25.9, 19.9, 6.8, 4.8, 3.6.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2953, 2876, 1751, 1528, 1435, 1365, 1236, 1120, 1078, 985.

HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  507.2291; found 507.2288.

## 参考文献

- 1) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M.; Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- 2) Nugent, W. A.; “Black Swan Events” in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8936.
- 3) Hashmi, A. S. K.; Pflästerer, D; Gold catalysis in total synthesis –recent achievements. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, Advance Article.
- 4) Staben, S. T.; Kennedy-Smith, J. J.; Huang, D.; Corkey, B. K.; LaLonde, R. L.; Toste, F. D.; Gold(I)-Catalyzed Cyclizations of Silyl Enol Ethers: Application to the Synthesis of (+)-Lycopladine A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991.
- 5) Jeker, O. F.; Carreira, E. M.; Total Synthesis and Stereochemical Reassignment of (±)-Indoxamycin B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3474.
- 6) Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H.; Total Synthesis of (–)-Quinocarcin by Gold(I)-Catalyzed Regioselective Hydroamination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169.
- 7) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D.; Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of β-Ketoesters with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.
- 8) Kam, T.-S.; Pand, H.-S.; Choo, Y.-M.; Komiyama, K.; Biologically Active Ibogan and Vallesamine Derivatives from *Tabernaemontana divaricata*. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 646.
- 9) Tarselli, M. A.; Raehal, K. M.; Brasher, A. K.; Streicher, J. M.; Groer, C. E.; Cameron, M. D.; Bohn, L. M.; Micalizio, G. C.; Synthesis of conolidine, a potent non-opioid analgesic for tonic and persistent pain. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 449.
- 10) For the isolation and structural determination, see: a) Gilbert, B.; Duarte, A. P.; Nakagawa, Y.; Joule, J. A.; Flores, S. E.; Brissolèse, J. A.; Campello, J.; Carrzzoni, E. P.; Owellen, R. J.; Blossy, E. C.; Brown Jr. K. S.; Djerassi, C.; Alkaloid studies—L: The alkaloids of twelve *aspidosperma* species. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1141. b) Joule, J. A.; Monteiro, H.; Durham, L. J.; Gilbert, B.; Djerassi, C.; 886. Alkaloid studies. Part XLVIII. The structure of apparicine, a novel *aspidosperma* alkaloid. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4773. c) Crooks, P. A.; Robinson, B.; The isolation and identification of (–)-apparicine from *Tabernamontana cumminsii*. *J. Pharm. Pharmacol.* **1970**, *22*, 799. For the total synthesis, see: d) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso, S.; The first total synthesis of (±)-apparicine. *Chem. Commun.* **2009**, 3372. e) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Roca, T.; García-Díaz, D.; Alonso, S.; Total Synthesis

- of the Bridged Indole Alkaloid Apparicine. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8359.
- 11) For the isolation, see: a) Van Beek, T. A.; Verpoorte, R.; 16(S)-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine, A new alkaloid from the leaves of *Tabernaemontana dichotoma*. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 835. For the total synthesis, see: b) Noguchi, Y.; Hirose, T.; Furuya, Y.; Ishiyama, A.; Otoguro, K.; Ōmura, S.; Sunazuka, T.; The first total synthesis and reassignment of the relative stereochemistry of 16-hydroxy-16,22-dihydroapparicine. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1802. c) Hirose, T.; Noguchi, Y.; Furuya, Y.; Ishiyama, A.; Iwatsuki, M.; Otoguro, K.; Ōmura, S.; Sunazuka, T.; Structure Determination and Total Synthesis of (+)-16-Hydroxy-16,22-dihydroapparicine. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10741.
  - 12) de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Synthesis and Structural Characterization of *N*-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.
  - 13) Gao, H.; Wu, X.; Zhang, J.; *Exo/endo* selectivity-control in Lewis-acid catalyzed tandem heterocyclization/formal [4+3] cycloaddition: synthesis of polyheterocycles from 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones and 1,3-diphenylisobenzofuran. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8764.
  - 14) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M.; Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of 1,3-Enynes or Arylalkynes with Alkenes with Highly Reactive Cationic Phosphine Au(I) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.
  - 15) Ferrer, C.; Echavarren, A. M.; Gold-Catalyzed Intramolecular Reaction of Indoles with Alkynes: Facile Formation of Eight-Membered Rings and an Unexpected Allenylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105.
  - 16) Volvoikar, P. S.; Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G.; Tandem Reductive Cyclization–Dehydration Approach for the Synthesis of Cryptolepine Hydroiodide and Its Analogues. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2172, and references cited therein.
  - 17) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P.; Soluble Lanthanide Salts (LnCl<sub>3</sub>·2LiCl) for the Improved Addition of Organomagnesium Reagents to Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497.
  - 18) Heatley, F.; Akhter, L.; Brown, R. T.; Conformational analysis of apparicine using <sup>1</sup>H nuclear magnetic relaxation: application of transient nuclear Overhauser enhancements. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 919.
  - 19) a) Jiricek, J.; Blechert, S.; Enantioselective Synthesis of (–)-Gilbertine via a Cationic Cascade Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3534. b) Patir S.; Uludag, N.; A novel synthetic route for the total synthesis of (±)-uleine. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 115.

- 20) Group-Besanez, v.; Notiz über ein unter dem Namen Ditain in den Handel gebrachtes Chininsurrogat. *Justus Liebigs Annalen Chem.* **1875**, 176, 88.
- 21) For recent reviews on Akuammiline-type indole alkaloids, see: a) Ramírez, A.; García-Rubio, S.; Current progress in the chemistry and pharmacology of akuammiline alkaloids. *Current Medicinal Chemistry*, **2003**, 10, 1891. b) Llopart, C. C.; Joule, J. A.; Synthetic studies related to the akuammiline alkaloids. *ARKIVOC* **2004**, 20. c) Eckermann, R.; Gaich, T.; The akuammiline alkaloids; origin and synthesis. *Synthesis*, **2013**, 45, 2813. d) Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, N. K.; Cascade Reactions: A Driving Force in Akuammiline Alkaloid Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 400.
- 22) a) Zhang, M.; Huang, X.; Shen, L.; Qin, Y.; Total Synthesis of the Akuammiline Alkaloid ( $\pm$ )-Vincorine. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6013. b) Zu, L.; Boal, B. W.; Garg, N. K.; Total Synthesis of ( $\pm$ )-Aspidophylline A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 8877. c) Adams, G. L.; Carroll, P. J.; Smith, A. B., III.; Total Synthesis of (+)-Scholarisine A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4037. d) Zi, W.; Xie, W.; Ma, D.; Total Synthesis of Akuammiline Alkaloid (–)-Vincorine via Intramolecular Oxidative Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9126. e) Adams, G. L.; Carroll, P. J.; Smith, A. B., III.; Access to the Akuammiline Family of Alkaloids: Total Synthesis of (+)-Scholarisine A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 519. f) Horning, B. D.; MacMillan, D. W. C.; Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (–)-Vincorine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6442. g) Smith, M. W.; Snyder, S. A.; A Concise Total Synthesis of (+)-Scholarisine A Empowered by a Unique C-H Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12964. h) Teng, M.; Zi, W.; Ma, D.; Total Synthesis of the Monoterpenoid Indole Alkaloid ( $\pm$ )-Aspidophylline A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1814. i) Ren, W.; Wang, Q.; Zhu, J.; Total Synthesis of ( $\pm$ )-Aspidophylline A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1818. j) Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, N. K.; Total Synthesis of the Akuammiline Alkaloid Picrinine. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4504. k) Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, N. K.; Fischer Indolizations as a Strategic Platform for the Total Synthesis of Picrinine. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8954.
- 23) Schnoes, H. K.; Biemann, K.; Mokry, J.; Kompis, I.; Chatterjee, A.; Ganguli, G.; Strictamine. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1641.
- 24) Atta-ur-Rahman; Ali, I.; Bashir, M.; Gomaline—A new indolenine alkaloid from *Catharanthus roseus*. *Heterocycles*, **1984**, 22, 85.
- 25) Solé, D.; Bosch, J.; Bonjoch, J.; 3a-(o-Nitrophenyl)octahydroindol-4-ones: Synthesis and Spectroscopic Analysis. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4013.

- 26) a) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Electrophilic azide transfer to chiral enolates. A general approach to the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6881. b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L.; The Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. Electrophilic Azidation of Chiral Imide Enolates, a Practical Approach to the Synthesis of (*R*)- and (*S*)- $\alpha$ -Azido Carboxylic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- 27) Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M.; Trimethylsilyl triflate in organic synthesis. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3899.
- 28) Bonjoch, J.; Solé, D.; Cuesta, X.; Synthesis and conformational analysis of *cis*-3a-(*o*-nitrophenyl)octahydroindol-4-ol derivatives. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 315.
- 29) a) Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Collington, E. W.; Carr, R. A. E. Diastereoselective Electrophilic Amination of Ketone Enolates in 2-Substituted 2-Acyl-1,3-dithiane 1-Oxides. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2427. b) Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Bøgevig, A.; Jørgensen, K. A.; Direct L-Proline-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Amination of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011.
- 30) Magnus, P.; Barth, L; Oxidative Addition of Azide Anion to Triisopropylsilyl Enol Ethers: Synthesis of  $\alpha$ -Azido Ketones and 2-Amino(methoxycarbonyl)alk-2-en-1-ones. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11075.
- 31) Patonay, T.; Micskei, K.; Juhász-Tóth, É.; Fekete, S.; Pardi-Tóth, V. Cs.;  $\alpha$ -Azido ketones, Part 6. Reduction of acyclic and cyclic  $\alpha$ -azido ketones into  $\alpha$ -amino ketones: old problems and new solutions. *ARKIVOC* **2009**, 270.
- 32) a) Hernández, A.-I.; Balzarini, J.; Karlsson, A.; Camarasa, M.-J.; Pérez-Pérez, M.-J.; Acyclic Nucleoside Analogues as Novel Inhibitors of Human Mitochondrial Thymidine Kinase. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4254. b) Fischer, M.; Schmölzer, C.; Nowikow, C.; Schmid, W.; Indium-Mediated Allenylation of Aldehydes and Its Application in Carbohydrate Chemistry: Efficient Synthesis of D-Ribulose and 1-Deoxy-D-ribulose. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1645.
- 33) Maeda, H. *Master's thesis* Chiba Univ. **2014**.
- 34) Lo, V. K.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M.; Gold-Catalyzed Highly Enantioselective Synthesis of Axially Chiral Allenes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 517.
- 35) Huang, W.-J.; Singh, O. V.; Chen, C.-H.; Chiou, S.-Y.; Lee, S.-S.; Activation of Iodosobenzene by Catalytic Tetrabutylammonium Iodide and Its Application in the Oxidation of Some Isoquinoline Alkaloids. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 1069.
- 36) Mohamed, M. A.; Yamada, K.; Tomioka, K.; Accessing the amide functionality by the mild and low-cost oxidation of imine. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3436.

- 37) a) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T.; Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Ephedradine A (Orantine). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8112. b) Fuwa, H.; Okamura, Y.; Morohashi, Y.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Kan, T.; Fukuyama, T.; Natsugari, H.; Highly efficient synthesis of medium-sized lactams via intramolecular Staudinger–aza-Wittig reaction of  $\omega$ -azido pentafluorophenyl ester: synthesis and biological evaluation of LY411575 analogues. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2323.
- 38) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S.; Formation of carboxamides by direct condensation of carboxylic acids and amines in *alcohols* using a new alcohol- and water-soluble condensing agent: DMT-MM. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551.
- 39) Iwabuchi, Y.; Discovery and Exploitation of AZADO: The Highly Active Catalyst for Alcohol Oxidation. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197.
- 40) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H.; An Efficient Approach to Aspidosperma Alkaloids via [4 + 2] Cycloadditions of Aminosiropydienes: Stereocontrolled Total Synthesis of ( $\pm$ )-Tabersonine. Gram-Scale Catalytic Asymmetric Syntheses of (+)-Tabersonine and (+)-16-Methoxytabersonine. Asymmetric Syntheses of (+)-Aspidospermidine and (-)-Quebrachamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628, and references cited therein.
- 41) Huber, D.; Andermann, G.; Leclerc, G; Selective Reduction of Aromatic / Aliphatic nitro groups by sodium sulfide. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 635.
- 42) Pendrak, I.; Wittrock, R.; Kingsbury, W. D.; Synthesis and Anti-HSV Activity of Methylenedioxy Mappicine Ketone Analogs. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2912.
- 43) a) Gowda, D. C.; Mahesh, B.; Gowda, S.; Zinc-catalyzed ammonium formate reductions : Rapid and selective reduction of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Indian Journal of Chem.* **2001**, *40B*, 75. b) Ptaszek, M.; Bhaumik, J.; Kim, H.-J.; Taniguchi, M.; Lindsey, J. S.; Refined Synthesis of 2,3,4,5-Tetrahydro-1,3,3-trimethyldipyrrin, a Deceptively Simple Precursor to Hydroporphyrins. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 651.
- 44) Iwai, T.; Okochi, H.; Ito, H.; Sawamura, M.; Construction of Eight-Membered Carbocycles through Gold Catalysis with Acetylene-Tethered Silyl Enol Ethers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4239.
- 45) Edwards, O. E.; Purushothaman K. K.; Some reactions of alicyclic  $\alpha$ -azidoketones. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 712.
- 46) a) Grant, T. N.; Benson, C. L.; West F. G.; Ring Expansion of Lactones and Lactams via Propiolate 1-Carbon Intercalation. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3985. b) Akimoto, K.; Sakakibara, K.; Muneduka Y.; Katou, S. *Japan Kokai Tokyo Koho* (Japanese Patent), **1989**, JP S64-

19063.

- 47) Sylvester, K. T.; Chirik, P. J.; Iron-Catalyzed, Hydrogen-Mediated Reductive Cyclization of 1,6-Enynes and Diynes: Evidence for Bis(imino)pyridine Ligand Participation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8772-8774.

## 謝辞

本研究を進めるにあたり、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました高山 廣光 教授に深く心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、機器測定から構造解析、論文添削に至るまでの研究生活全般に関して、御指導を賜りました北島 満里子 准教授に心から御礼申し上げます。

X 線結晶構造解析をはじめとした機器分析から構造解析に御助言を下さいました小暮 紀行 助教に感謝申し上げます。

日々、同じ部屋で実験を行い、研究室生活を充実したものにして下さった千葉大学大学院薬学研究院・生体機能性分子研究室の皆様心より感謝致します。

最後になりましたが、著者の6年間に渡る研究室生活を支えてくれた両親、祖母に心より感謝致します。

## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Takanashi, N., Suzuki, K., Kitajima, M., and Takayama, H.

“Total synthesis of conolidine and apparicine”

*Tetrahedron Letters*, **57**, 375-378 (2016).

## 論文審査委員

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

主査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	根本 哲宏
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋 正己