

博士論文

触媒的Diels-Alder反応を用いるカルバゾール類
天然物の全合成研究

千葉大学大学院 医学薬学府 先端創薬科学専攻
創薬科学講座 薬品合成化学研究室
呉 思遠
2017 年(平成 29 年)修了

目次

目次	1
略語表	2
序論	
第一節 触媒的不斉Diels-Alder反応を用いる多置換ヒドロカルバズール骨格の構築	5
第二節 カルバズール類天然物	7
本論	
第一章 カルバズマイシンBの全合成研究	10
第一節 カルバズマイシン化合物	10
第二節 カルバズマイシンBの合成戦略	12
第三節 ブロモ置換カルバズール中間体(route A)の合成と続く検討	14
第四節 ジメチルーモノブロモ置換カルバズール中間体(route B)の合成と続く検討	17
第五節 ヒドロカルバズロン共通中間体のケトン α 位の酸化と芳香化	21
第六節 カルバズマイシンBの全合成	32
第七節 メトキシ基の導入に関する知見	34
第二章 ヒドロカルバズロン天然物(+)-105の不斉全合成	36
第一節 ヒドロカルバズロン天然物(+)-105	36
第二節 ジメチル置換中間体の不斉合成	37
第三節 ヒドロカルバズロン天然物(+)-105の不斉全合成	39
第四節 (+)-105のNMRデータと比旋光度	40
総括	43
実験の部	44
参考文献	75
論文目録及び学会発表	77
審査委員	78
謝辞	79

略語表

Ac: acetyl

AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitrile

Aq. aqueous

Ar: aryl

Bn: benzyl

Boc: tert-butoxycarbonyl

Bu: butyl

brsm: based on starting material

c: concentrated

conc.: concentration

cat.: catalyst

calcd: calculated

Cbz: benzyloxycarbonyl

°C: degrees Celsius

CSA: 10-camphorsulfonic acid

d: day(s)

dba: dibenzylideneacetone

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone

DMF: N,N-dimethylformamide

DMSO: dimethylsulfoxide

ee: enantiomeric excess

ent: enantiomer

eq: equivalent

ESI: electrospray ionization

Et: ethyl

h: hour(s)

HRMS: high-resolution mass spectrometry

HPLC: high performance liquid

i -: iso

Hz: hertz

IR: infrared
KHMDS: potassium bis(trimethylsilyl)amide
LAH: Lithium Aluminum Hydride
LHMDS: lithium hexamethyldisilazide
LRMS: low-resolution mass spectrometry
Mbs: para-methoxybenzenesulfonyl
*m*CPBA: meta-chloroperbenzoic acid
m: meta
M: molar (moles per liter)
Me: methyl
min: minute(s)
MS: mass spectrometry
n -: normal
NBS: N-bromosuccinimide
NMO: N-methylmorpholine-N-oxide
NMP: N-methylpyrrolidone
NMR: nuclear magnetic resonance
NOE: nuclear Overhauser effect
o: ortho
p: para
PCC: pyridinium chlorochromate
PG: protective group
Ph: phenyl
Pr: propyl
Py.: pyridine
quant.: quantitative yield
r.t.: room temperature
t -: tertiary
TBAF: tetrabutylammonium fluoride
TBS: tert-butyldimethylsilyl
TIPS: triisopropylsilyl
Tf: trifluoromethanesulfonyl
TFA: trifluoroacetic acid

THF: tetrahydrofuran

TLC: thin-layer chromatography

TMS: trimethylsilyl

TPAP: tetrapropylammonium perruthenate

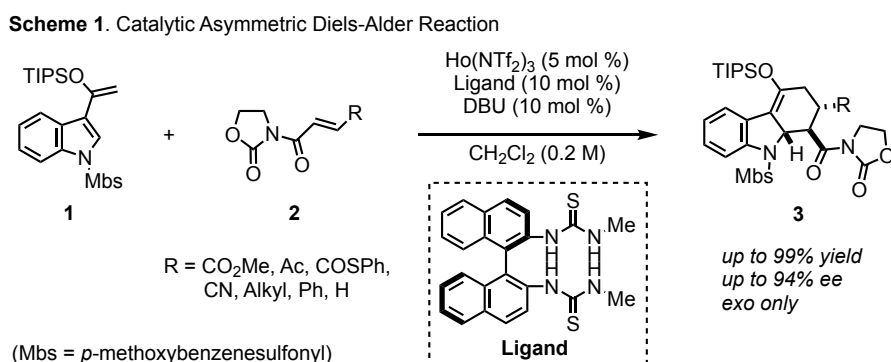
Ts: p-toluenesulfonyl

序論

第一節 触媒的不斉Diels-Alder反応を用いる多置換ヒドロカルバゾール骨格の構築

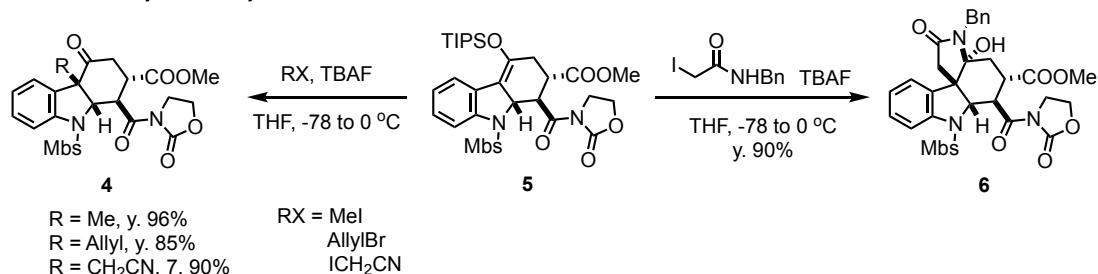
1) 触媒的不斉Diels-Alder反応

筆者が所属する研究室の森川は、シリルエノールエテルを有するインドール誘導体 **1** および *E*-オレフィン **2** を基質とした触媒的不斉Diels-Alder反応を開発し、光学活性多置換ヒドロカルバゾール骨格 **3** の構築法を報告している¹⁾。本反応は、短時間で良好な収率、完璧なジアステレオ選択性 (*exo*選択的)、高いエナンチオ選択性でヒドロカルバゾールを与える (Scheme 1)。



また、得られたヒドロカルバゾール誘導体は種々のアルキル化剤とフッ化物イオンを用いることで、アルキル化が進行し、4級炭素を含む4連続不斉中心を持つヒドロカルバゾール誘導体 **4** を単一のジアステレオマーとして得られることを報告している。特に *N*-ベンジルヨードアセトアミドを用いると、アルキル化に続く環状アミナールの形成が進行し、多くの生物活性物質に含まれる窒素を含む四環性化合物を構築できた (Scheme 2)。

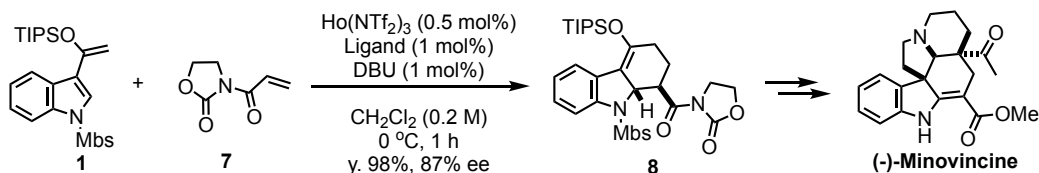
Scheme 2. Alkylation of Hydrocarbazole **5**



2) (-)-Minovincineの不斉全合成

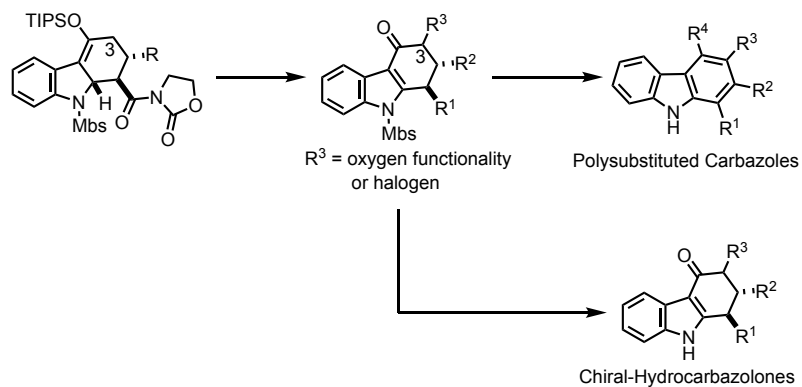
当研究室の森川は本不斉Diels-Alder反応を用いて、光学活性ヒドロカルバゾール誘導体 **8** を合成した後、一連の官能基変換を行うことで、ヒドロカルバゾール天然物 (-)-Minovincineの不斉全合成を達成した (Scheme 3)²⁾。

Scheme 3. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Minovincine



そこで、筆者は前述の触媒的不斉Diels-Alder反応に基づいて、ヒドロカルバゾロンのC3位に酸素官能基あるいはハロゲンの導入法の開発、さらに、多置換カルバゾール類天然物の全合成及びキラルヒドロカルバゾロン類天然物の不斉全合成を目的とし、研究に着手した (Scheme 4)。

Scheme 4. Research Overview

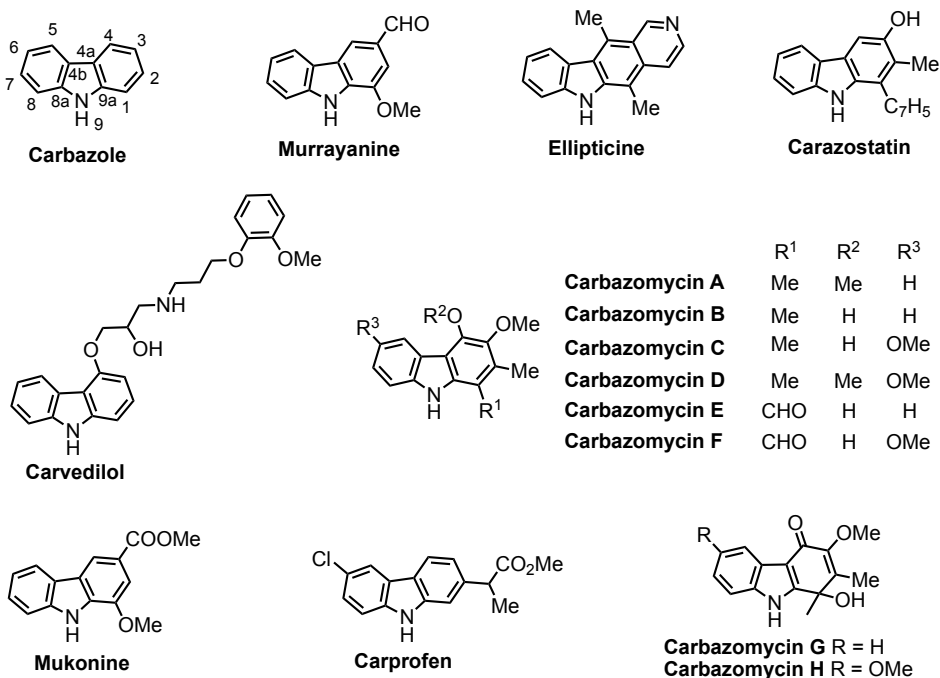


第二節 カルバゾール類天然物

1) カルバゾール類天然物について

カルバゾールは 1872 年にコールタールより発見された化合物である³⁾。また、カルバゾールアルカロイドは、構造的に三環性含窒素複素環のカルバゾール骨格を持つ化合物が知られている。抗菌活性を有する初のカルバゾールアルカロイドムラヤニンが Bose らにより、カレーリーフの木として知られる *Murraya koneigii* から単離され、構造が決められた⁴⁾。以来、数多くのカルバゾールアルカロイドが発見されており⁵⁾、抗菌活性、抗酸化作用、抗腫瘍活性、向精神性作用、抗微生物など多様な生理活性を有する天然物が多く知られている化合物群である。カルバゾール類天然物の代表的な例としては、抗腫瘍活性を持つエリプチシン⁶⁾や抗酸化作用が有するカラゾスタチン⁷⁾などが挙げられる。また実際に医薬品や農薬として使用されているカルバゾールアルカロイドとしては、降圧剤であるカルベジロール、動物用抗炎症薬であるカルプロフェン、農薬であるカルバズマイシン類などがある⁸⁾。一方、カルバゾール骨格は有機 EL などの有機電子材料などにも見られる骨格であり、カルバゾール骨格を利用した機能性有機材料の開発研究が盛んにおこなわれている。例えば、ムコニンは特異な光学特性を有することが明らかになってきており、有機デバイスとしての応用が期待されている⁹⁾ (Figure 1)。

Figure 1. Carbazole Alkaloids



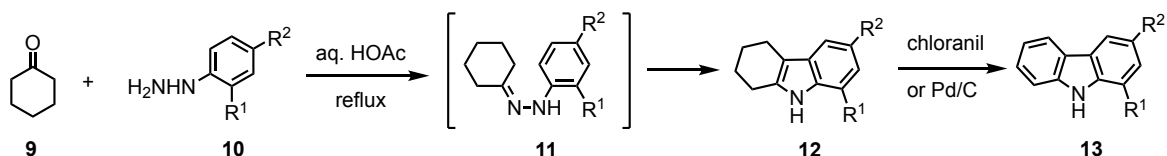
2) カルバゾール骨格の構築法

上記したカルバゾール類天然物は幅広い生物活性を有するために、世界中で活発な研究開発が展開されている。しかし、天然からの供給量が十分ではなく、構造証明や安定供給を行うために、全合成研究が積極的に行われている。ここでは、今まで報告されたカルバゾール骨格構築法の一部を紹介する。

1. Fischer-Borsche法¹⁰⁾

Fischer-Borscheインドール合成法を用い、カルバゾールアルカロイドの合成に応用する手法が多数報告されている。本手法は、シクロヘキサノンとフェニルヒドラジンの縮合反応にてアリールヒドラゾン中間体 **11** が生じ、続くFischer-Borsche環化が起こり、1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール **12** が生成する。その後、脱水反応により芳香化することで、カルバゾール誘導体 **13** が合成している (Scheme 5)。

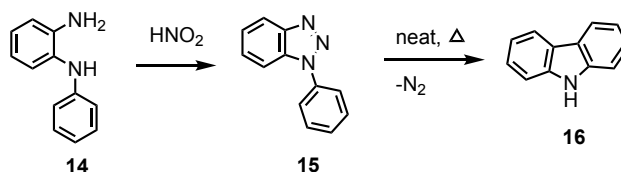
Scheme 5. Fischer-Borsche Synthesis



2. Graebe-Ullmann法¹¹⁾

Graebe-Ullmann法は *N*-(2-アミノフェニル)-アニリンをジアゾカップリング反応により生成したトリアゾール **15** を熱的条件下にてカルバゾールを合成する手法である (Scheme 6)。

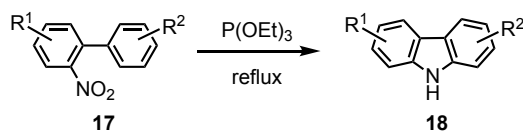
Scheme 6. Graebe-Ullmann Synthesis



3. Cadogan反応¹²⁾

2-ニトロビフェニルを $P(OEt)_3$ により還元的に環化する方法はCadogan反応と知られ、本手法を用いることで、種々の多置換カルバゾール類が合成できる。本反応においては、アリールナイトレンが生じ、C-H結合に挿入される反応機構が提唱されている (Scheme 7)。

Scheme 7. Cyclization of Biaryl Nitrenes-Cadogan synthesis

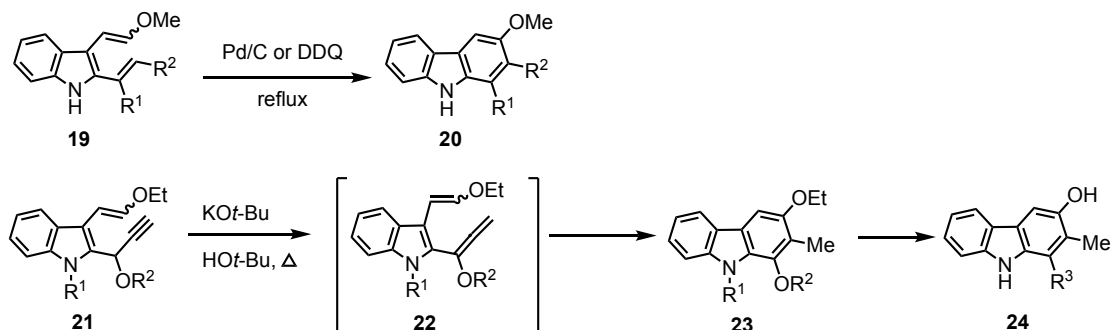


4. ジビニルインドール電子環状反応¹³⁾

ジビニルインドールをPd/C或いはDDQ存在下、且つ高温条件において、閉環反応が進行し、カルバゾールを合成する方法も報告されている (Scheme 8)^{13a)}。しかし、適用できる

ジビニルインドールに限られるため、芳香環化反応も開発されている。エンーイン体 **2 1** を出発原料とし、エンーアレン中間体を経て、2-メチルカルバゾールを合成し、続く官能基変換によりカルバゾール誘導体 **2 4** の合成ができる (Scheme 8)^{13b, c)}。

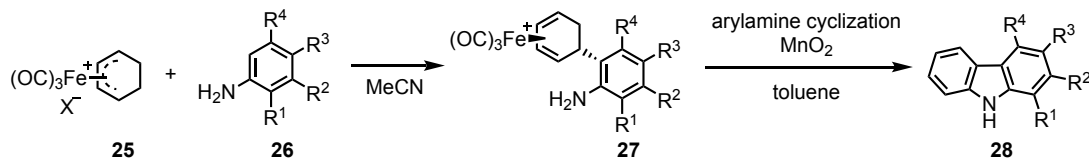
Scheme 8. Electrocyclic Reactions to Carbazoles



5. 鉄錯体を用いた環化反応¹⁴⁾

Fe錯体により活性化されたシクロヘキサジエンは求電子剤として動き、電子豊富な多置換アリールアミンとのカップリング反応が進行し、中間体 **2 7** が生じた後、酸化的環化反応によりC-N結合を形成し芳香化する手法が報告されている (Scheme 9)。本手法はより温和な反応条件において、様々な基質に有効し、多置換されたカルバゾール合成する有用な手法である。

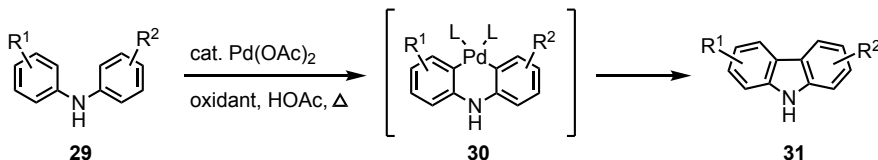
Scheme 9. Iron-Mediated Carbazole Synthesis



6. パラジウムによる環化反応¹⁵⁾

ジアリールアミンに対し、2 価のPdが酸化的付加によって、中間体 **3 0** が生成する。その後、還元的脱離によりPdが脱離し、カルバゾール骨格が得られる (Scheme 10)。

Scheme 10. Palladium-Catalyzed Cyclization



以上のように、いずれもオリジナリティーの高い手法であり、種々カルバゾール誘導体を得ることが可能となった。しかし、いずれの場合においても、収率が低いことや、用いることが出来る置換基に制約があること、また基質の調製に多段階を要することなど、改善の余地もあった。そのためより有用性の高い手法が求められている。

本論

第一章 カルバゾマイシンBの全合成研究

第一節 カルバゾマイシン化合物

1) カルバゾマイシンBについて

Figure 2. Carbazomycins

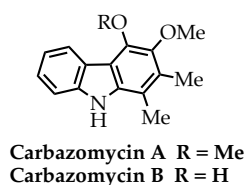


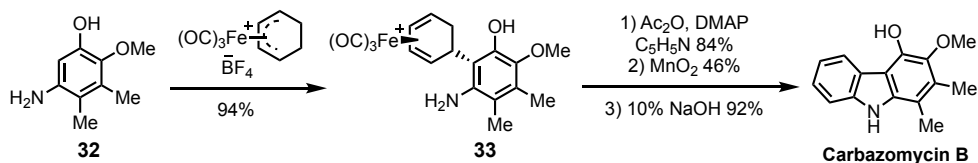
Figure 2に示したカルバゾール類天然物について、Rがメチルの場合にはカルバゾマイシンAとなり、水素の場合にはカルバゾマイシンBとなる。いずれの化合物も1980年にNakamuraらにより放線菌の菌系体から単離され、各種NMR、MS、X線結晶構造解析により構造決定された¹⁶⁾。5-リポキシゲナーゼの阻害と抑制作用、抗マラリア及び弱い抗菌活性などの生物活性が知られている¹⁷⁾。

2) カルバゾマイシンBの全合成例

カルバゾマイシンBの全合成例の中で、代表的な合成法3例を以下に示す。

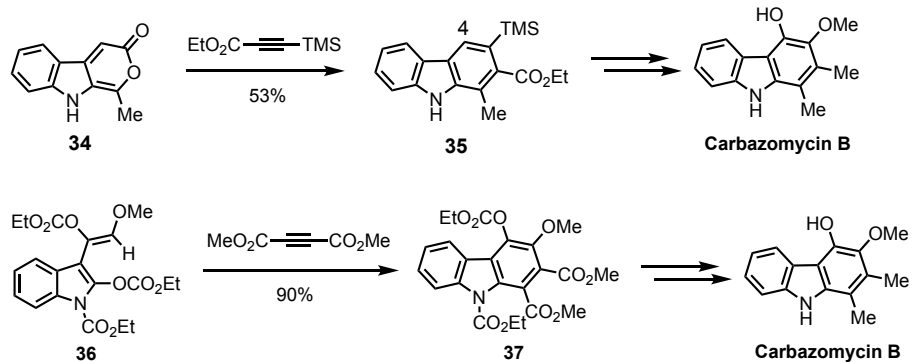
1. Knölkerらは、5置換ベンゼンを用いて、Fe錯体により活性化されたシクロヘキサジエン **33** を合成し、MnO₂による酸化的な環化反応によるカルバゾマイシンBの合成を達成している (Scheme 11)¹⁸⁾。

Scheme 11. Iron-Mediated Carbazole Synthesis



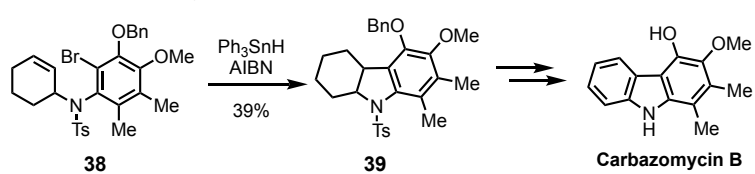
2. Moodyらは、Diels-Alder反応によって、カルバゾール誘導体 **35** を合成した後、官能基変換及びC 4位に水酸基の導入により、カルバゾマイシンBの全合成を報告している (Scheme 12)¹⁹⁾。また、Beccalliらは、ジエン **36** を用いて、Diels-Alder反応を行うことで、カルバゾール誘導体 **37** へ経て、カルバゾマイシンBの全合成を達成している (Scheme 12)²⁰⁾。

Scheme 12. Diels-Alder Reaction



3. Cliveらはシクロヘキセン誘導体を合成し、ラジカル環化に付すことにより、ヘキサヒドロカルバゾール **39** へ導いた。続いて、**39** の脱ベンジル化と続く芳香化を行うことで、カルバゾマイシンBを合成した (Scheme 13)²¹⁾。

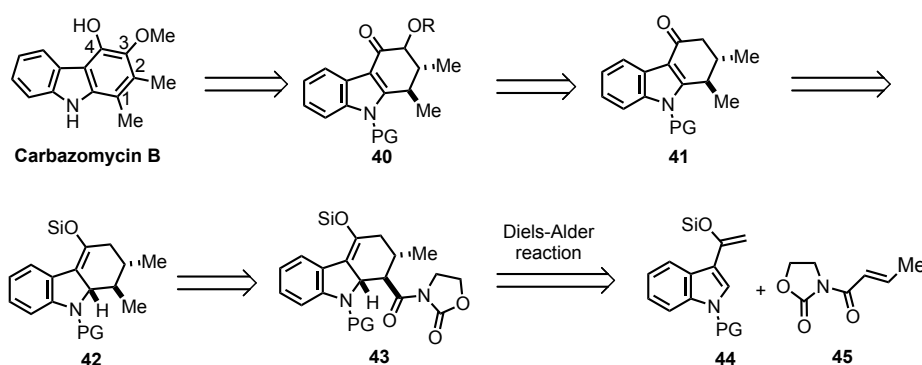
Scheme 13. Radical Cyclization



第二節 カルバゾマイシンBの合成戦略

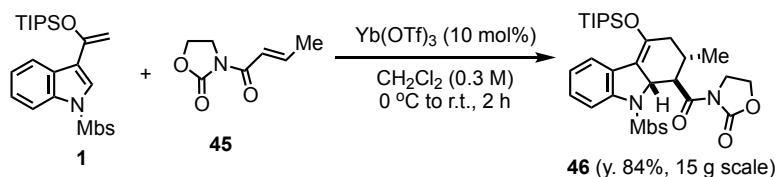
カルバゾマイシンBに対し、逆合成解析を行った。Scheme 14の逆合成ルートでは、カルバゾマイシンBの四つの連続した置換基を持つベンゼン環は、ヒドロカルバズロン **40** の芳香化によって合成できると考えた。ヒドロカルバズロン **41** のケトン α 位の酸化を行うことで、合成中間体 **40** へ導きできると考えた。また、ヒドロカルバズロン **41** をシロキシ置換されたヒドロカルバズール **42** へと逆合成すれば、当研究室で開発された Diels-Alder 反応により、ジエン **44** 及びジエノフィル **45** へと逆合成できる (Scheme 14)。

Scheme 14. Retrosynthetic Analysis



合成ターゲットとしたカルバゾマイシンBは不斉中心を持たないため、市販のイッテルビウム塩を用いて、ジエン **1** とジエノフィル **45** を基質としたラセミックなDiels-Alder反応を行った。生成物 **46** が15gスケールでも、反応は円滑に進行し、高収率で exo 付加体を得られた (Scheme 15)。

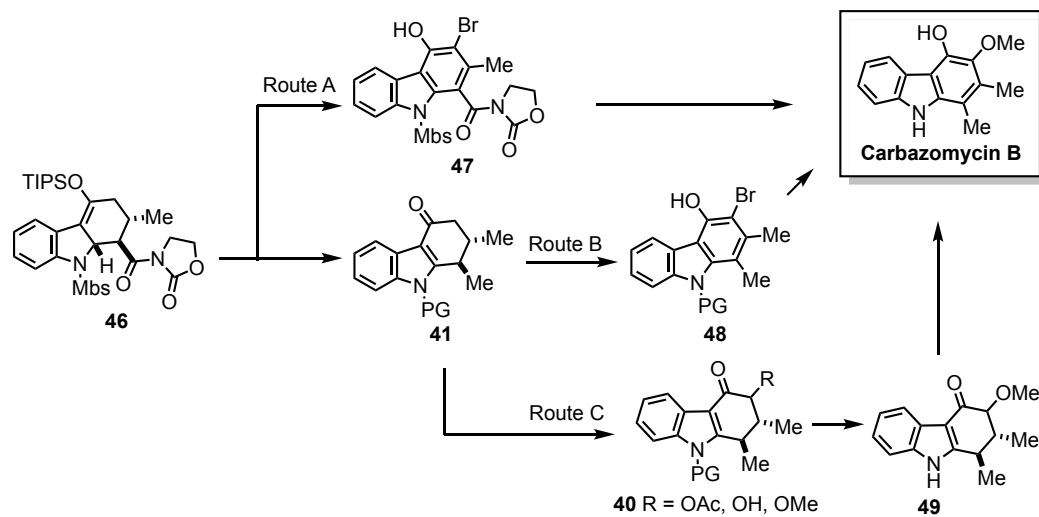
Scheme 15. Diels-Alder reaction



Scheme 16に示したように、合成したDiels-Alder付加体 **46** を用いて、カルバゾマイシンBに導くために三つのルートを考えて全合成研究を展開した。まず、上段のルートAでは、Diels-Alder付加体に対し、ブロモ基の導入及び芳香化を行うことで、ブロモ置換カルバズール誘導体 **47** を合成する。ブロモ置換カルバズール誘導体はメトキシ化及びオキサゾリジノン部位の還元によって、カルバゾマイシンBが合成できると考えた。一方、Diels-Alder付加体に対し、オキサゾリジノン部位の還元と続く脱シリル化によって、ルートBとルートCの共通中間体ヒドロカルバズロン **41** を合成する。ルートBでは、ヒドロ

カルバゾロン中間体 **41** に対し、ブロモ基の導入及び芳香化を行うことで、ブロモカルバゾール合成中間体 **48** へ導き、最後にメトキシ基で置換すればカルバゾマイシンBが合成できると考えた。最後に、ルートCにおいては、ヒドロカルバゾロン**41**のケトン α 位に酸素官能基をまず導入し、最後に芳香化を行うことによりカルバゾマイシンBへ導かれると考えた。

Scheme 16. Synthetic Plan

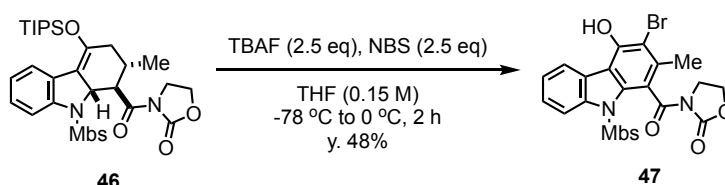


第三節 ブロモ置換カルバゾール中間体 (route A) の合成と続く検討

1) ブロモ置換カルバゾール中間体 **47** の合成

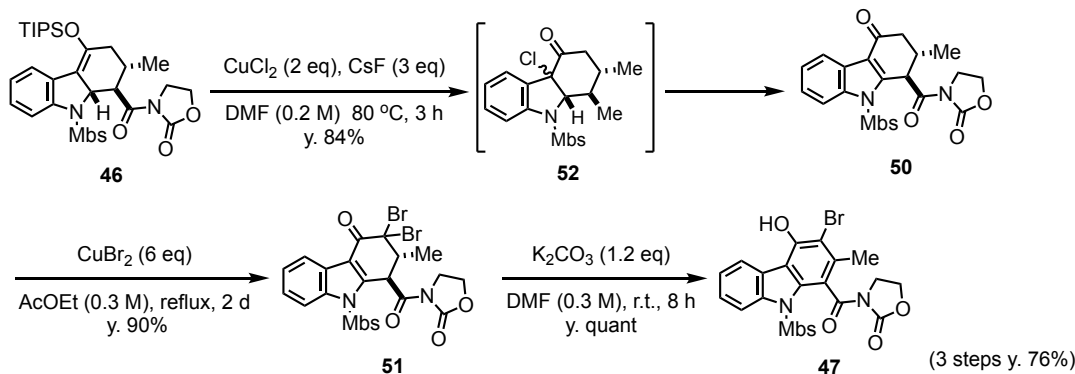
まず、前項で示した合成手法のルートAに従い、Diels-Alder付加体 **46** を用いて、TBAFとNBSの存在下でブロモ置換カルバゾール中間体 **47** の合成を検討したところ、収率48%で目的のブロモ置換カルバゾール体が得られた。しかし、反応は複雑化し、副生成物が多数生じるため、目的物 **47** の精製が困難であった (Scheme 17)。

Scheme 17. One-step Synthesis of Bromo-Substituted Carbazole



それを改善するため、段階的に **47** へ導くことを試みた。Diels-Alder付加体 **46** のTIPSエノールエーテルのクロロ化と続く塩酸の脱離が一工程にて進行し、ヒドロカルバゾン **50** を与えた。次に、ケトン α 位のジブロモ化により²²⁾、中間体 **50** へ導き、続く脱臭化水素を付すことにより、目的のブロモ置換カルバゾール **47** を合成した。**46** からの3工程で収率は76%まで向上した (Scheme 18)。

Scheme 18. Three-steps Synthesis of Bromo-Substituted Carbazole

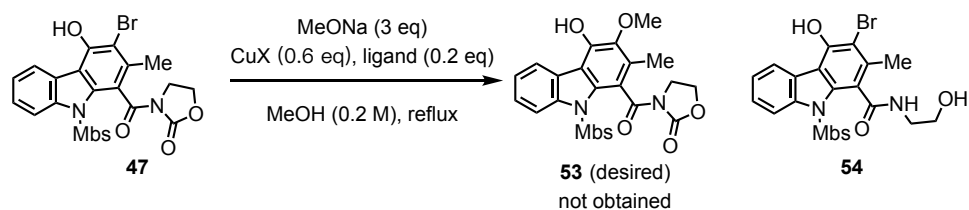


2) メトキシ化

合成したブロモ置換カルバゾール**47**に対し、ブロモ基をメトキシ基へ変換する反応を検討した (Table 1)²³⁾。CuBrを触媒とし、AcOEtをリガンドとして加え、反応を行ったところ、メトキシ基が置換された目的の化合物 **53** は得られず、オキサゾリジノンが分解された化合物 **54** を生成した (entry 1)。CuClを触媒として、AcOEt、 HCOOCH_3 、DMFそれぞれをリガンドとして反応を試した際に、いずれの条件においても、目的物 **53** は得られず、高収率でオキサゾリジノンが分解した化合物 **54** を得た。オキサゾリジノンのカル

ポニル基がCuに配位しやすく、優先的にオキサゾリジノンが開裂してしまったと推測している (entries 2-4)。

Table 1. Methoxylation



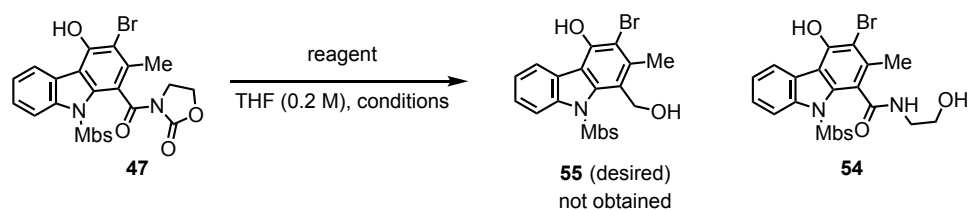
entry	CuX	ligand	time	yield (%)
1	CuBr	AcOEt	3 d	54 (43)
2	CuCl	AcOEt	6 h	54 (86)
3	CuCl	HCOOMe	3 d	54 (64)
4	CuCl	DMF	5 h	54 (84)

以上の知見により、メトキシ化を行う前にオキサゾリジノン部位を先に還元することが必要であると考えた。

3) オキサゾリジノン部位の還元

オキサゾリジノンの還元反応を検討した (Table 2)。LiAlH₄を用いて0 °Cで反応を行ったところ、目的のアルコール体 **5 5** が得られず、オキサゾリジノンが部分的に還元されたアミド **5 4** のみを生成した (entry 1)。また、LiBH₄にメタノールを6当量添加して還元反応を行ったところ、望みの還元反応は進行せず、entry 1と同様に **5 4** を与えた (entry 2)。

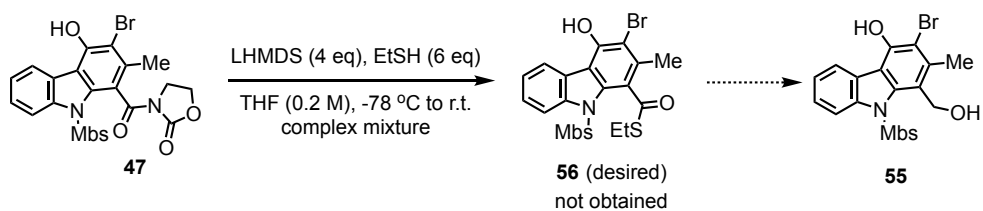
Table 2. Reduction of Oxazolidione



entry	reagent (eq)	conditions	yield (%)
1	LiAlH ₄ (3)	0 °C, 8 h	54 (quant)
2	LiBH ₄ (3), MeOH (6)	-78 to 0 °C, 8 h	54 (79)

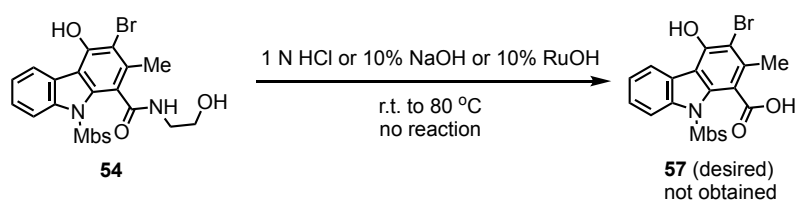
続いて、**4 7** に対し、エタンチオールを用いてチオエステルへの変換を試みたが、反応が複雑化してしまい、目的物のチオエステル **5 6** は得られなかった (Scheme 19)。

Scheme 19. Reduction of Oxazolidione



さらに、オキサゾリジノンが部分的に還元された **54** に対し、酸あるいは塩基性条件下で加水分解を行ったところ、反応が全く進行せず、目的のカルボン酸 **57** は得られなかった (Scheme 20)。

Scheme 20. Attempted Hydrolysis of Amide **54**



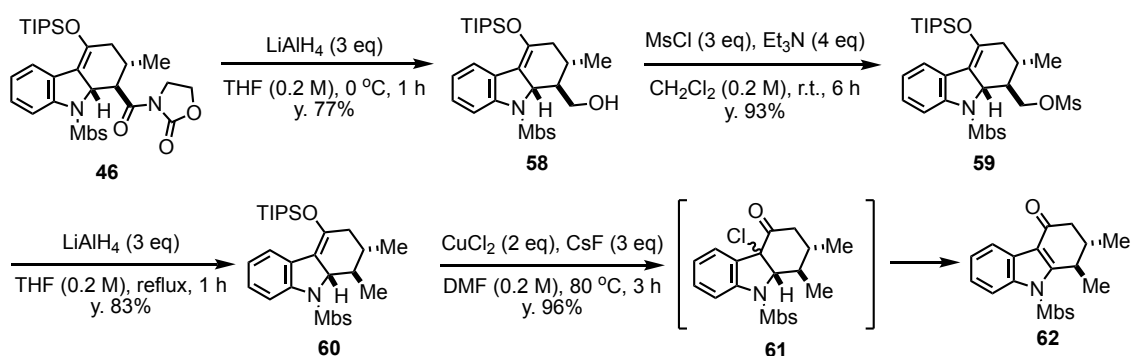
以上の結果から、カルバゾール骨格を合成した後にオキサゾリジノン部位を還元することはかなり困難であったため、ルートAを断念した。

第四節 ジメチルーモノブromo置換カルバゾール中間体(route B)の合成と続く検討

1) ヒドロカルバゾン共通中間体の合成

筆者はDiels-Alder付加体 **46** を用いて、上記のルートBとCのヒドロカルバゾン共通中間体 **62** への合成を行なった。Diels-Alder付加体 **46** に対して、LiAlH₄でオキサゾリジノン部位を還元し、アルコール体 **58** を合成した。続いて、アルコール体 **58** をメシルクロライドと反応させ、メシラート **59** へと変換し、LiAlH₄還元により、ジメチル置換ヒドロカルバゾール **60** を得た。最後に、中間体 **60** に対し、TIPSエノールエーテル部位の塩素化を経る酸化により、ヒドロカルバゾン中間体 **62** を合成した(Scheme 21)。

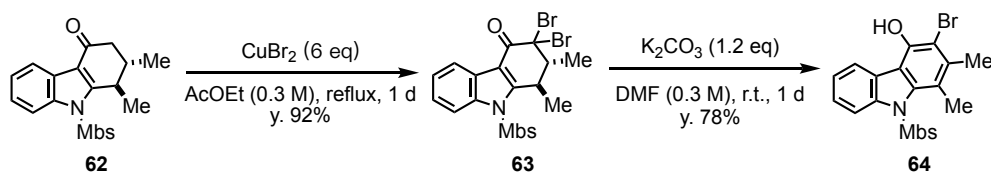
Scheme 21. Synthesis of Hydrocarbazole **62**



2) ブロモ化および芳香化

得られた1, 2 - ジメチル置換ヒドロカルバゾン **62** に対し、AcOEt中に臭化銅を加え、80 °Cまで昇温して、ケトン α 位のジブロモ化反応により、ジブロモ体 **63** を生成した。続いて、ジブロモ体を塩基で脱臭化水素を行うことで、芳香化し、ブロモ基を導入したカルバゾール中間体 **64** を与えた(Scheme 22)。

Scheme 22. Synthesis of Bromo-Substituted Carbazole **64**



3) メトキシ化

得られたブロモ置換カルバゾール **64** に対し、C3位のブロモ基をメトキシ基に変換する反応を検討した(Table 3)。Entry 1では、CuIを用いて、DMF中100 °Cの条件下で反応を行ったところ、反応が複雑化し、目的物は得られなかった。Entry 2で、CuClを加えた場合、反応が複雑化し、entry 1と同様の結果を得た。Entry 3では、ギ酸メチル中80 °Cで反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった。Entry 4、5では、酢酸エチルとトルエン

の混合溶媒を用いて、sealed tubeあるいはmicrowaveで反応を行った場合、目的のメトキシ基が置換された **6 5** が得られず、C1位のメチル基の水素がメトキシ基に置換された **6 6** が低収率で生成した。

Table 3. Methoxylation of Bromo-Substituted Carbazole **6 4**

entry	NaOMe (eq)	CuX	ligand	conditions	yield (%)
1	6	CuI	DMF	100 °C, 2 d	complex mixture
2	10	CuCl	DMF	100 °C, 2 d	complex mixture
3	6	CuCl	HCOOMe	80 °C, 5 d	no reaction
4	10	CuBr	AcOEt/toluene	sealed tube 80 °C, 3 d	6 6 (27)
5	10	CuBr	AcOEt/toluene	microwave 80 °C, 20 h	6 6 (11)

4) C3位の水ドロキシ化

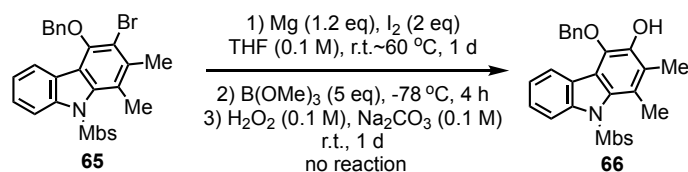
6 4 の水酸基をベンジルで保護することで、**6 5** を得た。**6 5** に対し、C3位のブロモ基の水ドロキシ基への変換を検討した (Table 4)。*n*-BuLiを3当量用いた場合、ホウ酸トリメチルとホウ酸イソプロピルいずれの場合も、目的の水ドロキシ体 **6 6** が得られず、水素化された化合物 **6 7** を得た (entries 1, 2)。*N*-BuLiを1.5当量まで減量し、ホウ酸トリメチルを大過剰量用いた場合、原料が残存した (entry 3)。また、1.5当量の *t*-BuLiとホウ酸トリメチルを用いた場合、entry 3と同様な結果を得た (entry 4)。

Table 4. Hydroxylation

entry	Li reagent (eq)	B(OR) ₃ (eq)	yield (%)
1	<i>n</i> -BuLi (3)	B(OMe) ₃ (5)	6 7 (67)
2	<i>n</i> -BuLi (3)	B(OiPr) ₃ (6)	6 7 (72)
3	<i>n</i> -BuLi (1.5)	B(OMe) ₃ (20)	6 5 (32), 6 7 (44)
4	<i>t</i> -BuLi (1.5)	B(OMe) ₃ (20)	6 5 (34), 6 7 (43)

一方、Grignard試薬を用いた水ドロキシ化においては、反応は全く進行しなかった (Scheme 23)。

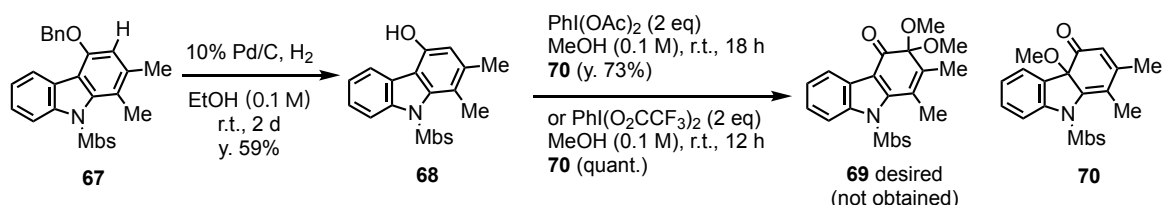
Scheme 23. Hydroxylation



5) C3位のジメトキシ化

水素化された **67** の脱ベンジル化により、アルコール体 **68** を得た。**68** を原料とし、超原子価ヨウ素試薬とメタノールを用いて、フェノールからオルトキノンケタールへの変換を行った²⁴⁾。その結果、二種類の超原子価ヨウ素試薬を用いた、いずれの条件においても、目的のジメトキシ体 **69** は得られず、メトキシ基がインドール環上に導入された化合物 **70** を与えた (Scheme 24)。

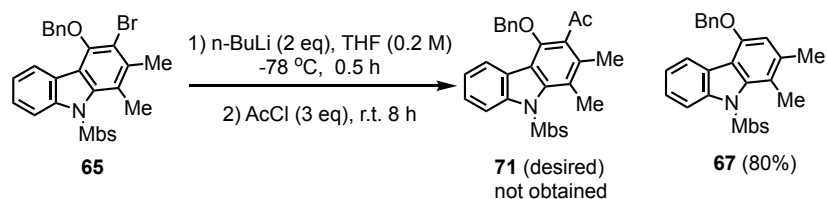
Scheme 24. Methoxylation



6) C3位のアセチル化

一方、中間体 **65** のブロモ基に対し、C3位のアセチル化を行ったところ、目的のアセチル体 **71** は得られず、高収率で水素化体 **67** が生成した (Scheme 25)。

Scheme 25. Acetylation



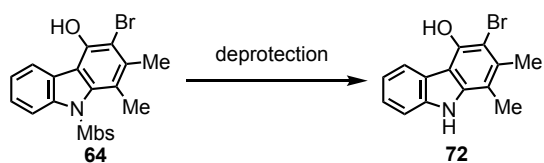
以上の結果から、ブロモ置換カルバゾール体に対し、メトキシ基を導入することは困難であることがわかった。

7) ブロモ置換カルバゾール中間体の脱Mbs保護

ブロモ基に対する置換反応はうまく行かないため、中間体 **64** の脱保護を検討した (Table 5)。ジフェニルホスフィンとリチウム塩存在下で脱保護を行ったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。反応温度を室温から50 °Cまで昇温し、且つ反応時間も延

長したが、反応は全く進行しなかった (entry 2)。KPPH₂を用いて、反応を行った場合、反応が複雑化し、目的のMbsが除去された **7 2** は得られなかった (entry 3)。

Table 5. Deprotection



entry	reagent (eq)	conditions	result (%)
1	HPPH ₂ (11), <i>s</i> -BuLi (10)	THF (0.05 M), -40 °C~0 °C, 1 h	no reaction
2	HPPH ₂ (11), <i>s</i> -BuLi (10)	THF (0.05 M), r.t.~50 °C, 8 h	no reaction
3	KPPH ₂ (10)	THF (0.1 M), 0 °C~r.t. 18 h	complex mixture

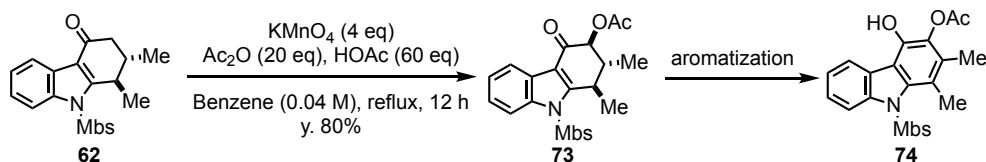
第五節 ヒドロカルバゾロン共通中間体のケトンα位の酸化と芳香化

ヒドロカルバゾロン中間体 **6 2** のケトンα位の酸化と芳香化によってカルバゾマイシンBへ導くことが可能と考え、種々の検討を行った

1) アセトキシ化と芳香化

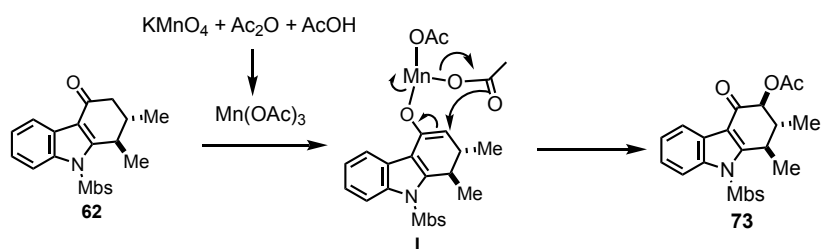
ヒドロカルバゾロン体 **6 2** に対し、過マンガン酸カリウムと無水酢酸および酢酸でアセトキシ化に付すことにより、良好な収率でアセトキシ基をケトンα位に導入した化合物 **7 3** を得た (Table 6)²⁵⁾。得られたアセテート体に対し、芳香化を検討した。まず、dioxane 溶液中にDDQを加え、芳香化を行ったところ、100 °Cまで昇温すると、反応が複雑化し、目的のカルバゾール体 **7 4** は得られなかった (entry 1)。Entry 2、3では、LHMDS及びヨウ素を用いたところ、反応が複雑化し、原料が分解してしまった。Entry 4、5、6では、種々の銅試薬を加え芳香化を試みたが、反応が全く進行せず、いずれの条件でも目的のカルバゾール体 **7 4** を与えなかった。さらに、10% Pd/CとPhNO₂を添加した条件下においては、反応は進行しなかった。また、cymene溶液中で、180 °Cの高温条件下で、反応を行った場合、反応が複雑化してしまった (Table 6)。

Table 6. Acetoxylation and Aromatization

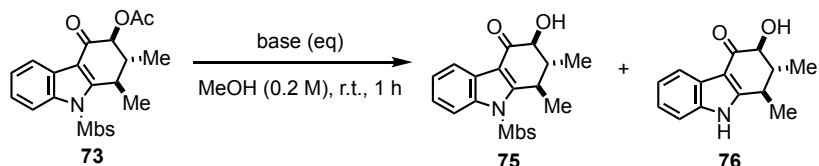


entry	reagent (eq)	solvent	conditions	result
1	DDQ (7.5)	dioxane (0.2)	r.t.~100 °C, 1 d	complex mixture
2	LHMDS (10), I ₂ (3)	THF (0.05)	-40 °C~r.t., 8 h	complex mixture
3	I ₂ (excess)	THF (0.05)	r.t.~reflux, 1 d	complex mixture
4	CuBr ₂ (2), LiBr (1)	CH ₃ CN (0.1)	r.t.~80 °C, 1 d	no reaction
5	CuBr ₂ (6)	AcOEt (0.05)	80 °C, 1 d	no reaction
6	Cu(OAc) ₂ (6), DBU (6)	AcOEt (0.05)	80 °C, 1 d	no reaction
7	10% Pd/C, PhNO ₂	toluene (0.2)	120 °C, 1 d	no reaction
8	10% Pd/C, PhNO ₂	cymene (0.1)	180 °C, 1 d	complex mixture

アセトキシ化の反応機構をFigure 3に示した。過マンガン酸カリウムと無酢酸および酢酸を先に高温条件下で混ぜることで、酢酸マンガンを得た。得られた酢酸マンガンがケトンと反応して、中間体Iを生成し、続いて、Iのような電子の流れにより、アセトキシ基が導入された **7 3** を与えた。本反応では、C2位のメチル基の立体障害により、立体選択的にβ-OAc体が生成した。

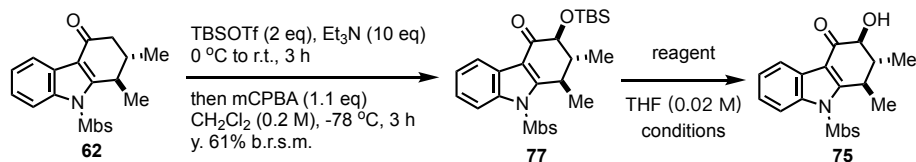
Figure 3. Proposed Mechanism of Acetoxylation2) ケトン α 位のヒドロキシ化

アセテート体 **73** の加溶媒分解を行った (Table 7)。炭酸カリウム或いはソディウムメトキシドを使う場合、アルコール体 **75** が主生成物として得られたが、それと共に Mbs が除去された **76** も低収率ながら得られた (entries 1, 2)。炭酸ナトリウムを用いる場合は、副生成物 **76** の生成が抑制でき、高収率でアルコール体 **75** を得た (entry 3)。

Table 7. Deprotection

entry	base (eq)	result (%)
1	NaOMe (1.5)	75 (43), 76 (16)
2	K_2CO_3 (2)	75 (60), 76 (22)
3	Na_2CO_3 (1.1)	75 (94)

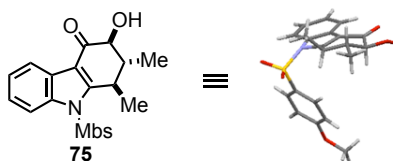
一方、2工程でのヒドロキシ基の導入も試した (Table 8)。ヒドロカルバゾロン **62** に対し、ケトン α 位にシリルエーテルをまず導入し、**77** を合成し、続く脱シリルによりアルコール体 **75** への変換を検討したが、**75** の収率は低下した。

Table 8. Hydroxylation

entry	reagent (eq)	conditions	result (%)
1	1N HCl	r.t.-reflux, 1 d	no reaction
2	TBAF (excess)	r.t.-reflux, 1 d	no reaction
3	HF-Py (excess)	reflux, 2 d	77 (32), 75 (59)

得られたアルコール体 **75** の絶対立体化学はX線結晶構造解析により決定された (Figure 3)。

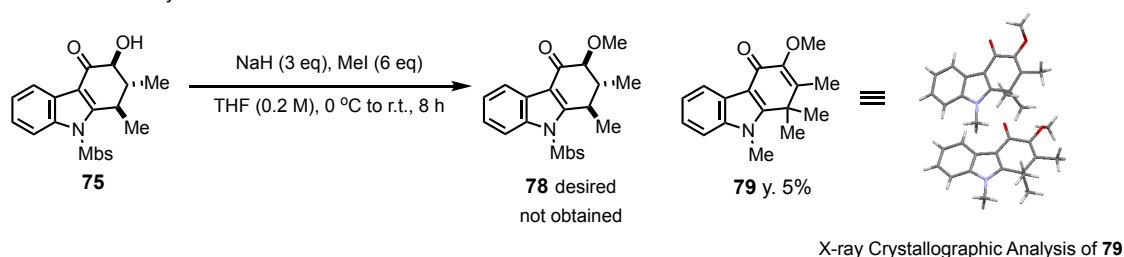
Figure 4. X-ray Crystallographic Analysis of **75**



3) アルコール体のメチル化

合成したアルコール体のメチル化を検討したが、NaHとMeIの条件において、反応は複雑化し、少量ながら複数ヶ所がメチル化された化合物 **79** が得られた (Scheme 26)。

Scheme 26. Methylation



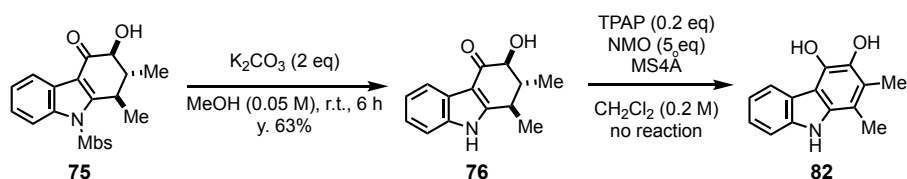
続いて、シクロヘキセノン環の芳香化を検討した (Table 9)。Swern酸化の条件において、収率66%で原料を回収した (entry 1)。PCC酸化の場合、原料がほぼ残存したが、目的のジフェノール体 **80** が低収率ながら得られた (entry 2)。TPAPで酸化することにより、若干収率の向上が見られ、ジフェノール体 **80** を35%で与えた (entry 3)。TPAPで酸化した後、塩酸で後処理することにより、収率35%まで向上した (entry 4)。TPAPとNMOの当量を減らしたところ、entry 4と同様な結果を得た (entry 5)。次に、得られたジフェノール体 **80** のメチル化を検討したが、反応が複雑化し、目的物 **81** が得られなかった。

Table 9. Oxidation and Methylation

entry	reagent (eq)	conditions	result (%)	comment
1	(COCl) ₂ (3), DMSO (7)	-78~0 °C, 2 h	75 (66)	
2	PCC (2), celite	r.t., 2 d	75 (73), 80 (3)	
3	TPAP (0.2), NMO (5), MS4A	r.t., 0.5 h	80 (20)	
4	TPAP (0.2), NMO (5), MS4A	r.t., 0.5 h	80 (35)	work up by 1 N HCl
5	TPAP (0.1), NMO (3), MS4A	r.t., 0.5 h	80 (32)	work up by 1 N HCl

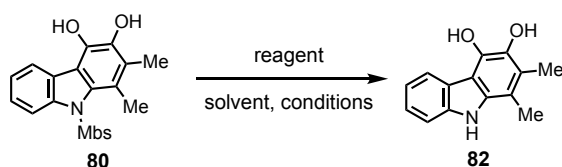
Mbsがこのメチル化に対し、悪影響があると考え、先に脱保護を行った(Scheme 27)。脱保護された **76** をTPAPで酸化反応を行なったが、反応が全く進行せず、原料を回収した。

Scheme 27. Deprotection and Oxidation



一方、ジフェノール体に対し、脱保護も試みたが、反応が複雑化し、目的のジフェノール体 **82** の生成が確認できなかった(Table 10)。

Table 10. Deprotection



entry	reagent (eq)	solvent	conditions	result (%)
1	TBAF (5)	THF (0.2)	0~50 °C, 4 h	complex mixture
2	Mg (10), NH ₄ Cl (2)	MeOH/THF (1:1) (0.02)	r.t., 8 h	complex mixture

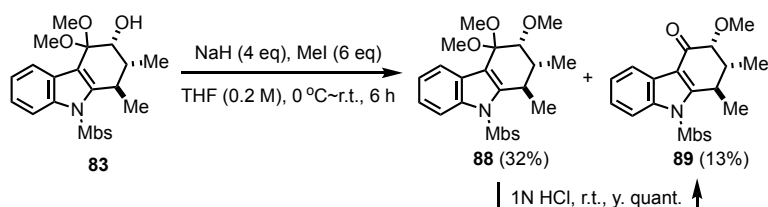
ジフェノール体 **80** は塩基性条件下で不安定と考え、このルートを断念した。

4) ケトンα位のメトキシ基の導入

ヒドロカルバゾロン体 **62** に対し、水酸基の導入を検討した(Table 11)²⁶⁾。KOHを塩基として、反応を行なったところ、反応は全く進行しなかった(entry 1)。KHMDSを加えた場合、反応はあまり進行せず、Mbsが除去された **85** が極少量生成した(entry 2)。4当量のNaHを用いて、室温から40 °Cまで反応を行なった場合、目的の水酸基が導入されたケタール体 **83** が得られるとともに、**85** を30%程度で得た(entries 3、4)。副生成物 **85** の生成を抑制するために、1.1当量のNaHを加えたところ、原料が残ったまま、目的物 **83** の収率が低下した(entry 5)。PhI(OAc)₂で反応を行なったところ、反応は全く進行しなかった(entry 6)。

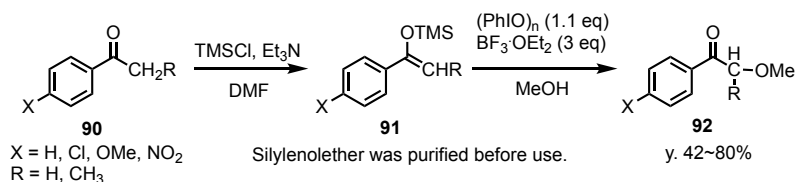
続いて、得られたケタール中間体**83**の水酸基に対し、メチル化することにより、メトキシ中間体**88**と**89**をそれぞれ32%と13%の収率で生成した。なお、塩酸処理することで、ケタール体から定量的にケトン体へ導くことが可能であった(Scheme 29)。しかし、化合物**62**から**89**への反応が2 stepで収率は13%程度と低いため、シリルエノールエーテルの酸化反応を検討することになった。

Scheme 29. Methylation of **83**



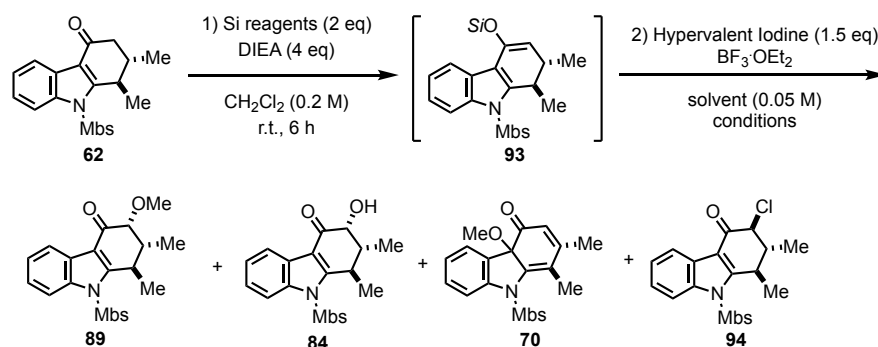
ところで、Moriartyらはアセトフェノン**90**からシリルエノールエーテル**91**を経由し、メタノール中で超原子価ヨウ素試薬を作用させることで、ケトン α 位にメトキシ基を導入する反応を報告している(Scheme 30)²⁷⁾。

Scheme 30. Introduction of Methoxy Group by Oxidation of Silylenolether



上記の報告例を参考にして、ヒドロカルバゾロン**62**に対し、メトキシ基の導入を検討した(Table 12)。Entry 1では、TBSOTfを用いた場合、目的のメトキシ基を導入した**89**を14%で得たが、クロロ体**94**が主生成物として得られた。**94**の構造はX線結晶構造解析で決定した(Figure 6)。Entry 2では、TMSClでシリル化したところ、反応は全く進行しなかった。また、TMSOTfを用いて、反応を行なったところ、メトキシ基が導入された**89**を収率14%、水酸基が導入された**84**を得た(entry 3)。

Table 12. Oxidation of Silylenolether



entry	Si reagents	Hypervalent Iodine	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (eq)	solvent	conditions	result (%) ²
1	TBSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	3	MeOH	-40 °C~r.t., 3 h	89 (14), 84 (7), 94 (47)
2	TMSCl	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	-	MeOH	-	no reaction
3	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	-	MeOH	-40 °C~r.t., 6 h	89 (14), 84 (41), 70 (6)
4 ¹	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	-	MeOH	-50 °C, 1 d	89 (78), 84 (20), 70 (1)
5 ¹	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	3	MeOH	-50 °C, 1 d	89 (73), 84 (16), 70 (trace)
6 ¹	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	-	MeOH	-50 °C, 1 d	no reaction
7	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	-	MeOH	r.t., 1 d	89 (24), 84 (67)
8	TMSOTf	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$	-	<i>t</i> -BuOH	r.t., 1 d	62 (68), 84 (31)

1 the solvent was concentrated under reduced pressure before the addition of $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ or $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and MeOH; 2 purification by NH silica

Figure 6. X-ray Crystallographic Analysis of **94**

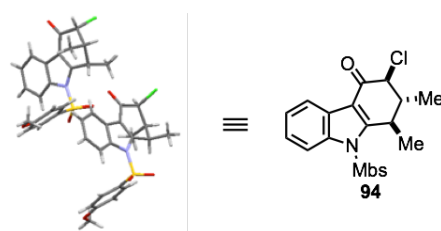
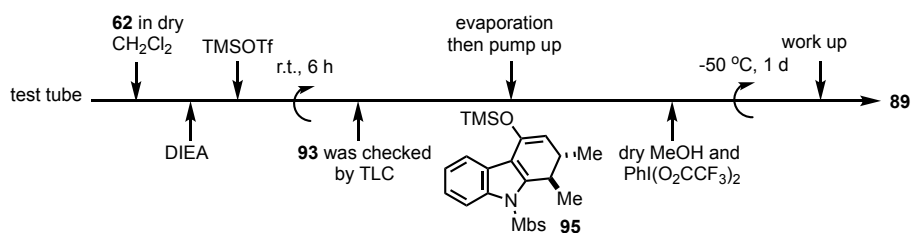


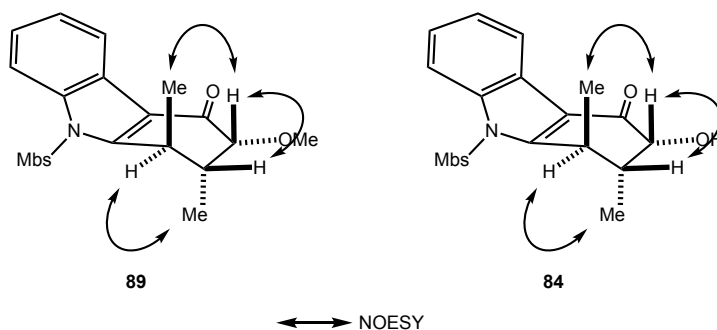
Figure 7に示した実験手順のように、シリルエノールエーテル中間体 **95** が生成した後、精製せず反応液を濃縮し、メタノール溶液中に $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ を加え、-50 °C で反応を行った場合、アルコール体 **84** 及びメトキシ基がインドール環上に導入された化合物 **94** がそれぞれ20%と1%の収率で得られたが、目的物であるメトキシ基がケトン α 位に導入された化合物 **89** を主生成物として得られた (entry 4)。この手法により、中間体 **62** から **89** への変換はone-potで収率は大幅に改善され、78%まで向上できた。

Figure 7. General Procedure of Entry 4 and 5, Table 12



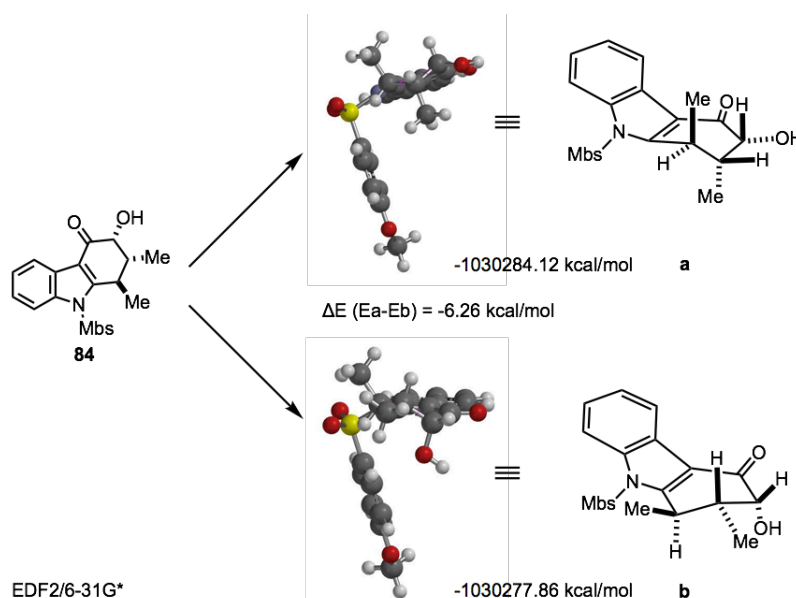
また、entry 5では反応系中に、 BF_3 を加え、反応を行なった場合、entry 4と同様な結果を得た。 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を超原子価ヨウ素試薬として反応を行なったところ、反応は全く進行しなかった(entry 6)。一方、ヒドロカルバゾロン**6 2**に対し、シリルエノールエーテル中間体**9 5**が生じた後、溶媒等を留去することなく、過剰なTMSOTfが残ったまま、直接反応系中にメタノールと超原子価ヨウ素試薬を加え、室温で反応させたところ、ヒドロキシ基が α 位に導入された**8 4**を主生成物として得た(entry 7)。中間体**8 4**のみが得られるために、*t*-BuOHを溶媒として反応をさせたところ、原料が残り、目的物**8 4**を31%の収率で得た(entry 8)。NOESY相関によって、得られた化合物**8 9**と**8 4**の立体化学を確認した(Figure 8)。

Figure 8. NOESY Correlations of **8 9** and **8 4**



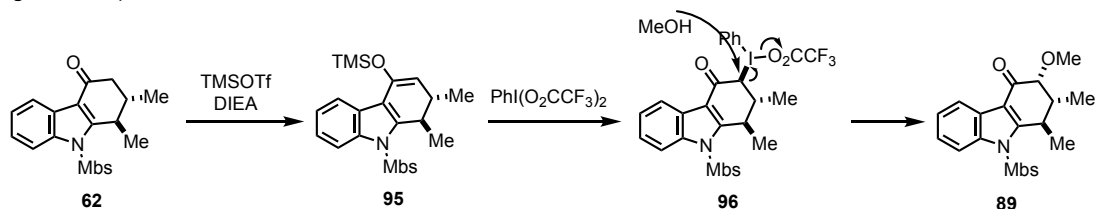
一方、水酸基を導入した**8 4**の立体配座を計算科学により考察した。**8 4**はシクロヘキセンノンを有するため、Figure 9に示したように、**a**と**b**、2種類の立体配座が考えられる。計算科学により、**a**の方が安定であり、そのエネルギー差は-6.263 kcal/molであった。そこで、**a**の配座、すなわち、C1位のメチル基とC3位の水素がアキシアルである配座が安定だと考えられる。

Figure 9. Compound **8 4**



本反応では、最初にシリルエノールエーテル中間体 **95** を生成した後、立体障害を避けるために、超原子価ヨウ素試薬はC2位メチル基と逆側から攻撃し、中間体 **96** となり、その後、メトキシ基の攻撃を紙面裏側から受け、 α 体の **89** が得られると推測している (Figure 10)。

Figure 10. Proposed Mechanism



5) メトキシ体の芳香化

合成したメトキシ体 **89** に対し、脱保護を検討した (Table 13)。 KPPh_2 の条件においては、脱保護に伴い、メトキシ基の立体化学に由来する二つのジアステレオマー **97** と **98** が生じた (entry 1)。炭酸カリウムを用いた場合、収率が向上し、85%の **97** と18%の **98** を得た (entry 2)。反応時間を12時間まで延長したところ、得られる **98** の比率が上がった。

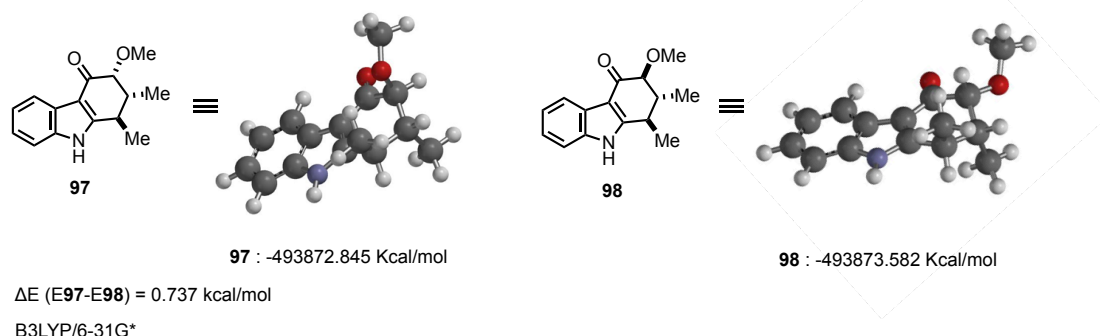
Table 13. Deprotection of **89**

The reaction scheme shows compound **89** reacting with a base under various conditions to produce a mixture of diastereomers **97** and **98**.

entry	base (eq)	solvent (M)	conditions	result (%)
1	KPPh_2 (8)	THF (0.1)	0 °C~r.t., 6 h	97 (67), 98 (7)
2	K_2CO_3 (4)	MeOH (0.05)	50 °C, 4 h	97 (85), 98 (18)
3	K_2CO_3 (4)	MeOH (0.05)	50 °C, 12 h	97 (62), 98 (34)

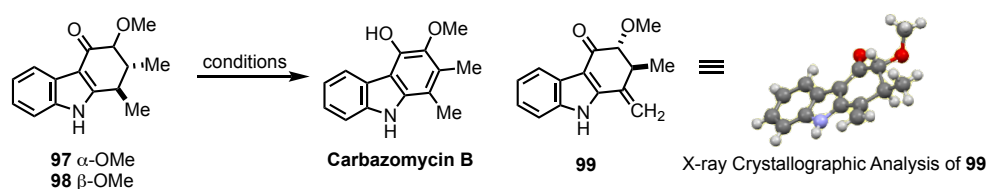
Figure 11に示した計算科学により、メトキシ基の立体化学に由来するこの二つのジアステレオマー **97** と **98** のエネルギーを計算した。 β -メトキシ体は α 体より、0.737 kcal/mol安定であることがわかった。

Figure 11. 97 and 98



続いて、得られた二つの脱保護体を用いて、芳香化を検討した (Table 14)。10% Pd/C、DDQ、ヨウ素いずれの条件でも、反応はうまく進行せず、カルバゾマイシンBは得られなかった (entries 1-7)。このうち、entry 2に示したように、 α 体の **97** を原料として、DDQと反応させたところ、C1位のメチル基が脱水素により *exo*-オレフィンとなった **99** を中程度の収率で与えた。オレフィン **99** の構造はX線結晶構造解析で決定した。臭化銅と酢酸エチルを用いて、反応をさせたところ、反応が複雑化し、目的のカルバゾマイシンBは得られなかった (entries 8, 9)。一方、フェニルセレネニル基の導入あるいはSaegusa-Ito酸化を行ったが、反応は全く進行しなかった (entries 10, 11)。Entry 12では、NBSを作用させた場合、目的のカルバゾマイシンBは得られなかった。

Table 14. Aromatization

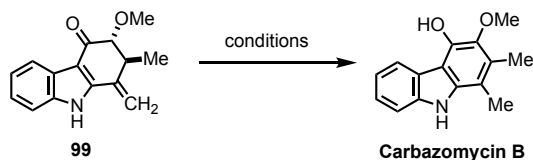


entry	compound	reagent (eq)	solvent (M)	conditions	result (%)
1	97	10% Pd/C	cymene (0.05)	100~150 °C, 1 d	no reaction
2	98	10% Pd/C	cymene (0.05)	100~150 °C, 1 d	no reaction
3	97	DDQ (4)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	r.t., 1 d	99 (63)
4	98	DDQ (4)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	r.t.~50 °C, 1 d	no reaction
5	97	I ₂ (6)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	r.t.~50 °C, 1 d	no reaction
6	97	LHMDS (2), I ₂ (6)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	-78°C~r.t., 1 d	no reaction
7	98	LHMDS (2), I ₂ (6)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	-78°C~r.t., 1 d	no reaction
8	97	CuBr ₂ (6)	AcOEt (0.2)	r.t.~80 °C, 6 h	complex mixture
9	98	CuBr ₂ (6)	AcOEt (0.2)	r.t.~80 °C, 6 h	complex mixture
10	97	KHMDS (2), PhSeCl (2)	THF (0.1)	-78°C~r.t., 12 h	no reaction
11	97	1) TBSOTf (2), DIEA (3) 2) Pd(OAc) ₂ (4)	1) CH ₂ Cl ₂ (0.1) 2) DMSO (0.1)	1) r.t., 6 h 2) 80°C, air, 4 h	no reaction
12	97	NBS (4)	THF (0.1)	r.t., 1 d	no reaction

得られた **99** を適切な条件下で異性化すれば、カルバゾマイシンBになると期待できたため、オレフィン体 **99** の異性化反応も検討した (Table 15)。Entry 1では、Dioxane中

に80 °Cで加熱した場合、反応が複雑化し、原料が分解してしまった。また、50 °Cで反応をかけた場合、さらにDIEAあるいは炭酸カリウムを添加した場合でも、全く反応が進行しなかった(entries 2-4)。

Table 15. Isomerization

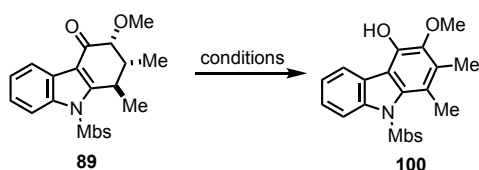


entry	base (eq)	solvent (M)	conditions	result (%)
1	-	dioxane (0.1)	50~80 °C, 14 h	complex mixture
2	-	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	50 °C, 1 d	no reaction
3	DIEA (4)	CH ₂ Cl ₂ (0.1)	r.t.~50 °C, 1 d	no reaction
4	K ₂ CO ₃ (4)	MeOH (0.1)	r.t.~60 °C, 1 d	no reaction

6) メトキシ体 **89** の芳香化

最後に、MBSで保護されたままのメトキシ中間体に対し、芳香化反応を試みた(Table 16)。まず、entry 1では、10% Pd/Cで高温条件下において、反応は全く進行しなかった。DDQあるいはヨウ素を作用させたところ、反応は全く進行しなかった(entries 2、3)。一方、臭化銅を作用させた場合、反応が複雑化してしまい、目的物**100**は得られなかった(entry 4)。最後に、NBSを用いて、反応を行なった場合、芳香化に成功し、芳香化された**100**を高収率で得た(entry 5)。

Table 16. Aromatization

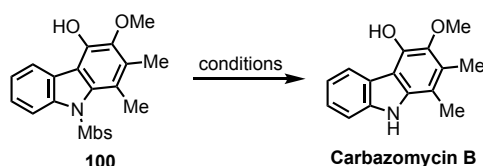


entry	reagent (eq)	solvent (M)	conditions	result (%)
1	10% Pd/C	cymene (0.05)	100~200 °C, 2 d	no reaction
2	DDQ (4)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	r.t., 1 d	no reaction
3	I ₂ (4)	CH ₂ Cl ₂ (0.2)	r.t.~50 °C, 1 d	no reaction
4	CuBr ₂ (6)	AcOEt (0.2)	r.t.~80 °C, 6 h	complex mixture
5	NBS (4)	THF (0.1)	r.t., 12 h	82%

第六節 カルバゾマイシンBの全合成

得られた **100** に対し、脱保護を検討した (Table 17)。炭酸カリウムの存在下で、反応は全く進行しなかった (entry 1)。15% NaOHを用いて、70 °Cの条件においては、反応は全く進行しなかった (entry 2)。95 °Cまで昇温すると、原料が分解してしまった (entry 3)。KPPh₂を用いたところ、反応は複雑化してしまった (entry 4)。また、TBAFあるいはMg, NH₄Clを加えた場合、反応は全く進行しなかった (entries 5, 6)。最終的に、ナトリウムアントラセニド条件下で、Mbsを除去し、目的のカルバゾマイシンBが得られた。

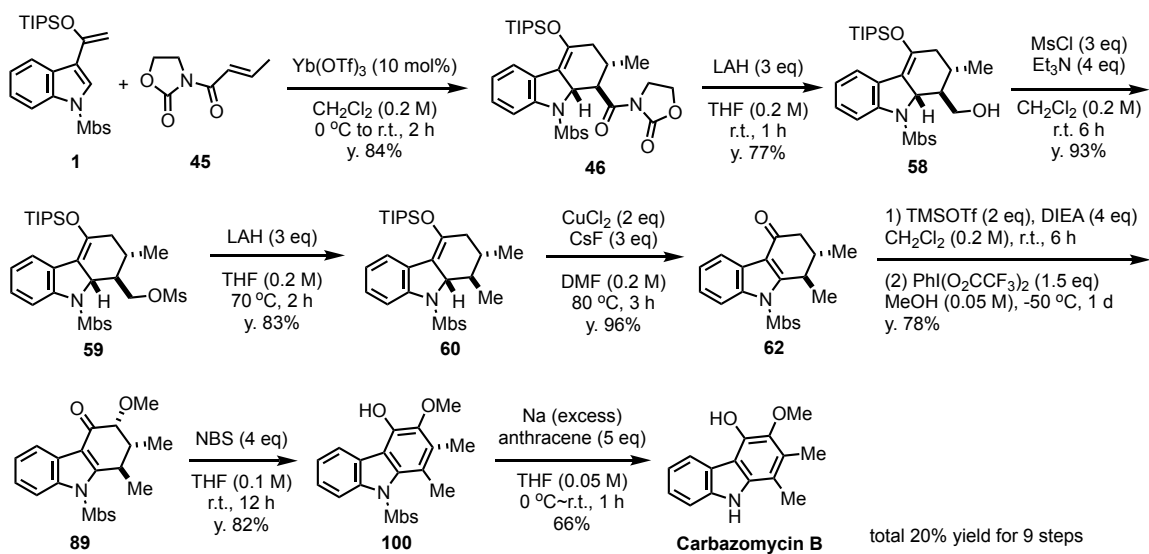
Table 17. Deprotection



entry	reagent (eq)	solvent (M)	conditions	result (%)
1	K ₂ CO ₃ (3)	MeOH (0.1)	r.t.~reflux, ovn.	no reaction
2	15% NaOH (excess)	MeOH/H ₂ O (1:1)	70 °C, ovn.	no reaction
3	15% NaOH (excess)	MeOH/H ₂ O (1:1)	95 °C, 8 h	complex mixture
4	KPPh ₂ (8)	THF (0.1)	0 °C, 1 h	complex mixture
5	TBAF	THF (0.05)	0 °C~reflux, 1 d	no reaction
6	Mg (4), NH ₄ Cl (4)	THF/MeOH (1:1)	0 °C~r.t., 1 d	no reaction
7	Na (excess), anthracene (5)	THF (0.05)	0 °C~r.t., 1 h	66

合成したカルバゾマイシンBの各種機器分析のデータは天然物や以前の合成品とよい一致を示した。また、本合成では、トータルで9工程、収率は22%であった (Scheme 31)。前記Beccalliらの全合成が一番効率的だが²⁰⁾、筆者今回の合成法は他の全合成報告例より、工程数が短縮できた。また、本手法は最初の段階で多置換ヒドロカルバゾロン骨格を構築し、他のカルバゾール類天然物の合成に有効すると考えた。

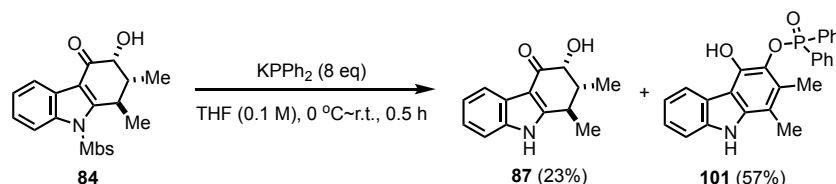
Scheme 31. Total Synthesis of Carbazomycin B



第七節 メトキシ基の導入に関する知見

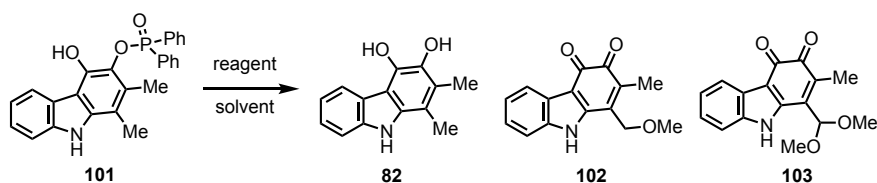
カルバゾマイシンBの全合成検討中に、ヒドロキシ基を有する合成中間体 **84** に対し、 KPh_2 による脱Mbs反応では、目的の脱保護物 **87** が23%で得られるとともに、芳香化された化合物 **101** を57%で得られた。

Scheme 32. Deprotection



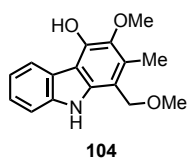
続いて、このリン酸エステル化合物 **101** を用いて、加溶媒分解も検討した (Table 18)。室温で $n\text{-BuLi}$ と PhOH の存在下において反応を行なったところ、反応は全く進行しなかった (entry 1)。50 °Cまで昇温すると、反応は複雑化し、目的のジフェノール体 **82** は得られなかった (entry 2)。炭酸カリウムを塩基として、 MeOH 溶媒中で反応を行ったところ、リン酸が脱離したが、C1位のメチル基の一つもしくは二つの水素がメトキシ基に置換された化合物 **102** と **103** がそれぞれ生成した (entry 3)。ラジカル反応により、**102** と **103** が生成したと考えたため、ラジカル補足剤BHTを加え反応を行ったところ、entry 3と比べて、低収率ながら **102** と **103** を得た (entry 4)。 H_2O と THF の混合溶媒の条件では反応は全く進行しなかった (entry 5)。一方、炭酸カリウムとメタノール条件下においては、反応時間が二日間まで延長し、メチル基の二つの水素がメトキシ基に置換された化合物 **103** をのみ生成した (entry 6)。

Table 18. Solvolysis of **101**



entry	reagent (eq)	solvent	conditions	result (%)
1	$n\text{-BuLi}$ (10), PhOH (10)	Et_2O , THF	0 °C~r.t., 1 d	no reaction
2	$n\text{-BuLi}$ (10), PhOH (excess)	Et_2O , THF	0~50 °C, 6 h	complex mixture
3	K_2CO_3 (4)	MeOH	r.t., 8 h	102 (24), 103 (53)
4	K_2CO_3 (4), BHT (6)	MeOH	r.t., 8 h	102 (18), 103 (15)
5	K_2CO_3 (4)	H_2O , THF	r.t., 12 h	no reaction
6	K_2CO_3 (4)	MeOH	r.t., 2 d	103 (71)

Figure 12. Carbazole Alkaloid 104



104

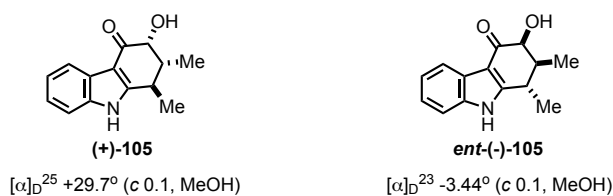
以上の結果より、メタノール溶液中において、C1位のメチル基上の水素はメトキシ基で置換されやすいことがわかった。2010年にRhoらが単離した一連のカルバゾール天然物の中に、化合物**104**が報告されている (Figure 12)²⁸⁾。本化合物が本当に天然に存在しているのか、それとも単離操作の過程でメトキシ化されたのか、再確認が必要だと考えている。

第二章 ヒドロカルバゾロン天然物(+)-105の不斉全合成

第一節 ヒドロカルバゾロン天然物(+)-105

Figure 13に示したヒドロカルバゾロン天然物(+)-105は2010年にRhoらにより、放線菌*Streptomyces ehimensis*から単離され、各種NMR、MS、IR、UVにより構造決定された²⁸⁾。絶対立体化学はRhoらにより改良モッシャー法で決められた。生物活性としては、抗真菌活性を有している。一方で、Pittayakhajonwutらのグループはそのエナンチオマー *ent*-(-)-105の単離報告をしているが、その絶対立体化学の決定法は記載がなかった²⁹⁾。また、Rhoらにより報告した(+)-105の化合物の比旋光度は+29.7°であり、Pittayakhajonwutら報告した*ent*-(-)-105が-3.44°であった。その二つの化合物の比旋光度の絶対値に大きな違いがあることに興味を持った。今まで、105の不斉全合成例はなく、もし(+)-105の不斉全合成を達成すれば、構造情報とそのスペクトルデータを確定できると考え、研究に着手した。

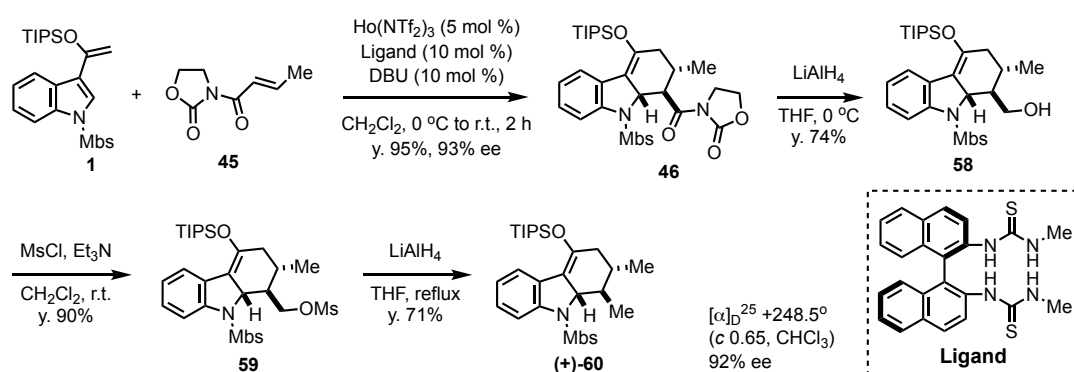
Figure 13. Hydrocarbazolone Alkaloids



第二節 ジメチル置換中間体の不斉合成

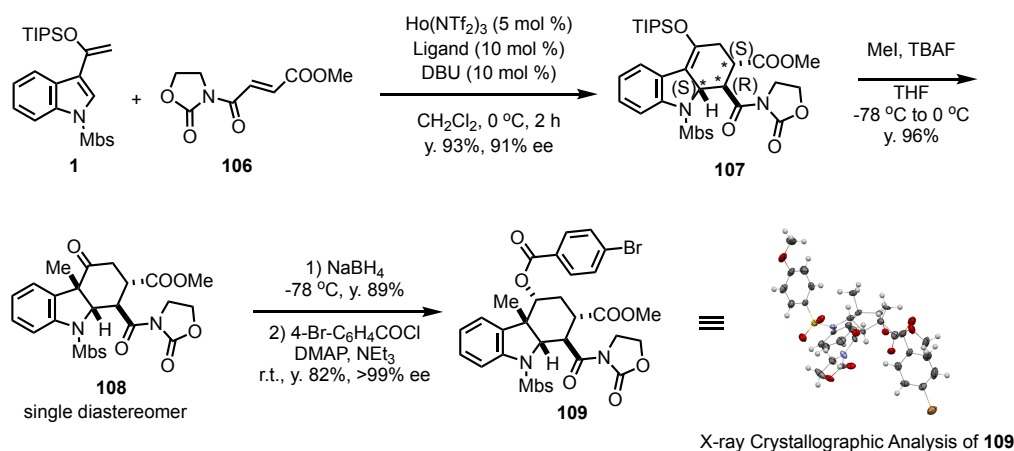
まず、ジエン **1** とジエノフィル **45** を用いて、キラルホルミウム触媒で不斉 Diels-Alder 反応を行い、収率95%で93% eeの光学活性Diels-Alder付加体 **46** を得た。続いて、カルバゾマイシンBの合成ルートに従って、オキサゾリジノン部位の還元と続くメチル化により、ジメチル置換体 **60** を合成した (Scheme 33)。しかし、(+)-**60** とその合成中間体の結晶性が良くないため、X線結晶構造解析によってこれらの化合物の絶対立体配置を決定することは困難であった。

Scheme 33. Asymmetric Synthesis of (+)-**60**



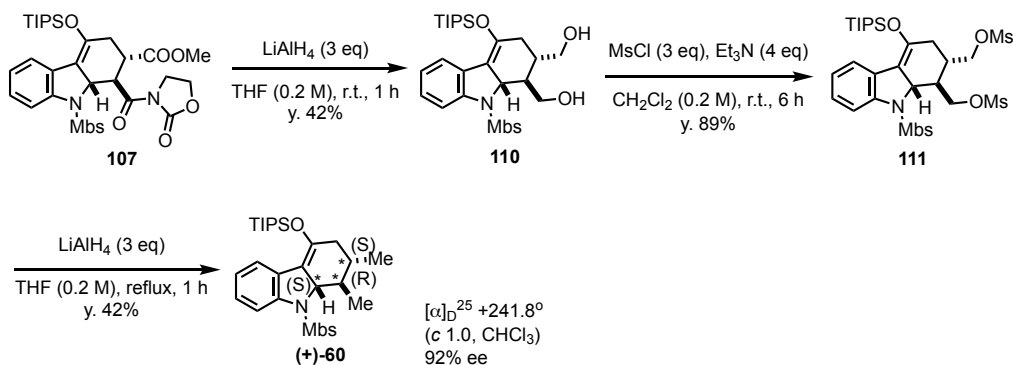
一方、当研究室の森川はメトキシカルボニル基を有するDiels-Alder付加体 **107** を用いて、脱シリル化及びメチル化することで、**108** を合成した。NaBH₄で**108**のケトン部位を還元した後、カルボン酸塩化物と反応させ、エステル**109**へ導いた (Scheme 34)。エステル**109**の絶対立体化学はX線結晶構造解析によって決定されているため、Diels-Alder付加体**107**の絶対立体化学も確定できた¹⁾。

Scheme 34. Absolute Configuration of **107**



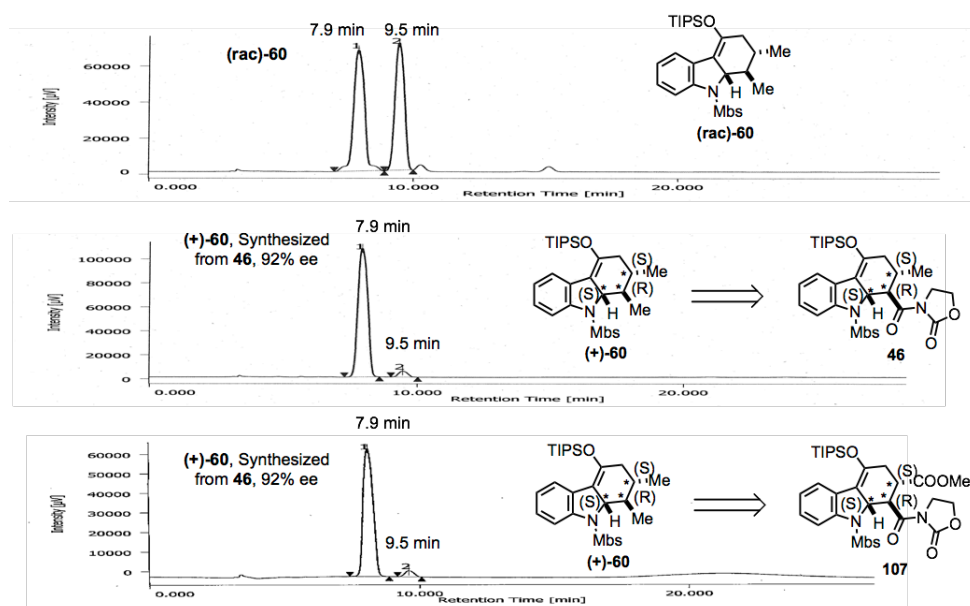
また、Diels-Alder付加体 **107** からオキサゾリジノン及びメトキシカルボニル基の還元により、ジオール体 **110** を得た。**110** に対し、MsCl と反応させ、メシラート **111** へ導き、LiAlH₄還元を行い、合成中間体 **60** へ導いた (Scheme 35)。本合成ルートで合成した化合物と Scheme 33に示した全合成ルートにて合成できた化合物との比旋光度が一致している。

Scheme 35. Asymmetric Synthesis of (+)-**60**



ラセミ体の **60** 及び光学活性体の **60** のHPLCチャートを比較した (Figure 14)。Retention timeが7.9 minの(+)-**60** のピークについて、前記二つの合成ルートで得られた **60** のチャートが良い一致を示すため、合成中間体 **60** の絶対立体化学が確定できた。

Figure 14. HPLC Data of Dimethyl-Hydrocarbazole **60**

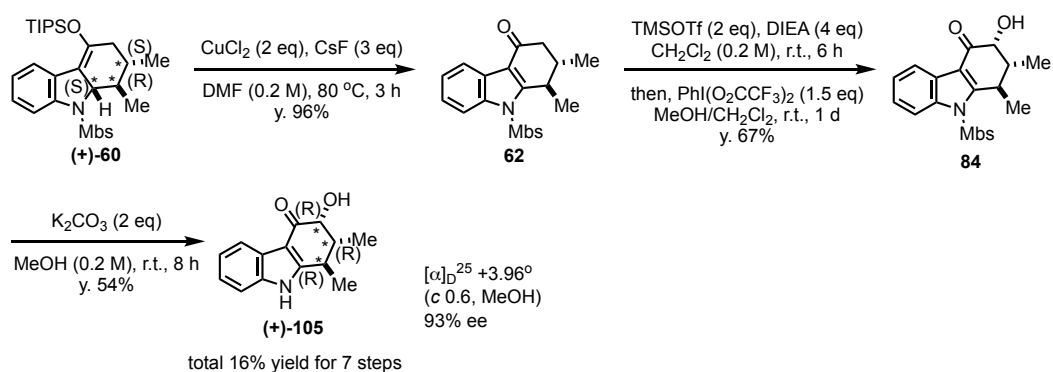


Daicel Chiralpak IA, hexane/i-PrOH = 98/2

第三節 ヒドロカルバゾロン天然物(+)-105の不斉合成

合成したジメチル置換体 **60** に対し、クロロ化を経る酸化により、ヒドロカルバゾロン中間体 **62** を合成し、ケトン α 位に水酸基を導入することで、**84** を合成した。最後に、脱保護を行うことで、(+)-**105** の不斉合成を達成した (Scheme 36)。トータルで7工程、16%の収率であった。得られた(+)-**105** の比旋光度は $+3.96^\circ$ であった。

Scheme 36. Asymmetric Total Synthesis of (+)-**105**



第四節 (+)-105 のNMRデータと比旋光度

RhoらとPittayakhajonwutらのNMRデータを示している (Table 19)。まず、Rhoらにより、(+)-105 の8位のカーボンのピークは117.8 ppmと報告されたが、*ent*-(-)-105 及び合成化合物(+)-105 の8位炭素は112 ppm前後であった。次に、Pittayakhajonwutらのエナンチオマー体については、C6及びC7の122.1と123.0 ppmピークの帰属は逆だったと判断している。

Table 19. NMR Spectral Data of Compound (+)-105 and *ent*-(-)-105

position	(+)-105 (natural) ¹		<i>ent</i> -(-)-105 (natural) ²		(+)-105 (synthetic) ¹	
	¹ H (500 MHz)	¹³ C (125 MHz)	¹ H (500 MHz)	¹³ C (125 MHz)	¹ H (600 MHz)	¹³ C (150 MHz)
1	3.05 (1H, dq, 5.1, 7.2)	33.2	3.03 (1H, dq, 5.1, 7.2)	33.7	3.05 (1H, dq, 5.4, 7.2)	33.1
2	2.19 (1H, m)	42.5	2.15-2.18 (1H, m)	43.0	2.16-2.21 (1H, m)	42.5
3	4.20 (1H, t, 3.4)	73.3	4.20 (1H, t, 3.8)	73.8	4.20 (1H, dd, 3.6, 4.2)	73.3
4		192.6		193.1		192.6
4a		108.6		109.1		108.6
4b		124.6		125.1		124.6
5	7.92 (1H, d, 7.2)	120.1	7.91 (1H, dd, 6.8, 1.5)	120.6	7.93 (1H, dd, 7.2, 1.2)	120.1
6	7.15 (1H, dd, 7.2, 7.6)	121.6	7.13 (1H, td, 7.4, 1.4)	<u>123.0</u>	7.15 (1H, ddd, 7.2, 7.2, 1.2)	121.6
7	7.18 (1H, dd, 7.6, 7.6)	122.5	7.15 (1H, td, 7.3, 1.5)	<u>122.1</u>	7.18 (1H, ddd, 7.8, 7.2, 1.2)	122.5
8	7.41 (1H, d, 7.6)	<u>117.8</u>	7.39 (1H, dd, 7.1, 1.4)	112.2	7.41 (1H, dd, 7.8, 1.2)	111.7
8a		136.8		137.3		136.7
9a		154.6		155.1		154.6
10	1.45 (3H, d, 7.2)	17.7	1.43 (3H, d, 7.2)	18.2	1.45 (3H, d, 7.2)	17.7
11	1.02 (3H, d, 6.9)	14.2	1.00 (3H, d, 6.8)	14.7	1.02 (3H, d, 6.6)	14.2
9-NH	11.95 (1H, brs)		11.88 (1H, s)		11.85 (1H, brs)	
3-OH	5.21 (1H, brd, 3.4)		5.20 (1H, d, 4.2)		5.19 (1H, d, 4.2)	

¹ ¹³C NMR DMSO-*d*₆ δ : 39.5 ppm; ² ¹³C NMR DMSO-*d*₆ δ : 40.2 ppm

実際のプロトン、カーボンNMRチャートを比較した(Figure 15、Figure 16)。合成品のNMRチャートは二つグループの単離した天然物のNMRチャートと良い一致を示した。

Figure 15. ^1H NMR Data of (+)-105 and *ent*-(-)-105

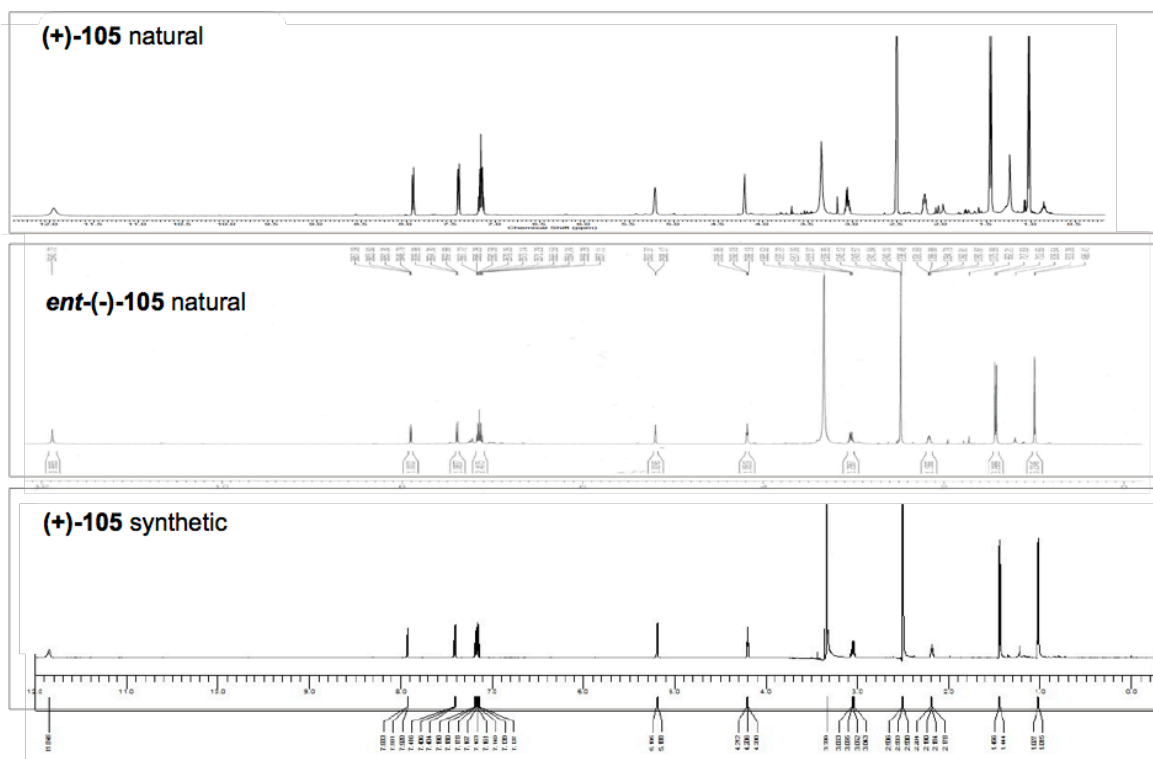
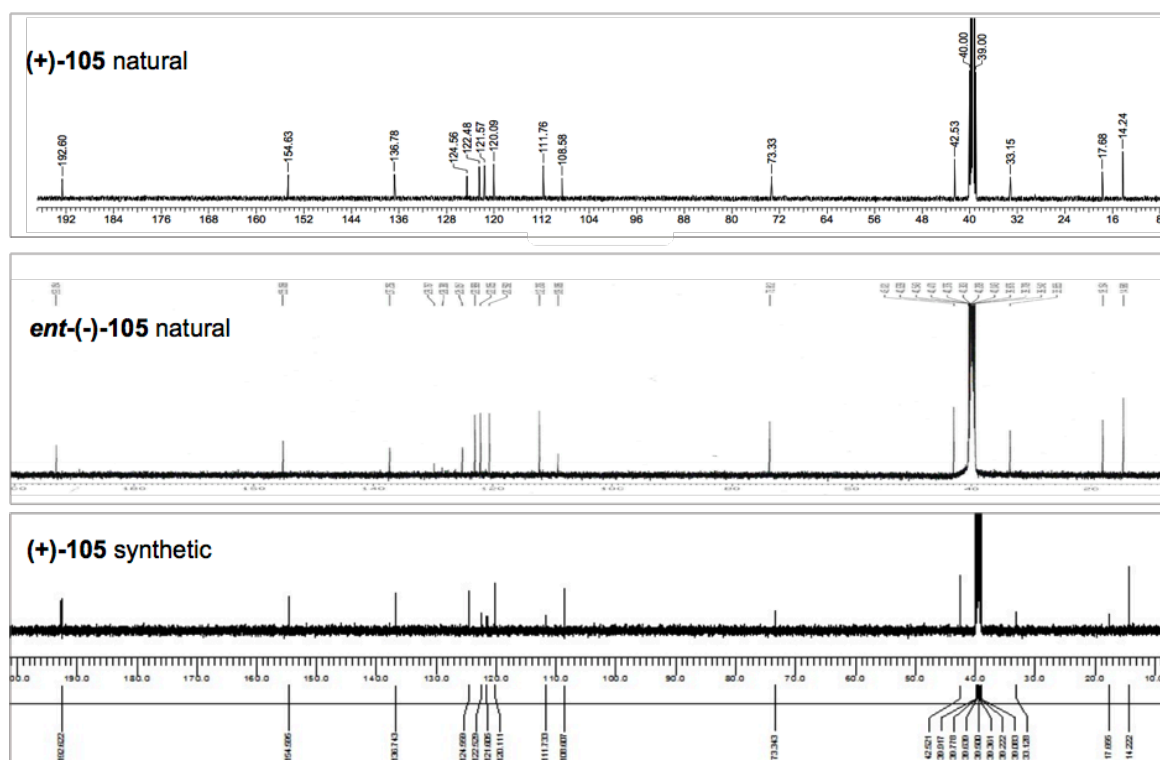


Figure 16. ^{13}C NMR Data of (+)-105 and *ent*-(-)-105



また、(+)-105の比旋光度はRhoらの報告とPittayakhajonwutらの報告、そして筆者の今回の合成化合物(+)-105の結果を比較すると、絶対値が大きく異なっていることがわかる。筆者がいくつかの条件で比旋光度を測定した結果、いずれも+4°前後の比旋光度となった。

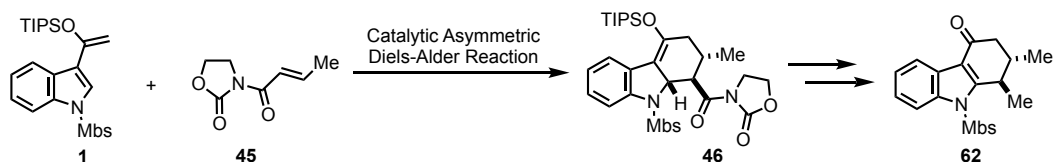
Table 20. Optical Rotation of Compound (+)-105 and *ent*-(-)-105

(+)-105 (natural)	<i>ent</i> -(-)-105 (natural)	(+)-105 (synthetic)
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29.7^{\circ}$ (c 0.1, MeOH)	$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -3.44^{\circ}$ (c 0.1, MeOH)	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.96^{\circ}$ (c 0.6, MeOH, 93% ee)
		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.58^{\circ}$ (c 0.2, CHCl ₃ , 93% ee)
		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3.73^{\circ}$ (c 0.05, MeOH, 93% ee)

総括

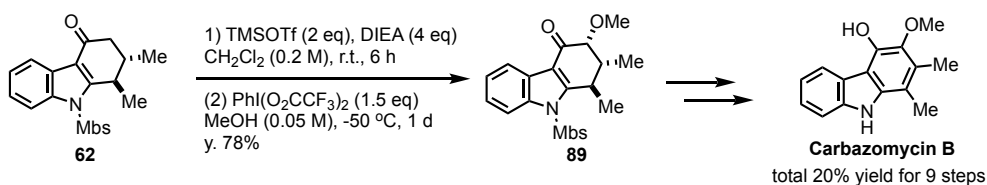
筆者は触媒的Diels-Alder反応により、カルバゾール骨格 **46** を構築した後、一連の官能基変換を行うことで、ヒドロカルバズロン **62** を合成した (Scheme 36)。

Scheme 36. Summary 1



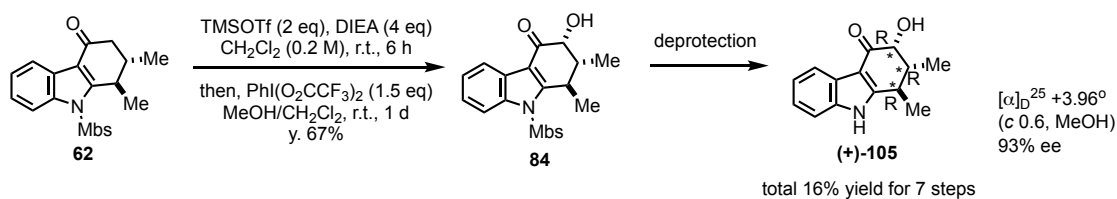
合成中間体 **62** に対し、シリルエノールエーテル中間体を経由し、超原子価ヨウ素試薬とメタノールを用いて、ケトン α 位へのメトキシ基の導入を経て、カルバズマイシンBの全合成を達成した (Scheme 37)。

Scheme 37. Summary 2



一方、**62** を共通合成中間体として、ケトン α 位に立体選択的に水酸基を導入することで、**84** を合成し、続く、脱保護により、ヒドロカルバズロン天然物(+)-**105** の初の不斉全合成を達成した (Scheme 38)。さらに、(+)-**105** の絶対立体化学が実験的に確定された。

Scheme 38. Summary 3



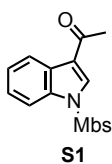
実験の部

General Information

All reactions were performed with dry solvents. Reagents were purified by the usual methods. Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm Merck silica gel plates (60F-254). Column chromatography was performed with silica gel (Fuji Silysia, PSQ-60B or Wako, Wakogel® 60N, 38~100 μm) DIOL- silica (Fuji Silysia, MB100-40/75) or NH- silica (Fuji Silysia, DM2035). IR spectra were recorded on a JASCO FT/IR-230 or JASCO FT/IR-4700. NMR spectra were recorded on spectrometers of JEOL-JMN-ECS-400, ECP-400 ECZ-400, ECZ-600 and ECA-600 operating at 400 and 600 MHz for ^1H NMR and 100 and 150 MHz for ^{13}C NMR with calibration using residual undeuterated solvent as an internal reference. Chemical shifts for proton are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane, and are referenced to residual protium in the NMR solvent (CDCl_3 δ : 7.26 ppm, DMSO-d_6 δ : 2.50 ppm). Mass spectra was measured by JEOL GC-MATE BU-20 and The AccuTOFLC-plus JMS-T100LP for LRMS and HRMS. Optical rotations were analyzed using JASCO P-1020 Polarimeter or JASCO P-2200 Polarimeter. The enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC analysis measured at 254 nm.

第一章に関する実験

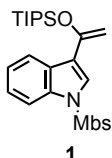
3-acetyl-1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)indole (**S1**)



4-methoxybenzenesulfonyl chloride (18 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of 3-acetylindole (2.39 g, 15 mmol) and K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol, 2 equiv.) in acetone (75 mL). The mixture was stirred at r.t. for 12 h. A solution of sat. aq. NH_4Cl (100 mL) was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure to afford **S1** (4.69g, 95%) as a brown powder without further purifications. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.94 (d, *J*

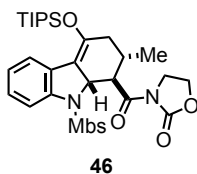
= 9.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); The spectral data correspond to previously reported data.¹⁾

1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-3-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)indole (1)



2,6-lutidine (6 mL, 52 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of **S1** (13.2 g, 40 mmol) and TIPSOTf (12 mL, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (200 mL, 0.2 M) at 0 °C. After the solution was stirred for 1 h at 0 °C, the solvents were removed in vacuo, keeping temperature below 30 °C. THF (200 mL) and diethyl ether (100 mL) were added, the mixture was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure and chromatographed by (CHROMATOREX-DIOL, 10/1 to 5/1 hexane/AcOEt) to afford a white solid. Hexane/diethyl ether (1:1 v/v) was added, isolated by filtration and washed with hexane/diethyl ether (1:1 v/v, three times) to provide fully pure **1** (16.3 g, 84%) as a white crystal. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 18H), 1.29 (sep, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); The spectral data correspond to previously reported data.¹⁾

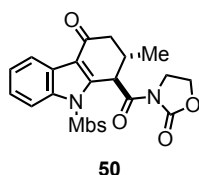
3-((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazole-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (46)



Yb(OTf)₃ (1.74 g, 2.8 mmol, 10 mol%) were placed in a 300 mL flask with a stirring bar and heated at 120 °C under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being cooled to room

temperature, the flask was charged with dry argon. CH₂Cl₂ (23 mL) were added successively. The reaction mixture was cooled to 0 °C. A solution of dienophile **45** (4.34 g, 28.0 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL + 5 mL to rinse) was added. A solution of diene **1** (16.3 g, 34 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (50 mL + 5 mL to rinse) was then added, and the mixture was stirred for 2 h under argon. The reaction was quenched by the addition of H₂O and filtered through a pad of Celite. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/4 = ethyl acetate/hexane) to give **46** as a white foam (15 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.19 (qq, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 3H), 2.11 (ddd, *J* = 2.0, 8.0, 16.8 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 2.0, 5.6, 16.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 6.0, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.5, 17.9, 19.9, 32.5, 37.8, 43.0, 48.6, 55.4, 62.0, 65.4, 111.0, 114.0, 115.9, 123.4, 124.0, 126.9, 127.3, 129.0, 130.1, 144.1, 144.7, 153.7, 163.3, 175.0; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₄₄N₂Na₁O₇Si₁Si₁ [M+Na]⁺ 663.2536 found 663.2528; IR (neat): ν 2945, 2867, 1775, 1678, 1385, 1355, 1162, 1091, 1016 cm⁻¹

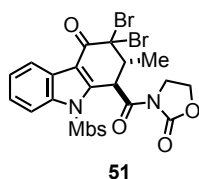
3-((1*R*,2*S*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (**50**)



To a solution of **46** (694.2 mg, 1.1 mmol) and CsF (444 mg, 3.3 mmol, 3.0 equiv.) in DMF (5 mL) was added CuCl₂ (330 mg, 2.2 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 3 h, then cooled to room temperature, and the reaction was quenched by the addition of water. The water layer was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic

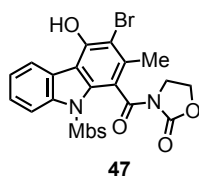
layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 2/3 = ethyl acetate/hexane) to give **50** as a white foam (509 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ: 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.11-4.22 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.09 (dd, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 19.8, 33.2, 41.2, 42.8, 45.4, 55.7, 62.4, 113.7, 114.8, 118.9, 122.3, 124.9, 125.8, 129.2, 129.7, 135.9, 144.1, 153.9, 164.4, 170.2, 193.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₃N₂O₇S₁ [M+H]⁺ 483.1226 found 483.1226; IR (neat): ν 2989, 1768, 1370, 1264, 1163 cm⁻¹

3-((1*R*,2*R*)-3,3-dibromo-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazole-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (**51**)



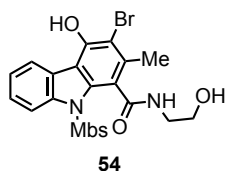
To a solution of **50** (33.6 mg, 0.07 mmol) in AcOEt (0.3 mL) was added CuBr₂ (92.3 mg, 0.42 mmol) at room temperature. Then the resulting mixture was heated to reflux and stirred for 2 d under argon. After cooling to room temperature, H₂O was added to the reaction mixture. And the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 2/3 = ethyl acetate/hexane) to give **51** as a white foam (40.3 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 1.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.53-4.59 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 19.7, 31.4, 33.1, 36.4, 41.2, 45.3, 55.7, 62.3, 76.7, 113.7, 114.8, 118.8, 122.2, 124.9, 124.3, 125.7, 129.1, 135.9, 162.4, 163.5, 164.4, 170.1, 193.7; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₂₀Br₂N₂Na₁O₇S₁ [M+Na]⁺ 660.9256 found 660.9272; IR (neat): ν 2976, 1748, 1686, 1592, 1380, 1264, 1178, 1066 cm⁻¹

3-(3-bromo-4-hydroxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-9H-carbazole-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (47)



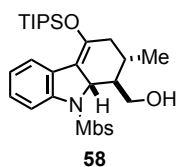
To a solution of **51** (64.1 mg, 0.1 mmol) in DMF (0.2 mL) was added K_2CO_3 (83 mg, 0.2 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at 100 °C for 8 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/1 = ethyl acetate/hexane) to give **47** as a pale yellow solid (56 mg, quant.); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ : 2.56 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.37-4.63 (m, 3H), 6.57 (br, 1H), 6.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 21.5, 43.0, 55.4, 62.4, 110.7, 113.8, 116.3, 117.7, 119.1, 123.0, 134.8, 137.5, 139.7, 148.5, 153.3, 163.8, 166.8; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{19}BrN_2Na_1O_7S_1$ $[M+Na]^+$ 580.9994 found 580.9998; IR (neat): ν 2923, 2839, 1781, 1592, 1365, 1170 cm^{-1}

3-bromo-4-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-9H-carbazole-1-carboxamide (54)



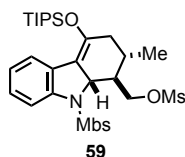
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ : 2.72 (s, 3H), 3.68-3.69 (m, 5H), 3.97 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 6.31 (br, 1H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 150 MHz) δ : 22.0, 42.3, 55.9, 59.9, 111.9, 114.2, 117.2, 117.7, 122.1, 122.6, 125.6, 127.0, 127.1, 129.2, 135.5, 136.5, 139.4, 149.7, 163.6, 166.9; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{21}BrN_2Na_1O_6S_1$ $[M+Na]^+$ 555.0201 found 555.0189; IR (neat): ν 2926, 1643, 1592, 1574, 1369, 1169, 1024 cm^{-1}

((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)methanol (58)



Lithium aluminum hydride (100 mg, 2.6 mmol, 3.0 equiv.) was added to **46** (577 mg, 0.9 mmol) in THF (4.5 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O (0.1 mL), followed by 1% NaOH aq. (0.1 mL) and H₂O (0.3 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/4 = ethyl acetate/hexane) to give **58** as a white foam (412.8 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.00-1.21 (m, 25H), 1.94 (dd, *J* = 5.2, 16.8 Hz, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 8.0, 16.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.3, 17.7, 17.8, 21.3, 27.2, 38.9, 50.4, 55.4, 58, 8, 64.0, 113.8, 114.3, 119.0, 123.1, 125.6, 126.5, 126.6, 129.8, 130.8, 141.9, 145.0, 163.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₃N₁Na₁O₅S₁Si₁ [M+Na]⁺ 580.2529 found 580.2514; IR (neat): ν 2943, 2865, 1594, 1460, 1345, 1261, 1157, 736, 665 cm⁻¹

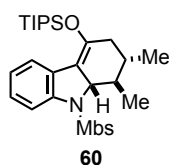
((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)methyl methanesulfonate (59)



Methanesulfonyl chloride (0.16 mL, 2.1 mmol, 3 equiv) was added dropwise to a solution of **58** (380 mg, 0.68 mmol) and triethylamine (0.44 mL, 2.7 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over

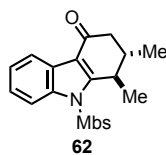
Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1:5 acetic ether/hexane) gave **59** as a white foam (389.2 mg, 90% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 4.2, 16.2 Hz, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 6.6, 16.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.3, 17.6, 17.7, 21.8, 28.4, 36.9, 38.4, 47.1, 55.4, 63.6, 69.5, 113.3, 113.8, 119.2, 123.0, 125.6, 126.6, 129.8, 130.5, 142.1, 145.4, 163.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₄₅N₁Na₁O₇S₂Si₁ [M+Na]⁺ 658.2304 found 658.2304; IR (neat): ν 2944, 2867, 1711, 1595, 1460, 1353, 1264, 1160, 733 cm⁻¹

(1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole (**60**)



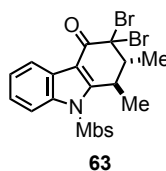
Lithium aluminum hydride (65 mg, 1.7 mmol, 3 equiv) was added to **59** (360 mg, 0.57 mmol) in THF (3.0 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to 70 °C for 1 h, then quenched by the addition of H₂O (65 μL), followed by 1% NaOH (65 μL) and H₂O (0.20 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a plug of Celite. The solvent was removed by rotary evaporation and purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/8 ethyl acetate /hexane) gave (+)-**60** as a white foam (217.8 mg, 71% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.01-1.05 (m, 21H), 1.14-1.21 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.91 (dd, *J* = 6.4, 17.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ: 12.3, 13.4, 16.6, 17.8, 21.1, 34.3, 39.2, 43.2, 55.4, 69.2, 113.6, 115.4, 119.0, 123.0, 125.1, 126.4, 129.9, 131.0, 142.5, 144.8, 163.0; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₄N₁O₄S₁Si₁ [M+H]⁺ 542.2760 found 542.2761 ; IR (neat): ν 2869, 1666, 1596, 1264, 1163, 735 cm⁻¹

(1*R*,2*S*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (62)



To a solution of (+)-**60** (200 mg, 0.37 mmol) and CuCl₂ (149 mg, 1.1 mmol, 3 equiv.) in DMF (2 mL) was added CsF (113 mg, 0.74 mmol, 2 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 3 h, then cooled to room temperature and quenched with water. The water layer extracted with three times of acetic ether, and combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/4 ethyl acetate /hexane) gave **62** as a white foam (135.9 mg, 96% yield). (135.9 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.24-8.25 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 20.1, 21.3, 36.0, 36.2, 40.5, 55.7, 114.4, 114.6, 116.2, 122.0, 125.1, 125.3, 125.9, 128.8, 130.0, 136.3, 154.8, 164.2, 194.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₂N₁O₄S₁ [M+H]⁺ 384.1270 found 384.1271; IR (neat): ν 2958, 1666, 1594, 1408, 1267, 1166 cm⁻¹

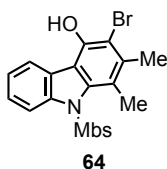
(1*R*,2*R*)-3,3-dibromo-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (63)



To a solution of **62** (38 mg, 0.1 mmol) in AcOEt (0.3 mL) was added CuBr₂ (132.5 mg, 0.6 mmol) at room temperature. Then the resulting mixture was heated to reflux and stirred for 1 d under argon. After cooling to room temperature, H₂O was added to the reaction mixture. And the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/4 ethyl acetate/hexane) to give **63** as a white foam (49.7 mg, 92%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ:

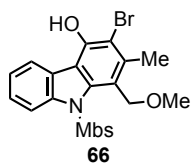
1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.38-2.41 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 18.1, 22.7, 38.6, 52.5, 55.6, 75.9, 113.5, 114.3, 115.4, 122.0, 125.7, 126.1, 126.5, 128.2, 129.1, 137.9, 154.7, 164.1, 181.8; HRMS (APCI+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539.9480 found 539.9465; IR (neat): ν 2970, 1688, 1591, 1396, 1266, 1180, 1087 cm^{-1}

3-bromo-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9H-carbazol-4-ol (64)



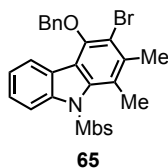
To a solution of **63** (29 mg, 0.05 mmol) in DMF (0.3 mL) was added K_2CO_3 (15 mg, 0.10 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 8 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/5 = ethyl acetate/hexane) to give **47** as a yellow solid (19.2 mg, 78%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.54 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.94 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 19.8, 20.8, 55.4, 111.6, 113.1, 117.0, 119.4, 122.6, 123.4, 125.9, 126.3, 126.4, 129.1, 129.3, 136.3, 141.4, 141.5, 145.1, 163.2; HRMS (APCI-) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_1\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}-\text{H}]^+$ 458.0062 found 458.0060; IR (neat): ν 2925, 1738, 1593, 1364, 1259, 1166 cm^{-1}

3-bromo-1-(methoxymethyl)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-9H-carbazol-4-ol (66)



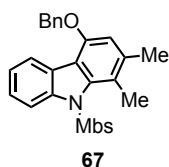
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.65 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.36 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 21.6, 55.4, 57.8, 70.3, 112.7, 113.1, 119.4, 122.7, 123.5, 125.9, 126.0, 126.5, 128.6, 129.4, 128.5, 141.2, 141.3, 146.5, 163.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Br}_1\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 512.0143 found 512.0137; IR (neat): ν 2924, 1726, 1366, 1167, 1087 cm^{-1}

4-(benzyloxy)-3-bromo-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9H-carbazole (65)



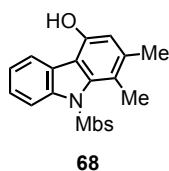
Benzyl bromide (9 mg, 0.05 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of **64** (20 mg, 0.04 mmol) and K_2CO_3 (18 mg, 0.13 mmol, 3.0 equiv.) in acetone (0.2 mL) at room temperature under argon. The resulting mixture was heated to 60 °C stirred for 8 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 , and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/10 = ethyl acetate/hexane) to give **65** as a white solid (23.2 mg, quant.). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.61 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.2$, 1H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 20.1, 20.8, 55.4, 74.7, 112.9, 118.7, 120.0, 122.2, 123.5, 125.9, 126.2, 126.9, 128.1, 128.4, 128.7, 128.8, 129.4, 136.6, 137.9, 141.6, 142.0, 148.3, 163.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_1\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 572.0501 found 572.0514; IR (neat): ν 2969, 1592, 1495, 1365, 1261, 1150 cm^{-1}

4-(benzyloxy)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9H-carbazole (67)



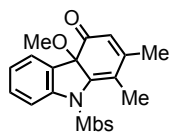
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.27-7.45 (m, 6H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 494.1402 found 494.1399; IR (neat): ν 2926, 1602, 1451, 1351, 1263, 1139, 1066 cm^{-1}

9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9H-carbazol-4-ol (68)



To a solution of **67** (19 mg, 0.04 mmol) in Et_2O (0.3 mL) was added 10% Pd/C (4 mg) at room temperature under H_2 . The mixture was stirred for 2 d. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/1 = ethyl acetate/hexane) to give **68** as a white solid (7.3 mg, 59%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.38 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.14 (br, 1H), 6.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 18.0, 20.6, 55.3, 112.9, 114.7, 117.1, 119.5, 122.2, 122.6, 125.6, 125.7, 126.6, 129.3, 129.7, 138.4, 140.6, 141.3, 142.6, 163.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 404.0932 found 404.0978; IR (neat): ν 3435, 2925, 1592, 1357, 1261, 1165, 1139 cm^{-1}

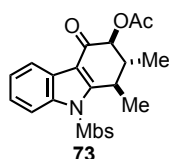
4a-methoxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-4a,9-dihydro-4H-carbazol-4-one (70)



70

To a solution of **68** (14 mg, 0.04 mmol) in MeOH (1 mL) was added $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ (31.6 mg, 0.07 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/5 = ethyl acetate/hexane) to give **70** as a white solid (14.5 mg, quant.). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 17.5, 26.5, 53.2, 55.8, 76.6, 114.4, 115.4, 119.3, 122.4, 124.7, 125.0, 126.6, 128.5, 129.4, 131.5, 138.4, 149.4, 159.7, 164.0, 183.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.1038 found 434.1041; IR (neat): ν 2970, 1657, 1592, 1371, 1264, 1166 cm^{-1}

(1R,2R,3S)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-yl acetate (73)

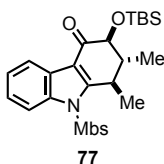


73

To a solution of Ac_2O (0.12 ml, 1.3 mmol, 20 eq.), AcOH (0.2 ml, 3.9 mmol, 60 equiv.) in benzene (1.5 mL) was added KMnO_4 (41 mg, 0.26 mmol, 4 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 30 min. Then the mixture was added **62** (25 mg, 0.065 mmol) at 80 °C for 12 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/5 = ethyl acetate/hexane) to give **73** as a white form (14.5 mg, quant.). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H),

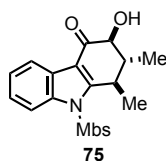
4.50-4.58 (m, 2H), 5.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.07 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 17.6, 21.0, 23.8, 36.6, 40.3, 55.7, 76.4, 114.6, 114.8, 116.3, 121.9, 125.4, 125.75, 125.84, 128.8, 129.3, 137.1, 155.4, 164.2, 170.1, 188.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_6\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 464.1144 found 464.1127; IR (neat): ν 2970, 2938, 1739, 1672, 1593, 1372, 1265, 1227, 1166, 1051, 1022 cm^{-1}

(1*R*,2*R*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (77)



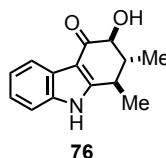
To a solution of **62** (15 mg, 0.04 mmol) and Et_3N (65 μL , 0.4 mmol, 10 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) was added TBSOTf (20 μL , 0.08 mmol, 2.0 equiv.) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was added mCPBA (8 mg, 0.045 mmol, 1.1 equiv.) at -78 $^\circ\text{C}$ for 3 h. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **77** as a white solid (6 mg, 61% b.r.s.m.). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 0.10 (s, 3H), 0.17 (3, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 2.37-2.42 (m, 1H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.92 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : -5.1, -4.6, 18.0, 18.2, 24.2, 25.6, 25.8, 26.7, 36.5, 42.9, 55.7, 77.5, 114.5, 114.7, 115.0, 121.9, 125.1, 125.3, 126.5, 126.8, 128.8, 129.9, 136.8, 155.1, 164.1, 192.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1\text{Si}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 536.1903 found 536.1903; IR (neat): ν 2930, 1671, 1593, 1380, 1168, 1089 cm^{-1}

(1*R*,2*R*,3*S*)-3-hydroxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (75)



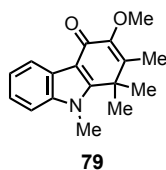
To a solution of **77** (46.4 mg, 0.1 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added Na₂CO₃ (12 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **73** as a yellow form (37.5 mg, 94%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 1.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.83-2.08 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 17.0, 23.6, 37.8, 43.9, 55.6, 75.8, 113.8, 114.1, 114.6, 114.9, 115.3, 116.8, 121.3, 125.7, 128.7, 128.8, 128.9, 137.8, 156.0, 164.0, 194.8; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₁N₁Na₁O₅S₁ [M+Na]⁺ 422.10381 found 422.10503; IR (neat): ν 3055, 2983, 1672, 1595, 1384, 1264, 1169, 731 cm⁻¹

(1*R*,2*R*,3*S*)-3-hydroxy-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (76)



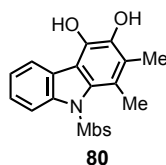
¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ: 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 2.84-2.87 (m, 1H), 3.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz): δ: 16.00, 16.02, 36.68, 47.50, 49.86, 78.54, 110.95, 112.73, 121.69, 123.21, 124.27, 126.02, 157.08, 195.36; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅N₁Na₁O₂ [M+Na]⁺ 252.1001 found 252.1002; IR (neat): ν 2966, 2933, 1593, 1372, 1267, 1180, 1048 cm⁻¹

3-methoxy-1,1,2,9-tetramethyl-1,9-dihydro-4*H*-carbazol-4-one (79)



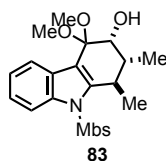
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ : 2.06 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.31-7.35 (m, 3H), 8.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (acetone, 150 MHz): δ : 11.51, 23.97, 32.59, 38.63, 59.85, 108.94, 111.40, 122.01, 122.40, 123.443, 124.02, 138.37, 142.20, 148.50, 154.31, 178.46; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 292.1313 found 292.1312; IR (neat): ν 2981, 2933, 1639, 1464, 1093 cm^{-1}

9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9*H*-carbazole-3,4-diol (80)



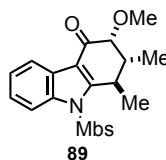
To a solution of **75** (120 mg, 0.3 mmol) and dry MS4A in CH_2Cl_2 (3 mL) was added TPAP (21 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv.) and NMO (176 mg, 1.5 mmol, 5 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **73** as a red solid (42 mg, 35%). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ : 2.07 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : 12.96, 21.09, 55.61, 113.95, 117.37, 121.45, 122.05, 126.75, 126.81, 126.87, 127.20, 129.21, 134.76, 139.87, 142.24, 150.79, 164.12, 176.28, 180.95; HRMS (APCI+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398.1062 found 398.1073; IR (neat): ν 2960, 2924, 1660, 1592, 1260, 1166, 1085 cm^{-1}

(1*R*,2*R*,3*R*)-4,4-dimethoxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-ol (83)



To a solution of **62** (100 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added NaH (60%) (40 mg, 1.04 mmol, 4 equiv.) at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h. The mixture was warmed up to room temperature then PhI(O₂CCF₃)₂ (172 mg, 0.4 mmol, 1.5 equiv.) and MeOH (1 mL) were added and stirred for 6 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **83** as a white form (34.6 mg, 30%).
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17-7.40 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 16.8, 21.2, 44.0, 52.0, 54.0, 55.6, 56.2, 89.8, 114.4, 114.7, 120.0, 122.5, 123.8, 124.0, 127.1, 128.9, 129.8, 139.9, 152.1, 163.8, 171.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₂₇N₁Na₁O₆S₁ [M+Na]⁺ 468,1457 found 468.1456; IR (neat): ν 2932, 1737, 1593, 1366, 1262, 1167, 1086, 1023 cm⁻¹

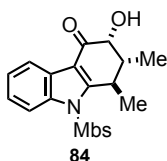
(1*R*,2*R*,3*R*)-3-methoxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (89)



TMSOTf (0.75 mL, 4.2 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of **62** (800 mg, 2.1 mmol) and DIEA (1.4 mL, 8.4 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (11 mL) at 0 °C under argon. The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. Then the mixture was concentrated under reduced pressure and pumped up for 6 h. Then the mixture was taken up in MeOH added

PhI(O₂CCF₃)₂ (1.4 g, 3.2 mmol, 1.5 equiv.) at -50 °C for 1 d. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **89** as a white form (676.5 mg, 78%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ: 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.46-2.79 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.7, 20.8, 37.3, 41.5, 55.8, 59.1, 81.3, 114.5, 114.6, 116.3, 121.8, 125.2, 125.5, 125.8, 128.7, 129.5, 136.8, 153.3, 164.2, 193.1; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₃N₁Na₁O₅S₁ [M+Na]⁺ 436.1195 found 436.1199; IR (neat): ν 2970, 2932, 1680, 1592, 1370, 1267, 1167, 1088 cm⁻¹

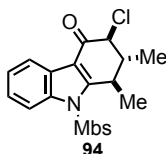
(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (**84**)



TMSOTf (75 μL, 0.42 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of **62** (80 mg, 0.21 mmol) and DIEA (140 μL, 0.84 mmol, 4 eq.) in CH₂Cl₂ (1.1 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. Then [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (140 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.) and MeOH (4.2 mL) were added to the solution for 1 day. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/2=ethyl acetate/hexane) to give **84** as a white foam (56.2 mg, 67%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.66 (brs, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.13-8.17 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.1, 20.5, 37.1, 43.0, 55.8, 72.3, 114.7, 121.5, 125.3, 125.4, 125.6, 128.8, 129.6, 136.9, 155.0, 164.3, 194.6; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₁N₁Na₁O₅S₁

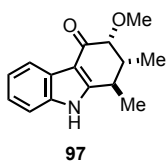
[M+Na]⁺ 422.1034 found 422.1038; IR (neat): ν 3055, 2983, 1672, 1595, 1384, 1264, 1169, 731 cm^{-1}

(1R,2R,3S)-3-chloro-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-one (94)



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ : 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 4.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ : 20.76, 23.50, 36.34, 43.19, 55.74, 60.11, 114.36, 114.63, 114.69, 122.09, 125.39, 126.12, 128.80, 129.58, 136.76, 154.89, 164.28, 187.23; HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₁ClN₁O₄S₁ [M+H]⁺ 418.0800 found 418.0804; IR (neat): ν 2964, 2940, 1668, 1592, 1265, 1180, 1089 cm^{-1}

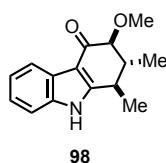
(1R,2R,3R)-3-methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-one (97)



To a solution of **89** (41.3 mg, 0.1 mmol) in MeOH (0.2 mL) was added K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol, 4 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h at 50 °C. The resulting mixture was cooled to room temperature and taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 2/1 = ethyl acetate/hexane) to give **97** as a white solid (15.1 mg, 62%), and give **98** as a white solid (8.3 mg, 34%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ : 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H),

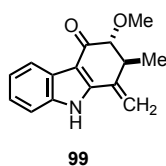
2.90-2.93 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.35 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : 16.0, 17.0, 35.6, 43.6, 59.6, 86.6, 110.8, 111.9, 121.8, 122.7, 123.6, 125.0, 136.2, 152.5, 192.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 266.1157 found 266.1163; IR (neat): ν 3217, 2970, 1737, 1634, 1471, 1373, 1229, 1217 cm^{-1}

(1R,2R,3S)-3-methoxy-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-one (98)



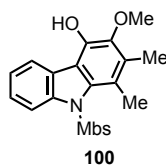
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.4, 6.4$ Hz, 1H), 8.43 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ : 14.8, 16.5, 32.2, 42.6, 58.6, 85.2, 110.0, 111.0, 121.7, 122.7, 123.5, 125.3, 136.3, 154.2, 191.5; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 266.1157 found 266.1148; IR (neat): ν 3218, 2970, 1738, 1634, 1471, 1373 cm^{-1}

(2S,3R)-3-methoxy-2-methyl-1-methylene-1,2,3,9-tetrahydro-4H-carbazol-4-one (99)



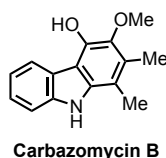
^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ : 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.62 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : 16.89, 42.99, 58.78, 86.60, 111.11, 111.50, 111.81, 122.16, 122.91, 124.80, 125.05, 136.72, 137.80, 144.06, 191.59; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 264.1001 found 264.1002; IR (neat): ν 2970, 1738, 1726, 1367, 1228, 1217, 1029 cm^{-1}

3-methoxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-9H-carbazol-4-ol (**100**)



To a solution of **89** (165 mg, 0.4 mmol) in THF (4 mL) was added NBS (267 mg, 1.5 mmol, 4 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 12 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **100** as a yellow solid (135 mg, 82%).
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ: 2.37 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ: 13.4, 18.5, 55.3, 61.3, 112.9, 116.8, 119.6, 122.3, 122.7, 125.7, 125.8, 126.3, 129.3, 129.8, 123.0, 137.9, 141.5, 141.5, 143.5, 163.1; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₁N₁Na₁O₅S₁ [M+Na]⁺ 434.1038 found 434.1035; IR (neat): ν 2970, 2858, 1366, 1170, 1065, 908

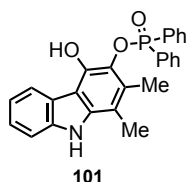
3-methoxy-1,2-dimethyl-9H-carbazol-4-ol (**Carbazomycin B**)



To a solution of anthracene (90 mg, 0.5 mmol, 5 equiv.) in THF (2 mL) was added Na (excess) at room temperature. The mixture was stirred for 0.5 h. The mixture was added **100** (41.3 mg, 0.1 mmol) then stirred for 1 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **Carbazomycin B** as a yellow solid (15.9 mg, 66%).
¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ: 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ: 12.80, 13.23, 61.51, 109.28, 109.33, 109.99, 119.47, 122.63, 123.24, 124.75,

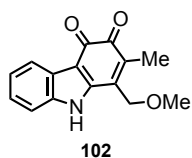
126.98, 136.73, 138.42, 139.22, 140.00; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{15}H_{16}N_1O_2$ $[M+H]^+$ 242.1183 found 242.1181; IR (neat): ν 3426, 1454, 1411, 750

4-hydroxy-1,2-dimethyl-9H-carbazol-3-yl diphenylphosphinate (**101**)



To a solution of **84** (91.6 mg, 0.22 mmol) in THF (5.5 mL) was added $KPPh_2$ (0.5 M in THF) (4.5 mL, 2.2 mmol, 10 equiv.) at 0 °C. The mixture was stirred for 0.5 h at room temperature. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/2 = ethyl acetate/hexane) to give **101** as a white solid (53.5 mg, 57%). 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ : 2.07 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 10.2, 19.2 Hz, 4H), 8.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 9.93 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ : 13.29, 13.70, 99.89, 109.08, 109.81, 111.55, 119.55, 123.36, 123.85, 124.69, 126.27, 126.30, 128.35, 128.53, 128.63, 129.26, 130.65, 130.71, 131.94, 132.01, 132.98, 133.00, 137.31, 139.05, 142.01, 142.03; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{22}N_1Na_1O_3P_1$ $[M+Na]^+$ 450.1235 found 450.1234; IR (neat): ν 3055, 2921, 1438, 1290, 1132, 956 cm^{-1}

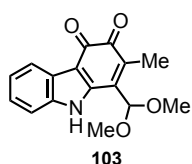
1-(methoxymethyl)-2-methyl-3H-carbazole-3,4(9H)-dione (**102**)



To a solution of **101** (42.7 mg, 0.1 mmol) in MeOH (0.2 mL) was added K_2CO_3 (55 mg, 0.4 mmol, 4 equiv.) at room temperature. The mixture was stirred for 8 h at room temperature. The resulting

mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , 1/1 = ethyl acetate/hexane) to give **102** as a brown solid (6.7 mg, 24%), and give **103** as a brown solid (15.2 mg, 53%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.00 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 9.87 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : 11.5, 59.2, 70.5, 112.4, 113.1, 122.0, 124.6, 125.0, 125.6, 133.6, 136.3, 136.4, 143.9, 172.8, 183.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 278.0793 found 278.0791; IR (neat): ν 2923, 1738, 1624, 1468, 1216, 1020 cm^{-1}

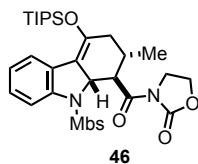
1-(dimethoxymethyl)-2-methyl-3H-carbazole-3,4(9H)-dione (**103**)



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ : 2.11 (s, 3H), 3.57 (s, 6H), 5.45 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H), 9.66 (br, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ : 11.7, 55.5, 102.8, 112.4, 113.1, 121.8, 124.4, 125.0, 125.5, 135.1, 135.4, 136.4, 142.4, 172.4, 184.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 308.0899 found 308.0899; IR (neat): ν 2923, 1644, 1631, 1462, 1061 cm^{-1}

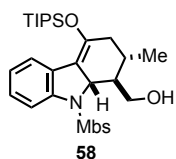
第二章に関する実験

3-((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazole-1-carbonyl)oxazolidin-2-one (46)



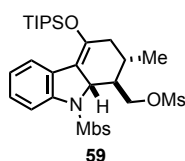
Ho(NTf₂)₃ (50 mg, 50 μmol, 5 mol%) and chiral ligand **5** (44 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) were placed in a 20 mL flask with a stirring bar and heated at 120 °C under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being cooled to room temperature, the flask was charged with dry argon. CH₂Cl₂ (1.5 mL) and DBU (15 μL, 0.1 mmol, 10 mol%) were added successively. After the resulting solution was stirred for 2 h at room temperature under argon, the reaction mixture was cooled to 0 °C. A solution of dienophile **45** (155.2 mg, 1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL + 0.5 mL to rinse) was added. A solution of diene **1** (582.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL + 0.5 mL to rinse) was then added, and the mixture was stirred for 2 h under argon. The reaction was quenched by the addition of H₂O and filtered through a pad of Celite. The water layer was extracted three times with CH₂Cl₂, and the organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered with a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/4=ethyl acetate/hexane) to give **46** as a white foam (608.9 mg, 95%, 93% ee). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.19 (qq, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 3H), 2.11 (ddd, *J* = 2.0, 8.0, 16.8 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 2.0, 5.6, 16.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 6.0, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 13.5, 17.9, 19.9, 32.5, 37.8, 43.0, 48.6, 55.4, 62.0, 65.4, 111.0, 114.0, 115.9, 123.4, 124.0, 126.9, 127.3, 129.0, 130.1, 144.1, 144.7, 153.7, 163.3, 175.0; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₄₄N₂Na₁O₇S₁Si₁ [M+Na]⁺ 663.2536 found 663.2528; IR (neat): ν 2945, 2867, 1775, 1678, 1385, 1355, 1162, 1091, 1016 cm⁻¹; [α]_D²⁵ +100.8 (*c* 1.0, CHCl₃); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 6.9 min (major), 17.1 min (minor).

((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)methanol (**58**)



Lithium aluminum hydride (100 mg, 2.6 mmol, 3.0 equiv.) was added to **46** (577 mg, 0.9 mmol) in THF (4.5 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O (0.1 mL), followed by 1% NaOH aq. (0.1 mL) and H₂O (0.3 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a pad of Celite. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, 1/4=ethyl acetate/hexane) to give **58** as a white foam (412.8 mg, 74%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) d: 1.00-1.21 (m, 25H), 1.94 (dd, *J* = 5.2, 16.8 Hz, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 8.0, 16.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) d: 13.3, 17.7, 17.8, 21.3, 27.2, 38.9, 50.4, 55.4, 58, 8, 64.0, 113.8, 114.3, 119.0, 123.1, 125.6, 126.5, 126.6, 129.8, 130.8, 141.9, 145.0, 163.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₃N₁Na₁O₅S₁Si₁ [M+Na]⁺ 580.2529 found 580.2514; IR (neat): ν 2943, 2865, 1594, 1460, 1345, 1261, 1157, 736, 665 cm⁻¹; [α]_D²⁵ +212.5 (*c* 0.6, CHCl₃, 89% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/iPrOH = 90/10, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 7.1 min (major), 9.8 min (minor).

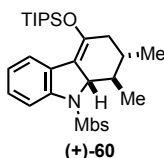
((1R,2S,9aS)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl)methyl methanesulfonate (**59**)



Methanesulfonyl chloride (0.16 mL, 2.1 mmol, 3 equiv) was added dropwise to a solution of **58** (380 mg, 0.68 mmol) and triethylamine (0.44 mL, 2.7 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (3.4 mL) at 0 °C

under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/5 ethyl acetate/hexane) gave **59** as a white foam (389.2 mg, 90% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 4.2, 16.2 Hz, 1H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.43 (dd, *J* = 6.6, 16.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.3, 17.6, 17.7, 21.8, 28.4, 36.9, 38.4, 47.1, 55.4, 63.6, 69.5, 113.3, 113.8, 119.2, 123.0, 125.6, 126.6, 129.8, 130.5, 142.1, 145.4, 163.4; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₄₅N₁Na₁O₇S₂Si₁ [M+Na]⁺ 658.2304 found 658.2304; IR (neat): ν 2944, 2867, 1711, 1595, 1460, 1353, 1264, 1160, 733 cm⁻¹; [α]_D²⁵ +190.8 (*c* 1.0, CHCl₃, 94% ee); Daicel Chiralpak IA, hexane/iPrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 6.3 min (major), 6.8 min (minor).

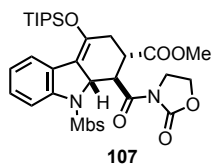
(1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole ((+)-**60**)



Lithium aluminum hydride (65 mg, 1.7 mmol, 3 equiv) was added to **59** (360 mg, 0.57 mmol) in THF (3.0 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to 70 °C for 1 h, then quenched by the addition of H₂O (65 μL), followed by 1% NaOH (65 μL) and H₂O (0.20 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a plug of Celite. The solvent was removed by rotary evaporation and purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/8 ethyl acetate/hexane) gave (+)-**60** as a white foam (217.8 mg, 71% yield). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.01-1.05 (m, 21H), 1.14-1.21 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.91 (dd, *J* = 6.4, 17.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ: 12.3,

13.4, 16.6, 17.8, 21.1, 34.3, 39.2, 43.2, 55.4, 69.2, 113.6, 115.4, 119.0, 123.0, 125.1, 126.4, 129.9, 131.0, 142.5, 144.8, 163.0; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{44}N_1O_4Si_1$ $[M+H]^+$ 542.2760 found 542.2761 ; IR (neat): ν 2869, 1666, 1596, 1264, 1163, 735 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25}$ +241.8 (c 1.0, $CHCl_3$, 92% ee); Daicel Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 98/2, f : 1.0 mL/min, 254 nm, 7.9 min (major), 9.5 min (minor).

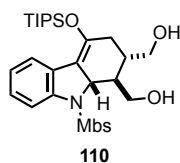
methyl(1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1-(2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole-2-carboxylate (107)



Ho(NTf₂)₃ (50 mg, 50 μ mol, 5 mol%) and Ligand (44 mg, 0.1 mmol, 10 mol%) were taken in a 20 mL flask with a stirring bar were heated at 120 $^{\circ}C$ under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being cooled to room temperature, the flask was charged with dry argon. CH_2Cl_2 (1.5 mL) and DBU (15 μ L, 0.1 μ mol, 10 mol %) were added successively. After the resulting solution was stirred for 2 h at room temperature under argon, the reaction mixture was cooled to 0 $^{\circ}C$. A solution of dienophile **106** (199.2 mg, 1 mmol) in CH_2Cl_2 (1 + 0.5 mL to rinse) was added, and this was followed by the addition of a solution of diene **1** (582.8 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 + 0.5 mL to rinse) then stirred for 2 h under argon. The reaction mixture was quenched by the addition of H_2O and filtered through a plug of Celite. The water layer extracted with three times of CH_2Cl_2 , and the organic phase was dried over Na_2SO_4 , and evaporated to dryness. The title compound was purification by flash column chromatography (NH-SiO₂, 1/2 ethyl acetate /hexane) as a white foam (637.0 mg, 93% yield and 91% ee). ¹H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 9H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 9H), 1.19 (qq, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.16-1.23 (m, 3H), 2.62 (dd, J = 6.6, 16.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 9.0, 16.8 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 6.6, 9.0, 9.0 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09 (ddd, J = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J = 4.8, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.43-4.48 (m, 2H), 4.54 (ddd, J = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): δ : 13.4, 17.7, 17.8, 32.1, 40.8, 43.4, 45.4, 52.5, 54.5, 62.2, 65.1, 113.6, 113.9, 117.5, 123.2,

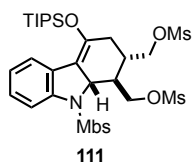
124.9, 127.0, 127.2, 129.1, 130.0, 141.9, 143.4, 143.5, 163.4, 172.9, 173.2; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{34}H_{44}N_2Na_1O_9S_1Si_1$ $[M^+Na]^+$ 707.2435 found 707.2438; IR (neat): ν 3019, 2948, 1781, 1735, 1693, 1360, 1262, 1215, 1165, 1028, 744 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +207.5^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f : 1.0 mL/min, 254 nm, 13.8 min (major), 27.9 min (minor).

((1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-((triisopropylsilyloxy)-2,3,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole-1,2-diyl)dimethanol (**110**))



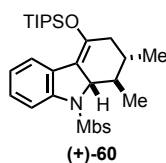
Lithium aluminum hydride (200 mg, 5.3 mmol, 6 equiv) was added to **107** (616 mg, 0.9 mmol) in THF (4.5 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature for 1 h, then quenched by the addition of H₂O (0.2 mL), followed by 1% NaOH (0.2 mL) and H₂O (0.6 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a plug of Celite. The solvent was removed by rotary evaporation and purification by flash column chromatography (silica gel, 1:4 acetic ether/hexane) gave **110** a white foam (216.9 mg, 42% yield). to give 13 a white foam (216.9 mg, 42%, 92% ee). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 1.01 (d, J = 7.8 Hz, 9H), 1.02 (d, J = 7.8 Hz, 9H), 1.14-1.21 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.35-2.36 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 7.8, 11.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 5.4, 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 2.4, 12.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 2.4, 12.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 6.6, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ : 13.3, 17.7, 17.8, 33.1, 35.7, 46.3, 55.5, 59.9, 63.6, 65.7, 113.9, 114.3, 119.1, 123.2, 125.7, 126.6, 126.7, 129.7, 130.5, 142.0, 144.9, 163.4; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{30}H_{43}N_1Na_1O_6S_1Si_1$ $[M+Na]^+$ 596.2478 found 596.2483; IR (neat): ν 3018, 2969, 1739, 1365, 1215, 1159, 746 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +161.2$ (c 0.4, $CHCl_3$); Daicel Chiralpak IA, hexane/*i*PrOH = 80/20, f : 1.0 mL/min, 254 nm, 6.6 min (major), 14.3 min (minor).

((1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole-1,2-diyl)bis(methylene) dimethanesulfonate (**111**)



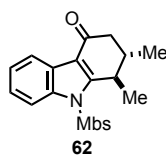
Methanesulfonyl chloride (0.16 mL, 2.1 mmol, 6 equiv) was added dropwise to a solution of **110** (200 mg, 0.35 mmol) and triethylamine (0.44 mL, 2.7 mmol, 8 equiv) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. The resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/5 ethyl acetate/hexane) gave **111** as a white foam (227.4 mg, 89% yield). ee). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.10-1.11 (brd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.16 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.58-1.60 (m, 1H), 2.35 (brs, 2H), 2.50 (brs, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 5.4, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 3.6, 9.6 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 4.2, 9.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 13.2, 17.6, 17.7, 32.5, 34.1, 37.1, 37.5, 42.6, 55.5, 62.8, 70.0, 70.9, 113.9, 114.0, 119.5, 123.2, 126.0, 126.6, 127.1, 129.7, 129.8, 142.2, 144.2, 163.5; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₂H₄₇N₁Na₁O₁₀S₃Si₁ [M+Na]⁺ 752.2029 found 752.2029; IR (neat): ν 3030, 2946, 2869, 1352, 1163, 956, 818, 747 cm⁻¹; [α]_D²⁵ +181.9 (*c* 1.0, CHCl₃); Daicel Chiralpak IA, hexane/iPrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 11.8 min (major), 14.0 min (minor).

(1*R*,2*S*,9*aS*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-2,3,9*a*-tetrahydro-1*H*-carbazole ((+)-**60**)



Lithium aluminum hydride (60 mg, 1.5 mmol, 6 equiv) was added to **111** (183 mg, 0.25 mmol) in THF (1.5 mL) at 0 °C under argon. The resulting mixture was warmed up to 70 °C for 1 h, then quenched by the addition of H₂O (60 μL), followed by 1% NaOH (60 μL) and H₂O (0.18 mL). The reaction mixture was stirred overnight and filtered through a plug of Celite. The solvent was removed by rotary evaporation and purification by flash column chromatography (SiO₂, 1:8 acetic ether/hexane) gave (+)-**60** as a white foam (84.0 mg, 62% yield). $[\alpha]_D^{25} = +248.5^\circ$ (*c* 0.65, CHCl₃, 92% ee)

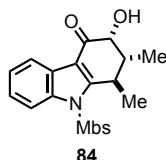
(1*R*,2*S*)-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (**62**)



To a solution of (+)-**60** (200 mg, 0.37 mmol) and CuCl₂ (149 mg, 1.1 mmol, 3 eq.) in DMF (2 mL) was added CsF (113 mg, 0.74 mmol, 2 eq.) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 3 h, then cooled to room temperature and quenched with water. The water layer extracted with three times of acetic ether, and combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/4 ethyl acetate /hexane) gave **62** as a white foam (135.9 mg, 96% yield). (135.9 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.32 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.95 (dd, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 1.2, 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.24-8.25 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 20.1, 21.3, 36.0, 36.2, 40.5, 55.7, 114.4, 114.6, 116.2, 122.0, 125.1, 125.3, 125.9, 128.8, 130.0, 136.3, 154.8, 164.2, 194.2; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₂N₁O₄S₁ [M+H]⁺ 384.1270 found 384.1271; IR (neat): ν 2958, 1666, 1594,

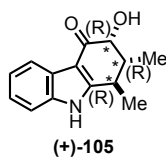
1408, 1267, 1166 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +230.6^{\circ}$ (c 1.0 CHCl_3 , 92% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/iPrOH = 80/20, f : 1.0 mL/min, 254 nm, 12.1 min (minor), 15.5 min (major).

(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-9-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one (84)



Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate (75 μL , 0.42 mmol, 2 eq.) was added dropwise to a solution of **62** (80 mg, 0.21 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (140 μL , 0.84 mmol, 4 eq.) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$ under argon. The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 6 h. Then [Bis(trifluoroacetoxy)iodo] benzene (140 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq.) and MeOH (4.2 mL) were added to the solution for 1 day. The resulting mixture was taken up in CH_2Cl_2 and the organic phase was washed with water, dried over Na_2SO_4 , removed by rotary evaporation. The residue was purified by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 1/2=ethyl acetate/hexane) to give **84** as a white foam (56.2 mg, 67%). ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.65-2.69 (m, 1H), 3.66 (brs, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.13-8.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ : 13.1, 20.5, 37.1, 43.0, 55.8, 72.3, 114.7, 121.5, 125.3, 125.4, 125.6, 128.8, 129.6, 136.9, 155.0, 164.3, 194.6; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422.1034 found 422.1038; IR (neat): ν 3055, 2983, 1672, 1595, 1384, 1264, 1169, 731 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +220.9$ (c 1.0, CHCl_3 , 92% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/iPrOH = 70/30, f : 1.0 mL/min, 254 nm, 12.3 min (major), 38.3 min (minor).

(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-1,2-dimethyl-1,2,3,9-tetrahydro-4*H*-carbazol-4-one ((+)-**105**)



To a solution of **84** (40 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL) was added K₂CO₃ (28 mg, 0.2 mmol, 2 eq.) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 8 h, then the resulting mixture was taken up in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with water, dried over Na₂SO₄, removed by rotary evaporation. Purification by flash column chromatography (SiO₂, 1/1=ethyl acetate/hexane) to give (+)-**105** as a pale yellow foam (12.4 mg, 54%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.05 (dq, *J* = 5.4, 7.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 3.6, 4.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 1.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 1.2, 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 11.85 (brs, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150 MHz) δ: 14.2, 17.7, 33.1, 73.3, 108.6, 111.7, 120.1, 121.6, 122.5, 124.6, 136.7, 154.6, 192.6; IR (neat): ν 3248, 2924, 1631, 1470, 750 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₅N₁Na₁O₂ [M+Na]⁺ 252.1001 found 252.1002; [α]_D²⁵ +3.96 (*c* 0.6, MeOH, 93% ee); Daicel Chiralpak AS-H, hexane/iPrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 6.3 min (major), 6.8 min (minor).

参考文献

1. Harada, S.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314.
2. Morikawa, T.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8859.
3. a) Grabe, C.; Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, *5*, 12; b) Grabe, C.; Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1872**, *163*, 343.
4. a) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Sci. Cult.* **1964**, *30*, 445; b) Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 681; c) Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K. *Experientia* **1965**, *21*, 340.
5. Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
- 6) Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903.
- 7) Kato, S.; Kawai, H.; Kawasaki, T.; Toda, Y.; Urata, T.; Hayakawa, Y. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 326.
- 8) Chakraborty, D. P. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2003**, *85*, 128.
9. Kuwahara, A.; Nakano, K. and Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 413.
10. a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241; b) Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 49; c) Robinson, R. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373; d) Robinson, R. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227; e) Murakami, Y.; Yokoo, H.; Watanabe, T. *Heterocycles* **1998**, *49*, 127.
11. a) Ullmann, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *332*, 82; b) Preston, R. W. G.; Tucker, S. H.; Cameron, J. M. L. *J. Chem. Soc.* *1942*, 500; c) Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Wiley: Hoboken, NJ, 2005, p 132.
12. a) Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831; b) Iddon, B.; Meth-Cohn, O.; Scriven, E. F. V.; Suschitzky, H.; Gallagher, P. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 900; c) Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727; d) Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 533; e) Freeman, A. W.; Urvoy, M.; Criswell, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5014; f) Sanz, R.; Escribano, J.; Pedrosa, M. R.; Aguado, R.; Arnáiz, F. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 713; g) Peng, H.; Chen, X.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5725.
13. a) Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856; b) Hibino, S.; Tonari, A.; Choshi, T.; Sugino, E. *Heterocycles* **1993**, *35*, 441; c) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2593; d) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535.

14. a) Knölker, H.-J.; Bauermeister, M.; Pannek, J.-B. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2783. b) Knölker, H.-J. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *244*, 115.
15. a) Åkermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365; b) Wang, J.; Rosingana, M.; Watson, D. J.; Dowdy, E. D.; Discordia, R. P.; Soundarajan, N.; Li, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8935; c) Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516; d) Liegault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022; e) Bedford, R. B.; Betham, M.; Charmant, J. P. H.; Weeks, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038; f) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720.
16. a) Sakano, K.-I.; Ishimaru, K.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 683. b) Sakano, K.-I.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 961. c) Kaneda, M.; Sakano, K.-I.; Nakamura, S.; Kushi, Y.; Litaka, Y. *Heterocycles* **1981**, *15*, 993.
17. Karwehl, S.; Jansen, R.; Huch, V. and Stadler, M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 369.
18. Knölker, H.-J.; Bauermeister, M.; Pannek, J.-B.; Wolpert, M. *Synthesis* **1995**, 397.
19. a) Moody, C. J. *Synlett* **1994**, 681; b) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 925; c) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2505; d) Moody, C. J.; Shah, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1407.
20. Beccalli, E. M.; Marchesini, A. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3029.
21. Clive, D.; Etkin, N.; Joseph, T. and Lown, J. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2442.
22. Bekaert, A.; Provot, O.; Rasolojaona, O.; Alami, M. and Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4187.
23. a) Capdevielle, P. and Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1007. b) Jiang, J.-A.; Chen, C.; Guo, Y.; Liao, D.-H.; Panb, X.-D.; Ji, Y.-F. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2807.
24. Hauser, F.; Liao, H. and Sun, Y. *Org. Lett.* **2002**, *13*, 2241.
25. a) Demir, A.; Caliskan, Z.; Sahin, E. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2007**, *44*, 87. b) Demir, A.; Findik, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6196.
26. Moriarty, R.; Hou, K.-C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 691.
27. Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P.; Vaid, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 150.
28. Hwang, B.; Kim, H.-J.; Jeong, G.; Oh, J.; Rho, J.-R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31(11)*, 3457.
29. Intaradom, C.; Rachtawee, P.; Suvannakad, R.; Pittayakhajonwut, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7593.

論文目録及び学会発表

【論文目録】

本学位論文の内容は以下の発表論文による。

Enantioselective Total Synthesis of Natural Hydrocarbazolone Alkaloid, Identification of Its Stereochemistry, and Revision of Its Spectral Data

Siyuan Wu, Shinji Harada, Takahiro Morikawa, and Atsushi Nishida*

Tetrahedron Asymmetry **2017**, 28, 1083.

【学会発表】

1、第15回 分子キラリティ研究センター定期ミーティング、千葉大学、2016年9月(ポスター発表)

2、第21回 天然物の開発と応用シンポジウム、P-28、千葉大学、2016年10月(ポスター発表)

審査委員

本学位論文は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 石橋 正己

副査 千葉大学大学院教授(薬学研究院) 薬学博士 荒野 泰

副査 千葉大学大学院教授(薬学研究院) 薬学博士 根本 哲宏

謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜りました、千葉大学大学院 薬学研究院 薬品合成化学研究室 西田 篤司教授に心から御礼申し上げます。

本研究に際し、直接指導をしていただき、有益な御助言、御討論を頂きました、千葉大学大学院 薬学研究院 薬品合成化学研究室 原田 真至助教に厚く御礼申し上げます。

本研究に際し、有益な御助言、御討論を頂きました、千葉大学大学院 薬学研究院 薬品合成化学研究室 荒井 秀准教授に厚く御礼申し上げます。

天然物NMRチャートの提供と比旋光度について討論を行っていただきましたRho博士とPittayakhajonwut博士に厚く御礼申し上げます。

在学中に御世話になりました、千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室の皆様へ深く感謝いたします。

最後に、長きに亘る学生生活をあらゆる面で支えてくださった家族に感謝いたします。

2017年7月 呉 思遠