

カスケード反応を利用した
縮環ヘテロ環類の合成法の開発と応用

創薬科学講座（薬化学研究室）
仲野 駿一

目次

略語表

本論

第一章 Pd-触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドール骨格の
合成法開発

- 第一節 研究背景
- 第二節 反応条件の最適化
- 第三節 基質一般性の検討
- 第四節 生成物の誘導体化
- 第五節 反応機構に関する考察

第二章 (–)-Aurantioclavine の形式合成

- 第一節 (–)-Aurantioclavine について
- 第二節 これまでの合成例
- 第三節 (–)-Aurantioclavine の合成計画
- 第四節 (–)-Aurantioclavine の合成

第三章 ラジカルカスケード反応による 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法の開発

- 第一節 研究背景
- 第二節 Pd-触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環ベンゾフランの合成
- 第三節 ラジカル反応によるベンゾフランの合成
- 第四節 反応条件の最適化
- 第五節 DFT 計算

結語

参考文献

実験項

論文目録

謝辞

略語表

Ac : acetyl

AcOH : acetic acid

Ac₂O : acetic anhydride

AIBN: azobisisobutyronitrile

t-Am: tertiary amyl

Ar : aryl

Bn: benzyl

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

n-Bu: normal butyl

t-Bu: tertiary butyl

cat. : catalyst

Cbz : benzyloxycarbonyl

cod: cyclooctadiene

Cp*: 1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

dba: dibenzylideneacetone

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

DFT: density functional theory

DIAD: diisopropyl azodicarboxylate

DIBAL-H: diisobutylaluminium hydride

DMAP: 4-(dimethylamino)pyridine

DMF : N,N-dimethylformamide

DMSO: dimethyl sulfoxide

d.r. : diastereo ratio

dppbenz: 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene

DPEphos: Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl] ether

dppe: 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane

dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

δ : chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane

ee: enantiomeric excess

eq : equivalent

ESI : electron spray ionization

Et : ethyl

Et₂O : diethyl ether

h : hours
HPLC: high performance liquid chromatography
HRMS : high resolution mass spectrum
Hz : hertz
IR : infra red
 J : coupling constant (in NMR)
KHMDs: kalium hexamethyldisilazide
L: ligand
LHMDS: lithium bis(trimethylsilyl)amide
M : mol/L
Me : methyl
mp : melting point
Ms : methanesulfonyl
NHC: N-heterocyclic carbene
NMP: N-methyl-2-pyrrolidone
NMR : nuclear magnetic resonance
n.r. : no reaction
Ns : 2-nitrobenzenesulfonyl
Nu: nucleophile
o: ortho
p: para
PCC: pyridinium chlorochromate
Ph : phenyl
PMP : *p*-methoxyphenyl
i-Pr: iso propyl
n-Pr: normal propyl
Ref. : reference
r.t. : room temperature
TBAF: tetrabutylammonium fluoride
TBAI: tetrabutylammonium iodide
TBS : *tert*-butyldimethylsilyl
temp. : temperature
TES: triethylsilyl
Tf : trifluoromethanesulfonyl
TFA: trifluoroacetic acid
TFAA: trifluoroacetic anhydride

THF : tetrahydrofuran

TMS : trimethylsilyl

Ts : *p*-toluenesulfonyl

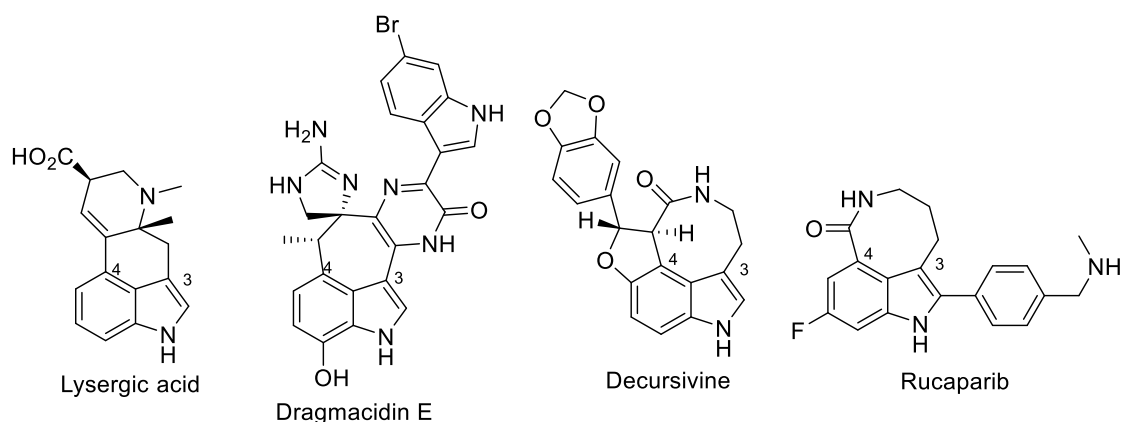
XPhos: 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

第一章 Pd-触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドール骨格の合成法開発

第一節 研究背景

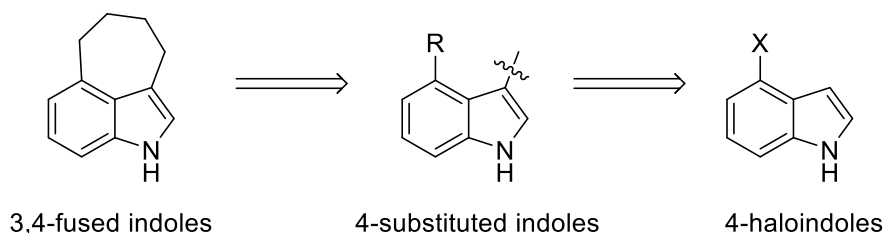
3,4 位中員環縮環インドール骨格は様々な生物活性天然物に見られる構造であり (**Figure 1-1**)、合成化学、創薬化学の両面で魅力的な合成標的と言える。本骨格の合成法開発は近年精力的な研究がなされているが、縮環サイズや置換基導入に関して十分な一般性を持つ合成法は報告されていない。本骨格のより汎用性の高い合成法の開発を目的とし研究に着手した。

Figure 1-1. Bioactive compounds with a 3,4-fused tricyclic indole skeleton.

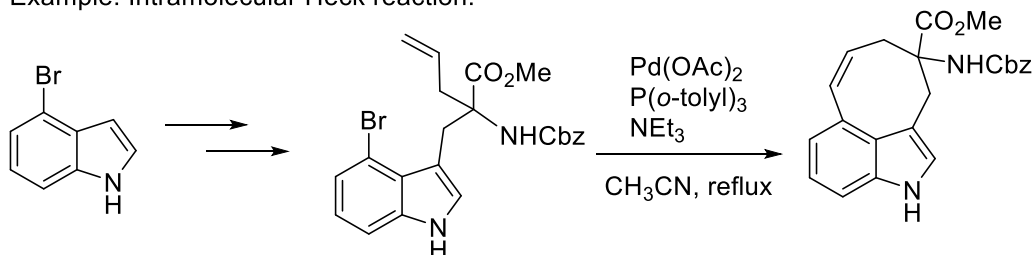


本骨格の古典的な合成法としてインドール 4 位に置換基を有する化合物を出発物質として用いる方法¹⁻³が一般的であったが、高価な 4-ハロインドールを原料として用いるといった問題点があった (**Scheme 1-1**)。

Scheme 1-1. Synthetic method of 3,4-fused indoles using 4-substituted indole derivatives.



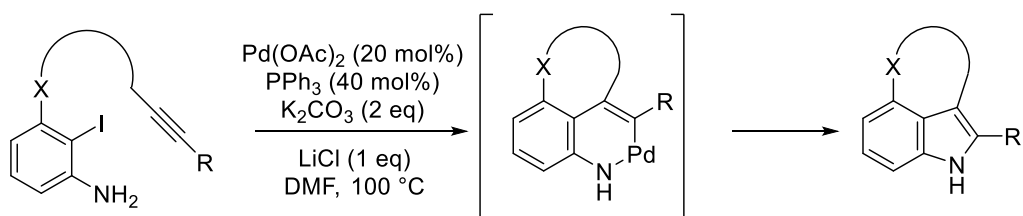
Example: Intramolecular Heck reaction.



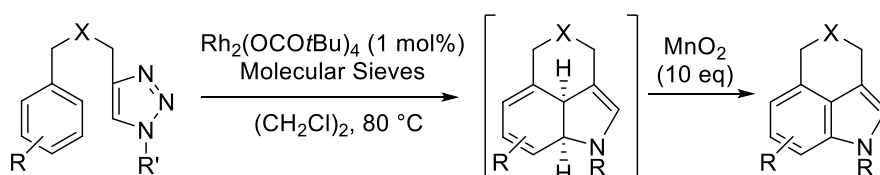
近年ではより単純な芳香族化合物を出発物質とした合成法の開発が盛んにおこなわれるようになった(**Scheme 1-2.**)。例えば 2013 年に Jia らは側鎖にアルキンを含むヨードアニリン誘導体に対し Pd 触媒を作用させることで、分子内 Larock インドール合成型の反応による本骨格の合成法を報告している^{4a}。この方法では縮環した中員環のサイズに広い適用範囲を持っている一方で置換基の導入に制限があるといった改善点も有している。2014 年には村上らによって Rh 触媒を用いた芳香環の[3+2]付加環化反応と再芳香化反応による合成法が開発された^{4c}。他にも分子内 Fischer インドール合成を利用した方法^{4e,f}や C-H アクティベーションを利用した方法^{4g-i}など様々な合成法が知られている。

Scheme 1-2. Recent synthetic method of 3,4-fused indoles

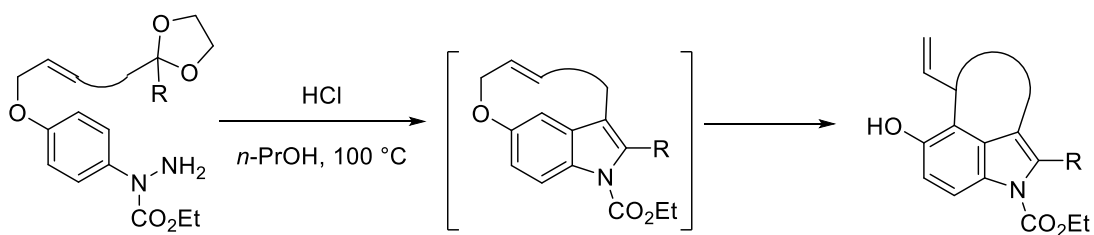
Intramolecular Larock Indole Synthesis



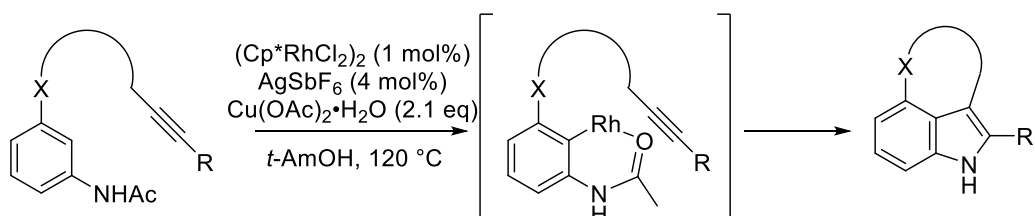
Intramolecular [3+2] Annulation



Intramolecular Fisher Indole Synthesis



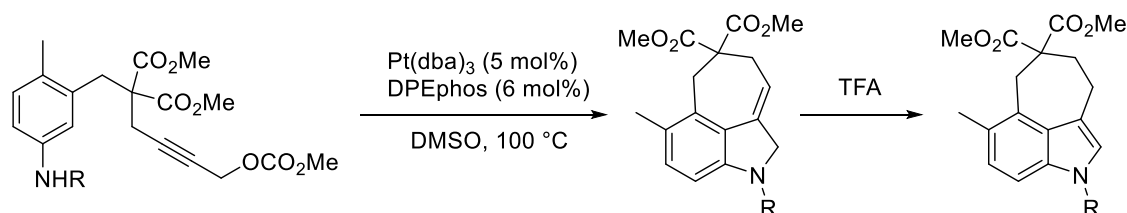
C-H Activation



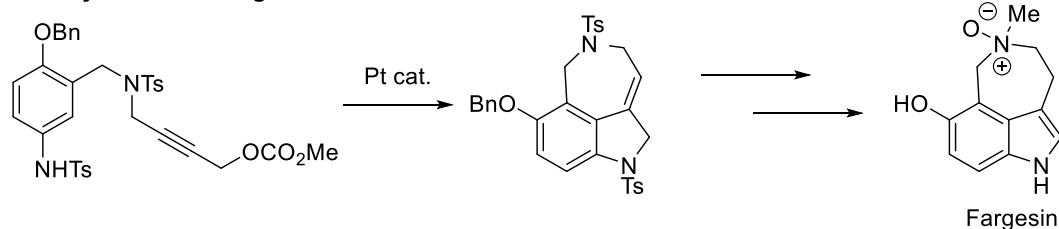
当研究室でも本骨格に関する研究に注力しており (**Scheme 1-3.**)、Pt 触媒を用いた分子内 Friedel-Crafts 型反応を利用した合成法^{5a}や、本骨格をコア骨格とする天然物合成^{5b, c}に関する報告を行っている。

Scheme 1-3. Our recent works about 3,4-fused tricyclic indole synthesis.

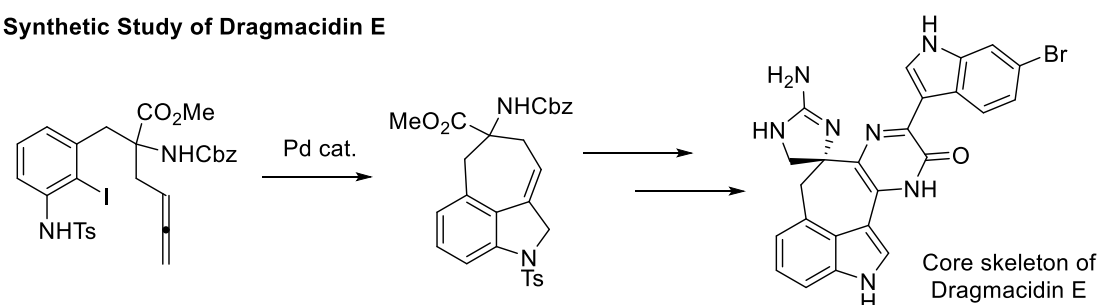
Pt catalyzed Friedel-Crafts-Type C-H Coupling-Allylic Amination Cascade



Total Synthesis of Fargesin

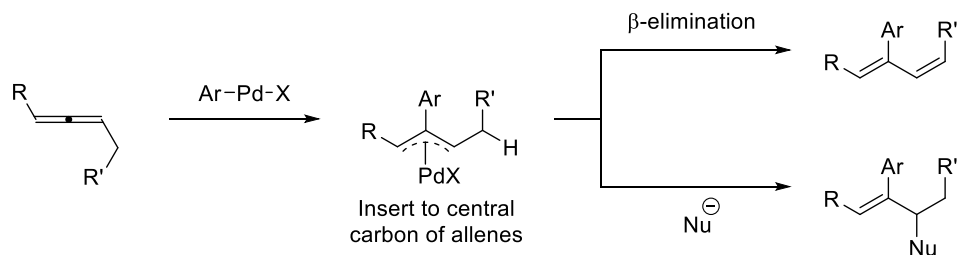


Synthetic Study of Dragmacidin E



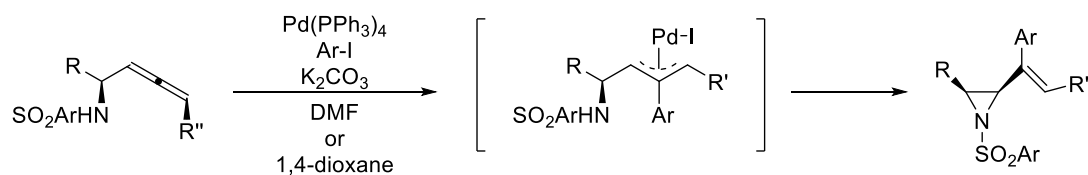
連続した C-C 二重結合によって構成されるアレンはユニークな反応性を有することが知られている⁶。C-Pd 結合の挿入反応はその中心炭素に対し新たな C-C 結合を形成する形で進行し、安定なアリルパラジウム中間体を形成し、置換反応やβ水素脱離によってさらなる官能基変換に使用可能である (**Scheme 1-4.**)。この性質を利用した様々なヘテロ環の合成法が開発されてきた⁷。一例をあげると、大野らはアレニルスルホンアミドを基質とし、Pd 触媒存在下、ヨードアレーンを作用させることによるアジリジンの合成法を報告している (**Scheme 1-5.**)。

Scheme 1-4. Insertion of C-Pd bond to allenes.



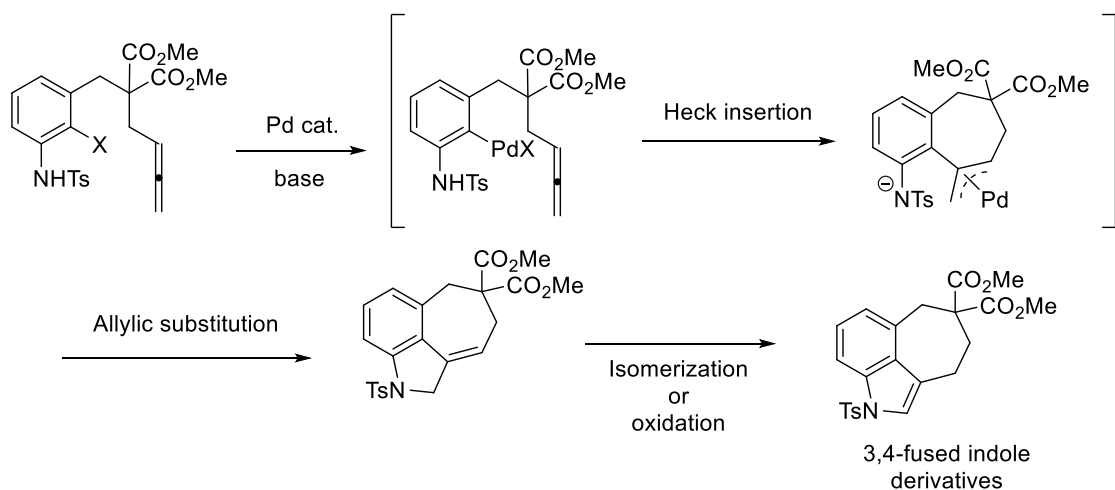
Scheme 1-5. Example of synthesis of heterocyclic compounds.

Heck insertion and allylic amination



そこで筆者は分子内にアレンを有する置換アニリン型基質を用いることで、酸化的付加によって形成された C-Pd 結合が分子内のアレンに位置選択的に挿入し、生じたアリルパラジウム中間体とアニリン窒素による環化反応を起こすことで、縮環インドリンが得られるのではないかと考えた (**Scheme 1-6.**)。なお、生成物は異性化や酸化反応によって変換することで様々な縮環インドールへと変換可能であると考えた⁸。

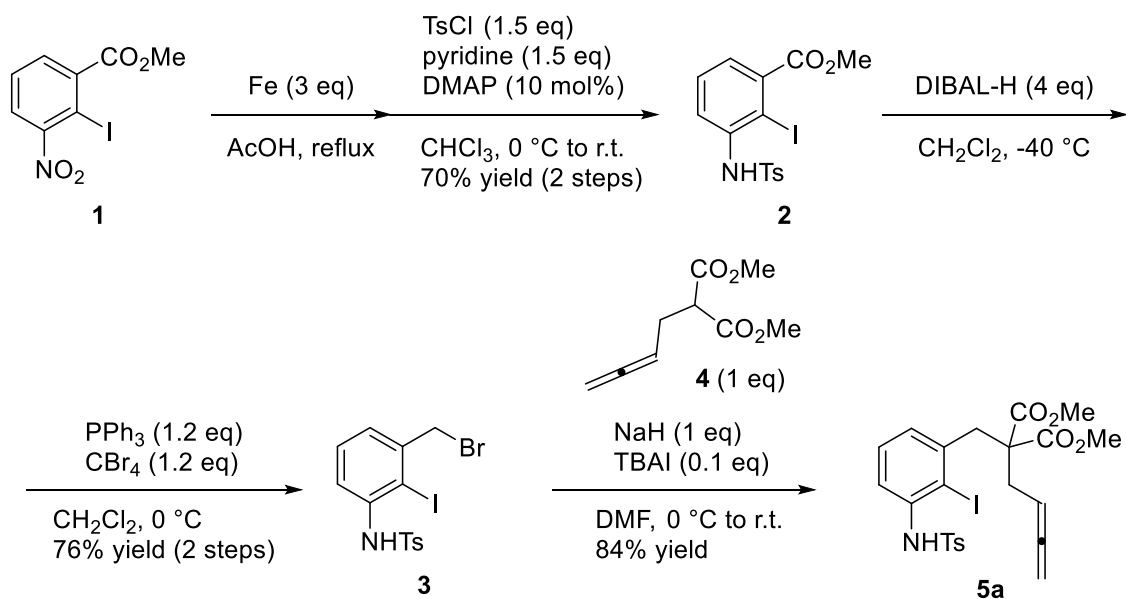
Scheme 1-6. Reaction design.



第二節 反応条件の最適化

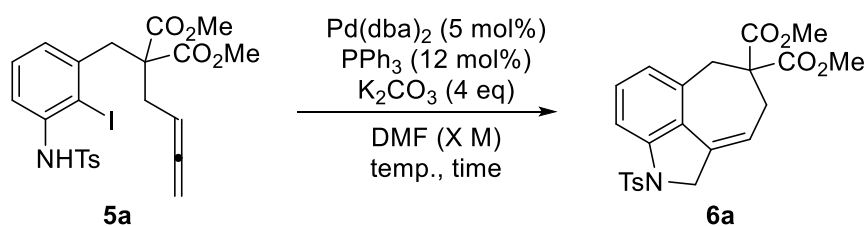
設計したモデル基質を以下の方法で合成した(**Scheme 1-7.**)。市販の 2-ヨード 3-ニトロ安息香酸より導いた既知化合物 **1**⁹ のニトロ基を鉄を用いた還元の後 Ts 化することで **2** を得た。エステル部位を DIBAL-H 還元後に Appel 反応を行うことで合成したブロモ化体 **3** と、別途合成したアレニルマロネート **4**¹⁰ を反応させることでモデル基質 **5a** を得た。

Scheme 1-7. Synthesis of model substrate **5a**.



大野らの条件を参考にモデル基質 **5a** を Pd 触媒存在下、DMF 中 70℃に加熱したところ、目的の環化体 **6a** を中程度の収率で得ることに成功した(**Table 1-1.**)。副生成物としてアレン中心炭素に対して挿入が進行していないと考えられる化合物や、分子間反応に由来すると考えられる混合物が得られたため、収率の改善に向けて反応条件を検討した。70℃で反応を行ったところ収率に変化はなく 110℃まで加熱すると反応系が複雑化し、収率が低下した(entries 1-3)。濃度を 0.03 M まで希釈することで収率に若干の改善が見られた(entry 4)。

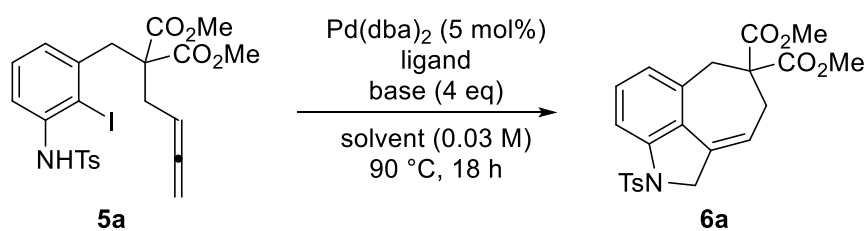
Table 1-1. Initial trial.



entry	conc. (M)	temp. (°C)	time (h)	result (% yield) ^{a)}
1	0.05	90	6	55
2	0.05	70	12	53
3	0.05	110	3	48
4	0.03	90	18	64
5	0.01	90	24	63

a) Isolated yield.

収率のさらなる改善を目指し、検討を行った(**Table 1-2.**)。各種炭酸塩を検討したが、炭酸カリウムを超える結果を与えることはなかった(entries 1-5.)。炭酸銀を用いた際には原料が分解するのみで、目的物は全く得られなかった(entry 5)。アミン塩基やその他カリウム塩の検討を行ったが、収率の改善には至らなかった(entries 6-8)。続いて本反応における溶媒効果について検討した(entries 9-13)。トルエンや 1,4 ジオキサンを用いたところ目的物は全く得られず、原料が緩やかに分解するのみであった(entries 9,10)。DMSO を用いた際収率は 72%まで改善したため DMSO を最適溶媒とすることとした(entry 12)。Pd 触媒として Pd(OAc)_2 を用いたところ Pd(dba)_2 同等の結果が得られた(entry 13)。単座配位子の検討を行ったところ、 P(2-furyl)_3 が最も良い結果を示した(entry 15)。二座配位子を用いた際も良好な収率で目的物が得られたが、収率の改善には至らなかった。その他添加材等の検討も行ったが、収率を改善することはできなかった。そこで Pd(dba)_2 - P(2-furyl)_3 触媒系にて塩基として炭酸カリウム、DMSO 中 90°C に加熱する条件を最適条件とすることとした。



entry	solvent	base	ligand ^{a)}	result (% yield) ^{b)}
1	DMF	Li_2CO_3	PPh_3	31
2	DMF	Na_2CO_3	PPh_3	49
3	DMF	K_2CO_3	PPh_3	64
4	DMF	Cs_2CO_3	PPh_3	42
5	DMF	Ag_2CO_3	PPh_3	0
6	DMF	NEt_3	PPh_3	45
7	DMF	KOAc	PPh_3	42
8	DMF	KOtBu	PPh_3	58
9	toluene	K_2CO_3	PPh_3	0
10	1,4-dioxane	K_2CO_3	PPh_3	0
11	CH_3CN	K_2CO_3	PPh_3	33
12	DMSO	K_2CO_3	PPh_3	72
13	NMP	K_2CO_3	PPh_3	58
14 ^{c)}	DMSO	K_2CO_3	PPh_3	68
15	DMSO	K_2CO_3	P(2-furyl)_3	78
16	DMSO	K_2CO_3	XPhos	45
17	DMSO	K_2CO_3	AsPh ₃	59
18	DMSO	K_2CO_3	dppe	63
19	DMSO	K_2CO_3	dppf	75

a) Monodantate ligands: 12 mol%, Bidentate ligands: 6 mol%.

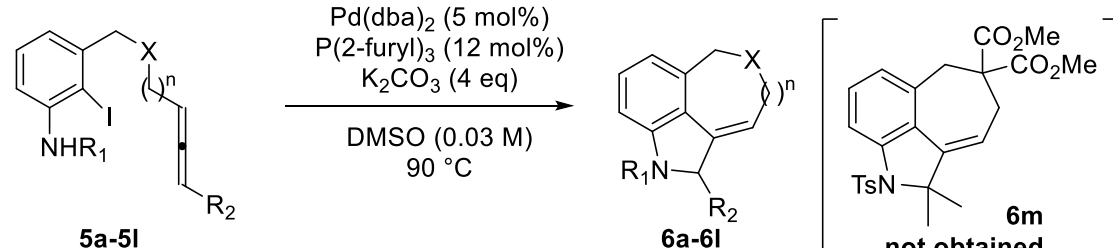
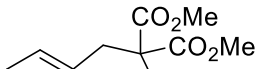
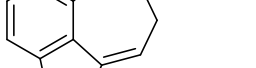
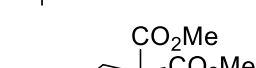
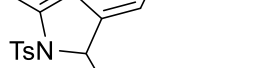
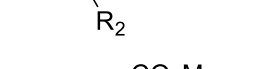
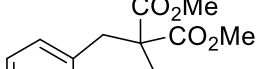
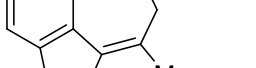
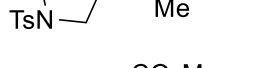
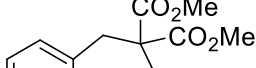
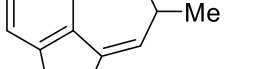
b) Isolated yield.

c) The reaction was performed with Pd(OAc)_2 instead of Pd(dba)_2 .

第三節 基質一般性の検討

得られた条件を用いて基質の一般性を検討した(**Table 1-3.**)。窒素上の保護基はスルホンアミド **6a-c** だけでなく Cbz 基 **6d** でも反応は進行したが、生成物が不安定であり収率が低下した。触媒量を 10mol% まで増やすことで収率の改善が見られた。続いてアレン側鎖に置換基を導入することで中員環やインドール 2 位に相当する位置に置換基を有する縮環骨格の合成を試みた。1,3 二置換アレンを有する基質 **5e-g** を用いることで中員環やインドール 2 位に相当する位置に置換基を有する縮環骨格の合成を試みたところ反応は問題なく進行し、アルキル基や芳香環を有する化合物 **6e-g** を良好な収率で与えた。しかしながら 1,3,3 三置換型基質を用いた際、反応は遅く目的物は得られなかった **6m**。また、1,1-二置換アレンを有する基質 **5h** やアレニル位に置換基を導入した基質 **5i** も中程度の収率ながら目的の 7 員環上に置換基を有する化合物 **6h,6i** が得られた。さらにテザーのマロン酸エステル部位を NTs や 4 級アミノ酸に変換することで、天然物に存在する七員環上に窒素を有する骨格 **6j** やアミノ酸ユニットを持つ縮環骨格 **6k** の合成も可能であった。最後に縮環した中員環のサイズに関する検討を行った。アレン側鎖を 1 炭素伸ばした基質 **5l** では低収率ながら 8 員環の縮環した化合物 **6l** が得られた。10mol% の触媒を用いて反応を行ったところ収率は 68% まで改善した。さらに炭素差を伸ばすことで 9 員環や 10 員環の縮環した骨格の合成も試みたが、挿入反応において分子間反応が優先してしまい、目的物はほとんど得られなかった。

Table 1-3. Substrate scope.

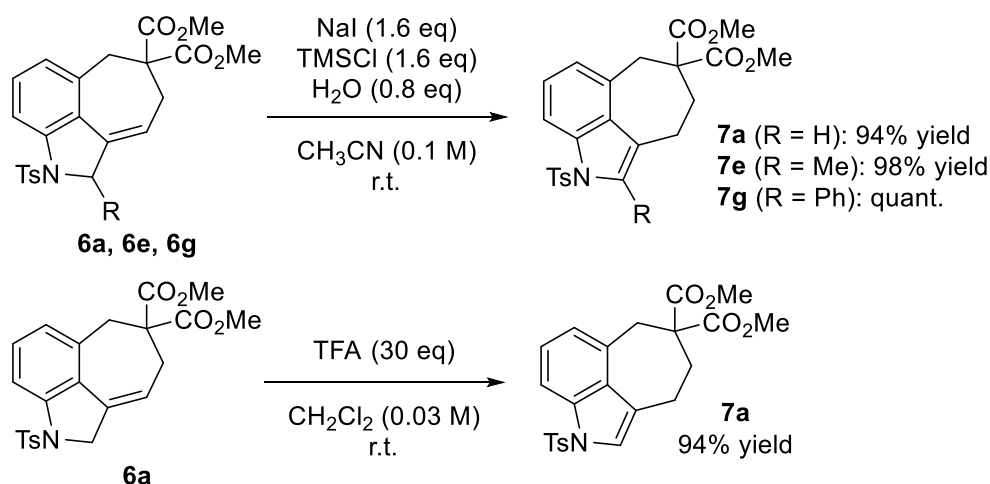
		
entry	compounds	results
1	 6a ($R_1 = \text{Ts}$)	78% yield
2	 6b ($R_1 = \text{Ms}$)	67% yield
3	 6c ($R_1 = 2,4,6\text{-}(i\text{Pr})_3\text{PhSO}_2$)	70% yield
4	 6d ($R_1 = \text{Cbz}$)	46% yield ^{a)} (57% yield)
5	 6e ($R_2 = \text{Me}$)	76% yield
6	 6f ($R_2 = \text{pentyl}$)	86% yield
7	 6g ($R_2 = \text{Ph}$)	74% yield
8	 6h	52% yield
9	 6i	62% yield
10	 6j ($R_2 = \text{NTs}$)	72% yield ^{a)}
11	 6k ($R_2 = \text{C}(\text{CO}_2\text{Me})\text{NHBoc}$)	94% yield ^{a)}
12	 6l	42% yield ^{a)} (68% yield)

a) Reactions were performed in DMSO(0.01 M), in the 10 mol of $\text{Pd}(\text{dba})_2$ and 24 mol% of $\text{P}(\text{2-furyl})_3$.

第四節 生成物の誘導体化

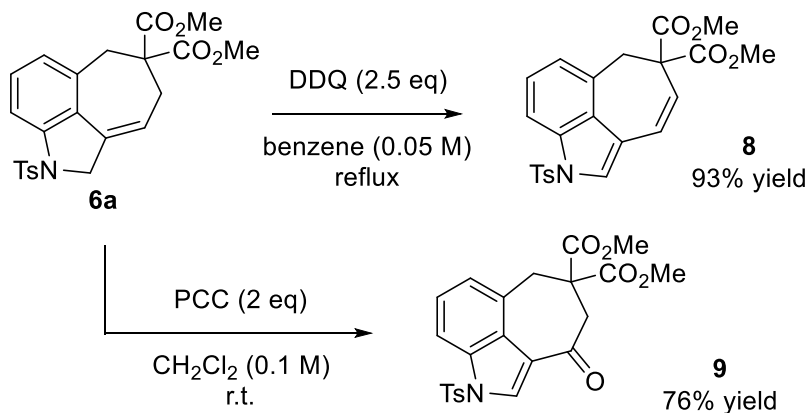
続いて生成物のインドールへの変換について検討した。二重結合の異性化は反応系中で HI を発生させる条件にて問題なく進行し、対応する縮環インドールを高収率で与えた(**Scheme 1-7.**)。また、TFA を用いる条件でも高収率で異性化体 **7a** が得られた。

Scheme 1-7. Isomerization of the reaction products under acidic conditions.



インドールへの異性化に成功したため縮環骨格の多様化を目指し生成物のさらなる変換を試みた(**Scheme 1-8.**)。縮環インドリンは DDQ 酸化の条件に付すことで中員環上に二重結合を有する化合物へと変換可能であった。さらに PCC 酸化を行うことでケトンと共役した縮環インドールが得られた。

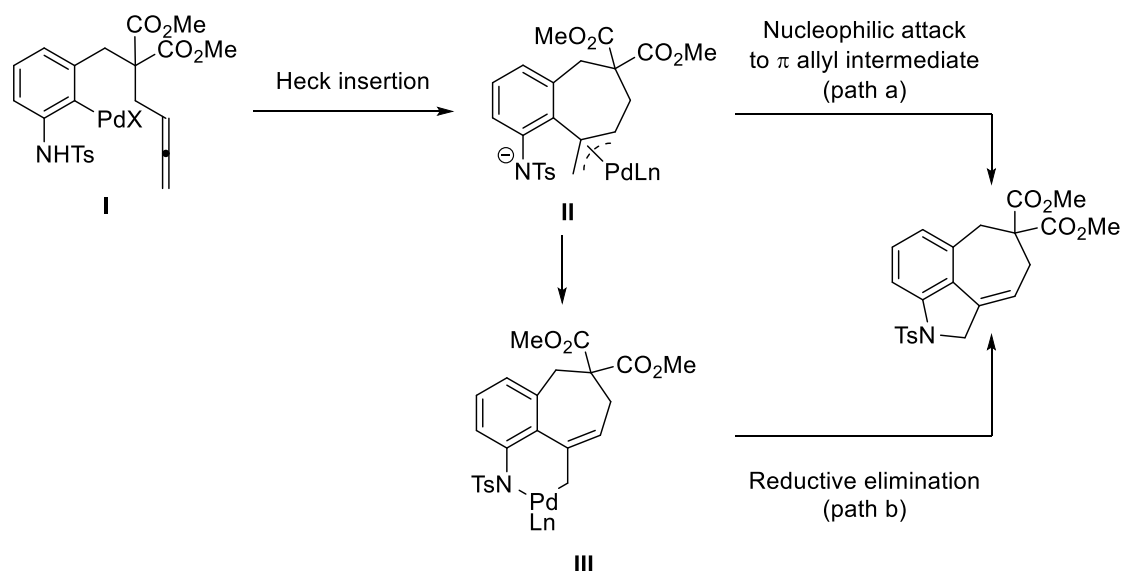
Scheme 1-8. Isomerization of the reaction products under oxidative conditions.



第五節 反応機構に関する考察

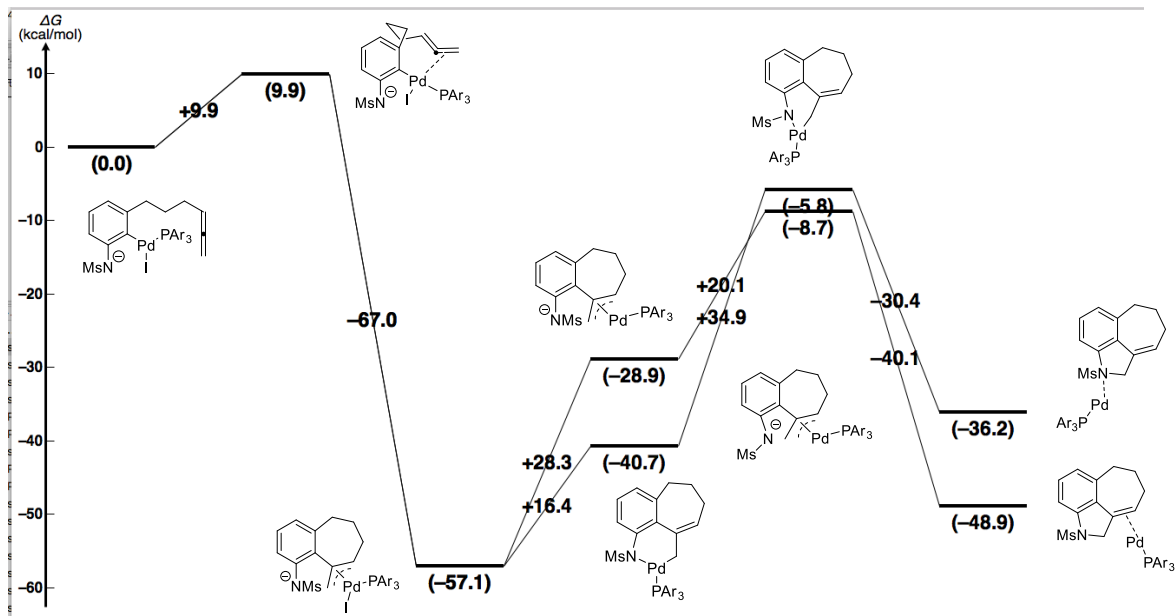
本反応の機構は酸化的付加によって生じた C-Pd 結合が分子内のアレンへと挿入し、生じたアリルパラジウム中間体とアニリン窒素が反応することで生成物を与えていると考えられる(**Scheme 1-9.**)。二段階目の環化の機構として π アリル中間体 **II** を経由するアニリン窒素による求核攻撃による経路(path a)と、 σ アリル中間体 **III** の金属上に窒素が配位した後、還元的脱離を起こすことで生成物を与える経路(path b)の 2 通りが考えられる。

Scheme 1-9. Plausible mechanisms.



反応機構に関する知見を得るため DFT 計算を行った(**Figure 1-2.**)。挿入反応の活性化エネルギーは 9.9 kcal/mol であり、反応後は安定な π アリル中間体を形成するという結果が得られた。続く環化反応においては path b が進行するパラダサイクル中間体の方が path a の π アリル中間体よりも安定ではあるがそれぞれの活性化エネルギーは path a の 20.1 kcal/mol に対し path b は 34.9 kcal/mol という結果が得られたことから本反応の機構としては π アリル中間体に対するアニリン窒素の求核的環化反応であると考えられる。また、最も高いポテンシャルエネルギーを有する遷移状態は挿入反応における遷移状態であったため本反応の律速段階はアレンに対する挿入反応であるといえる。

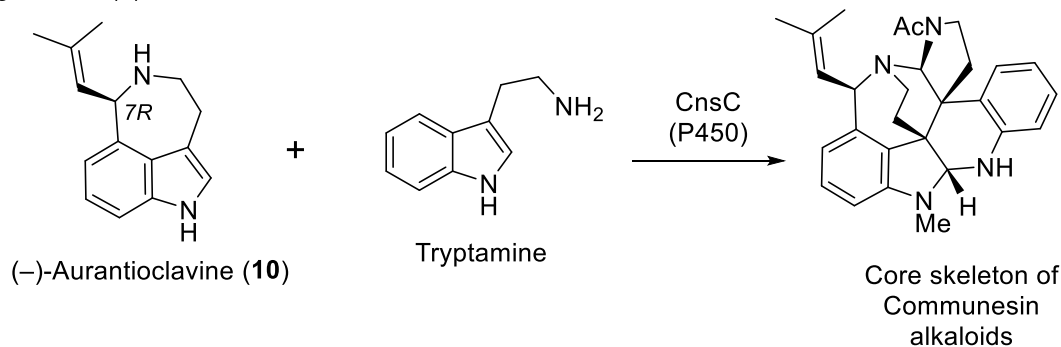
Figure 1-2. Energy profile calculated at B3LYP/6-31+G* and LANL2DZ level theory.



第二章 (-)-Aurantioclavine の形式合成

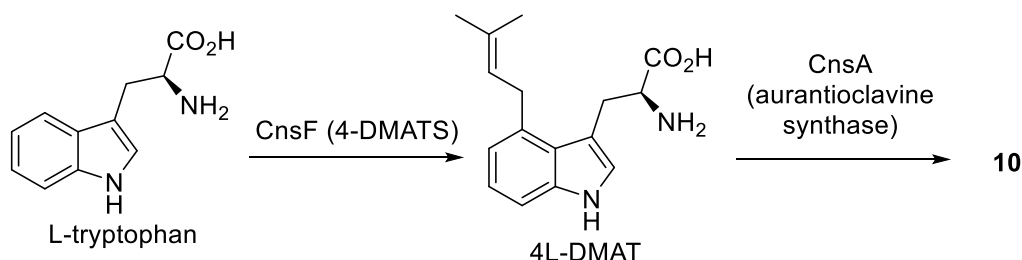
第一節 (-)-Aurantioclavine について

Figure 2-1. (-)-Aurantioclavine and communesin F



(-)-Aurantioclavine(10)は 1981 年に Kozlovskii らによってアオカビ属の土壌由来真菌 *Penicillium aurantiovirens* から単離、構造決定された麦角アルカロイドの一種である¹¹(Figure 2-1.)。構造上の特長としてはインドールの 3 位から 4 位にかけてアゼパン環の縮環した骨格を主骨格とすることが挙げられる。7 位の不斉中心は 2008 年に Stoltz らによる不斉合成によって R の絶対立体配置であることが明らかとなった。本天然物自体の生物活性は報告されてはいないが抗腫瘍活性を示し、またその構造の複雑さから多くの合成化学者に注目されているインドールアルカロイドである Communesin 類¹²の生合成における中間体であることが 2015 年に Garg, Tang らによる遺伝子破壊実験によって明らかとなった¹³。10 の生合成経路についても同著者らによって報告されており、トリプトファンが 4-DMATS (DiMethylAllylTryptophan Synthase)によるアリル化の後 aurantioclavine synthase によって合成される経路が提唱されている(Scheme 2-1.)。

Scheme 2-1. Biosynthesis of (-)-aurantioclavine.



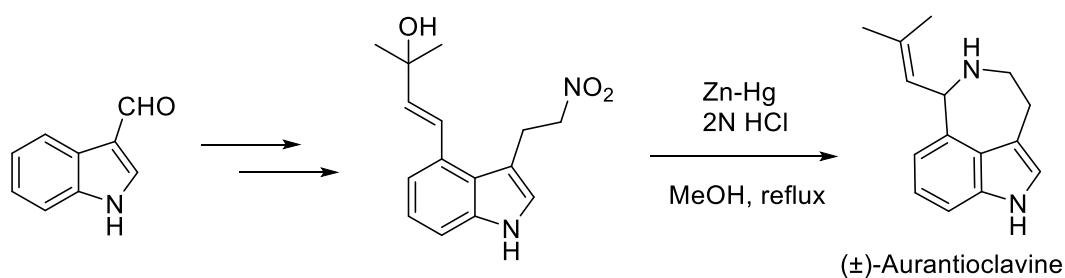
第二節 これまでの合成例

(-)-Aurantioclavine は現在までに多くのラセミ合成および不斉合成が報告されているので、代表例について簡単に説明する。

染井らによる合成^{14a}

染井らは 1985 年に Aurantioclavine の初のラセミ合成を達成した(**Scheme 2-2.**)。窒素求核剤による分子内求核置換反応を行うことでアゼパン環を構築した。

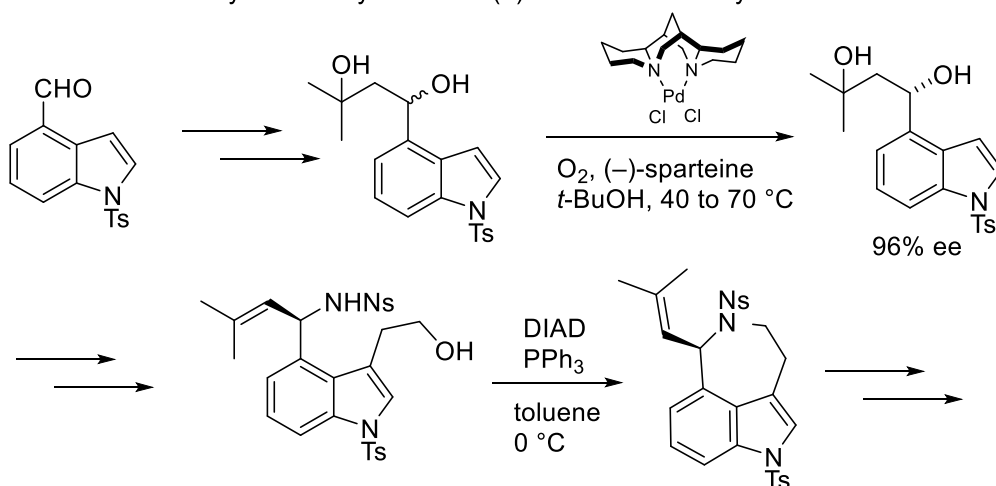
Scheme 2-2. First synthesis of (±)-aurantioclavine by Somei.



Stoltz らによる合成^{14d}

2008 年 Stoltz らは既知化合物より導いた 2 級アルコールを Pd 触媒を用いた酸化的速度論分割によりキラル化合物へと変換し、光延反応によってアゼパン環を構築することで初の不斉合成を達成し、7 位の絶対立体配置を明らかとした(**Scheme 2-3.**)。

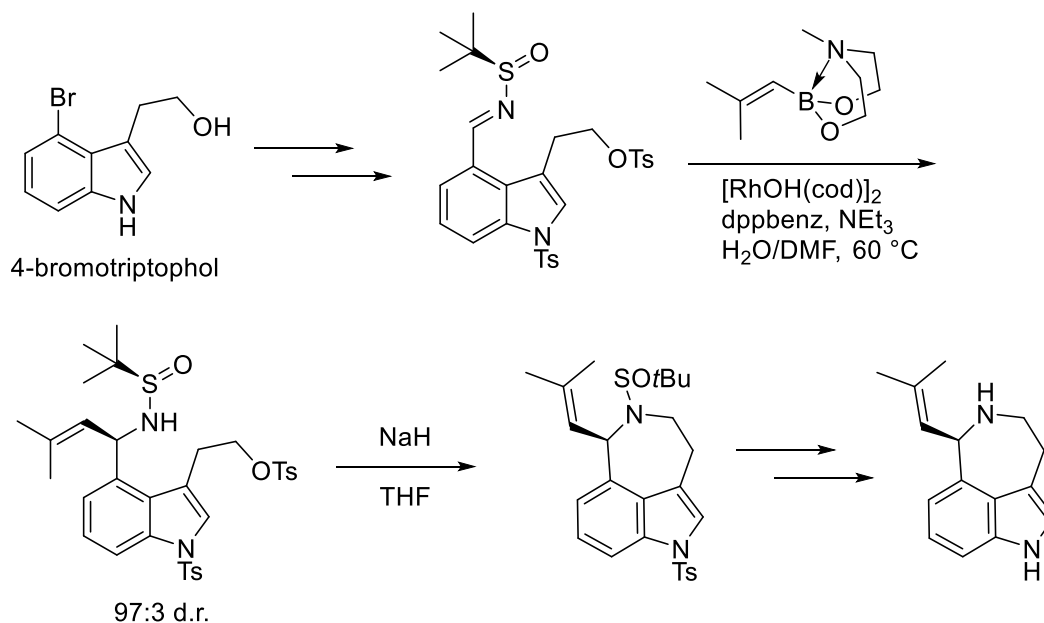
Scheme 2-3. First asymmetric synthesis of (-)-aurantioclavine by Stoltz.



Ellman らによる合成 ^{14f}

4-ブロモトリプトフォールより合成したキラルイミンに有機金属試薬をジアステレオ選択的に 1,2 付加することで天然物 7 位の不斉中心を導入した。続く分子内 SN2 反応によってアゼパン環を構築し、種々の変換によって不斉合成を達成した(Scheme 2-4.)。

Scheme 2-4. Asymmetric synthesis of (-)-aurantioclavine by Ellman.



竹本らによる合成 ^{14h}

2-ヨード-3-ニトロフェノールより合成した分子内にトシルアミドを有するアリルカーボネートに対し、Pd-PHOX 触媒による分子内不斉アリル位アミノ化反応を行うことで不斉中心を構築した。3 置換オレフィンをクロスメタセシス反応によって導入後、ニトロ基の脱酸素環化反応によってインドールを構築した(Scheme 2-5.)。

Reaction scheme showing the synthesis of a macrocyclic ligand:

Starting material: 2-iodo-6-nitrophenol.

Intermediate: A substituted benzene ring with a nitro group (NO_2), a Ts -protected amine (NHTs), and a methyl ester (CO_2Me).

Reaction conditions for macrocyclization:

- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$
- ligand
- Bu_4NCl
- CH_2Cl_2 , 0°C

Product: A macrocyclic ligand with a nitro group (NO_2) and a Ts -protected amine (NHTs), obtained in 92% ee.

Final step:

- 1) 2-methyl-2-butene, Grubbs 2nd, 40°C
- 2) $\text{P}(\text{OEt})_3$, 170°C

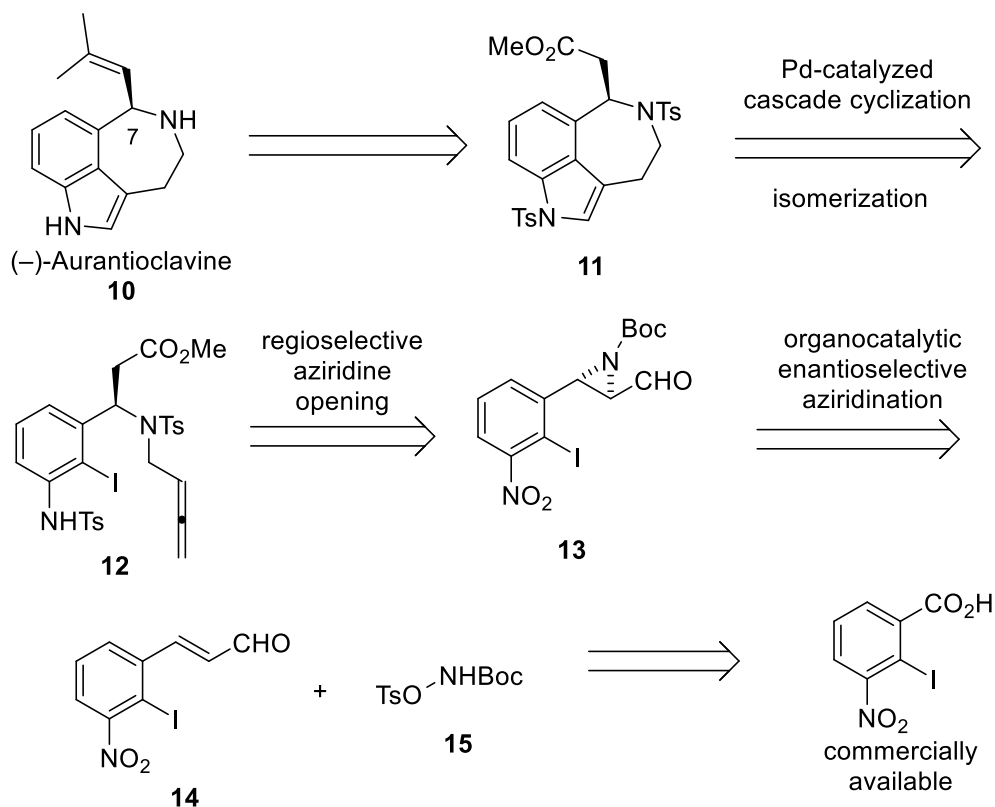
Final product: A macrocyclic ligand with a benzophosphonate group (Ph_2P) and a tBu group.

Cho らは市販の(*S*)- β -アミノ-3-ヨードベンゼンエタノールより導いたアセタールを有するアリールヒドラジドに対し酸性条件下、分子内 Fischer インドール合成を行うことで主骨格を構築した。種々の変換によって合成したアルデヒドに対し Julia-Kocienski 反応によって 3 置換オレフィンを構築した。

第三節 (–)-Aurantioclavine の合成計画

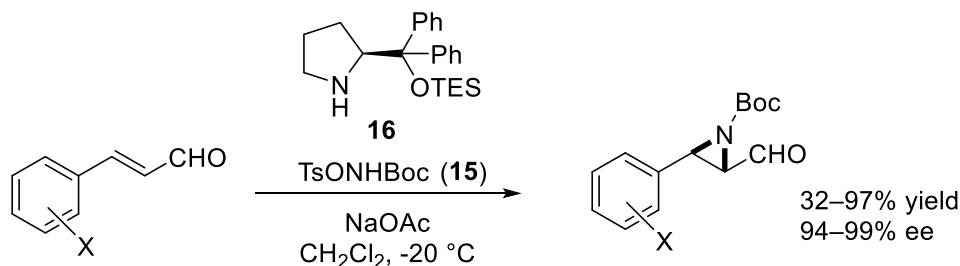
(–)-Aurantioclavine の逆合成解析を以下に示す(**Scheme 2-7.**)。7 位の 3 置換オレフィン は合成の最終段階にて導入することとした。コア骨格である 3,4 位縮環インドールは開発した Pd 触媒によるカスケード反応によって構築することとした。環化前駆体 **12** は所属研究室で以前に開発された有機触媒を用いた不斉アジリジン化反応^{15,16} とアジリジンの位置選択的開環¹⁷ によって立体選択的に合成できると考えた。アジリジン化の基質である桂皮アルデヒド誘導体 **14** の原料として市販の 2-ヨード-3-ニトロ安息香酸を用いることとした。

Scheme 2-7. Retrosynthetic analysis of (–)-Aurantioclavine.



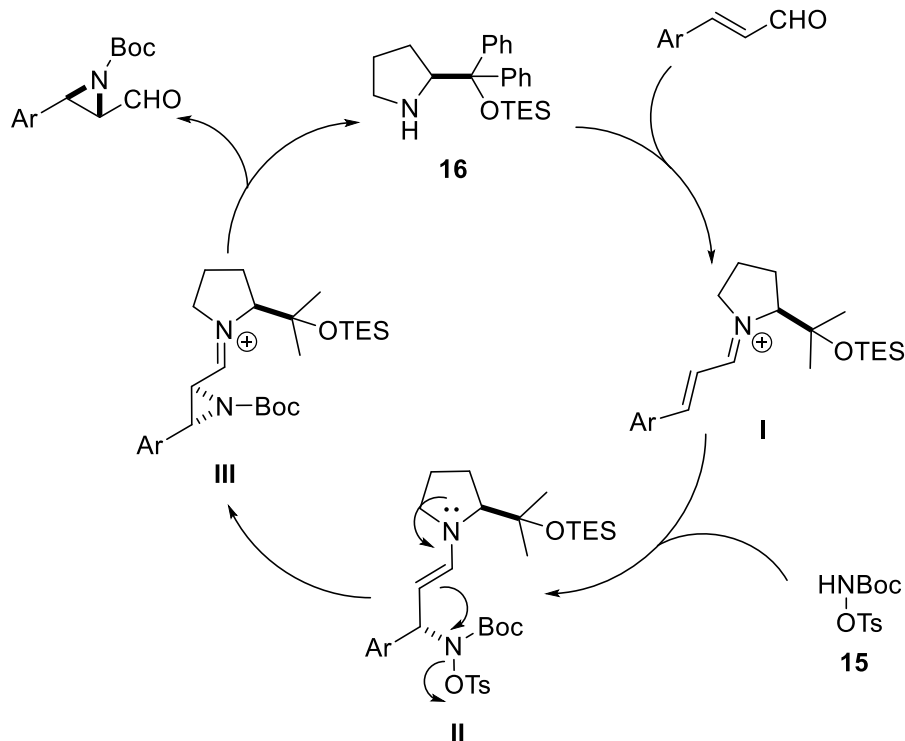
本合成における鍵反応の一つである不斉アジリジン化について説明する(**Scheme 2-8.**)。当研究室では以前、プロリノール型有機触媒 **16**¹⁸ 存在下桂皮アルデヒド誘導体に対しヒドロキシルアミンから合成した求核剤 **15** を–20℃にて作用させることでβホルミルアジリジンを高エナンチオ選択的に合成する方法を開発している。

Scheme 2-8. Organocatalytic asymmetric aziridination.



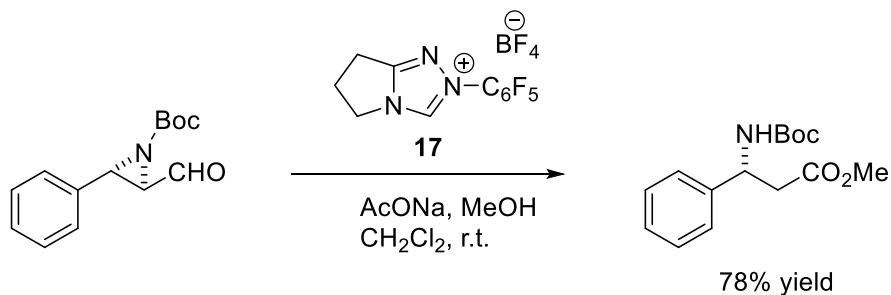
本反応でははじめに、触媒 **16** の 2 級アミンが基質のアルデヒドと縮合することでイミニウムカチオン中間体 **I** を与える。続いて **I** に対して求核剤 **15** が 1,4 付加を起こすが、この際 **16** 上の置換基は *Si* 面を効果的に遮蔽しており、これを避けるように *Re* 面から付加反応が進行することで中間体 **II** が立体選択的に形成される。**II** のエナミンが求電子的な窒素原子上で 3-*exo-tet* 求核的環化反応を起こし、トシラートの脱離と共にアジリジン環が構築される。最後にイミニウム **III** が加水分解されることで β ホルミルアジリジンを与えると同時に触媒が再生する。

Figure 2-2. Plausible mechanism.



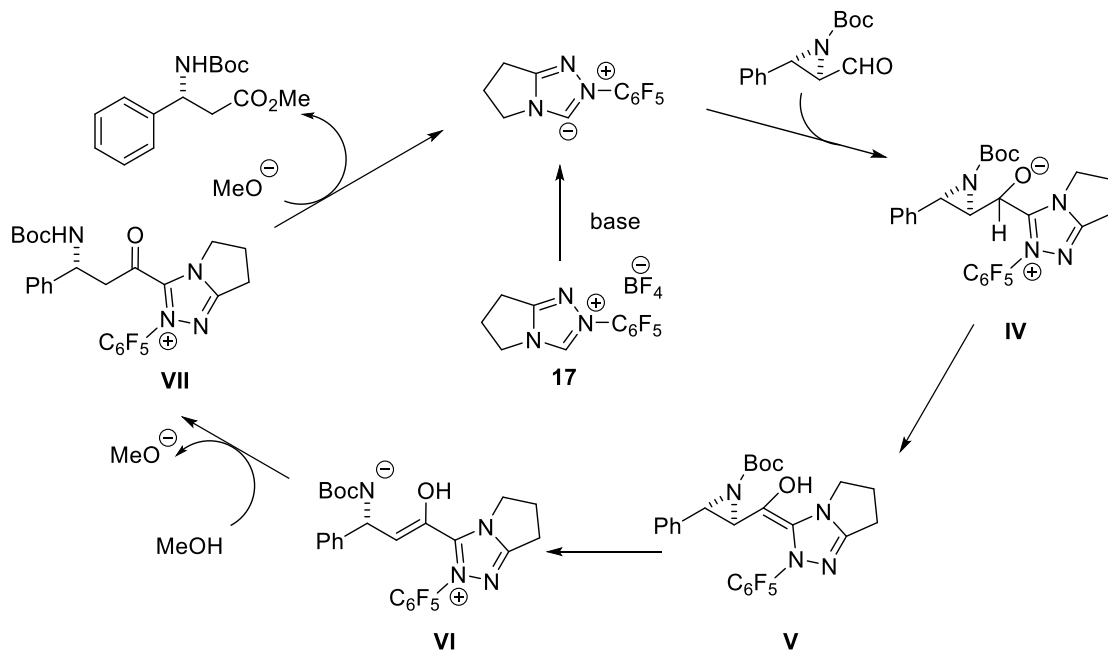
2011 年 Cordva らは β ホルミルアジリジンに対し NHC 触媒を作用させることでアジリジンの位置選択的開環反応を報告している (Scheme 2-9.)。

Scheme 2-9. NHC-catalyzed regioselective aziridine opening reaction.



本反応の機構は以下のように説明されている (Figure 2-3.)。はじめに塩基によって活性化された NHC 触媒 **17** が β ホルミルアジリジンのアルデヒドに対し付加し、双性イオン中間体 **IV** が形成される。その後、プロトン移動によって生じた Breslow 中間体 **V** は窒素からの電子の押し出しによって位置選択的にアジリジンが開環することで **VI** となる。プロトン化とケトエノール互変異性化によって生じた高活性なアシルトリアゾリウム塩 **VII** はアルコキシドによる求核攻撃を受けることで β アミノ酸誘導体を与えると同時に触媒を再生する。

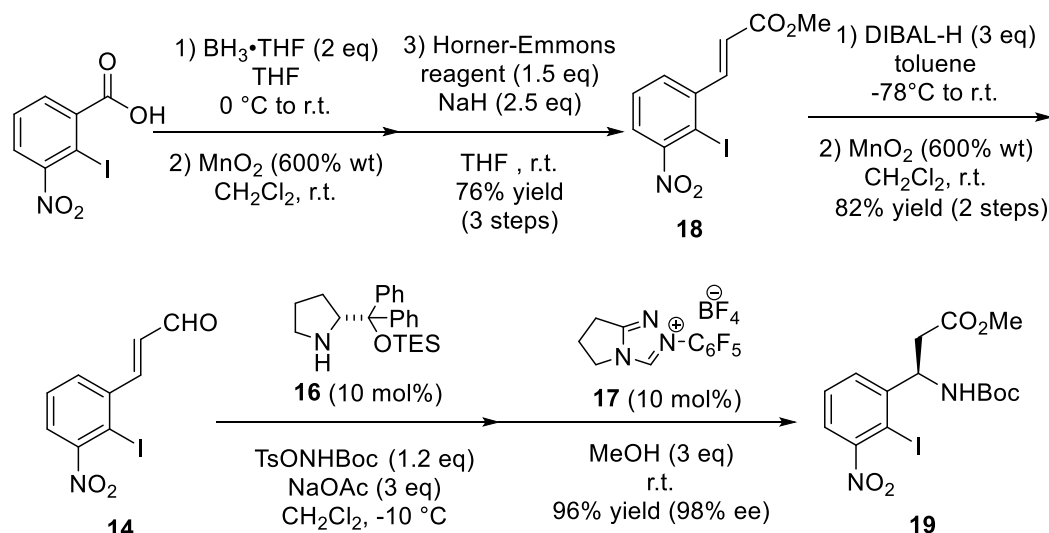
Figure 2-3. Plausible mechanism.



第四節 (–)-Aurantioclavine の合成

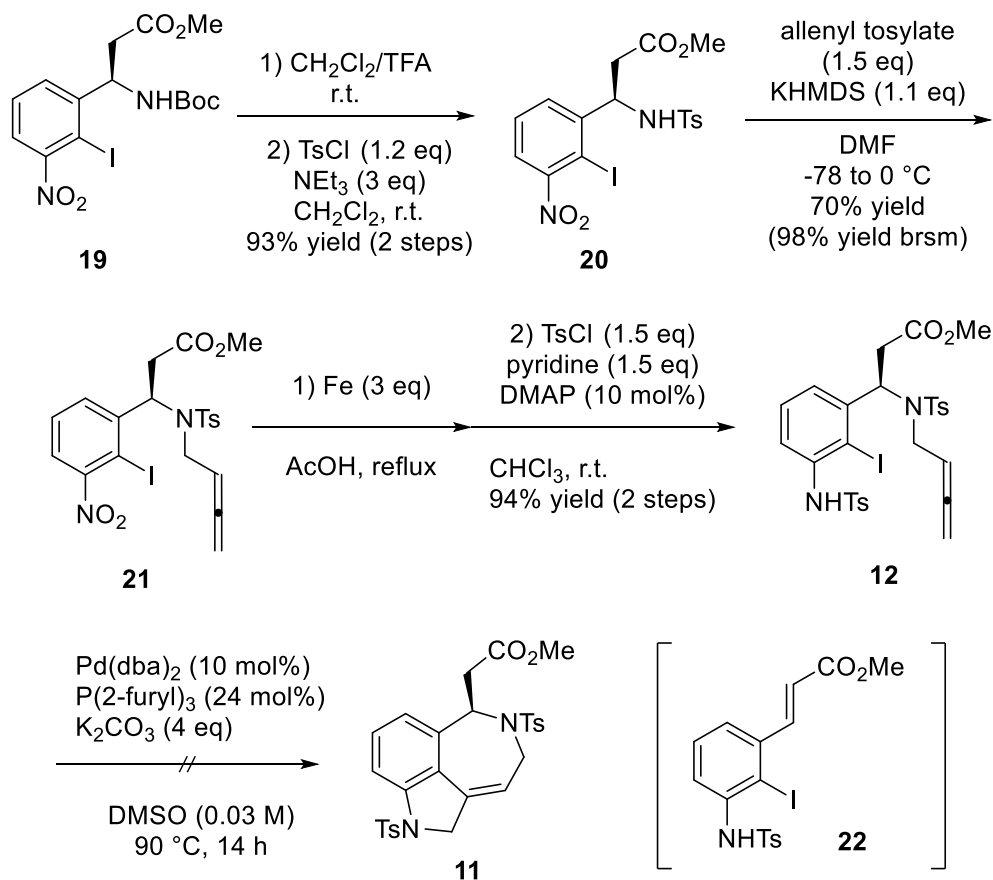
2-ヨード-3-ニトロ安息香酸のカルボキシル基をボラン還元と二酸化マンガン酸化によってアルデヒドへと変換した後 Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって不飽和エステル **18** を合成した。DIBAL-H による **18** の 1,2-還元と続く二酸化マンガン酸化によってアジリジン化反応の基質 **14** を得た(Scheme 2-10.)。 **14** を先述のアジリジン化反応の条件に附したところ高いエナンチオ選択性で対応するアジリジンが得られた。しかしながら得られたアジリジンは安定性が低く精製によって分解し、収率が低下した。そこで TLC によって **14** の消失を確認した後、反応系中に NHC**17** とメタノールを加えるワンポット反応を試みたところ、収率 96%、98%ee にて目的のキラルアミン **19** を得た。

Scheme 2-10. Synthesis of N-Boc protected amine **19** using organocatalytic asymmetric aziridination.



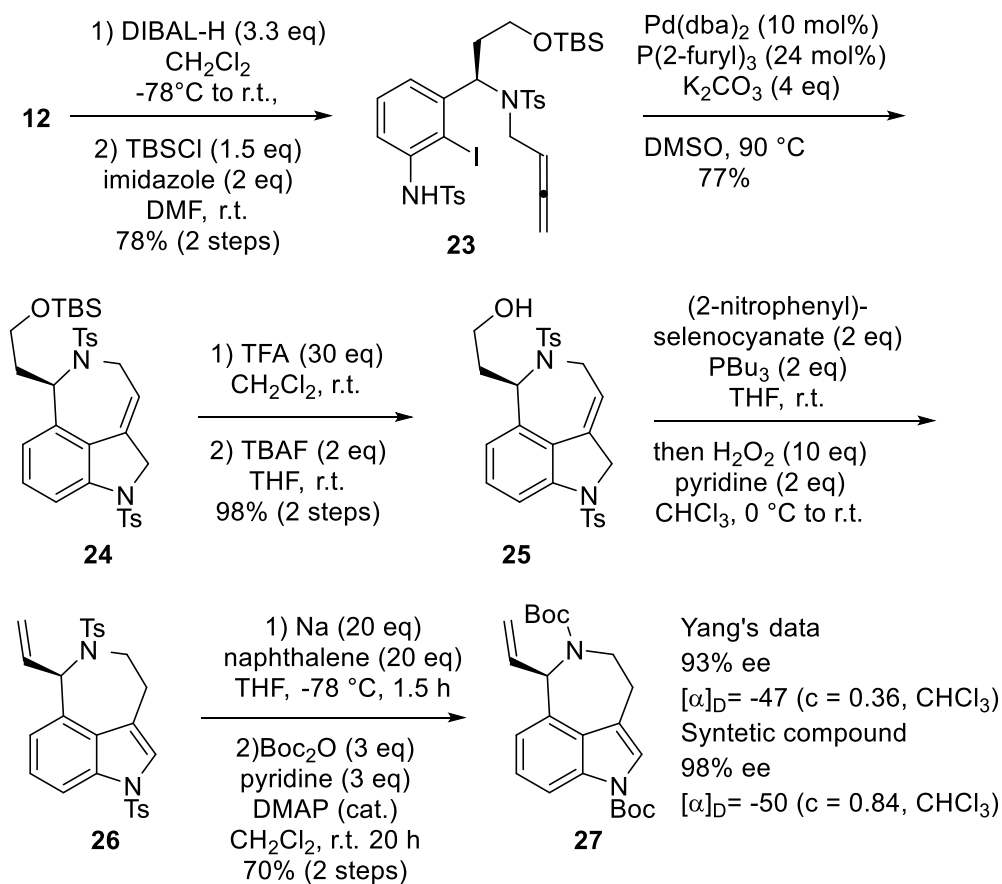
続いてカスケード反応の基質の合成を試みた(Scheme 2-11)。 **19** の Boc 基を酸性条件で脱保護し、生じたアミノ基を Ts 化することで **20** を得た。 **20** は KHMDS 存在下アレニルトシレートと反応させることでアレン側鎖を導入した。この際、生成物 **21** は塩基性条件下で分解したため低温にて反応を行う必要があった。続いて **21** のニトロ基を酢酸溶媒中鉄粉を用いた還元反応によってアミノ基とした後、Ts 化することで環化前駆体 **12** を得た。 **12** を用いて Pd 触媒によるカスケード反応を行ったが目的物は得られず、アレニルトシルアミドが脱離した化合物 **22** が得られるのみであった。

Scheme 2-11. Synthesis of a substrate for the Pd-catalyzed cascade cyclization.



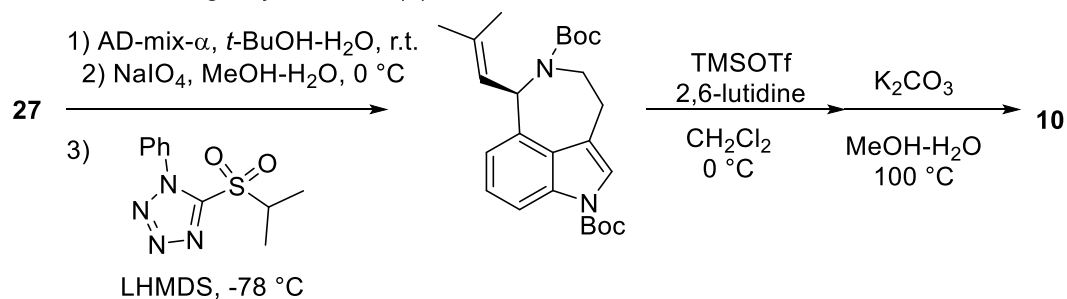
22の生成機構としてE1cBが考えられたため、エステル部位を変換することとした(Scheme 2-12.)。エステルをアルコールへと還元しカスケード反応を行ったが、反応は非常に遅く目的の環化体は痕跡量得られるのみであった。アリールパラジウム中間体の金属中心に側鎖の水酸基が配位し、不活性な錯体を形成したためであると予想し、ヒドロキシル基を保護することとした。検討の結果、TBS保護体**23**を用いた際目的の縮環骨格を有する**24**が77%収率で得られた。**24**はTFAで処理することで対応するインドールへと異性化し、続くTBAFを用いたTBS基の脱保護も問題なく進行した。セレンシアン酸2-ニトロフェニルによる脱ヒドロキシル化反応によってオレフィンを構築した後、Birch還元で2つのTs基を脱保護、Boc化することでYangらによって報告された(-)-Aurantioclavineの既知中間体**27**¹⁴⁾を合成した。合成した**27**のスペクトルデータは文献値と良好な一致を見せた。またエナンチオマー過剰率をHPLCによって解析したところ98%eeであり、光学純度が低下していないことを確認した。

Scheme 2-12. Formal synthesis of (–)-Aurantioclavine.



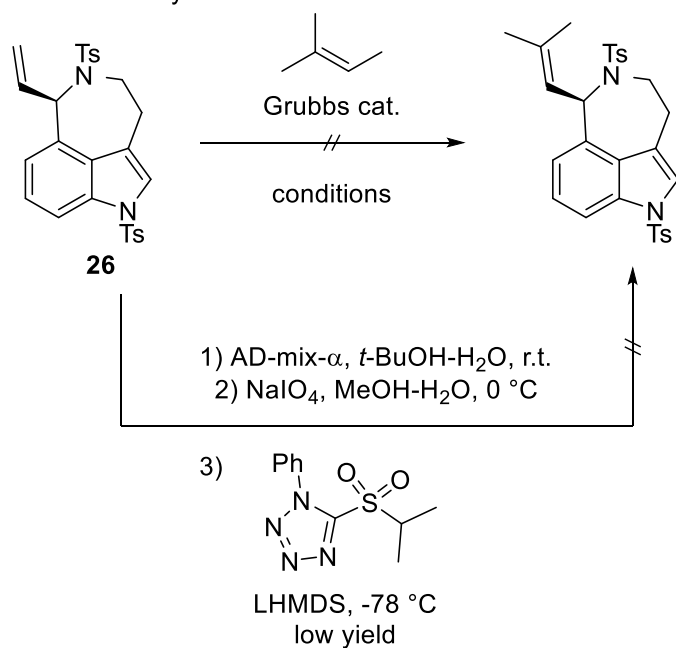
27 からの Yang らによる合成ルートはエキソメチレンを酸化開裂した後生じたアルデヒドに対し Julia-Kocienski 反応によって 3 置換オレフィンを構築、2 つの Boc 基を脱保護することで天然物に導くものである (Scheme 2-13.)。

Scheme 2-13. Yang's synthesis of (–)-Aurantioclavine.



天然物の全合成をめざし **26** から 3 置換オレフィンの構築を試みた(Scheme 2-14.)。 **26** に対し交差メタセシス反応を行ったが原料が回収されるのみで目的物は得られなかった。アゼパン窒素上の Ts 基による立体障害が原因であると考え、脱保護の後、塩酸塩とし反応を行ったが原料が分解するのみであった。Yang らによる方法も試みたがどの段階も収率が低く、検討を行ったものの目的の 3 置換オレフィンほとんど得られなかった。ほかの手段として 3 級アルコールの脱水による方法も試みたが反応が複雑化し、目的物は得られなかった。

Scheme 2-14. Synthetic effort to construction of trisubstituted olefin.

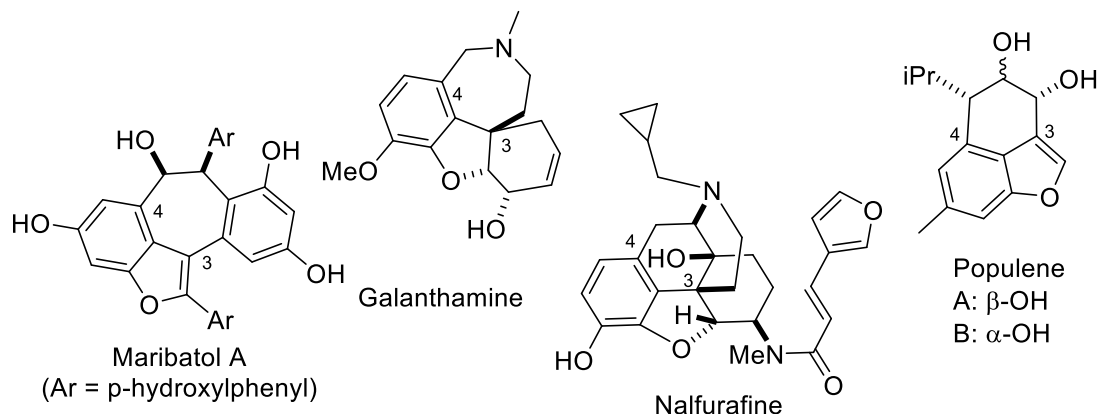


第三章 ラジカルカスケード反応による 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法の開発

第一節 研究背景

3,4 位に中員環を有するベンゾフラン骨格は多くの生物活性化合物に含まれる骨格である (Figure 3-1)。第一章でも述べたように 3,4 位縮環インドールの合成法に関する研究は盛んにおこなわれてきたが、縮環ベンゾフランに関する報告はわずかに知られるのみである。そのため不斉合成やラセミ体の合成すら達成されていない天然物も多く、本骨格は魅力的な合成ターゲットであるといえる。これらを踏まえ 3,4 位縮環ベンゾフランの効率的合成法の開発を目的として研究に着手した。

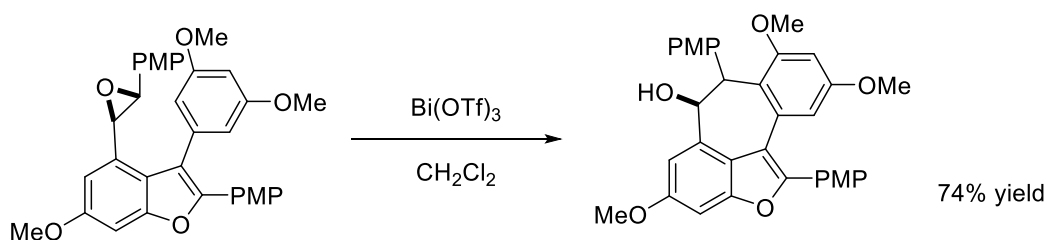
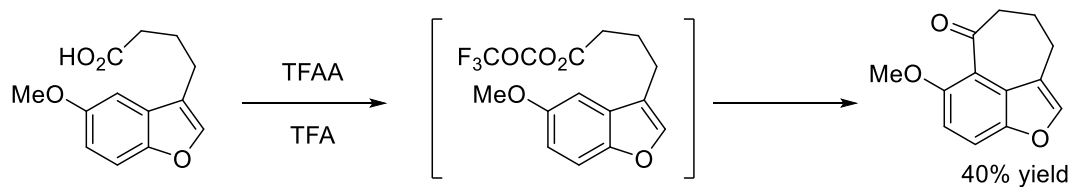
Figure 3-1. Bioactive compounds with a 3,4-fused tricyclic benzofuran skeleton.



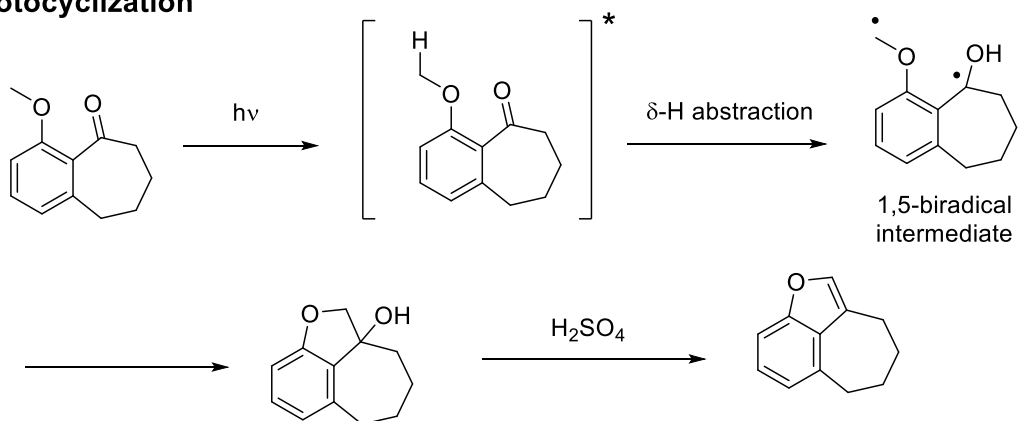
これまでに報告されている本骨格の合成法について紹介する (Scheme 3-1)。縮環ベンゾフランを有する天然物や生物活性化合物の合成の際、最も多く使われる反応は分子内 Friedel-Crafts 型反応である¹⁹。Nichols らは 5HT_{2A} 受容体アゴニストの合成の際 TF₂AA を用いた分子内 Friedel-Crafts アシル化反応を利用した^{19d}。また、Kim らは Maribatol A の合成に Lewis 酸触媒を用いた分子内 Friedel-Crafts 型反応によるエポキシドの開環反応で縮環ベンゾフランを構築した^{19a}。本骨格の構築法研究に関して、洞口らは光反応による合成法を報告している²⁰。この反応では光によって活性化したカルボニル基が δ 位の水素を引き抜き、1,5 ビラジカルが発生する。ビラジカルは速やかに環化反応を起こしフラノールを与える。最後に酸性条件下、脱水反応を行うことで縮環ベンゾフランを合成した。また、Jia らは 2015 年、アルキン側鎖を有するヨードフェノール誘導体に対して Pd 触媒を作用させることで分子内 Larock 型環化反応による本骨格の合成法を報告した²¹。

Scheme 3-1. Synthetic method of 3,4-fused tricyclic benzofurans.

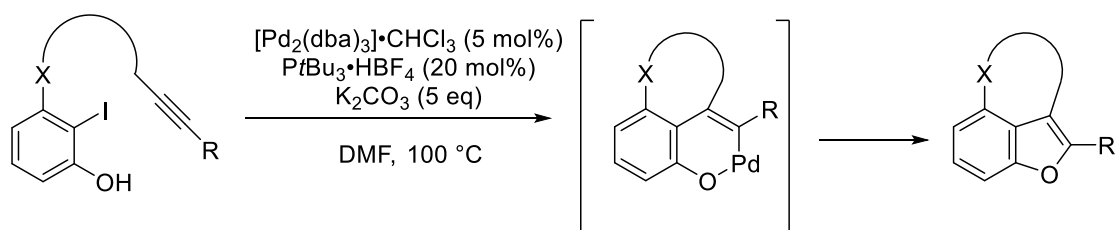
Intramolecular Friedel-Crafts (type) Reaction



Photocyclization



Intramolecular Larock-type Reaction

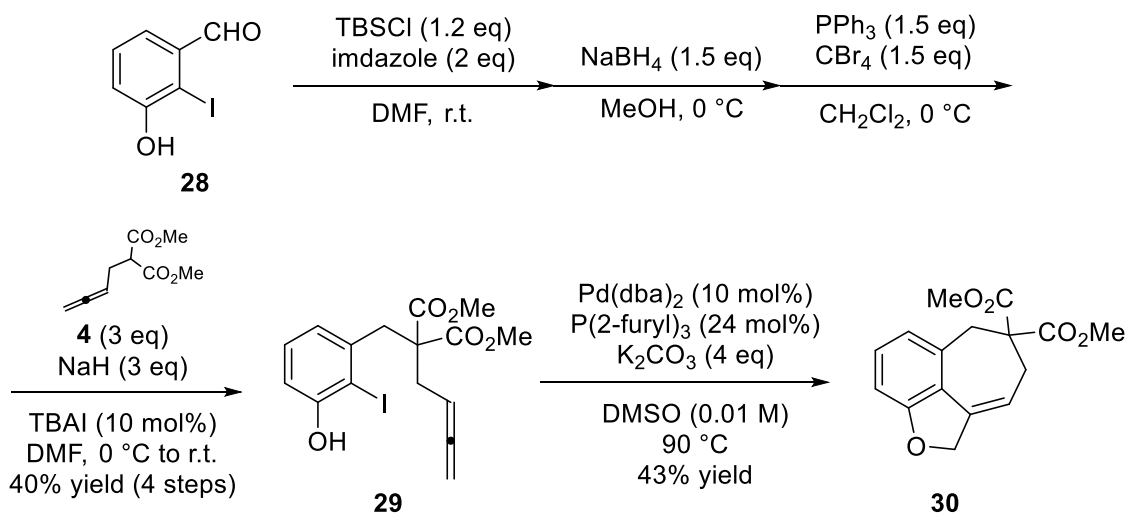


第二節 Pd 触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環ベンゾフランの合成

開発した Pd 触媒によるカスケード反応を縮環ベンゾフランの合成に用いることとし、環化反応のモデル基質として **29** を合成した(Scheme 3-2.)。既知化合物 **28**²² のフェノール酸素を TBS 化した後、水素化ホウ素ナトリウムでアルデヒドを還元した。得られたアルコールを Appel 反応で臭素に置換した後、アレンユニットと反応させた。アレニルマロネートと反応させた際に TBS が脱保護された化合物 **29** が得られた。

得られた基質を用い反応を行った結果、目的の環化体 **30** は得られたものの収率は低かった。分子間反応による二量体や三量体の形成が低収率の原因であったため、溶媒や塩基、配位子など様々な条件を検討したが、収率を改善することはできなかった。

Scheme 3-2. Pd catalyzed cascade cyclization reaction.

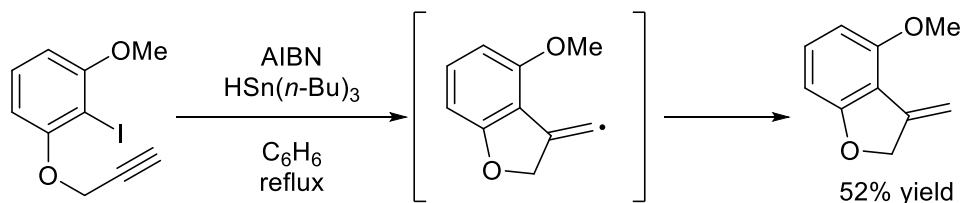


この結果をふまえ、反応形式を変えて目的の 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法を開発することとした。

第三節 ラジカル反応によるベンゾフランの合成

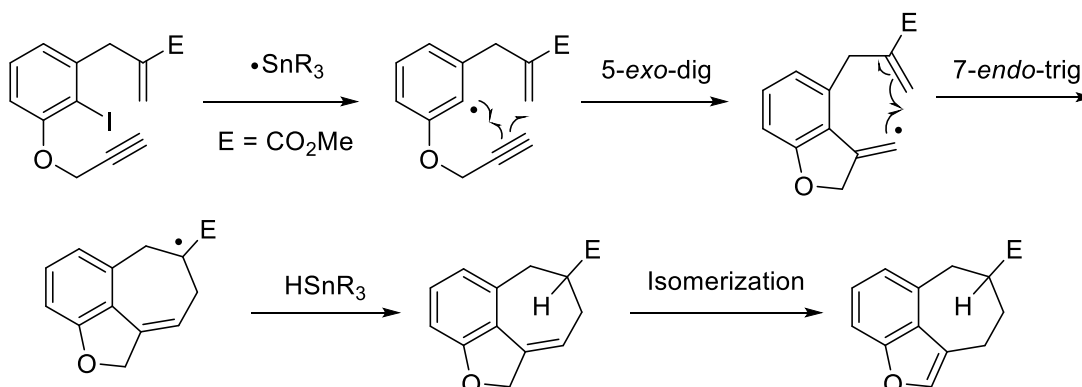
Snieckus らは 1985 年、オルトヨードフェノールのプロパルギルエーテルをラジカル条件に附することで 3 位にメチレンを有するジヒドロベンゾフランの合成に成功している²³(Scheme 3-3.)。この反応における中間体を利用することで目的の縮環ベンゾフランが合成できるのではないかと考えた。

Scheme 3-3. Radical cyclization reaction reported by Snieckus and coworkers.



これまでの背景をふまえ、図に示すラジカルカスケード反応をデザインした(Scheme 3-4.)。モデル基質はプロパルギルエーテル及びラジカルの安定化のために共役エステルを有するヨードベンゼン誘導体を設定した。ヨウ素の引き抜きにより発生させたアリールラジカルが分子内の三重結合に付加(5-*exo-dig*)、生じたビニルラジカル中間体が不飽和エステルに対し共役付加(7-*endo-trig*)を起こすことで2つの環構造を連続的に構築できると考えた。インドールと同様に生成物を異性化することで縮環ベンゾフランに変換することとした。

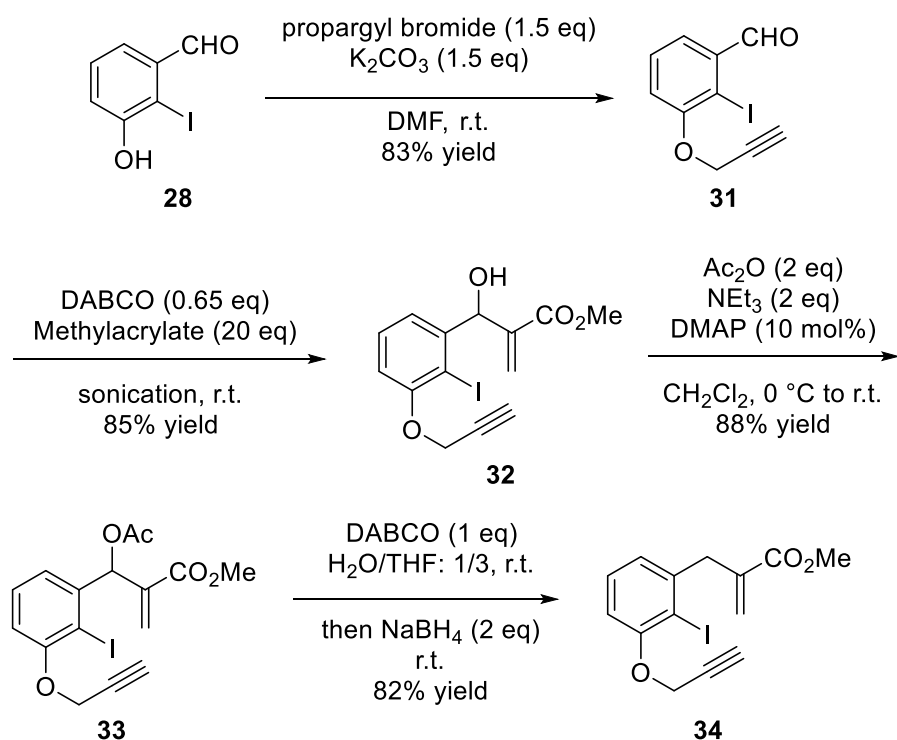
Scheme 3-4. Reaction design.



第四節 反応条件の最適化

設計したモデル基質を以下の方法で合成した(Scheme 3-5.)。既知化合物 **28** を塩基性条件下臭化プロパルギルと反応させることで **31** とした後、DABCO 触媒とアクリル酸メチルを用いた森田・Baylis-Hillman 反応によって共役エステルを導入した。**32** の水酸基をアセチル化した後、還元的脱アセチル化によってモデル基質 **34** を得た。

Scheme 3-5. Synthesis of model substrate **34**.



34 を 10 mol% の AIBN および $HSn(Bu)_3$ 存在下ベンゼン中加熱還流したところ、目的の環化体 **35** が 85% 収率で得られた(entry 1)。収率の改善を目的にまずは反応温度と溶媒の検討を行った。検討の結果、トルエン中還流する条件にて若干の収率の改善が見られた (entry 2)。続いて濃度の検討を行った。0.1 M で反応を行ったところ若干収率が低下した(entry 4)。濃度を 0.03 M に下げたところ 93% 収率で **35** が得られた(entry 5)。さらに 0.01 M まで希釈して反応を行ったが収率の改善には至らなかった(entry 6)。 $HSn(n-Bu)_3$ の代わりに $HSi(TMS)_3$ を用いたところ収率が低下した(entry 7)。

Table 3-1. Optimization of the reaction conditions.

34 **35**

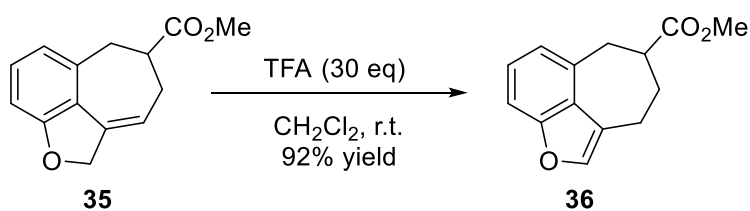
entry	solvent (M)	reagent	time	result ^{a)}
1	benzene (0.05)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	45 min	85% yield
2	toluene (0.05)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	35 min	89% yield
3	xylene (0.05)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	30 min	86% yield
4	toluene (0.1)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	20 min	86% yield
5	toluene (0.03)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	30 min	93% yield ^{b)}
6	toluene (0.01)	HSn(<i>n</i> Bu) ₃	1 h	93% yield
7	toluene (0.05)	HSi(TMS) ₃	2 h	70% yield

a) Determined by H-NMR of the crude mixture using CHPh₃ as internal standard.

b) Isolated yield.

反応生成物の TFA による異性化は問題なく進行し、3,4 位縮環ベンゾフランへと高収率にて変換可能であった(Scheme 3-6)。

Scheme 3-6. Isomerization of the reaction product.



現在は本反応の基質の適用範囲に関する検討を行っている。様々な大きさの中員環の縮環した生成物やインドール型の環化体などの合成に成功している。

第五節 DFT 計算

本反応におけるエネルギー変化を DFT 計算によって算出した(**Figure 3-2.**)。本反応は発生したラジカルが順次、より安定なラジカルを生成する形で進行するリーズナブルな反応であるといえる。それぞれの段階の活性化エネルギーが非常に低い点から、本反応の律速段階は開始段階 (AIBN の熱分解) であると考えられる。

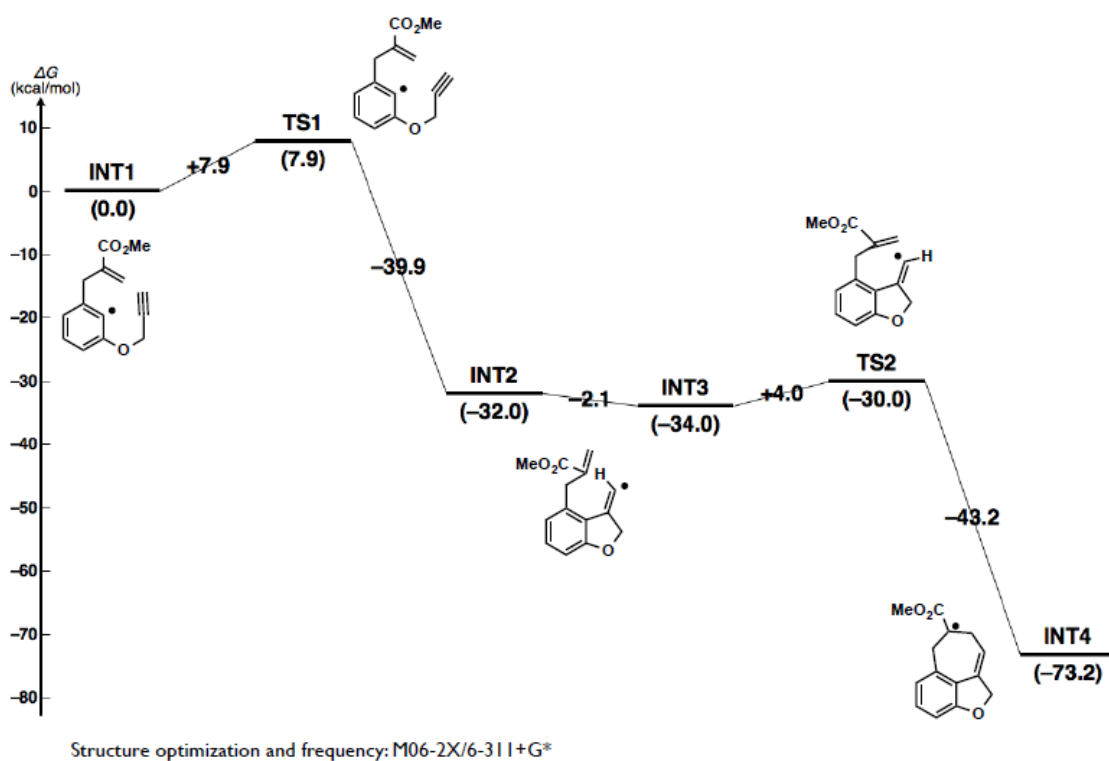


Figure 3-2. Energy profile of the reaction.

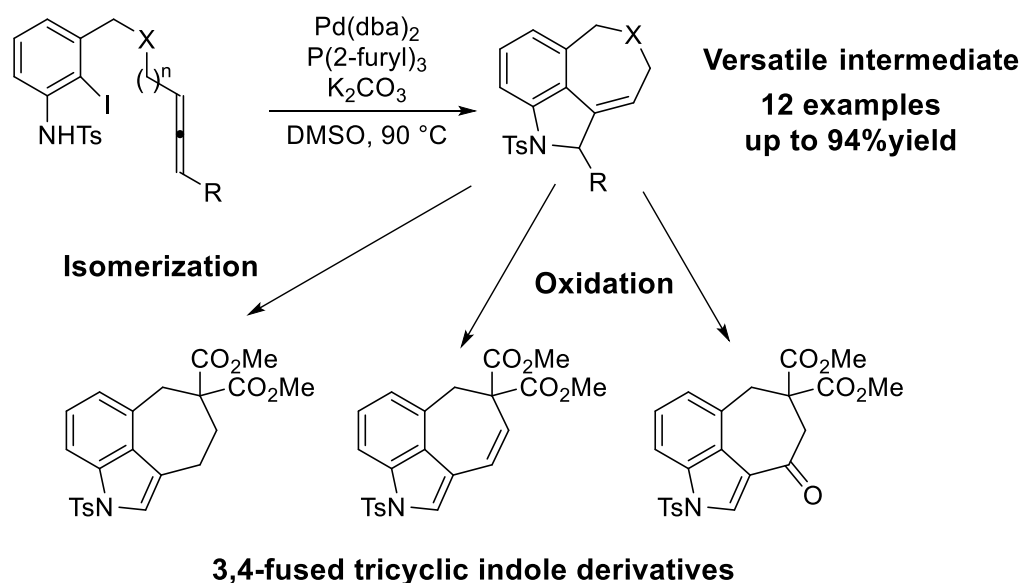
結語

これまでに述べたように筆者は、カスケード反応を利用した有用骨格の効率的合成法の開発研究を行ってきた。それぞれの研究を以下にまとめる。

1. Pd 触媒によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドール骨格の合成法開発²⁴

Pd 触媒を用いたアレンへの挿入反応とアリル位アミノ化反応によるカスケード反応を利用した 3,4 位縮環インドールの新規合成法を開発した。インドール前駆体をターゲットとし、変換反応を行うことで 3 種類の縮環インドールの合成に成功した。また、DFT 計算を行うことで反応の律速段階が挿入反応であり、二段階目の環化反応が π -アリル中間体を經由したアニリン窒素による求核攻撃によるものであると明らかにした。

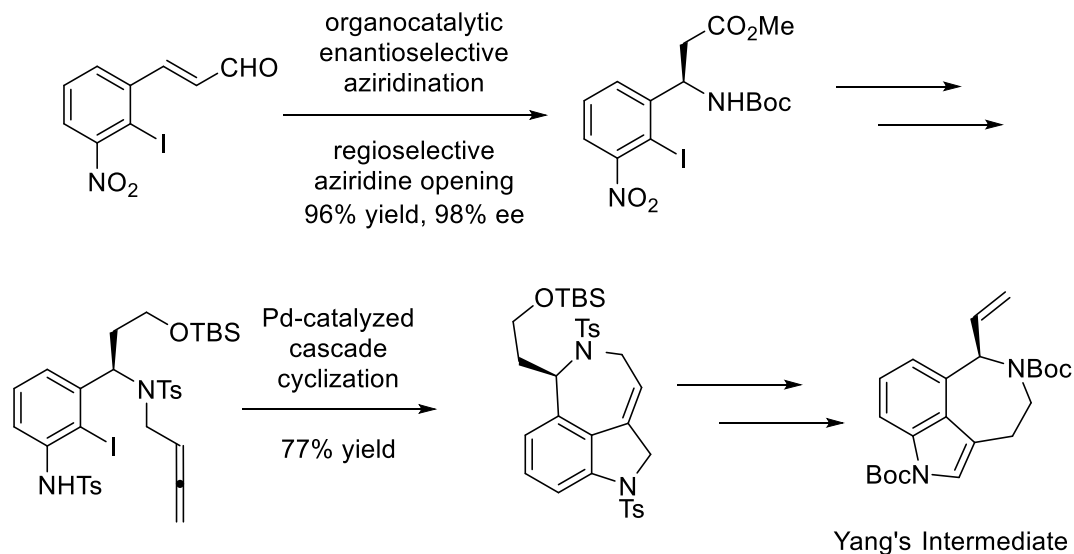
Pd-catalyzed intramolecular Heck insertion-aminocyclization cascade



2. (–)-Aurantioclavine の形式合成²⁵

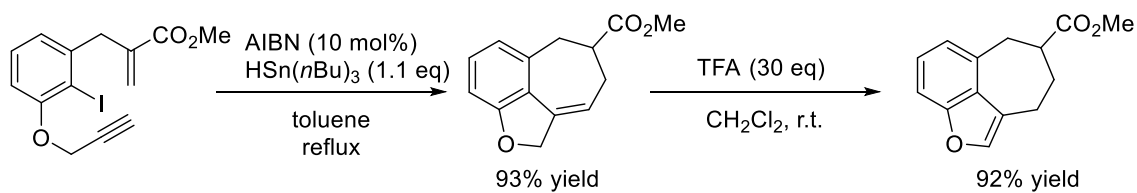
開発したカスケード反応を鍵段階とした天然物の合成研究を行った。市販の化合物から合成した 2-ヨード-3-ニトロ桂皮アルデヒドに対し、プロリノール型有機触媒による不斉アジリジン化反応と NHC 触媒を用いたアジリジンの位置選択的開環をワンポットで行うことでキラルアミンを高収率、高エナンチオ選択的に得た。種々の変換の後合成した環化前駆体に対し、Pd 触媒を用いたカスケード反応を行った。収率 77%で目的の環化体が得られ、異性化によって天然物のコア骨格である 3,4 位縮環インドールの構築に成功した。得られた

化合物は Yang らの報告した既知中間体へと導くことで(-)-Aurantioclavine の形式合成を達成した。既知中間体の光学純度を HPLC によって測定した結果、98% ee であった。



3. ラジカルカスケード反応による 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の合成法の開発

オルトヨードフェノール誘導体をラジカル条件下加熱することで、連続環化反応を利用した 3,4 位縮環ベンゾフラン骨格の新規合成法を見出した。また、本反応におけるエネルギー変化に関する DFT 計算を行った。現在は本反応の基質の適用範囲に関する検討を行っている。



参考文献

- (1) (a) Cheng, D.-J.; Wu, H.-B.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5636. (b) Peshkov, V. A.; Van Hove, S.; Donets, P. A.; Pereshivko, O. P.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1837. (c) Schönherr, H.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2610. (d) Hellal, M.; Singh, S.; Cuny, G. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4123. (e) Xu, Q.-L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 97.
- (2) For recent natural product syntheses based on this strategy, see the following. Clavicipitic acid: (a) Xu, Z.; Li, Q.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6859. (b) Bartoccini, F.; Casoli, M.; Mari, M.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3255. Lysergic acid: (c) Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239. (d) Iwata, A.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5506. (e) Liu, Q.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4810. (f) Umezaki, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4230. Serotobenine: (g) Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16854. Decursivine: (h) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 237. (i) Sun, D.; Zhao, Q.; Li, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5302. (j) Qin, H.; Xu, Z.; Cui, Y.; Jia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447. (k) Mascals, M.; Modes, K. V.; Durmus, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4445. (l) Guo, L.; Zhang, Y.; Hu, W.; Li, L.; Jia, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3299. Dragmacidin E: (m) Feldman, K. S.; Ngerenmeesri, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5449. (n) Feldman, K. S.; Ngerenmeesri, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5704.
- (3) For other examples based on the stepwise construction of the target skeleton, see: (a) Bur, S. K.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4135. (b) Greshock, T. J.; Funk, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4946. (c) Huntley, R. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4775. (d) Lauchli, R.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5287. (e) Trost, B. M.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3782. (f) Suetsugu, S.; Nishiguchi, H.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 996. (g) Jiang, B.; Ye, Q.; Fan, W.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6108.
- (4) (a) Breazzano, S. P.; Poudel, Y. B.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1600; (b) Shan, D.; Gao, Y.; Jia, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4902; (c) Miura, T.; Funakoshi, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2272. (d) Yuan, H.; Guo, Z.; Luo, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 624; (e) Park, I.-K.; Park, J.; Cho, C.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2496. (f) Park, J.; Kim, S.-Y.; Kim, J.-E.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 178. (g) Zhang, X.; Li, Y.; Shi, H.; Zhang, L.; Zhang, S.; Xu, X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7306. (h) Tao, P.; Jia, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7367. (i) Zhou, B.; Yang, Y.; Tang, H.; Du, J.; Feng, H.; Li, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3900.

- (5) (a) Suzuki, Y.; Tanaka, Y.; Nakano, S.; Dodo, K.; Yoda, N.; Shinohara, K.; Kita, K.; Kaneda, A.; Sodeoka, M.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4418; (b) Inoue, N.; Nakano, S.; Harada, S.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2787; (c) Tanaka, Y.; Suzuki, Y.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Heterocycles* **2017**, *95*, 243.
- (6) For a review, see: Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspective for the 21st Century*; Wiley: London, 2004; Chapter 3.2.9.2.
- (7) For selected examples of the related Pd-catalyzed reactions, see: (a) Larock, R. C.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482. (b) Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7943. (c) Zenner, J.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7312. (d) Ohno, H.; Anzai, M.; Toda, A.; Ohishi, S.; Fujii, N.; Tanaka, T.; Takemoto, Y.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904. (e) Ma, S.; Jiao, N.; Yang, Q.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6463. (f) Ma, S.; Yu, F.; Li, J.; Gao, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 247. (g) Cheng, X.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4581. (h) Li, M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3784. (i) Hawkins, A.; Jakubec, P.; Ironmonger, A.; Dixon, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 365. (j) Li, M.; Hawkins, A.; Barber, D. M.; Bultinck, P.; Herrebout, W.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5265. (k) Nemoto, T.; Nozaki, T.; Yoshida, M.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2693. (l) Chen, S.; Gao, Z.; Zhao, H.; Li, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1481.
- (8) (a) Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffmann, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683. (b) Ichikawa, J.; Iwai, Y.; Nadano, R.; Mori, T.; Ikeda, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 393. (c) Kim, H. S.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3154. (d) Ma, J.; Zhou, Y. H.; Liao, X.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 264. (e) Samet, A. V.; Yamskov, A. N.; Strelenko, Y. A.; Semenov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6868. (f) Baxter, C. A.; Cleator, E.; Alam, M.; Davies, A. J.; Goodyear, A.; O'Hagan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 668. (g) Camp, J. E.; Craig, D.; Funai, K.; White, A. J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7904. (h) Hingane, D. G.; Goswami, S. K.; Puranik, V.; Kuskar, R. S. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1786. (i) Wang, C.; Sperry, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3430.
- (9) Wong, S.-M.; Shah, B.; Shau, P.; Butt, I. C.; Woon, E. C. Y.; Wright, J. A.; Thompson, A. S.; Upton, C.; Threadgill, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2299.
- (10) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079.
- (11) Kozlovskii, A. G.; Solov'eva, T. F.; Sahkarovskii, V. G.; Adanin, V. M. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.* **1981**, *260*, 230.
- (12) Yang, J.; Wu, H.; Shen, Y.; Qin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13794. (b) Liu, P.; Seo, J. H.; Weinreb, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2000. (c) Seo, J. H.; Artman, G. D., III; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8891. (d) Belmar, J.; Funk, R. L. *J.*

Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 16941. (e) Han, S.-J.; Vogt, F.; Krishnan, S.; May, J. A.; Gatti, M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3316. (f) Han, S.-J.; Vogt, F.; May, J. A.; Krishnan, S.; Gatti, M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 528. (h) Zuo, Z.; Xie, W.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13226. (i) Zuo, Z.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12008. (j) Stephen, P. L.; Matthew, P.; Chang, W. T. T.; and Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7763

(13) (a) Lin, H.-C.; Chiou, G.; Chooi, Y.-H.; McMahon, T. C.; Xu, W.; Garg, N. K. and Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3004. (b) Lin, H.-C.; McMahon, T. C.; Patel, A.; Corsello, M.; Simon, A.; Xu, W.; Zhao, M.; Houk, K. N.; Garg, N. K.; and Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4002.

(14) (a) Yamada, F.; Makita, Y.; Suzuki, T.; Somei, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2162; (b) Hegedus, L. S.; Toro, J. L.; Miles, W. H.; Harrington, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3319; (c) Somei, M.; Yamada, F. *Heterocycles* **2007**, *74*, 943; (d) Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohl, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745; (e) Yamada, K.; Namerikawa, Y.; Haruyama, T.; Miwa, Y.; Yanada, R.; Ishikura, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5752; (f) Brak, K.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2004; (g) Xu, Z.; Hu, W.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7626; (h) Suetsugu, S.; Nishiguchi, H.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 996; (i) Behenna, D. C.; Krishnan, S.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2152.; (j) Lei, T.; Zhang, H.; Yang, Y.-R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5933; (k) Park, J.; Kim, D.-H.; Das, T.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5098.

(15) (a) Arai, H.; Sugaya, N.; Sasaki, N.; Makino, K.; Lectard, S.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3329; (b) Nemoto, T.; Hayashi, M.; Xu, D.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1133.

(16) Representative Examples of organocatalytic asymmetric aziridination of α,β -unsaturated aldehydes and ketones using **3** as a nucleophile. (a) Pesciaioli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Bartoli, G.; Mazzanti, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703; (b) Deiana, L.; Zhao, G.-L.; Lin, S.; Dziedzic, P.; Zhang, Q.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3201; (c) Vincentiis, F.; Bencivenni, G.; Pesciaioli, F.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Galzerano, P.; Melchiorre, P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652; (d) Deiana, L.; Dziedzic, P.; Zhao, G.-L.; Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7904; (e) Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744.

(17) (a) Deiana, L.; Dziedzic, P.; Zhao, G.-L.; Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Sun, J.; and Cordova, A.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7904.; (b) Chow, K. Y.-K.; and Bode, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126.

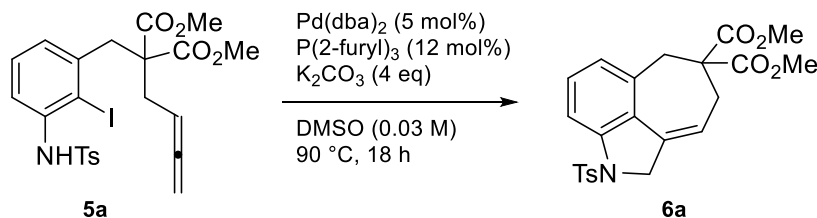
- (18) (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; (c) For a review, see: Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248.
- (19) (a) Chen, D. Y.-K.; Kang, Q.; Wu, T. R. *Molecules* **2010**, *15*, 5909. (b) Kraaus, G. A.; Kim, I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1191. (c) Vo, D. D.; Eloffsson, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4085. (d) McLean, T. H.; Parrish, J. C.; Barden, M. R.; Marona-Lewicka, D.; Gallardo-Godoy, A.; Nichols, D. E. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5794.
- (20) Sharshira, E. M.; Iwanami, H.; Okamura, M.; Hasegawa, E.; Horaguchi, T. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 17.
- (21) Li, L.; Yang, Q.; Wang, Y.; Jia, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6255.
- (22) Zhao, J. Bane, S.; Snyder, J. P.; Hu, H.; Mukherjee, K.; Slebodnick, C.; Kingston, D. G. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7664.
- (23) Shankaran, K.; Sloan, C. P.; Snieckuc, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6001.
- (24) Nakano, S.; Inoue, N.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2622.
- (25) Nakano, S.; Hamada, Y.; Nemoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 760.

実験項

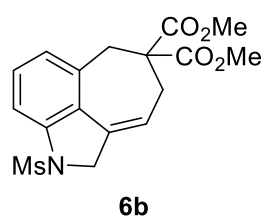
1. General

Infrared (IR) spectra were recorded on a Fourier transform infrared spectrophotometer, equipped with ATR. NMR spectra were recorded with a 400 MHz spectrometer. Chemical shifts in CDCl_3 were reported downfield from TMS (= 0 ppm) for ^1H NMR. For ^{13}C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to the solvent signal [CHCl_3 (77.0 ppm)] as an internal reference. Positive-ion mass spectra were recorded by electrospray ionization (ESI-TOF). Column chromatography was performed with 63–230 mesh spherical neutral silica gel. Reactions were carried out in dry solvent. Other reagents were purified by the usual methods.

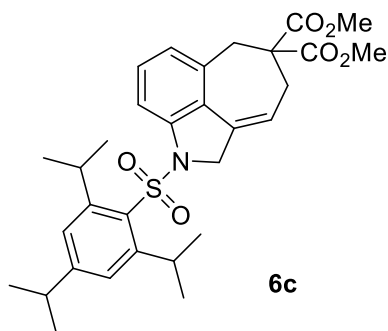
2. General Procedure for the Pd-catalyzed Cascade Cyclization and Product Characterizations



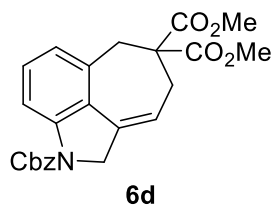
General Procedure: A solution of **5a** (46.4 mg, 0.0815 mmol), Pd(dba)₂ (2.34 mg, 0.00407 mmol), P(2-furyl)₃ (2.27 mg, 0.00978 mmol), K₂CO₃ (45.0 mg, 0.326 mmol) in DMSO (2.7 mL) was heated at 90 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and then quenched with sat. aq. NH₄Cl. The obtained mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1) to give **6a** (28.0 mg, 78% yield) as white solid. Mp. 157–158 °C (decomp.); IR (ATR) ν 880, 937, 1062, 1090, 1167, 1245, 1354, 1441, 1591, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 2.88 (dd, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 4.51 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H), 5.57–5.61 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.5, 36.2, 40.3, 52.7 (2C), 54.8, 55.2, 112.8, 117.0, 124.9, 127.2, 127.2 (2C), 129.4, 129.7 (2C), 132.0, 133.9, 134.4, 144.1, 144.6, 170.8 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₃H₂₃NNaO₆S (M+Na⁺): 464.1144. Found: 464.1158.



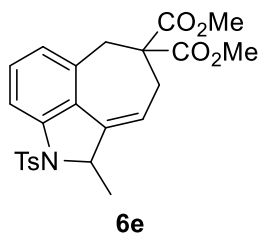
Compound 6b: colorless oil; IR (ATR) ν 633, 653, 779, 964, 1090, 1160, 1228, 1351, 1438, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.84 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 4.58 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 2H), 5.71–5.74 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 34.9, 36.2, 40.3, 52.8 (2C), 54.9, 55.6, 112.3, 117.7, 125.2, 127.2, 129.7, 132.0, 134.7, 144.5, 170.8 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₇H₁₉NNaO₆S (M+Na⁺): 388.0831. Found: 388.0846.



Compound 6c: white amorphous solid; IR (ATR) ν 633, 660, 940, 1085, 1166, 1246, 1436, 1599, 1737, 2957 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 12 H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.90 (sep, J = 6.8 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.60 (s, 6H), 4.12 (sep, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 2H), 5.59–5.63 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 23.5 (2C), 24.5 (4C), 29.3, 34.1, 36.3, 40.4 (2C), 41.1, 52.7, 54.1 (2C), 111.6, 116.9, 123.8, 124.0 (2C), 124.0, 126.1, 129.3, 131.9, 132.2, 134.3, 151.2 (2C), 153.5, 170.9 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 576.2396. Found: 576.2392.

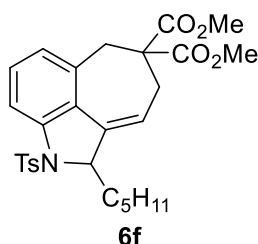


Compound 6d: yellow oil; IR (ATR) ν 620, 637, 698, 757, 1033, 1101, 1245, 1399, 1437, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.95 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 4.62 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.24 (br-s, 2H), 5.64 (br-s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.34–7.40 (m, 5H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29.7, 36.3, 40.5, 52.7 (2C), 55.0, 57.2, 113.9, 124.0, 154.1, 125.2, 128.0, 128.5, 128.6 (2C), 128.8 (2C), 128.8, 129.5, 130.3, 135.0, 151.9, 171.1 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 444.1423. Found: 444.1436.

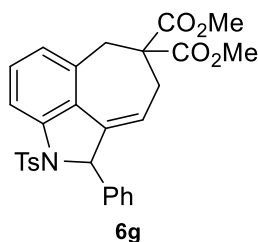


Compound 6e: white amorphous solid; IR (ATR) ν 907, 1062, 1090, 1170, 1247, 1352, 1444,

1550, 1589, 1737 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.82 (ddd, J = 1.6, 4.4, 18.4 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 1.6, 4.4, 18.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.57–4.62 (m, 1H), 4.57 (dt, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 24.8, 36.1, 40.6, 52.2, 52.8, 54.8, 63.0, 104.0, 114.6, 117.7, 125.6, 126.8, 127.0 (2C), 129.4, 129.5 (2C), 134.6, 138.8, 143.3, 143.7, 170.4, 171.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 478.1300. Found: 478.1295.

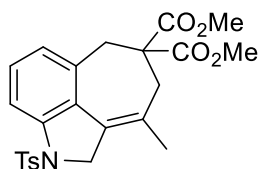


Compound 6f: yellow oil; IR (ATR) ν 935, 1013, 1062, 1090, 1169, 1245, 1354, 1444, 1590, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.25–1.39 (m, 6H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.92–2.00 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 4.4, 17.6 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 4.4, 17.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.60–4.63 (m, 1H), 5.48 (dt, J = 2.0, 4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.0, 21.4, 22.5 (2C), 31.8, 36.0, 37.9, 40.4, 52.1, 52.7, 54.7, 66.9, 114.9, 114.8, 125.7, 127.0 (2C), 127.9, 129.1, 129.4 (2C), 134.2, 134.6, 137.2, 143.6, 143.9, 170.2, 171.1; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 534.1926. Found: 534.1926.



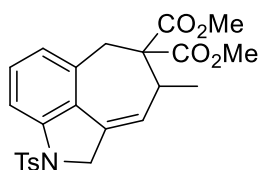
Compound 6g: white amorphous solid; IR (ATR) ν 911, 937, 1059, 1090, 1168, 1245, 1355, 1443, 1589, 1734 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.75 (ddd, J = 2.0, 5.2, 18.4 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 2.0, 5.2, 18.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.41 (dt, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23–7.31 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 53.9, 40.6, 52.4, 52.6, 54.7, 69.9, 113.5, 120.3, 125.4, 126.7,

127.1 (2C), 127.2 (2C), 127.9, 128.5 (2C), 129.4 (2C), 1295, 134.6, 135.1, 138.4, 142.1, 143.7, 144.0, 170.6, 170.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{29}H_{27}NNaO_6S$ ($M+Na^+$): 540.1457. Found: 540.1465.



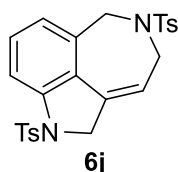
6h

Compound 6h: white amorphous solid; IR (ATR) ν 664, 736, 814, 1092, 1170, 1247, 1356, 1437, 1597, 1734 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21.5, 22.6, 40.0, 42.6, 52.6 (2C), 54.6, 54.8, 102.8, 112.5, 124.4, 124.9, 125.8, 126.3, 127.1 (2C), 128.3, 129.7 (2C), 133.6, 134.1, 144.1, 170.9 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{24}H_{25}NNaO_6S$ ($M+Na^+$): 478.1300. Found: 478.1305.



6i

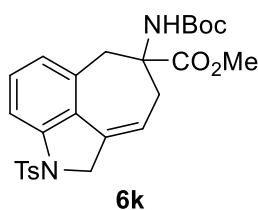
Compound 6i: colorless oil; IR (ATR) ν 662, 705, 735, 813, 945, 1092, 1164, 1355, 1436, 1734 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.28–3.34 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 1.2, 16.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.45 (dt, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 5.63 (dt, J = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 18.3, 21.5, 34.8, 38.5, 52.2, 52.9, 55.3, 59.0, 112.7, 123.4, 124.9, 127.2 (2C), 127.4, 129.2, 129.7 (2C), 129.8, 133.9, 134.4, 144.1, 144.5, 169.5, 177.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{24}H_{25}NNaO_6S$ ($M+Na^+$): 478.1300. Found: 478.1292.



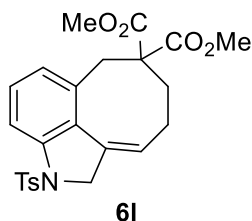
6j

Compound 6j: white solid; Mp. 84–85 °C; IR (ATR) ν 605, 659, 741, 814, 907, 1090, 1158,

1336, 1443, 1596 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.19 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 3.6, 6.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.33–5.36 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.4, 21.5, 50.8, 53.7, 54.6, 113.0, 117.2, 122.0, 126.6, 127.1 (2C), 127.2 (2C), 128.5 (2C), 129.8 (2C), 130.1, 133.1, 133.7, 134.9, 136.3, 143.4, 144.4, 145.1; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 503.1075. Found: 503.1068.

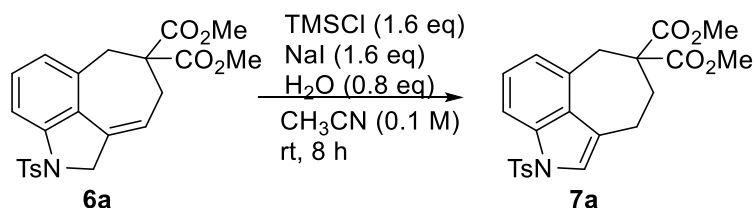


Compound 6k: white solid; Mp. 177–178 $^{\circ}\text{C}$ (decomp.); IR (ATR) ν 664, 726, 812, 906, 1091, 1163, 1235, 1365, 1492, 1706 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.27 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.71–2.84 (m, 2H), 3.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.44–4.66 (m, 3H), 5.42 (br-s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.6, 28.0 (3C), 38.8, 40.7, 52.7, 55.2, 56.8, 79.8, 112.9, 114.3, 125.8, 127.2 (2C), 127.4, 129.8 (2C), 130.0, 133.4, 133.7, 133.8, 144.3, 144.7, 154.4, 174.4; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 535.1509. Found: 535.1526.

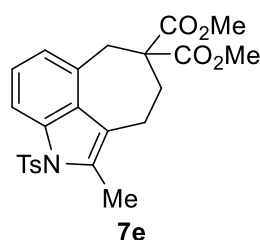


Compound 6l: white amorphous solid; IR (ATR) ν 813, 1092, 1111, 1167, 1254, 1294, 1356, 1437, 1597, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (br-s, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.22 (br-s, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.36 (br-s, 2H), 5.54 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 23.6, 27.2, 35.8, 52.7, 58.3, 58.5 (2C), 114.6, 123.6, 125.8, 127.6 (2C), 129.6, 129.6 (2C), 129.9, 131.7, 132.4, 133.3, 144.2, 145.3, 173.3 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 478.1300. Found: 478.1282.

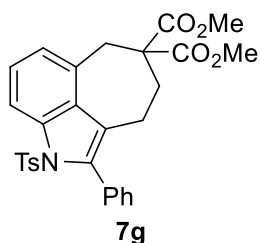
3. Derivatizations of the Reaction Adducts



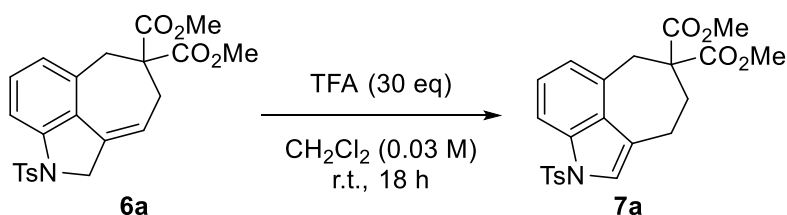
To a stirred solution of **6a** (14.0 mg, 0.0317 mmol), NaI (7.6 mg, 0.0507 mmol) and H₂O (0.5 μ L, 0.0277 mmol) in CH₃CN (0.32 mL) (Note: A CH₃CN solution of H₂O was prepared and utilized as a solvent.) was added TMSCl (6.5 μ L, 0.0512 mmol) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at the same temperature. After 8 h, the reaction was poured into water and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with 10% aq. Na₂S₂O₃ and brine, dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 3/1) to give **7a** (13.2 mg, 94% yield) as white amorphous solid; IR (ATR) ν 605, 665, 1090, 1132, 1175, 1219, 1288, 1360, 1433, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.6, 21.8, 33.1, 36.7, 52.7 (2C), 58.6, 112.3, 120.8, 123.8, 124.2, 125.0, 126.8 (2C), 129.8 (2C), 130.5, 131.1, 135.0, 135.4, 144.7, 172.1 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₃H₂₃NNaO₆S (M+Na⁺): 464.1144. Found: 464.1141.



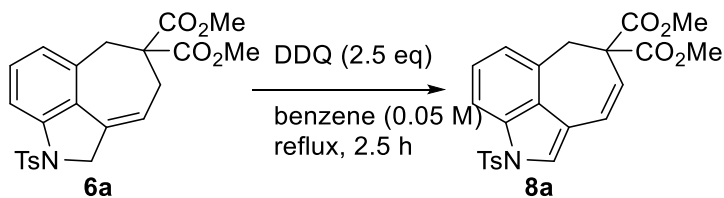
Compound 7e: white amorphous solid; IR (ATR) ν 621, 664, 735, 812, 1092, 1180, 1230, 1359, 1438, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.25 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 3H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 12.5, 21.0, 21.6, 33.0, 36.6, 52.7 (2C), 58.6, 113.3, 121.8, 124.1, 124.3, 126.3 (2C), 129.6, 129.8 (2C), 130.0, 130.4, 136.1, 136.4, 144.5, 172.2 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₄H₂₅NNaO₆S (M+Na⁺): 478.1300. Found: 478.1280.



Compound 7g: white solid; Mp. 69–70 °C; IR (ATR) ν 664, 702, 733, 783, 1083, 1176, 1223, 1364, 1437, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21–7.26 (m, 3H), 7.33–7.36 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.4, 21.5, 32.9, 36.1, 52.7 (2C), 58.6, 115.2, 125.1, 125.2, 125.8, 126.7 (2C), 127.4 (2C), 128.5, 129.2 (2C), 130.4, 13.9, 131.1, 131.4 (2C), 134.7, 135.4, 137.2, 144.3, 172.1 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 540.1457. Found: 540.1466.

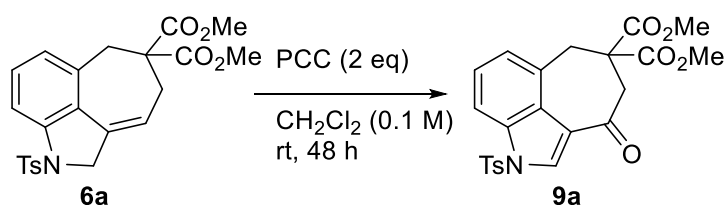


Isomerization by TFA: To a solution of **6a** (37.2 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (2.8 mL) at 0 °C was added TFA (0.19 mL, 2.53 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, and then dried over Na_2SO_4 . After concentration in *vacuo*, the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 3/1) to give **7a** (34.9 mg, 94% yield).



Compound **6a** (15.4 mg, 0.0349 mmol) and DDQ (19.8 mg, 0.0872 mmol) were dissolved in benzene (0.7 mL), and the resulting solution was refluxed for 2.5 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 3/1) to give **8a** (14.3 mg, 93% yield) as colorless oil. IR (ATR) ν 664, 731, 813, 911, 1076, 1177, 1229, 1367, 1435, 1737 cm^{-1} ;

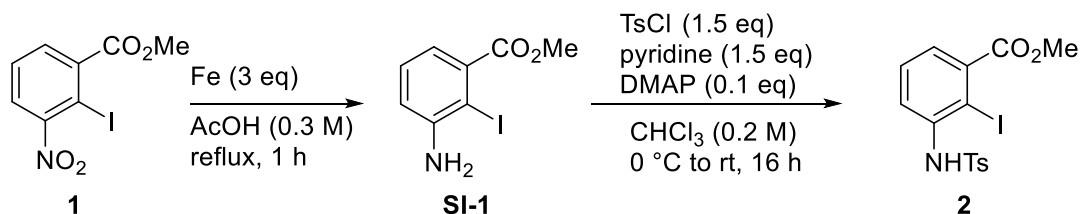
^1H NMR (CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 6.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.6, 39.8, 53.0 (2C), 60.3, 111.9, 120.0, 124.2, 124.3, 124.9, 125.4, 126.9 (2C), 126.9, 127.0, 129.9 (2C), 131.5, 135.0, 135.1, 145.1, 172.3 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 462.0987. Found: 462.0972.



Compound **6a** (9.6 mg, 0.0217 mmol) and PCC (9.4 mg, 0.0435 mmol) were dissolved in CH_2Cl_2 (0.22 mL), and the resulting solution was stirred at room temperature. After 48 h, the reaction was concentrated in *vacuo*, and the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ AcOEt = 3/1) to give **9a** (7.5 mg, 76% yield) as colorless oil; IR (ATR) ν 664, 939, 1092, 1151, 1177, 1378, 1436, 1529, 1667, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.72 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.6, 40.7, 50.0, 53.1 (2C), 54.7, 112.1, 120.8, 124.1, 125.3, 125.4, 127.3 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 131.8, 134.4, 1350, 146.0, 170.5 (2C), 191.5; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 478.0936. Found: 478.0950.

4. Substrate Syntheses and Compound Characterizations

4-1. General Procedure for the Synthesis of Benzyl Bromide Derivatives.

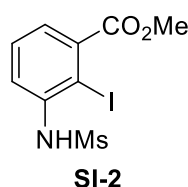


A solution of methyl 2-iodo-3-nitrobenzoate (277.9 mg, 0.905 mmol) in glacial acetic acid (2.7 mL) was heated to 110 $^\circ\text{C}$. Iron powder (151.6 mg, 2.72 mmol) was added portion-wise to the reaction and the mixture was reflux for 1 h with vigorous stirring. The reaction mixture was cooled down to room temperature, poured into water, and then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 and the solvent

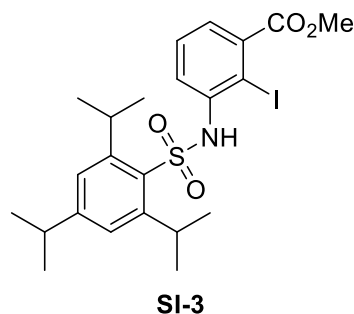
was evaporated in *vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 4/1) to give **SI-1** (207.8 mg, 83% yield) as pale yellow oil. To a stirred solution of **SI-1** (207.8 mg, 0.750 mmol), pyridine (0.11 mL, 1.13 mmol), DMAP (9.16 mg, 0.0750 mmol) in CHCl₃ (3.8 mL) at 0 °C was added TsCl (214.5 mg, 1.13 mmol) and the reaction was stirred at room temperature. After 16 h, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 2/1) to give **2** (272.9 mg, 84% yield) as white solid. Mp. 101–102 °C; IR (ATR) ν 662, 760, 813, 996, 1091, 1164, 1291, 1327, 1445, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (br-s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, 8.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.6, 52.8, 92.5, 124.4, 127.1, 127.4 (2C), 129.1, 129.7 (2C), 135.6, 137.1, 138.9, 144.5, 167.1; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₅H₁₄INNaO₄S (M+Na⁺): 453.9586. Found: 453.9570.

Reference for **Compound 1**: *Tetrahedron* **2006**, 62, 4829.

Reference for **Compound SI-1**: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3650.

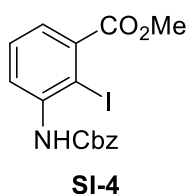


Compound SI-2: White solid; Mp. 119–120 °C; IR (ATR) ν 605, 614, 753, 965, 995, 1156, 1323, 1377, 1443, 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05 (br-s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 40.3, 52.9, 92.7, 124.9, 127.5, 129.5, 137.7, 138.9, 167.1; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₉H₁₀INNaO₄S (M+Na⁺): 377.9273. Found: 377.9287.

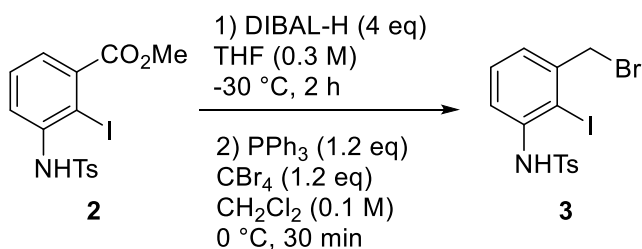


Compound SI-3: White solid; Mp. 96–97 °C; IR (ATR) ν 657, 756, 849, 1015, 1165, 1196, 1294, 1382, 1449, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.89 (sep, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (sep, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.26 (dd,

$J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (br-s, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 23.5 (2C), 24.9 (4C), 30.1 (2C), 34.1, 52.8, 91.7, 122.9, 124.2 (2C), 126.2, 128.8, 132.6, 137.5, 139.5, 150.6 (2C), 153.7, 167.3; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{INNaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 566.0838. Found: 566.0833.

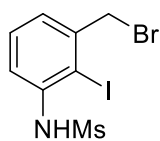


Compound SI-4: colorless oil; IR (ATR) ν 698, 755, 984, 1146, 1204, 1304, 1373, 1457, 1519, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.93 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.25–7.45 (m, 8H), 8.21 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 52.7, 67.4, 89.1, 122.8, 125.3, 128.4, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 128.8, 135.6, 137.1, 139.5, 153.2, 167.6; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 433.9865. Found: 433.9853.



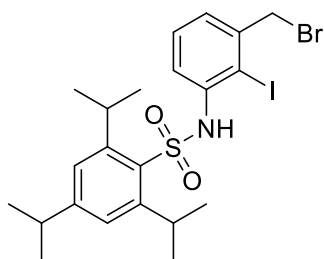
To a stirred solution of **2** (272.9 mg, 0.633 mmol) in THF (2.1 mL) was added DIBAL-H (2.5 mL, 2.55 mmol, 1.02 M in hexane), and the resulting solution was kept stirring at the same temperature for 2 h. The reaction was quenched with 2 M aq. Rochelle salt solution and extracted with AcOEt. The combine organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration in *vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product and PPh_3 (199.2 mg, 0.759 mmol) in CH_2Cl_2 (6.3 mL) at 0 °C was added CBr_4 (251.6 mg, 0.759 mmol) portion-wise and the solution was stirred at the same temperature. After 30 min, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 9/1) to give **3** (224.2 mg, 74% yield) as white solid. Mp. 120–121 °C; IR (ATR) ν 813, 852, 1016, 1091, 1163, 1211, 1329, 1381, 1455, 1597 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.38 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.02 (br-s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.6, 39.5, 98.8, 122.1, 127.1, 127.4 (2C), 129.4, 129.7 (2C), 135.7, 138.7, 141.5, 144.4; (+)-ESI-HRMS. Calcd for

$C_{14}H_{13}BrINNaO_2S$ ($M+Na^+$): 487.8793. Found: 487.8793.



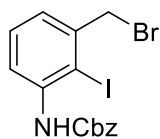
SI-5

Compound SI-5: white solid; Mp. 130–131 °C; IR (ATR) ν 855, 966, 1016, 1155, 1211, 1268, 1324, 1378, 1456, 1573 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.03 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.88 (br-s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, 2.4, 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 39.5, 40.3, 98.5, 121.9, 127.5, 129.8, 138.7, 142.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_8H_9BrINNaO_2S$ ($M+Na^+$): 411.8480. Found: 411.8481.



SI-6

Compound SI-6: white solid; Mp. 141–142 °C; IR (ATR) ν 604, 633, 658, 850, 1165, 1216, 1380, 1457, 1738, 2959 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 12H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.90 (sep, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (sep, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.11 (br-s, 1H), 7.16–7.20 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.5 (2C), 24.8 (4C), 30.1 (2C), 34.1, 39.7, 98.1, 120.6, 124.1 (2C), 126.4, 129.2, 132.6, 139.2, 141.6, 150.6 (2C), 153.6; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{22}H_{29}BrINNaO_2S$ ($M+Na^+$): 600.0045. Found: 600.0063.

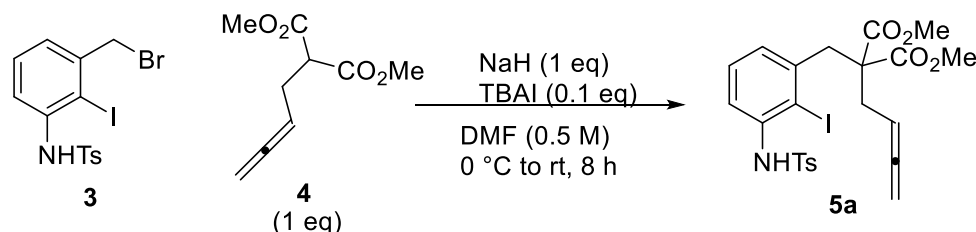


SI-7

Compound SI-7: white solid; Mp. 127–128 °C; IR (ATR) ν 605, 615, 631, 656, 675, 1217, 1365, 1454, 1507, 1739 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.62 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (br-s, 1H), 7.33–7.44 (m, 6H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 40.0, 67.4, 95.6, 120.4, 125.6, 128.4 (2C), 128.4, 128.6 (2C), 129.3, 135.7, 139.3, 141.0, 153.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{15}H_{13}BrINNaO_2$ ($M+Na^+$): 467.9072. Found: 467.9054.

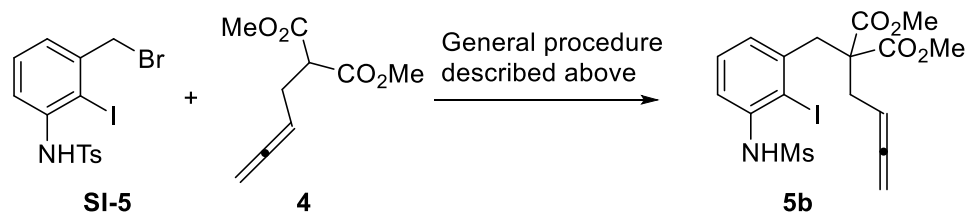
4-2. Synthesis of Allenyl Substrates

General Procedure



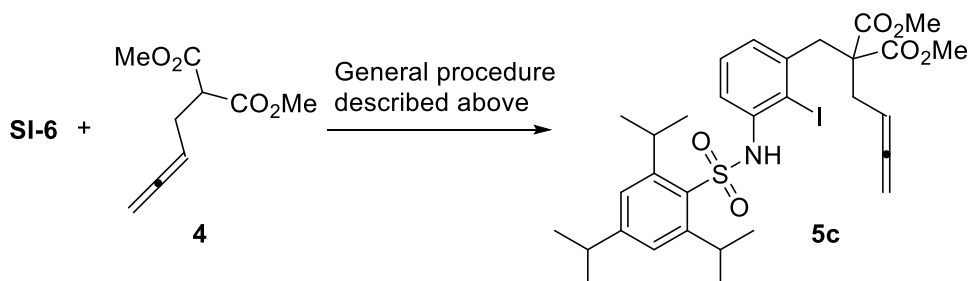
To a stirred solution of **4** (88.6 mg, 0.481 mmol) in DMF (0.96 mL) at 0 °C was added NaH (60% oil, 19.2 mg, 0.481 mmol), and the resulting mixture was kept stirring for 30 min. **3** (224.2 mg, 0.481 mmol) and tetrabutylammonium iodide (17.8 mg, 0.0481 mmol) was added to the reaction, and the mixture was stirred for 8 h at room temperature. The reaction was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 4/1) to give **5a** (230.1 mg, 84% yield) as white solid; Mp. 130–131 °C; IR (ATR) ν 660, 713, 762, 814, 850, 972, 1091, 1157, 1338, 1456 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 2.47 (dt, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 4.65 (dt, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 5.01 (tt, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (br-s, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.5, 32.6, 43.4, 52.5 (2C), 59.1, 74.9, 84.8, 102.3, 121.5, 126.9, 127.4 (2C), 128.7, 129.6 (2C), 135.8, 138.0, 141.1, 144.2, 170.7 (2C), 209.8; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₃H₂₄INN₂O₆S (M+Na⁺): 592.0267. Found: 592.0240.

Reference for **Compound 4**: *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079.

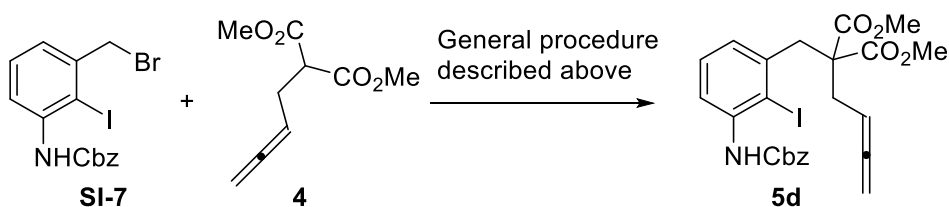


Compound 5b: pale yellow oil; IR (ATR) ν 853, 965, 1074, 1156, 1204, 1325, 1380, 1439, 1729, 1955 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.65 (dt, J = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.71 (dt, J = 6.4, 2.8 Hz, 2H), 5.08 (tt, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (br-s, 1H), 7.10 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.9, 40.0, 43.5, 52.6 (2C), 58.9, 75.1, 84.6, 102.0, 121.2, 127.4, 129.0, 138.0,

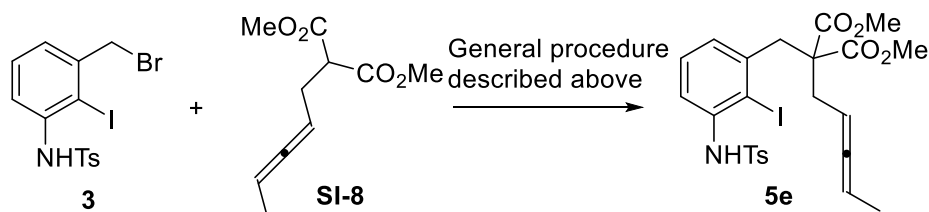
141.7, 170.7 (2C), 210.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{17}H_{20}INNaO_6S$ ($M+Na^+$): 515.9954. Found: 515.9942.



Compound 5c: colorless oil; IR (ATR) ν 656, 717, 849, 1073, 1168, 1202, 1384, 1437, 1600, 1732 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.61 (dt, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 2.89 (sep, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.10 (sep, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.66 (dt, 7.2, 2.0 Hz, 2H), 5.05 (tt, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.95–6.97 (m, 1H), 7.08–7.12 (m, 3H), 7.16 (s, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23.5, 24.8 (4C), 30.0 (2C), 33.0, 33.0, 34.1, 43.5, 52.5 (2C), 58.9, 74.9, 84.7, 101.6, 120.0, 124.1 (2C), 126.2, 128.4, 132.8, 138.6, 141.4, 150.6 (2C), 153.5, 170.7 (2C), 209.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{31}H_{40}INNaO_6S$ ($M+Na^+$): 704.1519. Found: 704.1518.

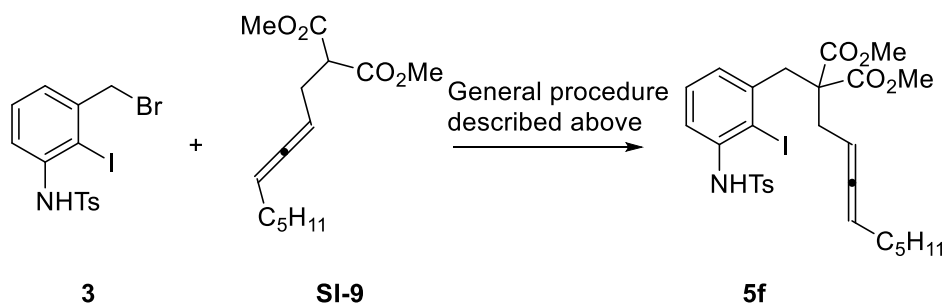


Compound 5d: yellow oil; IR (ATR) ν 613, 639, 699, 755, 1065, 1203, 1437, 1519, 1588, 1733 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.64 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 4.67 (dt, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 5.09 (tt, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (br-s, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.35–7.44 (m, 5H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32.8, 43.5, 52.6 (2C), 59.1, 67.3, 74.9, 84.8, 108.5, 119.5, 125.3, 128.4 (2C), 128.4, 128.5, 128.6 (2C), 135.9, 138.8, 140.6, 153.3, 170.9 (2C), 209.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{24}H_{24}INNaO_6$ ($M+Na^+$): 572.0546. Found: 572.0538.



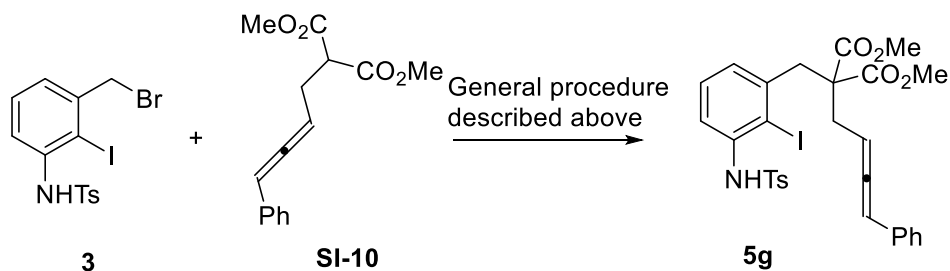
Compound 5e: pale yellow oil; IR (ATR) ν 914, 962, 1063, 1089, 1159, 1246, 1347, 1443, 1591, 1732 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.62 (dd, $J = 3.2, 7.2$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.47 (dd, $J = 1.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 1.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.90–4.98 (m, 1H), 5.02–5.10 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (br-s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.3, 21.5, 33.1, 43.2, 52.4, 52.5, 59.0, 84.8, 86.0, 102.2, 121.4, 127.0, 127.4 (2C), 128.6, 129.6 (2C), 135.8, 137.9, 141.3, 144.1, 170.7 (2C), 206.4; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 606.0423. Found: 606.0428.

Reference for **Compound SI-8**: *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350.



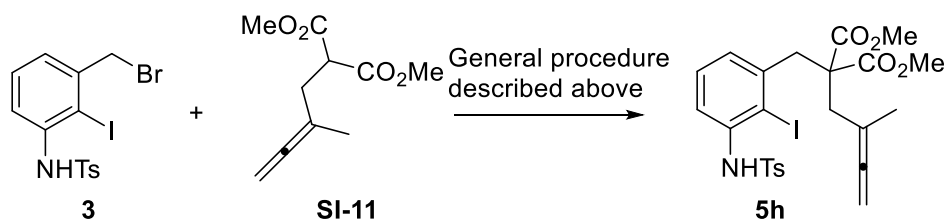
Compound 5f: pale yellow oil; IR (ATR) ν 812, 849, 1011, 1091, 1163, 1238, 1329, 1383, 1438, 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24–1.41 (m, 6H), 1.96 (ddd, $J = 2.4, 6.8, 16.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.93–4.98 (m, 1H), 5.05–5.10 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.0, 21.5, 22.4, 28.7, 28.8, 31.2, 33.3, 43.1, 52.4, 52.4, 58.9, 85.1, 91.3, 102.1, 121.3, 127.0, 127.4 (2C), 128.6m 129.5 (2C), 135.8, 137.9, 141.3, 144.1, 170.6 (2C), 205.6; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 662.1049. Found: 662.1037.

Reference for **Compound SI-9**: *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.



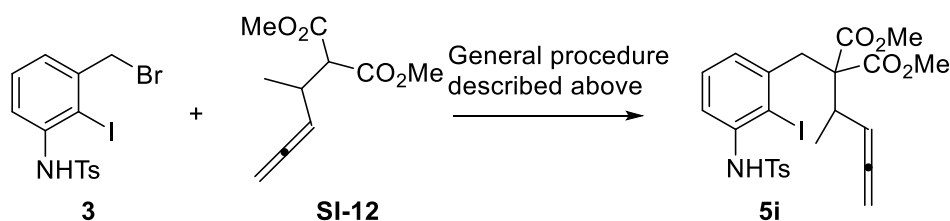
Compound 5g: colorless oil; IR (ATR) ν 664, 717, 814, 1091, 1164, 1328, 1383, 1438, 1731, 2952 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 5.46 (dt, $J = 8.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.14 (dt, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (br-s, 1H), 7.16–7.31 (m, 8H), 7.55 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 32.9, 43.5, 52.6, 52.6, 58.9, 89.5, 95.0, 102.2, 121.4, 126.8 (2C), 127.0, 127.1, 127.4 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 129.6 (2C), 133.8, 135.8, 138.0, 141.1, 144.2, 170.6 (2C), 206.7; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 668.0580. Found: 668.0609.

Reference for **Compound SI-10**: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1042.



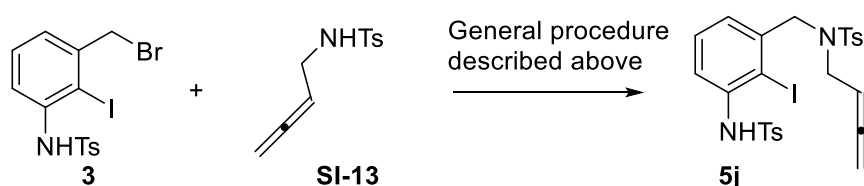
Compound 5h: colorless oil; IR (ATR) ν 665, 815, 856, 1089, 1164, 1213, 1232, 1330, 1442, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.61 (t, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.50 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 4.62 (tq, $J = 3.2, 3.2$ Hz, 2H), 6.98 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20.3, 21.6, 35.6, 42.7, 52.5 (2C), 57.8, 76.1, 94.1, 101.8, 121.0, 127.1, 127.5 (2C), 128.6, 129.6 (2C), 136.0, 137.9, 141.6, 144.1, 170.7 (2C), 206.4; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 606.0423. Found: 606.0420

Reference for **Compound SI-11**: *Tetrahedron* **1987**, 43, 3441.



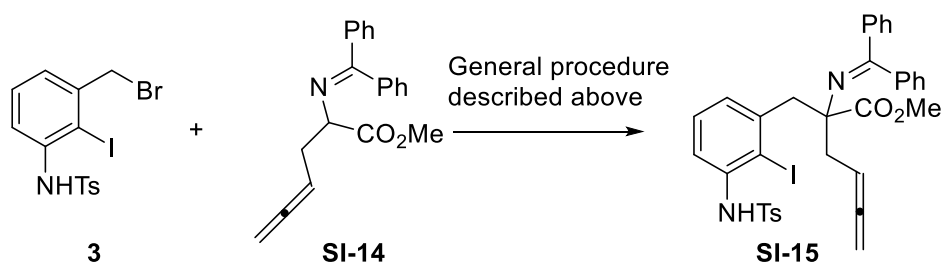
Compound 5i: colorless oil; IR (ATR) ν 660, 715, 735, 813, 848, 1091, 1161, 1239, 1435, 1725 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.41 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 4.71 (dd, $J = 2.0, 5.6$ Hz, 2H), 5.30 (dd, $J = 5.6, 14.0$ Hz, 1H), 7.09 (br-s, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 16.3, 21.5, 35.9, 43.8, 52.1, 52.2, 62.6, 75.9, 91.5, 101.7, 120.0, 126.8, 127.5 (2C), 128.5, 129.6 (2C), 136.0, 137.5, 142.2, 144.1, 170.1, 170.2, 208.8; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 606.0423. Found: 606.0416.

Reference for **Compound SI-12:** *Tetrahedron* **1987**, 43, 3441.



Compound 5j: colorless oil; IR (ATR) ν 633, 661, 713, 762, 815, 854, 1092, 1161, 1340, 1456 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.74 (dt, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.52 (dt, $J = 6.4, 2.4$ Hz, 2H), 4.69 (tt, $J = 6.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.02 (br-s, 1H), 7.20–7.34 (m, 6H), 7.57 (dd, $J = 3.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 21.5, 46.8, 56.1, 76.3, 84.8, 96.6, 121.4, 125.9, 127.2 (2C), 127.4 (2C), 129.2, 129.6 (2C), 129.8 (2C), 135.8, 136.8, 137.6, 139.6, 143.7, 144.2, 209.5; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 631.0198. Found: 631.0206.

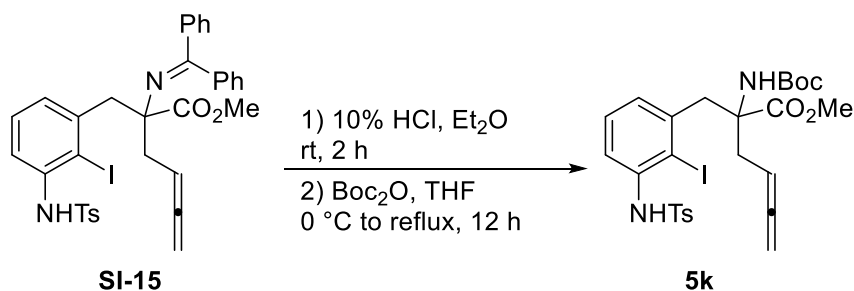
Reference for **Compound 13:** *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378.



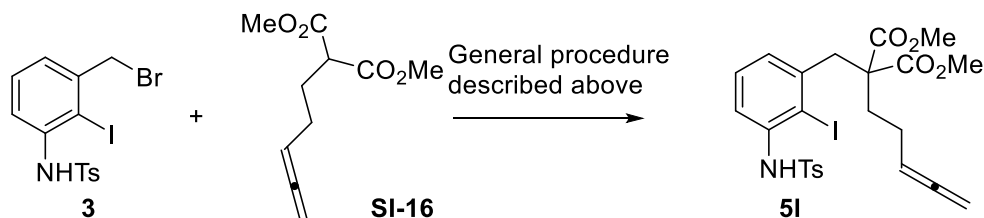
Compound SI-15: white solid; Mp. 73–75 $^{\circ}\text{C}$; IR (ATR) ν 664, 703, 813, 849, 911, 1091, 1163, 1381, 1444, 1730 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.35 (s, 3H), 2.56 (dt, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 5.06 (tt, $J = 5.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.28–7.40 (m, 10H), 7.52 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 37.8, 49.8, 51.6, 69.7, 74.4, 85.3, 102.6, 120.4, 127.5 (2C), 127.8 (2C), 127.9 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 128.1, 128.2 (2C), 128.5, 128.5 (2C), 130.2, 136.0, 137.0, 137.5, 140.6,

142.0, 144.0, 166.9, 173.4, 210.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{34}H_{32}IN_2O_4S$ ($M+H^+$): 691.1122 Found: 691.1112.

Reference for **Compound SI-14**: *Synthesis* **1988**, 12, 983.



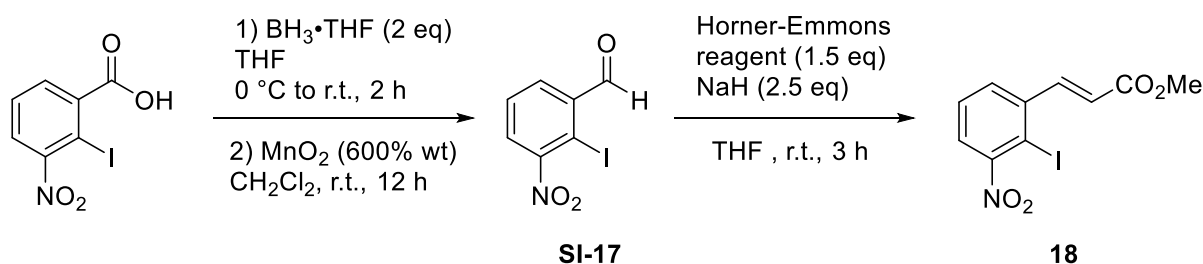
To a solution of **SI-15** (198.9 mg, 0.288 mmol) in Et_2O (3 mL) was added 10% HCl (1.5 mL), and the resulting mixture was stirred vigorously for 2 h. After dilution with Et_2O , the resulting mixture was washed with sat. aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4 . After concentration in *vacuo*, and the residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of crude product in THF (1.2 mL) at 0 °C was added Boc_2O (155 mg, 0.710 mmol) and the mixture was refluxed for 12 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature, and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/ $AcOEt$ = 5/1 to 4/1) to give **5k** (134.5 mg, 75% yield) as white solid; Mp. 61–62 °C; IR (ATR) ν 660, 713, 762, 814, 850, 972, 1091, 1157, 1338, 1456 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.64 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (br-s, 2H), 4.83–4.90 (m, 1H), 5.11 (br-s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21.5, 28.4 (3C), 34.8, 45.6, 52.4, 64.0, 74.6, 79.6, 83.8, 101.4, 121.2, 127.4 (2C), 127.5, 128.5, 129.6 (2C), 135.9, 137.8, 141.1, 144.1, 153.9, 172.3, 210.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $C_{26}H_{31}IN_2NaO_6S$ ($M+Na^+$): 649.0840. Found: 649.0861.



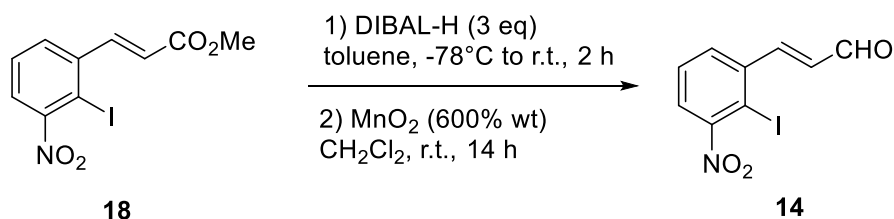
Compound 5l: white amorphous solid; IR (ATR) ν 848, 1012, 1075, 1202, 1286, 1434, 1459, 1571, 1729, 1955 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.84–1.89 (m, 2H), 1.91–1.97 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 4.67 (dt, J = 7.2, 3.2 Hz, 2H), 4.94–5.03 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 1.2,

8.0 Hz, 1H), 7.03 (br-s, 1H), 7.17–7.22 (m, 3H), 7.55 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 23.7, 32.3, 43.8, 52.5 (2C), 58.7, 75.8, 88.9, 102.1, 121.3, 126.8, 127.4 (2C), 128.7, 129.6 (2C), 135.9, 137.9, 141.3, 144.2, 171.1 (2C), 208.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 606.0423. Found: 606.0405.
Reference for **Compound SI-16**: *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 365.

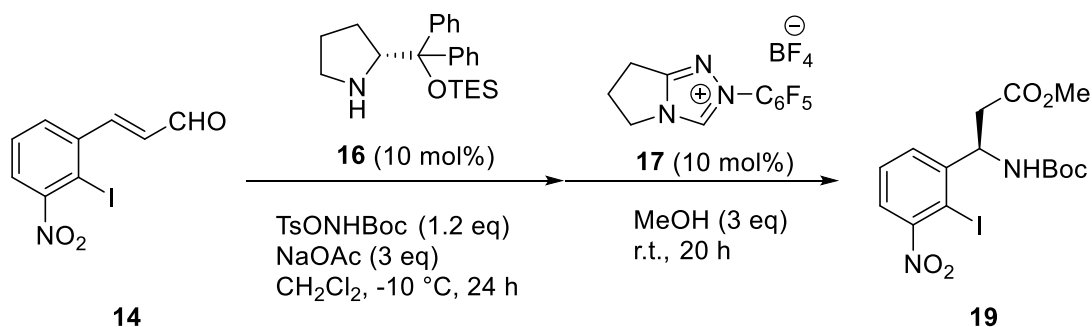
5. Experimental Procedures of Formal Synthesis of (–)-Aurantioclavine



General Procedure: A solution of 2-iodo-3-nitrobenzoic acid **5** (4.5 g, 15.4 mmol) in THF (31 mL) was purged with Ar(g) and maintained under an inert atmosphere. A solution of borane (33.5 mL, 30.8 mmol, 0.92 M in THF) was added dropwise with stirring over 10 min at 0°C. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was concentrated in vacuo and the residue was partitioned between EtOAc and NaHCO_3 (sat). The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo. The obtained crude product was directly utilized for the next reaction without further purification. To a stirred solution of the crude product in CH_2Cl_2 (60 mL) at room temperature was added MnO_2 (30 g). After 12 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated in vacuo. 2-iodo-3-nitrobenzaldehyde **SI-17** as a yellow solid, which was directly used in the next step. To a stirred solution of the crude product and trimethyl phosphonoacetate (3.7 mL, 23.1 mmol) in THF (60 mL) was added NaH (1.54 g, 60% in oil, 38.5 mmol) at 0°C, and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, and then dried over Na_2SO_4 . After concentration under vacuum, the resulting mixture was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc= 6/1) to give **18** (3.90 g, 76%) as a yellow solid: Mp. 152–153 °C; IR (ATR) ν 605, 626, 650, 967, 1300, 1443, 1524, 1698 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H), 6.32 (d, 16.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, 16.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 52.1, 123.5, 125.0 (2C), 129.3, 130.1 (2C), 141.8, 147.3, 166.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{INO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 333.9576. Found: 333.9587.

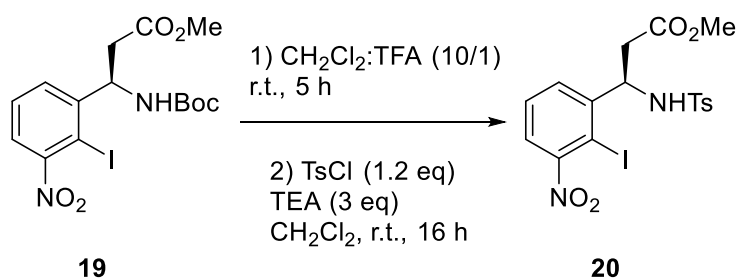


Compound 14: To a stirred solution of **18** (3.90 g, 11.7 mmol) in THF (39 mL) was added DIBAL-H (34 mL, 35.1 mmol, 1.02 M in hexane), and the resulting solution was stirring at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with 2 M aq. Rochelle salt solution and extracted with AcOEt. The combine organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄. After concentration in *vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product in CH₂Cl₂ (60 mL) at room temperature was added MnO₂ (24.0 g). After 14 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (SiO₂, n-hexane/EtOAc = 6/1) to give **14** (2.91 g, 82%) as a yellow solid.: Mp. 158-159 °C (decomp.); IR (ATR) ν 822, 919, 977, 1011, 1126, 1353, 1523, 1582, 1624, 1655 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.60 (dd, *J* = 7.2, 16.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 9.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 92.5, 125.7 (2C), 129.6, 130.2, 132.9, 140.9, 154.1, 192.6; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₉H₇INO₃ (M+H⁺): 303.9471. Found: 303.9477.

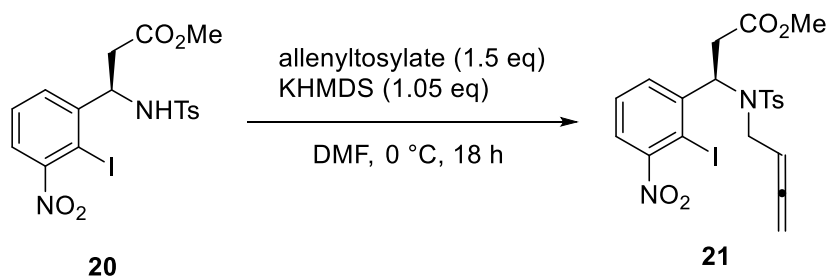


Compound 19: To a stirred solution of **14** (243.0 mg, 1.03 mmol), **16** (2.0 g, 6.60 mmol), and sodium acetate (1.62 g, 19.8 mmol) in methylene chloride (33 mL) at -10 ° C was added tert-butyl p-toluenesulfonyloxycarbamate (2.28 g, 7.92 mmol). After stirring the mixture at -10 ° C for 24 h, MeOH (0.80 mL, 1.96 mmol) and 2-(perfluorophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-c,1,2,4]triazol-2-ium tetrafluoroborate **17** (239.6 mg, 1.96 mol) were added to the reaction mixture. The resulting solution was stirred for 20 h at room temperature. After that, the solvent was evaporated and purified by silica gel column chromatography (n-hexane/ethyl acetate = 3/1 to 2/1) to give **19** (2.85 g, 96%, 97% ee) as a white solid: Mp. 148-149 °C; [α]_D²⁰ = -66 (*c* = 0.60, CHCl₃); (HPLC conditions:

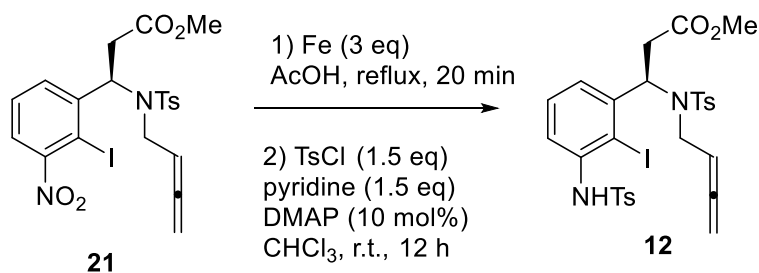
OD-H, *n*-Hexane/2-Propanol = 90:10, flow rate 1.0 mL/min, λ =254 nm); IR (ATR) ν 1019, 1042, 1161, 1247, 1365, 1379, 1438, 1530, 1699, 2977 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41 (br-s, 9H), 2.86 (br-s, 2H), 3.64 (s, 3H), 5.37 (br-s, 1H), 6.11 (br-s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 28.3 (3C), 38.2, 52.0, 55.9, 89.9, 123.5, 129.1, 129.6, 146.7, 154.7, 155.5, 171.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{NaO}_6$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 473.0185. Found: 473.0177.



Compound 20: To a stirred solution of **19** (2.85 g, 6.33 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) at room temperature was added TFA (0.60 mL), and the resulting solution was stirring at the same temperature for 5 h.. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, and then dried over Na_2SO_4 . After concentration in *vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product, pyridine (2.80 mL, 19.8 mmol), DMAP (80.6 mg, 0.66 mmol) in CH_2Cl_2 (66 mL) at 0 °C was added TsCl (1.50 g, 7.87 mmol) and the reaction was stirred at room temperature. After 16 h, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 2/1) to give **20** (2.97 g, 84% yield) as white amorphous solid; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 29$ (c = 0.93, CHCl_3); IR (ATR) ν 813, 1088, 1158, 1302, 1340, 1362, 1436, 1531, 1736, 3274 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.11 (ddd, J = 4.4, 4.4, 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 39.1, 52.2, 58.6, 89.9, 123.5, 127.2 (2C), 129.0, 129.6 (2C), 130.9, 136.2, 143.9, 144.8, 155.1, 170.5; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{NaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 526.9750. Found: 526.9747.

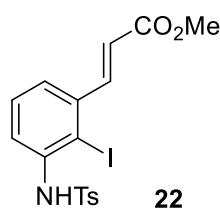


Compound 21: To a stirred solution of **20** (2.48 g, 4.92 mmol) in DMF (4.9 mL) was slowly added KHMDS (10.3 mL, 0.5 M in toluene, 5.16 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in a dry ice–acetone bath. The resulting solution was then stirred for 30 min at the same temperature. Allenyltosylate (2.9 mL, 14.7 mmol) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 30 min at the same temperature, then stirred for an additional 18 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was diluted with saturated aq. NH_4Cl solution and AcOEt. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane/AcOEt = 6/1 to 3/1 to 2/1) to give **21** (1.92 g, 70% yield) as pale yellow oil; $[\alpha]_D^{20} = -5$ ($c = 0.70$, CHCl_3); IR (ATR) ν 814, 849, 949, 962, 1090, 1154, 1337, 1436, 1531, 1735 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.38 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 2.0, 7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.07–4.19 (m, 2H), 4.76–4.80 (m, 2H), 5.21 (tt, $J = 6.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.46 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.0, 7.6\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.4, 38.6, 49.4, 52.0, 64.0, 76.8, 88.0, 93.0, 123.5, 126.8 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 131.8, 137.5, 143.6, 143.6, 155.8, 170.1, 208.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{NaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 579.0063. Found: 579.0056.

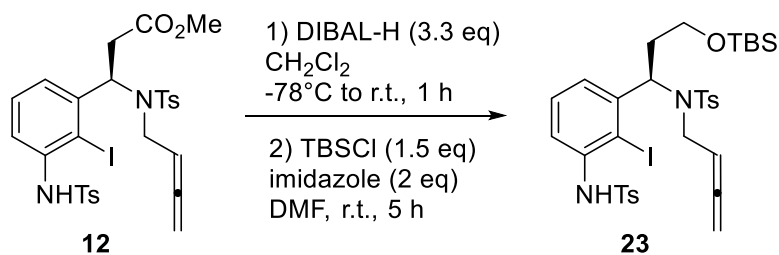


Compound 12: A solution of methyl **21** (1.59 g, 2.86 mmol) in glacial acetic acid (9.5 mL) was heated to $110\text{ }^\circ\text{C}$. Iron powder (479.4 mg, 8.58 mmol) was added portion-wise to the reaction and the mixture was reflux for 20 min with vigorous stirring. The reaction mixture was cooled down to room temperature, poured into water, and then extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated in vacuo. The obtained crude product was directly utilized for the next reaction

without further purification. To a stirred solution of the crude product, pyridine (0.35 mL, 4.29 mmol), DMAP (35.0 mg, 0.29 mmol) in CHCl_3 (15 mL) at 0 °C was added TsCl (818.2mg, 4.29 mmol) and the reaction was stirred at room temperature. After 12 h, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , hexane/AcOEt = 2/1) to give **12** (1.83 g, 94% yield) as white amorphous solid; $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 0.72$, CHCl_3); IR (ATR) ν 812, 847, 912, 935, 989, 1090, 1158, 1324, 1439, 1736 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 8.8, 17.2$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 7.2, 17.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.75 (ddt, $J = 2.4, 6.8, 16.0$ Hz, 1H), 3.82 (ddt, $J = 2.4, 6.8, 16.0$ Hz, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H), 4.87 (ddt, $J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 21.5, 38.3, 46.7, 51.8, 63.5, 76.7, 88.0, 100.4, 121.8, 125.6, 127.4 (2C), 127.4 (2C), 128.9, 129.3 (2C), 129.6 (2C), 135.8, 137.5, 138.4, 141.3, 143.5, 144.3, 170.0, 208.5; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 703.0409. Found: 703.0396.

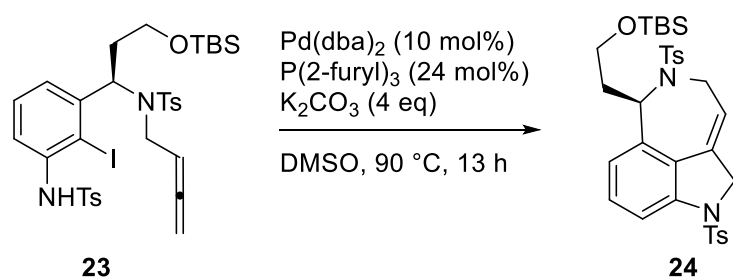


Compound 22: white amorphous solid; IR (ATR) ν 813, 1092, 1111, 1167, 1254, 1294, 1356, 1437, 1597, 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.23 (d, 15.6 Hz, 1H), 7.04 (br-s, 1H), 7.21 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, 2.4, 8.0, 1H), 7.31 (dd, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, 8.4 Hz, 2H), 7.67 (dd, 2.4, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, 15.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.6, 51.9, 99.3, 121.7, 123.1, 124.36, 127.4 (2C), 129.3, 129.7 (2C), 135.8, 138.4, 139.5, 144.4, 148.1, 166.4; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 479.9742. Found: 479.9736.



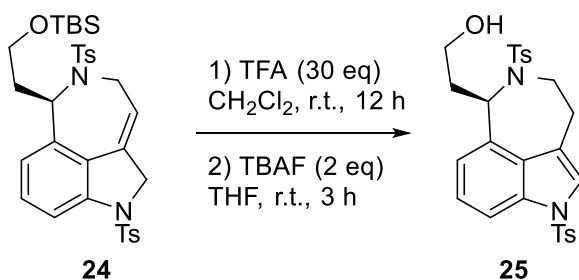
Compound 23: To a stirred solution of **12** (325.9 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 mL) was

added DIBAL-H (1.9 mL, 1.92 mmol, 1.03 M in hexane), and the resulting solution was stirring at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with 2 M aq. Rochelle salt solution and extracted with AcOEt. The combine organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄. After concentration in *vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product, imidazole (65.2 mg, 0.96 mmol) in DMF (1.0 mL) at room temperature was added TBSCl (108.3 mg, 0.72 mmol), and the resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was diluted with water and AcOEt. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in *vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (n-hexane/AcOEt = 6/1) to give **23** (304.8 mg, 83% yield) as colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -31$ ($c = 1.02$, CHCl₃); IR (ATR) ν 812, 835, 876, 1083, 1159, 1255, 1326, 1347, 1447, 2927 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ -0.15 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 2.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.21 (d $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.33 (dt, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.51 (dt, $J = 6.4, 10.0$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 2.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 2H), 4.90 (ddt, $J = 6.8, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 5.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (br-s, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ -5.2, -5.2, 18.4, 21.8, 21.9, 26.2 (3C), 36.6, 46.1, 59.9, 64.2, 77.0, 88.8, 101.3, 121.7, 126.2, 127.7 (2C), 127.8 (2C), 128.9, 129.5 (2C), 129.9 (2C), 136.1, 137.9, 138.5, 142.3, 143.5, 144.5, 208.6; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₃₃H₄₃IN₂NaO₅S₂Si (M+Na⁺): 789.1325. Found: 789.1335.

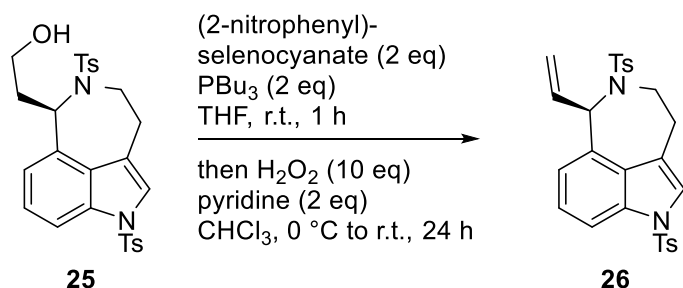


Compound 24: A solution of **23** (245.8 mg, 0.32 mmol), Pd(dba)₂ (18.1 mg, 0.031 mmol), P(2-furyl)₃ (17.6 mg, 0.076 mmol), K₂CO₃ (174.0 mg, 1.26 mmol) in DMSO (10.5 mL) was heated at 90 °C for 13 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and then quenched with sat. aq. NH₄Cl. The obtained mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 6/1 to 4/1) to give **24** (155.7 mg, 77% yield) as white amorphous solid; $[\alpha]_D^{20} = 14$ ($c = 1.05$, CHCl₃); IR

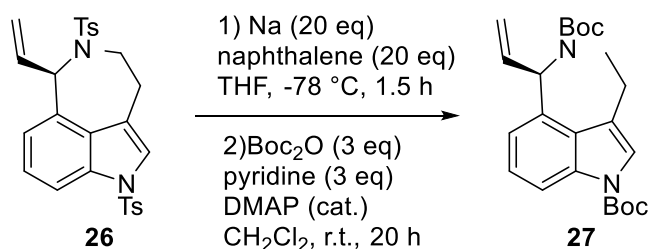
(ATR) ν 812, 834, 1002, 1032, 1090, 1156, 1249, 1334, 1442, 2927 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.56 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.5, 22.6, 40.0, 42.6, 52.6 (2C), 54.6, 54.8, 102.8, 112.5, 124.4, 124.9, 125.8, 126.3, 127.1 (2C), 128.3, 129.7 (2C), 133.6, 134.1, 144.1, 170.9 (2C); (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 478.1300. Found: 478.1305.



Compound 25: To a solution of **24** (83.7 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (4.4 mL) at 0 °C was added TFA (0.30 mL, 3.93 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, and then dried over Na_2SO_4 . After concentration in *vacuo*, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product, in THF (0.66 mL) was added TBAF (0.26 mL, 1M in THF, 0.26 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated, and the obtained crude residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc=5/1 to 1/1) to give **25** (67.3 mg, 98%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -9 (c = 0.75, CHCl_3); IR (ATR) ν 812, 912, 942, 1052, 1090, 1098, 1149, 1161, 1366, 1598 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.94-1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (br-s, 1H), 2.95 (dt, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 3.09 (dddd, J = 2.0, 4.0, 12.4, 16.8 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 2.8, 12.4, 15.2 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.19 (dt, J = 4.0, 15.2 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.3, 21.6, 27.3, 39.1, 41.9, 58.2, 58.5, 111.8, 119.2, 121.7, 122.9, 124.3, 126.7 (2C), 126.9 (2C), 127.4, 129.3 (2 C), 129.9 (2C), 135.1, 135.8, 136.0, 137.4, 143.2, 144.9; (+)-ESI-HRMS. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 547.1337. Found: 547.1324.



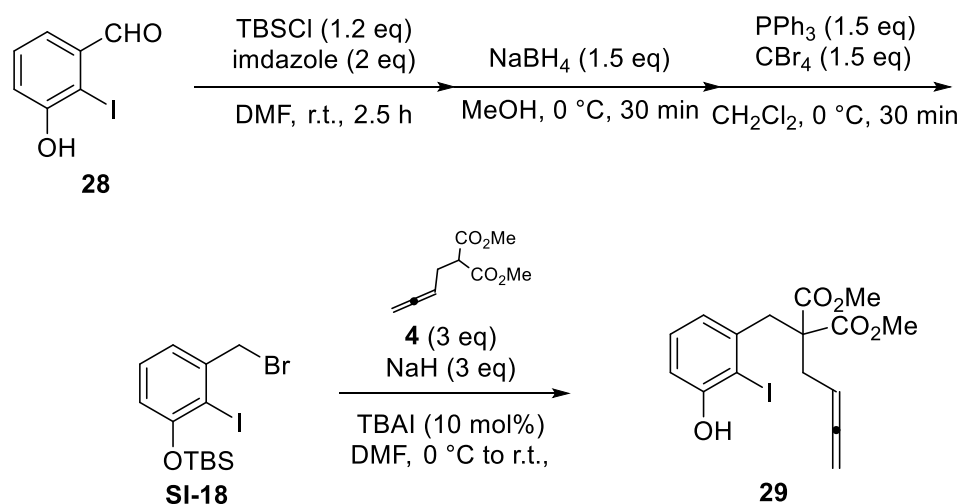
Compound 26: To a stirred solution of the **25** (65.6 mg, 0.12 mmol) and o-nitrophenylselenocyanate (56.8 mg, 0.24 mmol) in dry THF (1.3 mL) tri-n-butylphosphine (63 μ L, 0.24 mmol) was added over 5 min at room temperature under nitrogen. Stirring was continued for a further 1 hr. The solvent was removed in vacuo and the crude selenoxide redissolved in CHCl₃ (1.3 mL) containing pyridine (20 μ L, 0.24 mmol). Hydrogen peroxide (0.28 mL, 1.25 mmol, 30% vol) was added over 10 min at 0 °C and after allowing the solution to warm to room temperature stirring was continued for 24 hr. Water was added and the organic layer washed with sodium hydrogencarbonate solution, copper sulphate solution, brine, dried over Na₂SO₄ and then concentrated in vacuo. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 9/1 to 4/1) to give **26** (48.8 mg, 77%) as a white amorphous solid; $[\alpha]_D^{20}$ = -13 (*c* = 1.46, CHCl₃); IR (ATR) ν 814, 872, 939, 1008, 1092, 1152, 1216, 1341, 1368, 1738 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.97-3.15 (m, 1H), 3.48 (ddd, *J* = 3.2, 12.0, 14.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 4.0, 14.8, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 5.68 (ddd, *J* = 4.4, 8.0, 16.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 0.8, 4.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.29 (m, 6H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 21.4, 21.6, 28.7, 43.3, 63.4, 112.3, 119.5, 120.0, 123.0, 123.1, 123.9, 125.3, 126.8, 126.8 (2C), 128.2, 128.5, 129.0, 129.5, 129.9, 132.9, 135.1, 136.1, 137.2, 137.8, 143.2, 145.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₇H₂₆N₂NaO₄S₂ (M+Na⁺): 529.1232. Found: 529.1238.



Compound 20: To a solution of naphthalene (111.3 mg, 0.87 mmol) in THF (0.7 mL) was added sodium metal (20.0 mg, 0.87 mmol), and the resulting mixture was

stirred at room temperature for 2 h. The obtained solution was added dropwise to a solution of **7** (22.0 mg, 0.043 mmol) in THF (1.0 mL) at -78 °C until dark blue color persisted. After 1.5 h, the reaction was quenched with water. The resulting mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The obtained crude product was directly utilized for the next reaction without further purification. To a stirred solution of the crude product, pyridine (11 μL, 0.13 mmol), DMAP in CH₂Cl₂ (0.10 mL) at 0 °C was added Boc₂O (28.5 mg, 0.13 mmol) and the reaction was stirred at room temperature. After 20 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 20/1) to give **20** (12.1 mg, 70% yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -50$ ($c = 0.84$, CHCl₃); IR (ATR) ν 1199, 1217, 1364, 1412, 1491, 1541, 1737, 2212, 2364, 2999 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.43-1.48 (m, 9H), 1.65 (s, 9H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 3.88-4.10 (m, 1H), 4.69 (dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 1.2, 14.4$ Hz, 1H), 5.98-6.06 (m, 1H), 6.15-6.39 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 42.3, 28.5, 26.8, 27.4, 28.2, 28.4, 42.1, 61.1, 62.4, 79.9, 80.1, 83.4, 113.5, 113.6, 117.6, 117.9, 118.8, 119.1, 122.4, 122.7, 123.1, 123.5, 123.7, 128.1, 133.4, 139.1, 139.3, 149.5, 154.8, 155.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₂₃H₃₀N₂NaO₄ (M+Na⁺): 421.2103. Found: 421.2105.

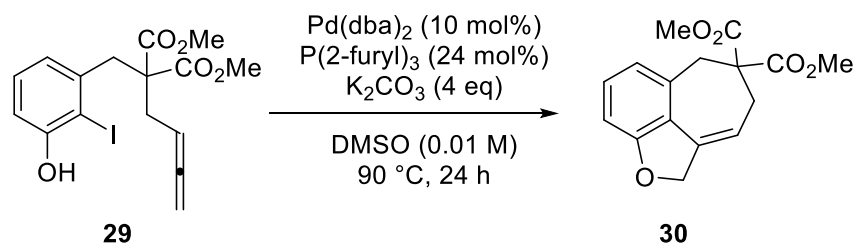
6. Substrate Syntheses and Compound Characterizations of the Pd-Catalyzed Cascade Cyclization.



Compound 29: To a stirred solution of **28** (744.1 mg, 3.00 mmol), imidazole (408.5 mg, 6.00 mmol) in DMF (6.0 mL) at room temperature was added TBSCl (542.6 mg, 3.60 mmol), and the resulting solution was stirred at room temperature for 5 h. The reaction mixture was diluted

with water and AcOEt. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt. The organic extracts were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The obtained crude product was directly utilized for the next reaction without further purification. To a stirred solution of the crude product in MeOH (15 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (170.2 mg, 4.50 mmol) and the reaction was stirred at same temperature. The reaction was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum, the obtained residue was directly utilized for the next reaction. To a stirred solution of the crude product and PPh₃ (1.18 g, 4.50 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0 °C was added CBr₄ (1.49 g, 4.50 mmol) portion-wise and the solution was stirred at the same temperature. After 30 min, the reaction mixture was concentrated in *vacuo*, and the residue was filtered through a short pat of silica gel and concentrated in *vacuo*. Benzylbromide **SI-18** as a white solid, which was directly used in the next step. To a stirred solution of **4** (1.66 g, 9.00 mmol) in DMF (6.0 mL) at 0 °C was added NaH (60% oil, 360 mg, 9.00 mmol), and the resulting mixture was kept stirring for 30 min. **SI-18** and tetrabutylammonium iodide (332.4 mg, 0.90 mmol) was added to the reaction, and the mixture was stirred for 8 h at room temperature. The reaction was quenched with water, and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1 to 2/1) to give **29** (165.7 mg, 40% yield in 4 steps) as white solid.; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.65, (dt, *J* = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 4.68 (dt, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 5.11 (tt, *J* = 2.8, 2.8 Hz, 1H), 5.91 (br-s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 32.5, 42.5, 52.8 (2C), 59.0, 74.9, 84.8, 95.0, 113.4, 122.0, 129.1, 140.4, 155.0, 170.9 (2C), 209.8; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₆H₁₇INaO₅ (M+Na⁺): 439.0018. Found 439.0025.

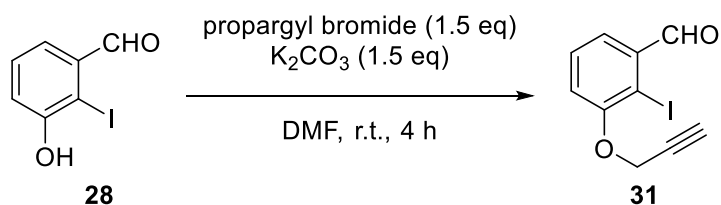
7. Experimental Procedure for the Pd-catalyzed Cascade Cyclization



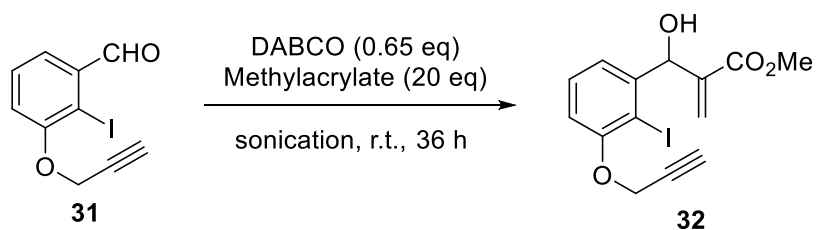
Compound 30: A solution of **29** (75.0 mg, 0.180 mmol), Pd(dba)₂ (10.3 mg, 0.0180 mmol), P(2-furyl)₃ (10.1 mg, 0.0435 mmol), K₂CO₃ (99.6 mg, 0.721 mmol) in DMSO (18 mL) was heated at 90 °C for 24 h. The reaction mixture was cooled down to room temperature and then quenched with sat. aq. NH₄Cl. The obtained mixture was extracted with AcOEt and the

combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and then concentrated in *vacuo*. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1) to give **30** (22.3 mg, 43% yield) as white solid. ; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.97 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 5.06 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 2H), 5.55-5.59 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 36.0, 40.3, 52.7 (2C), 55.0, 74.9, 108.0, 108.0, 113.4, 121.4, 123.6, 129.9, 134.5, 136.0, 163.7, 171.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₆H₁₆NaO₅(M;Na⁺) 311.0895 Found 311.0908

8. Substrate Syntheses for the Radical Cascade Cyclization.



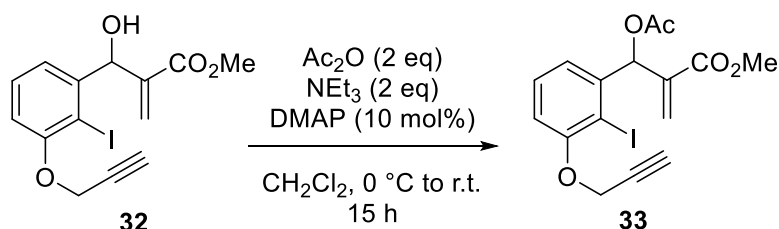
Compound 31: To a mixture of the **28** (345 mg, 1.39 mmol), K₂CO₃ (289 mg, 2.09 mmol) in DMF (1.4 mL) was added propargyl bromide (160 μL, 2.09 mmol) at 0°C and the reaction was stirred at room temperature. After 4 h, the reaction mixture was diluted with Et₂O, washed with water, brine. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1) to give **31** (330 mg, 83% yield) as white solid; IR (ATR) ν 631, 682, 780, 914, 1013, 1042, 1232, 1265, 1292, 1455, 1562, 1682, 3297 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.55 (s, 1H), 4.81 (s, 2), 7.20 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, 8.0 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ ; 57.3, 76.6, 77.37, 94.46, 118.0, 123.2, 129.3, 136.8, 156.39, 196.32; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₀H₈IO₂(M+H⁺): 285.9491. Found: 285.9482.



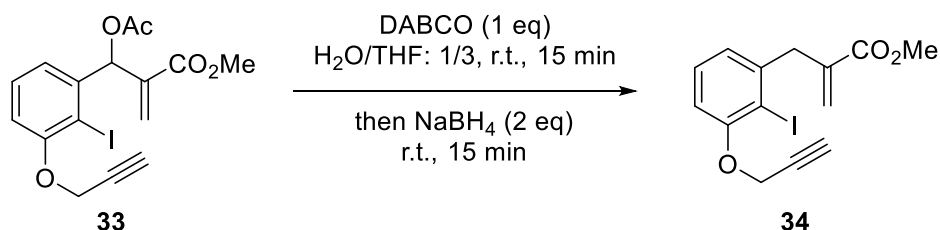
Compound 32: To a mixture of the **31** (301 mg, 1.05 mmol) in methyl acrylate (1.9 mL, 21.05 mmol) was added 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, DABCO (77 mg, 0.68 mmol). The reaction mixture was sonicated at 40 °C. After 36 h, the mixture was concentrated in *vacuo* to remove the excess of acrylate. The residue was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed

with 1 N aq. HCl, water, brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1) to give **32** (330 mg, 85% yield) as colorless oil.; IR (ATR) ν 637, 649, 670, 677, 684, 723, 927, 961, 1193, 1566, 1630, 2951, 3289 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.54 (t, 2.4 Hz, 1H), 3.16 (d, 3.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.78 (d, 2.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.34 (d, 3.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.34 (t, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 52.1, 57.1, 76.0, 76.1, 77.9, 92.1, 112.2, 121.3, 127.3, 129.2, 140.6, 144.9, 156.1, 167.0; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₄H₁₃INaO₄ (M+Na⁺): 394.9756. Found: 394.9771.

Reference for Baylis–Hillman reaction: *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 548.



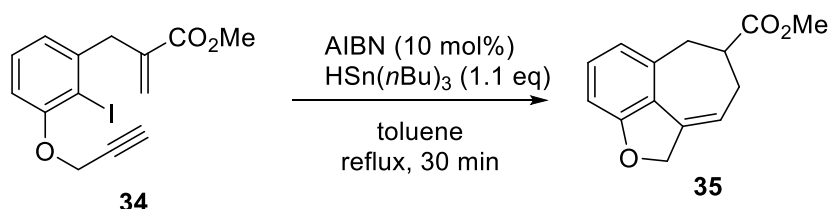
Compound 33: To a mixture of the **32** (243mg, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) at 0 °C was added triethylamine (182 μ L, 1.31 mmol), acetic anhydride (123 μ L, 1.31 mmol), DMAP (8 mg, 0.07 mmol) and the reaction was stirred at room temperature. After 15 h, the mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1) to give **33** (237 mg, 88% yield) as colorless oil.; IR (ATR) ν 602, 630, 657, 676, 684, 705, 774, 1024, 1229, 1458, 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.12 (s, 3H), 2.54 (t, 2.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.77 (d, 2.0 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.95 (d, 8.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.31 (t, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.8, 52.1, 57.0, 76.2, 76.8, 77.8, 92.4, 112.5, 121.2, 128.2, 129.0, 138.1, 142.1, 156.4, 165.3, 169.1; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₆H₁₅INaO₅ (M+Na⁺): 436.9862. Found: 436.9871.



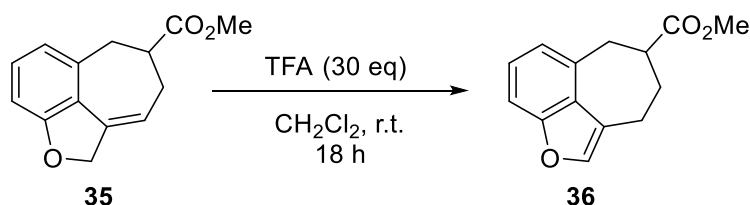
Compound 34: To a mixture of the **33** (237 mg, 0.57 mmol) in THF (0.9 mL), water (0.3 mL) was added 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, DABCO (128 mg, 1.14 mmol) at room temperature. After 15 min, NaBH₄ (43 mg, 1.14 mmol) was added portion-wise

to the reaction, and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. The reaction was quenched with water, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and then evaporated under vacuum. The obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 5/1) to give **34** (167 mg, 82% yield) as colorless oil.; IR (ATR) ν 603, 656, 676, 684, 720, 761, 851, 956, 1014, 1190, 1566, 1633, 2916, 3290 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.52 (t, 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.75 (d, 2.4 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.27 (d, 0.8 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.23 (t, 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 42.9, 51.9, 57.0, 76.0, 78.0, 94.0, 110.7, 123.5, 126.7, 128.8, 138.0, 143.6, 156.5, 167.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₄H₁₃INaO₃ (M+Na⁺): 378.9807. Found: 378.9821.

9. Experimental Procedure for the Radical Cascade Cyclization



A solution of **34** (41.9 mg, 0.12 mmol) in toluene (3.9 mL) was heated to 110 °C. Tributyltin hydride (35 μ L, 0.13 mmol) and 2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile), AIBN (2 mg, 0.01 mmol) was added to the reaction and the mixture was reflux for 30 min. The reaction mixture was cooled down to room temperature, and then the solvent was concentrated in vacuo. The obtained residue was purified by flash column chromatography (10% w/w anhydrous K₂CO₃-SiO₂, hexane/AcOEt = 20/1) to give **35** (24.9 mg, 92% yield) as white amorphous solid; IR (ATR) ν 622, 678, 759, 1059, 1138, 1260, 1435, 1566, 1715, 2363 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.44 (dd, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, 16.8, 7.6 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.11 (t, 2.8 Hz, 2H), 5.41 (dd, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 6.63-6.66 (m, 2H), 7.06 (t, 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ ; 36.0, 40.3, 52.7, 55.0, 74.9, 108.0, 108.0, 113.4, 121.4, 123.6, 129.9, 134.5, 136.0, 171.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₄H₁₅O₃ (M+Na⁺): 253.0841. Found: 253.0848



. **Compound 36:** To a solution of **35** (24.9 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (3.6 mL) at 0 °C

was added TFA (0.25 mL, 3.24 mmol), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution, brine, and then dried over Na₂SO₄. After concentration in *vacuo*, the obtained residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt = 10/1) to give **35** (23.0 mg, 92% yield) as white amorphous solid; IR (ATR) ν 622, 678, 759, 1059, 1138, 1260, 1435, 1566, 1715, 2363 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.93-2.02 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.72-2.92 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.2, 16.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 2.8, 16.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃): δ ; 36.0, 40.3, 52.7, 55.0, 74.9, 108.0, 108.0, 113.4, 121.4, 123.6, 129.9, 134.5, 136.0, 171.2; (+)-ESI-HRMS. Calcd for C₁₄H₁₅O₃ (M+Na⁺): 253.0041. Found: 253.0832.

主要論文目録

目本学位論文内容は下記の発表論文による

1) Shun-ichi Nakano, Naoya Inoue, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto.

題名: Pd-Catalyzed Cascade Cyclization by Intramolecular Heck Insertion of an Allene-Allylic Amination Sequence: Application to the Synthesis of 3,4-Fused Tricyclic Indoles

掲載誌: Organic Letters (American Chemical Society) 16, 2622-2625, (2015).

2) Shun-ichi Nakano, Yasumasa Hamada, Tetsuhiro Nemoto.

題名: Enantioselective formal synthesis of (–)-aurantioclavine using Pd-catalyzed cascade cyclization and organocatalytic asymmetric aziridination

掲載誌: Tetrahedron Letters (Elsevier) 59, 760-762, (2018).

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なるご指導、御鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、根本哲宏教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、多大なる御指導、御討論を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、濱田康正教授に深く感謝いたします。

本研究において有益な御指導、御助言を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、中島将也助教、原田慎吾助教に深く感謝いたします。

研究室生活を送るにあたり、数多くの御協力をいただいた千葉大学薬化学研究室の皆様我心より感謝いたします。

卒業してからも変わらず接して下さった、友人の皆様に感謝いたします。

最後に、博士課程への挑戦を応援し、常に私を支えてくれた家族に深く感謝いたします。

2018年3月 仲野 駿一

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

主査	千葉大学大学院教授	薬学博士	高山 廣光
副査	千葉大学大学院教授	薬学博士	西田 篤史
副査	千葉大学大学院教授	理学博士	石橋 正己