

分子内 Stetter 反応を利用した四級炭素を含む

ヘテロ環骨格の構築

2005 年

中村 太樹

分子内 Stetter 反応を利用した四級炭素を含む
ヘテロ環骨格の構築

2005 年

中村 太樹

目次

序論	3
本論	7
第一章 チアゾリウム塩を利用した四級炭素を含むヘテロ環骨格の構築	7
第一節 ベンゾイン縮合、Stetter 反応およびその類縁反応	7
第二節 ターゲット化合物の設定	13
第三節 Stetter 反応の反応条件の検討	15
第四節 四級炭素を持つクロマノン誘導体の合成	19
第五節 四級炭素を持つジヒドロキノロン誘導体およびその他複素環の合成	23
第六節 第一章総括	27
第二章 ビナフチル骨格を基軸とした光学活性なチアゾリウム塩の開発	28
第一節 ベンゾイン縮合および Stetter 反応における不斉触媒	28
第二節 チアゾリウム塩系不斉触媒の開発-1	33
第三節 チアゾリウム塩系不斉触媒の開発-2	40
第四節 第二章総括	43
結語	44
謝辞	45
実験項	46
Experiments concerning Chapter 1	47
Experiments concerning Chapter 2	71
References	82
主論文目録	85
審査委員	86

Abbreviations

Ac	acetyl
Ar	aryl
AIBN	azobisisobutyronitrile
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
Et	ethyl
<i>i</i>	iso
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl (mesyl)
<i>n</i>	normal
Np	naphthyl
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Pd	palladium
Ph	phenyl
Pr	propyl
<i>s</i>	secondary
<i>t</i>	tertiary
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl (tosyl)

序 論

近年、地球規模の環境問題が深刻化し、様々な分野で自然との共生を目指した環境調和型の活動が行われ始めている。薬業界や製薬界と関連の深いファインケミカル分野もその一つであるが、以下のような特徴が挙げられ、一様に改善することが難しい分野でもある。

- ① 目的化合物が複雑な構造を有しており、それに伴い、合成法も複雑になりがちである。
- ② 少量多品目の医薬品を供給する必要があるため、一つひとつの改善効果を全体に反映させるに
くい。
- ③ 付加価値が高い生命関連物質を扱っており、生産コストが問題になりにくい。
- ④ 開発研究から市販に至るまで、品質の同等性が確保する必要性があり、合成法の変更には、
多大な時間とコストがかかる。

これら特徴を鑑みると、医薬開発初期段階から、環境負荷軽減を目標とした合成ルートを設定することが重要であること、また、環境負荷軽減に対して、新たな一般的アプローチ法が求められている現状が浮かび上がってくる。

物質生産に大きく関わる有機化学分野での、この環境問題に対応するためのアプローチは、グリーンケミストリーと総称されている。¹⁾一言で表すと、有害な化合物の使用・排出を避けた合成ルートや中間体を設定し、有用な化合物を合成することであり、自然環境との共生を目指した科学の構築が求められている。この要求に対する一般的アプローチ法の一つが有機触媒 (Organocatalysis) と呼ばれる化合物群の開発である。²⁾

有機触媒とは、金属フリーの触媒で、有機物自身が反応触媒作用を示す化合物であり、化合物の変換・構造解析が容易である、水分や空気に対する安定性が高い、といった特徴を持っている。すなわち、高価で危険性が高く、また、一般的に廃棄処理の環境負荷の大きい金属触媒に変わる化合物群として、多大な貢献が期待されている。

有機触媒の利用例は多岐に渡るが、以下のように大きく3つに分類することができる。

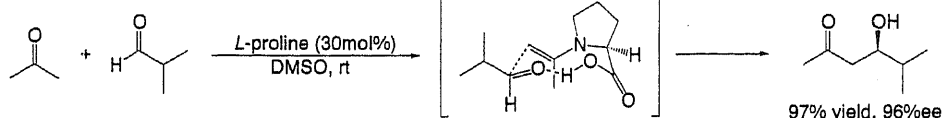
① 触媒の求核性を利用した触媒

求核性・求電子性を利用した反応例は非常に多い。その中で代表的な応用例4つを以下に示した。

・L-プロリンを利用した Aldol 反応³⁾

この反応では、L-プロリンの窒素がアセトンのカルボニル基に求核付加することにより、共有結合型のエナミン中間体を生じる。この中間体が、L-プロリンのカルボン酸の酸性プロトンとの水素結合により活性化されたアルデヒド体に対して求核反応を行うことにより、高収率・高エナンチオ選択的に aldol 付加体が得られている (Scheme 1)。^{3a)}

2000 List *et al.*

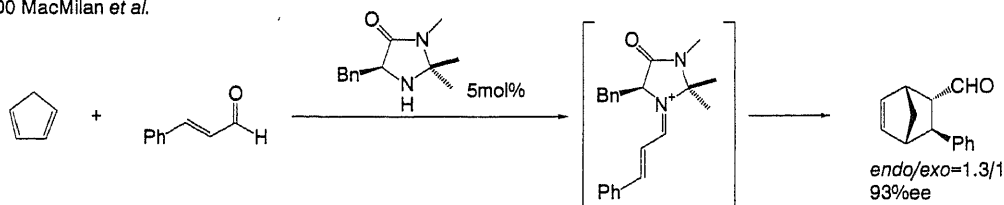


Scheme 1

・イミニウムカチオンを利用した反応⁴⁾

二級アミンと α,β -不飽和アルデヒドがイミニウムカチオンを形成することにより、二重結合の反応性を高める。不斉 Diels-Alder 反応や不斉 1,3-双極子環化付加反応等に利用されている (Scheme 2)。^{4a)}

2000 MacMilan *et al.*

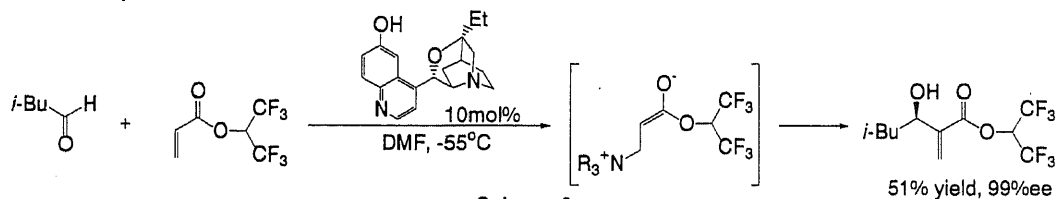


Scheme 2

・光学活性アミンを利用した Baylis-Hillman 反応⁵⁾

三級アミンが、 α,β -不飽和カルボニル化合物に Michael 型に付加して生じたエノール型中間体がアルデヒド類に求核反応する。水酸基、カルボニル基、二重結合が含まれる生成物を与えるため、利用価値が高い (Scheme 3)。

1999 Hatakeyama *et al.*

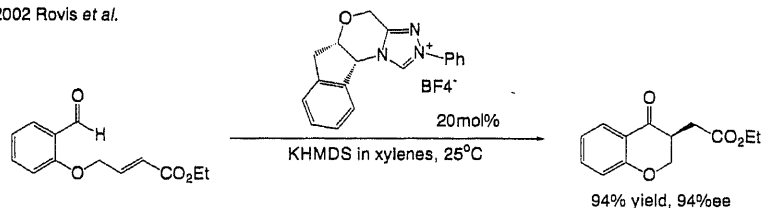


Scheme 3

・アゾリウム塩を用いたベンゾイン縮合および Stetter 反応⁶⁾

アゾリウム塩の酸性プロトンの引き抜きにより生じるイリドが、活性種として作用し、アルデヒド類と α,β -不飽和カルボニル化合物から、1,4-ジカルボニル化合物を与える (Scheme 4)。

2002 Rovis *et al.*



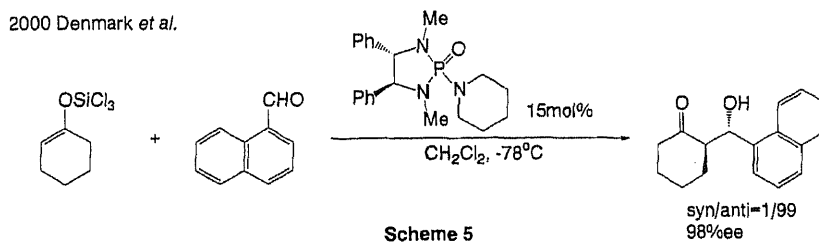
Scheme 4

② 触媒の塩基性を利用した反応

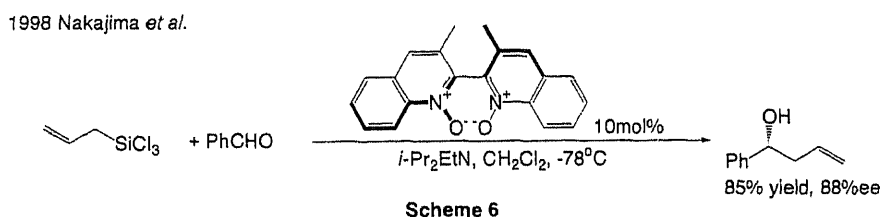
フォスホラミドや *N*-オキシドの酸素原子は、Lewis 塩基として作用し、ケイ素原子を活性化す

る。また、四級アンモニウム塩としても使用されるグアニジンは、塩基としての作用も持ち、光学活性塩基として利用されている。

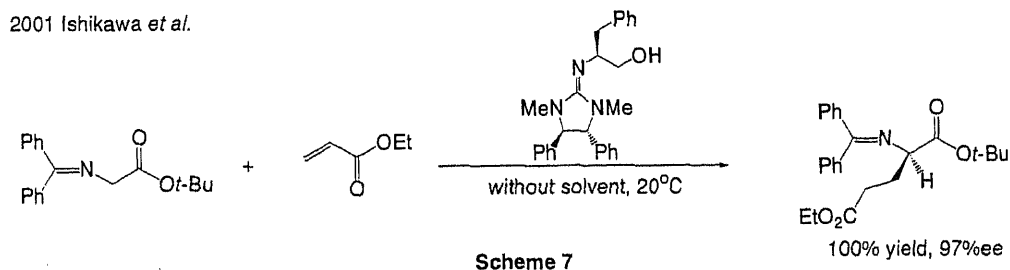
・ フォスホラミドを利用した Aldol 反応 (Scheme 5) ⁷⁾



・ *N*-オキシドを利用したアリル化反応 (Scheme 6) ⁸⁾



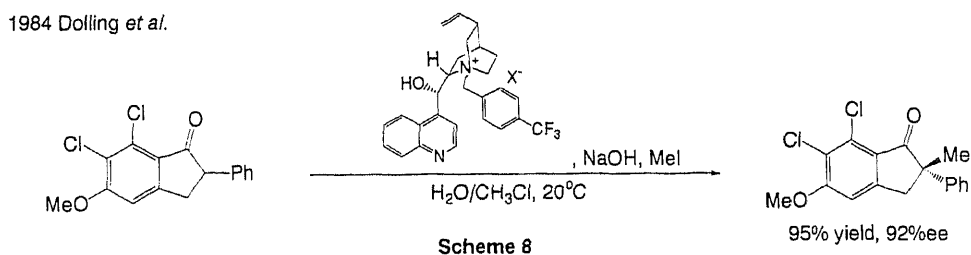
・ 光学活性なグアニジンを用いた Michael 付加反応 (Scheme 7) ⁹⁾



③ 相間移動触媒 (phase-transfer catalyst: PTC)

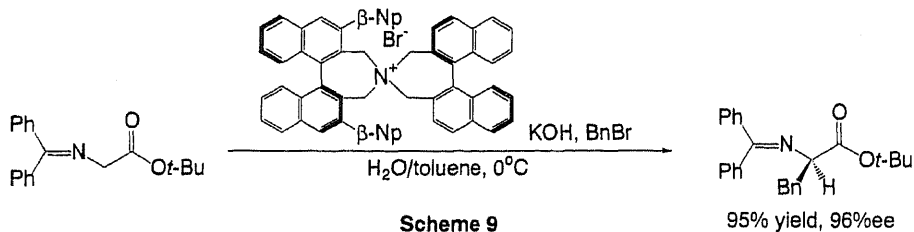
PTC とは、固・液または液・液の二相間を自由に移動できる性質を利用し反応を加速する作用を持つ化合物である。その中でも四級アンモニウム塩は最も良く使用されており、近年は分子内に不斉環境を持つ PTC の開発が盛んである。回転自由度の高いイオン結合を介した立体制御機構にもかかわらず、成功例は多い。

・ シンコナルカロイド由来の PTC (Scheme 8) ¹⁰⁾



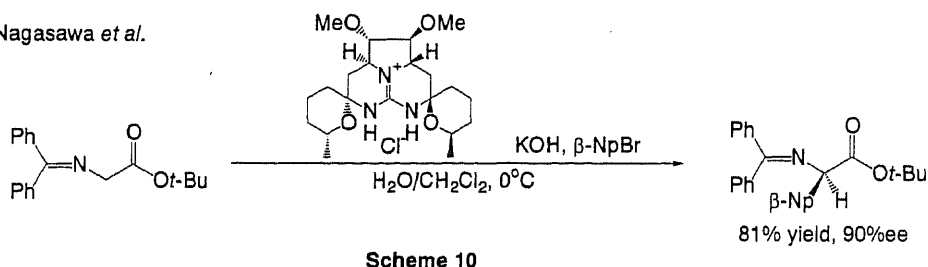
・ビナフチル骨格の軸不斉を利用した PTC (Scheme 9) ¹¹⁾

1999 Maruoka *et al.*

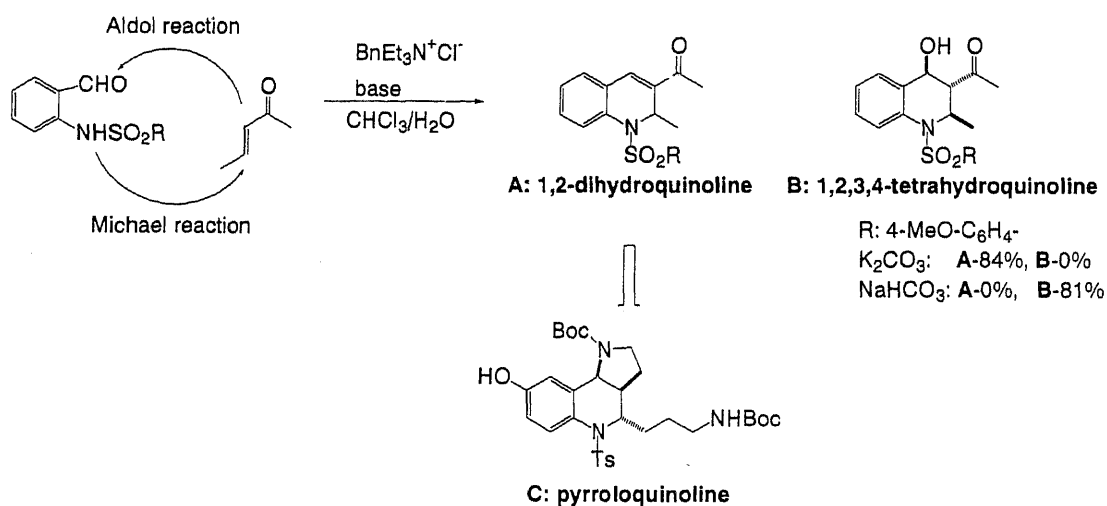


・Guanidine 骨格を利用した PTC (Scheme 10) ¹²⁾

2002 Nagasawa *et al.*



ここに挙げた以外にも様々な有機触媒を利用した反応系が開発されており、著者らの研究室でも環境に配慮した方法として、多段階反応を一挙にしかも有機触媒である四級アンモニウム塩を触媒として利用した tandem-Michael-aldol 反応を開発し、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ピロロキノリン骨格の合成に成功している (Scheme 11)。^{13), 14)} 医薬品を含む生理活性化合物はこのようなヘテロ環を含む化合物が多く、有機触媒を利用した更なるヘテロ環骨格の構築法が望まれている。



Scheme 11

このような背景から、著者らは、極性転換したアルデヒド類が、 α,β -不飽和化合物への Michael 型の付加反応を起こし、1,4-ジカルボニル化合物を合成する方法として非常に有用なアゾリウム塩を利用した Stetter 反応に着目し、研究を開始した。

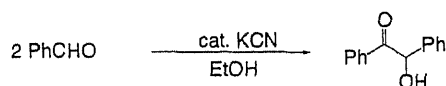
本論

第一章 チアゾリウム塩を利用した四級炭素を含むヘテロ環骨格の構築

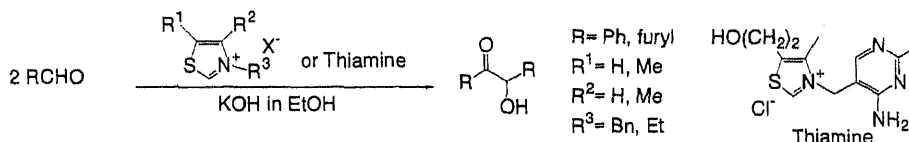
第一節 ベンゾイン縮合、Stetter 反応およびその類縁反応

1832年に Liebig らにより、触媒量の青酸カリウム存在下、2分子のベンズアルデヒドからベンゾインが生成する反応、すなわちベンゾイン縮合が報告された。¹⁵⁾ 次いで1943年 Ukai らにより、塩基存在下、チアミン(ビタミン B₁)もしくはチアゾリウム塩により、この反応が触媒的に進行することが報告された (Scheme 12)。¹⁶⁾

1832 Liebig *et al.*

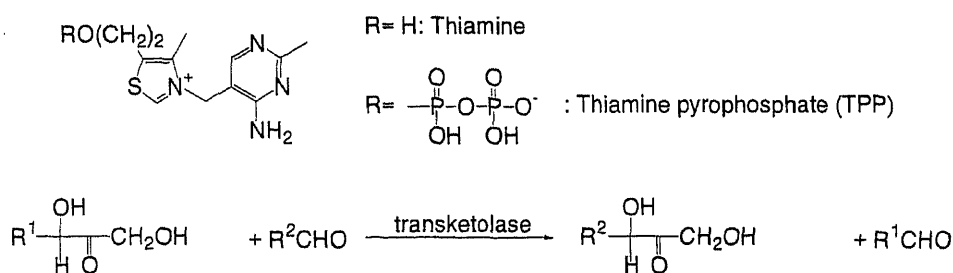


1943 Ukai *et al.*



Scheme 12

なお、チアミン(ビタミン B₁)は、天然に存在するチアゾリウム塩で、生体内において、チアミンピロリン酸(TPP)として存在する。糖のヒドロキシメチルカルボニル単位を異なるアルデヒドに移動し新たな糖を生成するトランスケターゼの補酵素として知られている (Scheme 13)。

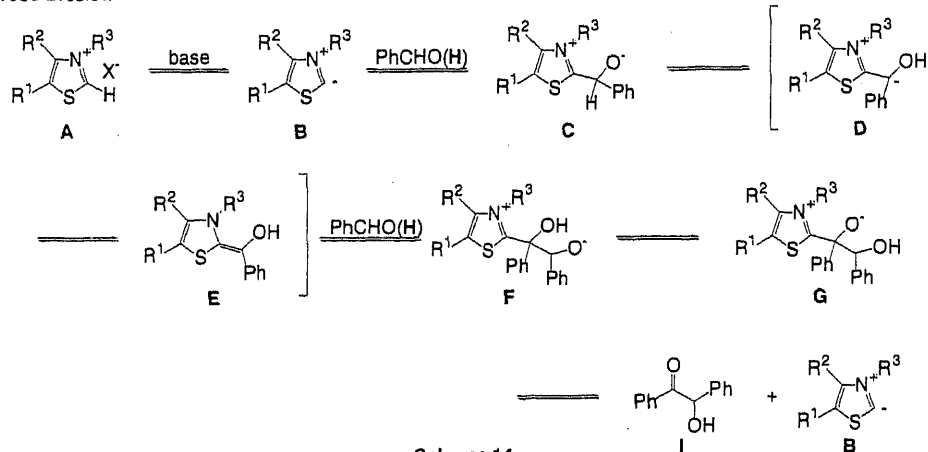


Scheme 13

青酸イオン、チアゾリウム塩の触媒機構は、それぞれ Lapworth (1903年)、Breslow (1958年)により報告されている。^{17), 18)} チアゾリウム塩のベンゾイン縮合での触媒機構を例にとると、以下に示す通りである (Scheme 14)。

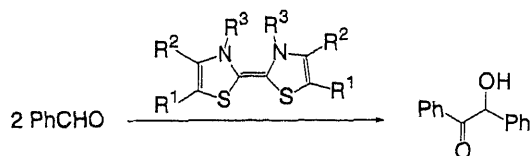
まず、塩基によってチアゾリウム塩 **A** の2位が脱プロトン化され、イリド **B** を生じる。このイリド **B** がベンズアルデヒド **H** のカルボニル基に求核攻撃し、ベタイン型の中間体 **C** を形成する。この中間体は、分子内プロトン移動により、共鳴安定構造を有した構造 **E** へと変換される。その化合物が、2分子目のベンズアルデヒド **H** に対して、求核攻撃を行い、プロトン移動を経て、ベンゾイン **I**、触媒活性種であるイリド **B** を遊離し、触媒サイクルが成立する。

1958 Breslow



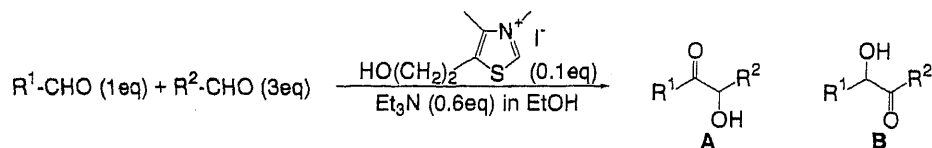
また、1971年 Wanzlick らは、チアゾリウム塩から生じるビスチアゾリニリデンが、触媒活性を示すことを明らかにしている (Scheme 15)。¹⁹⁾ 単量体より反応性が落ちるため、実際の使用には制限があるものの、触媒活性の低下要因や不斉反応時の立体制御を考える上では、非常に重要な知見である。

1971 Wanzlick et al.



ベンゾイン縮合は脂肪族アルデヒドにも応用でき、1977年 Stetter らにより、クロスベンゾイン縮合が報告されている。²⁰⁾ 基質の組み合わせ次第では、望みのアシロイン体 A, B を完全な選択性で合成できる (Table 1)。

Table 1. Cross-benzoin condensation catalyzed by thiazolium salt

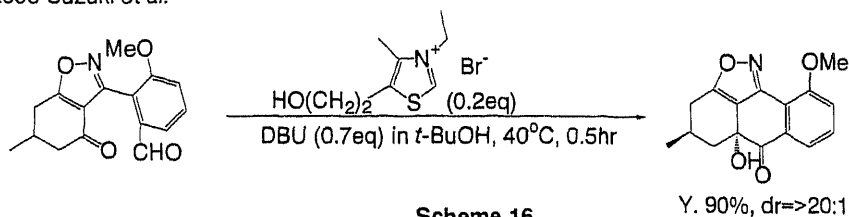


R ¹	R ²	Yield (A+B)	A:B
Ph	Isopropyl	56%	35:65
	Isopropyl	81%	100:0
	Me	52%	0:100
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Isopropyl	56%	30:70
	Isopropyl	88%	95:5

また、2003年に Suzuki らは、分子内ベンゾイン縮合を利用し、ジアステレオ選択的な三級アルコールの合成、すなわち、アルデヒドとケトンのベンゾイン縮合に成功している (Scheme 16)。

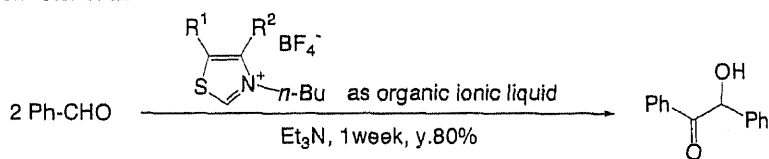
21)

2003 Suzuki et al.



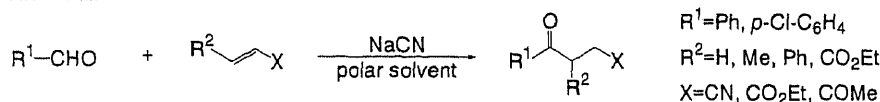
1999年には、チアゾリウム塩をイオン性液体に利用したベンゾイン縮合が報告されている。反応性がやや低いものの、チアゾリウム塩の新たな利用方法として注目されている (Scheme 17)。²²⁾

1999 Forrester et al.

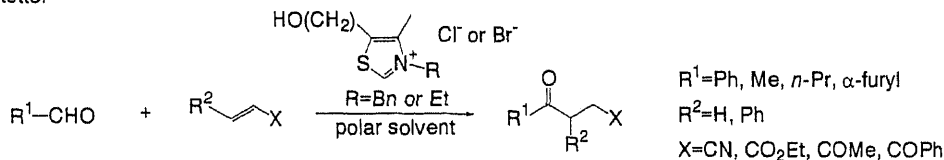


また、ベンゾイン縮合は、1973年1974年と相次いで Stetter らにより、カルボニル基もしくはニトリル基と共役した二重結合とアルデヒド類との Michael 型付加反応に応用され、飛躍的に応用性が広まった (Scheme 18)。²³⁾ 現在これらの反応は一般に Stetter 反応と呼ばれており、²⁴⁾ ベンゾイン縮合と同様、青酸イオンやチアゾリウム塩による触媒反応である。

1973 Stetter et al.



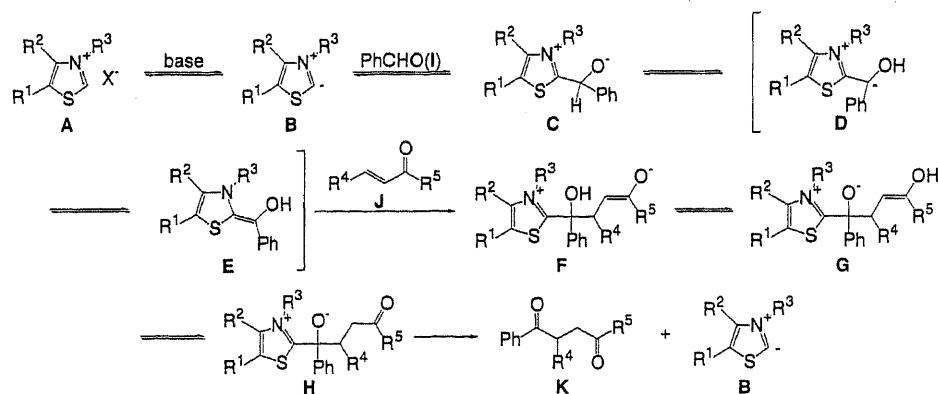
1974 Stetter



Scheme 18

また、その反応機構も、基本的にベンゾイン縮合と同様と考えられている。ベンズアルデヒドと α, β -不飽和カルボニル化合物の反応を例にとると以下のようなになる (Scheme 19)。すなわち、塩基による脱プロトン化で生じたイリド **B** がベンズアルデヒド **I** に求核攻撃し、ペタイン型の間mediateを経て、共鳴安定構造を有した構造 **E** へと変換される。ここまではベンゾイン縮合と同様である。この中間体 **E** が、 α, β -不飽和カルボニル化合物 **J** に対して Michael 型の付加反応を起こし、1,4-ジカルボニル化合物 **K** を遊離するとともに、イリド **B** を再生することにより、触媒サイクル

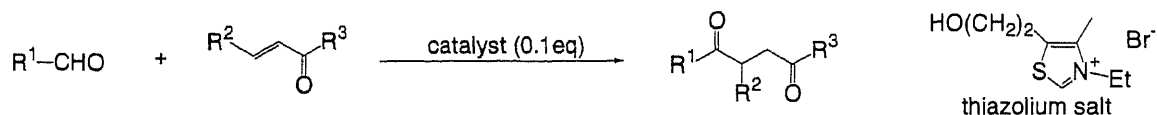
が完成する。



Scheme 19

これら Stetter 反応は、幾つかの報告により、青酸イオンとチアゾリウム塩の反応性を比較できるが、反応性にそれほど顕著な差は見られない。²⁵⁾ しかし、基質の応用性に関しては、青酸イオンを用いた場合、シアノヒドリンの遊離を併発し、脂肪族アルデヒドへの応用は難易度が高いと考えられている。²⁴⁾

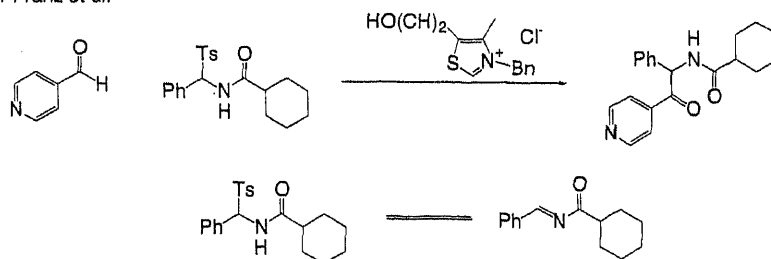
Table 2. Comparison of the yields between thiazolium salt and sodium cyanide



R ¹	R ²	R ³	Catalyst	Solvent	Yield (%)
Ph	H	Me	thiazolium salt+Et ₃ N	None	65
Ph	H	Me	NaCN	DMF	82
Ph	Ph	Ph	thiazolium salt+Et ₃ N	EtOH	84
Ph	Ph	Ph	NaCN	DMF	93
2-Furyl	Ph	Me	thiazolium salt+Et ₃ N	EtOH	80
2-Furyl	Ph	Me	NaCN	DMF	72
2-Furyl	Ph	Ph	thiazolium salt+Et ₃ N	EtOH	91
2-Furyl	Ph	Ph	NaCN	DMF	93

2001年 Merck の Process research グループは、アリルスルホンアミドとアルデヒドの反応を報告している。この反応系では、不安定なアシルイミンを反応系中で生成することにより、 α -ケトアミドを高収率で合成している (Scheme 20)。²⁶⁾

2001 Franz et al.

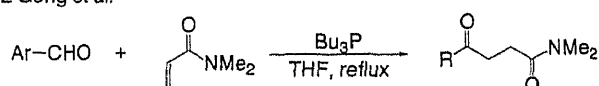


Scheme 20

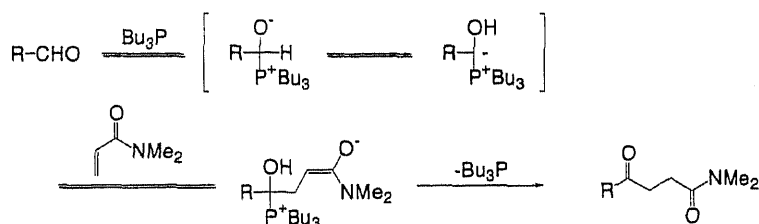
2002年にGongらは、トリブチルフォスフィンがStetter反応を触媒することを報告している。

27) その反応機構は、青酸イオンやアゾリウム塩を用いた時と同様と考えられている (Scheme 21)。

2002 Gong et al.



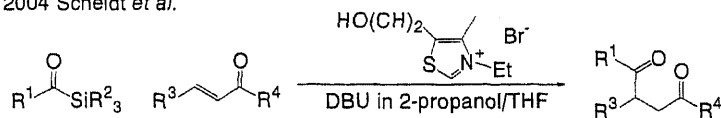
Mechanism



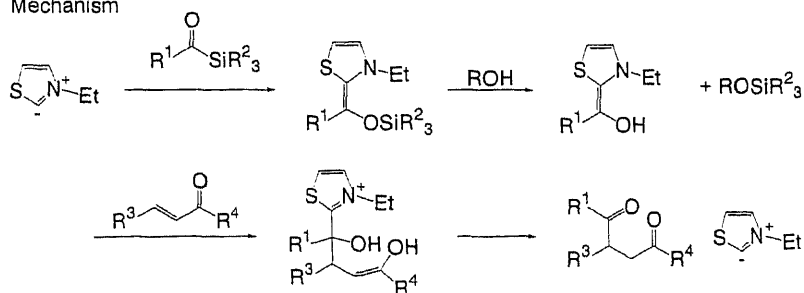
Scheme 21

また、2004年には、Scheidtらは、アシルシランをアルデヒド等価体として用いたSila-Stetter反応が報告している。²⁸⁾ アルデヒド類は、その高活性のために、不安定なモノが多いが、安定性の高いアシルシランを用いることにより、Stetter反応の応用展開の幅は大きくなるものと予想される (Scheme 22)。

2004 Scheidt et al.



Mechanism



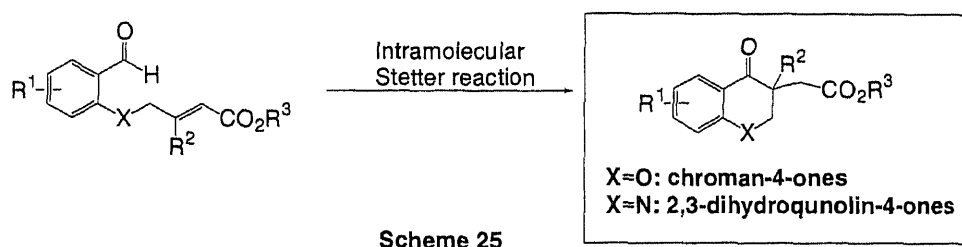
Scheme 22

以上のように、アゾリウム塩を有機触媒として利用したベンゾイン縮合、Stetter反応は、その類縁反応が多数報告されている。その中でも、Stetter反応により合成される1,4-ジカルボニル化合

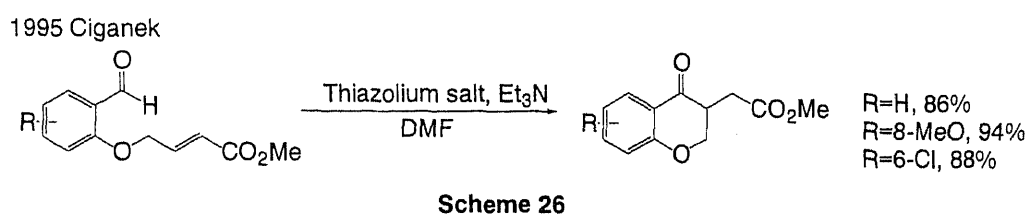
第二節 ターゲット化合物の設定

第一節で述べたようにアゾリウム塩を利用した反応は数多く検討されている。その中で著者らは、分子内 Stetter 反応を利用した、環内に四級炭素を持つヘテロ環骨格の構築に着目した。一般的に四級炭素の構築は困難な反応の 1 つであり、さらにそれがヘテロ環内であるとすれば、合成的観点はもちろん、薬理学的にも興味ある構造であると考えられる。

Stetter 反応による四級炭素の構築は、1979 年 Trost らの報告に一例見られるだけである (Scheme 23)。その報告中では、全合成の中の 1 反応としての利用にとどまり、一般的であるとは言い難い。そこで、Scheme 25 に示したように、β位に 2 つの置換基が結合した α, β-不飽和カルボニルエステルとアルデヒド基を分子内に持つ基質に対して分子内 Stetter 反応を行い、この反応の一般性を確認できれば、ヘテロ環内に四級炭素を含むクロマノン骨格やジヒドロキノリン骨格等を合成することが可能となり、医薬品を含む生理活性化合物の新たな合成法としての有用性が高いと思われた。

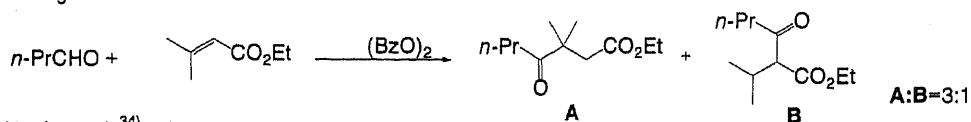


分子内 Stetter 反応を利用して複素環を合成した例として、1995 年の Ciganek の報告がある。³²⁾ この報告では、分子内 Stetter 反応を利用し、高収率でクロマノン骨格を構築しているが、四級炭素を含むヘテロ環合成へは応用されておらず、課題は解決していない (Scheme 26)。

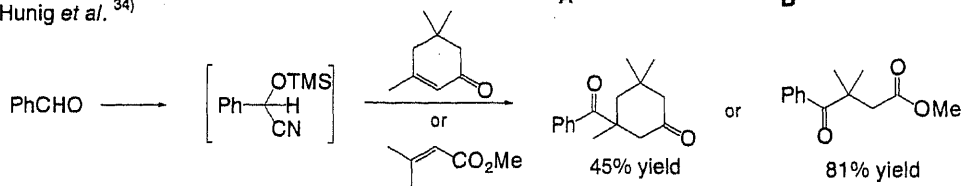


検討に先立って、この反応で構築される β位に 2 つの置換基を持つ 1,4-ジケトン骨格の合成例を調査した。上述した Stetter 反応を利用した Trost らの報告で 67%の収率が得られており、また、O-トリメチルシリルシアノヒドリンを用いた共役付加反応により一例のみ 80%収率を達成しているものの、それ以外では、良い結果は得られていないことが判明した (Scheme 27)。

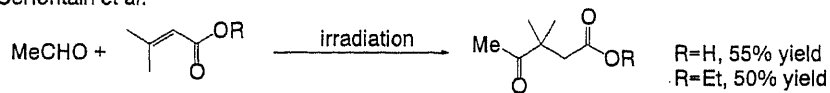
1957 Huang³³⁾



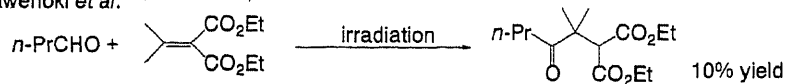
1980 Hunig *et al.*³⁴⁾



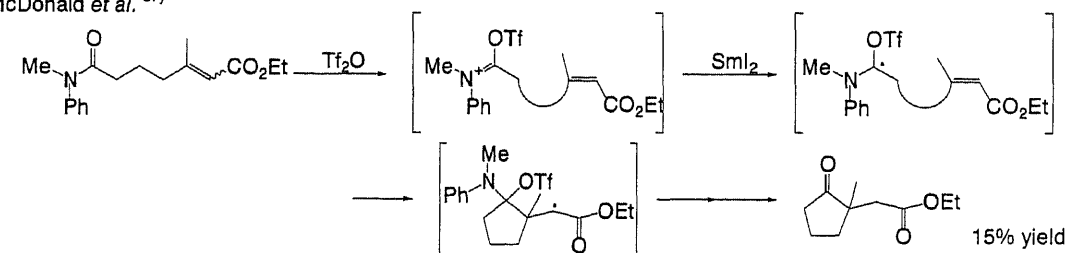
1980 Cerfontain *et al.*³⁵⁾



1982 Kawenoki *et al.*³⁶⁾



2001 McDonald *et al.*³⁷⁾

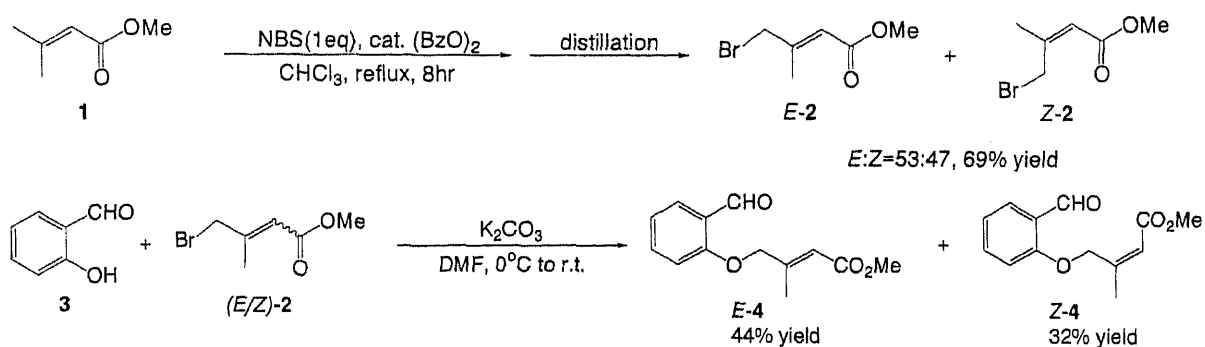


Scheme 27

以上のような考察のもと、Scheme 25 に示したような、Stetter 反応を利用した、分子内に四級炭素を含むヘテロ環骨格の一般的合成法の確立に着手した。

第三節 Stetter 反応の反応条件の検討

四級炭素を含むヘテロ環化合物の合成法を確立するための条件検討には先の Ciganek の反応基質が適当と考えられ、³²⁾ 反応基質の合成を開始した。まず、β位に 2 つの置換基を持つ 3,3-ジメチルアクリル酸メチルエステル **1** を触媒量の過酸化ベンゾイル存在下、*N*-ブロモスクシニミドで臭素化し、*γ*-ブロム体 **2** を幾何異性体の混合物として得た。³⁸⁾ この混合物は、蒸留およびシリカゲルカラムクロマトによる分離が困難であったため、混合物のまま用い、炭酸カリウム存在下、サリチルアルデヒド **3** を *O*-アリル化した。得られたクロチルエステル体 **4** の幾何異性体は、幸い TLC 的に完全に分離し、シリカゲルカラムクロマトにより *E/Z* 体それぞれを単離した (Scheme 28)。また、クロチルエステル体 **4** の立体配置は、 α,β -不飽和エステルのβ位のメチルプロトンと、ビニルプロトンとの NOE の相関により決定した (Figure 1)。



Scheme 28

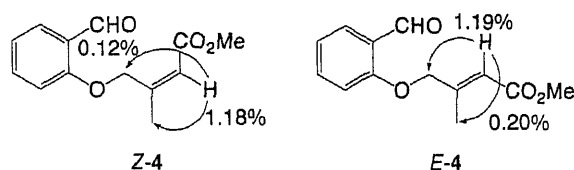


Figure 1

四級炭素を含むヘテロ環骨格の構築法をより一般的なものにするためには、初期条件としての適切な触媒の選択が重要であり、シアン化カリウムなどの無機シアン化合物、チアゾリウム塩およびトリアゾリウム塩が候補として挙げられる。それぞれの特徴を以下に示す。

- ・ シアン化カリウム：安価ではあるものの試薬毒性の問題から取扱いに難があり、また、廃棄物処理の問題も発生する。芳香族アルデヒドに対する反応性は、チアゾリウム塩と同等であるが、脂肪族アルデヒドでは、シアノヒドリンの遊離、また、条件により不飽和カルボニル化合物に 1,4-付加といった副反応が進行する。
- ・ トリアゾリウム塩：トリアゾールが一般的に爆発性の高い置換基であり、また、入手容易な触媒ではない。一方、反応性は高い。³⁹⁾
- ・ チアゾリウム塩：一般的に Stetter 反応に最も使用される触媒であり、さらにビタミン B₁ の原料として、安価で入手性の良い誘導体が幾つか存在する。

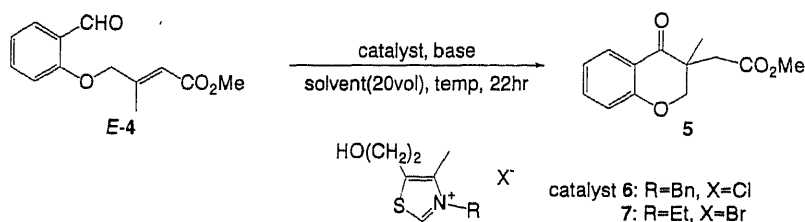
以上の観点から、まずは、チアゾリウム塩を触媒として選択し、検討を行うこととした。

塩基に関しては、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、DBU, KHMDS, リン酸緩衝液が良く使用されている。今回の合成ターゲットは、脂溶性化合物であり、反応均一性を確保するために、有機塩基を中心にスクリーニングすることとした。

溶媒に関しては、アルコール系溶媒および DMF の使用例が多く報告されているため、それらでスクリーニングすることとした。

反応基質として(*E*)-4 を用いた検討の結果を Table 3 に示した。

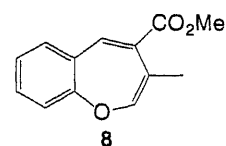
Table 3. Optimization of the reaction conditions



Entry	Catalyst(eq)	Base (eq)	Solvent	Temp	<i>E</i> -4 ^{a)}	5 ^{a)}
1	6(1.0eq)	Et ₃ N (1.0)	DMF	70°C	1%	91%
2	6(0.5eq)	Et ₃ N (0.55)	DMF	70°C	3%	82%
3	7(0.5eq)	Et ₃ N (0.55)	DMF	70°C	6%	82%
4	6(0.5eq)	Et ₃ N (1.0)	DMF	70°C	5%	85%
5	6(0.5eq)	DBU (0.55)	DMF	70°C	14%	71% ^{b)}
6	6(0.5eq)	1M KHMDS in toluene (0.55)	DMF	70°C	16%	67% ^{b)}
7	6(0.5eq)	Et ₃ N (0.55)	<i>t</i> -BuOH	70°C	0%	100%
8	6(0.5eq)	Et ₃ N (0.55)	<i>s</i> -BuOH	70°C	2%	95%
9	6(0.5eq)	Et ₃ N (0.55)	EtOH	70°C	5%	91%
10	6(0.2eq)	Et ₃ N (0.22)	<i>t</i> -BuOH	70°C	0%	93%
11	6(0.2eq)	Et ₃ N (0.22)	<i>t</i> -BuOH	30°C	17%	15%
12	6(0.2eq)	Et ₃ N (1.0)	<i>t</i> -BuOH	30°C	0%	88%
13	7(0.2eq)	Et ₃ N (0.22)	<i>t</i> -BuOH	30°C	20%	8%
14	7(0.2eq)	Et ₃ N (1.0)	<i>t</i> -BuOH	30°C	4%	75%

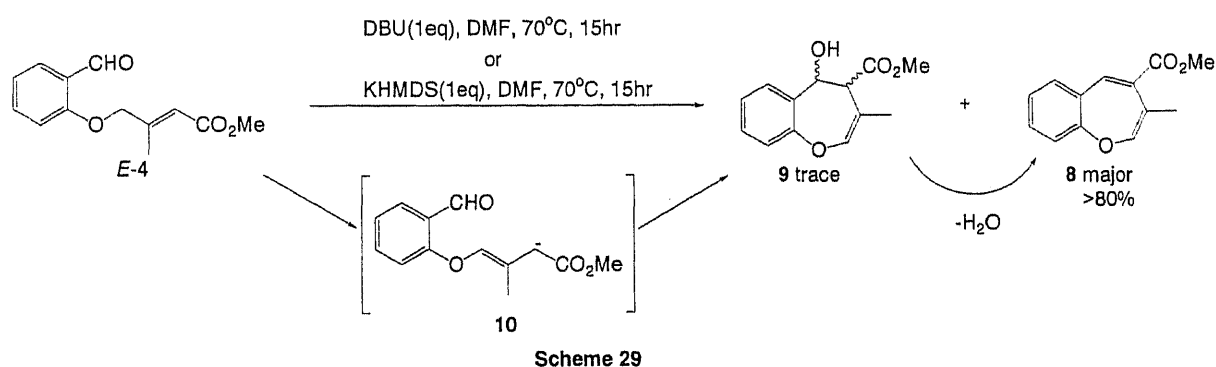
a) The yields of the reactions were determined by HPLC analysis. HPLC conditions: column: YMC Inertsil ODS-2, UV254nm, MeCN: H₂O=400: 600, 1.0mL/min, Retention time of *E*-4=13.5min, 5=11.4min.

b) Benzooxepine (8) was isolated.



触媒的反応に先立ち化学量論量の条件下、すなわち 1 当量のチアゾリウム塩 6 と 1 当量のトリエチルアミン存在下、DMF 中 70°C で 22 時間反応を行ったところ、原料 4 はほぼ消失し、目的のク

ロマノン誘導体 **5** が 91% という高い収率で得られた (Entry 1)。そこで、触媒量 (0.5 当量) のチアゾリウム塩 **6** とトリエチルアミン (0.55 当量) で行ったところ、同様に 80% と高い収率を与えた (Entry 2)。チアゾリウム塩の種類は収率に影響を与えず (Entry 3)、また、チアゾリウム塩に対して過剰量のトリエチルアミンを使用した場合も、反応への影響は見られなかった (Entry 4)。次に、塩基として、DBU, KHMDS を用いたが、どちらの場合も収率の低下が確認され、少量のベンゾオキセピン **8** の生成が確認された。(Entries 5, 6) この副生成物は、二重結合の異性化および aldol 反応が競争的に進行したと考えられ、これは Scheme 29 に示したように、Entries 5, 6 の反応条件下でチアゾリウム塩のみ添加しないで反応を行った場合、少量のベンゾオキセピン **9** の生成も確認されたことから支持され、同様の基質を用いた Ciganek の報告³²⁾と一致する結果であった。



次に、Stetter 反応でよく利用されるアルコール系溶媒を検討した。その結果、DMF と比較して収率の向上が見られ、特に *t*BuOH が最も良い結果を与えた (Entries 2, 7-9)。さらにチアゾリウム塩およびトリエチルアミン量を減らした実験においても、高収率を与え (Entry 10)、70°C での反応においては、チアゾリウム塩・トリエチルアミンの組み合わせが適当であると考えた。

この反応は将来的に不斉反応へと発展させる目的があるため、できる限り低温で反応することが望ましい。しかし、反応温度の影響を確認した結果、反応温度 30°C では、必ずしも満足できる結果ではなく、チアゾリウム塩およびトリエチルアミンを触媒量用いた反応においては、原料消費にもかかわらず大幅な収率の低下が見られた (Entries 11, 13)。この場合、高極性側に副生成物が確認され、トリエチルアミン量を増やした結果、収率の改善は見られたものの、まだ 70°C での結果より若干収率が低かった (Entries 10, 12, 14)。

30°C での反応で収率低下が確認された原因については、不純物の構造決定ができなかったため確定はできないが、① *E*-**4** + *t*BuOH、② *E*-**4** + トリエチルアミン (1 当量) + *t*BuOH、で基質が安定であったこと、および、③ 触媒の添加量以上に収率が低下していること (Entries 11, 13)、④ 過剰量のトリエチルアミンの存在により収率が改善していること (Entries 12, 14)、から、触媒と *E*-**4** から形成される反応中間体の分子内プロトン移動が 30°C では過剰量のトリエチルアミンの存在により促進され、過剰量のトリエチルアミンが存在しない場合は、反応中間体が分解したと考えている。

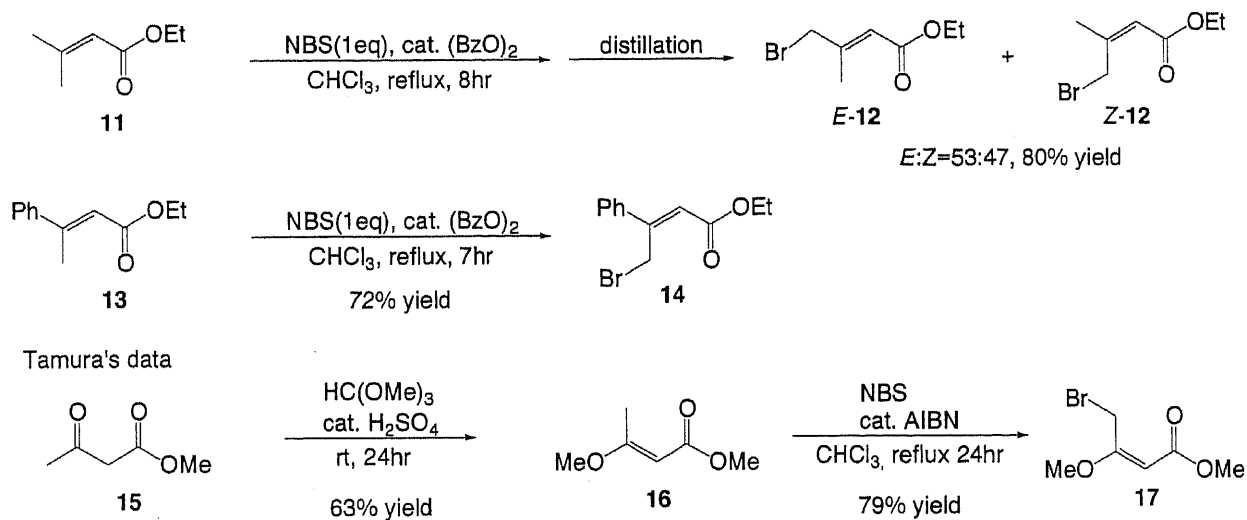
以上の結果、*B*-4 を反応基質とした分子内 Stetter 反応により、ヘテロ環内に四級炭素を含むクロマノン骨格は、高収率で構築できることが確認された。さらにこの基質以外の四級炭素を持つヘテロ環骨格構築は、以下の反応条件を基軸とし、反応の一般性を確認することとした。

反応条件：

チアゾリウム塩 (0.3 当量)、トリエチルアミン (1 当量)、アルコール系溶媒(第一選択肢は *t*BuOH)、70℃、反応時間は約一日。

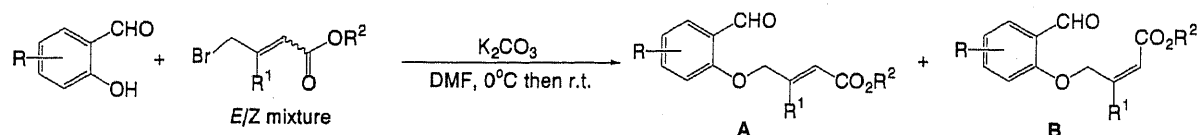
第四節 四級炭素を持つクロマノン誘導体の合成

第三節で報告したように、分子内 Stetter 反応を利用して、3 位に四級炭素を持ったクロマノン骨格を形成できることが明らかになったので、まず、様々なクロマノン合成に応用することとした。ほぼすべての反応基質は、塩基として炭酸カリウムを用いた DMF 中での *O*-アリル化反応により合成でき、幾何異性体はシリカゲルカラムクロマトにより、分離できた。しかし、アリルハライド 17 を用いた反応は、炭酸カリウムのみでは 38% でしか目的物が得られなかったため、ヨウ化物イオンとして触媒量のテトラブチルアンモニウムヨージドを添加することにより、収率は改善された(当研究室田村の修士論文データより)。アリルハライドの合成の結果を **Scheme 30** に、また基質合成結果を **Table 4** に示した。



Scheme 30

Table 4. Preparation of the substrates for the chroman-4-one derivatives



Entry	Aldehydes	R ¹	R ²	A	B
1	3	Me	Me	<i>E</i> -4 44%	<i>Z</i> -4 32%
2	18	Me	Me	<i>E</i> -19 42%	<i>Z</i> -19 39%
3	20	Me	Me	<i>E</i> -21 40%	<i>Z</i> -21 25%
4	22	Me	Et	<i>E</i> -23 41%	<i>Z</i> -23 42%
5	24	Me	Et	<i>E</i> -25 38%	<i>Z</i> -25 37%
6	3	Ph	Et	-	26 97%
7a)	3	OMe	Me	-	27 65%

a) The reaction was carried out in the presence of catalytic amount of *n*-Bu₄NI.

なお、環化前駆体 19, 21, 23, 25 の立体配置は、4 と ¹H, ¹³C-NMR の化学シフトを比較することにより決定し、26, 27 は、NOE を測定することにより決定した (27 は、当研究室田村の修士論文データより)。26 については、α,β-不飽和エステルの変性プロトンに照射した結果、アリルプロトンとの NOE は認められず、β位の芳香環との NOE が認められたことから、二重結合の異性化が起こっていないことを確認した (Figure 2)。

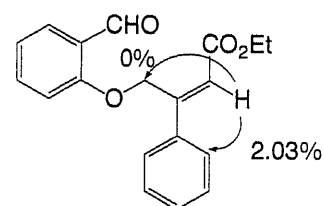
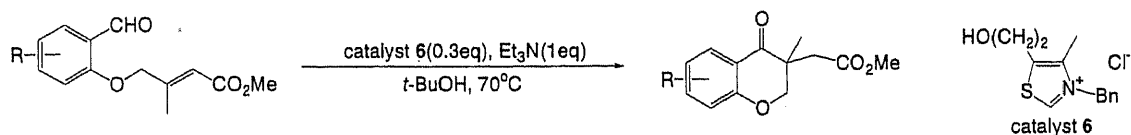


Figure 2

得られた環化前駆体は、第三節で設定した反応条件、すなわち、1 当量のトリエチルアミンを用い、触媒量のチアゾリウム塩存在下、70°C で Stetter 反応を行った。その結果を Table 5 に示した。

Table 5. Intramolecular Stetter reaction for chroman-4-one derivatives



Entry	Substrates	Products	Reaction time	Yield
1	 <i>E</i> -4	 5	22hr	99%
2	 <i>Z</i> -4		22hr	99%
3	 <i>E</i> -19	 28	22hr	85%
4	 <i>Z</i> -19		22hr	98%
5	 <i>E</i> -21	 29	22hr	100%
6	 <i>Z</i> -21		22hr	99%
7	 <i>E</i> -23	 30	22hr	60% ^{a)} 85% ^{b)}
8	 <i>Z</i> -23		22hr	99%
9	 <i>E</i> -25	 31	16hr	79% 92% ^{c)}
10	 <i>Z</i> -25		16hr	78% 96% ^{c)}
11	 26	 32	22hr	79% 97% ^{b)}
12 ^{d)}	 27	 33	33hr	75%

a) The starting material was recovered 12% yield.

b) The reaction was carried out by using 1eq of the catalyst.

c) The reaction was carried out by using 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide at 25°C.

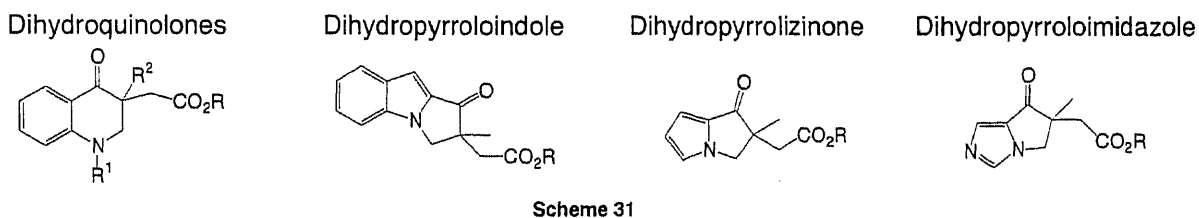
d) Tamura's data

まず、芳香環の置換基の影響として、無置換の基質(*E*, *Z*-4)、6 位にメトキシ基が入った基質(*E*, *Z*-19)、4 位に塩素原子が入った基質(*E*, *Z*-21)について、前項で最適化した条件で反応を行ったところ、置換基の影響、また、幾何異性体の影響は見られず、非常に高い収率を示した(Entries 1-6)。次にチアゾリウムイリドの反応点であるアルデヒド側に芳香環が結合している *E*, *Z*-23 では、*E*-体に関して反応速度の低下が見られたものの、チアゾリウム塩を 1 当量用いることにより、収率は改善した(Entries 7, 8)。次にピリジン環を含む基質 25 については、最適化条件である 70℃では、若干の原料の分解が見られたが、25℃でも、*E/Z* 体それぞれ、92%、96%の高収率を達成した(Entries 9, 10)。驚いたことに、Michael 受容体である α , β -不飽和エステルの β 位に嵩高い置換基であるフェニル基が結合した基質 26 についても、若干の反応性の低下が見られたものの、約 80%の収率を達成し、チアゾリウム塩を 1 当量用いた場合においては、97%の高収率が達成された(Entry 11)。この反応により得られる 32 は、ベンゼン環に四級炭素が直接結合した興味深い基質である。次に、メトキシ基の電子供与性のために、Michael 受容体である二重結合の反応性が低いと考えられる 27 についても、若干の反応時間の延長は必要だったものの、75%収率でクロマノン誘導体を与えた(Entry 12)。

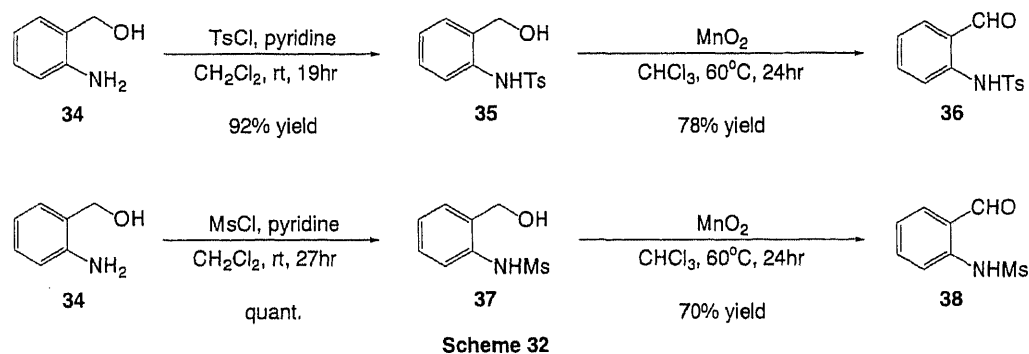
以上の様に、分子内 Stetter 反応を利用した四級炭素を含むクロマノン誘導体の合成法は、ケトンのカルボニル α 位のアルキル化反応などとは異なり、同一の反応でカルボニル α 位にアルキル基、アリール基、アルコキシ基を導入しながら、四級炭素を導入できる有用な手法であることが明らかとなった。

第五節 四級炭素を持つジヒドロキノロン誘導体およびその他複素環の合成

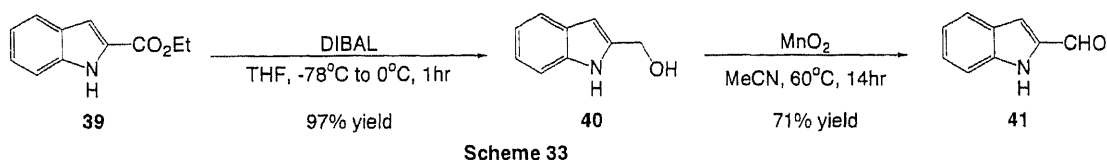
第三、四節で報告した方法論を他の複素環合成に応用すべく、ジヒドロキノロン誘導体、ジヒドロピロロインドール誘導体、ジヒドロピロリジノン誘導体およびジヒドロピロロイミダゾール誘導体の合成を試みた (Scheme 31)。



まず、ジヒドロキノロン誘導体の基質の前駆体 **36**, **38** は、以下のように合成した。すなわち、2-アミノベンジルアルコール(**34**)をピリジン存在下 *N*-トシル化した後、二酸化マンガンを酸化し、アルデヒド体 **36** を得た。*N*-メシル体 **38** は、*N*-トシル体 **36** と同様に、2-アミノベンジルアルコール (**34**)をピリジン存在下 *N*-メシル化した後、二酸化マンガンを酸化することにより合成した (Scheme 32)。



また、2-ホルミルインドール(**41**)は、市販のインドール **39** を DIBAL 還元しアルコール体 **40** を合成した後、⁴⁰⁾ Jimenez ら の処方により二酸化マンガンを酸化することにより合成した (Scheme 33)。⁴¹⁾



得られた 2-ホルミルインドール(**41**)等の基質は、*N*-アリル化することにより環化前駆体とした。その結果を、Table 6 にまとめた。2-アミノベンズアルデヒド体 **36**, **38** とアリルハライドの反応は、炭酸カリウムでは反応が進行しなかったが、塩基として水素化ナトリウムを用いることにより、反応は進行した。なお、Entry 2 に示した、**36** と **17** の *N*-アリル化反応では、生成物 **46** の二重結合の異性化が見られた。再結晶により、主生成物を単離し、NOE を測定した結果、*E* 体が

主生成物であることが判明している（当研究室田村の修士論文データより）。それ以外の基質は、シリカゲルカラムクロマトにより、幾何異性体が分離できたため、**42**, **45** は、NOE により立体配置を決定し（Figure 3）、**44** は **42** と、**47**, **49** は、**45** と ^1H , ^{13}C -NMR の化学シフトを比較することにより決定した。

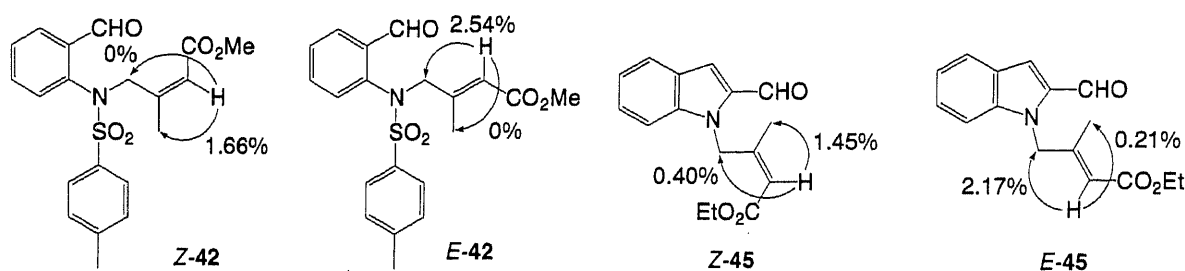
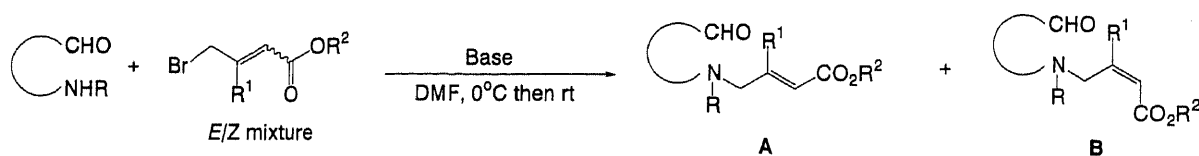


Figure 3

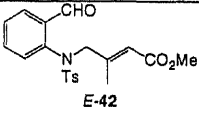
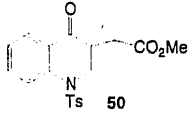
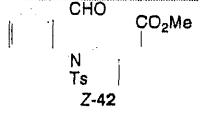
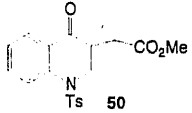
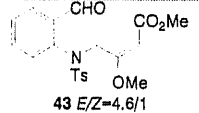
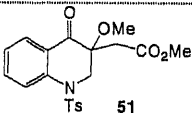
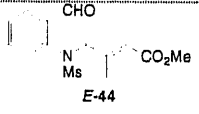
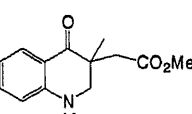
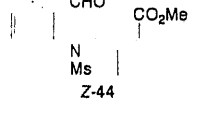
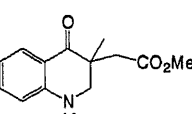
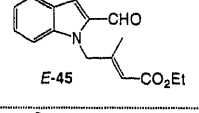
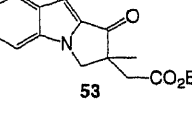
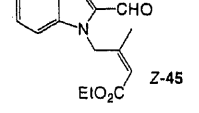
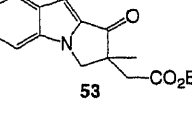
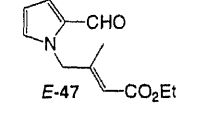
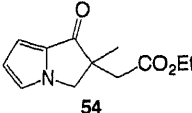
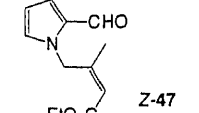
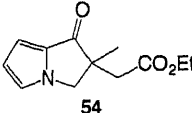
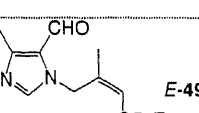
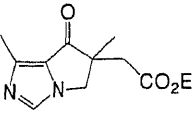
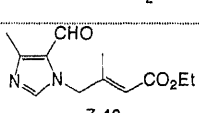
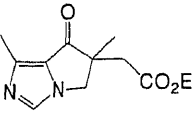
Table 6. Preparation of the substrates for the dihydroquinolin-4-one derivatives and other benzocyclic compounds



Entry	Aldehydes	Allylhalides	Bases	Products	
1			NaH	 E-42 52% yield	 Z-42 47% yield
2			NaH		43 53% yield E/Z=4.6/1
3			NaH	 E-44 45% yield	 Z-44 44% yield
4			K_2CO_3	 E-45 37% yield	 Z-45 36% yield
5			K_2CO_3	 E-47 39% yield	 Z-47 34% yield
6			K_2CO_3	 E-49 35% yield	 Z-49 33% yield

これら基質を最適化した条件であるトリエチルアミン (1 当量)存在下、アルコール溶媒中で触媒量のチアゾリウム塩を用いて Stetter 反応を行った結果を Table 7 に示した。

Table 7. Intramolecular Stetter reaction for the dihydroquinolin-4-one derivatives and other benzocyclic compounds

Entry	Substrates	Conditions ^{a)}	Products	Yield
1		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 70°C		34hr-74% 70hr-91%
2		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 70°C		34hr-34% 70hr-58%
3		catalyst 6(1eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 70°C, 22hr		34% ^{b)}
4		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 70°C, 16hr		96%
5		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 70°C, 16hr		97%
6		catalyst 7(0.3eq), Et ₃ N(1eq), 2-BuOH, 100°C, 24hr		89%
7		catalyst 7(0.3eq), Et ₃ N(1eq), 2-BuOH, 100°C, 24hr		87%
8		catalyst 7(0.3eq), Et ₃ N(1eq), 2-BuOH, 100°C, 72hr		81%
9		catalyst 7(0.3eq), Et ₃ N(1eq), 2-BuOH, 100°C, 72hr		82%
10		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 80°C, 36hr		92%
11		catalyst 6(0.3eq), Et ₃ N(1eq), <i>t</i> -BuOH, 80°C, 36hr		91%

a) catalyst 6: 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride

catalyst 7: 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide

b) No reaction with catalyst 6 (0.3eq).

まず、ジヒドロキノロン誘導体を与えるスルホンアミドで保護されたアントラニルアルデヒド誘導体 42-44 を用い、最適化した条件で反応を行った。*N*-トシル体 42 については、幾何異性体で反応速度に差が見られ、*E*体の反応が早かった(Entries 1, 2)。また、二重結合上にメトキシ基が導入された 43 では、最適化条件下チアゾリウム塩 0.3 当量では、まったく反応が進行せず、チアゾリウム塩 1 当量を用い、70℃、22 時間で 34%の収率にとどまった(Entry 3)。一方、*N*-メシル体 44 は、幾何異性体による反応速度の差もなく良好な収率を与えた(Entries 4,5)。*N*-トシル体 42 と *N*-メシル体 44 の結果を比較することにより、*N*-トシル体 42 の反応速度の低下は、トシル基の立体的嵩高さが原因と思われるが、詳細ははっきりしていない。さらにメトキシ基の入った *N*-トシル体 43 については、トシル基による立体要因と Michael 受容体側に電子供与性のメトキシ基が存在することにより二重結合の反応性も低く、反応の進行が妨げられたと考えている。クロマノン誘導体およびジヒドロキノロン誘導体はともに Stetter 反応により 6 員環を形成する。次にジヒドロピロリジノン誘導体、ジヒドロピロロイミダゾール誘導体およびジヒドロピロロインドール誘導体のような四級炭素を含む 5 員環骨格構築が可能であるか 45, 47, 49 を用いて検討した。その結果、インドール誘導体 45、ピロール誘導体 47 では、最適化条件を適応した 70℃では、反応がほとんど進行しなかった。そこで *t*BuOH より沸点の高い 2-BuOH を用い、100℃で反応を試みたところ、インドール誘導体 45 は 24 時間、ピロール誘導体 47 は 72 時間で高収率を与え、どちらの基質も幾何異性体による反応速度の差は見られなかった(Entries 6-9)。また、イミダゾール誘導体 49 でも若干反応速度の低下が見られたが、80℃、36 時間で良好な収率で目的物を与えた(Entries 10, 11)。この反応速度差は、立体的要因ではなく、ヘテロ環の π 電子過剰度が影響したと考えている。すなわち、 π 過剰度の高いヘテロ環では、アルデヒドの電子密度が高くなり、アルデヒドとチアゾリウムイリドの反応が進行しにくいと考えられる。

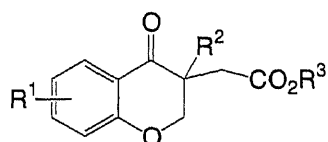
以上の様に、1 当量のトリエチルアミン存在下、触媒量のチアゾリウム塩を用い、アルコール系溶媒中で分子内 Stetter 反応を行うことにより、ヘテロ環内に四級炭素を持つジヒドロキノロン誘導体、ジヒドロピロリジノン誘導体、ジヒドロピロロイミダゾール誘導体およびジヒドロピロロインドール誘導体の合成も可能であることを明らかにした。

第六節 第一章総括

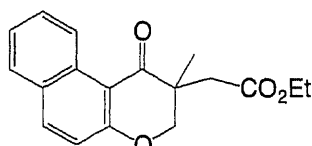
触媒的にチアゾリウム塩を用い、塩基としてトリエチルアミン、アルコール溶媒中で分子内 Stetter 反応を行うことにより、通常構築困難な四級炭素をヘテロ環内に持つ以下のようなクロマノン骨格、ジヒドロキノロン骨格、ジヒドロピロリジノン骨格、ジヒドロピロロイミダゾール骨格およびジヒドロピロロインドール骨格の構築に成功した (Scheme 34)。

アルデヒド基の反応性と相関が深いと考えられる芳香環の置換基効果としては、 β -メチルクロトン酸エステル誘導体を基軸として、立体障害の大きな 1-ナフトアルデヒドの *E* 体および、アルデヒドの電子密度が高く反応性が低いと考えられるインドール誘導体、ピロール誘導体、イミダゾール誘導体で若干の反応速度の低下が確認されたが、それ以外の基質については、約 22 時間で反応は完結した。また、Michael 受容体側の置換基としては、電子供与性により二重結合の反応性が低いと考えられるメトキシ基を持つ基質および *N*-トシルアントラニルアルデヒド誘導体で反応速度の低下が確認された。しかし、 β 位に立体的に嵩高いフェニル基が結合したサリチルアルデヒド誘導体でも反応が完結したように、電子吸引性基の反応速度への影響は小さいと考えられる。

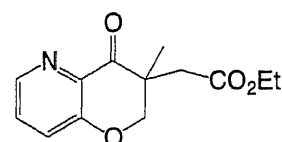
Chromanones



R¹ = H, R² = Me, R³ = Me, 99% yield
 R¹ = 8-MeO, R² = Me, R³ = Me, 98% yield
 R¹ = 6-Cl, R² = Me, R³ = Me, 100% yield
 R¹ = H, R² = Ph, R³ = Et, 97% yield
 R¹ = H, R² = MeO, R³ = Me, 74% yield

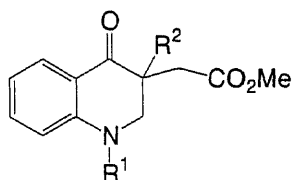


99% yield



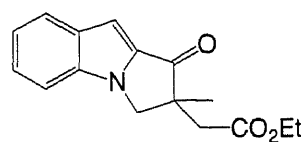
96% yield

Dihydroquinolones



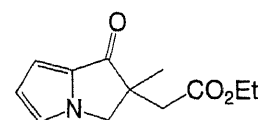
R¹ = Ts, R² = Me, 91% yield
 R¹ = Ts, R² = MeO, 34% yield
 R¹ = Ms, R² = Me, 97% yield

Dihydropyrroloindole



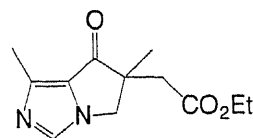
89% yield

Dihydropyrrolizinone



82% yield

Dihydropyrroloimidazole



92% yield

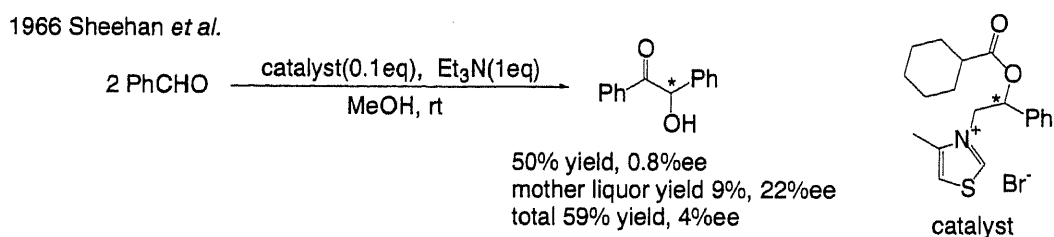
Scheme 34

第二章 ピナフチル骨格を基軸とした光学活性なチアゾリウム塩の開発

第一節 ベンゾイン縮合および Stetter 反応における不斉触媒

ベンゾイン縮合及び Stetter 反応で得られる生成物は、新たな不斉中心を持つことが可能であり、光学活性なアゾリウム塩を用いた不斉反応が検討されている。

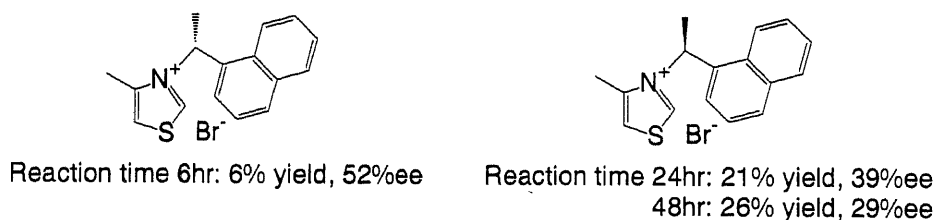
1966 年 Sheehan らにより、最初の光学活性なチアゾリウム塩の合成が報告され、ベンゾイン縮合へ応用された。⁴²⁾ しかしこの触媒は C-N 結合の自由度が高いため、不斉合成には適さず、満足いく結果を与えなかった。興味深いことに、反応液から析出したベンゾインの不斉収率は 0.8%ee であったが、一方、結晶化母液中のベンゾインは、22%ee を示し、ベンゾインは、ラセミ体で析出することが示唆されている (Scheme 35)。



Scheme 35

Sheehan らは、さらに 1974 年に、新たに光学活性なチアゾリウム塩の合成し、ベンゾイン縮合での光学純度の経時変化を報告している。⁴³⁾ トリエチルアミン, MeOH 条件下反応を行ったところ、チアゾリウム塩を加えない状態ではベンゾインのラセミ化は見られないが、チアゾリウム塩を加えた条件では、反応の進行に伴い、光学純度が徐々に低下することを報告している。また、1980 年に Takagi らは、チアゾール環の窒素原子に光学活性なメントール骨格を結合させた触媒を開発し、リン酸バッファー (pH 8) 中で不斉ベンゾイン縮合を行っているが、化学収率・光学収率共に満足な結果は得られていない (Figure 4)。⁴⁴⁾

1974 Sheehan *et al.*



1980 Takagi *et al.*

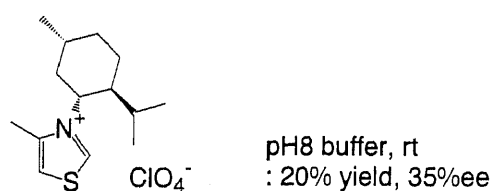
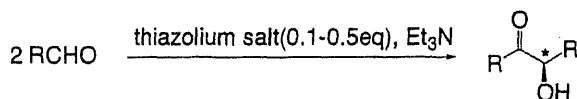
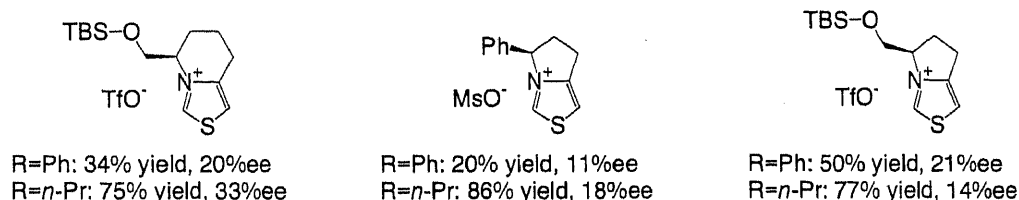


Figure 4

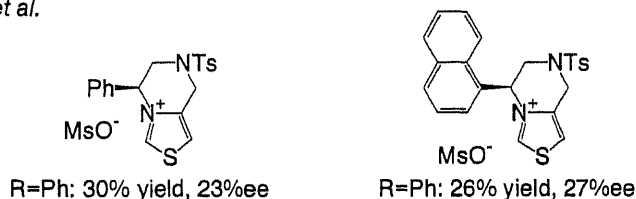
ここまで報告されたチアゾリウム塩は、すべてチアゾール環の窒素原子と側鎖の自由回転が可能である。そこで、自由回転を押さえるべく、チアゾールの4位の炭素と3位の窒素で環を形成した双環性のチアゾリウム塩が、1997年 Leeper ら、⁴⁵⁾ 1998年 Rawal ら⁴⁶⁾により相次いで開発されたが、これらも良い結果を与えていない (Scheme 36)。



1997 Leeper et al.



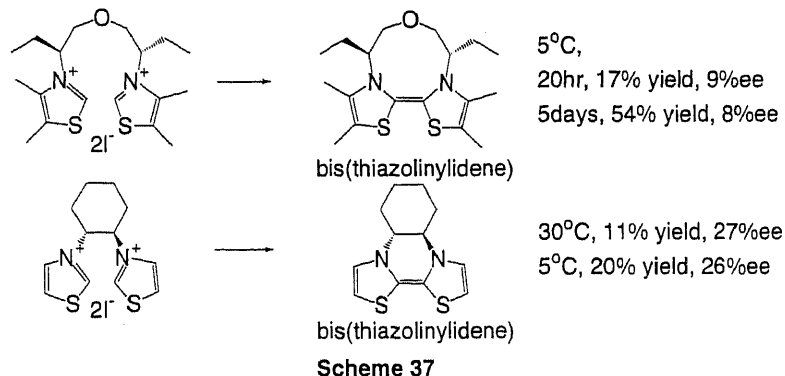
1998 Rawal et al.



Scheme 36

第一章、第一節で示したように、チアゾリウム塩と脱プロトン化されたベタインから生じるビスチアゾリニリデンも触媒活性を示す。単量体およびビス体の幾何異性体と、反応系中には3種類の触媒種が存在することが考えられることから、Lopez らはチアゾールの窒素をもう一分子のチアゾールの窒素と連結したビス型チアゾリウム塩を合成した。反応系中でビスチアゾリニリデン体を形成させ、その触媒のみにより反応を進行させようとしたが、ベンゾイン縮合における触媒活性および不斉収率ともに良い結果を与えていない (Scheme 37)。⁴⁷⁾

1993 Lopez et al.

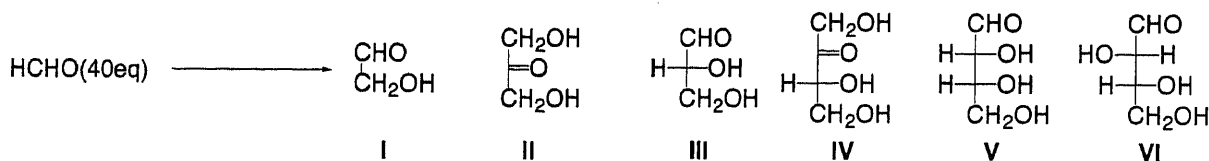


Scheme 37

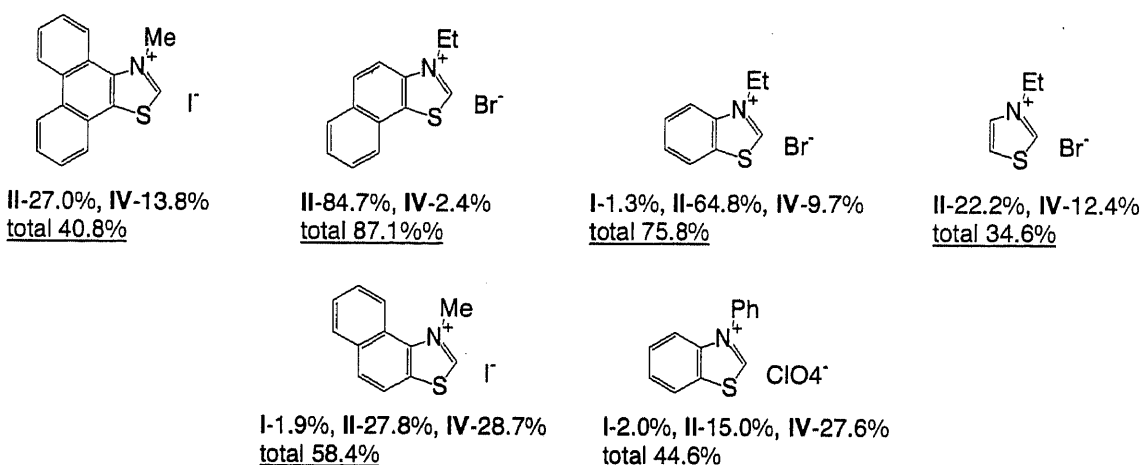
以上のように、光学活性なチアゾリウム塩を用いたベンゾイン縮合は、良い結果を与えていない。

1996年 Enders らは、アゾリウム塩の反応性に関して、以下のような報告を行っている。³⁹⁾

① ホルムアルデヒドの縮合反応において、芳香環と共役していないチアゾリウム塩より、芳香環と共役したチアゾリウム塩の方が、収率が高い (Scheme 38)。



Reaction conditions: thiazolium salt (1eq), Et₃N in DMF, 100°C, 1hr



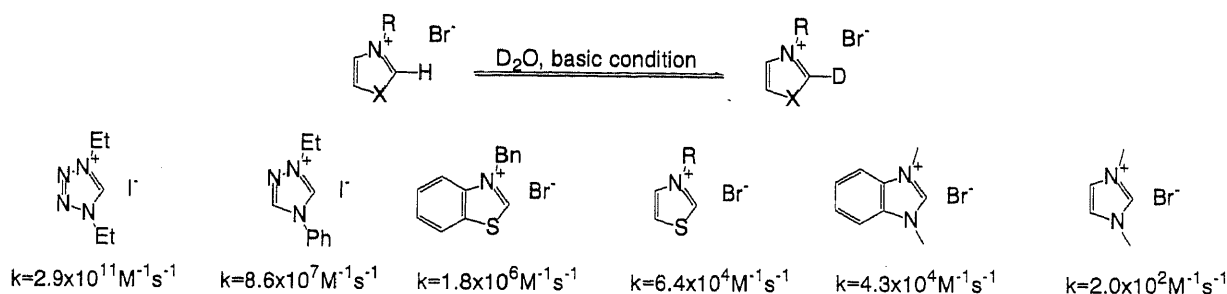
Scheme 38

チアゾリウム塩の2位の脱プロトン化により生じるイリドは、反応系内では、イリドとカルベンの平衡状態にあり (Scheme 39)、イリドの状態ではアルデヒド類に求核攻撃すると考えられている。芳香環の共役による収率の増加は、イリドのアニオンが共役系で安定化し、平衡がイリド側に傾くためと考えられる。



Scheme 39

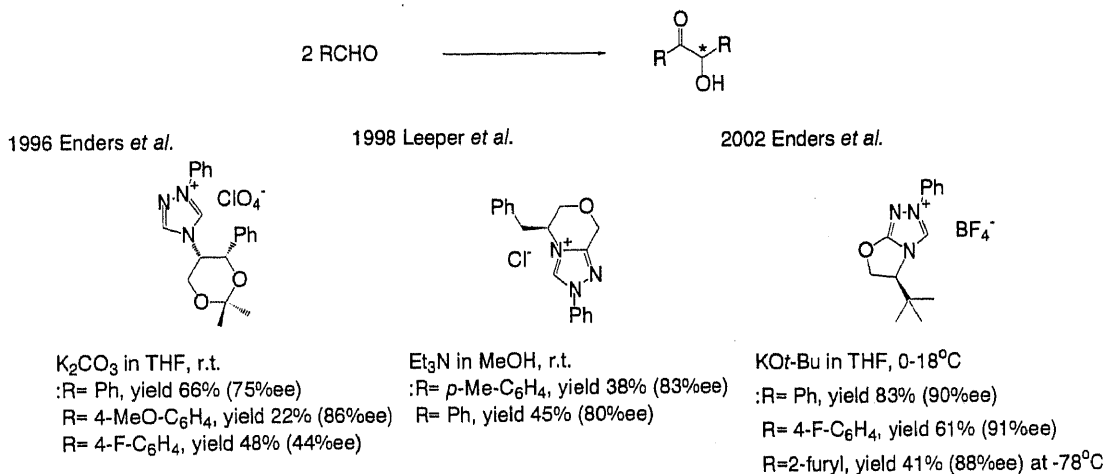
②塩基存在下、アゾリウム塩の酸性プロトンの重水素置換は、イミダゾリウム塩、チアゾリウム塩、トリアゾリウム塩、テトラアゾリウム塩の順で早くなる (Scheme 40)。



Scheme 40

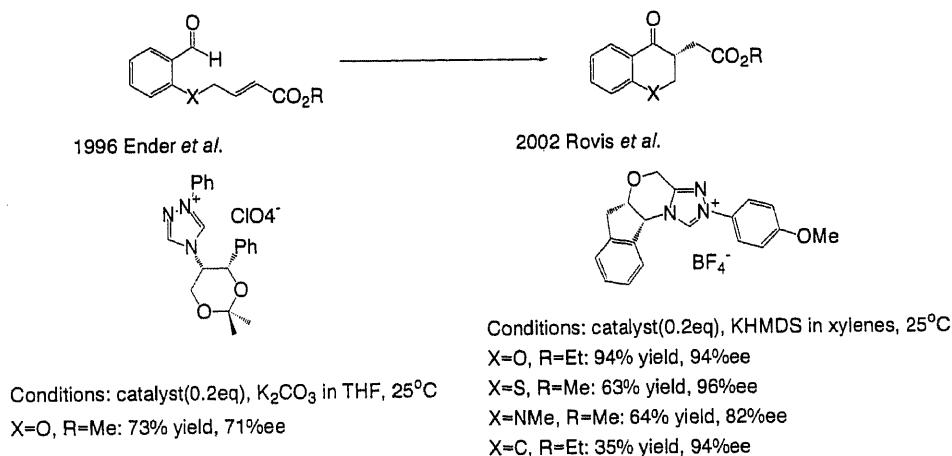
これらの結果をもとに、トリアゾリウム塩の研究が開始され、1996, 2002年に Enders ら、1998

年に Leeper らは、光学活性な トリアゾリウム塩による不斉ベンゾイン縮合を報告し、高い化学収率、光学収率を達成している (Scheme 41)。^{48)・50)}



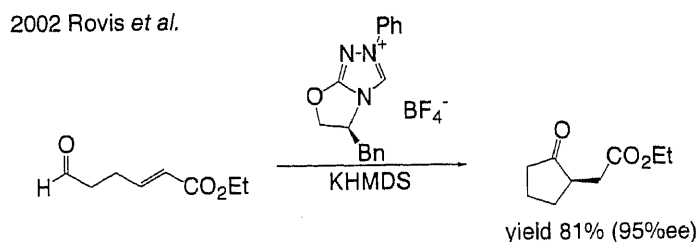
Scheme 41

トリアゾリウム塩系触媒に関しては、第一章第二節で触れた 1995 年の Ciganek の報告をモデルに、Stetter 反応にも応用されている。³²⁾ 1996 年に Enders らが最初に報告し、⁵¹⁾ 次いで 2002 年に Rovis らが不斉反応を報告した。⁶⁾ 特に Rovis らの報告は、化学収率・光学収率ともに非常に高い (Scheme 42)。



Scheme 42

また、Rovis らは、上記報告中で、脂肪族アルデヒドへの応用展開も行っている (Scheme 43)。



Scheme 43

以上のように、近年開発されているアゾリウム塩系不斉触媒は、チアゾリウム塩よりもトリアゾリウム塩の方が優れた化学収率・不斉収率を達成している。

第二節 チアゾリウム塩系不斉触媒の開発-1

第一章で確立した分子内 Stetter 反応を利用した四級炭素を含む複素環骨格形成反応を不斉反応に応用すべく、触媒の開発に着手した。

チアゾリウム塩系触媒とトリアゾリウム塩系触媒が考えられるが、Figure 5 に示したような、入手容易な BINOL の軸不斉を利用したチアゾリウム塩系触媒をデザインした。その理由を以下に示す。

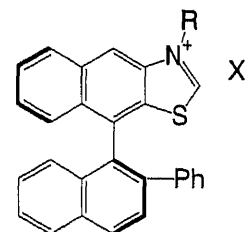
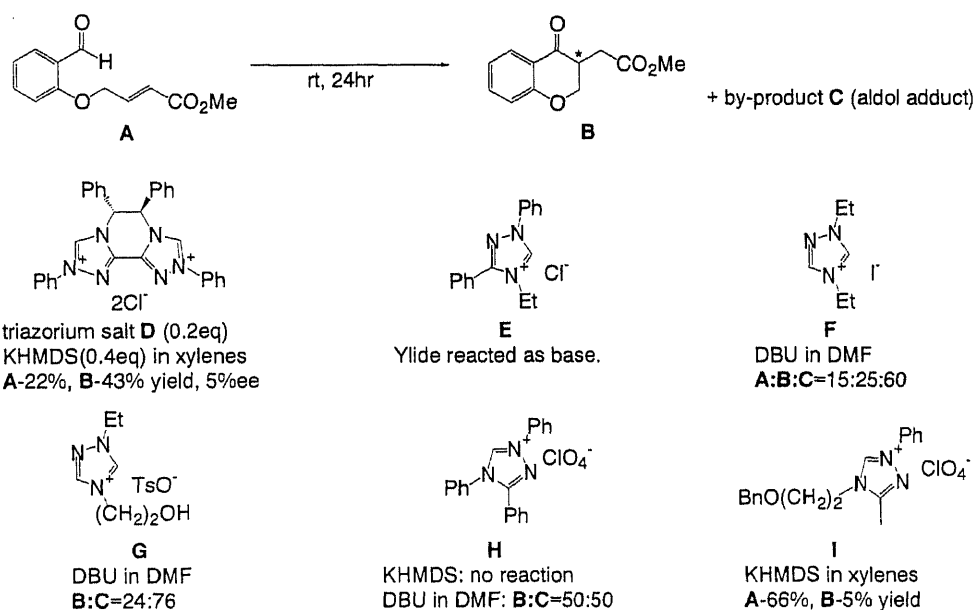


Figure 5

- 既に開発されているチアゾリウム塩系触媒で、高い立体選択性を与えたものはないが、軸不斉を利用した触媒は未着手である。軸不斉を利用した場合、チアゾール環の窒素原子に、直接不斉誘起を施す置換基の導入されたチアゾリウム塩と比較して、反応点近傍は、空間的に空いており、アルデヒドとの反応に有利であると予測できる。
- 1996年の Enders らの報告にあるように、³⁹⁾ 芳香環と共役したナフトチアゾリウム塩系触媒は、触媒活性が高いことが期待できる
- 当研究室では、トリアゾリウム塩系の触媒の反応性を研究したが、良い結果が得られていない。

当研究室の田村は、Scheme 44 に示したようなトリアゾリウム塩を合成し、Stetter 反応を検討した。その結果、 C_2 対称性のチアゾリウム塩 **D** を用いた時に、43%の収率 (5%ee)を与えたが、チアゾリウム塩 **E-I** については、クロマノン体 **B** の収率が低く、反応性と置換基の関係の系統だった解析は困難であった。



Scheme 44

デザインしたチアゾリウム塩の不斉誘起を、ベンゾイン縮合を例に考察すると、以下のような

る。すなわち、ベンズアルデヒドのフェニル基とチアゾール環の窒素上の置換基とが立体障害を避けた形で、エナミン型中間体 **A** を形成する。二分子目のベンズアルデヒドは、エナミン型中間体 **A** に対する攻撃面がピナフチル骨格の軸不斉により限定され、さらに、ナフタレン環の 2 位にフェニル基が結合していることにより、反応面の遮蔽効果が増強される。反応点には、フェニル基との立体障害を避けた形で水素結合を形成しながら接近し、**B** のような遷移状態を形成し、縮合反応が起こることにより、立体選択性が発現されると考えた (Figure 6)。

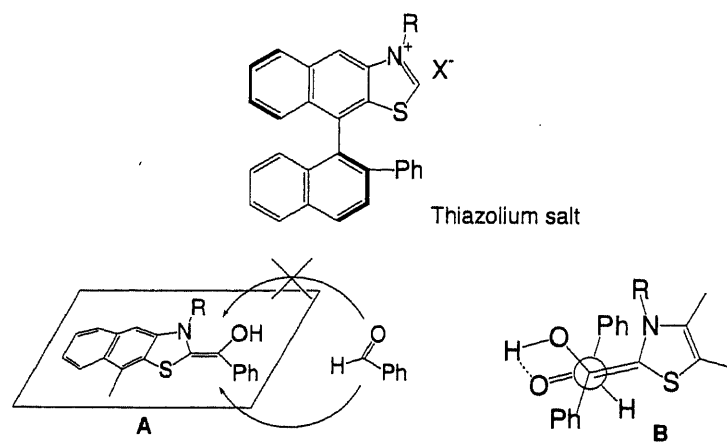
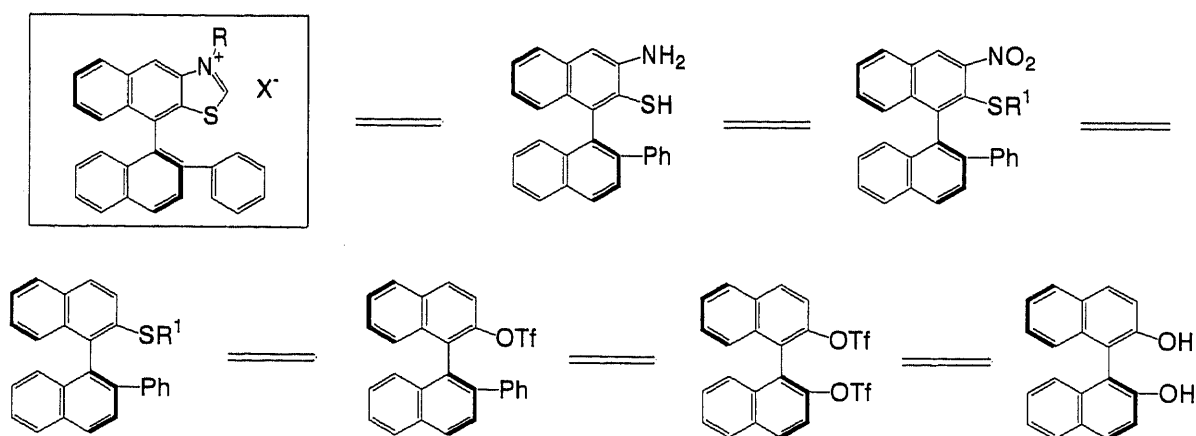


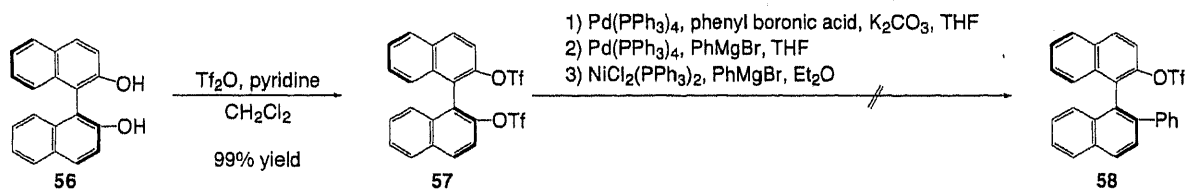
Figure 6

このデザインした新規チアゾリウム塩の逆合成解析を、Scheme 45 に示した。ベンズチアゾール環は、アミノチオフェノールから既知の方法で構築できる。このアミノ基とチオール基の導入や、チアゾール環を遮蔽するフェニル基の導入は、いずれもフェノール性水酸基を足がかりに導入することが可能で、出発物質として市販のピナフトールが利用できる。



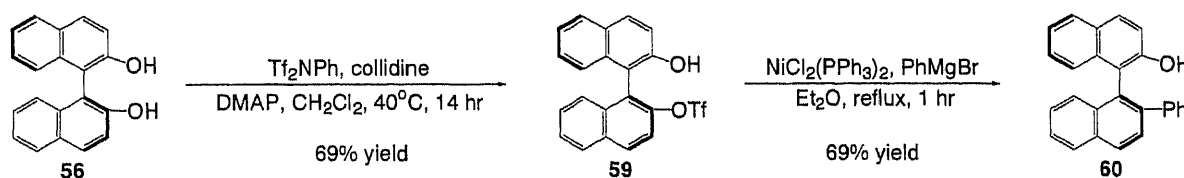
Scheme 45

まず、(*S*)-BINOL (**56**)をトリフルオロメタンスルホン酸無水物でビストリフレート体 **57** とし、⁵²⁾パラジウム触媒やニッケル触媒を用いたクロスカップリング反応によりフェニル基の導入を試みたが、原料回収もしくは原料のエステル基の加水分解物をメインで与え、目的のクロスカップリング体 **58** は得られなかった (Scheme 46)。



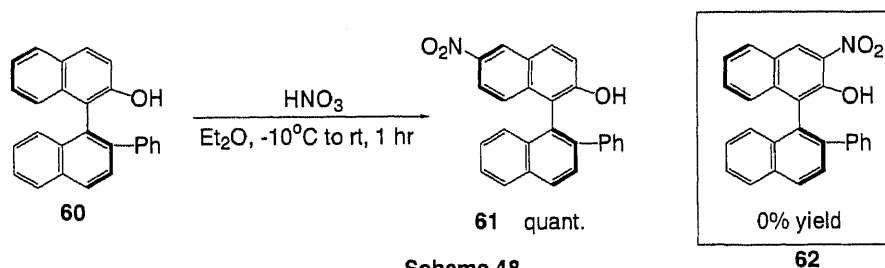
Scheme 46

そこで、Katsuki らが報告しているクロスカップリング法を用いることとした。⁵³⁾ すなわち、(*S*)-BINOL (56)をモノトリフレート 59 へ誘導した後、ニッケル触媒およびグリニヤール試薬を利用した玉尾-熊田-Corriu 反応によりフェニル基が導入されたカップリング成績体 60 を得た (Scheme 47)。



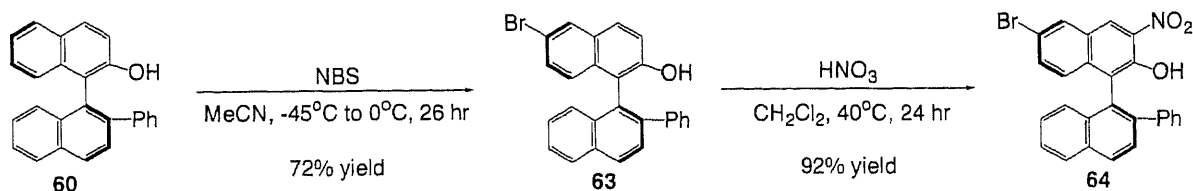
Scheme 47

次に、得られた 60 の 3 位にニトロ基を導入しようとしたが、選択的に 6 位にのみニトロ基が導入された 6 位ニトロ体 61 のみが得られ、目的の 3 位ニトロ体 62 はまったく得られなかった。ナフトール体 60 の求電子的反応の活性部位は、6 位であることが示唆された (Scheme 48)。



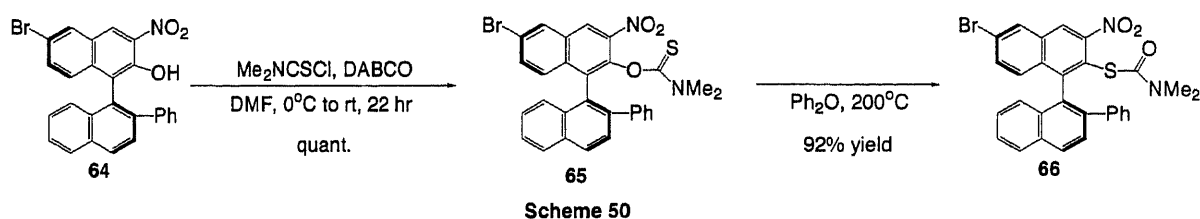
Scheme 48

そこで、6 位を一旦保護した後、それから 3 位にニトロ基を導入することとした。保護基については、チアゾリウム塩を合成した場合に電子環境を変化させる置換基導入の足がかりになることが考えられ、また、接触還元等で容易に除去も可能なことから、臭素原子とすることとした。ナフトール体 60 を、*N*-ブロモスクシンイミドで臭素化したところ、10%程度 3, 6 位が臭素化された化合物の生成が見られたものの、ほぼ選択的に 6 位 Br 体 63 が得られ、続くニトロ化により 3 位ニトロ体 64 を得た (Scheme 49)。

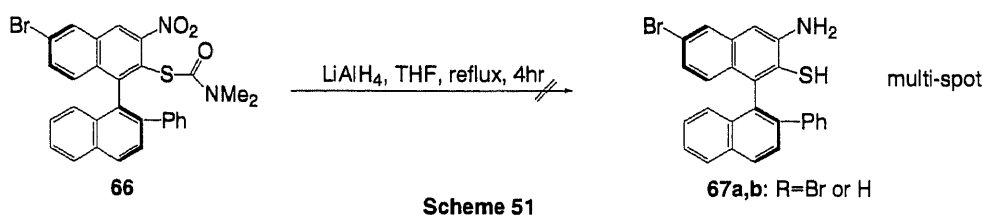


Scheme 49

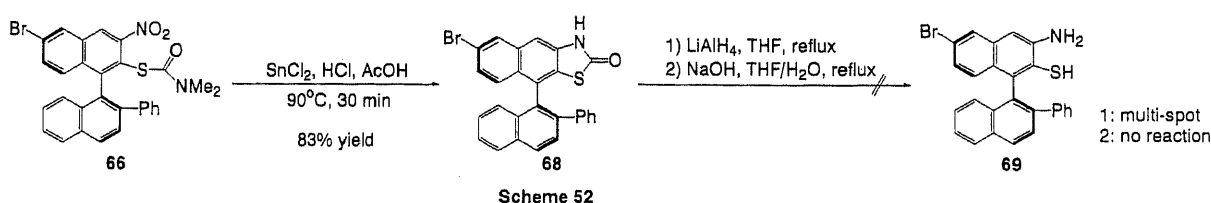
アミノ基への変換が容易なニトロ基の選択的導入に成功したため、次に、2位のフェノール性水酸基への硫黄原子の導入を検討した。一般的にフェノール系水酸基の硫黄原子への置換は、まず、フェノール性水酸基をチオカルバモイル化し、得られた *O*-チオカルバメート体を、熱的 Newman-Kwart 転移により、*S*-チオカーバメート体へ変換させ、芳香環に硫黄原子を導入する方法が知られている。そこで、Meier らの方法を参考に、⁵⁴⁾ DABCO を塩基として使用した方法で 3位ニトロ体 **64** のフェノール性水酸基を *O*-チオカルバモイル化した。得られた *O*-チオカルバメート体 **65** は、無溶媒条件では加熱溶解しなかったため、高沸点溶媒として Meier らが使用しているジフェニルエーテルを用い 200°C で加熱することにより、芳香環に硫黄原子が直接結合した *S*-チオカーバメート体 **66** を得た (Scheme 50)。



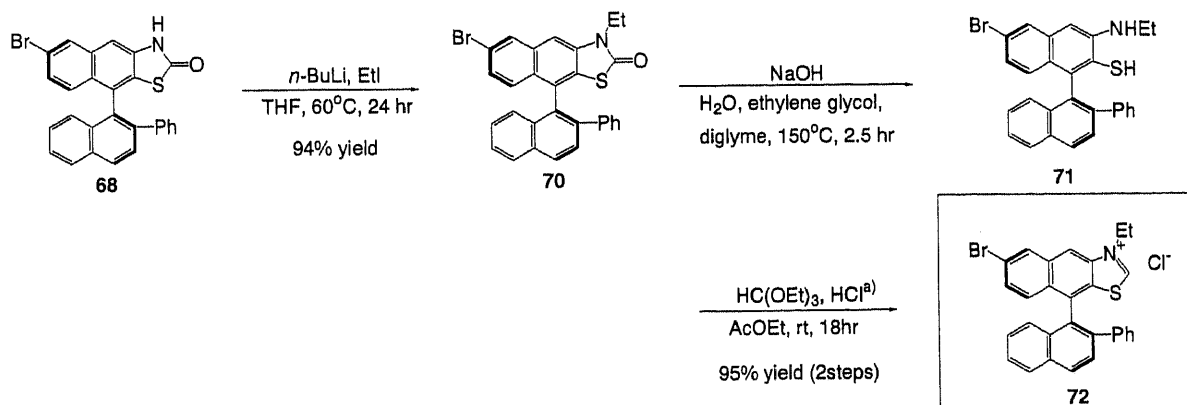
次に水素化リチウムアルミニウムを用いた還元により、*S*-チオカーバメート体 **66** を、アミノチオフェノールを持つ **67a,b** への化合物への変換を試みたが、複雑な混合物を与えたため、段階的にニトロ基をアミノ基に、*S*-チオカーバメートをチオフェノールに変換することとした (Scheme 51)。



極力チオフェノール体の取扱いは避けたいため、先にニトロ基の選択的還元を試みた。その結果、塩化第二スズの条件で、ニトロ基が還元されてアミノ基を生じ、そのアミノ基が *S*-チオカーバメートのカルボニル基を求核攻撃して生じるチアゾリジノン体 **68** が得られてきた。チアゾリジノン体 **68** は加水分解条件で非常に安定でまったく反応が進行せず、また、水素化リチウムアルミニウムによる還元では、複雑な混合物を与え、目的のチオフェノール体 **69** は得られなかった (Scheme 52)。

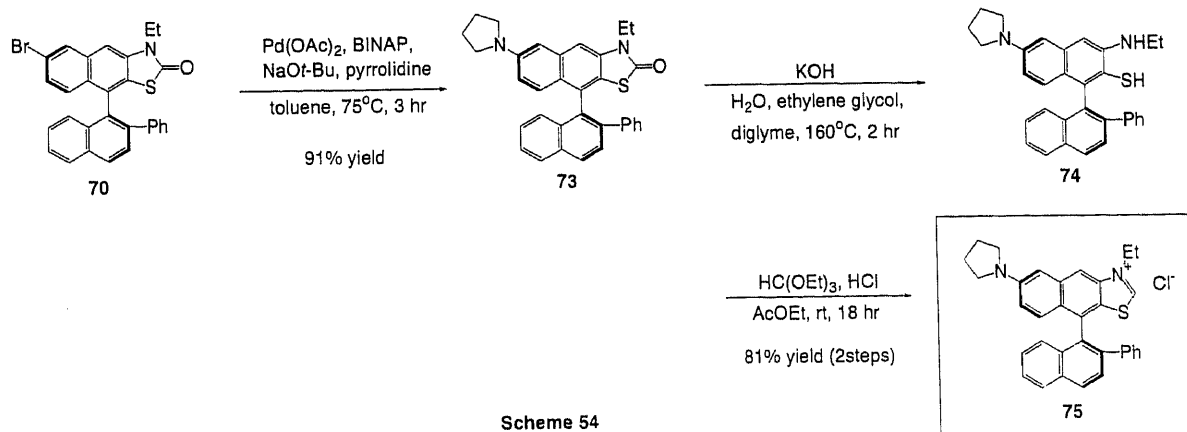


そこで、チアゾリジノン体 **68** を *N*-エチル化した後、加水分解を行った結果、アルカリ条件下、水-エチレングリコール-ジグリムを溶媒として用い、150°Cで速やかに加水分解が進行し、アミノチオフェノール体 **71** が得られた。チアゾリジノン体 **68** での加水分解が進行しなかった原因は、系中で形成される窒素-金属結合によりチアゾリジノン環が安定化していたためと考えられる。なお、ここで得られたアミノチオフェノール体 **71** は、空気に対して非常に敏感な化合物で、反応は完全脱気状態で行う必要があった。そこで、アミノチオフェノール体 **71** は結晶化やシリカゲルカラムクロマトでの精製操作は行わず、粗生成物のまま、Jenkins らの方法を参考に、⁵⁵⁾ 塩酸酸性条件下、オルトギ酸トリエチル-酢酸エチル中で攪拌することにより、目的のチアゾリウム塩 **72** の合成に成功した (Scheme 53)。



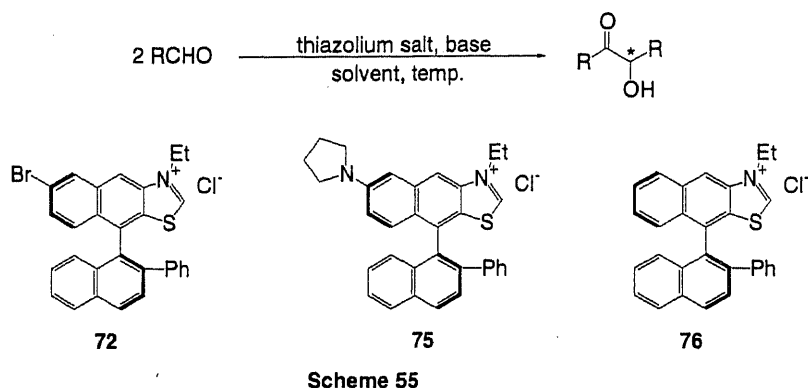
Scheme 53

さらに、触媒の電子密度の違いとベンゾイン縮合や, Stetter 反応における触媒活性の相関を調査する目的で、臭素原子を、ピロリジンで置換したチアゾリウム塩も合成することとした。チアゾリウム塩 **72** へのピロリジン環の導入は困難が予想されたため、チアゾリジノン体 **70** への導入を試みた。その結果、パラジウム触媒を用いた Buchwald らの条件によりクロスカップリング反応は速やかに進行し、クロスカップリング体 **73** を得た。⁵⁶⁾ 続くアルカリ加水分解、チアゾリウム塩化は、チアゾリウム塩 **72** を合成したルートに従い、目的のチアゾリウム塩 **75** の合成に成功した (Scheme 54)。



Scheme 54

ここで合成したチアゾリウム塩 **72**, **75** および当研究室の佐藤が合成した **76** を用いて、まずはモデル反応としてベンゾイン縮合を行った (Scheme 55)。



下に記載したような反応条件下、どのチアゾリウム塩を用いた場合も、目的のベンゾインはまったく得られなかった。

アルデヒド：ベンズアルデヒド、*p*-アニスアルデヒド、*p*-ニトロアルデヒド、2-フルアルデヒド、ヘプタナール、ブタナール

塩基：トリエチルアミン、炭酸カリウム、KO*t*-Bu, pH8 リン酸緩衝液

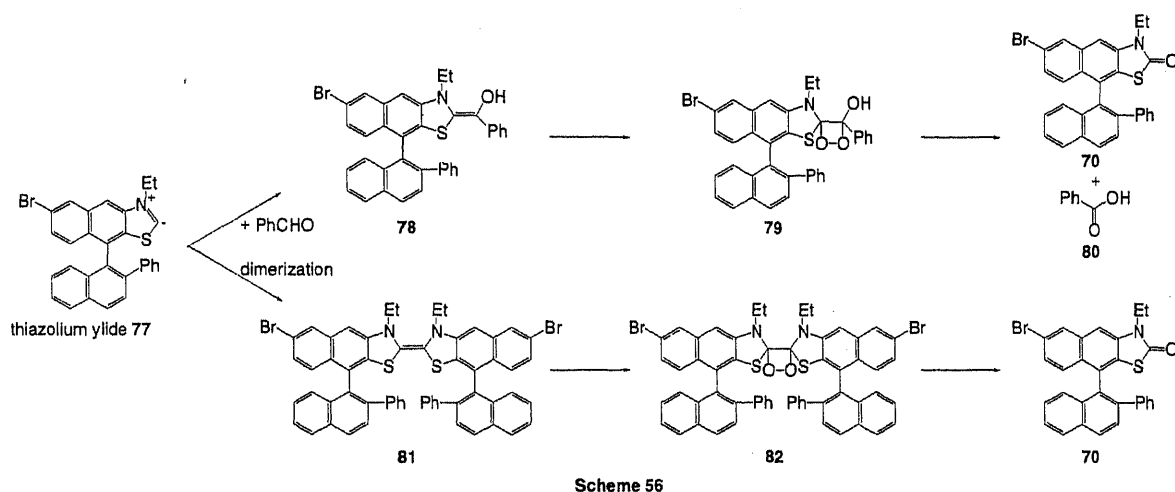
溶媒：アルコール系溶媒、DMF、DMSO、H₂O

添加剤：トリエチルアミン塩酸塩

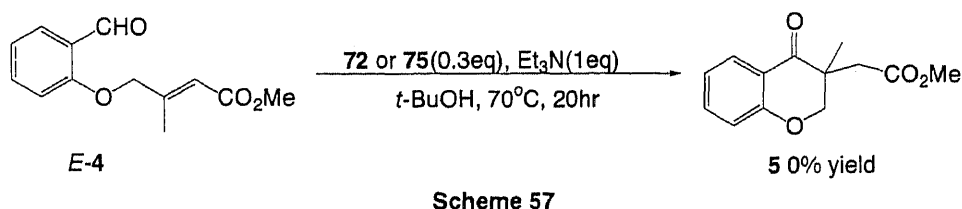
温度：25-80℃

分解物が非常に多く、詳細な副反応の解析は困難であったが、**72** を用い、一回減圧による窒素置換を行った反応では、ベンズアルデヒドの縮合反応で、副生成物としてチアゾリジノン体 **70** が検出されたことから、反応活性種は、酸素に対して反応性が高いことが推測された。

生成機構は、Scheme 56 に示した二通りが考えられる。上の経路を辿るとすると、安息香酸 **80** が生成するが、実際には検出されていないため、下の経路を辿っている可能性が高い。なお、ベンゾイン縮合において **78** のようなエナミン体が酸化され、安息香酸を生成することは、既知情報である。⁵⁷⁾



また、チアゾリウム塩 **72**, **75** に関しては、第一章で確立した、分子内 Stetter 反応への応用を試みたが、目的の環化体は得られなかった (Scheme 57)。



チアゾリウム塩 **72**, **75** および **76** が、触媒活性を示さなかった理由としては、前述したビス体の生成のほかに、以下の 3 つが考えられるが、どれが主要因であるか確証のあるデータは得られていない。

① イリドの溶解度

ベンゾイン縮合では、通常 0.2-0.5 当量程度のチアゾリウム塩が使用される。多くの溶媒系で、塩基を加えると即座に析出物が確認されるため、反応系中で十分量の触媒活性種が存在せず、反応が進行しなかったことが考えられる。

② アニオンの安定化による触媒活性の低下

長い共役系を持っているため、塩基による脱プロトン化で生じたイリド **77** のアニオンもしくはベンズアルデヒドとイリドから生成した中間体類が安定化し、ベンズアルデヒドへの十分な求核性が得られなかった。

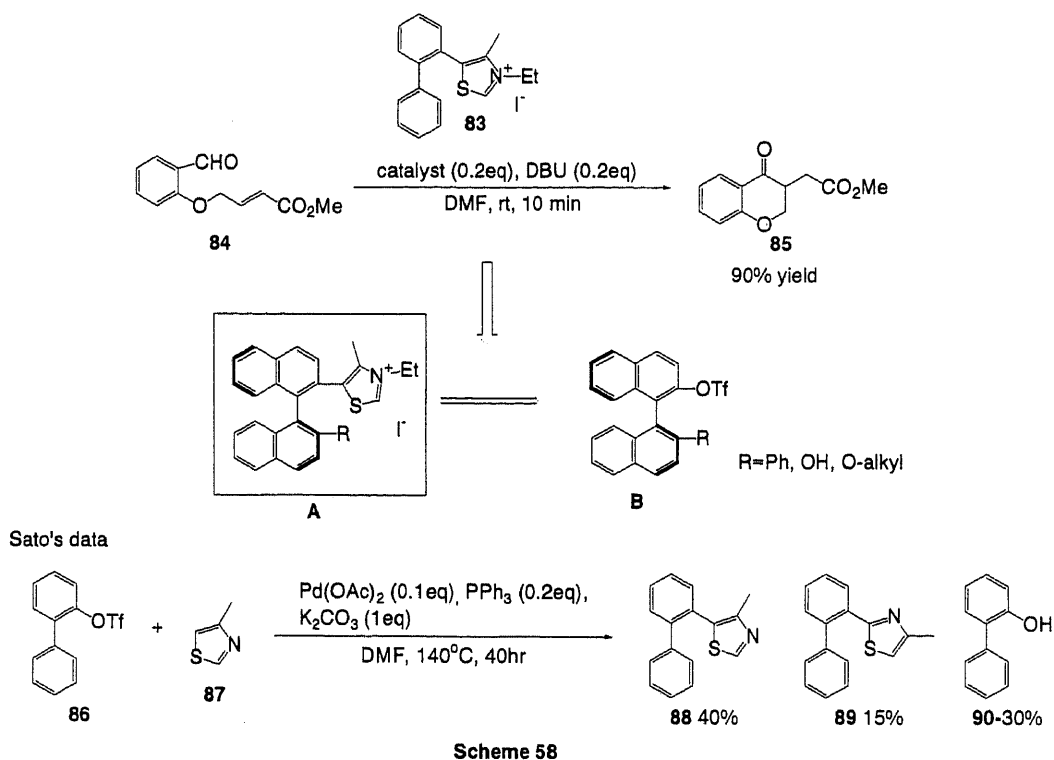
③ 立体的要因

触媒デザイン段階で述べたが、立体的要因による触媒活性低下の可能性は低いと考えられるが、現状、否定できるデータを持ち合わせていない。

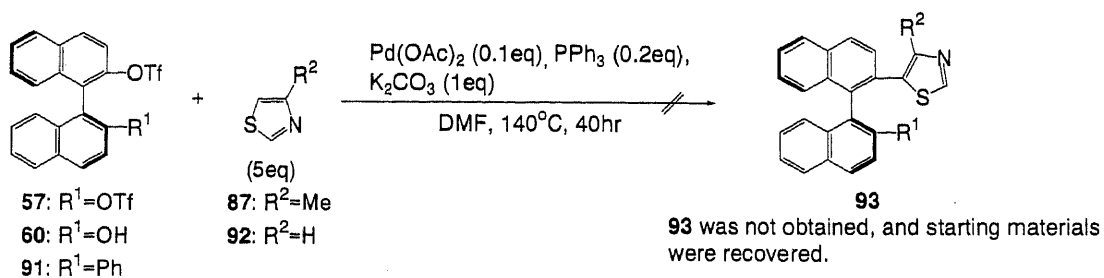
以上述べたように、ピナフチル骨格を分子内に含むチアゾリウム塩 **72**, **75** に関しては、ベンゾイン縮合および Stetter 反応での触媒活性は見られなかった。

第三節 チアゾリウム塩系不斉触媒の開発-2

ナフタレン環と共役したチアゾリウム塩 **72**, **75** に触媒活性が見られなかったため、他の触媒合成に着手した。当研究室の佐藤は、ビフェニル型のチアゾリウム塩 **83** を合成し、Ciganek が報告した基質 **84** を用いて分子内 Stetter 反応を行った。³²⁾ その結果、塩基として DBU を 0.2 当量用い、DMF 中、室温下わずか 10 分で、90% の収率で反応が進行することを見出した (Scheme 58)。この知見を活かして、A のようにチアゾール環の 5 位とピナフチル環の 2 位で結合したチアゾリウム塩を合成できれば、高い触媒活性が期待できる。佐藤は、パラジウム触媒を利用した 4-メチルチアゾール **87** とビフェニルモノトリフレート体 **86** のクロスカップリング反応によりチアゾリウム塩 **83** を合成しており、同様の手法を基質 **B** に応用できれば、短工程で光学活性なチアゾリウム塩が合成できることになることから、クロスカップリング反応の検討に着手した。

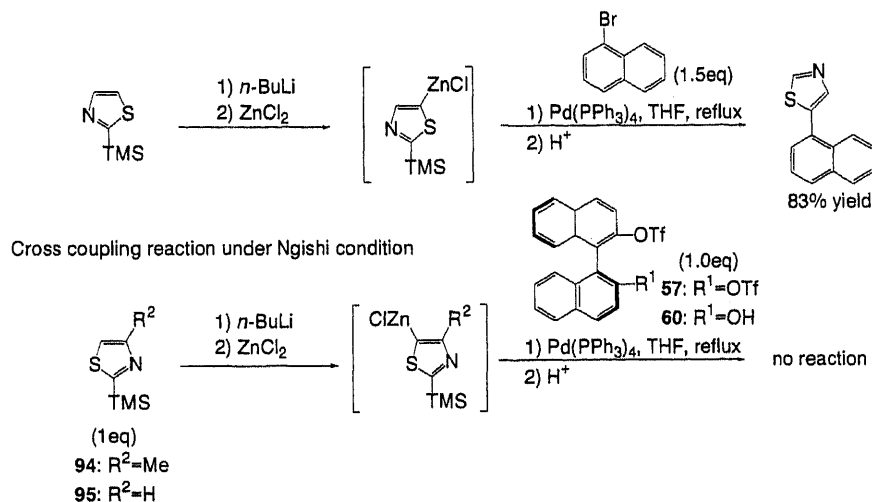


まず、**57**, **60**, **91** の基質について、**83** を合成した反応条件で、クロスカップリング反応を行ったが、クロスカップリング体 **93** は得られず、原料回収に終わった (Scheme 59)。

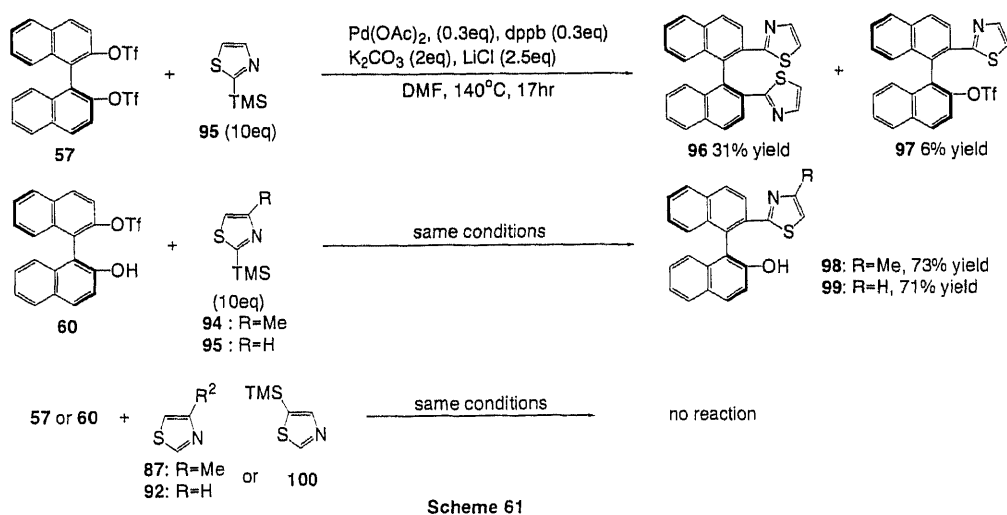


そこで、Skjærbæk らの方法を参考に、⁵⁸⁾ ビストリフレート体 **57** およびモノトリフレート体 **60** に、根岸カップリング反応を試みたが、この反応もまったく進行せず、原料が回収された (Scheme 60)。

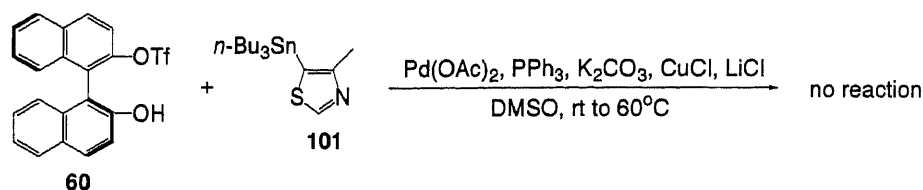
2001 Skjærbæk *et al.*



次にこの反応で使用した、2-トリメチルシリルチアゾール **95** を用い、パラジウム触媒下ビストリフレート体 **57** とのクロスカップリング反応を行うと、チアゾールの 2 位で結合した化合物としてビスカップリング体 **96** とモノカップリング体 **97** をそれぞれ収率 31%、6% で得た (Scheme 61)。同じ反応条件を、モノトリフレート体 **60** に適用させたところ、やはりチアゾールの 2 位とのクロスカップリング体 **99** が、71% の収率で生成した。また、4-メチル-2-トリメチルシリルチアゾール **94** をモノトリフレート体 **60** に用いた場合も、73% の収率でチアゾールの 2 位とのクロスカップリング体 **98** を与えた。興味深いことに、トリメチルシリル基がないチアゾール **87**, **92** や 4 位がトリメチルシリル基で置換されたチアゾール **100** については、クロスカップリング反応が進行しなかったことから、2 位がトリメチルシリル基で置換されたチアゾールの特異的な反応と考えられた。



また、Stille カップリング反応として、1999 年に Corey らは、Stille カップリング条件に、一価の銅塩とリチウム塩を加えることにより、立体障害の大きな基質へのクロスカップリング反応が促進されることを報告している。⁵⁹⁾ その方法を参考に Stille カップリング反応を行ったが、反応は進行せず、スズ試薬が分解したのみであった (Scheme 62)。



Scheme 62

以上述べたように、ビナフチル骨格 2 位へのチアゾールのクロスカップリング反応は、2-トリメチルシリルチアゾール **95** または 4-メチル-2-トリメチルシリルチアゾール **94** を用いた場合でのみ、チアゾール環 2 位でのカップリング体を得た。しかし、この反応は、ケイ素原子が関与する非常に興味深い知見である。反応機構は、パラジウム触媒と有機ケイ素試薬の組み合わせで進行する檜山カップリングと考えている。⁶⁰⁾ 通常、檜山カップリングでは、テトラブチルアンモニウムフルオライド等の有機ケイ素試薬の活性化剤が必要であるが、今回の反応ではそれらを添加せずに反応が進行している。その理由としては、通常檜山カップリングで用いられるビニルシラン化合物やアリールシラン化合物と比較して、4-メチル-2-トリメチルシリルチアゾール **94** や 2-トリメチルシリルチアゾール **95** の C-Si 結合は分極が大きく、トランスメタル化が、容易に進行したためであると考えている。

第四節 第二章総括

1) ビナフチル骨格の軸不斉を利用した長い共役系を持つ 2 種類のチアゾリウム塩の合成に成功した (Figure 7)。しかし、ベンゾイン縮合および Stetter 反応では、触媒活性を示さなかった。

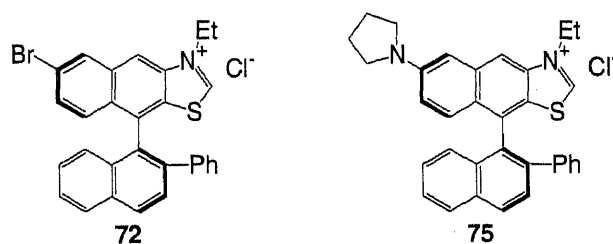
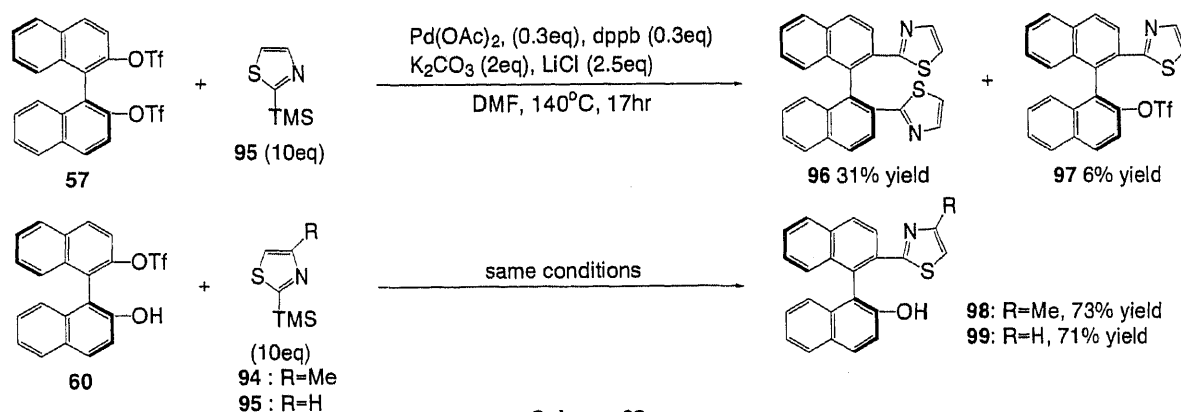


Figure 7

2) ビナフチル骨格 2 位とチアゾール環 5 位が縮合した光学活性なチアゾリウム塩を合成する過程で、パラジウム触媒を用いた 2-トリメチルシリルチアゾールまたは 4-メチル-2-トリメチルシリルチアゾールと、ビナフチル-2-トリフレート体とのクロスカップリング反応で、チアゾール体 2 位での選択的クロスカップリング法を見出した (Scheme 63)。通常、ビナフチルの 2 位はクロスカップリング反応が進行しにくいですが、この反応を発展させ、位置選択的なクロスカップリング反応を見出せば、チアゾールを含めて、種々の光学活性なアゾリウム塩の簡易合成が可能になる。具体的には、テトラブチルアンモニウムフルオライド等の有機ケイ素試薬の活性化剤を用いる方法、または、トリメチルシリル基の代わりに活性の高いジフルオロメチルシリル基を有するチアゾールを用いて、アゾール合成を検討したい。



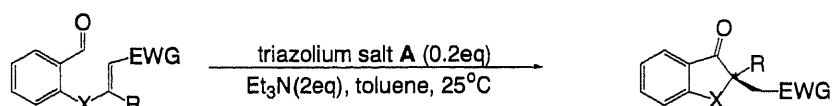
Scheme 63

結語

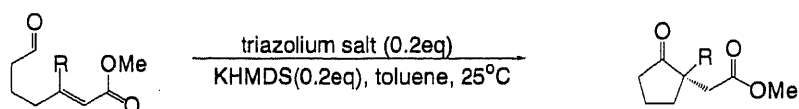
著者は、Green chemistry の見地から、チアゾリウム塩が触媒するベンゾイン縮合および Stetter 反応に着目し、研究を開始した。その結果、チアゾリウム塩を利用した分子内 Stetter 反応により、分子内に四級炭素を含むクロマノン誘導体、ジヒドロキノロン誘導体、ジヒドロピロリジン誘導体、ジヒドロピロロイミダゾロン誘導体およびジヒドロピロロインドール誘導体の一般的構築法を見出した。また、それらの反応を不斉反応に応用すべく、ピナフチル骨格の特徴を活かした軸不斉型のチアゾリウム塩の合成に成功した。しかし、ベンゾイン縮合や Stetter 反応への応用では、触媒活性が見られず、不斉反応への応用には課題を残した。また、新たなチアゾリウム塩触媒合成の一環として、パラジウム触媒を用いた 2-トリメチルシリルチアゾールまたは 4-メチル・2-トリメチルシリルチアゾールと、ピナフチル・トリフレート体とのクロスカップリング反応で、チアゾール体 2 位での選択的クロスカップリング法を見出した。今後はこのクロスカップリング法を発展させ、ピナフチル骨格を利用した光学活性なアゾリウム塩の合成を行う予定である。

なお、著者らと同様にアゾリウム塩系有機触媒の開発研究が Rovis らにより行われており、2004 年に、トリアゾリウム塩を触媒として用い、光学活性な四級炭素を含む複素環の構築に成功したことが報告された (Scheme 64)。⁶¹⁾

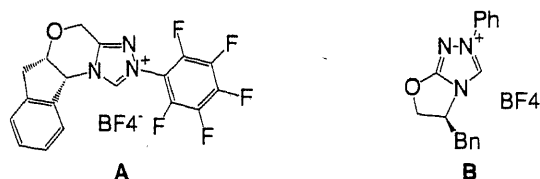
2004 Rovis *et al.*



X=O, R=Et, EWG=CO₂Me, yield 96% (97%ee)
 X=S, R=Et, EWG=CO₂Me, yield 95% (92%ee)
 X=CH₂, R=Me, EWG=CO₂Et, yield 95% (99%ee)
 X=OCH₂, R=Ph, EWG=COMe, yield 55% (99%ee)



catalyst A, R=Me: yield 0%
 catalyst A, R=CO₂Me: yield 78% (65%ee)
 catalyst B, R=CO₂Me: yield 86% (90%ee)



Scheme 64

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導並びに御鞭撻を賜りました本学薬学部教授、濱田康正先生に深甚なる感謝の意を表します。

折に触れ多くの有益な御助言並びに御激励を賜りました名城大学薬学部助教授、原脩先生、本学薬学部講師、牧野一石先生に厚く感謝いたします。

本研究の開始以来、実験に御協力いただきました、佐藤文彦修士、田村努修士に心から感謝いたします。

スペクトルデータの測定に御協力いただきましたエーザイ株式会社、浅井直樹博士、後藤田正晴修士、高橋嘉政修士、真木憲次修士、本学分析センターの皆様、名城大学分析センターの皆様心から感謝いたします。

4年間に渡る学生生活で共に研究生活を送りました本学薬学部薬化学研究室の皆様感謝いたします。

また、本学への留学への機会を与えていただきましたエーザイ株式会社プロセスケミストリー研究所、左右田茂所長、水野正則室長に心から感謝いたします。

研究に御理解、御協力、御声援くださいましたエーザイ株式会社鹿島事業所の皆様感謝いたします。

最後に筆者に有機合成の興味深さを教えてくださいました前熊本大学薬学部教授 國枝武久先生、熊本大学薬学部助教授、石塚忠夫先生、熊本大学薬学部助手、松永浩文先生に心から感謝いたします。

本研究は、家族、そして御協力いただいた全ての方々のご理解とご支援による成果であり、ここに感謝の意を表し、本論文を捧げます。

Experimental Section

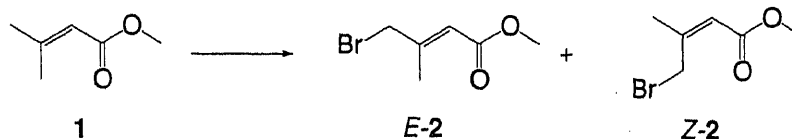
General.

Melting points were determined on a Yamato MP-21 apparatus and are uncorrected. IR spectra were measured with a Perkin-Elmer 1600 FTIR spectrometer. ^1H -NMR and ^{13}C -NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ALPHA 400 or JEOL JNM-AL 400 spectrometers with tetramethylsilane or CHCl_3 as an internal standard. Optical rotations were measured with a Jasco DIP-1000 digital polarimeter.

TLC was done on precoated (0.25 mm) Merck silica gel F-254 plates. Silica gel (FL-100D; Fuji Silysia Chemical Ltd.) was used for column chromatography.

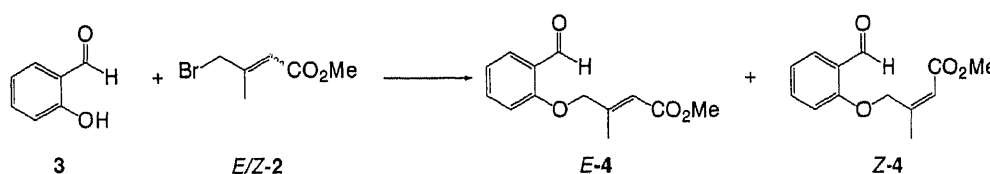
Experiments concerning Chapter 1

Methyl (*E*)-4-bromo-3-methyl-2-butenoate (*E*-2) and *Z*-2



To a solution of methyl 3-methylbut-2-enoate 1 (50.12 g, 438.93 mmol) in CCl_4 (450 mL), NBS (78.12 g, 438.93 mmol, 1.0 *eq.*) and benzoyl peroxide (0.24 g, 1.00 mmol, 0.002 *eq.*) were added at rt under nitrogen atmosphere. The suspension was refluxed for 8 hr, and then cooled with ice-water bath. Precipitated succinimide was removed by filtration and the organic phase was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* at 30°C and the residue was purified by distillation (80-84 °C/8.0 mmHg) to give the *E/Z* mixture of 2 (58.24 g, 301.70 mmol, 69 % yield, *E/Z*=53:47 by $^1\text{H-NMR}$) as colorless oil. *Z*-2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.05 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J=1.2$ Hz). *E*-2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.28 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.97 (1H, d, $J=1.2$ Hz).⁶²⁾

Methyl (*E*)-4-(2-formylphenoxy)-3-methyl-2-butenoate (*E*-4) and *Z*-4



To a solution of salicylaldehyde 3 (3.66 g, 30.0 mmol) in DMF (15 mL), K_2CO_3 (5.39 g, 39.0 mmol, 1.3 *eq.*) and *E/Z* mixture of 2 (6.95 g, 36.0 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and the reaction mixture was stirred for 12 hr. The reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 4/1) to give *E*-4 (3.12 g, 13.32 mmol, 44 % yield) as colorless crystals and *Z*-4 (2.26 g, 9.64 mmol, 32 % yield) as as pale yellow oil. *E*-4: mp 78°C; IR (neat) ν_{max} : 760, 844, 1150, 1228, 1596, 1678, 1718 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.25 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.08 (1H, dd, $J=1.5, 2.9$ Hz), 6.92

(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.08 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.55 (1H, ddd, $J=2.0, 7.6, 8.8$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=2.0, 7.8$ Hz), 10.6 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 15.7, 51.2, 71.8, 112.6, 115.8, 121.4, 125.1, 128.8, 135.8, 151.7, 160.1, 166.4, 189.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ 257.0790; found, 257.0773. *Z*-4: IR (neat) ν_{max} : 757, 1024, 1152, 1210, 1598, 1687, 1711 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.09 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 3.74 (3H, s), 5.34 (2H, s), 5.89 (1H, dd, $J=1.7, 3.2$ Hz), 7.03-7.07 (2H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J=2.0, 8.1$ Hz), 10.53 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 21.4, 51.3, 67.6, 112.6, 117.4, 121.0, 124.8, 128.6, 136.1, 155.1, 160.6, 166.3, 189.5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ 257.0790; found, 257.0790.

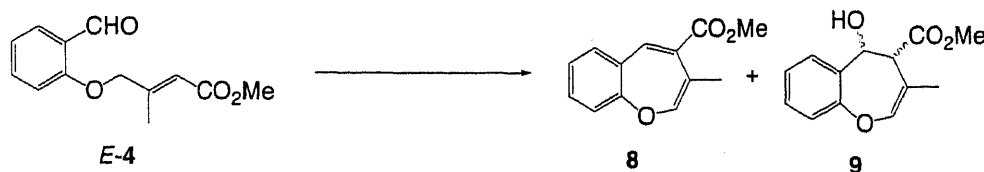
Methyl (3-methyl-4-oxo-2*H*-chroman-3-yl)acetate (5)



To a suspension of *Z*-4 (70.3 mg, 0.300 mmol, 0.30 *eq.*) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (24.3 mg, 0.09 mmol) in *t*BuOH (1.4 mL), triethylamine (41.8 μL , 0.30 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After being heated at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1*N*HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 99/1) to give 5 (69.6 mg, 0.297 mmol, 99 % yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 759, 1023, 1202, 1479, 1606, 1687, 1736 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.82 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.24 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=0.8, 8.7$ Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 19.1, 37.6, 43.7, 51.7, 74.2, 117.7, 119.5, 121.7, 127.9, 135.8, 161.1, 171.1, 195.3; Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 66.66; H 6.02. Found: C, 66.34; H, 6.02.; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ 257.0790; found, 257.0790.

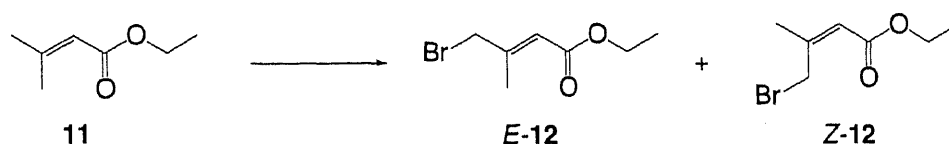
Methyl 3-methyl-1-benzoxepine-4-carboxylate (8)

Methyl 5-hydroxy-3-methyl-4,5-dihydro-1-benzoxepine-4-carboxylate (9)



To a solution of *E*-4 (93.7 mg, 0.400 mmol) in DMF (0.6 mL), DBU (55.8 μ L, 0.400 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under nitrogen atmosphere. After warmed at 70°C for 15 hr, the reaction was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give 8 (74.0 mg, 0.342 mmol, 86 % yield) as colorless crystals and 9 (5.2 mg, 0.022 mmol, 6 % yield) as colorless oil. 8: mp 89°C; IR (neat) ν_{max} : 750, 819, 861, 1145, 1160, 1183, 1214, 1434, 1450, 1610, 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.55 (3H, d, *J*=1.5 Hz), 3.78 (3H, s), 6.65 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 7.00 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=7.8 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.8, 51.3, 107.6, 111.3, 114.9, 121.5, 123.1, 126.0, 128.4, 142.1, 155.0, 155.7, 167.2; HRMS-EI (*m/z*): [M]⁺ calcd for C₁₃H₁₂O₃ 216.0786; found, 216.0793. 9: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.20 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.90 (1H, d, *J*=2.7 Hz), 5.11-5.17 (1H, m), 5.97 (1H, s), 6.88-7.48 (4H, m) with minor peaks.

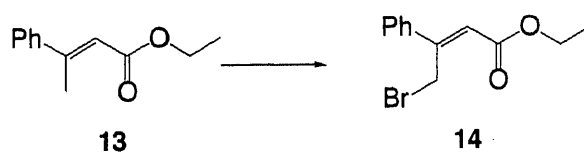
Ethyl (*E*)-4-bromo-3-methyl-2-butenolate (*E*-12) and *Z*-12



To a solution of ethyl 3-methylbut-2-enoate 11 (48.92 g, 381.65 mmol) in CCl₄ (400 mL), NBS (67.93 g, 381.65 mmol, 1.0 *eq.*) and benzoyl peroxide (0.24 g, 1.00 mmol, 0.003 *eq.*) were added at rt under nitrogen atmosphere. The suspension was refluxed for 23 hr, and then cooled with ice-water bath. Precipitated succinimide was removed by filtration and the organic phase was washed with saturated Na₂SO₃ *aq.* and saturated NaCl *aq.* subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* at 30°C and the residue was purified by distillation (74-78 °C/6.0 mmHg) to give the *E/Z* mixture of 12 (63.14 g, 304.92 mmol, 80 % yield, *E:Z*=53:47 by ¹H-NMR) as colorless oil. *Z*-12: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, t,

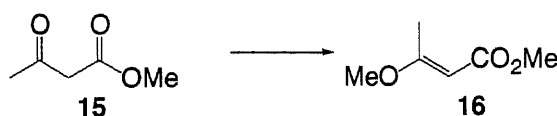
$J=7.3$ Hz), 2.02 (3H, t, $J=0.7$ Hz), 4.18 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.56 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J=0.7$ Hz), *E*-12: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.28 (3H, dd, $J=1.2, 0.7$ Hz), 3.94 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 5.95 (1H, dd, $J=1.2, 0.7$ Hz).⁶³

Ethyl (*Z*)-4-bromo-3-phenyl-2-butenolate (14)



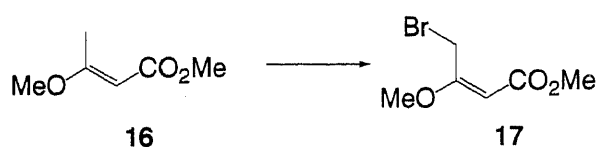
To a solution of ethyl (*E*)-3-phenylbut-2-enoate 13 (5.00 g, 26.28 mmol) in CCl_4 (50 mL), NBS (4.68 g, 26.28 mmol, 1.0 *eq.*) and benzoyl peroxide (50.0 mg, 0.206 mmol, 0.008 *eq.*) were added at rt under nitrogen atmosphere. The suspension was refluxed for 7 hr, and then cooled with ice-water bath. Precipitated succinimide was removed by filtration and the organic phase was washed with saturated aqueous Na_2SO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* at 30°C to give the 14 (7.13 g, 13: 14=28: 72 by $^1\text{H-NMR}$, 13-1.40 g, 7.36mmol, 14-5.09 g, 18.92 mmol, 72 % yield, 79.2 % content): $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.97 (1H, s), 6.20 (1H, s), 7.25-7.56 (5H, m).⁶⁴

Methyl (*E*)-3-methoxy-but-2-enoate (16)



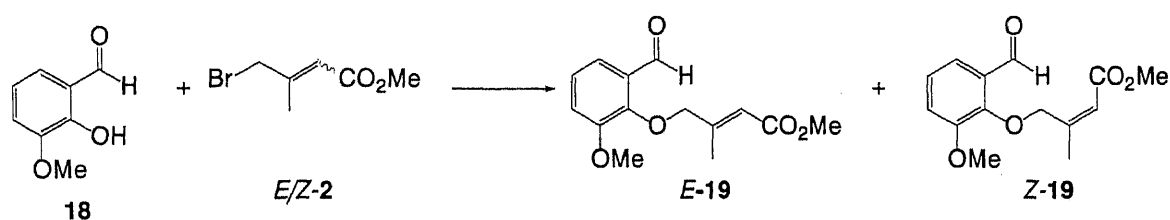
To a mixture of methyl acetoacetate 15 (2.7 mL, 25 mmol) and trimethyl orthoformate (2.7 mL, 25 mmol, 1.0 *eq.*), sulfuric acid (1 drop) was added at rt. After being stirred at rt for 24 hr, the reaction mixture was quenched with quinoline (2 drops). The mixture was distilled (108°C , 115 mmHg) to give 16 (2.0 g, 16 mmol, 62% yield) as colorless oil: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.67 (3H, s), 5.02 (1H, s).⁶⁵

Methyl (*E*)-4-bromo-3-methoxy-but-2-enoate (17)



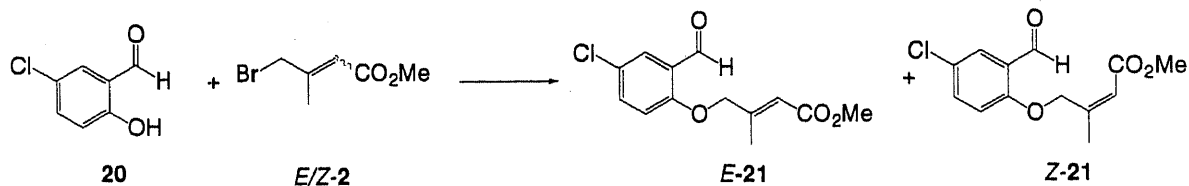
To a solution of **16** (2.00 g, 15.8 mmol) in CHCl_3 (15 mL), NBS (2.80 g, 15.8 mmol, 1.0 *eq.*) and AIBN (0.13 g, 0.79 mmol, 0.05 *eq.*) were added in one portion at rt. The mixture was refluxed for 24 hr. The reaction mixture was allowed to cool to rt, the resulting precipitate was removed by filtration, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 4/1) to give **17** (2.60 g, 12.4 mmol, 79 % yield) as colorless oil: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.78 (1H, s).⁶⁵

Methyl (*E*)-4-(2-formyl-6-methoxy-phenoxy)-3-methyl-2-butenolate (*E*-**19**) and *Z*-**19**



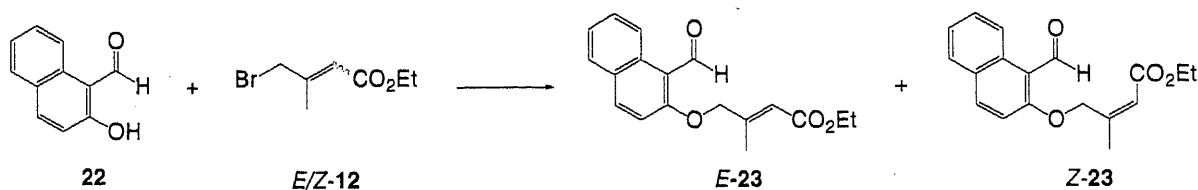
To a solution of *o*-vanillin **18** (4.56 g, 30.0 mmol) in DMF (14 mL), K_2CO_3 (5.39 g, 39.0 mmol, 1.3 *eq.*) and *E/Z* mixture of **2** (6.87 g, 35.6 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 2 hr. The reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give *E*-**19** (3.14 g, 12.54 mmol, 42 % yield) as colorless crystals and *Z*-**19** (2.96 g, 11.82 mmol, 39 % yield) as colorless crystals. *E*-**19**: mp 74°C; IR (neat) ν_{max} : 781, 1053, 1153, 1223, 1271, 1437, 1484, 1691, 1718 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.21 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.15-7.16 (2H, m), 7.43 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 10.42 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 16.0, 51.5, 56.1, 115.4, 118.1, 119.4, 124.5, 129.7, 150.7, 152.7, 152.8, 166.8, 189.7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ 287.0895; found, 287.0913. *Z*-**19**: mp 94°C; IR (neat) ν_{max} : 767, 777, 1008, 1158, 1213, 1428, 1481, 1694, 1717 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.19 (3H, t, $J=0.7$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.26 (2H, t, $J=0.7$ Hz), 5.81 (1H, dd, $J=1.7, 3.2$ Hz), 7.13-7.15 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J=3.7, 5.6$ Hz), 10.41 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 21.8, 51.2, 56.0, 73.6, 116.7, 117.9, 119.1, 124.2, 129.8, 151.4, 152.8, 155.5, 166.0, 189.9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ 287.0895; found, 287.0913.

Methyl (*Z*)-4-(4-chloro-2-formyl-phenoxy)-3-methyl-2-butenolate (*Z*-21) and *E*-21



To a solution of 5-chlorosalicylaldehyde **20** (3.91 g, 25.0 mmol) in DMF (14 mL), K₂CO₃ (4.49 g, 32.5 mmol, 1.3 *eq.*) and *E/Z* mixture of **2** (5.79 g, 30.0 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and the reaction mixture was stirred for 2 hr. The reaction was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give *E*-**21** (2.57 g, 10.08 mmol, 40 % yield) as colorless crystals and *Z*-**21** (1.56 g, 6.12 mmol, 25 % yield) as colorless crystals. *E*-**21**: mp 120°C; IR (neat) ν_{max} : 673, 846, 1130, 1147, 1485, 1598, 1665, 1678, 1713 (cm⁻¹); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.24 (3H, s), 3.73(3H, s), 4.62 (2H, s), 6.03(1H, d, *J*=1.2 Hz), 6.87 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.48 (1H, dd, *J*=2.9, 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, *J*=2.7 Hz), 10.47 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 15.8, 51.5, 72.5, 114.9, 116.6, 126.5, 127.8, 129.0, 136.0, 152.0, 159.3, 167.2, 188.7; HRMS-ESI (*m/z*): [M + CH₃OH + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇ClNaO₅ 311.1285; found, 311.1283. *Z*-**21**: mp 104°C; IR (neat) ν_{max} : 677, 813, 1026, 1183, 1229, 1372, 1478, 1593, 1682, 1714 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.06 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.32 (2H, s), 5.89 (1H, d, *J*=1.2 Hz), 7.02 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.47 (1H, dd, *J*=2.7, 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, *J*=2.7 Hz), 10.44 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 21.4, 51.4, 68.0, 114.3, 117.8, 125.7, 126.7, 128.1, 135.5, 154.2, 159.0, 166.1, 188.0; HRMS-ESI (*m/z*): [M + CH₃OH + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇ClNaO₅ 311.1285; found, 311.1283.

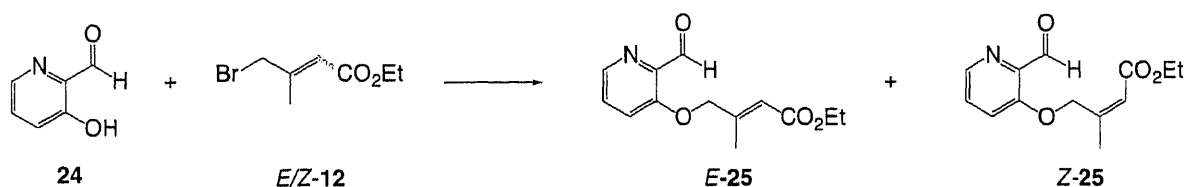
Ethyl (*E*)-4-[(1-formyl-2-naphthyl)oxy]-3-methyl-2-butenolate (*E*-23) and *Z*-23



To a solution of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde **22** (4.30 g, 25.0 mmol) in DMF (15 mL), K₂CO₃ (4.49 g, 32.5 mmol, 1.3 *eq.*) and *E/Z* mixture of **12** (6.47 g, 31.3 mmol, 1.25 *eq.*) were added at

0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and the reaction mixture was stirred for 16 hr. The reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 87/13) to give *E*-23 (3.04 g, 10.19 mmol, 41 % yield) as colorless crystals and *Z*-23 (3.13 g, 10.49 mmol, 42 % yield) as colorless crystals. *E*-23: mp 123°C; IR (neat) ν_{\max} : 757, 819, 1147, 1189, 1228, 1436, 1661, 1705 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.26 (3H, d, *J*=1.0 Hz), 4.18 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 4.76 (2H, d, *J*=0.7 Hz), 6.08 (1H, q, *J*=1.5 Hz), 7.19 (1H, d, *J*=9.3 Hz), 7.44 (1H, ddd, *J*=1.0, 6.8, 8.1 Hz), 7.64 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 9.28 (1H, dd, *J*=0.5, 8.8 Hz), 10.98 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.3, 15.7, 60.1, 72.8, 113.3, 116.4, 117.1, 125.0, 125.0, 128.2, 128.8, 130.0, 131.4, 137.5, 151.3, 162.2, 166.0, 191.4; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₈NaO₄ 321.1103; found, 321.1100. *Z*-23: mp 60°C; IR (neat) ν_{\max} : 805, 1047, 1149, 1223, 1436, 1510, 1591, 1667, 1705 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.31 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.01 (3H, t, *J*=0.7 Hz), 4.20 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 5.47 (2H, d, *J*=0.7 Hz), 5.89 (1H, dt, *J*=1.5, 3.2 Hz), 7.35 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.42 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.1 Hz), 7.62 (1H, ddd, *J*=1.5, 6.8, 8.5 Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 9.27 (1H, dd, *J*=1.2, 8.8 Hz), 10.94 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.3, 21.6, 60.2, 68.4, 113.3, 116.7, 118.2, 124.8, 124.9, 128.2, 128.6, 129.8, 131.5, 137.6, 154.2, 162.8, 165.8, 191.5; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄O₄: C, 72.47; H 6.08. Found: C, 72.19; H, 6.13; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₁₈NaO₄ 321.1103; found, 321.1140.

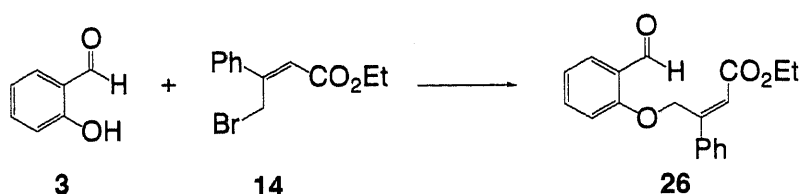
Ethyl (*E*)-4-[(2-formyl-pyridin-3-yl)oxy]-3-methyl-2-butenolate (*E*-25) and *Z*-25



To a solution of 3-hydroxypyridine-2-carbaldehyde 24 (3.00 g, 24.37 mmol) in DMF (30 mL), K₂CO₃ (4.38 g, 31.68 mmol, 1.3 *eq.*) and *E/Z* mixture of 12 (6.06 g, 29.24 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 12 hr. Water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 7/3) to give *E*-25 (2.32 g, 9.31

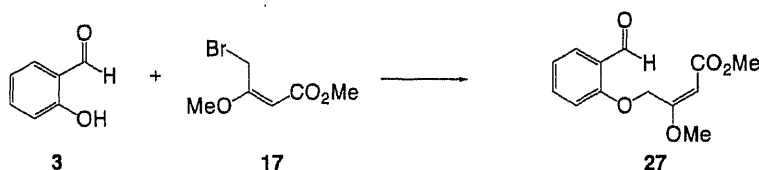
mmol, 38 % yield) as colorless crystals and *Z*-**25** (2.21 g, 8.89 mmol, 37 % yield) as colorless crystals. *E*-**25**: mp 101°C; IR (neat) ν_{max} : 812, 855, 879, 1034, 1052, 1067, 1119, 1154, 1229, 1290, 1327, 1430, 1573, 1661, 1702 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.66 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=4.6, 8.5$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J=0.7, 4.4$ Hz), 10.39 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 14.3, 15.6, 60.1, 72.0, 116.7, 121.2, 128.5, 142.6, 150.3, 156.1, 166.0, 189.9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ 272.0899; found, 272.0932. *Z*-**25**: mp 64°C; IR (neat) ν_{max} : 800, 865, 1026, 1162, 1229, 1285, 1377, 1433, 1574, 1643, 1693, 1713 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.11 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.37 (2H, s), 5.89 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 10.36 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 14.3, 21.4, 60.3, 67.8, 118.3, 121.2, 128.7, 142.2, 153.9, 156.6, 165.8, 190.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$ 272.0899; found, 272.0913.

Ethyl (*Z*)-4-(2-formylphenoxy)-3-phenyl-2-butenolate (**26**)



To a solution of salicylaldehyde **3** (1.92 g, 15.75 mmol) in DMF (15 mL), K_2CO_3 (2.83 g, 20.48 mmol, 1.3 *eq.*) and **14** (6.42 g, calculated as 79.2 % content, 18.90 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 17 hr. The reaction was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with toluene. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/ AcOEt = 1/0 then 97/3) to give **26** (4.72 g, 15.19 mmol, 97 % yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 696, 757, 1159, 1175, 1281, 1457, 1598, 1687, 1707 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.25 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.75 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.24 (1H, t, $J=1.1$ Hz), 6.99 (1H, dt, $J=0.7, 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.52 (1H, ddd, $J=1.7, 7.3, 8.6$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$ Hz), 9.94 (1H, d, $J=0.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 14.3, 60.6, 64.6, 113.1, 120.4, 121.0, 125.1, 127.0, 127.9, 128.4, 129.4, 135.7, 137.8, 153.6, 160.4, 165.7, 189.4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ 311.1283; found, 311.1285.

(E)-4-(2-Formyl-phenoxy)-3-methoxy-but-2-enoic acid methyl ester (27)



A solution of 17 (21 mg, 0.1 mmol) and tetrabutylammonium iodide (1.1 mg, 3.0 μ mol) in DMF (1 mL) was added to a solution of salicylaldehyde 3 (10.6 μ L, 0.10 mmol), K_2CO_3 (18 mg, 0.13 mmol) in DMF (1 mL) at rt. After being stirred for 20 hr, water was added and the aqueous layer was extracted by AcOEt. The extract was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 4/1) to give 27 (16 mg, 0.065 mmol, 65 % yield) as light yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 1152, 1458, 1637, 1686, 2253 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.23 (1H, s), 5.34 (2H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.53 (1H, dt, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$ Hz), 10.05 (1H, s); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 51.3, 56.1, 65.3, 93.2, 113.3, 121.3, 125.3, 128.1, 135.8, 161.0, 167.2, 168.7, 190.0; HRMS-FAB (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{13}H_{15}O_5$ 251.0920; found, 291.0901.

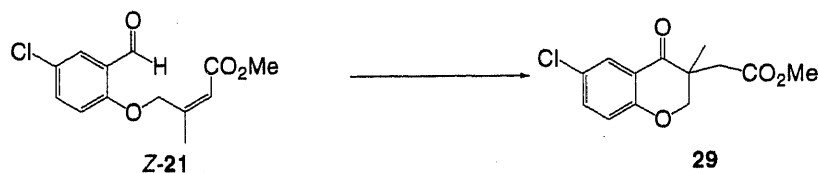
Methyl (8-methoxy-3-methyl-4-oxo-chroman-3-yl)acetate (28)



To a suspension of Z-19 (75.1 mg, 0.300 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (24.3 mg, 0.09 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*BuOH (1.4 mL), triethylamine (41.8 μ L, 0.30 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous $NaHCO_3$ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over $MgSO_4$ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 10/1) to give 28 (73.6 mg, 0.294 mmol, 98 % yield) as pale yellow crystals: mp 60°C; IR (neat) ν_{max} : 747, 1026, 1183, 1205, 1270, 1440, 1492, 1682, 1739 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (3H, s), 2.53 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.83 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 3.66 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.34 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.72 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=7.9$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.51

(1H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 19.2, 37.6, 43.7, 51.8, 56.2, 74.8, 116.4, 119.0, 120.0, 121.1, 148.5, 150.9, 170.8, 195.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ 287.0895; found, 287.0874.

Methyl (6-chloro-3-methyl-4-oxo-chroman-3-yl)acetate (29)



To a suspension of *Z*-21 (76.4 mg, 0.300 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (24.3 mg, 0.09 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (1.4 mL), triethylamine (41.8 μL , 0.30 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 10/1) to give 29 (75.6 mg, 0.297 mmol, 99 % yield) as colorless crystals: mp 106°C; IR (neat) ν_{max} : 633, 836, 1023, 1205, 1282, 1421, 1483, 1687, 1724 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, s), 2.51 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 2.83 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.23 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.64 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.7$ Hz); ^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 19.2, 37.7, 43.6, 51.9, 74.4, 119.4, 120.3, 127.1, 135.6, 159.4, 170.8, 194.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClO}_4$ 269.0581; found, 269.0597.

Ethyl (2-methyl-4-oxo-benzo[*a*]chroman-2-yl)acetate (30)



To a suspension of *Z*-23 (298.3 mg, 1.00 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (80.9 mg, 0.30 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (6.0 mL), triethylamine (139.4 μL , 1.00 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous NaCl

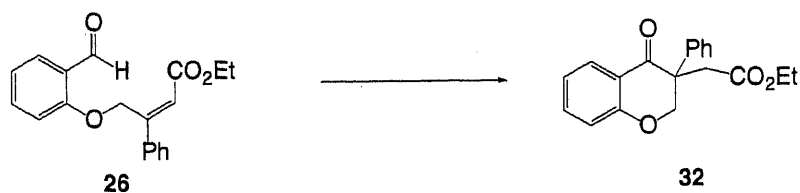
subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica-gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 96/4) to give 30 (295.3 mg, 0.990 mmol, 99 % yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{\max} : 756, 825, 993, 1028, 1086, 1121, 1141, 1207, 1238, 1344, 1366, 1435, 1512, 1598, 1618, 1667, 1729 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.34 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 2.83 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.62 (1H, ddd, $J=1.0, 7.1, 8.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.2, 19.4, 38.5, 44.3, 60.7, 74.2, 111.1, 118.5, 124.8, 125.9, 128.3, 129.5, 131.9, 137.3, 162.9, 170.7; HRMS-ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₁₉O₄ 299.1283; found, 299.1303.

Ethyl (3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-b]pyridin-3-yl)acetate (31)



To a suspension of Z-25 (249.3 mg, 1.00 mmol) and 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide (75.7 mg, 0.30 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*BuOH (5.0 mL), triethylamine (139.4 μ L, 1.00 mmol, 1.0 *eq.*) was added at 25°C under argon atmosphere. After stirred for 16 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Et₂O= 1/0 then 1/9) to give 31 (239.8 mg, 0.962 mmol, 96 % yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{\max} : 810, 1022, 1109, 1146, 1293, 1216, 1305, 1433, 1473, 1587, 1703, 1729 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.35 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 2.85 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.33 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 4.75 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 8.48 (1H, dd, $J=1.7, 3.9$ Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.1, 19.1, 37.8, 44.8, 60.8, 74.4, 126.5, 129.0, 135.7, 144.6, 158.6, 170.2, 193.6; HRMS-ESI (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆NO₄ 250.1079; found, 250.1095.

Ethyl (4-oxo-3-phenyl-chroman-3-yl)acetate (32)



To a suspension of **26** (217.2 mg, 0.700 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (56.7 mg, 0.210 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (4.4 mL), triethylamine (97.6 μ L, 0.700 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After worked at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 10/1) to give **32** (171.6 mg, 0.553 mmol, 79 % yield) as colorless crystals: mp 90°C; IR (neat) ν_{max} : 701, 756, 1125, 1202, 1310, 1460, 1486, 1681, 1727 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.93 (1H, d, *J*=16.1 Hz), 3.05 (1H, d, *J*=16.3 Hz), 3.99 (2H, dq, *J*=1.0, 7.1 Hz), 6.86 (1H, dd, *J*=0.7, 8.5 Hz), 6.96 (1H, ddd, *J*=1.0, 7.1, 8.0 Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.38 (1H, dd, *J*=2.0, 7.3, 8.0 Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 7.91 (1H, dd, *J*=1.7, 8.3 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.0, 40.2, 51.0, 60.6, 117.5, 119.9, 121.3, 126.8, 127.8, 127.9, 128.6, 135.8, 160.6, 170.2, 192.4; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄O₄: C, 73.53; H 5.85. Found: C, 73.38; H, 5.98; HRMS-ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₉O₄ 311.1283; found, 311.1285.

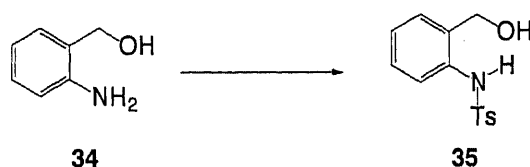
(3-Methoxy-4-oxo-chroman-3-yl)-acetic acid methyl ester (33)



To a suspension of **27** (75.1 mg, 0.300 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (24.3 mg, 0.090 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (1.4 mL), triethylamine (40 μ L, 0.300 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After worked at 70°C for 33 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was dried over Na₂SO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 3/1) to give **33** (56.3 mg, 0.225 mmol, 75 % yield) as yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 1086, 1149, 1219, 1311, 1466,

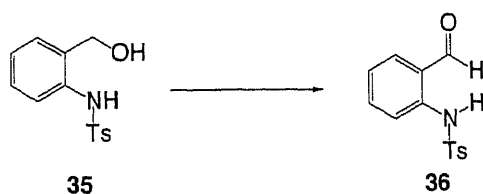
1479, 1581, 1607, 1694, 1732, 2836, 2952 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.79-3.01 (2H, m), 3.28 (3H, m), 3.70 (3H, m), 4.58-4.79 (2H, m), 6.99-7.07 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J=1.6, 4.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 33.2, 52.0, 52.3, 72.7, 75.2, 117.9, 119.0, 121.7, 127.8, 136.3, 161.0, 170.0, 188.5; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5$ 251.0920; found, 291.0919.

N-[2-(hydroxymethyl)-phenyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (35)



To a solution of (2-aminophenyl)methanol 34 (5.00 g, 40.60 mmol) in CHCl_3 (180 mL), pyridine (4.27 mL, 52.78 mmol, 1.3 *eq.*) and *p*-toluenesulfonyl chloride (9.29 g, 48.72 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 19 hr. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residual crystals was purified by Et_2O suspension to give 35 (10.41 g, 37.53 mmol, 92 % yield) as colorless crystals: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (1H, bs), 2.38 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.20-7.28 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63-7.66 (2H, m), 7.83 (1H, bs).⁶⁶⁾

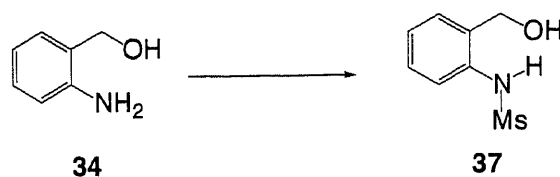
N-(2-Formylphenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide (36)



The suspension of 35 (4.00 g, 14.42 mmol) and MnO_2 (6.27 g, 72.10 mmol, 5.0 *eq.*) in CHCl_3 (30 mL) was stirred for at 60°C . After stirred for 24 hr, solids were removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (CHCl_3) to give 36 (3.08 g, 11.20 mmol, 78 % yield) as yellow crystals: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 7.15 (1H, dt, $J=1.0, 7.6$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.50 (1H, ddd, $J=1.7, 7.6, 8.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=1.7, 7.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 9.82

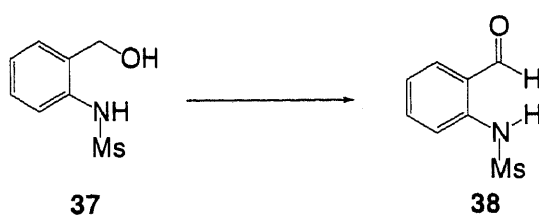
(1H, s), 10.77 (1H, bs).⁶⁷⁾

N[2-(Hydroxymethyl)phenyl]-methanesulfonamide (37)



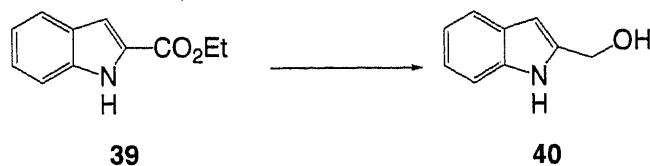
To a solution of **34** (5.50 g, 44.66 mmol) in CHCl_3 (200 mL), pyridine (4.15 mL, 58.06 mmol, 1.3 *eq.*) and methanesulfonyl chloride (4.15 g, 53.59 mmol, 1.2 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 27 hr. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* to give **37** (9.08 g, 44.66 mmol, 100 % yield, 99% content) as pale yellow crystals: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.05 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.12-7.56 (4H, m), 7.80 (1H, bs). The residue was used for next step without further purification.

N(2-Formylphenyl)-methanesulfonamide (38)



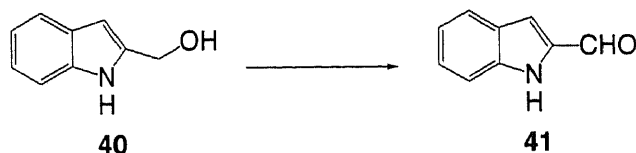
The suspension of **37** (2.22 g, 11.01 mmol) and MnO_2 (4.79 g, 55.07 mmol, 5.0 *eq.*) in CHCl_3 (20 mL) was stirred for at 60°C. After stirred for 24 hr, solids were removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica-gel (CHCl_3) to give **38** (1.53 g, 7.69 mmol, 70% yield) as colorless crystals: mp 117°C; IR (neat) ν_{max} : 757, 842, 964, 1149, 1293, 1325, 1395, 1460, 1493, 1582, 1673 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.11 (3H, s), 7.23-7.76 (4H, m), 9.92 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 10.60 (1H, bs); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 40.3, 116.8, 121.5, 122.8, 122.83, 122.84, 136.0, 136.3, 140.0, 194.8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ 200.0381; found, 200.0402.

1*H*Indol-2-ylmethanol (40)



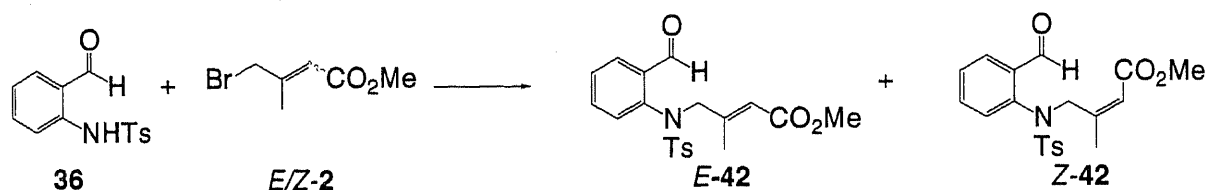
To a solution of ethyl indol-2-carboxylate **39** (9.94 g, 52.52 mmol) in THF (40 mL) at -78°C , DIBAL (1.5 M in toluene, 73.5 mL, 110.29 mmol 2.1 *eq.*) was drop wised over 0.5 hr. The reaction mixture was allowed to be stirred for 10 min in ice-water bath and then re-cooled at -60°C . The reaction was quenched with aqueous 2.5*N*HCl and 30% citric acid, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* to give **40** (7.51 g, 51.03 mmol, 97 % yield) as pale yellow crystals: mp 75°C (lit $75\text{-}76^{\circ}\text{C}$). ⁴⁰; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.83 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=0.7, 2.0$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J=1.0, 7.1, 7.8$ Hz), 7.18 (1H, ddd, $J=1.2, 7.1, 8.0$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J=1.0, 2.0, 7.8$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J=0.7, 2.0, 7.7$ Hz), 8.32 (1H, bs).

1*H*Indole-2-carbaldehyde (41)



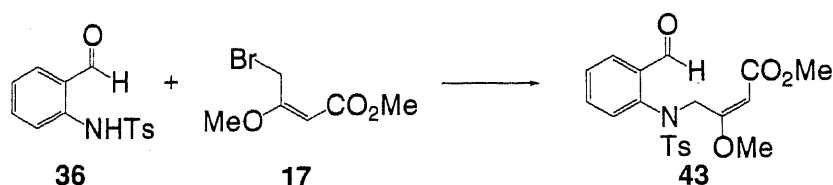
The suspension of 1*H*indol-2-ylmethanol **40** (7.51 g, 51.03 mmol) and MnO_2 (52.17 g, 510.0 mmol, 10.0 *eq.*) in MeCN (254 mL) was stirred at 60°C . After being stirred for 14 hr, solids were removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 95/5 then 85/15) to give **41** (5.26 g, 36.23 mmol, 71 % yield) as yellow crystals: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.18 (1H, ddd, $J=9.0, 6.8, 1.0$ Hz), 7.28-7.28 (1H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=8.1, 0.7$ Hz), 9.03 (1H, bs), 9.85 (1H, s). ⁴⁰

Methyl (*E*)-4-((2-formyl-phenyl)[(4-methyl-phenyl)sulfonyl]amino)-3-methyl-2-butenoate (*E*-42) and *Z*-42



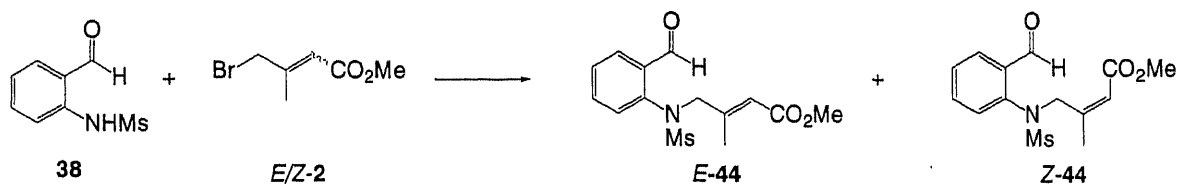
To a solution of 3 36 (1.51 g, 5.50 mmol) in DMF (12 mL), NaH (60 % in oil, 264 mg, 6.6 mmol, 1.2 *eq.*) and *E/Z* mixture of 2 (1.49 g, 7.70 mmol, 1.6 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 19 hr. Water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 79/21) to give *E*-42 (1.10 g, 2.84 mmol, 52 % yield) as colorless crystals and *Z*-42 (1.01 g, 2.60 mmol, 47 % yield) as colorless crystals. *E*-42: mp 113°C; IR (neat) ν_{\max} : 817, 861, 1035, 1153, 1227, 1342, 1597, 1186, 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.61 (3H, d, *J*=0.5 Hz), 3.89 (1H, bs), 4.52 (1H, bs), 5.59 (1H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 7.41-7.48 (4H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 10.38 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 17.2, 21.7, 51.2, 59.0, 119.8, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 129.7, 133.9, 135.6, 140.7, 144.5, 151.1, 165.8, 189.2; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₁NNaO₅S 410.1038; found, 410.1051. *Z*-42: mp 164°C; IR (neat) ν_{\max} : 822, 861, 1031, 1155, 1200, 1355, 1595, 1694, 1705 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.10 (3H, d, *J*=1.2 Hz), 2.45 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.65 (1H, bs), 5.19 (1H, bs), 5.66 (1H, dd, *J*=1.0, 2.4 Hz), 6.79-6.83 (1H, m), 7.27-7.28 (2H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 10.47 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 21.7, 23.0, 50.5, 51.1, 120.2, 127.2, 128.1, 128.2, 128.3, 129.6, 133.6, 135.4, 141.0, 144.4, 152.0, 165.8, 189.4; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₁NNaO₅S 410.1038; found, 410.1079.

4-[(2-Formyl-phenyl)-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-3-methoxy-but-2-enoic acid methyl ester (43)



To a solution of **3** **36** (10.6 μ L, 0.10 mmol), NaH (60% in oil, 4.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 *eq.*) in DMF (1 mL), a solution of **17** (21 mg, 0.10 mmol, 1.0 *eq.*) in DMF (1 mL) was added at rt. After being stirred for 23 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 4/1) to give **43** (21.7 mg, 0.053 mmol, 53 % yield, *E/Z*=4.6/1) as white crystals; mp 152°C; IR (KBr) ν_{\max} : 1145, 1351, 1384, 1456, 1484, 1637, 1709, 2955 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.45 (3H, s), 3.54 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.98 (1H, s), 5.05 (2H, d, *J*=4.8 Hz), 6.74 (1H, dd, *J*=2.8, 4.0 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.64-7.99 (1H, dd, *J*=1.6, 4.0 Hz), 10.48 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 21.6, 46.7, 51.1, 55.7, 93.7, 127.6, 127.9, 128.6, 129.7, 133.8, 134.2, 136.0, 141.6, 144.2, 167.0, 168.0, 191.0; LRMS-FAB (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₂NO₆S 404; found, 404.

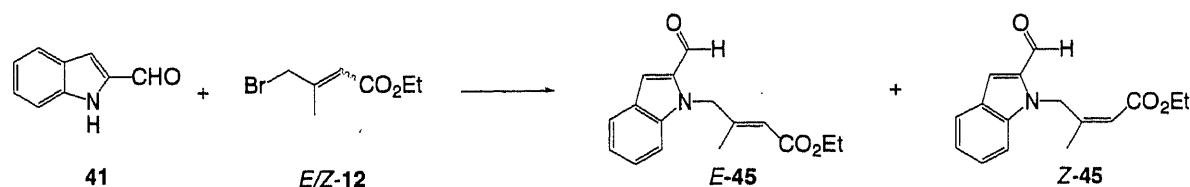
Methyl (*E*)-4-[(2-formyl-phenyl)(methanesulfonyl)amino]-3-methyl-2-butenolate (*E*-44) and (*Z*-44)



To a solution of **3** **38** (1.20 g, 6.01 mmol) in DMF (9.8 mL), NaH (60 % in oil, 288 mg, 7.21 mmol, 1.2 *eq.*) and *E/Z* mixture of **2** (1.62 g, 8.41 mmol, 1.4 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 11 hr. Water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 2/98 then 77/33) to give *E*-44 (0.84 g, 2.70 mmol, 45 % yield) as pale yellow oil and *Z*-44 (0.83 g, 2.66 mmol, 44 % yield) as colorless crystals. *E*-44: IR (neat) ν_{\max} : 783, 820, 874, 951, 1038, 1148, 1226, 1336, 1597, 1690, 1719 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.17 (3H, d, *J*=1.2 Hz), 2.95 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.36 (2H, s), 5.69 (1H, q, *J*=1.2 Hz), 7.42 (1H, dd, *J*=1.0, 8.1 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.67 (1H, dt, *J*=1.8, 6.0 Hz), 7.98 (1H, dd, *J*=1.7, 7.6 Hz), 10.28 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 17.1, 37.8, 51.2, 58.9, 119.5, 128.9, 129.1, 131.7, 134.6, 134.7, 139.5, 151.4, 165.9, 189.6; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇NNaO₅S 334.0725; found, 334.0700. *Z*-44: mp 90°C; IR (neat) ν_{\max} : 783, 822, 860, 963, 1036, 1144, 1203, 1236, 1333, 1597, 1693, 1715 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.96 (3H, d, *J*=1.2 Hz), 2.96 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.78 (1H, bs), 5.40 (1H, bs), 5.70 (1H, d,

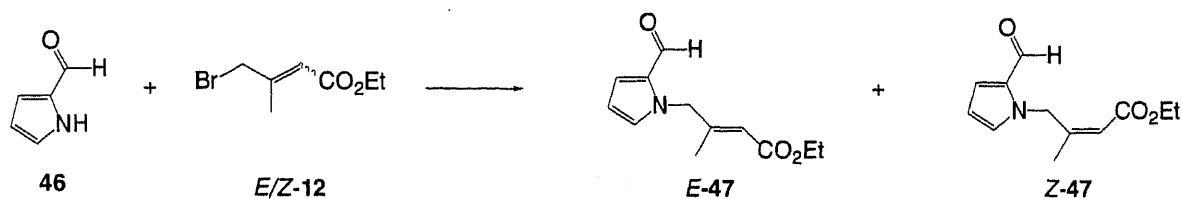
$J=0.7$ Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, $J=1.7, 7.6, 7.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$ Hz), 10.39 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 22.9, 36.2, 50.1, 51.3, 120.5, 127.3, 128.6, 129.6, 134.2, 135.1, 140.3, 151.7, 165.9, 189.4 HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NNaO}_5\text{S}$ 334.0725; found, 334.0774.

Ethyl (*Z*)-4-(2-formyl-1*H*-indol-1-yl)-3-methyl-2-butenolate (*E*-45) and *Z*-45



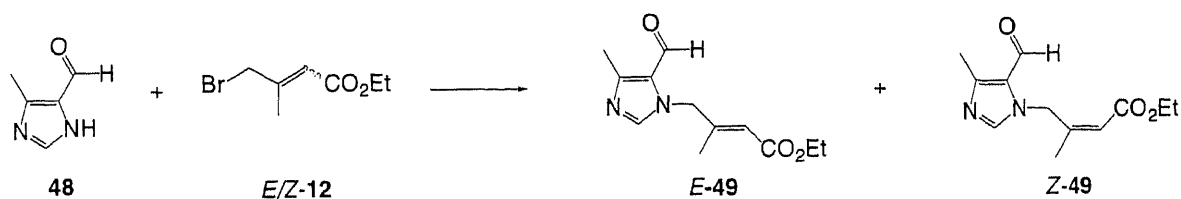
To a solution of 41 (2.18 g, 15.00 mmol) in DMF (20 mL), K_2CO_3 (2.49 g, 18.00 mmol, 1.2 *eq.*) and *E/Z* mixture of 12 (4.66 g, 22.50 mmol, 1.5 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 12 hr. The reaction was quenched with water, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 96/4) to give *E*-45 (1.50 g, 5.52 mmol, 37 % yield) as colorless crystals and *Z*-45 (1.47 g, 5.40 mmol, 36 % yield) as pale yellow oil. *E*-45: mp 88 °C; IR (neat) ν_{max} : 732, 741, 752, 800, 860, 1044, 1115, 1143, 1213, 1319, 1463, 1615, 1660, 1714 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.21 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 4.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 5.24 (2H, d, $J=1.0$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J=0.7, 6.8, 7.8$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=1.0, 8.5$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J=1.2, 7.1, 8.3$ Hz), 7.76 (1H, dt, $J=1.0, 8.1$ Hz), 9.86 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 14.2, 16.7, 51.2, 59.8, 110.5, 114.8, 118.4, 121.4, 123.5, 126.3, 127.4, 135.0, 140.3, 153.9, 166.1, 182.4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ 294.1106; found, 294.1115. *Z*-45: IR (neat) ν_{max} : 736, 753, 807, 1044, 1146, 1211, 1353, 1373, 1463, 1614, 1666, 1706 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.47 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 4.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.00 (2H, s), 7.17-7.21 (1H, m) 7.30 (1H, s), 7.39-7.40 (1H, m), 7.74 (1H, dd, $J=0.7, 8.1$ Hz), 9.90 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 14.3, 20.9, 45.2, 60.0, 110.9, 117.6, 118.1, 121.2, 123.2, 126.2, 127.2, 135.5, 140.7, 155.0, 166.0, 182.6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$ 294.1106; found, 294.1115.

Ethyl (2*Z*)-4-(2-formyl-1*H*pyrrol-1-yl)-3-methyl-2-butenolate (*Z*-47) and *E*-47



To a solution of pyrrole-2-carbaldehyde **46** (3.33 g, 35.00 mmol) in DMF (33 mL), K_2CO_3 (5.80 g, 42.00 mmol, 1.2 *eq.*) and *E/Z* mixture of **12** (10.87 g, 52.50 mmol, 1.5 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 25 hr. The reaction was quenched with water, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over $MgSO_4$ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 93/7) to give *E*-**47** (2.99 g, 13.51 mmol, 39 % yield) as colorless crystals and *Z*-**47** (2.66 g, 12.04 mmol, 34 % yield) as colorless oil. *E*-**47**: mp 46°C; IR (neat) ν_{max} : 749, 850, 1040, 1150, 1223, 1321, 1408, 1480, 1654, 1709 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.16 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 4.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.50 (2H, d, $J=0.7$ Hz), 5.14 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J=2.4, 3.9$ Hz), 6.89-6.91 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J=1.7, 3.9$ Hz), 9.53 (1H, d, $J=1.2$ Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 16.6, 54.9, 59.8, 110.2, 115.2, 124.7, 131.3, 131.4, 154.1, 166.0, 179.2; HRMS-ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd for $C_{12}H_{15}NNaO_3$ 244.0950; found, 244.0952. *Z*-**47**: IR (neat) ν_{max} : 748, 850, 1040, 1079, 1146, 1213, 1319, 1369, 1409, 1478, 1657, 1710 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.62 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.68 (2H, s), 5.81 (1H, dd, $J=1.5, 2.7$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J=2.4, 3.9$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=1.7, 3.9$ Hz), 6.98 (1H, s), 9.56 (1H, d, $J=0.7$ Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 14.3, 21.3, 48.7, 60.1, 110.3, 118.1, 124.5, 131.7, 132.0, 154.0, 165.8, 179.5; HRMS-ESI (m/z): $[M + Na]^+$ calcd for $C_{12}H_{15}NNaO_3$ 244.0950; found, 244.0935.

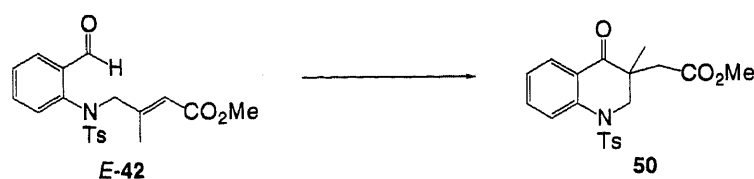
Ethyl (2*E*)-4-(5-formyl-4-methyl-1*H*imidazol-1-yl)-3-methyl-2-butenolate (*E*-49) and *Z*-49



To a solution of 4-methyl-5-imidazolecarboxaldehyde **48** (4.71 g, 42.73 mmol) in DMF (90 mL),

K_2CO_3 (7.09 g, 51.27 mmol, 1.2 *eq.*) and *E/Z* mixture of **12** (13.27 g, 64.09 mmol, 1.5 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 24 hr. The reaction was quenched with water, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over $MgSO_4$ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on NH silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 4/6) to give *E*-**49** (3.53 g, 14.95 mmol, 35 % yield) as pale yellow oil and *Z*-**49** (3.34 g, 14.14 mmol, 33 % yield) as pale yellow oil. *E*-**49**: IR (neat) ν_{max} : 849, 1047, 1144, 1216, 1312, 1353, 1499, 1660, 1713 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.25 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.18 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 2.54 (3H, s), 4.12 (1H, q, $J=7.1$ Hz), 4.92 (2H, s), 5.23 (1H, m), 7.53 (1H, s), 9.81 (1H, d, $J=0.7$ Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 13.4, 14.3, 16.7, 52.8, 60.0, 115.9, 126.2, 142.5, 152.4, 153.3, 165.8, 178.4; HRMS-ESI (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{17}N_2O_3$ 237.1239; found, 237.1211. *Z*-**49**: IR (neat) ν_{max} : 855, 1050, 1147, 1230, 1352, 1374, 1660, 1707 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.69 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.60 (2H, s), 5.84-5.86 (1H, m), 7.61 (1H, s), 9.85 (1H, d, $J=0.5$ Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 13.4, 14.3, 21.5, 46.8, 60.3, 119.1, 126.7, 142.7, 151.8, 153.1, 165.6, 178.6; HRMS-ESI (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{12}H_{17}N_2O_3$ 237.1239; found, 237.1227.

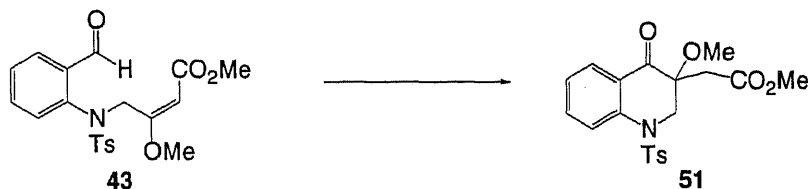
Methyl {3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl}acetate (50)



To a suspension of *E*-**42** (310.0 mg, 0.80 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (64.7 mg, 0.24 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*BuOH (6.2 mL), triethylamine (112 μ L, 0.80 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After stirred at 70°C for 70 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over $MgSO_4$ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Et₂O= 98/2 then 85/15) to give **50** (282.1 mg, 0.728 mmol, 91% yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 753, 885, 1042, 1078, 1161, 1203, 1351, 1478, 1599, 1687, 1734 cm^{-1} ; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.55 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 3.03 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 3.66 (3H, s), 4.26 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J=1.7, 7.3, 8.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.79-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, dd, $J=1.7, 7.8$ Hz);

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 20.7, 21.6, 39.2, 44.8, 51.8, 54.7, 118.7, 122.1, 123.5, 126.7, 129.1, 130.0, 134.4, 137.2, 142.1, 144.3, 171.0, 195.3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}$ 410.1038; found, 410.1066.

[3-Methoxy-4-oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-yl]-acetic acid methyl ester (51)



To a suspension of 43 (21.7 mg, 0.053 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (14.3 mg, 0.053 mmol, 1.0 *eq.*) in *t*-BuOH (0.3 mL), triethylamine (7.4 μL , 0.053 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 70°C for 22 hr, the reaction was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was dried over Na_2SO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 3/1) to give 51 (7.4 mg, 0.018 mmol, 34 % yield) as yellow oil: IR (neat) ν_{max} : 1005, 1040, 1089, 1166, 1229, 1351, 1405, 1460, 1479, 1574, 1599, 1693, 1738, 2257, 2952 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 2.82 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 2.97-3.13 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.11-4.19 (2H, m), 4.92-5.06 (1H, m), 7.09-7.27 (3H, m), 7.43-7.51 (1H, m), 7.72-7.99 (4H, m); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 21.5, 34.0, 51.3, 52.0, 53.7, 75.4, 120.7, 122.0, 124.0, 127.8, 129.1, 129.2, 135.0, 136.3, 142.0, 143.9, 170.1, 188.9; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_6\text{S}$ 404.1168; found, 404.1157.

Methyl [3-methyl-1-(methanesulfonyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl]acetate (52)



To a suspension of Z-44 (311.4 mg, 1.00 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (80.9 mg, 0.30 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (6.2 mL), triethylamine (139 μL , 1.00 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After being stirred at 70°C for 16 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with

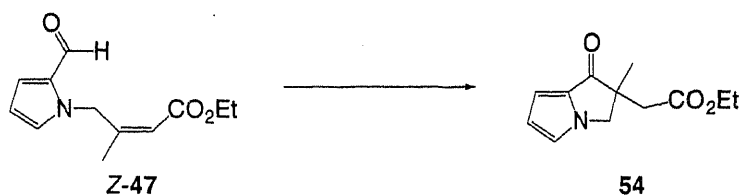
water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Et₂O= 98/2 then 73/27) to give **52** (301.1 mg, 0.967 mmol, 97 % yield) as colorless oil: IR (neat) ν_{max} : 756, 777, 888, 962, 1153, 1203, 1346, 1457, 1479, 1600, 1685, 1732 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, s), 2.52 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 3.02 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 3.18 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.10 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 4.19 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.55 (1H, ddd, $J=1.7, 7.3, 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=1.7, 7.8$ Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 20.5, 39.2, 39.4, 44.6, 51.9, 53.9, 118.1, 122.0, 123.6, 129.5, 134.8, 142.1, 171.0, 195.7; HRMS·ESI (m/z): [M + Na]⁺ calcd for C₁₄H₁₇NNaO₅S 334.0725; found, 334.0763.

Ethyl (2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-2-yl)acetate (53**)**



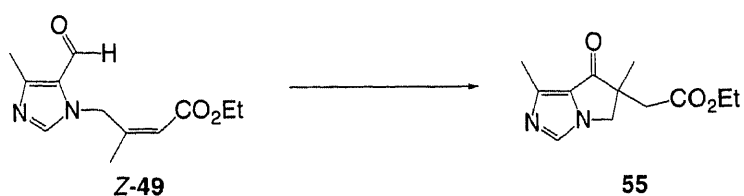
To a suspension of **Z-45** (135.7 mg, 0.50 mmol) and 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide (37.8 mg, 0.15 mmol, 0.30 *eq.*) in 2-BuOH (2.7 mL), triethylamine (69.7 μ L, 0.50 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After worked at 100°C for 24 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 96/4) to give **53** (118.6 mg, 0.437 mmol, 87 % yield) as colorless crystals: mp 61°C; IR (neat) ν_{max} : 746, 804, 999, 1142, 1160, 1190, 1233, 1317, 1343, 1374, 1537, 1709 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.43 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 2.89 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.29 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 4.50 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.18 (1H, ddd, $J=1.2, 6.6, 8.3$ Hz), 7.34-7.42 (2H, m), 7.77 (1H, dt, $J=1.0, 7.3$ Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.0, 23.9, 40.8, 50.9, 52.5, 60.8, 99.8, 110.4, 121.3, 124.0, 125.0, 132.0, 134.0, 135.1, 170.6; HRMS·ESI (m/z): [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₇NNaO₃ 294.1106; found, 294.1125.

Ethyl (2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-2-yl)acetate (54)



To a suspension of *Z*-47 (221.3 mg, 1.00 mmol) and 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromide (75.7 mg, 0.30 mmol, 0.30 *eq.*) in 2-BuOH (4.4 mL), triethylamine (139 μ L, 1.00 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 100°C for 72 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give 54 (180.6 mg, 0.816 mmol, 82 % yield) as pale yellow oil: IR (neat) ν_{\max} : 739, 1024, 1057, 1186, 1309, 1364, 1527, 1693, 1728 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.37 (3H, s), 2.69 (1H, d, *J*=16.3 Hz), 2.76 (1H, d, *J*=16.6 Hz), 4.09 (2H, bq, *J*=1.2, 7.1 Hz), 4.12 (1H, d, *J*=12.2 Hz), 4.44 (1H, d, *J*=11.7 Hz), 6.54 (1H, dd, *J*=2.4, 4.1 Hz), 6.77 (1H, dd, *J*=0.5, 4.1 Hz), 7.01 (1H, dd, *J*=0.7, 1.2 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.0, 23.6, 40.7, 50.9, 54.5, 60.7, 108.4, 116.9, 122.7, 130.7, 170.8, 192.5; HRMS-ESI (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₅NNaO₃ 244.0960; found, 244.0960.

Ethyl (1,6-dimethyl-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*d*]imidazol-6-yl)acetate (55)



To a suspension of *Z*-49 (354.4 mg, 1.50 mmol) and 3-benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium chloride (121.4 mg, 0.45 mmol, 0.30 *eq.*) in *t*-BuOH (7.0 mL), triethylamine (209 μ L, 1.50 mmol, 1.0 *eq.*) was added at rt under argon atmosphere. After warmed at 80°C for 36 hr, water was added, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on NH silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 4/6) to give 55 (322.5 mg, 1.37 mmol, 91 % yield) as pale yellow crystals: mp 97°C; IR (neat) ν_{\max} : 835, 847, 920, 1032, 1108, 1187, 1226, 1240, 1315, 1345, 1368, 1402, 1572, 1705, 1728 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 1.36

(3H, s), 2.45 (3H, s), 2.66 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 2.82 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.09 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.10 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.41 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 7.57 (1H, s); ^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 13.9, 14.0, 23.9, 40.4, 52.3, 52.5, 60.9, 127.7, 134.8, 140.7, 170.5, 190.7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 237.1239; found, 237.1219.

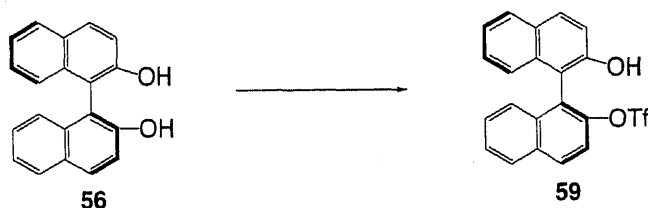
Experiments concerning Chapter 2

(*S*)-2'--[(Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy-1,1'-binaphththalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (57)



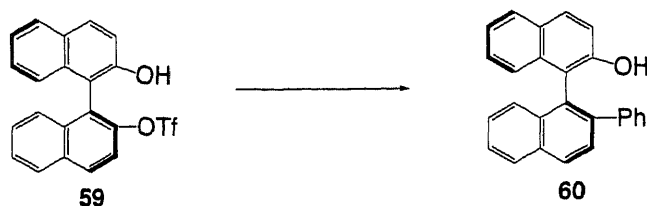
To a suspension of (*S*)-BINOL **56** (8.59 g, 30 mmol) in CH₂Cl₂ (55 mL), pyridine (7.28 mL, 90 mmol, 3.0 *eq.*) and triflic anhydride (19.75 g, 70 mmol, 2.34 *eq.*) were added dropwise at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 19 hr. The reaction mixture was passed through silica gel short column (Hexane/ CH₂Cl₂=1/1), concentrated *in vacuo* to give **57** (16.42 g, 29.83 mmol, 99 % yield) as colorless crystals: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25 (2H, d, *J*=6.6 Hz), 7.41 (2H, ddd, *J*=1.2, 6.4, 9.0 Hz), 7.59 (2H, ddd, *J*=1.2, 8.3, 9.0 Hz), 7.61 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 8.14 (2H, d, *J*=9.0 Hz).⁵²⁾

(*S*)-2'-Hydroxy-1,1'-binaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (56)



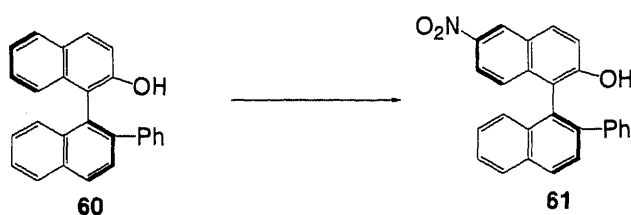
To a suspension of (*S*)-BINOL **56** (10.00 g, 34.93 mmol) in CH₂Cl₂ (140 mL), 2,4,6-collidine (4.62 mL, 34.93 mmol, 1.0 *eq.*) and *N*-phenyl trifluoromethane sulfonimide (12.48 g, 34.93 mmol, 1.0 *eq.*) were added at rt. After warmed at 40°C for 14hr, the reaction mixture was cooled to rt and concentrated *in vacuo* at 40°C. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 15/85) to give **59** (10.98 g, 26.24 mmol, 69 % yield) as brown oil: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.96 (1H, bs), 7.00 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.41-7.42 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.94 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.04 (1H, d, *J*=9.0 Hz).⁵³⁾

(S)-2'-Phenyl-1,1'-binaphthalen-2-ol (60)



To the suspension of **59** (6.98 g, 16.67 mmol) and NiCl₂(dppf) (176.0 mg, 0.334 mmol, 0.02 *eq.*) in diethyl ether (60 mL), phenylmagnesium bromide (1.0M in THF, 67.0 mL, 66.70 mmol, 4.0 *eq.*) was added dropwise at rt under nitrogen atmosphere. After refluxed for 1 hr, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl, extracted with Et₂O. The organic extract was washed with saturated aqueous NH₄Cl and water subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 95/5) and NH silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 6/4) to give **60** (3.97 g, 11.47 mmol, 69 % yield) as colorless amorphous powder: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.83 (1H, bs), 7.00-7.13 (7H, m), 7.17-7.33 (4H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.75 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.96 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, *J*=8.5 Hz).⁵³⁾

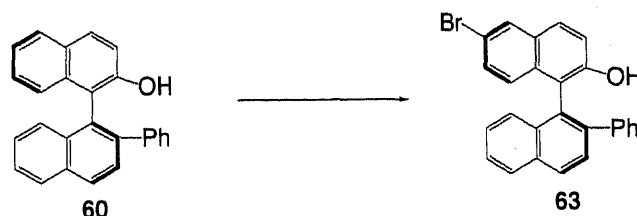
(S)-6-Nitro-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-ol (61)



To the solution of **60** (346.4 mg, 1.00 mmol) in Et₂O (9.5 mL), aqueous HNO₃ (60%, 76 uL, 1.00 mmol, 1.0 *eq.*) was added at -10°C under nitrogen atmosphere. After stirred for 1hr at 0°C, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, extracted with Et₂O. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give **61** (395.7 mg, 1.00 mmol, 100% yield) as yellow crystals: mp 96°C; IR (KBr) ν_{max} : 1637, 1654, 1685, 1735, 3433 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.64 (1H, s), 7.00-7.09 (5H, m), 7.14 (1H, d, *J*=9.2 Hz), 7.22 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.27-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, dd, *J*=6.6, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.89-7.92 (2H, m), 7.97 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 8.16 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.68 (1H, s); ¹³C-NMR

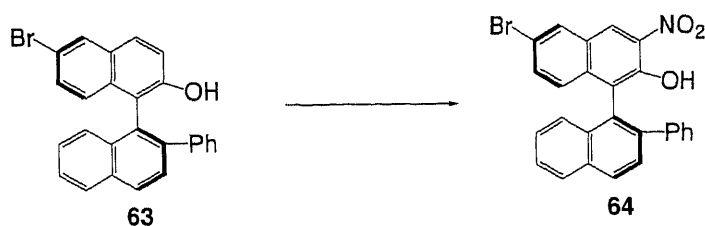
(100MHz, CDCl₃) δ , 118.6, 119.5, 120.1, 125.0, 125.6, 126.2, 126.7, 126.8, 127.1, 127.3, 127.6, 127.9, 128.4, 128.5, 128.6, 130.1, 132.7, 133.3, 136.9, 140.3, 142.0, 143.6, 154.5; HRMS-FAB (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₁₇NO₃ 391.1208; found, 391.1213; [α]_D²⁰ +6.4 (1.02, CHCl₃).

(S)-6-Bromo-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-ol (63)



To the solution of **60** (3.74 g, 10.80 mmol) in MeCN (75 mL), NBS (2.02 g, 11.34 mmol, 1.05 *eq.*) was added at -45°C under nitrogen atmosphere. After gradually warmed to 0°C for 26hr, the reaction was quenched with water, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 97/3) to give **63** (3.30 g, 7.75 mmol, 72 % yield) as pale yellow amorphous powder: mp 85°C; IR (KBr) ν_{max} : 763, 820, 874, 934, 1045, 1242, 1373, 1494, 1588, 1731 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.89 (1H, bs), 6.95 (1H, d, J =9.0 Hz), 7.03-7.11 (5H, m), 7.14 (1H, d, J =8.8 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, J =12.0, 6.8, 1.2 Hz), 7.51 (1H, ddd, J =8.1, 6.8, 1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J =9.0 Hz), 7.68 (1H, d, J =8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J =2.0 Hz), 7.97 (1H, d, J =8.1 Hz), 8.07 (1H, d, J =8.5 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ , 117.0, 118.0, 118.3, 126.0, 126.5, 126.8, 127.1, 127.3, 127.8, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.6, 129.79, 129.84, 130.0, 132.6, 132.9, 133.2, 140.6, 141.7, 151.3; HRMS-FAB (m/z): [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₁₇OBr 424.0463; found, 424.0498; [α]_D²⁰ -48.1 (1.01, CHCl₃).

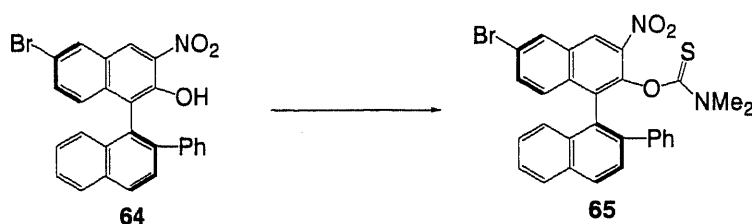
(S)-6-Bromo-3-nitro-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-ol (64)



To the solution of **63** (1.30 g, 3.07 mmol) in CH₂Cl₂ (5.2 mL), aqueous HNO₃ (35%, 0.82 mL, 3.68 mmol, 1.2 *eq.*) was added at rt under nitrogen atmosphere. After warmed at 40°C for 24hr, heptane (24 mL) was added and the crystals were collected by filtration to give **64** (1.32

g, 2.81 mmol, 92 % yield) as orange crystals: mp 294°C; IR (KBr) ν_{\max} : 762, 822, 938, 1066, 1192, 1313, 1353, 1443, 1489, 1520, 1598, 1622 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.01 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.04-7.08 (3H, m), 7.13-7.16 (3H, m), 7.33 (1H, ddd, $J=1.2, 6.8, 8.3$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.50 (1H, ddd, $J=1.0, 6.8, 8.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.67 (1H, s), 10.13 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ , 119.2, 124.9, 125.5, 125.7, 126.1, 126.9, 126.96, 127.02, 127.2, 127.7, 128.3, 128.4, 128.7, 129.1, 131.6, 132.3, 132.9, 134.0, 134.6, 136.4, 140.8, 141.3, 147.5; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr}$ 469.0313; found, 469.0297; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +7.1$ (0.77, CHCl_3).

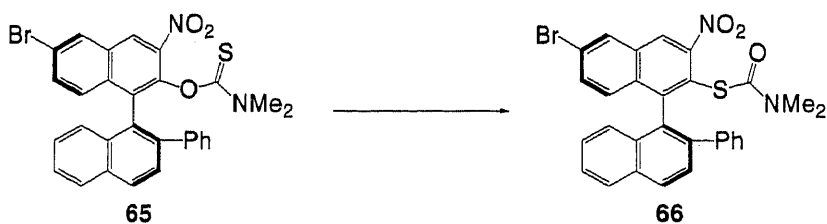
(S)-O-(6-Bromo-3-nitro-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-yl) dimethylthiocarbamate (65)



To a solution of 64 (0.97 g, 2.07 mmol) in DMF (10 mL), DABCO (0.46 g, 4.14 mmol, 2.0 *eq.*) and *N,N*-dimethylthiocarbamoyl chloride (0.51 g, 4.14 mmol, 2.0 *eq.*) were added at 0°C under nitrogen atmosphere. After the addition of the reagents was completed, the ice-water bath was removed and stirred for 24 hr. Water (20 mL) was added and precipitated crystals were collected by to give 65 (1.15 g, 2.07 mmol, 100 % yield) as pale yellow crystals: mp 293°C; IR (KBr) ν_{\max} : 762, 822, 914, 1112, 1172, 1227, 1283, 1346, 1396, 1527, 1592 cm^{-1} ; $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ , 38.3, 38.7, 43.1, 43.2, 121.6, 124.6, 126.4, 126.5, 126.9, 127.0, 127.1, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2, 128.38, 128.41, 128.5, 128.7, 129.2, 129.5, 130.2, 130.3, 131.6, 132.1, 132.5, 133.3, 134.6, 140.2, 141.00, 141.02, 142.5, 184.8; Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 62.48; H 3.80; N 5.03. Found: C, 62.29; H, 3.93; N, 5.03; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +5.8$ (1.04, CHCl_3).

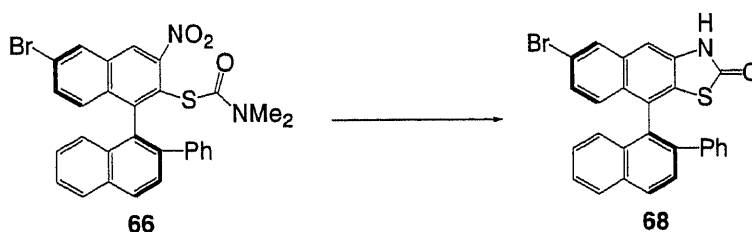
The rotational isomers existed so could not read $^1\text{H-NMR}$.

(S)-S-(6-Bromo-3-nitro-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-yl) dimethylthiocarbamate (66)



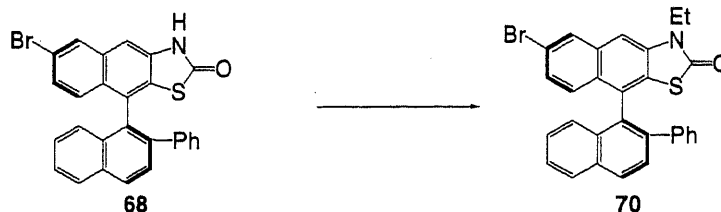
The suspension of **65** (1.11 g, 1.99 mmol) in diphenyl ether (11 mL) was heated at 200°C under nitrogen atmosphere for 7.5 hr. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 95/5) to give **66** (1.02 g, 1.83 mmol, 92 % yield) as colorless crystals: mp 263°C; IR (KBr) ν_{\max} : 764, 822, 924, 1097, 1255, 1364, 1534, 1560, 1671 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.64 (6H, s), 6.96 (1H, dd, $J=0.6, 8.4$ Hz), 7.00-7.09 (6H, m), 7.31 (1H, ddd, $J=1.2, 6.8, 8.4$ Hz), 7.52 (1H, ddd, $J=1.2, 6.8, 8.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.67 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, DMSO- d_6) δ , 35.9, 121.5, 121.6, 123.6, 123.7, 125.1, 125.6, 126.3, 126.4, 127.0, 127.4, 127.6, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 130.8, 130.9, 131.4, 131.8, 132.0, 138.9, 139.9, 144.3, 150.2, 162.4; Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 62.48; H 3.80; N 5.03. Found: C, 62.10; H, 3.93; N, 5.04; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +6.9$ (0.884, CHCl_3).

(S)-6-Bromo-9-(2-phenyl-1-naphthyl)naphtho[2,3-*d*][1,3]thiazol-2(3*H*)-one (68)



The suspension of **66** (1.02 g, 1.84 mmol) in acetic acid (28 mL), conc. HCl (4.0 mL, 47.74 mmol, 10.0 *eq.*) was added at rt. After stirred at 90°C for 30 min, cooled to 0°C and the precipitated crystals were collected by filtration to give **68** (0.73 g, 1.52 mmol, 83 % yield) as colorless crystals: mp >300°C; IR (KBr) ν_{\max} : 760, 818, 886, 930, 1028, 1073, 1217, 1415, 1493, 1619, 1683 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.99-7.10 (7H, m), 7.20 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.28-7.32 (3H, m), 7.51 (1H, ddd, $J=1.5, 7.3, 7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ , 105.8, 112.1, 120.3, 125.7, 126.3, 127.1, 127.2, 127.4, 127.7, 128.4, 128.5, 128.6, 128.9, 129.5, 131.0, 131.5, 133.0, 134.1, 138.8, 140.1, 140.6, 168.1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{BrNOS}$ 482.0214; found, 482.0219.; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -7.2$ (0.802, CHCl_3).

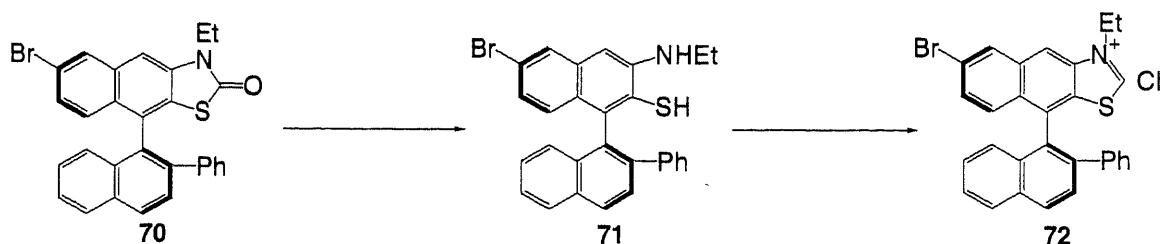
(*S*)-6-Bromo-9-(2-phenyl-1-naphthyl)-3-ethylnaphtho[2,3-*d*][1,3]thiazol-2(3*H*)-one (70)



To the solution of **68** (1.00 g, 2.07 mmol) in THF (10 mL), *n*-BuLi (1.55M in hexane, 1.3 mL, 2.07 mmol, 1.0 *eq.*) and iodoethane (199 μ L, 2.49 mmol, 1.2 *eq.*) were added dropwise. After stirred at 60°C for 24 hr, the reaction was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with AcOEt. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 95/5 then 82/18) to give **70** (0.99 g, 1.95 mmol, 94 % yield) as colorless crystals: mp >300°C; IR (KBr) ν_{max} : 761, 828, 850, 1051, 1226, 1246, 1295, 1428, 1446, 1458, 1510, 1620, 1678 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.39 (3H, d, *J*=7.3 Hz), 3.92-4.01 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 7.00-7.15 (6H, m), 7.20 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 7.51 (1H, dd, *J*=7.1, 7.8 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.03 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 8.09 (1H, d, *J*=8.5 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 12.6, 37.9, 104.9, 120.2, 125.7, 126.3, 126.5, 127.0, 127.3, 127.6, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.5, 129.6, 131.2, 131.4, 132.9, 133.0, 136.2, 140.1, 140.6, 169.9 ; HRMS-ESI (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₂₉H₂₁BrNOS 510.0527; found, 510.0526.; [α]_D²⁰ +3.0 (0.523, CHCl₃).

(*S*)-6-Bromo-3-(ethylamino)-2'-phenyl-1,1'-binaphthalen-2-yl hydrosulfide (71)

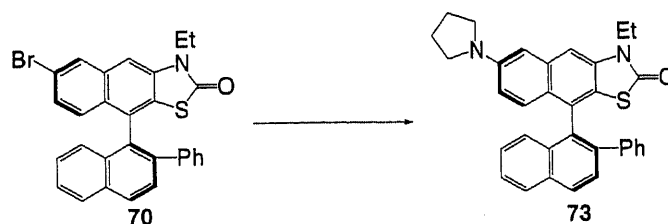
(*S*)-6-Bromo-3-ethyl-9-(2-phenyl-1-naphthyl)-naphtho[2,3-*d*][1,3]thiazol-3-ium chloride (72)



A carefully degassed suspension of **70** (388.3 mg, 0.761 mmol) in aqueous 2*N* NaOH (6.1 mL), ethylene glycol (6.1 mL) and diglyme (6.1 mL) was stirred at 150°C for 2hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, then diluted with AcOEt. The organic extract was washed with saturated aqueous NH₄Cl and water subsequently, dried over

MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* to give crude 71 (412.4 mg). Crude 71 was suspended in triethyl orthoformate (2.3 mL) under nitrogen atmosphere, then HCl (4*N* in AcOEt, 0.76 mL) was added at rt. After stirred for 18 hr, precipitated crystals were collected to give 72 (382.0 mg, 0.7196 mmol, 95 % yield) as pale yellow crystals. 71: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.35 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.80 (1H, bs), 3.23 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 4.28 (1H, bs), 6.72 (1H, s), 6.85 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.06-7.15 (7H, m), 7.28 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.3 Hz), 7.47 (1H, ddd, *J*=1.0, 6.8, 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 7.77 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 7.96 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.04 (1H, d, *J*=8.3 Hz). 72: mp 150°C with decomposition; IR (KBr) ν_{\max} : 703, 764, 820, 893, 919, 1065, 1308, 1335, 1425, 1494, 1482, 1574, 1610 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.81 (3H, t, *J*=7.3 Hz), 5.15 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.83 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 6.95-7.06 (5H, m), 7.30 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.3 Hz), 7.56 (1H, ddd, *J*=1.0, 6.8, 8.1 Hz), 7.61 (1H, s), 7.67 (1H, dd, *J*=2.0, 9.3 Hz), 7.74 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.06 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.22 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 8.44 (1H, d, *J*=1.7 Hz), 8.45 (1H, s), 12.73 (1H, s); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 14.9, 49.0, 13.5, 123.2, 124.8, 126.7, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 130.0, 130.9, 131.0, 131.3, 132.6, 132.8, 133.4, 135.8, 137.0, 139.6, 140.4, 170.0; HRMS-FAB (*m/z*): [M - Cl]⁺ calcd for C₂₉H₂₁BrNS 494.0578; found, 494.0534.; [α]_D²⁰ -3.0 (0.544, CHCl₃).

(*S*)-3-Ethyl-9-(2-phenyl-1-naphthyl)-6-pyrrolidin-1-yl-naphtho[2,3-*d*][1,3]thiazol-2(3*H*)-one
(73)

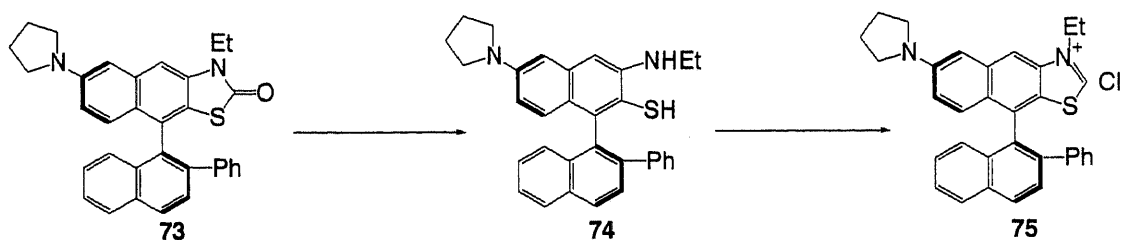


A suspension of 70 (411.0 mg, 0.805 mmol), Pd(OAc)₂ (9.0 mg, 0.040 mmol, 0.05 *eq.*), BINAP (75.2 mg, 0.121 mmol, 0.15 *eq.*), sodium *t*butoxide (108.4 mg, 1.127 mmol, 1.4 *eq.*) and pyrrolidine (134 μ L, 1.611 mmol, 1.2 *eq.*) in toluene (8 mL) was stirred at 75°C for 3hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, and was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with toluene. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 9/1) to give 73 (365.7 mg, 0.730 mmol, 91 % yield) as pale yellow crystals: mp 283°C with decomposition; IR (KBr) ν_{\max} : 701, 760, 806, 838, 849, 1140, 1225, 1294, 1421, 1446, 1458, 1510, 1620, 1676 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.02-2.06 (4H, m), 3.36-3.42 (4H, m), 3.88-3.97 (1H, m),

4.02-4.12 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02-7.06 (3H, m), 7.15-7.20 (5H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, ddd, $J=1.5, 6.8, 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 12.8, 25.6, 37.7, 47.7, 104.07, 104.14, 114.6, 120.1, 123.7, 125.9, 126.2, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 128.9, 130.8, 131.9, 132.4, 133.9, 135.7, 139.6, 140.9, 145.6, 170.0; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{ON}_2\text{S}$ 500.1922; found, 500.1934; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -2.5$ (0.572, CHCl_3).

(*S*)-3-(Ethylamino)-2'-phenyl-6-pyrrolidin-1-yl-1,1'-binaphthalen-2-yl hydrosulfide (74)

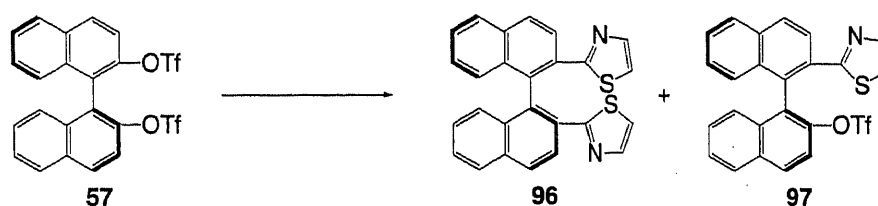
(*S*)-3-Ethyl-9-(2-phenyl-1-naphthyl)-6-pyrrolidin-1-yl-naphtho[2,3-*d*][1,3]thiazol-3-ium chloride (75)



A carefully degassed suspension of 73 (806.3 mg, 1.610 mmol) in aqueous 2N KOH (8.1 mL), ethylene glycol (8.1 mL) and diglyme (8.1 mL) was stirred at 160°C for 2hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, then diluted with AcOEt. The organic extract was washed with saturated aqueous NH_4Cl and water subsequently, dried over MgSO_4 and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* to give crude 74 (1.04 g). Crude 74 was suspended in triethyl orthoformate (16 mL) under nitrogen atmosphere, then HCl (4N in AcOEt, 4 mL) was added at rt. After stirred for 18 hr, precipitated crystals were collected to give 75 (692.9 mg, 1.311 mmol, 81 % yield) as pale yellow crystals. 74: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.97-2.00 (4H, m), 3.28-3.33 (6H, m), 4.47 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.08-7.24 (6H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J=1.2, 7.8, 8.1$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.3$ Hz). 75: mp 284°C with decomposition; IR (KBr) ν_{max} : 701, 762, 831, 1032, 1248, 1382, 1451, 1506, 1541, 1615 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.77 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.10-2.14 (4H, m), 3.46-3.50 (4H, m), 4.99 (1H, dt, $J=7.1, 14.2$ Hz), 5.28 (1H, dt, $J=7.3, 14.4$ Hz), 6.93-7.07 (7H, m), 7.14 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 7.29 (1H, ddd, $J=1.2, 6.8, 11.5$ Hz), 7.52-7.56 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 12.35 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 14.8, 25.5, 47.7, 48.2, 103.1, 110.1, 120.0, 125.4, 126.6, 126.8, 127.3, 127.49, 127.53, 128.0, 128.4, 128.50, 128.54, 130.1, 130.5, 131.7, 132.9, 135.4, 137.2, 140.0, 167.0; HRMS-FAB (m/z): $[\text{M} \cdot \text{Cl}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{S}$ 485.2051; found, 485.2084; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -2.5$ (0.684, CHCl_3).

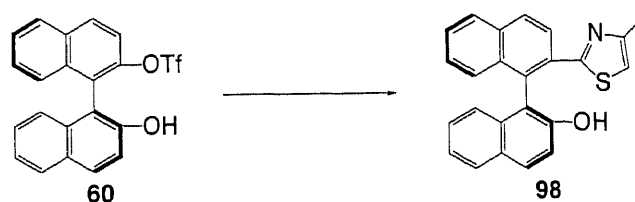
(S)-2-[2'-(1,3-Thiazol-2-yl)-1,1'-binaphthalen-2-yl]-1,3-thiazole (96)

(S)-2'-(1,3-Thiazol-2-yl)-1,1'-binaphthalen-2-yl trifluoromethanesulfonate (97)



A suspension of **57** (110.1 mg, 0.200 mmol), Pd(OAc)₂ (13.5 mg, 0.060 mmol, 0.3 *eq.*), dppb (25.6 mg, 0.060 mmol, 0.35 *eq.*), K₂CO₃ (55.3 mg, 0.400 mmol, 2.0 *eq.*), LiCl (21.2 mg, 0.500 mmol, 2.5 *eq.*) and 2-trimethylsilyl thiazole (314.6 mg, 2.00 mmol, 10.0 *eq.*) in DMF (3 mL) was stirred at 140°C for 17hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, and was quenched with aqueous 1N HCl, extracted with toluene. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 85/15) to give **96** (26.1 mg, 0.062 mmol, 31 % yield) as yellow crystals and **97** (5.4 mg, 0.011 mmol, 6 % yield) as pale yellow crystals. **96**: mp 244°C with decomposition; IR (neat) ν_{\max} : 727, 745, 823, 848, 1034, 1058, 1156, 1261, 1312, 1481 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.97 (2H, d, *J*=3.2 Hz), 7.17 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.23 (1H, ddd, *J*=1.0, 7.3, 7.8 Hz), 7.50 (2H, d, *J*=1.0, 7.1, 7.8 Hz), 7.69 (2H, d, *J*=3.2 Hz), 7.98 (2H, d, *J*=8.3 Hz), 8.19 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 8.75 (2H, d, *J*=8.8 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 121.2, 126.2, 126.4, 127.2, 127.3, 128.0, 129.6, 132.4, 133.1, 133.4, 134.3, 141.7, 165.0; HRMS-EI (*m/z*): [M]⁺ calcd for C₂₆H₁₆N₂S₂ 420.0755; found, 420.0728. **97**: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.99 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.23-7.31 (H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, m), 7.71 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.94-7.98 (2H, m), 8.05-8.09 (2H, m), 8.61 (1H, d, *J*=8.8 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 120.9, 125.4, 125.96, 126.04, 126.2, 126.5, 126.6, 126.7, 127.4, 127.8, 128.2, 128.3, 129.1, 129.5, 130.7, 133.2, 133.4, 133.6, 133.9, 135.5, 136.2, 141.4.

(S)-2'-(4-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,1'-binaphthalen-2-ol (98)



A suspension of **60** (83.7 mg, 0.200 mmol), Pd(OAc)₂ (13.5 mg, 0.060 mmol, 0.3 *eq.*), dppb (25.6

mg, 0.060 mmol, 0.30 *eq.*), K₂CO₃ (55.3 mg, 0.400 mmol, 2.0 *eq.*), LiCl (21.2 mg, 0.500 mmol, 2.5 *eq.*) and 4-methyl-2-trimethylsilyl thiazole **94** (342.7 mg, 2.00 mmol, 10.0 *eq.*) in DMF (3 mL) was stirred at 140°C for 18hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, and was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with toluene. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 3/1) to give **98** (53.6 mg, 0.146 mmol, 73 % yield) as pale pink crystals: mp 200°C; IR (neat) ν_{max} : 742, 812, 869, 1037, 1279, 1342, 1435, 1505, 1622 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.60 (1H, d, *J*=1.0 Hz), 6.94 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.16 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.4 Hz), 7.27-7.36 (4H, m), 7.52 (1H, ddd, *J*=1.5, 6.6, 8.2 Hz), 7.87 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.95 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.00 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.07 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 8.61 (1H, d, *J*=8.8 Hz); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) δ 17.0, 116.3, 116.6, 118.3, 123.7, 124.1, 126.4, 126.5, 127.0, 127.2, 127.3, 128.0, 128.1, 129.4, 129.5, 131.1, 132.6, 133.2, 134.0, 134.1, 151.7, 152.1, 164.5; HRMS-EI (*m/z*): [M]⁺ calcd for C₂₄H₁₇NOS 367.1031; found, 367.1052.

(*S*)-2'-(1,3-Thiazol-2-yl)-1,1'-binaphthalen-2-ol (**99**)



A suspension of **60** (83.7 mg, 0.200 mmol), Pd(OAc)₂ (13.5 mg, 0.060 mmol, 0.3 *eq.*), dppb (25.6 mg, 0.060 mmol, 0.30 *eq.*), K₂CO₃ (55.3 mg, 0.400 mmol, 2.0 *eq.*), LiCl (21.2 mg, 0.500 mmol, 2.5 *eq.*) and 2-trimethylsilyl thiazole **95** (314.6 mg, 2.00 mmol, 10.0 *eq.*) in DMF (3 mL) was stirred at 140°C for 17hr under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to rt, and was quenched with aqueous 1*N* HCl, extracted with toluene. The organic extract was washed with water, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl subsequently, dried over MgSO₄ and filtered. The extract was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt= 1/0 then 3/1) to give **99** (50.2 mg, 0.142 mmol, 71 % yield) as pale yellow crystals: mp 239°C; IR (neat) ν_{max} : 723, 747, 822, 1126, 1138, 1163, 1203, 1354, 1467, 1594, 1618 cm⁻¹; ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.25 (1H, s), 6.95 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.05 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.18 (1H, ddd, *J*=1.2, 6.8, 8.3 Hz), 7.28-7.37 (4H, m), 7.54 (1H, ddd, *J*=1.5, 6.6, 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 7.88 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.97 (1H, d, *J*=8.3 Hz), 8.02 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.10 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.65 (1H, d, *J*=8.8

Hz); ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) δ 116.3, 118.4, 121.3, 123.8, 124.0, 126.2, 126.6, 127.1, 127.27, 127.32, 128.0, 128.1, 129.2, 129.4, 129.5, 131.2, 132.4, 133.1, 133.9, 134.1, 141.6, 152.2, 165.3; HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NOS}$ 353.0874; found, 353.0896.

Reference

- 1) Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998, p.30.
- 2) a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 5138-5175. b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3726-3748. c) "Special issue: Asymmetric Organocatalysis" *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 487-631.
- 3) a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395-2396. b) Storer, R. I.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* 2004, 60, 7705-7714. c) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 558-569.
- 4) a) MacMillan, D. W. C.; Ahrendt, K. A.; Borths, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4243-4244. b) MacMillan, D. W. C.; Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 32-33.
- 5) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10219-10220.
- 6) Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10298-10299.
- 7) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 432-440.
- 8) Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6419-7520.
- 9) a) Ishikawa, T.; Araki, Y.; Kumamoto, T.; Seki, H.; Fukuda, K.; Isobe, T. *Chem. Commun.*, 2001, 245-246. b) Isobe, T.; Fukuda, K.; Araki, Y.; Ishikawa, T. *Chem. Commun.*, 2001, 243-244.
- 10) Dolling, U-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 446-447.
- 11) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6519-6520.
- 12) Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2832-2834.
- 13) Makino, K.; Hara, O.; Takiguchi, Y.; Katano, T.; Asakawa, Y.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8925-8929.
- 14) Hara, O.; Sugimoto, K.; Makino, K.; Hamada, Y. *Synlett* 2004, 1625-1627.
- 15) Wohler, F.; Liebig, J. *Ann. Pharm.* 1832, 3, 249-282.
- 16) Ukai, T.; Tanaka, R.; Dokawa, T. *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1943, 63, 296-300.
- 17) Lapworth, A. *J. Chem. Soc.* 1903, 83, 995-1005.
- 18) Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 3719-3726.
- 19) Lachmann, B.; Steinmaus, H.; Wanzlick, H. *Tetrahedron* 1971, 27, 4085-4090.
- 20) Stetter, H.; Dambkes, G. *Synthesis* 1977, 403-404.
- 21) Hachisu, Y.; Bode, J. W.; Suzuki K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8432-8433.

- 22) Davis, J. H. Jr.; Forrester, K. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1621-1622.
- 23) a) Stetter, H.; Schreckenber, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 81. b) Stetter, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 539.
- 24) a) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 639-647. b) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.* **1991**, *40*, 407-496.
- 25) a) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3426-3431. b) Stetter, H.; Schreckenber, M. *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 2453-2458. c) Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2890-2896. d) Stetter, H.; Krasselt, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 573-581.
- 26) Murry, A. J.; Frantz, E. D.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696-9697.
- 27) Gong, J. H.; Im, Y. J.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 1247-1251.
- 28) Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2314-2315.
- 29) Trost, B. M.; Shuey, C. H.; DiNinno, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1284-1285.
- 30) Harrington P. E.; Tius, M. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 649-651.
- 31) Galopin, C. C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 5589-5591.
- 32) Ciganek, E. *Synthesis* **1995**, 1311-1314.
- 33) Huang, R. L. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1342-1348.
- 34) Hunug, S.; Wehner, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 302-323.
- 35) Cerfontain, H.; Noort, P. C. M. *Synthesis* **1980**, 490-492.
- 36) Kawenoki, I.; Maurel, D.; Kossanyi, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1982**, II-485-390.
- 37) McDonald, C. E.; Galka, A. M.; Green, A. I.; Keane, J. M.; Kowalchick, J. E.; Micklitsch, C. M.; Wisnoski, D. D. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 163-166.
- 38) a) Sha, C. K.; Tsou, C. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3065-3070. b) Naruse, Y.; Esaki, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Letters* **1988**, *43*, 1417-1420.
- 39) Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Schneider, R.; Gehrler, E.; Harder, W.; Brode, S.; Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G. *Helvetica Chimica Acta* **1996**, *79*, 61-83.
- 40) Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4255-4260.
- 41) Jimenez, L.; Wang, Z. *U. S. Patent*, 5523411, 1996.
- 42) Sheehan, J.; Hunnemann, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666-3667.
- 43) Sheehan, J.; Hara, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196-1199.
- 44) Tagaki, W.; Tamura, Y.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 478-480.
- 45) Gerhard, A. J.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3611-3614.
- 46) Dvorak, C. A.; Rawal, V. H. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 2925-2928.
- 47) Marti, J.; Castells, J.; Lopez-Calahorra, F. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 521-524.
- 48) Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217-1221.
- 49) Enders, D.; Kallfass, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1743-1745.

- 50) Knight, R. L.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1891-1893.
- 51) Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1899-1902.
- 52) Cai, D.; Payack, J. F.; Bender, D. R.; Hughes, D. L.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Organic Syntheses* **1999**, *76*, 6-11.
- 53) Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11837-11838.
- 54) Meier, H.; Rumpf, N. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 9639-9642.
- 55) Jenkins, G. L.; Knevel, A. M.; Davis, C. S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 274.
- 56) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525-7546.
- 57) Chen, Y. T.; Barletta, G. L.; Haghjoo, K.; Cheng, J. T.; Jordan, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7714-7722.
- 58) Jensen, J.; Skjærbæk, N.; Vedso, P. *Synthesis* **2001**, 128-134.
- 59) Han, X.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600-7605.
- 60) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1990**, 834-843
- 61) Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8876-8877.
- 62) Corey, E. J.; Erickson, B. W., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 821-825.
- 63) Safaryn, J. E.; Chiarello, J.; Chen, K. M.; Joullie, M. M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2635-2642.
- 64) Sato, Y.; Sakane, K.; M., H.; Katsumi, I.; Sato, J. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1996**, Heisei 08073444.
- 65) Welch, S. C.; Gruber, J. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 385.
- 66) Fonseca, M. H.; Eiblera, E.; Zabelb, M.; König, B. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 1989-1994.
- 67) Goujon, J. Y.; Zammattio, F.; Chrétien, J. M.; Beaudet, I. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4037-4049.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Nakamura, T.; Hara, O.; Tamura, T.; Makino, K.; Hamada, Y. *Synlett* 2005, 155-157.

審査委員

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

主査 千葉大学教授（薬学研究院） 薬学博士 西田篤司

副査 千葉大学教授（薬学研究院） 薬学博士 石川勉

副査 千葉大学教授（薬学研究院） 薬学博士 高山廣光