

*Kopsia lapidilecta* アルカロイド、Lapidilectam の全合成研究

—Heck 反応を用いた環融合型置換インドールの合成—

2004 年

渡辺 剛志

*Kopsia lapidilecta* アルカロイド、Lapidilectam の全合成研究

—Heck 反応を用いた環融合型置換インドールの合成—

2004 年

渡辺 剛志

## 目次

序論	2
本論	8
第1章 Heck 反応を用いた環融合型置換インドール骨格の構築	8
第1節 2-(2-ブロモアニリノ)エノンを用いた検討	8
第2節 2-(2-ヨードアニリノ)エノンを用いた検討	10
第2章 Fischer インドール合成法を用いた検討	13
第3章 インドール3位の4級炭素構築	14
序節	14
第1節 インドール3位の4級炭素構築	15
第4章 窒素原子を有する8員環融合型置換インドールの合成	17
第1節 ヒドロアゾシン融合型置換インドールの合成	17
第2節 8員環ラクタム融合型置換インドールの合成	18
第5章 Lapidilectam (1)の4環性骨格の構築	23
第1節 逆合成解析	23
第2節 4環性インドールの合成	23
結語	25
実験の部	26
参考文献	49
略語	51
主論文目録	52
謝辞	53
審査委員	54

序論

(+)-Lapidilectam (1)は1993年、Awang等によりマレー産 *Kopsia lapidilecta* の茎及び葉から単離、構造決定された5環性インドールアルカロイドである<sup>1</sup>。類縁体としては、(-)-lapidilectine A (2)、(+)-lapidilectine B (3)、(+)-isolapidilectine (4)、(-)-lapidilectinol (5)、(+)-epilapidilectinol (6)がこれまでに単離、構造決定されている(Figure 1)<sup>2</sup>。Lapidilectam (1)の生物活性については未だ不明であるが、他の *Kopsia* 属植物(*Kopsia pitardii*)は中国で慢性関節リュウマチ、水腫、扁桃炎、高血圧の治療に用いられている。

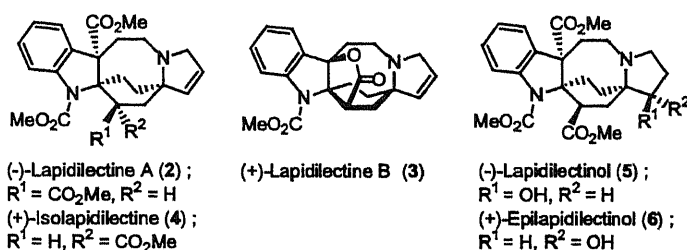
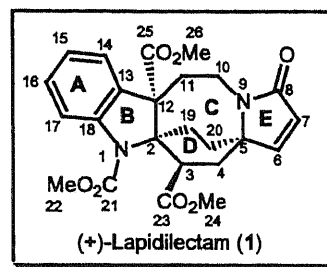
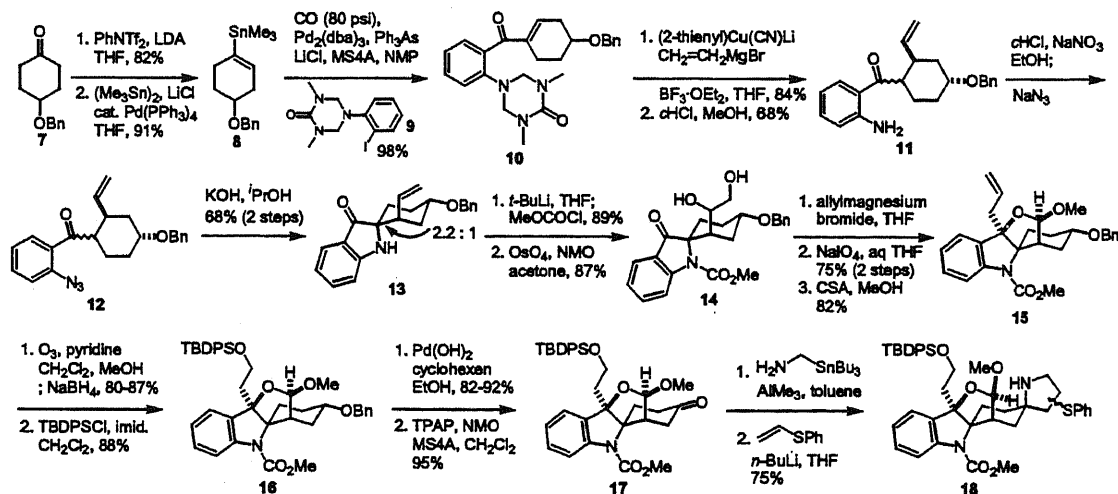


Figure 1

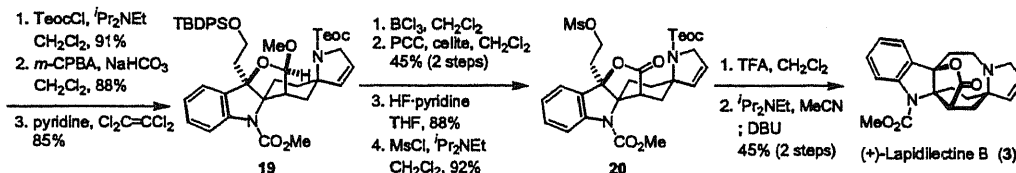
Lapidilectam (1)の化学構造上の特徴は、1) インドリン、ヒドロアゾシン及びピロリジノンを含む5環性化合物であること、2) インドリン部2位、12位の連続不斉4級炭素を含む、計4つの不斉中心を有することが挙げられる。我々はこの特異な構造に対し合成化学的見地から興味を抱き、他の *Kopsia lapidilecta* アルカロイドに共通の骨格である環融合型置換インドールの一般的合成法を確立すべく、まず lapidilectam (1)の合成研究に着手することとした。

*Kopsia lapidilecta* アルカロイドの合成例は少なく、2001年に Pearson 等により報告された(±)-lapidilectine B (3)の全合成のみである<sup>3</sup>。彼等はアジドケトン(12)を用いた Smalley 環化反応によりオキシインドールを合成し、その後2-アザアリルリチウムとアセチレン等価体であるフェニルビニルスルフィドとの立体選択的[3+2]環化付加反応によりピロリン体18を合成

Scheme 1



Scheme 1 (continued)



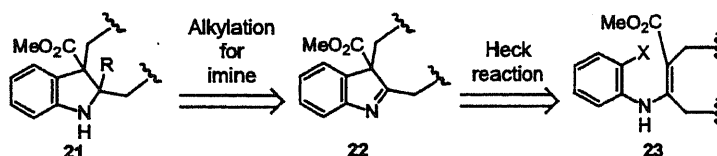
シ(±)-lapidilectine B (3)の全合成を行っている(Scheme 1)。

我々は lapidilectam (1)の合成における課題を

- 1) ヒドロアゾシン環(含窒素中員環)の形成
- 2) インドリン部 2 位、12 位 4 級炭素の立体選択的導入を踏まえた環融合型インドール骨格の構築

と考えた。通常、ヒドロアゾシン環のような中員環形成反応は一般にエンタルピック(遷移状態における分子歪の増加)およびエントロピックな要因(側鎖末端会合確立の低下)から進行しにくいとされている。しかし近年オレフィンメタセシスが見出され、この方法論を分子内反応へ適用することにより高収率にて中員環構築が可能となった<sup>4</sup>。そこで我々は lapidilectam (1)のヒドロアゾシン環形成に閉環メタセシス(Ring-Closing Metathesis, RCM)を適用することとした(ポイント 1)。また 2 位、12 位 4 級炭素とインドール骨格の構築法については、適用しうる反応例が乏しいことから以下のような方法を検討することとした。すなわち 2 位の 4 級炭素構築はインドレニン(22)に対するアルキル化、12 位はエナミン誘導体(23)を用いて Heck 反応を行い、インドレニン骨格と共に一挙に構築するものである(Scheme 2)。

Scheme 2

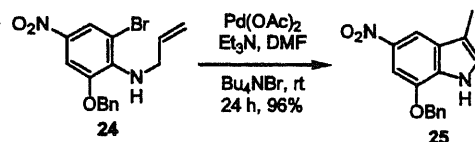


Heck 反応を用いたインドール合成は Mori、Ban 等<sup>5</sup>、及び Heck 等<sup>6</sup>のグループにより展開されて以来、多くの化学者によって研究され複雑な天然物の合成にも応用されてきた非常に有用な炭素-炭素結合形成反応である。その幾つかの例を紹介する。

・ *o*-ハロ-*N*-アリルアニリンや *N*-プロパルギル-*o*-ハロアニリンを用いた環化反応

Sundberg 等は抗腫瘍抗生物質である CC-1065 アナログ合成に際して、インドール(25)を高収率にて得ている(Scheme 3)<sup>7</sup>。

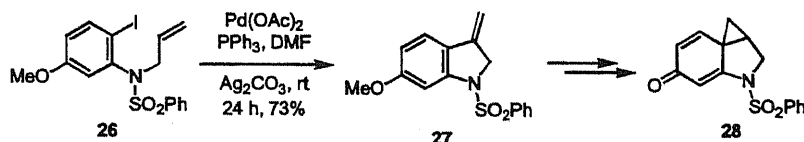
Scheme 3



同様に Sakamoto 等も CC-1065/duocarmycin フェーマコファー 28 の合成において、Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

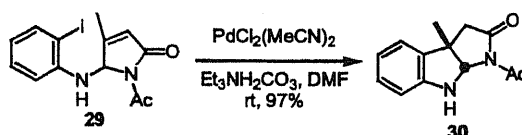
存在下 **26** の環化反応を行っている (Scheme 4)<sup>8</sup>。このタイプの環化により 3-メチレンインドリンを合成する際には、銀塩が HPdX によるオレフィンの異性化を防ぐ効果があるとされている。

Scheme 4



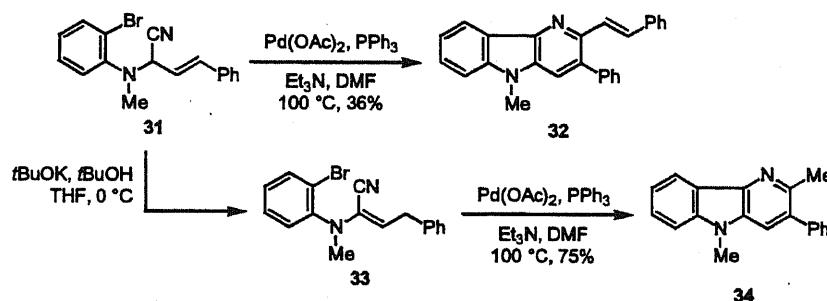
Hoffmann 等は *N*-ピロリジノンアニリン誘導体(**29**)から desoxyeserolin 前駆体 **30** を高収率にて合成している (Scheme 5)<sup>9</sup>。本反応例は Heck 反応が 4 級炭素構築において、非常に有効な方法論であること示すものである。

Scheme 5



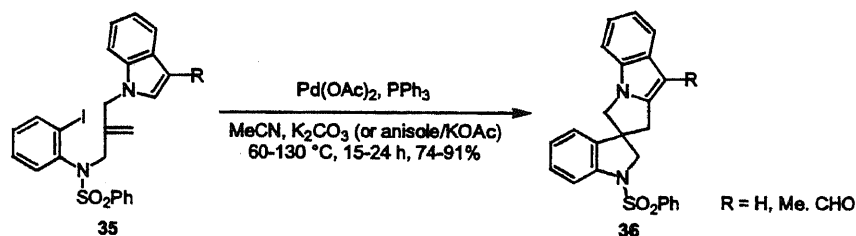
また Yang 等は類似の環化反応により、 $\delta$ -カルボリン **32** と **34** を合成している<sup>10</sup>。本反応例はシアノ基に対するアリール化の最初の報告例であり、また **34** の外部由来のメチル基が Et<sub>3</sub>N から生じている点は興味深い(Scheme 6)。

Scheme 6



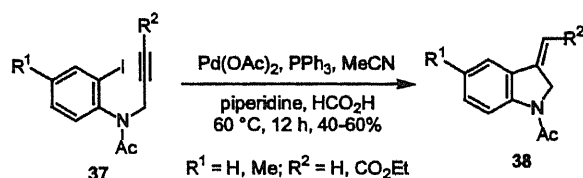
一方 Hegedus や Danishefsky 等はタンデム型 Heck 反応を初めて成功させ、3 環性インドール(pyrrolo[1,2-*a*]indoles or pyridino[1,2-*a*]indoles)を合成した<sup>11</sup>。Grigg 等は **35** からスピロインドリン **36** への変換に成功している (Scheme 7)<sup>12</sup>。

Scheme 7



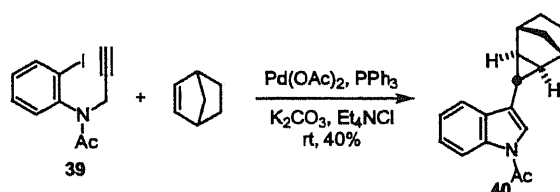
さらに Grigg 等は 5-*exo-dig* 型の環化にも成功し、水素源としてギ酸存在下、*N*-アセチレンック-*o*-ハロアニリン **37** から 3-*exo*-アルキリデンインドール **38** へ導いた (Scheme 8)<sup>13</sup>。

Scheme 8



Grigg 等はこのアルキン環化反応を発展させ、環化中間体をスズ試薬や、アルキン、アルケンで補足することにも成功している<sup>14</sup>。スズ化合物を用いることで 3-*exo*-ジエンを、アルキンからは 4 環性化合物を、またアルケンによりシクロプロパンを合成している(Scheme 9)。

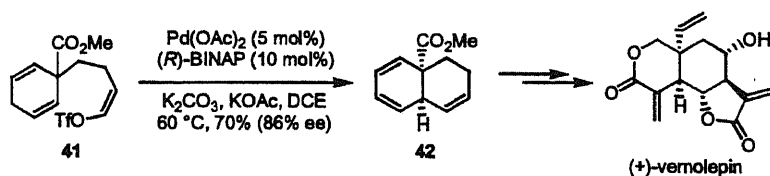
Scheme 9



### ・不斉 Heck 反応

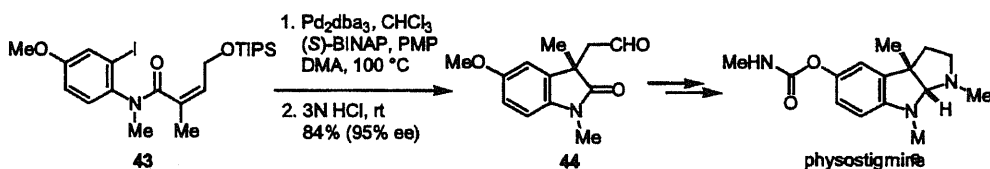
現在キラルなビスホスフィン配位子を用いた不斉 Heck 反応の研究も顕著な進展を見せ始めている。1989年に Shibasaki 等<sup>15</sup>、及び Overman 等<sup>16</sup>によって不斉 Heck 反応が初めて示され、特に分子内反応に応用することで、最も困難とされる 4 級炭素の触媒的不斉構築が可能となった。シスデカリンの合成において、Shibasaki 等は(R)-BINAP を配位子としてプロキラルなアルケニルトリフレート(41)を用いる分子内不斉 Heck 反応を行い、(+)-vernolepin の不斉全合成へと展開している(Scheme 10)。

Scheme 10



Overman 等も同様に BINAP を配位子とした分子内不斉 Heck 反応を用いて spirooxindole (44)の不斉合成に応用し、physostigmine の全合成を達成している (Scheme 11)<sup>17</sup>。

Scheme 11

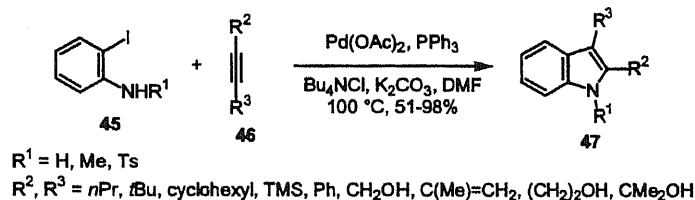


### ・ Larock indole synthesis

Larock 等は *o*-ハロアニリンと内部アルキンから one-step でインドールを合成することに成功した(Scheme 12)<sup>18</sup>。この反応は非対称アルキンにおいて位置選択的に進行し、特にシリル

基はインドール 2 位へ選択的に導入される事が大きな特徴である。

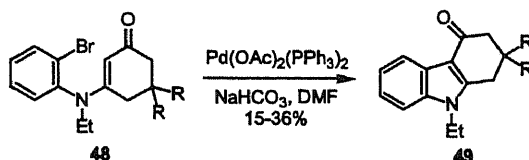
Scheme 12



・2-(2-ハロアニリノ)エノンを用いた 5-endo 型環化反応

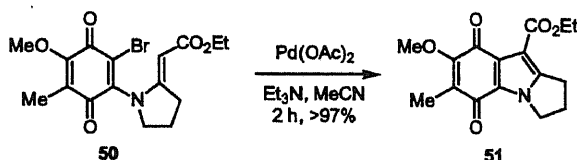
2-(2-ハロアニリノ)エノンを用いた 5-endo 型 Heck 反応は 1980 年 Kibayashi 等が報告して以来、数多くの展開がなされている。彼等は 2-ブロモアニリンと環状 1,3-ジケトン化合物を縮合しエナミン誘導体(48)を形成後、Pd(OAc)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を用いた環化反応を行いカルバゾール(49)の合成に成功した(Scheme 13)<sup>19</sup>。反応機構については基質がパラジウムに酸化的付加した後、オレフィンの挿入とβ-ヒドリド脱離を伴う Heck 反応の形式であると述べている。

Scheme 13



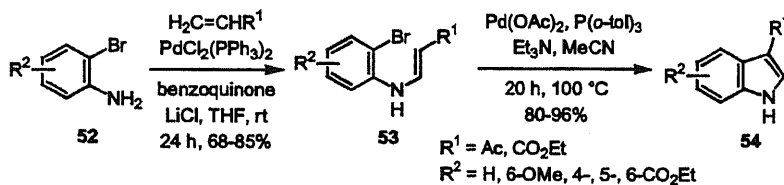
Rapoport 等はこのタイプの反応を利用し(Scheme 14)、mitomycin のアナログである 7-methoxymitosene (51)を収率 97%で合成している<sup>20</sup>。

Scheme 14



また Kasahara 等は Scheme 15 に示すように、まず Pd (II)を用いた 2-ブロモアニリンと共役オレフィンとのカップリングにより 2-(2-ブロモアニリノ)エノン (53)を合成し、続く Pd (0)を用いた分子内環化反応により種々の 3-アシルインドール(54)を高収率で得ている<sup>21</sup>。

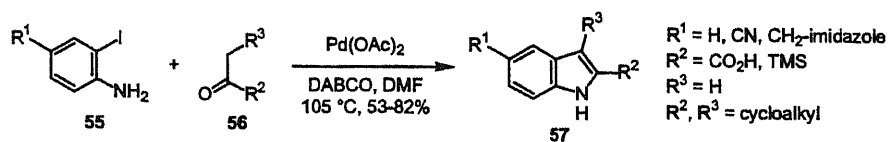
Scheme 15



さらに Chen 等は 2-ヨウドアニリン(55)とカルボニル化合物(56)を系内でエナミン誘導体へと変換し、続く環化反応をワンポットで行い効率的インドール合成法を見出している(Scheme 16)<sup>22</sup>。この反応では Pd (II)によるアミンの酸化を防ぐため、酸化に抵抗力を示す DABCO(3 等量)を塩基に用いており、比較的穏やかな反応条件下種々の置換インドール(57)

を良好な収率で得ている。

Scheme 16



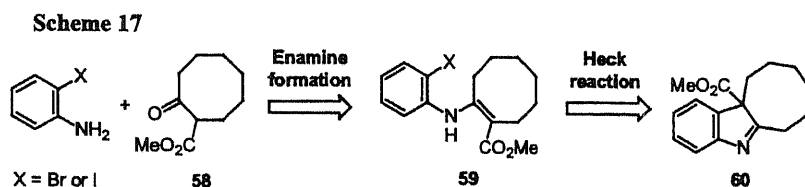
このように Heck 反応を利用したインドール合成法は多岐にわたり、様々な置換基を有する基質に適用されている。一般に 5-endo 型の環化反応は進行しにくいとされているが、上記以外にも幾つかの反応例<sup>23</sup>が知られており、筆者はこのタイプの分子内環化反応を用いたインドール合成を鍵として lapidilectam (1)の骨格合成を検討することとした。

本論

第1章 Heck 反応を用いた環融合型置換インドール骨格の構築

第1節 2-(2-プロモアニリノ)エノンを用いた検討

序論(Scheme 2)に示したように、始めに2-(2-ハロアニリノ)エノンの5-endo型 Heck 反応を検討した。モデル実験として2-シクロオクノンカルボン酸メチル(58)と2-ハロアニリンを用いてエナミン誘導体 59 の合成を行い、続く環化条件について精査した(Scheme 17)。



シクロオクタノンの $\alpha$ 位にメトキシカルボニル基を導入し 58 とした後、酸性条件下2-ハロアニリンを作用させた。一般に2級アミンを用いた1,3-ジケトンとのエナミン形成は収率良く進行することが知られているが<sup>24</sup>、1級、かつ芳香族アミンとの反応例は少ない<sup>25</sup>。そこで種々の酸性触媒を用いて検討した(Table 1)。

Table 1

Table X

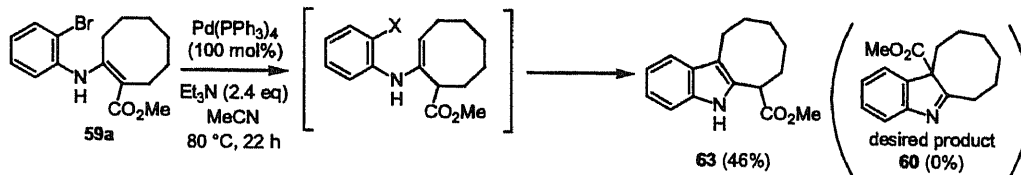
entry	X	H <sup>+</sup> or Lewis acid (eq)	solvent	conditions (°C, h)	yield (%)
1	Br	TsOH (0.1)	PhH	reflux, 21	59a : 27
2	Br	TsOH (0.5)	PhH	reflux, 16	59a : 68
3	Br	ZnCl <sub>2</sub> (0.3)	PhH	reflux, 21	59a : 7
4	Br	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2)	THF	50, 22	59a : -
5	Br	TiCl <sub>4</sub> (1.2)	THF	50, 22	59a : -
6	I	TsOH (1.0)	PhH	reflux, 39	59b : 60

61

その結果、ルイス酸存在下では目的物(59a)を得ることはできなかったが(entry 3-5)、プロトン酸を用いることでエナミン誘導体(59a、59b)を合成できた。TsOH (entry 2, 6)が最適であり、PPTS、CSA、AcOH でもエナミンは確認されたが、その場合反応速度の低下(PPTS)、あるいはアミド誘導体(61)の副生(CSA、AcOH)が問題となった。以降種々のエナミン形成においては、TsOH を触媒として用いることとした。

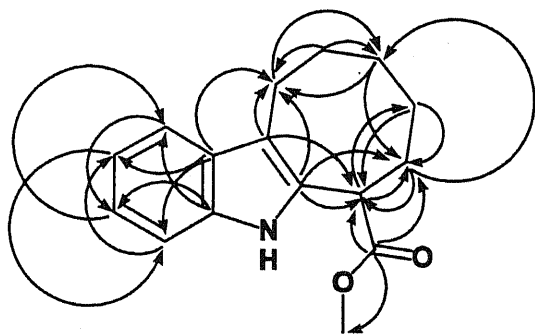
次に、得られた2-(2-プロモアニリノ)エノン(59a)を用いて分子内 Heck 反応を検討した。始めにPd(PPh<sub>3</sub>) (100 mol %)、Et<sub>3</sub>N (2.4 eq)を作用させたとこ、目的の4級炭素を有するインドレニン閉環体(60)は全く得られず、オレフィンの異性化後、Heck 反応が進行したと思われるインドール誘導体(63)が46%の収率で得られた(Scheme 18)。

Scheme 18



60 の構造は、各種スペクトルデータ及び既知化合物 64<sup>26</sup> との比較により決定した。すなわち Table 2 に示すようにメチルエステル基が結合した C2、および隣接した C1、C3 以外は、非常に良い類似性が見られること、またカルボニル炭素を加えて9ヶの  $sp^2$  炭素が観測されたことから、得られた化合物はインドレニンではなくインドール骨格を有していることが強く示唆された。さらに2次元 NMR (Figure 2) も合わせて検討し、得られた化合物の構造は 63 と決定した。

Figure 2 long range heteronuclear correlations (HMBC, C → H)



これまでオレフィンの異性化を伴った Heck 反応を用いる3環性置換インドールの合成例は皆無であった。そこで筆者は本反応の収率向上、および一般性についてさらに検討することとした。2-(2-プロモアニリノ)シクロオクテンカルボン酸メチル(59a)を用いた場合、先の収率を上回る反応条件を見出すことは出来なかった(Table 3)。外部配位子存在下では反応の進行は極めて遅く、キラルな配位子を用いる触媒的不斉 Heck 反応への展開は容易ではない。特に異性化したエナミン中間体が不斉炭素を有するため、エナンチオ面選択と共に異性化への速度論的分割過程も考慮する必要があるが生じる。予備実験として(S)-BINAP を用いて反応を行うと 23% ee ながら不斉誘導が観測されたことは興味深い(entry 4)。

Table 2 spectral data of 63 and 64

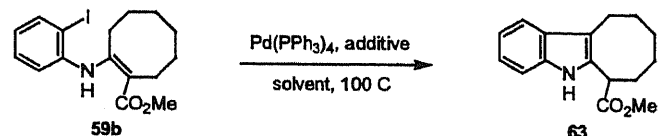
	$\delta$ C		$\delta$ H (J, Hz)	
	63 <sup>a</sup>	64 <sup>b</sup>	63 <sup>c</sup>	64 <sup>d</sup>
1	132.0	136	-	-
2	41.5	22	4.12 (dd, 12.4, 4.7)	2.8
3	32.3	29	[1.86 - 1.92 (m) 2.01 (m)]	1.7
4	24.6	25	[1.03 - 1.10 (m) 1.58 - 1.66 (m)]	1.4
5	25.7	25	[1.33 - 1.39 (m) 1.58 - 1.66 (m)]	1.5
6	30.7	29	[1.46 - 1.55 (m) 1.86 - 1.92 (m)]	1.7
7	22.3	25	[2.58 (ddd, 14.7, 12.7, 3.0) 3.08 (dt, 14.7, 4.1)]	2.7
8	112.1	111	-	-
9	127.3	128	-	-
10	117.5	117	7.52 (d, 8.0)	7.5
11	118.3	119	7.07 - 7.10 (m)	7.0
12	120.6	120	7.12 - 7.15 (m)	7.0
13	111.3	110	7.33 (dd, 8.0, 0.8)	7.2
14	135.9	135	-	-
15	-	-	8.93 (br-s)	10.0
16	173.4	-	-	-
17	52.1	-	3.79 (s)	-

<sup>a</sup>DMSO- $d_6$ , 100 MHz. <sup>b</sup>DMSO- $d_6$ , 75 MHz. <sup>c</sup>CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz. <sup>d</sup>DMSO- $d_6$ , 300 MHz.



本錯体はパラジウムが基質に酸化的付加した段階のものであり、オレフィンは異性化していなかった。そこでヨウ素の引き抜きとカチオンパラジウム錯体の生成を期待して、得られたパラジウム錯体(65)に DMA 中、 $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ <sup>27</sup> を添加した。その結果 65 は速やかにインドール体(63)に変換されることがわかった(Figure 3)。そこで種々の銀塩を用いて反応条件を精査したところ、 $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  存在下、極性溶媒中で反応を行った場合、触媒量の  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  によりインドール環化体 63 が得られることが分かった(Table 4)。特に  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  (1 eq)、DMSO 溶媒中で反応を行うと定量的に 63 が得られた(entry 5)。

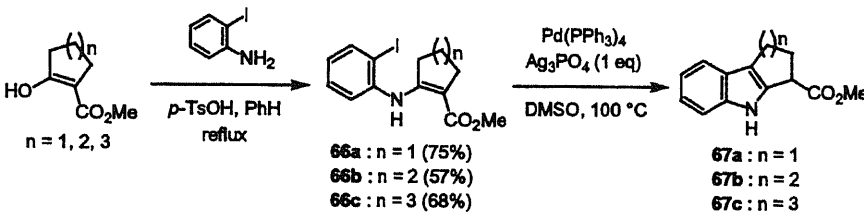
Table 4



entry	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (mol%)	additive (eq)	solvent	time (h)	yield (%)
1	30	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (2)	DMA	10	51
2	30	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (2)	DMF	16	65
3	30	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (1)	NMP	16	82
4	30	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (1)	DMSO	12	93
5	10	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (1)	DMSO	15	100
6	10	$\text{AgBF}_4$ (3)	DMSO	13	16
7	10	$\text{AgPF}_6$ (3)	DMSO	13	trace
8	3	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (1)	DMSO	18	81
9	1	$\text{Ag}_3\text{PO}_4$ (1)	DMSO	23	70

また 5~7 員環を有する 2-(2-ヨードアニリノ)シクロアルケンカルボン酸メチル(66a-66c)を合成し、最適条件での Heck 反応を行った(Table 5)。いずれも中程度の収率にとどまったものの、3 環性置換インドール(67a-67c)を確認し、このタイプの Heck 反応を用いた環融合型インドール合成における適用範囲を広げる結果が得られた。

Table 5

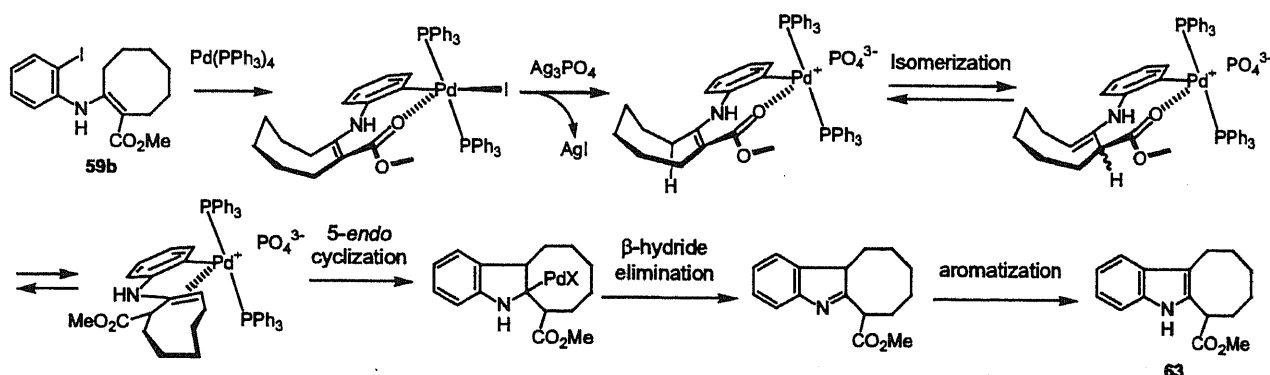


entry	n	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (mol%)	time (h)	yield (%)
1	1	10	23	39
2	2	30	16	40
3	3	30	17	59

66a : n = 1 (75%)  
 66b : n = 2 (57%)  
 66c : n = 3 (68%)  
 67a : n = 1  
 67b : n = 2  
 67c : n = 3

反応機構については以下のように考察した(Scheme 20)。始めに基質がパラジウムに酸化的付加し、Fig. X に示したパラジウム錯体が生成する。本錯体ではエステル基カルボニル酸素はアピカル位に位置しており、パラジウムに対して4置換オレフィンよりも強く配位する( $\text{Pd} \cdots \text{O}=\text{C}$ , 3.247 Å)ことで、この段階の錯体は環化反応に不活性である。これに対し  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  が作用するとヨウ素は引き抜かれ、カチオンパラジウム錯体が生成する。カルボニル酸素はパラジウムに対してより強く配位すると共に  $\gamma$  位水素の酸性度が上がり、近傍のリン酸イオンが塩基として働くことで、オレフィンは非共役系へ異性化すると考えられる。新たに生じたオレフィンがパラジウムに配位した際には、エステル基はパラジウムから離れ、且つ3置換オレフィンとなったことで容易に環化反応が進行する。最後に  $\beta$ -ヒドリド脱離が起こり、芳香化による安定化を受けインドール体が得られるものと考察した。また2-ブロモ体(59a)の場合は Br の電気陰性度のために、酸化的付加をした錯体のパラジウムのカチオン性が増加しており、銀塩の関与なしに  $\gamma$  位水素の酸性度が増加し反応が進行したものと考えられる。

Scheme 20

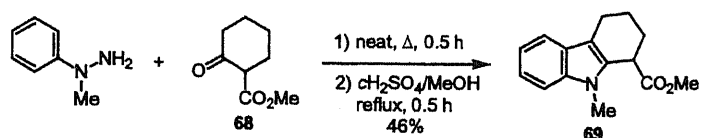


以上、筆者は2-(2-ヨードアニリノ)シクロアルケンカルボン酸メチルの Heck 反応から環融合型置換インドールを高収率にて合成する方法論を確立した。

## 第2章 Fischer インドール合成法を用いた検討

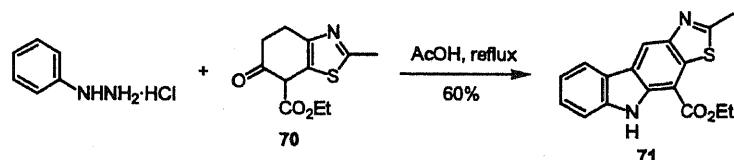
Fischer インドール合成法は、現在でも広く受け入れられているインドール合成法である<sup>28</sup>。そこで筆者は 2-オキシシクロオクタンカルボン酸メチル(58)とフェニルヒドラジンとの Fischer インドール合成を行い、その有用性を Heck 反応と比較した。環状β-ケトエステルを基質として Fischer インドール合成法を行い、エステル基を有するインドール体を合成している例は以下に示す 2 例である。いずれも非共役型エンヒドラジンを経由している点が共通である。Bailey 等は 2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エステル(68)と *N*-メチルフェニルヒドラジンとの反応により収率 46%でインドール誘導体(69)を得ることに成功している(Scheme 21)<sup>29</sup>。

Scheme 21



また Kirsch 等はチアゾール環を有するβ-ケトエステル(70)とフェニルヒドラジンよりインドール化合物(71)を得ている(Scheme 22)<sup>30</sup>。

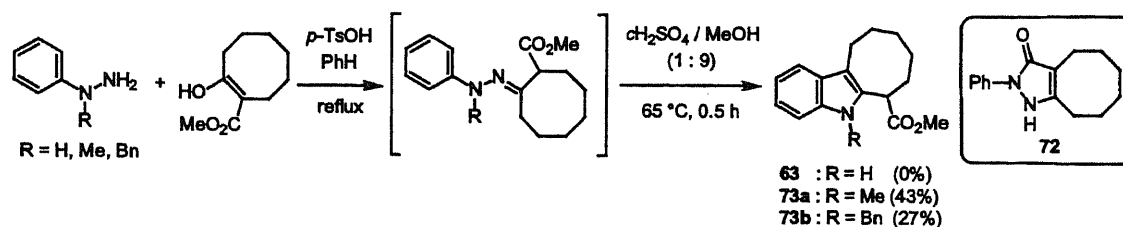
Scheme 22



そこで反応系が類似している Bailey 等の方法を参考に 2-オキシシクロオクタンカルボン酸メチル(58)を用いた Fischer インドール合成を検討した。

反応は TsOH 存在下ヒドラゾン形成後、単離精製せずに Bailey 等の条件で環化反応を行った(Scheme 23)。フェニルヒドラジンを用いた場合にはヒドラゾン形成時に、分子内アシル化反応が進行したピラゾロン 72 が定量的に得られた。72 の副生は酸触媒非存在下にも認められた。そこで *N*-メチル及び *N*-ベンジルフェニルヒドラジンを用いて行ったところ、目的とするインドール環化体(73a、73b)がそれぞれ 43%、27%の収率にて得られた。

Scheme 23



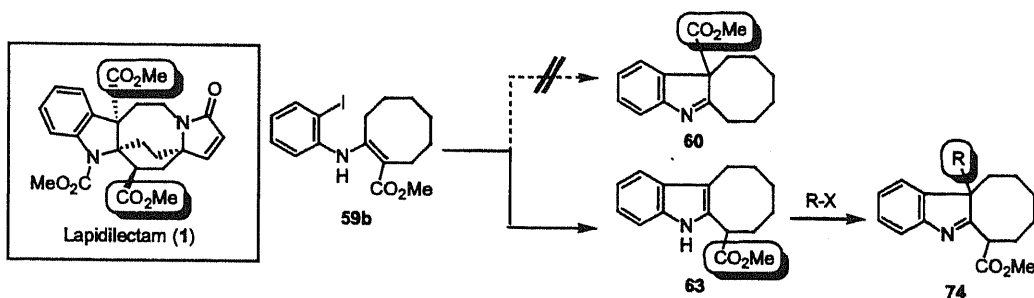
しかしいずれも低収率であり、得られる化合物はインドール窒素の脱保護を必要とすることから、3 環性置換インドールの合成には Heck 反応がより適していると考えた。

### 第3章 インドール3位の4級炭素構築

#### 序節

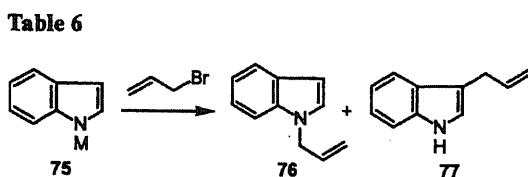
当初目的としていた4級炭素を有するインドレニンの合成には至らなかったが、高収率で得られたインドール体(63)を基質として lapidilectam (1)の合成を検討した。Lapidilectam (1)はヒドロアゾシン環上に2つのエステル基を有していることから、まず 63 のインドール3位における4級炭素の構築を確立できれば、lapidilectam (1)の効率的合成ルートになりうると考え、詳細に検討することとした(Scheme 24)。

Scheme 24



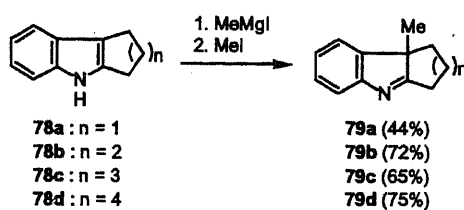
インドールへの位置選択的アルキル化反応はトリプタミン誘導体や天然物合成において非常に有用であり、1930年代から報告されている<sup>31</sup>。それら初期の研究ではインドールと Grignard 試薬から調整されるインドールのマグネシウム塩と $\alpha$ -ハロアセトニトリル、 $\alpha$ -クロロアセタミド、またアシルクロライドとのカップリングにより3位選択的(C-選択的)にアルキル化、あるいはアシル化するものである。しかしこれらの報告は低収率であることが問題であり、実用性に欠ける。

その後 Nunomoto 等によりインドールとアルキルハライドとのカップリング反応が検討され、位置選択性も報告がされた(Table 6)<sup>32</sup>。彼等はN-もしくはC-置換の位置選択性がカウンターカチオンである金属に大きく依存することを報告しており、カリウム塩の場合にはN-置換、ナトリウム、またはリチウム塩の場合にはN-、C-置換体の混合物として、さらにマグネシウム塩ではC-置換体が優先的に得られることを見出している。また Rodriguez 等は5~8員環が縮環したシクロアルカノ[b]インドール(78a-78d)をマグネシウム塩に変換した後、MeI とのC-置換について報告している(Table 7)<sup>33</sup>。筆者は、これらの報告を参考に基質 63 の位置選択的な置換基の導入を検討した。



Metal	product ratio (76 : 77)	yield (%)
K	93 : 1	85
Na	65 : 20	87
Li	34 : 55	67
MgBr	2 : 90	27

Table 7



78a : n = 1	79a (44%)
78b : n = 2	79b (72%)
78c : n = 3	79c (65%)
78d : n = 4	79d (75%)

## 第1節 インドール3位の4級炭素構築

まず始めにインドール誘導体 **63** のエステル置換基をシロキシメチル基に変換した後、3環性化合物(**81**)の位置選択的アルキル化反応を検討した(Scheme 25、Table 8)。その結果、報告通り MeMgI を塩基として用いた場合には、C-置換体が選択的に得られることが分かった。求電子剤として MeI は低収率ながら C-Me 体を与えたが、MOMCl、MTMCl は目的物を与えなかった(entry 2-4)。エステル化においても Mg 塩の形成が必須であり、特に求電子剤として NCCO<sub>2</sub>Me を用いた場合、高収率(91%)で目的物 **82d** が得られ(entry 8)、臭化アシルを作用させた場合には 89%で C-アリル体を得ることが出来た(entry 9)。

Scheme 25

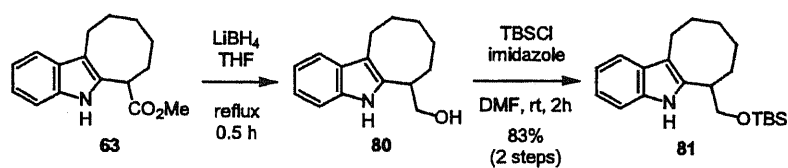
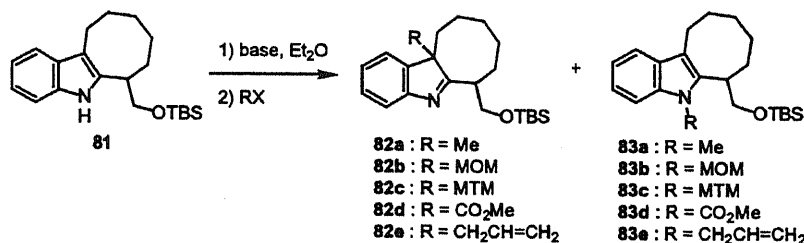


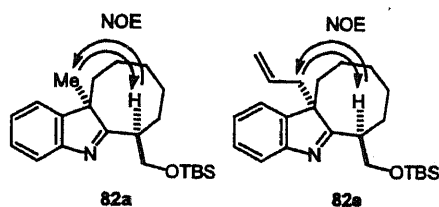
Table 8



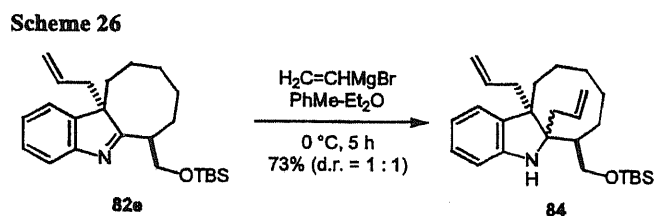
entry	base (eq)	RX (eq)	conditions (°C, h)	C-alkyl (%)	N-alkyl (%)
1	NaH (2.4)	MeI (excess)	rt, 2	<b>82a</b> : < 49	<b>83a</b> : 58
2	MeMgI (1.2)	MeI (12)	rt, 13	<b>82a</b> : 27	<b>83a</b> : -
3	MeMgI (1.2)	MOMCl (12)	rt, 12	<b>82b</b> : < 10	<b>83b</b> : -
4	MeMgI (1.2)	MTMCl (12)	rt, 12	many spots	
5	nBuLi (1.3)	ClCO <sub>2</sub> Me (1.5)	-78 ~ rt, 4	<b>82d</b> : -	<b>83d</b> : 79
6	MeMgI (1.2)	ClCO <sub>2</sub> Me (12)	rt, 12	many spots	
7	MeMgI (1.2)	(MeO) <sub>2</sub> CO (12)	rt, 12	many spots	
8	MeMgI (1.2)	NCCO <sub>2</sub> Me (12)	rt, 22	<b>82d</b> : 91	<b>83d</b> : -
9	MeMgI (1.2)	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> Br (12)	rt, 18	<b>82e</b> : 89	<b>83e</b> : -

興味深いことに得られた C-置換体はいずれも単一のジアステレオマーであった。**82a** と **82e** については NOE 測定を行ったところ、導入したアルキル基と 3 位メチンプロトンとの間に相関が見られ、新たに導入した置換基とシロキシメチル基の相対立体配置は *anti* と決定した(Figure 4)。

Figure 4



さらに得られた C-アリル体(82e)に対して、インドール2位へのアルキル化を行った(Scheme 26)。Grignard 試薬を用いて検討したところ、 $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$  ではジアステレオ比 1 対 1、収率 73%でアルキル化が進行した。

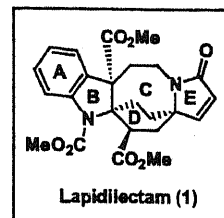


以上、モデル化合物を用いた環融合型置換インドールの合成、ならびにインドール3位への選択的アルキル化についての知見が得られたので、次にヒドロアゾシン環を有する基質について検討することとした。

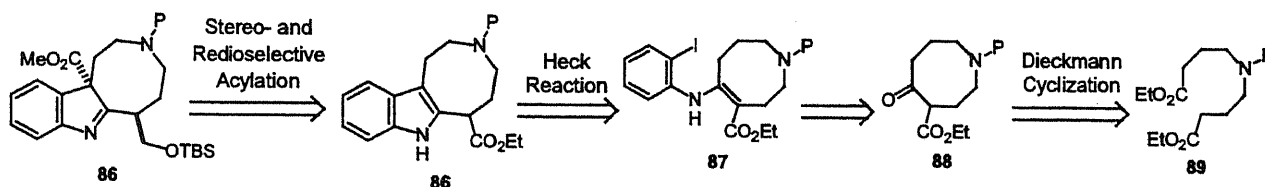
## 第4章 窒素原子を有する8員環融合型置換インドールの合成

### 第1節 ヒドロアゾシン融合型置換インドールの合成

次にこれまで得た知見を基に、ヒドロアゾシン融合型置換インドールの合成法を検討した。始めに *lapidilectam* (1) の母核である ABC 環に焦点を絞り、3環性インドール化合物(85)を標的分子として設定した。その逆合成解析を Scheme 27 に示す。85 のインドール3位エステル基は立体及び位置選択的アシル化反応により導入し、5-*end* 型 Heck 反応をトランスフォームとして3環性置換インドール(86)の合成を行うと、エナミン誘導体 87 へ逆合成される。87 のヒドロアゾシンユニット(88)はジエステル 89 の Dieckmann 環化反応で得られると考えた。

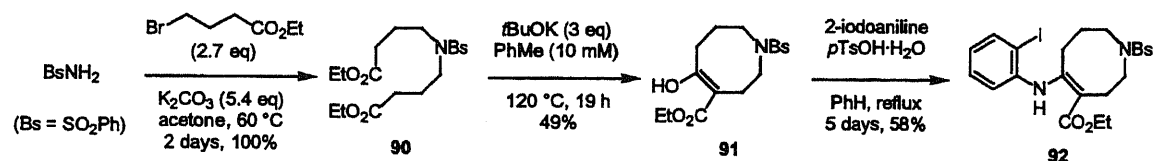


Scheme 27



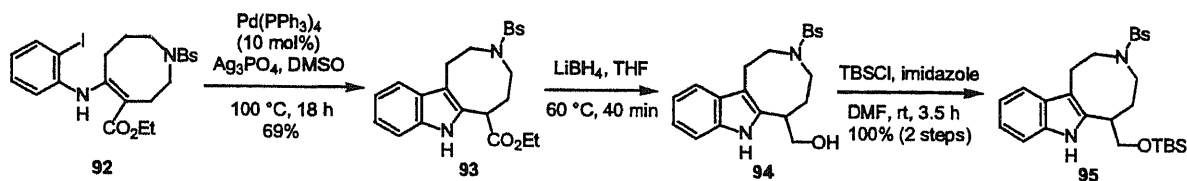
Scheme 27 に従い、Heck 反応前駆体であるエナミン誘導体(87)までの合成を行った(Scheme 28)。ベンゼンスルホンアミドを出発原料として  $K_2CO_3$  存在下、4-ブロモブタン酸エチルを作用させ、ジエステル体(90)を定量的に得た<sup>34</sup>。次に低濃度(10 mM)条件で Dieckmann 環化反応を行い、 $\beta$ -ケトエステル(91)を収率 49%にて合成した。一般に Dieckmann 反応を用いた 8員環形成は、分子間反応による収率の低下が問題となるため、低濃度条件下、且つ基質の滴下速度を下げるのが必須である<sup>34</sup>。得られたケトエステル(91)は 2-ヨードアニリンとのカップリングによりエナミン誘導体(92)とした。

Scheme 28



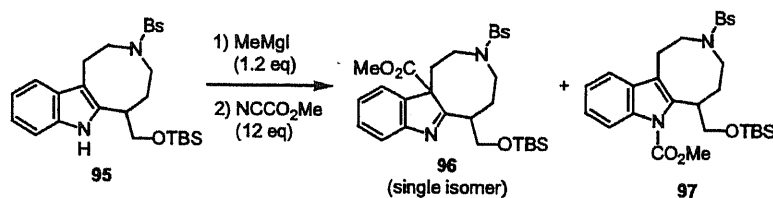
次に  $Ag_3PO_4$  存在下、 $Pd(PPh_3)_4$  (10 mol%)を用いて 92 を Heck 反応に付した(Scheme 29)。これまでの検討結果と同様に反応は円滑に進行し、ヒドロアゾシン環を有する置換インドールを 69%の収率で得ることに成功した。合成した 93 はエステル基の官能基変換を行い、インドール3位へのアシル化反応の基質(95)とした。

Scheme 29



続いて MeMgI と NCCO<sub>2</sub>Me を用いた位置選択的アシル化反応を行った (Table 9)。Et<sub>2</sub>O に対する基質 **95** の溶解性が低かったため、Et<sub>2</sub>O-THF (1 : 1) の混合溶媒を用いて反応を行ったところ、目的の C-アシル体 (**96**) が単一ジアステレオマーとして収率 76% で得られた (entry 1)。しかし THF のみを溶媒に用いた場合には C-アシル体 (**96**) はほとんど得られず、N-アシル体 (**97**) が 43% の収率で得られた (entry 2)。従ってアシル化の位置選択性はカウンターカチオンの種類に加えて、溶媒にも大きく影響を受けることが判明した。

Table 9



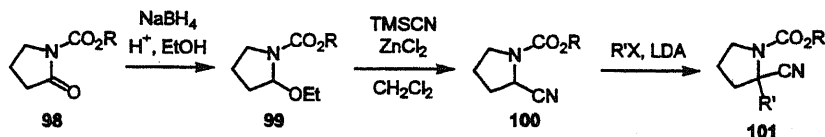
entry	solvent	time (h)	96 (%)	97 (%)
1	Et <sub>2</sub> O-THF <sup>a</sup>	8.5	76	0
2	THF	15	trace	43

<sup>a</sup>Et<sub>2</sub>O-THF (1:1)

## 第2節 8員環ラクタム融合型置換インドールの合成

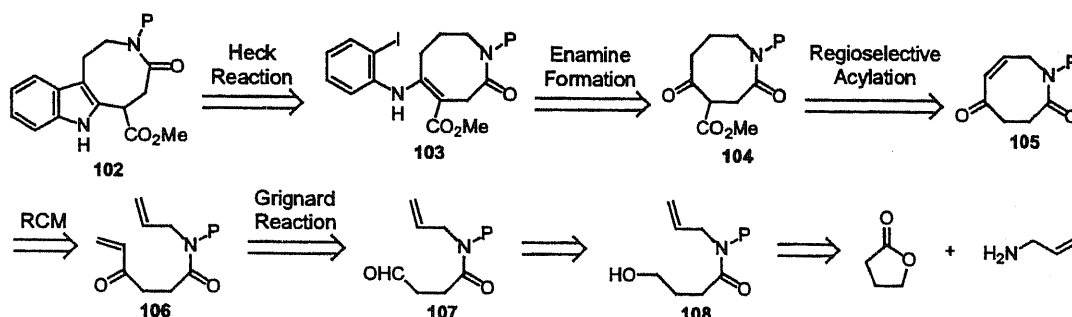
上記のようにヒドロアゾシン環が縮合する置換インドールの合成に成功したので、次に lapidilectam (**1**) の ED 環の構築を踏まえ、8員環ラクタムを用いたインドール合成を行うこととした。尚ラクタムのカルボニル基を 4 級炭素へ導く方法は、Nagasaka 等により報告されている (Scheme 30)<sup>35</sup>。すなわち基質 **98** に対して EtOH 中酸性条件下、NaBH<sub>4</sub> にて還元しアセタールへ導き、TMSCN によりシアノ基を導入後、アルキル化するものである。

Scheme 30



筆者はこの方法を利用することを念頭に、まず所望の位置に置換基を有する 8 員環ラクタムの合成とそれを用いたインドール骨格の構築を検討した。その逆合成解析を Scheme 31 に示す。

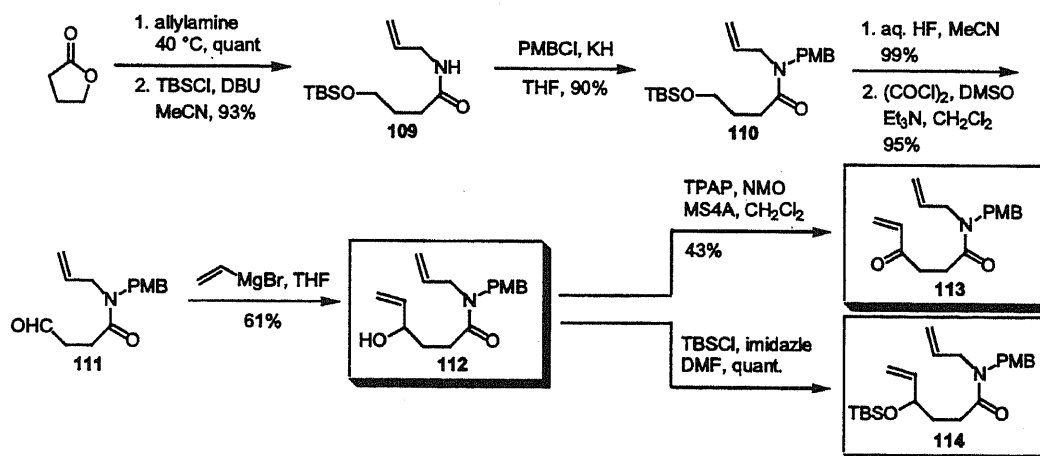
Scheme 31



これまでと同様に Heck 反応を用いたインドール合成を考えると、ラクタムユニット **104** に逆合成される。**104** のメチルエステル基は不飽和ケトン **105** を用いて位置選択的に導入可能と考えた。また 8 員環ラクタム **105** は RCM 反応をトランスフォームとすることで、ジエン体 **106** に導かれる。さらに **106** は Grignard 反応と  $\gamma$ -ブチロラク톤のアリルアミンによる開環反応を鍵とすることで合成可能と考えた。

まず RCM 反応前駆体までの合成経路を Scheme 32 に示す。始めに  $\gamma$ -ブチロラク톤に対しアリルアミンを作用させ、アミドを得た後、1 級水酸基及びアミド窒素を、TBS 基、PMB 基にてそれぞれ保護した。得られた **110** の TBS 基を脱保護した後、生じたアルコールを Swern 酸化しアルデヒド体 **111** を収率 95% で得た。続いて **111** に対し臭化ビニルマグネシウムを作用させ、アリルアルコール誘導体 (**112**) を合成した。またアリルアルコールを酸化及び TBS 基で保護することで 3 タイプの RCM 反応前駆体 (**112**、**113**、**114**) を合成した。

Scheme 32



得られた 3 種類のジエンに対し、ルテニウム錯体 (A、B、C) を用いて RCM 反応を検討した (Table 10)。アリルアルコール体 (**112**) は 3 種類のルテニウム触媒のいずれを用いても、反応は複雑で環化体を得ることが出来なかった (entry 1~3)。また不飽和ケトン体 (**113**) においても痕跡量の閉環体を確認する程度であった (entry 4)。しかしアルコールを TBS 基で保護したジエン **114** は、第 2 世代 Grubbs 触媒 (B) を用いた場合、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒にて中程度の収率ながら環化体 (**117**) が得られた (entry 6)。さらに溶媒検討を行った結果、DCE が最適であり、最高 71% の収率で 8 員環ラクタム (**117**) が得られた (entry 8、9)。

Table 10

entry	diene	Ru cat. (mol%)	solvent (mM)	FPT	time (h)	yield (%)
1	112	A (30)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	○	20	many spots
2	112	B (30)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	○	8	many spots
3	112	C (30)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	○	17	many spots
4	113	B (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	×	20	116 : trace
5	114	A (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	○	31	117 : 0
6	114	B (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	○	6	117 : <45
7	114	C (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	○	32	117 : 0
8	114	B (10)	DCE (10)	×	0.5	117 : 66
9	114	B (5)	DCE (10)	×	1	117 : 71
10	114	B (10)	PhH (10)	×	0.5	117 : 63
11	114	B (10)	PhMe (10)	×	0.25	117 : 58

Ru catalyst

**A**

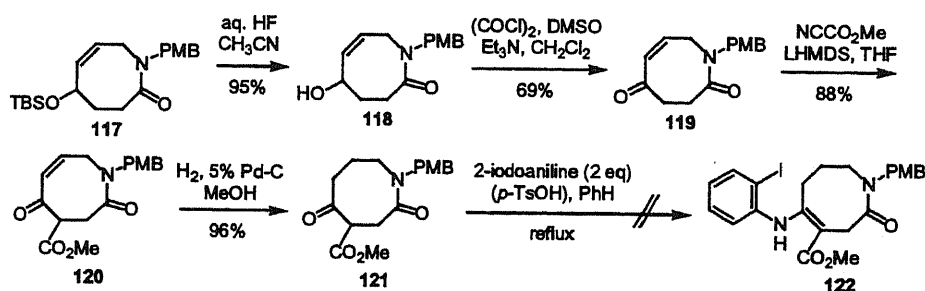
**B**

**C**

FPT : Freeze-Pump-Thaw cycle (凍結脱気法)

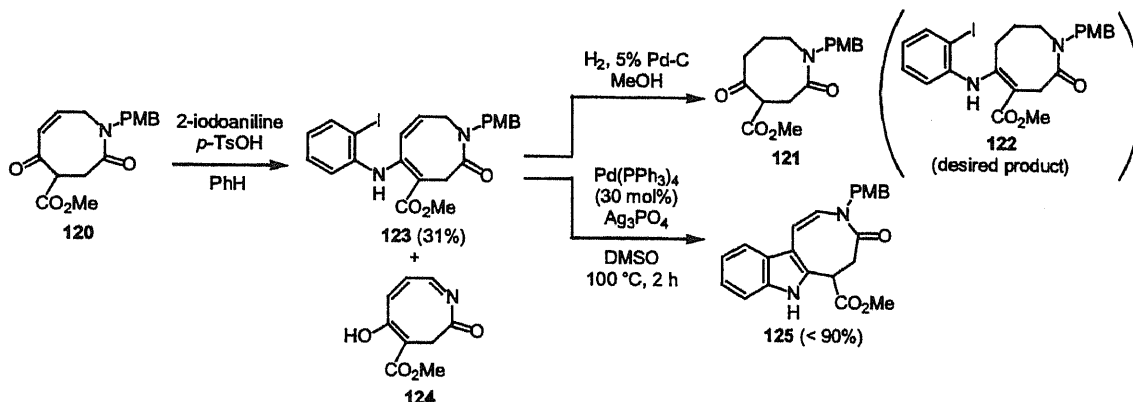
合成した 8 員環ラクタム(117)は、TBS 基の脱保護と続く Swern 酸化により不飽和ケトン体 119 とした。さらに NCCO<sub>2</sub>Me を用いて位置選択的にメトキシカルボニル基を導入しβ-ケトエステル(120)とした後、接触水素化を行い目的とする 8 員環ラクタム 121 とした。しかしこのラクタムユニット(121)と 2-ヨードアニリンとのカップリング反応は生成物が不安定であるためか目的物は得られず、原料回収に終わった(Scheme 33)。

Scheme 33



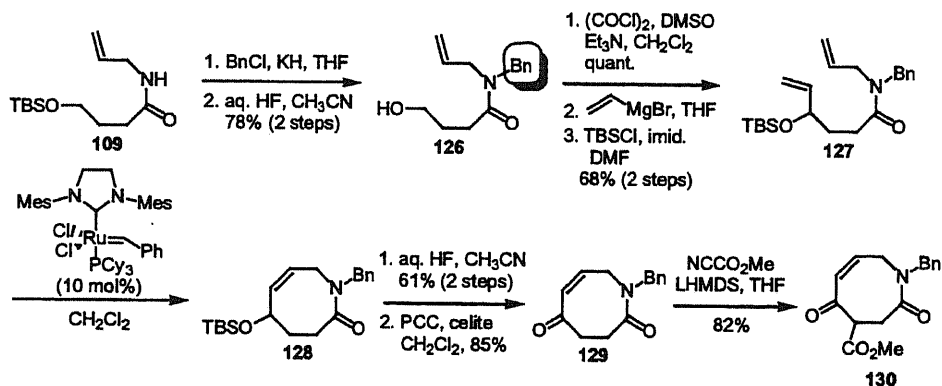
そこで不飽和ケトン 120 を用いてエナミン形成を試みた(Scheme 34)。低収率(31%)ながらエナミン誘導体(123)を得ることが出来たが、副生成物として PMB 基が脱保護された 124 が確認された。得られたエナミン 123 に対して接触水素化を行ったが、オレフィンが還元され、さらにエナミンが加水分解された 121 を得るのみであった。このためオレフィンを還元せずに、123 を用いた 5-*exo* 型 Heck 反応を試みた。反応条件は 5-*end* 型 Heck 反応のモデル実験で得た知見をそのまま適用した。反応は 2 時間で完結し、得られた化合物は各種スペクトル解析から目的の置換インドール誘導体 125 であることが強く示唆された。しかし分離困難な副生成物との混合物であったため、構造決定には至っていない。

Scheme 34



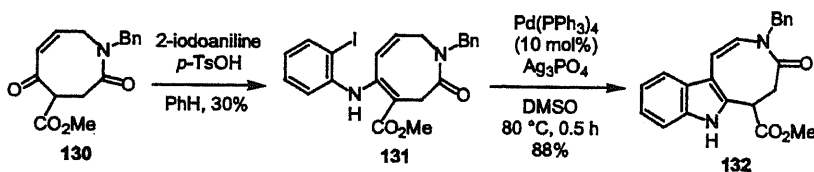
Scheme 34 で示したように 8 員環ラクタム **120** は酸性条件下、PMB 基が脱保護されてしまうことが明らかとなり、効率的な合成経路としての適用は困難であると考えられた。そこで酸性条件下、より安定な Bn 基を保護基として再検討することとした。Scheme 35 に 8 員環ラクタム構築までの経路を示す。PMB 基を用いた場合と同様の反応性を示し、**130** の合成を行うことができた。

Scheme 35



続いてβ-ケトエステル(**130**)と2-ヨードアニリンとのカップリングを行い、エナミン**131**とした(Scheme 36)。**130**とヨードアニリンとの縮合反応速度は遅く、エナミン体(**131**)の収率は30%であったものの、原料(**130**)を収率70%で回収した。得られたエナミン体(**131**)を Heck 反応に付したところ、反応は速やかに進行し、収率88%にて8員環ラクタムを有する3環性インドール(**132**)を合成することが出来た。

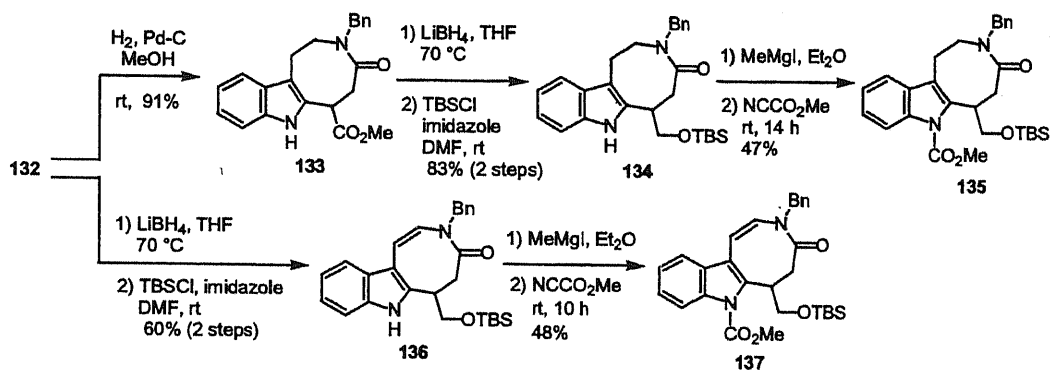
Scheme 36



次に3環性化合物**132**のインドール3位に対するメトキシカルボニル基の導入を検討した(Scheme 37)。まず**132**のオレフィンを接触水素化により還元後、エステル基の変換を行い**134**とした。**134**に対し MeMgI を作用させ、続いて NCCO<sub>2</sub>Me を加え位置選択的アシル化を試み

たが、予想に反して *N*-アシル化が進行しカルバメート体(135)が収率 47%で得られた。またオレフィンを残した基質(136)においても同様な結果に終わった。さらに臭化アリルを求電子剤とした検討も行ったが、2つの基質(134、136)はいずれも反応せず、原料回収となった。

Scheme 37

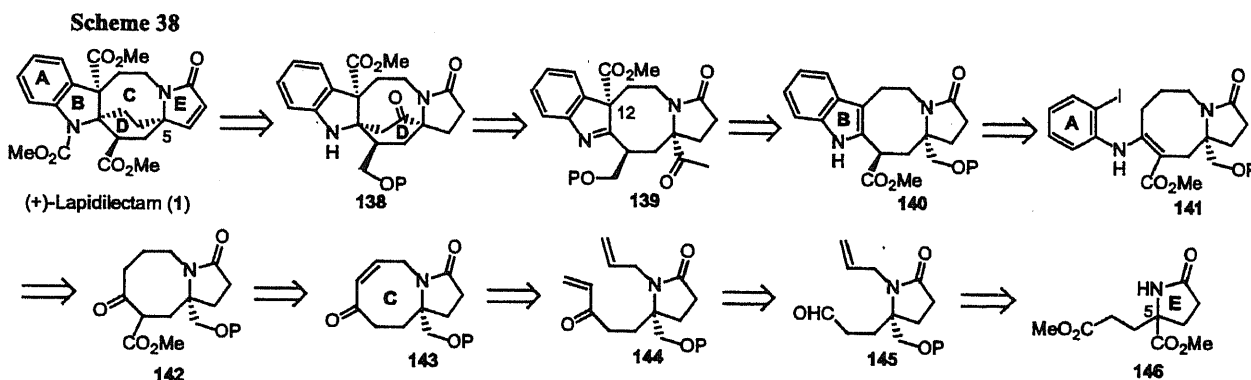


8員環ラクタムを有する基質では、2-ヨードアニリンとβ-ケトエステル(130)とのエナミン合成において収率が30%程度と大変低く、またインドール3位への置換基の導入についても更なる検討が必要となったため、この基質を用いた lapidilectam (1)の合成ルートは断念することとした。

## 第5章 Lapidilectam (1)の4環性骨格の構築

### 第1節 逆合成解析

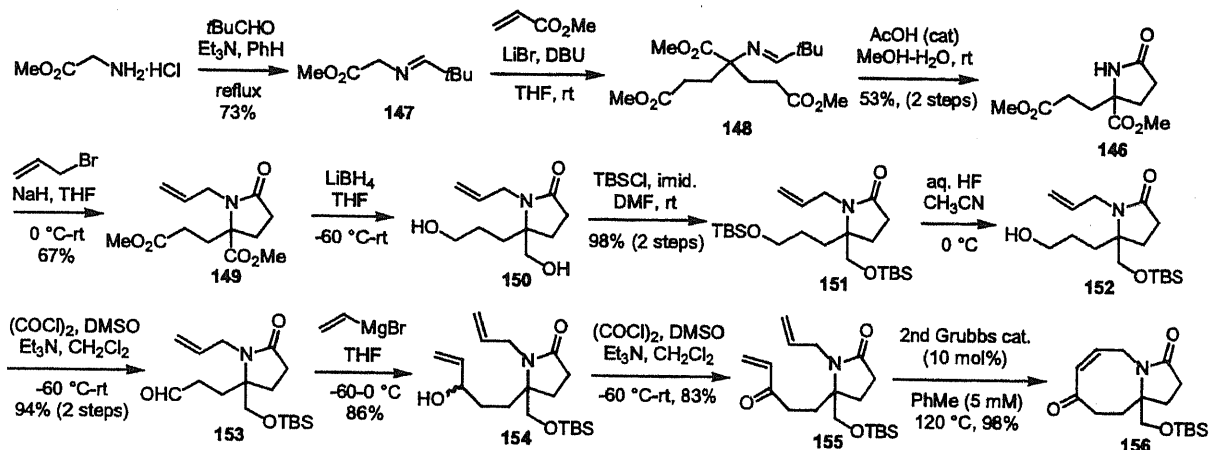
ヒドロアゾシン環を有する3環性インドールの合成に成功したので、次に lapidilectam (1) の実践的合成経路について検討することとした。逆合成解析では、高希釈条件で行う RCM 反応を考慮し、合成初期段階で5位4級炭素を有するCE環を構築することとした。Scheme 38 に示すようにD環の構築法は12位メトキシカルボニル基導入の際に生じるインドレニン(139)を利用し、イミンに対する分子内マンニツヒ型反応を適用することとした。また139の12位置換基は4環性インドール140の位置選択的アシル化反応により、さらにHeck反応をトランスフォームとするインドール合成を考えるとエナミン141へ逆合成される。141の2環性ユニット142は8員環ラクタム130(第4章、第2節、Scheme 35)の合成法に順じて行うこととした。すなわち不飽和ケトン143を用いた位置選択的アシル化反応とRCM反応による8員環形成を鍵工程とするものである。RCM反応の基質となるジエン144は既知化合物146から合成可能と考えた。146はE環部に相当するピロリジノンと5位4級炭素を既に有しており、2つのエステル基は相対的な立体環境の差から容易に区別できると考えた。この逆合成において新たに生ずる問題点は、Heck反応におけるジアステレオ選択性である。そこでまず4環性鍵中間体140の合成とその立体化学の決定を課題として合成研究を進めることとした。



### 第2節 4環性インドールの合成

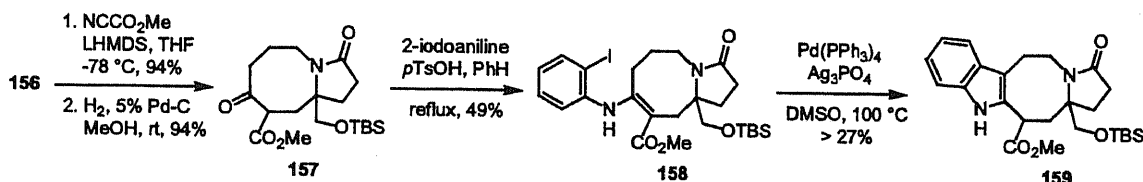
既知化合物146の合成は Kanemasa 等の方法<sup>36</sup>に従い、グリシンメチルエステルから3工程39%にて合成した(Scheme 39)。始めにピロリジノン誘導体(146)に対しN-アリル化し、得られた149の2つのエステル基を還元、続くTBS基による保護を行い bis-TBS 体(151)とした。151は0℃でHF水溶液を作用させると mono-TBS 体152に変換された。得られたアルコール体(152)を Swern 酸化し、Grignard 反応を行うことでアリルアルコール誘導体154を合成した。再度 Swern 酸化を行い、不飽和ケトン(155)とした。第2世代 Grubbs 触媒を用いた155の RCM 反応は PhMe 溶媒中で加熱還流することで速やかに進行し、2環性化合物(156)を収率98%で得ることが出来た。

Scheme 39



次に合成した 156 に対しメトキシカルボニル基を導入後、接触水素化反応を行いβ-ケトエステル 157 とした(Scheme 40)。続いて 157 と 2-ヨードアニリンをカップリングさせ、エナミン誘導体(158)を得た後、Heck 反応を行った。モデル基質での検討結果と同様に反応は進行し、4 環性鍵中間体(159)の合成に成功した。

Scheme 40



得られた 159 はほぼ単一のジアステレオマーであり、NOE 測定から 3 位メチンプロトンと 7 位及び 6 位メチレンプロトンの間に相関が見られた。従ってその相対立体化学は 3 位メトキシカルボニル基と 5 位シロキシメチル基が *syn* 配置であることが分かった(Figure 5)。

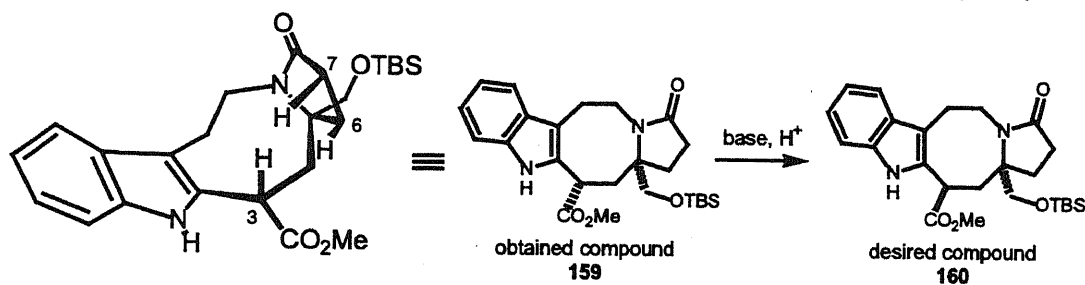


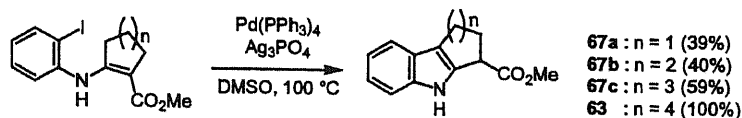
Figure 5

この 159 の相対立体配置は *lapidilectam* (1) の 3 及び 5 位の相対立体配置と異なるものであるが、3 位メチンプロトンはエステル基により活性化されており、今後 3 位のエピメリ化により *anti* 配置へ変換し(Figure 5)、*lapidilectam* (1) の合成を検討していく予定である。

## 結語

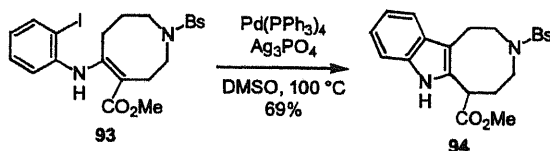
筆者は 2-ヨードアニリンと環状  $\beta$ -ケトエステルの縮合から用意に得られるエナミン誘導体に対し Heck 反応を行い、環融合型置換インドールの新規合成法を見出した(Scheme 41)。本反応はオレフィンが非共役系へ異性化し、環化反応が進行する点で興味深い。

Scheme 41



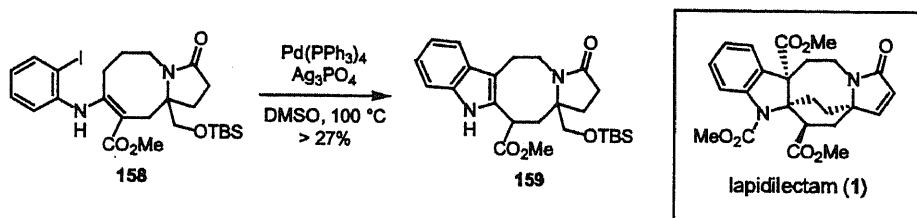
特に 8 員環が融合したインドール合成においては非常に効率的であり、ヒドロアゾシン環を有する基質にも適用可能であった(Scheme 42)。

Scheme 42



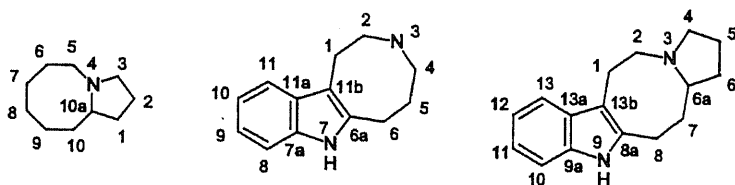
さらに本反応を鍵反応とする *Kopsia lapidilecta* アルカロイド、lapidilectam (1)の合成を検討し、4 環性中間体の合成に成功した(Scheme 43)。

Scheme 43



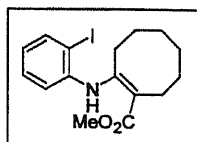
## 実験の部

融点(m.p.)は全て未補正であり、柳本微量融点測定器を用いて測定した。赤外吸収(IR)スペクトルは JASCO FT/IR-230 を用いて測定した。質量分析(MS)スペクトルは JEOL BU-20 (GC mate)型(LR-EI)、JEOR HX-110A (LR-FAB、HR-MS)を用いて測定した。核磁気共鳴( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )スペクトルは JEOR JNM-GSX 400 $\alpha$  spectrometer (400 MHz)、JEOR-ECP 400 spectrometer (400 MHz)、JEOR-ECP 600 spectrometer (600 MHz)を用いて測定した。測定溶媒には  $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO-d}_6$  を用いた場合内部標準として  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  (TMS) を用いた。シグナルの分裂様式は次のように略記した。s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dt = doubletriplet, td = tripledoublet, ddd = doubledoubledoublet, m = multiplet, br = broad 測定周波数は括弧内に示した。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は Shimazu LC-2010C を用いて測定した。カラムクロマトグラフィーの担体には関東化学 SilicaGel 60N (63-210  $\mu\text{m}$ , spherical)または Merck Silica gel 60 (70-230 mesh)を使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーの担体には関東化学 SilicaGel 60N (40-50  $\mu\text{m}$ , spherical)を使用した。薄層カラムクロマトグラフィーは Merck DC Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> を使用した。無水溶媒として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、toluene、THF は関東化学 脱水溶媒を用い、DMSO、DMF、 $\text{Et}_3\text{N}$  は  $\text{CaH}_2$  より、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、DME、は Na-benzoquinone により、benzene は Na により蒸留したものをを用いた。化合物の命名には以下のナンバリングに基づいた。



## 第1章に関する実験

### Methyl 2-(2-iodophenylamino)cyclooct-1-enecarboxylate (59b)の合成

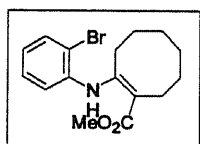


ナスフラスコに **58** (100 mg, 0.54 mmol)をはかりとり、PhH (5 mL)に溶解した。TsOH · H<sub>2</sub>O (0.1 g, 0.54 mmol)、2-iodoaniline (0.24 g, 1.09 mmol)を加え、Dean-Stark 装置にて 39 時間加熱還流した。TLC にて原料がほぼ消失したことを確認し、反応溶液をセライトろ過した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 80 / 1)で精製し目的物を白色結晶として得た(0.12 g, 60%)。

Spectral data : mp ; 62-65 °C (hexane). <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.38 - 1.44 (m, 2H), 1.51 - 1.60 (m, 4H), 2.43 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.90 (td, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 10.59 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 25.7, 26.1, 26.7, 27.1, 29.1, 30.3, 50.8, 96.9, 99.3, 127.0, 127.9, 128.6, 139.3, 142.3, 159.6, 171.0. IR (neat) ν : 2924, 1648, 1598, 1436, 1245 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 371 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub> 385.0539 ; found 385.0536.

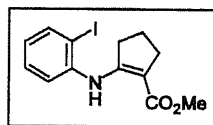
その他の誘導体は上記の方法に従い合成した。

### Methyl 2-(2-bromophenylamino)cyclooct-1-enecarboxylate (59a) : mp ; 72-74 °C (hexane). <sup>1</sup>H NMR



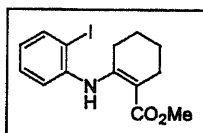
(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.41-1.60 (m, 8H), 2.45-2.51 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 10.7 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 25.6, 26.2, 26.6, 27.1, 29.2, 30.3, 50.8, 97.1, 121.8, 126.5, 127.6, 128.2, 133.0, 139.1, 159.7, 171.0. IR (KBr) ν : 2935, 2857, 1604, 1483, 1431, 1246, 1219, 1156, 1101, 759 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 339 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> 337.0677, found 337.0687.

### Methyl 2-(2-iodophenylamino)cyclopent-1-enecarboxylate (66a) : mp ; 58-60 °C (hexane). <sup>1</sup>H-NMR ;



(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.88 (quintet, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 9.48 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 21.8, 29.0, 33.5, 50.7, 92.9, 99.2, 121.7, 124.9, 128.8, 139.6, 141.9, 159.1, 168.4. IR (KBr) ν : 2941, 2856, 1656, 1609, 1441, 1276 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 343 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub> 371.0382 ; found 371.0370.

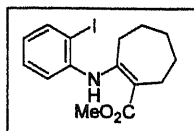
### Methyl 2-(2-iodophenylamino)cyclohex-1-enecarboxylate (66b) : mp ; 52-54 °C (hexane). <sup>1</sup>H-NMR ;



(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.58 - 1.66 (m, 4H), 2.14 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.87 (td, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 10.4 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 22.2, 22.6, 23.8, 28.0, 50.8, 94.2, 98.4, 126.7, 127.2, 128.5, 139.3, 141.8, 155.7, 171.0. IR (KBr) ν : 2941, 1654, 1594, 1478, 1437, 1244, 1184, 1091 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* :

357 (96, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub> 357.0226 ; found 357.0249.

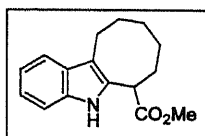
**Methyl 2-(2-iodophenylamino)cyclohept-1-enecarboxylate (66c)** : mp ; 71-73 °C (hexane). <sup>1</sup>H-NMR ;



(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.51 - 1.55 (m, 2H), 1.60 - 1.64 (m, 2H), 1.73 - 1.78 (m, 2H), 2.42 - 2.45 (m, 2H), 2.56 - 2.59 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.82 (td, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (td, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H),

10.68 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 26.0, 26.3, 27.6, 30.2, 31.9, 51.0, 96.5, 100.6, 125.5, 128.5, 139.4, 142.1, 162.2, 170.8. IR (KBr) ν : 2913, 2848, 1648, 1600, 1250, 1209 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 371 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>2</sub> 371.0382 ; found 371.0370.

**Methyl 6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[b]indole-6-carboxylate (63)**の合成

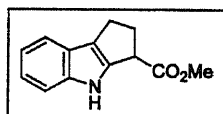


フラスコに **59b** (1.03 mmol)をはかりとり、Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(1.03 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 μmol, 3 mol%)を加え、アルゴン置換した。DMSO (1.0 mL)に溶解させた後、100 °Cで 18 時間加熱攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し、セライトろ過した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 50 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(0.22 g, 81%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ : 1.03 - 1.10 (m, 1H), 1.33 - 1.39 (m, 1H), 1.46 - 1.55 (m, 1H), 1.58 - 1.66 (m, 2H), 1.86 - 1.92 (m, 2H), 2.01 - 2.07 (m, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 3.0, 12.7, 14.7 Hz, 1H), 3.08 (dt, *J* = 4.1, 14.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (dd, *J* = 4.7, 12.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.93 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 23.2, 25.1, 26.5, 31.1, 35.2, 41.1, 52.2, 110.9, 113.6, 117.9, 119.0, 121.3, 127.5, 130.5, 135.4, 175.5. IR (neat) ν : 3442, 2924, 2850, 1729, 1462, 1168, 742 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 257 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N 257.1416 ; found 257.1406.

その他の誘導体は上記の方法に従い合成した。

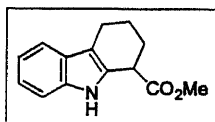
**Methyl 1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indole-3-carboxylate (67a)** ; <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ :



2.57 - 3.00 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.09 - 4.14 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 1.0, 7.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 23.6, 32.3, 44.2, 52.2,

111.7, 119.0, 120.8, 121.4, 124.3, 139.2, 141.1, 173.1. IR (neat) ν : 3019, 1732, 1449, 1216 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 215 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> 215.0946 ; found 215.0927.

**Methyl 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole-1-carboxylate (67b)** ; <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ :

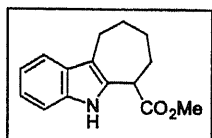


1.87 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 2.11 - 2.25 (m, 2H), 2.72 (td, *J* = 1.7, 5.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 0.7, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.34

(br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 20.8, 21.9, 26.1, 40.0, 52.4, 110.9, 112.1, 118.4, 119.3, 121.9, 127.4, 129.4, 136.1, 173.1. IR (neat) ν : 2952, 1734, 1618, 1438, 1241 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 229

(100,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $C_{14}H_{15}NO_2$  229.1103; found 229.1119.

**Methyl 5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indole-6-carboxylate (67c)**;  $^1H$ -NMR; ( $CDCl_3$ , 400

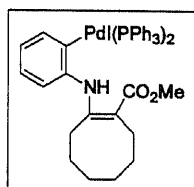


MHz)  $\delta$ : 1.75 - 1.79 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 1H), 2.05 - 2.13 (m, 3H), 2.76 - 2.92 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 3.4, 7.1$  Hz, 1H), 7.05 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.44 (br-s, 1H).  $^{13}C$ -NMR; ( $CDCl_3$ , 100

MHz)  $\delta$ : 23.9, 27.9, 29.1, 30.9, 45.1, 52.2, 110.6, 115.1, 118.0, 119.1, 121.3, 128.5, 132.6, 134.5, 173.8. IR (neat)  $\nu$ : 3398, 2924, 1718, 1462, 1228, 1198, 1169  $cm^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 243 (100,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $C_{15}H_{17}NO_2$  243.1259; found 243.1257.

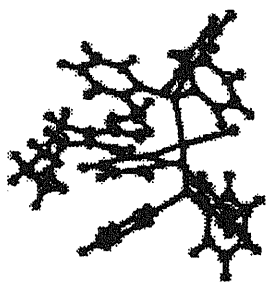
### 1,3-Di(triphenylphosphine)-iodo[2-(2-methoxycarbonylcyclooctenyl)aminophenyl]Palladium(II)

(65)の合成



フラスコに **59b** (23 mg, 60  $\mu$ mol)をはかりとり、 $Pd(PPh_3)_4$  (69 mg, 60  $\mu$ mol)を加え、アルゴン置換した。 $CH_3CN$  (0.5 mL)に溶解させた後、75  $^{\circ}C$ で33時間加熱攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をフラッシュ  $SiO_2$ カラムクロマトグラフィー( $n$ -hexane / AcOEt = 30 / 1)で精製し錯体を無色結晶として得た(58 mg, 96%)。

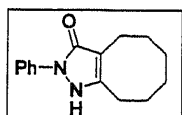
Spectral data: mp; 173-175  $^{\circ}C$  (decomp, THF-MeOH).  $^1H$ -NMR; ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1.32 - 1.38 (m, 6H), 1.50 - 1.57 (m, 4H), 2.35 (br-s, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.18 - 7.31 (m, 18H), 7.56 (d,  $J = 4.9$  Hz, 12H), 11.7 (s, 1H).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 24.5, 25.8, 27.1, 27.4, 29.9, 30.1, 50.6, 92.5, 120.2, 121.1, 123.2, 127.4, 129.6, 131.9, 135.2, 143.6, 150.8, 159.6, 170.2. IR (KBr)  $\nu$ : 2920, 1593, 1433, 1242, 1097  $cm^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$ : 1015 (2,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $C_{52}H_{50}INO_2P_2Pd$  1015.1396, found 1015.1388.



Crystal data: Empirical formula;  $C_{64}H_{74}NO_5P_2IPd$ . Formula weight; 1232.54. Crystal color, habit; clear, prism. Crystal dimensions; 0.40 x 0.38 x 0.10 mm. Crystal system; triclinic. Lattice type; primitive. Lattice parameters;  $a = 12.087$  (2)  $\text{\AA}$ ,  $b = 14.013$  (3)  $\text{\AA}$ ,  $c = 18.372$  (3)  $\text{\AA}$ ,  $\alpha = 86.387$  (3) $^{\circ}$ ,  $\beta = 80.426$  (3) $^{\circ}$ ,  $\gamma = 67.418$  (2) $^{\circ}$ ,  $v = 2833.0$  (9)  $\text{\AA}^3$ . Space group;  $P-1$  (#2).  $Z$  value; 2.  $D_{calc}$ ; 1.445  $g/cm^3$ .  $F_{000}$ ; 1268.00.  $\mu(MoK\alpha)$ ; 9.80  $cm^{-1}$ .

## 第2章に関する実験

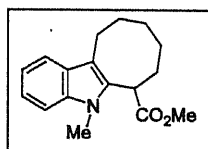
### 2-Phenyl-2,3a,4,5,6,7,8,9-octahydro-cyclooctapyrazol-3-one (72)の合成



フラスコに **58** (0.5 g, 2.7 mmol)をはかりとり、 $PhH$  (5 mL)に溶解させた。 $TsOH \cdot H_2O$  (0.15 g, 0.81 mmol)、phenylhydrazine (0.27 mL, 2.7 mmol)を加え、1時間加熱還流した。TLCで原料の消失を確認後、溶媒を減圧下留去し目的物を粗生成物として得た(0.80 g, 123%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 1.38 - 1.98 (m, 8H), 2.12 - 2.29 (m, 1H), 2.35 - 2.38 (m, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 4.2, 8.5, 14.4$  Hz, 0.5 H), 2.59 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.81 (ddd,  $J = 4.6, 8.5, 18.8$  Hz, 0.5H), 3.32 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 0.5 H), 7.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 0.5H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.81 (br-s, 0.5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : 20.3, 25.1, 25.2, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 26.0, 27.3, 27.8, 30.0, 52.2, 118.8, 119.4, 124.8, 124.9, 128.8, 128.8, 137.4, 138.2, 152.0, 165.4, 173.5. IR (KBr)  $\nu$  : 2927, 1621, 1578, 1497, 1400, 1309  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 242 (100,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$  243.1497.; found 243.1496.

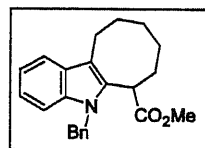
#### Methyl 5-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[b]indole-6-carboxylate (73a)の合成



フラスコに **58** (0.25 g, 1.36 mmol)をはかりとり、PhH (2.7 mL)に溶解させた。TsOH $\cdot$ H $_2$ O (77 mg, 0.41 mmol)、1-methyl-1-phenylhydrazine (0.16 mL, 1.36 mmol)を加え、46時間加熱還流した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NaHCO $_3$  aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (1 mL)で洗浄後、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を cH $_2$ SO $_4$ -MeOH (1 : 9, 5 mL)に溶かし、65  $^\circ\text{C}$ で30分加熱攪拌した。TLCでhydrazoneの消失を確認後、H $_2$ O (3 mL)を加え、Et $_2$ O (3 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO $_2$ カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 10 / 1)で精製し目的物を褐色オイルとして得た(0.16 g, 43%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 1.14 (br-s, 1H), 1.20 - 1.29 (m, 1H), 1.47 (1.55 (m, 1H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 2.09 (ddd,  $J = 4.9, 10.0, 14.4$  Hz, 1H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 3.9, 9.5, 14.6$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 3.9, 7.3, 14.8$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.15 (dd,  $J = 4.9, 11.5$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  : 23.3, 25.1, 26.2, 30.1, 30.8, 41.6, 52.3, 108.8, 113.9, 118.2, 118.9, 121.4, 127.1, 132.9, 137.2, 174.2. IR (neat)  $\nu$  : 2924, 1736, 1471, 1237  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 271 (95,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  271.1572, found 271.1567.

#### Methyl 5-benzyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[b]indole-6-carboxylate (73b)の合成



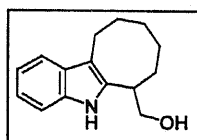
フラスコに **58** (0.25 g, 1.36 mmol)をはかりとり、PhH (2.7 mL)に溶解させた。TsOH $\cdot$ H $_2$ O (77 mg, 0.41 mmol)、1-benzyl-1-phenylhydrazine (0.24 mL, 1.36 mmol)を加え、60時間加熱還流した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NaHCO $_3$  aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (1 mL)で洗浄後、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を cH $_2$ SO $_4$ -MeOH (1 : 9, 5 mL)に溶かし、65  $^\circ\text{C}$ で30分加熱攪拌した。TLCでhydrazoneの消失を確認後、H $_2$ O (3 mL)を加え、Et $_2$ O (3 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO $_2$ カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 20

/1)で精製し目的物を褐色オイルとして得た(0.13 g, 27%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 1.21 - 1.28 (m, 2H), 1.57 - 1.68 (m, 3H), 1.81 - 1.87 (m, 2H), 2.19 (br-s, 1H), 2.86 - 2.87 (m, 1H), 3.08 (ddd,  $J = 3.9, 8.1, 14.5$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 4.06 (dd,  $J = 4.4, 10.7$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.09 - 7.25 (m, 6H), 7.58 - 7.60 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  : 23.0, 24.8, 26.2, 30.0, 31.0, 41.6, 46.9, 51.9, 109.6, 114.5, 118.4, 119.3, 121.7, 125.9, 127.2, 127.4, 128.6, 132.9, 137.2, 137.8, 173.7. IR (neat)  $\nu$  : 2925, 1732, 1467, 1228, 1195, 742  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 347 (100,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  347.1885, found 347.1883.

### 第3章に関する実験

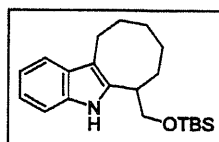
#### 6-Hydroxymethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[b]indole (80)の合成



フラスコに **63** (0.49 g, 1.91 mmol)をはかりとり、THF (10 mL)に溶解した。LiBH<sub>4</sub> (0.21 g, 9.60 mmol)を加え、65 °Cで1.5時間加熱攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (5 mL)を加え、AcOEt (10 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 8 / 1)で精製し目的物を白色結晶として得た(0.43 g, 98%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 1.14 - 1.25 (m, 1H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.49 - 1.73 (m, 4H), 1.80 - 1.88 (m, 3H), 2.65 (ddd,  $J = 14.9, 11.5, 3.9$  Hz, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 14.9, 5.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.21 (ddd,  $J = 12.2, 8.1, 4.6$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 10.6, 4.9$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 10.6, 3.2$  Hz, 1H), 7.07 (td,  $J = 7.1, 1.2$  Hz), 7.11 (td,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 8.83 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : 22.9, 25.5, 26.5, 30.7, 32.3, 37.3, 66.4, 110.6, 112.4, 117.6, 118.7, 120.7, 127.6, 135.2, 136.5. IR (neat)  $\nu$  : 3418, 2922, 2848, 1464, 742  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 229 (100,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$  229.1467 ; found 229.1485.

#### 6-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[b]indole (81)の合成

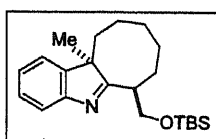


フラスコに **80** (0.43 g, 1.88 mmol)をはかりとり、DMF (5 mL)に溶解した。Imidazole (0.15 g, 2.25 mmol)、TBSCl (0.42 g, 2.81 mmol)を加え、Ar 雰囲気下、室温で3時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (3 mL)を加え、AcOEt (5 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 30 / 1)で精製し目的物を無色オイルとして得た(0.53 g, 83%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.15 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 1.34 - 1.44 (m, 1H), 1.48 - 1.66 (m, 4H), 1.83 - 1.88 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 1H), 2.63 (ddd,  $J = 3.7, 11.5, 14.6$  Hz, 1H), 3.04 (td,  $J = 4.6, 14.9$  Hz, 1H), 3.15 (ddd,  $J = 4.4, 7.8, 12.2$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 3.7, 10.0$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 2.7, 10.0$  Hz, 1H), 7.06 (tt,  $J = 1.2, 7.1$  Hz, 1H), 7.09 (tt,  $J = 1.5, 7.1$  Hz, 1H),

7.25 (td,  $J = 0.7, 9.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 9.01 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.5, -5.5, 18.2, 23.0, 25.6, 25.9, 26.5, 30.8, 32.7, 37.0, 66.9, 110.4, 111.7, 117.6, 118.5, 120.4, 127.4, 134.9, 137.5. IR (neat)  $\nu$  : 2927, 2855, 1466, 1256, 1086, 835  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 343 (55,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NOSi}$  343.2331 ; found 343.2328.

**6-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-11a-methyl-7,8,9,10,11,11a-hexahydro-6*H*-cycloocta[*b*]-indole (82a)の合成**

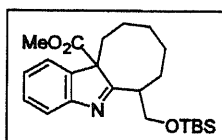


アルゴン置換したフラスコに MeMgI (1 M Et<sub>2</sub>O soln., 0.19 mL, 0.19 mmol) を入れ、Et<sub>2</sub>O (1.2 mL)に溶解した **81** (55 mg, 0.16 mmol)を滴下しながら加えた。室温で 20 分攪拌後、MeI (0.12 mL, 1.92 mmol)を加え、そのまま 13 時間攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (0.5 mL)

を加え、AcOEt (2 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (0.5 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 10 / 1)で精製し目的物を黄色オイルとして得た(15.2 mg, 27%)。

Spectral data :  $^1\text{H}$ -NMR ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.00 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.82 - 0.86 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.21 - 1.37 (m, 3H), 1.58 (ddd,  $J = 2.9, 12.0, 24.4$  Hz, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 1H), 2.03 (dt,  $J = 3.7, 14.6$  Hz, 1H), 2.10 - 2.17 (m, 1H), 2.30 (dt,  $J = 2.9, 12.7$  Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.87 (ddd,  $J = 0.7, 7.1, 9.5$  Hz, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 7.32 (tdd,  $J = 1.0, 1.7, 7.8$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 0.7, 7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.3, -5.2, 18.4, 23.9, 24.4, 24.5, 24.6, 26.1, 31.8, 35.3, 43.1, 57.8, 66.8, 120.4, 121.5, 124.9, 127.6, 143.4, 154.7, 195.6. IR (neat)  $\nu$  : 2927, 2856, 1459, 1098, 838  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  : 358 [85, ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NOSi}$  358.2566 ; found 358.2543.

**11a-Methoxycarbonyl-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydrocycloocta[*b*]indole (82d)の合成**



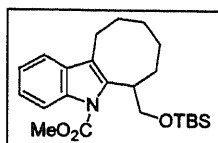
アルゴン置換したフラスコに MeMgI (3 M Et<sub>2</sub>O soln., 0.36 mL, 1.08 mmol) を入れ、Et<sub>2</sub>O (1 mL)に溶解した **81** (0.31 g, 0.90 mmol)を滴下しながら加えた。室温で 20 分攪拌後、NCCO<sub>2</sub>Me (0.86 mL, 10.8 mmol)を加え、そのまま 22 時間攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (0.5

mL)を加え、AcOEt (2 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (0.5 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 40 / 1)で精製し目的物を褐色オイルとして得た(0.33 g, 91%)。

Spectral data :  $^1\text{H}$ -NMR ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.95 - 0.98 (m, 1H), 1.01 - 1.15 (m, 1H), 1.35 - 1.45 (m, 3H), 1.60 (ddd,  $J = 2.9, 11.2, 13.3$  Hz, 1H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 2.35 - 2.39 (m, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 3.4, 5.1, 14.6$  Hz, 1H), 2.73, (ddd,  $J = 3.2, 12.4, 14.8$  Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.58, (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.22 (td,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (td,  $J = 1.5, 7.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.2, -5.1, 18.5, 22.9,

23.4, 24.9, 26.1, 28.5, 35.5, 44.7, 52.9, 66.2, 68.5, 120.5, 122.7, 125.8, 129.0, 136.8, 155.9, 170.9, 188.3.  
IR (neat)  $\nu$ : 2930, 2856, 1735, 1459, 1225, 1096, 837  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$ : 402 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS  
(FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>Si 402.2464; found 402.2437.

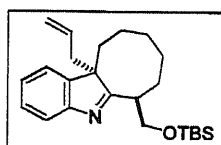
#### 5-Methoxycarbonyl-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydrocycloocta[b]indole (83d)の合成



フラスコに **81** (51 mg, 0.15 mmol)をはかりとり、Ar 置換した後、THF (1.0 mL)を加え溶解した。-78 °Cで *n*-BuLi (1.58 M hexane soln., 0.12 mL, 0.19 mmol)を滴下し、20分攪拌した。ClCO<sub>2</sub>Me (17  $\mu$ L, 0.22 mmol)を加え、-78 °Cから室温まで昇温し4時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (2 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 200 / 1)で精製し目的物を褐色オイルとして得た(47 mg, 79%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  : -0.08 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.26 - 1.40 (m, 2H), 1.47 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.76 (m, 1H), 1.91 - 1.98 (m, 1H), 2.16 - 2.24 (m, 1H), 2.81 (dt,  $J$  = 5.4, 14.6 Hz, 1H), 3.05 (ddd,  $J$  = 4.9, 10.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.90 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.18 (td,  $J$  = 0.7, 7.1 Hz, 1H), 7.21 (td,  $J$  = 1.2, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO, 100 MHz)  $\delta$  : -6.2, 17.3, 21.3, 24.9, 25.3, 27.2, 30.0, 40.3, 53.2, 66.2, 115.0, 117.5, 120.0, 122.4, 123.6, 130.0, 136.0, 137.1, 152.4. IR (neat)  $\nu$  : 2927, 2855, 1739, 1459, 1312  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 401 (12, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>Si 402.2464, found 402.2468.

#### 11a-Allyl-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-7,8,9,10,11,11a-hexahydro-6*H*-cycloocta[b]indole (82e) の合成



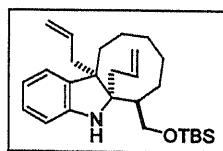
アルゴン置換したフラスコに MeMgI (3 M Et<sub>2</sub>O soln., 0.61 mL, 1.82 mmol)を入れ、Et<sub>2</sub>O (5 mL)に溶解した **81** (0.48 g, 1.40 mmol)を滴下しながら加えた。室温で10分攪拌後、allyl bromide (1.80 mL, 21.0 mmol)を加え、そのまま18時間攪拌した。TLCで反応が停止したことを確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (3 mL)を加え、AcOEt (5 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 30 / 1)で精製し目的物を無色オイルとして得た(0.48 g, 89%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  : 0.04 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.79 - 0.82 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.98 - 1.06 (m, 1H), 1.23 - 1.39 (m, 3H), 1.59 (ddd,  $J$  = 3.4, 11.7, 24.6 Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 2.09 (dt,  $J$  = 4.2, 14.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 3H), 2.51 (dd,  $J$  = 7.3, 13.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.95 (m, 1H), 3.87 (t,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 5.6, 9.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.93 (m, 2H), 5.30 (ddt,  $J$  = 7.1, 10.0, 17.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.32 (td,  $J$  = 2.2, 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  : -5.3, -5.3, 18.4, 23.7, 24.2, 24.6, 26.0, 29.9, 35.8, 42.1, 43.2, 61.6, 66.0, 118.0, 120.2, 122.3, 124.7,

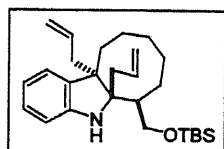
127.6, 132.9, 140.9, 155.0, 194.2. IR (neat)  $\nu$ : 2929, 2856, 1459, 1099, 837  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 383 (15,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NOSi}$  384.2723; found 384.2706.

#### 5a,11a-Diallyl-6-(tert-butyldimethylsiloxymethyl)-5a,6,7,8,9,10,11,11a-octahydro-5H-cycloocta[b]-indole (84)の合成

アルゴン置換したフラスコに allyl magnesiumbromide (1.0 M  $\text{Et}_2\text{O}$  soln., 12.0 mL, 12.0 mmol)を入れ 0  $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。PhMe (10 mL)に溶解した 81 (0.47 g, 1.23 mmol)を滴下しながら加え、そのまま 5 時間攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し、sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (10 mL)を加え、AcOEt (10 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (10 mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー ( $n$ -hexane / AcOEt = 200 / 1)で精製し目的物を黄色オイルとして得た(0.38 g, 73%)。



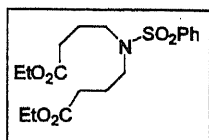
Spectral data (*cis*):  $^1\text{H-NMR}$ ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.87 - 0.90 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 1.17 - 1.78 (m, 9H), 2.22 (dd,  $J$  = 8.1, 13.2 Hz, 1H), 2.32 (dd,  $J$  = 8.8, 15.9 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J$  = 5.9, 13.2 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J$  = 7.8, 15.9 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 6.3, 15.9 Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J$  = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J$  = 1.0, 15.9 Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J$  = 2.2, 10.3 Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J$  = 1.7, 10.2 Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J$  = 1.7, 17.1 Hz, 1H), 5.65 (dddd,  $J$  = 6.1, 8.3, 10.1, 17.0 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (td,  $J$  = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 6.73 (dd,  $J$  = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 6.97 (td,  $J$  = 1.2, 7.6 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : -5.7, -5.5, 18.2, 21.6, 21.9, 24.2, 26.1, 27.8, 34.5, 40.2, 44.5, 56.0, 64.7, 73.3, 107.4, 116.2, 117.7, 117.8, 124.1, 127.2, 134.8, 135.5, 136.5, 151.3. IR (neat)  $\nu$ : 3378, 2928, 2857, 1464, 1256, 1083  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 425 (5,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NOSi}$  426.3192; found 426.3177.



(*trans*):  $^1\text{H-NMR}$ ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 0.08 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.25 - 1.36 (m, 2H), 1.49 (dd,  $J$  = 2.4, 24.1 Hz, 1H), 1.61 (dd,  $J$  = 14.2, 25.4 Hz, 1H), 1.75 (t,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 1.95 - 2.05 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 3H), 2.24 (dd,  $J$  = 3.7, 8.5 Hz, 1H), 2.28 (dd,  $J$  = 8.5, 13.2 Hz, 1H), 2.38 (dd,  $J$  = 5.9, 13.2 Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J$  = 8.1, 13.4, 20.6 Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J$  = 8.1, 9.3 Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J$  = 3.7, 9.3 Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J$  = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J$  = 2.2, 10.3 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (td,  $J$  = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (td,  $J$  = 1.0, 7.6 Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : -5.2, -5.2, 18.3, 26.0, 26.4, 29.2, 29.8, 30.1, 30.5, 37.8, 38.5, 44.6, 53.9, 67.8, 72.6, 109.4, 117.0, 117.4, 117.8, 123.9, 127.3, 135.3, 135.7, 136.3, 148.0. IR (neat)  $\nu$ : 3358, 2927, 2855, 1460, 1252, 1092, 837  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 425 (5,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{NOSi}$  426.3192; found 426.3166.

#### 第4章に関する実験

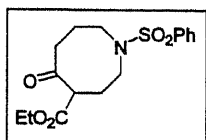
##### Ethyl 4-[benzenesulfonyl-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-amino]-butyrate (90)の合成



フラスコに benzenesulfonamide (5.0 g, 31.8 mmol)をはかりとり、aceone (100 mL)に溶解した。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24 g, 0.17 mol)、ethyl 4-bromobutyrate (12 mL, 83.9 mmol)を加え、60 °Cにて2日間加熱攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、H<sub>2</sub>O (20 mL)を加え、溶媒を減圧下留去した。AcOEt (30 mL×3)で抽出後、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 4 / 1)で精製し目的物を淡黄色オイルとして得た(13.8 g, 100%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.87 (quintet, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 7.49-7.79 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 14.2, 23.9, 31.0, 47.8, 60.5, 127.1, 129.1, 132.5, 139.5, 172.8. IR (neat) ν : 2982, 1732, 1447, 1374, 1338, 1163 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 386 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>S 386.1637, found 386.1624.

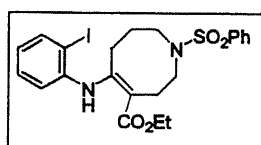
#### 4-Ethoxycarbonyl-1-benzenesulfonyl-5-oxo-azocane (91)の合成



アルゴン置換したフラスコに toluene (400 mL)、*t*BuOK (1.0 M THF soln., 16 mL, 16 mmol)を加え、120 °Cで攪拌した。90 (2.0 g, 5.2 mmol)の toluene (120 mL)溶液を19時間かけて滴下し、TLCで原料の消失を確認後、0 °Cに冷却した。1 N HCl (50 mL), H<sub>2</sub>O (150 mL)を加え、AcOEt (100 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (200 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 2 / 1 ~ 1 / 1)で精製し目的物を褐色オイルとして得た(0.87 g, 49%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5H), 1.94 - 2.04 (m, 1.5H), 2.20 (ddd, *J* = 3.7, 7.1, 14.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.33 (m, 1H), 2.44 - 2.56 (m, 2.5H), 2.63 (ddd, *J* = 3.5, 12.4, 13.7 Hz, 0.5H), 3.00 (ddd, *J* = 3.5, 11.7, 13.7 Hz, 0.5H), 3.17 - 3.27 (m, 3H), 3.57 (dd, *J* = 3.5, 11.7 Hz, 0.5H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.62 (m, 3H), 7.76 - 7.79 (m, 2H), 12.6 (s, 0.5H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 13.9, 14.2, 26.2, 27.0, 28.9, 30.2, 30.4, 39.4, 46.8, 47.9, 48.5, 50.8, 55.7, 60.5, 61.3, 97.9, 126.8, 127.4, 129.0, 129.1, 132.3, 132.8, 137.4, 139.3, 169.4, 172.0, 176.2, 206.9. IR (neat) ν : 2939, 1739, 1706, 1447, 1333, 1164 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 339 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>S 340.1219, found 340.1209.

#### Ethoxycarbonyl-1-benzenesulfonyl-5-(2-iodo-phenylamino)-1,2,3,6,7,8-hexahydro-azocine (92)の合成

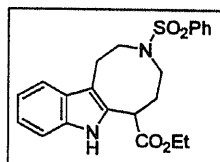


ナスフラスコに 91 (120 mg, 0.35 mmol)をはかりとり、PhH (5 mL)に溶解した。TsOH · H<sub>2</sub>O (67 mg, 0.35 mmol)、2-iodoaniline (0.15 g, 0.71 mmol)を加え、Dean-Stark装置にて4日間加熱還流した。TLCにて原料がほぼ消失したことを確認し、反応溶液をセライトろ過した。溶媒を減圧下留

去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 15 / 1) で精製し目的物を白色アモルファスとして得た(0.11 g, 58%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.64 (br-s, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (br-s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.92 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 3H), 7.77 - 7.80 (m, 2H), 7.86 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 14.5, 25.6, 28.3, 29.3, 47.5, 51.5, 59.5, 95.2, 99.5, 127.0, 127.7, 128.4, 128.9, 129.0, 132.2, 139.5, 140.0, 142.0, 159.5, 169.8. IR (neat) ν : 2970, 1653, 1596, 1333, 1258, 1230 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 541 [92, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 541.0658, found 541.0644.

### 6-Ethoxycarbonyl-3-benzenesulfonyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-azocino[5,4-*b*]indole (93)の合成

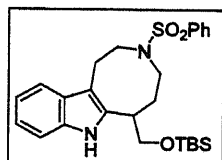


フラスコに 92 (0.15 g, 0.28 mmol)をはかりとり、Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.12 g, 0.28 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 mg, 28 μmol, 10 mol%)を加え、アルゴン置換した。DMSO (1.0 mL)に溶解させた後、100 °Cで18時間加熱攪拌した。TLCにて原料がほぼ消失したことを確認し、AcOEt (1.0 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した

後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 5 / 1)で精製し、目的物を白色アモルファスとして得た(78.5 mg, 69%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ : 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.87 (td, *J* = 2.8, 12.9 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 3.9, 12.6, 14.8 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.66 (tt, *J* = 5.0, 12.9 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 3.0, 12.1, 15.1 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 1.4, 3.6, 15.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 4.1, 15.1 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 3.9, 13.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.32 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 5.2, 12.7 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 1.1, 7.1 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 2H), 7.54 (tt, *J* = 1.4, 7.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 2H), 9.11 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ : 14.3, 25.8, 36.5, 39.4, 48.5, 53.7, 61.6, 111.2, 111.3, 117.6, 119.5, 121.9, 127.0, 129.2, 130.9, 132.7, 135.5, 139.1, 174.8. IR (KBr) ν : 3424, 1710, 1338, 1159 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 413 [35, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 412.1457, found 412.1462.

### 3-Benzenesulfonyl-6-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-azocino[5,4-*b*]indole (95)の合成

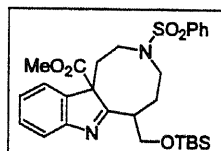


フラスコに 93 (79 mg, 0.18 mmol)をはかりとり、THF (2.0 mL)に溶解した。LiBH<sub>4</sub> (2.0 M, THF soln., 0.18 mL, 0.36 mmol)を加え、60 °Cで40分間加熱攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL × 5)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (3 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をDMF (1.0 mL)に溶解し、TBSCl (55 mg, 0.36 mmol)、imidazole (25 mg, 0.36 mmol)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。TLCにて原料が消失したことを確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL × 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (3 mL)

で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 10 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(88.0 mg, 100%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 0.18 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 2.00 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 2.7, 11.7, 15.1 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 2.2, 15.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 3.4, 13.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 2.0, 10.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 1.2, 7.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.27 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 9.29 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : -5.6, -5.5, 18.2, 25.6, 25.9, 34.3, 34.5, 49.6, 53.9, 65.9, 109.7, 110.6, 117.2, 119.0, 120.9, 126.7, 126.8, 129.0, 132.4, 134.9, 137.5, 139.2. IR (neat) ν : 3429, 2928, 1465, 1335, 1163 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 484 [55, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSi 484.2216, found 484.2197.

#### 11b-Methoxycarbonyl-3-benzenesulfonyl-6-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydroazocino[5,4-*b*] indole (96)の合成

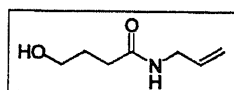


フラスコに 95 (27 mg, 55.7 μmol)をはかりとり、アルゴン置換し Et<sub>2</sub>O (0.3 mL)を加えた。MeMgI (3 M Et<sub>2</sub>O soln., 22 μL, 66.8 μmol)を入れ、室温で 10 分攪拌後、NCCO<sub>2</sub>Me (55 μL, 0.67 mmol)を加え、さらに THF (0.3 mL)を加えた。室温にて 8.5 時間攪拌し、TLC で反応が停止したことを確認後、sat.

NH<sub>4</sub>Cl aq. (0.5 mL)を加え、AcOEt (2 mL × 3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (0.5 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 10 / 1 ~ 4 / 1)で精製し目的物を無色オイルとして得た(23.1 mg, 76%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ : 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 2.24 (dtd, *J* = 3.9, 11.6, 13.8 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 4.1, 6.6, 13.7 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 3.0, 15.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.84 (m, 2H), 2.93 - 3.00 (m, 2H), 3.42 (dt, *J* = 4.1, 15.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.98 (dd, *J* = 4.1, 9.9 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 3H), 7.50 (tt, *J* = 1.4, 7.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 1.1, 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ : -5.2, -5.2, 18.5, 26.1, 30.3, 37.2, 43.1, 44.9, 46.8, 53.0, 65.8, 67.0, 121.1, 122.2, 125.8, 127.2, 129.0, 129.6, 132.5, 134.9, 156.9, 170.4, 185.0. IR (neat) ν : 2929, 1733, 1457, 1339, 1166 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 543 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi 543.2349, found 543.2350.

#### *N*-Allyl-4-hydroxybutyramide の合成

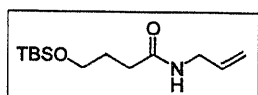


フラスコにγ-butyrolactone (5.0 g, 58 mmol)をはかりとり、allylamine (8.7 mL, 0.12 mol)を加え、40 °Cで 5.5 時間加熱攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、allylamine を減圧下留去し、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィ

一(AcOEt)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(8.3 g, 100%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 1.87 (quintet,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.66 (dd,  $J = 5.4, 10.3$  Hz, 2H), 3.86 (tt,  $J = 1.5, 5.6$  Hz, 2H), 3.88 (br-s, 1H), 5.13 (ddd,  $J = 1.5, 2.9, 10.3$  Hz, 1H), 5.18 (ddd,  $J = 1.5, 2.9, 17.1$  Hz, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 5.6, 10.3, 17.3$  Hz, 1H), 6.54 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : 28.2, 33.0, 41.6, 61.3, 115.8, 133.8, 173.7.

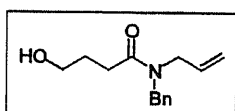
#### *N*-Allyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)butyramide (109)の合成



フラスコに *N*-allyl-4-hydroxybutyramide (100 mg, 0.70 mmol)をはかりとり、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.0 mL)を加え、0 °Cに冷却した。DBU (0.13 g, 0.84 mmol)、TBSCl (0.16 g, 1.05 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. (0.5 mL)を加え、AcOEt (2 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat.  $\text{NaCl}$  aq. (1 mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー(AcOEt)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(0.17 g, 93%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.05 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.84 (dd,  $J = 6.1, 7.3$  Hz, 1H), 1.87 (dd,  $J = 6.1, 7.3$  Hz, 1H), 2.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.88 (tt,  $J = 1.5, 5.9$  Hz, 2H), 5.12 (ddd,  $J = 1.5, 2.9, 11.5$  Hz, 1H), 5.18 (ddd,  $J = 1.5, 2.9, 17.1$  Hz, 1H), 5.84 (ddt,  $J = 5.9, 11.5, 17.1$  Hz, 1H), 5.85 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.4, 18.3, 25.9, 28.4, 33.2, 41.8, 62.3, 116.2, 134.4, 172.7. IR (neat)  $\nu$  : 2929, 2858, 1645, 1547, 1256, 1105, 837  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 257 (10,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$  258.1889, found 258.1878.

#### *N*-Allyl-*N*-benzyl-4-hydroxybutyramide (126)の合成

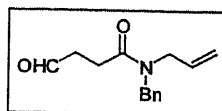


フラスコに KH (22 g, 0.19 mol)をはかりとり Ar 置換した後、THF (120 mL)を加え0 °Cに冷却した。THF (80 mL)に溶解した 109 (25 g, 97 mmol)を滴下し0°Cで30分攪拌後、 $\text{BnCl}$  (20 mL, 0.17 mmol)を加え室温で8時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (30 mL)を加え、AcOEt (50 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat.  $\text{NaCl}$  aq. (50 mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去すると粗生成物として得られた。得られた粗生成物を  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200 mL)に溶解させ、0 °Cに冷却した。HF aq. (14 mL)を加え、0 °Cで1時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. (30 mL)を加え、AcOEt (50 mL $\times$ 3)で抽出した。有機層を sat.  $\text{NaCl}$  aq. (50 mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 4 / 1 ~ 1 / 7)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(17.7 g, 2工程 78%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 1.89 ~ 1.99 (m, 2H), 2.55 (t,  $J = 6.6$  Hz, 0.8/2H), 2.56 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1.2/2H), 2.95 (br-s, 0.4/1H), 3.03 (br-s, 0.6/1H), 3.68 (t,  $J = 5.4$  Hz, 0.8/2H), 3.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1.2/2H), 3.84 ~ 3.86 (m, 1.2/2H), 4.02 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.8/2H), 4.54 (s, 0.8/2H), 4.61 (s, 1.2/2H), 5.08 ~ 5.24 (m, 2H), 5.69 ~ 5.82 (m, 1H), 7.16 ~ 7.39 (m, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : (27.7, 27.7), (48.1, 48.3), (49.1, 50.1), (62.3, 62.3), (116.8, 117.5), (126.2, 127.3), (127.5, 128.0), (128.5, 128.8),

(132.3, 132.7), (136.4, 137.3), (173.8, 173.9). IR (neat)  $\nu$  : 3410, 2929, 1629, 1419  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 233 (98,  $M^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  234.1494, found 234.1476.

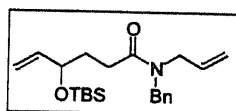
#### *N*-Allyl-*N*-benzyl-4-oxo-butylamide の合成



アルゴン置換したフラスコに  $(\text{COCl})_2$  (11.2 mL, 0.13 mol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) を入れ、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に溶解した DMSO (18.2 mL, 0.26 mol) を滴下後、126 (15 g, 64.3 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (44 mL) 溶液を加え、 $-60^\circ\text{C}$  で 15 分間攪拌した。 $\text{Et}_3\text{N}$  (53.8 mL, 0.39 mol) を加え、 $-60^\circ\text{C}$  から室温で 1 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (50 mL) で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 2 / 1 ~ 1 / 1) で精製し、目的物を無色オイルとして得た (13.6 g, 92%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 2.69 (t,  $J = 6.8$  Hz, 0.8/2H), 2.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1.2/2H), 2.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 0.8/2H), 2.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1.2/2H), 3.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1.2/2H), 4.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.8/2H), 4.57 (s, 0.8/2H), 4.59 (s, 1.2/2H), 5.09 ~ 5.25 (m, 2H), 5.71 ~ 5.81 (m, 1H), 7.20 ~ 7.39 (m, 5H), 9.85 (s, 0.4/1H), 9.88 (s, 0.6/1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : (25.6, 25.8), (38.6, 38.7), (48.1, 48.5), (49.0, 50.0), (116.8, 117.4), (126.2, 127.2), (127.5, 128.0), (128.4, 128.8), (132.2, 132.7), (136.4, 137.3), (171.2, 171.3), (200.9, 201.0). IR (neat)  $\nu$  : 2920, 1716, 1652, 1217  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  : 232 [100, ( $M+H$ ) $^+$ ]. HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  232.1338; found 232.1338.

#### *N*-Allyl-*N*-benzyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hex-5-enoamide (127) の合成



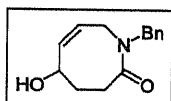
フラスコに *N*-allyl-*N*-benzyl-4-oxo-butylamide (9.2 g, 39.8 mmol) をはかりとり、アルゴン置換した。THF (200 mL) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した後、vinylmagnesium bromide (ca. 1.0 M THF soln., 72 mL, 71.6 mmol) を滴下した。

$-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、 $0^\circ\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し、 $\text{NaBH}_4$  を原料が消失するまで加えた。sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (30 mL) を加え、AcOEt (50 mL  $\times$  3) で抽出し、有機層を sat. NaCl aq. (50 mL) で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を DMF (200 mL) に溶解し、 $0^\circ\text{C}$  に冷却した。Imidazole (5.4 g, 79 mmol)、TBSCl (12 g, 79 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. (50 mL) を加え、AcOEt (50 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (50 mL) で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 20 / 1) で精製し、目的物を黄色オイルとして得た (10.0 g, 2 工程 68%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : -0.12 (s, 1.2/3H), -0.10 (s, 1.2/3H), -0.06 (s, 1.8/3H), -0.05 (s, 1.8/3H), 0.73 (s, 3.6/9H), 0.80 (s, 5.4/9H), 1.73 ~ 1.83 (m, 2H), 2.30 ~ 2.36 (m, 2H), 3.72 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1.2/2H), 3.91 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.8/2H), 4.11 (dd,  $J = 5.4, 11.0$  Hz, 0.4/1H), 4.16 (dd,  $J = 5.1, 10.7$  Hz, 0.6/1H), 4.41 (s, 0.8/2H), 4.47 (d,  $J = 14.6$  Hz, 0.6/2H), 4.53 (d,  $J = 14.6$  Hz, 0.6/2H), 4.91 ~ 5.12 (m,

4H), 5.58 ~ 5.71 (m, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.8/5H), 7.13 ~ 7.25 (m, 4.2/5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : (-5.0, -4.9), (-4.6, -4.5), (18.0, 18.1), (25.7, 25.8), (28.2, 28.4), (33.0, 33.1), (47.9, 48.1), (49.0, 50.0), (72.5, 72.6), 114.0, (116.7, 117.3), (126.3, 127.2), (127.4, 128.1), (128.4, 128.8), (132.6, 133.1), (136.8, 137.7), (140.1, 141.0), (173.1, 173.3). IR (neat)  $\nu$ : 2929, 2856, 1654, 1419, 1254, 837  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 373 (69,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_2\text{Si}$  374.2515, found 374.2511.

#### 1-Benzyl-5-hydroxy-3,4,5,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one の合成

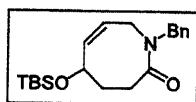


フラスコに 127 (0.4 g, 1.07 mmol)をはかりとり、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (214 mL, 5.0 mM)に溶解した。第2世代 Grubbs 触媒(tricyclohexylphosphine[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]ruthenium(IV) dichloride, 91 mg, 0.11 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下  $50^\circ\text{C}$ で 23 時間攪拌した。TLC で反応が停止したことを確認し

溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー( $n$ -hexane / AcOEt = 20 / 1)で精製し、(0.30 g)を粗生成物として得た。得られた (0.3 g)を  $\text{CH}_3\text{CN}$ (3.0 mL)に溶解させ、 $0^\circ\text{C}$ に冷却した。HF aq.(1.0 mL)を加え、 $0^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌し、TLC で原料の消失を確認後、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq.(2 mL)を加え、AcOEt(3 mL  $\times$  3)で抽出した。有機層を sat.  $\text{NaCl}$  aq.(3 mL)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー( $n$ -hexane / AcOEt = 2 / 1)で精製し、目的物を白色結晶として得た(0.15 g, 2 工程 75%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$ ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 1.81 ~ 1.90 (m, 1H), 2.24 (tt,  $J = 4.9, 12.0$  Hz, 1H), 2.45 (dt,  $J = 4.6, 12.4$  Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.72 (ddd,  $J = 5.6, 12.4, 18.1$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 5.6, 18.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 4.68 (br-s, 1H), 4.79 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.38 ~ 5.44 (m, 1H), 5.71 ~ 5.75 (m, 1H), 7.25 ~ 7.34 (m, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : 30.6, 35.3, 48.9, 50.5, 67.5, 124.5, 127.5, 128.2, 128.6, 136.8, 137.1, 174.3. IR (KBr)  $\nu$ : 3408, 1619, 1492, 1068  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 231 (90,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  232.1338, found 232.1342.

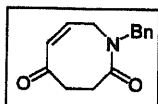
(参考) 1-Benzyl-5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-3,4,5,8-tetrahydro-1H-azocin-2-one (128)  $^1\text{H-NMR}$ ;



( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.83 (ddt,  $J = 4.9, 8.1, 12.9$  Hz, 1H), 2.13 (tt,  $J = 4.6, 12.2$  Hz, 1H), 2.41 (dt,  $J = 4.6, 12.7$  Hz, 1H), 2.74 (td,  $J = 5.4, 12.2$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 5.9, 18.5$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J =$

18.5 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 4.59 ~ 4.61 (m, 1H), 4.66 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 5.37 (dddd,  $J = 2.0, 3.9, 5.6, 12.2$  Hz, 1H), 5.68 (ddt,  $J = 1.7, 3.2, 12.2$  Hz, 1H), 7.24 ~ 7.35 (m, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$ : -4.9, -4.8, 18.1, 25.8, 20.6, 25.4, 48.8, 50.4, 68.3, 124.3, 127.5, 128.3, 128.6, 137.4, 138.0, 174.4. IR (neat)  $\nu$ : 2954, 1474, 1255, 1094, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$ : 345 (37,  $\text{M}^+$ ).

#### 1-Benzyl-1,3,4,8-tetrahydro-azocin-2,5-dione (129)の合成

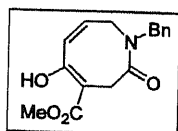


フラスコに 127 (0.44 g, 1.90 mmol)、セライト(0.48 g)をはかりとり、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mL)に溶解した。PCC(0.62 g, 2.85 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。TLC で

原料の消失を確認後、Et<sub>2</sub>O(5 mL)を加え、セライトろ過し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / acetone = 3 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(0.37 g, 85%)。

<sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 2.86 ~ 2.89 (m, 2H), 2.93 ~ 2.97 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.96 ~ 5.97 (m, 2H), 7.20 ~ 7.22 (m, 2H), 7.25 ~ 7.34 (m, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 29.7, 44.6, 48.3, 51.0, 127.7, 128.3, 128.6, 130.3, 134.1, 136.5, 173.8, 203.5. IR (neat) ν : 1682, 1652, 1454, 1418, 1363 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 229 (98, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 230.1181, found 230.1183.

### 1-Benzyl-4-methoxycarbonyl-5-hydroxy-2-oxo-1,2,3,8-tetrahydro-azocine (130)の合成

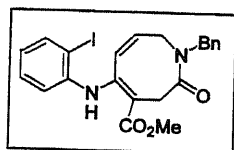


フラスコに 129 (0.47 g, 2.05 mmol) をはかりとり、アルゴン置換し THF (10 mL) を加えた。-78°Cで LHMDs (1.0 M THF soln., 2.5 mL, 2.46 mmol) を滴下し、20分間攪拌した。NCCO<sub>2</sub>Me (0.24 mL, 3.07 mmol) を加え-78°Cで30分間攪拌し、TLCにて原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (5 mL) を加え、AcOEt (5 mL×3) で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL) で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / acetone = 4 / 1) で精製し、目的物を黄色オイルとして得た(0.47 g, 79%)。

<sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 3.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 1.2, 6.3 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 5.92 (dt, *J* = 6.3, 12.0 Hz, 1H), 6.19 (dt, *J* = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 7.18 ~ 7.34 (m, 5H), 12.5 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 34.1, 47.6, 52.1, 52.3, 98.0, 127.5, 128.0, 128.4, 128.6, 133.7, 137.3, 168.7, 171.4, 172.7. IR (neat) ν : 2954, 1736, 1654, 1442, 1363, 1225 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 287 (97, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 288.1236, found 288.1233.

### 1-Benzyl-4-methoxycarbonyl-5-(2-iodophenylamino)-2-oxo-1,2,3,8-tetrahydroazocine (131)の合成

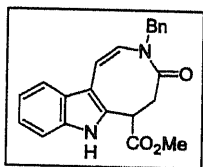


ナスフラスコに 130 (80 mg, 0.28 mmol)をはかりとり、PhH (5 mL)に溶解した。TsOH · H<sub>2</sub>O (2.6 mg, 14 μmol)、2-iodoaniline (61 mg, 0.28 mmol)を加え、Dean-Stark 装置にて11時間加熱還流した。反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマト

グラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 3 / 1)で精製し目的物を黄色オイルとして得た(42 mg, 31%)。また原料を 57 mg (71%)回収した。

<sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 3.47 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.89 (dt, *J* = 8.1, 10.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.78 (td, *J* = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.81 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 10.4 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 38.4, 46.5, 51.7, 52.5, 93.8, 94.4, 123.8, 126.0, 127.4, 127.9, 128.6, 128.7, 130.4, 131.0, 137.6, 139.5, 141.3, 153.5, 170.4, 170.6. IR (neat) ν : 2925, 1638, 1585, 1438, 1254, 1215 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 489 [8, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 489.0675 ; found

### 3-Benzyl-6-methoxycarbonyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azocino[5,4-b]indole (132)の合成

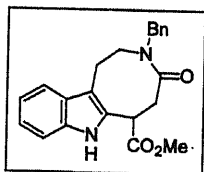


フラスコに 131 (40 mg, 81.9  $\mu\text{mol}$ )をはかりとり、 $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  (34 mg, 81.9  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (9.5 mg, 8.2  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%)を加え、アルゴン置換した。DMSO (3.0 mL)に溶解させた後、80  $^\circ\text{C}$ で30分間加熱攪拌した。TLCにて原料がほぼ消失したことを確認し、反応液をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー

(*n*-hexane / AcOEt = 1 / 3)で精製し、目的物を黄色オイルとして得た(26.1 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm : 2.82 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H), 3.64 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.41 (dd,  $J$  = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.11 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 4H), 7.20 (td,  $J$  = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.58 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : 32.7, 42.9, 50.2, 52.8, 108.5, 110.6, 116.3, 118.6, 120.0, 123.1, 126.6, 127.1, 127.3, 128.1, 128.3, 130.0, 135.3, 136.3, 170.3, 171.3. IR (neat)  $\nu$  : 2925, 1734, 1627, 1458, 1289, 1171, 741  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  : 361 [18, (M+H) $^+$ ]. HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  361.1552; found 361.1520.

### 3-Benzyl-6-methoxycarbonyl-4-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-azocino[5,4-b]indole (133)の合成

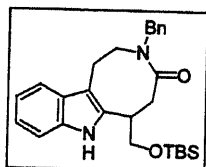


フラスコに 132 (16 mg, 44  $\mu\text{mol}$ )をはかりとり、MeOH (1.0 mL)に溶解した。5% Pd-C (32 mg)を加え、水素雰囲気下室温にて2.5時間攪拌した。TLCにて原料がほぼ消失したことを確認し、反応液をセライトろ過した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー

(*n*-hexane / AcOEt = 3 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(14.7 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ ; ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm : 2.98 (dd,  $J$  = 8.0, 13.8 Hz, 1H), 3.15 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.53 (dt,  $J$  = 7.4, 15.4 Hz, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (dt,  $J$  = 6.6, 15.4 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J$  = 8.0, 10.7 Hz, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (br-s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  : 22.4, 35.7, 42.1, 45.7, 50.1, 52.9, 108.2, 110.9, 117.7, 119.6, 122.2, 127.3, 127.9, 128.4, 129.0, 129.3, 135.4, 136.8, 171.8, 172.0. IR (neat)  $\nu$  : 2925, 1734, 1623, 1457, 746  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 362 (89, M $^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$  363.1709; found 363.1694.

### 3-Benzyl-6-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-4-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahydroazocino[5,4-b]indole (134)の合成

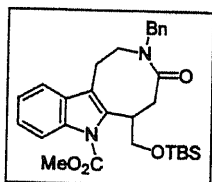


フラスコに 133 (30 mg, 83  $\mu\text{mol}$ )をはかりとり、THF (2.0 mL)に溶解した。 $\text{LiBH}_4$  (2.0 M, THF soln., 83  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol)を加え、70  $^\circ\text{C}$ で10分間加熱攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL

×5)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (3 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を DMF (1.0 mL)に溶解し、TBSCl (25 mg, 0.17 mmol), imidazole (11 mg, 0.17 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。TLCにて原料が消失したことを確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (3 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 3 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(30.1 mg, 83%)。

<sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm : 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.89 (dd, *J* = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 3.06-3.21 (m, 3H), 3.56-3.71 (m, 2H), 3.80 (dt, *J* = 6.6, 15.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 6.1, 10.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 4.9, 10.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.99-7.15 (m, 7H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.93 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : -5.6, -5.6, 18.2, 23.0, 25.8, 36.2, 39.5, 45.9, 49.7, 66.7, 106.8, 110.5, 117.3, 118.9, 121.3, 127.1, 127.8, 128.3, 129.1, 134.9, 135.1, 137.1, 173.2. IR (neat) ν : 3222, 2928, 1617, 1458, 1254, 1105, 837 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 448 (48, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 449.2624; found 449.2618.

#### Methyl 3-Benzyl-7-methoxycarbonyl-6-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-4-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahydroazocino[5,4-*b*]indole (135)の合成



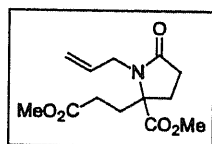
フラスコに 134 (30 mg, 66.9 μmol)をはかりとり、アルゴン置換し Et<sub>2</sub>O (1.0 mL)を加えた。MeMgI (3 M Et<sub>2</sub>O soln., 27 μL, 80.2 μmol)を入れ、室温で10分攪拌後、NCCO<sub>2</sub>Me (65 μL, 0.80 mmol)を加え、室温にて14時間攪拌した。TLCで反応が停止したことを確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (0.5 mL)を加え、AcOEt (2 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (0.5 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 3 / 1)で精製し目的物を無色オイルとして得た(18.0 mg, 53%)。

<sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm : -0.07 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 2.71 (dd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 8.8, 15.1 Hz, 1H), 3.34 (dt, *J* = 9.9, 14.9 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.56 (dt, *J* = 9.6, 15.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.3, 14.6 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.13 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 1.9, 6.3, 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ : -5.5, -5.3, 18.4, 22.7, 26.0, 37.4, 39.8, 45.9, 51.7, 53.7, 66.1, 115.8, 116.6, 117.0, 122.9, 124.1, 127.0, 127.7, 128.1, 129.9, 135.7, 136.8, 136.9, 152.3, 173.8. IR (neat) ν : 2952, 2926, 2856, 1734, 1636, 1458, 1364, 755 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 506 (5, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si 507.2679; found 507.2646.

#### 第5章に関する実験

##### 1-Allyl-5-methoxycarbonyl-5-(2-methoxycarbonylethyl)-2-oxo-pyrrolidine (149)の合成

フラスコに 146 (13.0 g, 56.7 mmol)をはかりとり、アルゴン置換した。THF (520 mL)を加え 0 °C

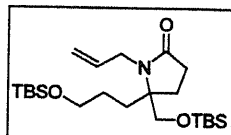


で攪拌後、NaH (2.7 g, 98.1 mmol)を数回に分け加え、そのまま 30 分間攪拌した。アリルブロミド(7.3 mL, 84.4 mmol)を加え、室温まで昇温し 8 時間攪拌後、さらにアリルブロミド(7.3 mL, 84.4 mmol)を加えた。室温下、12 時間攪拌した後アリルブロミド(5.0 mL, 56.7 mmol)を再度加え、そのまま 7 時間

攪拌した。TLC でほぼ原料が消失したことを確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (200 mL)を加え、AcOEt (200 mL×3)で抽出した。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 1 / 3)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(10.3 g, 67%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 1.91 (dt, *J* = 9.5, 13.2 Hz, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 3H), 2.55 (dt, *J* = 9.8, 17.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 6.4, 15.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 5.9, 15.4 Hz, 1H), 5.11 (ddd, *J* = 1.2, 2.4, 10.0 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J* = 1.5, 2.7, 17.1 Hz, 1H), 5.76 (ddt, *J* = 6.1, 10.2, 17.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : 27.8, 28.2, 29.3, 29.5, 43.7, 51.9, 52.5, 68.0, 117.7, 132.8, 172.9, 173.1, 175.4. IR (neat) ν : 2954, 1733, 1699, 1436, 1394, 1257, 1170 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 270 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub> 270.1341 ; found 270.1353.

#### 1-Allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-5-[3-(*tert*-butyldimethylsilyl)-propyl]-2-oxo-pyrrolidine (151)の合成



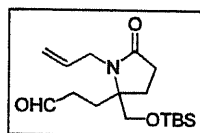
フラスコに 149 (50.0 mg, 0.19 mmol)をはかりとり、アルゴン置換した。THF (520 mL)を加え-60 °Cで攪拌後、LiBH<sub>4</sub> (2.0 M THF soln., 46 μL, 92.8 μmol)を加え、室温まで徐々に昇温し 35 時間攪拌した。さらに LiBH<sub>4</sub> (2.0 M

THF soln., 93 μL, 0.19 mmol)を加え、そのまま 18 時間攪拌した。TLC でほぼ原料が消失したことを確認し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を DMF (1.0 mL)に溶解した後、TBSCl (0.14 g, 0.93 mmol)、imidazole (63 mg, 0.93 mL)を加え、室温で 19 時間攪拌した。さらに TBSCl (0.14 g, 0.93 mmol)、imidazole (63 mg, 0.93 mL)を加えた後、そのまま 24 時間攪拌し、TLC で反応の停止を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1.0 mL)を加え AcOEt (2 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (1 mL)で洗浄後、有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 2 / 1)で精製し、目的物を無色オイルとして得た(80.0 mg, 98%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 0.04 (s, 6H), 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.35-1.60 (m, 4H), 1.84 (ddd, *J* = 7.3, 10.2, 12.9 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 2.2, 10.3, 13.2 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 5.1, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 7.6, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 6.1, 15.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 5.9, 15.6 Hz, 1H), 5.06 (ddd, *J* = 1.2, 2.7, 11.7 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J* = 1.5, 3.2, 17.3 Hz, 1H), 5.86 (ddt, *J* = 6.1, 10.3, 17.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : -5.7, -5.4, 18.1, 18.3, 25.7, 25.9, 26.4 (2C), 30.1, 30.8, 42.6, 62.8, 67.0, 67.9, 116.1, 134.9, 175.7. IR (neat) ν : 2954, 2929, 2857, 1694, 1256, 1103 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB)

$m/z$ : 442 [73, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> 442.3173; found 442.3131.

### 1-Allyl-5-*tert*-butyldimethylsiloxymethyl-2-oxo-5-[(3-propenal)-1-yl]pyrrolidine (153)の合成

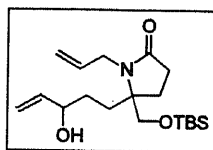


フラスコに **151** (0.17 g, 0.38 mmol)をはかりとり CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL)に溶解させ、0 °Cに冷却した。HF aq. (5 drops)を加え、0 °Cで30分間攪拌した。さらに HF aq. (5 drops)を加え、0 °Cで1.5時間攪拌後、TLCで原料の消失を確認

し、sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. (3 mL)を加え、AcOEt (5 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。アルゴン置換したフラスコに(COCl)<sub>2</sub> (69 μL, 0.79 mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL)を入れ、-60°Cに冷却した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)に溶解した DMSO (0.11 mL, 1.59 mmol)を滴下後、得られた残渣(0.13 g)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL)溶液を加え、-60°Cで15分間攪拌した。Et<sub>3</sub>N (0.33 mL, 2.38 mmol)を加え、-60°Cから室温で30分間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、H<sub>2</sub>O (4 mL)を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 1 / 2)で精製し目的物を白色固体として得た(0.12 g, 2工程 94%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.72 (ddd, *J* = 7.3, 10.4, 13.2 Hz, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 6.6, 9.3, 15.9 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 4.9, 10.4, 13.2 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 4.9, 10.4, 17.2 Hz, 1H), 2.39-2.52 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.76-3.87 (m, 2H), 5.09 (ddd, *J* = 1.3, 2.6, 10.1 Hz, 1H), 5.18 (ddd, *J* = 1.5, 2.9, 17.2 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 6.0, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ : -5.6, 18.1, 25.9, 26.0, 26.3, 29.9, 38.2, 42.7, 66.6, 67.9, 116.9, 134.5, 175.7, 200.7. IR (neat) ν : 2958, 2718, 1720, 1672, 1405, 1100 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB)  $m/z$  : 326 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>Si 326.2151, found 326.2137.

### 1-Allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-5-(3-hydroxypent-4-enyl)-2-oxo-pyrrolidin (154)の合成



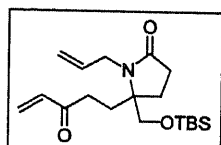
フラスコに **153** (0.7 g, 2.15 mmol)をはかりとり、アルゴン置換した。THF (10 mL)を加え、-78°Cに冷却した後、vinylmagnesium bromide (ca. 1.0 M THF soln., 4.2 mL, 3.87 mmol)を滴下した。-78°Cで1.5時間攪拌した後、0°Cで1時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (5 mL)を加えた。

AcOEt (5 mL×3)で抽出し、有機層を sat. NaCl aq. (5 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub>カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 1 / 1 ~ 2 / 3)で精製し目的物を無色オイルとして得た(0.69 g, 91%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.38-1.70 (m, 5H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 5.1, 10.2, 17.1 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 7.6, 10.5, 17.1 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 5.9, 15.6 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 6.1, 12.0, 15.6 Hz, 1H), 4.08 (quintet, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.06 (dt, *J* = 1.5, 10.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 0.8, 10.5 Hz, 1H), 5.18 (dt, *J* = 1.5, 17.3 Hz, 1H), 5.23 (ddd, *J* = 1.2, 2.2, 17.1 Hz, 1H), 5.79-5.91 (m,

2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.7, 18.1, 25.8, (26.4, 26.4), (29.9, 30.0), (30.1, 30.1), 30.4, 42.6, (66.9, 67.0), 67.9, (73.0, 73.1), 115.2, (116.2, 116.3), (134.8, 134.9), (140.7, 140.7), (175.7, 175.7). IR (neat)  $\nu$  : 3393, 2954, 2929, 1668, 1410, 1110, 838  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  : 354 [100, (M+H) $^+$ ]. HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Si}$  354.2464, found 354.2492.

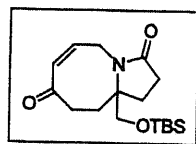
#### 1-Allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilylmethyl)-2-oxo-5-(3-oxo-pent-4-enyl)-pyrrolidine (155)の合成



アルゴン置換したフラスコに  $(\text{COCl})_2$  (0.34 mL, 3.90 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) を入れ、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) に溶解した DMSO (0.55 mL, 7.81 mmol) を滴下後、154 (0.69 g, 1.95 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) 溶液を加え、 $-60^\circ\text{C}$  で 15 分間攪拌した。 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.6 mL, 11.7 mmol) を加え、 $-60^\circ\text{C}$  から室温で 1 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) を加え、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (5 mL) で洗浄後、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 1 / 1) で精製し目的物を白色固体として得た (0.59 g, 86%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.71-2.00 (m, 4H), 2.33 (ddd,  $J$  = 4.9, 10.5, 17.1 Hz, 1H), 2.47 (ddd,  $J$  = 7.6, 10.5, 16.8 Hz, 1H), 2.54 (dt,  $J$  = 5.9, 8.8 Hz, 2H), 3.44 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.58 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J$  = 6.1, 15.4 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 6.4, 15.4 Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J$  = 1.2, 10.0 Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J$  = 1.2, 15.6 Hz, 1H), 5.81-5.91 (m, 2H), 6.21 (dd,  $J$  = 1.2, 17.8 Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 10.5, 17.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.7, 18.1, 25.7, 26.2, 27.4, 30.0, 33.5, 42.6, 66.7, 67.9, 116.7, 128.5, 134.4, 136.2, 175.7, 199.1. IR (neat)  $\nu$  : 2926, 1663, 1405, 1094, 861  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 351 (17,  $\text{M}^+$ ). HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$  352.2308, found 352.2303.

#### 10a-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-1,9,10a-tetrahydro-2*H*,5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azocine-3,8-dione (156)の合成

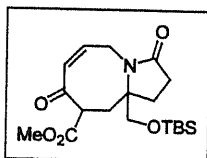


フラスコに 155 (10.0 mg, 28.4  $\mu\text{mol}$ ) をはかりとり、PhMe (5.7 mL, 5.0 mM) に溶解した。第 2 世代 Grubbs 触媒 (2.4 mg, 2.8  $\mu\text{mol}$ ) を加え、アルゴン雰囲気下 3 時間加熱還流した。TLC で原料の消失を確認し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ  $\text{SiO}_2$  カラムクロマトグラフィー (*n*-hexane / AcOEt = 4 / 3) で精製し、目的物を白色アモルファスとして得た (9.0 mg, 98%)。

Spectral data :  $^1\text{H-NMR}$  ; ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  : 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.67 (dt,  $J$  = 3.9, 14.9 Hz, 1H), 1.93 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.47 (dt,  $J$  = 4.2, 16.1 Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J$  = 3.7, 13.2, 16.1 Hz, 1H), 3.45 (dt,  $J$  = 2.7, 19.0 Hz, 1H), 3.47 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.51 (dt,  $J$  = 3.2, 19.0 Hz, 1H), 5.71 (dt,  $J$  = 2.4, 12.2 Hz, 1H), 5.89 (dt,  $J$  = 3.2, 12.2 Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  : -5.6, 18.1, 24.4, 25.8, 29.7, 30.1, 39.6, 39.9, 66.1, 67.6, 126.2, 133.4, 175.7, 207.6. IR (neat)  $\nu$  : 2954, 2858, 1674, 1652, 1456, 1122, 838  $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI)  $m/z$  : 323 (7,  $\text{M}^+$ ).

HRMS (FAB) calcd for  $C_{17}H_{30}NO_3Si$  324.1995, found 324.1998.

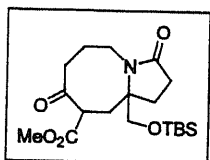
**10a-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-9-methoxycarbonyl-1,2,3,5,8,9,10,10a-octahydro-pyrrolo[1,2-a]azocine-3,8-dione** の合成



フラスコに **156** (72 mg, 0.22 mmol)をはかりとり、アルゴン置換し THF (1.5 mL)を加えた。-78°Cで LHMDS (1.0 M THF soln., 0.27 mL, 0.27 mmol)を滴下し、15 分間攪拌した。NCCO<sub>2</sub>Me (26 μL, 0.33 mmol)を加え-78°Cで 1 時間攪拌し、TLC にて原料の消失を確認後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. (1 mL)を加え、AcOEt (3 mL×3)で抽出した。有機層を sat. NaCl aq. (3 mL)で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / acetone = 2 / 1)で精製し目的物を黄色オイルとして得た(79 mg, 94%)。

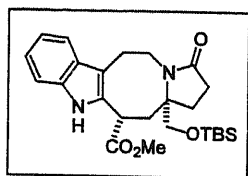
Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : only enol form, 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.81 (br-s, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.59 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.69 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 5.79 (br-s, 1H), 12.75 (br-s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : keto-enol mixture, -5.6, 18.0, 18.1, 24.6, 24.7, 25.7, 25.7, 29.5, 30.1, 30.7, 34.3, 39.5, 40.2, 51.9, 52.9, 56.7, 65.1, 65.3, 67.3, 68.1, 121.9, 125.0, 133.5, 134.4, 169.3, 170.4, 173.3, 175.5, 202.1. IR (neat) ν : 2954, 2857, 1733, 1699, 1683, 1219 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 382 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for  $C_{19}H_{32}NO_5Si$  382.2050, found 382.2058.

**10a-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-9-methoxycarbonyl-decahydro-pyrrolo[1,2-a]-azocin-3,8-dione (157)** の合成



フラスコに 10a-(*tert*-butyldimethylsiloxymethyl)-9-methoxycarbonyl-3,8-dioxo-1,2,3,5,8,9,10,10a-octahydro-pyrrolo[1,2-a]azocine (54 mg, 0.14 mmol)をはかりとり、MeOH (1.0 mL)に溶解した。5% Pd-C (54 mg)を加え、水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。TLC にて原料が消失したことを確認し、反応液をセライトろ過した。溶媒を減圧下留去すると、目的物が無色オイルとして得られた(51.0 mg, 94%)。Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ : keto-enol mixture, 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.70-1.83 (m, 1.8 H), 1.93 (t, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz), 2.04 (dd, J = 3.9, 15.4 Hz, 1H), 2.22-2.54 (m, 5H), 2.66 (td, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 2.77 (td, J = 2.7, 13.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 10.3 Hz, 0.5 H), 3.51 (d, J = 10.3 Hz, 0.5H), 3.54-3.58 (m, 1.5H), 3.66-3.71 (m, 0.5H), 3.72 (s, 1.5H), 3.78 (s, 1.5H), 12.8 (br-s, 0.5H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ : only enol form, -5.7, 18.0, 23.9, 25.6, 27.7, 29.4, 33.4, 36.6, 40.3, 52.7, 56.2, 64.4, 67.9, 169.5, 176.0, 207.2. IR (neat) ν : 2954, 1734, 1683, 1457, 1254 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* : 384 [100, (M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (FAB) calcd for  $C_{19}H_{34}NO_5Si$  384.2206, found 384.2205.

**6a-(*tert*-Butyldimethylsiloxymethyl)-8-methoxycarbonyl-decahydro-pyrrolo[1,2-a]-azocino[5,4-*b*]indole-4-one (159)** の合成



ナスフラスコに 157 (0.11 g, 0.30 mmol)をはかりとり、PhH (6 mL)に溶解した。TsOH · H<sub>2</sub>O (57 mg, 0.30 mmol)、2-iodoaniline (0.13 g, 0.30 mmol)を加え、Dean-Stark 装置にて17時間加熱還流した。反応溶液をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 3 / 1)で精製しエナミン体を粗生成物として得た(76 mg)。得られたエナミン体に Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (54 mg, 0.13 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 13 μmol, 10 mol%)を加え、アルゴン置換した。DMSO (1.0 mL)に溶解させた後、100 °Cで11時間加熱攪拌した。TLCにて原料がほぼ消失したことを確認し、反応液をセライトろ過した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をフラッシュ SiO<sub>2</sub> カラムクロマトグラフィー(*n*-hexane / AcOEt = 1 / 2 ~ 1 / 1)で精製し、目的物を黄色オイルとして得た(14.2 mg, 2 工程 11%)。

Spectral data : <sup>1</sup>H-NMR ; (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ : -0.03 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.97-2.13 (m, 3H), 2.23 (dd, *J* = 8.8, 15.1 Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.80 (dd, *J* = 5.8, 12.4 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 2.2, 7.4, 15.7 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 6.9, 14.0 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ : -5.6, 18.2, 23.2, 25.8, 27.5, 30.1, 38.8, 39.7, 41.8, 52.8, 66.7, 67.2, 110.8, 111.2, 117.9, 119.5, 122.0, 128.2, 131.5, 134.9, 174.3, 176.5. IR (neat) ν : 2929, 2857, 1684, 1653, 1457, 1258 cm<sup>-1</sup>. MS (EI) *m/z* : 456 (67, M<sup>+</sup>). HRMS (FAB) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si 457.2523, found 457.2504.

参考文献

1. Awang, K.; Sévenet, T.; Païs, M.; Hadi, A. H. A. *J. Nat. Prod.* 1993, *56*, 1134.
2. Awang, K.; Sévenet, T.; Hadi, A. H. A.; David, B.; Païs, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 2493.
3. Pearson, W. H.; Mi, Y.; Lee, I. Y.; Stoy, P. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 6724.
4. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, *34*, 18.
5. a) Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* 1977, 1037. b) Mori, M.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* 1979, 1133. c) Mori, M.; Kanda, N.; Oda, I.; Ban, Y. *Tetrahedron* 1985, *41*, 5465.
6. Terpko, M. O.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, *101*, 5281.
7. Sundberg, R. J.; Pitts, W. J. *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 3048.
8. Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Yamanaka, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1993, 1941.
9. Hoffmann, H. M. R.; Schmidt, B.; Wolff, S. *Tetrahedron* 1989, *45*, 6113.
10. Yang, C.-C.; Sun, P.-J.; Fang, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 2629.
11. a) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Olsen, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, *102*, 3583. b) Danishefsky, S.; Taniyama, E. *Tetrahedron Lett.* 1983, *24*, 15.
12. Grigg, R.; Fretwell, P.; Meerholtz, C.; Sridharan, V. *Tetrahedron* 1994, *50*, 359.
13. Burns, B.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Worakun, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 4325.
14. a) Burns, B.; Grigg, R.; Ratananukul, P.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 5565. b) Grigg, R.; Dorrity, M. J.; Malone, J. F.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 1343. c) Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 3399. d) Brown, D.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Tambyrajah, V.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* 1998, *54*, 2595. e) Grigg, R.; Loganathan, V.; Sukirthalingam, S.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 6573.
15. a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 4738. b) Ohrai, K.; Kondo, K.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, *116*, 11737.
16. Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 5846.
17. a) Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 6949. b) Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 6500.
18. a) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 6689. b) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 7652.
19. Iida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* 1980, *45*, 2938.
20. Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1984, *49*, 1671.
21. Kasahara, A.; Izumi, T.; Murakami, S.; Yanai, H.; Takatori, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*

- 1986, 59, 927.
22. Chen, C.; Liebermann, D. R.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 2676.
23. a) Michael, J. P.; Chang, S.-F.; Wilson, C. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8365. b) Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* 1990, 215. c) Latham, E. J.; Stanforth, S. P. *Chem. Commun.* 1996, 2253. d) Latham, E. J.; Stanforth, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2059. e) Koerber-Plé, K.; Massiot, G. *Synlett* 1994, 759. f) Chen, L.-C.; Yang, S.-C.; Wang, H.-M. *Synthesis* 1995, 385. g) Blache, Y.; Sinibaldi-Troin, M.-E.; Voldoire, A.; Chavignon, O.; Gramain, J.-C.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8553. h) Iwaki, T.; Tasuhara, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 1505. i) Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* 1984, 40, 1919.
24. Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S. *Synthesis* 1983, 902.
25. Bell, T. W.; Hu, L. Y.; Patel, S. V. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 3847.
26. Sigaut, F.; Didierdefresse, B.; Lévy, J. *Tetrahedron* 2000, 56, 9641.
27. Sato, Y.; Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* 1994, 50, 371.
28. a) Rbinson, B. *The Fischer Indole Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1982. b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* 1993, 25, 607.
29. Bailey, A. S.; Haxby, J. B.; Hilton, A. N.; Peach, J. M.; Vandrevale, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1981, 382.
30. Martarello, L.; Joseph, D.; Kirsch, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 2941.
31. a) Spector, M. E.; Antony, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 6208. b) Wieland, H.; Konz, W.; Mittasch, H. *Liebigs Ann. Chem.* 1934, 1, 513. c) Akabori, S.; Kaito, S. *Chem. Ber.* 1930, 10, 43.
32. Nunomoto, S.; Kawasaki, Y.; Yamashita, Y.; Takeuchi, H.; Eguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 111.
33. Rodriguez, J.-G.; Andrés, A. S. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 1293.
34. Lennon, M.; Proctor, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 2009.
35. a) Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* 1986, 24, 1231. b) Nagasaka, T.; Tamano, H.; Maekawa, T.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* 1987, 26, 617. c) Nagasaka, T.; Hayashi, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* 1988, 27, 1685. d) Nagasaka, T.; Hayashi, H.; Kumakawa, M.; Sakamoto, M.; Mizuno, M.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* 1989, 29, 2157.
36. Kanemasa, S.; Uchida, O.; Wada, E. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4411.

略語

本論文中以下の略語を用いた。

Ac : acetyl  
BINAP : 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl  
Bn : benzyl  
Bs : benzenesulfonyl  
CSA : (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid  
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane  
dba : dibenzylideneacetone  
DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene  
DMA : *N,N*-dimethylacetamide  
DME : ethylene glycol dimethyl ether  
DMF : *N,N*-dimethylformamide  
DMSO : dimethyl sulfoxide  
LDA : lithium diisopropylamide  
LHMDS : lithium hexamethyldisilazane  
*m*-CPBA : 3-chloroperoxybenzoic acid  
MOM : methoxymethyl  
Ms : methanesulfonyl  
MS4A : molecular sieves 4A  
MTM : methylthiomethyl  
NMO : *N*-methyl morpholine *N*-oxide  
NMP : *N*-methyl pyrrolidinone  
PCC : pyridinium chlorochromate  
PMB : *p*-methoxybenzyl  
PPTS : pyridinium *p*-toluenesulfonate  
TBS : *t*-butyldimethylsilyl  
TBDPS : *t*-butyldiphenylsilyl  
Teoc : 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl  
Tf : trifluoromethanesulfonyl  
TFA : trifluoroacetic acid  
THF : tetrahydrofuran  
TPAP : tetrapropylammonium perruthenate  
Ts : *p*-toluenesulfonyl

## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

Takeshi Watanabe, Shigeru Arai, Atsushi Nishida

Novel Synthesis of Fused-Indoles by Palladium Catalyzed Cyclization N-Cycloalkenyl  
o-haloanilines

*Synlett* in press

## 謝辞

本研究に際し、終始御指導御鞭撻を賜りました恩師 西田篤司教授、荒井秀助教授に心から御礼申し上げます。

また有益な御助言、御討論を賜りました中川昌子 前千葉大学薬学部教授、有澤光弘博士に心から御礼申し上げます。

各種スペクトルを測定してくださいました本学分析センター、山口健太郎博士、関弘子博士、原律子氏に感謝いたします。

在学中お世話になりました諸先輩方を始めとする薬品合成化学研究室の皆様我心から感謝申し上げます。

最後に学生生活をあらゆる面で支えてくれた家族に感謝します。

2004年3月 渡辺剛志

## 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 石橋 正己

副査 千葉大学教授（薬学研究院）薬学博士 濱田 康正

副査 千葉大学教授（薬学研究院）薬学博士 石川 勉