

Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid and (-)-Indolactam V from 4-Substituted Indoles

(4 位置換インドールから出発する、(+)-リゼルグ酸及び
(-)-インドラクタム V の合成研究)

2007 年

千葉大学大学院医学薬学府

創薬生命科学専攻

創薬資源科学講座 薬品製造学研究室

黒川 真行

目次

序論	1
第 1 部 Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid from 4-Substituted Indoles	
第 1 章 緒言	3
第 2 章 過去の合成例	4
第 1 節 Woodward らによるラセミ体の合成	4
第 2 節 Szantay らによる光学活性体の合成	5
第 3 節 Fukuyama らによる光学活性体の合成	7
第 3 章 合成計画	10
第 4 章 3-(Indol-4-yl)aziridine-2-carboxylate の合成	11
第 1 節 Indole-4-carboxaldehyde (67) の調製	11
第 2 節 Aziridine 形成反応の検討	15
第 1 項 Guanidinium salts の調製	
第 2 項 Aziridine 形成反応	
第 3 節 Aziridine の開環反応	17
第 5 章 C 環構築に向けた過去の試み	19
第 6 章 文献上での indole 4 位から 3 位への閉環反応	20
第 7 章 Alkylation 型反応による閉環の試み	22
第 1 節 分子内 Pummerer 型反応の試み	22
第 2 節 S _N 2 反応を利用した閉環反応の試み	26
第 8 章 Vilsmeier acylation を利用した C 環構築	30
第 1 節 側鎖に amino 基を有しない model 基質を用いた閉環反応	30
第 2 節 側鎖に amino 基を導入した model 基質での閉環反応	34
第 3 節 光学活性な amide を用いた分子内 Vilsmeier 反応の試み	40
第 9 章 結語	42
第 1 節 4-Formylindole の調製、aziridine 形成反応及び開環	
第 2 節 Model 化合物を用いた indole 4 位から 3 位への閉環反応	
第 10 章 Experimentals	44

第 2 部 Synthetic Studies toward (-)-Indolactam V from 4-Substituted Indoles	
第 1 章 緒言	90
第 2 章 過去の合成例	91
第 1 節 Nakatsuka らの合成	91
第 2 節 Kogan らの合成	92
第 3 節 Semmelhack らの合成	94
第 3 章 著者の研究方針	96
第 4 章 Model 化合物を用いた芳香族 amination	99
第 5 章 Haloindole 類の芳香族 amination の検討	103
第 1 節 2,3-無置換 haloindole 類の coupling 反応	103
第 2 節 3-置換 bromoindole の coupling 反応の試み	109
第 6 章 3-(Indol-3-yl)aziridine-2-carboxylate の合成	110
第 7 章 結語	111
第 1 節 芳香族 amination の検討に関して	
第 2 節 Aziridine 形成反応に関して	
第 8 章 Experimentals	113
References	125
謝辞	128

序論

Indole alkaloids は、様々な薬理活性を有する点において、非常に重要な化合物群である。その中に、indole 環の 3 位と 4 位に相当する部位が架橋された構造を有する化合物が存在し、例えば ergot alkaloid 類の基本骨格をなす (+)-Lysergic acid (**1**) や、teleocidine 類の共通骨格をなす (-)-Indolactam V (**2**) が挙げられる (Figure 1)。

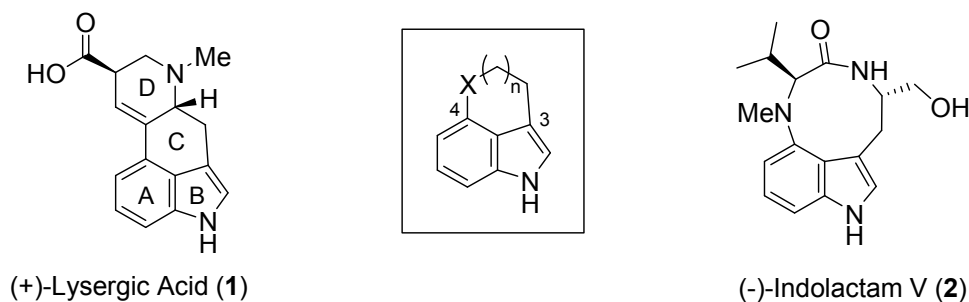
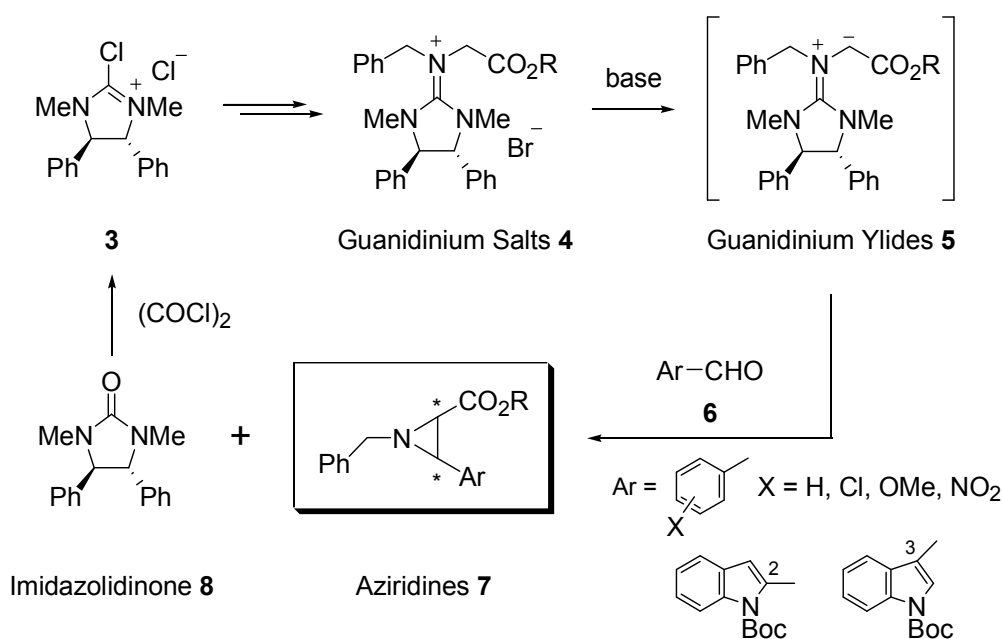


Figure 1. Indole derivatives

当研究室の羽田らは、新規不斉 aziridine 合成法を開発した (Scheme 1)。¹⁾

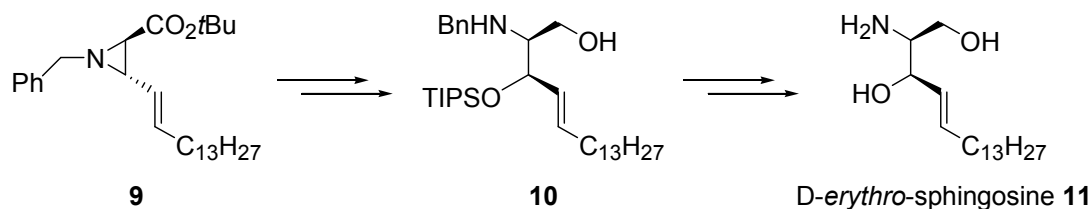


Scheme 1. New aziridines formation (cyclic reaction) from guanidinium salts

すなわち、chloroamidinium salt **3** から誘導した guanidinium salt **4** に対し、塩基を作用させて guanidinium ylide **5** を調製した後、これを芳香族 aldehyde **6** と処理することによって、aziridine **7** と imidazolidinone **8** を得るというものである。この imidazolidinone **8** は、oxalyl chloride [(COCl)₂] を作用させることによって **3** を調製できるので、本法は循環型反応である。また羽田らは、aldehyde **6** として種々の benzene 誘導体に加え、indole

環のような hetero 芳香環化合物を基質として用い、aziridine **7** を得ている。

一方、当研究室の Disadee らは本反応を鍵段階として用い、D-erythro-sphingosine (**11**) の合成に成功している (Scheme 2)。²⁾ すなわち、aziridine **9** から開環や ester 部位の還元などを経て調製した amino alcohol **10** から数段階の官能基変換を経て、目的物 **11** へ誘導した。



Scheme 2. Synthesis of D-erythro-sphingosine **11** from aziridine **9**

Aziridine 形成反応において、hetero 芳香環である indole が用いられていること、そして aziridine が生理活性物質の合成における有用な合成中間体となることから、著者は aziridine 形成反応を鍵段階として用い、(+)-Lysergic acid (**1**) や (-)-Indolactam V (**2**) の不斉合成を目指すこととした。以下に、それらの詳細について述べる。

第 1 部

Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid
from 4-Substituted Indoles

第 1 章 緒言

Lysergic acid (**1**) は、麦角より単離される Ergotamine (**12**) や Ergonovine (**13**) 等の一連の ergot alkaloid 類の基本骨格をなす化合物である。³⁾ 構造的長特長としては、indole 環の 3 位と 4 位が架橋された構造であること、そして 2 つの不斉点を有する tetrahydropyridine 部位が縮環した 4 環性骨格を有していることが挙げられる。Ergot alkaloid 類には、降圧作用や子宮伸縮作用、抗パーキンソン活性などの様々な生理活性が知られている。また、半合成によって得られた Lysergic acid (**1**) の diethylamide 体である LSD (**14**) は、極めて強力な幻覚作用を有している (Figure 2)。このように、ergot alkaloid 類は臨床において重要であるとともに、生理学的な研究対象としても非常に興味深い化合物群である。

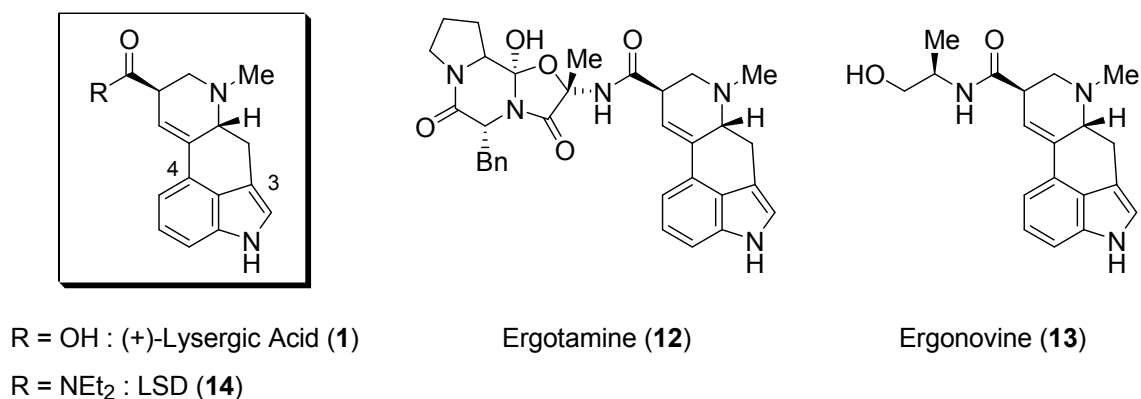


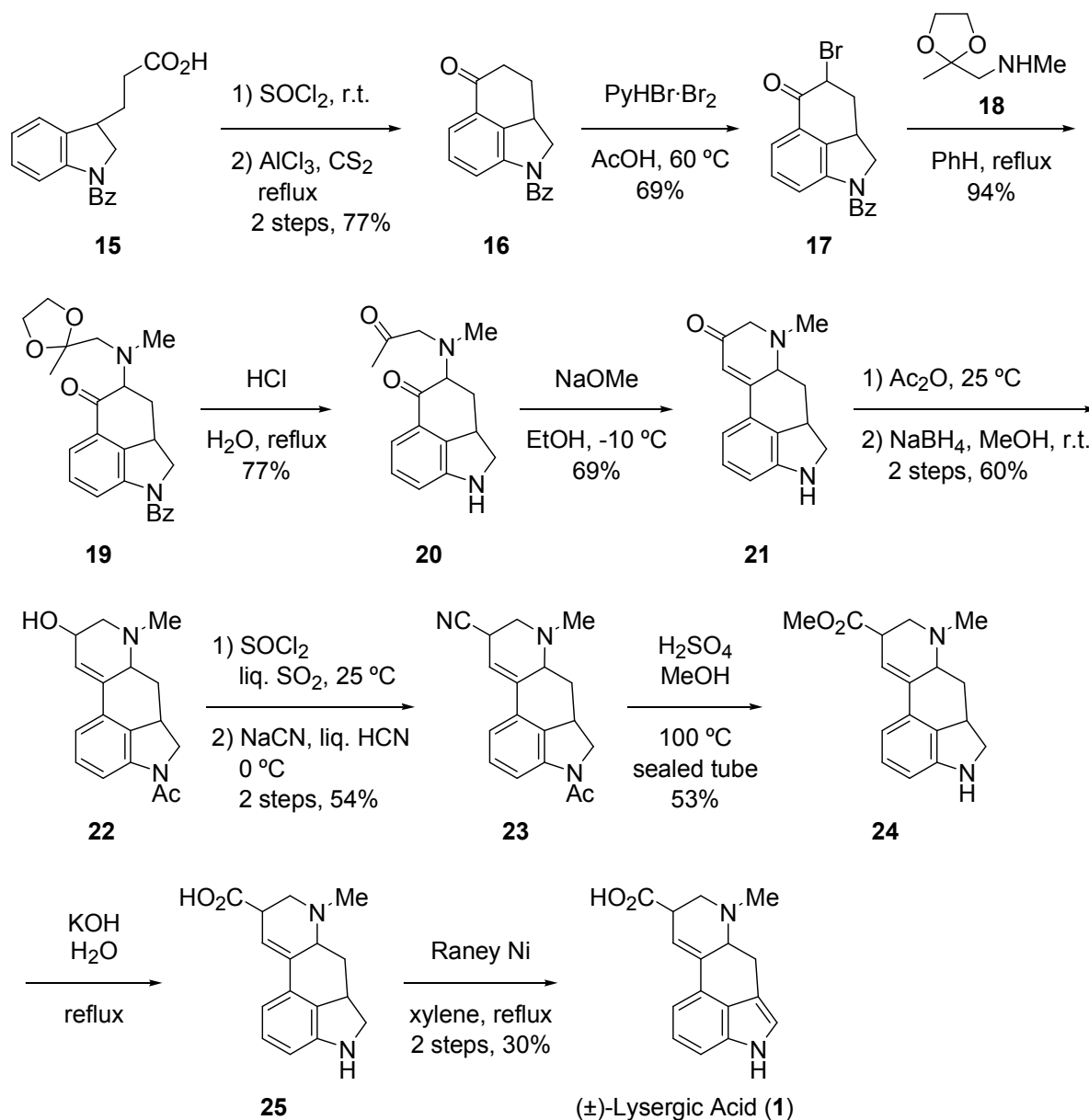
Figure 2. Ergot alkaloids

第 2 章 過去の合成例

Lysergic acid (**1**) 及びその前駆体である methyl ester の全合成は、Woodward らを含めて数多くの group によって達成されている。⁴⁾ ところが、それらはいずれも光学活性体の合成には適用不可能な合成経路となっている。一方で、光学活性体の全合成の報告は、Szantay らと Fukuyama らによる 2 例のみである。⁵⁾ 以下に、過去の合成例の一部を紹介する。

第 1 節 Woodward らによるラセミ体の合成^{4a)}

Woodward らは 1956 年に、(±)-Lysergic acid (**1**) の初の全合成を達成した (Scheme 3)。

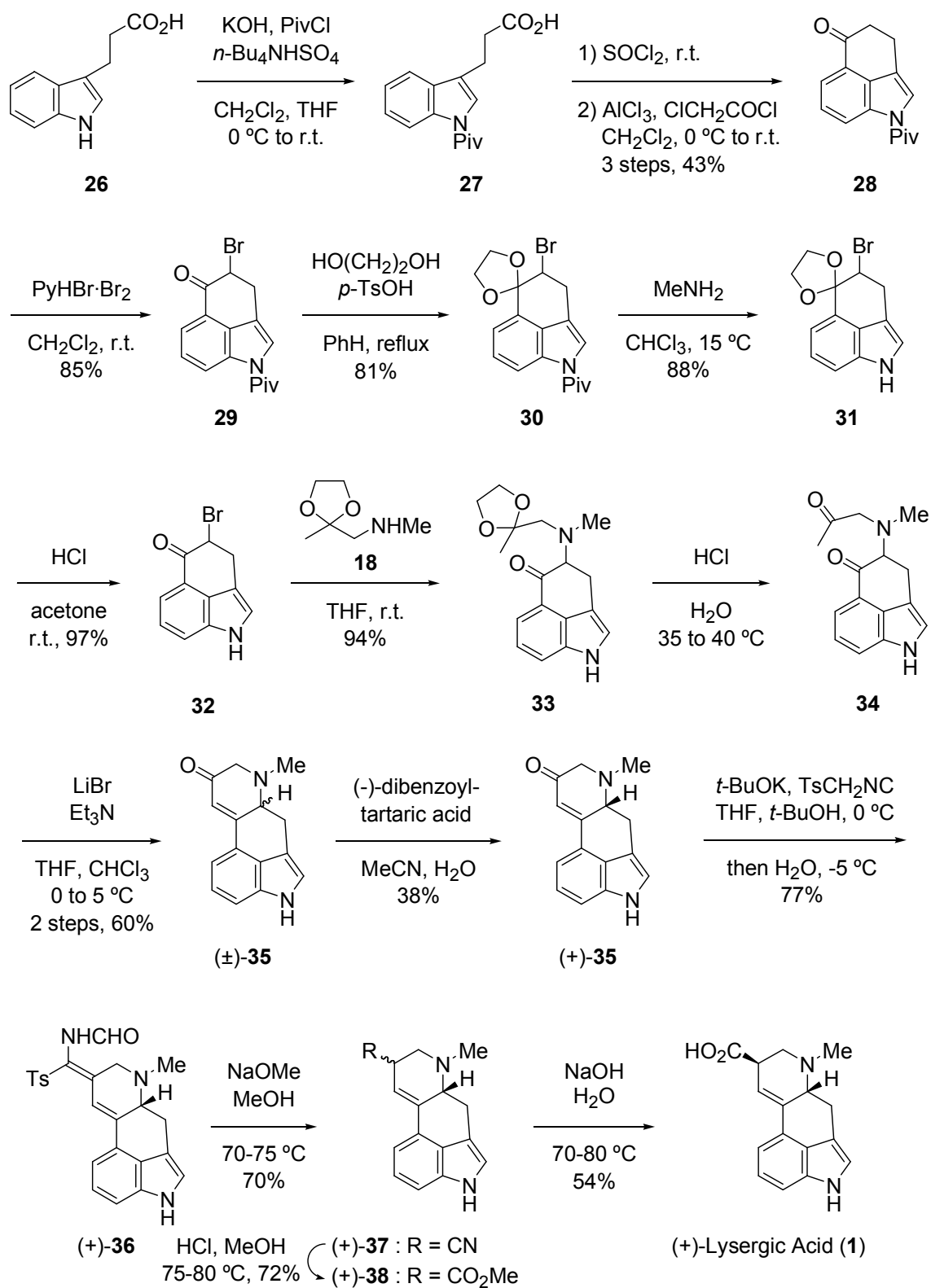


Scheme 3. Synthesis of Lysergic Acid (**1**) by Woodward's group

出発原料として indoline (**15**) を用い、まずカルボン酸部位を対応する酸 chloride とした後、分子内 Friedel-Crafts 反応によって、3 環性 ketone **16** を合成した。続いて、carbonyl 基の α 位を臭素化して α -bromo ketone **17** とした後、alkylamine **18** を用いた S_N2 反応により化合物 **19** とした。その後、塩酸によって benzoyl 基及び ketal 部位を除去し、得られた diketone **20** の分子内 aldol 縮合により 4 環性 ketone **21** に導いた。この **21** の遊離の窒素原子を acetyl 基で保護した後、ketone 部位を還元して alcohol 体 **22** とした。次に、alcohol **22** の水酸基を 2 段階で cyano 基に変換した後、methanol 中にて硫酸と作用させて methyl ester **24** とした。最後に、ester **24** を alkali 水溶液中で加水分解した後、Raney nickel による indoline **25** の脱水素を行い、(±)-Lysergic acid (**1**) の全合成を達成した (indoline **15** より 13 工程収率 1.4%)。50年前としては画期的な合成経路ではあるが、全収率が思わしくないこと、**22** から **23** への変換の際に猛毒の液体シアン化水素を用いていることが問題点として挙げられる。

第 2 節 Szantay らによる光学活性体の合成^{5a)}

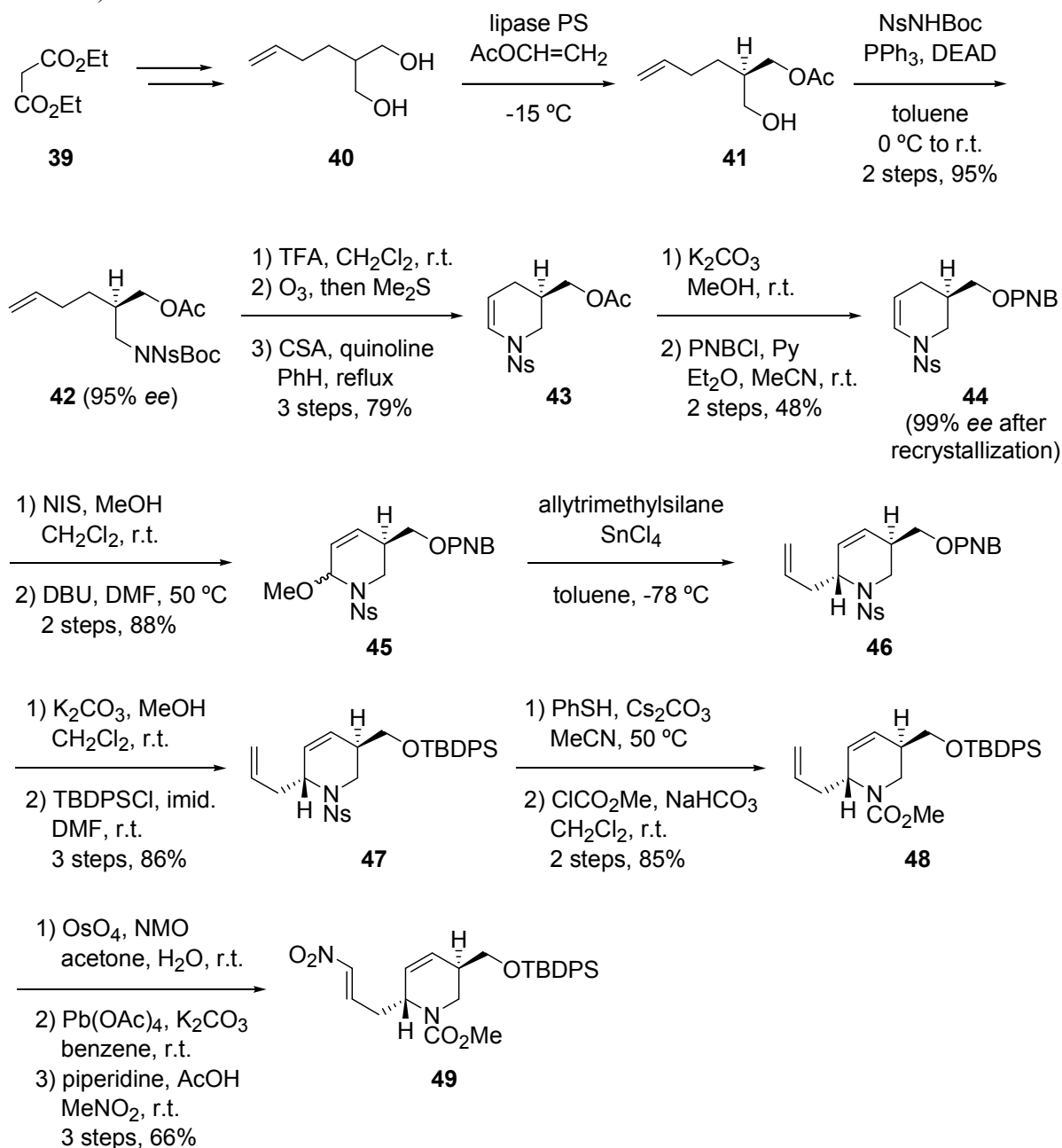
Szantay らによる (+)-Lysergic acid (**1**) の合成経路を Scheme 4 に示した。出発原料として indole-3-propanoic acid (**26**) を用い、初めに indole の窒素原子を pivaloyl 基で保護し、**27** とした。続いて、対応する酸 chloride に変換した後、分子内 Friedel-Crafts 反応に付し、3 環性 ketone **28** とした。続いて、carbonyl 基の α 位を臭素化した後、この carbonyl 基を ketal として保護した。次に、indole **30** の pivaloyl 基を除去し、得られた化合物 **31** の ketal を脱保護し、 α -bromoketone 体 **32** を得た。これに対し、amine **18** による S_N2 反応を用いて窒素官能基を導入し、次いで ketal 部位を酸性条件下で除去、得られた diketone 体 **34** の分子内 aldol 縮合によって、4 環性 ketone **35** に変換した。ここで、(-)-dibenzoyltartartic acid を用いた光学分割を行い、収率 38% にて目的とする光学活性体 (+)-**35** を得た。その後、塩基存在下 isonitrile と作用させ、formamide 誘導體 (+)-**36** とした。引き続き formamide (+)-**36** を塩基と処理して nitrile (+)-**37** とした後、nitrile 部位の加溶媒分解によって methyl ester (+)-**38** に変換し、最後に ester 部位を塩基性条件下にて加水分解を行い、(+)-Lysergic acid (**1**) に誘導した。全収率は、1.1% であった (16 段階)。この合成経路の問題点としては、途中で光学分割を行っているため、少なくとも不要の鏡像体を 50% 以上は廃棄していること、そして全収率が思わしくないことが挙げられる。



Scheme 4. Synthesis of (+)-Lysergic acid (**1**) by Szantay's group

第 3 節 Fukuyama らによる光学活性体の合成^{5b)}

前述の 2 つの group の合成は、いずれも Lysergic acid (**1**) の AB 環に相当する indole 誘導体を出発原料として用いている。これらに対し、Fukuyama らは全く異なる合成経路を採用した。初めに、鍵となる D 環単位を含む nitroolefin 体 **49** を調製した (Scheme 5)。

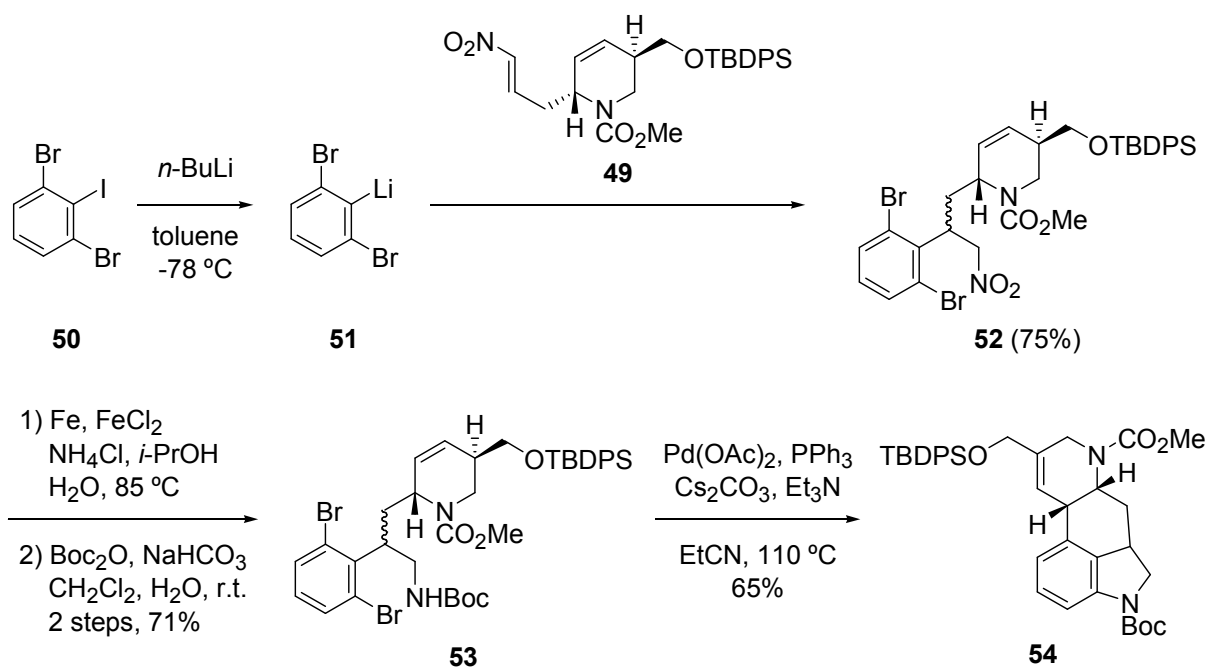


Scheme 5. Preparation of nitroolefin **49**

Diethyl malonate (**39**) から数工程で誘導した meso 体の diol **40** を、酵素の一種 lipase PS を用いた非対称化により光学活性な monoacetate **41** とした後に、光延反応により窒素原子の導入を行い、nosyl amine 体 **42** とした。続いて、TFA により Boc 基を除去し

た後に、末端 olefin を ozone 分解に付すと、生じた aldehyde に対し、窒素官能基からの環化が進行し、最後に酸性条件下脱水することにより、enamide **43** に変換した。この enamide **43** 中の acetyl 基を加溶媒分解によって除去した後、生じた遊離の水酸基を *p*-nitrobenzoyl 基で保護し、この時点で再結晶を行い、光学純度の向上に成功している。光学的に純粋な enamide **44** を methanol 中 NIS で処理すると、iodomethoxylation が起こり、引き続き DBU により脱離反応によって、**45** とした。続いて、四塩化スズ (SnCl₄) 存在下 allyl trimethyl silane を反応させることにより、allyl 体 **46** が高立体選択的に得られた。化合物 **46** の *p*-nitrobenzoyl 基を加溶媒分解によって除去した後、生じた水酸基を TBDPS 基で保護した。その後、silyl 体 **47** 中の nosyl 基を除去し、得られた無保護の amine を methoxycarbonyl 基で保護した。最後に、methoxycarbonyl 体 **48** の末端 olefin を diol に変換後、diol の酸化的開裂によって aldehyde とし、続いて nitromethane との Knoevenagel 縮合を用い、目的とする nitroolefin 体 **49** を調製した。

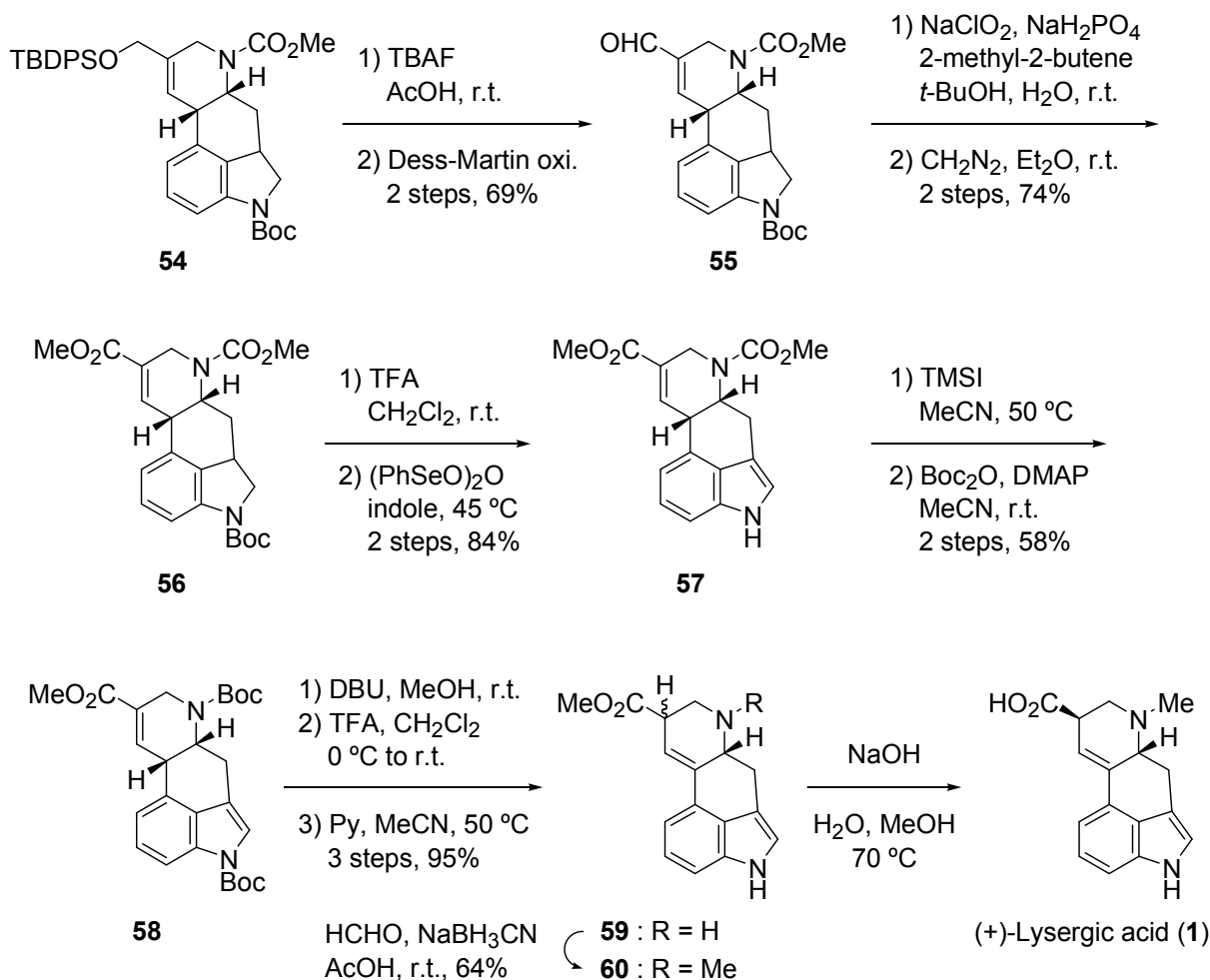
次に、Fukuyama らは 4 環性骨格を構築した (Scheme 6)。



Scheme 6. Synthesis of tetracyclic compound **54**

2,6-Dibromoiodobenzene (**50**) を低温にて *n*-BuLi で処理することにより、ヨウ素原子選択的にリチオ化した後、nitroolefin **49** と作用させることで共役付加体 **52** を得た。この **52** の nitro 基は、鉄による一電子還元を付して一級 amine に変換した後、窒素原子を Boc 基で保護して環化前駆体 **53** とした。続いて、酢酸 palladium [Pd(OAc)₂] 触媒存在下 propionitrile 中で加熱還流すると、望みとする二重環化反応 (分子内 amination 及び分子内 Heck 反応) が進行し、4 環性化合物 **54** を得た。

最後に、Fukuyama らは Scheme 7 に示す方法により、全合成を達成した。

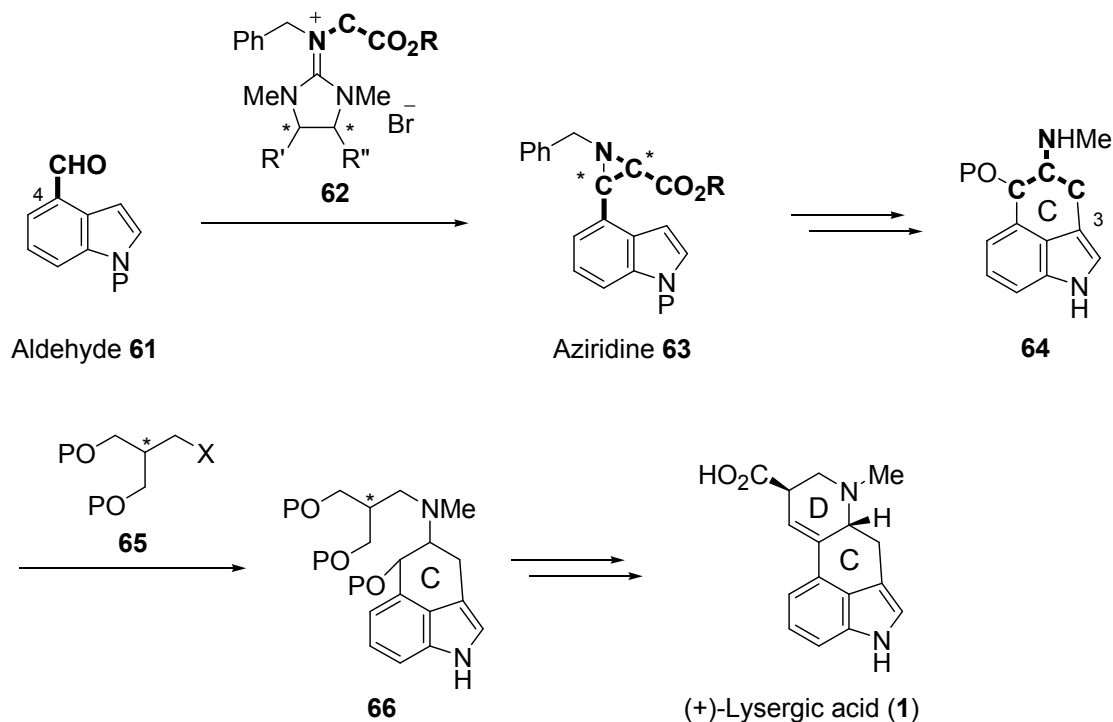


Scheme 7. Completion for the total synthesis of (+)-Lysergic acid (**1**) by Fukuyama's group

すなわち、4 環性化合物 **54** の TBDPS 基を TBAF によって除去して得られた遊離の水酸基を酸化して aldehyde **55** とし、さらにカルボン酸への酸化及び esterification を経て、methyl ester **56** に変換した。続いて Boc 基の除去と indoline の酸化反応により、indole **57** とした。Methoxycarbonyl 基の除去及び遊離の 2 級 amine の Boc 化によって **58** に誘導した後、DBU と作用させることによって olefin の異性化をおこなった。Boc 基の脱保護によって 2 級 amine 体 **59** とし、さらに還元的 methylation により化合物 **60** に変換した。最後に、methyl ester **60** を加水分解し、目的とする (+)-Lysergic acid (**1**) の全合成を達成した。前述の group が採用した合成戦略と全く異なる経路を用いて合成しているものの、最終的に diol **40** から 34 工程を要していることが問題点として挙げられる。

第 3 章 合成計画

前述のように、当研究室の羽田らによって新規 aziridine 合成法¹⁾が開発され、さらに Disadee らによって本反応が天然物合成に応用された。²⁾ このような背景から、著者は本法を (+)-Lysergic acid (**1**) の合成における鍵段階として用いることとした。合成計画を Scheme 8 に示す。



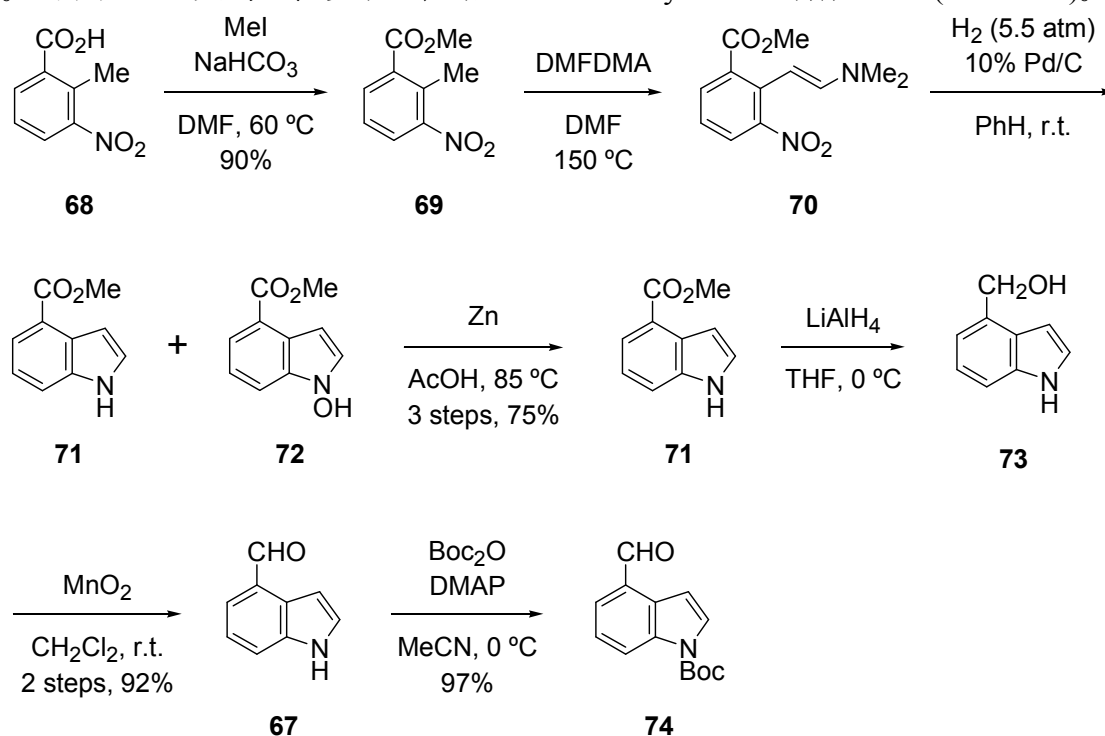
Scheme 8. Synthetic plan for (+)-Lysergic acid (**1**) from aziridine **63**

すなわち、4-formylindole **61** と光学活性な guanidinium salt **62** から aziridine **63** の光学活性体を調製した後、aziridine **63** の開環及び C 環構築によって 3 環性化合物 **64** へ誘導する。引き続き、amine **64** と alkyl halide **65** との反応によって化合物 **66** とした後、保護基の除去を経て目的物 **1** へと変換する経路を立案した。本合成の特徴の一点目は、鍵段階で得られる aziridine **63** の炭素及び窒素単位をそのまま全て Lysergic acid (**1**) の骨格に利用することである。もう一点は、これまでに approach がほとんどない indole の 4 位から 3 位への閉環反応を利用して、C 環を構築しようとするところである。

第 4 章 3-(Indol-4-yl)aziridine-2-carboxylate の合成

第 1 節 Indole-4-carboxaldehyde (67) の調製

はじめに、aziridine 形成反応に用いる indole-4-carboxaldehyde (67) を調製することとした。当研究室の矢嶋は、以下の経路により aldehyde 67 を合成した (Scheme 9)。⁶⁾

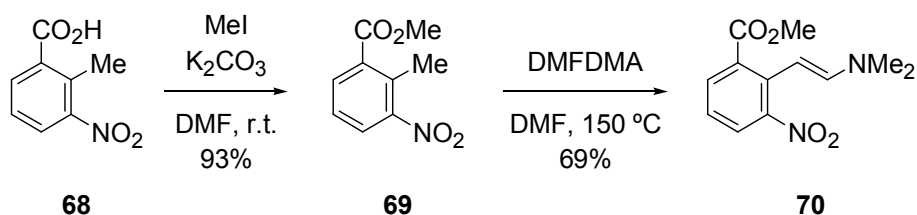


Scheme 9. Preparation of indole-4-carboxaldehyde 67 by Yajima

すなわち、Kozikowski らの報告⁷⁾を参考にし、2-methyl-3-nitrobenzoic acid (68) を methylation した後、得られた methyl ester 69 を Leimgruber-Batcho の indole 合成法に従い、DMF 中 150 °C にて DMFDMA (*N,N*-dimethylformamide dimethylacetal) との縮合反応を行い、閉環前駆体である enamine 70 とした。続いて中圧条件 (5.5 気圧) 下にて enamine 70 の接触還元を行ったところ、nitro 基が還元されて生じた amine からの環化反応が同時に進行し、目的とする indole 71 と、還元が完結していない *N*-hydroxyindole 72 の混合物を与えた。これらの混合物は、そのまま酢酸中にて亜鉛金属を用いた *N*-O 結合の開裂により、前者の indole 71 に収束させた。その後、ester 部位を還元し、最後に得られた alcohol 73 を二酸化マンガンによって酸化し、目的とする aldehyde 体 67 を得た。さらに、indole の窒素原子を Boc 基で保護し、安息香酸誘導体 68 から出発し、*N*-Boc 体 74 を 7 工程全収率 60% で調製した。

そこで著者は、当研究室の矢嶋が開発した経路に従って、indole-4-carboxaldehyde (67) を合成することとした (Scheme 10)。初めに、市販の 2-methyl-3-nitrobenzoic acid (68) の

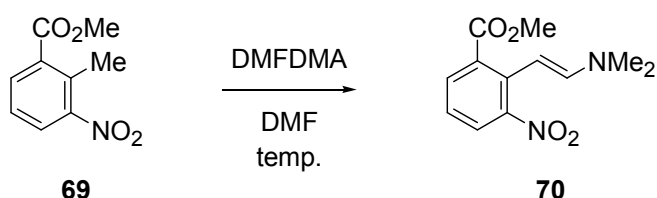
methylation を行い、methyl ester **69** を収率 93% にて調製した。この際、塩基として炭酸カリウムを用いることにより、室温にて反応が進行した。引き続き、ester **69** を DMF 中 150 °C にて DMFDMA と作用させたところ、原料 **69** は消失したものの、enamine **70** の収率は 69% と満足のいく結果が得られなかった。



Scheme 10. Preparation of enamine **70**

そこで、反応温度や試薬の当量、そして基質濃度に関し検討した (Table 1)。Scheme 10 の反応条件を entry 1 に示した。次に、Ponticello らの報告⁸⁾を参考にし、基質濃度を増大させ、110 °C にて反応を試みたところ、収率は 69% から 81% へと向上したものの、依然として原料 **69** が残存していた (entry 2)。本反応は、Fauq からも報告していたことから、彼らの文献⁹⁾に記載されている条件を適用したところ、原料 **69** の消失が見られ、enamine **70** が収率 90% で得られた (entry 3)。さらに、反応時間の短縮のため、反応温度を 125 °C にまで上げたところ、目的物 **70** を高収率で得られるようになった (entry 4)。尚、本反応は 5 g scale で行っても、再現性よく進行することがわかった (原料 **69** を 5.07 g 用い、収率 97% にて合成した)。

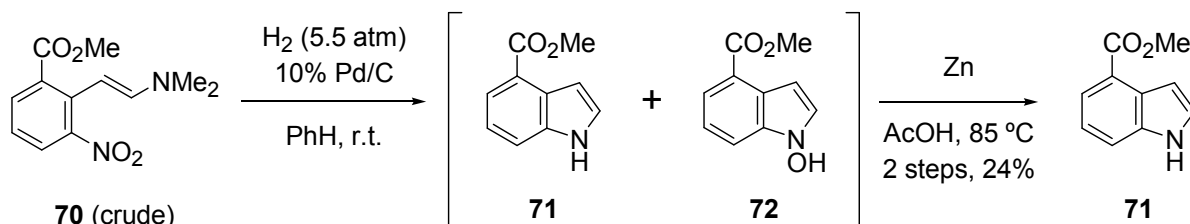
Table 1. Synthesis of enamine **70** by treatment with DMFDMA



entry	concentration [(69) mg/mL]	DMFDMA (eq.)	temp. (°C)	time (h)	70 (%)	69 (%)
1	195	3	150	12	69	0
2	464	2	110	36	81	12
3	394	3	120	20	90	0
4	384	3	125	13	97	0

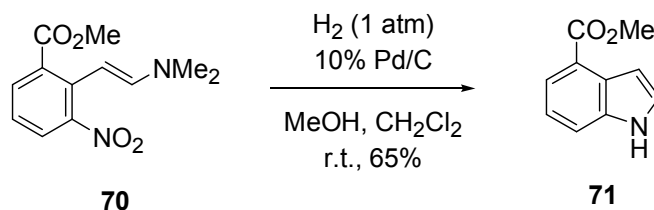
次に、enamine **70** の nitro 基の接触還元を行った (Scheme 11)。矢嶋の報告に従い、benzene 中にて中圧条件 (5.5 気圧) 下、enamine **70** を接触還元に付したところ、indole **71** と *N*-hydroxyindole **72** の混合物 (NMR 換算比で **71** : **72** = 1 : 2) を与えた。これらの混合

物を酢酸中にて亜鉛を作用させて、*N*-hydroxyindole **72** 中の N-O 結合を開裂し、indole **71** に収束させた。ところが、収率は enamine **70** から換算して 2 段階 24% と思わしくなかった。



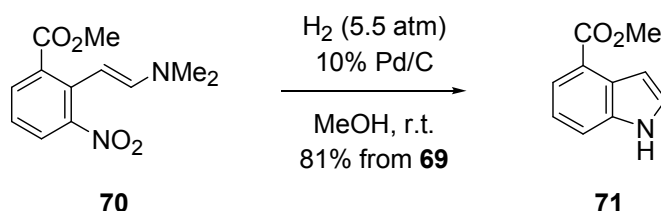
Scheme 11. Hydrogenation of enamine **70** and conversion to indole **71**

ここで、enamine **70** の接触還元の段階で、indole **71** のみを与えるような反応条件を探索することとした。Ley らは、溶媒として methanol 及び dichloromethane を用い、常圧条件下で enamine **70** の接触還元を行うと、indole **71** のみが得られることを報告している (Scheme 12)。¹⁰⁾



Scheme 12. Hydrogenation of enamine **70** in a mixture of methanol and dichloromethane

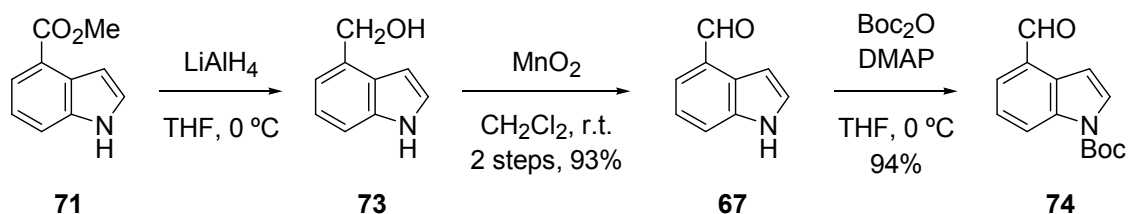
そこで本条件を試みたところ、依然として indole **71** と *N*-hydroxyindole **72** の混合物を与えたが、溶媒として benzene を用い、中圧 (5.5 atm) の水素雰囲気で行ったとき (Scheme 11) と比較して、indole **71** の比率が向上していること (NMR 換算比で **71** : **72** = 2 : 1) が判明した。このことから、methanol 中にて中圧条件下接触還元を行えば、indole **71** の収率はさらに向上すると期待して反応を試みたところ、*N*-hydroxyindole **72** は一切得られず、indole **71** を単一の生成物 (収率 81%) として与えた (Scheme 13)。尚、本反応は 5 g scale で行っても、再現性よく進行することを確認している [原料 **70** を 4.84 g 用い、収率 81% (nitrobenzoate **69** からの 2 段階収率) にて合成した]。



Scheme 13. Hydrogenation of enamine **70** in methanol

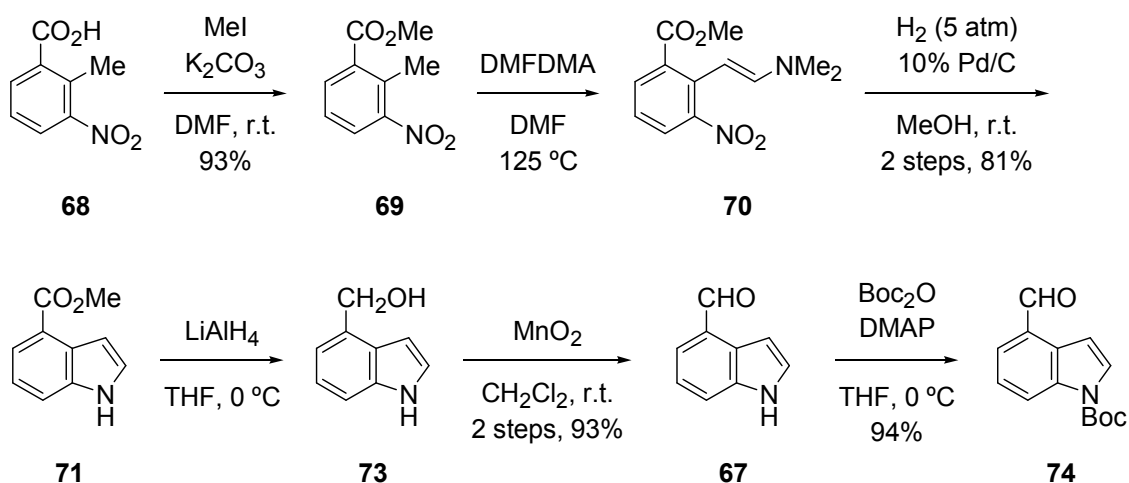
以上のようにして得られた methyl ester **71** を aldehyde **67** に誘導した (Scheme 14)。す

なわち、lithium aluminium hydride (LiAlH₄) によって ester **71** を還元した後、得られた alcohol **73** を二酸化マンガンにより酸化すると、目的とする indole-4-carboxaldehyde (**67**) を与えた。後の反応に用いるため、得られた aldehyde **67** の窒素原子を Boc 基で保護した。Boc 化においては、基質 **67** の acetonitrile への溶解性の低さから、溶媒を THF に変更したところ、問題なく反応が進行し、目的物 **74**¹¹⁾ を良好な収率にて合成した。



Scheme 14. Conversion to aldehyde **67** and protection of nitrogen atom

以上の結果をまとめると、著者は矢嶋の反応条件 (7 工程収率 60%) をいくつか改善することにより、市販の 2-methyl-3-nitrobenzoic acid (**68**) から出発し、**74** を 6 工程収率 66% にて合成するとともに、工程数の短縮及び収率の改善に成功した。

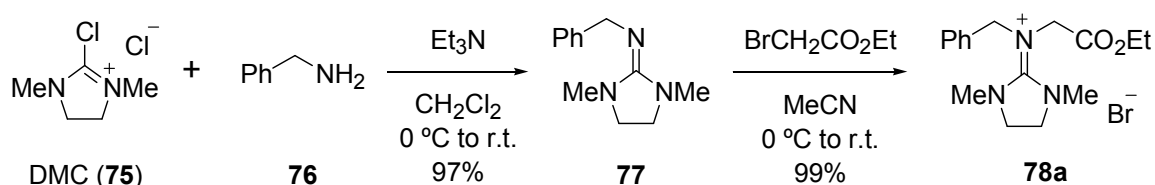


Scheme 15. Synthesis of aldehyde **74** from 2-methyl-3-nitrobenzoic acid (**68**)

第 2 節 Aziridine 形成反応の検討

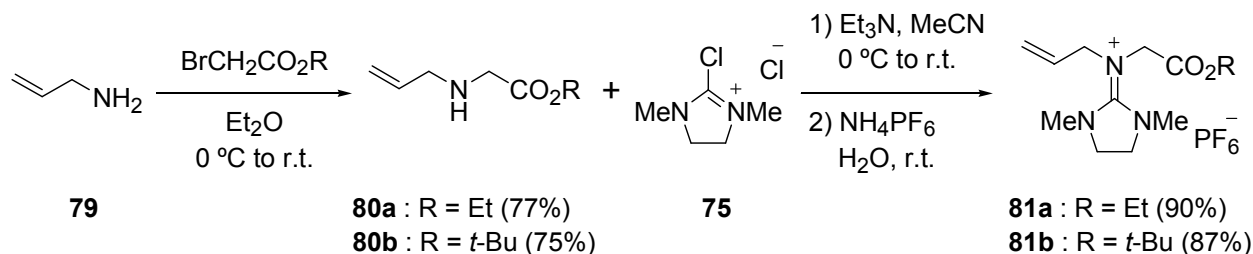
第 1 項 Guanidinium salts の調製

前節において、aziridine 形成反応に必要な芳香族 aldehyde **74** を調製したので、次いで guanidinium salts を合成することとした。調製法に関しては、当研究室で開発された方法¹²⁾ をそのまま用いた (Scheme 16)。初めに塩基として triethylamine (Et₃N) 存在下、2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC, **75**) と benzylamine (**76**) を縮合させて guanidine **77** とした後、ethyl bromoacetate と作用させて *N*-alkylation を行い、guanidinium salt **78a** を高収率で調製した。



Scheme 16. Preparation of guanidinium salts-1

また、allyl 基で置換された guanidinium salts は下記のように調製した (Scheme 17)。すなわち、allylamine (**79**) の *N*-alkylation によって glycine ester **80**¹³⁾ を得た後、DMC (**75**) との縮合及び counter anion の交換により、guanidinium salts **81** をそれぞれ調製した。



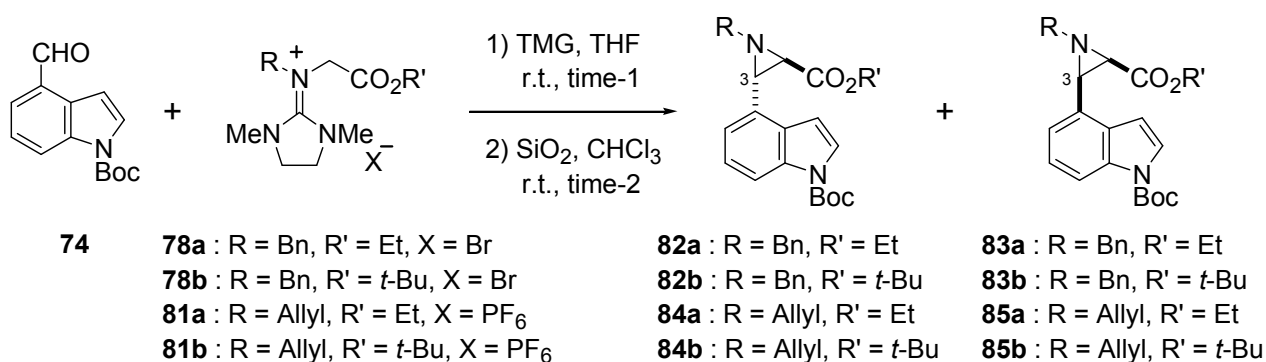
Scheme 17. Preparation of guanidinium salts-2

第 2 項 Aziridine 形成反応

前項までに調製した aldehyde **74** 及び guanidinium salts に対し、当研究室で開発された aziridine 形成反応¹⁾ を適用した (Table 2)。塩基として 1,1,3,3-tetramethylguanidine (TMG) 存在下、benzylamine (**76**) から誘導した guanidinium salt **78a** と aldehyde **74** との反応を行ったところ、主生成物として *trans*-aziridine **82a** が 62% の収率で得られた。この際、diastereomer である *cis*-aziridine **83a** も単離された (entry 1)。なお、当研究室の矢嶋は、*tert*-butyl ester 部位が導入された guanidinium salt **78b** を用いた際に、主生成物である *trans*-aziridine **82b** の収率は 50% 程度に留まることを報告している。⁶⁾

また、allylamine (**79**) から合成した guanidinium salts **81** と aldehyde **74** との反応においては、ethyl ester **81a** を用いた際に、収率 60% にて *trans*-aziridine **84a** が得られた (entry 3)。一方で、ester 部位に *tert*-butyl 基を導入した基質 **81b** に適用した際には、ethyl ester に比較し、目的物 **84b** の収率の低下が見られた (entry 4)。

Table 2. Aziridine formation from indole-4-carboxaldehyde **74**



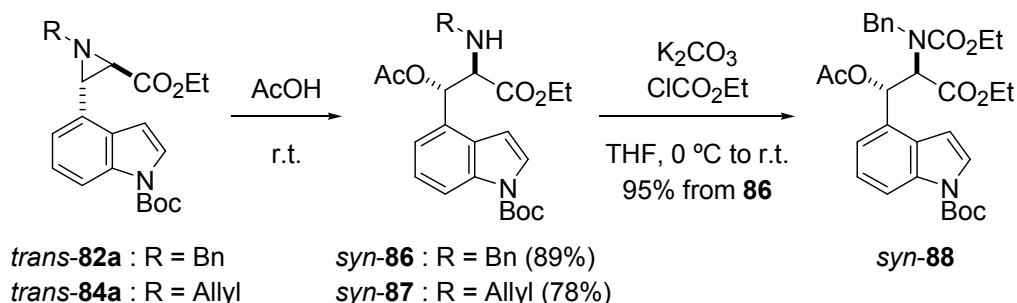
entry	guanidinium salts	time-1 (h)	time-2 (h)	Product (%)
1	78a	22	72	<i>trans</i> - 82a : 62, <i>cis</i> - 83a : 13
2 ^a	78b	27	72	<i>trans</i> - 82b : 53, <i>cis</i> - 83b : 8
3	81a	65	48	<i>trans</i> - 84a : 60, <i>cis</i> - 85a : 12
4	81b	72	72	<i>trans</i> - 84b : 38, <i>cis</i> - 85b : 11

a : Mr. Yajima's result

以上のように、indole-4-carboxaldehyde (**74**) を用い、目的とする aziridine を合成した。なお、Lysergic acid 合成においては、aziridine の 3 位に相当する部位の立体はいずれ消失するため、この時点では必ずしも *trans*-aziridine を選択的に合成する必要性はない。

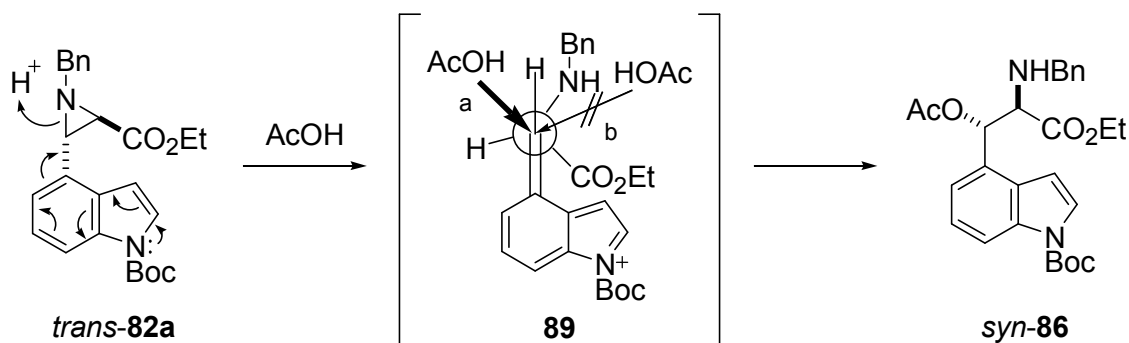
第 3 節 Aziridine の開環反応

前節で得られた aziridine を用い、3 員環の開裂反応及び開環で生じる 2 級 amino 基の保護を行った (Scheme 18)。



Scheme 18. Ring opening of aziridine and protection of amine

すなわち、*trans*-aziridine **82** 及び **84** の酢酸による開環反応で amino ester *syn*-**86** 及び *syn*-**87** を得た。開環体 **86** は、二級 amine 部位を ethoxycarbonyl 基で保護し、*syn*-**88** とした。ここで、aziridine の開環反応における選択性に関し、aziridine *trans*-**82a** を例に考える (Scheme 19)。¹⁴⁾

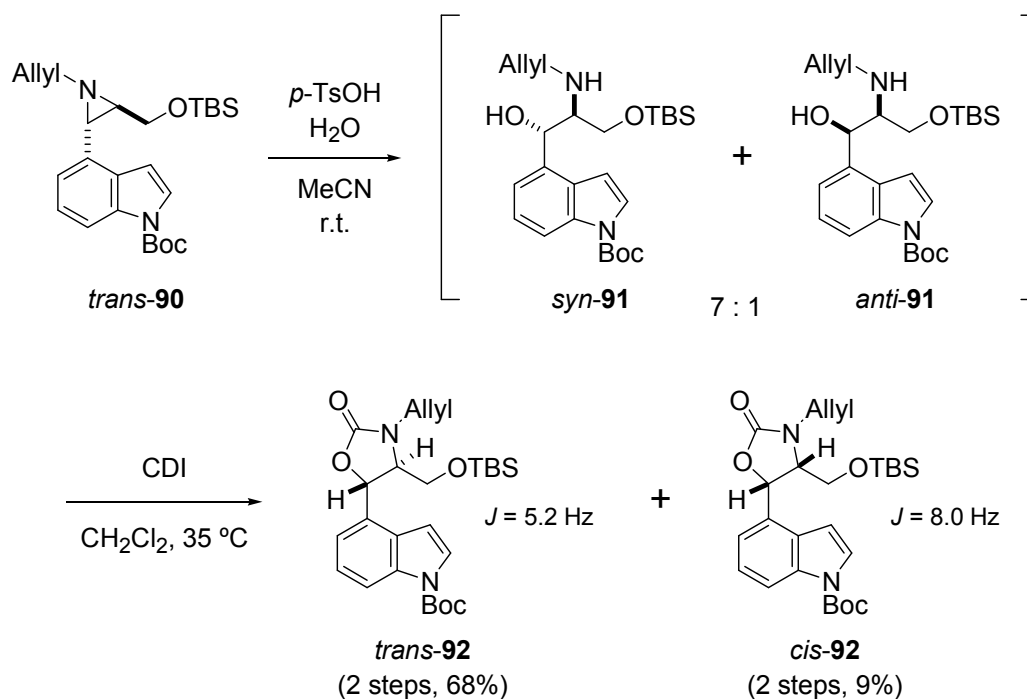


Scheme 19. Mechanism for ring opening of aziridine *trans*-**82a**

初めに、indole 環の窒素原子上の lone pair からの電子の押し出しによって、開環された中間体 **89** が生じる。Scheme 19 に示したように、Cram's model を本反応の遷移状態に適用すれば、求核剤 (AcOH) は一番小さな置換基 (H) の側 (a の方向) から接近するため、開環反応で生じた主生成物が *syn*-**86** であったことが説明できる。

なお、開環体 **86** 及び **87** の相対配置は、次の報告を元に推定した。当研究室の矢嶋は、TBS ether **90** の開環反応で得られた **91** の diastereomer 混合物に対し、1,1'-carbonyl-diimidazole (CDI) を作用させて oxazolidinone **92** に変換した (Scheme 20)。得られた化合物 **92** の 2 種の diastereomer を各々単離し、¹H-NMR における C₄-C₅ 間の *J* 値を比較したところ、主生成物では 5.2 Hz であったのに対し、副生成物は 8.0 Hz であったこと

から、*trans* 体が優先して得られたことを報告している。⁶⁾ よって、酸を用いた aziridine の開環反応は、benzyl 位において立体保持で進行しているのである。すなわち、*trans* 体からは、*syn* 体が優先して得られると考えられる。

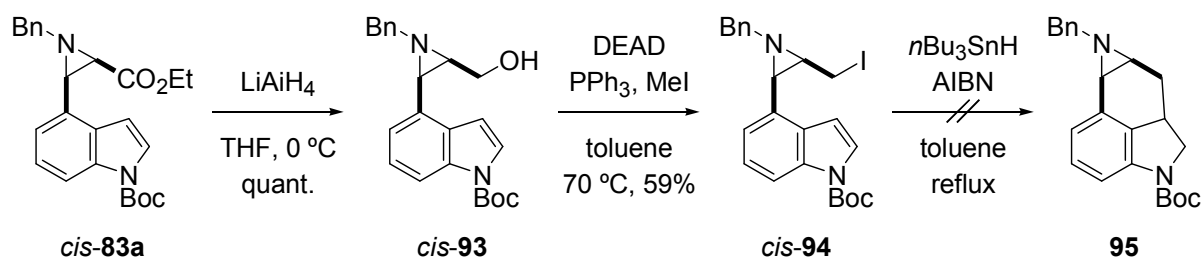


Scheme 20. Ring opening of aziridine *trans-90* and conversion to oxazolidinone **92**

今後は、得られた開環体を用いて、さらなる官能基変換を検討する予定である。

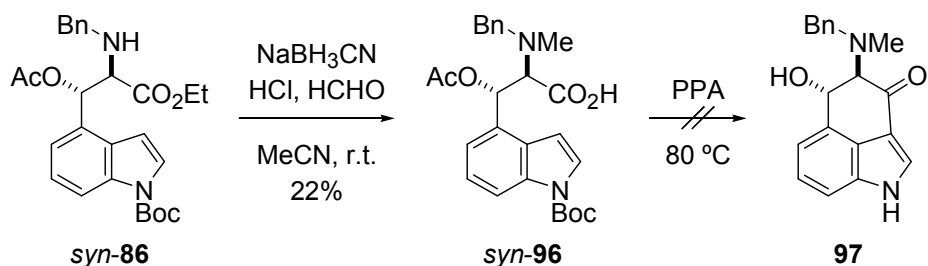
第 5 章 C 環構築に向けた過去の試み

当研究室の矢嶋は、(+)-Lysergic acid (**1**) の C 環構築に向けて、次のような検討を行っている。⁶⁾ *cis*-Aziridine **83a** の ester 部位を還元して得られた alcohol **93** をヨウ素体 **94** に変換後、このものを用いて radical 条件での環化反応を試みた。しかしながら、反応は複雑な混合物を与え、望みとする閉環体 **95** は得られなかった (Scheme 21)。閉環反応が進行しなかった理由として、4 環性化合物 **95** の構造上のひずみが関与しているのではないかと、矢嶋は述べている。



Scheme 21. Attempt for radical-mediated cyclization of *cis*-**94**

さらに、amine **86** の還元的 methylation の際に副生する carboxylic acid **96** を用い、分子内 Friedel-Crafts 反応による閉環を期待して polyphosphoric acid (PPA) を作用させたが、反応は複雑な混合物を与え、3 位閉環体 **97** を得ることができなかった (Scheme 22)。



Scheme 22. Attempt for PPA-mediated cyclization of carboxylic acid *syn*-**96**

以上のように、矢嶋が試みた条件では、C 環が構築された 3 環性化合物を得ることができなかった。

ったことにも触れている。Pyrizine 環で立体構造の自由度が落ちていること、さらには求核攻撃を受けやすい aldehyde が基質中に存在していることが、成功の要因として予想される。

これまでに挙げてきた 3 つの例は、全て carbonyl 基に対する閉環反応である。ところが、Lysergic acid の C 環部位には酸素官能基がないことから、acylation 型の反応を行った際には、のちに carbonyl 基を還元しなくてはならず、可能なら避けたい。

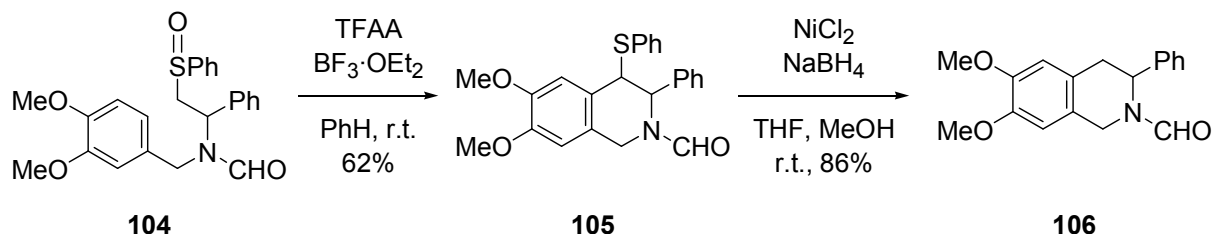
また、4 位から 3 位への閉環反応の成功例はごくわずかであるため、側鎖上の置換基の存在が、C 環を構築する反応において立体障害になるのかどうかという知見もない。

このような背景から、著者は indole の 4 位から 3 位への新規閉環反応を開発すべく、1) これまでに報告例がない alkylation 型の閉環反応の開発、2) 報告例のある acylation 型反応の再現性の確認及び適用範囲の拡張を目指して、研究に着手した。

第 7 章 Alkylation 型反応による閉環の試み

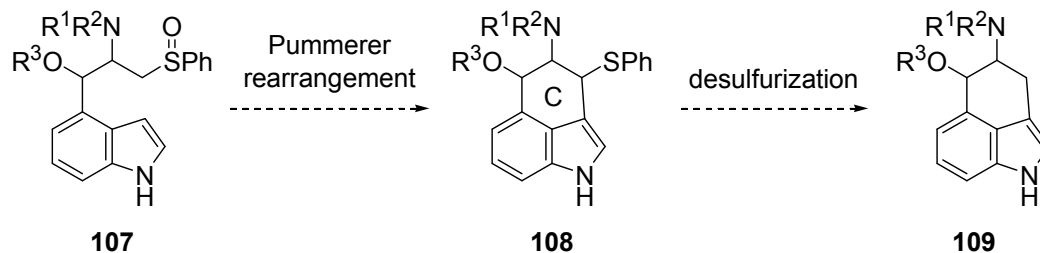
第 1 節 分子内 Pummerer 型反応の試み

はじめに、alkylation 型の閉環について検討することとした。佐野らは sulfoxide **104** に対し、Pummerer 型の反応を用いて isoquinoline **105** へと誘導している (Scheme 26)¹⁶⁾。



Scheme 26. Reported cyclization to isoquinoline by Pummerer-type reaction

この報告を参考にして、sulfoxide **107** に対し本条件を適用すれば、次のような閉環体 **108** が得られ、さらには脱硫反応により、化合物 **109** に誘導可能でないかと考えた (Scheme 27)。



Scheme 27. Strategy for alternative cyclization-1: alkylation-type reaction

以上の戦略を踏まえ、反応の model 基質として、sulfoxide **110** を設定した (Figure 3)。このものは、indole-4-carboxaldehyde (**74**) に対する増炭反応を鍵段階として合成可能であると考えられる。

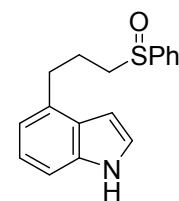
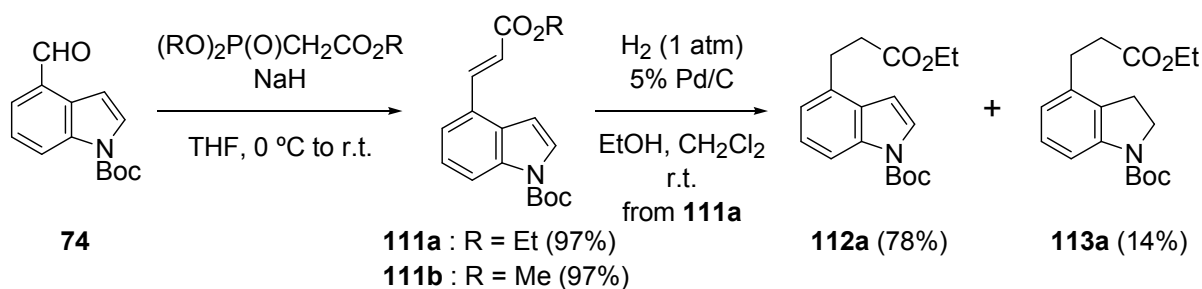


Figure 3.

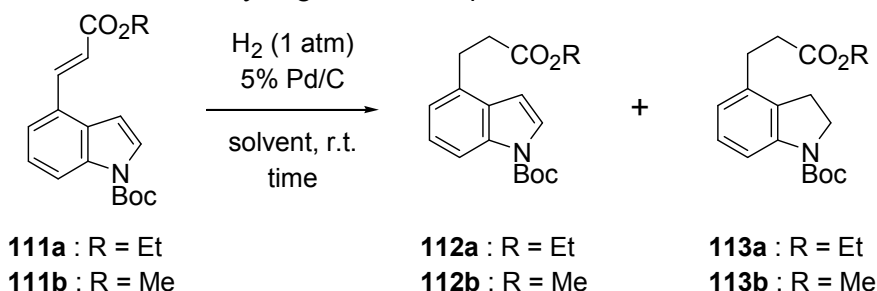
初めに、前述の aziridine 形成反応で用いた aldehyde **74** に対する Horner-Emmons 反応によって、3 炭素分に相当するアクリル酸 unit を導入した (Scheme 28)。本反応は円滑に進行し、ethyl ester **111a** 及び methyl ester **111b** がそれぞれ良好な収率で得られた。引き続き、不飽和 ester **111a** の側鎖の二重結合を常圧の水素雰囲気下で還元し、indole-4-propionate **112a** に誘導した。ところが、水素添加反応において、indole の 2 位と 3 位が過剰に還元された indoline **113a** が副生成物 (14%) として得られてしまった。



Scheme 28. Horner-Emmons reaction and hydrogenation of unsaturated ester **111**

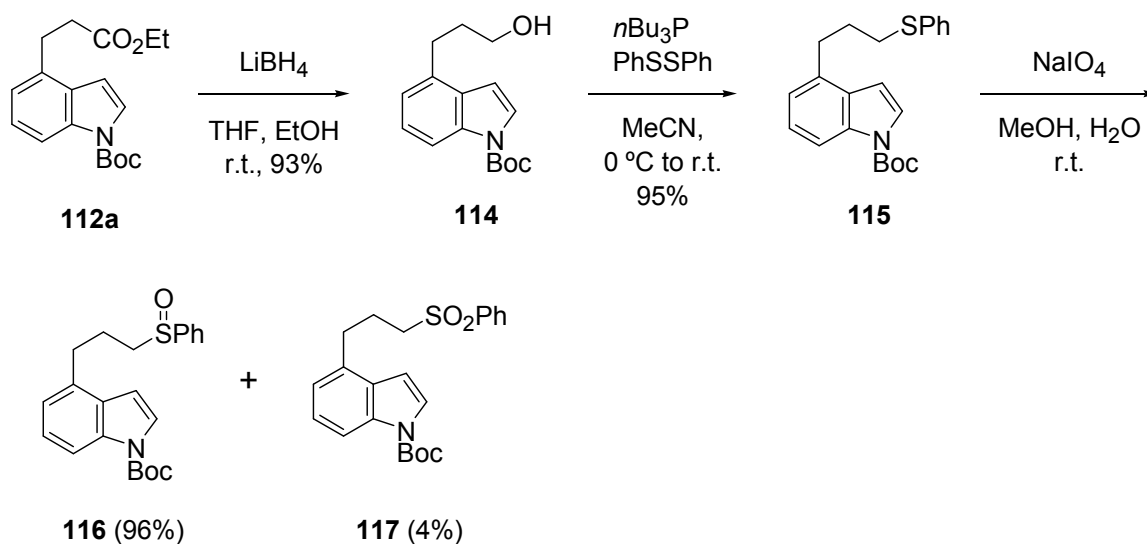
そこで、不飽和 ester **111** の接触還元に関し、最適な溶媒を探索することとした (Table 3)。Entry 1 には、Scheme 28 の条件を示した。初めに、溶媒を ethyl acetate (AcOEt) と dichloromethane (CH₂Cl₂) の混合液に変えたが、indoline **113a** が多く副生する結果となった (entry 2)。溶媒を AcOEt から THF に変えても、entry 2 と同様に indoline **113a** が 30% も得られてしまった (entry 3)。そこで、低極性の炭化水素溶媒である benzene を用いたところ、目的とする indole **112a** の収率は 95% まで向上し、indoline **113a** の副生を 5% 以下に抑制することができた (entry 4)。なお、methyl ester **111b** を用いて同様の条件を試みたところ、こちらも高収率で indole **112b** が得られた。

Table 3. Hydrogenation of α, β -unsaturated esters **111**



entry	substrate	solvent	time (h)	112 (%)	113 (%)
1	111a	EtOH, CH ₂ Cl ₂	4	78	14
2	111a	AcOEt, CH ₂ Cl ₂	2	64	34
3	111a	THF, CH ₂ Cl ₂	1	65	33
4	111a	PhH, CH ₂ Cl ₂	1	95	5
5	111b	PhH, CH ₂ Cl ₂	1	96	4

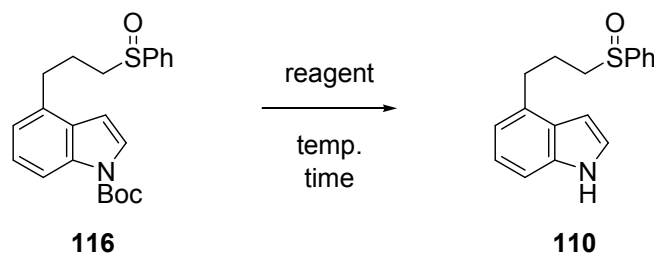
次に、接触還元で得られた ester **112a** から更なる官能基変換を行った (Scheme 29)。まず、sodium borohydride (NaBH₄) により ester 部位を還元し、alcohol **114** とした。この alcohol **114** の水酸基を phenylsulfide 基に変換した後、sulfide **115** を酸化した。なお、sulfide **115** の sodium periodate (NaIO₄) による酸化反応では、過剰に酸化された sulfone **117** がわずかに副生 (4%) したものの、目的とする sulfoxide **116** が高収率で得られた。



Scheme 29. Preparation of *N*-Boc-sulfoxide **116**

最後に、得られた sulfoxide **116** の Boc 基の脱保護を行った (Table 4)。

Table 4. Deprotection of *N*-Boc group

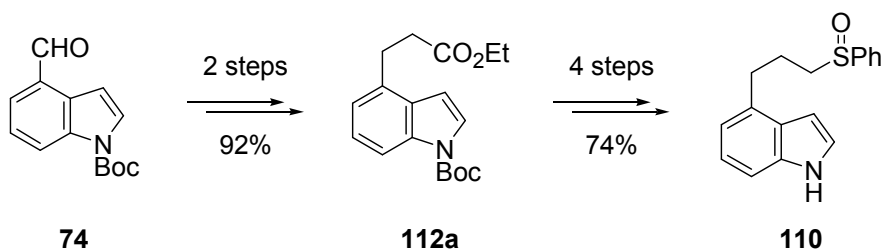


entry	reagent	temp. (°C)	time (h)	110 (%)
1	HCO ₂ H (500 Meq.)	25	2	53
2	HCO ₂ H (300 Meq.)	25	1.5	86
3	HCO ₂ H (100 Meq.)	25	1.5	76 ^a
4	AcOH (220 Meq.)	100	22	87

a : Starting material **116** was recovered in 3%.

はじめにギ酸を 500 当量用いて反応を試みたところ、原料 **116** は一切残存していなかったが、脱保護体 **110** の収率は中程度にとどまった (entry 1)。そこで、ギ酸を 300 当量に減らし、反応時間を短くしたところ、目的物 **110** を良好な収率で得た (entry 2)。さらにギ酸の当量を減らしたが、逆に反応が遅くなり、1.5 時間後でも反応が完結しなかった (entry 3)。以上の結果より、ギ酸を 300 当量用いるのが適しているという結論に達したが、以後再現性が得られなかった。そこで、ギ酸よりも弱い酸である酢酸を用い、加熱条件下¹⁷⁾にて反応を試みたところ、反応時間は長いものの、脱保護体 **110** が高収率で得られた。

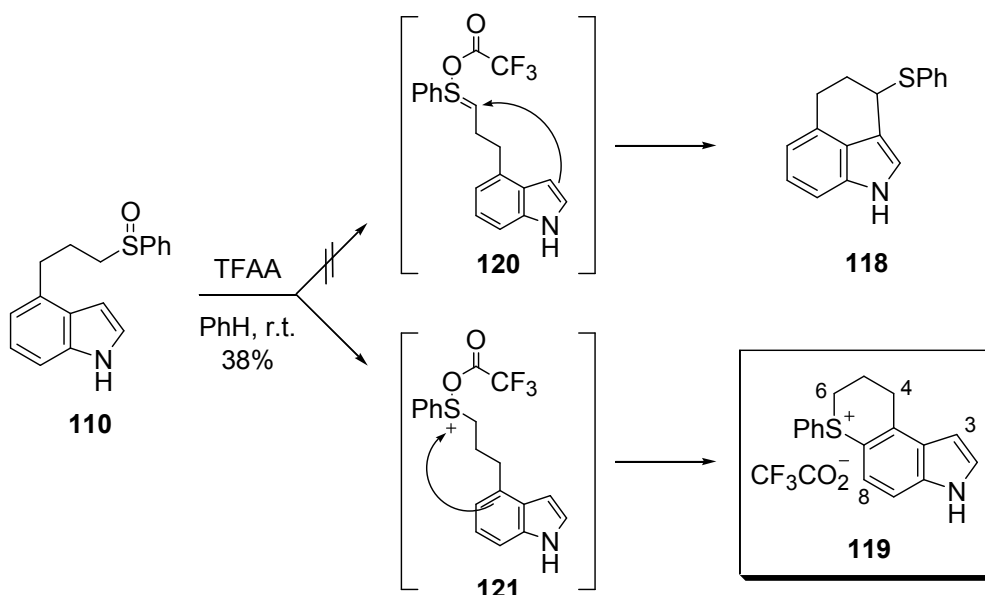
以上のように、目的の sulfoxide **110** を indole-4-carboxaldehyde (**74**) から 6 段階収率 68% で合成した (Scheme 30)。



Scheme 30. Summary for the preparation of sulfoxide **110**

Scheme 30 で得られた sulfoxide **110** に対し trifluoroacetic anhydride (TFAA) を作用させたところ、3 位閉環体 **118** ではなく、予期せぬ化合物 **119** が得られた (Scheme 31)。得られた化合物の質量が、HRFABMS (positive mode) において 266.1022 を示したことから、示性式は $C_{17}H_{16}NS$ (理論値 : 266.1003) であると考えられる。また、 1H -NMR において indole 環の 3 位に相当する signal が観測された (δ 6.84) のに対し、5 位のそれは消失していたこと、methylene 鎖と思われる signal が 6H 分観測され、そのうち 2H 分は 3.93-4.20 と低磁場 shift していたことから、構造を **119** のように決定した。

望みとする化合物 **118** は、中間体 **120** に対し、indole の 3 位から矢印のように反応が進行することによって得られる。しかしながら、実際には 5 位で炭素-硫黄結合が形成された 3 環性 sulfonium salt **119** が得られたことから、反応系内で中間体 **121** に対し、矢印のように閉環が起こったと推察される。



Scheme 31. Pummerer-type reaction of sulfoxide **110**

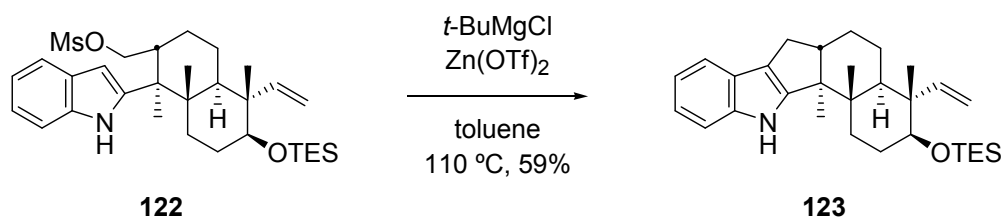
異常 Pummerer 反応が起こった要因としては、おそらく indole 環の窒素原子が TFAA

と反応して trifluoroacetyl 基で保護されたことにより、3 位での求電子性試薬との反応が起こりにくくなったためだと推察される。そして、後処理の段階で保護基が除去され、119 が得られたと思われる。

このように、分子内 Pummerer 型反応では望みとする環化反応が進行しなかったことから、これ以上の検討は断念することとした。

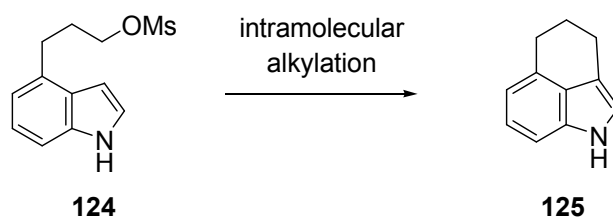
第 2 節 S_N2 反応を利用した閉環反応の試み

続いて、indole の 3 位からの S_N2 反応を利用した C 環構築を検討することとした。Smith らは、(+)-Nodulisporic acid F の不斉全合成において、鍵段階として mesylate **122** の分子内 alkylation による indole の 2 位から 3 位への閉環を報告している。¹⁸⁾ この際、Lewis 酸として zinc triflate [Zn(OTf)₂] を添加することにより、目的物 **123** の収率が向上したと述べている (Scheme 32)。



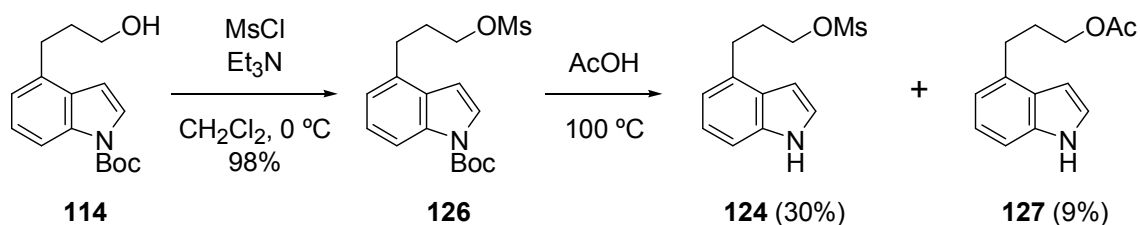
Scheme 32. Intramolecular alkylation of mesylate **122**

Smith らの報告を参考にし、著者は mesylate **124** の分子内 alkylation により、目的とする閉環体 **125** が得られるのではないかと考えた (Scheme 33)。



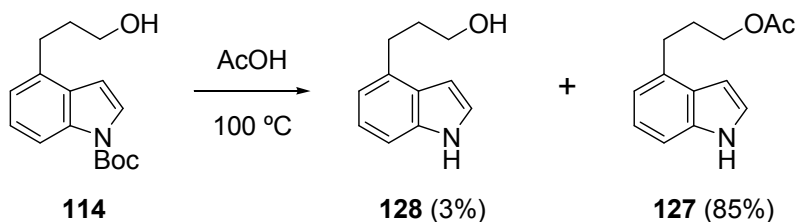
Scheme 33. Synthetic plan for **125** by intramolecular alkylation of **124**

上記の計画に基づき、反応基質となる mesylate **124** を調製することとした (Scheme 34)。初めに、alcohol **114** の水酸基の mesylation により得られた化合物 **126** に対し、酢酸による Boc 基の脱保護を試みたところ、目的物 **124** の収率は 30% にとどまり、副生成物として acetate **127** が得られてしまった。なお、TFA を用いて Boc 基の除去を試みたところ、複雑な反応混合物を与える結果に終わった。



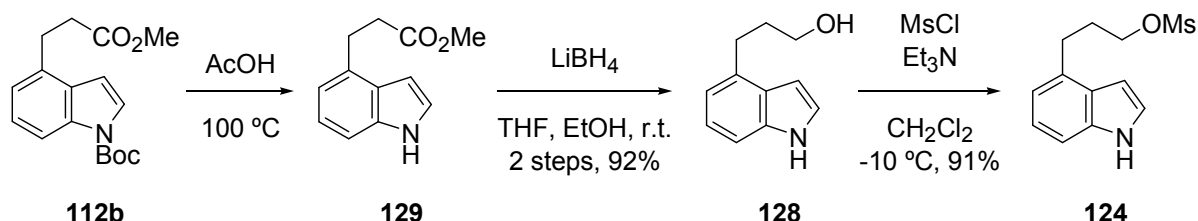
Scheme 34. Preparation of mesylate **124**: Part-1

そこで、alcohol **114** の段階で Boc 基の除去を試みたが、主生成物として得られたのは esterification が進行した acetate **127** であり、目的とする脱保護体 **128** はほとんど得られなかった (3%, Scheme 35)。



Scheme 35. Deprotection of *N*-Boc group

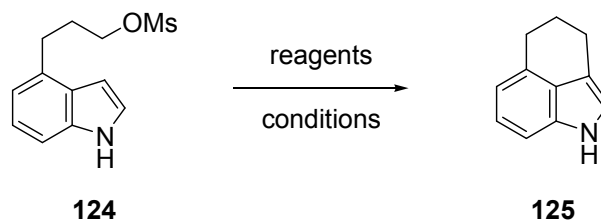
以上の結果から、alcohol の前の段階で保護基を除去することとした (Scheme 36)。



Scheme 36. Preparation of mesylate **124**: Part-2

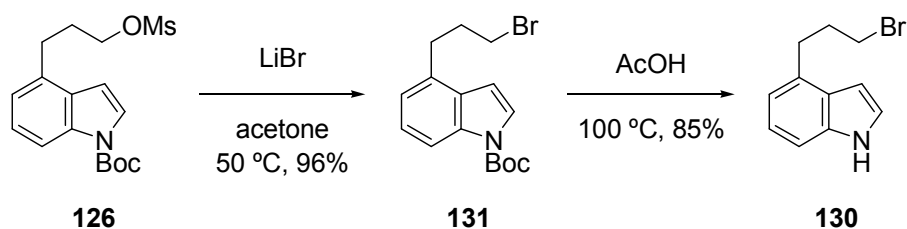
すなわち、ester **112b** を加熱下酢酸と作用させることにより Boc 基を脱保護し、得られた **129** の ester 部位を還元して alcohol **128** とした。次いで、alcohol **128** の mesylation により、反応基質となる mesylate **124** を調製した。

合成した mesylate **124** に対し、分子内 alkylation による閉環反応を検討した (Table 5)。はじめに、塩基として *t*-BuOK を用いた際には、原料 **124** は残存していたものの、複雑な生成物を与えた (entry 1)。一方で、Scheme 32 の例のように、Zn(OTf)₂ 存在下塩基として有機 magnesium 試薬を用いた際には mesylate **124** は消失したが、目的とする 3 位閉環体 **125** は得られず、こちらも複雑な混合物を与える結果に終わった (entry 2)。

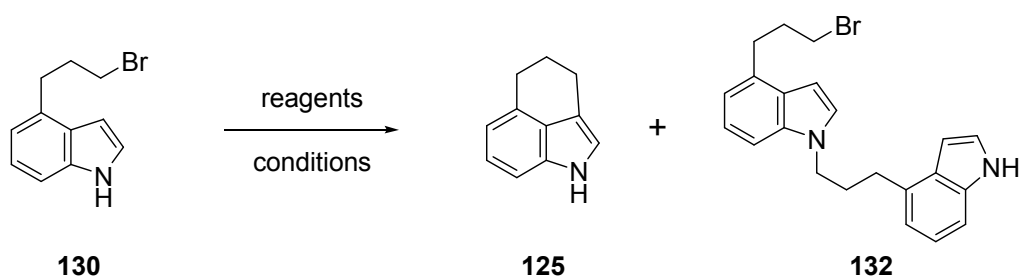
Table 5. Attempt for cyclization of mesylate **124**

entry	reagent	temp. (°C)	time (h)	results
1	<i>t</i> -BuOK, THF	-10 to 50	5	a complex mixture
2	EtMgBr, Zn(OTf) ₂ , toluene	95	1	a complex mixture

そこで、側鎖上の脱離基を halogen 原子に変えることにより、目的とする分子内での alkylation による環化反応が進行するのではないかと考え、bromide **130** を調製することとした (Scheme 37)。この mesylate **126** に対し、lithium bromide を用いた Finkelstein 反応によって臭素原子を導入した後、酸性条件下にて Boc 基を脱保護した。

Scheme 37. Preparation of bromide **130**

調製した bromide **130** を用いて、分子内 S_N2 反応による閉環を検討した (Table 6)。

Table 6. Attempts for intramolecular S_N2 reaction of bromide **130**

entry	reagents	concentration [(130) mg/mL]	temp. (°C)	time (h)	results
1	Et ₃ N, THF	6.5	25 to 60	24	130 : 99%
2	NaH, THF	4.5	0 to 25	18	130 : 94%
3	NaH, THF	24	0 to 25	60	130 : 83%, 132 : 2%

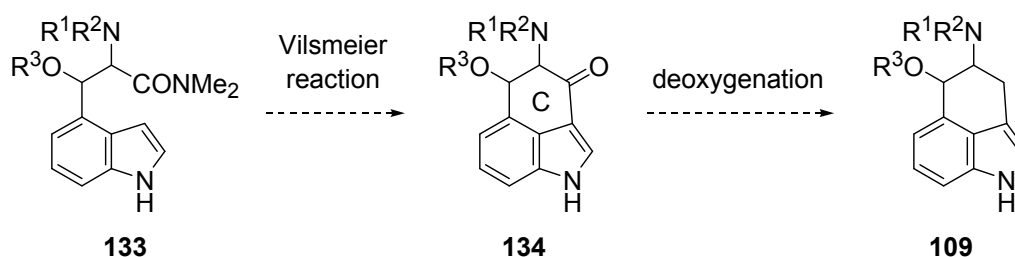
分子間反応を避ける目的で、希釈濃度にて反応を試みた。初めに、塩基として Et₃N を用いたところ、60 °C にまで昇温しても反応は一切に進行しなかった (entry 1)。そこで、強塩基である sodium hydride (NaH) を用いたが、この際も目的とする反応は進行せず、原料 **130** を 94% 回収した (entry 2)。そこで、基質濃度を上げて反応を試みたところ、原料 **130** を 80% 以上回収したが、分子間反応が起こったためか、*N*-alkylation 体 **132** と思われる化合物がわずかに得られた (entry 3)。

以上の結果より、試みた条件の範囲では、分子内 alkylation による indole の 4 位から 3 位への閉環は困難であると結論し、これ以上の検討は断念することとした。

第 8 章 Vilsmeier acylation 利用した C 環構築

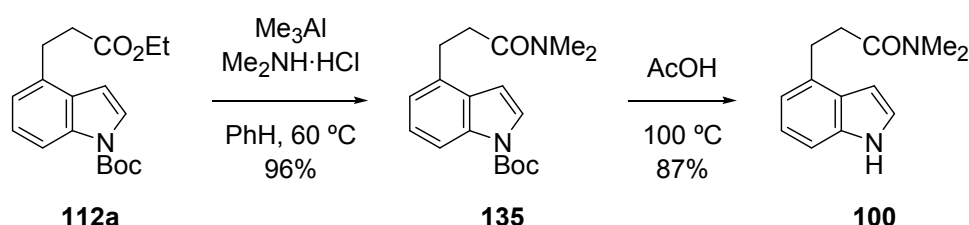
第 1 節 側鎖に amino 基を有しない model 基質を用いた閉環反応

前項で述べたように、alkylation-type 反応では目的の 3 位閉環体を得られなかった。そこで、文献 (特許) 上^{15b)} 知られている分子内 Vilsmeier acylation による閉環を参考にし、Scheme 38 のように戦略を立て直すこととした。すなわち、amide **133** の分子内 Vilsmeier 反応によって 3 位閉環体 **134** を得るというものである。このものは、carbonyl 基の還元によって、**109** に誘導可能ではないかと考えられる。



Scheme 38. Strategy for alternative cyclization-2: acylation-type reaction

初めに、Nedelec らの報告^{15b)} の再現性を確かめることとした。Scheme 39 に示す方法で、基質となる *N,N*-dimethyl amide **100** を合成した。すなわち、indole-4-propionate **112a** の ester 部位の aminolysis¹⁹⁾ によって amide **135** に変換した後、酢酸を用いて Boc 基を脱保護し、目的物 **100** を得た。



Scheme 39. Preparation of amide **100**

Scheme 39 で得られた amide **100** を用い、分子内 Vilsmeier 反応を詳細に検討した (Table 7)。まず、文献^{15b)} と同じ条件下で反応を行ったところ、目的とする 3 位への閉環は進行したものの、生成物 **101** の収率は 38% と満足のいく結果 (文献では、49%) が得られなかった (entry 1)。そこで、溶媒や試薬の当量に関し検討した。Chloroform (CHCl₃) を溶媒として用いたところ、反応の進行は速くなったが、収率の向上は見られなかった (entry 2)。一方、acetonitrile (MeCN) 中で反応を行った際には、目的物 **101** の収率が 58% に向上した (entry 3)。さて、本反応で用いる phosphorus oxychloride (POCl₃) は中性物質であるが、微量の水分などによって塩酸が発生する可能性がある。当研究室では、POCl₃

を用いた arylpropionic acid 誘導体の分子内 Friedel-Crafts 反応の際に、系内で発生する塩酸によって、methylenedioxy 基が脱保護されるのを防ぐ目的で potassium carbonate (K_2CO_3) を添加し、tetralone 誘導体を良好な収率で得ている。²⁰⁾ そこで、 K_2CO_3 を添加する条件を検討することとした。まず、6 当量の $POCl_3$ に対し、 K_2CO_3 を 2.5 当量添加したところ、entry 3 と変わらない結果が得られた (entry 4)。さらに、 $POCl_3$ と K_2CO_3 の当量を検討したところ (entries 5, 6)、entry 5 に示した条件において、目的とする環化体 **101** を収率 74% で得ることができた。

Table 7. Intramolecular Vilsmeier reaction of model amide **100**

entry	solvent	$POCl_3$ (eq.)	K_2CO_3 (eq.)	time (h)	101 (%)
1	THF	6.3	0	6	38
2	$CHCl_3$	6.4	0	2	40
3	MeCN	6.3	0	2	58
4	MeCN	6.2	2.5	2	56
5	MeCN	3.6	2.7	3	74
6	MeCN	3.8	3.8	4	64

以上のように、分子内 Vilsmeier 反応によって 3 位閉環体 **101** が再現性よく得られることがわかった。次いで、amide 部位の置換基が及ぼす影響について調べることにした。具体的には、*N*-methylanilide **136**、Weinreb amide **137**、*N,N*-dimethyl thioamide **138** を基質として選択した (Figure 4)。

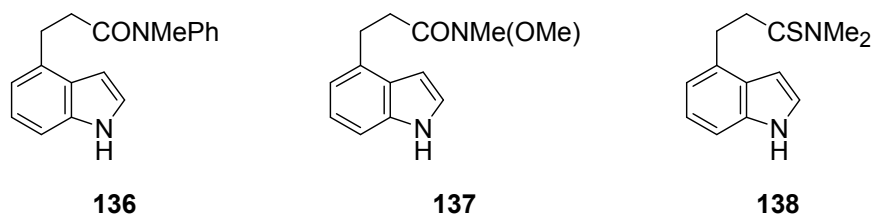
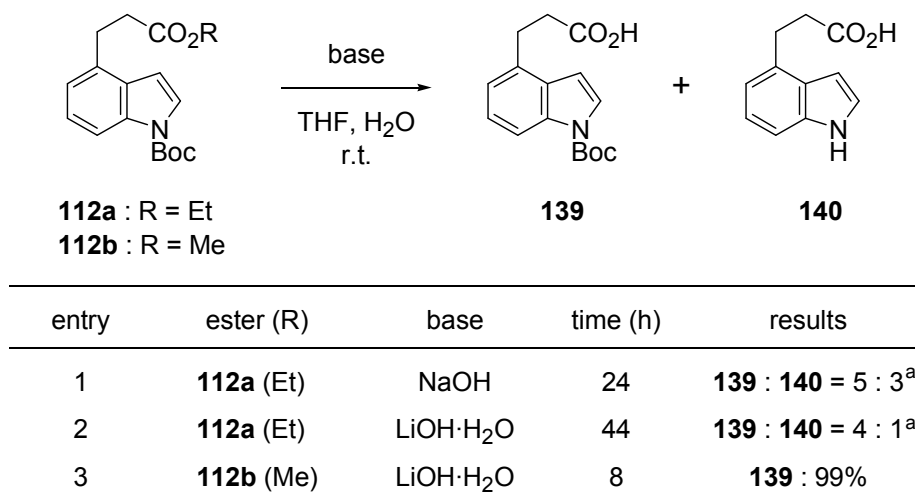


Figure 4.

まず、amide **136** 及び **137** の合成中間体である indole-4-propionic acid **139** を調製することとした。Indole の窒素原子の保護に用いている Boc 基は塩基に弱いという知見²¹⁾があることから、温和な条件にて ester **112** を加水分解する条件を探索した (Table 8)。初めに ethyl ester **112a** に対し、含水 THF 中にて sodium hydroxide (NaOH) を作用させた

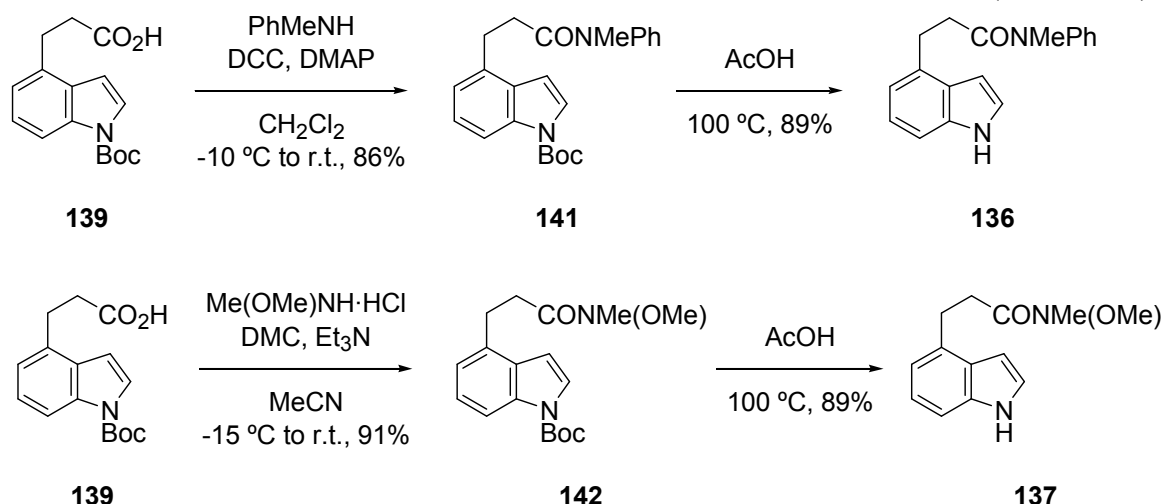
ところ、目的物 **139** の他に、Boc 基が除去された carboxylic acid **140** が副生しているということが $^1\text{H-NMR}$ 解析よりわかった (entry 1)。そこで、NaOH よりもいくぶん弱い塩基である lithium hydroxide (LiOH) を用いたところ、Boc 基が除去された carboxylic acid **140** が依然として副生していたが、生成比は減少していた (entry 2)。そこで、ethyl ester **112a** の加水分解の検討はここで断念し、より加水分解を受けやすいと考えられる methyl ester **112b** を用い、LiOH による加水分解を試みた。期待通り、Boc 基の脱保護反応が起こることなく、目的とする carboxylic acid **139** が高収率で得られた (entry 3)。

Table 8. Hydrolysis of indole-4-propionates **112**



a : estimated by $^1\text{H-NMR}$ analysis

次に、Table 8 で調製した carboxylic acid **139** を用い、対応する amine との縮合、Boc 基の脱保護の 2 工程により、amide **136** 及び **137** をそれぞれ合成した (Scheme 40)。

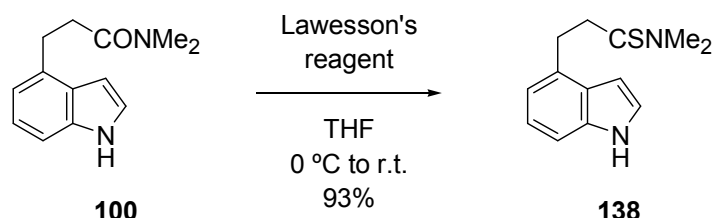


Scheme 40. Synthesis of amides **136**, **137**

Carboxylic acid **139** と amine との縮合において、縮合剤として *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) を用いたところ、良好な収率で *N*-methylanilide **141** を調製することがで

きた。一方で、Weinreb amide **142** の調製時には、DCC を用いた縮合では反応の進行が遅かった ($^1\text{H-NMR}$ 解析により、転換率約 50%)。これに対し、縮合剤として当研究室で開発された 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC)²²⁾ を用いると、反応が円滑に進行し、目的の amide **142** が高収率で得られた。

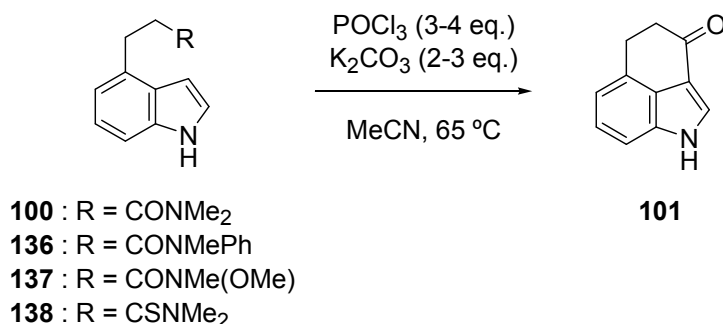
さらに、*N,N*-dimethyl thioamide **138** は前述の *N,N*-dimethylamide **100** と Lawesson 試薬との反応により合成した (Scheme 41)。



Scheme 41. Preparation of thioamide **138**

Scheme 40 及び Scheme 41 で調製した 3 種類の amide を用い、分子内 Vilsmeier 反応を検討した (Table 9)。ところが予期に反し、*N*-methylanilide **136**、Weinreb amide **137** を用いた際には、反応は複雑な混合物を与えた (entries 2, 3)。一方で、thioamide **138** との反応においては、生成物 **101** の spot を TLC 上にてわずかに確認したが、単離するには至らなかった (entry 4)。

Table 9. Effect of amide functional groups on intramolecular Vilsmeier reaction



entry	substrate (R)	time (h)	results
1	100 (CONMe ₂)	3	101 : 74%
2	136 (CONMePh)	4	a complex mixture
3	137 [CONMe(OMe)]	3	a complex mixture
4	138 (CSNMe ₂)	4	101 : trace

以上のように、*N,N*-dimethylamide **100** 以外の amide 3 種からは目的物 **101** が得られなかったことから、Vilsmeier 反応における amide 部位は、dimethylamino 基が最適であることがわかった。

第 2 節 側鎖に amino 基を導入した model 基質での閉環反応

前節において、分子内 Vilsmeier acylation を利用することにより、indole の 3 位への閉環が進行することがわかった。そこで、Lysergic acid (**1**) 合成において想定される中間体に類似した化合物として、 α 位に amino 基を導入し、さらにその amine 部位を acetyl 基で保護した α -amino 酸誘導体 **143** を選択し、これについて Vilsmeier 閉環反応を試みることにした。

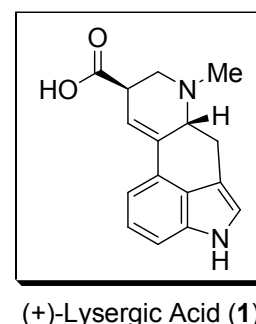
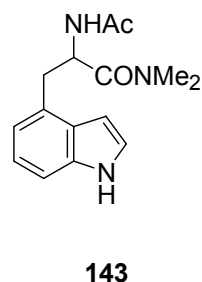
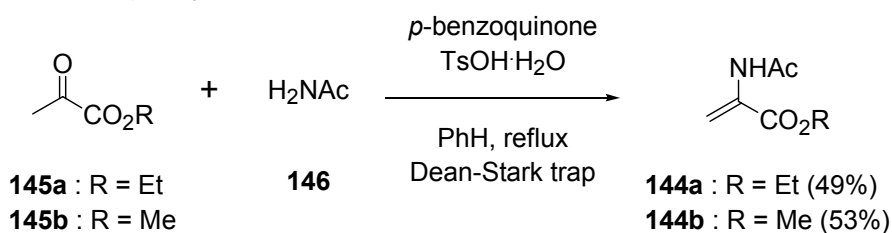


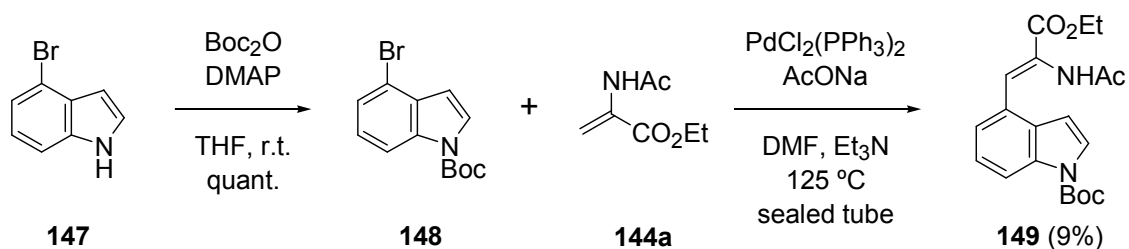
Figure 5.

本基質 **143** を調製するにあたって、はじめに 4-bromoindole 類の Heck 反応によって、amino 酸 unit を導入することとし、はじめに dehydroalanine **144** を調製した (Scheme 42)。文献既知の方法²³⁾ に従い、pyruvate **145** と acetamide **146** を benzene 還流下縮合させ、目的物 **144** を得た。



Scheme 42. Preparation of dehydroalanine **144**

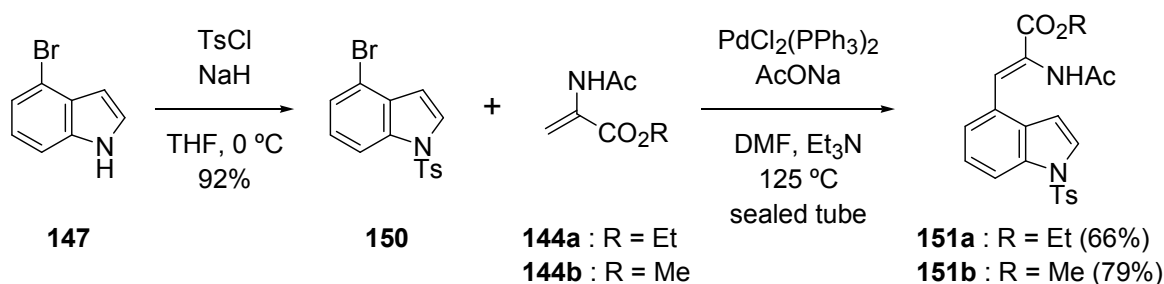
続いて、市販の 4-bromoindole (**147**) から出発し、窒素原子を Boc 基で保護して **148**²⁴⁾ とした後、dehydroalanine **144a** との Heck 反応を試みたところ、残念ながら目的とする coupling 体 **149** はほとんど得られなかった (Scheme 43)。



Scheme 43. Heck reaction of *N*-protected-4-bromoindole **148**

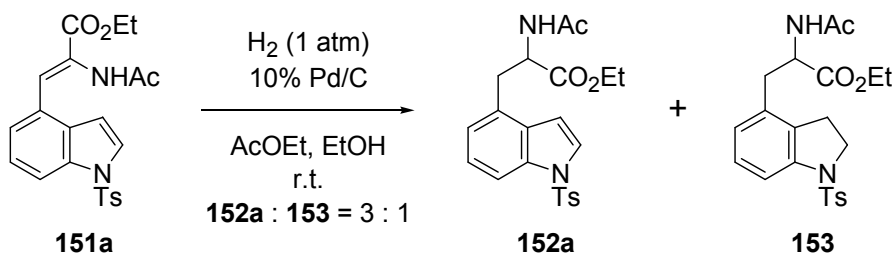
Heck 反応中に、環内窒素原子の保護基である Boc 基 が脱保護してしまった可能性があったことから、保護基を Ts 基に変えて **150**²⁵⁾ とした後、dehydroalanine **144** との Heck 反応を試みた (Scheme 44)。基質として ethyl ester **144a** を用いた際に、coupling 体 **151a** が中程度の収率 (66%) にて得られた。一方で、ester 部位を ethyl 基から立体的に小さ

い methyl 基に変えた基質 **144b** を用いると、目的物 **151b**²³⁾ の収率が 79% にまで向上した。



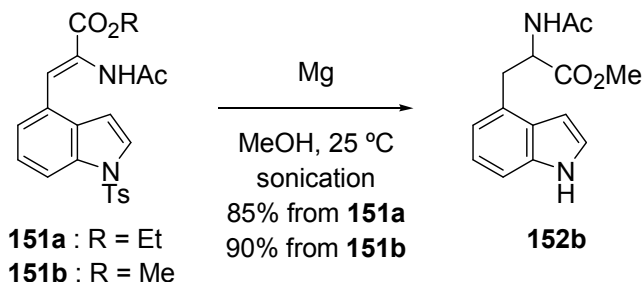
Scheme 44. Heck reaction of *N*-protected-4-bromoindole **150**

次に、Heck 反応で得られた indolyldehydroalanine **151a** の側鎖の二重結合を、常圧の水素下で還元した (Scheme 45)。ところが、目的とする **152a** の他に、indole の 2 位と 3 位の二重結合も還元を受けて生成した indoline **153** の存在が、¹H-NMR 上確認された (**152a** : **153** = 3 : 1)。これら二つの化合物の分離は困難であったため、接触還元のこれ以上の検討は行わないこととした。



Scheme 45. Hydrogenation of indolyldehydroalanine **151a**

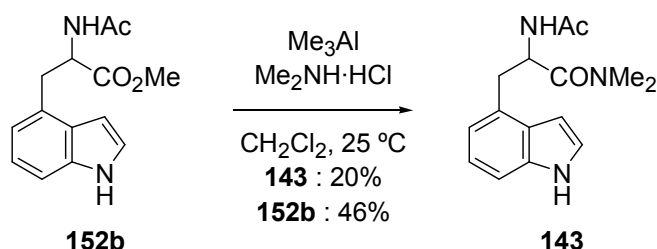
そこで、 α,β -不飽和 ester の 1,4-還元においてよく用いられる条件 (Mg, MeOH)²⁶⁾ を、dehydroalanine **151** の側鎖の還元に応用することとした (Scheme 46)。基質として ethyl ester **151a** を用いた際には、二重結合の還元、ester 交換反応、そして Ts 基の脱保護が同一系内で起こり、indolylalanine **152b**¹¹⁾ が高収率で得られた。一方で、methyl ester **151b** の 1,4-還元においても、同一化合物 **152b** を得ることができた。



Scheme 46. 1,4-Reduction of α,β -unsaturated esters **151**

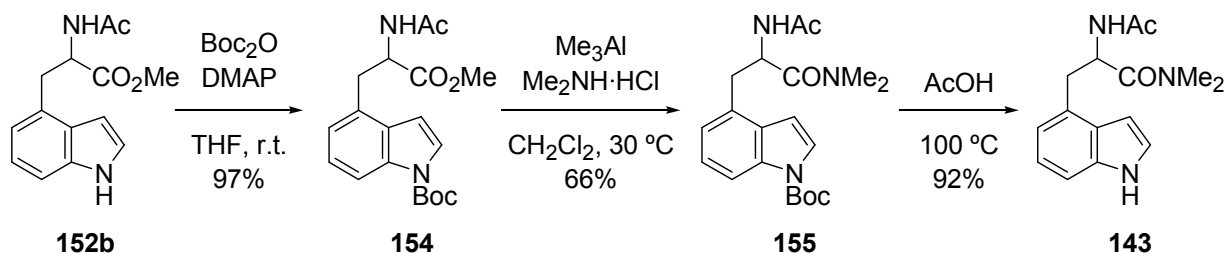
引き続き、得られた indolylalanine **152b** の ester 部位の aminolysis による amide へ

の変換を試みたが、反応の進行は非常に遅く、目的物 **143** の収率は 20% にとどまり、原料 **152b** を 46% 回収した (Scheme 47)。



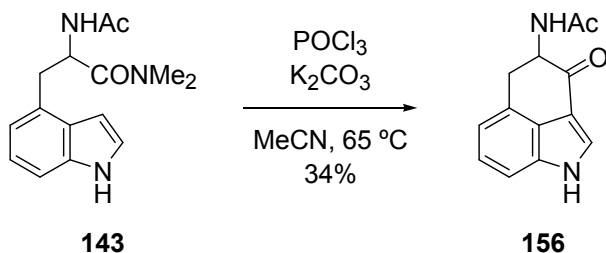
Scheme 47. Attempt for aminolysis of ester **152b**

そこで、indole 環の遊離の窒素原子を保護すれば、目的とする反応が進行すると考え、Boc 基で保護して **154**¹¹⁾ とした後、ester 部位の aminolysis を行ったところ、中程度の収率 (66%) で amide **155** へ誘導することができた。最後に、amide **155** の Boc 基を酢酸で除去し、Vilsmeier 反応の基質となる **143** を調製した (Scheme 48)。



Scheme 48. Conversion to amide **143** by protection-deprotection sequence

このようにして調製した amide **143** に対し、前項で最適化した条件を用いて分子内 Vilsmeier acylation を行ったところ、中程度の収率 (34%) で目的とする 3 位閉環体 **156** が得られた (Scheme 49)。



Scheme 49. Intramolecular Vilsmeier reaction of acetamide **143**

さて、本基質 **143** には 2 つの amide 官能基があり、効率的な Vilsmeier 反応を行うために、さらなる基質の修飾を検討することとした。具体的には、Figure 6 に示すような α -amino 基を無保護にした amino 酸誘導体 **157**、及び amino 基を benzyloxycarbonyl (Cbz) 基、ethoxycarbonyl 基、benzoyl (Bz) 基、*p*-toluenesulfonyl (Ts) 基でそれぞれ保護し

た amide **158-161** を、本反応の基質として設定した。

Indole-4-carboxaldehyde **74** から出発し、 α 位に amino 基が置換した phosphonoacetate **162** との Horner-Emmons 反応により amino 酸部位を導入して **163**¹¹⁾ を得た (Scheme 50)。その後、1,4-還元によって indolyllalanine **164**¹¹⁾

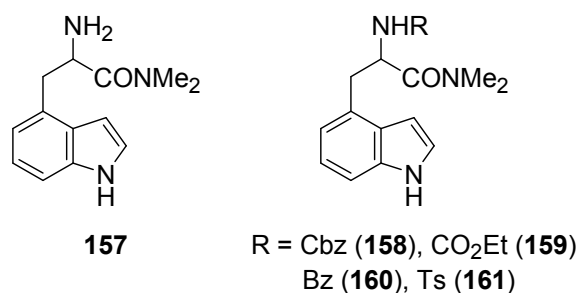
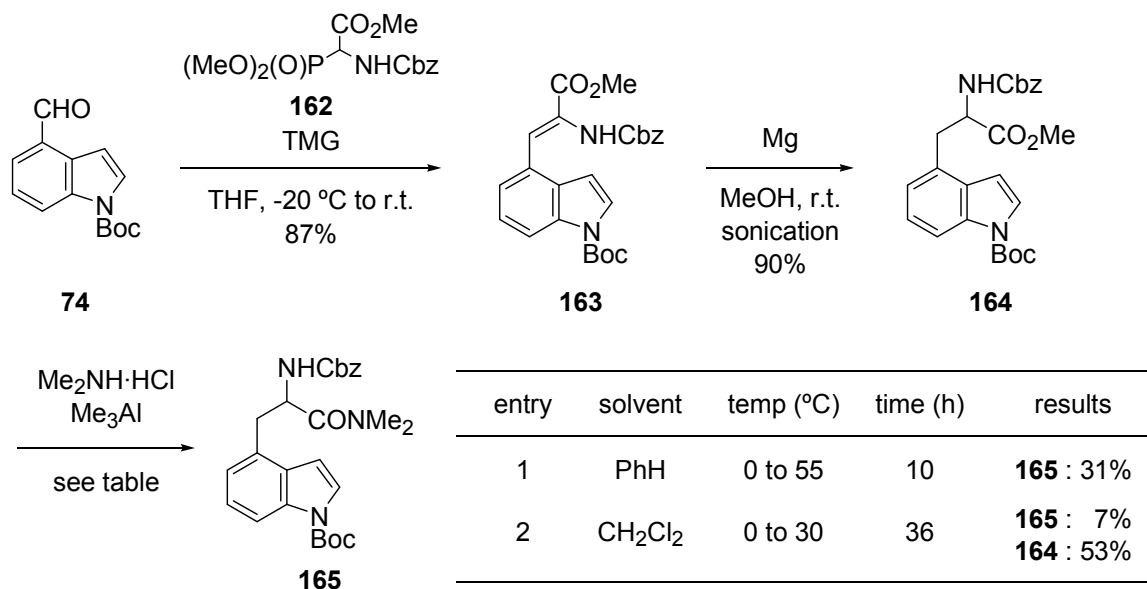


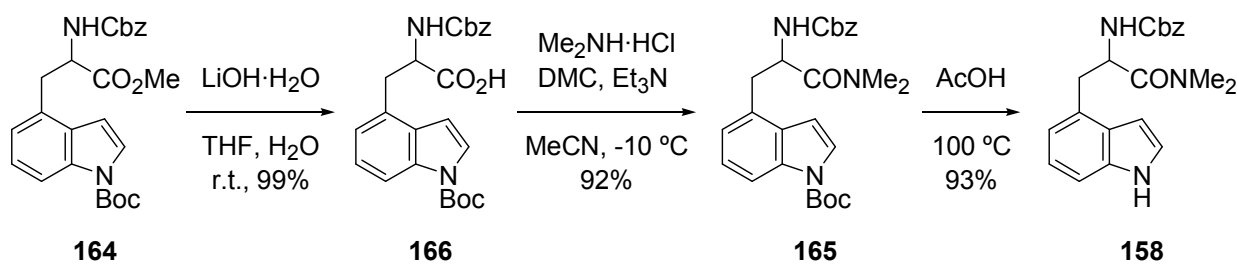
Figure 6.

とした。引き続き、ester **164** の aminolysis によって amide **165** に変換することとし、加熱条件下 benzene 中にて dimethylamine hydrochloride と trimethylaluminium (Me₃Al) を作用させたところ、目的とする amide **165** は得られたが、収率は 31% と満足 of いく結果ではなかった (entry 1)。そこで、溶媒を CH₂Cl₂ に代え、緩和な条件 (0-30 °C) 下での aminolysis を試みたが、反応の進行は非常に遅く、目的物 **165** の収率は大幅に低下してしまった (entry 2)。



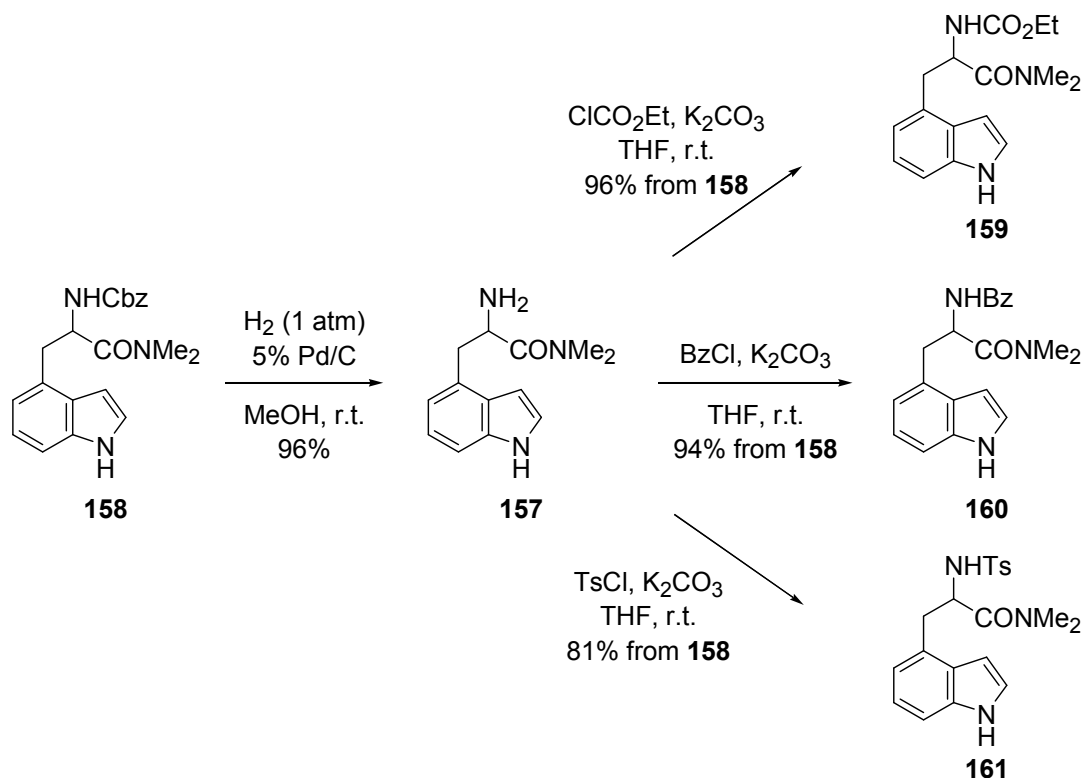
Scheme 50. Preparation and attempt for aminolysis of indolyllalanine **164**

さて、本反応においては副生成物として、側鎖 amino 基の Cbz 保護基が除去されたものが単離されたことから、ester から amide に直接変換する経路の検討は断念し、工程数は長くなるものの、確実に amide 体 **165** が得られる経路を検討した。すなわち、ester **164** の加水分解によって carboxylic acid **166** とした後、縮合剤として DMC²²⁾ を用いた dimethylamine hydrochloride との縮合反応に付したところ、amide **165** が高収率 (92%) で得られた。最後に、酢酸を作用させて amide **165** の Boc 基を脱保護し、Cbz 体 **158** を調製した (Scheme 51)。



Scheme 51. Synthesis of *N*-Cbz amide **158**

続いて、Figure 6 に示した残りの amide を調製した。Amide 体 **158** の Cbz 基を加水素分解によって除去し、 α -amino 基が無保護の **157** を得た。さらに、**157** を塩基存在下で対応する chloride (ethyl chloroformate, benzoyl chloride, *p*-toluenesulfonyl chloride) と作用させ、ethoxycarbonyl 体 **159**、Bz 体 **160**、Ts 体 **161** をそれぞれ合成した (Scheme 52)。

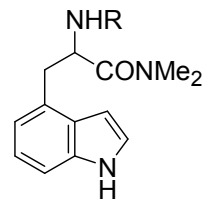


Scheme 52. Modification of *N*-protecting groups of amide **158**

このようにして調製した amides **157-161** に対し、それぞれ分子内 Vilsmeier 反応を試みた (Table 10)。Acetamide 体 **143** の結果を entry 1 に掲載した。アミノ基が無保護の amide **157** からは、実際にリン酸部位がアミノ基に結合した化合物 **167** が主生成物として単離された (entry 2)。一方で、Cbz 体 **158** や Ts 体 **161** を用いた反応では、複雑な混合物を与えた (entries 3, 6)。また、ethoxycarbonyl 体 **159** からは、目的物 **168** がわずかに 11% 得られるのみであった (entry 4)。最後に、Ac 基よりもかさ高い Bz 基が導入された amide **160** を用いたときには、carboxylic acid **169** が主に得られた (entry 5)。おそら

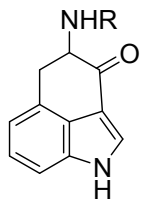
く amide 部位と POCl₃ は反応するものの、置換基の立体障害のためか 3 位からの閉環が進行せず、中間体の chloroiminium salt が後処理で加水分解を受けてしまったものと推察している。

Table 10. Effect of amino protecting groups for intramolecular Vilsmeier reaction of amides



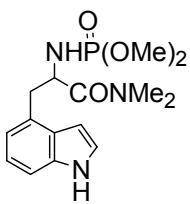
143, 157-161

$\xrightarrow[\text{MeCN, 65 } ^\circ\text{C}]{\text{POCl}_3 \text{ (3-4 eq.)}, \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (2-3 eq.)}}$

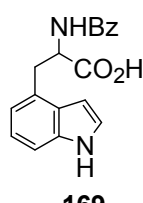


156, 168

entry	substrate (R)	time (h)	results
1	143 (Ac)	1	156 (Ac) : 34%
2	157 (H)	3	167 : 44% *
3	158 (Cbz)	3	a complex mixture
4	159 (CO ₂ Et)	4	168 (CO ₂ Et) : 11%
5	160 (Bz)	4	169 : 36%
6	161 (Ts)	6	a complex mixture



167



169

* Quenched with methanol.

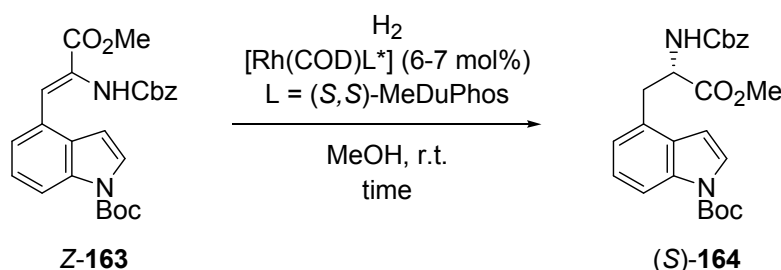
以上の結果から、分子内 Vilsmeier 反応は側鎖のアミノ置換基のかさ高さによって、大きく影響を受けてしまうことが判明した。

第 3 節 光学活性な amide を用いた分子内 Vilsmeier 反応の試み

さて、前節の結果から側鎖にアミノ基を導入した amide を用いた分子内 Vilsmeier 反応において、保護基として acetyl 基が導入された基質のみが、3 位閉環体を与えた。そこで、acetyl 体 **143** の光学活性体から出発し、このものの分子内 Vilsmeier 反応によって、光学純度を保持した状態で環化体 **156** が得られるかどうかを確認することとした。

光学活性な amide **143** を得るために、文献¹¹⁾ で知られている 1 価の Rh 触媒を用いた indolyldydroalalanine **163** の不斉水素化反応を利用して、不斉炭素を導入することとした (Table 11)。まず、文献に記載されている条件 (entry 4) を追試したが、収率の点で再現性を得ることができなかった (entry 1)。基質濃度を上昇させたところ、反応の転換率は向上したものの、依然として原料 **163** は残存していた (entry 2)。そこで、中圧下 (3 atm) で反応を行ったところ、反応の転換率及び目的物の収率が向上した (entry 3)。なお、得られた目的物 **164** の光学純度は、Chiral HPLC (CHIRALCEL OD-H) により、99% *ee* 以上であることがわかった。なお、生成した **164** の絶対立体配置については、旋光度の符号を文献値¹¹⁾ と比較することにより、*S* と決定した [合成品: $[\alpha]_D^{24} -15.5$ (*c* 0.500, MeOH)、文献値: $[\alpha]_D -13.4$ (*c* 0.685, MeOH)]。

Table 11. Asymmetric hydrogenation of dehydroalalanine **163**



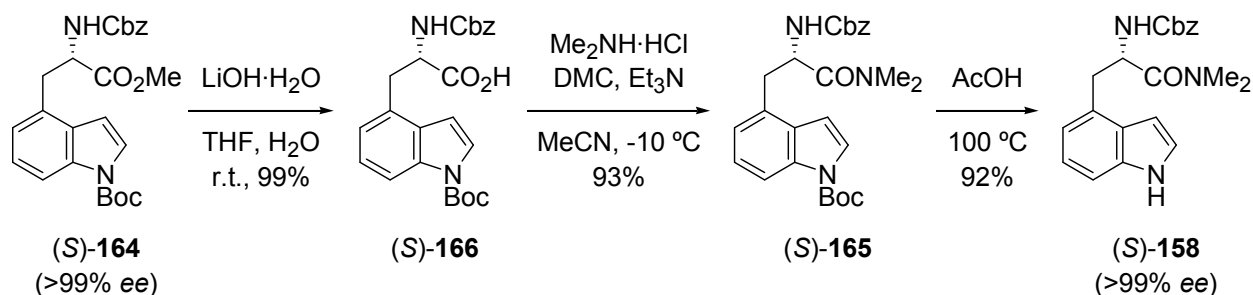
entry	concentration [(163) mg/mL]	H ₂ (atm)	time (h)	(S)- 164 yield (%)	<i>ee</i> (%) ^a
1	6.7	1	72	43	92
2	42.1	1	24	52	93
3	50.4	3	15	86	99
4 ^b	6.7	1	72	98	99

a : estimated by HPLC analysis (Daicel CHIRALCEL OD-H)

b : ref. 11

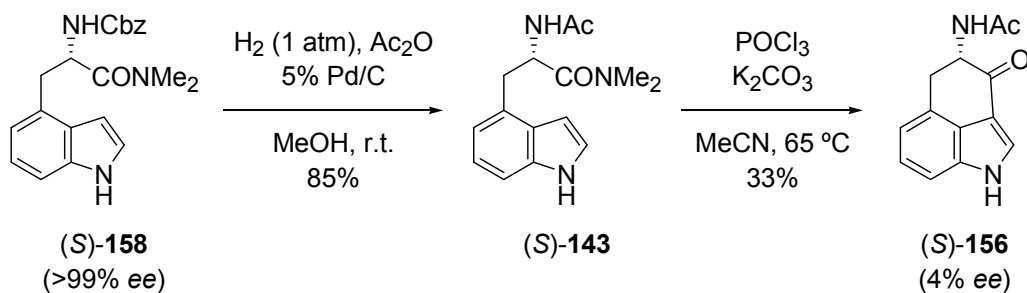
得られた ester の光学活性体 (*S*)-**164** を用いて、amide (*S*)-**158** へと誘導した (Scheme 53)。Indolyllalanine (*S*)-**164** 中の ester 部位を加水分解によって除去して carboxylic acid (*S*)-**166** とした後、縮合剤 (DMC) 存在下で amide (*S*)-**165** を合成した。続いて、Boc 基

を脱保護し、環内窒素が遊離の amide (*S*)-**158** を得た。このものの光学純度を、chiral HPLC (CHIRALCEL OJ-H) により、99% *ee* 以上であることを確認し、ここまでの誘導過程で光学純度は保持した状態で進行していることがわかった。



Scheme 53. Conversion to amide (*S*)-**158**

その後、amide (*S*)-**158** 内の Cbz 基の加水素分解と acetylation を同一系内で行い、*N*-acetamide 体 (*S*)-**143** を得た。最後の分子内 Vilsmeier 反応であるが、目的とする 3 位閉環体 **156** を中程度の収率 (33%) で得ることができた (Scheme 54)。ところが、環化体 **156** の光学純度は、chiral HPLC (CHIRALPAK-AD-H) による測定で 4% *ee* であったことから、本反応中でラセミ化が進行していることが判明した。このラセミ化に関しては、1) Vilsmeier 反応の中間体として生成する chloroiminium salt が、enamine に容易に互変異性する、2) あるいは閉環体が共存する塩基によって enolate 形成することにより起こったものと推察している。



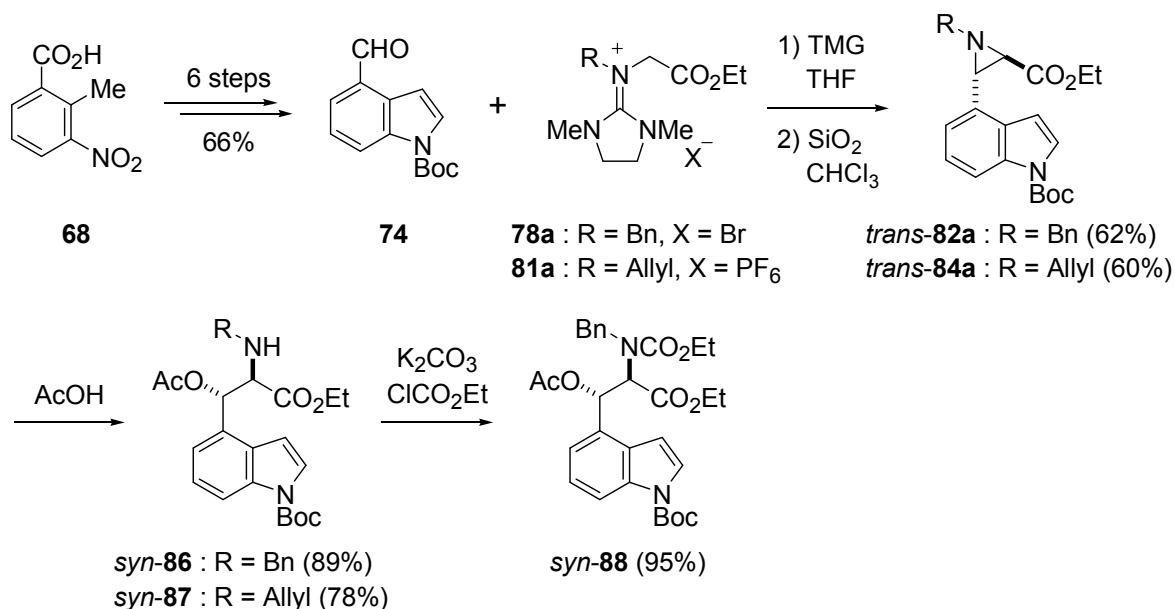
Scheme 54. Preparation and intramolecular Vilsmeier reaction of chiral amide (*S*)-**143**

第 9 章 結語

以上のように、(+)-Lysergic Acid (**1**) の合成研究を展開してきたが、これまでに得られた結果をまとめる。

第 1 節 4-formylindole の調製、aziridine 形成及び開環反応

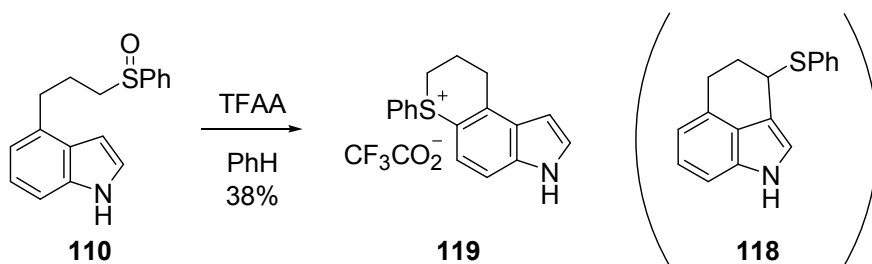
著者は、市販の 2-methyl-3-nitrobenzoic acid (**68**) から出発し、4-formylindole **74** を 6 工程収率 66% にて合成した。次いで aldehyde **74** と guanidinium salts **78a**, **81a** を作用させ、*trans*-aziridine **82a**, **84a** を主生成物として得た。さらに、aziridine 環の開裂や保護基の導入により、*syn*-**88** を合成した (Scheme 55)。



Scheme 55. Synthesis and modification of aziridines

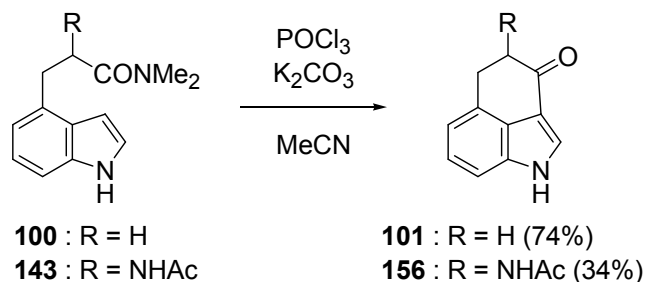
第 2 節 Model 化合物を用いた Indole の 4 位から 3 位への閉環反応²⁷⁾

1) Sulfoxide **110** を用いた分子内 Pummerer 反応においては、indole の 3 位ではなく 5 位閉環反応が起こった 3 環性 sulfonium salt **119** が主として得られた (Scheme 56)。



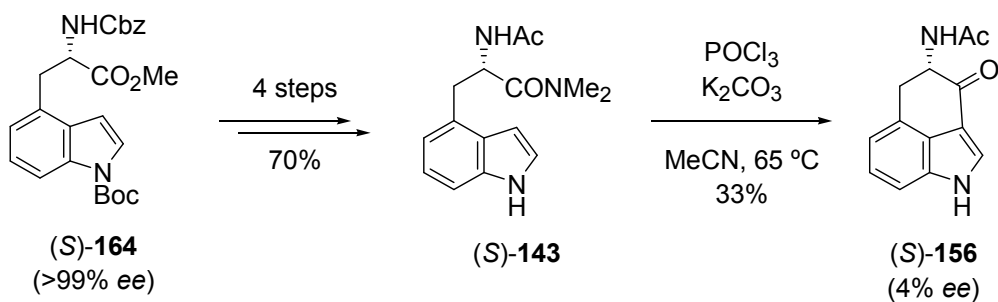
Scheme 56. Pummerer reaction of sulfoxide **110**

2) Amide を用いた分子内 Vilsmeier 反応において、反応条件を種々検討した結果、側鎖が無置換の基質 **100** からは良好な収率で 3 位環化体 **101** を得ることができた。さらに、側鎖に acetamide 基を導入した基質 **143** にも適用したところ、目的の環化体 **156** が中程度の収率にて得られた (Scheme 57)。



Scheme 57. Intramolecular Vilsmeier reaction of amides

3) 最後に、不斉水素化によって調製した ester (*S*)-**164** の光学活性体から 4 段階で誘導した光学活性 amide (*S*)-**143** を用いた Vilsmeier 反応では、ラセミ化が起こることが判明した (Scheme 58)。



Scheme 58. Intramolecular Vilsmeier reaction of optically active amide (*S*)-**143**

第 10 章 Experimentals

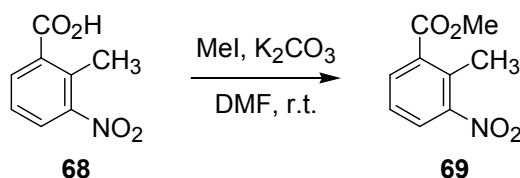
General : Analytical and preparative thin-layer chromatography (TLC) was developed on E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates (No. 5715; 0.25 mm and 5744; 0.50 mm), respectively with a fluorescent indicator. Column chromatography was performed using silica gel 60 (spherical, 60-210 μm , Kanto Chemical Co. 37558-79), or silica gel 60N (spherical, 60-230 μm , Kanto Chemical Co. 37558-91). All melting points were measured on a Yanaco micro melting point apparatus and were uncorrected. HPLC was performed on a Jasco Gulliver-series instrument equipped with a variable wavelength detector and Daicel ChiralCel OD-H, OJ-H, or Daicel ChiralPak AD-H column. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-360 polarimeter with a sodium lamp, and were reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Temp } (^\circ\text{C})}$ (*c* g/ 100 mL, solvent). Infrared (IR) spectra were recorded on FTIR-300E (JASCO) spectrometer as a thin film between NaCl plates, KBr pellets, or an attenuated total reflection (ATR) instrument. ¹H-NMR spectra and ¹³C-NMR spectra were recorded on a JEOL JNM ECP 400 and JEOL GSC-500 α spectrometers using CDCl₃, CD₃OD, acetone-*d*₆ or DMSO-*d*₆ as a solvent and with tetramethylsilane as an internal standard. Data were presented as follows: chemical shift, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants in hertz (Hz) and integration. LREIMS were recorded on a JEOL GC-mate with direct inlet. LRFABMS were obtained on a JEOL JMS-AX 500 or JEOL JMS-AX 505 and HRFABMS were performed on JEOL JMS-HX 110A with *m*-nitrobenzylalcohol as a matrix. Elemental analysis was measured on PERKIN CE INSTRUMENTS PE-2400, and was reported as percent (%).

Anhydrous THF and CH₂Cl₂ were purchased from Wako and Kanto Chemicals, respectively. DMF, MeCN, benzene and EtOH were distilled from calcium hydride (CaH₂). MeOH was distilled from magnesium turnings. Triethylamine (Et₃N) was distilled from potassium hydroxide (KOH).

第 4 章

第 1 節の実験

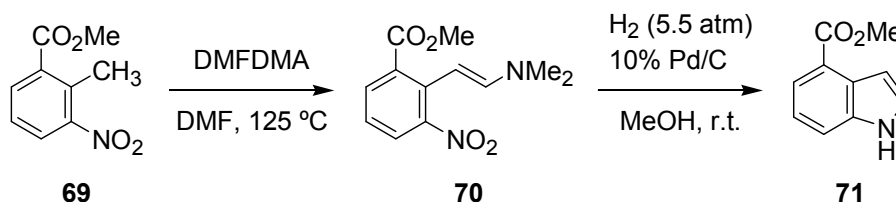
Methyl 2-methyl-3-nitrobenzoate (**69**).



Under an argon atmosphere, K₂CO₃ (19.07 g, 138 mmol) was added to a solution of acid **68** (10.00 g, 55.2 mmol) in dry DMF (64 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Methyl iodide (8.80 mL, 141 mmol) was added to the above mixture at 0 °C, and the whole was stirred at room temperature for 2 h and quenched with sat. NH₄Cl aq. (30 mL) at 0 °C. After the precipitate was dissolved with H₂O (100 mL) and AcOEt (80 mL), the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and extracted with a mixture of *n*-hexane-AcOEt (2:1, 170 mL x 3). The combined organic layer was washed with H₂O (30 mL), sat. NaHCO₃ aq. (50 mL x 2) and brine (50 mL x 2), dried over NaSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from EtOH to afford ester **69** (10.03 g, 93%) as colorless prisms.

69: Mp 65.0-65.5 °C (lit.⁹ 64.2-65.5 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.63 (3H, s, C₂-CH₃), 3.95 (3H, s, OCH₃), 7.39 (1H, dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, C₅-H), 7.86 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₆-H), 8.00 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₄-H); IR (KBr) ν_{max} 1722 (CO) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 196 [(M+H)⁺]. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.⁹

Methyl indole-4-carboxylate (**71**).

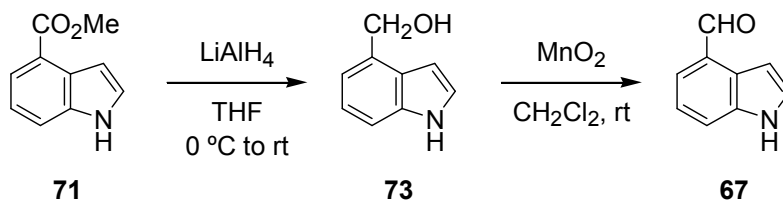


Under an argon atmosphere, *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (8.25 mL, 62.1 mmol) was added to a solution of ester **69** (3.910 g, 20.0 mmol) in dry DMF (10.0 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at 125 °C for 12 h. After the whole was cooled to room temperature, Et₂O (150 mL) and AcOEt (150 mL) were added. The organic layer was

washed with H₂O (17 mL x 2) and brine (60 mL), dried over NaSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford enamine **70** as red oil (4.839 g, 97%). This product was used in next step without purification. A mixture of enamine **70** (4.839 g, 19.3 mmol) in dry MeOH (85 mL) was hydrogenated over 10% Pd/C (1.530 g) under medium hydrogen atmosphere (5.5 atm) at room temperature for 24 h using Parl apparatus. After removal of the catalyst by filtration through celite pad followed by washing with MeOH, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (410 mL), and the organic layer was washed with 5% HCl aq. (17 mL x 2), sat. NaHCO₃ aq. (50 mL) and brine (60 mL), dried over NaSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 69 g, *n*-hexane-AcOEt=15:2 to 6:1) to afford indole **71** (2.830 g, 2 steps 81%) as yellow prisms.

71: Mp 65.5-66.5 °C (lit.⁹ 67.5-69.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.99 (3H, s, OCH₃), 7.20 (1H, ddd, *J*=3.2, 2.2, 0.9 Hz, C₃-H), 7.25 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, C₆-H), 7.36 (1H, dd, *J*=3.2, 2.9 Hz, C₂-H), 7.60 (1H, ddd, *J*=7.7, 1.1, 0.9 Hz, C₇-H), 7.93 (1H, dd, *J*=7.7, 1.1 Hz, C₅-H), 8.39 (1H, br s, N-H, exchangeable with D₂O); IR (KBr) ν_{max} 3335 (NH), 1686 (CO) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 176 [(M+H)⁺]. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.⁹

Indole-4-carboxaldehyde (**67**).

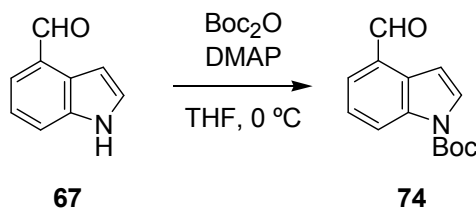


Under an argon atmosphere, LiAlH₄ (1.750 g, 36.9 mmol) was added to a solution of ester **71** (1.763 g, 10.1 mmol) in THF (29 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 2 h. After the addition of LiAlH₄ (0.300 g, 6.33 mmol) at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. After the reaction was quenched with H₂O (2.5 mL), 20% NaOH aq. (2.5 mL), and H₂O (7.5 mL), a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (9:1, 70 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. After removal of the precipitate by filtration through celite pad followed by washing with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (8:1), the filtrate was washed with brine (22 mL x 3), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo* to afford crude alcohol **73** (1.579 g, quant.) as a yellow oil. To a solution of crude alcohol **73** (1.579 g) in CH₂Cl₂ (53 mL) was added activated MnO₂ (85%

purity, 7.48 g, 73.2 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After the addition of activated MnO₂ (85% purity, 6.86 g, 67.1 mmol) at room temperature, the mixture was stirred at room temperature for 8 h. After removal of the precipitate by filtration through celite pad followed by washing with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (7:1), the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde **67** (1.351 g, 2 steps 93%) as yellow prisms. This product was used in next step without purification.

67: Mp 142.0-143.5 °C (lit.⁷ 138 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 (1H, dd, *J*=7.3, 7.3 Hz, C₆-H), 7.37 (1H, ddd, *J*=2.9, 2.2, 0.9 Hz, C₃-H), 7.44 (1H, dd, *J*=2.9, 2.7 Hz, C₂-H), 7.66 (1H, dd, *J*=7.3, 0.9 Hz, C₅-H), 7.69 (1H, ddd, *J*=7.3, 0.9, 0.9 Hz, C₇-H), 8.56 (1H, br s, N-H, exchangeable with D₂O), 10.27 (1H, s, CHO); IR (KBr) ν_{max} 3228 (NH), 1668 (CO) cm⁻¹. LREIMS *m/z*: 145 (M⁺, base peak), 144 (74), 116 (24). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.⁷

***tert*-Butyl 4-formylindole-1-carboxylate (74).**

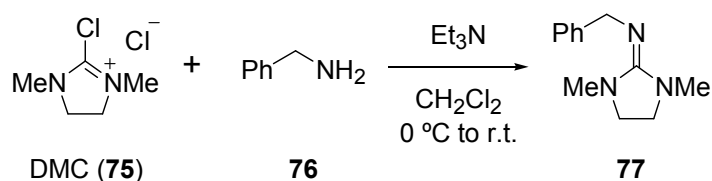


Under an argon atmosphere, Boc₂O (10.10 g, 46.3 mmol) was added to a mixture of aldehyde **74** (5.197 g, 35.8 mmol) and DMAP (460.5 mg, 3.77 mmol) in THF (93 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. After the solvent was concentrated *in vacuo*, the residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂, 270 g, *n*-hexane-AcOEt =24:1) to afford *N*-Boc aldehyde **74** (8.228 g, 94%) as yellow prisms.

74: Mp 38.0-39.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.69 [9H, s, C(CH₃)₃], 7.40 (1H, d, *J*=3.5 Hz, C₃-H), 7.47 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C₆-H), 7.73 (1H, dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, C₅-H), 7.78 (1H, d, *J*=3.5 Hz, C₂-H), 8.48 (1H, dd, *J*=7.8, 0.9 Hz, C₇-H), 10.24 (1H, s, CHO); IR (ATR) ν_{max} 1724 (CO), 1688 (CO) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 246 [(M+H)⁺]. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

第 2 節の実験

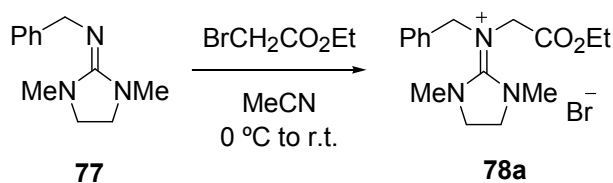
2-Benzylimino-1,3-dimethylimidazolidine (77).



Under an argon atmosphere, to a solution of DMC (**75**) (89.0%, 7.348 g, 38.7 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added dropwisely Et_3N (11.0 mL, 78.9 mmol) at $-5\text{ }^\circ\text{C}$, followed by addition of a solution of benzylamine (**76**) (2.20 mL) in CH_2Cl_2 (13 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. After the residue was dissolved with H_2O (4 mL), 5N NaOH aq. was added to the mixture at $0\text{ }^\circ\text{C}$ to adjust pH to 12. The mixture was extracted with toluene (160 mL x 5), and the combined organic layer was washed with H_2O (9 mL x 10) and brine (25 mL x 2), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford guanidine **77** (3.987 g, 97%) as a yellow oil.

77a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.85$ (6H, br s, NCH_3 x 2), 3.20 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.67 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.19 (1H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.30 (2H, t, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.40 (2H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H); IR (neat) ν_{max} 1662 (CN) cm^{-1} .

N-Benzyl-*N*-(ethoxycarbonyl)methyl-*N*',*N*'-dimethyl-*N*',*N*'-ethyleneguanidinium bromide (**81a**).

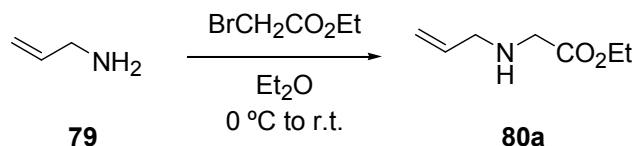


Under an argon atmosphere, to a solution of guanidine **77** (3.936 g, 19.4 mmol) in MeCN (65.6 mL) was added dropwisely ethyl bromoacetate (2.45 mL, 22.1 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the solution was stirred at room temperature for 9 h. The solvent was concentrated *in vacuo* and the residue was washed with a mixture of *n*-hexane and Et_2O under cooling to solidify. Then the solid was washed with a mixture of *n*-hexane and Et_2O to afford guanidinium salt **78a** (7.128 g, 99%) as pale yellow prisms.

78a: Mp $59.5\text{-}60.3\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.30$ (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.22 (6H, br s, NCH_3 x 2), 3.82 (2H, s, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 4.03 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.24 (2H, q,

$J=7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.67 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.36-7.54 (5H, m, Ar-H); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.1, 36.4, 49.3, 49.8, 54.5, 62.2, 128.9, 129.0, 129.3, 129.5, 133.7, 164.2, 168.5$; IR (ATR) ν_{max} 1736 (CO), 1596 (CN) cm^{-1} .

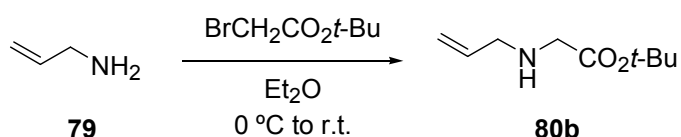
Ethyl 2-allylaminoacetate (**80a**).



To a solution of amine **79** (3.60 mL, 48.0 mmol) in Et_2O (12.0 mL) was added ethyl bromoacetate (4.014 g, 24.0 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at 0°C for 2 h, and at room temperature for 24 h. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by bulb-to-bulb distillation ($105\text{-}110^\circ\text{C}/16$ mmHg) to afford ester **80a** (2.640 g, 77%) as a colorless oil.

80a: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.28$ (3H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.27 (2H, ddd, $J=6.0, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.40 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.12 (1H, ddd, $J=10.2, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.20 (1H, ddd, $J=17.2, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.87 (1H, dddd, $J=17.2, 10.2, 6.0, 6.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); IR (ATR) ν_{max} 3336 (NH), 1738 (CO) cm^{-1} . Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{13a}

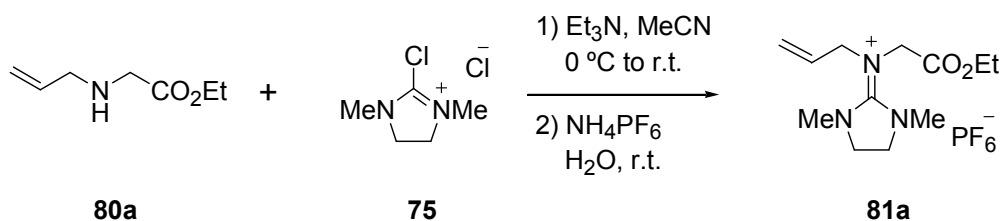
tert-Butyl 2-allylaminoacetate (**80b**).



According to the same manner as described above, ester **80b** was obtained as a colorless oil in 75% yield from allylamine (**79**).

80b: ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.47$ [9H, s, $(\text{CH}_3)_3$], 3.25 (2H, ddd, $J=6.0, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.30 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.11 (1H, ddd, $J=10.2, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.19 (1H, ddd, $J=17.2, 1.4, 1.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.87 (1H, ddt, $J=17.2, 10.2, 6.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$); IR (ATR) ν_{max} 3334 (NH), 1732 (CO) cm^{-1} . Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{13b}

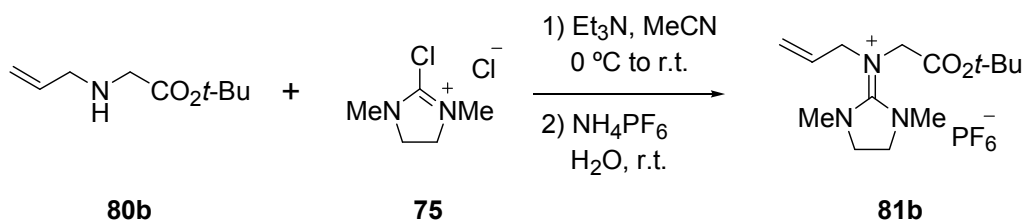
***N*-Allyl-*N*-(ethoxycarbonyl)methyl-*N'*,*N''*-dimethyl-*N'*,*N''*-ethyleneguanidinium hexafluorophosphate (**81a**).**



To a solution of amine **80a** (1.857 g, 13.0 mmol) and Et₃N (5.00 mL, 35.9 mmol) in MeCN (33.0 mL) was added dropwisely a solution of DMC (**75**) (3.508 g, 18.5 mmol) in MeCN (16.0 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. After filtration of the reaction mixture, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with H₂O (65.0 mL) and then NH₄PF₆ (4.829 g, 29.6 mmol) was added before being stirred at room temperature for 10 min. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (70 mL x 3), and the combined organic layer was washed with water (55 mL x 3) and brine (30 mL x 2), dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from a mixture of *n*-hexane and AcOEt to afford **81a** (4.513 g, 90%) as colorless prisms.

81a: Mp 98.0-98.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.31 (3H, t, *J*=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.11 (6H, s, NCH₃ x 2), 3.85 (4H, s, -CH₂CH₂-), 3.97 (2H, ddd, *J*=6.5, 1.2, 1.2 Hz, NCH₂CHCH₂), 3.97 (2H, s, NCH₂CO₂Et), 4.24 (2H, q, *J*=7.2 Hz, CO₂CH₂CH₃), 5.33 (1H, dd, *J*=17.0, 1.2 Hz, NCH₂CHCH₂), 5.39 (1H, dd, *J*=10.1, 1.2 Hz, NCH₂CHCH₂), 5.81 (1H, dddd, *J*=17.0, 10.1, 6.5, 6.5 Hz, NCH₂CHCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 14.0, 35.8, 49.0, 49.3, 53.8, 62.2, 122.3, 131.3, 163.7, 168.4; IR (ATR) ν_{max} 1739 (CO), 1595 (CN) cm⁻¹.

***N*-Allyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)methyl-*N'*,*N''*-dimethyl-*N'*,*N''*-ethyleneguanidinium hexafluorophosphate (**81b**).**



According to the same manner as described above, ester **81b** was obtained as colorless prisms in 87% yield from glycinate **80b**.

81b: Mp 93.5-94.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.48 [9H, s, (CH₃)₃C], 3.09 (6H, s, NCH₃ x 2), 3.83 (4H, s, -CH₂CH₂-), 3.85 (2H, s, NCH₂CO₂*t*-Bu), 3.95 (2H, ddd, *J*=6.7, 1.0, 1.0 Hz, NCH₂CHCH₂), 5.32 (1H, dd, *J*=16.9, 1.0 Hz, NCH₂CHCH₂), 5.38 (1H, dd, *J*=10.0, 1.0 Hz,

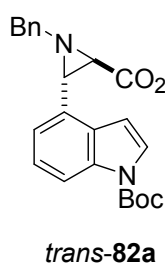
NCH₂CHCH₂), 5.81 (1H, dddd, $J=16.9, 10.0, 6.7, 6.7$ Hz, NCH₂CHCH₂); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 27.9, 35.9, 49.3, 49.8, 53.7, 83.5, 122.2, 131.4, 163.8, 167.2$; IR (ATR) ν_{\max} 1737 (CO), 1580 (CN) cm⁻¹.

General procedure for aziridine formation

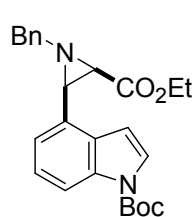
Under an argon atmosphere, TMG (10.4 mmol) was dropwise added to a mixture of aldehyde **74** (6.12 mmol) and guanidinium salts (6.88 mmol) in THF (0.85 mL) at room temperature, then the mixture was stirred at room temperature for 22-72 h. SiO₂ (45.0 g) was added after dilution with CHCl₃ (170 mL). The resulting slurry was stirred at room temperature until disappearance of a highly polar intermediate on TLC (CHCl₃-MeOH). After removal of SiO₂ by filtration, filter cakes were successively washed with CHCl₃. The filtrate and the washings were combined and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane-AcOEt) to afford *trans*-aziridine and *cis*-aziridine.

trans-Ethyl 1-benzyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (**82a**).

The title compound was obtained as a colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (Major isomer) $\delta = 1.22$ (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.92 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C₃-H), 3.62 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C₂-H), 4.13-4.21 (3H, m, OCH₂CH₃, NCH₂Ph), 4.32 (1H, d, $J=13.9$ Hz, NCH₂Ph), 6.76 (1H, d, $J=3.3$ Hz, C_{3'}-H), 7.15-7.32 (5H, m, Ar-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H), 7.40 (2H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d, $J=3.3$ Hz, C_{2'}-H), 8.05 (1H, d, $J=7.5$ Hz, C_{7'}-H); (Major isomer) $\delta = 1.32$ (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.95 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C₃-H), 3.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C₂-H), 4.13-4.21 (3H, m, OCH₂CH₃, NCH₂Ph), 4.23 (1H, d, $J=13.9$ Hz, NCH₂Ph), 6.84 (1H, d, $J=3.3$ Hz, C_{3'}-H), 7.15-7.32 (5H, m, Ar-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H), 7.33 (2H, d, $J=7.3$ Hz, Ar-H), 7.64 (1H, d, $J=3.3$ Hz, C_{2'}-H), 8.21 (1H, d, $J=7.5$ Hz, C_{7'}-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) (major isomer) $\delta = 14.1, 28.2, 43.7, 47.3, 55.1, 61.2, 83.8, 105.2, 114.4, 120.0, 124.3, 126.0, 126.9, 128.1, 128.3, 128.9, 130.2, 135.2, 139.2, 149.7, 168.9$; (minor isomer) $\delta = 14.3, 28.2, 41.8, 46.0, 55.7, 61.3, 84.0, 105.5, 115.5, 120.0, 123.5, 124.5, 126.6, 127.7, 128.1, 128.9, 131.7, 135.2, 138.5, 149.6, 170.7$; IR (ATR) ν_{\max} 1726 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 421.2097 (calcd for C₂₅H₂₉N₂O₄: 421.2127).



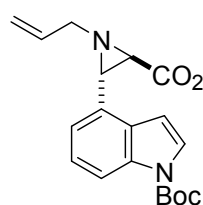
***cis*-Ethyl 1-benzyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (83a).**



***cis*-83a**

The title compound was obtained as a colorless oil. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 0.85 (3H, t, *J*=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.66 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.74 (1H, d, *J*=6.6 Hz, C₃-H), 3.34 (1H, d, *J*=6.6 Hz, C₂-H), 3.73 (1H, d, *J*=13.8 Hz, NCH₂Ph), 3.77-3.92 (2H, m, OCH₂CH₃), 4.00 (1H, d, *J*=13.8 Hz, NCH₂Ph), 6.70 (1H, d, *J*=3.6 Hz, C₃'-H), 7.22-7.36 (5H, m, Ar-H, C₅'-H, C₆'-H), 7.46 (2H, d, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d, *J*=3.6 Hz, C₂'-H), 8.01 (1H, d, *J*=8.0 Hz, C₇'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 13.8, 28.2, 45.3, 46.0, 60.6, 63.8, 83.7, 105.1, 114.3, 122.3, 123.9, 125.8, 127.1, 127.4, 128.1, 128.5, 129.3, 134.8, 137.6, 149.8, 168.2; IR (ATR) ν_{max} 1736 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 421.2097 (calcd for C₂₅H₂₉N₂O₄: 421.2127).

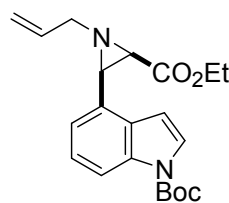
***trans*-Ethyl 1-allyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (84a).**



***trans*-84a**

The title compound was obtained as a colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (Major isomer) δ = 1.30 (3H, t, *J*=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.89 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C₃-H), 3.48 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C₂-H), 3.60 (1H, dd, *J*=14.3, 5.2 Hz, C₁'-H), 3.75 (1H, dd, *J*=14.3, 5.8 Hz, C₁'-H), 4.23 (2H, q, *J*=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 5.11 (1H, d, *J*=10.4 Hz, C₃'-H), 5.27 (1H, d, *J*=17.2 Hz, C₃'-H), 5.96-6.03 (1H, m, C₂'-H), 6.79 (1H, d, *J*=3.2 Hz, C₃'-H), 7.16 (1H, d, *J*=7.4 Hz, C₅'-H), 7.26 (1H, dd, *J*=7.4, 7.4 Hz, C₆'-H), 7.61 (1H, d, *J*=3.2 Hz, C₂'-H), 8.07 (1H, d, *J*=7.4 Hz, C₇'-H); (Minor isomer) δ = 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz, OCH₂CH₃), 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.40 (1H, dd, *J*=14.1, 5.5 Hz, C₁'-H), 2.78 (1H, s, C₃-H), 3.08 (1H, dd, *J*=14.1, 5.2 Hz, C₁'-H), 3.91 (1H, s, C₂-H), 4.30 (2H, q, *J*=6.8 Hz, OCH₂CH₃), 5.01 (1H, d, *J*=12.1 Hz, C₃'-H), 5.02 (1H, d, *J*=15.1 Hz, C₃'-H), 5.79-5.86 (1H, m, C₂'-H), 6.86 (1H, d, *J*=2.8 Hz, C₃'-H), 7.11 (1H, d, *J*=7.4 Hz, C₅'-H), 7.28 (1H, dd, *J*=7.4, 7.4 Hz, C₆'-H), 7.67 (1H, br d, *J*=2.8 Hz, C₂'-H), 8.17 (1H, d, *J*=7.4 Hz, C₇'-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) (Major isomer) δ = 14.2, 28.2, 43.5, 46.6, 53.9, 61.2, 83.8, 104.9, 114.4, 116.4, 119.7, 123.7, 124.3, 126.6, 129.1, 130.2, 135.3, 149.7, 168.9; (Minor isomer) δ = 14.3, 28.2, 41.4, 45.6, 54.5, 61.4, 84.0, 105.3, 115.5, 116.5, 119.7, 123.5, 124.4, 126.0, 131.7, 134.7, 135.2, 149.5, 170.8; IR (ATR) ν_{max} 1728 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 371.1993 (calcd for C₂₁H₂₇N₂O₄: 371.1971).

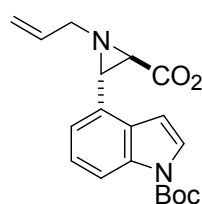
***cis*-Ethyl 1-allyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (85a).**



***cis*-85a**

The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.83 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.65 (1H, d, $J=6.9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.14 (1H, dddd, $J=13.7, 5.8, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 3.22 (1H, d, $J=6.9$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.41 (1H, dddd, $J=13.7, 5.8, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 3.79 (1H, dq, $J=10.7, 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 3.91 (1H, dq, $J=10.7, 7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 5.20 (1H, dddd, $J=10.4, 1.5, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 5.32 (1H, dddd, $J=17.1, 1.5, 1.5, 1.5$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 6.07 (1H, dddd, $J=17.1, 10.4, 5.8, 5.8$ Hz, $\text{C}_2''\text{-H}$), 6.73 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.26 (1H, d, $J=7.8, 7.8$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.38 (1H, d, $J=7.8$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.59 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 13.8, 28.2, 45.0, 45.7, 60.7, 62.8, 83.7, 105.0, 114.3, 117.8, 122.2, 123.9, 125.8, 127.1, 129.3, 134.0, 134.8, 149.8, 168.3; IR (ATR) ν_{max} 1730 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 371.1961 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371.1971).

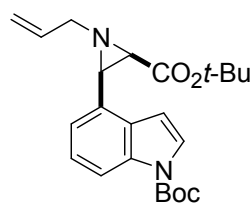
***trans*-*tert*-Butyl 1-allyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (84b).**



***trans*-84b**

The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Major isomer) δ = 1.55 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.89 (1H, d, $J=2.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.48 (1H, d, $J=2.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.60 (1H, dd, $J=14.3, 5.2$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 3.75 (1H, dd, $J=14.3, 5.8$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 5.11 (1H, d, $J=10.4$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 5.27 (1H, d, $J=17.2$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 5.96-6.03 (1H, m, $\text{C}_2''\text{-H}$), 6.79 (1H, d, $J=3.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.16 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.26 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.61 (1H, d, $J=3.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.07 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); (Minor isomer) δ = 1.57 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.40 (1H, dd, $J=14.1, 5.5$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 2.78 (1H, s, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.08 (1H, dd, $J=14.1, 5.2$ Hz, $\text{C}_{1''}\text{-H}$), 3.91 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.01 (1H, d, $J=12.1$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 5.02 (1H, d, $J=15.1$ Hz, $\text{C}_3''\text{-H}$), 5.79-5.86 (1H, m, $\text{C}_2''\text{-H}$), 6.86 (1H, d, $J=2.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.11 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.28 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.67 (1H, br d, $J=2.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.17 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) (Major isomer) δ = 27.8, 28.2, 45.3, 46.0, 60.6, 82.5, 83.7, 105.1, 114.3, 122.3, 123.9, 125.8, 127.4, 128.5, 129.3, 134.8, 137.6, 149.8, 168.2 (Minor isomer) δ = 27.5, 28.2, 41.4, 45.6, 61.4, 82.8, 84.0, 105.3, 116.5, 119.7, 123.5, 126.0, 127.3, 129.0, 131.7, 134.7, 135.2, 149.5, 170.8; IR (ATR) ν_{max} 1724 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 399.2276 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$: 399.2284).

***cis*-tert-Butyl 1-allyl-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]aziridine-2-carboxylate (**85b**).**

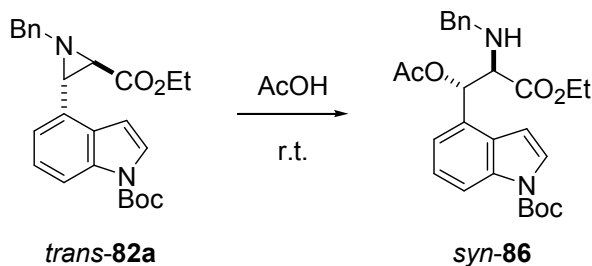


***cis*-85b**

The title compound was obtained as a colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.03 [9H, s, $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.67 [9H, s, $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.54 (1H, d, $J=7.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.05 (1H, dddd, $J=6.0, 1.6, 1.6, 1.6$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.13 (1H, d, $J=7.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.44 (1H, dddd, $J=5.4, 1.6, 1.6, 1.6$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.17 (1H, dddd, $J=10.4, 1.6, 1.6, 1.6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.35 (1H, d, $J=17.2, 1.6, 1.6, 1.6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.07 (1H, dddd, $J=17.2, 10.4, 6.0, 5.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.76 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.25 (1H, d, $J=7.7, 7.7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.37 (1H, d, $J=7.7$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.59 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.02 (1H, d, $J=7.7$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 27.6, 28.2, 45.3, 46.0, 62.7, 81.0, 83.7, 105.3, 114.1, 117.4, 122.3, 123.9, 125.6, 127.6, 129.4, 134.2, 137.8, 149.8, 167.4; IR (ATR) ν_{max} 1730 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 399.2276 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$: 399.2284).

第 3 節の実験

Ethyl 3-acetyloxy-2-benzylamino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (86**).**

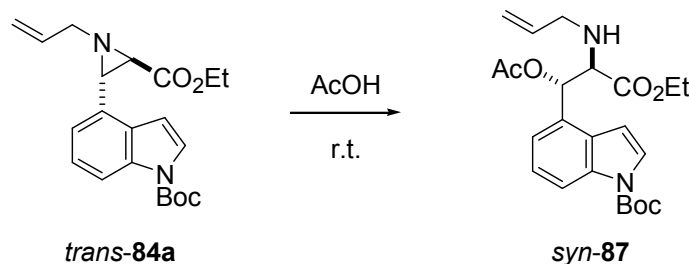


A mixture of aziridine **82a** (244.8 mg, 0.582 mmol) in AcOH (2.8 mL) was stirred at room temperature for 4 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. H_2O (6 mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with AcOEt (10 mL x 3). Combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (5 mL x 2) and brine (5 mL), dried over NaSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 5 g, *n*-hexane-AcOEt=8:1 to 5:1) to afford acetate **86** (248.2 mg, 89%) as a colorless oil.

86: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.19 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.05 (3H, s, CH_3CO), 3.56 (1H, d, $J=13.7$ Hz, NCH_2Ph), 3.78 (1H, d, $J=13.7$ Hz, NCH_2Ph), 3.79 (1H, d, $J=7.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.06-4.16 (2H, m, OCH_2CH_3), 6.23 (1H, d, $J=7.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.70 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.06-7.12 (2H, m, $\text{C}_5\text{-H}$, Ar-H), 7.11-7.22 (4H, m, Ar-H), 7.25-7.29 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.57 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.13 (1H, d, $J=7.9$ Hz,

C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 14.2, 20.9, 28.2, 51.8, 61.0, 64.0, 74.9, 83.8, 105.7, 115.3, 121.5, 124.0, 126.1, 127.0, 128.1, 128.2, 128.7, 129.2, 135.4, 139.3, 149.6, 169.5, 172.2; IR (ATR) ν_{max} 3344 (NH), 1730 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 481.2362 (calcd for C₂₇H₃₃N₂O₆: 481.2339).

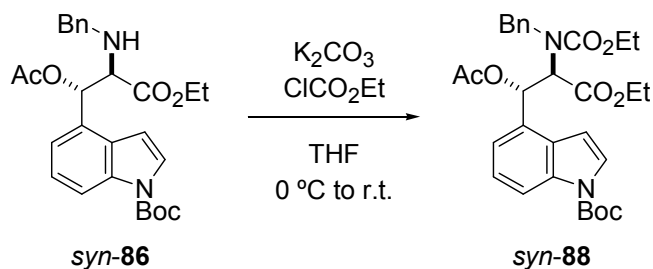
Ethyl 3-acetyloxy-2-allylamino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (87).



According to the same procedure as described above, acetate *syn*-**87** was obtained as a colorless oil in 78% yield from aziridine *trans*-**84a**.

87: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.19 (3H, t, *J*=7.2 Hz, OCH₂CH₃), 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.08 (3H, s, CH₃CO), 3.06 (1H, dddd, *J*=14.0, 6.1, 1.4, 1.4 Hz, C₁'-H), 3.21 (1H, dddd, *J*=14.0, 5.8, 1.4, 1.4 Hz, C₁''-H), 3.84 (1H, d, *J*=7.0 Hz, C₂-H), 4.06-4.19 (2H, m, OCH₂CH₃), 5.02 (1H, dddd, *J*=10.4, 1.5, 1.4, 1.4 Hz, C₃'-H), 5.06 (1H, dddd, *J*=17.2, 1.5, 1.4, 1.4 Hz, C₃''-H), 5.68 (1H, dddd, *J*=17.2, 10.4, 6.1, 5.8 Hz, C₂'-H), 6.23 (1H, d, *J*=7.0 Hz, C₃-H), 6.80 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₃'-H), 7.23 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C₅-H), 7.29 (1H, dd, *J*=7.5, 7.5 Hz, C₆-H), 7.63 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂'-H), 8.13 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 14.2, 20.9, 28.2, 50.6, 61.0, 64.2, 74.9, 83.8, 105.7, 115.4, 116.6, 121.4, 124.0, 126.2, 128.7, 129.3, 135.4, 135.9, 149.6, 169.5, 172.1; IR (ATR) ν_{max} 3340 (NH), 1732 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 431.2198 (calcd for C₂₃H₃₁N₂O₆: 431.2182).

Ethyl 3-acetyloxy-2-(*N*-benzyl-*N*-ethoxycarbonyl)amino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (88).



To a mixture of acetate **86** (105.8 mg, 0.220 mmol) and K₂CO₃ (75.0 mg, 0.543 mmol) in THF (2.5 mL) was added ClCO₂Et (35.0 μL, 0.366 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred

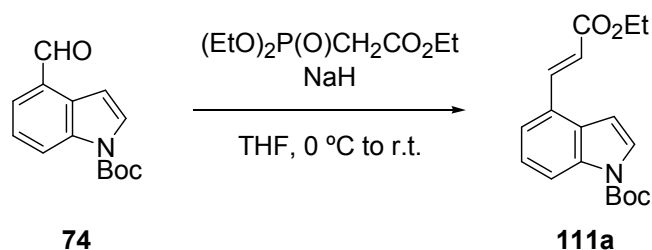
at room temperature for 36 h. The reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (1.5 mL) and H_2O (3.0 mL), and the mixture was extracted with AcOEt (6 mL x 3). Combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over NaSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 8 g, *n*-hexane- AcOEt =6:1 to 5:1) to afford *N*- CO_2Et ester **88** (115.5 mg, 95%) as a colorless oil.

88: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Major isomer) δ = 1.09 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz, OCH_2CH_3), 1.69 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.02 (3H, s, CH_3CO), 3.39 (1H, d, $J=15.9$ Hz, NCH_2Ph), 3.90-4.15 (4H, m, OCH_2CH_3 x 2), 4.25 (1H, d, $J=15.9$ Hz, NCH_2Ph), 4.46 (1H, d, $J=9.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.70 (1H, d, $J=9.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.77 (1H, d, $J=3.4$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.00-7.11 (2H, m, $\text{C}_5\text{'-H}$, Ar-H), 7.15-7.28 (5H, m, $\text{C}_6\text{'-H}$, Ar-H), 7.63 (1H, d, $J=3.4$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8.15 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$); (Major isomer) δ = 1.12-1.20 (6H, m, OCH_2CH_3 x 2), 1.69 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.01 (3H, s, CH_3CO), 3.25 (1H, d, $J=13.7$ Hz, NCH_2Ph), 3.90-4.17 (4H, m, OCH_2CH_3 x 2), 4.38 (1H, d, $J=13.7$ Hz, NCH_2Ph), 4.46 (1H, d, $J=9.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.81 (1H, d, $J=9.5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.83 (1H, d, $J=3.4$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.00-7.10 (2H, m, $\text{C}_5\text{'-H}$, Ar-H), 7.25-7.35 (5H, m, $\text{C}_6\text{'-H}$, Ar-H), 7.61 (1H, d, $J=3.4$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8.15 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) (Major isomer) δ = 13.9, 14.4, 20.9, 28.2, 51.4, 61.1, 61.2, 62.0, 71.7, 84.0, 105.5, 115.7, 122.1, 124.1, 126.4, 127.4, 127.9, 128.0, 129.1, 129.4, 135.5, 136.6, 149.6, 155.6, 168.6, 169.1; (Minor isomer) δ = 13.9, 14.5, 20.9, 28.2, 51.6, 61.2, 61.8, 62.1, 72.2, 83.8, 105.8, 115.4, 121.8, 124.0, 126.2, 127.2, 128.0, 128.7, 128.9, 129.2, 135.4, 136.2, 149.6, 155.9, 168.7, 169.0; IR (ATR) ν_{max} 1736 (NH), 1707 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 552.2495 (calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$: 552.2472).

第 7 章

第 1 節の実験

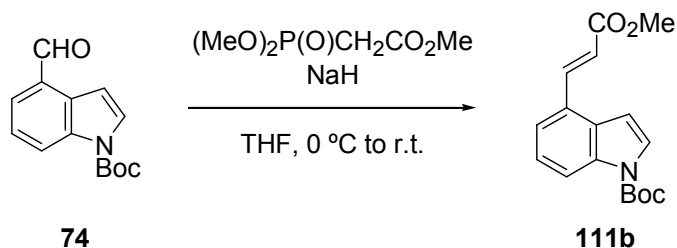
Ethyl (*E*)-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-2-propenoate (**111a**).



Under an argon atmosphere, to a suspension of NaH (60%, 125.0 mg, 3.13 mmol) in dry THF (5.5 mL) was added dropwise triethyl phosphonoacetate (0.530 mL, 2.67 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Then, a solution of aldehyde **74** (345.1 mg, 1.41 mmol) in dry THF (4.5 mL) was added dropwise to the whole mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h and quenched with sat. NH_4Cl aq. (6 mL). After the precipitate was dissolved with H_2O (4 mL), the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min and extracted with a mixture of *n*-hexane-AcOEt (1:1, 10 mL x 3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over NaSO_4 , and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 20 g, *n*-hexane-AcOEt=20:1) to afford ester **111a** (427.7 mg, 96%) as colorless prisms.

111a: Mp 128.5-129.0 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.68 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 4.30 (2H, q, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 6.57 (1H, d, $J=15.9$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.86 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$), 7.69 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8.06 (1H, d, $J=15.9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.21 (1H, d, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 14.4, 28.2, 60.5, 84.1, 105.2, 116.9, 119.0, 121.4, 124.3, 126.8, 127.0, 130.1, 135.7, 141.9, 149.5, 167.2; IR (KBr) ν_{max} 1720 (CO), 1698 (CO) cm^{-1} . LRFABMS m/z : 316 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 315 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Found: C, 68.60; H, 6.68; N, 4.28.

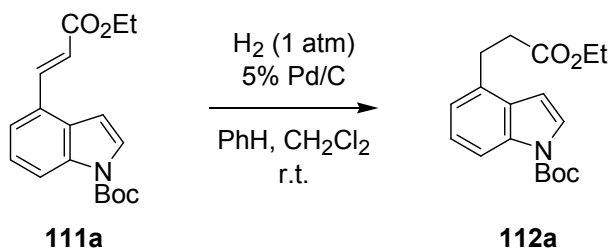
Methyl (*E*)-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-2-propenoate (**111b**).



According to the same manner as described above, methyl ester **111b** was obtained as colorless prisms from aldehyde **74** in 97% yield.

111b: Mp 103.5-104.0 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.68 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.84 (3H, s, OCH_3), 6.57 (1H, d, $J=16.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.85 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.33 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.69 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.07 (1H, d, $J=16.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 28.2, 51.8, 84.1, 105.1, 117.0, 118.5, 121.4, 124.3, 126.7, 127.1, 130.1, 135.6, 142.1, 149.5, 167.6; IR (ATR) ν_{max} 1722 (CO), 1703 (CO) cm^{-1} . LREIMS m/z : 302 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 4], 301 (M^+ , 23), 245 (84), 201 (64), 170 (47), 115 (32), 57 (base peak). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65. Found: C, 67.66; H, 6.32; N, 4.54.

Ethyl 3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (**112a**).

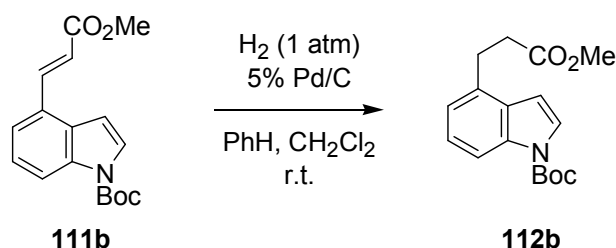


A mixture of unsaturated ester **111a** (1.259g, 3.99 mmol) in dry benzene (24.0 mL) and dry CH_2Cl_2 (12.0 mL) was hydrogenated over 5% Pd/C (349.0 mg) under hydrogen atmosphere at room temperature for 40 min. After removal of the catalyst by filtration through celite pad followed by washing with AcOEt , the filtrate was concentrated. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 47 g, n -hexane- AcOEt =23:1) to afford ester **112a** (1.199 g, 95%) as a colorless oil.

112a: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.24 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.69 (2H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 3.19 (2H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}_2$), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 6.64 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.06 (1H, d, $J=7.3$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.3$, 7.9 Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.60 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.02 (1H, d, $J=8.3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,

CDCl₃) δ = 14.2, 28.1, 28.2, 35.3, 60.5, 83.7, 105.2, 113.4, 122.0, 124.4, 125.7, 129.6, 132.8, 135.2, 149.8, 173.0; IR (neat) ν_{\max} 1735 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 317.1629 (calcd for C₁₈H₂₃NO₄: 317.1627).

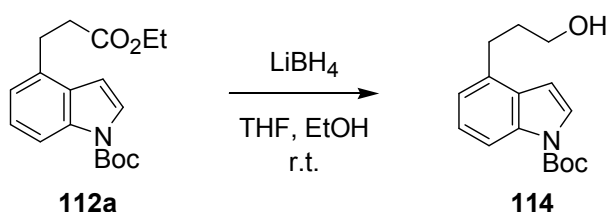
Methyl 3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (**112b**).



According to the same manner as described above, methyl ester **112b** was obtained as a colorless oil from unsaturated ester **111b** in 96% yield.

112b: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.71 (2H, t, J =7.9 Hz, C₂-H₂), 3.20 (2H, t, J =7.9 Hz, C₃-H₂), 3.67 (3H, s, OCH₃), 6.64 (1H, d, J =3.7 Hz, C₃-H), 7.05 (1H, d, J =7.7 Hz, C₅-H), 7.24 (1H, dd, J =7.7, 7.7 Hz, C₆-H), 7.61 (1H, d, J =3.7 Hz, C₂-H), 8.02 (1H, d, J =7.7 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 28.2, 35.1, 51.6, 83.7, 105.2, 113.5, 122.0, 124.4, 125.7, 129.6, 132.8, 135.2, 149.8, 173.4; IR (ATR) ν_{\max} 1735 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 303.1473 (calcd for C₁₇H₂₁NO₄: 303.1471)

3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propan-1-ol (**114**).

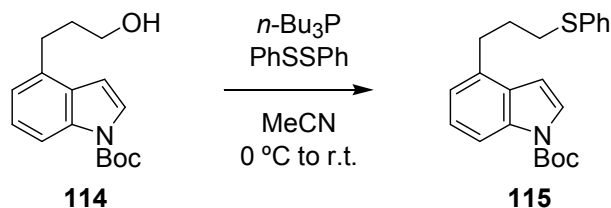


Under an argon atmosphere, a mixture of ester **112a** (209.4 mg, 0.660 mmol) and LiBH₄ (95%, 34.3 mg, 1.50 mmol) in dry THF (3.2 mL) and EtOH (0.8 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h, and the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (5 mL) followed by addition of H₂O (2 mL) at 0 °C. The mixture was extracted with AcOEt (10 mL x 3), and the combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ neutral, 12.5 g, *n*-hexane-AcOEt =9:2) to afford alcohol **114** (169.0 mg, 93%) as a colorless oil.

114: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.72 (1H, br s, OH), 2.00 (2H, tt, J =7.6, 6.4 Hz, C₂-H₂), 2.96 (2H, t, J =7.6 Hz, C₃-H₂), 3.68 (2H, t, J =6.4 Hz, C₁-H₂), 6.64 (1H,

dd, $J=3.7, 0.7$ Hz, C₃-H), 7.06 (1H, dd, $J=7.7, 0.7$ Hz, C₅-H), 7.23 (1H, dd, $J=7.7, 7.7$ Hz, C₆-H), 7.59 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 8.00 (1H, d, $J=7.7$ Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 28.2, 29.1, 33.5, 62.3, 83.6, 105.4, 113.0, 122.2, 124.3, 125.5, 129.7, 134.2, 135.1, 149.8$; IR (neat) ν_{\max} 3368 (OH), 1735 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 275.1540 (calcd for C₁₆H₂₁NO₃: 275.1522).

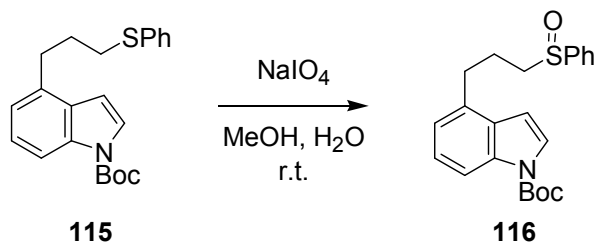
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propyl phenyl sulfide (**115**).



Under an argon atmosphere, to a solution of alcohol **114** (116.4 mg, 0.423 mmol) in dry MeCN (3.5 mL) was added PhSSPh (185.1 mg, 0.848 mmol) at room temperature, and the mixture was cooled to 0 °C by ice-water bath. After *n*-Bu₃P (0.210 mL, 0.843 mmol) was added to a mixture at 0 °C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with 5% NaOH aq. (3.5 mL) at 0 °C, and was extracted with Et₂O (8 mL x 3). The combined organic layer was washed with 10% HCl aq. (2.7 mL), sat. NaHCO₃ aq. (6 mL x 2), and brine (5 mL x 2), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ neutral, 13.2 g, *n*-hexane-AcOEt =120:1 to 110:1) to afford sulfide **115** (146.9 mg, 95%) as a colorless oil.

115: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.67$ [9H, s, C(CH₃)₃], 2.04 (2H, tt, $J=7.3, 7.3$ Hz, C₂-H₂), 2.94 (2H, t, $J=7.3$ Hz, C₃-H₂), 3.00 (2H, t, $J=7.3$ Hz, C₁-H₂), 6.59 (1H, dd, $J=3.7, 0.9$ Hz, C₃-H), 7.03 (1H, dif. d, $J=7.8$ Hz, C₅-H), 7.16 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.31 (5H, m, C₆-H, Ar-H), 7.57 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 8.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 28.2, 29.9, 31.7, 33.0, 83.6, 105.3, 113.1, 122.4, 124.3, 125.5, 125.8, 128.8, 129.0, 129.7, 133.6, 135.1, 136.5, 149.7$; IR (neat) ν_{\max} 1735 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 367.1596 (calcd for C₂₂H₂₅NO₂S: 367.1606).

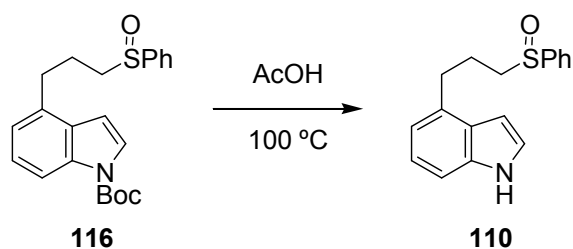
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propyl phenyl sulfide (**115**).



A mixture of sulfide **115** (265.1 mg, 0.721 mmol) and NaIO₄ (237.4 mg, 1.11 mmol) in MeOH (5.5 mL) and H₂O (1.1 mL) was stirred at room temperature for 7 h, and quenched with H₂O (10 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (13 mL x 3), and the combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL), and brine (5 mL x 2), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ neutral, 9.5 g, *n*-hexane-AcOEt=7:2) to afford sulfoxide **116** (265.0 mg, 95%) as a colorless oil.

116: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.04 (1H, dtt, *J*=15.2, 7.6, 7.6 Hz, C₂-H₂), 2.20 (1H, dtt, *J*=15.2, 7.6, 7.6 Hz, C₂-H₂), 2.79 (2H, t, *J*=7.6 Hz, C₃-H₂), 2.99 (2H, t, *J*=7.6 Hz, C₁-H₂), 6.56 (1H, d, *J*=3.9 Hz, C₃-H), 6.99 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₅-H), 7.22 (1H, dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, C₆-H), 7.46-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.55-7.59 (3H, m, C₂-H, Ar-H), 8.01 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 22.9, 28.1, 31.5, 56.2, 83.7, 105.1, 113.4, 122.3, 123.9, 124.2, 125.6, 129.1, 129.6, 130.8, 132.6, 135.1, 143.7, 149.6; IR (neat) ν_{max} 1735 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 384.1632 (calcd for C₂₂H₂₆NO₃S: 384.1633).

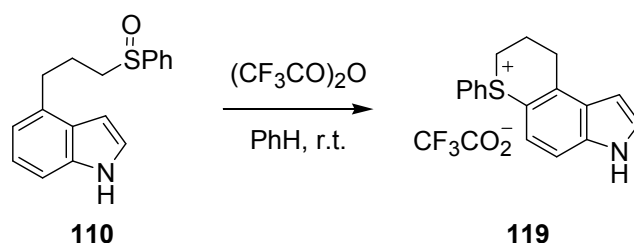
3-(Indol-4-yl)propyl phenyl sulfoxide (**110**).



A solution of *N*-Boc sulfoxide **116** (138.0 mg, 0.360 mmol) in AcOH (4.5 mL, 78.7 mmol) was stirred at 100 °C for 19 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (20 mL), and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (8 mL) and brine (9 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 4 g, *n*-hexane-AcOEt=3:1 to 2:1) to afford *N*-free sulfoxide **110** (88.4 mg, 87%) as a yellow oil.

110: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.10 (1H, dtt, $J=13.9, 7.5, 7.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.25 (1H, dtt, $J=13.9, 7.5, 7.5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.83 (2H, t, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.05 (2H, t, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.53 (1H, ddd, $J=2.9, 2.0, 0.9$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 6.88 (1H, dd, $J=7.4, 0.9$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$), 7.11 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 7.20 (1H, dd, $J=2.9, 2.7$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.46-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.55-7.59 (3H, m, Ar-H), 8.23 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD_3OD); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 22.7, 31.9, 56.5, 100.3, 109.5, 119.0, 121.7, 123.9, 124.0, 127.0, 129.1, 130.8, 132.2, 135.8, 143.5; IR (neat) ν_{max} 3400-3160 (NH) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 284.1117 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOS}$: 284.1109).

Attempt for Pummerer-type cyclization of sulfoxide **110**.

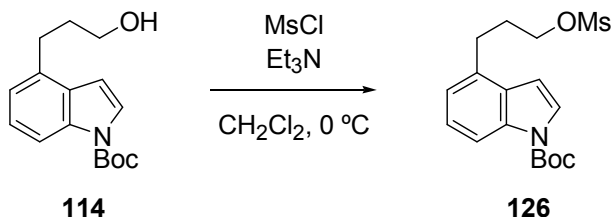


To a solution of sulfoxide **110** (45.2 mg, 0.159 mmol) in dry benzene (3.0 mL) was added TFAA (70.0 μL , 0.496 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After the solvent was concentrated *in vacuo*, the residue was purified by preparative TLC ($\text{CHCl}_3\text{:MeOH}=10\text{:}3$) to afford cyclized product **119** (23.2 mg, 38%) as pale red prisms.

119: Mp 133.5-134.5 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 2.15 (1H, m, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.48 (1H, m, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.32 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.59 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.93 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.20 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.84 (1H, d, $J=3.2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.33 (1H, d, $J=8.5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.54 (2H, m, Ar-H), 7.59 (1H, d, $J=3.2$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.64 (2H, m, $\text{C}_8\text{-H}$, Ar-H), 7.69 (2H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ = 15.9, 24.9, 42.0, 101.9, 112.7, 125.2, 128.8, 128.9, 130.1, 130.8, 131.3, 131.9, 133.7, 134.0, 139.4; IR (KBr) ν_{max} 1684 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 266.1022 (calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NS}$: 266.1003).

第 2 節の実験

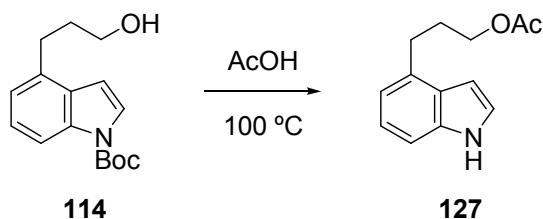
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propyl methanesulfonate (**126**).



Under an argon atmosphere, to a mixture of alcohol **114** (187.2 mg, 0.681 mmol) and triethylamine (0.400 mL, 2.87 mmol) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) was added MsCl (80.0 mL, 1.03 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (4 mL) and H₂O (4 mL), and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Combined organic layer was washed with brine (5 mL x 2), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 8.0 g, *n*-hexane-AcOEt=5:1 to 4:1) to afford mesylate **126** (234.9 mg, 98%) as a colorless oil.

126: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.17 (2H, m, C₂-H), 2.98 (3H, s, CH₃SO₂), 3.01 (2H, t, *J*=7.3 Hz, C₃-H), 4.23 (2H, t, *J*=6.2 Hz, C₁-H), 6.62 (1H, dd, *J*=3.8, 0.7 Hz, C_{3'}-H), 7.05 (1H, dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, C_{5'}-H), 7.25 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, C_{6'}-H), 7.61 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C_{2'}-H), 8.03 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C_{7'}-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.1, 28.5, 29.9, 37.2, 69.2, 83.6, 105.0, 113.3, 122.2, 124.3, 125.6, 129.5, 132.5, 135.1, 149.6; IR (ATR) ν_{max} 1730 (CO) cm⁻¹. FABHRMS *m/z*: 353.1297 (calcd for C₁₇H₂₃NO₅S: 353.1297).

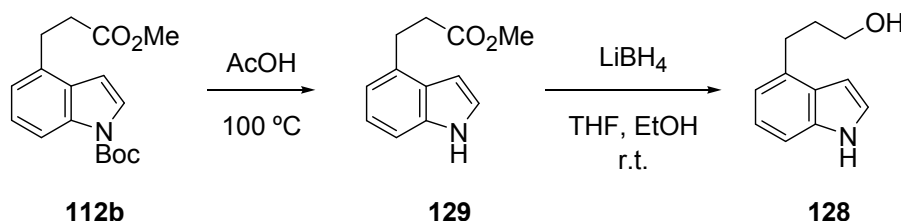
3-(Indol-4-yl)propyl acetate (**127**).



A mixture of alcohol **114** (92.4 mg, 0.336 mmol) in AcOH (4.2 mL, 73.4 mmol) was stirred at 100 °C for 14 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (13 mL), and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (7 mL) and brine (9 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 4.2 g, *n*-hexane-AcOEt=7:1 to 5:1) to afford acetate **127** (62.0 mg, 85%) as a yellow oil.

127: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.07 (3H, s, CH_3CO), 2.09 (2H, tt, $J=11.4$, 7.6 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.99 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.13 (2H, dd, $J=11.4$, 5.7 Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.57 (1H, ddd, $J=3.3$, 1.1, 1.1 Hz, $\text{C}_3'\text{-H}$), 6.93 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_5'\text{-H}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.4$, 7.4 Hz, $\text{C}_6'\text{-H}$), 7.21 (1H, dd, $J=3.3$, 2.8 Hz, $\text{C}_2'\text{-H}$), 7.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz, $\text{C}_7'\text{-H}$), 8.21 (1H, br s, N-H , exchangeable with CD_3OD); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.0, 29.3, 29.7, 64.2, 100.8, 109.1, 119.2, 122.2, 123.7, 127.2, 133.4, 135.8, 171.2; IR (ATR) ν_{max} 3411 (NH), 1714 (CO) cm^{-1} . FABHRMS m/z : 217.1097 (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 217.1103).

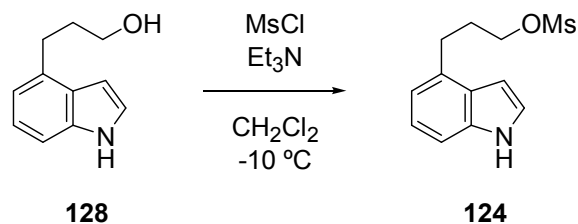
3-(Indol-4-yl)propan-1-ol (**128**).



A mixture of ester **112b** (432.6 mg, 1.43 mmol) in AcOH (18.0 mL, 315 mmol) was stirred at 100 °C for 19 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (25 mL), and the organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (8 mL) and brine (8 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo* to afford crude ester **129** (296.8 mg) as a brown oil. To a solution of ester **129** in THF (5.6 mL) and EtOH (1.4 mL) was added LiBH_4 (85.0 mg, 3.51 mmol, 2.46 Meq.) at room temperature and the mixture was stirred at the same temperature for 40 min. A mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (5 mL) and H_2O (8 mL) at 0 °C, then the mixture was extracted with AcOEt (20 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 8 g, *n*-hexane-AcOEt=3:1 to 7:3) to afford alcohol **128** (230.4 mg, 2 steps 92%) as a yellow oil.

128: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.29 (1H, t, $J=5.7$ Hz, O-H , exchangeable with CD_3OD), 2.04 (2H, tt, $J=11.4$, 7.6 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.01 (2H, t, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.72 (2H, dd, $J=11.4$, 5.7 Hz, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.61 (1H, ddd, $J=3.3$, 1.1, 1.1 Hz, $\text{C}_3'\text{-H}$), 6.95 (1H, dd, $J=7.5$, 1.1 Hz, $\text{C}_5'\text{-H}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.5$, 7.5 Hz, $\text{C}_6'\text{-H}$), 7.21 (1H, dd, $J=3.3$, 2.8 Hz, $\text{C}_2'\text{-H}$), 7.27 (1H, d, $J=7.5$ Hz, $\text{C}_7'\text{-H}$), 8.18 (1H, br s, N-H , exchangeable with CD_3OD); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 29.6, 33.2, 62.7, 100.8, 109.0, 119.1, 122.1, 123.7, 127.2, 134.0, 135.7; IR (ATR) ν_{max} 3500-3200 (NH, OH) cm^{-1} . FABHRMS m/z : 175.0996 (calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: 175.0997)

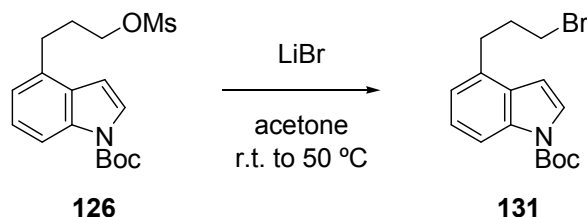
3-(Indol-4-yl)propyl methanesulfonate (**124**).



According to the same manner as described before, mesylate **124** was obtained as a yellow oil in 91% yield from alcohol **128**.

124: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.20 (2H, m, C₂-H), 2.97 (3H, s, CH₃SO₂), 3.05 (2H, t, *J*=7.3 Hz, C₃-H), 4.25 (2H, t, *J*=6.2 Hz, C₁-H), 6.62 (1H, ddd, *J*=3.8, 1.3, 0.7 Hz, C_{3'}-H), 6.93 (1H, dd, *J*=7.7, 0.7 Hz, C_{5'}-H), 7.14 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, C_{6'}-H), 7.23 (1H, dd, *J*=3.8, 3.2 Hz, C_{2'}-H), 7.28 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C_{7'}-H), 8.22 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 29.1, 29.7, 37.3, 69.3, 100.7, 109.4, 119.4, 122.2, 123.9, 127.1, 132.3, 135.8; IR (ATR) ν_{max} 3320 (NH) cm⁻¹. FABHRMS *m/z*: 253.0791 (calcd for C₁₂H₁₅NO₃S: 253.0773).

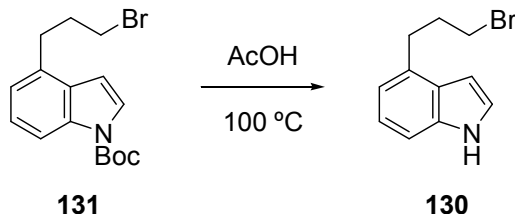
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propyl bromide (**131**).



Under an argon atmosphere, a mixture of mesylate **126** (193.4 mg, 0.547 mmol) and LiBr (100.1 mg, 1.16 mmol) in acetone (5.0 mL) was stirred at room temperature for 1 h, and then stirred at 50 °C for 9 h. After the mixture was filtered and the precipitate was washed with AcOEt, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 7.7 g, *n*-hexane-AcOEt=50:1) to afford bromide **131** (176.9 mg, 96%) as a colorless oil.

131: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.25 (2H, tt, *J*=7.3, 6.5 Hz, C₂-H), 3.03 (2H, t, *J*=7.3 Hz, C₃-H), 3.41 (2H, t, *J*=6.5 Hz, C₁-H), 6.66 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C_{3'}-H), 7.07 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C_{5'}-H), 7.25 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C_{6'}-H), 7.61 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C_{2'}-H), 8.02 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C_{7'}-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 31.1, 33.4, 33.6, 83.7, 105.3, 113.3, 122.5, 124.3, 125.6, 129.7, 132.9, 135.2, 149.8; IR (ATR) ν_{max} 1730 (CO) cm⁻¹. FABHRMS *m/z*: 337.0662 (calcd for C₁₆H₂₀BrNO₂: 337.0677).

3-(Indol-4-yl)propyl bromide (**130**).



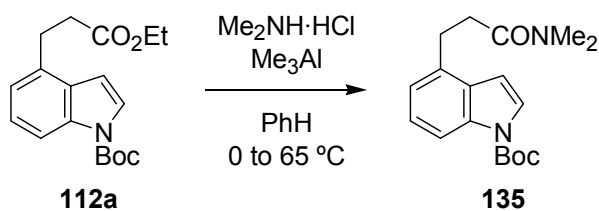
A mixture of bromide **131** (325.0 mg, 0.961 mmol) in AcOH (11.4 mL) was stirred at 100 °C for 56 h, then the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 11.8 g, *n*-hexane-AcOEt=35:1 to 24:1) to afford bromide **130** (195.2 mg, 85%) as pale green prisms.

130: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.25 (2H, tt, *J*=7.3, 6.5 Hz, C₂-H), 3.03 (2H, t, *J*=7.3 Hz, C₃-H), 3.41 (2H, t, *J*=6.5 Hz, C₁-H), 6.66 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₃-H), 7.07 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 7.20 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.25 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂-H), 7.34 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 8.20 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 31.1, 33.4, 33.6, 105.3, 113.3, 122.5, 124.3, 125.6, 129.7, 132.9, 135.2; IR (ATR) ν_{max} 3400 (NH) cm⁻¹. FABHRMS *m/z*: 237.0153 (calcd for C₁₂H₁₁BrN: 237.0153).

第 8 章

第 1 節の実験

3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N,N*-dimethylpropanamide (**135**).

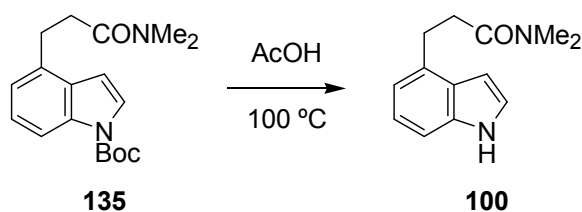


Under an argon atmosphere, to a suspension of Me₂NH·HCl (268.4 mg, 3.29 mmol) in dry benzene (5.5 mL) was added Me₃Al (2 M in heptane solution, 1.6 mL, 3.20 mmol) dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After a solution of ester **112a** (504.3 mg, 1.59 mmol) in dry benzene (7.0 mL) was added to the above mixture at 0 °C, the reaction mixture was stirred at 65 °C for 7 h and quenched with H₂O (8.0 mL) at 0 °C. After addition of 10% HCl aq. (2.4 mL), the mixture was extracted with AcOEt (15 mL x 3). Combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL), and brine (12 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column

chromatography (SiO₂ neutral, 17 g, benzene-AcOEt=6:1 to 4:1) to afford amide **135** (480.8 mg, 96%) as a colorless oil.

135: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.68 (2H, t, *J*=7.9 Hz, C₂-H₂), 2.86 (3H, s, NCH₃), 2.94 (3H, s, NCH₃), 3.22 (2H, t, *J*=7.9 Hz, C₃-H₂), 6.66 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₃'-H), 7.07 (1H, d, *J*=7.1 Hz, C₅'-H), 7.24 (1H, dd, *J*=7.1, 7.7 Hz, C₆'-H), 7.60 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂'-H), 8.03 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C₇'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.1, 28.5, 34.4, 35.4, 37.1, 83.6, 105.3, 113.2, 122.1, 124.3, 125.6, 129.6, 133.7, 135.1, 149.7, 172.2; IR (neat) ν_{max} 1734 (CO), 1653 (CO) cm⁻¹. FABHRMS *m/z*: 317.1872 (calcd for C₁₈H₂₅N₂O₃: 317.1865).

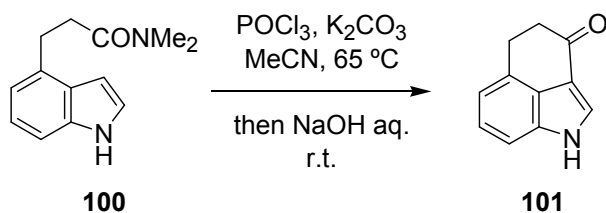
N,N-Dimethyl 3-(indol-4-yl)propanamide (**100**).



A solution of *N*-Boc amide **135** (706.7 mg, 2.23 mmol) in AcOH (29.0 mL, 507 mmol) was stirred at 100 °C for 22 h and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 18 g, benzene-AcOEt=4:1 to 2:1) to afford *N*-free amide **100** (420.1 mg, 87%) as colorless prisms.

100: Mp 117.0-118.0 °C (lit.^{15b} 117.0-118.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 2.75 (2H, t, *J*=7.8 Hz, C₂-H₂), 2.78 (3H, s, NCH₃), 2.87 (3H, s, NCH₃), 3.16 (2H, t, *J*=7.8 Hz, C₃-H₂), 6.50 (1H, dd, *J*=3.1, 0.9 Hz, C₃'-H), 6.83 (1H, dd, *J*=7.6, 0.9 Hz, C₅'-H), 7.01 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆'-H), 7.21 (1H, d, *J*=3.1 Hz, C₂'-H), 7.23 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇'-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ = 29.1, 34.5, 35.5, 37.2, 100.7, 109.3, 119.1, 122.1, 123.9, 127.1, 133.5, 135.8, 172.8; IR (ATR) ν_{max} 3208 (NH), 1631 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 216.1249 (calcd for C₁₃H₁₆N₂O: 216.1263).

Intramolecular Vilsmeier-Haack reaction of amide **100**.

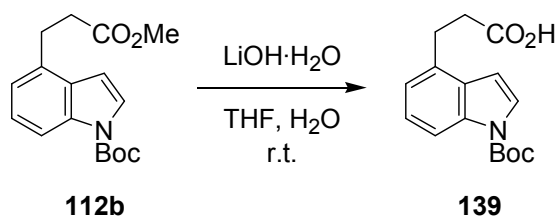


To a solution of amide **100** (45.3 mg, 0.209 mmol) in dry MeCN (0.6 mL) was added K₂CO₃

(75.4 mg, 0.546 mmol) and POCl₃ (70.0 μL, 0.751 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 65°C for 3 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL), and the aqueous layer was washed with AcOEt (4 mL x 2). After the aqueous layer was basified by 5N NaOH aq. to pH 12, the mixture was extracted with AcOEt (11 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 5.4 g, benzene-AcOEt=7:1 to 9:2) to afford *N*-free ketone **101** (26.5 mg, 74%) as yellow prisms.

101: Mp 183.5-184.0 °C (lit.^{15b} 184.0 °C); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.90 (2H, t, *J*=7.0 Hz, C₅-H₂), 3.37 (2H, t, *J*=7.0 Hz, C₄-H₂), 7.11 (1H, dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, Ar-H), 7.25 (2H, dd, *J*=7.5, 7.5 Hz, Ar-H), 7.31 (1H, dd, *J*=7.5, 0.9 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, *J*=2.7 Hz, Ar-H), 9.09 (1H, br s, N-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) 27.7, 39.9, 109.2, 114.3, 118.5, 123.8, 124.3, 129.1, 129.3, 133.6, 194.5; IR (ATR) ν_{max} 3500-3250 (NH), 1650 (CO). HRFABMS *m/z*: 172.0770 (calcd for C₁₁H₁₀NO: 172.0762).

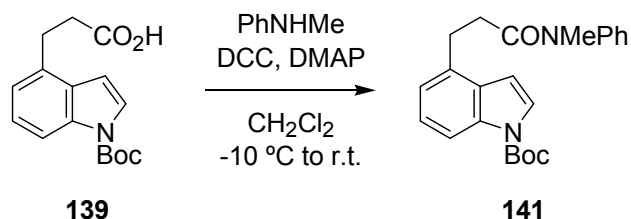
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoic acid (**139**).



A mixture of ester **112b** (157.1 mg, 0.518 mmol) and LiOH·H₂O (330.4 mg, 7.87 mmol) in THF (2.4 mL) and H₂O (2.4 mL) was stirred at room temperature for 5 h. After the reaction mixture was acidified by 6N HCl aq. to pH 2, the mixture was extracted with AcOEt (9 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 6.4 g, *n*-hexane-AcOEt=10:1 to 10:3) to afford carboxylic acid **139** (149.7 mg, 99%) as colorless prisms.

139: Mp 131.5-132.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.77 (2H, t, *J*=7.9 Hz, C₂-H₂), 3.21 (2H, t, *J*=7.9 Hz, C₃-H₂), 6.64 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C_{3'}-H), 7.07 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C_{5'}-H), 7.25 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C_{6'}-H), 7.61 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C_{2'}-H), 8.03 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C_{7'}-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 27.8, 28.0, 34.9, 83.7, 105.1, 113.6, 122.0, 124.4, 125.8, 129.5, 132.3, 135.2, 149.7, 178.9; IR (ATR) ν_{max} 3200-2600 (OH), 1726 (CO), 1693 (CO) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 290 [(M+H)⁺]. Anal. Calcd for C₁₆H₁₉NO₄: C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84. Found: C, 66.37; H, 6.63; N, 4.73.

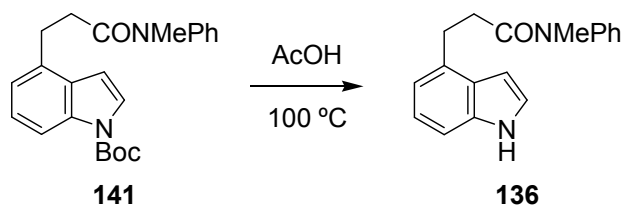
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N*-methyl-*N*-phenylpropanamide (**141**).



To a solution of carboxylic acid **139** (100.4 mg, 0.347 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added *N*-methylaniline (75.0 mL, 0.692 mmol) at room temperature, and was cooled to -10 °C. After DCC (142.4 mg, 0.690 mmol) and DMAP (10.5 mg, 85.9 μmol) were added to the above mixture, the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (3 mL), and the resultant precipitate was dissolved with H₂O (3 mL). The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (12 mL x 2), and the combined organic layer was washed with brine (6 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 7.2 g, *n*-hexane-AcOEt=5:1 to 3:1) to afford anilide **141** (112.3 mg, 86%) as a colorless oil.

141: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 2.44 (2H, t, *J*=7.8 Hz, C₂-H₂), 3.14 (2H, t, *J*=7.8 Hz, C₃-H₂), 3.25 (3H, s, NCH₃), 6.40 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₃-H), 6.91 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 6.97 (2H, d, *J*=7.0 Hz, Ar-H), 7.17 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.27-7.33 (3H, m, Ar-H), 7.51 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 7.97 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 29.1, 35.2, 37.4, 83.6, 105.3, 113.2, 122.3, 124.3, 125.5, 127.3, 127.7, 129.6, 129.7, 133.5, 135.1, 144.0, 149.8, 172.4; IR (ATR) ν_{max} 1724(CO), 1649 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 379.2023 (calcd for C₂₃H₂₇N₂O₃: 379.2022).

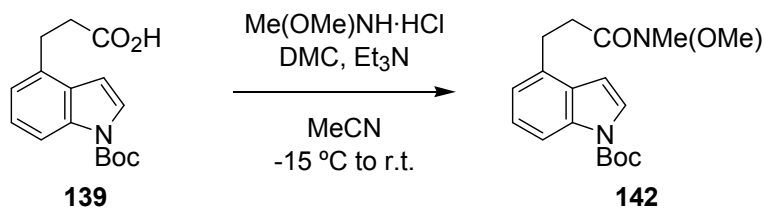
N-Methyl-*N*-phenyl 3-(indol-4-yl)propanamide (**136**).



A solution of *N*-Boc amide **141** (397.7 mg, 1.05 mmol) in AcOH (13.2 mL, 231 mmol) was stirred at 100 °C for 12 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved with AcOEt (25 mL), and the organic layer was washed with 5N NaOH aq. (3 mL), and brine (7 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 12.8 g, *n*-hexane-AcOEt=3:1 to 2:1) to afford *N*-free amide **136** (262.4 mg, 89%) as a yellow oil.

136: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2.51 (2H, t, $J=8.1$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 3.20 (2H, t, $J=8.1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}_2$), 3.27 (3H, s, NCH_3), 6.36 (1H, br s, $\text{C}_3\text{'-H}$), 6.80 (1H, d, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$), 7.01 (2H, d, $J=7.1$ Hz, $\text{C}_2\text{'},6\text{'-H}$), 7.06 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.7$, 2.6 Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 7.23 (1H, d, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$), 7.27-7.33 (3H, m, $\text{C}_3\text{'},4\text{'},5\text{'-H}$), 8.15 (1H, br s, N-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 29.6, 35.1, 37.4, 100.8, 109.1, 119.1, 122.1, 123.6, 127.1, 127.3, 127.6, 129.6, 133.3, 135.7, 144.1, 172.8; IR (ATR) ν_{max} 3282 (NH), 1633 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 279.1498 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 279.1497).

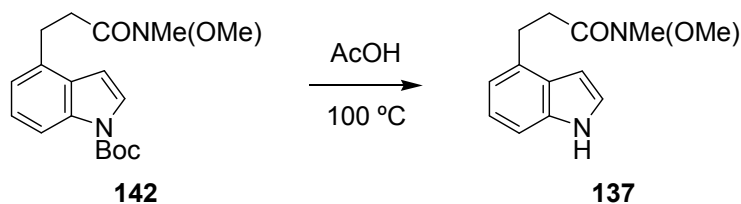
3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N*-methoxyl-*N*-methylpropanamide (142).



To a solution of carboxylic acid **139** (398.9 mg, 1.38 mmol) in dry MeCN (10.3 mL) was added *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (385.0 mg, 3.95 mmol) at room temperature, and the mixture was cooled to 0 °C. After Et_3N (1.60 mL, 11.5 mmol) was added to the reaction mixture over 5 min, the mixture was cooled to -15 °C. A solution of DMC in CH_2Cl_2 solution (1M, 3.20 mL, 3.20 mmol) was added to the mixture over 20 min, and the reaction mixture was stirred at -10 °C for 4 h and was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched with sat. K_2CO_3 aq. (10 mL), and the resultant precipitate was dissolved with H_2O (10 mL). The mixture was extracted with AcOEt (30 mL x 2), and the combined organic layer was washed with brine (15 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 23 g, benzene-AcOEt=10:1) to afford *N*-Boc amide **142** (416.7 mg, 91%) as a colorless oil.

142: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.81 (2H, t, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}_2$), 3.18 (3H, s, NCH_3), 3.20 (2H, t, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}_2$), 3.57 (3H, s, OCH_3), 6.67 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$), 7.24 (1H, dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.60 (1H, d, $J=3.8$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8.01 (1H, d, $J=7.8$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 27.9, 28.2, 32.2, 33.2, 61.2, 83.7, 105.4, 113.3, 122.2, 124.4, 125.6, 129.6, 133.6, 135.2, 149.8, 173.8; IR (ATR) ν_{max} 1732 (CO), 1662 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 333.1798 (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$: 333.1814).

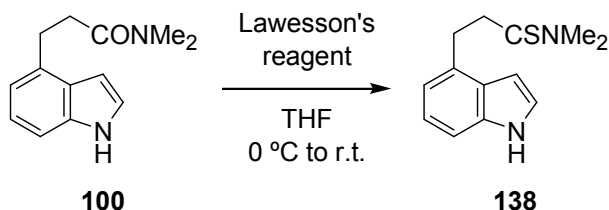
N-Methoxyl-*N*-methyl 3-(indol-4-yl)propanamide (**137**).



A solution of *N*-Boc amide **142** (84.4 mg, 0.254 mmol) in AcOH (3.2 mL, 56.0 mmol) was stirred at 100 °C for 21 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 4.2 g, benzene-AcOEt=8:1 to 4:1) afforded *N*-free amide **137** (52.6 mg, 89%) as a yellow oil.

137: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.87 (2H, t, *J*=8.1 Hz, C₂-H₂), 3.20 (3H, s, NCH₃), 3.26 (2H, t, *J*=8.1 Hz, C₃-H₂), 3.58 (3H, s, OCH₃), 6.63 (1H, ddd, *J*=3.0, 2.2, 1.1 Hz, C₃-H), 6.98 (1H, dd, *J*=7.6, 1.1 Hz, C₅-H), 7.14 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.22 (1H, dd, *J*=3.0, 2.8 Hz, C₂-H), 7.28 (1H, dd, *J*=7.6, 1.1 Hz, C₇-H), 8.20 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.4, 32.2, 33.0, 61.2, 100.9, 109.2, 119.1, 122.2, 123.8, 127.1, 133.4, 135.8, 174.2; IR (ATR) ν_{max} 3400-3286 (NH), 1637 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 233.1283 (calcd for C₁₃H₁₇N₂O₂: 233.1290).

N,N-Dimethyl 3-(indol-4-yl)propanthioamide (**138**).

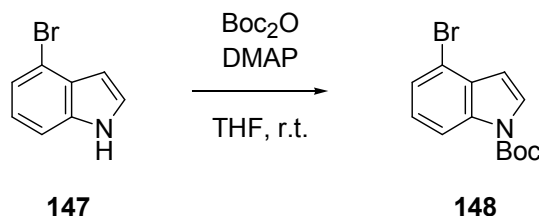


To a solution of amide **100** (128.0 mg, 0.592 mmol) in THF (1.8 mL) was added Lawesson's reagent (167.0 mg, 0.413 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. After MeOH (2.5 mL) was added to the mixture and being stirred at room temperature for 5 min, the mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (2 mL), followed by addition of H₂O (3 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (13 mL x 2), and the combined organic layer was washed with brine (6 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ neutral, 12.5 g, benzene-AcOEt =1:0 to 20:1) to afford thioamide **138** (127.3 mg, 93%) as colorless plates.

138: Mp 89.5-90.4 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.05 (3H, s, NCH₃), 3.21 (2H, dd, *J*=10.3, 8.4 Hz, C₂-H₂), 3.41 (2H, dd, *J*=10.3, 8.4 Hz, C₃-H₂), 3.46 (3H, s, NCH₃), 6.67 (1H, ddd, *J*=3.1, 2.2, 0.9 Hz, C₃-H), 6.97 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 7.13 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz,

N-H, exchangeable with D₂O); IR (ATR) ν_{\max} 3359 (NH), 1707 (CO), 1672 (CO) cm⁻¹. LREIMS m/z : 143 (M⁺, 59), 101 (base peak). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.²³

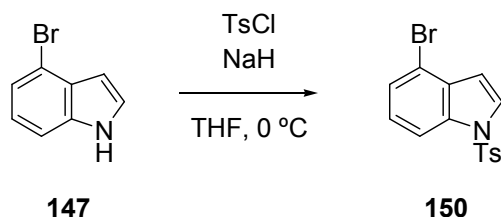
***tert*-Butyl 4-bromoindole-1-carboxylate (**148**).**



Under an argon atmosphere, to a solution of 4-bromoindole (**147**) (410.8 mg, 2.01 mmol) in THF (4.5 mL) were added Boc₂O (606.5 mg, 2.78 mmol) and DMAP (27.8 mg, 0.228 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (4 mL), followed by extraction with Et₂O (15 mL). The organic layer was washed with sat. NH₄Cl aq. (5 mL) and brine (4 mL x 2), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂ neutral, 27 g, *n*-hexane-AcOEt=95:1 to 90:1) to afford *N*-Boc indole **148** (599.3 mg, quant.) as a colorless oil.

148: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 6.64 (1H, dd, J =3.8, 0.7 Hz, C₃-H), 7.17 (1H, dd, J =7.9, 7.9 Hz, C₆-H), 7.39 (1H, dd, J =7.9, 0.7 Hz, C₅-H), 7.64 (1H, d, J =3.8 Hz, C₂-H), 8.11 (1H, d, J =7.9 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 84.3, 107.1, 114.2, 114.7, 125.1, 125.5, 126.5, 131.1, 135.6, 149.5; IR (ATR) ν_{\max} 1739 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 295.0213 (calcd for C₁₃H₁₄BrNO₂: 295.0208).

4-Bromo-1-*p*-toluenesulfonylindole (150**).**

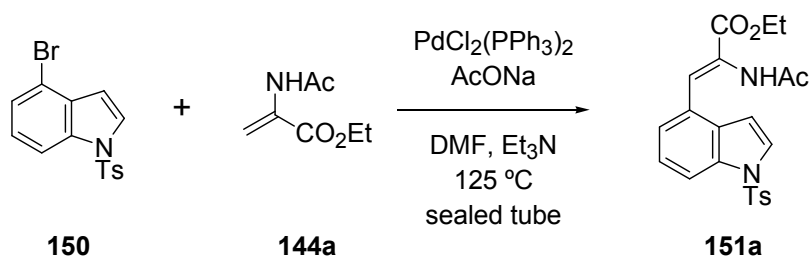


Under an argon atmosphere, to a solution of 4-bromoindole (**147**) (990.0 mg, 4.85 mmol) in THF (20.0 mL) was added NaH (60%, 320.0 mg, 8.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After TsCl (1.35 g, 7.08 mmol) was added to the mixture, the reaction media was stirred at the same temperature for 1.5 h. The mixture was quenched with H₂O, and then AcOEt (60 mL) was added. The mixture was stirred at room

temperature for 10 min, and the organic layer was separated. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL x 2) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from the mixture of *n*-hexane-AcOEt to afford *N*-Ts indole **150** (1.558 g, 92%) as colorless prisms.

150: Mp 119.0-119.5 °C (lit.²⁵ 119.0-121.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 6.73 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₃-H), 7.17 (1H, dd, *J*=8.3, 8.3 Hz, C₆-H), 7.24 (2H, d, *J*=8.1 Hz, C_{3',5'}-H), 7.39 (1H, d, *J*=8.3 Hz, C₅-H), 7.62 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 7.76 (2H, d, *J*=8.1 Hz, C_{2',6'}-H), 7.94 (1H, d, *J*=8.3 Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{max} 1360 (ArSO₂N) cm⁻¹. LREIMS *m/z*: 351 [M⁺(⁸¹Br), 52], 349 [M⁺(⁷⁹Br), 48], 91 (base peak). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.²⁵

Ethyl (*Z*)-2-acetamido-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)indol-4-yl]-2-propenoate (**151a**).

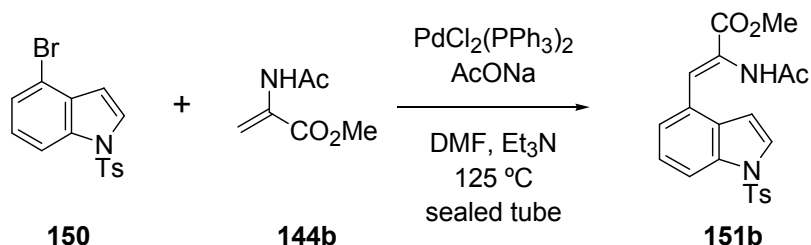


A mixture of 4-bromoindole **150** (91.3 mg, 0.261 mmol), dehydroalanine **144a** (63.4 mg, 0.403 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (21.7 mg, 30.9 μmol), and AcONa (94.0 mg, 1.15 mmol) in Et₃N (0.80 mL)-DMF (0.45 mL) was heated at 125 °C for 7 h in a sealed tube. The reaction mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL) and then filtered through a Celite pad. The Celite pad was thoroughly washed with AcOEt and H₂O and the separated aqueous layer was extracted with AcOEt (10 mL x 3). The combined organic layer was washed with 10% HCl aq. (4 mL), sat. NaHCO₃ aq. (6 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with PhH to afford acrylate **151a** (50.3 mg, 45%) as a colorless prisms. The mother liquid was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 5.0 g, benzene-AcOEt=1:0 to 2:1) to afford acrylate **151a** (22.7 mg, 21%) as colorless prisms.

151a: Mp 195.5.0-196.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.23 (3H, t, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.90 (3H, s, CH₃CO), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 4.16 (2H, q, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 6.89 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₃-H), 7.27 (1H, s, C₃-H), 7.37 (1H, dd, *J*=8.4, 8.4 Hz, C₆-H), 7.38 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, d, *J*=8.4 Hz, C₅-H), 7.86 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂-H), 7.92 (1H, d, *J*=8.4 Hz, C₇-H), 9.57 (1H, br s, AcN-H); ¹³C-NMR (125

MHz, DMSO-*d*₆) δ = 14.0, 21.0, 22.2, 60.8, 107.5, 113.5, 123.5, 124.6, 125.6, 126.6, 126.7, 127.4, 128.6, 129.8, 130.2, 134.0, 134.1, 145.6, 164.8, 169.3; IR (ATR) ν_{\max} 3259 (NH), 1709 (CO), 1655 (CO), 1369, 1277, 1246 (ArSO₂N) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 427.1301 (calcd for C₂₂H₂₃N₂O₅S: 427.1328).

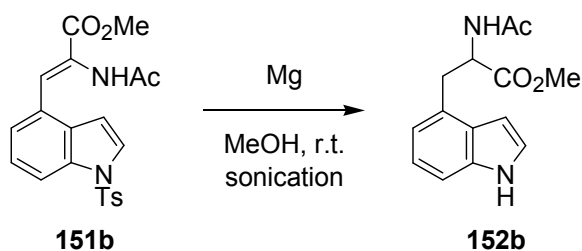
Methyl (Z)-2-acetamido-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)indol-4-yl]-2-propenoate (151b).



According to the same procedure as described above, acrylate **151b** was obtained as colorless prisms in 79% yield from 4-bromoindole **150** and dehydroalanine **144b**.

147b: Mp 170.5-171.5 °C (lit.²³ 171.0-173.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.90 (3H, s, CH₃CO), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 3.71 (3H, s, CO₂CH₃), 6.89 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₃-H), 7.30 (1H, s, C₃-H), 7.37 (1H, dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, C₆-H), 7.38 (2H, d, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₅-H), 7.85 (2H, d, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 7.92 (1H, d, *J*=7.9 Hz, C₇-H), 9.55 (1H, br s, AcN-H); IR (ATR) ν_{\max} 3261 (NH), 1722 (CO), 1658 (CO), 1367, 1282, 1246 (ArSO₂N) cm⁻¹. LREIMS *m/z*: 412 (M⁺, 42), 370 (12), 183 (78), 155 (base peak), 91 (51). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.²³

Methyl 2-acetoamido-3-(indol-4-yl)propanoate (152b).

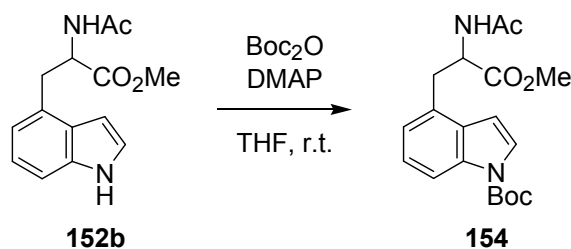


Under an argon atmosphere, to a mixture of dehydroalanine **151b** (483.0 mg, 1.17 mmol) in dry MeOH (16.0 mL) was added magnesium turnings (249.0 mg, 10.2 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h with sonication, and was stirred for additional 2.5 h. The mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl aq. (9.0 mL), and then H₂O (9.0 mL) and AcOEt (5.0 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with AcOEt (40 mL x 3), and the combined organic layer was washed with sat.

NaHCO₃ aq. (20 mL), and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 11.7 g, benzene-AcOEt=3:1 to 2:1) to afford arylalanine **152b** (273.9 mg, 90%) as a yellow oil.

152b: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.93 (3H, s, CH₃CO), 3.38 (1H, dd, *J*=13.9, 5.6 Hz, C₃-H), 3.46 (1H, dd, *J*=13.9, 5.9 Hz, C₃-H), 3.70 (3H, s, OCH₃), 5.00 (1H, ddd, *J*=8.0, 5.9, 5.6 Hz, C₂-H), 5.92 (1H, d, *J*=8.0 Hz, amide NH), 6.57 (1H, ddd, *J*=3.2, 2.2, 1.1 Hz, C₃-H), 6.83 (1H, d, *J*=7.2 Hz, C₅-H), 7.12 (1H, dd, *J*=7.2, 7.2 Hz, C₆-H), 7.23 (1H, dd, *J*=3.2, 2.5 Hz, C₂-H), 7.32 (1H, d, *J*=7.2 Hz, C₇-H), 8.24 (1H, br s, indole N-H); IR (ATR) ν_{max} 3288 (NH), 1736 (CO), 1653 (CO) cm⁻¹. LREIMS (70 eV) *m/e*: 261 [(M+H)⁺, 20], 260 (M⁺, base peak), 201 (100), 170 (65), 159 (51), 131 (100), 130 (100). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

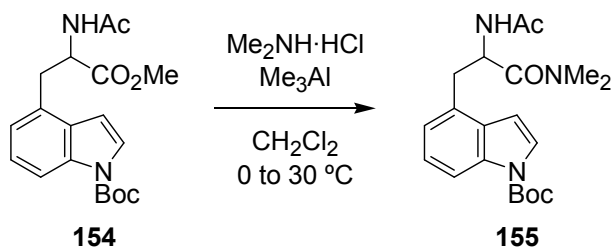
Methyl 2-acetoamido-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate (**154**).



Under an argon atmosphere, a mixture of indolyalanine **152b** (265.7 mg, 1.02 mmol), DMAP (13.7 mg, 0.112 mmol) and Boc₂O (280.5 mg, 1.29 mmol) in dry THF (7.5 mL) was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 15 g, benzene-AcOEt=4:1 to 2:1) to afford *N*-Boc-indolyalanine **154** (357.2 mg, 97%) as a colorless oil.

154: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 1.95 (3H, s, CH₃CO), 3.35 (1H, dd, *J*=13.9, 5.2 Hz, C₃-H), 3.41 (1H, dd, *J*=13.9, 6.0 Hz, C₃-H), 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.97 (1H, ddd, *J*=6.8, 6.0, 5.2 Hz, C₂-H), 5.93 (1H, d, *J*=6.8 Hz, amide N-H), 6.61 (1H, dd, *J*=3.8, 0.5 Hz, C₃-H), 6.93 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C₆-H), 7.23 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₅-H), 7.60 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂-H), 8.07 (1H, dd, *J*=7.8 Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{max} 3379 (NH), 1732 (CO), 1657 (CO) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 361 [(M+H)⁺], 360 (M⁺). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

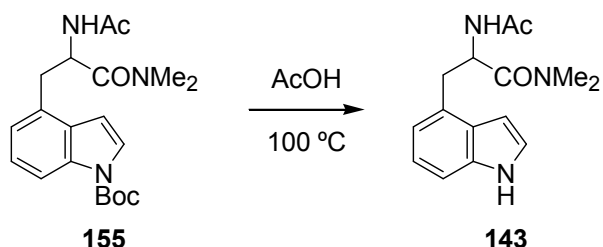
2-Acetoamido-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N,N*-dimethylpropanamide (155).



Under an argon atmosphere, to a solution of $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (136.0 mg, 1.67 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added Me_3Al (2 M in heptane solution, 2.20 mL, 4.40 mmol) dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After a solution of ester **154** (305.0 mg, 0.846 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4.5 mL) was added at 0 °C, the reaction mixture was stirred at 30 °C for 26 h. After the mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (8.0 mL) at 0 °C, H_2O (5.0 mL) and 10% HCl aq. (2.4 mL) was added. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (25 mL x 3). Combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 aq. (15 mL), and brine (25 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 neutral, 9.5 g, $\text{AcOEt-EtOH}=1:0$ to $12:1$) to afford amide **155** (207.0 mg, 66%) as a colorless oil.

155: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.68 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.01 (3H, s, CH_3CO), 2.27 (3H, s, NCH_3), 2.76 (3H, s, NCH_3), 3.13 (1H, dd, $J=13.0, 9.8$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.37 (1H, dd, $J=13.0, 4.4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.23 (1H, ddd, $J=9.8, 7.9, 4.4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.57 (1H, d, $J=7.9$ Hz, amide N-H), 6.83 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.01 (1H, d, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_5\text{'-H}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.60 (1H, d, $J=3.7$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8.05 (1H, d, $J=7.6$ Hz, $\text{C}_7\text{'-H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 23.3, 28.2, 35.5, 36.7, 37.7, 49.8, 83.8, 105.5, 114.1, 123.6, 124.3, 126.0, 128.6, 130.6, 135.1, 149.7, 169.4, 171.3; IR (ATR) ν_{max} 3294 (NH), 1732 (CO), 1630 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 374.2082 (calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$: 374.2080).

N,N-Dimethyl 2-acetamido-3-(indol-4-yl)propanamide (143).

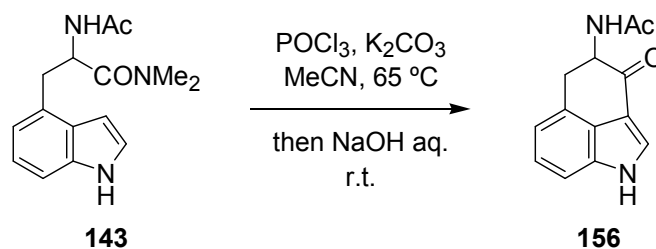


A solution of *N*-Boc amide **155** (217.2 mg, 0.582 mmol) in AcOH (7.0 mL, 122.4 mmol) was stirred at 100 °C for 22 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was

purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 6 g, AcOEt-EtOH=1:0 to 9:1 to 4:1) to afford *N*-free amide **143** (146.6 mg, 92%) as yellow prisms.

143: Mp 176.0-177.0 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.78 (3H, s, CH₃CO), 2.57 (3H, s, NCH₃), 2.67 (3H, s, NCH₃), 3.00 (1H, dd, *J*=13.3, 6.9 Hz, C₃-H), 3.11 (1H, dd, *J*=13.3, 7.8 Hz, C₃-H), 5.05 (1H, ddd, *J*=8.4, 7.8, 6.9 Hz, C₂-H), 6.53 (1H, br s, C₃-H), 6.77 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 6.96 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.23 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 7.31 (1H, dd, *J*=2.9, 2.6 Hz, C₂-H), 8.30 (1H, d, *J*=8.4 Hz, AcN-H, exchangeable with CD₃OD), 11.1 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 22.3, 35.0, 36.2, 36.3, 48.8, 99.3, 109.9, 119.2, 120.7, 124.9, 127.4, 128.6, 135.6, 168.7, 171.2; IR (ATR) ν_{max} 3300-3200 (NH), 1620 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 274.1547 (calcd for C₁₅H₁₉N₃O₂: 274.1556).

Intramolecular Vilsmeier-Haack reaction of amide **143**.

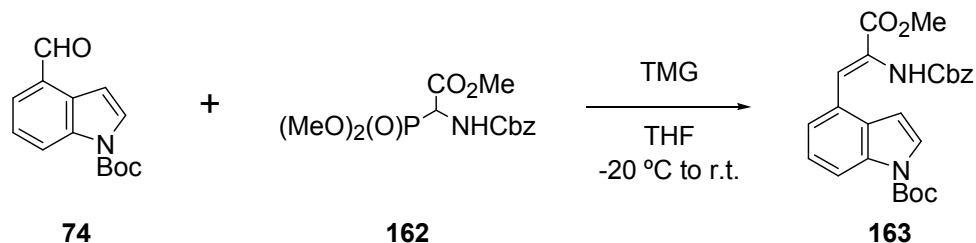


To a suspension of amide **143** (40.2 mg, 0.147 mmol) in dry MeCN (0.65 mL) was added K₂CO₃ (52.7 mg, 0.381 mmol) and POCl₃ (53.0 μL, 0.569 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 65 °C for 1 h. The reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL), and the aqueous layer was washed with AcOEt (6 mL x 2). The aqueous layer was basified by 5N NaOH aq. to pH 12. The mixture was extracted with AcOEt (12 mL x 3), and combined organic layer was washed with brine (6 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 3.7 g, benzene-AcOEt=1:1 to 0:1) to afford *N*-free ketone **156** (11.5 mg, 34%) as yellow prisms.

156: Mp 231.5-232.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ = 2.02 (3H, s, CH₃CO), 3.20 (1H, dd, *J*=15.8, 12.2 Hz, C₅-H), 3.68 (1H, dd, *J*=15.8, 6.6 Hz, C₅-H), 4.90 (1H, ddd, *J*=12.2, 6.6, 5.2 Hz, C₄-H), 7.06 (1H, d, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, *J*=7.6 Hz, Ar-H), 7.44 (1H, br s, NHAc, exchangeable with CD₃OD), 7.88 (1H, d, *J*=2.4 Hz, Ar-H), 11.30 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ = 22.9, 35.4, 57.3, 110.8, 113.6, 119.1, 124.7, 125.9, 128.6, 129.7, 134.8, 170.4, 190.2; IR (ATR) ν_{max} 3294 (NH), 1650 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 229.0989 (calcd for

C₁₃H₁₂N₂O₂: 229.0977).

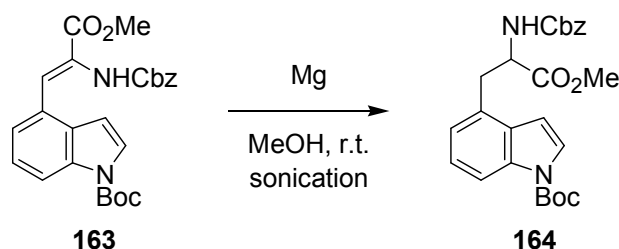
Methyl (Z)-2-benzyloxycarbonylamino-3-[1-(tert-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-2-propenoate (163).



Under an argon atmosphere, to a solution of methyl phosphonoacetate **162** (97%, 1.270 g, 3.72 mmol) in THF (4.5 mL) was added TMG (0.590 mL, 4.70 mmol) at -15 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Then aldehyde **74** (701.0 mg, 2.86 mmol) was added to the reaction mixture at -15 °C, and the mixture was stirred at -15 °C for 1 h, and at room temperature for 5 h. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (4 mL) and H₂O (12 mL) at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (23 mL x 3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂, 47 g, *n*-hexane-AcOEt=7:1 to 6:1) to afford ester **163** (1.116 g, 87%) as colorless prisms.

163: Mp 84.0-85.0 °C (lit.¹¹ 83.4-84.7 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.68 [9H, s, (CH₃)₃], 3.85 (3H, s, OCH₃), 5.07 (2H, s, OCH₂Ph), 6.38 (1H, br s, N-H, exchangeable with D₂O) 6.61 (1H, dd, *J*=3.8 Hz, C₃-H), 7.21-7.38 (6H, m, C₆-H, Ar-H), 7.43 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₅-H), 7.58 (1H, s, C₁-H), 7.58 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂-H), 8.14 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{max} 3321 (NH), 1714 (CO) cm⁻¹. LREIMS *m/z*: 451 [(M+H)⁺, 5], 450 (M⁺, 19), 394 (25), 350 (12), 286 (53), 183 (33), 155 (78), 108 (32), 91 (90), 57 (base peak). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

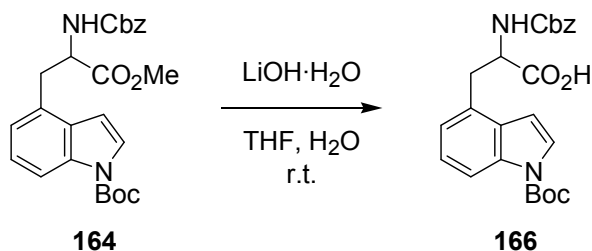
Methyl 2-benzyloxycarbonylamino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-2-propanoate (164).



Under an argon atmosphere, to a mixture of dehydroalanine **163** (180.1 mg, 0.400 mmol) in dry MeOH (5.1 mL) was added magnesium turnings (62.0 mg, 2.55 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at same temperature for 1 h with sonication, and was stirred for additional 1 h. Magnesium turnings (21.0 mg, 0.864 mmol) were added to the mixture, and the reaction mixture was further stirred at room temperature for 1 h with sonication. The mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. (4.0 mL), and then H₂O (4.0 mL) and 4% HCl aq. (1.5 mL) was added to the mixture. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL, 14 mL x 2), and the combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (7 mL), and brine (7 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂, 8.0 g, *n*-hexane-AcOEt=7:1) to afford arylalanine **164** (162.4 mg, 90%) as a colorless oil.

164: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.18 (1H, dd, *J*=13.9, 8.7 Hz, C₃-H), 3.39 (1H, dd, *J*=13.9, 5.7 Hz, C₃-H), 3.66 (3H, s, OCH₃), 4.53 (1H, dd, *J*=8.8, 5.7 Hz, C₂-H), 4.97 (1H, d, *J*=12.2 Hz, OCH₂Ph), 5.02 (1H, d, *J*=12.2 Hz, OCH₂Ph), 6.69 (1H, dd, *J*=3.8 Hz, C₃'-H), 7.03 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₅'-H), 7.19 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C₆'-H), 7.22-7.33 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂'-H), 8.01 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₇'-H); IR (ATR) ν_{max} 3348 (NH), 1728 (CO) cm⁻¹. LREIMS (70 eV) *m/z*: 453 [(M+H)⁺, 16], 452 (M⁺, 55), 396 (25), 352 (11), 245 (base peak), 220 (28), 201 (91), 174 (94), 130 (100), 91 (100), 57 (92). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

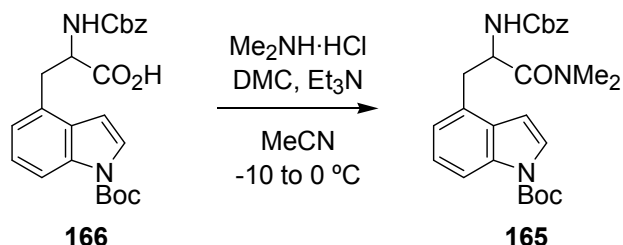
2-Benzyloxycarbonylamino-3-[(1-*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoic acid (166).



A mixture of ester **164** (369.4 mg, 0.816 mmol) and LiOH·H₂O (480.5 mg, 11.5 mmol) in THF (4.1 mL) and H₂O (4.1 mL) was stirred at room temperature for 1 h. After the reaction mixture was acidified by 6N HCl aq. to pH 2, the mixture was extracted with AcOEt (20 mL, 15 mL x 2). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂, 12.4 g, *n*-hexane-AcOEt=4:1 to 3:1) to afford carboxylic acid **166** (360.2 mg, quant.) as a colorless oil.

166: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.67 [9H, s, C(CH₃)₃], 3.35 (1H, dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, C₃-H), 3.48 (1H, dd, *J*=13.9, 5.9 Hz, C₃-H), 4.77 (1H, ddd, *J*=8.2, 6.3, 5.9 Hz, C₂-H), 5.08 (1H, d, *J*=12.2 Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, d, *J*=12.2 Hz, OCH₂Ph), 5.19 (1H, d, *J*=8.2 Hz, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.61 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C_{3'}-H), 7.00 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C_{5'}-H), 7.22 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C_{6'}-H), 7.29-7.38 (5H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C_{2'}-H), 8.07 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C_{7'}-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 35.1, 54.5, 67.1, 83.8, 105.1, 114.4, 123.5, 124.4, 126.1, 127.8, 128.2, 128.2, 128.5, 130.5, 135.3, 136.1, 149.7, 155.8, 175.7; IR (ATR) ν_{max} 3400-2800 (OH), 1726 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 438.1758 (calcd for C₂₄H₂₆N₂O₆: 438.1791).

2-Benzyloxycarbonylamino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N,N*-dimethylpropanamide (**165**).

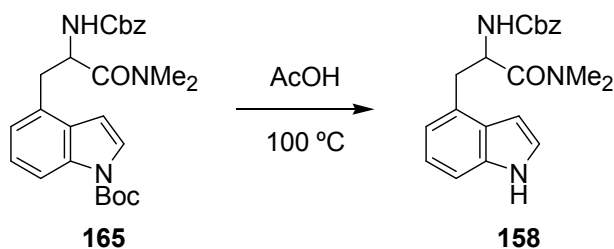


To a solution of carboxylic acid **166** (171.3 mg, 0.391 mmol) in dry MeCN (3.4 mL) was added dimethylamine hydrochloride (88.0 mg, 1.08 mmol) at room temperature, and the mixture was cooled to 0 °C. After Et₃N (0.55 mL, 3.95 mmol) was added to the reaction mixture over 5 min, the mixture was cooled to -15 °C. A solution of DMC in CH₂Cl₂ solution (1M, 1.10 mL, 1.10 mmol) was added to the mixture over 10 min, and the reaction mixture was stirred at -10 °C for 1.5 h and was stirred at 0 °C for 1.5 h. The mixture was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (4 mL), and the resultant precipitate was dissolved with H₂O (3.0 mL). The mixture was extracted with AcOEt (13 mL x 3), and the combined organic layer was washed with sat. K₂CO₃ aq. (4 mL), brine (7 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The

residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 10.8 g, *n*-hexane-AcOEt=4:1 to 3:1) to afford *N*-Boc amide **165** (169.8 mg, 93%) as a colorless oil.

165: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.68 [9H, s, (CH₃)₃], 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.16 (1H, dd, *J*=13.0, 9.8 Hz, C₃-H), 3.37 (1H, dd, *J*=13.0, 4.8 Hz, C₃-H), 4.97 (1H, ddd, *J*=9.8, 8.2, 4.8 Hz, C₂-H), 5.12 (2H, s, OCH₂Ph), 5.84 (1H, d, *J*=8.2 Hz, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.79 (1H, d, *J*=3.5 Hz, C₃-H), 7.02 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C₅-H), 7.22 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, C₆-H), 7.29-7.36 (5H, m, Ar-H), 7.59 (1H, d, *J*=3.5 Hz, C₂-H), 8.05 (1H, d, *J*=7.7 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 35.1, 36.7, 38.0, 51.3, 66.8, 83.8, 105.4, 114.1, 123.6, 124.3, 126.0, 127.0, 128.0, 128.1, 128.5, 130.5, 135.1, 136.4, 149.7, 155.7, 171.2; IR (ATR) ν_{max} 3273 (NH), 1726 (CO), 1637 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 466.2338 (calcd for C₂₆H₃₂N₃O₅: 466.2342).

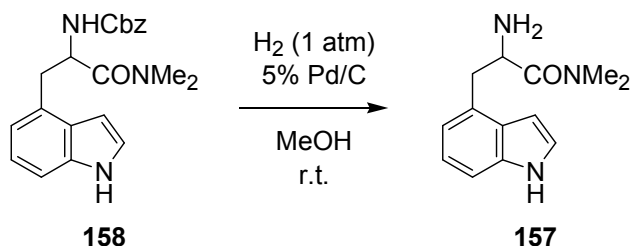
2-Benzyloxycarbonylamino-3-(indol-4-yl)-*N,N*-dimethylpropanamide (**158**).



A solution of *N*-Boc amide **165** (268.0 mg, 0.576 mmol) in AcOH (6.6 mL, 115 mmol) was stirred at 100 °C for 16 h, and the solvent was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 10.5 g, *n*-hexane-AcOEt=2:1 to 3:2) to afford *N*-free amide **158** (195.6 mg, 93%) as a yellow oil.

158: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.21 (3H, s, NCH₃), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.19 (1H, dd, *J*=12.8, 9.9 Hz, C₃-H), 3.42 (1H, dd, *J*=12.8, 4.9 Hz, C₃-H), 5.06 (1H, ddd, *J*=9.9, 8.2, 4.9 Hz, C₂-H), 5.12 (2H, s, OCH₂Ph), 5.85 (1H, d, *J*=8.2 Hz, CbzN-H, exchangeable with CD₃OD), 6.75 (1H, br s, C₃-H), 6.90 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C₅-H), 7.09 (1H, dd, *J*=7.5, 7.5 Hz, C₆-H), 7.22 (1H, dd, *J*=2.7, 2.7 Hz, C₂-H), 7.29 (1H, d, *J*=7.5 Hz, C₇-H), 7.31-7.37 (5H, m, Ar-H), 8.22 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 35.5, 36.6, 38.5, 51.2, 66.7, 100.8, 110.1, 120.5, 121.8, 124.3, 127.9, 128.0, 128.1, 128.5, 135.7, 136.5, 155.7, 171.7; IR (ATR) ν_{max} 3292 (NH), 1703 (CO), 1630 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 366.1812 (calcd for C₂₁H₂₄N₃O₃: 366.1818).

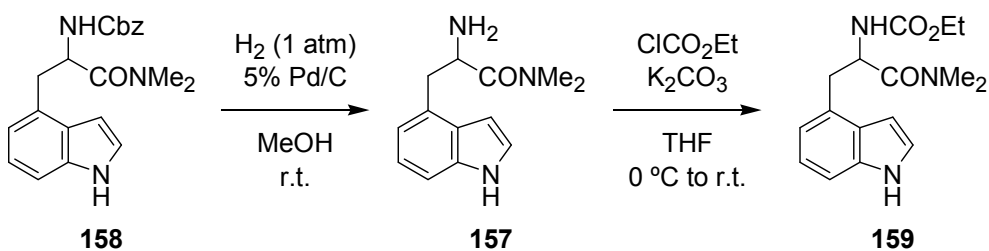
2-Amino-3-(indol-4-yl)propanamide (157).



To a solution of *N*-Cbz amide **158** (131.5 mg, 0.360 mmol) in MeOH (3.0 mL) was added 5% Pd/C (27.4 mg), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h under H₂ (1 atm). After filtration through a pad of Celite, the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 5.4 g, CHCl₃-MeOH =30:1 to 8:1) to afford *N*-free amide **157** (80.1 mg, 96%) as yellow oil.

157: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.60 (3H, s, NCH₃), 2.86 (3H, s, NCH₃), 3.09 (1H, dd, *J*=13.2, 7.5 Hz, C₃-H), 3.22 (1H, dd, *J*=13.2, 7.0 Hz, C₃-H), 4.12 (1H, dd, *J*=7.5, 7.0 Hz, C₂-H), 6.60 (1H, ddd, *J*=3.1, 2.2, 0.9 Hz, C₃-H), 6.94 (1H, dd, *J*=7.6, 0.9 Hz, C₅-H), 7.13 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.23 (1H, dd, *J*=3.1, 2.7 Hz, C₂-H), 7.30 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 8.29 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 35.7, 36.6, 40.8, 52.0, 100.8, 109.7, 120.5, 122.1, 124.1, 127.8, 129.8, 135.8, 175.0; IR (ATR) ν_{max} 3600-3100 (NH), 1620 (CO). HRFABMS *m/z*: 232.1460 (calcd for C₁₃H₁₈N₃O: 232.1450).

2-Ethoxycarbonylamino-3-(indol-4-yl)-*N,N*-dimethylpropanamide (159).

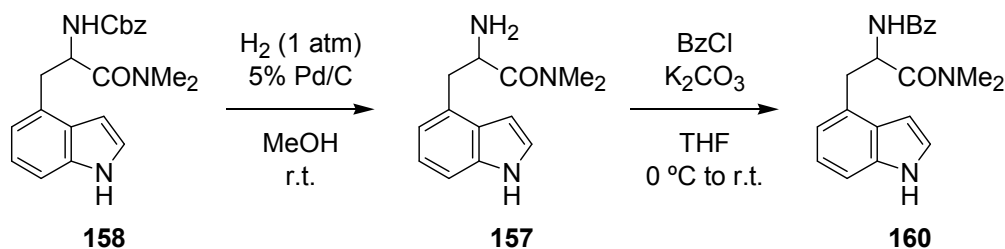


To a solution of *N*-Cbz amide **158** (60.0 mg, 0.164 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added 5% Pd/C (12.0 mg), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h under H₂ (1 atm). After filtration through a pad of Celite and concentration of the filtrate, the residue was dissolved in dry THF (1.4 mL), and K₂CO₃ (74.5 mg, 0.539 mmol) and ClCO₂Et (35.0 μL, 0.366 mmol) was added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 30 min, the mixture was quenched with H₂O (3 mL), and extracted with AcOEt (7 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (4 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 4.1 g,

n-hexane-AcOEt=3:1 to 1:1) to afford *N*-CO₂Et amide **159** (47.7 mg, 2 steps 96%) as a colorless oil.

159: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.25 (3H, t, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 2.21 (3H, s, NCH₃), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.18 (1H, dd, *J*=13.0, 9.7 Hz, C₃-H), 3.41 (1H, dd, *J*=13.0, 4.9 Hz, C₃-H), 4.13 (2H, q, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 5.04 (1H, ddd, *J*=9.7, 8.4, 4.9 Hz, C₂-H), 5.72 (1H, d, *J*=8.4 Hz, EtO₂CN-H), exchangeable with CD₃OD), 6.75 (1H, br s, C₃-H), 6.90 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 7.09 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.22 (1H, dd, *J*=2.7, 2.7 Hz, C₂-H), 7.29 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 8.31 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 14.6, 35.5, 36.6, 38.5, 51.0, 60.9, 101.0, 110.0, 120.5, 122.0, 124.2, 128.0, 128.4, 135.6, 156.0, 171.8. IR (ATR) ν_{max} 3294 (NH), 1697 (CO), 1632 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 304.1672 (calcd for C₁₆H₂₁N₃O₃: 304.1661).

2-Benzamido-3-(indol-4-yl)-*N,N*-dimethylpropanamide (**160**).

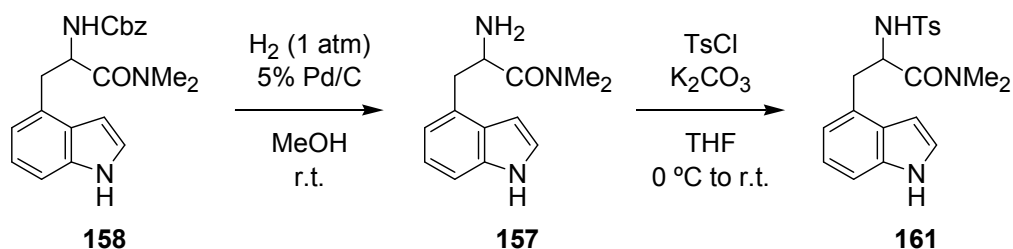


To a solution of *N*-Cbz amide **158** (110.0 mg, 0.301 mmol) in MeOH (2.4 mL) was added 5% Pd/C (23.5 mg), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2.5 h under H₂ (1 atm). After filtration through a pad of Celite and concentration of the filtrate, the residue was dissolved in dry THF (2.5 mL), and K₂CO₃ (252.0 mg, 1.82 mmol) and BzCl (60.0 μL, 0.517 mmol) were added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was quenched with H₂O (3 mL), and extracted with AcOEt (6 mL x 3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL) and brine (7 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 6.8 g, *n*-hexane-AcOEt=1:1) to afford *N*-Bz amide **160** (95.0 mg, 2 steps 94%) as colorless prisms.

160: Mp 197.0-198.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.74 (3H, s, NCH₃), 2.77 (3H, s, NCH₃), 3.20 (1H, dd, *J*=13.4, 7.7 Hz, C₃-H), 3.26 (1H, dd, *J*=13.4, 7.0 Hz, C₃-H), 5.21 (1H, dd, *J*=7.7, 7.0 Hz, C₂-H), 6.60 (1H, m, C₃-H), 6.91 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 6.97 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.23 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 7.32 (1H, dd, *J*=2.7, 2.7 Hz, C₂-H), 7.43 (2H, dd, *J*=7.4, 7.4 Hz, Ar-H), 7.51 (1H, dd, *J*=7.4, 1.5 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, dd, *J*=7.4, 1.5 Hz,

Ar-H), 8.74 (1H, d, BzN-H, exchangeable with CD₃OD), 11.07 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 35.2, 35.3, 36.4, 49.9, 99.3, 109.9, 119.5, 120.7, 124.9, 127.5, 128.1, 128.9, 131.3, 133.8, 135.7, 165.8, 171.3; IR (ATR) ν_{max} 3350-3250 (NH), 1620 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 336.1685 (calcd for C₂₀H₂₂N₃O₂: 336.1712).

3-(Indol-4-yl)-2-*p*-toluenesulfonamido-*N,N*-dimethylpropanamide (161).

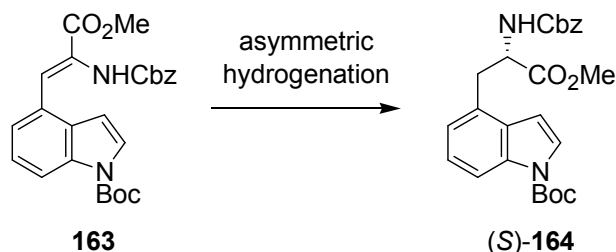


To a solution of *N*-Cbz amide **158** (110.1 mg, 0.301 mmol) in MeOH (2.4 mL) was added 5% Pd/C (24.7 mg), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h under H₂ (1 atm). After filtration through a pad of Celite and concentration of the filtrate, the residue was dissolved in dry THF (2.7 mL), and K₂CO₃ (189.5 mg, 1.37 mmol) and TsCl (90.0 mg, 0.472 mmol) were added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the mixture was quenched with H₂O (3 mL), and extracted with AcOEt (7 mL x 3). The combined organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (5 mL) and brine (7 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 6 g, CHCl₃-MeOH=35:1) to afford *N*-Ts amide **161** (93.0 mg, 2 steps 81%) as pale green prism.

161: Mp 223.0-224.0 °C; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.24 (3H, s, NCH₃), 2.34 (3H, Ar-CH₃), 2.38 (3H, s, NCH₃), 2.88 (1H, dd, *J*=13.0, 5.8 Hz, C₃-H), 3.02 (1H, dd, *J*=13.0, 8.9 Hz, C₃-H), 4.44 (1H, dd, *J*=8.9, 5.8 Hz, C₂-H), 6.20 (1H, br s, C₃-H), 6.64 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₅-H), 6.92 (1H, dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, C₆-H), 7.22 (1H, d, *J*=7.6 Hz, C₇-H), 7.27-7.29 (3H, m, C₂-H, Ar-H), 7.57 (2H, d, *J*=8.2 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, br s, TsN-H), 11.05 (1H, br s, indole N-H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 20.9, 34.9, 36.0, 36.8, 51.9, 98.7, 110.1, 119.4, 120.7, 125.0, 126.4, 127.2, 127.4, 129.1, 135.6, 138.1, 142.4, 169.9; IR (ATR) ν_{max} 3500-3200 (NH), 1620 (CO) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 386.1526 (calcd for C₂₀H₂₄N₃O₃S: 386.1538).

第 3 節の実験

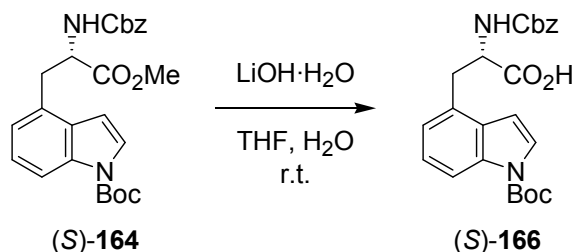
Methyl (S)-2-benzyloxycarbonylamino-3-[1-(tert-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propanoate [(S)-164].



Ester (S)-164 was obtained as a colorless oil by asymmetric hydrogenation of dehydroalanine **163** according to the reported procedure.¹¹

(S)-164: $[\alpha]_D^{24} -15.5$ (*c* 0.500, MeOH) [lit.¹¹ $[\alpha]_D -13.4$ (*c* 0.685, MeOH) for (S)-164]; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 1.67$ [9H, s, C(CH₃)₃], 3.19 (1H, dd, *J*=13.9, 8.8 Hz, C₃-H), 3.38 (1H, dd, *J*=13.9, 5.8 Hz, C₃-H), 3.66 (3H, s, OCH₃), 4.53 (1H, dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, C₂-H), 4.97 (1H, d, *J*=12.7 Hz, OCH₂Ph), 5.02 (1H, d, *J*=12.7 Hz, OCH₂Ph), 6.69 (1H, dd, *J*=3.7 Hz, C₃-H), 7.03 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₅-H), 7.20 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C₆-H), 7.23-7.33 (5H, m, Ar-H), 7.59 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 8.02 (1H, d, *J*=7.8 Hz, C₇-H). The *ee* of (S)-164 was estimated to be 99.0% by the HPLC analysis of **164**. The conditions were as follows: column, Chiralcel OD-H; eluent, *n*-hexane/2-propanol=24/1; flow rate, 1.0 mL/min; retention time, 25.5 (*S*, major) and 27.9 (*R*) min. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.¹¹

(S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-[1-(tert-butoxycarbonyl)indol-4-yl]propionic acid [(S)-166].

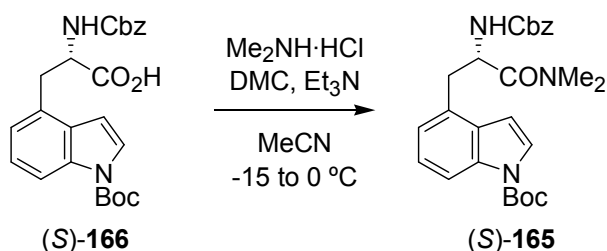


Acid (S)-166 was obtained as a colorless oil by hydrolysis of ester (S)-164 according to the same manner as described previously.

(S)-166: $[\alpha]_D^{25} +32.5$ (*c* 0.670, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.67$ [9H, s, C(CH₃)₃], 3.35 (1H, dd, *J*=13.9, 6.5 Hz, C₃-H), 3.48 (1H, dd, *J*=13.9, 5.4 Hz, C₃-H), 4.77 (1H, ddd, *J*=7.7,

6.5, 5.4 Hz, C₂-H), 5.06 (1H, d, $J=12.3$ Hz, OCH₂Ph), 5.11 (1H, d, $J=12.3$ Hz, OCH₂Ph), 5.17 (1H, d, $J=7.7$ Hz, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.61 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₃-H), 7.00 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C₅-H), 7.23 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, C₆-H), 7.28-7.38 (5H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 8.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C₇-H). Its NMR spectrum was identical with that of this authentic specimen.

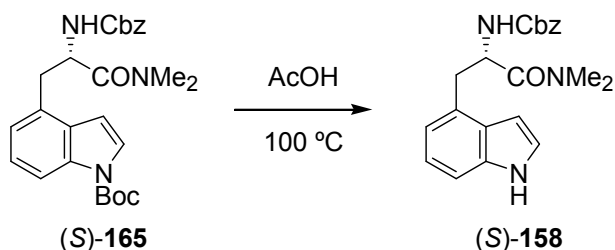
(S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol-4-yl]-*N,N*-dimethylpropanamide [(S)-165].



Amide (S)-165 was obtained as a colorless oil from carboxylic acid (S)-166 according to the same manner as described previously.

(S)-165: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +24.9$ (c 0.560, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.68 [9H, s, (CH₃)₃], 2.26 (3H, s, NCH₃), 2.75 (3H, s, NCH₃), 3.16 (1H, dd, $J=13.0, 9.9$ Hz, C₃-H), 3.37 (1H, dd, $J=13.0, 4.7$ Hz, C₃-H), 4.98 (1H, ddd, $J=9.9, 8.8, 4.7$ Hz, C₂-H), 5.12 (2H, s, OCH₂Ph), 5.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.79 (1H, d, $J=3.8$ Hz, C₃-H), 7.02 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C₅-H), 7.21 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, C₆-H), 7.30-7.39 (5H, m, Ar-H), 7.59 (1H, d, $J=3.8$ Hz, C₂-H), 8.05 (1H, d, $J=7.8$ Hz, C₇-H). Its NMR spectrum was identical with that of this authentic specimen.

***N,N*-Dimethyl (S)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-(indol-4-yl)propanamide [(S)-158].**

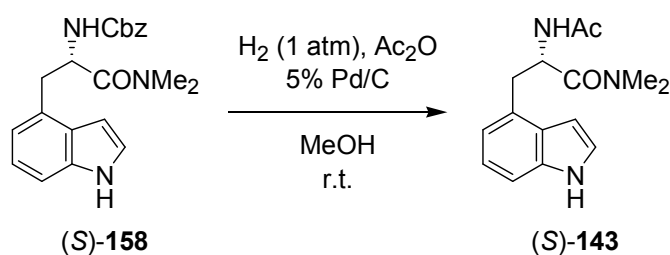


N-Free amide (S)-158 was obtained as a pale yellow oil from *N*-Boc amide (S)-165 according to the same manner as described previously.

(S)-158: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +38.2$ (c 0.560, CHCl₃); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.21 (3H, s, NCH₃), 2.73 (3H, s, NCH₃), 3.19 (1H, dd, $J=12.9, 9.9$ Hz, C₃-H), 3.42 (1H, dd, $J=12.9, 4.9$ Hz, C₃-H),

5.06 (1H, ddd, $J=9.9, 8.1, 4.9$ Hz, C₂-H), 5.12 (2H, s, OCH₂Ph), 5.85 (1H, d, $J=8.1$ Hz, CbzN-H, exchangeable with CD₃OD), 6.75 (1H, $J=2.6, 1.6$ Hz, C₃-H), 6.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz, C₅-H), 7.09 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, C₆-H), 7.22 (1H, dd, $J=2.6, 2.6$ Hz, C₂-H), 7.29 (1H, d, $J=7.6$ Hz, C₇-H), 7.31-7.37 (5H, m, Ar-H), 8.23 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD). The *ee* of (*S*)-**158** was estimated to be 99.0% by the HPLC analysis of **158**. The conditions were as follows: column, Chiralcel OJ-H; eluent, *n*-hexane/2-propanol=9/1; flow rate, 0.7 mL/min; retention time, 57.5 (*S*, major) and 64.4 (*R*) min. Its NMR spectrum was identical with that of this authentic specimen.

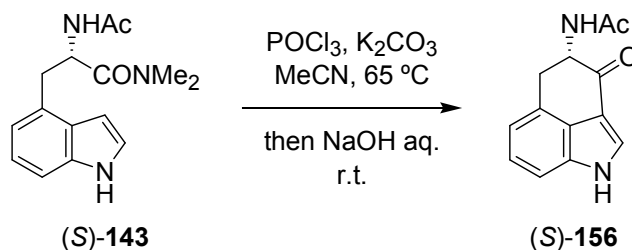
***N,N*-Dimethyl (*S*)-2-acetamido-3-(indol-4-yl)propanamide [(*S*)-**143**].**



To a solution of *N*-Cbz amide (*S*)-**158** (163.9 mg, 0.449 mmol) in MeOH (3.7 mL) were added 5% Pd/C (49.0 mg) and Ac₂O (0.300 mL, 3.17 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5.5 h under H₂ (1 atm). After filtration through a pad of Celite and concentration of the filtrate, the residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 3.9 g, AcOEt-EtOH=1:0 to 20:1) to afford *N*-Ac amide (*S*)-**143** (104.6 mg, 85%) as pale orange prisms.

(*S*)-**143**: Mp 174.0-175.0 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +84.0$ (*c* 0.434, MeOH); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 1.78 (3H, s, CH₃CO), 2.59 (3H, s, NCH₃), 2.69 (3H, s, NCH₃), 3.03 (1H, dd, $J=13.3, 6.9$ Hz, C₃-H), 3.12 (1H, dd, $J=13.3, 7.8$ Hz, C₃-H), 5.06 (1H, ddd, $J=8.4, 7.8, 6.9$ Hz, C₂-H), 6.55 (1H, br s, C₃-H), 6.79 (1H, d, $J=7.6$ Hz, C₅-H), 6.97 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, C₆-H), 7.25 (1H, d, $J=7.6$ Hz, C₇-H), 7.32 (1H, dd, $J=2.9, 2.6$ Hz, C₂-H), 8.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz, AcN-H, exchangeable with CD₃OD), 11.1 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD). Its NMR spectrum was identical with that of this authentic specimen.

Intramolecular Vilsmeier-Haack reaction of amide (S)-143.



Ketone (S)-156 was prepared from *N*-Ac amide (S)-143 according to the manner as described previously.

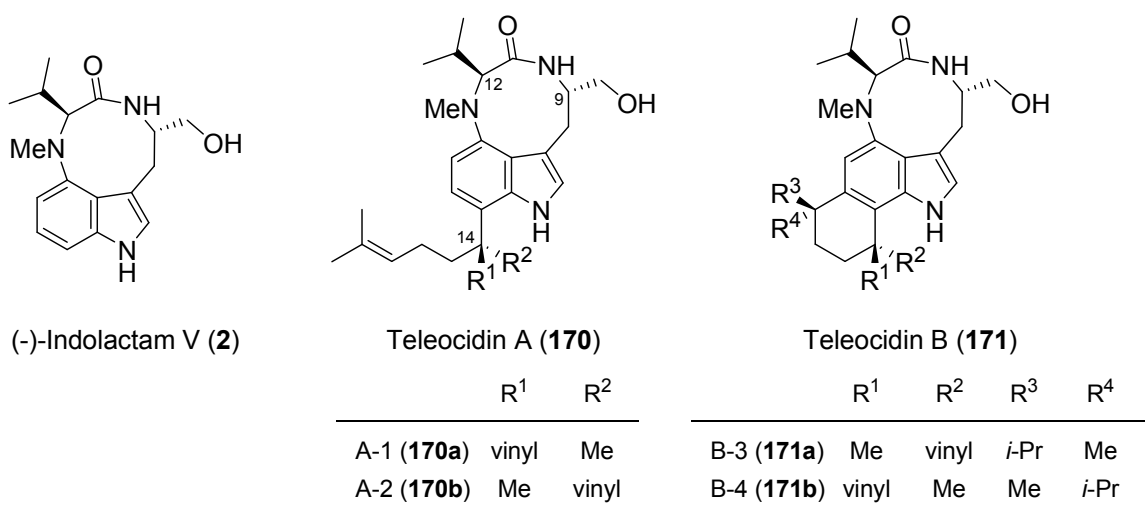
(S)-156: Mp 231.4-232.3 °C; $[\alpha]_D^{24} +3.5$ (*c* 0.210, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ = 2.03 (3H, s, CH_3CO), 3.19 (1H, dd, $J=15.7, 12.1$ Hz, C₅-H), 3.69 (1H, dd, $J=15.7, 6.6$ Hz, C₅-H), 4.89 (1H, ddd, $J=12.1, 8.0, 6.6$ Hz, C₄-H), 7.06 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.21 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Ar-H), 7.42 (1H, br s, N-HAc, exchangeable with CD₃OD), 7.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz, Ar-H), 11.22 (1H, br s, indole N-H, exchangeable with CD₃OD). The *ee* of (S)-156 was estimated to be 4.0% by the HPLC analysis of 156. The conditions were as follows: column, Daicel Chiralpak AD-H; eluent, *n*-hexane/EtOH=4/1; flow rate, 0.7 mL/min; retention time, 16.8 (*S*, major) and 19.7 (*R*, minor) min. Its NMR spectrum was identical with that of this authentic specimen.

第 2 部

Synthetic Studies toward (–)-Indolactam V
from 4-Substituted Indoles

第 1 章 緒言

(-)-Indolactam V (**2**) は、*Streptoverticillium blastmyceticum* NA34-17 から単離された indole alkaloid である (Figure 1)。²⁸⁾ 構造的特徴として、indole 環の 3 位と 4 位に相当する部位が 9 員環 lactam で架橋された構造をとっていること、そしてこの lactam 骨格に L-valine 単位が組み込まれていることが挙げられる。このものは、発癌 promoter である teleocidin 族 [Teleocidin A (**170**, A-1 は別名 Lyngbyatoxin A²⁹⁾ と呼ばれている), Teleocidin B (**171**)] の共通骨格を成す化合物であり、さらに本化合物も弱いながらも発癌 promoter としての活性を有している。また、protein kinase C (PKC) の activator として医学的に重要な化合物である。³⁰⁾ 一方で、生合成経路に関しては 1990 年に、Koshimizu らがいくつかの重水素もしくは ¹³C で label 化した amino 酸や想定される生合成前駆体を用いた実験により、L-tryptophan、L-valine、そして L-methionine の 3 種の amino 酸から生合成されることを報告している。³¹⁾



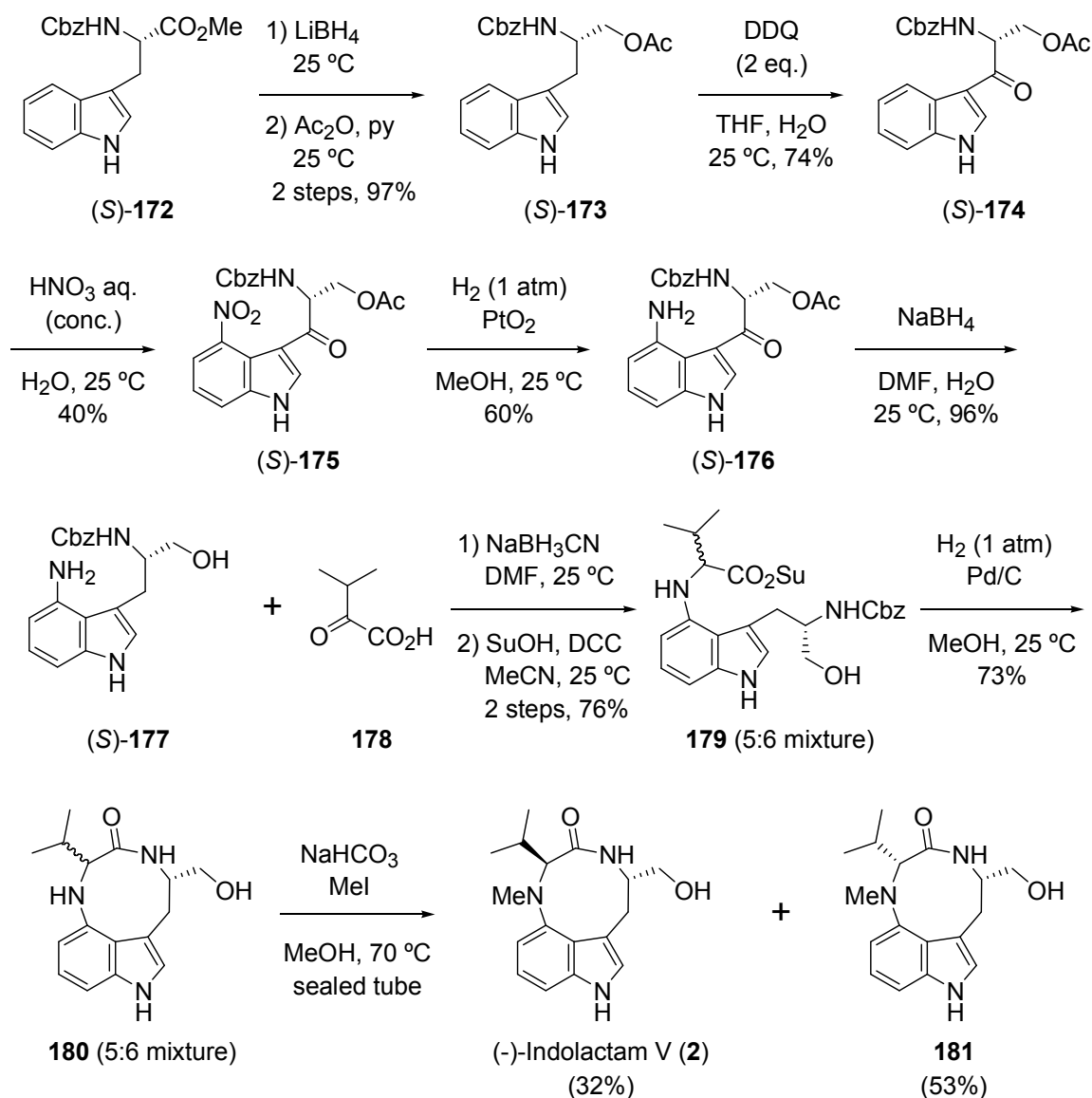
A-1 (**170a**): so-called Lyngbyatoxin A

Figure 1. The structures of teleocidin classes of compounds

第 2 章 過去の合成例

(-)-Indolactam V (**2**) の全合成は盛んに行われており、これまでにラセミ体合成が 3 例³²⁾、そして光学活性体合成が 5 例³³⁾ 報告されている。ここでは、光学活性体の合成に成功した 3 つの group の研究について紹介する。

第 1 節 Nakatsuka らの合成^{33a)}

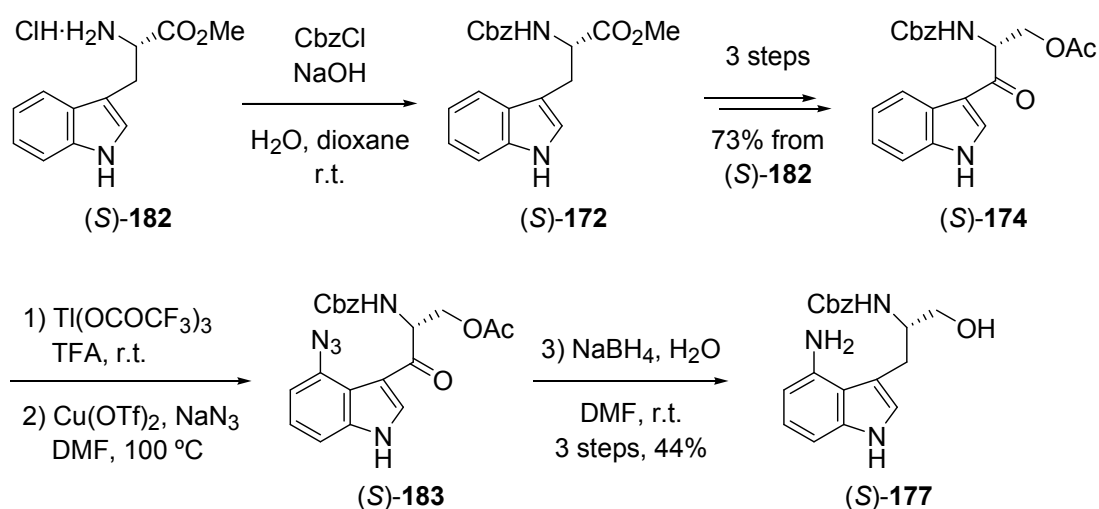


Scheme 1. Synthesis of (-)-Indolactam V (**2**) by Nakatsuka's group.

Nakatsuka ら^{33a)} は、出発原料として、L-tryptophan の側鎖部位の窒素原子が Cbz 基で保護された ester (S)-172 を用いている (Scheme 1)。初めに、原料 (S)-172 の ester 部位を lithium borohydride (LiBH₄) によって還元した後、生じた alcohol 部位を acetyl で

保護し、acetate (*S*)-**173** を得た。次に 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) を用いた酸化反応によって、benzyl 位に carbonyl 基を導入し (*S*)-**174** に変換後、indole の 4 位に選択的に nitro 基を導入した。そして、(*S*)-**175** の nitro 基のみを加水素分解によって還元して amine 体 (*S*)-**176** とした後、sodium borohydride (NaBH₄)によって酢酸 ester の還元及び benzyl 位の carbonyl 基の還元を同時に行い、alcohol (*S*)-**177** へと誘導した。その後、alcohol 体 (*S*)-**177** の amino 基に対する pyruvic acid **178** の還元的 alkylation を行い、生じた carboxylic acid を succinate **179** へと導いた。この時点では、5:6 の diastereomer 混合物であった。次に、Cbz 基を加水素分解によって除去すると、生じた amino 基が succinic ester 部位に求核攻撃を起こし、9 員環 lactam **180** を得た。最後に、9 員環 lactam 上の amino 基の選択的な methylation により、(-)-Indolactam V (**2**) とその diastereomer である **181** がそれぞれ得られた。すなわち、L-tryptophan ester (*S*)-**172** から 10 工程収率 2.9% にて全合成に成功した。全収率が芳しくないこと、及び立体選択性に欠けることが、本合成の問題点として挙げられる。

第 2 節 Kogan らの合成^{33c)}

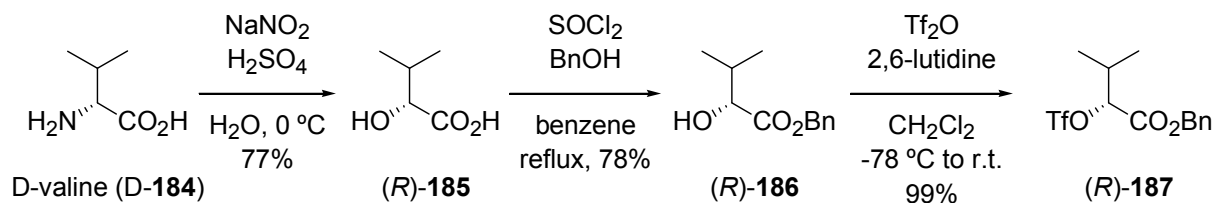


Scheme 2. Synthesis of 4-amino-tryptophanol (*S*)-**177**.

Kogan ら^{33c)} は、出発原料として L-tryptophan ester の塩酸塩 (*S*)-**182** を用いている (Scheme 2)。初めに側鎖の amino 基を Cbz 基で保護して (*S*)-**172** とした後、Nakatsuka らと同様の官能基変換 (ester 基の還元、acetylation、DDQ による酸化の 3 段階) によって (*S*)-**174** に誘導した。引き続き、indole の 4 位に選択的に azide 基を導入し、最後に NaBH₄ を用いた還元によって、4-amino-tryptophanol [(*S*)-**177**] を得ている。

一方で、valine 部位の導入に用いる triflate (*R*)-**187** は下記の方法で合成されている

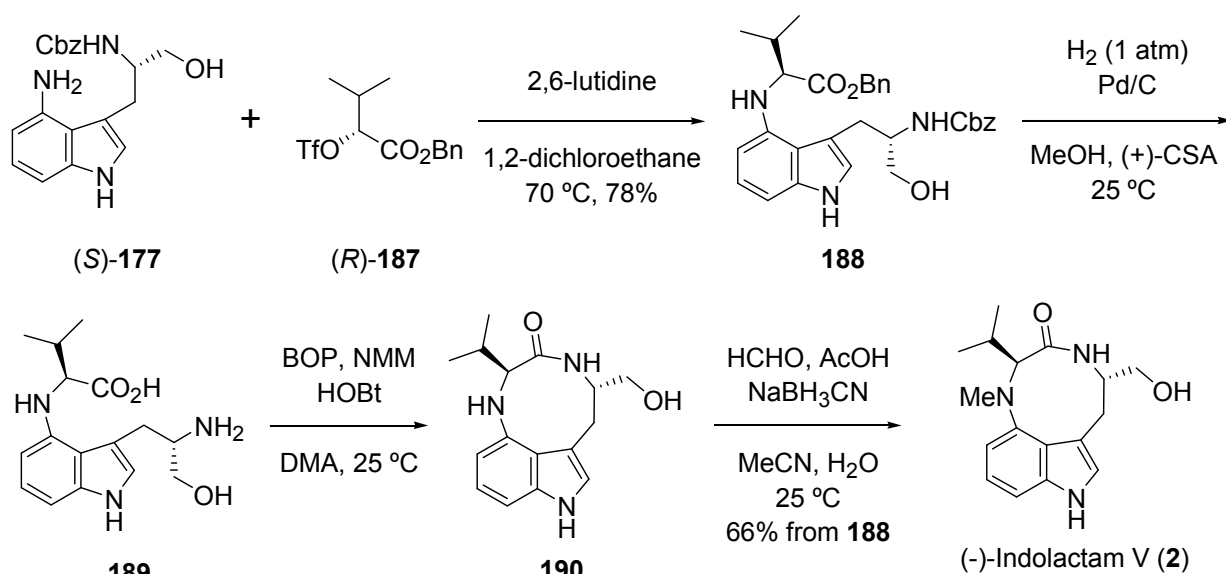
(Scheme 3)。



Scheme 3. Preparation of triflate (R)-187.

すなわち、D-valine (D-184) の amine 部位を水酸基に変換した後、carboxylic acid (R)-185 の benzylation、及び水酸基の trifluoromethanesulfonylation (脱離基の導入) の 3 段階によって、triflate (R)-187 を調製した。

次に彼らは、塩基として 2,6-lutidine を用い、amino alcohol (S)-177 と triflate (R)-187 との coupling を行ったところ、良好な収率で valine 部位が導入された目的物 188 を得ている (Scheme 4)。

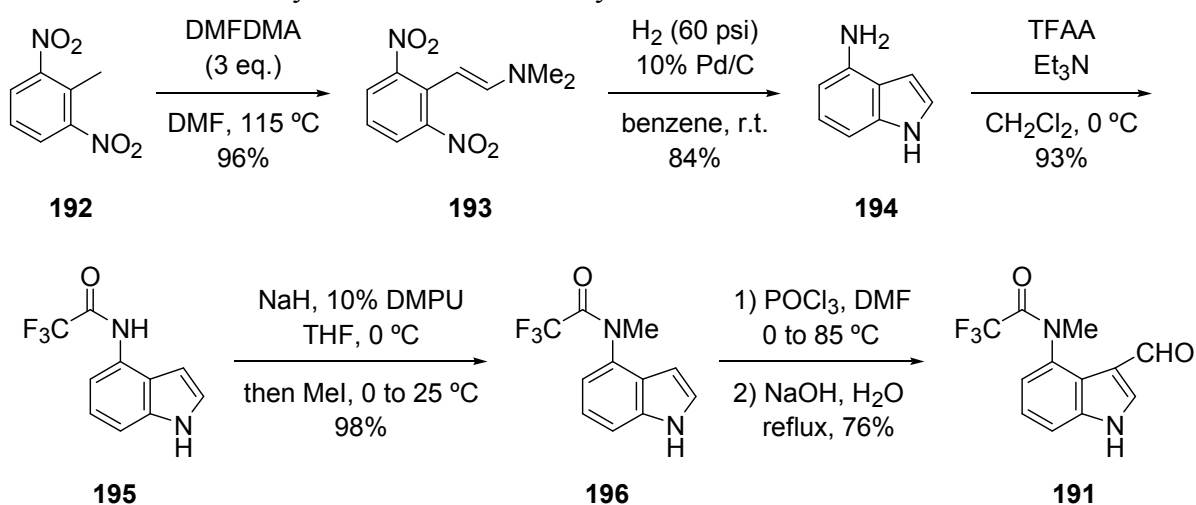


Scheme 4. Completion for the synthesis of Indolactam V (2) by Kogan's group.

その後、coupling 体 188 の Cbz 基及び benzyl ester 部位を加水素分解により除去し、得られた化合物 189 の分子内 lactam 形成反応、次いで lactam 190 の amino 基の還元 methylation により、L-tryptophan ester の塩酸塩 (S)-182 から 11 工程収率 16.5% にて (-)-Indolactam V (2) の全合成に成功した。

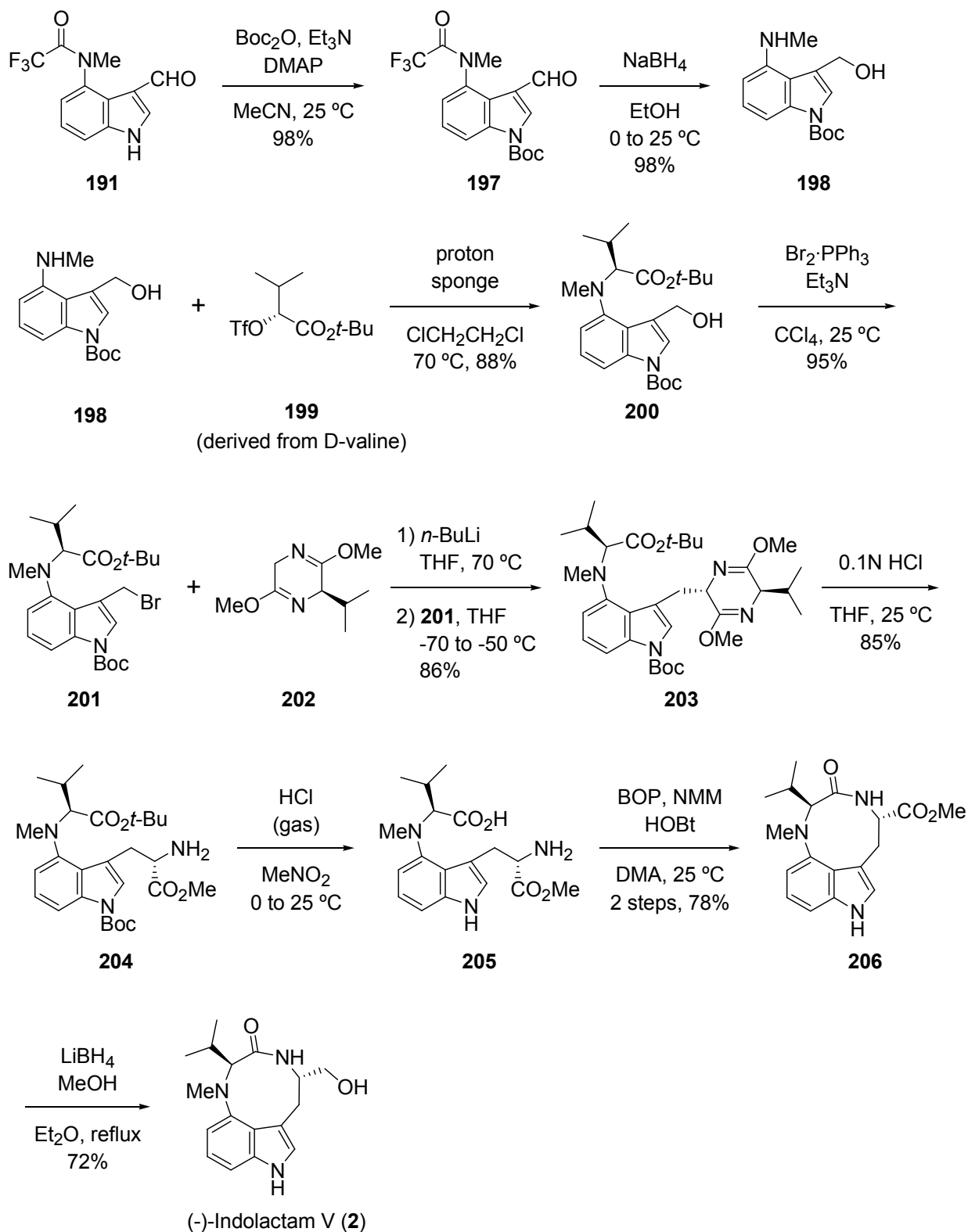
第 3 節 Semmelhack らの合成^{33d)}

Semmelhack らは^{33d)} まず、4-amino-3-formylindole 誘導体 **191** を調製した (Scheme 5)。出発原料として 2,6-dinitrotoluene (**192**) を用い、Leimgruber-Bach 法による indole 合成を行った。まず、DMFDMA (*N,N*-dimethylformamide dimethylacetal) との縮合によって enamine **193** とした後、enamine 中の 2 つの nitro 基を接触還元によって amino 基に変換すると同時に環化反応が進行し、indole **194** を得た。次に、amino 基を trifluoroacetyl 基で保護した後、さらに amino 基の methylation を行った。最後に Vilsmeier 反応により indole の 3 位に formyl 基を導入し、aldehyde **191** へと誘導した。



Scheme 5. Synthesis of aldehyde **191**

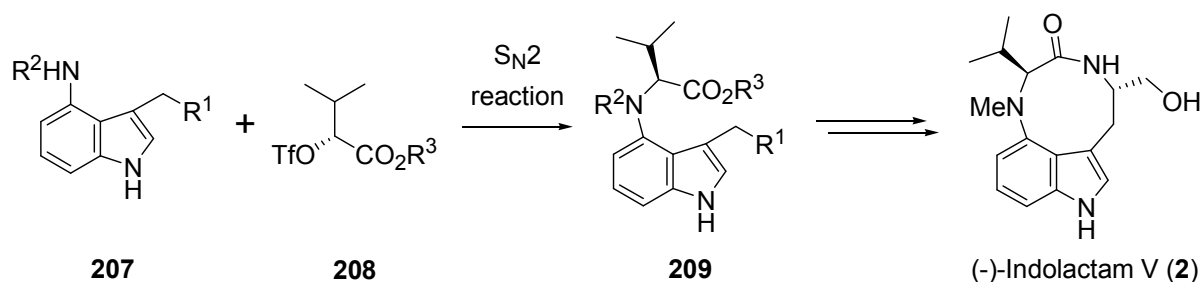
Aldehyde **192** から (-)-Indolactam V (**2**) への合成経路は Scheme 6 に示す。Aldehyde **191** の indole 環内の窒素原子を Boc 基で保護した後、aldehyde 部位の還元により、alcohol **198** を得た。引き続き、得られた alcohol **198** と D-valine から誘導した triflate **199** との coupling によって化合物 **200** を得た後、水酸基を臭素基に変換して **201** とした。次に、bromide **201** と二つの amino 酸 (valine, glycine) の縮合体である bislacim ether **202** との反応により、alkylation 体 **203** へと誘導した。得られた **203** の酸性条件下での加水分解によって tryptophan 誘導体 **204** へと変換した後、塩化水素 gas によって *t*-butyl ester と Boc 基を同時に除去し、環化前駆体 **205** を合成した。縮合剤として benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) を用いて 9 員環 lactam **206** を調製した後、最後に ester 部位を還元し、目的とする (-)-Indolactam V (**2**) の合成を達成している。尚、全収率は 18.4% (14 工程) であった。



Scheme 6. Synthesis of Indolactam V (**2**) from 3-formylindole **190** by Semmelhack's group.

第 3 章 著者の研究方針

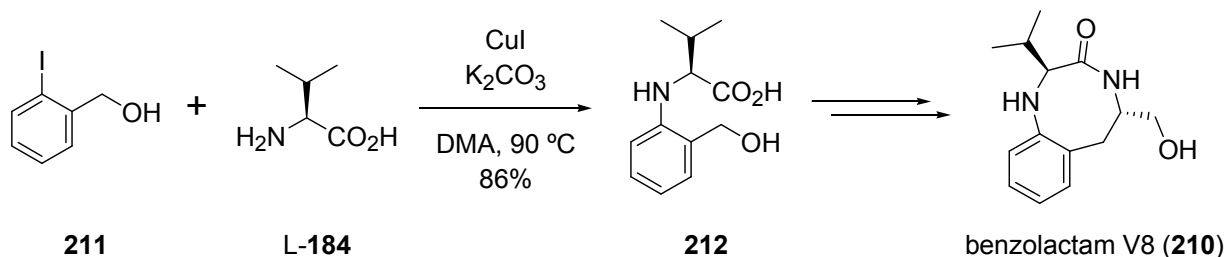
前章にて、過去にいくつかの group によって達成された合成経路を紹介した。ラセミ体の合成に成功した group も含め、今までに合成がなされた経路の多くに共通していることがある。それは、4-aminoindole 誘導体 **207** と、D-valine から数工程で誘導した 2-Hydroxybutanoic acid 誘導体 **208** との S_N2 反応 (N-alkylation) によって、L-valine 骨格を導入していることである (Scheme 7)。



Scheme 7. A typical strategy for introduction of L-valine unit to indole skeleton in the reported (-)-indolactam V (**2**) synthesis.

ところが、(-)-indolactam V (**2**) の全合成において、4-bromoindole もしくは 4-iodoindole 誘導体と、amino 基を有する化合物との coupling 反応 (Ullmann 型反応³⁴) によって、L-valine 骨格を導入したという報告はこれまでにない。

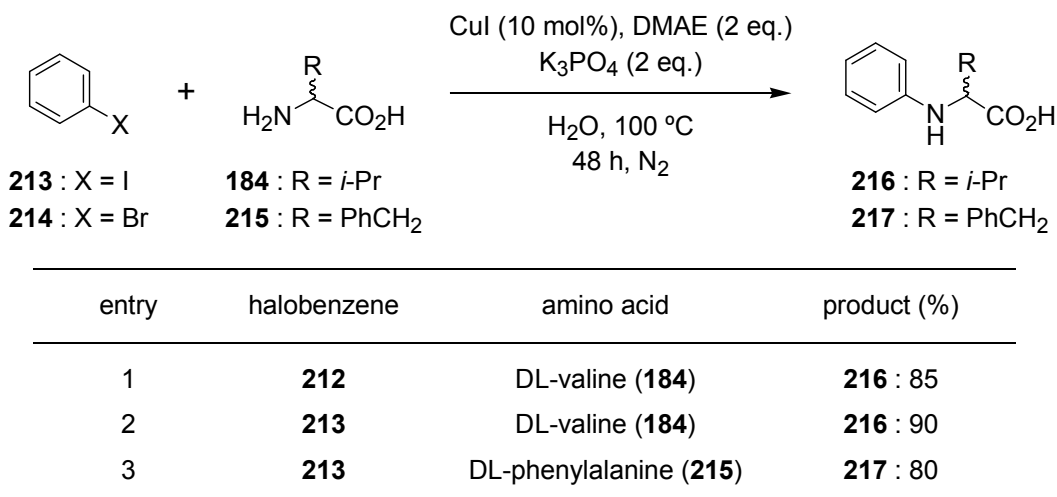
さて、Ma らは (-)-Indolactam V の類縁体である benzolactam V8 (**210**) の合成における鍵段階として、芳香族 amination を利用している。すなわち、aryl iodide **211** と amine source である L-valine (L-**184**) との coupling 反応が、触媒量のヨウ化銅 (I) 存在下で効率良く進行したことを報告している (Scheme 8)³⁵。Ma らの報文では、L-valine と種々の aryl iodide の coupling についても記載されている。



Scheme 8. Synthesis of benzolactam V8 (**210**) via amination of aryl halide **211** with L-valine (L-**184**).

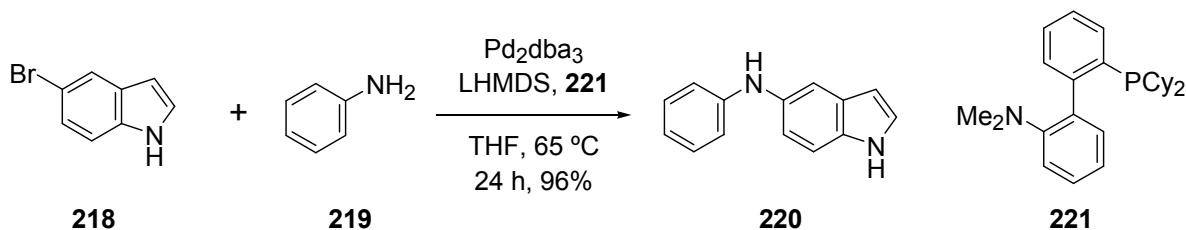
同様の反応は、Twieg らによっても報告されている³⁶。彼らは、水を反応溶媒として使い、銅触媒の ligand として 2-dimethylaminoethanol (DMAE) を添加している。本反応は、bromobenzene (**214**) を用いた際にも効率よく coupling 体 (**216**, **217**) が得られている (Table 1, Ma らの報告では、**214** から **216** を収率 81% にて合成している)。

Table 1. CuI-catalyzed amination in aqueous media by Twieg's group



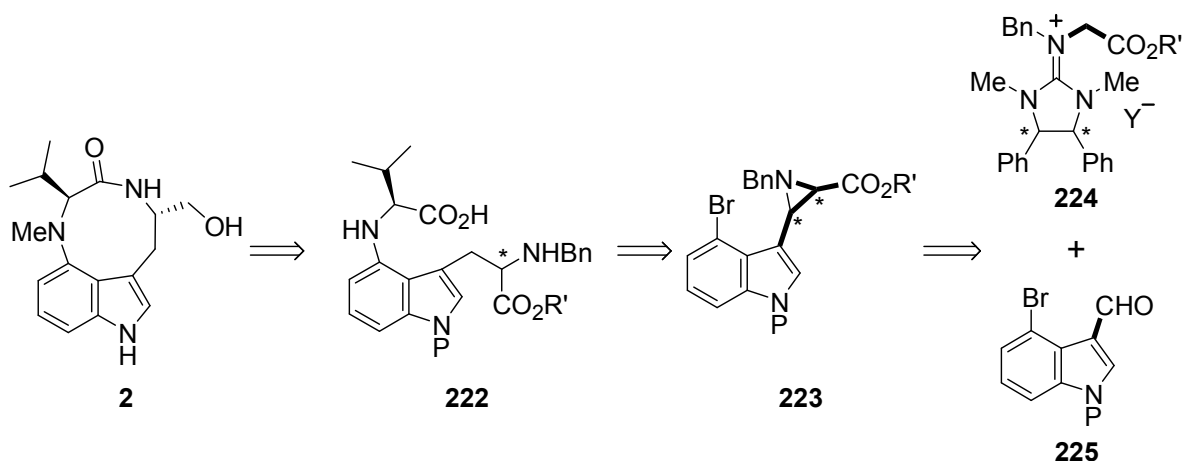
ところが、indole のような hetero 芳香環化合物と amino 酸との coupling を行ったという報告はこれまでにない。

一方で、Buchwald らは Pd 触媒を用いた 5-bromoindole (**218**) の amination を報告している (Scheme 9)³⁷。本反応に用いられた amine として、aniline (**219**)、morpholine、*di*-butylamine が挙げられるが、amino 酸は用いられていない。



Scheme 9. Pd-catalyzed amination of 5-bromoindole (**218**)

このような背景から、著者は (-)-Indolactam V の合成を念頭に、haloindole 類の直接的 amination による L-valine などの amino 酸骨格の導入を検討することとした。また、当研究室で開発された aziridine 形成反応についても、本化合物の合成計画に取り入れることとした (Scheme 10)。初めに、光学活性な guanidinium salts **224** と 3-formylindole **225** との反応によって aziridine **223** を調製した後、aziridine の開環及び indole の 4 位での amination によって、(-)-Indolactam V (**2**) の全炭素骨格が導入された coupling 体 **222** を合成するというものである。最後に ester 部位の還元や 9 員環 lactam の形成などを行い、目的物へ誘導可能であると考えた。



Scheme 10. Retrosynthesis of (-)-indolactam V (**2**)

本研究では、以下の点について検討することとした。

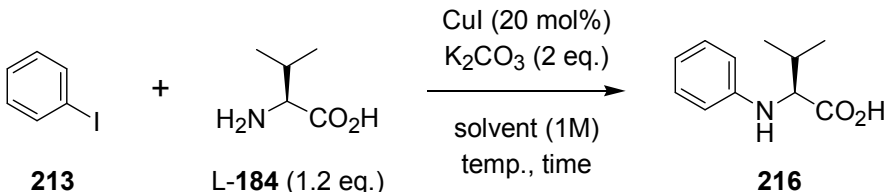
- 1) Haloindole 類を用いた芳香族 amination に関し、model 化合物として benzene 誘導体を設定し、このものの amination の最適条件を探索する。条件が最適化された後、haloindole 類を基質して用いた反応を試みることにした。
- 2) Indole の 4 位に置換基が導入された 3-formylindole 類を基質として用い、aziridine の形成が可能であるかを検証することとした。

第 4 章 Model 化合物を用いた芳香族 amination

前述した通り、はじめに芳香族 halide として iodobenzene (**213**) を用いた amino 酸との coupling 反応に関し、詳細に検討することとした。検討する事項としては、用いる反応溶媒と塩基、そして反応温度や触媒の当量が挙げられる。

まず、用いる反応溶媒と温度を検討した (Table 2)。はじめに、塩基として potassium carbonate (K_2CO_3) 存在下、文献^{35b)}と同じ溶媒である *N,N*-dimethylacetamide (DMA) を用い、iodobenzene (**213**) と L-valine (L-**184**) の coupling を行ったところ、目的物 **216** が 81% と良好な収率で得られた (entry 1)。さらなる収率の向上を期待し、反応温度を 150 度にまで昇温したところ、予期に反し収率は低下した (entry 2)。よって、反応温度は 90 度が良いという結論に達し、この温度で反応溶媒を検討することとした。非 proton 性極性溶媒である *N,N*-dimethylformamide (DMF) を用いた際には、目的物 **216** の収率が 68% と DMA を使用した時に比較して収率の低下が見られた (entry 3)。また、環状 amide の一種である *N,N*-dimethylimidazolidinone (DMI) を用いたときには、収率は低下する結果となった (entry 4)。そこで窒素原子を含まない非 proton 性極性溶媒である dimethyl sulfoxide (DMSO) に変えたところ、coupling 体 **216** の収率は 86% に向上した (entry 5)。以上の結果から、本反応に適している溶媒は DMSO であることがわかり、以降は DMSO を溶媒として用いることとした。

Table 2. Optimization of CuI-catalyzed amination-1: solvent effect



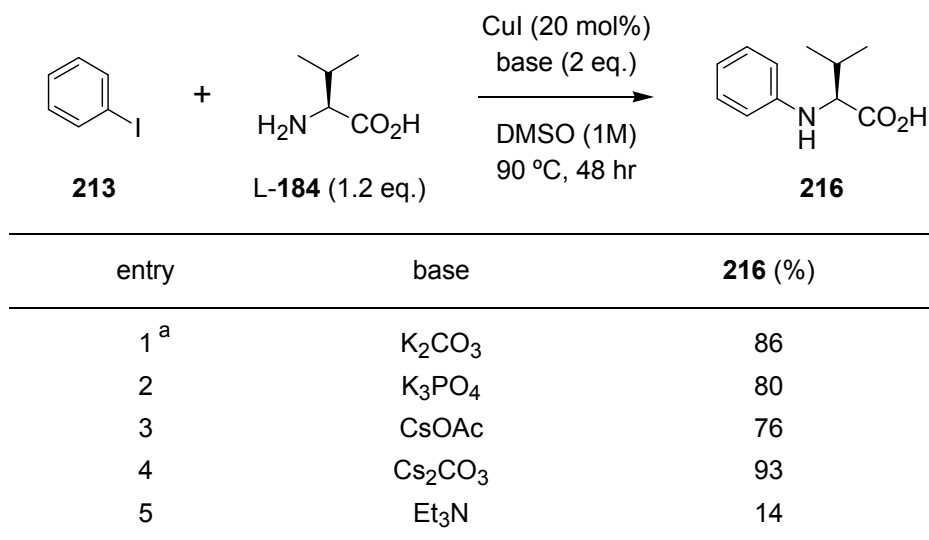
entry	solvent	temp. (°C)	time (h)	216 (%)
1	DMA	90	48	81
2	DMA	150	36	63
3	DMF	90	48	68
4	DMI	90	48	40
5	DMSO	90	48	86

DMA : *N,N*-Dimethylacetamide, DMF : *N,N*-Dimethylformamide
DMI : *N,N*-Dimethylimidazolidinone, DMSO : Dimethyl sulfoxide

次に、用いる塩基を検討した (Table 3)。はじめに、 K_2CO_3 と cation が同じである potassium phosphate (K_3PO_4) に塩基を変更したところ、収率はわずかに低下した (entry 2)。次に、cesium salt を塩基として用いることとした。Cesium acetate (CsOAc) を用いた際に

は、目的物 **216** の収率は 76% に留まった (entry 3) が、 K_2CO_3 と counter anion が同じである cesium carbonate (Cs_2CO_3) を使用したところ、目的とする coupling 体 **216** が最高収率 93% で得られることがわかった (entry 4)。一方で、3 級 amine である Et_3N を塩基として用いた際には、反応がほとんど進行しなかった (entry 5)。以上の検討から、 Cs_2CO_3 が本反応に用いる塩基として最適であると結論した。

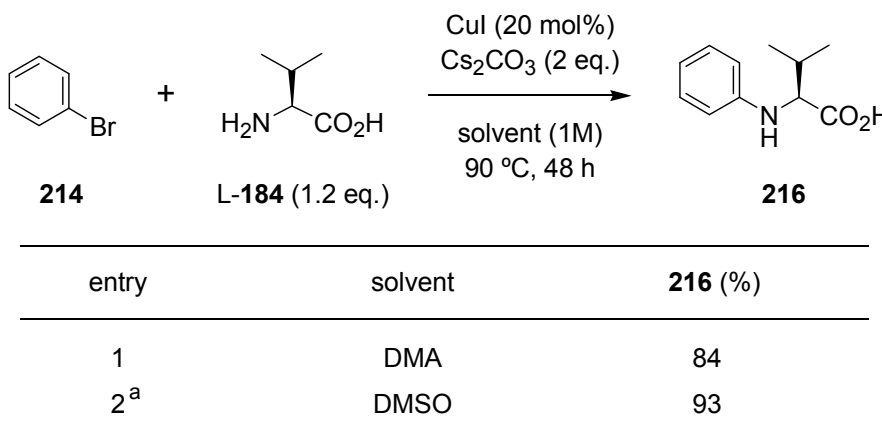
Table 3. Optimization of CuI-catalyzed amination-2: effect of base



a : Data from entry 5 in Table 2.

さらに、用いる芳香族 halide を bromobenzene (**214**) に変更し、 K_2CO_3 存在下、2 種の非 proton 性極性溶媒 (DMA, DMSO) を検討した (Table 4)。結果として、いずれの溶媒においても基質として iodobenzene (**213**) を使用した時と遜色ない結果を得ることができた (entries 1-2)。

Table 4. Attempt for amination of bromobenzene (**214**) with L-valine (L-184)



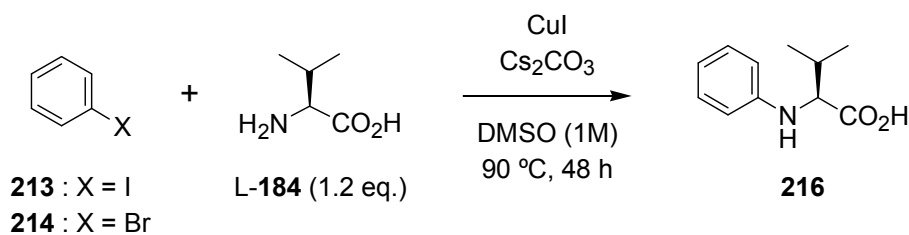
a : Data from entry 4 in Table 3.

次いで、本反応に用いる銅触媒や塩基の当量を検討した (Table 5)。基質として、iodo-

benzene (**213**) 及びを bromobenzene (**214**) を用いることとした。まず、使用するヨウ化銅の当量を検討したところ、本反応は 10 mol% の銅触媒下でも効率よく進行することが判明した (entry 2)。そこで、塩基を 2.0 当量から 1.5 当量に減らしたところ、目的物 **216** が同様の収率で得られた (entry 3)。さらに本反応は 使用する銅触媒を 3-6 mol% に減少させても高い収率で coupling 体 **216** が得られることがわかった (entries 4, 5)。

そこで、bromobenzene (**214**) に基質を変えて、同様の検討をおこなった (entries 6, 7)。銅触媒を 10 mol%、Cs₂CO₃ を 1.5 当量用いた際にも、entry 5 と同様に良好な結果を得ることができた (entry 7)。

Table 5. Optimization of copper-catalyzed amination-3: amount of CuI and base



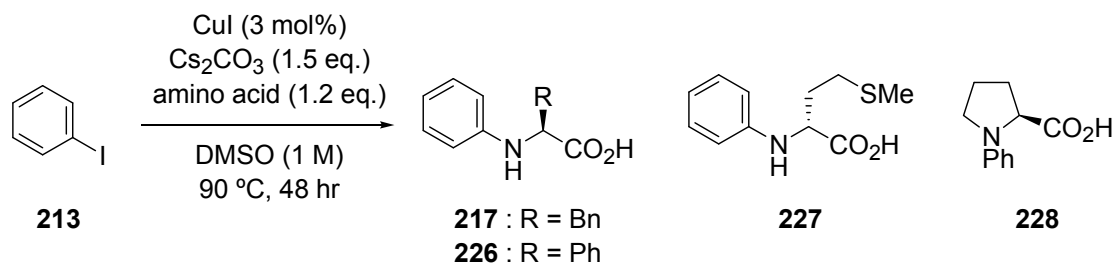
entry	halobenzene	CuI (mol%)	Cs ₂ CO ₃ (eq.)	216 (%)
1 ^a	213	20	2.0	93
2	213	10	2.0	93
3	213	10	1.5	94
4	213	6	1.5	94
5	213	3	1.5	94
6	214	20	2.0	93
7	214	10	1.5	93

a : Data from entry 4 in Table 3.

最後に、Table 5 で最適化した反応条件を、iodobenzene (**213**) と L-valine (L-**184**) 以外の amino 酸との coupling 反応に応用することとした (Table 6)。はじめに、1 級 amino 酸である L-phenylalanine (L-**215**) や L-phenylglycine、そして D-methionine を用いたところ、それぞれ良好な収率で目的とする coupling 体 **217**, **226**, **227** が得られた (entries 1-3)。一方で、2 級 amino 基を有する L-proline を用いた際には、上記の 3 つの amino 酸の場合と異なり、coupling 体 **228** の収率の低下が見られた (67%, entry 4)。ところで Ma^{35b)} は、L-proline との coupling 反応が収率 80% にて進行すると述べているので、2 級 amino 基を有する amino 酸の方が、1 級 amino 酸に比較して反応性が低いとは考えにくい。著者の反応系において、収率の低下が見られた理由は定かではない。

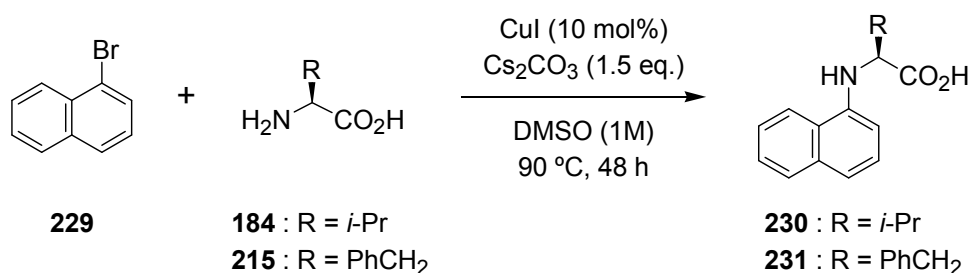
いずれにしても、種々の amino 酸との coupling 反応に応用することが可能であった。

Table 6. Application on coupling reaction with various amino acids



entry	amino acid	product (%)
1	L-phenylalanine (L- 215)	217 : 94
2	L-phenylglycine	226 : 86
3	D-methionine	227 : 86
4	L-proline	228 : 67

さらに、二環性芳香族化合物として 1-bromonaphthalene (**229**) を選択し、これについても coupling 反応を試みた (Table 7)。アミノ酸として、L-valine (L-**184**) や L-phenylalanine (L-**215**) を用いたところ、いずれにおいても良好な収率で coupling 体 **230-231** が得られた。

Table 7. Application of coupling reaction to 1-bromonaphthalene (**229**)

entry	amino acid	product (%)
1	L-valine (L- 184)	230 : 93
2	L-phenylalanine (L- 215)	231 : 92

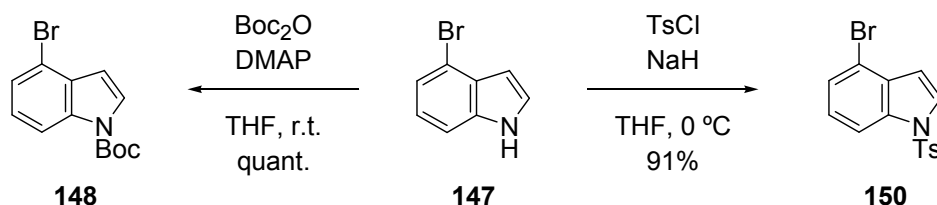
以上の結果をまとめると、halobenzene に対する amino 酸を用いた coupling 反応では、塩基として Cs₂CO₃、溶媒として DMSO を用いるという条件が最適であることが判明した。また、種々の amino 酸との coupling 反応も中程度から良好な収率で進行した。

第 5 章 Haloindole の芳香族 amination の検討

第 1 節 2,3-無置換 haloindole 類の coupling 反応

前章において、塩基として Cs_2CO_3 、溶媒として DMSO を用いるという条件が、L-valine (L-184) との coupling において最適であることがわかった。そこで、本反応を 2,3-無置換の haloindole 類にも適用することとした。

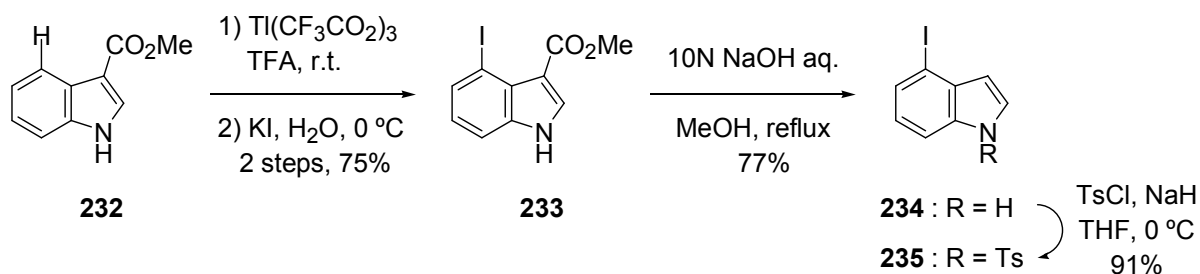
まず、coupling に用いる 4-bromoindole 類の基質合成を行った (Scheme 11)。



Scheme 11. Preparation of 4-bromoindole derivatives **148**, **150**

市販の 4-bromoindole (**147**) から出発し、4-dimethylaminopyridine (DMAP) 存在下 Boc_2O を作用させ、Boc 体 **148**²⁴⁾ を調製した。同様に、塩基として sodium hydride (NaH) を用い、indole **147** と tosyl chloride とを反応させることにより、Ts 体 **150**²⁵⁾ を良好な収率で得た。

次に、4-iodoindole 類を調製した (Scheme 12)。



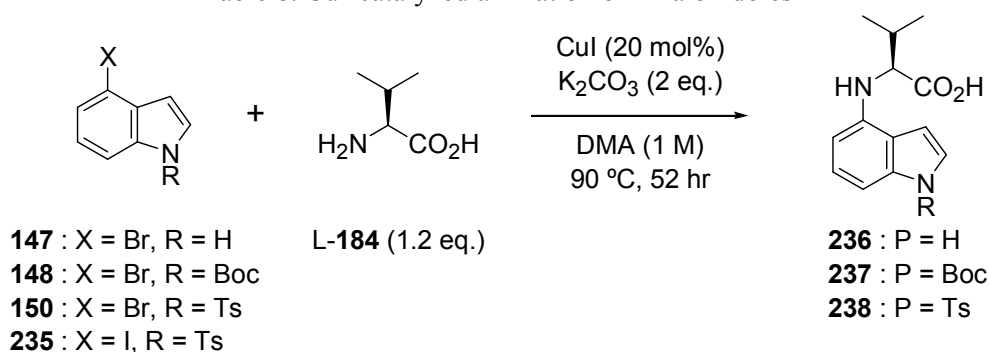
Scheme 12. Preparation of 4-iodoindole derivatives

まず、文献で報告されている方法⁴⁾に従い、市販の methyl indole-3-carboxylate (**232**) に対し、thallium 試薬を作用させて indole の 4 位を活性化した後、potassium iodide (KI) と反応させることにより、4-iodo 体 **233**³⁸⁾ を得た。引き続き、methyl ester 部位の加水分解および脱炭酸により、4-iodoindole (**234**) へと誘導した。最後に、窒素原子を前述の方法により Ts 基で保護し、**235**³⁸⁾ を合成した。

Scheme 11, 12 で調製した基質を用い、L-valine (L-184) との coupling を検討した。初めに、Ma^{35b)} らが文献にて報告している条件を採用し、amination における最適な indole

の窒素原子上の保護基を探索することとした (Table 8)。

Table 8. CuI-catalyzed amination of 4-haloindoles



entry	substrate	results
1	147	a complex mixture
2	148	236 : 7%, 237 : trace
3	150	238 : 45%
4	235	238 : 43%

窒素原子が無保護の基質 **147** を用いた際には、目的物 **236** を得ることはできず、複雑な混合物を与えた (entry 1)。また、Boc 体 **148** を用いても、目的物 **237** は得られず、脱保護された coupling 体 **236** がわずかに得られるのみであった (entry 2)。これらに対し、窒素原子を Ts 基で保護した 4-bromoindole **150** を基質として用いた場合、目的物 **238** が中程度の収率 (45%) で得られた (entry 3)。以上の結果より、coupling 反応における indole の窒素原子の保護基は Ts 基が適しているという結論に達した。

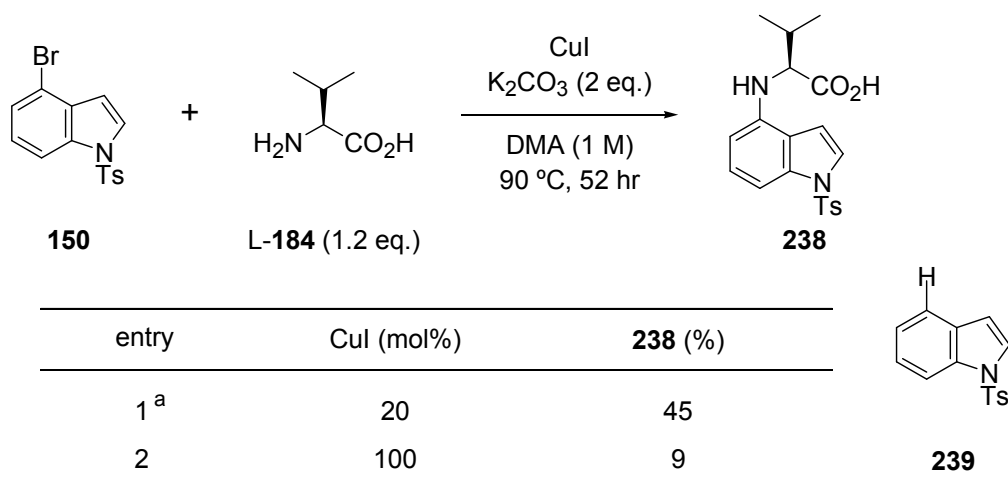
さらに、Scheme 12 で調製した 4-iodoindole 体 **235** を用いた検討も行うこととした。ヨウ素体の方が臭素体よりも反応性が高いことから、芳香族 amination が促進されることにより、収率が向上すると期待した。しかしながら結果は、臭素体 **150** を用いた時に比較し、目的物 **238** の収率は変わらなかった (entry 4)。

以上の結果から、原料合成における段階数なども考慮して、以後の検討は Ts 基で保護した 4-bromoindole **150** を用いて行うこととした。

次に、ヨウ化銅の当量について検討することとした (Table 9)。Entry 1 には、Table 8 内の entry 3 を示したが、indole の amination は、iodobenzene や bromobenzene を基質として用いた halobenzene の amination に比較して、収率が芳しくなかった。そこで、ヨウ化銅を化学両論量用いれば coupling 反応が促進させるのではないかと考え、1 当量用いて反応を行った (entry 2)。ところが、予期に反し目的物 **238** の収率は低下する結果 (9%) となり、逆に脱臭素化体 **239** が主生成物として得られてしまった。このことから、

本反応は触媒量のヨウ化銅を用いるのが効果的であることが判明した。

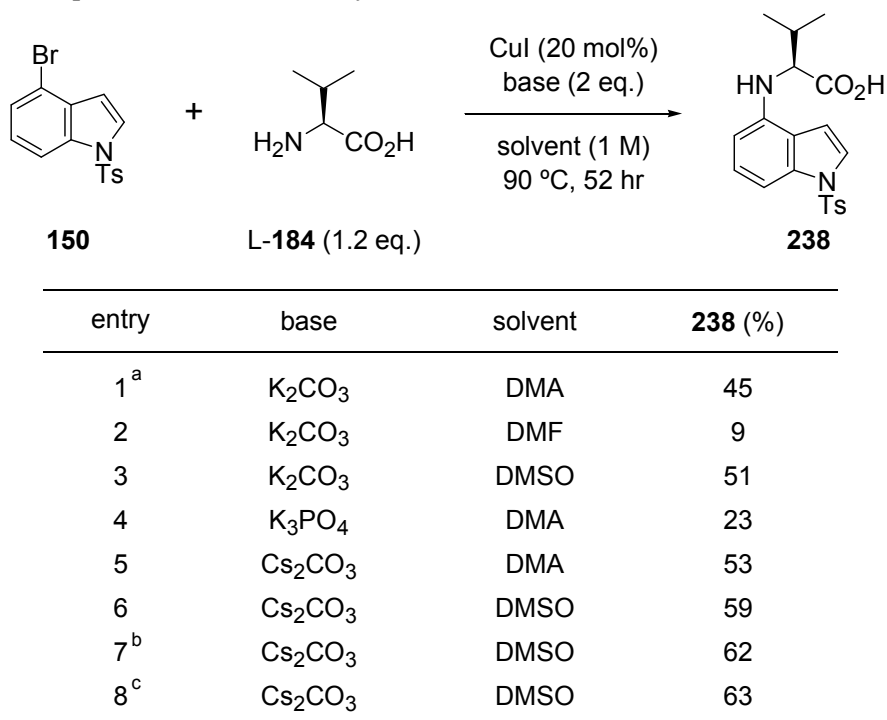
Table 9. Optimization of CuI-catalyzed amination of 4-bromoindole: amount of CuI



a : Data from entry 3 in Table 8.

次に、反応溶媒と塩基を検討することとした (Table 10)。

Table 10. Optimization of CuI-catalyzed amination of 4-bromoindole: base and solvent



a : Data from entry 3 in Table 8.

b : CuI (10 mol%) and base (1.5 eq.) were used.

c : CuI (3 mol%) and base (1.5 eq.) were used.

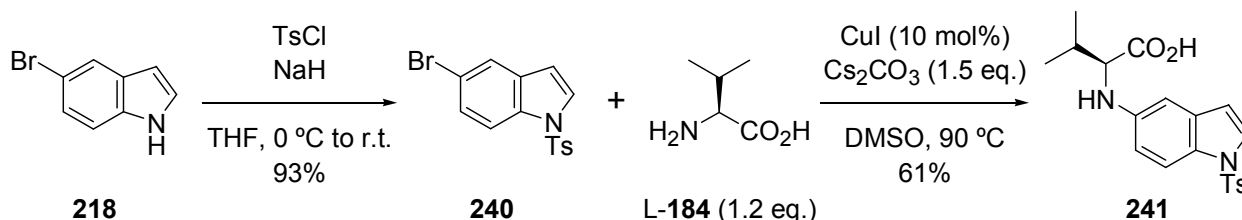
まず、塩基として K₂CO₃ を用い、非 proton 性極性溶媒を検討したところ、DMF では coupling 体 **238** の収率は大幅に低下したが、DMSO を用いた際に若干の収率の向上が見られた (entries 1-3)。

次に、用いる塩基を検討した。初めに、 K_3PO_4 を用いたところ、収率の低下が見られた (entry 4)。これに対し、 Cs_2CO_3 を用いた反応においては、iodobenzene の amination と同じように、coupling 体 **238** の収率の向上が見られた (entries 5, 6)。さらに、用いるヨウ化銅を 3-10 mol% に、そして塩基を 1.5 当量にそれぞれ減少させたところ、同様の収率で目的物 **238** が得られた (entries 7, 8)。

以上の結果より、4-haloindole 類と amino 酸を用いた coupling 反応においても、halobenzene の場合と同様に、最適な塩基と溶媒はそれぞれ Cs_2CO_3 と DMSO であることが判明した。

そこで、4-bromo 体 **150** を用いた amination の最適条件を、他の indole 誘導体にも適用することとした (Scheme 13)。4-置換 indole は、bromobenzene 骨格を中心に見れば *ortho*-、*meta*-二置換 benzene ということになり、臭素原子の周りにかさ高い置換基が存在している。これに対し、5-置換 indole は *meta*-、*para*-二置換 benzene であり、4 位置置換体比べて立体的に少し空くことから、収率が向上するのではないかと考えた。

まず、市販の 5-bromoindole (**218**) を常法によって Ts 化した。得られた *N*-Ts 体 **240**³⁹⁾ の amination を行い、中程度の収率 (61%) にて coupling 体 **241** を得ることができた。この結果から、halogen 原子が置換する部位が異なっても、収率に影響を与えないことがわかった。

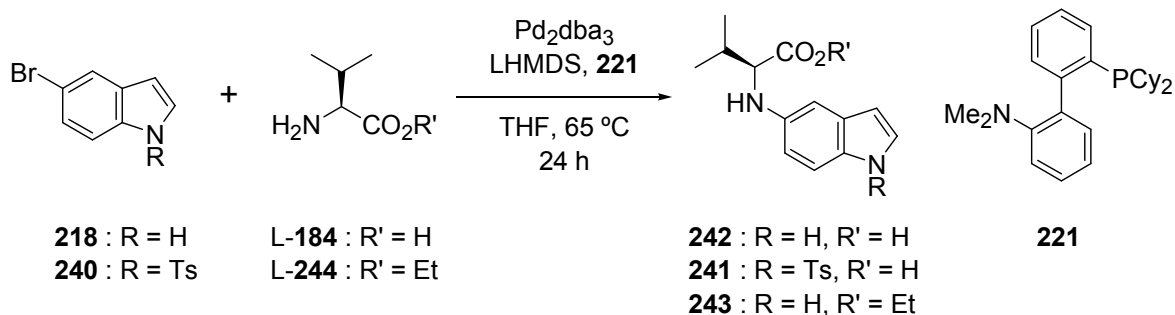


Scheme 13. Preparation and amination of indole **240**

ところで前述のように amino 酸ではないが、Buchwald らによって haloindole を用いた amination が報告されている。³⁷⁾ そこで、Buchwald らの反応条件を用いて L-valine 誘導体と indole の coupling 反応が進行するかを確かめることとした (Table 11)。

まず、5-bromoindole (**218**) と L-valine (L-**184**) の coupling を試みたが、ほとんど反応が進行しなかった (entry 1)。そこで、*N*-Ts 体 **240** に変えたが、主に Ts 基の脱保護反応が優先して起こっていた (entry 2)。さらに、5-bromoindole (**218**) と valine ester **244** との反応を行ったが、こちらも反応は進行しなかった。以上のことから、amino 酸との coupling に、palladium 触媒は効果的でないことが判明した。

Table 11. Attempt for Pd-catalyzed amination of 5-bromoindole

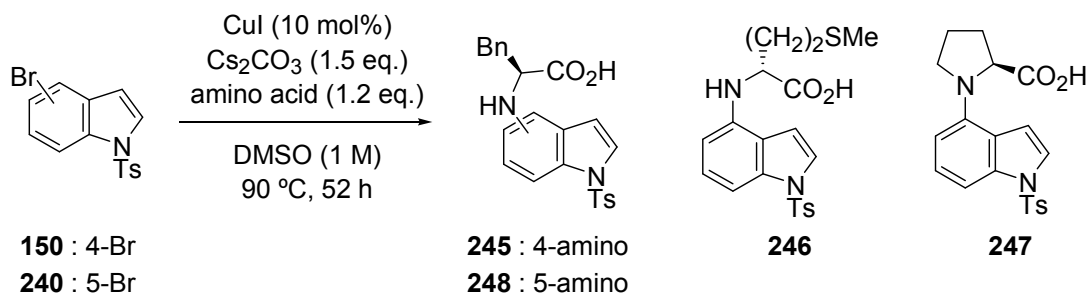


entry	indole	amino acid	results
1	218	L-184	no reaction
2	240	L-184	240 : 28%, 218 : 70%
3	218	L-244 ^a	no reaction

a : used as a hydrochloride salt

最後に、bromoindole **150**, **240** と L-valine (**L-184**) 以外の amino 酸との coupling 反応を検討した (Table 12)。

Table 12. CuI-catalyzed coupling reaction of indoles and amino acids



entry	substrate	amino acid	results
1	150	L-phenylalanine (L-215)	245 : 63%
2	150	D-methionine	246 : 40%
3 ^a	150	D-methionine	246 : 47%
4	150	L-proline	247 : trace
5	240	L-phenylalanine (L-215)	248 : 61%

a : CuI (20 mol%) was used in the reaction

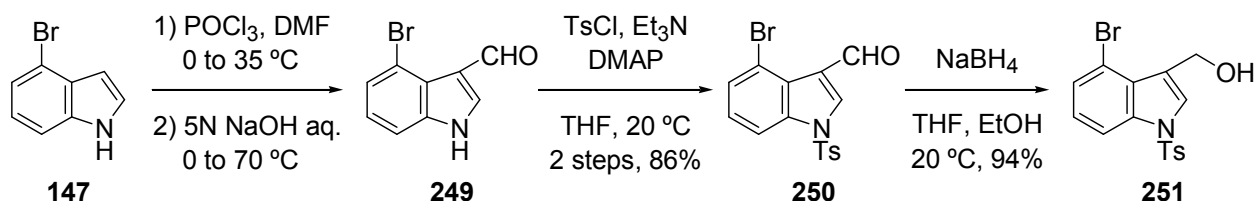
4-Bromoindole (**150**) と L-phenylalanine (**L-215**) の coupling は効率よく進行し、中程度の収率で目的物 **245** が得られた (entry 1)。一方で、D-methionine の反応においては、coupling 体 **246** の収率の低下が見られた (entry 2)。この際、原料 **150** を 30% 回収し

た。Coupling 反応の進行が遅かった原因として、D-methionine 中の sulfide 部位がヨウ化銅 (I) の触媒毒となっていると考え、用いる銅触媒の量を 20 mol% にまで増加させたが、収率の向上は僅かであった (entry 3)。これらに対し、2 級 amino 基を有する L-proline を用いた際には、目的物 **247** を一切得ることができなかった (entry 4)。一方、5-bromoindole (**240**) と L-phenylalanine (L-**215**) との coupling 反応は、4-臭素化体 **150** と同様に円滑に進行することがわかった (entry 5)。

以上のように、2,3-無置換の 4-haloindole 類を用いた amino 酸との coupling 反応は効率よく進行することがわかったので、(-)-Indolactam V (**2**) の合成に必須である、indole の 3 位が置換された基質に適用することとした。

第 2 節 3-置換 bromoindole の coupling 反応の試み

まず、coupling 反応に用いる基質を調製した (Scheme 14)。

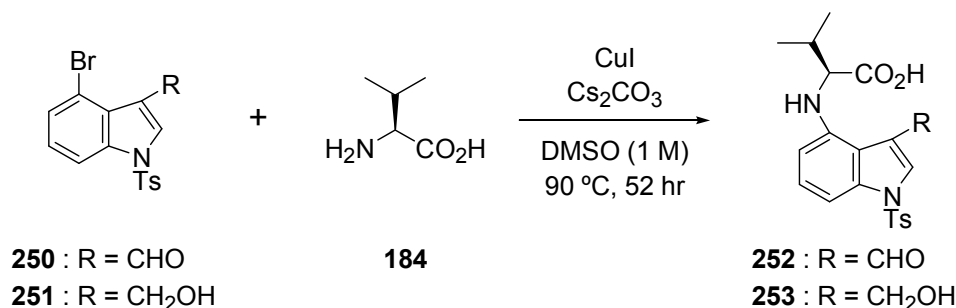


Scheme 14. Preparation of aldehyde **250** and alcohol **251**.

市販の 4-bromoindole (**147**) から出発し、Vilsmeier-Haack 反応によって indole 環の 3 位に formyl 基を導入した後、窒素原子を Ts 基で保護して aldehyde 体 **250**⁴⁰⁾ を得た。さらに、得られた aldehyde **250** を NaBH₄ によって還元し、alcohol **251** を収率良く調製した。

Scheme 14 で調製した 2 種の基質 (**250**, **251**) と L-valine (L-**184**) との coupling 反応を検討した (Table 13)。

Table 13. CuI-catalyzed coupling reaction of 3-substituted indoles

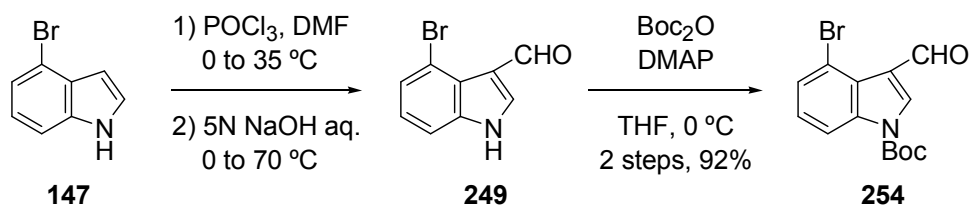


entry	indole	results
1	250	a complex mixture
2	251	253 : 13%

はじめに aldehyde **250** との coupling を試みたところ、反応は複雑な混合物を与えた (entry 1)。反応系内で formyl 基と amino 基との間で iminium salt を形成している可能性が示唆されたことから、還元された alcohol 体 **251** を用いて同様の反応に付したところ、わずかながら目的とする coupling 体 **252** を得ることができた (entry 2)。しかしながら、前節に比べて目的物の収率が大きく低下したことから、indole の 3 位上の置換基が本反応の立体障害になっていると思われる。今後は、分子内 amination を視野に入れ、L-valine (L-**184**) との coupling を試みる予定である。

第 6 章 3-(Indol-3-yl)aziridine-2-carboxylate の合成

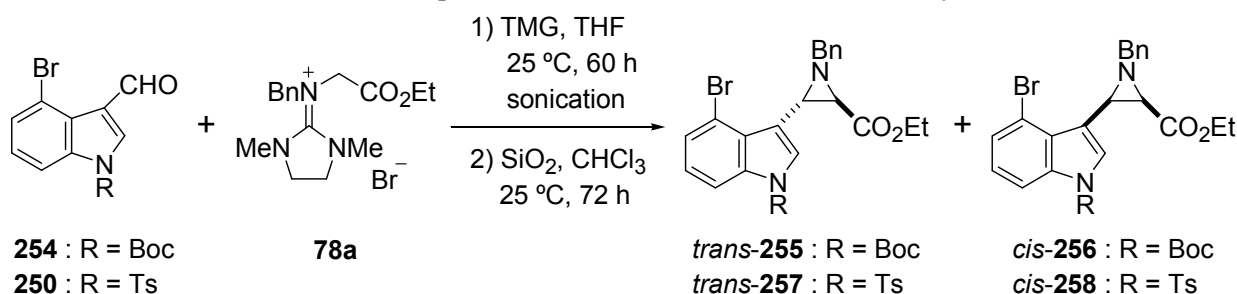
次に、(-)-indolactam V (**2**) の全合成における鍵段階である、aziridine 形成反応を試みることとした。基質としては、indole の 4 位に置換基が導入された 3-formylindole 類を用いることとした。当研究室の羽田は、indole の窒素原子に保護基を導入しなかった際に、aziridine を得ることができなかつたということを報告していること^{12a)} から、著者も *N*-Boc 体 **254**⁴¹⁾ を調製した。はじめに、Vilsmeier-Haack 反応によって、indole の 3 位に formyl 基を導入した後、窒素原子を Boc 基で保護した (Scheme 15)。



Scheme 15. Preparation of aldehyde **254**.

Scheme 14, 15 で調製した *N*-Ts 体 **250** 及び *N*-Boc 体 **254** を用い、aziridine 形成反応¹⁷⁾ を試みた (Table 14)。

Table 14. Attempt for aziridine formation reaction of aldehydes



entry	aldehyde	results
1	252	<i>trans</i> - 255 : 9%, <i>cis</i> - 256 : trace, 249 : 39%
2	248	<i>trans</i> - 257 : 68%, <i>cis</i> - 258 : 6%, 249 : 15%

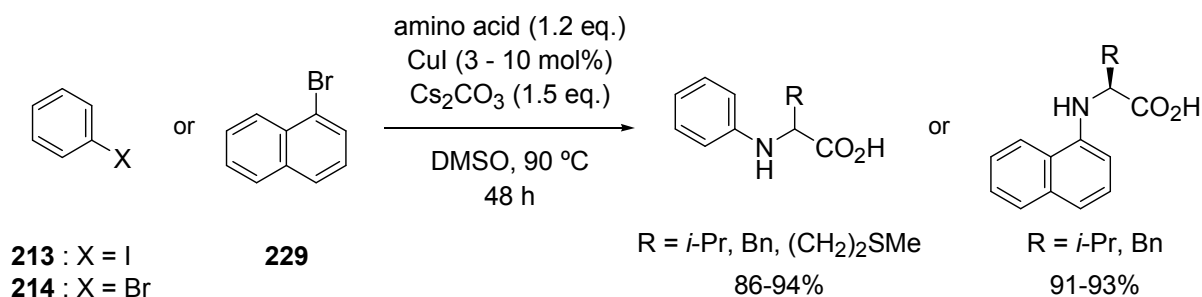
はじめに塩基として TMG を用い、*N*-Boc 体 **254** と guanidinium salt **78a** とを反応させたところ、目的とする aziridine **255** 及び **256** はほとんど単離されず、保護基の脱保護が主として起こった (entry 1)。一方で、*N*-Ts 体 **250** と guanidinium salt **78a** との反応は円滑に進行し、*trans*-aziridine **257** が良好な収率で得られ、脱保護体 **249** の副生を 15% まで抑えることができた (entry 2)。以上の結果から、aziridine 形成反応における indole の窒素原子の保護基は、Ts 基が適していると結論した。

第 7 章 結語

以上のように、(-)-Indolactam V (**2**) の合成研究を展開してきたが、これまでに得られた結果をまとめる。

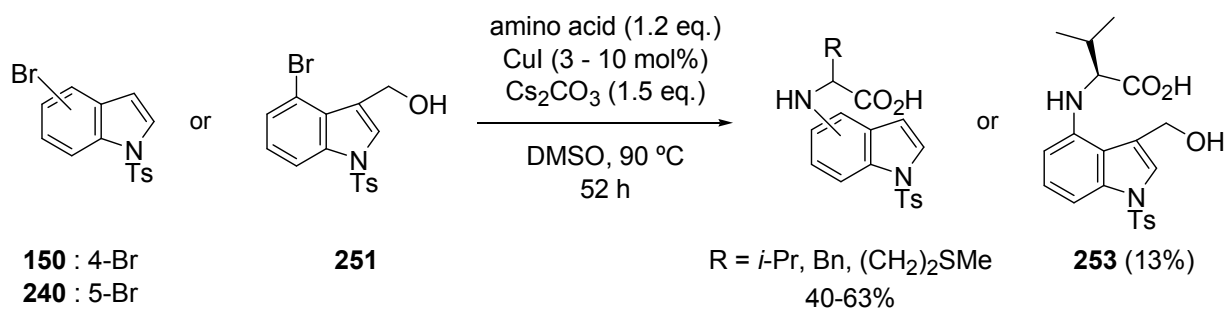
第 1 節 芳香族 amination の検討に関して

- 1) Iodobenzene (**213**) を用いた検討において、溶媒として DMSO、塩基として Cs₂CO₃ を用いた系が最も効果的であることがわかった。また、基質として bromobenzene (**214**) を用いた際にも、ヨウ素体と同等の収率で coupling 体が得られた。さらに、二環性の芳香族化合物である 1-bromonaphthalene (**229**) と amino 酸との coupling 反応も、効率良く進行することがわかった (Scheme 16)。



Scheme 16. Summary for aromatic amination-1

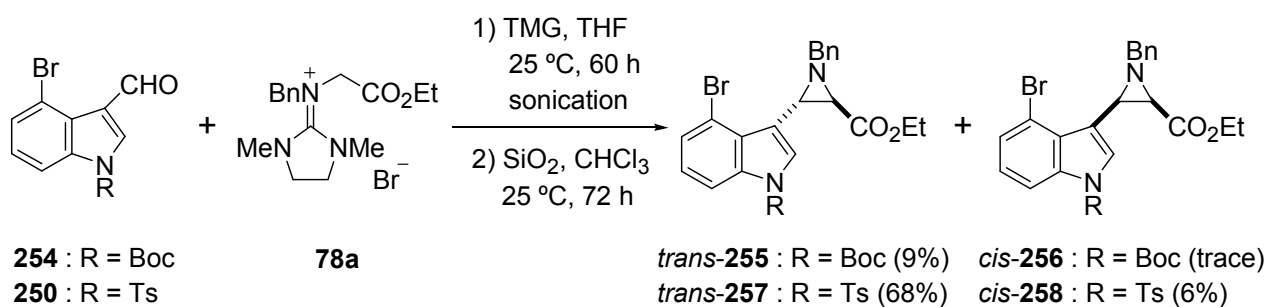
- 2) 銅触媒を用いた haloindole と L-valine や他の amino 酸との coupling は円滑に進行し、目的物を中程度の収率で得ることができた。この際、halogen 原子の種類、indole の置換部位には影響されないことがわかった。一方で、palladium を用いた coupling 反応は全く進行しなかったことから、本反応には銅触媒が有効であることも判明した (Scheme 17)。以上の結果を踏まえて、indole の 3 位に置換基を導入した 4-haloindole 類と amino 酸の coupling を検討したが、3 位の置換基が立体障害として働いたためか、目的物はほとんど得られなかった (Scheme 17)。



Scheme 17. Summary for aromatic amination-2

第 2 節 Aziridine 形成反応に関して

4-Bromo-3-formylindole 類を用いた aziridine 形成反応を試みたところ、窒素原子を Boc 基で保護した基質 (**254**) からは目的とする aziridine をほとんど得ることができなかつた。一方で、Ts 基で保護した aldehyde (**250**) からは良好な収率で aziridine が得られた。このことから、本反応に適している保護基は Ts 基であることが判明した (Table 15)。



Scheme 18. Aziridine formation

第 8 章 Experimentals

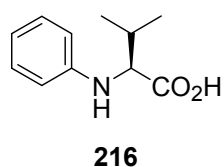
General : Analytical and preparative thin-layer chromatography (TLC) was developed on E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates (No. 5715; 0.25 mm and 5744; 0.50 mm), respectively with a fluorescent indicator. Column chromatography was performed using silica gel 60 (spherical, 60-210 μm , Kanto Chemical Co. 37558-79), or silica gel 60N (spherical, 60-230 μm , Kanto Chemical Co. 37558-91). All melting points were measured on a Yanaco micro melting point apparatus and were uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-360 polarimeter with a sodium lamp, and were reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Temp } (^{\circ}\text{C})}$ (*c* g/ 100 mL, solvent). Infrared (IR) spectra were recorded on FTIR-300E (JASCO) spectrometer as an attenuated total reflection (ATR) instrument. ¹H-NMR spectra and ¹³C-NMR spectra were recorded on a JEOL JNM ECP 400 and JEOL GSC-500 α spectrometers using CDCl₃, acetone-*d*₆ or DMSO-*d*₆ as a solvent and with tetramethylsilane as an internal standard. Data were presented as follows: chemical shift, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants in hertz (Hz) and integration. LREIMS were recorded on a JEOL GC-mate with direct inlet. LRFABMS were obtained on a JEOL JMS-AX 500 or JEOL JMS-AX 505 and HRFABMS were performed on JEOL JMS-HX 110A with *m*-nitrobenzylalcohol as a matrix. Elemental analysis was measured on PERKIN CE INSTRUMENTS PE-2400, and was reported as percent (%).

Anhydrous THF and CH₂Cl₂ were purchased from Wako and Kanto Chemicals, respectively. DMF and EtOH were distilled from calcium hydride (CaH₂). MeOH was distilled from magnesium turnings. Triethylamine (Et₃N) was distilled from potassium hydroxide (KOH).

General procedure for amination of iodobenzene or bromobenzene, 1-bromonaphthalene

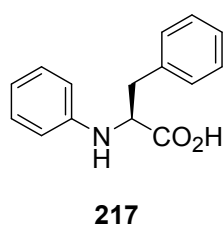
A mixture of amino acid (1.2 eq.), aryl halide (1 mmol), Cs₂CO₃ (1.5 eq.), CuI (3 or 10 mol%) and DMSO (1 mL) in sealed tube was stirred at 90 °C for 48 h under argon atmosphere and diluted AcOEt (10 mL) and H₂O (10 mL). After removal of organic layer, the aqueous layer was acidified with 6N HCl to pH 3 under ice-cooling and extracted with AcOEt (20 mL x 4). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, and evaporated. Purification of the residue by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) afforded an aminated benzene of naphthalene.

(S)-3-Methyl-2-phenylaminobutanoic acid [(S)-216].



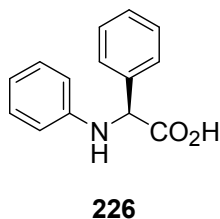
The title compound was obtained as colorless needles; Mp 118.5-119.0 °C (lit.³⁶ 116.9-118.5 °C); [α]_D²⁴ -48.8 (*c* 0.415, CHCl₃) [lit.^{35b} [α]_D -49.1 (*c* 1.00, CHCl₃) for (S)-**216**]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.06 (3H, d, *J*=7.0 Hz, CH₃), 1.10 (3H, d, *J*=7.0 Hz, CH₃), 2.20-2.28 (1H, m, C₃-H), 3.86 (1H, d, *J*=5.3 Hz, C₂-H), 6.66 (2H, dd, *J*=7.7, 0.9 Hz, Ar-H), 6.80 (1H, td, *J*=7.7, 7.7, 0.9 Hz, Ar-H), 7.20 (2H, td, *J*=7.7, 7.7, 0.9 Hz, Ar-H); IR (ATR) ν_{max} 3260-2800 (NH, OH), 1700 (CO) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{35b}

(S)-2-Phenylamino-3-phenylpropanoic acid [(S)-217].



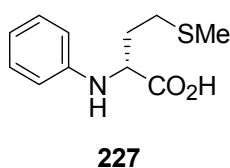
The title compound was obtained as pale yellow prisms; Mp 176-177 °C (lit.³⁶ 168.6-169.6 °C); [α]_D²⁴ +2.80 (*c* 0.346, acetone) [lit.^{35b} [α]_D²⁵ +2.5 (*c* 0.50, acetone) for (S)-**217**]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.91 (1H, dd, *J*=13.6, 8.1 Hz, C₃-H), 3.01 (1H, dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, C₃-H), 4.06 (1H, dd, *J*=8.1, 5.6 Hz, C₂-H), 6.46-6.53 (3H, m, Ar-H), 6.97-7.01 (2H, dd, *J*=8.6, 7.3 Hz, Ar-H), 7.12-7.17 (1H, m, Ar-H), 7.19-7.26 (4H, m, Ar-H); IR (ATR) ν_{max} 3257 (NH), 3080-2960 (OH), 1714 (CO) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{35b}

(S)-2-Phenylamino-2-phenylacetic acid [(S)-226].



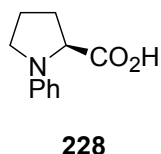
The title compound was obtained as pale yellow prisms; Mp 172-172.7 °C; $[\alpha]_D^{22} +94.3$ (*c* 0.290, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) $\delta = 5.17$ (1H, s, C₂-H), 6.57-6.61 (1H, m, Ar-H), 6.67-6.70 (2H, m, Ar-H), 7.03-7.07 (2H, m, Ar-H), 7.27-7.31 (1H, m, Ar-H), 7.34-7.38 (2H, m, Ar-H), 7.55-7.59 (2H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, acetone- d_6) $\delta = 60.9, 114.2, 118.1, 128.3, 128.8, 129.4, 129.7, 139.5, 147.6, 173.0$; IR (ATR) ν_{max} 3265 (NH, OH), 1718 (CO) cm^{-1} . HRFABMS *m/z*: 228.1027 (calcd for C₁₄H₁₄NO₂: 228.1025).

(R)-4-Methylthio-2-phenylaminobutanoic acid [(R)-227].



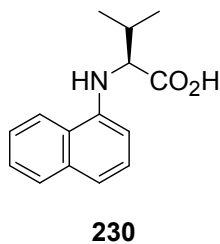
The title compound was obtained as yellow prisms; Mp 141.5-142.5 °C; $[\alpha]_D^{22} +39.2$ (*c* 0.314, acetone) [lit.^{35b} $[\alpha]_D^{25} -11.8$ (*c* 1.0, acetone) for (S)-227]; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1.90$ -2.00 (2H, m, C₃-H), 2.04 (3H, s, SCH₃), 2.52-2.62 (2H, m, C₄-H), 3.99 (1H, dd, *J*=8.3, 5.0 Hz, C₂-H), 6.52-6.56 (3H, m, Ar-H), 7.06 (2H, dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, Ar-H); IR ν_{max} 3240 (NH), 3080-2960 (OH), 1710 (CO) cm^{-1} . Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{35b}

(S)-1-Phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid [(S)-228].



The title compound was obtained as a pale red oil; $[\alpha]_D^{23} -47.2$ (*c* 0.370, CHCl₃) [lit.^{35b} $[\alpha]_D^{25} -46.8$ (*c* 1.1, CHCl₃) for (S)-228]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 2.05$ -2.13 (2H, m, C₄-H), 2.26-2.36 (2H, m, C₃-H), 3.31 (1H, dd, *J*=16.7, 8.4 Hz, C₅-H), 3.62-3.69 (1H, m, C₅-H), 4.19 (1H, dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, C₂-H), 6.64 (2H, dd, *J*=8.8, 0.9 Hz, Ar-H), 6.80-6.86 (1H, m, Ar-H), 7.24-7.30 (2H, m, Ar-H); IR ν_{max} 3250-2800 (OH), 1700 (CO) cm^{-1} . Its NMR spectrum was identical with that reported previously.^{35b}

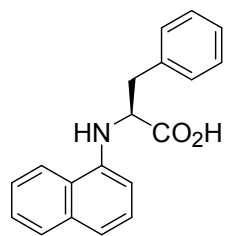
(S)-3-Methyl-2-(1-naphthyl)aminobutanoic acid [(S)-230].



The title compound was obtained as a yellow oil; $[\alpha]_D^{22} -13.7$ (*c* 0.470, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) $\delta = 1.11$ (3H, d, *J*=7.0 Hz, CH₃), 1.10 (3H, d, *J*=7.0 Hz, CH₃), 2.25-2.40 (1H, m, C₃-H), 3.99 (1H, d, *J*=5.3 Hz, C₂-H), 6.61-6.69 (1H, m, Ar-H), 7.17-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.24-7.33 (1H, m, Ar-H), 7.39-7.50 (2H, m, Ar-H), 7.75-7.80 (1H, m, Ar-H), 8.10-8.15 (1H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, acetone- d_6) $\delta = 18.7, 18.8, 31.0, 62.4, 104.8, 117.5, 120.8, 123.9,$

124.5, 125.7, 126.5, 128.3, 134.6, 143.3, 174.0; IR (ATR) ν_{\max} 3404 (NH, OH), 1709 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 243.1274 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 243.1259).

(S)-2-(1-naphthyl)amino-3-phenylpropanoic acid [(S)-231].



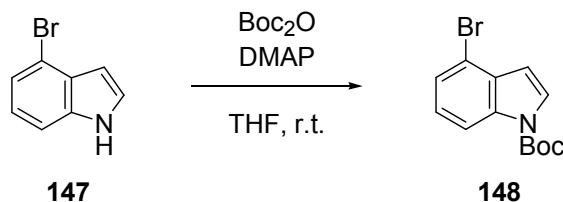
231

The title compound was obtained as a pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -57.7$ (c 0.410, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.26 (1H, dd, $J=13.9, 6.9$ Hz, C₃-H), 3.40 (1H, dd, $J=13.9, 5.5$ Hz, C₃-H), 4.52 (1H, dd, $J=6.9, 5.5$ Hz, C₂-H), 6.60 (1H, dd, $J=5.0, 3.6$ Hz, Ar-H), 7.23-7.38 (7H, m, Ar-H), 7.39-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.80 (1H, dd, $J=7.6, 1.5$ Hz, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 38.2, 57.7, 105.8, 119.2, 119.8, 120.8, 123.7, 125.2, 126.0, 126.3, 127.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.3, 134.4, 135.8, 141.2, 177.0; IR (ATR) ν_{\max} 3420-3380 (NH, OH), 1712 (CO) cm^{-1} . HRFABMS m/z : 291.1255 (calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 291.1259).

第 5 章

第 1 節の実験

***tert*-Butyl 4-bromoindole-1-carboxylate (148).**

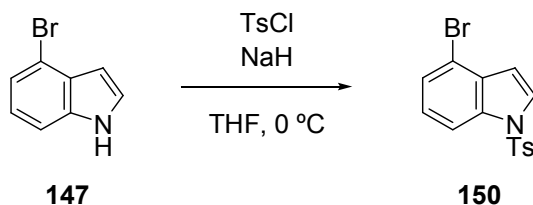


Under an argon atmosphere, to a solution of 4-bromoindole (**147**) (410.8 mg, 2.01 mmol) in THF (4.5 mL) were added Boc_2O (606.5 mg, 2.78 mmol) and DMAP (27.8 mg, 0.228 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at same temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with H_2O (4 mL), followed by extraction with Et_2O (15 mL). The organic layer was washed with sat. NH_4Cl aq. (5 mL), brine (4 mL x 2), dried over Na_2SO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO_2 27 g, n -hexane-AcOEt=95:1 to 90:1) to afford *N*-Boc indole **148** (599.3 mg, quant.) as a colorless oil.

148: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.67 [9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 6.64 (1H, dd, $J=3.8, 0.7$ Hz, C₃-H), 7.17 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz, C₆-H), 7.39 (1H, dd, $J=7.9, 0.7$ Hz, C₅-H), 7.64 (1H, d,

$J=3.8$ Hz, C₂-H), 8.11 (1H, d, $J=7.9$ Hz, C₇-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 28.2, 84.3, 107.1, 114.2, 114.7, 125.1, 125.5, 126.5, 131.1, 135.6, 149.5; IR (ATR) ν_{\max} 1739 (CO) cm⁻¹. HRFABMS m/z : 295.0213 (calcd for C₁₃H₁₄BrNO₂: 295.0208).

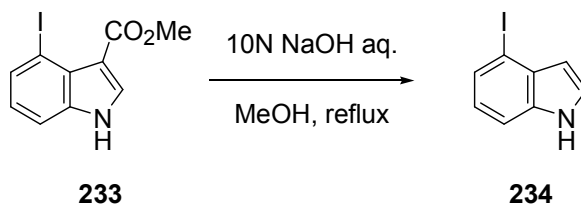
4-Bromo-1-*p*-toluenesulfonylindole (**150**).



Under an argon atmosphere, to a solution of 4-bromoindole (**147**) (990.0 mg, 4.85 mmol) in THF (20.0 mL) was added NaH (60%, 320.0 mg, 8.00 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After TsCl (1.35 g, 7.08 mmol) was added to the mixture, the reaction media was stirred at the same temperature for 1.5 h. The mixture was quenched with H₂O, and then AcOEt (60 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature, and the organic layer was separated. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL x 2) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from the mixture of *n*-hexane-AcOEt to afford *N*-Ts indole **150** (1.558 g, 92%) as colorless prisms.

150: Mp 119.0-119.5 °C (lit.²⁵ 119.0-121.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 6.73 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₃-H), 7.17 (1H, dd, $J=8.3$, 8.3 Hz, C₆-H), 7.24 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz, C₅-H), 7.62 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 7.76 (2H, d, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 7.94 (1H, d, $J=8.3$ Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{\max} 1360 (ArSO₂N) cm⁻¹. LREIMS m/z : 351 [M⁺(⁸¹Br), 52], 349 [M⁺(⁷⁹Br), 48], 91 (base peak). Its NMR spectrum was identical with that reported previously.²⁵

4-Iodoindole (**234**).

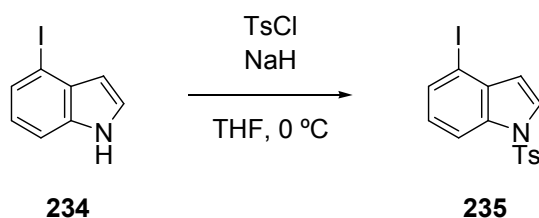


According to the reported procedure, a mixture of ester **233** (1.14 g, 3.74 mmol)⁴ⁱ in MeOH (39.8 mL) and 5N NaOH aq. (39.8 mL, 398 mmol) was refluxed for 1.5 h with stirring. After evaporation of the solvent, H₂O (30 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture

was extracted with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (12:1, 60 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (35 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ neutral, 33 g, *n*-hexane-AcOEt=20:1 to 17:1) to afford indole **234** (707.1 mg, 77%) as colorless prisms.

234: Mp 97.5-98.0 °C (lit.³⁸ 98.5-99.0 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.50 (1H, m, C₃-H), 6.93 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, C₆-H), 7.28 (1H, dd, *J*=2.6, 2.6 Hz, C₂-H), 7.38 (1H, dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, C₅-H), 7.53 (1H, dd, *J*=7.8, 0.7 Hz, C₇-H), 8.34 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD); IR (ATR) ν_{max} 3400-3280 (NH) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.³⁸

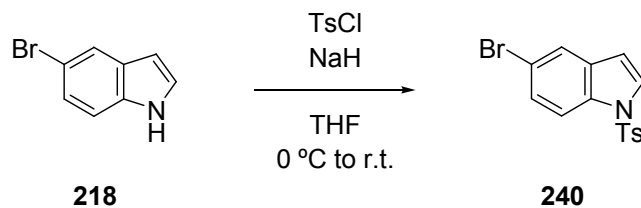
4-Iodo-1-*p*-toluenesulfonylindole (**235**).



Under an argon atmosphere, to a solution of 4-iodoindole (**234**) (104.0 mg, 0.428 mmol) in THF (2.1 mL) was added NaH (60%, 27.4 mg, 0.685 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After TsCl (97.0 mg, 0.509 mmol) was added to the mixture at 0 °C, the reaction media was stirred at the same temperature for 1 h. MeOH (2 mL) was added to the reaction mixture, and was stirred at room temperature for 10 min, followed by addition of H₂O (4 mL) to quench the reaction. The mixture was extracted with AcOEt (13 mL x 2), and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. (7 mL x 2) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ 6 g, *n*-hexane-Et₂O=5:1) to afford colorless oil, and the oil was crystallized from the mixture of *n*-hexane and Et₂O to afford *N*-Ts indole **235** (154.6 mg, 91%) as colorless prisms.

235: Mp 93.0-93.5 °C (lit.³⁸ 91-92.5 °C); ¹H-NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ = 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 6.66 (1H, d, *J*=3.9 Hz, C₃-H), 7.15 (1H, dd, *J*=8.1, 8.1 Hz, C₆-H), 7.39 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C₅-H), 7.85 (1H, d, *J*=3.9 Hz, C₂-H), 7.89 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 8.05 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{max} 1367, 1163, 1128 (ArSO₂N) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.³⁸

5-Bromo-1-*p*-toluenesulfonylindole (**240**).



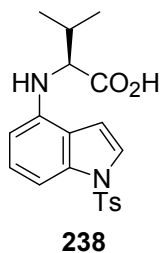
Under an argon atmosphere, to a solution of 5-bromoindole (**218**) (301.0 mg, 1.52 mmol) in THF (6.0 mL) was added NaH (60%, 94.0 mg, 2.35 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After TsCl (350.0 mg, 1.84 mmol) was added to the mixture at 0 °C, the reaction media was stirred at room temperature for 1.5 h. The mixture was quenched with MeOH (3 mL) and H₂O (9 mL), and the reaction mixture was extracted with AcOEt (20 mL + 14 mL). Combined organic layer was washed with sat. K₂CO₃ aq. (7 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from a mixture of *n*-hexane and AcOEt to afford *N*-Ts indole **240** (486.3 mg, 93%) as a colorless prism.

240: Mp 138.5-139.0 °C (lit.³⁹ 139.0-140.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 6.59 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₃-H), 7.23 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 7.39 (1H, dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, C₆-H), 7.56 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 7.66 (1H, d, *J*=2.0 Hz, C₄-H), 7.74 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, *J*=8.8 Hz, C₇-H); IR (ATR) ν_{max} 1369, 1167 (ArSO₂N) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.³⁹

General procedure-2 for amination of haloindole

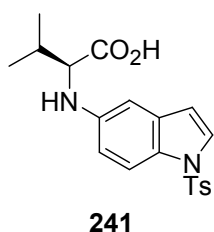
To a sealed tube was added amino acid (0.74 mmol), haloindole (0.60 mmol), base (0.92 mmol), CuI (60 μmol) and solvent (0.65 mL) under argon atmosphere, and the mixture was stirred at 90 °C for 52 h. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was diluted AcOEt (10 mL) and H₂O (10 mL), and organic layer was separated. The aqueous layer was acidified with 6N HCl to pH 3 under ice-cooling. The mixture was extracted with AcOEt (20 mL x 4), and the combined organic layer was washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) to afford the coupling product.

(S)-3-Methyl-2-(1-*p*-toluenesulfonylindol-4-yl)aminobutanoic acid [(S)-238].



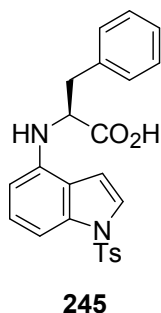
The title compound was obtained as a yellow oil; $[\alpha]_D^{23} -13.8$ (*c* 0.370, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) $\delta = 1.05$ (3H, d, $J=6.8$ Hz, C₄-H), 1.10 (3H, d, $J=6.8$ Hz, C₃-CH₃), 2.14-2.24 (1H, m, C₃-H), 2.34 (3H, s, Ar-CH₃), 3.89 (1H, d, $J=7.0$ Hz, C₂-H), 5.21 (1H, br d, $J=7.1$ Hz, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.42 (1H, d, $J=8.0$ Hz, C₅-H), 7.06 (1H, d, $J=3.8$ Hz, C₃-H), 7.11 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, C₆-H), 7.31-7.37 (3H, m, C₇-H, Ar-H), 7.54 (1H, d, $J=3.8$ Hz, C₂-H), 7.83 (2H, d, $J=8.2$ Hz, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) $\delta = 19.4$, 19.5, 21.4, 31.7, 63.1, 103.9, 104.6, 107.0, 120.1, 124.8, 126.8, 127.7, 130.8, 136.2, 136.6, 142.5, 146.2, 174.8; IR (ATR) ν_{max} 3600-2800 (NH, OH), 1709 (CO), 1363, 1192, 1165, 1128 (ArSO₂N) cm^{-1} . HRFABMS *m/z*: 386.1301 (calcd for C₂₀H₂₂N₂O₄S: 386.1300).

(S)-3-Methyl-2-(1-*p*-toluenesulfonylindol-5-yl)aminobutanoic acid [(S)-241].



The title compound was obtained as colorless prisms; Mp 166.0-167.0 °C; $[\alpha]_D^{24} -67.1$ (*c* 0.400, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) $\delta = 1.04$ (3H, d, $J=6.8$ Hz, C₄-H), 1.06 (3H, d, $J=6.8$ Hz, C₃-CH₃), 2.09-2.17 (1H, m, C₃-H), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 3.80 (1H, d, $J=6.2$ Hz, C₂-H), 6.59 (1H, dd, $J=3.7$, 0.7 Hz, C₃-H), 6.76 (1H, d, $J=2.3$ Hz, C₄-H), 6.84 (1H, dd, $J=8.9$, 2.3 Hz, C₆-H), 7.33 (2H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H), 7.52 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 7.74 (1H, dd, $J=8.9$, 0.7 Hz, C₇-H), 7.79 (2H, d, $J=8.3$ Hz, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) $\delta = 19.1$, 19.6, 21.4, 31.9, 63.7, 103.8, 110.3, 114.4, 114.9, 127.7, 127.7, 128.9, 130.8, 133.2, 136.2, 146.0, 146.1, 174.9; IR (ATR) ν_{max} 3300-3160 (NH, OH), 1684 (C=O), 1371, 1180-1120 (ArSO₂N) cm^{-1} . LRFABMS *m/z*: 387 [(M+H)⁺], 386 (M⁺). Anal. calcd for C₂₀H₂₂N₂O₄S: C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25. Found: C, 62.17; H, 5.68; N, 7.14.

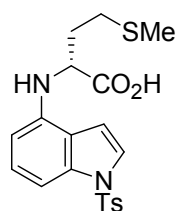
(S)-3-Phenyl-2-(1-*p*-toluenesulfonylindol-4-yl)aminopropanoic acid [(S)-245].



The title compound was obtained as a yellow oil; $[\alpha]_D^{24} -212$ (*c* 0.201, acetone); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) $\delta = 2.32$ (3H, s, Ar-CH₃), 3.14 (1H, dd, $J=13.7$, 7.7 Hz, C₃-H), 3.25 (1H, dd, $J=13.7$, 5.7 Hz, C₃-H), 4.41 (1H, dd, $J=7.5$, 5.7 Hz, C₂-H), 5.39 (1H, br s, N-H, exchangeable with CD₃OD), 6.40 (1H, d, $J=8.0$ Hz, C₅-H), 6.94 (1H, dd, $J=3.7$, 0.8 Hz, C₃-H), 7.15 (1H, dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, C₆-H), 7.16-7.22 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.27 (2H, m, Ar-H), 7.29-7.36 (5H, m, C₇-H, Ar-H), 7.53 (1H, d, $J=3.7$ Hz, C₂-H), 7.81 (2H, dt, $J=8.4$, 1.9, 1.9 Hz, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125

MHz, acetone-*d*₆) δ = 21.4, 38.9, 58.4, 104.0, 104.5, 106.9, 120.0, 124.8, 126.8, 127.4, 127.7, 129.1, 130.2, 130.8, 136.1, 136.6, 138.5, 141.8, 146.2, 174.5; IR (ATR) ν_{\max} 3600-2900 (NH, OH), 1701 (C=O), 1362, 1190, 1165, 1128 (ArSO₂N) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 434.1291 (calcd for C₂₄H₂₂N₂O₄S: 434.1300).

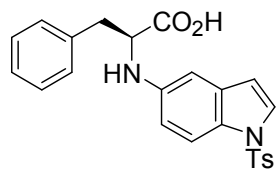
(R)-4-Methylthio-2-(1-*p*-toluenesulfonylindol-4-yl)aminobutanoic acid [(R)-246].



246

The title compound was obtained as a yellow oil; $[\alpha]_D^{22} +11.7$ (*c* 0.410, acetone); ¹H-NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ = 2.07 (3H, s, S-CH₃), 2.08-2.19 (2H, m, C₃-H), 2.31 (3H, s, Ar-CH₃), 2.64-2.73 (2H, m, C₄-H), 4.32 (1H, dd, *J*=8.5, 5.0 Hz, C₂-H), 6.39 (1H, d, *J*=8.0 Hz, C₅-H), 7.01 (1H, dd, *J*=3.8, 0.8 Hz, C₃-H), 7.12 (1H, dd, *J*=8.0, 8.0 Hz, C₆-H), 7.30-7.36 (3H, m, C₇-H, Ar-H), 7.53 (1H, d, *J*=3.8 Hz, C₂-H), 7.82 (2H, d, *J*=8.6 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): δ = 15.2, 21.4, 31.1, 32.7, 55.8, 104.0, 104.4, 107.1, 120.1, 124.8, 126.8, 127.7, 130.8, 136.2, 136.6, 142.2, 146.2, 175.1; IR (ATR) ν_{\max} 3400-2900 (NH, OH), 1705 (CO), 1363, 1195-1100 (ArSO₂N) cm⁻¹. HRFABMS *m/z*: 418.0000 (calcd for C₂₀H₂₂N₂O₄S: 418.1021).

(S)-3-Phenyl-2-(1-*p*-toluenesulfonylindol-5-yl)aminopropanoic acid [(S)-248].

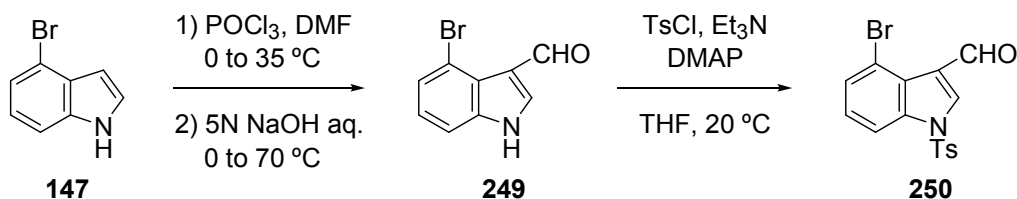


248

The title compound was obtained as colorless prisms; Mp 147.0-147.7 °C; $[\alpha]_D^{23} -3.6$ (*c* 0.200, acetone); ¹H-NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ = 2.33 (3H, s, Ar-CH₃), 3.07 (1H, dd, *J*=13.7, 7.6 Hz, C₃-H), 3.20 (1H, dd, *J*=13.7, 5.8 Hz, C₃-H), 4.32 (1H, dd, *J*=7.6, 5.8 Hz, C₂-H), 6.58 (1H, dd, *J*=3.7, 0.7 Hz, C₃-H), 6.75 (1H, d, *J*=2.3 Hz, C₄-H), 6.78 (1H, dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, C₆-H), 7.16-7.21 (1H, m, Ar-H), 7.23-7.28 (2H, m, Ar-H), 7.29-7.34 (4H, m, Ar-H), 7.51 (1H, d, *J*=3.7 Hz, C₂-H), 7.74 (1H, dd, *J*=8.8, 0.7 Hz, C₇-H), 7.78 (2H, dt, *J*=8.4, 1.8, 1.8 Hz, Ar-H); ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ = 21.4, 39.1, 59.0, 103.8, 110.3, 114.2, 115.0, 127.4, 127.7, 128.9, 129.1, 130.2, 130.8, 133.2, 136.2, 138.6, 145.3, 146.0, 174.6; IR (ATR) ν_{\max} 3600-3200 (NH, OH), 1726 (CO), 1370, 1180-1120 (ArSO₂N) cm⁻¹. LRFABMS *m/z*: 435 [(M+H)⁺], 434 (M⁺). Anal. calcd for C₂₄H₂₂N₂O₄S: C, 66.34; H, 5.10; N, 6.45. Found: C, 66.10; H, 5.21; N, 6.44.

第 2 節の実験

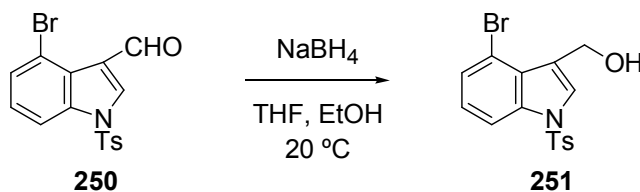
4-Bromo-1-*p*-toluenesulfonylindole-3-carboxaldehyde (**250**).



Under an argon atmosphere, POCl₃ (1.55 mL, 16.6 mmol) was added dropwisely to DMF (8.0 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. A solution of 4-bromoindole (**147**) (96%, 847.0 mg, 4.15 mmol) in DMF (5.3 mL) was added dropwisely to the reaction mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at 35 °C for 2 h. The reaction was quenched with H₂O (8 mL) at 0 °C and the mixture was basicified with 5N NaOH to pH 10 at 0 °C. The mixture was stirred at 70 °C for 30 min, and was extracted with a mixture of CH₂Cl₂ and MeOH (9:1, 60 mL x 3). Combined organic layer was washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde **249** (1.010 g). To a solution of aldehyde **249** in THF (33 mL) was added Et₃N (1.16 mL, 8.32 mmol), DMAP (50.1 mg, 0.410 mmol) and TsCl (910.5 mg, 4.78 mmol) at 20 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1.5 h. MeOH (10 mL) was added to the reaction mixture, and was stirred at room temperature for 40 min, followed by addition of H₂O (35 mL) to quench the reaction. The mixture was extracted with AcOEt (60 mL x 2), and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ 44.5 g, *n*-hexane-AcOEt=5:1 to 3:1) to afford *N*-Ts indole **250** (1.353 g, 2 steps 86%) as pale yellow prisms.

250: Mp 173.0-173.5 °C (lit.⁴⁰ 167 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.39 (3H, s, Ar-CH₃), 7.24 (1H, dd, *J*=8.1, 8.1 Hz, C₆-H), 7.30 (2H, dd, *J*=8.4, 0.5 Hz, Ar-H), 7.55 (1H, dd, *J*=8.1, 0.8 Hz, C₅-H), 7.84 (2H, dt, *J*=8.4, 1.7, 1.7 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, dd, *J*=8.1, 0.8 Hz, C₇-H), 8.42 (1H, s, C₂-H), 10.92 (1H, s, CHO); IR (ATR) ν_{max} 1676 (CO), 1377, 1173, 1122 (ArSO₂N) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.⁴⁰

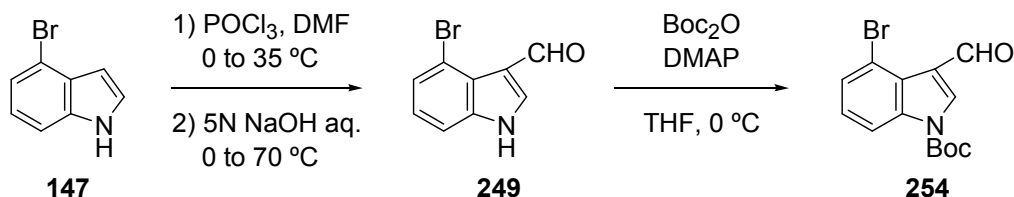
4-Bromo-3-hydroxymethyl-1-*p*-toluenesulfonylindole (**251**).



Under an argon atmosphere, to a solution of aldehyde **250** (505.4 mg, 1.34 mmol) in EtOH (2 mL) and THF (10 mL) was added NaBH₄ (87.5 mg, 2.31 mmol) at 20 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 40 min. The reaction was quenched with sat. NH₄Cl aq. (5 mL), followed by addition of H₂O (6 mL). The mixture was extracted with AcOEt (20 mL x 3), and combined organic layer was washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ 18.5 g, *n*-hexane-AcOEt=6:1 to 3:1) to afford alcohol **251** (478.3 mg, 94%) as colorless prisms. **251**: Mp 152.0-152.5 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.09 (1H, t, *J*=6.6 Hz, O-H, exchangeable with CD₃OD), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 4.97 (2H, d, *J*=6.6 Hz, CH₂OH), 7.16 (1H, dd, *J*=8.1, 8.1 Hz, C₆-H), 7.26 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, dd, *J*=8.1 Hz, C₅-H), 7.66 (1H, s, C₂-H), 7.77 (2H, d, *J*=8.5 Hz, Ar-H), 7.97 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C₇-H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 21.6, 57.2, 112.9, 113.8, 122.5, 125.7, 125.9, 126.9, 127.4, 128.3, 130.1, 134.9, 136.6, 145.4; IR (ATR) ν_{max} 3600-3250 (OH), 1365, 1171, 1128 (ArSO₂N) cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₆H₁₄BrNO₃S: C, 50.54; H, 3.71; N, 3.68. Found: C, 50.60; H, 3.78; N, 3.54.

第 6 章の実験

tert-Butyl 4-bromo-3-formylindole-1-carboxylate (**254**).



Under an argon atmosphere, POCl₃ (1.47 mL, 15.8 mmol) was added dropwise to DMF (7.9 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of 4-bromoindole (**147**) (96%, 854.6 mg, 4.19 mmol) in DMF (5.3 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at 35 °C for 1.5 h. The reaction was quenched with H₂O (7mL) at 0 °C and the mixture was basicified with 5N NaOH to pH 10 at 0 °C. The mixture was stirred at 70 °C for 30 min, and was extracted with a mixture of

CH₂Cl₂ and MeOH (9:1, 60 mL x 3). Combined organic layer was washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to afford crude aldehyde **249** (1.130 g). To a solution of aldehyde **249** in THF (24 mL) was added DMAP (73.9 mg, 0.605 mmol) and Boc₂O (1.090 g, 4.99 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The solvent was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by silica-gel column chromatography (SiO₂ 46 g, *n*-hexane-AcOEt=15:1) to afford *N*-Boc indole **254** (1.241 g, 2 steps 92%) as colorless needles.

254: Mp 120.0-121.0 °C (lit.⁴¹ 117-119 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.68 [9H, s, (CH₃)₃], 7.25 (1H, dd, *J*=8.1, 8.1 Hz, C₆-H), 7.56 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C₅-H), 8.29 (1H, d, *J*=8.1 Hz, C₇-H), 8.40 (1H, s, C₂-H), 10.98 (1H, s, CHO); IR (ATR) ν_{max} 1753 (CO), 1668 (CO) cm⁻¹. Its NMR spectrum was identical with that reported previously.⁴¹

References

序論

- 1) (a) Hada, K.; Watanabe, T.; Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7705.
(b) Haga, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2857.
- 2) Disadee, W.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9399.

第 1 部

- 3) (a) Hofmann, A. *Ergot Alkaloids, Pharmacology*; Spano, P. F., Trabucchi, M., Eds.; Karger: Basel, Switzerland, 1978; Vol. 16, Supp. 1, p 1. (b) Lemberger, L. *Fed. Proc.* **1978**, *37*, 2176. (c) Berde, D.; Schild, O. *Handbook of Experimental Pharmacology*; Springer Verlag: Berlin, Germany, 1978; Vol. 49, p 1.
- 4) (a) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Morrison, D. E.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087. (b) Julia, M.; LeGoffic, F.; Igolen, J.; Baillarge, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1569. (c) Ramage, R.; Armstrong, V. W.; Coulton, S. *Tetrahedron* **1981**, *9* (Suppl.), 157. (d) Oppolzer, W.; Francotte, E.; Baettig, K. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478. (e) Rebek, J., Jr.; Tai, D. F.; Shue, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813. (f) Kurihara, T.; Terada, T.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4793. (g) Ninomyia, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 941. (h) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117. (i) Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3.
- 5) (a) Moldvai, I.; Temesvari-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, E.; Gacs-Baitz, E.; Szantay, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993. (b) Kurokawa, T.; Isomura, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. 第 15 回 天然薬物の開発と応用シンポジウム 講演要旨集, **2005**, 82 (講演番号 A1-1).
- 6) Yajima, N. Master's Thesis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, **2004**.
- 7) Kozinkowski, A. P.; Ishida, H.; Chen, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3350.
- 8) Ponticello, G. S.; Baldwin, J. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4003.
- 9) Fauq, A. H.; Hong, F.; Cusack, B.; Tyler, B. M.; Ping-Pang, Y.; Richelson, E.

- Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4127.
- 10) Siu, J.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 160.
 - 11) Carlier, P. R.; Lam, P. C.-H.; Wong, D. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6256.
 - 12) (a) Hada, K. Master's Thesis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, **2001**. (b) Furuta, Y. Master's Thesis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, **2004**.
 - 13) (a) Reichwein, J. F.; Liskamp, R. M. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2335. (b) Dimartino, G.; Wang, D.; Chapman, R. N.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2389.
 - 14) Manaka, T.; Nagayama, S.; Disadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 128.
 - 15) (a) Spadoni, G.; Balsamini, C.; Diamantini, G.; Di Giacomo, B.; Tarzia, G.; Mor, M.; Plazzi, P. V.; Rivara, S.; Lucini, V.; Nonno, R.; Pannacci, M.; Fraschini, F.; Stankov, B. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1990. (b) Nedelec, D.; Raincy, L. *U. S. Patent* **1988**, No. 4774242.
 - 16) Saitoh, T.; Ichikawa, T.; Horiguchi, Y.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 979.
 - 17) Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Ambhaikar, N. B.; Hafensteiner, B. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 606.
 - 18) Smith, A. B., III; Davulcu, A. H.; Kürti, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665.
 - 19) Russell, M. G. N.; Baker, R. J.; Barden, L.; Beer, M. S.; Bristow, L.; Broughton, H. B.; Knowles, M.; McAllister, G.; Patel, S.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3881.
 - 20) Ishii, H.; Chen, I.-S.; Ueki, S.; Masuda, T.; Morita, K.; Ishikawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1987**, 2415.
 - 21) Kurokawa, M. Master's Thesis, Graduate School of Science and Technology, Keio University, **2004**.
 - 22) Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6984.
 - 23) Yokoyama, Y.; Takahashi, M.; Takashima, M.; Kohno, Y.; Kobayashi, H.; Kataoka, K.; Shidori, K.; Murakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 832.
 - 24) Madera, A. M.; Weikert, R. J. *U. S. Patent* **2004**, No. 072844.
 - 25) Peter, J. H.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2657.
 - 26) Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5287.
 - 27) Kurokawa, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, in press.

第 2 部

- 28) Irie, K.; Koshimizu, K. *Mem. Coll. Agric., Kyoto Univ.* **1988**, *132*, 1.
- 29) Edwards, D. J.; Gerwick, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11432.
- 30) Endo, Y.; Shudo, K.; Furuhashi, K.; Ogura, H.; Sakai, S.; Aimi, N.; Hitotsuyanagi, Y.; Koyama, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 358.
- 31) Irie, K.; Kajiyama, S.; Funaki, A.; Koshimizu, K.; Hayashi, H.; Arai, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 101.
- 32) (a) Laszlo, S. E.; Ley, S. V.; Porter, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 344. (b) Endo, Y.; Shudo, K.; Itai, A.; Hasegawa, M.; Sakai, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5905. (c) Masuda, T.; Nakatsuka, S.; Goto, T. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2257.
- 33) (a) Nakatsuka, S.; Masuda, T.; Sakai, K.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5735. (b) Moody, C. J.; Mascall, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 589. (c) Kogan, T. P.; Somers, T. C.; Venuti, M. C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6623. (d) Semmelhack, M. F.; Rhee, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1395. (e) Quick, J.; Saha, B.; Driedger, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8549.
- 34) For review of Ullmann condensation, see: (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428.
- 35) (a) Ma, D.; Yao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3075. (b) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459. (c) Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, D. *Synthesis* **2005**, 496.
- 36) Lu, Z.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2997.
- 37) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965.
- 38) Murase, M.; Watanabe, K.; Kurihara, T.; Tobinaga, S. *Chem Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 889.
- 39) Fresneda, P. M.; Molina, P.; Bleda, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2355.
- 40) Relbovsky, J. L.; Scola, P. M.; Sugino, E.; Burgos-Garcia, C.; Weinreb, S. M. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1497.
- 41) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305.
- 42) Kurokawa, M.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **2007**, *71*, in press.

謝辞

本研究を行うにあたり、リサーチやセミナー、そしてディスカッションを通じて実験上細部にわたり適切な御指導、御助言を頂きました千葉大学大学院薬学研究院教授石川勉博士に深く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、終始あたたかい御指導、御助言を頂き、またリサーチやセミナーを通して様々な知識をもたらして下さいました千葉大学大学院薬学研究院講師 熊本卓哉博士に厚く御礼申し上げます。また同じ実験室におきまして、日夜色々と御指導下さいました千葉大学大学院薬学研究院助手 中西和嘉博士に深く感謝致します。

また博士課程に進学しました当初、有機合成化学や実験機器に関して適切な御指導を頂きました国際医療福祉大学薬学部教授 渡邊敏子博士に深く御礼申し上げます。

不斉水素化を行うにあたり、装置を貸していただき、また実験技術の細部にわたり御指導を賜りました千葉大学大学院自然科学研究科教授 今本恒雄博士、同大学大学院自然科学研究科助手 吉田和弘博士に心より御礼申し上げます。

学会や合同セミナーにおきまして、様々な御助言を賜りました神戸薬科大学薬学部教授 内藤猛章博士、同大学薬学部助教授 宮田興子博士、金沢大学薬学部教授 向智里博士、同大学薬学部助教授 北垣伸治博士、東邦大学薬学部助教授 横山祐作博士に深く感謝致します。

実験の基本操作をはじめ、有機合成化学の全ての基礎を教えて下さり、また御助言を賜りました慶應義塾大学理工学部助教授 須貝 威博士、鈴木 麻珠三博士、富宿賢一博士、木村真弓修士に心から御礼申し上げます。

研究生生活を通じ様々な御助言を下さり、また本研究を行うにあたり、励ましの言葉をかけて下さった羽下豊和博士、川幡正俊博士、Wanaporn Disadee 博士、羽田樹人修士、土屋英良修士に深く感謝致します。

本研究を行うにあたり、苦楽を共にし、時にはお互いの研究についてよく討論し合った昆野富士子学士、伊藤文博修士に厚く御礼申し上げます。また、私の研究を支え

て下さった宮田幸帆学士、須田幸司学士に深く感謝致します。さらに、私がチューターとして指導する機会を下さり、色々なことを勉強させていただきました、渡邊大輔修士、内田崇弘学士に御礼申し上げます。

研究生生活を通じ、私を励まして下さった千葉大学大学院薬学研究院 薬品製造学研究室の皆様にご心より御礼申し上げます。

研究生生活を送るにあたり、化学に限らず語り合い、お互いに励まし合った市毛孝弘修士、安井啓行修士、蟹和宏顕学士に深く感謝致します。

奨学金を貸与して下さり、学費の面で多大なる御援助を賜りました独立行政法人日本学生支援機構の皆様にご心より御礼申し上げます。また、奨学金を2年間に渡り給付して下さりました双葉電子記念財団理事長 細田礼二氏にごこの場を借りて深謝致します。

種々のスペクトルデータを測定していただきました、千葉大学分析センターの皆様にご深く御礼申し上げます。また、高分解能マススペクトルの測定技術を御享受賜りました原律子技官にご厚く御礼申し上げます。

最後に、研究生生活を支えて下さった家族（父 行治、母 敬子、妹 真有）・親族の皆様方にご感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Kurokawa, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.: Model Construction for the A-B-C Ring System of Lysergic Acid via Vilsmeier-Haack-type Cyclization of 3-(Indol-4-yl)-propanoic Acid Derivatives. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, in press.
2. Kurokawa, M.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T.: Copper (I) Iodide-Catalyzed Coupling Reaction of Haloindoles with α -Amino Acids. *Heterocycles* **2007**, *71*, in press.

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

主査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	濱田	康正
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	西田	篤司
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	理学博士	石橋	正己
副査	千葉大学大学院教授（薬学研究院）	薬学博士	高山	廣光