

新規多量体型
pyrrolidinoindoline アルカロイド類の全合成研究

2008 年

松 田 洋 平

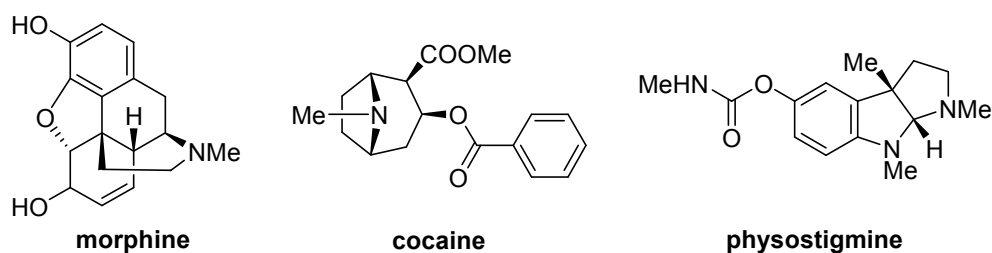
目次

序論	2
本論	
第一章 二量体型 pyrrolidinoindoline アルカロイド chimonanthidine, isochimonanthine のラセミ体全合成研究	
第一節 chimonanthidine のラセミ体全合成研究	8
第二節 isochimonanthine の全合成研究および構造訂正	16
第二章 新規三量体型アルカロイド psychotrimine の全合成研究	
第一節 ヒドロキシインドールを鍵中間体とした psychotrimine の全合成研究	19
第二節 銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を 鍵段階とした psychotrimine の全合成	26
第三節 効率的な psychotrimine の全合成を目指した 第二世代合成ルートの開発	44
第三章 新規四量体型アルカロイド psychotetramine の全合成研究	50
結語	58
実験の部	60
参考文献	120
謝辞	126
主論文目録	127
論文審査委員	128

序論

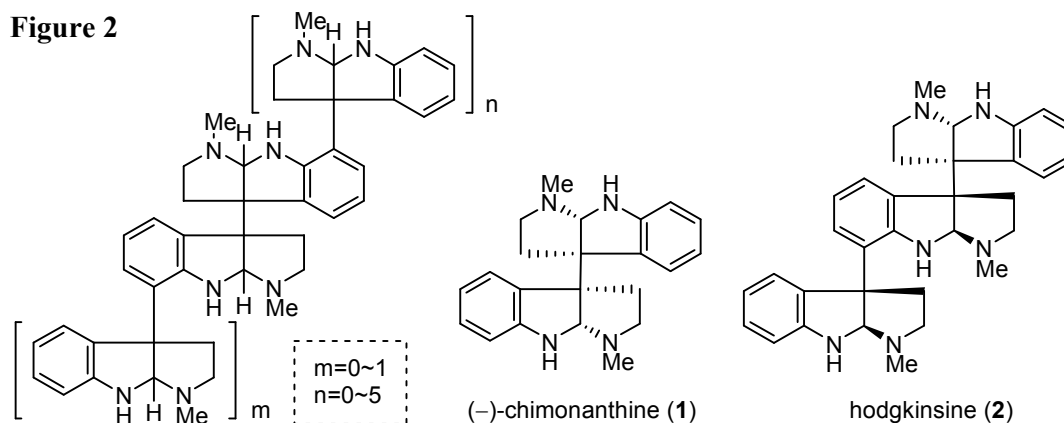
植物界にはアルカロイドと総称される、分子内に窒素を含む二次代謝産物が数多く存在している。アルカロイドは、テルペノイドやフェニルプロパノイドなどの植物成分と比べ強い生理活性を示すものが多く、古くから医薬品として用いられているものも数多い¹⁾。天然由来の重要なアルカロイドとして、癌性の疼痛治療などに用いられる morphine、局所麻酔薬である cocaine、縮瞳に用いる physostigmine などが挙げられる (Figure 1)。

Figure 1



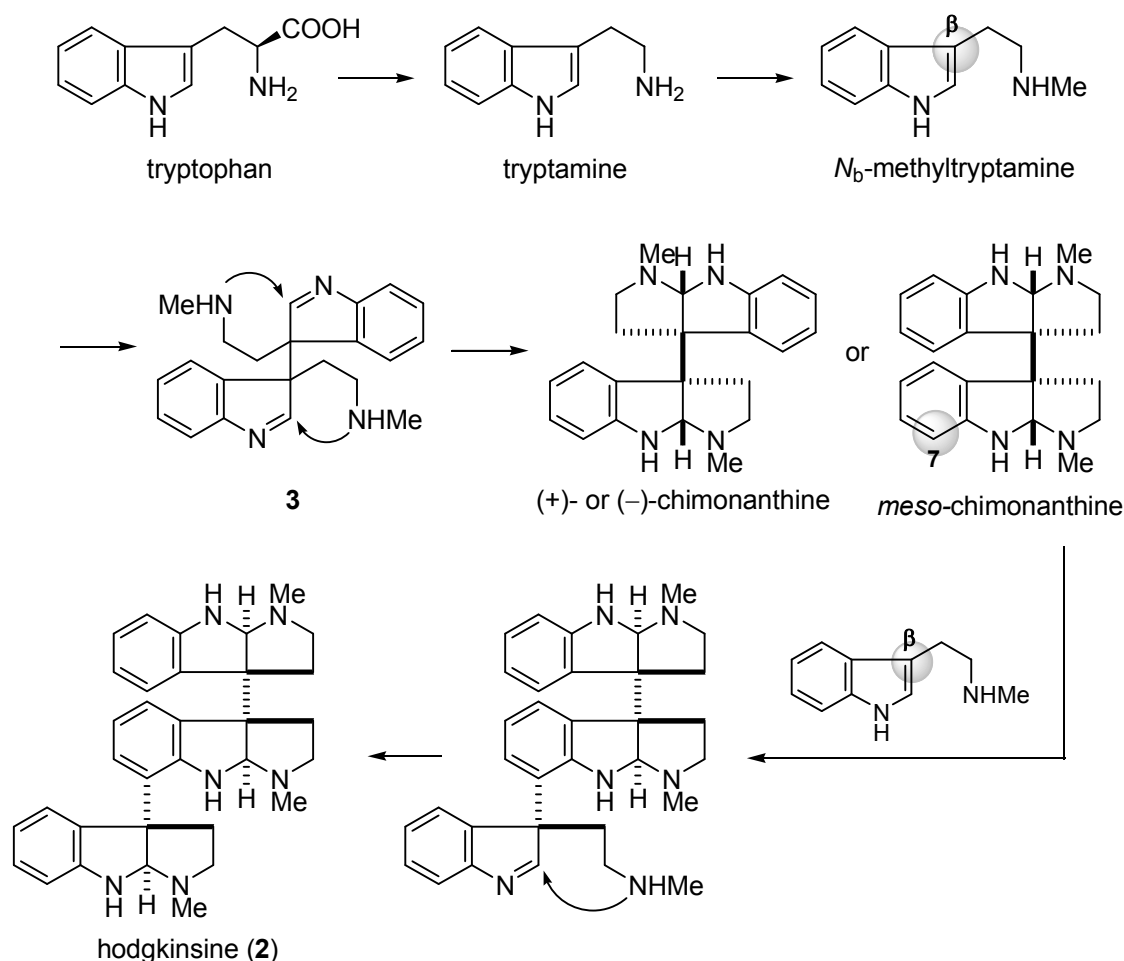
上記 physostigmine 中に存在するインドリンとピロリジンとが結合した三環性の基本骨格を有するアルカロイドは pyrrolidinoindoline アルカロイドとよばれ、植物界のみならず天然に広く存在している。また、pyrrolidinoindoline アルカロイドには poly-pyrrolidinoindoline アルカロイドと総称される、分子内に複数の基本骨格を有する多量体型化合物が存在することが特徴である。この種の化合物は *Psychotria* 属²⁾、*Hodgkinsonia* 属³⁾、*Chimonanthus* 属⁴⁾などの植物に含まれ、これまでに八量体型化合物までの単離が報告されている。Figure 2 に poly-pyrrolidinoindoline アルカロイドの基本骨格と、代表的なアルカロイドである (–)-chimonanthine (1) および hodgkinsine (2) の構造を示す。近年行なわれた薬理学的研究により、これら poly-pyrrolidinoindoline アルカロイドにオピオイド受容体を介する鎮痛活性があることが見出された⁵⁾。さらに、抗菌活性⁶⁾、細胞毒性⁷⁾、成長ホルモン促進作用⁸⁾も報告されており、その広範な薬理活性から医薬品創製のためのリード化合物として期待が持たれている。

Figure 2



Pyrrolidinoindoline アルカロイドは芳香族アミノ酸である tryptophan 由来の二次代謝産物であり、tryptophan より生じる *N*_b-methyltryptamine を共通の中間体として生合成される。これまでに二量体型の chimonanthine と folicanthine は、¹⁴C でラベル化された tryptophan の取り込み実験により tryptophan が生合成前駆体であることが明らかとされている^{9), 10)}。詳細な生合成過程については解明されていないが、以下に示す生合成経路を経ていると考えられている (Scheme 1)¹⁾。すなわち、tryptophan は脱炭酸により tryptamine を与え、さらに *N*_b-methyltryptamine へと変換される。続いて、2 分子の *N*_b-methyltryptamine がインドールβ位で反応することにより二量体 **3** が生成し、続いて **3** が環化することで二量体型 pyrrolidinoindoline アルカロイドが生合成されると考えられる。また、hodgkinsine (**2**) のようなタイプの多量体型アルカロイドは、*meso*-chimonanthine の 7 位と *N*_b-methyltryptamine のβ位が反応することにより生合成されると考えられるが、その詳細についても明らかとなっていない。

Scheme 1



Pyrrolidinoindoline アルカロイドを含有する植物の一つとしてロウバイ科ロウバイ属が知られている。当研究室では、すでにロウバイ (*Chimonanthus praecox* (L.) Link) 及びソシンロウバイ (*Chimonanthus praecox* (L.) Link f. *concolor* Makino) の成分探索を行い、既知アルカロイドと共に新規アルカロイド4種を単離している (Figure 3)^{3d), 11)}。これら新規アルカ

ロイドのうち、二量体型 pyrrolidinoindoline アルカロイドである(-)-chimonanthidine (**4**)^{3d), 11a)}は無色アモルファス状物質として得られ、その平面構造は各種スペクトル解析により(-)-calycanthidine (**5**)と同じく非対称型の構造を有していることが導き出された。また、その絶対配置はCD スペクトルが(-)-folicanthine (**6**)と同じコットンカーブを示したことから推定されている^{3d)}。

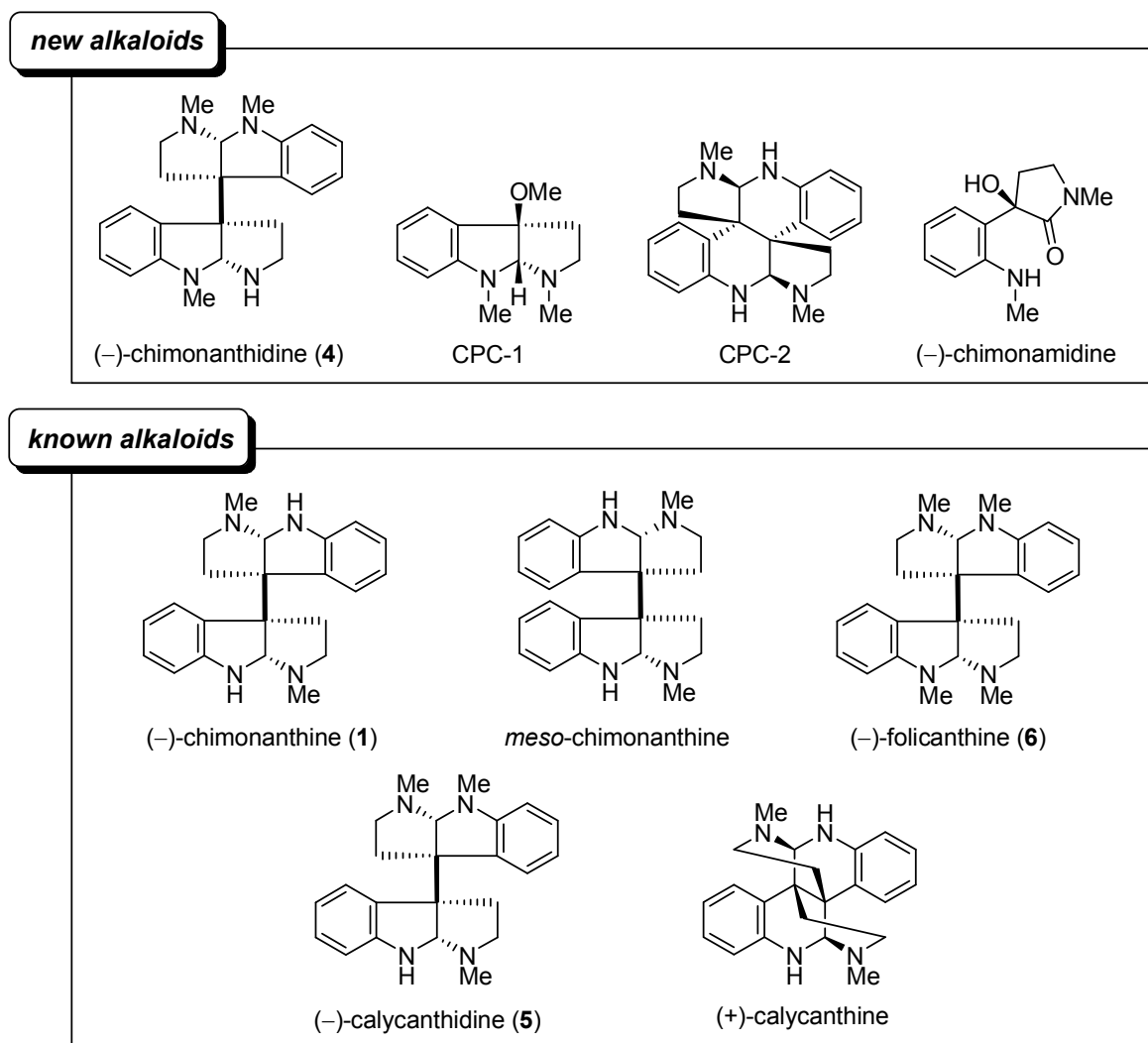
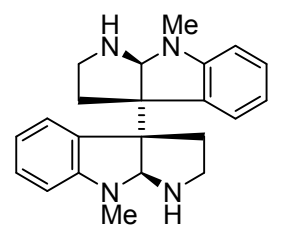


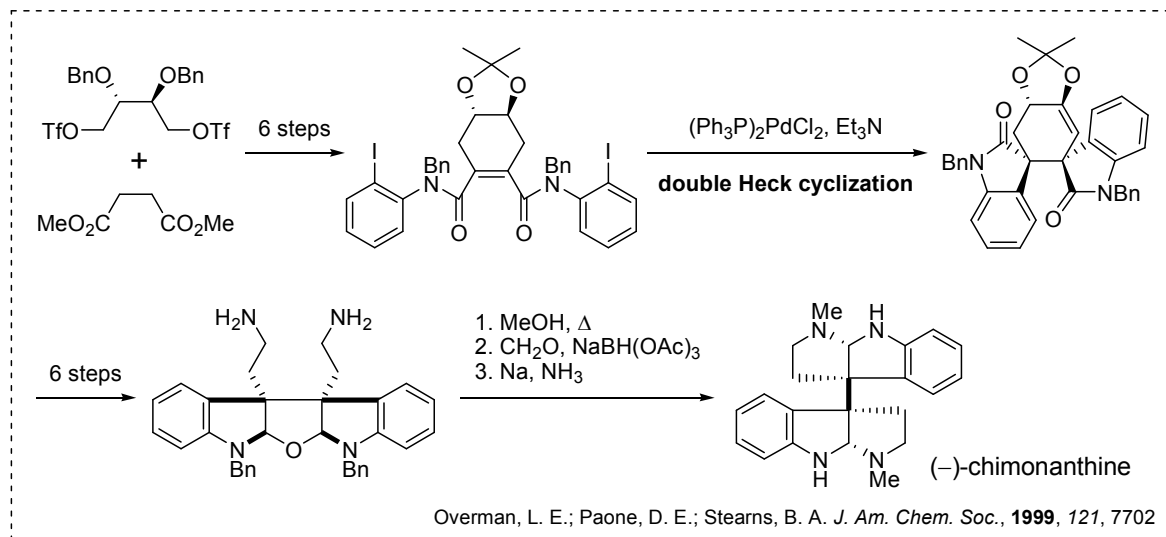
Figure 3

また最近になり、インドネシア産アカネ科植物 *Argostemma yappii* King より二量体型アルカロイドである(+)-isochimonanthine (**7**)の単離が報告された¹²⁾。本化合物はNMR スペクトルが解析困難であることため、EI-MS のフラグメントパターンからその平面構造が提出されている。なお、絶対配置については旋光度を絶対配置既知の(+)-chimonanthine の旋光度と比較することにより決定されている。



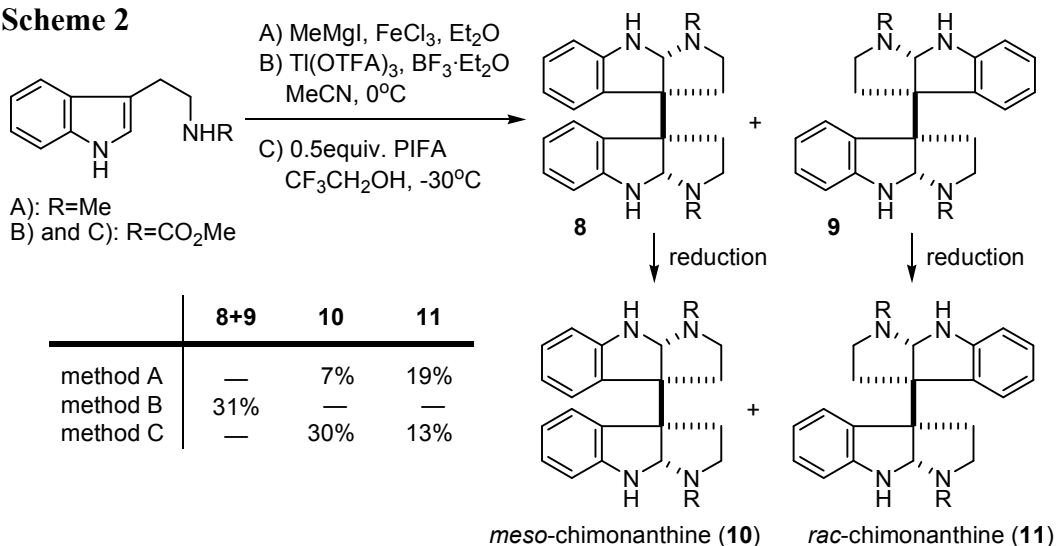
(+)-isochimonanthine (**7**)

ところで、(-)-chimonanthidine (4) や(+)-isochimonanthine (7) のような二量体型 pyrrolidinoindoline アルカロイドの合成研究は古くより行なわれているものの、不斉合成は Overman らの研究グループによる chimonanthine 類の全合成のみである^{13), 14)}。以下に (-)-chimonanthine 合成スキームを示す。



また、インドールβ位での酸化的二量化反応を利用した、より短段階かつ生合成模倣的な合成についても研究がなされてきた (Scheme 2)¹⁵⁾。しかし、その多くが低収率もしくは有害な試薬を使用するなど改善すべき点が残されている。一方、当研究室では超原子価ヨウ素試薬を用いたトリプタミン誘導体の酸化的二量化反応を見出しており、chimonanthine の短段階での合成に成功している (Scheme 2, method C)^{15d)}。本反応はこれまでの反応と比べて比較的収率が良いこと、また超原子価ヨウ素試薬の取り扱いが容易で毒性も低いことなど、多くのメリットを有していることから有用な反応であると考えている。

Scheme 2



今回著者は構造確認を目的として、本反応を鍵段階とした(-)-chimonanthidine (**4**) 及び (+)-isochimonanthine (**7**)の合成研究を行い、その全合成を達成することができた^{3d)}。また、**7** についてはスペクトルデータの詳細な解析により、その提出構造を訂正するに至った。まず、第一章においてこれらの詳細な実験結果について論述する。

pyrrolidinoindoline アルカロイドを含有する植物として、アカネ科 (Rubiaceae) *Psychotria* 属植物が知られている。*Psychotria* 属植物は熱帯・亜熱帯の地域に広く分布し、その種は 1000 種とも 1650 種とも言われている。本属の植物として *Psychotria rostrata* Bl.があり、本植物からは既に数種の poly-pyrrolidinoindoline アルカロイドの単離が報告されている¹⁶⁾。当研究室では、更なる新規 pyrrolidinoindoline アルカロイドの発見を目的とし、本植物の葉部 MeOH エキスの成分探索を行い、新規 pyrrolidinoindoline 型アルカロイド 3 種を単離した (Figure 4)^{11a), 17)}。

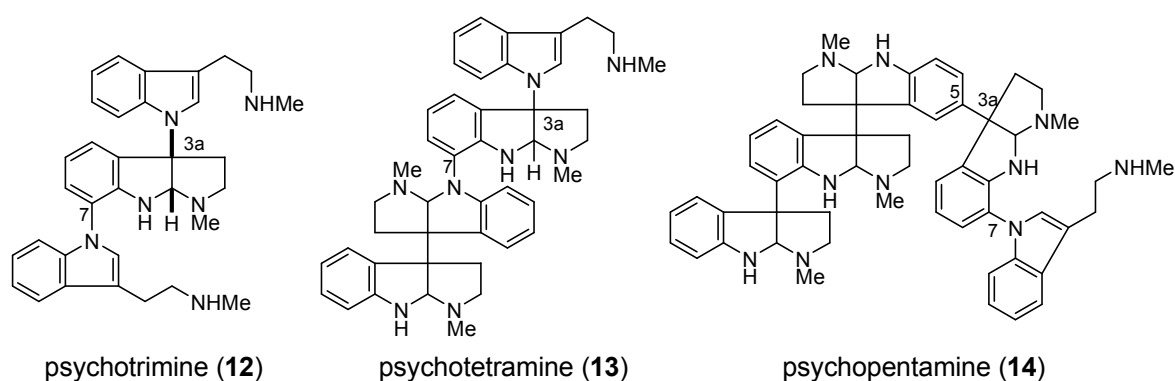
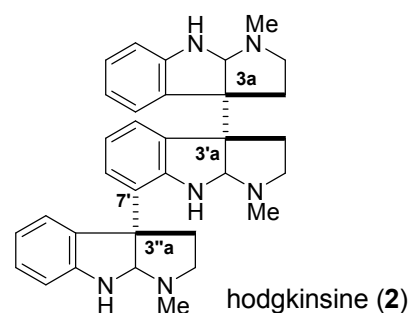


Figure 4.

これら新規アルカロイドは分子内にインドールユニットとピロリジノインドリンユニットの両者を併せ持つ、天然より見出された化合物としては初の例である。また、既知多量体型アルカロイドである hodgekinsine (**2**) は 3a 位と 3a'位及び 7'位と 3a''位の炭素-炭素結合で各ユニット間が繋がっているのに対し、新塩基 (**12~14**) はインドールもしくはインドリン窒素と 3a 位、7 位が結合した新しい結合様式を有することからも極めて特異なアルカロイドである。さらに、psychopentamine (**14**) はピロリジノインドリンユニットの 5 位と 3a 位間の結合により分岐した構造を有しており、このようなタイプの多量体型アルカロイドはこれまでに報告されておらず、大変興味深い化合物である。



今回、これらアルカロイドのユニークな構造に興味を持つと共に、スペクトル解析により提出された構造を確認するため、三量体型化合物である psychotrimine (**12**) および四量体型化合物である psychotetramine (**13**)の全合成研究を行った。なお、psychotrimine (**12**)は CRC (ヒト大腸ガン細胞) 及び NSCLC (ヒト小細胞肺ガン細胞) に対して 5-FU と同程度の細胞毒性を示すことが明らかとなっていることから^{11a)}、新規合成法の確立は薬理サンプル供給の観点からも重要であると考えている。第二章では psychotrimine (**12**)、第三章では psychotetramine (**13**) の全合成研究について論述する。

また、本合成過程において新しいタイプの銅を用いた分子間および分子内アミノ化反応を見出すことに成功したので、それらの反応についても合わせて論述する。

本論

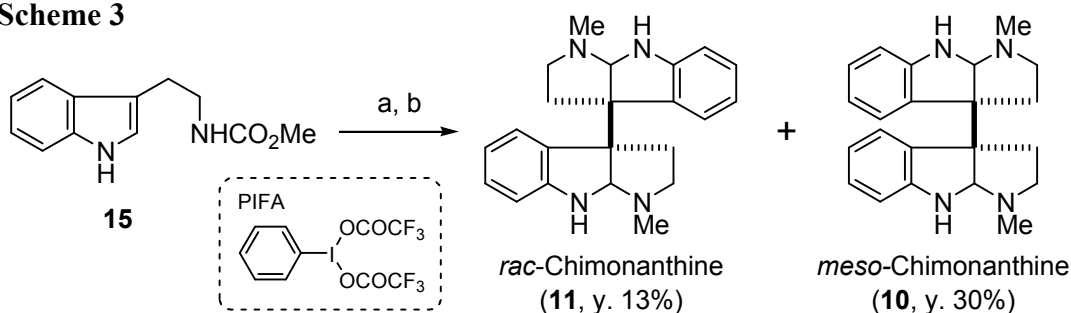
第一章 二量体型 Pyrrolidinoindoline アルカロイド

Chimonanthidine, Isochimonanthine のラセミ体全合成研究

第一節 Chimonanthidine のラセミ体全合成研究

当研究室では超原子価ヨウ素試薬をトリプタミン誘導体を用いるとインドールβ位での酸化的二量化反応が進行することを見出しており、*rac*-Chimonanthine (11) および *meso*-Chimonanthine (10) の簡易合成法を確立している (Scheme 3)^{15d)}。すなわち、*N*₆-carbomethoxytryptamine (15) を 3 価の超原子価ヨウ素試薬である PIFA ([bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene) 0.5 当量と反応させ二量体を得た後、Red-Al®によりカルバメートを還元することで *rac*-Chimonanthine (11)、*meso*-Chimonanthine (10) をそれぞれ 13%, 30%の収率で得ることに成功している。

Scheme 3



reagents and conditions : (a) 0.5eq. PIFA, CF₃CH₂OH, -30°C; (b) Red-Al, toluene, reflux

そこで、本反応を新規アルカロイドである Chimonanthidine (4) のラセミ体全合成に適用することにした。以下にその合成計画を示す (Figure 5)。

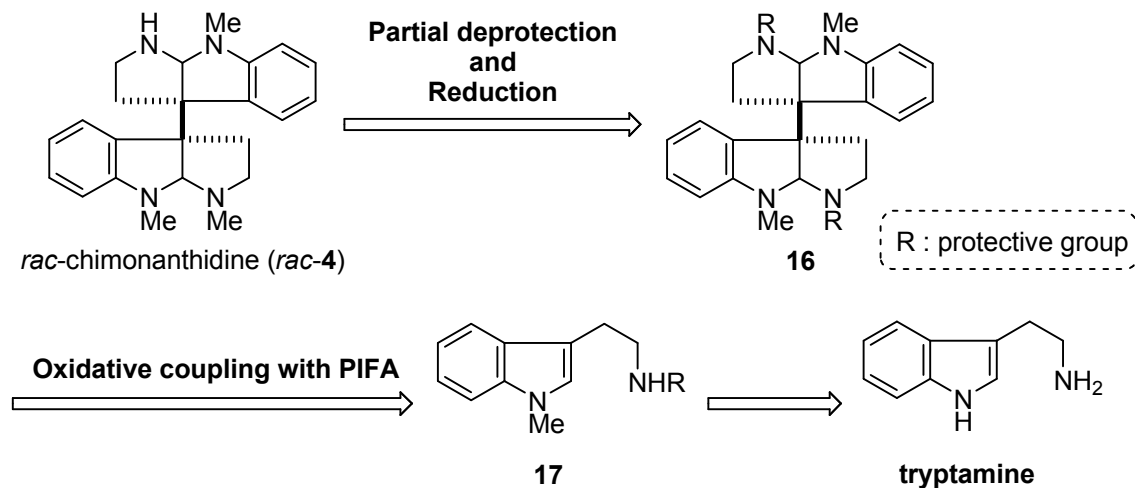
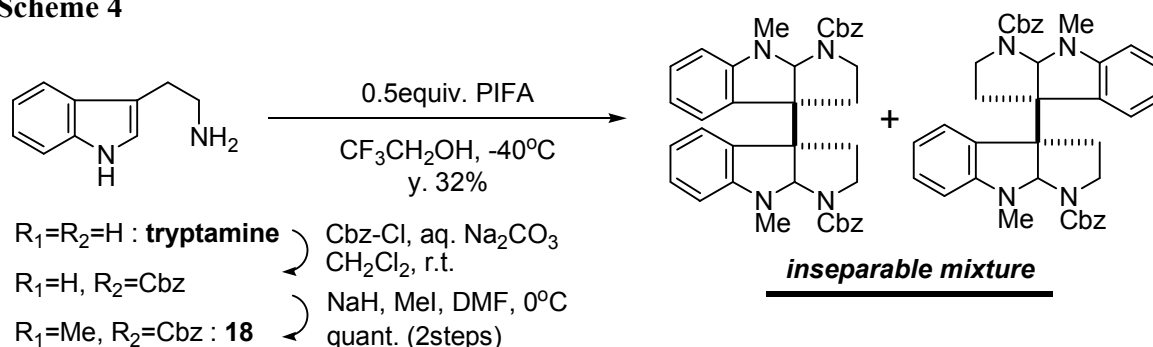


Figure 5. Retrosynthetic analysis of *rac*-chimonanthidine (*rac*-4)

rac-Chimonanthidine (*rac*-**4**) が有する非対称な二量体骨格は、二量体 **16** におけるピロリジン窒素上の一方の保護基を部分的に脱保護したのち、もう一方の保護基を還元してメチル基へと変換することで合成できると考えた。二量体 **16** は上述の PIFA を用いた酸化的二量化反応により合成することとした。その際、基質となるトリプタミン誘導体 **17** の窒素上には温和な条件で除去可能なカルバメートを保護基として導入し、tryptamine から合成する計画を立てた。また、二量化反応の際に生成するラセミ体とメソ体の構造は既知化合物である *rac*-folicanthine および *meso*-folicanthine へと変換することにより決定することとした(後述)。

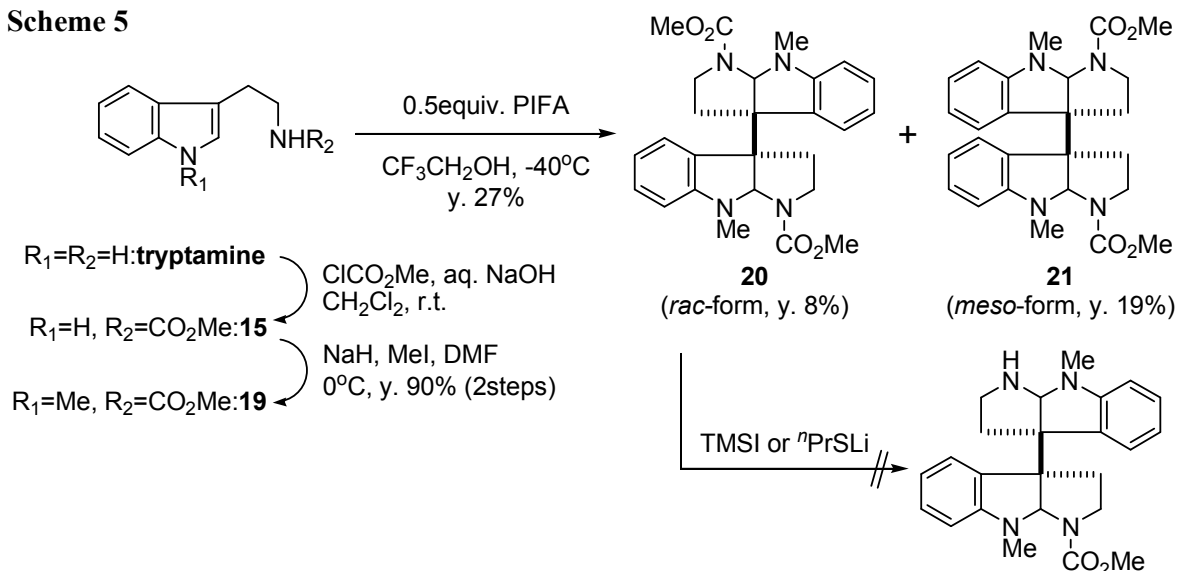
初めに、選択的に脱保護が可能な保護基の検討を行った。まず、TMSI (trimethylsilyl iodide) 等を用いることにより選択的脱保護が可能な Cbz (carbobenzyloxy) 基で保護されたカルバメート体 **18** を二量化反応の基質として選択した (Scheme 4)。しかしながら、トリプタミンより二段階にて合成した **18** を 0.5 当量の PIFA を用いて CF₃CH₂OH 中 -40°C にて処理すると、二量化反応は進行するものの分離困難な二量体化合物の混合物を与えるのみであった。

Scheme 4



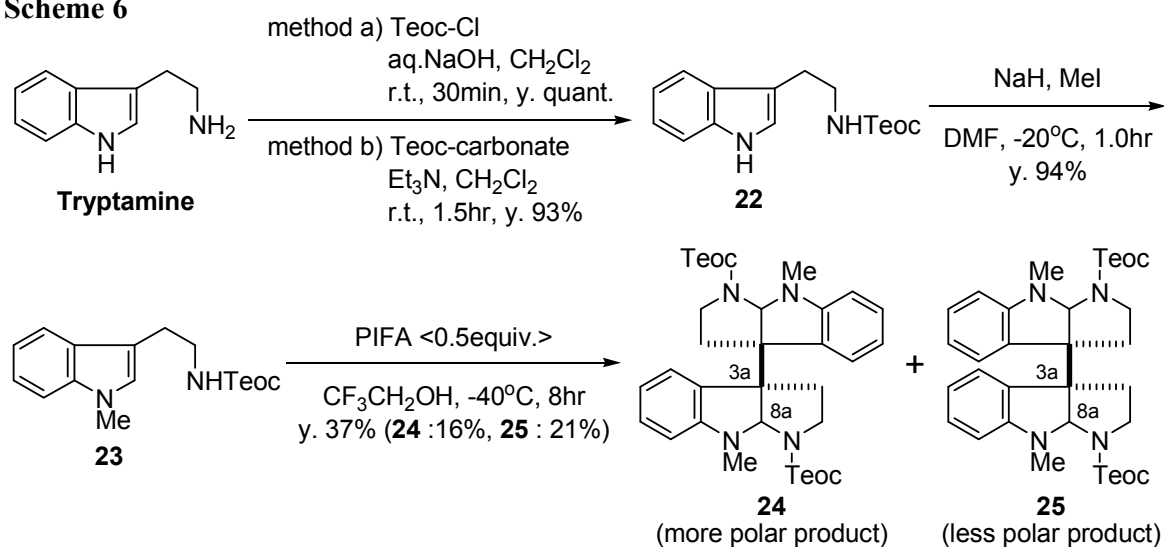
そこで、保護基をメチルカルバメートへ変更し、再び二量化反応の検討を行った。カルバメート体 **19** は Cbz 体の場合と同様に tryptamine より 2 段階で合成した (Scheme 5)。得られた **19** を再度 PIFA による二量化反応に付したところ、低収率ながらも分離可能な二量体 **20**, **21** をそれぞれ 8%, 19% の収率で得るとともに、原料 **19** を 22% 回収した。生成物の構造は、当研究室の増渕により合成された標品¹⁸⁾と ¹H および ¹³C-NMR を比較することにより **20** がラセミ体、**21** がメソ体であることを確認した。得られた二量体を分離した後、ラセミ体 **20** を用いて部分的脱保護を試みた。しかしながら、TMSI および *n*-PrSLi¹⁹⁾を用いた脱保護条件下では、反応はまったく進行せず **20** を回収するのみであった。

Scheme 5



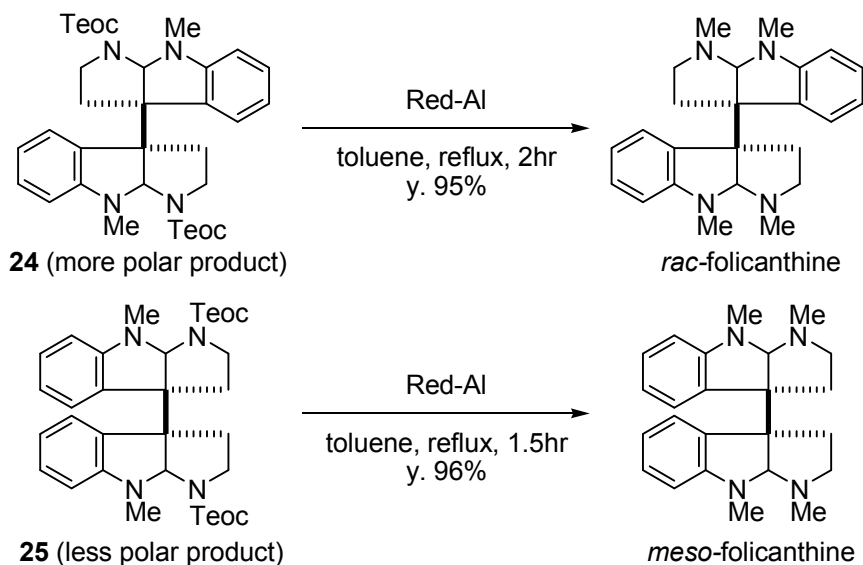
そこで、より温和な条件で脱保護することができ、かつ部分的脱保護も可能な Teoc (trimethylsilylethoxycarbonyl) 基を保護基として用いることとした。まず、tryptamine を Teoc-Cl もしくは Teoc-carbonate²⁰⁾と反応させたところ、いずれの場合にも Teoc 体 **22** を高収率にて得ることができた (Scheme 6)。続いて、**22** を NaH 存在下 MeI と反応させることにより、インドール窒素にメチル基が導入された **23** を 94%の収率で得た。そこで、**23** を基質として 0.5 当量の PIFA とともに CF_3CH_2OH 中 $-40^\circ C$ にて反応を行ったところ、二量体 **24**, **25** を 16%, 21%とこれまでで最高の収率で得ることができた。得られた **24** および **25** は EI-MS にて分子イオンピークを観測し、UV にて pyrrolidinoindoline 骨格に特徴的な吸収を示した。また、 1H , ^{13}C -NMR において 8a 位のアミナル水素 (**24**: δ_H 5.14~5.28, δ_C 83.8; **25**: δ_H 5.17~5.28, δ_C 83.4) および 3a 位の 4 級炭素 (**24**: δ 63.3, **25**: δ 61.7) に相当するシグナルが観測されたことから、目的の二量体型 pyrrolidinoindoline 化合物であることを確認した。

Scheme 6



次に、得られた **24**, **25** の相対立体配置を決定するべく、既知化合物である folicanthine へと導くこととした。そこで、還元剤として Red-Al[®] (sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride) を用いて toluene 中加熱還流したところ、more polar 化合物 **24** からは *rac*-folicanthine が 95%、less polar 化合物 **25** からは *meso*-folicanthine が 96% の収率で得られ、両者の相対立体配置を明らかとすることができた (Scheme 7)。なお、ラセミ体およびメソ体の folicanthine は NMR においてカルバメートに由来するシグナルが消失し、新たにメチル基のシグナル (*rac*: δ_{H} 2.41, δ_{C} 35.4; *meso*: δ_{H} 2.43, δ_{C} 36.0) が観測されたこと、さらに当研究室で単離^{11a)}、合成²¹⁾している標品と比較することでその構造を確認した。

Scheme 7



続いて、ラセミ体 **24** の Teoc 基の部分的脱保護を行った (Scheme 8)。**24** を THF 中 1 当量の TBAF (tetrabutylammonium fluoride) により処理すると、51% の原料 **24** を回収するとともに、一方の保護基が外れた目的物 **26** を 33% の収率で得ることができた。**26** は EI-MS にて分子イオンピーク 490 (M^+) を観測し、UV にて pyrrolidinoindoline 骨格に特徴的な吸収を示したこと、および ¹H-NMR において Teoc 基の TMS 基に相当するシグナル (δ_{H} 0.08, 9H, s) の積分値から一方の保護基が外れた目的物 **26** であることを確認した。最後に **26** のもう一方の Teoc 基を Red-Al[®] により還元することで、*rac*-chimonanthidine (*rac*-**4**) を収率 73% で合成することに成功した。このようにして得られた *rac*-**4** は、旋光度以外のスペクトルデータ (¹H, ¹³C-NMR, EI-MS, HR-FABMS, UV, IR) が天然より得られた chimonanthidine と完全に一致したことにより、その平面構造を証明することができた (Chart 1, 2, Table 1)^{3d)}。

Scheme 8

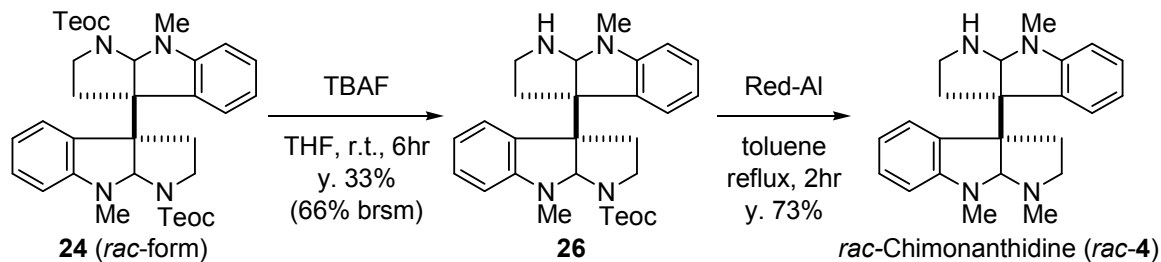
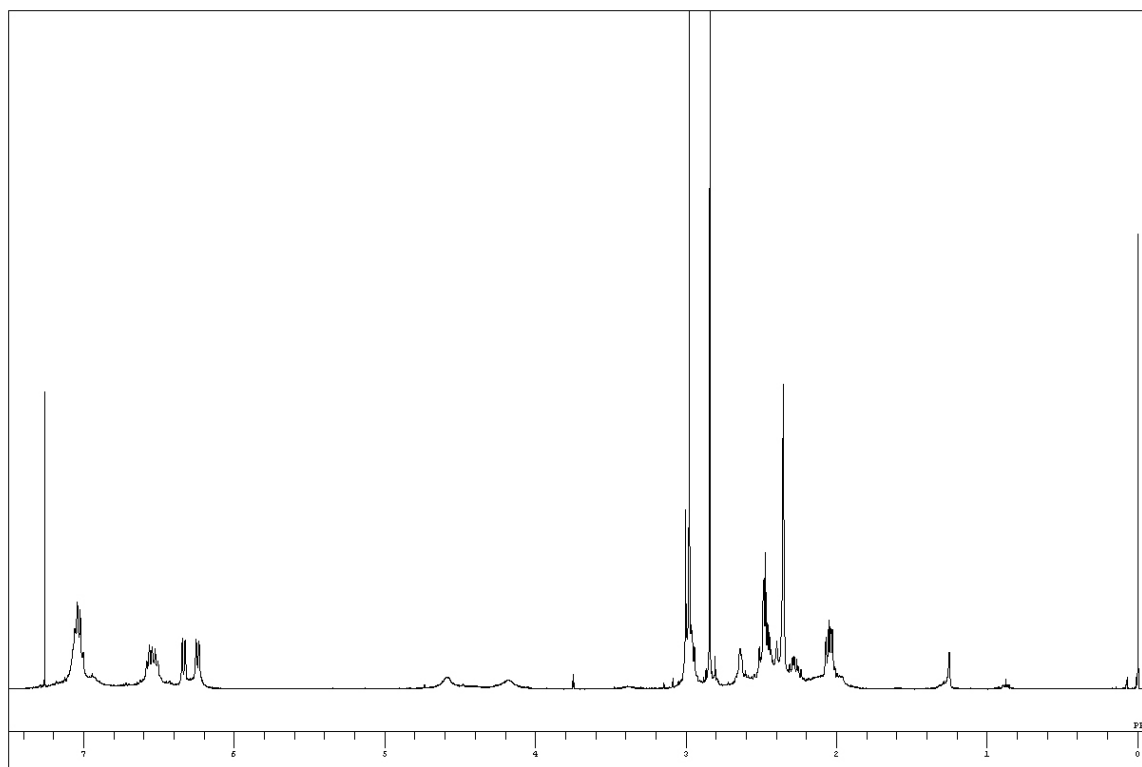


Chart 1. ^1H -NMR Spectra for Natural and Synthetic *rac*-Chimonanthidine

Natural (–)-Chimonanthidine (400MHz, CDCl_3)



Synthetic *rac*-Chimonanthidine (400MHz, CDCl_3)

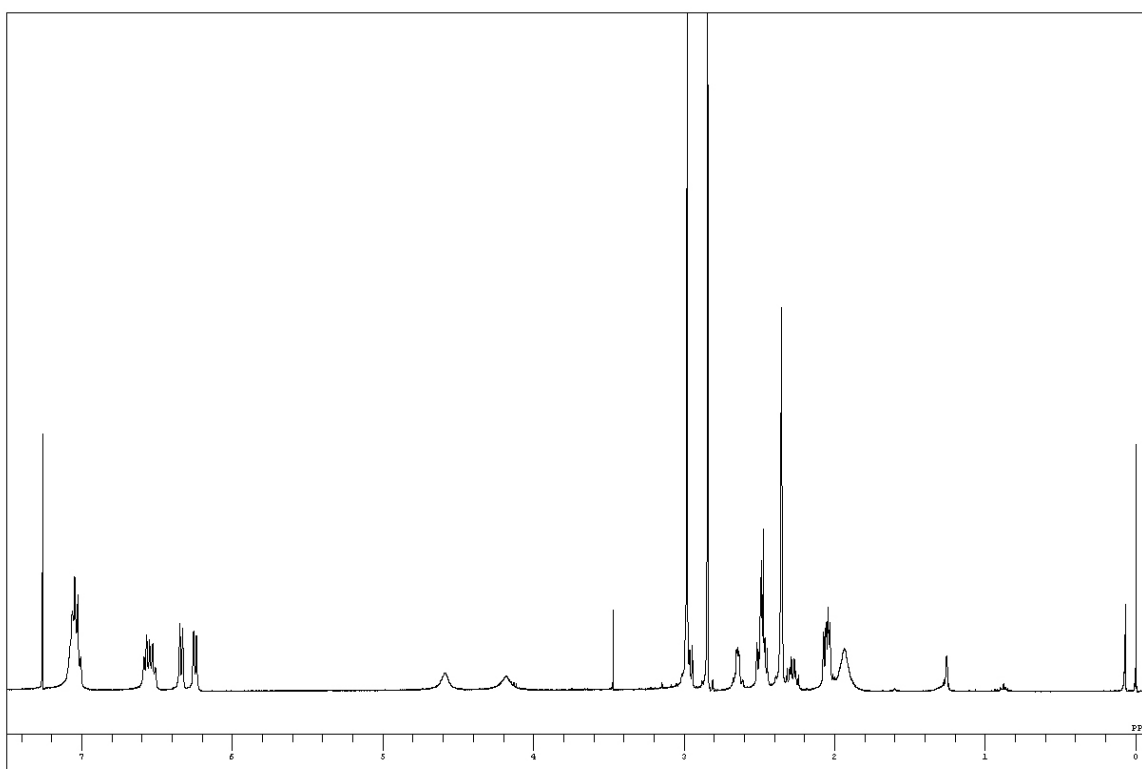
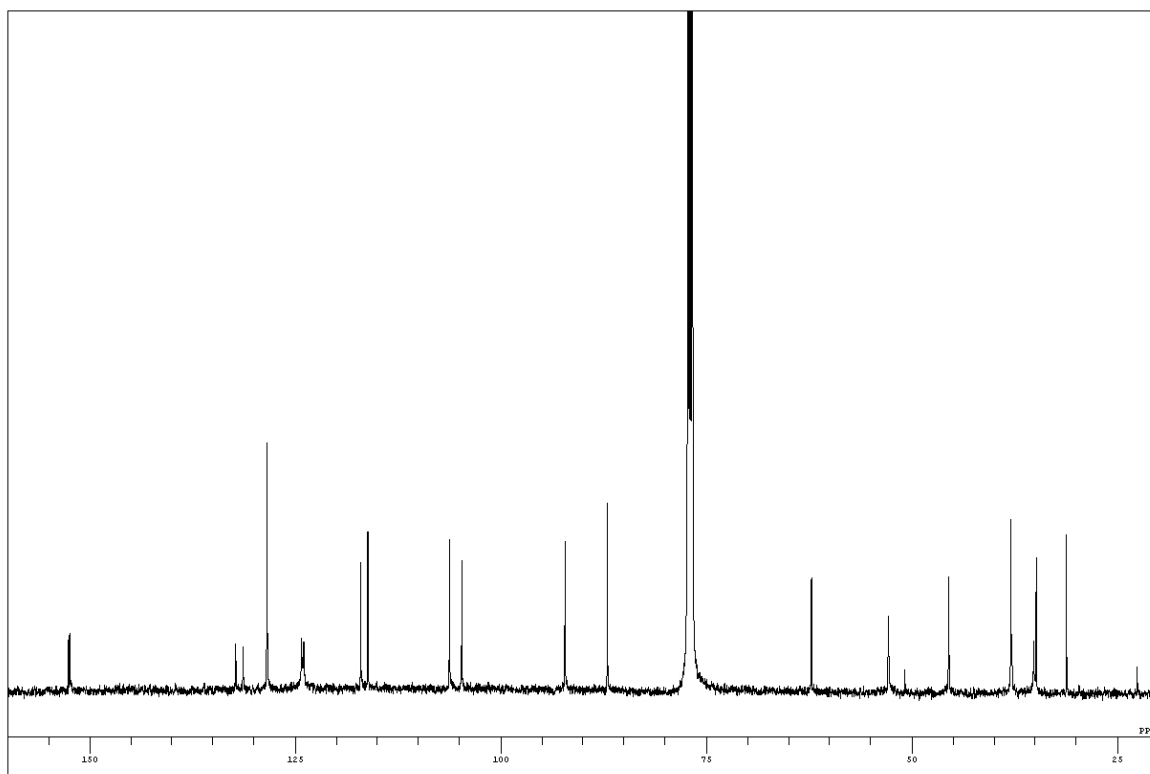


Chart 2 ^{13}C -NMR Spectra for Natural and Synthetic *rac*-Chimonanthidine

Natural (–)-Chimonanthidine (100MHz, CDCl_3)



Synthetic *rac*-Chimonanthidine (100MHz, CDCl_3)

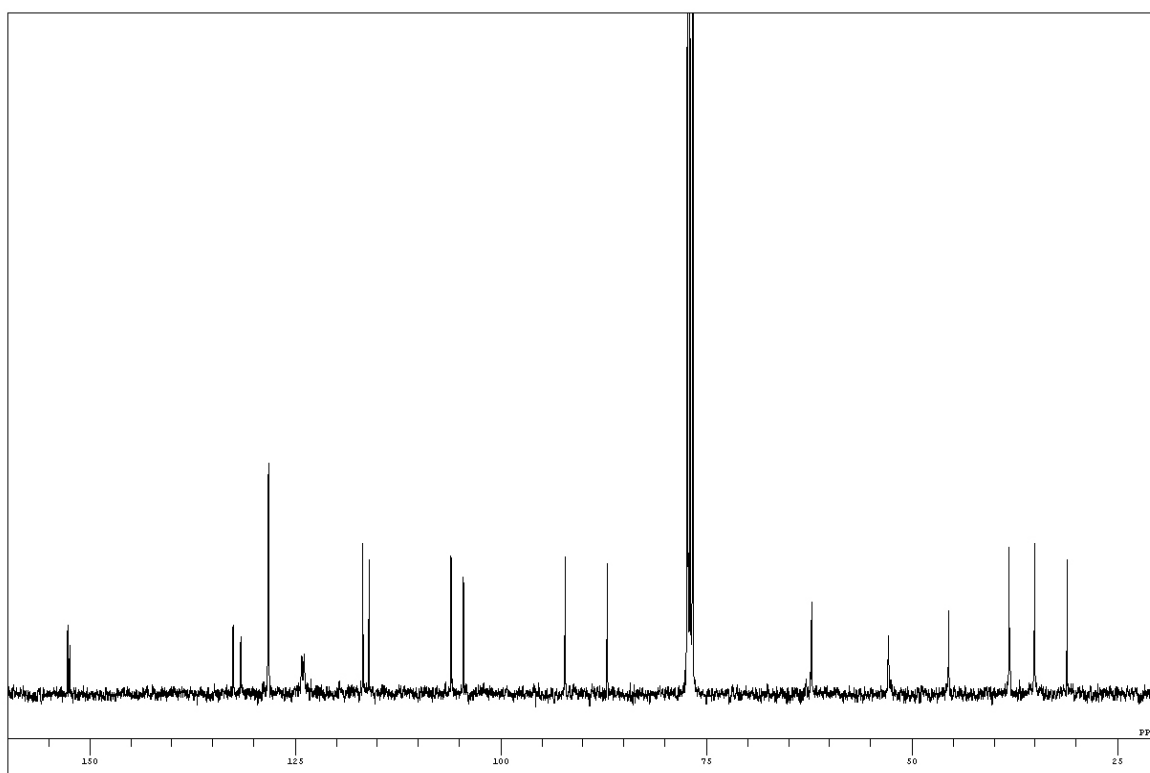


Table 1. ^1H and ^{13}C -NMR Data for Synthetic and Natural Chimonanthidine

chimonanthidine

	Synthetic	Natural
UV (MeOH)	310.5nm (3.57)	309.5nm (3.64)
λ_{max} (log ϵ)	254.0nm (4.02)	253.5nm (4.08)
	209.5nm (4.40)	211.0nm (4.43)
IR (CHCl ₃)	2939 cm ⁻¹	2938 cm ⁻¹
ν_{max}	1603 cm ⁻¹	1603 cm ⁻¹
	1495 cm ⁻¹	1495 cm ⁻¹

	δ_{H} (CDCl ₃)		δ_{C} (CDCl ₃)	
	Synthetic (400MHz)	Natural (600MHz)	Synthetic (100MHz)	Natural (150MHz)
<i>N</i> ₁ -Me	2.35 (3H, s)	2.36 (3H, s)	38.2	38.3
2	2.45~2.52 (1H, m)	2.44~2.51 (1H, m)	52.9	53.0
	2.63~2.65 (1H, m)	2.61~2.64 (1H, m)		
3	2.03~2.07 (1H, m)	2.03~2.07 (1H, m)	35.1	35.0
	2.45~2.52 (1H, m)	2.44~2.51 (1H, m)		
3a	—	—	62.2	62.4
3b	—	—	132.6	132.6
4	7.00~7.06 (1H, m)	7.00~7.06 (1H, m)	124.2	124.4
5	6.57 (1H, dd, <i>J</i> =7.5, 7.5)	6.56 (1H, dd, <i>J</i> =7.6, 7.6)	116.8	116.9
6	7.00~7.06 (1H, m)	7.00~7.06 (1H, m)	128.3	128.4
7	6.34 (1H, d, <i>J</i> =7.7)	6.34 (1H, d, <i>J</i> =7.8)	106.1	106.2
7a	—	—	152.7	152.8
<i>N</i> ₈ -Me	2.98 (3H, s)	2.98 (3H, s)	35.1	35.3
8a	4.18 (1H, br-s)	4.18 (1H, br-s)	92.2	92.5
<i>N</i> ₁ -H	1.97 (1H, br-s)	—	—	—
2'	2.45~2.52 (1H, m)	2.44~2.51 (1H, m)	45.6	45.6
	2.94~2.96 (1H, m)	2.94~2.97 (1H, m)		
3'	2.03~2.07 (1H, m)	2.03~2.07 (1H, m)	38.2	38.2
	2.24~2.32 (1H, m)	2.24~2.31 (1H, m)		
3a'	—	—	62.3	62.4
3b'	—	—	131.6	131.8
4'	7.00~7.06 (1H, m)	7.00~7.06 (1H, m)	123.9	124.3
5'	6.53 (1H, dd, <i>J</i> =7.7, 7.7)	6.52 (1H, dd, <i>J</i> =7.4, 7.4)	116.0	116.2
6'	7.00~7.06 (1H, m)	7.00~7.06 (1H, m)	128.3	128.4
7'	6.23 (1H, d, <i>J</i> =7.7)	6.24 (1H, d, <i>J</i> =8.1)	104.6	104.7
7a'	—	—	152.4	152.5
<i>N</i> ₈ -Me	2.85 (3H, s)	2.84 (3H, s)	31.2	31.1
8a'	4.56 (1H, br-s)	4.58 (1H, br-s)	87.1	87.2

ところで、天然物である(-)-chimonanthidine (**4**) の絶対配置は CD スペクトルのコットンカーブが既知天然物である(-)-folicanthine (**6**) とよく類似していることから、Figure 6 のように推定されている^{3d)}。しかし、最近になり(-)-chimonanthine (**1**) の絶対立体配置が Overman らによって訂正されたため¹³⁾、(-)-folicanthine の絶対配置も Figure 6, 6 式に示したものと考えることができる。そこで、絶対配置の確認のため、天然より単離した(-)-chimonanthine (**1**) から(-)-folicanthine (**6**) への変換を試みた。

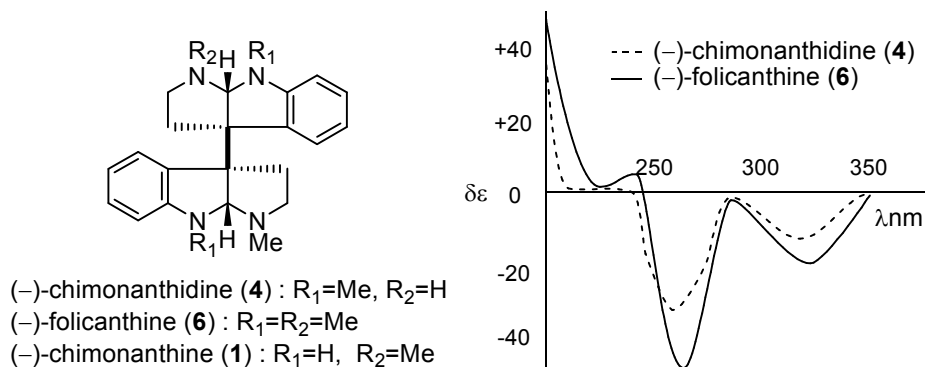
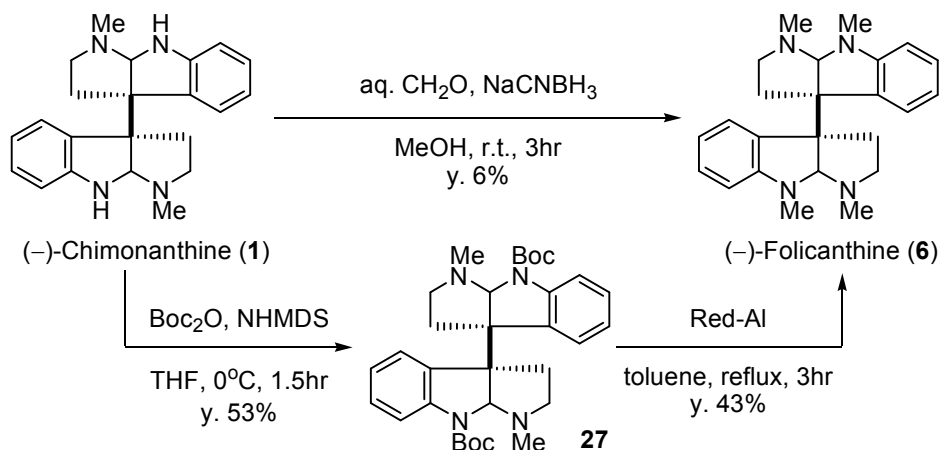


Figure 6 Structures and CD spectra of (-)-chimonanthidine and (-)-folicanthine

まず、当研究室にてロウバイ科植物 *Chimonanthus praecox* f. *concolor* より得られた(-)-chimonanthine (**1**) を MeOH 中 HCHO 水溶液、NaCNBH₃ により還元的メチル化を試みた。しかし、多くの生成物を与え、目的とする(-)-folicanthine (**6**) はわずかに得られるのみであった (Scheme 9)。そこで、Overman らによって報告されている方法に従い(-)-chimonanthine (**1**) のアニリン窒素を Boc (*tert*-butoxycarbonyl) 基で保護した後に²²⁾、還元することでメチル基へと変換することとした。まず、**1** を THF 中 Boc₂O 存在下、NHMDS (sodium hexamethyldisilazide) を滴下することにより収率 53%で Boc 体 (**27**) を得た。さらに、Boc 体 **27** を toluene 中 Red-Al®にて還元したところ、43%の収率で(-)-folicanthine (**6**) を合成することができた。合成した **6** は ¹H-NMR が標品と一致したことから、その構造を確認した。また、旋光度が負の値を示したことから、Figure 6 に示した絶対配置であることを確認することができた。

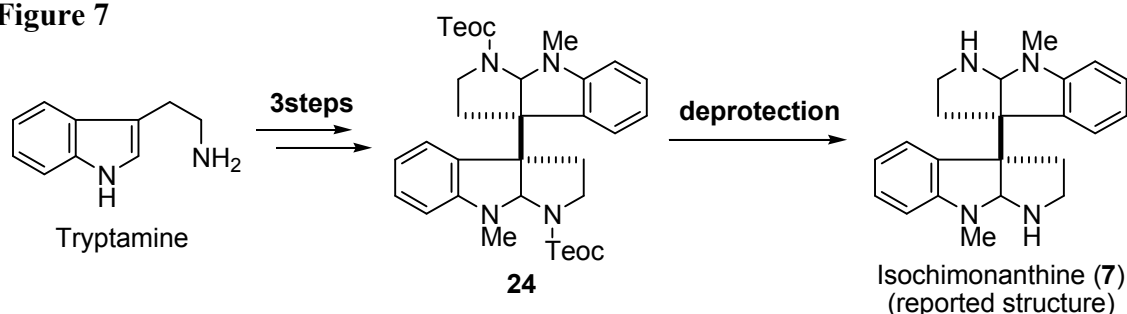
Scheme 9



第二節 Isochimonanthine の全合成研究および構造訂正

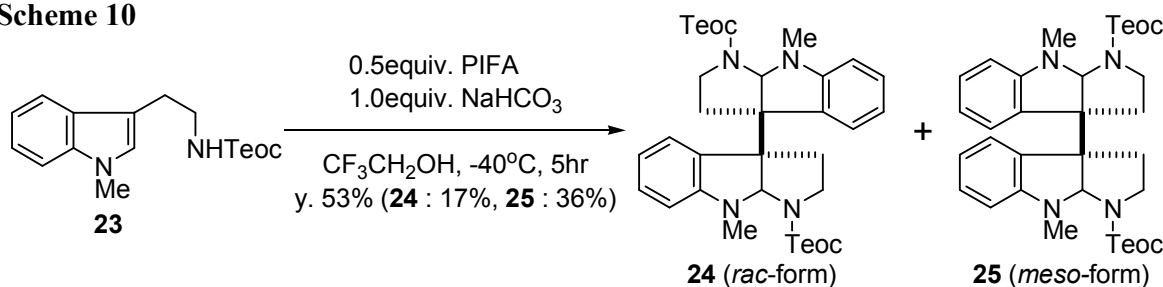
序論で述べたように、(+)-isochimonanthine (**7**)はインドネシア産 *Argostemma yappii* King より単離された二量体型 pyrrolidinoindoline 化合物である。Isochimonanthine (**7**) は chimonanthidine (**4**)と共通の二量体骨格を有していることから、第一節で述べた手法を用いることで全合成が可能であると考えた。すなわち、既に合成した二量体 **24** を合成中間体とし、その後両方の Teoc 基を脱保護することによって isochimonanthine を合成するというものである (Figure 7)。

Figure 7



まず、二量体 **24** の合成を行った (Scheme 10)。前節にて **24** は既に合成しているが、前節で最適化した二量化反応条件に対して弱塩基である NaHCO_3 を加えて反応を行うと、収率が改善されることを見出した。すなわち、トリプタミン誘導体 **23** を 1.0 当量の NaHCO_3 存在下、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中 -40°C にて 0.5 当量の PIFA を用いて反応させたところ、ラセミ体 **24** が 17%、メソ体 **25** が 36%の収率で得られた。今回、 NaHCO_3 を加えることによって収率が向上した原因については明らかではないが、TFA や Lewis 酸（例えば $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ）などが PIFA を活性化することが報告されており²³⁾、反応系内で生じる TFA が反応に何らかの悪影響を及ぼしているのではないかと考えている。

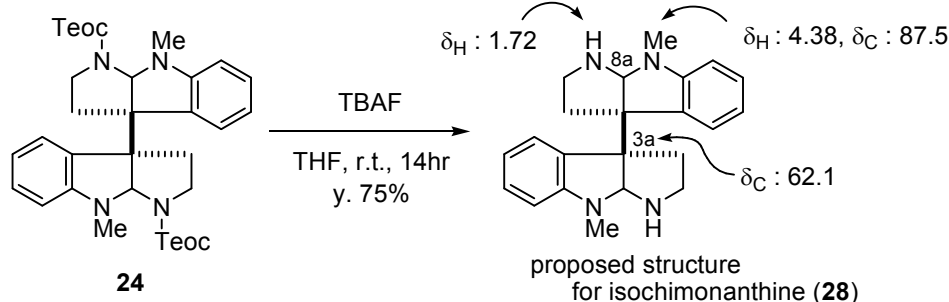
Scheme 10



ラセミ体 **24** をカラムクロマトグラフィーにより分離した後、保護基である Teoc 基の脱保護を行った (Scheme 11)。THF 中、**24** に対して過剰量の TBAF を用いることにより、両方の保護基が除去された **28** が収率 75%で得られ、提出構造式の isochimonanthine (**7**) の全合成を達成した。**28** は NMR スペクトルにおいて pyrrolidinoindoline 骨格に特徴的である 3a 位シグナル (δ_{C} : 62.1) および 8a 位シグナル (δ_{H} : 4.38, δ_{C} : 87.5) が観測され、さらに Teoc

基に由来するシグナルが消失してピロリジン窒素上のプロトンシグナル (δ_{H} : 1.72) が認められたことから、**28** の構造を確認した。また、その他スペクトル (FAB-MS, HR-FABMS, UV, IR, Table 2 参照) からこの構造が支持された。しかしながら、合成した **28** の ^1H -NMR は報告データ¹²⁾ と一致しなかった。そこで、文献にて報告されているデータを再度解析することとした。

Scheme 11



(+)-iso-chimonanthine (**7**)の単離を報告している文献中¹²⁾では、以下のような議論がなされている (Figure 8)。すなわち、天然物である(+)-iso-chimonanthine (**7**)の室温における NMR スペクトルはブロードニングしており、低温 (-25°C) にて測定すると立体配座異性体が約 1:1 の比で観測される。この現象は、溶液中にて安定な異性体 (**7-a**, **7-b**) が存在するためであると筆者らは述べている。ここで **7-a** および **7-b** のアニリン窒素上におけるメチル基の化学シフトは δ_{H} 2.32, 2.46 と帰属されている。しかし、(-)-folicanthine (**6**)におけるアニリン窒素上のメチル基のシグナルは δ_{H} 2.99 であり、報告されている **7** の値はより高磁場に観測されている。また(-)-chimonanthine (**1**)におけるピロリジン窒素上のメチル基は δ_{H} 2.33 に観測され、報告されている値と類似していることから、**7** もピロリジン窒素上にメチル基を有する化合物であることが考えられた。これらの事実に基づいて、単離された(+)-iso-chimonanthine (**7**) は(+)-chimonanthine ((+)-**1**) と *meso*-chimonanthine (**10**)の 1:1 の混合物ではないかと推定した。そこで、この仮説を証明するために(-)-chimonanthine ((-)-**1**)^{11a)} と *meso*-chimonanthine (**10**)^{11a)} の 1:1 の混合物を調製し、同条件 (CDCl_3 , -25°C) にて NMR を測定した。その結果、得られた ^1H , ^{13}C -NMR スペクトルは文献値と非常に良い一致を示したことから (Table 3)、いわゆる iso-chimonanthine (**7**) は(+)-chimonanthine ((+)-**1**) と *meso*-chimonanthine (**10**) の約 1:1 の混合物であることが示唆された²⁴⁾。

Figure 8

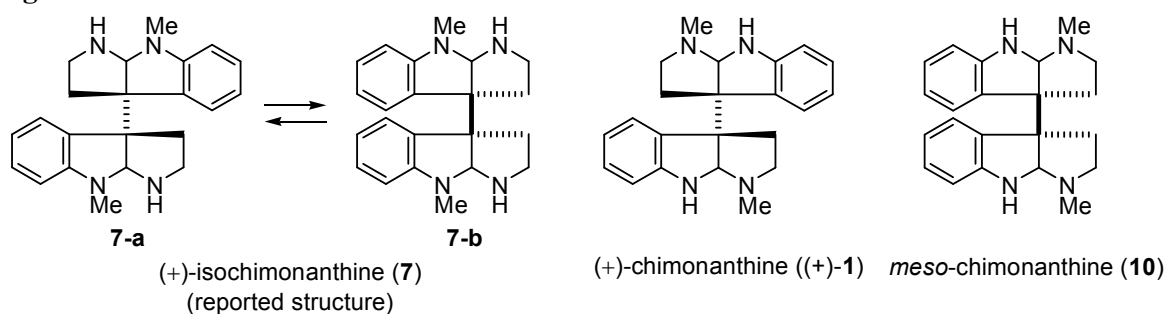
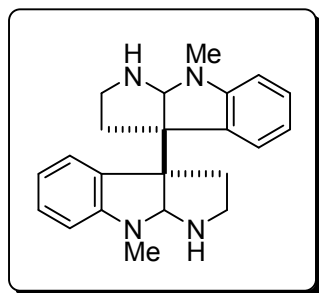


Table 2 Data for Proposed Structure of *rac*-Isochimonanthaline

UV (MeOH) : 311.5, 254.0, 209 nm
 IR (neat) : 1602, 1496, 735 cm^{-1}
 FAB-MS (NBA) : 346 $[\text{M}^+]$
 HR-FABMS (NBA/PEG) :
 calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$ $[\text{M}^+]$ 346.2157
 found 346.2130

δ_{H} (400MHz, CDCl_3)	δ_{C} (100MHz, CDCl_3)
7.16 (2H, d, $J=7.1$)	152.6
7.08 (2H, dd, $J=7.5, 7.5$)	131.4
6.57 (2H, dd, $J=7.4, 7.4$)	128.5
6.29 (2H, d, $J=7.9$)	124.2
4.38 (2H, br-s)	116.0
2.99 (2H, m)	104.8
2.80 (6H, s)	87.5
2.46 (4H, m)	62.1
2.14 (2H, m)	45.8
1.72 (2H, br-s)	38.7
	31.1

Table 3 ^1H and ^{13}C -NMR Data for the Mixture of (–)-Chimonanthine(**1**) and *meso*-Chimonanthine(**10**), and Natural Isochimonanthaline(**7**)

δ_{H} (CDCl_3 , VT -25°C)		δ_{C} (CDCl_3 , VT -25°C)	
1 + 10 (600MHz)	7 (500MHz)	1 + 10 (150MHz)	7 (125MHz)
7.37 (d, $J=7.4$)	7.36 (d, $J=7.4$)	152.40	151.07
7.11 (dd, $J=7.3, 7.3$)	7.12 (dd, $J=7.4, 7.4$)	151.40	151.02
6.94 (dd, $J=7.2, 7.2$)	6.93 (dd, $J=7.4, 7.4$)	133.18	132.69
6.80 (dd, $J=7.4, 7.4$)	6.81 (dd, $J=7.4, 7.4$)	132.49	132.02
6.51 (d, $J=7.8$)	6.52 (d, $J=7.4$)	128.46	128.27
6.49 (d, $J=8.0$)	6.49 (d, $J=7.4$)	127.91	127.69
6.31 (dd, $J=7.3, 7.3$)	6.30 (dd, $J=7.4, 7.4$)	124.74	124.40
5.72 (d, $J=7.1$)	5.69 (d, $J=7.4$)	124.32	124.01
5.04 (br-s)	5.08 (d, $J=2.4$)	118.56	118.42
4.28 (d, $J=3.6$)	4.38 (d, $J=2.4$)	117.92	117.68
4.19 (d, $J=2.2$)	4.27 (d, $J=2.4$)	109.09	108.90
3.71 (d, $J=3.8$)	3.75 (d, $J=2.4$)	107.96	107.80
2.80~2.86 (m) }	2.87 (m)	83.42	83.07
	2.86 (m)	82.58	82.29
2.56 (m)	2.57 (m)	64.03	63.68
2.45 (s)	2.46 (s)	63.60	63.33
2.41~2.44 (m) }	2.45 (m)	52.37	52.07
	2.36 (m)	52.09	51.07
2.31 (s)	2.32 (s)	37.85	37.46
2.07 (m)	2.09 (m)	36.18	35.75
	2.06 (m)	35.70	35.30
		35.60	35.26

第二章 新規三量体型アルカロイド psychotrimine の全合成研究

第一節 ヒドロキシインドールを鍵中間体とした psychotrimine の全合成研究

序論にて述べたように、psychotrimine (**12**) は分子内にインドールおよびピロリジノインドリンユニットの両方を併せ持つとともに、ピロリジノインドリンユニットの7位と3a位が上下インドール窒素と結合した特異な構造を有していることから、本骨格をどのようにして構築するかが全合成の上で鍵となる。そこで、以下に示すような逆合成解析を行った (Figure 9)。すなわち、psychotrimine (**12**) の unit b と unit c 間の結合は二量体 **29** とカルバメート体 **15** に対し、銅を用いた分子間アミノ化反応²⁵⁾ を適用することで構築できると考えた。さらに unit a, b に相当する二量体 **29** は fragment A (**30**) と fragment B (**31**) のクロスカップリング反応²⁶⁾ により合成することとした。

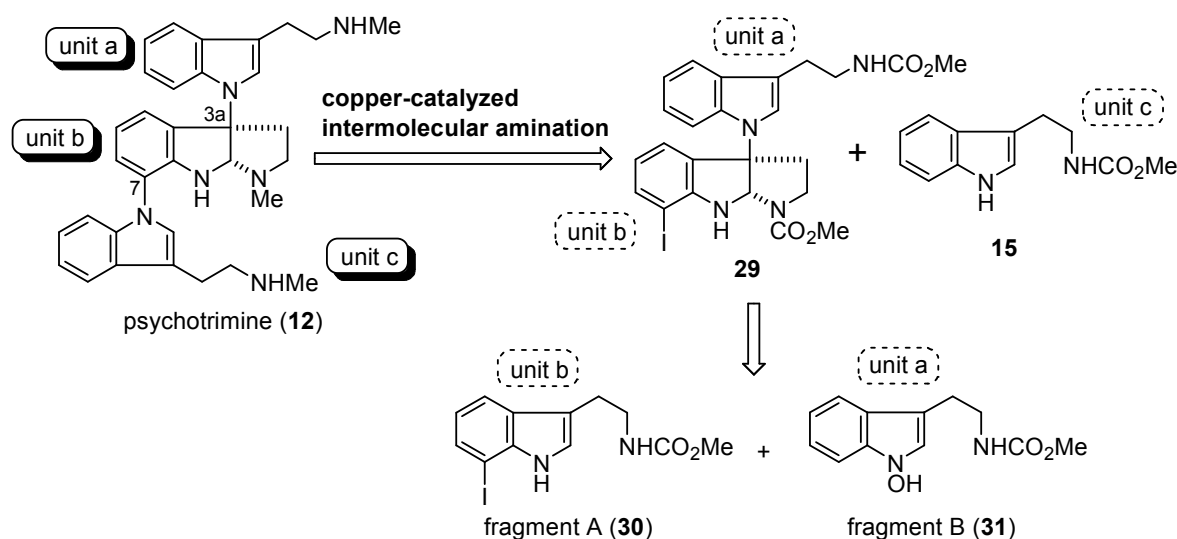


Figure 9. Retrosynthetic Analysis of Psychotrimine (**12**)

初めに、fragment A (**30**) の合成を行った。**30** の合成を行うにあたり、以下のような二通りの合成計画を立案した (Figure 10)。まず、**30** の3位側鎖部分は7-iodoindole (**32**) 合成後に導入することとし、インドール7位にヨウ素が導入された **32** を鍵中間体と設定した。Route A では indole を出発物質とし、Iwao らにより報告されている DEB (2,2-diethylbutanoyl) 基にて保護されたインドール保護体 **33** を用いた7位選択的なオルトリチオ化により、望みの位置にヨウ素が導入できると考察した。また、route B は indoline を出発物質とし、Boc 保護体 **35** に対するオルトリチオ化によりヨウ素を導入後、インドールへの酸化により **32** へと導くものである。

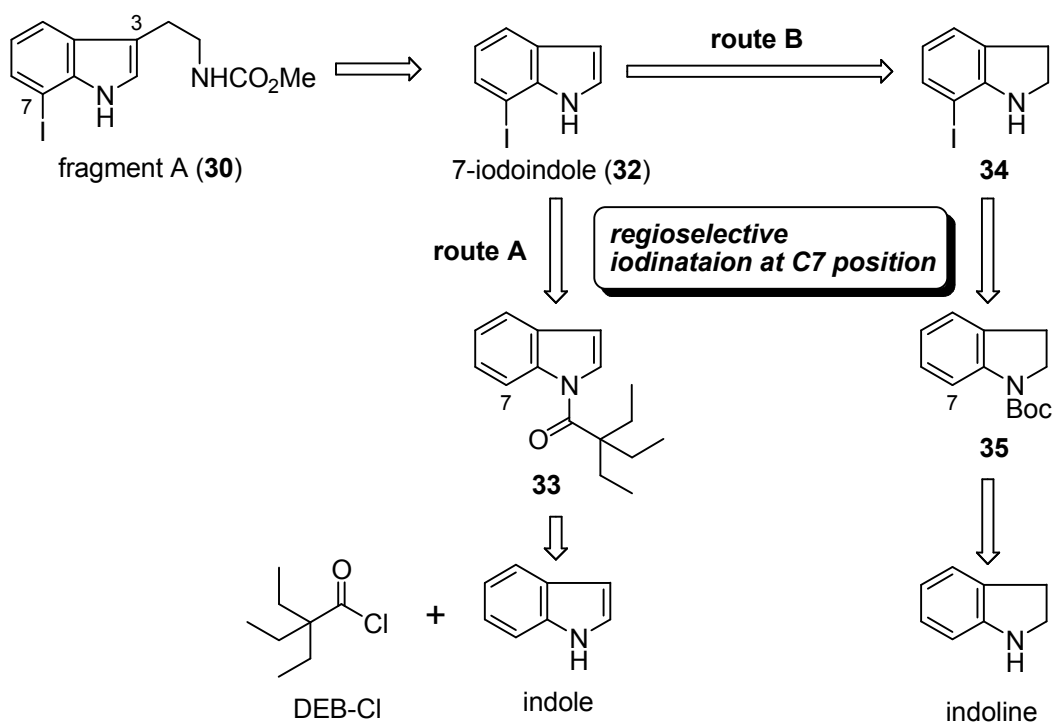
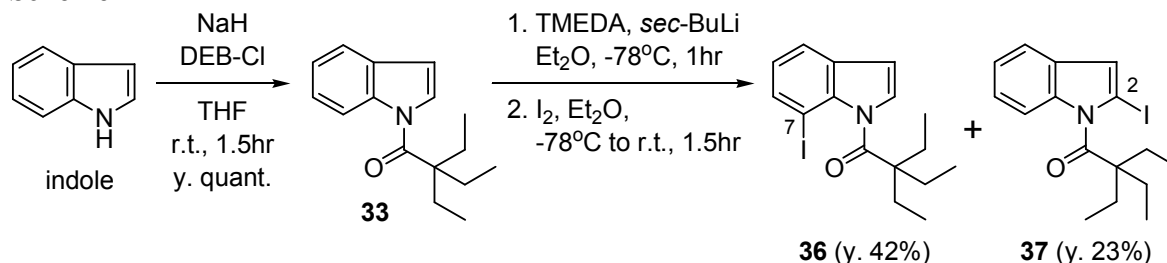


Figure 10 Synthetic Plan of Fragment A (30)

そこで、より短段階にて **30** を合成できる route A から検討することとした (Scheme 12) 。まず、indole を NaH で処理した後、DEB-Cl²⁷⁾ を滴下することで DEB 保護体 **33** を定量的に得た。続いて、Iwao らの報告²⁸⁾ に従い、**33** を TMEDA (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine) 存在下 *sec*-BuLi を用いてオルトリチオ化した後、ヨウ素を用いてトラップした。その結果、目的とする 7 位がヨウ素化された **36** が 42% の収率で得られるとともに、2 位がヨウ素化された **37** が 23% の収率で得られた。ヨウ素体 **36**, **37** はそれぞれ EI-MS にて分子イオンピーク 369 (M^+) を観測したこと、¹H-NMR において芳香族プロトンが 5H 分観測されたことから、ヨウ素体へと変換されたことを確認した。しかし、この時点でヨウ素の結合位置の推定は困難であったため、DEB 基を脱保護して既知化合物へと導くこととした。

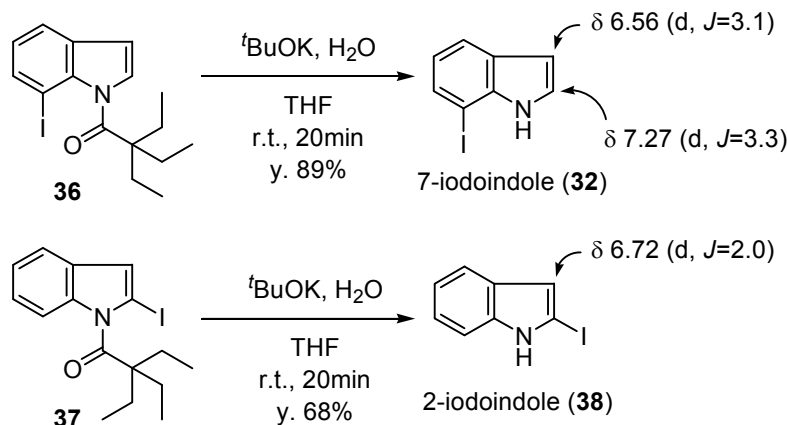
Scheme 12



ヨウ素体 **36** および **37** をそれぞれ THF 中 ^tBuOK, H₂O を用いてアミドの加水分解²⁸⁾を行ったところ、**36** からは 7-iodoindole (**32**)^{29a)} が収率 89%、**37** からは 2-iodoindole (**38**)^{29b)} が収率 68% で得られた (Scheme 13) 。**32**, **38** は EI-MS において分子イオンピーク 243 (M^+) が観

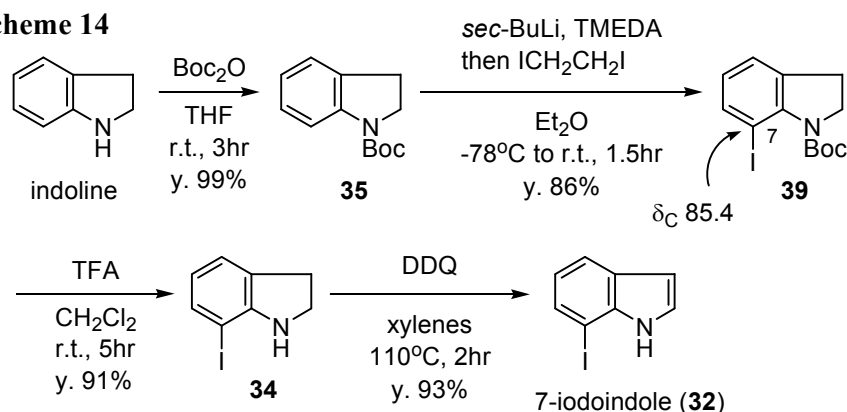
測されたこと、および DEB 基に由来するシグナルが認められなかったことより目的の脱保護体であると確認した。さらに、文献で報告されているデータと比較することにより、その構造およびヨウ素の結合位置を明らかにすることができた。しかしながら、ヨウ素体 **36**, **37** はカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であること、またヨウ素化の段階での位置選択性も低い (**36**:**37**=2:1) ことから route A による **32** の合成はここで断念した。

Scheme 13



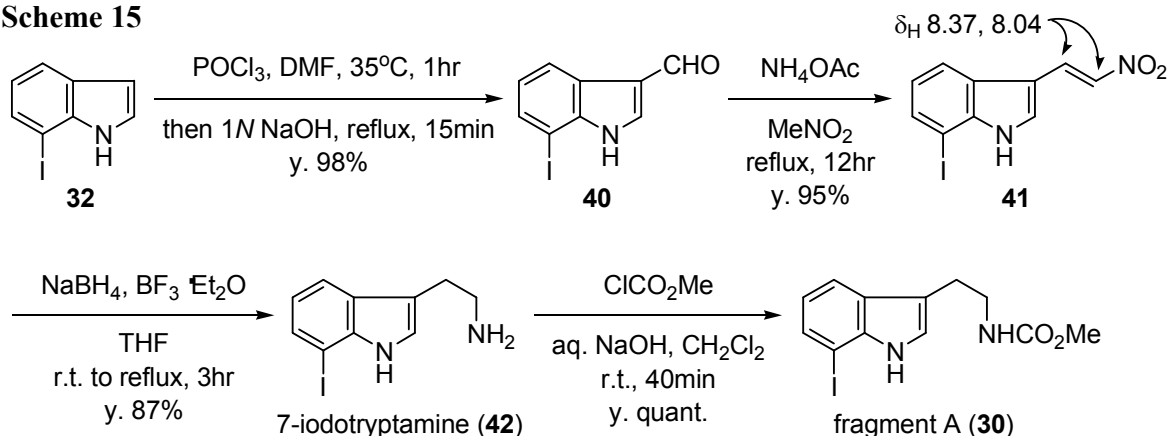
そこで、route B による indoline から 7-iodoindole (**32**) の合成を検討した (Scheme 14)。まず、Iwao らの報告³⁰⁾に従い、indoline の 7 位をヨウ素化することとした。indoline より合成した Boc 体 **35** を、 Et_2O 中 -78°C にて TMEDA, sec-BuLi を用いることによりオルトリチオ化した。その後、 $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{I}$ によりリチオ化合物をヨウ素体へと変換したところ、7 位がヨウ素化された **39** を収率 86% で得ることができた。**39** は FAB-MS にて分子イオンピーク 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$ が観測されたこと、および ^{13}C -NMR においてヨウ素に隣接する炭素のシグナルが δ_{C} 85.4 に観測されたことからヨウ素体へと変換されたことを確認した。さらに、文献記載のデータ^{30a)}と比較することにより、その構造およびヨウ素の結合位置を決定した。得られたヨウ素体 **39** は CH_2Cl_2 中 TFA により Boc 基を脱保護後、得られたインドリン **34** を xylenes 中 DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) を用いて加熱することで 7-iodoindole (**32**) へと高収率で導くことができた。得られた **32** は route A にて合成したものとスペクトルデータが一致したことより、その構造を確認した。

Scheme 14



続いて、得られた 7-iodoindole (**32**) からトリプタミン誘導体である fragment A (**30**) への変換を検討した (Scheme 15)。まず、**32** を Vilsmeier ホルミル化の条件に付したところ、インドール 3 位にホルミル基が導入されたアルデヒド **40** が収率 98% で得られた。続いて、**40** は NH_4OAc 存在下 MeNO_2 中でニトロアルドール縮合の条件に伏すことにより、目的のニトロ体 **41** へと高収率で導いた。**41** は IR において 1336cm^{-1} にニトロ基由来の吸収を示し、 $^1\text{H-NMR}$ においてアルデヒドに由来するシグナルが消失したこと、および新たにニトロ基と共役したオレフィンに相当するシグナル (δ_{H} 8.37, 8.04) を観測したことから目的のニトロ体 **41** であると確認した。次に得られた **41** のニトロ基の還元を試みた。還元剤として LiAlH_4 (lithium aluminium hydride) を用いたところ、多くの生成物を与え目的物を得ることはできなかった。そこで、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ による還元³¹⁾を試みたところ、反応は速やかに進行し、目的物である 7-iodotryptamine (**42**) を収率 87% で得ることに成功した。**42** は IR において 3121cm^{-1} にアミノ基由来の吸収を観測し、EI-MS にて分子イオンピーク $286 (\text{M}^+)$ を観測した。さらに ^1H , $^{13}\text{C-NMR}$ において共役オレフィンに相当するシグナルが認められず、代わりにメチレンプロトンおよびメチレン炭素に由来するシグナル (δ_{H} 2.83~2.93, δ_{C} 29.5, 43.0) を観測したことから還元体であることを確認した。得られた 7-iodotryptamine (**42**) は ClCOOMe を用いて窒素を保護することにより、fragment A (**30**) へと定量的に導いた。**30** は $^1\text{H-NMR}$ において δ_{H} 3.66 にカルバメートのメチル基のシグナルを観測し、さらに $^{13}\text{C-NMR}$ において δ_{C} 157.0 にカルバメートのカルボニル基に由来するシグナルを観測したことから、カルバメート保護体 **30** であると確認した。

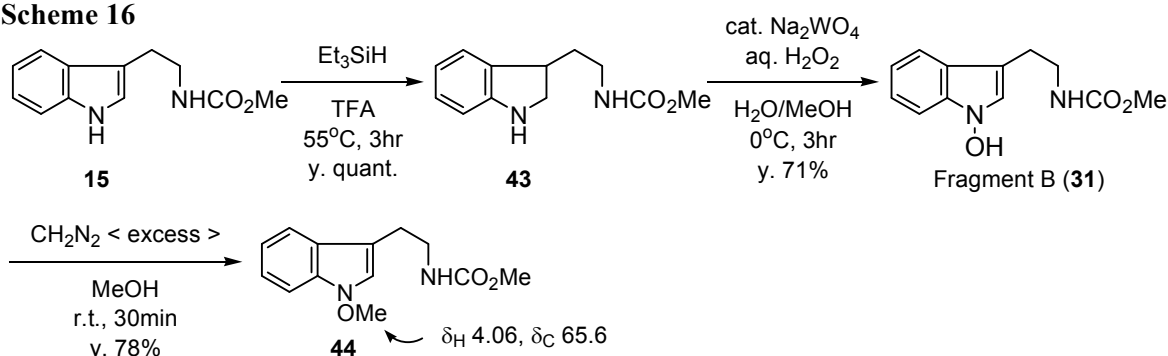
Scheme 15



続いて、fragment B (**31**)の合成を行った (Scheme 16)。**31** が有するインドール窒素上の水酸基は、Somei らによって報告されているヒドロキシインドール合成法³²⁾に従って導入することにした。まず、既に合成したカルバメート体 **15** を、TFA 中 Et_3SiH により還元することでインドリン **43** を定量的に得た。次に、**43** を触媒量の Na_2WO_4 存在下 H_2O_2 水溶液を用いて酸化³²⁾したところ、水酸基が導入された fragment B (**31**) が収率 71% で得られた。**31** は IR において 3218cm^{-1} の吸収から水酸基の存在が示唆されたものの、NMR スペクトルがブロードニングするために解析は困難であった。そこで、**31** の水酸基を CH_2N_2 によりメチル化して既知化合物 **44** へと導いたところ、ブロードニングが解消されメトキシ基に由来

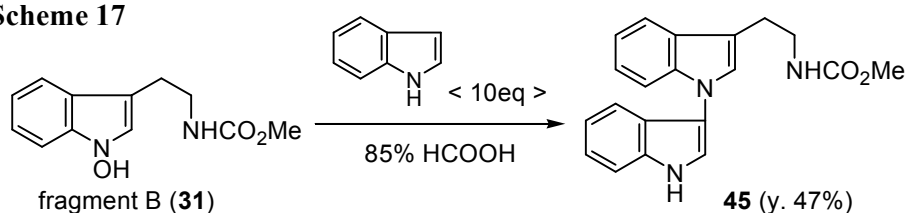
するシグナル(δ_{H} 4.06, δ_{C} 65.6) が観測されるとともに、文献値^{32a)} とよい一致を示した。以上より **31** の構造を確認することができた。

Scheme 16



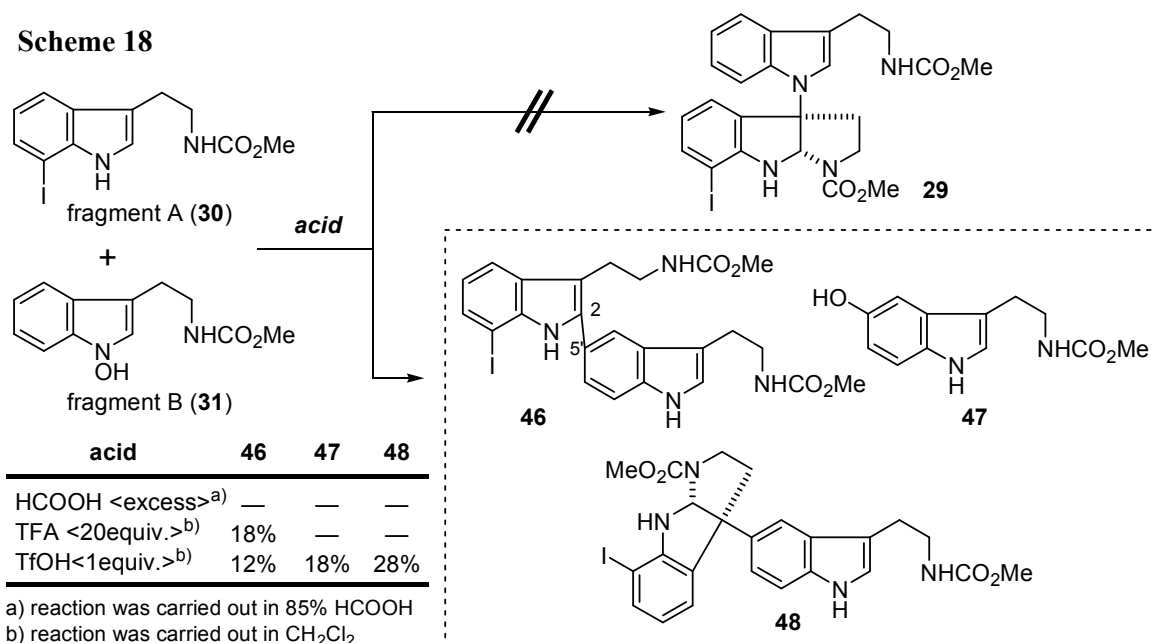
続いて、以上のようにして合成した fragment A (**30**) と fragment B (**31**)のカップリング反応を試みた。Somei らは HCOOH 中 **31** に対して 10 当量の indole を用いて反応を行うと、窒素上で置換反応が起こったカップリング体 **45** が得られることを報告している (Scheme 17)²⁶⁾。

Scheme 17



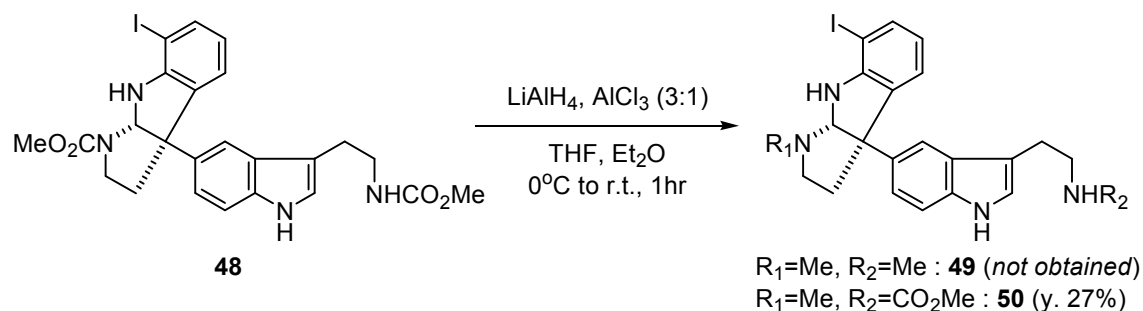
そこで、この方法を参考として、fragment B (**31**)と過剰量の fragment A (**30**)を用いてカップリング反応の条件検討を行った (Scheme 18)。まず、文献中で用いられている HCOOH を用いた場合には、多くの生成物を与えるのみであった。そこで、その他の酸を用いて検討を行ったところ、HCOOH より強酸である TFA を用いると二量体 **46** が 18%と低収率ながら得られることが分かった。しかし、本化合物は EI-MS にて目的のカップリング体 **29** と同じ分子量 560 (M^+) を示すものの、 ^{13}C -NMR においてピロリジノインドリン骨格に特徴的な 3a 位および 8a 位に相当するシグナルが観測されなかった。さらに、 ^{13}C -NMR にて全てのシグナルが対になって観測されたこと、および ^1H -NMR におけるベンゼン環プロトンのカップリングパターンから、**30** の 2 位が **31** の 5'位に対して求核攻撃をして生成した二量体 **46** であると推定した。そこで、TFA よりもさらに強い酸である TfOH を 1 当量用いて検討を行ったところ、TFA の場合にも得られた二量体 **46** が 12%で得られるとともに、単量体 **47** および新たな二量体 **48** がそれぞれ 18%, 28%の収率で得られてきた。**47** は既知化合物であったことから、MS および ^1H -NMR より構造を推定した後、文献値と比較することでその構造を確認した^{32a)}。また、**48** は EI-MS (m/z : 560) より二量体であることが明らかになったものの、NMR スペクトルがブロードニングして解析が困難であったことから、カルバメートを還元した後に構造を決定することとした。

Scheme 18



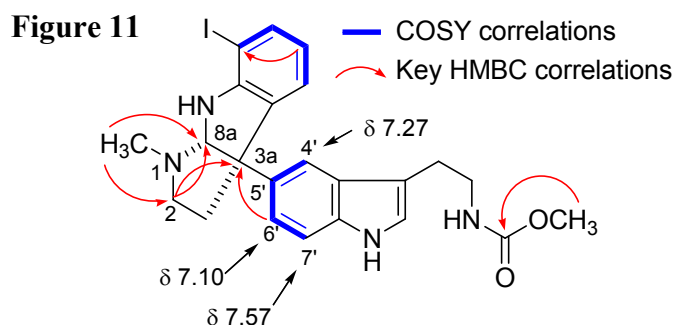
まず、**48** を toluene 中 Red-Al[®]を用いて還元したところ、目的の還元体 **49** は得られず多くの生成物を与えるのみであった (Scheme 19)。そこで、系内にて LiAlH₄ と AlCl₃ より発生させた AlH₃ を用いて還元³³⁾ したところ、**49** は得られなかったものの、一方のカルバメートが還元された **50** が低収率ながら得られてきた。**50** は EI-MS より分子量 516 (M⁺) であることが分かった。更に ¹H-NMR において δ_H 2.54 に脂肪族窒素に結合したメチル基のシグナルを観測したこと、およびカルバメートのメチル基に由来するシグナルの積分値が 3H 分であることから、その構造を確認した。そこで、この **50** の二次元 NMR を解析することにより **50** の構造を明らかにすることとした。

Scheme 19



まず、COSY より帰属したインドールユニットのベンゼン環プロトンのシグナルが δ_H 7.10 (H-6', dd), 7.27 (H-4', s), 7.57 (H-7', br-s)であり、HMBC において 2 位および 6'位からピロリジノインドリンユニットの 4 級炭素である 3a 位に相関が見られたことより、**50** はピロリジノインドリンユニットの 3a 位とインドールユニットの 5'位で結合していることが明らかとなった。さらに、HMBC スペクトルにて新たに生じたメチル基プロトンから 8a 位のアミナル炭素および 2 位炭素に相関が観測されたことより、ピロリジノインドリンユニッ

ト上のカルバメートが還元されていることが明らかとなった。



従って、前反応で得られた二量体 **48** は Fragment A (**30**) の 3 位と Fragment B (**31**) の 5' 位が結合した二量体であることを明らかとすることができた。なお、**48** は酸によって H_2O が脱離して生成した **51** に対して、Fragment A (**30**) の 3 位が求核攻撃を起こし **52** となった後、環化および芳香化することによって生成すると推定した (Figure 12)。

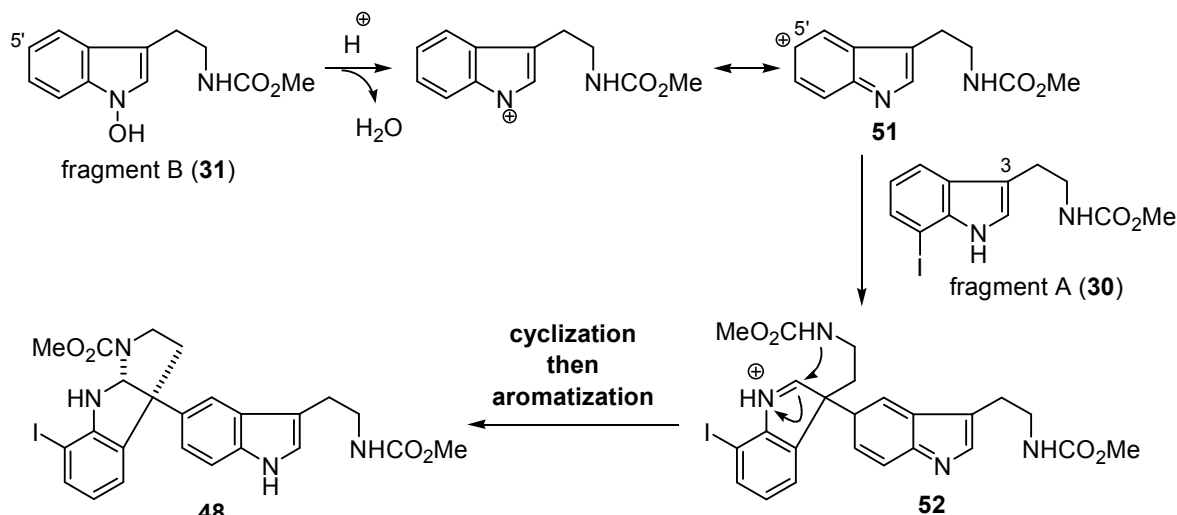
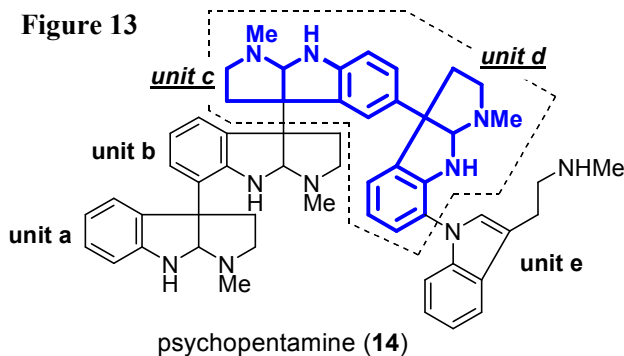


Figure 12

なお、二量体 **48** は目的のカップリング体ではなかったものの、序論にて述べた psychopentamine の unit c および unit d に相当する構造を有している (Figure 13)。従って、本化合物は psychopentamine 合成にとって、利用価値の高い中間体になると考えている。しかしながら、これまでの結果より望みの二量体 **29** が全く得られていないことから、本反応を利用した psychotrimine の全合成研究を断念することとし、次頁以降に示す新規合成ルートでの全合成を目指すこととした。

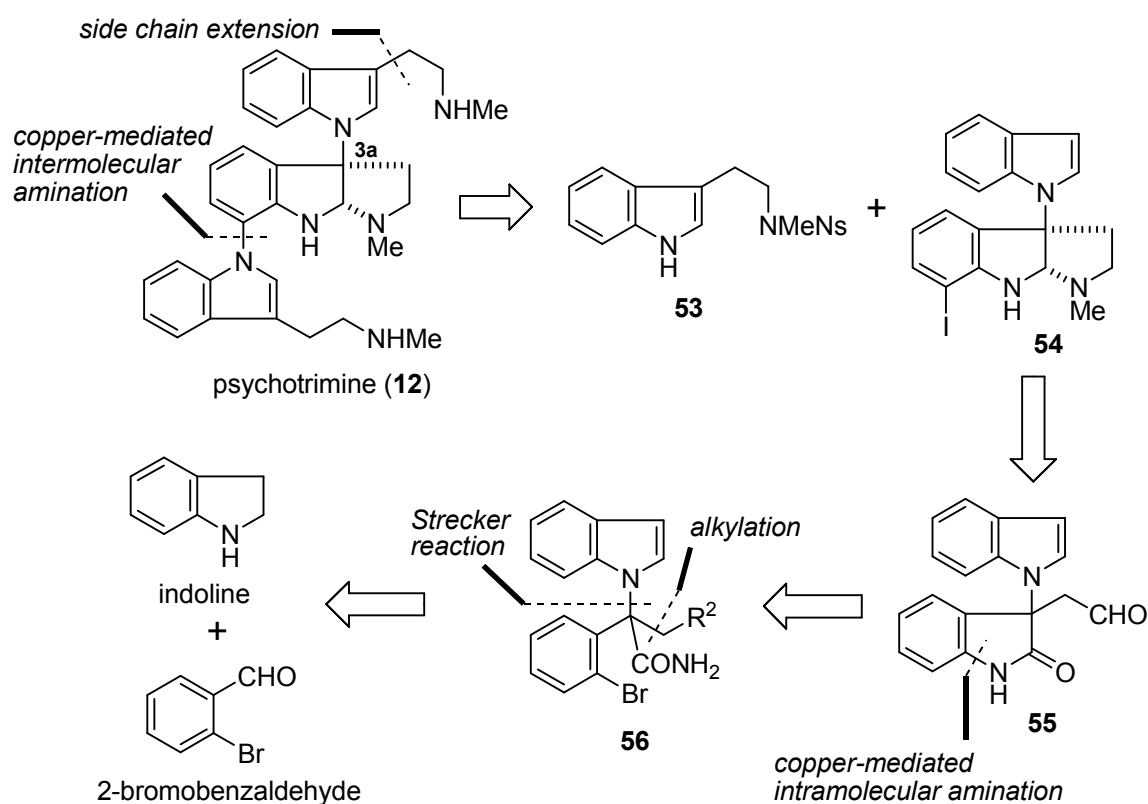


第二節 銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を鍵段階とした **psychotrimine** の全合成

前節の実験結果より、ヒドロキシインドールを用いたカップリング反応による (\pm)-**psychotrimine** (**12**) の上部二量体の合成は困難であることが明らかとなった。そこで、合成計画を大幅に見直すこととした。

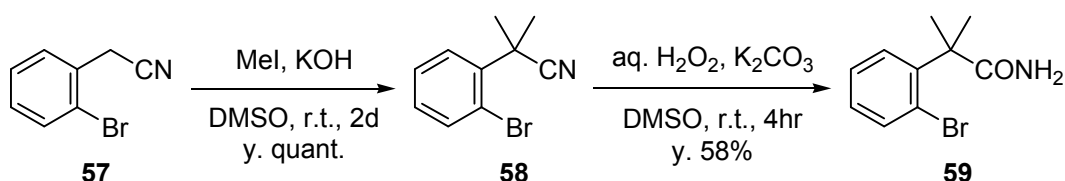
(\pm)-**psychotrimine** (**12**) の上部二量体に含まれる、ピロリジノインドリン 3a 位とインドール窒素とが結合した化合物の合成例はこれまでにないことから、本骨格の新規合成法の確立を目指した合成計画を新たに立案した (Scheme 20)。すなわち、**12** の下部トリプタミンユニットは合成の最終段階にて銅を用いた分子間アミノ化反応により導入することとし、その前駆体となるヨウ素体 **54** を鍵中間体として設定した。ヨウ素体 **54** のピロリジノインドリン骨格は還元的アミノ化を経てオキシインドール **55** より合成することとし、**55** のオキシインドール骨格についてもアミド **56** を基質とした銅を用いた分子内アミド化反応により合成可能であると考えた。また、**12** の特徴の 1 つである 3a 位四級炭素は、indoline と 2-bromobenzaldehyde の Strecker 反応により得られる α -アミノニトリルのアルキル化により構築可能であると考えた。

Scheme 20. Retrosynthetic Analysis of (\pm)-**psychotrimine** (**12**)



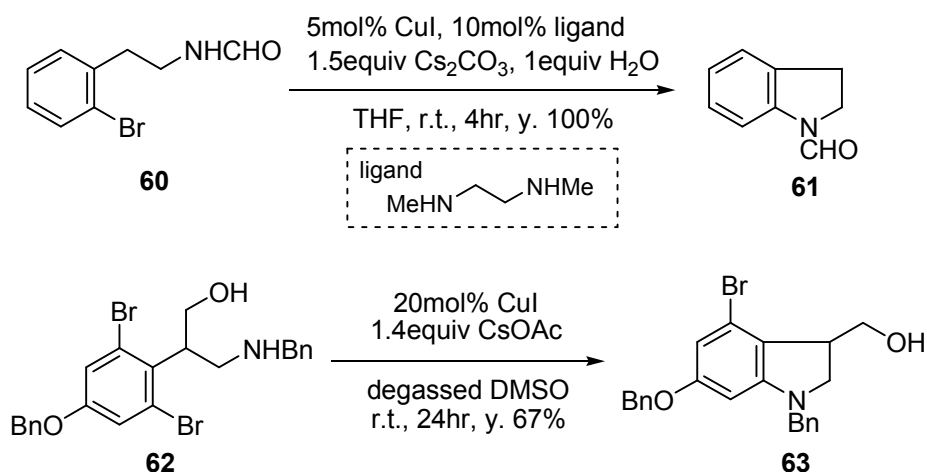
全合成を開始するにあたり、銅を用いた分子内アミノ化反応によるオキシインドールの合成例が報告されていないことから、まずモデル化合物を用いて反応条件の検討を行なった。モデル化合物にはアミドの α 位が四級炭素である **59** を用いることとし、ニトリル **57** から 2 段階にて合成した (Scheme 21)。すなわち、DMSO 中ニトリル **57** を MeI, KOH を用いてアルキル化することによりジメチル体 **58** とした後、シアノ基を加水分解することでアミド **59** へと導いた。**59** は MS にて分子イオンピークを観測したこと、また ^{13}C -NMR においてアミドのカルボニル炭素由来のシグナルを観測したことより構造を確認した。

Scheme 21



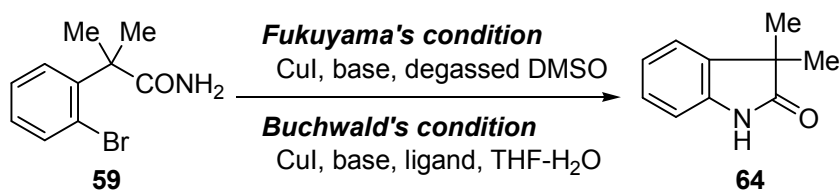
続いて、銅を用いた分子内アミド化によるオキシインドール合成の検討を行った。Buchwald らは *o*-bromophenethylamine のホルミル保護体 **60** を基質とした触媒的分子内アミド化を報告しており、インドリン **61** を定量的に得ている (Scheme 22)³⁴⁾。また、福山らは Bn 保護体 **62** に対して DMSO 中 CuI, CsOAc を作用させると、インドリン **63** が良好な収率で得られることを報告している³⁵⁾。そこで、まずこれらの条件にてオキシインドールが合成できるか検討することとした。

Scheme 22



初めに、福山らの条件³⁵⁾を参考に検討を行った (Table 4)。まず entry 1 にて、室温下 CuI を 1.5 当量、塩基に CsOAc を 7 当量用いて反応を行ったところ、原料回収と共に目的の環化体 **64** が 13% と低収率ながら得られてきた。なお、entry 2 では収率の向上を期待して反応時間を延長したものの、収率に大きな変化は見られなかった。そこで、entry 3 では塩基を Cs₂CO₃、反応温度も 90℃ と変更して反応を行ったところ、オキシインドール **64** を 90% と高収率で得ることに成功した。また、本反応条件では CuI を 1 当量、Cs₂CO₃ を 2.5 当量まで低減しても反応は問題なく進行し、**64** を定量的に得ることができた (entry 4)。一方、CuI を 0.1 当量と触媒量に制限した場合には、環化体が低収率で得られるのみであった (entry 5)。また、entry 6 では Buchwald らの触媒的条件³⁴⁾について見当を行なったが、反応はほとんど進行せず環化体 **64** はわずかに得られるのみであった。以上の結果より、福山らのアミド化の条件を改良して用いれば、オキシインドールの合成が可能であることが明らかとなったので、psychotrimine (**12**) の全合成に着手することとした。

Table 4. Copper Mediated Intramolecular Amidation



Fukuyama's condition

entry	CuI (equiv)	base (equiv)	temp.	time	yield (%)
1	1.5	CsOAc : 7.0	r.t.	15hr	13
2	1.5	CsOAc : 7.0	r.t.	40hr	26
3	2.0	Cs ₂ CO ₃ : 5.0	90°C	3hr	90
4	1.0	Cs ₂ CO ₃ : 2.5	90°C	2hr	quant.
5	0.1	Cs ₂ CO ₃ : 1.5	90°C	18hr	15

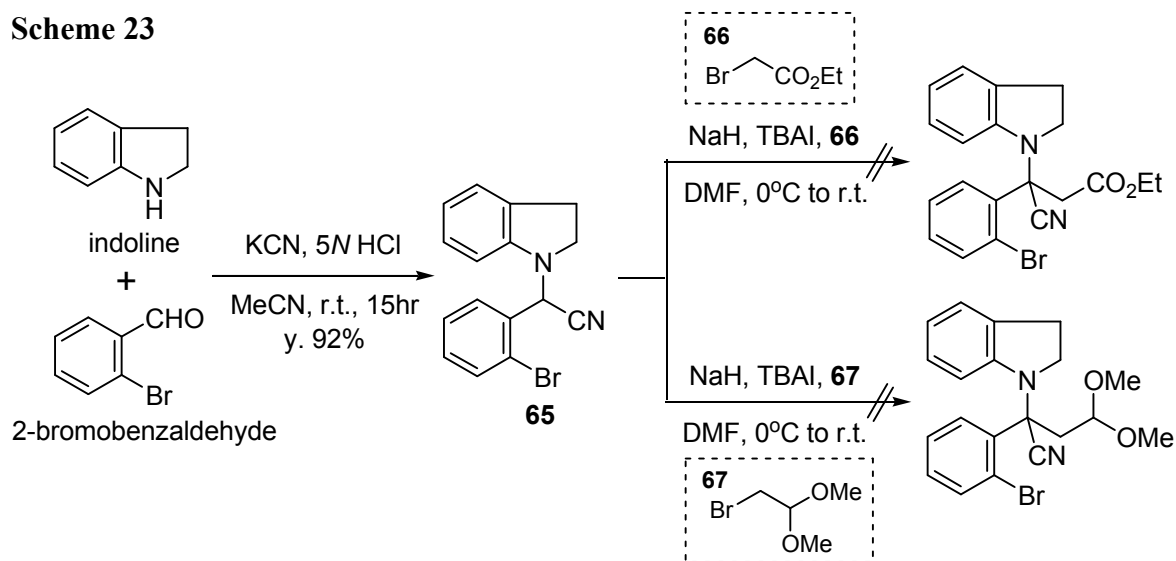
Buchwald's condition

entry	CuI (equiv)	base (equiv)	temp.	time	yield (%)
6	0.05	Cs ₂ CO ₃ : 1.5	r.t.	24hr	trace

まず、psychotrimine の特徴の 1 つである、インドール窒素と結合した 3a 位四級炭素の構築について検討した (Scheme 23)。Indoline と 2-bromobenzaldehyde を出発原料とし、Strecker 反応により α-アミノニトリル **65** を高収率にて合成した。**65** は ¹H, ¹³C-NMR においてアルデヒド由来のシグナルが消失したこと、および ¹³C-NMR においてシアノ基由来のシグナルが観測されたことから構造を確認した。続いて、シアノ基 α 位でのアルキル化による四級炭素の構築を行なった。アルキル化剤としては後にアルデヒドへと変換することを考慮して、温和な条件にてアルデヒドへ戻すことのできるアルデヒド等価体 **66**, **67** を用いることとし

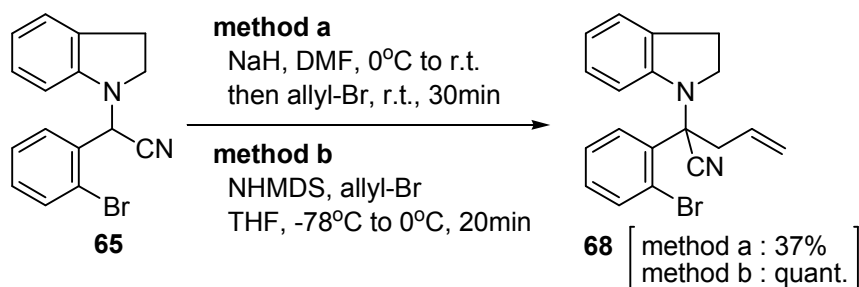
た。しかしながら、**66**, **67** をアルキル化剤として用いると、原料 **65** は消失するものの構造不明の化合物が得られてくるのみであった。

Scheme 23



本反応が進行しない原因として、シアノ基の α プロトンを塩基で引き抜いて生じるアニオンが不安定なこと、およびアルキル化剤の反応性が低いことが考えられた。そこで、より反応性の高い allyl bromide をアルキル化剤として用い、これまでと同じ条件にて反応を行ったところ、アリル化された **68** を 37% の収率で得ることができた。しかしながら、これまでと同様に構造不明の副生成物も共に得られるなど、満足のできる結果ではなかった。そこで、さらに反応条件を検討した結果、塩基処理にて生じるアニオンが壊れるのを最小限に抑える目的から、allyl bromide 存在下 -78°C にて塩基である NHMDS (sodium bis(trimethylsilyl)amide) を滴下していくと、高収率で **68** が得られることが明らかとなった。本化合物は ^1H -NMR にてシアノ基の付け根のプロトンシグナルが消失し、新たにアリル基に由来するシグナルが ^1H および ^{13}C -NMR において観測された。また、FAB-MS にて臭素原子に由来する 1:1 の同位体ピーク (m/z : 352 $[\text{M}]^+$, 354 $[\text{M}+2]^+$) を観測したことから、目的物のアリル化体 **68** であると確認した。

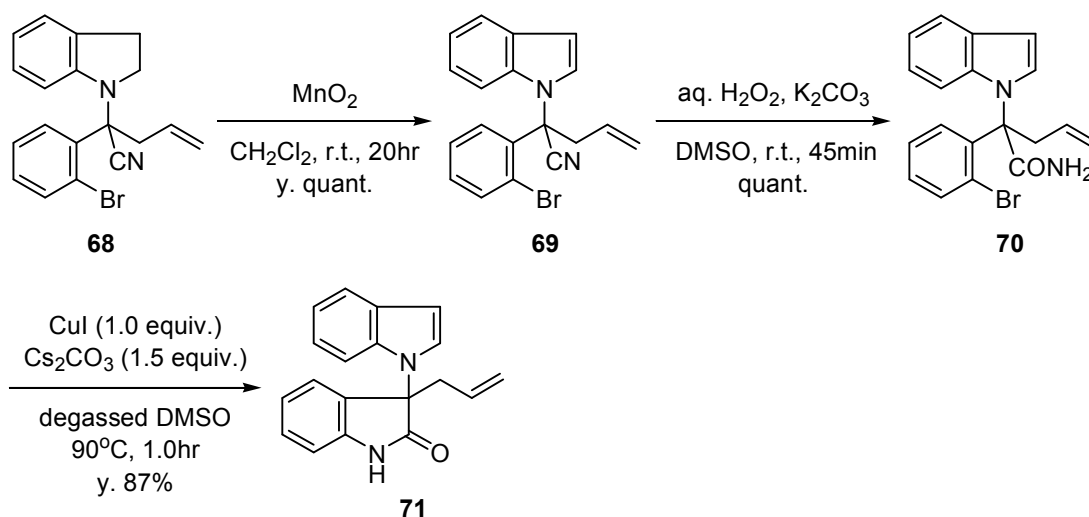
Scheme 24



次に、1つ目の鍵反応である銅を用いた分子内アミド化による、オキシインドール **71** の合成を行なった (Scheme 25)。まず、アリル化体 **68** を CH_2Cl_2 中 MnO_2 を用いて酸化することで、インドリン部分がインドールへと酸化された **69** を定量的に得た。得られた **69** は ^1H -NMR においてインドール 2 位および 3 位に相当するシグナル (δ_{H} 6.62 (1H, d, 3.4), 7.48 (1H, d, 3.5)) を新たに観測したことから、インドールへ酸化されていることを確認した。続いて、**69** を DMSO 中 K_2CO_3 , aq. H_2O_2 を用いた加水分解の条件に付し、アミド **70** を高収率にて得た。得られた **70** は FAB-MS において m/z 369 および 371 に 1:1 の比で分子イオンピークを観測した。また、 ^{13}C -NMR においてシアノ基由来の炭素シグナルが消失したこと、およびアミドのカルボニル炭素のシグナルを δ_{C} 172.9 に観測したことから目的物であると判断した。そこで、得られたアミド **70** に対して、先のモデル実験で最適化した分子内アミド化の反応条件を適用することとした。すなわち、**70** を DMSO 中 CuI 1.0 当量、 Cs_2CO_3 1.5 当量用いて 90°C にて加熱したところ、目的のオキシインドール **71** を 87% の収率で得ることができた。得られた **71** は、FAB-MS にて分子イオンピーク (m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$) を観測し、 ^1H および ^{13}C -NMR においてアミドに由来するシグナル (δ_{H} 9.03 (1H, s, NH), δ_{C} 176.9) を観測したことから、目的のオキシインドール **71** であると確認した。

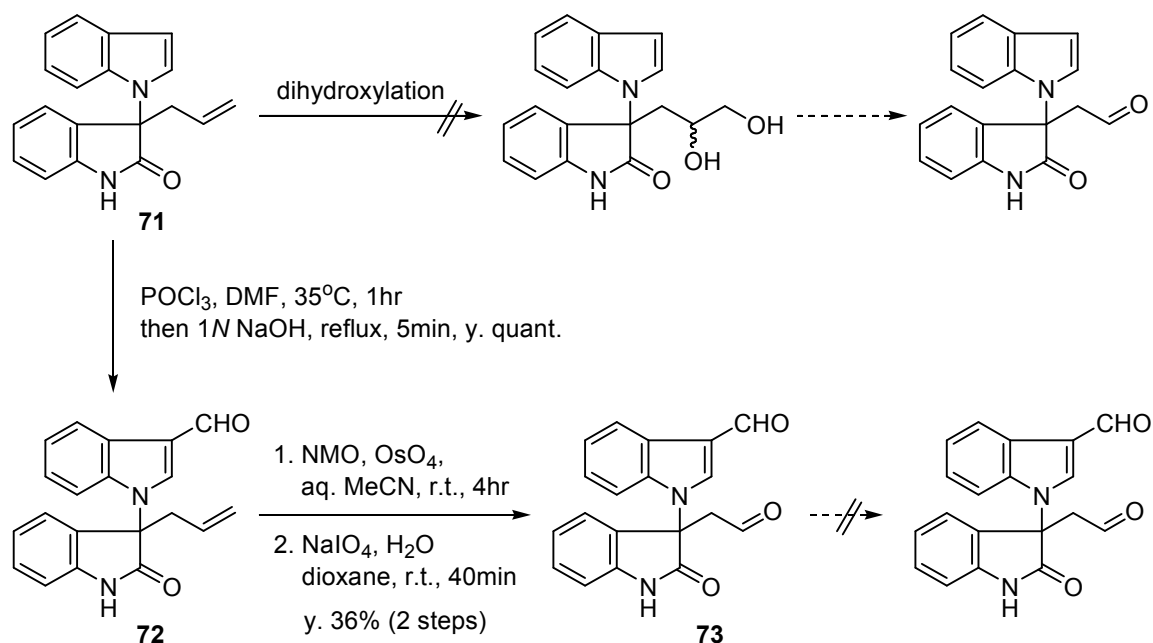
このように、本反応は α 位が四級炭素のアミドを基質に用いても容易に進行することから、今後 3, 3'-2 置換のオキシインドール誘導体を合成する上で有用な手法となると考えている。

Scheme 25



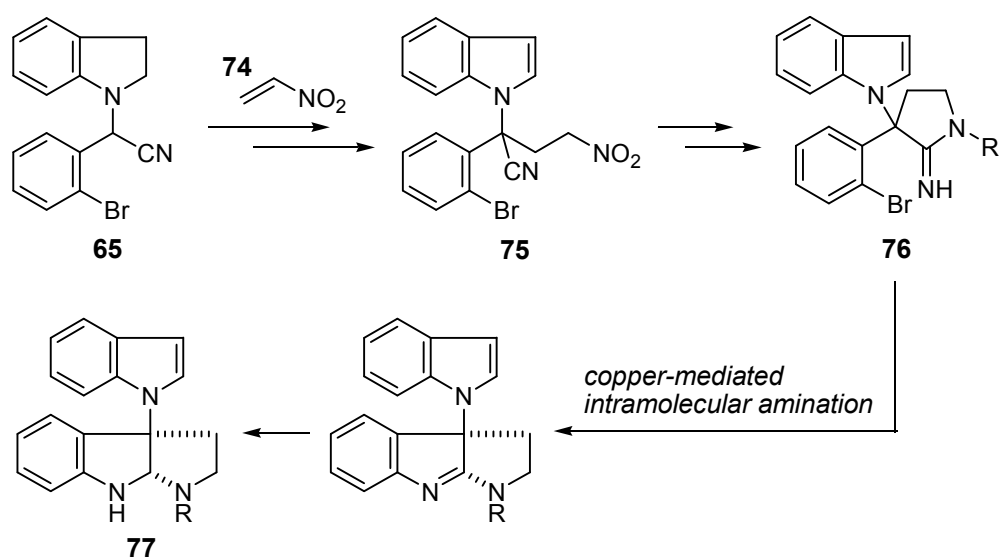
続いて、**71** からピロリジノインドリン誘導体への変換を試みた (Scheme 26)。まず、**71** の末端オレフィンをアルデヒドへと変換するため、OsO₄ によるジヒドロキシ化を行ったが、複雑な生成物を与えるのみであった。この原因として、末端オレフィンよりもインドール 2 位、3 位のオレフィンの反応性の方が高いことが考えられた為、反応性を下げる目的からインドール 3 位にホルミル基を導入することとした。そこで、**71** を Vilsmeier ホルミル化の反応条件に付したところ、インドール 3 位にホルミル基が導入されたアルデヒド **72** を高収率で得ることができた。続いて、**72** を OsO₄ によりジオールとした後、NaIO₄ にてジオールの開裂を行なったところ、ジアルデヒド体 **73** を 36% の収率で得た。本化合物は FAB-MS にて分子イオンピーク 319 [M+H]⁺ を示し、また ¹H-NMR においてアリル基に相当するシグナルが消失してアルデヒドに由来するシグナルを 2 本観測したことから、目的のジアルデヒド体 **73** であると確認した。しかしながら、この後の **73** から還元的メチル化を経たピロリジノインドリン誘導体への変換が上手くいかなかったことより、ここで本基質を用いたこれ以上の検討は断念することとした。

Scheme 26



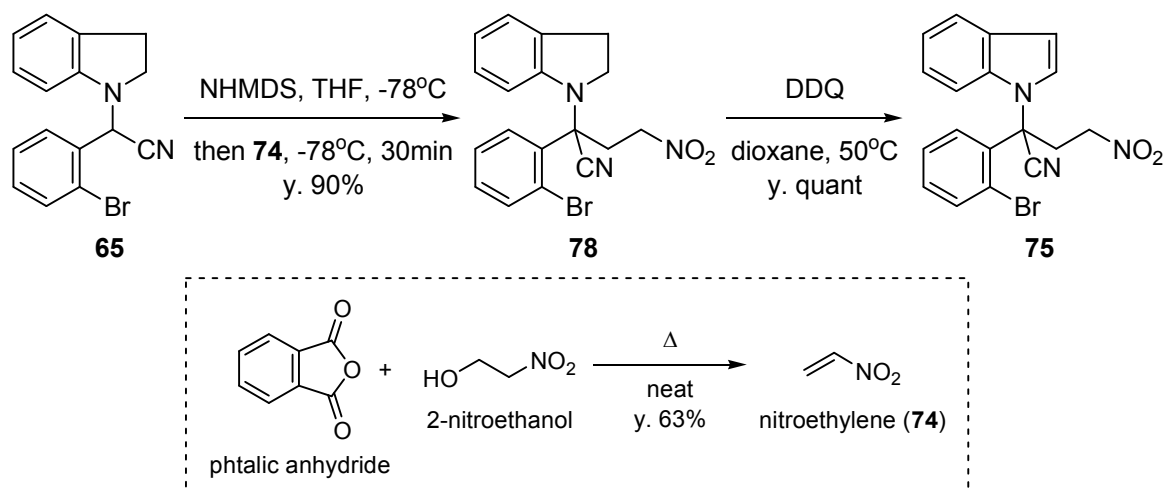
これまでの実験結果より、インドールユニットを有する基質は酸化条件に不安定であることが明らかとなった。そこで、このような酸化条件下での反応を回避するため、以下に示す新しい合成計画を立案した (Scheme 27)。すなわち、既に Strecker 反応により合成した α -アミノニトリル **65** と nitroethylene (**74**)³⁶⁾ の Michael 付加により四級炭素を構築したのち、ニトロ基の還元を経てアミジン **76** へと導く。その後、**76** に対して銅を用いた分子内アミノ化を適用すれば、ピロリジノインドリン誘導体 **77** が一挙に合成できると考えた。

Scheme 27. New Synthetic Plan to Construct the Pyrrolidinoindoline Skeleton



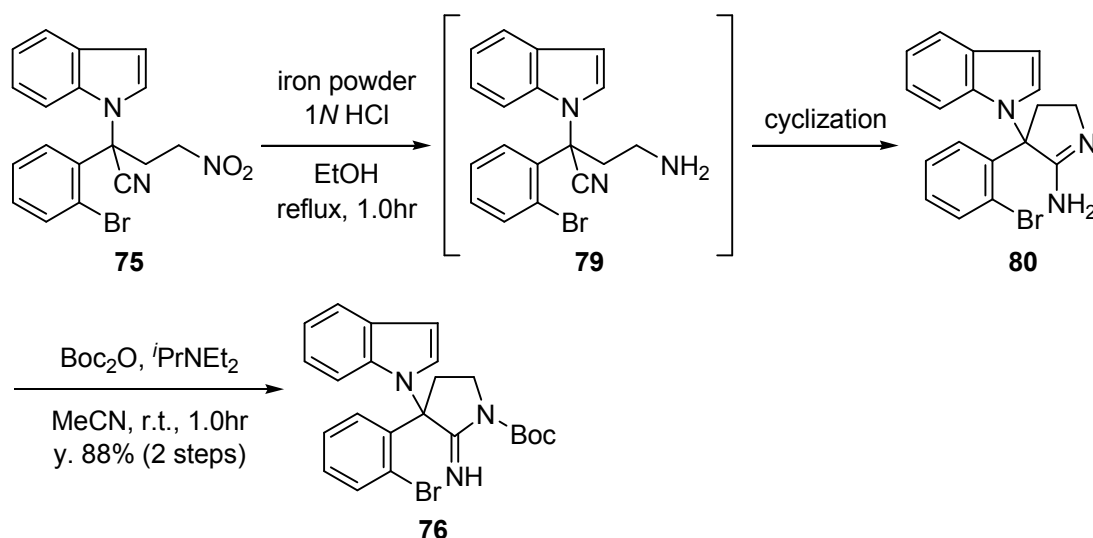
まず、 α -アミノニトリル **65** からニトロ体 **75** を合成するべく、シアノ基 α 位での nitroethylene (**74**) に対する Michael 付加を検討した。**74** は文献既知の方法に従い、phthalic anhydride と 2-nitroethanol から合成した³⁶⁾。続いて、 α -アミノニトリル **65** を -78°C 条件下 NHMDS にて処理した後、**74** と反応させたところ、Michael 付加体であるニトロ体 **77** を高収率にて得ることができた (Scheme 28)。本化合物は FAB-MS にて酸素原子に由来する 1:1 の分子イオンピーク 385 $[\text{M}]^+$, 387 $[\text{M}+2]^+$ を観測し、 $^1\text{H-NMR}$ においてシアノ基 α 位のプロトンシグナルが消失したこと、および nitroethylene が付加したことに由来するシグナルを観測したことから目的物 **78** であると確認した。次に、**78** を dioxane 中 DDQ により酸化することで、インドリン部分がインドールへと酸化された **75** を定量的に得た。**75** は $^1\text{H-NMR}$ にてインドールの 2 位および 3 位に相当するシグナルを δ_{H} 6.70 (1H, d, 3.6, H-3), δ_{H} 7.47 (1H, d, 3.6, H-2) に観測したことより目的物であると確認した。

Scheme 28



続いて、ニトロ体 **75** からのアミジン **76** への変換を試みた (Scheme 29)。まず、**75** のニトロ基を還元するべく鉄・塩酸を用いて EtOH 中加熱還流したところ、ニトロ基が還元されて **79** が生じた後、シアノ基への分子内環化が連続的に起こることでアミジン **80** が得られた。本化合物は FAB-MS にて **80** と同じ分子イオンピーク 354 [M]⁺, 356 [M+2]⁺ を示したものの、NMR がブロードニングして解析が困難であったため、次の Boc 化を行なった後に構造を確認することとした。そこで、**80** を Boc 化の条件に付したところ、ピロリジン窒素が保護された Boc 体 **76** が高収率にて得られた。**76** は FAB-MS にて酸素原子に由来する 1:1 の分子イオンピークを観測し、¹³C-NMR においてアミジンおよびカルバメートに由来するシグナル (amidine : δ_c 160.1; carbamate : δ_c 152.8) を観測したことから目的物であると確認した。以上により鍵反応の基質 **76** を得ることができたので、銅を用いた分子内アミノ化によるピロリジノインドリン誘導体の合成を行うこととした。

Scheme 29



これまでにアミジン誘導体を基質とした銅触媒による分子内アミノ化は報告されていないが、Batey らはグアニジン誘導体 **81** に対して触媒量の CuI, 1,10-phenanthroline を作用させることで、環化体 **82** を高収率で得ることに成功している (Scheme 30)³⁷⁾。そこで、筆者は本反応条件に着目し、まず触媒的な分子内アミノ化について検討を行うこととした。

Scheme 30. Batey's Intramolecular Aryl Guanidinylation

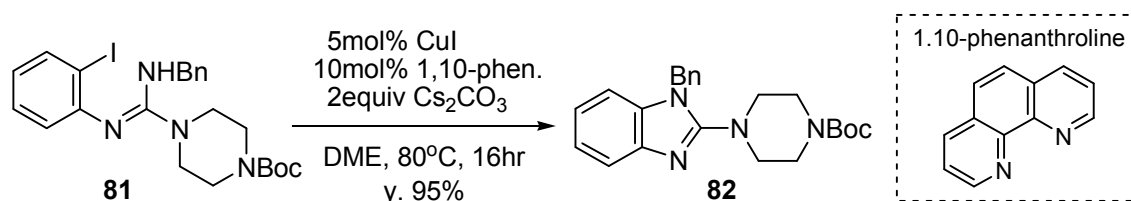
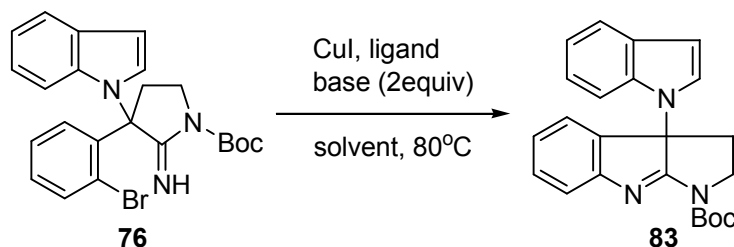


Table 5 に示したように、entry 1, 2 において Batey らの条件を **76** に適用したところ、低収率ながら環化体 **83** を得ることに成功した。しかし、**83** の収率が低かったことから、他のリガンドを用いて条件検討することとした。そこで、entry 3, 4 では Buchwald らが報告しているジアミンリガンド **L2**, **L3**^{25a), 34)} を用いて反応を行ったが、いずれの場合にも目的物はわずかに得られるのみであった。また、アミジン窒素よりもリガンド中の脂肪族窒素の方が反応性が高いために、**76** とリガンドが結合したと思われる副生成物が観測された。更に、収率が向上しないもう 1 つの原因として、原料 **76** および目的物 **83** が塩基性条件に不安定であることが示唆された。そこで、より短時間で反応が進行する、CuI を 1 当量用いた条件での検討を行うこととした。

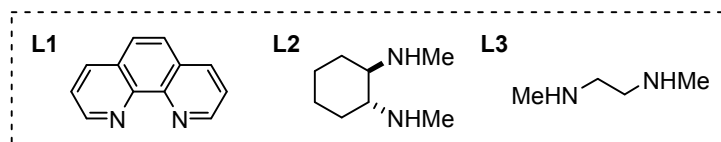
まず初めに、先のオキシインドール合成にて見出した条件 (CuI, Cs₂CO₃, DMSO) を適用することとした (entry 5)。しかしながら、目的の環化体 **83** は全く得られず複雑な生成物を与えるのみであった。次に、entry 6 にて塩基を K₂CO₃ へと変更して反応を行ったところ、60%と中程度の収率ながら環化体 **83** を得ることに成功した。そこで、用いる塩基が結果に大きく影響することが示唆されたため、entry 7 では K₃PO₄ を塩基として用いることとした。その結果、CuI を 1 当量、K₃PO₄ を 2 当量用いて DMSO 中 80°C にて反応を行った場合に、環化体 **83** を 91% と最も良い収率にて得ることに成功した。得られた **83** は FAB-MS にて臭素原子由来の 1:1 の同位体ピークが消失したこと、更に分子イオンピーク 374 [M+H]⁺ を観測したことから目的物であると判断した。

Table 5. Copper Catalyzed Intramolecular Amination

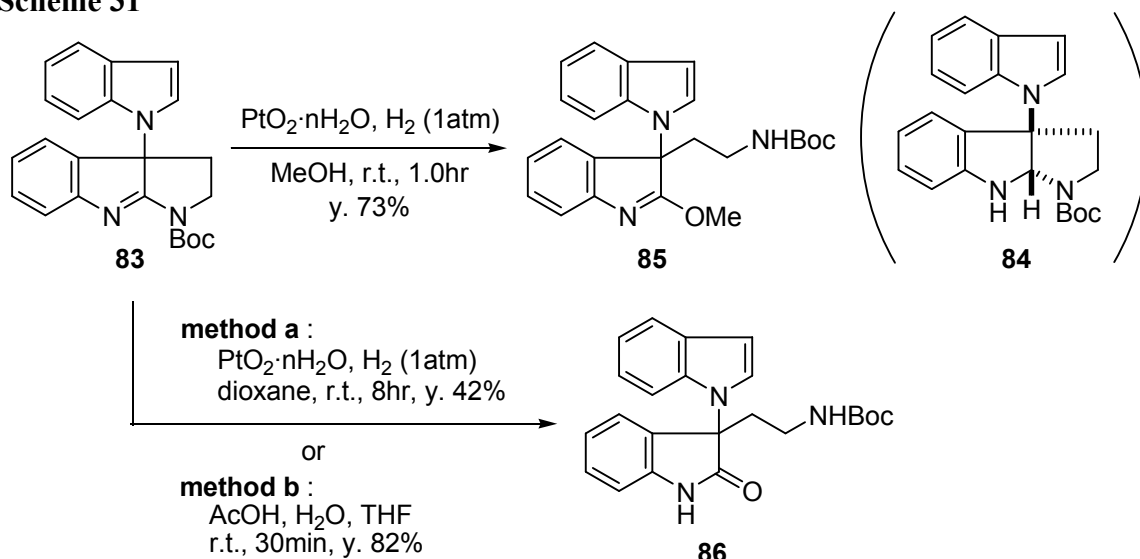


entry	CuI (mol%)	ligand ^a (mol%)	base	solvent ^b	time (h)	yield ^c (%)
1	5	L1 : 10	Cs ₂ CO ₃	DME	41	9
2	10	L1 : 40	Cs ₂ CO ₃	DME	41	10
3	20	L2 : 40	K ₃ PO ₄	toluene	16	trace
4	20	L3 : 40	K ₃ PO ₄	toluene	16	trace
5	100	—	Cs ₂ CO ₃	DMSO	2.5	decomp
6	100	—	K ₂ CO ₃	DMSO	2.5	60
7	100	—	K ₃ PO ₄	DMSO	1.5	91

^a **L1** : 1,10-phenanthroline, **L2** : trans-N,N'-dimethylcyclohexanediamine, **L3** : N,N'-dimethylethylenediamine. ^b degassed solvent was used. ^c isolated yield.



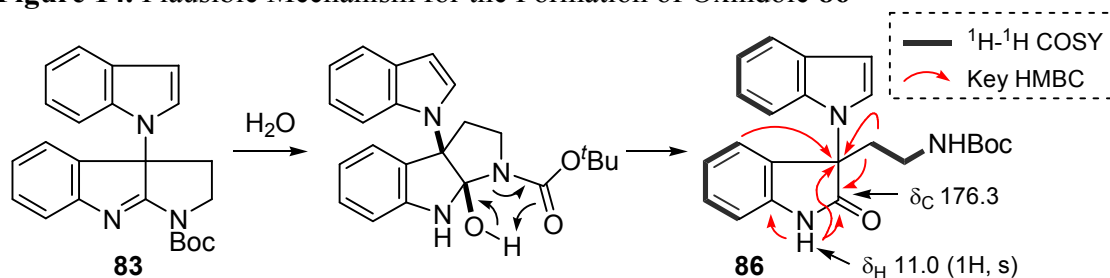
Scheme 31



続いて、環化体 **83** からピロリジノインドリン誘導体 **84** への変換を試みた (Scheme 31)。**83** のイミン部分を還元するため MeOH 中 PtO_2 , H_2 (1 atm) を用いた接触還元 conditions に付したところ、還元体 **84** は全く得られず、イミン炭素に MeOH が付加した **85** が得られてきた。そこで、この副反応を防ぐために反応溶媒を dioxane に変更したが、やはり目的物は得られずにオキシインドール **86** が得られるのみであった (method a)。本化合物は FAB-MS にて分子量 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を示し、**83** よりも分子量が 18 大きいことから、**83** に H_2O 分子が付加した化合物であることが示唆された。さらに、 ^1H -NMR においてアミドプロトンに δ_{H} 11.0 (1H, s) に、 ^{13}C -NMR においてアミドのカルボニル炭素に δ_{C} 176.3 に観測したことより、オキシインドール骨格を有すると推定した。そこで、本化合物の 2D-NMR (COSY, HMQC, HMBC) を詳細に解析したところ、Figure 14 に示すような相関が観測されたことより、**86** は **83** のイミン炭素に H_2O 分子が付加して生成したオキシインドール誘導体であると決定した。また、本化合物の構造は、**83** を加水分解することで得られるオキシインドール **86** とスペクトルデータが一致したことから確認している (method b)。

なお、本反応により生成した **86** は脂肪族窒素上に Boc 基を有していることから、分子内アミド化の基質である **76** は Boc 化の段階 (Scheme 29; **80**→**76**) にてピロリジン窒素が保護されていることが明らかとなった。

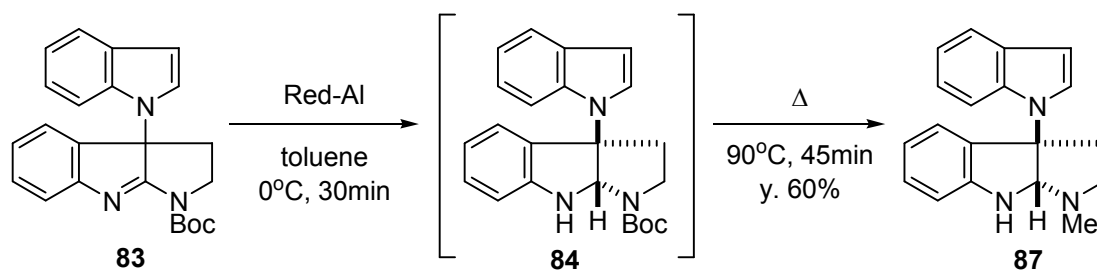
Figure 14. Plausible Mechanism for the Formation of Oxindole **86**



これまでの結果より、接触還元によるイミンの還元は困難であることが明らかとなったので、ヒドリド試薬を用いた還元を試みることにした。そこで、様々なヒドリド試薬 (NaBH_4 , $\text{NaCNBH}_3/\text{AcOH}$, AlH_3 , DIBAL) を用いて検討を行ったところ、toluene 中 Red-Al[®] を用いた場合³⁸⁾ にのみ還元体 **84** を得ることができた (Scheme 32)。また、本反応ではイミンを還元後、90℃で加温することにより、更に Boc 基が還元された **87** がワンポットで得られることが明らかとなった。**87** は FAB-MS にて分子イオンピーク 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を観測し、 ^1H , ^{13}C -NMR においてアミナルに相当するシグナル (δ_{H} 5.21, δ_{C} 85.9) を観測した。更に、 ^1H -NMR において Boc 基に由来するシグナルが消失し、 δ_{H} 2.49 に脂肪族窒素に結合したメチル基のシグナルを観測したことから、イミンおよび Boc 基がそれぞれ還元されたピロリジノインドリン誘導体 **87** であることを確認した。

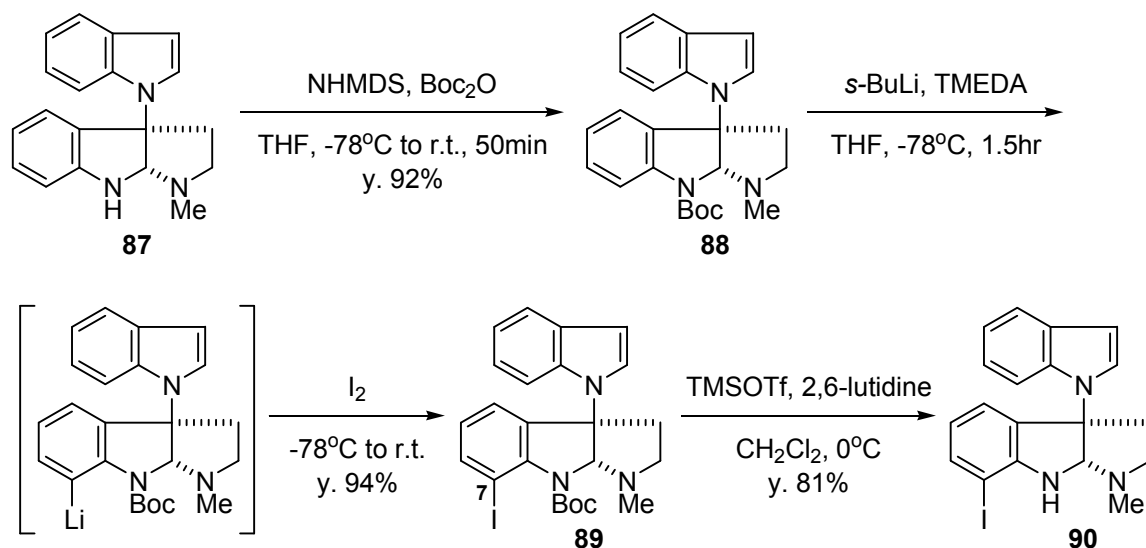
以上のように、アミジン誘導体に対して銅を用いた分子内アミノ化反応を適用することにより、ピロリジノインドリン誘導体を合成することに成功した。これまでにピロリジノインドリン 3a 位に窒素官能基を有する化合物の合成法は報告されていないことから、本骨格を有する化合物の新規合成法を確立できたと考えている。

Scheme 32



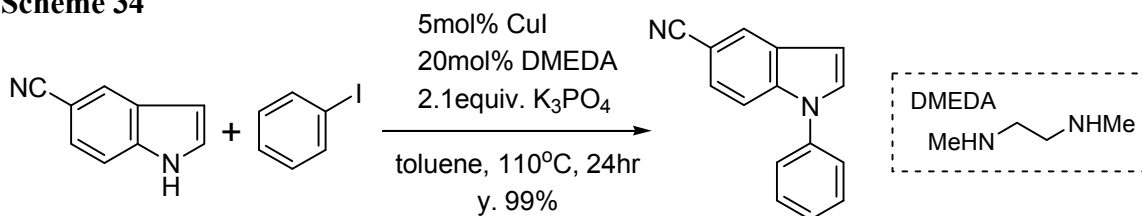
続いて、分子間アミノ化反応の基質となるヨウ素体 **90** への変換を試みた (Scheme 33)。ピロリジノインドリン誘導体 **87** を THF 中 NHMDS, Boc_2O で処理することで、高収率にてアニリン窒素上に Boc 基を導入した。続いて、THF 中-78℃条件下 *sec*-BuLi, TMEDA を用いたオルトリチオ化^{30a)} によりリチオ体とした後、ヨウ素を用いてトラップすることで、ピロリジノインドリンの 7 位へ位置選択的にヨウ素を導入した。**89** は FAB-MS において分子イオンピーク 515 $[\text{M}]^+$ を観測し、 ^1H -NMR において芳香族プロトンが **88** よりも 1H 分少ない 9H 分観測された。更に、 ^{13}C -NMR において高磁場にシフトしたヨウ素の付け根の炭素を観測したことから、目的のヨウ素体 **89** であると確認した。最後に **89** の Boc 基を TMSOTf, 2,6-lutidine を用いて脱保護することにより、分子間アミノ化反応の基質となるヨウ素体 **90** へと導いた。本化合物は FAB-MS にて分子イオンピーク 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を観測し、 ^1H -NMR において Boc 基に由来するシグナルが消失したことから、目的の脱 Boc 体であることを確認した。

Scheme 33



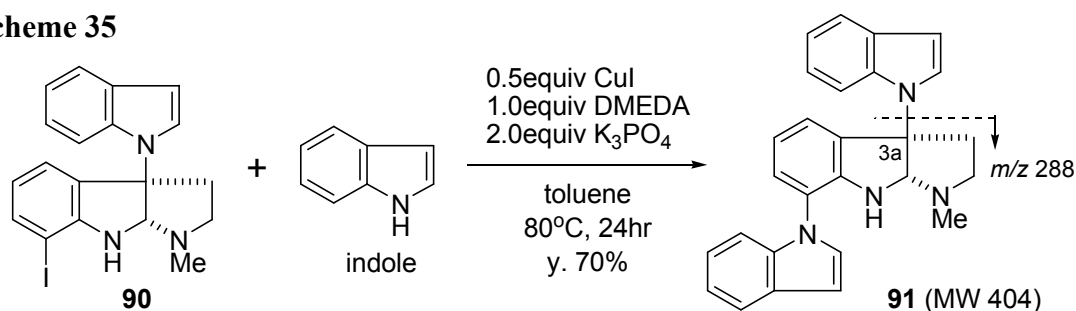
ヨウ素体 **90** が得られたので、二つ目の鍵反応である銅触媒による分子間アミノ化反応を適用した三量体骨格の構築について検討を行うこととした。Buchwald らは、銅触媒を用いた分子間アミノ化反応の研究過程において、インドール誘導体とヨウ素体に対して CuI , DMEDA (N,N' -dimethylethylenediamine), K_3PO_4 を作用させると、高収率にてインドール窒素上で分子間アミノ化が進行することを見出している (Scheme 34)³⁹⁾。

Scheme 34



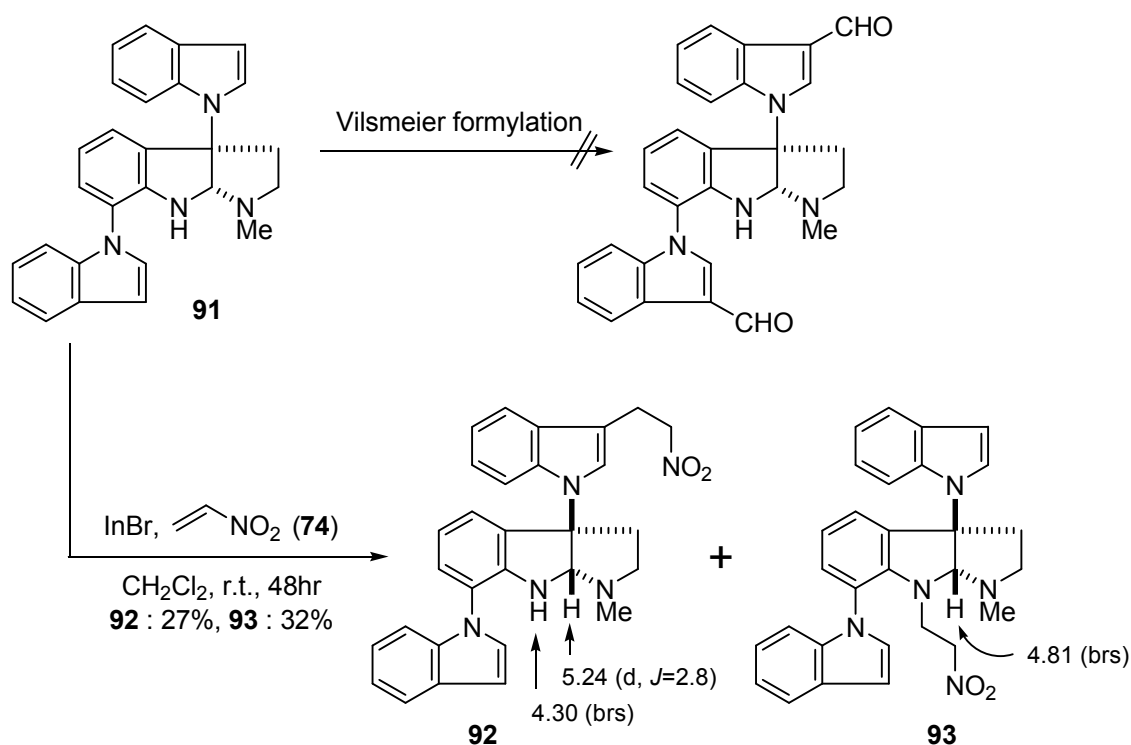
そこで、本反応条件を参考にヨウ素体 **90** と indole との分子間アミノ化反応を行った。すなわち、**90** と indole に対して CuI , DMEDA, K_3PO_4 を用いて toluene 中 80°C にて反応を行ったところ、70%と良好な収率にて三量体 **91** を得ることに成功した (Scheme 35)。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 404 (M^+) を観測したこと、および 3a 位の結合が壊裂したことで生じたと考えられる、下部二量体に相当するフラグメントピーク (m/z 288) を観測したことから、目的の三量体 **91** であると確認した。

Scheme 35

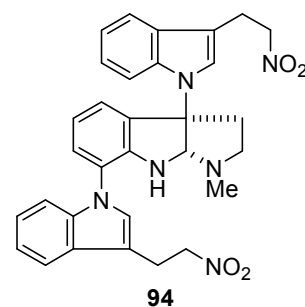


次に、psychotrimine の全炭素骨格を揃えるため、三量体 **91** の上下インドールユニットβ位への側鎖の導入を検討した (Scheme 36)。まず、**91** を Vilsmeier ホルミル化の条件に付したところ、予想に反して反応は全く進行せず、原料を回収するのみであった。種々反応条件を検討したものの、本反応では目的物を得ることはできなかったため、ニトロオレフィンへの Michael 付加⁴⁰⁾による側鎖の導入へと変更することとした。すなわち、**91** を InBr₃ 存在下 nitroethylene (**74**) と反応させたところ、上部インドールユニットのβ位で反応が進行した **92** が 27%、中央のアニリン窒素上で共役付加が起こった **93** が 32%の収率で得られてきた。これら化合物は共に EI-MS にて分子イオンピーク 477 (M⁺) を観測し、¹H-NMR において nitroethyl 基に由来するシグナルを観測したことから、Michael 付加体であることを確認した。なお、**92** と **93** がどの位置で nitroethylene と反応したかについては、以下のようにして推定した。すなわち、**92** では下部インドールユニットにフェニル基が結合していることから、上部インドールユニットの反応性の方が高いと考えられ、さらに ¹H-NMR においてアニリンおよびアミナルプロトンに相当するシグナルが観測されたことから、**92** は上部インドールユニットのβ位で反応が進行した Michael 付加体であると推測した。また、**93** は ¹H-NMR にてアミナルプロトン由来のシグナルは観測されるものの、アニリンプロトンが観測されないことから、中央のアニリン窒素上で Michael 付加が進行した化合物であると考えている。

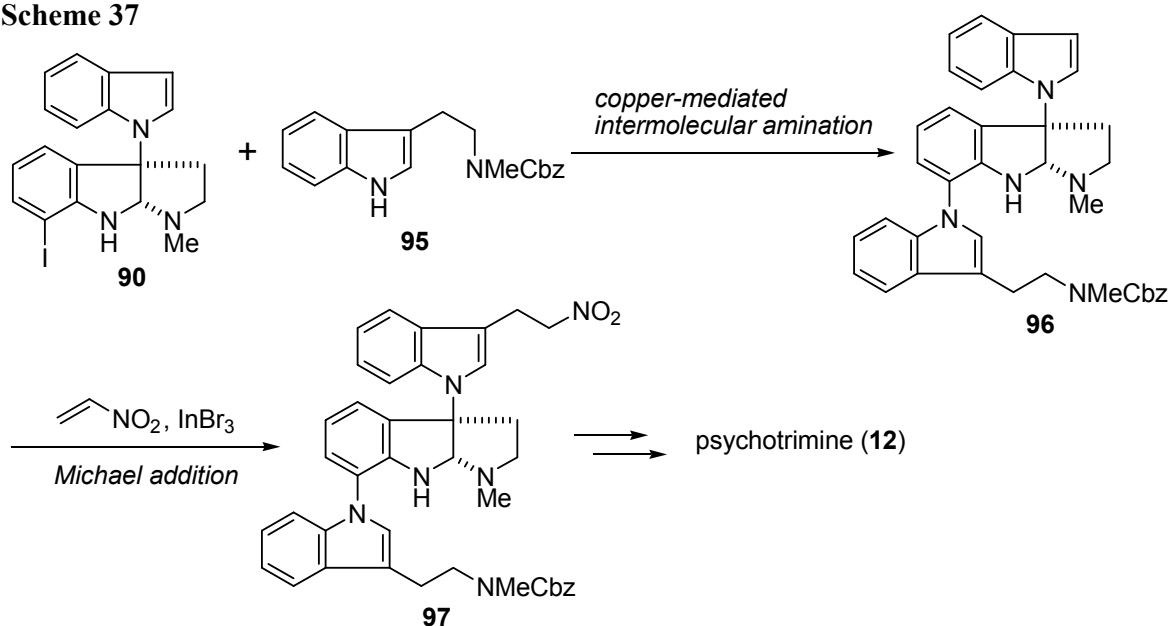
Scheme 36



本反応では Michael 付加体は得られるものの、上下インドールユニットの両方で反応が進行した **94** は全く得られなかった。この原因として、既に述べた下部インドール窒素にフェニル基が結合していることによる反応性の低さが挙げられる。そこで、上下インドールユニットへ同時に側鎖を導入する試みはここで断念することとし、以下に示す合成ルートに従って別々に側鎖を導入することとした (Scheme 37)。すなわち、鍵段階である銅を用いた分子間アミノ化反応をヨウ素体 **90** とトリプタミン誘導体 **95** で行い、得られた三量体 **96** を基質として Michael 付加を行えば、psychotrimine の全炭素骨格を有する **97** が得られると考察した。

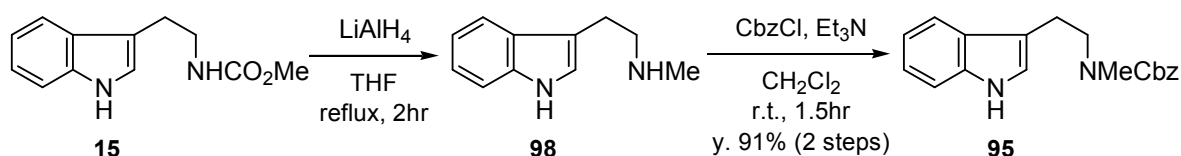


Scheme 37



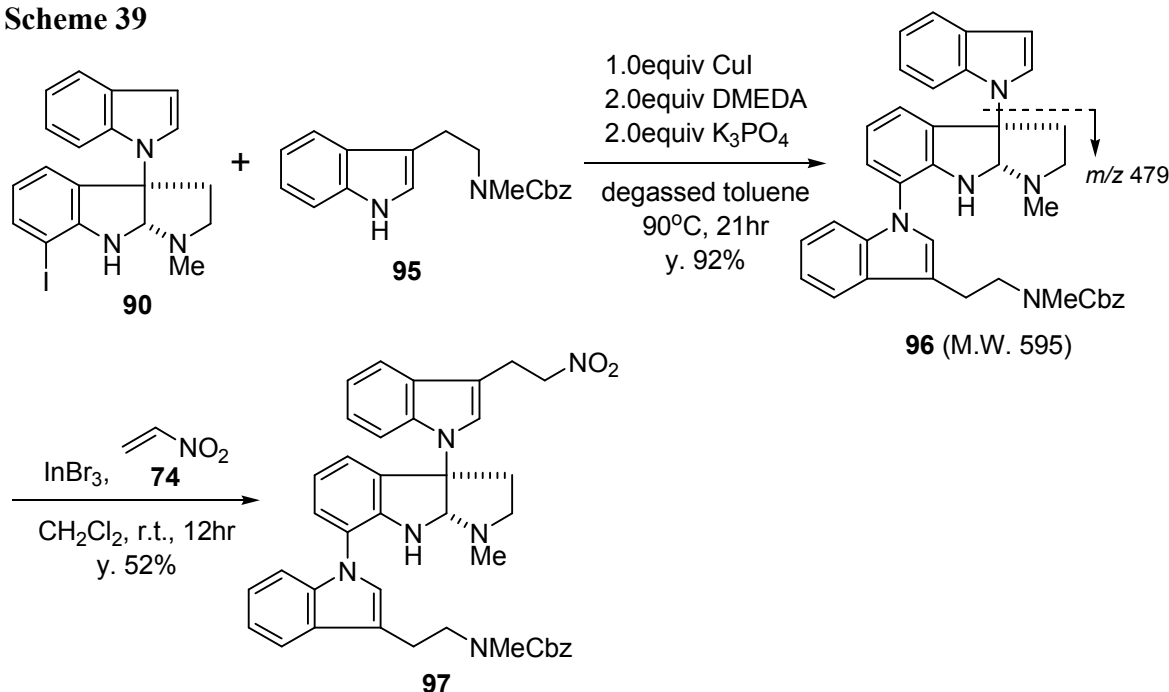
まず、分子間アミノ化の基質であるトリプタミン誘導体 **95** を合成した (Scheme 38)。既に合成した **15** のカルバメートを LiAlH_4 により還元して **98** へと変換後、生じた二級アミンを Cbz 基で保護することで Cbz 体 **95** へと導いた。

Scheme 38



続いて、ヨウ素体 **90** と Cbz 体 **95** から三量体 **97** の合成を試みた。まず、**90** と **95** の銅を用いた分子間アミノ化反応を行ったところ、CuI を 1 当量、DMEDA および K₃PO₄ を 2 当量ずつ用いた場合に、収率 92% と高収率でカップリング体 **96** を得ることに成功した (Scheme 39)。**96** は EI-MS にて分子イオンピーク 595 (M⁺) を示し、ピロリジノインドリンユニットの 3a 位の結合が壊裂したことで生じるフラグメントピーク (*m/z* 479) を観測した。さらに ¹H-NMR において窒素と結合したメチル基のシグナル (δ_{H} 2.36, 2.94) を 2 本観測したことから、目的の三量体であると確認した。次に、**96** を InBr₃ 存在下 nitroethylene (**74**) を用いた Michael 付加の反応条件に付したところ、望みの上部インドール β 位で反応が進行した **97** を 52% の収率で得ることができた。**97** は EI-MS において分子イオンピーク 668 (M⁺) を示したこと、および ¹H-NMR において nitroethyl 基に由来するシグナルを観測したことから目的物であると確認した。

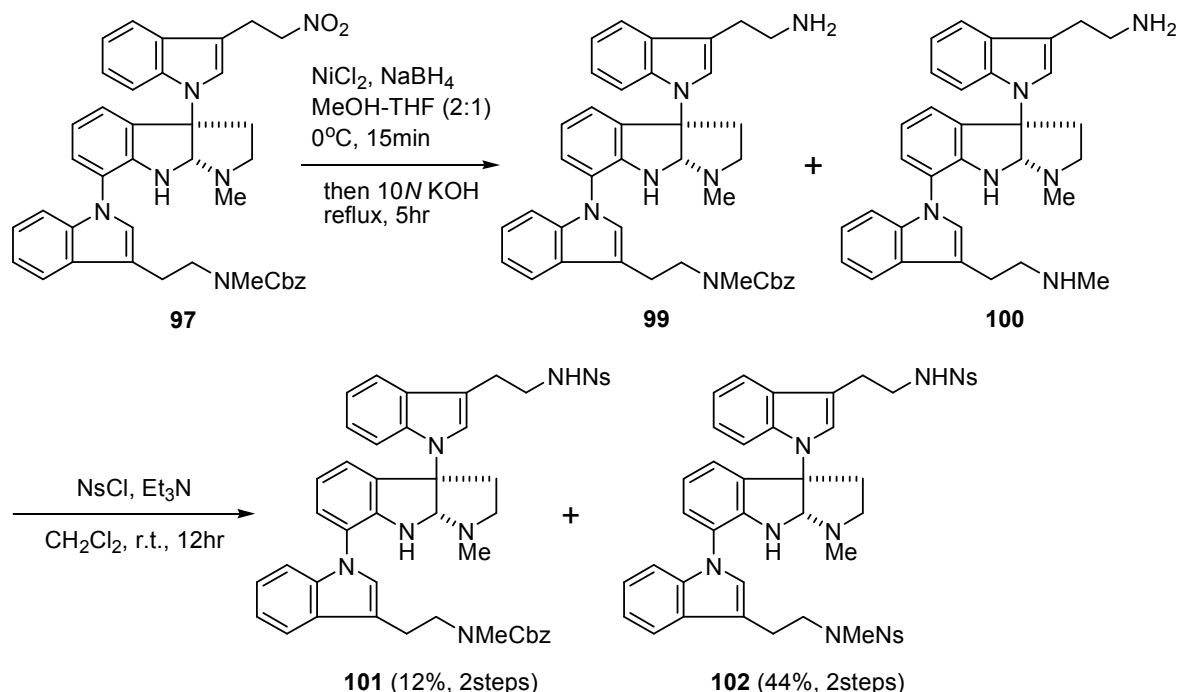
Scheme 39



最後に、三量体 **97** を目的物である(±)-psychotrimine (**12**)へと導いた (Scheme 40)。まず、**97** のニトロ基を NaBH₄, NiCl₂ を用いて還元⁴¹⁾ し、つづく後処理の段階で 10N KOH によりホウ素-窒素結合を切断したところ、同時に Cbz 基の加水分解が一部進行し、ニトロ基が還元された **99** と、ニトロ基の還元と共に Cbz 基が加水分解された **100** の混合物が得られてきた。しかし、**99** と **100** は非常に極性が高く、カラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったので、混合物のまま次の反応に用いた。すなわち、**99** と **100** の脂肪族窒素を NsCl (*o*-nitrobenzenesulfonyl chloride)⁴²⁾ を用いて保護した後、カラムクロマトグラフィーにより分離したところ、mono-Ns 体 **101** を 12%、di-Ns 体 **102** を 44% 得た。**101** は FAB-MS にて分子イオンピーク 824 [M+H]⁺ を示し、¹H-NMR において Cbz 基のベンジル位に相当するシグナルを δ_{H} 5.13 に 2H 分、一級アミンが Ns 基で保護されたことに由来する Ns アミドのプロトン δ_{H} 5.37 に 1H 分観測したことから、Cbz 基および Ns 基を 1 つずつ有する

mono-Ns 体 **101** であることを確認した。また、**102** は FAB-MS にて分子イオンピーク 874 [M]⁺ を示し、¹H-NMR において **101** と同様に Ns アミドのプロトンが δ_{H} 5.36 に 1H 分観測された。また、Cbz 基に由来するシグナルが観測されなかったことから、上下トリプタミニユニットの脂肪族アミンが Ns 基にて保護された di-Ns 体 **102** であると確認した。

Scheme 40



続いて、di-Ns 体 **102** を DMF 中 1.2 当量の NHMDS で処理後、MeI を用いてメチル化したところ、官能基選択的なメチル化が進行し、Ns アミドのみがメチル化された **103** を 72% の収率で得た。本化合物は FAB-MS にて分子イオンピーク 889 [M+H]⁺ を示し、¹H-NMR において Ns アミドのプロトンが消失し、Ns アミドと結合したメチル基のシグナルが δ_{H} 2.99, 2.98 に 2 本観測された。また、アニリンプロトンに相当するシグナルを δ_{H} 4.48 (brs) に観測したことから、メチル化された位置およびその構造を確認した。最後に、**103** の上下トリプタミニユニットの Ns 基を MeCN 中 PhSH, Cs₂CO₃ を用いて同時に脱保護することで、(±)-psychotrimine (**12**)へと導いた。得られた(±)-**12**は、旋光度以外のスペクトルデータ (¹H, ¹³C-NMR, FAB-MS, HR-FABMS, UV, IR) が天然より得られた psychotrimine¹⁷⁾ と完全に一致したことにより、その構造を証明するに至った (Chart 3, 4)⁴³⁾。

Scheme 41

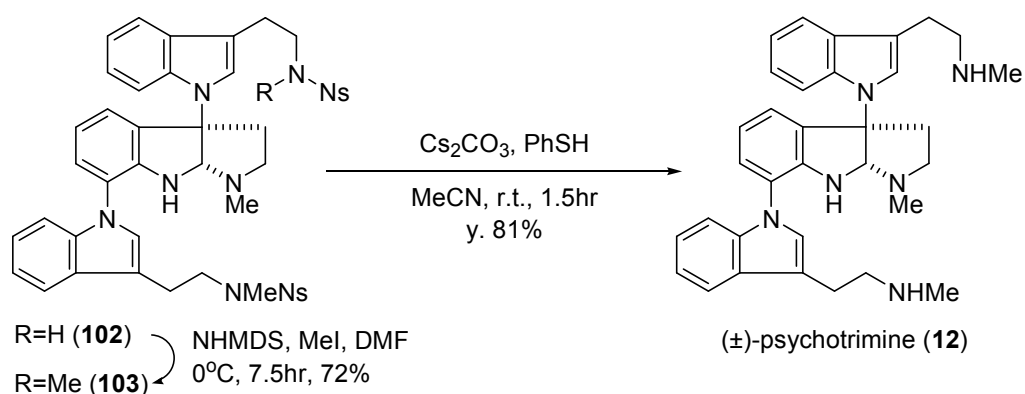
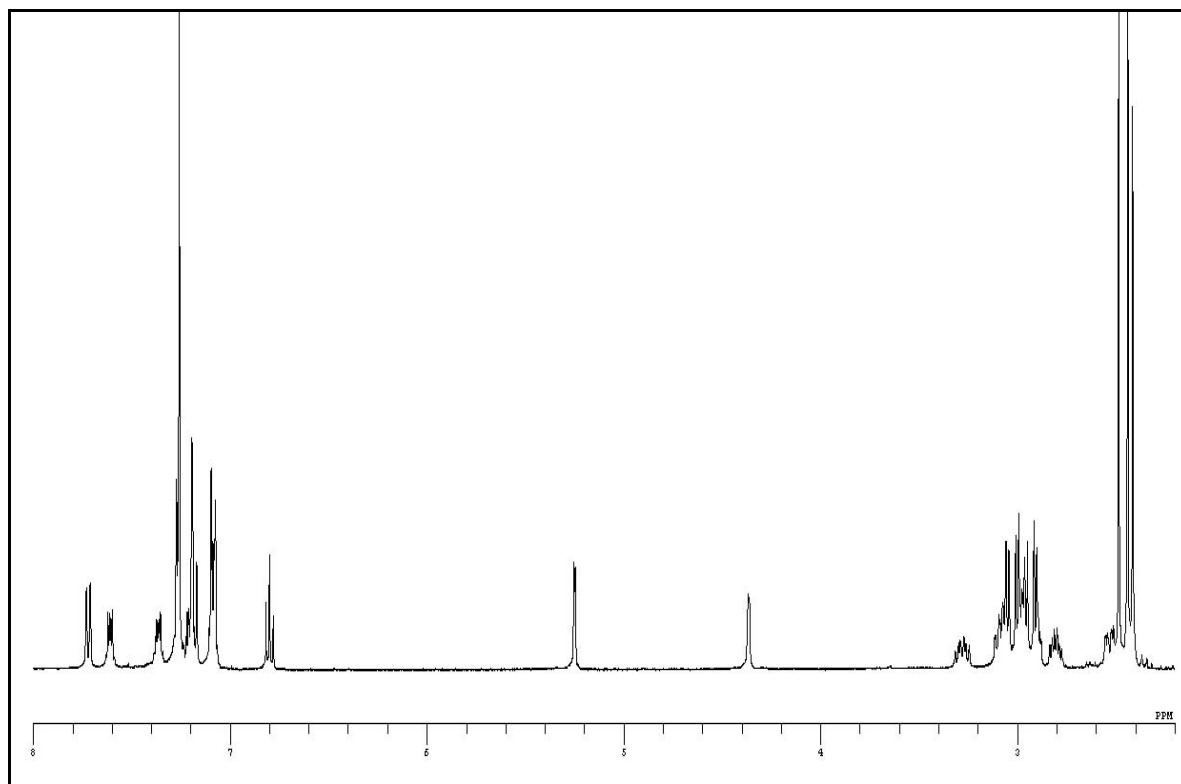


Chart 3. ^1H -NMR Spectra of Natural and Synthetic Psychotrimine (12)

^1H -NMR of Synthetic Psychotrimine (600MHz in CDCl_3 at rt)



^1H -NMR of Natural Psychotrimine (600MHz in CDCl_3 at rt)

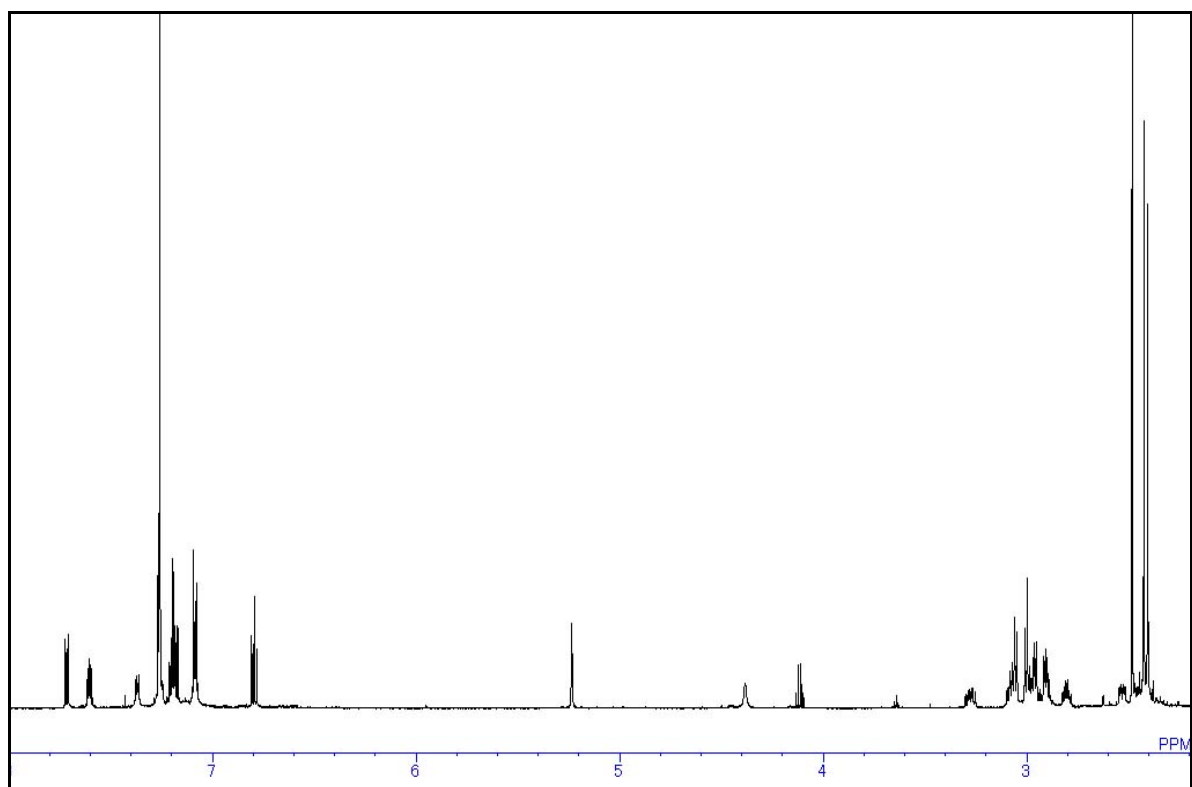
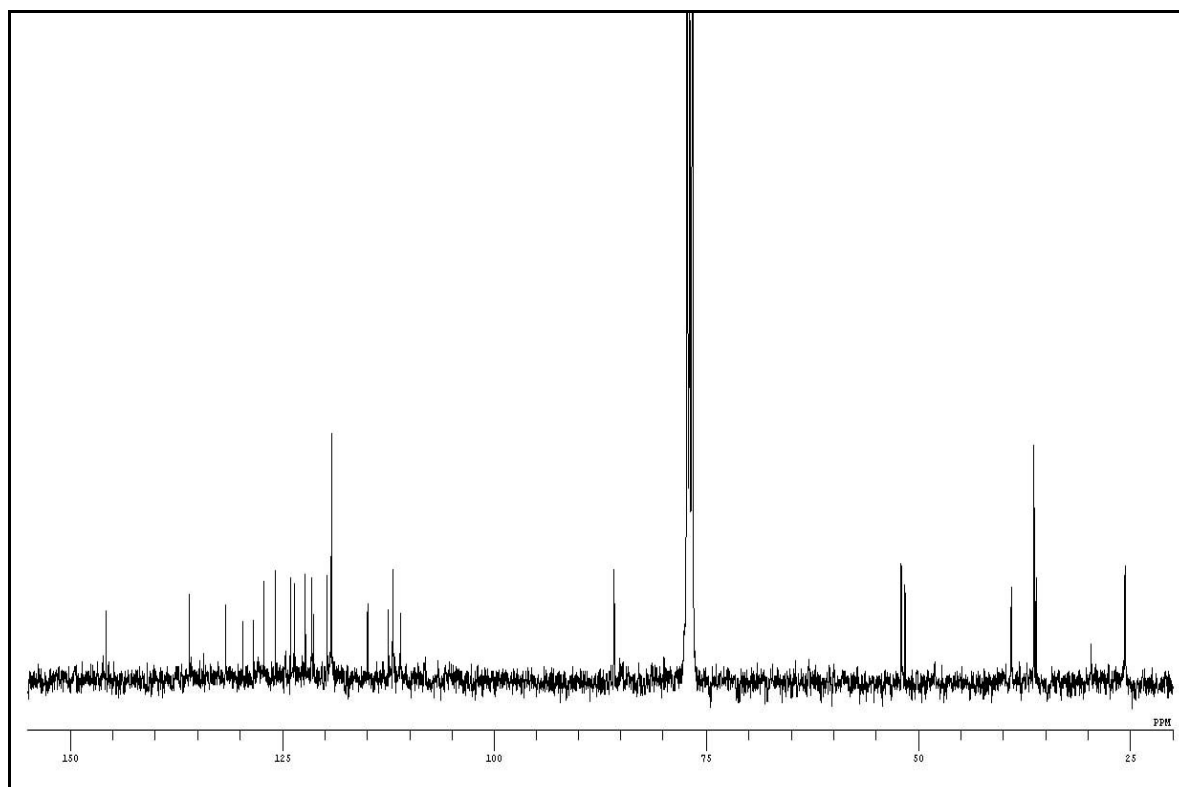
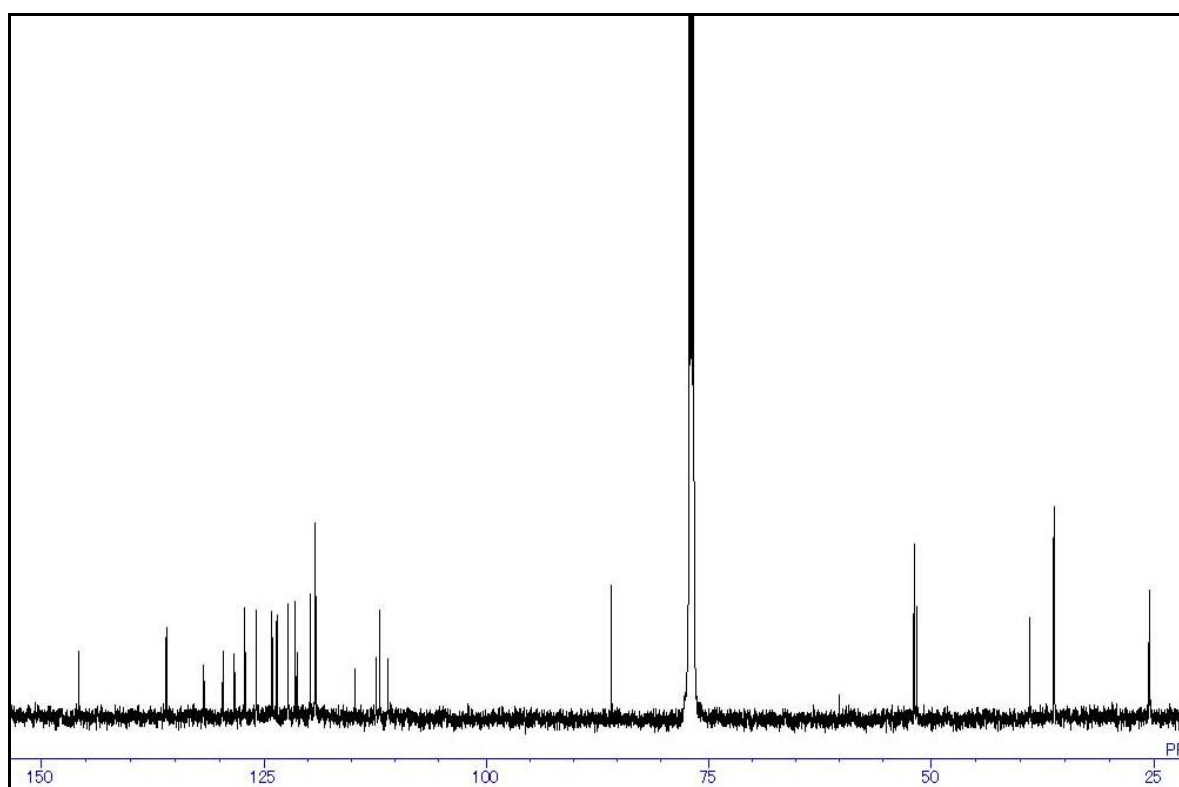


Chart 4. ^{13}C -NMR Spectra of Natural and Synthetic Psychotrimine (12)

^{13}C -NMR of Synthetic Psychotrimine (150MHz in CDCl_3 at rt)



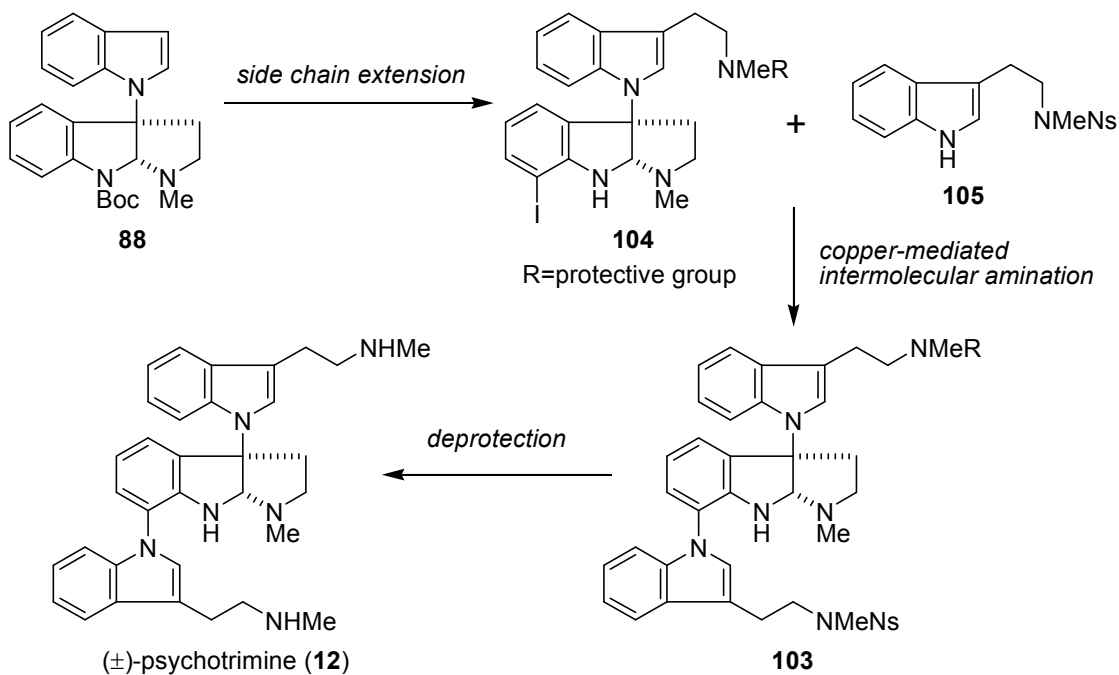
^{13}C -NMR of Natural Psychotrimine (150MHz in CDCl_3 at rt)



第三節 効率的な psychotrimine の全合成を目指した第二世代合成ルートの開発

前節にて述べたように、銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を鍵段階とした psychotrimine (**12**) の全合成を達成することができた。しかしながら、分子間アミノ化反応後のインドールβ位へ側鎖を導入する過程は、5段階で収率 12%と満足のできる結果ではなかった。そこで、より効率的な全合成を目指すと共に、次章にて述べる四量体型アルカロイド psychotetramine (**13**) の全合成へと発展可能な、新規合成計画を立案した (Scheme 42)。すなわち、第一世代合成ルートにて合成した中間体 **88** を用いて、分子間アミノ化反応の前に上部インドール環に側鎖を導入して **104** とする。その後、本基質とトリプタミン誘導体 **105** の分子間アミノ化反応を行うことで三量体 **103** とした後、psychotrimine (**12**) へと導くものである。

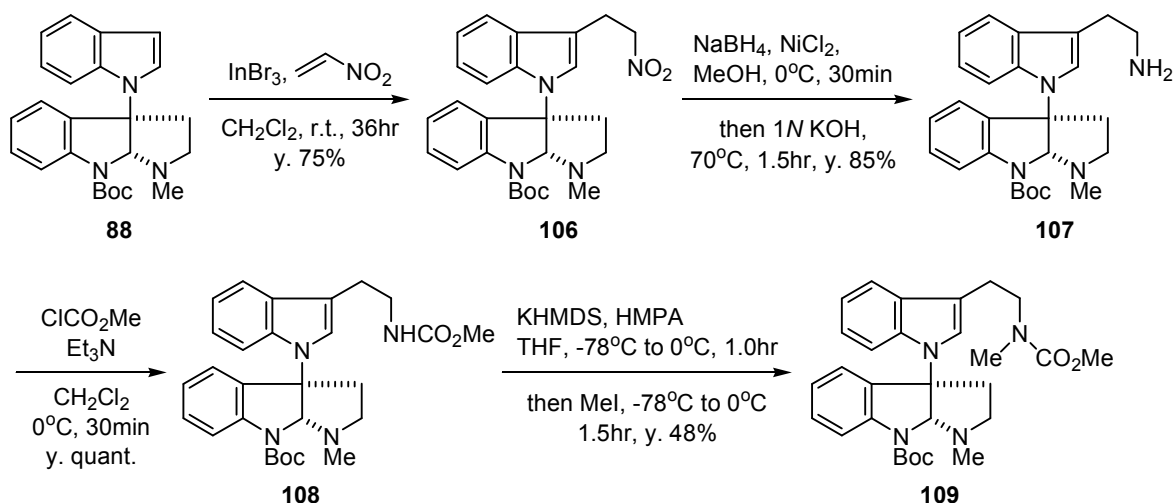
Scheme 42. Synthetic Plan for the Second Generation Synthesis



初めに、分子間アミノ化反応の基質であるヨウ素体 **104** の合成に着手した。まず、Boc 体 **88** のインドールβ位へ側鎖を導入するため、これまでと同様の InBr_3 , nitroethylene を用いた Michael 付加を行なったところ、目的の Michael 付加体 **106** を中程度の収率で得た (Scheme 43)。**106** は $^1\text{H-NMR}$ においてニトロ基α位およびβ位のシグナルをそれぞれ δ_{H} 4.62 (2H, t, 7.4), δ_{H} 3.43 (2H, t, 7.4)に観測したことから、目的の構造を有していることを確認した。続いて、**106** のニトロ基を NaBH_4 , NiCl により還元して一級アミン **107** へと導いた。**107** は EI-MS にて分子イオンピーク 322 (M^+)を示した。また、 $^1\text{H-NMR}$ においてニトロ基が還元されてアミンとなったことで、アミンのα位およびβ位のシグナル (δ_{H} 2.86~2.89, 2.98~3.02) が高磁場側へシフトしたことから、還元体であることを確認した。得られた **107** の一級アミンをメチルカルバメートにより保護した後、 KHMDs , HMPA , MeI を用いて処理すること

で、カルバメート窒素がメチル化された **109** を中程度の収率ながら得ることができた。**109** は EI-MS にて分子イオンピーク 504 (M^+) を示し、 $^1\text{H-NMR}$ において新たに生成したカルバメート窒素に結合したメチル基 (δ_{H} 2.92, 3H) およびメチルカルバメートのメチル基 (δ_{H} 3.62~3.71, 3H) を観測したことより、その構造を確認した。

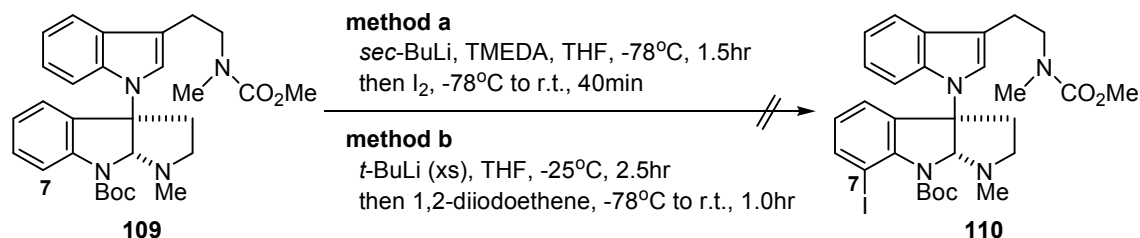
Scheme 43



オルトリチオ化の基質である **109** が得られたので、ピロリジノインドリン 7 位にヨウ素が導入された **110** の合成を行なった。まず、これまでと同じく **109** を THF 中 *sec*-BuLi, TMEDA によりオルトリチオ化した後に、ヨウ素を用いてトラップする条件を試みた (method a)。しかしながら、目的のヨウ素体 **110** は全く得られず、原料を回収するのみであった。次に、より塩基性の強い *t*-BuLi を用いて⁴⁴⁾行なった (method b)。すなわち THF 中-25°C条件下、**109** を過剰量の *t*-BuLi によりオルトリチオ化した後、1,2-diiodoethane を用いてヨウ素体へと導こうとしたが、やはり反応は進行せず原料を回収するのみであった。

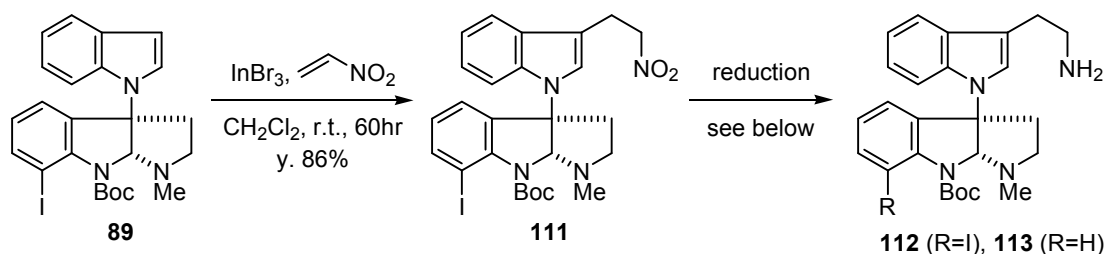
以上の結果より、カルバメート体 **109** のオルトリチオ化によるヨウ素体 **110** への変換は困難であると判断し、既にヨウ素が導入された **89** へ側鎖を導入する合成ルートへと変更することとした。

Scheme 44



そこで、ヨウ素体 **89** をこれまでと同様の Michael 付加の反応条件に付すことにより、Michael 付加体 **111** を良好な収率で得た (Scheme 45)。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 588 (M^+)を示し、IR において 1548cm^{-1} にニトロ基由来の吸収を示した。さらに、 $^1\text{H-NMR}$ にてニトロ基 α 位および β 位に相当するシグナルを δ_{H} 4.62 (2H, t, 7.3), δ_{H} 3.43 (2H, t, 7.4)にそれぞれ観測したことから、目的の Michael 付加体 **111** であることを確認した。続いて、ニトロ基の還元を試みた。まず、entry 1 にてこれまでと同様の NaBH_4 , NiCl_2 を用いた還元を行なったところ、複雑な生成物を与えるのみであった。そこで、還元剤を LiAlH_4 に変更したところ、ニトロ基の還元と共にヨウ素部分の還元も進行した **113** が高収率で得られてきた (entry 2)。entry 3 では更に還元剤を $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ へと変更して反応を行なったところ、低収率ながら目的の還元体 **112** を得ることができた。しかしながら、これ以上の収率改善ができなかったため、entry 4 以降では金属を用いた還元を検討することとした。そこで、 Zn (entry 4)⁴⁵⁾, SnCl_2 (entry 5)⁴⁶⁾, $\text{Fe-NH}_4\text{Cl}$ (entry 6)⁴⁷⁾ などを用いて還元を行なったものの、目的物を得ることはできなかった。しかし、entry 7 にて aq. EtOH-dioxane 中、鉄・酢酸を用いて加熱還流した場合⁴⁸⁾ にのみ、唯一 **112** を定量的に得ることに成功した。本化合物は、EI-MS にて分子イオンピーク 558 (M^+)を観測したことから、ヨウ素部分が還元されていないことを確認した。また、 $^1\text{H-NMR}$ において、ニトロ基 α 位および β 位のプロトン (δ_{H} 4.62, 3.43) が、還元されたことにより δ_{H} 2.99 (2H, t, 6.6), δ_{H} 2.85 (2H, t, 6.7)へと高磁場側にシフトしたことから、目的物 **112** であることを確認した。

Scheme 45

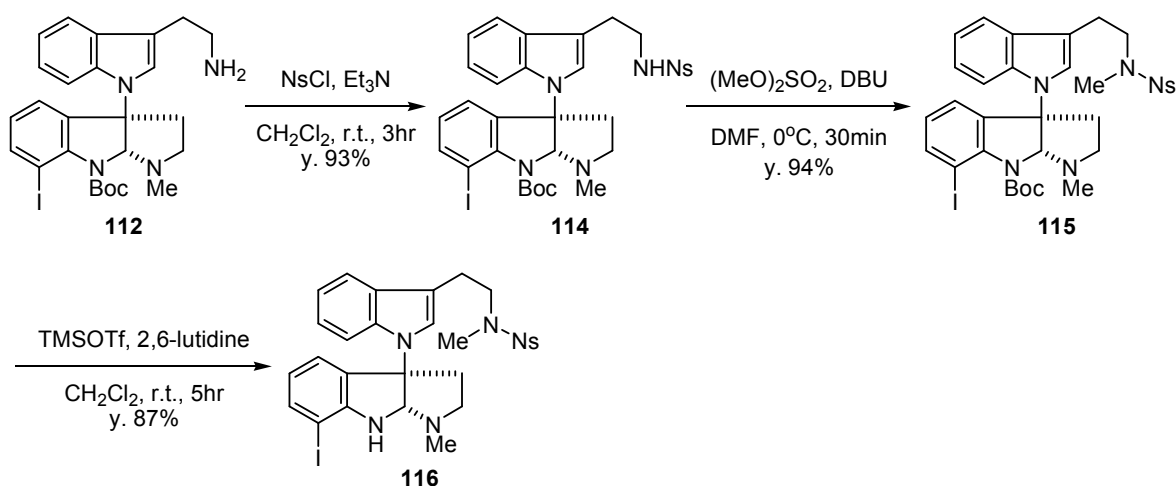


entry	reagent	solvent	temp.	time	result
1	NaBH_4 , NiCl_2	MeOH	0°C	20min	decomp.
2	LiAlH_4	THF	0°C	2.5hr	113 : 89%
3	NaBH_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$	THF	reflux	10hr	112 : 11%
4	Zn dust, AcOH	THF	r.t.	12hr	113 : quant.
5	$\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	AcOEt	reflux	18hr	N.R.
6	Fe powder, aq. NH_4Cl	toluene	reflux	16hr	N.R.
7	Fe powder, AcOH	aq. EtOH-dioxane	reflux	1.5hr	112 : quant.

次に、得られた還元体 **112** を分子間アミノ化反応の基質 **116** へと導いた (Scheme 46)。まず、**112** の一級アミンを NsCl , Et_3N を用いて保護することにより、Ns アミド **114** とした。次に、**114** を DMF 中 DBU, ジメチル硫酸を用いたメチル化の条件⁴⁹⁾ に付すことで、高収率にて Ns アミドへメチル基を導入した。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 758

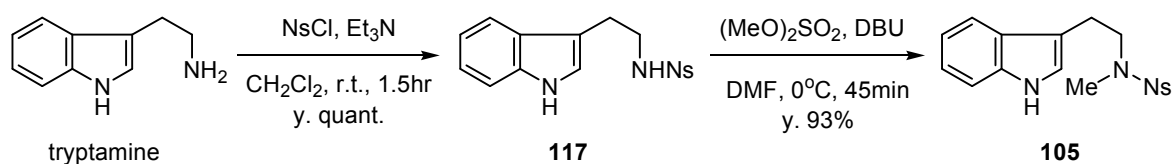
$[M+H]^+$ を示し、IR にて Ns 基由来のスルホンアミドの吸収を 1337cm^{-1} , 1154cm^{-1} に観測した。また、 $^1\text{H-NMR}$ において Ns アミドと結合したメチル基のシグナルを新たに δ_{H} 2.96 (3H, s) に観測したことから、その構造を確認した。最後に **115** の Boc 基を TMSOTf, 2,6-lutidine を用いて脱保護することで、分子間アミノ化の基質であるヨウ素体 **116** とした。本化合物は FAB-MS にて分子イオンピーク $658 [M+H]^+$ を示し、IR において Boc 基のカルボニルに由来する吸収が消失し、脱保護されたことにより生じたアミンの吸収を 3377cm^{-1} に観測したことより、その構造を確認した。

Scheme 46



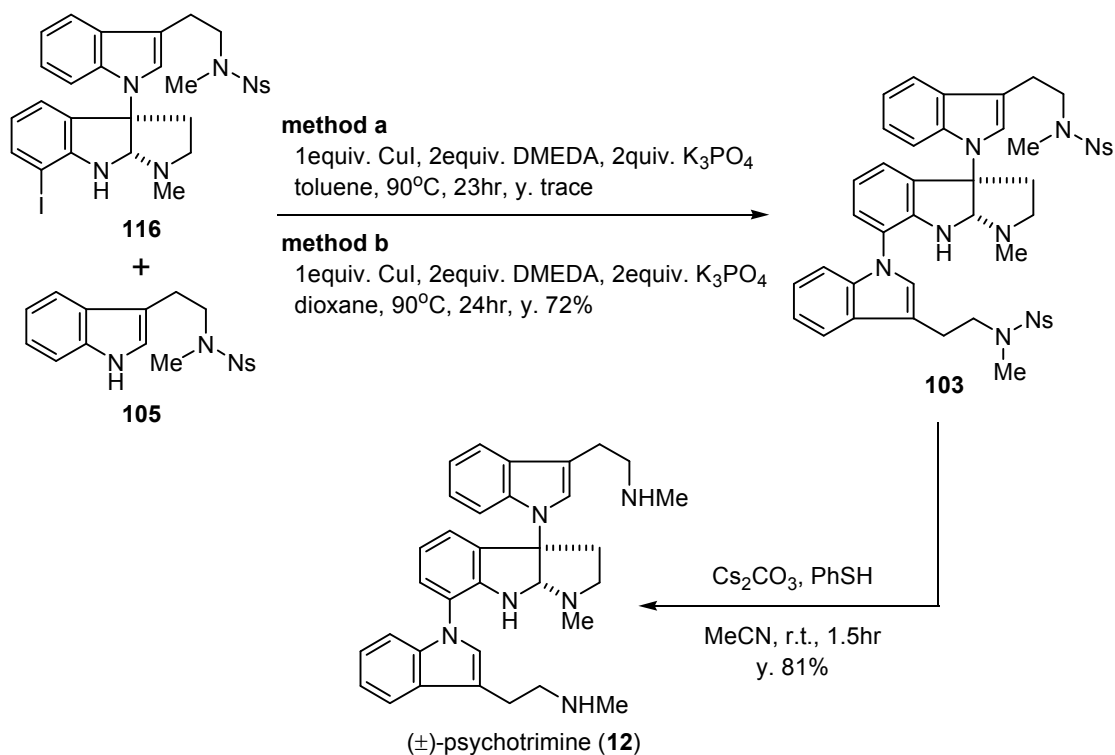
続いて、分子間アミノ化のもう一方の基質である、トリプタミン誘導体 **105** の合成を行った (Scheme 47)。まず、tryptamine の脂肪族窒素を Ns 基にて保護することで、Ns アミド **117** とした。続いて、**117** に対して既に述べた Ns アミドのメチル化の反応条件⁴⁹⁾を適用し、トリプタミン誘導体 **105** を高収率で得た。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 359 (M^+)を示し、IR にてスルホンアミドの吸収を 1339cm^{-1} , 1159cm^{-1} に観測した。また、 $^1\text{H-NMR}$ において Ns アミドと結合したメチル基のシグナルを δ_{H} 2.97 (3H, s) に観測したことから、その構造を確認した。

Scheme 47



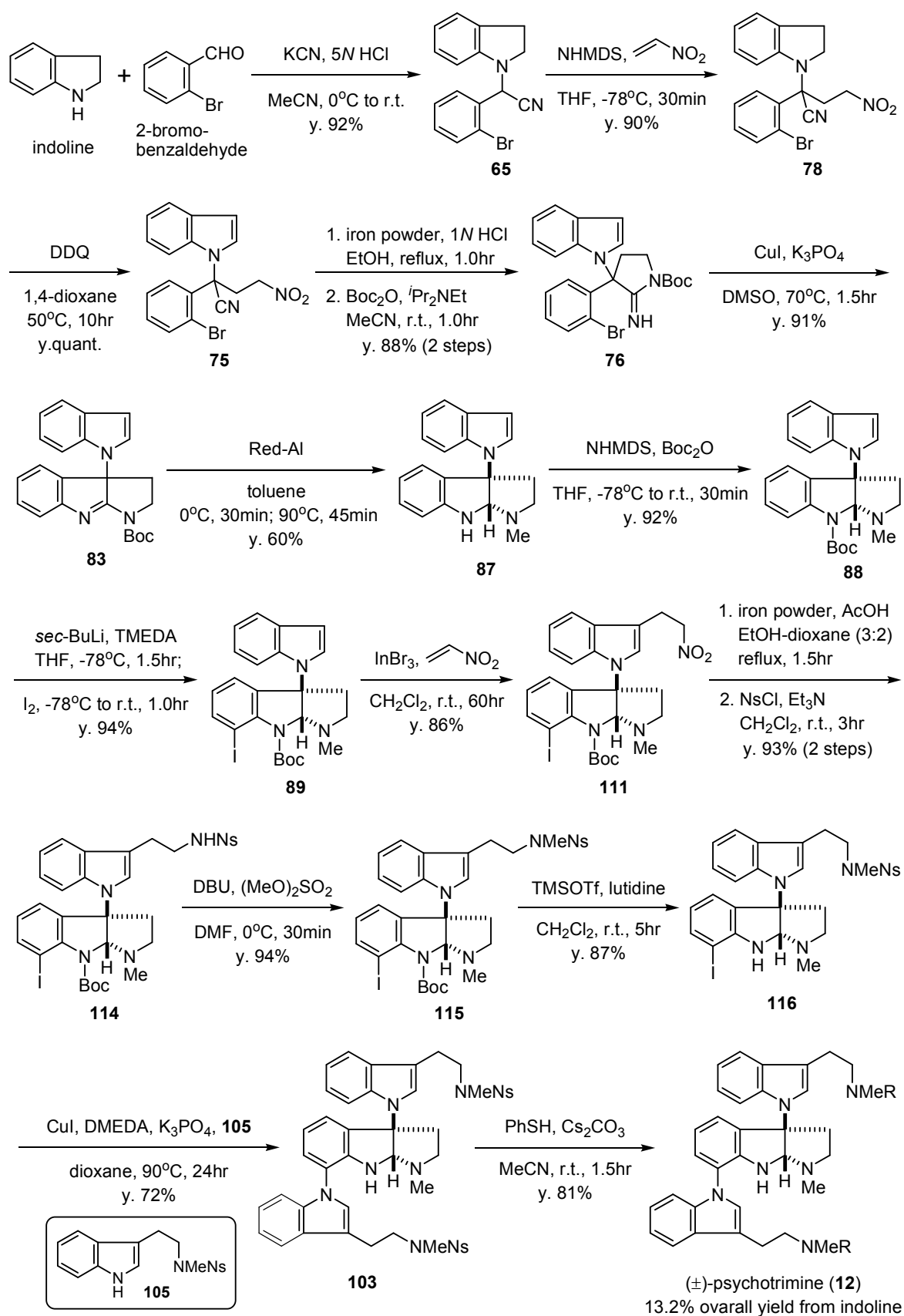
以上により、ヨウ素体 **116** およびトリプタミン誘導体 **105** が合成できたので、鍵反応である銅を用いた分子間アミノ化反応を行うこととした (Scheme 48)。初めに、**116** と **105** をこれまでと同様の分子間アミノ化反応の条件に付したところ、反応はほとんど進行せず、望みの三量体 **103** は痕跡量得られるのみであった (method a)。この原因として、トリプタミン誘導体 **105** の toluene に対する溶解度が非常に低いために、反応が進行していないことが考えられた。そこで、反応溶媒をより極性が高く、溶解性も高い dioxane へと変更して反応を行ったところ、収率は大幅に向上し、72%で目的の三量体 **103** を得ることができた (method b)。得られた **103** は、第一世代合成ルートにて既に合成した標品と比較することで、その構造を確認した。また、本化合物は既に(±)-psychotrimine (**12**)へと導けることが明らかとなっていることから、ここに第二世代合成ルートによる全合成を達成した⁴³⁾。

Scheme 48



以上、筆者は indoline および 2-bromobenzaldehyde を出発物質とした、(±)-psychotrimine (**12**) の第二世代合成ルートの開発に成功した (次頁, Scheme 49)。本合成ルートにより **12** は 16 段階、総収率 13.2% で得られ、第一世代合成ルートでは 16 段階で 4.3% であった総収率を大幅に改善することができた。

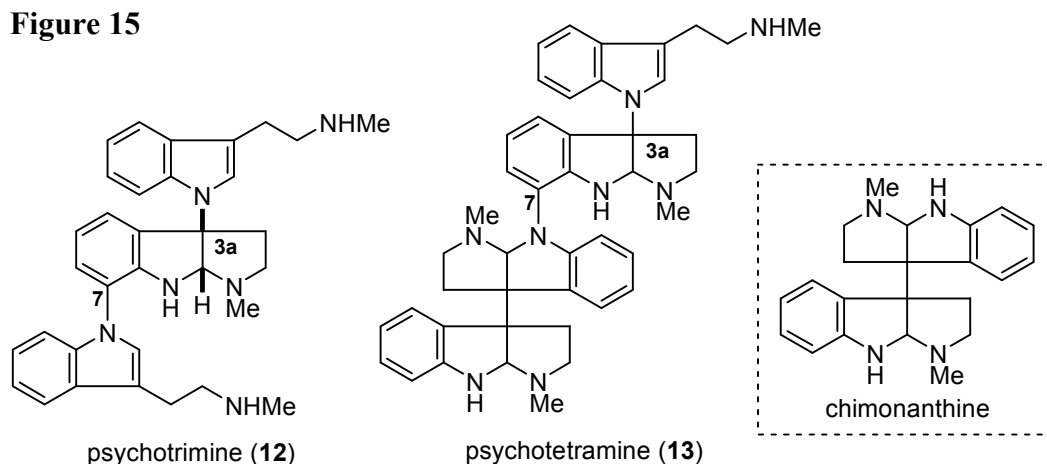
Scheme 49. Second Generation Synthesis of (±)-Psychotrimine (**12**)



第三章 新規四量体型アルカロイド psychotetramine の全合成研究

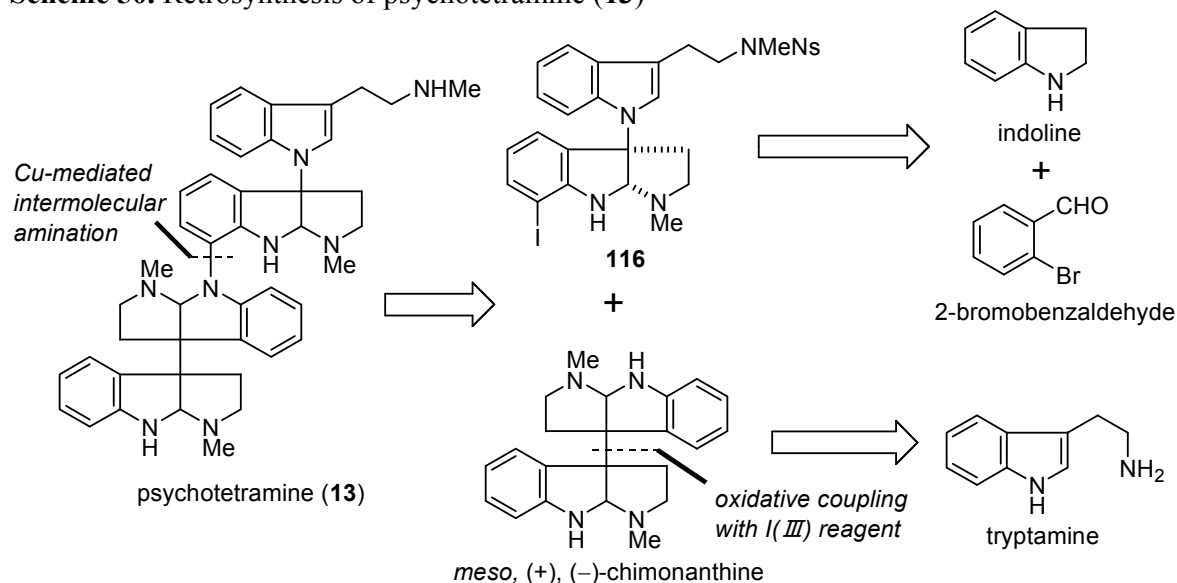
序論にて述べたように、新規アルカロイド psychotetramine (**13**) は 1D-NMR, 2D-NMR および MS を含むスペクトルデータの詳細な解析により、Figure 15 に示した四量体構造を有することが提唱されている^{11a)}。本アルカロイドは psychotrimine (**12**) と同様に、ピロリジノインドリン 3a 位とインドール窒素が結合した上部二量体フラグメントを有しているが、7 位に既知天然物である chimonanthine が結合している点が異なっている。Chimonanthine は (+) 体、(-) 体、*meso* 体の全ての異性体が天然に存在しているが、スペクトル解析ではいずれが結合しているかは明らかになっていない。そこで、**13** の平面構造並びに立体化学を明らかとすべく、全合成研究に着手した。

Figure 15



Psychotetramine (**13**) の全合成を開始するにあたり、psychotrimine (**12**) の第二世代合成ルートを活かした合成計画を立案した (Scheme 50)。

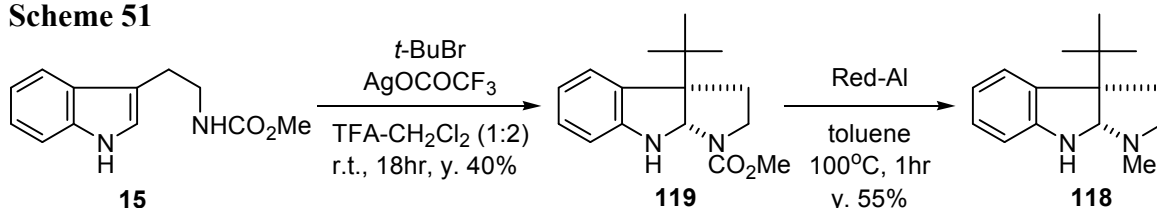
Scheme 50. Retrosynthesis of psychotetramine (**13**)



すなわち、psychoteramine (**13**) の全ての可能な立体異性体の合成に対応するため、下部 chimonanthine ユニットは合成の最終段階にて銅を用いた分子間アミノ化反応により導入することとした。なお、その前駆体となるヨウ素体には、psychotrimine (**12**) の第二世代合成ルートで用いた中間体 **116** を用いることとし、**12** と同じ合成ルートでの全合成を目指すこととした。また、chimonanthine ユニットについては、第一章にて既に述べた超原子価ヨウ素試薬を用いたトリプタミン誘導体の酸化的二量化反応により合成することとした。しかしながら、本合成ルートの最終段階におけるヨウ素体とアニリン窒素を有する基質間での銅による分子間アミノ化反応は、ほとんど報告されていないことから、モデル実験により本反応が可能であるか検討することとした。

まず、モデル化合物の合成を行なった (Scheme 51)。モデル化合物にはアニリン窒素有し、且つピロリジノインドリン 3a 位に嵩高い置換基である *t*-Bu 基を有する **118** を用いることとし、tryptamine より 3 段階にて合成した。すなわち、tryptamine より既に合成したカルバメート **15** を、CH₂Cl₂ 中 TFA 存在下 *t*-BuBr, AgOCOCF₃ で処理することにより、インドールβ位でのアルキル化が進行した後、閉環して生成するピロリジノインドリン誘導体 **119** が中程度の収率で得られた。本化合物は FAB-MS にて分子イオンピーク 274 [M]⁺ を示し、UV よりピロリジノインドリン骨格に特徴的な吸収がみられた。更に、¹H 及び ¹³C-NMR において *t*-Bu 基のシグナルを δ_H 0.98, δ_C 26.0 に、8a 位のアミナルに由来するシグナルを δ_H 5.24~5.29, δ_C 78.3 に観測したことから、その構造を確認した。次に、**119** のカルバメートを Red-Al[®] を用いて還元することで、モデル化合物 **118** へと導いた。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 230 (M⁺) を示し、IR にてカルバメートに由来する吸収が消失した。また、¹H, ¹³C-NMR においてメチルカルバメートに由来するシグナルが消失し、新たに脂肪族窒素と結合したメチル基のシグナルを δ_H 2.42 (3H, s), δ_C 37.3 に観測したことから、その構造を確認した。

Scheme 51



続いて、モデル化合物 **118** を用いた分子間アミノ化反応について検討を行った (Table 6)。反応に用いる銅としては CuI, 溶媒は dioxane に固定し、その他のリガンド、塩基について検討を行うこととした。また、ヨウ素体には最も単純な構造を有する iodobenzene を用いることとした。

まず、entry 1, 2 にてジアミンリガンド **L1** を用いて反応を行ったところ、望みのカップリング体 **120** は全く得られず、リガンドの窒素上で分子間アミノ化が進行した副生成物 **121** が得られるのみであった。この結果より、本反応におけるアニリン窒素の反応性は、脂肪

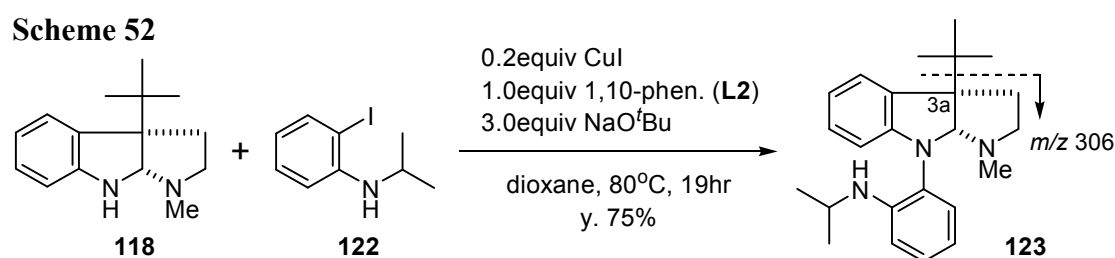
族窒素よりも低いことが明らかとなった。そこで、この副反応を抑制するため、entry 3 以降ではヨウ素体と反応することのない、ピリジン型のジアミンリガンド **L2** を用いることとした。リガンドを **L2** に変更し、塩基を Cs_2CO_3 とした entry 3 では、副生成物 **121** の生成は押さえられたものの、目的物 **120** は得られなかった。しかし、entry 4 において塩基を NaO^tBu に変更したところ、40%と低収率ながら目的のカップリング体 **120** を得ることに成功した。そこで、更なる収率の向上を目指して1当量の CuI を用いて反応を行ったが、収率の改善には至らなかった (entry 5)。つづいて、塩基の当量について検討を行ったところ、本反応では塩基の当量が非常に重要な要因であることが明らかとなり、 NaO^tBu を3当量用いた entry 6 では82%と高収率でカップリング体 **120** が得ることに成功した。なお、 NaO^tBu を3当量使用した場合には、 CuI を0.1当量まで低減しても収率に大きな低下は見られなかった (entry 7, 8)。本反応により得られた **120** は、EI-MS にて分子イオンピーク 306 (M^+) を観測し、IR においてアニリン窒素に由来する吸収が消失した。更に、 $^1\text{H-NMR}$ においてもアニリンプロトンのシグナルが消失し、芳香族プロトンが 9H 分観測されたことから、アニリン窒素上で分子間アミノ化反応が起こり、フェニル基が導入された **120** であることを確認した。以上のように、筆者はこれまで報告例がほとんど無かったアニリン誘導体を基質とした、触媒的な分子間アミノ化反応の条件を見出すことに成功した。

Table 6. Copper Mediated Intermolecular Amination Using Aniline Substrate

<p>118 + iodobenzene (1.1 equiv) $\xrightarrow[\text{see table}]{\text{CuI, ligand, base, dioxane, 80}^\circ\text{C, 18-21hr}}$ 120</p>				
entry	CuI (eq)	ligand (eq)	base (eq)	result (%)
1	1.0	L1 : 2.0	Cs_2CO_3 : 3.0	120 : — (121 : 18)
2	1.0	L1 : 2.0	NaO^tBu : 3.0	120 : 44 (121 : 30)
3	1.0	L2 : 2.0	Cs_2CO_3 : 1.5	N.R.
4	0.2	L2 : 1.0	NaO^tBu : 1.5	120 : 40
5	1.0	L2 : 2.0	NaO^tBu : 1.5	120 : 24
6	1.0	L2 : 2.0	NaO^tBu : 3.0	120 : 82
7	0.2	L2 : 1.0	NaO^tBu : 3.0	120 : 98
8	0.1	L2 : 0.2	NaO^tBu : 3.0	120 : 92

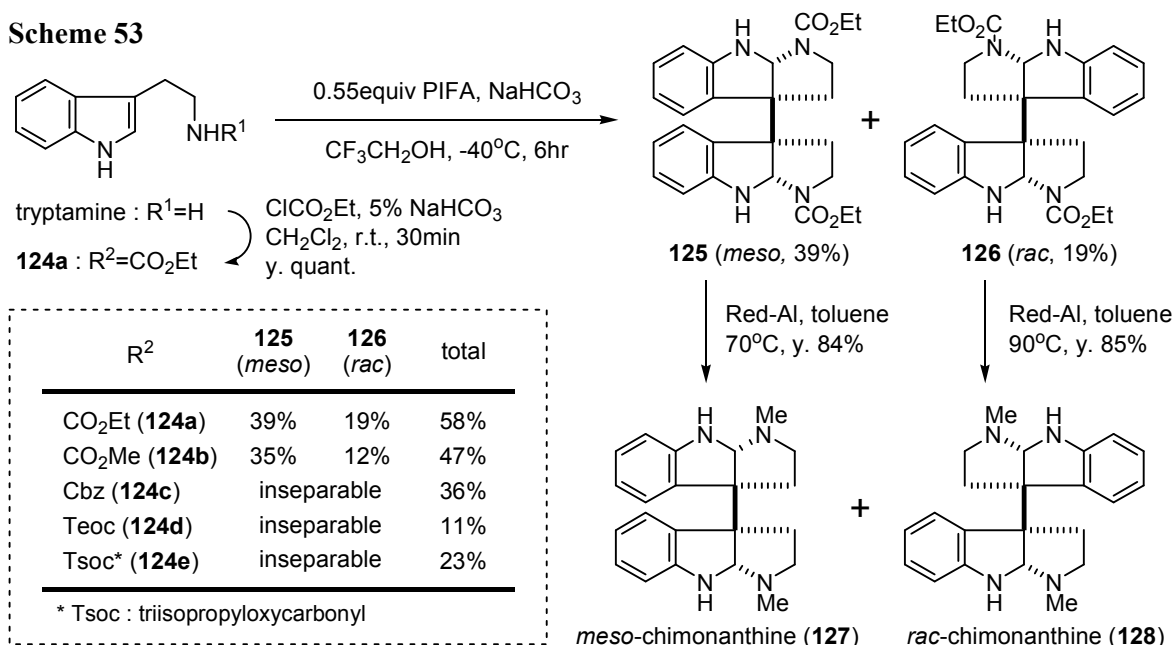
L1 : <i>trans</i> -cyclohexanediamine 	L2 : 1,10-phenanthroline 	121
--------------------------------------------------	-------------------------------------	----------------

次に、本反応条件を分子内にアニリン窒素を有するヨウ素体 **122** に対して適用した (Scheme 52)。その結果、分子間アミノ化は速やかに進行し、カップリング体 **123** を 75% と良好な収率にて得ることができた。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 363 (M^+) を示し、3a 位の炭素-炭素結合が壊裂したフラグメントピーク (m/z : 306) を観測した。また、 ^1H -NMR において *t*-Bu 基および *i*-Pr 基由来のメチルシグナルを δ_{H} 1.03 (9H, s), δ_{H} 1.19 (6H, d, 6.3) に観測したことから、目的のカップリング体であることを確認した。以上のモデル実験の結果より、アニリン窒素上での分子間アミノ化は可能であることが明らかとなったため、実際の基質を用いた分子間アミノ化反応を行うこととした。そこで、反応に用いるメソ体及びラセミ体の chimonanthine の合成に取り掛かった。



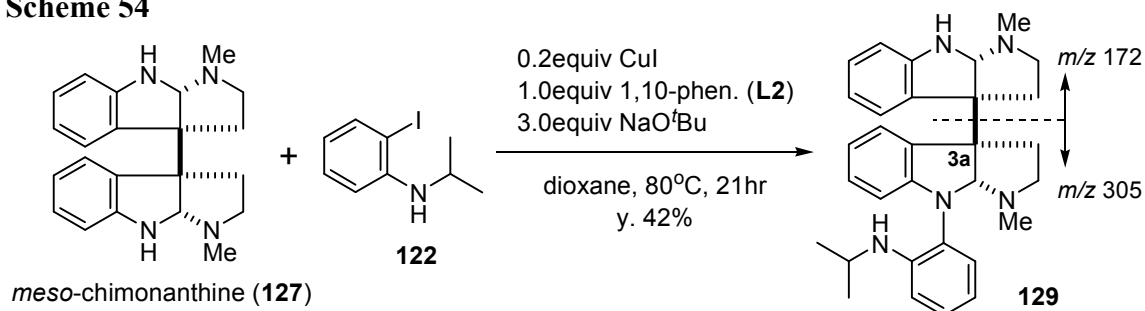
初めに、tryptamine の脂肪族窒素を ClCO_2Et により保護することで、カルバメート体 **124a** を定量的に得た (Scheme 53)。続いて、**124a** を $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中 0.5 当量の PIFA を用いた酸化的二量化反応の条件に付したところ、メソ体 **125** が 39%、ラセミ体 **126** が 19% と中程度の収率で得られてきた。**125** 及び **126** は EI-MS にて分子イオンピーク 462 (M^+) を示し、UV においてピロリジノインドリン骨格に特徴的な吸収を示した。また、 ^1H , ^{13}C -NMR において 3a 位四級炭素および 8a 位アミナールに由来するシグナルが観測されたことより、それぞれの構造を確認した。なお、本反応においてカルバメート体 **124b~124e** を基質として用いると、カップリング反応は進行するものの生成する二量体の溶解性が低い (**124b**)、もしくはジアステレオマーの分離が困難である (**124c~124e**) という結果が得られており、保護基として CO_2Et 基を用いた場合 (**124a**) にもっとも良い結果が得られている。次に、得られた二量体 **125**, **126** のカルバメートを Red-Al[®] を用いて還元することで、*meso*-chimonanthine (**127**) および *rac*-chimonanthine (**128**) へとそれぞれ導いた。得られた **127** および **128** は、 ^1H -NMR においてカルバメートが還元されて生成したメチル基のシグナル (**127**: δ_{H} 2.44, **128**: δ_{H} 2.31) を確認すると共に、天然より得られた標品と比較することで、目的物であることを確認した。

Scheme 53



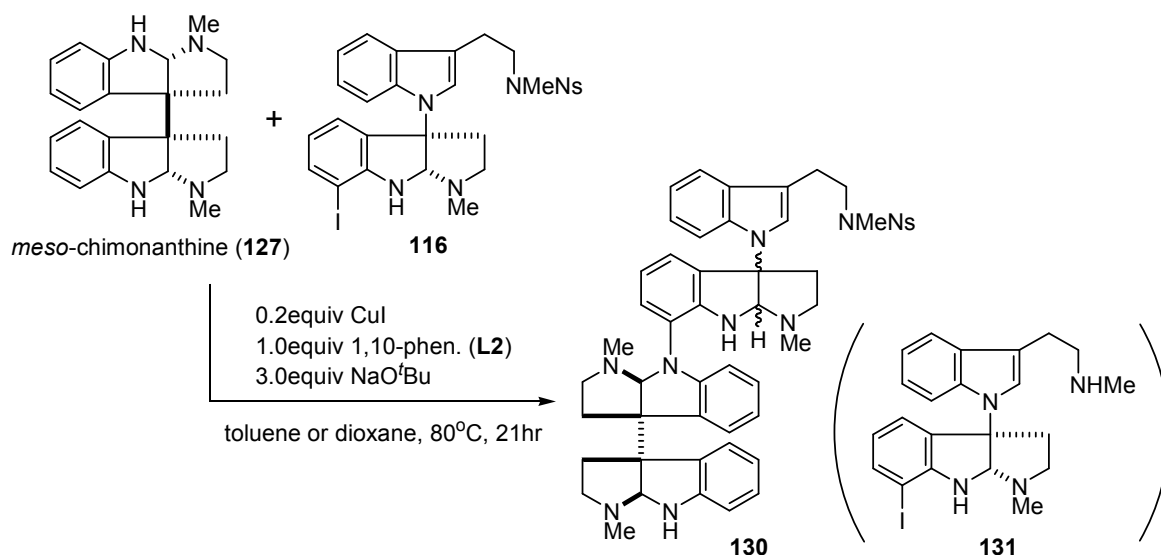
meso-Chimonanthine (**127**) は立体的に非常に嵩高いため、立体障害により反応が進行しにくいことが予想される。そこで、まず実際の基質を用いて分子間アミノ化反応を試みる前に、既に反応が進行することが明らかとなっているヨウ素体 **122** を用いて、分子間アミノ化が進行するかどうかを確認した。**127** と **122** に対し、先のモデル実験にて見出した条件を適用したところ、目的のカップリング体 **129** が 42%の収率で得られてきた (Scheme 54)。本化合物は EI-MS にて分子イオンピーク 479 (M⁺) を示し、更にピロリジノインドリン 3a 位同士の結合が壊裂した特徴的なフラグメントピーク (*m/z* : 305, 172) を観測した。また、¹H-NMR において *i*-Pr 基由来のメチルプロトンおよびメチンプロトンのシグナルを δ_H 1.15~1.21 (6H, m), 3.65 (1H, m)に観測したことから、目的物であることを確認した。今回、収率が低かった原因として、予想していた通り **127** が立体的に混み合っていることが考えられる。しかしながら、本化合物を基質とした分子間アミノ化反応は可能であることが分かったので、実際のヨウ素体である **116** を用いて反応を行うこととした。

Scheme 54



meso-Chimonanthine (**127**) とヨウ素体 **116** を、これまでと同様の分子間アミノ化反応の条件に付したところ、予想に反して望みの四量体 **130** は全く得られず、ヨウ素体 **116** の Ns 基が外れた脱 Ns 体 **131** が 16% の収率で得られるのみであった (Scheme 55)。**131** は $^1\text{H-NMR}$ において Ns 基に由来するシグナルが消失し、Ns アミドに結合していたメチル基 (δ_{H} 2.97) が δ_{H} 2.43 に高磁場シフトしたことから、脱 Ns 体であると推定した。今回、四量体が得られなかった原因として、既に述べた *meso*-chimonanthine (**127**) の嵩高さと共に、ヨウ素体自身の嵩高さも影響していると考えられる。また、NaO^tBu を塩基として用いると、Ns 基が脱保護されてしまうという副反応の存在が明らかとなった。そこで、本反応条件での検討は一時中断することとし、Ns 基が脱保護されず、且つ立体的に混み合った基質にも適用可能な条件を探すこととした。

Scheme 55



最近 Buchwald らは、立体的に混み合ったイミダゾール誘導体とヨウ素体の分子間アミノ化反応において、より電子豊富な 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (**L3**) をリガンドとして用いると、高収率で反応が進行することを報告している (Scheme 56)⁵⁰⁾。その理由として、**L3** は強力な電子供与性を有するため、触媒サイクル中の仮想中間体 **IV** を安定化することができ、その結果カップリング反応が円滑に進行すると説明されている (Figure 16)。そこで、本反応条件が先の **127** と **116** の分子間アミノ化の系にも有効ではないかと考え、検討を行うこととした。

Scheme 56

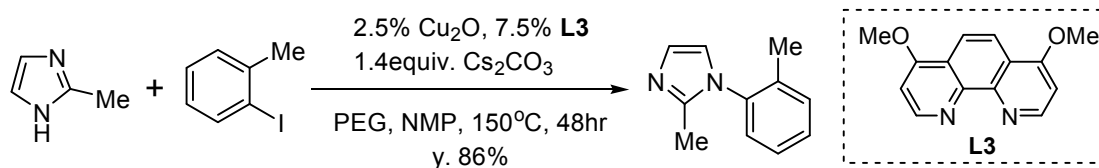
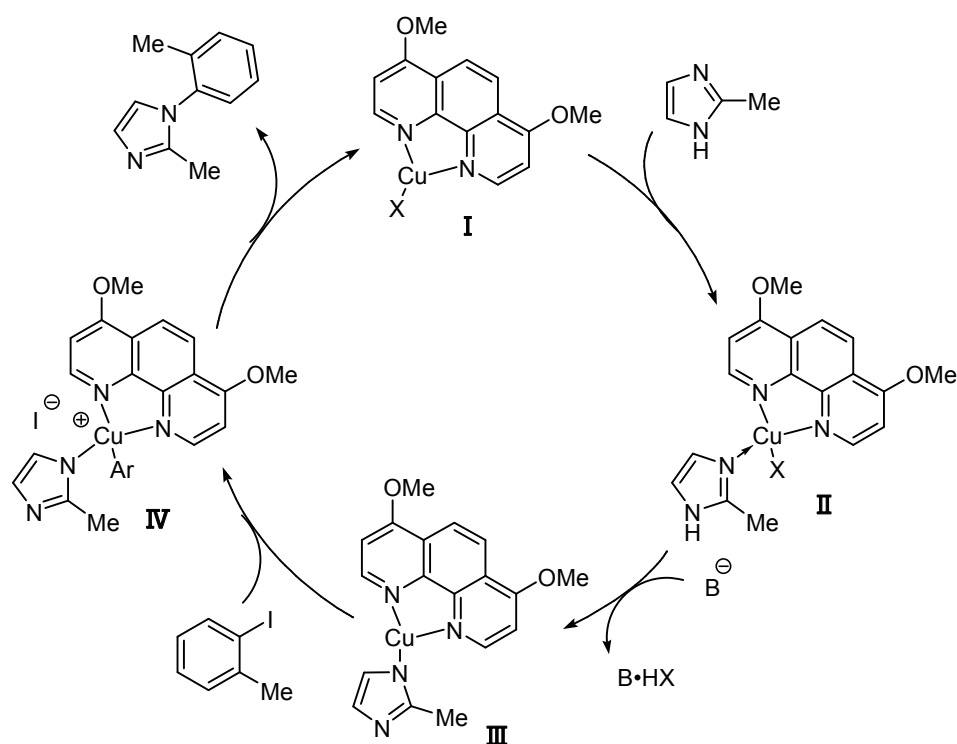
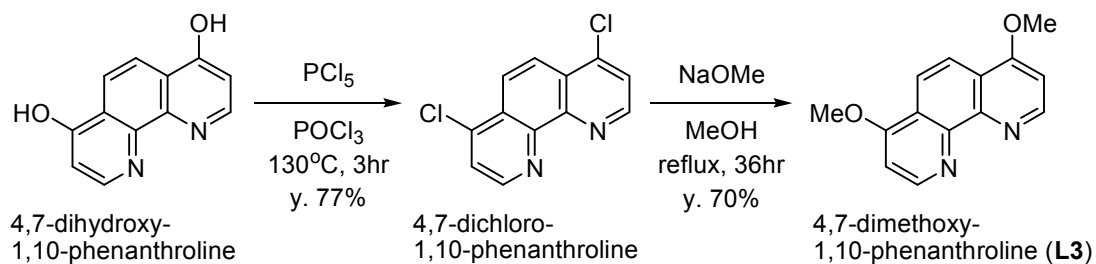


Figure 16. Possible Catalytic Cycle



まず、リガンド **L3** の合成を行なった (Scheme 57)。4,7-Dihydroxy-1,10-phenanthroline を POCl_3 中、 PCl_5 を用いて塩素化⁵¹⁾ することで、目的の 4,7-dichloro-1,10-phenanthroline を 77% の収率で得た。次に、本化合物を MeOH 中 NaOMe を用いて処理することで、4 位、7 位がメトキシ基に置き換わった 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (**L3**) へと 70% の収率で導いた。このようにして合成した **L3** は、 $^1\text{H-NMR}$ において δ_{H} 4.10 にメトキシ基に由来する 6H 分のシグナルが観測され、さらに文献記載のデータ⁵⁰⁾ と一致したことから、目的の構造を有していることを確認した。

Scheme 57

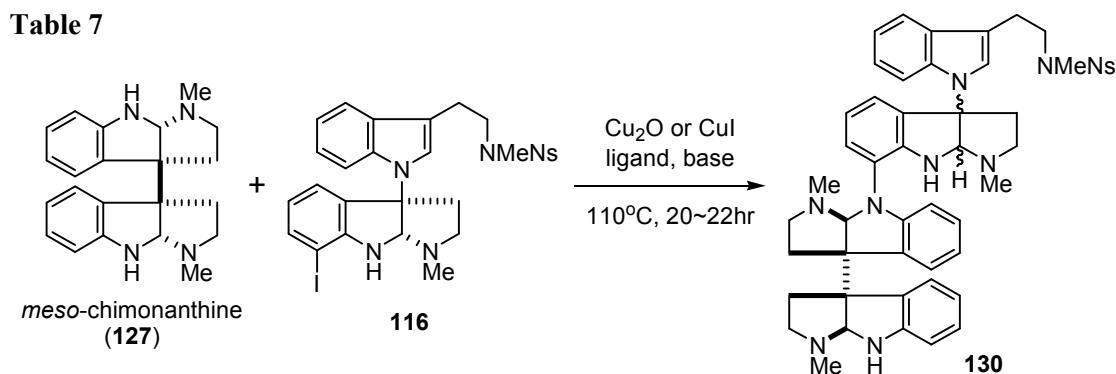


次に、得られたリガンド **L3** を用いて、*meso*-chimonanthine (**127**) とヨウ素体 **116** の分子間アミノ化反応を行った (Table 7)。まず、entry 1 にて Buchwald らの反応条件を適用したところ、望みの四量体 **130** のジアステレオマー混合物が 17% 得られると共に、**116** のヨウ素素が外れた **132** が四量体と同程度の収率で得られてきた (entry 1)。次に、entry 2 では塩基

を 3 当量に増量して反応を行ったが、収率を改善することはできなかった。また、脱ヨウ素体 **132** も依然として観測された。そこで、この副反応を抑制するため、更なる条件検討を行なうこととした。entry 3 では、これまでも良い結果を与えていた K_3PO_4 を塩基として用いたが、反応は全く進行せず原料を回収するのみであった。つづいて、entry 4 では溶媒を DMF に変更し、用いる銅も CuI としたところ、四量体 **130** のジアステレオマー混合物を 18%の収率で得ることができた。また、本反応条件下では脱ヨウ素体 **132** がほとんど観測されなかったことから、entry 1 よりも優れた条件であると考えている。また、リガンドを **L2** とした entry 5 では収率が低下していることから、**L3** は本反応系においても有効であることが示唆された。

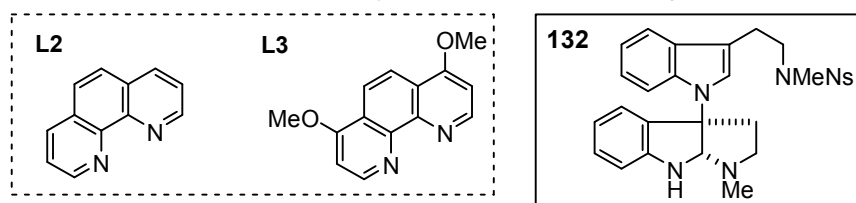
本反応により得られた **130** は、FAB-MS にて分子イオンピーク 876 $[M+H]^+$ を観測したことから、四量体構造を有していることが明らかとなった。また、 1H -NMR において δ_H 4~6ppm にかけてアニリン及びアミナールに由来するプロトンが観測されたことより、ピロリジノインドリン骨格を有していることが示唆された。さらに、 δ_H 7.88 に Ns 基の芳香環に特徴的なシグナル、 δ_H 2.4 付近に脂肪族窒素と結合したメチル基のシグナル、また、 δ_H 2.9 に Ns アミドと結合したメチル基のシグナルを確認したことから、本化合物は望みの四量体構造を有していると推定した。しかしながら、本化合物の NMR スペクトルは非常にブロードニングしていること、またジアステレオマー混合物であるために解析が困難であることから、今後更なる解析が必要であると考えている。

Table 7

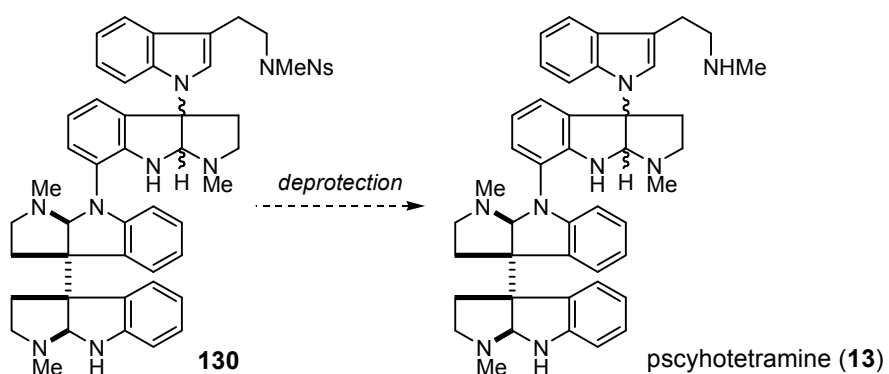


entry	copper (eq)	ligand ^a (eq)	base (eq)	solvent ^b	additive	result (%)
1	Cu_2O : 0.3	L3 : 0.9	CS_2CO_3 : 1.4	NMP	PEG ^c	130 : 17 (132 : 20)
2	Cu_2O : 0.3	L3 : 0.9	CS_2CO_3 : 3.0	NMP	PEG ^c	130 : 10
3	Cu_2O : 0.3	L3 : 0.9	K_3PO_4 : 1.5	NMP	PEG ^c	N.R.
4	CuI : 1.0	L3 : 2.0	K_3PO_4 : 3.0	DMF	—	130 : 18
5	CuI : 0.5	L2 : 1.0	K_3PO_4 : 3.0	DMF	—	130 : 7

^a **L2** : 1,10-phenanthroline, **L3** : 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline. ^b degassed solvent. ^c 200mg/mol.



以上、第二章にて述べた psychotrimine (**12**) の第二世代合成ルートの鍵中間体 **116** と *meso*-chimonanthine (**127**) を基質とした、銅を用いた分子間アミノ化反応により、四量体 **130** を低収率ながら得ることに成功した。また、本合成過程において、アニリン誘導体を用いた新しいタイプの分子間アミノ化反応を見出すことができた。今後は、更なる収率の向上を目指して反応条件の詳細な検討を行うと共に、得られた四量体 **130** のジアステレオマーの分離および天然型化合物への変換を行なう予定である。



結語

Pyrrolidinoindoline 型アルカロイドは天然に広く存在する化合物であり、その多くが様々な生物活性を有している。その中でも分子内に複数の pyrrolidinoindoline 骨格を有する polypyrrolidinoindoline アルカロイドには、オピオイド受容体を介した鎮痛活性を始めとした様々な生物活性が見出されており、医薬品創製のためのシード分子として期待が持たれている。今回、筆者は当研究室にて単離した多量体型 pyrrolidinoindoline アルカロイド類の構造決定を目的とした全合成研究を行い、以下のような知見を得た。

第一章では、非対称な二量体骨格を有するアルカロイド(-)-chimonanthidine の短段階でのラセミ体全合成を達成し、その構造が正しいことを証明した。その際、鍵となる二量体骨格の構築には、当研究室にて確立した超原子価ヨウ素試薬を用いたトリプタミン誘導体の酸化的二量化反応を適用し、本反応が非対称な二量体骨格を有する化合物類の全合成にも応用可能であることを明らかにした。また、近年単離報告された二量体型アルカロイドである isochimonanthine を、chimonanthidine の合成中間体から導いたものの文献値と一致せず、スペクトルデータを再度解析することにより、いわゆる isochimonanthine は (+)-chimonanthine と meso-chimonanthine の混合物であることを明らかにした。

第二章では、インドール及びピロリジノインドリンユニットを分子内に併せ持つ三量体型アルカロイド psychotrimine の合成を行なった。第二章前半では、鍵段階として計画したトリプタミン誘導体とヒドロキシインドール誘導体の酸触媒下でのカップリング反応を行ない、望みのカップリング体は得られなかったものの、五量体型アルカロイド psychopentamine の部分構造を有するカップリング体を得ることができた。今後、本反応の条件の最適化および全合成への応用が期待される。第二章後半では、indoline と 2-bromobenzaldehyde を出発物質とし、銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を鍵段階とした全合成研究を行い、初の全合成を達成すると共にスペクトル解析により提出されていた構造が正しいことを証明した。その過程において、アミジン誘導体を基質とした新しいタイプの分子間アミノ化反応を見出し、3a 位に窒素原子を有するピロリジノインドリン誘導体の合成法の開発に成功した。

第三章では、新規四量体型アルカロイド psychotetramine の合成研究を行なった。四量体骨格構築を目的としたモデル実験において、これまで報告例の少なかったアニリン誘導体を基質とした銅触媒による分子間アミノ化反応を見出すことに成功した。さらに、本反応条件を改良して実際の基質に用いることで、psychotetramine の全ての炭素骨格を有する四量体型化合物の合成に成功した。

実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

$^1\text{H-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (600MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-500 (500MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-400 (400MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (400MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (150MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-500 (125MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-400 (100MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (100MHz)

$^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ は共に TMS を内部基準として測定し (CDCl_3)、化学シフトを δ (ppm) で示した。なお、その他の溶媒を用いた場合は以下に示すピークを内部標準とした。
 $\text{Acetone-}d_6$ (^1H : δ 2.04 ppm, ^{13}C : δ 29.8 ppm), CD_3OD (^1H : δ 3.30 ppm, ^{13}C : δ 49.0 ppm), $\text{Pyridine-}d_5$ (^1H : δ 8.71 ppm, ^{13}C : δ 149.9 ppm), $\text{DMSO-}d_6$ (^1H : δ 2.49 ppm, ^{13}C : δ 39.5 ppm).

EI-MS	: 日本電子 (JEOL) JMS-GC-mate
FAB-MS	: 日本電子 (JEOL) JMS-HX110
	: 日本電子 (JEOL) JMS-AX500
HR-FABMS	: 日本電子 (JEOL) JMS-HX110
UV	: 日本分光 (JASCO) V-560
IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
比旋光度	: 日本分光 (JASCO) P-1020
m.p.	: Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631A (hot plate)
	: YAMATO Melting Point Apparatus Model MP-21 (capillary)
SiO_2	: 関東化学 Silicagel 60 (70-230mesh) : Open Column
	: 関東化学 Silica gel 60N (球状・中性) : Flash Column
	: Merck Silicagel 60 F ₂₅₄ : TLC
$\text{SiO}_2\text{-NH}$: FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. NH : TLC
	: FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.
	Chromatorex NH-DM1020 (100-200mesh) : Open Column
MPLC	: System ; Kusano KU-1 (UV detector)
	; Kusano Micro pump KPW-20 (pump)
	; Hitachi L-4000 (UV-detector)
	; L-6000 (pump)
	; 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)

； 日本分光 (JASCO) PU-2080 Plus (pump)
MPLC : Column; Kusano C.I.G. Pre-packed column silicagel
CPS-HS-221-05 ϕ 22mm \times 100mm
； Yamazen ULTRA PACK
NH-40 μ m, 60 Å ϕ 11mm \times 300mm
X 線結晶解析 : Rigaku R-Axis II C

反応および精製に用いた溶媒は、使用前に全て蒸留した。また、以下に示した溶媒および試薬は、下記の操作により乾燥し、特に記載が無い限り乾燥した溶媒を用いた。

CH₂Cl₂, Et₃N, TMEDA (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine) : CaH₂ 上で蒸留した。

Et₂O, THF : Na-benzophenone 上で蒸留した。

MeOH : 用時調製した Mg(OMe)₂ による脱水後、蒸留した。

Toluene, Xylenes : MgSO₄ で脱水後、Na 上で蒸留した。

DMSO, DMF, acetone : MS4 Å で脱水後、蒸留した。

1,4-dioxane : CaCl₂ で脱水後、Na/benzophenone を用いて蒸留した。

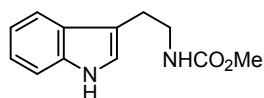
2,2,2-trifluoroethanol : CaCl₂ で脱水後、乾燥剤を用いずに蒸留した。

TLC 発色試薬には、a) I₂, b) リンモリブデン酸溶液, c) 1% *p*-anisaldehyde 溶液, d) 硫酸セリウム溶液, e) Hanessian 染色液を使用し、b)~e)については TLC プレートに溶液に浸したのち、スポットが確認できるまでホットプレート上で加熱した。

第一章付属実験

第一節 *rac*-Chimonanthidine の合成に関する実験

N_b-carbomethoxytryptamine (15) の合成



Ar 雰囲気下、tryptamine (10.0 g, 62.5 mmol) を CH₂Cl₂ (80 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した。この溶液に NaOH aq. (NaOH : 5.1 g, H₂O : 30 mL) を加えた後、ClCOOCH₃ (1.0 eq., 4.8 mL, 62.5 mmol) を滴下して 45 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、有機層を分取する。更に水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を Et₂O より再結晶を行い、**15** を無色板状結晶として 9.72 g (71%) 得た。

N_b-carbomethoxytryptamine (15)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.97 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8), 3.52 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.76 (1H, br), 7.02 (1H, s), 7.12 (1H, dd, *J*=7.5, 7.5), 7.20 (1H, dd, *J*=7.1, 7.1), 7.37 (1H, d, *J*=8.1), 7.60 (1H, d, *J*=7.9), 8.01 (1H, br-s)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 25.7 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 41.2 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 52.0 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 112.6, 118.6, 119.3, 122.0, 122.1, 127.2, 136.3, 157.1 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃)

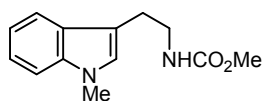
EI-MS *m/z* (%) : 218 (M⁺, 48), 143 (63), 130 (100)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 282, 228

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 3399, 1687

m.p. (capillary) : 80-81°C (Et₂O)

N_a-methyl-*N_b*-carbomethoxytryptamine (19) の合成



Ar 雰囲気下、**15** (101.4 mg, 0.465 mmol) を dry DMF (1 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した。この溶液に NaH (1.5 eq, 27.6 mg, 0.698 mmol) を少しずつ加え、10 分撹拌した。さらに CH₃I (1.5 eq, 42.7 μL, 0.698 mmol) を滴下して 70 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、有機層を分取する。更に水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1:2) にて精製し、**19** を無色油状物質として 88.5 mg (82%) 得た。得られた目的物は AcOEt より再結晶を行った。

N_a-methyl-*N_b*-carbomethoxytryptamine (19)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.95 (2H, dd, *J*=6.6, 6.6), 3.49 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.75 (1H, br), 6.88 (1H, s), 7.11 (1H, ddd, *J*=8.1, 8.1, 1.2), 7.22 (1H, m), 7.29 (1H, d, *J*=8.1), 7.59 (1H, d, *J*=8.1)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 25.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$), 32.6 (Na-CH_3), 41.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$)

52.0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$), 109.2, 111.3, 118.8, 118.9, 121.7, 126.8, 127.7, 137.1, 157.0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$)

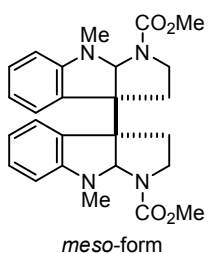
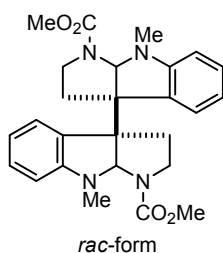
EI-MS m/z (%) : 232 (M^+ , 45), 157 (40), 144 (100)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 289.5, 225.5

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 3335, 1691

m.p. (capillary) : 96-98 $^\circ\text{C}$ (AcOEt)

PIFA を用いた酸化的二量化反応による *rac* 体 **20** 及び *meso* 体 **21** の合成



Ar 雰囲気下、**19** (500.0 mg, 2.16 mmol) を $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (5.0 mL) に溶解させ、-40 $^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液に PIFA (0.5 eq., 462.4 mg, 1.08 mmol) を加え、22.5 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO_3 aq. に注ぎ、 CHCl_3 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2

open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40:60), MPLC (SiO_2 , AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて順次精製し、*rac* 体 **20** を無色油状物質として 39.1mg (8%)、*meso* 体 **21** を無色油状物質として 95.4mg (19%) 得ると同時に 107.9mg (22%) の原料 **19** を回収した。

rac 体 **20**

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz, VT 50 $^\circ\text{C}$)

δ 2.01 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.83-2.95 (4H, m), 3.65 (6H, s, Na-CH_3), 5.08-5.24 (2H, br, $-\text{NaCHN}b-$), 6.32 (2H, d, $J=7.9$), 6.61 (2H, dd-like, $J=7.1, 7.1$), 7.07-7.11 (4H, m)

EI-MS m/z (%) : 462 (M^+ , 12), 231 (41), 144 (100)

meso 体 **21**

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz, VT 50 $^\circ\text{C}$)

δ 2.16-2.02 (2H, m), 2.62-2.72 (4H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 3.73 (6H, s, Na-CH_3), 5.11-5.26 (2H, br, $-\text{NaCHN}b-$), 6.31 (2H, d, $J=7.9$), 6.41-6.52 (4H, m), 7.08 (2H, dd, $J=7.9, 7.9$)

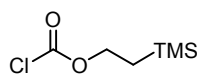
EI-MS m/z (%) : 462 (M^+ , 32), 231 (82), 144 (100)

PrSH, *n*-BuLi による **20** の部分的脱保護の試み

Ar 雰囲気下、0 $^\circ\text{C}$ にて HMPA (0.5 mL) に *n*-PrSH (1.0 eq, 3.7 μL , 0.0407 mmol), *n*-BuLi (1.0 eq, 25.4 μL , 0.0407 mmol, 1.6 M solution in hexane) を順次加え、10 分攪拌した。この溶液に **20** (18.8 mg, 0.0407 mmol) を加え、室温に戻した後 2 時間攪拌した。さらに、50 $^\circ\text{C}$ にて 14 時間攪拌後、*n*-PrSH (1.0 eq, 3.7 μL , 0.0407 mmol), *n*-BuLi (1.0 eq, 25.4 μL , 0.0407 mmol, 1.6 M solution in hexane) を追加して 100 $^\circ\text{C}$ で 21 時間攪拌した。反応液を H_2O で希釈後、 CHCl_3

抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50:50) で精製し、原料 **20** を 10.0mg (53%) 回収した。

2-trimethylsilylethyl carbonochloridate (Teoc-Cl) の調製



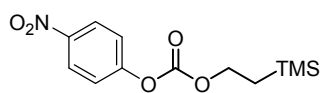
室温下、CCl₄ (11 mL), pyridine (0.11 mL) 中に TCF (trichloromethyl chloroformate, 3.20 mL, 26.5 mmol) を滴下し、30 分撹拌した。生成した phosgene を N₂ ガスにより流出させ、Acetone/dry ice により冷却・トラップした。得られた phosgene 液に -20 °C にて 2-trimethylsilylethanol (3.03 mL, 1.0 eq., 26.5 mmol) を滴下、1 時間撹拌した。反応液を減圧蒸留により精製 (41 °C/10 mmHg) し、Teoc-Cl を無色油状物質として 2.14g (50%) 得た。

Teoc-Cl

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.04 (9H, s, -Si(CH₃)₃), 1.11 (2H, m, -CH₂CH₂OC(=O)Cl), 4.39 (2H, m, -CH₂OC(=O)Cl)

2-trimethylsilylethyl 4-nitrophenyl carbonate (Teoc-carbonate) の調製



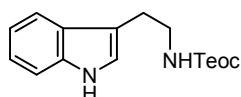
Ar 雰囲気下、室温にて 4-nitrophenyl chloroformate (3.44 g, 0.017 mmol) を CH₂Cl₂ (25 mL) に溶解させた。この溶液に 2-trimethylsilylethanol (2.4 mL, 1.0 eq., 0.017 mmol) と pyridine (1.5 mL) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.5 mL) をゆっくりと滴下した。室温にて 2 時間撹拌後、反応液を 1N HCl aq で中和し、CHCl₃ にて 3 回抽出した。合わせた有機層を Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去することにより Teoc-carbonate を 4.69g (98%) 得た。得られた Teoc-carbonate は特に精製をせず、次の反応に用いた。

Teoc-carbonate

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.09 (9H, s, -Si(CH₃)₃), 1.14-1.18 (2H, m, CH₂Si(CH₃)₃), 4.36-4.40 (2H, m, -CH₂CH₂Si(CH₃)₃), 7.37 (2H, d, *J*=9.3, aromatic protons), 8.28 (2H, d, *J*=9.4, aromatic protons)

N_b-2-trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) tryptamine (22) の合成



Ar 雰囲気下、tryptamine (1.30 g, 8.11 mmol) を CH₂Cl₂ (16 mL) に懸濁させ、1N NaOH aq. (5.9 mL) を加えて -20 °C に冷却した。この溶液に Teoc-Cl (1.8 mL, 1.2 eq., 9.73 mmol) を滴下して 30 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 10:90) にて精製し、**22** を無色油状物質として 2.20g (90%) 得た。また、目的物は AcOEt-*n*-Hex で再結晶を行い、無色針状結晶を得た。

***N*_b-Teoc tryptamine (22)**

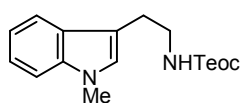
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.03 (9H, s, -Si(CH₃)₃), 0.96 (2H, m, -CH₂Si(CH₃)₃), 2.97 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8), 3.52 (2H, br-d, *J*=6.4), 4.15 (2H, dd, *J*=7.9, 7.9, -NCOOCH₂), 4.70(1H, br, *Nb*-H), 7.04 (1H, s), 7.12 (1H, dd, *J*=7.3, 7.2), 7.20 (1H, dd, *J*=8.1, 7.1), 7.37 (1H, d, *J*=8.2), 7.61 (1H, d, *J*=7.9), 8.06 (1H, br, *Na*-H)

EI-MS *m/z* (%) : 304 (*M*⁺, 67), 144 (90), 130 (100)

m.p. (hot plate) : 74~75°C (AcOEt-*n*-Hex)

***N*_a-methyl-*N*_b-Teoc tryptamine (23)の合成**



Ar 雰囲気下、**22** (2.2 g, 7.24 mmol) を dry DMF (31.0 mL) に溶解させ -20 °C に冷却後、NaH (377.0 mg, 1.3 eq, 9.41 mmol, 60% purity) を徐々に加え 10 分撹拌した。この溶液に iodomethane (0.6 mL, 1.3 eq., 9.41 mmol) を滴下し、更に 1 時間撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (Acetone/*n*-hexane = 1:2) にて精製し、**23** を無色油状物質として 2.16g (94%) 得た。

***N*_a-methyl-*N*_b-Teoc tryptamine (23)**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.03 (9H, s, -Si(CH₃)₃), 0.96 (2H, m, -CH₂Si(CH₃)₃), 2.95 (2H, dd, *J*=6.8, 6.8), 3.49 (2H, br-d, *J*=6.4), 3.75 (3H, s, *Na*-CH₃), 4.15 (2H, dd, *J*=8.4, 8.4, -NHCOOCH₂-), 4.69(1H, br, *Nb*-H), 6.88 (1H, s), 7.11 (1H, ddd, *J*=7.9, 7.9, 1.1), 7.23 (1H, ddd, *J*=7.0, 7.0, 1.1), 7.30 (1H, d, *J*=8.2), 7.59 (1H, d, *J*=8.1)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ -1.5 (-Si(CH₃)₃), 17.7 (-CH₂Si(CH₃)₃), 25.7 (-CH₂CH₂NHCOO-), 32.5 (*Na*-CH₃), 41.3 (-CH₂CH₂NHCOO-), 62.8 (-COOCH₂-), 109.2, 111.4, 118.9, 121.7, 126.8, 127.7, 130.7, 156.7 (-NHCOO-)

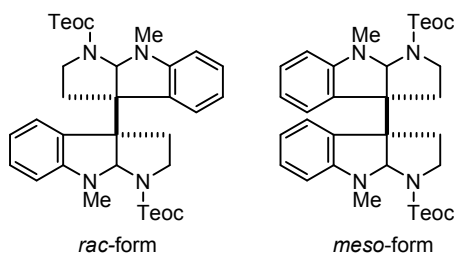
EI-MS *m/z* (%) : 318 (*M*⁺, 32), 157 (100), 144 (69), 73 (26)

HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ Si [<i>M</i>] ⁺	318.1764
found	318.1755

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 289.5, 225.5, 205.5

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) : 3341, 2951, 1698, 1250, 740

PIFA を用いた酸化的二量化反応による *rac* 体 **24** 及び *meso* 体 **25** の合成



Ar 雰囲気下、**23** (988.2 mg, 3.11 mmol) を CF₃CH₂OH (12.5 mL) に溶解させ、-40 °C に冷却した。この溶液に PIFA (668.7 mg, 0.5 eq., 1.56 mmol) を 1 時間おきに 3 回に分けて加え、その後 8 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. に注ぎ、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (Acetone/*n*-hexane = 5:95), MPLC (SiO₂, Acetone/*n*-hexane = 7:93) にて順次精製し、*rac* 体 **24** を無色油状物質として 208.9mg (21%), *meso* 体 **25** を無色油状物質として 158.5mg (16%) 得ると同時に 47.6mg (5%) の原料 **23** を回収した。

rac 体 **24**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT 50°C)

δ 0.06 (18H, s, -Si(CH₃)₃), 0.96 (4H, br, -CH₂Si(CH₃)₃), 2.01 (2H, dd, *J*=12.5, 5.5), 2.32 (2H, m), 2.82 (2H, br), 2.94 (6H, br, Na-CH₃), 3.78-3.88 (2H, br), 4.14 (4H, m), 5.14-5.28 (2H, br, -NaCH₂Nb-), 6.31 (2H, d, *J*=7.6), 6.59 (2H, dd, *J*=7.1, 7.1), 7.06 (4H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ -1.5 (-COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 17.8 (-COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 32.1 (br, C-3), 33.6 (N₈-CH₃), 45.0 (C-2), 61.5 (br, -COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 63.3 (C-3a), 83.8 (br, C-8a), 105.7, 116.8, 124.0, 129.0, 129.1, 151.9 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a), 155.0 (br, -COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃)

EI-MS *m/z* (%): 634 (M⁺, 11), 318 (7), 144 (57), 73 (100)

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd. for C₃₄H₅₀N₄O₄Si₂ [M]⁺ 634.3371

found 634.3315

UV (MeOH) λ_{max} (nm): 310.0, 253.5, 208.5

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹): 2955, 1687, 766

meso 体 **25**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT 50°C)

δ 0.05 (18H, s, -Si(CH₃)₃), 1.02 (4H, br, -CH₂Si(CH₃)₃), 2.16-2.20 (4H, m), 2.71 (6H, br, Na-CH₃), 2.87-2.98 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, br), 4.21 (4H, br), 5.17-5.28 (2H, br, -NaCH₂Nb-), 6.31 (2H, d, *J*=8.1), 6.52 (4H, m), 7.08 (2H, dd, *J*=7.6, 7.6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

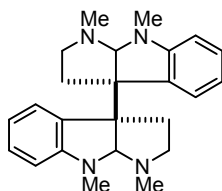
δ -1.5 (-COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 17.9 (-COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 33.1 (N₈-CH₃), 34.7 (br, C-3), 45.1 (C-2), 61.7 (br, -COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 63.5 (C-3a), 83.4 (br, C-8a), 106.4, 117.1, 123.7, 129.1, 129.6, 152.5 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a), 155.3 (br, -COOCH₂CH₂Si(CH₃)₃)

EI-MS *m/z* (%): 634 (M⁺, 25), 318 (10), 144 (65), 73 (100)

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd. for C₃₄H₅₀N₄O₄Si₂ [M]⁺ 634.3371

found

634.3380

UV (MeOH) λ_{\max} (nm) : 309.5, 253.0, 208.0IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2952, 1700, 746**rac 体 24 のカルバメートの還元による rac-folicanthine の合成**

Ar 雰囲気下、**24** (16.3 mg, 0.026 mmol) を dry toluene (3.0 mL) に溶解させた。この溶液に Red-Al (10 eq., 80 μ L, 0.26 mmol, 65% solution in toluene) を室温にて滴下し、2時間過熱還流した。反応液を 0 °C に冷却後、5% NaOH aq. を滴下して得られた懸濁液を Celite により濾過した。

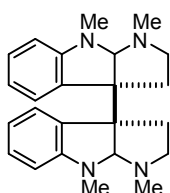
有機層を分取した後、水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (Acetone/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、*rac*-folicanthine を淡黄色固体として 9.2mg (95%) 得た。また、目的物は AcOEt-*n*-Hex より再結晶を行い、淡黄色結晶を得た。

rac-folicanthine¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.95-1.99 (2H, m), 2.41 (6H, s), 2.43-2.48 (4H, m), 2.67 (2H, br-s), 3.00 (6H, s), 4.43 (2H, br-s), 6.28 (2H, d, *J*=7.9), 6.52 (2H, dd, *J*=7.0, 7.0), 6.92 (2H, br-s), 6.99 (2H, dd, *J*=7.4, 7.4)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 35.1, 35.4, 37.7 52.6, 62.6, 91.8, 105.9, 116.7, 123.6, 128.2, 132.4, 152.7

EI-MS *m/z* (%) : 374 (M⁺, 44), 187 (100), 171 (42), 145 (95)UV (MeOH) λ_{\max} (nm) : 309.0, 253.5, 209.0IR (CHCl₃) ν_{\max} (cm⁻¹) : 2934, 1603, 1494, 760m.p. (hot plate) : 172~174 °C (AcOEt-*n*-Hex)**meso 体 25 のカルバメートの還元による meso-folicanthine の合成**

Ar 雰囲気下、**25** (17.2 mg, 0.027 mmol) を dry toluene (3.0 mL) に溶解させた。この溶液に Red-Al (10 eq., 80 μ L, 0.27 mmol, 65% solution in toluene) を室温にて滴下し、2時間過熱還流した。反応液を 0 °C に冷却後、5% NaOH aq. を滴下して得られた懸濁液を Celite により濾過した。有機層を分取した後、水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (Acetone/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、*meso*-folicanthine を淡黄色固体として 9.7mg (96%) 得た。また、目的物は AcOEt-*n*-Hex より再結晶を行い、淡黄色結晶を得た。

meso-folicanthine¹H-NMR (Pyridine-*d*₅, 600MHz, VT 90°C)

δ 2.01 (2H, s, *J*=4.4, 4.4), 2.43 (10H, m), 2.53 (2H, m), 2.76 (2H, dd, *J*=8.5, 8.5), 4.37 (2H,

br-s), 6.45 (2H, d, $J=7.7$, 7.7), 6.60 (2H, br-s), 7.12 (2H, dd, $J=7.7$, 7.7), 7.16 (2H, s)

^{13}C -NMR (Pyridine- d_5 , 150MHz, VT 90°C)

δ 36.0 ($N_8\text{-CH}_3$)*, 36.3 (C-3), 36.6 ($N_1\text{-CH}_3$)*, 52.5 (C-2), 63.6 (C-3a), 91.9 (C-8a), 107.3, 117.4, 124.2, 128.4, 133.8, 155.0 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a) (*interchangeable)

EI-MS m/z (%) : 374 (M^+ , 42), 188 (38), 187 (100), 186 (88), 144 (87)

HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4$ [$M+H$] $^+$ 375.2549

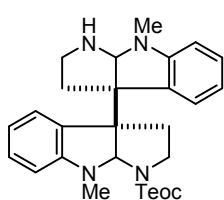
found 375.2560

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 308.0, 253.5, 207.5

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) : 2933, 1602, 1491, 669

m.p. (hot plate) : 176~178 °C (AcOEt- n -Hex)

rac 体 24 の部分的脱保護によるカルバメート体 26 の合成



Ar 雰囲気下、**24** (41.9 mg, 0.066 mmol) を dry THF (2.5 mL) に溶解後、0 °Cにて TBAF (tetrabutylammonium fluoride, 1.0 eq., 67 μL , 0.066 mmol, 1M solution in THF) を滴下した。この溶液を室温まで昇温した後、更に 6 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、 CHCl_3 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣を SiO_2 open column chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 3:97) にて精製し、**26** を無色油状物質として 10.8 mg (33%) 得るとともに、原料 **24** を 21.5mg (51%) 回収した。

カルバメート体 26

^1H -NMR (Pyridine- d_5 , 400MHz, VT 90°C)

δ 0.08 (9H, s), 1.06 (2H, dd, $J=8.2$, 8.2), 2.12 (1H, dd, $J=11.7$, 5.2), 2.18 (1H, dd, $J=12.3$ 5,7), 2.42 (1H, ddd, $J=11.2$, 11.2, 7.1), 2.58 (1H, ddd, $J=10.8$, 10.8, 5.5), 2.67 (1H, ddd, $J=11.9$, 11.9, 8.1), 2.86 (3H, s), 2.96-3.03 (2H, m), 3.12 (3H, s), 4.33 (2H, dd, $J=8.2$, 8.2), 4.81 (1H, s), 5.67 (1H, br-s), 6.40 (1H, d, $J=8.1$), 6.49 (1H, d, $J=7.9$), 6.68 (1H, dd, $J=7.4$, 7.4), 6.77 (1H, dd, $J=7.5$, 7.5), 7.14 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7), 7.18-7.21 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=7.5$), 7.36 (1H, d, 7.3)

^{13}C -NMR (Pyridine- d_5 , 150MHz, VT 90°C)

δ -1.5, 18.2, 30.9, 32.5, 35.0, 38.3, 45.4, 46.0, 62.8, 63.4, 79.3, 85.0, 87.8, 105.5, 106.2, 116.6, 117.4, 124.5, 124.6, 129.0, 129.3, 131.1, 131.8, 152.8, 153.3, 155.4

EI-MS m/z (%) : 490 (M^+ , 26), 316 (100), 272 (46), 244 (49), 173 (55), 144 (91)

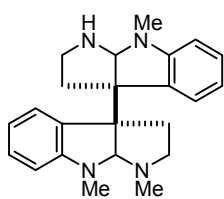
HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ [$M+H$] $^+$ 491.2842

found 491.2807

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 310.5, 254.0, 212.0

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) : 2951, 1697, 1492, 744

26 の還元による *rac*-chimonanthidine (*rac*-4) の合成



Ar 雰囲気下、**26** (35.7 mg, 0.0729 mmol) を dry toluene (5.0 mL) に溶解させた。この溶液に室温にて Red-Al (5.0 eq., 0.13 mL, 0.365 mmol, 65% solution in toluene) を滴下し、2 時間加熱還流した。反応液を 0 °C に冷却後、5% NaOH aq. を滴下して得られた懸濁液を Celite により濾過した。有機層を分取した後、水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 75:25)、MPLC (SiO₂-NH, AcOEt/*n*-hexane = 70:30) にて順次精製し、*rac*-**4** を無色アモルファス状物質として 19.3 mg (73%) 得た。

得られた *rac*-**4** は、¹H-NMR, ¹³C-NMR, LR-MS, HR-MS, UV, IR について天然物と一致した。

rac-chimonanthidine (*rac*-4)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.97 (1H, br-s, *N*₁-H), 2.03-2.07 (3H, m, H-3, 3'), 2.24-2.32 (1H, m, H-3'), 2.35 (3H, s, *N*₁-CH₃), 2.45-2.51 (3H, m, H-2, 3, 2'), 2.63-2.65 (1H, m, H-2), 2.85 (3H, s, *N*₈-CH₃), 2.94-2.96 (1H, m, H-2'), 2.98 (3H, s, *N*₈-CH₃), 4.18 (1H, br, H-8a), 4.58 (1H, br, H-8'a), 6.24 (1H, d, *J*=7.6, H-7'), 6.33 (1H, d, *J*=7.8, H-7), 6.52 (1H, dd, *J*=7.1, 7.1, H-5'), 6.56 (1H, dd, *J*=7.3, 7.3, H-5), 7.00-7.08 (4H, m, H-4, 6, 4', 6')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 31.2 (*N*₈-CH₃), 35.1 (*N*₈-CH₃, C-3), 38.2 (*N*₁-CH₃, C-3'), 45.6 (C-2'), 52.9 (C-2), 62.2 (C-3a), 62.3 (C-3'a), 87.1 (C-8'a), 92.2 (C-8a), 104.6 (C-7'), 106.1 (C-7), 116.0 (C-5'), 116.8 (C-5), 123.9 (C-4'), 124.2 (C-4), 128.3 (C-6, 6'), 131.6 (C-3'b), 132.6 (C-3b), 152.4 (C-7'a), 152.7 (C-7a)

EI-MS *m/z* (%) : 360 (M⁺, 28), 186 (96), 172 (100), 157 (21), 145 (92), 130 (25)

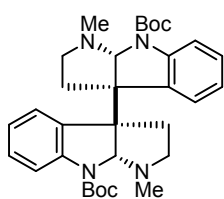
HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for C₂₃H₂₉N₄ [M+H]⁺ 361.2392

found 361.2388

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ε) : 310.5 (3.570), 254.0 (4.017), 209.5 (4.401)

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) : 2939, 1603, 1495

(-)-chimonanthine (**1**) の窒素保護による Boc 体 **27** の合成



Ar 雰囲気下、(-)-chimonanthine (**1**, 11.8 mg, 0.034 mmol) を dry THF (1.0 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この溶液に Boc₂O (2.2 eq., 18.6 μL, 0.0748 mmol) を加え、その後 NaHMDS (4.6 eq., 166.0 μL, 0.156 mmol, 1M solution in THF) を滴下して 1.5 時間攪拌した。反応液に sat. NH₄Cl aq を加え、反応を停止させた後、CHCl₃ を加えて有機層を分取した。更に水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂-NH, AcOEt/*n*-hexane = 80:20) にて精製し、**27** を無色アモルファス状物質として 9.8 mg (53%) 得た。

Boc 体 27

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, VT 50°C)

δ 1.61 (18H, s), 2.12-2.18 (2H, m), 2.35-2.41 (2H, m), 2.54 (6H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 5.44 (2H, br), 6.73 (2H, dd, $J=7.5$, 7.5), 6.94 (2H, dd, $J=7.6$, 7.6), 7.01 (2H, d, $J=7.7$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, VT 50°C)

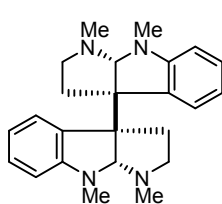
δ 28.5, 34.5, 37.4, 53.1, 61.0, 81.2, 85.4, 115.9, 122.5, 122.7, 128.0, 134.8, 142.6, 152.8

FAB-MS m/z (NBA) : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 280.0, 239.5, 206.0

IR (CHCl_3) ν_{max} (cm^{-1}) : 2979, 1685, 1483, 1163

Boc 体 27 の還元による(-)-folicanthine (6) の合成



Ar 雰囲気下、**27** (13.2 mg, 0.024 mmol) を dry toluene (3.0 mL) に溶解させた。この溶液に室温にて Red-Al (20 eq., 0.2 mL, 0.480 mmol, 65% solution in toluene) を滴下し、3 時間加熱還流した。反応液を 0 °C に冷却後、5% NaOH aq. を滴下して得られた懸濁液を Celite により濾過した。有機層を分取した後、水層を CHCl_3 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。MPLC ($\text{SiO}_2\text{-NH}$, $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 35:65$) にて順次精製し、(-)-folicanthine (**6**) を白色固体として 3.9 mg (43%) 得た。

得られた(-)-folicanthine (**6**)は $^1\text{H-NMR}$ 及び $[\alpha]_{\text{D}}$ において、天然物のデータと一致した。

Synthetic (-)-folicanthine (6)

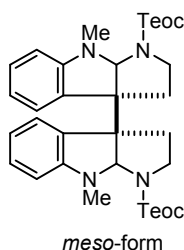
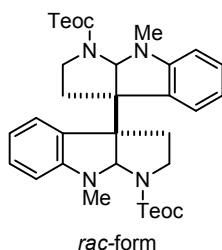
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.94-2.00 (2H, m), 2.40 (6H, s), 2.42-2.47 (4H, m), 2.63 (2H, m), 3.00 (6H, s), 4.36 (2H, br), 6.25 (2H, d, $J=7.6$), 6.50 (2H, dd, $J=7.4$, 7.4), 6.91 (2H, br-s), 6.97 (2H, dd, $J=7.3$, 7.3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -301.6^\circ$ ($c=0.177$, EtOH)

第二節 rac-Isochimonanthine の合成に関する実験

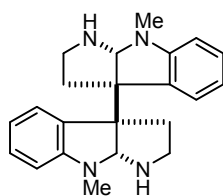
NaHCO_3 存在下での酸化的二量化反応による rac 体 24 及び meso 体 25 の合成



Ar 雰囲気下、**23** (392.0 mg, 1.23 mmol) を $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (12.3 mL) に溶解させ、 NaHCO_3 (103.2 mg, 1.0 eq., 1.23 mmol) を加えた後 -40 °C に冷却した。この溶液に PIFA (264.5 mg, 0.5 eq., 0.615 mmol) を 1 時間おきに 3 回に分けて加え、その後 5 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO_3 aq. に注ぎ、 CHCl_3 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO_2 , $\text{Acetone}/n\text{-hexane} = 7:93$) にて精製し、rac 体 **24** を無色油状物質として 68.3 mg (17%), meso 体 **25** を無色油状物質として 140.5 mg (36%) 得ると同時に 14.4 mg (4%) の原料 **23** を回収し

た。なお、得られた *rac* 体 **24**、*meso* 体 **25** のスペクトルデータは前述のものと一致した。

提出構造式の *rac*-isochimonanthine(**28**)の合成



Ar 雰囲気下、**24** (68.3 mg, 0.108 mmol) を dry THF (1.0 mL) に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却し、TBAF (6.0 eq., 0.65 mL, 0.648 mmol, 1M solution in THF) を滴下した後、再び室温まで昇温して 14 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (MeOH:AcOEt:NH₄OH = 2:1:0.03) にて精製し、**28** を淡黄色油状物質として 28.2 mg (75%) 得た。しかし、得られた **28** の ¹H 及び ¹³C-NMR は報告データと一致しなかった。

Proposed structure for *rac*-isochimonanthine (**28**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.72 (2H, br-s, *N*₁-H), 2.14 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.80 (6H, s, *N*₈-CH₃), 2.99 (2H, m), 4.38 (2H, br-s), 6.29 (2H, d, *J*=7.9), 6.57 (2H, dd, *J*=7.4, 7.4), 7.08 (2H, dd, *J*=7.5, 7.5), 7.16 (2H, d, *J*=7.1)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 31.1 (*N*₈-CH₃), 38.7 (C-3), 45.8 (C-2), 62.1 (C-3a), 87.5 (C-8a), 104.8, 116.0, 124.2, 128.5, 131.4, 152.6 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a)

FAB-MS *m/z* (NBA) : 346 [M]⁺

HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for C ₂₂ H ₂₆ N ₄ [M] ⁺	346.2157
found	346.2130

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 311.5, 254.0, 209.0

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) : 1602, 1496, 735

(-)-chimonanthine (**1**) 及び *meso*-chimonanthine (**10**) の混合サンプルのスペクトル測定

(-)-chimonanthine (**1**) 及び *meso*-chimonanthine (**10**) をそれぞれ 3.0 mg ずつ秤量し、両者を混合した後、測定溶媒 (CDCl₃) に溶解させ NMR サンプルとした。¹H 及び ¹³C-NMR を文献と同じく -25 °C にて測定後、回収したサンプルを AcOEt-*n*-Hex から再結晶した。得られた結晶を用いて、融点および旋光度を測定した。NMR 測定により得られた結果は、文献にて isochimonanthine のものとして報告されているデータと良い一致を示した。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT -25°C)

δ 2.07 (m), 2.31 (s), 2.41-2.44 (m), 2.45 (s), 2.56 (m), 2.80-2.86 (m), 3.71 (d, *J*=3.8), 4.19 (d, *J*=2.2), 4.28 (d, *J*=3.6), 5.04 (br-s), 5.72 (d, *J*=7.1), 6.31 (dd, *J*=7.3, 7.3), 6.49 (d, *J*=8.0), 6.51 (d, *J*=7.8), 6.80 (dd, *J*=7.4, 7.4), 6.94 (dd, *J*=7.2, 7.2), 7.11 (dd, *J*=7.3, 7.3), 7.37 (d, *J*=7.4)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz, VT -25°C)

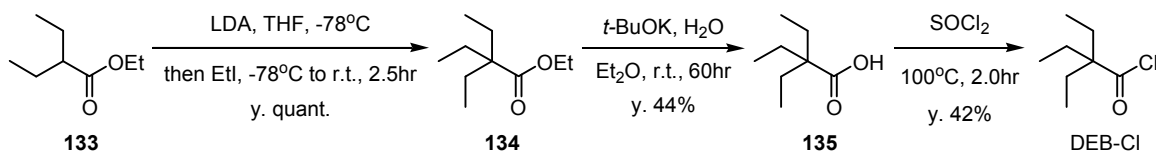
δ 35.60, 35.70, 36.18, 37.85, 52.09, 52.37, 63.60, 64.03, 82.58, 83.42, 107.96, 109.09, 117.92,
118.56, 124.32, 124.74, 127.91, 128.46, 132.49, 133.18, 151.40, 152.40

m.p. (hot plate) : $210\text{--}212^\circ\text{C}$ (AcOEt-*n*-Hex)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -114^\circ$ ($c=0.128$, MeOH)

第二章付属実験

DEB-Cl の合成



エステル **134** の合成

Ar 雰囲気下、-78°Cに冷却した $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.0 eq., 13.6 mL, 97.0 mmol) の dry THF 溶液 (70 mL) に $n\text{-BuLi}$ (2.0 eq., 63.0 mL, 97.0 mmol, 1.54M solution in $n\text{-Hex}$) を滴下し、0 °Cまで昇温して 30 分攪拌した。この溶液を再び-78 °Cに冷却後、**133** (7.0 g, 48.5 mmol) を滴下して 1 時間攪拌した。更に、 EtI (3.0 eq., 11.7 mL, 145.5 mmol) を滴下した後、徐々に室温まで昇温して 2.5 時間攪拌した。反応液に sat. NH_4Cl aq.を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を Et_2O 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 1:99$) にて精製し、エステル **134** を無色油状物質として 9.5 g (quant.) 得た。

エステル **134**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 0.76 (9H, dd, $J=7.5, 7.5$), 1.25 (3H, dd, $J=7.1, 7.1$), 1.57 (6H, ddd, $J=7.5, 7.5, 7.5$), 4.13 (2H, ddd, $J=7.1, 7.1, 7.1$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 8.2, 14.2, 25.9, 49.7, 59.8, 177.1

カルボン酸 **135** の合成

Ar 雰囲気下、 $t\text{-BuOK}$ (8.5 eq., 45.0 g, 395.3 mmol) の dry Et_2O 溶液 (270 mL) を 0 °Cに冷却した。この溶液に H_2O (2.2 eq., 1.84 mL, 102.3 mmol) を滴下し 5 分攪拌後、更に **134** (8.0 g, 46.5 mmol) を滴下して、室温で 60 時間攪拌した。反応液に H_2O を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して水層を分取。更に有機層を 10% NaHCO_3 aq.抽出し、合わせた水層を conc. HCl aq.で酸性にする。この水層を AcOEt で抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去したところ、カルボン酸 **135** を無色油状物質として 2.92 g (44%) 得た。

カルボン酸 **135**

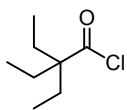
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 0.81 (9H, dd, $J=7.5, 7.5$), 1.60 (6H, ddd, $J=7.5, 7.5, 7.5$), 11.1 (1H, br-s)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 8.3, 25.9, 49.8, 183.9

DEB-Cl の合成



Ar 雰囲気下、 0°C にて **135** (2.92 g, 20.3 mmol) に SOCl_2 (*ca.* 2.0 eq., 3.0 mL, 40.6 mmol) を滴下し、外浴 100°C で 2 時間攪拌した。反応液を常圧蒸留にすることにより過剰の SOCl_2 を除いた後、更に減圧蒸留することで DEB-Cl を 1.38 g (42%) 得た。

DEB-Cl

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz)

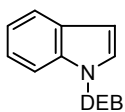
δ 0.85 (9H, dd, $J=7.5, 7.5$), 1.70 (6H, ddd, $J=7.5, 7.5, 7.5$)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 8.2, 26.2, 60.9, 180.1

b.p. : $72\text{--}73^\circ\text{C}$ (*ca.* 25mmHg)

DEB 保護体 33 の合成



Ar 雰囲気下、indole (750.0 mg, 6.41 mmol) を dry THF (7.0 mL) に溶解させ、 0°C に冷却した。この溶液に NaH (1.5 eq., 384.6 mL, 9.62 mmol) を加え、1 時間攪拌した。さらに調製した DEB-Cl (1.2 eq, 1.25 g, 7.69 mmol) を滴下し、室温まで昇温後 1.5 時間攪拌した。反応液に sat. NH_4Cl aq.を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を AcOEt 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 4:96) にて精製し、**33** を無色油状物質として 1.73 g (quant.)得た。

DEB 保護体 33

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz)

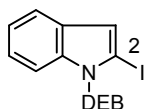
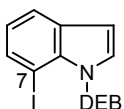
δ 0.84 (9h, dd, $J=7.5, 7.5$), 1.89 (6H, ddd, $J=7.5, 7.5, 7.5$), 6.60 (1H, d, $J=3.8$), 7.26 (1H, dd, $J=7.4, 7.4$), 7.34 (1H, dd, $J=8.4, 8.4$), 7.56 (1H, d, $J=7.7$), 7.78 (1H, d, $J=3.9$), 8.51 (1H, d, $J=8.2$)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 8.5, 27.1, 53.1, 108.1, 117.2, 120.4, 123.4, 124.8, 124.9, 129.2, 136.8, 176.2

EI-MS m/z (%) : 243 (M^+ , 52), 149 (33), 117 (91), 99 (93), 57 (100)

DEB 保護体 33 を用いた 7 位選択的ヨウ素化反応



Ar 雰囲気下、**33** (81.0 mg, 0.333 mmol) を dry Et_2O (7.0 mL) に溶解させ、TMEDA (2.3 eq, 115.6 μL , 2.63 mmol) を加えた後 -78°C に冷却した。この溶液に *sec*-BuLi (1.5 eq., 0.5 mL, 0.500 mmol,

0.99M solution in *c*-Hex) をゆっくり加え、1 時間攪拌した。さらに、この溶液に I₂ (3 eq, 253.7 mg, 0.999 mmol) の dry Et₂O (3.0 mL) 溶液を加え、-78 °C で 30 分、室温で 1 時間攪拌した。反応液に sat. Na₂S₂O₃ aq. を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, CHCl₃/*n*-hexane = 8:92) にて精製し、**36** を無色油状物質として 51.4 mg (42%) 得るとともに、**37** を無色油状物質として 27.9 mg (23%) 得た。

36 (C7-I 体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.94 (9H, dd, *J*=7.5, 7.5), 1.95 (6H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 7.5), 6.57 (1H, d, *J*=3.8), 6.96 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.58 (1H, dd, *J*=7.7, 1.1), 7.62 (1H, d, *J*=3.7), 7.87 (1H, dd, *J*=7.7, 1.1)

EI-MS *m/z* (%) : 369 (M⁺, 33), 243 (68), 99 (84), 57 (100)

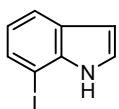
37 (C2-I 体)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 0.90 (9H, dd, *J*=7.5, 7.5), 1.84 (6H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 7.5), 6.88 (1H, d, *J*=0.9), 7.12-7.15 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.49-7.51 (1H, m)

EI-MS *m/z* (%) : 369 (M⁺, 29), 243 (62), 99 (96), 57 (100)

ヨウ素体 36 の加水分解による 7-iodoindole (32) の合成



Ar 雰囲気下、**36** (22.1 mg, 0.0599 mmol) を dry THF (0.75 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この溶液に ^tBuOK (8.0 eq, 53.8 mg, 4.79 mmol), H₂O (2.1 eq, 2.3 μL, 0.126 mmol) を順次加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に氷を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を AcOEt 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、7-iodoindole (**32**) を無色油状物質として 13.0 mg (89%) 得た。

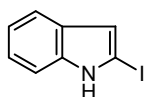
7-iodoindole (32)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz)

δ 6.56 (1H, d, *J*=3.1), 6.78 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.27 (1H, d, *J*=3.3), 7.45 (1H, d, *J*=7.3), 7.53 (1H, d, *J*=7.8)

EI-MS *m/z* (%) : 243 (M⁺, 100), 116 (48), 89 (16)

ヨウ素体 37 の加水分解による 2-iodoindole (38) の合成



Ar 雰囲気下、**37** (21.7 mg, 0.0588 mmol) を dry THF (0.75 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この溶液に ^tBuOK (8.0 eq, 52.8 mg, 0.470 mmol), H₂O (2.1 eq, 2.2 μL, 0.124 mmol) を順次加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に氷を

加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を AcOEt 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、2-iodoindole (**38**) を無色油状物質として 10.1 mg (68%) 得た。

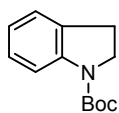
7-iodoindole (**38**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 6.72 (1H, d, *J*=2.0), 7.06-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, *J*=8.1), 7.53 (1H, d, *J*=7.7), 8.10 (1H, br-s)

EI-MS *m/z* (%) : 243 (M⁺, 100), 116 (27), 89 (30), 69 (61)

N-Boc indoline (**35**)の合成



Ar 雰囲気下、indoline (13.0 g, 109.2 mmol) を dry THF (100 mL) に溶解させた。この溶液に Boc₂O (1.05 eq., 26.3 mL, 114.7 mmol)をゆっくり滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95)にて精製し、**35** を含む混合物を得た。更に *n*-Hex より再結晶を行い、**35** を無色結晶として 21.0 g (88%) 得た。

N-Boc indoline (**35**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.67 (9H, s), 3.08 (2H, dd, *J*=8.7, 8.7), 3.97 (2H, dd, *J*=9.0, 9.0), 6.92 (1H, dd, *J*=7.4, 7.4), 7.13-7.17 (2H, m), 7.84 (1H, br-s)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 27.4 (C-3), 28.4 (-C(CH₃)₃), 47.5 (C-2), 80.4 (-C(CH₃)₃), 114.6, 122.0, 124.6, 127.3, 130.9, 142.8 (aromatic carbons), 152.6 (-NCOOC(CH₃)₃)

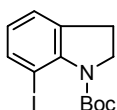
FAB-MS *m/z* (NBA) : 220 [M+H]⁺

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 283.0, 246.0, 207.0

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 2991, 2933, 1699

m.p. (hot plate) : 50-52°C (*n*-Hex)

選択的リチオ化によるヨウ素体 **39** の合成



Ar 雰囲気下、**35** (600.6 mg, 2.74 mmol) を dry Et₂O (16 mL) に溶解させ、TMEDA (2.2 eq., 0.91 mL, 6.03 mmol) を加えた後に-78°Cに冷却した。この溶液に *sec*-BuLi (6.1 mL, 2.2 eq, 6.03 mmol, 0.99M in cyclohexane) を少しずつ滴下し、滴下後-78 °Cで 1 時間攪拌した。更に ICH₂CH₂I (2 eq., 1.55 g, 5.48 mmol) の dry Et₂O 溶液 (6 mL) を滴下し、徐々に室温まで昇温して 1.5 時間攪拌した。反応液に sat. Na₂S₂O₃ aq. を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して有機層を分取。更に水層を AcOEt 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂

flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95) にて精製し、**39** を無色油状物質として 812.0 mg (86%) 得た。

ヨウ素体 **39**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.56 (9H, s), 3.02 (2H, dd, $J=7.6$, 7.6), 4.10 (2H, dd, $J=7.6$, 7.6), 6.74 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6), 7.16 (1H, d, $J=7.4$), 7.61 (1H, d, $J=8.2$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

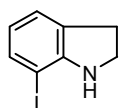
δ 28.3 ($-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 30.4 (C-3), 51.4 (C-2), 81.5 ($-\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 85.4 (C-7), 124.1, 125.7, 136.6, 138.1, 146.3 (other aromatic carbons), 153.1 ($-\text{N}\underline{\text{C}}\text{OOC}(\text{CH}_3)_3$)

FAB-MS m/z (NBA) : 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 287.5, 247.5 (sh), 222.5

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 2974, 1699

Boc 脱保護による 7-iodoindoline (**34**) の合成



Ar 雰囲気下、**39** (6.95 g, 20.15 mmol) を dry CH_2Cl_2 (90 mL) に溶解させた。

この溶液に TFA (6.5 eq., 10 mL, 131.0 mmol) を滴下し、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷化、sat. Na_2CO_3 aq. を用いて反応液を中和後、分液ロートに移した。

有機層を分取した後、水層を CHCl_3 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、**34** を無色油状物質として 4.48 g (91%) 得た。

7-iodoindoline (**34**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.18 (2H, dd, $J=8.5$, 8.5), 3.60 (2H, dd, $J=8.6$, 8.6), 6.43 (1H, dd, $J=7.5$, 7.5), 7.03 (1H, dd, $J=7.3$, 1.1), 7.33 (1H, d, $J=7.9$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

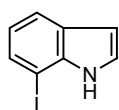
δ 31.3 (C-3), 46.0 (C-2), 75.1 (C-7), 120.1, 124.2, 129.2, 135.6, 153.4 (other aromatic carbons)

FAB-MS m/z (NBA) : 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 302.5, 243.5, 217.5

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3369, 2846

DDQ 酸化による 7-iodoindole (**32**) の合成



Ar 雰囲気下、**34** (4.35 g, 17.8 mmol) を dry xylenes (90 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この溶液に DDQ (1.1 eq., 4.45 g, 19.6 mmol) を少量ずつ加えた

後、室温まで昇温させ、更に 100 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を室温に

戻し自然濾過後、濾液を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (CHCl_3 /*n*-hexane = 15:85) にて精製し、**32** を白色固体として 4.02 g (93%) 得た。得られた目

的物は *n*-hexane より再結晶を行った。

7-iodoindole (32)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz)

δ 6.57 (1H, d, *J*=3.1), 6.78 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.27 (1H, d, *J*=3.3), 7.46 (1H, d, *J*=7.3), 7.53 (1H, d, *J*=7.8)

¹³C-NMR (CD₃OD, 100MHz)

δ 76.4 (C-7), 103.8, 121.4, 121.8, 126.3, 129.8, 131.4, 139.4 (other aromatic carbons)

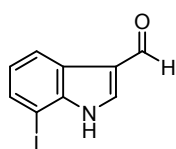
EI-MS *m/z* (%) : 243 (M⁺, 100), 116 (48), 89 (16)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 274.5, 220.5

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3396

m.p. (hot plate) : 57-58°C (*n*-hexane)

Vilsmeier 反応によるアルデヒド体 40 の合成



Ar 雰囲気下、POCl₃ (2.3 mL, 24.6 mmol, 1.5 eq.) を 0 °C に冷却した dry DMF (30mL) に加え、室温にて 30 分撹拌した。この溶液を再び 0°C に冷却した後、**32** (3.99 g, 16.4 mmol) の dry DMF 溶液 (50 mL) を滴下した。35 °C で 1 時間撹拌後、0 °C に冷却し氷水 (20 mL), 1*N* NaOH aq. (60 mL) を順次加え 15 分加熱還流した。反応液を分液ロートに移し、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40:60) にて精製し、**40** を無色油状物質として 4.37 g (98%) 得た。得られた目的物は CHCl₃ から再結晶を行って、無色針状結晶を得た。

アルデヒド体 40

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)

δ 7.01 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.65 (1H, d, *J*=7.5), 8.10 (1H, d, *J*=7.9), 8.31 (1H, d, *J*=2.8), 9.94 (1H, s), 12.1 (1H, s)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz)

δ 77.7 (C-7), 118.9, 120.8, 124.0, 124.7, 132.5, 138.89, 138.94 (other aromatic carbons), 185.6 (-CHO)

EI-MS *m/z* (%) : 271 (M⁺, 100), 270 (74), 143 (19), 115 (18), 89 (12)

HR-EIMS *m/z* : calcd. for C₉H₆NOI [M]⁺ 270.9494

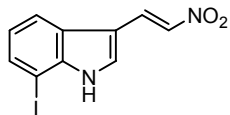
found 270.9476

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 298.0, 247.0, 219.0

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 3115, 1632

m.p. (hot plate) : 116-118°C (CHCl₃)

ニトロアルドール縮合によるニトロ体 **41** の合成



Ar 雰囲気下、0℃に冷却した **40** (80.0 mg, 0.295 mmol) の CH₃NO₂ 溶液 (5 mL) に NH₄OAc (5 eq., 113.7 mg, 1.48 mmol) を加え、12 時間加熱還流した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて精製し、**41** を赤色固体状物質として 88.0mg (95%) 得た。得られた目的物は MeOH-CHCl₃ から再結晶を行って、赤色針状結晶を得た。

ニトロ体 **41**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)

δ 7.01 (1H, dd, *J*=7.8, 7.8), 7.66 (1H, d, *J*=7.3), 7.99 (1H, d, *J*=7.7), 8.04 (1H, d, *J*=13.4), 8.28 (1H, s), 8.37 (1H, d, *J*=13.6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz)

δ 78.1 (C-7), 109.2, 120.4, 123.5, 125.4, 132.21, 132.24, 134.1, 136.1, 139.4

EI-MS *m/z* (%) : 314 (M⁺, 100), 271 (28), 267 (42), 140 (33), 114 (30)

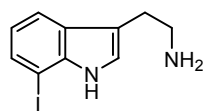
HR-EIMS *m/z* : calcd. for C₁₀H₈N₂O₂I [M+H]⁺ 314.9631
found 314.9634

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 384.0, 284.0, 229.0

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 3297, 1621, 1478, 1336, 1304, 1249

m.p. (hot plate) : >210℃ (decomp., MeOH-CHCl₃)

BH₃還元による 7-iodotryptamine (**42**) の合成



Ar 雰囲気下、0℃に冷却した NaBH₄ (6.0 eq., 1.48 g, 38.2 mmol) の dry THF 溶液 (40 mL) に BF₃ · Et₂O (6.6 eq, 5.28 mL, 42.0 mmol) を滴下し、室温まで昇温後 20 分撹拌した。再び 0℃に冷却後、**41** (2.00 g, 6.37 mmol) の dry THF 溶液 (100 mL) を滴下し、2 時間加熱還流した。0℃で反応液に氷水を加えて反応を停止後、1*N* HCl aq. で酸性にして更に 85℃で 2 時間撹拌した。室温に戻し、反応液を分液ロートに移して CHCl₃ 抽出、Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 9:1:0.1) にて精製し、**42** を白色固体として 1.58 g (87%) 得た。

7-iodotryptamine (**42**)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz)

δ 2.83-2.93 (4H, m), 6.79 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.14 (1H, s), 7.46 (1H, d, *J*=7.2), 7.54 (1H, d, *J*=7.9)

¹³C-NMR (CD₃OD, 100MHz)

δ 29.5 (-CH₂CH₂NH₂), 43.0 (-CH₂CH₂NH₂), 76.8 (C-7), 115.0, 119.6, 121.4, 124.5, 129.2,

インドリン 43

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.71-1.80 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 3.20-3.37 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J=8.5$, 8.5), 4.85 (1H, br-s), 6.65 (1H, d, $J=7.7$), 6.73 (1H, dd, $J=7.4$, 7.4), 7.04 (1H, dd, $J=7.5$, 7.5), 7.09 (1H, d, $J=7.4$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

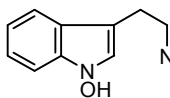
δ 34.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 39.0 (C-3 or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 39.5 (C-3 or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 52.0 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 53.2 (C-2), 109.7, 118.8, 123.9, 127.7, 132.0, 151.2 (aromatic carbons), 157.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$)

EI-MS m/z (%) : 220 (47), 218 (23), 143 (32), 130 (100), 118 (95)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 293.0, 241.5, 209.0

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) : 3343, 2935, 1696

Na_2WO_4 , H_2O_2 を用いた酸化による fragment B (31) の合成



Ar 雰囲気下、**43** (499.0 mg, 2.17 mmol) を MeOH (20 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。この溶液に H_2O (2 mL), $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.2 eq., 143.2 mg, 0.434 mmol) を加え、更に 31% H_2O_2 aq. (10 eq., 2.4 mL, 21.7 mmol) を滴下後 3 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、 CHCl_3 抽出、Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 50:50$) にて精製し、Fragment B (**31**) を無色油状物質として 359.0 mg (71%) 得た。得られた目的物は $\text{Et}_2\text{O}-n\text{-Hex}$ から再結晶を行ない、無色結晶を得た。

fragment B (31)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : ブロードニングが激しいため、特徴あるシグナルのみ記す。

δ 2.79 (1H, br), 3.01 (2H, br-d, $J=6.6$), 3.60 (3H, s), 4.30-4.80 (1H, br), 6.93-7.09 (2H, br), 7.23 (1H, dd, $J=7.7$, 7.7), 7.49 (1H, br-d, $J=7.9$), 8.00 (1H, br)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) : ブロードニングが激しいため、特徴あるシグナルのみ記す。

また、ブロードしているピークは br と表した。

δ 25.2 (br), 41.3 (br), 52.3, 108.6 (br), 118.5 (br), 119.2 (br), 122.2 (br), 123.4 (br), 134.3 (br), 157.7 (br)

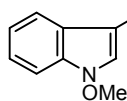
EI-MS m/z (%) : 234 (M^+ , 11), 218 (25), 146 (29), 143 (31), 130 (100)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 295.5, 225.0

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) : 3218, 2951, 1702

m.p. (hot plate) : 113-115°C ($\text{Et}_2\text{O}-n\text{-Hex}$)

CH₂N₂による 44 の合成



室温にて Fragment B (**31**, 21.9 mg, 0.0936 mmol) を MeOH (2.5 mL) に溶解させ、用時調製した CH₂N₂ (excess, Et₂O solution) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を MPLC (SiO₂, AcOEt/*n*-hexane = 40:60) にて精製し、**44** を無色油状物質として 18.0 mg (78%) 得た。

O-メチル体 **44**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.93 (1H, dd, *J*=6.7, 6.7), 3.49 (1H, dd, *J*=13.1, 6.7), 3.66 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.78 (1H, br-s), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, dd, *J*=7.9, 7.9), 7.25 (1H, dd, *J*=8.0, 8.0), 7.42 (1H, d, *J*=8.0), 7.57 (1H, d, *J*=7.9)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

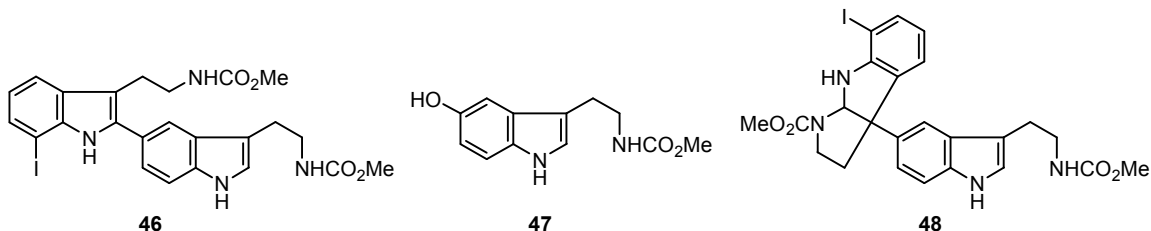
δ 25.7 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 41.2 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 52.0 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 65.6 (N₁-OCH₃), 108.3, 108.9, 119.0, 119.7, 121.1, 122.6, 123.7, 132.6 (aromatic carbons), 157.0 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃)

FAB-MS *m/z* (NBA) : 248 [M]⁺

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 291.0, 224.0, 202.5

IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) : 3335, 2937, 1696

TfOH を用いた fragment A, B のカップリング反応



Ar 雰囲気下、Fragment A (**30**, 10 eq., 968.3 mg, 2.78 mmol) および Fragment B (**31**, 1.0 eq, 65.0 mg, 0.278 mmol) を dry CH₂Cl₂ (10.0 mL) に溶解させた。この溶液を 0 °C に冷却後、TfOH (1.0 eq, 24.6 μL, 0.278 mmol) を滴下して 3 時間攪拌した。反応液を sat. Na₂CO₃ aq. で中和した後、分液ロートに移して CHCl₃ 抽出、Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/CHCl₃ = 20:80)、MPLC (SiO₂, AcOEt/CHCl₃ = 25:75) にて順次精製したところ、副生成物 **46**, **47**, **48** をそれぞれ無色油状物質として 18.9 mg (12%), 11.5 mg (18%), 43.0 mg (28%) 得た。

二量体 **46**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 3.04 (2H, br-dd, *J*=7.2, 7.2), 3.13 (2H, br-dd, *J*=7.5, 7.5), 3.51~3.55 (4H, m), 3.57~3.65 (6H, m), 5.28 (1H, br-s), 6.93 (1H, dd, *J*=7.7, 7.7), 7.12 (1H, d, *J*=2.2), 7.40 (1H, br-d, *J*=8.8), 7.49 (1H, d, *J*=8.2), 7.55 (1H, d, *J*=7.5), 7.66 (1H, d, *J*=7.4), 7.86 (1H, br-s), 8.16 (1H, br-s), 8.22

(1H, br-s)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 25.8, 26.0, 41.6, 41.8, 51.9, 52.1, 76.2, 110.1, 111.8, 113.7, 118.8, 121.4, 122.2, 123.2, 123.6, 127.9, 129.3, 130.4, 136.1, 137.1, 137.6, 157.3

EI-MS *m/z* (%) : 560 (M⁺, 23), 472 (60), 440 (23), 397 (20), 266 (67), 236 (100), 219 (61)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 300.5, 248.0, 220.0

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) : 3454, 1713

単量体 47

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)

δ 2.70 (2H, dd, *J*=7.7, 7.7), 3.18 (2H, m), 3.52 (3H, s), 6.56 (1H, dd, *J*=8.6, 2.4), 6.80 (1H, d, *J*=2.2), 7.02 (1H, d, *J*=2.2), 7.10 (1H, d, *J*=8.6), 7.20 (1H, br-dd, *J*=5.4, 5.4), 8.59 (1H, s), 10.47 (1H, br-s)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.90 (2H, dd, *J*=7.0, 7.0), 3.49 (2H, br-d, *J*=6.4), 3.67 (3H, s), 4.75 (1H, br), 6.79 (1H, dd, *J*=8.6, 2.4), 7.01 (2H, br-s), 7.23 (1H, d, *J*=8.6), 7.90 (1H, br)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 25.8 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 41.1 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 52.0 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃), 102.8, 111.7, 112.0, 122.8, 123.0, 127.9, 131.2, 150.0 (aromatic carbons), 157.5 (-CH₂CH₂NHCO₂CH₃)

FAB-MS *m/z* (NBA) : 234 [M]⁺

二量体 48

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.60~2.66 (1H, m), 2.71~2.79 (1H, m), 2.94 (2H, br), 3.22 (1H, m), 3.49 (2H, br), 3.67~3.82 (7H, m), 6.48 (1H, ddd, *J*=7.5, 7.5, 7.5), 7.01 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, *J*=7.9), 7.54 (1H, br-s), 8.08 (1H, br-s)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) : ブロードニングが激しいため、特徴あるシグナルのみ示す。

また、ブロードしているピークについては br, m と示した。

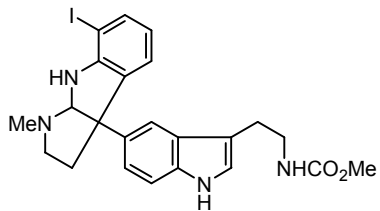
δ 25.6, 36.6~37.1 (m), 41.3, 46.0~46.3 (m), 52.0~52.6 (m), 62.1, 63.3, 75.3, 81.6~82.1 (m), 111.6, 114.8, 120.5 (br), 120.8~121.1 (m), 122.7 (br), 123.7 (m), 127.1, 133.4, 134.6, 135.3, 136.7 (br), 143.4, 150.3~150.7 (m), 154.6~155.3 (m), 157.0

FAB-MS *m/z* (NBA) : 561 [M+H]⁺

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 297.0, 223.5

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) : 3477, 3009, 1708

AlH₃による 48 のカルバメートの還元



Ar 雰囲気下、0℃に冷却した dry Et₂O (0.3 mL) に LiAlH₄ (8/3 eq, 10.9 mg, 0.0813 mmol) および AlCl₃ (8 eq., 10.1 mg, 0.224 mmol) を順次加えた。この溶液を 0 °C にて 15 分攪拌後、更に **48** (17.1 mg, 0.0305 mmol) の dry THF (1.2 mL) 溶液を滴下して 0 °C で 30 分、室温で 1 時間攪拌した。再び反応液を 0 °C に冷却後、sat. Na₂SO₄ aq. を加えることにより反応を停止させ、得られた懸濁液を Celite を用いてろ過した。得られたろ液を CHCl₃ 抽出、Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を MPLC (SiO₂, CHCl₃:MeOH:NH₄OH = 95:5:1) にて精製することにより、**50** を無色油状物質として 3.9 mg (27%) 得た。

50

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz)

δ 2.39 (1H, m, H-3), 2.55 (3H, s, N₁-CH₃), 2.74~2.77 (1H, m, H-2), 2.88~2.94 (3H, m, -CH₂CH₂NHCOOCH₃), 3.03 (1H, br-s, H-2), 3.47~3.50 (2H, m, -CH₂CH₂NHCOOCH₃), 3.65 (3H, s, -CH₂CH₂NHCOOCH₃), 4.53 (1H, br-s, N₈-H), 4.84 (1H, br, -CH₂CH₂NHCOOCH₃), 4.92 (1H, br, H-8a), 6.50 (1H, br-dd, *J*=7.0, 7.0, H-5), 6.97~7.00 (1H, m, H-4), 7.01 (1H, br-s, H-2'), 7.10 (1H, dd, *J*=8.7, 1.8, H-6'), 7.27 (1H, s, H-4'), 7.40 (1H, d, *J*=8.0, H-6), 7.57 (1H, br-s, H-7'), 8.03 (1H, br-s, N₁-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

δ 25.7 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 36.5 (N₁-CH₃), 40.5 (C-3), 41.2 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 52.0 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃), 52.9 (C-2), 64.2 (C-3a), 74.9 (C-7), 89.3 (C-8a), 111.4 (C-4'), 113.2 (C-2'), 115.7 (C-7'), 120.7 (C-5), 121.5 (C-6'), 122.5 (C-2'), 124.7 (C-4), 127.2 (C-3a'), 135.1 (C-7a'), 136.2 (C-6), 151.3 (C-7a), 157.0 (-CH₂CH₂NHCOOCH₃)

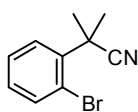
EI-MS *m/z* (%) : 516 (M⁺, 100), 472 (13), 146 (41)

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 290.0, 224.0

IR (CHCl₃) ν_{max} (cm⁻¹) : 3478, 2940, 1714

第二節 銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を鍵段階とした psychotrimine の全合成に関する実験

シアノ基α位のメチル化によるジメチル体 58 の合成



Ar 雰囲気下、ニトリル **57** (590.0 mg, 3.00 mmol) を DMSO (10 mL) に溶解させ、室温にて KOH (1.18 g, 7 eq, 21 mmol) を加えた。室温のまま 15 分攪拌後、MeI (0.93 mL, 5 eq, 15 mmol) を加えて、更に 2 日間攪拌した。反応液を Et₂O で希釈後、分液ロートに移して 2 回水洗する。得られた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (*n*-hexane/CHCl₃/Acetone = 5:2:1) にて精製し、ジメチル体 **58** を無色油状物質として 717.0mg (quant) 得た。

ジメチル体 **58**

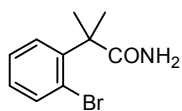
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.90 (6H, s, -CH₃), 7.19 (1H, td, *J*=7.6, 1.7), 7.34 (1H, td, *J*=7.6, 1.5), 7.48 (1H, dd, *J*=8.0, 1.6), 7.66 (1H, dd, *J*=8.0, 1.1).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 27.5 (-CH₃), 37.4, 122.5, 133.4, 127.2, 127.9, 129.6, 135.6, 138.2.

シアノ基の加水分解によるアミド **59** の合成



Ar 雰囲気下、ジメチル体 **58** (304.5 mg, 1.36 mmol) を DMSO (6.8 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。この溶液に、K₂CO₃ (375.4 mg, 2 eq, 2.62 mmol), 31% H₂O₂ aq (1.5 mL, 10 eq, 13.6 mmol) を順次加え、室温に昇温しながら 4 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、Et₂O 抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 3:7) にて精製し、アミド **59** を無色油状物質として 191.2 mg (58%) 得た。

アミド **59**

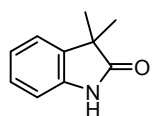
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.67 (6H, s, -CH₃), 5.23-5.68 (2H, m), 7.16 (1H, td, *J*=7.4, 1.6), 7.36 (1H, td, *J*=7.3, 1.4), 7.51 (1H, dd, *J*=7.8, 1.6), 7.62 (1H, dd, *J*=8.0, 1.4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 26.7 (-CH₃), 48.5, 124.3, 127.8, 127.9, 128.8, 135.1, 143.2, 179.1 (CONH₂).

銅を用いた分子内アミド化によるオキシインドール **64** の合成



反応容器にアミド **59** (30.6 mg, 0.119 mmol), CuI (21.3 mg, 1.0 eq, 0.119 mmol) Cs₂CO₃ (96.9 mg, 2.5 eq, 0.298 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、凍結脱気した DMSO (0.15 mL) を加え、90℃で 2 時間加熱した。反応液に 0℃で NH₄OH を加えた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、オキシインドール **64** を無色油状物質として 21.0 mg (quant) 得た。

オキシインドール **64**

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz)

δ 3.68 (6H, s, -CH₃), 6.95 (1H, d, *J*=7.5), 7.04 (1H, t, *J*=7.4), 7.19-7.21 (2H, m), 8.86 (1H, brs, -NH).

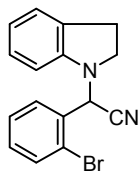
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 24.4 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 44.8 ($-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 110.0, 122.5, 122.7, 127.7, 136.4, 139.9, 184.2 ($-\underline{\text{C}}\text{ONH}-$).

FAB-MS (NBA) m/z : 161 $[\text{M}]^+$

UV (MeOH) λ_{max} (nm) : 248.0, 204.5

Strecker 反応による α -アミノニトリル **65** の合成



Ar 雰囲気下、 0°C に冷却した 2-bromobenzaldehyde (185.0 mg, 1.0 mmol) の MeCN 溶液 (0.36 mL) に、5N HCl aq. (0.18 mL, 1.1 eq, 1.1 mmol), indoline (0.13 mL, 1.1 eq, 1.1 mmol) を加え、室温に昇温しながら 2 時間攪拌した。再び溶液を 0°C に冷却後、KCN (72.0 mg, 1.05 eq, 1.05 mmol) を加え、室温に昇温しながら 15 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。得られた有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を 2-propanol を用いて再結晶し、 α -アミノニトリル **65** を無色プリズム結晶として 288.3 mg (92%) 得た。

α -アミノニトリル **65**

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ 2.88-3.05 (2H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 6.01 (1H, s, $-\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 6.81 (1H, d, $J=7.7$), 6.84 (1H, t, $J=7.3$), 7.12-7.16 (2H, m), 7.41 (3H, m), 7.59-7.62 (2H, m).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 28.0 (C-3), 49.5 (C-2), 54.4 ($-\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 108.3, 115.5 ($-\underline{\text{C}}\text{N}$), 120.5, 124.2, 125.0, 127.5, 127.8, 129.9, 130.4, 130.9, 132.1, 133.8, 148.7.

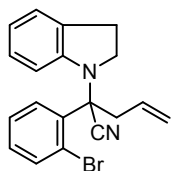
EIMS m/z (%): 314 (47, $\text{M}^{+}+2$), 312 (47, M^{+}), 118 (bp), 91 (54).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 292.0, 245.0, 207.5.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3047, 2952, 754.

m.p. (capillary) : $122-123^\circ\text{C}$ (2-propanol)

シアノ基 α 位でのアリル化によるインドリン **68** の合成



Ar 雰囲気下、 α -アミノニトリル **65** (724.7 mg, 2.32 mmol) の THF 溶液 (15.5 mL) を -78°C に冷却し、allyl bromide (1.0 mL, 5.0 eq, 11.6 mmol) を加えた。この溶液に、NHMDs (3.5 mL, 1.5 eq, 3.48 mmol, 1M solution in THF) を滴下し、 -78°C のまま 30 分攪拌した。反応液に sat. NH_4Cl aq.を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。得られた有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を AcOEt/*n*-hexane を用いて再結晶し、インドリン **68** を無色プリズム結晶として 785.9 mg (97%) 得た。

インドリン 68

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.05-3.15 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.49-3.57 (1H, m), 3.89 (1H, m), 5.08 (1H, dd, $J=9.2, 1.5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.11 (1H, dd, $J=15.9, 1.5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.43-5.53 (1H, m- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.90 (1H, d, $J=7.8$), 6.73 (1H, t, $J=7.7$), 6.81 (1H, t, $J=7.7$), 7.11 (1H, d, $J=7.3$), 7.22 (1H, td, $J=7.3, 1.6$), 7.35 (1H, td, $J=7.7, 1.3$), 7.64 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$), 7.76 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 28.0 (C-3), 41.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 50.0 (C-2), 66.9 ($-\text{CCN}$), 111.3, 117.4 ($-\text{CCN}$), 120.0, 120.3, 121.0, 124.5, 126.7, 127.3, 130.15, 130.19, 131.1, 134.2, 136.0, 147.9.

FABMS (NBA) m/z : 354 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$), 352 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

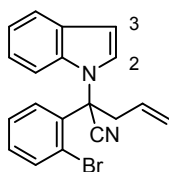
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2^{79}\text{Br} [\text{M}]^+$:	352.0575
found	352.0580.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 291.5, 248.0, 206.5.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 2980, 2217 (CN), 746.

m.p. (capillary) : 124-125°C (AcOEt/*n*-hexane)

MnO₂ を用いた酸化によるインドール 69 の合成



Ar 雰囲気下、インドリン 68 (785.9 mg, 2.22 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (50 mL) に MnO_2 (5.79 g, 30 eq, 66.6 mmol) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を Celite® を用いてろ過し、 CH_2Cl_2 で Celite® を洗浄後、ろ液を減圧留去した。得られた粗生成物は十分に綺麗であったので、生成は行わず、そのまま次の反応に用いた。

インドール 69

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.58 (1H, dd, $J=13.5, 7.0$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.75 (1H, dd, $J=13.5, 7.0$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25 (1H, d, $J=10.1$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28 (1H, d, $J=17.0$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.60-5.70 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=3.4$, H-3), 6.83 (1H, d, $J=8.4$), 6.99 (1H, t, $J=7.7$), 7.09 (1H, t, $J=7.9$), 7.26 (1H, td, $J=7.9, 1.6$), 7.43 (1H, td, $J=7.8, 1.3$), 7.48 (1H, d, $J=3.5$, H-2), 7.57 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$), 7.61 (1H, d, $J=8.0$), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

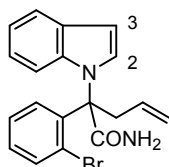
δ 41.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 64.0 ($-\text{CCN}$), 103.3, 111.5, 117.1 ($-\text{CN}$), 120.7, 121.3, 121.4, 122.2, 122.3, 126.2, 127.8, 129.4, 129.8, 129.9, 130.9, 133.7, 134.9, 136.3.

FABMS (NBA) m/z : 353 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$), 351 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 266.0, 216.5, 204.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 2927, 2356 (CN), 746.

シアノ基の加水分解によるアミド **70** の合成



Ar 雰囲気下、上述の反応で得られた組成物を DMSO (19.5 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。この溶液に、K₂CO₃ (612.7 mg, 2 eq, 4.44 mmol), 31% H₂O₂ aq (2.4 mL, 10 eq, 22.2 mmol) を順次加え、室温に昇温しながら 45 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、アミド **70** を淡黄色油状物質として 854.5 mg (quant over 2 steps) 得た。

アミド **70**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 3.76-3.72 (2H, m, -CH₂CH=CH₂), 4.99 (1H, d, *J*=10.2, -CH₂CH=CH₂), 5.16 (1H, d, *J*=17.3, -CH₂CH=CH₂), 5.59-5.78 (2H, br, -CONH₂), 5.84-5.94 (1H, m, -CH₂CH=CH₂), 6.53 (1H, d, *J*=6.5), 6.63 (1H, dd, *J*=3.4, 0.7, H-3), 6.89 (1H, td, *J*=7.1, 1.2), 7.06 (1H, t, *J*=7.8), 7.19 (1H, td, *J*=7.7, 1.7), 7.39 (1H, td, *J*=7.7, 1.4), 7.51 (1H, dd, *J*=7.8, 1.4), 7.58 (1H, d, *J*=3.7, H-2), 7.60 (1H, d, *J*=7.8), 7.82 (1H, dd, *J*=8.0, 1.4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 41.4, 72.1, 103.3, 112.3, 118.3, 120.3, 121.3, 122.0, 122.9, 127.0, 127.5, 129.7, 129.9, 130.6, 133.7, 135.7, 136.0, 136.5, 172.9 (-CONH₂).

FABMS (NBA) *m/z*: 371 [M+H+2]⁺, 369 [M+H]⁺.

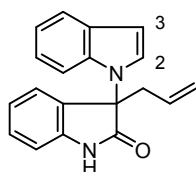
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₁₉H₁₈N₂O⁷⁹Br [M+H]⁺: 369.0602

found 369.0598.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 269.5, 216.0.

IR ν_{max} (CHCl₃) cm⁻¹: 3010, 1689 (CONH₂).

銅を用いた分子内アミド化によるオキシインドール **71** の合成



反応容器にアミド **70** (400.0 mg, 1.08 mmol), CuI (205.7 mg, 1.0 eq, 1.08 mmol), Cs₂CO₃ (527.8 mg, 1.5 eq, 1.62 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、凍結脱気した DMSO (2.2 mL) を加え、90℃で 1 時間加熱した。反応液に 0℃で 5% NH₄OH aq. を加えた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて精製し、オキシインドール **71** を淡黄色油状物質として 268.6 mg (86%) 得た。

オキシインドール **71**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 3.27 (1H, dd, *J*=12.9, 7.9, -CH₂CH=CH₂), 3.34 (1H, dd, *J*=12.8, 6.4, -CH₂CH=CH₂), 5.08 (1H,

dd, $J=10.2, 1.5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (1H, dd, $J=17.0, 1.5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.47-5.58 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.56 (1H, dd, $J=8.4, 0.8$), 6.62 (1H, dd, $J=3.5, 1.0$, H-3), 6.86-6.90 (2H, m), 6.99 (1H, td, $J=7.5, 1.0$), 7.01 (1H, dd, $J=7.9, 0.9$), 7.05 (1H, t, $J=7.5$), 7.27 (1H, td, $J=7.7, 1.5$), 7.57-7.59 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=3.5$, H-2), 9.03 (1H, s, $-\text{CONH}-$).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz)

δ 41.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 66.7 ($-\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 102.7, 110.7, 111.1, 120.1, 121.0, 121.4, 122.0, 123.3, 124.4, 125.3, 128.9, 129.3, 129.7, 129.8, 135.7, 140.0, 176.9 ($-\text{CONH}-$).

FABMS (NBA) m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

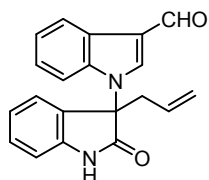
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 289.1341

found 289.1330.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 258.0, 209.5.

IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3211 (NH), 3010, 1728 ($-\text{CONH}-$).

Vilsmeier ホルミル化によるアルデヒド **72** の合成



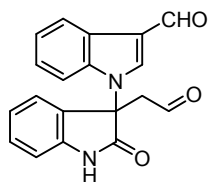
Ar 雰囲気下、0 度に冷却した DMF (1.0 mL) に POCl_3 (48.5 μL , 1.5 eq, 0.525 mmol) を加え、0°C のまま 15 分撹拌した。この溶液に、オキシインドール **71** (100.9 mg, 0.350 mmol) の DMF 溶液 (2.0 mL) を加え、35°C にて 1 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (1.0 mL), 1N NaOH (2.0 mL) を加えて 5 分間加熱還流した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出する。有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、アルデヒド **72** を淡黄色油状物質として 133.6 mg (quant.) 得た。

アルデヒド **72**

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.31-3.35 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.15 (1H, d, $J=10.2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23 (1H, dd, $J=17.1, 1.5$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.45-5.55 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.63 (1H, d, $J=8.4$), 6.99-7.10 (4H, m), 7.22 (1H, t, $J=8.0$), 7.36 (1H, t, $J=7.1$), 8.29 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=7.7$), 8.86 (1H, s, $-\text{NH}$), 10.10 (1H, s, $-\text{CHO}$).

アリル基の酸化的開裂によるアルデヒド **73** の合成



Ar 雰囲気下、アルデヒド **73** (15.0 mg, 0.0475 mmol) の MeCN 溶液 (0.3 mL) に NMO (6.7 mg, 1.2 eq, 0.0570 mmol), OsO_4 (4% aqueous solution, 30 μL , 0.1 eq, 4.75 μmol) を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応液に 10% Na_2SO_3 aq. を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 1,4-dioxane (0.2 mL), H_2O (0.1 mL) の混合溶媒に溶かし、 NaIO_4 (12.2 mg, 0.0570 mmol) を加えて室温で 40 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、AcOEt

で3回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、アルデヒド **73** を淡黄色油状物質として 5.4 mg (36% over 2steps) 得た。

アルデヒド **73**

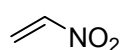
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 3.68 (2H, s, -CH₂CHO), 6.93 (1H, d, *J*=8.4), 7.04 (1H, d, *J*=8.0), 7.08-7.13 (2H, m), 7.14 (1H, t, *J*=7.6), 7.23-7.26 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.30 (1H, d, *J*=8.0), 8.42 (1H, brs, -NH), 9.70 (1H, s, -CHO), 10.00 (1H, s, -CHO).

FABMS (NBA) *m/z*: 319 [M+H]⁺.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 297.0, 244.0, 211.0.

nitroethylene (**74**) の調製



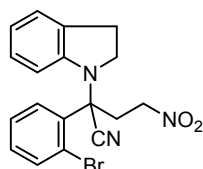
反応容器に 2-nitroethanol (2.54 g, 28.0 mmol), phthalic anhydride (6.20 g, 1.5 eq, 42.0 mmol) を量りとり、攪拌子を加えた後、減圧蒸留用の装置を組んだ。この装置系内を真空ポンプにより 80 mmHg まで減圧後、油浴で 150℃に加熱して反応容器内が均一な溶液になるまで攪拌した。nitroethylene の初留を確認後、180℃まで昇温して蒸留を完了させた。上記の操作により、nitroethylene (**74**) を淡黄色液状物質として 1.24 g (61%) 得た。なお、得られた **74** は非常に不安定であるため、1.0M の dry benzene 溶液を調整し、冷蔵庫にて保存した。

nitroethylene (**74**)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 5.91 (1H, brs, CH₂=CHNO₂), 6.65 (1H, dd, *J*=14.9, 2.0, CH₂=CHNO₂), 7.14 (1H, dd, *J*=14.6, 7.3, CH₂=CHNO₂)

Michael 付加によるニトロ体 **78** の合成



Ar 雰囲気下、α-アミノニトリル **65** (303.8 mg, 0.971 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を -78℃に冷却し、NHMDs (2.1 mL, 1.0 eq, 0.971 mmol, 1M solution in THF) を滴下した。-78℃のまま 10 分攪拌後、nitroethylene (1.0 mL, 1.05 eq, 1.02 mmol, 1M solution in benzene) を滴下し、更に -78℃で 30 分攪拌した。反応液に sat. NH₄Cl aq.を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて精製し、ニトロ体 **78** を淡黄色油状物質として 337.5 mg (90%) 得た。本化合物は非常に不安定であるため、直ちに次の反応に用いた。

ニトロ体 78

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.05-3.28 (3H, m), 3.34-3.41 (1H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 3.82 (1H, t, $J=8.4$), 4.22-4.36 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 5.87 (1H, d, $J=7.6$), 6.77-6.86 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=7.2$), 7.32 (1H, td, $J=7.8$, 1.5), 7.41 (1H, td, $J=7.8$, 1.3), 7.72 (1H, dd, $J=8.0$, 1.2), 7.78 (1H, dd, $J=7.8$, 1.8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

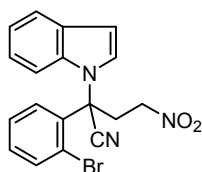
δ 28.0 (C-3), 33.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 50.5 (C-2), 64.8 ($-\text{CCN}$), 70.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 111.9, 116.3 ($-\text{CN}$), 120.5, 120.9, 124.7, 126.8, 128.1, 130.2, 131.2, 131.3, 132.4, 147.3.

FABMS (NBA) m/z : 387 $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 281.5, 247.0, 205.5.

IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3027, 2852, 2346 (CN), 1560 (NO_2), 1383 (NO_2).

DDQ 酸化によるインドール 75 の合成



Ar 雰囲気下、ニトロ体 **78** (590.4 mg, 1.53 mmol) の 1,4-dioxane 溶液 (20 mL) に DDQ (521.0 g, 1.5 eq, 2.30 mmol) を加え、 50°C にて 15 時間攪拌した。反応液を Celite®を用いてろ過し、1,4-dioxane を用いて Celite®を洗浄後、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (CHCl_3) にて精製し、インドール **75** を黄色油状物質として 590.2 mg (quant.) 得た。

インドール 75

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 3.60 (1H, ddd, $J=13.6$, 10.1, 5.1, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 3.80 (1H, ddd, $J=13.6$, 10.0, 5.5, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 4.42 (1H, ddd, $J=14.0$, 10.0, 5.6, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 4.60 (1H, ddd, $J=14.2$, 9.8, 5.4, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 6.70 (1H, d, $J=3.6$, H-3), 6.80 (1H, d, $J=8.4$), 7.02 (1H, t, $J=7.2$), 7.13 (1H, t, $J=7.6$), 7.35 (1H, td, $J=7.6$, 1.2), 7.47 (1H, d, $J=3.6$, H-2), 7.51 (1H, td, $J=7.6$, 0.8), 7.63-7.69 (3H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 34.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 61.5 ($-\text{CCN}$), 70.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 104.5, 111.2, 116.1 ($-\text{CN}$), 121.2, 121.8, 122.0, 122.9, 125.7, 128.4, 128.8, 130.1, 131.8, 132.4, 134.4, 136.7.

EIMS m/z (%): 385 (80, M^++2), 383 (79, M^+), 229 (81), 141 (bp).

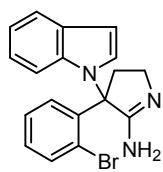
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^{79}\text{Br} [\text{M}]^+$: 383.0269

found 383.0245

UV λ_{max} (MeOH) nm: 263.5, 217.5, 203.0.

IR ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 3030, 2357 (CN), 1562 (NO_2), 1381 (NO_2).

ニトロ基の還元を経たアミジン **80** の合成



インドール **75** (341.7 mg, 0.890 mmol) を EtOH (18 mL) に溶解させ、室温にて 1N HCl aq. (8.9 mL, 10 eq, 8.90 mmol), iron powder (497.5 mg, 10 eq, 8.90 mmol) を加えた後、Ar 雰囲気下で 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、Celite®を用いてろ過した。得られたろ液を 1N NaOH aq. で塩基性にした後、生じた緑色のゲル状物質を Celite®を用いて再びろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。残渣を分液ロートに移して 10% MeOH-CHCl₃ で 3 回抽出後、有機層を Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に含まれるアミジン **80** は極性が高く、精製が困難であったため、直接次の反応に用いた。

アミジン **80** (残渣の一部を SiO₂ flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 10:90) にて精製して得られたサンプルを用いて測定)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

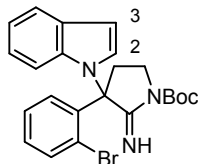
本化合物は非常にブロードニングするため、特徴あるピークのみ示す。

δ 3.09-3.90 (6H, m), 6.60-7.09 (4H, m), 7.35-7.65 (6H, m).

FABMS (NBA) *m/z*: 356 [M+H+2]⁺, 354 [M+H]⁺.

IR ν_{\max} (ATR) cm⁻¹: 3453 (NH), 3049, 1667, 743.

Boc 保護によるアミジン **76** の合成



Ar 雰囲気下、上述の反応で得られた粗成生物を MeCN (6 mL) に溶解させ、室温にて ^tPr₂NEt (0.22 mL, 1.5 eq, 1.34 mmol), Boc₂O (206.5 mg, 1.1 eq, 0.98 mmol) を順次加えた後、室温のまま 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 25:75) にて精製し、アミジン **76** を淡黄色アモルファスとして 354.6 mg (88% over 2 steps) 得た。

アミジン **76**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.55 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3.23-3.25 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.53-3.56 (1H, m), 3.79 (1H, m), 6.58 (1H, d, *J*=3.2, H-3), 6.86 (1H, br), 7.04-7.18 (5H, m), 7.48 (1H, d, *J*=3.2, H-2), 7.63-7.66 (2H, m), 9.84 (1H, br, -NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

δ 28.1 (-C(CH₃)₃), 30.8, 44.4, 73.1 (-CCH₂CH₂-), 85.2 (-C(CH₃)₃), 102.2, 114.1, 120.0, 121.3, 122.2, 127.5, 130.0, 130.4, 135.4, 135.5, 146.7, 152.8 (-NCOO^tBu), 160.1 (-C=NH).

FABMS (NBA) *m/z*: 456 [M+H+2]⁺, 454 [M+H]⁺.

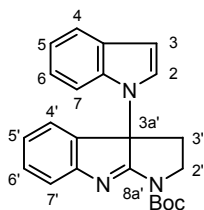
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₂₃H₂₅N₃O₂Br [M+H]⁺: 454.1147

found 454.1147

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 269.0, 217.5, 202.0.

IR ν_{\max} (ATR) cm^{-1} : 2978, 1720 (-NCOO^tBu), 739.

銅を用いた分子内アミノ化によるインドレニン **83** の合成



反応容器にアミジン **76** (202.4 mg, 0.446 mmol), CuI (93.4 mg, 1.1 eq, 0.491 mmol) K_3PO_4 (142.0 mg, 1.5 eq, 0.669 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、凍結脱気した DMSO (2.2 mL) を加え、70°C で 1.5 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、直接 SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane =

40:60) にて精製し、インドレニン **83** を淡黄色アモルファスとして 150.7 mg (91%) 得た。

インドレニン **83**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.58 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.34-2.42 (1H, m), 3.36 (1H, dd, $J=13.2, 4.8$), 3.91 (1H, td, $J=10.8, 4.8$), 4.24 (1H, dd, $J=10.9, 7.5$), 6.47 (1H, dd, $J=3.3, 0.8$, H-3), 6.92 (1H, td, $J=7.6, 1.0$), 7.12 (1H, t, $J=7.2$), 7.17 (1H, d, $J=3.3$, H-2), 7.22-7.26 (2H, m), 7.45-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.9$), 7.70 (1H, d, $J=8.5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150MHz)

δ 28.1 (-C(CH₃)₃), 31.4 (C-3'), 53.1 (C-2'), 74.4 (C-3a'), 83.5 (-C(CH₃)₃), 102.7, 111.4, 120.0, 120.8, 121.7, 122.0, 122.9, 124.4, 125.4, 129.9, 130.2, 134.7, 135.5, 149.9, 158.3 (-NCOO^tBu), 175.2 (C-8a').

FABMS (NBA) m/z : 374 [M+H]⁺.

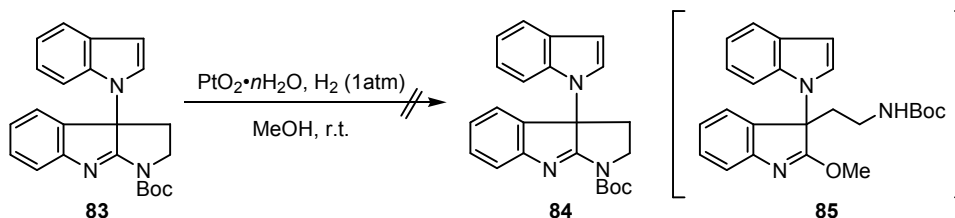
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₂₃H₂₄N₃O₂ [M+H]⁺: 374.1869

found 374.1874

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 305.5, 271.0, 220.5.

IR ν_{\max} (ATR) cm^{-1} : 2978, 1717 (-NCOO^tBu), 739.

接触還元によるピロリジノインドリン誘導体 **84** の合成の試み



インドレニン **83** (19.7 mg, 0.0528 mmol) の MeOH 溶液 (0.6 mL) に PtO_2 (6.1 mg, 0.5 eq, 0.0264 mmol) を加え、水素雰囲気下 (1 atm) 1 時間攪拌した。反応液を Celite[®]ろ過後、Celite を MeOH で洗浄し、得られたろ液を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、MeOH 付加体 **84** を無色油状物質として 14.5 mg (73%) 得た。

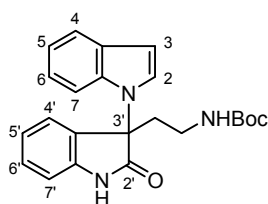
MeOH 付加体 **84**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.42 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.74-2.96 (3H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 3.98 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.45 (1H, brs, NH), 6.47 (1H, d, $J=8.0$), 6.61 (1H, d, $J=3.2$), 6.89 (1H, t, $J=7.6$), 6.99-7.09 (3H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.4$), 7.47 (1H, d, $J=8.0$), 7.56-7.59 (2H, m).

FABMS (NBA) m/z : 405 $[\text{M}]^+$.

加水分解によるオキシインドール **86** の合成



インドレニン **83** (12.8 mg, 0.0343 mmol) を THF (0.3 mL) に溶解させ、 H_2O (0.3 mL), AcOH (0.3 mL) の順に加えた後、室温にて 30 分撹拌した。反応液に 0°C で NH_4OH を加えて塩基性にした後、分液ロートに移して 5% MeOH-CHCl_3 で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 35:65$) にて精製し、オキシインドール **86** を白色固体として 11.0 mg (82%) 得た。

オキシインドール **86**

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 600MHz)

δ 1.37 (9H, s, $-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.43-2.50 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 2.61 (1H, td, $J=12.6, 4.2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 2.91-2.94 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 2.96-3.00 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 6.43 (1H, d, $J=8.3$, H-7), 6.57 (1H, d, $J=3.3$, H-3), 6.85 (1H, t, $J=7.9$, H-6), 6.92 (1H, br-t, $J=5.3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 6.95 (1H, t, $J=7.2$, H-5), 6.98 (1H, t, $J=7.5$, H-5'), 7.04 (1H, d, $J=7.5$, H-4'), 7.06 (1H, d, $J=7.9$, H-7'), 7.35 (1H, d, $J=8.0$, H-6'), 7.53 (1H, d, $J=8.0$, H-4), 7.87 (1H, d, $J=3.0$, H-2), 11.0 (1H, s, $\text{N}_1\text{-H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 150MHz)

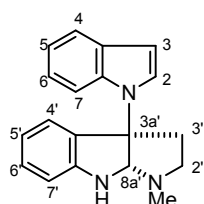
δ 28.8 ($-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 36.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$), 65.7 (C-3'), 78.5 ($-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 102.3 (C-3), 111.0 (C-7), 111.2 (C-7'), 120.1 (C-5), 121.1 (C-4), 121.9 (C-6), 123.2 (C-5'), 124.6 (C-4'), 127.3 (C-2), 129.5 (C-3a'), 129.8 (C-3a), 130.5 (C-6'), 135.6 (C-7a), 141.7 (C-7a'), 156.1 ($-\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 176.3 (C-2')

FABMS (NBA) m/z : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

UV λ_{max} (MeOH) nm: 256.0, 209.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3397 (NH), 3196, 1739 (CO), 740..

Red-Al[®]を用いた還元によるピロリジノインドリン誘導体 **87** の合成



Ar 雰囲気下、インドレニン **83** (145.0 mg, 1.14 mmol) を toluene (6 mL) に溶解させ、 0°C に冷却した。この溶液に、Red-Al[®] (1.8 mL, 15 eq, 17.1 mmol, 65 wt% in toluene) を滴下して 30 分撹拌後、 90°C に昇温して更に 45 分撹拌した。再び反応液 0°C に冷却し、1N NaOH aq. を加えて反応を停止させ

た後、Celite®を用いてろ過した。得られたろ液を分液ロートに移し、CHCl₃で3回抽出後、有機層を合わせてBrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane/Et₃N = 30:70:1 to 50:50:1) にて精製し、ピロリジノインドリン誘導体 **87** を無色アモルファスとして 67.6 mg (60%) 得た。

ピロリジノインドリン誘導体 **87**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.43 (1H, ddd, *J*=12.0, 5.2, 2.4), 2.49 (3H, s, *N*₁-CH₃), 2.68-2.74 (1H, m), 3.04 (1H, ddd, *J*=9.2, 6.9, 2.3), 3.22-3.29 (1H, m), 4.40 (1H, br, *N*₈-H), 5.21 (1H, s, H-8a'), 6.43 (1H, dd, *J*=3.6, 0.8, H-3), 6.71-6.76 (2H, m), 7.04-7.09 (3H, m), 7.15 (1H, td, *J*=7.7, 1.3), 7.35 (1H, d, *J*=3.6, H-2), 7.42-7.44 (1H, m), 7.57-7.62 (1H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

δ 36.3 (*N*₁-CH₃), 38.8 (C-3'), 51.8 (C-2'), 76.7 (C-3a'), 85.9 (C-8a'), 101.1, 109.9, 112.2, 119.3, 119.6, 121.1, 121.4, 125.0, 126.3, 129.8, 129.9, 130.4, 135.5, 150.6.

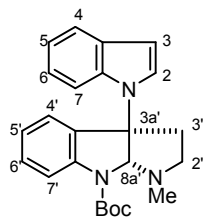
FABMS (NBA) *m/z*: 290 [M+H]⁺.

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C ₁₉ H ₂₀ N ₃ [M+H] ⁺ :	290.1657
found	290.1641

UV λ_{max} (MeOH) nm: 282.5, 242.5, 220.5, 207.0.

IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3401 (NH), 2911, 740.

Boc 保護による Boc 体 **88** の合成



Ar 雰囲気下、ピロリジノインドリン誘導体 **87** (429.0 mg, 1.48 mmol) の THF 溶液 (15 mL) を -78°C に冷却し、NHMDs (3.7 mL, 2.5 eq, 3.70 mmol, 1M solution in THF) を滴下した。-78°C にて 20 分攪拌後、この溶液に Boc₂O (486.0 mg, 1.5 eq, 2.22 mmol) の THF 溶液 (7.5 mL) を加え、徐々に室温に戻しながら 30 分攪拌した。反応液に sat. NaHCO₃ aq. を加えて反応を停止

させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 25:75) にて精製し、Boc 体 **88** を無色アモルファスとして 530.7 mg (92%) 得た。

Boc 体 **88**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.53 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.40 (1H, ddd, *J*=11.7, 4.9, 1.8), 2.59-2.65 (1H, m), 2.63 (3H, m, *N*₁-CH₃), 3.04-3.08 (1H, m), 3.23-3.30 (1H, m), 5.82 (1H, s, H-8a'), 6.45 (1H, d, *J*=3.3, H-3), 7.05-7.14 (3H, m), 7.20 (1H, d, *J*=3.3, H-2), 7.24-7.26 (1H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.85 (1H, br-s).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150MHz)

δ 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.7 (N_1 - CH_3), 37.7 (C-3'), 52.6 (C-2'), 74.2 (C-3a'), 81.9 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 85.8 (C-8a'), 101.1, 111.8, 116.5, 119.8, 121.2, 121.7, 123.4, 124.9, 126.2, 130.0, 130.2, 131.4, 135.2, 143.6, 153.0 ($-\text{NCOO}^t\text{Bu}$).

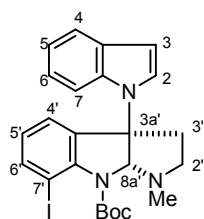
FABMS (NBA) m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.2182
found 390.2146

UV λ_{max} (MeOH) nm: 281.0, 274.0, 220.5, 204.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 2976, 1707 (C=O), 737.

オルトリチオ化を経たヨウ素化によるヨウ素体 89 の合成



Ar 雰囲気下、Boc 体 **88** (530.0 mg, 1.36 mmol) を THF (14 mL) に溶解させ、TMEDA (0.93 mL, 4.5 eq, 6.12 mmol) を加えて -78°C に冷却した。この溶液に *sec*-BuLi (4.0 mL, 3.0 eq, 4.08 mmol, 1.0M solution in cyclohexane) を滴下して 1.5 時間攪拌後、更に I_2 (1.04 g, 3 eq, 4.08 mmol) の THF 溶液 (14 mL) を滴下して、 -78°C で 15 分、室温で 1 時間攪拌した。反応液に

sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. と sat NaHCO_3 aq. の 1:1 の溶液を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 25:75) にて精製し、ヨウ素体 **89** を淡黄色アモルファスとして 655.9 mg (94%) 得た。

ヨウ素体 89

^1H -NMR (CDCl_3 , 600MHz)

δ 1.46 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (1H, ddd, $J=12.3, 5.4, 3.3$), 2.53-2.57 (1H, m), 2.63 (3H, s, N_1 - CH_3), 3.03 (1H, ddd, $J=9.6, 6.6, 3.3$), 3.26 (1H, ddd, $J=12.2, 8.1, 6.6$), 5.53 (1H, s, H-8a'), 6.50 (1H, d, $J=3.6$, H-3), 6.88 (1H, t, $J=7.7$), 7.09-7.10 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.23-7.24 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=3.1$, H-2), 7.60-7.62 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=6.9$)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150MHz)

δ 28.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.8 (N_1 - CH_3), 37.6 (C-3'), 52.6 (C-2'), 74.5 (C-3a'), 82.5 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 85.6 (C-8a'), 89.1 (C-7'), 101.8, 111.7, 120.0, 121.2, 122.0, 124.6, 126.2, 126.7, 135.5, 136.8, 140.8, 146.3, 152.7 ($-\text{NCOO}^t\text{Bu}$).

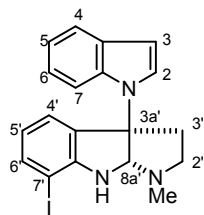
FABMS (NBA) m/z : 515 $[\text{M}]^+$.

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}]^+$: 515.1070
found 515.1072

UV λ_{max} (MeOH) nm: 281.0, 274.0, 220.5, 204.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 2975, 1706 (C=O), 737.

脱保護によるヨウ素体 **90** の合成



Ar 雰囲気下、ヨウ素体 **89** (195.5 mg, 0.380 mmol) を CH_2Cl_2 (3.8 mL) に溶解させ、2,6-lutidine (0.35 mL, 8 eq, 3.04 mmol), TMSOTf (0.34 mL, 5 eq, 1.90 mmol) を順に加えた後、 0°C で 2 時間撹拌した。反応液を sat NaHCO_3 aq. の入った分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 20:80$) にて精製し、ヨウ素体 **90** を 128.2 mg (81%) 得た。得られた目的物の一部は MeOH から再結晶を行って、無色プリズム晶を得た。

ヨウ素体 **90**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600MHz)

δ 2.41 (1H, ddd, $J=11.8, 5.2, 1.9$), 2.53 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$), 2.69-2.73 (1H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 4.59 (1H, br-s, $N_8\text{-H}$), 5.31 (1H, d, $J=2.5$, H-8a'), 6.46-6.48 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=7.4$), 7.07-7.09 (2H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=7.7, 1.1$), 7.59-7.60 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150MHz)

δ 36.2 ($N_1\text{-CH}_3$), 39.2 (C-3'), 51.5 (C-2'), 76.9 (C-3a'), 78.1 (C-7'), 84.9 (C-8a'), 101.4, 112.0, 119.8, 120.7, 121.2, 121.7, 124.6, 126.0, 129.7, 130.3, 135.5, 138.1, 151.9.

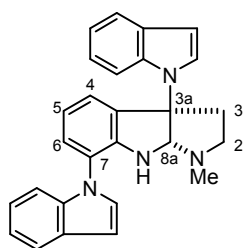
FABMS (NBA) m/z : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

UV λ_{max} (MeOH) nm: 311.0, 280.5, 248.5, 219.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3377 (NH), 2927, 749.

m.p. (capillary) : 156-157 $^\circ\text{C}$ (MeOH)

銅を用いた分子間アミノ化による三量体 **91** の合成



10 mL の試験管にヨウ素体 **90** (20.6 mg, 0.0500 mmol), indole (6.4 mg, 1.1 eq, 0.0550 mmol), CuI (4.8 mg, 0.5 eq, 0.0250 mmol), K_3PO_4 (21.2 mg, 2.0 eq, 0.100 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、DMEDA (5.3 μL , 1.0 eq, 0.0500 mmol), 凍結脱気した toluene (0.2 mL) を順に加え、 80°C で 24 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、 SiO_2 short column (ϕ : 1.0cm, h: 1.5 cm, AcOEt)でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 30:70$) にて精製し、三量体 **91** を 14.1 mg (70%) 得た。

三量体 **91**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 2.40 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$), 2.54 (1H, ddd, $J=11.9, 5.1, 2.0$), 2.78-2.84 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 4.30 (1H, brs, $N_8\text{-H}$), 5.26 (1H, d, $J=2.4$, H-8a), 6.51 (1H, dd, $J=3.4, 0.8$), 6.73 (1H, dd, $J=3.2, 0.9$), 6.81 (1H, t, $J=7.7$), 7.06-7.12 (3H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.26-7.29

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

EIMS m/z (%): 404 (46, M^+), 288 (bp), 245 (20), 207 (31)

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 310.0, 292.0, 281.0, 217.0, 206.0.

Chemical structures of compounds **92** and **93** are shown. Both structures are tetracycline derivatives. Compound **92** features a 2-nitroethyl group at position 4 and a 2-methyl-2-nitroethyl group at position 5. Compound **93** features a 2-nitroethyl group at position 4 and a 2-nitroethyl group at position 5. The structures include stereochemical indicators (wedges and dashes) for the methyl group at C13a and the 2-nitroethyl group at C14a.

Michael 付加体 92

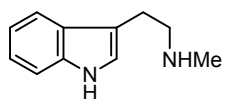
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

EIMS m/z (%): 477 (19, M^+), 330 (bp), 288 (70), 176 (70), 146 (90).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

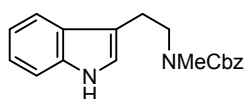
EIMS m/z (%): 477 (12, M^+), 330 (92), 299 (18), 176 (71), 146 (bp).

還元によるトリプタミン誘導体 **98** の合成



Ar 雰囲気下、0℃に冷却したカルバメート **15** (706.0 mg, 3.24 mmol) の THF 溶液 (30 mL) に LiAlH₄ (307.3 mg, 2.5 eq, 8.10 mmol) を加え、発泡が収まった後、75~80℃にて 2 時間加熱還流した。反応液を再び 0℃に冷却し、1*N* NaOH (15 mL) を加えて一晩攪拌後、Celite®を用いてろ過した。得られたろ液を分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製せずに、直接次の反応に用いた。

2 級アミンの Cbz 保護による Cbz 体 **95** の合成



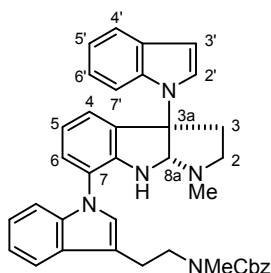
Ar 雰囲気下、上述の反応にて得られた粗生成物 (348.0 mg, 2.00 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解させ、Et₃N (0.31 mL, 1.1 eq, 2.20 mmol) を加えて 0℃に冷却した。反応液を減圧留去後、得られた残渣を AcOEt に溶解させ、NH₄OH-H₂O (1:1, 5mL) の入った分液ロートに移した。AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40:60) にて精製し、Cbz 体 **95** を無色油状物質として 561.0 mg (91% over 2steps) 得た。

Cbz 体 **95**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz, VT 100℃)

δ 2.87 (3H, s, N-CH₃), 2.92 (2H, t, *J*=7.6, -CH₂CH₂N(Me)Cbz), 3.52 (2H, t, *J*=7.5, -CH₂CH₂N(Me)Cbz), 5.05 (2H, s, -CH₂Ph), 6.94 (1H, t, *J*=7.0), 7.03-7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (6H, m), 7.48 (1H, d, *J*=7.9), 10.51 (1H, br-s, NH).

銅を用いた分子間アミノ化による三量体 **96** の合成



10 mL の試験管にヨウ素体 **90** (51.6 mg, 0.124 mmol), Cbz 体 **95** (42.0 mg, 1.1 eq, 0.136 mmol), CuI (23.6 mg, 1.0 eq, 0.124 mmol), K₃PO₄ (52.6 mg, 2.0 eq, 0.248 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、DMEDA (26.3 μL, 2.0 eq, 0.248 mmol), 凍結脱気した toluene (0.25 mL) を順に加え、90℃で 21 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、SiO₂ short column (φ: 1.5 cm, h: 2.0 cm, AcOEt) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, AcOEt/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、三量体 **96** を淡黄色油状物質として 68.0 mg (92%) 得た。

三量体 **96**

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz, VT 100℃)

δ 2.36 (3H, s, N₁-CH₃), 2.53-2.58 (1H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 2.94 (3H, s, -N(CH₃)Cbz), 3.02-3.05 (3H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.63 (2H, t, *J*=7.5, -CH₂CH₂N(Me)Cbz), 5.05 (2H, s,

-CH₂Ph), 5.18 (1H, d, $J=2.8$, H-8a), 5.85 (1H, br-s, N_8 -H), 6.49 (1H, d, $J=3.3$, H-3'), 6.98-7.02 (3H, m), 7.06-7.08 (2H, m), 7.19-7.20 (2H, m), 7.29-7.36 (7H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=3.3$, H-2'), 7.62 (1H, br-s, $J=7.7$).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz, VT 100°C)

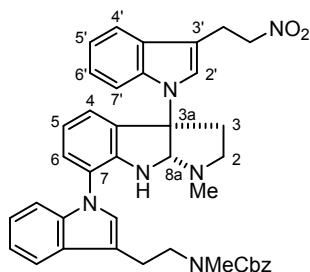
δ 22.8, 33.8, 35.3, 38.3, 48.7, 50.7, 65.7 (-CH₂Ph), 75.8 (C-3a), 85.3 (C-8a), 100.7, 110.4, 111.3, 112.9, 117.7, 118.2, 118.8, 118.9, 120.2, 120.4, 120.6, 121.3, 122.4, 125.7, 126.0, 126.4, 126.9, 127.1, 127.8, 129.5, 131.9, 135.0, 135.7, 136.7, 145.9, 155.1 (-CO₂CH₂Ph).

EIMS m/z (%): 595 (bp, M⁺), 479 (53), 417 (27), 300 (71), 91 (39).

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 315.0, 292.0, 285.0, 260.5, 217.5, 203.5.

IR ν_{\max} (ATR) cm⁻¹: 3350 (NH), 2933, 1690 (C=O), 736.

Michael 付加による Michael 付加体 97 の合成



Ar 雰囲気下、三量体 **96** (52.0 mg, 0.0874 mmol) を CH₂Cl₂ (2.9 mL) に溶解させ、0°C で InBr₃ (9.3 mg, 0.3 eq, 0.0262 mmol) を加えた。この溶液に nitroethylene (0.13 mL, 1.5 eq, 0.131 mmol, 1M solution in benzene) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. の入った分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減

圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, AcOEt/*n*-hexane = 55:45 to 60:40) にて精製し、Michael 付加体 **97** を淡黄色油状物質として 30.5 mg (52%) 得ると共に、原料 **96** を 6.9 mg (13%) 回収した。

Michael 付加体 97

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600MHz, VT 100°C)

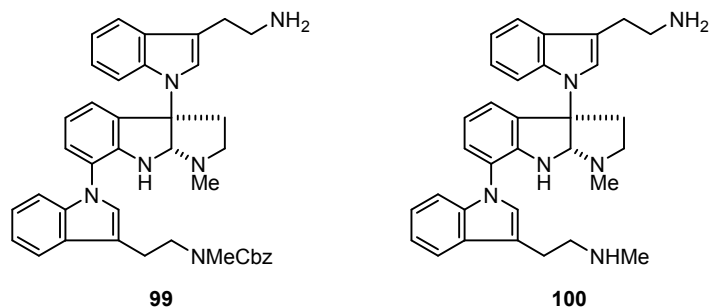
δ 2.38 (3H, s, N_1 -CH₃), 2.54-2.55 (1H, m), 2.68 (1H, br), 2.95 (3H, s, -N(CH₃)Cbz), 3.03-3.06 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.41 (2H, t, $J=7.1$, -CH₂CH₂NO₂), 3.64 (2H, t, $J=7.5$, -CH₂CH₂N(Me)Cbz), 4.84 (2H, t, $J=7.2$, -CH₂CH₂NO₂), 5.05 (2H, s, -CH₂Ph), 5.19 (1H, d, $J=2.8$, H-8a), 5.86 (1H, br-s, N_8 -H), 6.72 (1H, t, $J=7.6$), 6.98-7.11 (4H, m), 7.19-7.20 (2H, m), 7.28-7.35 (8H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=7.2$), 7.63 (1H, d, $J=8.3$).

EIMS m/z (%): 668 (4, M⁺), 595 (9), 479 (11), 300 (16), 91 (29), 61 (bp).

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 315.0, 296.5, 288.0, 218.5, 203.5.

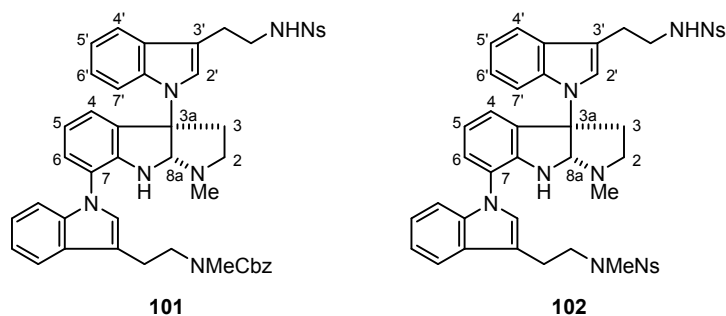
IR ν_{\max} (ATR) cm⁻¹: 3359 (NH), 2928, 1695 (C=O), 736.

ニトロ基の還元による 1 級アミン **99**, **100** の合成



Ar 雰囲気下、Michael 付加体 **97** (15.0 mg, 0.0255 mmol) を MeOH (1.2 mL) と THF (0.6 mL) の混合溶媒に溶解させ、0℃で NiCl₂ (5.8 mg, 2.0 eq, 0.0510 mmol)を加えた。この溶液に NaBH₄ (1.9 mg, 9.0 eq, 0.230 mmol) を加え、0℃のまま 15 分撹拌した。反応液に MeOH (0.8 mL), 10N KOH (2.0 mL) を加えて反応を停止させた後、さらに 5 時間過熱還流した。反応液を室温に戻した後、分液ロートに移し、20% MeOH-CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣は極性が高く精製が困難であったため、直接次の反応に用いた。

脂肪族アミンの Ns 保護による Ns 体 **101**, **102** の合成



Ar 雰囲気下、上述の反応にて得られた粗生成物を CH₂Cl₂ (1.6 mL) に溶解させ、0℃で Et₃N (7.8 μL, 2.5 eq, 0.0638 mmol), NsCl (11.0 mg, 2.2 eq, 0.0561 mmol) を加えた。徐々に室温に戻しながら 12 時間撹拌後、反応液を分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を MPLC (SiO₂-NH, AcOEt/*n*-hexane = 70:30) にて精製し、Ns 体 **101** を淡黄色油状物質として 2.5 mg (12% over 2steps) 得るとともに、di-Ns 体 **102** を淡黄色油状物質として 9.8 mg (44% over 2steps) 得た。

Ns 体 **101**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.41 (3H, s, N₁-CH₃), 2.48-2.52 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 2.96-2.99 (5H, m), 3.03-3.11 (3H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.61-3.73 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 4.83-4.94 (1H, m), 5.11-5.14 (2H, m, -CO₂CH₂Ph), 5.37 (1H, brt, *J*=5.4, -NH₂), 6.84 (1H, t, *J*=7.7), 6.90 (1H, t, *J*=7.7), 7.02 (1H, t, *J*=7.3), 7.13-7.21 (9H, m), 7.26-7.31 (3H, m), 7.52-7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, *J*=7.7).

FABMS (NBA) m/z : 824 $[M+H]^+$

di-Ns 体 102

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 2.41 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$), 2.48-2.52 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 2.96-2.98 (2H, m), 2.99 (3H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{Cbz}$), 3.07-3.11 (1H, m), 3.15-3.18 (2H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 4.84 (1H, s, $N_8\text{-H}$), 5.17 (1H, s, H-8a), 5.36 (1H, t, $J=5.4$, $-\text{NHNs}$), 6.84 (1H, t, $J=7.7$), 6.91 (1H, t, $J=7.6$), 7.05 (1H, t, $J=7.4$), 7.17-7.23 (5H, m), 7.26 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.3$), 7.57-7.67 (9H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.03-8.05 (1H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150MHz)

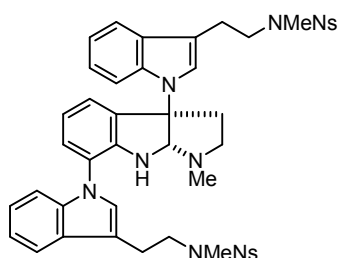
δ 24.1, 25.4, 34.6, 36.1, 39.0, 43.7, 50.7, 51.9, 76.8 (C-3a), 85.9 (C-8a), 109.5, 111.2, 112.5, 112.8, 118.6, 118.9, 119.2, 119.5, 120.1, 121.3, 121.9, 122.5, 124.1, 125.1, 125.5, 126.3, 127.4, 128.2, 128.9, 130.87, 130.92, 131.4, 131.6, 132.7, 133.3, 133.4, 133.5, 136.0, 136.1, 146.2, 147.5, 148.1.

FABMS (NBA) m/z : 874 $[M]^+$

UV λ_{max} (MeOH) nm: 287.0, 219.0, 203.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3368 (NH), 2926, 1539 (NO_2), 1339 (SO_2), 1161 (SO_2), 738.

官能基選択的なメチル化による Ns アミド 103 の合成



Ar 雰囲気下、 0°C に冷却した di-Ns 体 **102** (6.3 mg, 7.21 μmol) の DMF 溶液 (0.24 mL) に NHMDS (8.7 μL , 1.2 eq, 8.65 μmol) を滴下し、 0°C のまま 15 分間攪拌した。この溶液に、MeI (0.67 μL , 1.5 eq, 10.8 μmol) を加えて、更に 0°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた

残渣を MPLC ($\text{SiO}_2\text{-NH}$, $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 70:30$) にて精製し、Ns アミド **103** を淡黄色油状物質として 4.6 mg (72%) 得た。

Ns アミド 103

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 2.40 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 2.75-2.81 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.04-3.09 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J=7.7$), 3.16 (2H, t, $J=7.3$), 3.22 (1H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 4.48 (1H, brs), 5.23 (1H, d, $J=2.4$), 6.79 (1H, t, $J=7.6$), 7.08-7.10 (3H, m), 7.16-7.28 (5H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.52-7.67 (9H, m), 7.90-7.96 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 24.0, 24.3, 29.1, 29.7, 34.0, 34.5, 34.8, 36.1, 39.1, 50.6, 51.6, 77.7, 85.8, 110.5, 111.1, 112.1, 112.7, 118.5, 118.8, 119.1, 119.5, 120.0, 121.0, 121.7, 122.4, 123.7, 124.0, 124.1, 124.4, 126.2, 127.0, 127.2, 128.1, 129.4, 130.7, 130.8, 131.4, 131.5, 131.6, 132.55, 132.64, 133.2, 133.4,

135.8, 136.0, 145.9, 148.1.

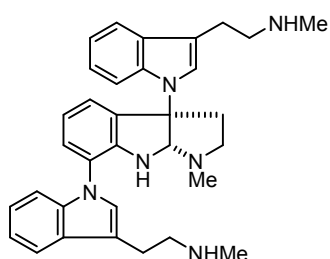
FABMS (NBA) m/z : 889 $[M+H]^+$

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $C_{45}H_{45}N_8O_8^{32}S_2 [M]^+$:	889.2802
found	889.2831

UV λ_{max} (MeOH) nm: 288.0, 221.5, 204.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3393 (NH), 2927, 1339 (SO₂), 1159 (SO₂), 738.

Ns 基の脱保護による(±)-psychotrimine (12) の合成



Ar 雰囲気下、Ns アミド **103** (13.7 mg, 15.4 μ mol) を MeCN (0.77 mL) に溶解させ、0℃に冷却して PhSH (3.5 μ L, 2.2 eq, 33.9 μ mol) を加えた。この溶液に Cs₂CO₃ (15.0 mg, 3.0 eq, 46.2 μ mol) を加えて 5 分攪拌後、室温に戻しながら 1.5 時間攪拌した。反応液を CHCl₃ で希釈後、Celite®を用いてろ過、得られたろ液を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂-NH, MeOH/AcOEt = 20:80)

にて精製し、(±)-psychotrimine (**12**) を淡黄色油状物質として 6.5 mg (81%) 得た。得られた **12** は、¹H-NMR, ¹³C-NMR, LR-MS, HR-MS, UV, IR について天然物と一致した。

(±)-psychotrimine (12)

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.53 (1H, m), 2.81 (1H, td, $J=9.7, 5.2$), 2.89 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.28 (1H, ddd, $J=11.7, 10.5, 7.0$), 4.37 (1H, brs), 5.25 (1H, d, $J=2.2$), 6.80 (1H, t, $J=7.7$), 7.10 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.37 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.7$)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 25.6, 25.7, 36.2, 36.4, 39.1, 51.6, 52.0, 52.1, 76.6, 85.9, 111.6, 112.0, 112.5, 115.0, 119.2, 119.3, 119.8, 121.3, 121.6, 122.3, 123.6, 124.1, 125.8, 127.2, 128.4, 129.7, 131.7, 136.0, 145.8.

FABMS (NBA) m/z : 519 $[M+H]^+$

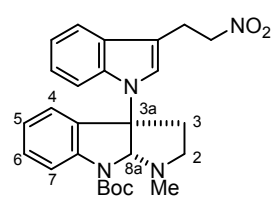
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $C_{33}H_{39}N_6 [M+H]^+$:	519.3236
found	519.3240

UV λ_{max} (MeOH) nm: 295.5, 222.0, 203.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3359 (NH), 2927, 737.

第三節 効率的な psychotrimine の全合成を目指した第二世代合成ルートの開発に関する実験

Michael 付加による Michael 付加体 **106** の合成



Ar 雰囲気下、0℃に冷却した InBr₃ (27.3 mg, 0.0771 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.6 mL) に nitroethylene (0.39 mL, 1.5 eq, 0.386 mmol, 1M solution in benzene) を滴下し、0℃のまま 10 分撹拌した。この溶液に Boc 体 **88** (100.2 mg, 0.257 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (2.0 mL) を滴下し、徐々に室温に昇温しながら 27 時間撹拌した。反応液を sat. NaHCO₃ aq. の入った分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80 to 30:70) にて精製し、Michael 付加体 **106** を淡黄色油状物質として 91.1 mg (75%) 得ると共に、原料 **88** を 22.7 mg (22%) 回収した。

Michael 付加体 **106**

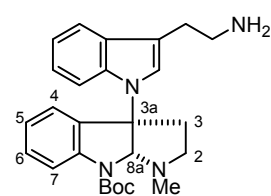
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.55 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 2.36-2.39 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.62 (3H, s, N₁-CH₃), 3.02-3.07 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.43 (2H, t, *J*=7.4, -CH₂CH₂NO₂), 4.62 (2H, t, *J*=7.4, -CH₂CH₂NO₂), 5.79 (1H, s, H-8a), 7.06-7.23 (6H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.54-7.56 (1H, m).

FABMS (NBA) *m/z*: 463 [M+H]⁺

UV λ_{max} (MeOH) nm: 283.5, 241.0 (sh), 223.5, 203.5.

ニトロ基の還元による 1 級アミン **107** の合成



Ar 雰囲気下、Michael 付加体 **106** (60.0 mg, 0.130 mmol) の MeOH 溶液 (2.0 mL) を 0℃に冷却し、NiCl₂ (33.7 mg, 2.0 eq, 0.260 mmol), NaBH₄ (29.5 mg, 6.0 eq, 0.780 mmol) を加えて 30 分撹拌した。反応液に 1N KOH (2.0 mL) を加えて反応を停止させた後、さらに 70℃で 1.5 時間過熱還流した。反応液を室温に戻した後、分液ロートに移し、20% MeOH-CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt then MeOH/CHCl₃/NH₄OH = 20:80:1) にて精製し、一級アミン **107** を無色油状物質として 47.8 mg (85%) 得た。

1 級アミン **107**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

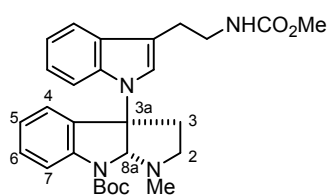
δ 1.55 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 2.36-2.40 (1H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.62 (3H, s, N₁-CH₃), 2.83-2.86 (2H, m, -CH₂CH₂NH₂), 2.97-3.06 (3H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 5.81 (1H, brs, H-8a), 7.04-7.13 (4H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.84 (1H, br).

EIMS *m/z* (%): 432 (30, M⁺), 217 (bp), 173 (85).

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 286.0, 243.5, 224.5, 205.5.

IR ν_{\max} (ATR) cm^{-1} : 2925, 1700, 742.

一級アミンの保護によるカルバメート体 **108** の合成



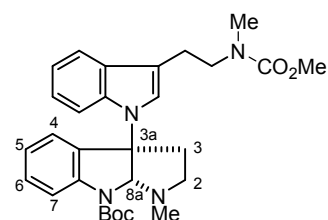
Ar 雰囲気下、一級アミン **107** (21.5 mg, 0.0498 mmol) を CH_2Cl_2 (0.5 mL) に溶解させ、 Et_3N (13 μL , 1.5 eq, 0.0747 mmol) を加えた後 0°C に冷却した。この溶液に ClCO_2Me (4.6 μL , 1.2 eq, 0.0598 mmol) を滴下し、 0°C のまま 30 分撹拌した。反応液を 5% NaHCO_3 aq. の入った分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 60:40$) にて精製し、カルバメート体 **108** を無色油状物質として 24.5 mg (quant.) 得た。

カルバメート体 **108**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.56 (9H, s, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.36-2.40 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.62 (3H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 2.92 (2H, br-t, $J=6.4$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$), 3.03-3.06 (1H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.46 (2H, q, $J=6.4$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$), 3.66 (3H, br-s, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 4.75 (1H, brs, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$), 5.81 (1H, s, H-8a), 7.03-7.14 (4H, m), 7.22 (1H, br-d, $J=6.8$), 7.32-7.37 (2H, m), 7.59 (1H, m), 7.84 (1H, brs).

メチル化によるカルバメート体 **109** の合成



Ar 雰囲気下、カルバメート体 **108** (15.0 mg, 30.6 μmol) を THF (0.55 mL) に溶解させ、HMPA (0.1 mL, 20 eq, 0.612 mmol) を加えた後 -78°C に冷却した。この溶液に KHMDs (92 μL , 1.5 eq, 45.9 μmol) を滴下して 5 分撹拌後、 0°C に昇温して更に 25 分撹拌した。反応液を再び -78°C に冷却し、 MeI (2.1 μL , 1.3 eq, 39.8 μmol) を加えて 30 分撹拌後、更に 0°C で 1 時間撹拌した。反応液に sat. NH_4Cl aq. を加えて反応を停止させたのち、分液ロートに移して、 AcOEt で 3 回抽出した。有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3 = 15:85$) にて精製し、カルバメート体 **109** を無色油状物質として 5.6 mg (46%) 得た。

カルバメート体 **109**

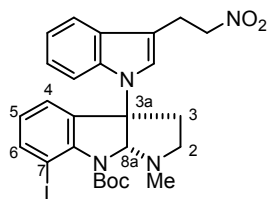
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.55 (9H, s, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.36-2.40 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.62 (3H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 2.86 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$), 2.92 (3H, brs, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Me}$), 3.02-3.06 (1H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.48 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$), 3.62-3.71 (3H, m, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$), 5.79 (1H, s, H-8a),

7.00-7.12 (4H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.84 (1H, brs).

EIMS m/z (%): 504 (36, M^+), 490 (6), 217 (bp), 173 (71), 130 (34).

Michael 付加による Michael 付加体 **111** の合成



Ar 雰囲気下、ヨウ素体 **89** (655.9 mg, 1.27 mmol) を CH_2Cl_2 (32 mL) に溶解させ、 0°C で InBr_3 (180.1 mg, 0.4 eq, 0.508 mmol) を加えた。この溶液に nitroethylene (2.5 mL, 2.0 eq, 2.54 mmol, 1M solution in benzene) を加え、室温に昇温したのち 60 時間攪拌した。反応液を sat. NaHCO_3 aq. の入った分液ロートに移し、 AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 30:70$) にて精製し、Michael 付加体 **111** を淡黄色アモルファス状物質として 639.4 mg (86%) 得た。

Michael 付加体 **111**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.45 (9H, s, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.31 (1H, ddd, $J=12.1, 5.5, 3.0$), 2.49-2.54 (1H, m), 2.61 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$), 2.98-3.03 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.43 (2H, t, $J=7.4$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 4.62 (2H, t, $J=7.3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 5.48 (1H, s, H-8a), 6.88 (1H, t, $J=7.8$), 7.11-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, d, $J=7.5$), 7.53-7.55 (1H, m), 7.82 (1H, dd, $J=7.9, 1.1$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 23.5 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$), 28.1 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.6 ($N_1\text{-CH}_3$), 37.6 (C-3), 51.8 (C-2), 74.3, 75.6, 82.5 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 85.5 (C-8a), 88.9 (C-7), 108.9, 112.0, 118.5, 120.1, 122.5, 124.4, 124.5, 126.7, 128.9, 135.7, 136.4, 140.8, 146.1, 152.6 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

EIMS m/z (%): 588 (80, M^+), 488 (69), 299 (bp), 172 (26).

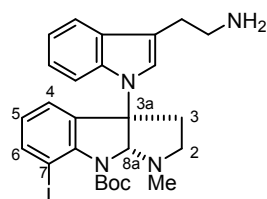
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{I}$ [$M+H$] $^+$: 589.1312

found 589.1261

UV λ_{max} (MeOH) nm: 285.0, 221.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 2976, 1706 (C=O), 1548 (NO_2).

ニトロ基の還元による 1 級アミン **112** の合成



Ar 雰囲気下、Michael 付加体 **111** (51.0 mg, 0.0867 mmol) を 70% EtOH aq. (2.2 mL) と 1,4-dioxane (1.5 mL) の混合溶媒に溶解させ、 0°C に冷却した後 AcOH (69 μL , 14 eq, 1.21 mmol), iron powder (34.0 mg, 7.0 eq, 0.610 mmol) を順に加えた。この溶液を 100°C で 1.5 時間加熱還流後、室温に戻した後 NH_4OH で塩基性にし、Celite[®] を用いてろ過した。ろ液を減圧濃縮後、分液ロートに移して 20% MeOH-CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は十分にきれいであったため、精製は行わずに直接次の反応にもちいた。

1 級アミン 112

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

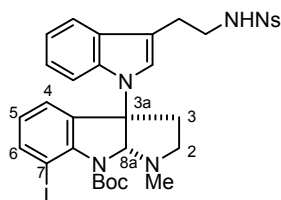
δ 1.45 (9H, s, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 2.31 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.59 (3H, s, $N_1\text{-CH}_3$), 2.94-3.11 (5H, m), 3.21-3.24 (1H, m), 5.50 (1H, s, H-8a), 6.84 (1H, t, $J=7.8$), 7.05-7.11 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.55-7.57 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.6$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 28.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 36.6 (C-3), 37.5 ($N_1\text{-CH}_3$), 42.3 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 51.8 (C-2), 74.2 (C-3a), 82.3, 85.5, 89.0, 111.6, 112.7, 119.2, 119.4, 122.0, 124.0, 124.4, 126.6, 129.7, 135.8, 136.8, 140.6, 146.0, 152.6 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$).

EIMS m/z (%): 558 (23, M^+), 529 (38), 299 (bp), 217 (48), 173 (60), 130 (70).

脂肪族アミンのNs保護によるNsアミド 114の合成



Ar 雰囲気下、上述の反応で得られた粗生成物を CH_2Cl_2 (0.8 mL) に溶解させ、 Et_3N (16.8 μL , 1.5 eq, 0.130 mmol), NsCl (21.4 mg, 1.2 eq, 0.104 mmol) を加えて、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を sat. Na_2CO_3 aq. の入った分液ロートに移し、 AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得

られた残渣を MPLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 50:50$) にて精製し、Ns アミド 114 を淡黄色油状物質として 55.5 mg (93% over 2steps) 得た。

Ns アミド 114

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 1.45 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28-2.33 (1H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 2.62 (3H, m, $N_1\text{-CH}_3$), 2.88-3.03 (3H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 5.39 (1H, t, $J=5.5$, $-\text{NHNs}$), 5.45 (1H, s, H-8a), 6.88-6.92 (2H, m), 7.01 (1H, td, $J=8.0$, 1.1), 7.06-7.09 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J=7.5$), 7.29 (1H, dd, $J=7.5$, 1.1), 7.56-7.66 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J=7.9$, 1.1), 8.05 (1H, dd, $J=7.6$, 0.9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 25.2 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHNs}$), 28.1 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 36.5 ($N_1\text{-CH}_3$), 37.5 (C-3), 43.8, 51.8, 74.2 (C-3a), 82.4 ($-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 85.2 (C-8a), 88.8 (C-7), 109.9, 111.8, 118.5, 119.6, 122.1, 124.7, 124.8, 125.4, 126.7, 128.7, 130.9, 132.6, 133.0, 133.4, 135.9, 136.3, 140.8, 146.0, 147.4, 152.5 ($-\text{NCOO}^t\text{Bu}$).

FABMS (NBA) m/z : 744 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$ ^{32}Si $[\text{M}+\text{H}]^+$: 744.1353

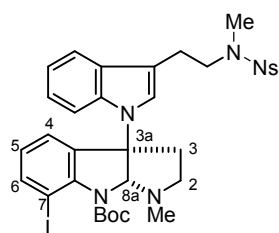
found

744.1334

UV λ_{max} (MeOH) nm: 284.5, 221.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3325 (NH), 2977, 1706 (C=O), 1538 (NO_2), 1337 (SO_2), 1155 (SO_2), 737.

メチル化による Ns アミド **115** の合成



Ar 雰囲気下、Ns アミド **114** (54.6 mg, 0.0735 mmol) を DMF (0.7 mL) に溶解させ、0 °C にて DBU (17.1 μ L, 1.5 eq, 0.110 mmol), dimethylsulfate (10.4 μ L, 1.5 eq, 0.110 mmol) を加えた後、30 分撹拌した。反応液を 5% NaHCO₃ aq.が入った分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/n-hexane = 45:55) にて精製し、Ns アミド **115** を淡黄色アモルファス状物質として 52.4 mg (94%) 得た。

Ns アミド **115**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.46 (9H, s, -COOC(CH₃)₃), 2.29-2.34 (1H, m), 2.47-2.53 (1H, m), 2.61 (3H, m, N₁-CH₃), 2.96 (3H, s, -N(Ns)CH₃), 2.97-3.04 (3H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.44-3.57 (2H, m), 5.48 (1H, s, H-8a), 6.87 (1H, t, *J*=7.7), 7.08-7.09 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.21 (1H, dd, *J*=7.5, 1.1), 7.53-7.65 (4H, m), 7.80 (1H, dd, *J*=8.0, 1.1), 7.91-7.93 (1H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 24.2 (-CH₂CH₂NMeNs), 28.1 (-COOC(CH₃)₃), 34.4 (-N(Ns)CH₃), 36.6 (N₁-CH₃), 37.7 (C-3), 50.5, 51.8, 74.2 (C-3a), 82.4 (-COOC(CH₃)₃), 85.3 (C-8a), 88.9 (C-7), 110.9, 111.7, 118.8, 119.7, 122.1, 124.0, 124.3, 124.5, 126.7, 129.4, 130.7, 131.5, 132.5, 133.3, 135.7, 136.6, 140.7, 146.0, 148.0, 152.6 (-NCOO^tBu).

FABMS (NBA) *m/z*: 758 [M+H]⁺

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₃₃H₃₇N₅O₆³²SI [M+H]⁺: 758.1509

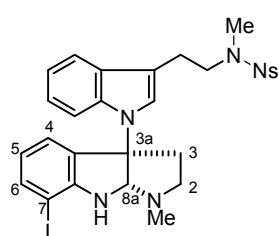
found

758.1506

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 284.5, 221.5.

IR ν_{\max} (ATR) cm⁻¹: 2977, 1706 (C=O), 1542 (NO₂), 1337 (SO₂), 1154 (SO₂), 739.

脱保護によるヨウ素体 **116** の合成



Ar 雰囲気下、Ns アミド **115** (477.7 mg, 0.631 mmol) を CH₂Cl₂ (12.6 mL) に溶解させ、0 °C にて 2,6-lutidine (1.2 mL, 16 eq, 10.1 mmol), TMSOTf (1.1 mL, 10 eq, 6.31 mmol) を順に加えた後、室温に昇温して 5 時間撹拌した。反応液を sat Na₂CO₃ aq.の入った分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/n-hexane = 50:50 to 60:40) にて精製し、ヨウ素体 **116** を 361.8 mg (87%) 得た。

ヨウ素体 116

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz)

δ 2.38-2.41 (1H, m), 2.52 (3H, m, *N*₁-CH₃), 2.67-2.71 (1H, m), 2.97 (3H, s, -N(Ns)CH₃), 3.02-3.05 (3H, m), 3.08-3.21 (1H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 4.59 (1H, brs, *N*₈-H), 5.26 (1H, d, *J*=1.2, H-8a), 6.46 (1H, t, *J*=7.6), 6.98 (1H, d, *J*=7.2), 7.07-7.09 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.28-7.30 (1H, m), 7.47 (1H, dd, *J*=8.0, 1.1), 7.52-7.64 (4H, m), 7.92 (1H, d, *J*=8.0).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz)

δ 24.2 (-CH₂CH₂NMeNs), 34.7 (-N(Ns)CH₃), 36.0 (*N*₁-CH₃), 39.1 (C-3), 50.6, 51.3, 75.0 (C-3a), 78.0 (C-8a), 84.8 (C-7), 110.5, 112.0, 118.8, 119.5, 120.6, 121.8, 124.0, 124.2, 124.5, 129.3, 129.6, 130.7, 131.4, 132.6, 133.2, 135.7, 137.9, 148.0, 151.7.

FABMS (NBA) *m/z*: 658 [M+H]⁺

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₂₈H₂₉N₅O₄³²SI [M+H]⁺: 658.0985

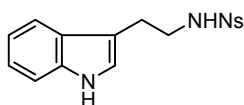
found

658.0968

UV λ_{max} (MeOH) nm: 296.0, 220.0.

IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3377 (NH), 2932, 1541 (NO₂), 1340 (SO₂), 1160 (SO₂), 736.

Tryptamine の Ns 保護による Ns アミド 117 の合成



Ar 雰囲気下、tryptamine (480.0 mg, 3.00 mmol) を CH₂Cl₂ (15 mL) に懸濁させ、0℃に冷却した。この溶液に Et₃N (0.50 mL, 1.2 eq, 3.60 mmol), NsCl (665.0 mg, 1.0 eq, 3.00mmol) を加え、室温に昇温して 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出後、合わせた有機層を 0.2*N* HCl aq. 洗浄、Brine 洗浄、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 70:30) にて精製し、Ns アミド 117 を黄色油状物質として 1.10 g (quant.) 得た。

Ns アミド 117

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)

δ 2.84 (2H, t, *J*=8.1), 3.15-3.20 (2H, m), 6.94 (1H, t, *J*=7.5), 7.04 (1H, t, *J*=7.5), 7.12 (1H, d, *J*=2.2), 7.30 (1H, *J*=8.1), 7.40 (1H, d, *J*=7.7), 7.74-7.82 (2H, m), 7.91-7.95 (2H, m), 8.17 (1H, br-t, *J*=5.6), 10.8 (1H, s).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100MHz)

δ 25.6, 43.6, 110.6, 111.4, 118.0, 118.3, 121.0, 123.1, 124.3, 126.9, 129.3, 132.6, 132.8, 133.9, 136.2, 147.6.

EIMS *m/z* (%): 345 (13, M⁺), 130 (bp).

HR-EIMS: calcd for C₁₆H₁₅N₃O₄S (M⁺): 345.0783

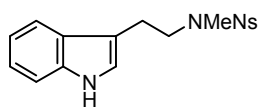
found

345.0783

UV λ_{max} (MeOH) nm: 280.5, 219.0.

IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3413, 3272, 1536 (NO₂), 1325 (SO₂), 1160 (SO₂), 741.

メチル化によるトリプタミン誘導体 **105** の合成



Ar 雰囲気下、Ns アミド **117** (1.10 g, 3.00 mmol) を DMF (7.5 mL) に溶解させ、0℃にて DBU (0.71 mL, 1.6 eq, 4.80 mmol), dimethylsulfate (0.45 mL, 1.6 eq, 4.80 mmol) を加えた後、45 分撹拌した。反応液を 0.5N HCl aq.が入った分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出後、合わせた有機層を 0.5N HCl aq.洗淨、Brine 洗淨、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/n-hexane = 50:50) にて精製し、トリプタミン誘導体 **105** を黄色油状物質として 1.00 g (93%) 得た。

トリプタミン誘導体 **105**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.97 (3H, s, -N(Ns)CH₃), 3.06 (2H, t, *J*=7.6, -CH₂CH₂NMeNs), 3.55 (2H, t, *J*=7.2, -CH₂CH₂NMeNs), 7.03 (1H, d, *J*=2.4), 7.10 (1H, td, *J*=8.0, 1.0), 7.18 (1H, td, *J*=7.5, 1.1), 7.32 (1H, d, *J*=8.1), 7.50-7.62 (4H, m), 7.87 (1H, d, *J*=7.8), 8.01 (1H, brs, -NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 24.2 (-CH₂CH₂NMeNs), 34.7 (-N(Ns)CH₃), 50.6 (-CH₂CH₂NMeNs), 111.2, 111.9, 118.4, 119.4, 122.1, 122.3, 123.9, 127.0, 130.6, 131.4, 132.5, 133.2, 136.1, 147.9.

EIMS *m/z* (%): 359 (21, M⁺), 186 (17), 130 (bp).

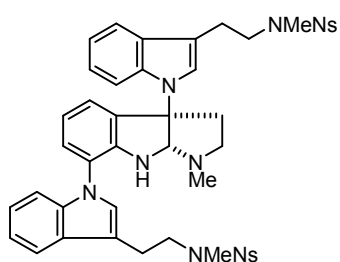
HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for C₁₇H₁₇N₃O₄³²S [M]⁺: 359.0940

found 359.0956

UV λ_{max} (MeOH) nm: 280.5, 221.0.

IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3409 (NH), 2918, 1538 (NO₂), 1336 (SO₂), 1159 (SO₂), 740.

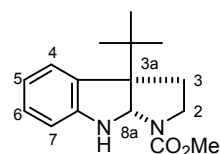
銅を用いた分子間アミノ化による三量体 **103** の合成



10 mL の試験管にヨウ素体 **116** (50.2 mg, 0.0663 mmol), トリプタミン誘導体 **105** (26.2 mg, 1.1 eq, 0.0729 mmol), CuI (12.6 mg, 1.0 eq, 0.0663 mmol), K₃PO₄ (28.1 mg, 2.0 eq, 0.133 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、DMEDA (14.0 μL, 2.0 eq, 0.133 mmol), 凍結脱気した 1,4-dioxane (0.33 mL) を順に加え、90℃で 24 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、SiO₂ short column (φ: 1.5 cm, h: 2.0 cm, AcOEt) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を MPLC (SiO₂, AcOEt/n-hexane = 70:30) にて精製し、三量体 **103** を黄色油状物質として 42.1mg (72%) 得た。得られた **103** のスペクトルデータは前述のものと一致した。

第三章付属実験

ピロリジノインドリン誘導体 **119** の合成



Ar 雰囲気下、カルバメート **15** (1.09 g, 5.00 mmol) を CH_2Cl_2 (12 mL) に溶解させ、 0°C にて AgOCOCF_3 (5.52 g, 5.0 eq, 25.0 mmol), TFA (12 mL, 30 eq, 150 mmol) を加えた。この溶液に *t*-BuBr (2.9 mL, 5.0 eq, 25.0 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (12 mL) をゆっくり滴下し、室温に昇温して 18 時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却後、10N KOH を加えて塩基性にし、Celite® を用いてろ過した。得られたろ液を減圧濃縮後、分液ロートに移して AcOEt で 3 回抽出、合わせた有機層を Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を $\text{SiO}_2\text{-NH}$ open column chromatography (Acetone/*n*-hexane = 4:96) にて精製し、ピロリジノインドリン誘導体 **119** を白色固体として 549.8 mg (40%) 得た。また、得られた目的物は AcOEt/*n*-hexane により再結晶を行い、無色針状結晶を得た。

ピロリジノインドリン誘導体 **119**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, VT 50°C)

δ 0.98 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00-2.05 (1H, m), 2.26-2.31 (1H, m), 2.95 (1H, ddd, $J=11.0, 11.0, 6.2$), 3.62-3.67 (1H, m), 3.67-3.76 (3H, m, $-\text{COOCH}_3$), 5.24-5.29 (2H, m, $\text{N}_8\text{-H}$ and H-8a), 6.54 (1H, d, $J=7.6$), 6.71 (1H, t, $J=7.4$), 7.05 (1H, td, $J=7.7, 1.3$), 7.09 (1H, d, $J=7.5$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, VT 50°C)

δ 26.0 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.9 (C-3), 35.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.2 (C-2), 52.4 ($-\text{COOCH}_3$), 64.9 (C-3a), 78.3 (C-8a), 108.9, 118.5, 124.8, 128.3, 130.7, 150.3, 155.4 ($-\text{COOCH}_3$).

FABMS (NBA) m/z : 274 $[\text{M}]^+$

HR-FABMS (NBA/PEG): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 274.1681

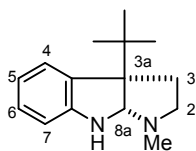
found 274.1665

UV λ_{max} (MeOH) nm: 296.5, 243.5, 205.5.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3423, 2966, 1687, 1455.

m.p. (hot plate) : 132-134 $^\circ\text{C}$ (AcOEt/*n*-Hex)

モデル化合物 **118** の合成



Ar 雰囲気下、ピロリジノインドリン誘導体 **119** (540.0 mg, 1.97 mmol) を toluene (14 mL) に溶解させ、 0°C にて Red-Al® (6.2 mL, 10 eq, 19.7 mmol) を滴下後、 100°C で 1 時間攪拌した。反応液を再び 0°C に冷却後、1N NaOH aq. を加えて 1 時間攪拌し、その後 Celite® を用いてろ過した。得られたろ液を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を $\text{SiO}_2\text{-NH}$ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、モデル化合物 **118** を白色固体として 250.2 mg (55%) 得た。

モデル化合物 **118**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 0.96 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.85-1.90 (1H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.42 (3H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 2.56-2.62 (2H, m), 4.19 (1H, s, $\text{N}_8\text{-H}$), 4.34 (1H, s, H-8a), 6.58 (1H, d, $J=8.0$), 6.70 (1H, t, $J=7.4$), 7.03 (1H, t, $J=7.6$), 7.12 (1H, d, $J=7.4$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

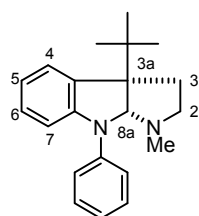
δ 26.0 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 (C-3), 35.5 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.3 ($\text{N}_1\text{-CH}_3$), 53.5 (C-2), 64.9 (C-3a), 84.4 (C-8a), 108.9, 118.2, 125.2, 127.5, 134.3, 150.5.

EIMS m/z (%): 230 (55, M^+), 173 (bp), 130 (62).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 299.5, 244.5, 209.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 3190, 2950, 739.

銅を用いた分子間アミノ化によるカップリング体 **120** の合成



10 mL の試験管にモデル化合物 **118** (20.4 mg, 88.7 μmol), CuI (1.7 mg, 0.1 eq, 8.87 μmol), 1,10-phenanthroline (3.2 mg, 0.2 eq, 17.7 μmol), NaO^tBu (25.6 mg, 3.0 eq, 266.1 μmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、iodobenzene (10.9 μL , 1.1 eq, 97.6 μmol), 凍結脱気した 1,4-dioxane (0.25 mL) を順に加え、80°Cで19

時間加熱した。反応液を室温に戻した後、 $\text{SiO}_2\text{-NH}$ short column (ϕ : 1.7 cm, h: 1.5 cm, AcOEt) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を $\text{SiO}_2\text{-NH}$ open column chromatography (AcOEt/n-hexane = 15:85) にて精製し、カップリング体 **120** を白色固体として 25.0 mg (92%) 得た。

カップリング体 **120**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

δ 0.89 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.94-1.99 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.53 (3H, s, $\text{N}_1\text{-CH}_3$), 2.65-2.68 (2H, m), 4.61 (1H, brs, H-8a), 6.84 (1H, t, $J=7.6$), 6.98 (1H, t, $J=7.0$), 7.05 (1H, d, $J=7.2$), 7.13 (1H, t, $J=7.6$), 7.18 (1H, d, $J=7.6$), 7.28-7.37 (4H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

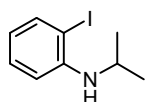
δ 26.3 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.7 (C-3), 34.7 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.1 ($\text{N}_1\text{-CH}_3$), 54.3 (C-2), 64.3 (C-3a), 91.9 (C-8a), 112.4, 118.4, 120.0, 121.6, 125.8, 127.2, 129.1, 136.4, 145.2, 147.0.

EIMS m/z (%): 306 (69, M^+), 249 (bp), 206 (35).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 282.5, 207.0.

IR ν_{max} (ATR) cm^{-1} : 2958, 747.

還元的アミノ化によるヨウ素体 **122** の合成



Ar 雰囲気下、2-iodoaniline (500.0 mg, 2.28 mmol) を dichloroethane (6.5 mL) に溶解させ、0°Cにて 2,2-dimethoxypropane (0.42 mL, 1.5 eq, 3.42 mmol), AcOH

(0.13 mL, 1.0 eq, 2.28 mmol) を加えた。この溶液を室温にて 30 分攪拌後、NaCNBH₃ (107.4 mg, 0.75 eq, 1.71 mmol) を加えて更に 4 時間攪拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出後、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95) にて精製し、ヨウ素体 **122** を淡黄色液体として 281.5 mg (47%) 得た。

ヨウ素体 **122**

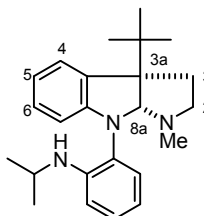
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.26 (6H, d, *J*=6.4, -CH(CH₃)₂), 3.62-3.70 (1H, m, -CH(CH₃)₂), 3.99 (1H, brs, NH), 6.40 (1H, td, *J*=7.6, 1.5), 6.57 (1H, d, *J*=8.2), 7.19 (1H, td, *J*=7.6, 1.2), 7.65 (1H, dd, *J*=7.8, 1.4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

δ 22.9 (-CH(CH₃)₂), 44.6 (-CH(CH₃)₂), 85.8, 111.1, 118.1, 129.3, 139.1, 146.5.

銅を用いた分子間アミノ化によるカップリング体 **123** の合成



10 mL の試験管にモデル化合物 **118** (19.0 mg, 82.6 μmol), CuI (3.2 mg, 0.2 eq, 16.5 μmol), 1,10-phenanthroline (14.9 mg, 1.0 eq, 82.6 μmol), NaO^tBu (23.8 mg, 3.0 eq, 247.8 μmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、ヨウ素体 **122** (23.7 mg, 1.1 eq, 90.9 μmol), 凍結脱気した 1,4-dioxane (0.24 mL) を順に加え、80℃で 19 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、SiO₂-NH short column (φ: 1.7 cm, h: 1.5 cm, AcOEt) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95), SiO₂ flash column chromatography (CHCl₃/*n*-hexane = 10:90, then MeOH/CHCl₃ = 10:90) にて順次精製し、カップリング体 **123** を淡黄色油状物質として 22.4 mg (75%) 得た。

カップリング体 **123**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 1.03 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.20 (6H, d, *J*=6.3, -CH(CH₃)₂), 1.85-1.90 (1H, m), 2.31 (3H, s, N₁-CH₃), 2.31-2.37 (1H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 3.66 (1H, d×6, *J*=6.3, -CH(CH₃)₃), 4.69 (1H, s), 5.54 (1H, brs), 6.14 (1H, d, *J*=8.0), 6.58 (1H, t, *J*=7.5), 6.65-6.69 (2H, m), 6.98 (1H, t, *J*=7.6), 7.07-7.19 (3H, m).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz)

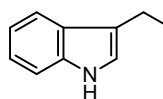
δ 23.0 (-CH(CH₃)₂), 26.6 (-C(CH₃)₃), 34.1 (-C(CH₃)₃), 35.6, 38.9, 43.2, 53.3, 65.1 (C-3a), 92.9 (C-8a), 107.8, 110.8, 115.4, 117.2, 124.8, 126.3, 127.2, 127.6, 130.3, 133.2, 145.2, 150.6.

EIMS *m/z* (%): 363 (73, M⁺), 319 (45), 306 (bp), 289 (47), 275 (78), 263 (68), 233 (63), 219 (33).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 304.0, 247.5, 207.0.

IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹: 3239 (NH), 2961, 737.

Tryptamine の保護によるカルバメート体 124a の合成



Ar 雰囲気下、tryptamine (10.0 g, 62.5 mmol) を CH_2Cl_2 (80 mL) に懸濁させ、 0°C に冷却した。この溶液に 5% NaHCO_3 aq. (30 mL) を加えた後、 ClCO_2Et (6.3 mL, 1.05 eq, 65.2 mmol) を滴下し、室温に戻した後 30 分撹拌した。反応液を氷水の入った分液ロートに移し、有機層を分取する。更に、水層を CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 50:50$) にて精製し、**124a** を無色油状物質として 16.3 g (quant.) 得た。

Nb-carboethoxytryptamine (124a)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz)

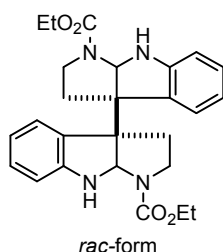
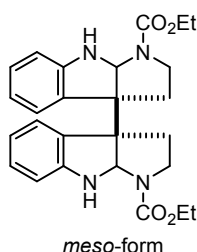
δ 1.22 (3H, dd, $J=7.3, 7.3$), 2.98 (2H, dd, $J=6.8, 6.8$), 3.53 (2H, m), 4.10 (2H, ddd, $J=7.2, 7.2, 7.2$), 4.72 (1H, br), 7.04 (1H, s), 7.13 (1H, ddd, $J=7.8, 7.8, 1.0$), 7.19 (1H, ddd, $J=7.1, 7.1, 1.0$), 7.37 (1H, d, $J=8.2$), 7.61 (1H, d, $J=7.7$), 8.05 (1H, br-s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz)

δ 14.6 ($-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 25.7 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$), 41.1 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$), 60.7 ($-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$), 111.2, 112.8, 118.7, 119.3, 122.1, 127.2, 136.4 (aromatic carbons), 156.7 ($-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$)

FAB-MS m/z (NBA) : 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

PIFA を用いた酸化的二量化反応による *meso* 体 125 及び *rac* 体 126 の合成



Ar 雰囲気下、カルバメート体 **124a** (50.5 mg, 0.218 mmol) を $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.1 mL) に溶解させ、 -40°C に冷却した。この溶液に PIFA (53.2 mg, 0.5 eq., 0.109 mmol) を 1 時間おきに 3 回に分けて加え、その後 6 時間撹拌した。反応液を sat. NaHCO_3 aq. に注ぎ、 CHCl_3 で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 open column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 40:60$)、MPLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 40:60$) にて順次精製し、*meso* 体 **125** を無色油状物質として 19.0 mg (39%)、*rac* 体 **126** を無色油状物質として 8.6 mg (19%) 得た。

***meso* 体 125**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, VT 50°C)

δ 1.22-1.31 (6H, m), 2.27 (4H, m), 2.97-2.99 (2H, m), 3.62-3.74 (2H, m), 4.15 (4H, m), 4.94-5.57 (4H, br), 6.50-7.11 (8H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, VT 50°C)

δ 14.6 ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 33.1 (br, C-3), 45.2 (C-2), 61.3 (br, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 62.6 (C-3a), 77.8 (br, C-8a), 109.2, 118.6, 124.0, 129.0, 150.4 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a), 154.9 (br, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)

EI-MS m/z (%) : 462 (M^+ , 25), 230 (100), 157 (25), 143 (27), 130 (78)

HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for $C_{26}H_{30}N_4O_4$ [M]⁺ 463.2345
found 463.2343

UV (MeOH) λ_{\max} (nm) : 295.0, 240.5, 206.0

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3320, 1669

rac 体 126

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT 50°C)

δ 1.20-1.27 (6H, m), 2.07 (2H, m), 2.58-2.60 (2H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 3.50-3.67 (2H, m),
4.07-4.69 (4H, m), 4.69-5.47 (4H, br), 6.60-6.62 (2H, m), 6.75 (2H, m), 7.09-7.17 (4H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz, VT 50°C)

δ 14.6 (-COOCH₂CH₃), 31.6 (br, C-3), 45.1 (C-2), 61.1 (br, -COOCH₂CH₃), 62.0 (C-3a), 79.0
(br, C-8a), 109.6, 118.3, 125.1, 128.3, 129.1, 150.1 (C-3b, 4, 5, 6, 7, 7a), 155.0 (br,
-COOCH₂CH₃)

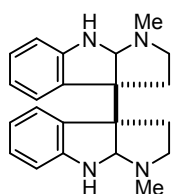
EI-MS m/z (%) : 462 (M^+ , 23), 230 (100), 157 (24), 143 (29), 130 (83)

HR-FABMS (NBA/PEG) : calcd. for $C_{26}H_{30}N_4O_4$ [M]⁺ 463.2345
found 463.2300

UV (MeOH) λ_{\max} (nm) : 300.0, 243.5, 206.5

IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) : 3347, 1688

meso 体 125 のカルバメートの還元による meso-chimonanthine (127) の合成



Ar 雰囲気下、meso 体 **125** (290.0 mg, 0.628 mmol) を toluene (12 mL) に溶解させ、0°Cにて Red-Al® (2.0 mL, 10 eq, 6.28 mmol, 65wt% solution in toluene) を滴下した。この溶液を 0°Cで 10 分攪拌後、70°Cに昇温して更に 45 分攪拌した。反応液を 0°Cに冷却後、5% NaOH aq.を滴下して 1 時間攪拌後、得られた懸濁液を Celite®を用いて濾過した。ろ液を分液ロートに移し、CHCl₃で 3 回抽出、有機層を合わせて Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を AcOEt (1.0 mL) に溶かして静置した後、析出した固体をろ取することで、meso-chimonanthine (**127**) を白色固体として 130.5 mg (60%) 得た。また、ろ液を減圧留去して得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (AcOEt) にて精製し、meso-chimonanthine (**127**) を白色固体として 51.7 mg (24%) 得た。

meso-chimonanthine (127)

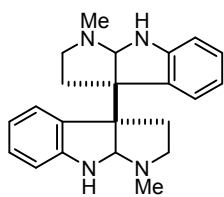
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT 50°C)

δ 2.03-2.10 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.44-2.66 (4H, m), 2.80 (2H, m), 6.48 (2H, d, $J=7.8$), 7.00 (6H, m).

EI-MS m/z (%) : 346 (M^+ , 12), 172 (100), 130 (45), 83 (22).

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 303.5, 245.0, 204.5.

rac 体 124 のカルバメートの還元による rac-chimonanthine (128) の合成



Ar 雰囲気下、*rac* 体 **126** (461.0 mg, 1.00 mmol) を toluene (9.1 mL) に溶解させ、0℃にて Red-Al® (4.2 mL, 10 eq, 10.0 mmol, 65wt% solution in toluene) を滴下した。この溶液を 0℃で 10 分攪拌後、125℃に昇温して 1.5 時間加熱還流した。反応液を 0℃に冷却後、1*N* NaOH aq. を滴下して 1 時間攪拌後、得られた懸濁液を Celite® を用いて濾過した。ろ液を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (MeOH:AcOEt=0:100 to 10:90) にて精製し、*rac*-chimonanthine (**128**) を白色固体として 292.3 mg (85%) 得た。

rac-chimonanthine (128)

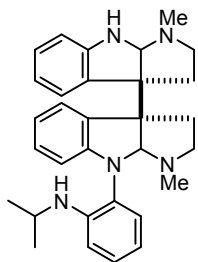
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, VT 50℃)

δ 2.02-2.04 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.50-2.55 (6H, m), 4.36 (2H, brs), 6.51 (2H, d, *J*=7.3), 6.63 (2H, t, *J*=7.4), 6.96 (2H, t, *J*=7.8), 7.17 (2H, d, *J*=7.3).

EI-MS *m/z* (%) : 346 (*M*⁺, 10), 172 (100), 130 (60), 83 (20).

UV λ_{max} (MeOH) nm: 300.5, 244.0, 207.0.

銅を用いた分子間アミノ化によるカップリング体 129 の合成



10 mL の試験管に *meso*-chimonanthine (**127**, 19.8 mg, 57.2 μmol), CuI (2.2 mg, 0.2 eq, 11.4 μmol), 1,10-phenanthroline (10.3 mg, 1.0 eq, 57.2 μmol), NaO^tBu (16.5 mg, 3.0 eq, 171.6 μmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、ヨウ素体 **122** (16.4 mg, 1.1 eq, 62.9 μmol), 凍結脱気した 1,4-dioxane (0.20 mL) を順に加え、80℃で 21 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、SiO₂-NH short column (φ: 1.5 cm, h: 1.5 cm, AcOEt) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (AcOEt/n-hexane = 30:70 to 100:0) にて精製し、カップリング体 **129** を無色油状物質として 11.4 mg (42%) 得るとともに、*meso*-chimonanthine (**127**) を 4.9 mg (25%) 回収した。

カップリング体 129

¹H-NMR (CDCl₃, 600MHz, VT 50℃) :

本化合物は非常にブロードニングするため、特徴あるピークのみ記す。

δ 1.15-1.20 (6H, m, -CH(CH₃)₂), 2.13-2.20 (5H, m), 2.46-2.61 (7H, m), 2.87 (2H, br), 3.65 (1H, br, -CH(CH₃)₂), 4.28-5.72 (4H, m), 5.99 (1H, br), 6.29-7.38 (11H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, 150MHz, VT 50℃)

本化合物は非常にブロードニングするため、特徴あるピークのみ記す。

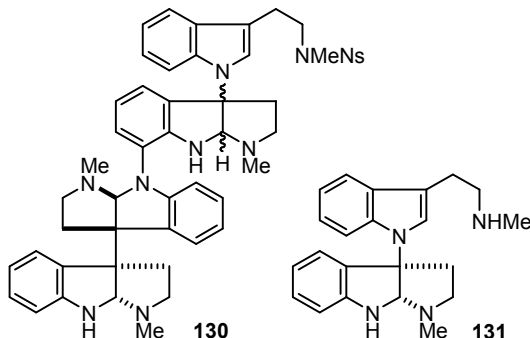
δ 23.0, 23.1, 35.4, 35.7, 36.5, 37.6, 43.5, 52.2, 62.9, 64.8, 82.7, 92.4, 108.4, 110.4, 116.2, 118.1, 118.5, 124.0, 125.2, 126.5, 127.1, 128.1, 131.6, 132.9, 133.4, 144.5, 152.1.

EI-MS m/z (%) : 479 (M^+ , 34), 305 (84), 263 (20), 233 (17), 172 (bp), 130 (29).

UV λ_{\max} (MeOH) nm: 303.5, 247.0, 206.5.

IR ν_{\max} (ATR) cm^{-1} : 3378 (NH), 2962, 740.

銅を用いた分子間アミノ化によるカップリング体 **130** の合成



10 mL の試験管に *meso*-chimonanthine (**127**, 16.9 mg, 48.8 μmol), CuI (1.9 mg, 0.2 eq, 9.76 μmol), 1,10-phenanthroline (3.5 mg, 0.4 eq, 19.5 μmol), NaO^tBu (14.1 mg, 3.0 eq, 146.4 μmol), ヨウ素体 **116** (35.3 mg, 1.1 eq, 53.7 μmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、凍結脱気した toluene (0.16 mL) を順に加え、80°C で 21 時間

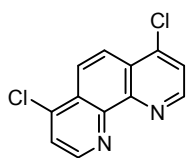
加熱した。反応液を室温に戻した後、SiO₂-NH short column (ϕ : 1.5 cm, h: 2.0 cm, MeOH:AcOEt = 0:100 to 10:90) でろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂-NH open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 45:55 to 100:0 then MeOH/AcOEt = 10:90), SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 60:40 to 100:0 then MeOH/CHCl₃/NH₄OH = 20:80:1) にて精製し、原料 **127** を 11.4 mg (68%), **116** を 11.2 mg (32%) を回収すると共に、脱Ns体 **131** を 4.0 mg (16%) 得た。また、本反応条件下ではカップリング体 **130** は全く得られなかった。

脱Ns体 **131**

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 2.37-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s, -NHCH₃), 2.52 (3H, s, -NCH₃), 2.66-2.72 (1H, m), 2.85-2.96 (4H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.20-3.27 (1H, m), 4.58 (1H, brs, -NH), 5.30 (1H, d, $J=2.4$, aminal proton), 6.46 (1H, t, $J=7.6$), 6.98 (1H, d, $J=7.2$), 7.01-7.10 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.28-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J=7.8, 1.1$), 7.58-7.60 (1H, m).

4,7-dichloro-1,10-phenanthroline の合成



Ar 雰囲気下、POCl₃ (2.0 mL, 45 eq, 127 mmol) に PCl₅ (196.5 mg, 2.0 eq, 5.66 mmol) を加え、90 °C に加熱した。この溶液に 4,7-dihydroxy-1,10-phenanthroline (600.0 mg, 2.83 mmol) を手早く加え、130°C に昇温して 2.5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、常圧蒸留にて POCl₃ を完全に除き、残渣に少量の水を加えて 45 分間攪拌した。この水溶液に活性炭を加え、桐山ロートを用いてろ過後、ろ液に 0°C で 15% NaOH aq. を塩基性になるまで加えた。析出した固体をろ取した後、この固体を検体乾燥機で十分乾燥 (80°C, 3 時間) させることで、4,7-dichloro-1,10-phenanthroline を 544.7 mg (77%) 得た。

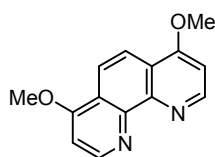
4,7-dichloro-1,10-phenanthroline

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz)

δ 8.05 (2H, d, *J*=4.8), 8.38 (2H, s), 9.07 (2H, d, *J*=5.2).

EI-MS *m/z* (%) : 252 (*M*⁺+4, 11), 250 (*M*⁺+2, 65), 248 (*M*⁺, bp), 215 (21), 213 (63)

4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (L3) の合成



Ar 雰囲気下、4,7-dichloro-1,10-phenanthroline (534.0 mg, 2.15 mmol) を MeOH (31 mL) に懸濁させ、0℃にて NaOMe (1.8 mL, 4.25 eq, 28wt% solution in MeOH) を加えた後、80℃で 36 時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、氷水の入った分液ロートにあげ、CHCl₃ で 1 回抽出、さらに 10% MeOH-CHCl₃ で 2 回抽出後、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣は benzene から再結晶を行ない、4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (**L3**) の一番晶を淡黄色結晶として 234.0 mg (45%) 得た。母液は減圧留去後、さらに benzene を用いて再結晶を行なうことで、二番晶を 69.1 mg (14%), 三番晶を 59.3 mg (12%) 得た。

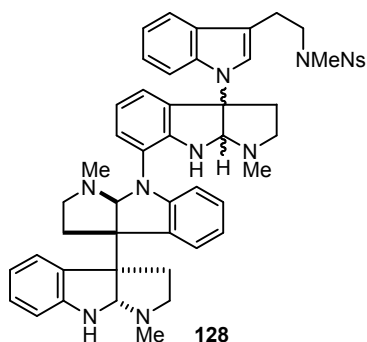
4,7-dichloro-1,10-phenanthroline

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ 4.10 (6H, s, -OCH₃), 7.00 (2H, d, *J*=5.3), 8.18 (2H, s), 9.01 (2H, d, *J*=5.3).

EI-MS *m/z* (%) : 240 (*M*⁺, bp), 225 (22)

4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (L3) をリガンドとして用いた分子間アミノ化によるカップリング体 128 の合成



10 mL の試験管に、ヨウ素体 **116** (25.4 mg, 38.7 μmol), *meso*-chimonanthine (**127**, 16.1 mg, 1.2 eq, 46.4 μmol), CuI (7.4 mg, 1.0 eq, 38.7 μmol), 4,7-dimethoxy-1,10-phenanthroline (**L3**, 18.6 mg, 2.0 eq, 77.4 μmol), K₃PO₄ (24.7 mg, 3.0 eq, 116.1 μmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、アルゴンで置換した。この容器に、凍結脱気した DMF (0.11 mL) を加え、100℃で 22 時間加熱した。反応液を室温に戻した後、NH₄OH-H₂O (5:1) の入った分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column (MeOH/CHCl₃ = 5:95 to 10:90 then MeOH/CHCl₃/NH₄OH = 10:90:1) にて精製し、カップリング体 **130** を 6.0 mg (18%) 得るとともに、原料 **116** を 11.4 mg (68%) 回収した。

カップリング体 130

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)

本化合物はジアステレオマー混合物であること、および激しくブロードニングすることから、特徴あるピークのみ記した。

δ 2.05-2.20 (3H, m), 2.30-2.68 (15H, m), 2.85-2.91 (3H, s), 2.97-2.98 (3H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.06-3.53 (2H, m), 4.11-4.94 (1H, m), 5.13-5.34 (2H, m), 5.71-6.02 (1H, m), 6.30-6.83 (7H, m), 6.94-7.12 (6H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 7.49-7.66 (5H, m), 7.92-7.93 (1H, m).

FAB-MS m/z (NBA) : 876 $[M+H]^+$

参考文献

- 1) 田中治、野副重男、相見則郎、永井正博 編, 天然物化学 (改定第 6 版), 南江堂 (2002).
- 2) a) Hart, N. K.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Summons, R. E.: Psychotridine, a C₅₅H₆₂N₁₀ Alkaloid from *Psychotria beccarioides* (Rubiaceae). *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 639-646. b) Roth, A.; Kuballa, B.; Cabalion, P.; Anton, R.: Preliminary Study of the Alkaloids of *Psychotria forsteriana*. *Planta Med.*, **1985**, *51*, 289. c) Libot, F.; Miet. C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E.: Rubiacees D'oceanie: Alcaloides de Psychotria Oleoides de Nouvelle-Caledonie et de Calycodendron Milnei du Vanuatu (Nouvelles-Hebrides). *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*, 468-473. d) Adjibade, Y.; Weniger, B.; Quiron, J. C.; Kuballa, B.; Cabalion, P.; Anton, R.: Dimeric Alkaloids from *Psychotria forsteriana*. *Phytochemistry*, **1992**, *31*, 317-319. e) Lajis, N. H.; Mahmud, Z.; Toia, R.F.: The Alkaloids of *Psychotria rostrata*. *Planta Med.*, **1993**, *59*, 383-384. f) Solis, P. N.; Ravelo, A. G.; Palenzuela, J. A.; Gupta, M. P.; Gonzalez, A.; Phillipson, J. D.: Quinoline Alkaloids from *Psychotria glomerulata*. *Phytochemistry*, **1997**, *44*, 963-969. g) Verotta, L.; Pilati, T.; Tato, M.; Elisabetsky, E.; Amador, T. A.; Nunes, D. S.: Pyrrolidinoindoline Alkaloids from *Psychotria colorata*. *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 392-396. h) Jannic, V.; Gueritte, F.; Laprevote, O.; Serani, L.; Martin, M.; Sevenet, T.; Potier, P.: Pyrrolidinoindoline Alkaloids from *Psychotria oleoides* and *Psychotria lyciiflora*. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *62*, 838-843.
- 3) Parry, K. P.; Smith, G. F.: Quadrigemines-A and -B, Two Minor Alkaloids of *Hodgkinsonia frutescens* F. Muell. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, **1978**, 1671-1682.
- 4) a) Manske, R. H. F.: Calycanthine. I. The Isolation of Calycanthine from *Meratia praecox*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, *51*, 1836-1839. b) Hodson, H. F.; Robinson, B.; Smith, G. F.: Chimonanthine, a New Calycanthaceous Alkaloid. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 465-466. c) Takayama, H.; Matsuda, Y.; Masubuchi, K.; Ishida, A.; Kitajima, M.; Aimi, N.: Isolation, Structure elucidation, and Total Synthesis of Two New *Chimonanthus* Alkaloids, Chimonamidine and Chimonanthidine. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 893-900.
- 5) a) Amador, T.A.; Verrota, L.; Nunes, D. S.; Elisabetsky, E.: Antinociceptive Profile of Hodgkinsine. *Planta Med.*, **2000**, *66*, 770-772. b) Amador, T. A.; Verrota, L.; Nunes, D. S.; Elisabetsky, E.: Involvement of NMDA Receptors in the Analgesic Properties of Psychotridine. *Phytomedicine*, **2001**, *8*, 202-206. c) Verrota, L.; Orsini, F.; Sbacchi, M.; Scheidler, M. A.; Amador, T. A.; Elisabetsky, E.: Synthesis and Antinociceptive Activity of Chimonanthines and Pyrrolidinoindoline Type Alkaloids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 2133-2142.
- 6) Saad, H.-E. A.; El-Sharkawy, S. H.; Shier, W. T.: Biological Activities of Pyrrolidinoindoline Alkaloids from *Calycodendron milnei*. *Planta Med.*, **1995**, *61*, 313-316.
- 7) Roth, A.; Kuballa, B.; Bounthan, C.; Cabalion, C.; Sevenet, T.; Beck, J. P.; Anton, R.: Cytotoxic Activity of Polyindoline Alkaloids of *Psychotria forsteriana* (Rubiaceae). *Planta Med.*, **1986**, *52*, 450-453.

- 8) Gueritte-Voegelein, F.; Sevent, T.; Pusset, J.; Adeline, M.-T.; Gillet, B.; Beloeil, J.-C.; Guenard, D.; Potier, P.: Alkaloids from *Psychotria oleoides* with Activity on Growth Hormone Release. *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55(7), 923-930.
- 9) O'Donovan, D. G.; Keogh, M.: The Biosynthesis of Folicanthine. *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1570-1572.
- 10) Kirby, G. W.; Shar, S. W.; Herbert, E. J. Biosynthesis of Chimonanthine from [2-³H]Tryptophan and [2-³H]-Tryptamine. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 1916-1919.
- 11) a) Mori, I.: Master Thesis, Chiba University, Japan, **2004**. b) Kitajima, M.; Mori, I.; Arai, K.; Kogure, N.; Takayama, H.: Two New Tryptamine-derived Alkaloids from *Chimonanthus praecox* f. concolor. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 3199-3202.
- 12) Dachriyanus; Melvyn, Sargent, M. V.; Wahyuni, F. S.: (+)-Isochimonanthine, a Pyrrolidinoindoline Alkaloid from *Argostemma yappii* King. *Aust. J. Chem.*, **2000**, 53, 159-160.
- 13) Overman, L. E.; Paone, D. V.; Stearns, B. A.: Direct Stereo- and Enantiocontrolled Synthesis of Vicinal Stereogenic Quaternary Carbon Centers. Total Syntheses of *meso*- and (-)-Chimonanthine and (+)-Calycanthine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7702-7703.
- 14) Recently another enantioselective total syntheses of dimeric pyrrolidinoindoline alkaloids were reported by Movassaghi's group, see: a) Movassaghi, M.; Schmidt, M. A.: Concise Total Synthesis of (-)-Calycanthine, (+)-Chimonanthine, and (+)-Folicanthine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3725-3728. b) Movassaghi, M.; Schmidt, M. A.; Ashenhurst, J. A.: Concise Total Synthesis of (+)-WIN64821 and (-)-Ditryptophenaline. *Angew. Chem. Int. Ed.*, published on web.
- 15) a) Hendrickson, J. B.; Goschke, R.; Rees, R.: Total Synthesis of the Calycanthaceous Alkaloids. *Tetrahedron*, **1964**, 20, 565-579. b) Hall, E. S.; McCapra, F.; Scott, A. I.: Biogenetic-type Synthesis of the Calycanthaceous Alkaloids. c) Nakagawa, M.; Sugumi, H.; Kodato, S.; Hino, T.: Oxidative Dimerization of *N*₆-Acyltryptophans Total Synthesis and Absolute Configuration of Ditryptophenaline. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 5323-5326. d) Ishikawa, H.; Takayama, H.; Aimi, N.: Dimerization of Indole Derivatives with Hypervalent Iodines(III): A New Entry for the Concise Total Synthesis of *rac*- and *meso*-Chimonanthines. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5637-5639.
- 16) Lajis, N. H.; Mahmud, Z.; Toia, R.F.: The Alkaloids of *Psychotria rostrata*. *Planta Med.*, **1993**, 59, 383-384.
- 17) Takayama, H.; Mori, I.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Lajis, N. H.: New Type of Trimeric and Pentameric Indole Alkaloids from *Psychotria rostrata*. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2945-2948.
- 18) Masbuchi, K.: Master Thesis, Chiba University, Japan, **2003**.
- 19) Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Floyd, D.; Bock, M. G.: Total Synthesis of (±)-*N*-Methylmaysenine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2916-2918.
- 20) Rosowsky, A.; Wright, J. E.: *N*^o-Alkoxyacylation of α,ω-Diamino Acids with 2-(Trimethylsilyl) ethyl 4-Nitrophenyl Carbonate. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1539-1541.

- 21) Ishikawa, H.; unpublished data.
- 22) Kodanko, J. J.; Overman, L. E.: Enantioselective Total Syntheses of the Cyclotryptamine Alkaloids Hodgkinsine and Hodgkinsine B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2528-2531.
- 23) a) Herrero, M. T.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; Hernandez, S.; Moreno, I.; SanMartin, R.: A General and Efficient PIFA Mediated Synthesis of Heterocycle-fused Quinolinone Derivatives. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8581-8589. b) Kita, Y.; Egi, M.; Okajima, A.; Ohtsubo, M.; Takada, T.; Tohma H.: Hypervalent Iodine(III) Induced Intermolecular Cyclization of Substituted Phenol Ethers Bearing an Alkyl Azido Sidechain a Novel Synthesis of Quinone Imine Ketals. *Chem. Commun.*, **1996**, 1491-1492. c) Kita, Y.; Egi, M.; Ohtsubo, M.; Saiki, T.; Takada, T.; Tohma, H.: Novel and Efficient Synthesis of Sulfur-Contained Heterocycles Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent. *Chem. Commun.*, **1996**, 2225-2226. d) Hamamoto, H.; Anilkumar, G.; Tohma, H.; Kita, Y.: A Novel and Useful Oxidative Intramolecular Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives on Treatment with a Combination of Hypervalent(III) Reagent and Heteropoly Acid. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 5377-5383. e) Tohama, H.; Iwata, M.; Maegawa, T.; Kiyono, Y.; Maruyama, A.; Kita, Y.: A Novel and Direct Synthesis of Alkylated 2,2'-Bithiophene Derivatives Using a Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. *Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1647-1649.
- 24) Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H.: Total Synthesis and Structure Reinvestigation of So-Called Isochimonanthine. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1031-1033.
- 25) a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L.: A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the *N*-Arylation of Nitrogen Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7727-7729. b) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L.: Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An Efficient System Even in an Air Atmosphere. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 581-584. c) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L.: Copper-Diamine-Catalyzed *N*-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5578-5587. d) Wu, Y-J.; He, H.; L'Heureux, A.: Copper-Catalyzed Coupling of (*S*)-1-(3-Bromophenyl)-Ethylamine and N-H Containing Heteroarenes Using Microwave Heating. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4217-4218. e) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.: Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4987-4990.
- 26) a) Nakai, Y.; Goto, A.; Yamada, F.; Somei, M.: Nucleophilic Substitution Reaction of *N*-2-(1-Hydroxyindole-3-yl)ethylindole-3-acetamide and -1-Hydroxyindole-3-acetamide. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 1589-1600. b) Hayashi, T.; Peng, W.; Nakai, Y.; Yamada, K.; Somei, M.: Nucleophilic Substitution Reaction on the Nitrogen of Indole Nucleus: A Novel Synthesis of 1-Aryltryptamines. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 421-424. c) Somei, M.; Yamada, F.; Hayashi, T.; Goto, A.; Saga, Y.: Nucleophilic Substitution Reaction on the Nitrogen of Indole Nucleus: Formation of 1-(Indol-3-yl)indoles upon Reaction of 1-Hydroxyindoles with Indole in Formic Acid. *Heterocycles*, **2000**, *55*, 457-460.

- 27) Hoffman, W. F.; Albert, A. W.; Anderson, P. S.; Chen, J. S.; Smith, R. L.; Willard, A. K.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors. 4. Side-chain Ester Derivatives of Mevinolin. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 849-852.
- 28) Fukuda, T.; Maeda, R.; Iwao, M.: Directed C-7 Lithiation of 1-(2,2-Diethylbutanoyl)indoles. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9151-9162.
- 29) a) Somei, M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T.: The Chemistry of Indoles. XXXIX.: A Facile Synthetic Method for 7-Substituted Indoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 3146-3154. b) Liu, Y.; Gribble, G. W.: Generation and Reactions of 2,3-Dilithio-*N*-methylindole. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2949-2951.
- 30) a) Iwao, M.; Kuraishi, T.: Directed Lithiation of 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indolines. A Convenient Route to 7-Substituted Indolines. *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1031-1038. b) Iwao, M.: Synthesis of 7-Substituted Indolines via Directed Lithiation of 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)indoline: 7-Indolinecarboxaldehyde. *Org. Synth.*, **73**, 85-93.
- 31) a) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H.: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Arborescidine A, (–)-Arborescidine B, and (–)-Arborescidine C *J. Org. Chem.*, **69**, 1283-1289 (2004). b) Schumacher, R. W.; Davidson, B. S.: Synthesis of Didemnolines A-D, N9-Substituted β -Carboline Alkaloids from the Marine Ascidian *Didemnum* sp. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 935-942.
- 32) a) Somei, M.; Kawasaki, T.: A New and Simple Synthesis of 1-Hydroxyindole Derivatives. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1251-1254. b) Somei, M.; Yamada, F.; Kurauchi, T.; Nagahama, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Teranishi, S.; Sato, H.; Kaneko, C.: The Chemistry of Indoles. CIII. Simple Syntheses of Serotonin, *N*-Methylserotonin, Bufotenine, 5-Methoxy-*N*-methyl-tryptamine, Bufobutanoic Acid, *N*-(Indole-3-yl)methyl-5-methoxy-*N*-methyltryptamine, and Lespedamine Based on 1-Hydroxyindole Chemistry. *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 87-96. c) Somei, M.; Kawasaki, T.; Shimizu, K.; Fukui, Y.; Ohta, T.: The Chemistry of 1-Hydroxyindoles: Syntheses of Methyl 1-Hydroxyindole-3-acetate, *N*₆-Acetyl-1-hydroxy-tryptamine, (+)- and (*S*)-1-Hydroxytryptophan Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1905-1907.
- 33) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H.: Enantioselective Total Syntheses of (+)-Arborescidine A, (–)-Arborescidine B, and (–)-Arborescidine C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1283-1289.
- 34) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L.: A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7421-7428.
- 35) a) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.: Total Synthesis of the Duocarmycins. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6630-6631. b) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.: A Mild Copper-mediated Intramolecular Amination of Aryl Halides. *Synlett*, **2002**, 231-234.
- 36) a) Ranganathan, D.; Rao, C. B.; Ranganathan, S.; Mehrotra, A. K.; Iyengar, R.: Nitroethylene: A Stable, Clean, and Reactive Agent for Organic Synthesis. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1185-1189. b) Tsuge, O.; Ueno, K.; Kanemasa, S.; Yoroazu, K.: Michael Addition and Alkylation of

- 2-Azaallyl Anions Derived from *N*-(1-Cyanoalkyl)imines, and Stereoselective Cyclization of Imine Esters or Ketones Leading to 1-Pyrrolines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3347-3358.
- 37) Evindar, G.; Batey, R. A.: Copper- and Palladium-Catalyzed Intramolecular Aryl Guanidinylation: An Efficient Method for the Synthesis of 2-Aminobenzimidazoles. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 133-136.
- 38) Overman, L. E.; Paone, D. V.: Enantioselective Total Syntheses of Ditryptophenaline and *ent*-WIN 64821. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9465-9467.
- 39) Antilla, J. C.; Klaars, A.; Buchwald, S. L.: The Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Indoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11684-11688.
- 40) a) Bandini, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A.: A Practical Indium Tribromide Catalysed Addition of Indoles to Nitroalkenes in Aqueous Media. *Synthesis*, **2002**, 1110-1114. b) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A.: InBr₃-Catalyzed Friedel-Crafts Addition of Indoles to Chiral Aromatic Epoxides: A Facile Route to Enantiopure Indolyl Derivatives. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5386-5389. c) Lin, C.; Hsu, J.; Sastry, M. N. V.; Fang, H.; Tu, Z.; Liu, J.-T.; Ching-Fa, Y.: I₂-Catalyzed Michael Addition of Indole and Pyrrole to Nitroolefins. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11751-11757.
- 41) a) Walz, A. J.; Sundberg, R. J.: Synthesis of 8-Methoxy-1-methyl-1*H*-benzo[*de*][1,6]-naphthyridin-9-ol (Isoaaptamine) and Analogues. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8001-8010. b) Buchanan, D. J.; Dixon, D. J.; Looker, B. E.: A Short Stereoselective Synthesis of (*R*)-Salmeterol. *Synlett*, **2005**, *12*, 1948.
- 42) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M.: 2- and 4-Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally Versatile Means for Preparation of Secondary Amines and Protection of Amines. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6373-6374.
- 43) Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H.: Total Synthesis of Trimeric Indole Alkaloid, Psychotrimine. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 125-128.
- 44) a) Boger, D. L.; Brunette, S. R.; Garbaccio, R. M.: Synthesis and Evaluation of a Series of C3-Substituted CBI Analogues of CC-1065 and the Duocarmycins. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5163-5173. b) Huang, H.; Okuno, T.; Tsuda, K.; Yoshimura, M.; Kitamura, M.: Enantioselective Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Ru Complexes of Goodwin-Lions-type sp²N/sp³N Hybrid Ligands R-BINAN-R'-Py. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8716-8717.
- 45) Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K.: Construction of Arene-Fused-Piperidine Motifs by Asymmetric Addition of 2-Trityloxymethylaryllithiums to Nitroalkenes: The Asymmetric Synthesis of a Dopamine D1 Full Agonist, A-86929. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1954-1955.
- 46) Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M.: The First Total Synthesis of Dragmacidine D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13179-13184.
- 47) Sonoda, S.; Kawahara, T.; Katayama, K.; Sato, N.; Asano, K.: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Benzamide Derivatives as Selective 5-HT₄ Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 3295-3308.

- 48) Baccalli, E. M.; Brogini, G.; Paladino, G.; Zoni, C.: Palladium-mediated Approach to Dibenzo[b,e][1,4]diazepines and Benzopyrido-analogues. An Efficient Synthesis of Tarpane. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 61-68.
- 49) Brion, E.; Kessler, H.: Convenient Synthesis of *N*-Methylamino Acids Compatible with Fmoc Solid-Phase Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5183-5189.
- 50) a) Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L.: Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Imidazoles and Benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6190-6199. b) Altman, R. A.; Buchwald, S. L.: 4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthroline: An Excellent Ligand for the Cu-Catalyzed *N*-Arylation of Imidazoles. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2779-2782.
- 51) Snyder, H. R.; Freier, H. E.: Some Substituted 1,10-Phenanthrolines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1320-1322.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました高山廣光教授に心より感謝申し上げます。

NMR 測定をはじめとした機器分析から構造解析に至るまで、多くの有益な御助言を賜りました、北島満里子准教授に心より感謝申し上げます。

研究生生活全般にわたり、貴重なご助言、御討論を頂きました小暮紀行先生に深く感謝申し上げます。

本研究全般にわたり、懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました相見則郎千葉大学名誉教授に心より感謝申し上げます。

X 線結晶構造解析を測定していただきました、徳島文理大学香川薬学部、山口健太郎教授に深く感謝申し上げます。

各種スペクトルを測定して頂きました、本学分析センターの皆様に感謝致します。

最後に、多くの御討論と御助言を頂きました生体機能性分子研究室の皆様に深く感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Takayama, H.; Matsuda, Y.; Masubuchi, K.; Ishida, A.; Kitajima, M.; Aimi, N. : Isolation, Structure Elucidation, and Total Synthesis of Two New *Chimonanthus* Alkaloids, Chimonamidine and Chimonanthidine.
Tetrahedron, **2004**, *60*, 893-900.
2. Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. : Total Synthesis and Structure Reinvestigation of So-called Isochimonanthine.
Heterocycles, **2005**, *65*, 1031-1033.
3. Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H. : First Total Synthesis of Trimeric Indole Alkaloid, Psychotrimine
Org. Lett., **2008**, *10*, 125-128.

論文審査委員

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

主査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	濱田康正
副査	千葉大学教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田篤司
	千葉大学教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋正己