

ヨウ化サマリウムを用いたインドールおよび

ピロロフェナンスリジノン骨格の構築

2015 年

鈴木健司

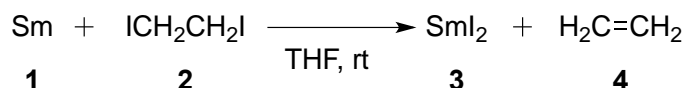
目次

緒言.....	1
第一章 アレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発.....	7
第一節 インドール誘導体の合成法.....	7
第二節 反応基質の合成.....	8
第三節 反応条件の探索.....	11
第四節 ベンゼン環上に置換基を有する誘導体及びアレン上に置換基を有する誘導体の環化反応.....	15
第一項 ベンゼン環上の置換基効果.....	15
第二項 アレン上に置換基を有する誘導体の環化反応.....	17
第五節 ベンゼン環以外の芳香環を有する誘導体の環化反応.....	18
第一項 ベンゼン環以外の芳香環を有するインドール誘導体の有用性.....	18
第二項 ベンゾインドール体、アザインドール体合成への応用.....	20
第六節 分子内環化-アルキル化によるインドール誘導体合成法の開発.....	22
第一項 反応条件の最適化.....	22
第二項 one-pot 反応の適応範囲の拡大.....	23
第三項 重水素化実験による反応機構の考察.....	23
第二章 2,3-ブタジエニル基をラジカル受容体とした閉環反応とインドール体への転換.....	26
第一節 反応基質の合成.....	26
第二節 2,3-ブタジエニル基をラジカル受容体とした閉環反応.....	26
第三節 インドール体への変換.....	28
第三章 Pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発と天然物合成への展開.....	30
第一節 Pyrrolophenanthridinone 誘導体とその合成法.....	30
第二節 反応基質の合成.....	32
第三節 反応条件の最適化.....	34
第四節 種々の誘導体への適用.....	35
第一項 ベンゾイル側パラ位に置換基を有する基質を用いた環化反応.....	35
第二項 ベンゾイル側オルト位に置換基を有する基質を用いた環化反応.....	36
第三項 カルボニル基を持たない基質を用いた環化反応.....	38
第四項 ジヒドロインドール側に置換基を有する基質を用いた環化反応.....	38

第五項 テトラヒドロキノリンを有する基質を用いた環化反応	39
第六項 推定反応機構	40
第五節 天然物合成への応用	41
第一項 反応基質の合成	41
第二項 anhydrolicorinone、oxoassonanine の合成	41
結論	44
謝辞	46
実験の部	47
第一章第二節の実験	49
第一章第三節の実験	58
第一章第四節第一項の実験	59
第一章第四節第二項の実験	60
第一章第五節第二項の実験	61
第一章第六節第一項の実験	62
第一章第六節第二項の実験	63
第二章第一節の実験	63
第二章第二節の実験	66
第二章第三節の実験	68
第三章第二節の実験	70
第三章第三節の実験	76
第三章第四節第一項の実験	76
第三章第四節第二項の実験	77
第三章第四節第三項の実験	78
第三章第四節第四項の実験	79
第三章第四節第五項の実験	79
第三章第五節第一項	80
引用文献	81

緒言

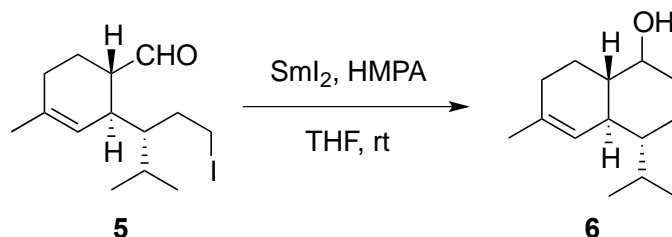
Sm 金属と 1,2-ジヨードエタンから容易に調製可能なヨウ化サマリウム (SmI₂) は (Scheme 1)、毒性の少ない一電子還元剤であり、中性条件、室温以下の温度でも反応が進行する特徴を有している。¹



Scheme 1.¹

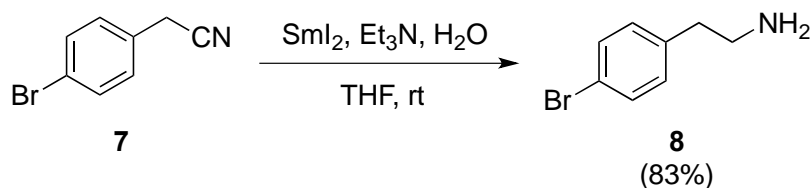
SmI₂ は酸素や窒素などのヘテロ原子と親和性が高く、添加する配位子によってその還元力をコントロールすることができる。² さらにそのルイス酸性、大きなイオン半径、高配位数などの特徴を活かして、立体的に制御された化合物の合成などにも多く用いられている。³ SmI₂ を用いる反応は、1) Barbier 型反応 (Scheme 2)⁴ や pinacol 型反応⁵ などの炭素-炭素結合形成反応と、2) アミドや、⁶ エステル、⁷ シアノ基 (Scheme 3)、⁸ ニトロ基⁹ の官能基選択的還元反応に大別される。

1) Barbier 型反応



Scheme 2.⁴

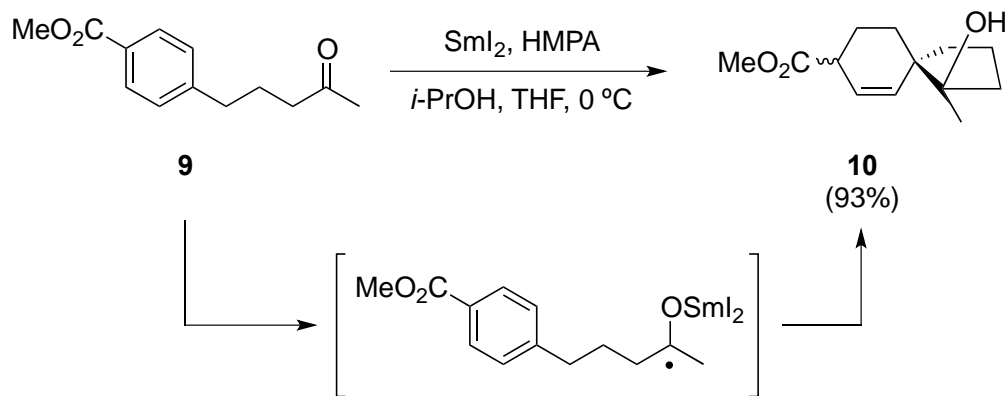
2) 官能基選択的還元反応



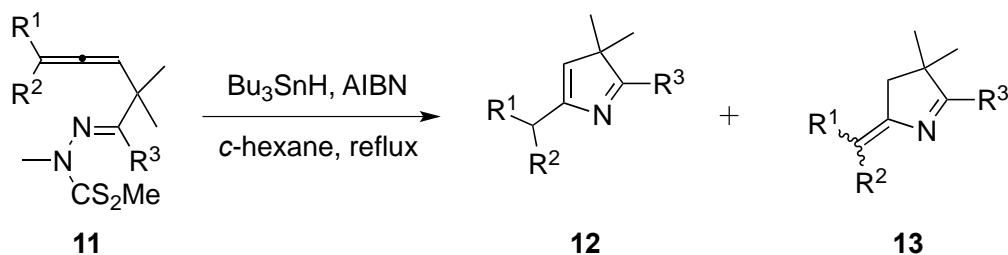
Scheme 3.⁸

前者において、当研究室の岩崎らは、SmI₂ を用いてケチルラジカル種 (Scheme 4)¹⁰ やフェニルラジカル種¹¹ を発生させ、芳香環をラジカル受容体とした分子内閉環反応によるスピロ環化合物の合成を報告している。

一方、アレンはラジカル受容体として作用することが知られている。Hatem らは有機スズ試薬により発生させたラジカルの分子内閉環反応による複素環の合成を報告しているが (Scheme 5)、¹² アレンをラジカル受容体として利用した反応は未だ少ない。^{13,14}



Scheme 4.¹⁰



Scheme 5.¹²

複素環であるインドール骨格は天然物や合成品に多く存在し、医薬品、農薬の活性発現に必須な構造の一部として利用されている場合も少なくなく、それらの効率的な合成法の開発は重要な課題の一つである (Figure 1)。これまでに数多くの合成法が報告されているが、¹⁵ 強酸性、強塩基性、加熱条件、長時間の反応時間などを要するものが大半であり、短時間、緩和な条件かつ高収率でインドール誘導体を得る方法はごく僅かである (Scheme 6)。¹⁶

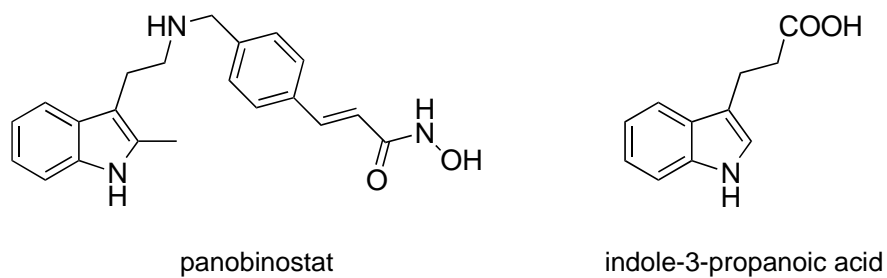
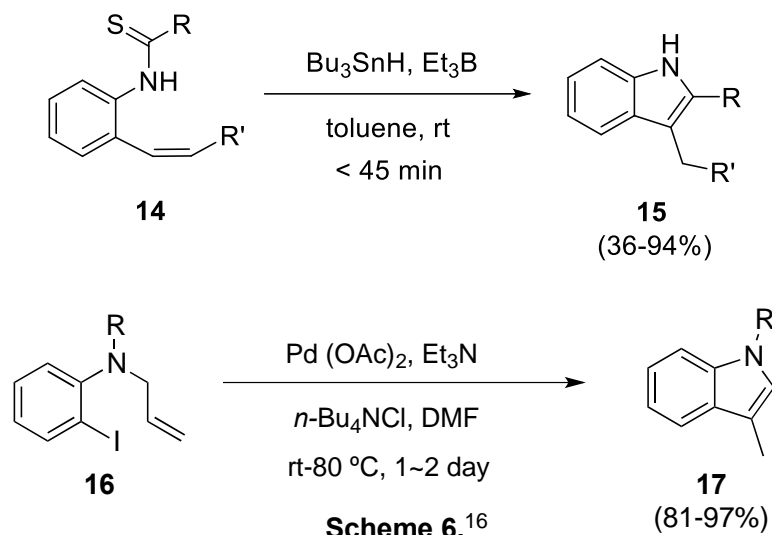
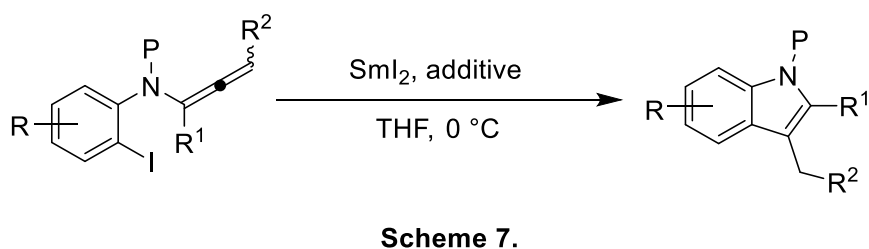


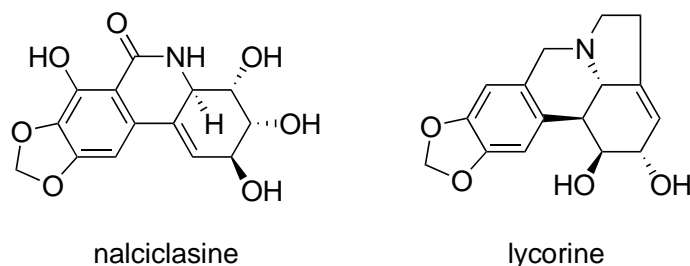
Figure 1.



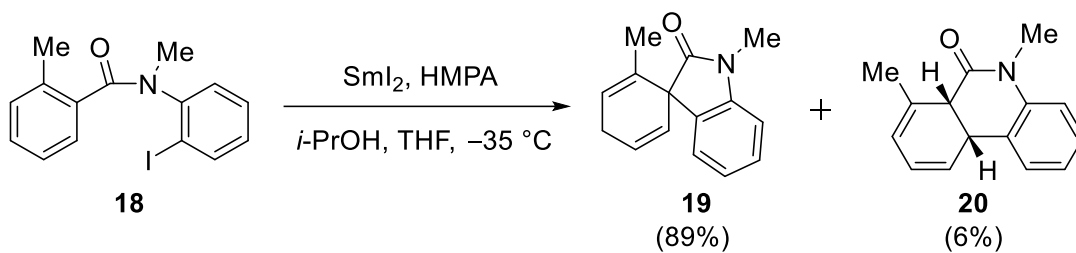
著者は、アリールラジカルとアレンのカップリング反応やそれを利用した複素環形成反応はほとんどないこと、¹⁴ 緩和な条件下による骨格構築反応の開発は合成化学的に重要であることから、 SmI_2 により発生させたアリールラジカルのアレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発に着手した (Scheme 7. 第一章-第二章)。



また、近年ヒガンバナアルカロイドなどの phenanthridinone 誘導体 (nalciclasine、lycorine) が、新規の作用機序を有する抗腫瘍活性物質として注目を浴びている (Figure 2)。¹⁷

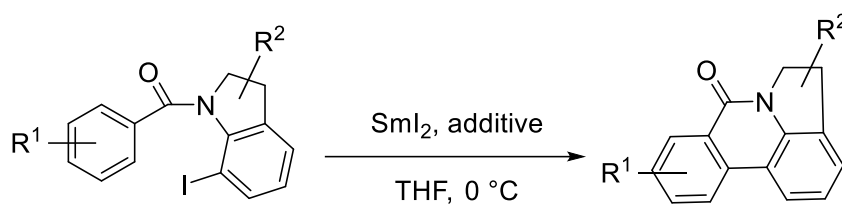


そのため、phenanthridinone 誘導体の効率的な合成法の開発は重要な課題の一つである。当研究室の岩崎らは、先に述べたスピロ環化合物の合成研究の際に、副生成物として phenanthridinone 骨格を有する化合物が得られたことを報告している (Scheme 8)。¹¹



Scheme 8.¹¹

そこで、著者は pyrrolophenanthridinone 骨格を効率的に構築するための反応条件の探索に着手した。また、本手法を天然物の合成に応用した (Scheme 9. 第三章)。



Scheme 9.

本論文で使用した略語を下記に示す。

構造に関する略号

Ac: acetyl

Bn: benzyl

Boc: *t*-butoxycarbonyl

Bu: butyl

Et: ethyl

i-Pr: *i*-propyl

Me: methyl

Ph: phenyl

Py: pyridyl

s-Bu: *s*-butyl

TBS: *t*-butyldimethylsilyl

t-Bu: *t*-butyl

Tf: trifluoromethanesulfonyl

THP: tetrahydropyranyl

TMS: trimethylsilyl

Ts: *p*-toluenesulfonyl

溶媒、試薬に関する略号

AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitrile

9-BBN: 9-borabicyclo[3.3.1]nonane

DMP: Dess-Martin periodinane

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DMAP: *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine

DMF: *N,N*-dimethylformamide

DMPU: 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(*1H*)-pyrimidinone

DMSO: dimethyl sulfoxide

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

EDCI: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

HMPA: *N,N,N',N',N'',N''*-hexamethylphosphoric triamide

HOBt: 1-hydroxybenzotriazole

LDA: lithium diisopropylamide

NBS: *N*-bromosuccinimide

TFA: trifluoroacetic acid

THF: tetrahydrofuran

TMEDA: *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine

その他の略号

EI: electron ionization

FAB: fast atom bombardment

HIV: human immunodeficiency virus

HRMS: high-resolution mass spectrometry

HT: hydroxytryptamine

IR: infrared

LO: lipoxygenase

MS: mass spectrometry

NMR: nuclear magnetic resonance

rt: room temperature

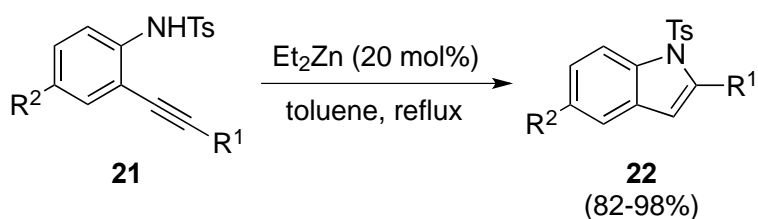
TLC: thin layer chromatography

第一章 アレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発

第一節 インドール誘導体の合成法

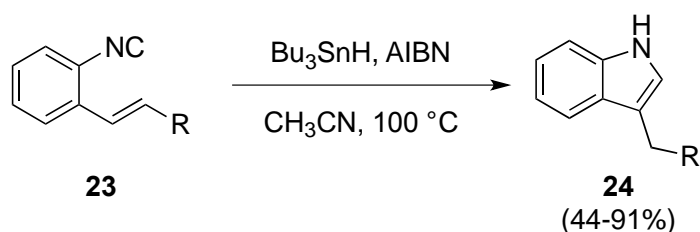
これまでに多くのインドール合成法が開発されており、¹⁸ Larock、¹⁹ Gastro、²⁰ Gelpke、²¹ Ma (Scheme 10)、²² Fuwa ²³ らの、2-iodoaniline 誘導体から遷移金属を用いてインドール環を構築する手法、福山らによるトリブチルチンヒドリドを用いるラジカル環化反応などがある (Scheme 11)。²⁴ しかしながら、緩和な条件、中性条件、短時間かつ高収率な合成法はほとんどない。

Ma らによる報告



Scheme 10.²²

福山らによる報告

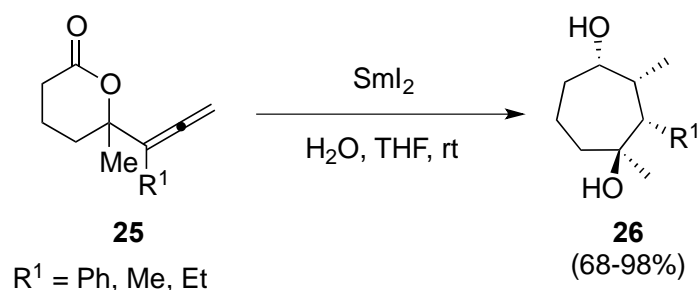


R = CO₂Me, OTHP, Ph, *t*-Bu etc.

Scheme 11.²⁴

岩崎らは、SmI₂を用いた緩和な条件下ラジカル反応によるスピロ環形成反応を開発しており、芳香環がラジカル受容体として有用であることを明らかにしている (Scheme 8)。¹¹

一方、SmI₂を用いたアレンをラジカル受容体とした脂環式化合物形成反応の報告はあるが (Scheme 12)、¹³ 著者が調べた限りでは複素環形成反応の報告例はない。



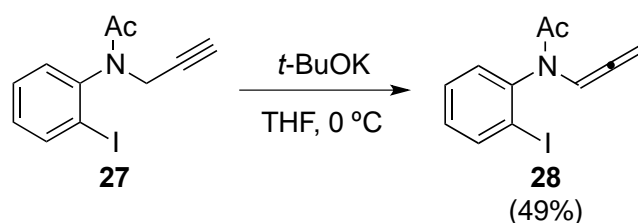
R¹ = Ph, Me, Et

Scheme 12.¹³

このような背景から著者は、中性条件下緩やかな条件で使用可能な SmI_2 に着目し、 SmI_2 により発生させたアリールラジカルのアレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の開発に着手した。

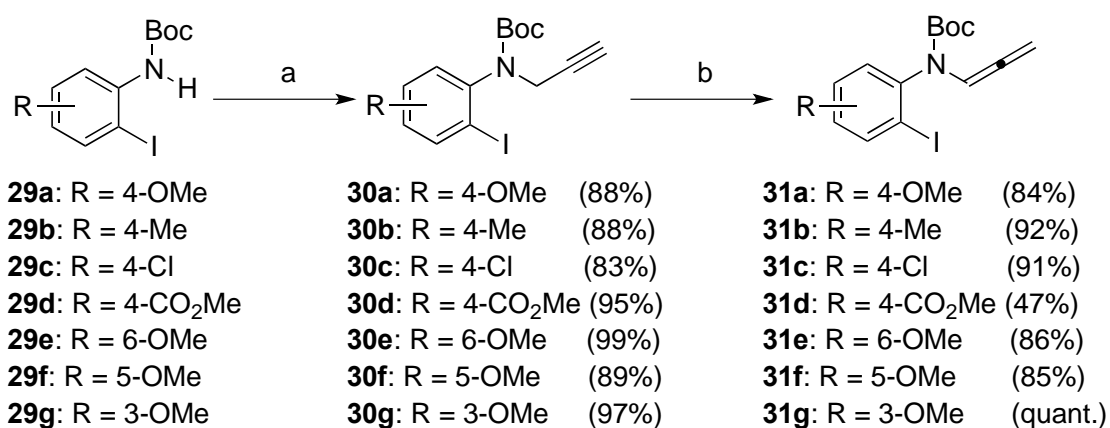
第二節 反応基質の合成

この節においては、第一章第三節から第五節までに用いるアレン化合物の合成について述べる。まず保護基に Ac 基を有する基質を合成した。文献の方法に従い合成したアルキン体 **27**²⁵ を塩基と処理しアレン体 **28** へと導いた (Scheme 13)。



Scheme 13.

次に芳香環上に置換基を有する基質を合成した。文献の方法に従い合成した化合物 **29**²⁶ をプロパルギル化後、塩基と処理しアレン **31a-g** へと導いた (Scheme 14)。

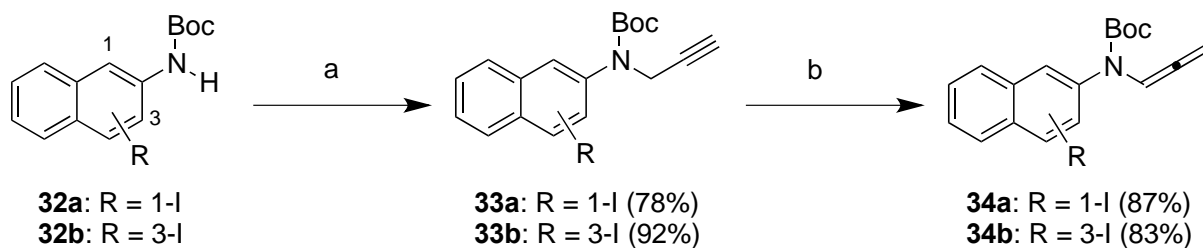


Reagents and conditions: a) 3-bromo-1-propyne, NaH, THF:DMF (5:1), 0 °C; b) *t*-BuOK, THF, 0 °C.

Scheme 14.

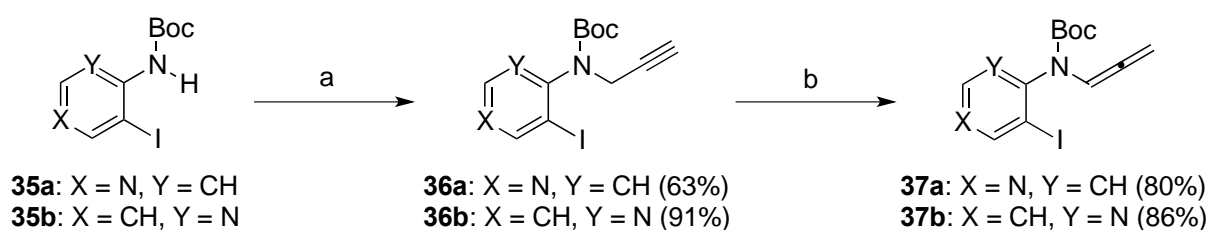
芳香環をナフタレン環、ピリジン環とした基質 **34a-b**、**37a-b** も同様にして合成した (Scheme 15)。

27



Reagents and conditions: a) 3-bromo-1-propyne, NaH, THF:DMF (5:1), 0 °C; b) *t*-BuOK, THF, 0 °C.

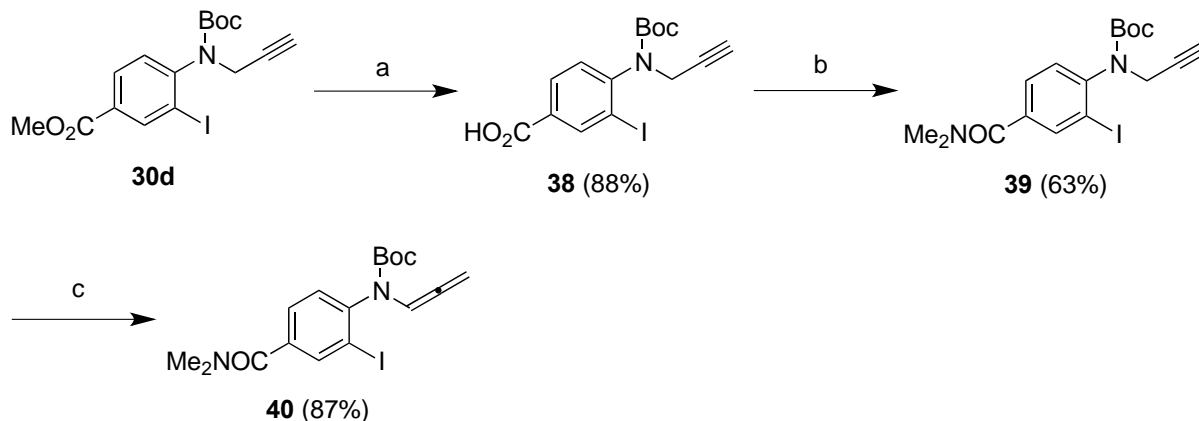
Scheme 15.



Reagents and conditions: a) 3-bromo-1-propyne, NaH, THF:DMF (5:1), 0 °C; b) *t*-BuOK, THF, 0 °C.

Scheme 16.

ベンゼン環上にジメチルアミド基を有する化合物 **40** は、**30d** から誘導した (Scheme 17)。

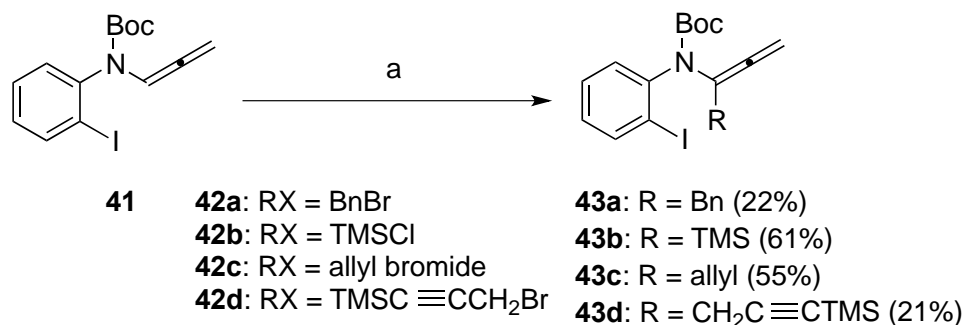


Reagents and conditions: a) 1N NaOH aq., EtOH, rt; b) Me₂NH•HCl, EDCI, HOBt, Et₃N, DMF, rt; c) *t*-BuOK, THF, 0 °C.

Scheme 17.

アレン上の置換基が収率に与える影響を検討するための基質として、アレンのプロキシマル位及びディスタル位に置換基を有する基質を合成した。

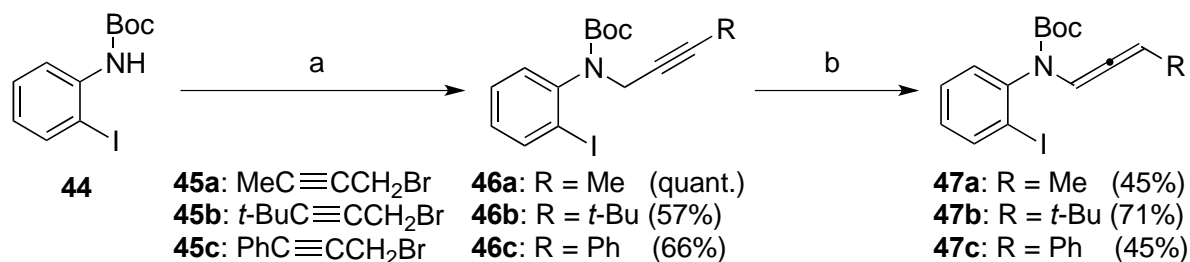
文献の方法に従って合成したアレン体 **41**²³ のプロキシマル位の脱プロトン化後、求電子剤 **42** と処理し、アレン体 **43a-d** を得た (Scheme 18)。



Reagents and conditions: a) LDA, HMPA, -78 °C then RX, -78 °C to rt.

Scheme 18.

次にアレンのディスタル位に置換基を有する基質 **47** は、置換したプロパルギルブロミド **45** を用い Scheme 14 と同様の手法により合成した (Scheme 19)。



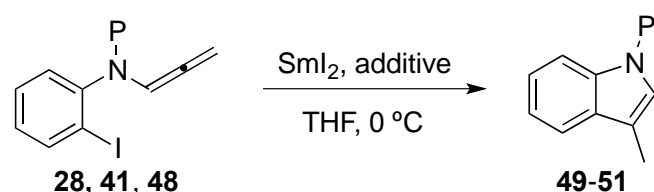
Reagents and conditions: a) **45**, NaH, THF:DMF (5:1), 0 °C; b) *t*-BuOK, THF, 0 °C.

Scheme 19.

第三節 反応条件の探索

まず、中性条件下緩和な条件で使用可能な SmI_2 により発生させたアリールラジカルのアレンをラジカル受容体としたインドール骨格形成反応の最適な窒素保護基の探索と反応条件の最適化を検討した (Table 1)。文献の方法に従い合成した Ts 保護基を有する基質 **48**²³ に対し、岩崎らによる以前のスピロ環形成反応の反応条件^{10,11} を参考に (Scheme 4)、 SmI_2 (5.0 eq.)、hexamethylphosphoric triamide (HMPA : 18.0 eq., SmI_2 に対して 3.6 当量), isopropyl alcohol (*i*-PrOH : 2.0 eq.) の条件下反応を行ったが、原料回収 (72%) となった (entry 1)。HMPA は、酸素原子がサマリウム原子と配位し SmI_2 の還元力を上げるため、*i*-PrOH はプロトン源として生成した中間体をトラップするために加えた。²⁸ そこで、 SmI_2 の当量数を増やしたところ、目的とした閉環反応は首尾よく進行したが、Ts 基が脱保護されたインドール体 **49'** が 71% の収率で得られた (entry 2)。LiBr を添加すると、 SmI_2 よりも還元力の強い SmBr_2 が生成することが知られている。²⁹ その場合も、原料 **48** を回収 (72%) するのみであった (entry 3)。保護基を Ac 基とした場合では、HMPA 存在下において低収率ながら目的のインドール体 **50** が得られたが (entry 4)、*i*-PrOH を添加した場合は、Ts 基と同様脱保護されたインドール体 **49'** が 47% の収率で得られた (entry 5)。続いて Boc 基で保護されたアレン体 **41** を HMPA 存在下反応させたところ、84% の収率でインドール体 **51** が得られた (entry 6)。さらに、プロトン源の添加によって、反応は速やかに、反応時間 15 分で収率は 93% まで改善された (entry 7)。

Table 1.



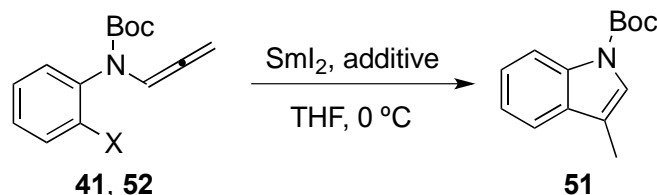
entry	substrate	P	SmI_2 (eq.)	additive (eq.)	product	yield (%)
1	48	Ts	5.0	HMPA (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	49	0 (72) ^a
2	48	Ts	8.0	HMPA (29), <i>i</i> -PrOH (2.0)	49' [P = H]	71
3	48	Ts	5.0	LiBr (40)	49	0 (72) ^a
4	28	Ac	5.0	HMPA (18)	50	35
5	28	Ac	5.0	HMPA (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	49' [P = H]	47
6	41	Boc	5.0	HMPA (18)	51	84
7	41	Boc	5.0	HMPA (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	51	93

^a The number in parentheses is the recovered yield of **48**.

次に窒素保護基を Boc 基として、更なる反応条件の精査を行った (Table 2)。 SmI_2 の当量数 (HMPA は SmI_2 に対して 3.6 当量) を減少させたところ、若干の収率の低下が見られるものの依然高い収率で **51** が得られた (entries 3 and 4)。HMPA の当量数 (SmI_2 に対して 1 当量) を減らした条件においても、74% の収率で **51** が得られた (entry 5)。基質のハロゲンにヨウ素から臭素へと変換

した場合には収率の低下が見られ、HMPA の代替物としてよく用いられている *N,N'*-dimethylpropyleneurea (DMPU) を用いる検討も行ったが、³⁰ **51** の収率は中程度であった (entries 6 and 7)。

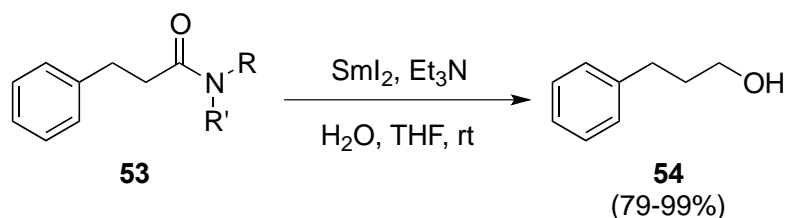
Table 2.



entry	substrate	X	SmI ₂ (eq.)	additive (eq.)	yield (%)
1	41	I	5.0	HMPA (18)	84
2	41	I	5.0	HMPA (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	93
3	41	I	3.8	HMPA (14), <i>i</i> -PrOH (2.0)	90
4	41	I	2.6	HMPA (9.3), <i>i</i> -PrOH (2.0)	88
5	41	I	5.0	HMPA (5.0), <i>i</i> -PrOH (2.0)	74
6	52	Br	5.0	HMPA (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	35 (22) ^a
7	41	I	5.0	DMPU (18), <i>i</i> -PrOH (2.0)	57 (12) ^a

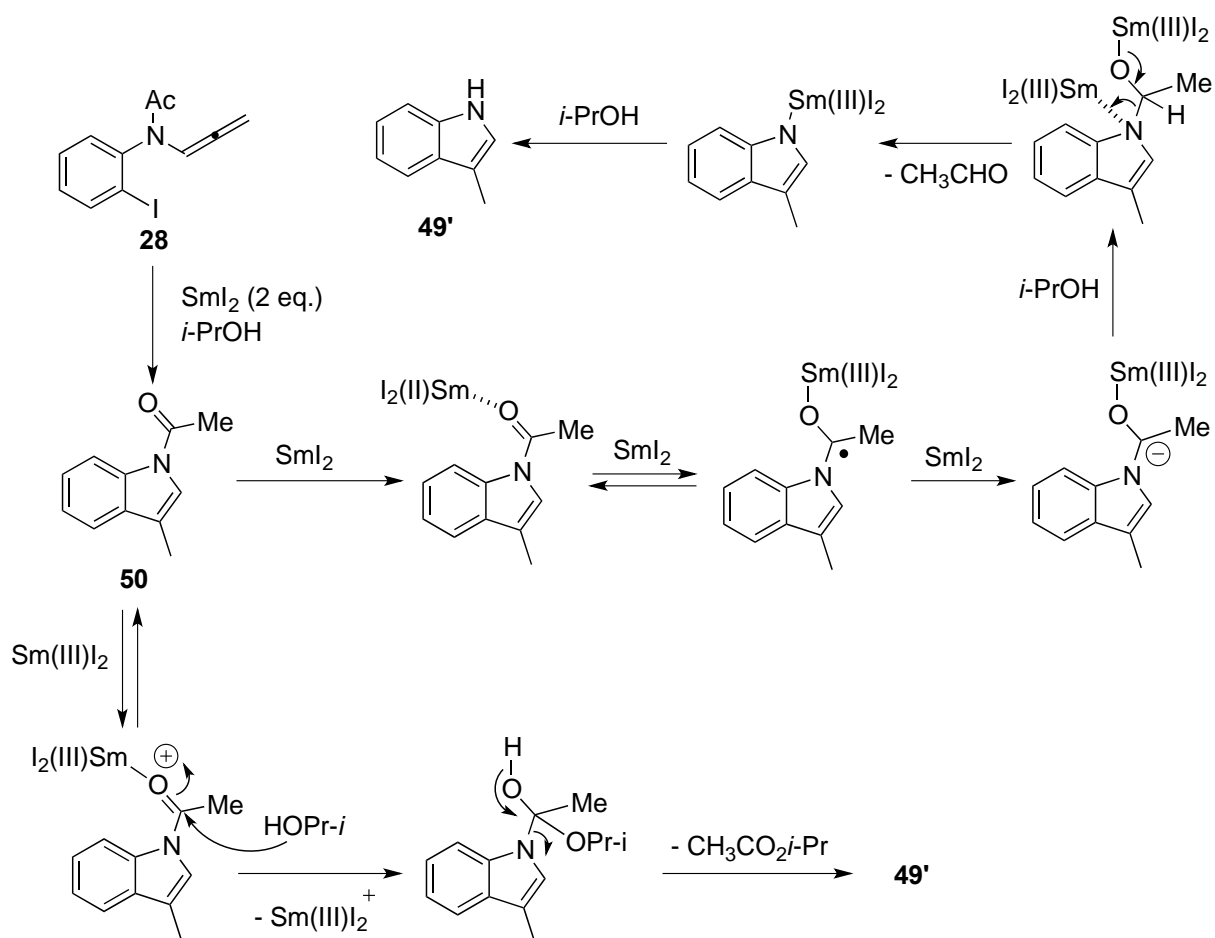
^a The number in parentheses is recovered yield of substrate.

窒素保護基として Boc 基が適していた理由として次のように考察している。Procter らは水存在下、SmI₂によってアミドの還元反応が進行することを報告している (Scheme 20)。⁶

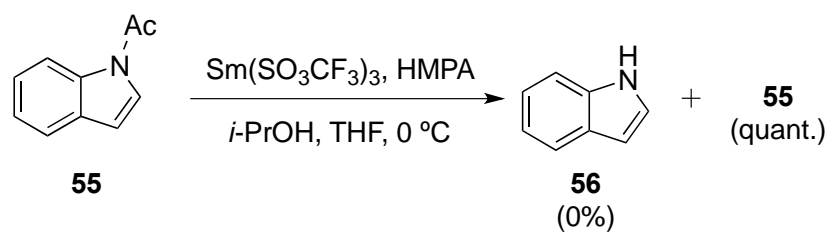


Scheme 20.⁶

そこで著者の検討においても同様の反応が進行していると考えた。即ち、Ac 基を有する基質のインドール骨格形成後の **50** では、Ac 基が比較的小さな官能基であるため Ac 基の酸素原子に SmI₂ が配位し更なる一電子還元が促進され、ヘミアミナル体が生成し、最終的に脱離が進行することで脱保護が進行したインドール体 **49'** が得られたと考えられる (Scheme 21)。一方、サマリウム のルイス酸性によって活性化されたカルボニル基が *i*-PrOH によって攻撃され、脱保護反応が進行することも考えられる。そこで、化合物 **55** を三価のサマリウム存在下、同様の条件下反応を行ったところ、アルコールシスされたインドール **56** は得られず、原料が回収された (Scheme 22)。この結果より、脱保護体 **49'** の生成機構は、SmI₂ による還元によるものであることが示唆された。

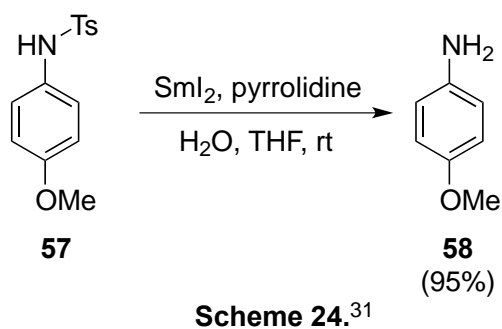
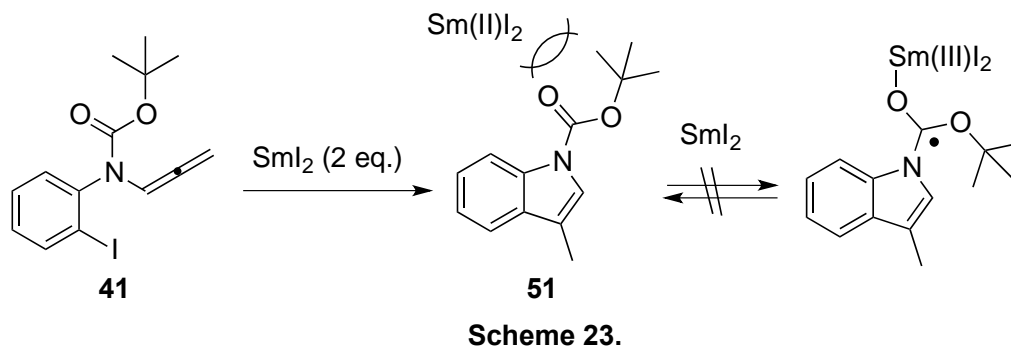


Scheme 21.



Scheme 22.

一方、Boc 基はウレタン型保護基 (カルバメート構造) であり、化学的に安定で、またかさ高い置換基であるため **51** への SmI_2 の配位が妨げられ、さらなる還元が起こらないと考えられる (Scheme 23)。またスルホニルアミド基は SmI_2 によって切断されると報告されており (Scheme 24)、³¹Ts 基の場合は脱保護まで進行した **49'** が得られたと考えられる。

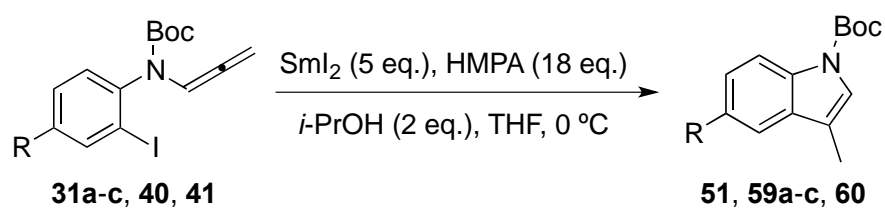


第四節 ベンゼン環上に置換基を有する誘導体及びアレン上に置換基を有する誘導体の環化反応

第一項 ベンゼン環上の置換基効果

第三節で得られた最適条件を用い、芳香環上に置換基を有する誘導体の反応を検討することとした。まず、アレン側鎖のパラ位置置換基の影響について調べた (Table 3)。その結果、電子供与基であるメチル、メトキシ基を持つ基質では良好な収率で目的のインドール体 **59** が得られ、電子求引基である Cl 基を持つ場合も良い収率であった (entries 2-4)。しかし、CONMe₂ 基の場合では、TLC でマルチスポットが観察され、低収率でしか目的物が得られなかった (entry 5)。

Table 3.



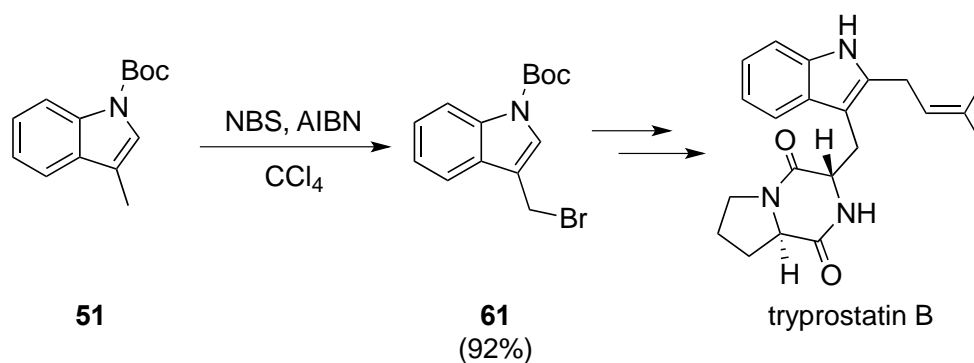
entry	substrate	R	product	yield (%)
1	41	H	51	93
2	31a	OMe	59a	80
3	31b	Me	59b	82
4	31c	Cl	59c	74
5	40	CONMe ₂	60	21

次に良好な収率を与えた OMe 基を用いて置換位置の効果について調べた (Table 4)。アミノ基のオルト位 (6 位) の場合は、79%と良好な収率でインドール体 **59e** が得られた (entry 2)。メタ位 (5 位) に置換基が存在する場合には 89%と高収率でインドール体 **59f** が得られた (entry 3)。これは、電子供与基である OMe 基がメタ位に置換することで、生成したアリールラジカルの反応性が向上することに起因すると考えられる。またもう一方のメタ位 (3 位) に置換基を有する場合には、73%と若干の収率低下が見られた (entry 5)。これは、閉環時における置換基とアレン基との立体障害により収率が低下したものと推測される。

Table 4.

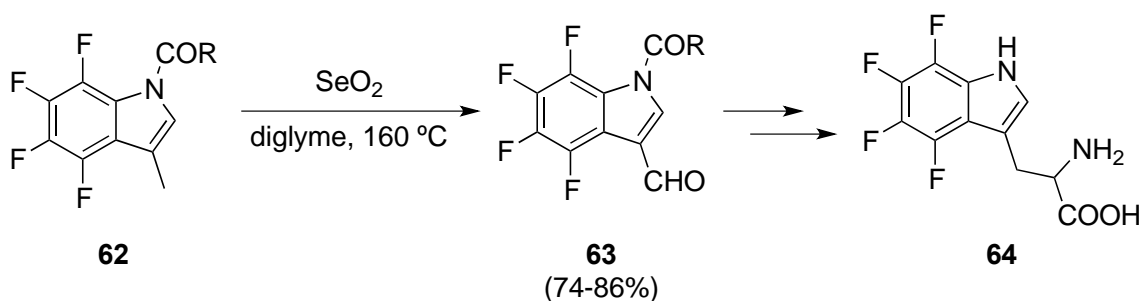
entry	substrate	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	product	yield (%)
1	41	H	H	H	H	51	93
2	31e	H	H	H	OMe	59e	79
3	31f	H	H	OMe	H	59f	89
4	31a	H	OMe	H	H	59a	80
5	31g	OMe	H	H	H	59g	73

なお **51** の 3 位メチル基はブロモメチル体へと変換可能であり、細胞増殖抑制作用を有する天然物 tryprostatin B の合成中間体として用いられている (Scheme 25)。³²



Scheme 25.³²

またメチル基の酸化反応によりアルデヒドへと変換することも可能であり、³³ フッ化トリプトファンの合成にも用いられている (Scheme 26)。³⁴ これらを始めとして、3-メチルインドール体は、種々誘導体へ変換可能なビルディングブロックである。



Scheme 26.³⁴

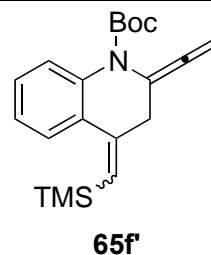
第二項 アレン上に置換基を有する誘導体の環化反応

次に、アレン上に置換基を有する誘導体について検討した (Table 5)。まず、アレンのディスタル位に置換基を有する基質で検討した。Me 基の場合には低収率で **65a** が得られたが、Ph 基の場合には **47c** 自体が不安定であり、^{脚注1)} 複雑な混合物が得られるのみであった (entries 2 and 3)。しかし、*t*-Bu 基を有する基質においては、77%の収率で **65b** を得た (entry 4)。一方、アレンのプロキシマル位に Bn 基、TMS 基を有する基質においては、高収率で相当するインドール体が得られた (entries 5 and 6)。また、分子内にアレン以外のラジカル受容体を有する基質を用いて検討を行った。アレンのプロキシマル位にアルケンを有する基質では、アレン上での 5-*exo* 環化が選択的に起こり、インドール体 **65e** が 50%の収率で得られた (entry 7)。一方、アルキンを有する基質では、アレンとの 5-*exo* 型反応の生成物であるインドール体 **65f** が 33%で得られると共にアルキンとの 6-*exo* 環化生成物であるテトラヒドロキノリン体 **65f'** が 8%で得られた (entry 8)。この結果、本反応は、3-置換インドール及び 2,3-二置換インドール体の合成に適用可能であることが明らかとなった。

Table 5.

entry	substrate	R ¹	R ²	product	yield (%)
1	41	H	H	51	93
2	47a	H	Me	65a	27
3	47c	H	Ph	decomposition	
4	47b	H	<i>t</i> -Bu	65b	77
5	43a	Bn	H	65c	99
6	43b	TMS	H	65d	93
7	43c	allyl	H	65e	50
8 ^a	43d	CH ₂ C≡CTMS	H	65f	33

^a Compound **65f'** was also obtained in 8% yield.



脚注 1) アルゴン雰囲気下冷蔵庫の保管で、分解することを確認している。

第五節 ベンゼン環以外の芳香環を有する誘導体の環化反応

第一項 ベンゼン環以外の芳香環を有するインドール誘導体の有用性

ベンゾインドール、アザインドール骨格を有する生物活性化合物は、数多く存在している。例えばベンゾインドール環を含む生物活性化合物は、抗炎症作用や抗腫瘍効果を示す **66** や、³⁵ アザインドール環を含む生物活性化合物は、抗 HIV 活性や細胞増殖抑制活性などを示す **67** が知られている (Figure 3)。³⁶

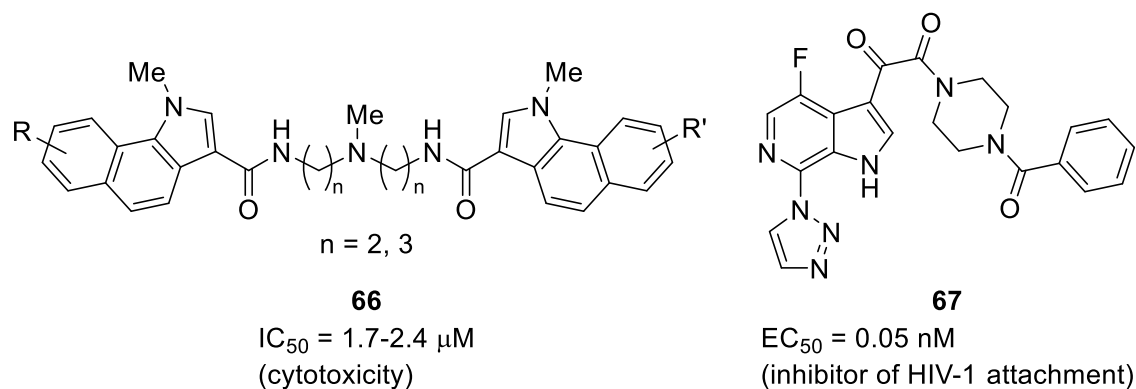


Figure 3.

また、インドール環をベンゾインドール環へと変換することにより、5-LO 活性が向上した例も報告されている (Figure 4)。^{35a}

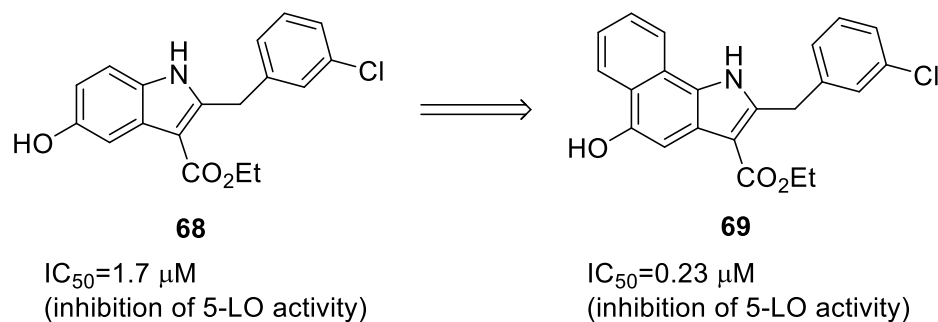
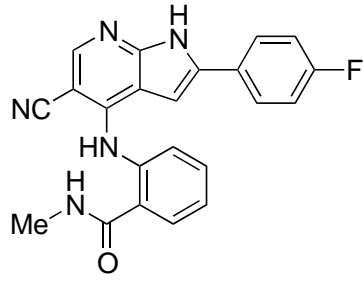
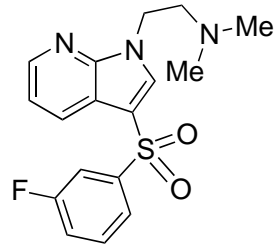


Figure 4.

さらに、アザインドール環は、インドール環やプリン塩基のバイオアイソステアとして、多くの生物活性化合物に使用されている (Figure 5)。^{36b, 36d}



70
 $IC_{50} = 37 \text{ nM}$
 (kinase inhibitor)



71
 $K_i = 4.9 \text{ nM (5-HT}_6\text{)}$
 $IC_{50} = 7.3 \text{ nM (5-HT}_6\text{ antagonist)}$

Figure 5.

このようにベンゼン環以外の芳香環を有するインドール誘導体は、生物活性化合物に多く見られるため、ベンゼン環の代わりにナフタレン、ピリジンを有する基質を用いて、ベンゾインドール骨格、アザインドール骨格合成を検討することとした (Figure 6)。

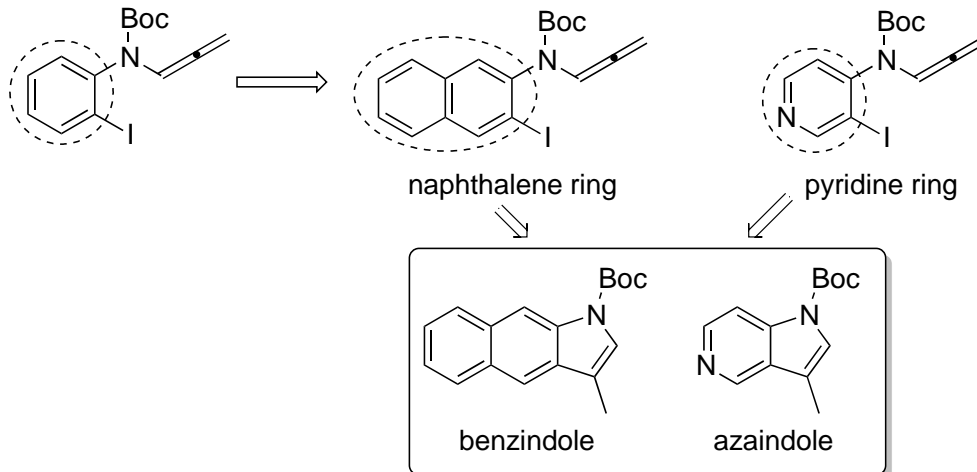
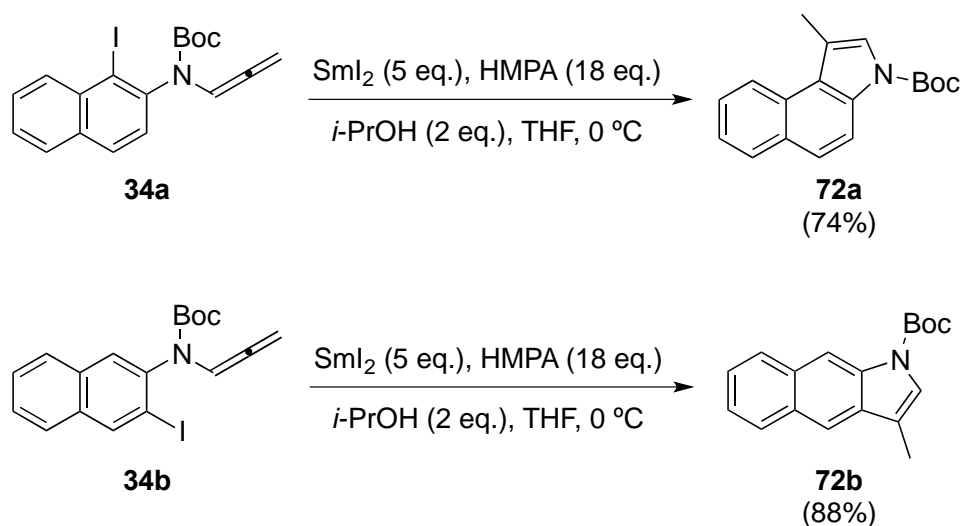


Figure 6.

第二項 ベンゾインドール体、アザインドール体合成への応用

第一章、第四節で確立した反応条件を、ベンゾインドール骨格合成に適用した。その結果、1-ヨード体 **34a** 及び 3-ヨード体 **34b** から、対応するベンゾインドール体 **72** をそれぞれ良好な収率で得た (Scheme 27)。



Scheme 27.

次に、5-アザインドール、7-アザインドール体合成に適用した (Table 6). **37a** は、目的の 5-アザインドール体を 50%の収率で与えた (entry 1)。一方、**37b** の場合は 5.0 当量の SmI_2 を用いたところ、目的のアザインドール体が 16%、さらに脱 Boc 化したアザインドール体 **73b'** が 54%の収率で得られた (entry 2)。そこで、脱保護を抑制する目的で SmI_2 の当量を 3.8 当量に減らしたところ、目的のアザインドール体が 44%、脱保護体が 37%の収率で得られた (entry 3)。さらに 2.6 当量まで減少させたが、目的物の収率は改善しなかった (entry 4)。

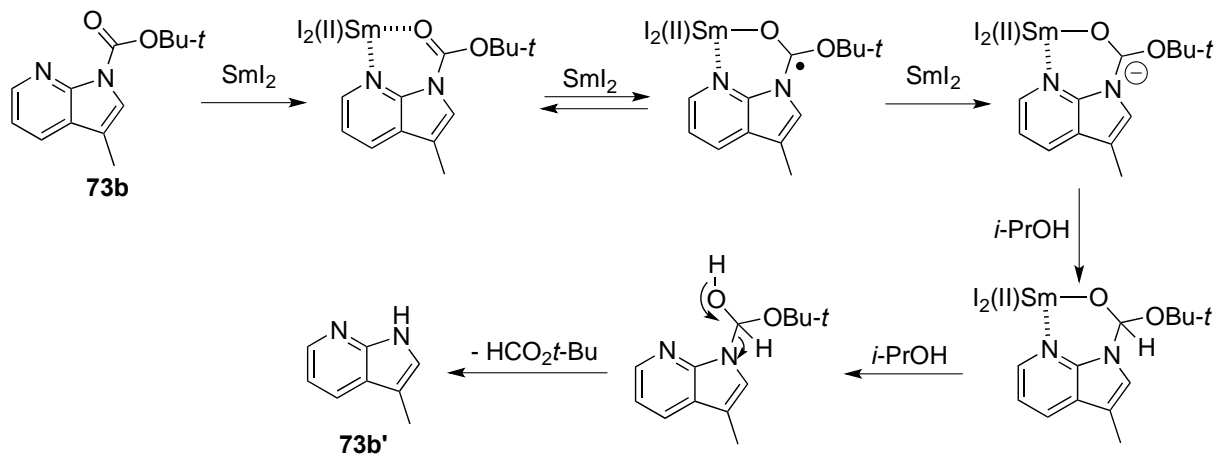
Table 6.

Table 6 shows the reaction scheme and the corresponding table for the synthesis of azaindole derivatives **73a-b** and **73b'** from precursors **37a-b**. The reaction conditions are SmI_2 , HMPA, *i*-PrOH, THF, 0 °C.

entry	substrate	X	Y	SmI_2 (eq.)	yield (%)
					73 + 73' (73 , 73')
1	37a	N	CH	5.0	50 (50, 0)
2	37b	CH	N	5.0	70 (16, 54)
3	37b	CH	N	3.8	81 (44, 37)
4 ^a	37b	CH	N	2.6	65 (36, 29)

^a **37b** was recovered in 23% yield.

7-アザインドールの場合、アザインドール窒素原子と Boc 基のカルボニル酸素との間にサマリウムが配位してキレート構造をとり、SmI₂ によるカルボニル基の一電子還元が進行し、脱 Boc 化された 7-アザインドールが得られると考えられる (Scheme 28)。



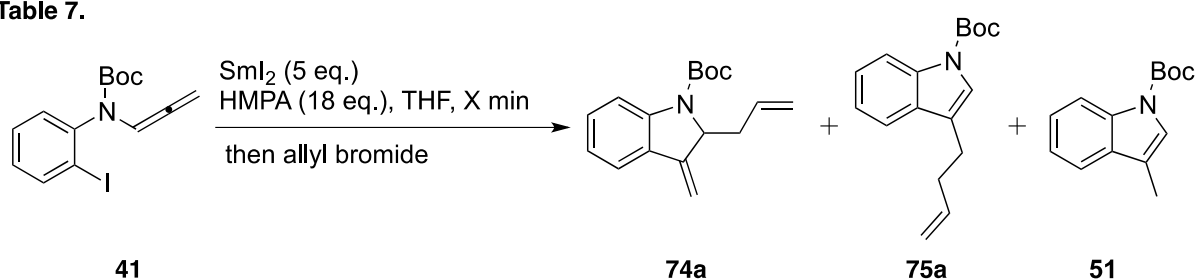
Scheme 28.

第六節 分子内環化-アルキル化によるインドール誘導體合成法の開発

第一項 反応条件の最適化

分子内環化によるインドール骨格形成反応の反応機構の考察から、プロトン源の代わりに適切な求電子剤を用いれば、一挙に環化-アルキル化した閉環体が得られると考え、one-pot 反応へと展開した。まず求電子剤として臭化アリルを用いて反応条件の検討を行った (Table 7)。まず 0 °C 下、臭化アリル 5.0 当量で検討を行った結果、低収率であるが 2 種類の閉環-アルキル化体の生成が観察されると共に環化のみが進行したインドール体が中程度の収率で得られた (entry 1)。基質導入後から臭化アリルを加えるまでの時間を約 2 倍 (18 分 (TLC で原料の消失を確認)→40 分) に延長した条件では、収率に大きな変化は見られなかった (entry 2)。アルキル置換の選択性を向上させる目的で温度を下げて反応を行ったが、アルキル化は全く起こらなかった (entries 3 and 4)。次に室温下、臭化アリルを 10.0 当量用いた場合、閉環-アルキル化体の総収率は 62% であった (entry 6)。その他種々条件を試みたが、収率の改善は見られなかった (entries 7 and 8)。

Table 7.



entry	temp.	allyl bromide		74a (%)	75a (%)	74a + 75a (51) (%) ^a
		eq.	X min			
1	0 °C	5	18	19	21	40 (40)
2	0 °C	5	40	18	18	36 (43)
3	-40 °C	5	17	–	–	0 (64)
4	-40 to 0 °C	5	17	–	–	0 (74)
5	rt	5	17	21	23	44 (27)
6	rt	10	17	27	35	62 (20)
7	rt	5	0	–	8	8 (8)
8	rt	20	17	–	31	31 (19)

^a The yields of **75** and **51** were estimated from ¹H-NMR spectrum.

第二項 one-pot 反応の適応範囲の拡大

次に他のアルキル化剤との反応を検討した (Table 8)。ヨウ化アリルを用いた場合には、側鎖がアルキル化された閉環体が低収率で得られると共に閉環体が中程度の収率で得られた (entry 2)。2-臭化プロパンや臭化イソブチルを用いた場合、目的の閉環-アルキル化体が低収率ながら得られた (entries 3 and 4)。

Table 8.

Reaction scheme: 41 (2-iodo-N-Boc-tryptophan derivative) reacts with SmI_2 (5 eq.), HMPA (18 eq.), THF, rt, followed by RX (10 eq.), rt, to yield products 74, 75, and 51.

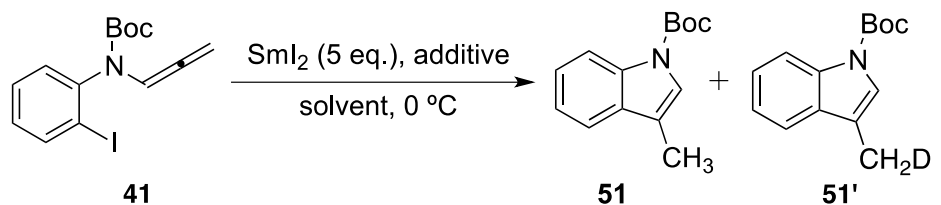
entry	RX	yield (%)				
		74	75	51		
1		74a	33	75a	27	22
2		74a	0	75a	23	59
3		74b	0	75b	13	0
4		74c	0	75c	14	15

第三項 重水素化実験による反応機構の考察

予想に反して中間体の捕捉によるアルキル化が進行しなかった原因と反応機構を解明するため、重水素化実験を行った (Table 9)。 SmI_2 (5.0 eq.)、 d_8 -THF 中 HMPA 存在下において、重水素化されたインドール体は全く得られなかった (entry 1)。そのため、生成するインドールラジカルが HMPA のメチル水素を引き抜くと予想されたため、重水素化された d_{18} -HMPA を用いて検討を行った。しかしながら、重水素化されたインドール体は全く得られなかった (entry 2)。これらの結果から、HMPA、THF が水素源である可能性が否定された。また THF 中、 i -PrOD と HMPA 存在下検討を行った結果、重水素化率 42% で重水素化インドール体を得られた (entry 3)。そして d_8 - i -PrOH [(CD_3)₂CDOD] を用いて検討を行った結果、重水素化率 71% で重水素化インドール体を得られた (entry 4)。これらの結果より、生成するインドールラジカルやアニオンは i -PrOH から水素を得ていると推測された。水素源として考えられる水素としては、水酸基もしくはラジカルの安定性からメチン水素であると考えられ、実験結果より約半分の割合でそれぞれの水素が引き抜かれると

推測される。また d_8 -*i*-PrOH を用いて検討を行った時でも、重水素化されていないインドール体も得られたことから、反応停止に用いている水から水素を得ていることが示唆された。そこで重水を用いて反応を停止させた結果、entry 4 と比較して重水素化インドール体の割合が増えたため、生成するアニオン中間体の一部は反応停止するまで存在し、それらは反応停止の際に水から水素を得ていると考察される。

Table 9.

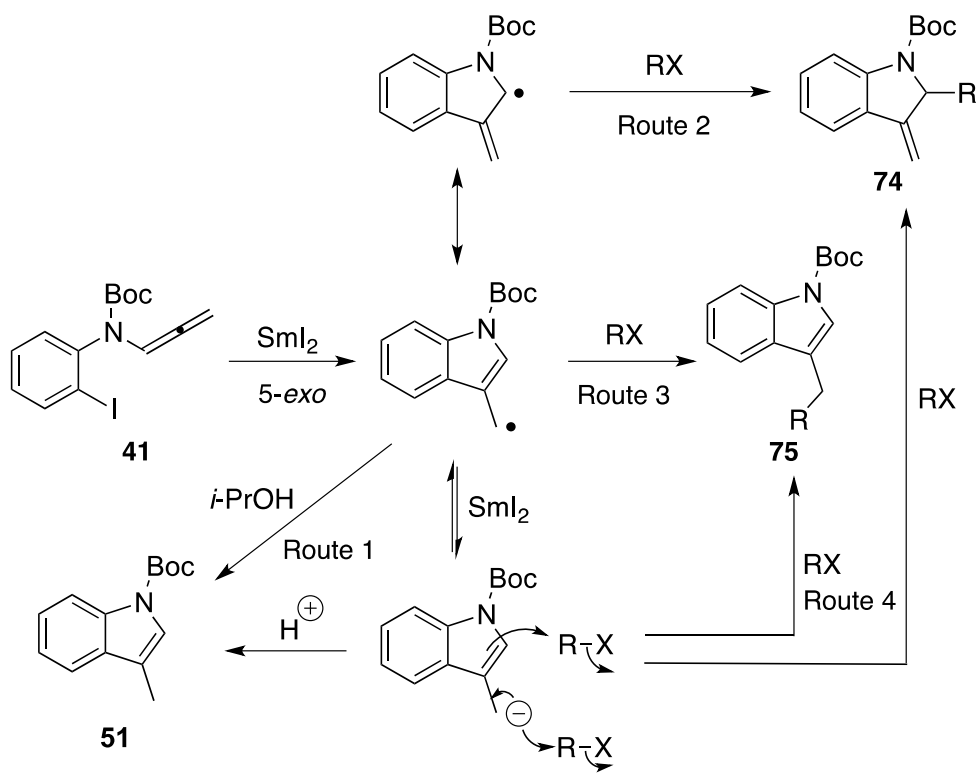


entry	additive (eq.)	solvent	50 + 51'	
			yield (%)	重水素化率 ^a
1	HMPA (18)	d_8 -THF	69	0
2	d_{18} -HMPA (18)	THF	83	0
3	HMPA (18), <i>i</i> -PrOD (2)	THF	78	42
4	HMPA (18), d_8 - <i>i</i> -PrOH (2)	THF	85	71
5 ^b	HMPA (18), d_8 - <i>i</i> -PrOH (2)	THF	88	82

^a Determined by ¹H-NMR spectrum.

^b The reaction was quenched with D₂O.

One-pot 反応における低収率の原因は、HMPA や THF からの水素源の引き抜きが起こり、活性種が失われるためであると考えていたが、重水素化実験から否定され、おそらく求電子剤が SmI₂ 条件下において不安定であり失活してしまうためと推測される。これらの実験結果から反応機構を推定した (Scheme 29)。まず、SmI₂ の一電子還元により生じたアリールラジカルが、5-*exo* 型で環化し、インドールラジカルが生成する。添加剤として *i*-PrOH を用いた場合には、インドールラジカルもしくはアニオンは *i*-PrOH、反応停止の際の水分からの水素を受け取ることにより、インドール体が生成する (Route 1)。一方、one-pot 反応では、インドールラジカルは求電子剤と反応し、対応する生成物を与えるか (Route 2, 3)、SmI₂ によるさらなる一電子還元により、インドールアニオンが生成し、これが求電子剤と反応し、化合物 **74** もしくは化合物 **75** が得られると推測される (Route 4)。



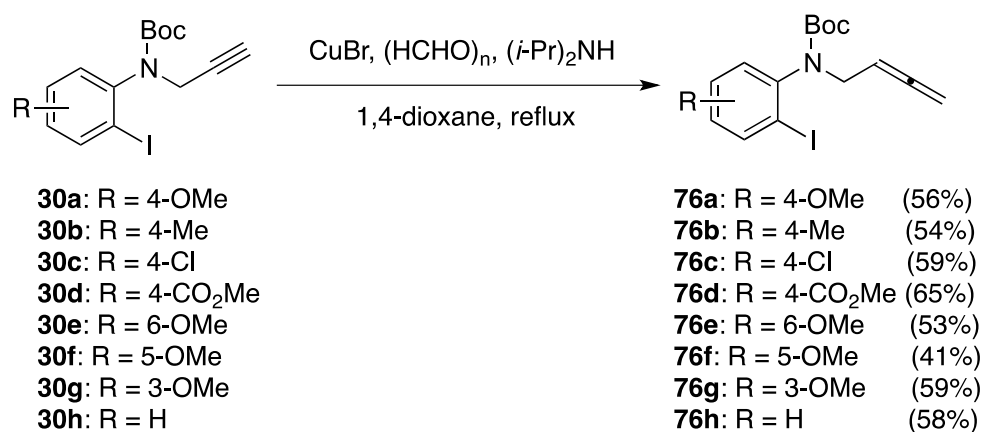
Scheme 29.

第二章 2,3-ブタジエニル基をラジカル受容体とした閉環反応とインドール体への転換

第一章の反応において、生じたフェニルラジカルはアレンの中心炭素へと攻撃していたことから類推すると一炭素増炭した基質を用いた場合、6-*endo* 環化によりテトラヒドロキノリン体または6-*exo* 環化によりジヒドロキノリン体の生成が期待される。一方、ラジカル環化における五員環および六員環形成は、五員環形成が優先することが知られており、5-*exo* 環化によるジヒドロインドール体の生成も予想される。³⁷

第一節 反応基質の合成

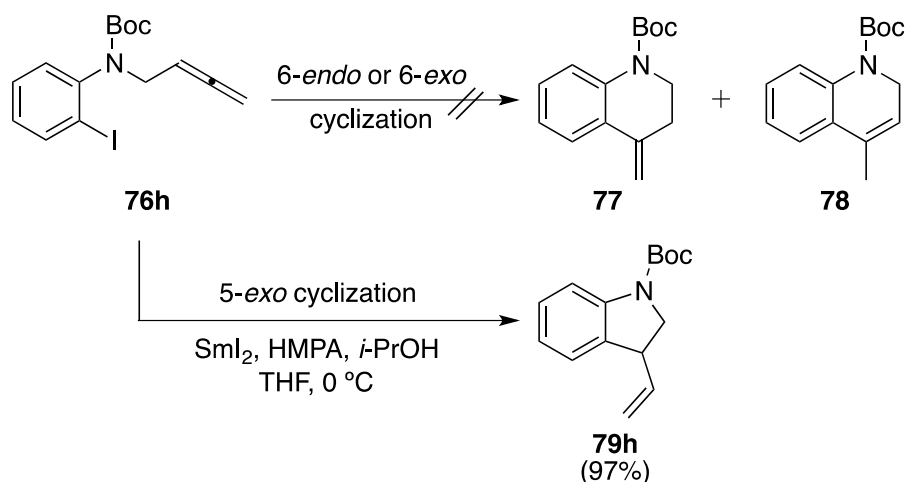
アレン部が一炭素増炭した基質を用いて、ラジカル環化反応を検討することとし、そのための基質を合成した。第一章で合成したアルキン体を用いて、Crabbe 反応によりアレン体へ誘導した (Scheme 30)。³⁸



Scheme 30.

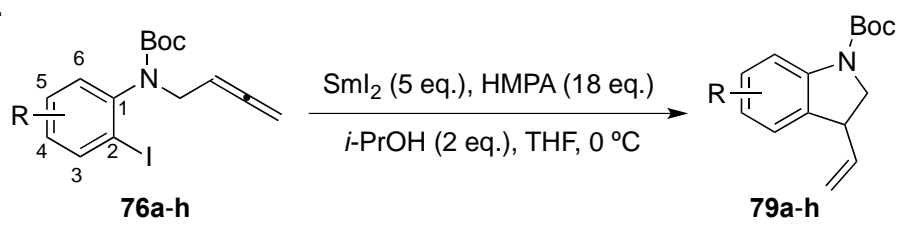
第二節 2,3-ブタジエニル基をラジカル受容体とした閉環反応

実際、**76h** を用いて反応を行ったところ、反応は 5-*exo* 環化で進行し、ジヒドロインドール体 **79h** が 97% と高選択的かつ高収率で得られた (Scheme 31)。



そこで、この反応の基質一般性を検討した (Table 10)。

Table 10.

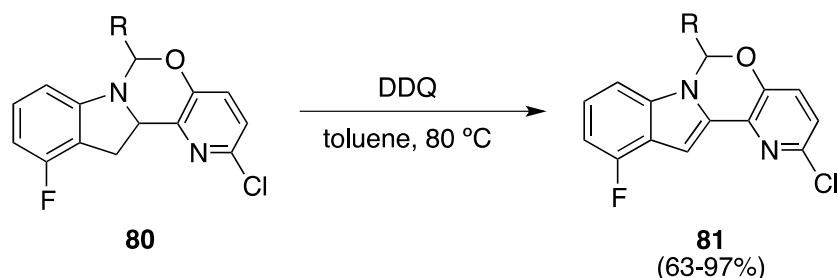


entry	substrate	R	product	yield (%)
1	76h	H	79h	97
2	76a	4-OMe	79a	89
3	76b	4-Me	79b	81
4	76c	4-Cl	79c	62
5	76d	4-CO ₂ Me	79d	48
6	76e	6-OMe	79e	90
7	76f	5-OMe	79f	85
8	76g	3-OMe	79g	88

電子供与基 (Me、OMe) の場合では高収率でジヒドロインドール体が得られ、電子求引基 (Cl、CO₂Me) では中程度の収率でジヒドロインドール体が得られた (entries 2-5)。電子求引基の場合に収率が低い理由は、生成するアリールラジカルの反応性が電子求引基によって弱められたためと考察される。OMe 基の置換位置の効果については、いずれの場合でも良好な収率で目的物が得られた (entries 6-8)。

第三節 インドール体への変換

ジヒドロインドール体は、DDQ 酸化により容易にインドール体へと変換されることが知られている (Scheme 32)。³⁹



Scheme 32.

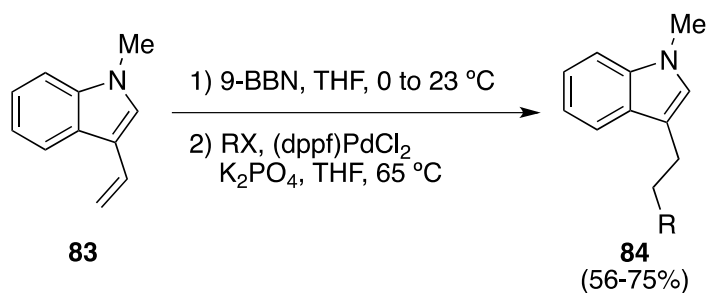
そこで、合成したジヒドロインドール体を DDQ 酸化に付し、インドール体へと導いた (Table 11)。無置換体のジヒドロインドール体は、良好な収率でインドール体へと変換された (entry 1)。電子供与基においては良好な収率でインドール体が得られ、電子求引基では中程度の収率でインドール体が得られた (entries 2-5)。OMe 基の置換位置の効果については、3 位、4 位、5 位では中程度から良好な収率でインドール体が得られ、6 位に置換基を有する場合には 9%であった (entries 2, 6-8)。これは、酸化により平面性が増すことにより、インドールの Boc 基と OMe 基が近接し、立体障害が生じるためによるものと考えられる。^{脚注 3)}

Table 11.

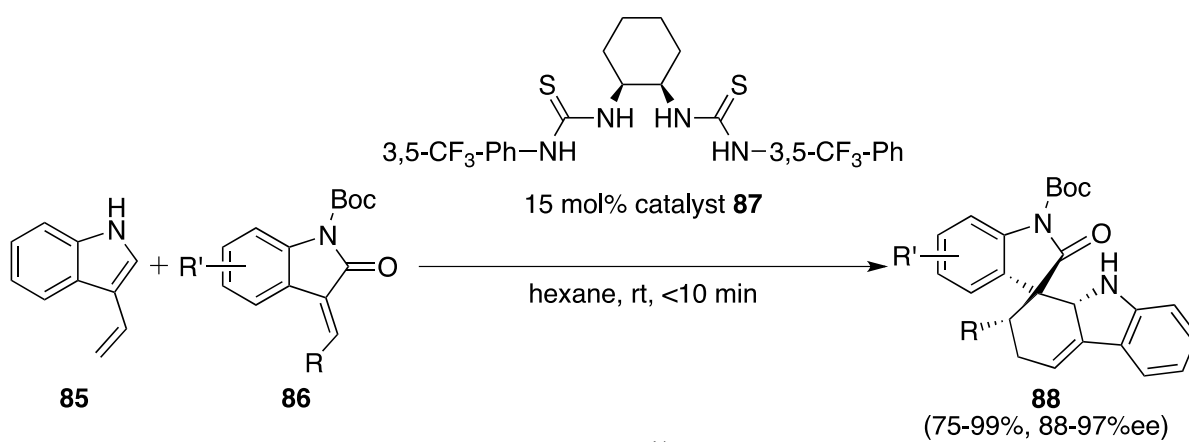
entry	substrate	R	product	yield (%)
1	79h	H	82h	70
2	79a	4-OMe	82a	89
3	79b	4-Me	82b	61
4	79c	4-Cl	82c	41
5	79d	4-CO ₂ Me	82d	63
6	79e	6-OMe	82e	9
7	79f	5-OMe	82f	62
8	79g	3-OMe	82g	63

脚注 3) 化合物 **82a, e-g** の最安定構造を、Spartan'14 (Wavefunction) を用い DFT (B3LYP/6-31G**基底関数) 計算を行った。3-OMe: -23555/90.56 (+3.80 kJ/mol), 4-OMe: -23555/87.58 (+6.78 kJ/mol), 5-OMe: -23555/94.36 (0 kJ/mol), 6-OMe: -23555/60.66 (+33.76 kJ/mol)。その結果、**82e** は最安定構造 **82f** と比較して、34kJ/mol 程度不安定であった。

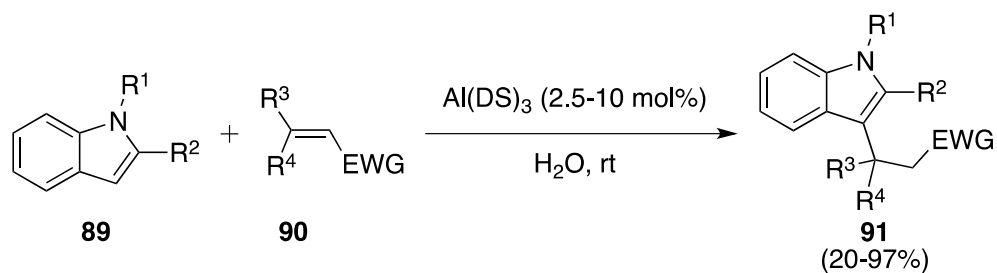
これらインドール体は、3位側鎖のアルケンを利用した側鎖の伸長や官能基変換 (Scheme 33)、⁴⁰ ジエン部分を利用した環構築⁴¹ 反応が報告されている (Scheme 34)。また芳香族求電子置換反応により、⁴² 芳香環上に置換基を導入することも可能であると考えられる (Scheme 35)。



Scheme 33.⁴⁰



Scheme 34.⁴¹



Scheme 35.⁴²

第三章 Pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発と天然物合成への展開

第一節 Pyrrolophenanthridinone 誘導体とその合成法

Phenanthridinone は2つのベンゼン環が六員環ラクタムを介して縮環した三環性化合物の総称である。これまでに知られている phenanthridinone 骨格構築法はおおよそ6種類に分類することができる (Figure 7)。

- 1) 分子内炭素-炭素 (10a-10b) 結合形成反応^{43,44}
- 2) 分子内環化による炭素-窒素 (5-6) 結合形成反応⁴⁵
- 3) 分子内炭素-窒素 (4a-5) 結合形成反応^{46,47}
- 4) 分子間炭素-炭素 (10a-10b)、炭素-窒素 (4a-5) 結合形成反応⁴⁸
- 5) C(sp²)-H アミノカルボニレーション⁴⁹
- 6) 分子間連続炭素-炭素 (6-6a)、(10a-10b) 結合形成反応⁵⁰

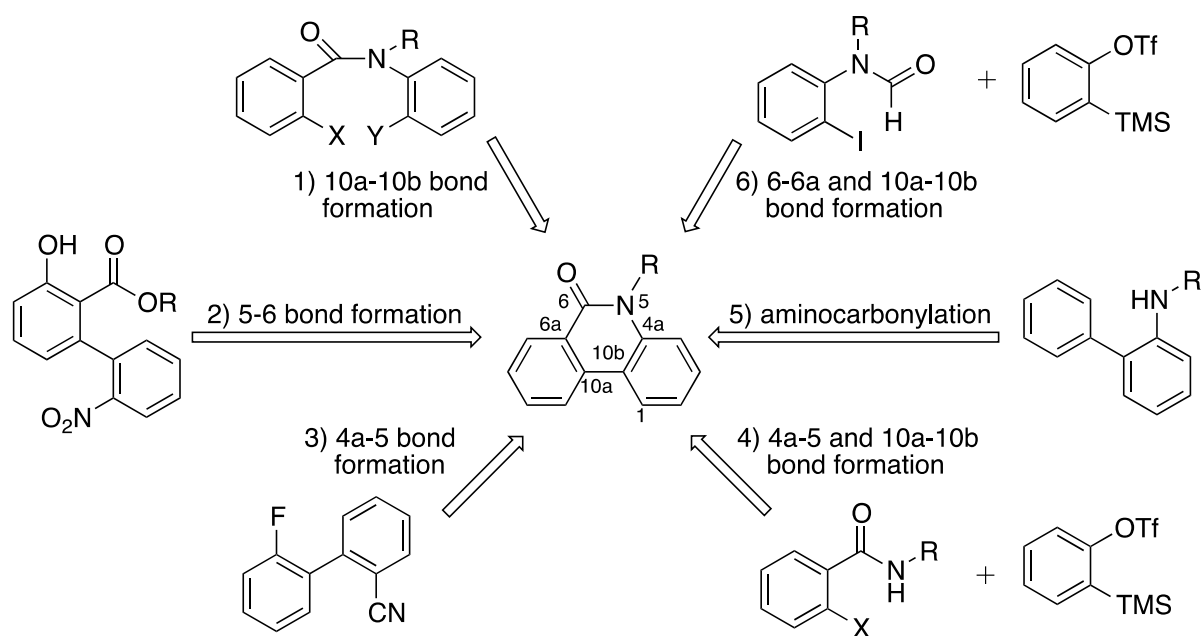
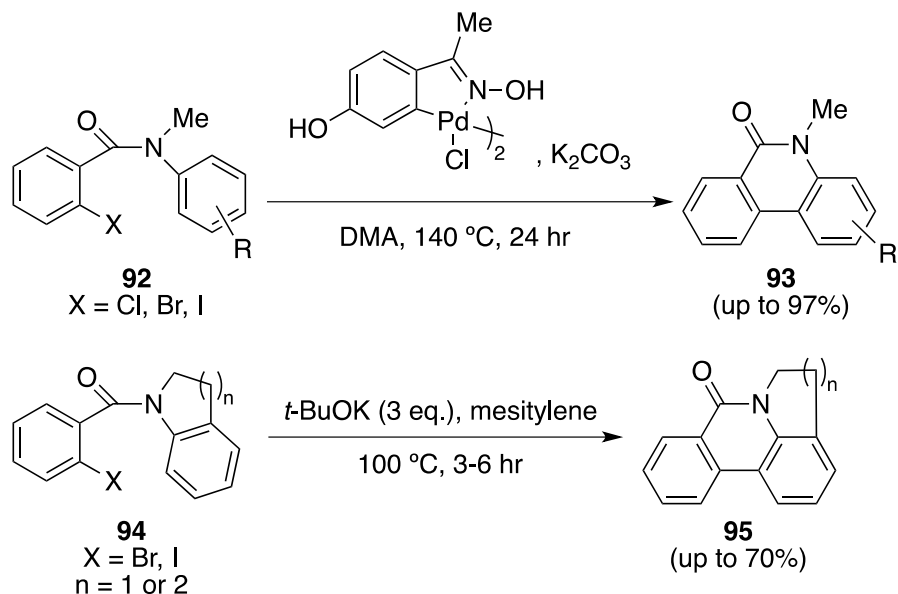


Figure 7.

しかしながら、これらの反応は高温、強酸、強塩基の使用、長い反応時間など過酷な条件が必要なものも多い (Scheme 36)。⁵¹



Scheme 36.⁵¹

天然物の中には、pyrrolophenanthridinone 骨格を有する化合物が多く含まれている。ヒガンバナ科のヒガンバナに含まれるアルカロイドには、hippadine、assoanine などが存在し、抗腫瘍活性、抗アルツハイマー病、抗ウイルス活性など多様な生物活性を示す化合物が見られる (Figure 8)。⁵² 近年、Rho A 経路活性化によるアクチン重合を促進することによって抗腫瘍活性を示す天然物 lycorine が報告され注目されている。¹⁷ これはアポトーシスを誘導しない新規の作用機序であり、アポトーシス促進刺激に抵抗性のある神経膠腫、黒色がん、食道がん、非細胞性肺がんなどの治療薬として期待されている。これら骨格を有する化合物の構造活性相関研究のためには、天然物誘導体の効率的な合成法の開発は重要である。

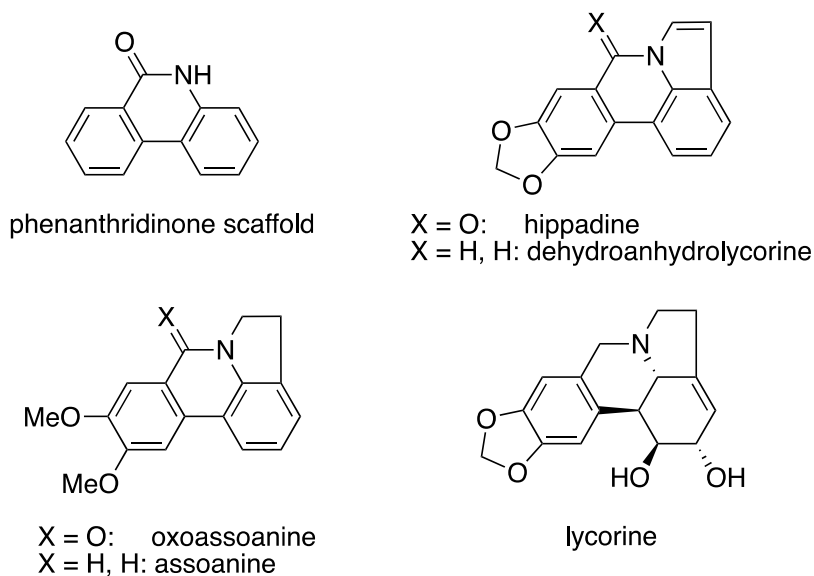
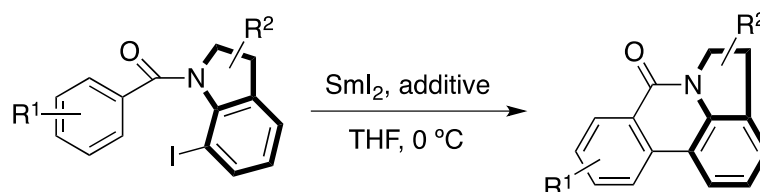


Figure 8.

また、lycorine のようにピロリジン骨格を有する化合物は、DDQ 酸化反応によりピロール骨格へと変換可能であり、⁵³ 四環性 pyrrolophenanthridinone 骨格から多くの誘導体を一挙に構築できる可能性がある。

岩崎らは SmI_2 を用いるスピロ化合物の合成研究の際に、副生成物として phenanthridinone 誘導体が得られることを報告している (Scheme 8)。¹¹ このような背景の下、著者は中性条件下緩和な条件で使用可能な SmI_2 を用いれば、四環性 pyrrolophenanthridinone 骨格を構築できるのではないかと考え、選択的に pyrrolophenanthridinone 誘導体を得る新手法の開発に着手した (Scheme 37)。

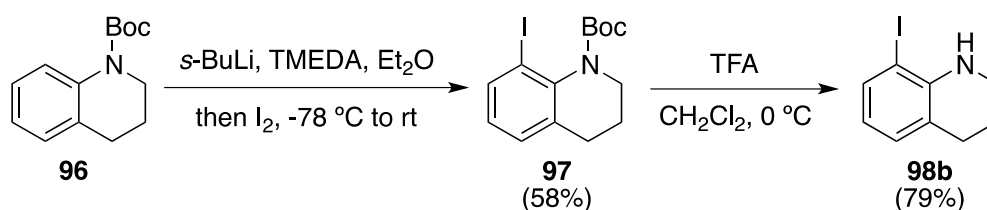


Scheme 37.

第二節 反応基質の合成

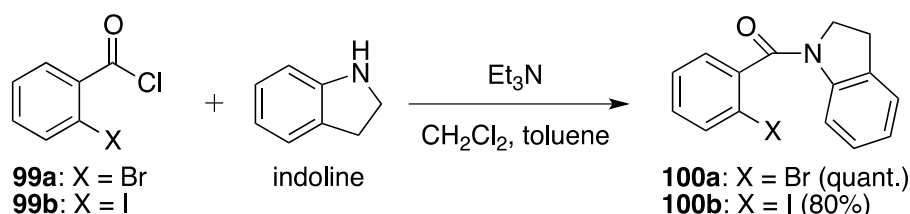
第三章第三節から第四節までに用いる反応基質を合成した。1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ヨードキノリン **98b** は、文献の方法に従い **96** の 8 位のヨウ素化、続く脱 Boc 化により合成した (Scheme 38)。

52



Scheme 38.

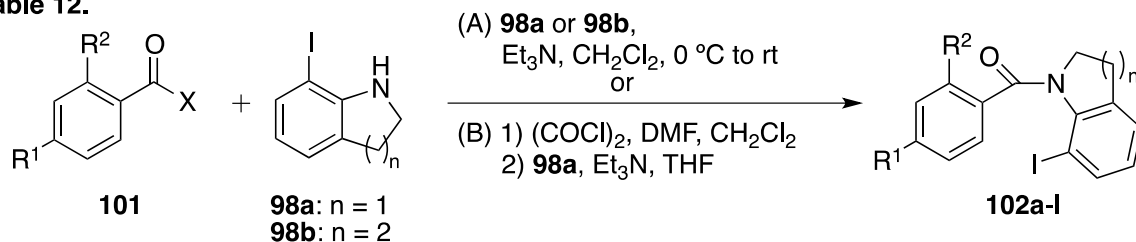
反応基質となるアミド体 **100** は、対応するベンゾイルクロライド誘導体とインドリンを縮合させることで合成した (Scheme 39)。



Scheme 39.

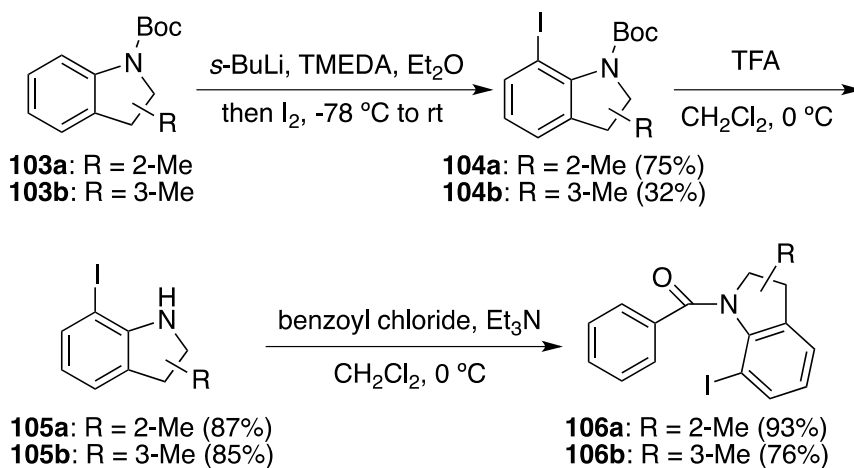
またアミド体 **102a-1** は、対応するベンゾイルクロライド誘導体を用いる method A あるいは、安息香酸誘導体を用いる method B により合成した (Table 12)。

Table 12.



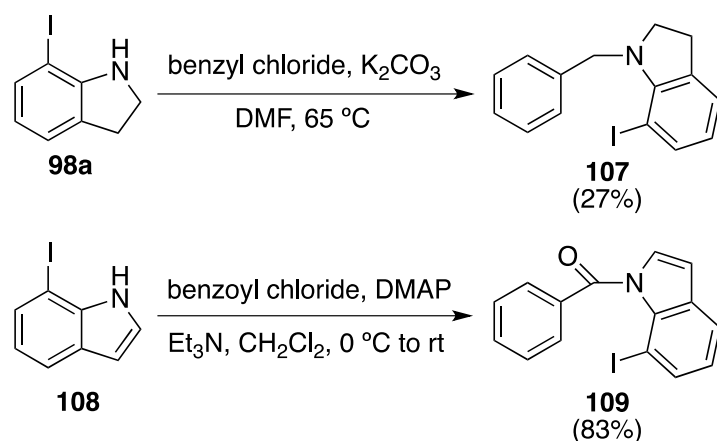
	X	R ¹	R ²	n	method	yield (%)			
102a	Cl	H	H	1	A	quant.			
102b				2		34			
102c		Me		69					
102d		OMe		79					
102e		CO ₂ Me		61					
102f		Cl		63					
102g		CF ₃		70					
102h		H		H		1	A	50	
102i								Me	50
102j								OMe	quant.
102k	Cl		74						
102l	OPh		55						
102l	OH	H	H	1	B	72			
102l						CN	72		

一方、ピロリジン環上に置換基を有するインドリン体 (**105a, b**) は、市販の化合物 **103** の位置選択的ヨウ素化と引き続き脱保護により合成した。⁵² この **105** と benzoyl chloride を先ほどと同様に縮合させ、反応基質 **106** を得た (Scheme 40)。



Scheme 40.

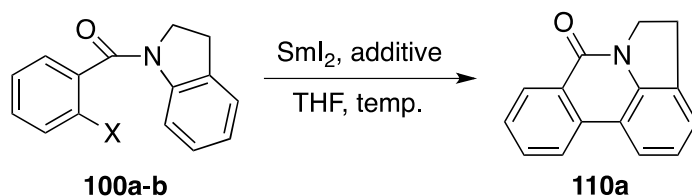
N-ベンジル体 **107** は、**98a** のベンジル化により、インドール体 **109** は、**108** のベンズイル化により合成した (Scheme 41)。



第三節 反応条件の最適化

合成容易な基質 **100** を用いて、炭素-炭素 (10a-10b) 結合形成反応による四環性 pyrrolophenanthridinone 骨格構築のための最適条件を検討することとした (Table 13)。まず岩崎らによるスピロ環形成反応の反応条件を参考にし (Scheme 8)、基質 **100a** を用いて $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ、7%の収率で目的物 **110a** が得られた (entry 1)。次に、反応温度を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にして検討を行ったが、収率の改善には至らなかった (entry 2)。そこで基質 **100b** を用いて、添加剤や SmI_2 の当量、反応温度など検討を行ったが大幅な収率の改善には至らなかった (entries 3-9)。

Table 13.

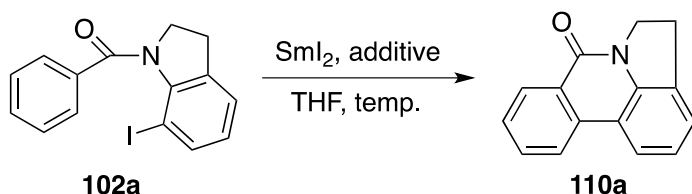


entry	substrate		SmI_2 (eq.)	additive	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	yield (%)
		X				
1	100a	Br	5.0	HMPA	-40	7
2	100a	Br	5.0	HMPA	0	13
3	100b	I	5.0	HMPA	0	13
4	100b	I	3.0	HMPA	0	22
5	100b	I	2.4	HMPA	0	0 ^a
6	100b	I	3.0	HMPA	rt	19
7	100b	I	3.0	TMEDA ^b	0	39 (65% b.r.s.m.)
8	100b	I	3.0	1,10-phenanthroline	0	0 ^a
9	100b	I	3.0	none	0	23

^a Substrate was recovered. ^b 2.2 equiv. of TMEDA relative to SmI_2 was used.

そこで、インドリン側にヨウ素を有する基質 **102a** を用いて検討を行った (Table 14)。その結果、収率が大幅に向上した (entry 1)。次に、0 °C で反応を行ったところ 75% の収率で目的物を得た (entry 2)。続いて SmI_2 の当量数を変更したところ、3.5 当量において 84% と高収率で目的物が得られた (entry 4)。プロトン源の添加や添加剤の変更を行ったが、低収率であった (entries 6-8)。添加剤を TMEDA にした場合には、目的物は 22% の収率で得られ、脱ハロゲン化した基質が 55% の収率で得られた (entry 7)。

Table 14.



entry	SmI_2 (eq.)	additive (eq.)	temp. (°C)	yield (%)
1	3.0	HMPA (10.8)	-30	60
2	3.0	HMPA (10.8)	0	75
3	2.5	HMPA (9)	0	70
4	3.5	HMPA (12.6)	0	84
5	4.0	HMPA (14.4)	0	62
6	3.5	HMPA (12.6), <i>i</i> -PrOH (2)	0	22
7	3.0	TMEDA (6)	0	22 ^a
8	3.5	none	0	30

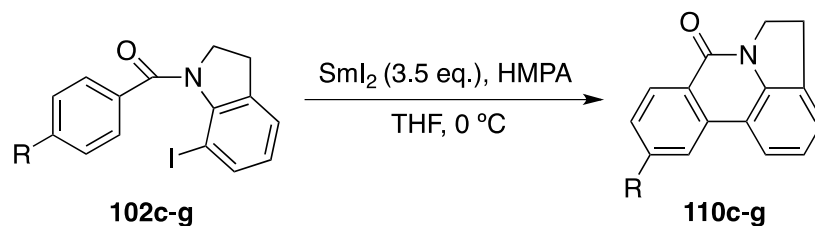
^a Dehalogenated product was obtained as major product (55%).

第四節 種々の誘導体への適用

第一項 ベンズイル側パラ位に置換基を有する基質を用いた環化反応

ベンズイル側パラ位の置換基効果について検討した (Table 15)。電子供与基 (Me, OMe) の場合は良好な収率で、電子求引基 (CO_2Me , Cl, CF_3) の場合は中程度から低収率であった (entries 1-4 and 6)。 SmI_2 による脱ハロゲン化は良く知られているが、I や Br、Cl と比較して F、特に CF_3 は還元されにくく脱ハロゲン化の報告例も少ない。⁵⁴ しかし、Cl や CF_3 置換基では、副生成物として脱ハロゲン化した環化体 (**110a**、**110c**) が得られた。そのため、 SmI_2 の還元力が強いと判断し、HMPA を加えず反応を行ったところ、収率が改善された (entries 5 and 7)。

Table 15.



entry	substrate		HMPA (eq.)	yield (%)		
	R			110	(102)	
1	102c	Me	12.6	110c	72	N.D.
2	102d	OMe	12.6	110d	62	N.D.
3	102e	CO ₂ Me	12.6	110e	35	N.D.
4	102f	Cl	12.6	110f	19 ^a	N.D.
5	102f	Cl	none	110f	57	102f (20) ^b
6	102g	CF ₃	12.6	110g	41 ^c	102g (7) ^b
7	102g	CF ₃	none	110g	50	102g (12) ^b

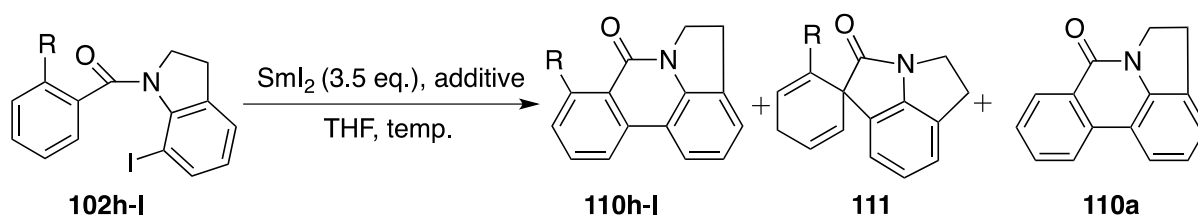
^a 110a (R = H) was obtained in 42% yield. ^b Recovered yield of substrate in parentheses.

^c 110c was obtained in 2% yield.

第二項 ベンゾイル側オルト位に置換基を有する基質を用いた環化反応

次にベンゾイル側オルト位に置換基を有する基質を用いて検討を行った (Table 16)。置換基を Me 基とした場合、目的の pyrrolophenanthridinone 体が低収率でしか得られず 39%の収率でスピロ化合物が得られた (entry 1)。置換基が OMe 基の場合、目的物は全く得られず、スピロ環化体が 23%、イプソ置換型 pyrrolophenanthridinone 体が 45%の収率で得られた (entry 2)。添加剤を HMPA から LiBr とした条件においては、スピロ環化合物とイプソ置換型化合物の割合が逆転した (entry 3)。これらの違いは、LiBr を用いた場合、生成するスピロラジカル中間体から pyrrolophenanthridinone 体へ転位する際に、SmBr₂が OMe 基の酸素とカルボニル基の酸素に対してキレートし、スピロラジカル中間体を安定化するため、転位を妨げるものと推測される (Figure 9 左)。HMPA を用いた場合では、Figure 9 (右) のように、SmI₂への配位が起こり、⁵⁵ そのかさ高さのためキレート構造を組むことができないため、速やかに転位が起こる。そこで、添加剤なしで検討を行えばスピロ化合物が選択的に得られると予想したが、原料回収という結果となった (entry 4)。Entry 2 でイプソ置換型反応が進行したため、イプソ反応に最適な置換基を探索するため、オルト置換基として Cl、OPh、CN を有する基質で検討を行ったが、OMe 基を凌駕するものはなかった (entry 2 vs entries 5-7)。

Table 16.



entry	substrate		additive (eq.)	temp.	yield (%)				
		R			110	111	110a		
1 ^a	102h	Me	HMPA (12.6)	0 °C	110h	15	111h	39	0
2	102i	OMe	HMPA (12.6)	0 °C	110i	0	111i	23	45
3	102i	OMe	LiBr (28)	rt	110i	0	111i	47	24
4 ^b	102i	OMe	none	0 °C	110i	0	111i	0	0
5	102j	Cl	HMPA (12.6)	0 °C	110j	0	111j	31	26
6	102k	OPh	HMPA (12.6)	0 °C	110k	25 ^c	111k	32	11 ^c
7	102l	CN	HMPA (12.6)	0 °C	110l	0	111l	0	7 ^c

^a **102h** was recovered in 31% yield. ^b **102i** was recovered in 93% yield.

^c Mixture of **110k** and **110a**. The yield was estimated from ¹H-NMR spectrum.

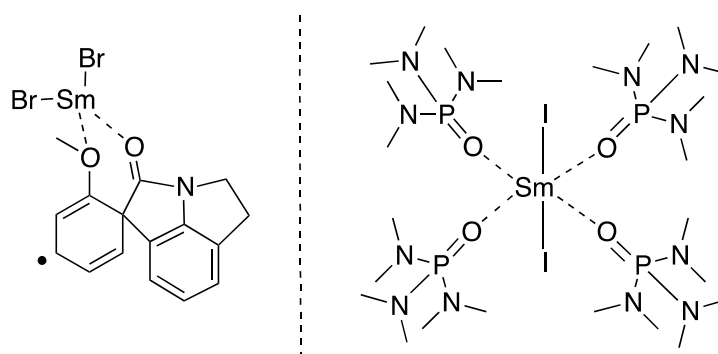
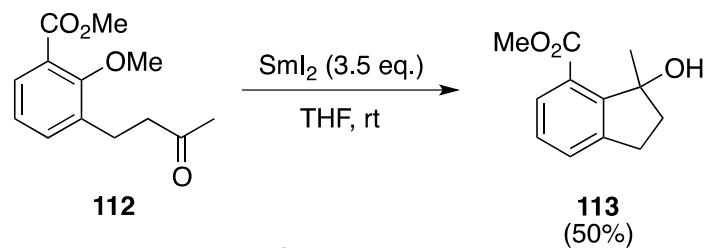
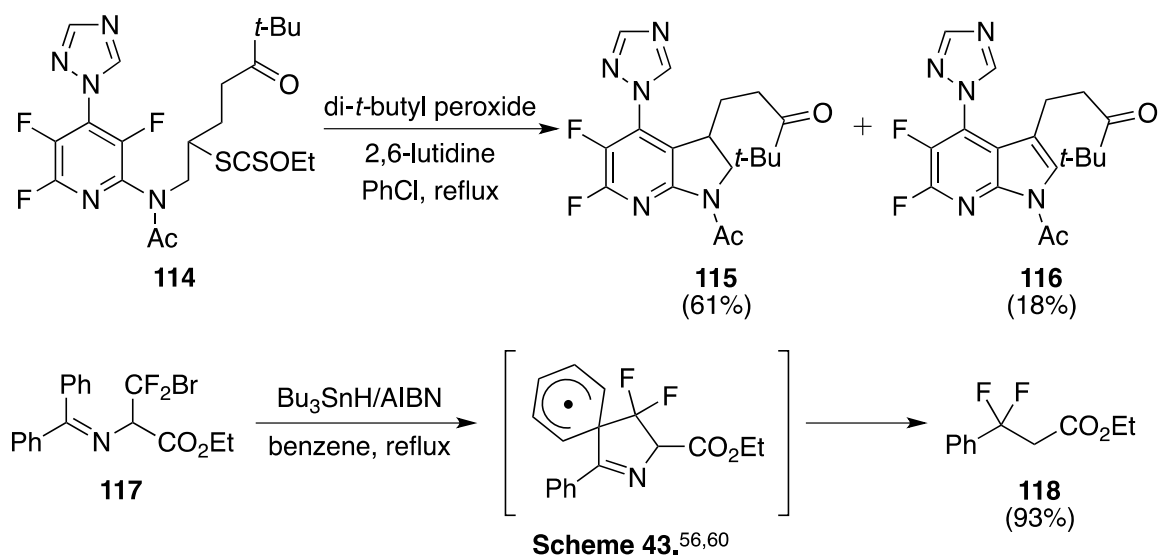


Figure 9.

このような OMe 基によるイプソ置換型反応は、以前岩崎らによって見出されている (Scheme 42)。ラジカルイプソ置換型反応は、フッ素、⁵⁶ アミド、⁵⁷ スルホン酸エステル、⁵⁸ スルホニルアミド、⁵⁹ イミン ⁶⁰ などによるラジカルイプソ置換型反応は報告されているが (Scheme 43)、OMe 基におけるイプソ置換型反応は岩崎らが報告している反応例を含め僅かである。⁶¹

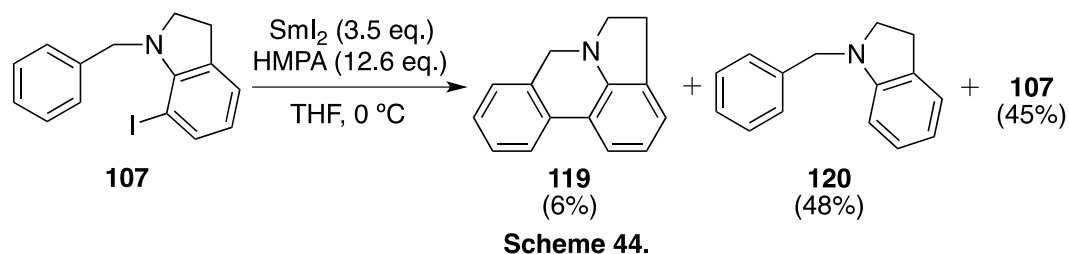


Scheme 42.



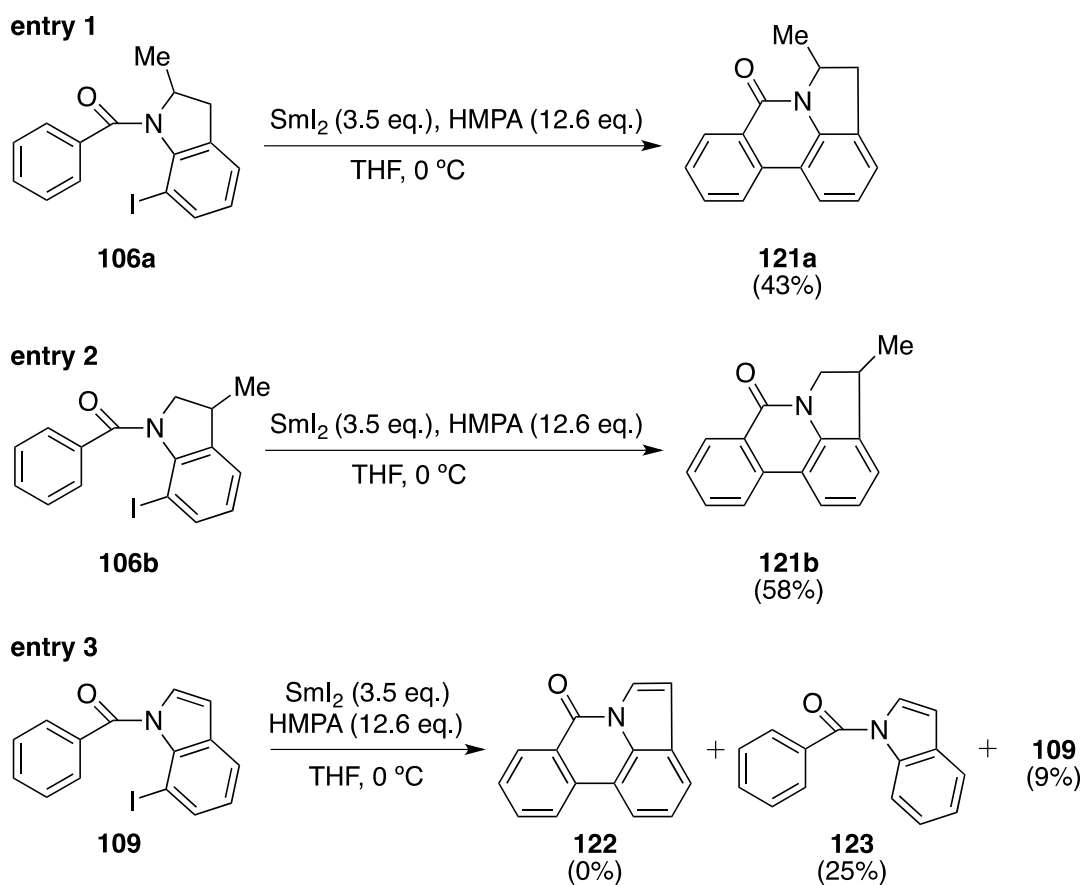
第三項 カルボニル基を持たない基質を用いた環化反応

カルボニル基のない場合、原料が脱ハロゲン化した化合物と原料がそれぞれ中程度の収率で得られ、環化体 **119** は低収率であった (Scheme 44)。カルボニル基は、リンカーをある程度固定させることができること、芳香環のラジカル受容能が上昇すること、生成する pyrrolophenanthridinone ラジカル中間体を安定させることにより環化を容易にしているものと考えられる。



第四項 ジヒドロインドール側に置換基を有する基質を用いた環化反応

次にジヒドロインドール側の構造について調べた結果、 α 位や β 位に Me 基を有する場合においてもそれぞれ 43%、58%の収率で目的物が得られた (Scheme 45, entries 1 and 2)。また基質のジヒドロインドール骨格をインドール骨格とした基質 **109** での検討を行ったが、目的物は全く得られなかった (entry 3)。これは、分子全体の平面性が高く、互いの反応点に近づきにくいためであると推測される。

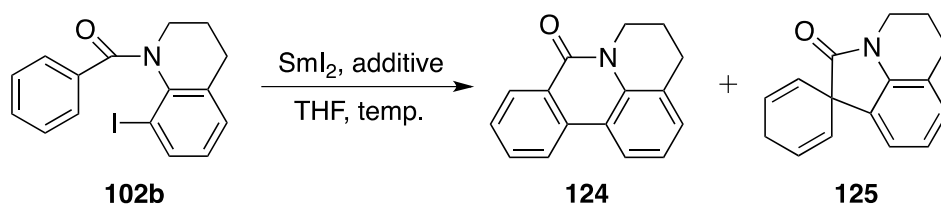


Scheme 45.

第五項 テトラヒドロキノリンを有する基質を用いた環化反応

次にインドリン側の環サイズの影響を調べるために、インドリン骨格をテトラヒドロキノリン骨格とした基質 **102b** を用いて検討を行った (Table 17)。3.0 当量の SmI_2 を用いたところ、目的物が 50% の収率で、スピロ環化合物が 9% の収率で得られた (entry 1)。 SmI_2 の当量を上げたところ、総収率は同じであるがスピロ環化合物の割合が増えた (entry 2)。これは、過剰の SmI_2 により生成するスピロラジカル中間体が容易に還元されスピロアニオン中間体となり、ラジカル転位が進行しないためと推察される (第四節第六項参照)。さらに添加剤として LiBr を用いた条件においては、57% の収率で目的物が、42% の収率でスピロ環化合物が得られた (entry 3)。テトラヒドロキノリン骨格ではスピロ環化合物が得られ、インドリン骨格の場合ではスピロ環化合物は得られない。これは、中間体のスピロ体の安定性に起因すると考えられる。五員環同士のスピロ構造は、六員環と五員環とのスピロ構造と比較して大きなひずみが生じるため、スピロ環化合物は不安定であり、容易に pyrrolophenanthridinone 骨格へ転位するためであると考えられる (第四節第六項参照)。

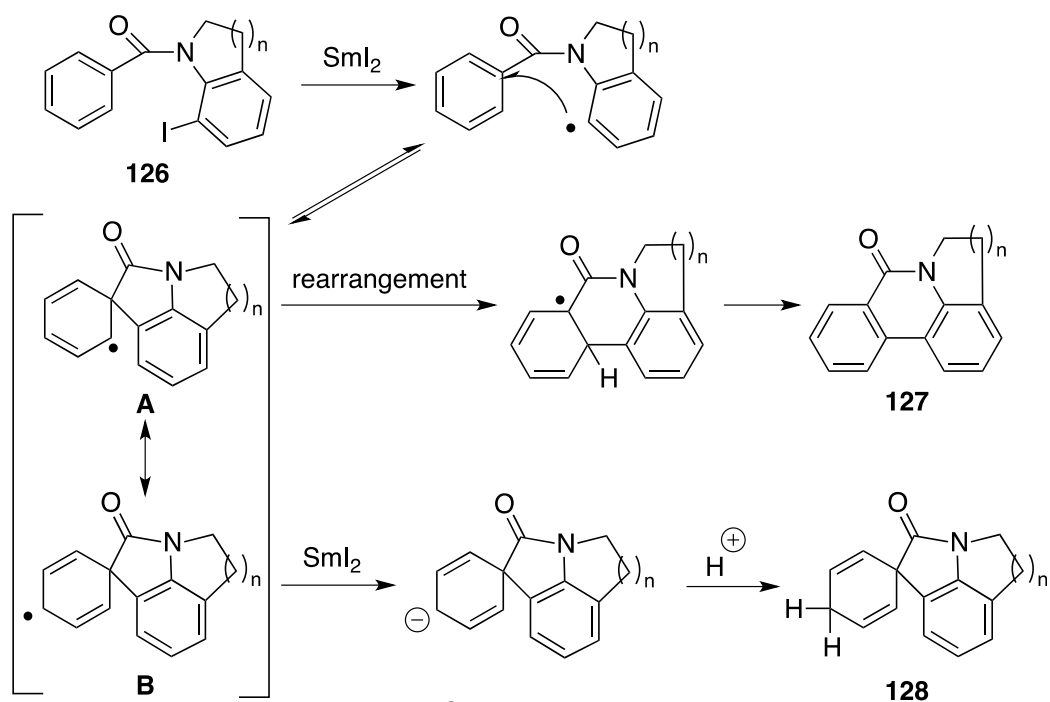
Table 17.



entry	SmI ₂ (eq.)	additive (eq.)	temp. (°C)	yield (%)	
				124	125
1	3.0	HMPA (10.8)	0	50	9
2	3.5	HMPA (12.6)	0	31	28
3	3.5	LiBr (28)	rt	57	42

第六項 推定反応機構

推定反応機構を示す (Scheme 46)。まず基質が SmI₂ によって還元され、インドリルラジカルが生成し、5-*exo* 型環化によりスピロラジカル中間体 **A** 又は **B** を生じる。スピロラジカル中間体 **A** はラジカル転位により pyrrolophenanthridinone 骨格へと転位する。しかし過剰量の SmI₂ が存在すると、**A** または **B** のさらなる一電子還元によりアニオン中間体となり、スピロ環化合物が得られる。また、五員環の場合は、五員環ラクタムとピロリジン五員環の環ひずみが大きくそのひずみを解消するため、スピロラジカル中間体 **A** から素早くラジカル転位が起こり、スピロ環化合物の寿命が短いためスピロ体は得られないと考えられる。

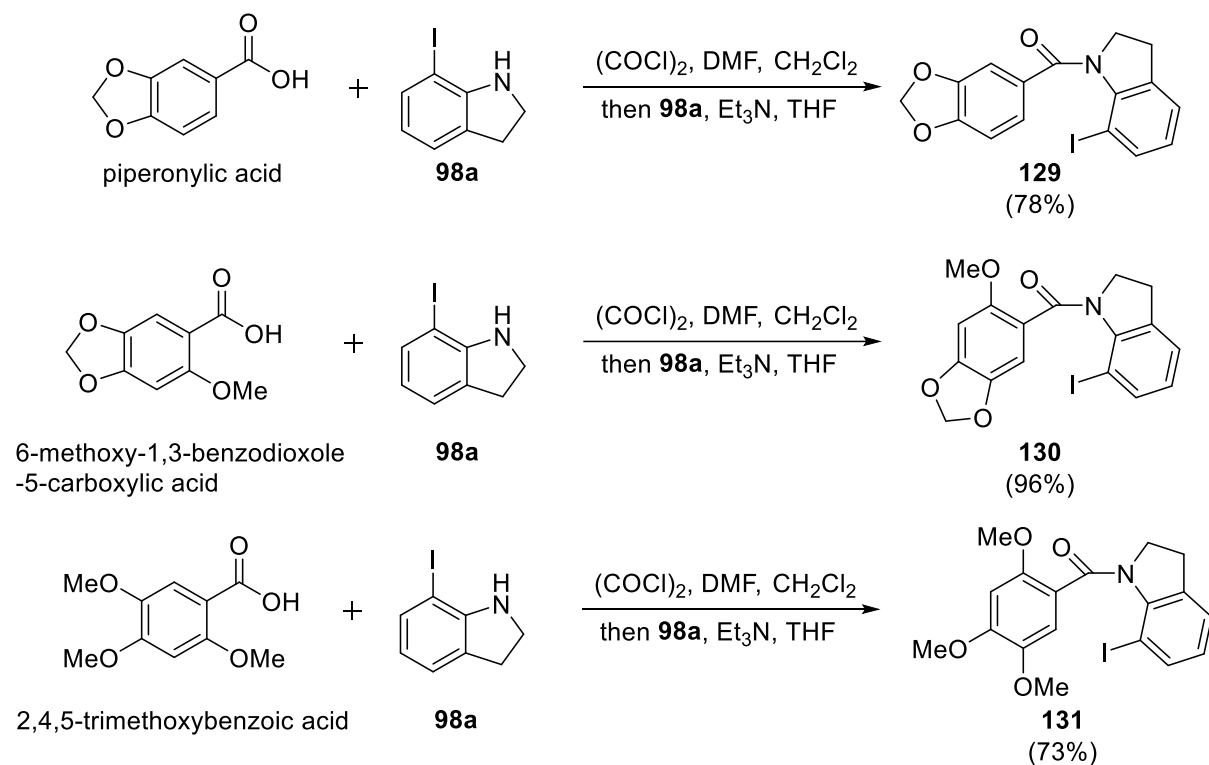


Scheme 46.

第五節 天然物合成への応用

第一項 反応基質の合成

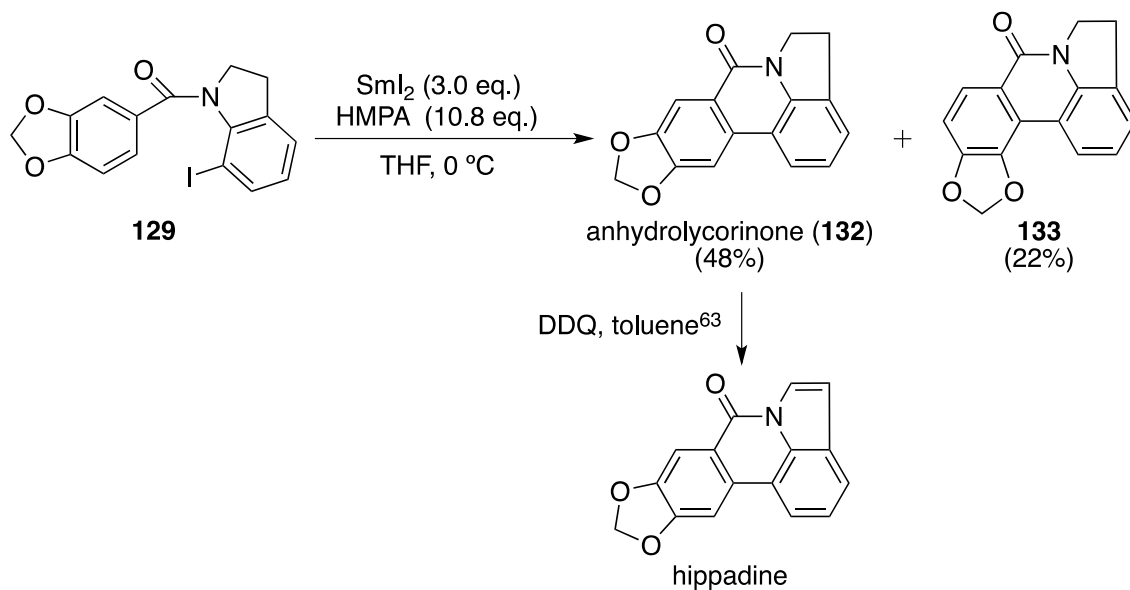
アミン **98a** に対して、市販の piperonylic acid、6-methoxy-1,3-benzodioxole-5-carboxylic acid、2,4,5-trimethoxybenzoic acid をそれぞれ縮合させ、反応基質 **129**、**130**、**131** を合成した (Scheme 47)。



Scheme 47.

第二項 anhydrolycorinone、oxoassoanine の合成

今回開発した反応を、天然物 anhydrolycorinone の合成へと展開した。すなわち **129** を SmI_2 と反応させると、目的の anhydrolycorinone とその位置異性体がそれぞれ 48%と 22%の収率で得られた (Scheme 48)。これら各種スペクトルデータは、天然物のデータと良い一致を示した。⁶² なお、anhydrolycorinone の DDQ 酸化による hippadine の合成が報告されており⁶³ hippadine の形式合成を達成したことになる。

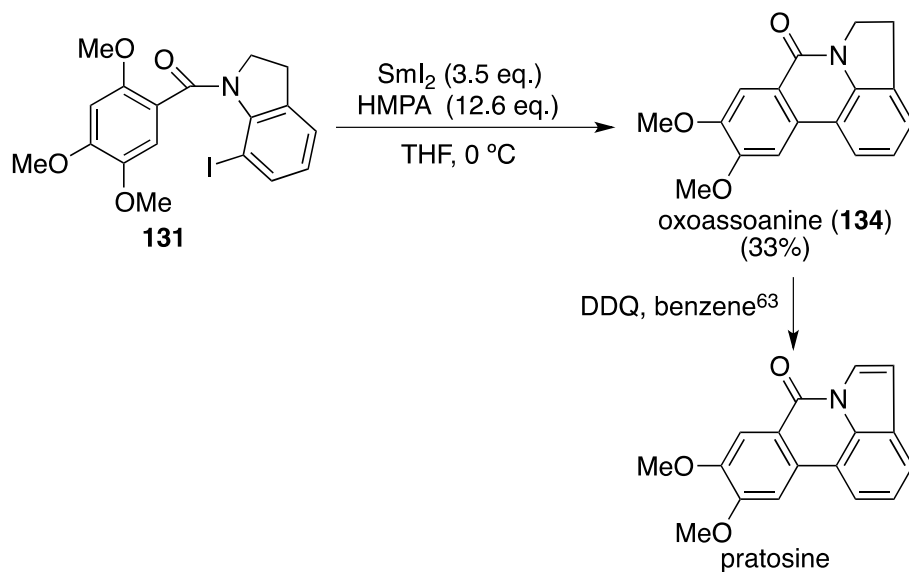


129 の環化では、閉環時に位置異性体が生成した。そこで第四節、第二項で見出したイプソ置換型反応を応用することにより、位置選択的に合成できるのではないかと考え、天然物 anhydrolycorinone の合成を検討した (Table 18)。その結果、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下に反応を行うと、58%の収率で anhydrolycorinone が得られ、収率及び選択性が改善した (entry 4)。

Table 18.

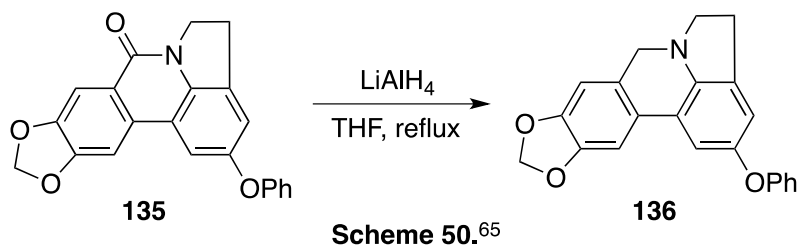
entry	SmI ₂ (eq.)	additive (eq.)	temp.	yield (%)	
				anhydrolycorinone (132)	133
1	3.5	HMPA (12.6)	0 °C	50	5
2	3.5	HMPA (12.6)	rt	39	5
3	3.5	LiBr (40)	rt	35	0
4	3.5	HMPA (12.6)	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	58	1
5	5.0	HMPA (18)	$-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	43	2

また、天然物 oxoassoanine の合成にも応用した。**131** の環化を行ったところ、閉環はイプソ置換型で起こり、単一の生成物を得た (Scheme 49)。⁶⁴ また、この oxoassoanine から pratosine への変換反応も報告されており、pratosine の形式合成を達成したことになる。⁶³



Scheme 49.

また、phenanthridinone 誘導体から phenanthridine 誘導体への還元反応も報告されているため (Scheme 50)、⁶⁵ 今回合成した誘導体から様々な誘導体へ変換が可能であると考えられる。

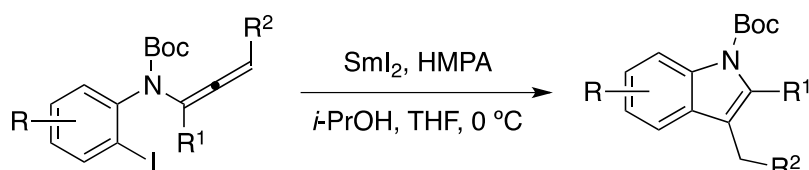


Scheme 50.⁶⁵

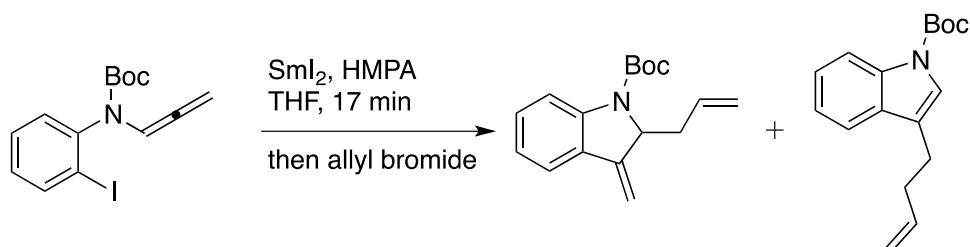
結論

著者は SmI_2 を用いた複素環構築法の開発を行い、以下に示す成果を得た。

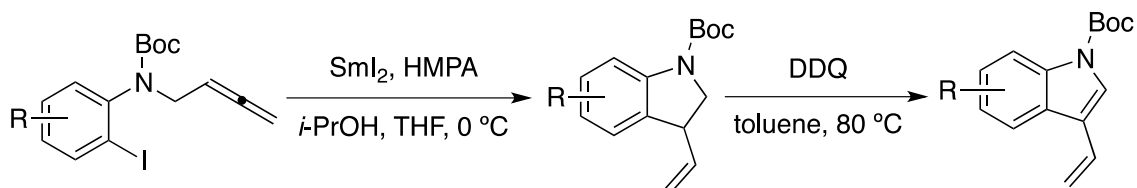
1. SmI_2 を用いて、アレンをラジカル受容体としたインドール形成反応を開発した。本反応は短時間 (反応時間 15 分) で反応が進行し、緩和な条件下でインドールを構築可能な手法であり、複雑な天然物を合成する際や迅速な創薬研究などに用いられる強力なツールになり得ると考えられる。また合成したインドール誘導体は、ブロモ化などによりさらなる骨格変換が可能であり、医薬中間体としても利用することが可能である。

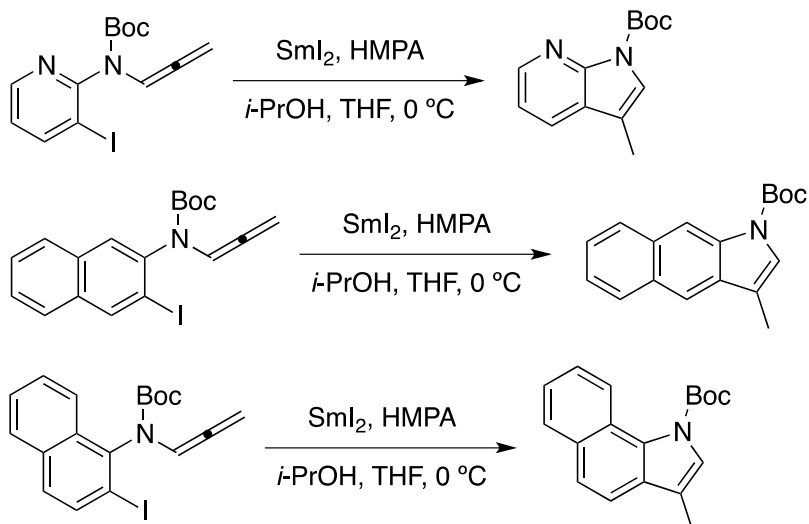


2. インドール形成反応の適用範囲拡大のため、プロトン源の代わりに求電子剤としてアリルブロマイドを用いることでアルキル置換まで進行した 2 種類の閉環体を合計 62% の収率で得た。この際、アルキル化されなかったインドール体を得られたことから、重水素化実験を行い、反応機構を推定した。その結果、インドールラジカル中間体は、THF、HMPA ではなく *i*-PrOH や反応停止の際の水から水素を受け取ることにより、インドール体を生成すると考えられた。

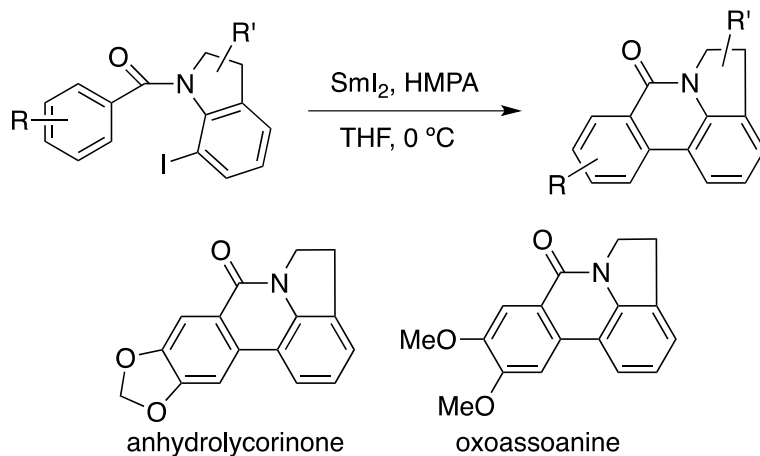


3. インドール形成反応の適応範囲拡大のため、一炭素増炭した基質を用いて検討を行い、ジヒドロインドール誘導体を良好な収率で得、それらを DDQ 酸化に付すことで、良い収率でインドール誘導体へと導いた。これらのインドール体は、分子内にアルケンを有するため、さらなる骨格変換が可能である。またインドール合成に用いた手法は、ベンゾインドールやアザインドールの合成にも適応可能であった。





4. SmI_2 を用いた pyrrolophenanthridinone 骨格形成反応の開発に成功し、緩和な条件かつ短時間で (反応時間 20 分) phenanthridinone 誘導体を良好な収率で得る手法を見出した。ベンゾイル側オルト位にメトキシ基を有する場合には、イプソ置換型反応が進行した。本手法を利用し、天然物 anhydrolycorinone、oxoassoanine の合成研究へと展開し、hippadine、pratosine の形式合成を達成した。



これらの研究成果は、 SmI_2 によって緩和な条件下迅速に医薬品候補化合物もしくは医薬中間体となり得る様々な置換基を有する複素環でも合成可能であることを意味しており、様々な誘導体合成が必要とされる創薬研究や複雑な天然物などの合成研究に適する汎用性の高い研究であると考えられる。

謝辞

本研究を行うにあたり終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 山下正行 教授に心より感謝の意を表します。博士後期課程より研究室の一員として迎えていただき、この度学位を拝受することができたのはひとえに先生の御蔭と深く感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、多大な御指導と御助言を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 岩崎宏樹 助教に心より感謝致します。

折に触れ、実験に際して種々有益な御助言と御指導を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 小島直人 講師、京都薬科大学 学生実習支援センター 小関稔 助教に深く感謝致します。また博士後期課程入学時から現在に至るまで、数多くの叱咤激励を賜りました京都薬科大学 薬品製造学分野 有光健治 博士（現 武庫川女子大学 薬学部 助教）に深く感謝致します。

本研究に際して多大な御協力を頂きました京都薬科大学 薬品製造学分野 藏下敦士学氏、土増麗華学氏、一柳奈穂学氏、吉田翔平学氏に深く感謝致します。

本研究に際して御協力下さいました京都薬科大学 薬品製造学分野 宮澤恵理子学氏、山根光成学氏、市吉文仁氏、小長井英恵氏、富永真央氏、脇阪友香氏、杉木壮吉氏、中島智世氏、西形友美子氏、柿本貴之氏、澤村隆志氏、謝一成氏、畑中彩花氏、平林真帆氏、松井美樹氏、ならびに京都薬科大学 薬品製造学分野の方々に深く感謝致します。

核磁気共鳴スペクトルの測定において有益な御助言を賜りました京都薬科大学共同利用機器センター 小川俊次郎 講師に深く感謝致します。

質量分析の測定と有益な御助言を賜りました京都薬科大学 共同利用機器センター 織田佳代子 講師、高尾郁子 助教（現 京都薬科大学 学生実習支援センター）、照屋千香子 技術専門職員に深く感謝致します。

本論文作成にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました京都薬科大学 薬化学分野 上西潤一 教授、ならびに京都薬科大学 薬品化学分野 赤路健一 教授に深く感謝致します。博士前期課程入学時から現在に至るまで、数多くの叱咤激励と御指導、御鞭撻を賜りました京都薬科大学 薬品化学分野 木曾良明 教授（現 長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部 客員教授）に深く感謝致します。

最後に名城大学ならびに京都薬科大学大学院 博士前期・後期課程への進学の機会を与え、学生生活を支援して下さいました両親ならびに友人に心より感謝致します。

実験の部

一般操作

水や空気に敏感な反応に関しては、フレイムドライしたガラス器具を用いて、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。無水の THF は Kanto Chemical Co., Inc. から購入した。HMPA や DMPU は CaH_2 を用いた減圧蒸留によって精製したものを用いた。融点は柳本融点測定器で測定未補正である。 ^1H NMR 及び ^{13}C NMR は、JEOL EX-270、JEOL JNM-LA-500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz)、JEOL ECS-400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz)、JEOL AL-300 (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75.0 MHz), and Varian INOVA 400NB (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) spectrometers で測定し、測定溶媒には CDCl_3 を用いて、テトラメチルシランを内部標準物質として用い、その化学シフト値 (0.00 ppm) を基準として ppm で示した (略号 ; s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, dd = double doublet, ddd = double double doublet)。赤外吸収スペクトルは、Shimadzu FTIR-8400 で測定し、振動数は cm^{-1} で示した。質量分析は、JEOL JMS-GC mate spectrometer にて測定した。カラムクロマトグラフィーには Silica gel 60N (60-230 mesh, Kanto Chemical Co., Inc.) を使用し、thin-layer chromatography (TLC) には silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated glass plates (0.25 mm-thickness, Merck) を用い、preparative TLC には silica gel 60 F₂₅₄ (0.5 mm and 1.0 mm-thickness, Merck) を用いた。

化合物 **31d**, **41**, **46a**, **48**, **52** は、文献の方法に従い合成した。²³ 環化体 **49'**, **50**, **51**, **59a**, **59c**, **59g**, **65a**, **65b**, **75a** は、既知化合物。⁶⁶

第一章第二節の実験

N-(2-iodophenyl)-*N*-acetyl-2-allenylamine (**28**)

27 は文献の方法に従い合成した。²⁵ **27** (500 mg, 1.67 mmol) の THF (8.4 mL) 溶液に 0 °C 下で、*t*-BuOK (188 mg, 1.67 mmol) を加え、混合物を 30 分撹拌した。混合物は Et₂O で抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、減圧濃縮することにより、得られる粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 5:1) で精製し **28** (244 mg, 49%) を得た。

Yellow oil (244 mg, 49%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1668 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 1.87(s, 3H, Ac), 4.94-5.05 (m, 2H, CH₂=C), 7.10 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.4 Hz, 1H, C=CH), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, Ar), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃); δ 23.0 (3C), 86.6, 99.6, 99.9, 129.5, 129.7, 130.1, 140.0, 142.5, 167.8, 202.3; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₁₁H₁₁INO (MH⁺): 299.9885; found: 299.9882.

N-(2-Iodo-4-methylphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (**30b**)

29b は文献の方法に従い合成した。^{26b} **29b** (150 mg, 0.450 mmol) の THF (4.2 mL) と DMF (0.8 mL) の混合溶媒に NaH (27 mg, 0.675 mmol) を室温下に加え、30 分撹拌した。0 °C に冷却した後、3-bromo-1-propyne (0.08 mL, 1.125 mmol) を混合物に加え、1 時間室温で撹拌した。混合物は EtOAc で抽出し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後減圧濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 7:1) で精製し **30b** (146 mg, 88%) を得た。

Pale yellow oil (146 mg, 88%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1699 (C=O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.20 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, C≡CH), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.87 (dd, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 1H, N-CHH), 4.77 (dd, *J* = 17.7, 2.7 Hz, 1H, N-CHH), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.69 (s, 1H, Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) major δ 20.4, 28.1 (3C), 38.1, 72.3, 79.3, 80.8, 99.7, 129.5, 129.7, 139.3, 139.6, 140.7, 153.7. minor δ 20.4, 28.2 (3C), 39.5, 71.9, 79.4, 81.3, 99.8, 129.8, 130.0, 139.3, 139.9, 141.1, 153.5; MS (EI) *m/z* (%) 371 (M⁺, 2.0), 271 (27), 189 (13), 188 (100), 144 (50), 57 (56); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈INO₂ (M⁺): 371.0382; found: 371.0374.

N-(2-Iodo-4-methylphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (**31b**)

31b は、**28** と同様に合成した。

White powder (134 mg, 92%): m.p. 74-76 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1693 (C=O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.57 (s, 3H, *t*-Butyl), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 4.96-5.07 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.03-7.14 (m, 2H, Ar), 7.26-7.30 (m, 1H, Ar), 7.67 (brs, 1H, Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) major δ 20.4, 28.0 (3C), 77.2, 81.3, 86.7, 99.3, 101.1, 128.9, 129.6, 139.1, 139.6, 151.6, 201.8. minor δ

20.4, 28.0 (3C), 77.2, 82.0, 86.3, 99.3, 101.7, 129.5, 129.8, 139.2, 139.9, 151.6, 200.7; MS (EI) m/z (%) 371 (M^+ , 0.4), 316 (14), 315 (100), 270 (16), 188 (34), 144 (28), 57 (28); HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{18}INO_2$ (M^+): 371.0382; found: 371.0388.

***N*-(2-Iodo-4-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30a)**

30a は **30b** と同様に合成した。

Pale yellow oil (391 mg, 88%): IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1697 (C=O); 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (brs, 8H, *t*-Butyl), 1.55 (brs, 1H, *t*-Butyl), 2.21 (brs, 1H, C \equiv CH), 3.80 (brs, 3H, OCH $_3$), 3.80-3.89 (m, 1H, N-*CHH*), 4.78 (dd, $J = 2.4, 19.5$ Hz, 1H, N-*CHH*), 6.89 (dd, $J = 2.7, 9.6$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, Ar), 7.37 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) major δ 28.0 (3C), 38.1, 55.4, 72.3, 79.3, 80.6, 100.1, 114.4, 123.9, 130.1, 136.2, 153.8, 158.8. minor δ 28.1 (3C), 39.5, 55.4, 72.0, 79.4, 81.1, 100.2, 114.8, 124.2, 130.3, 136.6, 153.6, 159.1; MS (EI) m/z (%) 387 (M^+ , 3.2), 287 (27), 204 (52), 57 (100), 41 (36); HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{18}INO_3$ (M^+): 387.0331; found: 387.0340.

***N*-(2-Iodo-4-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (31a)**

31a は、**28** の合成と同様に合成した。

Pale yellow oil (72 mg, 84%): IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1703 (C=O); 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (brs, 6H, *t*-Butyl), 1.56 (brs, 3H, *t*-Butyl), 3.80 (brs, 3H, OCH $_3$), 4.97-5.09 (m, 2H, C=C=CH $_2$), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.06-7.16 (m, 1H, Ar), 7.26-7.30 (m, 1H, Ar), 7.35 (brs, 1H, Ar); ^{13}C NMR (68 MHz, $CDCl_3$) major δ 27.9 (3C), 55.4, 81.2, 86.7, 99.6, 101.3, 114.4, 123.9, 129.5, 134.8, 151.7, 158.7, 201.8. minor δ 27.9 (3C), 55.4, 81.9, 86.3, 99.9, 101.9, 114.8, 124.3, 130.0, 134.8, 151.7, 159.0, 200.7; MS (EI) m/z (%) 547 (M^+ , 1.4), 388 (100), 332 (59), 288 (74), 57 (25); HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{18}INO_3$ (M^+): 388.0410; found: 388.0419.

***N*-(2-Iodo-4-chlorophenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30c)**

29c は文献の方法に従い合成した。^{26a} **30c** は **30b** と同様に合成した。

Pale yellow oil (208 mg, 83%): IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1703 (C=O); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (brs, 8H, *t*-Butyl), 1.55 (brs, 1H, *t*-Butyl), 2.22 (dd, $J = 2.1, 12.1$ Hz, 1H, C \equiv CH), 3.88 (dd, $J = 17.4, 2.1$ Hz, 1H, N-*CHH*), 4.77 (dd, $J = 17.4, 2.1$ Hz, 1H, N-*CHH*), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.35 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, Ar), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) major δ 28.0 (3C), 37.9, 72.8, 78.8, 81.2, 100.4, 129.1, 130.6, 133.8, 138.6, 142.1, 153.2. minor δ 28.1 (3C), 39.3, 72.4, 79.0, 81.7, 100.4, 129.4, 130.8, 134.1, 138.8, 142.4, 153.2; MS (EI) m/z (%) 391 (M^+ , 1.0), 291 (35), 208 (48), 164 (41), 128 (18), 57 (100); HRMS (EI) calcd for $C_{14}H_{15}ClINO_2$ (M^+): 390.9836; found: 390.9831.

***N*-(2-Iodo-4-chlorophenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (31c)**

31c は、**28** と同様に合成した。

Pale yellow solid (183 mg, 91%): m.p. 78-79 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm^{-1} : 1703 (C=O); 1H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.57 (s, 3H, *t*-Butyl), 4.99-5.10 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, Ar), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) major δ 27.9 (3C), 81.8, 87.2, 99.9, 100.9, 129.1, 130.0, 133.7, 138.6, 140.7, 151.1, 201.5. minor δ 28.1 (3C), 81.3, 86.8, 100.1, 101.4, 129.4, 130.6, 134.1, 137.8, 138.9, 152.4, 200.4; MS (EI) *m/z* (%) 391 (M⁺, 0.3), 337 (21), 335 (65), 290 (18), 256 (18), 164 (21), 57 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₅ClINO₂ (M⁺): 390.9836; found: 390.9828.

***N*-(2-Iodo-4-methylesterphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30d)**

29d は、文献の方法に従い合成した。^{26b} **30d** は、**30b** と同様に合成した。

Pale yellow oil (582 mg, 95%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1705 (C=O), 1720 (C=O); ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.56 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.23 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, C≡CH), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.91-3.97 (m, 1H, N-CHH), 4.78 (dd, *J* = 17.8, 2.2 Hz, 1H, N-CHH), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 8.04 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, Ar), 8.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (3C), 37.9, 52.5, 72.8, 78.7, 81.5, 99.8, 129.8, 130.1, 130.7, 140.5, 147.4, 152.9, 165.1; MS (EI) *m/z* (%) 415 (M⁺, 0.2), 315 (48), 232 (79), 188 (49), 57 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₈INO₄ (M⁺): 415.0281; found: 415.0278.

***N*-(2-Iodo-6-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30e)**

30e は **30b** と同様に合成した。

Pale yellow oil (2.0 g, 99%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1686 (C=O), 3294 (C≡C-H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.56 (s, 2H, *t*-Butyl), 1.60 (s, 1H, *t*-Butyl), 2.10 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.7H, C≡C-H), 2.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 0.3H, C≡C-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.29-4.44 (m, 2H, N-CH₂), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 0.5H, Ar), 6.90 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 0.5H, Ar), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 0.5H, Ar), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 0.5H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.1 (3C), 37.3, 55.8, 72.0, 78.9, 80.4, 102.2, 111.5, 129.7, 130.5, 132.5, 153.8, 156.4. minor δ 28.3 (3C), 38.7, 55.9, 71.7, 79.2, 81.1, 102.3, 112.0, 130.0, 130.8, 132.7, 153.0, 156.9; MS (EI) *m/z* (%) 387 (M⁺, 5.6), 331 (25), 287 (63), 204 (71), 160 (52), 145 (69), 57 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈INO₃ (M⁺): 387.0331; found: 387.0326.

***N*-(2-Iodo-6-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (31e)**

31e は、**28** と同様に合成した。

White powder (178 mg, 86%): m.p. 97-98 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1690 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.57 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.95-5.09 (m, 2H, C=C=CH₂), 6.87-6.91 (m, 1H, Ar), 6.96-7.01 (m, 1H, Ar), 7.09-7.25 (m, 1H, Ar), 7.40-7.44 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.1 (3C), 56.1, 81.0, 86.1, 86.6, 100.0, 100.7, 101.1, 111.6, 130.0, 130.5, 156.2, 201.5. minor δ 28.3 (3C), 56.3, 82.0, 86.1, 86.6, 100.0, 100.7, 101.5, 112.0, 130.3, 130.8, 156.2, 201.5; MS (EI) *m/z* (%) 387 (M⁺, 0.9), 331 (100), 286 (44), 160 (43), 145 (32), 57 (53); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈INO₃ (M⁺): 387.0331; found: 387.0337.

***N*-(2-Iodo-5-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30f)**

29f は、文献の方法に従い合成した。^{26a} **30f** は、**30b** と同様に合成した。

Pale yellow oil (820 mg, 89%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1701 (C=O), 3308 (C≡C-H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.56 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.23 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, N-CHH), 4.78 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, N-CHH), 6.64 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, Ar), 6.97 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.2 (3C), 38.2, 55.5, 72.4, 81.0, 88.4, 115.3, 116.1, 131.9, 139.2, 144.2, 153.4, 160.2. minor δ 28.4 (3C), 38.3, 55.5, 69.5, 79.4, 88.4, 115.3, 116.1, 132.2, 139.5, 144.2, 153.4, 160.2; MS (EI) *m/z* (%) 387 (M⁺, 1.8), 205 (12), 204 (100), 160 (34), 145 (14), 57 (49); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈INO₃ (M⁺): 387.0331; found: 387.0338.

***N*-(2-Iodo-5-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (31f)**

31f は、**28** と同様に合成した。

Yellow powder (207 mg, 97%): m.p. 77-79 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1695 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 5H, *t*-Butyl), 1.57 (s, 4H, *t*-Butyl), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.99-5.07 (m, 2H, C=C=CH₂), 6.62 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, Ar), 6.77 (brs, 1H, Ar), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (3C), 55.5, 81.6, 86.9, 88.1, 100.9, 115.3, 115.5, 139.2, 142.6, 151.3, 160.2, 201.6; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₁₅H₁₈INO₃ (MH⁺): 388.0410; found: 388.0415.

***N*-(2-Iodo-3-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propynylamine (30g)**

30g は、**30b** と同様に合成した。

White powder (97%, 1.09 g): m.p. 80-83 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1709 (C=O), 3281 (C≡C-H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 3.85-3.90 (m, 1H, N-CHH), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.79 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, N-CHH), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.2 (3C), 38.1, 56.6, 72.2, 79.3, 80.8, 92.2, 109.8, 122.6, 129.2, 144.9, 153.5, 159.1. minor δ 28.4 (3C), 39.5, 56.6, 71.9, 79.5, 81.4, 92.2, 110.3, 122.7, 129.7, 145.2, 153.5, 159.5; MS (EI) *m/z* (%) 387 (M⁺, 0.2), 287 (36), 204 (100), 160 (27), 145 (30), 130 (63), 57 (48), 56 (29); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈INO₃ (M⁺): 387.0331; found: 387.0339.

***N*-(2-Iodo-3-methoxyphenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (31g)**

31g は、**28** と同様に合成した。

White powder (517 mg, quantitative): m.p. 120-121 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1705 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.58 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.95-5.04 (m, 2H, C=C=CH₂), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar), 7.22-7.30 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.1 (3C), 56.6, 81.4, 86.7, 92.0, 100.9, 109.6, 121.9, 129.2, 143.4, 151.4, 159.1, 201.6. minor δ 28.3 (3C), 56.6, 82.1, 86.3, 92.0, 101.4, 110.2, 122.4, 129.6, 142.5, 154.3, 159.1,

201.6; MS (FAB) m/z (%) calcd for $C_{15}H_{18}INO_3$ (MH^+): 388.0410; found: 388.0415.

化合物 **34a-b** は、既知化合物であり文献の方法に従い合成した。²⁷

***N*-(1-Iodo-naphthalene-2-yl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propylamine (33a)**

室温下、*mono*-Boc 体 **32a** (460 mg, 1.246 mmol) に THF (11.5 mL)、DMF (2.3 mL) を加えて攪拌した。0 °C まで冷却し、NaH (75 mg, 1.869 mmol) を添加、室温まで昇温して 1 時間 1 分間攪拌した。3-Bromo-1-propyne (0.23 mL, 3.115 mmol) を滴下して 1 時間 28 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、EtOAc で抽出した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 8:1) で精製し、アルキン体 **33a** (398 mg, 78%) を得た。

Yellow oil (398 mg, 78%): IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1701 (C=O); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.59 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.24 (m, 1H, C≡C-H), 4.01 (d, J = 17.5 Hz, 1H, N-CHH), 4.83 (d, J = 17.5, 1H, N-CHH), 7.47-7.60 (m, 3H, Ar), 7.816 (m, 2H, Ar), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) major δ 28.1 (3C), 38.2, 72.6, 79.1, 81.0, 105.6, 126.9, 127.5, 127.9, 128.2, 129.3, 129.8, 133.1, 135.3, 142.4, 153.6. minor δ 28.3 (3C), 39.6, 72.2, 79.4, 81.5, 105.9, 126.9, 127.4, 127.9, 128.2, 129.3, 129.8, 132.96, 135.4, 142.8, 153.6; MS (EI) m/z (%) 407 (M^+ , 0.2), 224 (100), 180 (20), 57 (23); HRMS (EI) calcd for $C_{18}H_{18}INO_2$ (M^+): 407.0382; found: 407.0374.

(1-Iodo-naphthalene-2-yl)-propa-1,2-dienyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (34a)

氷冷下、アルキン体 **33a** (398 mg, 0.977 mmol) に THF (4.9 mL) を加えて攪拌した。*t*-BuOK (165 mg, 1.466 mmol) を添加し、59 分間攪拌した。室温まで昇温し、16 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、Et₂O で抽出、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 7:1) で精製し、アレン体 **34a** (349 mg, 87%) を得た。

Pale yellow powder (349 mg, 87%): m.p. 128-134 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm^{-1} : 1705 (C=O); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.60 (s, 2H, *t*-Butyl), 4.87-4.97 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.18-7.40 (m, 2H, Ar), 7.48-7.61 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, 2H, Ar), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) major δ 28.0 (3C), 81.5, 87.0, 100.9, 105.4, 126.7, 126.9, 127.8, 128.2, 129.5, 129.8, 133.2, 135.3, 140.8, 151.5, 201.7. minor δ 28.3 (3C), 82.2, 86.6, 101.6, 106.0, 126.7, 126.9, 127.8, 128.2, 129.5, 129.8, 132.9, 135.5, 140.7, 151.5, 200.6; MS (FAB) m/z (%); HRMS (MH^+) calcd for $C_{18}H_{18}INO_2$ (M^+): 408.0461; found: 408.0468.

***N*-(3-Iodo-naphthalene-2-yl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-propylamine (33b)**

33b は、**33a** の合成と同様の方法により、*mono*-Boc 体 **32** (152 mg, 0.412 mmol) からアルキン体 **33b** (153 mg, 92%) を得た。

Yellow oil (153 mg, 92%): IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1701 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.59 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.20-2.29 (m, 1H, C≡CH), 3.97 (dt, J = 16.0, 2.4 Hz, 1H, NCHH), 4.82 (dt, J

= 13.6, 2.4 Hz, 1H, NCHH), 7.45-7.62 (m, 2H, Ar), 7.70-7.96 (m, 2H, Ar), 8.18-8.42 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major δ 28.2 (3C), 38.7, 72.5, 79.3, 81.1, 97.7, 105.6, 126.8, 127.1, 127.8, 128.0, 129.3, 133.0, 138.8, 142.3, 153.7. minor δ 28.4 (3C), 40.0, 72.2, 79.4, 81.6, 97.4, 105.9, 126.5, 127.4, 127.5, 128.2, 129.8, 132.9, 139.1, 142.7, 153.6; MS (EI) *m/z* (%) 407 (M⁺, 1.2), 224 (34), 57 (100), 41 (54); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₈INO₂ (M⁺): 407.0382; found: 407.0388.

(3-Iodo-naphthalene-2-yl)-propa-1,2-dienyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (34b)

34a の合成と同様の方法により、アルキン体 **33b** (148 mg, 0.363 mmol) からアレン体 **34b** (121 mg, 83%) を得た。

White powder (121 mg, 83%): m.p. 138-140 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1697 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, 7H, *t*-Butyl), 1.60 (s, 2H, *t*-Butyl), 4.89-5.99 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.20-7.31 (m, 1H, NCH), 7.33-7.42 (m, 1H, Ar), 7.44-7.59 (m, 2H, Ar), 7.66-7.83 (m, 2H, Ar), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H, Ar), 8.38 (s, 0.5H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major δ 28.3 (3C), 81.8, 87.2, 101.8, 126.8, 126.9, 127.2, 127.3, 128.0, 128.2, 128.5, 129.7, 133.4, 139.1, 151.8, 202.0. minor δ 28.5 (3C), 82.4, 86.8, 102.1, 126.8, 126.9, 127.2, 127.3, 128.1, 128.2, 128.5, 129.7, 133.3, 138.6, 152.0, 202.0; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₁₈H₁₈INO₂ (MH⁺): 408.0461; found: 408.0457.

化合物 **35** は、文献の方法に従い合成した。⁶⁷

N-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(3-iodopyridin-4-yl)prop-2-ynylamine (36a)

室温下、ヨウ素体 **35a** (316 mg, 0.987 mmol)、THF (7.6 mL)、DMF (1.5 mL) を攪拌した。0 °C まで冷却し、NaH (59.2 mg, 1.48 mmol) を加え、室温まで昇温して 1 時間 11 分間攪拌した。3-bromo-1-propyne (0.19 mL, 2.47 mmol) を滴下し、1 時間 9 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、EtOAc で抽出した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) で精製し、アルキン体 **36a** (222 mg, 63%) を得た。

Yellow oil (222 mg, 63%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1709 (C=O), 3308 (C≡C-H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (brs, 7H, *t*-Butyl), 1.56 (brs, 2H, *t*-Butyl), 2.26 (s, 1H, C≡CH), 3.99 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, NCHH), 4.74 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCHH), 7.36 (brs, 1H, Ar), 8.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, Ar), 9.00 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (3C), 37.7, 73.1, 78.4, 82.1, 99.0, 125.1, 150.2, 151.0, 152.3, 158.5; MS (EI) *m/z* (%) 358 (M⁺, 0.3), 258 (12), 176 (11), 175 (100), 131 (14), 57 (36); HRMS (EI) calcd for C₁₃H₁₅IN₂O₂ (M⁺): 358.0179; found: 358.0170.

N-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-(3-iodopyridin-4-yl)allenylamine (37a)

室温下、アルキン体 **36a** (210 mg, 0.586 mmol) の THF (2.9 mL) 溶液を攪拌した。0 °C まで冷却し、*t*-BuOK (98.7 mg, 0.879 mmol) を添加して 2 時間 29 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、Et₂O で抽出、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) で精製し、アレン体 **37a** (169 mg, 80%) を得た。

White powder (169 mg, 80%): m.p. 68-69 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm^{-1} : 1701 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (brs, 7H, *t*-Butyl), 1.66 (s, 2H, *t*-Butyl), 5.04-5.07 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.18 (brs, 1H, NCH), 7.24 (brs, 1H, Ar), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, Ar), 8.99 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (3C), 82.6, 87.7, 98.7, 100.2, 125.0, 149.5, 150.2 (2C), 158.6, 201.0; MS (EI) m/z (%) 358 (M^+ , 6.5), 302 (19), 258 (21), 257 (45), 177 (10), 131 (58), 130 (12), 104 (10), 85 (18), 57 (100), 43 (12), 42 (22), 41 (21); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+): 358.0179; found: 358.0181.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-(3-iodopyridin-2-yl)prop-2-ynylamine (36b)**

室温下、ヨウ素体 **35b** (589 mg, 1.84 mmol)、THF (14.2 mL)、DMF (2.8 mL) を攪拌した。0 °Cまで冷却し、NaH (110 mg, 2.76 mmol) を加え、室温まで昇温して 1 時間 4 分間攪拌した。3-Bromo-1-propyne (0.35 mL, 4.60 mmol) を滴下し、1 時間 45 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、EtOAc で抽出した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、アルキン体 **36b** (602 mg, 91%) を得た。

Yellow oil (602 mg, 91%): IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1709 (C=O), 3308 (C≡C-H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (brs, 9H, *t*-Butyl), 2.17 (s, 1H, C≡CH), 4.50-4.60 (m, 2H, NCH₂), 6.96 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H, Ar), 8.20 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 8.49 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 37.3, 72.3, 78.7, 81.8, 96.3, 123.6, 148.4 (2C), 152.5, 155.3; MS (EI) m/z (%) 358 (M^+ , 26.0), 303 (12), 302 (100), 258 (67), 257 (18), 176 (11), 175 (94), 131 (15), 130 (12), 57 (35); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}_2$ (M^+): 358.0179; found: 358.0175.

***N*-tert-Butoxycarbonyl-*N*-(3-iodopyridin-2-yl)allenylamine (37b)**

室温下、アルキン体 **36b** (200 mg, 0.557 mmol) の THF (2.8 mL) 溶液を攪拌した。0 °Cまで冷却し、*t*-BuOK (94.0 mg, 0.838 mmol) を添加して 1 時間 14 分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、Et₂O で抽出、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) で精製し、アレン体 **37b** (171 mg, 86%) を得た。

Pale yellow powder (171 mg, 86%): m.p. 106-107 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm^{-1} : 1692 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (brs, 9H, *t*-Butyl), 5.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, C=C=CH₂), 6.99 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H, Ar), 7.23 (brs, 1H, N-CH), 8.20 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 8.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (3C), 82.0, 86.9, 95.4, 99.9, 124.2, 148.3, 148.7, 150.7, 153.7, 201.3; MS (FAB) m/z (%) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IN}_2\text{O}_2$ (MH^+): 359.0257; found: 359.0251.

***N*-(2-Iodo-4-dimethylamidophenyl)-*N*-tert-butoxycarbonyl-2-propynylamine (39)**

30d (316 mg, 0.716 mmol) の 1N NaOH 水溶液 (1.5 mL) に、H₂O (3.8 mL) と EtOH (3.8 mL) を加え 2.5 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して残渣を 1N HCl で酸性にして、ろ取した。得られた固体を真空乾燥し、 CHCl_3 に溶解して硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣に DMF (0.7 mL)、Me₂NH·HCl (82 mg, 1.008 mmol)、EDCI (142 mg, 0.739 mmol) と HOBt (113 mg, 0.739 mmol) を加えた。15 分攪拌した後、Et₃N (0.19 mL, 1.344 mmol) を加え、16 時間攪拌した。混合

物を Et₂O に溶解し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (*n*-hexane:EtOAc = 1:2) 精製し、**39** (182 mg, 55% in 2 steps) を得た。

Pale yellow amorphous (182 mg, 55%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1628 (C=O), 1703 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.56 (s, 3H, *t*-Butyl), 2.22 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.99 (s, 3H, N-CH₃), 3.11 (s, 3H, N-CH₃), 3.90 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, N-CHH), 4.78 (dd, *J* = 17.6, 2.4 Hz, 1H, N-CHH), 7.40-7.43 (m, 2H, Ar), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (3C), 35.4, 38.1, 39.5, 72.7, 79.0, 81.4, 100.0, 127.7, 129.9, 137.0, 137.9, 144.4, 153.2, 169.2; MS (EI) *m/z* (%) 428 (M⁺, 0.5), 328 (52), 284 (50), 245 (100), 57 (75); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₁IN₂O₃ (M⁺): 428.0597; found: 428.0588.

***N*-(2-Iodo-4-dimethylamidophenyl)-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-allenylamine (40)**

40 は、**28** と同様に合成した。

Colorless oil (119 mg, 87%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1630 (C=O), 1707 (C=O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.58 (s, 2H, *t*-Butyl), 2.96 (s, 3H, N-CH₃), 3.10 (s, 3H, N-CH₃), 4.97-5.07 (m, 2H, C=C=CH₂), 7.21-7.27 (m, 2H, Ar), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) major δ 27.9 (3C), 35.2, 39.3, 77.2, 81.7, 87.1, 100.7, 127.6, 129.3, 136.9, 137.9, 142.9, 151.0, 169.2, 201.5. minor δ 28.0 (3C), 35.2, 39.3, 77.2, 82.3, 86.9, 99.5, 128.1, 129.9, 137.2, 138.1, 142.9, 151.2, 169.2, 200.3; MS (EI) *m/z* (%) 428 (M⁺, 0.2), 57 (100), 191 (25), 284 (33), 327 (25), 328 (32), 372 (67); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₁IN₂O₃ (M⁺): 428.0597; found: 428.0593.

***N*-(2-Iodophenyl)-*N*-[1-(benzyl)propa-1, 2-dienyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (43a)**

フレームドライした 2 頸ナスフラスコにアルゴン雰囲気下、アレン (100 mg, 0.28 mmol)、THF (2.8 mL)、HMPA (73 μL, 0.42 mmol) を入れ -78 °C に冷却する。LDA (0.41 mL, 0.42 mmol) をゆっくり滴下し、一時間攪拌した後、benzyl bromide (50 μL, 0.42 mmol) を滴下し、同じ温度で一時間攪拌する。その後、二時間かけて昇温した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して得られる粗生成物をプレパラータタイプ TLC で (*n*-hexane : EtOAc = 13:1) 精製を行い、目的物 **43a** (27 mg, 22%) を得た。

Yellow oil (27 mg, 22%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1701 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.50 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CHHBn), 3.90 (brs, 1H, CHHBn), 4.85-4.99 (m, 2H, CH₂=C), 6.70 (brs, 1H, Ar), 6.91 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.16-7.31 (m, 6H, Ar), 7.80 (d, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 38.3, 81.2, 82.4, 100.4, 126.5 (2C), 128.2 (3C), 128.5, 128.8, 129.3, 129.5 (3C), 138.3, 139.4, 212.0; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₂₁H₂₃INO₂ (MH⁺): 448.0774; found: 448.0780.

***N*-(2-Iodophenyl)-*N*-[1-(trimethylsilyl)propa-1, 2-dienyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (43b)**

43b は、**43a** と同様に合成した。

Yellow oil (220 mg, 61%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1701 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.28 (s, 9H, TMS), 1.36 (s, 9H, *t*-Bu), 4.58 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H, CH₂=C), 6.94 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.4 Hz, 1H, Ar), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.29 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.4 Hz, 1H, Ar), 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3C), 28.1, 79.9, 80.7, 99.7, 128.4, 128.5, 129.5 (3C), 129.6, 138.8, 139.1, 144.5, 205.2; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₁₇H₂₅INO₂Si (MH⁺): 430.0699; found: 430.0309.

***N*-(2-Iodophenyl)-*N*-[1-(allyl)propa-1, 2-dienyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (43c)**

43c は、**43a** と同様に合成した (ただし、LDA、HMPA、Allyl bromide はすべて 2.5 eq. 用いた)。

Yellow oil (122 mg, 54%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1701 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.01 (brs, 1H, CHH), 3.21 (brs, 1H, CHH), 5.01 (dd, *J* = 3.6, 2.8 Hz, 2H, C=CH₂), 5.06 (ddt, *J* = 10.0, 2.4, 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.11 (ddt, *J* = 16.8, 2.0, 1.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.76-5.87 (m, 1H, CH=CH₂), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.4H, Ar), 7.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 0.6H, Ar), 7.33 (ddd, *J* = 7.2, 1.6, 0.4 Hz, 1H, Ar), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3(3C), 36.3, 76.5, 81.2, 82.7, 100.4, 111.4, 116.9, 128.6, 128.9, 129.5, 134.46, 139.5, 144.4, 206.9; LRMS (EI) *m/z*: 497 (M⁺, 0.8), 342 (14), 341 (100), 214 (20), 170 (39), 57 (16); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₀INO₂ (M⁺): 397.0539; found: 397.0544.

***tert*-Butyl *N*-(buta-1,2-dienyl)-*N*-(2-iodophenyl)-carbamate (47a)**

46a (300 mg, 0.808 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液に *t*-BuOK (227 mg, 2.02 mmol) を 0 °C 下で加え、室温で 11 時間攪拌した。Et₂O に溶解した後、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 7:1) で精製し、**47a** (137 mg, 45%) を 1:1 で得た。

Pale yellow oil (137 mg, 45%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1703 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major; δ 1.38 (brs, 6H, *t*-Butyl), 1.46 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, *t*-Butyl), 5.30-5.41 (m, 1H, 3-H), 6.74-6.79 (m, 1H, Ar), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, NCH), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.29-7.35 (m, 1H, Ar), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar); minor; δ 1.38 (brs, 6H, *t*-Butyl), 1.51 (dd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, *t*-Butyl), 5.30-5.41 (m, 1H, 3-H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, NCH), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.29-7.35 (m, 1H, Ar), 7.73-7.76 (m, 1H, Ar), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major; δ 15.5, 28.1 (2C), 28.3, 81.1, 97.9, 100.2, 120.1, 128.7, 129.1, 129.70, 138.8, 139.17, 196.2, 205.4; minor; δ 15.5, 28.1, 28.3 (2C), 81.1, 98.0, 100.6, 124.7, 128.9, 129.2, 129.72, 138.8, 139.19, 196.2, 205.4; MS (FAB) *m/z* (%) calcd for C₁₅H₁₉INO₂ (MH⁺): 372.0461; found: 372.0456.

***tert*-Butyl *N*-(4,4-dimethylpent-2-ynyl)-*N*-(2-iodophenyl)-carbamate (46b)**

44 (491 mg, 1.54 mmol) の THF (11.9 mL)、DMF (2.4 mL) 溶液に NaH (92.4 mg, 2.31 mmol, 60% in oil) を室温下で 30 分攪拌した。0 °C 下に冷却し、1-bromo-4,4-dimethyl-2-pentyne (674 mg, 3.85 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液を加え、2 時間攪拌した。混合物を EtOAc に溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc

= 12:1) で精製し、**46b** (364 mg, 57%) を得た。

Pale yellow oil (364 mg, 57%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1699 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major; δ 1.10 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.36 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 3H, *t*-Butyl), 4.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 4.67 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 6.98-7.02 (m, 1H, Ar), 7.29-7.42 (m, 2H, Ar), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); minor; δ 1.15 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.36 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.91 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 4.54 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCHH), 6.74-6.78 (m, 1H, Ar), 7.29-7.42 (m, 2H, Ar), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major; δ 27.2, 28.2 (3C), 30.7 (3C), 38.1, 73.4, 80.6, 93.5, 100.7, 128.4, 128.8, 130.5, 139.0, 143.2, 153.5; minor; δ 27.9, 28.4 (3C), 30.8 (3C), 39.9, 73.8, 81.0, 93.0, 100.5, 120.1, 124.6, 129.1, 139.3, 143.9, 153.6; MS (EI) m/z (%) 413 (M⁺, 2.4), 230 (27), 186 (40), 130 (20), 118 (27), 95 (24), 69 (29), 57 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₄INO₂ (M⁺): 413.0852; found: 413.0850.

***tert*-Butyl *N*-(4,4-dimethylpenta-1,2-dienyl)-*N*-(2-iodophenyl)-carbamate (**47b**)**

47b は、**47a** と同様に合成し、1:1 の混合物として得られた。

Pale yellow oil (169 mg, 71%) : IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1703 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major; δ 0.74 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.38 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.58 (s, 3H, *t*-Butyl), 5.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NCH), 7.12-7.28 (m, 2H, Ar), 7.30-7.35 (m, 1H, Ar), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); minor; δ 0.76 (s, 9H, *t*-Butyl), 1.39 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.58 (s, 3H, *t*-Butyl), 5.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, 3-H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NCH,) 7.12-7.28 (m, 2H, Ar), 7.30-7.35 (m, 1H, Ar), 7.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major; δ 28.1 (2C), 28.4, 29.3 (3C), 32.68, 81.2, 100.0, 102.2, 114.5, 128.4, 128.9, 129.6, 139.1, 142.0, 151.4, 191.8; minor; δ 28.1 (2C), 28.4, 29.5 (3C), 32.73, 81.3, 100.1, 102.5, 114.9, 128.7, 128.9, 130.0, 139.1, 142.2, 151.5, 192.0; MS (FAB) m/z (%) calcd for C₁₈H₂₅INO₂ (MH⁺): 414.0935; found: 414.0930.

(3-Phenyl-prop-2-ynyl)-(2-iodo-phenyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (47c**)**

47c は、**47a** と同様に合成し、1:1 の混合物として得られた。

Yellow oil (62 mg, 45%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1699 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.58 (s, 3H, *t*-Butyl), 4.16 (d, $J = 18.0$ Hz, 0.2H, NCHH), 4.24 (d, $J = 18.0$ Hz, 0.8H, NCHH), 4.82 (d, $J = 17.6$ Hz, 0.3H, NCHH), 4.95 (d, $J = 17.6$ Hz, 0.7H, NCHH), 7.02 (ddd, $J = 7.2, 2.0, 0.4$ Hz, 1H, Ar), 7.24-7.51 (m, 7H, Ar), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major; δ 28.2 (3C), 38.8, 80.9, 84.4, 84.7, 100.4, 122.9, 128.2, 128.3, 128.8, 129.1, 129.3, 130.3, 131.6, 139.2, 139.5, 143.3, 153.5; minor; δ 28.4 (3C), 38.8, 80.9, 84.4, 84.7, 100.3, 122.9, 128.2, 128.3, 128.8, 129.1, 129.3, 130.3, 131.5, 139.2, 139.5, 143.3, 153.5; MS (EI) m/z (%) 433 (M⁺, 0.1), 377 (25), 251 (15), 250 (81), 207 (17), 206 (100), 115 (15), 57 (15); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₀NO₂I (M⁺): 433.0539; found: 433.0537.

第一章第三節の実験

ヨウ化サマリウムによる閉環反応の一般的操作法 (**51** の合成)

フレームドライした2頸ナスフラスコにサマリウム金属 (141 mg, 0.938 mmol) と1,2-ジヨード

エタン (197 mg, 0.700 mmol) を入れ、THF (6.7 mL) を加えて室温下 2.5 時間攪拌した。混合物に HMPA (0.44 mL, 2.520 mmol) を加え 20 分間攪拌した。ナスフラスコを 0 °C に冷却し、アレン **41** (50 mg, 0.14 mmol) と *i*-PrOH (20 μ L, 0.28 mmol) の THF (3.4 mL) 溶液をゆっくり加え、15 分攪拌した。十分に空気と接触させた後に飽和重層水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (*n*-hexane:EtOAc = 8:1) 精製し、インドール体 **51** (30 mg, 93%) を得た。

ヨウ化サマリウムーリチウムブロマイドを用いた閉環反応の一般的操作法

フレイムドライした 2 頸ナスフラスコにサマリウム金属 (247 mg, 1.64 mmol) と 1,2-ジヨードエタン (345 mg, 1.23 mmol) を入れ、THF (11.6 mL) を加えて室温下 2.5 時間攪拌した。混合物に LiBr (851 mg, 9.8 mmol) の THF (8.8 mL) 溶液を滴下して室温下 40 分間攪拌した。ナスフラスコを 0 °C に冷却し、アレン **48** (101 mg, 0.245 mmol) の THF (6.1 mL) 溶液をゆっくり加え、30 分攪拌した。十分に空気と接触させた後に飽和重層水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 5:1) で精製し、原料 **48** (72 mg, 72%) を得た。

第一章第四節第一項の実験

***tert*-Butyl 3,5-dimethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (59b)**

59b は、**51** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (44 mg, 82%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1724 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 2.45 (s, 3H, 5-CH₃), 7.12 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.27-7.28 (m, 1H, Ar), 7.31 (brs, 1H, Ar), 7.97 (brs, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.6, 21.3, 28.2 (3C), 82.9, 114.7, 116.0, 118.8, 122.8, 125.5, 131.6, 131.7, 133.6, 149.8; MS (EI) *m/z* (%) 245 (M⁺, 34), 189 (75), 145 (100), 144 (53), 143 (20), 57 (16); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₉NO₂ (M⁺): 245.1416; found: 245.1414.

***tert*-Butyl 5-(dimethylcarbamoyl)-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (60)**

60 は、**51** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (12 mg, 21%): IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1722 (C=O), 1634 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, 3-CH₃), 3.03 (brs, 3H, N-CH₃), 3.13 (brs, 3H, N-CH₃), 7.36 (dd, *J* = 11.6, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7.39 (brs, 1H, Ar), 7.62-7.63 (m, 1H, Ar), 8.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 9.5, 28.2 (3C), 35.5, 39.9, 83.6, 114.7, 116.5, 118.4, 123.3, 123.7, 130.3, 131.2, 135.9, 149.6, 172.3; MS (EI) *m/z* (%) 302 (M⁺, 16), 246 (41), 202 (91), 158 (100), 57 (17); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₂N₂O₃ (M⁺): 302.1630; found: 302.1633.

***tert*-Butyl 7-methoxy-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (59e)**

59e は、**51** と同様の方法で合成した。

Colorless crystal (79%): m.p. 70-71 °C (*n*-hexane): IR (KBr) cm^{-1} : 1732 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 3- CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.10 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.30-7.31 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.7, 28.0 (3C), 55.9, 82.7, 107.1, 111.6, 115.8, 123.3, 124.7, 125.4, 134.5, 148.4, 149.6; MS (EI) m/z (%) 261 (M^+ , 12), 161 (100), 160 (23), 146 (46), 118 (42), 57 (42), 41 (24); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+): 261.1365; found: 261.1362.

第一章第四節第二項の実験

***tert*-Butyl 2-benzyl-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (65c)**

65c は、**51** と同様の方法で合成した。

Colorless crystal (51 mg, 99%): m.p. 86-87 °C (*n*-hexane): IR (KBr) cm^{-1} : 1720 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.25 (s, 3H, 3- CH_3), 4.46 (s, 2H, PhCH_2), 6.99-7.08 (m, 2H, Ar), 7.15-7.31 (m, 5H, Ar), 7.49-7.52 (m, 1H, Ar), 8.10-8.15 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.9, 27.9 (3C), 32.1, 83.4, 108.4, 115.4, 115.9, 118.2, 122.3, 123.8, 125.8, 127.8 (2C), 128.2 (2C), 130.4, 131.8, 133.8, 139.8; MS (EI) m/z (%) 321 (M^+ , 12), 265 (40), 221 (100), 218 (38), 206 (32), 144 (49), 57 (24), 41 (28); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+): 321.1729; found: 321.1727.

***tert*-Butyl 3-methyl-2-(trimethylsilyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (65d)**

65d は、**51** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (46 mg, 93%): IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1728 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.39 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.36 (s, 3H, 3- CH_3), 7.19-7.23 (m, 1H, Ar), 7.27 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.50 (dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.93 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 2.3 (3C), 11.2, 28.3 (3C), 83.4, 115.1, 118.7, 122.0, 124.5, 127.7, 132.6, 136.1, 137.0, 151.4; MS (EI) m/z (%) 303 (M^+ , 12), 247 (16), 232 (56), 203 (100), 188 (67), 57 (17); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ (M^+): 303.1654; found: 303.1658.

2-Allyl-3-methyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (65e)

65e は、**51** と同様の方法で合成した。

Yellow oil (24 mg, 50%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1722 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.20 (s, 3H, CH_3), 3.78 (dt, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.92 (dtd, $J = 16.8, 2.0, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (dtd, $J = 10.4, 2.0, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.01 (ddt, $J = 16.0, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.20-7.27 (m, 2H, Ar), 7.43-7.45 (m, 1H, Ar), 8.09-8.11 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 8.6, 28.2 (3C), 30.6, 83.4, 115.0, 115.1, 115.4, 118.0, 122.3, 123.6, 130.6, 133.9, 135.7, 135.9, 150.5; LRMS (EI) m/z : 271 (M^+ , 16), 215 (46), 172 (13), 171 (100), 170 (26), 156 (19), 144 (24), 131 (12), 130 (16), 57 (20), 56 (13), 41 (10); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (M^+): 271.1572; found: 271.1575.

3-Methyl-2-[3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (65f)

65f は、51 と同様の方法で合成した。

White powder (9 mg, 33%); m.p. 105-108 °C; IR (KBr) cm^{-1} : 1728 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.70 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.25 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 2H, CH_2), 7.21-7.31 (m, 2H, Ar), 7.44-7.46 (m, 1H, Ar), 8.17-8.19 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 0.1 (3C), 8.8, 18.9, 28.0 (3C), 83.7, 84.2, 103.3, 115.1, 115.4 (2C), 118.3, 122.4, 124.1, 130.2, 136.1, 150.2; LRMS (EI) m/z : 341 (M^+ , 5.5), 309 (15), 285 (25), 242 (22), 241 (100), 240 (13), 168 (18), 73 (44), 56 (19), 41 (14); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}(\text{M}^+)$: 341.1811; found: 341.1807.

第一章第五節第二項の実験

1-Methyl-benzo[*e*]indole-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (72a)

72a は、51 と同様な方法で合成した。

Colorless oil (36 mg, 74%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1730 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.68 (s, 3H, 3- CH_3), 7.46 (m, 2H, Ar), 7.562 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H, Ar), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 8.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 28.2 (3C), 83.6, 115.5, 118.0, 122.6, 123.4, 124.0, 124.5, 125.0, 125.9, 128.7, 128.9, 130.6, 133.2, 149.8; MS (EI) m/z (%) 281 (M^+ , 17.0), 225 (70), 181 (100), 180 (88), 57 (45); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 281.1416; found: 281.1421.

3-Methyl-benzo[*f*]indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (72b)

72b は 51 と同様の方法で合成した。

Colorless crystals (43 mg, 88%); IR (KBr) cm^{-1} : 1728(C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, 3- CH_3), 7.39-7.51 (m, 3H, Ar), 7.90-8.00 (m, 3H, Ar), 8.61 (brs, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 10.1, 28.6 (3C), 83.4, 112.4, 116.6, 117.0, 124.5 (2C), 125.0 (2C), 125.9, 128.2, 128.7, 130.3, 131.8, 150.2; MS (EI) m/z (%) 281 (M^+ , 7.2), 225 (31), 181 (100), 152 (25); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 281.1416; found: 281.1413.

3-Methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine -1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (73a)

51 の合成と同様の方法により、アレン体 37a (69.8 mg, 0.195 mmol) からアザインドール体 73a (22.8 mg, 50%) を得た。

Yellow oil (23 mg, 50%) ; IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1734 (C=O) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, 3- CH_3), 7.36 (s, 1H, Ar), 7.94 (brd, $J = 4.0$ Hz, 1H, Ar), 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar), 8.83 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 9.4, 28.1 (3C), 84.3, 109.9, 115.5, 123.5, 127.5, 139.8, 141.9, 144.0, 149.1; LRMS (EI) m/z : 232 (M^+ , 37.6), 177 (11), 176 (100), 132 (43), 57 (13); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 232.1212; found: 232.1207.

3-Methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (73b)

51 の合成と同様の方法により、アレン体 **37b** (69.8 mg, 0.195 mmol) からアザインドール体 **73b** (23 mg, 16%) と脱保護されたアザインドール体 **73b'** (14.1 mg, 54%) を得た。

73b: Pale Yellow oil (23 mg, 16%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1716 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.26 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, 3-CH₃), 7.18 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H, Ar), 7.39 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.81 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H, Ar), 8.50 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 9.8, 28.3 (3C), 83.8, 113.9, 118.3, 123.6, 124.3, 127.5, 145.3, 148.2, 148.9; LRMS (EI) *m/z*: 232 (M⁺, 16.9), 132 (100), 131 (92), 104 (13), 57 (46), 42 (13); HRMS (EI) calcd for C₁₃H₁₆N₂O₂ (M⁺): 232.1212; found: 232.1209.

3-Methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine -1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (73b')

73b': Pale Yellow crystal (14 mg, 54%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2926 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H, 3-CH₃), 7.07 (dd, *J* = 4.5, 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.12 (s, 1H, Ar), 7.90 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, Ar), 10.75 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 9.7, 109.8, 115.0, 121.0, 122.4, 127.2, 142.3, 149.1; LRMS (EI) *m/z*: 132 (M⁺, 68.0), 131 (100), 104 (17), 77 (11); HRMS (EI) calcd for C₈H₈N₂ (M⁺): 132.0688; found: 132.0684.

第一章第六節第一項の実験

ヨウ化サマリウム-求電子剤を用いた閉環反応の一般的操作法 (74a, 75a の合成)

フレームドライした 2 径ナスフラスコにサマリウム金属 (197 mg, 1.31 mmol) と 1,2-ジヨードエタン (276 mg, 0.979 mmol) を入れ、THF (9.3 mL) を加えて室温下 2.5 時間攪拌した。混合物に HMPA (0.61 mL, 3.56 mmol) を加え 20 分間攪拌した。ナスフラスコを 0 °C に冷却し、アレン体 **41** (70 mg, 0.196 mmol) の THF (4.9 mL) 溶液をゆっくり加え、17 分攪拌した。反応溶液にアリルブロマイド (166 μL, 1.96 mmol) を入れ、15 分間攪拌した。十分に空気と接触させた後に飽和重層水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで (*n*-hexane:EtOAc = 7:1) 精製し、アルキル化した閉環体 **74a** (14 mg, 27%) を得るとともに、アルキル化インドール体 **75a** (17 mg, 35%) とインドール体 **51** (10 mg, 22%) との混合物を得た。混合物の収率は、NMR から算出した。

2-Allyl-2,3-dihydro-3-methylene-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (74a)

Colorless oil (14 mg, 27%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3010 (C=C), 2982 (C=C), 1697 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.49-2.57 (m, 1H, CHCH₂), 2.73-2.83 (m, 1H, CHCH₂), 4.77-4.89 (brm, 1H, NCH), 4.97-5.10 (m, 3H, CH=CH₂), 5.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, C=CHH), 5.57-5.73 (m, 1H, C=CHH), 6.98 (td, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.23 (td, *J* = 12.0, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.41 (ddd, *J* = 11.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.81-7.99 (brm, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 28.4 (3C), 30.5, 63.2, 84.1, 115.5, 115.6, 118.3, 118.4, 122.5, 122.8, 124.1, 129.9, 132.3, 136.2, 150.1; LRMS (EI) *m/z*: 271 (M⁺, 13.5), 215 (27), 174 (49), 131 (11), 130 (100), 57 (63); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₁NO₂ (M⁺): 271.1572; found:

271.1577.

第一章第六節第二項の実験

3-Methylpropyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (75b)

75b は、75a と同様の方法で合成した。

Pale yellow oil (5.7 mg, 13%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2959 (C=C), 1722 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.67 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.01 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.55 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 2H, CH₂), 7.22 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.34 (brs, 1H, Ar), 7.51-7.53 (m, 1H, Ar), 8.11 (brd, *J* = 6.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.8 (2C), 23.3, 28.2 (3C), 28.6, 39.3, 83.9, 115.9, 119.9, 122.3, 122.9, 123.1, 124.9, 131.6, 132.0, 150.3; LRMS (EI) *m/z*: 273 (M⁺, 34.6), 259 (10), 218 (12), 217 (81), 175 (11), 174 (50), 173 (11), 131 (11), 130 (100), 57 (30); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₃NO₂ (M⁺): 273.1729; found: 273.1725.

3-Methylbutyl-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (75c)

75c は、75a と同様の方法で合成した。

Colorless oil (7.9 mg, 14%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2964 (C=C), 1736 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-acetone) δ 0.92-0.93 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.57-1.63 (m, 2H, CH₂CH), 1.67 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.70-2.74 (m, 2H, ArCH₂), 7.21-7.25 (m, 1H, Ar), 7.31 (dddd, *J* = 11.2, 8.4, 1.2, 0.4 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, *J* = 1.2, 0.4 Hz, 1H, Ar), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 0.4 Hz, 1H, Ar), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-acetone) δ 22.8 (2C), 28.2 (3C), 28.5, 34.26, 83.3, 115.2, 119.2, 120.2, 122.2, 123.0, 124.0, 131.2, 135.5, 149.9; LRMS (EI) *m/z*: 287 (M⁺, 26.8), 231 (37), 187 (14), 176 (12), 175 (100), 174 (14), 131 (49), 130 (98), 42 (14); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₅NO₂ (M⁺): 287.1885; found: 287.1882.

第二章第一節の実験

Crabbe アレン合成法の一般的操作

アルキン (2.00 g, 5.60 mmol) の dioxane (21 mL) 溶液に CuBr(I) (402 mg, 2.80 mmol), (HCHO)_n (420 mg, 14.0 mmol) と (*i*-Pr)₂NH (1.6 mL, 11.2 mmol) を加えた。混合物を 105 °C で 1 時間攪拌し、室温まで冷却した。酢酸エチルを用いて結晶をろ過して取り除き、ろ液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 19:1) で精製し、アレン体 76h (1.2 g, 58%) を得た。

N-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodoaniline (76h)

Colorless crystal (1.2 g, 58%); m.p. 57-58 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 3008 (C=C=C), 1956 (C=C=C), 1697 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.54 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.65-3.80 (m, 1H, NCHH), 4.41-4.57 (m, 1H, NCHH), 4.64-4.79 (m, 2H, C=CH₂), 5.28 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ major: 28.2 (3C), 48.2, 76.0, 80.3, 86.7, 100.6, 128.6, 128.7, 130.0, 139.3,

144.2, 153.7, 209.3. minor: 28.4 (3C), 49.3, 76.3, 80.8, 87.2, 100.5, 129.0, 129.1, 130.3, 139.6, 144.6, 153.9, 209.4; MS (FAB) m/z calcd for $C_{15}H_{19}INO_2(MH^+)$: 372.0461; found: 372.0466.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxy-2-iodoaniline (76a)**

76a は、**76h** と同様の方法で合成した。

Yellow oil (405 mg, 56%); IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3005 (C=C=C), 1956 (C=C=C), 1693 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.53 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.60-3.74 (m, 1H, NCHH), 3.78 (s, 1H, OCH₃), 3.80 (s, 2H, OCH₃), 4.39-4.54 (m, 1H, NCHH), 4.63-4.78 (m, 2H, C=CH₂), 5.26 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH=C), 6.85 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H, Ar), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.3H, Ar), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ major: 28.2 (3C), 48.3, 55.6, 75.9, 80.2, 86.8, 100.7, 114.4, 123.9, 129.9, 137.2, 154.1, 158.4, 209.3. minor: 28.4 (3C), 49.5, 55.6, 76.2, 80.7, 87.2, 100.7, 114.8, 124.3, 130.3, 137.6, 154.2, 158.8, 209.0; MS (EI) m/z (%) 401 (M^+ , 4.9), 346 (14), 345 (100), 300 (11), 275 (35), 262 (39), 218 (36), 174 (24), 57 (70); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{20}INO_3(M^+)$: 401.0488; found: 401.0494.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methyl-2-iodoaniline (76b)**

76b は、**76h** と同様の方法で合成した。

Pale yellow oil (742 mg, 72%); IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3005 (C=C=C), 1956 (C=C=C), 1693 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.53 (s, 3H, *t*-Butyl), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.63-3.76 (m, 1H, NCHH), 4.39-4.53 (m, 1H, NCHH), 4.64-4.78 (m, 2H, C=CH₂), 5.27 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH=C), 7.02-7.17 (m, 2H, Ar), 7.67-7.71 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ major: 20.5, 28.2 (3C), 48.3, 76.0, 80.2, 86.8, 100.3, 129.3, 129.5, 138.7, 139.6, 141.6, 153.9, 209.3. minor: 20.5, 28.4 (3C), 49.3, 76.2, 80.6, 87.2, 100.3, 129.8, 129.8, 139.2, 139.9, 142.0, 154.0, 209.1; MS (EI) m/z (%) 385 (M^+ , 0.4), 330 (14), 329 (100), 259 (11), 246 (32), 202 (33), 158 (58), 57 (71); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{20}INO_2(M^+)$: 385.0539; found: 385.0533.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-chloro-2-iodoaniline (76c)**

76c は、**76h** と同様の方法で合成した。

Yellow oil (463 mg, 58%); IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1956 (C=C=C), 1699 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.53 (s, 2H, *t*-Butyl), 3.62-3.76 (m, 1H, NCHH), 4.38-4.54 (m, 1H, NCHH), 4.63-4.80 (m, 2H, C=CH₂), 5.25 (quin, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH=C), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H, Ar), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.3H, Ar), 7.31 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz) δ major: 28.2 (3C), 48.1, 76.2, 80.7, 86.5, 100.9, 128.9, 130.4, 133.3, 138.6, 143.0, 153.4, 209.4. minor: 28.4 (3C), 49.2, 76.4, 81.1, 87.0, 100.9, 129.2, 130.8, 133.7, 138.9, 143.3, 153.7, 209.1; MS (EI) m/z (%) 405 (M^+ , 0.3), 351 (33), 350 (13), 349 (100), 307 (12), 306 (12), 305 (37), 304 (25), 270 (30), 266 (25), 222 (12), 180 (11), 178 (34), 143 (15), 57 (34), 56 (53); HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{17}ClINO_2(M^+)$: 404.9993; found: 404.9984.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxycarbonyl-2-iodoaniline (76d)**

76d は、**76h** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (270 mg, 65%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1956 (C=C=C), 1720 (C=O), 1699 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 2H, *t*-Butyl), 3.70-3.84 (m, 1H, NCHH), 3.93(s, 3H, CO₂CH₃), 4.40-4.55 (m, 1H, NCHH), 4.64-4.77 (m, 2H, C=CH₂), 5.27 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.53 (s, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ major: 28.2 (3C), 48.1, 52.5, 76.2, 80.9, 86.5, 100.4, 129.7, 123.0, 130.2, 140.6, 148.3, 153.1, 165.2, 209.4. minor: 28.4 (3C), 49.2, 52.5, 76.5, 81.3, 86.9, 100.2, 129.7, 123.0, 130.2, 140.9, 148.3, 153.1, 165.2, 209.4; MS (FAB) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁INO₄ (MH⁺): 430.0515; found: 430.0512.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-methoxy-2-iodoaniline (76e)**

76e は、**76h** と同様の方法で合成した。

Colorless crystal (550 mg, 53%); m.p. 80-81 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 2978 (C=C=C), 1950 (C=C=C), 1701 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 7H, *t*-Butyl), 1.54 (s, 2H, *t*-Butyl), 3.795 (s, 2.1H, OCH₃), 3.801 (s, 0.9H, OCH₃), 3.95-4.03 (m, 0.3H, NCH₂), 4.07-4.25 (m, 1.7H, NCH₂), 4.52-4.68 (m, 2H, C=CH₂), 5.29-5.39 (m, 1H, CH=C), 6.88 (dt, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H, Ar), 6.95 (dt, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 6.4, 1.2, Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ major: 28.2 (3C), 47.5, 55.8, 75.0, 79.8, 86.8, 102.3, 111.5, 129.4, 130.6, 133.3, 154.2, 156.3, 209.2. minor: 28.5 (3C), 49.2, 56.0, 75.1, 80.5, 87.5, 102.5, 112.0, 129.7, 130.9, 133.7, 153.7, 156.7, 208.9; MS (EI) *m/z* (%) 401 (M⁺, 1.7), 346 (14), 345 (100), 275 (32), 262 (26), 234 (16), 174 (10), 57 (29); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₀INO₃ (M⁺): 401.0488; found: 401.0479.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-methoxy-2-iodoaniline (76f)**

76f は、**76h** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (664 mg, 64%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3005 (C=C=C), 1956 (C=C=C), 1697 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.54 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.65-3.82 (m, 1H, NCHH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.39-4.53 (m, 1H, NCHH), 4.67-4.79 (m, 2H, C=CH₂), 5.29 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 6.61 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, Ar), 6.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 0.7H, Ar), 6.87 (brs, 0.3H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ major: 28.2 (3C), 48.2, 55.5, 76.1, 80.4, 86.8, 89.0, 114.7, 116.0, 139.2, 145.1, 153.6, 160.2, 209.3. minor: 28.4 (3C), 49.3, 55.5, 76.3, 80.8, 87.3, 88.8, 115.3, 116.2, 139.5, 145.4, 153.6, 160.5, 209.3; MS (EI) *m/z* (%) 401 (M⁺, 0.7), 345 (22), 262 (18), 219 (13), 218 (100), 174 (47), 57 (63); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₀INO₃ (M⁺): 401.0488; found: 401.0483.

***N*-(2,3-Butadien-1-yl)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methoxy-2-iodoaniline (76g)**

76g は、**76h** と同様の方法で合成した。

Yellow oil (614 mg, 59%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3009 (C=C=C), 1956 (C=C=C), 1693 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.54 (s, 3H, *t*-Butyl), 3.63-3.76 (m, 1H, NCHH), 3.88 (s, 1H,

OCH₃), 3.91 (s, 2H, OCH₃), 4.43-4.59 (m, 1H, NCHH), 4.63-4.79 (m, 2H, C=CH₂), 5.28 (quin, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH=C), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.7H, Ar), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.3H, Ar), 7.24-7.33 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ major: 28.2 (3C), 48.1, 56.6, 75.9, 80.2, 86.8, 92.8, 109.4, 122.5, 129.0, 145.8, 153.8, 159.2, 209.3. minor : 28.5 (3C), 49.2, 56.6, 76.2, 80.7, 87.2, 92.8, 109.9, 122.7, 129.6, 146.1, 153.9, 159.6, 209.3; MS (FAB) m/z calcd for C₁₆H₂₁INO₃ (MH⁺): 402.0566; found: 402.0563.

第二章第二節の実験

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl -2,3-dihydroindole (79h)

79h は、**51** と同様に合成された。

Colorless oil (45 mg, 97%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1693 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (brs, 9H, *t*-Butyl), 3.68 (brs, 1H, NCHH), 3.95 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H, NCHH), 4.13-4.26 (m, 1H, ArCH), 5.14 (dd, $J = 10.0, 1.0$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.20 (dt, $J = 17.0, 1.0$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.0, 8.0$ Hz, 1H, CH=C), 6.95 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, Ar), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.78-7.92 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 28.4 (3C), 44.5, 53.6, 81.5, 98.0, 114.7, 116.4, 122.3 (2C), 124.6, 128.0, 138.6, 152.4; MS (EI) m/z (%) 245 (M⁺, 25.7), 190 (13), 189 (100), 145 (27), 144 (23), 130 (13), 117 (12), 57 (69); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₉NO₂ (M⁺): 245.1416; found: 245.1410.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methoxy-2,3-dihydroindole (79a)

79a は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (149 mg, 89%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1686 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (brs, 9H, *t*-Butyl), 3.61-3.72 (brm, 1H, NCHH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.88-3.97 (m, 1H, CH₂CH), 4.12-4.25 (brm, 1H, NCHH), 5.15 (ddd, $J = 10.0, 1.2, 0.4$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.21 (dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.82 (ddd, $J = 17.2, 1.2, 0.4$ Hz, 1H, CH=C), 6.65 (dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 6.72 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H, Ar), 7.68-7.81 (brm, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.5 (3C), 44.8, 53.8, 55.7, 80.3, 110.9, 112.8, 113.2, 115.2, 116.1, 116.6, 138.3, 152.3, 155.5; MS (EI) m/z (%) 275 (M⁺, 18.7), 220 (19), 219 (100), 175 (17), 174 (12), 160 (30), 57 (20); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₁NO₃ (M⁺): 275.1521; found: 275.1524.

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methyl-2,3-dihydroindole (79b)

79b は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (163 mg, 81%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1686 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.58-3.78 (m, 1H, NCHH), 3.91 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH₂CH), 4.18 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, NCHH), 5.12-5.15 (dd, $J = 10.0, 1.2$ Hz, 1H, C=CHH), 5.20 (dt, $J = 16.8, 1.2$ Hz, 1H, C=CHH), 5.82 (ddd, $J = 16.8, 10.0, 8.4$ Hz, 1H, CH=C), 6.89 (s, 1H, Ar), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.62-7.83 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 28.5 (3C), 44.6, 53.7, 80.4, 114.4, 116.3, 125.3, 128.4, 131.8 (2C), 138.7 (2C), 152.4; MS (EI) m/z (%) 259 (M⁺, 25.0), 204 (18), 203 (100), 188 (11), 159 (25), 158 (27), 144 (25), 132 (11), 131 (16), 57 (33); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₁NO₂ (M⁺): 259.1572; found: 259.1566.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-chloro-2,3-dihydroindole (79c)**

79c は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (29.9 mg, 62%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1697 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.69 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCHH), 3.93 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂CH), 4.20 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCHH), 5.16-5.24 (m, 2H, CH=CH₂), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 8.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.02-7.04 (m, 1H, Ar), 7.14 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.58-7.89 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.4 (3C), 44.3, 53.8, 81.0, 115.6, 116.3, 117.1, 119.6, 124.9, 127.2, 127.9, 137.7, 152.2; MS (EI) *m/z* (%) 279 (M⁺, 42.3), 281 (15), 225 (35), 224 (13), 223 (100), 179 (11); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₈ClNO₂ (M⁺): 279.1026; found: 279.1022.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindole (79d)**

79d は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless crystal (23.8 mg, 48%); m.p. 118-120 °C (*n*-hexane:EtOAc = 10:1); IR (KBr) cm⁻¹: 1710 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.74 (dd, *J* = 10.8, 7.6 Hz, 1H, NCHH), 3.87 (s, 3H, CO₂Me), 3.97 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂CH), 4.24 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, NCHH), 5.19 (dt, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.23 (dt, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.83 (ddd, *J* = 16.8, 10.0, 8.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.57-8.09 (m, 1H, Ar), 7.74 (s, 1H, Ar), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (3C), 43.7, 51.8, 54.0, 81.5, 113.9, 117.0, 124.0, 126.1, 130.6, 133.2, 137.8, 146.6, 152.0, 166.7; MS (EI) *m/z* (%) 303 (M⁺, 21.9), 248 (18), 247 (100), 216 (12), 203 (31), 202 (11), 188 (32), 144 (19), 115 (11), 57 (61); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₂₁NO₄ (M⁺): 303.1471; found: 303.1474.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-7-methoxy-2,3-dihydroindole (79e)**

79e は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (186 mg, 90%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1689 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.74 (dd, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H, NCHH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH₂CH), 4.30 (dd, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H, NCHH), 5.15-5.25 (m, 2H, CH=CH₂), 5.79 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.74 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (3C), 46.6, 55.6, 56.9, 80.4, 111.7, 116.6, 117.1, 125.4, 131.3, 137.6, 138.1, 149.8, 153.8; MS (EI) *m/z* (%) 275 (M⁺, 32.9), 219 (24), 202 (13), 176 (15), 175 (100), 174 (51), 160 (49), 159 (12), 147 (22), 57 (72), 42 (13); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₁NO₃ (M⁺): 275.1521; found: 275.1518.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-6-methoxy-2,3-dihydroindole (79f)**

79f は、**51** と同様な方法で合成された。

Yellow oil (141 mg, 85%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1697 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.69 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, NCHH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂CH), 4.19 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, NCHH), 5.08-5.20 (m, 2H, CH=CH₂), 5.81 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 8.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.50

(dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H, Ar), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.46-7.61 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (3C), 43.7, 54.3, 55.4, 80.6, 100.5, 101.5, 107.6, 108.8, 115.9, 124.9, 138.9, 152.2, 156.0; MS (EI) m/z (%) 275 (M^+ , 21.6), 220 (15), 219 (100), 192 (12), 175 (17), 174 (25), 160 (28), 148 (15), 147 (11), 85 (41), 83 (62), 58 (14), 57 (41), 47 (11), 44 (16), 43 (35), 42 (15), 41 (46); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M^+): 275.1521; found: 275.1526.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-methoxy-2,3-dihydroindole (79g)**

79g は、**51** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (181 mg, 88%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1690 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.80 (s, 3H, OMe), 8.23-8.40 (m, 2H, CH_2CH), 4.05 (dd, $J = 9.6, 10.8$ Hz, 1H, CH_2CH), 5.02-5.09 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.92 (ddd, $J = 17.2, 10.0, 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.36-7.66 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (3C), 41.1, 53.8, 55.3, 80.3, 105.1, 107.9 (2C), 114.4 (2C), 129.4, 138.3, 152.4, 156.4; MS (EI) m/z (%) 275 (M^+ , 31.3), 220 (15), 219 (100), 204 (17), 191 (11), 175 (25), 174 (24), 160 (35), 148 (15), 147 (20), 85 (34), 83 (51), 57 (63), 43 (20), 42 (15), 41 (27); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M^+): 275.1521; found: 275.1519.

第二章第三節の実験

82h は、既知化合物であり文献の方法に従い合成した。^{37b}

DDQ 酸化によるインドール体の合成手順

インドリン体 **79h** (95 mg, 0.387 mmol) のトルエン (3.9 mL) 溶液に DDQ (105 mg, 0.464 mmol) を 80 °C で加え、2.5 時間攪拌した。反応溶液に水を入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane-EtOAc = 15:1) で精製し、インドール体 **82h** を得た (66 mg, 70%)。

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methoxy-indole (82a)**

82a は、**82h** と同様な方法で合成した。

Yellow oil (59 mg, 89%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1726 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 5.31 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 6.78 (dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.6 (brs, 1H, Ar), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 55.8, 83.7, 103.0, 110.8, 113.0 (2C), 114.1, 116.0 (2C), 119.0, 124.5, 128.1, 156.0; MS (EI) m/z (%) 273 (M^+ , 66.1), 219 (16), 218 (14), 217 (100), 173 (32), 57 (10); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+): 273.1365; found: 273.1363.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methyl-indole (82b)**

82b は、**82h** と同様な方法で合成した。

Yellow oil (42.6 mg, 61%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1726 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.46 (s, 3H, CH_3), 5.30 (dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$), 5.79 (dd, $J = 17.6, 1.2$ Hz, 1H,

CH=CHH), 6.79 (ddd, $J = 18.0, 11.2, 0.8$ Hz, 1H, CH=CHH), 7.15 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.57-7.59 (m, 2H, Ar), 8.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 28.2 (3C), 83.6, 114.1, 114.9, 119.0, 119.9, 124.0, 125.9, 128.2, 128.9, 132.3, 134.1, 149.6; MS (EI) m/z (%) 257 (M^+ , 28.5), 202 (11), 201 (76), 158 (16), 157 (100), 156 (29), 85 (25), 83 (39), 57 (55), 42 (12); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M^+): 257.1416; found: 257.1410.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-chloro-indole (82c)**

82c は、**82h** と同様な方法で合成された。

Yellow oil (31.4 mg, 41%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1732 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (s, 9H, *t*-Butyl), 5.33 (dd, $J = 11.2, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.76 (dd, $J = 18.0, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 6.74 (ddd, $J = 18.0, 11.6, 1.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 7.28 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.62 (s, 1H, Ar), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (3C), 84.3, 116.3, 118.7, 119.5, 119.8, 124.6, 124.9, 127.5, 128.7, 129.9, 134.3, 149.2; MS (EI) m/z (%) 277 (M^+ , 53.4), 279 (20), 223 (37), 222 (13), 221 (100), 179 (18), 177 (54), 57 (29); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (M^+): 277.0870; found: 277.0865.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-5-methoxycarbonyl-indole (82d)**

82d は、**82h** と同様な方法で合成された。

Yellow oil (20.8 mg, 63%); IR (KBr) cm^{-1} : 1722 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 5.38 (dd, $J = 11.2, 0.8$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.87 (dd, $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H, CH=CHH), 6.82 (dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, 1H, CH=CHH), 7.67 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar), 8.51 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 28.2 (3C), 52.1, 84.5, 114.8, 119.6, 122.0, 122.3, 124.8, 125.9, 126.2, 127.5, 128.5, 138.5, 149.2, 167.5; MS (EI) m/z (%) 301 (M^+ , 34.2), 247 (16), 246 (18), 245 (89), 214 (15), 202 (21), 201 (95), 170 (52), 142 (13), 115 (20), 114 (19), 57 (100), 42 (27); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (M^+): 301.1314; found: 301.1319.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-7-methoxyindole (82e)**

82e は、**82h** と同様な方法で合成された。

Pale yellow oil (3.1 mg, 9%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1722 (C=O); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 5.29 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 11.1, 18.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.9 (3C), 55.8, 83.4, 107.1, 112.4, 113.9, 118.7, 123.9, 126.4 (2C), 128.0, 131.6, 148.3, 149.4; MS (EI) m/z (%) 273 (M^+ , 76.2), 274 (14), 217 (12), 173 (100), 130 (18); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+): 273.1365; found: 273.1360.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-6-methoxy-indole (82f)**

82f は、**82h** と同様な方法で合成された。

Yellow oil (43.1 mg, 62%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1724 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.30 (dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 5.77 (dd, *J* = 18.0, 1.2 Hz, 1H, CH=CHH), 6.76 (ddd, *J* = 18.0, 11.2, 0.8 Hz, 1H, CH=CHH), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, Ar), 7.50 (s, 1H, Ar), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.77 (brs, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.2 (3C), 55.6, 83.7, 99.4, 112.2, 114.1, 119.2, 120.5 (2C), 122.6, 122.9, 128.3, 149.6, 157.9; MS (EI) *m/z* (%) 273 (M⁺, 65.5), 274 (12), 219 (10), 218 (15), 217 (100), 173 (13); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₉NO₃ (M⁺): 273.1365; found: 273.1371.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-ethenyl-4-methoxy-indole (82g)**

82g は、**82h** と同様な方法で合成された。

Colorless oil (43.4 mg, 63%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1726 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 5.17 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H, CH=CHH), 5.64 (dd, *J* = 17.6, 1.6 Hz, 1H, CH=CHH), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH=CHH), 7.19-7.29 (m, 2H, Ar), 7.62 (s, 1H, Ar), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (3C), 55.3, 83.7, 103.6, 108.3, 113.2, 118.5, 120.0, 120.1, 125.2, 129.8, 137.0, 149.6, 154.4; MS (EI) *m/z* (%) 273 (M⁺, 28.7), 218 (15), 217 (100), 174 (11), 173 (72), 172 (21), 158 (30), 146 (16), 130 (23), 115 (16), 85 (22), 83 (33), 57 (64), 43 (18), 42 (15), 41 (25); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₉NO₃ (M⁺): 273.1365; found: 273.1372.

第三章第二節の実験

化合物 **100** は、文献の方法に従い合成した。^{44a,68} **98a**, **100a**, **100b**, **105a**, **105b**, **110a**, **110c**, **110d**, **119**, **120**, **123**, **124**, **129**, anhydrolicorinone (**132**), **133**, oxoassoanine (**134**) は、既知化合物である。

43f,44a,45b,52,63,68,69,70,71,72,73,74,75

縮合反応の一般的操作 (**102a** の合成)

Benzoyl chloride (0.18 mL, 1.51 mmol) を 7-iodo-2,3-dihydroindole (371 mg, 1.51 mmol)、Et₃N (0.63 mL, 4.54 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温下終夜攪拌した。混合物を EtOAc に溶解し、3M HCl と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 4:1) で精製し、**102a** (527 mg, quantitative yield) を得た。

1-Benzoyl-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (102a)¹⁷

Colorless needles: m.p. 146-147 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm⁻¹: 1651 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 4.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, NCH₂), 6.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.79 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.2, 53.9, 86.2, 124.3, 126.5, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 131.7, 135.6, 137.0, 138.2, 146.5, 169.3; MS (EI) *m/z* (%) 349 (M⁺, 38.0), 222 (17), 105 (100), 77 (25); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₂INO (M⁺): 348.9964; found: 348.9960.

1-Benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-iodo-quinoline (102b)

102b は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (159 mg, 25%): m.p. 150-152 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1645 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.86 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.94-2.08 (m, 0.5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.34-2.50 (m, 0.5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.69-2.94 (m, 2H, Ar CH_2), 3.20 (ddd, $J = 12.7, 9.0, 4.2$ Hz, 0.5H, NCH₂), 3.40 (dt, $J = 13.2, 7.9$ Hz, 0.5H, NCH₂), 3.98 (dt, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 0.5H, NCH₂), 4.72 (dt, $J = 12.5, 8.7$ Hz, 0.5H, NCH₂), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.5H, Ar), 6.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.5H, Ar), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.20-7.32 (m, 2H, Ar), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.9 (2C), 26.5, 27.8, 42.5, 47.6, 95.7, 96.7, 127.2 (2C), 127.5 (2C), 127.9, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 129.4 (2C), 130.3, 130.9, 135.8, 135.9, 136.4, 137.5, 137.8 (2C), 138.4, 141.3, 142.7, 169.0, 171.9; MS (EI) m/z (%) 363 (M^+ , 1.8), 237 (21), 236 (100), 130 (9), 105 (82), 77 (39); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$ (M^+): 363.0120; found: 363.0123.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(4-methylbenzoyl)-1H-indole (102c)

102c は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (1.07 g, 69%): m.p. 164-165 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1651 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.22 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 31.2, 54.0, 86.3, 124.2, 126.4, 129.1 (4C), 132.7, 136.9, 138.1, 142.3, 146.6, 169.3; MS (EI) m/z (%) 363 (M^+ , 36.9), 236 (13), 119 (100), 91 (24); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$ (M^+): 363.0120; found: 363.0126. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$: C, 52.91; H, 3.89; N, 3.86. Found: C, 52.96; H, 3.46; N, 3.84.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(4-methoxybenzoyl)-1H-indole (102d)

102d は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (502 mg, 79%): m.p. 192-193 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1645 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 6.94-6.98 (m, 2H, Ar), 7.22 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.67 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.75-7.79 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 31.2, 54.1, 55.4, 86.3, 113.7 (2C), 124.2, 126.3, 127.7, 131.0 (2C), 136.8, 138.1, 146.7, 162.4, 169.1; MS (EI) m/z (%) 379 (M^+ , 30.3), 250 (6), 135 (100), 92 (7), 77 (8); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}_2$ (M^+): 379.0070; found: 379.0064. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}_2$: C, 50.68; H, 3.72; N, 3.69. Found: C, 50.73; H, 3.61; N, 3.69.

Methyl 4-(7-indolinylcarbonyl)benzoate (102e)

102e は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (308 mg, 61%): m.p. 151-153 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1709 (C=O), 1655 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H,

NCH₂), 6.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.24 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.1, 52.4, 53.7, 86.1, 124.4, 126.8, 128.8 (2C), 129.7 (2C), 132.8, 136.9, 138.3, 139.7, 146.0, 166.2, 168.1; MS (EI) m/z (%) 407 (M⁺, 38.8), 280 (14), 163 (100), 135 (11); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₄INO₃ (M⁺): 407.0019; found: 407.0021.

1-(4-Chlorobenzoyl)-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (102f)

102f は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (588 mg, 63%): m.p. 149-150 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1649 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.24 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.43-7.46 (m, 2H, Ar), 7.70 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.71 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.4, 54.1, 86.4, 124.6, 126.9, 129.0 (2C), 130.6 (2C), 134.2, 137.1, 138.2, 138.5, 146.4, 168.4; MS (EI) m/z (%) 383 (M⁺, 42.7), 256 (23), 141 (52), 139 (100), 111 (31); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₁ClINO (M⁺): 382.9574; found: 382.9578. Anal. Calcd for C₁₅H₁₁ClINO: C, 46.96; H, 2.89; N, 3.65. Found: C, 47.01; H, 2.54; N, 3.65.

1-(4-Trifluoromethylbenzoyl)-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (102g)

102g は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (742 mg, 70%): m.p. 173-174 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1657 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 4.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.25 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 31.2, 53.7, 86.1, 123.6 (q, 1C, $J = 272.5$ Hz, CF₃), 124.4, 125.5 (q, 2C, $J = 3.7$ Hz, CHCCF₃), 126.9, 129.3 (2C), 133.3 (q, 1C, $J = 32.4$ Hz, CCF₃), 136.9, 138.3, 139.0, 146.0, 167.7; MS (EI) m/z (%) 417 (M⁺, 43.0), 290 (38), 173 (100), 145 (39), 90 (10); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₁F₃INO (M⁺): 416.9838; found: 416.9834.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(2-methylbenzoyl)-1H-indole (102h)

102h は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless amorphas (340 mg, 50%); IR (KBr) cm⁻¹: 1651 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.21-7.28 (m, 3H, Ar), 7.35 (dt, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.71 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.8, 30.9, 52.7, 85.9, 124.3, 125.8, 126.6, 127.9, 130.2, 131.1, 136.0, 136.8, 137.3, 138.3, 146.2, 169.0; MS (EI) m/z (%) 363 (M⁺, 35.8), 119 (100), 91 (26), 83 (27), 43 (17); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₄INO (M⁺): 363.0120; found: 363.0118.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(2-methoxybenzoyl)-1H-indole (102i)

102i は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (905 mg, quantitative yield): m.p. 114-115 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1647 (C=O); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.99 (brs, 2H, NCH₂), 6.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.21 (ddd, $J = 7.6, 2.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (ddd, $J = 8.4, 7.6, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.56 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (brd, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.6, 52.4, 55.8, 111.7, 120.7 (2C), 124.1 (2C), 125.8, 126.3, 130.4, 132.0, 137.5, 138.3, 146.3, 156.9; MS (EI) m/z (%) 379 (M⁺, 34.5), 135 (100), 92 (9), 77 (16); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₄INO₂ (M⁺): 379.0070; found: 379.0072.

1-(2-Chlorobenzoyl)-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (102j)

102j は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (695 mg, 72%): m.p. 124-125 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1651 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.93 (brs, 2H, NCH₂), 6.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.24 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.31-7.48 (m, 3H, Ar), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.7, 52.1, 85.6, 124.2, 126.9, 127.0, 129.5, 130.3, 131.2, 131.6, 136.0, 137.5, 138.5, 145.7, 165.3; MS (EI) m/z (%) 383 (M⁺, 34.7), 385 (12), 256 (17), 141 (33), 139 (100), 111 (16); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₁ClINO (M⁺): 382.9574; found: 382.9568.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(2-phenoxybenzoyl)-1H-indole (102k)

102k は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (835 mg, 74%): m.p. 188-191 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1666 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.10 (brs, 2H, NCH₂), 6.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 6.84-7.01 (m, 3H, Ar), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.20-7.31 (m, 3H, Ar), 7.43 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.6, 52.6, 118.3, 123.3, 123.9, 124.1, 126.5, 128.6, 129.8 (2C), 132.2, 137.4, 138.3, 146.0, 153.7, 157.0; MS (EI) m/z (%) 441 (M⁺, 29.3), 245 (10), 197 (100); HRMS (EI) calcd for C₂₁H₁₆INO₂ (M⁺): 441.0226; found: 441.0230.

1-(2-Cyanobenzoyl)-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (102l)

102l は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (401 mg, 55%): m.p. 168-169 °C (AcOEt); IR (KBr) cm⁻¹: 1655 (C=O), 2230 (C≡N); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, NCH₂), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.62 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.66-7.77 (m, 3H, Ar), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.9, 52.9, 85.8, 111.6, 116.9, 124.4, 127.1, 129.5, 131.2, 132.7, 134.0, 137.2, 138.3, 139.3, 145.4, 165.1; MS (EI) m/z (%) 374 (M⁺, 58.6), 247 (63), 130 (100), 102 (21); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₁IN₂O (M⁺): 373.9916; found: 373.9912.

ヨウ素化反応の一般的操作 (104a)

103a (4.00 g, 17.1 mmol) と tetramethylethylenediamine (4.34 mL, 29.1 mmol) の Et₂O (82 mL) 溶液

に、1.03 M *sec*-BuLi in hexane (34.3 mL, 34.3 mmol) を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加えて攪拌した。Iodine (6.09 g, 24.0 mmol) の Et₂O (46 mL) 溶液をゆっくり滴下して同じ温度で 45 分攪拌した。反応溶液をゆっくり昇温し、室温で終夜攪拌した。混合物は Et₂O で抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液と sat. Na₂S₂O₃ で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 14:1) で精製し、**104a** (4.61 g, 75%) を得た。

***tert*-Butyl-2,3-dihydro-7-iodo-2-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (104a)**

Colorless oil; IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1693 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.56 (s, 9H, *t*-Butyl), 2.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, ArCH₂), 4.44 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 1H, ArCH₂), 4.67 (dq, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, NCHCH₃), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 28.4 (3C), 37.3, 58.6, 81.3, 85.5, 124.6, 125.5, 135.3, 138.3, 144.7, 152.7; MS (EI) *m/z* (%) 359 (M⁺, 41.8), 303 (66), 259 (80), 244 (69), 117 (58), 57 (100); HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₈INO₂ (M⁺): 359.0383; found: 359.0377.

***tert*-Butyl 2,3-dihydro-7-iodo-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (104b)**

104b は、**104a** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (1.46 g, 32%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1701 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.54 (s, 9H, *t*-Butyl), 3.29-3.40 (m, 1H, ArCHCH₂), 3.60 (dd, *J* = 7.2, 11.2 Hz, 1H, CH₂), 4.26 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H, CH₂), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.10-7.13 (m, 1H, Ar), 7.60-7.64 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.0, 28.3 (3C), 37.2, 59.1, 81.5, 85.7, 122.9, 126.0, 138.1, 141.8, 146.1, 153.3; MS (EI) *m/z* (%) 359 (M⁺, 36.5), 303 (50), 259 (100), 244 (17), 117 (17), 57 (69); HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₈INO₂ (M⁺): 359.0383; found: 359.0387.

脱保護反応の一般的操作 (**105a** の合成)

104a (2.00 g, 5.57 mmol) の CH₂Cl₂ (4.4 mL) に trifluoroacetic acid (2.9 mL) を 0 °C で加え、室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、sat. NaHCO₃ と水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 6:1) で精製し、**105a** (1.25 g, 87%) を得た。

105a は市販されている化合物である。

2,3-Dihydro-7-iodo-3-methyl-1*H*-indole (105b)

105b は、**105a** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (502 mg, 85%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1603 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 3.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂), 3.45-3.56 (m, 1H, CHCH₃), 3.74 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂), 3.83 (brs, 1H, NH), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.01 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.735 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.9, 38.3, 54.2, 75.3, 120.2, 123.0, 134.3, 135.6, 152.9; MS (EI) *m/z* (%) 259 (M⁺, 83.0), 244 (29), 149 (17), 130 (17), 117 (100), 83 (10); HRMS (EI) calcd for C₉H₁₀IN (M⁺): 258.9858; found: 258.9863.

1-Benzoyl-2,3-dihydro-7-iodo-2-methyl-1H-indole (106a)

106a は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (922 mg, 93%): m.p. 142-143 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1655 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.54 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 3.42 (dd, $J = 7.6, 15.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.42 (dq, $J = 7.6, 6.4$ Hz, 1H, NCHCH_3), 6.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.24 (dd, $J = 7.2, 0.4$ Hz, 1H, Ar), 7.41-7.47 (m, 2H, Ar), 7.48-7.55 (m, 1H, Ar), 7.64-7.74 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.0, 38.5, 60.3, 87.7, 125.0, 126.7, 128.2 (2C), 128.4 (2C), 131.3, 136.1, 136.4, 137.9, 145.2, 170.2; MS (EI) m/z (%) 363 (M^+ , 44.8), 236 (24), 105 (100), 77 (25); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$ (M^+): 363.0120; found: 363.0116.

1-Benzoyl-2,3-dihydro-7-iodo-3-methyl-1H-indole (106b)

106b は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (497 mg, 76%): m.p. 145-146 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1663 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 3.36-3.45 (m, 1H, CHCH_3), 3.68 (dd, $J = 10.4, 7.6$ Hz, 1H, NCHH), 4.22 (dd, $J = 10.4, 7.6$ Hz, 1H, NCHH), 6.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.18 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.43-7.50 (m, 2H, Ar), 7.51-7.56 (m, 1H, Ar), 7.71 (dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.76-7.81 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 17.7, 37.8, 61.5, 86.3, 122.9, 126.7, 128.4 (2C), 128.9 (2C), 131.7, 135.6, 138.2, 142.1, 146.2, 169.3; MS (EI) m/z (%) 363 (M^+ , 46.0), 236 (27), 105 (100), 77 (28); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}$ (M^+): 363.0120; found: 363.0117.

1-Benzyl-2,3-dihydro-7-iodo-1H-indole (107)

107 は、**102a** と同様の方法で合成した。benzoyl chloride の代わりに benzyl chloride を用いた。

Colorless oil (212 mg, 27%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2357; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 3.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, NCH_2CH_2), 4.67 (s, 2H, NCH_2Ar), 6.46 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.05 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.23-7.29 (m, 1H, Ar), 7.30-7.36 (m, 2H, Ar), 7.37-7.41 (m, 2H, Ar), 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 53.5, 55.5, 76.0, 121.3, 124.5, 127.0, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 134.1, 138.9, 139.1, 152.2; MS (EI) m/z (%) 335 (M^+ , 100.0), 258 (11), 208 (52), 206 (38), 117 (23), 91 (58); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{IN}$ (M^+): 335.0171; found: 335.0167.

1-Benzoyl-7-iodo-1H-indole (109)

109 は、**102a** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (432 mg, 83%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1697 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ar), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, Ar), 7.52-7.58 (m, 2H, Ar), 7.63 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.65-7.70 (m, 1H, Ar), 7.87 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.95-7.99 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 79.6, 107.1, 121.0, 124.9, 128.9 (2C), 129.6, 130.5 (2C), 133.5, 133.7, 134.0, 136.7, 138.9, 166.1; MS (EI) m/z (%) 347 (M^+ , 85.1), 219 (20), 191 (11), 115 (14), 105 (100), 77 (60); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{INO}$ (M^+): 346.9807; found: 346.9814.

***N*-tert-Butoxycarbonyl 1,2,3,4-tetrahydro-8-iodo-quinoline (97)**

97 は、**104a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (1.78 g, 58%): m.p. 121-122 °C (*n*-hexane); IR (KBr) cm^{-1} : 1697 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 6H, *t*-Butyl), 1.55 (s, 3H, *t*-Butyl), 1.68-2.26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54-2.79 (m, 2H, Ar CH_2), 2.87-3.14 (m, 1H NCHH), 4.12-4.49 (m, 1H, NCHH), 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 24.2, 27.0, 28.1 (3C), 42.9, 81.0, 97.5, 127.0, 127.8, 128.3, 137.0, 142.4, 153.8; MS (EI) m/z (%) 359 (M^+ , 13.5), 259 (100), 176 (89), 130 (27), 57 (75); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_2$ (M^+): 359.0383; found: 359.0379.

第三章第三節の実験

ヨウ化サマリウムを用いた phenanthridinone 骨格形成反応の実験操作

ヨウ化サマリウムによる閉環反応の一般的操作法 (**110a** の合成)

フレイムドライした2径ナスフラスコにサマリウム金属 (144 mg, 0.960 mmol) と1,2-ジヨードエタン (197 mg, 0.700 mmol) を入れ、THF (6.7 mL) を加えて室温下 2.5 時間攪拌した。混合物に HMPA (0.44 mL, 2.52 mmol) を加え 20 分間攪拌した。ナスフラスコを 0 °C に冷却し、**102a** (70.0 mg, 0.200 mmol) の THF (4.9 mL) 溶液をゆっくり加え、0 °C で 30 分攪拌した。十分に空気と接触させた後に飽和重層水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過した。溶液を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane:EtOAc = 2:1) で精製し、**110a** (37.3 mg, 84%) を得た。

第三章第四節第一項の実験

Methyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one-10-carboxylate (110e)

110e は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (16.6 mg, 35%): m.p. 188-189 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1719 (C=O), 1647 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar CH_2), 4.02 (s, 3H, OCH₃), 4.52 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, NCH₂), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.20 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 8.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.91 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.2, 46.5, 52.6, 116.3, 120.1, 123.6, 123.9, 125.0, 127.9, 128.6, 130.2, 130.8, 132.9, 133.7, 139.8, 159.2, 166.4; MS (EI) m/z (%) 279 (M^+ , 100.0), 278 (51), 219 (14), 96 (12); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (M^+): 279.0895; found: 279.0890.

10-Chloro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one (110f)

110f は、HMPA 非存在下 **110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (26.7 mg, 57%): m.p. 211-212 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar CH_2), 4.44 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, NCH₂), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.49 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.06 (s, 1H, Ar), 8.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.2, 46.4, 115.6, 119.8, 121.9, 123.4,

125.2, 125.6, 128.0, 129.9, 130.9, 135.1, 138.6, 140.1, 159.2; MS (EI) m/z (%) 255 (M^+ , 100.0), 257 (33), 256 (42), 254 (80), 219 (23), 191 (15); HRMS (EI) calcd for $C_{15}H_{10}ClNO$ (M^+): 255.0451; found: 255.0446.

10-Trifluoromethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one (110g)

110g は、HMPA 非存在下 **110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (24.4 mg, 50%): m.p. 239-240 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1649 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArCH₂), 4.51 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, NCH₂), 7.27 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.39 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.80 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.44 (brs, 1H, Ar), 8.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 27.3, 46.6, 115.9, 119.4 (q, 1C, $J = 4.0$ Hz, \underline{CHCCF}_3), 120.0, 123.80, 123.81 (q, 1C, $J = 271.5$ Hz, \underline{CF}_3), 123.9 (q, 1C, $J = 3.5$ Hz, \underline{CHCCF}_3), 125.5, 129.4, 129.6, 131.0, 133.7 (q, 1C, $J = 32.3$ Hz, \underline{CCF}_3) 134.1, 140.1, 159.0; MS (EI) m/z (%) 289 (M^+ , 100.0), 240 (9), 191 (11); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{10}F_3NO$ (M^+): 289.0715; found: 289.0718.

第三章第四節第二項の実験

8-Methyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one (110h)

110h は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (6.7 mg, 15%): m.p. 177-177 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1641 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.00 (s, 3H, CH₃), 3.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArCH₂), 4.45 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, NCH₂), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.28-7.32 (m, 1H, Ar), 7.32-7.37 (m, 1H, Ar), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.89 (dd, $J = 7.6, 0.4$ Hz, 1H, Ar), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 24.2, 27.1, 46.6, 116.8, 120.1, 120.3, 123.0, 124.4, 125.6, 130.4, 131.2, 131.6, 135.4, 139.8, 142.6, 161.3; MS (EI) m/z (%) 235 (M^+ , 100.0), 234 (95), 219 (11), 204 (10), 191 (12), 83 (12); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{13}NO$ (M^+): 235.0997; found: 235.0999.

2-Methyl-4',5'-dihydro-2'*H*-spiro[cyclohexa[2,5]diene-1,1'-pyrrolo[3,2,1-*hi*]indol]-2'-one (111h)

111h は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (17.6 mg, 39%): m.p. 120-121 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1661 (C=O); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.10-3.27 (m, 3H, ArCH₂, C=CHCHH), 3.87-3.93 (m, 1H, C=CHCHH), 3.99-4.16 (m, 2H, NCH₂), 5.44 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H, C=CH), 5.89-5.93 (m, 1H, CH=CH), 5.99 (ddd, $J = 9.3, 5.3, 3.2$ Hz, 1H, CH=CH), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.10 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 24.0, 27.7, 37.2, 45.4, 45.5, 120.8, 122.1, 123.55, 123.64, 124.86, 124.88, 126.0, 128.9, 133.3, 140.6, 167.3; MS (EI) m/z (%) 237 (M^+ , 80.8), 236 (100), 222 (56), 208 (31), 193 (15); HRMS (EI) calcd for $C_{16}H_{15}NO$ (M^+): 237.1154; found: 237.1147.

2-Methoxy-4',5'-dihydro-2'H-spiro[cyclohexa[2,5]diene-1,1'-pyrrolo[3,2,1-*hi*]indol]-2'-one (111i)

111i は、110a と同様の方法で合成した。

Colorless oil (22.1 mg, 47%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1663 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.10-3.31 (m, 3H, ArCH₂, C=CHCHH), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.99-4.16 (m, 3H, NCH₂, C=CHCHH), 5.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH=CH), 5.19 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, C=CH), 6.01 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 2.8 Hz, 1H, CH=CH), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.7, 38.4, 45.7, 45.9, 55.2, 93.9, 119.9, 121.7, 123.6, 123.7, 124.9, 125.5, 129.1, 140.5, 155.4, 165.8; MS (EI) *m/z* (%) 253 (M⁺, 100.0), 238 (31), 225 (44), 224 (38), 224 (38), 222 (38), 210 (15); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₅NO₂ (M⁺): 235.1103; found: 235.1100.

2-Chloro-4',5'-dihydro-2'H-spiro[cyclohexa[2,5]diene-1,1'-pyrrolo[3,2,1-*hi*]indol]-2'-one (111j)

111j は、110a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (14.6 mg, 31%): m.p. 194.4-195.0 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1657 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.11-3.29 (m, 2H, ArCH₂), 3.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C=CHCHH), 4.00-4.09 (m, 1H, C=CHCHH), 4.11-4.20 (m, 2H, NCH₂), 5.52 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H, C=CH), 5.97 (ddd, *J* = 9.2, 5.6, 2.9 Hz, 1H, CH=CH), 6.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, Ar), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.13 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.7, 38.7, 45.8, 47.8, 120.4, 123.3, 124.0, 124.1, 124.9, 125.0, 127.0, 129.3, 129.5, 140.3, 164.7; MS (EI) *m/z* (%) 257 (M⁺, 88.2), 259 (30), 258 (44), 256 (94), 228 (26), 222 (100), 193 (31), 165 (14), 96 (13); HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₂ClNO (M⁺): 257.0607; found: 257.0609.

2-Phenoxy-4',5'-dihydro-2'H-spiro[cyclohexa[2,5]diene-1,1'-pyrrolo[3,2,1-*hi*]indol]-2'-one (111k)

111k は、110a と同様の方法で合成した。

Colorless oil (15.9 mg, 32%); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1663 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.10-3.30 (m, 2H, ArCH₂), 3.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C=CHCHH), 3.99-4.09 (m, 1H, C=CHCHH), 4.12-4.22 (m, 2H, NCH₂), 5.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, C=CH), 5.21 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, CH=CH), 5.90 (ddd, *J* = 9.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H, CH=CH), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.16 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.28 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.7, 38.9, 44.8, 45.7, 100.6, 121.4 (2C), 121.5, 121.6, 123.8, 123.9, 124.6, 125.08, 125.10, 129.3, 129.6 (2C), 140.6, 155.1 (2C), 165.9; MS (EI) *m/z* (%) 315 (M⁺, 100.0), 314 (70), 287 (35), 222 (50), 221 (11), 198 (10), 193 (26); HRMS (EI) calcd for C₂₁H₁₇NO₂ (M⁺): 315.1259; found: 315.1263.

第三章第四節第三項の実験

5,7-Dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridine (119)

119 は、110a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (2.4 mg, 6%): m.p. 73-75 °C (EtOAc); IR (KBr) cm⁻¹: 1601 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArCH₂), 3.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, NCH₂), 4.15 (s, 2H, ArCH₂N), 6.77 (t, *J*

= 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.9, 53.4, 55.5, 118.8, 119.6, 120.1, 121.9, 124.1, 127.07, 127.13, 127.7, 128.8, 131.4, 132.1, 150.3; MS (EI) m/z (%) 207 (M^+ , 47.7), 206 (100), 204 (19), 103 (14), 102 (11); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$ (M^+): 207.1048; found: 207.1042.

第三章第四節第四項の実験

5-Methyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one (121a)

121a は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless oil (19.3 mg, 43%); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1641 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 2.99 (dd, $J = 16.5, 3.5$ Hz, 1H, ArCHH), 3.65 (dd, $J = 16.5, 9.5$ Hz, 1H, ArCHH), 5.13 (dq, $J = 9.5, 6.5, 3.5$ Hz, 1H, NCH), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 8.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.6, 36.3, 56.0, 116.8, 119.9, 122.0, 123.4, 124.7, 127.8 (2C), 128.4, 129.5, 132.0, 133.9, 139.2, 160.0; MS (EI) m/z (%) 235 (M^+ , 57.9), 221 (17), 220 (100), 191 (12); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M^+): 235.0997; found: 235.0994.

4-Methyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7(5*H*)-one (121b)

121b は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (26.1 mg, 58%): m.p. 140-141 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1641 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.78 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H, ArCH), 4.03 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H, NCHH), 4.66 (dd, $J = 12.5, 9.5$ Hz, 1H, NCHH), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 8.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 20.7, 34.7, 54.4, 116.7, 120.1, 122.1, 123.47, 123.53, 127.4, 127.8, 128.4, 132.0, 133.9, 136.0, 139.2, 160.1; MS (EI) m/z (%) 235 (M^+ , 69.1), 221 (17), 220 (100), 191 (14); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M^+): 235.0997; found: 235.0994.

第三章第四節第五項の実験

5',6'-Dihydrospiro[cyclohexa[2,5]diene-1,1'-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin]-2'(4'*H*)-one (125)

125 は、**110a** と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (19.1 mg, 42%): m.p. 148-149 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1713 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (quin, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, Ar CH_2), 2.77-3.04 (m, 2H, C=CH CH_2), 3.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, NCH $_2$), 5.42 (dt, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 2H, 2 \times CH=CH), 6.13 (dt, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 2H, 2 \times CH=CH), 6.92-6.99 (m, 2H, Ar), 7.01-7.07 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 24.5, 25.7, 39.2, 52.9, 120.1, 122.3 (2C), 123.8 (2C), 127.1, 127.2 (2C), 132.8, 138.8, 176.8; MS (EI) m/z (%) 237 (M^+ , 41.6), 236 (100), 220 (12); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ (M^+): 237.1154; found: 237.1159.

第三章第五節第一項

2,3-Dihydro-7-iodo-1-[(6-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)carbonyl]-1H-indole (130)

130 は、102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (2.49 g, 96%): m.p. 137-138 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1636 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArCH₂), 3.75 (brs, 3H, OCH₃), 4.03 (brt, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 5.99 (s, 2H, OCH₂O), 6.54 (s, 1H, Ar), 6.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.07 (s, 1H, Ar), 7.21 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.6, 30.6, 52.6, 57.1, 95.4, 101.8, 109.9, 117.9, 124.2, 126.2, 137.4, 138.3, 141.6, 146.5, 150.9, 153.8, 165.9; MS (EI) m/z (%) 423 (M^+ , 38.0), 179 (100), 164 (12), 121 (9); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_4$ (M^+): 422.9968; found: 422.9972.

2,3-Dihydro-7-iodo-1-(2,4,5-trimethoxybenzoyl)-1H-indole (131)

131 は 102a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (306 mg, 73%): m.p. 184-185 °C (AcOEt); IR (KBr) cm^{-1} : 1636 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArCH₂), 3.82 (brs, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 4.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, NCH₂), 6.52 (s, 1H, Ar), 6.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (s, 1H, Ar), 7.22 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 30.7, 52.6, 56.1, 56.3, 57.6, 98.2, 113.8, 117.0, 124.2 (2C), 126.3 (2C), 137.5, 138.4 (2C), 143.5, 146.6, 152.4; MS (EI) m/z (%) 439 (M^+ , 18.4), 195 (100), 137 (5); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_4$ (M^+): 439.0281; found: 439.0285.

Anhydrolicorinone (132)

132 は、110a と同様の方法で合成した。ただし、反応は−40 °C で行った。

Colorless prisms (26.1 mg, 58%): m.p. 227-229 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArCH₂), 4.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, NCH₂), 6.12 (s, 2H, OCH₂O), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.48 (s, 1H, Ar), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.87 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.3, 46.4, 100.8, 102.0, 106.7, 116.7, 119.4, 123.0, 123.2, 123.7, 130.6, 130.8, 139.3, 148.4, 151.8, 159.5; MS (EI) m/z (%) 265 (M^+ , 100.0), 264 (94), 234 (13), 206 (26), 178 (20), 131 (10); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (M^+): 265.0739; found: 265.0735.

Oxoassonine (134)

134 は、110a と同様の方法で合成した。

Colorless prisms (15.6 mg, 33%): m.p. 266-268 °C (EtOAc); IR (KBr) cm^{-1} : 1643 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArCH₂), 4.05 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (s, 3H, OMe), 4.51 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, NCH₂), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.31 (dd, $J = 7.2, 0.4$ Hz, 1H, Ar), 7.55 (s, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.95 (s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 27.4, 46.5, 56.1, 56.2, 102.9, 108.8, 116.7, 119.2, 121.3, 123.1, 123.5, 128.5, 130.9, 139.4, 149.6, 152.9, 159.6; MS (EI) m/z (%) 281 (M^+ , 100.0), 266 (18), 238 (24), 140 (10); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (M^+): 281.1052; found: 281.1047.

引用文献

- 1 a) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3049. b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 2693.
- 2 a) M. Szostak, M. Spain, D. Parmar, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 330. b) K. A. Choquette, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers, II, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10655. c) C. E. McDonald, J. D. Ramsey, D. G. Sampsell, J. A. Butler, M. R. Cecchini, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178. d) D. V. Sadasivam, J. A. Teprovich, D. J. Jr. Procter, R. A. Flowers, II, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4140.
- 3 a) Y. Segade, M. A. Montaos, J. Rodríguez, C. Jiménez, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5820. b) G. Guazzelli, L. A. Duffy, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4291.
- 4 a) L. Xue-Kui, Q. Shi, X. Yong-Gang, R. Yuan-Ping, Z. Xiao, H. Pei-Qiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4952. b) K. Nishikawa, H. Nakahara, Y. Shirokura, Y. Nogata, E. Yoshimura, T. Umezawa, T. Okino, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 904.
- 5 S. L. Foster, S. Handa, M. Krafft, and D. Rowling, *Chem. Commun.* **2007**, *45*, 4791.
- 6 M. Szostak, M. Spain, A. J. Eberhart, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2268.
- 7 a) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4222. b) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10254.
- 8 M. Szostak, B. Sautier, M. Spain, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1092.
- 9 a) M. Tori, M. Sono, *Heterocycles* **2014**, *89*, 1369. b) A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699.
- 10a) H. Ohno, M. Okumura, S. Maeda, H. Iwasaki, R. Wakayama, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7722. b) H. Iwasaki, N. Tsutsui, T. Eguchi, H. Ohno, M. Yamashita, T. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1770.
- 11 a) H. Iwasaki, T. Eguchi, N. Tsutsui, H. Ohno, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7145. b) H. Ohno, H. Iwasaki, T. Eguchi, T. Tanaka, *Chem. Commun.* **2004**, *19*, 2228.
- 12 a) M. Depature, J. Grimaldi, J. Hatem, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 941. b) M. Depature, J. Diewok, J. Grimaldi, J. Hatem, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 275.
- 13 a) D. Parmar, H. Matsubara, K. Price, M. Spain, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12751. b) A. Hölemann, H-U. Ressig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1463.
- 14 L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775.
- 15 a) J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga, *Modern Heterocyclic Chemistry* **2011**, *1*, 377. b) R. J. Sundberg, *Indoles*; Academic Press: London, 1996 and references therein.
- 16a) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791. b) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5291.
- 17 a) N. M. Evdokimov, D. Lamoral-Theys, V. Mathieu, A. Andolfi, L. V. Frolova, S. C. Pelly, W. A. L. van Otterlo, I. V. Magedov, R. Kiss, A. Evidente, A. Kornienko, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7252. b) D. Lamoral-Theys, A. Andolfi, G. V. Goietsenoven, A. Cimmino, B. L. Calve, N. Wauthoz, V. Mégalizzi, T. Gras, C. Bruyère, J. Dubois, V. Mathieu, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6244. c) F. Lefranc, S. Sauvage, G. V. Goietsenoven, V. Mégalizzi, D. Lamoral-Theys, O. Debeir, S. Spiegl-Kreinecker, W. Berger, V. Mathieu, C. Decaestecker, R. Kiss, *Mol Cancer Ther.* **2009**, *8*, 1739.
- 18 W. J. Houlihan, *Heterocyclic Compounds*, Indoles part I.
- 19 a) R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652. b) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689.
- 20 C. E. Castro, E. J. Gaughan, D. C. Owsley, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4071.
- 21 A. E. S. Gelpke, J. J. N. Veerman, M. S. Goedheijt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, H. Hiemstra, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6657.
- 22 Y. Yin, W. Ma, Z. Chai, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731.
- 23 a) M. G. Braun, M. H. Katcher, A. G. Doyle, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1216. b) M. Durandetti, L. Hardou, R. Lhermet, M. Rouen, J. Maddaluno, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12773. c) H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2214.
- 24 a) H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 37. b) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791. c) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127.

- 25 R. Grigg, V. Loganathan, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11479.
- 26 a) P. S. Zehr, R. Kayali, E. Pena-Cabrera, O. Robles-Resendiz, A. D. Villanueva-Rendon, B. C. G. Söderber, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5336. b) X. Xiong, M. C. Pirrung, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1151. c) C. Ma, X. Li, J. Flippen-Anderson, S. Yu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4525.
- 27 (a) T. Taldone, D. Zatorska, G. Chiosis, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 635. (b) G. Chiosis, T. Taldone, W. Sun, WO 2011044394, **2011**.
- 28 P. R. Chopade, E. Prasad, R. A. Flowers, II, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44.
- 29 a) R. S. Miller, J. M. Sealy, M. Shabangi, M. L. Kuhlman, J. R. Fuch, R. A. Flowers, II, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7718. b) J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flower, II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157.
- 30 M. Berndt, A. Holemann, A. Niermann, C. Benntz, R. Zimmer, H-U. Ressig, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1299.
- 31 a) H. S. Knowles, A. F. Parsons, R. M. Pettifer, S. Rickling, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 979. b) H. S. Knowles, A. F. Parsons, R. M. Pettifer, *Synlett* **1997**, 271.
- 32 S. Zhao, K. S. Smith, A. M. Deveau, C. M. Dieckhaus, M. A. Johnson, T. L. Macdonald, J. M. Cook, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1559.
- 33 Y-F. Wang, F-L. Zhang, S. Chiba, *Synthesis* **2012**, *44*, 1526.
- 34 a) I. Ojima, K. Kato, K. Nakahashi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4511. b) M. Fujita, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4573.
- 35 a) E-M. Karg, S. Luderer, C. Pergola, U. Bühring, A. Rossi, H. Northoff, L. Sautebin, R. Troschütz, O. Werz, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3474. b) G. A. Pinna, M. A. Pirisi, G. E. Grella, L. Gherardini, J. M. Mussinu, G. Paglietti, A. M. Ferrari, G. Rastelli, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 337.
- 36 a) A. Regueiro-Ren, Q. M. Xue, J. J. Swidorski, Y-F, Gong, M. Mathew, D. D. Parker, Z. Yang, B. Eggers, C. D'Arienzo, Y. Sun, J. Malinowski, Q. Gao, D. Wu, D. R. Langley, R. J. Colonno, C. Chien, D. M. Grasela, M. Zheng, P-F. Lin, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1656. b) T. Heinrich, J. Seenisamy, L. Emmanuvel, S. S. Kulkarni, J. Bomke, F. Rohdich, H. Greiner, C. Esdar, M. Krier, U. Grädler, D. Musil, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1160. c) M-H. Jung, M. I. El-Gamal, M. S. Abdel-Maksoud, T. Sim, K. H. Yoo, C-H, Oh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4362. d) R. C. Bernotas, S. A. Antane, S. E. Lenicek, S. N. Haydar, A. J. Robichaud, B. L. Harrison, G. M. Zhang, D. Smith, J. Coupet, L. E. Schechter, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *19*, 6935.
- 37 a) J. Shi, M. Zhang, Y. Fu, L. Liu, Q.-X, Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12681. b) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.
- 38a) S. Chen, B. Wang, Q. Yan, J. Shi, H. Zhao, B. Li, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 1758. b) R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3888. c) J. K. Crandall, T. A. Ayers, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3659. d) M. Appar, J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2125.
- 39 S. He, P. Li, X. Dai, C. C. McComas, H. Huang, C. Zhan, L. Chang, Y. Liu, S. Chen, Z. Lai, Hong, Liu, J. Yin, Q. Dang, D. Xiao, N. Zorn, X. Peng, R. P. Nargund, A. Palani, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3755.
- 40 E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8579.
- 41 a) S. Zhong, M. Nieger, A. Bihlmeier, M. Shi and S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3265. b) Z. Mao, A. Lin, Y. Shi, W. Li, Y. Cheng and C. Zhu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10233. c) B. Tan, G. Hernández-Torres and C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354. d) C. Gioia, L. Bernardi, A. Ricci, *Synthesis* **2010**, *1*, 161. e) C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236.
- 42 a) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, *Chem. Commun.* **2005**, 789. b) M. Bandini, P. G. Cozzi, M. Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700.
- 43 a) C. S. Nervig, P. J. Waller, D. Kalyani, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838. b) Q. Yu, N. Zhang, Y. Tang, H. Lu, J. Huang, S. Wang, Y. Du, K. Zhao, *Synthesis* **2012**, 2374. c) A. Parhi, C. Kelly, M. Kaul, D. S. Pilch, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4221. d) G. Zhang, X. Zhao, Y. Yan, C. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 669. e) Z. Shen, Z. Ni, S. Mo, J. Wang and Y. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4859. f) T. Harayama, A. Hori, H. Abe, Y. Takeuchi, *Heterocycles* **2006**, *67*, 385. g) T. Harayama, T. Sato, A. Hori, H. Abe, Y. Takeuchi, *Heterocycles* **2005**, *66*, 527.
- 44 a) S. De, S. Mishra, B. N. Kakde, D. Dey, A. Bisai, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7823. b) S. De, S. Ghosh, S. Bhunia, J. A. Sheikh, A. Bisai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4466. c) B. S. Bhakuni, A. Kumar, S.

- J. Balkrishna, J. A. Sheikh, S. Konar, S. Kumar, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2838. d) D. P. Curran, A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706. e) G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943. f) O. Tsuge, T. Hatta, H. Tsuchiyama, *Chemistry Lett.* **1998**, 155. g) U. Lauk, D. Dörst, W. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 65.
- 45 a) M. A. Yawer, I. Hussain, I. Iqbal, A. Spannenberg, P. Langer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4467. b) A. Riahi, M. Shkoo, O. Fatunsin, M. A. Yawer, I. Hussain, C. Fischer, P. Langer, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9300. c) M. G. Banwell, D. W. Lupton, X. Ma, J. Renner, M. O. Sydnes, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2741.
- 46 F. Peron, C. Fosse, T. Cailly, F. Fabis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1827.
- 47 a) E. Dubost, R. Magnelli, T. Cailly, R. Legay, F. Fabis, S. Rault, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5008. b) T. Cailly, F. Fabis, S. Rault, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5862.
- 48 a) C. Lu, A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8648. b) G.-W. Wang, T.-T. Yuan, D.-D. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1380. c) J. Karthikeyan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880. d) L. Donati, P. Leproux, E. Prost, S. Michel, F. Tillequin, V. Gandon, F.-H. Poree, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12809. e) T. Furuta, Y. Kitamura, A. Hashimoto, S. Fujii, K. Tanaka, T. Kan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 183.
- 49 a) D. Liang, Z. Hu, J. Peng, J. Huang, Q. Zhu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 173. b) V. Rajeshkumar, T.-H. Lee, S.-C. Chuang, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1468. c) Z. Liang, J. Zhang, Z. Liu, K. Wang, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6519. d) E. Kumazawa, T. Tokuhashi, A. Horibata, N. Kurono, H. Senboku, M. Tokuda, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4622.
- 50 Y. Yang, H. Huang, L. Wu, Y. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5351.
- 51 a) G. Zhang, X. Zhao, Y. Yan, C. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 669. b) S. De, S. Ghosh, S. Bhunia, J. A. Sheikh, A. Bisai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4466.
- 52 a) G. Giannini, G. Battistuzzi, L. Vesci, F. M. Milazzo, F. D. Paolis, M. Barbarino, M. B. Guglielmi, V. Carollo, G. Gallo, R. Artali, S. Dallavalle, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 462. b) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 886. c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 606. d) D. Ferraris, Y.-S. Ko, T. Pahutski, R. P. Ficco, L. Serdyuk, C. Alemu, C. Bradford, T. Chiou, R. Hoover, S. Huang, S. Lautar, S. Liang, Q. Lin, M. X.-C. Lu, M. Mooney, L. Morgan, Y. Qian, S. Tran, L. R. Williams, Q. Y. Wu, J. Zhang, Y. Zou, V. Kalish, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3138.
- 53 a) Y. Matsuda, M. Kitajima, H. Takayama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 125. b) M. Iwao, T. Kuraishi, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1031.
- 54 J. Wettergren, T. Ankner, G. Hilmersson, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7596.
- 55 Z. Hou, Y. Zhang, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 149.
- 56 a) Z. Liu, L. Qin, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2704. b) Y. Laot, L. Petit, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3426.
- 57 L. Giraud, E. Lacôte, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 2148.
- 58 W. B. Motherwell, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9667.
- 59 a) E. Bonfand, L. Forslund, W. B. Motherwell, S. Vázquez, *Synlett* **2000**, *4*, 475. b) M. L. E. N. de Mata, W. B. Motherwell, F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137.
- 60 H. Amii, S. Kondo, K. Uneyama, *Chem. Commun.* **1998**, 1845.
- 61 J. G. Traynham, *Chemical Review* **1979**, *79*, 323.
- 62 H. Rudolf, T. Hermine, *Archiv der Pharmazie*, **1982**, *315*, 767.
- 63 M. D. Ganton, M. K. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777.
- 64 J. M. Llabres, F. Viladomat, J. Bastida, C. Codina, M. Rubiralta, *Phytochemistry*, **1986**, *25*, 2637.
- 65 a) U. Kauk, D. Dürst, W. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 65. b) C. González, E. Guitián, L. Castedo, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5195.
- 66 a) W.-H. Lee, J.-W. Jung, J. Sim, H. An, Y.-G. Suh, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7211. b) H. Li, W. Li, W. Liu, Z. He, Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2975. c) C. A. Baxter, E. Cleator, M. Alam, A. J. Davies, A. Goodyear, M. O'Hagan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 668. d) Y. Kasaya, K. Hoshi, Y. Terada, A. Nishida, S. Shuto, M. Arisawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606. e) M.-L. Bannasar, T. Roca, D. Garcia-Diaz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4562. f) A. Kessler, C. M. Coleman, P. Charoenying, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836. g) R. J. Abraham, R. Matthew, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *6*, 1081. h) R. Liu, P. Zhang, T. Gan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447. i) R. D. Clark, J. M. Muchowski, L. E. Fisher, L. A. Flippin, D. B. Repke, M. Souchet, *Synthesis* **1991**, *10*, 871.

- 67 Y. M. Choi-Sledeski, R. Kearney, G. Poli, H. Pauls, C. Gardner, Y. Gong, M. Becker, R. Davis, A. Spada, G. Liang, V. Chu, K. Brown, D. Collussi, R. Leadley, Jr. S. Rebello, P. Moxey, S. Morgan, R. Bentley, C. Kasiewski, S. Maignan, J-P. Guilloteau, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 681.
- 68 T. Harayama, H. Toko, A. Hori, T. Miyagoe, T. Sato, H. Nishioka, H. Abe, Y. Takeuchi, *Heterocycles* **2003**, *61*, 513.
- 69 R. H. Hutchings and A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1004.
- 70 W. Zhang and G. Pugh, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3009.
- 71 Y. Donde, J. H. Nguyen, WO 2015048553, 20150402.
- 72 A. Biechy, S. Hachisu, B. Quiclet-Sire, L. Ricard, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6730.
- 73 M. K. Gurjar, S. Mohapatra, U. D. Phalgune, V. G. Puranik, D. K. Mohapatra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7899.
- 74 T. A. Ramirez, B. Zhao, S. Yian, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1822.
- 75 a) T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137. b) K. Kamata, J. Kasai, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3577.