Pd 触媒による分子内アリル位アミノ化および 分子内 C-H 官能基化反応の開発

2016

末次 聖

目次

第一章 序論

第一節	はじめに	1
第二節	不斉アリル位アミノ化	2
第三節	C-H 官能基化	8
第四節	本研究の概要	14
参考文献		16

第二章 分子内不斉アリル位アミノ化反応の開発と aurantioclavine および communesin 類合成研究への展開

第一節	アゼパン環アルカロイドとこれまでの合成法	19
第二節	不斉アリル位アミノ化反応の開発と(–)-aurantioclavine の全合成	27
第三節	communesin 類合成研究への展開	33
第四節	実験項	49
参考文献		63

- 第三章 Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したテトラヒドロ-2H フルオレンおよび ベンゾシクロブテン合成法の開発
 - 第一節 テトラヒドロ-2Hフルオレンおよびベンゾシクロブテン合成法の現状 67
 - 第二節 Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したテトラヒドロ-2H-フルオレン合成法の
 開発とその応用 71
 第三節 Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したベンゾシクロブテン合成法の開発 78

 第四節 実験項
 86

 参考文献
 99

第四章 総括 102

発表論文目録

103

以下に本文中で使用した略号及び略語を示す。

Ac	acetyl				
Ad	adamantyl				
aq	aqueous				
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl				
BINOL	1,1′ -bi-2-naphtol				
Bn	benzyl				
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyl				
Bpin	4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborane (pinacol borane)				
BQ	benzoquinone				
Bu	butyl				
C	concentrated				
Cat	catalytic				
Cbz	benzyloxycarbonyl				
Cod	1,5-cyclooctadiene				
Cp^*	1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadiene				
Су	cyclohexyl				
CYP	Cytochrome P				
dba	dibenzylideneacetone				
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene				
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone				
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate				
DIBAL	diisobutylaluminum hydride				
DIC	N, N ^L diisopropylcarbodiimide				
DIOP	$2,3 \hbox{-} O \hbox{-} is opropylidene \hbox{-} 2,3 \hbox{-} dihydroxy \hbox{-} 1,4 \hbox{-} bis (diphenylphosphino) but ane$				
DMA	dimethylacetamide				
DMAP	dimethylaminopyridine				
DMAT	4-(γ,γ-dimethylallyl)tryptophan				
DME	dimethoxyethane				
DMF	dimethylformamide				
dr	diastereomeric ratio				
eq.	equivalent				
Et	ethyl				
HMPA	hexamethylphosphoramide				
HOBt	1-hydroxybenzotriazole				
i	iso				
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide				
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide				

m	meta				
Me	methyl				
MeCN	acetonitrile				
MIDA	N-methyliminodiacetic acid				
MS	molecular sieves				
n	normal				
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide				
NMP	N-methylpyrrolidone				
NMR	nuclear magnetic resonance				
noesy	nuclear Overhauser effect correlated spectroscopy				
NPhth	Nphthalimide				
Ns	<i>p</i> -nitrobenzenesulfonyl (nosyl)				
0	ortho				
р	para				
Ph	phenyl				
PHOX	phosphinooxazolines				
Piv	pivaloyl				
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl				
Pr	propyl				
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl				
Sphos	2-dicyclohexylphosphino- $2'$, $6'$ -dimethoxybiphenyl				
t	tertiary				
Tf	trifluoromethanesulfonyl				
TFA	trifluoroacetic acid				
THF	tetrahydrofuran				
TMS	trimethylsilyl				
Tol	toluenesulfonyl				
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate				
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl (tosyl)				
WSC	N-(3-dimethylaminopropyl)- N ^c ethylcarbodiimide hydrochloride				

第一章 序論

第一節 はじめに

遷移金属触媒反応¹は、通常では形成困難な結合を温和な条件下で効率的に形成し、また連続反応 に応用することで複雑な分子骨格を一挙に構築できることから、新反応の開発を目指した研究が盛 んに行われている。その中でもPd触媒は、他の遷移金属触媒よりも安価で触媒の種類も豊富である。 その特徴としては、①Pd-HやPd-Cといった結合を強固にする特性²や分極化のしやすさ、②Pd(0) 錯体とPd(II)錯体の間で酸化的付加、トランスメタル化、還元的脱離等の触媒サイクルに必須な各工



程が容易に生じやすい、などがある。Figure 1 にパ ラジウムの触媒サイクルについて示す。様々な反応 機構解析の結果、これまでに多数報告されているPd 触媒のレドックスを利用した化学変換反応は、① Pd(II)/Pd(0)、②Pd(0)/Pd(II)、③Pd(II)/Pd(IV)の3つ のタイプに大別することができる。パラジウムの優 れた酸化還元反応の特徴を示す①の反応例として、 1958年に確立されたWacker酸化³(①Pd(II)/Pd(0)に 該当)がある。Wacker酸化は触媒としてPdCl₂と CuCl₂を用いて、エチレンと酸素からアセトアルデヒ ドを合成する反応である。特筆すべき特徴として、 Pd(II)にエチレンが配位し、水の求核攻撃によりアセ トアルデヒドを産生する点が挙げられる。本過程は、

パラジウムに配位した炭素-炭素二重結合に対して種々の求核剤が反応することを示唆している。 後にTsujiらはこの反応に着目し、η³-アリルパラジウム中間体を経由するTsuji-Trost反応へと展開した⁴。

1970年代に入り、Ni触媒を用いたハロゲン化ビニルおよびハロゲン化アリールとGrignard試薬と のクロスカップリング反応^{5,6}が報告された。この反応を契機に、②の代表例の一つである。Pd触媒 を用いたクロスカップリング反応が相次いで報告された。Mizoroki-Heck反応7は、酸化的付加によ り生じたPd錯体に対してアルケンが挿入する反応である。一方、有機亜鉛化合物を用いたNegishi カップリング反応⁸、有機ホウ素化合物を用いたSuzuki-Miyauraカップリング反応⁹、有機スズ化合 物を用いたMigita-Kosugi-Stilleカップリング反応¹⁰、有機ケイ素化合物を用いたTamao-Hiyamaカ ップリング反応などは、有機典型元素化合物が求核剤として作用する。さらにSonogashira反応¹¹は、 塩基性条件下で末端アルキン炭素上にある水素とCu(I)の交換反応により生じる銅錯体を求核剤と して活用している。これらの反応の中でもSuzuki-Miyauraカップリング反応(②Pd(0)/Pd(II)に該当) は、ビアリール構造を一挙に構築できる有用性に加えて、多種多様な有機ホウ素化合物が簡便に合 成もしくは購入可能という理由から、有機合成化学の中で最も重要な反応の一つとして位置づけら れている。1980年以降になるとPd触媒を用いたカップリング反応は、反応機構の解明に伴って各反 応の応用研究に移行した。2000年頃より、盛んに研究がなされている分野の一つとして、高活性Pd 触媒を実現する支持配位子の開発がある。通常、Pd触媒とのカップリング反応に用いるハロゲン化 アリールは、反応性の観点からブロモベンゼンやヨードベンゼンを使用する場合が多い。一方、ク ロロベンゼンはブロモベンゼンやヨードベンゼンと比べて反応性が低い反面、原材料費を大幅に削 減できる利点から工業的利用が渇望されていた。このクロロベンゼンを用いたカップリング反応を

1

円滑に進行させるために、支持配位子の研究開発が盛んに行われた。その結果、P^tBu₃¹²やSphosに 代表されるビフェニルホスフィン¹³、イミダゾリウムカルベン配位子^{14,15}など、優れた配位子がこれ までに複数報告されている。

さらにハロゲン化アリールを必要としない直接的なC-H結合活性化を伴うC-H官能基化反応[③ Pd(II)/Pd(IV)に該当]について2010年頃以降全世界で活発に研究されている。C-H官能基化反応は無 駄のない、極めて原子効率の高い分子変換法である。本反応はC-H結合を他の官能基に変換する反 応の開発だけに留まらず、生理活性物質¹⁶や有機電子・光学材料¹⁷の合成にも応用されており、既存 の手法を利用する場合と比べて短工程で達成できるようになってきている。

現在、Pd触媒は簡便性と利便性、そして安全性に非常に優れていると認識されている。 Suzuki-Miyauraカップリング反応のように医薬品製造において実用化されている反応が複数報告 されていることから、創薬研究において最も汎用されている金属触媒であるといえる¹⁸。しかし、開 発されてきた反応の数に比べて実用化されているPd触媒を用いた反応例は少なく、実践的な拡張が 求められている。そこで著者は効率的な素反応として知られているものの、実用化にまで至ってい ない不斉アリル位アミノ化反応およびC-H官能基化に着目した。両反応は複雑な多環性骨格を有す る天然物アルカロイドの環構築に適しており、特にC-H官能基化においては原子効率の点で最も優 れている。

以下に各項目の背景について述べる。

第二節 不斉アリル位アミノ化

不斉アリル位アミノ化反応の前身であるTsuji-Trost反応は、第一節で述べた通り1965年にTsuji⁴ らにより初めて報告された。その後、1973年にTrost¹⁹らが(2)-pent-2-eneに対して不斉ホスフィン 配位子を用いた不斉アリル位アルキル化反応について検討し、不斉収率24%と低いながらもエナン チオ選択的に反応が進行することを初めて見出した(Scheme 1)。



Scheme 1. Tsuji-Trost reaction (Trost's work).

Tsuji-Trost反応は汎用性の高さと不斉反応への応用が期待されたことから、世界中で活発に研究 された。Tsuji-Trost反応の課題の一つとして、立体選択性の制御がある。本反応の開発当初、立体 選択性は低いものであった。しかし、反応機構の解明に伴う不斉配位子の改良により、立体選択性 は飛躍的に向上した。1993年にPfaltzらは、Pd触媒存在下ホスフィノオキサゾリン(PHOX)不斉配 位子を添加して不斉アリル位アルキル化反応を試みた²⁰(Scheme 2)。その結果、高エナンチオ選択的 に反応が進行して目的物を99%eeで得た。翌年、Helmchenらは高エナンチオ選択的に進行する本反 応の解析結果について報告している²¹。本反応では、酸化的付加により生じたPd錯体として、オキ サゾリン環上窒素とホスフィンがパラジウムに配位した中間体AおよびBが想定される(Scheme 3)。 X線結晶構造解析の結果、オキサゾリン環上フェニル基とアリル位上のフェニル基との間には立体障 害が生じ、AとBの存在比率は1:8であった。さらに、Bの求核置換の反応速度はAより50倍以上早 いことが明らかにされている。



Scheme 2. Enantioselective allylic alkylation.



Scheme 3. Palladium-carbon rotation mechanism of allylic alkylation.

次に、Tsuji-Trost反応で用いられる求核剤について述べる。本反応の求核剤には、マロン酸エス テル、カルボン酸、アルコール、フェノール、アミン、アミド、もしくはカルバメート等が用いら れ、その基質適用範囲は極めて広い。このような求核剤が、酸化的付加により生じたπアリル金属 錯体に対して求核置換反応を引き起こす。

また、脱離基の種類について下記に記す(Scheme 4)。一般的に、ハロゲン化アリルが最も反応性 が高く、水酸基や水素は反応性に乏しい。その一方で、脱離基に水酸基や水素を用いれば原料合成 段階を短縮でき、かつ原子効率も高いため、廃棄物の削減が期待できる。近年、原子効率の向上や 新しい反応条件の開発を目指し、脱離基に水酸基や水素を用いたTsuji-Trost反応²²が複数報告され ている。



Scheme 4. Leaving groups in Tsuji-Trost reaction.

不斉アリル位アミノ化反応で使用する金属触媒は、Pd, Ir, Ru, Au, そしてCuなどがある。これまでの報告例ではPdもしくはIrを用いた反応例が大半を占め、いずれも高い収率とエナンチオ選択性

を実現している。

1989年にHayashiらは、不斉アリル位アミノ化反応について初めて報告した²³ (Scheme 5)。Pd触 媒存在下に不斉配位子L3とベンジルアミンを加えて40 ℃で37時間撹拌したところ、高収率、高エ ナンチオ選択的に反応が進行してアリルアミン誘導体を得た。本反応の特筆すべき点として、緻密 な配位子設計がある。Hayashiらは、フェロセン環から伸長したプロパンジオール部が求核剤と相 互作用することにより反応が加速され、エナンチオ選択的に反応が進行すると予想した(Figure 2)。 事実、L3のプロパンジオールをプロパノール、メトキシプロパンへと官能基変換すると、不斉収率 が97.4%, 79.3%, 26.7%と低減した。



Scheme 5. Enantioselective allylic amination.



Figure 2. Directed nucleophilic attack by an attractive interaction with a functional group.

一方、Hartwigらは、2002年にIr触媒を用いた分子間不斉アリル位アミノ化反応について初めて 報告している²⁴ (Scheme 6)。Ir触媒存在下、不斉配位子にホスホラミダイトL4を用いて室温にて撹 拌した結果、高位置選択的かつ高エナンチオ選択的に反応が進行して目的物を得た。



Scheme 6. Ir-Catalyzed enantioselective allylic amination

このように、Pd触媒以外の金属触媒を用いても不斉アリル位アミノ化反応は可能であり、高エナンチオ選択的に進行する反応も多数報告されている。

1990年代後半に入ると、不斉アリル位アミノ化反応は分子間反応だけでなく、分子内反応につい

ても展開されるようになった。1997年にTrostらは自身が開発した不斉DPPA配位子 [2-(diphenylphosphino)benzoic acid = L5]を用いて、高エナンチオ選択的な分子内不斉アリル位ア ミノ化反応を初めて報告した²⁵(Scheme 7)。不斉DPPA配位子の特徴としては、他の二座配位子より もキラルポケットが大きいため、反応速度や求核剤の許容性に優れている。さらに、シクロヘキサ ンジアミン部を他の不斉源に置き換えることで、キラルポケットの大きさやパラジウムへの結合角 度を調整できる利点も有している²⁶。本反応はアルキル鎖を伸長することで、ピロリジン、ピペリジ ン、アゼパン環の構築が各種可能であり、いずれも高エナンチオ選択的に目的物を合成している。



Scheme 7. Enantioselective intramolecular allylic amination.

2004 年に Helmchen は Ir 触媒存在下にホスホラミダイト L4 を配位子として加え、不斉アリル位 アミノ化反応が進行するか検討した ²⁷(Scheme 8)。その結果、96%収率、91%ee で目的物を合成す ることに成功した。[Ir(COD)Cl]²とホスホラミダイト L4 は、アミンや炭酸塩のような塩基存在下で C-H 活性化によるメタラサイクル C を形成することが知られている ²⁸。この C が反応活性種として 作用し、高エナンチオ選択性に反応を進行させている。C を経由したアリル位アミノ化反応は、総 じて Pd 触媒を用いた場合よりもエナンチオ選択性が高い傾向にある。



Scheme 8. Ir-catalyzed enantioselectivr intramolecular allylic amination.

2007 年に Ojima らは Pd₂(dba)₃存在下、ホスホラミド L6 を配位子として不斉アリル位アミノ化 反応を検討した結果、不斉収率 71%で目的物を得た ²⁹(Scheme 9)。本反応は、反応基質のアミノ基 の保護をトシル基からトリフルオロアセチル基、さらに脱離基をメチルカルボネートからフェニル カルボネートへと変換することにより、95%ee まで不斉収率が向上した。



Scheme 9. Pd-catalyzed intramolecular allylic amination.

Scheme 7~9に示した反応を含め、分子内アリル位アミノ化反応による含窒素環状化合物の合成例 はこれまでに数多く報告されている。しかし、その大半は立体制御が比較的容易な五,六員環である。 七員環以上の中員環の不斉アリル位アミノ化反応は、基質のフレキシビリティの増加に伴い、不斉 構築が困難であると予想される。実際、七員環化合物であるアゼパン環の合成例についてはこれま でに下記の4例しか報告されていない。

Trost らは[η³-C₃H₅PdCl]₂触媒存在下、自身の不斉配位子 L5 を用いてアリル位アミノ化反応を検 討した結果、92%ee でアゼパン環を構築している ²⁶(Scheme 10)。本反応は分岐型アリルエステルの 基質を用いた場合のみ進行し、直鎖型アリルエステルは利用できない問題点がある。



Scheme 10. Pd-catalyzed intramolecular allylic amination (Trost's work).

You らは基質に対して[Ir(COD)Cl]₂と不斉配位子 **L4** を用いることで、99%収率、91%ee で目的 物を得ている ³⁰(Scheme 11)。ただし、本反応を進行させるためにはベンジル位に *cis*型の二重結合 を持つ基質を用いる必要がある。



Scheme 11. Ir-catalyzed intramolecular allylic amination (You's work).

以上のように Trost や You らは高エナンチオ選択的にアゼパン環の構築に成功しているが、用いる基質のアリルエステル(もしくはカルボネート)部の構造に制限があるという課題がある。さらに、 使用する求核剤の種類やアルキル側鎖の長さが異なることで、望みのアゼパン環が効率よく合成で きない、もしくは副反応が優先的に進行する例も報告されている。

Feringa らはトリフルオロアセチル基で保護された鎖状アミン誘導体に対して Ir 触媒と L7 を用 いた不斉アリル位アミド化反応について報告している。アルキル側鎖の n が 3 もしくは 4 の場合、 円滑に反応が進行して、目的物であるピロリジンおよびピペリジン誘導体をエナンチオ選択的に合 成した。その一方で、n が 5 の場合には、目的物のアゼパン環を不斉収率 92%で得ているが、目的 化合物の収率は 25%と上記の反応に比べると低いものであった。この反応の主生成物はジエン体で あり、アリル位アミノ化と E2 脱離反応が系内で競争的に生じていることが判明した ³¹(Scheme 12)。



Scheme 12. Ir-catalyzed intramolecular allylic amination (Feringa's work).

Kitamura らは分子内にトシルアミドとアリルアルコールを有する基質に対して、Ru 錯体を触媒 量用いてアリル位アミノ化反応を検討した²²(Scheme 13)。その結果、アニリン誘導体では高エナ ンチオ選択的に反応が進行して、目的物である二環性化合物がほぼ定量的に得られた。その一方で、 鎖状トシルアミドでは目的とするアゼパン環が全く得られず、Feringaの報告と同様のジエン体の みが得られた。



91%, *E/Z* = 2:1

Scheme 13. Ru-catalyzed intramolecular allylic amination (Kitamura's work).

以上の4例についてまとめると、Trostの反応はアニリン誘導体を用いずに高収率、高エナンチオ 選択的にアゼパン環を構築した唯一の例である。しかし、本反応は合成が簡便な直鎖型アリルエス テルを使用できない課題がある。一方、You や Kitamura らの反応は直鎖型アリルアルコール誘導 体を用いることができるが、求核剤としてアニリンを使用する必要がある。すなわち、アニリン誘 導体以外の求核剤と直鎖型アリルアルコール誘導体を併せ持つ基質に対する不斉分子内アリル位ア ミノ化反応によるアゼパン環の構築例は今まで1例もない。本反応によりアゼパン環を高エナンチ オ選択的に構築してアルカロイドを合成することは、チャレンジングな課題であり、これまで報告 のない新たな知見を得る絶好の機会と捉えた。

第三節 C-H官能基化

有機合成において目的化合物を合成する際、基質が有する反応性の高い官能基(ハロゲンやトリフ ラート、アジド等)を足掛かりに反応させることで、目的とする官能基を導入するのが一般的である (Scheme 14a)。これまで様々な官能基変換の手法が開発され、それらを駆使することで複雑な骨格 を有する天然物アルカロイドを含む多くの化合物が合成可能となった。その一方で、望みの官能基 へと変換するためには適切な位置に官能基を導入した基質を設計する必要がある。複雑な基質を用 いると工程数および製造コストが増加するため、医薬品製造においてもしばしば問題となっている。 この問題の解決策として、近年C-H官能基化が注目を集めている³²。C-H官能基化とは通常、反応性 の乏しい不活性なC-H結合の切断を伴う分子変換を指し、最も原子効率が高く理想的な反応のひと つである(Scheme 14b)³³。

(a) Functional Group Transformation



Scheme 14. Functional group transformation and C-H functionalization.

C-H官能基化はC(sp²)-HとC(sp³)-Hの2種類に大別される。初めて報告されたC(sp²)-H官能基化は 1955年のMurahashiらの報告³⁴にまで遡る(Scheme 15)。Murahashiらはコバルト錯体を遷移金属触 媒として用い、N-ベンジリデンアニリンのC(sp²)-H結合活性化を経由してカルボニル化反応が進行 することを述べている。翌年にはアゾベンゼンの環化カルボニル化反応についても報告している ³⁵(Scheme 16)。反応温度によって生成物が異なり、190 ℃では五員環生成物が、230 ℃では一酸化 炭素が2分子分挿入した六員環生成物が得られている。五員環生成物が初期生成物であり、本化合物 を一酸化炭素雰囲気下230 ℃で加熱撹拌すると六員環生成物に変換されることが実験的に確かめら れている。これらの反応機構に関する記載はないため、C-H結合がどのようにして切断されている かは不明である。さらに両反応共に高温高圧条件を必須としており、汎用性の高い反応ではなかっ た。



Scheme 15. Co-catalyzed C(sp²)-H functionalization.



Scheme 16. Co-catalyzed C(sp²)-H functionalization.

1993年にMurai、Kakiuchi、Chataniらは、精密な有機合成を行う上で実用性のあるルテニウム 触媒を用いたC(sp²)-H官能基化を報告した³⁶。この報告以降、C(sp²)-H活性化は反応の学術的なおも しろさと有効性から多くの研究者が注目するようになり、数多くの反応が報告されてきた(Scheme 17)。



Scheme 17. Ru-catalyzed C(sp²)-H functionalization.

一方、C(sp³)-H結合に関してはC(sp²)-H結合よりもさらに反応性が低いため、精密有機合成を行 う上で実用性の高い方法は乏しいものであった。しかし、2000年にHartwigらによりメチル基選択 的なC(sp³)-H活性化によるホウ素化反応が報告³⁷されると、多くの研究者から注目を浴びるようにな った(Scheme 18)。本反応では、ジボロンの1価ロジウム錯体への酸化的付加によって生じる3価ジ ボリルロジウム錯体が、sp³炭素一水素結合活性化の活性種である。そしてσ結合メタセシスを繰り 返してロジウム価数が変化することなくホウ素化体を与える反応機構が理論化学計算によって支持 されている³⁸。生じた炭素・ホウ素結合は、C-C、C-O、C-N結合に容易に変換できるので、合成化学 的に極めて有用な反応といえる。



Scheme 18. Rh-catalyzed C(sp³)-H functionalization (Hartwig's work).

HartwigらがC(sp³)-H活性化によるホウ素化反応を報告したのと同じ年に、ChataniらはC(sp³)-H 活性化によるアシル化反応について報告している³⁹(Scheme 19)。基質に含まれる2-ピリジル基の窒 素は配位性を有しており、ピロリジン2位へのC(sp³)・H活性化によってロジウム錯体Dが生じる。このDに含まれるRh・H結合にアルケン、一酸化炭素が順次挿入した後、還元的脱離する反応機構が提唱されている。



Scheme 19. Rh-catalyzed C(sp³)-H functionalization (Chatani's work).

C-H活性化を実現する上で課題となるのが、反応性の低いC-H結合をいかに切断するかという点である。この課題を解決するためには、主に2つのアプローチがある。

- ① 配向基を利用することで、反応させたいC-H結合を選択的に活性化させる。
- ② 分子内反応にすることで、酸化的付加により生じた金属錯体と反応させたいC-H結合との距離を 短くする。
- 配向基について

通常、C-H結合の金属への酸化的付加により生じるC-M-H結合は、熱的に不安定である。一方、 配向基に含まれるヘテロ原子が金属に配位した後にC-H結合の酸化的付加が進行すると、二座でキ レートした熱的に安定なメタラサイクルが生じる(=キレーション補助)。配向基はこのキレーション 効果により、C-H官能基化の高い位置選択性を実現している。現在までに報告されている配向基と して、アゾ基、1-ピラゾリル基、イミノ基、2-ピリジル基など芳香環のβ位に窒素原子をもつ化合物 や単純なアミド、ケトン、アルデヒド、エステル等、その種類は多岐に及んでいる。Yuらは優れた 配向基の特徴として、i)脱着が簡便、ii)分子量が小さい、iii)金属触媒に配位している配位子より も強い影響を与えない適度に弱い配向性の3点を挙げている⁴⁰。

配向基を用いたC(sp²)-H官能基化の例として、Yuらの反応を示す(Scheme 20)⁴¹。Yuらは配向基 として*N*・メトキシアミドを用いることでベンゼン環オルト位のC(sp²)-H官能基化が円滑に進行し、 高収率でオキシインドールを合成している。他にも、Pd触媒を用いたSanford⁴²(配向基:アゾ基、 イミノ基、2・ピリジル等)やChen⁴³(配向基:8-アミノキノリン)、Rh触媒を用いたGlorius⁴⁴(配向基: *N*・メトキシアミド)、そしてRu触媒を用いたAckermann⁴⁵(配向基:*N*・メトキシアミド)らがそれぞ れ報告している。



Scheme 20. Pd-catalyzed C(sp²)-H amidation.

一方、配向基を用いたC(sp³)-H官能基化の例として、Chataniらの反応がある(Scheme 21)⁴⁶。 Chataniらは鎖状アミド誘導体に対し、Pd触媒存在下、配向基として8-アミノキノリンを用いてア ルキンの挿入反応を検討した。その結果、カルボニル基のβ位にあるC(sp³)-H結合への官能基化が円 滑に進行し、高収率でアルキン付加体を得ている。



Scheme 21. Pd-catalyzed C(sp³)-H alkynylation.

さらに、配向基を使ったオルト位C-H官能基化だけでなくメタ位選択的なC-H官能基化についても 報告されている。2012年、YuらはPd触媒存在下、Scheme 22に示した基質に対してC(sp²)-H活性化 に伴うHeck反応が進行するか検討した⁴⁷。その結果、本基質に含まれる配向基のキレーション制御 によりメタ位選択的に反応が進行して、スチレン誘導体を収率82%で得た。



Scheme 22. Meta-selective C(sp²)-H olefination of hydrocinnamic acid derivative.

このように、配向基を巧みに利用することで優れた位置選択性とC-H活性化が達成されている一 方で、配向基の脱着という問題点を有している。配向基を脱着するために過酷な反応条件を必要と するケースも多く、さらに合成効率を下げてしまう課題がある。今後はアルデヒドやケトン、そし てエステルなどのような汎用性が高く合成展開が容易な官能基を配向基として活用する方法論の確 立が望まれる。

②分子内反応について

分子内反応の例として2003年に報告されたBaudoinの反応を示す(Scheme 23)⁴⁸。Baudoinはアリ ールブロミド誘導体に対してPd触媒を用いたC(sp³)-H活性化に伴う分子内環化反応を検討した。そ の結果、メチル基上にあるC(sp³)-H結合が活性化され、中程度の収率でベンゾシクロブテンを得た。 次に、ジメチル基をジエチル基へと変換し、Scheme 23 (a)と同様の条件に附して反応を検討した。 本基質では、5員環パラダサイクル、もしくは6員環パラダサイクルのいずれかを経由して反応が進 行する可能性がある。実際、ベンジル位にジエチル基を有する基質を同条件で処理すると、ベンゾ シクロブテンは全く生じずにオレフィン体のみが得られた。これは酸化的付加により生じたPd錯体 が6員環パラダサイクルを形成し、β-水素脱離と続く還元的脱離によって生成したものとBaudoinは 推察している。



Scheme 23. Pd-catalyzed C-H activation of methyl groups.

Baudoinの報告以降、C-H官能基化を伴う分子内環化反応は注目を集め、Fagnou⁴⁹やLarock⁵⁰、 Kundig⁵¹そしてCramer⁵²らを中心に精力的に研究がなされている(Scheme 24)。



Scheme 24. Pd-catalyzed intramolecular cyclization.

Scheme 24.に示した研究者の中でもCramerは特に精力的に分子内環化反応の開発に取り組んでいる。最近、Cramerによって不斉配位子を用いた高エナンチオ選択的なC-H活性化を伴う分子内環化反応について報告された⁵³(Scheme 25)。Pd触媒存在下、不斉配位子にL8を用いてシクロプロパン

誘導体に対する分子内環化反応を検討した。その結果、シクロプロパン環上にあるC(sp³)-H結合の 活性化に伴う分子内環化反応が円滑に進行し、高エナンチオ選択的にピロリドン誘導体を得ること に成功している。



Scheme 25. Enantioselective Pd-catalyzed C-H functionalization.

当研究室でもこれまでにカルバミン酸クロリドを基質として、C(sp³)-H 選択的官能基化によるオ キシインドール⁵⁴およびスピロオキシインドール⁵⁵の合成法を開発している(Scheme 26)。その中 で、ベンジル位メチル基 C(sp³)-H 官能基化と芳香環上の C(sp²)-H 官能基化が競合しうる基質を用 いた場合、C(sp³)-H 活性化による分子内環化反応が選択的に進行している (a, c)。これら反応では、 酸化的付加と続く C-H 活性化後に生じるパラダサイクルが 5 員環か 6 員環かに依存せず、C(sp³)-H 官能基化が C(sp²)-H 官能基化に優先して進行していた⁵⁶。これ以前は C(sp²)-H 官能基化が C(sp³)-H 官能基化より起こりやすいことが報告されており、本結果は C(sp³)-H 官能基化が優先的に進行して いる点で興味深い。第一章で述べたように C-H 活性化を進行させるためには酸化的付加で生じた Pd 錯体に対して、反応させたい C-H 結合をより近傍に配置できるかが非常に重要である。当研究室の 反応ではカルバミン酸クロリドの酸化的付加で生じた Pd 錯体がアリール基 C(sp²)-H 結合よりもメ チル基の C(sp³)-H 結合と近いため、C(sp³)-H 官能基化が優先的に進行したと推測される。



Scheme 26. Synthesis of oxindole using C(sp³)-H functionalization.

このように、C-H官能基化反応は原子効率の高さと反応性の面白さから、有機合成化学の中で最 も注目されている分野の一つである。しかし、配向基を用いても位置選択性の制御が不十分、そし て基質適用範囲が限定的であるという課題を有している。後者については、現在までに報告されて いるC-H官能基化反応では、ハロゲン化アリールを用いている報告が大半である。その一方で、ケ トンから簡便に誘導可能であるエノールトリフラートを用いた報告についてはほとんどない⁵⁷。さら に、C(sp³)-H官能基を用いた全合成への応用研究に関しては、Chenらによって達成されたセロゲン チンCの全合成⁵⁸などごく数例しか報告されていない。以上のような背景から、C-H官能基化反応は 2000年以降、飛躍的な発展をとげているものの、多様な炭素骨格構築への展開については現在のと ころ、発展途上であるといえる。

第四節 本研究の概要

(1)不斉アリル位アミノ化反応の開発と(--)-aurantioclavineの全合成(第二章 第二節)

(-)・Aurantioclavine (1) は1981年にKozlovskii らによってアオカビの一種である*Penicillium aurantiovirens*から単離・構造決定された三環性アルカロイドである。また1は、communesin 類の生合成における中間体として知られている。これまで報告されている(-)・aurantioclavineの不斉全合成法では、高価なキラル原料や不斉補助剤を使用する、もしくは速度論的分割法により低収率で光学活性なアゼパン環を構築しなければならないという課題があった。そこでアキラルな化合物3の不斉アリル位アミノ化反応により、エナンチオ選択的にアゼパン環を構築することを計画した。

市販原料2より10工程で合成した前駆体3のエナンチオ選択的アリル位アミノ化には、Pd₂(dba)₃錯体と不斉配位子'Bu-PHOX の組み合わせが有効であることを見出し、アゼパン体4を77%収率、95%ee で得た。さらにクロスメタセシスによるイソプロペニル基の導入やインドール環の構築により、(-)-aurantioclavine (1) の不斉全合成を達成した (Scheme 27)。



Scheme 27. Asymmetric synthesis of (-)-aurantioclavine via Pd-catalyzed intramolecular allylic amination.

(2) communesin 類合成研究への展開(第二章 第三節)

Communesin 類は1993年に沼田らによって*Penicillium* sp. から単離された多環性アルカロイド である。現在、A-Hまでの計8種の類縁体が単離同定されており、その生物活性としてはリンパ性白 血病細胞に対する細胞毒性、そして蚕の幼虫に対する殺虫活性が知られている。これまでの生合成 研究から、トリプタミン と(-)-aurantioclavine (1) からcommunesin 類に含まれる七環性骨格が一 挙に構築されることが報告されている。しかし、どのような反応経路を経て七環性骨格が構築され るかは不明であった。そこで著者は、酸化的転位反応を基軸とした新たな合成経路を検討し、確立 した経路から生合成的考察をすることを目指した。

化合物4より合成した5の酸化的転位反応と、続くニトロ基の還元に伴う分子内環化反応によりジ アステレオ選択的に五環性化合物6を得ることに成功した。しかし、6のC7位絶対配置がcommunesin 類のものとは逆であったことから、酸化的転位反応が生合成経路に関与している可能性が低いこと を示唆している(Scheme 28)。





(3) Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したテトラヒドロ-2*H*-フルオレン合成法の開発とその応用(第三章 第二節)

テトラヒドロ-2H-フルオレンはテルペン等の天然有機化合物を合成するのに有効なビルディング ブロックとして想定される。しかし、これまでに簡便かつ効率的な合成法は報告されていなかった。 一方、C(sp³)-H 官能基化は有機合成法において最も原子効率が高く理想的な反応のひとつであるも のの、反応性の低さにより基質適用範囲が狭いという課題があった。そこで、著者は Pd 触媒を用い た C(sp³)-H 官能基化により、効率的なテトラヒドロ-2H-フルオレン 8 の合成法を開発した(Scheme 29)。さらに 8 の二重結合を足掛かりに、六環性テルペンに分類される benzohopane の右側フラグ メントの合成にも成功した。



Scheme 29. Pd-catalyzed C-H functionalization for synthesis of tetrahydro-2H-fluorene.

(4) Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したベンゾシクロブテン合成法の開発(第三章 第三節)

ベンゾシクロブテンはベンゼン環とシクロブテンが縮環した特徴的な構造に加え、キノジメタン と等価体である事から有用な合成中間体として注目されている。そこで著者は化合物7のベンゼン環 オルト位を水素に置き換えた化合物9を合成し、C-H官能基化を利用することでベンゾシクロブテン を選択的に合成できるか検討した(Scheme 30)。条件を種々検討した結果、配位子と添加物にそれぞ れSphosおよびピバロイル酸を用いることで、最高収率99%でベンゾシクロブテンを選択的に合成し た。



Scheme 30. Pd-catalyzed C-H functionalization for synthesis of benzocyclobutene.

参考文献

- 1. *パラジウム触媒とクロスカップリング反応の魅力*, 辻 二郎, 永島 英夫 著; 第21回万有福岡シ ンポジウム (2011).
- (a) The Art of Meeting Palladium Specifications in Active Pharmaceutical Ingredients Prod uced by Pd-Catalyzed Reactions; Christine, E., Prasad, G. K. Ed; Advanced Synthesis & Catalysis, 2004. (b) Application to Organic Synthesis; Crabtree, H. R., Ed; John Wiley and Sons, 2009.
- Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Ruttinger, R.; Kojer, H. Angew. Chem. 1959, 71, 176.
- 4. Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. Tetrahedron Lett. 1965, 6, 4387.
- 5. Tamura, M.; Kochi, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 1487.
- a) Tamao, M.; Sumitani, K.; Kumada, M. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4347. b) Corriu, R. J.
 P.; Masse, J. P. J. Chem. Soc., Chemm. Commun. 1972, 144.
- a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581. b) Heck., R. F.; Nolley, J. P. Jr. J. Org. Chem. 1972, 37, 2320.
- 8. Negishi, E. J. Org. Chem. 1977, 42, 1823.
- 9. Miyaura, N.; Suzuki, A. J. Chem. Soc., Chemm. Commun. 1979, 866.
- a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301. b) Milstein,
 D.; Stille, J. K. J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 3636.
- 11. Sonogashira, K.; Toda, Y.; Hagiwara, N. Tetrahedron Lett. 1975, 16, 4467.
- 12. Littke, A. F.; Fu, G. C. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176.
- 13. Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722.
- 14. Herrmann, W. A.; Köcher, C. Angew. Chem. Int. Ed. 1997, 36, 2162.
- 15. Huang, J.; Nolan, S. P.; J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 9889.
- 16. (a)Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 5286.
 (b)Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 14622.
- (a) O'Malley, S. J.; Tan, K. L.; Watzke, A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 13496. (b)Feng, Y.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 958.

- (a) Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis; Hartwig, J. F., Ed; University Science Books: Sausalito, 2010. (b) Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Negishi, E., Ed; Wiley-VHC: Weinheim, 2002.
- 19. Trost, B. N.; Fullerton, T. J. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 292.
- 20. T von Matt, P.; Pfaltz, A. Angew. Chem. Int. Ed. 1993, 32, 566.
- Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolai, L.; *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1523.
- (a)Seki, T.; Tanaka, S.; Kitamura, M. Org. Lett. 2012, 14, 608. (b) Chen, M. S.; White, M. C. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1346. (c) Reed, S. A.; White, M. C. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 3316. (d) Stang, E. M.; White, M. C. Nature Chem. 2009, 1, 547.
- Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y.; Nishioka, E.; Miura, H.; Yanagi, K. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 6301.
- 24. Ohmura, T.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 15164.
- 25. Trost, B. M.; Krische, M. J.; Radinov, R.; Zanoni, G. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6297.
- 26. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. Chem. Rev. 1996, 96, 395.
- 27. (a) Welter, C.; Koch, O.; Lipowsky, G.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* 2004, 896. (b)
 Weihofen, R.; Dahnz, A.; Tverskoy, O.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* 2005, 3541. (c)
 Gnamm, C.; Brödner, K.; Krauter, C. M.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* 2009, *15*, 10514.
- 28. Hartwig, J. F.; Stanley, L. M. Acc. Chem. Res. 2010, 43, 1461.
- (a) Shi, C.; Ojima, I. *Tetrahedron* 2007, *63*, 8563. (b) Lin, C.-F.; Ojima, I. J. Org. Chem. 2011, 76, 6240.
- (a) He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; You, S.-L. Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 1496. (b) Ye, K.-Y.; He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; Helmchen, G.; You, S.-L. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 19006.
- 31. Teichert, J. F.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa B. L. Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 688.
- 32. 不活性結合・不活性分子の活性化; (a) Part 1. 第2章, 茶谷 直人, 垣内 史敏 著 (b) Part 2. 第 1章, 垣内 史敏 著 (c) Part 2. 第2章, 佐藤 哲也, 三浦 雅博 著 (d) Part 2. 第3章, 茶谷 直人 著 (e) Part 2. 第5章, 中尾 佳亮 著 (f) Part 2. 第6章, 村上 正浩, 松田 学則 著; 日本化学会 編, 2011.
- 33. (a)Newhouse, T.; Baran, P. S. Angew. Chem, Int. Ed. 2011, 50, 3362. (b)Engle, K. M.; Yu, J.-Q. J. Org. Chem. 2013, 78, 8927. (c)Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Acc. Chem. Res. 2012, 45, 936. (d) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J.; Chem. Rev. 2011, 111, 1293. (e)Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 11062. (f) Gao, K.; Yoshikai, N. Acc. Chem. Res. 2014, 47, 1208.
- 34. Murahashi, S. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 6403.
- 35. Murahashi, S.; Horiie, S. J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4816.
- 36. Murai, S.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. Nature 1993, 366, 529.
- 37. Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. Science 2000, 287, 1995.
- 38. Hartwig, J. F.; Cook, K. S.; Hapke, M.; Incarvito, C. D.; Fan, Y.; Webster, C. E.; Hall, M. B. J.

Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2538.

- Chatani, N.; Asaumi, T.; Ikeda, T.; Yorimitsu, S.; Ishii, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 12882.
- 40. Zhu, R.-Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 10578.
- 41. Wasa, M.; J.-Q. Yu. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14058.
- 42. Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 2300.
- 43. Zhang, S.-Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 531.
- 44. (a)Yu, D.-G.; de Azambuja, F.; Gensch, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, D. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 9650. (b)Shi, Z.; Grohmann, C.; Glorius, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 5393. (c) Wang, H.; Glorius, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 7318. (d) Yu, D.-G.; de Azambuja, F.; Glorius, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2754.
- (a)Ackermann, L.; Fenner, S. Org. Lett. 2011, 13, 6548. (b)Nakanowatari, S.; Ackermann, L. Chem. Eur. J. 2015, 21, 16246.
- 46. Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 12984.
- 47. Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. Nature 2012, 486, 518.
- 48. (a) Baudoin, O.; Herrbach, A.; Gueritte, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5736. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J. L.; Clot, E.; Baudoin, O. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 15157. (c) Rousseaux, S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10706.
- 49. Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14570.
- 50. Zhao, J.; Yue, D.; Campo, M. A.; Larock, R. C. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5288.
- 51. Jia, Y.-X.; Kundig, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1636.
- 52. Pedroni, J.; Cramer, N. Org. Lett. 2016, 18, 1932.
- 53. Pedroni, J.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 11826.
- 54. Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2763.
- 55. Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. Chem. Lett. 2013, 42, 753.
- (a) Chambers, C. H.; Chambers, Trauner, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1569. (b)
 Albicker, M. R.; Cramer, N.; Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9139.
- 57. (a)Hughes, C. C.; Trauner, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1569. (b)Albicker, M. R.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9139. (c)Saget, T.; Lemouzy, S. J.; Cramer, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2238.
- 58. Feng, Y.; Chen, G. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 958.

第二章 分子内不斉アリル位アミノ化反応の開発と aurantioclavine および communesin 類合成研究への展開

第一節 アゼパン環を含むアルカロイドとこれまでの合成法

2-1-1. アゼパン環を含む天然有機化合物

アゼパン環を含むアルカロイドは、様々な薬効を示すことが古くから知られている(Figure 3)。例 えば、vincamajorine Aは2014年、Liらによってツルニチニチソウから単離および構造決定された多 環性化合物である¹。モノテルペンインドール骨格を含む天然有機化合物は優れた抗腫瘍効果を示す ことが報告²されているが、本化合物においてもSW-480, SMMC-7721, HL-60, MCF7, A-549などの セルラインに対して弱いながら抗腫瘍効果を示した(IC₅₀:>40 µM)。一方、tuberostemonineはビャ クブ科月下香から単離精製されたステモナアルカロイドの一種である。薬効としては、クエン酸エ アゾールを活性化することにより、モルモットに対する鎮咳作用が報告されている³。このように vincamajorine Aやtuberostemonine、そして後述するcommunesin類やaurantioclavineは、すべて 多環性骨格の中にアゼパン環を有している。しかし、これらの化合物は複雑な多環性骨格を有して いるだけでなく多数の不斉炭素を有しており、効率的に合成することが困難である。故に、不斉点 を持つアゼパン環の効率的構築法を開発できれば、有用な薬理作用が期待できるアゼパン環を含む 天然物の不斉合成に役立つと考えた。

次に、本研究で取り上げるaurantioclavineとcommunesin類について詳述する。



Figure 3. Natural products containing azepane scaffold.

<u>2-1-2.</u>(-)-Aurantioclavineの生合成および不斉全合成

(-)-Aurantioclavine は 1981 年に Kozlovskii らによってアオカビの一種である *P. aurantiovirens* から単離生成されたアルカロイドである ⁴。(-)-Aurantioclavine の構造的特徴としては、キラルな アゼパン環とインドール環を併せ持っている点が挙げられる。また aurantioclavine は communesin 類の生合成における中間体と提唱されている ⁵。2015 年、Tang らは *P. expansum* を用いた遺伝子 ノックアウト解析により、(-)-aurantioclavine が L-トリプトファンから 4-L-DMAT を介して 2 工 程で生合成することを実証した(Scheme 31)^{5c}。



Scheme 31. Biosynthetic pathway of (-)-aurantioclavine.

以上のような背景のもと、本化合物は合成のターゲット⁶として興味を集め、これまでにいくつかのラセミ体合成⁷と Stoltz⁸、Ellman⁹、Jia¹⁰ らによる不斉全合成^{11,12}が報告されている。

最初に、Stoltz らの全合成経路について示す⁸(Scheme 32)。Stoltz らは、ラセミ体 11 の第二級ア ルコールを用い、Pd 触媒による酸化反応において速度論的分割法を検討した。その結果、望みの立 体を有する光学活性体(-)-11 を収率 37%、96%ee で得た。この(-)-11 に対してアジドを用いた光延 反応やインドール 3 位の臭素化などにより 12 を合成した。その後、Stille カップリングや脱水反応 によるイソブテニル基への変換等により 14 を、そして光延反応によるアゼパン環構築により 15 へ と導いている。最後にアゼパン及びインドールの窒素上にある保護基を除去することで (-)-aurantioclavine (1)の全合成を達成した。アゼパン環上にあるイソブテニル基の絶対立体配置に 関しては、Stoltz らの合成研究⁸により 7*R* であると決定された。



Scheme 32. Total synthesis of (-)-aurantioclavine (Stoltz's work).

次に Ellman らの合成経路を示す ⁹(Scheme 33)。出発物質 16 の 4 位をホルミル化した後、不斉補 助基を導入してスルフィニルイミン 17 を合成した。このイミンに対して MIDA ボレートを用いた ジアステレオ選択的アルケニル化反応により収率 79%、94%ee の割合で望みの *R* 体を有する 18 を 得た。その後、アゼパン環の構築と脱保護により(-)-aurantioclavine (1)へと導いている。



Scheme 33. Total synthesis of (-)-aurantioclavine (Ellman's work).

最後に Jia らの合成法について記す¹⁰(Scheme 34)。出発物質 20 と光学活性なアルデヒド 21 を用 いてインドール環を構築した後、Sandmeyer 反応等により 4 位にヨウ素を有する 23 を合成した。 この 23 に対して Pd 触媒と 24 を用いた Heck 反応、続く Mg(ClO₄)₂の添加によるジアステレオ選 択的な環化反応により、one-pot で望みのトランス体であるアゼピノインドール 25 を 75%収率で得 た(この際、シス体は 15%生成)。この 25 を Barton 脱カルボニル化反応、続く Boc 基の除去により (-)-aurantioclavine (1)へと導いた。



Scheme 34. Total synthesis of (-)-aurantioclavine (Jia's work).

上記三者の合成法は共通して、アゼパン環を構築する際にすべて光学活性な前駆体を使用してい る。さらにキラルなイソブテニル基の構築法についても、Stoltz らは速度論的分割法、Ellman らは 不斉補助基、Jia らは光学活性なアミノ酸由来の原料をそれぞれ使用している。このような合成法で は、(-)-aurantioclavine を大量合成する上で各々問題が生じると予想される。すなわち、Stoltz ら は速度論的分割法での収率が 37%と低い点、Ellman らは 1g あたり 1 万円以上する高価な不斉補助 基を当量以上必要とする点、そして Jia らは高価なアミノ酸誘導体 21 を出発原料に用いている点が 課題といえる。

本研究ではこのような課題を踏まえ、アキラルな原料を用いたエナンチオ選択的なアゼパン環の 構築を目標として aurantioclavine の全合成に取り組んだ(後述、第三節)。

<u>2-1-3. Communesin 類に関する諸知見および全合成研究</u>

Communesin 類は aurantioclavine 及び clavicipitic acid の主骨格であるインドール環とアゼパン が縮環した構造を含む七環性アルカロイドである。Communesin 類は現在、A-H までの計 8 種の類 縁体が知られている。1993 年に沼田らによって communesin A, Bが糸状菌類である *Penicillium* sp. から単離されて以来、その他の類縁体も他の数グループによって単離されている ^{13, 14}。生物活性と しては communesin A, B は P388 リンパ性白血病細胞に対して細胞毒性(ED₅₀: 3.5 および 0.45 μ g/ml)を示し、communesin D, E, F は蚕の幼虫に対して殺虫活性(LD₅₀: 300 および 80 μ g/g)を示す。 また、これらの構造は ¹H NMR, ¹³C NMR, noesy を含む各種スペクトルにより構造決定されている (**Figure 4**)。



Figure 4. Structure of communesins.

これまでにエポキシドのない構造類縁体である communes in F については Qin¹⁵、Weinreb¹⁶、そして Funk¹⁷らによりラセミ全合成が、そして Ma¹⁸らによって不斉全合成が達成されている。以下 それぞれについて概要を述べる。

<u>A) Qin らの全合成</u>

Qin らは 2007 年に彼らが開発したシクロプロパン化およびその後の環拡大反応を鍵反応として communesin F のラセミ全合成を報告している¹⁵。まず、インドール 27 から4 工程で合成できるジ アゾエステル 28 に対して彼らが開発した銅試薬を用いたシクロプロパン化により 29 を得た。この 29 にトリブチルホスフィンを用いた環拡大反応によって *N*, *N*・アセタール構造と第四級炭素を構築 して 30 とした(Scheme 35)。30 のカルボニル基をアリルエノールエーテルへと変換し、続く立体選 択的 Claisen 転位により二つ目の第四級炭素を導入して 31 へと導いた。31 のアリールブロミド部 を Heck 反応によりアリルアルコールへと変換した後、酸で処理すると S_N2'反応が進行して 32 を得た。最後にアミドをイミノエーテルへと変換した後、第二級アミンの置換反応により (±)-communesin F の全合成を達成した。



Scheme 35. Total synthesis of communesin F (Qin's work).

<u>B) Weinreb らの全合成</u>

Weinreb らは 2010 年に分子内 Heck 反応を鍵反応として communes in F のラセミ全合成を達成 している¹⁶。トリフラート **33** から 3 工程で四置換オレフィン **34** を合成し、分子内 Heck 反応によ りスピロオキシインドール **35** へと変換した。



Scheme 36. Total synthesis of communesin F (Weinreb's work).

35 のニトロ基還元と続く分子内環化反応により、36 の N, N-アセタール構造を構築した。化合物 36 からシアノ化アジドとの[3+2]双極子環化付加反応、続く転位反応によりアミジン 38 へと導いた。 立体選択的 Claisen 転位を用いて 38 に第四級炭素を導入後、BOM 基をα, β-不飽和ケトンへと変換 して 39 を得た。39 の A 環を開裂した後、アゼパン環を構築することにより化合物 40 を得た。最後 にアミドをイミノエーテルへと変換し、第二級アミンとの置換によって(±)-communesin F の全合 成を達成した(Scheme 36)。

C) Funk らの全合成

Funk らは、2010 年に分子内ヘテロ Diels-Alder 反応を鍵反応として、15 工程、全収率 6.7%で (±)-communesin F のラセミ全合成を達成している ¹⁷。インドール 41 とオキシインドール 42 を炭 酸銀存在下、塩化メチレン溶媒中で撹拌した。その結果、系中で生成した 2*H*インドール-2-オンと 41 の間で分子内ヘテロ Diels-Alder 反応が進行し、続くインドレニン/ラクタムの開環反応によっ て中間体 43 が得られた。この 43 に対してトシル基によるオキシインドール 1 位の保護、続くメタ ノールとの反応により、四環性化合物 44 が得られた。この 44 に Heck 反応でアリルアルコール部 の導入後、Hg(OTf)₂ を用いたアリル位アミノ化反応によってアゼパン環を構築した。得られた 45 から 6 工程で(±)-communesin F の全合成を達成している(Scheme 37)。



Scheme 37. Total synthesis of communesin F (Funk's work).

<u>D) Ma らの全合成</u>

Maらは2010年に酸化的カップリング反応を鍵反応として communes in Fの不斉全合成を報告している¹⁸。最初に、インドール 47 から還元的アミノ化、縮合を含む3工程で不斉補助基を有するインドール誘導体 48 を得た。48 を LiHMDS とヨウ素を用いた酸化的カップリング反応により、スピロインドリン 49 へと変換した。この際、不斉補助基により立体選択的なカップリングを実現している。49 のニトロ基を還元後、イミンに対する分子内求核置換反応によって、*N, N*-アセタール構造を持つ 50 へと誘導した。50 のアミド基を *O*アリルエノールエーテルに変換し、立体選択的な Claisen 転位により第四級炭素を構築した。続いて Heck 反応によりアリルアルコールを導入し、51

とした。最後に S_N2 反応を含む分子内環化反応により(-)-communes in F の全合成を達成した (Scheme $38)_{\circ}$



Scheme 38. Total synthesis of communesin F (Ma's work).

E) Communes in A, B の不斉全合成











Ma らは鍵反応である酸化的カップリング反応を用いて aurantioclavine 類縁体を経由した communesin A, B の不斉全合成も達成している¹⁹(Scheme 39)。出発物質 47 に対して Heck 反応や Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応等により、化合物 52 を収率 94%、96%ee で合成した。得ら れた52 に対して位置選択的なアジド化とジオールのアセタール保護等により 53 へと誘導した。TBS 基を除去して分子内光延反応の条件に附すことによりアゼパン環を構築後、ノシルおよびトシル基 を除去して aurantioclavine 誘導体 54 を得た。この 54 に 2・ニトロフェニル酢酸を縮合させた後、 鍵反応である酸化的カップリング反応、続くニトロ基の還元に伴うアミナール形成によって六環性 化合物 57 を合成した。さらにヨードアセトニトリルとのジアステレオ選択的なアルキル化、そして シアノ基の還元によって中間体 58 へと導き、5 工程経ることで目的物である communesin A の不斉 全合成を達成している。

F) 当研究室における communes in 類の合成研究

当研究室でも communesin 類の合成研究にこれまで取り組んできた。2013 年に石田博士は、ヨウ 化サマリウムを触媒として用いたカルボジイミド誘導体に対する還元的環化反応によって、ジアス テレオ選択的にインドリン誘導体を得た。続いて、Pd 触媒を用いた分子内環化反応により communesin の関連化合物である perophoramidine の五環性骨格を構築することに成功している ²⁰(Scheme 40)。



Scheme 40. Intramolecular reductive cyclization using SmI_{2.}.

さらに2013年には、脱芳香環共役付加反応を鍵反応としたdehaloperophoramidineの全合成を達成した²¹(Scheme 41)。



Scheme 41. Total synthesis of dehaloperophoramidine.

<u>G) Communesin 類の生合成経路</u>

(-)-Aurantioclavineは先述の通り、communesin類の生合成経路における中間体として知られている5。2003年にStoltzらは、communesin類がaurantioclavineとトリプタミンとのDiels-Alderタイプ

の環化付加反応により生合成されると提唱した^{5a}(Scheme 42)。そして2015年にTangらは、遺伝子 ノックアウト解析によりcommunesin類の骨格がaurantioclavineとトリプタミンにより代謝酵素で あるシトクロムP450: CYPを介して一挙に構築されることを実証した^{5c}(Scheme 43)。



(-)-aurantioclavine (1)





Scheme 43. Biosynthetic pathway of communesin.

第二節 不斉アリル位アミノ化反応の開発と(-)-aurantioclavine の全合成

2-2-1. 逆合成解析

2-1-2で述べたように、今までに報告されている(-)-aurantioclavineの不斉全合成では、アゼパン 環を構築する際に高価なキラル原料を使用しなければならないという課題があった。先行研究の課 題点を解決するためには、合成経路の後半に不斉点の構築を配置し、さらにパラジウムやイリジウ ム等の触媒と不斉配位子を用いたエナンチオ選択的なアゼパン環の構築が望まれる。

以上のような背景から、著者は(-)-aurantioclavineの全合成を目指し、Pd触媒による不斉アリル 位アミノ化反応を新たに開発することで、エナンチオ選択的なアゼパン環の構築を計画した。 Scheme 44に逆合成解析を示す。Aurantioclavineはキラルなアゼパン環を有する化合物4から合成 可能と考えた。中間体4 は環化前駆体3 の不斉アリル位アミノ化反応によって得るものとした。さ らに3 は出発物質2 を原料に、2度のSuzuki-Miyauraカップリング反応により構築することにした。 イソプロピルエステルを有する3を用いた理由は、Scheme 45に示す化合物62のPMB基を脱保護す る際、分子内環化反応によるラクトンの生成を抑制するためである。



Scheme 44. Retrosynthetic analysis of (-)-aurantioclavine.

<u>2-2-2. Pd触媒を用いた不斉アリル位アミノ化によるアゼパン環の構築</u>

最初に、鍵反応である不斉アリル位アミノ化反応の検討に必要な前駆体 3 を合成した(Scheme 45)。 文献既知の化合物 2²²のフェノール性水酸基を SEM エーテルとして保護して 61 を合成した。一方、 3・ブチン・1・オールから 3 工程で 60 を合成し、61 との鈴木カップリング反応により良好な収率で 62 を得た。この Suzuki-Miyaura カップリング反応では、フェノール性水酸基の保護基の選択は重要 であり、SEM 基や *p*メトキシベンジル基といった反応条件下安定な保護基では良好に反応が進行し た。一方、フェノール性水酸基を無保護、もしくは TBS 基やアセチル基で保護した場合では、複雑 な混合物を与えるのみで目的物は全く得られなかった。

次に、化合物 62 を DDQ で処理して *p*メトキシベンジル基を除去し、化合物 63 を得た。この 63 を Mitsunobu 反応により化合物 64 へと変換し、SEM 基の選択的除去により化合物 65 へと導いた。 この SEM エーテルを除去する際に、副生成物として脱 Boc 体が 23 %の収率で得られたが、再度 Boc 化することで化合物 65 への変換が可能であった。化合物 65 のトリフラート化後、 Suzuki-Miyaura カップリング反応により化合物 67 を良好な収率で得た。化合物 67 から PMB 基 の除去、メチルカルボネート化、Boc 基の除去により環化前駆体 3 へと導いた。



Scheme 45. Synthesis of allylic amination precursor.

合成した 3 を用いて不斉アリル位アミノ化反応を検討した。最初に第一章第二節で述べた Trost の条件 ²³や You らの条件 ²⁴を用いて不斉アリル位アミノ化を試みたが、反応が全く進行しない、も しくはほとんど進行せずに目的物 4 が低いエナンチオ選択性でごく少量得られるのみであった (Scheme 46)。次に、Ojima らの報告 ²⁵を参考に、Pd₂(dba)₃触媒存在下、ホスホラミダイト L9 を 添加して塩化メチレン中にて撹拌した(Table 1, entries 1 and 2)。添加物なしでは反応は全く進行し なかったが、添加物に Bu₄NCl を加えると、反応は速やかに進行して目的物 4 を定量的に与え、不 斉収率も 22%ee であった。Bu₄NCl の添加は、カルボネートが塩化物イオンと反応して系中でより 反応性の高い塩化アリルを形成し、Pd(0)への酸化的付加を加速したと考察した ²⁶。また溶媒効果を 調べるため、溶媒をジクロロメタンから DMF へと変更したが、収率、不斉収率共に低下した(entry 3)。 これまで報告されている Pd 触媒を用いた不斉アリル位アミノ化反応では、一般的に不斉配位子の 構造を嵩高くすれば不斉収率が向上する傾向にあった²⁷。しかし、本反応においては不斉配位子 L9 の代わりにより嵩高い不斉配位子 L4 および L10 を用いた場合、全く反応が進行しなかった(entries 4 and 5)。一方で、L9 よりも嵩高さを小さくした不斉配位子 L12 を用いた場合、良好な収率で 4 が 得られ、不斉収率も 78%ee まで向上した(entry 8)。本反応で用いている基質 3 は、今までに報告さ れた不斉アリル位アミノ化反応に使用している原料と比べると複雑で込み入った構造である。この ため、不斉配位子が一定の大きさを超えると、酸化的付加が進行しなくなったと推測した。

更なる不斉収率向上を目指してホスホラミダイト以外の不斉配位子を検討した。二座配位子である L13 を用いた場合には良好な収率で4 を与えたものの、不斉収率は低下した(entry 9)。

(a) Trost's condition



Scheme 46. Investigation of allylic amination.

NO ₂	[−] OCO ₂ Me [−] N _{Ts} [−] [−] CO ₂ [/] Pr 3	Pd ₂ (dba) ₃ (5 m ligand (10 mc additives (1.0 CH ₂ Cl ₂ , r.t overnight	nol%) ol%) eq.)	
entry	ligand	additives	4 (%) ^a	ee (%)
1	L9	none	N.R. ^b	N.A. ^c
2	L9	Bu₄NCI	quant.	22
3 ^d	L9	Bu₄NCI	73	12
4	L4	Bu₄NCI	N.R.	N.A.
5	L10	Bu₄NCI	N.R.	N.A.
6	L11	Bu ₄ NCI	84	47
7	L11	none	84	48
8	L12	none	quant.	78
9	L13	none	81	17
10	L2	none	72	74
11	L14	none	quant.	87
12	L15	Bu₄NCl ^e	88	92
13 ^f	L15	Bu₄NCI	77	95
14 ^g	L15	Bu₄NBr	89	92

Table 1. Intramolecular asymmetric allylic amination of 3.

^aIsolated yield. ^bN.R. = no reaction. ^cN.A. = not applicable. ^dDMF was used as a solvent instead of CH₂Cl₂. ^e0.01 eq. of Bu₄NCI was used. ^fThe reaction was performed using Pd₂(dba)₃ (15 mol%), **L15** (45mol%), and Bu₄NCI (0.30 eq.) in CH₂Cl₂ at 0 ^oC for 72 h. ^gThe reaction was performed using Pd₂(dba)₃ (2.5 mol%), **L15** (7.5mol%), and Bu₄NCI (0.10 eq.) in CH₂Cl₂ at r.t. for 4 h.



Figure 5. Investigation of chiral ligands.

一方、興味深いことにホスフィノオキサゾリン(PHOX)不斉配位子 L2, L14, L15 (Figure 5)を検討 したところ、いずれも 74~92%の不斉収率で 4 を与えた(entries 10 – 12)。不斉収率については、置
換基 R がフェニル基<イソプロピル基<*tert*-ブチル基の順に向上し、L15 を用いた場合に最も高い 92%ee となった。さらに温度を室温から 0 ℃に下げて 72 時間撹拌すると、不斉収率が 95%ee まで 向上した(entry 13)。添加物を Bu₄NCl から Bu₄NBr に変更したところ、不斉収率を低減せずに反応 速度が向上した(entry 14)²⁶。基質一般性を検討するため、トシル基の代わりにノシル基を有する基 質を別途合成し、entry 12 と同様の反応条件でアリル位アミノ化反応を試みた。その結果、ノシル 基を有する基質でも反応は進行し、収率 40%、不斉収率 90%ee で望みの環化体が得られることを確 認した。

これまで著者の知る限り PHOX 不斉配位子を用いた不斉アリル位アミノ化反応の例は Larock の 報告例のみである²⁸ (Scheme 47)。しかし、Larock らの反応における収率および不斉収率は、50%、 52%ee と中程度であった。PHOX を用いた本アリル位アミノ化反応は高エナンチオ選択的であり大 変興味深い。



Scheme 47. Pd-catalyzed allylic amination.

以上の結果をまとめると、著者は環化前駆体である **3** を 2-ヨード-3-ニトロフェノール **2** から 10 工程かけて合成した。得られた **3** に対して触媒および不斉配位子を検討し、Pd 触媒を用いると良好 な収率でアゼパン環誘導体 **4** が得られることを明らかにした。特に、PHOX 配位子を用いた場合に 最高不斉収率 95%を達成した。また、添加物として Bu4NCl や Bu4NBr を触媒量添加すると反応が 加速されることも確認した。

2-2-3. (-)-Aurantioclavine の不斉全合成

2-2-2.において高収率かつ高エナンチオ選択的にアゼパン誘導体 4 を合成する経路を確立したの で、引き続き(-)-aurantioclavine の不斉全合成を検討した(Scheme 48)。

化合物 4 を、Grubbs 第二世代触媒を用いたクロスメタセシス ²⁹、ニトロ基の還元とインドール環 構築 ³⁰により、収率 78%で 71 へと変換した。この 71 を加水分解してカルボン酸 72 を合成した後、 Cu 触媒存在下、キノリン溶媒中 190 ℃で加熱撹拌 ³¹すると、脱炭酸が進行して 73 が良好な収率で 得られた。最後にナトリウムナフタレニドを用いてトシル基を除去し、(-)-aurantioclavine (1)の不 斉全合成を達成した。



合成した(-)・aurantioclavine の¹H NMR, ¹³C NMR、HRMS、IR を含む各種スペクトルデータは、 報告されている既存のデータと一致した。比旋光度については、-29.3°という測定値が得られた。 一方、天然物から抽出された(-)・aurantioclavine の比旋光度が-34°、Ellman、Jia、Stoltz らの合 成品はそれぞれ-28.3°、-36°、-30.1°であった。今回合成した(-)・aurantioclavine の測定値は、 天然由来の化合物の比旋光度と完全には一致していない。しかし、Ellman、Jia、Stoltz らの測定値 の誤差と比較すると遜色ない数値であるため、妥当な値といえる⁸⁻¹⁰。一方、これまで不確定であっ たアゼパン環上にあるイソブテニル基を持つ炭素原子の絶対立体配置は、天然型と同じ *R* 配置であ ると同定した。

<u>2-2-4.</u>総括

今回、著者は出発物質 2 から計 16 工程で(-)-aurantioclavine の不斉全合成を達成した。鍵反応で ある分子内アリル位アミノ化反応では、触媒に Pd2(dba)3、不斉配位子として 'Bu-PHOX (L15)存在 下ジクロロメタン中 Bu4NCl を添加する条件を最適条件と決定した。本条件下では分子内アリル位 アミノ化反応が良好に進行し、アゼパン環を有する 4 が高エナンチオ選択的に得られた(77%, 95%ee)。合成した(-)-aurantioclavine (1)は天然由来の化合物の比旋光度と一致したことから、アリ ル位アミノ化反応で構築された不斉炭素の絶対立体配置は 7R であると決定した。

第三節 communesin類合成研究への展開

2-3-1. 新規生合成経路の立案

著者はaurantioclavineの不斉全合成を達成したので、次に本合成経路を利用したcommunesin類の骨格合成への展開を目指した。Tangらは先に述べたようにcommunesin類の生合成において、aurantioclavineが中間体となっていることを立証した⁵%。本報告では、詳細な反応中間体の同定まで至っていないが、CYP以外の酸化酵素が複数関与し、複雑な酸化中間体を経てcommunisin骨格が構築されていることを提唱している。また、Stoltzらはcommunesin類の生合成において、ヘテロ

Diels-Alder反応が関与していることを提唱している。彼らはインドール1位をメチル化した aurantioclavine誘導体をベンジルクロリドと炭酸セシウムで処理すると、ヘテロDiels-Alder反応が 進行して望みの立体化学を有する五環性化合物とそのジアステレオマーを2:1の比率で得ている^{5a, d} (Scheme 49)。しかし、このモデル実験ではジアステレオ選択性が低く、確証を得るまでには至って いない。



Scheme 49. Model studies for a Diels-Alder cycloaddition strategy.

また、2-1-3で詳述したように、FunkらはScheme 37に示したようにヘテロDiels-Alder反応で本 骨格をジアステレオ選択的に構築している。本反応によりcomunesin骨格の合成において大きな課 題の1つであるC7位上の不斉四級炭素の構築に成功している。しかし、本反応の基質にはアゼパン 環を持たないインドールを用いている。

一方で、3,3-二置換オキシインドールの生合成において酸化的転位は最も重要な反応³²の一つであ る。Communesin類は3,3-二置換オキシインドールから複数の酸化酵素の関与により生合成されて いる可能性もある。そのように考えるとScheme 50に示した生合成経路も一つの可能性となりうる。 すなわち、最初に、aurantioclavineとトリプタミンが共に酸化されて2,2'-ビスインドールE³³が生じ る。このEのトリプタミン側にあるインドール3位が酸化されてオキシインドレニンF、続く酸化転 位反応により中間体Gがそれぞれ生成する。アミド結合の巻き直しにより中間体Hが得られ、続いて もう一つのインドール環が酸化されてオキシインドレニンIへと変換される。2回目の酸化的転位反 応により六環性化合物Jが生じ、最後にアミジンおよびアミドの還元によりcommunesin Fが生合成 されると予想した。これまで酸化的転位反応を用いてcommunesin骨格を構築した報告例はない。 そこで、著者はaurantioclavine誘導体を基質に用いて酸化的転位反応を鍵としたcommunesin骨格 の構築を試みることで、提唱した生合成経路の妥当性について検討した。

34



Scheme 50. Proposed novel biosynthetic pathway of the communesins.

2-3-2. 酸化転位反応による3,3-二置換オキシインドール合成に関する諸知見

3位に不斉炭素を有する3,3-二置換オキシインドール骨格は spirotryprostatine 類や notoamide J、diazonamide A などアルカロイドにしばしば包含されるだけでなく、医薬品化合物にも多く汎用 されている非常に重要な骨格群である(Figure 6)。オキシインドール2位の不斉四級炭素構築法は、 インドールのジアステレオ選択的酸化的転位反応、分子内不斉 Heck 反応 ³⁴ やキラルな DMAP 誘導 体を不斉配位子として用いた Black 転位反応 ³⁵など、これまでに数多くの研究が報告されている。



Figure 6. Natural products containing oxindole scaffold.

インドールを基質に用いた酸化的転位反応に用いられる反応条件には幾つか種類がある。最初の 工程であるインドール 3 位の酸化に用いられる試薬として、NBS および ^{BuOCl³⁶を使用する場合 が多いが、Pb(OAc)₄³⁷ や OsO₄³⁸を用いた反応例も複数報告されている。} Moody らは ⁴BuOCl を用いた酸化的転位反応の基質一般性について報告している ³⁹(Scheme 51)。 彼らはインドールの 2 位にそれぞれエステル、アルデヒド、Weinreb アミドを有する基質に対して ⁴BuOCl を用いた酸化的転位反応を検討した。その結果、エステルおよび Weinreb アミドでは良好 に反応が進行したものの、アルデヒドではオキシインドール誘導体が得られなかった。



Scheme 51. Scope and limitation via oxidative rearrangement.

NBS を用いた酸化的転位反応による天然物合成の例として、Danishefsky らによる spirotryprostatine A の全合成がある ⁴⁰(Scheme 52)。光学活性なトリプトファンから誘導した化合 物を NBS で処理することで、高ジアステレオ選択的にスピロオキシインドールを 2 工程 43%収率 で得ている。NBS を反応させた際、インドール 2 位および 3 位に、水酸基と臭素原子がいずれも紙 面下側から導入され、反応中間体 K が生じる。続いて酸化的転位反応が S_N2 的に進行し、ジアステ レオ選択性を発現すると Danishefsky らは述べている。故に、酸化的転位反応によって立体を高度 に制御するためには、中間体 K のインドール 3 位にあるブロモ基の立体配置が非常に重要である。 ジアステレオ選択的な酸化的転位反応により合成したスピロオキシインドールを用いて Danishefsky らは数工程で spirotryprostatine A の全合成を達成している。



Scheme 52. Total synthesis of spirotryprostatine A.

近年、キラルな 3-ヒドロキシインドレニン中間体を経由した酸化的転位反応による不斉四級炭素 構築が複数報告されている。Movassaghi らは、トリプトファン誘導体から合成したキラルな 2-ア リールインドールを、Davis 試薬⁴¹で処理し、ジアステレオマー混合物をそれぞれ 62%と 31%で得 た(Scheme 53)⁴²。このジアステレオマー混合物を分離後、Sc(OTf)₃存在下トルエン中でそれぞれ加 熱撹拌すると、転位反応が進行して高ジアステレオ選択的かつ高収率でオキシインドールを与えた。



Scheme 53. Sc-catalyzed oxidative rearrangement.

一方、Hao らは 2-アリールインドールに対し、系中で発生させたキラルな過アスパラギン酸を触 媒として、ジアステレオ選択的に 3 位水酸基の導入が可能か検討した(Scheme 54)⁴³。ジクロロメタ ン中基質をアスパラギン酸保護体、DIC、DMAP、30%過酸化水素水で処理すると、目的の立体化 学を有する化合物が高収率かつ高ジアステレオ選択的に得られた。Scheme 52 に示した Danishefsky らの基質とは異なり、本反応で用いているインドールが縮環していない基質では、一 般的に 3 位の酸化に関する立体選択性は低い。しかし、不斉酸化の条件に附すことにより、ジアス テレオ選択的な 3-ヒドロキシインドレニンが生成したものと推察される。続いて、Sc(OTf)₃存在下 加熱撹拌して、3 位第四級不斉中心を高度に制御してオキシインドールを構築した。



Scheme 54. Diastereoselective oxidative rearrangement.

以上のように、酸化的転位によりオキシインドールを高立体選択的に構築する方法は多数知られ ている。しかし、インドールの3位と4位で環状構造を形成した化合物についての酸化的転位につ いては報告されていない。さらに、その環状構造に不斉中心がある場合、それが酸化的転位反応の 立体化学にどのような影響を与えるのか不明であり、立体制御に重要なインドール3位のハロゲン 化の立体選択性は全く予見できなかった。そのため、communesinのような多環性のインドール関 連化合物の合成へ酸化的転位反応を利用するにはさらに、詳細な検討が必要であると予測された。

<u>2-3-3.</u> 合成計画

先に言及したとおり、酸化的転位は、生成するオキシインドール3位の不斉四級炭素の立体化学を 制御するのに有効な反応であり、この過程を経由する生合成も存在する。これらの知見を踏まえた 上で、communesin類の骨格をaurantioclavineから合成するため、著者はScheme 55に示す合成経 路を計画した。すなわち、第二節のaurantioclavineの合成中間体4から2位に2-ニトロベンジル基を 有するインドール誘導体74を合成する。この74を酸化的転位反応の条件に附すことで、アゼパン環 の不斉中心を利用してC7位四級不斉中心をジアステレオ選択的に構築する。その後、75のニトロ基 の還元と続く分子内環化反応により立体化学を制御して五環性化合物76を得る。本合成により、ア ゼパン環上の立体化学が、酸化的転位による四級不斉中心構築にどのような影響を与えるか明らか にできる。さらに、先述した提唱生合成経路の妥当について合成化学の面からも議論できる。すな わち、合成した76の絶対立体配置に関して、一方のジアステレオマー76aのみが得られれば、 communesinの7位四級炭素は酸化的転位により生合成されている可能性が示唆される。



Scheme 55. Synthetic strategy for the communesin scaffold.

2-3-4. 酸化的転位反応を用いたcommunesin骨格の合成

最初にaurantioclavine合成中間体4からカルボニル基やニトロフェニル基を持つインドールを各種合成し、酸化的転位反応について検討した。71bのエステルを加水分解した後、生じたカルボン

酸と *N,O*ジメチルヒドロキシルアミンとの縮合により Weinreb アミド 78 を合成した(Scheme 56, Table 2)。また、エステル 71b から DIBAL 還元と二酸化マンガンによる酸化で、アルデヒド 80 を 合成した。この 80 に対して 2-ヨードニトロベンゼン由来の Grignard 試薬によりアルコール 81 と し、続く酸化によりケトン 82 を合成した。また、81 に ZnI₂触媒下で TMSCN を 0 ℃で滴下後、 室温にまで昇温し、化合物 83 を収率 49%で得た。一方、0 ℃のまま撹拌したところ、目的の 83 は 全く得られず、アルコールが TMS 化された 84 が収率 54%で得られた(entry 2)。この 84 は反応中 間体として想定され、83 が生成するには室温まで昇温する必要があると推察した。実際に TMSCN を室温で滴下して 3 時間撹拌すると、原料 81 は消費されて、目的物 83 を収率 54%で得た(entry 3)。



entry	temp(°C)	time (h)	result
1	0→r.t.	o.n.	83 : 49 %
2	0	5	84 : 54 %
3	r.t.	3	83 : 54 %

Scheme 56. Synthesis of substrates 78, 80, 82, and 83 for oxidative rearrangement.

合成した基質 71b, 78, 80, 82, 83 を用いて酸化的転位反応を検討した(Table 3)。エタノール溶媒

中、基質 71b に BuOCl を室温で加えてインドール 3 位を塩素化した後、エタノール/ジクロロメ タン混合溶媒中にごく少量の酸を加えて加熱撹拌した(entry 1)。その結果、反応は円滑に進行し、 目的物 85a を収率 54%で与えた。Weinreb アミドやフェニルケトンを有する基質 78,82 を用いた 場合にも同様に反応が進行し、目的のオキシインドール 85b および 85c をそれぞれ収率 62%および 88%で与えた(entries 2 and 3)。これら反応は高ジアステレオ選択的に進行したが、立体化学につい てはこの段階では決定できなかった。一方、アルデヒドやシアノ基を有する 80 や 83 では、望みと するオキシインドール体は得られなかった(entries 4 and 5)。80 を原料とした場合、脱ホルミル化 が進行して 86 が収率 80%で得られた(entry 4)。同様の結果を Moody らも報告している ⁴⁴。一方、 83 では BuOCl を加えた時点で基質が即座に分解して複雑な混合物を与えた(entry 5)。



Table 3. Investigation of oxidative rearrangement.

酸化的転位反応で得られたオキシインドール 85b-c について不斉四級炭素の立体化学を決めるため、五環性化合物 76 への誘導を検討した。まず、Weinreb アミド誘導体 85b に 2-アミノフェニル 基を導入するため、*N*-(2-ヨードフェニル)-*N*,*N*-ジメチルホルムイミダミド由来の Grignard 試薬や リチオ化体による反応を試みたが、基質が分解するのみだった(Scheme 57)。一方、85c や 85c の *N*-メチル化体 88 に対してニトロ基およびケトンの還元を試みたところ、脱離反応が進行してオキシ インドール 86 および 89 が得られた。

ベンジル位にシアノ基、オルト位にアミノ基を合わせ持つ置換基がオキシインドールの3位にある場合、窒素上の脱プロトン化に引き続き置換基が脱離することがTrostらによって報告されている⁴⁵ (Scheme 58)。NHBoc 基がない基質の反応では、目的物の3,3-二置換オキシインドールが収率83%で得られる。この結果を考慮すると85cや88での反応は、系中で一度目的物が生成するものの、即座に脱離反応が起きてオキシインドール86 または89を与えると推測した。



Scheme 57. Investigation of the reduction of the nitro and carbonyl groups.



(The stereochemistry was not determined.)

Scheme 58. Trost's reports.

先の検討により、目的の環化体を得るために、脱離反応を回避する必要があることが明らかになった。一方 Moody らは、酸化的転位反応終了直後の生成物は 90 のような 2・アルコキシインドレニンであり、これはシリカゲルカラム精製により分解し、オキシインドールとなることを報告している ⁴⁴ (Scheme 59 (a))。この知見を受けて、著者はオキシインドールではなく、インドレニン 90 の 状態でニトロ基を還元することを計画した。すなわち、82 を BuOCl で処理して 3 位を塩素化し、続く酸性条件下エタノール溶媒中での加熱攪拌によりオキシインドール前駆体であるインドレニン 90 を得る(Scheme 59 (b))。この 90 をエタノール中、鉄でニトロ基を還元することにより五環性化 合物が得られると予測した。インドール 2 位にカルボニル基を持たないインドレニン 90 であれば、ベンゾイル部の脱離が抑制できるはずである。さらに 90 の 2 位エトキシ基が脱離基として作用する

ことにより、アニリン生成と同時に速やかに分子内環化反応が進行して、目的とする五環性化合物 91 が得られると推測した。

(a) Moody's work



Scheme 59. Modified synthetic strategy of the pentacyclic product.

五環性化合物 91 を合成するため、ニトロ基の還元について検討した(Table 4)。なお、90 はシリ カゲルカラムによる分解の恐れがあったため、酸化的転位反応と続くニトロ基の還元を one pot に て実施した。最初に、酸化的転位反応後に得られるインドレニン中間体 90 に対して、塩化スズや亜 鉛ー酢酸を用いたニトロ基の還元を試みた(entries 1 and 2)。その結果、塩化スズでは複雑な混合物 を与えるのみであった。一方、亜鉛ー酢酸の条件ではオキシインドール 86 に加え、、副生成物とし て五環性化合物 92 が低収率ながら得られた。酸化的転位反応に用いるアルコールとしてメタノール を使用した時は、低収率ながら 92 を得た(entry 3)。しかし、イソプロパノールを用いた条件ではイ ソプロピル基による嵩高さのため、酸化的転位反応が進行せず複雑な混合物を与えるのみであった (entry 4)。この結果を受けて、酸化的転位反応に用いる塩酸をジエチルエーテル溶媒から濃塩酸に 変更し、添加する量を出来るだけ少量にした(entry 5)。これまでの操作では酸化的転位反応が終了 後、一度エタノールを留去していたが、その工程中に不安定なインドレニン 90 が分解している可能 性があった。90 の分解を防ぐために、酸化的転位反応終了後、エタノールを留去せずに鉄と水を加 えて one pot でニトロ基を還元した。すると、主生成物である 86 はほとんど生成せずに 92 が収率 47 %で得られた。

Table 4. Investigation of construction of 91.



92 の推定生成機構を Scheme 60 に示す。インドレニン中間体 90 からニトロ基の還元により、 目的とする五環性化合物 91 が一旦生成する。酸性でかつ含水条件下でニトロ基を還元しているため、 化合物 91 はさらに反応したものと推察される。すなわち、ケトンに水が付加して 93 が生じ、続く 開環反応によるカルボン酸 94 の生成とインドール 1 位での縮合により 92 が合成されたものと考察 した。



Scheme 60. Proposed reaarangement pathway to 92.

この推定反応機構を支持する知見として、Westwood らは四環性化合物に対して、メタノール中 にて加熱攪拌すると定量的に分子内転位反応が進行して 92 と同様の骨格を有する化合物を与える と報告している ⁴⁶ (Scheme 61)。そこで著者は五環性化合物 91 の生成を確認するため、通常 3 時間 のところを 45 分で反応を停止し、系内に存在している化合物を同定した(Scheme 62)。その結果、 インドレニン 90 とこれまでの検討で得ている 92 や 86 に加え、目的化合物の五環性化合物 91 も生 成していることを確認した 。



100 %

Scheme 61. Westwood's report.



Scheme 62. Synthesis of pentacyclic scaffold.

以上の検討により、目的物 91 の加水分解による 92 の生成を抑制するためには、より中性に近い 条件下でニトロ基を還元する必要性が明らかになった。そのような条件としては、鉄と塩化アンモ ニウムの組合せがある。本条件を適用するためには、一度インドレニンを単離精製する必要があっ た。そこで不安定と予想されたインドレニン 90 の単離を試みた(Scheme 63)。酸化的転位反応終了 後に酢酸エチルを加えて有機層を水で数回洗浄し、濃塩酸を除去した。硫酸マグネシウムで乾燥し た後、溶媒を留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した結果、98%という高い収率 で 90 が得られた。Moody らはシリカゲルカラムの精製によりインドレニンが分解してオキシイン ドールになると報告しているが、90 はシリカゲルカラムによって全く分解しなかった。一方、酸化 的転位反応終了後に濃塩酸がごく少量入った溶媒を水で洗浄することなくそのまま溶媒を留去する と、オキシインドール 86 の生成が確認された。



Scheme 63. Synthesis of indolenine derivative 90 and its cyclization.

続いてインドレニン 90 のニトロ基を鉄と塩化アンモニウムを用いて還元した(Scheme 63)。その 結果、38%と低収率ながら五環性化合物 91 を得た。副生成物としてオキシインドール 86 の生成を 確認したが、92 は全く生成しなかった。五環性化合物 91 は先に得られた 85a-c 同様、単一ジアス テレオマーであった。そこで 91 をアミナールへと誘導し、得られた化合物の C7 位不斉四級炭素の 絶対立体配置を noesy 測定により決定した(Scheme 64)。



Scheme 64. Synthesis of aminal derivative 94.

最初に91のアミジンをBoc化したところ、位置異性体93aと93bが2:1の混合物で得られた。 当研究室ではこれまでに石田博士や中島修士が91のようなアミジン誘導体に対してBoc化を検討し、 5員環内窒素原子へのBoc化が選択的に進行することを報告している(論文未投稿)。そのため、本反応においても5員環内窒素原子へのBoc化が選択的に進行し、93aが主生成物であると推察した。 この混合物を水素化ホウ素ナトリウムで処理してアミジンを還元したところ、93b 由来のアミナー ル94のみが単一生成物として得られた。93a はアミナールへと変換すると同時に開環反応が起きて 分解したと推測され、93a 由来のアミナールは全く得られなかった。

アミナール 94 に対して noesy を測定したところ、アミナール炭素上にあるプロトン(H^a)と 7 員環 上の H^b, H^c との間、および、オキシメチンプロトン(H^d)と七員環の上の H^e と二重結合のプロトン(H^f) との間でそれぞれ相関が観測された(Figure 7)。この結果から、合成した 94 の C7 位不斉四級炭素 は望みとは逆の絶対立体配置であることが明らかになった。



Figure 7. Determination of absolute stereochemistry of 94.

高ジアステレオ選択的に 90 が生成する推定反応機構を Scheme 65 に示す。出発原料である 82 は、 82a および 82b の 2 つの配座が想定される。計算化学により aurantioclavine の最安定配座を見積 ったところ、アゼパン環上窒素原子の保護基の有無に関わらず、82a の配座が最も安定であった。 この 82a および 82b に対して 'BuOCl を反応させると、3・クロロインドレニンが生成する。この際、 ビニル基とクロロ基が syn に位置する M、もしくは anti に位置する L が想定される。本反応では どちらの配座が優先的に生成しているかを確認するため、3・クロロインドレニンの単離を試みた。 しかし、本化合物は空気中およびシリカゲルカラムに対して不安定であるため単離精製まで至らな かった。

次に、MとLのどちらが優先的に生成しているか、Stoltzらの先行研究を念頭において推察した ⁴⁷。Stoltzらは aurantioclavine 誘導体である 3-ブロモオキシインドールに対してマロン酸エステル を用いたアルキル化反応を検討した(Scheme 66)。その結果、ジアステレオ選択的に反応が進行して Mと同じ *syn*体のみが収率 74%で得られた。本反応のジアステレオ選択性について Stoltzらは論文 中で考察していない。しかし、反応中間体 R の最安定配座が M と同じである点、トシル基の立体的 嵩高さにより紙面裏側からマロン酸エステルが求核置換反応を起こすのは困難である点を考慮する と、Stoltz らの反応は速度論的支配を受けてジアステレオ選択的に進行していると推察される。以 上の報告から、82のクロロ化では最安定配座82aよりトシル基の立体的嵩高さをさけて、空いてい る面から試薬が接近してインドール3位へのクロロ化が進行して M がジアステレオ選択的に生成す ると推測した。

続いて、生じた M に対して酸性条件下エタノール中で加熱攪拌すると、M よりインドレニン1位の窒素がプロトン化、続く塩化物イオンの電子供与によりクロロニウムイオン O を生じる。続いて、エタノールがインドール2位に付加して中間体 P、塩素の脱離に伴う中間体 Q がそれぞれ生じ、最後にニトロベンゾイル基の転位によってインドレニン 90 を立体選択的に生成する。



Scheme 65. Proposed mechanism of oxidative rearrangement.



Scheme 66. Diastereoselective alkylation of aurantioclavine derivative (Stoltz et al.).

以上のように著者は aurantioclavine 誘導体 82 の酸化的転位反応を鍵として、communesin 類の 五環性骨格の高ジアステレオ選択的な構築に成功した。五環性化合物 91 の C7 位不斉四級炭素は望 みとは逆であったことから、一つの可能性として想定された酸化的転位反応を経由した生合成の可 能性は低いことが合成化学的に示唆された。

2-3-5. 総括

今回、著者は aurantioclavine 誘導体 82 の酸化的転位反応を鍵として、communesin 類の五環性 骨格を高ジアステレオ選択的に構築した(Scheme 67)。Communesin 類の合成研究で酸化的転位反 応を鍵とした骨格構築の報告は、本報告が初めてである。Aurantioclavine 誘導体 82 の酸化的転位 反応が良好な収率で進行した一つの要因として、アゼパン環上にある窒素原子を嵩高いトシル基で 保護したため、アゼパン環の配座が固定されたことが挙げられる。そのため 3-クロロインドレニン の安定配座が制御され、円滑に酸化的転位反応が進行したものと推測される。また、酸化的転位反 応により得られた化合物 91 の C7 位不斉四級炭素は望みとは逆であったことから、Scheme 68 のよ うに提案した酸化的転位反応を経由した生合成は可能性が低いことが合成化学的に示唆された。



Scheme 67. Diastereoselective synthesis of pentacyclic compound 91.



Scheme 68. Proposed biosynthetic pathway based on oxidative rearrangement.

第四節 実験項

General.

All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware. Analytical thin-layer chromatography was performed with Silica gel 60 (Merck). Silica gel column chromatography was performed with Kanto silica gel 60 (particle size, 63–210 μ m) and Fuji silysia Chromatorex BW-300. Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 at 500 MHz or a JEOL JNM-AL 400 at 400 MHz. Chemical shifts are reported relative to Me₄Si (δ 0.00) in CDCl₃. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quartet); m (multiplet); br (broad). Carbon nuclear magnetic resonance (¹3C NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-AL 400 at 100 MHz. Chemical shifts are reported relative to CDCl₃ (δ 77.0). Infrared spectra were recorded on a FT/IR-4100 Fourier-transform infrared spectrometer ATR (attenuated total reflectance). Low and High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-HX/HX 110A mass spectrometer.

Material.

Anhydrous CH₂Cl₂, xylene, methanol and CH₃CN were purchased from KANTO Chemical Co. Aldrich and Wako chemicals. Materials were obtained from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Aldrich Inc., and other commercial suppliers and used without further purification.



59: To a solution of 1-methoxy-4-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (2.0 g, 11.3 mmol) were added 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.62 ml, 12.4 mmol), ZrCp₂-HCl (291 mg, 1.13 mmol), and Et₃N (0.158 ml, 1.13 mmol). This mixture was stirred at 60 °C overnight, and filtered through a pad of Celite. After evaporation of the solvent, the reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (5-10% EtOAc/hexane) gave **59** (1.99 g, 58 %) as a pale yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, dd, J = 6.6, 2.3 Hz), 6.87 (2H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 6.67 (1H, dt, J = 18.1, 4.8 Hz), 5.74 (1H, dt, J = 18.0, 1.7 Hz), 4.46 (2H, s), 4.08 (2H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 3.80 (3H, s), 1.27 (12H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 149.2, 130.3, 129.2, 113.7, 83.2, 71.9, 71.3, 55.2, 24.7; IR (film, cm⁻¹) 2977, 1644, 1348, 1246, 1211, 1143, 848; HRMS calcd for C₁₇H₂₆O₄B₁ [M+H] + 305.1924; Found *m/z* 305.1926.



S1

S1: To a solution of 1-methoxy-4-((but-3-yn-1-yloxy)methyl)benzene (2.84 g, 14.9 mmol) in THF (100 mL) was added a solution of *n*-BuLi in THF (14.1mL, 22.4 mmol) at -60 °C. The mixture was stirred at -60 °C for 30 min, and then *i*PrOCO₂Cl (3.4 mL, 29.8 mmol) was added at -60 °C. This solution was stirred at -60 °C for 2 h, and warmed to r.t., The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave_**S1** (2.09 g, 51%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 5.10-5.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.61 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.62 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.28 (6H, d, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 153.1, 129.7, 129.3, 113.8, 85.4, 74.2, 72.7, 69.7, 66.6, 55.2, 21.6, 20.1; IR (ATR, cm⁻¹) 2981, 2917, 2210, 1698, 1431, 1234, 1090, 890; HRMS calcd for C₁₆H₂₁O₄ [M+H] + 277.1440; Found *m/z* 277.1446.



60: A suspension of CuCl (57 mg, 0.579 mmol) and NaO*t*-Bu (111 mg, 11.6 mmol), XantPhos (335 mg, 0.579 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was stirred at room temperature for 30 min. To the reaction mixture was added a solution of bis(pinacolato)diboron (5.14 g, 20.3 mmol) in anhydrous THF (30 mL), and the mixture was stirred for an additional 10 min at room temperature. To the reaction mixture was added a solution of **S1** (5.33 g, 19.3 mmol) in anhydrous THF (30 mL) via cannula and following anhydrous MeOH (1.57 mL, 38.6 mmol). After stirred at 50 °C overnight, the mixture was then filtered on Celite, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica gel (10-20% EtOAc/hexane) to give **60** (5.75 g, 74%) as a pale yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.45 (1H, s), 5.04 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.44 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.58 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.02 (2H, t, *J* = 6.7 Hz), 1.26-1.21 (18H, m); ¹³C NMR (126 MHz,CDCl₃) δ 165.2, 158.9, 131.8, 130.8, 129.1, 113.5, 84.0, 72.1, 69.4, 57.1, 55.2, 30.1, 24.6, 21.8; IR (ATR, cm⁻¹) 2978, 2931, 1708, 1372, 1326, 1090, 895; HRMS calcd for C₂₂H₃₄O₆B₁ [M+H]+ 405.2448; Found *m/z* 405.2441.



61: To a solution of **2** (8 g, 30.2 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL) were added SEMCl (6.4 mL, 36.2 mmol) and Et3N (6.3 mL, 45.3 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **61** (11.5 g, 96%) as a colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (1H, t, J= 8.2 Hz), 7.32 (1H, dd, J= 8.0, 1.4 Hz), 7.27-7.25 (1H, m), 5.34 (2H, s), 3.81-3.78 (2H, m), 0.96-0.93 (2H, m), 0.00 (9H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 155.5, 129.8, 117.7, 117.3, 93.7, 80.9, 67.1, 17.9, -1.4; IR(ATR, cm⁻¹) 2919, 1653, 1542, 1488, 1285, 1235, 1156, 1088, 891; HRMS calcd for C₁₂H₁₉NO₄SiI [M+H]⁺ 396.0128; Found *m/z* 396.0137.



63: To a solution of 61 (2.17 g, 5.49 mmol) in DMF (50 mL) were added Pd(OAc)₂ (62 mg, 0.275 mmol), SPhos (225 mg, 0.599 mmol), 60 (2.67 g, 6.59 mmol), and Na₂CO₃ (1.05 g, 2.1 mmol) in water (5 mL). The mixture was stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave crude 62 as dark purple oil. To a solution of the crude 62 in CH₂Cl₂ (50 mL) and water (5 mL) was added DDQ (1.49 g, 6.59 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave 63 (1.91 g, 82% (2 steps)) as a pale yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 5.74 (1H, s), 5.28-5.26 (2H, m), 5.08-5.03 (1H, m), 3.82-3.75 (4H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 3.17-3.13 (1H, m), 2.58-2.57 (1H, m), 1.28-1.24 (6H, m), 0.94 (2H, t, J=8.3 Hz), 0.00 (9H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.3, 154.8, 151.3, 148.8, 129.7, 126.9, 122.1, 118.9, 117.1, 93.2, 67.9, 67.0, 61.5, 37.0, 21.8, 17.9, -1.5; IR(ATR, cm⁻¹) 3503, 2953, 1712, 1531, 1249, 1177, 1098; HRMS calcd for C₂₀H₃₂NO₇Si [M+H]+ 426.1948; Found m/z 426.1925.



64: To a solution of **63** (950 mg, 2.23 mmol) in THF (10 mL) were added BocNHTs (727 mg, 2.68 mmol), PPh3 (1.17 g, 4.46 mmol) and DIAD (0.778 mL, 4.01 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **64** (1.34 g, 88%) as a pale yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J= 8.2, 1.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J= 8.4, 1.0 Hz), 7.42 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J= 8.6 Hz), 5.66 (1H, s), 5.37 (1H, d, J= 7.4 Hz), 5.25 (1H, d, J= 7.2 Hz), 5.14-5.07 (1H, m), 4.00-3.96 (2H, m), 3.77 (2H, t, J= 8.3 Hz), 3.55-3.51 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.31 (9H, s), 1.29-1.27 (6H, m), 0.95 (2H, dt, J= 12.5, 4.4 Hz), 0.00 (9H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 155.4, 150.6, 149.9, 149.0, 143.8, 137.8, 129.3, 129.1, 127.9, 125.8, 121.8, 118.9, 116.8, 93.6, 83.9, 67.5, 66.9, 44.5, 33.0, 27.7, 21.8, 21.5, 18.0, -1.46; IR (ATR, cm⁻¹) 2980, 1714, 1531, 1355, 1154, 1003; HRMS calcd for C₃₂H₄₇N₂O₁₀SSi [M+H]+ 679.2721; Found *m/z* 679.2760.



65: To a solution of **64** (1.27 g, 1.87 mmol) in MeOH (10 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) was added conc. HCl (2 mL) at 0 °C The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) gave **65** (720 mg, 70%) as a pale yellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 8.2 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz), 6.94 (1H, br s), 5.90 (1H, s), 5.14-5.06 (1H, m), 4.01-3.94 (3H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.30-1.29 (15H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 153.8, 151.1, 149.2, 148.3, 144.2, 136.9, 129.3, 129.2, 127.9, 123.6, 123.4, 122.0, 116.8, 84.6, 67.9, 45.0, 33.7, 27.7, 21.8, 21.5; IR (ATR, cm⁻¹) 3397, 2983, 1714, 1531, 1358, 1155; HRMS calcd for C₂₆H₃₃N₂O₉S [M+H]⁺ 549.1907; Found *m/z* 549.1954.



66: To a solution of **65** (710 mg, 1.30 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were added PhNTf₂ (555 mg, 1.55 mmol) and Et₃N (0.273 mL, 1.95 mmol). The mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **66** (876 mg, 87%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (1H, dt, J= 7.7, 0.7 Hz), 7.78 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.28 (2H, d, J= 7.7 Hz), 5.84 (1H, s), 5.14-5.12 (1H, m), 3.97 (2H, t, J= 8.3 Hz), 3.49-3.44 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.32 (9H, s), 1.29-1.28 (6H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 150.5, 149.0, 146.6, 145.2, 144.1, 137.1, 130.8, 130.2, 129.2, 127.9, 126.4, 124.9, 124.4, 123.6, 84.2, 68.1, 44.1, 33.5, 27.7, 21.7, 21.6; IR(ATR, cm⁻¹) 2983, 1719, 1537, 1359, 1156, 847; HRMS calcd for C₂₇H₃₂F₃N₂O₁₁S₂ [M+H]⁺ 681.1400; Found: *m/z* 681.1410.



68: To a solution of 66 (7.19 g, 9.87 mmol) in toluene (100 mL) and ethanol (10 mL) were added Pd(PPh₃)₄ (1.14 g, 0.989 mmol), **59** (6.02 g, 19.8 mmol), and Na₂CO₃ (3.14 g, 29.7 mmol) in water (15 mL). The mixture was stirred at 100 °C overnight. The reaction mixture was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave a crude 67 as pale yellow oil. To a solution of the crude 67 in CH₂Cl₂ (80 mL) and water (8 mL) was added DDQ (2.68 g, 11.8 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NaHCO₃, extracted with EtOAc, washed with sat. aq. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) gave 68 (4.88 g, 84%) as a paleyellow oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) & 7.82-7.76 (4H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.47 (1H, td, J = 10.7, 5.2 Hz), 5.64 (1H, s), 5.12-5.05 (1H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 3.85 (1H, t, J = 11.2)Hz), 3.76-3.69 (2H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 2.59 (1H, t, J = 6.4 Hz), 2.43 (3H, s), 1.30-1.29 (15H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) & 164.4, 151.9, 150.6, 149.1, 144.2, 137.5, 136.9, 135.1, 133.2, 130.1, 129.2, 128.7, 127.8, 126.1, 1229., 120.6, 84.6, 67.8, 63.2, 43.9, 33.5, 27.8, 21.9, 21.5; IR (ATR, cm⁻¹) 3549, 2858, 1714, 1531, 1170, 1019; HRMS calcd for C₂₉H₃₇N₂O₉S [M+H]⁺ 589.2220; Found *m/z* 589.2233.



3: To a solution of **68** (147 mg, 0.25 mmol) in CHCl₃ (5 mL) were added ClCO₂Me (0.096 mL, 1.25 mmol), and pyridine (0.402 mL, 5.0 mmol). The mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and gave a crude **69** as colorless oil. To a solution of the**69** in CH₂Cl₂ (2 mL) was added TFA (0.479 mL, 6.25 mmol) at 0 °C. The mixture was refluxed for 2 h. The reaction mixture was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) gave **3** (119 mg, 87% (2 steps)) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.32 (1H, dt, *J* = 15.8, 6.3 Hz), 5.77 (1H, s), 5.49-5.48 (1H, m), 5.10-5.05 (1H, m), 4.88-4.83 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.30-3.24 (1H, m), 3.13-3.09 (1H, m), 3.02-2.99 (1H, m), 2.80-2.77 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.30 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 155.5, 151.4, 148.1, 143.1, 136.9, 136.7, 134.5, 130.9, 130.2, 129.6, 128.8, 128.1, 126.9, 124.0, 123.4, 68.5, 67.9, 54.9, 41.4, 33.7, 21.7, 21.4; IR (ATR, cm⁻¹) 2929, 2858, 1752, 1713, 1531, 1267, 1184, 1161; HRMS calcd for C₂₆H₃₁N₂O₉S [M+H]⁺ 547.1750; Found *m*/*z* 547.1748.



4: (entry 12) A solution of L12 (123 mg, 0.318 mmol), Bu₄NCl (2.9 mg, 0.0106 mmol) and Pd₂(dba)₃ (102 mg, 0.106 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at room temperature until the color of the solution turned to light yellow from purple. Then, **3** (577 mg, 1.06 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added to the catalyst solution via a syringe. The mixture was stirred at room temperature 6 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane) gave **4** (436 mg, 88%, 92%ee) as a white amorphous: $[a]_D$ ²⁷-289.4° (*c* 1.20, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.70 (1H, m), 7.56-7.55 (2H, m), 7.46 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.41 (1H, td, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 7.7 Hz),

5.80-5.79 (2H, m), 5.52-5.50 (1H, m), 5.22-5.20 (1H, m), 5.01-4.95 (1H, m), 4.85-4.81 (1H, m), 3.90-3.84 (2H, m), 3.66-3.64 (1H, m), 2.39-2.37 (4H, m), 1.26-1.21 (6H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 152.1, 149.5, 143.5, 137.1, 134.1, 134.0, 133.4, 129.6, 128.6, 127.0, 123.4, 123.4, 121.9, 120.2, 67.9, 63.7, 43.7, 31.3, 21.8, 21.5; IR (ATR, cm⁻¹) 2973, 1785, 1746, 1471, 1234, 1089, 889, 628; HRMS calcd for C₂₄H₂₇N₂O₆S [M+H]⁺ 471.1590; Found: *m/z* 471.1594. (entry 13) A solution of **L12** (1.6 mg, 0.0041 mmol), Bu₄NCl (0.7 mg, 0.0025 mmol) and Pd₂(dba)₃ (1.3 mg, 0.0014 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was stirred at room temperature until the color of the solution turned to light yellow from purple. Then, **3** (5.0 mg, 0.092 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added to the catalyst solution via a syringe. The mixture was stirred at 0 °C 72 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane) gave **4** (3.3 mg, 77%, 95%ee) as a white amorphous.



70: To a solution of **4** (361 mg, 0.766 mmol) in 2-methyl-2-butene (15 mL) was added Grubbs catalyst, 2nd generation (39 mg, 0.046 mmol). The mixture was stirred at 40 °C overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane) gave **70** (302 mg, 79%) as a colorless oil: $[\alpha]_{D^{27}-239.0^{\circ}(c \ 0.46, CHCl_3);$ 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.67 (1H, m), 7.50-7.36 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.94-5.92 (1H, m), 5.68-5.65 (1H, br), 5.40-5.39 (1H, br), 5.05-5.00 (1H, m), 3.93-3.69 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.22-2.20 (1H, m), 1.71-1.65 (6H, m), 1.24-1.23 (6H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 152.9, 149.1, 143.3, 140.2, 139.5, 137.4, 135.5, 132.6, 129.3, 128.4, 127.0, 122.7, 121.3, 119.0, 67.8, 59.7, 43.2, 30.7, 25.8, 21.7, 21.3, 18.3; IR (ATR, cm⁻¹) 2980, 1532, 1371, 1267, 1013, 750; HRMS calcd for C₂₆H₃₁N₂O₆S [M+H]⁺ 499.1903; Found *m/z* 499.1899.



71a: A solution of **70** (110 mg, 0.212 mmol) in $P(OEt)_3$ (2.0 mL) was stirred at 170 °C for 3 h. The mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash column

chromatography on neutral silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **71a** (77 mg, 78%) as a white solid: $[\alpha]_{D^{27}-121.7^{\circ}}$ (*c* 0.30, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (1H, s), 7.53 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.21-7.15 (2H, m), 7.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.80-6.79 (1H, m), 6.21 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 5.35-5.26 (2H, m), 4.03-4.00 (1H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.84 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.39-1.38 (6H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 143.0, 139.1, 136.6, 131.8, 129.2, 127.1, 127.0, 125.0, 124.6, 124.5, 121.8, 119.9, 109.8, 74.8, 68.4, 63.0, 62.9, 45.3, 32.2, 27.8, 22.1, 21.3; IR (ATR, cm⁻¹) 3348, 2979, 1692, 1247, 1153, 1096; HRMS calcd for C₂₆H₃₁N₂O₄S [M+H]+ 467.2005; Found *m/z* 467.2004.



73: To a solutions of 71a (77 mg, 0.165 mmol) in MeOH (4 mL) and THF (4 mL) was added a solutions of 2M ag. NaOH (4 mL). The mixture was refluxed for 1 h, and then concentration under reduced pressure until THF and MeOH were removed. The residue was acidified with 2M aq. HCl (4 mL) and extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, a crude **72** (56 mg) was obtained as a white solid. To a solutions of the crude **72** (56 mg, 0.132 mmol) in quinoline (1.3 mL) was added copper powder (11 mg, 0.173 mmol). The reaction mixtures were stirred at 190 °C for 3 h. The copper powder was removed by filtration, and then the filtrate was brought to pH 2-3, and extracted with EtOAc. The organic layers were washed with saturated brine, dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on neutral silica gel (30% EtOAc/hexane) gave 73 (34.3 mg, 68%) as a colorless oil: [α]_D ²⁷-101.8° (c 0.21, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15-7.12 (1H, m), 7.04-7.02 (2H, m), 6.85 (1H, s), 6.78-6.77 (1H, m), 6.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.00 (1H, dt, J = 14.6, 4.0 Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 3.01 (1H, dt, J = 16.1, 3.2 Hz), 2.28 (3H, s), 1.83 (3H, s), 1.63 (3H, s); ¹³C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3, 138.3, 137.0, 136.0, 135.4, 128.8, 127.0, 124.3, 123.3, 121.6, 121.3, 117.8, 113.6, 109.3, 59.7, 44.0, 28.3, 25.8, 21.3, 18.6; IR(ATR, cm⁻¹) 3404, 3051, 2938, 1598, 1321, 1152, 744; HRMS calcd for C₂₂H₂₅N₂O₂S [M+H]⁺ 381.1637; Found *m/z* 381.1634.



(-)-Aurantioclavine (1): To a solutions of naphthalene (780 mg, 6.09 mmol) in DME (5 mL) was added a sodium metal (149 mg, 6.48 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. This solution was added dropwise to a solution **73** (26.8 mg, 0.071 mmol) in DME (1.0 mL) a -78 °C until dark blue color persisted. After 15 min, sat. aq. NH₄Cl was added and organic solvents were removed under reduced pressure. The resultant aqueous solutions were extracted with EtOAc and the organic layers were washed with sat. aq. NH₄Cl, dried over MgSO₄. After concentration under reduced pressure and purified by flash column chromatography on amino silica gel (20 - 50% EtOAc/hexane) gave (-)-aurantioclavine (1) (14.3 mg, 90%) as a white solid: $[a]_{p^{27}-29.3^{\circ}}$ (*c* 0.46, CHCl₃) [lit25 $[a]_{p^{27}}-34$ (*c* 1.25, CHCl₃)]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (1H, s), 7.20 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.46 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 4.89 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 3.58-3.54 (1H, m), 3.12-3.00 (3H, m), 1.852 (3H, s), 1.851 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 137.1, 133.2, 127.7, 125.4, 121.5, 120.9, 117.9, 115.8, 109.1, 62.6, 48.9, 31.0, 25.8, 18.3; IR (ATR, cm⁻¹) 3400, 3145, 2933, 2725, 1615, 1440, 1337, 1263, 1158; HRMS calcd for C₁₅H₁₉N₂ [M+H]⁺ 227.1548; Found: *m/z* 227.1574.



80 : To a solution of 71b (200 mg, 0.456 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added DIBAL-H (1 M in hexane, 1.6 ml, 1.6 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. Na/K tartrate and stirred vigorously at r.t. for 1 h. The mixture extracted with EtOAc, washed with brine and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure gave the crude 79 without purification. To a solution of crude 79 in CHCl₃ (20 mL) was added MnO₂ (705 mg, 8.11 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 40 °C for 1 h. After reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and concentration under reduced pressure. The crude material was purification by flash column chromatography on silica gel (30 % EtOAc/hexane) gave 80 (124 mg, 76% : 2 steps) as a white amorphous: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.94 (1H, s), 8.94 (1H, br s), 7.69 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.30-7.28 (3H, m), 7.19 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.90-6.89 (1H, m), 6.06 (1H, br s), 5.79-5.75 (1H, m), 5.16 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 4.11-4.08 (1H, m), 3.65 (1H, td, *J* = 10.2, 5.1 Hz), 3.53-3.49 (2H, m),

2.37 (3H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 180.3, 143.2, 138.4, 137.9, 137.4, 135.4, 131.3, 129.5, 127.0, 126.8, 126.2, 125.2, 120.8, 119.6, 111.2, 63.6, 43.0, 27.6, 21.5; IR (film, cm⁻¹) 3317, 2981, 2918, 2360, 2254, 1649, 1574, 1535, 1460, 1369, 1341, 1278, 1236, 1158, 1092, 1019, 974, 915, 876, 755, 736, 691, 667; HRMS calcd for C₂₁H₂₁N₂O₃S [M+H] + 381.1273; Found *m/z* 381.1272.



81: To a solution of 2-iodo-nitrobenzene (288 mg, 1.16 mmol) in dry THF (3 mL) was added PhMgCl (2 M in toluene, 0.607 ml, 1.22 mmol) at -40 $^{\circ}$ C, and the mixture was stirred at -40 $^{\circ}$ C for 15 min. The red mixture was then added the solution 80 (200 mg, 0.526 mmol) in THF (3 ml) at -40 $^{\circ}$ C and stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with water. and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave 81 (209 mg, 79%) as a pale yellow amorphous: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) & 8.67 (0.5 H, br s), 8.28 (0.5 H, br s), 7.99-7.97 (1H, m), 7.66-7.58 (3H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.28-7.27 (1H, m), 7.20-7.07 (4H, m), 6.85-6.83 (1H, m), 6.49-6.47 (1H, m), 6.07-6.04 (1H, m), 5.82-5.66 (1H, m), 5.13-5.08 (1H, m), 4.74 (0.5 H, d, J=17.2 Hz), 4.63 (0.5 H, d, J = 17.2 Hz), 3.94-3.91 (1H, m), 3.54-3.49 (2H, m), 3.10-3.07 (1H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.37-2.36 (3H, m); ¹³C NMR (126 MHz,CDCl₃) δ 137.6, 134.1, 133.9, 132.3, 129.9, 129.5, 129.3, 129.2, 127.0, 127.0, 125.0, 121.6, 121.5, 119.8, 119.2, 119.0, 110.8, 110.0, 109.9, 65.4, 64.1, 43.5, 28.3, 27.6, 21.4; IR (film, cm⁻¹) 3414, 3027, 2942, 2359, 2339, 1598, 1526, 1445, 1337, 1228, 1156, 1018, 790, 751, 666; HRMS calcd for C₂₇H₂₅N₃O₅S [M]⁺ 503.1515; Found m/z 503.1533.



82: To a solution of 81 (201 mg, 0.40 mmol) in CHCl₃ (20 mL) was added MnO₂ (696 mg, 8.0 mmol) at r.t., and the mixture was stirred at 40 °C for 1 h. After reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and concentration under reduced pressure. The crude material was purification by flash column chromatography on silica gel (40 % EtOAc/hexane) gave <u>82</u> (145 mg, 72%) as a yellow amorphous: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J* = 8.3 Hz),

7.81-7.78 (2H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.28-7.26 (3H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.87-6.87 (1H, m), 6.01 (1H, s), 5.77-5.74 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.71 (1H, d, J = 17.5 Hz), 3.78-3.75 (1H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 2.77-2.73 (1H, m), 2.49-2.46 (1H, m), 2.34 (3H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 184.9, 145.2, 143.1, 138.0, 137.8, 137.5, 136.4, 135.2, 134.7, 130.8, 130.3, 129.4, 128.1, 126.8, 126.3, 125.6, 125.0, 123.1, 121.0, 119.5, 111.1, 63.7, 43.0, 29.3, 21.4; IR (film, cm⁻¹) 3346, 3029, 2946, 2861, 2360, 1633, 1572, 1525, 1446, 1415, 1343, 1273, 1251, 1156, 1061, 1019, 992, 939, 852, 1019, 992, 939, 852, 789, 752, 704, 668; HRMS calcd for C₂₇H₂₄N₃O₅S [M+H]⁺ 502.1437; Found *m*/*z* 502.1454.



85a (R = CO₂/Pr): To a solution of **80** (50 mg, 0.106 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added 'BuOCl (0.018 ml, 0.159 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Concentration under reduced pressure gave the crude material, and used the next reaction without purification. To the solution of the residue in EtOH (2 ml) and CH₂Cl₂ (3 mol) was added HCl (1 M in Et₂O, 0.10 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **85a** (26 mg, 54 %) as a colorless oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, s), 7.51 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.77-5.69 (2H, m), 5.21 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 4.85-4.81 (2H, m), 4.09-4.06 (1H, m), 3.92-3.89 (1H, m), 2.51-2.49 (1H, m), 1.55-1.50 (1H, m), 1.12 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.05 (3H, d, *J* = 6.3 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.5, 167.2, 143.2, 142.0, 137.9, 137.8, 135.1, 129.5, 129.0, 126.9, 126.8, 123.6, 120.4, 109.6, 70.1, 63.2, 59.3, 41.8, 29.7, 21.4, 21.2, 21.1; IR(film, cm⁻¹) 3302, 2987, 2939, 2255, 1740, 1713, 1617, 1601, 1494, 1459, 1405, 1388, 1375, 1330, 1304, 1266, 1215, 1157, 1122, 1038, 986, 943, 914, 874, 807; HRMS calcd for C₂₄H₂₇N₂O₅S [M+H]⁺ 455.1641; Found *m*/z 455.1647.

85b (R = NMe(OMe)): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.18 (1H, s), 7.45 (2H, t, J= 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.15 (2H, t, J= 6.4 Hz), 6.98 (1H, d, J= 7.7 Hz), 6.87 (1H, d, J= 8.0 Hz), 5.89-5.87 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.22 (1H, d, J= 10.5 Hz), 5.06-5.02 (1H, m), 4.25 (1H, t, J= 13.6 Hz), 4.03 (1H, d, J= 15.8 Hz), 3.02 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.48-2.45 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.38-1.34 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 169.0, 143.1, 142.3, 138.5, 137.7, 134.7, 129.5, 128.7, 127.4, 126.8, 123.5, 119.6, 109.5, 63.4, 60.0, 60.0, 57.9, 42.0, 33.5, 31.2, 21.4; IR(film, cm⁻¹); 3257, 2942, 2865, 2822, 2362, 1729, 1658, 1458, 1330, 1247, 1158, 984, 868, 816, 745, 662, 605, 544, 522, 509,

507; HRMS calcd for $C_{23}H_{26}N_3O_5S$ [M+H]+ 456.1593; Found m/z 456.1608.

85c (R = CH(NO₂)-C₆H₄NH₂): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.01 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.91 (1H, s), 7.56-7.50 (4H, m), 7.29-7.28 (3H, m), 7.19 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.91 (1H, s), 6.79 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.17-6.11 (1H, m), 5.74 (1H, s), 5.18 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 5.00 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 4.03-3.99 (2H, m), 2.68 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 2.38 (3H, s), 1.91-1.85 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 194.5, 174.3, 146.7, 143.3, 141.4, 141.2, 137.6, 134.9, 133.0, 132.8, 131.0, 129.8, 129.6, 127.2, 126.9, 124.5, 124.3, 124.0, 118.8, 109.5, 66.6, 31.4, 21.5, 14.1; IR(film, cm⁻¹); 2979, 2913, 2358, 2339, 1743, 1716, 1541, 1233, 1087, 965, 914, 744; HRMS calcd for C₂₇H₂₄N₃O₆S [M+H]⁺ 518.1386; Found *m/z* 518.1381.



92: To a solution of **85c** (12.2 mg, 0.0244 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added ^{*t*}BuOCl (4.1 µl, 0.037 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Concentration under reduced pressure gave the crude material, used the next reaction without purification. To the solution of residue in EtOH (2 ml) was added conc. HCl (1 μ l), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Iron (6.8 mg, 0.122 mmol) and water (0.50 ml) were added to the solution, and the mixture was refluxed for 3 h. After reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and concentration under reduced pressure. The residue was purification by flash column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane) gave 92 (5.4 mg, 47%) as a colorless oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.67 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.35-7.29 (2H, m), 7.11-7.10 (4H, m), 6.09 (1H, s), 5.90-5.84 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.76 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.14 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 3.39 $(1H, d, J = 15.8 \text{ Hz}), 2.31 (3H, s); {}^{13}\text{C} \text{ NMR} (126 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 143.2, 137.8, 134.9, 134.2, 133.7,$ 132.1, 131.1, 129.5, 128.4, 127.8, 127.0, 124.5, 124.1, 123.3, 123.0, 119.6, 116.7, 116.4, 115.2, 115.1, 112.9, 64.1, 43.1, 31.2, 21.4; IR(film, cm⁻¹) 3219, 3153, 3080, 2936, 2855, 2348, 1716, 1590, 1493, 1427, 1409, 1377, 1339, 1283, 1157, 1050, 1015, 795, 749, 706, 665; HRMS calcd for C₂₇H₂₃N₃O₃S [M]+ 469.1460; Found *m/z* 469.1458.



60

90: To a solution of **85c** (30 mg, 0.060 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added ^tBuOCl (10 l, 0.090 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. Concentration under reduced pressure gave the crude material, used the next reaction without purification. To the solution of residue in EtOH (4 ml) was added conc. HCl (1 μ l), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was then guenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (40% EtOAc/hexane) gave **90** (31.9 mg, 98 %) as a white amorphous: ¹H-NMR (CDCl₃) & 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.45 (3H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.22-7.16 (4H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.97-5.91 (1H, m), 5.73 (1H, s), 5.09 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.90 (1H, d, J = 17.2 Hz), 4.33-4.29 (2H, m), 4.10 (3H, td, J = 13.1, 5.7 Hz), 2.72-2.70 (1H, m), 2.37 (3H, s), 1.24 (3H, dd, J = 14.5, 7.3 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 194.1, 178.1, 155.6, 147.8, 143.2, 139.0, 137.8, 134.7, 131.9, 131.5, 131.3, 130.0, 129.5, 126.9, 125.2, 124.4, 119.9, 118.2, 68.3, 66.4, 63.8, 41.5, 29.7, 21.4, 13.7; IR(film, cm⁻¹) 3028, 2938, 2858, 1714, 1695, 1612, 1573, 1532, 1475, 1434, 1342, 1299, 1245, 1224, 1157, 1012, 882, 845, 813, 749, 706, 690, 662; HRMS calcd for C₂₉H₂₇N₃O₆S [M]⁺ 545.1621; Found: *m/z* 545.1628.



91: To a solution of **90** (50 mg, 0.092 mmol) in EtOH (6 mL) and water (1.5 ml) was added iron (112 mg, 0.50 mmol) and NH₄Cl (112 mg, 0.50 mmol). The mixture was refluxed for 2 h. The reaction mixture was then quenched with water, extracted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (50% EtOAc/hexane) gave **91** (17.8 mg, 38 %) and **86** (7.6 mg, 19 %) as a white amorphous (**91**): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.71 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.50-7.46 (3H, m), 7.30-7.27 (3H, m), 7.14 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.06-7.03 (2H, m), 6.74-6.67 (1H, m), 5.75 (1H, s), 5.35 (1H, d, J= 10.6 Hz), 5.21 (1H, d, J= 17.2 Hz), 3.89-3.86 (1H, m), 3.46-3.44 (1H, m), 2.42-2.33 (5H, m), 1.72 (1H, t, J= 12.6 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 195.6, 171.4, 153.4, 143.2, 140.6, 137.7, 135.8, 131.0, 129.5, 129.2, 126.9, 124.8, 123.8, 123.1, 118.1, 117.8, 116.8, 64.5, 60.4, 34.1, 29.7, 21.4; IR (film, cm⁻¹) 3150, 3086, 3040, 2960, 2923, 2857, 2365, 2254, 1702, 1630, 1607, 1570, 1476, 1431, 1285, 1325, 126.6, 1232, 1156, 1087, 1019, 990, 910, 875, 813, 741, 668; HRMS calcd for C₂₇H₂₄N₃O₃S [M+H]⁺ 470.1538; Found *m/z* 470.1545.

86: ¹H-NMR (CDCl₃) & 8.62 (1H, s), 7.54 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.17 (3H, t, *J* = 8.3 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.82-5.74 (2H, m), 5.31 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.76 (1H, t, *J* = 8.7

Hz), 4.20-4.17 (1H, m), 3.55-3.50 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.17-2.15 (1H, m), 1.49-1.44 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.7, 143.2, 140.9, 137.9, 136.9, 134.9, 129.7, 128.3, 127.8, 127.0, 126.9, 122.6, 120.4, 109.3, 63.0, 46.1, 44.6, 28.5, 21.4, IR (film, cm⁻¹) 3300, 2946, 2863, 2359, 2342, 2252, 1705, 1617, 1494, 1460, 1404, 1327, 1249, 1196, 1155, 1014, 970, 946, 908, 855, 809, 781, 727, 710, 659; HRMS calcd for C₂₀H₂₀N₂O₃S [M]⁺ 368.1195; Found *m/z* 368.1195.



93a, b: To a solution of **91** (38.5 mg, 0.071 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added Boc₂O (36 mg, 0.164 mmol), DMAP (10 mg, 0.082 mmol) and $PrNEt_2$ (0.028 ml, 0.164 mmol) at room temperature. This mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (30% EtOAc/hexane) gave the mixture of **93a, b** (40.3 mg, 86 %) as a yellow oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.78 (1H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 7.40-7.33 (4H, m), 7.16-7.13 (4H, m), 6.59-6.57 (1H, m), 5.78-5.74 (1H, m), 5.30-5.28 (1H, m), 5.10-5.07 (1H, m), 3.69-3.67 (1H, m), 3.32-3.29 (1H, m), 2.55-2.53 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.78-1.76 (1H, m), 1.62 (9H, s); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 199.339, 174.501, 166.565, 149.0, 148.4, 148.1, 143.2, 143.2, 141.6, 139.7, 137.8, 136.2, 135.4, 135.0, 129.6, 129.4, 129.1, 128.4, 126.9, 126.8, 126.6, 126.2, 126.1, 125.9, 124.7, 120.3, 116.0, 114.5, 84.9; IR (film, cm⁻¹) 3337, 2955, 2867, 2816, 2360, 2254, 1725, 1616, 1586, 1555, 1494, 1443, 1378, 1324, 1303, 1243, 1184, 1155, 1089, 1036, 1012, 983, 941, 905, 884, 844, 811, 729, 708, 663; HRMS calcd for C₃₂H₃₂N₃O₅S [M+H]⁺ 570.2063; Found *m/z* 570.2054.



94: To a solution of **93a**, **b** (40.3 mg, 0.078 mmol) in MeOH (5 mL) was added NaBH₄ (14.8 mg, 0.39 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was then quenched with sat. aq. NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with water. and brine, dried over Na₂SO₄. After concentration under reduced pressure, purification by flash column chromatography on silica gel (20% EtOAc/hexane) gave **94** (6.6 mg, 15 %) as a colorless oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.57 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.30-7.29 (2H, m), 7.19 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.08 (1H, t,

J = 7.6 Hz), 7.01 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.80-6.78 (2H, m), 6.74-6.73 (1H, m), 6.69-6.68 (1H, m), 6.09-6.06 (1H, m), 5.84 (1H, s), 5.49 (1H, dd, J = 10.7, 3.0 Hz), 5.16 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.09 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.98 (1H, s), 4.12-4.11 (1H, m), 3.78-3.75 (1H, m), 2.94 (1H, br s), 2.53-2.50 (1H, m), 2.38 (4H, s), 1.83-1.81 (1H, m), 0.90-0.84 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.0, 138.8, 138.1, 129.7, 129.5, 129.3, 129.1, 128.1, 127.4, 127.0, 126.8, 125.0, 121.6, 119.4, 117.2, 113.8, 113.4, 83.0, 79.1, 70.4, 63.8, 63.1, 41.4, 34.5, 28.4, 21.5; IR(film, cm⁻¹) 3362, 3024, 2938, 2865, 1713, 1684, 1587, 1529, 1476, 1459, 1370, 1336, 1159, 1014, 754, 662; HRMS calcd for C₃₂H₃₅N₃O₅S [M]⁺ 573.2297; Found *m/z* 573.2309.

参考文献

- Zhang, Z-J.; Yang, J.; He, J.; Wu, X-D.; Shao, L-D.; Li, Y.; Huang, S-X.; Li, R-T.; Zhao, Q-S. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 6490.
- (a) Kamarajan, P.; Sekar, N.; Mathuram, V.; Govindasamy, S. *Biochem. Int.* 1991, *25*, 491. (b) Jagetia, G. C.; Baliga, M. S. *Phytother. Res.* 2006, *20*, 103. (c) Yonekura-Sakakibara, K.; Saito, K. *Nat. Prod. Rep.* 2009, *26*, 1466. (d) Cai, X. H.; Bao, M. F.; Zhang, Y.; Zeng, C. X.; Liu, Y. P.; Luo, X. D. *Org. Lett.* 2011, *13*, 3568.
- 3. Chung, H. S.; Hon, P. M.; Lin, G.; But, P. P.; Domg, H. Planta Med. 2003, 69, 914.
- Kozlovskii, A. G.; Solov'eva, T. F.; Sakharovskii, V. G.; Adanin, V. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1981, 260, 230.
- (a) May, J. A.; Zeidan, R. K.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 1203. (b) May, J. A.;
 Stoltz, B. *Tetrahedron* 2006, 62, 5262. (c) Lin, H-C.; Chiou, G.; Chooi, Y-H.; McMahon, T. C.;
 Xu, W.; Garg, N. K.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54. 3004. (d) Han, S-J.; Vogt, F.;
 May, J. A.; Krishnan, S.; Gatti, M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. J. Org. Chem. 2015, 80, 5284.
- (a) Harrington, P. J.; Hegedus, L. S.; McDaniel, K. F. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 4335. (b) Yokoyama, Y.; Matsumoto, T.; Murakami, Y. J. Org. Chem. 1995, 60, 1486. (c) Shinohara, H.; Fukuda, T.; Iwao, M. Tetrahedron 1999, 55, 10989. (e) Yokoyama, Y.; Hikawa, H.; Mitsuhashi, M.; Uyama, A.; Hiroki, Y.; Murakami, Y. Eur. J. Org. Chem. 2004, 1244. (f) Ku, J.-M.; Jeong, B.-S.; Jew, S.-s.; Park, H.-g. J. Org. Chem. 2007, 72, 8115. (g) Xu, Z.; Li, Q.; Zhang, L.; Jia, Y. J. Org. Chem. 2009, 74, 6859. (h) Liu, Q.; Li, Q.; Ma, Y.; Jia, Y. Org. Lett. 2013, 15, 4528.
- 7. (a) Yamada, F.; Makita, Y.; Suzuki, T.; Somei, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, *33*, 2162. (b) Hegedus, L. S.; Toro, J. L.; Miles, W. H.; Harrington, P. J. *J. Org. Chem.* 1987, *52*, 3319. (c) Somei, M.; Yamada, F. *Heterocycles* 2007, *74*, 943. (d) Yamada, K.; Namerikawa, Y.; Haruyama, T.; Miwa, Y.; Yanada, R.; Ishikura, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 5752.
- (a) Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13745.
 (b) Behenna, D. C.; Krishnan, S.; Stoltz, B. M. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 2152.
- 9. Brak K.; Ellman J. A. Org. Lett. 2010, 12, 2004.
- 10. Xu, Z.; Hu, W.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jia, Y. J. Org. Chem. 2010, 75, 7626.

- 注)本研究を報告後、Yang らが Ir 触媒を用いた分子内アリル位アミノ化反応¹¹、そして Cho らが 分子内 Fischer インドール合成¹²によりそれぞれ(-)-aurantioclavine の不斉全合成を達成して いる。
- 11. Lei, T.; Zhang, H.; Yang, Y-R. Tetrahedron Lett. 2015, 56, 5933.
- 12. Park, J.; Kim, D-H.; Das, T.; Cho, C-G. Org. Lett. 2016, A.S.A.P.
- Numata, A.; Takahashi, C.; Ito, Y.; Takada, T.; Kawai, K.; Usami, Y.; Matsumura, E.; Imachi, M.; Ito, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2355.
- (a) Jadulco, R.; Edrada, R.A.; Ebel, R.; Berg, A.; Schaumann, K.; Wray, V.; Steube, K.; Proksch, P. J. Nat. Prod. 2004, 67, 78. (b) Hayashi, H.; Matsumoto, H.; Akiyama, K. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2004, 68, 753. (c) Dalsgaard, P. W.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Frisvad, J. C.; Christophersen, C. J. Nat. Prod. 2005, 68, 258.
- 15. Yang, J.; Wu, H.; Shen, L.; Qin, Y. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13794.
- 16. Seo, J. H.; Liu, P.; Weinreb, S. M. J.Org. Chem. 2010, 75, 2667.
- 17. Belmar, J.; Funk, R. L. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 16941.
- 18. Zuo, Z.; Xie, W.; Ma, D. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 13226.
- 19. Zuo, Z.; Ma, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 12008.
- 20. Ishida, T., Takemoto, Y. Tetrahedron 2013, 69, 4517.
- 21. Ishida, T., Ikota, H., Kurahashi, K., Tsukano, C., Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10204.
- 22. Dai, W.-M; Lai, K. W. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9377.
- 23. Trost, B. M.; Krische, M. J.; Radinov, R.; Zanoni, G. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6297.
- 24. (a) He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; You, S.-L. Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 1496. (b) Ye, K.-Y.; He, H.; Liu, W.-B.; Dai, L.-X.; Helmchen, G.; You, S.-L. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 19006.
- 25. (a) Shi, C.; Ojima, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8563. (b) Lin, C.-F.; Ojima, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6240.
- 26. (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116 4089. (b) Burckhardt, U.; Baumann, M.; Togni, A. Tetrahedron Asymmetry 1997, 8, 155. (c) Trost, B. M.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4545.
- 27. Olszewska, B.; Kryczka, B.; Zawisza, A. Tetrahedron 2013, 69, 9551.
- 28. Zenner, J. M. Larock, R. C. J. Org. Chem. 1999, 64, 7312.
- 29. Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. Org. Lett. 2002, 4, 1939.
- 30. (a) Albrecht, R; Heindl, J; Loge, O. *Eur. J. Med. Chem.* 1985, *20*, 57. (b) Sundberg, R. J. *J. Org. Chem.* 1965, *30*, 3604. (c) Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* 1965, 4831.
- (a) Snyder, H. R.; Beilfuss, H. R. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4921. (b) Abramovitch, R. A.;
 Kress, A. O.; Pillay, K. S.; Thompson, W. M. J. Org. Chem. 1985, 50, 2066.
- 32. Cox, R. Nat. Prod. Rep. 2014, 31, 1405.
- 33. (a) Bergman, J.; Koch, E.; Pelcman, B. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3945. (b) Gilbert, E. J.;

Ziller, J. W.; Van Vranken, D. L. Tetrahedron 1997, 53, 16553.

34. Okada, M.; Sato I.; Cho, S. J.; Dubnau, D.; Sakagami, Y. Tetrahedron 2006, 62, 8907.

- 35. (a) Hills, I. D.; Fu, G. C. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 3921. (b) Shaw, S. A.; Aleman, P.;
 Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 925.
- 36. (a) Finch, N.; Taylor, W. I. J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 3871. (b) Shave, J., Jr.; Zinnes, H. J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 1320. (c) Van Tamelen, E. E.; Yardley, J. P.; Miyano, M.; Hinshaw, W. B., Jr. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 7333. (d) Hollinshead, S. P.; Grubisha, D. S.; Bennett, D. W.; Cook, J. M. Heterocycles 1989, 29, 529. (e) Martin, S. F.; Mortimore, M. Tetrahedron Lett. 1990, 68, 8003. (f) Martin S. F.; Benage B.; Geraci L. S.; Hunter J. E.; Mortimore M. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 6161. (g) Pellegrini, C.; Weber, M.; Borschberg, H. J. Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 1979. (h) Stahl, R.; Borschberg, H. –J.; Acklin, P. Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1361. (i) Martin, S. F.; Clark, C. W.; Ito, M.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9840. (j) Pellegrini C.; Weber M.; Borschberg H. J. Helvetica chmica acta 1996, 79, 151. (k) Yu P.; Cook J. M. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8799. (l) Hart D. J.; Magomedov N. A. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 5429. (m) Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8003. (n) Hart D. J.; Magomedov N. A. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5892. (o) Hart D. J.; Oba G. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 7069. (p) Barbosa Y. A. O.; Hart D. J.; Magomedov N. A. Tetrahedron 2006, 62, 8748. (q) Efremov I. V.; Vajdos F. F.; Borzilleri K. A.; Capetta S.; Chen H.; Dorff P. H.; Dutra J. K.; Goldstein S. W.; Mansour M.; McColl A.; Noell S.; Oborski C. E.; O'Connell T. N.; O'Sullivan T. J.; Pandit J.; Wang H.; Wei B. Withka J. M. J. Med. Chem. 2012, 55, 9069.
- 37. (a) Finch, N.; Gemenden, C. W.; Hsu, I. H. -C.; Taylor, W. I. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1520. (b) Finch, N.; Gemenden, C. W.; Hsu, I. H. -C.; Kerr, A.; Shim, G. A.; Taylor, W. I. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 2229.
- (a) Esmond, R. W.; Le Quesne, P. W. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7117. (b) Takayama, H.; Masubuchi, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. Tetrahedron 1989, 45, 1327. (c) Takayama, H.; Kitajima, M.; Ogata, K.; Sakai, S. J. Org. Chem. 1992, 57, 4583. (d) Peterson, A. C.; Cook, J. M. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2651. (e) Peterson, A. C.; Cook, J. M. J. Org. Chem. 1995, 60, 120. (f) Wearing, X. Z.; Cook, J. M. Org. Lett. 2002, 4, 4237.
- 39. Poriel C.; Lachia M.; Wilson C.; Davies J. R.; Moody C. J. J. Org. Chem. 2007, 72, 2978.
- Edmondson S.; Danishefsky S. J.; Sepp-Lorenzino L.; Rosen N. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 2147.
- 41. (a) Davis, F. A.; Towson, J. C.; Vashi, D. B.; ThimmaReddy, R.; McCauley, J. P., Jr.; Harakal, M. E.; Gosciniak, D. J. *J. Org. Chem.* 1990, *55*, 1254. (b) Grubbs, A. W.; Artman, G. D.; Tsukamoto, S.; Williams, R. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, *46*, 2257. (c) He, F.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 6417.
- 42. Movassaghi, M.; Schmidt, M. A.; Ashenhurt, J. A. Org. Lett. 2008, 10, 4009.
- 43. Sun, M.; Hao, X-Y.; Liu, S.; Hao, X-J. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 692.
- 44. Lachia M.; Poriel C.; Slawin A. M. Z.; Moody C. J. Chem. Comm. 2007, 286.

- 45. Trost B. M.; Zhang Y. Chem. Eur. J. 2011, 17, 2916.
- 46. Voute N.; Philp D.; Slawin A. M. Z.; Westwood N. J. Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 442.
- 47. Han, S-J.; Vogt, F.; May, J. A.; Krishnan, S.; Gatti, M.; Virgil, S. C.; Stoltz, B.M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 528.

第三章 Pd 触媒によるC-H官能基化を利用したテトラヒドロ-2*H*-フルオレンおよび ベンゾシクロブテン合成法の開発

第一節 テトラヒドロ-2H-フルオレンおよびベンゾシクロブテン合成法の現状

3-1-1. テトラヒドロ-2Hフルオレンの合成法およびその現状

テトラヒドロフルオレンは、ベンゼン環、シクロペンタンおよびシクロヘキセンが縮環した三環 性骨格である。本骨格はシクロヘキセン環に含まれる二重結合の位置の違いにより、3,4,4a,9-テト ラヒドロ-2H-フルオレン、2,3,5a,9a-テトラヒドロ-1H-フルオレン、2,3,5a,9a-テトラヒドロ-1H-フルオレンといった三種類の異性体に分類できる(Figure 8)。その中でも、C1 と C9a の間に二重結 合を有するテトラヒドロ-2H-フルオレンは二重結合を足がかりにした官能基導入により、他のテト ラヒドロ-1H-フルオレンからは合成できない誘導体へと変換可能と予想される。変換した誘導体は benzohopane^{1a,b} や aethioside^{1c}、pelorol^{1d}を含む多環性テルペノイド化合物の部分構造となり、テ トラヒドロ-2H-フルオレンはビルディングブロックとして有用となりうる。



Figure 8. Natural products containing a hexahydrofluorene core, and tetrahydrofluorene.

テトラヒドロ-1*H*フルオレンの合成法の一例について Scheme 69 に示す。2005 年に Teo らは InCl₃-(*S*)-BINOL 存在下 3-ビニル-1*H*インデンと 2-ブロモアクリルアルデヒドの不斉 Diels-Alder 反応を報告した。本反応は、エナンチオ選択的に進行し、不斉収率 98%でテトラヒドロ-1*H*フルオ レンを与えた ^{2a}。さらに、2008 年に Yu らはこの反応を鍵反応として、fluostatin E の全合成を検 討した (Scheme 70) ^{2b, c}。2-ブロモアクロレインの代わりにキノン誘導体を用いた不斉 Diels-Alder 反応により、不斉収率 65%と中程度ながら fluostatin E の四環性骨格を一挙に構築した。


72%, 98%ee

Scheme 69. Enantioselective Diels-Alder reaction (Teo's work).



Scheme 70. Enantioselective Diels-Alder reaction (Yu's work).

C-H 官能基化を用いたテトラヒドロ-1*H*-フルオレンの合成例として、Willis らの報告がある^{2d, e}。 エノールトリフラートを Pd 触媒存在下 dppp とトリブチルアミンを添加して加熱撹拌したところ、 C(sp²)-H 官能基化が進行し、良好な収率でテトラヒドロ-1*H*-フルオレンを与えた(Scheme 71)。



Scheme 71. Synthesis of tetrahydro-1H-fluorene based on C(sp²)-H functionalization.

一方、テトラヒドロ-2H-フルオレンの合成法は、Friedel-Crafts 型反応と続く脱水、転位反応を 組み合わせた方法 (Scheme 72)^{2f,g}や Diels-Alder 反応(Scheme 73)^{2h}などごく数例しか報告されて いない。この後者の反応は高圧条件を必要とし、また、前者の反応は強酸を用いるため初期に生成 すると予想されるテトラヒドロ-2H-フルオレンは容易にテトラヒドロ-1H-フルオレンに異性化する ため、一工程ではテトラヒドロ-2H-フルオレンを合成できない問題がある。以上のように、汎用性 が高く、温和な反応条件によるテトラヒドロ-2H-フルオレンの選択的合成法は、C-H 官能基化も含 めてこれまで確立られておらず、またテトラヒドロ-2H-フルオレンのビルディングブロックとして の有用性も十分に検討されていなかった。



Scheme 72. Synthesis of tetrahydro-2H-fluorene.



Scheme 73. Synthesis of tetrahydro-2*H*-fluorene.

3-1-2. ベンゾシクロブテンの合成法およびその現状

ベンゾシクロブテンはベンゼン環とシクロブテンが縮環した構造で、キノジメタンと等価体であ るため有用な合成中間体である。また、ベンゾシクロブテン骨格を持つ天然物も単離されている。 例えば、scillascillin³、muscomosin⁴、phyllostoxin⁵、dyshomoerythrine^{6a}、benzosceptrin^{7a}類な どが該当する(Figure 9)。生物活性としては、phyllostoxinはセイヨウトゲアザミに対する殺草作用⁵、 dyshomoerythrineは*Luculia cuprima*(オーストラリアクロバエ)の幼虫に対する殺虫効果(LD₅₀: 22±5 ppm)^{6b}、そしてbenzosceptrinはヒトロ腔癌由来細胞であるKB細胞に対する抗腫瘍効果^{7b}を示 すことが報告されている。さらに、2015年にFDAで承認された慢性心不全治療薬であるIvabradine[®] もベンゾシクロブテン骨格を有しており、医薬品の新たなファーマコフォアとして活用される可能 性を秘めている。



Figure 9. Natural products containing a benzocyclobutene core.

ベンゾシクロブテンの合成法について下記に記す。ベンゾシクロブテンの代表的な合成法として、 ベンザインを反応中間体とした[2+2]環化付加反応⁸がある。2009 年に Hsung らは、2-トリメチル シリルフェニルトリフラートを原料に用いた同反応について報告している^{8b}。すなわち、本基質に フッ化セシウムを作用させると系中にベンザインが生成する。このベンザインとエナミドとの間で [2+2]環化付加反応が進行し、目的物のベンゾシクロブテンが 87%収率で得られた(Scheme 74)⁹。 [2+2]環化付加反応以外での合成例としては、2007 年に Cho らが報告したアジド付加を伴う分子内 環化反応がある(Scheme 75)。本反応は臭化アリールの代わりにヨウ化アリールを用いることで、環 化体の収率が 59%から 73%へと向上した。



87%

Scheme 74. Synthesis of benzocyclobutene via enamide-benzyne-[2 + 2] cycloaddition.



73%

Scheme 75. Synthesis of benzocyclobutene via Pd-catalyzed cyclization.

Pd 触媒を用いた分子内 C-H 官能基化によるベンゾシクロブテン骨格の合成例については、第一章 第三節の Scheme 23 で示したように、2003 年に Baudoin らはオルト位に置換基を有するブロモベ ンゼンを原料にして、末端メチル基の C(sp3)-H 官能基化によりベンゾシクロブテンを良好な収率で 合成した¹⁰。さらに 2010 年に Martin らはオルト位にアルデヒドとメチル基を併せ持つ基質を用い て反応を検討したところ、メチル基の C(sp³)-H 活性化ではなくアルデヒドへの C(sp²)-H 官能基化 が優先的に進行することを報告している (Scheme 76)¹¹。ただし、これら反応ではベンジル部位の 立体的嵩高さが必要であると推測されるが、R²やR³が無置換である基質での反応については言及さ れていない。



Scheme 76. Synthesis of benzocyclobutenone using C(sp²)-H functionalization.

一方、分子間反応での C-H 官能基化によるベンゾシクロブテンの合成例としては Catellani らの 報告がある。Catellani はヨードもしくはブロモベンゼンとノルボルネンを、Pd 触媒と炭酸カリウ ム存在下加熱処理して、ベンゾシクロブテン誘導体を最高 94%の収率で合成している (Scheme 77) 12。しかし、本反応のような縮環型のベンゾシクロブテンの合成法では、分子内反応よりも基質適用 範囲が狭いという問題点がある。



X = I. Br

Scheme 77. Synthesis of benzocyclobutene using $C(sp^2)$ -H functionalization.

このように有機反応の合成中間体、および生理活性物質のビルディングブロックという双方で魅 力的なベンゾシクロブテン誘導体の合成法は、効率および基質適用範囲の面で改良の余地がある。

Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したテトラヒドロ-2H-フルオレン合成法の 第二節 開発とその応用

3-2-1. 本研究の目的と合成戦略

第一章第三節で述べたように当研究室でのこれまでの知見を考慮すると(Scheme 26)、有用なビル ディングブロックであるテトラヒドロ-2H-フルオレンおよびベンゾシクロブテンは、C(sp³)-H 官能 基化と C(sp2)-H 官能基化を制御して同一の原料から合成可能であると予想された。すなわち、エノ ールトリフラート7を原料にして、ベンジル位 C(sp3)-H 官能基化できれば、六員環パラダサイクル を経由してテトラヒドロ-2H-フルオレンが得られる(Scheme 78)。一方、芳香環上の C(sp²)-H 官能 基化が進行すれば、ベンゾシクロブテンが得られる。本アイデアの実現のために、(i) オキシインド ール合成で原料に用いたカルバミン酸クロリド中の sp²窒素を本反応相当部で sp³炭素に変えて検討 する点が重要である。これにより、テトラヒドロ-2Hフルオレンに加えて、よりひずみの大きいベ ンゾシクロブテンを合成可能とする。次に、(ii) 芳香環上および sp³炭素上の置換基、および (iii) 配 位子、添加物を詳細に検討することで、反応の選択性の要因を明らかにする。

以上の(i)~(iii)の検討により、テトラヒドロ-2Hフルオレンおよびベンゾシクロブテンを C-H 官 能基化により合成する方法を開発した。さらに、前者については、そのビルディングブロックとし ての有用性を示すために、benzohopaneの右側フラグメントの合成へと展開した。以下に、これら 2つの反応の詳細について述べる。



Scheme 78. Pd(0)-catalyzed benzylic C(sp³)-H activation for synthesis of oxindoles, tetrahydro-2*H*-fluorene and benzocyclobutene.

<u>3-2-2. Pd 触媒とリガンドの最適化検討</u>

最初に、benzohopane 合成を視野に入れて、オルト位に2つのメチル基を有するエノールトリフ ラート 7a を用いて C(sp³)-H 官能基化が進行するか検討した(Table 5)。なお、本基質 7a では、競合 的に反応しうる C(sp²)-H 結合が芳香環上にないため、副生成物としてのベンゾシクロブテンは生じ ない。すでに報告されていたオキシインドール合成の知見をもとに、10 mol%の Pd(PPh₃)₄存在下、 1.2 当量の炭酸セシウムと 0.30 当量のピバル酸を加えて DMF 中 140℃で 3 時間加熱撹拌したとこ ろ、C(sp³)-H 官能基化が進行して目的物のテトラヒドロ-2*H*フルオレン 8a が単一生成物として 69% 収率で得られた(entry 1)。次に、パラジウム源について検討した。Pd(OAc)₂や Pd₂(dba)₃にトリフ ェニルホスフィンを添加した条件では、entry 1 と同定度の収率だったものの、Pd(TFA)₂にトリフ エニルホスフィンを加えた条件では収率が 83%まで向上した(entries 2-4)。リガンドについて検討 したところ、Cy₃P や Ad₂PBu、tBu₃P といった C(sp³)-H 官能基化によるオキシインドール合成 ^{13,14} の際に有効であったホスフィンリガンドを用いると、収率が低減した(entries 5-7)。これは嵩高いホ スフィン配位子を用いると、ベンジル位 C(sp³)-H 結合が CMD 機構(後述)で切断される際に混み入 った遷移状態を形成し、PPh₃に比べて不利になったためと考察した。

C	H DTf Me 7a	Pd source (10 Ligand (20 r Cs ₂ CO ₃ (1. PivOH (0.3 DMF, 140 °	0 mol%) nol%) 2 eq) 3 eq) C, 3h	Me 8a	+ // Me 8a'
	ontry	Pd source	ligand	viold	82.82
	entry	Fu source	liyanu	yielu	00.00
	1	Pd(PPh ₃) ₄		69%	1:0
	2	Pd(OAc) ₂	PPh_3	64%	1:0.28
	3	Pd ₂ (dba) ₃	PPh_3	60%	1:0
	4	Pd(TFA) ₂	PPh_3	83%	1:0
	5	Pd(TFA) ₂	Cy ₃ P	35%	1:0
	6	Pd(TFA) ₂	Ad ₂ PBu	29%	1:0
	7	Pd(TFA) ₂	P ^t Bu ₃	29%	1:0

Table 5. Investigation of Pd sources and ligands.

3-2-3. 添加物と温度、塩基の最適化検討

次に、添加物と温度について検討した(**Table 6**)。温度を 140 ℃から 100 ℃まで下げたところ、 収率が 93%に向上した(entry 2)。Scheme 26 で示した C(sp³)-H 官能基化によるオキシインドール 合成での反応温度は 120 ℃であったことから、本反応はより低温で C(sp³)-H 結合の切断とパラダ サイクルの形成が起きることを示唆している。この結果は、エノールトリフラートとジメチルフェ ニル基がよりフレキシビリティの高い sp³ 炭素を介して結合しているため、酸化的付加して生じた Pd 錯体の活性中心がベンジル位の C(sp³)-H 結合により近付きやすいためと推測される。

温度を 140 ℃から 100 ℃まで下げたところ、収率が 93%に向上した(entry 2)。Scheme 26 で示 した C(sp³)-H 官能基化によるオキシインドール合成での反応温度は 120 ℃であったことから、本 反応はより低温で C(sp³)-H 結合の切断とパラダサイクルの形成が起きることを示唆している。この 結果は、エノールトリフラートとジメチルフェニル基がよりフレキシビリティの高い sp³炭素を介し て結合しているため、酸化的付加して生じた Pd 錯体の活性中心がベンジル位の C(sp³)-H 結合によ り近付きやすいためと推測される。

カルボン酸の添加についても検討した。ピバル酸を添加しない条件で C(sp³)-H 官能基化を試みた ところ、反応は全く進行しなかった(entry 3)。一方で、ピバル酸から 1-AdCO₂H に添加物を変更し たところ、98%の収率で目的物を得た(entry 4)。さらに反応温度を 80 °Cに下げたところ、定量的に 8a が得られた(entry 5)。本反応にカルボン酸の添加が必須であることは、Fagnou らによって報告 されている協奏的メタル化-脱プロトン機構[concerted metalation deprotonation (CMD)機構]で C(sp³)-H 官能基化が進行していることを示唆している ¹⁵

Table 6. Investigation of additives and temperature.

	H DTf M	Pd(TFA) PPh ₃ (base additiv e DMF,	2 (10 mol%) 20 mol%) (1.2 eq) e (0.3 eq) temp., 3h) + Me (Me
	7a			8a		8a'
-	entry	base	additive	temp. (°C)	yield	8a:8a'
-	1	Cs ₂ CO ₃	PivOH	140	83%	1:0
	2	Cs_2CO_3	PivOH	100	93%	1:0
	3	Cs_2CO_3	none	100	0%*	1:0
	4	Cs ₂ CO ₃	1-AdCOOH	100	98%	1:0
	5	Cs_2CO_3	1-AdCOOH	80	quant.	1:0
	6	Na ₂ CO ₃	PivOH	100	10%	1:0
	7	K ₂ CO ₃	PivOH	100	42%	1:0
	8	Et ₃ N	PivOH	100	4%	1:0
	9	KOAc	PivOH	100	78%	1:0

*No reaction.

続いて塩基の最適化を試みた。炭酸セシウムの代わりに炭酸ナトリウムや炭酸カリウムを用いた ところ、収率が大幅に低減した(entries 6 and 7)。また、トリエチルアミンを用いた場合では目的物 をほとんど与えなかった(entry 8)。酢酸カリウムを使用した場合、78%の収率で 8a を得たが炭酸セ シウムの 93%収率には及ばなかった(entry 9)。140 ℃で塩基の条件検討を実施した際は生成物の異 性化により 8a'が¹H NMR で観測されたが、100 ℃ではそのような異性化を生じずに 8a のみを得た。 以上の結果から、10 mol%の Pd(TFA)₂、20 mol%の PPh₃、1.2 当量の炭酸セシウム、30 mol%の 1-AdCO₂H をそれぞれ DMF 溶媒中に添加し、80 ℃で3時間撹拌する条件を最適条件として定めた。

3-2-4. 基質適用範囲の検討

3・2・3.で見出した最適条件を用いて、テトラヒドロ・2Hフルオレンの基質適用範囲を検討した (Table 7)。フッ素原子やトリフルオロメチル基などの電子求引基や、アルキル基やメトキシ基など の電子供与基を有する基質 7b~f に対し、最適条件で C(sp³)-H 官能基化を試みたところ、目的物 8b~f を収率 60-90%で得た (entries 1-5)。なお、基質 7b に関してはメチル基およびエチル基共に C(sp³)-H 官能基化を生じる可能性があったが、メチル基の C(sp³)-H 結合のみで反応は進行しており、 エチル基の C(sp³)-H 結合活性化により生じた化合物は全く生成しなかった。一方、四置換エノール トリフラート 7g を用いて C(sp³)-H 官能基化を試みたところ、反応が全く進行せずに原料のみが回 収された (entry 6)。7g においても、他の基質と同様、酸化的付加までは進行しているものと推察さ れる。しかし、R²にメチル基が存在しているため、CMD 機構による C(sp³)-H 活性化の遷移状態に おいて立体的に混みいっていたため反応が進行しなかったと考察した。また、チオフェン誘導体 7h を同様の条件下で処理したところ、反応は良好に進行したもののメチル基の位置選択性が低く 8h と 8h'の混合物を収率 86%で得た(entry 7)。



Table 7. Scope and limitations of Pd(0)-catalyzed benzylic C(sp³)-H alkenylation.

*80 °C. ** A starting material was recovered.

次に7i (R³ = MOM) および7j でC(sp³)-H 官能基化が進行するか検討した。基質7i (R' = F) では、 R³が無置換の8e (R' = H) と同程度の収率で目的物8iを与えた(entry 8)。一方、R'がメチル基の場 合では、原料がすべて消費されたが8j は全く得られなかった。代わりに、メトキシメチルエーテル 基で保護された水酸基が転位した異性体8j"と脱保護体8j'がそれぞれ低収率で得られた(entry 9)。こ の2つの結果に対して、以下のような考察をした。基質7iの場合は、R³が水素原子と同程度の原子 半径であるフッ素原子のため、立体反発による8iの不安定化が生じなかったと推測される。一方、 7jの場合は原料がすべて消費されているため、C(sp³)-H 官能基化が進行して一旦8jが系中で発生し ていると予想される。しかし、8jでは分子内にあるメチル基とメトキシメチル基との間で立体反発 が生じるうる。また、保護されたアルコキシ基の脱離により第三級カチオンが生じやすいことも予 想される。その結果、生成物8jは熱力学的により安定な8jや8j"へと異性化したと推測される。

3-2-5. 推定反応機構

本反応の推定反応機構を **Figure 10** に記す。最初に、Pd(0)触媒にエノールトリフラートが酸化的 付加して Pd 錯体 **S** が生じる。先に述べたように、カルボン酸を添加しない場合、本反応は進行し ない。そのため添加したカルボン酸がリガンド交換によって **T** を与え、続く CMD 機構を経由した C(sp³)-H 活性化によりパラダサイクル **U** が生成すると推定される。最後に、還元的脱離によりテト ラヒドロ-2*H*フルオレンを与え、触媒サイクルが継続的に進行しているものと推察される。



Figure 10. Proposed reaction mechanism of C(sp³)-H functionalization.

<u>3-2-6. Benzohopane の右側フラグメントの合成</u>

新たにテトラヒドロ-2H-フルオレンの合成法を開発したので、得られた生成物の有用性を示すため、benzohopaneの右側フラグメントの合成を検討した。Benzohopaneはグアテマラにて石油や堆積岩から単離された六環性トリテルペンである¹⁶。本化合物は、真正細菌の細胞膜中に一般的に存在している bacterichopanepolyol 類が、真正細菌の死後堆積物から堆積岩となる過程で環化して生成すると推測されている。本化合物は世界中の堆積岩や石油から単離されているが、その詳細な性

質や生成機構は未解明のままである。

Benzohopane の逆合成解析を Scheme 79 に記す。Benzohopane 類の合成上の課題は、(i)六員環 が *trans* 縮環する左側の四環性構造と(ii)右側のシス縮環する五員環と六員環を立体選択的に構築す る点である。今回、芳香環上の置換基が水素の化合物、すなわち、benzohopane 類の中で最も単純 な構造の類縁体(R = H)を標的分子とした。まず、benzohopane の左側構造をエポキシド 96 のカチ オンまたはラジカルポリエン環化¹¹により構築し、続く化合物 95 の立体選択的水素添加と Barton 還元により benzohopane を合成することを計画した。環化前駆体 96 は化合物 97 とアルデヒド 98 のカップリングにより得るものとし、右側の部分構造となるアルデヒド 98 はテトラヒドロ・2*H*-フル オレン 8a よりアリルアルコール 99 を経て合成する。



Scheme 79. Retrosynthetic analysis of benzohopane.

Scheme 79 に示した逆合成経路に従って benzohopane の合成検討を開始した。前節で合成したテ トラヒドロ・2Hフルオレン誘導体 8a は空気中室温では不安定であり、数日間室温で放置すると分解 した。そのため、環化体 8a は精製後すぐに BH3-THF 錯体によるヒドロホウ素化、続く TPAP によ る酸化 ¹⁸によりケトン 100 へと誘導した(Scheme 80)。なお、得られた 100 の異性体であるトラン ス縮環体はわずかに生成したが、この段階で分離した。100 にエステル基を導入した後、一つ目の メチル基を位置選択的に導入した。この際の立体選択性は 2:1 と低いものの、続く 2 つ目のメチル 基は高い立体選択性で導入できた。加水分解と脱炭酸によりシス縮環した三環性ケトン 102 を 101 より 4 工程 59%収率で得た。また、一部生じたトランス縮環体は、この段階で分離した。102 をコ ミンズ試薬 ¹⁹を用いてトリフラート化した後、一酸化炭素雰囲気下 Pd 触媒を用いたホルミル化、 続く DIBAL-H 還元により benzohopane 右側フラグメントである 99 を得た。この 99 の noesy 実験 により、本骨格はシス型縮環体であることを確認した。以上の結果から、テトラヒドロ・2Hフルオ レンが合成中間体として有用であることを示せた。同時に、本化合物を効率的に合成できる手段と して著者が開発した反応は、現在唯一の方法であり重要である。



Scheme 80. Synthesis of a right-side segment 99 of benzohopane.

<u>3-2-7. 総括</u>

今回、著者は Pd(0)触媒を用いたベンジル位 C(sp³)-H 官能基化によるテトラヒドロ-2*H*フルオレンの効率的合成法を開発した。塩基や添加物、そして温度条件の最適化により、エノールトリフラート 7a から定量的にテトラヒドロ-2*H*フルオレン 8a を合成する条件を見出した。本反応は様々なテトラヒドロ-2*H*フルオレン誘導体の合成に適用可能であった。さらに 8a から 9 工程でbenzohopane 右側フラグメントの 99 の合成も達成した。

第三節 Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したベンゾシクロブテン合成法の開発

3-3-1. Pd 触媒とリガンドの最適化検討

第二節で示した通り、エノールトリフラートに直結したベンゼン環のオルト位を2つとも置換した基質7a-7hでは、ベンジル位のC(sp³)-H官能基化が進行し、目的とするテトラヒドロ-2Hフルオレンを高収率で得ることが出来た。本節では、2つあるベンゼン環オルト位のうち片方のみにメチル基を有する基質9aに対して、C(sp²)-H官能基化もしくはC(sp³)-H官能基化のどちらで反応が進行するか検討した。アルゴン雰囲気下、Pd触媒として5 mol%のPd(PPh₃)4、塩基として炭酸セシウム1.1 当量、添加剤としてピバル酸0.3 当量をDMF溶媒中に添加し、80 ℃で4時間撹拌した(Table 8, entry 1)。その結果、原料9aは消失してC(sp²)-H官能基化が進行し、ベンゾシクロブテン10aを収率75%で与えた。また、本条件では副生成物としてジエン体10a'を収率16%で得た。次に、10aの収率向上を目指して配位子を検討した。テトラヒドロ-2Hフルオレン合成で最も収率の良かったPPh₃を用いた条件では、基質9aが完全に消費されずに10aの収率も低下した(entry 2)。Ad₂PⁿBuやCy₃P-HBF₄を用いた場合、反応は進行せず原料が回収された(entries 3 and 4)。これら検討で10a'

は 10a が生成しない反応条件(entries 3 and 4)では全く得られなかったことから、生成した 10a に 含まれるメトキシ基が脱離して生じたと推察した。興味深いことに、二座配位子 dppf を 5 mol%用 いた場合、反応はほとんど進行しなかったが、10 mol%用いると収率は劇的に改善して 84%収率で 目的のベンゾシクロブテンを与えた(entries 5 and 6)。ジアルキルビアリールホスフィンの Sphos では反応が円滑に進行し、目的物 93%収率で得た(entry 7)。一方、Sphos と類似構造を有する Xphos では 10a の収率が 68%と中程度であった(entry 8)。以上の結果から、アルキルホスフィンである Ad₂PⁿBu や Cy₃P-HBF₄では全く 10a を与えなかったのに対し、dppf や Sphos のようなアリールホ スフィンを用いることが重要であると推測された。そこで続く検討では、最も高い収率を与えた Sphos を用いることとした。



3-3-2. 添加物と温度、塩基の最適化検討

更なる収率向上を目指して添加物、温度、塩基の最適化を試みた。最初に、添加物について検討した。興味深いことに、本基質の場合にはピバル酸を添加しなくても C(sp²)・H 官能基化が進行して 10a を中程度の収率で与えた(Table 9, entry 1)。また、C(sp³)・H 官能基化によるオキシインドール 合成で最も収率の良かった PivNHOH を添加した条件では反応は進行しなかった(entry 2)。これら の結果は、C(sp²)・H 結合切断の過程が求電子的なパラデーションを経由して進行している可能性を 示唆している²⁰。さらに PivNHOH ではリガンド交換した中間体が安定化しすぎるため、それ以上 反応が進まなくなる可能性も考えられる。テトラヒドロ・2*H*フルオレンで最も収率の良かった 1-AdCO₂H を添加した条件では 10a の収率が低下した(entry 3)。本反応では Sphos のように立体的 嵩高さを有する配位子の使用が反応を円滑に進める上で重要となる。1-AdCO₂H のように立体的に 嵩高い添加物を加えると、遷移状態で Pd 触媒のリガンドと立体反発を生じて収率の低減につながっ た可能性がある。カルボン酸塩である CsOPiv では、10a の収率が 77%と PivOH を用いた条件より も低下し、10a'の収率が19%と増加した。この結果から、CsOPivは塩基としても作用し、メトキシ 基の脱離体である10aの生成を促進させた可能性が示唆された。

Table 9. Investigation of additives.

OTf	Pd(OAc) SPhos base additive	Pd(OAc) ₂ (5 mol%) SPhos (10 mol%) base (1.1 eq) additive (0.3 eq)		+			
O Me	DMF, Ar, 80 °C		Me	₽	H		
9a			10a (desir	ed)	10a' (byprodu	ct)	
entry	base	additive	10a	10a'	9a		
1	Cs_2CO_3	none	60%	7%	-		
2	Cs_2CO_3	PivNHOH	-	-	89%		
3	Cs_2CO_3	AdCOOH	69%	10%	-		
4	Cs_2CO_3	CsOPiv	77%	19%	-		
5	Et ₃ N	PivOH	2%	-	77%		
6	KOAc	PivOH	5%	4%	69%		
7	Na ₂ CO ₃	PivOH	-	-	81%		
8	K ₂ CO ₃	PivOH	40%	8%	-		

続いて塩基の最適化を検討した。炭酸セシウムの代わりにトリエチルアミンや酢酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いたところ、反応がほとんど進行せずに原料回収に終わった(entries 5-7)。また、炭酸カリウムを使用した場合、40%の収率で10aを得たが炭酸セシウムの93%収率には及ばなかった(entry 8)。本反応での塩基の効果は不明であるが、その塩基性に加えて対カチオンも重要であると予測される。

以上の結果から、5 mol%の Pd(OAc)₂、10 mol%の SPhos、1.1 当量の炭酸セシウム、30 mol%の ビバル酸をそれぞれ DMF 溶媒中に添加し、80 ℃で 4 時間撹拌する条件(Table 8, entry 7)を最適条 件として定めた。

3-3-3. 基質適用範囲の検討

3-3-2.で最適化した条件を用いて、ベンゾシクロブテン合成の基質適用範囲を検討した。まず、R¹ のメトキシ基の代わりにメトキシメチルエーテルを有する基質 9b を用いたところ、84%と良好な収 率で 10b を得た(Table 10, entry 1)。また、ベンゼン環オルト位の置換基をエチル基やイソプロピル 基のようにさらに嵩高くして C(sp²)-H 官能基化を試みたところ、ぞれぞれ 99%および 90%とメチ ル基の時と同程度以上の収率で目的物である 10c, 10d を得た(entries 2 and 3)。



Table 10. Scope and limitations of Pd(0)-catalyzed benzylic C(sp²)-H alkenylation.



Scheme 81. Effect of methoxy group.

一方、R¹にメトキシ基をもたない基質 9e に対して同様の反応条件で検討したところ、目的物 10e は全く得られなかった(entry 4)。酸化的付加後、ベンジル位が水素である 9eA の場合、ベンゼン環 オルト位のメチル基との間に立体反発が相対的に少ない(Scheme 81 上)。このためベンゼン環は 9aA よりも自由回転しやすいため、反応の進行に必須である遷移状態の形成が不利となり、C(sp²)-H 官 能基化が進行しにくくなったと推察した。一方、9aA ではベンゼン環オルト位上にあるメチル基と シクロヘキセン環上のメトキシ基との間で立体反発が生じることで、配座 9aA ではベンゼン環の自 由回転が抑制される。そのため、立体障害を避けるように 9aB の配座が優位となる。その結果、反 応の進行に必須である遷移状態の形成が容易になって C(sp²)-H 官能基化が円滑に進行したと考えた (Scheme 81 下)。

同様に、ベンゼン環にメチル基をもたない基質 9f では目的物である 10f の生成を確認したが、 8~22%と10aの時と比べて収率が大幅に低下した(Table 10, entry 5)。この結果から、オルト位置換 基の立体効果²¹が示唆された。関連する反応系で、オルト位置換基の立体効果について、Catellani らがその反応加速効果を報告している。Catellaniらはフェニルノルボルニルパラジウム錯体の反応 で、オルト位置換基を導入した基質を用いた際、無置換の基質よりも反応が促進される現象につい て考察した²²(Scheme 82)。Pd(IV)の酸化的付加もしくはトランスメタル化で反応が進行していると 想定し、無置換の基質およびオルト位置換の基質に対する反応性についてそれぞれ DFT 計算を用い て試算した。その結果、オルト位に置換基を持つ基質では、遷移状態 V もしくは W でオルト位置換 基とノルボルネンの橋頭位水素との間で立体反発が生じていた。さらにこの立体反発によりトラン スメタル化中間体から還元的脱離するよりもアリールハライドの酸化的付加がより簡単に進行しや すくなることを見出した(Scheme 82 下)。この立体効果が、Pd(II) への酸化的付加もしくはトラン スメタル化で進行する本反応にとって反応エネルギー的に優位に働く主要因であると Catellani は 結論付けている。



Scheme 82. Reaction mechanism of the Catellani reaction.

本報告を参考に、以下のように考察した。基質 9a ではベンゼン環オルト位上にあるメチル基とシ クロヘキセン環上のメトキシ基との間で立体反発が生じることで、ベンゼン環の自由回転が抑制さ れる。さらにエノールトリフラートの酸化的付加で生じた Pd 錯体とベンゼン環オルト位の水素との 距離がより短くなる。その結果、反応の進行に必須である遷移状態 X の形成が容易になって CMD 機構へ移行し、C(sp²)-H 官能基化が円滑に進行したと考えた [Scheme 83(a)]。一方、基質 9f では、 ベンゼン環オルト位に官能基がないため、シクロヘキセン環上のメトキシ基との間に立体反発が相 対的に少ない。このためベンゼン環は 9a よりも自由回転しやすく、反応の進行に必須である遷移状 態 Y の形成が不利となり、C(sp²)-H 官能基化が進行しにくくなったと推察した[Scheme 83(b)]。



Scheme 83. The effect of ortho-substituents.

続いて、芳香環の電子密度による影響と官能基選択性について評価した。4位に電子供与性基のメ チル基やメトキシ基を導入した基質を用いて反応を試みた。Sphos を用いた場合は、目的物 10g, 10h をそれぞれ 65%、26%で得たが、dppf を用いると C(sp²)-H 官能基化が円滑に進行して 10g, 10h を それぞれ 77, 74%収率で与えた(Table 10, entries 6 and 7)。電子求引性基であるフッ素原子、エス テル基、トリフルオロメチル基を R² に導入した場合も同様であった。すなわち、配位子に Sphos を用いる場合、基質 9j では円滑に反応は進行した(entry 9)。一方で、9i や 9k を用いた場合、Sphos では目的物を与えないか、あるいは中程度の収率に留まるが、dppf を用いた時には環化体 10i, 10k をそれぞれ 78%、87%収率で得ることに成功した(entries 8 and 10)。

3-3-4. 推定反応機構

本反応の推定反応機構を **Figure 11** に記す。まず、Pd(0)触媒にエノールトリフラートが酸化的付加して Pd 錯体 Z が生じる。そして添加したカルボン酸がリガンド交換によって付加した a を与え、

続く CMD 機構を経由した C(sp²)-H 活性化によりパラダサイクル b が生成する。先に述べたように 本反応は配位子を添加しないでも進行するため、求電子的パラデーションと続く脱プロトン化によ り中間体 a'が生じる経路も想定される。最後に還元的脱離によりベンゾシクロブテンを与え、触媒 サイクルが継続的に進行しているものと推察される。



Figure 11. Proposed reaction mechanism of C(sp³)-H functionalization.

3-3-5. 総括

今回、著者は芳香環オルト位に水素原子やメチル基等を有する基質 9a・k を用いて C(sp²)・H 官能 基化と C(sp³)・H 官能基化のどちらが優先的に進行するか検討した(Scheme 84)。その結果、R²にメ トキシ基やメトキシメチルエーテルがある場合には C(sp²)・H 官能基化が優先的に進行し、最高収率 99%でベンゾシクロブテンを与えた。興味深いことに、オルト位が無置換である基質 9d (R¹ = H)を 用いた場合には、C(sp²)・H 官能基化があまり進行しなかった。また、ベンジル位が無置換である基 質 9c (R² = H)を用いた場合には、C(sp²)・H 官能基化が全く進行しなかった。以上の結果から、 C(sp²)・H 官能基化によりベンゾシクロブテンを合成するためには置換基 R¹と R²の間に一定の立体 反発が必要であり、両方に官能基を導入する必要があることを明らかにした。さらに、ベンジル位 とオルト位に必要な官能基を適切に導入することにより、様々なベンゾシクロブテンの効率的な合 成に成功した。また、本結果により、同じ骨格の原料から反応条件と置換基を適切にすることで、 C(sp²)・H および C(sp³)・H 官能基を制御して、テトラヒドロ・2*H*フルオレンとベンゾシクロブテンを 合成する方法を確立した。



Scheme 84. Pd-catalyzed C-H functionalization for synthesis of tetrahydro-2*H*-fluorene and benzocyclobutenes.

第四節 実験項

General Information

All non-aqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon in dried glassware. Analytical thin-layer chromatography was performed with Silica gel 60 (Merck). Silica gel column chromatography was performed with Kanto silica gel 60 (particle size, 63–210 μ m) and Fuji silysia Chromatorex BW-300. Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 at 500 MHz or JEOL JNM-AL400 at 400 MHz. Chemical shifts are reported relative to Me₄Si (δ 0.00) in CDCl₃ and internal residual solvent (benzene-d₆ δ 7.15). Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet); d (doublet); t (triplet); q (quartet); m (multiplet); br (broad). Carbon nuclear magnetic resonance (¹C NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECA 500 at 126 MHz (or JEOL JNM-AL400 at 101 MHz). Chemical shifts are reported relative to CDCl₃ (δ 77.0) and benzene-d₆ (δ 128). Infrared spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4100 Fourier-transform infrared spectra ere ATR (attenuated total reflectance). Low and High resolution mass spectra were recorded on JEOL JMS-700 MStation mass spectrometer (FAB) and SHIMADZU LC-IT-TOF (ESI).

Material

Anhydrous CH₂Cl₂, THF, DMF, methanol and CH₃CN were purchased from KANTO Chemical Co, Aldrich, and Wako chemicals. Materials were obtained from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Aldrich Inc., and other commercial suppliers and used without further purification.

General Procedure and Compound Data Representative procedure for synthesis of enol triflates 7



2'-Methyl-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7a): To a solution of ketone **S1** (860 mg, 4.24 mmol) in THF (20 ml) was added LDA (2.0 M in THF, 2.33 mL, 4.66 mmol) at -78 °C. After stirring for 10 min, the solution of PhNTf₂ (1.66 g, 4.66 mmol) in THF (7 mL) was added through a cannula to the lithium enolate. The resulting solution was stirred at -78 °C for 10 min, and allowed to warm to 0 °C. After stirring for 1 hour, the mixture was treated with water and extracted with ethyl acetate two times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = $8/2 \rightarrow 1/1$) to give enol triflate **7a** (944 mg, 67%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.12 (3H, m), 6.04-6.01 (1H, m), 4.45-4.40 (1H, m), 2.50-2.48 (8H, m), 2.24-2.20 (1H, m), 2.10-1.85 (3H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 137.0, 136.5, 135.4, 130.0, 129.0, 128.5, 126.8, 118.9, 40.5, 29.2, 24.2, 21.9, 20.5, 19.8; IR (ATR) 2942, 1416, 1209, 1143 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₇F₃NaO₃S: ([M+Na]⁺) 357.0748, Found 357.0743.



2'-Ethyl-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7b): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.18 (3H, m), 6.05-6.01 (1H, m), 4.44-4.40 (1H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.70-2.67 (1H, m), 2.52-2.49 (5H, m), 2.26-2.22 (1H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 1.39-1.37 (3H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.4, 143.1, 136.6, 134.7, 129.9, 128.3, 127.7, 127.0, 116.5, 40.0,

30.1, 26.6, 24.2, 21.9, 20.0, 15.6; IR (ATR) 2939, 1416, 1208, 1142 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉F₃NaO₃S: ([M+Na]⁺) 371.0905, Found 371.0899.

2'-Methoxy-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7c): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.40 (1H, s), 6.36 (1H, s), 5.43-5.41 (1H, m), 3.81-3.76 (1H, m), 1.89-1.87 (8H, m), 1.80 (3H, s), 1.63-1.60 (1H, m), 1.48-1.45 (1H, m), 1.37-1.29 (2H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.7, 136.9, 136.3, 132.3, 130.8, 129.3, 118.7, 40.2, 29.4, 24.2, 21.9, 20.4, 19.7; IR (ATR) 2942, 1414, 1212, 1144 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉F₃NaO₃S: ([M+Na]⁺) 371.0905, Found 371.0899.

2'-Methoxy-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7d): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (1H, t, J= 8.0 Hz), 6.60 (2H, dd, J= 20.8, 8.0 Hz), 5.59 (1H, t, J= 2.3 Hz), 3.87-3.84 (1H, m), 3.60 (3H, s), 2.15-2.13 (5H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.54-1.49 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 151.0, 137.9, 127.6, 126.0, 124.1, 123.1, 116.1, 109.2, 55.2, 38.9, 28.9, 24.2, 22.0, 19.7; IR (ATR) 2939, 1414, 1212, 1144 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₇F₃NaO₄S: ([M+Na]⁺) 373.0697, Found 373.0692.

2'-Fluoro-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7e): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.99 (1H, m), 6.85 (1H, d, J= 7.3 Hz), 6.77 (1H, t, J= 9.6 Hz), 5.79 (1H, s), 3.95 (1H, s), 2.29-2.22 (5H, m), 1.99-1.97 (1H, m), 1.78-1.76 (2H, m), 1.64-1.57 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 160.3, 149.3, 138.8, 128.2, 128.1, 126.2, 118.6, 113.6, 38.2, 30.0, 24.1, 21.6, 19.3; IR (ATR) 2945, 1416, 1213, 1143 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄F₄NaO₃S: ([M+Na]⁺) 361.0497, Found 361.0492.

2'-Methyl-6'-(trifluoromethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7f): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.26-7.24 (1H, m), 5.95-5.92 (1H, m), 4.31-4.26 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.36-2.31 (2H, m), 2.20-2.14 (1H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.76-1.73 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.1, 139.0, 136.2, 130.3, 129.0, 127.2, 124.7, 124.6, 120.1, 118.9, 41.2, 30.3, 24.5, 22.0, 20.4; IR (ATR) 1679, 1420, 1312, 1145, 612 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄F₆NaO₃S: ([M+Na]⁺) 411.0466, Found 411.04695.

2',3,6'-Trimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7g): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03-6.99 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.26-4.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.29-2.27 (5H, m), 2.09-2.05 (1H, m), 1.89-1.87 (1H, m), 1.82 (3H, d, J = 2.3 Hz), 1.78-1.73 (2H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 137.1, 136.2.0, 136.1, 129.9, 128.5, 127.6, 127.3, 126.5, 40.6, 31.2, 29.9, 22.1, 20.2, 19.7, 17.0; IR (ATR) 2941, 1444, 1225, 1130 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀F₃O₃S: ([M+H]⁺) 349.1080, Found 349.1117.

6-(2,4-Dimethylthiophen-3-yl)cyclohex-1-en-1-yl trifluoromethanesulfonate (7h): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (1H, s), 5.91-5.89 (1H, m), 3.94 (1H, s), 2.35 (3H, s), 2.34-2.29 (3H, m), 2.14-2.14 (3H, m), 2.03-2.01 (1H, m), 1.86-1.85 (1H, m), 1.80-1.64 (2H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.4, 139.7, 133.0, 119.9, 119.8, 118.1, 116.8, 38.0, 29.9, 24.3, 21.4, 17.2, 15.3; IR (ATR) 2940, 1418, 1205 1144 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₆F₃O₃S₂: ([M+H]⁺) 341.0493, Found 341.0487.

2'-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7i): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.31 (4H, m), 6.24 (1H, td, *J* = 4.0, 1.2 Hz), 4.17-4.15 (1H, m), 2.50-2.47 (5H, m), 2.29-2.27 (1H, m), 1.90-1.74 (3H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.7, 138.1, 135.7, 130.7, 127.2, 126.9, 125.9, 121.1, 116.7, 40.2, 31.1, 24.3, 18.9, 18.2; IR (ATR) 2943, 1416, 1212, 1143, 1027 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄F₃O₃S: ([M H]⁻) 319.0621, Found 319.0616.

1-Methoxy-2'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (7j): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m 1H), 7.20–7.16 (m, 3H), 6.23 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 3.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.43–2.19 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.55 (m, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.3, 138.6, 135.8, 132.7, 127.7, 125.4, 121.7, 119.7, 116.5, 80.3, 52.1, 34.3, 24.5, 20.9, 18.5; IR (ATR) 2944, 1457, 1413, 1248, 1206, 1143, 1089, 1065, 1040 cm⁻¹; HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₅H₁₈F₃O₄S ([M+H]⁺) 351.0878; found: 351.0873.

2'-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-6'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoro-

methanesulfonate (7k): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.05 (1H, m), 6.88 (1H, d, J= 7.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J= 13.1, 8.5 Hz), 5.99-5.97 (1H, m), 4.96 (1H, d, J= 7.8 Hz), 4.61 (1H, d, J= 7.8 Hz), 3.40 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.38-2.26 (3H, m), 2.02-1.88 (2H, m), 1.63-1.59 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 149.0, 139.2, 128.8, 128.6, 119.8, 117.7, 113.8, 92.4, 78.0, 562, 37.2, 24.2, 22.8, 227, 17.9; IR (ATR) 2941, 1415, 1208, 1144, 1048 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₈F₄NaO₅S: ([M+Na]⁺) 421.0709, Found 421.0703.

2'-Isopropyl-1-(methoxymethoxy)-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethane-

sulfonate (9f): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.50-7.46 (1H, m), 7.34-7.31 (1H, m), 6.43 (1H, t, J= 4.2 Hz), 5.31 (1H, d, J= 7.7 Hz), 4.93 (1H, d, J= 7.7 Hz), 3.90-3.89 (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.63-2.60 (2H, m), 2.51-2.47 (1H, m), 2.41-2.36 (1H, m), 2.02-2.00 (1H, m), 1.74-1.73 (1H, m), 1.48 (3H, d, J= 6.6 Hz), 1.40 (3H, d, J= 6.9 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 147.2, 137.4, 128.0, 127.8, 127.4, 125.0, 122.7, 92. 7, 81.2, 56.4, 36.7, 28.5, 25.0, 24.4, 23.9, 18.6; IR (ATR) 2954, 1414, 1208, 1143, 1042 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m*/*z* calcd for C₁₈H₂₃F₃NaO₅S: ([M+Na]⁺) 431.1116, Found 431.1111.

1-(Methoxymethoxy)-2',4'-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethane-

sulfonate (9g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16-7.15 (1H, m), 6.83-6.82 (2H, m), 6.03-6.02 (1H, m), 4.91 (1H, d, *J*= 7.7 Hz), 4.58 (1H, d, *J*= 7.7 Hz), 3.35 (3H, s), 2.28-2.25 (4H, m), 2.16-2.10 (5H, m), 1.98-1.94 (1H, m), 1.70-1.68 (1H, m), 1.44-1.42 (1H, m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 137.0, 135.8, 134.8, 133.4, 127.1, 126.0, 121.7, 119.3, 92.3, 79.9, 56.0, 36.2, 24.3, 20.8, 20.5, 18.1; IR (ATR) 2946, 1414, 1205, 1039, 902 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁F₃NaO₅S: ([M+Na]⁺) 417.0959, Found 417.0954.

4'-Methoxy-1-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoro-

methanesulfonate (9h): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.18 (1H, d, J= 8.3 Hz), 6.54-6.53 (2H, m), 6.02 (1H, t, J= 4.2 Hz), 4.89 (1H, d, J= 7.4 Hz), 4.57 (1H, d, J= 7.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.24-2.23 (1H, m), 2.17-2.09 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 1.70-1.68 (1H, m), 1.42-1.40 (1H, m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 148.1, 136.8, 131.1, 128.7, 121.9, 118.3, 116.8, 110.1, 92.5, 80.0, 56.2, 55.0, 36.4, 24.4, 21.2, 18.3; IR (ATR) 2941, 1414, 1208, 1144, 1042 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁F₃NaO₆S: ([M+Na]⁺) 433.0909, Found 433.0903.

4'-Fluoro-1-(methoxymethoxy)-2'-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoro-

methanesulfonate (9i): ¹ H-NMR (CDCl₃) δ : 7.45-7.43 (1H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 6.22 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.07 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 3.51 (3H, s), 2.45-2.41 (4H, m), 2.35-2.27 (2H, m), 2.14-2.08 (1H, m), 1.88-1.87 (1H, m), 1.64-1.57 (1H, m); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 147.5, 137.9, 134.8, 129.1, 122.6, 119.6, 116.8, 112.1, 92.5, 79.7, 56.3, 36.3, 24.4, 21.1, 18.2; IR (ATR) 2943, 1415, 1209, 1144, 1043 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₈F₄NaO₅S: ([M+Na]⁺) 421.0709, Found 421.0703.

Methyl 1'-(methoxymethoxy)-2-methyl-6'-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-1',2',3',4'-tetrahydro-

[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (9j): ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.84 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.25 (1H, t, J= 4.2 Hz), 5.09 (1H, d, J= 7.7 Hz), 4.76 (1H, d, J= 8.0 Hz), 3.90 (3H, t, J= 3.7 Hz), 3.52-3.51 (3H, m), 2.50-2.45 (4H, m), 2.35-2.30 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.91 (1H, td, J= 5.4, 3.3 Hz), 1.62 (1H, t, J= 6.2 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.8, 147.2, 144.3, 135.5, 133.7, 129.2, 127.4, 126.8, 122.7, 92.5, 79.7, 56.3, 52.0, 36.1, 24.4, 21.1, 18.0; IR (ATR) 2951, 1724, 1416, 1210, 1144 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₁F₃NaO₇S: ([M+Na]⁺) 461.0858, Found 461.0852.

Representative procedure for synthesis of tetrahydro-2H-fluorenes 8



5-Methyl-3,4,4a,9-tetrahydro-*2H***-fluorene (8a):** To a stirred solution of enol triflate **7a** (381 mg, 1.14 mmol), PPh₃ (57 mg, 0.171 mmol), Cs₂CO₃ (743 mg, 2.28 mmol), and 1-AdCOOH (62 mg, 0.342 mmol) in DMF (6 mL) were added Pd(OCOCF₃)₂ (57 mg, 0.171 mmol) and the mixture was heated to 80 °C. After stirring for 3 h, to the mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 9/1→8/2) to give 5-methyl-3,4,4a,9-tetrahydro-2H-fluorene (8a) (208 mg, 99%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.04 (2H, m), 6.93-6.92 (1H, m), 5.58-5.55 (1H, m), 3.63-3.59 (2H, m), 3.46-3.41 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.10-2.06 (2H, m), 1.93-1.90 (1H, m), 1.71-1.67 (1H, m), 1.35-1.25 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.0, 142.1, 134.6, 128.3, 126.49, 126.46, 121.7, 119.2, 45.3, 38.8, 27.7, 24.6, 22.7, 20.1; IR (ATR) 2942, 1470, 1387 cm⁻¹. Because, **8a** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8a** for confirming structure.



5-Ethyl-3,4,4a,9-tetrahydro-*2H***fluorene (8b)**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.51 (1H, s), 3.58-3.54 (2H, m), 3.38 (1H, d, J = 18.3 Hz), 2.75-2.56 (2H, m), 2.54-2.50 (1H, m), 2.05-2.01 (2H, m), 1.89-1.85 (1H, m), 1.67-1.63 (1H, m), 1.31-1.28 (1H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.8 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.3, 142.2, 142.0, 140.8, 126.65, 126.62, 121.8, 119.0, 45.1, 38.8, 28.0, 26.3, 24.6, 22.8, 14.9; IR (ATR) 2933, 1453, 1062 cm⁻¹. Because, **8b** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8b** for confirming structure.

5,7-Dimethyl-3,4,4a,9-tetrahydro-*2H*-fluorene (8c): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.49 (1H, s), 3.52 (2H, d, *J* = 20.1 Hz), 3.33 (1H, d, *J* = 18.8 Hz), 2.53-2.51 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.05-1.99 (2H, m), 1.86-1.83 (1H, m), 1.64-1.61 (1H, m), 1.24-1.19 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.39, 142.30, 141.0, 136.1, 134.3, 129.1, 122.4, 119.0, 44.9, 38.7, 27.9, 24.7, 22.7, 21.0, 19.9; IR (ATR) 2921, 1456, 1207 cm⁻¹. Because, 8c was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound 8c for confirming structure. **5-Methoxy-3,4,4a,9-tetrahydro-***2H***-fluorene (8d)**: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.71-6.68 (1H, m), 6.43 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.06 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.08-5.08 (1H, m), 3.33-3.31 (1H, m), 3.22-3.18 (1H, m), 2.95 (4H, q, *J* = 3.6 Hz), 2.60-2.57 (1H, m), 1.63-1.58 (2H, m), 1.43-1.39 (1H, m), 1.25-1.22 (1H, m), 1.03-0.95 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) 157.6, 144.0, 142.4, 133.4, 128.3^{*}, 119.2, 117.1, 108.7, 54.6, 44.6, 39.2, 27.8, 25.1, 23.0 (The peak of * was assinged by dpt135.) ; IR (ATR) 2926, 1584, 1480, 1387 cm⁻¹. Because, **8d** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8d** for confirming structure.

5-Fluoro-3,4,4a,9-tetrahydro-*2H***-fluorene (8e)**: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.47-6.46 (1H, m), 6.36 (2H, dd, *J* = 11.2, 8.3 Hz), 4.99 (1H, s), 3.15-3.12 (1H, m), 3.05 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 2.82 (1H, d, *J* = 18.6 Hz), 2.30-2.25 (1H, m), 1.51-1.49 (2H, m), 1.29-1.27 (1H, m), 1.09-1.07 (1H, m), 0.94-0.91 (1H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 128.46, 128.41, 126.6, 120.2, 119.7, 113.6, 113.4, 43.5, 38.9, 27.3, 24.8, 22.5; IR (ATR) 2942, 1470, 1387 cm⁻¹. Because, **8e** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8e** for confirming structure.

5-(Trifluoromethyl)-3,4,4a,9-tetrahydro-*2H***-fluorene (8f)**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.24 (1H, q, *J* = 4.9 Hz), 5.62 (1H, s), 3.67 (2H, t, *J* = 18.8 Hz), 3.53-3.48 (1H, m), 2.62 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 2.10 (2H, s), 1.96-1.94 (1H, m), 1.75-1.67 (1H, m), 1.33-1.24 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.3, 140.5, 127.8, 126.5, 125.8, 123.9, 123.1, 120.2, 45.3, 38.5, 27.1, 24.5, 22.7; IR (ATR) 2942, 1311, 1120 cm⁻¹. Because, **8f** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8f** for confirming structure.

3-Methyl-3b,5,6,8-tetrahydro-*4H*-indeno[2,1-*b*]thiophene (8h) and 3-methyl-3b,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indeno[2,1-*b*]thiophene (8h') : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.53 (0.5H, s), 5.55 (1H, s), 5.51 (0.5H, s), 3.57 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.41-3.31 (3H, m), 3.18 (0.5H, d, J = 18.3 Hz), 2.48-2.36 (3.5H, m), 2.20 (3H, s), 2.12-2.08 (3.5H, m), 1.92-1.88 (1.5H, m), 1.69-1.59 (1.5H, m), 1.28-1.24 (2H, m) (8h:8h' = 2:1 mixture) ; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.0, 145.9, 145.7, 145.3, 144.9, 139.9, 133.0, 128.8, 122.0, 119.9, 119.5, 111.1, 42.5, 41.0, 35.6, 34.2, 27.0, 26.8, 24.47, 24.42, 22.33, 22.26, 14.6, 131.1 (8h : 8h' = 2:1 mixture) ; IR (ATR) 2933, 1446 cm⁻¹. Because, 8h and 8h' were not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), they were converted to compound 8h and 8h' for confirming structure.

5-Fluoro-4a-(methoxymethoxy)-3,4,4a,9-tetrahydro-2H-fluorene (8k) : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) & 7.18-7.15 (1H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 6.82-6.78 (1H, m), 5.74 (1H, s), 4.58-4.54 (1H, m), 4.45-4.40 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 18.3 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 18.3, 7.8 Hz), 3.07 (3H, t, J = 4.8

Hz), 2.75-2.71 (1H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.72-1.71 (1H, m), 1.21-1.19 (2H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.5, 146.2, 139.2, 130.3, 130.2, 124.6, 120.2, 113.6, 92,6, 55.1, 37.7, 31.8, 24.7, 17.3; IR (ATR) 2932, 1475, 1242 cm⁻¹. Because, **8k** was not stable under the conditions for HRMS (ESI and FAB), it was converted to compound **8k** for confirming structure.



(4a*S*,9a*S*)-5-Methyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100): To a solution of 5-methyl-3,4,4a,9-tetrahydro-2*H*-fluorene (100a) (493.3 mg, 2.68 mmol) in THF (20 mL) was added BH₃ THF (1.0 M in THF, 3.50 mL, 3.50 mmol). After the resulting solution was stirred at 0 °C for 2.25 h, the solution was treated with 2 M aqueous NaOH solution (6.0 mL) and 30% aqueous H_2O_2 (4.5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was filtered through a pad of silica gel (20%-40% EtOAc/hexane) to give an alcohol (564.5 mg) as a colorless oil

To a solution of the above alcohol (564.5 mg) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added MS4A (395.0 mg), *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (623.1 mg, 5.32 mmol) and TPAP (75.0 mg, 0.21 mmol) at 0 °C. After stirring for 4 h at 0 °C, the reaction mixture was directly concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (5%–20% EtOAc/hexane) to give ketone **100a** (432.9 mg, 81% in 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (2H, dd, *J*= 11.5, 7.8 Hz), 7.28 (1H, dd, *J*= 15.6, 7.8 Hz), 3.74-3.73 (1H, m), 3.17-3.10 (3H, m), 2.47-2.44 (2H, m), 2.20-2.16 (1H, m), 2.05-2.03 (1H, m), 1.87-1.75 (1H, m), 1.39 (1H, ddd, *J*= 25.8, 13.2, 3.1 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.8, 144.5, 142.6, 128.4, 127.3, 126.3, 124.2, 123.0, 52.9, 46.8, 38.3, 34.3, 28.1, 24.1; IR (ATR) 2936, 1704, 1451, 1229 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆NaO: ([M+Na]⁺) 223.1099, Found 223.1093.

Derivatization of tetrahydro-2H-fluorenes 1 to the below ketones 100

Because, **100b-f**, **h**, **h**' and **k** were not stable under the conditions for IR and HRMS (ESI), it was converted to compound **100b-f**, **h**, **h**' and **k** for confirming structure by following the above procedure.



(4a*S*,9a*S*)-5-Ethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100b): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.02-6.96 (3H, m), 3.71 (1H, dd, *J* = 12.3, 6.9 Hz), 2.60-2.54 (1H, m), 2.43-2.30 (3H, m), 2.14-2.03 (5H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.80-1.65 (2H, m), 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 209.2, 142.2, 136.3, 136.1, 128.9, 126.8, 126.7, 52.0, 45.9, 41.3, 32.3, 27.4, 25.2, 21.6, 15.6; IR (ATR) 2933, 1706, 1451, 1229 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈NaO: ([M+Na]⁺) 237.1255, Found 237.1250.

(4a*S*,9a*S*)-5,7-Dimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100c): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (1H, s), 6.76 (1H, s), 3.41-3.38 (1H, m), 3.03-2.98 (3H, m), 2.39-2.36 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.06-2.02 (1H, m), 1.96-1.94 (1H, m), 1.74-1.70 (1H, m), 1.35-1.25 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 214.2, 142.4, 140.6, 136.7, 133.0, 128.9, 122.8, 52.6, 46.0, 38.7, 35.0, 27.4, 23.9, 21.1, 18.4; IR (ATR) 2937, 1706, 1451, 1230 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈NaO: ([M+Na]⁺) 237.1255, Found 237.1250.

(4a*S*,9a*S*)-5-Methoxy-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100d): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.61-3.58 (1H, m), 3.15-2.96 (3H, m), 2.36-2.34 (2H, m), 2.17-2.15 (1H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.80-1.71 (1H, m), 1.50-1.40 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 214.0, 155.9, 142.8, 133.6, 128.3, 117.0, 108.4, 55.1, 52.1, 45.0, 39.2, 34.8, 27.2, 23.2; IR (ATR) 2938, 1704, 1589, 1479, 1264 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₇O₂: ([M+H]⁺) 217.1229, Found 217.1223.

(4a*S*,9a*S*)-5-Fluoro-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100e): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.06 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.77 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.78-3.73 (1H, m), 3.29-3.25 (1H, m), 3.05 (1H, q, J = 7.6 Hz), 2.97-2.93 (1H, m), 2.37-2.30 (2H, m), 2.18-2.11 (1H, m), 1.85-1.69 (3H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.5, 158.0, 145.1, 131.3, 128.8, 120.4, 113.3, 52.1, 44.7, 39.5, 34.1, 27.2, 22.8; IR (ATR) 2938, 1706, 1471, 1241 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₄FO: ([M+H]⁺) 205.1029, Found 205.1023.

(4a*S*,9a*S*)-5-(Trifluoromethyl)-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-fluoren-1-one (100f): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.74-3.73 (1H, m), 3.17-3.10 (3H, m), 2.47-2.44 (2H, m), 2.20-2.16 (1H, m), 2.05-2.03 (1H, m), 1.87-1.75 (1H, m), 1.42-1.36 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.5, 160.5, 158.0, 145.1, 131.3, 128.8, 120.4, 113.3, 52.1, 44.7, 39.5, 34.1, 27.2, 22.8; IR (ATR) 2953, 1709, 1332, 1121 cm⁻¹; HRMS (FAB) *m/z* calcd for C₁₄H₁₄F₃O: ([M+H]⁺) 255.0997, Found 255.0991.

(3b*S*,7a*S*)-3-Methyl-3b,4,5,6,7a,8-hexahydro-7*H*-indeno[2,1-b]thiophen-7-one (100h) : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.24 (2H, m), 6.95-6.93 (1H, m), 3.57 (2H, t, *J* = 3.0 Hz), 2.97-2.94 (2H, m), 2.49-2.47 (2H, m), 2.16-2.14 (2H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 160.0, 157.6, 147.4, 138.5, 130.2, 120.7, 113.8, 113.6, 37.8, 35.6, 25.0, 23.6; IR (ATR) 2939, 1705, 1661, 1394, 1241 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₂FO: ([M+H]⁺) 203.0872, Found 203.0867.

(3b*S*,7a*S*)-3-Methyl-3b,4,5,6,7a,8-hexahydro-7*H*-indeno[1,2-c]thiophen-7-one (100k) : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.68-6.67 (1H, m), 3.40-3.38 (2H, m), 3.18-3.15 (1H, m), 2.96-2.93 (1H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 2.10-2.04 (4H, m), 1.83-1.78 (2H, m), 1.20-1.17 (1H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 212.7, 148.2, 140.3, 131.8, 123.6, 56.2, 43.0, 39.4, 30.7, 22.0, 14.3; IR (ATR) 2961, 1707, 1261, 1098, 1031 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m*/*z* calcd for C₁₂H₁₄OSNa: ([M+Na]+) 229.0658, Found 229.0654.



(4a*R*,9a.S)-2,5,9a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H* fluoren-1-one (102): To a solution of ketone 100a (432.9 mg, 2.16 mmol) in THF (25 mL) was added LiHMDS (1.0 M solution of THF, 2.60 mL, 2.60 mmol) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 20 min, to the resulting solution were added HMPA (0.56 mL, 3.22 mmol) and CH₃C(O)CN (0.18 mL, 2.27 mmol) at -78 °C. The resulting solution was stirred at -78 °C for 9 min, and treated with H₂O. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a crude β -ketoester (895.3 mg).

To the solution of the above crude β -ketoester in CH₃CN (40 mL) were added MeI (0.40 mL, 6.43 mmol) and Cs₂CO₃ (2.137 g, 6.56 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h, the solvent was removed under reduced pressure, and EtOAc was added. The resulting mixture was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a pad of silica gel (5%–10% EtOAc/hexane) to give a crude ketone **5**

(526.9 mg) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) & 7.10-7.05 (2H, m), 6.99-6.97 (1H, m), 3.76-3.72 (3.4H, m), 3.40-3.22 (3.4H, m), 2.68-2.65 (0.6H, m), 2.32-2.31 (3H, m), 2.22-2.16 (0.6H, m), 2.06-2.04 (1H, m), 1.66-1.51 (5H, m) (dr 3:1 mixture).

To a solution of the above ketoester **101** (526.9 mg, 1.94 mmol) in THF (20 mL) were added MeI (0.37 mL, 5.94 mmol) and LiHMDS (1.0 M solution in THF, 3.90 mL, 3.90 mmol) at 0 °C. After stirring for 6 h at 0 °C, to the mixture was added saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined extracts were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a crude α, α '-dimethylketoester.

To the solution of the above α, α' -dimethylketoester in THF-H₂O (24 mL, v/v = 5:1) was added LiOH H₂O (407.3 mg, 9.71 mmol). After refluxing for 1.5 h (oil bath 95 °C), the reaction mixture was diluted with EtOAc. The resulting solution was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5%–10% EtOAc/hexane) to give α, α' -dimethylketone **102** (290.0 mg, 59% in 4 steps, 3.3:1 mixture) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.09-6.96 (3H, m), 3.29-3.27 (1H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 2.60-2.56 (2H, m), 2.31-2.30 (3H, m), 2.17-2.15 (1H, m), 1.99-1.96 (1H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.12-1.10 (6H, m) (dr 3.3:1 mixture); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 218.9, 215.9, 145.7, 143.3, 141.0, 139.5, 133.7, 133.2, 127.9, 127.8, 126.8, 126.6, 122.6, 122.5, 55.5, 55.0, 54.2, 52.7, 43.4, 41.6, 41.0, 39.4, 32.9, 30.1, 29.0, 25.4, 24.9, 23.0, 18.6, 18.3, 15.8, 14.9 (dr 3.3:1 mixture); IR (ATR) 2931, 2869, 1700, 1456, 1216 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀ONa: ([M+Na]+) 251.1406, Found 251.1390.



(4aR,9aS)-2,5,9a-Trimethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3H-fluoren-1-yl trifluoromethanesulfonate

(103): To a solution of α, α' -dimethylketone 102 (161.3 mg, 0.707 mmol) in THF (5.0 mL) was added KHMDS (1.0 M in toluene, 2.10 mL, 2.10 mmol) at -78 °C. After stirring for 10 min, the solution of 2-[*N*,*N*-bis(trifluoromethanesulfonyl)amino]-5-chloropyridine (Comin's reagent) (416.4 mg, 1.06 mmol) in THF (4.0 mL) was added through a cannula to the solution. The resulting solution was stirred at -78 °C for 10 min, and allowed to warm to 0 °C. After stirring for 1 hour, the mixture was treated with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with ethyl acetate two times. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (5%–10% EtOAc/hexane) to give enol triflate 103 (239.3 mg, 94%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.95 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.32 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.89 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.59 (1H, dd, *J* = 12.9, 4.0 Hz), 2.01 (3H, s), 1.72-1.66 (1H, m), 1.53-1.47 (5H, m), 1.10-1.03 (4H, m); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 149.1, 143.7, 140.3, 133.5, 128.2, 127.5, 127.0, 123.3, 53.4, 46.3, 43.6, 31.3, 25.1, 24.4, 18.1, 17.2; IR (ATR) 2931, 1448, 1398, 1208, 1143, 1000 cm⁻¹; MS (FAB) *m*/*z* = 360 ([M]⁺); HRMS (FAB⁺) *m*/*z* calcd for C₁₇H₁₉O₂F₃S: ([M]⁺) 360.1007, Found 360.1002.



[(4a*S*,9a*S*)-2,5,9a-Trimethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3*H*-fluoren-1-yl]methanol (99): To a solution of enol triflate 103 (239.0 mg, 0.664 mmol) in DMF-MeOH (7.0 mL, v/v = 5/2) were added Et₃N (0.463 mL, 3.32 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (72.4 mg, 0.062 mmol). After the solution was placed under CO atmosphere, the mixture was stirred at 100 °C for 13 h. The resulting solution was diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give a crude α,β -unsaturated ester (353.2 mg) containing DMF.

To the solution of the above α,β -unsaturated ester in CH₂Cl₂ (10 mL) was added DIBAL-H (1.03 M solution in hexane, 2.30 mL, 2.37 mmol) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 50 min and then at 0 °C for 5 min, the reaction mixture was quenched with aqueous Na/K tartarate, and diluted with EtOAc. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h, the organic layer was separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5%-20% EtOAc/hexane) to right-side segment **99** (118.3 mg, 74% in 2 steps) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.95 (1H, t, J= 7.4 Hz), 6.89 (1H, d, J= 7.4 Hz), 6.81 (1H, d, J= 7.4 Hz), 4.01 (1H, d, J= 11.5 Hz), 3.91 (1H, d, J= 11.5 Hz), 2.82 (1H, d, J= 15.5 Hz), 2.58-2.56 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.86-1.84 (1H, m), 1.67-1.66 (1H, m), 1.57 (1H, dd, J= 16.9, 3.4 Hz), 1.51 (3H, s), 1.15-1.10 (1H, m), 1.00 (3H, s), 0.71 (1H, br s); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 145.7, 141.0, 137.1, 133.8,1 132.5, 128.2, 128.1, 127.9, 59.7, 51.8, 46.0, 45.1, 32.2, 26.8, 26.2, 19.5, 18.4; IR (ATR) 3365, 2921, 1454, 1375, 992 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₂ONa: ([M+Na]⁺) 265.1563, Found 265.1554.

Formation of benzocyclobetene 10



8b-Methoxy-8-methyl-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10a): To a stirred solution of enol triflate **9a** (121.0 mg, 0.285 mmol), PPh₃ (18.1 mg, 0.069 mmol), Cs₂CO₃ (135.0 mg, 0.414 mmol), and 1-AdCOOH (18.7 mg, 0.104 mmol) in DMF (3.5 mL) were added Pd(OCOCF₃)₂ (11.5 mg, 0.035 mmol) and the mixture was heated to 80 °C. The reaction was stirred at 80 °C for 1 h, at 100 °C for 1 h, at 120 °C for 1 h, and then at 140 °C for 3.5 h. The resulting mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (5% EtOAc/hexane) to give benzocyclobutene **9a** (51.2 mg, 74%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 5.85 (dd, 1H, dd, *J* = 3.8, 2.2 Hz), 3.17 (s, 3H), 2.39 (dd, 1H, *J* = 18.4, 9.2 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.17–2.09 (2H, m), 1.85 (m, 1H), 1.54 (m 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.4, 147.4, 143.0, 134.0, 129.8, 128.7, 119.2, 115.7, 86.3, 52.6, 30.6, 29.7, 24.9, 18.9, 17.5; IR (ATR) 2933, 2896, 1474, 1455, 1435, 1349, 1330, 1229, 1158, 1119, 1072, 978 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₆O ([M+H]⁺) 201.1274; Found 201.1268.



8b-Methoxymethoxy-8-methyl-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10b) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (1H, t, J= 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J= 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J= 7.6 Hz), 5.83 (1H, dd, J = 2.8, 4.8 Hz), 4.66 (1H, d, J= 6.4 Hz), 4.62 (1H, d, J= 6.8 Hz), 3.32 (3H, s), 2.45-2.38 (1H, m), 2.32-2.27 (4H, m), 2.22-2.11 (2H, m), 1.92-1.86 (1H, m), 1.54 (1H, ddd, J= 13.0, 13.0, 4.1 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.5, 147.1, 143.2, 133.8,29.9, 128.9, 118.5, 116.0, 92.9, 85.3, 55.4, 31.3, 24.8, 18.8, 17.4; IR (ATR) 2934, 1597, 1454, 1397, 1350, 1229, 1205, 1148, 1108, 1036, 963, 926, 882 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈O₂ (M + H⁺) 231.1380; found: 231.1382.

8-Ethyl-8b-methoxymethoxy-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10c) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.00 (2H, dd, J = 7.6, 4.7 Hz), 5.84-5.83 (1H, m), 4.61 (2H, dd, J = 11.9, 6.7 Hz), 3.32 (3H, s), 2.66-2.61 (2H, m), 2.44-2.42 (1H, m), 2.28 (1H, ddd, J = 12.2, 3.2, 3.2 Hz), 2.20-2.17 (2H, m), 1.90-1.89 (1H, m), 1.57 (1H, ddd, J = 12.9, 12.9, 4.1 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.6, 46.2, 143.4, 140.5, 130.6, 127.4, 118.4, 116.0, 92.6, 85.3, 55.5, 32.2, 25.4, 24.7, 18.8, 14.6; IR (ATR) 2937, 1748, 1472, 1107, 1039 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/zcalcd for C₁₆H₂₀NaO₂: ([M+Na]⁺) 267.1361, Found 267.1356.

8-Isopropyl-8b-methoxymethoxy-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10d) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) & 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.02 (2H, dd, J = 10.3, 7.7 Hz), 5.84-5.83 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.6 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.6 Hz), 3.33 (3H, s), 2.96-2.90 (1H, m), 2.44-2.43 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, J = 12.5, 3.1, 3.1 Hz), 2.20-2.18 (2H, m), 1.91-1.90 (1H, m), 1.57 (1H, ddd, J = 12.6, 12.6, 3.8 Hz), 1.26 (6H, dd, J = 8.0, 7.2 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) & 147.8, 145.6, 145.2, 143.5, 130.1, 125.9, 118.2, 116.0, 92.3, 85.4, 55.5, 32.9, 31.6, 24.7, 23.5, 23.1, 18.9; IR (ATR) 2957, 1147, 1105, 1031 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₂NaO₂: ([M+Na]⁺) 281.1517, Found 281.1512.

8b-Methoxymethoxy-6,8-dimethyl-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10g) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) & 6.83 (1H, s), 6.79 (1H, s), 5.79-5.78 (1H, m), 4.66 (1H, d, J= 6.9 Hz), 4.62 (1H, d, J= 6.9 Hz), 3.33 (3H, s), 2.42-2.40 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.26-2.24 (4H, m), 2.20-2.12 (2H, m), 1.89-1.86 (1H, m), 1.51 (1H, ddd, J= 12.7, 12.7, 3.8 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) & 147.6, 144.1, 143.0, 139.9, 133.5, 129.8, 117.9, 116.6, 92.8, 84.8, 55.4, 31.4, 24. 7, 21.9, 18.7, 17.3; IR (ATR) 2933, 1591, 1453, 1151, 1029 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NaO₂: ([M+Na]⁺) 267.1361, Found 267.1356.

6-Methoxy-8b-methoxymethoxy-8-methyl-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10h) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.25-6.24 (1H, m), 5.09 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 4.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.91 (3H, s), 3.52 (3H, s), 2.49-2.45 (4H, m), 2.37-2.28 (2H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.91-1.89 (1H, m), 1.51 (1H, ddd, *J* = 12.9, 12.9, 4.0 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.5, 148.3, 142.7, 139.1, 135.3, 118.0, 115.7, 101.0, 92.7, 84.4, 55.37, 55.33, 31.5, 24. 7, 18.8, 17.5; IR (ATR) 2936, 1596, 1475, 1138, 1040 cm⁻¹; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀NaO₃: ([M+Na]⁺) 283.1310, Found 283.1305.

6-Fluoro-8b-methoxymethoxy-8-methyl-1,2,3,8b-tetrahydrobiphenylene (10i) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.70-6.67 (2H, m), 5.87-5.86 (1H, m), 4.65 (1H, d, J= 6.9 Hz), 4.61 (1H, d, J= 6.9 Hz), 3.31 (3H, s), 2.47-2.40 (1H, m), 2.28-2.27 (4H, m), 2.21-2.14 (2H, m), 1.92-1.88 (1H, m), 1.50 (1H, ddd, J= 12.9, 12.9, 4.3 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 165.2, 163.2, 1483, 142.0, 136.3, 119.7, 115.9, 103.7, 92.7, 84.2, 55.4, 31.3, 24.8, 18.7, 17.4; IR (ATR) 2939, 1586, 1467, 1348, 1107, 1030 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₁₇FNaO₂: ([M+Na]⁺) 271.1110, Found 271.1105.

Methyl 4b-methoxymethoxy-4-methyl-4b,5,6,7-tetrahydrobiphenylene-2-carboxylate (10j) : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) & 7.72 (1H, s), 7.64 (1H, s), 5.94-5.93 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 6.9 Hz), 4.61 (1H, d, J = 6.9 Hz), 3.90 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.46-2.41 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.30 (1H, ddd, J = 12.5, 3.2, 3.2 Hz), 2.22-2.14 (2H, m), 1.92-1.91 (1H, m), 1.52 (1H, ddd, J = 13.0, 13.0, 4.2 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) & 167.2, 152.4, 147.4, 142.1, 133.8, 131.6, 130.7, 120.4, 117.0, 92.9, 84.8, 55.5, 52.1, 31.0, 24.8, 18.6, 17.3; IR (ATR) 2949, 1722, 1415, 1207, 1042 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₀NaO₄: ([M+Na]⁺) 311.1259, Found 311.1254.

参考文献

- a) Hussler, G.; Albrecht, P.; Ourisson, G.; Cesario, M.; Guihem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron Lett.* 1984, *25*, 1179. b) Hussler, G.; Chappe, B.; Wehrung, P.; Albrecht, P. *Nature* 1981, *294*, 556. c) Tagawa, C.; Okawa, M.; Ikeda, T.; Yoshida, T.; Nohara, T. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 4839. d) Kwak, J. H.; Schmitz, F. J.; Kelly, M. *J. Nat. Prod.* 2000, *63*, 1153.
- a) Teo, Y-C.; Loh, T-P. Org. Lett. 2005, 7, 2539. b) Yu, M.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc.
 2008, 130, 2783. c) Hayben, A. E.; Dechancie, J.; George, A. H.; Dai, M.; Yu, M.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 2009, 74, 6770. d) Cruz, A. R. F.; Miller, N. D.; Willis, M. C. Org. Lett. 2007, 9, 4391. e) Schweinitz, A. Chtchemelinine, A.; Orellana, A. Org. Lett. 2011, 13, 232. f) Ghatak, U. R.; Dasgupta, R.; Chakravarty, J. Tetrahedron 1974, 30, 187. g) Ghosh, S.; Dasgupta, R.; Chakravarty, J.; Ghatak, U. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1980, 804. h) Minuti, L.; Taticchi, A.; Marrocchi, A.; Broggi, A.; Gacs-Baitz, E. Polycyclic Arom. Comp. 2003, 23, 483.
- 3. Barone, G.; Corsaro, M. M.; Lanzetta, R.; Parrilli, M. Phytochemistry 1988, 27, 921.
- Adinofli, M.; Barone, G.; Belardini, M.; Lanzetta, R.; Laonigro, G.; Parrilli, M. *Phytochemistry* 1985, 24, 2423.
- Evidente, A.; Cimmino, A.; Andolfi, A.; Vurro, M.; Zonno, M. C.; Motta, A. J. Agri. Food Chem. 2008, 56, 884.
- a) Bloor, S. J.; Benner, J. P.; Irwin, D.; Boother, P. *Phytochemistry* 1996, 41, 801. b) Hart, J. B.; Mason, J. M.; Gerard, F. J. *Tetrahedron* 2001, 57, 10033.
- 7. a) Appenzeller, J.; Tilvi, S.; Martin, M. T.; Gallard, J. F.; El-bitar, H.; Dau, E. T. H.; Debitus, C.; Laurent, D.; Moriou, C.; Al-Mourabit, A. Org. Lett. 2009, 11, 4874. b) Studies in Natural Products Chemistry volume 46, Rahman, A., Ed; Book Aid: Elsevier, 2015.
- (a) Blackburn, T.; Ramtohul, Y. Synlett 2008, 8, 1159. b) Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. Org. Lett. 2009, 11, 3666. c) Chen, Z.; Han, X.; Liang, J-H.; Yun, J.; Yu, G-A.; Liu, S-H. Chinese Chem. Lett. 2014, 25, 1535. d) Yedulla, V. R.; Pradhan, P.; Yang, L.; Lakshman, M. K. Eur. J. Org Chem. 2015, 4, 750. e) Wang, J.; Kouznetsova, T. B.; Niu, Z.; Rheingold, A. L.; Craig, S. L. J. Org. Chem. 2015, 23, 11895.
- 9. Shin, C.; Oh, Y.; Cha, J. H.; Pae, A. N.; Choo, H.; Cho, Y. S. Tetrahedron 2007, 63, 2182.
- (a) Baudoin, O.; Herrbach, A.; Gueritte, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5736. (b) Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J. L.; Clot, E.; Baudoin, O. J. Am.

Chem. Soc. **2008**, *130*, 15157. (c) Rousseaux, S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706.

- Alvarez-Bercedo, P.; Flores-Gasper, A.; Correa, A.; Martin, R. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 466.
- 12. Catellani, M.; Ferioli, L. Synthesis 1996, 769.
- 13. Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 2763.
- 14. Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. Chem. Lett. 2013, 42, 753.
- a) Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14570. b)
 Garcia-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maserasand, F.; Echavarren, A. M. J. Am. Chem. Soc.
 2006, 128, 1066.
- a) Hussler, G.; Albrecht, P.; Ourisson, G.; Cesario, M.; Guihem, J.; Pascard, C. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1179. b) Hussler, G.; Chappe, B.; Wehrung, P.; Albrecht, P. Nature 1981, 294, 556.
- a) Jimenez, T.; Morcillo, S. P.; Marin-Lasanta, A.; Collado-Sanz, D.; Cardenas, D. J.; Gansauer, A.; Justicia, J.; Cuerva, M. *Chem. Eur. J.* 2012, *18*, 12825. b) Morcillo, S. P.; Muguel, D.; Resa, S.; Marin-Lasanta, A.; Choquesillo-Lazarte, D.; Garcia-Ruiz, J. M.; Morta, A. J.; Justicia, J.; Cuerva, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, *136*, 6943.
- 18. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. Synthesis 1994, 639.
- 19. Comins, D.; Dehghani, A. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6299.
- 20. (a) Davidson, J. M.; Triggs, C. J. Chem. Soc. 1968, 1324. (b) Shue, R. S. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 7116. (c) Kresge, A. J.; Brennan, J. F. J. Org. Chem. 1967, 32, 752. (d) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 8050. (e) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 581. f) Engle, K. M.; Wang, D-H.; Yu, J-Q. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14137.
- Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10693.
- Maestri, G.; Motti, E.; Ca, N. D.; Malacria, M.; Derat, E.; Catellani, M. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 8574.

第四章 総括

以上、著者は、Pd 触媒によるアリル位アミノ化反応および分子内 C-H 官能基化反応を鍵として、 (-)-aurantioclavine の不斉全合成や、テトラヒドロ-2*H*-フルオレンとベンゾシクロブテンの新規合 成法の開発に成功した。

「分子内不斉アリル位アミノ化反応の開発と(-)-aurantioclavine 全合成への展開」では、アキラ ルな環化前駆体を用いた高エナンチオ選択的なキラルアゼパン環の構築法を初めて確立した。本反 応に使用する触媒および不斉配位子を検討した結果、Pd 触媒を用いた場合にアゼパン誘導体を良好 な収率で得た。不斉配位子にホスホラミダイトを用いた場合には中程度の不斉収率で目的物を与え た。さらに PHOX 配位子に変換すると不斉収率が向上し、 (Bu-PHOX を用いた場合に最も高いエナ ンチオ選択性(95%ee)が得られた。このアゼパン誘導体より、クロスメタセシスによるイソブテニル 基の導入やインドール環の構築により、(-)-aurantioclavine の不斉全合成を達成した。

「communesin 類の合成研究への展開」では、C7位不斉四級炭素を構築するために酸化的転位反応を用いた点が鍵である。インドール環2位に種々の置換基を有するaurantioclavine誘導体に対して酸化的転位反応を試みた結果、ジアステレオ選択的に反応が進行してオキシインドール誘導体を複数合成した。さらに本反応中間体である2-エトキシインドレニンを有効に活用することで、逆アルドール型の副反応を抑制し、ニトロ基の還元と続く分子内環化反応により一挙に五環性化合物を得ることに成功した。しかし、得られた化合物のC7位不斉四級炭素はcommunesin 類のものとは逆であった。本結果は、酸化的転位反応が生合成経路に関与している可能性が低いことを示唆している。

「Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したテトラヒドロ・2H-フルオレン合成法の開発とその応用」 では、C(sp³)-H 官能基化による効率的なテトラヒドロ・2H-フルオレンの合成法の確立に初めて成功 した。塩基や添加物、そして温度条件の最適化により、エノールトリフラートからテトラヒドロ・2H-フルオレンを合成する条件を見出した。本反応には1-AdCO₂H などの添加剤が必須であることから、 CMD 機構で C(sp³)-H 官能基化が進行していると推察した。さらに合成したテトラヒドロ・2H-フル オレンから 9 工程で benzohopane 右側フラグメントの合成にも成功した。

最後に、「Pd 触媒による C-H 官能基化を利用したベンゾシクロブテン合成法の開発」では、ベ ンジル位にメトキシ基やメトキシメチルエーテルがある場合、C(sp²)-H 官能基化が優先的に進行し て最高収率 99%でベンゾシクロブテンを与えた。C(sp²)-H 官能基化によるベンゾシクロブテンを合 成するためには置換基間に一定の立体反発が必要であり、R¹と R²の両方に官能基を導入する必要が あることを明らかにした。さらに、ベンジル位とオルト位に必要な官能基を適切に導入することに より、様々なベンゾシクロブテンの効率的な合成法に成功した。また、本結果により、同じ骨格の 原料から反応条件と置換基を適切にすることで、C(sp²)-H および C(sp³)-H 官能基を制御して、テト ラヒドロ-2H-フルオレンとベンゾシクロブテンを合成する方法を確立した。

102

発表論文目録

◆1報目

第二章第三節

"Asymmetric Synthesis of (-)-Aurantioclavine via Palladium-Catalyzed Intramolecular Allylic Amination"

(Pd 触媒を用いた分子内アリル位アミノ化反応による(-)-aurantioclavine の不 斉全合成)

<u>Satoshi Suetsugu</u>, Hiromi Nishiguchi, Chihiro Tsukano, and Yoshiji Takemoto^{*}

平成26年1月発行 Org. Lett. 第16巻第3号996頁~999頁に掲載

◆2 報目

第二章第四節

"Synthetic Studies towards Communesins: Diastereoselective Oxidative Rearrangement of Aurantioclavine Derivatives"

(communesin 類の合成研究: aurantioclavine 誘導体のジアステレオ選択的酸 化的転位反応)

Satoshi Suetsugu, Chihiro Tsukano, and Yoshiji Takemoto*

平成28年1月発行 Eur. J. Org. Chem. 第2016巻第1号108頁~115頁に掲載

◆3 報目

第三章第三節

"Synthesis of tetrahydro-2H-fluorene via Pd(0)-catalyzed benzylic C(sp³)-H functionalization and its application"

(Pd(0)触媒を用いたベンジル位の C(sp³)-H 官能基化によるテトラヒドロ-2*H* フルオレンの合成およびその応用)

<u>Satoshi Suetsugu</u>, Nobusuke Muto, Misa Horinouchi, Chihiro Tsukano, and Yoshiji Takemoto^{*}

平成28年5月発行 Chem. Eur. J. 第22巻第24号8059頁~8062頁に掲載
謝辞

本研究にあたり、終始御懇篤なるご指導、御鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究 科・竹本佳司教授に衷心より感謝の誠を捧げ御礼申し上げます。

また、本研究を行うにあたり多大なる御助言、御協力を頂きました京都大学大学院薬学研 究科・塚野千尋講師に深く感謝申し上げます。加えて、有益な御助言、御協力を頂きました 京都大学大学院薬学研究科・小林祐輔助教に心より御礼申し上げます。

受託研究員として研究に従事する機会を与えて下さりました藤田一司所長(現 知的財産 部部長)、磯部義明部長(現 革新医薬創製研究ラボシニアフェロー)、小田井修GM(現 コーポレートサービスセンター施設管理G)に心より感謝の意を捧げます。また、日夜討論 を交わして共に研究に取り組んだ石田貴之博士(現 第一三共株式会社)、南条毅博士、武 藤伸輔修士、伊古田秀夫修士(現 協和発酵キリン株式会社)をはじめとして、京都大学大 学院薬学研究科薬品分子化学分野の諸氏に心より感謝いたします。

京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授、並び川端猛夫教授には、論文を査読して頂き、 多大なる御教示を賜りました。深甚なる感謝の意を表します。

最後に、物心両面で支えて頂いた家族をはじめとして、親族ならびに友人の方々に深く感 謝いたします。

2017年3月

末次 聖