

新規ケミカルスペースの開拓を指向した
八員環縮環インドール及びスピロ環状ペプチドの合成研究

2022

山口 亞由太

目次

序論	1
参考文献	5
第一章 金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発と新規 IDO1 阻害剤創製への応用	7
第一節 研究背景	7
第二節 金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発	10
第三節 新規八員環骨格を有する IDO1 阻害剤の構造活性相関研究	20
第四節 小括	24
実験項	25
参考文献	60
第二章 スピロ環状ペプチド Microvionin の合成研究	63
第一節 研究背景	63
第二節 選択的な遠隔位 C-H 官能基化を鍵とした labionin、avionin 前駆体合成法の確立	69
第三節 小括	80
実験項	81
参考文献	96
総括	98
論文目録	100
謝辞	101

序論

医薬品リード化合物の枯渇に伴い、低分子創薬の難易度が上昇している中で、新規ケミカルスペースの開拓は重要な課題である¹。従来、メディシナルケミストリーにおいては、 sp^2 炭素を中心として構成された平面性の高い（ヘテロ）芳香環化合物を利用する傾向にあった²⁻⁴。（ヘテロ）芳香環は、骨格合成や置換基変換の容易さから魅力的な化合物群である一方、その物理化学的性質の悪さが創薬展開への障壁となる場合が多くある。例えば、平面性の高い分子は π - π 相互作用によってパッキング構造を形成し、医薬品としての水溶性が不十分になることがある⁵⁻⁷。また、平面性の高い分子は、分子形状の多様性に制限があるため、標的分子との相互作用の数が限定される可能性がある。これらを踏まえ、近年では sp^2 炭素を中心とした平面構造から抜け出し、 sp^3 炭素を豊富に含む三次元的な広がりを持つ化合物を利用することで優れた化合物を導出しようとする試みが積極的に行われている⁸⁻¹⁰。三次元的な化合物を利用することで分子の構造多様性が増し、創薬研究における重要なパラメーターの向上が期待できる。しかしながら、 sp^2 - sp^2 クロスカップリング反応などにより容易に合成・修飾可能な従来の（ヘテロ）芳香環を含んだ低分子化合物と比較して、 sp^3 炭素を豊富に含む化合物の合成難易度は高く、これら化合物の効率的な合成法の開発が求められている。このような背景のもと、著者は三次元的な骨格を有する化合物として、「中員環」と「スピロ環」に着目し、その合成研究を行った。

① 中員環骨格について

中員環は特徴的な三次元構造を有する骨格である。中員環を化合物に組み込むことで類似の非環状分子や他のサイズの環と比べて受容体への結合親和性や経口バイオアベイラビリティ、膜透過性の向上につながるものがしばしばある¹¹⁻¹⁶。実際に、中員環を有する医薬品もいくつか承認されており（Figure 1）¹⁷、創薬化学における有望な骨格であるといえる。

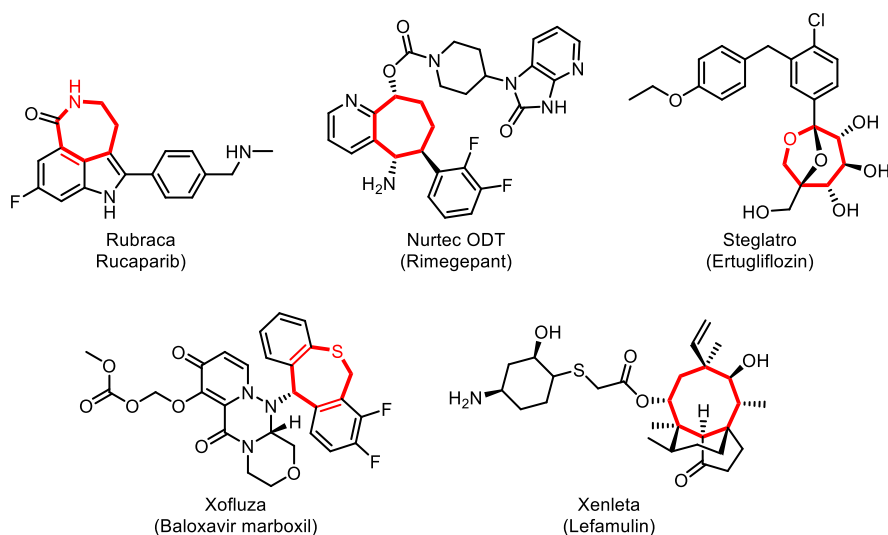
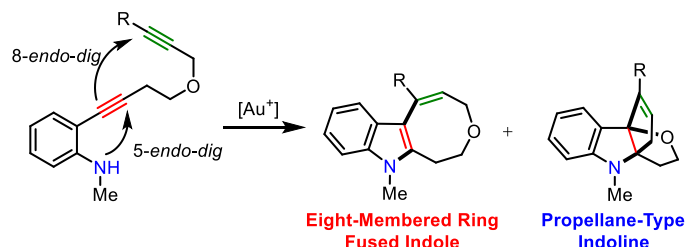


Figure 1. Recent Approved Drugs Including Medium-Sized Ring

そのような魅力的な特性を有するにもかかわらず、中員環は創薬スクリーニングの化合物ライブラリーにほとんど含まれておらず、現在の医薬品の中でも中員環を有する化合物は限られている。この要因の一つとして、中員環は合成の難易度が高いことが挙げられる。中員環は大きな歪みエネルギーを持つとともに、エントロピー的な要因からも一般的に合成が困難であり、その効率的な構築法の開発が求められている^{18,19}。以上を踏まえ、第一章では IDO1 阻害活性を有する八員環縮環インドールの効率的な合成法の開発とその活性評価に取り組んだ。以下にその概略を述べる。

金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発（第一章第二節）

ジイン構造を有するアニリン誘導体を基質とする金触媒を用いた連続環化反応により、八員環縮環インドールを効率的に構築する手法を開発した。さらに、反応条件の違いによって sp^3 性の高い骨格であるプロペラン型インドリンを選択的に得られることを見出した (Scheme 1)。本反応は金属配位子 (リガンド) または溶媒の選択によって同一の基質から二つの異なる化合物を作りわけることが可能である。



Scheme 1. Controllable Formation of Eight-Membered Ring-Fused Indoles and Propellane-Type Indolines via Gold-Catalyzed Cyclization.

新規八員環骨格を有する IDO1 阻害剤の構造活性相関研究（第一章第三節）

著者が所属する研究室の化合物ライブラリーのスクリーニングで見出された八員環骨格を有する新規 IDO1 阻害剤の構造活性相関研究を行った。第一章第二節で開発した反応を用いて各種誘導体を合成し活性評価を行った結果、活性発現に重要な置換基の情報得られ、スクリーニングヒット化合物と同等の活性を有する化合物を見出した (Figure 2)。

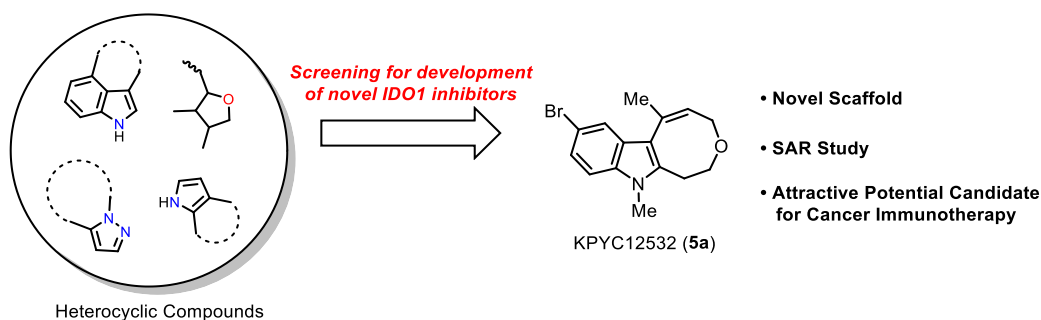


Figure 2. Structure-Activity Relationship Study of Eight-Membered Ring-Fused Indoles

② スピロ環骨格とペプチドへの応用について

スピロ環骨格は四置換炭素を中心とした二つの環からなる三次元性の高い骨格である。近年、 sp^3 炭素豊富な三次元的な化合物を利用する重要性が認識され始めてから、医薬品化学においてスピロ環骨格が利用されるようになってきている (Figure 3)^{17,20}。スピロ環骨格は三次元的且つ剛直なビルディングブロックであり、 sp^2 炭素を中心とした平面的な母骨格では達成しえない配向に官能基を配置することが可能である。また、標的との結合親和性、選択性、物性、PKプロファイルに関しても良好な効果が期待されることから²⁰、スピロ環骨格を創薬リード化合物に導入することは非常に魅力的である。

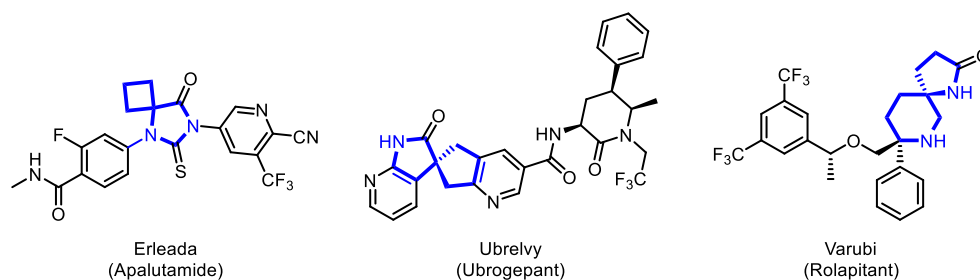


Figure 3. Recently Approved Drugs Bearing a Spirocyclic Scaffold

ところで、ペプチド医薬は、低分子医薬・抗体医薬の中間の特徴を有する新規モダリティとして注目されている²¹。ペプチド医薬の活性発現において、側鎖官能基の配向制御は重要なポイントの一つである。また、これらは膜透過性や安定性などにも関わる場合が多い。一般に鎖状ペプチドは、一定の配向をとることが難しいため、標的特異的な構造を取りにくいとされている。また、一般的に膜透過性が低く、生体安定性に乏しい。これら欠点を補うために、環状ペプチド、架橋二環性 (bicyclic) ペプチドといったトポロジーが開発されている²²⁻²⁷。一方で、ペプチド化合物における更なるケミカルスペース拡大のための新たなテンプレートの開発が望まれている。このような背景のもと、著者は「スピロ環状ペプチド」に着目した (Figure 4)。

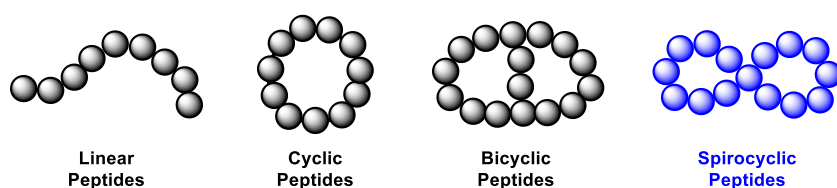


Figure 4. Various Peptide Topologies

最近、強力な抗菌活性を有する新規ランチペプチド microvionin が放線菌より単離された (Figure 5)²⁸。Microvionin は異常アミノ酸である avionin 構造から成る二環性スピロ型マクロ環であり、N 末端にはメチルグアニジノ脂肪酸 (MGFA) を有する。本天然物は、従来の環状ペプチド、二環性ペプチドとは異なる「スピロ環状ペプチド」という特異な構造を有している。著者は、本化合物の合成法の確立し、様々な誘導体を含むライブラリーを創出することで、「スピロ環状ペプチド」の有用性を実証することを計画した。ペプチド化合物のような柔軟な分子のアナログ設計にスピロ環骨格を適応することは、ペプチド化合物における未踏ケミカルスペースの開拓に繋がる魅力的な戦略であり、これまでにない構造多様性を生み出すことが可能になると考えた。

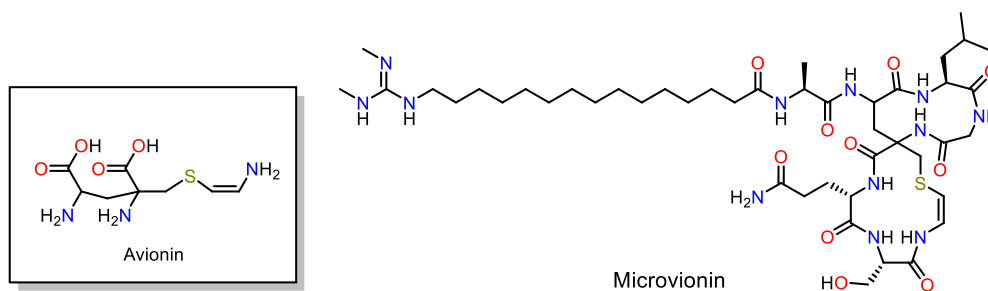
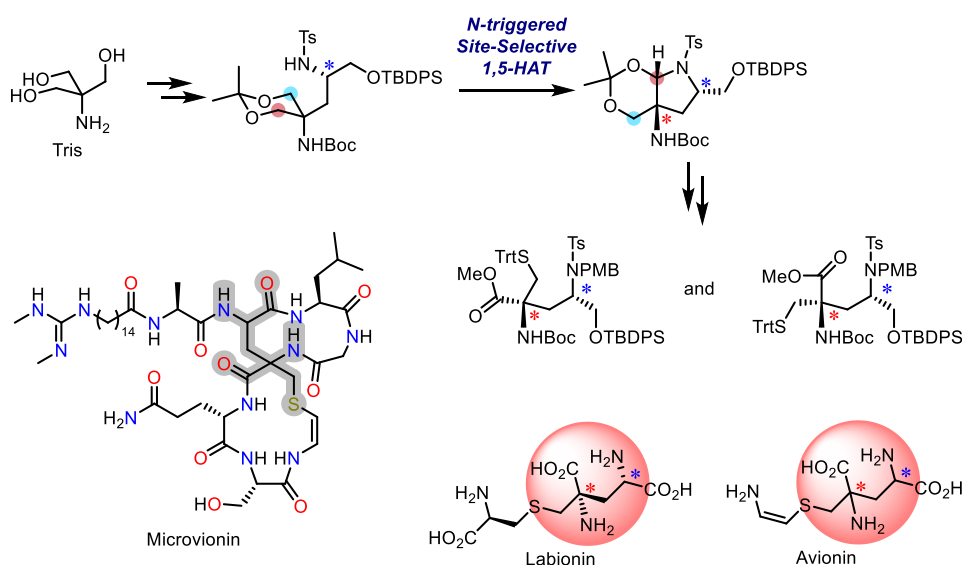


Figure 5. Structures of Microvionin and Avionin Moiety

Microvionin を構成するスピロ環骨格の合成において鍵となるのは、スピロ中心である四置換炭素の構築である。四置換炭素を含む化合物は固有の三次元性を持っており、ケミカルスペース開拓の観点からも創薬化学者の注目を集めているが²⁹⁻³¹、その合成は容易ではない³²⁻³⁴。特に microvionin が有する異常アミノ酸である avionin 構造を構築するには、多数の官能基が存在する中で、 α -アミノ不斉四置換炭素を立体選択的に構築しなければならない³⁵。以上の背景を踏まえ、第二章では avionin 構造における α -アミノ不斉四置換炭素構築法の開発とスピロ環状ペプチド microvionin の合成研究に取り組んだ。以下にその概略を述べる。

選択的な遠隔位 C-H 官能基化を鍵とした labionin、avionin 前駆体合成法の確立（第二章第二節）

トリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris) から誘導した基質に対する位置選択的な 1,5-水素原子移動 (1,5-HAT) 反応により、 α -アミノ不斉四置換炭素を構築する手法を開発した。さらに、その後の官能基変換により硫黄原子を導入し、スピロ環状ペプチドの中心となる avionin やその類似構造である異常アミノ酸 labionin 前駆体の合成を達成した (Scheme 2)。



Scheme 2. Construction of Quaternary Carbon Stereocenter of α -Tertiary Amine through Remote Site-Selective C-H Functionalization of Tris Derivative

参考文献

1. Bohacek, R. S.; McMartin, C.; Guida, W. C. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3–50.
2. Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1011–1020.
3. Ritchie, T. J.; MacDonald, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 164–171.
4. Hann, M. M. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 349–355.
5. Wassvik, C. M.; Holmén, A. G.; Draheim, R.; Artursson, P.; Bergström, C. A. S. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3035–3039.
6. Lamanna, C.; Bellini, M.; Padova, A.; Westerberg, G.; Maccari, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2891–2897.
7. Hill, A. P.; Young, R. J. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 648–655.
8. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
9. Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515–519.
10. Wei, W.; Cherukupalli, S.; Jing, L.; Liu, X.; Zhan, P. *Drug Discovery Today* **2020**, *25*, 1839–1845.
11. Romines, K. R.; Watenpaugh, K. D.; Tomich, P. K.; Howe, W. J.; Morris, J. K.; Lovasz, K. D.; Mulichak, A. M.; Finzel, B. C.; Lynn, J. C.; Homg, M. M.; Schwende, F. J.; Ruwart, M. J.; Zipp, G. L.; Chong, K. T.; Dolak, L. A.; Toth, L. N.; Howard, G. M.; Rush, B. D.; Wilkinson, K. F.; Possert, P. L.; Dalga, R. J.; Hinshaw, R. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1884–1891.
12. Khan, A. R.; Parrish, J. C.; Fraser, M. E.; Smith, W. W.; Bartlett, P. A.; James, M. N. G. *Biochemistry* **1998**, *37*, 16839–16845.
13. Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K.W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.
14. Kopp, F.; Stratton, C. F.; Akella, L. B.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 358–365.
15. Bauer, R. A.; Wenderski, T. A.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21–29.
16. Zhao, C.; Ye, Z.; Ma, Z.-x.; Wildman, S. A.; Blaszczyk, S. A.; Hu, L.; Guizei, I. A.; Tang, W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1–10.
17. Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339–2381.
18. Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603–609.
19. Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
20. Hiesinger, K.; Dar'In, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 150–183.
21. Muttenthaler, M.; King, G. F.; Adams, D. J.; Alewood, P. F. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2021**, *20*, 309–325.
22. Heinis, C.; Rutherford, T.; Freund, S.; Winter, G. *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 502–507.
23. Rebollo, I. R.; Angelini, A.; Heinis, C. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 145–150.
24. Davis, A. M.; Plowright, A. T.; Valeur, E. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 681–698.
25. Deyle, K.; Kong, X. D.; Heinis, C. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1866–1874.
26. Valeur, E.; Guéret, S. M.; Adihou, H.; Gopalakrishnan, R.; Lemurell, M.; Waldmann, H.; Grossmann, T. N.; Plowright, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10294–10323.
27. Vinogradov, A. A.; Yin, Y.; Suga, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4167–4181.
28. Wiebach, V.; Mainz, A.; Siegert, M. A. J.; Jungmann, N. A.; Lesquame, G.; Tirat, S.; Dreux-Zigha, A.; Aszodi,

- J.; Le Beller, D.; Süßmuth, R. D. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14*, 652–654.
29. Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 43–48.
30. Cox, B.; Zdorichenko, V.; Cox, P. B.; Booker-Milburn, K. I.; Paumier, R.; Elliott, L. D.; Robertson-Ralph, M.; Bloomfield, G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1185–1190.
31. Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291–13315.
32. Das, J. P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593–4623.
33. Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 181–191.
34. Marek, I.; Minko, Y.; Pasco, M.; Mejuch, T.; Gilboa, N.; Chechik, H.; Das, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2682–2694.
35. Hager, A.; Vrieling, N.; Hager, D.; Lefranc, J.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 491–522.

第一章 金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発と新規 IDO1 阻害剤創製への応用

第一節 研究背景

① 免疫調節因子 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)

Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) は、トリプトファンを *N*-ホルミルキヌレニンに代謝するキヌレニン経路の律速段階のヘム含有酵素であり、トリプトファンのインドールの 2,3 位二重結合を酸化的に開裂させることで *N*-ホルミルキヌレニンを産生する¹。IDO1 は腫瘍細胞に高発現していることが報告されており、腫瘍微小環境でのガン免疫逃避機構における重要な役割を担っている^{2,3}。その作用機序は、IFN- γ や他の炎症性サイトカインによって誘発された IDO1 が腫瘍微小環境においてトリプトファン枯渇を起こし、T 細胞増殖の抑制と制御性 T 細胞の活性化をもたらすことで免疫抑制による腫瘍の増殖をもたらす⁴。従って、IDO1 活性の阻害により、宿主免疫応答を高めることが可能であり、IDO1 阻害剤は様々なガンに対する免疫療法剤として有用である⁵。

現在まで、様々な骨格を持つ IDO1 阻害剤が報告されている⁵⁻⁹。トリプトファンの *N*-メチル化アナログである 1-Methyltryptophan (**1**, Figure 1) は最初に報告された IDO1 阻害剤である。他のトリプトファンあるいはインドールアナログについても報告例があるが、そのほとんどが中程度あるいは弱い阻害活性である (IDO1 enzyme assay: IC₅₀ > 5 μ M)¹⁰⁻¹³。4-Phenylimidazole (**2**) は IDO1 のヘム鉄と結合することで阻害活性を示す既知リガンドである。また、構造活性相関研究により **2** の構造をもとにした高活性阻害剤も見い出されている¹⁴⁻¹⁶。Amg-1 (**3**, Figure 1) や Epacadostat (**4**, Figure 1) も IDO1 のヘム鉄と結合する化合物であり、強力な阻害活性を示す^{17,18}。特に、Epacadostat (**4**) は既存の IDO1 阻害剤の中で最も強力な化合物であり、抗 PD-1 抗体との併用療法による臨床試験が進められている¹⁹⁻²¹。さらに最近、Groves らによってヘム補酵素が解離した IDO1 (apo-IDO1) に結合する新規阻害剤が同定されている²²。このように、いくつかの阻害様式が報告されているが、強力な阻害剤はイミダゾール、トリアゾールまたは *N*-ヒドロキシアミン構造を有するヘム結合剤が多い。また、現在までに開発された IDO1 阻害剤で市販に至ったものはなく、新規骨格を有する新たな IDO1 阻害剤の探索が求められている。

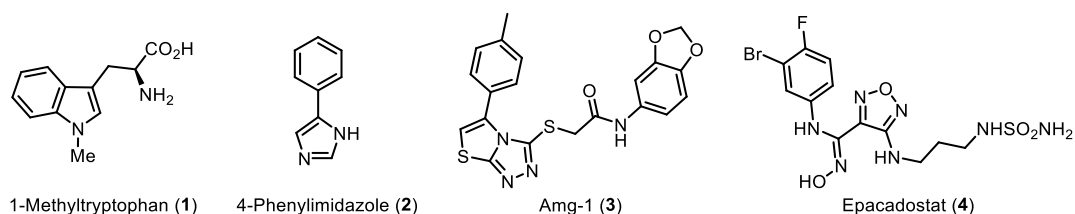


Figure 1. Representative IDO1 Inhibitors

一方で、著者の所属研究室では、化合物スクリーニングにより IDO1 阻害活性を有する新規化合物を見出している。具体的には、Figure 1 に示した既知の IDO1 阻害剤を参考に、研究室の化合物ライブラリーからインドール、ピロール、ピラゾールなどヘテロ環を有する 226 化合物を選択し、A431 細胞を用いて、INF- γ により誘導した IDO1 のキヌレニン産生抑制を指標としてスクリーニングを行った。その中から細

胞毒性を示さない化合物を抽出したところ、15 化合物がヒットした。次に、これら 15 化合物について、recombinant human IDO1 (rhIDO1) を用いたキヌレニン産生阻害作用を指標とした二次評価を行い、二つの候補化合物である KPYC12532 (**5a**) と KPYC12438 (**6**) を見出した (Figure 2)。KPYC12532 (**5a**) は A431 細胞において 68% のキヌレニン産生阻害を示し、rhIDO1 を用いた酵素アッセイでは、10 μ M で 47% のキヌレニン生成阻害を示した。一方で、KPYC12438 (**6**) の A431 細胞におけるキヌレニン産生阻害は 88% であり、10 μ M における rhIDO1 を用いた酵素アッセイでのキヌレニン生成阻害は 33% であった。筆者は、ユニークな八員環 (ジヒドロオキソシン) 縮環インドール骨格からなる KPYC12532 (**5a**) に着目し、新規 IDO1 阻害剤の創出を目指して構造展開を行うこととした。

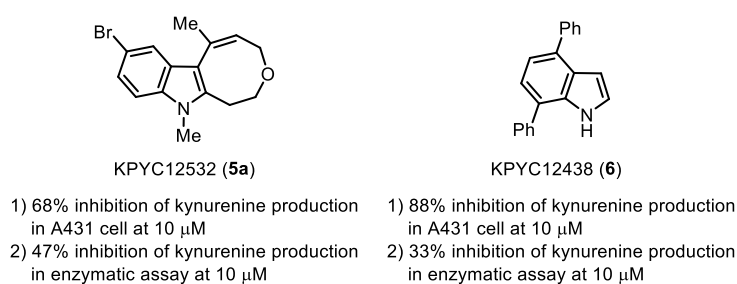
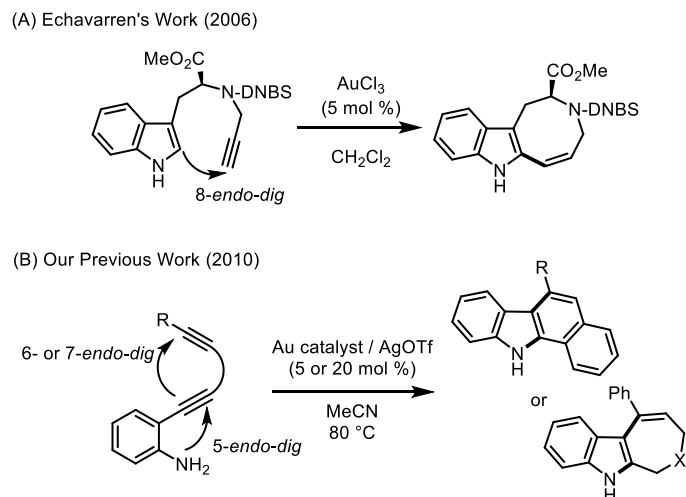


Figure 2. Structures of KPYC12532 (**5a**) and KPYC12438 (**6**)

② 金触媒を用いた中員環合成

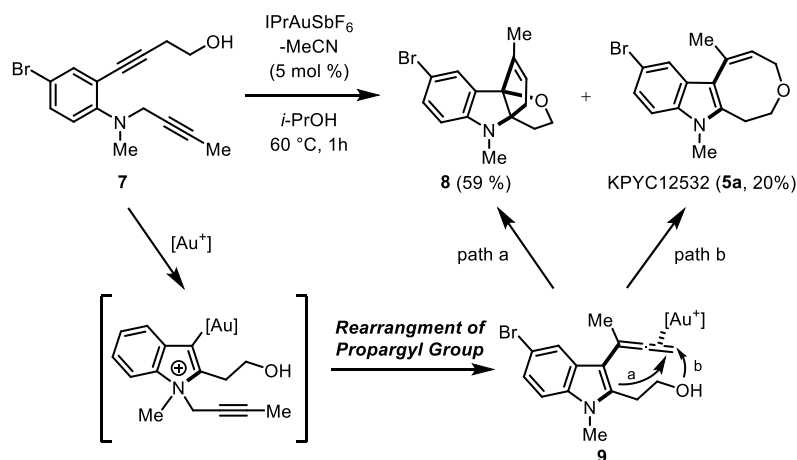
縮環インドール、縮環インドリン骨格は様々な天然物や生物活性物質、医薬品に含まれる構造である^{23,24}。その中でも、中員環縮環インドールやプロペラン型のインドリンは sp^3 性が高い魅力的な骨格である。一方で、このような骨格を形成するには多段階を要する場合が多く、簡便な骨格構築反応の開発が求められている²⁵⁻²⁷。

金触媒による環化反応はインドールを含む含窒素複素環骨格を構築する上で強力な手法である。Echavarren らは三価の金である $AuCl_3$ を用いたインドールの 8-endo-dig 型の分子内反応による八員環骨格構築法を見出している (Scheme 1A)²⁸。著者の所属する研究室でも、金触媒を用いた 5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応によるインドール形成に続く、6-あるいは 7-endo-dig 型環ヒドロアリール化反応による縮環型インドールの一挙構築法が開発されている (Scheme 1B)²⁹。



Scheme 1. Construction of Eight-Membered Ring-Fused Indoles by Gold Catalysis

ところで、先程述べたスクリーニングヒット化合物 **KPYC12532 (5a)** は所属研究室において以前開発されたプロパルギル基の転位を伴う金触媒環化反応で得られた化合物であった (Scheme 2)³⁰。本反応では、プロパルギル基を有するアニリン **7** に対して金触媒を作用させることにより、プロペラン型インドリン **8** と八員環縮環インドール **5a** がそれぞれ 59% および 20% の収率で得られていた。本反応は以下のように進行していると考えられる。アニリン窒素原子からの環化に伴うプロパルギル基の転位によりアレン **9** が生成する。アレンに対しさらに金触媒が作用することでインドール 2 位からの求核攻撃が起こり、プロペラン型インドリン **8** が得られる (path a)。一方で、ヒドロキシ基が活性化されたアレンに求核攻撃することで、八員環縮環インドール **5a** が形成される (path b)。このように、**KPYC12532 (5a)** は本反応の副生成物として得られた化合物である (収率 20%)。また、**7** を基質とした本反応では、基質によって八員環が得られないことが明らかとなっていた。このような知見のもと、多様な **KPYC12532 (5a)** 誘導体を効率的に合成するために、新たな方法論の開発が必要であると考えた。そこで、著者は後述の戦略のもと、**KPYC12532 (5a)** の構造活性相関研究を指向して効率的な八員環合成法の開発を目指し本研究に取り組んだ。

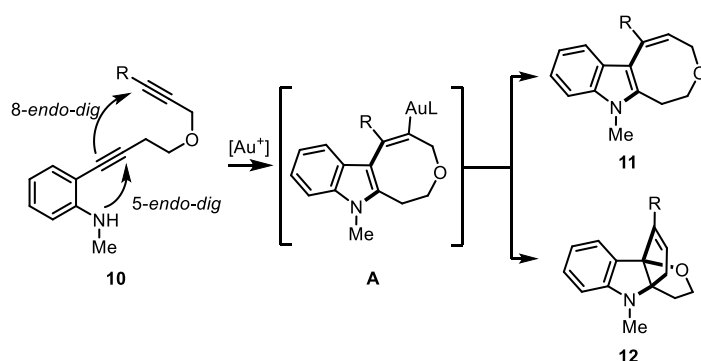


Scheme 2. Gold-Catalyzed Cyclization of 2-Alkynyl-*N*-propargylaniline by Rearrangement of a Propargyl Group

第二節 金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発

① 反応設計と概要

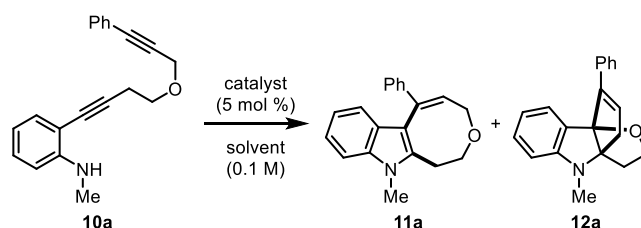
著者は基質としてジイン構造を有するアニリン誘導体 **10** を設計し、金触媒を用いた *5-endo-dig* 型ヒドロアミノ化反応によるインドール形成と、続く *8-endo-dig* 型ヒドロアリール化反応によって八員環縮環インドール **11** の一挙構築を試みた (Scheme 3)。本設計であれば、先行研究のようにアレン中間体を経由して八員環が構築されるのではなく、八員環ビニルゴールド中間体 **A** を経由することで八員環縮環インドールが形成されるため、より効率的かつ多様な八員環誘導体を構築できると期待した。検討の結果、八員環縮環インドールを収率良く得られる反応条件を見出した。また、検討の過程において、反応条件の違いによって、プロペラン型のインドリン **12** を選択的に得ることに成功した。



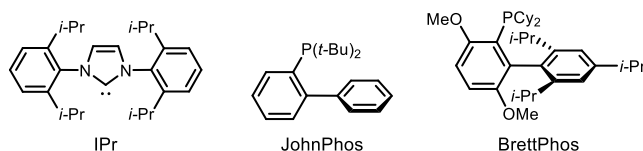
Scheme 3. Gold-Catalyzed Cyclization of Anilines with Diynes

② 条件検討

はじめに、二つのアルキンを有する *N*-メチルアニリン **10a** を用いて連続環化反応の条件検討を行った (Table 1)。5 mol % の $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ 存在下、*i*-PrOH 中 80 °C で反応を行ったところ、期待していた八員環縮環インドール **11a** は得られなかった (entry 1)。触媒を IPrAuNTf_2 に変更したところ八員環縮環インドール **11a** が 65% の収率で得られた。また、予期せぬことに副生成物としてプロペラン型インドリン **12a** が 27% 収率で得られた (entry 2)。 $\text{IPrAuSbF}_6 \cdot \text{MeCN}$ を用いた際には **11a** の収率が低下した (42%, entry 3)。溶媒を MeOH や EtOH に変更し温度を下げて検討を行ったところ、MeOH を用いた際には **11a** の収率が 74%、EtOH を用いた場合では 82% と最も良い収率を与えた (entries 4,5)。さらに、*i*-PrOH の代わりにジクロロエタンやトルエンなどの非プロトン性溶媒を用いて反応を行ったところ、選択性が逆転し、**12a** が選択的に形成されることがわかった (entries 6,7)。また、IPr の代わりに JohnPhos や BrettPhos などの Buchwald タイプのリガンドを用いた場合においても、*i*-PrOH 中で反応を行うと **12a** が選択的に得られた (entries 8-10)。このようにリガンド、溶媒の使い分けが二つの化合物を選択的に形成するのに重要であることがわかった。すなわち、IPr リガンドとアルコール系溶媒を用いると八員環縮環インドール **11a** が、Buchwald タイプのリガンドあるいは非プロトン性溶媒を用いるとプロペラン型インドリン **12a** がそれぞれ選択的に得られることがわかった。

Table 1. Optimization of the Reaction Conditions

Entry	Catalyst ^a	Solvent	Temp (°C)	Yield (%) ^{b,c}	
				11a	12a
1	PPh ₃ AuNTf ₂	<i>i</i> -PrOH	80	0	0
2	IPrAuNTf ₂	<i>i</i> -PrOH	80	65	27
3	IPrAuSbF ₆ ·MeCN	<i>i</i> -PrOH	80	42	25
4	IPrAuNTf ₂	MeOH	60	74	9
5	IPrAuNTf ₂	EtOH	60	82 (85)	11 (7)
6	IPrAuNTf ₂	DCE	80	4	86
7	IPrAuNTf ₂	toluene	80	10	66
8	JohnPhosAuNTf ₂	<i>i</i> -PrOH	80	8 (8)	88 (81)
9	JohnPhosAuSbF ₆ ·MeCN	<i>i</i> -PrOH	80	6	86
10	BrettPhosAuNTf ₂	<i>i</i> -PrOH	80	8	80



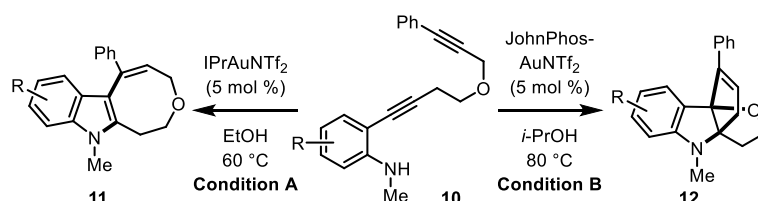
^a The ligand structures are shown above. ^b Determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,2,4,5-tetrachloro-3-nitrobenzene as an internal standard. ^c Yields in parentheses are the isolated yield on a 1.0 mmol scale.

③ 基質適応範囲の検討

これ以降、八員環縮環インドール (condition A: Table 1, entry 5) とプロペラン型インドリン (condition B: Table 1, entry 8) がそれぞれ最も収率良く得られる条件を用いて、基質適応範囲に関する検討を行った。はじめに、アニリンの芳香環部位の置換基効果について調査した (Table 2)。R²の位置に F 基、Cl 基、Br 基などのハロゲン原子を持つアニリンを用いた場合には、いずれの条件においても目的の反応は良好に進行した (entries 1-6)。また、Me 基や MeO 基などの電子供与性基を有する基質においても、八員環縮環インドールとプロペラン型インドリンが良い収率で得られた (entries 7-10)。一方で、電子求引基である CN 基を有する基質についてはどちらの条件においても **12g** は全く得られず、**11g** が低収率で得られるのみであった (entries 11 and 12)。本反応の副生成物として、一段階目の環化反応で形成されるインドールが観察されていた。後の Table 3 の結果からシアノ基自体は本連続環化反応を阻害しないと考えられることから、シアノ基を有するインドール中間体の求核力が十分でないことが、**11g** あるいは **12g** が生成しないことの原因であると考えている。次に、アニリンの置換基の位置に関する知見を得るため、Br 基を有

する基質を用いて検討を行った。R¹ の位置に Br 基を有する基質を用いた場合には condition A では八員環縮環インドール **11h** が、condition B ではプロペラン型インドリン **12h** がそれぞれ中程度の収率で得られた (entries 13 and 14)。R³ または R⁴ の位置に Br 基を持つ基質を使用した場合においても、condition A では八員環縮環インドール **11i** および **11j** が、condition B ではプロペラン型インドリン **12i** および **12j** がそれぞれ選択的に得られた (entries 15-18)。

Table 2. Substrate Scope (1)



Entry	Substrate	Cond.	Product (Isolated Yield)	
1	10b (R ¹ = H, R ² = F, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11b (68%)	12b (3%)
2		B	11b (22%)	12b (67%)
3	10c (R ¹ = H, R ² = Cl, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11c (64%)	12c (trace)
4		B	11c (13%)	12c (79%)
5	10d (R ¹ = H, R ² = Br, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11d (62%)	12d (6%)
6		B	11d (11%)	12d (82%)
7	10e (R ¹ = H, R ² = Me, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11e (77%)	12e (3%)
8		B	11e (6%)	12e (77%)
9	10f (R ¹ = H, R ² = OMe, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11f (75%)	12f (5%)
10		B	11f (16%)	12f (65%)
11	10g (R ¹ = H, R ² = CN, R ³ = H, R ⁴ = H)	A ^a	11g (17%)	12g (0%)
12		B	11g (5%)	12g (0%)
13	10h (R ¹ = Br, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = H)	A	11h (55%)	12h (0%)
14		B	11h (0%)	12h (44%)
15	10i (R ¹ = H, R ² = H, R ³ = Br, R ⁴ = H)	A	11i (64%)	12i (<19% ^b)
16		B	11i (6%)	12i (79%)
17	10j (R ¹ = H, R ² = H, R ³ = H, R ⁴ = Br)	A	11j (71%)	12j (trace)
18		B	11j (9%)	12j (80%)

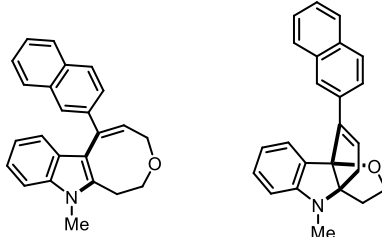
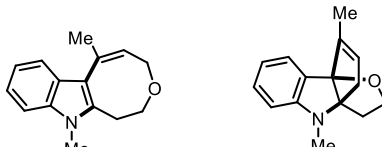
^a The second portion of IPrAuNTf₂ (5 mol %) was added after the reaction mixture was stirred for 6.5 h. ^b Containing small amounts of impurities.

続いて、アルキン末端の置換基について検討を行った (Table 3)。フェニル基のパラ位に電子求引性の Cl 基、Br 基、CN 基を有する基質は、いずれの条件にも適応可能であった (entries 1-6)。同じくパラ位に Me 基や MeO 基を有する基質について、condition B においてはプロペラン型インドリン **3** が収率良く得られたが、condition A においては反応効率が悪く、金触媒を追加で 5 mol % 加えた時に八員環縮環インドールがそれぞれ 52%、22% で得られた (entries 7-10)。さらにフェニル基上の置換基の位置について、Cl 基を用いて検討を行った。*m*-Cl 誘導体 **10p** からは対応する **11p** および **12p** が良好な収率で得られた (entries 11 and 12)。*o*-Cl 誘導体 **10q** を用いた場合には condition A で八員環縮環インドール **11q** を 70% の収率で得ることができたが (entry 13)、condition B では **11q** と **12q** の選択性が悪くどちらも低収率に留まった (**11q**:**12q** = ca. 1:1; entry 14)。フェニル基の代わりにナフタレンのような芳香環をもつ **10r** については中程度の収率で目的物を与えた (entries 15 and 16)。最後にアルキル基を有する基質としてアルキン末端が Me 基の基質について反応を行った。両条件において目的物は得られたものの、低収率にとどまった (entries 17 and 18)。しかし、Table 1 の entry 9 の DCE を用いる条件を condition C として反応を行ったところ、プロペラン型インドリンが高収率で得られた (entry 19)。

Table 3. Substrate Scope (2)

Entry	Substrate	Cond.	Product (Isolated Yield)	
1	10k	A	11k (73%)	12k (<10% ^a)
2	(R ⁵ = Cl, R ⁶ = H, R ⁷ = H)	B	11k (8%)	12k (77%)
3	10l	A	11l (56%)	12l (<15% ^a)
4	(R ⁵ = Br, R ⁶ = H, R ⁷ = H)	B	11l (4%)	12l (69%)
5	10m	A	11m (73%)	12m (<11% ^a)
6	(R ⁵ = CN, R ⁶ = H, R ⁷ = H)	B	11m (6%)	12m (74%)
7	10n	A ^b	11n (53%)	12n (12%)
8	(R ⁵ = Me, R ⁶ = H, R ⁷ = H)	B	11n (10%)	12n (76%)
9	10o	A ^b	11o (22%)	12o (<14% ^a)
10	(R ⁵ = OMe, R ⁶ = H, R ⁷ = H)	B	11o (0%)	12o (67%)

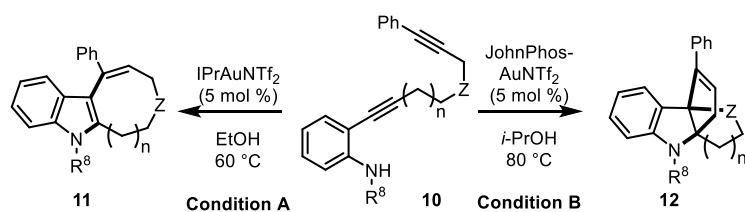
Table 3. (Continued)

11	10p	A	11p (71%)	12p (<7% ^a)
12	(R ⁵ = H, R ⁶ = Cl, R ⁷ = H)	B	11p (8%)	12p (74%)
13	10q	A	11q (70%)	12q (<12% ^a)
14	(R ⁵ = H, R ⁶ = H, R ⁷ = Cl)	B	11q (27%)	12q (26%)
				
15	10r	A	11r (63%)	12r (<9% ^a)
16		B	11r (0%)	12r (52%)
				
17	10s	A ^c	11s (16%)	12s (8%)
18		B	11s (5%)	12s (34%)
19		C ^d	11s (trace)	12s (82%)

^a Containing small amounts of impurities. ^b The second portion of IPrAuNTf₂ (5 mol %) was added after the reaction mixture was stirred for 1 h. ^c The reaction was carried out in *i*-PrOH using IPrAuNTf₂ (5 mol %) and MS3A at 80 °C. ^d The reaction was carried out under entry 6 of Table 1.

次に、アニリンの窒素原子上の置換基やリンカーの構造についての検討を行った (Table 4)。アニリンの窒素原子が無保護の基質 **10t** を用いた場合、それぞれの条件で **11t** と **12t** が低収率ながら選択的に得られた (entries 1 and 2)。所属研究室で以前開発されたプロパルギル基の転位を伴う金触媒連続環化反応において、プロペラン型インドリンまたは八員環形成には、基質のアニリン窒素原子上にメチル基が必要であった³⁰。これに対して、本反応はアニリンの窒素原子が無置換の基質を用いても反応が進行し、インドール窒素原子に置換基を持たない誘導体も合成することができた。Bn 保護体のアニリンを用いた場合では問題なく反応が進行した (entries 3 and 4)。テザー部分の炭素鎖が一つ短い基質を用いた際には、condition A で七員環縮環インドール **11v** が 63%、condition B では 44% 得ることができた。しかしながら、いずれの条件においてもプロペラン型インドリンは全く得られなかった (entries 5 and 6)。これは、歪んだ四員環形成が困難であることに起因すると推定している。炭素鎖が一つ長い基質については、九員環インドール **11w** は得られず、condition B において対応するプロペラン型インドリン **12w** がわずかに得られたのみであった (entry 8)。テザー部位の Z に関する検討としてトシルアミドを用いたところ、いずれの条件においてもプロペラン型インドリン **12x** は全く得られず、**11x** が得られるのみであった (entries 9 and 10)。

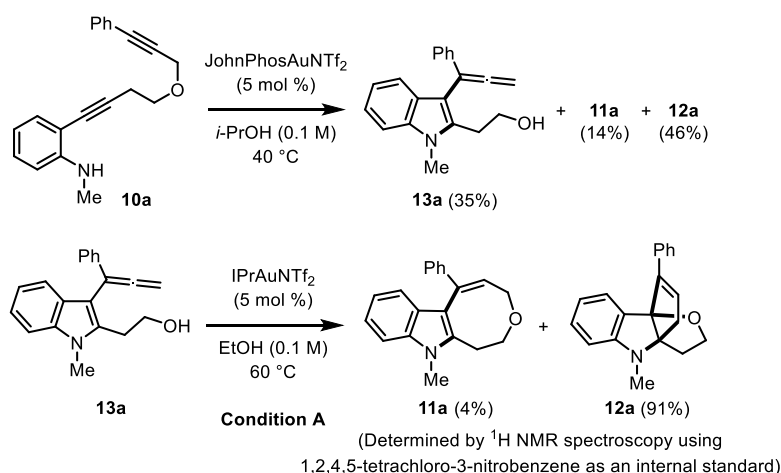
Table 4. Substrate Scope (3)



Entry	Substrate	Condn.	Product (Isolated Yield)	
1	10t (R ⁸ = H, n = 1, Z = O)	A	11t (32%)	12t (7%)
2		B	11t (0%)	12t (18%)
3	10u (R ⁸ = Bn, n = 1, Z = O)	A	11u (56%)	12u (trace)
4		B	11u (8%)	12u (77%)
5	10v (R ⁸ = Me, n = 0, Z = O)	A	11v (63%)	12v (0%)
6		B	11v (44%)	12v (0%)
7	10w (R ⁸ = Me, n = 2, Z = O)	A	11w (0%)	12w (0%)
8		B	11w (0%)	12w (28%)
9	10x (R ⁸ = Me, n = 1, Z = NTs)	A	11x (63%)	12x (0%)
10		B	11x (67%)	12x (0%)

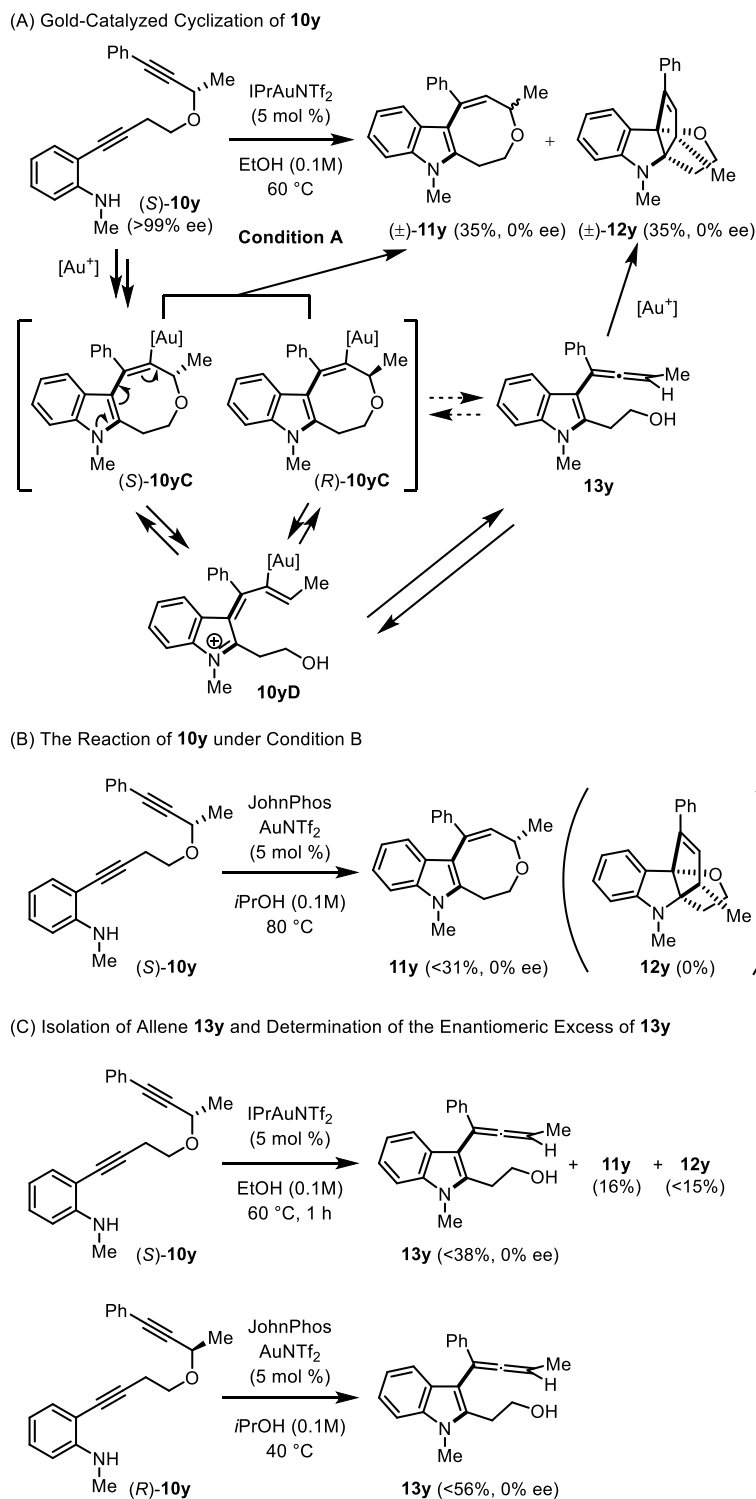
④ 反応機構解析と推定反応機構

本反応のメカニズムに関して更なる理解を深めるため、いくつかの実験を行った (Scheme 4)。condition B において、反応温度を 40 °C として 5 分経過したところで反応を止め、反応生成物を精製したところ、アレン中間体 **13a** が得られた。この中間体は、所属研究室で以前開発された反応と同様の中間体である³⁰。さらに、得られたアレン **13a** に対し、八員環縮環インドールが主生成物として得られる condition A の反応を行ったところ、八員環縮環インドール **11a** が 4%、プロペラン型インドリン **12a** が 91% の収率で得られた。このことから、**11a** の生成において、アレン中間体の寄与は小さいことが想定された。一方で、プロペラン型インドリン **12a** はアレン **13a** を経由していることが示唆され、所属研究室で以前開発された反応と同様の形式でプロペラン型インドリンが形成されていると考えられる。



Scheme 4. Gold-Catalyzed Cyclization of **10a**

次に、プロパルギル位にメチルを有する光学活性な基質 **10y** を用いて反応を行った (Scheme 5A)。著者は 5-endo-dig 型ヒドロアミノ化と 8-endo-dig 型の環化によって形成される (*S*)-**10yC** のプロトデオレーションを経て、対応する光学活性八員環縮環インドール **11y** が単一のエナンチオマーとして得られると予想した。しかしながら、condition A で (*S*)-**10y** を反応させると、光学活性を完全に失った八員環縮環インドール **11y** とプロペラン型インドリン **12y** が得られた (Scheme 5A)。また、condition B で (*S*)-**10y** を反応させると、プロペラン型インドリン **12y** は得られず八員環縮環インドール **11y** (<31%, 0% ee) が得られた (Scheme 5B)。さらに、**10y** の反応をより短い反応時間または低い反応温度で行うと、対応するアレン中間体 **13y** が得られ、その光学活性も完全に失われていた (Scheme 5C)。これらの結果から、アレン中間体が生成する際にはビニルゴールド中間体 **10yC** の開環によって生じる **10yD** のようなアキラルな中間体を経由していることが示唆された^{28b}。さらに、八員環生成物もラセミ体であったことから、八員環生成後に一度開環し、中間体 **10yD** の再開環を経由して反応が進行することが示唆された。なお、金触媒の作用によってアレン中間体 **13y** がラセミ化し、カチオン性中間体 **10yD** を経由せずに反応が進行している可能性も考えられる³³。



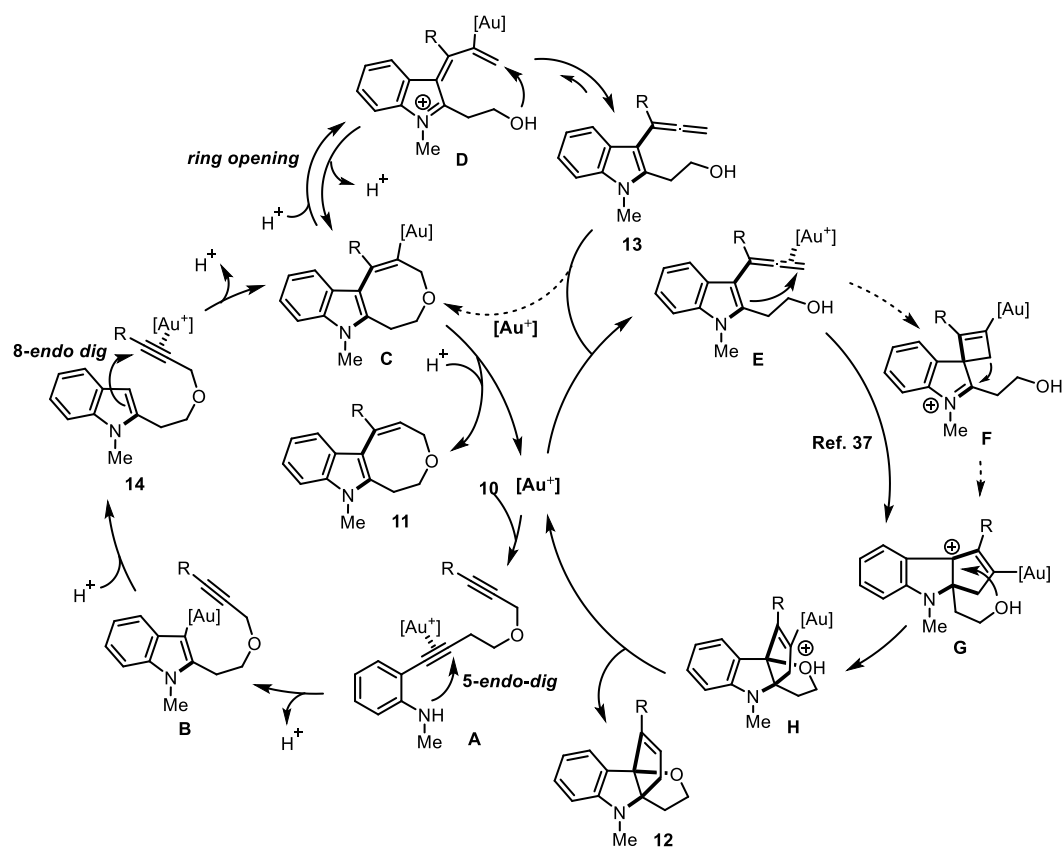
Scheme 5. Gold-Catalyzed Cyclization of **10y**

これらの情報をもとに、反応機構の考察を行った (Scheme 6)。まず、金触媒によって活性化されたアルキンに対し、アニリンの窒素原子からの *5-endo-dig* 型ヒドロアリール化反応が進行し、プロトデオレーションによってインドール **14** が形成される²⁹。続いて、もう一方のアルキンが金触媒によって活性化されることにより *8-endo-dig* 型ヒドロアリール化反応が進行し、ビニルゴールド中間体 **C** が生じる。中間体 **C** の八員環は容易に開環してカチオン性中間体 **D** を生成し、反応性の高い共役ジエンにヒドロキシ

基が求核攻撃することで **C** に戻ると予想される。中間体 **C** のプロトデオレーションによって八員環縮環インドール **11** が生成する。一方、中間体 **D** から金が脱離するとアレン **13** が形成される³⁴。形成されたアレンが金触媒によって活性化されると、以前所属研究室で開発された反応の機構によって、カルボカチオン中間体 **G** を経由してプロペラン型インドリン **12** が生成する³⁰。ここで、アレン **13a** の condition A での反応で **11a** が少量しか生成しなかったことから (4%, Scheme 4)、アレン **13** からのビニルゴールド中間体 **C** への逆反応は **G** の生成より遅いと推測できる。また、**Bi** らは、カチオン性中間体 **G** の生成について、4 員環 **F** を経由する環拡大経路よりもインドール 2 位の反応によって直接できる経路の方が有利であることを計算で示している³⁵。

リガンドや溶媒の効果による選択性の違いを説明するにはさらなる検討が必要であるが、可能性としては以下のことが考えられる。Table 1 でプロトン性溶媒を用いた場合には八員環 **11** が、非プロトン性溶媒を用いた場合にはプロペラン型インドリン **12** が優先して得られるという結果が得られた。これは、プロトン性溶媒の場合は、中間体 **C** のプロトデオレーションを促進するのに対し、非プロトン性溶媒を用いた際には **C** のプロトデオレーションが起こりにくく、アレン **13** を経由して **12** が形成すると考えられる。同じプロトン性溶媒中でも、リガンドとして **IPr** を用いれば八員環 **11** が、**Buchwald** タイプのリガンドを用いた際には **12** が選択的に形成された。**IPr** リガンドなどのような電子豊富な **NHC** リガンドはプロトデオレーションを促進することが知られている^{36a, 36b}。これは **NHC** リガンドでは金から炭素結合への π 逆供与が大きい事にも関係すると思われる^{36c}。そのため、**IPr** を用いた場合には中間体 **C** のプロトデオレーションが促進され、**11** が優先的に生成したものと考えられる。

所属研究室において以前開発された反応においては、プロパルギル基の転位によって形成されたアレン中間体から八員環が形成されていたのに対し³⁰、本反応では主にビニルゴールド中間体のプロトデオレーションによって八員環が形成される。また、プロペラン型インドリンに関しても八員環ビニルゴールド中間体が開環することで生成するアレン中間体から形成される。このように八員環ビニルゴールド中間体を経由した反応を設計したことによって、リガンドまたは溶媒の選択により八員環縮環インドールを効率よく構築することに成功し、プロペラン型インドリンとの作り分けも達成することが出来た。



Scheme 6. Proposed Reaction Mechanism

第三節 新規八員環骨格を有する IDO1 阻害剤の構造活性相関研究

① KPYP12532 (5a) 誘導体の設計と合成

次に IDO1 阻害剤探索のために、KPYP12532 (5a) の構造活性相関研究を行った。KPYP12532 (5a) をもとにした構造展開を行うにあたって以下のような誘導体を設計した (Figure 3)。まず、インドールの C5 位の Br 基を様々な置換基に変換したアナログ 5b-5e, 11s と、C6 位に Br 基を持つ化合物 5f を設計した。インドール N1 位のメチル基の重要性を調査するために、N-Me 基を有さない誘導体 5g および N-Me 基とインドールの C5 位の Br 基を有さない 5h、Bn 基を有する化合物 5i を設計した。ジヒドロオキソシン環の変換が可能かどうかを調べるため、Ph 基を含む 11d、還元型八員環を有する 5j、その炭素環共役体 5k などの誘導体をいくつか調製した。また、七員環の誘導体 (5l) とその窒素アナログ (5m, 5n) を合成することとした。

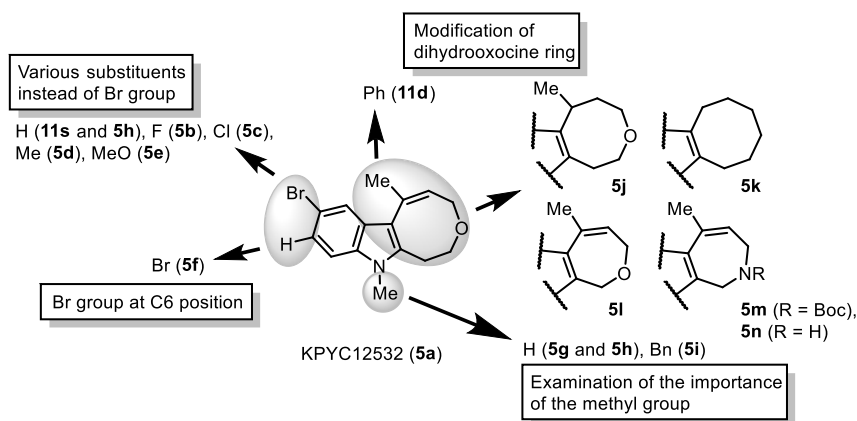
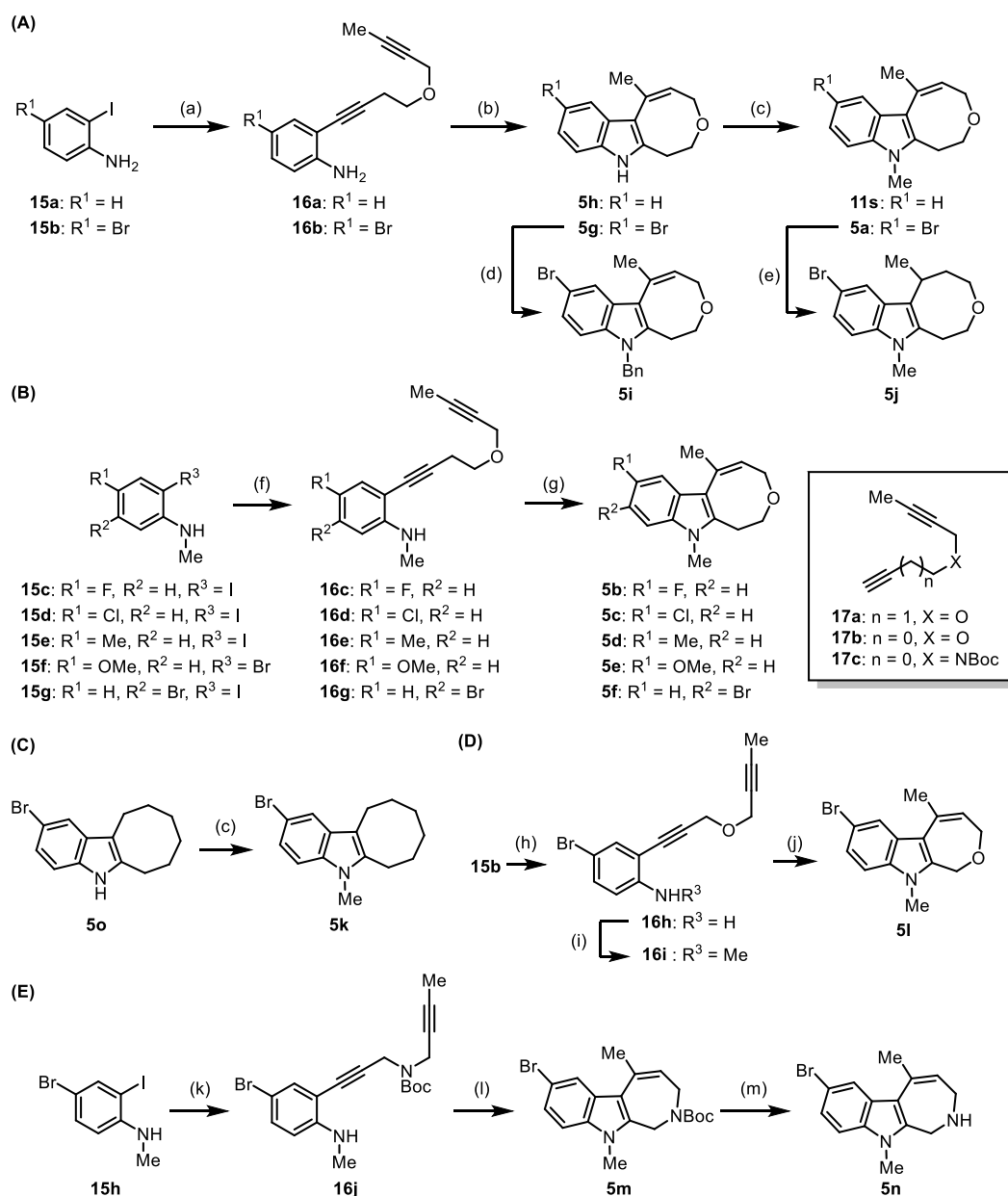


Figure 3. Design of KPYP12532 (5a) Derivatives

第二節で開発した反応を用いて、KPYP12532 (5a) およびその誘導体を合成した (Scheme 7)。市販のアニリン 15a, 15b とアルキン 17a との菌頭カップリングによって、ジインを有するアニリン誘導体 16a, 16b を得た。得られた 16a, 16b に対して IPrAuNTf₂ を用いた連続環化反応を行うことより、インドールの窒素原子がフリーの誘導体 5h, 5g を合成した。さらに、5h, 5g の窒素原子をメチル化することによって 11s, 5a へと誘導した。また、Bn 基を有する化合物 5i は 5g を BnBr と NaH で処理することによって得た。化合物 5j はアダムス触媒を用いた 5a の八員環上のオレフィンの還元によって合成した。化合物 5b-f の合成を Scheme 1B に示す。N-メチルアニリン 15c-g とアルキン 17a との菌頭カップリングによってジイン誘導体 16c-g を合成し、16c-g に対して金触媒連続環化反応を行うことによってインドールの C5 位に F, Cl, Me, MeO を有する誘導体 5b-e、インドールの C6 位に Br 基を有する誘導体 5f を得た。化合物 5k は市販化合物 5o のインドールの窒素原子のメチル化によって合成した (Scheme 7C)。次に、七員環誘導体の合成を行った (Scheme 1D)。アニリン 15b とアルキン 17b との菌頭カップリング、続くアニリンの窒素原子のメチル化と、得られた 16i の金触媒連続環化反応によって、七員環誘導体 5l を得た。最後に、七員環に窒素原子を含む誘導体 5m, 5n を合成した (Scheme 7E)。まず、N-メチルアニリン誘導体 15h と Boc 保護された窒素原子を有するアルキン 17c との菌頭カップリングによって 16j へと誘導した。16j に

対して JohnPhosAuNTf₂ を用いて連続環化反応を行うことより **5m** を合成し、**5m** を TFA 処理することによって Boc 基が除去された **5n** へと導いた。

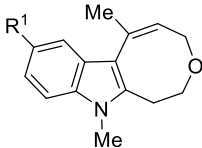
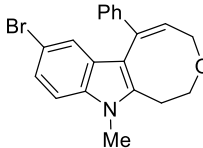
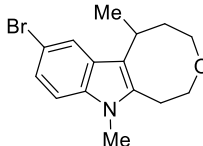
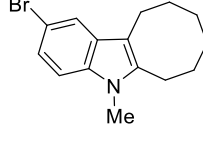
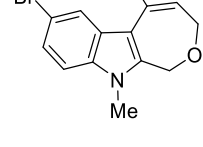
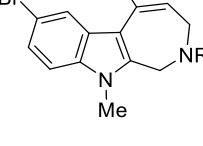
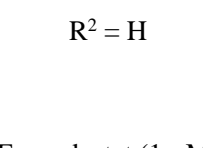
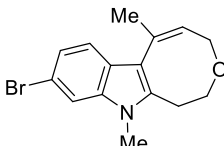
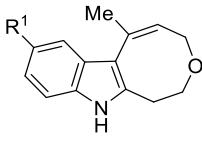
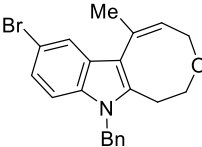


Scheme 7. Synthesis of KPYC12532 (**5a**) and Its Derivatives **5b-5n**, **11s**. Reagents and Conditions: (a) **17a**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, 50 °C; (b) IPrAuNTf₂, AcOH, MS3A, *i*-PrOH, 80 °C; (c) MeI, NaH, DMF, 0 °C to rt; (d) BnBr, NaH, DMF, 0 °C to rt; (e) H₂ (balloon), PtO₂, EtOH, rt; (f) **17a**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, rt or 80 °C; (g) IPrAuNTf₂, MS3A, *i*-PrOH, 80 °C; (h) **17b**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, rt; (i) MeLi, MeI, THF, -78 °C to rt; (j) IPrAuNTf₂, *i*-PrOH, 80 °C (k) **17c**, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, rt; (l) JohnPhosAuNTf₂, *i*-PrOH, 80 °C; (m) TFA, CH₂Cl₂, rt

② KPYC12532 (5a) 誘導体の構造活性相関研究

合成した各種誘導体の IDO1 に対する阻害活性を調べるため、recombinant human IDO (rhIDO) を用いた酵素阻害アッセイを行った。IDO1 酵素阻害活性は、化合物存在下 (濃度 30 μM)、rhIDO1 によって生成される kynurenine の産生量を測定することで評価した (Table 5)。

Table 5. Inhibitory Activities toward the rhIDO of KPYC12532 (5a) Derivatives^a

Compd	rhIDO kynurenine production at 30μM	Compd	rhIDO kynurenine production at 30μM
		11d	 56%
5a	R ¹ = Br 50%	5j	 73%
11s	R ¹ = H 73%	5k	 60%
5b	R ¹ = F 76%	5l	 42%
5c	R ¹ = Cl 70%	5m	 79%
5d	R ¹ = Me 72%	5n	 75%
5e	R ¹ = OMe 94%	4	Epacadostat (1 μM) 2%
5f	 64%		
5g	 R ¹ = Br 70%		
5h	R ¹ = H 96%		
5i	 75%		

^a % kynurenine production = [化合物存在下 (30 μM) の kynurenine の産生量] / [化合物非存在下の kynurenine の産生量]。

はじめに、インドール上の官能基が阻害活性にどのような影響を及ぼすのかを調べた。インドール 5 位の Br 基を除去した化合物 (**11s**) や Br 基を F 基、Cl 基、Me 基や MeO 基に置換した化合物 (**5b-e**) は、化合物 **5a** よりも阻害活性が低下した (70-94% kynurenine production)。Br 基の位置がインドール 6 位である **5f** についても若干の活性の低下が見られた (36%)。また、インドールの窒素原子上の Me 基を除去した **5g** については活性の低下が見られ (**5g**: 70%)、インドール 5 位の Br 基とインドールの窒素原子上の Me 基の両方を除いた **5h** については活性が見られなかった (96%)。また、メチル基をベンジル基に置換した場合も活性が低下した (**5i**: 75%)。これらの結果から、C5 位の Br 基と N1 位のメチル基が KPYC12532 (**5a**) の活性に寄与していることが示唆された。次に、KPYC12532 (**5a**) のジヒドロオキソシン環に関する SAR を行った。八員環上の Me 基を Ph 基に変換した **11d** においては阻害活性が維持された (56%)。テトラヒドロオキソシン誘導体 **5j** は **5a** より活性が低いことがわかった (73%)。酸素原子を炭素原子に置換した化合物 (**5k**) は、八員環上のメチル基を有していないが、**5a** と同等の活性を示した (60%)。七員環の誘導体 **5l** は **5a** と同等の阻害活性を示した (42%)。一方、七員環上に窒素原子を有する化合物 **5m** および **5n** は、活性の向上が認められなかった (**5m**: 79%、**5n**: 75%)。これらの結果から、オキソシン環の変換や修飾により、更なる展開が可能であることが明らかになった。

最後に、細胞を用いたアッセイで KPYC12532 (**5a**) の用量依存的な阻害を調べた。KPYC12532 (**5a**) は A431 細胞において用量依存的にキヌレニン産生を抑制した ($IC_{50} = 4.7 \mu\text{M}$, Figure 4a)。また、化合物の 0.3-30 μM の濃度範囲では、細胞毒性は観察されなかった (Figure 4b)。

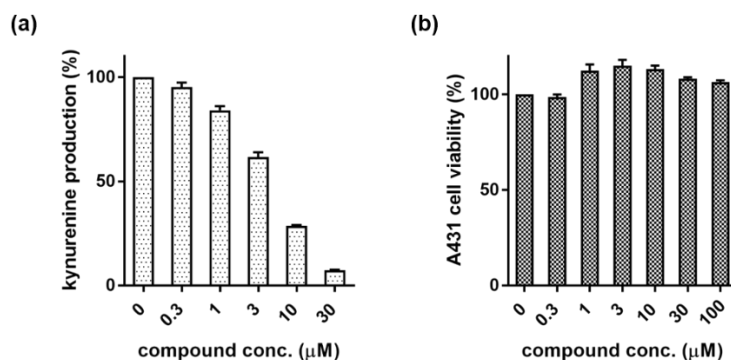


Figure 4. (a) Investigation of the Dose-Dependent Inhibition of KPYC12532 (**5a**) in Cell-Based Assay (A431 cell); (b) Investigation of the A431 Cell Viability of KPYC12532 (**5a**)

第四節 小括

著者は、金触媒を用いた連続環化反応により、八員環縮環インドールとプロペラン型インドリンを選択的に作り分ける方法を開発した。本反応はリガンドまたは溶媒の使い分けによって同一の基質から二つの異なる化合物を作り分けることが可能であった (Figure 5A)。本反応を用いた新規 IDO1 阻害剤創製のための検討として、**5a** をもとに各種誘導体を合成し、それらに対して rhIDO を用いた酵素阻害アッセイを行った。その結果、活性発現に重要な置換基の情報が得られた。また、**5a** と同等の活性を有する **11d** と **5l** を見出した (Figure 5B)。

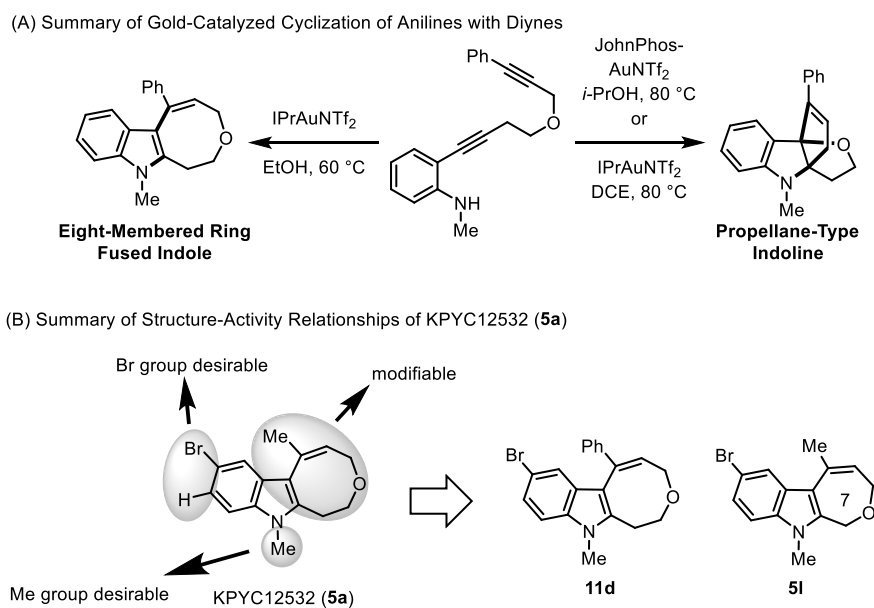


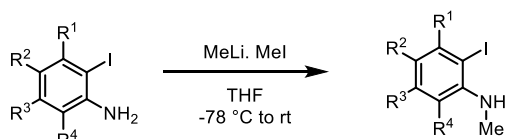
Figure 5. Summary of Chapter 1

実験項

General Methods. ^1H NMR spectra were recorded using a JEOL ECA-500 or a JEOL AL-400. Chemical shifts are reported in δ (ppm) relative to Me_4Si [in CDCl_3 or $\text{DMSO}-d_6$] as the internal standard. ^{13}C NMR spectra were recorded using a JEOL ECA-500 or a JEOL ECZ600R, and referenced to the residual solvent signal. IR spectra were obtained on a JASCO FT/IR-4100 spectrometer. Exact mass (HRMS) spectra were recorded on a Shimadzu LC-ESI-IT-TOF-MS equipment (ESI). Column chromatography was performed using a forced flow (flash chromatography) of the indicated solvent system on Wakogel C-300E (Wako), Chromatorex NH-DM1020 (Fuji Silysia) or Biotage Isolera flash purification system on Presep[®] Silica Gel Type M (Wako), Presep[®] Silica Gel Type L (Wako), Biotage ZIP[®] ISOLUTE NH (Biotage) or Biotage[®] Sfär Silica D. All the heating experiments were performed in an oil bath. The Compounds **5o**, **15a**, **15b**, **S1a**, **S1b**, **S1c**, **S1e**, **S2a**, **S2b**, **S2c** are commercially available. The known Compounds **15e**³⁰, **15f**³⁰, **15h**³⁰, **17a**³⁷, **17b**³⁸, **17c**³⁹, **S1d**⁴⁰, **S1f**⁴¹, **S1j**⁴², **S1k**³⁰, **S2d**⁴³, **S3**⁴⁴, **S4f**⁴⁵, **S5**⁴⁶ were synthesized according to the literatures. The ^1H NMR spectra of **5a**³⁰, **5k**⁴⁷, **12a**³⁰, **15d**⁴⁸, **S1g**⁴⁹ and **S4b**⁵⁰ were in good accordance with those reported in literature. Structures of **S1a-S1k**, **S2a-S2d**, **S3**, **S4a-S4e**, **S5**, **S6**, **S7**, **S8**, **S9**, **S10** are shown in Schemes S1-S5.

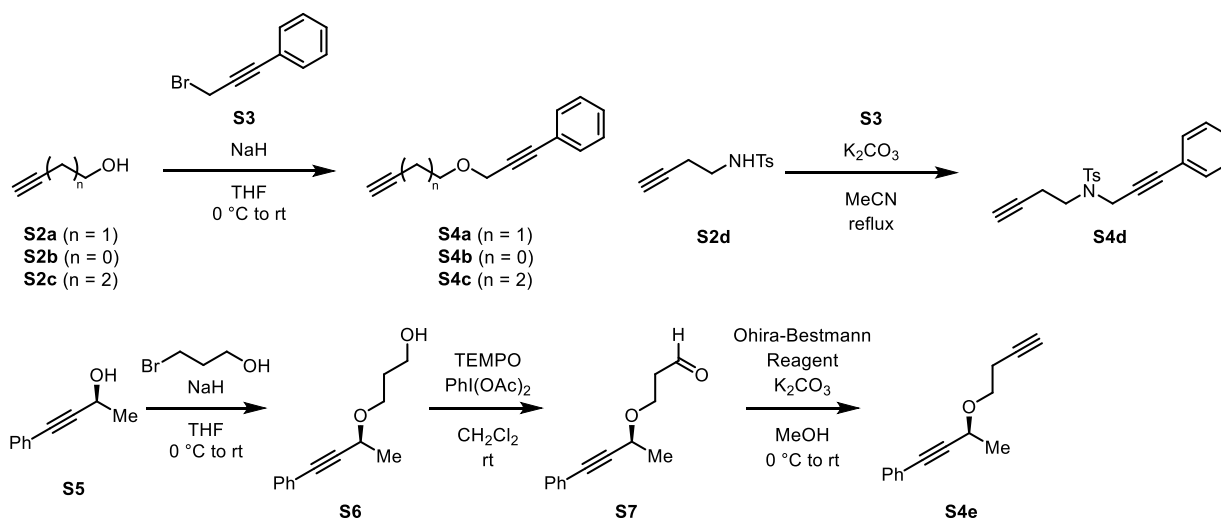
Experiments in Section 2

Preparation of the Cyclization Precursor.

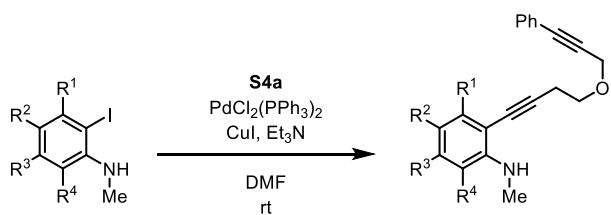


- | | |
|--|--|
| S1a ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) | 15c ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) |
| S1b ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) | 15d ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) |
| S1c ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CN}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) | S1g ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CN}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) |
| S1d ($\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) | S1h ($\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{H}$) |
| S1e ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Br}, \text{R}^4 = \text{H}$) | 15g ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Br}, \text{R}^4 = \text{H}$) |
| S1f ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Br}$) | S1i ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Br}$) |

Scheme S1. Preparation of **15c**, **15d**, **S1g**, **S1h**, **15g**, **S1i**



Scheme S2. Preparation of **S4a-S4e**.



S1j ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = H$)

15c ($R^1 = H, R^2 = F, R^3 = H, R^4 = H$)

15d ($R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = H, R^4 = H$)

15h ($R^1 = H, R^2 = Br, R^3 = H, R^4 = H$)

15e ($R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = H$)

S1g ($R^1 = H, R^2 = CN, R^3 = H, R^4 = H$)

S1h ($R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = H$)

15g ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Br, R^4 = H$)

S1i ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = Br$)

10a ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = H$)

10b ($R^1 = H, R^2 = F, R^3 = H, R^4 = H$)

10c ($R^1 = H, R^2 = Cl, R^3 = H, R^4 = H$)

10d ($R^1 = H, R^2 = Br, R^3 = H, R^4 = H$)

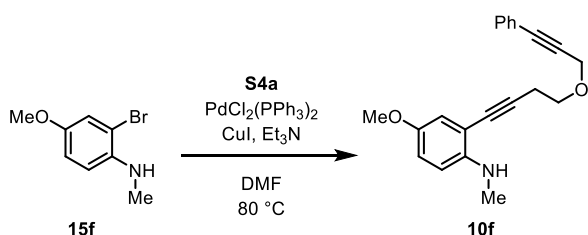
10e ($R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = H$)

10g ($R^1 = H, R^2 = CN, R^3 = H, R^4 = H$)

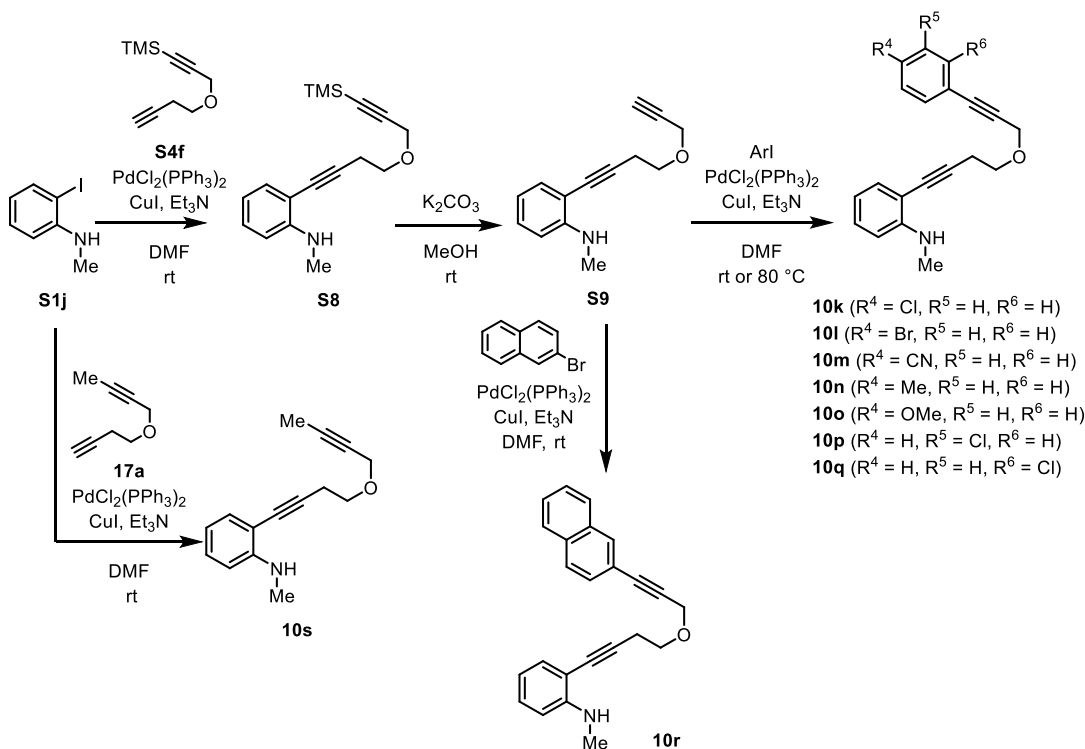
10h ($R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = H$)

10i ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = Br, R^4 = H$)

10j ($R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = Br$)



Scheme S3. Preparation of 10a-10j



10k ($R^4 = Cl, R^5 = H, R^6 = H$)

10l ($R^4 = Br, R^5 = H, R^6 = H$)

10m ($R^4 = CN, R^5 = H, R^6 = H$)

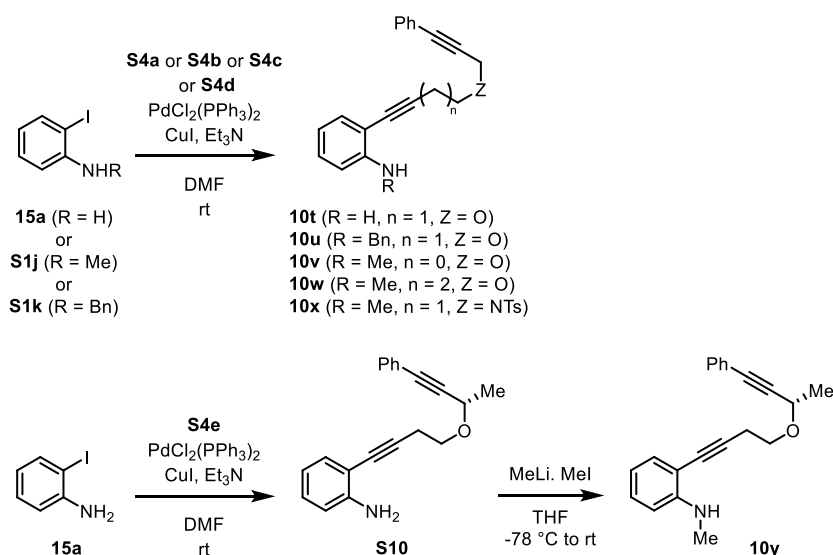
10n ($R^4 = Me, R^5 = H, R^6 = H$)

10o ($R^4 = OMe, R^5 = H, R^6 = H$)

10p ($R^4 = H, R^5 = Cl, R^6 = H$)

10q ($R^4 = H, R^5 = H, R^6 = Cl$)

Scheme S4. Preparation of 10k-10s



Scheme S5. Preparation of **10t-10y**

4-Fluoro-2-iodo-N-methylaniline (15c). To a stirred solution of 4-fluoro-2-iodoaniline (**S1a**) (1.16 g, 4.90 mmol) in THF (16 mL) was added MeLi (1.16 M in Et₂O; 4.65 mL, 5.39 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon. After the mixture was stirred for 1 h at this temperature, MeI (0.366 mL, 5.89 mmol) was added to the mixture. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 12 h at this temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 40/1) to give **15c** (630 mg, 51%) as a red oil; IR (neat cm⁻¹): 3408 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.83 (s, 3H), 3.95-4.04 (br m, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1H); ¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.5, 83.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 109.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.2$ Hz), 115.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz), 125.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Hz), 145.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.4$ Hz), 154.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 238.7$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calcd for C₇H₇FIN, 251.9680; found 251.9679.

4-Chloro-2-iodo-N-methylaniline (15d). According to the procedure described for the preparation of **15c**, 4-chloro-2-iodoaniline (**S1b**) (991 mg, 3.91 mmol) was converted into **15d** (271 mg, 26%) by the reaction with MeLi (1.16 M in Et₂O; 4.05 mL, 4.69 mmol) and MeI (292 μ L, 4.69 mmol) in THF (6.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to room temperature for 5 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.15-4.24 (br m, 1H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H). The ¹H NMR spectrum was in good agreement with that reported.⁴⁸

3-Iodo-4-(methylamino)benzotrile (S1g). According to the procedure described for the preparation of **15c**, 4-amino-3-iodobenzotrile (**S1c**) (452 mg, 1.85 mmol) was converted into **S1g** (210 mg, 44%) by the reaction with MeLi (1.16 M in Et₂O; 1.91 mL, 2.22 mmol) and MeI (150 μ L, 2.41 mmol) in THF (6.2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to room temperature for 1 h. Column chromatography: silica gel (hexane/EtOAc = 10/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.94

(d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.76-4.85 (br m, 1H), 6.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H). The ^1H NMR spectrum was in good agreement with that reported.⁴⁹

3-Bromo-2-iodo-*N*-methylaniline (S1h). According to the procedure described for the preparation of **15c**, 3-bromo-2-iodoaniline (**S1d**) (244 mg, 0.818 mmol) was converted into **S1h** (78.9 mg, 31%) by the reaction with MeLi (1.16 M in Et₂O; 0.847 mL, 0.982 mmol) and MeI (65.9 μL , 1.06 mmol) in THF (2.7 mL) at -78 °C to room temperature for 10 h. Column chromatography: (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane) and amine silica gel (hexane only); colorless oil; IR (neat cm⁻¹): 3401 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.47-4.58 (br m, 1H), 6.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.4, 92.0, 107.7, 120.8, 130.1, 130.5, 150.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for C₇H₈BrIN, 311.8879; found 311.8874.

5-Bromo-2-iodo-*N*-methylaniline (15g). According to the procedure described for the preparation of **15c**, 5-bromo-2-iodoaniline (**S1e**) (473 mg, 1.59 mmol) was converted into **15g** (335 mg, 68%) by the reaction with MeLi (1.16 M in Et₂O; 1.64 mL, 1.91 mmol) and MeI (129 μL , 2.06 mmol) in THF (5.3 mL) at -78 °C to room temperature for 10 h. Column chromatography: (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane); yellow solid; mp 78-80 °C; IR (neat cm⁻¹): 3401 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.23-4.29 (br m, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.8, 82.7, 112.7, 121.1, 123.7, 139.6, 149.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for C₇H₈BrIN, 311.8879; found 311.8880.

[3-(But-3-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]benzene (S4a). To a suspension of NaH (532 mg, 13.3 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise 3-butyn-1-ol (**S2a**) (777 mg, 11.1 mmol). After the mixture was stirred for 30 min, a solution of (3-bromoprop-1-yn-1-yl)benzene (**S3**) (2.38 g, 12.2 mmol) in THF (3.5 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for additional 7.5 h, and then diluted with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane) to give **S4a** (1.46 g, 73%) as a yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 2235 (C \equiv C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.02 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.54 (td, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 58.9, 67.9, 69.4, 81.0, 84.7, 86.4, 122.5, 128.3 (2C), 128.5, 131.7 (2C); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for C₁₃H₁₂NaO, 207.0780; found 207.0779.

[3-(Prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]benzene (S4b). According to the procedure described for the preparation of **S4a**, pent-4-yn-1-ol (**S2b**) (0.135 mL, 2.29 mmol) was converted into **S4b** (155 mg, 40%) by the reaction with **S3** (491 mg, 2.52 mmol) in THF (1.3 mL), NaH (82.3 mg, 3.43 mmol) in THF (2.5 mL) at room temperature for 5 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1% to 3% EtOAc in hexane); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H). The ^1H NMR spectrum was in good agreement with that reported.⁵⁰

[3-(Hex-5-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]benzene (S4c). According to the procedure described for the preparation of **S4a**, pent-4-yn-1-ol (**S2c**) (0.221 mL, 2.38 mmol) was converted into **S4c** (382 mg, 81%) by the reaction with **S3** (464 mg, 2.38 mmol) in THF (1.0 mL), NaH (105 mg, 2.62 mmol) in THF (2.0 mL) at room temperature for 6.5 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane); yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 2335 ($\text{C}\equiv\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.85 (tt, $J = 6.3, 6.3$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.33 (td, $J = 6.3, 2.6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 15.2, 28.5, 58.9, 68.4, 68.5, 83.8, 85.2, 86.1, 122.6, 128.2 (2C), 128.4, 131.7 (2C); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}$, 199.1117; found 199.1118.

N-(But-3-yn-1-yl)-4-methyl-N-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (S4d). A mixture of *N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**S2d**) (185 mg, 0.829 mmol) and K_2CO_3 (229 mg, 1.66 mmol) in dry MeCN (6.0 mL) was added **S3** (178 mg, 0.911 mmol) in dry MeCN (2.3 mL) at room temperature. The mixture was stirred under reflux for 2 h, and then diluted with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 6 to 19% EtOAc in hexane) to give **S4d** (261 mg, 93%) as a white solid; mp 84-85 $^\circ\text{C}$; IR (neat cm^{-1}): 2253 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1348 ($\text{S}=\text{O}$), 1160 ($\text{S}=\text{O}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.57 (td, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 5H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.0, 21.4, 38.1, 45.5, 70.3, 80.8, 81.7, 85.6, 121.9, 127.6 (2C), 128.1 (2C), 128.5, 129.5 (2C), 131.4 (2C), 135.7, 143.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$, 338.1209; found 338.1205.

(S)-[3-(But-3-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]benzene (S4e). To a suspension of NaH (651 mg, 16.3 mmol) in anhydrous THF (16 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added dropwise a solution of (*S*)-4-phenylbut-3-yn-2-ol (**S5**) (1.83 g, 12.5 mmol) in THF (4.9 mL). After the mixture was stirred for 30 min, 3-bromopropan-1-ol (2.09 g, 15.0 mmol) was added to the reaction mixture at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at room temperature for additional 7 h, and then diluted with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 5 to 30% EtOAc in hexane) to give **S6** (1.14 g, <45%), including inseparable impurities, as a yellow oil. To a solution of **S6** (1.14 g, *ca.* 7.80 mmol) including impurities in CH_2Cl_2 (7.8 mL) were added TEMPO (122 mg, 0.78 mmol) and DAIB (2.77 g, 8.59 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the mixture was washed with a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organic extracts were washed with aqueous NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give crude **S7** as a red oil. To a solution of crude **S7** in MeOH (9.8 mL) were added Bestmann Reagent (1.65 g, 8.59 mmol) and K_2CO_3 (1.29 g, 9.37 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane) to give **S4e** (352 mg, 23%, 2 steps) as

a colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -150.0$ (*c* 1.24, CHCl_3); IR (neat cm^{-1}): 2249 ($\text{C}\equiv\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 7.0, 7.0, 2.7$ Hz, 2H), 3.60 (dt, $J = 12.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.90 (dt, $J = 12.6, 7.0$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.8, 22.0, 65.8, 66.6, 69.3, 81.1, 85.0, 88.7, 122.5, 128.2 (2C), 128.3, 131.6 (2C); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}$, 199.1117; found 199.1123.

***N*-Methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10a).** A mixture of 2-iodo-*N*-methylaniline (**S1j**) (1.43 g, 6.1 mmol), **S4a** (1.24 g, 6.7 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (216 mg, 0.3 mmol), CuI (58.0 mg, 0.3 mmol), and Et_3N (2.7 mL, 18 mmol) in DMF (20 mL) was stirred at room temperature under Ar for 11 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/acetone = 20/1) to give **10a** (1.03 g, 58%) as a purple oil; IR (neat cm^{-1}): 3297 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.69-4.74 (br m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.2, 58.9, 68.3, 78.4, 84.9, 86.4, 92.2, 107.7, 108.7, 115.9, 122.5, 128.3 (2C), 128.5, 129.4, 131.7 (3C), 150.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$, 290.1539; found 290.1540.

4-Fluoro-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10b). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **15c** (293 mg, 1.17 mmol) was converted into **10b** (247 mg, 69%) by the reaction with **S4a** (236 mg, 1.28 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40.9 mg, 0.0583 mmol), CuI (11.1 mg, 0.0583 mmol) and Et_3N (0.51 mL) in DMF (3.9 mL) at room temperature for 6 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1) : yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3422 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.52-4.59 (br m, 1H), 6.45 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 30.7, 59.0, 68.1, 77.5, 84.7, 86.5, 93.2, 108.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.6$ Hz), 109.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.8$ Hz), 117.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.8$ Hz), 122.4, 128.3 (2C), 128.5, 131.7 (2C), 146.8, 154.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 233.9$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}$, 308.1445; found 308.1450.

4-Chloro-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10c). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **15d** (259 mg, 0.966 mmol) was converted into **10c** (218 mg, 41%) by the reaction with **S4a** (192 mg, 1.06 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33.9 mg, 0.0483 mmol), CuI (9.20 mg, 0.0483 mmol) and Et_3N (0.42 mL) in DMF (3.2 mL) at room temperature for 5 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3410 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.69-4.74 (br m, 1H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.3, 59.0, 68.1, 77.3, 84.7, 86.5, 93.4, 109.0, 109.7, 120.2, 122.4, 128.3 (2C), 128.5, 129.2, 131.0, 131.7 (2C), 148.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}$, 346.0969; found 346.0966.

4-Bromo-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10d). According to the procedure described for the preparation of **10a**, 4-bromo-2-iodo-*N*-methylaniline (**15h**) (195 mg, 0.624 mmol) was converted into **10d** (159 mg, 69%) by the reaction with **S4a** (127 mg, 0.687 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (21.9 mg, 0.0312 mmol), CuI (5.94 mg, 0.0312 mmol) and Et₃N (0.27 mL) in DMF (2.1 mL) at room temperature for 7 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3414 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.70-4.76 (br m, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.43-7.46 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 30.2, 59.0, 68.1, 77.2, 84.7, 86.5, 93.6, 106.9, 109.5, 110.2, 122.4, 128.3 (2C), 128.5, 131.7 (2C), 132.1, 133.8, 149.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₈BrNNaO, 390.0464; found 390.0461.

***N*,4-Dimethyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10e).** According to the procedure described for the preparation of **10a**, 2-iodo-*N*,4-dimethylaniline (**15e**) (260 mg, 1.05 mmol) was converted into **10e** (185 mg, 58%) by the reaction with **S4a** (213 mg, 1.16 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (37.0 mg, 0.0527 mmol), CuI (10.0 mg, 0.0527 mmol) and Et₃N (0.46 mL) in DMF (3.5 mL) at room temperature for 9 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3407 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.19 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.51-4.56 (br m, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.1, 21.0, 30.5, 59.0, 68.3, 78.5, 84.8, 86.4, 91.8, 107.6, 108.9, 122.5, 125.0, 128.2 (2C), 128.5, 130.0, 131.7 (2C), 132.1, 147.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO, 304.1696; found 304.1694.

4-Methoxy-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10f). According to the procedure described for the preparation of **10a**, 2-bromo-4-methoxy-*N*-methylaniline (**15f**) (365 mg, 1.69 mmol) was converted into **10f** (92.1 mg, 17%) by the reaction with **S4a** (335 mg, 1.86 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (59.2 mg, 0.0843 mmol), CuI (16.1 mg, 0.0843 mmol) and Et₃N (0.74 mL) in DMF (5.6 mL) at 80 °C for 5 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1 and gradient 2 to 15% EtOAc in hexane): blue oil; IR (neat cm⁻¹): 3407 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.37-4.40 (br m, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 31.0, 55.9, 59.0, 68.2, 78.3, 84.8, 86.4, 92.3, 108.3, 110.1, 116.3, 116.8, 122.5, 128.3 (2C), 128.5, 131.8 (2C), 145.0, 150.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO₂, 320.1645; found 320.1641.

4-(Methylamino)-3-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}benzotrile (10g). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1g** (195 mg, 0.757 mmol) was converted into **10g** (199 mg, 84%) by the reaction with **S4a** (153 mg, 0.833 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (26.6 mg, 0.0379 mmol), CuI (7.21 mg, 0.0379 mmol) and Et₃N (0.33 mL) in DMF (2.5 mL) at room temperature for 8 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1 and gradient 1 to 25% EtOAc in hexane): orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3410 (NH), 2217 (C≡N); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.82 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.46 (s,

2H), 5.34-5.39 (br m, 1H), 6.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.41 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 29.8, 59.0, 67.9, 76.3, 84.6, 86.6, 94.4, 97.6, 108.2, 108.3, 120.0, 122.3, 128.3 (2C), 128.6, 131.7 (2C), 133.4, 135.2, 152.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}$, 337.1311; found 337.1304.

3-Bromo-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10h). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1h** (163 mg, 0.524 mmol) was converted into **10h** (37.3 mg, 19%) by the reaction with **S4a** (106 mg, 0.576 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18.4 mg, 0.0262 mmol), CuI (4.99 mg, 0.0262 mmol) and Et_3N (0.23 mL) in DMF (1.7 mL) at room temperature for 11 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3413 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.84-2.90 (m, 5H), 3.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.94-5.00 (br m, 1H), 6.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.2, 30.3, 59.0, 68.1, 77.5, 84.7, 86.5, 97.0, 107.1, 109.5, 119.4, 122.4, 125.2, 128.3 (2C), 128.5, 129.7, 131.7 (2C), 151.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrNO}$, 368.0645; found 368.0641.

5-Bromo-*N*-methyl-2-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10i). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **15g** (256 mg, 0.819 mmol) was converted into **10i** (216 mg, 71%) by the reaction with **S4a** (166 mg, 0.901 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28.8 mg, 0.0410 mmol), CuI (7.80 mg, 0.0410 mmol) and Et_3N (0.36 mL) in DMF (2.7 mL) at room temperature for 10 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3407 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.78-4.83 (br m, 1H), 6.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.1, 59.0, 68.1, 77.6, 84.7, 86.5, 93.3, 106.6, 111.6, 118.7, 122.4, 123.6, 128.3 (2C), 128.6, 131.7 (2C), 132.6, 150.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrNO}$, 368.0645; found 368.0643.

2-Bromo-*N*-methyl-6-{4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10j). According to the procedure described for the preparation of **S1h**, 2-bromo-6-iodoaniline (**S1f**) (543 mg, 1.82 mmol) was converted into **S1i** (170 mg, <30%) including impurities by the reaction with MeLi (1.09 M in Et_2O ; 2.01 mL, 2.19 mmol) and MeI (147 μL , 2.37 mmol) in THF (6.1 mL) at -78 °C to room temperature for 2.5 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane) and amine silica gel (hexane only); According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1i** (142 mg, *ca.* 0.425 mmol) including impurities was converted into **10j** (53.3 mg, *ca.* 32%) by the reaction with **S4a** (92.4 mg, 0.502 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (16.0 mg, 0.0228 mmol), CuI (4.34 mg, 0.0228 mmol) and Et_3N (0.20 mL) in DMF (1.5 mL) at room temperature for 9 h. Column chromatography: silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane and gradient 1 to 3% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3418 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.32-4.38 (br m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 34.6, 58.9, 68.0, 79.5, 84.8, 86.4, 91.8, 112.8, 113.3, 119.8,

122.5, 128.3 (2C), 128.5, 131.8 (2C), 132.8, 133.5, 148.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{20}H_{19}BrNO$, 368.0645; found 368.0638.

***N*-Methyl-2-(4-{{3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl}oxy}but-1-yn-1-yl)aniline (S8).** A mixture of 2-iodo-*N*-methylaniline (**S1j**) (729 mg, 3.11 mmol), [3-(but-3-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]trimethylsilane (**S4f**) (618 mg, 3.43 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (109 mg, 0.156 mmol), CuI (29.7 mg, 0.156 mmol), and Et_3N (1.36 mL, 9.34 mmol) in DMF (10.4 mL) was stirred at room temperature under Ar for 13 h. The mixture was diluted with saturated aqueous NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane) to give **S8** (294 mg, 33%) as an orange oil: IR (neat cm^{-1}): 3410 (NH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.19 (s, 9H), 2.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.67-6.73 (br m, 1H), 6.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ -0.27 (3C), 20.8, 30.2, 58.9, 68.2, 78.3, 91.5, 92.1, 101.1, 107.6, 108.6, 115.8, 129.3, 131.6, 149.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{17}H_{24}NNaOSi$, 308.1441; found 308.1434.

***N*-Methyl-2-[4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]aniline (S9).** To a stirred mixture of **S8** (1.07 g, 3.74 mmol) in MeOH (7.5 mL) was added K_2CO_3 (517 mg, 1.07 mmol). After being stirred at room temperature for 30 min, the mixture was filtered. The filtrate was evaporated to dryness and the residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane) to give **S9** (645 mg, 81%) as an orange oil: IR (neat cm^{-1}): 3401 (NH), 2248 ($C\equiv C$); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.47 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.66-4.72 (br m, 1H), 6.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 30.3, 58.2, 68.3, 74.6, 78.3, 79.4, 92.1, 107.6, 108.7, 115.9, 129.4, 131.7, 150.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{16}NO$, 214.1226; found 214.1222.

2-(4-{{3-(4-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl}oxy}but-1-yn-1-yl)-*N*-methylaniline (10k). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S9** (127 mg, 0.595 mmol) was converted into **10k** (138 mg, 71%) by the reaction with 1-chloro-4-iodobenzene (156 mg, 0.655 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20.9 mg, 0.0298 mmol), CuI (5.67 mg, 0.0298 mmol) and Et_3N (0.26 mL) in DMF (1.9 mL) at room temperature for 7 h. Column chromatography: silica gel (gradient 2 to 10% EtOAc in hexane and hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3410 (NH); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.67-4.74 (br m, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 20.9, 30.2, 58.8, 68.4, 78.4, 85.2, 85.8, 92.1, 107.6, 108.7, 115.9, 120.9, 128.6 (2C), 129.4, 131.7, 132.9 (2C), 134.5, 150.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{20}H_{18}ClNNaO$, 346.0969; found 346.0966.

2-(4-([3-(4-Bromophenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy)but-1-yn-1-yl)-N-methylaniline (10l). According to the procedure described for the preparation of **10a, S9** (101 mg, 0.475 mmol) was converted into **10l** (110 mg, 63%) by the reaction with 1-bromo-4-iodobenzene (148 mg, 0.523 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (16.7 mg, 0.0238 mmol), CuI (4.53 mg, 0.0238 mmol) and Et₃N (0.21 mL) in DMF (1.6 mL) at room temperature for 3 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3405 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.68-4.73 (br m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 30.3, 58.9, 68.4, 78.4, 85.3, 86.0, 92.1, 107.6, 108.7, 115.9, 121.4, 122.8, 129.4, 131.6 (2C), 131.7, 133.2 (2C), 150.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₈BrNNaO, 390.0464; found 390.0466.

4-[3-([4-[2-(Methylamino)phenyl]but-3-yn-1-yl]oxy)prop-1-yn-1-yl]benzotrile (10m). According to the procedure described for the preparation of **10a, S9** (103 mg, 0.482 mmol) was converted into **10m** (127 mg, 84%) by the reaction with 4-iodobenzotrile (121 mg, 0.530 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (16.9 mg, 0.0241 mmol), CuI (4.59 mg, 0.0241 mmol) and Et₃N (0.21 mL) in DMF (1.6 mL) at room temperature for 9 h. Column chromatography: silica gel (gradient 6 to 25% EtOAc in hexane): orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3416 (NH), 2227 (C≡N); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.66-4.71 (br m, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 30.3, 58.8, 68.6, 78.5, 84.8, 89.4, 92.0, 107.6, 108.9, 111.9, 116.0, 118.3, 127.4, 129.5, 131.8, 132.0 (2C), 132.2 (2C), 150.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₁₈N₂ONa, 337.1311; found 337.1314.

N-Methyl-2-(4-([3-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl]oxy)but-1-yn-1-yl)aniline (10n). According to the procedure described for the preparation of **10a, S9** (106 mg, 0.497 mmol) was converted into **10n** (120 mg, 80%) by the reaction with 1-iodo-4-methylbenzene (119 mg, 0.546 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (17.4 mg, 0.0248 mmol), CuI (4.73 mg, 0.0248 mmol) and Et₃N (0.22 mL) in DMF (1.7 mL) at room temperature for 9 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1 to 5% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3412 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.70-4.74 (br m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 21.5, 30.3, 59.0, 68.3, 78.4, 84.0, 86.6, 92.2, 107.7, 108.7, 115.9, 119.4, 129.0 (2C), 129.4, 131.6 (2C), 131.7, 138.6, 150.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₁NNaO, 326.1515, found 326.1519.

2-(4-([3-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy)but-1-yn-1-yl)-N-methylaniline (10o). According to the procedure described for the preparation of **10a, S9** (125 mg, 0.587 mmol) was converted into **10o** (63.3 mg, 34%) by the reaction with 1-iodo-4-methoxybenzene (137 mg, 0.587 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20.6 mg, 0.0293 mmol), CuI (5.59 mg, 0.0293 mmol) and Et₃N (0.26 mL) in DMF (2.0 mL) at 60 °C for 3 h. Column chromatography: silica gel (gradient 4 to 20% EtOAc in hexane): orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3411 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (t,

$J = 6.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.79-3.83 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.70-4.74 (br m, 1H), 6.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.3, 55.3, 59.0, 68.2, 78.4, 83.4, 86.4, 92.2, 107.7, 108.7, 113.9 (2C), 114.5, 115.9, 129.4, 131.7, 133.2 (2C), 150.0, 160.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$, 342.1465; found 342.1474.

2-(4-[[3-(3-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy]but-1-yn-1-yl)-*N*-methylaniline (10p). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S9** (186 mg, 0.873 mmol) was converted into **10p** (219 mg, 78%) by the reaction with 1-chloro-3-iodobenzene (208 mg, 0.873 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30.6 mg, 0.0436 mmol), CuI (8.31 mg, 0.0436 mmol) and Et_3N (0.38 mL) in DMF (2.9 mL) at room temperature for 4 h. Column chromatography: silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3425 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.68-4.73 (br m, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.43 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 30.2, 58.8, 68.4, 78.4, 84.9, 86.1, 92.1, 107.6, 108.7, 115.9, 124.1, 128.7, 129.4, 129.5, 129.8, 131.5, 131.7, 134.0, 149.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}$, 324.1150; found 324.1153.

2-(4-[[3-(2-Chlorophenyl)prop-2-yn-1-yl]oxy]but-1-yn-1-yl)-*N*-methylaniline (10q). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S9** (187 mg, 0.879 mmol) was converted into **10q** (186 mg, 65%) by the reaction with 1-chloro-2-iodobenzene (210 mg, 0.879 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30.8 mg, 0.0439 mmol), CuI (8.37 mg, 0.0439 mmol) and Et_3N (0.38 mL) in DMF (2.9 mL) at room temperature for 4 h. Column chromatography: silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3410 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.68-4.74 (br m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.3, 58.9, 68.3, 78.4, 83.2, 90.1, 92.2, 107.7, 108.7, 115.9, 122.4, 126.4, 129.2, 129.4, 129.5, 131.7, 133.5, 135.9, 150.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNNaO}$, 346.0969; found 346.0971.

***N*-Methyl-2-(4-[[3-(naphthalen-2-yl)prop-2-yn-1-yl]oxy]but-1-yn-1-yl)aniline (10r).** According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S9** (125 mg, 0.588 mmol) was converted into **10r** (80.6 mg, 40%) by the reaction with 2-bromonaphthalene (134 mg, 0.647 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20.6 mg, 0.0294 mmol), CuI (5.60 mg, 0.0294 mmol) and Et_3N (0.26 mL) in DMF (2.0 mL) at room temperature for 1.5 h and 60 °C for 4.5 h. Column chromatography: silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3416 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 3.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.71-4.76 (br m, 1H), 6.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.97 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.0, 30.2, 59.0, 68.4, 78.4, 85.1, 86.8, 92.2, 107.7, 108.7, 115.9, 119.7, 126.5, 126.7, 127.7 (2C), 128.0, 128.3, 129.4, 131.7 (2C), 132.8 (2C), 150.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}$, 340.1696; found 340.1698.

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-N-methylaniline (10s). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1j** (427 mg, 1.83 mmol) was converted into **10s** (179 mg, 43%) by the reaction with 4-(but-2-yn-1-yloxy)but-1-yne (**17a**) (246 mg, 2.01 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (64.3 mg, 0.0915 mmol), CuI (17.4 mg, 0.0915 mmol) and Et₃N (0.80 mL) in DMF (6.1 mL) at room temperature for 24 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3406 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.68-4.73 (br m, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.58, 20.9, 30.2, 58.7, 68.1, 74.8, 78.3, 82.7, 92.2, 107.7, 108.7, 115.8, 129.3, 131.7, 150.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₈NO, 228.1383; found 228.1388.

2-[4-[(3-Phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl]aniline (10t). According to the procedure described for the preparation of **10a**, 2-iodoaniline (**15a**) (424 mg, 1.93 mmol) was converted into **10t** (196 mg, 37%) by the reaction with **S4a** (384 mg, 2.13 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (67.9 mg, 0.0967 mmol), CuI (18.4 mg, 0.0967 mmol) and Et₃N (0.85 mL) in DMF (6.5 mL) at room temperature for 6 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 10/1): orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3472 (NH), 3478 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.63-6.67 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.9, 58.9, 68.3, 78.3, 84.8, 86.4, 91.9, 108.3, 114.1, 117.7, 122.5, 128.3 (2C), 128.5, 129.1, 131.8 (2C), 131.9, 147.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₈NO, 276.1383; found 276.1373.

N-Benzyl-2-[4-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]but-1-yn-1-yl]aniline (10u). According to the procedure described for the preparation of **10a**, *N*-benzyl-2-iodoaniline (**S1k**) (198 mg, 0.641 mmol) was converted into **10u** (176 mg, 75%) by the reaction with **S4a** (127 mg, 0.705 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (22.5 mg, 0.0320 mmol), CuI (6.10 mg, 0.0320 mmol) and Et₃N (0.28 mL) in DMF (2.1 mL) at room temperature for 7 h. Column chromatography: silica gel (gradient 1 to 10% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3405 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.19 (br m, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 9H), 7.41 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.0, 47.6, 58.9, 68.2, 78.4, 84.8, 86.4, 92.5, 107.9, 109.7, 116.3, 122.4, 127.1 (3C), 128.3 (2C), 128.5, 128.6 (2C), 129.3, 131.7 (2C), 131.8, 139.3, 148.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₄NO, 366.1852; found 366.1854.

N-Methyl-2-[3-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]prop-1-yn-1-yl]aniline (10v). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1j** (190 mg, 0.817 mmol) was converted into **10v** (136 mg, 61%) by the reaction with [3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]benzene (**S4b**) (153 mg, 0.899 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (28.7 mg, 0.0408 mmol), CuI (7.78 mg, 0.0408 mmol) and Et₃N (0.36 mL) in DMF (2.7 mL) at room temperature for 6 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3419 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.63-4.66 (br m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62

(dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 30.2, 57.3, 57.6, 83.7, 84.3, 86.8, 89.9, 106.3, 108.9, 116.0, 122.4, 128.3 (2C), 128.6, 130.3, 131.8 (2C), 132.5, 150.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$, 276.1383; found 276.1375.

***N*-Methyl-2-{5-[(3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy]pent-1-yn-1-yl}aniline (10w).** According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1j** (148 mg, 0.634 mmol) was converted into **10w** (104 mg, 54%) by the reaction with **S4c** (138 mg, 0.698 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22.3 mg, 0.0317 mmol), CuI (6.04 mg, 0.0317 mmol) and Et_3N (0.28 mL) in DMF (2.1 mL) at room temperature for 19 h. Column chromatography: silica gel (hexane/acetone = 20/1): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3422 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (tt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.58-5.64 (br m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16.6, 28.9, 30.3, 58.9, 68.7, 77.4, 85.1, 86.2, 95.0, 108.1, 108.7, 116.0, 122.5, 128.2 (2C), 128.4, 129.2, 131.7 (2C), 131.9, 149.7; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$, 304.1696; found 304.1697.

4-Methyl-*N*-{4-[2-(methylamino)phenyl]but-3-yn-1-yl}-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)benzenesulfonamide (10x). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **S1j** (144 mg, 0.619 mmol) was converted into **10x** (111 mg, 41%) by the reaction with **S4d** (230 mg, 0.681 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21.7 mg, 0.0309 mmol), CuI (5.89 mg, 0.0309 mmol) and Et_3N (0.27 mL) in DMF (2.1 mL) at room temperature for 6 h. Column chromatography: silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane): yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3408 (NH), 1346 (S=O), 1161 (S=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.82-4.87 (br m, 1H), 6.54-6.60 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 21.4, 30.1, 37.7, 45.6, 79.3, 81.6, 85.8, 91.5, 107.3, 108.8, 115.7, 122.0, 127.7 (2C), 128.1 (2C), 128.5, 129.6 (3C), 131.5 (2C), 131.8, 135.8, 143.6, 150.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 443.1788; found 443.1778.

(*S*)-2-{4-[(4-Phenylbut-3-yn-2-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (S10). According to the procedure described for the preparation of **10a**, **15a** (253 mg, 1.16 mmol) was converted into **S10** (163 mg, 49%) by the reaction with **S4e** (252 mg, 1.27 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40.6 mg, 0.0578 mmol), CuI (11.0 mg, 0.0578 mmol) and Et_3N (0.50 mL) in DMF (3.9 mL) at room temperature for 9 h. Column chromatography: silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane): yellow oil; $[\alpha]_D^{25} -120.3$ (c 0.67, CHCl_3); IR (neat cm^{-1}): 3364 (NH), 3474 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.71 (dt, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.99 (dt, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.48 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.62-6.68 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 22.2, 65.9, 67.1, 78.2, 85.1, 88.8, 92.2, 108.4, 114.0, 117.7, 122.6, 128.2 (2C), 128.3, 129.0, 131.7 (2C), 131.8, 147.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$, 290.1539; found 290.1539.

(S)-N-Methyl-2-{4-[(4-phenylbut-3-yn-2-yl)oxy]but-1-yn-1-yl}aniline (10y). To a stirred solution of **S10** (156 mg, 0.539 mmol) in THF (0.90 mL) was added MeLi (1.1 M in Et₂O; 0.79 mL, 0.863 mmol) at -78 °C under argon. After the mixture was stirred for 1 h at this temperature, MeI (50.4 μL, 0.809 mmol) was added to the mixture. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 5 h at this temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane) to give **10y** (39.5 mg, 24%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -105.6$ (*c* 0.59, CHCl₃); IR (neat cm⁻¹): 3400 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.71 (dt, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 3.99 (dt, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.70-4.74 (br m, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 22.2, 30.2, 65.9, 67.1, 78.2, 85.1, 88.8, 92.5, 107.8, 108.7, 115.9, 122.6, 128.3 (2C), 128.4, 129.4, 131.7 (3C), 150.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO, 304.1696; found 304.1695.

Gold-Catalyzed Cascade Cyclization

(Z)-11-Methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11a) and 4-Methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12a). **Condition A:** To a stirred mixture of **10a** (303 mg, 1.05 mmol) in EtOH (10 mL) was added 5 mol % IPrAuNTf₂ (45.3 mg, 0.0523 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 min at 60 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by column chromatography on amine silica gel (hexane/EtOAc = 25/1 to 0/100) to give **11a** (258 mg, 85%) and **12a** (22.5 mg, 7%). **Condition B:** To a stirred mixture of **10a** (309 mg, 1.07 mmol) in *i*-PrOH (11 mL) was added 5 mol % JohnPhosAuNTf₂ (41.4 mg, 0.0533 mmol) at room temperature. After being stirred for 5 min at 80 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by column chromatography on amine silica gel (hexane/EtOAc = 30/1 to 10/1) to give **11a** (24.7 mg, 8%) and **12a** (251 mg, 81%). Compound **11a**: pale yellow solid; mp 183-186 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.83-2.94 (br m, 1H), 3.22-3.35 (br m, 2H), 3.46-3.56 (br m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12-4.18 (br m, 1H), 4.44-4.51 (br m, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 29.8, 63.3, 67.8, 109.0, 111.3, 119.5, 120.3, 121.3, 122.4, 126.6, 127.8, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 137.1, 138.8, 140.9, 141.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₀NO, 290.1539; found 290.1539. Compound **12a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.07 (m, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.8, 2.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.8, 2.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.81-3.86 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 6.09 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.83-7.84 (m, 2H). The ¹H NMR spectra were in good agreement with those reported.³⁰

(Z)-8-Fluoro-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11b) and 7-Fluoro-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12b). According to the procedure described for

Condition A, 10b (56.1 mg, 0.192 mmol) was converted into **11b** (40.1 mg, 68%) and **12b** (1.6 mg, 3%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (8.34 mg, 0.00962 mmol) in EtOH (1.9 mL) at 60 °C for 40 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B, 10b** (66.1 mg, 0.215 mmol) was converted into **11b** (14.8 mg, 22%) and **12b** (44.0 mg, 67%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (8.34 mg, 0.0108 mmol) in *i*-PrOH (2.2 mL) at 80 °C for 10 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11b**: pale yellow solid; mp 167-170 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.83-2.93 (br m, 1H), 3.18-3.34 (br m, 2H), 3.45-3.54 (br m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.10-4.19 (br m, 1H), 4.43-4.52 (br m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.6, 30.0, 63.4, 67.8, 105.3 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 109.5 (2C), 111.4 (d, *J*_{C-F} = 4.8 Hz), 122.7, 126.9 (d, *J*_{C-F} = 10.8 Hz), 127.9 (2C), 128.0, 128.3 (2C), 133.6, 140.3, 140.5, 140.6, 157.9 (d, *J*_{C-F} = 235.1 Hz); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉FNO, 308.1445; found 308.1436. Compound **12b**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.00-2.07 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 2.9, 2.9 Hz, 1H), 6.23-6.27 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.3, 38.6, 40.6, 68.0, 85.6, 103.8, 105.8 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 112.2 (d, *J*_{C-F} = 24.0 Hz), 115.8 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 127.1 (2C), 127.9, 128.2 (d, *J*_{C-F} = 9.6 Hz), 128.4 (2C), 129.3, 134.4, 142.6, 148.3, 155.6 (d, *J*_{C-F} = 230.3 Hz); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₈FNNaO, 330.1265; found 330.1259.

(Z)-8-Chloro-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11c) and 7-Chloro-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12c). According to the procedure described for **Condition A, 10c** (53.2 mg, 0.164 mmol) was converted into **11c** (34.2 mg, 64%) and **12c** (trace) by the reaction with IPrAuNTf₂ (7.12 mg, 0.00821 mmol) in EtOH (1.6 mL) at 60 °C for 25 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B, 10c** (49.8 mg, 0.154 mmol) was converted into **11c** (6.6 mg, 13%) and **12c** (39.5 mg, 79%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.96 mg, 0.00769 mmol) in *i*-PrOH (1.5 mL) at 80 °C for 20 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11c**: white solid; mp 176-179 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81-2.93 (br m, 1H), 3.18-3.32 (br m, 2H), 3.40-3.52 (br m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.09-4.18 (br m, 1H), 4.45-4.47 (br m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 29.9, 63.4, 67.8, 110.1, 111.0, 119.6, 121.5, 123.0, 125.1, 127.5, 127.8 (2C), 128.0, 128.3 (2C), 135.5, 140.0, 140.2, 140.5; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉ClNO, 324.1150; found 324.1142. Compound **12c**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.06 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.8, 38.6, 40.8, 67.9, 85.5, 103.9, 106.5, 121.1, 124.9, 127.4 (2C), 127.9, 128.4 (2C), 128.8, 129.2, 129.5, 134.3, 142.5, 150.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₈ClNNaO, 346.0969; found 346.0966.

(Z)-8-Bromo-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11d) and 7-Bromo-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12d). According to the procedure described for **Condition A**, **10d** (69.3mg, 0.188mmol) was converted into **11d** (42.9 mg, 62%) and **12d** (4.1mg, 6%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (8.16mg, 0.00941mmol) in EtOH (1.9 mL) at 60 °C for 20 min. Column chromatography: amine silica gel (hexane/EtOAc = 25/1 to 15/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10d** (60.5 mg, 0.164 mmol) was converted into **11d** (6.9 mg, 11%) and **12d** (49.9 mg, 82%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (6.37 mg, 0.00822 mmol) in *i*-PrOH (1.6 mL) at 80 °C for 10 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11d**: yellow solid; mp 133-138 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82-2.92 (br m, 1H), 3.19-3.32 (br m, 2H), 3.41-3.51 (br m, 1H), 3.76-3.78 (br m, 3H), 4.09-4.19 (br m, 1H), 4.42-4.51 (br m, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 29.9, 63.4, 67.8, 110.5, 111.0, 112.8, 122.6, 123.1, 124.2, 127.8 (2C), 128.0, 128.2, 128.3 (2C), 135.8, 139.9, 140.1, 140.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0647. Compound **12d**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.07 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.8, 38.6, 40.8, 67.9, 85.4, 103.9, 107.1, 108.1, 127.1 (2C), 127.7, 127.9, 128.4 (2C), 129.1, 129.3, 132.4, 134.2, 142.6, 150.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0643.

(Z)-8,11-Dimethyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11e) and 4,7-Dimethyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12e). According to the procedure described for **Condition A**, **10e** (41.5 mg, 0.137 mmol) was converted into **11e** (31.8 mg, 77%) and **12e** (1.2 mg, 3%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (6.07 mg, 0.00684 mmol) in EtOH (1.4 mL) at 60 °C for 20 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 0 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10e** (51.4 mg, 0.169 mmol) was converted into **11e** (3.0 mg, 6%) and **12e** (39.5 mg, 77%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (6.57 mg, 0.00847 mmol) in *i*-PrOH (1.7 mL) at 80 °C for 2 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11e**: white solid; mp 173-175 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.24 (s, 3H), 2.80-2.89 (br m, 1H), 3.20-3.30 (br m, 2H), 3.43-3.51 (br m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.08-4.16 (br m, 1H), 4.42-4.49 (br m, 1H), 6.28 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.4, 28.5, 29.8, 63.4, 67.9, 108.8, 110.7, 119.9, 122.4, 122.8, 126.8, 127.7, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.8, 135.5, 138.9, 140.9 (2C); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₁NNaO, 326.1515; found 326.1508. Compound **12e**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.97-2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.61-2.74 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.7, 30.1, 38.5, 40.4, 67.9, 85.3, 104.3, 105.9, 125.4, 126.2, 127.3 (2C), 127.4, 127.6, 128.2 (2C), 128.8, 130.2, 134.7, 143.0, 149.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₁NNaO, 326.1515; found 326.1511.

(Z)-8-Methoxy-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11f) and 7-Methoxy-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12f). According to the procedure described for **Condition A**, **10f** (50.2 mg, 0.157 mmol) was converted into **11f** (37.4 mg, 75%) and **12f** (2.6 mg, 5%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (6.81 mg, 0.00786 mmol) in EtOH (1.6 mL) at 60 °C for 15 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane) and PTLC (hexane/EtOAc = 3/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10f** (42.9 mg, 0.134 mmol) was converted into **11f** (6.9 mg, 16%) and **12f** (27.9 mg, 65%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.21 mg, 0.00672 mmol) in *i*-PrOH (1.3 mL) at 80 °C for 1 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11f**: white solid; mp 156-158 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81-2.92 (br m, 1H), 3.17-3.36 (br m, 2H), 3.49-3.59 (br m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.09-4.20 (br m, 1H), 4.43-4.53 (br m, 1H), 6.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.6, 29.9, 55.6, 63.4, 67.9, 102.5, 109.6, 111.0 (2C), 122.1, 126.9, 127.8, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 132.3, 139.3, 140.8, 141.0, 153.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO₂, 320.1645; found 320.1645. Compound **12f**: brown solid; mp 91-93 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.98-2.05 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 6.11 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.5, 38.4, 40.3, 55.9, 68.1, 85.5, 104.1, 106.4, 111.8, 115.1, 127.3 (2C), 127.7, 128.3 (3C), 129.1, 134.7, 142.9, 146.6, 152.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO₂, 320.1645; found 320.1635.

(Z)-11-Methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole-8-carbonitrile (11g). According to the procedure described for **Condition A**, **10g** (46.2 mg, 0.147 mmol) was converted into **11g** (8.0 mg, 17%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (6.37 mg, 0.00735 mmol) in EtOH (1.5 mL) at 60 °C for 6.5 h, and additional 11.5 h after addition of a second portion of IPrAuNTf₂ (6.37 mg, 0.00735 mmol). Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 50% EtOAc in hexane) and PTLC (toluene/EtOAc = 5/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10g** (48.6 mg, 0.155 mmol) was converted into **11g** (2.4 mg, 5%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.99 mg, 0.00773 mmol) in *i*-PrOH (1.5 mL) at 80 °C for 6 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 20% EtOAc in hexane) and PTLC (toluene/EtOAc = 5/1). Compound **11g**: yellow solid; mp 230-234 °C; IR (neat cm⁻¹): 2220 (C≡N) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.86-2.98 (br m, 1H), 3.21-3.38 (br m, 2H), 3.43-3.55 (br m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.13-4.20 (br m, 1H), 4.44-4.53 (br m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 7H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 30.1, 63.2, 67.8, 102.5, 109.9, 112.4, 120.7, 123.8, 124.5, 125.6, 126.4, 127.7 (2C), 128.3, 128.5 (2C), 138.7, 139.5, 140.3, 140.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉N₂O, 315.1492; found 315.1494.

(Z)-7-Bromo-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino-[4,5-*b*]indole (11h) and 8-Bromo-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12h). According to the procedure described for **Condition A**, **10h** (28.3 mg, 0.768 mmol) was converted into **11h** (15.7 mg, 55%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (3.33 mg, 0.00384 mmol) in EtOH (0.77 mL) at 60 °C for 1 h. PTLC (hexane/acetone = 5/1) and PTLC

(toluene/EtOAc = 5/1) According to the procedure described for **Condition B**, **10h** (26.6 mg, 0.0722 mmol) was converted into **12h** (10.9 mg, 44%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (2.80 mg, 0.00361 mmol) in *i*-PrOH (0.72 mL) at 80 °C for 5 h. PTLC (hexane/acetone = 5/1). Compound **11h**: white solid; mp 159–161 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.80 (ddd, *J* = 16.0, 10.3, 1.7 Hz, 1H), 3.16–3.24 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 12.3, 10.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08–4.12 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 10.0, 6.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.31 (m, 6H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.0, 30.1, 64.2, 67.9, 108.3, 111.3, 114.2, 122.3, 124.3, 124.7, 125.6, 127.1 (2C), 127.4, 128.1 (2C), 138.3, 139.7, 140.8, 143.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₈BrNNaO, 390.0464; found, 390.0463. Compound **12h**: yellow solid; mp 174–176 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.08–2.14 (m, 1H), 2.22–2.28 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 17.2, 2.3 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 17.2, 2.3 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.93–3.99 (m, 1H), 4.07–4.13 (m, 1H), 5.81 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.1, 38.0, 41.0, 68.0, 85.9, 104.9, 105.6, 119.8, 121.9, 126.3, 127.2, 127.6 (2C), 129.1 (2C), 130.8, 132.8, 138.1, 144.0, 153.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0646.

(Z)-9-Bromo-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11i) and 6-Bromo-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12i). According to the procedure described for **Condition A**, **10i** (60.6 mg, 0.165 mmol) was converted into **11i** (38.9 mg, 64%) and **12i** (11.7 mg, <19%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf₂ (7.13 mg, 0.00823 mmol) in EtOH (1.7 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10i** (55.1 mg, 0.150 mmol) was converted into **11i** (3.4 mg, 6%) and **12i** (43.4 mg, 79%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.80 mg, 0.00748 mmol) in *i*-PrOH (1.5 mL) at 80 °C for 10 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11i**: yellow solid; mp 169–172 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.82–2.91 (br m, 1H), 3.19–3.35 (br m, 2H), 3.45–3.54 (br m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.09–4.19 (br m, 1H), 4.42–4.52 (br m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 3H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 29.9, 63.3, 67.8, 111.5, 112.1, 114.9, 121.5, 122.7, 122.9, 125.4, 127.9 (3C), 128.2 (2C), 137.9, 139.3, 140.3, 140.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0643. Compound **12i**: yellow solid; mp 108–111 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.00–2.07 (m, 1H), 2.29–2.34 (m, 1H), 2.65–2.74 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.78–3.83 (m, 1H), 4.00–4.06 (m, 1H), 6.08 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.76–7.81 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.6, 38.8, 41.1, 67.7, 85.4, 103.9, 108.6, 119.4, 123.9, 125.9, 126.3, 127.3 (2C), 127.8, 128.3 (2C), 129.0, 134.4, 142.6, 152.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0642.

(Z)-10-Bromo-11-methyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11j) and 5-Bromo-4-methyl-1-phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12j). According to the procedure described for **Condition A**, **10j** (27.3 mg, 0.0742 mmol) was converted into **11j** (19.3 mg, 71%) and **12j** (trace) by the reaction with IPrAuNTf₂ (3.22 mg, 0.00371 mmol) in EtOH (0.74 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine

silica gel (hexane/EtOAc = 25/1) and amine PTLC (hexane/EtOAc = 10/1 × 2). According to the procedure described for **Condition B**, **10j** (25.1 mg, 0.0683 mmol) was converted into **11j** (2.4 mg, 9%) and **12j** (30.0 mg, 80%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (2.65 mg, 0.00341 mmol) in *i*-PrOH (0.68 mL) at 80 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11j**: white solid; mp 206-208 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.83-2.90 (m, 1H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.3, 32.6, 63.5, 67.8, 103.5, 112.0, 119.7, 120.6, 123.6, 126.9, 127.8 (2C), 127.9, 128.3 (2C), 129.6, 133.5, 140.0, 140.6, 140.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0648. Compound **12j**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.03-2.10 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.07 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 33.2, 39.4, 41.6, 67.5, 86.0, 100.0, 102.8, 118.4, 124.0, 127.4 (2C), 127.8, 128.3 (2C), 129.4, 130.7, 134.8, 135.2, 142.9, 147.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0640.

(Z)-6-(4-Chlorophenyl)-11-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11k) and 1-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12k). According to the procedure described for **Condition A**, **10k** (37.8 mg, 0.117 mmol) was converted into **11k** (27.6 mg, 73%) and **12k** (3.6 mg, <10%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf₂ (5.07 mg, 0.00585 mmol) in EtOH (1.2 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10k** (37.7 mg, 0.117 mmol) was converted into **11k** (2.9 mg, 8%) and **12k** (29.0 mg, 77%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (4.53 mg, 0.00584 mmol) in *i*-PrOH (1.2 mL) at 80 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane) and **11k** was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1). Compound **11k**: yellow solid; mp 178-180 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.81-2.89 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 29.8, 63.4, 67.8, 109.1, 110.8, 119.6, 120.2, 121.4, 122.8, 126.3, 128.4 (2C), 129.2 (2C), 133.6, 137.1, 138.9, 139.5, 139.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉ClNO, 324.1150; found 324.1156. Compound **12k**: yellow solid; mp 168-170 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.00-2.06 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.07 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 38.7, 40.9, 67.9, 85.0, 104.2, 105.8, 116.9, 124.7, 126.9, 128.4 (2C), 128.7 (2C), 129.5, 129.9, 133.3, 133.4, 142.0, 151.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉ClNO, 324.1150; found 324.1151.

(Z)-6-(4-Bromophenyl)-11-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11l) and 1-(4-Bromophenyl)-4-methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12l). According to the procedure described for

Condition A, **10l** (63.9 mg, 0.174 mmol) was converted into **11l** (36.0 mg, 56%) and **12l** (9.9 mg, <15%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf₂ (7.52 mg, 0.00868 mmol) in EtOH (1.7 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10l** (38.2 mg, 0.104 mmol) was converted into **11l** (1.4 mg, 4%) and **12l** (26.5 mg, 69%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (4.03 mg, 0.00519 mmol) in *i*-PrOH (1.0 mL) at 80 °C for 5 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11l**: white solid; mp 182-184 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.80-2.88 (br m, 1H), 3.22-3.31 (br m, 2H), 3.44-3.52 (br m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.16 (br m, 1H), 4.42-4.49 (br m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4, 29.8, 63.4, 67.8, 109.1, 110.7, 119.6, 120.2, 121.4, 121.8, 122.8, 126.3, 129.6 (2C), 131.3 (2C), 137.0, 138.9, 139.8, 139.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0641. Compound **12l**: orange solid; mp 169-172 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.00-2.06 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.09 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 38.7, 40.9, 67.9, 85.0, 104.2, 105.8, 116.9, 121.7, 124.7, 126.9, 129.0 (2C), 129.6, 129.9, 131.3 (2C), 133.7, 142.0, 151.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉BrNO, 368.0645; found 368.0645.

(Z)-4-(11-Methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indol-6-yl)benzotrile (11m) and 4-[4-Methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indol-1-yl]benzotrile (12m). According to the procedure described for **Condition A**, **10m** (36.3 mg, 0.116 mmol) was converted into **11m** (26.6 mg, 73%) and **12m** (3.9 mg, <11%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf₂ (5.00 mg, 0.00577 mmol) in EtOH (1.2 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10m** (44.3 mg, 0.141 mmol) was converted into **11m** (2.8 mg, 6%) and **12m** (33.0 mg, 74%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.46 mg, 0.00704 mmol) in *i*-PrOH (1.4 mL) at 80 °C for 10 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 20% EtOAc in hexane). Compound **11m**: white solid; IR (neat cm⁻¹): 2226 (C≡N); mp 186-188 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.79-2.90 (br m, 1H), 3.23-3.36 (br m, 2H), 3.47-3.59 (br m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.10-4.19 (br m, 1H), 4.44-4.54 (br m, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.3, 29.8, 63.5, 67.6, 109.3, 110.1, 111.2, 119.0, 119.8 (2C), 121.6, 125.2, 126.0, 128.5 (2C), 132.1 (2C), 137.1, 139.2, 139.4, 145.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉N₂O, 315.1492; found 315.1491. Compound **12m**: white solid; IR (neat cm⁻¹): 2245 (C≡N); mp 161-165 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.01-2.07 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.0, 2.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 18.0, 2.6 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.23 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 38.6, 41.1, 68.0, 85.1, 104.1, 106.0, 111.0, 116.9, 119.1, 124.5, 126.6, 127.8 (2C), 130.1, 132.1 (2C), 132.4, 139.4, 141.8, 151.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₁₉N₂O, 315.1492; found 315.1495.

(Z)-11-Methyl-6-(p-tolyl)-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-b]indole (11n) and 4-Methyl-1-(p-tolyl)-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopenta[b]indole (12n). According to the procedure described for **Condition A**, **10n** (60.0 mg, 0.198 mmol) was converted into **11n** (31.5 mg, 53%) and **12n** (7.2 mg, 12%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (8.57 mg, 0.00989 mmol) in EtOH (2.0 mL) at 60 °C for 1 h, and additional 1 h after addition of a second portion of IPrAuNTf₂ (8.57 mg, 0.00989 mmol). Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10n** (45.1 mg, 0.149 mmol) was converted into **11n** (4.3 mg, 10%) and **12n** (34.3 mg, 76%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.76 mg, 0.00742 mmol) in *i*-PrOH (1.49 mL) at 80 °C for 5 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11n**: white solid; mp 169-172 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 2.82-2.91 (br m, 1H), 3.21-3.32 (br m, 2H), 3.45-3.52 (br m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.18 (br m, 1H), 4.43-4.49 (br m, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 3H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 28.4, 29.7, 63.3, 67.9, 109.0, 111.4, 119.4, 120.4, 121.2, 121.6, 126.6, 127.8 (2C), 128.9 (2C), 137.0, 137.6, 138.1, 138.7, 140.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO, 304.1696; found 304.1694. Compound **12n**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.07 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.05 (dd, *J* = 2.3, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 21.2, 29.7, 38.8, 40.7, 67.8, 84.9, 104.4, 105.7, 116.8, 124.9, 127.2 (3C), 127.9, 128.9 (2C), 129.7, 131.8, 137.3, 142.8, 151.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO, 304.1696; found 304.1696.

(Z)-6-(4-Methoxyphenyl)-11-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-b]indole (11o) and 1-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopenta[b]indole (12o). According to the procedure described for **Condition A**, **10o** (55.5 mg, 0.174 mmol) was converted into **11o** (12.4 mg, 22%) and **12o** (7.8 mg, <14%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf₂ (7.53 mg, 0.00869 mmol) in EtOH (1.7 mL) at 60 °C for 1 h, and additional 1 h after addition of a second portion of IPrAuNTf₂ (7.53 mg, 0.00869 mmol). Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10o** (34.9 mg, 0.109 mmol) was converted into **12o** (23.4 mg, 67%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (4.27 mg, 0.00546 mmol) in *i*-PrOH (1.1 mL) at 80 °C for 5 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11o**: yellow solid; mp 144-146 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.83-2.91 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 3H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 29.8, 55.2, 63.3, 67.9, 109.0, 111.4, 113.5 (2C), 119.4, 120.4, 120.8, 121.2, 126.6, 129.1 (2C), 133.6, 137.0, 138.7, 140.3, 159.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO₂, 320.1645; found 320.1642. Compound **12o**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.99-2.06 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.79-3.85 (m, 4H), 4.01-4.05 (m, 1H), 5.98 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 38.8, 40.6, 55.2,

67.8, 84.9, 104.4, 105.7, 113.6 (2C), 116.8, 124.8, 126.9, 127.2, 127.4, 128.6 (2C), 129.7, 142.5, 151.9, 159.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{21}H_{22}NO_2$, 320.1645; found 320.1641.

(Z)-6-(3-Chlorophenyl)-11-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11p) and 1-(3-Chlorophenyl)-4-methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12p). According to the procedure described for **Condition A**, **10p** (43.8 mg, 0.136 mmol) was converted into **11p** (31.1 mg, 71%) and **12p** (2.9 mg, <7%) including inseparable impurities by the reaction with $IPrAuNTf_2$ (5.88 mg, 0.00678 mmol) in EtOH (1.4 mL) at 60 °C for 1 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4% to 10% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10p** (47.9 mg, 0.148 mmol) was converted into **11p** (3.8 mg, 8%) and **12p** (35.6 mg, 74%) by the reaction with $JohnPhosAuNTf_2$ (5.75 mg, 0.00742 mmol) in *i*-PrOH (1.5 mL) at 80 °C for 1 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11p**: yellow solid; mp 171-174 °C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80-2.90 (br m, 1H), 3.22-3.33 (br m, 2H), 3.44-3.53 (br m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.18 (br m, 1H), 4.42-4.51 (br m, 1H), 6.25 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 28.4, 29.8, 63.4, 67.7, 109.1, 110.7, 119.7, 120.1, 121.4, 123.5, 126.3 (2C), 127.8 (2C), 129.4, 134.1, 137.1, 138.9, 139.8, 143.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{20}H_{19}ClNO$, 324.1150; found 324.1146. Compound **12p**: yellow oil; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.00-2.06 (m, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.11 (dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 29.7, 38.7, 40.9, 67.8, 85.0, 104.2, 105.8, 116.9, 124.7, 125.5, 126.8, 127.4, 127.7, 129.5, 129.9, 130.3, 134.2, 136.7, 141.9, 151.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{20}H_{19}ClNO$, 324.1150; found 324.1148.

(E)-6-(2-Chlorophenyl)-11-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11q) and 1-(2-Chlorophenyl)-4-methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12q). According to the procedure described for **Condition A**, **10q** (47.2 mg, 0.146 mmol) was converted into **11q** (33.2 mg, 70%) and **12q** (5.7 mg, <12%) including inseparable impurities by the reaction with $IPrAuNTf_2$ (6.34 mg, 0.00731 mmol) in EtOH (1.5 mL) at 60 °C for 1 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10q** (40.9 mg, 0.127 mmol) was converted into **11q** (11.1 mg, 27%) and **12q** (10.8 mg, 26%) by the reaction with $JohnPhosAuNTf_2$ (4.91 mg, 0.00633 mmol) in *i*-PrOH (1.3 mL) at 80 °C for 3 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11q**: white solid; mp 149-151 °C; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, 100 °C): δ 3.12-3.16 (br m, 2H), 3.70-3.76 (m, 5H), 4.00-4.04 (br m, 2H), 5.83 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H); $^{13}C\{^1H\}$ NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 28.5, 29.8, 63.2, 67.4, 109.0, 111.5, 119.3, 119.6, 121.2, 125.6, 126.2, 126.5, 128.6, 129.9, 131.5, 133.5, 136.8, 138.0, 139.6, 141.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{20}H_{19}ClNO$, 324.1150; found 324.1149. Compound **12q**: yellow oil; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.10-2.16 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.88-2.94 (m, 4H), 3.84-3.89 (m,

1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.10 (dd, $J = 2.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.8, 38.9, 42.3, 67.3, 84.0, 105.5, 105.8, 116.9, 124.3, 126.1, 127.0, 128.4, 129.6, 129.9, 130.8, 133.7, 134.2, 134.4, 138.4, 151.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}$, 324.1150; found 324.1152.

(Z)-11-Methyl-6-(naphthalen-2-yl)-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11r) and 4-Methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12r). According to the procedure described for **Condition A**, **10r** (32.0 mg, 0.0943 mmol) was converted into **11r** (20.0 mg, 63%) and **12r** (2.8 mg, <9%) including inseparable impurities by the reaction with IPrAuNTf_2 (4.09 mg, 0.00474 mmol) in EtOH (0.9 mL) at 60 °C for 9 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane) and **12r** was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10r** (39.2, mg, 0.115 mmol) was converted into **12r** (20.2 mg, 52%) by the reaction with JohnPhosAuNTf_2 (4.48 mg, 0.00577 mmol) in *i*-PrOH (1.2 mL) at 80 °C for 5 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11r**: yellow solid; mp 190-193 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.89-2.97 (br m, 1H), 3.26-3.37 (br m, 2H), 3.51-3.60 (br m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.13-4.21 (br m, 1H), 4.49-4.56 (br m, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.89 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 28.5, 29.8, 63.4, 67.9, 109.0, 111.3, 119.6, 120.4, 121.3, 123.1, 125.8, 125.9, 126.2, 126.6, 127.0, 127.5, 127.7, 128.3, 133.1, 133.4, 137.1, 138.6, 138.9, 140.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$, 340.1696; found 340.1699. Compound **12r**: yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.03-2.11 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 6.24 (dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 29.8, 38.8, 40.8, 68.0, 85.1, 104.5, 105.8, 116.9, 125.0, 125.5, 125.9, 126.0, 126.3, 127.2, 127.5, 127.8, 128.5, 129.4, 129.8, 132.1, 132.9, 133.4, 143.1, 151.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$, 340.1696; found 340.1697.

(Z)-6,11-Dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11s) and 1,4-Dimethyl-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12s). To a stirred mixture of **10s** (31.7 mg, 0.139 mmol) in *i*-PrOH was added MS3Å at room temperature. After the mixture was stirred for 30 min at this temperature, IPrAuNTf_2 (6.04 mg, 0.0697 mmol) was added to the mixture. After being stirred for 10 h at 80 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) and PTLC (toluene/EtOAc = 5/1) to give **11s** (5.1 mg, 16%) and **12s** (2.5 mg, 8%). According to the procedure described for **Condition B**, **10s** (46.1 mg, 0.203 mmol) was converted into **11s** (2.4 mg, 5%) and **12s** (15.5 mg, 34%) by the reaction with JohnPhosAuNTf_2 (7.86 mg, 0.0101 mmol) in *i*-PrOH (2.0 mL) at 80 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). **Condition C:** To a stirred mixture of **10s** (22.6 mg, 0.0994 mmol) in DCE (0.99 mL) was added 5 mol % IPrAuNTf_2 (4.31 mg, 0.0497 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 min at 80 °C, the reaction mixture was filtered through a short

pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) to give **11s** (trace) and **12s** (18.5 mg, 82%). Compound **11s**: orange solid; mp 93-95 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 2.67-2.86 (br m, 1H), 3.08-3.28 (br m, 2H), 3.29-3.43 (br m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.02-4.16 (br m, 1H), 4.20-4.33 (br m, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.3, 28.4, 29.7, 63.6, 67.6, 109.2, 113.4, 119.5, 119.7, 121.2, 122.4, 126.1, 136.8, 136.9, 137.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₈NO, 228.1383; found 228.1381. Compound **12s**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 7.7, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H). The ¹H NMR spectra were in good agreement with those reported.⁹

(Z)-6-Phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11t) and 1-Phenyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12t). According to the procedure described for **Condition A**, **10t** (42.0 mg, 0.153 mmol) was converted into **11t** (13.3 mg, 32%) and **12t** (2.8 mg, 7%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (6.61 mg, 0.00763 mmol) in EtOH (1.5 mL) at 60 °C for 9 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 40% EtOAc in hexane) and **12t** was purified by PTLC (hexane/Acetone = 5/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10t** (48.4 mg, 0.176 mmol) was converted into **12t** (8.6 mg, 18%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (6.82 mg, 0.00879 mmol) in *i*-PrOH (1.8 mL) at 80 °C for 6 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane). Compound **11t**: orange oil; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 2.94 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 6.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 6H), 10.95 (s, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 31.4, 63.9, 68.0, 110.5, 111.7, 119.8, 120.4, 121.7, 122.7, 127.7, 127.8, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 135.3, 137.3, 140.6, 140.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₈NO, 276.1383; found 276.1383. Compound **12t**: colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.19-2.25 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 6.09 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 43.0, 46.2, 67.7, 80.1, 106.3, 109.7, 118.8, 125.2, 127.4 (2C), 127.6, 127.8, 128.2 (2C), 129.3, 129.6, 134.8, 143.0, 151.3; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₈NO, 276.1383; found 276.1380.

(Z)-11-Benzyl-6-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11u) and 4-Benzyl-1-methyl-3*H*,4*H*-8*b*,3*a*-(epoxyethano)cyclopenta[*b*]indole (12u). According to the procedure described for **Condition A**, **10u** (52.6 mg, 0.144 mmol) was converted into **11u** (29.6 mg, 56%) and **12u** (trace) by the reaction with IPrAuNTf₂ (6.24 mg, 0.00720 mmol) in EtOH (1.4 mL) at 60 °C for 30 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane) and amine PTLC(hexane/EtOAc = 5/1). According to the procedure described for **Condition B**, **10u** (51.0 mg, 0.140 mmol) was converted into **11u** (4.0 mg, 8%) and **12u** (39.5 mg, 77%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.41 mg, 0.00698 mmol) in *i*-PrOH (1.4 mL) at 80 °C for 10 min. Column chromatography: amine

silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexane). Compound **11u**: white solid; mp 150-152 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.77-2.87 (br m, 1H), 2.90-2.99 (br m, 1H), 3.10-3.19 (br m, 1H), 3.43-3.52 (br m, 1H), 3.88-3.96 (br m, 1H), 4.41-4.50 (br m, 1H), 5.37-5.48 (m, 2H), 6.29 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 7H), 7.41-7.45 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.5, 46.6, 63.2, 67.8, 109.4, 112.0, 119.8, 120.5, 121.7, 122.7, 126.0 (2C), 126.7, 127.6, 127.8, 128.0 (2C), 128.2 (2C), 129.0 (2C), 137.0, 137.7, 138.7, 140.6, 141.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₄NO, 366.1852; found 366.1854. Compound **12u**: yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.09 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 2H), 6.10 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 8H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 39.9, 41.9, 49.2, 67.9, 85.4, 104.6, 106.7, 117.2, 124.9, 126.7 (2C), 127.0, 127.3, 127.4 (2C), 127.7, 128.2 (2C), 128.6 (3C), 129.7, 134.7, 138.9, 143.2, 151.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₄NO, 366.1852; found 366.1851.

10-Methyl-5-phenyl-3,10-dihydro-1H-oxepino[3,4-*b*]indole (11v). According to the procedure described for **Condition A**, **10v** (50.8 mg, 0.184 mmol) was converted into **11v** (31.8 mg, 63%) by the reaction with IPrAuNTf₂ (8.00 mg, 0.00922 mmol) in EtOH (1.8 mL) at 60 °C 5 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 4 to 10% EtOAc in hexanes). According to the procedure described for **Condition B**, **10v** (28.8 mg, 0.105 mmol) was converted into **11v** (12.7 mg, 44%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (4.06 mg, 0.00523 mmol) in *i*-PrOH (1.0 mL) at 80 °C for 9 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 2 to 10% EtOAc in hexanes). Compound **11v**: orange oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (s, 3H), 4.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 29.9, 61.2, 64.4, 109.5, 114.4, 119.7, 121.1, 122.0, 123.4, 125.4, 127.9, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 137.4, 140.0, 140.2, 144.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₁₈NO, 276.1383; found 276.1387.

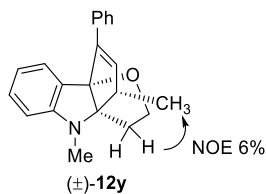
5-Methyl-10-phenyl-3,4-dihydro-2H,5H-9b,4a-prop[1]enopyrano[3,2-*b*]indole (12w). The reaction of **10w** (40.8 mg, 0.134 mmol) with IPrAuNTf₂ (5.21 mg, 0.00672 mmol) in EtOH (1.3 mL) under **condition A** gave a mixture of unidentified products without producing **11w/12w**. According to the procedure described for **Condition B**, **10w** (40.7 mg, 0.134 mmol) was converted into **12w** (11.4 mg, 28%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (5.20 mg, 0.00671 mmol) in *i*-PrOH (1.3 mL) at 80 °C for 7 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 2 to 5% EtOAc in hexane). Compound **12w**: blue oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.50-1.57 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 16.9, 2.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 16.9, 2.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.58-3.68 (m, 2H), 6.33 (dd, *J* = 2.6, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 20.4, 26.4, 29.4, 39.5, 61.0, 74.3, 93.5, 107.2, 117.8, 124.6, 127.2 (2C), 127.4 (2C), 128.1 (2C), 129.3, 130.0, 135.0, 142.7, 151.7; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₂NO, 304.1696; found 304.1698.

(Z)-11-Methyl-6-phenyl-3-tosyl-2,3,4,11-tetrahydro-1H-azocino[4,5-b]indole (11x). According to the procedure described for **Condition A**, **10x** (49.1 mg, 0.111 mmol) was converted into **11x** (30.9 mg, 63%) by the reaction with IPrAuNTf_2 (4.81 mg, 0.00555 mmol) in EtOH (1.1 mL) at 60 °C 3.5 h. Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 18% EtOAc in hexane). According to the procedure described for **Condition B**, **10x** (48.5 mg, 0.110 mmol) was converted into **11x** (32.5 mg, 67%) by the reaction with JohnPhosAuNTf_2 (4.25 mg, 0.00548 mmol) in *i*-PrOH (1.1 mL) at 80 °C for 20 min. Column chromatography: amine silica gel (gradient 6 to 25% EtOAc in hexane). Compound **11x**: white solid; mp 163-166 °C; IR (neat cm^{-1}): 1333 (S=O), 1157 (S=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 2.62-2.70 (br m, 1H), 2.81-2.89 (br m, 1H), 2.90-2.96 (br m, 1H), 3.27-3.33 (br m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.01-4.08 (br m, 1H), 4.34-4.40 (br m, 1H), 6.30 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 26.1, 29.7, 43.1, 47.2, 109.0, 111.4, 119.6, 120.3, 121.5, 121.6, 126.4, 127.0 (2C), 127.7 (2C), 127.8, 128.1 (2C), 129.7 (2C), 136.5, 137.0, 137.2, 140.4 (2C), 143.2; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 443.1788; found 443.1787.

2-[1-Methyl-3-(1-phenylpropa-1,2-dien-1-yl)-1H-indol-2-yl]ethan-1-ol (13a). To a stirred mixture of **10a** (19.0 mg, 0.0657 mmol) in *i*-PrOH (0.66 mL) was added 5 mol % JohnPhosAuNTf_2 (2.55 mg, 0.00328 mmol) at room temperature. After being stirred for 5 min at 40 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) to give **13a** (6.6 mg, 35%), **11a** (2.6 mg, 14%) and **12a** (8.8 mg, 46%). Compound **13a**: brown oil; IR (neat cm^{-1}): 3348 (OH), 1933 (C=C=C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (td, $J = 6.9, 5.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 28.5, 30.1, 61.9, 76.7, 101.2, 107.9, 109.0, 119.5, 119.7, 121.4, 126.9, 127.0 (2C), 127.2, 128.3 (2C), 135.2, 136.5, 137.2, 210.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$, 290.1539; found 290.1530.

(Z)-4,11-Dimethyl-6-phenyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-b]indole (11y) and 3,4-Dimethyl-1-phenyl-3H,4H-8b,3a-(epoxyethano)cyclopenta[b]indole (12y). According to the procedure described for **Condition B**, (*S*)-**10y** (14.9 mg, 0.0491 mmol; >99% ee) was converted into **11y** (5.2 mg, 35%; 0% ee) and **12y** (5.2 mg, 35%; 0% ee) by the reaction with IPrAuNTf_2 (2.13 mg, 0.00246 mmol) in EtOH (0.49 mL) at 60 °C for 5 h. PTLC: amine silica gel (hexane/acetone = 5/1) and amine silica gel (hexane/EtOAc = 5/1). Compound **11y**: white solid; mp 164-166 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.20-4.26 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.39-7.43 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 23.2, 28.8, 29.7, 63.4, 72.9, 109.0, 111.6, 119.4, 120.4, 121.2, 126.6, 127.6, 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.9, 137.0, 138.2, 138.6, 140.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$, 304.1696; found 304.1692. Compound **12y**: yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 4H), 3.81-3.87 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33-7.38

(m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 16.5, 29.8, 32.9, 43.3, 68.7, 87.8, 104.3, 105.9, 116.9, 124.9, 127.3, 127.5 (2C), 127.7, 128.3 (2C), 129.8, 134.4, 134.8, 141.5, 151.7; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$, 304.1696; found 304.1696. The relative configuration of **12y** was determined by NOE analysis.



2-(1-Methyl-3-(1-phenylbuta-1,2-dien-1-yl)-1H-indol-2-yl)ethan-1-ol (13y) To a stirred mixture of (*S*)-**10y** (16.5 mg, 0.0544 mmol; >99% ee) in EtOH (0.54 mL) was added 5 mol % IPrAuNTf₂ (2.36 mg, 0.00272 mmol) at 60 °C. After being stirred for 1 h at 60 °C, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) to give **13y** (6.2 mg, <38%) including inseparable impurities, **11y** (2.7 mg, 16%) and **12y** (2.5 mg, <15%) including inseparable impurities. Compound **13y**: brown oil; IR (neat cm^{-1}): 3397 (OH), 2128 (C=C=C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.78-3.84 (m, 5H), 5.58 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 28.5, 30.1, 62.1, 87.3, 100.9, 109.0 (2C), 119.4, 119.8, 121.3, 126.7, 127.1 (2C), 127.3, 128.2 (2C), 135.0, 137.1, 137.6, 206.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$, 304.1696; found 304.1697.

Experiments in Section 3

Chemistry

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]aniline (16a). A mixture of **15a** (232 mg, 1.06 mmol), **17a** (143 mg, 1.17 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (74.4 mg, 0.106 mmol), and CuI (10.1 mg, 0.0530 mmol) in Et₃N (5.3 mL) was stirred at 50 °C for 10.5 h under Ar. The mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl and 28% NH₄OH. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/acetone = 10/1) to give **16a** (121 mg, 53%) as yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3465 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.62–6.69 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 20.8, 58.7, 68.0, 74.8, 78.1, 82.7, 91.9, 108.3, 114.0, 117.6, 129.0, 131.9, 147.9; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₆NO, 214.1226; found 214.1217.

4-Bromo-2-[4-(but-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]aniline (16b). A mixture of 4-bromo-2-iodoaniline (**15b**) (269 mg, 0.902 mmol), **17a** (121 mg, 0.992 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (31.6 mg, 0.0451 mmol), and CuI (8.59 mg, 0.0451 mmol) in Et₃N (4.5 mL) was stirred at 50 °C for 3.5 h under Ar. The mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/acetone = 10/1) to give **16b** (229 mg, 87%) as yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3456 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 20.8, 58.7, 67.8, 74.8, 77.0, 82.8, 93.3, 108.6, 110.2, 115.5, 131.8, 134.0, 147.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₅BrNO, 292.0332; found 292.0330.

(Z)-6-Methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5h). To a stirred mixture of **16a** (23.5 mg, 0.110 mmol) in *i*-PrOH (1.1 mL) were added AcOH (6.3 μL) and MS 3 Å at room temperature. After the mixture was stirred at this temperature for 30 min, IPrAuNTf₂ (4.78 mg, 0.00551 mmol) was added to the mixture. After being stirred at 80 °C for 3 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and diluted with saturated aqueous NaHCO₃. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by PTLC twice (hexane/acetone = 5/1; toluene/EtOAc = 5/1) to give **5h** (2.85 mg, 12%) as white solid; mp 128–131 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 2.25 (s, 3H), 2.81–2.84 (m, 2H), 3.52–3.56 (m, 2H), 3.70–3.74 (m, 2H), 5.72 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 22.3, 29.9, 63.4, 66.5, 110.5, 111.7, 118.4, 118.5, 120.1, 121.3, 126.4, 135.1, 135.7, 135.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₆NO, 214.1226; found 214.1225.

(Z)-8-Bromo-6-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5g). According to the procedure described for the preparation of **5h**, compound **16b** (143 mg, 0.489 mmol) was converted to the title compound **5g** (6.9 mg, 4.8%)

by the reaction with IPrAuNTf₂ (21.2 mg, 0.0245 mmol) and AcOH (28.0 μL, 0.489 mmol) in *i*-PrOH (4.9 mL) at 80 °C for 4 h: orange solid; mp 172–174 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 2.20 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.81 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.0, 31.4, 64.2, 67.7, 112.1, 113.1, 113.6, 122.3, 123.2, 124.5, 128.9, 133.8, 136.2, 136.4; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₅BrNO, 292.0332; found 292.0330.

(Z)-6,11-Dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (11s). To a suspension of NaH (3.69 mg, 0.154 mmol) in anhydrous THF (0.80 mL) at 0 °C was added dropwise the solution of **5h** (11.5 mg, 0.00539 mmol) in THF (0.40 mL). After the mixture was stirred at 0 °C for 2 h, a solution of MeI (9.6 μL 0.154 mmol) in THF (0.34 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for additional 18 h, and then quenched with water. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) to give **11s** (5.50 mg, 45%) as an orange solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 2.67–2.86 (br m, 1H), 3.08–3.28 (br m, 2H), 3.29–3.43 (br m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.02–4.16 (br m, 1H), 4.20–4.33 (br m, 1H), 5.85 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). The ¹H NMR spectrum was in good agreement with that reported.³⁰

(Z)-8-Bromo-6,11-dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5a). According to the procedure described for the preparation of **11s**, compound **5g** (15.4 mg, 0.0527 mmol) was converted to the title compound **5a** (12.5 mg, 77%) by the reaction with MeI (65.7 μL) and NaH (42.2 mg, 1.05 mmol) in DMF (2.6 mL) at room temperature for 1 h. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (s, 3H), 2.74–2.76 (br m, 1H), 3.10–3.31 (br m, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.08–4.25 (br m, 2H), 5.84 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H). The ¹H NMR spectrum was in good agreement with that reported.³⁰

(Z)-11-Benzyl-8-bromo-6-methyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5i). To a suspension of NaH (11.2 mg, 0.281 mmol) in anhydrous DMF (0.70 mL) at 0 °C was added dropwise the solution of **5g** (8.20 mg, 0.0281 mmol) in DMF (0.70 mL). After the mixture was stirred at 0 °C for 30 min, a solution of BnBr (33.3 μL, 0.281 mmol) was added to the reaction mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for additional 4 h, and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give **5i** (5.8 mg, 54%) as pale yellow solid; mp 103–106 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 2.63–2.89 (br m, 2H), 2.90–3.07 (br m, 1H), 3.20–3.33 (br m, 1H), 3.78–3.90 (br m, 1H), 4.17–4.29 (br m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.86 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.2, 28.5, 46.7, 63.5, 67.5, 111.0, 113.0, 113.8, 122.4, 123.3, 124.4, 125.9 (2C), 127.7, 127.8, 129.0 (2C), 135.6, 136.1, 137.2, 137.8; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₂₁BrNO, 382.0801; found 382.0802.

8-Bromo-6,11-dimethyl-1,2,4,5,6,11-hexahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5j). A mixture of **5a** (9.30 mg, 0.0304 mmol) and PtO₂ (1.38 mg, 0.00607 mmol) in EtOH (0.61 mL) was stirred at room temperature for 5.5 h under H₂. The reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) to give **5j** (2.33 mg, 25%) as white solid; mp 138–140 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.52–1.58 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.05–2.15 (m, 1H), 2.84–2.91 (m, 2H), 3.11–3.17 (m, 1H), 3.36–3.44 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.80–3.85 (m, 1H), 4.10–4.14 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 19.9, 27.4, 28.5, 29.6, 40.3, 70.7, 72.2, 110.6, 112.0, 114.8, 122.2, 123.1, 127.9, 135.8, 137.0; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₉BrNO, 308.0645; found 308.0645.

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-4-fluoro-*N*-methylaniline (16c). A mixture of **15c** (220 mg, 0.876 mmol), **17a** (118 mg, 0.963 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (61.5 mg, 0.0876 mmol), CuI (8.34 mg, 0.0438 mmol) and Et₃N (0.38 mL) in DMF (2.9 mL) was stirred at room temperature for 10 h under Ar. The mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/acetone = 10/1) to give **16c** (129 mg, <60%), including impurities, as red oil; IR (neat cm⁻¹): 3397 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.87 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 8.9, 8.9, 3.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.5, 20.8, 30.7, 58.7, 67.8, 74.8, 77.5, 82.7, 93.2, 108.3 (d, *J*_{C-F} = 9.6 Hz), 109.3 (d, *J*_{C-F} = 8.4 Hz), 116.0 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 117.9 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz), 146.8, 154.2 (d, *J*_{C-F} = 233.9 Hz); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₇FNO, 246.1289; found 246.1286.

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-4-chloro-*N*-methylaniline (16d). According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15d** (320 mg, 1.20 mmol) was converted to the title compound **16d** (112 mg, 36%) by the reaction with **17a** (161 mg, 1.32 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (42.0 mg, 0.0598 mmol), CuI (11.4 mg, 0.0598 mmol), and Et₃N (0.52 mL) in DMF (4.0 mL) at room temperature for 10.5 h under Ar: yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3418 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.70–4.72 (br m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 20.8, 30.3, 58.7, 67.8, 74.8, 77.2, 82.7, 93.5, 109.0, 109.7, 120.1, 129.2, 131.0, 148.6; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₁₇ClNO, 262.0993; found 262.0993.

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-*N*,4-dimethylaniline (16e). According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15e** (158 mg, 0.641 mmol) was converted to the title compound **16e** (41.2 mg, 27%) by the reaction with **17a** (86.2 mg, 0.705 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (45.0 mg, 0.0641 mmol), CuI (6.10 mg, 0.0321 mmol), and Et₃N (0.28 mL) in DMF (2.1 mL) at room temperature for 5 h under Ar: brown oil; IR (neat cm⁻¹): 3404 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d,

$J = 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 20.1, 20.9, 30.5, 58.7, 68.1, 74.9, 78.4, 82.6, 91.9, 107.7, 108.9, 125.0, 130.0, 132.1, 147.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$, 242.1539; found 242.1543.

2-[4-(But-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-4-methoxy-*N*-methylaniline (16f). According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15f** (551 mg, 2.55 mmol) was converted to the title compound **16f** (124 mg, 19%) by the reaction with **17a** (464 mg, 3.80 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (179 mg, 0.255 mmol), CuI (48.6 mg, 0.255 mmol), and Et_3N (1.1 mL) in DMF (8.5 mL) at 80 °C for 5 h under Ar: brown oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.87 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.70–3.74 (m, 5H), 4.18 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 20.9, 30.9, 55.9, 58.7, 68.0, 74.8, 78.2, 82.7, 92.3, 108.3, 110.1, 116.2, 116.8, 145.0, 150.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 258.1489; found 258.1487.

5-Bromo-2-[4-(but-2-yn-1-yloxy)but-1-yn-1-yl]-*N*-methylaniline (16g). According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15g** (214 mg, 0.686 mmol) was converted to the title compound **16g** (62.2 mg, 30%) by the reaction with **17a** (92.2 mg, 0.755 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24.1 mg, 0.0343 mmol), CuI (6.53 mg, 0.0343 mmol), and Et_3N (0.30 mL) in DMF (2.3 mL) at room temperature for 10.5 h under Ar: yellow oil; IR (neat cm^{-1}): 3397 (NH); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 2.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.70 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.78–4.82 (br m, 1H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 20.9, 30.1, 58.7, 67.8, 74.8, 77.5, 82.7, 93.4, 106.6, 111.6, 118.6, 123.5, 132.6, 150.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNO}$, 306.0488; found 306.0482.

(*Z*)-8-Fluoro-6,11-dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5b). To a stirred mixture of **16c** (51.0 mg, 0.208 mmol) including impurities in *i*-PrOH (2.1 mL) was added MS 3Å at room temperature. After the mixture was stirred at this temperature for 30 min, IPrAuNTf_2 (9.01 mg, 0.0104 mmol) was added to the mixture. After being stirred at 80 °C for 10 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC twice (hexane/acetone = 5/1; toluene/EtOAc = 5/1) to give **5b** (2.8 mg, *ca.* 5.5%) as yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H), 2.68–2.83 (br m, 1H), 3.04–3.26 (br m, 2H), 3.27–3.42 (br m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.00–4.16 (br m, 1H), 4.17–4.33 (br m, 1H), 5.83 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.24–7.28 (m, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.0, 28.5, 29.9, 63.7, 67.6, 104.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.1$ Hz), 109.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 109.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 113.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 122.7, 126.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 11.6$ Hz), 133.5, 136.6, 138.4, 157.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 234.1$ Hz); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FNO}$, 246.1289; found 246.1290.

(*Z*)-8-Chloro-6,11-dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5c). According to the procedure described for the preparation of **5b**, **16d** (50.9 mg, 0.194 mmol) was converted into **5c** (2.3 mg, 4.5%) by the reaction with IPrAuNTf_2 (8.43 mg, 0.00972 mmol) in *i*-PrOH (1.9 mL) at 80 °C for 6 h: white solid; mp 140–142 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.27 (s, 3H), 2.70–2.80 (br m, 1H), 3.06–3.26 (br m, 2H), 3.27–3.39 (br m, 1H), 3.70 (s, 3H),

4.00–4.16 (br m, 1H), 4.18–4.33 (br m, 1H), 5.84 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.2, 28.4, 29.9, 63.6, 67.5, 110.2, 113.2, 119.2, 121.4, 123.0, 125.2, 127.0, 135.4, 136.5, 138.1; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}$, 262.0993; found 262.0991.

(Z)-6,8,11-Trimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5d). According to the procedure described for the preparation of **5b**, **16e** (11.8 mg, 0.0488 mmol) was converted into **5d** (3.85 mg, 33%) by the reaction with IPrAuNTf_2 (2.11 mg, 0.00244 mmol) in *i*-PrOH (0.49 mL) at 80 °C for 5 h: yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.67–2.78 (br m, 1H), 3.07–3.23 (br m, 2H), 3.28–3.38 (br m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.01–4.13 (br m, 1H), 4.18–4.31 (br m, 1H), 5.83 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 23.3, 28.4, 29.7, 63.7, 67.6, 109.0, 112.9, 119.4, 122.3, 122.7, 126.2, 128.8, 135.3, 136.9, 137.5; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$, 242.1539; found 242.1537.

(Z)-8-Methoxy-6,11-dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5e). According to the procedure described for the preparation of **5b**, **16f** (14.7 mg, 0.0571 mmol) was converted into **5e** (2.66 mg, 18%) by the reaction with IPrAuNTf_2 (2.47 mg, 0.00286 mmol) in *i*-PrOH (0.57 mL) at 80 °C for 3.5 h: white solid; mp 104–105 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (s, 3H), 2.67–2.78 (br m, 1H), 3.05–3.26 (br m, 2H), 3.29–3.42 (br m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.02–4.12 (br m, 1H), 4.20–4.32 (br m, 1H), 5.84 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.1, 28.5, 29.8, 56.0, 63.8, 67.6, 102.1, 109.9, 110.9, 113.1, 122.4, 126.3, 132.2, 137.2, 137.5, 154.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$, 258.1489; found 258.1486.

(Z)-9-Bromo-6,11-dimethyl-1,2,4,11-tetrahydrooxocino[4,5-*b*]indole (5f). According to the procedure described for the preparation of **5b**, **16g** (42.3 mg, 0.138 mmol) was converted into **5f** (1.6 mg, 3.8%) by the reaction with IPrAuNTf_2 (5.99 mg, 0.00691 mmol) in *i*-PrOH (1.4 mL) at 80 °C for 11 h: colorless amorphous solid; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.26 (s, 3H), 2.67–2.81 (br m, 1H), 3.07–3.25 (br m, 2H), 3.26–3.40 (br m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.01–4.16 (br m, 1H), 4.18–4.31 (br m, 1H), 5.84 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 23.2, 28.3, 29.8, 63.5, 67.5, 112.3, 113.6, 114.8, 120.9, 122.7, 123.0, 124.9, 136.5, 137.3, 137.8; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrNO}$, 306.0488; found 306.0479.

2-Bromo-5-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-cycloocta[*b*]indole (5k). According to the procedure described for the preparation of **11s**, compound **5o** (10.8 mg, 0.0388 mmol) was converted to the title compound **5k** (8.57 mg, 76%) by the reaction with MeI (48 μL , 0.776 mmol) and NaH (31.0 mg, 0.776 mmol) in THF (1.9 mL) at room temperature for 3.5 h under Ar. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.36–1.46 (m, 2H), 1.64–1.77 (m, 4H), 2.79–2.84 (m, 2H), 2.86–2.90 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H). The ^1H NMR spectrum was in good agreement with that reported.⁴⁹

4-Bromo-2-[3-(but-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]aniline (16h). According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15b** (333 mg, 1.12 mmol) was converted to the title compound **16h** (245 mg, 79%) by the reaction with **17b** (133 mg, 1.23 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (39.2 mg, 0.0558 mmol), CuI (10.6 mg, 0.0558 mmol) and Et₃N (0.49 mL) in DMF (3.7 mL) at room temperature for 22 h under Ar: orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3369 (NH), 3477 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 4.22–4.24 (br m, 2H), 4.27 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 57.1, 57.2, 74.2, 81.9, 83.4, 90.9, 108.7, 108.9, 115.7, 132.7, 134.5, 147.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₃BrNO, 278.0175; found 278.0171.

4-Bromo-2-[3-(but-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]-*N*-methylaniline (16i). To a stirred solution of **16h** (94.3 mg, 0.339 mmol) in THF (1.1 mL) was added MeLi (1.09 M in Et₂O; 0.370 mL, 0.407 mmol) at –78 °C under argon. After the mixture was stirred at this temperature for 1 h, MeI (27.5 μL, 0.441 mmol) was added to the mixture. The mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 4 h at this temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (gradient 4 to 15% EtOAc in hexane) to give **16i** (42.8 mg, 43%) as orange oil; IR (neat cm⁻¹): 3412 (NH); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 4.26 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.60–4.66 (br m, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 30.2, 57.15, 57.25, 74.2, 82.0, 83.4, 91.2, 107.0, 108.2, 110.5, 132.9, 134.4, 149.1; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₅BrNO, 292.0332; found 292.0325.

7-Bromo-5,10-dimethyl-3,10-dihydro-1*H*-oxepino[3,4-*b*]indole (5l). To a stirred mixture of **16i** (24.0 mg, 0.0828 mmol) in *i*-PrOH (0.83 mL) was added IPrAuNTf₂ (3.59 mg, 0.00414 mmol) at room temperature. After being stirred at 80 °C for 7 h, the reaction mixture was filtered through a short pad of celite and silica gel, and the filtrate was evaporated in vacuo to give a crude product, which was purified by PTLC (hexane/acetone = 5/1) on amine silica gel to give **5l** (6.94 mg, 29%) as yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.85 (tq, *J* = 6.2, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 23.1, 29.9, 62.9, 66.1, 110.9, 113.3, 115.1, 122.9, 123.3, 124.6, 127.2, 135.9, 137.6, 139.2; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₁₅BrNO, 292.0332; found 292.0336.

***tert*-Butyl {3-[5-bromo-2-(methylamino)phenyl]prop-2-yn-1-yl}(but-2-yn-1-yl)carbamate (16j).** According to the procedure described for the preparation of **16c**, compound **15h** (243 mg, 0.777 mmol) was converted to the title compound **16j** (248 mg, 81%) by the reaction with **17c** (177 mg, 0.855 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (27.3 mg, 0.0389 mmol), CuI (7.40 mg, 0.0389 mmol) and Et₃N (0.34 mL) in DMF (2.6 mL) at room temperature for 10 h under Ar: yellow oil; IR (neat cm⁻¹): 3417 (NH), 1695 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 1.50 (s, 9H), 1.80–1.84 (m, 3H), 2.86 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 4.07–4.17 (br m, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 2.4, 27.5 (3C), 29.3, 35.7, 36.1, 74.3, 78.3, 79.1,

79.6, 91.6, 104.9, 107.9, 110.5, 131.9, 132.9, 149.0, 153.4; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{19}H_{24}BrN_2O_2$, 391.1016; found 391.1014.

***tert*-Butyl 7-bromo-5,10-dimethyl-3,10-dihydroazepino[3,4-*b*]indole-2(1*H*)-carboxylate (5m).** According to the procedure described for the preparation of **5h**, **16j** (217 mg, 0.554 mmol) was converted into **5m** (134 mg, 62%) by the reaction with JohnPhosAuNTf₂ (21.5 mg, 0.0277 mmol) in *i*-PrOH (5.5 mL) at 80 °C for 4 h: yellow solid; mp 129–132 °C; IR (neat cm⁻¹): 1691 (C=O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 1.38 (s, 9H), 2.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.64–5.69 (m, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 23.0, 27.6 (3C), 29.3, 42.4, 45.0, 78.8, 111.4, 111.7, 111.8, 121.2, 121.9, 123.1, 126.8, 132.5, 135.1, 138.2, 153.6; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{19}H_{24}BrN_2O_2$, 391.1016; found 391.1007.

7-Bromo-5,10-dimethyl-1,2,3,10-tetrahydroazepino[3,4-*b*]indole (5n). To a solution of **5m** (63.0 mg, 0.161 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added TFA (1.6 mL). After being stirred at room temperature for 40 min, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1) to give **5n** (33.3 mg, 71%) as orange oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 22.4, 30.4, 39.2, 42.4, 111.5, 113.8, 116.5, 118.1, 123.0, 125.7, 126.4, 133.9, 136.2, 142.0; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calcd for $C_{14}H_{16}BrN_2$, 291.0491; found 291.0488.

Biology

Inhibitory Activity for Cellular Kynurenine Production and Cell Viability

The kynurenine production in A431 cells was determined as follows. In brief, A431 cells (3.0 x 10⁵ cells/mL) were seeded in a 96-well culture plate (100 μ L/well) and grown overnight. Serial DMSO dilutions of compounds in a total volume of 100 μ L culture medium including tryptophan and human IFN- γ (10 ng/mL final concentration) per well were added into wells containing the cells. After an additional 24 h of incubation, 200 μ L/well of a mixed solution of 7% (v/v) aqueous CCl₃COOH and 2% (w/v) *p*-dimethylaminobenzaldehyde in acetic acid (2:5) was added into each well. The yellow color derived from kynurenine was measured at 460 nm using a SpectraMax M5 multi-mode microplate reader (Molecular Devices). The cell viability of A431 cells was assessed using CCK-8 assay.

rhIDO Inhibitory Activity

The rhIDO activity was determined as follow. In brief, the standard 200 μ L reaction mixture contained 50 mM potassium phosphate buffer (pH 6.5), 20 mM ascorbic acid (neutralized with NaOH and HCl), 100 μ g/mL catalase, 10 μ M methylene blue, 0.2 mM L-tryptophan, 0.26 μ g/mL rhIDO (R & D systems), and 2% DMSO. The reaction was carried out at 37 °C for 120 min and stopped by the addition of 40 μ L of 30% (w/v) CCl₃CO₂H. After heating at 50 °C for 15 min, the reaction mixture was centrifuged at 15000g for 5 min. The supernatant (150 μ L) was transferred

into a well of a 96-well microplate and mixed with 150 μ L of 2% (w/v) *p*-dimethylaminobenzaldehyde in acetic acid. The yellow pigment derived from kynurenine was measured at 490 nm using a SpectraMax M5 multi-mode microplate reader (Molecular Devices).

参考文献

1. Takikawa, O. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *338*, 12–19.
2. Munn, D. H.; Mellor, A. L. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117*, 1147–1154.
3. Godin-Ethier, J.; Hanafi, L. A.; Piccirillo, C. A.; Lapointe, R. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 6795–6811.
4. Chen, W. *Nat. Immunol.* **2011**, *12*, 809–811.
5. Prendergast, G. C.; Malachowski, W. P.; DuHadaway, J. B.; Muller, A. J. *Cancer Res.* **2017**, *77*, 6795–6811.
6. Cady, S. G.; Sono, M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, *291*, 326–333.
7. Röhrig, U. F.; Majjigapu, S. R.; Vogel, P.; Zoete, V.; Michielin, O. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9421–9473.
8. Coletti, A.; Greco, F. A.; Dolciami, D.; Camaioni, E.; Sardella, R.; Pallotta, M. T.; Volpi, C.; Orabona, C.; Grohmann, U.; Macchiarulo, A. *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1378–1392.
9. Weng, T.; Qiu, X.; Wang, J.; Li, Z.; Bian, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 656–669.
10. Muller, A. J.; DuHadaway, J. B.; Donover, P. S.; Sutanto-Ward, E.; Prendergast, G. C. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 312–319.
11. Dolušić, E.; Larrieu, P.; Blanc, S.; Sapunarić, F.; Pouyez, J.; Moineaux, L.; Colette, D.; Stroobant, V.; Pilotte, L.; Colau, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3058–3065.
12. Tanaka, M.; Li, X.; Hikawa, H.; Suzuki, T.; Tsutsumi, K.; Sato, M.; Takikawa, O.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1159–1165.
13. Coluccia, A.; Passacantilli, S.; Famigliani, V.; Sabatino, M.; Patsilnakos, A.; Ragno, R.; Mazzoccoli, C.; Sisinni, L.; Okuno, A.; Takikawa, O.; Silvestri, R.; Regina, G. L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9760–9773.
14. Sono, M.; Cady, S. G. *Biochemistry* **1989**, *28*, 5392–5399.
15. Kumar, S.; Jaller, D.; Patel, B.; LaLonde, J. M.; DuHadaway, J. B.; Malachowski, W. P.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4968–4977.
16. Tojo, S.; Kohno, T.; Tanaka, T.; Kamioka, S.; Ota, Y.; Ishii, T.; Kamimoto, K.; Asano, S.; Isobe, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1119–1123.
17. Meininger, D.; Zalameda, L.; Liu, Y.; Stepan, L. P.; Borges, L.; McCarter, J. D.; Sutherland, C. L. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, *1814*, 1947–1954.
18. Yue, E. W.; Sparks, R.; Polam, P.; Modi, D.; Douty, B.; Wayland, B.; Glass, B.; Takvorian, A.; Glenn, J.; Zhu, W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 486–491.
19. Beatty, G. L.; O'Dwyer, P. J.; Clark, J.; Shi, J. G.; Bowman, K. J.; Scherle, P. A.; Newton, R. C.; Schaub, R.; Maleski, J.; Leopold, L.; Gajewski, T. F. *Clin. Cancer Res.* **2017**, *23*, 3269–3276.
20. Komiya, T.; Huang, C. H. *Front. Oncology* **2018**, *8*, 1–8.
21. Muller, A. J.; Manfredi, M. G.; Zakharia, Y.; Prendergast, G. C. *Semin. Immunopathol.* **2019**, *41*, 41–48.
22. Nelp, M. T.; Kates, P. A.; Hunt, J. T.; Newitt, J. A.; Balog, A.; Maley, D.; Zhu, X.; Abell, L.; Allentoff, A.; Borzilleri, R.; Lewis, H. A.; Lin, Z.; Seitz, S. P.; Yan, C.; Groves, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, *115*, 3249–3254.
23. (a) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73–103. (b) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442–453.
24. Sravanthi, T.; Manju, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1–10.

25. (a) Wang, M.; Rong, Z.-Q.; Zhao, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15309–15312. (b) Huang, L.; Dai, L.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5793–5796. (c) Wang, Y.; Yang, L.; Rong, Z.; Liu, T.; Liu, R.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1596–1600.
26. (a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072. (b) Hamada, N.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3875–3878. (c) Liu, R.; Wang, Q.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1225–1228 and references cited therein.
27. (a) Liu, Y.; Xu, W.; Wang, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1448–1451. (b) Podoll, J. D.; Liu, Y.; Chang, L.; Walls, S.; Wang, W.; Wang, X. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 15573–15578. (c) Xu, W.; Wang, W.; Wang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9546–9549.
28. (a) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105–1109. (b) Ferrer, C.; Amijs, C. H.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358–1373. (c) Ferrer, C.; Escribano-Cuesta, A.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9015–9020.
29. Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212–1227.
30. Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7862–7866.
31. The indole immediate resulting from the first cyclization was detected.
32. Some unidentified side products were observed along with the desired indole **11o**, implying that the product **11o** bearing an electron-rich aryl group, or the reaction intermediates would be unstable under the condition.
33. (a) Butler, K. L.; Tragni, M.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5175–5178. (b) Khrakovsky, D. A.; Tao, C.; Johnson, M. W.; Thornbury, R. T.; Shevick, S. L.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6079–6083.
34. (a) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978–15979. (b) Jin, S.; Jiang, C.; Peng, X.; Shan, C.; Cui, S.; Niu, Y.; Liu, Y.; Lan, Y.; Liu, Y.; Cheng, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 680–683. (c) Pertschi, R.; Wagner, P.; Ghosh, N.; Gandon, V.; Blond, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6084–6088.
35. Duan, Y.; Liu, Y.; Bi, S.; Ling, B.; Jiang, Y.; Liu, P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9381–9388.
36. (a) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378. (b) Gatineau, D.; Goddard, J.; Mouries-Mansuy, V.; Fensterbank, L. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 892–900. (c) Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482–486.
37. Ye, F.; Boukattaya, F.; Haddad, M.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 3222–3235.
38. Chang, H. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 505–508.
39. Auvinet, A. L.; Ez-Zoubir, M.; Vitale, M. R.; Brown, J. A.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1888–1891.
40. Liedholm, B. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 701–701.
41. Shen, H.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* **2012**, *2012*, 208–214.
42. Le, C. M.; Sperger, T.; Fu, R.; Hou, X.; Lim, Y. H.; Schoenebeck, F.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14441–14448.
43. Gao, P.; Yan, X.; Tao, T.; Yang, F.; He, T.; Song, X.; Liu, X.; Liang, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14420–14424.

44. Scott, S. K.; Grenning, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8125–8129.
45. Jones, G. B.; Wright, J. M.; Hynd, G.; Wyatt, J. K.; Warner, P. M.; Huber, R. S.; Li, A.; Kilgore, M. W.; Sticca, R. P.; Pollenz, R. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5727–5732.
46. Watanabe, K.; Miyazaki, Y.; Okubo, M.; Zhou, B.; Tsuji, H.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5448–5451.
47. Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266–1269.
48. Peng, Q.; Hu, J.; Huo, J.; Yuan, H.; Xu, L.; Pan, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4471–4481.
49. Kulyashova, A. E.; Mikheeva, E. V.; Danilkina, N. A.; Balova, I. A. *Mendeleev Commun.* **2014**, *24*, 102–104.
50. Kudoh, T.; Mori, T.; Shirahama, M.; Yamada, M.; Ishikawa, T.; Saito, S.; Kobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4939–4947.

第二章 スピロ環状ペプチド Microvionin の合成研究

第一節 研究背景

① スピロ構造を有するペプチド系天然物とその生合成

リボソーム翻訳系翻訳後修飾ペプチド (RiPPs) は、タンパク質と同様に DNA 配列からの転写・リボソームによる翻訳によって連結されたペプチドが、酵素による翻訳後修飾 (PTMs) を受けることで合成される。PTMs によって形成される多様な RiPPs の構造は、様々な生物活性を示すため、創薬リード化合物として注目されている^{1,2}。

ランチペプチドは RiPPs の一種であり、その中には強力な抗菌活性など様々な生物活性を有する化合物が多く存在する^{1,3}。ランチペプチドは異常アミノ酸である lanthionine と呼ばれる共通の構造を有し、プロテアーゼによる分解から化合物を守るだけでなく、その抗菌活性に関わっている (Figure 1)。Nisin A (1) は lanthionine を有するランチペプチドの代表的な例であり、ペプチドグリカン生合成の必須中間体である lipid II に結合し、細胞壁合成阻害と細胞膜への孔の形成による殺菌的な抗菌作用を示す⁴。このことから、nisin 類は長年にわたって食品防腐剤として使用されている⁵。

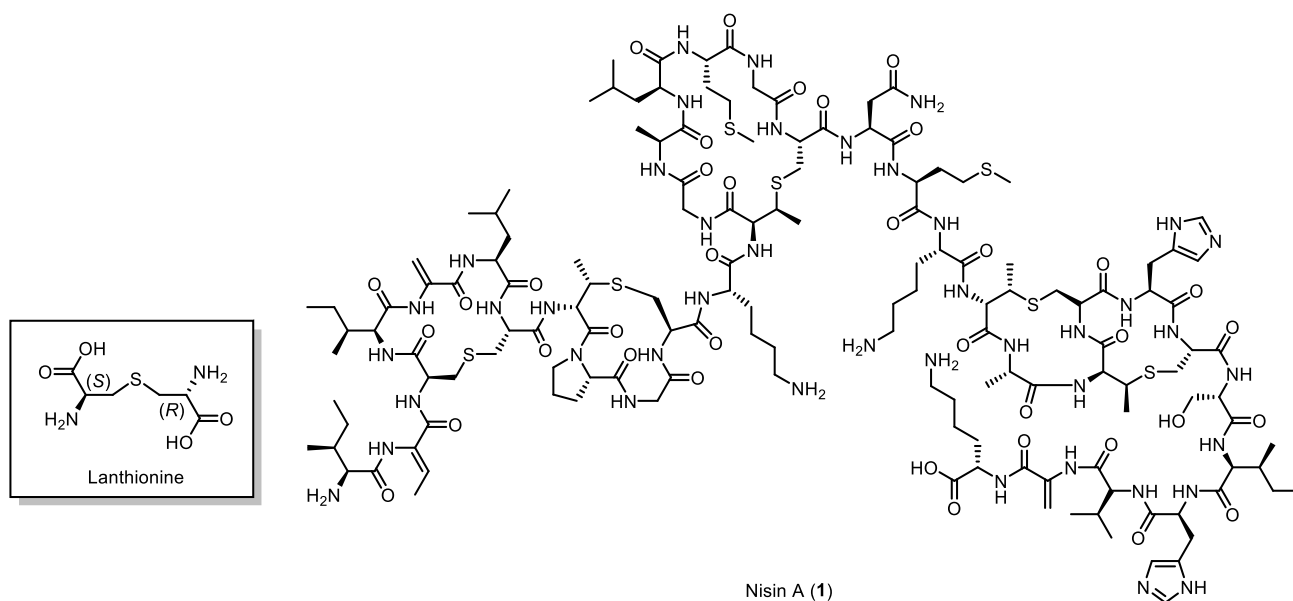


Figure 1. Structures of Nisin A and Lanthionine

このようなランチペプチドとして、特異な異常アミノ酸を中心構造とするスピロ環状ペプチドが報告されている (Figure 2)。Labyrinthopeptin A2 (2) は、2010年に Süssmuth らによって放線菌 *Actinomadura namibiensis* DSM 6313 から単離された抗アロディニア活性を有するランチペプチドであり、異常アミノ酸 labionin を中心としてスピロ構造が形成されている⁶。また、Süssmuth らは 2018年に放線菌 *Microbacterium arborescens* 5913 から抗菌活性を有するランチペプチド microvionin (3) を単離したことを報告している⁷。Microvionin (3) は異常アミノ酸である avionin を中心としたスピロ型ランチペプチドと、N 末端のビスメチル化グアニジノ脂肪酸 (MGFA) からなるハイブリッド型のリポペプチドである。Avionin は labionin のシステイン部位のカルボキシ基が除去され、アミノビニルシステイン (Avi-Cys) 構造となった異常ア

ミノ酸である。2020年には、同様の Avi-Cys 構造を含むスピロ型ランチペプチドである goadvionin B4 (4) が尾仲らによって単離されている⁸。

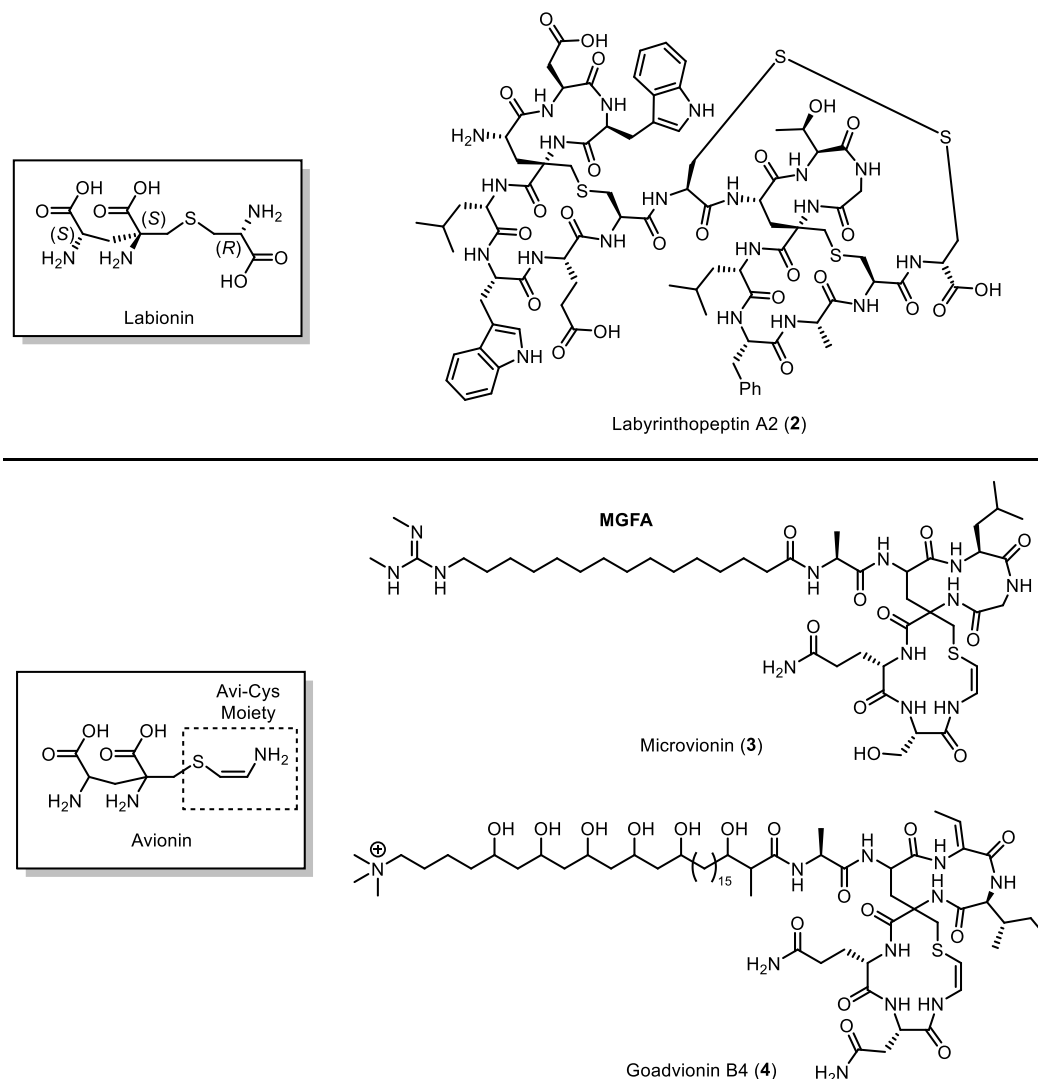
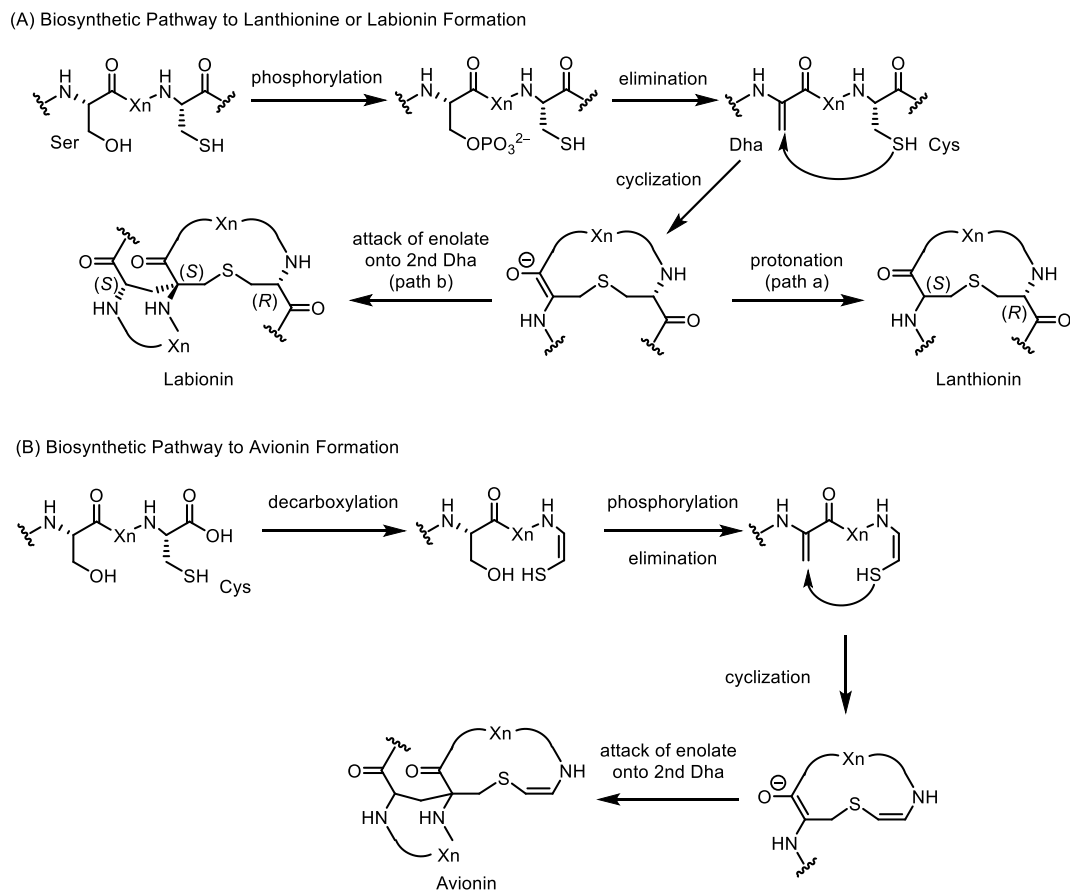


Figure 2. Structures of Labyrinthopeptin A2 (2), Microvionin (3), Goadvionin B4 (4), Labionin and Avionin

これら異常アミノ酸 *lanthionine*、*labionin*、*avionin* の生合成経路について述べる。RiPPs の生合成経路において翻訳合成された前駆体ペプチドには、リーダーペプチドとコアペプチドと呼ばれる領域が存在する。PTMs では、前駆体ペプチドのリーダーペプチドが認識され、コアペプチド領域のアミノ酸残基が修飾される。修飾後にプロテアーゼによってリーダーペプチドが除去されることにより、修飾コアペプチドが最終産物として産生される¹。*Lanthionine*、*labionin*、*avionin* などの異常アミノ酸もこの PTMs によって形成される。

Lanthionine は以下のようなプロセスで導入される (Scheme 1A)。まず、前駆体ペプチド中のセリン残基 (Ser) がリン酸化中間体を介して、デヒドロアラニン残基 (Dha) に変換される。その後、システイン残基 (Cys) による Dha へのマイケル型付加によってチオエーテル架橋が形成され、プロトン化を介して *lanthionine* が構築される (path a)。一方で、前駆体ペプチド中の Ser が脱水された後、マイケル型付加による環化の際に生成したエノラートがもう一つの Dha に攻撃し、さらなる C-C 架橋が形成されることで

labionin 構造が構築される (path b) ^{1,3,6}。Avionin 構造については、まずはじめに Cys の酸化的脱カルボキシルによって Avi-Cys 構造が構築される (Scheme 1B)。その後、酵素による Ser の脱水反応、続くチオエノールからのマイケル付加、生じるエノラートからの Dha への更なるマイケル型付加によって avionin 構造が構築される ⁸。



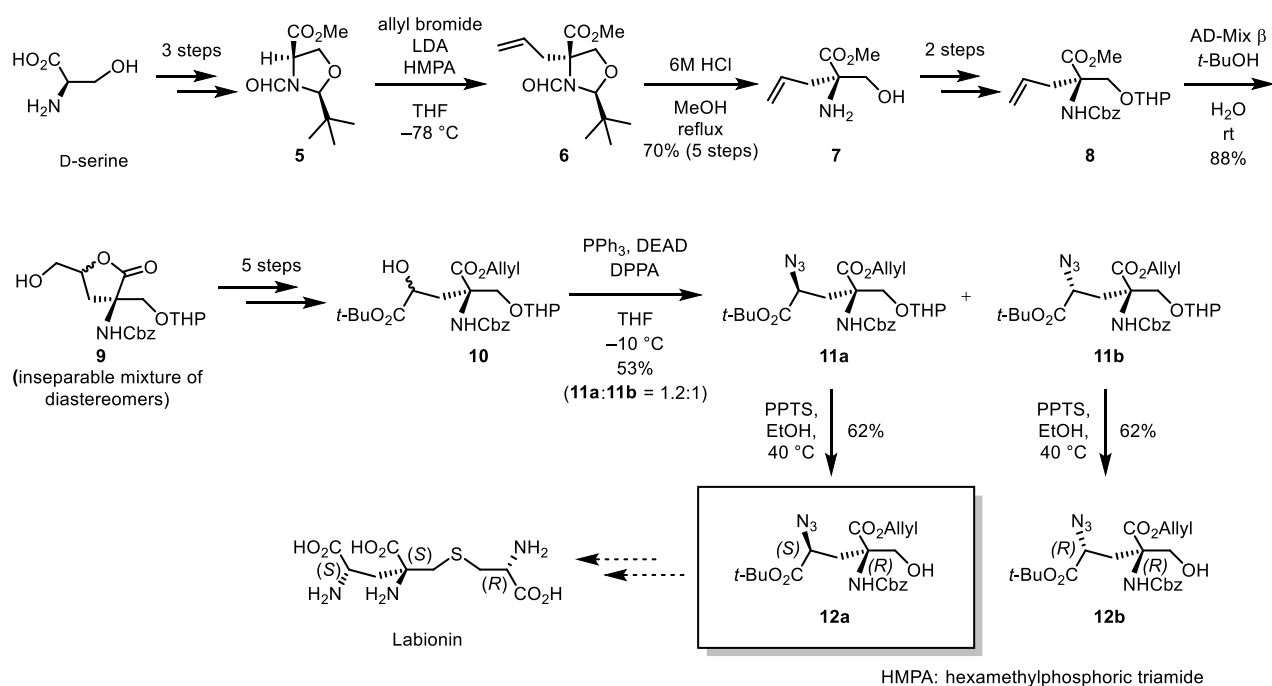
Scheme 1. Biosynthetic Pathway to Lanthionine, Labionin and Avionin Formation

Labyrinthopeptin A2 (**2**)、microvionin (**3**)、goadvionin B4 (**4**) は共通して、異常アミノ酸である labionin や avionin を中心とした特異なスピロ環状構造を有することから、これら異常アミノ酸の合成法の確立とそれを起点とした天然物および類縁体合成によって、ペプチド化合物における未踏ケミカルスペースを開拓できるものと考えた。その第一歩として、著者はこれらスピロ環状ペプチドの中心となる α -アミノ不斉四置換炭素の構築法の開発に取り組んだ。また、labionin の絶対立体配置については labyrinthopeptin A2 (**2**) の X 線結晶構造解析の結果から、四置換炭素部位は S 配置であり、メチレンを介して繋がるもう一方の不斉点は S 配置であることが明かとなっている。一方で、microvionin (**3**) や goadvionin B4 (**4**) が有する avionin の二つの不斉中心の立体化学は未決定であるため、各立体異性体を合成し絶対立体配置を決定することを考えた。

② 先行研究

Labyrinthopeptin A2 (**2**)、microvionin (**3**) や goadvionin B4 (**4**) といったスピロ環状ペプチドの全合成はこれまでに報告されていない。異常アミノ酸である avionin の合成例もないが、labionin 構造に関しては合成研究が報告されている。

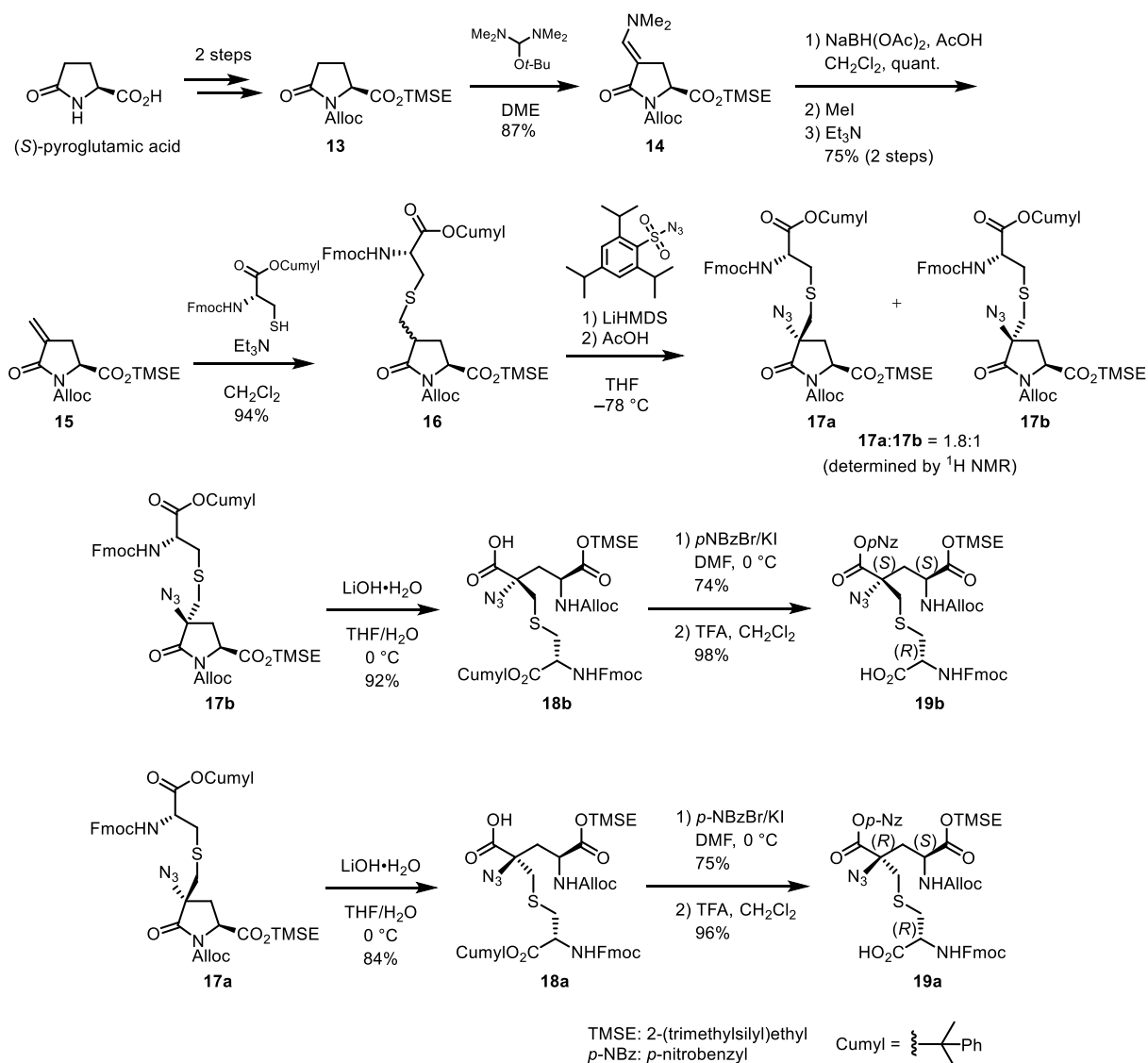
2011年に Süßmuth らは、labionin 構造の前駆体となる α, α -二置換アミノ酸ビルディングブロックの合成を報告している (Scheme 2) ⁹。D-serine を出発物質とし、Seebach の手法によって α -アミノ不斉四置換炭素を構築した ¹⁰。すなわち、D-serine から 3 工程でジアステレオ選択的に合成した化合物 **5** に対し、LDA によってリチウムエノレートを発生させ、アリルブロミドを作用させることによってアリル基が *tert*-ブチル基の反対側から導入された化合物 **6** を立体選択的に得た。その後の酸分解によって、 α -アリルセリンメチルエステル **7** へと導いた ¹¹。化合物 **7** から 2 工程で変換した化合物 **8** に対して、Sharpless のジヒドロキシ化を行うことによりジオールへと導き、反応系中でラクトン形成を行うことによってアルコール **9** をジアステレオマー混合物として得た。その後、化合物 **9** の一級アルコールの酸化とラクトンの開環、種々の保護基の導入によって化合物 **10** へと導いた。次に、光延反応によって化合物 **10** の二級アルコールをアジド基に変換し、カラムクロマトグラフィーによって二つのジアステレオマーを分離することで **11a**、**11b** へと変換した。最後に、THP 基の脱保護によって **12a**、**12b** へと導いた。**12a** はヒドロキシ基にシステインを導入し、アジド基の還元を行うことによって labionin 構造へと誘導可能な構造である。



Scheme 2. Synthetic Studies toward Labionin by Süßmuth (2011)

また、2021年に Sani らによって、オルソゴナルに保護された labionin の初の合成が達成された (Scheme 3) ¹²。(S)-ピログルタミン酸から 2 工程で合成した化合物 **13** に Brederick 試薬を作用させることでエナミノン **14** を得た。次にエナミノン **14** の 1,4-還元を行った後、MeI と Et₃N を用いた Hoffman 脱離によって α, β -不飽和ラクタム **15** へと変換した。さらに、(S)-システイン誘導体の α, β -不飽和ラクタム **15** に対する

チアマイケル付加反応によって、チオエーテル構造を有する **16** をジアステレオマー混合物として得た。その後、**16** のジアステレオマー混合物に対して LiHMDS を作用させることによりリチウムエノレートを発生させ、トシルアジドを用いた求電子的アジド化によって窒素原子を導入し、カラムクロマトグラフィーによるジアステレオマー分離によって α -アミノ不斉四置換炭素を有する **17a**、**17b** を得た。さらに、**17b** を LiOH で処理することによってラクタム環が開環した **18b** へと導き、生じたカルボン酸の *p*NBz 保護、TFA による Cumyl 基の除去によってオルソゴナルに保護された labionin **19b** を得た。また、もう一方のジアステレオマーである **17a** から同様の変換によって四置換炭素部位が *R* 配置である labionin **19a** を合成した。



Scheme 3. Synthesis of Orthogonally Protected Labionin by Sani (2021)

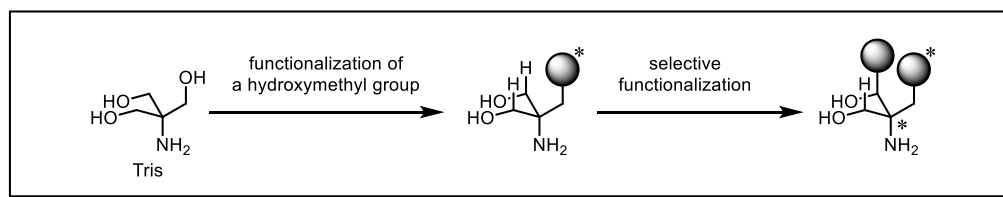
以上の先行研究をまとめる。Süssmuth らの合成は、D-serine を出発原料とした Seebach の手法により α -アミノ不斉四置換炭素を立体選択的に構築しているが、硫黄原子の導入には至っていない。Sani らによる合成は、(S)-ピログルタミン酸を原料とする短工程法であり、効率的に硫黄原子の導入に成功しているものの、 α -アミノ不斉四置換炭素の立体選択的構築においては課題が残る。また、いずれの合成において

も labionin、avionin 構造を有する天然物の誘導を指向したアミノ酸の導入については検討が行われていない。

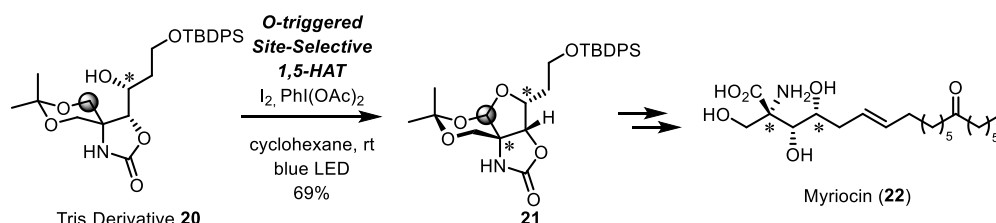
第二節 選択的な遠隔位 C-H 官能基化を鍵とした labionin、avionin 前駆体合成法の確立

① 戦略

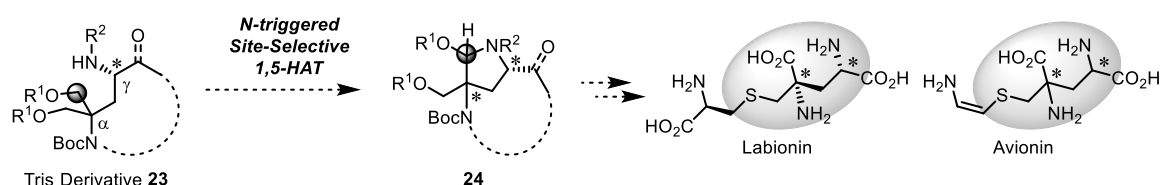
スピロ環状ペプチドの合成を指向して、著者はまず labionin、avionin 前駆体の合成法を確立することとした。Labionin、avionin は、 α -アミノ不斉四置換炭素を中心に、 β 位にスルフィド基、 γ 位にアミノ基を有する。著者は、これらの合成を達成するために、新たな四置換炭素構築法の開発を行った。これまでの α -アミノ不斉四置換炭素の構築においては、C-C 結合あるいは C-N 結合形成を伴いながら、四置換炭素を構築する戦略がとられていた¹³。これに対し著者の所属研究室では、四置換炭素を有するトリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris) を原料とし、Tris の 3 つの等価なヒドロキシメチル基を区別して官能基化することで、 α -アミノ不斉四置換炭素を構築する手法を開発している (Scheme 4)。すなわち、Tris 中の任意の 1 つのヒドロキシメチル基を官能基化して不斉炭素を導入し、これを足掛かりとして、残る 2 つのヒドロキシメチル基に含まれる C-H 結合を位置選択的に官能基化することで、望みの不斉四置換炭素を構築する手法である。所属研究室では、本手法を用いて myriocin (**22**) の形式不斉全合成を達成している¹⁴。鍵基質として、配座が固定されたトリス誘導体 **20** を用い、アルコキシラジカルの生成を契機とした 1,5-水素原子移動 (1,5-HAT) 反応によって遠隔のヒドロキシメチル基をジアステレオ選択的に官能基化することで α -アミノ不斉四置換炭素を構築し、myriocin (**22**) へと誘導している (Scheme 4A)。著者は本手法を参考に、labionin、avionin に含まれる四置換炭素の構築法を開発することを計画した。すなわち、Tris 誘導体 **23** におけるジアステレオトピックな関係にある二つのヒドロキシメチル基の一方を、四置換炭素から見て γ 位にあるアミノ基の立体化学を活用して位置選択的に官能基化することにより、四置換炭素を構築することを計画した (Scheme 4B)。本戦略において、位置選択的な C-H 官能基化には、窒素ラジカルを介した 1,5-HAT 反応 (Hofmann-Löffler-Freytag 反応) を用いることを計画した。さらに、得られた **24** に対して、硫黄原子の導入と酸化度の調節によって、labionin、avionin 前駆体に誘導できるものと考えた。



(A) Construction of the Quaternary Carbon Stereocenter of Myriocin via Alkoxy-Radical-Triggered 1,5-HAT Reaction



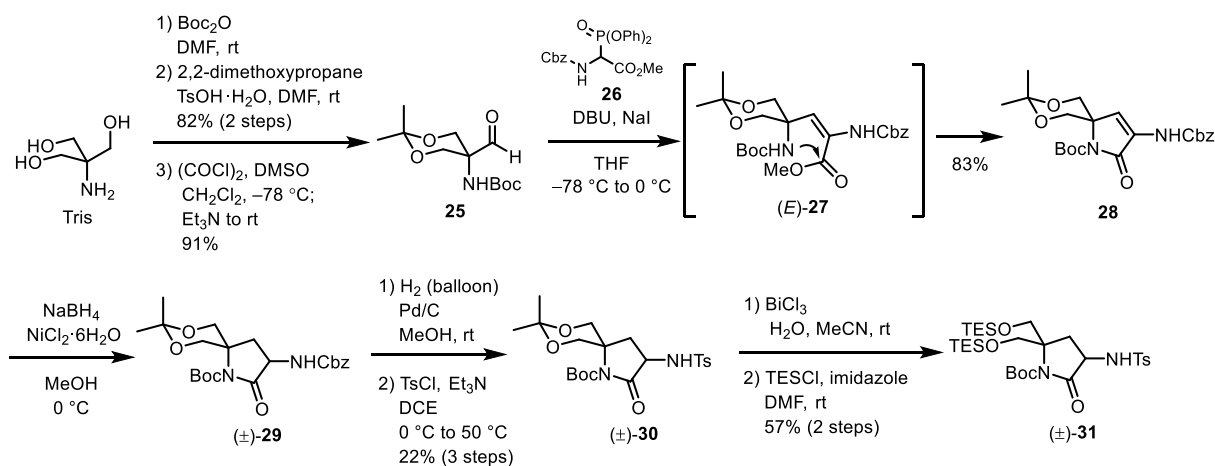
(B) Construction of the Quaternary Carbon Stereocenter of Labionin and Avionin via Nitrogen-Centered-Radical-Triggered 1,5-HAT Reaction



Scheme 4. Strategy for the Construction of the Quaternary Carbon Stereocenter of an α -Tertiary Amine

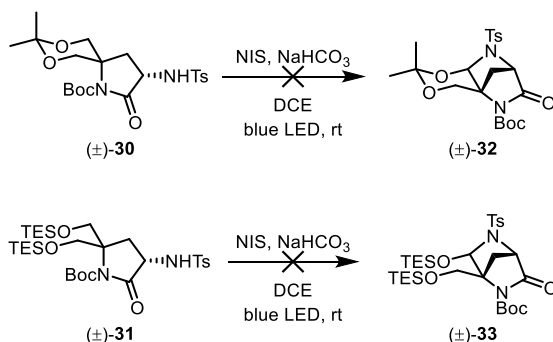
② 窒素ラジカルを介した 1,5-HAT 反応による四置換炭素構築

はじめに、Tris から誘導可能な γ -ラクタムを中心構造とする基質 **30**、**31** を設計し、1,5-HAT 反応による位置選択的な官能基化を試みた。基質 **30**、**31** のラセミ体の合成を Scheme 5 に示す。Tris から 3 工程で合成した既知のアルデヒド **25**¹⁵ と N-Cbz- α -ジフェニルホスホノグリシンメチルエステル **26** の Horner-Wadsworth-Emmons 反応・安藤変法^{16,17} により (*E*)-**27** としたところ、Boc 基で保護されたアミノ基からメチルエステルへの環化が自発的に進行し、化合物 **28** が生成した。化合物 **28** を NiCl₂·6H₂O 存在下 NaBH₄ で処理することで化合物 **29** が得られた。**29** を水素雰囲気下、Pd/C で処理することで Cbz 基を除去し、生じたアミンを Ts 基で保護することによって化合物 **30** へと変換した。また、**30** のアセトナイドを BiCl₃ により脱保護し、生じた二つの一級アルコールを TES 保護することで化合物 **31** を得た。



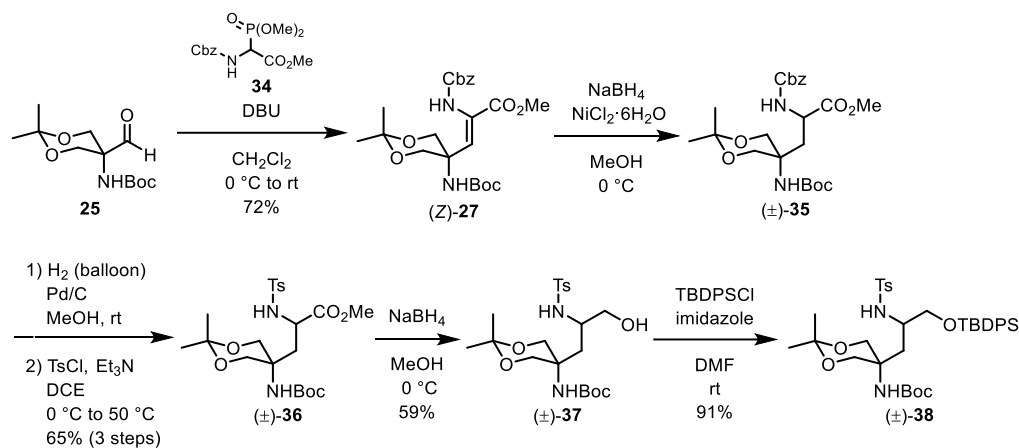
Scheme 5. Synthesis of Tris Derivatives (±)-30 and (±)-31

合成した化合物 **30**、**31** に対して、1,5-HAT による位置選択的 C-H 結合官能基化反応の検討を行った (Scheme 6)。Ts 基で保護されたアミノ基からの窒素ラジカルの発生法としては、すでに報告がある NIS を用いた方法を採用した¹⁸。即ち、基質のトシルアミドを NIS によってヨウ素化し、可視光照射によって N-I 結合の均等開裂を起こし、窒素中心ラジカルを発生させる手法である。基質 **30**、**31** に対して、NIS 存在下、LED ランプを照射して反応を行ったが、原料が回収されるのみで目的物の化合物 **32**、**33** は得られなかった。この原因として、1,5-HAT における反応点の接近が困難だったことが考えられる。



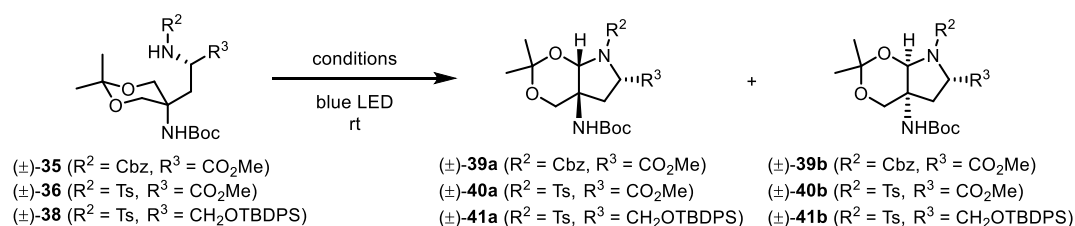
Scheme 6. 1,5-HAT Reaction of (±)-30 and (±)-31

次に、より柔軟な構造を有する基質であれば反応が進行するのではないかと考え基質 **36**、**38** を設計した。基質 **36**、**38** のラセミ体の合成を Scheme 7 に示す。既知のアルデヒド **25** と *N*-Cbz- α -ホスホノグリシントリメチルエステル **34** の Horner–Wadsworth–Emmons 反応により、化合物 (*Z*)-**27** を得た。化合物 (*Z*)-**27** を $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 存在下、 NaBH_4 を作用させることで **35** へと導いた。化合物 **35** を水素雰囲気下、Pd/C で処理することにより Cbz 基を脱保護し、生じた一級アミンを Ts 基で保護することによって保護基の掛け替えを行い **36** とした。化合物 **36** のエステルを NaBH_4 により還元し、生じた一級アルコールを TBDPS 基で保護することで化合物 **38** を得た。



Scheme 7. Synthesis of Tris Derivatives (±)-**36** and (±)-**38**

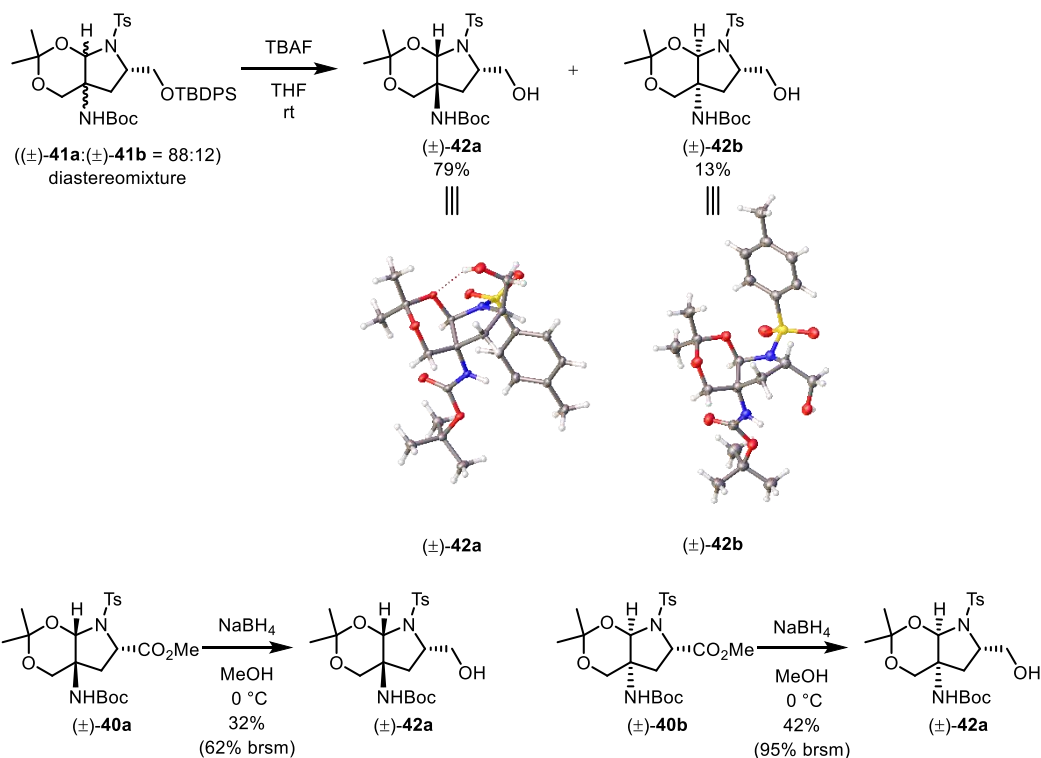
合成した化合物 **36**、**38** に対して、1,5-HAT による位置選択的 C-H 結合官能基化反応の検討を行った (Table 1)。エステル型基質 **36** に対して、ジクロロエタン溶媒中 NaHCO₃ 存在下、NIS を用いた条件で反応を行ったところ、二環性化合物 **40** が 41% 収率、中程度のジアステレオ選択性で得られた (entry 1, a:b = 76:24)。NIS と NaHCO₃ を 4 当量用いたところ、若干の収率の向上が見られ、**40** が 54% 収率で得られた (entry 2)。次に、シリルエーテル型基質 **38** を用いて同様の条件で反応を行ったところ、二環性化合物 **41** が収率 44% で得られ、化合物 **36** を用いた際よりもジアステレオマー比の向上が見られた (entry 3, a:b = 89:11)。溶媒をジクロロメタンに変更して反応を行った際には収率 50%、ジアステレオマー比 88:12 で **41a**、**41b** が得られた (entry 4)。アセトニトリルを溶媒として用いた場合には収率の低下がみられたものの、ジアステレオマー比は向上した (entry 5, 38%, **41a** : **41b** =>95:5)。溶媒としてシクロヘキサンを用いるとジアステレオマー比は低下したが、最も良好な収率で目的物を与えた (entry 6, 61%, a:b = 81:19)。また、Ts 基を Cbz 基に変更したエステル **35** を基質として用いた際には反応が進行しなかった (entry 7)。

Table 1. Optimization of 1,5-HAT Reaction

Entry	Substrate	Oxidant (eq.)	Additive (eq.)	Solvent	Yield (%)	d.r. (a:b)
1	(±)- 36	NIS (3.0)	NaHCO ₃ (3.0)	DCE	(±)- 40 (41%)	76:24
2	(±)- 36	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	DCE	(±)- 40 (54%)	78:22
3	(±)- 38	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	DCE	(±)- 41 (44%) ^a	89:11 ^a
4	(±)- 38	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	CH ₂ Cl ₂	(±)- 41 (50%) ^a	88:12 ^a
5	(±)- 38	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	MeCN	(±)- 41 (38%) ^a	>95:5 ^a
6	(±)- 38	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	cyclohexane	(±)- 41 (61%) ^a	81:19 ^a
7	(±)- 35	NIS (4.0)	NaHCO ₃ (4.0)	DCE	no reaction	-

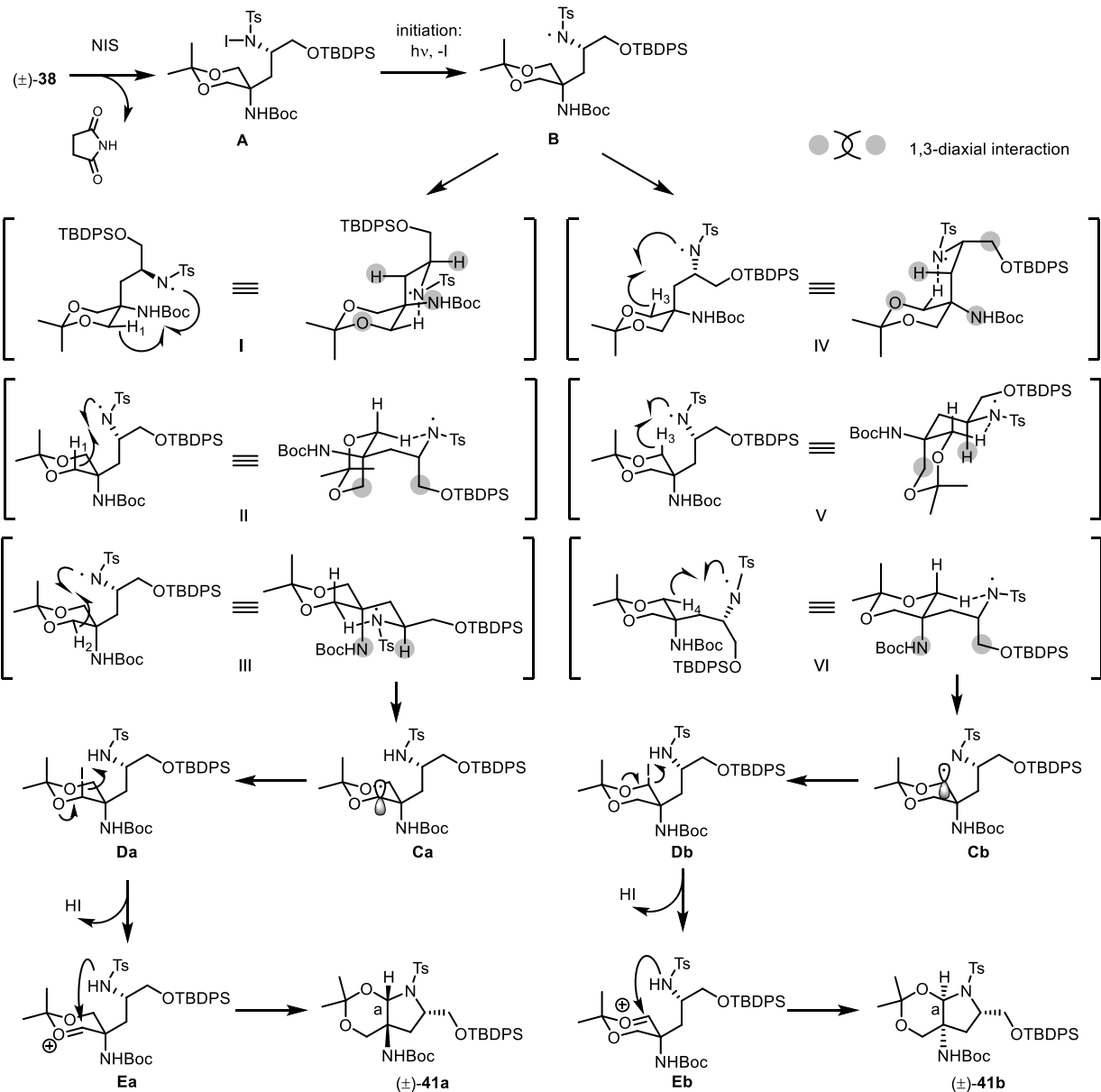
^a The ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy.

41a, **41b** の相対配置は、以下のようにして決定した。**41** におけるジアステレオマーの分離は困難であったため、TBDPS 基を除去して **42** へと変換後、カラムクロマトグラフィーによるジアステレオマー分離を行った (Scheme 8)。得られたアルコール **42a**、**42b** について、単結晶 X 線結晶構造解析によって相対配置を決定した。また、**40a**、**40b** の相対立体配置は、分離した各ジアステレオマーを NaBH₄ 処理によってアルコール **42a**、**42b** へと導くことで決定した。



Scheme 8. Synthesis of $(\pm)\text{-42a}$ and $(\pm)\text{-42b}$ and Determination of Relative Configuration of $(\pm)\text{-40a}$, $(\pm)\text{-40b}$, $(\pm)\text{-41a}$ and $(\pm)\text{-41b}$

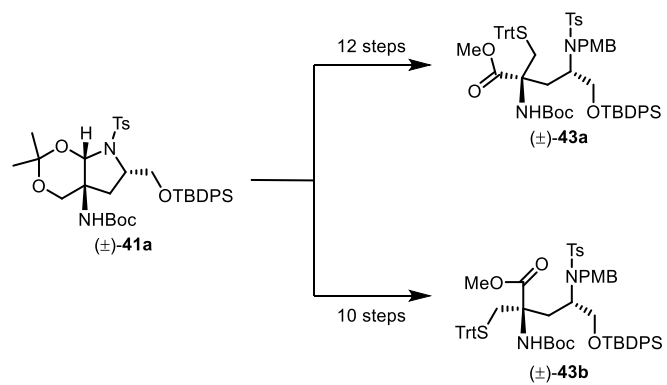
1,5-HAT 反応の反応機構を Scheme 9 に示す。まず、基質のトシルアミドが NIS によりヨウ素化され中間体 **A** が形成される。次に可視光照射によって N-I 結合の均等開裂が起こり、窒素中心ラジカルが生成する (**B**)。続く分子内 1,5-HAT 反応が進行し、アルキルラジカルが生じる (**Ca** or **Cb**)。新たに生成したアルキルラジカルがヨウ素と反応して **D** または **Db** が生成した後、ヨウ素が脱離し、オキソニウムカチオン (**Ea** or **Eb**) を経由してトシルアミドからの分子内環化反応が進行し、二環性化合物が得られる。立体選択性発現の要因の一つとして以下のようなことが推測できる。1,5-HAT 反応は六員環椅子型コンフォメーションを経て反応が進行することが知られている¹⁹⁻²¹。トシルアミド基がエクアトリアル配置の場合には、**I** または **IV** から H_1 または H_3 の水素が引き抜かれると考えられる。一方で、トシルアミド基がアキシアル配置の場合には、 H_1 , H_2 , H_3 , H_4 の 4 つの水素原子が引き抜かれる可能性がある (それぞれ **II**, **III**, **V** または **VI**)。これら六つの椅子型コンフォメーションの 1,3-diaxial 相互作用を比較した時、1,3-diaxial 相互作用が一番小さい **III** を経由して反応が進行するものと考えられる²²。従って、1,5-HAT 反応の際には紙面手前のエクアトリアルの水素を優先的に引き抜くことでジアステレオ立体選択性が制御されている可能性がある。このようにして優先的に生成した中間体 **Ca** より、安定で生成しやすいシス縮環体 **41a** が選択的に生じたものと考えられる。なお、今回は 1,5-HAT 反応の際の椅子型構造における 1,3-diaxial 相互作用を中心に議論したが、その他のコンフォメーションから反応が進行する可能性も考えられる。また、1,3-ジオキサン環の酸素原子に隣接するメチレン上のエクアトリアル水素原子とアキシアル水素原子の引き抜かれやすさが選択性発現に関わる可能性もある。本反応の立体選択性を正確に理解するためには、これらの議論も踏まえた詳細なメカニズム解析の必要があると考えられる。



Scheme 9. Proposed Reaction Mechanism and Rationale for the Stereochemical Outcomes

③ 硫黄原子の導入検討

続いて、得られた二環性化合物 **41a** に対する硫黄原子の導入の検討を行った。検討の結果、主生成物として得られた化合物 **41a** から 12 段階の官能基変換を経て、硫黄原子が導入された labionin、avionin 前駆体 **43a** の合成を達成した。同時に、avionin の絶対立体配置の決定を指向して、そのジアステレオマー体の合成にも着手した。その結果、化合物 **41a** から 10 段階の官能基変換を経て、**43a** のジアステレオマーである **43b** を得ることが出来た (Scheme 10)。



Scheme 10. Synthesis of (±)-43a and (±)-43b

第三節 小括

著者は Tris 誘導体に対する位置選択的な 1,5-HAT 反応により、 α -アミノ四置換炭素を構築する手法を開発した。また、その後の誘導化によって硫黄原子が導入された labionin、avionin 前駆体 **62** の合成を達成した (Figure 3)。Süssmuth らによる labionin 構造の前駆体合成では硫黄原子の導入には至っていなかったが⁹、今回効率的に硫黄原子が導入可能な経路を開発した。また、Sani らによる保護 labionin の合成では α -アミノ四置換炭素構築における立体選択性に課題があったが¹²、今回 γ 位のアミノ基を利用した位置選択的な 1,5-HAT 反応により α -アミノ四置換炭素を中程度の立体選択性で合成することができた。また、先行 2 例の合成研究では、アミノ酸を出発原料とし、アミノ酸を不斉源として用いている。一方、本合成経路はアキラルな Tris を出発原料として用いているため、1,5-HAT 反応の前駆体をエナンチオ選択的に合成することによって不斉合成への展開が可能である。

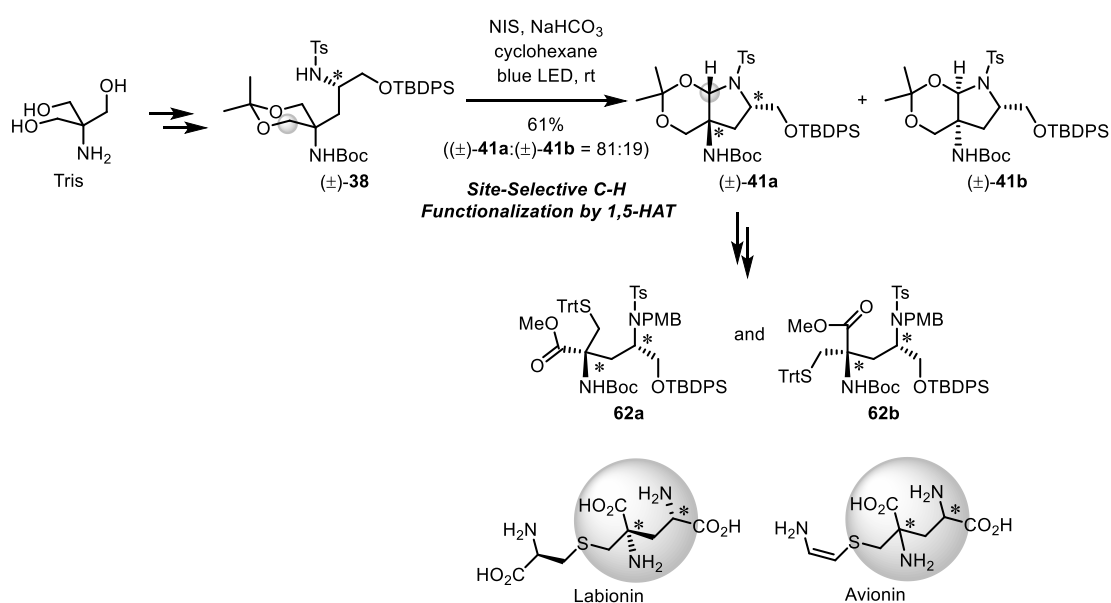


Figure 3. Summary of Chapter 2

参考文献

1. (a) Arnison, P. G.; Bibb, M. J.; Bierbaum, G.; Bowers, A. A.; Bugni, T. S.; Bulaj, G.; Camarero, J. A.; Campopiano, D. J.; Challis, G. L.; Clardy, J.; Cotter, P. D.; Craik, D. J.; Dawson, M.; Dittmann, E.; Donadio, S.; Dorrestein, P. C.; Entian, K. D.; Fischbach, M. A.; Garavelli, J. S.; Göransson, U.; Gruber, C. W.; Haft, D. H.; Hemscheidt, T. K.; Hertweck, C.; Hill, C.; Horswill, A. R.; Jaspars, M.; Kelly, W. L.; Klinman, J. P.; Kuipers, O. P.; Link, A. J.; Liu, W.; Marahiel, M. A.; Mitchell, D. A.; Moll, G. N.; Moore, B. S.; Müller, R.; Nair, S. K.; Nes, I. F.; Norris, G. E.; Olivera, B. M.; Onaka, H.; Patchett, M. L.; Piel, J.; Reaney, M. J. T.; Rebuffat, S.; Ross, R. P.; Sahl, H. G.; Schmidt, E. W.; Selsted, M. E.; Severinov, K.; Shen, B.; Sivonen, K.; Smith, L.; Stein, T.; Süßmuth, R. D.; Tagg, J. R.; Tang, G. L.; Truman, A. W.; Vederas, J. C.; Walsh, C. T.; Walton, J. D.; Wenzel, S. C.; Willey, J. M.; Van Der Donk, W. A. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 108–160. (b) Montalbán-López, M.; Scott, T. A.; Ramesh, S.; Rahman, I. R.; Van Heel, A. J.; Viel, J. H.; Bandarian, V.; Dittmann, E.; Genilloud, O.; Goto, Y.; Grande Burgos, M. J.; Hill, C.; Kim, S.; Koehnke, J.; Latham, J. A.; Link, A. J.; Martínez, B.; Nair, S. K.; Nicolet, Y.; Rebuffat, S.; Sahl, H. G.; Sareen, D.; Schmidt, E. W.; Schmitt, L.; Severinov, K.; Süßmuth, R. D.; Truman, A. W.; Wang, H.; Weng, J. K.; Van Wezel, G. P.; Zhang, Q.; Zhong, J.; Piel, J.; Mitchell, D. A.; Kuipers, O. P.; Van Der Donk, W. *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 130–239.
2. Ortega, M. A.; Van Der Donk, W. A. *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 31–44.
3. Repka, L. M.; Chekan, J. R.; Nair, S. K.; Van Der Donk, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5457–5520.
4. Breukink, E.; de Kruijff, B. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 321–323.
5. Lubelski, J.; Rink, R.; Khusainov, R.; Moll, G. N.; Kuipers, O. P. *Cell. Mol. Life Sci.* **2008**, *65*, 455–476.
6. Meindl, K.; Schmiederer, T.; Schneider, K.; Reicke, A.; Butz, D.; Keller, S.; Gühring, H.; Vértessy, L.; Wink, J.; Hoffmann, H.; Brönstrup, M.; Sheldrick, G. M.; Süßmuth, R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1151–1154.
7. Wiebach, V.; Mainz, A.; Siegert, M. A. J.; Jungmann, N. A.; Lesquame, G.; Tirat, S.; Dreux-Zigha, A.; Aszodi, J.; Le Beller, D.; Süßmuth, R. D. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14*, 652–654.
8. Kozakai, R.; Ono, T.; Hoshino, S.; Takahashi, H.; Katsuyama, Y.; Sugai, Y.; Ozaki, T.; Teramoto, K.; Teramoto, K.; Tanaka, K.; Abe, I.; Asamizu, S.; Onaka, H. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 869–877.
9. Sambeth, G. M.; Süßmuth, R. D. *J. Pept. Sci.* **2011**, *17*, 581–584.
10. Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194–1126.
11. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Balentová, E.; Azcune, I.; Santos, J. I.; Jiménez-Barbero, J.; Cañada, J.; Miranda, J. I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2227–2230.
12. Lo Presti, E.; Volonterio, A.; Sani, M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4313–4319.
13. Hager, A.; Vrieling, N.; Hager, D.; Lefranc, J.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 491–522.
14. Miyagawa, T.; Inuki, S.; Oishi, S.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5485–5490.
15. Lane, J. W.; Halcomb, R. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6531–6538.
16. Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934–1939.
17. Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4664–4667.
18. O’Broin, C. Q.; Fernández, P.; Martínez, C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 436–439.
19. Petrović, G.; Saičić, R. N.; Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 187–196.

20. Nechab, M.; Mondal, S.; Bertrand, M. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16034–16059.
21. Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synth.* **2018**, *50*, 1569–1586.
22. Corey, E. J.; Frank Feiner, N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 765–780.

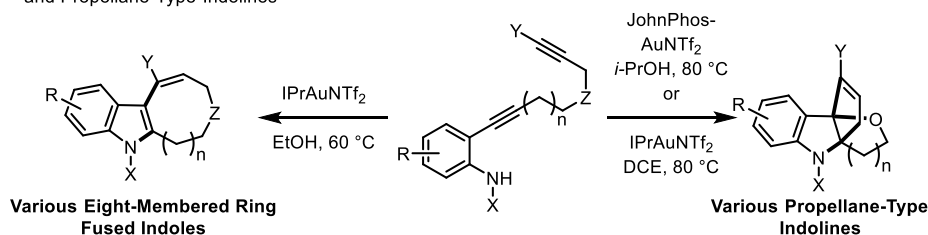
総括

以上、著者は特異な三次元骨格を有する化合物の合成に取り組んだ。

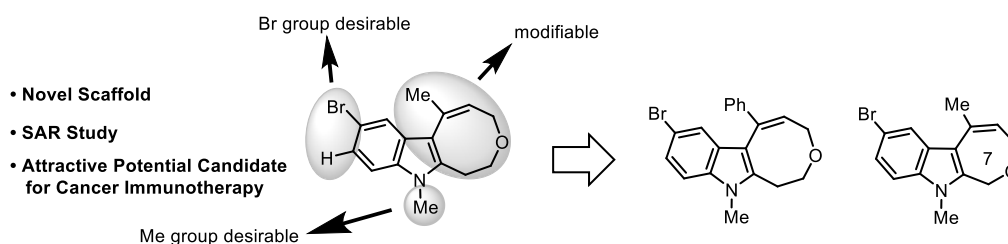
著者はジイン構造を有するアニリン誘導体を設計し、金触媒を用いた連続環化反応により、八員環縮環インドールを効率的に構築する手法を開発した。さらに、反応条件の違いによってプロペラン型インドリンを選択的に得られることを見出した (Scheme 1A)。金属配位子または溶媒の違いによって二つの異なる生成物の選択性が変化する本反応は、金触媒の反応において重要な知見となる。本反応は単純なアニリン誘導体から、 sp^3 性の高い骨格である多様な八員環縮環インドールとプロペラン型インドリンを一挙に構築できる点で魅力的である。

次に、著者は、所属研究室の化合物ライブラリーのスクリーニングで見出された八員環骨格を有する新規 IDO1 阻害剤の構造活性相関研究を行った。前述の反応を用いて各種誘導体を合成し活性評価を行った結果、活性発現に重要な置換基の情報が得られ、スクリーニングヒット化合物と同等の活性を有する化合物を見出した (Scheme 1B)。これら化合物は IDO1 阻害剤においてこれまでに例のない中員環骨格であり、有望なリード化合物といえる。

(A) Gold-Catalyzed Cyclization of Anilines with Diynes: Controllable Formation of Eight-Membered Ring-Fused Indoles and Propellane-Type Indolines

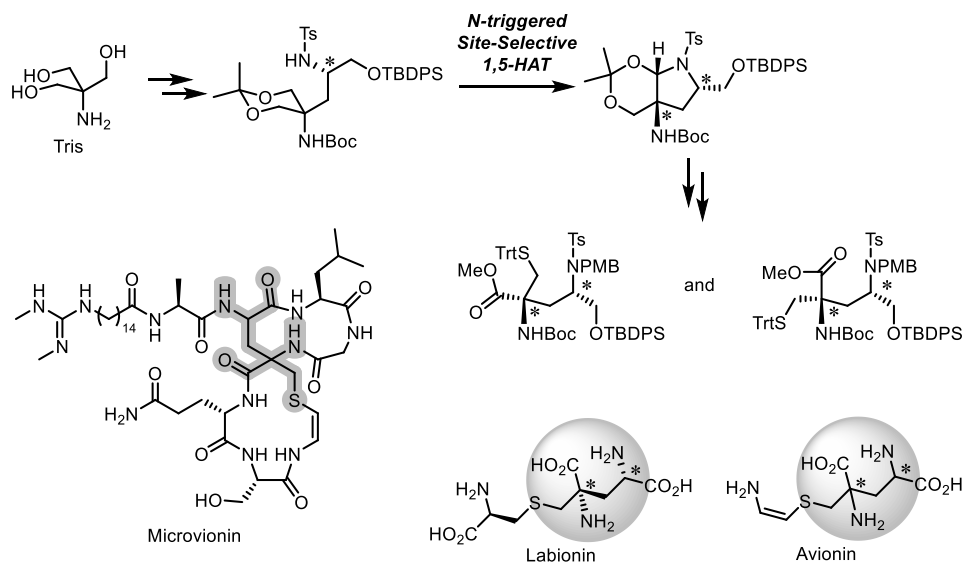


(B) Structure-Activity Relationship Study of Eight-Membered Ring-Fused Indoles :Identification of a Novel IDO1 inhibitors



Scheme 1. Summary 1

著者は Tris 誘導体に対する位置選択的な 1,5-HAT 反応により、 α -アミノ四置換炭素を構築する手法を開発し、その後の誘導化によって硫黄原子が導入された labionin および avionin の部分構造を合成した (Scheme 2)。本手法において、 γ 位のアミノ基を足掛かりとした 1,5-HAT 反応によって α -アミノ四置換炭素を立体選択的に構築することに成功した。その後の誘導化によって構築した硫黄原子が導入された部分構造は、スピロ環状ペプチド系天然物の合成における重要中間体である。



Scheme 2. Summary 2

以上の取り組みは、創薬シーズにおける新規ケミカルスペースの開拓に貢献するものと考えられる。

論文目録

第一章

1. Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization of Anilines with Diynes: Controllable Formation of Eight-Membered Ring-Fused Indoles and Propellane-Type Indolines
Ayuta Yamaguchi, Shinsuke Inuki, Yusuke Tokimizu, Shinya Oishi, and Hiroaki Ohno
J. Org. Chem. **2020**, 85, 2543–2559.
2. Identification of a Novel Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibitor Bearing an Eight-Membered Ring Fused Indole Scaffold and Its Structure-Activity Relationship
Ayuta Yamaguchi, Shinsuke Inuki, Katsumi Ohta, Shinya Oishi, Akira Asai, and Hiroaki Ohno
Heterocycles **2021**, 103, 331-347.

第二章

3. Synthetic Study of Microvionin
未発表

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授・大野浩章先生に深謝申し上げます。

研究の直接のご指導を頂いた京都大学大学院薬学研究科准教授・井貫晋輔先生に心より感謝申し上げます。

研究の様々な点で有益な御助言、ご協力を頂きました京都薬科大学教授・大石真也先生、京都大学大学院薬学研究科助教・有地法人先生に深甚なる感謝の意を表します。

日夜共に研究に取り組んだ OB・OG を含めた京都大学大学院薬学研究科創薬有機化学分野の諸氏、事務関連での支援をして下さった藤井柳子氏、山田嘉奈子氏、米澤徳子氏に深く感謝致します。

IDO1 の構造活性相関研究を遂行するにあたりご協力賜りました、静岡県立大学薬学研究科・浅井章良教授に厚く御礼申し上げます。

学部時代にご指導頂いた大阪大学大学院薬学研究科教授・荒井雅吉先生、立命館大学薬学部准教授・古徳直之先生、大阪大学大学院薬学研究科特任助教・君嶋敦先生に深く感謝致します。

本論文を査読して頂き、多大なる御教示を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授・高須清誠先生、並びに京都大学化学研究所・大宮寛久先生に深甚なる感謝の意を表します。

本研究の一部は、藤多仁生奨学金の援助により達成されたものであり、故藤多哲郎先生およびご遺族・関係者の方々に感謝の意を表します。

本研究の一部は、独立行政法人日本学術振興会の援助により達成されたものであり、ここに感謝の意を表します。

最後に、京都大学大学院への進学の間を与え、長きにわたる学生生活を支えてくれた父、母、祖母、姉をはじめとした親族ならびに友人たちに心から感謝いたします。