

博士論文

芳香族アミノ化反応と芳香族アルカロイドの合成研究

小森 岳

## ABBREVIATION

|         |  |
|---------|--|
| Ac      | acetyl   |
| AIBN    | azobisisobutyronitrile                           |
| aq      | aqueous  |
| Ar      | aryl   |
| B       | base   |
| Bn      | benzyl   |
| Boc     | <i>t</i> -butoxycarbonyl                         |
| Bu      | butyl  |
| CAN     | ceric ammonium nitrate                           |
| cat.    | catalyst, catalytic                              |
| Cbz     | benzyloxycarbonyl                                |
| CSA     | ( <i>S</i> )-(+)–10-camphorsulfonic acid         |
| d       | day(s)   |
| DAIB    | diacetoxyiodobenzene                             |
| dba     | dibenzylideneacetone                             |
| DBU     | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene               |
| DCB     | dichlorobenzene                                  |
| DCE     | 1,2-dichloroethane                               |
| DDQ     | 2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone |
| DEAD    | diethyl azodicarboxylate                         |
| decomp. | decomposition                                    |
| DHP     | 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran                    |
| DIPEA   | diisopropylethylamine                            |
| DMA     | <i>N,N</i> -dimethylacetamide                    |
| DMAP    | 4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine           |
| DME     | 1,2-dimethoxyethane                              |
| DMF     | <i>N,N</i> -dimethylformamide                    |
| DMP     | Dess-Martin periodinane                          |
| DMSO    | dimethylsulfoxide                                |
| DPPA    | diphenylphosphoryl azide,                        |
| eq      | equivalent                                       |
| Et      | ethyl  |
| evap    | evaporation                                      |
| EWG     | electron withdrawing group                       |
| h       | hour(s)  |
| HPLC    | high performance liquid chromatography           |
| IBX     | 2-iodoxybenzoic acid                             |
| LDA     | lithium diisopropylamide                         |

|               |   |
|---------------|---|
| LHMDS         | lithium hexamethyldisilazane                    |
| liq.          | liquid  |
| <i>m</i>      | meta  |
| <i>m</i> CPBA | 3-chloroperbenzoic acid                         |
| min           | minute(s)                                       |
| Me            | methyl  |
| MOM           | methoxymethyl                                   |
| Ms            | mesyl, methanesulfonyl                          |
| MS            | molecular sieve                                 |
| <i>n</i>      | normal  |
| NBS           | <i>N</i> -Bromosuccinimide                      |
| NIS           | <i>N</i> -iodosuccinimide                       |
| NMO           | N-methylmorpholine- <i>N</i> -oxide             |
| NMR           | nuclear magnetic resonance                      |
| Ns            | nosyl, 2-nitrobenzenesulfonyl                   |
| <i>o</i>      | ortho   |
| <i>p</i>      | para  |
| P             | protective group                                |
| Pd/C          | palladium on carbon                             |
| Ph            | phenyl  |
| Pr            | propyl  |
| quant         | quantitative yield                              |
| r. t.         | room temperature                                |
| SM            | starting material                               |
| <i>t</i>      | tertially                                       |
| TBS           | tributyl silyl                                  |
| temp.         | temperature                                     |
| TEMPO         | 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl            |
| Tf            | trifluoromethanesulfonyl                        |
| TFA           | trifluoroacetic acid                            |
| TFAA          | trifluoroacetic anhydride                       |
| THF           | tetrahydrofuran                                 |
| TLC           | thin layer chromatography                       |
| TMP           | 2,2,6,6-tetramethylpiperidyl                    |
| TMS           | trimethyl silyl                                 |
| tol           | toluene   |
| Ts            | tosyl, <i>p</i> -toluenesulfonyl                |
| UV            | ultraviolet                                     |
| Xantphos      | 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene |

## ABBREVIATION

### 第 1 章 序論

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 1.1. 芳香族アミノ化反応の現状                 | 5 |
| 1.2-1. Plakinidine 類の単離、構造決定、生物活性 | 7 |
| 1.2-2. 過去の Plakinidine 類合成研究      | 8 |

### 第 2 章 芳香族アミノ化反応の研究

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 2.1. 福山らによる芳香族アミノ化反応       | 11 |
| 2.2. 銅カルベノイドによる、シクロプロパン化反応 | 13 |
| 2.3. 触媒系の検討計画              | 15 |
| 2.4. アミノ化反応の結果             | 16 |
| 2.5. 反応機構の推定               | 19 |
| 2.6. 総括                    | 20 |

### 第 3 章 芳香族アルカロイド Plakinidine 類の合成研究

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 3.1. 検討した合成アプローチ         | 22 |
| 3.1.1. フロピリジンルート         | 23 |
| 3.1.2. Diels-Alder ルート   | 25 |
| 3.2. 改良した合成計画            | 26 |
| 3.3. キノリンアルデヒドからの増炭反応    | 27 |
| 3.4. E 環の構築              | 29 |
| 3.5. B 環の構築              | 32 |
| 3.6. A環の構築               | 33 |
| 3.7. アクリジン骨格への酸化検討       | 34 |
| 3.8. Curtius転移による窒素原子の導入 | 36 |
| 3.9. 総括                  | 38 |

### 第 4 章 総論

## EXPERIMENTAL SECTION

## SPECTRAL DATA

## REFERENCES

## 第一章

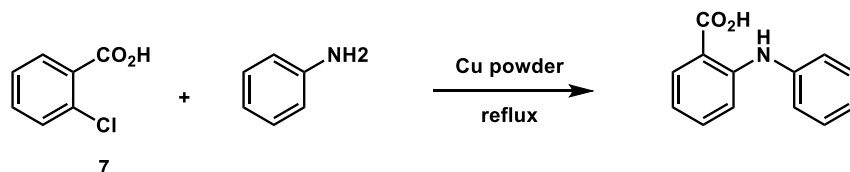
### 序論

本論文では、芳香族環に窒素原子を導入するアプローチとして、1点目として、銅触媒を用いた芳香族アミノ化反応、2点目として、高度に窒素で置換された芳香環を有する芳香族アルカロイドである Plakinidine 類の合成研究について報告する。

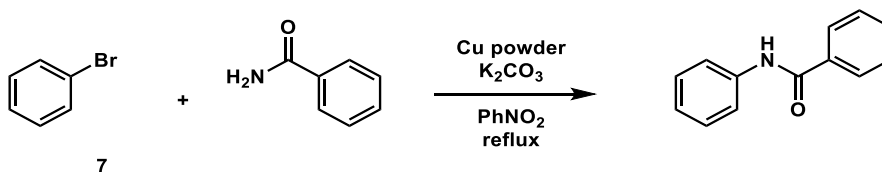
### 1.1. 芳香族アミノ化反応の現状

芳香環上に窒素原子を有する化合物として、多くの医薬品・農薬や生物活性を有する天然有機化合物が知られており、古くから芳香族炭素と窒素原子との C-N 結合構築法は盛んに研究されている<sup>1</sup>。近年では、Buchwald<sup>2-3</sup>、Hartwig<sup>4</sup>らによって、パラジウム触媒を用いる芳香族アミノ化反応が開発され、穏和な反応条件で進行するため高い官能基共存性が示されている。しかしながら、工業的な経済性の観点からは、パラジウムは貴金属であり、地球上での存在量が少ないため高価である。10年前の2009年には約700円/gだったものが、2019年には約5200円/gと年々価格が上昇してきている（(社)地金流通協会発表）。一方で、銅は古くから電線としても使用される汎用性の高い金属であり、安価である。10年前と比較すると若干の価格上昇はあるものの、約700円/kg（ロンドン金属取引所価格）であり、パラジウムの1000分の1以下の価格である。古典的な Ullmann 芳香族アミノ化反応（Scheme 1）や Goldberg 芳香族アミド化反応（Scheme 2）に代表される銅を用いる反応では、一般的に高温、無溶媒といった過酷な反応条件を必要とするため、適用範囲が限られていた<sup>5</sup>。

Scheme 1

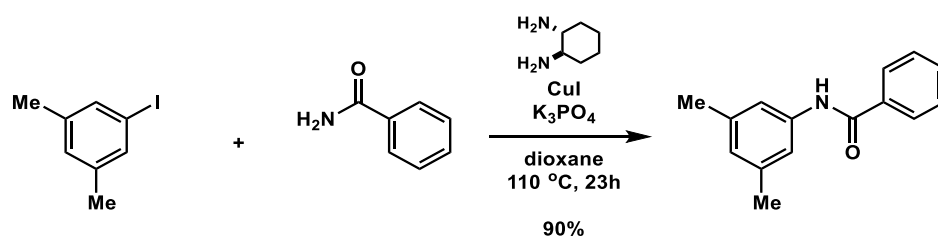


Scheme 2

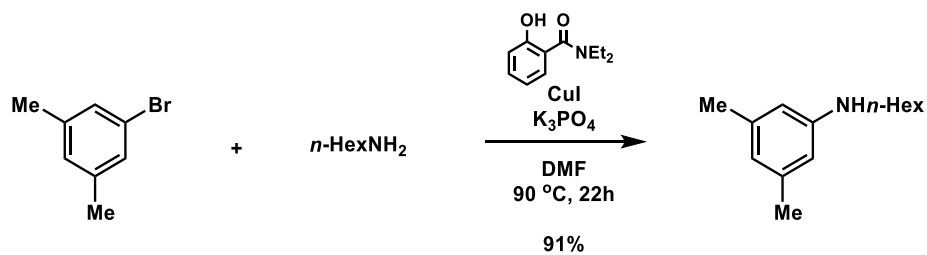


しかしながら、近年、安価な銅触媒が見直され、Buchwald<sup>6</sup>（Scheme 3-4）、Ma<sup>7</sup>（Scheme 5）らによる精力的な検討により、比較的穏和な条件で進行する触媒の芳香族アミノ化反応が確立されており、現在も多数の反応が頻繁に報告されている。

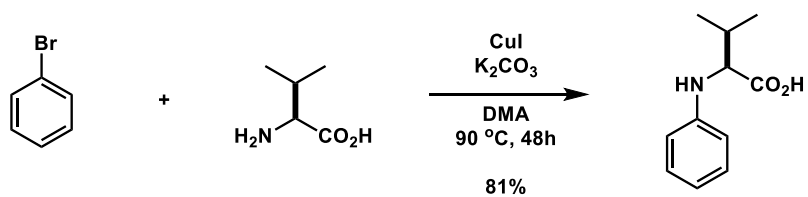
Scheme 3



Scheme 4



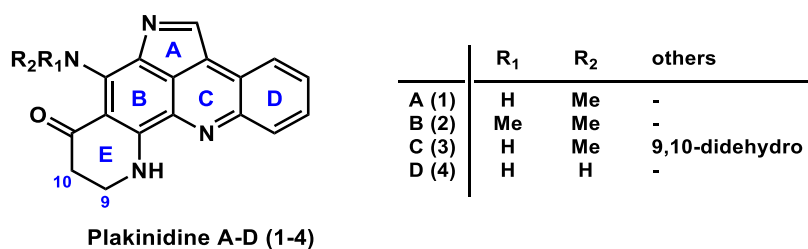
Scheme 5



### 1.2-1. Plakinidine 類の単離、構造決定、生物活性

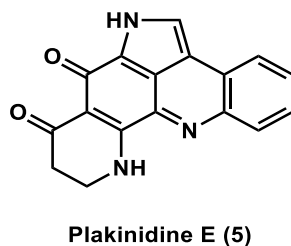
芳香族アルカロイドとして、数多くのアクリジン類が単離・構造決定されており、種々の生物活性を有することから、医薬品のターゲットとして注目されている<sup>8</sup>。アクリジン類である Plakinidine A, B, C (1-3) は、1990 年に Crews, Ireland 等のグループによって海綿生物 *Plakortis sponge* から<sup>9</sup>、また Plakinidine D (4) は 1997 年に Ireland, Davidson 等のグループによって *Didemnum* 属のホヤなどから<sup>10</sup>、単離・構造決定がなされたピロロ [2,3,4-*k*l]アクリジン骨格を有する天然有機化合物である (Figure 1)。

Figure 1



さらに、2007 年には、Crews らによって、Plakinidine E (5) が単離・構造決定されているが (Figure 2)、5 は不安定な化合物であり、室温では数日で分解すると報告されている<sup>11</sup>。これらの Plakinidine A, B, C, D, E のことを以下プラキニジン類と記す。

Figure 2



プラキニジン類の構造上の主な特徴として、平面的なピロロアクリジン骨格、および 4 つのアミノ基を有する非常に電子豊富な B 環を有することが挙げられる。特に、ピロロアクリジン骨格は、A 環上の 1,2 位イミン結合が B, C, D 環と Hückel 則を満たす共役系となっていないため、これまでに天然物として多く見出されているシンプルなアクリジン骨格とは異なる特徴を有している。

これらのプラキニジン類 (1-5) は、*in vitro* 試験において、L1210 murine leukemia cell (ネズミ科白血病細胞) や HCT-116 (ヒト結腸腺癌細胞) に細胞毒性を有しており、逆転写酵素阻害作用や *Nippostrongylus brasiliensis* (げっ歯類胃腸回虫) に対する駆虫作用を有することが知られている<sup>9</sup>。また、これまでに海綿生物やホヤ等から単離された様々な芳香族アルカロイドは、DNA と相互作用することや、トポイソメラーゼ II のような DNA プロセッシング酵素と相互作用することが知られており<sup>10</sup>、プラキニジン類に関しても、さらなる生物活性の発見・活性発現機構の解明が期待される。

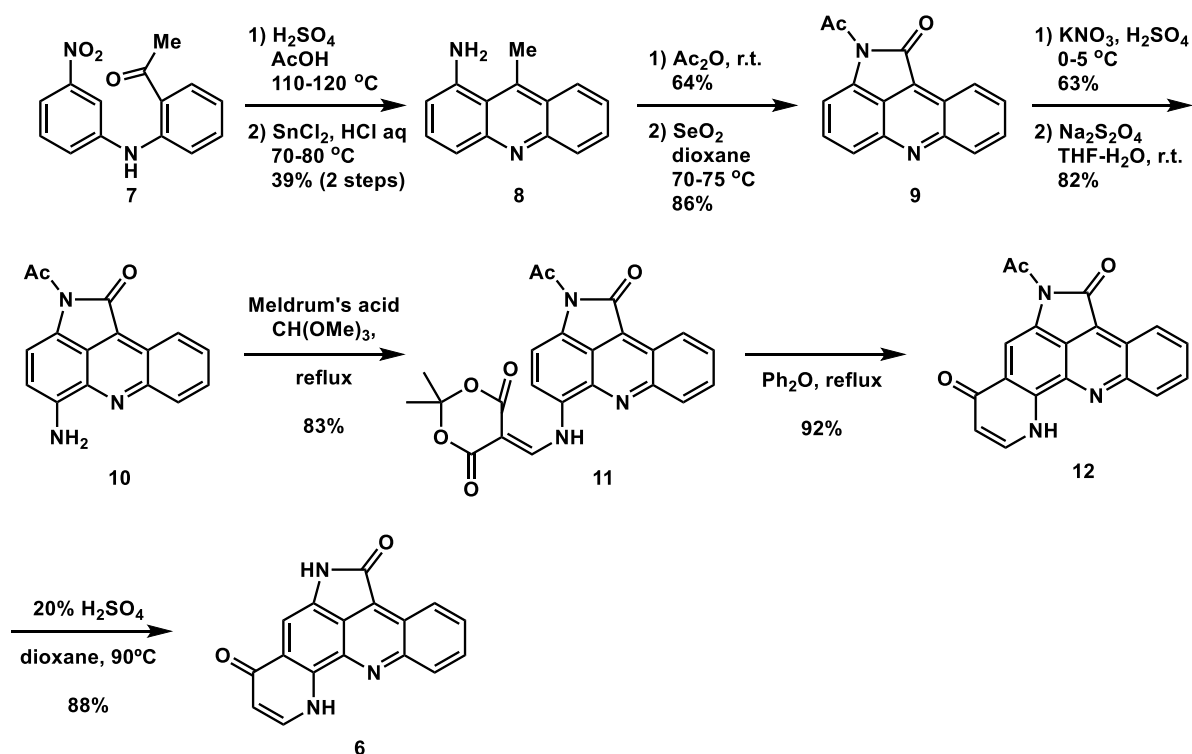


## 1.2-2. 過去の Plakinidine 類合成研究

これまでに、プラキニジン類をターゲットとした全合成研究は、2 例報告されている。1 例目は、明治薬科大学の久保らによるものであり<sup>12</sup>、2 例目は、東北大学の徳山らによるものである<sup>13</sup>。以下、それぞれの研究概要を示す。

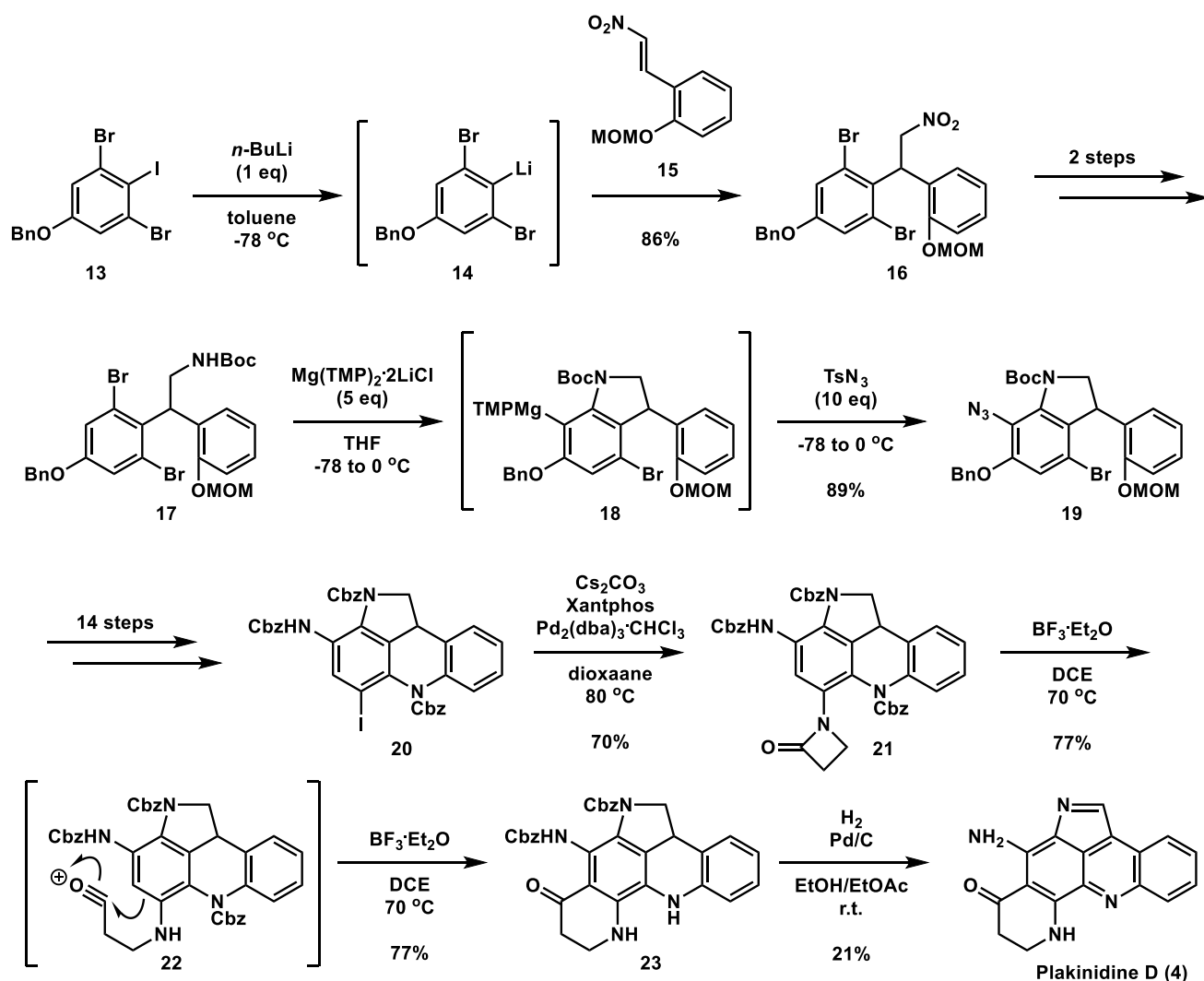
久保らは、プラキニジン類の基本骨格である **6** に着目した合成研究を報告している (Scheme 6)。ジフェニルアミン誘導体 **7** を酸性条件で環化させアクリジン誘導体とし、ニトロ基を還元して **8** とした。窒素原子をアセチル基で保護した後、二酸化セレンでメチル基を酸化、縮合してピロロアクリジン **9** を得ている。A 環窒素原子のパラ位を選択的にニトロ化し、亜ジチオン酸ナトリウムによる還元で **10** を得た。オルトギ酸メチル存在下、メルドラム酸を作用させることで **11** とし、加熱することで脱炭酸、脱アセトンに伴ってピリドン環化が進行した **12** を得ている。アセチル基を加水分解により除去して **6** へと導いている。

Scheme 6



徳山らは、ベンザインを経由する分子内環化反応でインドリン骨格を構築した後、 $\beta$ -ラクタムを用いた環拡大反応により A 環の構築することで、プラキニジン D (4) の全合成を達成している (Scheme 7)。4 置換ベンゼン **13** から、 $n$ -BuLi を作用させることでヨウ素素を化学選択的にリチオ化して系中で **14** を生成させ、続くニトロオレフィン **15** への 1,2-付加により **16** を得た。ニトロ基を還元し、Boc で保護した **17** に対して、Knochel-Hauser 塩基を作用させることで、窒素アニオンのベンザインへの分子内付加反応によりインドリン骨格を構築した後、生成したマグネシウム塩 **18** をトシルアジドでトラップすることで、**19** を得ることに成功している。多段階を経てピロロアクリジン **20** へと誘導した後、A 環に相当する 4 原子ユニットを  $\beta$ -ラクタムとして、パラジウム触媒を用いたカップリング反応で導入して **21** とした。加熱条件下で、**21** に  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を作用させることで、 $\beta$ -ラクタムの開裂により生成したアシリウムイオン **22** の分子内 Friedel-Crafts 反応が進行し、目的の 5 環性化合物 **23** を得ることに成功している。最後に、Cbz 基の脱保護を行うと、ジヒドロアクリジン骨格の酸化が自動的に進行し、プラキニジン D (4) を得ている。

Scheme 7



## 第二章

### 芳香族アミノ化反応の研究

福山らは Duocarmycin A の全合成研究において、2 回の銅触媒による分子内芳香族アミノ化及びアミド化反応を用いて、主骨格であるピロロインドリン骨格を構築している (Scheme 8)。最初に、4 置換ベンゼン **13** を出発原料として誘導された **24** からインドリン **25** への変換において、10mol% の CuI を 1.4 当量の CsOAc 存在下反応させることで芳香族アミノ化反応が進行し、室温でインドリン骨格を構築している。その後、Cbz で保護したアミノ基 **26** から **27** の変換では、2 当量の CuI と 5 当量の CsOAc を必要とするものの、室温で芳香族アミド化反応を行うことで、ピロロインドリン骨格の構築に成功している。最終的には、フェノール **28** から分子内でのシクロプロパン化によって、Duocarmycin A の全合成を達成している。本全合成で活用された芳香族アミノ化及びアミド化反応は、いずれも分子内反応ではあるものの、室温で反応が進行しており、他の官能基が共存する状況下での天然物合成に活用できる穏和な条件である<sup>14</sup>。

Chemical reaction scheme showing the synthesis of (+)-Duocarmycin A:

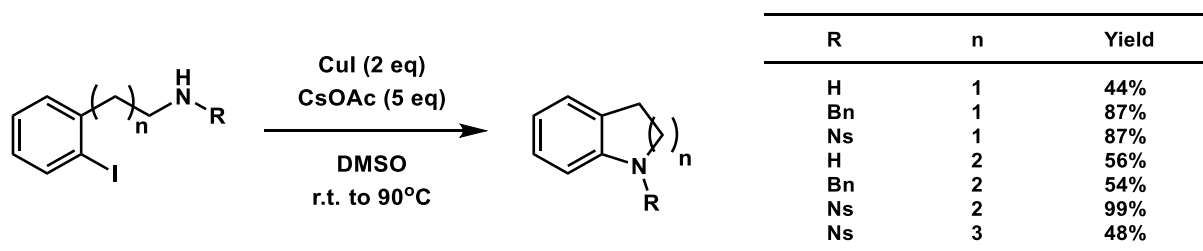
13  $\xrightarrow{\text{Cul (10 mol\%)}, \text{CsOAc (1.4 eq)}}$  24  $\xrightarrow{\text{DMSO, r.t., 24h}}$  25 (67% yield)

26  $\xrightarrow{\text{Cul (2 eq), CsOAc (5 eq)}}$  27 (quantum yield, DMSO, r.t., 3h)

28  $\xrightarrow{\text{Cs}_2\text{CO}_3}$  (+)-Duocarmycin A (77% yield)

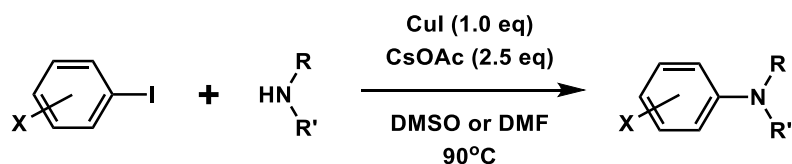
11

Scheme 9

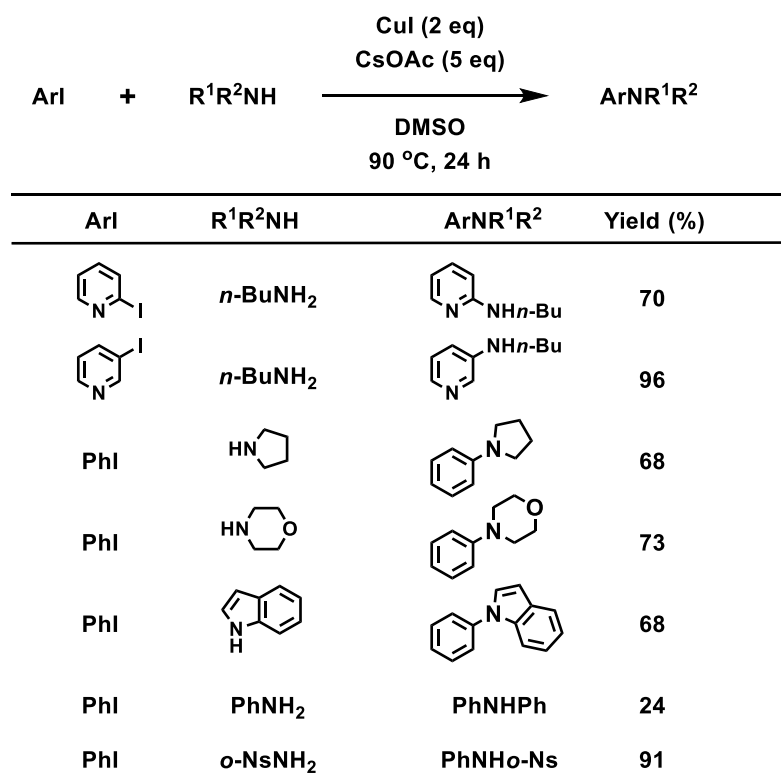


さらに、分子間での芳香族アミノ化反応にも展開しており (Scheme 10)、分子内での反応よりは高温が必要となるものの、1 当量の CuI と 2.5 当量の CsOAc とで、良好な収率で種々のアルキルアミン、環状アミン、アニリンとのアミノ化反応が進行することを見出している<sup>15</sup> (Scheme 11)。

Scheme 10



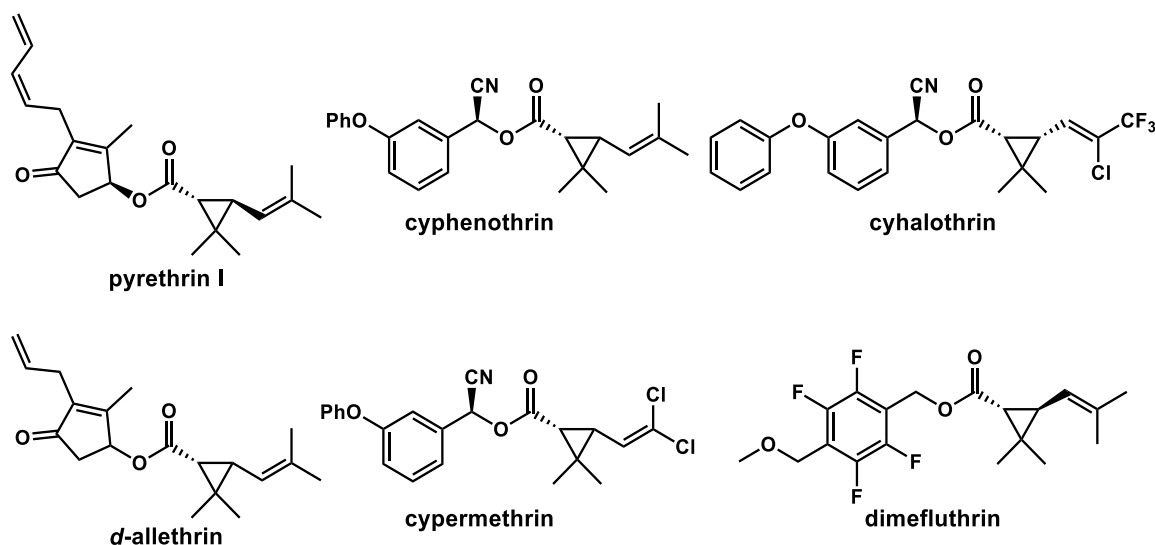
Scheme 11



## 2.2. 銅カルベノイドによる、シクロプロパン化反応

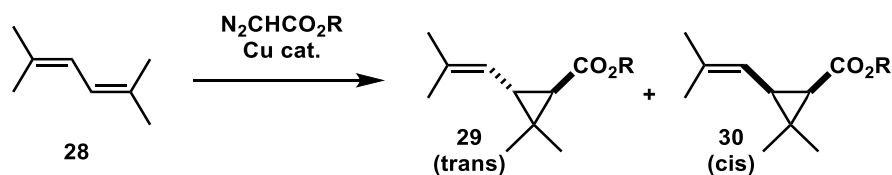
一方、古くから、除虫菊の天然殺虫成分としてピレスロイド類が知られており、天然成分である pyrethrin I だけでなく、合成的に構造展開された多くの化合物が、農業用途及び家庭防疫用途として、一般に広く使用されている (Figure 3)。また、多くのピレスロイド類が、シクロプロパンカルボン酸エステル構造を有しており、シクロプロパンに起因する cis-trans 及び R-S の不斉点を選択的に合成することを目的として、多くの研究が報告されている<sup>16</sup>。

Figure 3



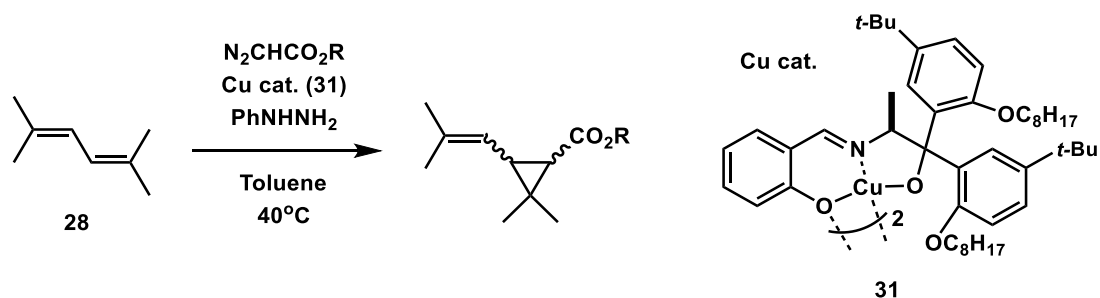
ピレスロイド類の中でも除虫菊に含まれる pyrethrin I の部分構造である菊酸エステル (29, 30) は、多くの合成研究が報告されており、銅触媒とジアゾ酢酸エステルから生成する銅カルベノイドとジメチルヘキサジエン (28) とを反応させることで、合成することが一般的である (Scheme 12)。

Scheme 12



一方で、京都大学の野崎らは不斉銅触媒を用いたシクロプロパン化反応を報告しており、これが光学活性なシクロプロパンを触媒的に合成した最初の例である<sup>17</sup>。その後、住友化学の顕谷、板垣らは、菊酸エステルの不斉合成研究において、アミノ酸から誘導される不斉銅触媒 (31) が有効であることを見出しており、ジアゾ酢酸メンチルを用いた際に、高い選択性を示すことを報告している<sup>18,19</sup> (Scheme 13)。

Scheme 13

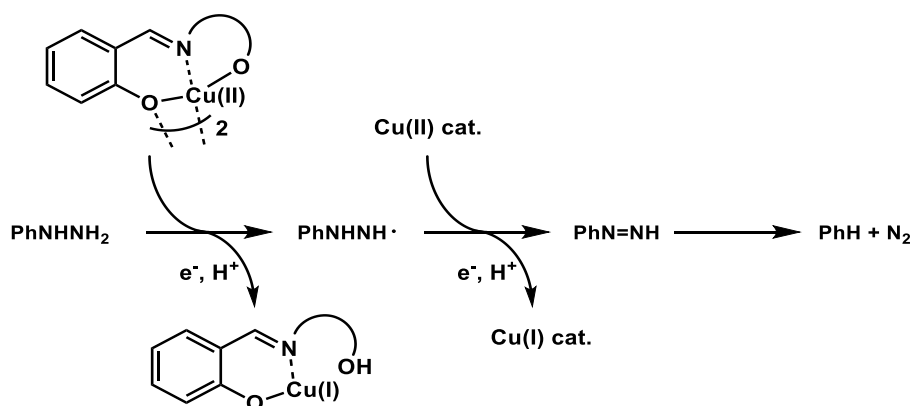


%Composition of chrysanthemic acid

| Alkyl (R)  | (-)-cis | (+)-cis | (-)-trans | (+)-trans | cis/trans | cis ee | trans ee |
|------------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|--------|----------|
| Ethyl      | 9.2     | 39.4    | 8.1       | 43.3      | 49/51     | 62     | 68       |
| di-Menthyl | 2.3     | 16.3    | 4.1       | 77.3      | 19/81     | 75     | 90       |

上記の不斉シクロプロパン化において、ジアゾ酢酸エステルと不斉銅触媒 (**31**) とが反応した銅カルベノイド錯体の活性種は、Cu(II)ではなく、Cu(I)-カルベノイド錯体であることを見出し、空気不安定な Cu(I)触媒を、反応系中でフェニルヒドラジンを用いて Cu(II)から還元することで、系中で効率的に Cu(I)触媒種が生成し、選択的に不斉化反応が進行することを報告している。フェニルヒドラジンによる Cu(II)触媒の還元反応は、フェニルヒドラジンからの 1 電子移動で Cu(II)が Cu(I)に還元され、配位子のアルコキシドアニオンがフェニルヒドラジンのラジカルカチオンからプロトンを受け取ることで、反応が進行すると考えられる (Scheme 14)。フェニルヒドラジン 1 分子から、2 回の 1 電子移動とプロトン移動が起こり、2 分子の Cu(II)触媒を Cu(I)に還元すると共に、 $\text{PhN=NH}$  が生成し、最終的にベンゼンと窒素ガスに分解していると考えられる<sup>20</sup>。

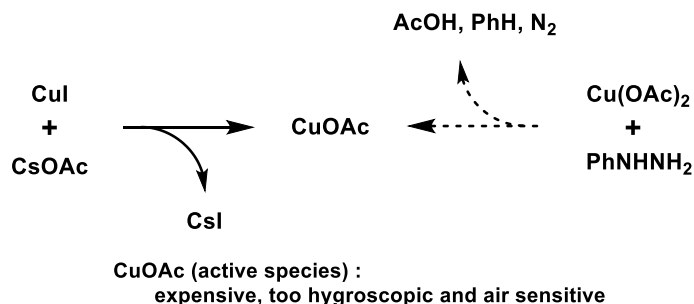
Scheme 14



### 2.3. 触媒系の検討計画

銅触媒を用いた芳香族アミノ化反応については、多くの条件が報告されているが、福山、岡野らの検討では、CuI と塩基 ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{NaO}t\text{-Bu}$  等) では反応が進行しないことが確認されていることから、CuI ではアミノ化反応は進行せず、CuOAc が必要であることがわかっている。また、溶媒についても DMSO、DMF のような極性の高い非プロトン性溶媒が好ましいことが報告されている<sup>15b</sup>。触媒活性種である CuOAc を系中で発生させているが、CuOAc は空気に不安定であり、また CsOAc は吸湿性であるため、CuI 及び CsOAc の量を削減することは容易ではない。そこで、筆者は顕谷らの報告に着想を得て、芳香族アミノ化反応の活性種である CuOAc を、反応系中で  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  からフェニルヒドラジンで還元して生成させることを計画した (Scheme 15)。反応に必要な触媒量を低減することができれば、工業的な視点において、安価でかつ環境負荷が少ない、穏和な反応条件の開発ができると考え、各種芳香族アミノ化反応を検討に着手した。なお、本触媒系の実力を見極めるために、反応させるアミン類は、岡野らの報告と同じ基質を使用することとした。

Scheme 15





## 2.4. アミノ化反応の結果

岡野らと同様に、ヨードベンゼンと *n*-ブチルアミンとのアミノ化反応の条件検討を行った (Table 1)。なお、生成物の比率 (PhI/PhNH*n*-Bu) は、<sup>1</sup>H NMR の積分比から決定した。予想に反して、フェニルヒドラジン無添加の条件においても若干のアミノ化反応が進行したが (Entry 1)、フェニルヒドラジン添加時と比較すると僅かな量であり、ブチルアミンもしくは DMSO が還元剤として Cu(OAc)<sub>2</sub> を還元したのではないかと考えている<sup>21</sup>。銅触媒 1 当量に対して、フェニルヒドラジンの添加量を増加させた場合には、0.50 当量までは添加に伴って収率の向上が見られた (Entry 2-4)。一方で、0.50 当量以上では、アミノ化の進行に伴って、PhNH*n*-Bu の生成だけでなく、アゾベンゼンの生成が見られた (Entry 5, 6)。これは、Cu(OAc)<sub>2</sub> の還元を使用されなかった過剰のフェニルヒドラジンが、アミノ化剤としてヨードベンゼンと反応することで生成したものと考えられる。従って、本条件においても、銅触媒に対して 0.5 当量のフェニルヒドラジンが最適条件であった。菊酸エステル合成のシクロプロパン化反応と同様に、電子移動とプロトン移動により、Cu(OAc)<sub>2</sub> が CuOAc へと還元され、CuOAc が活性触媒種として働いていると考えられる。フェニルヒドラジンの当量以外にも、各基質の当量・温度・反応時間を検討し、ArI (1.0 当量)、*n*-BuNH<sub>2</sub> (4.0 当量)、Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (0.40 当量)、PhNHNH<sub>2</sub> (0.20 当量)、DMSO 溶媒で 90℃、23 時間を、標準のアミノ化条件として設定し、各種基質との反応を検討した。

Table 1

| Entry | X    | Time (min) | Ratio (PhI/PhNH <i>n</i> -Bu)* |
|-------|------|------------|--------------------------------|
| 1     | 0    | 40         | 1 : 0.25                       |
| 2     | 0.25 | 40         | 1 : 5                          |
| 3     | 0.50 | 40         | 1 : 49                         |
| 4     | 0.50 | 20         | 1 : 23                         |
| 5     | 0.75 | 20         | 1 : 70**                       |
| 6     | 1.00 | 20         | 1 : 50**                       |

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR

\*\* Formation of azobenzene was observed

まずは、ベンゼン環上の置換基効果を確認すべく、Entry 1-12 のヨードベンゼンとブチルアミンとの反応を行った (Table 2)。オルト位に置換基をもつ基質のアミノ化では、CuI/CsOAc 条件よりも若干収率の低下がみられているが、パラ置換・メタ置換と比較すると、CuI/CsOAc 条件、Cu(OAc)<sub>2</sub>/PhNHNH<sub>2</sub> 条件ともに収率が低めであり、全体としては CuI/CsOAc の条件とほぼ同様の結果となった。

Table 2

$n\text{-BuNH}_2$  (4.0 eq)  
 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.40 eq)  
 $\text{PhNHNH}_2$  (0.20 eq)  
 $\xrightarrow{\text{DMSO, } 90^\circ\text{C, } 23 \text{ h}}$


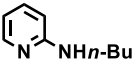

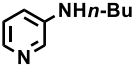

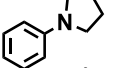

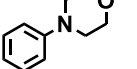

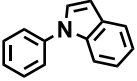
| Entry | X                         | Yield (%) <sup>*</sup> | Reported yield (%) <sup>**</sup> |
|-------|---------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 1     | <i>o</i> -NO <sub>2</sub> | 20                     | 78                               |
| 2     | <i>m</i> -NO <sub>2</sub> | 66                     | 95                               |
| 3     | <i>p</i> -NO <sub>2</sub> | 94                     | 99                               |
| 4     | <i>o</i> -Me              | 30                     | 21                               |
| 5     | <i>m</i> -Me              | 93                     | 99                               |
| 6     | <i>p</i> -Me              | 74                     | 86                               |
| 7     | <i>o</i> -OMe             | 26                     | 49                               |
| 8     | <i>m</i> -OMe             | 87                     | 89                               |
| 9     | <i>p</i> -OMe             | 50                     | 84                               |
| 10    | <i>m</i> -I               | 52                     | 50                               |
| 11    | <i>p</i> -I               | 64                     | 76                               |
| 12    | <i>o</i> -F               | 17                     | 37                               |

\* Isolated yield unless otherwise noted

\*\* See ref. 15(a)

次に、各種ヘテロ環でのアミノ化反応を検討した (Table 3)。ヨードピリジンとのアミノ化では、CuI/CsOAc 条件とほぼ同じ収率であった (Entry 13, 14)。環状アミンのピロリジンとの反応 (Entry 15) では、収率 71%と中程度の収率であったが、モルホリン、インドールとの反応 (Entry 16, 17) では、CuI/CsOAc 条件に比べて、収率が低下する結果となった。

Table 3

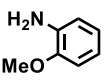
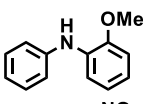
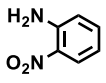
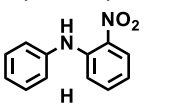
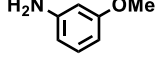
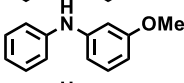
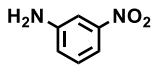
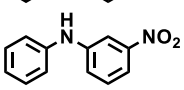
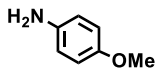
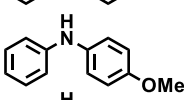
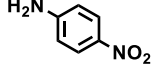
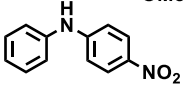
| $\begin{array}{c} \text{R}^1\text{R}^2\text{NH} \text{ (4.0 eq)} \\ \text{Cu(OAc)}_2\cdot\text{H}_2\text{O} \text{ (0.40 eq)} \\ \text{PhNHNH}_2 \text{ (0.20 eq)} \\ \text{Arl} \xrightarrow[\text{DMSO, 90}^\circ\text{C, 23 h}]{\text{ArNR}^1\text{R}^2} \end{array}$ |   |   |   |                        |                                  |
|--|---|---|---|------------------------|----------------------------------|
| Entry  | Arl   | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NH  | ArNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>  | Yield (%) <sup>*</sup> | Reported yield (%) <sup>**</sup> |
| 13   |  | <i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>   |  | 88                     | 70                               |
| 14   |  | <i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>   |  | 84                     | 96                               |
| 15   | PhI   |  |  | 71                     | 68                               |
| 16   | PhI   |  |  | 34                     | 73                               |
| 17   | PhI   |  |  | 28                     | 68                               |

\* Isolated yield unless otherwise noted

\*\* See ref. 15(a)

最後に、アニリン誘導体とのアミノ化反応の結果を示す (Table 4)。アニリンは、脂肪族アミンに比べると窒素の求核性が乏しいため、無置換のアニリンであっても、CuI/CsOAc 条件、Cu(OAc)<sub>2</sub>/PhNHNH<sub>2</sub> 条件ともに低収率であった (Entry 18)。しかしながら、アニリンのオルト位に置換基があるような立体的に反応が進行しにくい基質 (Entry 19, 20) や、電子供与基のメトキシ基・電子吸引基のニトロ基を導入した場合であっても、アニリン同様に反応は進行し、目的物のジフェニルアミン誘導体を得ることができた (Entry 21-24)。

Table 4

| Entry | Arl | R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NH  | ArNR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>   | Yield (%) <sup>*</sup> | Reported yield (%) <sup>**</sup> |
|-------|-----|---|--|------------------------|----------------------------------|
| 18    | PhI | PhNH <sub>2</sub>   | PhNHPh   | 24                     | 24                               |
| 19    | PhI |  |   | 26                     | 44                               |
| 20    | PhI |  |  | 20                     | 63                               |
| 21    | PhI |  |  | 27                     | 4                                |
| 22    | PhI |  |  | 13                     | 12                               |
| 23    | PhI |  |  | 31                     | 38                               |
| 24    | PhI |  |  | 16                     | 64                               |

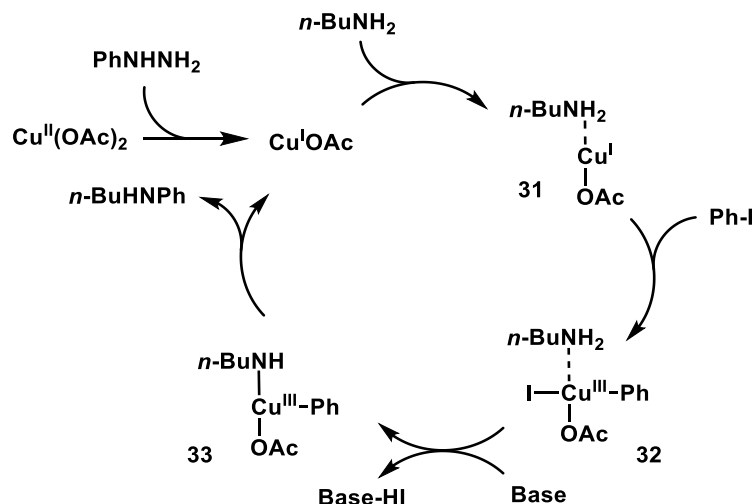
\* Isolated yield unless otherwise noted

\*\* See ref. 15(a)

## 2.5. 反応機構の推定

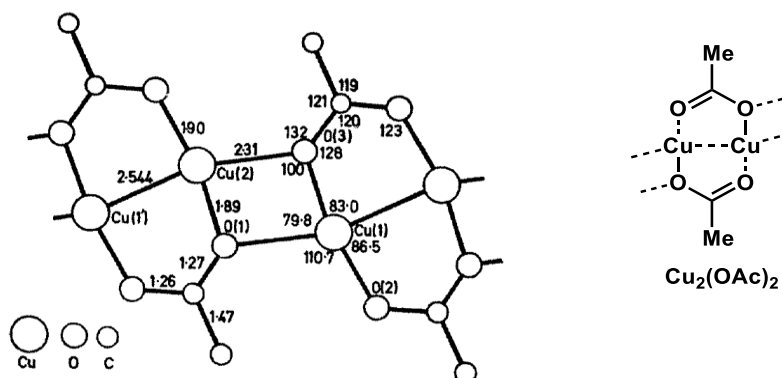
本反応の反応機構は、以下のように推定している (Scheme 16)。まず、1 価の CuOAc が生成した後、ブチルアミンの窒素原子に銅が配位し、ヨードベンゼンが酸化的付加して 3 価銅の **32** が生成する。それと共に塩基によって HI が脱離し、**33** が生成する。最後に、還元的脱離によってアミノ化体の PhNH*n*-Bu が生成すると共に、1 価の CuOAc が再生するという触媒サイクルが成立していると考えている。

Scheme 16



上記の推定反応機構で考えた場合、1 価銅であれば CuOAc 以外の CuI, CuBr 等でも反応が進行しそうなものであるが、CuOAc 以外では CuOBz のようなカルボン酸塩でのみ反応が進行することがわかっている<sup>15b</sup>。配位子の違いによる 1 価銅の電子状態について計算はできていないが、Cu(I)OAc の結晶構造は、2 分子の酢酸アニオンが 2 核の Cu に配位した構造 (Figure 4) となっていることが報告されている<sup>22</sup>。結晶構造であるため、溶液中での構造は推測の域を出ないが、得られている対アニオンに関する実験結果と合わせて考えると、2 核の銅錯体が本アミノ化反応に関与している可能性が示唆される。

Figure 4



## 2.6. 総括

岡野らの系 ( $\text{CuI}/\text{CsOAc}$  条件) では、 $\text{CuI}$  が 1.0 当量必要な反応であったが、本反応系 ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{PhNHNH}_2$  条件) では、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  を 0.40 当量に削減することができた。また、吸湿性が高く、工業的には安価と言えないセシウム塩の使用を回避することができた。しかしながら、一部のアミノ化反応において、収率の低下が見られた。 $\text{CuI}/\text{CsOAc}$  条件、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{PhNHNH}_2$  条件のどちらの場合においても、反応の活性種は  $\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$  であり、活性種さえ適切に発生させることができれば、同じ結果・収率になると考えられる。ただ、それぞれの条件での異なる点としては、反応系の pH が挙げられる。 $\text{CuI}/\text{CsOAc}$  条件では、 $\text{CsOAc}$  が 2.5 当量と過剰に存在する塩基性条件であるが、本反応系は、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  の還元で副生する  $\text{AcOH}$  が存在する弱酸条件である。塩基性のアミノ化剤を過剰量用いた場合には、系中は間違いなく塩基性ではあるが、各基質の添加量をコントロールすることで、塩基性条件では不安定な基質であっても、本反応系を用いることで穏和にアミノ化が行えるものと考えている。

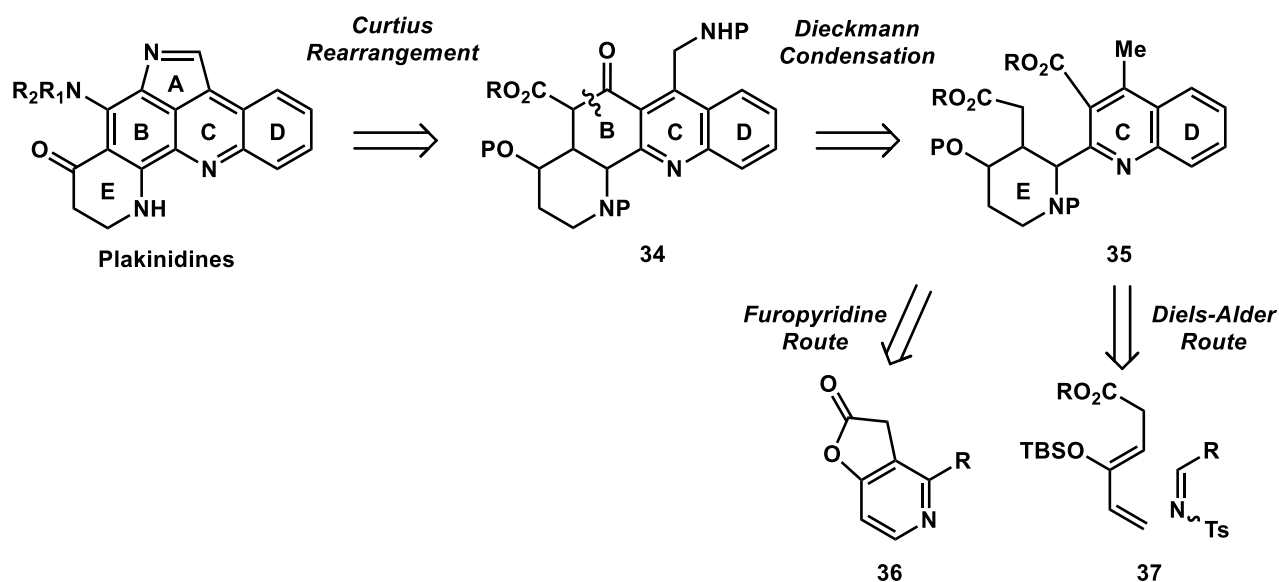
## 第三章

### 芳香族アルカロイド Plakinidine 類の合成研究

### 3.1. 検討した合成アプローチ

Plakinidine 類の基本骨格であるピロロアクリジン環は  $16\pi$  系であり、電子豊富な縮合環骨格である。電子豊富な性質から、各種の酸化条件に不安定なことが予想されるため、A 環と B 環の芳香環化は合成の後半工程で行うことを計画した<sup>23</sup>。加えて、B 環上のアミノ基はカルボン酸から Curtius 転位で導入することとして、逆合成することとした (Scheme 17)。プラキニジン B 環のアミノ基を Curtius 転位で導入することとすると **34** となる。そこで、B 環の構築を Dieckmann 縮合で行うこととすると、CD 環に相当するキノリン環と、E 環に相当するピロリジン環とを有する **35** に逆合成できる。E 環の構築について、前駆体 **36** を経由するフロピリジンルート、前駆体 **37** を経由する Diels-Alder ルートについて、それぞれの検討結果を以下に示す。

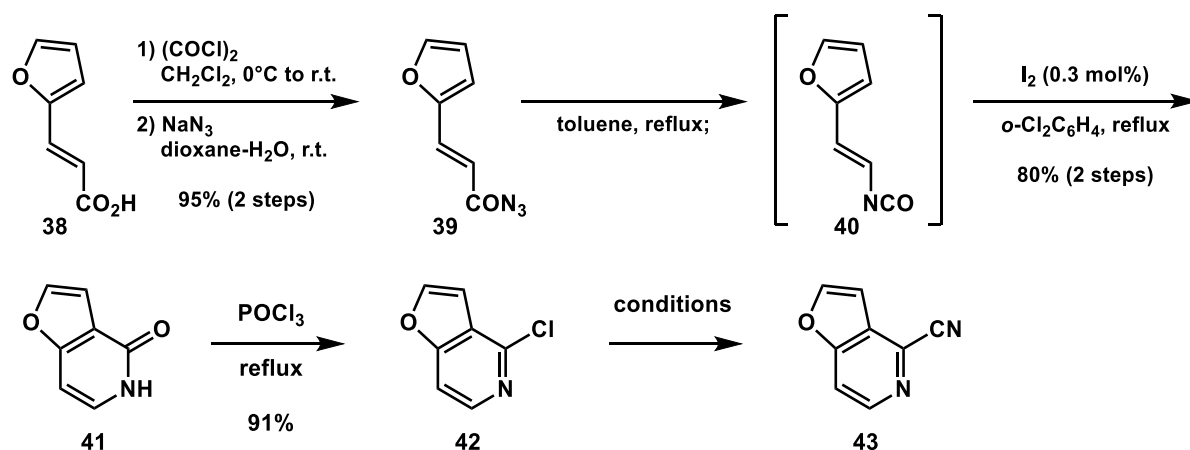
Scheme 17



### 3.1.1. フロピリジンルート

最初のアプローチとして、E 環に相当する部分をフロピリジンとして導入するルートの検討を行った (Scheme 18)。市販のフリルアクリル酸 **38** を酸クロリド経由でアジ化して **39** を得た。**39** をトルエン中加熱還流した後、反応液を濃縮して Curtius 転位が進行した **40** を得た。精製することなく触媒量のヨウ素を加えて更に加熱することで、オレフィンの異性化を伴って分子内付加反応が進行し、フロピリドン **41** とし、オキシ塩化リンで塩素化して **42** とした<sup>24</sup>。塩素原子をシアノ基に変換するため、複数の条件 (NaCN, CuCN, Zn(CN)<sub>2</sub>/Pd(dppf) 等) を検討したが、電子豊富な芳香環のためか、いずれの条件でもシアノ基を導入することはできなかった。

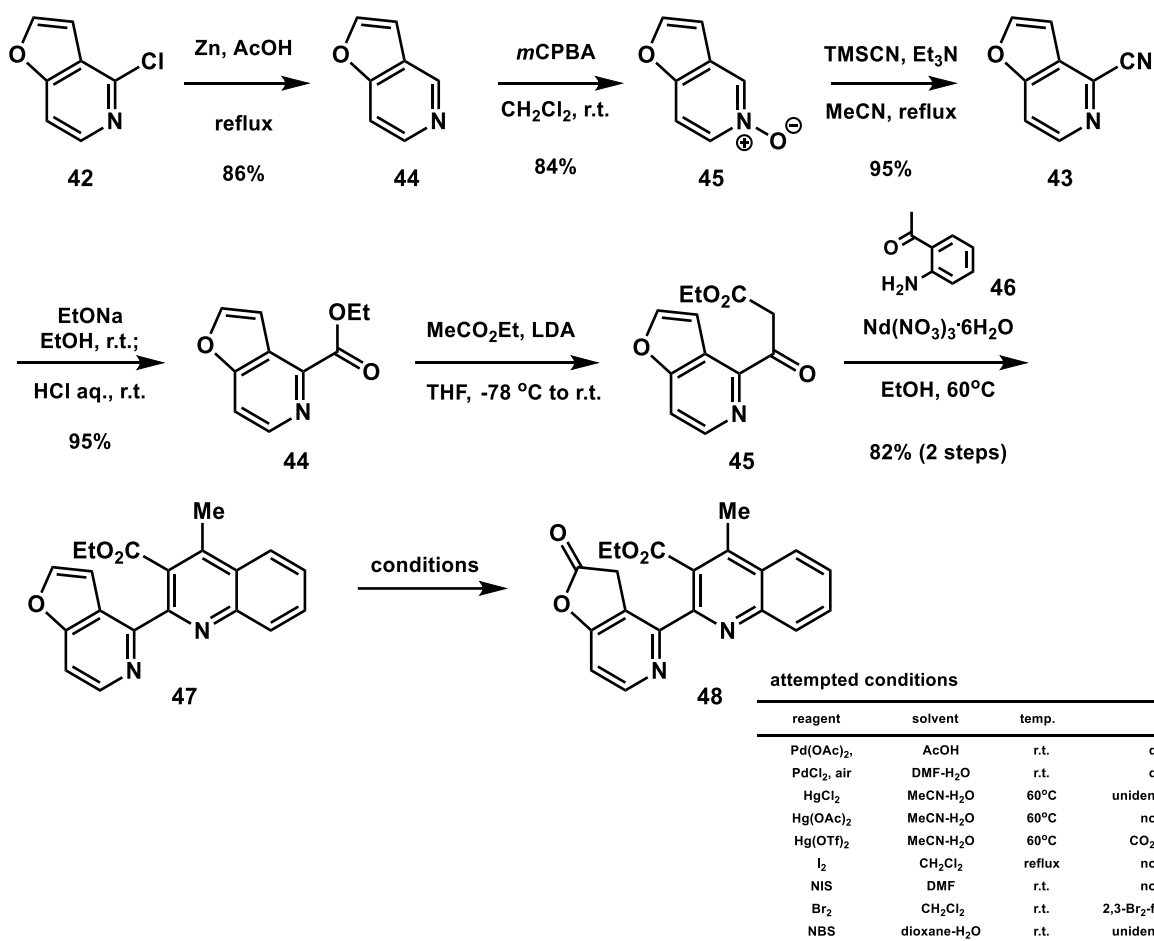
Scheme 18



フロピリジンの反応性を上げるため、**42** の塩素を還元して **44** とした後、*N*-オキサイド **45** を合成した。TMSCN と反応させることで、位置選択的にシアノ基が導入された **43** を得ることができた (Scheme 19)。シアノ基をエタノール中でエチルエステル **44** に変換し、LDA で酢酸エチルを増炭してケトエステル **45** を得た。アミノアセトフェノン **46** と **45** とを Friedländer キノリン合成に付し、CDE 環の揃った **47** を得た。なお、Friedländer キノリン合成では、Lewis 酸を添加する必要があるが、Adapa らが報告している硝酸ネオジムが最も良い結果を与えた<sup>25</sup>。得られた **47** のフラン環からラクトン環への変換を試みたが、いずれの条件でも変換できなかった。

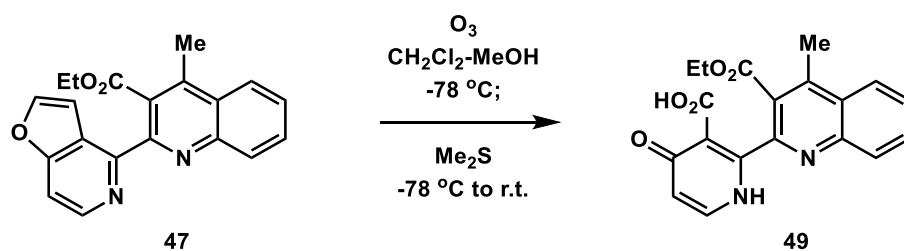


Scheme 19



そこで、フロピリジン **47** に対して、オゾン酸化を試みたところ、フラン環部分が開裂してピリドン環 **49** を得た。しかしながら、**49** は各種有機溶媒への溶解性が極端に悪かったため、以後の変換を断念することとした。

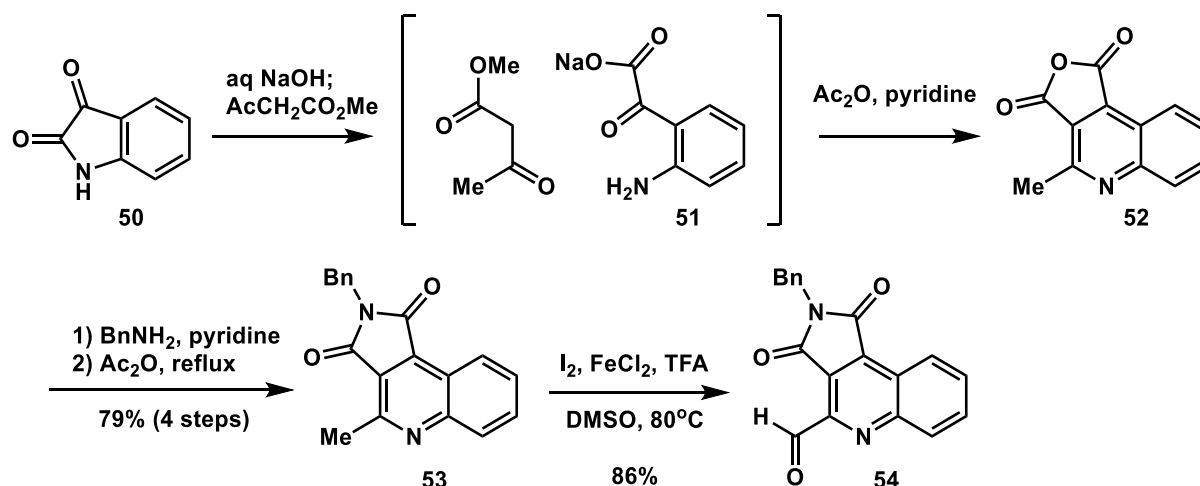
Scheme 20



### 3.1.1 Diels-Alder ルート

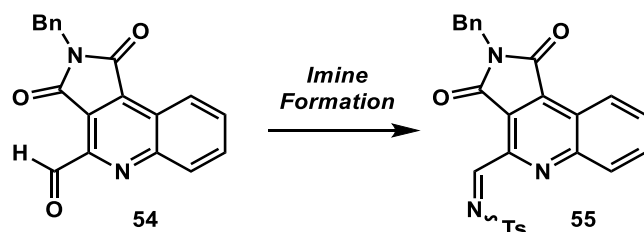
次のアプローチとして、Diels-Alder 反応で E 環を構築する方法を検討することとし、ジエノフィル前駆体アルデヒド **54** の合成検討を行った (Scheme 21)。イサチン **50** を水酸化ナトリウムで加水分解して **51** とし、アセト酢酸メチルと縮合させた後、無水酢酸/ピリジンで処理することで、3 環性の酸無水物 **52** を得た。無水物 **52** をベンジルアミンでアミドとした後、無水酢酸中で加熱還流し、3 環性のイミド **53** を得た。FeCl<sub>2</sub>-TFA を活性化剤とする Kornblum 酸化でメチル基をアルデヒドに変換した **54** を得た<sup>26</sup>。

Scheme 21



得られたアルデヒド **54** とトシルアミドとのイミン形成を試みたが、RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 用いた際に痕跡量の反応が進行したものの、いずれの条件においても、イミン体 **55** を得ることができなかった (Scheme 22)。2-キノリンアルデヒドとトシルアミドとのイミンは、検討した条件で得られることが報告されており<sup>27</sup>、イミン **55** が生成しないのは、キノリン環上に電子吸引基があるため、トシルアミドが付加した後の脱水反応が進行しないのではないかと考えている。実際に、アルデヒド **54** をエタノール存在下でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行った場合には、エタノールが付加したヘミアセタール体が単離されている。

Scheme 22



attempted conditions

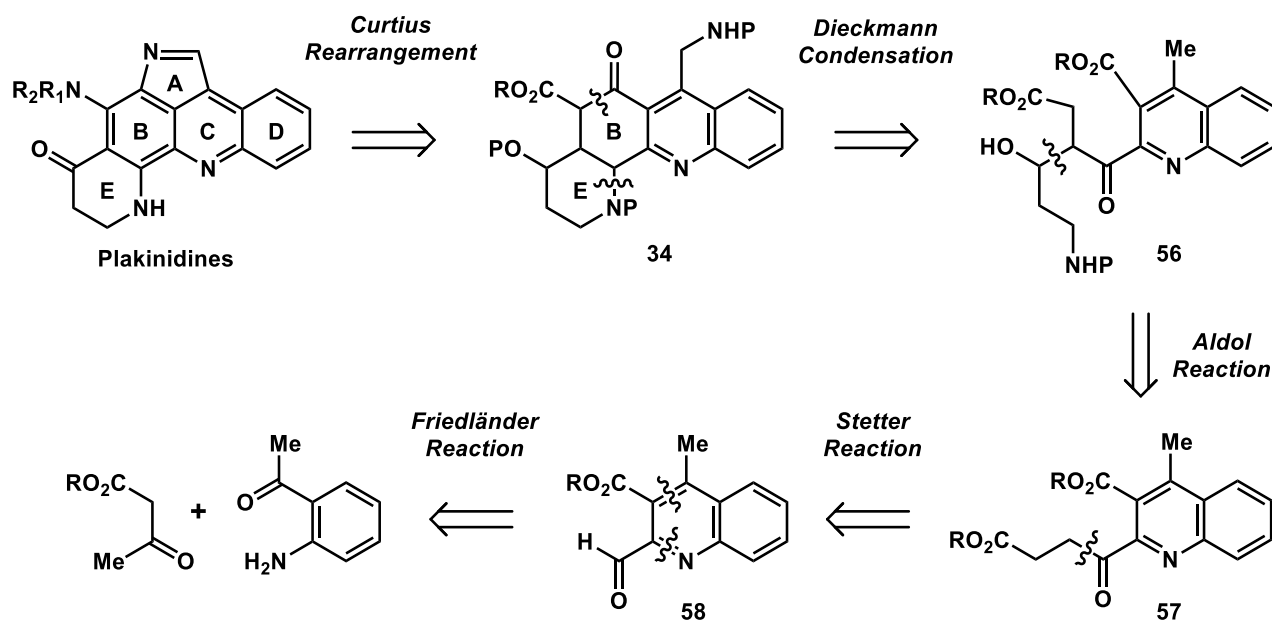
| reagent   | solvent | temp.  | result      |
|---|---------|--------|-------------|
| TsNH <sub>2</sub>   | toluene | reflux | no reaction |
| TsNH <sub>2</sub> , TiCl <sub>4</sub>                                     | benzene | reflux | decomp.     |
| TsNH <sub>2</sub> , Si(OEt) <sub>4</sub>                                  | -       | 160 °C | decomp.     |
| TsN=PPh <sub>3</sub>  | PhCl    | reflux | no reaction |
| TsN=PPh <sub>3</sub> , RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> | PhCl    | reflux | trace       |

ジエノフィル **55** の合成が困難であるため、Diels-Alder ルートでの検討はここまでで中絶とした。

### 3.2. 改良した合成計画

これまでの検討結果を踏まえて、再度、逆合成解析を行った (Scheme 23)。これまでの逆合成同様に4つの窒素で置換されたB環上のアミノ基は、合成終盤にCurtius転位で導入するものとし、A環を開環すると4環性のケトエステル**34**となる。B環をDieckmann縮合で構築し、E環をケトンとアミンの縮合で構築することとし、キノリン化合物**56**へと逆合成した。次に、E環に相当する部分はアルデヒド**58**を足掛かりとしてStetter反応で**57**へと増炭した後、アルドール反応により**56**に導くこととした。キノリン**58**は、Friedländerキノリン合成の後、一方のメチル基を選択的にアルデヒドに酸化することにより合成することを計画した。

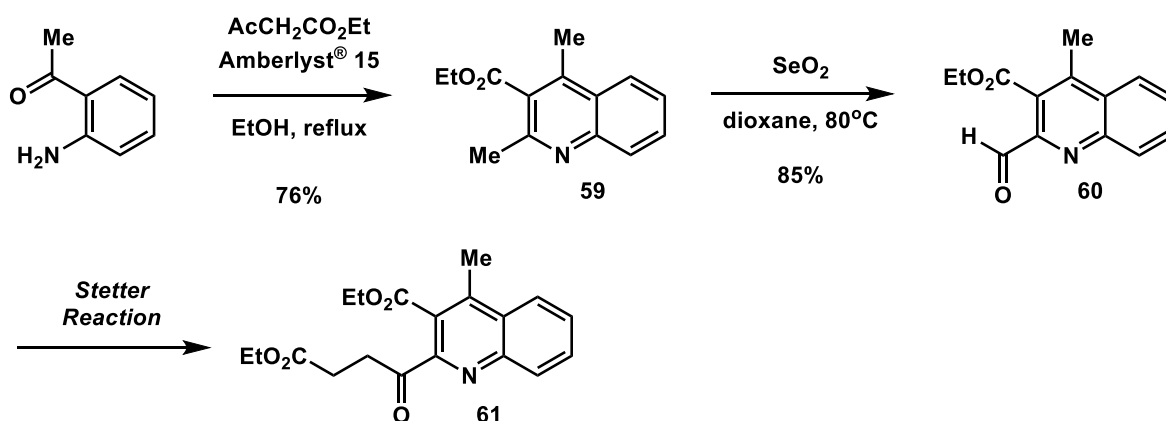
Scheme 23



### 3.3. キノリンアルデヒドからの増炭反応

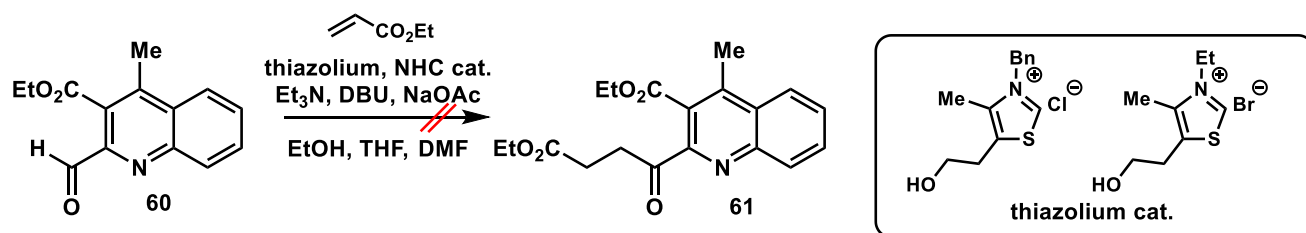
Friedländerキノリン合成により、アミノアセトフェノンからキノリン**59**を得た (Scheme 24)。続く二酸化セレンを用いた酸化によって、キノリン2位を選択的にアルデヒドへと酸化し、**61**を得た<sup>28</sup>。二酸化セレンによるメチル基の酸化反応は、キノリンの窒素が関与して進行するため、2位選択的に進行していると考えている。引き続き、アルデヒド**61**を足掛かりとして、Stetter反応により増炭することを検討した。

Scheme 24



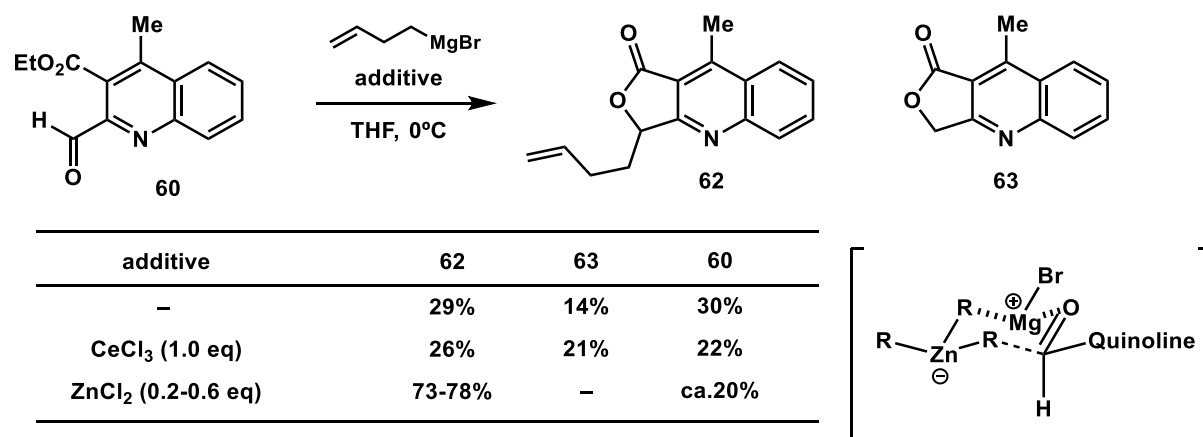
Stetter反応でアクリル酸と反応させることで、B環構築の足掛かりとして酸化段階を揃えたC3ユニットを増炭したかったが、各種触媒 (thiazolium、NHC)、溶媒、塩基を検討したものの、いずれの条件でも反応は進行しなかった (Scheme 25)。モデル反応として、2-ピリジンアルデヒドでのStetter反応は問題なく進行したため、隣接位のエステルが立体的、電子的に影響して反応が進行しなかったものと考えている。

Scheme 25



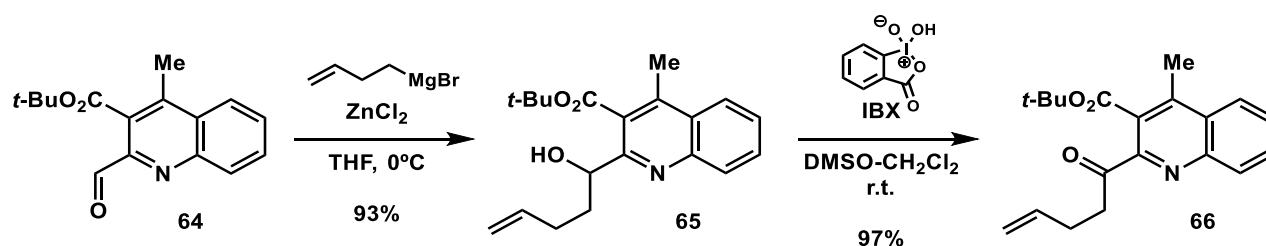
そこで、C3ユニット等価体であるホモアリル基を、Grignard反応で導入することとした。アルデヒドとGrignard試薬を通常の条件で反応させると、いずれもラクトン**62**、**63**が得られた。**62**は生成したアルコールが分子内付加したラクトンであるが、**63**はGrignard試薬のβヒドリド移動による還元生成物である。そこで、ヒドリド還元を抑制することが報告されている $\text{ZnCl}_2$ 触媒条件を検討した<sup>29</sup>。 $\text{CeCl}_3$ では効果がなかったが、 $\text{ZnCl}_2$ の添加により、ヒドリド還元が抑えられ、望みのGrignard反応が選択的に進行した (Scheme 26)。 $\text{ZnMg}$ アート錯体を形成することで、ヒドリド還元を抑制して、望みのGrignard反応が進行していると考えられる。しかしながら、エステルをよりEt基よりも嵩高い*i*-Pr基で行った場合も、アルコール体は得られず、速やかに環化したラクトン**62**が得られてきた。

Scheme 26



そこで、*t*-Buエステルで同様の反応を行ったところ、ヒドリド還元やラクトン環化することなく、アルコール体**65**が選択的に得られてきた (Scheme 27)。得られたアルコールは、分子内で容易にラクトン環化することが予想されたため、酸性・塩基性の条件を避け、中性でマイルドに酸化する必要がある。DMP、PDCでの酸化も検討したが、IBX酸化が最も収率よくケトン**66**を与えた。

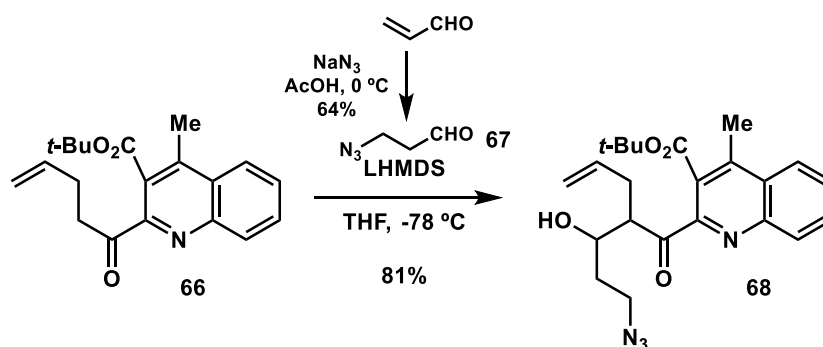
Scheme 27



### 3.4. E 環の構築

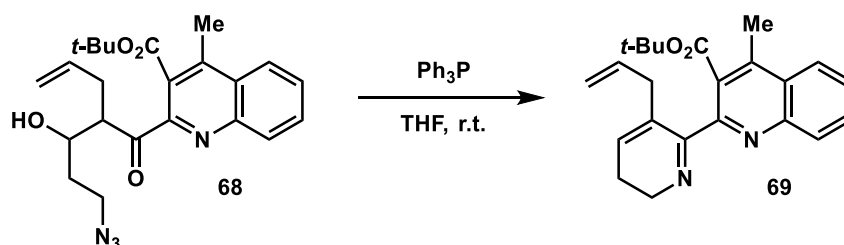
E環の構築には、**66**に対してC3ユニット+窒素原子を導入する必要がある。アクロレインとアジ化水素から生成するアジドアルデヒド**67**を用いることで、E環構築に必要なユニットを一度に導入できると考え (Scheme 28)、酢酸中でアクロレインにアジドを付加させることで**67**を得た<sup>30</sup>。ケトン**66**とLHMDSから生成させたエノールに対して、**67**を作用させることで、アルドール成績体**68**をジアステレオマー混合物として得た。

Scheme 28



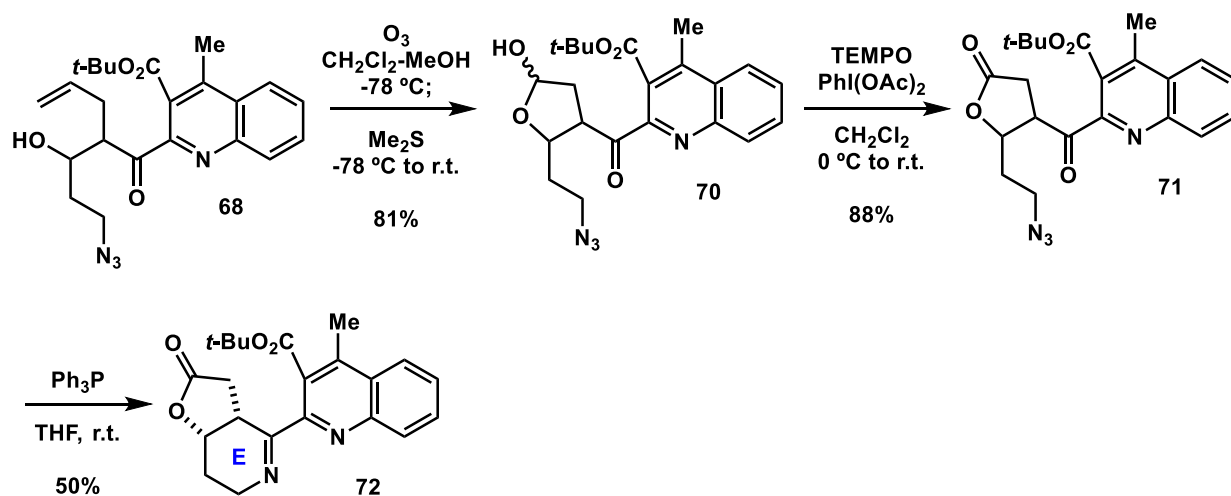
アルドール成績体は、条件によってはレトロアルドールが進行するため、安定化のためにE環構築することとして、アジドをPh<sub>3</sub>Pで還元した (Scheme 29)。還元と同時に環化が進行し、E環が構築できたものの、脱水反応まで進行した**69**が得られてきた。

Scheme 29



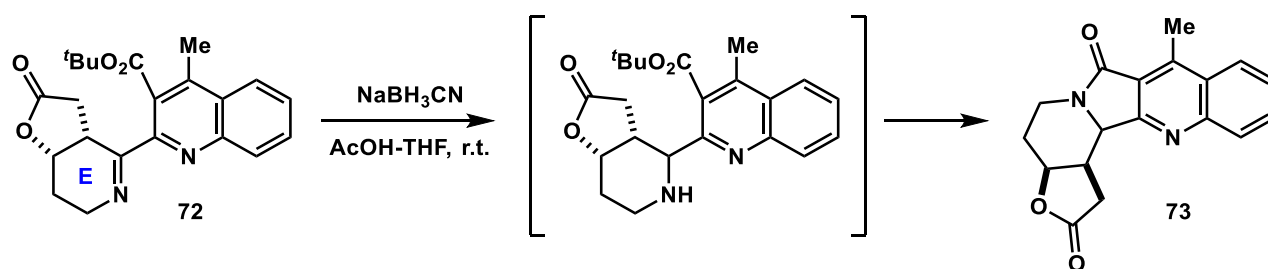
そこで、脱水反応を抑制するために、オレフィンをオゾン酸化で開裂させた後、環化したラクトール**70**のアルコールをTEMPO酸化して、ラクトン**71**を2種類のジアステレオマー混合物として得た (Scheme 30)。アジドをStaudinger反応でアザイリドとし、分子内にあるケトンと縮合環化することで**72**とした。この際に、一方のジアステレオマーが環化体**72**へと変換されるため、収率は50%にとどまった。他方のジアステレオマーからも、低収率ながら**72**が得られることを確認しているが、これはケトンα位の異性化が進行した後に、環化が進行したと考えている。

Scheme 30



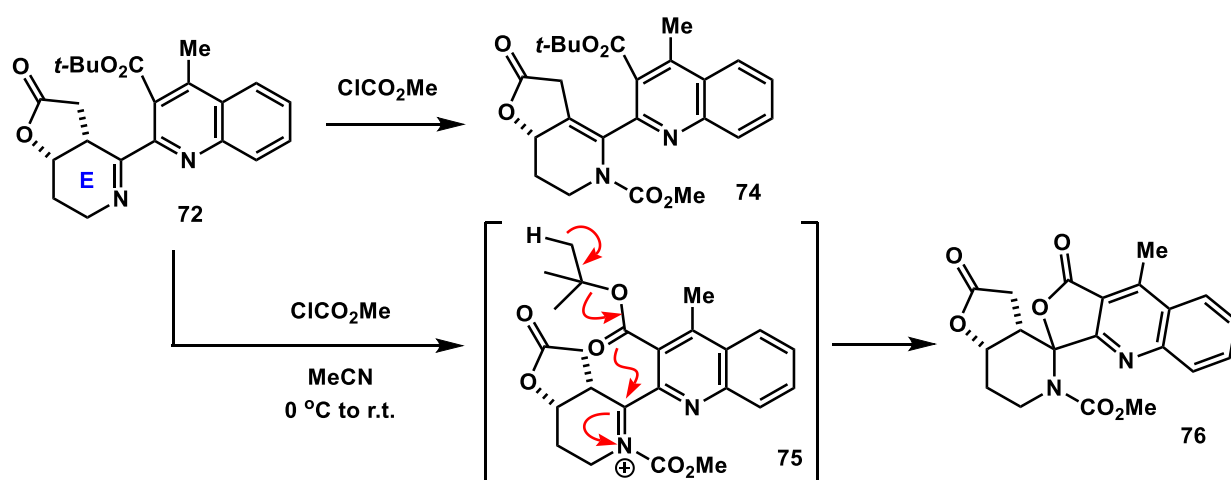
続いて、環状イミン **72** の還元を試みたが、還元後に速やかに環化反応が進行し、ラクタム **73** が得られた (Scheme 31)。

Scheme 31



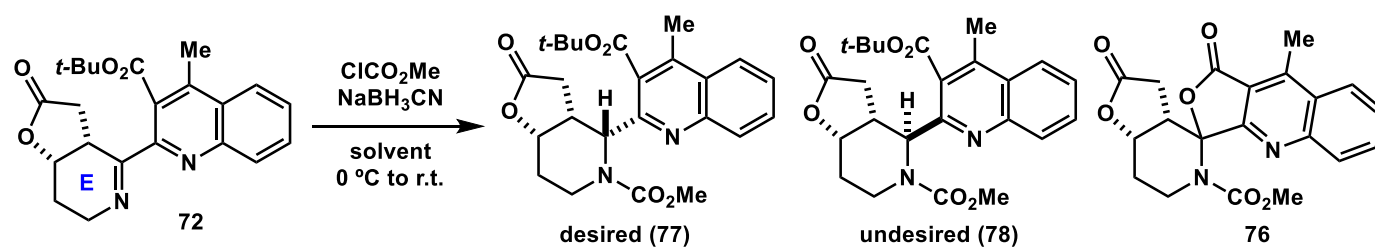
次に、E 環の窒素を保護してエナミド **74** を得ることを試みたが、得られてきたのはスピロラクトン **76** のみであった (Scheme 32)。ClCO<sub>2</sub>Me と反応して生成したカチオン **75** に対して、エステルが分子内でラクトン形成することで **76** が得られたと考えられる。

Scheme 32



そこで、E 環窒素をカーバメートで保護しつつ、スピロ環形成よりも先に、NaBH<sub>3</sub>CN で還元することを検討した (Scheme 33)。極性溶媒であるアセトニトリルを用いた場合には、目的とする還元体 **77, 78** が得られたものの、スピロラクトン **76** が主生成物となった (Entry 1)。一方で、非極性溶媒のジクロロメタンを用いた場合には、スピロラクトンの生成は完全に抑えられ、目的とする還元体 **77, 78** を主生成物として得た (Entry 3)。極性溶媒では、中間体カチオン **75** の生成が促進されるため **76** の比率が多くなるが、非極性溶媒で反応させることで、中間体カチオン **75** の生成が抑制されたと考えられる。また、立体的に空いているラクトン環の convex 面からの還元が選択的に進行することにより、**77** が優先して生成したものと考えている。

Scheme 33



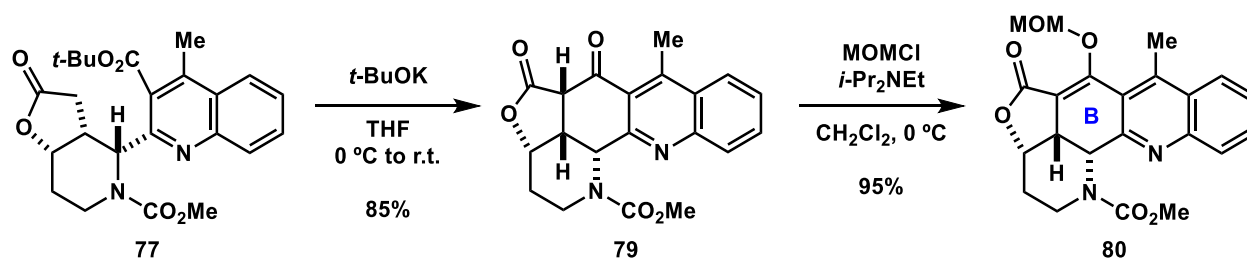
| Entry | NaBH <sub>3</sub> CN | ClCO <sub>2</sub> Me | Solvent                               | Yield (75+76+77) | 77 | 78 | 76  |
|-------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|------------------|----|----|-----|
| 1     | 5.0eq                | 5.0eq                | MeCN                                  | 69%              | 2  | 1  | 2.5 |
| 2     | 5.0eq                | 5.0eq                | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH | 78%              | 2  | 1  | 0   |
| 3     | 5.0eq                | 5.0eq                | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 74%              | 15 | 1  | 0   |



### 3.5. B 環の構築

B 環の構築に必要なエステルが準備できたため、**77** を塩基で処理したところ、期待通り Dieckmann 縮合が進行し、B 環の構築された化合物 **79** をケトエノール混合物として得た (Scheme 34)。続いて、**79** のケトエノールを MOM 基で保護して **80** とした。Dieckmann 縮合の際に、**77** のジアステレオマーである **78** でも同じ条件で反応を試みたが、エステルの位置関係が悪いせいか、環化反応は全く進行しなかった。

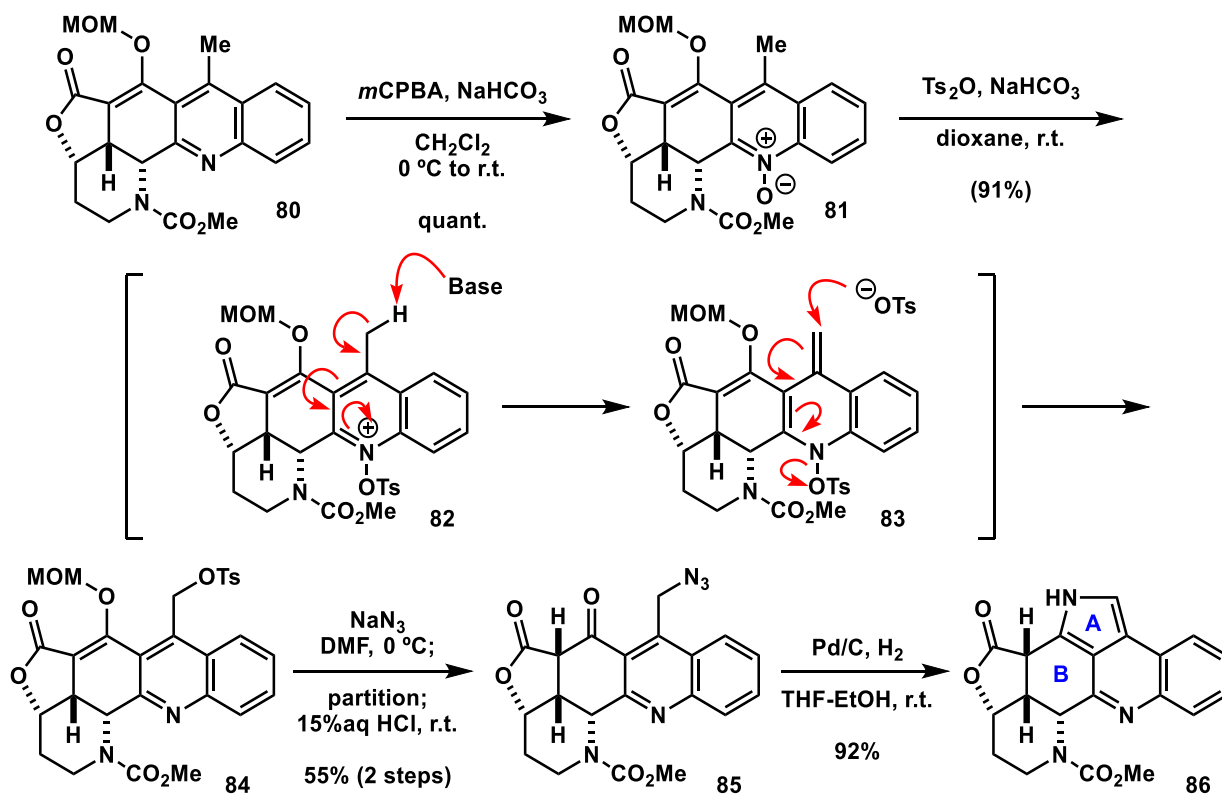
Scheme 34



### 3.6. A環の構築

キノリン部分の窒素原子を足掛かりとして、Polonovski 反応を用いて、A 環の構築を行うこととした (Scheme 35)。キノリンの窒素原子を *m*CPBA 酸化して *N*-oxide **81** とした後、塩基存在下、Ts<sub>2</sub>O と作用させることで、キノリン環上のメチル基に TsO が導入された化合物 **84** を得た<sup>31</sup>。本反応は、まず *N*-oxide が Ts 化されることで、キノリン環が活性化された **82** となる。塩基存在下で脱プロトンするが、立体的に混んでいる 6 員環上の水素ではなく、メチル基のプロトンが引き抜かれて **83** が生成する。次に、系中に存在するトシル酸アニオンが **83** を捕捉する形で、**84** へと至ると考えられる。本反応は、Ts<sub>2</sub>O の代わりに TsCl でも反応は進行したが、生成した CH<sub>2</sub>Cl 部位が化学的に不安定であったため、化合物の安定性を考慮して Ts<sub>2</sub>O を選択した。得られた **84** は不安定であったため、速やかに NaN<sub>3</sub> でアジ化し、MOM 基を除去した **85** へと誘導した。得られたアジド **85** を、Pd/C を用いた水素添加反応を行うことで、還元後に速やかにピロール環化反応が進行し、A 環が構築された **86** を得た。

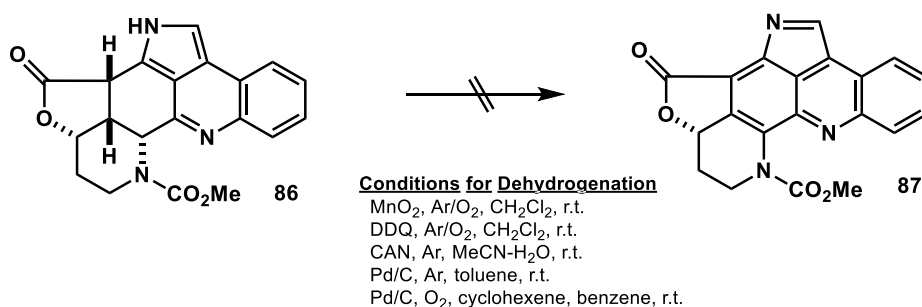
Scheme 35



### 3.7. アクリジン骨格への酸化検討

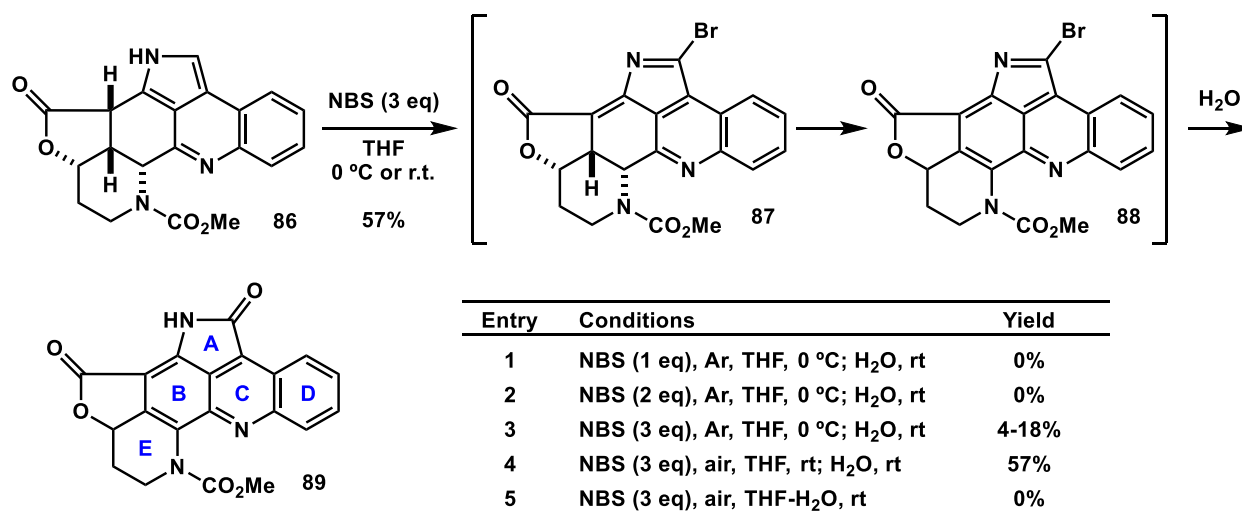
6 環性化合物 **86** をアクリジンへの脱水素反応で **87** へと酸化することができれば、Plakinidine 類の全合成に大きく近づく (Scheme 36)。MnO<sub>2</sub>, DDQ, CAN, Pd/C 等での脱水素反応及び酸化反応を試みたが、いずれの条件でもアクリジン **87** は得られなかった。

Scheme 36



種々の条件検討の結果、酸素存在下の光反応において、低収率ながらアクリジン骨格を有する **89** が得られてきた。本結果をうけ、光反応での条件検討を行ったが、再現性良く **89** を得ることができなかった。そこで、他の酸化条件を検討し、NBS を用いることで、**89** が得られることを見出した (Scheme 37)。1-2 当量の NBS では目的物は得られず (Entry 1, 2)、また、水存在下でも目的物は得られなかった (Entry 5)。反応条件を精査した結果、室温で 3 当量の NBS を作用させた後、水を添加する条件が最も良い結果を与えた (Entry 4)。

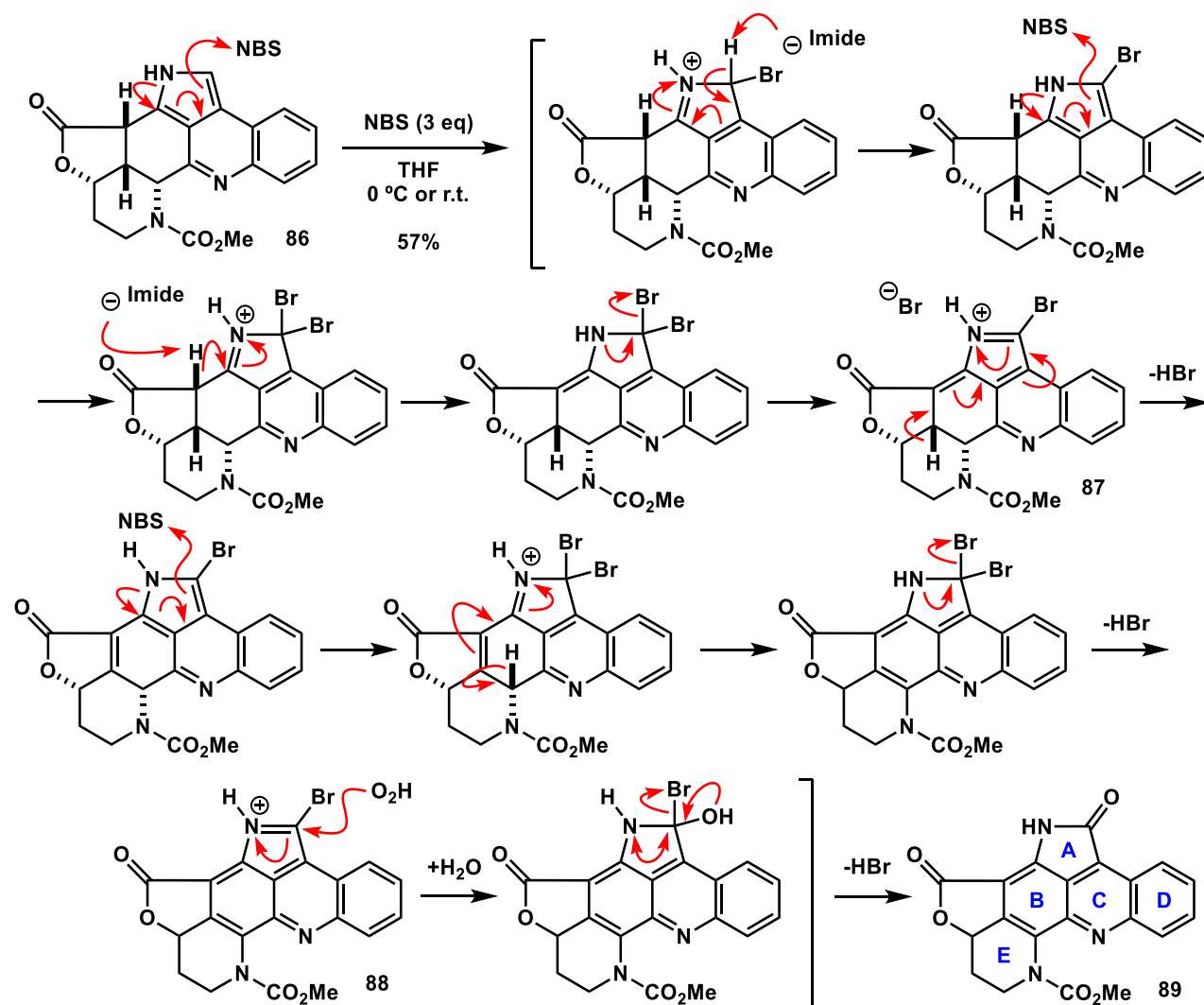
Scheme 37



途中の中間体を捕捉できていないが、現状の推定反応機構を次に示す (Scheme 38)。まずは、1 分子目の NBS によりピロール環 2 位が臭素化された後、2 分子目の NBS によりジブロモ体が生成する。最も酸性度の高いラクトン環 α 位の水素が引き抜かれることで、**87** が生成する。この段階で、HBr の脱離が起こっているため系中は酸性であり、A 環窒素がプロトン化され異性化が進行する。3 分子目の NBS が、ピロール環をブロモ化し、脱 HBr を経て **88** が生成する。最後に、水分子がピロールの臭素を加水分解することで、**89** のラク

タムが生成すると考えられる。系中に、最初から水分子が存在すると、途中の臭素中間体を加水分解してしまい、NBS での臭素化、脱 HBr が完結しないことになり、実験結果と一致する。

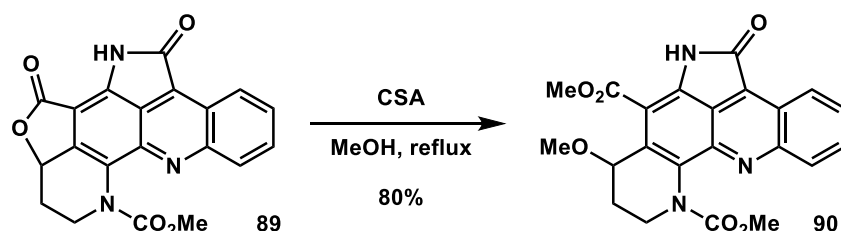
Scheme 38



### 3.8. Curtius転位による窒素原子の導入

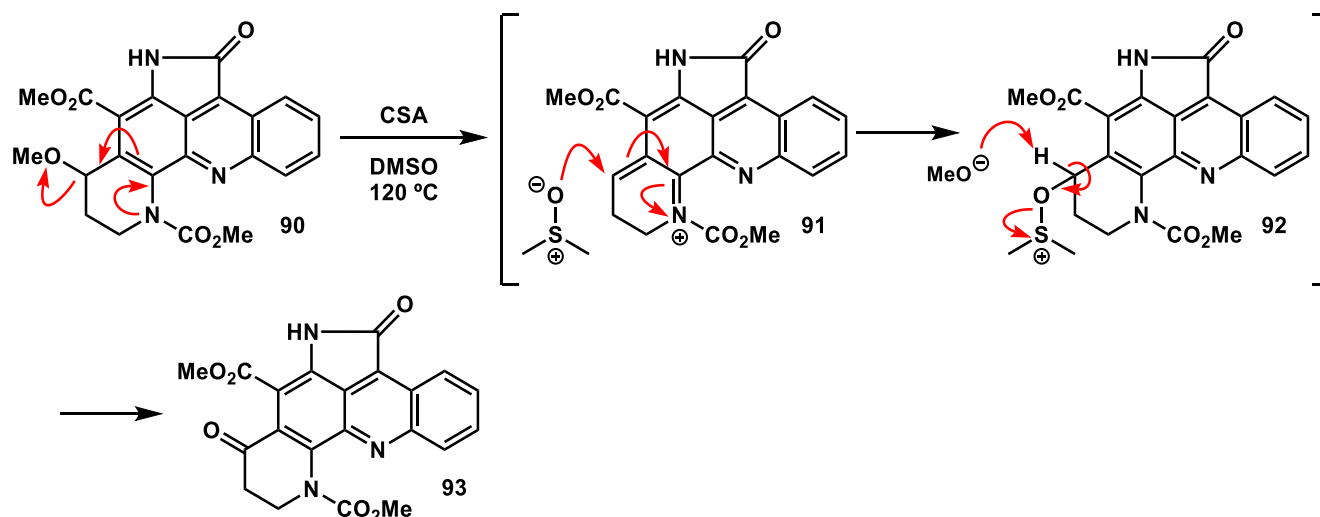
得られた **89** のラクトン部分を加水分解してカルボン酸とすることができれば、Curtius 転位で 4 つ目の窒素原子を B 環に導入することができる (Scheme 39)。しかしながら、通常の塩基性条件でラクトン部位を加水分解しても、抽出・精製の操作中に元のラクトンへと容易に戻ってしまうことが分かった。そこで、酸性条件下で MeOH と作用させることで、ラクトンのアルコールをメチルエーテルとしてラクトンへの再環化を防ぐとともに、カルボン酸部分をメチルエステルとした **90** へと変換した。

Scheme 39



メチルエーテルをケトンへと酸化する条件を検討していたところ、酸性条件下に DMSO 酸化が進行することが分かった (Scheme 40)。電子豊富な B 環窒素からの押し出しにより、メトキシ基が脱離して **91** のイミニウムカチオンが生成したところに、DMSO が付加することで **92** となる。ジメチルスルフィドが脱離することでケトンへと酸化された **93** を得ることができた。

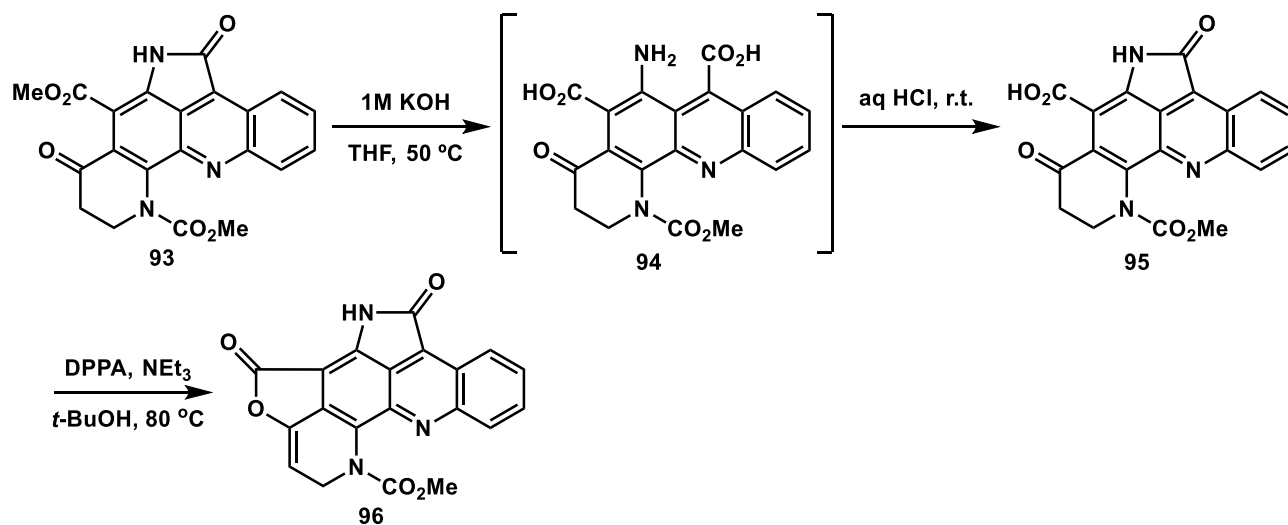
Scheme 40



得られた **93** を塩基性条件に付すことで、B 環エステルの加水分解と A 環ラクタムの加水分解が同時に進行して **94** が生成した (Scheme 41)。酸性条件にすることで、A 環ラクタムは速やかに再環化し、カルボン酸 **95** を得た。DPPA を用いたカルボン酸の Curtius 転位を試みたが、得られたのは隣接するケトンが活性化されたカルボン酸に付加したエノール

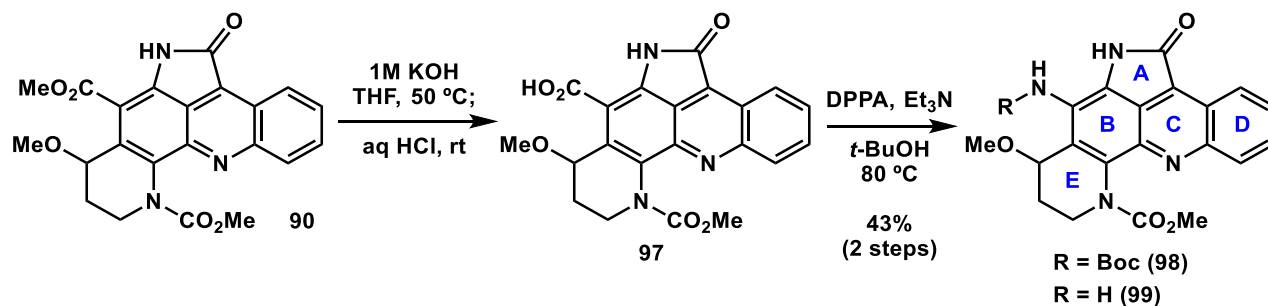
ラクトン **96** であった。

Scheme 41



そこで、ケトンへの酸化を合成の最終段階で行うこととし、エステル **90** を加水分解してカルボン酸 **97** を得た (Scheme 42)。カルボン酸を、DPPA で Curtius 転位させることで、4 つ目の窒素原子が B 環に導入された Boc 保護体 **98** を、脱保護体 **99** との混合物として得た。

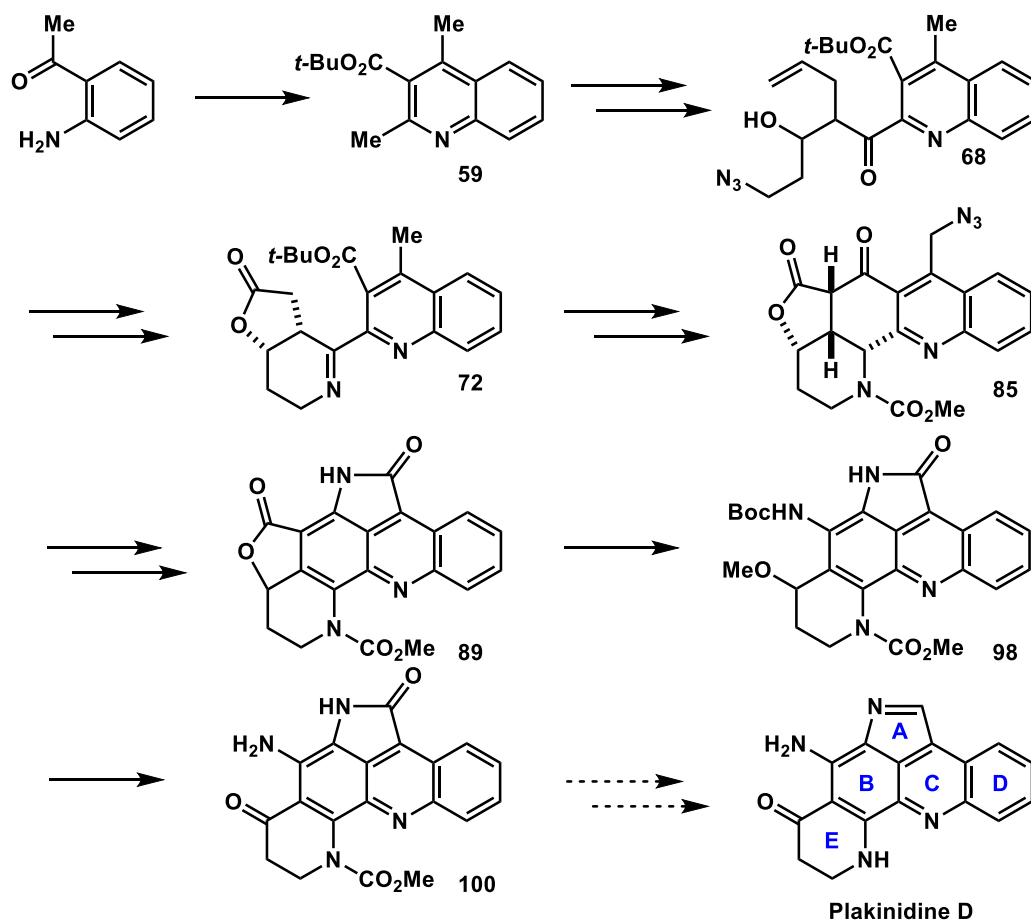
Scheme 42



### 3.9. 総括

筆者は、高度に窒素で置換された芳香環を有する Plakinidine 類に興味を抱き、合成研究を行った (Scheme 44)。Friedländer キノリン合成により、アミノアセトフェノンから CD 環に相当するキノリン **59** の合成からスタートし、選択的なメチル基の酸化を経て、E 環部分を 2 回の増炭反応により構築して **68** を得た。オゾン開裂によるラクトン形成、Staudinger 反応による E 環構築で **72** を得た。合成上、最も難しいと想定される 4 つの窒素原子で置換される B 環構築は、分子内 Dieckmann 反応を用いることで、A 環構築の足掛かりとなるケトンを残しつつ、Polonovski 反応を用いて *N*-oxide から A 環部分の窒素原子となるアジドを導入して **85** とした。アジドを還元して A 環構築後に、NBS による脱水素反応によりアクリジン骨格を有する **89** を得た。ラクトンを開環したカルボン酸を得た後、DPPA を用いた Curtius 転位を行って、B 環上に 4 つの窒素原子を有する **98** の合成に成功した。予備的検討ながら E 環の MeO 部分の DMSO 酸化による **100** の生成を確認しており、今後、A 環ラクタム部分を還元・脱水することができれば、E 環のカーバメート保護基を外して、Plakinidine D の合成を達成できるものと考えている。

Scheme 44



## 第四章

### 総論



芳香族アミノ化反応において、触媒活性種である  $\text{Cu(I)OAc}$  を発生させるために、吸湿性が高く、工業的には安価と言えないセシウム塩を使用することなく、安価な  $\text{Cu(OAc)}_2$  と  $\text{PhNHNH}_2$  を用いることで、反応が進行することを見出した<sup>32</sup>。また、本研究の結果により、芳香族アミノ化反応に限らず、 $\text{Cu(I)OAc}$  のような  $\text{Cu(I)}$  を活性種とする種々の触媒反応において、安価な  $\text{Cu(OAc)}_2$  と  $\text{PhNHNH}_2$  を組み合わせる反応系が活用できる可能性を示すことができたと考える。パラジウムに代表される貴金属での触媒反応は数多く報告されているが、工業的な視点から考えると、まだまだ高価な反応資材であり、適用場面は限られている。パラジウムに代わる触媒種として、安価な銅、ニッケル、鉄等が幅広く検討されているが、本研究は酸素に不安定な  $\text{Cu(I)}$  を安価に安定的に発生させる方法として、今後の工業的レベルでの製造検討に貢献できると考えている。

芳香族アルカロイドの合成研究において、高度に窒素で置換された芳香環を有するプラキニジン類に興味を抱き、合成研究を行った<sup>33</sup>。プラキニジン類のように、電子豊富な芳香族環を有している  $\pi$  共役系の繋がったピロロアクリジン骨格の合成例はほとんどなく、これら骨格構築の難易度が高いことを示している。一方、これらプラキニジン類は、多くの生物活性作用を示し、天然物そのものを含む周辺化合物を網羅的に合成することができれば、医薬品として有用な化合物が見出される可能性が大いにあると考える。本研究で検討・開発したような、多くの窒素置換基を有する芳香環の構築方法は、これまで未合成であった芳香族アルカロイドの合成研究に貢献すると共に、新たな生物活性を有する医薬品シーズの探索研究に役立つものと考えている。

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Remarks:** Nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR (400 MHz),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)) spectra were determined on a JEOL-ECS400 instrument unless otherwise noted. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR are reported in parts per million downfields from tetramethylsilane (d) as the internal standard and coupling constants are in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were reported in ppm relative to the center line of a triplet at 77.0 ppm for deuteriochloroform. Infrared (IR) spectra were recorded on a HORIBA FT/IR FT-720 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer and were reported in wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on an ABSCIEX triple TOF 5600 system at 5500 eV using direct probe insertion at temperature of 0 °C. Melting points (mp) were determined on a Yanaco Micro Melting Point Apparatus. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated analytical plates, 0.25 mm thick, silica gel 60 F<sub>254</sub>. Preparative TLC separations were performed on Merck analytical plates (0.25 or 0.50 mm thick) precoated with silica gel 60 F<sub>254</sub>, Flash chromatography separations were performed on KANTO CHEMICAL Silica Gel 60 (spherical, 40-100 mesh) unless otherwise noted. Reagents were commercial grades and were used without any purification. Dehydrated tetrahydrofuran, diethyl ether, toluene and dichloromethane were purchased from Kanto Chemicals Co., Inc., and were purified using a Glass Contour Solvent System. Dehydrated benzene, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide were purchased from Kanto Chemicals Co., Inc. and stored over activated MS4A\*. Dehydrated methanol, ethanol and acetonitrile were also purchased from Kanto Chemicals Co., Inc. and stored over activated MS3A\*. All reactions sensitive to oxygen or moisture were conducted under an argon atmosphere.

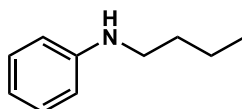
---

\* Molecular sieves were “activated” in the following manner: A round-bottom flask containing molecular sieves was heated in a regular microwave for 1.5-2.0 minute and the flask was immediately evacuated. When cooled to room temperature, the flask was backfilled with argon. The above procedure was repeated three times.

## General Procedure for Intermolecular Aryl Amination

A solution of copper (II) acetate monohydrate (0.40 mmol) and amine (4.0 mmol) in dimethyl sulfoxide (1 mL) was stirred for 30 min at room temperature, whereupon phenylhydrazine (0.20 mmol) was added. After stirring for 30 min, aryl iodide (1.0 mmol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred for 30 min, and the solution was warmed to 90 °C. After stirring for 23 h at 90 °C, the solution was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. The solution was washed three times with aqueous ammoniacal sodium chloride. The combined aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography to give the corresponding aniline.

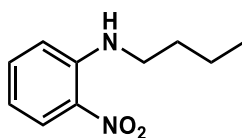
### *N*-Butylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (dd, 2H,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz), 6.68 (t, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 6.60 (d, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 3.59 (br s, 1H), 3.11 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.61 (tt, 2H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz), 1.43 (tq, 2H,  $J$  = 7.3, 7.1 Hz), 0.96 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5 (C), 129.1 (CH), 116.9 (CH), 112.6 (CH), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

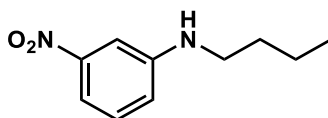
### *N*-Butyl-2-nitroaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (dd, 1H,  $J$  = 8.5, 1.4 Hz), 8.06 (br s, 1H), 7.43 (dd, 1H,  $J$  = 8.0, 7.8 Hz), 6.85 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 6.63 (ddd, 1H,  $J$  = 8.0, 7.8, 1.4 Hz), 3.31 (dt, 2H,  $J$  = 6.4, 7.1 Hz), 1.73 (tt, 2H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz), 1.49 (tq, 2H,  $J$  = 7.1, 7.3 Hz), 0.99 (t, 3H,  $J$  = 7.3, 1.7 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.6 (C), 136.1 (CH), 131.6 (C), 126.8 (CH), 114.9 (CH), 113.7 (CH), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ )

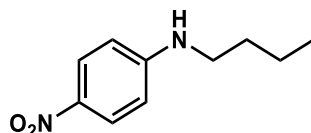
### *N*-Butyl-3-nitroaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz), 6.84 (dd, 1H,  $J$  = 8.0, 2.4 Hz), 3.95 (br s, 1H), 3.16 (t, 2H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.63 (tt, 2H,  $J$  = 7.2, 7.6 Hz), 1.45 (tq, 2H,  $J$  = 7.6, 7.2 Hz), 0.98 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.3 (C), 149.1 (C), 129.5 (CH), 118.6 (CH), 111.3 (CH), 105.8 (CH), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ )

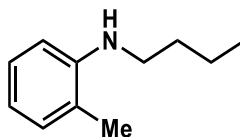
*N*-Butyl-4-nitroaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d, 2H,  $J$  = 9.3 Hz), 6.52 (d, 2H,  $J$  = 9.3 Hz), 4.47 (br s, 1H), 3.21 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.65 (tt, 2H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz), 1.45 (tq, 2H,  $J$  = 7.3, 7.1 Hz), 0.98 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.7 (C), 137.0 (C), 126.3 (CH), 110.7 (CH), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ )

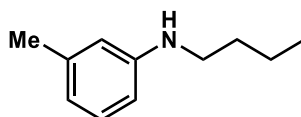
*N*-Butyl-2-methylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 (dd, 1H,  $J$  = 7.8, 7.8 Hz), 7.04 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 6.66-6.59 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.15 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 2.13 (s, 3H), 1.66 (tt, 2H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz), 1.46 (tq, 2H,  $J$  = 7.3, 7.1 Hz), 0.97 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.4 (C), 130.0 (CH), 127.1 (CH), 121.6 (C), 116.5 (CH), 109.5 (CH), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.4 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_2$ )

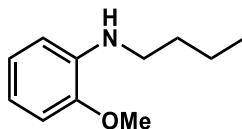
*N*-Butyl-3-methylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (td, 1H,  $J$  = 7.1, 1.2 Hz), 6.51 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz), 6.44-6.38 (m, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.10 (t, 2H,  $J$  = 7.1 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.60 (tt, 2H,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz), 1.43 (tq, 2H,  $J$  = 7.1, 7.3 Hz), 0.95 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.5 (C), 138.9 (C), 129.0 (CH), 117.9 (CH), 113.4 (CH), 109.8 (CH), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

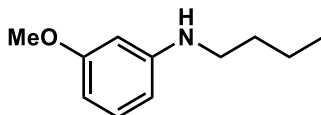
*N*-Butyl-2-methoxyaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (dd, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.76 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.65 (dd, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.61 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 4.16 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.64 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.44 (tq, 2H,  $J = 7.1, 7.3$  Hz), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.6 (C), 138.5 (C), 121.2 (CH), 116.0 (CH), 109.6 (CH), 109.2 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

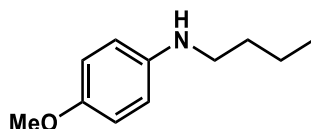
*N*-Butyl-3-methoxyaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.25 (dd, 1H,  $J = 8.1, 2.2$  Hz), 6.22 (dd, 1H,  $J = 8.1, 2.2$  Hz), 6.16 (dd, 1H,  $J = 2.2, 2.2$  Hz), 3.77 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.10 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.60 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.42 (tq, 2H,  $J = 7.1, 7.3$  Hz), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.7 (C), 149.8 (C), 129.8 (CH), 105.8 (CH), 102.0 (CH), 98.4 (CH), 54.9 ( $\text{CH}_3$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ )

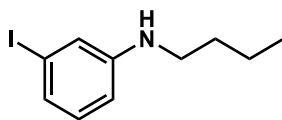
*N*-Butyl-4-methoxyaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 6.58 (d, 2H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.32 (br s, 1H), 3.07 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.59 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.42 (tq, 2H,  $J = 7.3, 7.1$  Hz), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

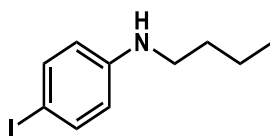
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.8 (C), 142.8 (C), 114.8 (CH), 113.9 (CH), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

*N*-Butyl-3-iodoaniline



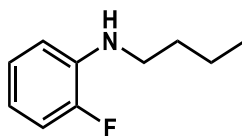
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (dd, 1H,  $J = 7.6, 0.7$  Hz), 6.94–6.92 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H,  $J = 8.3, 7.6$  Hz), 6.53 (dd, 1H,  $J = 8.3, 2.2$  Hz), 3.62 (br s, 1H), 3.06 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.59 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.42 (tq, 2H,  $J = 7.1, 7.3$  Hz), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)
- $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6 (C), 130.5 (C), 125.7 (CH), 120.9 (CH), 111.9 (CH), 95.3 (CH), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ )

*N*-Butyl-4-iodoaniline



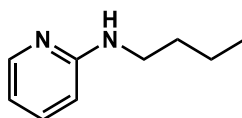
- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 6.38 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 3.63 (br s, 1H), 3.07 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.57 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.41 (tq, 2H,  $J = 7.3, 7.1$  Hz), 0.95 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz)
- $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9 (C), 137.6 (CH), 114.8 (CH), 77.3 (C), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

*N*-Butyl-2-fluoroaniline



- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02–6.92 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 6.63–6.56 (m, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.14 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 1.64 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.44 (tq, 2H,  $J = 7.3, 7.1$  Hz), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)
- $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.5 ( $^1J_{\text{C-F}} = 238$  Hz, C), 137.0 ( $^2J_{\text{C-F}} = 12$  Hz, CH), 124.5 ( $^4J_{\text{C-F}} = 4$  Hz, CH), 116.1 ( $^3J_{\text{C-F}} = 7$  Hz, CH), 114.2 ( $^2J_{\text{C-F}} = 18$  Hz, CH), 111.9 ( $^3J_{\text{C-F}} = 3$  Hz, CH), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ )

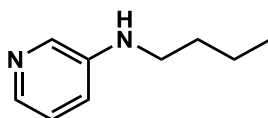
*N*-Butylpyridin-2-amine



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 7.41 (dd, 1H,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 6.55 (dd, 1H,  $J = 6.1, 6.1$  Hz), 6.37 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.45 (br s, 1H), 3.25 (dt, 2H,  $J = 6.9, 6.4$  Hz), 1.61 (tt, 2H,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.43 (tq, 2H,  $J = 7.1, 7.3$  Hz), 0.96 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.8 (C), 147.9 (CH), 137.1 (CH), 112.2 (CH), 106.1 (CH), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ )

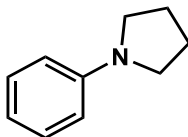
#### *N*-Butylpyridin-3-amine



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.97–7.91 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 6.88–6.82 (m, 1H), 3.64 (br s, 1H), 3.12 (dt, 2H,  $J = 6.4, 6.4$  Hz), 1.64 (tt, 2H,  $J = 6.4, 7.2$  Hz), 1.44 (tq, 2H,  $J = 7.2, 7.6$  Hz), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.4 (C), 137.8 (CH), 135.6 (CH), 123.5 (CH), 117.9 (CH), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ )

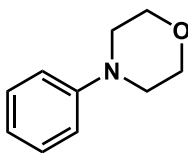
#### 1-Phenylpyrrolidine



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (dd, 2H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz), 6.65 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 6.57 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 3.32–3.23 (m, 4H), 2.10–1.84 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9 (C), 129.1 (CH), 115.3 (CH), 111.6 (CH), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ )

#### 4-Phenylmorpholine

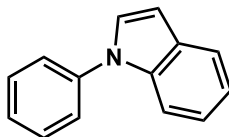


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32–7.24 (m, 2H), 6.95–6.84 (m, 3H), 3.87 (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz), 3.16 (t, 4H,  $J = 4.8$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.3 (C), 129.2 (CH), 120.1 (CH), 115.7 (CH), 66.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ )

#### 1-Phenyl-1*H*-indole

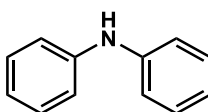




$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.56 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.54–7.50 (m, 4H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.26–7.14 (m, 2H), 6.69 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.8 (C), 135.8 (C), 129.6 (CH), 129.3 (C), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 124.3 (CH), 122.3 (CH), 121.1 (CH), 120.3 (CH), 110.5 (CH), 103.5 (CH)

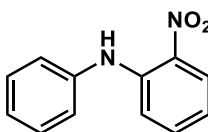
#### Diphenylamine



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (dd, 4H,  $J = 8.1, 8.1$  Hz), 7.08 (dd, 4H,  $J = 8.1, 1.0$  Hz), 6.94 (t, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 5.70 (br s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.1 (C), 129.3 (CH), 121.0 (CH), 117.8 (CH)

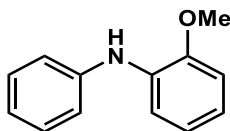
#### 2-Nitro-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50 (br s, 1H), 8.21 (dd, 1H,  $J = 8.6, 1.4$  Hz), 7.52–7.20 (m, 7H), 6.80–6.75 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0 (C), 138.6 (C), 135.6 (CH), 133.1 (C), 129.7 (CH), 126.6 (CH), 125.6 (CH), 124.3 (CH), 117.4 (CH), 116.0 (CH)

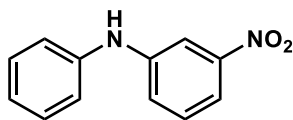
#### 2-Methoxy-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33–7.23 (m, 3H), 7.13–7.17 (m, 2H), 6.97–6.84 (m, 4H), 6.15 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.2 (C), 142.6 (C), 132.9 (C), 129.2 (CH), 121.1 (CH), 120.7 (CH), 119.8 (CH), 118.5 (CH), 114.6 (CH), 110.4 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ )

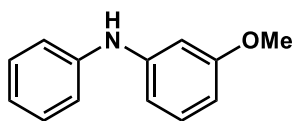
#### 3-Nitro-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.70 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.39–7.24 (m, 4H), 7.15 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.08 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 5.94 (br s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.3 (C), 145.0 (C), 140.9 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 123.1 (CH), 121.8 (CH), 120.0 (CH), 114.6 (CH), 110.2 (CH)

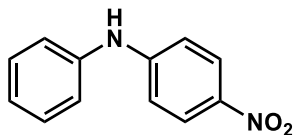
### 3-Methoxy-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 (dd, 2H,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 7.17 (dd, 1H,  $J = 5.6, 5.6$  Hz), 7.09 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 6.94 (dd, 1H,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 6.67–6.63 (m, 2H), 6.49–6.47 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6 (C), 144.5 (C), 142.7 (C), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 121.2 (CH), 118.3 (CH), 110.1 (CH), 106.1 (CH), 103.2 (CH), 55.1 ( $\text{CH}_3$ )

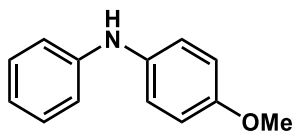
### 4-Nitro-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.40 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.25–7.15 (m, 3H), 6.95 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 6.25 (br s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.2 (C), 139.5 (C), 139.4 (C), 129.7 (CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 121.9 (CH), 113.6 (CH)

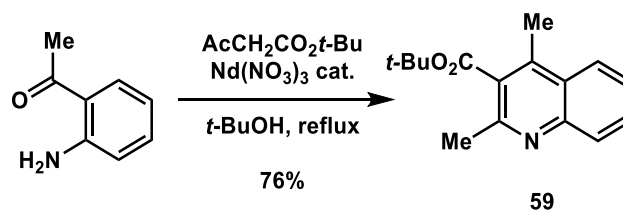
### 4-Methoxy-*N*-phenylaniline



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25–7.19 (m, 2H), 7.07 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.92–6.83 (m, 5H), 5.49 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2 (C), 145.1 (C), 135.6 (C), 129.3 (CH), 122.1 (CH), 119.5 (CH), 115.6 (CH), 114.6 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ )

*tert*-Butyl 2,4-dimethylquinoline-3-carboxylate (**59**)



To a stirred solution of 2'-aminoacetophenone (20.0 g, 148 mmol) and *t*-butyl acetoacetate (25.7 g, 162 mmol) in *tert*-butyl alcohol (200 mL) was added neodymium nitrate hexahydrate (6.50 g, 14.8 mmol) at room temperature. The mixture was warmed up to 90 °C. After stirring for 12 h at 90 °C, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through a pad of Celite. The filtrate was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 0/1 to 1/2) to afford **59** (28.9 g, 76%) as a white solid; mp 60.7 °C.

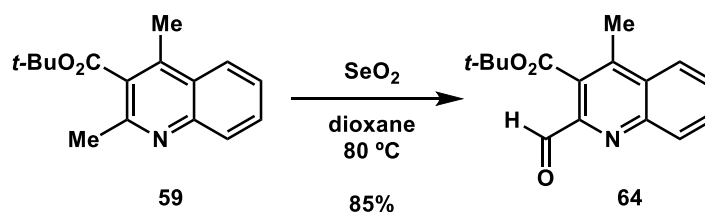
IR (film) 2975, 1716, 1589, 1367, 1292, 1241, 1153, 845, 756  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (t, 2H,  $J = 9.4$  Hz), 7.69 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 7.52 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 2.73 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (s, 9H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4 (C), 154.1 (C), 146.9 (C), 140.4 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (C), 126.1 (C), 125.9 (CH), 123.9 (CH), 82.7 (C), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ )

HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 258.1494, Found: 258.1493

*tert*-Butyl 2-formyl-4-methylquinoline-3-carboxylate (**64**)



To a stirred solution of **59** (28.9 g, 112 mmol) in 1,4-dioxane (450 mL) was added selenium dioxide (20.0 g, 180 mmol) at room temperature. The mixture was warmed up to  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring at  $80\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h, the reaction mixture was added aqueous sodium bicarbonate and aqueous sodium thiosulfate at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirring at room temperature overnight, the resulting solution was diluted with ethyl acetate and filtered through a pad of Celite. The filtrate was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/5) to afford **64** (25.9 g, 85%) as a white solid; mp  $78.9\text{ }^\circ\text{C}$ .

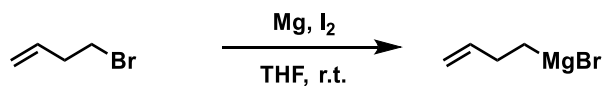
IR (film) 2978, 1720, 1703, 1564, 1365, 1296, 1242, 1151, 1130, 1082,  $743\text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.69 (s, 9H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.6 (CH), 166.8 (C), 148.3 (C), 146.7 (C), 142.6 (C), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (C), 126.8 (C), 124.2 (CH), 83.2 (C), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ )

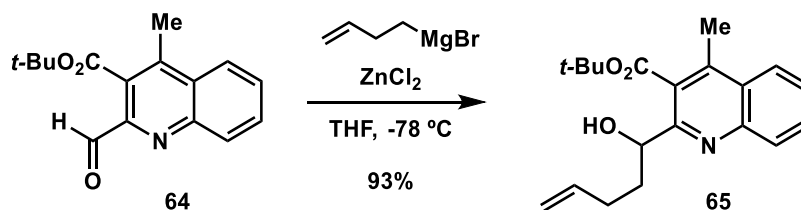
HRMS Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 272.1287, Found: 272.1282

But-3-en-1-ylmagnesium bromide



To a stirred suspension of magnesium (5.00 g, 206 mmol) in tetrahydrofuran (90.0 mL) was added catalytic amount of iodine at room temperature. After stirring for 10 min at room temperature, the reaction mixture was added 4-bromobut-1-ene (25.0 g, 185 mmol) in tetrahydrofuran (90.0 mL) at room temperature and heated to reflux for 40 min. After cooling to room temperature, crude but-3-en-1-ylmagnesium bromide was giving as a colorless tetrahydrofuran solution, which was used in the next reaction without further purification.

*tert*-Butyl 2-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)-4-methylquinoline-3-carboxylate (**65**)



To a stirred solution of zinc chloride (7.30 g, 53.6 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added crude but-3-en-1-ylmagnesium bromide (ca. 200 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was added **64** (29.0 g, 107 mmol) at -78 °C. After stirring at -78 °C for 1 h, the reaction mixture was warmed to -20 °C. After stirring for 2 h at -20 °C, aqueous ammonium chloride was added. The resulting solution was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/4) to afford **65** (32.4 g, 93%) as a white solid; mp 53.3 °C.

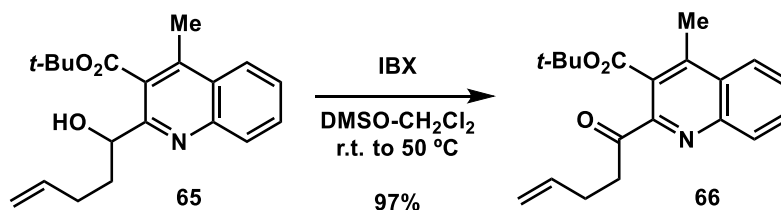
IR (film) 2976, 1724, 1716, 1568, 1500, 1365, 1294, 1240, 1155, 899, 847, 758 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06-8.02 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 10H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4 (C), 157.9 (C), 145.6 (C), 142.4 (C), 138.3 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (C), 126.4 (C), 124.1 (CH), 114.8 (CH<sub>2</sub>), 83.4 (C), 70.3 (CH), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 328.1913, Found: 328.1910

*tert*-Butyl 4-methyl-2-(pent-4-enoyl)quinoline-3-carboxylate (**66**)



To a stirred solution of **65** (32.4 g, 99.0 mmol) in dichloromethane (160 mL) and dimethyl sulfoxide (320 mL) was added 2-iodoxybenzoic acid (55.4 g, 198 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 2h, the reaction mixture was diluted ethyl acetate and filtered through a pad of Celite. The resulting reaction mixture were added aqueous sodium bicarbonate and aqueous sodium thiosulfate and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/5) to afford **66** (31.6 g, 97%) as a white solid; mp 73.3 °C.

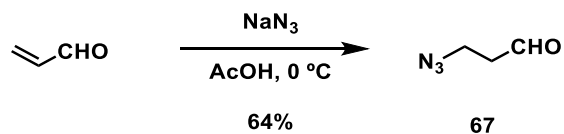
IR (film) 2976, 2362, 1718, 1703, 1396, 1365, 1305, 1244, 1157, 918, 845 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16-8.13 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.13 (dq, 1H, *J* = 17.2, 1.6 Hz), 5.02 (dq, 1H, *J* = 10.2, 1.6 Hz), 3.45 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.73 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.66 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 201.3 (C), 167.5 (C), 150.3 (C), 145.9 (C), 142.5 (C), 137.5 (CH), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (C), 127.0 (C), 124.1 (CH), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 82.7 (C), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 326.1756, Found: 326.1753

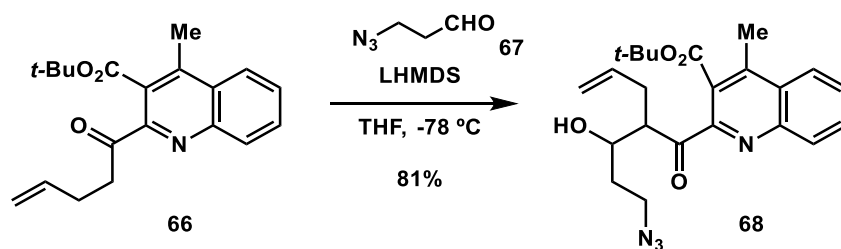
### 3-Azidopropanal (**67**)



To a stirred solution of acrolein (7.40 mL, 100 mmol) in acetic acid (15.0 mL) was added sodium azide (10.0 g, 154 mmol) in water (40.0 mL) at 5 °C. After stirring for 1 h at 5 °C, the reaction mixture was basified by aqueous sodium carbonate at 5 °C. The resulting solution was extracted two times with diethyl ether. The combined organic phase was washed with aqueous sodium carbonate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure under 10 °C. Crude **67** (16.0 g, 64%) was obtained as a 40% diethyl ether solution, which was used in the next reaction without further purification.

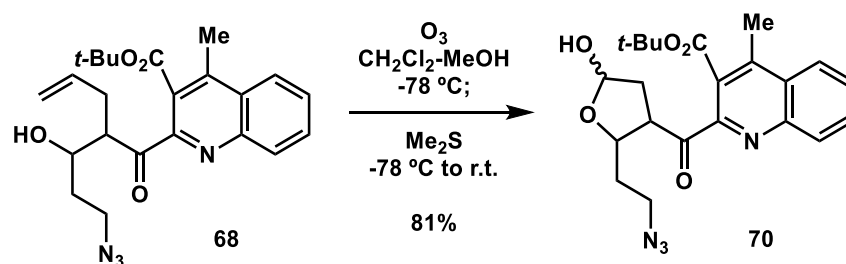


*tert*-Butyl 2-(2-(3-azido-1-hydroxypropyl)pent-4-enoyl)-4-methylquinoline-3-carboxylate (**68**)



To a stirred solution of **66** (6.20 g, 19.1 mmol) in tetrahydrofuran (90.0 mL) was added 1.6 M lithium hexamethyldisilazide (18.0 mL, 28.7 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was added **67** (8.50 mL, 28.7 mmol) in diethyl ether. After stirring for 2 h at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with aqueous ammonium chloride at  $-78^\circ\text{C}$ . After warming to room temperature, the reaction mixture was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane) to afford **68** (6.70 g, 81%) as a pale orange oil.

*tert*-Butyl 2-(2-(2-azidoethyl)-5-hydroxytetrahydrofuran-3-carbonyl)-4-methylquinoline-3-carboxylate (**70**)



To a stirred solution of **68** (44.3 g, 104 mmol) in dichloromethane (1440 mL) was added methanol (700 mL) at room temperature. After cooling to  $-78^\circ\text{C}$ , ozone was bubbled through the mixture for 2.5 h. Argon was passed through the mixture until blue color was discharged. To the stirred mixture was added dimethyl sulfide (410 mL, 5.53 mol) at  $-78^\circ\text{C}$ . After stirring 12 h, the reaction mixture was warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 0/1 to 1/2) to afford crude **70** (36.0 g, 81%) as an oil.

mixture of four isomers

IR (film) 2977, 2094, 1720, 1699, 1564, 1454, 1367, 1244, 1153,  $758\text{ cm}^{-1}$

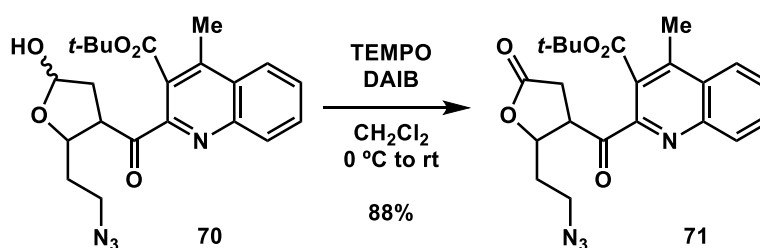
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20-8.14 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 5.76-5.50 (m, 1H), 5.24-4.40 (m, 2H), 3.56-3.23 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 3H), 2.67-1.92 (m, 3H), 1.67-1.63 (m, 9H), 1.63-1.39 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.5 (C), 203.6 (C), 200.1 (C), 199.6 (C), 167.2 (C), 167.2 (C), 167.1 (C), 167.0 (C), 149.7 (C), 149.1 (C), 148.6 (C), 148.6 (C), 145.9 (C), 145.8 (C), 145.8 (C), 145.7 (C), 143.3 (C), 143.3 (C), 142.9 (C), 142.8 (C), 131.1 (CH), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (C), 128.7 (C), 128.6 (C), 128.5 (C), 127.7 (C), 127.4 (C), 127.4 (C), 127.3 (C), 124.2 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 124.1 (CH), 99.2 (CH), 99.0 (CH), 98.7 (CH), 98.0 (CH), 83.2 (C), 83.2 (C), 82.9 (C), 82.8 (C), 80.0 (CH), 80.0 (CH), 79.2 (CH), 49.3 (CH), 49.1 (CH), 48.9 (CH), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 (CH), 45.9 (CH), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 427.1982, Found: 427.1978

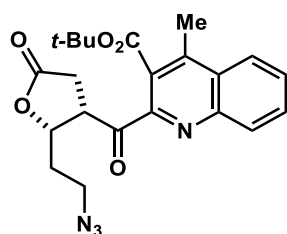
*tert*-Butyl  
carboxylate (**71**)

2-(2-(2-azidoethyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-carbonyl)-4-methylquinoline-3-



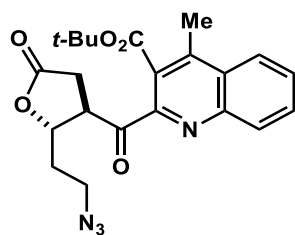
To a stirred solution of **70** (36.0 g, 84.4 mmol) in dichloromethane (720 mL) were added 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (660 mg, 4.22 mmol) and diacetoxyiodobenzene (40.7 g, 126 mmol) at room temperature. After stirring for 9 h at room temperature, the reaction mixture was added additional 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (660 mg, 4.22 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction mixture was added additional diacetoxyiodobenzene (20.0 g, 62.1 mmol) at room temperature. After stirring for 12 h, the reaction mixture was quenched with aqueous sodium thiosulfate and aqueous sodium bicarbonate at 0 °C. The resulting solution was extracted three times with chloroform. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 0/1 to 1/4) to afford crude **71** (31.6 g, 88%) as an oil.

less polar isomer



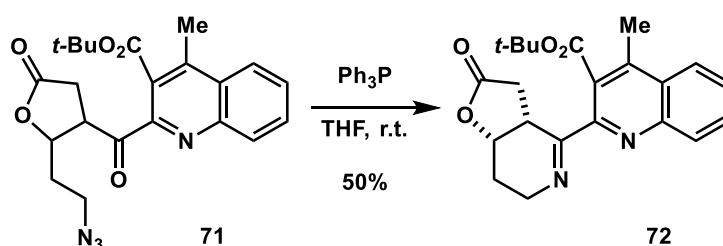
|  |  |
|--|--|
| IR (film)                                | 2978, 2931, 2096, 1781, 1722, 1702, 1564, 1367, 1246, 1153, 843, 756 cm <sup>-1</sup>  |
| <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ 8.20-8.17 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 5.34 (ddd, 1H, <i>J</i> = 11.2, 8.6, 2.7 Hz), 5.20 (q, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.0, 8.8 Hz), 2.75 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 18.0, 8.8 Hz), 1.76-1.48 (m, 2H), 1.66 (s, 9H). |
| <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ 196.9 (C), 175.2 (C), 166.9 (C), 147.9 (C), 146.0 (C), 143.4 (C), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (C), 127.5 (C), 124.2 (CH), 83.3 (C), 77.7 (CH), 47.7 (CH <sub>2</sub> ), 45.5 (CH), 31.1 (CH <sub>2</sub> ), 29.8 (CH <sub>2</sub> ), 28.1 (CH <sub>3</sub> ), 15.1 (CH <sub>3</sub> )          |
| HRMS                                     | Calcd for C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 425.1825, Found: 425.1820   |

more polar isomer



|  |  |
|--|--|
| IR (film)                                | 2978, 2933, 2096, 1780, 1722, 1703, 1564, 1367, 1246, 1155, 843, 758 cm <sup>-1</sup>  |
| <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ 8.17-8.10 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 4.87 (ddd, 1H, <i>J</i> = 9.5, 5.7, 3.3 Hz), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.08 (dd, 2H, <i>J</i> = 18.1, 8.0 Hz), 2.98 (dd, 2H, <i>J</i> = 18.1, 9.7 Hz), 2.76 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.66 (s, 9H).        |
| <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ 197.4 (C), 174.8 (C), 166.9 (C), 148.1 (C), 145.8 (C), 143.4 (C), 130.9 (CH), 130.8 (CH), 129.7 (CH), 128.8 (C), 127.7 (C), 124.3 (CH), 83.3 (C), 78.7 (CH), 47.6 (CH <sub>2</sub> ), 47.1 (CH), 34.8 (CH <sub>2</sub> ), 31.6 (CH <sub>2</sub> ), 28.0 (CH <sub>3</sub> ), 15.0 (CH <sub>3</sub> ). |
| HRMS                                     | Calcd for C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 425.1825, Found: 425.1820   |

*tert*-Butyl 4-methyl-2-(2-oxo-2,3,3a,6,7,7a-hexahydrofuro[3,2-*c*]pyridin-4-yl)quinoline-3-carboxylate (**72**)



To a stirred solution of **71** (20.6 g, 48.5 mmol) in tetrahydrofuran (500 mL) was added triphenylphosphine (38.3 g, 146 mmol) at room temperature and heated to 60 °C. After stirring for 3.5 h at 60 °C, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/5 to 1/2) to afford crude **72** (9.00 g, 50%) as a white solid; mp 133.4 °C.

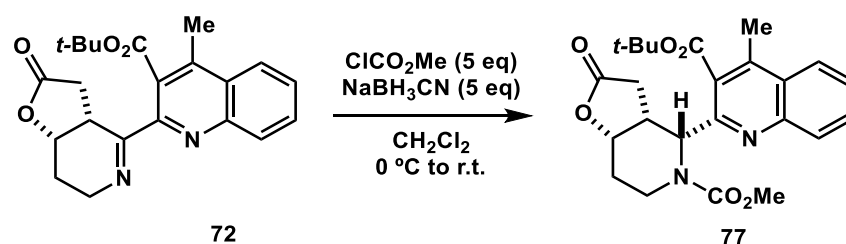
IR (film) 2970, 1763, 1716, 1651, 1365, 1234, 1153, 1018, 754 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07-8.01 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.14 (dd, 1H, *J* = 18.4, 10.6 Hz), 2.72 (s, 3H), 2.59 (dd, 1H, *J* = 18.4, 6.2 Hz), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.61 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 175.8 (C), 167.7 (C), 166.4 (C), 151.8 (C), 145.8 (C), 142.3 (C), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (C), 127.4 (C), 124.0 (CH), 82.2 (C), 75.8 (CH), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 15.0 (CH<sub>3</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 381.1814, Found: 381.1811

Methyl 4-(3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methylquinolin-2-yl)-2-oxohexahydrofuro[3,2-*c*]pyridine-5(4*H*)-carboxylate (**77**)



To a stirred solution of **72** (18.6 g, 48.9 mmol) in dichloromethane (370 mL) were added methyl chloroformate (18.8 mL, 245 mmol) and sodium cyanoborohydride (26.0 g, 245 mmol) at 0 °C. After stirring for 6.3 h at 0 °C, the mixture was warmed up to room temperature. The reaction was quenched by aqueous sodium bicarbonate. The resulting solution was extracted once with chloroform and two times with ethyl acetate. The combined organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 0/1 to 1/1) to afford **77** (15.9 g, 74%) as a white solid; mp 156.9 °C.

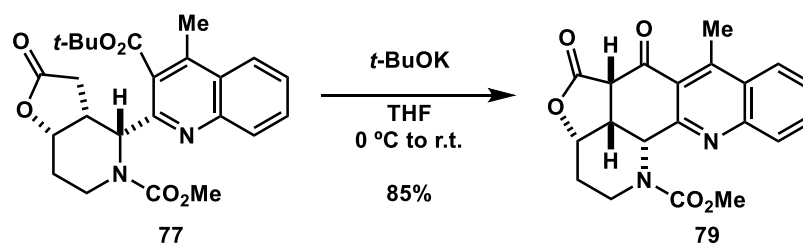
IR (film) 2978, 1774, 1701, 1570, 1442, 1369, 1242, 1153, 752 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 4.82 (dd, 1H, *J* = 12.7, 6.8 Hz), 4.12 (ddd, 1H, *J* = 13.4, 7.3, 4.4 Hz), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, *J* = 18.2, 8.9 Hz), 2.69 (s, 3H), 2.47 (dd, 1H, *J* = 18.2, 7.2 Hz), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.65 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 176.7 (C), 167.9 (C), 156.2 (C), 154.2 (C), 146.3 (C), 141.4 (C), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 127.7 (C), 127.0 (CH), 126.2 (C), 123.8 (CH), 83.1 (C), 77.2 (CH), 55.9 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 441.2026, Found: 441.2027

Methyl 7-methyl-5,6-dioxo-2,3,3a,3a1,5,5a,6,12b-octahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**79**)



To a stirred solution of **77** (5.60 g, 12.7 mmol) in tetrahydrofuran (170 mL) was added *t*-BuOK (1.57g, 14.0 mmol) at 0 °C. After stirring for 5 min at 0 °C, the mixture was warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride. The solution was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (neutral, ethyl acetate/hexane = 1/1 to 1/0) to afford **79** (3.95 g, 85%) as a white solid. **79** was obtained as a 1:1 mixture of two isomers; mp 223.0 °C.

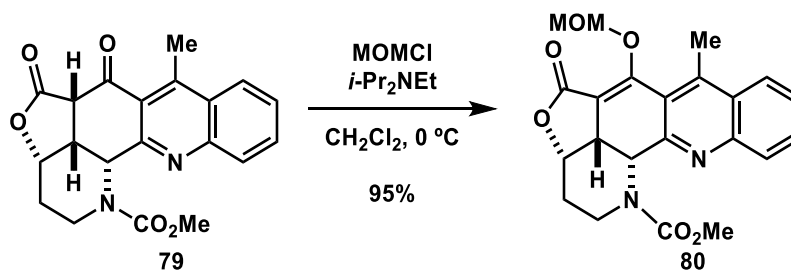
IR (film) 1761, 1691, 1576, 1448, 1271, 1254, 1165, 1115, 1053, 955, 930, 760 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 5.64 (d, 0.5H, *J* = 9.0 Hz), 5.45 (d, 0.5H, *J* = 9.0 Hz), 4.84 (dd, 1H, *J* = 11.1, 5.0 Hz), 4.13 (s, 0.5H), 4.10 (s, 0.5H), 4.08-4.01 (m, 0.5H), 3.98-3.89 (m, 0.5 H), 3.87 (br s, 1.5H), 3.66 (br s, 1.5H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.89 (s, 3 H), 2.15-1.98 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 191.3 (C), 191.0 (C), 171.6 (C), 157.4 (C), 154.4 (C), 148.6 (C), 147.7 (C), 131.5 (CH), 131.3 (CH), 130.4 (CH), 127.3 (C), 127.2 (C), 127.1 (CH), 125.5 (C), 125.3 (CH), 76.4 (CH), 56.8 (CH), 56.6 (CH), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 50.6 (CH), 50.2 (CH), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH), 34.8 (CH), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 367.1294, Found: 367.1299

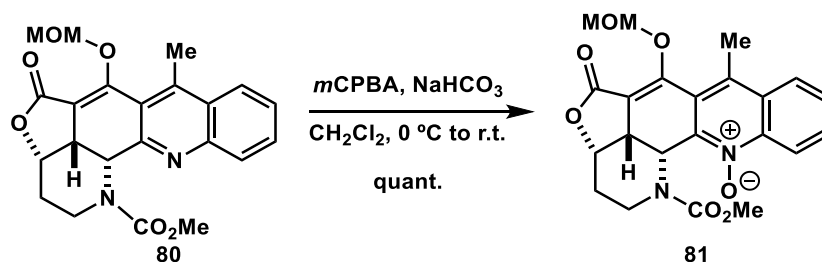
Methyl 6-(methoxymethoxy)-7-methyl-5-oxo-2,3,3a,3a1,5,12b-hexahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**80**)



To a stirred solution of **79** (8.00 g, 21.8 mmol) in dichloromethane (200 mL) were added *N,N*-diisopropylethylamine (6.00 mL, 34.4 mmol) and chloromethyl methyl ether (2.30 mL, 28.4 mmol) at 0 °C. After stirring for 3 h at 0 °C, the reaction was quenched with aqueous sodium bicarbonate. The resulting solution was extracted three times with chloroform. The combined organic phase was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/methanol = 1/0 to 10/1) to afford **80** (8.50 g, 95%) as a white solid; mp 169.6 °C.

|  |  |
|--|--|
| IR (film)                                | 1736, 1709, 1641, 1448, 1323, 1215, 1153, 1122, 1053, 906, 773, 762 cm <sup>-1</sup>   |
| <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> )  | δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, <i>J</i> = 5.8 Hz), 5.17 (d, 1H, <i>J</i> = 5.8 Hz), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.77 (d, 1H, <i>J</i> = 3.4 Hz), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H).                                     |
| <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> ) | δ 167.0 (C), 159.4 (C), 157.5 (C), 156.1 (C), 146.5 (C), 142.7 (C), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (C), 127.3 (CH), 124.5 (CH), 123.3 (C), 107.9 (C), 98.8 (CH <sub>2</sub> ), 72.4 (CH), 57.6 (CH <sub>3</sub> ), 56.4 (CH), 52.4 (CH <sub>3</sub> ), 41.1 (CH), 39.7 (CH <sub>2</sub> ), 28.2 (CH <sub>2</sub> ), 15.9 (CH <sub>3</sub> ) |
| HRMS                                     | Calcd for C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ([M+H] <sup>+</sup> ): 411.1556, Found: 411.1556   |



1-(Methoxycarbonyl)-6-(methoxymethoxy)-7-methyl-5-oxo-2,3,3a,3a1,5,12b-hexahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*][1,10]phenanthroline 12-oxide (**81**)

To a stirred solution of **80** (1.10 g, 2.68 mmol) in dichloromethane (20.0 mL) were added *m*-chloroperbenzoic acid (1.40 g, 5.27 mmol) and sodium bicarbonate (0.680 g, 8.09 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with chloroform and filtered through a pad of aluminium oxide. The reaction was quenched with aqueous sodium thiosulfate. The resulting solution was extracted three times with chloroform. The combined organic phase was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by aluminium oxide column chromatography (chloroform) to afford **81** (1.14 g, quant.) as an oil.

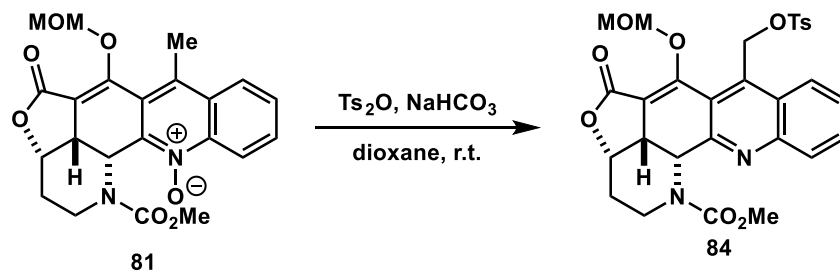
IR (film) 1741, 1697, 1652, 1446, 1348, 1194, 1147, 1049, 908, 727 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.1 Hz), 8.10 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 5.78 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 5.33 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 5.19 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.60 (dd, 1H, *J* = 9.4, 3.9 Hz), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.46 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6 (C), 157.4 (C), 155.1 (C), 143.7 (C), 140.7 (C), 132.5 (C), 131.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (C), 125.2 (CH), 124.5 (C), 120.8 (CH), 108.6 (C), 99.1 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (CH), 57.6 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 46.6 (CH), 40.6 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>)

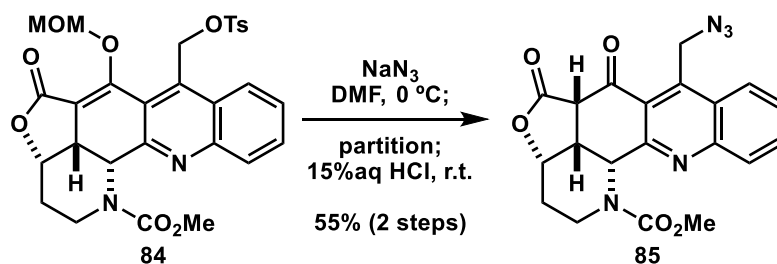
HRMS Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 427.1505, Found: 427.1509

Methyl 6-(methoxymethoxy)-5-oxo-7-((tosyloxy)methyl)-2,3,3a,3a1,5,12b-hexahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**84**)



To a stirred solution of **81** (1.70 g, 3.99 mmol) in 1,4-dioxane (20.0 mL) were added sodium bicarbonate (6.70 g, 79.8 mmol) and *p*-toluenesulfonyl anhydride (2.00 g, 6.13 mmol) at 0 °C. After stirring for 2 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with ice and brine. The resulting solution was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/ethanol = 10/1 to 5/1) to afford crude **84** (2.10 g) as a brown oil, which was used in the next reaction without further purification.

Methyl 7-(azidomethyl)-5,6-dioxo-2,3,3a,3a1,5,5a,6,12b-octahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**85**)



To a stirred solution of crude **84** (2.10 g) in *N,N*-dimethylformamide (100 mL) was added sodium azide (2.50 g, 38.5 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was quenched with aqueous ammonium chloride. The resulting solution was extracted three times with ethyl acetate. To the stirred combined organic phases was added 15% hydrochloric acid at room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was extracted two times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexane = 1/4 to 1/0) to afford **85** (0.900 g, 55% in 2 steps) as an oil.

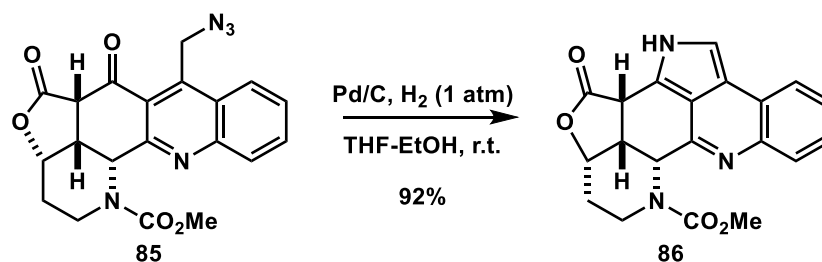
IR (film) 2950, 2103, 1770, 1685, 1576, 1444, 1362, 1167, 1114, 975, 764 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 5.76-5.67 (m, 0.5H), 5.57-5.49 (m, 0.5H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H, *J* = 10.7, 4.7 Hz), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.20 (s, 0.5H), 4.17 (s, 0.5H), 4.16-4.06 (m, 0.5H), 4.03-3.95 (m, 0.5H), 3.88 (s, 1.5H), 3.69 (s, 1.5H), 3.64 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 9.5, 6.4 Hz), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.19-2.00 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 190.7 (C), 171.3 (C), 157.3 (C), 154.5 (C), 149.5 (C), 142.3 (C), 132.2 (CH), 130.6 (CH), 128.3 (CH), 125.9 (C), 125.9 (C), 125.3 (CH), 76.5 (CH), 56.4 (CH), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 50.5 (CH), 45.6 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH), 26.6 (CH<sub>2</sub>)

HRMS Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> ([M+H]<sup>+</sup>): 408.1308, Found: 408.1306

Methyl 5-oxo-2,3,3a,3a1,5,5a,6,12b-octahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**86**)



To a stirred solution of **85** (900 mg, 2.20 mmol) in tetrahydrofuran (50.0 mL) and ethanol (5.00 mL) was added 5% palladium on carbon (M-type, wet, Kawaken, 940 mg, 0.440 mmol) at room temperature and then hydrogen gas was purged. After stirring for 3.5 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with chloroform and ethanol (10/1) and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (ethyl acetate) to afford **86** (740 mg, 92%) as an oil.

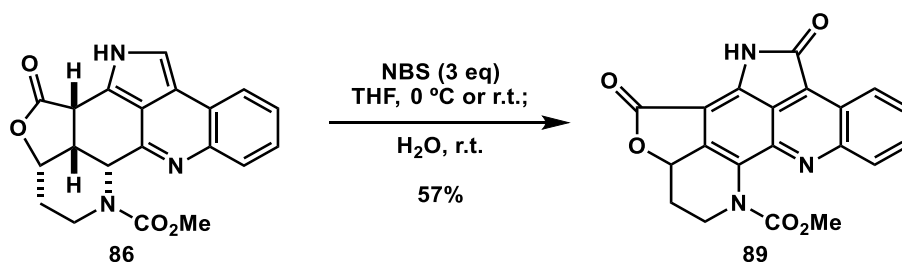
IR (film) 2952, 1765, 1685, 1628, 1518, 1444, 1396, 1358, 1186, 1036, 744  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.19 (br s, 0.5H), 10.14 (br s, 0.5H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 5.95 (d, 0.5H,  $J = 8.5$  Hz), 5.78 (d, 0.5H,  $J = 8.5$  Hz), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.40 (d, 0.5H,  $J = 10.1$  Hz), 4.33 (d, 0.5H,  $J = 10.1$  Hz), 4.05 (d, 0.5H,  $J = 9.7$  Hz), 4.00 (d, 0.5H,  $J = 9.7$  Hz), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0 (C), 157.7 (C), 153.5 (C), 144.3 (C), 130.1 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 123.2 (CH), 122.6 (C), 119.1 (C), 117.9 (C), 115.5 (C), 110.8 (CH), 78.1 (CH), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 50.2 (CH), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 (CH), 38.1 (CH), 25.9 ( $\text{CH}_2$ )

HRMS Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 364.1297, Found: 364.1296

Methyl 5,7-dioxo-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1*H*-benzo[*b*]furo[4,3,2-*gh*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-1-carboxylate (**89**)



To a stirred solution of **86** (10.6 mg, 29.2  $\mu\text{mol}$ ) in tetrahydrofuran (0.500 mL) was added *N*-bromosuccinimide (14.8 mg, 83.2  $\mu\text{mol}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at 0  $^\circ\text{C}$ , water (0.100 mL) was added. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with aqueous sodium bicarbonate and aqueous sodium thiosulfate. The solution was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (ethyl acetate/hexane = 1/1) to afford **89** (6.30 mg, 57%) as a red solid; mp 263  $^\circ\text{C}$  (decomp.).

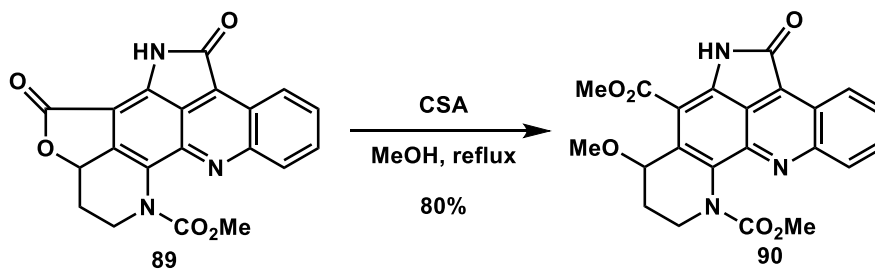
IR (film) 3217, 1765, 1714, 1689, 1653, 1450, 1346, 1267, 1076, 999, 775  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.13 (br s, 1H), 8.72 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.34 (d, 1H,  $J$  = 8.8 Hz), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 5.70 (dd, 1H,  $J$  = 11.1, 5.1 Hz), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.0 (C), 166.8 (C), 155.5 (C), 151.2 (C), 142.3 (C), 140.1 (C), 136.5 (C), 132.0 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (C), 130.1 (CH), 123.6 (C), 123.2 (CH), 122.6 (C), 121.5 (C), 102.7 (C), 75.2 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>)

HRMS Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 376.0928, Found: 376.0930

Dimethyl 8-methoxy-5-oxo-5,6,9,10-tetrahydrobenzo[*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-7,11(8*H*)-dicarboxylate (**90**)



To a stirred solution of **89** (3.10 mg, 8.26  $\mu\text{mol}$ ) in methanol (500  $\mu\text{L}$ ) was added (+)-10-camphorsulfonic acid (3.80 mg, 16.4  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. The reaction mixture was heated at 60  $^{\circ}\text{C}$ . After heating for 7 h at 60  $^{\circ}\text{C}$ , the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (methanol/chloroform = 0/1 to 1/20) to afford **90** (2.80 mg, 80%) as a red solid; mp 95.0  $^{\circ}\text{C}$ .

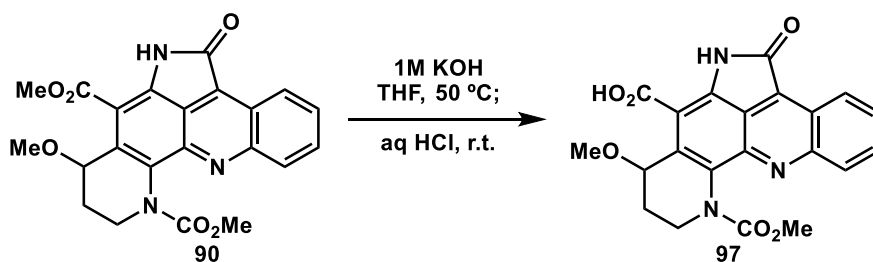
IR (film) 1689, 1630, 1456, 1435, 1342, 1273, 1201, 1184, 1101, 1072, 748  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.64 (br s, 1H), 8.38 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 5.49-5.34 (m, 1H), 4.58-4.29 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.8 (C), 165.4 (C), 156.7 (C), 152.2 (C), 142.4 (C), 138.6 (C), 132.6 (C), 131.3 (CH), 131.3 (CH), 129.9 (CH), 128.7 (C), 123.9 (CH), 123 (C), 121 (C), 108.6 (C), 70.5 (CH), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ )

HRMS Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 422.1347, Found: 422.1350

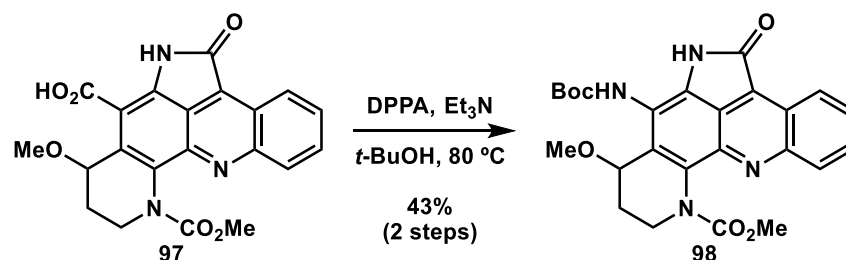
8-Methoxy-11-(methoxycarbonyl)-5-oxo-5,6,8,9,10,11-hexahydrobenzo[*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-7-carboxylic acid (**97**)



To a stirred solution of **90** (78.0 mg, 185  $\mu$ mol) in tetrahydrofuran (10.0 mL) was added 1 M aqueous potassium hydroxide (1.90 mL, 1.90 mmol) at room temperature. The reaction mixture was heated to 90 °C. After stirring at 90 °C for 1 h, the reaction mixture was then diluted with ethyl acetate and acidified with hydrochloric acid. After separation of the phases, the aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue containing **97** was used in the next step without further purification.

Methyl

7-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-8-methoxy-5-oxo-5,6,9,10-tetrahydrobenzo[*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-11(8*H*)-carboxylate (**98**)



To a stirred solution of the crude mixture of **97** in *tert*-butyl alcohol (5.00 mL) were added diphenylphosphoryl azide (153 mg, 0.555  $\mu\text{mol}$ ) and triethylamine (94.0 mg, 0.929  $\mu\text{mol}$ ) at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was heated at 80  $^{\circ}\text{C}$  for 2 h. The reaction was quenched with aqueous sodium bicarbonate. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (methanol/chloroform = 0/1 to 1/20) to afford **98** (38.0 mg, 43% in two steps) as a pale orange solid; mp 115  $^{\circ}\text{C}$ .

IR (film) 3365, 2985, 2933, 1689, 1516, 1458, 1436, 1367, 1142, 1082, 748  $\text{cm}^{-1}$

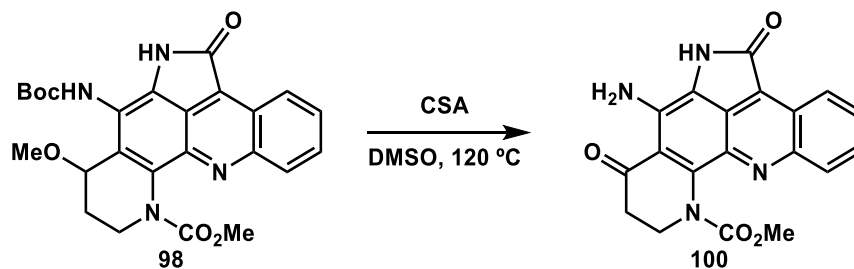
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (br s, 1H), 8.92-8.88 (m, 1H), 8.37-8.33 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 4.70-4.52 (m, 1H), 4.51-4.17 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0 (C), 156.6 (C), 153.2 (C), 149.8 (C), 139.9 (C), 134.3 (C), 131.0 (CH), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 127.2 (C), 123.9 (CH), 123.6 (C), 122.2 (C), 117.2 (C), 82.1 (C), 72.0 (CH), 54.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ )

HRMS Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 479.1925, Found: 479.1926



Methyl 7-amino-5,8-dioxo-5,6,9,10-tetrahydrobenzo[*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline-11(8*H*)-carboxylate (**100**)

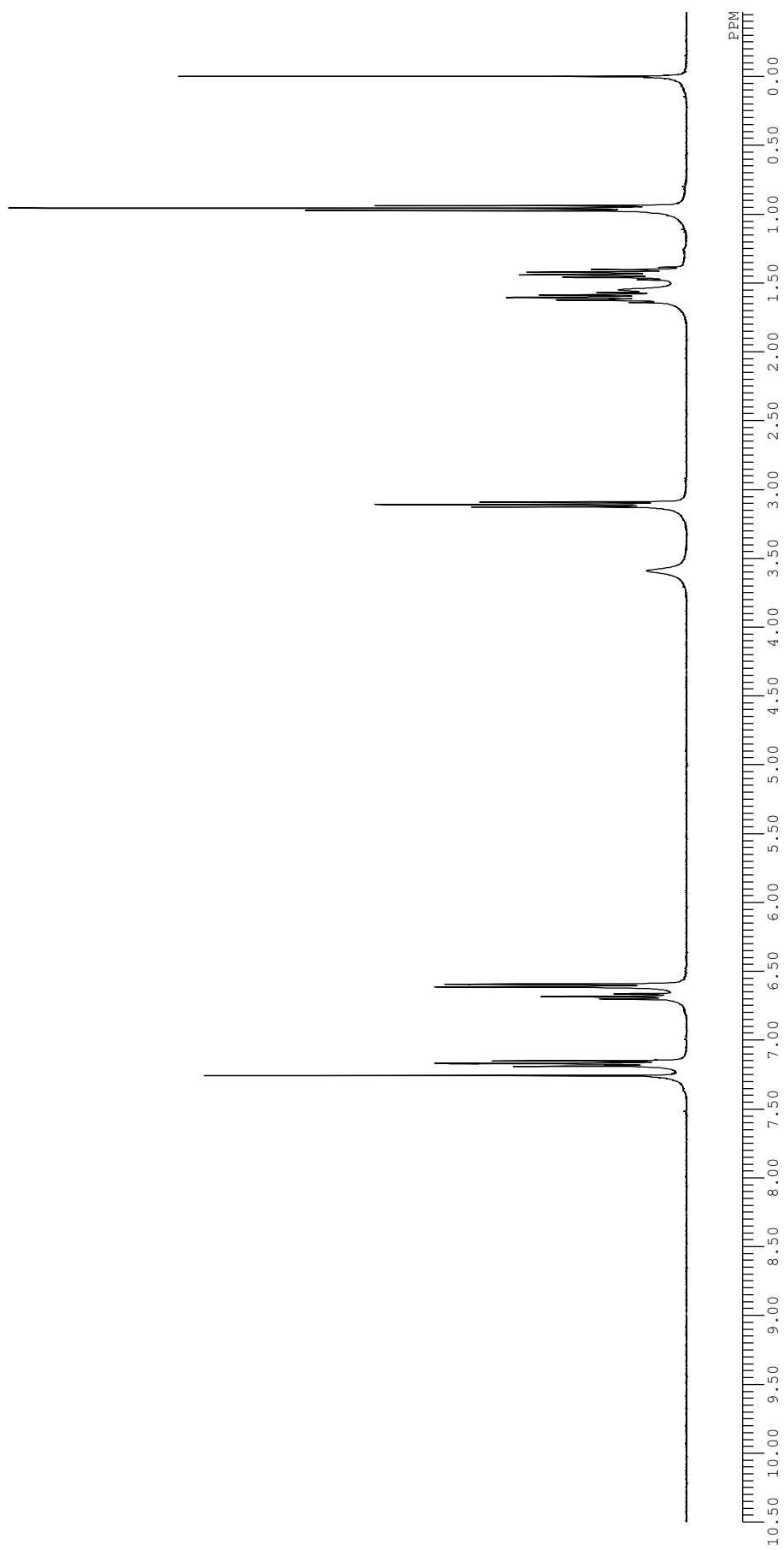
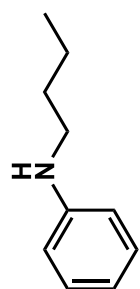


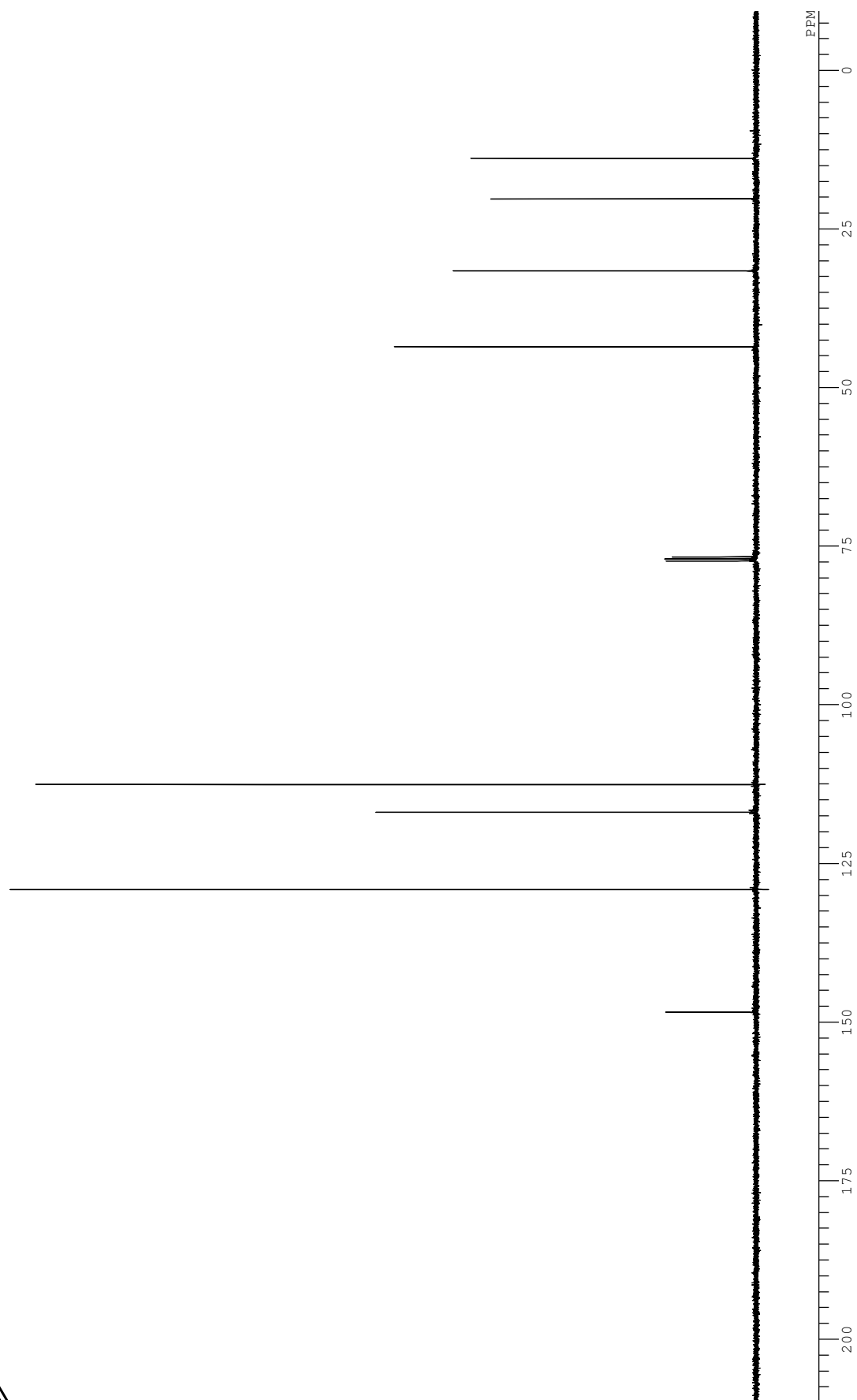
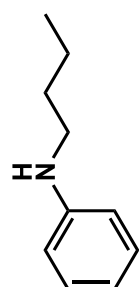
To a stirred solution of **98** (5.00 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) in dimethyl sulfoxide (500  $\mu\text{L}$ ) was added catalytic amount of 10-camphorsulfonic acid at room temperature. The reaction mixture was heated to 130  $^\circ\text{C}$  for 4 h. The reaction mixture was diluted with water. The resulting solution was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative column chromatography (ethanol/chloroform = 0/1 to 1/10) to afford **100** as a blue oil.

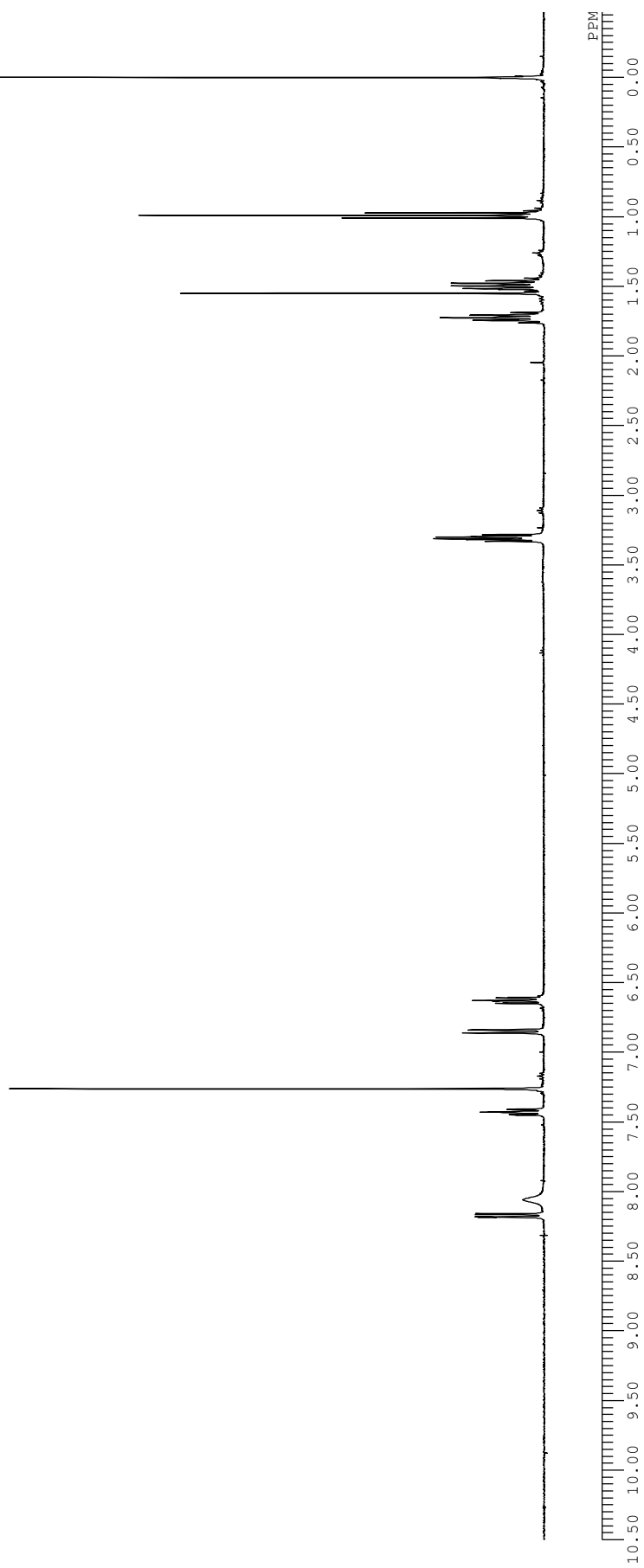
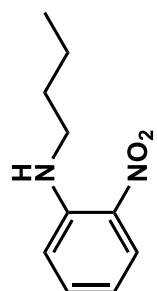
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.4 (br s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 6.94 (br s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H).

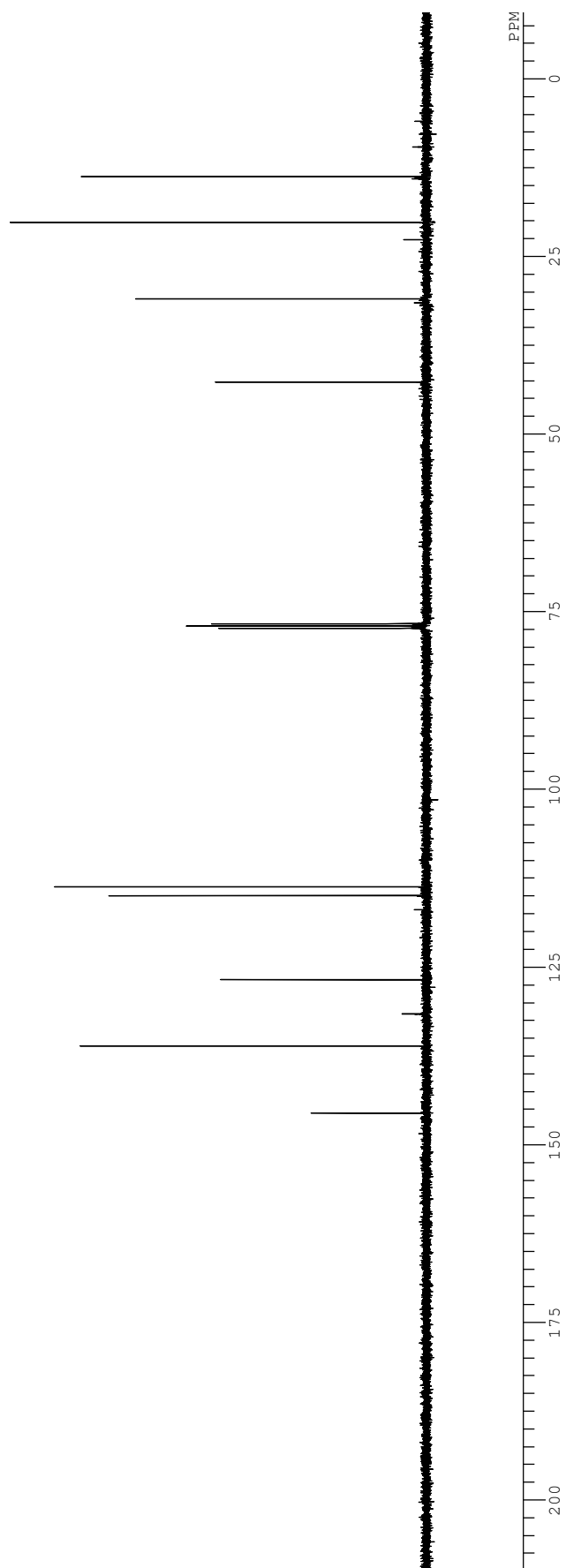
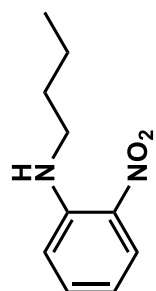
LRMS Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 363, Found: 363

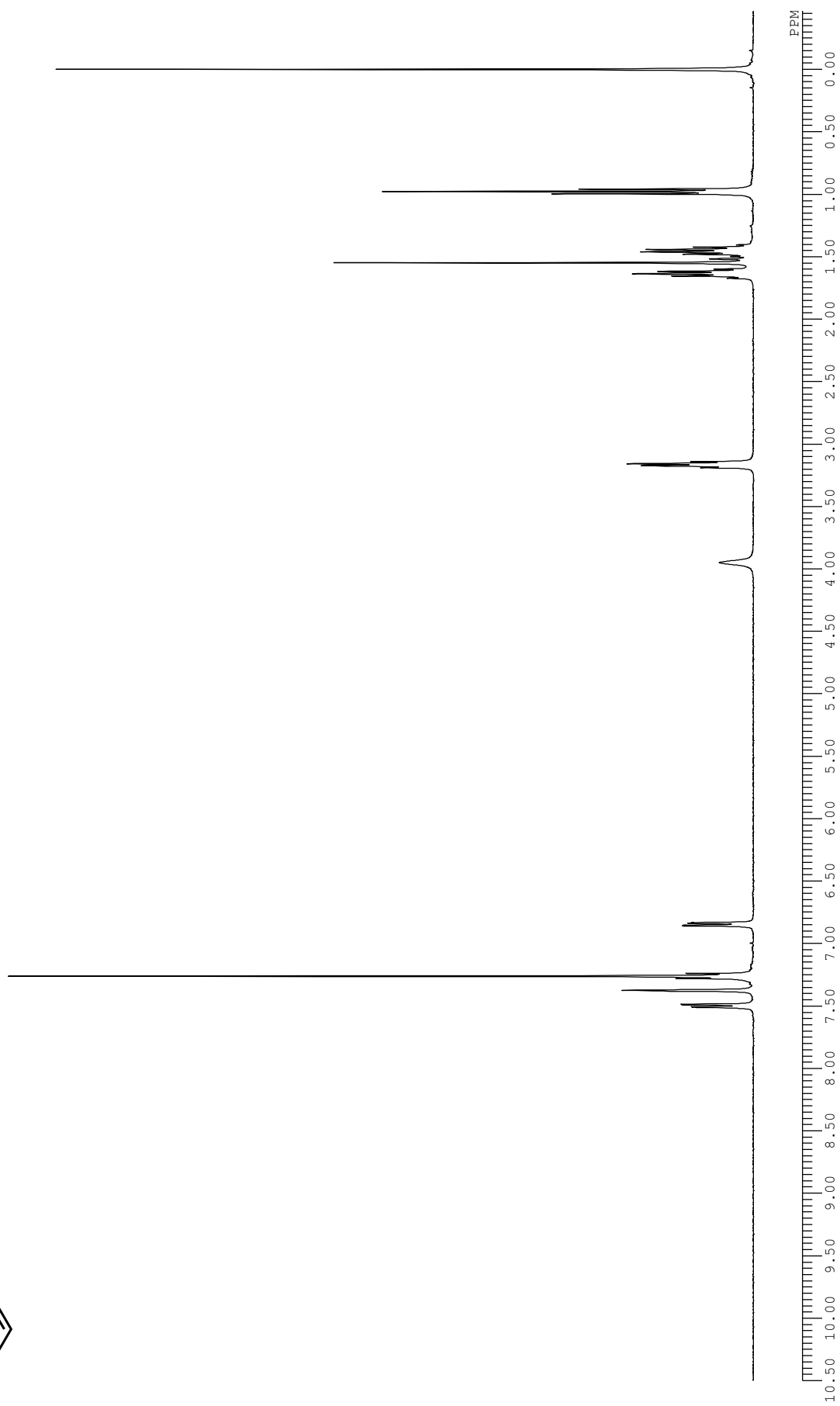
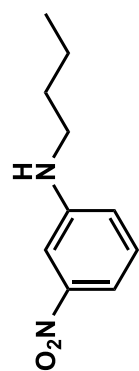
## **SPECTRAL DATA**

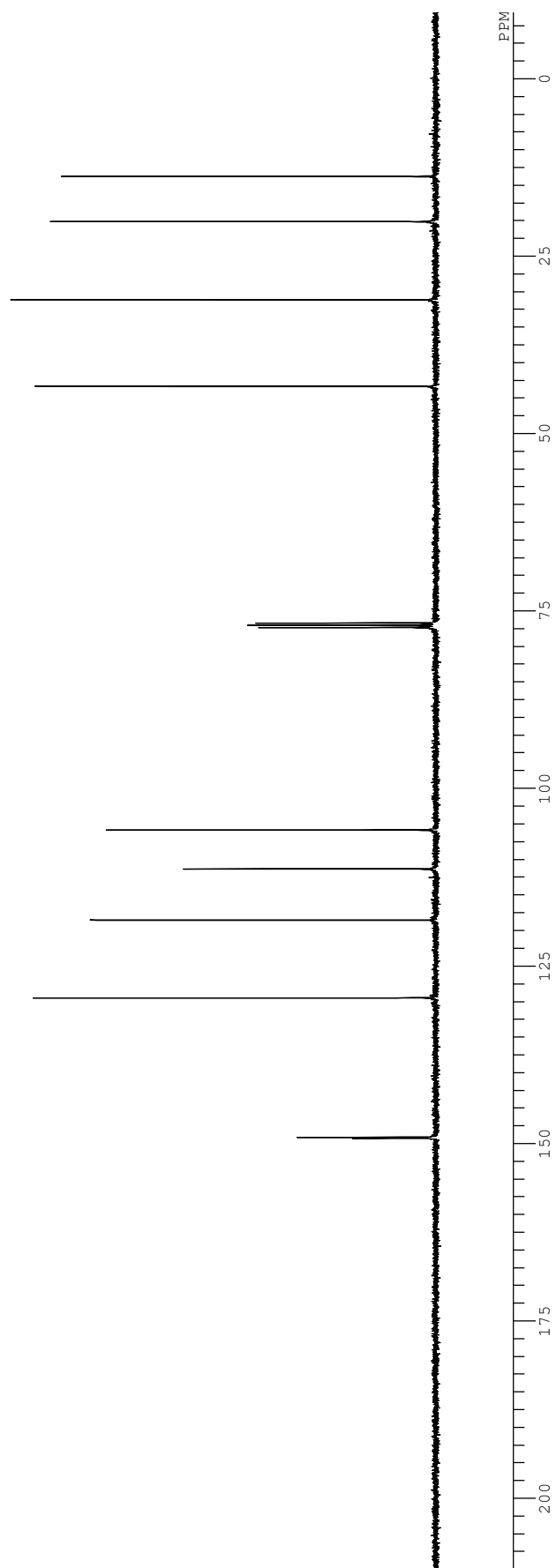
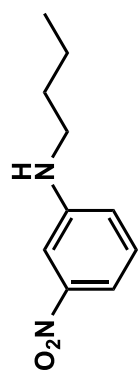




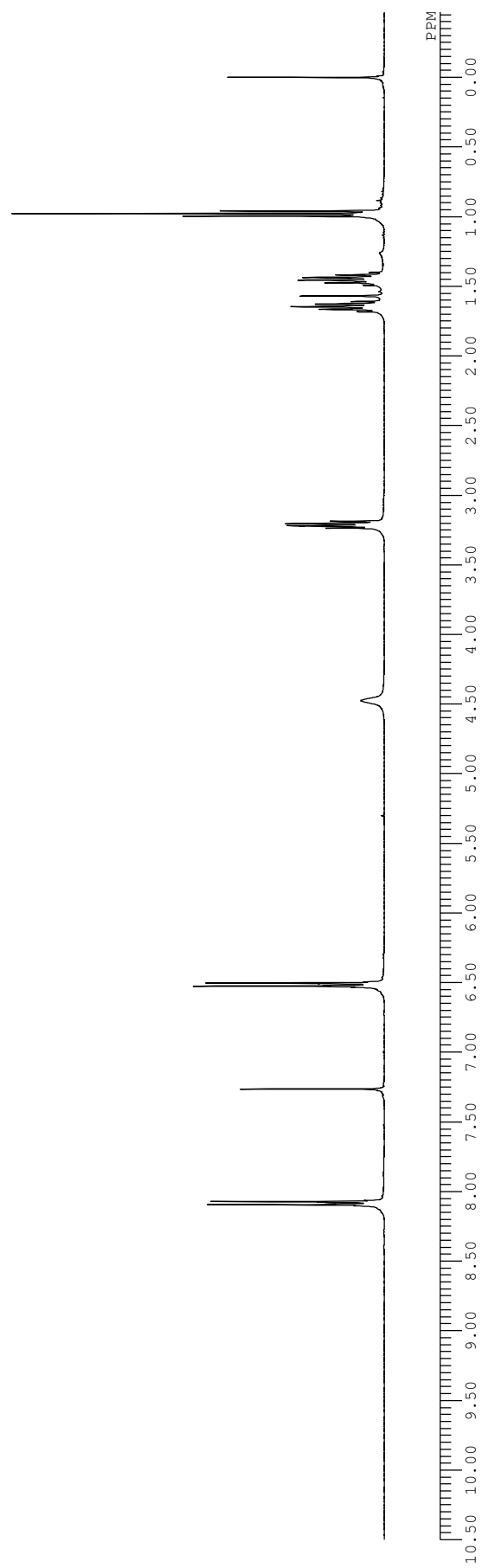
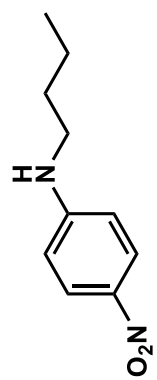


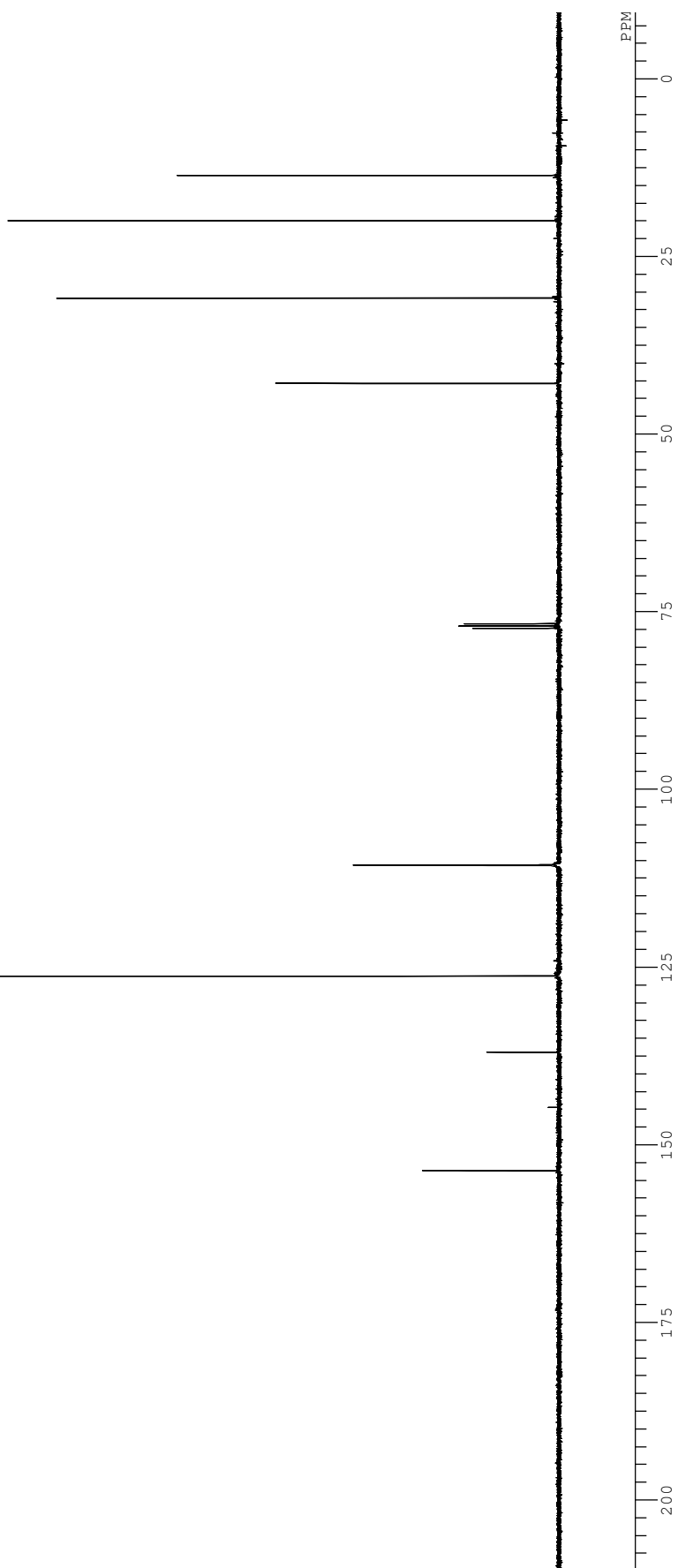
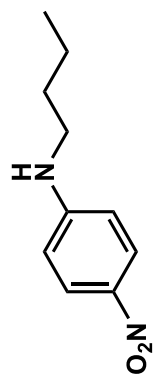


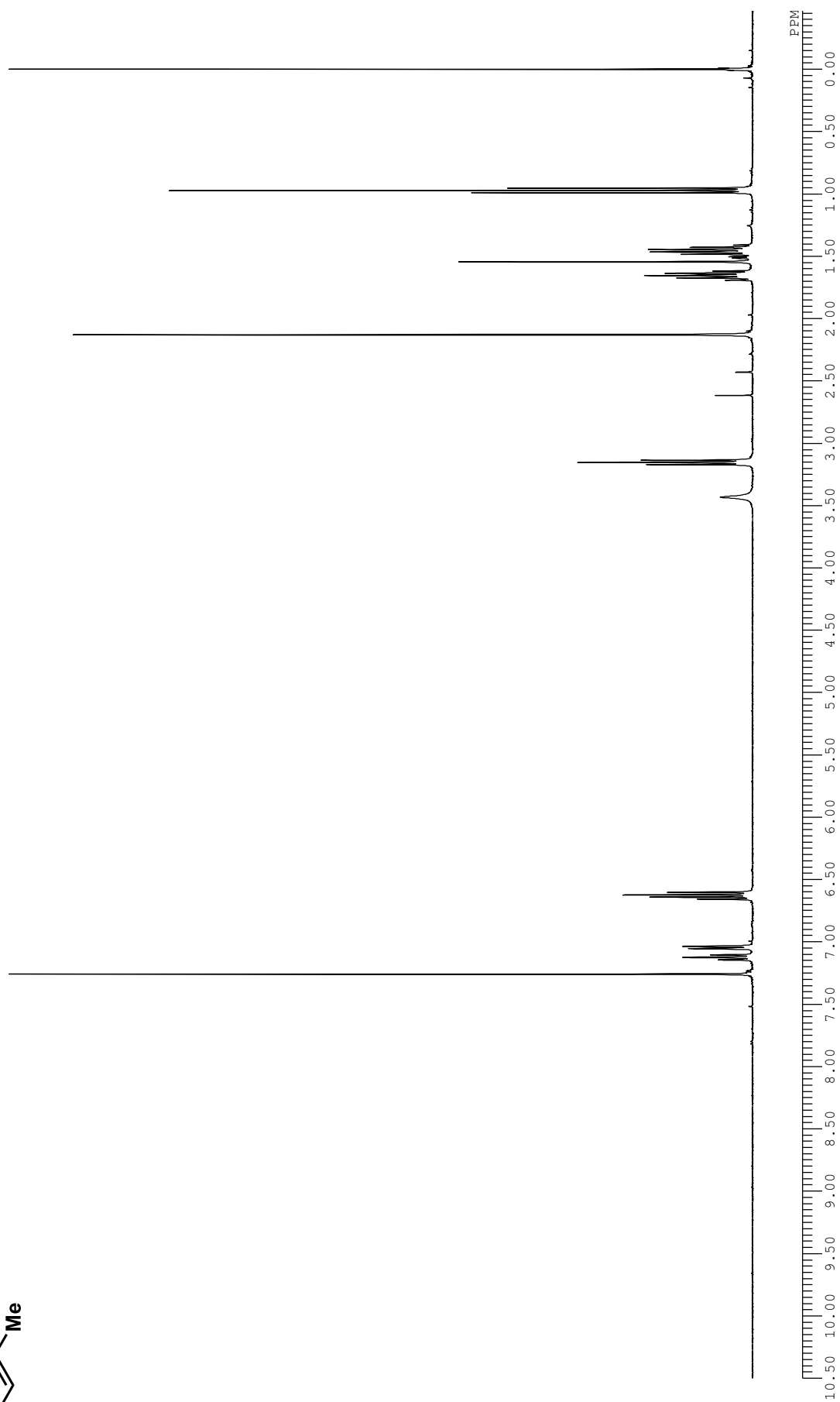
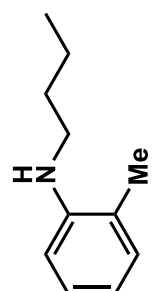


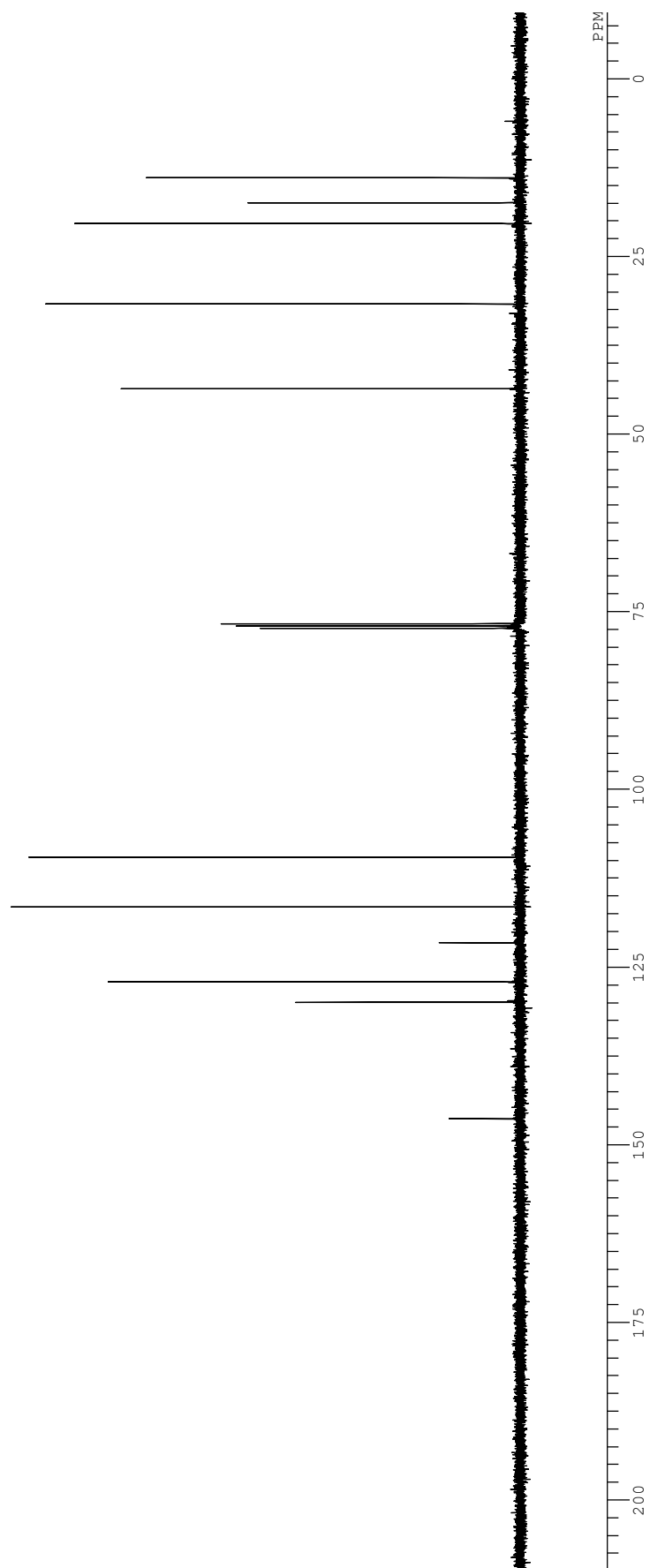
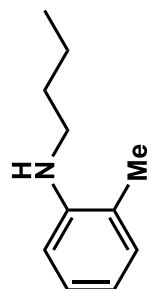


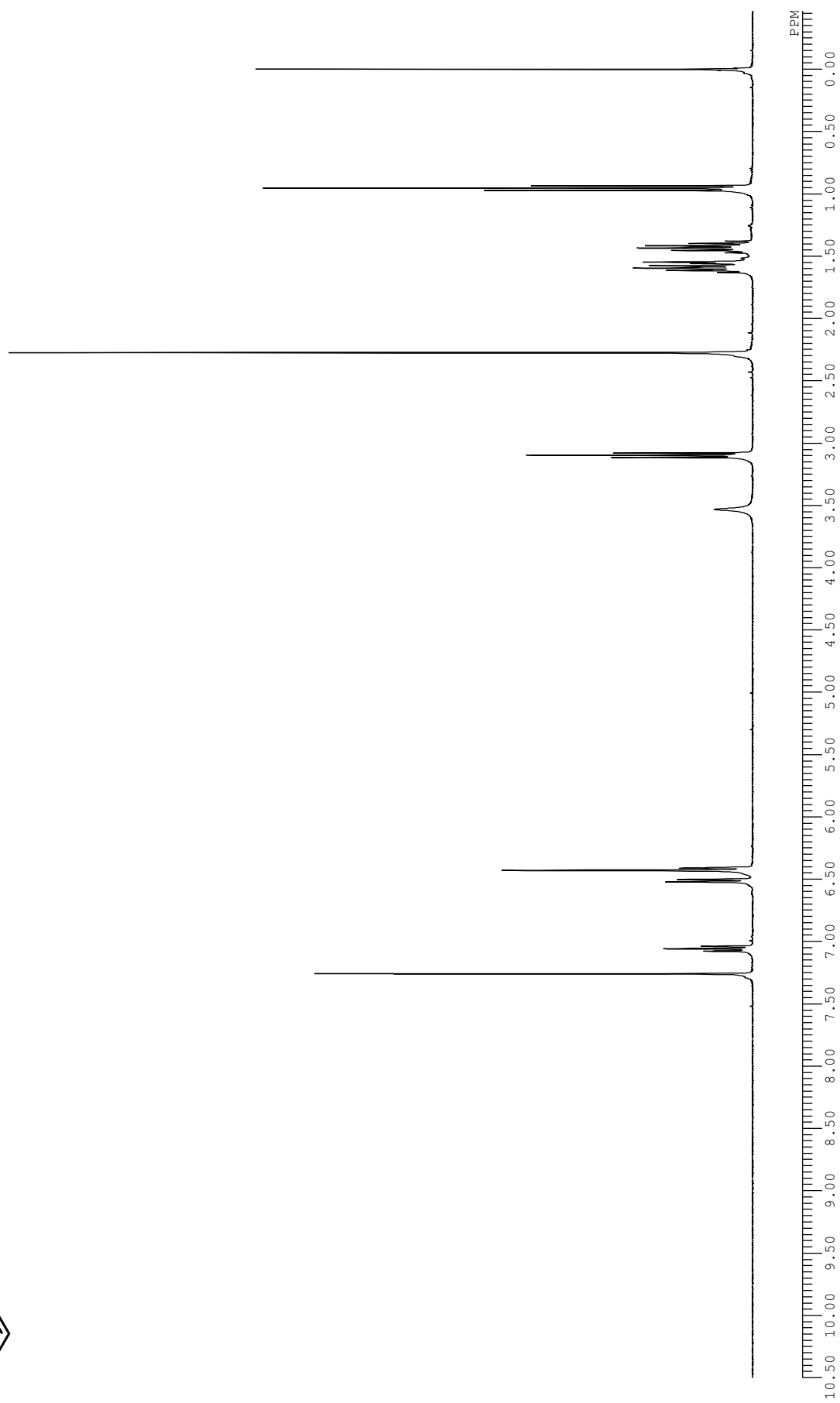
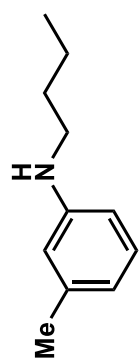


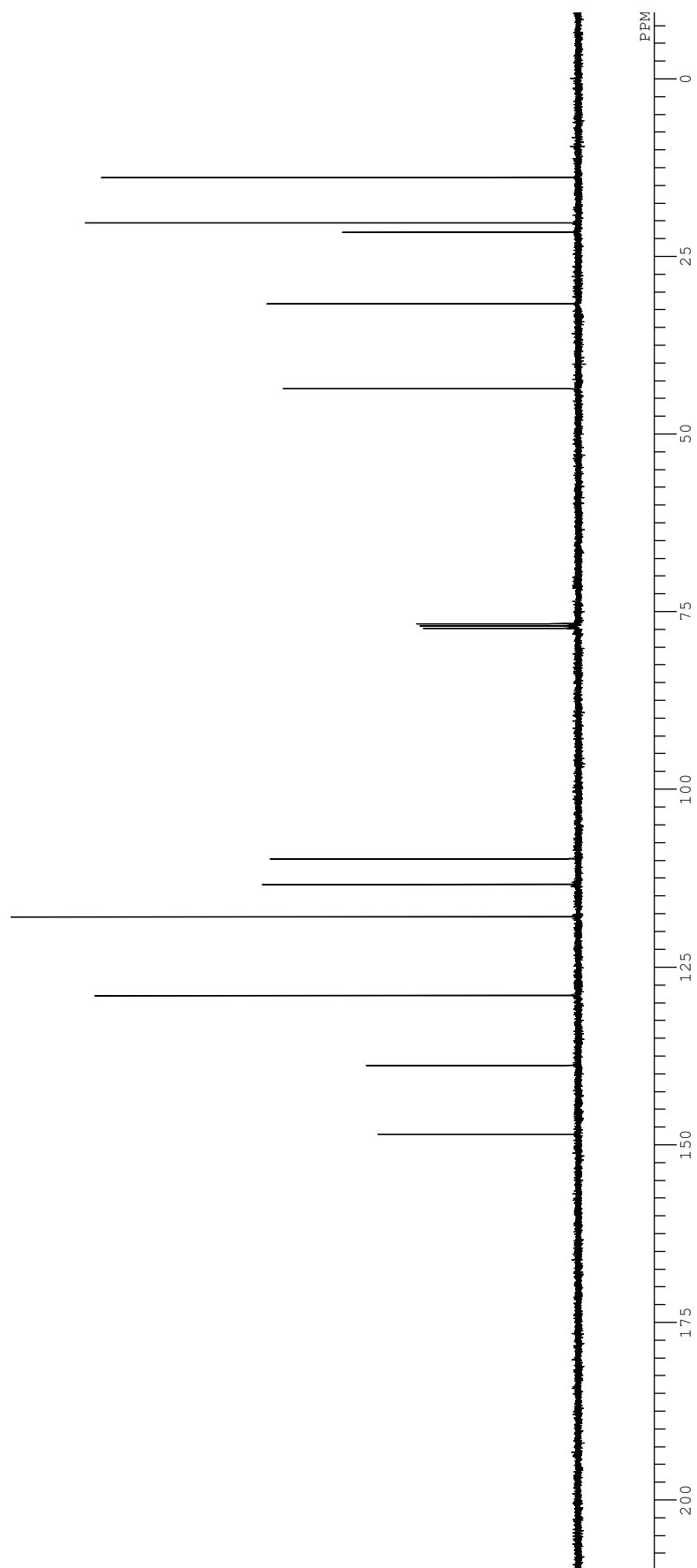
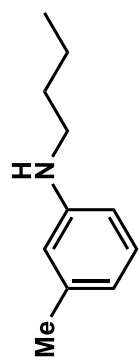


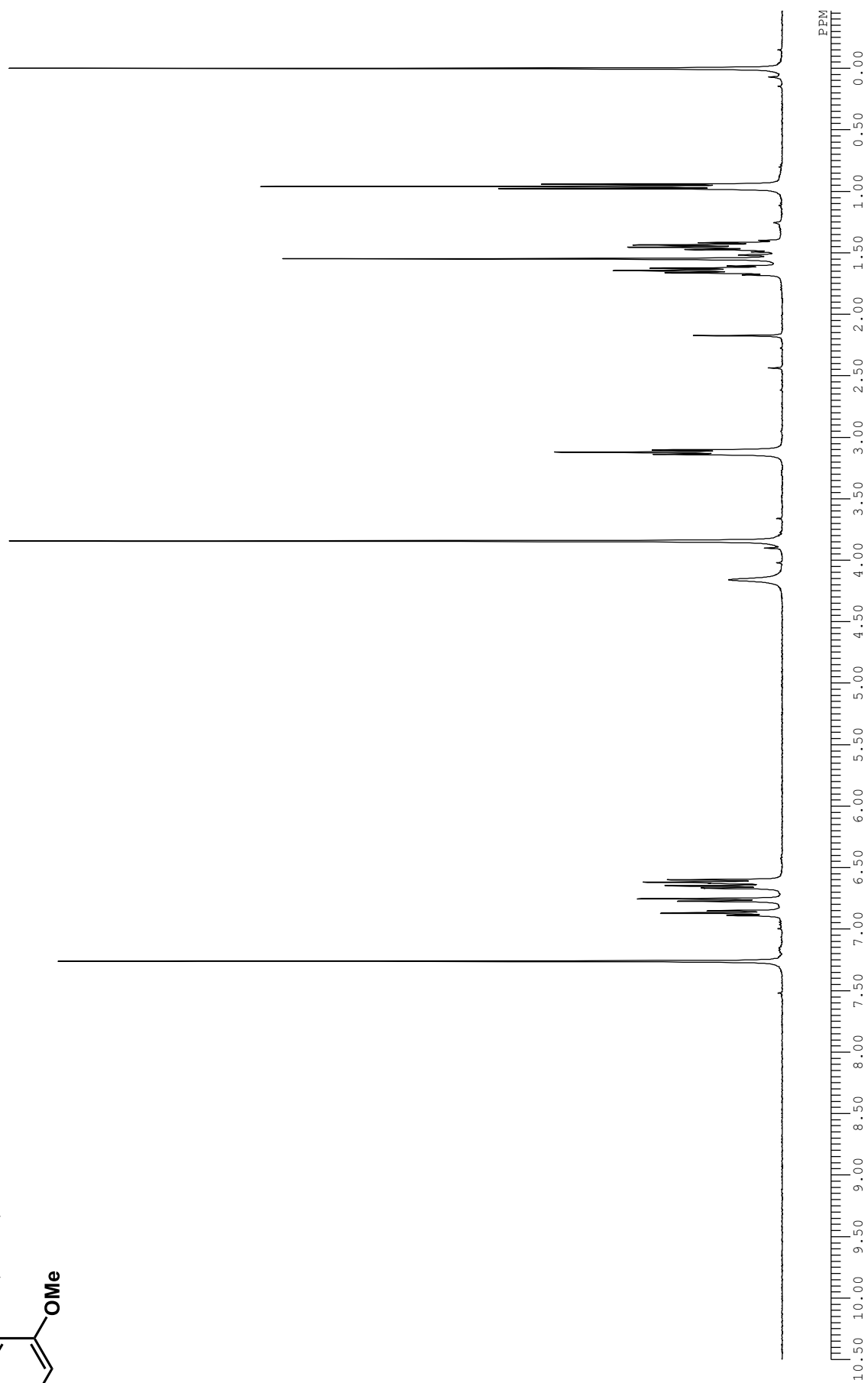
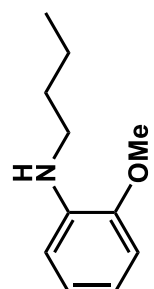


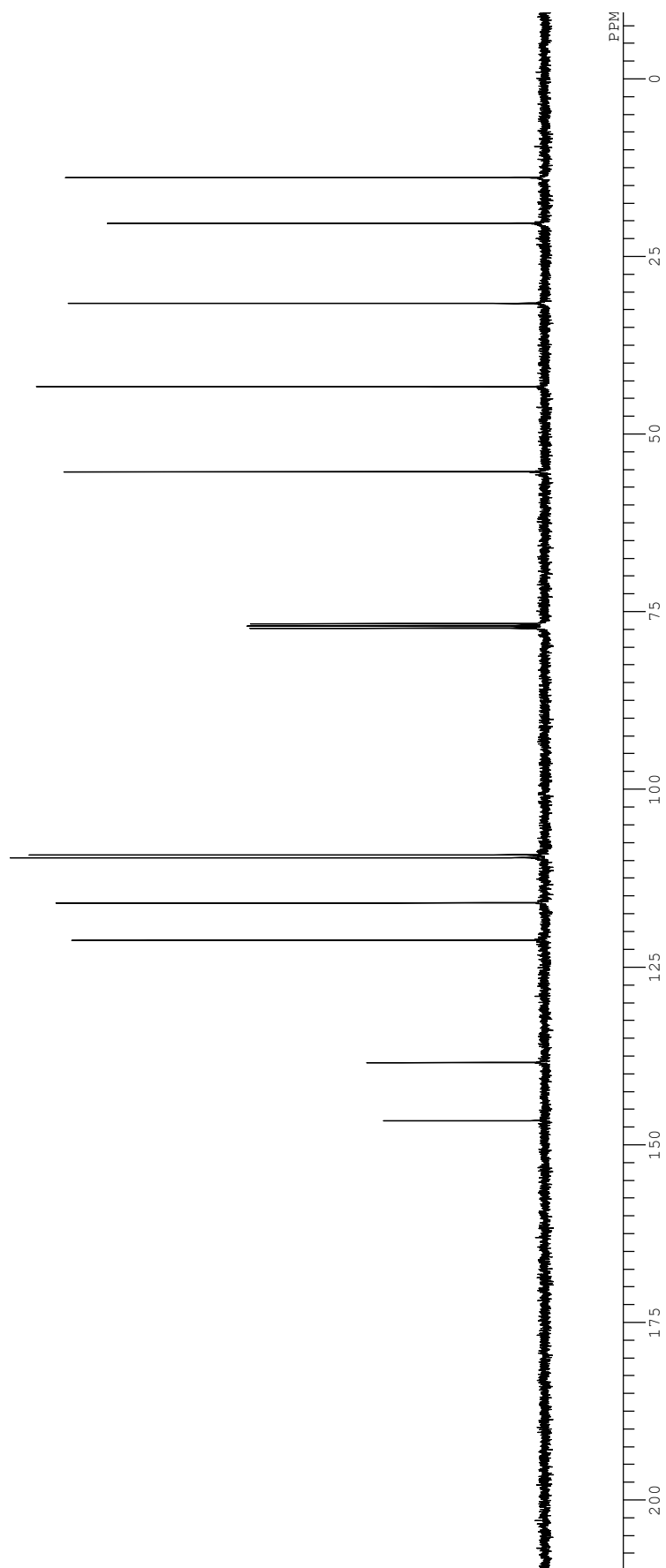
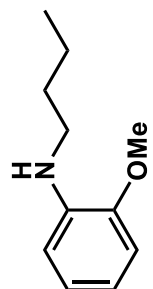




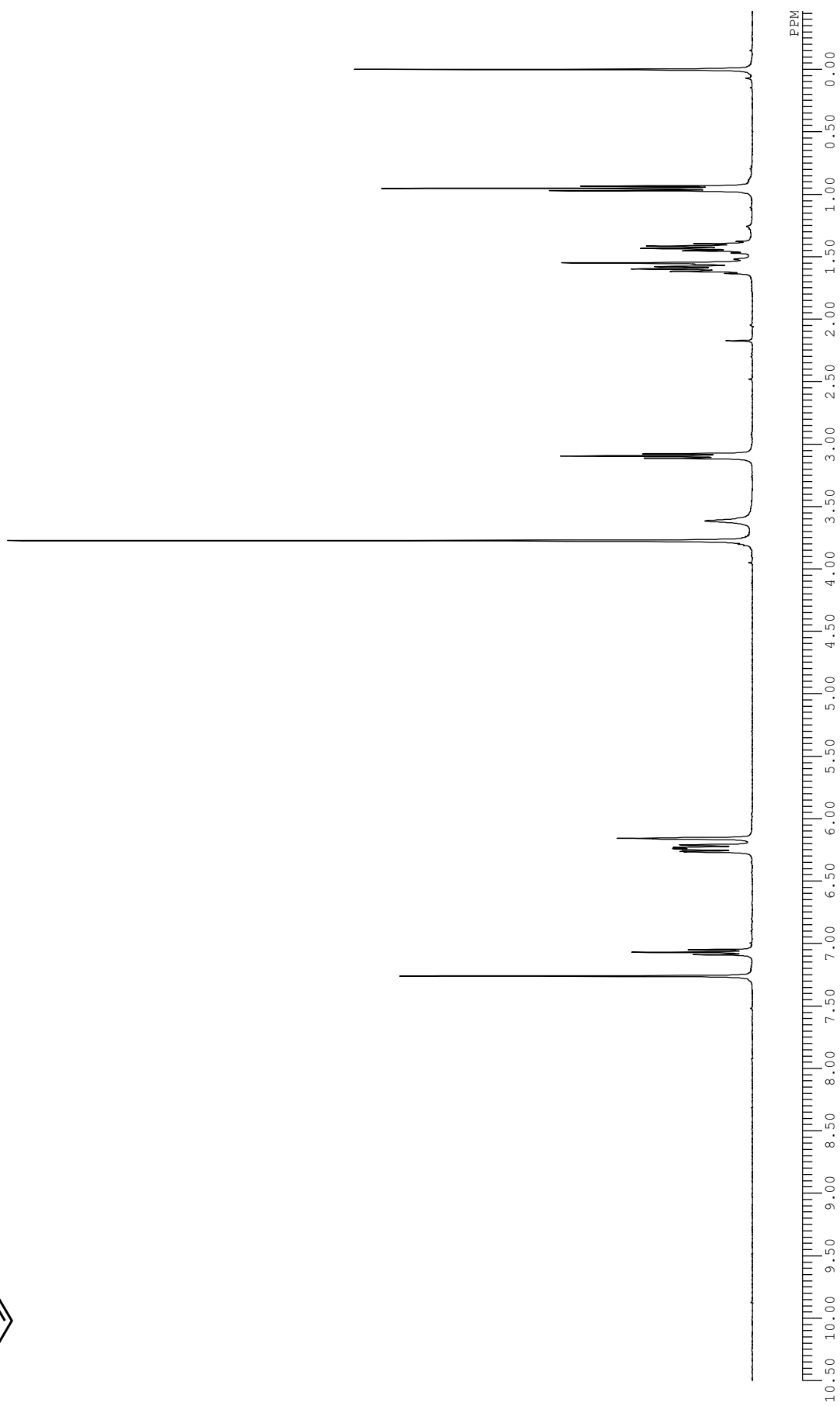
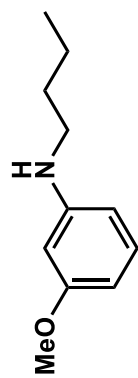


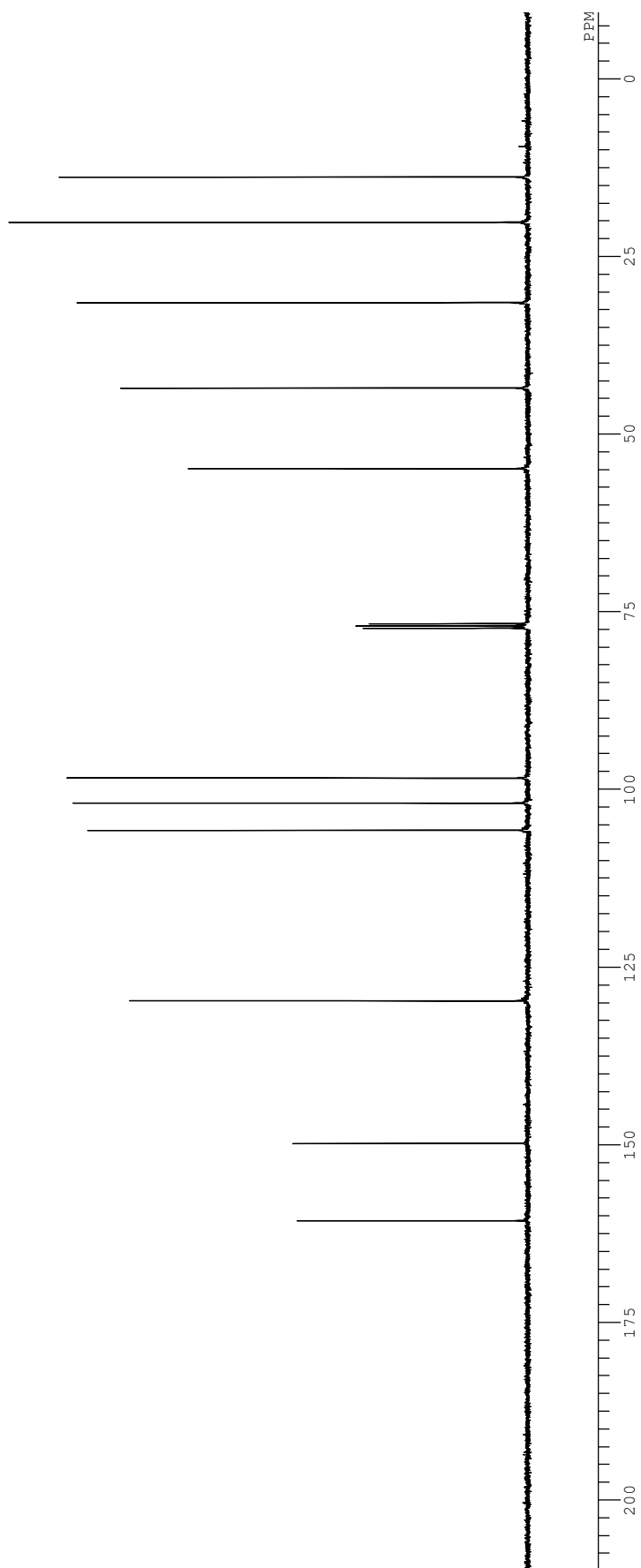
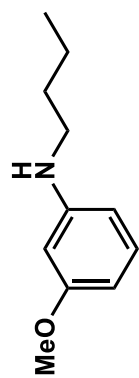


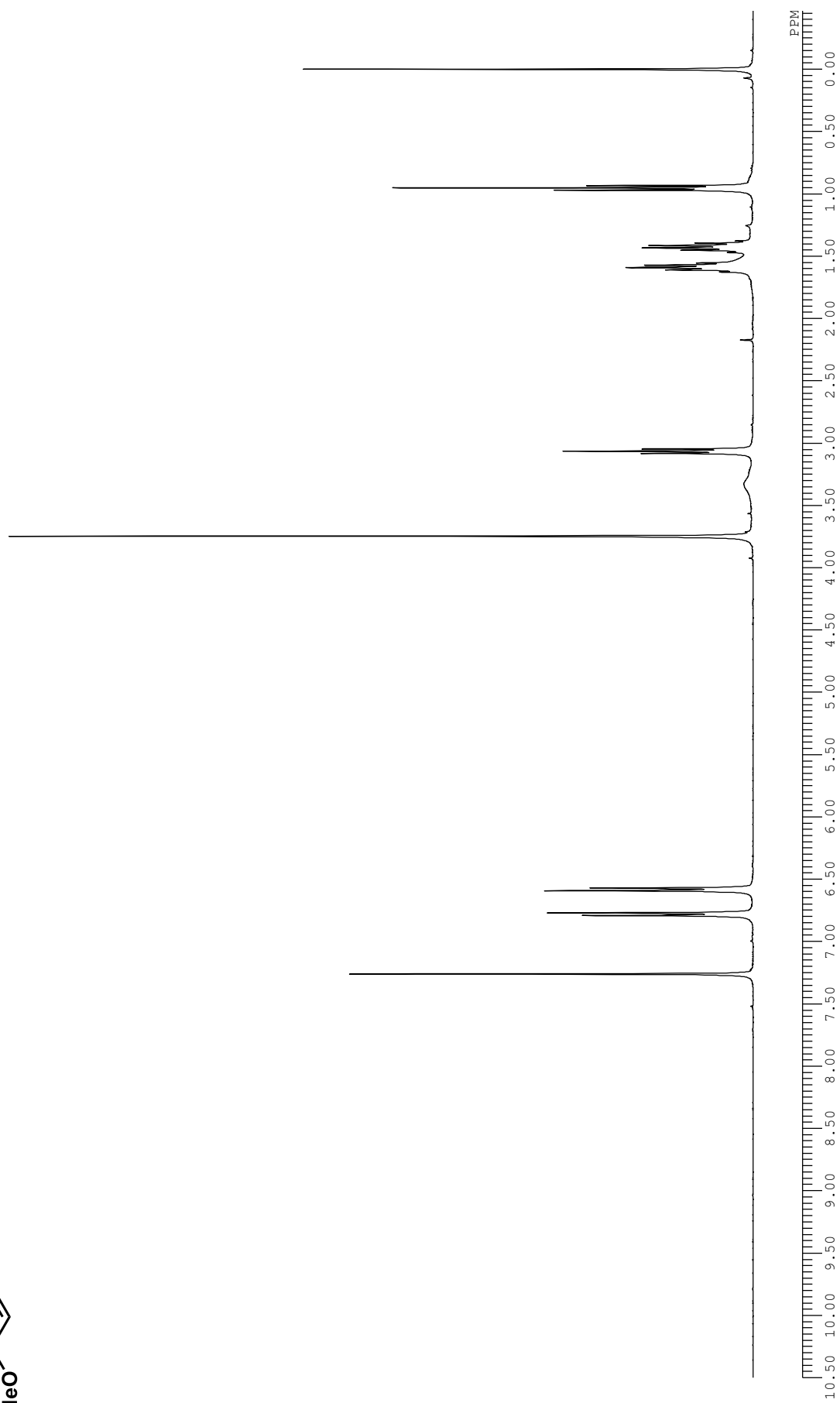
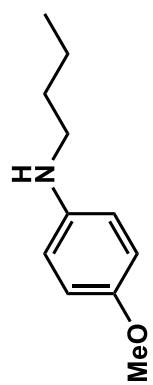


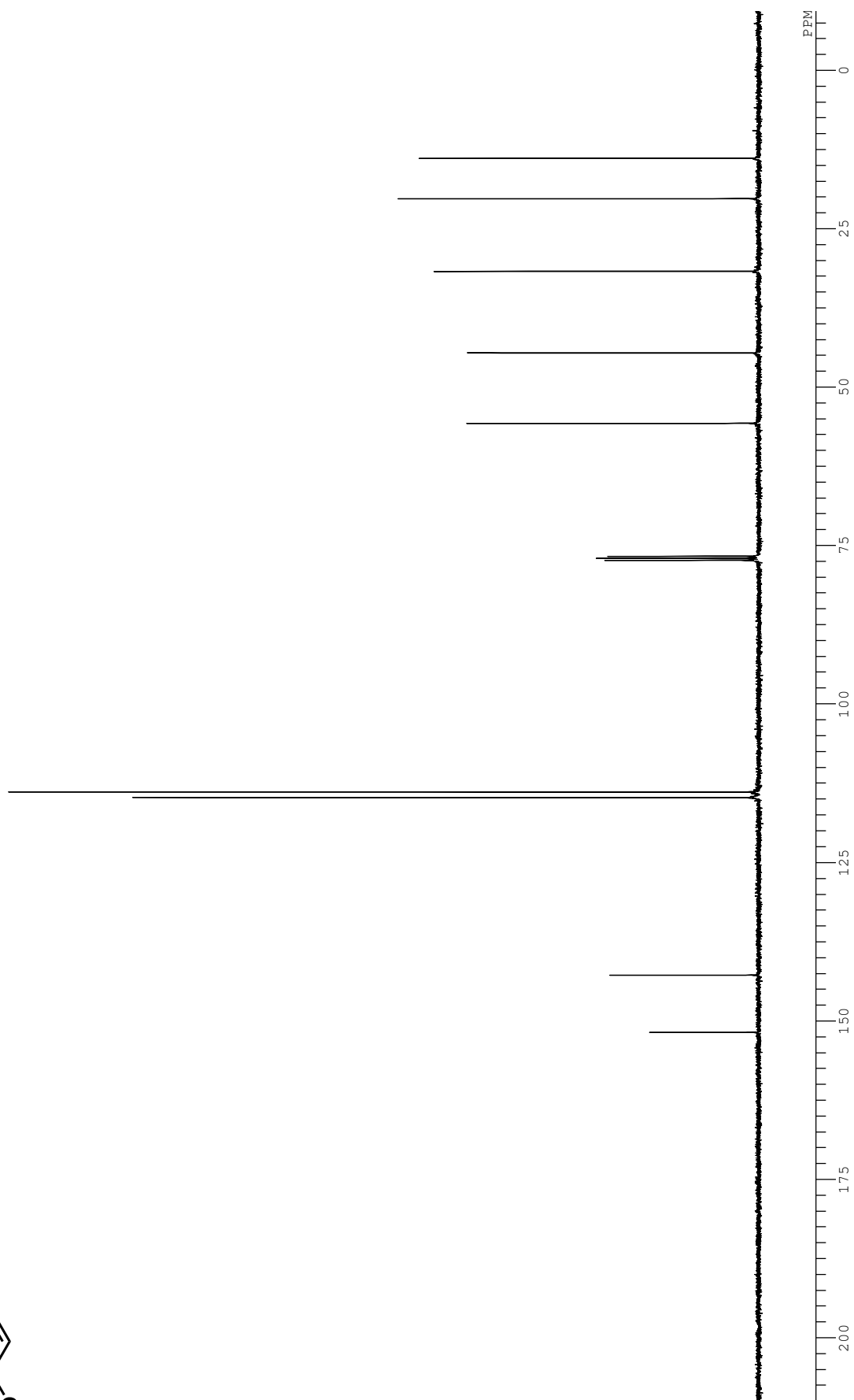
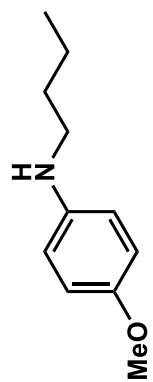


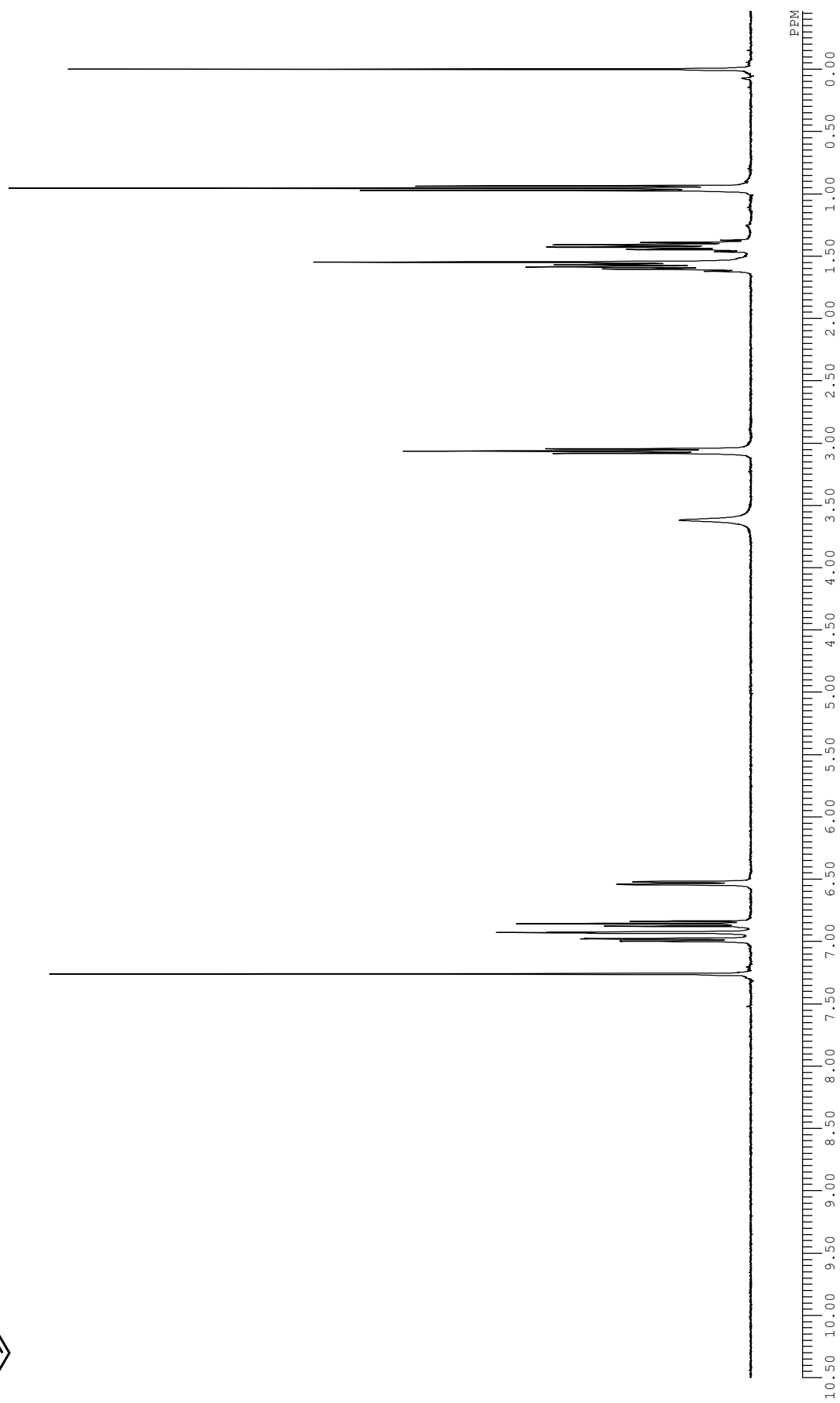
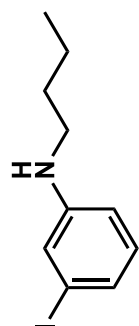


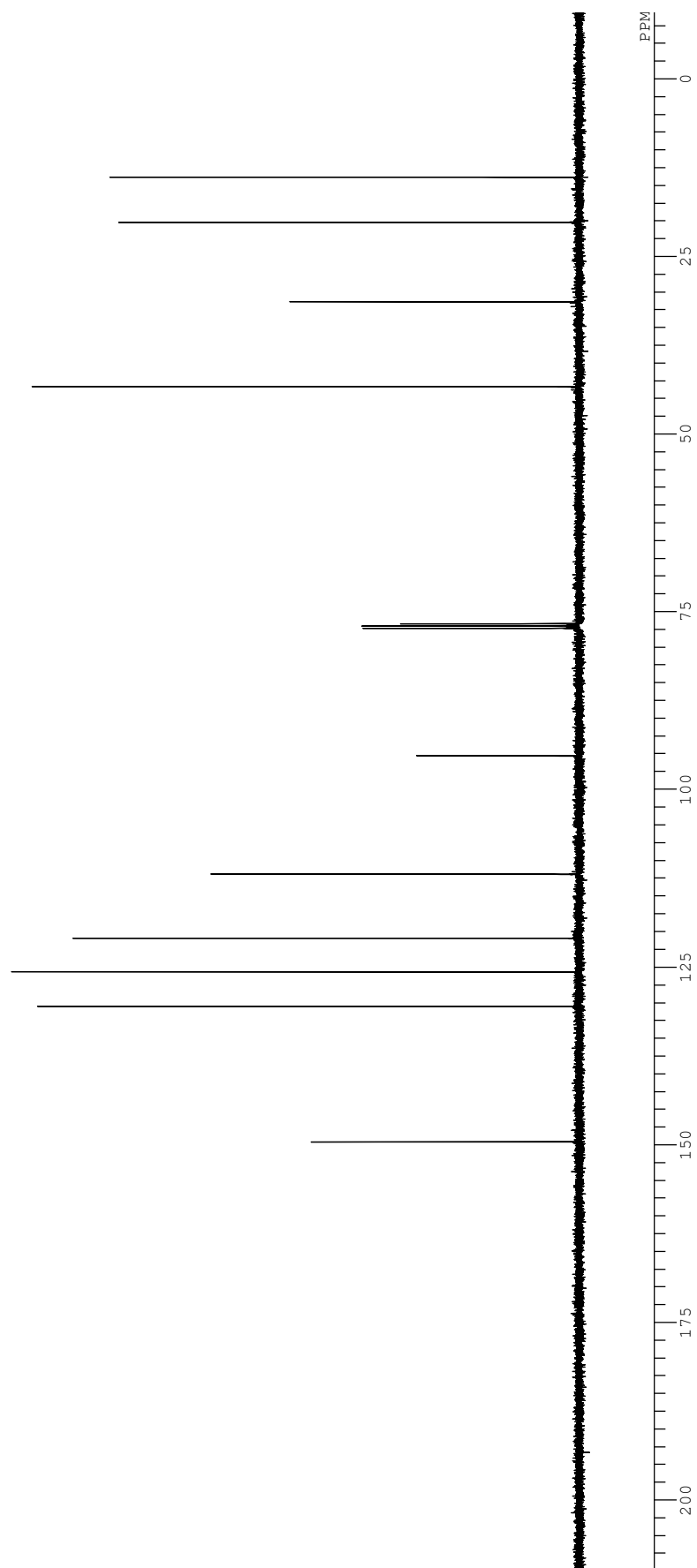
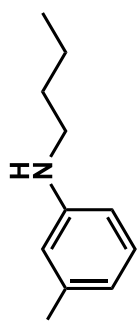


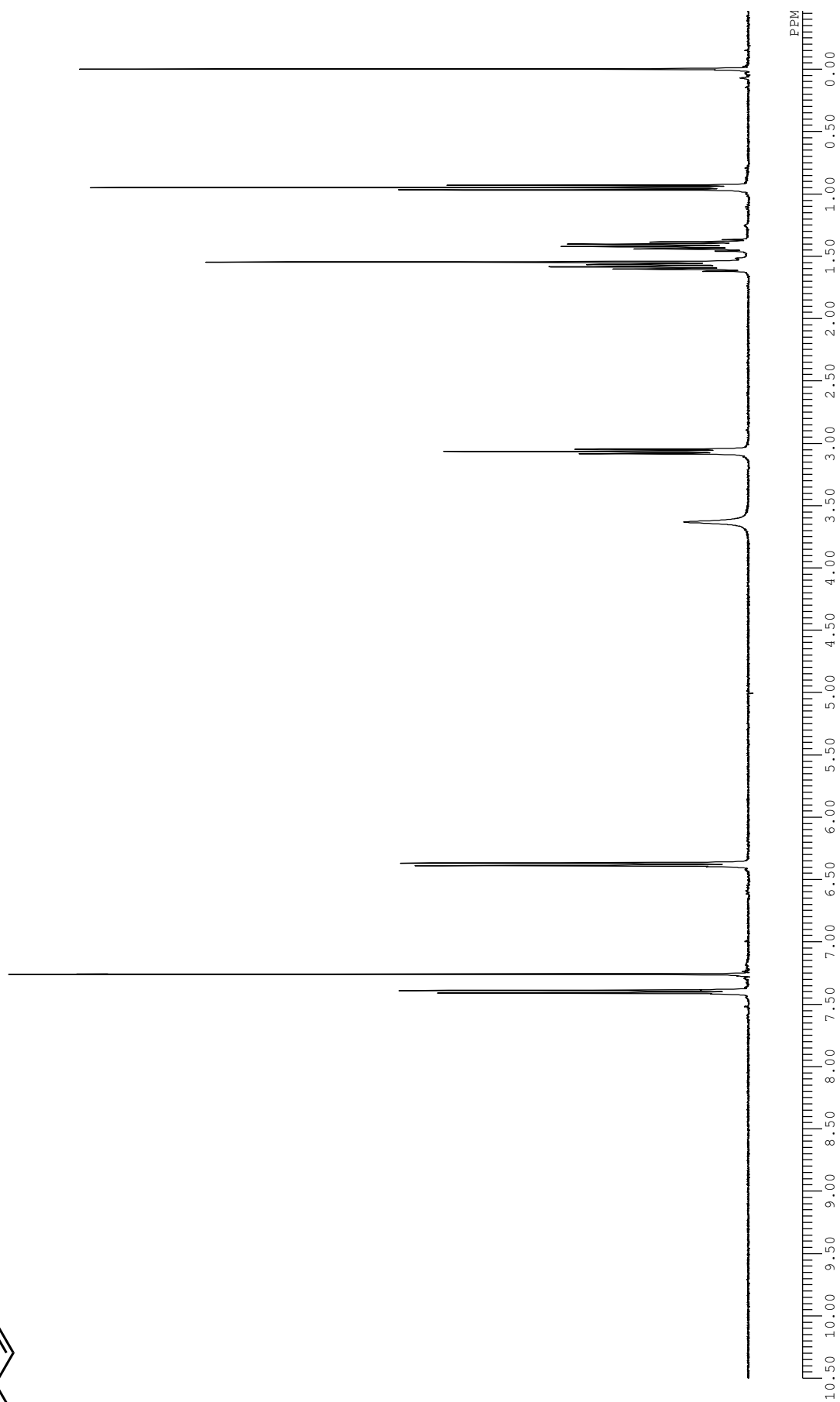
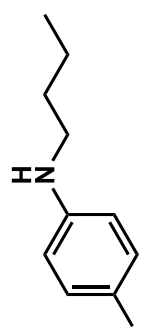


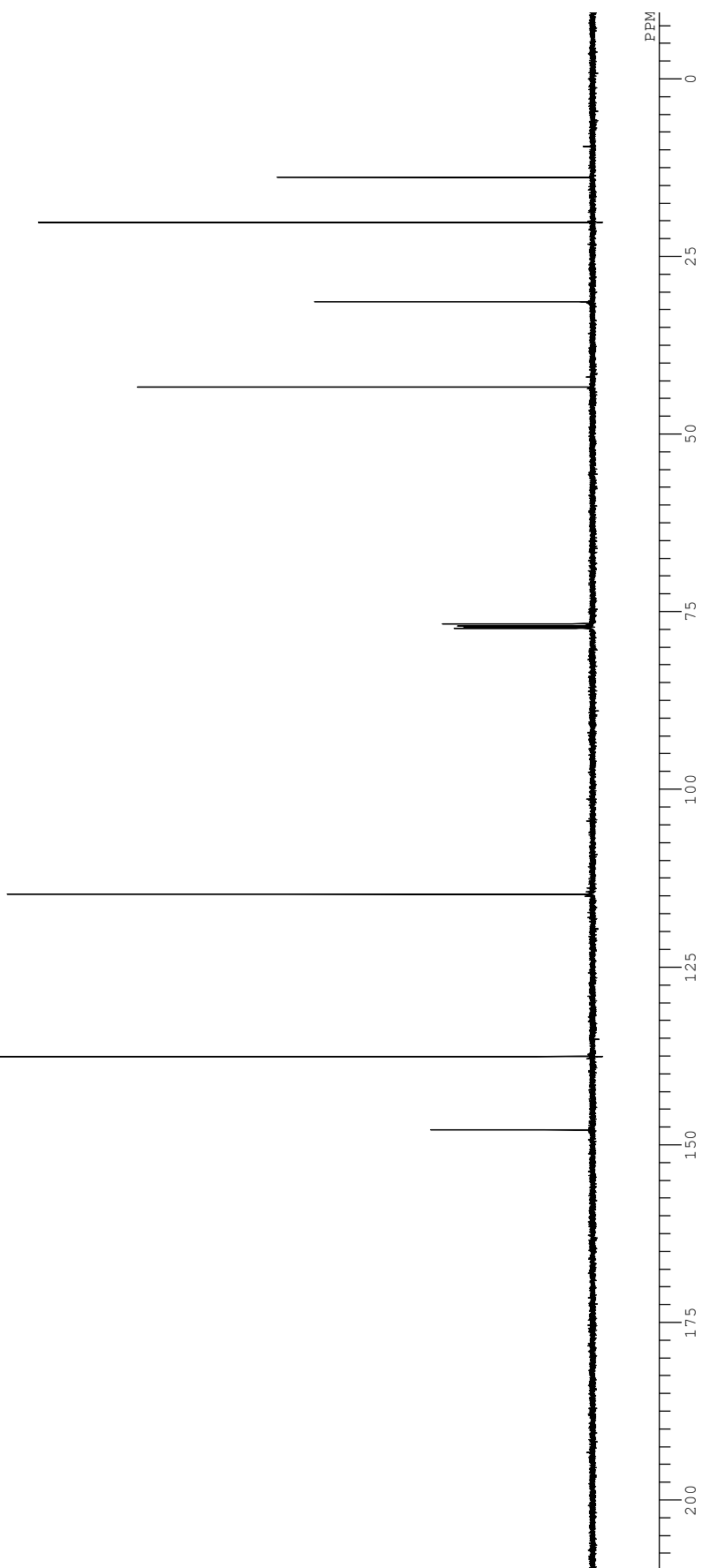
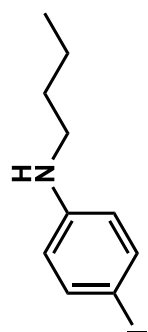




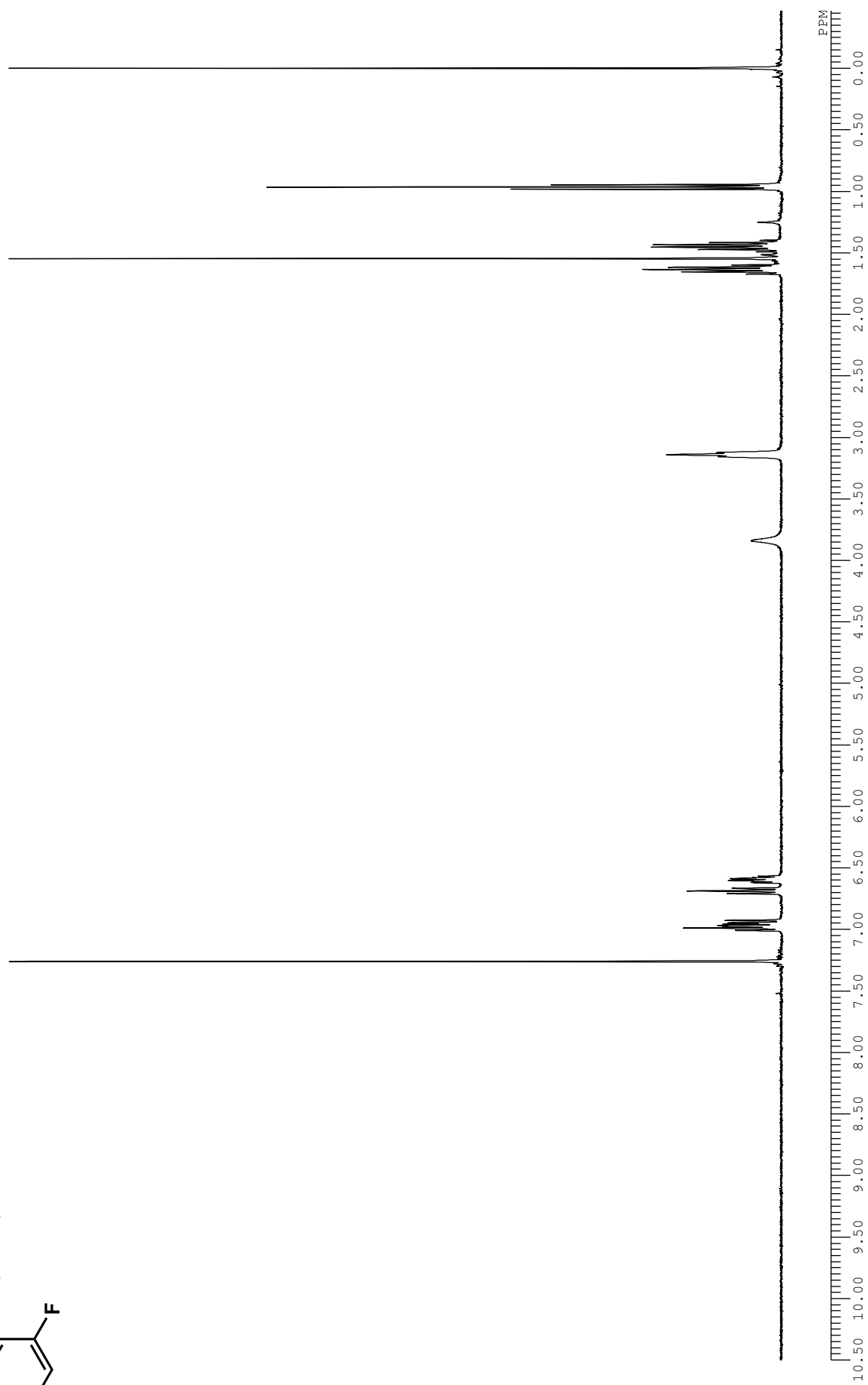
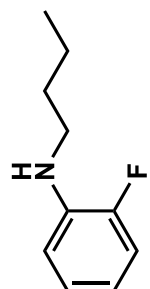


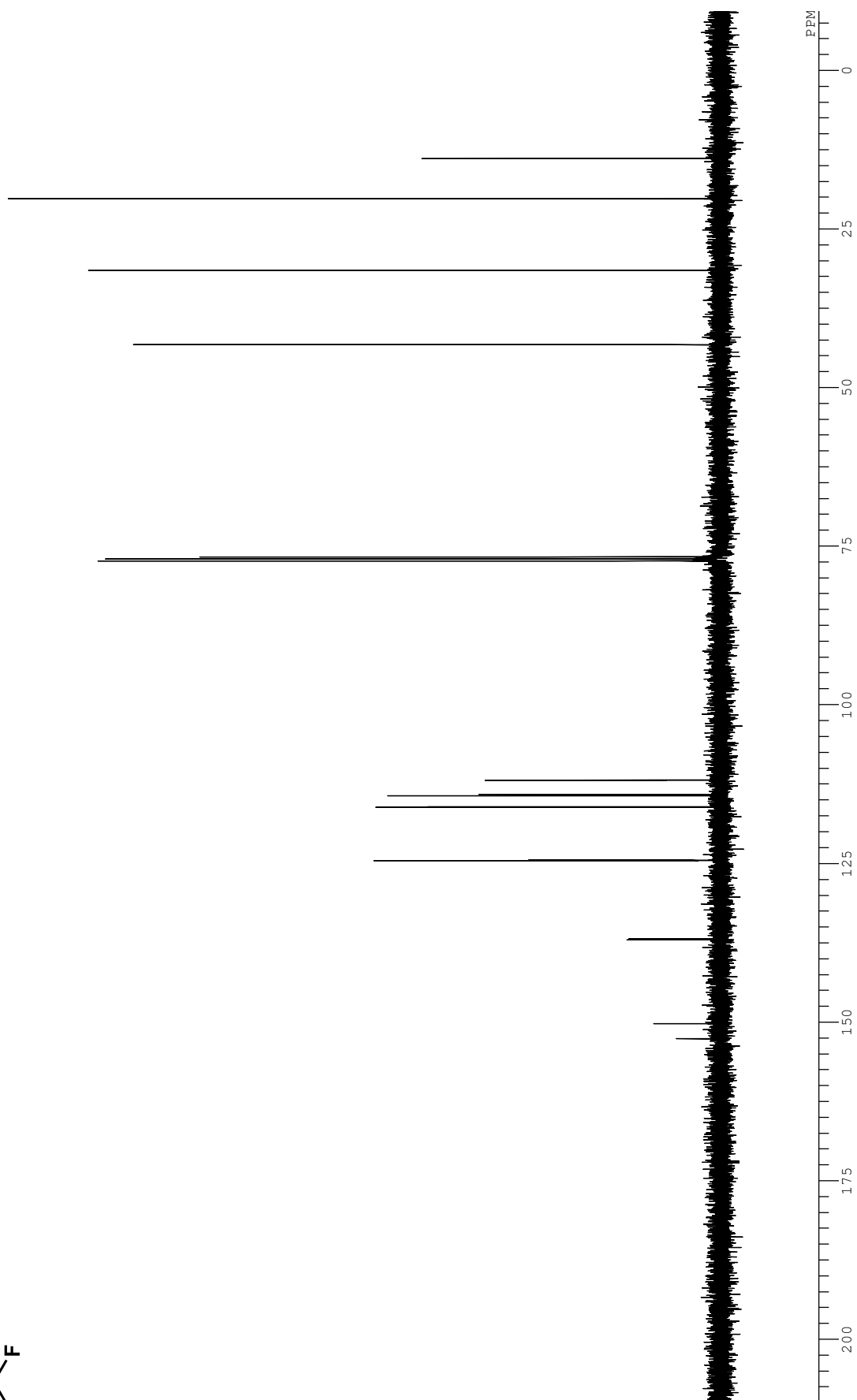
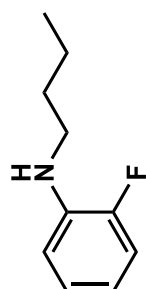


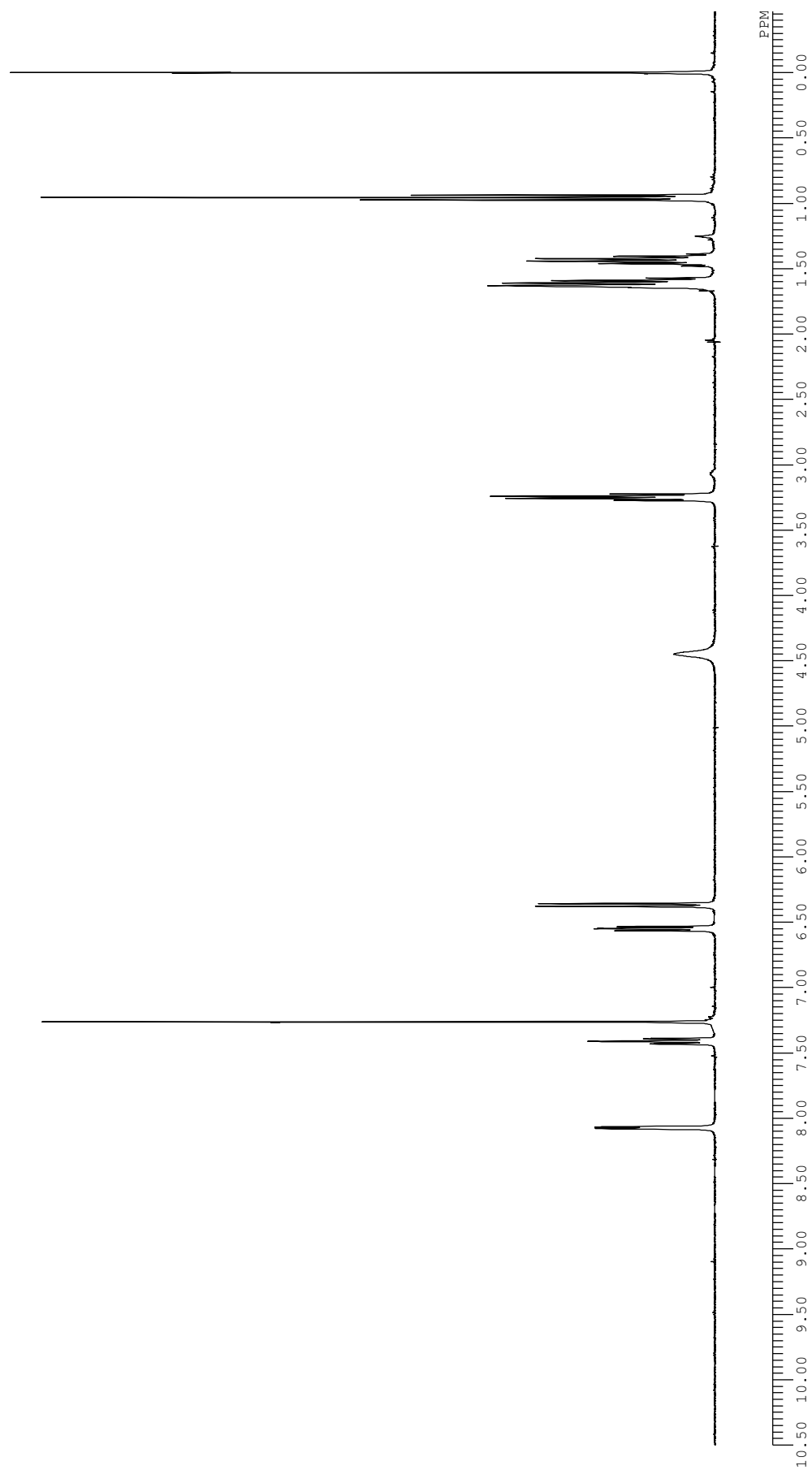
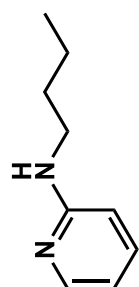


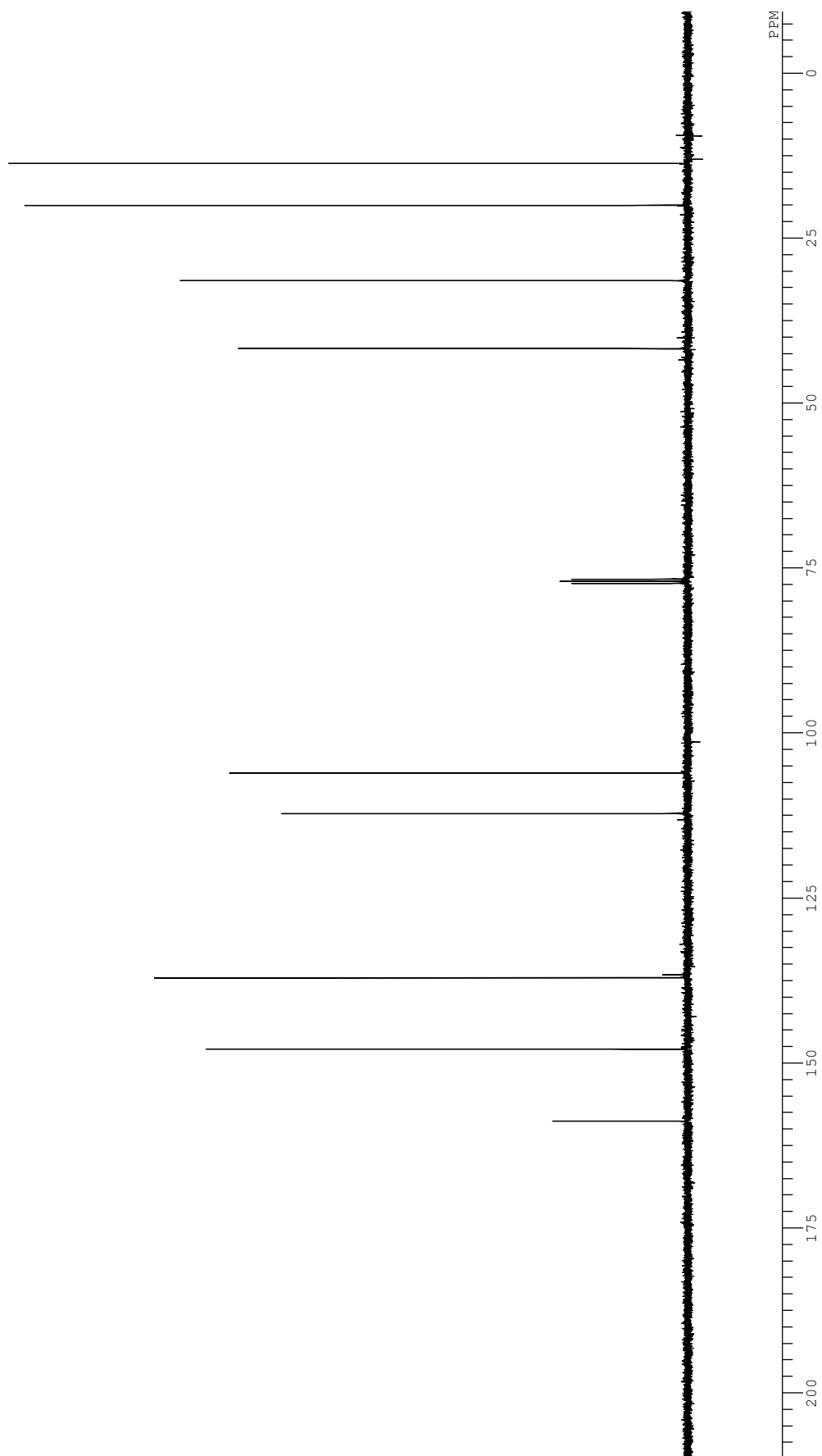
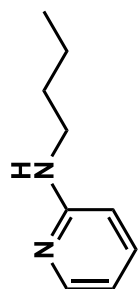


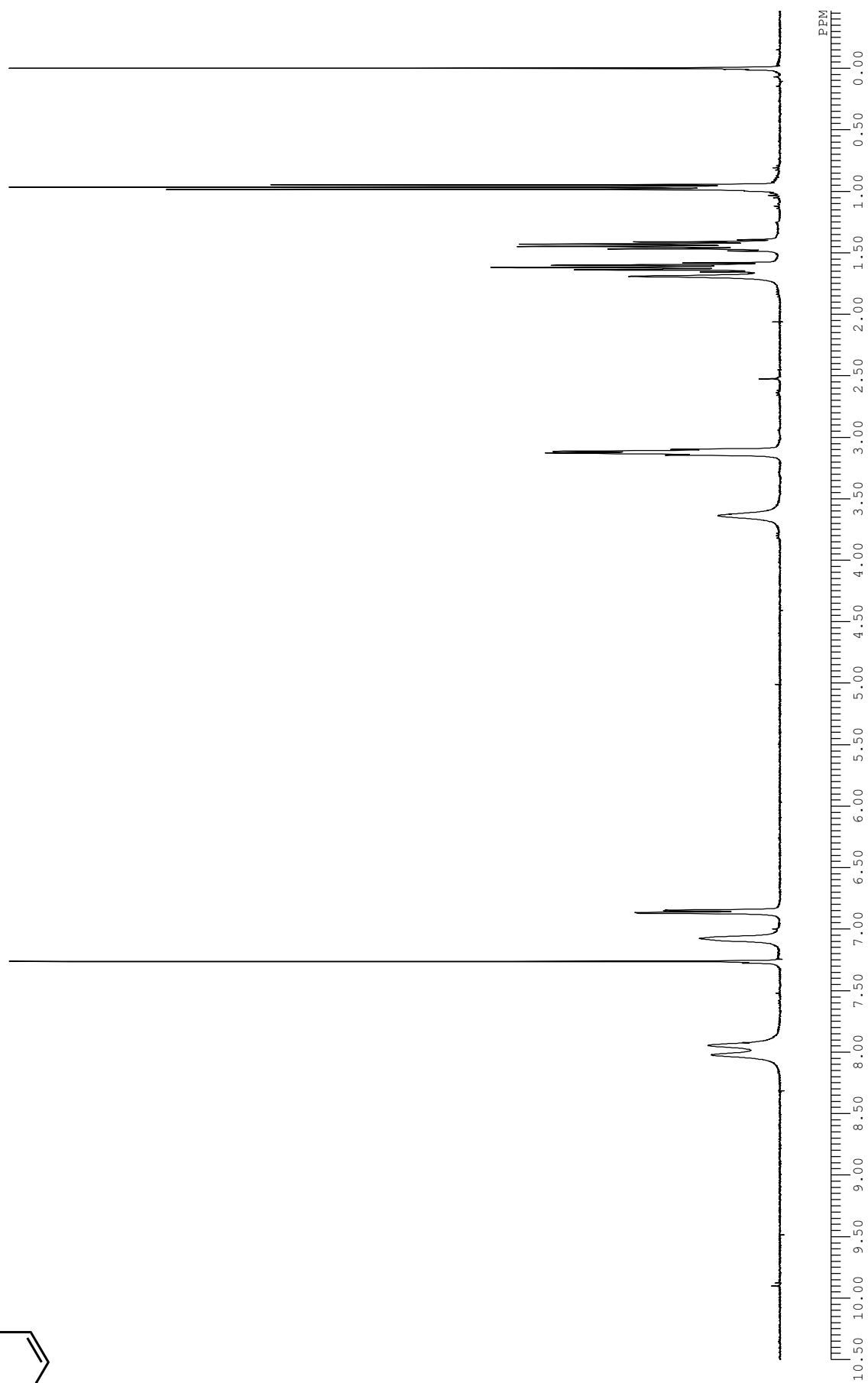
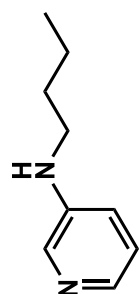


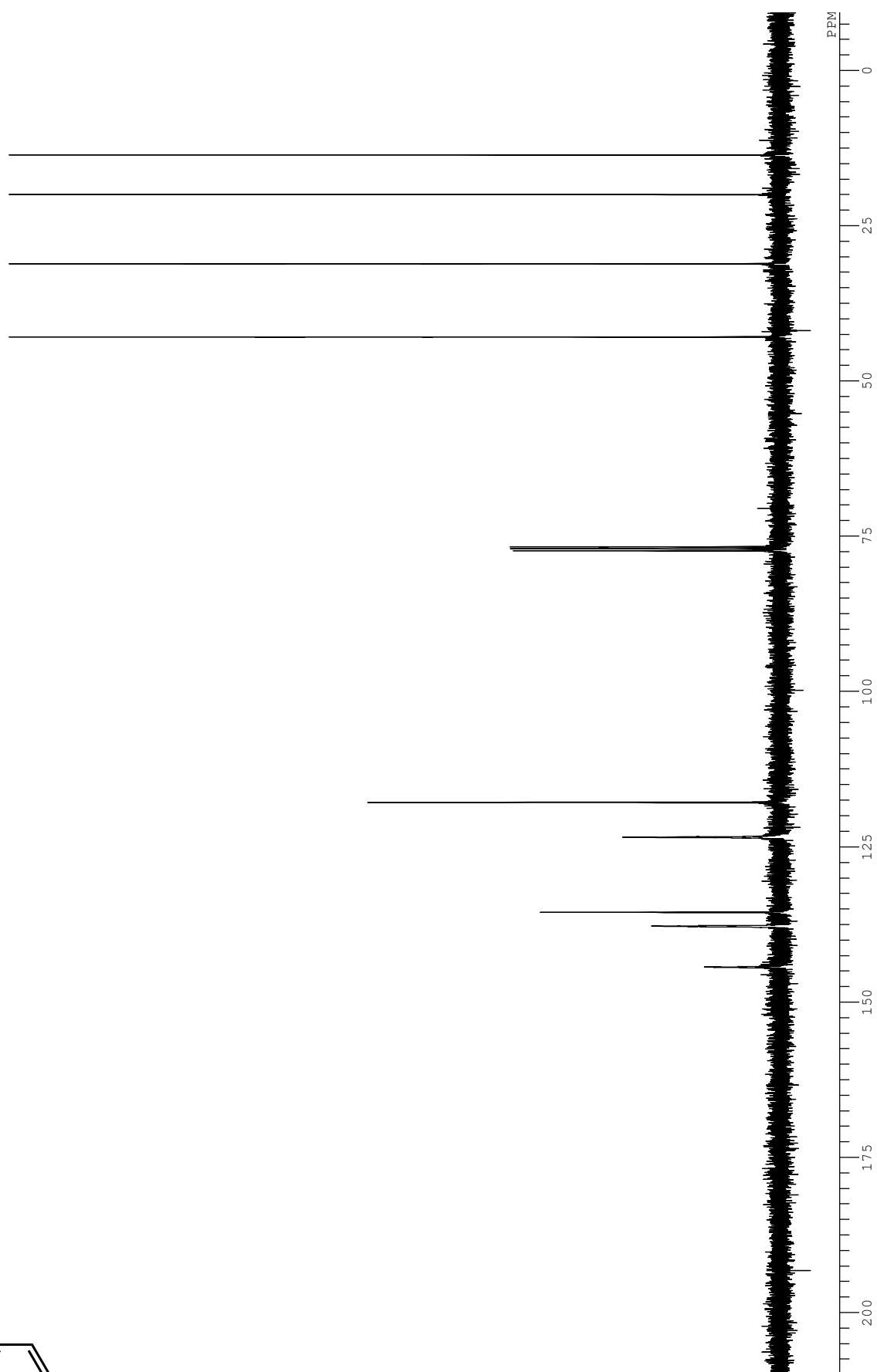
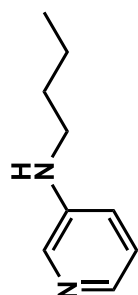


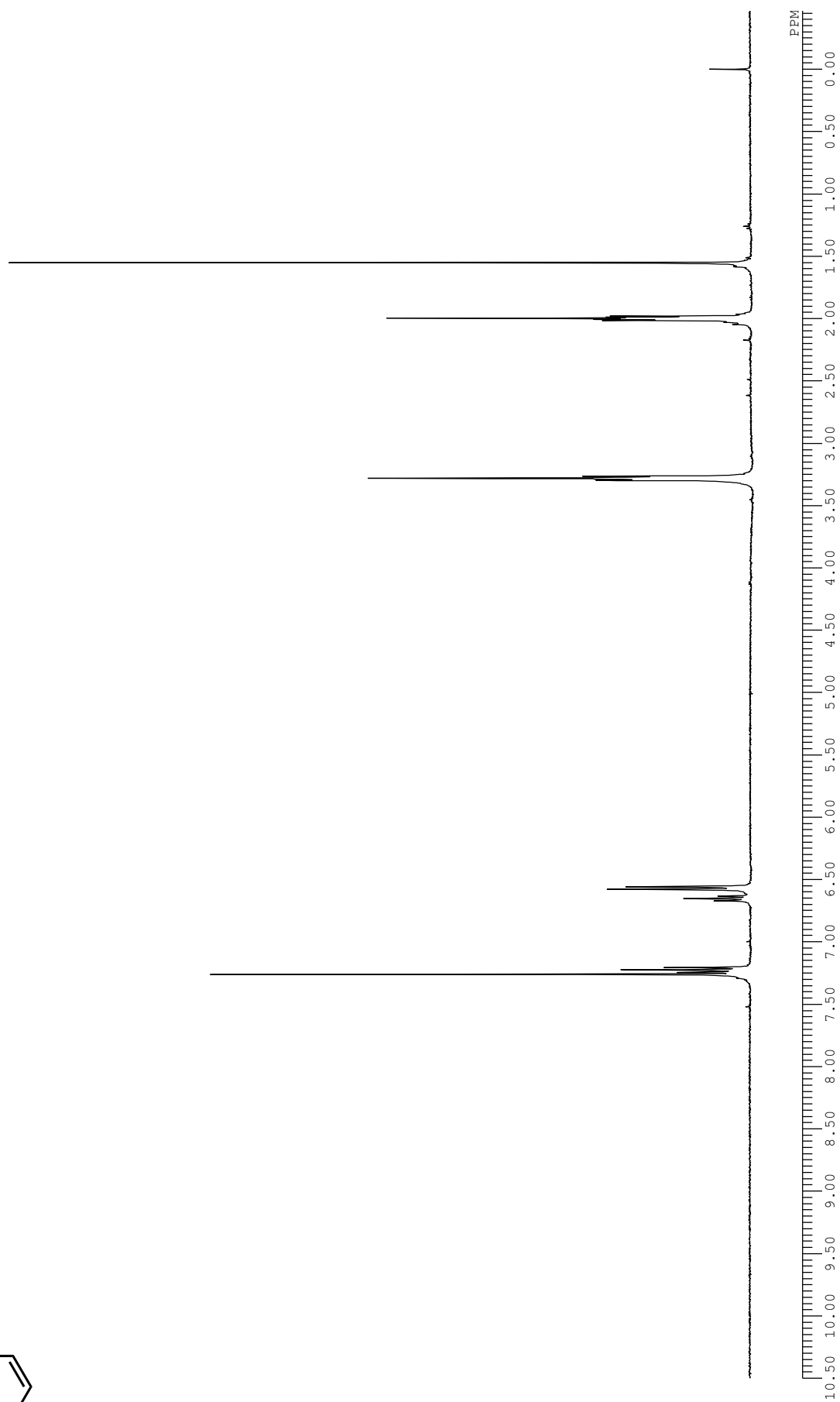
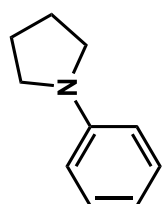


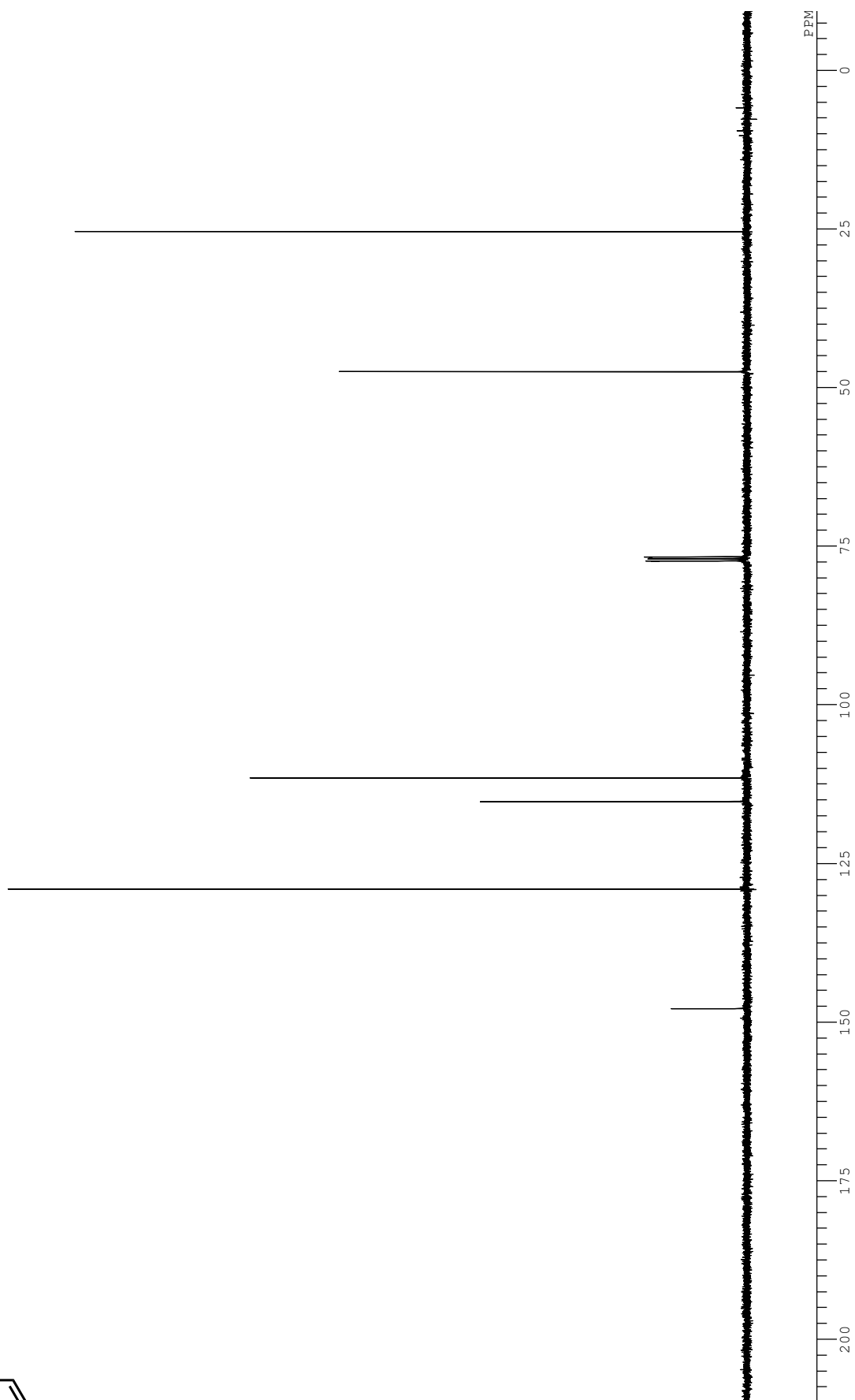
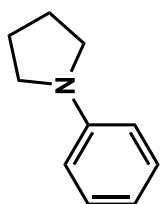




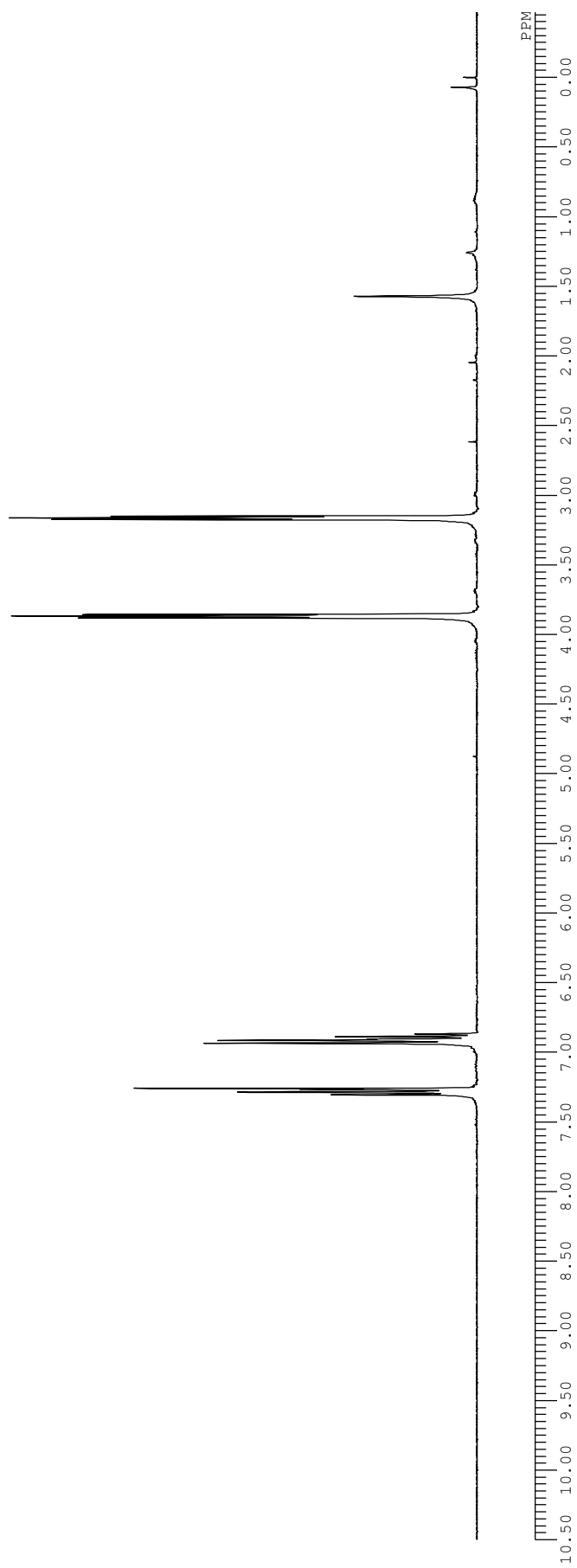
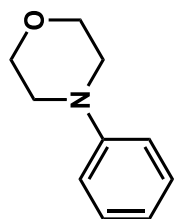


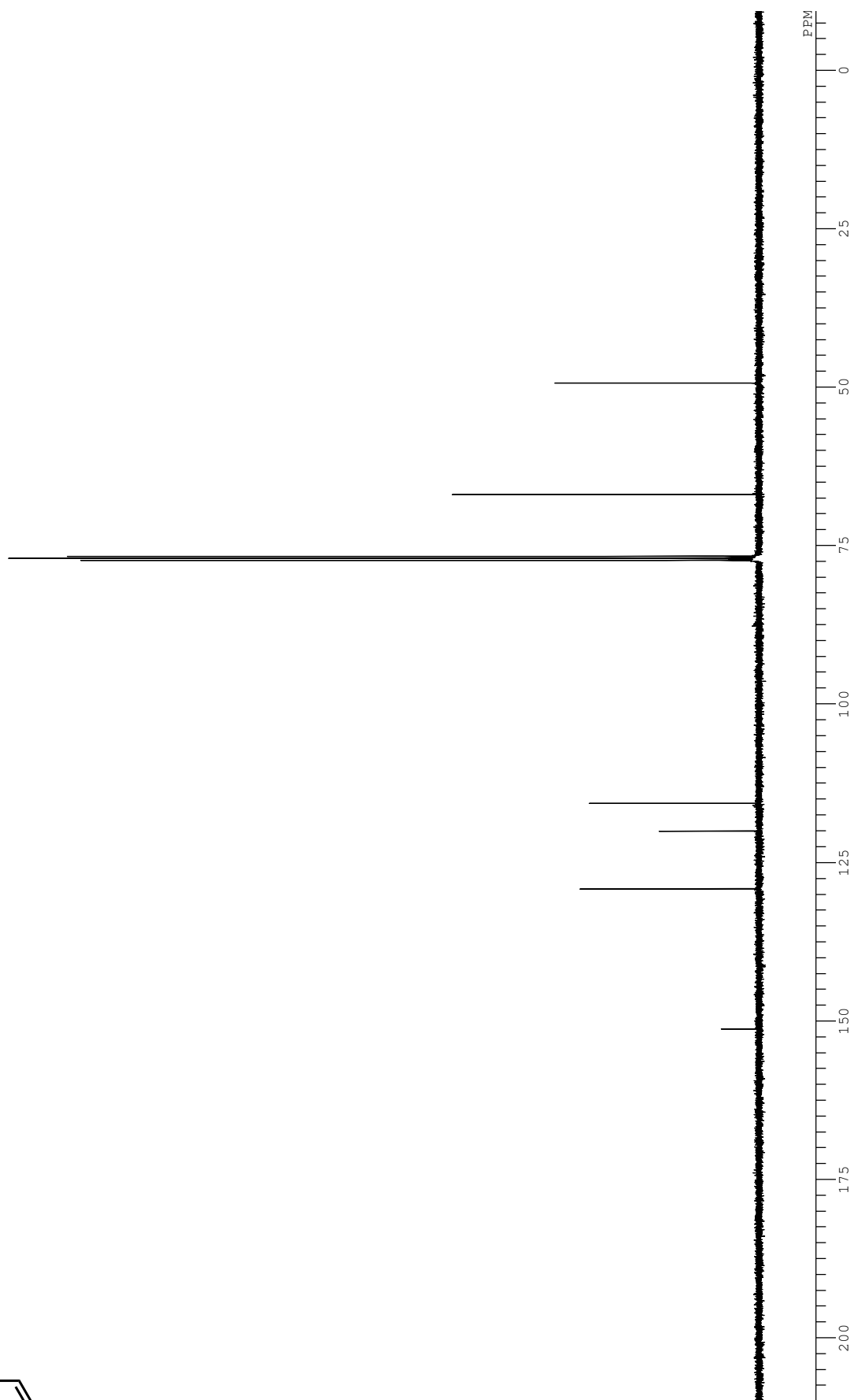
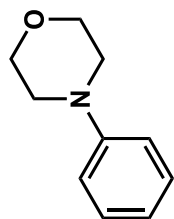


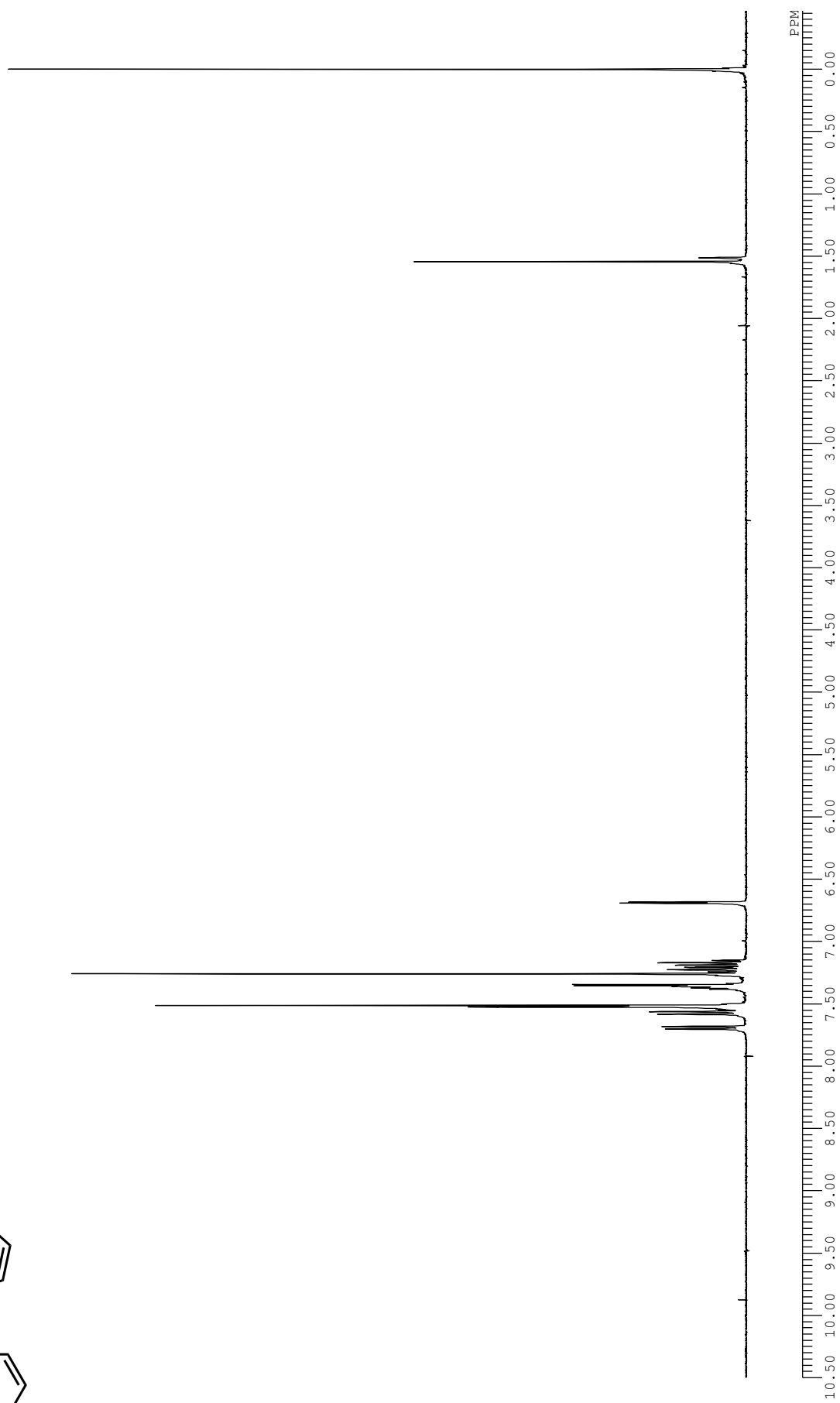
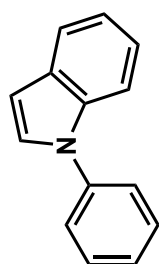


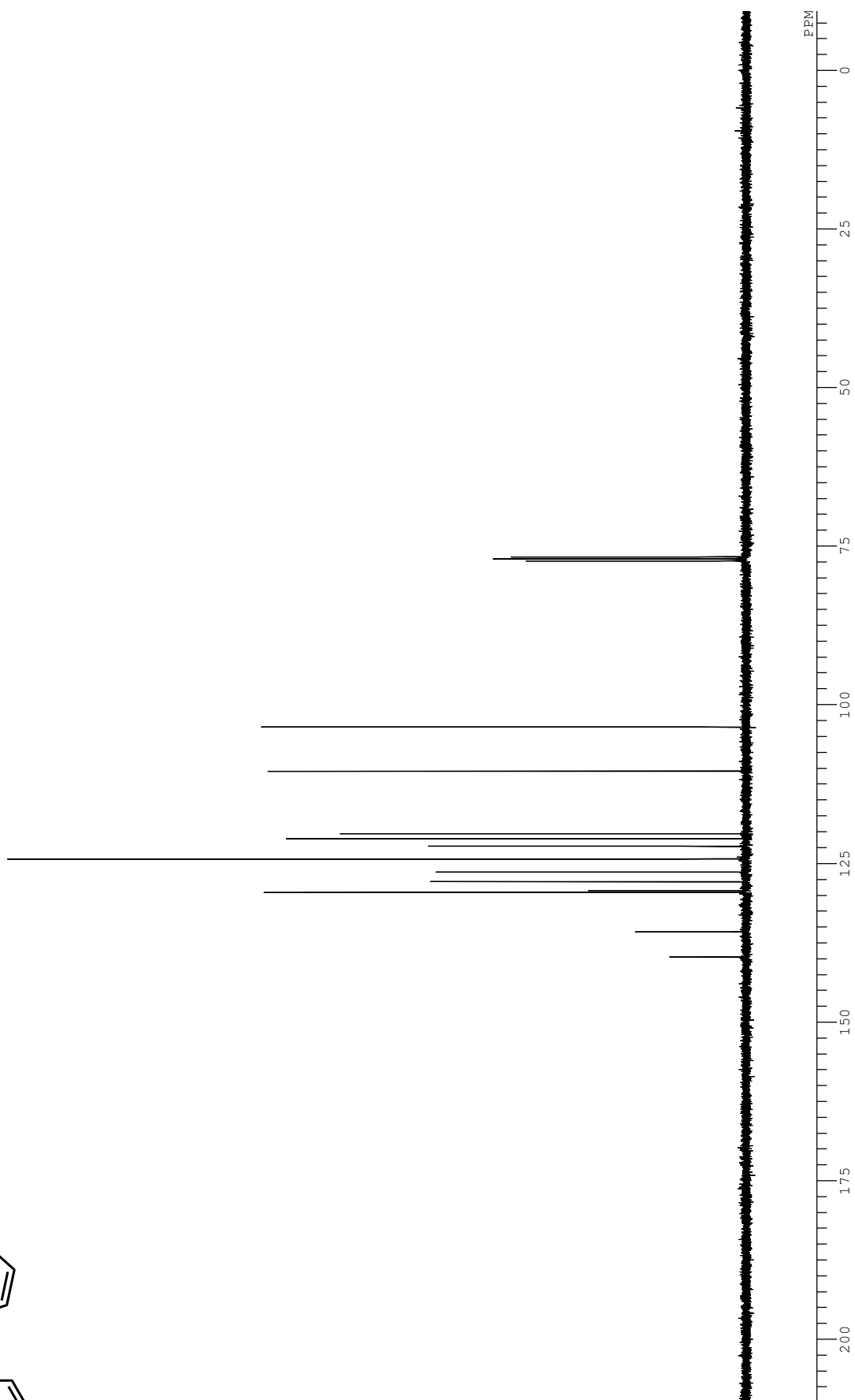
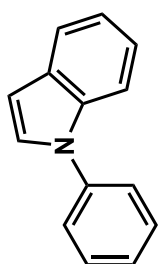


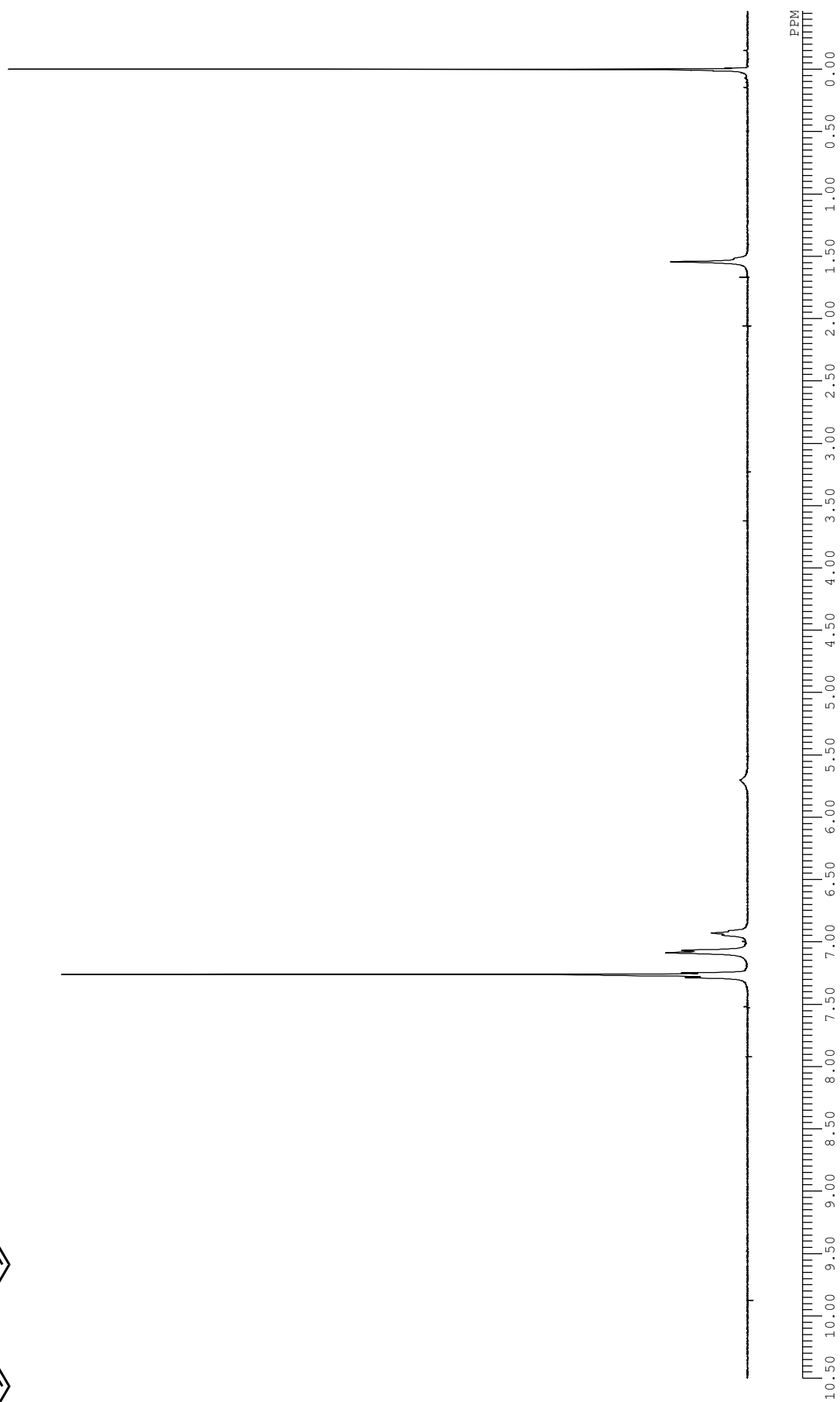
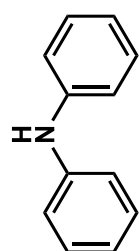


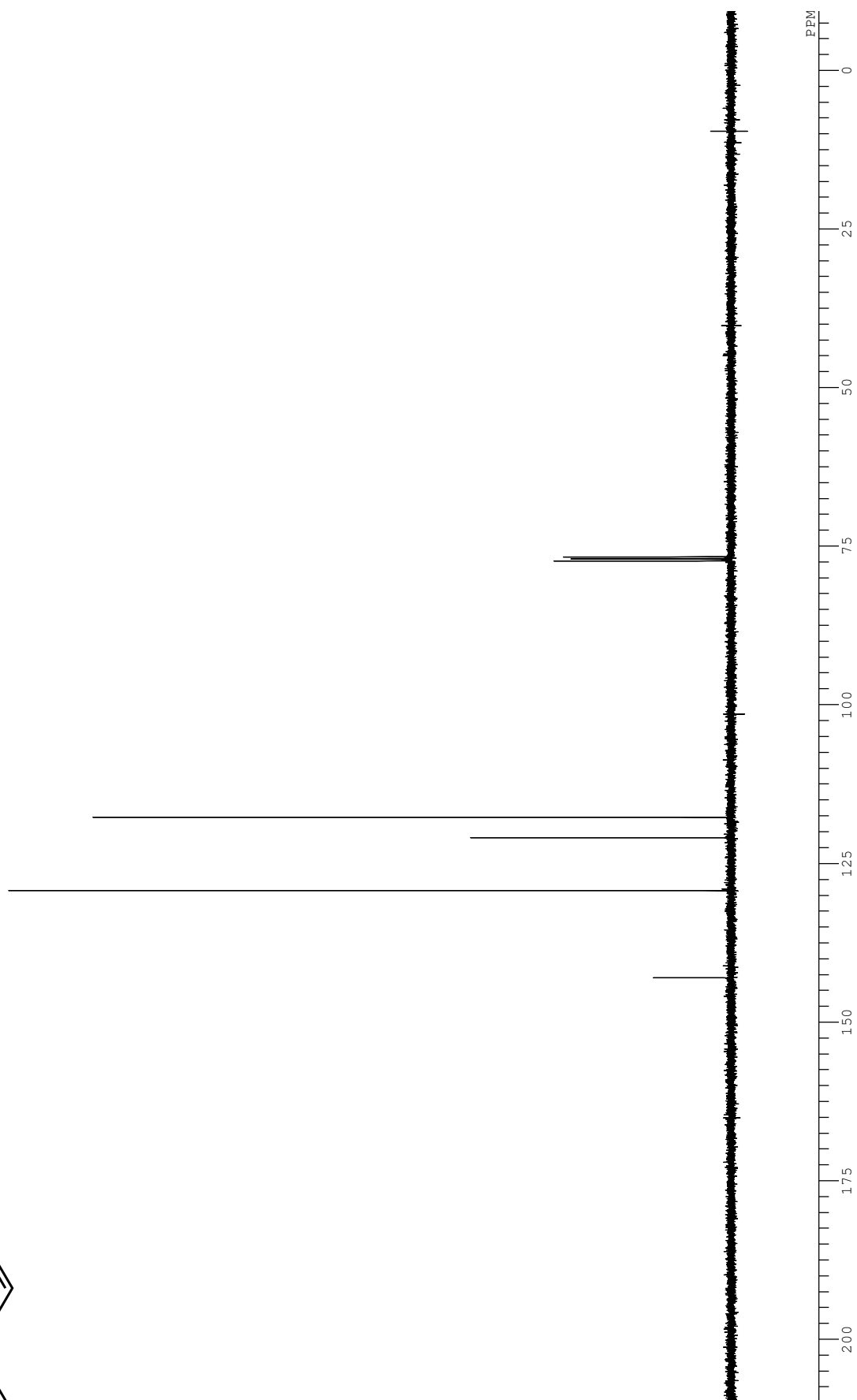
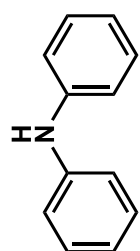


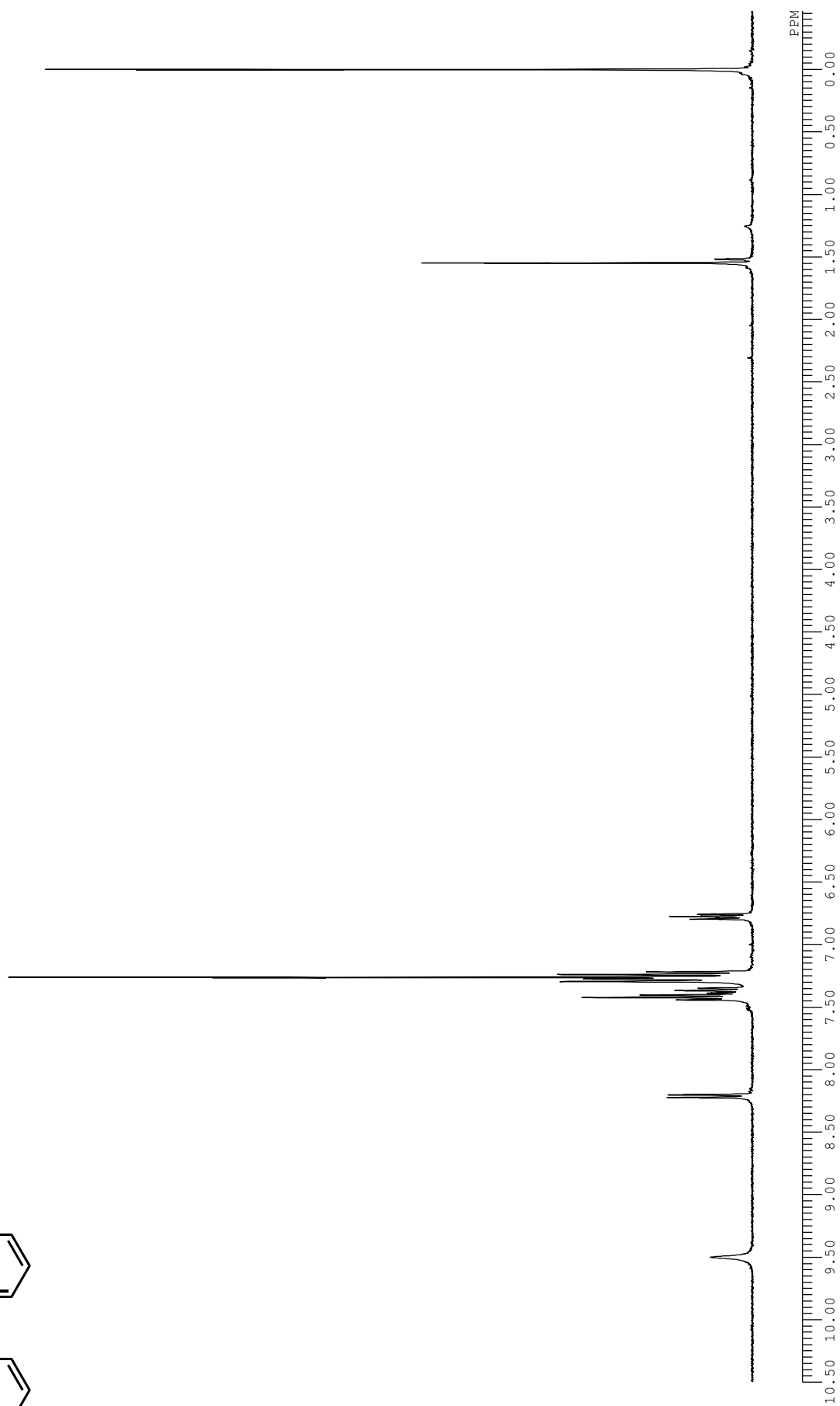
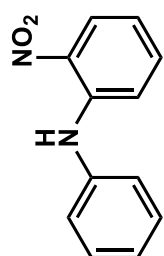


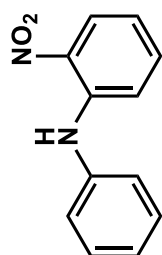




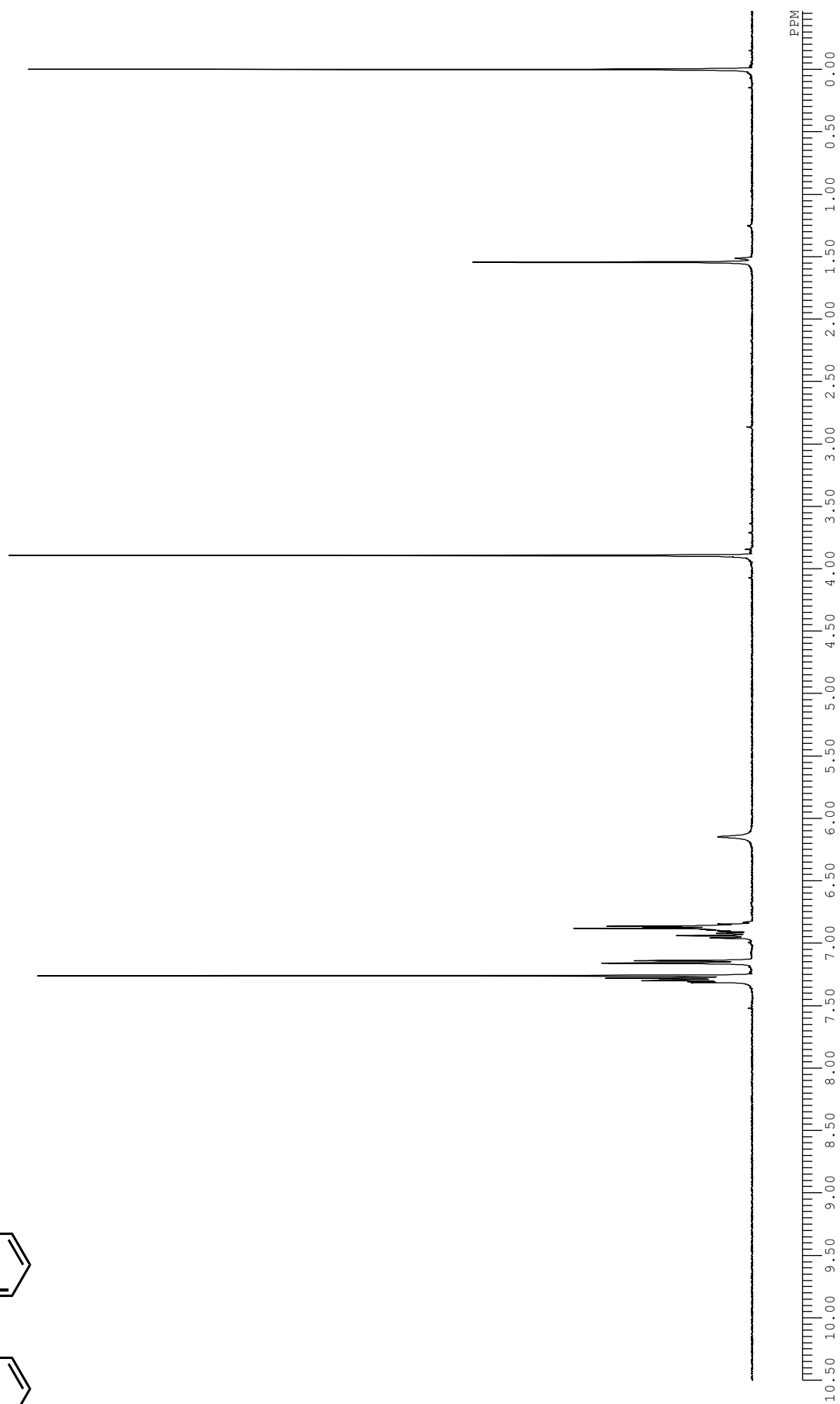
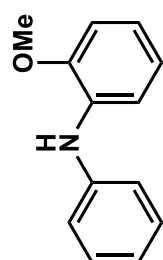


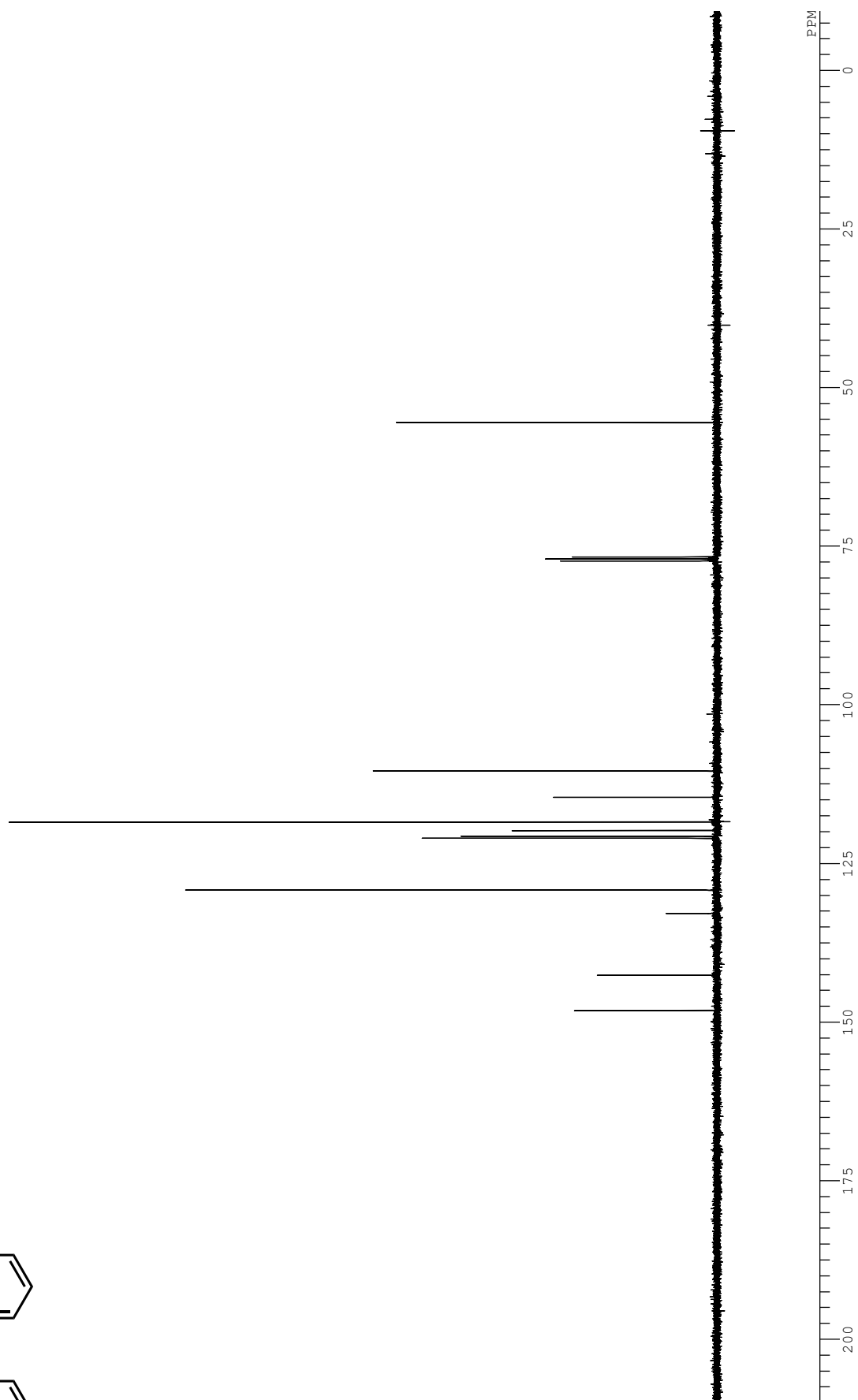
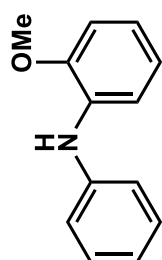


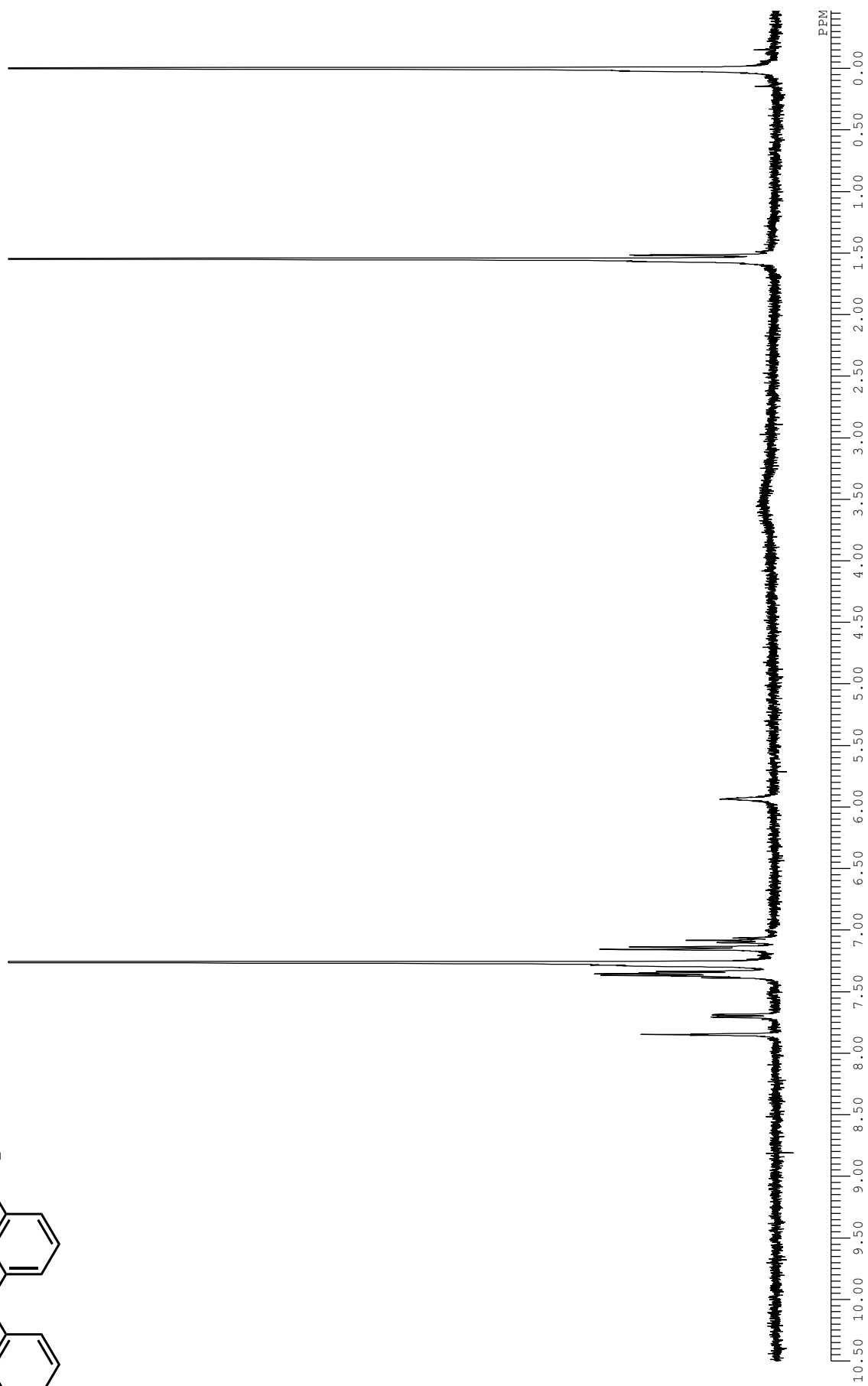
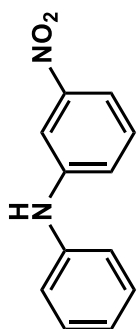


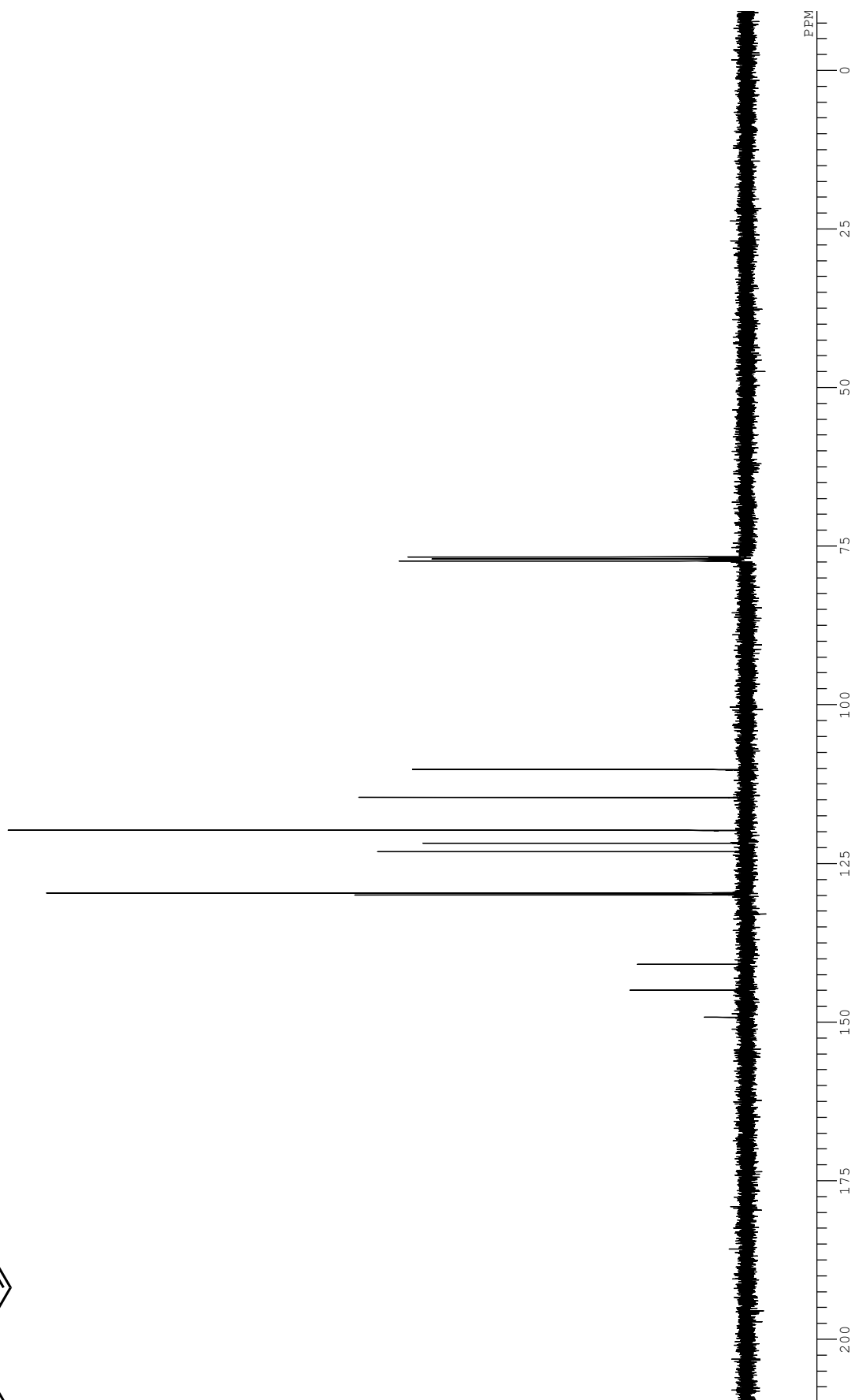
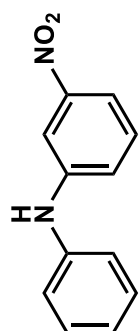


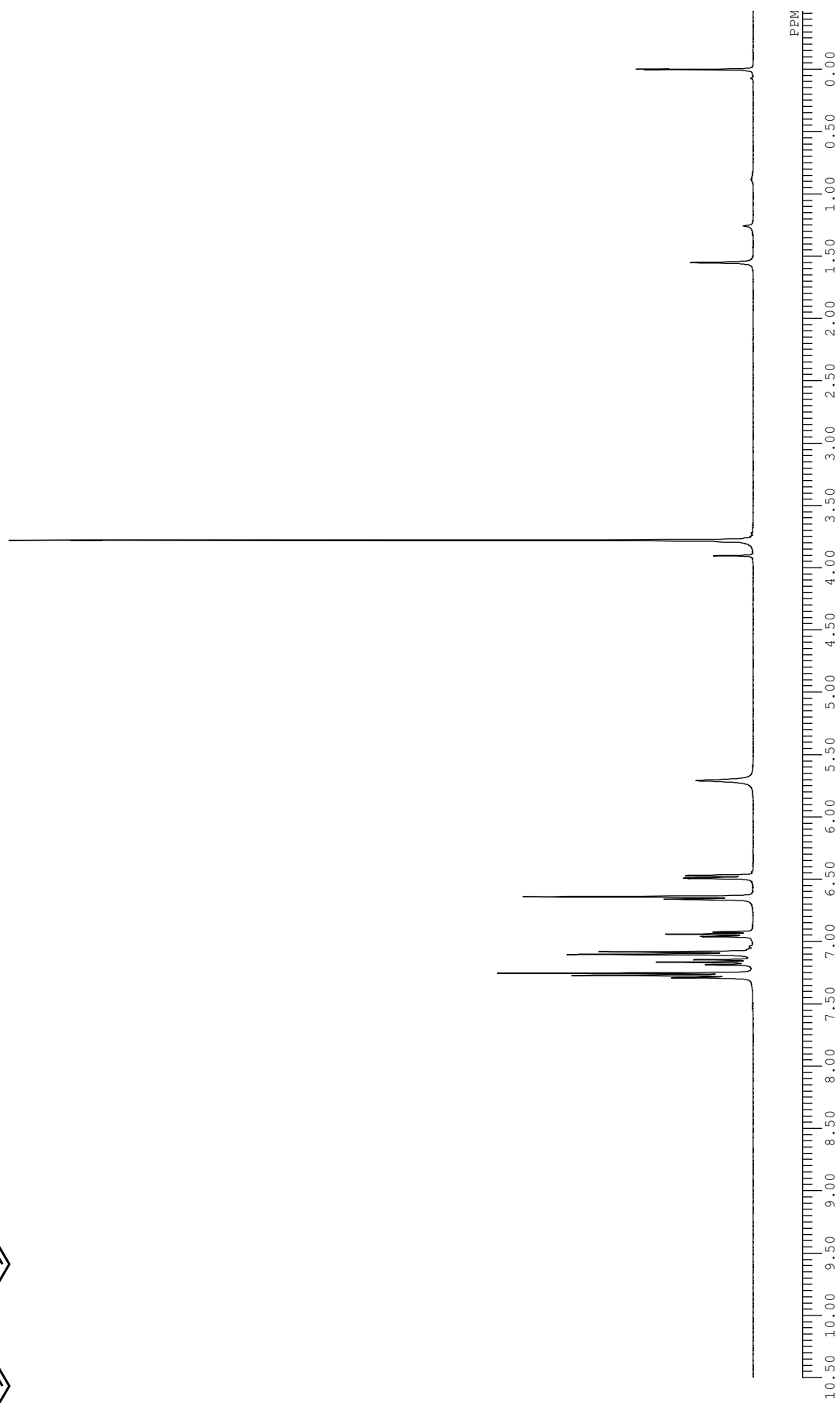
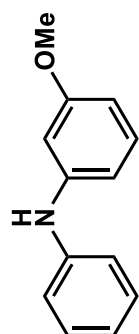


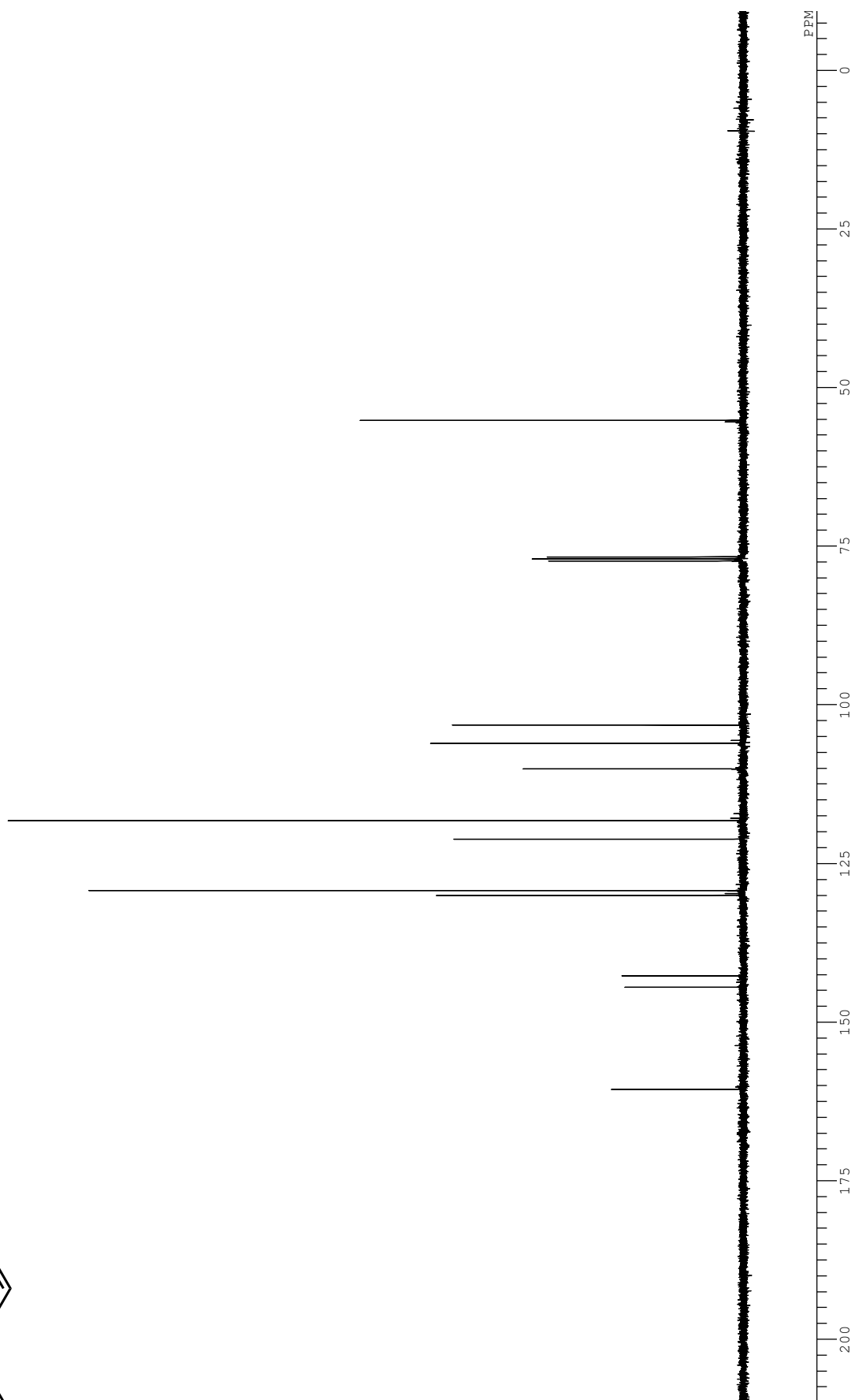
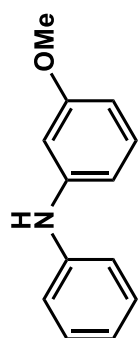


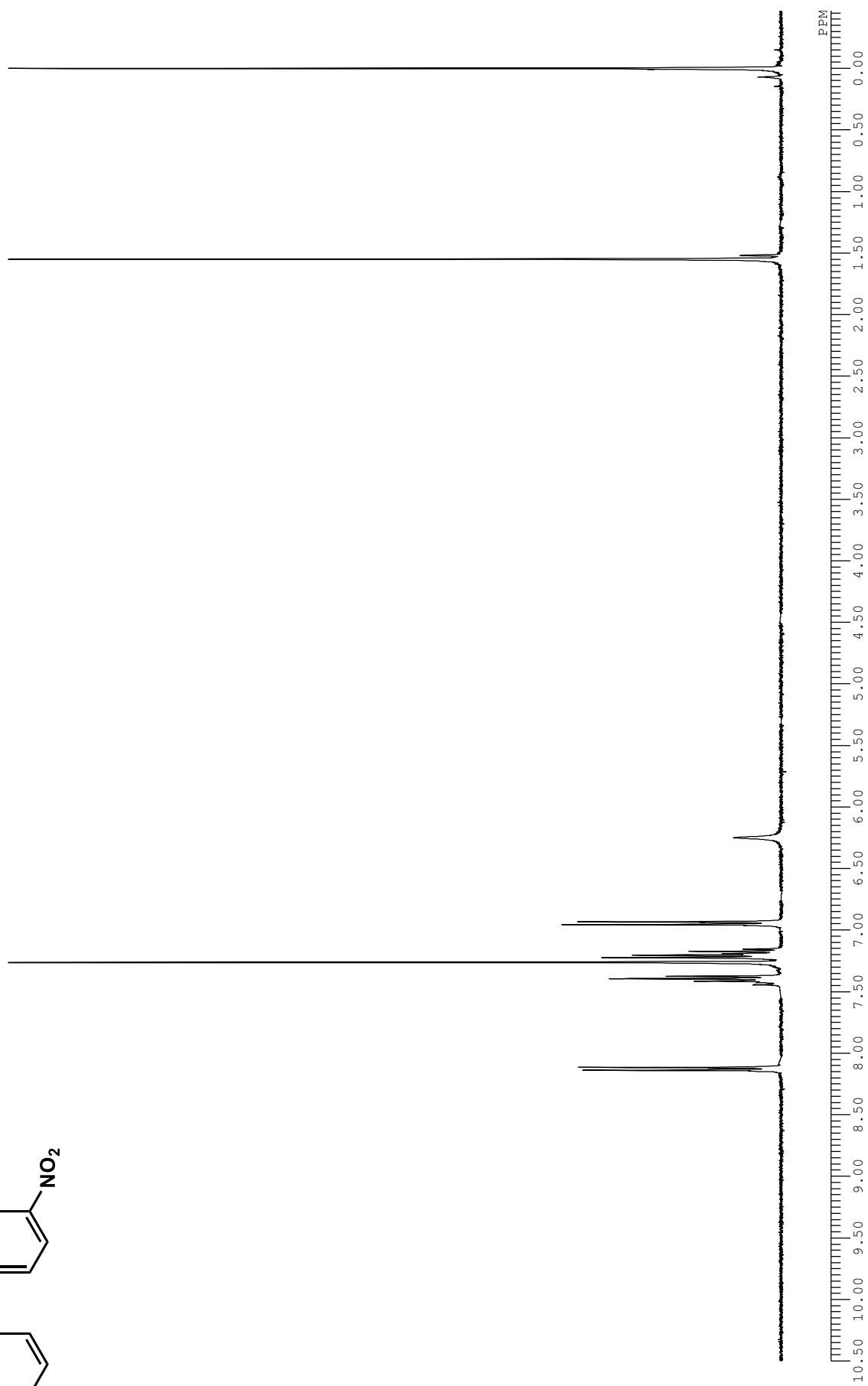
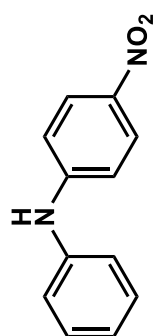


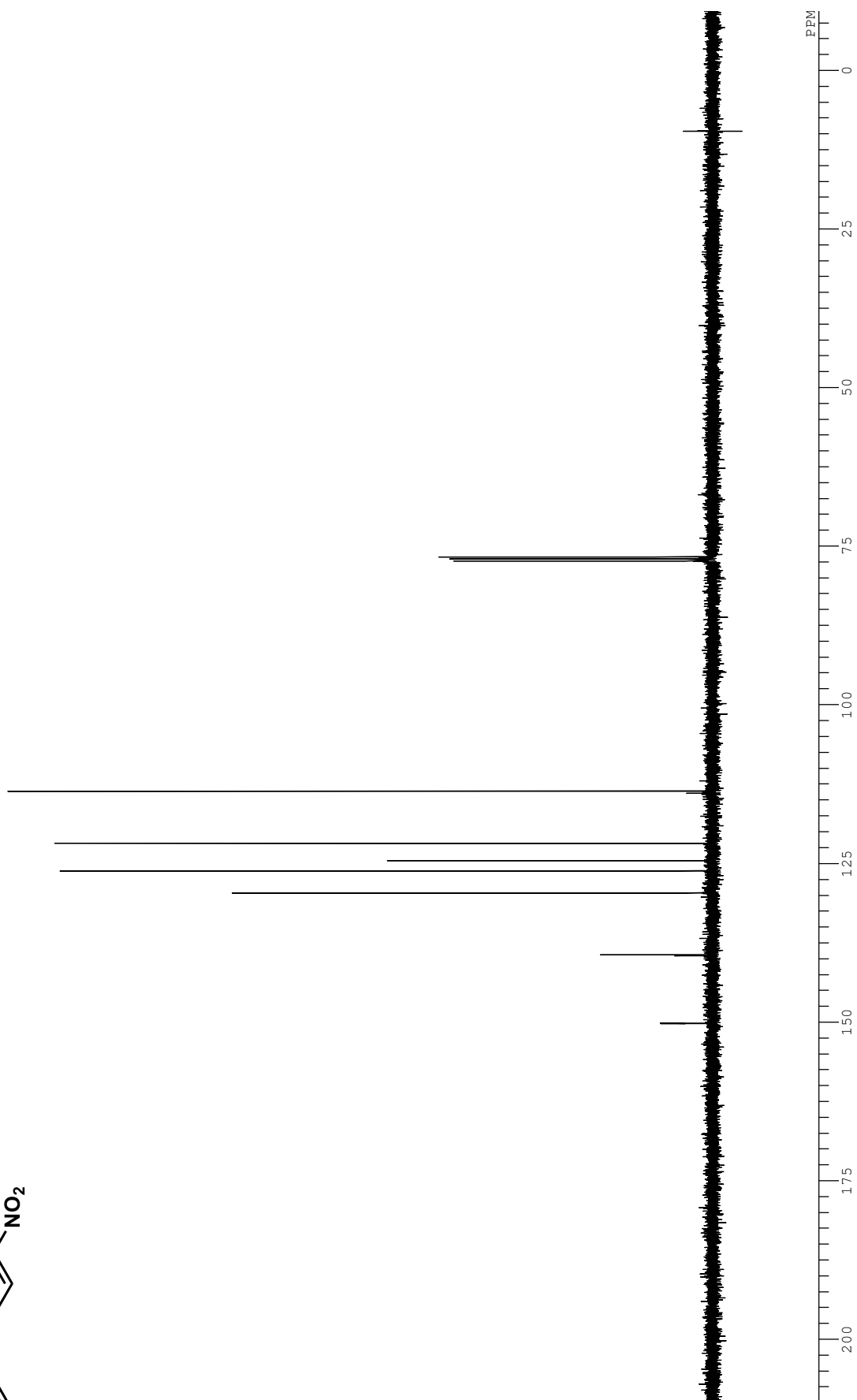
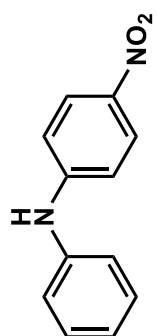




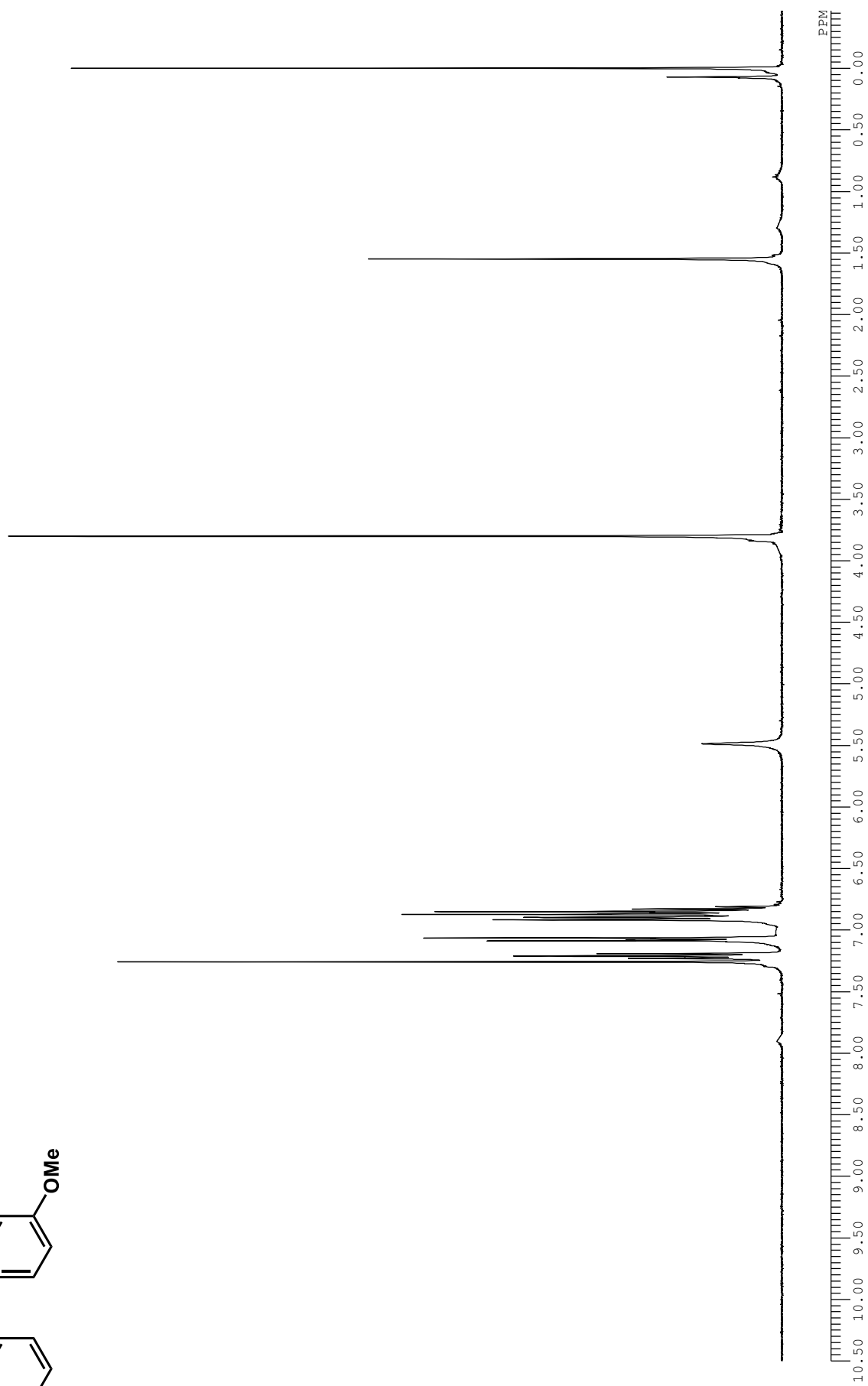
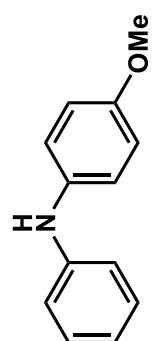


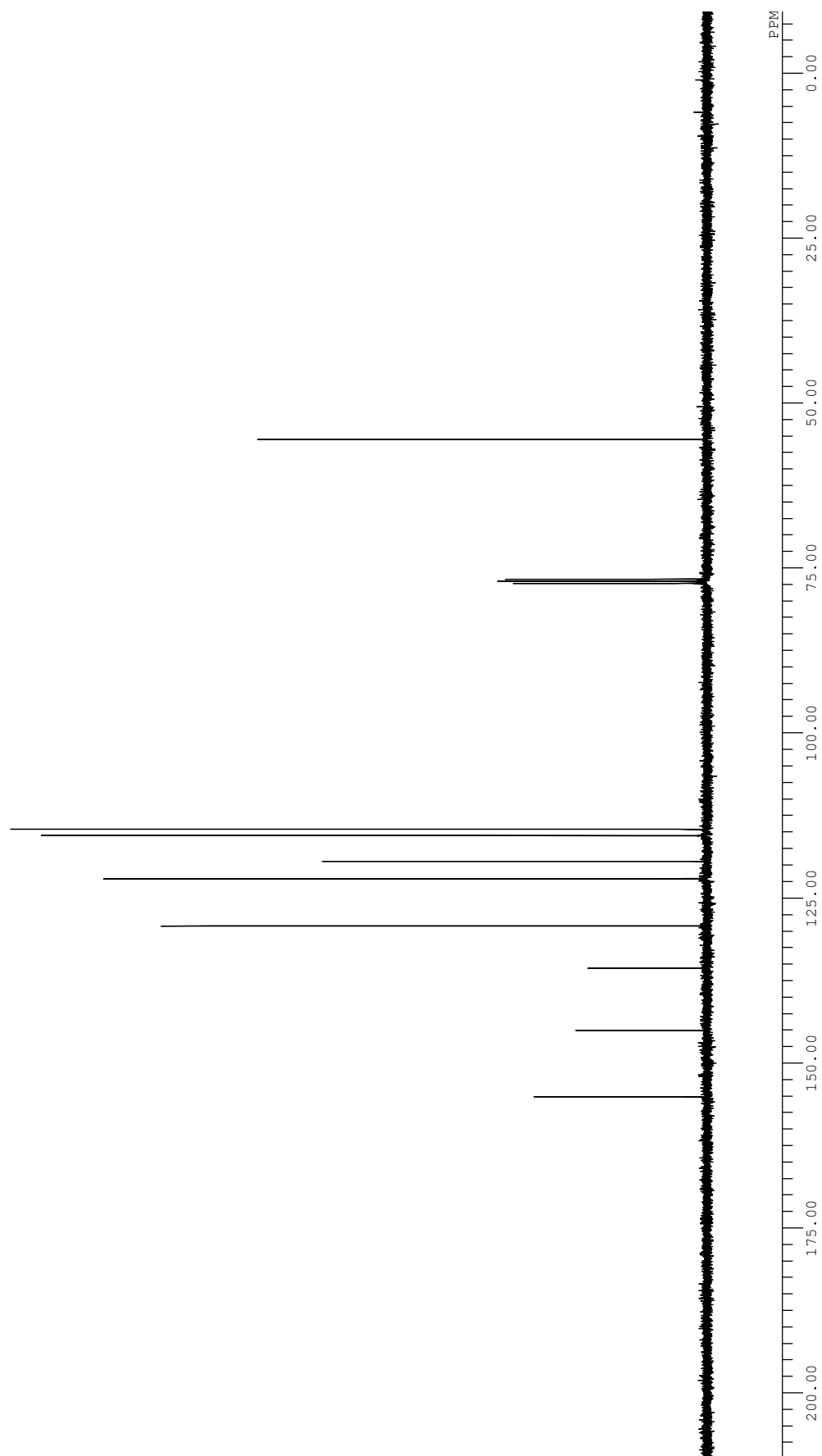
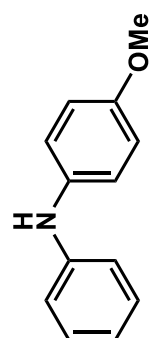


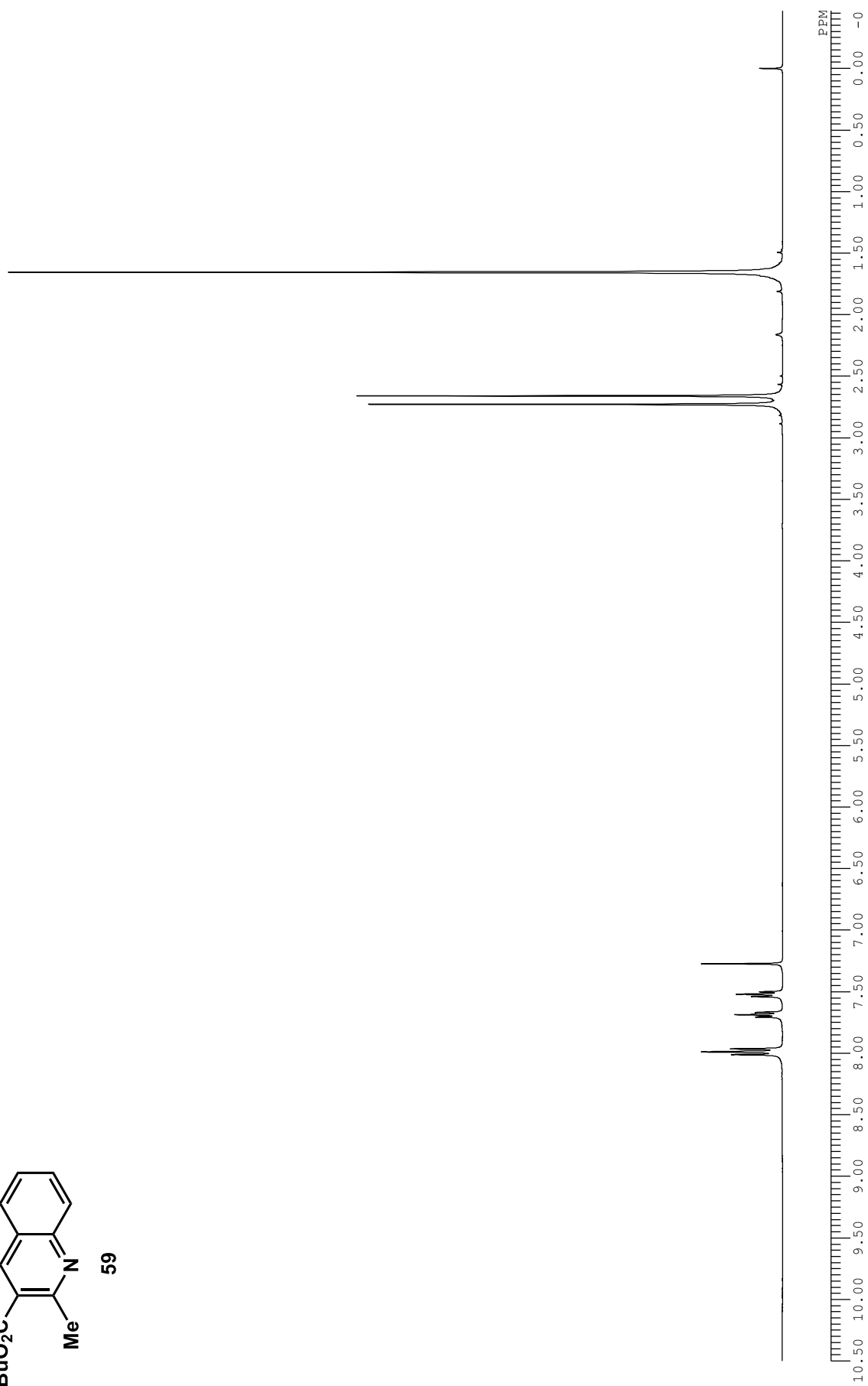
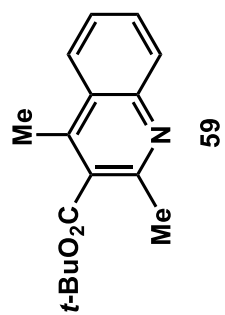


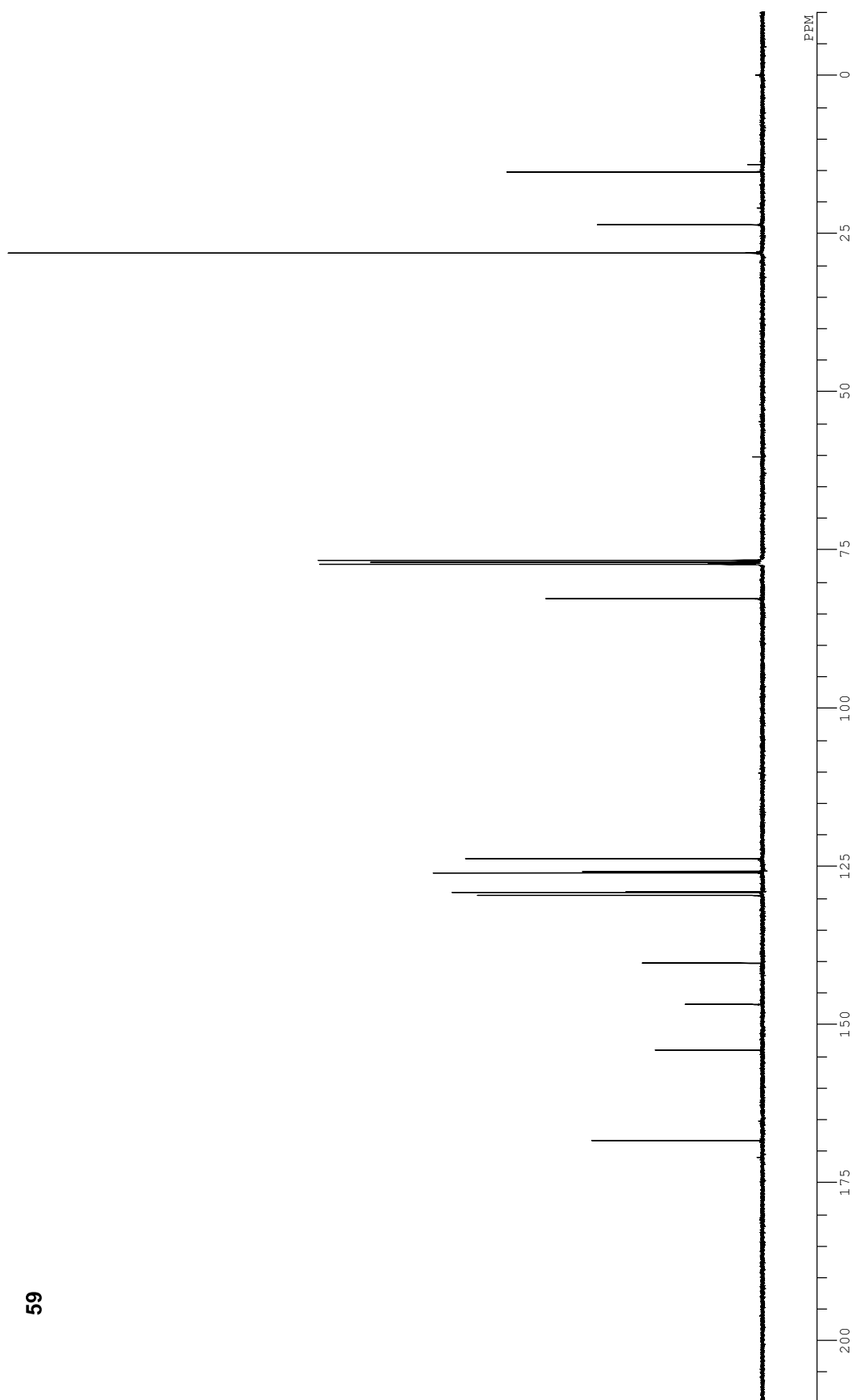
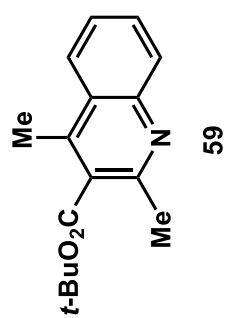


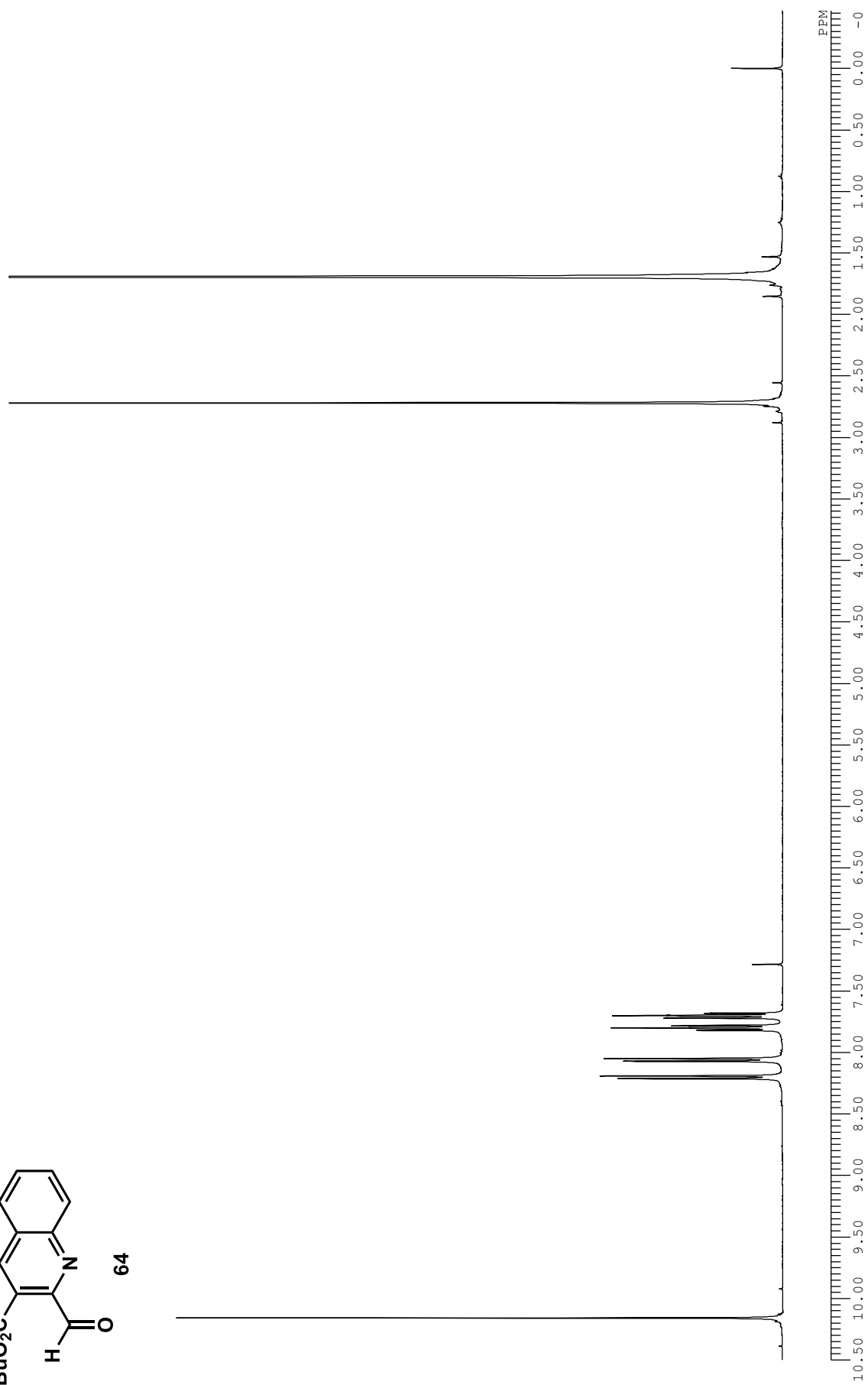
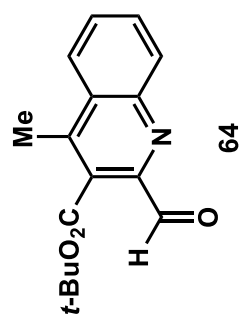


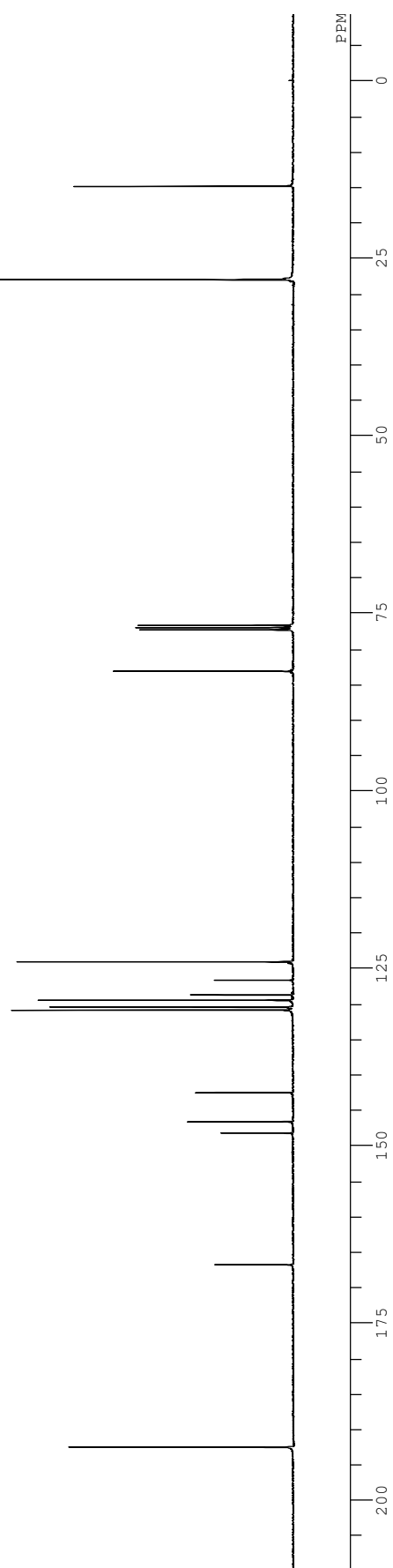
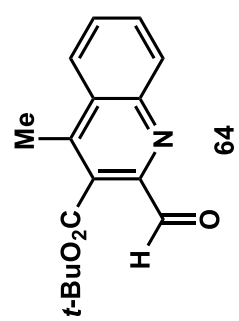


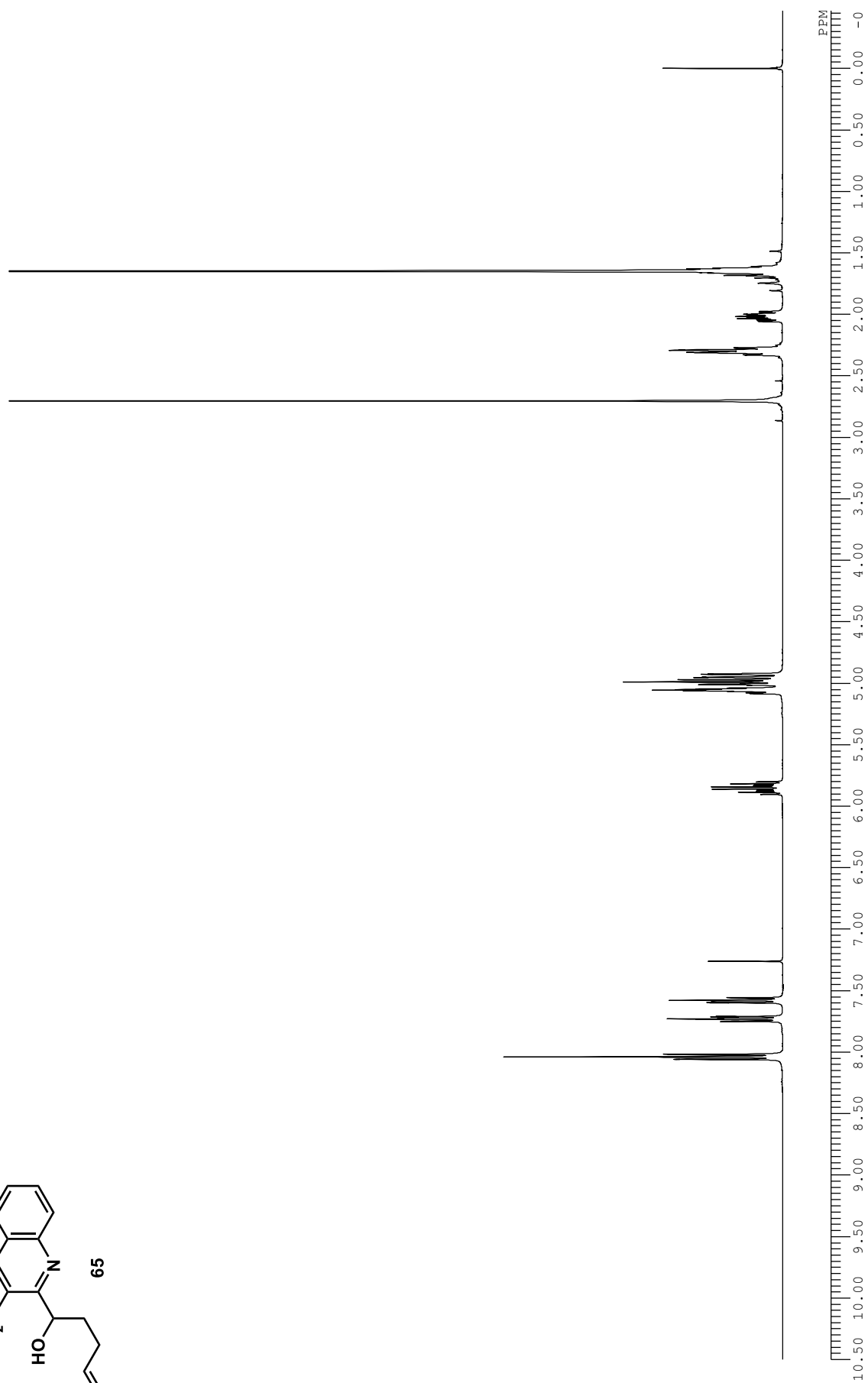
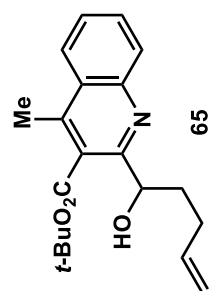


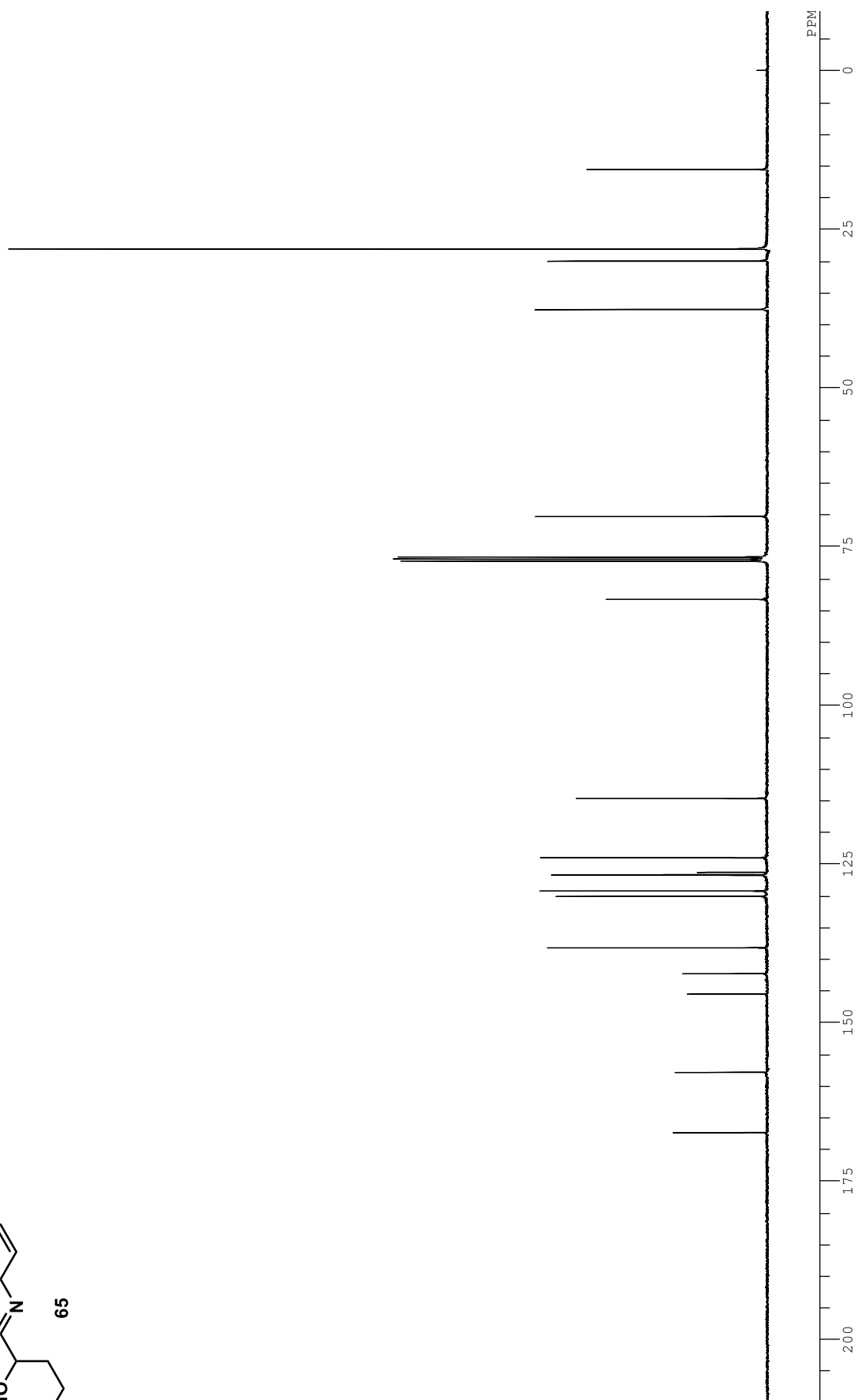
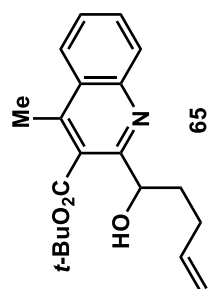






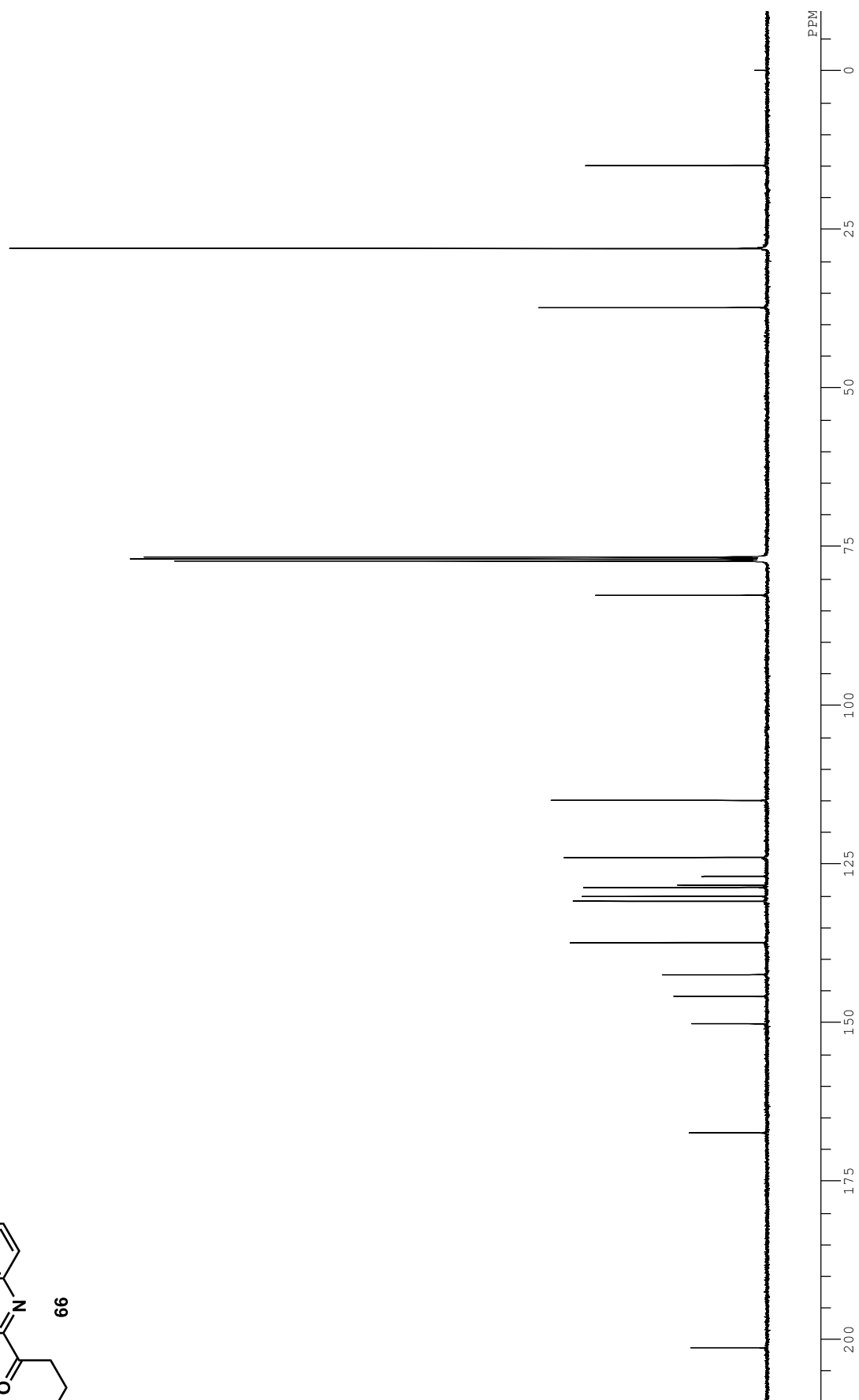
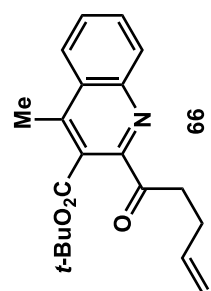




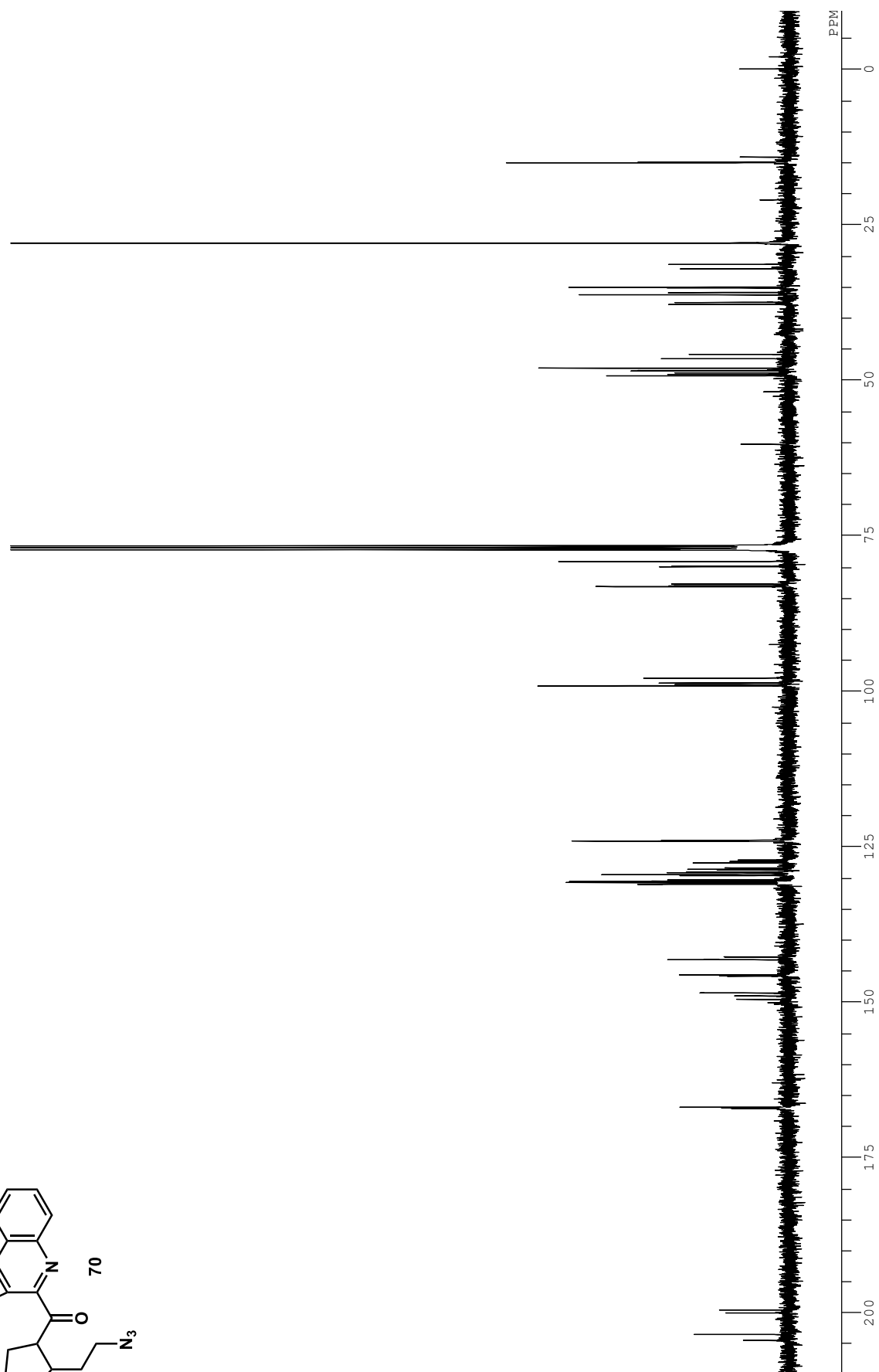
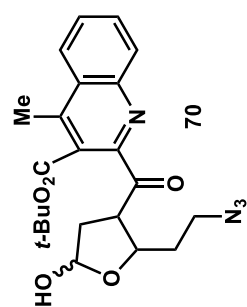


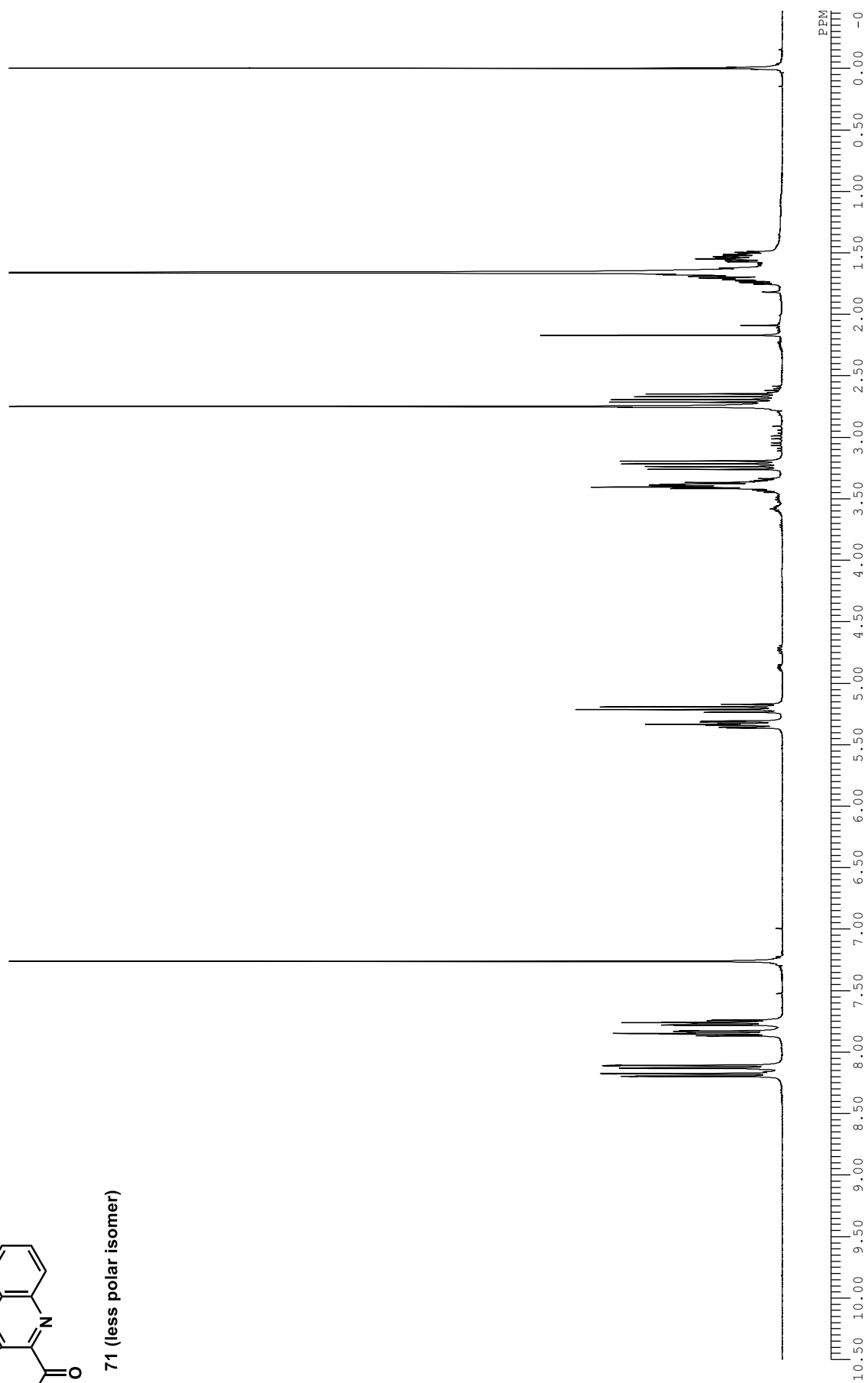
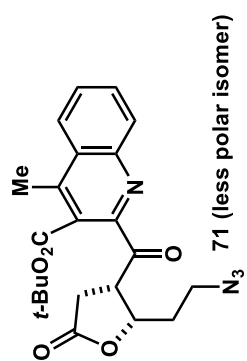


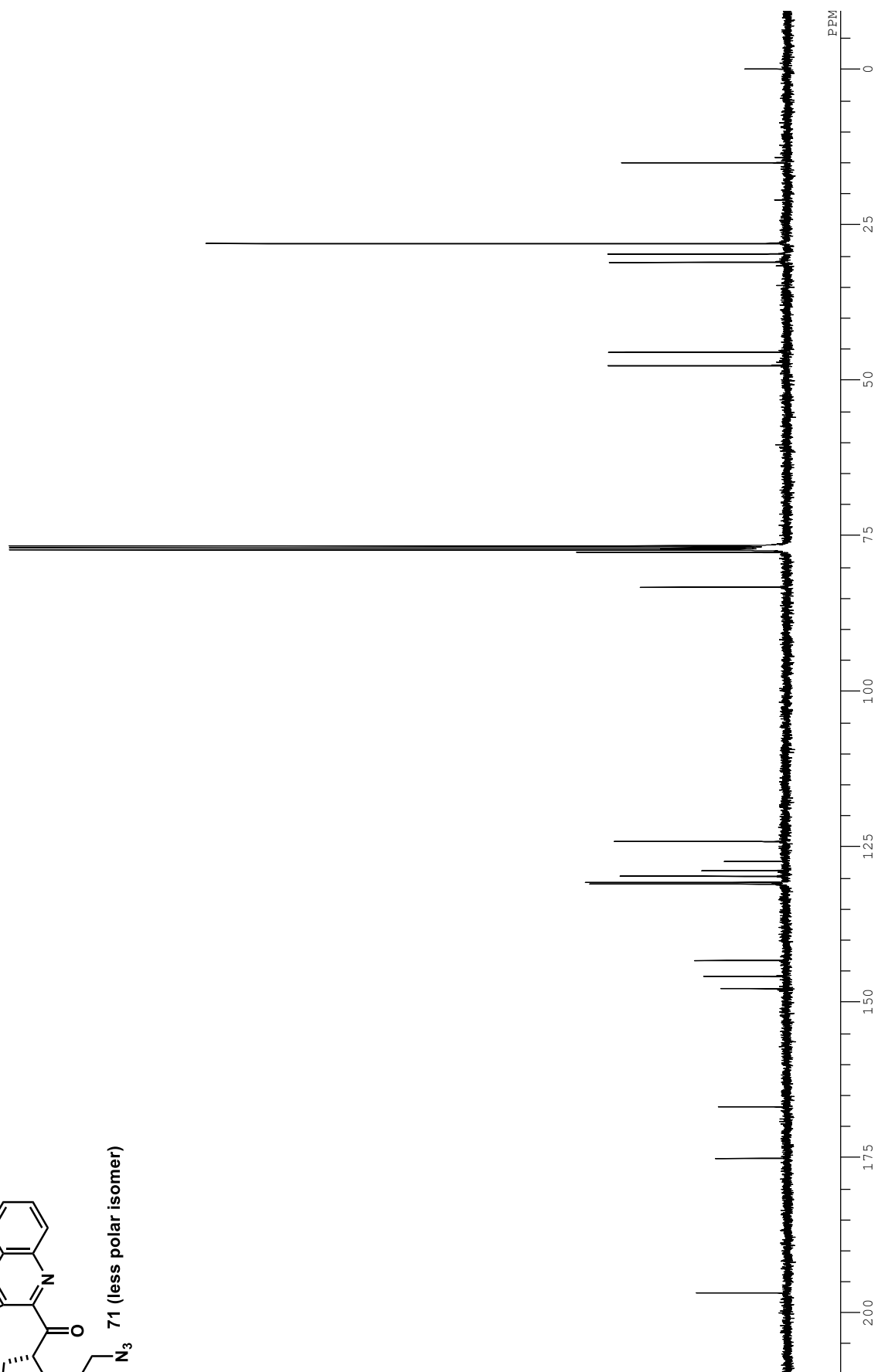
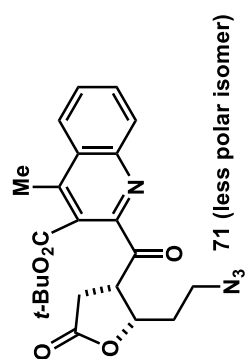


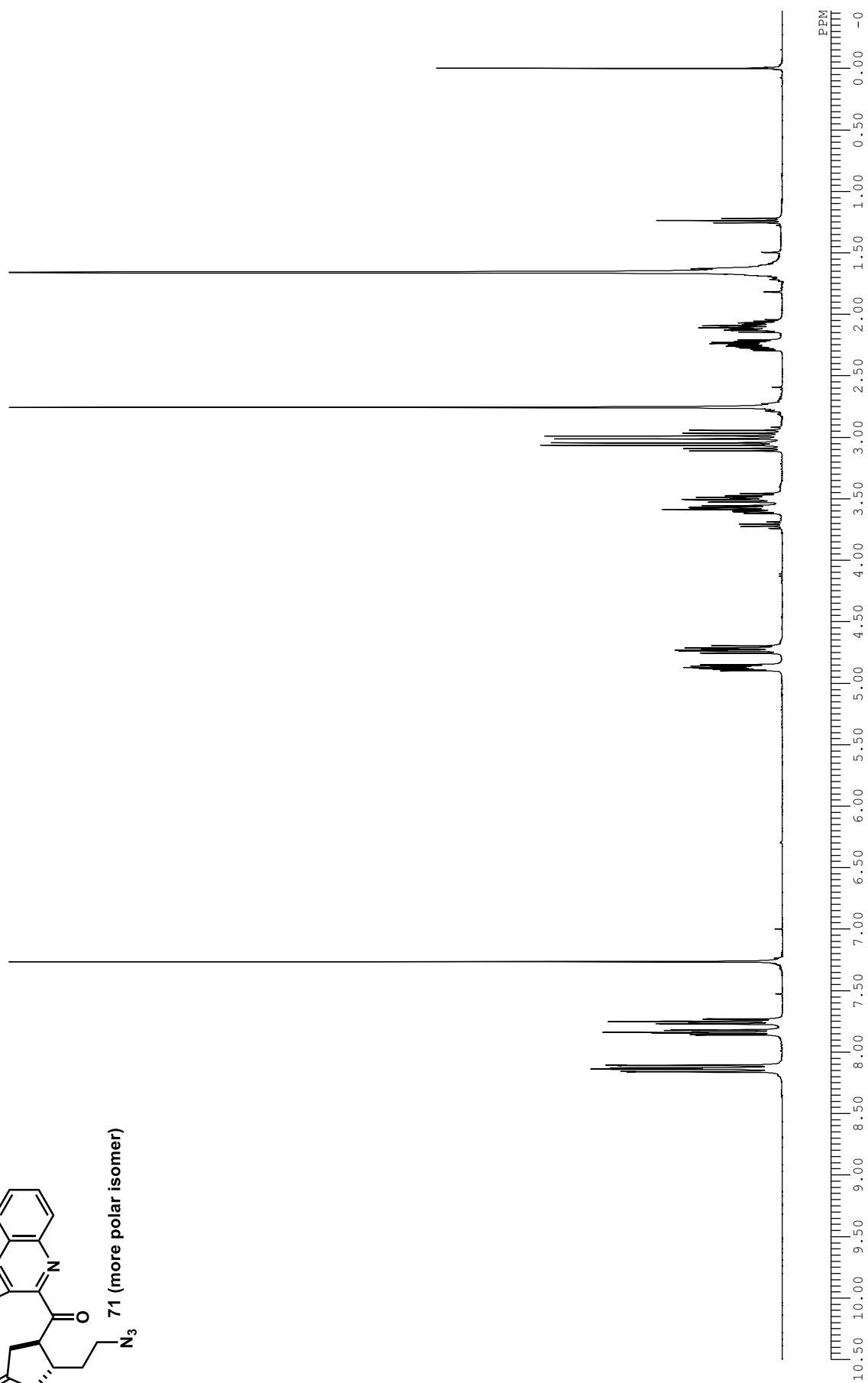
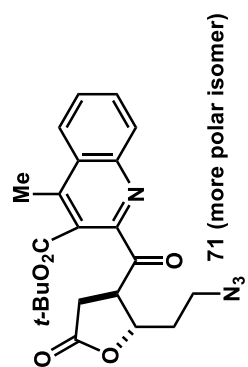


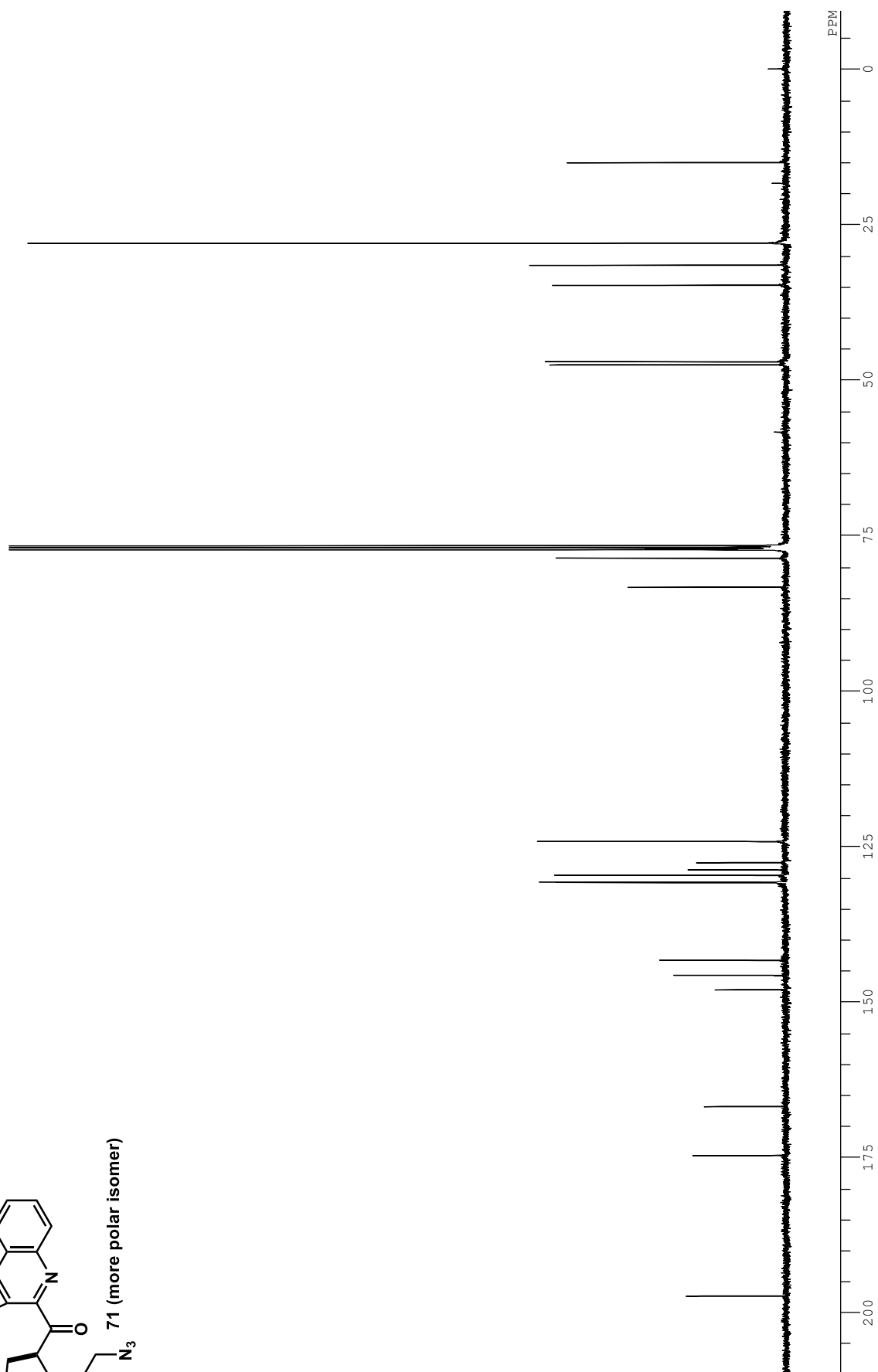
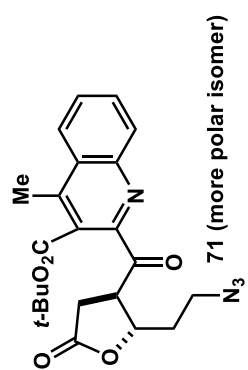




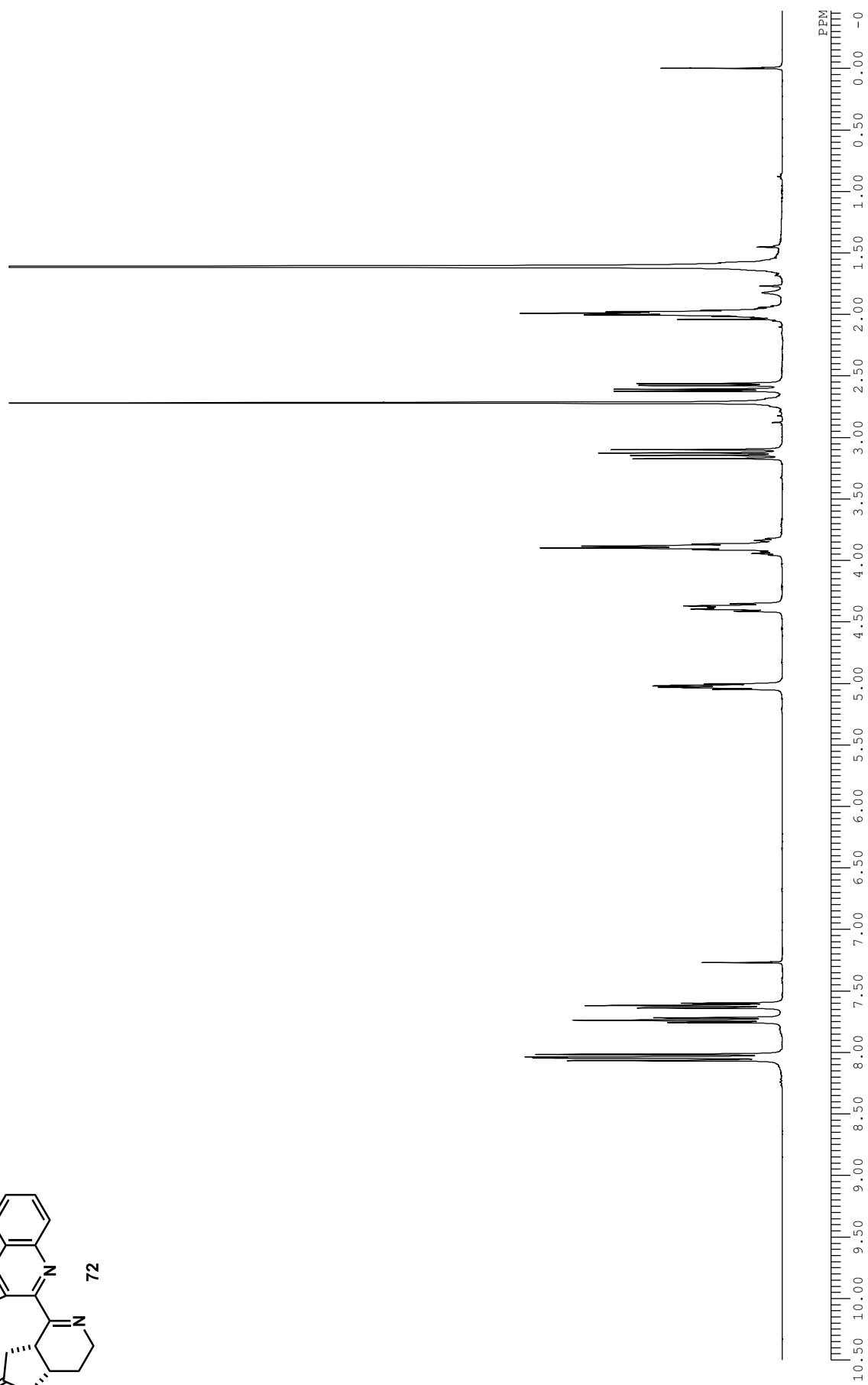
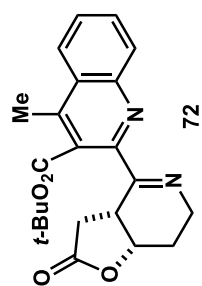


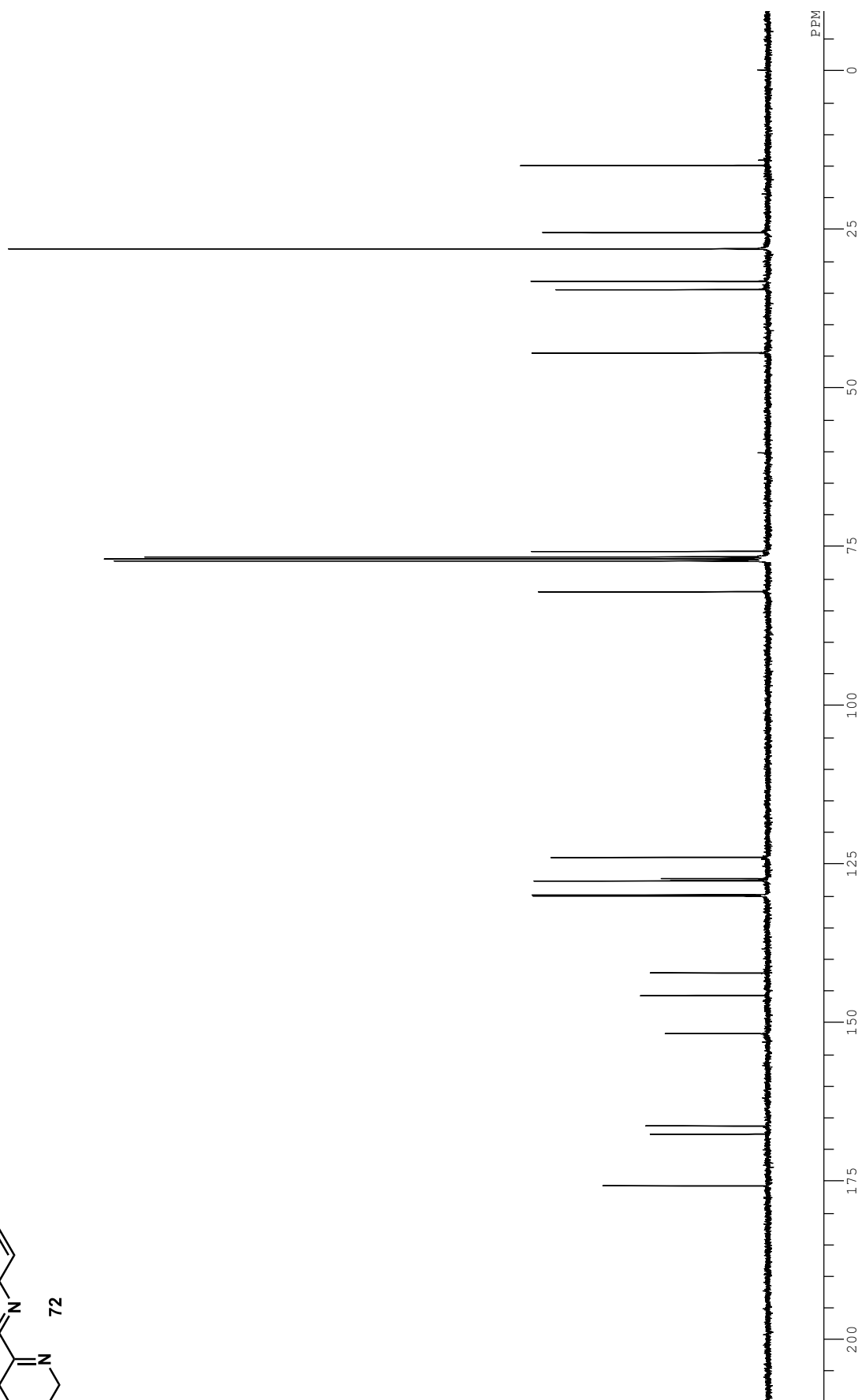
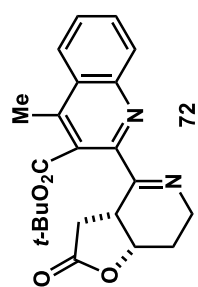


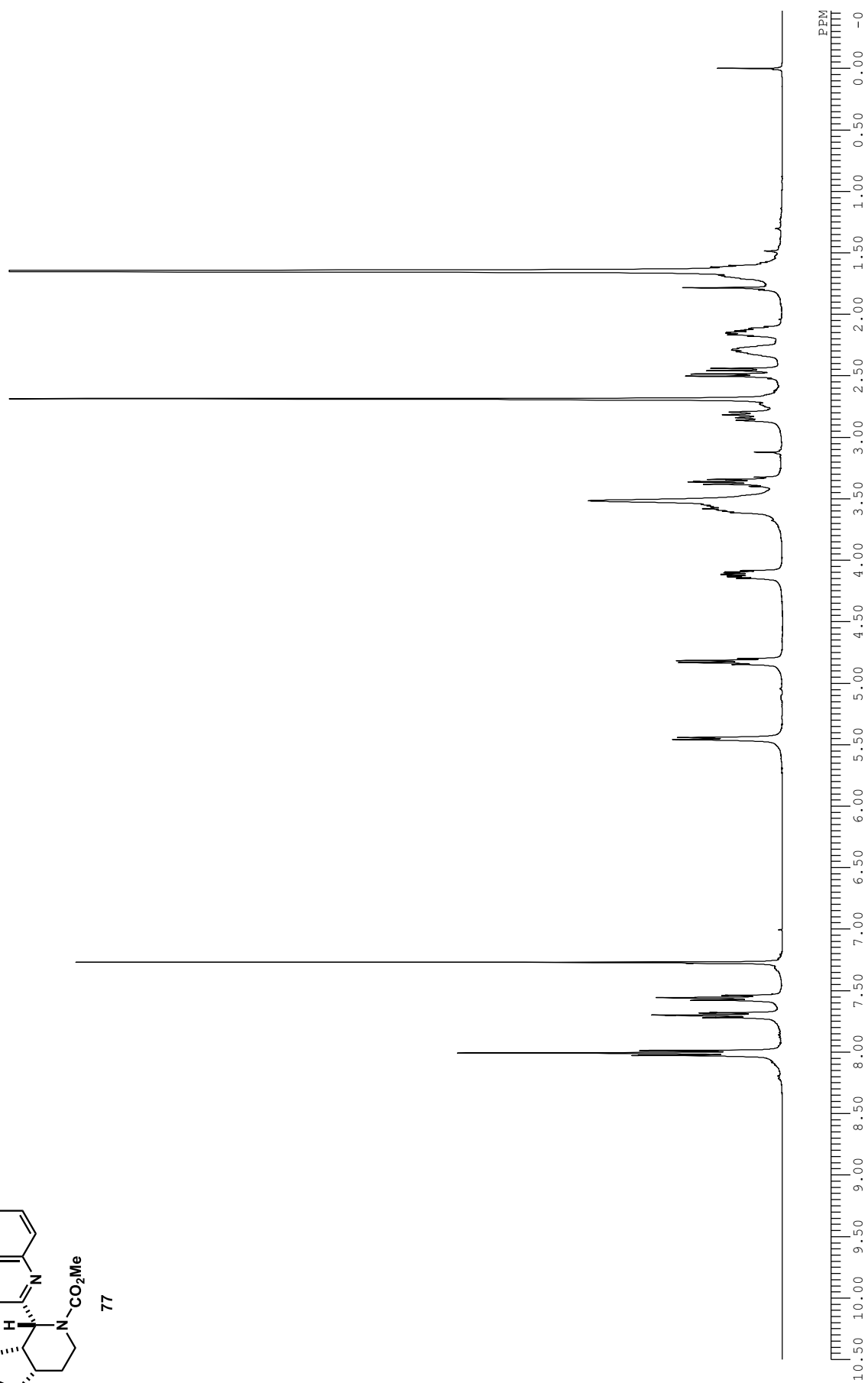
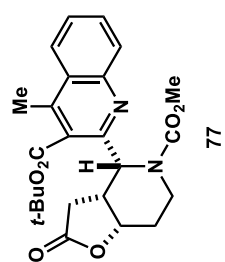


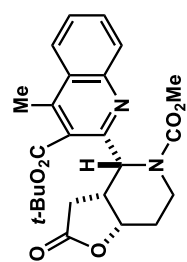




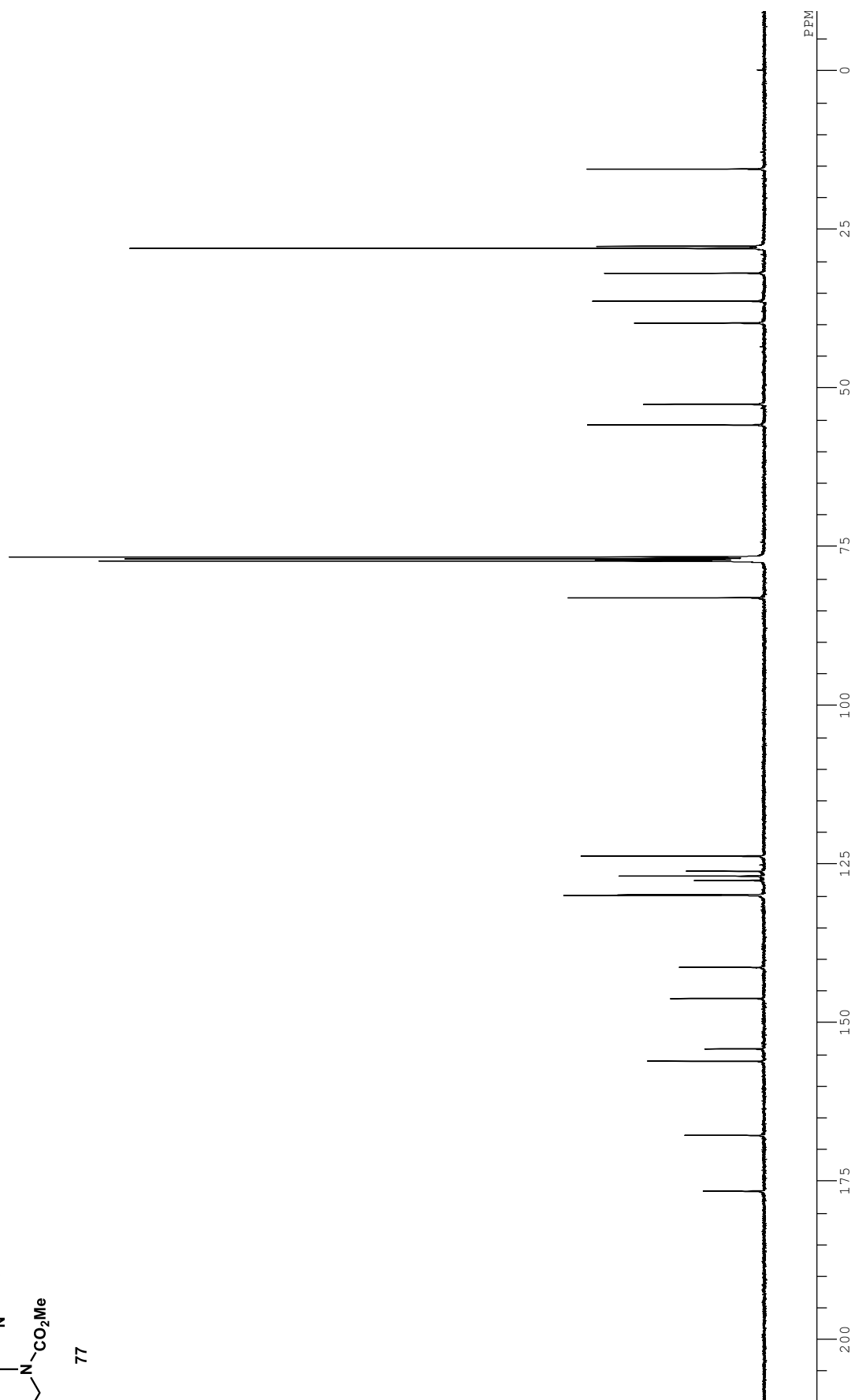


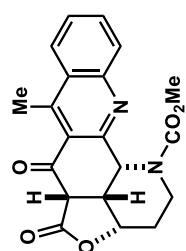




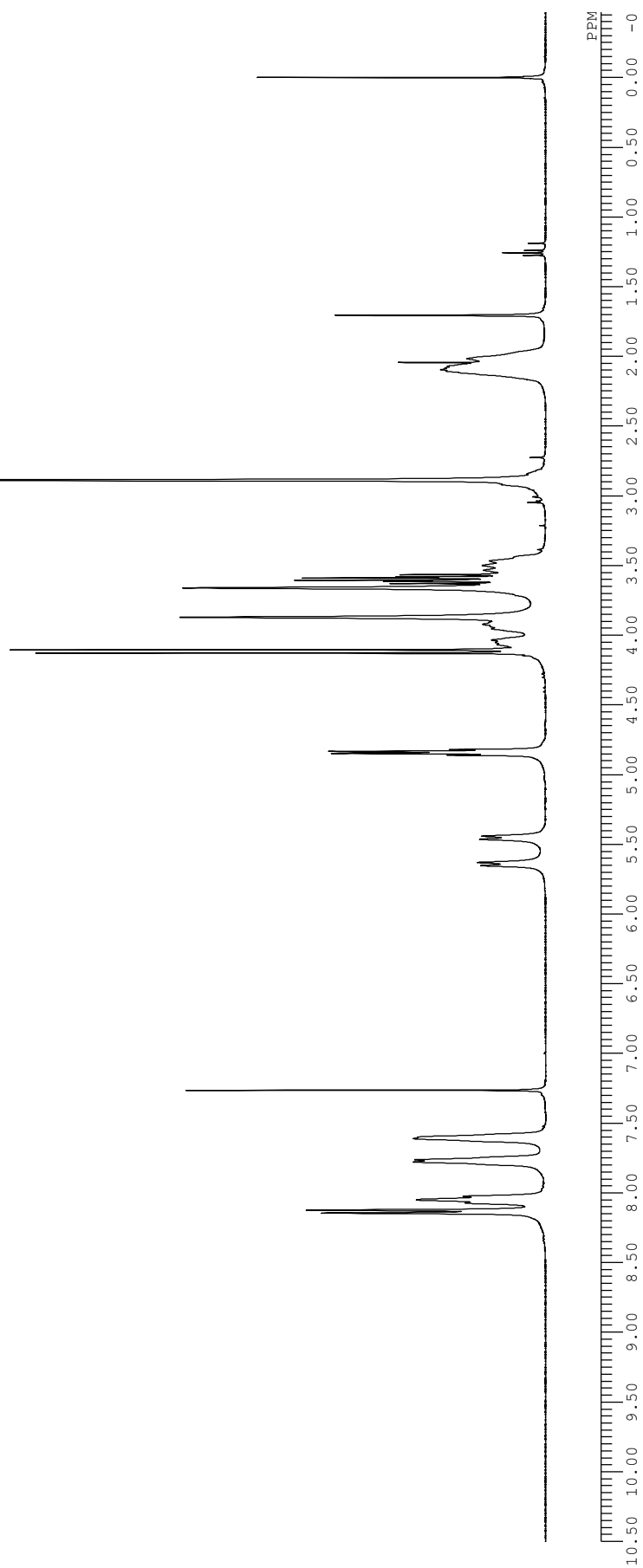


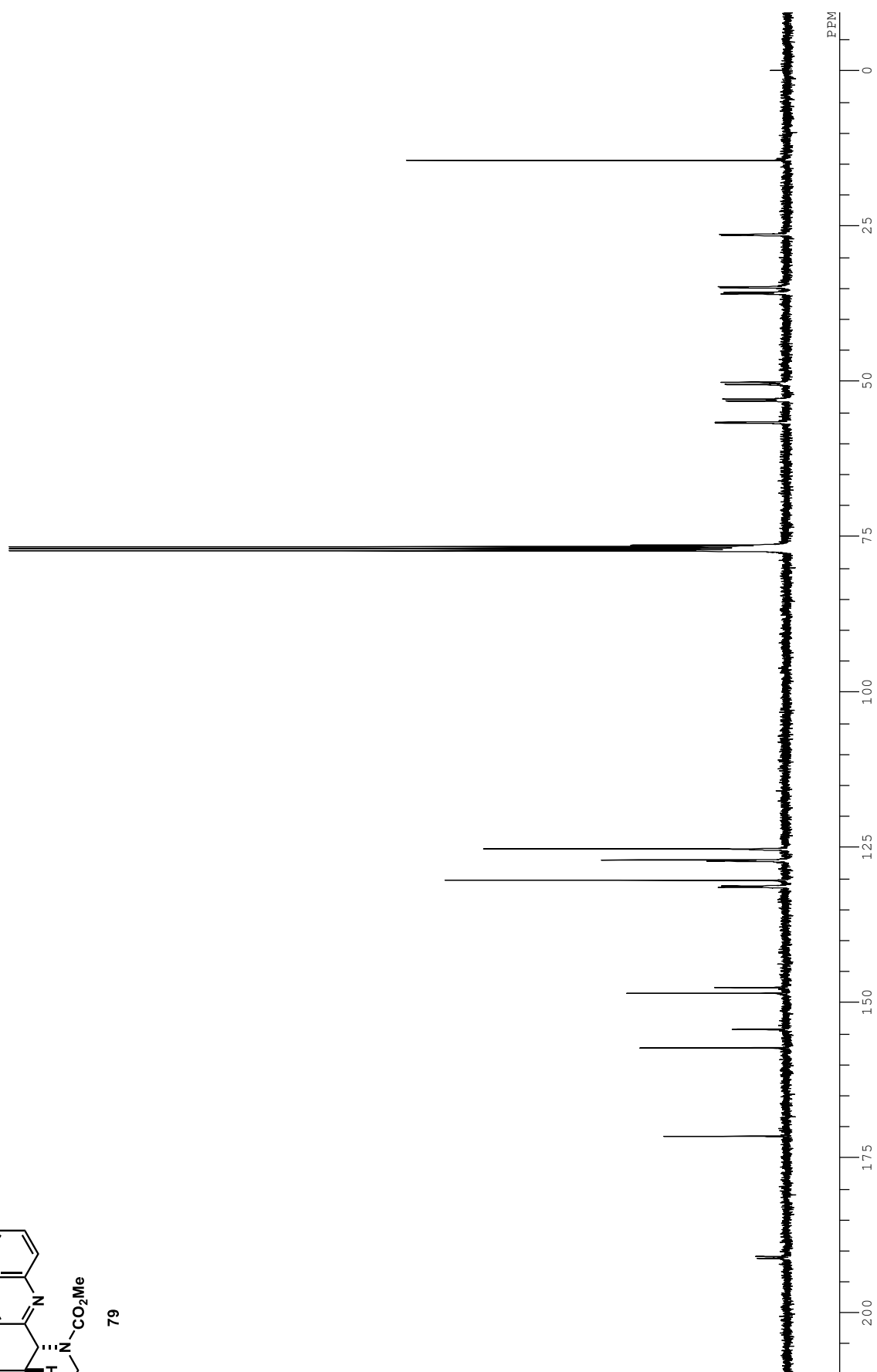
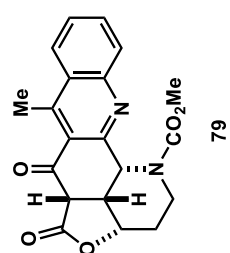
77

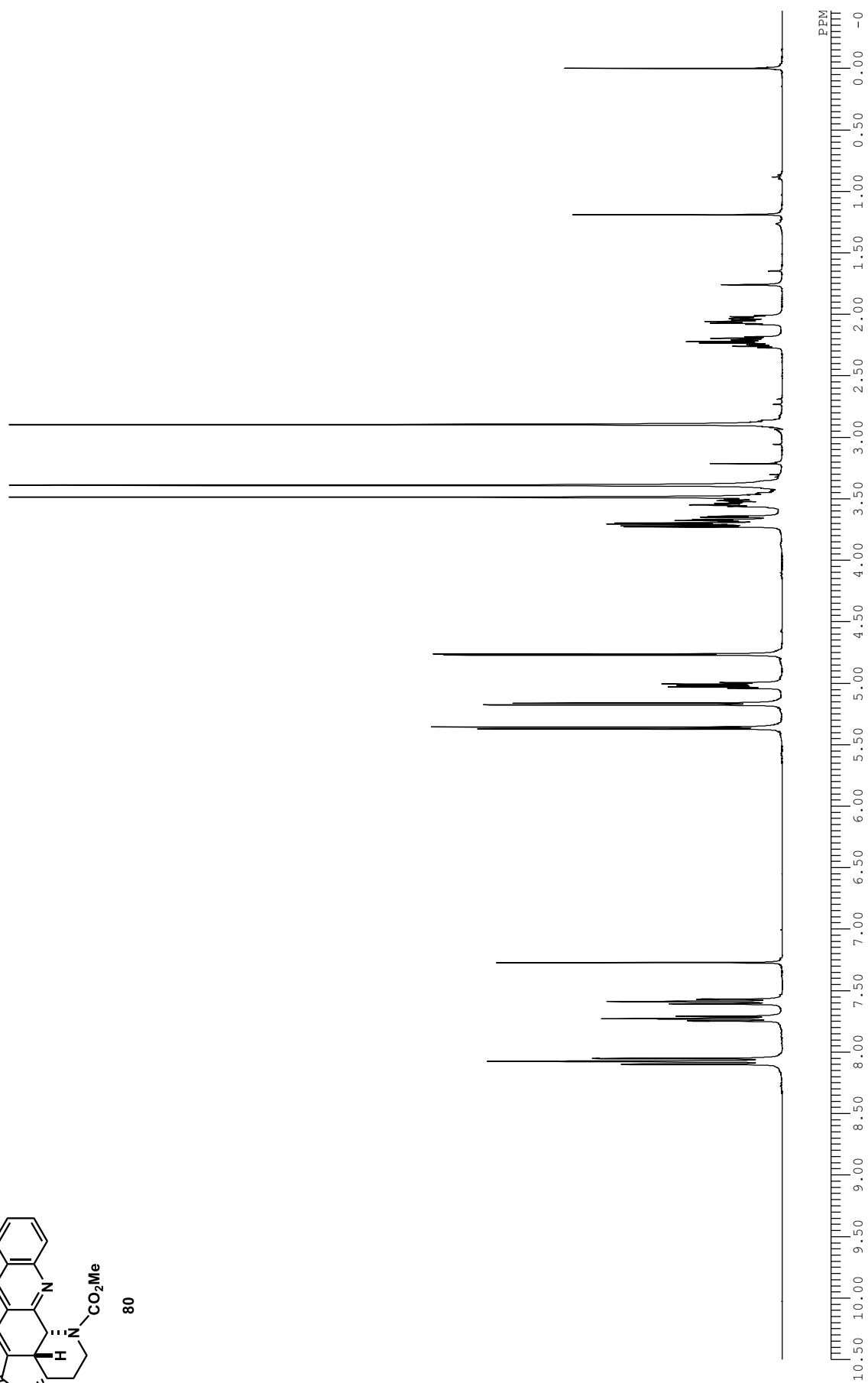
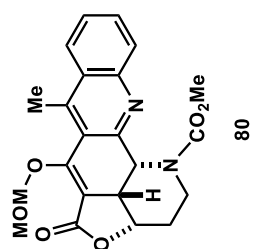


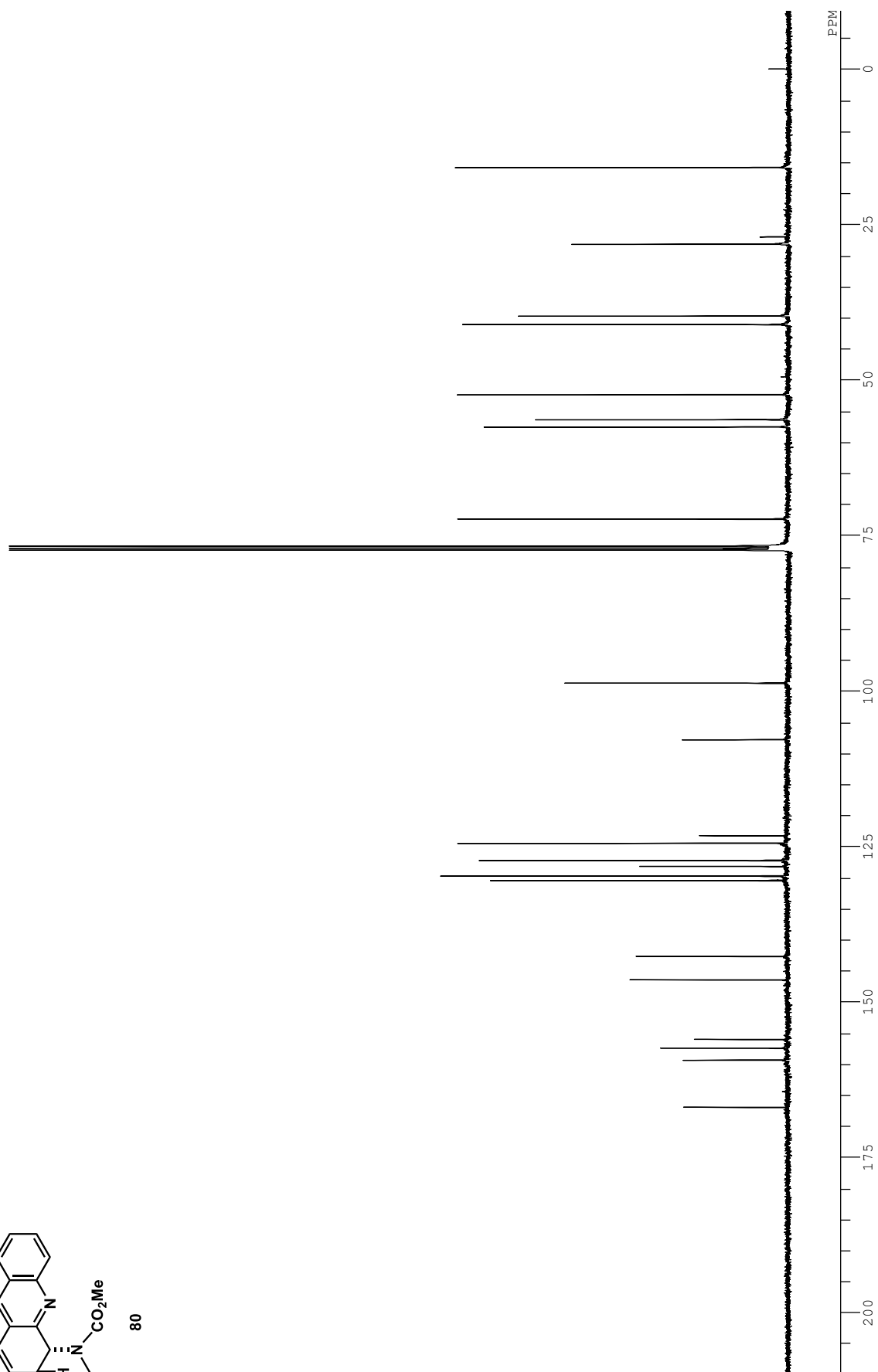
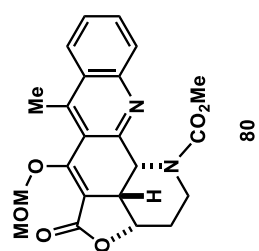


79

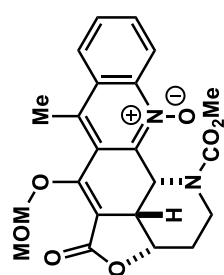




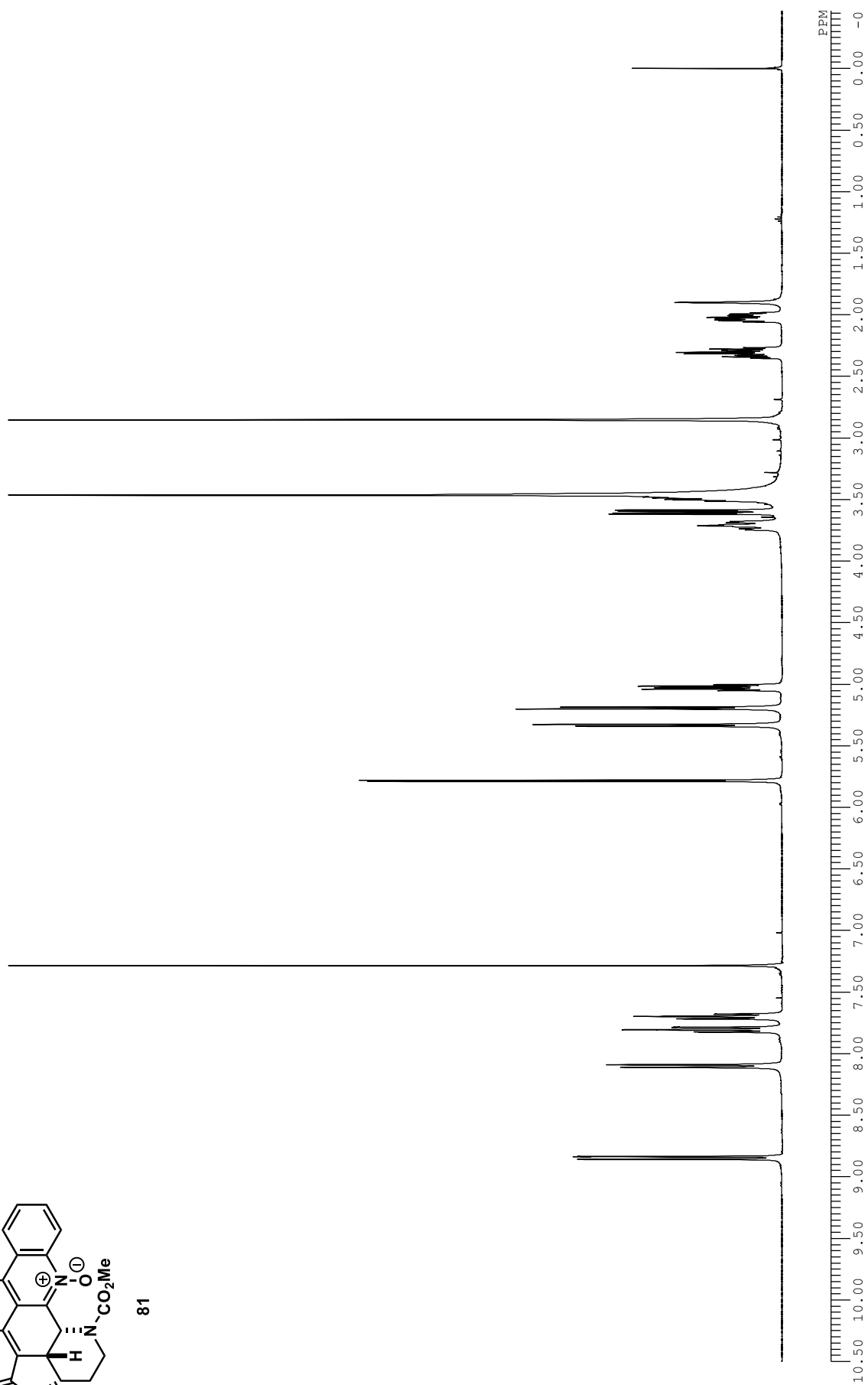


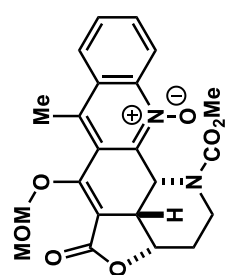




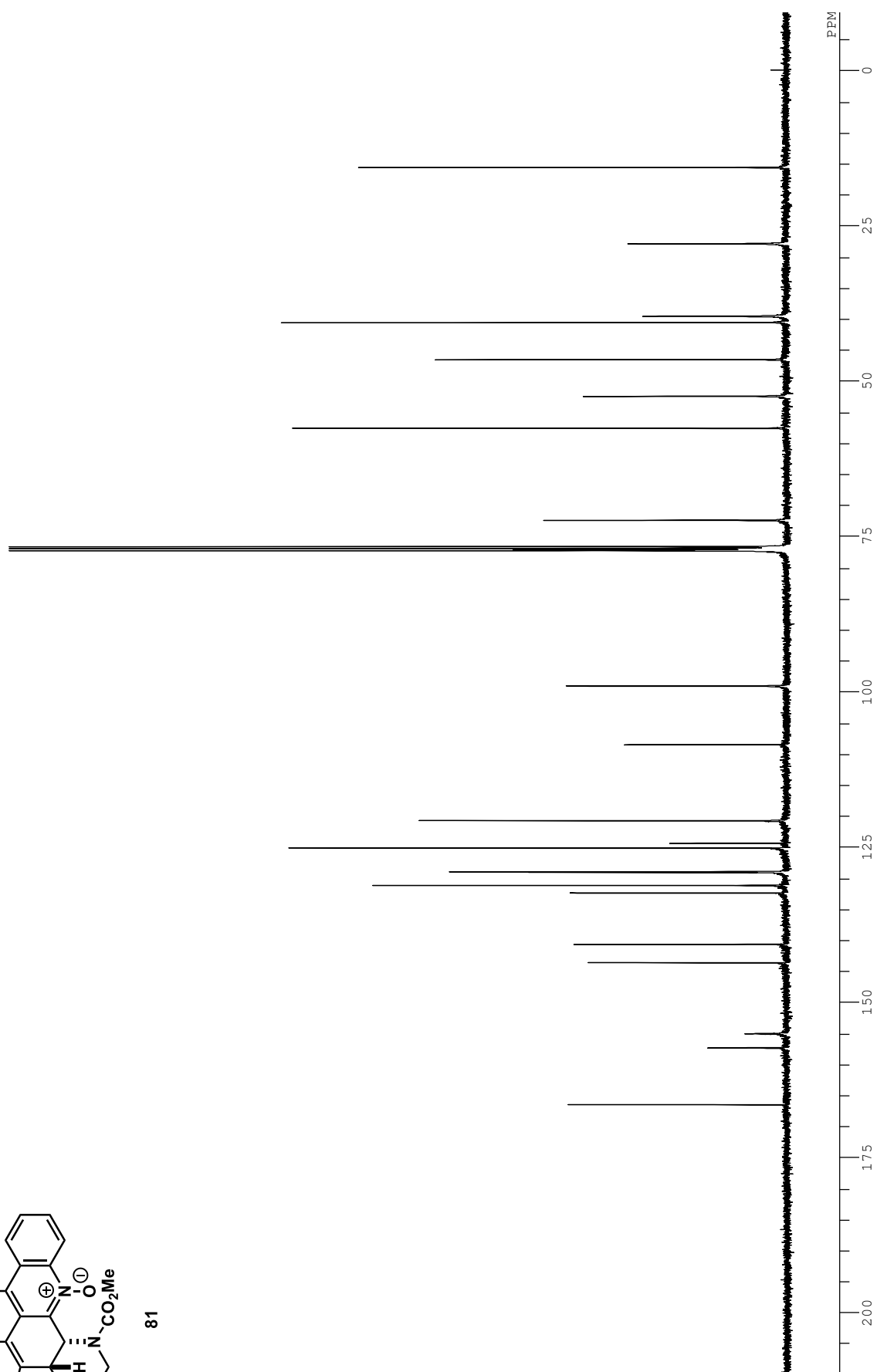


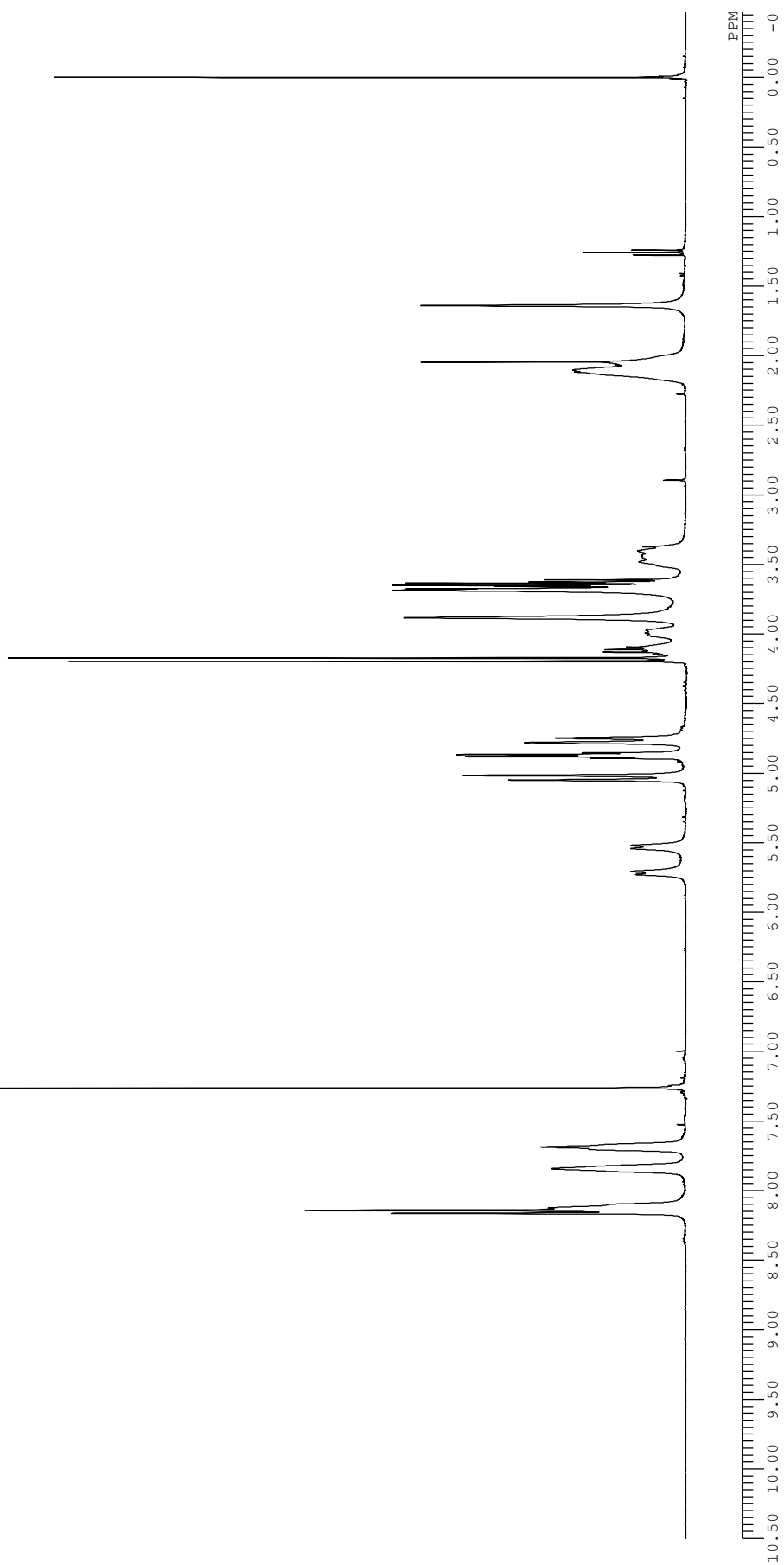
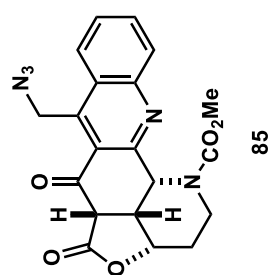
81

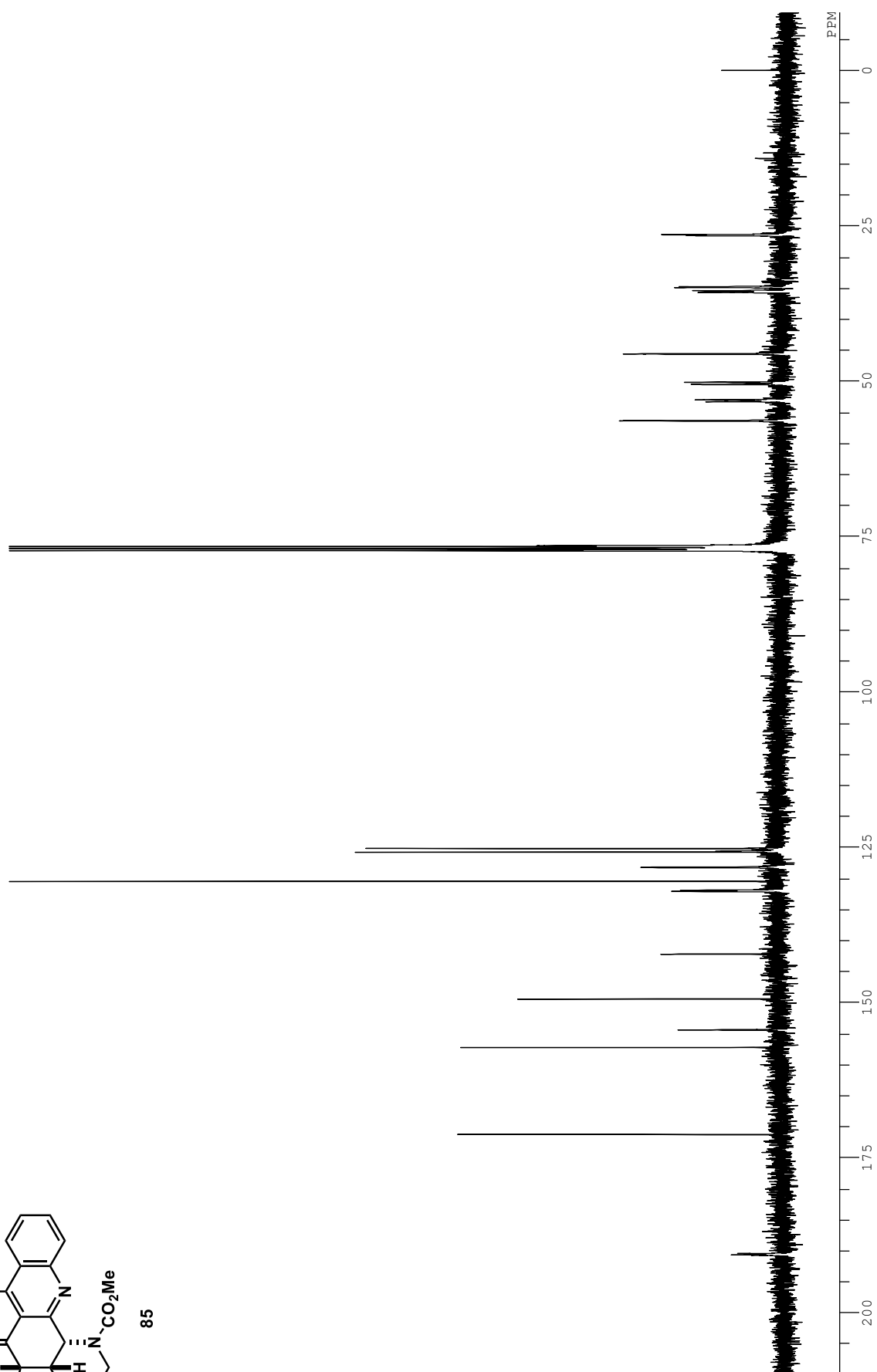
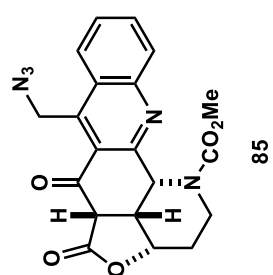




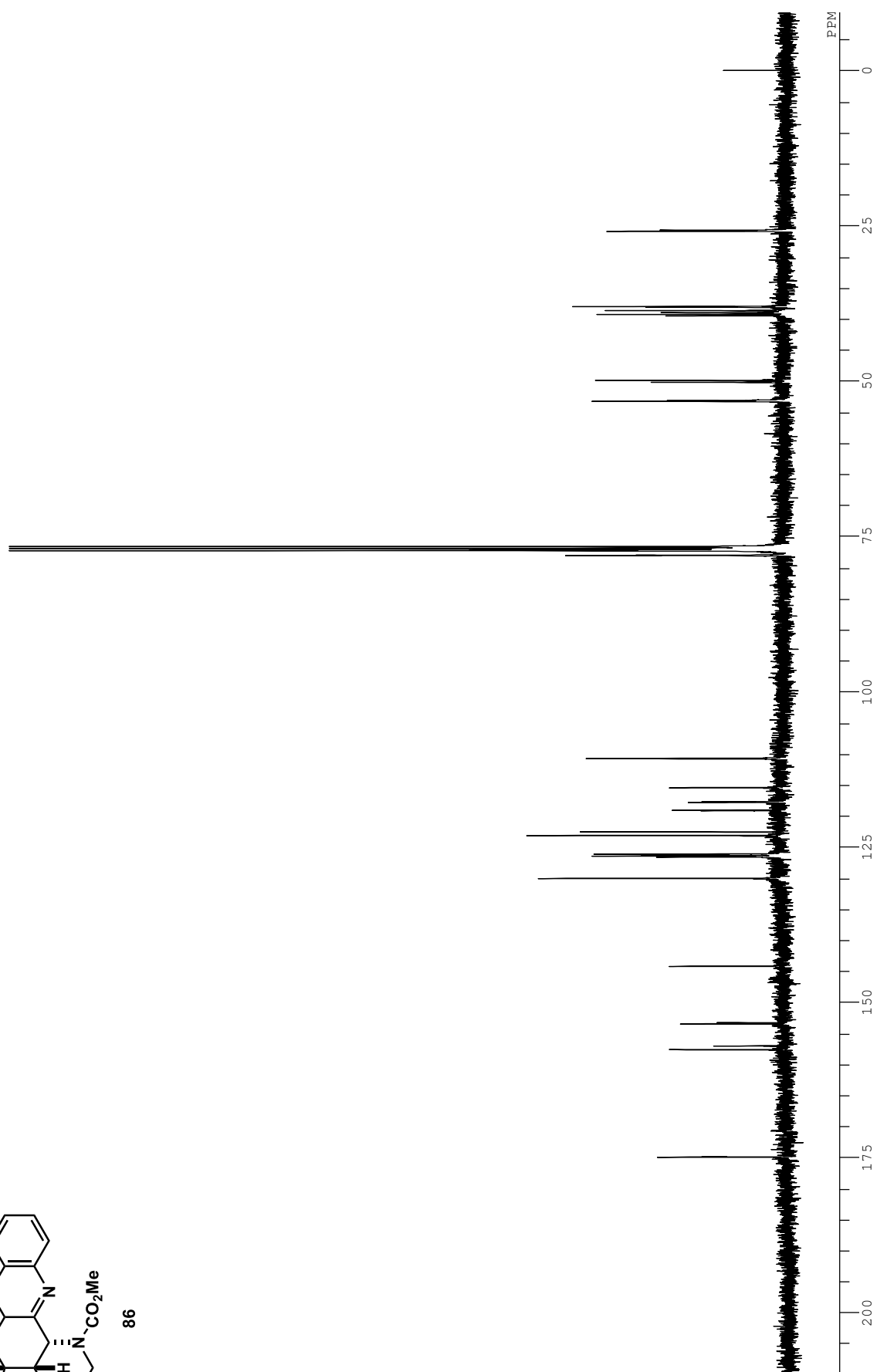
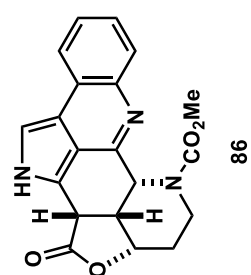
81



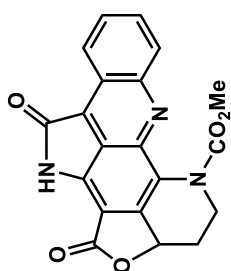




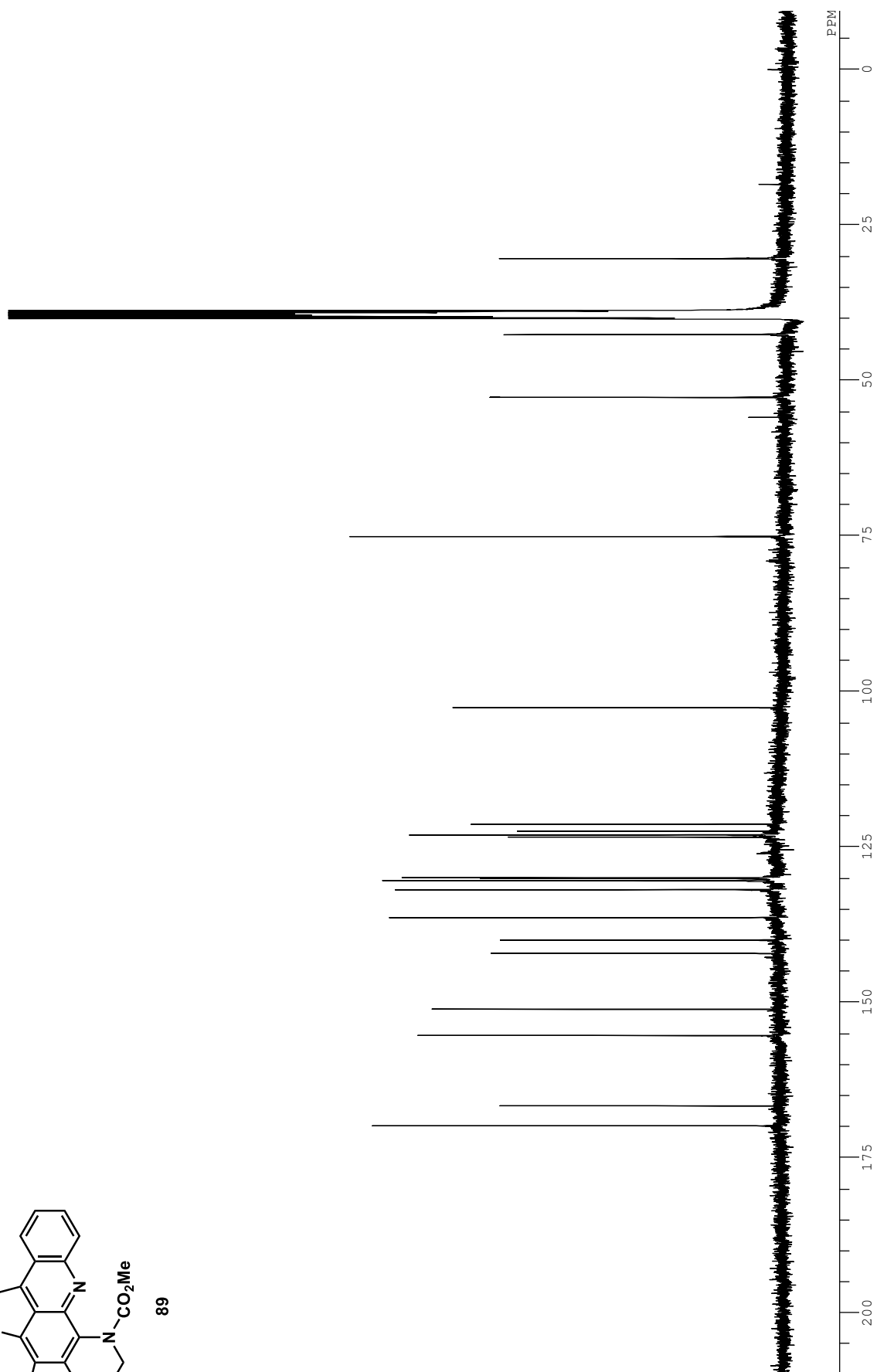




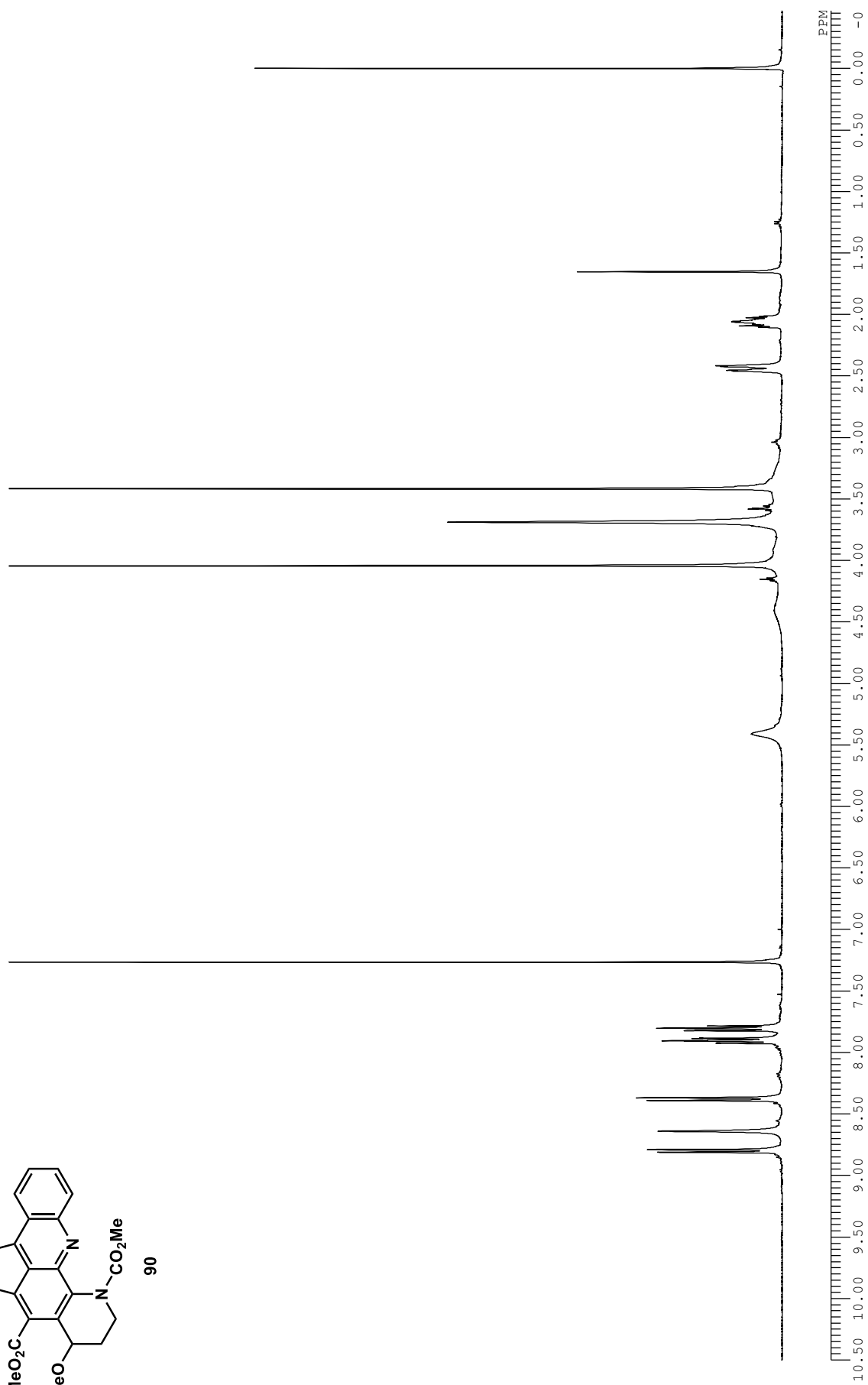
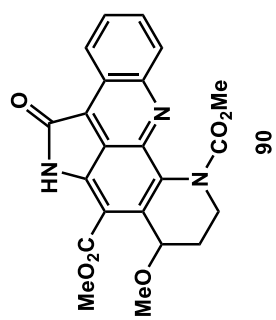


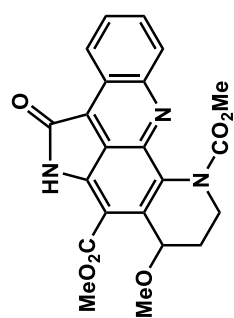


89

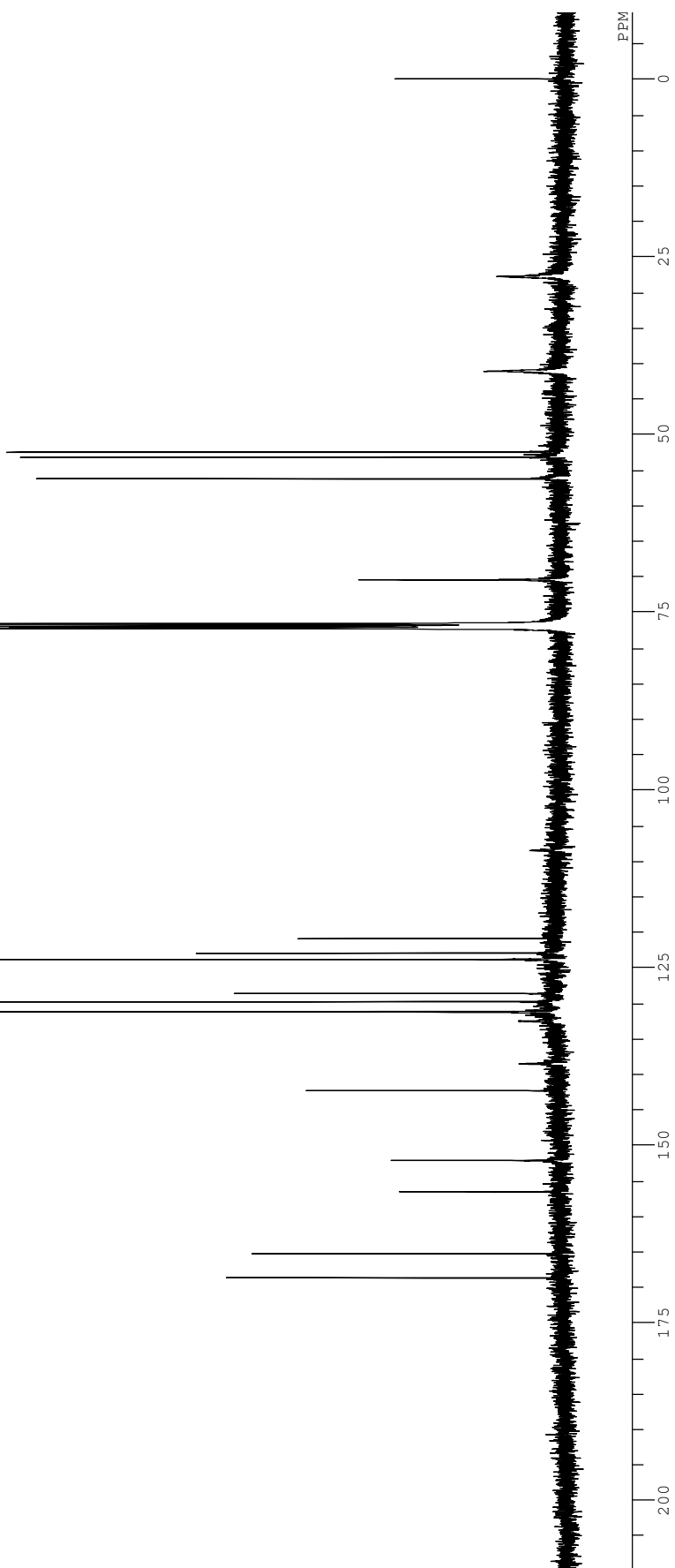


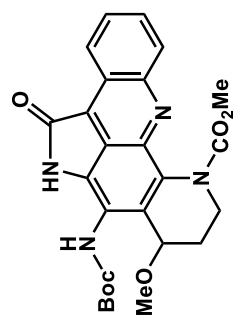




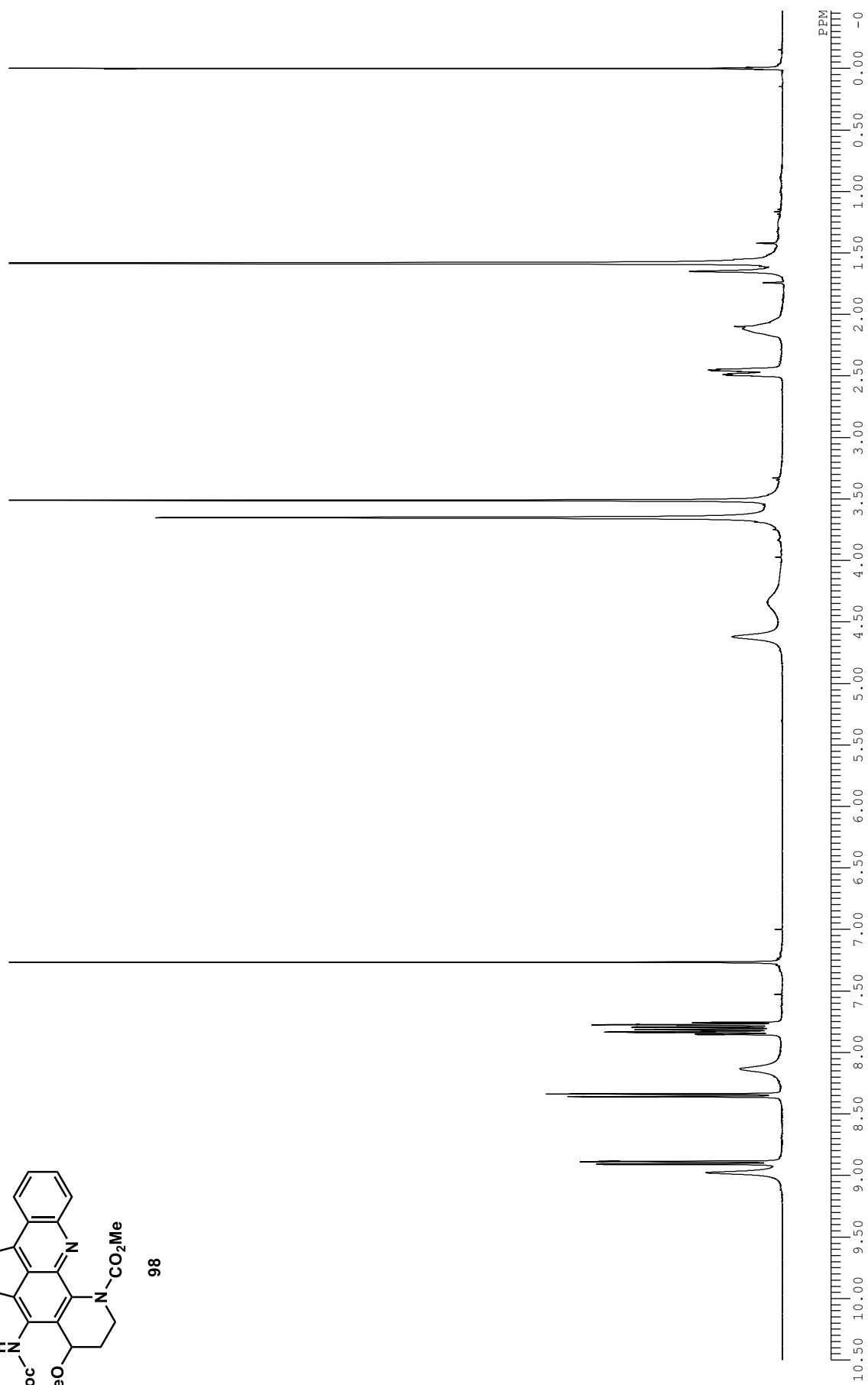


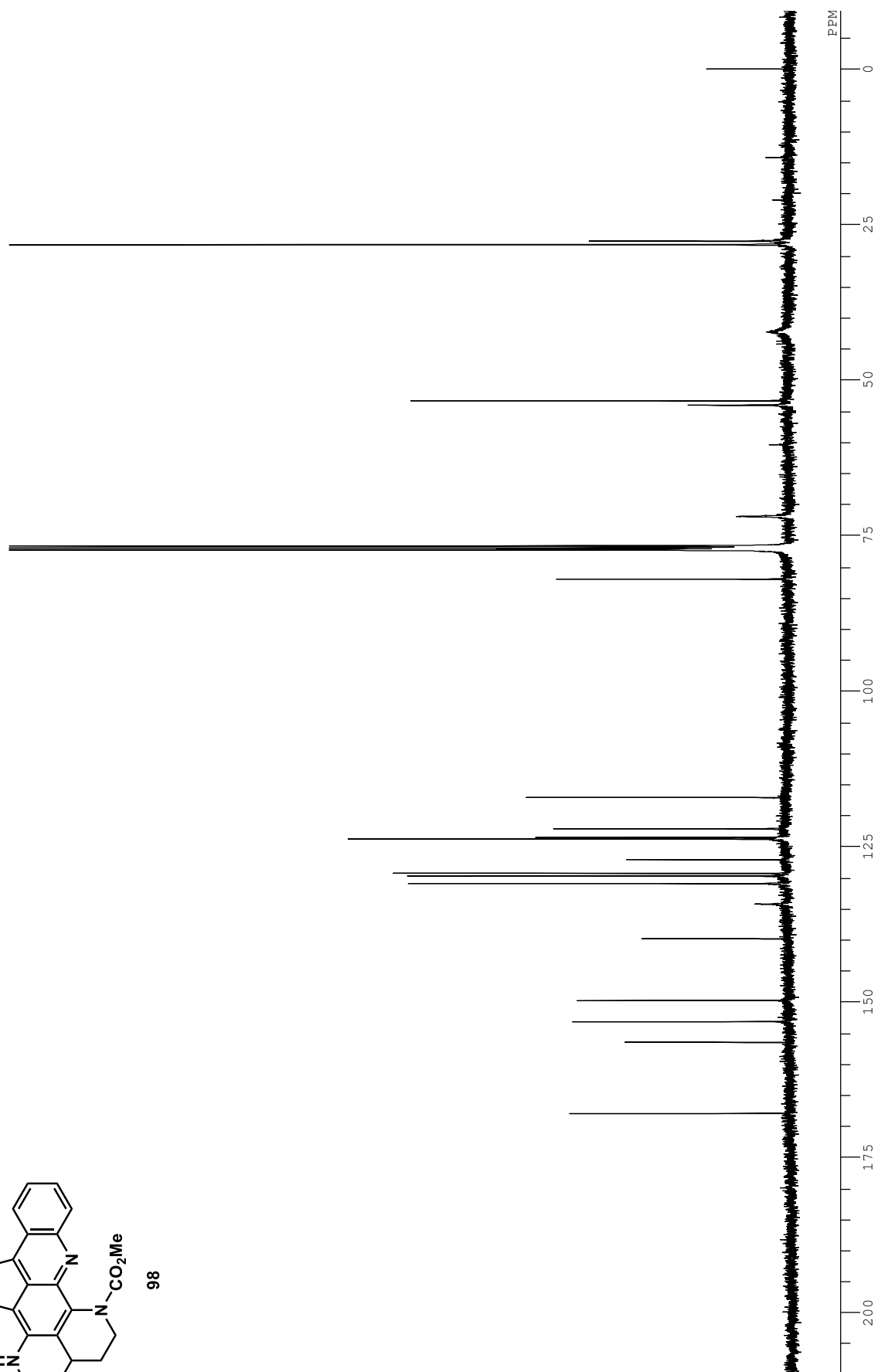
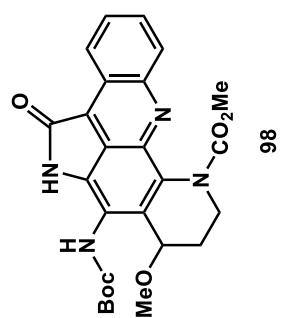
90

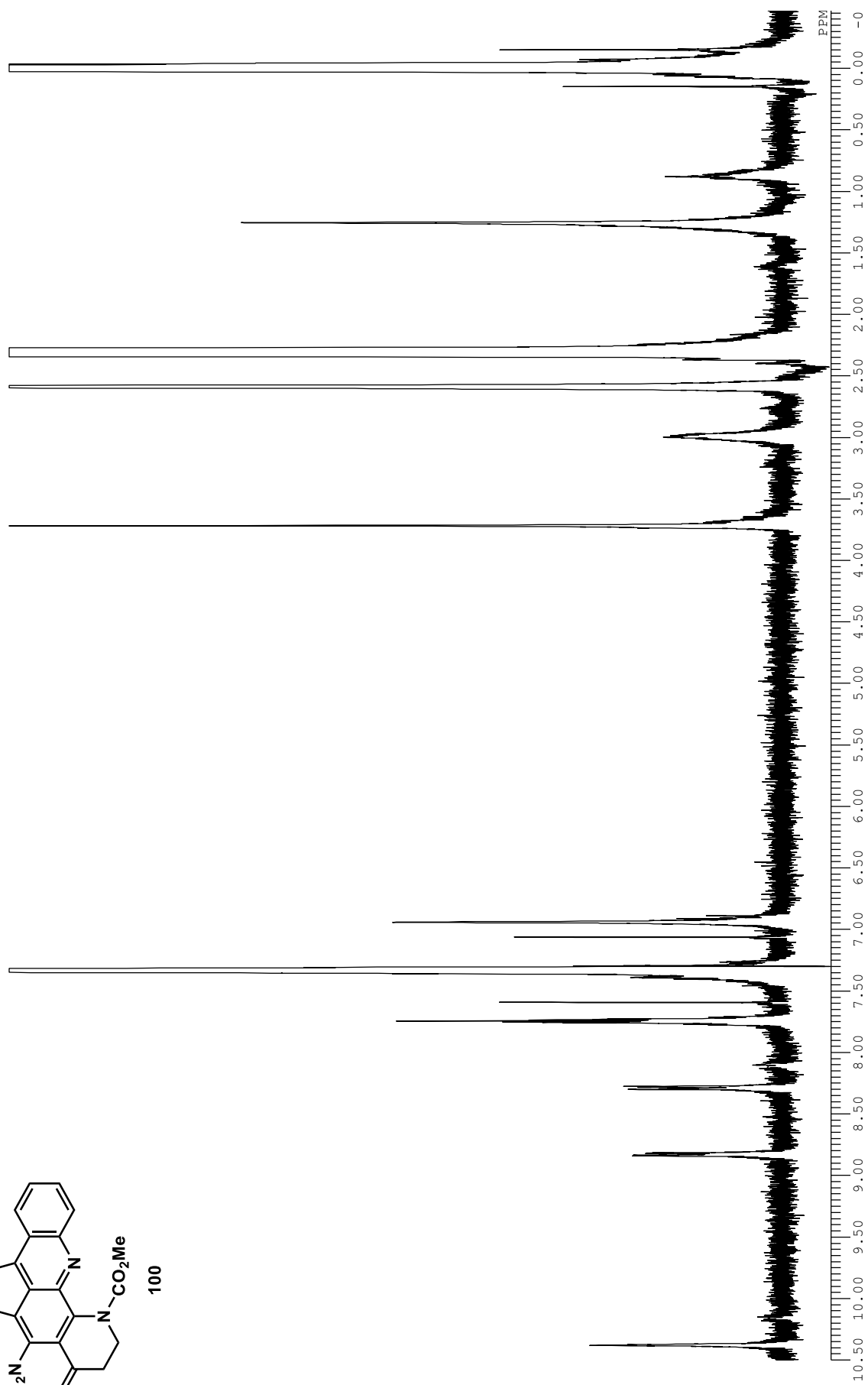
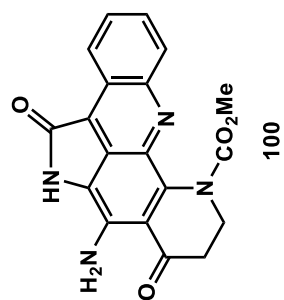




98







## REFERENCES

- (1) (a) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428. (c) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. (d) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450. (e) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (f) Rao, H.; Fu, H. *Synlett* **2011**, 745.
- (2) (a) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901. (b) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348. (c) Peat, A. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028. (d) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525. (e) Wolfe, J. P.; Åhman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367. (f) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359. (g) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. (h) Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019. (i) Yang, B.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125. (j) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144. (k) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158. (l) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101. (m) Ali, M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2560. (n) Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3417. (o) Zhang, X.; Harris, M. C.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1799. (p) Gaertzen, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 465. (q) Harris, M. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2885. (r) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131. (s) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043. (t) Enguehard, C.; Allouchi, H.; Gueiffier, A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4367. (u) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965. (v) Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6523. (w) Klingensmith, L.; Strieter, E. R.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 82. (x) Shekhar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584. (y) Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925. (z) Biscoe, M. R.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7232.
- (3) (a) Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001. (b) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505. (c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (d) Henderson, J. L.; Mcdermott, S. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4438. (e) Noel, T.; Naber, J. R.; Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 287. (f) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.
- (4) (a) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969. (b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609. (c) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217. (d) Hartwig, J. F.; Richards, S.; Baranano, D.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626. (e) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2359. (f) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232. (g) Hartwig, J. F. *Synlett* **1997**, 329. (h) Louie, J.; Driver, M. S.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268. (i) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369. (j) Hartwig, J. F. *Angew.*

*Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2047. (k) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. (l) Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546. (m) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575. (n) Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618. (o) Stauffer, S. R.; Lee, S.; Stambuli, J. P.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423. (p) Lee, S.; Jorgensen, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729. (q) Kuwano, R.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479. (r) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

(5) (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382. (b) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 853. (c) Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, *39*, 1691.

(6) (a) Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657. (b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (c) Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803. (d) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684. (e) Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3703. (f) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421. (g) Kwong, F.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 581. (h) Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667. (i) Kwong, F.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793. (j) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578. (k) Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529. (l) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120. (m) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779. (n) Martin, R.; Rivero, M. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7079. (o) Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742. (p) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 643. (q) Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7968. (r) Martin, R.; Larsen, C. H.; Cuenca, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3379. (s) Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78. (t) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13.

(7) (a) Ma, D.; Jiang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1137. (b) Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459. (c) Ma, D.; Xia, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2583. (d) Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453. (e) Ma, D.; Xia, C.; Jiang, J.; Zhang, J.; Tang, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 442. (f) Ma, D.; Cai, Q. *Synlett* **2004**, 128. (g) Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, D. *Synthesis* **2005**, 496. (h) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164. (i) He, G.; Wang, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1367. (j) Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2598. (k) Guo, L.; Li, B.; Huang, W.; Pei, G.; Ma, D. *Synlett* **2008**, 1833. (l) Diao, X.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7974. (m) Gan, J.; Ma, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2788. (n) Wang, H.; Jiang, Y.; Gao, K.; Ma, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8956. (o) Lu, X.; Shi, L.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5714. (p) Maurer, S.; Liu, W.; Zhang, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Synlett* **2010**, 976.

(8) (a) Vikas, S.; Prabodh, C. S.; Vipin, K.; *Journal of Advanced Research* **2015**, *6*, 63. (b) Ozturk, T.; McKillop, A. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1158.



- (9) (a) Inman, W. D.; O'Neill-Johnson, M.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1. (b) West, R. R.; Mayne, C. L.; Ireland, C. M.; Brinen, L. S.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3271.
- (10) (a) Smith, C. J.; Venables, D. A.; Hopmann, C.; Salomon, C. E.; Jompa, J.; Tahir, A.; Faulkner, D. J.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1048. (b) Ford, P. W.; Davidson, B. S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1051.
- (11) Ralifo, P.; Sanchez, L.; Gassner, N. C.; Tenney, K.; Lokey, R. S.; Holman, T. R.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2007**, 95.
- (12) Kitahara, Y.; Mizuno, T.; Kubo, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4283.
- (13) (a) Sato, T.; Adachi, T.; Okano, K.; Sakata, J.; Tokuyama, H. *Heterocycles*, **2019**, *99*, 310. (b) 安達陶磨、佐藤喬仁、坂田樹理、徳山英利、第44回反応と合成の進歩シンポジウム要旨集、**2019**, 10.
- (14) (a) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231. (b) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630. (c) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136. (d) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 296. (e) Okano, K.; Mitsuhashi, N.; Tokuyama, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2641. (f) Noji, T.; Okano, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 388.
- (15) (a) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987. (b) Kubo, T.; Katoh, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230. (c) Okano, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2010**, *68*, 1036.
- (16) (a) Naumann, K.: “*Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structures and Properties*,” ed. by Haug, G. and Hoffmann, H., Springer-Verlag, Germany, **1990**. (b) Naumann K.: “*Synthetic Pyrethroid Insecticides: Chemistry and Patents*,” ed. by Haug, G. and Hoffmann, H., Springer-Verlag, Germany, **1990**.
- (17) (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5239. (b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 3655.
- (18) (a) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1707. (b) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2599. (c) Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 685. (d) Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839. (e) Aratani, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1985**, *43*, 1134. (f) Lowenthal, R.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005. (g) Glos, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2045.
- (19) (a) Suenobu, K.; Itagaki, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7271. (b) Itagaki, M.; Hagiya, K.; Kamitamari, M.; Masumoto, K.; Suenobu, K.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7835. (c) Itagaki, M.; Suenobu, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2006**, *64*, 1261.
- (20) (a) Hill, H. A. O.; Thornalley, P. J. *FEBS LETTERS* **1981**, *125*, 235. (b) Varea, T.; González-Núñez, M. E.; Rodrigo-Chiner, J.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4709. (c) Briquet, A.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1577.
- (21) Qin, W.; Kakusawa, N.; Wu, Y.; Yasuike, S.; Kurita, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 436.
- (22) Drew, G. B. M.; Edwards, D. A.; Richards, R. *J. C. S. Chem. Commun.* **1973**, 124.
- (23) (a) Navarro, I.; Basset, J.-F.; Hebbe, S.; Major, S. M.; Werner, T.; Howsham, C.; Bräckow,

- J.; Barrett, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10293. (b) Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J.; Li, A. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679. (c) Li, J.; Yang, P.; Yao, M.; Deng, J.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16477. (d) Newton, C. G.; Drew, S. L.; Lawrence, A. L.; Willis, A. C.; Paddon-Row, M. N.; Sherburn, M. S. *Nat. Chem.* **2014**, *7*, 82.
- (24) (a) Eloy, F.; Deryckere, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 57. (b) Miyazaki, Y.; Nakano, M.; Sato, H.; Truesdale, A. T.; Stuart, J. D.; Nartey, E. N.; Hightower, K. E.; Kane-Carson, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 250.
- (25) Varala, R.; Enugala, R.; Adapa, S. R. *Synthesis* **2006**, *22*, 3825.
- (26) Vismara, E.; Fontana, F.; Minisci, F. *Gazzetta Chimica Italiana* **1987**, *117*, 135.
- (27) Wynne, J. H.; Price, S. E.; Rorer, R. J.; Stalick, M. W. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 341.
- (28) (a) Sakamoto, T.; Sakasai, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 571. (b) Sakamoto, T.; Sakasai, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2485.
- (29) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
- (30) Davies, A. J.; Donald, A. S. R.; Marks, R. E.; *J. Chem. Soc. C* **1967**, *21*, 2109.
- (31) Boekelheide, V.; Linn, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286.
- (32) Komori, T.; Satoh, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett.* **2011**, *13*, 1859-1862
- (33) Komori, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett.* **2015**, *26*, 1537-1540

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なる御指導を賜りました 福山 透 東京大学名誉教授に深甚なる謝意を申し上げます。

主査として貴重な御指摘、御討論を賜りました 東京大学大学院薬学系研究科 井上 将行 教授に深甚なる謝意を申し上げます。

副査として貴重な御指摘、御討論を賜りました 東京大学大学院薬学系研究科 金井 求 教授、長友 優典 講師、生長 幸之助 講師、宮本 和範 講師に深謝致します。

本研究の遂行に際して、長期にわたる懇切丁寧な御討論、御指導を賜り、また本論文の詳細な査読を行っていただきました 名古屋大学大学院創薬科学研究科 横島 聡 教授に心より感謝申し上げます。

芳香族アミノ化反応では、共に議論し、研究を遂行した 佐藤 信裕 博士に深謝致します。また、芳香族アルカロイドの全合成研究において、各中間体の HRMS 測定を行って頂きました岩橋 福松 博士に深謝致します。

本研究の機会、時間及び資金を御供与賜りました住友化学株式会社に謹んで感謝致します。本研究を遂行するにあたり、深い御理解を賜り、また激励を頂きました住友化学株式会社顧問 大坪 敏朗 博士、元健康・農業関連事業研究所グループマネージャー 太田 一成 博士、健康・農業関連事業研究所所長・理事 坂本 典保 博士、健康・農業関連事業研究所シニアフェロー 河村 伸一 博士、知的財産部部長 上川 徹 博士に謹んで感謝致します。

本研究において、活発に討論して頂き、多くのご指導、ご鞭撻をいただきました京都大学大学院理学研究科 下川 淳 准教授、第一三共株式会社 林 法幸 博士、山田 耕平 博士、小柴 隆宏 博士、小泉 一二三 博士、阿部 祐三 博士、石合 宇 博士、岩崎 浩太郎 博士、安達 庸平 博士、小椋 章弘 博士、肥後 拓也 博士、本山 敬祐 博士をはじめとする旧東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室の皆様に深謝致します。

最後に、長きにわたる本研学生生活を様々な面から常に支え続けて頂いた家族、同僚、友人に心より感謝致します。

令和元年 10 月  
小森 岳