

創薬を指向した新規アミノカルボニル化反応による  
アミド構築法の開発

2017

薬品化学

西田 唯香

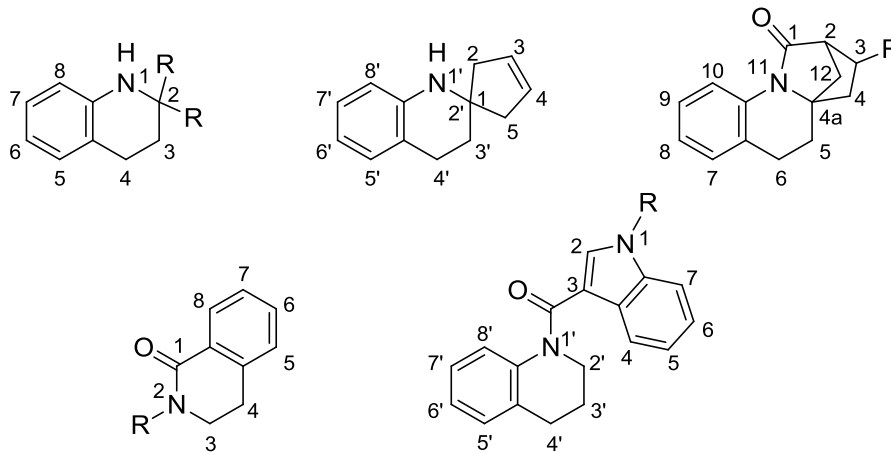


## 略語表

ABq	AB quartet
Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq	aqueous
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	broad
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat.	catalyst
conc.	concentration
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dd	doublet of doublets
ddd	doublet of doublets of doublets
ddt	doublet of doublets of triplets
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dq	doublet of quartets
dt	doublet of triplets
eq.	equivalent
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
gen.	generation
hexane	<i>n</i> -hexane
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum

<i>i</i>	iso
IR	infrared
LRMS	low resolution mass spectrum
m	multiplet
Me	methyl
Mp	melting point
MS	mass spectrum
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
n.r.	no reaction
Ph	phenyl
Pr	propyl
q	quartet
qt	quartet of triplets
quant.	quantitative
quint	quintet
r.t.	room temperature
s	singlet
sext	sextet
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
td	triplet of doublets
tdd	triplet of doublets of doublets
Tf	trifluoromethanesulfonate
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
<i>trig</i>	trigonal
tt	triplet of triplets

- 各化合物の命名は、原則として **Chemical Abstracts** の命名法に従ったが、スペクトルデータの記載や立体化学は、慣用的なものを使用した。
- 本論文の化合物の **Numbering** は下記のように統一した。





# 目次

総論-----	1
本論-----	9
第1章 クロロホルムをカルボニル炭素源とするホモアリルアミン類の クロラクタム化反応の開発-----	9
第1節 トリクロロメチルラジカル付加反応-----	11
第2節 クロラクタム化反応の最適条件の検討-----	13
第3節 反応経路の考察-----	15
第4節 スピロシクロペンテニルアミンを用いた基質一般性の検討-----	20
第5節 より単純化した構造を有するホモアリルアミン類の クロラクタム化反応-----	23
第2章 トリホスゲンを用いたラクタム構築法の開発-----	29
第1節 トリホスゲンを用いたクロラクタム化反応-----	30
第1項 最適条件の検討-----	30
第2項 反応経路の考察-----	31
第3項 基質一般性の検討-----	32
第2節 トリホスゲンを用いたアミノラクタム化反応-----	36
第1項 シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン類の アミノラクタム化反応-----	37
第2項 反応経路の考察-----	40
第3章 Friedel-Crafts 型芳香族カルバモイル化反応の開発-----	42
第1節 分子内 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応-----	43
第2節 分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応-----	45
第1項 最適条件の検討-----	47
第2項 基質一般性の検討-----	48
第3節 天然物および生物活性化合物合成への応用-----	53
結論-----	55
謝辞-----	56

実験

第4章 実験の部-----	57
第1節 第1章第1節の実験-----	58
第2節 第1章第2節の実験-----	61
第3節 第1章第3節の実験-----	63
第4節 第1章第4節の実験-----	66
第5節 第1章第5節の実験-----	75
第6節 第2章第1節第1項の実験-----	82
第7節 第2章第1節第3項の実験-----	83
第8節 第2章第2節第1項の実験-----	87
第9節 第2章第2節第2項の実験-----	91
第10節 第3章第1節の実験-----	92
第11節 第3章第2節第1項の実験-----	94
第12節 第3章第2節第2項の実験-----	96
第13節 第3章第3節の実験-----	102
文献-----	104



## 総論

アミドは、天然物をはじめ多くの生物活性化合物に含まれる重要な部分構造の一つである。<sup>1)</sup>なかでも、ラクタム類や芳香族アミド類は様々な天然物に含まれる (Figure 1)。例えば、ラクタム類としては、ピンクリスチン耐性 KB (ヒト口腔類表皮癌) 細胞の薬剤耐性を無効化する Leuconodine E<sup>2)</sup> や、A431 (ヒト上皮様細胞癌由来細胞株) への細胞毒性を有する 14,15-Dihydroxygelsenicine<sup>3)</sup>、細胞毒性および抗菌活性を有する海洋天然物 Haliclonin A<sup>4)</sup> などが知られている。また、芳香族アミド類としては、ホヤ由来アルカロイド Kingamide A<sup>5)</sup> や、抗原虫活性をもちバイオフィルム形成阻害剤のリード化合物としても用いられている Oroidin およびその類縁体<sup>6)</sup> などが知られている。

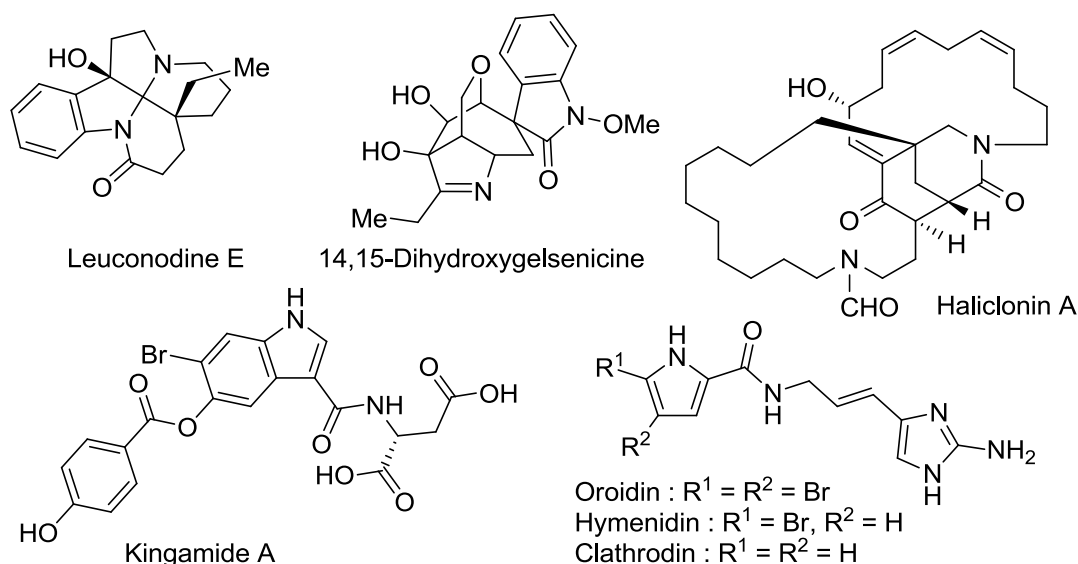
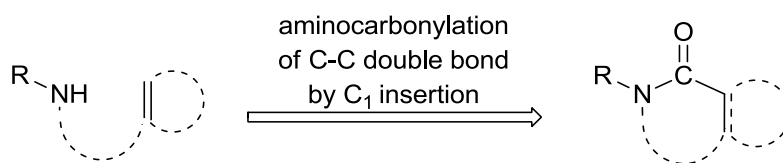


Figure 1. Biologically active compounds having amide.

そのため、アミド構築法は有機合成化学において重要な反応である。その構築法として古くから用いられているカルボン酸誘導体とアミン類との縮合反応だけでなく、パラジウム触媒存在下、一酸化炭素とアミンを用いるオレフィンのアミノカルボニル化反応<sup>7a,e)</sup> などのアミドの新たな構築法の開発が着目されている。<sup>7)</sup>

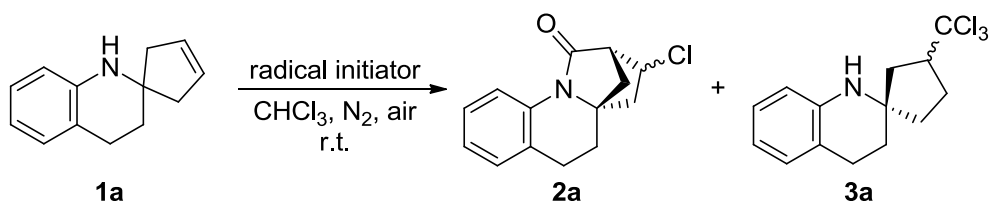
そこで、著者はラクタム類および芳香族アミド類の新たな構築法の開発を目的として、炭素-炭素二重結合へのカルボニル基の導入を伴うアミノカルボニル化反応の開発に着手した (Scheme 1)。すなわち、分子内にアミン部分とオレフィン部分を有する化合物のアミノカルボニル化反応によりラクタム類が得られ、またアミン類と芳香族化合物のアミノカルボニル化反応では芳香族アミド類が得られると考えた。



Scheme 1. Strategy for the synthesis of amide by aminocarbonylation.

はじめに、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のラクタム化反応を検討した (Table 1)。まず、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて、空気存在下、室温でラクタム化反応を検討した。その結果、少量のトリクロロメチルラジカル付加体 **3a** とともに、カルボニル基と塩素原子の導入が一举に進行した、架橋構造を有するクロロラクタム **2a** が主生成物として 40%の収率で得られた (entry 1) (第1章第1節)。次に、他のラジカル開始剤を用いてラクタム化反応を検討したところ、ジメチル亜鉛を用いた場合にクロロラクタム **2a** のみが 86%の収率、*endo* : *exo* = 2 : 1 の立体選択性で得られた (entry 2) (第1章第2節)。<sup>8)</sup>

Table 1. Chlorolactamization of spirocyclopentenyltetrahydroquinoline.

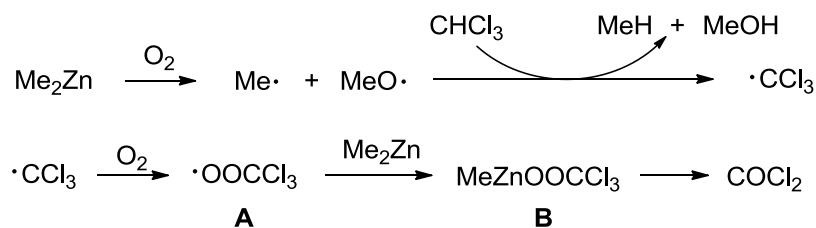


entry	radical initiator	yield (%)	
		<b>2a</b> <sup>a)</sup>	<b>3a</b>
1	Et <sub>3</sub> B	40	12
2	Me <sub>2</sub> Zn	86	- <sup>b)</sup>
3	Et <sub>2</sub> Zn	36	- <sup>b)</sup>

a) The ratios of stereoisomers were in the range of 1 : 1 ~ 3 : 1 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

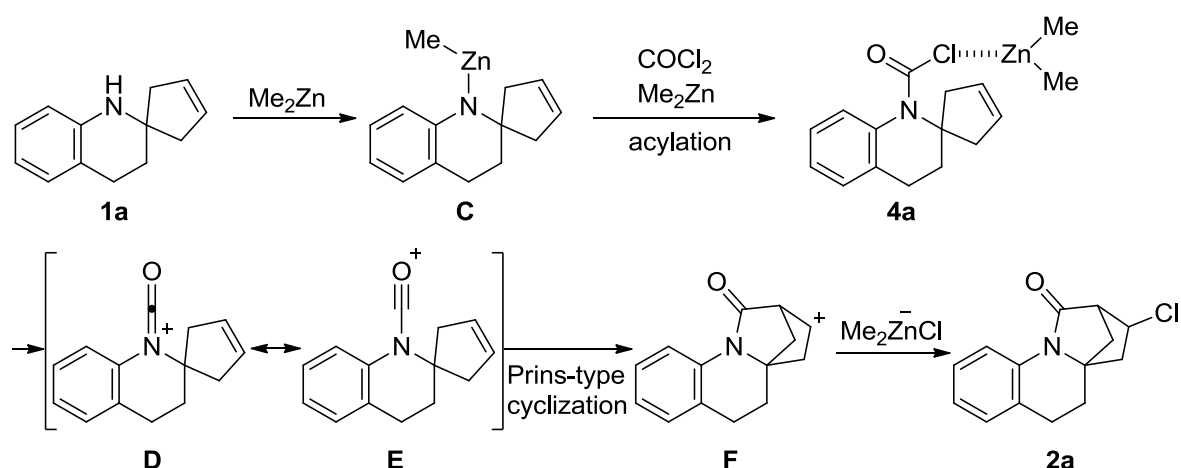
b) Not detected.

次に、本クロロラクタム化反応の反応経路について考察した。まず、ジメチル亜鉛と酸素から発生したメチルラジカルまたはメトキシラジカルにより、クロロホルムの水素原子



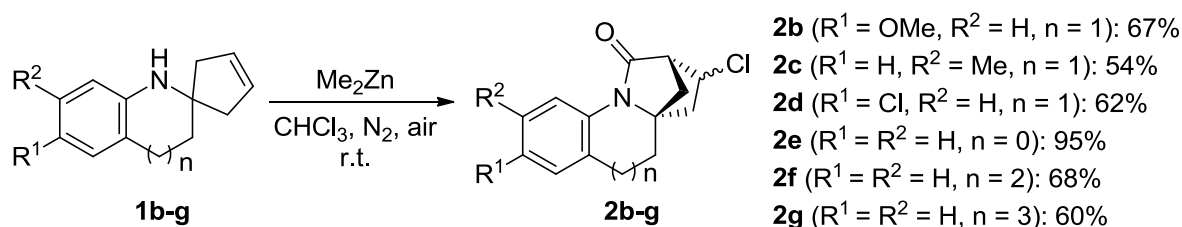
Scheme 2. Plausible reaction pathway for generation of phosgene.

が引き抜かれ、トリクロロメチルラジカルが生成する。続いて、トリクロロメチルラジカルが酸素およびジメチル亜鉛と順次反応し、ペルオキシラジカル **A** を経由して生成したペルオキシド **B** の分解により、ホスゲンが生成すると考えられる (Scheme 2)。次に、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** とジメチル亜鉛により生成した亜鉛アミド **C** が、ホスゲンによりアシル化されカルバモイルクロリド **4a** となり、塩素原子の脱離による **D** およびアシリウムイオン **E** の生成と、塩化物イオンの導入を伴う Prins 型環化反応<sup>9)</sup> が進行し、クロロラクタム **2a** が得られたと考えられる (Scheme 3) (第 1 章第 3 節)。<sup>8)</sup>



Scheme 3. Possible reaction pathway for chlorolactamization.

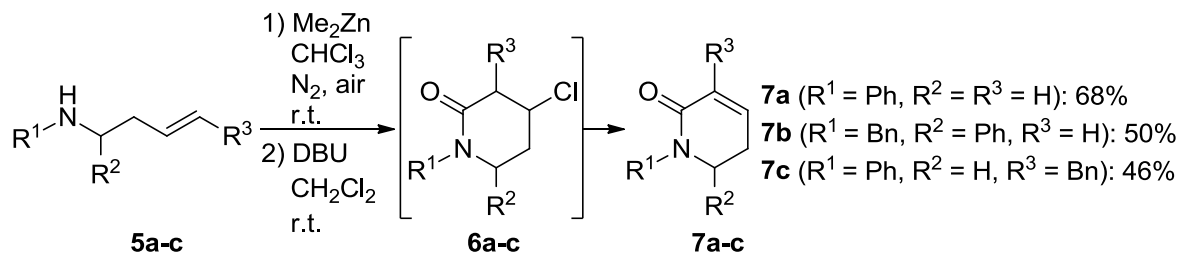
次に、本反応におけるベンゼン環上の置換基効果および含窒素ヘテロ環部分の環の大きさによる影響を検討した (Scheme 4)。その結果、ベンゼン環上の置換基については、その電子的性質に関わらず反応が進行し、それぞれ、目的のクロロラクタム **2b-d** が中程度の収率で得られた。また、インドリン誘導体 **1e** を用いた場合には、効率良くクロロラクタム化反応が進行し 95%の収率でクロロラクタム **2e** が得られた。なお、ベンゾアゼピン誘導体 **1f** やベンゾアゾシン誘導体 **1g** に関しても本反応が進行することが明らかとなった (第 1 章第 4 節)。<sup>8)</sup>



Scheme 4. Substituent effects on the benzene ring and the ring size effects.

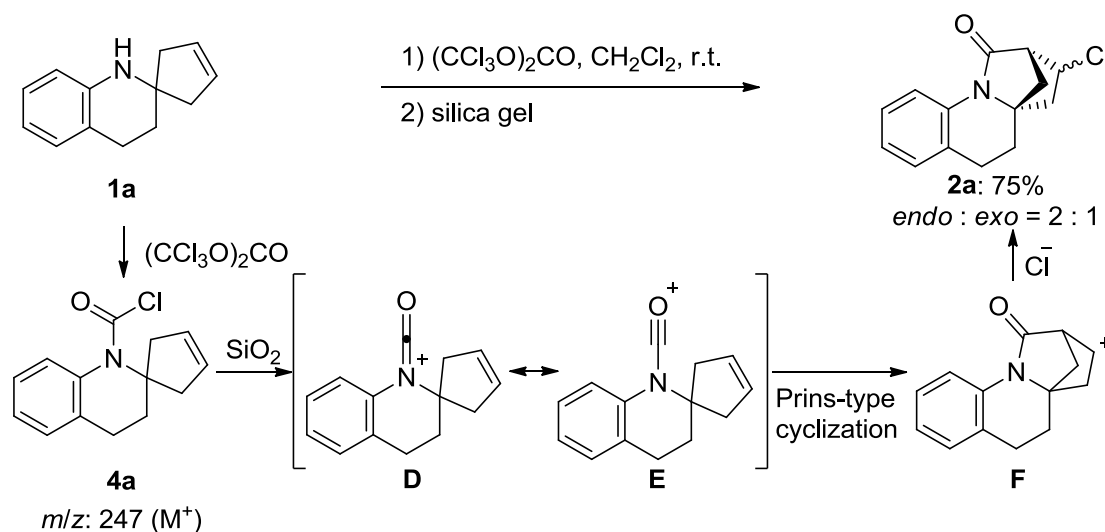
次に、様々なホモアリルアミン類を用いてラクタム化反応を検討した (Scheme 5)。その結果、鎖状構造を有するホモアリルアミン **5a**、**5b** および **5c** においてもクロロラクタム化

反応が進行し、続く DBU を用いた脱塩化水素により、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタム **7a**、**7b** および **7c** が得られた (第 1 章第 5 節)。<sup>8)</sup>



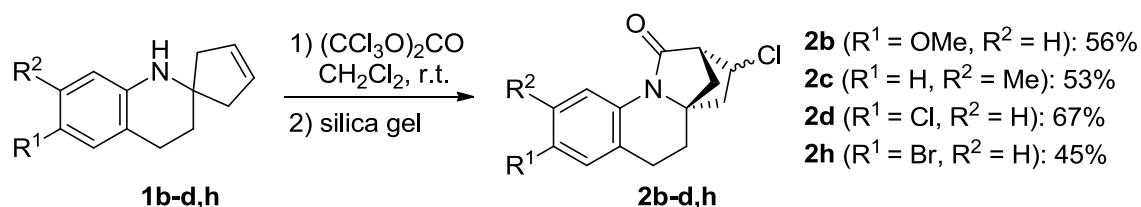
Scheme 5. Lactamization of various acyclic homoallylic amines.

前章で開発したクロラクタム化反応には、ホスゲンを必要量発生させるために過剰量のジメチル亜鉛が必要となる。そこで、より汎用性の高いクロラクタム化反応を確立する目的で、固体のホスゲン等価体であるトリホスゲンを用いたシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のクロラクタム化反応を検討した (Scheme 6)。**1a** を、ジクロロメタン中、室温でトリホスゲンと反応させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の各種スペクトルにより、カルバモイルクロリド **4a** の生成が確認された。続いて粗生成物を分取薄層クロマトグラフィーにて精製すると、クロラクタム **2a** が前章と同様に *endo* 体を優先し、収率良く生成することを見出した (第 2 章第 1 節第 1 項)。<sup>10)</sup> 本反応ではカルバモイルクロリド **4a** の塩素原子の脱離がシリカゲルにより促進されることによって、前章と同様に Prins 型環化反応が進行していると考えられる (第 2 章第 1 節第 2 項)。<sup>10)</sup>



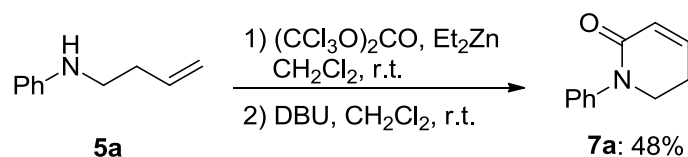
Scheme 6. Triphosgene-mediated chlorolactamization.

次に、本反応の基質適応範囲について検討した。まず、ベンゼン環上の置換基による影響を検討した結果、いずれの場合も中程度の収率でクロロラクタム **2b-d** および **2h** が得られた (Scheme 7)。<sup>10)</sup>



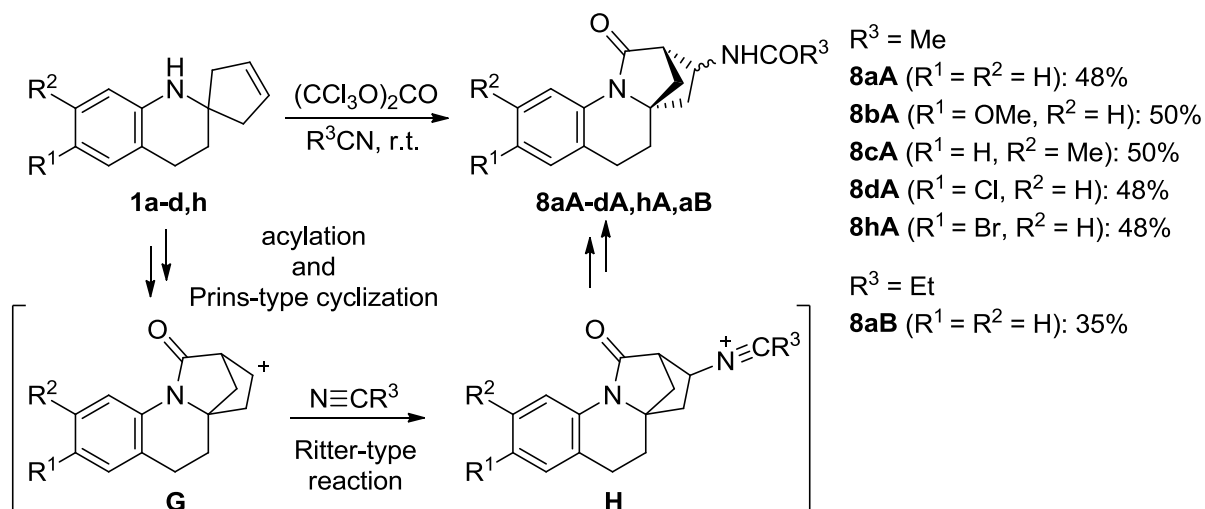
Scheme 7. Substituent effects on the benzene ring.

また、スピロ構造を有さない鎖状のホモアリルアミン **5a** の場合には、ラクタム化反応を進行させるためにルイス酸の添加が必要であることが明らかとなった。すなわち、**5a** のジクロロメタン溶液を、ジエチル亜鉛存在下、トリホスゲンを用いてクロロラクタム化した後、DBU を用いて脱塩化水素を行い、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタム **7a** を 2 段階収率 48% で得た (Scheme 8) (第 2 章第 1 節第 3 項)。<sup>10)</sup>



Scheme 8. Lactamization of acyclic homoallylic amine.

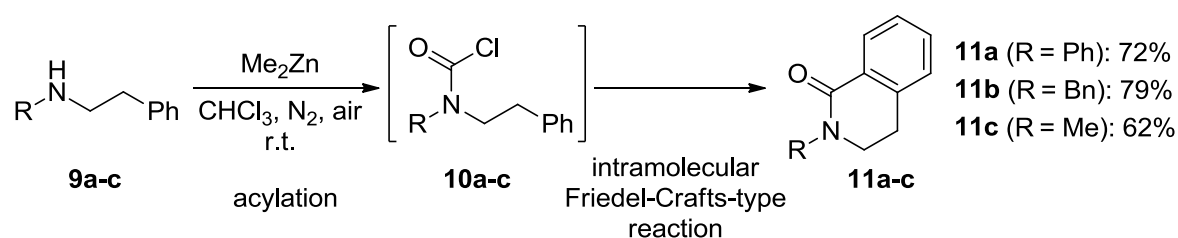
次に、求核剤および溶媒としてニトリルを用いるアミノラクタム化反応を検討した (Scheme 9)。シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のアセトニトリルも



Scheme 9. Triphosgene-mediated aminolactamization.

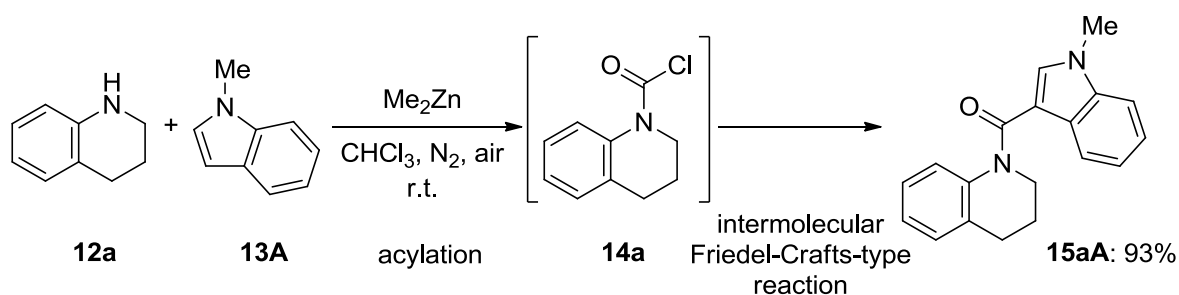
しくはプロピオニトリル溶液をトリホスゲンと反応させると、期待通りカルボニル基とともにニトリル由来の窒素原子の導入が進行し、対応するアミノラクタム **8aA** および **8aB** がそれぞれ得られた。また、ベンゼン環上に置換基を有する場合にも、同様にアミノラクタム化反応が進行することが明らかとなった (第 2 章第 2 節第 1 項)。<sup>10)</sup> 本反応では、アシル化と、続く Prins 型環化反応により発生したカルボカチオン中間体 **G** へのニトリル類の Ritter 型付加反応<sup>11)</sup> を経由して進行し、アミノラクタム **8a** が得られたと考えられる (第 2 章第 2 節第 2 項)。<sup>10)</sup>

次に、求核部位としてオレフィンの代わりに芳香環を検討した (Scheme 10)。すなわち、フェニルエチルアミン **9a-c** を空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、アミン部分のアシル化と、続く Friedel-Crafts 型ラクタム化反応<sup>12)</sup> が進行し、ジヒドロイソキノリノン **11a-c** が中程度の収率で得られることを見出した (第 3 章第 1 節)。



Scheme 10. Friedel-Crafts-type lactamization.

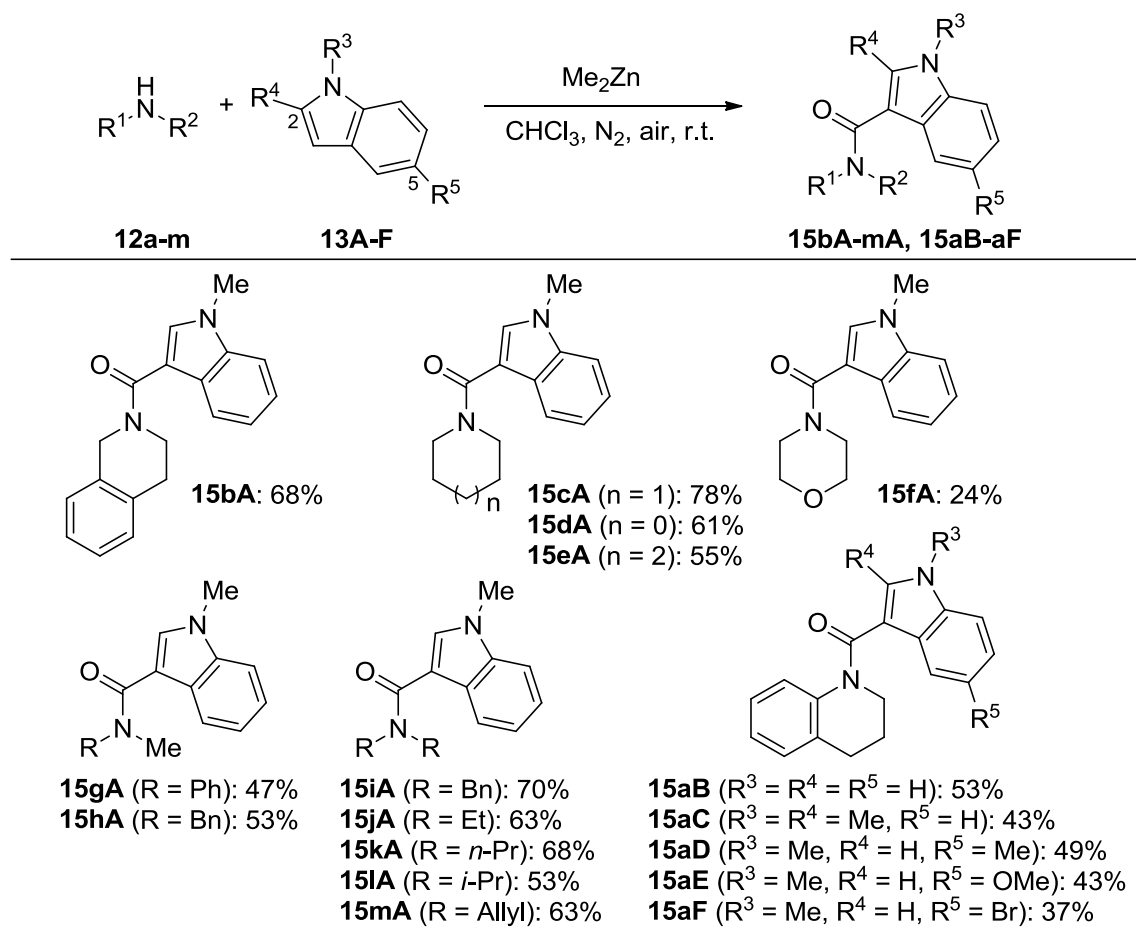
さらに、本反応の分子間反応への展開を検討した (Scheme 11)。すなわち、テトラヒドロキノリン **12a** および 1-メチルインドール (**13A**) を用いて空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いたアミノカルボニル化反応を検討した。その結果、系中で生成するカルバモイルクロリド **14a** と 1-メチルインドール (**13A**) の分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が、インドール環の 3 位に位置選択的に進行し、インドールカルバモイル化体 **15aA** が 93%の収率で得られることを見出した (第 3 章第 2 節第 1 項)。



Scheme 11. Friedel-Crafts-type carbamoylation.

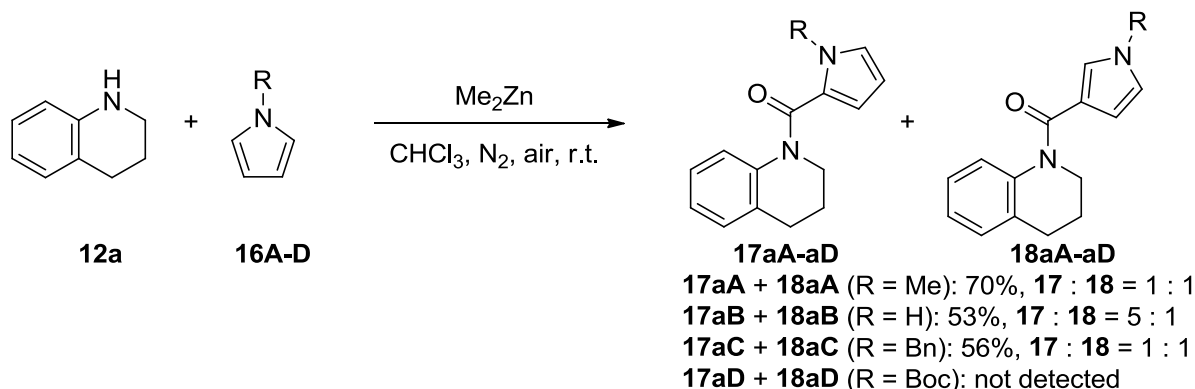
次に、本反応の基質適用範囲について検討するため、種々のアミン類およびインドール類を用いて、Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を行った (Scheme 12)。まず、環状アミン

類について検討したところ、モルホリン環を有する **15fA** は低収率でしか得られなかったが、その他の環状アミン類については、環の大きさに関わらず中程度の収率で目的のカルバモイル化体 **15bA-eA** が得られた。また、鎖状アミン類については、芳香族アミン **12g** および脂肪族アミン類 **12h-k** のいずれの場合も Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行し、目的の **15hA-kA** を与え、嵩高い **12l** やアリル基を有する **12m** を用いた場合についても目的のカルバモイル化体を得られることが明らかとなった。次に、インドール類について検討した。無保護のインドール (**13B**) やインドール環の 2 位および 5 位に電子供与基およびハロゲンをもつ **13C-F** を用いた場合にも、それぞれ 3 位カルバモイル化体を得られた。



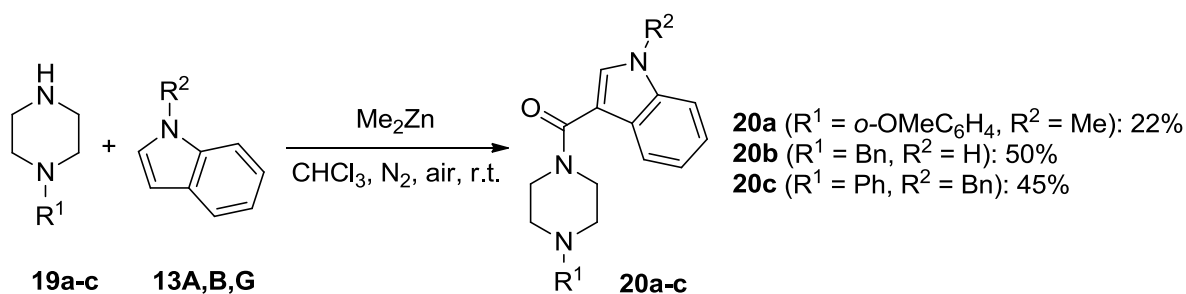
Scheme 12. Scope and limitation.

さらに、ピロール類 **16A-D** を用いて Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を検討した (Scheme 13)。その結果、位置選択性に改善の余地があるものの、窒素原子上に電子求引基をもつ場合以外には良好に Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行し **17** および **18** が得られることが明らかとなった (第 3 章第 2 節第 2 項)。



Scheme 13. Friedel-Crafts-type carbamoylation of tetrahydroquinoline and pyrrole.

最後に、本手法を天然物および生物活性化合物の合成に応用するため、ピペラジン類 **19a-c** およびインドール類 **13A, B, G** を用いて分子間反応を検討した (Scheme 14)。その結果、ピペラジン類も本反応に適応可能であることが明らかとなった。1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (**19a**) および 1-メチルインドール (**13A**) を用いた分子間アミノカルボニル化反応により、A375 (ヒト悪性黒色腫細胞株) への細胞毒性を有するインドールアルカロイド **20a**<sup>13)</sup> を 1 工程、22%の収率で得ることに成功した。また、p38 $\alpha$ MAP キナーゼ阻害活性を有する **20b**<sup>14)</sup> およびドパミン D<sub>4</sub> 受容体アゴニスト活性を有する **20c**<sup>15)</sup> も、それぞれ対応するピペラジン類およびインドール類から合成することに成功した (第 3 章第 3 節)。



Scheme 14. Synthesis of biologically active indolyl-piperazinyl-methanones.

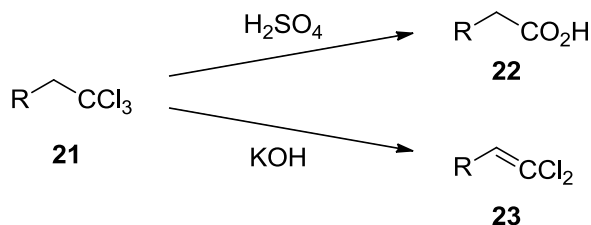
以上のように、著者はホスゲン等価体としてクロロホルムおよびトリホスゲンを用いたカルボニル基導入反応の開発を行った。その結果、ラジカル反応条件下、クロロホルムをホスゲン発生源として用いることに成功し、ホモアリルアミン類のクロロラクタム化反応および芳香族 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応による新規アミド結合構築法を開発した。さらに、トリホスゲンを用いたクロロラクタム化およびアミノラクタム化反応の開発にも成功した。



# 本論

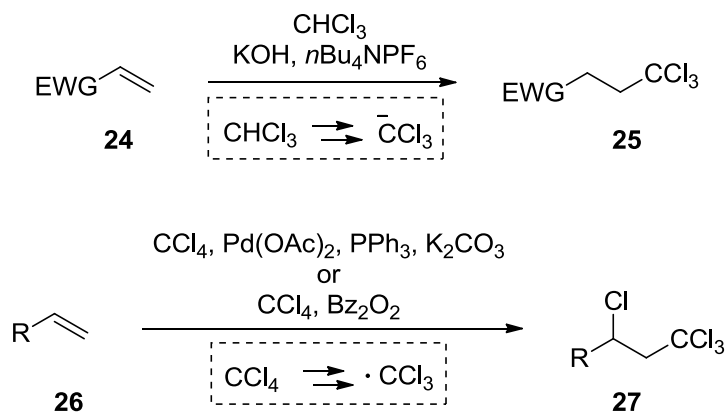
## 第1章 クロロホルムをカルボニル炭素源とするホモアリルアミン類のクロラクタム化反応の開発

トリクロロメチル基は、多くの官能基へと変換できるため、有機合成化学において有用な官能基の一つであり、硫酸を用いたカルボキシ基への変換 (**21**→**22**)<sup>16e)</sup> や、水酸化カリウムを用いたジクロロメチレン基への変換 (**21**→**23**)<sup>16e)</sup> が報告されている (Scheme 15)。<sup>16)</sup>



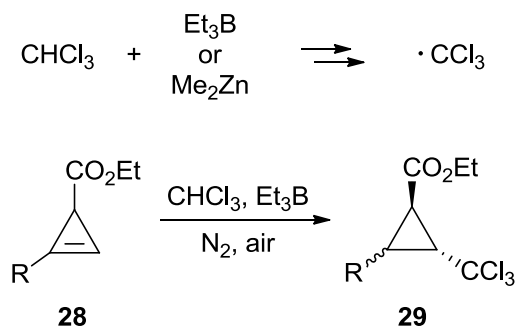
Scheme 15. Conversion of the trichloromethyl group to other functional groups.

また、トリクロロメチル基の C1 炭素源としての合成化学上の高い有用性から、トリクロロメチル基導入反応の開発が注目を集めている。<sup>17)</sup> 例えば、オレフィンへのトリクロロメチル基の導入法として、クロロホルムを相関移動触媒存在下、水酸化カリウムと反応させることによりトリクロロメチルアニオンとして導入する方法 (**24**→**25**)<sup>17e)</sup> や、四塩化炭素からパラジウム触媒あるいは過酸化ベンゾイルを用いて、トリクロロメチルラジカルを発生させ導入する方法 (**26**→**27**)<sup>17f, g)</sup> が報告されている (Scheme 16)。



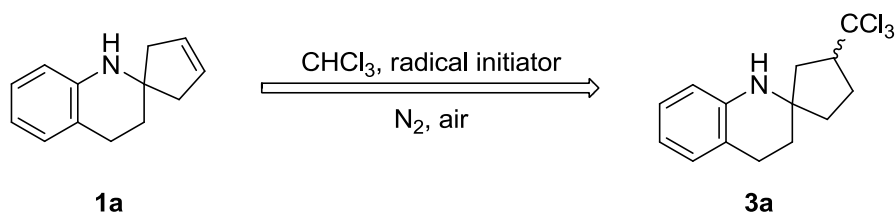
Scheme 16. Introduction of the trichloromethyl group into olefin.

また、当研究室では、クロロホルムを用いた新たなトリクロロメチルラジカル発生方法の開発に成功している。本手法では、ラジカル開始剤であるトリエチルボランやジメチル亜鉛により、クロロホルムの炭素-水素結合が開裂し、トリクロロメチルラジカルが生成する。さらに、トリクロロメチルラジカルがひずみをもつオレフィンに付加しやすいことを見出し、シクロプロペン類へのトリクロロメチル基導入法 (**28**→**29**) の開発に成功している (Scheme 17)。<sup>18)</sup>



Scheme 17. Generation and addition of trichloromethyl radical.

そこで、このトリクロロメチルラジカル付加反応を、ある程度ひずみをもつと考えられるスピロ化合物<sup>19)</sup>の官能基化に適応できると考え、多くの興味深い生物活性化合物にも含まれるテトラヒドロキノリン骨格<sup>20)</sup>を有するシクロペンテン **1a** を用いて、クロロホルムとラジカル開始剤によるトリクロロメチルラジカル付加反応を検討することとした (Scheme 18)。

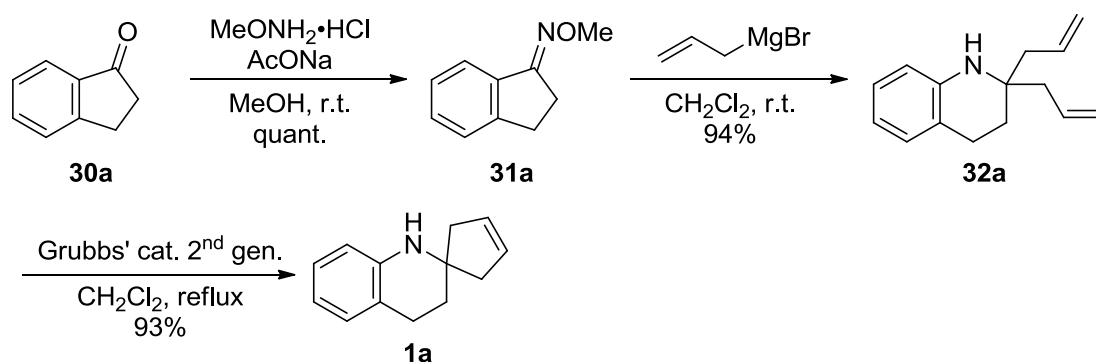


Scheme 18. Strategy for the addition of trichloromethyl radical to spirocyclopentenyltetrahydroquinoline.

## 第1節 トリクロロメチルラジカル付加反応

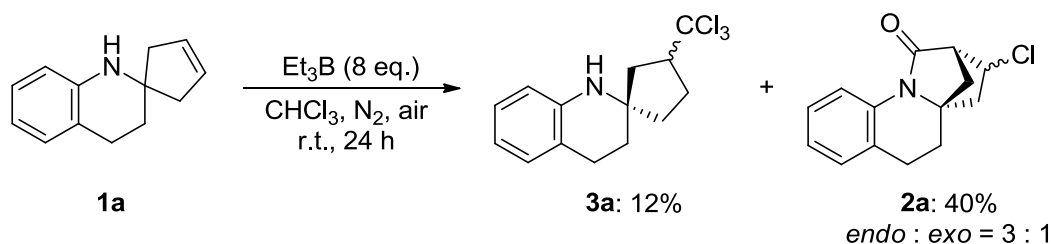
はじめに、基質となるシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** の合成を行った。

当研究室で開発した手法<sup>21)</sup>を用いて、1-インダノン (**30a**) と *O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を酢酸ナトリウム存在下、メタノール中で、脱水縮合して、オキシムエーテル **31a** を定量的に得た。続いて、ジクロロメタン中、アリルマグネシウムブロミドとのドミノ型付加-脱離-転位-付加反応により、2つのアリル基を有するテトラヒドロキノリン誘導体 **32a** を94%の収率で得た。なお、本ドミノ型反応は、当研究室においてすでに開発している。<sup>21b)</sup> さらに、第二世代 Grubbs 試薬を用いた閉環メタセシス<sup>22)</sup> を行い、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** を93%の収率で合成した (Scheme 19)。



Scheme 19. Preparation of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinoline **1a**.

次に、合成したシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** を用いて、トリクロロメチルラジカル付加反応を検討した (Scheme 20)。ラジカル開始剤として8当量のトリエチルボラン<sup>23)</sup>を用いて、クロロホルム中、空気存在下、室温で反応を行うと、少量のトリクロロメチルラジカル付加体 **3a** とともに、興味深いことに、塩素原子とカルボニル基が導入された架橋型ラクタム **2a** が40%の収率、立体選択性が *endo* : *exo* = 3 : 1 の混合物として得られた。なお、クロロラクタム **2a** の立体異性体の混合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離できた。



Scheme 20. Trichloromethylation of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinoline **1a**.

架橋型クロラクタム **2a** の立体構造に関しては、NOESY スペクトルにより確認した (Figure 2)。 **2a** において、3 位の水素と 12 位のメチレン水素にクロスピークが認められた立体異性体を *endo* 体であると推定した。一方、 **2a** において、3 位の水素と 12 位のメチレン水素にクロスピークが認められなかった立体異性体を *exo* 体であると推定した。

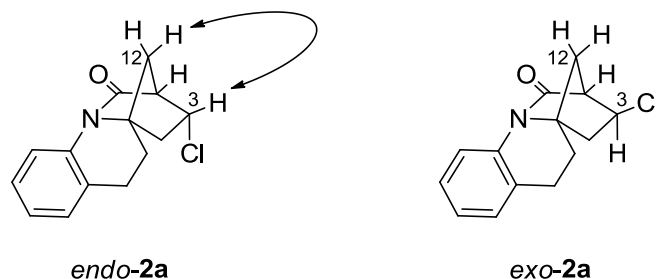


Figure 2. Stereochemistry of bicyclic chlorolactam **2a**.

ラクタムは、種々の天然物にも含まれる重要な骨格の一つである (Figure 3)。<sup>24)</sup> 例えば、ビンクリスチン耐性 KB (ヒト口腔類表皮癌) 細胞の薬剤耐性を無効化する Leuconodine E や、A431 (ヒト上皮様細胞癌由来細胞株) への細胞毒性を有する 14,15-Dihydroxygelsenicine が知られている。さらに、架橋型ラクタム構造を有するアルカロイドとしては、21-Oxogelsemine<sup>25)</sup> や Scholarisine N<sup>26)</sup>、細胞毒性および抗菌活性を有する海洋天然物 Haliclolin A が知られている。

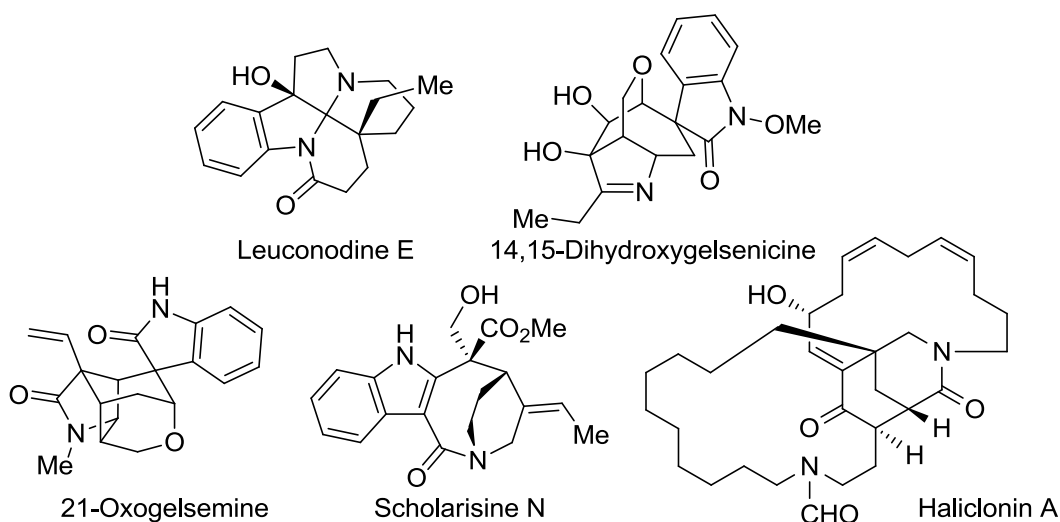


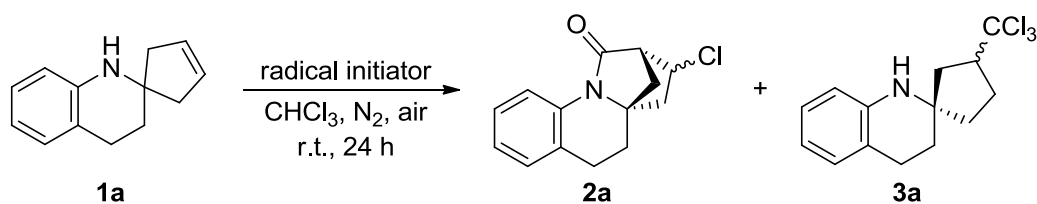
Figure 3. Biologically active compounds and natural products containing lactam skeleton.

そこで、カルボニル基の導入により架橋型ラクタムが構築できる本クロラクタム化反応に興味をもち、詳細に検討することとした。

## 第2節 クロロラクタム化反応の最適条件の検討

まず、クロロラクタム化反応の最適条件について検討した (Table 2)。前節で、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のトリクロロメチルラジカル付加反応を行うと、トリクロロメチルラジカル付加体 **3a** とともにクロロラクタム **2a** が 40%の収率で得られている (entry 1)。次に、トリエチルボラン以外のラジカル開始剤として、8 当量のジメチル亜鉛<sup>27)</sup> を用いて同様にクロロラクタム化反応を行ったところ、興味深いことに、トリクロロメチルラジカル付加体 **3a** は得られず、架橋型ラクタム **2a** のみが、86%の収率で得られた (entry 2)。また、ジエチル亜鉛<sup>28)</sup> を用いた場合にもラクタム **2a** のみが得られたが、低収率であった (entry 3)。そこで、ラジカル開始剤として最適であったジメチル亜鉛の量の低減を検討したが、4 当量のジメチル亜鉛を用いた場合には、収率が 26%まで低下した (entry 4)。

Table 2. Chlorolactamization of **1a** with various radical initiators.



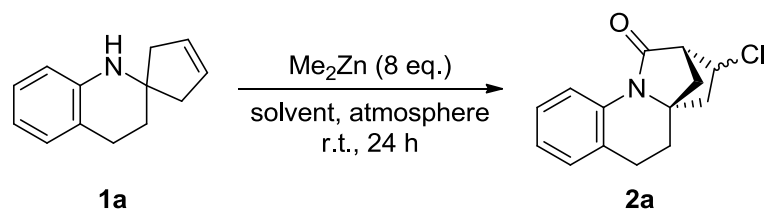
entry	radical initiator (eq.)	yield (%)	
		<b>2a</b> <sup>a)</sup>	<b>3a</b>
1	Et <sub>3</sub> B (8)	40	12
2	Me <sub>2</sub> Zn (8)	86	- <sup>b)</sup>
3	Et <sub>2</sub> Zn (8)	36	- <sup>b)</sup>
4	Me <sub>2</sub> Zn (4)	26	- <sup>b)</sup>

a) The ratios of stereoisomers were in the range of 1 : 1 ~ 3 : 1 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

b) Not detected.

次に、8 当量のジメチル亜鉛を用いて、溶媒および空気による影響を検討した (Table 3)。まず、クロロホルム以外の溶媒として四塩化炭素を検討したところ、ラクタム **2a** の収率が 3%まで低下した (entry 1)。また、ジクロロメタンを用いた場合にはラクタム **2a** が得られないことが明らかとなった (entry 2)。これらの結果から、クロロホルムが本反応において重要な役割を担っていることが示唆された。さらに、厳密な脱酸素条件下では、クロロラクタム化反応が進行せず、本反応には酸素が必須であることが示唆された (entry 3)。

Table 3. Influence of solvent and atmosphere.



entry	solvent	atmosphere	yield (%)
1	$\text{CCl}_4$	$\text{N}_2$ , air	3
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{N}_2$ , air	- <sup>a)</sup>
3 <sup>b)</sup>	$\text{CHCl}_3$	Ar	n.r.

a) Not detected.

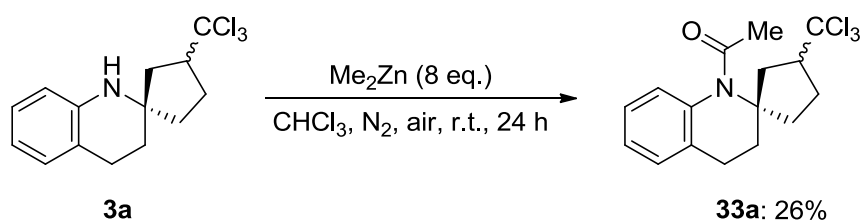
b) The reaction was carried out under strictly deoxygenated conditions.

以上のように、シクロペンテン環を有するスピロテトラヒドロキノリン **1a** のクロロラクタム化反応の最適化を行ったところ、Table 2、entry 2 に示したように、空気存在下、クロホルム中、ラジカル開始剤であるジメチル亜鉛を 8 当量用いた場合に、架橋型クロロラクタム **2a** が 86%と、最も収率良く得られることが明らかとなった。

### 第3節 反応経路の考察

次に、本クロラクタム化反応の反応経路について考察した。

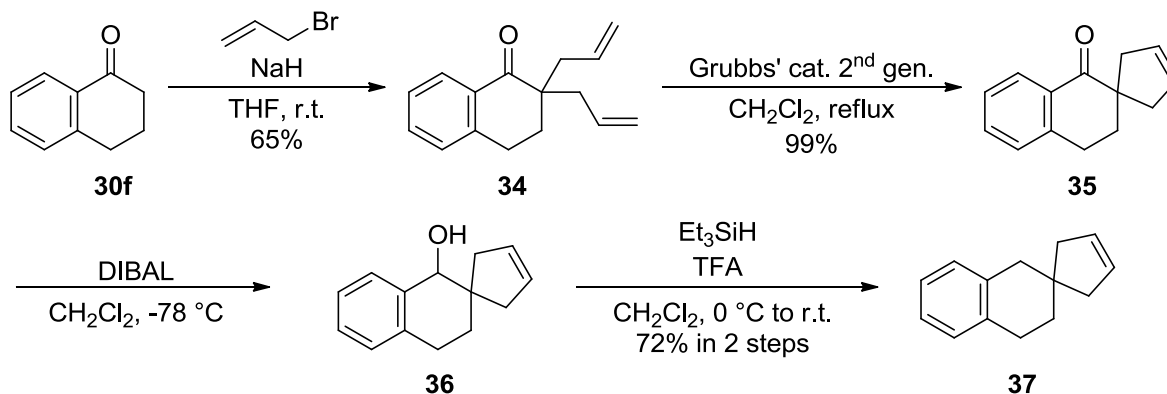
まず、トリクロロメチルラジカル付加体 **3a** を経由してラクタム **2a** が生成するかを確認する目的で、**3a** を用いて最適条件下クロラクタム化反応を検討した (Scheme 21)。その結果、クロラクタム **2a** は得られず、アセトアミド **33a** が低収率ながら得られるのみであった。このことから、**3a** はクロラクタム化反応の中間体ではないと考えられる。



Scheme 21. Reaction of trichloromethylated spirocyclic tetrahydroquinoline **3a**.

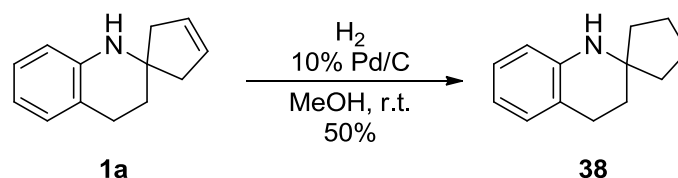
次に、本クロラクタム化反応の反応点であるアミン部分およびオレフィン部分をそれぞれもたないスピロ化合物 **37** および **38** を用いて、ジメチル亜鉛との反応を検討することとした。

まず、文献<sup>29)</sup>の方法を参考に、シクロペンテン環をもつスピロテトラリン **37** の合成を行った (Scheme 22)。すなわち、1-テトラロン (**30f**) を水素化ナトリウム存在下、アリルブロミドを用いてジアリル化し、2位に2つのアリル基を有するテトラロン誘導体 **34**<sup>29a)</sup> を65%の収率で合成した。続いて、第二世代 Grubbs 試薬を用いた閉環メタセシスにより、シクロペンテン環を有する **35**<sup>29a)</sup> を99%の収率で得た。その後、DIBAL を用いてケトン部分を還元してアルコール **36** とし、トリフルオロ酢酸存在下、トリエチルシランを用いて還元し、シクロペンテン環をもつスピロテトラリン **37** を2工程、72%の収率で合成した。<sup>29b)</sup>



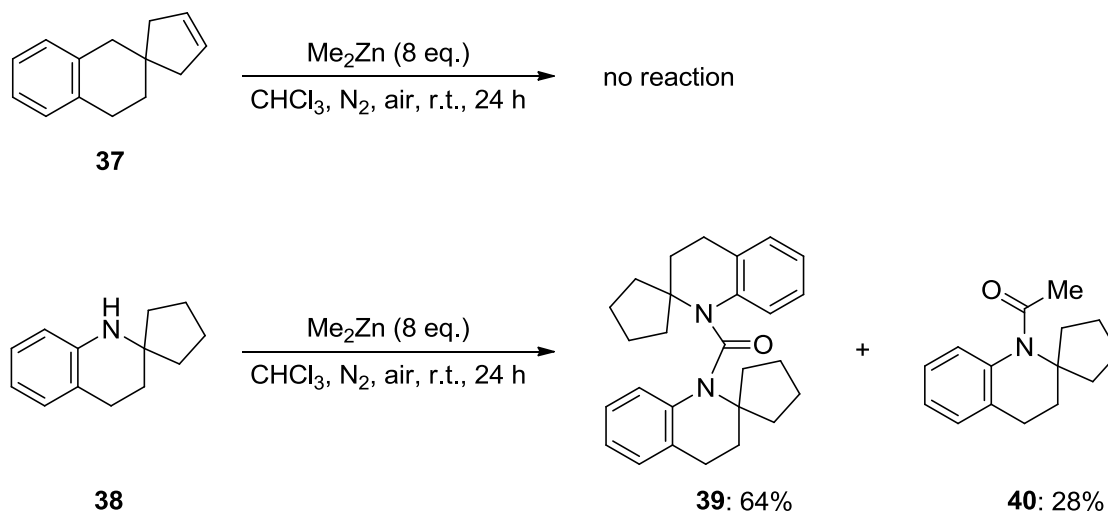
Scheme 22. Preparation of spirocyclic cyclopentenyltetralin **37**.

次に、シクロペンタン環を有するテトラヒドロキノリン誘導体 **38** の合成を行った (Scheme 23)。すなわち、前節にて合成したシクロペンタン環を有するテトラヒドロキノリン **1a** を、水素ガスおよび 10% Pd/C を用いて接触水素化し、50%の収率で **38** を得た。



Scheme 23. Preparation of spirocyclic tetrahydroquinoline **38**.

次に、合成したスピロ化合物 **37** および **38** を用いて、クロロラクタム化反応の最適条件下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛との反応を行った (Scheme 24)。その結果、アミン部分をもたないスピロテトラリン **37** の場合には、反応が進行せず原料が定量的に回収されるのみであった。一方で、オレフィン部分をもたないスピロテトラヒドロキノリン **38** の場合には、2分子のスピロ化合物が連結した尿素誘導体 **39** およびアセトアミド誘導体 **40** が、それぞれ 64%、28%の収率で得られた。これらの結果から、本反応の開始段階の 1 つはアミン部分のアシル化であることが示唆された。

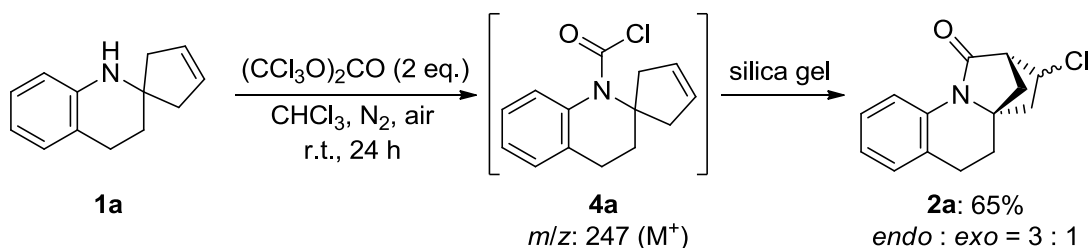


Scheme 24. Control experiments.

以上のことから、本反応ではクロロホルムからホスゲン<sup>30)</sup>が発生することにより、<sup>31)</sup> 反応中間体としてカルバモイルクロリド **4a** が生成していると考えられる。<sup>32)</sup> そこで、カルバモイルクロリド **4a** を生成させるために、クロロホルム中ホスゲン等価体であるトリホスゲン<sup>33)</sup>を用いて、シクロペンタン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のクロロラクタ



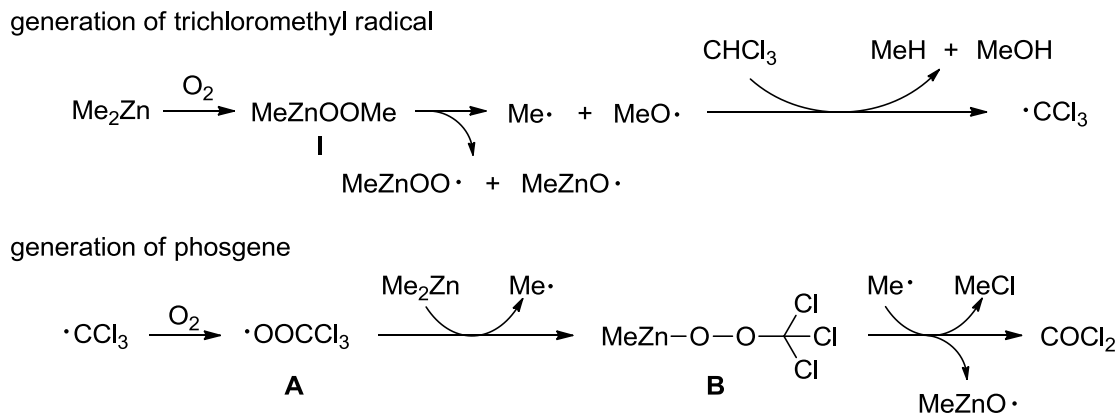
ム化反応を検討した (Scheme 25)。その結果、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた後、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の  $^1\text{H NMR}$  および GCMS スペクトルにおいて、カルバモイルクロリド **4a** が少量のクロラクタム **2a** とともに生成していることが明らかとなった。さらに興味深いことに、分取薄層クロマトグラフィーによる精製過程において Prins 型環化反応が進行し、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いた場合と同様に、クロラクタム **2a** が得られることが明らかとなった。このトリホスゲンを用いた反応に関しては、第 2 章で詳細に述べる。



Scheme 25. Chlorolactamization of **1a** with triphosgene.

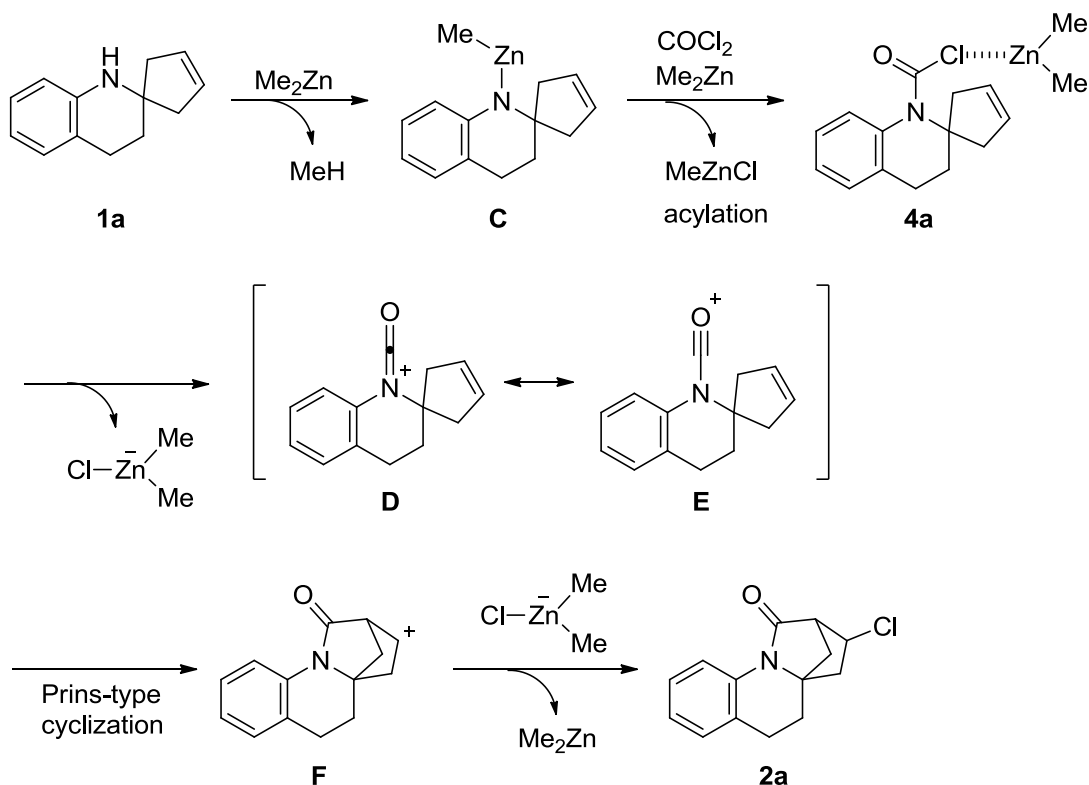
以上の考察を基に、本反応の推定反応経路をクロロホルムからホスゲンが発生する段階とクロラクタム化反応の 2 段階に分けて示す。

本反応においてクロロホルムからホスゲンが発生する段階については、以下のように考察した (Scheme 26)。まず、ジメチル亜鉛の酸化的分解<sup>34)</sup>により、ペルオキシド **I** を経由して、メチルラジカルおよびメトキシラジカルが生成する。続いてメチルラジカルまたはメトキシラジカルがクロロホルムの水素原子を引き抜くことにより、トリクロロメチルラジカルが生成する。さらに、トリクロロメチルラジカルと酸素が反応しペルオキシラジカル **A** となり、ジメチル亜鉛により捕捉されペルオキシド **B** が生成する。最後に **B** の塩素原子がメチルラジカルにより引き抜かれて分解し、ホスゲンが生成したと考えられる。



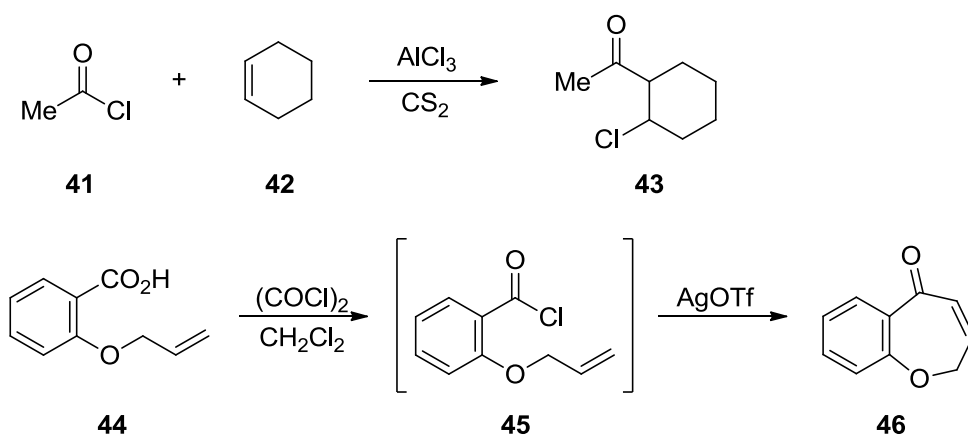
Scheme 26. Plausible reaction pathway for generation of phosgene.

次に、ラクタム化の段階については以下のように考察した (Scheme 27)。まず、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** とジメチル亜鉛から生成した亜鉛アミド **C** が、ホスゲンによりアシル化されカルバモイルクロリド **4a** となる。続いて、ジメチル亜鉛により塩化物イオンが脱離して、**D** およびアシリウムイオン **E** となる。さらに、分子内 Prins 型環化反応によりカルボカチオン **F** が生成した後、カルボカチオンに対する塩化物イオンの導入が進行し、架橋型クロロラクタム **2a** が得られたと考えられる。



Scheme 27. Plausible reaction pathway of chlorolactamization.

なお、酸触媒を用いた酸クロリドとオレフィンとの反応は Kondakov-Darzens 反応<sup>35)</sup>として知られており、アセチルクロリド **41** を用いてシクロヘキセン **42** にアセチル基および塩素原子を導入する反応が報告されている (Scheme 28)。<sup>35b)</sup> さらに、分子内反応への応用も報告されている。<sup>35a)</sup> すなわち、カルボン酸 **44** をオキサリルクロリドおよびトリフルオロメタンスルホン酸銀で処理すると、酸クロリド中間体 **45** の環化反応が進行し、オキセピノン **46** が得られている。このように、オレフィンを求核部位とした環状ケトンの合成法<sup>35, 36)</sup>は知られているが、ラクタムを合成する反応は報告例がなく、本クロロラクタム化反応が世界初の例である。

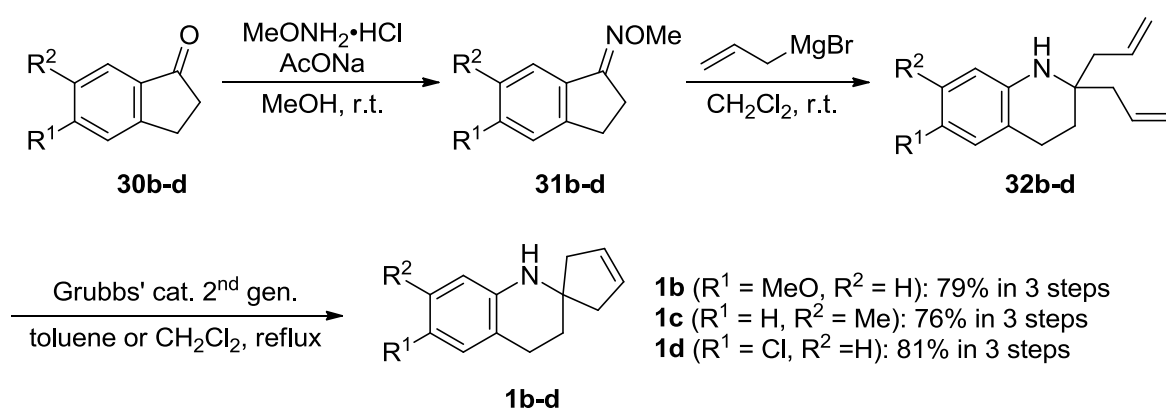


Scheme 28. Kondakov-Darzens reaction.

以上のように、本反応では空気存在下、クロロホルムとジメチル亜鉛から発生したホスゲンによるアミン部分のアシル化と、塩素原子の導入を伴う分子内 Prins 型環化反応により、架橋型クロラクタムが生成したと考えている。なお、本反応はクロロホルムをカルボニル炭素源としてだけでなく、同時に塩化物イオン源としても利用することができる。<sup>37)</sup>

#### 第4節 スピロシクロペンテニルアミンを用いた基質一般性の検討

次に、本クロラクタム化反応における、ベンゼン環上の置換基効果について検討するため、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1b-d** の合成を行った (Scheme 29)。すなわち、ベンゼン環上に置換基を有するインダノン **30b-d** と *O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を、脱水縮合してオキシムエーテル **31b-d** とした後、アリルマグネシウムブロミドとのドミノ型付加-脱離-転位-付加反応によりジアリル化体 **32b-d** を得た。その後、第二世代 Grubbs 試薬を用いて閉環メタセシスを行い、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1b-d** を合成した。



Scheme 29. Preparation of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinolines **1b-d**.

次に、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1b-d** を用いて、第2節で見出した最適条件によるクロラクタム化反応を検討した (Table 4)。電子供与基として、メ

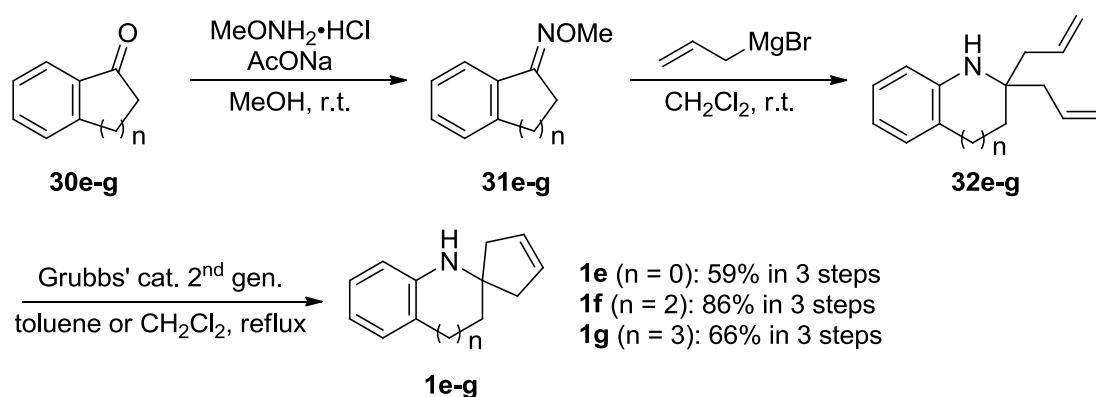
Table 4. Chlorolactamization of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinolines **1b-d**.

entry	substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	product	yield (%) <sup>a)</sup>
1	<b>1b</b>	MeO	H	<b>2b</b>	67
2	<b>1c</b>	H	Me	<b>2c</b>	54
3	<b>1d</b>	Cl	H	<b>2d</b>	62

a) The ratios of stereoisomers were in the range of 1 : 1 ~ 4 : 1 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

トキシ基やメチル基を有するスピロテトラヒドロキノリン **1b** および **1c** を、空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛で処理すると、それぞれ中程度の収率でクロロラクタム **2b** および **2c** が得られた (entries 1 and 2)。また、塩素原子をもつ **1d** の場合にもクロロラクタム化反応が進行することが明らかとなった (entry 3)。

次に、含窒素ヘテロ環部分の環の大きさによる影響を検討するため、シクロペンテン環を有するスピロ化合物 **1e-g** の合成を行った (Scheme 30)。ベンゾシクロブタノン **30e**、テトラロン **30f** およびベンゾスベロン **30g** をそれぞれ用いて、前述の手法により 3 工程で、インドリン、テトラヒドロベンゾアゼピンおよびヘキサヒドロベンゾアズシンを有するスピロ化合物 **1e-g** を合成した。



Scheme 30. Preparation of spirocyclic cyclopentenes **1e-g**.

次に、合成したスピロ化合物 **1e-g** を用いてクロロラクタム化反応を検討した (Table 5)。まず、シクロペンテン環をもつスピロインドリン **1e** を用いて、クロロホルム中、空気存在下、ジメチル亜鉛との反応を検討したところ、4 当量のジメチル亜鉛のみで目的のクロロ

Table 5. Chlorolactamization of spirocyclic cyclopentenes **1e-g**.

entry	substrate	n	product	yield (%) <sup>a)</sup>
1 <sup>b)</sup>	<b>1e</b>	0	<b>2e</b>	95
2	<b>1f</b>	2	<b>2f</b>	68
3	<b>1g</b>	3	<b>2g</b>	60

a) The ratios of stereoisomers were 1 : 1 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

b) Me<sub>2</sub>Zn (4 eq.) was used as the radical initiator.

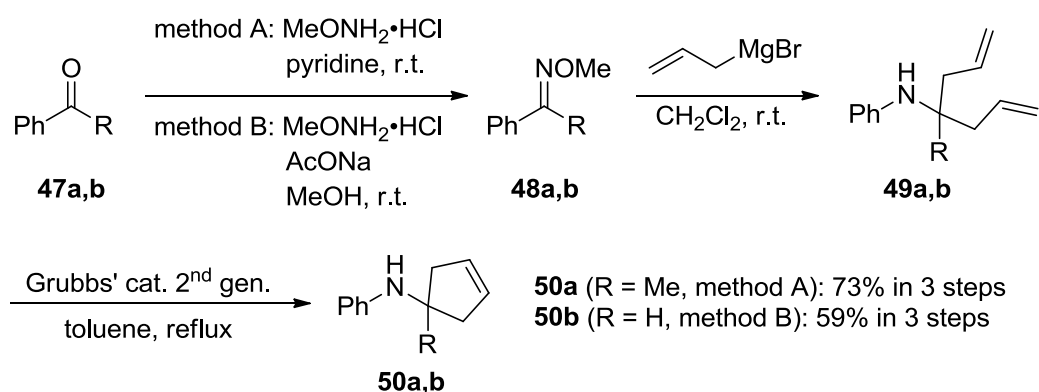
ラクタム **2e** を高収率で与えることが明らかとなった (entry 1)。また、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロベンゾアゼピンおよびスピロヘキサヒドロアゾシンのクロロラクタム化反応では、中程度の収率でそれぞれ目的のクロロラクタム **2f** および **2g** が得られた (entries 2 and 3)。

以上のように、ベンゼン環上に置換基を有するシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリンおよびヘテロ環部分の大きさの異なるスピロシクロペンテンを用いた場合にも、対応するクロロラクタムが得られることが明らかとなった。

## 第5節 より単純化した構造を有するホモアリルアミン類のクロロラクタム化反応

次に、多様なラクタム類の合成を目指して様々なホモアリルアミン類のラクタム化反応を検討した。

まず、スピロ構造を有さないシクロペンテニルアミン **50a** および **50b** の合成を行った (Scheme 31)。アセトフェノン **47a** をピリジン中、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と脱水縮合して、オキシムエーテル **48a**<sup>38a)</sup> を合成した。また、ベンズアルデヒド **47b** をメタノール中、酢酸ナトリウム存在下、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と脱水縮合して、オキシムエーテル **48b**<sup>38b)</sup> を合成した。次に、第1章第1節と同様の手法を用いて、ドミノ型反応によるジアリル体 **49a**<sup>39a)</sup> および **49b**<sup>39b)</sup> の合成と、閉環メタセシスを行い、**48a** および **48b** から3工程で、**50a** を73%および**50b** を59%の収率で得た。



Scheme 31. Preparation of cyclopentenylamines **50a** and **50b**.

次に、合成したシクロペンテニルアミン類のラクタム化反応を検討した (Table 6)。まず、アミンの隣接位が四置換炭素である *N*-(1-メチル-3-シクロペンテニル)アミン **50a** を用いて、

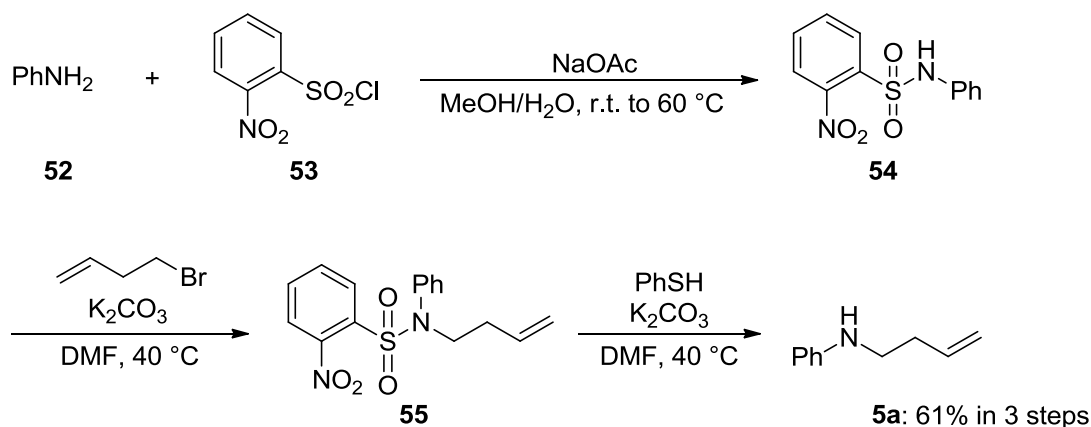
Table 6. Chlorolactamization of cyclopentenylamines **50a** and **50b**.

entry	substrate	R	product	yield (%) <sup>a)</sup>
1	<b>50a</b>	Me	<b>51a</b>	74
2	<b>50b</b>	H	<b>51b</b>	53

a) The ratios of stereoisomers were 1 : 1 and 2 : 3 determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

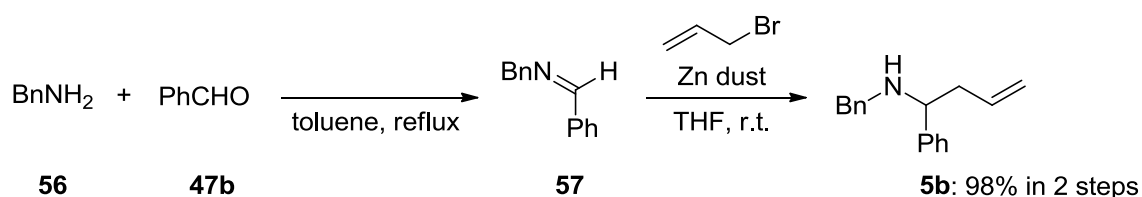
空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛によるクロロラクタム化反応を行ったところ、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン類の場合と同様に、クロロラクタム化反応が進行し、目的の架橋型ラクタム **51a** が 74% の収率で得られた (entry 1)。このことから、本反応には、必ずしもスピロ構造が必要ではないということが明らかとなった。また、アミンの隣接位が三置換炭素であるシクロペンテニルアミン **50b** のクロロラクタム化反応では、目的のクロロラクタム **51b** が中程度の収率で得られた (entry 2)。

次に、より単純なラクタム骨格の構築を検討するため、鎖状のホモアリルアミン類の合成を行った。まず、文献<sup>40)</sup>の方法を参考に、酢酸ナトリウム存在下、メタノール-水混合溶媒中、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (**53**) を用いて、アニリン (**52**) の窒素原子をノシル基で保護して **54** とした後、炭酸カリウム存在下、DMF 中、4-ブromo-1-ブテンを用いて *N*-アルキル化し **55** を得た。最後に炭酸カリウム存在下、DMF 中、チオフェノールでノシル基の脱保護を行い、窒素原子上にフェニル基をもつホモアリルアミン **5a**<sup>41)</sup> を 3 工程 61% の収率で合成した (Scheme 32)。



Scheme 32. Preparation of homoallylic amine **5a**.

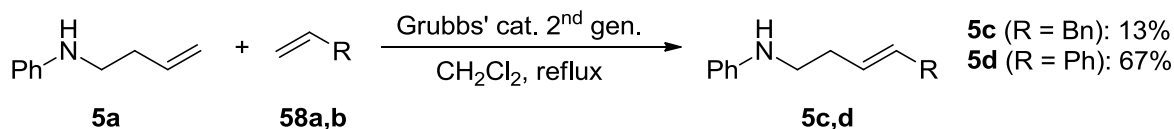
次に、文献<sup>42a)</sup>の手法を参考に、窒素原子上にベンジル基およびアミンの隣接位にフェニル基を有するホモアリルアミン **5b** の合成を行った。すなわち、ベンジルアミン (**56**) とベンズアルデヒド (**47b**) をトルエン中、脱水縮合してイミン **57**<sup>42b)</sup> とした後、THF 中、アリル亜鉛を用いてアリル化し、窒素原子上にベンジル基およびアミン隣接位にフェニル基を有するホモアリルアミン **5b**<sup>42a)</sup> を 2 工程、98% の収率で合成した (Scheme 33)。



Scheme 33. Preparation of homoallylic amine **5b**.



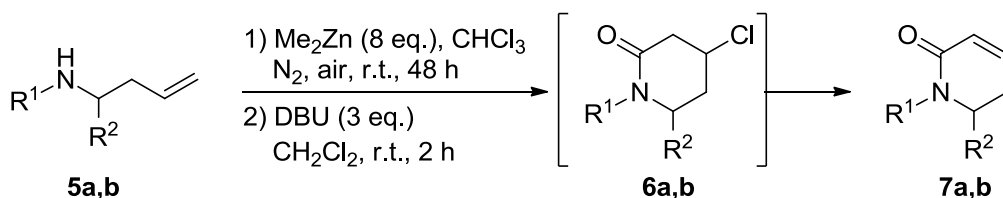
さらに、内部オレフィンを含むホモアリルアミン類の合成を行った (Scheme 34)。すなわち、合成したホモアリルアミン **5a** と、アリルベンゼン (**58a**) またはスチレン (**58b**) の第二世代 Grubbs 試薬を用いた交差メタセシス<sup>43)</sup>を行い、内部オレフィンを含むホモアリルアミン **5c** および **5d**<sup>44)</sup> をそれぞれ 13%、67%の収率で合成した。



Scheme 34. Preparation of homoallylic amines **5c** and **5d**.

次に、合成した鎖状のホモアリルアミン **5a** および **5b** のラクタム化反応を検討した (Table 7)。まず、窒素原子上にフェニル基を有し、アミンの隣接位が二置換炭素であるホモアリルアミン **5a** を空気存在下、クロロホルム中、8 当量のジメチル亜鉛と反応させたところ、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて、目的のクロロラクタム化体 **6a** とともに、脱塩化水素が進行した化合物の生成が確認された。そこで、DBU を用いて完全に脱塩化水素を行い、不飽和ラクタム **7a**<sup>45)</sup> を 2 工程、68%の収率で得た (entry 1)。また、窒素原子上にベンジル基を有し、アミンの隣接位にフェニル基をもつ **5b** の場合にも、同様にラクタム化反応が進行することが明らかとなった (entry 2)。<sup>46)</sup>

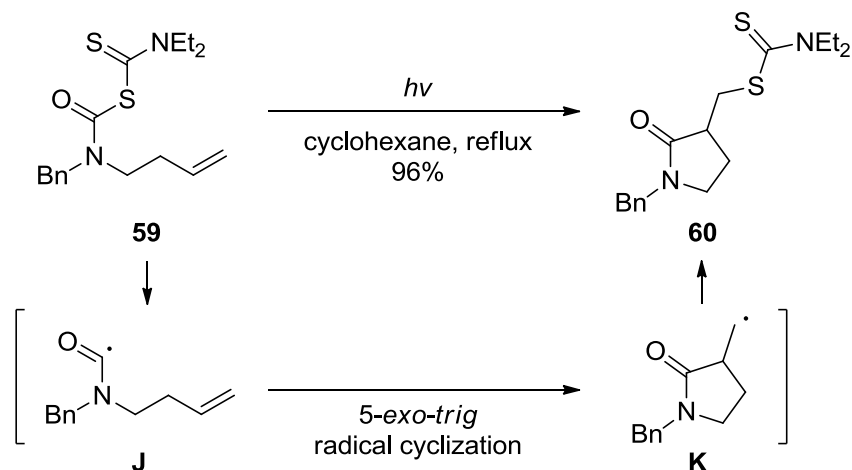
Table 7. Lactamization of homoallylic amines **5a** and **5b**.



entry	substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	product	yield (%) <sup>a)</sup>
1	<b>5a</b>	Ph	H	<b>7a</b>	68
2	<b>5b</b>	Bn	Ph	<b>7b</b>	50

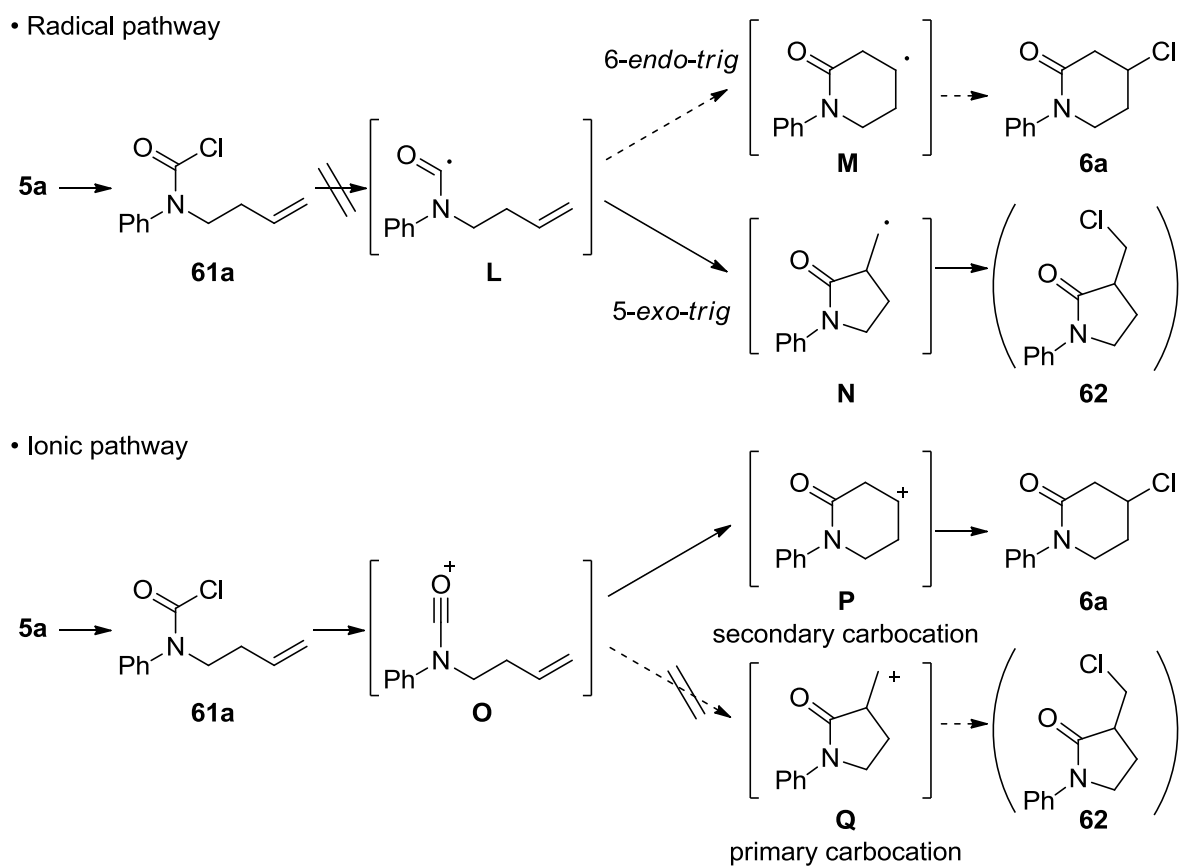
a) 2 steps yield.

なお、Grainger らによって、ホモアリルカルバモイルラジカルの分子内付加環化反応は 5-*exo-trig* 型で進行することが報告されている。<sup>47)</sup> すなわち、*N,N*-ジアルキルジチオカルバメート **59** を、シクロヘキサン還流中、可視光照射すると、系中で発生するカルバモイルラジカル **J** の 5-*exo-trig* 型付加環化反応が進行し、ジチオカルバメート基の転位した五員環ラクタム **60** が得られている (Scheme 35)。



Scheme 35. Radical cyclization of homoallylic carbamoyl radical **J**.

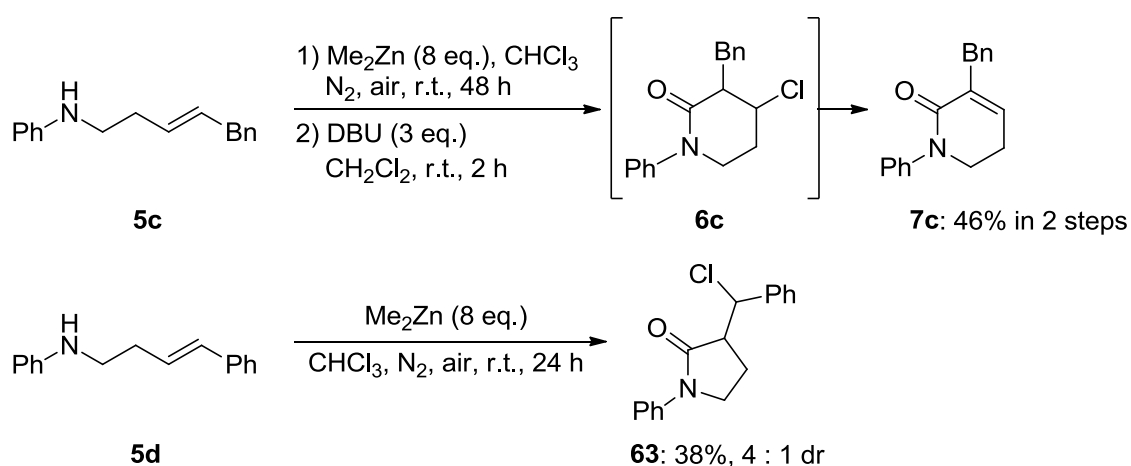
このことから、本クロロラクタム化反応におけるカルバモイルクロリド **61a** の環化反応は、五員環ラクタム形成が優先するラジカル機構ではなく、イオン機構で進行していることが示唆される (Scheme 36)。すなわち、ホモアリルアミン **5a** から系中で発生すると考えられるカルバモイルクロリド **61a** の環化反応において、アシリウムイオンへのオレフィン



Scheme 36. Plausible reaction pathway.

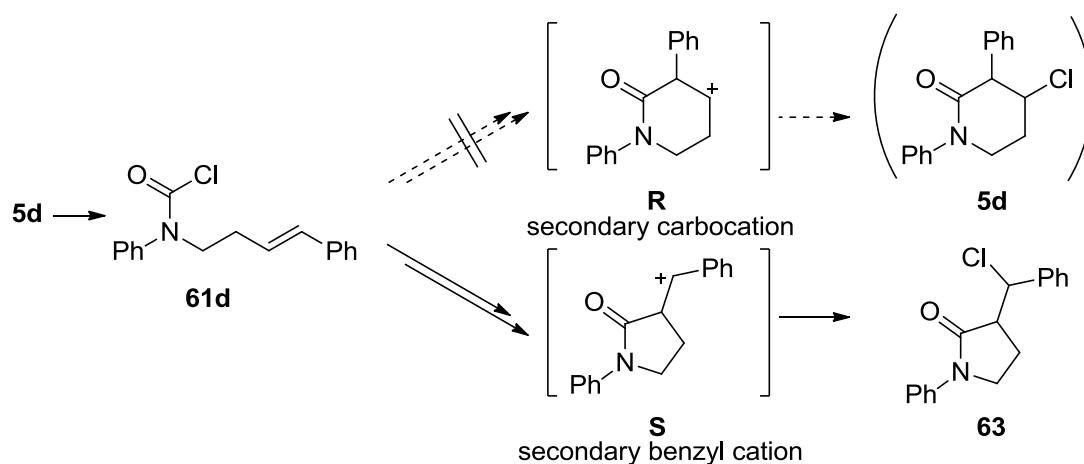
部分の求核攻撃が、五員環ラクタムの形成による第一級カルボカチオン **Q** の生成よりも、より安定な第二級カルボカチオン **P** を生成するように進行するため、六員環ラクタムが形成されたと考えられる。

次に、内部オレフィンをも有するホモアリルアミン類のラクタム化反応を検討した (Scheme 37)。その結果、オレフィン末端にベンジル基を有するホモアリルアミン **5c** の場合には、これまでと同様にクロロラクタム化反応と脱塩化水素により六員環ラクタムが得られた。一方、オレフィン末端にフェニル基を有する **5d** の場合には、これまでの結果とは異なり五員環ラクタム **63** が 38% の収率、ジアステレオマー比が 4 : 1 で得られた。なお、**63** の立体構造については現在のところ明らかになっていない。



Scheme 37. Lactamization of homoallylic amines **5c** and **5d**.

**5d** のラクタム化反応において、六員環ラクタムではなく五員環ラクタムが得られた理由については、カルバモイルクロリド **61d** の環化反応において、より安定と考えられるベンジルカチオン **S** を生成するように進行したためと考えている (Scheme 38)。

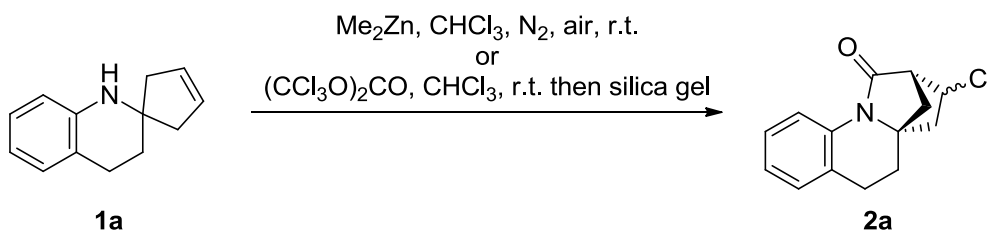


Scheme 38. Possible reaction pathway of chlorolactamization of **5d**.

以上のように、著者は、空気存在下、ラジカル開始剤であるジメチル亜鉛を用いることで、クロロホルムをホスゲン等価体とした、ホモアリルアミン類のアシル化および分子内 Prins 型環化反応によるカルボニル基導入反応を見出し、クロロラクタム類合成法の開発に成功した。

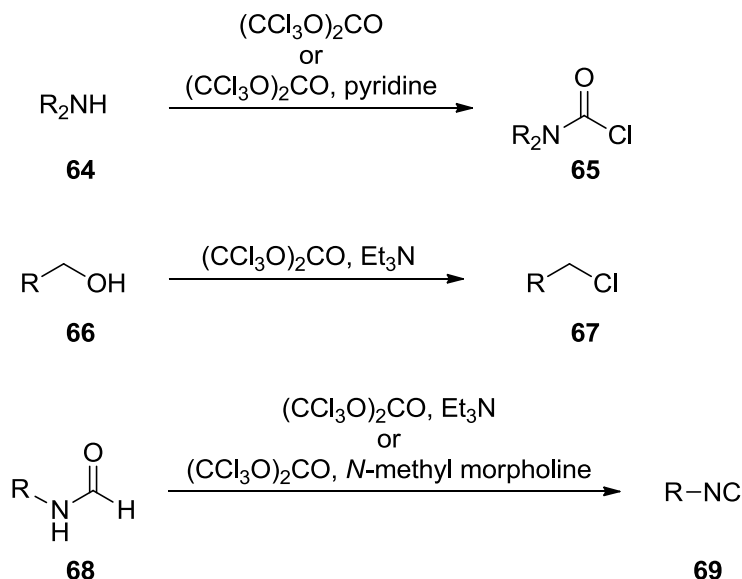
## 第2章 トリホスゲンを用いたラクタム構築法の開発

前章で開発した空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いるクロロラクタム化反応には、ホスゲンを必要量発生させるために、過剰量のジメチル亜鉛が必要であった。さらに、ジメチル亜鉛の代わりに固体のホスゲン等価体であるトリホスゲンを用いた場合にも同様に、クロロラクタム **2a** が得られることが明らかとなった (Scheme 39)。そこで、より汎用性の高いクロロラクタム化反応を確立する目的で、トリホスゲンを用いたクロロラクタム化反応について詳細に検討することとした。



Scheme 39. Chlorolactamization of **1a**.

トリホスゲンはホスゲンの代替として広く用いられており、アミンのカルバモイルクロリドへの変換 (**64**→**65**)<sup>32b, c)</sup> や、第一級アルコールの塩素化反応 (**66**→**67**)<sup>48)</sup>、ホルムアミドのイソニトリルへの変換 (**68**→**69**)<sup>49)</sup> などが報告されている (Scheme 40)。



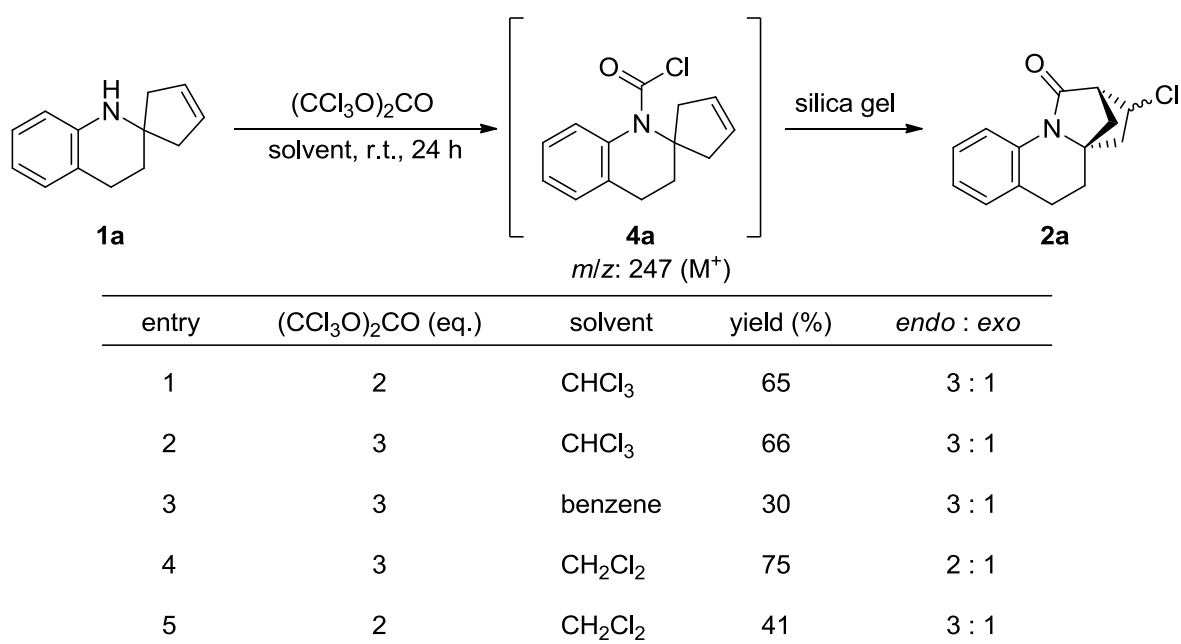
Scheme 40. Known reaction using triphosgene.

## 第1節 トリホスゲンを用いたクロロラクタム化反応

### 第1項 最適条件の検討

はじめに、トリホスゲンを用いるクロロラクタム化反応の最適条件について検討した (Table 8)。前章において、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** をクロロホルム中、2 当量のトリホスゲンと反応させ、クロロホルム抽出後、分取薄層クロマトグラフィーにて精製すると、65%の収率、*endo* : *exo* = 3 : 1 の立体選択性で、クロロラクタム **2a** が得られることが明らかとなった (entry 1)。クロロホルム抽出により得られた粗生成物の <sup>1</sup>H NMR および GCMS スペクトルにおいて、カルバモイルクロリド **4a** および少量のクロロラクタム **2a** とともに、原料である **1a** の存在が確認されたため、原料を完全に消費させる目的で、トリホスゲンを3当量に増量してクロロラクタム化反応を行った (entry 2)。しかし、**1a** の消費量が増加されたものの、**2a** の収率は向上しなかった。そこで、クロロホルム以外の溶媒について検討した (entries 3 and 4)。その結果、ベンゼン中ではクロロラクタム化反応は良好に進行しなかったものの、ジクロロメタンを用いた場合に **1a** が完全に消費され、クロロラクタム **2a** の収率が75%まで向上した。なお、ジクロロメタン中、トリホスゲンを2当量に減らすと収率が低下した (entry 5)。以上の結果から、entry 4 に示した条件が本反応において最適であった。

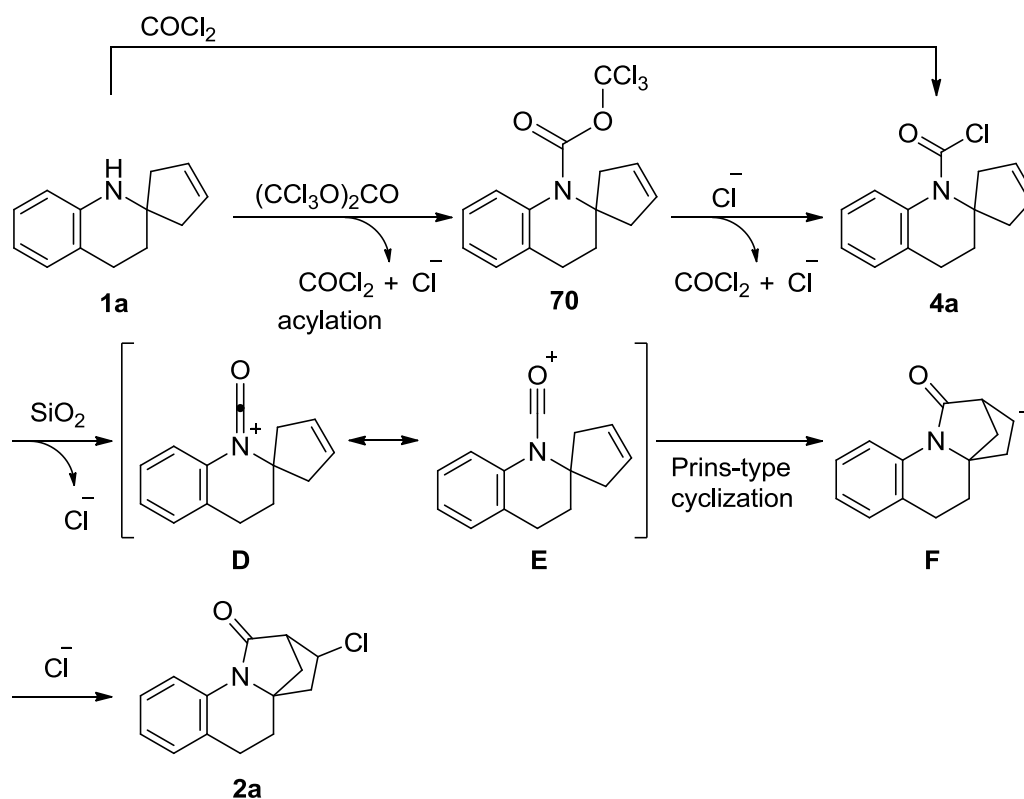
Table 8. Optimization of triphosgene-mediated chlorolactamization.



## 第2項 反応経路の考察

次に、カルボニル源および塩素原子源としてトリホスゲンを用いた本クロラクタム化反応の反応経路について考察した。本反応は空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛を用いた場合 (第1章第2節) と同様に、カルバモイルクロリド **4a** を経由した Prins 型環化反応により進行していると考えられる。

本クロラクタム化反応の推定反応経路を Scheme 41 に示した。はじめに、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** とトリホスゲンが反応することにより、ホスゲンおよび塩化物イオンの脱離を伴い、カルバミン酸トリクロロメチルエステル **70** が生成し、塩化物イオンとの求核アシル置換反応によりもう 1 分子のホスゲンおよび塩化物イオンが脱離して、カルバモイルクロリド **4a** が生成する。<sup>50)</sup> なお、脱離したホスゲンにより **1a** のアシル化が進行し、**4a** が生成する経路も考えられる。カルバモイルクロリド **4a** は水を用いる分液操作にも安定であり、粗生成物の段階ではほとんど環化反応が進行していないことが各種スペクトルより確認され、その後の分取薄層クロマトグラフィーを用いた精製の段階で環化反応が進行した。このことから、カルバモイルクロリド **4a** からの塩化物イオンの脱離は、シリカゲルによって促進され、**D** およびアシリウムイオン **E** が生成すると考えられる。その後、分子内 Prins 型環化反応および塩化物イオンの導入により、架橋型クロラクタム **2a** が得られたと考えられる。

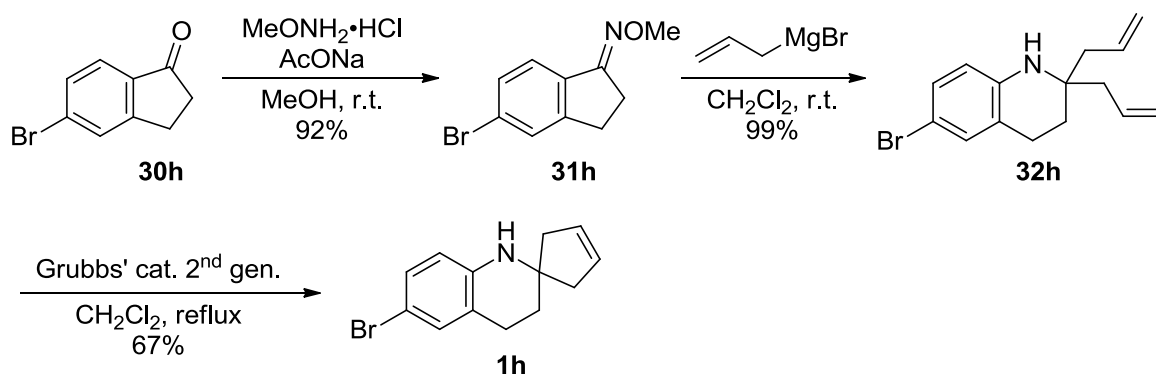


Scheme 41. Possible pathway of triphosgene-mediated chlorolactamization.

### 第3項 基質一般性の検討

次に、本クロラクタム化反応におけるシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリンのベンゼン環上の置換基による影響を検討した。

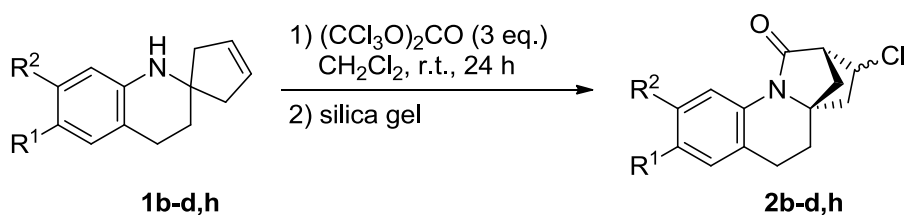
なお、ベンゼン環上に臭素原子を有するスピロ化合物 **1h** は、Scheme 19 と同様の手法を用いて合成した (Scheme 42)。



Scheme 42. Preparation of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinoline **1h**.

次に、シクロペンテン環をもち、ベンゼン環上に置換基を有するスピロテトラヒドロキノリン **1b-d** および **1h** を用いて、ジクロロメタン中、トリホスゲンによるクロラクタム化反応を検討した (Table 9)。その結果、電子供与基としてメトキシ基またはメチル基をもつ **1b** および **1c**、ハロゲンをもつ **1d** および **1h** のいずれの場合にもクロラクタム化反応は進行し、目的のクロラクタム **2b-d** および **2h** が、*endo* 体を優先し中程度の収率で得られた。

Table 9. Chlorolactamization of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinolines **1b-d**, and **1h**.

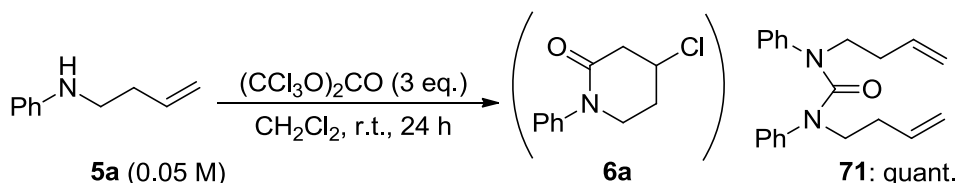


entry	substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	product	yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>
1	<b>1b</b>	MeO	H	<b>2b</b>	56	3 : 1
2	<b>1c</b>	H	Me	<b>2c</b>	53	6 : 1
3	<b>1d</b>	Cl	H	<b>2d</b>	67	5 : 1
4	<b>1h</b>	Br	H	<b>2h</b>	45	10 : 1



次に、第 1 章第 5 節で合成したホモアリルアミン類を用いて、より単純なラクタム骨格の合成を検討した。

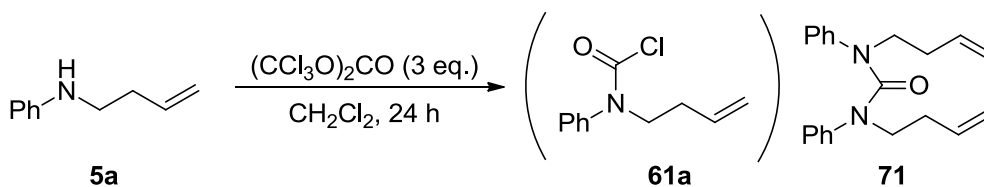
はじめに、鎖状のホモアリルアミン **5a** を用いてクロロラクタム化反応を検討した (Scheme 43)。**5a** の 0.05 M ジクロロメタン溶液にトリホスゲンを加え、室温で反応させたところ、2 分子のホモアリルアミンが連結した尿素誘導体 **71** が定量的に得られた。



Scheme 43. Reaction of homoallylic amine **5a**.

そこで、分子間反応を抑制する目的で、反応溶液の濃度を 0.01 M に希釈して、**5a** のクロロラクタム化反応を検討した。しかし、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて、カルバモイルクロリド **61a** ではなく、尿素誘導体 **71** の生成が確認された (Table 10, entry 1)。また、環化を促進する目的で、本反応を還流条件で行ったが、目的のクロロラクタム化反応の進行は確認されなかった (entry 2)。

Table 10. Reaction of homoallylic amine **5a**.



entry	temp.	conc. (M)	product <sup>a)</sup>
1	r.t.	0.01	<b>71</b>
2	reflux	0.05	<b>71</b>

a) Products were detected by crude <sup>1</sup>H NMR analysis.

次に、ルイス酸の添加を検討した (Table 11)。種々のルイス酸存在下、ホモアリルアミン **5a** の 0.01 M または 0.05 M ジクロロメタン溶液をトリホスゲンと反応させた後、クロロホルム抽出により得られた粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルにおいて、環化反応の進行が確認されたものについて、DBU で脱塩化水素を行い不飽和ラクタム **7a** として単離した。その結果、三価の鉄および二価の亜鉛が本反応において環化反応の促進に適していることが明らかとなった (entries 1, 2, 11, 12, 14, 15 and 16)。なお、塩化アルミニウムを用いた場合には、

Friedel-Crafts アルキル化反応と続くアシル化が進行したと考えられる **72** が 75% の収率で得られた (entry 4)。<sup>51)</sup> 以上の結果より、**5a** の 0.01 M ジクロロメタン溶液に、3 当量のトリホスゲンとともに 3 当量のジエチル亜鉛<sup>52)</sup> を添加する条件が最適であることが明らかとなった (entry 16)。

Table 11. Screening of Lewis acids for lactamization of homoallylic amine **5a**.

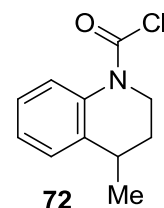
entry	additive (eq.)	method	yield (%) <sup>a)</sup>	entry	additive (eq.)	method	yield (%) <sup>a)</sup>
1	FeCl <sub>3</sub>	B	24	11	ZnCl <sub>2</sub>	B	9
2	FeBr <sub>3</sub>	B	29	12	ZnI <sub>2</sub>	B	13
3	Fe(acac) <sub>3</sub>	A	- <sup>b)</sup>	13	Zn(OTf) <sub>2</sub>	A	- <sup>b)</sup>
4 <sup>c)</sup>	AlCl <sub>3</sub>	A	- <sup>b)</sup> (75)	14	Me <sub>2</sub> Zn	B	39
5	AgOAc	A	- <sup>b)</sup>	15	Et <sub>2</sub> Zn	B	47
6	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	A	- <sup>b)</sup>	16 <sup>d)</sup>	Et <sub>2</sub> Zn	B	48
7	CuCl	A	- <sup>b)</sup>	17	Ph <sub>2</sub> Zn	A	- <sup>b)</sup>
8	CuCl <sub>2</sub>	A	- <sup>b)</sup>				
9	Sc(OTf) <sub>3</sub>	A	- <sup>b)</sup>				
10	CaCl <sub>2</sub>	A	- <sup>b)</sup>				

a) Reactions were performed with 0.05 M of **5a** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

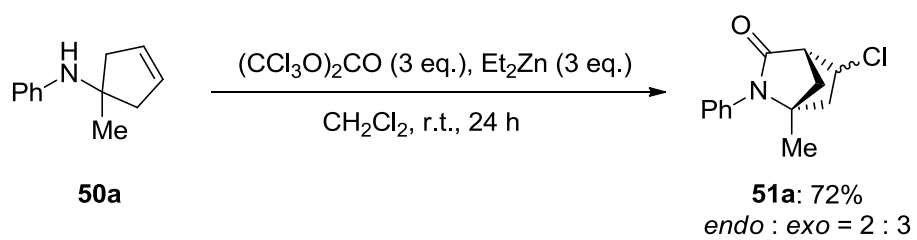
b) Not detected.

c) Yield in parentheses was for **72**.

d) Reaction was performed with 0.01 M of **5a** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



次に、スピロ構造をもたないシクロペンテニルアミン **50a** のクロロラクタム化反応を検討した (Scheme 44)。ジエチル亜鉛存在下、トリホスゲンによるクロロラクタム化反応を行ったところ、目的の環化反応が効率良く進行し、架橋型クロロラクタム **51a** が 72% の収率、*endo* : *exo* = 2 : 3 の立体選択性で得られた。

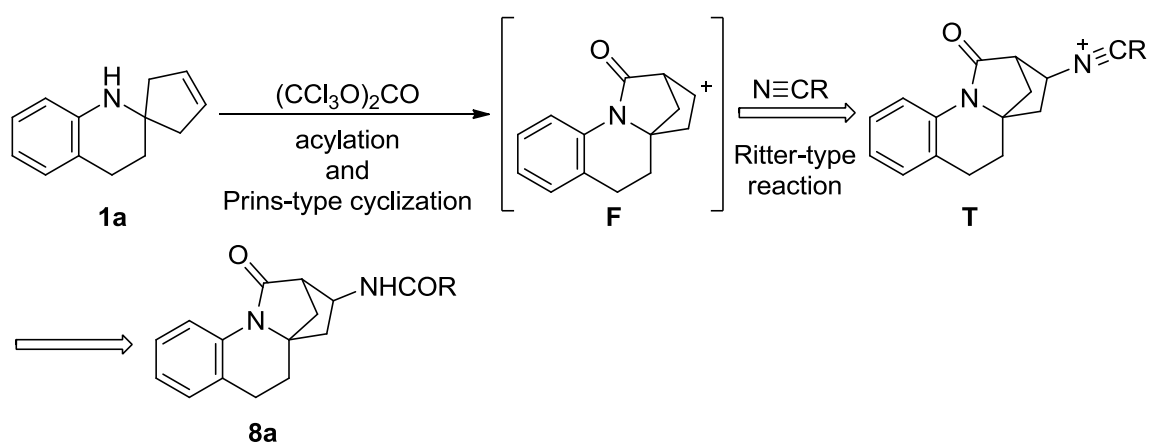


Scheme 44. Chlorolactamization of cyclopentenylamine **50a**.

以上のように、スピロ構造を有さないホモアリルアミン類のトリホスゲンを用いたクロラクタム化反応においては、ルイス酸の添加が必要であることが明らかとなった。

## 第2節 トリホスゲンを用いたアミノラクタム化反応

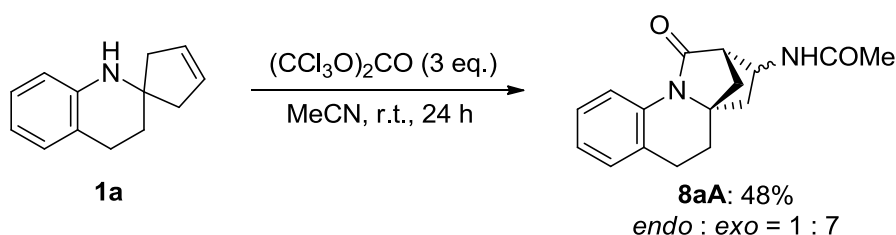
トリホスゲンを用いたシクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** のクロラクタム化反応の推定反応経路において、カルボカチオン **F** が反応中間体として生成していると考えられる。そこで、このカルボカチオン **F** を Ritter 型反応<sup>11)</sup> に利用できれば、アミノラクタム化反応の開発に展開できると考えた (Scheme 45)。すなわち、溶媒および求核剤としてニトリル類を用いれば、カルボカチオン **F** への付加によりニトリリウムイオン **T** が生成し、その後の加水分解によりニトリル由来のアミドの導入されたラクタム **8a** が得られると考えた。



Scheme 45. Strategy for triphosgene-mediated aminolactamization.

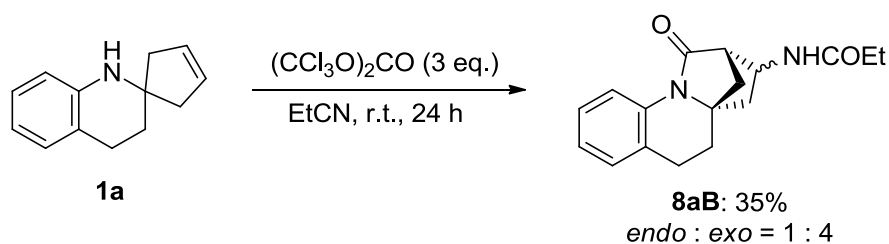
## 第 1 項 シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン類のアミノラクタム化反応

はじめに、溶媒および求核剤としてアセトニトリルを用いて、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1a** と、3 当量のトリホスゲン<sup>1</sup>を室温で反応させた (Scheme 46)。その結果、期待通り窒素原子の導入を伴うアミノラクタム化反応が進行し、アセトアミド **8aA** が 48%の収率、*endo* : *exo* = 1 : 7 の立体選択性で得られた。なお、塩化物イオンが導入されたクロロラクタムも副生成物として得られた。



Scheme 46. Aminolactamization of **1a** with triphosgene and acetonitrile.

次に、溶媒および求核剤としてプロピオニトリルを用いて、同様にアミノラクタム化反応を検討したところ、プロピオンアミド **8aB** が 35%の収率、*endo* : *exo* = 1 : 4 の立体選択性で得られた (Scheme 47)。



Scheme 47. Aminolactamization of **1a** with triphosgene and propionitrile.

なお、アセトアミド基およびプロピオンアミド基を有するアミノラクタム **8aA** および **8aB** の立体構造に関しては、それぞれ第 1 章第 1 節のクロロラクタム **2a** の場合と同様に NOESY スペクトルにより確認した (Figure 4)。 **8aA** および **8aB** において 3 位の水素と 12 位のメチレン水素にクロスピークが認められた立体異性体を *endo* 体であると推定し、3 位の水素と 12 位のメチレン水素にクロスピークが認められなかった立体異性体を *exo* 体であると推定した。

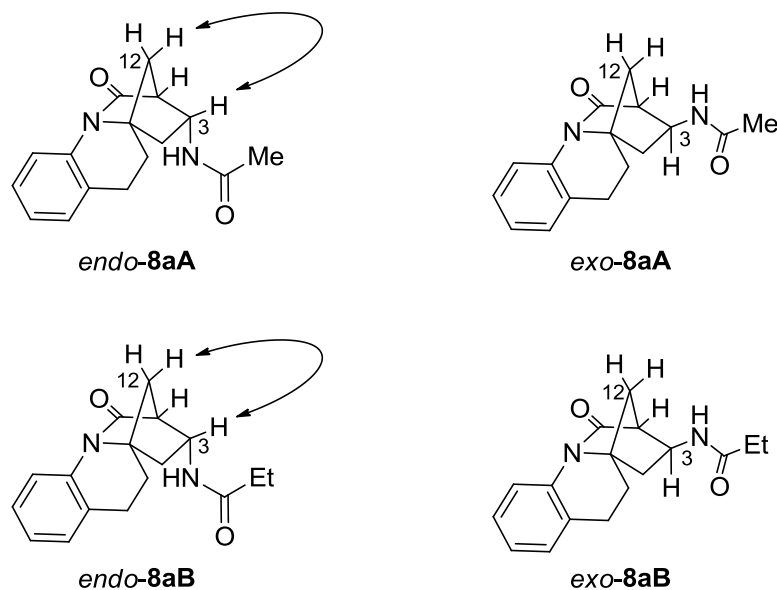


Figure 4. Stereochemistry of bicyclic aminolactams **8aA** and **8aB**.

次に、本アミノラクタム化反応における、シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリンのベンゼン環上の置換基による影響を検討した (Table 12)。シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **1b-d** および **1h** を用いて、アセトニトリル中、トリホスゲンによるアミノラクタム化反応を行った。その結果、電子供与基として  $R^1$  にメトキシ基あるいは  $R^2$  にメチル基、 $R^1$  にハロゲンとして塩素原子や臭素原子を有する基質のアミノラクタム化反応では、いずれの場合にも中程度の収率で目的のアミノラクタム **8bA-dA** および **8hA** が得られた。なお、ベンゼン環上に置換基をもたない場合と同様に、いずれの場合も *exo* 体の生成を優先してアミノラクタム化反応が進行した。

Table 12. Aminolactamization of spirocyclic cyclopentenyltetrahydroquinolines **1b-d** and **1h**.

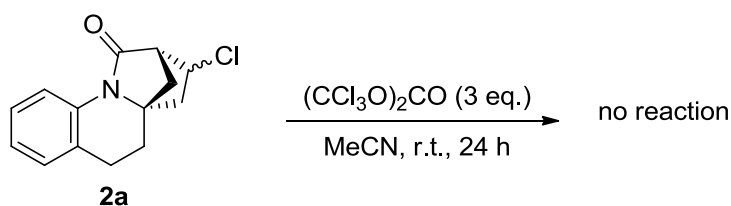
entry	substrate	$R^1$	$R^2$	product	yield (%)	<i>endo</i> : <i>exo</i>
1	<b>1b</b>	MeO	H	<b>8bA</b>	50	1 : 4
2	<b>1c</b>	H	Me	<b>8cA</b>	50	1 : 15
3	<b>1d</b>	Cl	H	<b>8dA</b>	48	1 : 8
4	<b>1h</b>	Br	H	<b>8hA</b>	48	1 : 6

以上のように、溶媒および求核剤としてニトリルを用いると、トリホスゲン由来のカルボニル基とともにニトリル由来の窒素原子が導入されたアミノラクタムが得られることが明らかとなった。

## 第2項 反応経路の考察

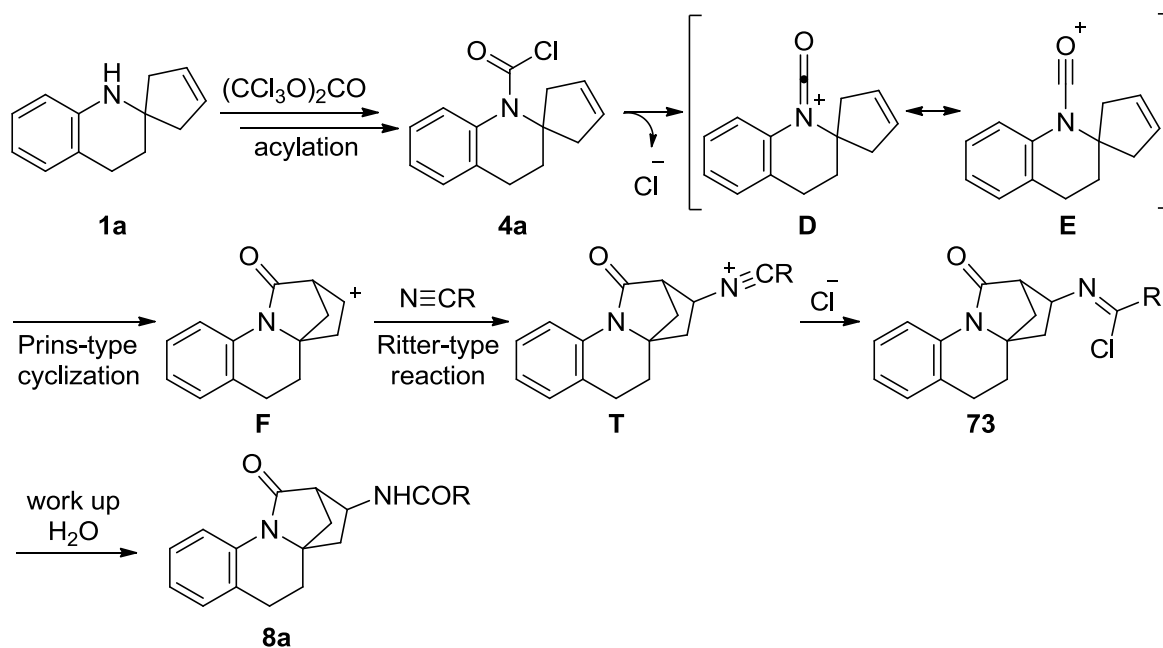
次に、本アミノラクタム化反応の反応経路について考察した。

はじめに、アセタミド基の導入がクロロラクタム **2a** からの置換反応によるものではないことを確認する目的で、クロロラクタム **2a** を用いてアセトニトリル中、トリホスゲンとの反応を検討した (Scheme 48)。その結果、置換反応は進行せず、原料が回収されるのみであった。このことから、アセタミド基の導入はクロロラクタムの置換反応によるものではないことが明らかとなった。



Scheme 48. Control experiment.

次に、アミノラクタム化反応の推定反応経路を Scheme 49 に示した。はじめに、スピロテトラヒドロキノリン **1a** とトリホスゲンが反応すると、クロロラクタム化反応と同様にアシル化が進行してカルバモイルクロリド **4a** が生成し、塩化物イオンの脱離による **D** およびアシリウムイオン **E** の生成と、Prins 型環化反応が進行してカルボカチオン **F** が生成する。続いて、カルボカチオン **F** へニトリルが付加することにより、ニトリリウムイオン **T** とな



Scheme 49. Plausible pathway of triphosgene-mediated aminolactamization.

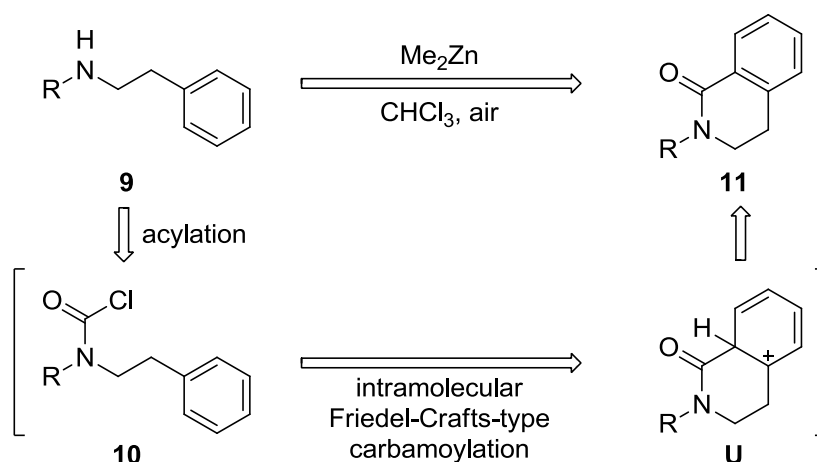


り、続く塩化物イオンの付加によりイミドイルクロリド **73** が生成する。最後に、加水分解が進行し、アミノラクタム **8a** が得られたと考えている。なお、クロロラクタム化反応とアミノラクタム化反応において立体選択性が逆転した理由に関しては、現在のところ明らかになっていない。

以上のように、著者はスピロテトラヒドロキノリン類をジクロロメタン中トリホスゲンと反応させると、アミド結合の構築とともに塩素原子の導入の進行するクロロラクタム化反応が進行することを見出した。また、ニトリルを溶媒とした場合には、2つのアミド結合を構築するアミノラクタム化反応が進行することを見出した。

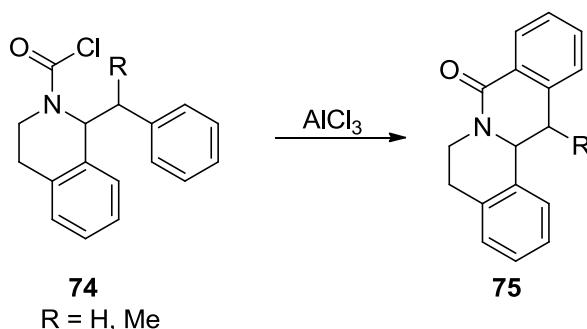
### 第3章 Friedel-Crafts 型芳香族カルバモイル化反応の開発

第1章で、ホモアリルアミン類を、空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、系中で発生したホスゲンによるアミン部分のアシル化と、続く Prins 型環化反応によりオレフィンのアミノカルボニル化反応が進行し、ラクタムが得られることを見出した。そこで、本反応の求核部位としてオレフィンの代わりに芳香環を用いれば、芳香環にアミド基が導入可能な Friedel-Crafts 型反応へと展開できると考えた。まず、分子間反応と比べて反応が進行しやすいと考えられる分子内反応を検討することとした。フェニルエチルアミン **9** を空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛で処理すると、アシル化および Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行し、ジヒドロイソキノリノン **11** が得られると考えられる (Scheme 50)。



Scheme 50. Strategy for intramolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation.

なお、カルバモイルクロリドを用いた分子内 Friedel-Crafts 型反応によるラクタム構築法は2例報告されており、いずれも塩化アルミニウムが用いられている (Scheme 51)。<sup>53)</sup>

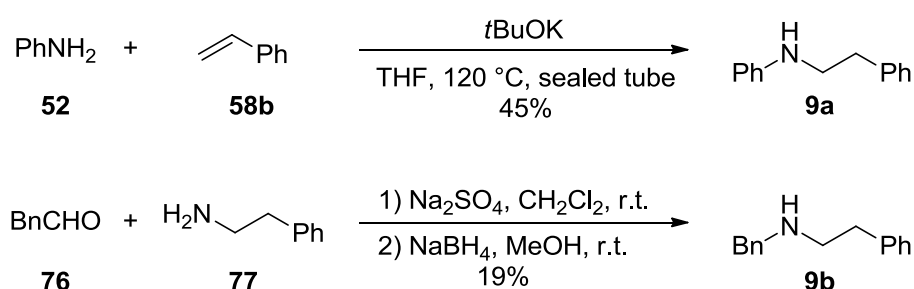


Scheme 51. Intramolecular Friedel-Crafts type reaction of carbamoyl chloride.

## 第1節 分子内 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応

はじめに、フェニルエチルアミン類の合成を行った (Scheme 52)。

文献<sup>54)</sup>の方法を参考に、アニリン (**52**) とスチレン (**58b**) を用いて、カリウム *t*-ブトキシド存在下、封管中加熱してオレフィンのヒドロアミノ化反応を行い、窒素原子上にフェニル基を有するフェニルエチルアミン **9a**<sup>55)</sup> を45%の収率で得た。さらに、文献<sup>56)</sup>の方法を参考に、フェニルアセトアルデヒド (**76**) とフェニルエチルアミン (**77**) を硫酸ナトリウム存在下、ジクロロメタン中、脱水縮合した後、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、窒素原子上にベンジル基を有するフェニルエチルアミン **9b**<sup>56)</sup> を19%の収率で合成した。



Scheme 52. Preparation of phenylethylamines **9a** and **9b**.

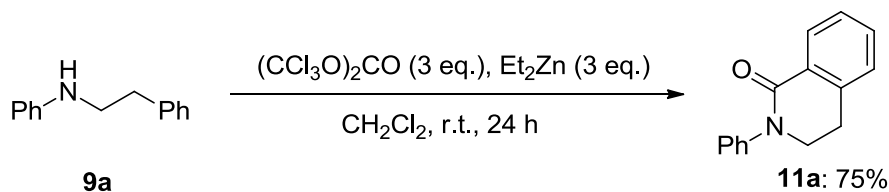
次に、合成したフェニルエチルアミン **9a,b** および *N*-メチル-*N*-フェニルエチルアミン (**9c**) を用いて芳香族カルバモイル化反応を検討した (Table 13)。*N*-フェニルエチルアニリン **9a** を、第1章第1節で見出したクロロラクタム化反応と同様に、空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、期待通りカルバモイルクロリドへの芳香環の求核攻撃が進行したと考えられるジヒドロイソキノリノン **11a**<sup>57)</sup> が72%の収率で得られた (entry 1)。

Table 13. Me<sub>2</sub>Zn-mediated intramolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation of **9a-c**.

entry	substrate	R	product	yield (%)
1	<b>9a</b>	Ph	<b>11a</b>	72
2	<b>9b</b>	Bn	<b>11b</b>	79
3	<b>9c</b>	Me	<b>11c</b>	62

さらに、窒素原子上にベンジル基およびメチル基を有するアルキルアミン **9b** および **9c** を用いた場合にも、同様に芳香族カルバモイル化反応が進行し、それぞれ目的のジヒドロイソキノリノン **11b**<sup>58)</sup> および **11c**<sup>59)</sup> が良い収率で得られた (entries 2 and 3)。

なお、第2章第1節で見出した、ジクロロメタン中、ジエチル亜鉛存在下、トリホスゲンを用いるクロラクタム化反応の手法においても、同様に Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行することが明らかとなった (Scheme 53)。

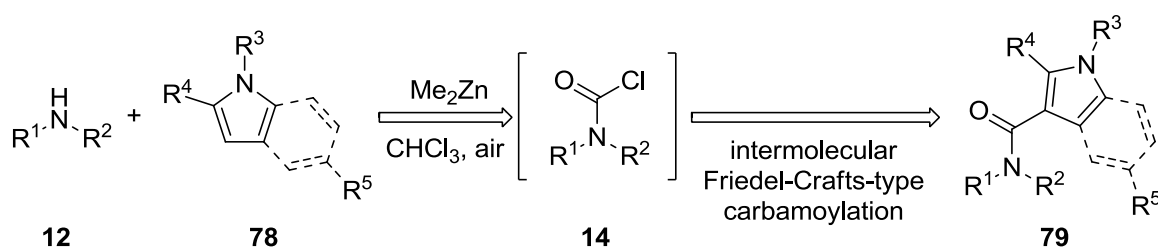


Scheme 53. Triphosgene-mediated intramolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation of **9a**.

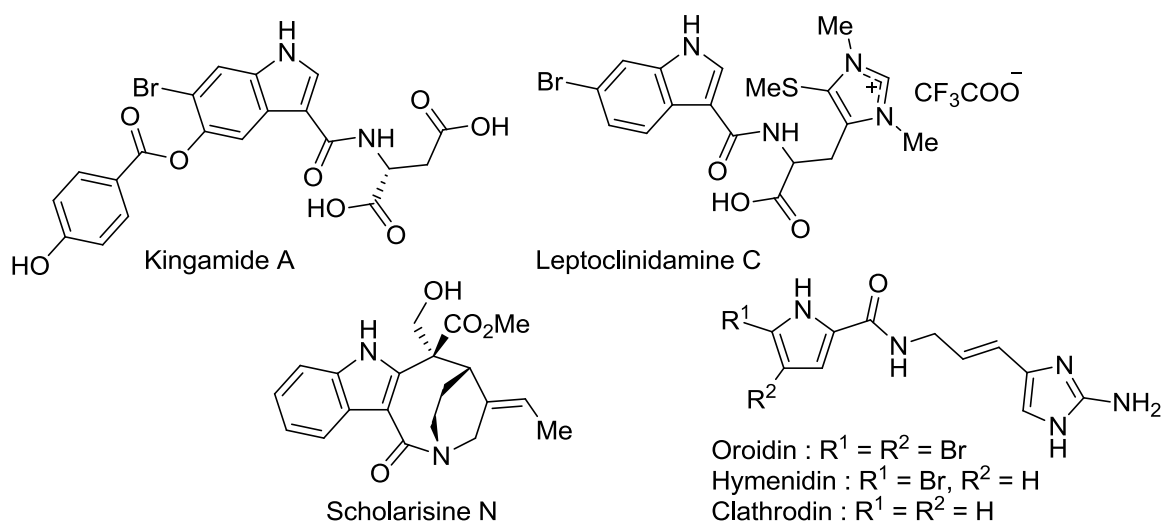
以上のように、求核部位をオレフィンから芳香環に変更することで、分子内 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行し、ジヒドロイソキノリンが収率良く得られることを見出した。

## 第2節 分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応

前節で、オレフィンの代わりに芳香環を用いた場合にもアミノカルボニル化反応が進行することが明らかとなったことから、本反応を分子間芳香族カルバモイル化反応へと展開できると考えた。アミンとともに、求核性の高いインドール類およびピロール類を用いれば、系中で発生するカルバモイルクロリド **14** との Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行すると考えられる (Scheme 54)。



カルバモイル基をもつインドール類およびピロール類は天然物にも含まれる重要な構造の一つであり、Figure 5 に示したように、インドールアルカロイド Kingamide A、Leptoclidamine C<sup>60</sup> および Scholarisine N、ピロール-イミダゾールアルカロイド Oroidin およびその類縁体などに含まれている。



さらに、カルバモイル基をもつインドール類およびピロール類は天然物以外の生物活性化合物にも含まれており、高コレステロール血症治療薬として世界中で用いられている HMG-CoA 還元酵素阻害剤 Atorvastatin (リピトール®)<sup>61</sup> や、医薬品候補化合物である RO5028442<sup>62</sup> が知られている (Figure 6)。

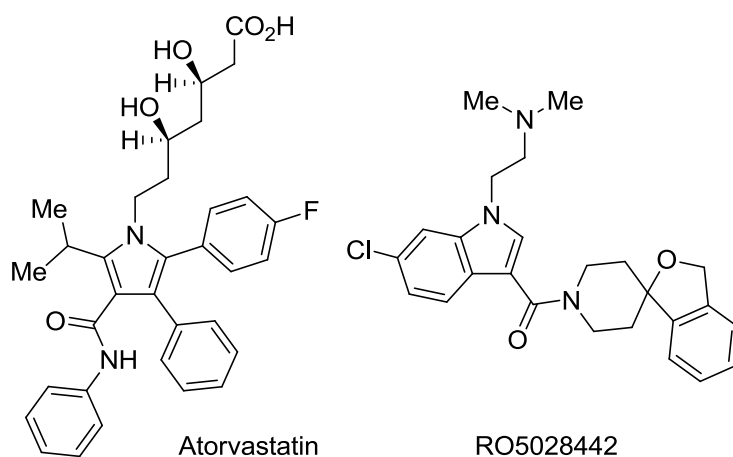
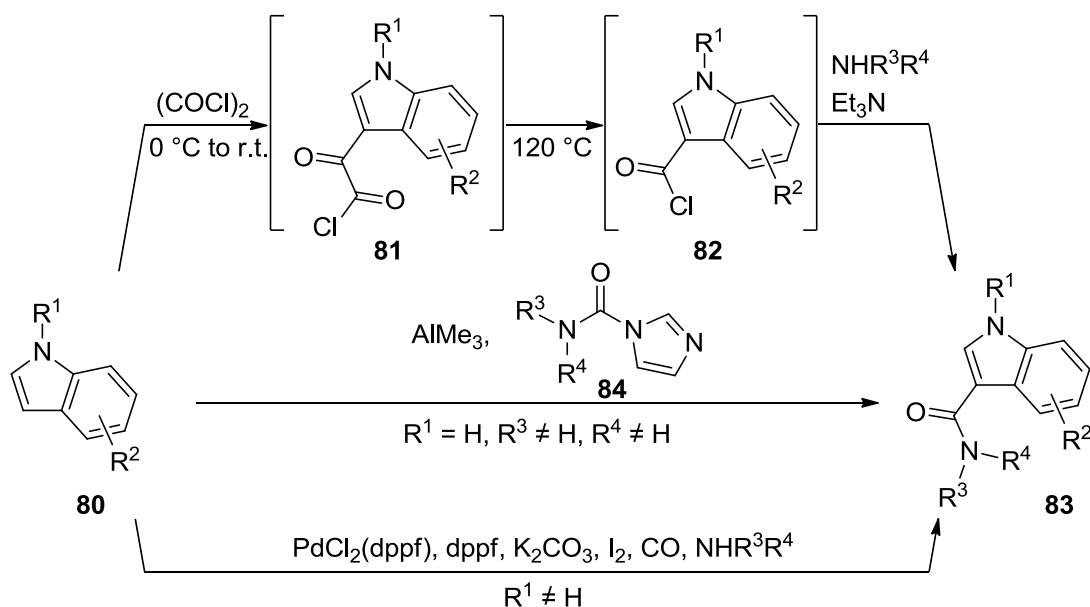


Figure 6. Drug and drug candidate containing carbamoylated indole and pyrrole.

なお、インドールのカルバモイル化反応には、Scheme 55 に示したようにインドールのアシル化後、アミンによる求核アシル置換反応を行う手法 (**80**→**81**→**82**→**83**)<sup>63</sup> や、尿素誘導体 **84** を用いる手法<sup>64</sup> など、多くの場合、あらかじめインドールあるいはアミンをアシル化する必要がある。一方、インドールおよびアミンのアシル化を必要としない、より直接的なカルバモイル化反応の手法として、パラジウム触媒存在下、系中で発生する 3-ヨードインドールに一酸化炭素およびアミンを導入する反応が開発されている。<sup>65</sup> しかしながら、高価なパラジウム触媒や毒性が高く取扱い困難な一酸化炭素を用いる必要がある。そのため、著者が前節で見出したカルバモイル化反応を分子間反応へ適応できれば、より簡便に芳香族カルバモイル化反応を行うことのできる新たな手法となる。

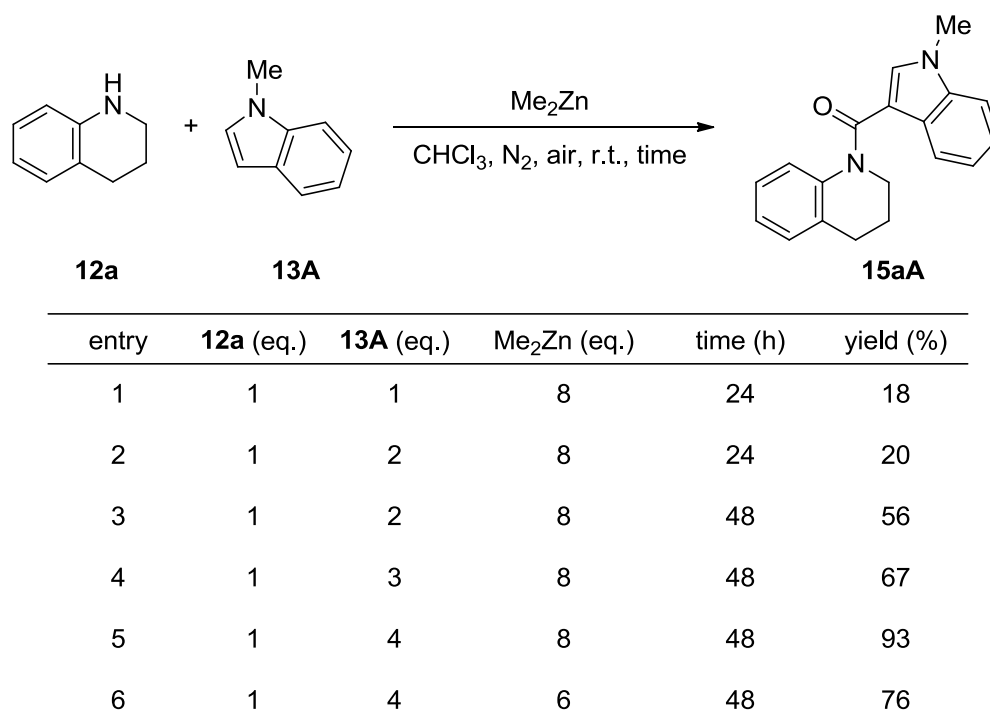


Scheme 55. Known methods for the synthesis of carbamoylated indole.

## 第 1 項 最適条件の検討

はじめに、テトラヒドロキノリン **12a** と 1-メチルインドール (**13A**) を用いて、分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応の最適条件について検討した (Table 14)。まず、テトラヒドロキノリン **12a** および 1-メチルインドール (**13A**) をそれぞれ 1 当量用いて、空気存在下、クロロホルム中、8 当量のジメチル亜鉛とのアミノカルボニル化反応を行ったところ、目的の **15aA** が 18%と低収率ながら得られた (entry 1)。なお、カルバモイル化反応はインドール環の 3 位にのみに進行した。次に、1-メチルインドールによる求核攻撃を促進する目的で、**13A** の増量および反応時間の延長を試みた (entries 2-5)。その結果、4 当量の **13A** を用いて 48 時間、ジメチル亜鉛との反応を行うと、カルバモイル化体 **15aA** が 93%の収率で得られることが明らかとなった (entry 5)。なお、ジメチル亜鉛を 6 当量に低減すると、収率の低下がみられた (entry 6)。以上の結果から、entry 5 に示した条件が本反応において最適であることが明らかとなった。

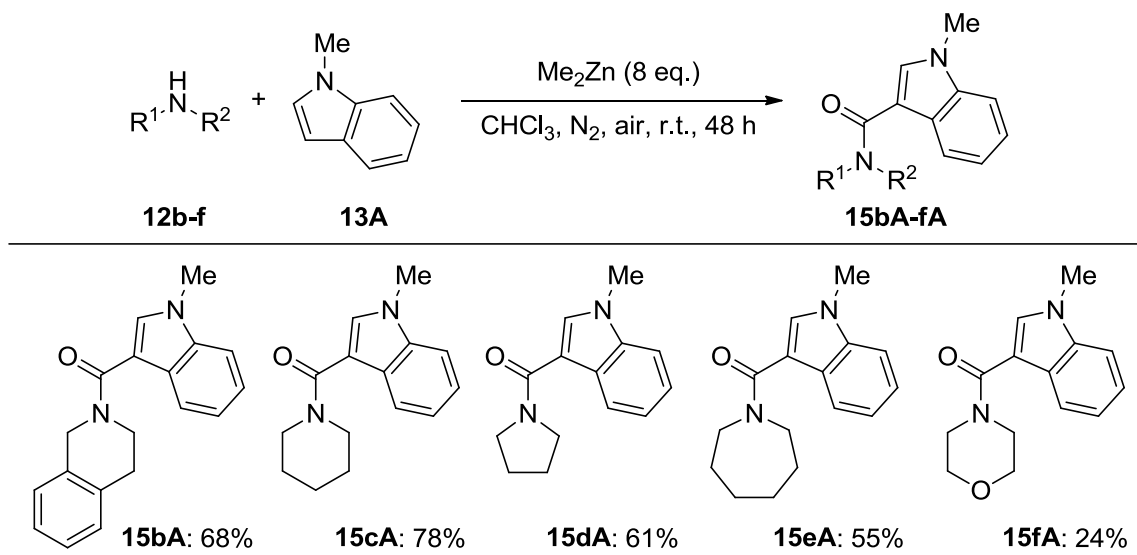
Table 14. Intermolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation.



## 第2項 基質一般性の検討

次に、本分子間カルバモイル化反応の基質一般性について検討した。

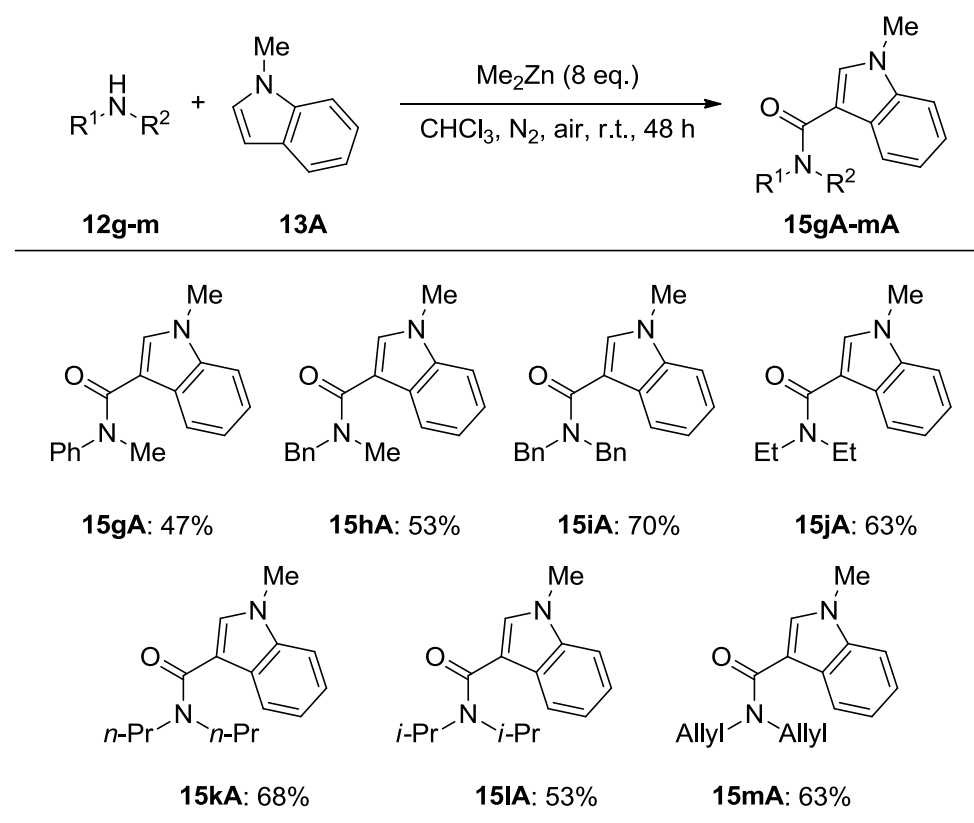
はじめに、種々の環状アミン **12b-f** と 1-メチルインドール (**13A**) を用いて、前項で見出した最適条件による Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を検討した (Scheme 56)。まず、テトラヒドロイソキノリン **12b** を用いたところ、目的の **15bA** が中程度の収率で得られた。脂肪族環状アミンとしてピペリジン **12c** だけでなく、ピロリジン **12d** およびヘキサメチレンイミン **12e** を用いた場合にもアミノカルボニル化反応が進行した。<sup>66)</sup> さらに、酸素原子を有するモルホリン **12f** を用いて本反応を検討したところ、カルバモイル化された **15fA**<sup>65)</sup> が 24%と低収率ながら得られることが明らかとなった。これは、モルホリン環がラジカル反応条件において分解しやすいことが報告されていることから、モルホリン **12f** およびカルバモイル化体 **15fA** のラジカルによる分解が低収率の要因であると考えている。<sup>67)</sup>



Scheme 56. Intermolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation with various cyclic amines.

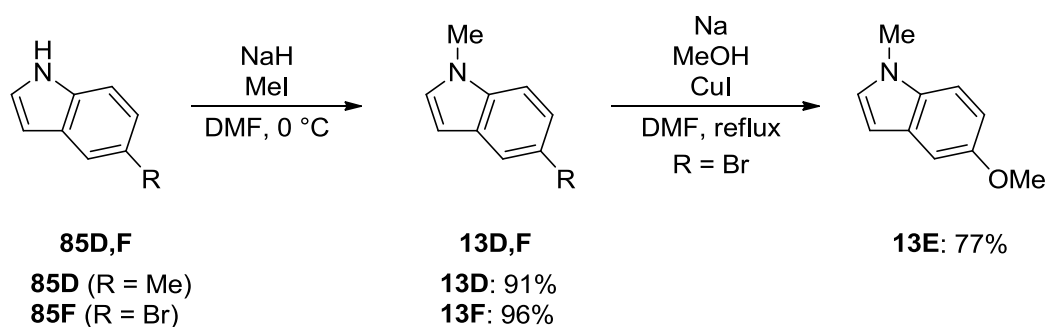
次に、種々の鎖状アミン **12g-m** と 1-メチルインドール (**13A**) との Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を検討した (Scheme 57)。まず、アニリン誘導体 **12g** について検討したところ、目的のカルバモイル化体 **15gA**<sup>68)</sup> が 47%の収率で得られた。次に、脂肪族アミン **12h-j** と **13A** を用いて本反応を検討したところ、いずれの場合も中程度の収率で目的のカルバモイル化体 **15hA**<sup>65)</sup>、**15iA** および **15jA**<sup>69)</sup> が得られた。また、プロピル基をもつ直鎖状の **12k** および嵩高い分岐鎖状の **12l** を用いた場合にも問題なく目的の反応が進行し、**15kA** および **15lA** が得られることが明らかとなった。さらに、ジアルリルアミン **12m** を用いてアミノカルボニル化反応を行ったところ、オレフィン部分による求核攻撃は進行せず、芳香環による求核攻撃のみが進行し、期待通りカルバモイル化体 **15mA** が得られた。





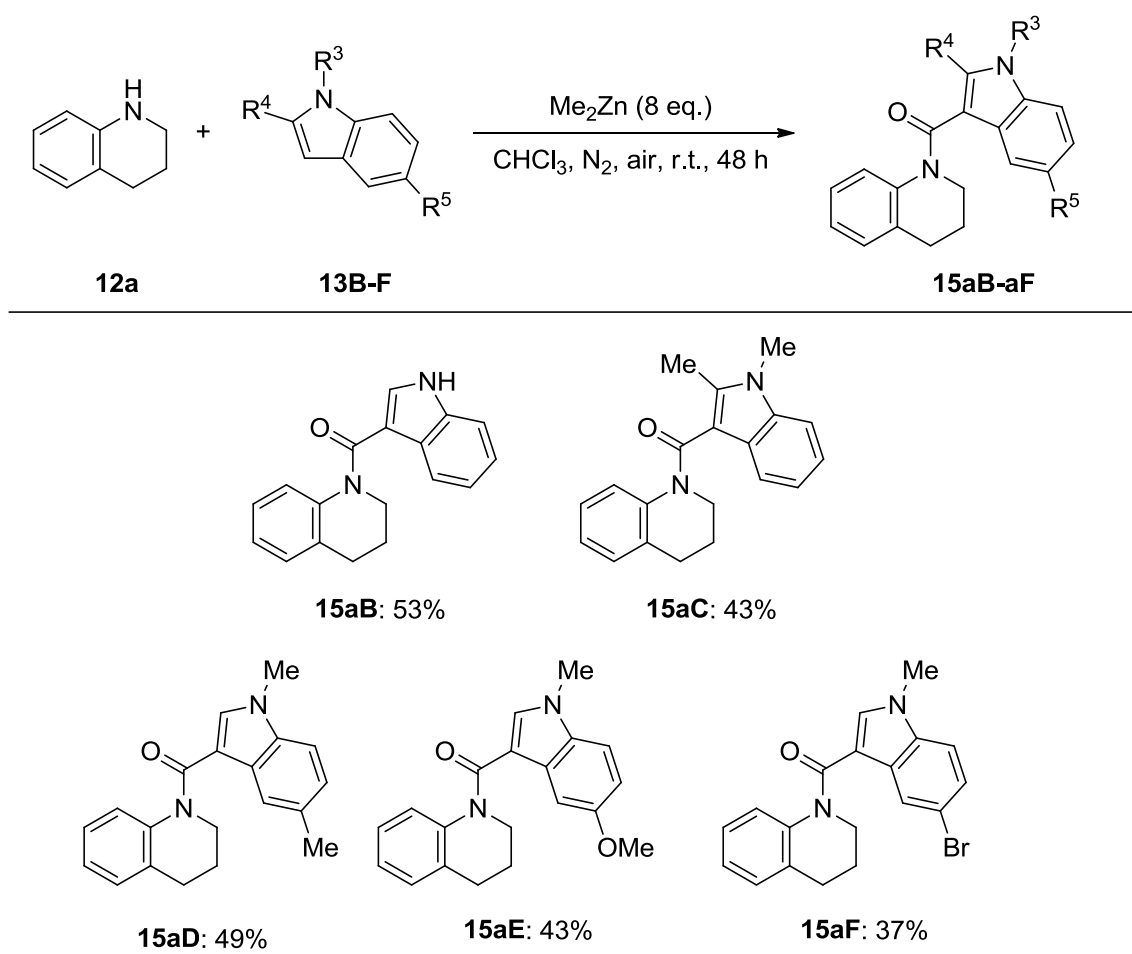
Scheme 57. Intermolecular Friedel-Crafts-type carbamylation with various acyclic amines.

次に、インドール環上の置換基効果を検討するため、インドール類の合成を行った (Scheme 58)。まず、文献<sup>70a, b)</sup>の方法を参考に、5位に置換基をもつインドール類 **85D** および **85F** を、それぞれ DMF 中、水素化ナトリウム存在下、ヨウ化メチルと反応させることで *N*-メチル化し、**13D**<sup>70c)</sup> および **13F**<sup>70b)</sup> を合成した。さらに、文献<sup>71)</sup>の方法を参考に、合成した 1-メチル-5-ブロモインドール (**13F**) の臭素原子をメトキシ基へと変換し **13E**<sup>70c)</sup> を合成した。



Scheme 58. Preparation of 1,5-disubstituted indole derivatives.

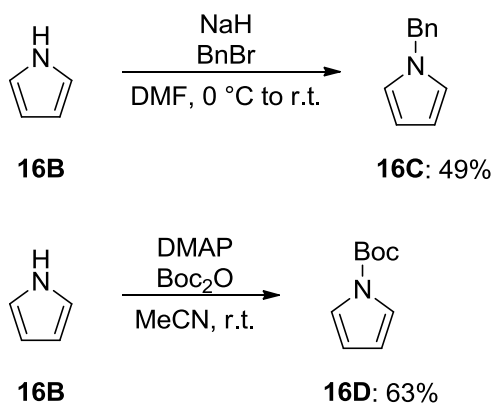
次に、テトラヒドロキノリン **12a** とインドール類 **13B-F** との分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を検討した (Scheme 59)。まず、無保護のインドール (**13B**) とのカルバモイル化反応を検討した。その結果、期待通りインドール環の 3 位にのみカルバモイル化反応が進行し、目的の **15aB** が 53%の収率で得られた。また、インドール環の 2 位にメチル基を有する **13C** についても収率の低下はみられるものの、問題なく本反応が進行することが明らかとなった。次に、インドール環の 5 位の置換基による影響について検討した。電子供与基であるメチル基を有する **13D** およびメトキシ基を有する **13E** は、いずれの場合も目的の **15aD** および **15aE** をそれぞれ 49%、43%の収率で与えた。また、ハロゲンとして臭素原子をもつ場合にもカルバモイル化反応は進行し **15aF** が 37%の収率で得られた。



Scheme 59. Intermolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation with various indole derivatives.

さらに、インドール以外の芳香環としてピロール類を用いたカルバモイル化反応を検討するため、窒素原子上に置換基を有するピロール **16C** および **16D** の合成を行った (Scheme 60)。まず、文献<sup>72)</sup>の方法を参考に、ピロール (**16B**) を水素化ナトリウム存在下、DMF 中、ベンジルブロミドを用いて *N*-ベンジル化し、49%の収率で窒素原子上にベンジル基を有す

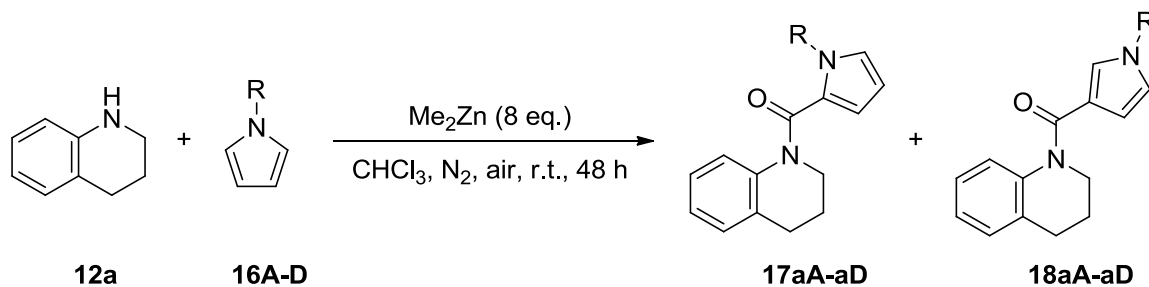
る **16C**<sup>72)</sup> を得た。次に、文献<sup>72)</sup> の方法を参考にして、**16B** を DMAP 存在下、アセトニトリル中、Boc<sub>2</sub>O を用いて *N*-Boc 化し 63% の収率で窒素原子上に *t*-ブトキシカルボニル基を有する **16D**<sup>72)</sup> を得た。



Scheme 60. Preparation of pyrrole derivatives.

次に、テトラヒドロキノリン **12a** とピロール **16A-D** のアミノカルボニル化反応を検討した (Table 15)。はじめに、テトラヒドロキノリン **12a** と 1-メチルピロール (**16A**) を用いて最適条件下アミノカルボニル化反応を検討した (entry 1)。その結果、期待通り Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行したものの、その位置選択性は発現せず、2 位置換体 **17aA** および 3 位置換体 **18aA** が合わせて 70% の収率、**17** : **18** = 1 : 1 で得られた。次に、無保護のピロール (**16B**) のカルバモイル化反応を行った。その結果、カルバモイル化体 **17aB** および

Table 15. Intermolecular Friedel-Crafts-type carbamoylation with various pyrrole derivatives.



entry	substrate	R	product	yield (%)	<b>17</b> : <b>18</b>
1	<b>16A</b>	Me	<b>17aA, 18aA</b>	70	1 : 1
2	<b>16B</b>	H	<b>17aB, 18aB</b>	53	5 : 1
3	<b>16C</b>	Bn	<b>17aC, 18aC</b>	56	1 : 1
4	<b>16D</b>	Boc	<b>17aD, 18aD</b>	- <sup>a)</sup>	

a) Not detected.

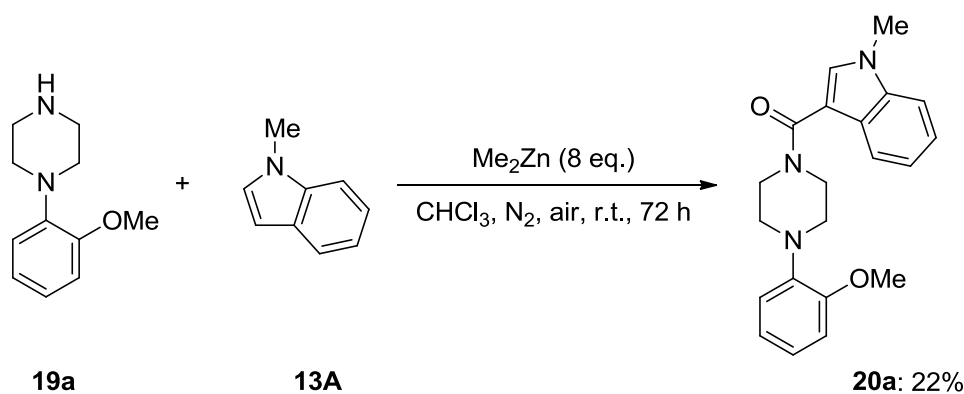
**18aB** が得られ、その位置異性体比は **17** : **18** = 5 : 1 と 2 位カルバモイル化体が優先して得られた。しかしながら、この位置選択性の発現は 2 位への優先的な反応によるものか、あるいは **18aB** の分解によるものかは現在のところ明らかでない。さらに、窒素原子上にベンジル基を有する **16C** のカルバモイル化反応では、中程度の収率で目的のカルバモイル化体 **17aC** および **18aC** が得られた。一方、電子求引性の保護基である *t*-ブトキシカルボニル基を窒素原子上に有する **16D** の場合には目的の反応は全く進行しないことが明らかとなった。これは、ピロールの求核性が電子求引基により低下したことに起因すると考えられる。

以上のように、種々のアミン類、インドール類およびピロール類を用いた場合にも分子間 Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応が進行することが明らかとなった。

### 第3節 天然物および生物活性化合物合成への応用

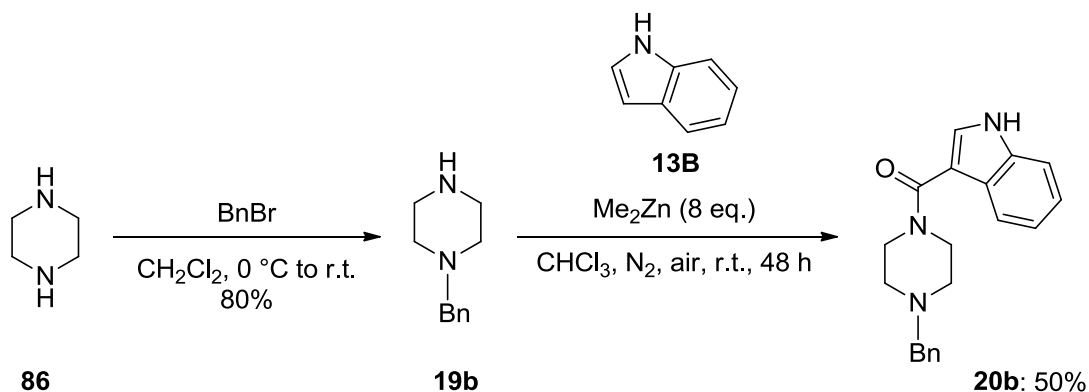
本手法を用いた天然物及び生物活性化合物の合成を目的として、ピペラジン類を用いたインドール類のアミノカルボニル化反応を検討した。

まず、A375 (ヒト悪性黒色腫細胞株) への細胞毒性を有する海洋由来菌類 *Aspergillus sydowii* SCSIO 00305 由来インドールアルカロイド **20a**<sup>13)</sup> の合成を検討した (Scheme 61)。1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (**19a**) と 1-メチルインドール (**13A**) を空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と室温で反応させると、アミノカルボニル化反応が進行し、**20a** を 22% の収率で得ることに成功した。



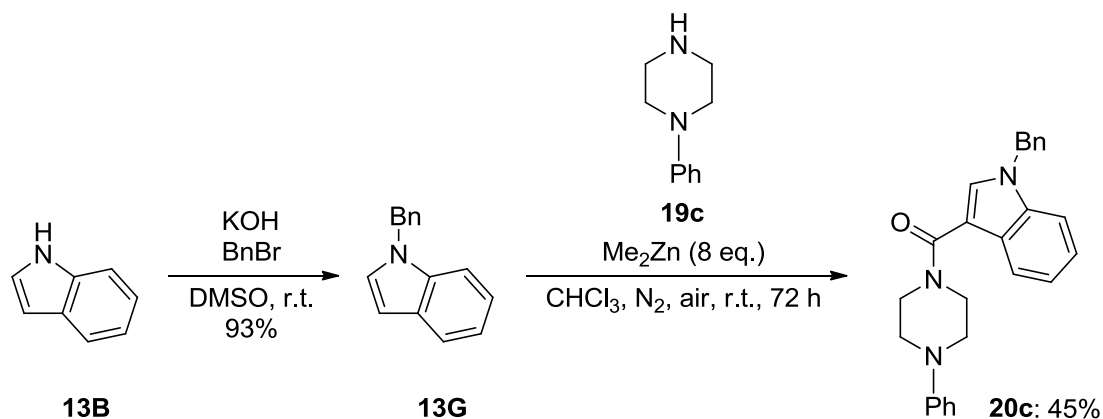
Scheme 61. Synthesis of indole alkaloid **20a**.

次に、p38 $\alpha$ MAP キナーゼ阻害活性を有する **20b**<sup>14)</sup> の合成を検討した (Scheme 62)。まず、ピペラジン (**86**) をジクロロメタン中、ベンジルブロミドを用いてモノアルキル化し、*N*-ベンジルピペラジン **19b**<sup>73b)</sup> を 80% の収率で得た。<sup>73a)</sup> 次に、合成した **19b** を用いて、無保護のインドール (**13B**) とのアミノカルボニル化反応を検討したところ、**20b** を 50% の収率で得ることに成功した。



Scheme 62. Synthesis of **20b**.

最後に、ドパミン D<sub>4</sub>受容体アゴニスト活性を有する **20c**<sup>15)</sup> の合成を行った (Scheme 63)。すなわち、インドール (**13B**) を DMSO 中、水酸化カリウム存在下、ベンジルブロミドを用いてアルキル化し、*N*-ベンジルインドール (**13G**)<sup>70b)</sup> を 93%の収率で合成した。<sup>74)</sup> 次に、フェニル基を有するピペラジン **19c** と *N*-ベンジルインドール (**13G**) を用いて、これまでと同様にアミノカルボニル化反応を検討したところ、期待通り目的の反応が進行し、**20c** を 45%の収率で得た。



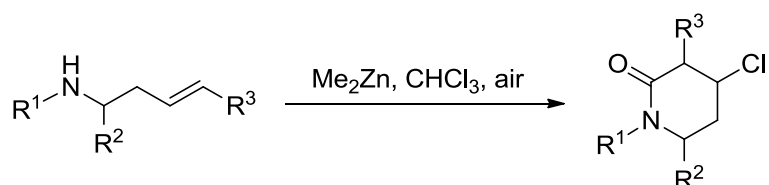
Scheme 63. Synthesis of **20c**.

以上のように、インドールおよびピペラジンの Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応により、3 種の生物活性化合物の合成に成功した。本研究を通して見出した芳香族アミドを簡便に構築できるアミノカルボニル化反応は、創薬研究において利用されることが期待される。

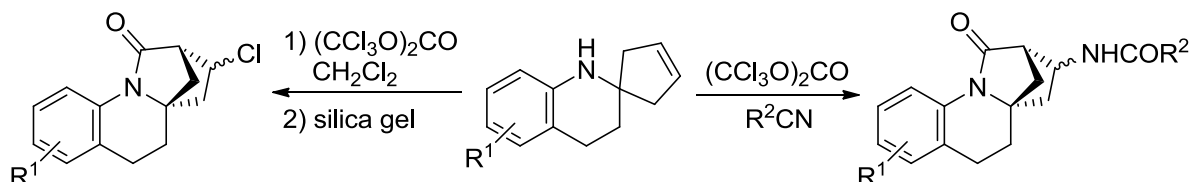
## 結論

著者はホスゲン等価体としてクロロホルムおよびトリホスゲンを用いたカルボニル基の導入を伴うアミノカルボニル化反応の開発研究を行い、ラクタム類および芳香族アミド類の新規合成法の開発に成功し、生物活性化合物の合成に応用した。

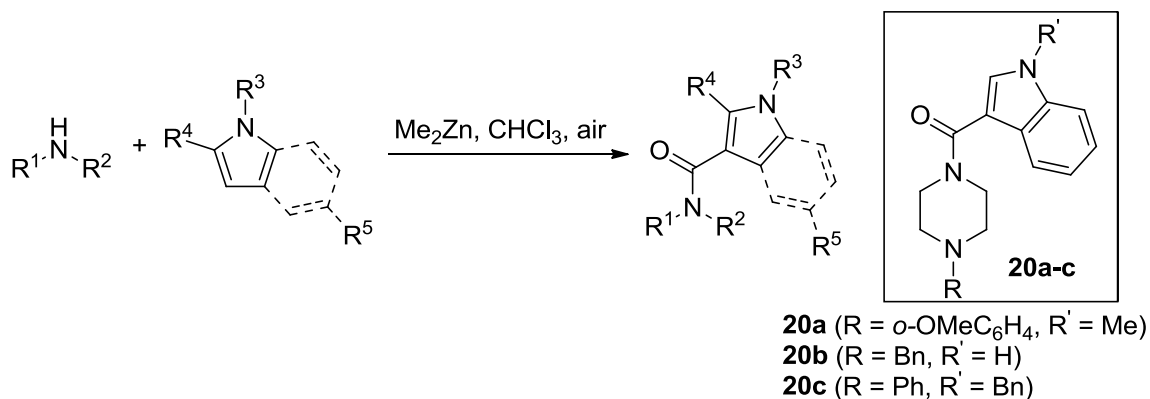
- ① ホモアリルアミンを空気存在下、クロロホルム中、ジメチル亜鉛と反応させると、系中で発生するホスゲンによるアミン部分のアシル化と塩素原子の導入を伴う Prins 型環化反応により、クロロラクタムが得られることを見出した。



- ② シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリンをジクロロメタン中トリホスゲンと反応させた後、分取薄層クロマトグラフィーにて精製すると、クロロラクタム化反応が進行することを見出した。さらに、溶媒および求核剤としてニトリルを用いたアシル化、Prins 型環化反応および Ritter 型反応の連動するアミノアラクタム化反応の開発に成功した。



- ③ アミンおよびインドール類またはピロロール類を用いる Friedel-Crafts 型カルバモイル化反応を開発した。さらに、本反応を応用して、A375 (ヒト悪性黒色腫細胞株) への細胞毒性を有するアルカロイド **20a**、p38 $\alpha$ MAP キナーゼ阻害活性を有する **20b** およびドパミン D<sub>4</sub> 受容体アゴニスト活性を有する **20c** の合成に成功した。



## 謝辞

本研究に際して終始ご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました恩師、宮田興子特別教授に衷心より感謝致します。また、本論文をまとめるにあたり、御指導、御鞭撻を賜りました北河修治教授に厚く御礼申し上げます。また、種々有益な御助言と御指導を直接頂きました上田昌史准教授に厚く深謝致します。実験に際し種々の御協力を頂きました武田紀彦講師に厚く深謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました和田昭盛教授、奥田健介教授に深謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました林昌孝修士、岸本早百合学士、米田佳祐学士、河野友紀子学士、二木麻里奈さんならびに神戸薬科大学薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

MS、NMR および元素分析を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授、都出千里講師ならびに京都大学、元素分析センターの諸氏に感謝致します。



## 第4章 実験の部

Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 or Yanaco NP-S3. IR spectra were obtained on a Parkin Elmer SpectrumOne A spectrometer. NMR spectra were recorded at 300 MHz/75 MHz ( $^1\text{H}$  NMR/ $^{13}\text{C}$  NMR), 500 MHz/125 MHz ( $^1\text{H}$  NMR/ $^{13}\text{C}$  NMR) or 600 MHz/150 MHz ( $^1\text{H}$  NMR/ $^{13}\text{C}$  NMR) using Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian MERCURY plus 300 (300 MHz), Varian NMR system AS 500 (500 MHz) or Bruker Avance III HD (600 MHz) spectrometers. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm with the solvent resonance or tetramethylsilane as the internal standard. High-resolution mass spectra were obtained by EI, ESI or APCI methods on a Hitachi M-4100 or Thermo Fisher Scientific Exactive. Low-resolution mass spectra were obtained by EI method on a Shimadzu GCMS-QP2010. Flash column chromatography was performed using E. Merck Kieselgel 60 (230-240 mesh). Medium-pressure column chromatography was performed using Lobar grÖße B (E. Merck 310-25, Lichroprep Si60). Preparative TLC separation was carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F<sub>254</sub>).  $\text{CHCl}_3$  (stabilized by amylene for HPLC, Cat. No. 07278-1B) and  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M *n*-hexane solution, Cat. No. 11384-25) were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Unless otherwise stated, all the reagents and solvents were used as received from the manufacturer.

## 第1節 第1章第1節の実験

**General procedure for the preparation of oxime ether **31** (General procedure A).** To a solution of ketone **30** (10 mmol) in MeOH (100 mL) were added MeONH<sub>2</sub>·HCl (1.7 g, 20 mmol) and AcONa (1.7 g, 20 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was washed with H<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded oxime ether **31** in yield shown in Scheme 19, 29, 30, 42.

**2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-one *O*-Methyloxime (**31a**) [Scheme 19].** According to the general procedure A, oxime ether **31a** was prepared from 1-indanone (**30a**). ***E*-31a.** A colorless oil; IR (neat): 2938 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.35-7.20 (3H, m), 3.98 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 2.95-2.80 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.6, 148.1, 136.0, 130.1, 126.8, 125.4, 121.4, 61.9, 28.4, 26.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 162.0913, found 162.0917. ***Z*-31a.** A colorless oil; IR (neat): 2936 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.30 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.39-7.21 (3H, m), 3.99 (3H, s), 3.10-3.00 (2H, m), 2.88-2.80 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.5, 149.3, 133.7, 130.9, 129.2, 126.6, 125.4, 62.1, 28.9, 28.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 162.0913, found 162.0922.

**General procedure for the preparation of diallylated compound **32** (General procedure B).** To a solution of oxime ether **31** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mol/L) was added allyl magnesium bromide (4 eq.) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at the same temperature under a nitrogen atmosphere. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded corresponding diallylated product **32** in yield shown in Scheme 19, 29, 30, 42.

**1,2,3,4-Tetrahydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)quinoline (**32a**) [Scheme 19].** According to the general procedure B, diallyltetrahydroquinoline **32a** was prepared from 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one *O*-methyloxime (**31a**). A colorless oil; IR (neat): 3410, 3008, 1606, 1482 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.97 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz), 6.96 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 6.60 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 6.46 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz), 5.95-5.78 (2H, m), 5.18-5.05 (4H, m), 3.80 (1H, br s), 2.75 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.28 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 2.18 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 1.73 (2H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C

NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143.4, 133.3, 129.1, 126.6, 120.0, 118.5, 116.7, 114.3, 52.8, 42.5, 30.1, 23.2; HRMS (EI)  $m/z$ : calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N [M]<sup>+</sup> 213.1517, found 213.1520.

**General procedure for the preparation of spirotetrahydroquinoline 1 (General procedure C).**

Grubbs second-generation catalyst (1.0 mol%) was added to a solution of diallylated product **32** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or toluene (0.1 mol/L) under an argon atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After completion of the reaction (TLC monitoring), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded corresponding spirotetrahydroquinoline **1** in yield shown in Scheme 19, 29, 30, 42.

**3',4'-Dihydro-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'(1'H)-quinoline] (1a) [Scheme 19].** According to the general procedure C, spirotetrahydroquinoline **1a** was prepared from diallylated product **32a**. A colorless oil; IR (neat): 3379, 2922, 1607, 1477 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.02-6.91 (2H, m), 6.61 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz), 6.42 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz), 5.72 (2H, br s), 4.05 (1H, br s), 2.83 (2H, t,  $J = 7.0$ , Hz), 2.50-2.35 (4H, m), 1.91 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143.7, 129.1, 128.6, 126.5, 120.2, 116.8, 114.4, 59.8, 46.4, 32.4, 24.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 186.1277, found 186.1271.

**Trichloromethylation of 1a with Et<sub>3</sub>B [Scheme 20].** **1a** (55.5 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Et<sub>3</sub>B (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added to the solution of **1a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 5 h, Et<sub>3</sub>B (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **3a** (10.8 mg, 12%) as a colorless oil, *endo-2a* (22.8 mg, 31%) as colorless crystals and *exo-2a* (7.0 mg, 9%) as a colorless oil.

**3',4'-Dihydro-3-trichloromethyl-spiro[cyclopentane-1,2'(1'H)-quinoline] (3a).** A colorless oil; IR (neat): 3397, 2927, 1607, 1484 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.01 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.65 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.81 (1H, br s), 3.50-3.37 (1H, m), 2.90-2.74 (2H, m), 2.29-1.74 (8H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143.2, 129.4, 126.8, 120.6, 117.3, 114.6, 61.0, 60.1, 43.2, 39.1, 32.7, 28.0, 24.9; HRMS (APCI)  $m/z$ : calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 304.0421, found 304.0414.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (endo-2*a*).** Colorless crystals; Mp: 130-133 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 2929, 1710 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.58 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (1H, br t, *J* = 8.0 Hz), 7.14 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.00 (1H, br t, *J* = 8.0 Hz), 4.61 (1H, dt, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 3.17-3.13 (1H, m), 2.92-2.77 (2H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz), 2.16-2.02 (4H, m), 1.77 (1H, d, *J* = 13.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 135.2, 128.7, 127.6, 124.6, 123.0, 118.8, 67.5, 53.9, 53.8, 44.2, 43.4, 27.3, 25.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 248.0837, found 248.0837.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (exo-2*a*).** A colorless oil; IR (neat): 2945, 1712 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.21 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.14 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.00 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 4.34 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 3.09 (1H, br s), 2.92-2.76 (2H, m), 2.63 (1H, ddd, *J* = 14.0, 8.0, 2.5 Hz), 2.34 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 2.21-2.15 (2H, m), 2.05-2.00 (1H, m), 1.95 (1H, dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.8, 135.0, 128.9, 127.5, 124.9, 123.3, 118.7, 68.5, 56.1, 55.6, 45.7, 41.9, 26.7, 25.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 248.0837, found 248.0838.

## 第 2 節 第 1 章第 2 節の実験

**Chlorolactamization of 1a with Me<sub>2</sub>Zn [Table 2, entry 2].** **1a** (92.3 mg, 0.5 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (5.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 1.0 mL, 1.0 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **1a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (80.5 mg, 65%) and *exo-2a* (25.8 mg, 21%).

**Chlorolactamization of 1a with Et<sub>2</sub>Zn [Table 2, entry 3].** **1a** (92.3 mg, 0.5 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (5.0 mL) under air atmosphere. Et<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 1.0 mL, 1.0 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **1a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (19.9 mg, 16%) and *exo-2a* (25.1 mg, 20%).

**Chlorolactamization of 1a with Me<sub>2</sub>Zn [Table 2, entry 4].** **1a** (55.5 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 2 times at 5 h intervals to the solution of **1a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (11.4 mg, 15%) and *exo-2a* (8.1 mg, 11%).

**Chlorolactamization of 1a with Me<sub>2</sub>Zn in CCl<sub>4</sub> [Table 3, entry 1].** **1a** (55.5 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CCl<sub>4</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **1a** in CCl<sub>4</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (1.6 mg, 2%) and *exo-2a* (0.9 mg, 1%).

**Chlorolactamization of 1a with Me<sub>2</sub>Zn in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [Table 3, entry 2].** **1a** (55.5 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol)

was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **1a** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded no desired product, with large amount of recovered **1a**.

**Reaction of 1a with Me<sub>2</sub>Zn under strictly deoxygenated condition [Table 3, entry 3].** A solution of **1a** (55.5 mg, 0.3 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) was deoxygenated by three Freeze-Pump-Thaw cycles under an argon atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 1.0 mL, 1.0 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **1a** in CHCl<sub>3</sub> at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. This reaction resulted no reaction.

### 第3節 第1章第3節の実験

**Reaction of 3a under optimized condition (Table 2, entry 2) [Scheme 21].** **3a** (15.2 mg, 0.05 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (0.5 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.1 mL, 0.1 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **3a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford **33a** (4.5 mg, 26%).

#### **1-(3',4'-Dihydro-3-trichloromethylspiro[cyclopentane-1,2'-(1'H)-quinolin]-1'-yl)ethanone**

**(33a).** A white solid; IR (CHCl<sub>3</sub>): 1647, 1490 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.17 (1H, td, *J* = 4.5, 1.0 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.10 (1H, td, *J* = 4.5, 0.5 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.93 (1H, dtd, *J* = 6.5, 5.5, 4.0 Hz), 2.79-2.71 (2H, m), 2.64 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 2.25 (1H, dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 2.15 (3H, s), 2.01-1.96 (1H, m), 1.91-1.81 (3H, m), 1.73 (1H, ddd, *J* = 7.5, 4.5, 1.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.8, 139.5, 135.6, 127.2, 126.1, 125.3, 125.0, 103.7, 68.3, 60.8, 42.8, 41.2, 36.5, 29.7, 26.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 346.0527, found 346.0528.

**2,2-Diallyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (34) [Scheme 22].**<sup>29a)</sup> 1-Tetralone (**30f**) (500.0 mg, 3.42 mmol) and allyl bromide (0.72 mL, 8.55 mmol) were added to a solution of NaH (342.0 mg, 8.55 mmol) in dry THF (7.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 3 h, NaH (170 mg, 4.3 mmol) was added to the reaction mixture. The reaction mixture was allowed to stir at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with AcOEt and H<sub>2</sub>O, extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded **34** (500.5 mg, 65%). The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>29a)</sup>

**3',4'-Dihydro-spiro[3-cyclopentene-1,2'(1'H)-naphthalen]-1'-one (35) [Scheme 22].**<sup>29a)</sup> Grubbs second-generation catalyst (3.8 mg, 1.0 mol%) was added to a solution of diallylated product **34** (101.7 mg, 0.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) under an argon atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After completion of the reaction (TLC monitoring, 1 h), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (AcOEt) afforded **35** (88.0 mg, 99%). The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>29a)</sup>

**3',4'-Dihydro-spiro[3-cyclopentene-1,2'(1'H)-naphthalene] (37)** [Scheme 22].<sup>29b)</sup> To a solution of ketone **35** (88.0 mg, 0.44 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) was added a solution of DIBAL (1.0 M in hexane, 1.32 mL, 1.32 mmol) under a nitrogen atmosphere at -78°C. After being stirred at the same temperature for 15 min, the reaction mixture was quenched with MeOH, then added a saturated Rochelle's salt solution. After being stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was extracted with AcOEt and washed with brine. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.0 mL) was added Et<sub>3</sub>SiH (0.58 ml, 3.65 mmol) followed by CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.14 ml, 1.82 mmol) dropwise at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After being stirred at room temperature for 15 min, the reaction mixture was diluted with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution with vigorous stirring, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with brine. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded **37** (58.3 mg, 72%). A colorless oil; IR (neat): 3052, 3013, 2918, 2836 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.10-6.97 (4H, m), 5.64 (2H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.72 (2H, s), 2.33-2.12 (4H, m), 1.80 (2H, t, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136.3, 135.9, 129.6, 129.0, 128.7, 125.44, 125.36, 44.8, 42.9, 40.9, 34.4, 27.3; LRMS (EI) *m/z*: 184 (M<sup>+</sup>, 71), 130 (base, 100).

**3'4'-dihydro-spiro[cyclopentene-1,2'(1'H)-quinoline] (38)** [Scheme 23]. A solution of **1a** (100.0 mg, 0.54 mmol) in MeOH (150 mL) was passed through a 10% Pd/C cartridge under hydrogen (1 atm) by means of H-cube (1.0 mL/min) at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) afforded **38** (50.9 mg, 50%). A colorless oil; IR (neat): 2957, 1606, 1481 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.98 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.47 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.91 (1H, br s), 2.79 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.79 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.75-1.62 (8H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 143.8, 129.2, 126.6, 121.0, 116.9, 114.5, 60.8, 39.5, 32.5, 32.4, 25.0, 23.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 188.1434, found 188.1434.

**Reaction of spirotetraline 37 with Me<sub>2</sub>Zn [Scheme 24].** **37** (39.3 mg, 0.21 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (4.2 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.42 mL, 0.42 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **37** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Resulted in no reaction.



**Reaction of spirotetrahydroquinoline 38 with Me<sub>2</sub>Zn [Scheme 24].** **38** (29.0 mg, 0.155 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.31 mL, 0.31 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **38** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford **39** (19.9 mg, 64%) as a colorless oil and **40** (10.1 mg, 28%) as a colorless oil.

**Bis(3',4'-dihydrospiro[cyclopentane-1,2'-(1'H)-quinolin]-1'-yl)-methanone (39).** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1652, 1583, 1490 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.96 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.83 (2H, dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz), 6.63 (4H, d, *J* = 4.0 Hz), 2.80-2.60 (4H, m), 2.38-3.25 (4H, m), 2.14-1.96 (6H, m), 1.80-1.70 (2H, m), 1.68-1.58 (4H, m), 1.50-1.30 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.7, 141.0, 134.0, 126.0, 125.5, 122.3, 122.1, 68.0, 41.8, 39.8, 34.8, 25.9, 24.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 401.2587, found 401.2585.

**1-(3',4'-Dihydrospiro[cyclopentane-1,2'-(1'H)-quinolin]-1'-yl)ethanone (40).** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1660, 1488 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.16-7.07 (3H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 2.65 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 2.43-2.36 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.00-1.90 (2H, m), 1.85 (2H, t, *J* = 3.5 Hz), 1.62-1.56 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.6, 140.8, 135.9, 127.2, 125.9, 125.7, 124.9, 69.2, 39.6, 37.5, 26.05, 26.00, 24.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 230.1540, found 230.1536.

**Reaction of 1a with triphosgene [Scheme 25].** Triphosgene (130.6 mg, 0.44 mmol) was added to a solution of **1a** (41.0 mg, 0.22 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (4.4 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure.

<sup>1</sup>H NMR and GCMS analyses of the crude product indicated the generation of carbamoyl chloride intermediate **4a**. **3',4'-Dihydro-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'-(1'H)-quinoline]-1'-carbonyl chloride (4a).** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.40-7.35 (1H, m), 7.23-7.08 (1H, m), 5.64 (2H, s), 3.03 (2H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.76 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.37 (2H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.02 (2H, t, *J* = 6.0 Hz); LRMS (EI) *m/z*: 247 (M<sup>+</sup>, 13), 212 (base, 100).

Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo*-**2a** (26.7 mg, 49%) and *exo*-**2a** (8.9 mg, 16%).

## 第4節 第1章第4節の実験

**Procedure for the preparation of 1b [Scheme 29].** According to the general procedure A, B and C, **1b** was prepared from **30b** via **31b** and **32b** in yields shown in Scheme 29.

**2,3-Dihydro-5-methoxy-1H-inden-1-one O-Methyloxime (31b).** *E-31b/Z-31b*=4/1. *E-31b*. White powder; Mp: 72-76 °C (hexane-Et<sub>2</sub>O); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2939 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.60 (1H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.84-6.78 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.03-2.95 (2H, m), 2.92-2.84 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.1, 161.6, 150.2, 128.6, 122.3, 114.1, 109.5, 61.6, 55.2, 28.5, 26.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 192.1019, found 192.1020; *Anal.* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. found: C, 68.90; H, 6.56; N, 7.32. **Z-31b**. White powder; Mp: 69-71 °C (hexane-Et<sub>2</sub>O); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2939 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.22 (1H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.83-6.75 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.83 (3H, m), 3.06-2.95 (2H, m), 2.88-2.80 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.8, 158.8, 151.7, 130.3, 126.9, 113.1, 109.6, 61.7, 55.1, 29.1, 28.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 192.1019, found 192.1020; *Anal.* calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. found: C, 68.84; H, 6.55; N, 7.32.

**1,2,3,4-Tetrahydro-6-methoxy-2,2-di-(2-propen-1-yl)quinoline (32b).** A colorless oil; IR (neat): 3375, 2931, 1505 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.64-6.56 (2H, m), 6.42 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 5.94-5.78 (2H, m), 5.18-5.04 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.56 (1H, br s), 2.73 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.26 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 2.17 (2H, dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz), 1.72 (2H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151.6, 137.5, 133.4, 121.4, 118.5, 115.5, 114.4, 113.0, 55.6, 52.9, 42.2, 30.2, 23.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 244.1696, found 244.1693.

**3',4'-Dihydro-6'-methoxy-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'(1'H)-quinoline] (1b).** A colorless oil. IR (neat): 3383, 2933, 1505, 1469 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.63-6.56 (2H, m), 6.44-6.37 (1H, m), 5.72 (2H, br s), 3.73 (3H, s), 2.82 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.49-2.33 (4H, m), 1.91 (2H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 151.8, 137.9, 128.7, 121.8, 115.9, 114.4, 112.9, 60.1, 55.7, 46.1, 32.6, 25.1; HRMS (EI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO [M]<sup>+</sup> 215.1309, found 215.1325.

**Procedure for the preparation of 1c [Scheme 29].** According to the general procedure A, B and C, **1c** was prepared from **30c** via **31c** and **32c** in yields shown in Scheme 29.

**2,3-Dihydro-6-methyl-1H-inden-1-one O-Methyloxime (31c).** *E-31c/Z-31c*=6/1. *E-31c*. A colorless oil; IR (neat): 2940 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51 (1H, s), 7.21-7.10 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.01-2.93 (2H, m), 2.90-2.83 (2H, m), 2.35 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

162.8, 145.4, 136.7, 136.2, 131.3, 125.2, 121.7, 61.9, 28.1, 26.6, 21.1; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{11}H_{14}NO$   $[M+H]^+$  176.1070, found 176.1082. **E-31c**. White powder; Mp: 51-54 °C ( $Et_2O$ ); IR ( $CHCl_3$ ): 2940  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.11 (1H, s), 7.21-7.13 (2H, m), 3.99 (3H, s), 3.01-2.94 (2H, m), 2.85-2.78 (2H, m), 2.36 (3H, s);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 159.7, 146.6, 136.3, 133.9, 132.0, 129.5, 125.1, 62.1, 29.3, 28.1, 21.3; HRMS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $C_{11}H_{14}NO$   $[M+H]^+$  176.1070, found 176.1070; *Anal.* calcd for  $C_{11}H_{13}NO$ : C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. found: C, 75.36; H, 7.52; N, 7.95.

**1,2,3,4-Tetrahydro-7-methyl-2,2-di-(2-propen-1-yl)quinoline (32c)**. A colorless oil; IR (neat): 3392, 2922, 1619, 1477  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.86 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 6.43 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 6.30 (1H, s), 5.94-5.76 (2H, m), 5.18-5.04 (4H, m), 3.74 (1H, br s), 2.70 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.27 (2H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz), 2.21 (3H, s, Me), 2.16 (2H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz), 1.71 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 143.3, 136.3, 133.4, 129.1, 118.5, 117.8, 117.2, 114.9, 52.8, 42.6, 30.4, 23.0, 21.1; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{16}H_{22}N$   $[M+H]^+$  228.1747, found 228.1751.

**3',4'-Dihydro-7'-methyl-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'(1'H)-quinoline] (1c)**. A colorless oil; IR (neat): 3375, 2922, 1619, 1473  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.88 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.44 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 6.27 (1H, s), 5.71 (2H, br s), 4.02 (1H, s), 2.79 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.49-2.34 (4H, m), 2.20 (3H, s), 1.90 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 143.6, 136.1, 129.0, 128.6, 117.9, 117.4, 115.0, 59.9, 46.4, 32.7, 24.4, 21.0; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{14}H_{18}N$   $[M+H]^+$  200.1434, found 200.1435.

**Procedure for the preparation of 1d [Scheme 29]**. According to the general procedure A, B and C, **1c** was prepared from **30d** via **31d** and **32d** in yields shown in Scheme 29.

**5-Chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-one O-Methyloxime (31d)**. *E-31d/Z-31d*=4/1. **E-31d**. White powder; Mp: 85-88 °C (hexane- $Et_2O$ ); IR ( $CHCl_3$ ): 2939  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.60 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (1H, br s), 7.22 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 3.98 (3H, s), 3.06-2.90 (2H, m), 2.92-2.85 (2H, m);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 161.3, 149.7, 135.9, 134.7, 127.4, 125.7, 122.4, 62.1, 28.4, 26.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{10}H_{11}NO^{35}Cl$   $[M+H]^+$  196.0524, found 196.0528; *Anal.* calcd for  $C_{10}H_{10}NOCl$ : C, 61.39; H, 5.15; N, 7.16. found: C, 61.32; H, 5.34; N, 7.16. **Z-31d**. A colorless oil; IR (neat): 2938  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.22 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.29 (1H, br s), 7.22 (1H, br d,  $J = 8.5$  Hz), 3.98 (3H, s), 3.08-3.00 (2H, m), 2.90-2.83 (2H, m);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 158.1, 151.1, 136.7, 132.2, 130.1, 127.0, 125.5, 62.2, 29.0, 28.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{10}H_{11}NO^{35}Cl$   $[M+H]^+$  196.0524. found 196.0524.

**6-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)quinoline (32d).** A colorless oil; IR (neat): 3410, 2931, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.95 (1H, br s), 6.91 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 6.38 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 5.93-5.70 (2H, m), 5.19-5.05 (4H, m), 3.81 (1H, br s), 2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.26 (2H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz) 2.17 (2H, dd,  $J = 14.0, 8.0$  Hz) 1.71 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.1, 133.1, 128.8, 126.6, 121.8, 121.1, 118.9, 115.4, 53.0, 42.4, 29.9, 23.3; HRMS (EI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  247.1127. found 247.1139.

**6'-Chloro-3',4'-dihydro-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'(1'H)-quinoline] (1d).** A colorless oil; IR (neat): 3392, 2926, 1605, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.96 (1H, br s), 6.90 (1H, dd,  $J = 9.0, 1.0$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 5.72 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 2.80 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.49-2.32 (4H, m), 1.89 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.5, 128.8, 128.7, 126.5, 122.0, 121.3, 115.6, 60.0, 46.4, 32.1, 24.8; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.0888, found 220.0890.

**Reaction of 1b with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 4, entry 1].** **1b** (50.5 mg, 0.23 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (2.3 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 0.92 mL, 0.92 mmol) was added to the solution of **1b** in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h,  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 0.92 mL, 0.92 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $\text{AcOEt} = 5 : 1$ ) afforded *endo-2b* (23.8 mg, 37%) as white crystals and *exo-2b* (18.9 mg, 30%) as white crystals.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*aR*\*)-3-Chloro-8-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2,4a-methano-1*H*-benzo[*c*]quinoliz in-1-one (*endo-2b*).** White crystals; Mp: 137-139  $^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2948, 1705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.79 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 4.60 (1H, dt,  $J = 10.0, 3.0$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.13 (1H, br d,  $J = 4.5$  Hz), 2.85 (1H, ddd,  $J = 16.5, 11.0, 6.0$  Hz), 2.76 (1H, dt,  $J = 16.5, 4.5$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J = 13.0, 9.0$  Hz), 2.18-1.98 (4H, m), 1.75 (1H, br d,  $J = 9.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.5, 155.2, 128.7, 126.3, 120.0, 114.0, 112.5, 67.3, 55.4, 54.1, 53.7, 44.2, 43.3, 27.4, 25.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278.0942, found 278.0941.

**(2*R*\*,3*S*\*,4*aR*\*)-3-Chloro-8-methoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2,4a-methano-1*H*-benzo[*c*]quinoliz in-1-one (*exo-2b*).** White crystals; Mp: 98-102  $^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2944, 1701  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz), 6.68 (1H, d,

$J = 3.0$  Hz), 4.33 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.07 (1H, s), 2.93-2.70 (2H, m), 2.59 (1H, ddd,  $J = 13.5, 7.5, 3.0$  Hz), 2.32 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz), 2.22-2.11 (2H, m), 2.05-1.97 (1H, m), 1.93 (1H, dd,  $J = 13.5, 3.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.2, 155.3, 128.6, 126.6, 119.8, 114.1, 112.5, 68.3, 56.0, 55.8, 55.4, 45.5, 41.9, 26.8, 25.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278.0942, found 278.0939.

**Reaction of 1c with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 4, entry 2].** **1c** (59.7 mg, 0.3 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.0 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added to the solution of **1c** in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 9 h,  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $\text{AcOEt} = 5 : 1$ ) afforded *endo*-**2c** (22.1 mg, 28%) as pale yellow crystals and *exo*-**2c** (20.3 mg, 26%) as pale yellow crystals.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3-Chloro-9-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2,4a-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizini-**n**-1-one (*endo*-**2c**).** Pale yellow crystals; Mp: 165-171 °C (hexane); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2944, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.82 (1H, br d,  $J = 8.0$  Hz), 4.60 (1H, dt,  $J = 9.5, 4.0$  Hz), 3.14 (1H, dt,  $J = 4.0, 1.5$  Hz), 2.83 (1H, ddd,  $J = 16.0, 12.0, 6.0$  Hz), 2.76 (1H, dt,  $J = 16.0, 4.0$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J = 13.5, 9.5$  Hz), 2.33 (3H, s), 2.13-2.00 (4H, m), 1.76 (1H, br d,  $J = 9.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1, 137.5, 134.9, 128.5, 123.9, 121.7, 119.2, 67.6, 54.0, 53.8, 44.2, 43.4, 27.5, 25.1, 21.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0993, found 262.0996.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3-Chloro-9-methyl-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-2,4a-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizini-**n**-1-one (*exo*-**2c**).** Pale yellow crystals; Mp: 131-134 °C (hexane); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2944, 1705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.28 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.33 (1H, br d,  $J = 7.0$  Hz), 3.08 (1H, s), 2.83 (1H, dd,  $J = 16.0, 8.5$  Hz), 2.76 (1H, dt,  $J = 16.0, 4.5$  Hz), 2.61 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.0, 2.5$  Hz), 2.32 (3H, s), 2.34-2.30 (1H, m), 2.16 and 2.15 (2H, ABq,  $J = 4.5$  Hz), 2.03-1.98 (1H, m), 1.93 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.8, 137.4, 134.8, 128.7, 124.1, 121.9, 119.0, 68.5, 56.1, 55.7, 45.6, 41.9, 26.9, 25.1, 21.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0993, found 262.0994.

**Reaction of 1d with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 4, entry 2].** **1d** (44.3 mg, 0.2 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (2.0 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 0.8 mL, 0.8 mmol) was added to the

solution of **1d** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 7 h, Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.8 mL, 0.8 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo*-**2d** (27.7 mg, 49%) as a colorless oil and *exo*-**2d** (7.3 mg, 13%) as white crystals.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3,8-Dichloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (*endo*-**2d**)**. A colorless oil; IR (neat): 2948, 1714 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.55 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 3.15 (1H, br d, *J* = 4.0 Hz), 2.92-2.73 (2H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz), 2.13-1.98 (4H, m), 1.79 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.0, 133.6, 128.4, 127.9, 127.5, 126.3, 119.9, 67.4, 53.8, 53.6, 44.0, 43.3, 26.9, 25.3; HRMS (APCI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 282.0447, found 282.0441.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-3,8-Dichloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (*exo*-**2d**)**. White crystals; Mp: 143-146 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2948, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.16 (1H, dd, *J* = 9.0, 1.0 Hz), 7.13 (1H, br s), 4.30 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz), 3.09 (1H, s), 2.92-2.74 (2H, m), 2.60 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.0, 2.5 Hz), 2.35 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz), 2.21-2.13 (2H, m), 2.06-1.98 (1H, m), 1.94 (1H, dd, *J* = 14.0, 3.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7, 133.5, 128.6, 128.2, 127.4, 126.6, 119.9, 68.4, 55.9, 55.4, 45.6, 41.8, 26.4, 25.4; HRMS (APCI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 282.0447, found 282.0444.

**Procedure for the preparation of **1e** [Scheme 30]**. According to the general procedure A, B and C, **1e** was prepared from **30e** via **31e** and **32e** in yields shown in Scheme 30.

**(*E/Z*)-Bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-one *O*-Methyloxime (**31e**)**. *E*-**31e**/*Z*-**31e**=2/3. A colorless oil; IR (neat): 2935 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.44-7.23 (4H, m), 4.01 (9/5H, s), 3.95 (6/5H, s), 3.86 (4/5H, m), 3.83 (6/5H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 152.6, 149.7, 145.2, 144.2, 141.0, 139.5, 131.5, 131.1, 128.2, 128.0, 123.0, 122.8, 122.7, 119.2, 62.2, 62.0, 39.3, 39.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 148.0757, found 148.0753.

**2,3-Dihydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)-1*H*-indole (**32e**)**. A colorless oil; IR (neat): 3366, 2913, 1611, 1486 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.06-6.96 (2H, m), 6.66 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.55 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.93-5.77 (2H, m), 5.16-5.05 (4H, m), 3.85 (1H, br s), 2.88 (2H, s), 2.40-2.25 (4H,

m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 149.9, 133.8, 127.8, 127.2, 124.7, 118.3, 118.1, 108.8, 65.1, 43.5, 40.0; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  200.1434, found 200.1431.

**1',3'-Dihydro-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'-[2H]indole] (1e).** A colorless oil; IR (neat): 3366, 3052, 2836, 1611, 1484  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.06 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 7.00 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.68 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.60 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 5.73 (2H, br s), 4.01 (1H, br s), 3.05 (2H, s), 2.56 (4H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 150.2, 129.4, 128.2, 127.2, 124.6, 118.3, 108.9, 71.3, 46.9, 42.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  172.1121, found 172.1118.

**Procedure for the preparation of 1f [Scheme 30].** According to the general procedure A, B and C, **1f** was prepared from **30f** via **31f** and **32f** in yields shown in Scheme 30.

**(E)-3,4-Dihydro-1(2H)-naphthalenone O-Methyloxime (31f).** A colorless oil; IR (neat): 2935  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.97 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.27-7.08 (3H, m), 3.98 (3H, s), 2.72 (4H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.88-1.76 (2H, m);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 153.9, 139.4, 130.6, 128.8, 128.4, 126.2, 124.1, 61.8, 29.7, 24.1, 21.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  176.1070, found 176.1070.

**2,3,4,5-Tetrahydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)-1H-1-benzazepine (32f).** A colorless oil; IR (neat): 3341, 2927, 1602, 1475  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.08-6.97 (2H, m), 6.83 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.65 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 5.92-5.76 (2H, m), 5.18-5.06 (4H, m), 3.61 (1H, br s), 2.76-2.69 (2H, m), 2.21 (2H, dd,  $J = 14.0, 7.0$  Hz), 2.09 (2H, dd,  $J = 14.0, 8.0$  Hz), 1.71-1.64 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145.6, 133.94, 133.90, 129.9, 126.4, 121.3, 121.1, 118.6, 56.3, 42.6, 39.2, 35.6, 22.0; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  228.1747, found 228.1745.

**1,3,4,5-Tetrahydro-spiro[2H-1-benzazepin-2,1'-cyclopent-3'-ene] (1f).** A colorless oil; IR (neat): 3353, 2929, 1591, 1474  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.06 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 7.01 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.84 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz), 6.60 (1H, br d,  $J = 7.5$  Hz), 5.69 (2H, br s), 3.64 (1H, br s), 2.78-2.74 (2H, m), 2.30-2.20 (4H, m), 1.96-1.88 (2H, m), 1.70-1.58 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146.7, 134.5, 130.1, 129.0, 126.6, 121.5, 121.3, 64.6, 45.6, 42.2, 35.8, 23.9; HRMS (EI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$   $[\text{M}]^+$  199.1360, found 199.1364.

**Procedure for the preparation of 1g [Scheme 30].** According to the general procedure A, B and C, **1g** was prepared from **30g** via **31g** and **32g** in yields shown in Scheme 30.

**6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-one O-Methyloxime (31g).** *E*-31g/*Z*-31g=4/1. *E*-31g.

A colorless oil; IR (neat): 2931  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.28-7.12 (4H, m), 3.82 (3H, s), 2.78-2.71 (2H, m), 2.48-2.40 (2H, m), 1.96-1.86 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.7, 139.3, 135.3, 129.3, 128.4, 128.3, 125.4, 61.4, 35.9, 34.1, 30.6, 27.1; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  190.1226, found 190.1223. **Z-31g.** A colorless oil; IR (neat): 2935  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 (1H, dd,  $J = 7.5$  2.0 Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 7.0$ , 1.0 Hz), 7.22 (1H, td,  $J = 7.0$ ), 7.11 (1H, dd,  $J = 7.0$ , 1.5 Hz), 3.98 (3H, s), 2.74 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.69-2.63 (2H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.66-1.55 (2H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161.7, 139.1, 136.0, 129.0, 128.6, 127.4, 126.3, 61.6, 31.8, 26.3, 25.9, 21.6; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  190.1226, found 190.1226.

**1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)-1-benzazocine (32g).** A colorless oil; IR (neat): 3320, 2930, 1455  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.16-7.00 (3H, m), 6.90-6.85 (1H, m), 6.00-5.84 (2H, m) 5.17-5.08 (4H, m), 2.91 (1H, br s), 2.81-2.74 (2H, m), 2.26-2.20 (4H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.50-1.34 (4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143.9, 140.0, 134.4, 130.1, 127.8, 125.9, 124.4, 118.2, 60.4, 42.2, 35.0, 31.6, 31.5, 20.9; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  242.1903, found 242.1899.

**3,4,5,6-Tetrahydro-spiro[1H-1-benzazocine-2,1'-cyclopent-3-ene] (1g).** A colorless oil; IR (neat): 3318, 2925  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.18-7.01 (3H, m), 6.83 (1H, dd,  $J = 7.0$ , 2.0 Hz), 5.75 (2H, br s), 3.15 (1H, br s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.57 (2H, br d,  $J = 15.0$  Hz), 2.18 (2H, br d,  $J = 15.0$  Hz), 1.77-1.66 (2H, m), 1.64-1.56 (2H, m), 1.53-1.41 (2H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144.6, 139.7, 130.0, 129.1, 127.0, 125.9, 124.3, 68.4, 45.2, 37.5, 31.5, 31.4, 23.0; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  214.1590, found 214.1586.

**Reaction of 1e with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 5, entry 1].** **1e** (58.3 mg, 0.34 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.4 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 1.36 mL, 1.36 mmol) was added to the solution of **1e** in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $\text{AcOEt} = 5 : 1$ ) afforded *endo*-**2e** (34.0 mg, 43%) as a colorless oil and *exo*-**2e** (41.3 mg, 52%) as a colorless oil.

**(2*R*\*, 3*R*\*, 4*aR*\*)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5-pentahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*b*]indolizin-1-one (*endo*-**2e**).** A colorless oil; IR (neat): 2945, 1712, 1605  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.58 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.24 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.03 (1H, br t,  $J = 7.5$  Hz),



4.67 (1H, dt,  $J = 9.5, 4.0$  Hz), 3.28 and 3.10 (2H, ABq,  $J = 16.5$  Hz), 3.27-3.25 (1H, m), 2.58 (1H, dd,  $J = 13.5, 9.5$  Hz), 2.21 (1H, ddd,  $J = 10.0, 3.5, 1.5$  Hz), 2.12 (1H, dt,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 1.98 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.3, 137.2, 131.2, 128.2, 125.8, 123.7, 114.0, 73.2, 57.6, 53.9, 46.6, 44.7, 32.3; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  234.0680, found 234.0681.

**(2*R*\*,3*S*\*,4*aR*\*)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5-pentahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*b*]indolizin-1-one**

(*exo*-2*e*). A colorless oil; IR (neat): 3012, 1710, 1604  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.47 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.03 (1H, br t,  $J = 8.0$  Hz), 4.44 (1H, br d,  $J = 7.0$  Hz), 3.35 and 3.10 (2H, ABq,  $J = 16.5$  Hz), 3.16 (1H, br s), 2.62 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.0, 3.0$  Hz), 2.51 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz), 2.19 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz), 2.15 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.1, 136.8, 131.8, 128.1, 126.0, 124.0, 113.8, 74.2, 59.8, 55.6, 46.9, 43.5, 31.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  234.0680, found 234.0682.

**Reaction of 1*f* with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 5, entry 2].** 1*f* (72.4 mg, 0.35 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.5 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 1.4 mL, 1.4 mmol) was added to the solution of 1*f* in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After the reaction mixture was stirred at the same temperature for 9 h,  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 1.4 mL, 1.4 mmol) was added. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $\text{AcOEt} = 5 : 1$ ) afforded *endo*-2*f* (31.4 mg, 34%) as white crystals and *exo*-2*f* (30.6 mg, 34%) as white crystals.

**(2*R*\*,3*R*\*,4*aR*\*)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5,6,7-heptahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*d*]pyrido[1,2-*a*]azepin-1-one (*endo*-2*f*).** White crystals; Mp: 175-178  $^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2931, 1705  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34-7.27 (2H, m), 7.24-7.22 (2H, m), 4.63 (1H, dt,  $J = 9.5, 4.0$  Hz), 3.24 (1H, br d,  $J = 4.0$  Hz), 2.93 (1H, dt,  $J = 13.5, 10.0$  Hz), 2.66 (1H, ddd,  $J = 13.5, 8.5, 2.0$  Hz), 2.35-2.32 (1H, m), 2.33 (1H, dd,  $J = 13.5, 9.0$  Hz), 1.88 (1H, dt,  $J = 14.0, 4.0$  Hz), 1.93-1.83 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.68-1.56 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.8, 136.5, 133.9, 129.7, 127.7, 127.5, 126.7, 69.6, 54.3, 53.5, 45.6, 42.5, 29.3, 26.9, 20.0; HRMS (APCI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0993, found 262.0989.

**(2*R*\*,3*S*\*,4*aR*\*)-3-Chloro-2,3,4,4*a*,5,6,7-heptahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*d*]pyrido[1,2-*a*]azepin-1-one (*exo*-2*f*).** White crystals; Mp: 190-194  $^\circ\text{C}$  (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2935, 1703  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.29-7.20 (3H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 7.5, 1.0$  Hz), 4.45 (1H, br d,  $J =$

7.5 Hz), 3.16 (1H, s), 2.89 (1H, dt,  $J = 14.0, 9.0$  Hz), 2.66 (1H, ddd,  $J = 14.0, 8.0, 2.0$  Hz), 2.45 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.5, 2.5$  Hz), 2.31 (1H, ddt,  $J = 10.0, 2.5, 1.5$  Hz), 2.15 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 1.94-1.86 (1H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.62-1.55 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.6, 136.1, 133.9, 129.8, 127.6, 127.4, 125.6, 70.7, 56.1, 56.0, 48.1, 40.2, 29.3, 26.6, 20.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0993, found 262.0991.

**Reaction of **1g** with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 5, entry 3].** **1g** (71.5 mg, 0.34 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.4 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 2.72 mL, 2.72 mmol) was added to the solution of **1g** in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $\text{AcOEt} = 5 : 1$ ) afforded *endo*-**2g** (22.9 mg, 23%) as white crystals and *exo*-**2g** (35.0 mg, 37%) as white crystals.

**( $2R^*$ ,  $3R^*$ ,  $4aR^*$ )-3-Chloro-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-2,4a-methano-1H-benzo[*e*]pyrido[1,2-*a*]azocin-1-one (*endo*-**2g**).** White crystals; Mp: 195-198 °C (hexane); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2935, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.21 (4H, m), 4.67 (1H, dt,  $J = 9.0, 4.0$  Hz), 3.29-3.25 (1H, m), 2.72 (1H, dd,  $J = 12.5, 8.0$  Hz), 2.65 (1H, ddd,  $J = 12.5, 11.5, 1.5$  Hz), 2.42 (1H, ddd,  $J = 10.0, 3.5, 2.5$  Hz), 2.21 (1H, dd,  $J = 14.0, 9.0$  Hz), 2.15-2.07 (1H, m), 2.07 (1H, dt,  $J = 14.0, 4.0$  Hz), 1.92-1.84 (1H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.66 (1H, dd,  $J = 16.0, 9.0$  Hz), 1.55 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz), 1.45 (1H, dd,  $J = 16.0, 11.0$  Hz), 1.42-1.32 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.6, 143.6, 134.0, 130.8, 129.3, 128.8, 127.3, 74.2, 55.3, 53.3, 44.0, 41.5, 33.2, 31.5, 30.4, 25.9; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.1150, found 276.1150.

**( $2R^*$ ,  $3S^*$ ,  $4aR^*$ )-3-Chloro-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-2,4a-methano-1H-benzo[*e*]pyrido[1,2-*a*]azocin-1-one (*exo*-**2g**).** White crystals; Mp: 163-168 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3013, 2931, 1703  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31-7.21 (3H, m), 6.77 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.42 (1H, br d,  $J = 7.0$  Hz), 3.20 (1H, s), 2.71 (1H, dd,  $J = 12.5, 7.5$  Hz), 2.65-2.60 (1H, m), 2.59 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.5, 2.5$  Hz), 2.40 (1H, br d,  $J = 10.0$  Hz), 2.15-2.08 (1H, m), 2.11 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.0$  Hz), 1.98-1.90 (1H, m), 1.81 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 1.77 (1H, dd,  $J = 16.0, 9.0$  Hz), 1.76-1.67 (1H, m), 1.40 (1H, dd,  $J = 16.0, 10.5$  Hz), 1.39-1.31 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.7, 143.7, 133.9, 131.0, 128.9, 127.9, 127.3, 75.6, 56.8, 55.8, 46.6, 39.1, 33.1, 31.6, 30.1, 26.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.1150, found 276.1147.

## 第5節 第1章第5節の実験

**Procedure for the preparation of 50a [Scheme 31].** To a solution of ketone **47a** (1.0 g, 8.3 mmol) in pyridine (10.0 mL) were added MeONH<sub>2</sub>·HCl (2.1 g, 25.0 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt. The organic phase was washed with aqueous Cu(II) sulfate solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 30 : 1) afforded oxime ether **48a** (1.02g, 82%). According to the general procedure B with the purification of the residue by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 30 : 1), followed by the general procedure C, **50a** was prepared from **48a** via **49a** in yield shown in Scheme 31.

**Acetophenone *O*-Methyloxime (48a).** The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>38a)</sup>

***N*-(1-Methyl-1-[2-propen-1-yl]-3-buten-1-yl)benzenamine (49a).**<sup>39a)</sup> A yellow oil; IR (neat): 1598, 1495 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20-7.15 (2H, m), 6.79-6.75 (3H, m), 5.98-5.82 (2H, m), 5.17-5.09 (4H, m), 3.49 (1H, br s), 2.49 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.0 Hz), 2.37 (2H, dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz), 1.32 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146.4, 134.1, 128.9, 118.3, 118.2, 117.0, 55.6, 44.1, 25.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 202.1590, found 202.1589.

***N*-[(1-Methylcyclopent-3-en)-1-yl]benzenamine (50a).** A yellow oil; IR (neat): 3409, 3052, 2914, 1600, 1508 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.26-7.17 (2H, m), 6.77-6.70 (1H, m), 6.61-6.57 (2H, m), 5.78 (2H, d, *J* = 1.5 Hz), 3.88 (1H, br s), 2.91 (2H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.33 (2H, d, *J* = 16.0 Hz), 1.49 (3H, d, *J* = 1.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146.0, 129.04, 129.02, 116.8, 114.2, 59.5, 45.2, 29.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 174.1277, found 174.1277.

**Procedure for the preparation of 50b [Scheme 31].** According to the general procedure A, B and C, **50b** was prepared from **48b** via **49b** in yield shown in Scheme 31.

**Benzaldehyde *O*-Methyloxime (48b).** The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>38b)</sup>

***N*-(1-[2-Propen-1-yl]-3-buten-1-yl)benzenamine (49b).**<sup>39b)</sup> A yellow oil; IR (neat): 3405, 3075, 2920, 1601, 1503 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20-7.12 (2H, m), 6.68 (1H, t, *J* = 5.0 Hz),

6.63-6.56 (2H, m), 5.91-5.75 (2H, m), 5.15-5.06 (4H, m), 3.59 (1H, br s), 3.55-3.45 (1H, m), 2.32 (4H, t,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.3, 134.8, 129.3, 117.7, 117.1, 113.3, 51.9, 38.1; HRMS (ESI)  $m/z$  : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  188.1434, found 188.1435.

***N*-[(Cyclopent-3-en)-1-yl]benzenamine (50b)**. A yellow oil; IR (neat): 3379  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.19-7.13 (2H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 6.60-6.57 (2H, m), 5.72 (2H, br s), 4.17-4.09 (1H, m), 3.67 (1H, br s), 2.79 (2H, dd,  $J = 17.0, 7.5$  Hz), 2.24 (2H, dd,  $J = 17.0, 2.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.5, 129.3, 129.0, 117.2, 113.3, 52.2, 40.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  160.1121, found 160.1121.

**Chlorolactamization of 50a with  $\text{Me}_2\text{Zn}$  [Table 6, entry 1].** **50a** (52.0 mg, 0.3 mmol) was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (3.0 mL) under air atmosphere.  $\text{Me}_2\text{Zn}$  (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **50a** in  $\text{CHCl}_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford *endo*-**51a** (22.8 mg, 32%) as a white solid and *exo*-**51a** (29.6 mg, 42%) as colorless crystals.

**(1*R*\*,4*R*\*,5*R*\*)-5-Chloro-1-methyl-*N*-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one (endo-51a)**. A white solid; Mp: 141-143 °C (hexane-AcOEt); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3009, 1707, 1495  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 (2H, tt,  $J = 7.5, 2.0$  Hz), 7.31 (1H, tt,  $J = 7.5, 2.0$  Hz), 7.23 (2H, dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz), 4.67 (1H, ddd,  $J = 9.0, 4.0, 3.5$  Hz), 3.21 (1H, dt,  $J = 4.0, 1.5$  Hz), 2.38 (1H, dd,  $J = 13.5, 9.5$  Hz), 2.11 (1H, dt,  $J = 13.5, 3.5$  Hz), 2.09 (1H, ddd,  $J = 9.5, 4.0, 2.0$  Hz), 1.74 (1H, br d,  $J = 9.5$  Hz), 13.5 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.6, 135.3, 129.2, 128.1, 127.5, 68.6, 55.4, 53.4, 46.4, 44.6, 19.0; HRMS (ESI)  $m/z$  : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.0837, found 236.0839.

**(1*R*\*,4*R*\*,5*S*\*)-5-Chloro-1-methyl-*N*-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one (exo-51a)**. Colorless crystals; Mp: 156-158 °C (hexane-AcOEt); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3009, 1701, 1499  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41-7.37 (2H, m), 7.29 (1H, tt,  $J = 7.5, 1.5$  Hz), 7.09-7.06 (2H, m), 4.44-4.41 (1H, m), 3.14 (1H, s), 2.73 (1H, ddd,  $J = 14.0, 7.0, 2.5$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.0$  Hz), 2.09 (1H, ddt,  $J = 10.0, 3.0, 1.5$  Hz), 2.02 (1H, dd,  $J = 14.0, 3.0$  Hz), 1.41 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.2, 135.2, 129.2, 127.3, 126.7, 69.7, 57.0, 55.8, 47.5, 44.3, 18.3; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236.0837, found : 236.0836.

**Chlorolactamization of 50b with Me<sub>2</sub>Zn [Table 6, entry 2].** **50b** (47.8 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **50b** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford *endo*-**51b** (12.9 mg, 19%) as a white powder and *exo*-**51b** (22.2 mg, 33%) as a white powder.

**(1R\*,4R\*,5R\*)-5-Chloro-N-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one (endo-51b).** A white powder; Mp: 93-95 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3020, 2401, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.52 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.37 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.14 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 4.61 (1H, dt, *J* = 9.0, 4.0 Hz), 4.45 (1H, br s), 3.25-3.19 (1H, m), 2.62 (1H, ddd, *J* = 14.0, 9.0, 2.5 Hz), 2.30-2.20 (1H, m), 2.11-2.01 (1H, m), 1.71 (1H, d, *J* = 10.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.5, 137.5, 129.1, 124.5, 119.9, 60.3, 54.4, 54.2, 39.6, 39.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 222.0680, found 222.0678.

**(1R\*,4R\*,5S\*)-5-Chloro-N-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-one (exo-51b).** A white powder; Mp: 128-131 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (neat): 3020, 2401, 1705, 1599 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.44 (2H, br d, *J* = 7.0 Hz), 7.36 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.13 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 4.50 (1H, br t, *J* = 2.0 Hz), 4.32 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz), 3.17 (1H, br s), 2.66 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz), 2.24-2.16 (3H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.0, 137.5, 129.1, 124.4, 118.9, 60.7, 56.7, 55.2, 41.7, 37.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 222.0680, found 222.0681.

**Procedure for the preparation of 5a [Scheme 32].**<sup>40)</sup> According to the reported procedure in the literature, **5a** was prepared from **52** and **53** via **54** and **55** in yield shown in Scheme 32.

**N-3-Buten-1-ylbenzenamine (5a).**<sup>41)</sup> A yellow oil; IR (neat): 3409, 1602, 1510 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19-7.12 (2H, m), 6.71-6.64 (1H, m), 6.59-6.55 (2H, m), 5.86-5.71 (1H, m), 5.16-5.06 (2H, m), 3.60 (1H, br s), 3.13 (2H, t d, *J* = 6.5, 3.0 Hz), 2.37-2.29 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 148.1, 135.7, 129.1, 117.2, 117.0, 112.7, 42.6, 33.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 148.1121, found 148.1124.

**Procedure for the preparation of 5b [Scheme 33].**<sup>42a)</sup> Toluene (50 mL) was added to benzylamine (**56**, 5.5 mL, 50 mmol) and benzaldehyde (**47b**, 5.0 mL, 50 mmol) in a round-bottom flask fitted with a condenser and a Dean-Stark trap under a nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was

then heated at reflux. After completion of the reaction (4 h), the solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 20 : 1) to afford **57** (9.7 g, 99%, 1 : 4 mixture of geometrical isomers) as a colorless oil. Allyl bromide (1.3 mL, 15 mmol) and Zn dust (981.0 mg, 15 mmol) were added to a solution of **57** (975.5 mg, 5.0 mmol) in THF (15 mL) under a nitrogen atmosphere. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with 1% HCl, filtered off with Celite<sup>®</sup> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **5b** (1173.7 mg, 99%) as a colorless oil.

**N-Benzylidenebenzylamine (57)**. The spectroscopic data is in consistent with reported in the literature.<sup>42b)</sup>

**N-(Phenylmethyl)- $\alpha$ -2-propenylbenzenemethanamine (5b)**. The physical and spectroscopic data is in consistent with reported in the literature.<sup>42a)</sup>

**N-[5-Phenyl-3-penten-1-yl]benzenamine (5c) [Scheme 34]**. Grubbs second-generation catalyst (127.3 mg, 0.15 mmol) was added to a solution of **5a** (441.0 mg, 3.0 mmol) and allylbenzene (**58a**, 4.0 mL, 30.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) under an argon atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After completion of the reaction (13 h), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **5c** (94.9 mg, 13%, 1:4 mixture of geometrical isomers). A colorless oil; IR (neat): 3409, 3022, 1600, 1506 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.32-7.14 (7H, m), 6.70 (1H, td,  $J$  = 7.0, 1.0 Hz), 6.59 (2H, dt,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz), 5.77-5.67 (1H, m), 5.56-5.47 (1H, m), 3.42 (2/5H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 3.36 (8/5H, d,  $J$  = 6.5 Hz), 3.20 (2/5H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 3.16 (8/5H, t,  $J$  = 6.5 Hz), 2.49 (2/5H, q,  $J$  = 7.0 Hz), 2.36 (8/5H, q,  $J$  = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 148.2, 140.5, 131.8, 130.7, 129.2, 128.47, 128.41, 128.40, 128.2, 127.4, 126.0, 117.29, 117.23, 112.8, 43.3, 43.1, 39.0, 33.5, 32.3, 27.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N [M+H]<sup>+</sup> 238.1590, found 238.1588.

**N-[(3E)-4-Phenyl-3-buten-1-yl]benzenamine (5d) [Scheme 34]**. Grubbs second-generation catalyst (52.4 mg, 0.05 mmol) was added to a solution of **5a** (147.2 mg, 1.0 mmol) and styrene (**58b**, 1.1 mL, 10.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) under an argon atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After completion of the reaction (12 h), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford **5d** (149.9 mg, 67%) as a colorless oil. The physical and spectroscopic data is in consistent with reported in the literature.<sup>44)</sup>

**Lactamization of 5a with Me<sub>2</sub>Zn [Table 7, entry 1].** **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the solution of **5a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) was added DBU (0.13 mL, 0.9 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **7a** (35.4 mg, 68%) as colorless crystals.

**5,6-Dihydro-1-phenyl-2(1H)-pyridinone (7a).** <sup>45)</sup> Colorless crystals; Mp: 101-103 °C (Hexane-AcOEt); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1665, 1615, 1594, 1497 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39-7.27 (4H, m), 7.20 (1H, tt, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 6.67 (1H, dt, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 6.04 (1H, dt, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 3.80 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.48 (2H, tdd, *J* = 7.0, 4.0, 1.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.9, 142.4, 140.2, 128.6, 125.71, 125.70, 124.8, 48.3, 24.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 174.0913, found 174.0914.

**Lactamization of 5b with Me<sub>2</sub>Zn [Table 7, entry 2].** **5b** (71.2 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the solution of **5b** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) was added DBU (0.13 mL, 0.9 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (toluene : Et<sub>2</sub>O = 20 : 1) afforded **7b** (39.5 mg, 50%) as a colorless oil.

**1-Benzyl-6-phenyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one (7b).** <sup>46)</sup> A colorless oil; IR (neat): 3030, 1665, 1613 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.37-7.14 (10H, m), 6.34-6.28 (1H, m), 6.11 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz), 5.63 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.58 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz), 3.50 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 2.91 (1H, ddt, *J* = 18.0, 8.0, 2.5 Hz), 2.45 (1H, ddd, *J* = 18.0, 6.0, 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.5, 140.1, 137.6, 136.4, 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.3, 126.4, 125.2, 57.0, 47.6, 32.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 264.1383, found 264.1382.

**Lactamization of 5c with Me<sub>2</sub>Zn [Scheme 37].** **5c** (71.2 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to a solution of **5c** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) was added DBU (0.13 mL, 0.9 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **7c** (36.4 mg, 46%) as a white solid.

**1-Phenyl-3-phenylmethyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-one (7c).** A white solid; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3009, 1667 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73 (2H, dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.41-7.13 (8H, m), 6.84-6.79 (1H, m), 3.91 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.55 (2H, br d, *J* = 7.0 Hz), 2.89-2.85 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.3, 139.8, 138.7, 132.9, 132.5, 128.9, 128.7, 128.5, 126.5, 124.6, 119.7, 45.2, 35.3, 21.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 264.1383, found 264.1383.

**Lactamization of 5d with Me<sub>2</sub>Zn [Scheme 37].** **5d** (67.0 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the solution of **5d** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (hexane : AcOEt = 3 : 1 and *n*-hexane : CHCl<sub>3</sub> = 1 : 1) to afford **63a** (28.4 mg, 33%) as a white solid and **63b** (4.3 mg, 5%) as a white solid.

**3-(1'-Chloro-1'-phenylmethyl)-1-phenylpyrrolidin-2(1H)-one (63). Major diastereomer (63a).** A white solid; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3017, 1693, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.66 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.39 (4H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.33 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.18 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 5.77 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 3.88 (1H, td, *J* = 9.5, 2.5 Hz), 3.81 (1H, dt, *J* = 9.5, 8.0 Hz), 3.22 (1H, tt, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 2.56 (1H, dq, *J* = 12.5, 9.0 Hz), 2.20-2.12 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7, 139.7, 139.2, 128.9, 128.7, 128.3, 127.0, 124.9, 120.1, 62.5, 51.6, 46.7, 18.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 286.0993, found 286.0991. **Minor diastereomer (63b).** A white solid; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3022, 1690, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.51 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.33-7.29 (5H, m), 7.13 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 5.67 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.58 (1H, ddd, *J* = 9.0, 8.0, 6.0 Hz), 3.46 (1H, ddd, *J* = 9.0, 7.0, 4.0 Hz), 3.13 (1H, td, *J* = 9.0, 4.0 Hz), 2.36-2.29 (1H, m), 2.18-2.11 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,



CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.5, 156.3, 138.8, 137.1, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 125.0, 120.3, 61.7, 52.6, 46.7, 19.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 286.0993, found 286.0991.

## 第6節 第2章第1節第1項の実験

**Reaction of 1a with triphosgene [Table 8, entry 2].** Triphosgene (195.9 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of **1a** (41.0 mg, 0.22 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (4.4 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (27.7 mg, 51%) and *exo-2a* (8.3 mg, 15%).

**Reaction of 1a with triphosgene [Table 8, entry 3].** Triphosgene (195.9 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of **1a** (41.0 mg, 0.22 mmol) in benzene (4.4 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (12.2 mg, 22%) and *exo-2a* (4.1 mg, 8%).

**Reaction of 1a with triphosgene [Table 8, entry 4].** Triphosgene (195.9 mg, 0.66 mmol) was added to a solution of **1a** (41.0 mg, 0.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.4 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (27.8 mg, 51%) and *exo-2a* (13.0 mg, 24%).

**Reaction of 1a with triphosgene [Table 8, entry 5].** Triphosgene (130.6 mg, 0.44 mmol) was added to a solution of **1a** (41.0 mg, 0.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.4 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded *endo-2a* (17.1 mg, 31%) and *exo-2a* (5.3 mg, 10%).

## 第7節 第2章第1節第3項の実験

**Procedure for the preparation of 1h [Scheme 42].** According to the general procedure A, B and C, **1h** was prepared from **30h** (1.0g, 4.8 mmol) via **31h** and **32h** in yields shown in Scheme 42.

**5-Bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one O-Methyloxime (31h).** *E-31h/Z-31h*=3/1. **E-31c.** White powder; Mp: 66-68 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3017, 2940, 2819, 1594 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 3.96 (3H, s), 3.01-2.94 (2H, m), 2.87-2.80 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.1, 149.8, 135.1, 130.1, 128.6, 124.1, 122.6, 62.1, 28.4, 26.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> 240.0019, found 240.0020; **Z-31c.** A colorless oil; IR (neat): 2935, 2897, 2819, 1589 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.38-7.33 (1H, m), 3.97 (3H, s), 3.06-3.00 (2H, m), 2.87-2.81 (2H, m); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158.1, 151.2, 132.6, 130.3, 129.9, 128.6, 125.2, 62.3, 29.1, 28.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> 240.0019, found 240.0021.

**6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-2,2-di-(2-propen-1-yl)quinoline (32h).** A colorless oil; IR (neat): 3397, 2927, 1486 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.12-7.08 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.36 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.93-5.78 (2H, m), 5.20-5.07 (4H, m), 3.85 (1H, br s), 2.75 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.29 (2H, dd, *J* = 13.5, 7.0 Hz), 2.19 (2H, dd, *J* = 13.5, 8.0 Hz), 1.74 (2H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 142.4, 133.0, 131.5, 129.3, 122.2, 118.8, 115.8, 108.1, 53.0, 42.5, 29.9, 23.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> 292.0695, found 292.0697.

**6'-Bromo-3',4'-dihydro-spiro[cyclopent-3-ene-1,2'(1'H)-quinoline] (1h).** A colorless oil; IR (neat): 3392, 2927, 1486 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.12-7.06 (1H, m), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 6.30 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.71 (2H, s), 4.08 (1H, br s), 2.79 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.50-2.32 (4H, m), 1.88 (2H, t, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 142.9, 131.7, 129.4, 128.7, 122.5, 116.0, 108.3, 60.0, 46.4, 32.1, 24.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> 264.0382, found 264.0382.

**General procedure for chlorolactamization of 1b-e with Triphosgene (General procedure D) [Table 9].** Triphosgene (178.1 mg, 0.6 mmol) was added to a solution of **1b-d,h** (0.2 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of

the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded corresponding products *endo-2b-d,h* and *exo-2b-d,h* in the yields shown in Table 9.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Bromo-3-chloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (*endo-2h*).** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1712, 1484 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.49 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.27 (1H, s), 4.60 (1H, dt, *J* = 9.0, 4.0 Hz), 3.18-3.11 (1H, m), 2.92-2.71 (2H, m), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.0, 9.5 Hz), 2.14-1.94 (4H, m), 1.79 (1H, d, *J* = 9.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 134.1, 131.3, 130.3, 126.7, 120.2, 115.4, 67.3, 53.7, 53.6, 43.9, 43.2, 26.8, 25.2; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 325.9942, found 324.9942.

**(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Bromo-3-chloro-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-one (*exo-2h*).** Colorless crystals; Mp: 149-155 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2931, 2853, 1710, 1484 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.34-7.25 (2H, m), 4.36-4.29 (1H, m), 3.09 (1H, s), 2.92-2.72 (2H, m), 2.60 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.5, 2.5 Hz), 2.35 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz), 2.22-2.09 (2H, m), 2.02 (1H, ddt, *J* = 10.0, 2.5, 1.5 Hz), 1.94 (1H, dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.6, 133.9, 131.4, 130.2, 126.8, 120.1, 115.8, 68.4, 56.0, 55.4, 45.6, 41.8, 26.5, 25.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 325.9942, found 325.9942.

**Reaction of 5a with triphosgene [Scheme 43].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) was added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded **71** quantitatively.

***N,N'*-di(but-3-en-1-yl)-*N,N'*-diphenylurea (71).** A colorless oil; IR (neat) 1740 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.46-7.38 (6H, m), 7.23 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.75 (2H, ddt, *J* = 17.5, 10.5, 6.5 Hz), 5.13-5.08 (4H, m), 3.81 (4H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.42-2.30 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 149.2, 141.7, 134.1, 129.6, 128.6, 128.5, 117.7, 52.2, 31.9; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 321.1961, found 321.1970.

**Reaction of 5a with triphosgene [Table 10, entry 1].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) was added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was

diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. **71** was detected by crude <sup>1</sup>H NMR analysis.

**Reaction of 5a with triphosgene [Table 10, entry 2].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) was added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) under a nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. **71** was detected by crude <sup>1</sup>H NMR analysis.

**Lactamization of 5a with Triphosgene with Lewis acids (General procedure E) [Table 11, entry 1, 2, 11, 12, 14, 15].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) and Lewis acid (0.9 mmol) were added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) under a nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added DBU (0.13 mL, 0.9 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **7a** in yields shown in Table 11.

**Reaction of 5a with Triphosgene with AlCl<sub>3</sub>. [Table 11, entry 4].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) and AlCl<sub>3</sub> (120.0 mg, 0.9 mmol) were added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) under a nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was then heated at reflux. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded **72** (47.3 mg, 75%).

**3,4-Dihydro-4-methyl-1(2H)-quinolinecarbonyl chloride (72).** A colorless oil; IR (neat): 2961, 2935, 1738 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.59 (1H, br s), 7.24-7.13 (3H, m), 3.94 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.92 (1H, sext, *J* = 7.0 Hz), 2.17 (1H, dq, *J* = 13.5, 5.5 Hz), 1.66 (1H, dq, *J* = 13.5, 7.0 Hz), 1.34 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 148.6, 136.9, 126.7, 126.2, 126.0, 124.7, 47.4, 32.1, 30.9, 20.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> 210.0680, found 210.0681.

**Lactamization of 5a with Triphosgene and Et<sub>2</sub>Zn [Table 11, entry 16].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) and Et<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.9 mL, 0.9 mmol) were added to a solution of **5a** (44.1 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) was added DBU (0.13 mL, 0.9 mmol) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **7a** (24.9 mg, 48%).

**Chlorolactamization of 50a with triphosgene and Et<sub>2</sub>Zn [Scheme 44].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) and Et<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.9 mL, 0.9 mmol) were added to a solution of **50a** (52.0 mg, 0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded corresponding products *endo*-**51a** (19.3 mg, 27%) and *exo*-**51a** (31.6 mg, 45%).

## 第 8 節 第 2 章第 2 節第 1 項の実験

**Aminolactamization of 1a with acetonitrile [Scheme 46].** Triphosgene (178.1 mg, 0.6 mmol) was added to a solution of **1a** (37.1 mg, 0.2 mmol) in MeCN (4.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt) afforded corresponding products *endo*-**8aA** (3.0 mg, 6%) as a colorless oil and *exo*-**8aA** (22.5 mg, 42%) as a colorless foam.

***N*-[(2*R*\*,3*R*\*,4*aR*\*)-1-Oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*endo*-**8aA**).** A colorless oil; IR (neat): 3293, 2940, 1701, 1658, 1549, 1493 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.56 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.04 (1H, td, *J* = 7.0, 0.5 Hz), 5.79 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz), 4.72 (1H, ddt, *J* = 9.5, 7.5, 4.0 Hz), 3.02 (1H, dt, *J* = 4.0, 1.0 Hz), 2.91 (1H, ddd, *J* = 16.0, 12.0, 6.0 Hz), 2.83 (1H, dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz), 2.27 (1H, dd, *J* = 13.0, 9.5 Hz), 2.15-2.05 (2H, m), 1.96 (1H, ddd, *J* = 9.5, 3.5, 2.0 Hz), 1.93 (3H, s), 1.80 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.0 Hz), 1.60 (1H, dt, *J* = 13.0, 3.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.7, 170.3, 135.0, 129.0, 127.4, 124.9, 123.2, 118.7, 67.8, 50.6, 48.2, 43.4, 40.8, 27.2, 25.6, 23.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271.1441, found 271.1444.

***N*-[(2*R*\*,3*S*\*,4*aR*\*)-1-Oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*exo*-**8aA**).** A colorless foam; IR (neat): 3289, 2944, 1686, 1654, 1546, 1493 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.46 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.5 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.98 (1H, td, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 6.32 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.33-4.28 (1H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.77 (1H, dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz), 2.50 (1H, ddd, *J* = 13.0, 8.0, 2.5 Hz), 2.17 (1H, td, *J* = 13.0, 5.0 Hz), 2.12 (1H, ddd, *J* = 13.0, 5.5, 3.5 Hz), 2.00 (3H, s), 2.03-1.94 (2H, m), 1.51 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.5); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.3, 170.1, 135.3, 128.9, 127.3, 125.0, 123.1, 118.6, 67.8, 52.2, 49.1, 42.2, 41.9, 27.0, 25.6, 23.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271.1441, found 271.1441.

**Aminolactamization with propionitrile of 1a [Scheme 47].** Triphosgene (356.1 mg, 1.2 mmol) was added to a solution of **1a** (74.0 mg, 0.4 mmol) in EtCN (8.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt)

afforded corresponding products *endo*-**8aB** (8.3 mg, 7%) as colorless crystals and *exo*-**8aB** (31.4 mg, 28%) as a colorless oil.

*N*-[(2*R*\*,3*R*\*,4*aR*\*)-1-Oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]propanamide (*endo*-**8aB**). Colorless crystals; Decomp. 174 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3302, 2940, 1686, 1650, 1542, 1493 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.53 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.01 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 5.73 (1H, br d, *J* = 5.5 Hz), 4.70 (1H, ddt, *J* = 9.0, 7.5, 4.0 Hz), 2.99 (1H, dt, *J* = 4.0, 1.5 Hz), 2.89 (1H, ddd, *J* = 16.0, 11.5, 6.0 Hz), 2.80 (1H, dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz), 2.25 (1H, dd, *J* = 13.0, 9.5 Hz), 2.18-2.05 (4H, m), 1.94 (1H, ddd, *J* = 9.5, 3.5, 1.5 Hz), 1.79 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz), 1.56 (1H, dt, *J* = 13.0, 3.5 Hz), 1.09 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.0, 172.8, 135.0, 129.0, 127.4, 125.0, 123.2, 118.7, 67.8, 50.7, 48.1, 43.4, 40.9, 29.4, 27.2, 25.6, 9.6; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 285.1598, found 285.1593.

*N*-[(2*R*\*,3*S*\*,4*aR*\*)-1-Oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]propanamide (*exo*-**8aB**). A colorless oil; IR (neat): 3293, 2940, 1684, 1647, 1542, 1493 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.47 (1H, dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.98 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 5.86 (1H, br d, *J* = 5.5 Hz), 4.34-4.28 (1H, m), 2.892 (1H, s), 2.888 (1H, ddd, *J* = 16.0, 12.0, 5.0 Hz), 2.78 (1H, dt, *J* = 16.0, 4.0 Hz), 2.53 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 2.0 Hz), 2.21 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.21-2.08 (2H, m), 2.02-1.94 (2H, m), 1.47 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.5 Hz), 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.6, 173.1, 135.3, 128.8, 127.4, 124.9, 123.0, 118.6, 67.8, 52.2, 49.0, 42.6, 42.0, 29.6, 27.1, 25.6, 9.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 285.1598, found 285.1597.

**General procedure for the aminolactamization of 1b-d,h [Table 12].** Triphosgene (178.1 mg, 0.6 mmol) was added to a solution of **1b-d,h** (0.2 mmol) in MeCN (4.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (AcOEt) afforded corresponding products *endo*-**8bA-dA,hA** and *exo*-**8bA-dA,hA** in the yields shown in Table 12.

*N*-[(2*R*\*,3*R*\*,4*aR*\*)-8-Methoxy-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*endo*-**8bA**). Colorless crystals; Decomp. 202 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3422, 3009, 1678, 1499 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.47 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.80 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 5.77 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 4.69 (1H, ddt, *J* = 9.5, 7.5, 4.0



Hz), 3.79 (3H, s), 3.00-2.96 (1H, m), 2.95-2.70 (2H, m), 2.30 (1H, s), 2.24 (1H, dd,  $J = 130, 9.5$  Hz), 2.12-2.04 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.76 (1H, dd,  $J = 10.0, 1.5$  Hz), 1.60-1.48 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.2, 170.3, 155.3, 128.6, 126.6, 119.8, 114.2, 112.5, 67.7, 55.4, 50.5, 48.4, 43.4, 40.6, 27.2, 25.8, 23.1; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  301.1547, found 301.1548.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Methoxy-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizine-3-yl]acetamide (*exo*-8*bA*).** A white powder; Mp: 91-95 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3444, 3004, 1693, 1501  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 5.81 (1H, br s), 4.34-4.26 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.89 (1H, s), 2.94-2.82 (1H, m), 2.74 (1H, dt,  $J = 16.5, 4.0$  Hz), 2.50 (1H, dd,  $J = 13.0, 8.5$  Hz), 2.23-2.04 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.95 (2H, s), 1.46 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.8, 170.2, 155.1, 128.8, 126.6, 119.7, 114.1, 112.4, 67.7, 55.4, 52.1, 49.2, 41.9, 41.8, 27.0, 25.8, 23.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  301.1547, found 301.1548.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-9-Methyl-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizine-3-yl]acetamide (*endo*-8*cA*).** Colorless crystals; Decomp. 165 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1682, 1602, 1508  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.36 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.81 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz), 5.85-5.70 (1H, m), 4.67 (1H, ddt,  $J = 9.5, 7.5, 4.0$  Hz), 3.00-2.94 (1H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.23 (1H, dd,  $J = 13.0, 9.5$  Hz), 2.12-2.02 (2H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 1.90 (3H, s), 1.76 (1H, dd,  $J = 9.5, 1.0$  Hz), 1.56 (1H, dt,  $J = 13.0, 3.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.5, 170.1, 137.1, 134.7, 128.7, 123.9, 121.9, 119.0, 67.8, 50.7, 48.3, 43.4, 40.8, 27.4, 25.3, 23.2, 21.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285.1598, found 285.1599.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-9-Methyl-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizine-3-yl]acetamide (*exo*-8*cA*).** A colorless foam; IR (neat): 3293, 2940, 1686, 1546, 1508  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.29 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.33-4.23 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.82 (1H, dd,  $J = 16.0, 8.5$  Hz), 2.71 (1H, dt,  $J = 16.0, 4.0$  Hz), 2.56 (1H, br s), 2.43 (1H, ddd,  $J = 13.0, 8.0, 2.5$  Hz), 2.30 (3H, s), 2.18-1.88 (3H, m), 2.01 (3H, s), 1.56 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.4, 170.2, 136.9, 134.9, 128.6, 123.8, 122.0, 118.8, 67.9, 52.3, 49.1, 41.8, 41.5, 27.2, 25.2, 23.2, 21.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285.1598, found 285.1597.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Chloro-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizine-3-yl]acetamide (*endo*-8*dA*).** Colorless crystals; Decomp. 160 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3294, 1704, 1658, 1555, 1486  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.20-7.07 (2H, m), 5.90-5.75 (1H, m), 4.67 (1H, ddt,  $J = 9.5, 7.5, 4.0$  Hz), 3.04-2.96 (1H, m),

2.94-2.72 (2H, m), 2.24 (1H, dd,  $J = 13.0, 9.5$  Hz), 2.16-1.84 (3H, m), 1.91 (3H, s), 1.79 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 1.54 (1H, dt,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.5, 170.1, 133.4, 128.6, 127.9, 127.2, 126.5, 119.7, 67.7, 50.5, 48.3, 43.3, 40.6, 26.9, 25.5, 23.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2 \text{Na}^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{Na}]^+$  327.0871, found 327.0865.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Chloro-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*exo*-8*dA*).** A white powder; Mp: 218-220 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3288, 2946, 1704, 1655, 1554, 1486  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.41 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.16-7.08 (2H, m), 5.89-5.78 (1H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 2.90 (1H, s), 2.84 (1H, dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz), 2.75 (1H, dt,  $J = 16.5, 4.0$  Hz) 2.54-2.44 (1H, m), 2.23-2.08 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.97 (1H, s), 1.74 (1H, s), 1.46 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.7, 169.6, 133.7, 128.4, 127.8, 127.2, 126.4, 119.7, 67.7, 52.0, 49.1, 42.5, 41.9, 26.8, 25.5, 23.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^{35}\text{Cl} [\text{M}+\text{Na}]^+$  327.0871, found 327.0863.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*R*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Bromo-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*endo*-8*hA*).** Colorless crystals; Decomp. 170 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3288, 2938, 1704, 1656, 1555, 1484  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33-7.24 (2H, m), 5.84-5.66 (1H, m), 4.67 (1H, ddt,  $J = 9.5, 7.5, 4.0$  Hz), 3.00 (1H, dt,  $J = 4.0, 1.5$  Hz), 2.93-2.68 (2H, m), 2.24 (1H, dd,  $J = 13.0, 9.5$  Hz), 2.16-1.98 (2H, m), 1.97-1.84 (1H, m), 1.91 (3H, s), 1.78 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 1.54 (1H, dt,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.6, 170.1, 133.9, 131.5, 130.2, 126.9, 120.1, 115.7, 67.7, 50.6, 48.3, 43.3, 40.7, 26.9, 25.4, 23.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br} [\text{M}+\text{H}]^+$  349.0546, found 349.0542.

***N*-[(2*R*<sup>\*</sup>,3*S*<sup>\*</sup>,4*aR*<sup>\*</sup>)-8-Bromo-1-oxo-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-2,4*a*-methano-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-3-yl]acetamide (*exo*-8*hA*).** Colorless crystals; Decomp. 190 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3288, 2947, 1706, 1550, 1485  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.34 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 7.30-7.22 (2H, m), 6.61 (1H, br d,  $J = 6.5$  Hz), 4.34-4.23 (1H, m), 2.90 (1H, s), 2.92-2.79 (1H, m), 2.74 (1H, dt,  $J = 16.5, 4.0$  Hz), 2.44 (1H, ddd,  $J = 13.0, 8.5, 2.0$  Hz), 2.20-2.08 (2H, m), 2.05 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 1.99 (3H, s), 1.94 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 1.53 (1H, dd,  $J = 13.0, 3.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.1, 169.9, 134.1, 131.4, 130.0, 126.9, 119.9, 115.4, 67.7, 52.2, 49.0, 41.84, 41.78, 26.7, 25.4, 23.3; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br} [\text{M}+\text{H}]^+$  349.0546, found 349.0540.

## 第9節 第2章第2節第2項の実験

**Reaction of 2a with triphosgene and acetonitrile [Scheme 48].** Triphosgene (81.9 mg, 0.276 mmol) was added to a solution of **2a** (22.8 mg, 0.092 mmol) in MeCN (1.84 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Resulted in no reaction.

## 第 10 節 第 3 章第 1 節の実験

**Procedure for the preparation of *N*-phenylethylaniline (**9a**) [Scheme 52].**<sup>54, 55)</sup> According to the reported procedure in the literature,<sup>54)</sup> **9a** was prepared from **52** and **58b** in yield shown in Scheme 52. The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>55)</sup>

**Procedure for the preparation of *N*-benzyl-2-phenylethylamine (**9b**) [Scheme 52].**<sup>56)</sup> According to the reported procedure in the literature, **9b** was prepared from **76** and **77** in yield shown in Scheme 52. The spectral data were identical with those reported in the literature.

**Reaction of **9a** with Me<sub>2</sub>Zn [Table 13, entry 1].** **9a** (59.2 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (30.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the solution of **9a** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **11a** (47.9 mg, 72%) as a white solid.

**2-Phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (**11a**).**<sup>57)</sup> Colorless crystals; Mp: 98-102 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3009, 1652, 1495 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.48-7.32 (6H, m), 7.28-7.16 (2H, m), 3.95 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.10 (2H, t, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.0, 143.0, 138.2, 131.9, 130.0, 128.7, 128.5, 127.0, 126.8, 126.1, 125.2, 49.2, 28.4; HRMS (ESI) *m/z*: Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 224.1070, Found 224.1069.

**Reaction of **9b** with Me<sub>2</sub>Zn [Table 13, entry 2].** **9b** (31.7 mg, 0.15 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (15.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added to the solution of **9b** in CHCl<sub>3</sub> under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 5 : 1) afforded **11b** (28.1 mg, 79%) as a colorless oil.

**2-Benzyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (**11b**).**<sup>58)</sup> A colorless oil; IR (neat): 3026, 2901, 1650, 1602 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.15 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.45-7.24 (7H, m), 7.16 (1H, br d), 4.80 (2H, s), 3.49 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.93 (2H, t, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 164.4, 137.9, 137.3, 131.6, 129.3, 128.5, 128.4, 127.9, 127.3, 126.9, 126.8, 50.5, 45.5,

28.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $C_{16}H_{16}NO$   $[M+H]^+$  238.1227, Found 238.1224.

**Reaction of 9c with  $Me_2Zn$  [Table 13, entry 3].** **9c** (40.6 mg, 0.3 mmol) was dissolved in  $CHCl_3$  (30.0 mL) under air atmosphere.  $Me_2Zn$  (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the solution of **9c** in  $CHCl_3$  under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $NH_4Cl$  and extracted with  $CHCl_3$ . The organic phase was dried over  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $AcOEt$  = 1 : 1) afforded **11c** (29.8 mg, 62%) as a colorless oil.

**2-Methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (11c).**<sup>59)</sup> A colorless oil; IR (neat): 3491, 2944, 2858, 1645, 1604, 1576  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.08 (1H, ddd,  $J$  = 7.5, 1.0, 0.5 Hz), 7.40 (1H, td,  $J$  = 7.0, 1.5 Hz), 7.36-7.28 (1H, m), 7.17 (1H, dt,  $J$  = 7.5, 0.5 Hz), 3.56 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz), 3.15 (3H, s), 3.00 (2H, t,  $J$  = 6.5 Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 164.7, 137.8, 131.4, 129.2, 127.9, 126.9, 126.8, 48.0, 35.1, 27.7; HRMS (ESI)  $m/z$ : Calcd for  $C_{10}H_{12}NO$   $[M+H]^+$  162.0913, Found 162.0912.

**Reaction of 9a with triphosgene and  $Et_2Zn$  [Scheme 53].** Triphosgene (267.1 mg, 0.9 mmol) and  $Et_2Zn$  (1.0 M in *n*-hexane, 0.9 mL, 0.9 mmol) were added to a solution of **9a** (59.2 mg, 0.3 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (30.0 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $NaHCO_3$  and extracted with  $CHCl_3$ . The organic phase was dried over  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane :  $AcOEt$  = 1 : 1) afforded corresponding products **11a** (50.4 mg, 75%).

## 第 1 1 節 第 3 章第 2 節第 1 項の実験

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 1].** 12a (40.0 mg, 0.3 mmol) and 13A (39.4 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded 15aA (15.6 mg, 18%).

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 2].** 12a (40.0 mg, 0.3 mmol) and 13A (78.7 mg, 0.6 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 24 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded 15aA (17.7 mg, 20%).

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 3].** 12a (40.0 mg, 0.3 mmol) and 13A (78.7 mg, 0.6 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded 15aA (48.5 mg, 56%).

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 4].** 12a (40.0 mg, 0.3 mmol) and 13A (118.1 mg, 0.9 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded 15aA (58.1 mg, 67%).

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 5].** 12a (40.0 mg, 0.3 mmol) and 13A (157.4 mg, 1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in

hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded **15aA** (80.8 mg, 93%).

**Reaction of 12a and 13A with Me<sub>2</sub>Zn [Table 14, entry 6].** **12a** (40.0 mg, 0.3 mmol) and **13A** (157.4 mg, 1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 1.8 mL, 1.8 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded **15aA** (66.4 mg, 76%).

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1-methyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15aA).** Colorless crystals; Mp: 153-154 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3009, 2948, 1615, 1602, 1579, 1531 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.62 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.30-7.04 (6H, m), 6.98 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 6.86 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.97 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.72 (3H, s), 2.87 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.05 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.2, 140.0, 136.4, 133.2, 131.3, 128.2, 126.5, 125.6, 124.9, 124.0, 122.2, 121.3, 121.0, 110.9, 109.3, 44.6, 33.2, 27.1, 24.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291.1492, fund 291.1483.

## 第 1 2 節 第 3 章第 2 節第 2 項の実験

**General procedure for Friedel-Crafts-type carbamoylation (General procedure E) [Scheme 56, 57, 59].** **12a-m** (0.3 mmol) and **13A-F** (1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded **15bA-mA**, **15aB-aF** in the yields shown in Scheme 56, 57, 59.

**[3',4'-Dihydro-2'(1'H)-isoquinolinyl](1-methyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15bA).** A colorless oil; IR (neat): 3000, 2931, 1611, 1533 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.22-6.96 (6H, m), 6.91 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 3.78 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.66 (3H, s), 2.82 (2H, t, *J* = 5.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.6, 136.4, 134.5, 133.5, 131.0, 128.6, 126.4, 126.23, 126.16, 122.3, 120.75, 120.73, 110.6, 109.6, 109.3, 47.5, 43.2, 33.1, 29.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291.1492, found 291.1488.

**(1-Methyl-1H-indol-3-yl)(piperidin-1'-yl)-methanone (15cA).** <sup>66)</sup> A yellow solid; Mp: 99-101 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3000, 2940, 1600, 1538 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.67 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (1H, s), 7.32-7.12 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.66-3.60 (4H, m), 1.73-1.54 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.1, 136.1, 130.8, 126.0, 122.0, 120.4 (2C), 110.8, 109.4, 46.1 (br), 32.9, 26.3, 24.7; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 243.1492, found 243.1488.

**(1-Methyl-1H-indol-3-yl)(pyrrolidin-1'-yl)-methanone (15dA).** <sup>66)</sup> A white solid; Mp: 105-108 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3694, 2991, 1598, 1536 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.30-7.16 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.65 (4H, br s), 1.92 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.1, 136.2, 130.4, 127.3, 122.3, 122.0, 120.7, 111.1, 109.1, 47.5 (br), 33.1, 25.5 (br); HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 229.1335, found 229.1332.

**(Azepan-1'-yl)(1-methyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15eA).** <sup>66)</sup> A white solid; Mp: 113-114 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 2935, 1600, 1538 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32-7.13 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.68 (4H, t, *J* = 6.0 Hz), 1.76 (4H, br s), 1.60 (4H, br s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.0, 136.3, 129.5, 126.7, 122.2, 121.1, 120.4, 112.2, 109.3, 48.1 (br), 33.0, 28.7 (br), 27.5 (br); HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 257.1648, found 257.1664.



**(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-morpholinyl-methanone (15fA).** <sup>65</sup> A colorless oil; IR (neat): 3478, 2966, 2914, 2853, 1611, 1536 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.70-7.65 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (1H, dd, *J* = 8.5, 0.5 Hz), 7.32-7.19 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.74 (8H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.6, 136.4, 131.6, 125.8, 122.4, 120.9, 120.4, 110.1, 109.7, 67.1, 45.8, 33.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 245.1285, found 245.1283.

***N*,1-Dimethyl-*N*-phenyl-1*H*-indole-3-carboxamide (15gA).** <sup>68</sup> Colorless crystals; Mp: 131-136 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3690, 1613, 1594, 1529 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.30-8.24 (1H, m), 7.39-7.16 (8H, m), 6.12 (1H, s), 3.52 (3H, s), 3.49 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.9, 145.7, 136.0, 132.7, 129.4, 128.1, 127.7, 127.0, 122.43, 122.40, 121.2, 109.4, 109.0, 38.2, 33.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 265.1335, found 265.1332.

***N*,1-Dimethyl-*N*-(phenylmethyl)-1*H*-indole-3-carboxamide (15hA).** <sup>65</sup> A colorless oil; IR (neat): 2914, 1611, 1533 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 7.38-7.15 (9H, m), 4.78 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.05 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.4, 137.5, 136.4, 130.4, 128.5, 127.3, 127.2, 126.9, 122.3, 121.1, 120.8, 110.2, 109.4, 53.1, 35.3, 33.0; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 279.1492, found 279.1487.

**1-Methyl-*N,N*-bis(phenylmethyl)-1*H*-indole-3-carboxamide (15iA).** A colorless foam; IR (neat): 3026, 2914, 1710, 1615, 1531 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.96-7.92 (1H, m), 7.39-7.18 (14H, m), 4.72 (4H, s), 3.70 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.6, 137.3, 136.5, 129.9, 128.6, 127.5, 127.2, 127.1, 122.5, 121.1, 120.9, 109.8, 109.4, 49.6 (br), 33.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 355.1805, found 335.1802.

***N,N*-Diethyl-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxamide (15jA).** <sup>69</sup> A colorless oil; IR (neat): 2970, 2935, 1721, 1609, 1536 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.76 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.34-7.15 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.57 (4H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.22 (6H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.7, 136.3, 129.3, 126.6, 122.3, 120.8, 120.5, 111.1, 109.4, 41.2 (br), 33.0, 13.8; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 231.1492, Found 231.1489.

**1-Methyl-*N,N*-dipropyl-1*H*-indole-3-carboxamide (15kA).** A colorless oil; IR (neat): 2961, 2931, 2875, 1611, 1536 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.33-7.14 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.48 (4H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.72-1.55 (4H, m), 0.88 (6H, br t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.2, 136.2, 129.6, 126.4, 122.1, 120.6, 120.4, 111.2, 109.4, 48.2, 32.9, 21.3, 11.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 259.1805, found 259.1803.

**1-Methyl-*N,N*-bis(1'-methylethyl)-1*H*-indole-3-carboxamide (15IA).** Colorless crystals; Mp: 162-165 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3694, 1604, 1538 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.72 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.29-7.18 (2H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 3.95 (2H, br s), 3.74 (3H, s), 1.38 (12H, d, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.3, 136.2, 127.8, 126.7, 122.1, 120.4, 120.1, 113.0, 109.2, 48.1, 32.9, 21.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 259.1805, found 259.1802.

**1-Methyl-*N,N*-di-(2'-propen-1'-yl)-1*H*-indole-3-carboxamide (15mA).** A colorless oil; IR (neat): 2918, 1615, 1531 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.93 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.35-7.18 (3H, m), 5.96-5.82 (2H, m), 5.27 (2H, s), 5.22 (2H, dd, *J* = 6.5, 1.5 Hz), 4.15 (4H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.79 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.0, 136.4, 133.7, 129.6, 127.1, 122.4, 121.2, 120.8, 117.0, 109.8, 109.3, 49.1 (br), 33.1; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 255.1492, Found 255.1490.

**Procedure for the preparation of 1,5-dimethyl-1*H*-indole (13D) [Scheme 58].** <sup>70)</sup> According to the reported procedure in the literature, <sup>70a, b)</sup> **13D** was prepared from **85D** in yield shown in Scheme 58. The spectral data were identical with those reported in the literature. <sup>70c)</sup>

**Procedure for the preparation of 5-bromo-1-methyl-1*H*-indole (13F) [Scheme 58].** <sup>70)</sup> According to the reported procedure in the literature, <sup>70a, b)</sup> **13F** was prepared from **85F** in yield shown in Scheme 58. The spectral data were identical with those reported in the literature. <sup>70b)</sup>

**Procedure for the preparation of 1-methyl-5-methoxy-1*H*-indole (13E). [Scheme 58].** <sup>70c, 71)</sup> According to the reported procedure in the literature, <sup>71)</sup> **13E** was prepared from **13F** in yield shown in Scheme 58. The spectral data were identical with those reported in the literature. <sup>70c)</sup>

**[3',4'-Dihydro-1'(2'*H*)-quinolinyl](1*H*-indol-3-yl)-methanone (15aB).** A white powder; Mp: 187-192 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3690, 3026, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.23 (1H, br s), 7.61(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.26-7.01 (6H, m), 6.95 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.84 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 3.95 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.02 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.2, 139.7, 135.7, 131.5, 129.4, 128.4, 125.7, 125.6, 125.0, 124.3, 122.5, 121.1, 120.7, 111.6, 44.8, 26.9, 24.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 277.1335, found 277.1332.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'*H*)-quinolinyl](1,2-dimethyl-1*H*-indol-3-yl)-methanone (15aC).** Yellowish crystals; Mp: 172-175 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3694, 2996, 2931, 2250, 1600, 1538 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.18-6.98 (4H, m), 6.91 (1H, td, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 6.86-6.79 (1H, m), 4.08-3.96 (1H, m), 3.90-3.75 (1H, m), 3.63 (3H, s), 2.91-2.82 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.02 (2H, quint, *J* = 3.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.4, 139.6, 139.5, 136.3, 130.4, 128.3, 125.9, 125.6, 123.8, 123.6, 121.3, 120.5, 119.7, 109.2, 108.8, 45.1, 29.6, 27.3, 24.3, 11.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 305.1648, found 305.1642.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1,5-dimethyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15aD).** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1624, 1579, 1529 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.48 (1H, d, *J* = 0.5 Hz), 7.19-6.94 (6H, m), 6.87 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 3.96 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.66 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.37 (3H, s), 2.03 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.4, 140.1, 134.9, 133.1, 131.4, 130.4, 128.1, 126.9, 125.5, 125.0, 123.9, 123.8, 121.1, 110.2, 109.0, 44.6, 33.1, 27.1, 24.5, 21.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 305.1648, found 305.1645.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](5-methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15aE).** Colorless crystals; Mp: 128-130 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1622, 1604, 1576, 1529 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20-7.04 (5H, m), 6.98 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.84 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz), 3.98 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.73 (3H, s), 3.68 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.06 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.3, 155.1, 140.2, 133.5, 131.6, 131.5, 128.1, 127.1, 125.7, 124.9, 124.0, 113.1, 110.3, 110.1, 102.6, 55.6, 44.4, 33.3, 27.2, 24.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 321.1598, found 321.1592.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](5-bromo-1-methyl-1H-indol-3-yl)-methanone (15aF).** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1622, 1579, 1527 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.28-6.95 (6H, m), 6.88-6.82 (1H, m), 3.94 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.66 (3H, s), 2.85 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.04 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.5, 139.8, 135.1, 133.9, 131.8, 128.3, 128.1, 125.6, 125.2, 124.8, 124.4, 124.0, 114.7, 110.8, 110.5, 44.4, 33.3, 27.1, 24.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> 369.0597, found 369.0597.

**Procedure for the preparation of 1-(phenylmethyl)-1H-pyrrole (16C) [Scheme 60].**<sup>72)</sup> According to the reported procedure in the literature, **16C** was prepared from **16B** in yield shown in Scheme 60. The spectral data were identical with those reported in the literature.

**Procedure for the preparation of 1H-pyrrole-1-carboxylic Acid 1,1-Dimethylethyl Ester (16D) [Scheme 60].**<sup>72)</sup> According to the reported procedure in the literature, **16D** was prepared from **16B** in yield shown in Scheme 60. The spectral data were identical with those reported in the literature.

**General procedure for Friedel-Crafts-type carbamoylation (General procedure F) [Table 15].** **12a** (40.0 mg, 0.3 mmol) and **16A-D** (1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) afforded **17aA-aD** and **18aA-aD** in the yields shown in Table 15.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-methanone (17aA) [entry 1].** Colorless crystals; Mp: 108-111 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3690, 3017, 1602 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.16-7.10 (1H, m), 7.04-6.94 (3H, m), 6.50 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.03 (1H, dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz), 5.94 (1H, dd, *J* = 4.0, 2.5 Hz), 3.92 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.80 (3H, s), 2.81 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.01 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163.2, 139.8, 130.9, 128.7, 128.3, 126.5, 126.3, 126.2, 125.5, 124.7, 124.2, 122.7, 121.0, 115.2, 107.1, 45.8, 44.8, 35.9, 27.0, 26.9, 24.3, 23.5; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 241.1335, found 241.1333. <sup>13</sup>C NMR signals were observed as a mixture of rotamers.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone (18aA) [entry 1].** Colorless crystals; Mp: 93-96 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3690, 1602 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14-7.04 (2H, m), 7.04-6.92 (2H, m), 6.87 (1H, s), 6.34 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 5.86 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 3.88 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.56 (3H, s), 2.76 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.99 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.0, 140.1, 131.9, 127.9, 126.3, 125.6, 125.3, 124.1, 121.2, 119.5, 110.3, 44.1, 36.3, 26.9, 24.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 241.1335, found 241.1333.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1H-pyrrol-2-yl)-methanone (17aB) [entry 2].** A colorless oil; IR (neat): 3267, 2948, 1613, 1596, 1576 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.74 (1H, br s), 7.27 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 7.07 (2H, tdd, *J* = 13.0, 7.5, 2.0 Hz), 6.85 (1H, td, *J* = 2.5, 1.0 Hz), 6.04 (1H, dt, *J* = 4.0, 2.5 Hz), 5.96-5.92 (1H, m), 3.95 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.77 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 2.01 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.2, 139.3, 132.7, 128.9, 128.3, 126.3, 125.7, 125.6, 125.4, 125.2, 122.8, 121.2, 121.1, 114.0, 109.4, 45.7, 44.5, 26.9, 26.6, 24.3, 23.4; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 227.1179, found 227.1179. <sup>13</sup>C NMR signals were observed as a mixture of rotamers.

**[3',4'-Dihydro-1'(2'H)-quinolinyl](1H-pyrrol-3-yl)-methanone (18aB) [entry 2].** A colorless oil; IR (neat): 3237, 2948, 1710, 1613, 1598, 1576, 1544 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.02 (1H,

br s), 7.15 (1H, dd,  $J = 7.0, 1.0$  Hz), 7.09-6.93 (4H, m), 6.54 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz), 5.98 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.5$  Hz), 3.91 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.00 (2H, quint,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.8, 140.0, 132.2, 128.0, 125.7, 125.5, 124.4, 122.9, 119.4, 117.6, 109.8, 44.2, 26.8, 24.4; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  227.1179, found 227.1179.

**(1-Benzyl-1*H*-pyrrol-2-yl)[3',4'-dihydro-1'(2'*H*)-quinolinyl]-methanone (17aC) [entry 3].** Colorless crystals; Mp: 129-131 °C (hexane- $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2994, 1630, 1581, 1527  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.01 (6H, m), 6.91 (2H, dt,  $J = 23.0, 7.5$  Hz), 6.77 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.04-6.01 (1H, m), 5.99-5.95 (1H, m), 5.40 (2H, s), 3.79 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.82 (2H, quint,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.3, 139.7, 138.4, 130.7, 128.5, 128.2, 127.5, 127.3, 126.1, 125.5, 124.8, 124.1, 115.7, 107.3, 51.7, 45.0, 26.8, 24.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317.1648, found 317.1646.  $^{13}\text{C}$  NMR signals were observed as a mixture of rotamers.

**(1-Benzyl-1*H*-pyrrol-3-yl)[3',4'-dihydro-1'(2'*H*)-quinolinyl]-methanone (18aC) [entry 3].** A colorless oil; IR (neat): 2944, 1626, 1579, 1531  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.22 (2H, m), 7.13-6.90 (7H, m), 6.87 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 6.42 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz), 5.99 (1H, dd,  $J = 3.0, 2.0$  Hz), 4.93 (2H, s), 3.88 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.99 (2H, quint,  $J = 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.0, 140.2, 136.8, 132.0, 128.7, 127.9, 127.8, 127.1, 125.7, 125.6, 125.4, 124.2, 120.6, 119.7, 110.7, 53.6, 44.1, 27.0, 24.5; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317.1648, found 317.1641.

### 第 1 3 節 第 3 章第 3 節の実験

**Procedure for Friedel-Crafts-type carbamoylation of 19a and 13A [Scheme 61].** **19a** (57.7 mg, 0.3 mmol) and **13A** (157.4 mg, 1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 2.4 mL, 2.4 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 72 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **20a** (23.0 mg, 22%).

**[4'-(2'-Methoxyphenyl)-piperazin-1'-yl](1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-methanone (20a).** <sup>13)</sup> Colorless crystals; Mp: 90-92 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3690, 3000, 2940, 2819, 1602, 1536 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.71 (1H, dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.44 (1H, dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz), 7.26 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.19 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.01 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 2.0 Hz), 6.95 (2H, td, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 6.89 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.5 Hz), 3.90 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.85 (6H, s), 3.05 (4H, t, *J* = 5.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 168.8, 154.0, 142.1, 138.2, 133.1, 127.7, 124.9, 123.6, 122.2, 122.0, 121.3, 119.8, 112.9, 111.09, 111.05, 56.0, 52.4, 46.6 (br), 33.3; HRMS (ESI) *m/z*: calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 350.1863, found 350.1857.

**Procedure for the preparation of *N*-(phenylmethyl)-piperazine (19b) [Scheme 62].** <sup>73a, b)</sup> According to the reported procedure in the literature, <sup>73a)</sup> **19b** was prepared from **86** in yield shown in Scheme 62. The spectral data were identical with those reported in the literature. <sup>73b)</sup>

**Procedure for Friedel-Crafts-type carbamoylation of 19b and 13B [Scheme 62].** **19b** (52.8 mg, 0.3 mmol) and **13B** (140.6 mg, 1.2 mmol) was dissolved in CHCl<sub>3</sub> (3.0 mL) under air atmosphere. Me<sub>2</sub>Zn (1.0 M in hexane, 0.6 mL, 0.6 mmol) was added 4 times at 2 h intervals to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 48 h, the reaction mixture was diluted with sat. NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **20b** (47.5 mg, 50%).

**(1*H*-Indol-3-yl)[4'-(phenylmethyl)-piperazin-1'-yl]-methanone (20b).** <sup>14)</sup> Colorless crystals; Mp: 184-187 °C (hexane-CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3694, 3470, 3004, 2815, 1604, 1540 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.56 (1H, br s), 7.67-7.64 (2H, m), 7.42 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.33-7.30 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.13 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.5 Hz), 7.08 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.5 Hz), 3.61 (4H, br t, *J* = 4.0 Hz), 3.51 (2H, s), 2.41 (4H, br t, *J* = 4.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.4, 137.8, 135.6, 128.9, 128.2, 127.9, 127.0, 125.9, 121.8, 120.09, 120.07, 111.9, 109.7, 61.9, 52.8, 44.4 (br); HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{20}H_{22}N_3O$   $[M+H]^+$  320.1757, found 320.1750.

**Procedure for the preparation of 1-(phenylmethyl)-1*H*-indole (13G)** [Scheme 63].<sup>70b, 74)</sup> According to the reported procedure in the literature,<sup>74)</sup> **13G** was prepared from **13B** in yield shown in Scheme 63. The spectral data were identical with those reported in the literature.<sup>70b)</sup>

**Procedure for Friedel-Crafts-type carbamylation of 19c and 13G** [Scheme 63]. **19c** (24.3 mg, 0.15 mmol) and **13G** (124.4 mg, 0.6 mmol) was dissolved in  $CHCl_3$  (1.5 mL) under air atmosphere.  $Me_2Zn$  (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.2 mmol) was added to the mixture under a nitrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 72 h, the reaction mixture was diluted with sat.  $NH_4Cl$  and extracted with  $CHCl_3$ . The organic phase was dried over  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by preparative TLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) afforded **20c** (26.9 mg, 45%).

**[1-(Phenylmethyl)-1*H*-Indol-3-yl](4'-phenylpiperazin-1'-yl)-methanone (20c)**.<sup>15)</sup> Colorless crystals; Mp: 135-138 °C (hexane- $CHCl_3$ ); IR ( $CHCl_3$ ): 3621, 3017, 2974, 1611, 1598, 1538  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.97 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.34-7.29 (2H, m), 7.28-7.20 (5H, m), 7.18-7.10 (2H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.80 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz), 5.47 (2H, s), 3.78 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz), 3.20 (4H, t,  $J = 5.0$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.1, 150.9, 137.5, 135.5, 131.5, 129.0, 128.6, 127.5, 127.2, 126.6, 122.1, 120.6, 120.5, 119.2, 115.8, 110.8, 109.2, 49.3, 48.7, 48.2, 46.2, 44.5 (br); HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd for  $C_{26}H_{26}N_3O$   $[M+H]^+$  396.2070, found 396.2066.

## 文献

- (1) (a) Pathare, S. P.; Jain, A. K. H.; Akamanchi, K. G. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 7697-7703. (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335. (c) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337-2347.
- (2) (a) Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3600-3610. (b) Gan, C. Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 957-964.
- (3) (a) Harada, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4622-4625. (b) Kitajima, M.; Nakamura, T.; Kogure, N.; Ogawa, M.; Mitsuno, Y.; Ono, K.; Yano, S.; Aimi, N.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 715-718.
- (4) Luo, S.-P.; Guo, L.-D.; Gao, L.-H.; Li, S.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 87-91.
- (5) Liberio, M. S.; Sooraj, D.; Williams, E. D.; Feng, Y.; Davis, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6729-6731.
- (6) (a) Dyson, L.; Wright, A. D.; Young, K. A.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1690-1699. (b) Rasapalli, S.; Kumbam, V.; Dhawane, A. N.; Golen, J. A.; Lovely, C. J.; Rheingold, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4133-4137.
- (7) (a) Liu, J.; Li, H.; Spannenberg, A.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13544-13548. (b) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029-12122. (c) Xie, H.; Liao, Y.; Chen, S.; Chen, Y.; Deng, G.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6944-6948. (d) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471-479. (e) Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 711-714.
- (8) Nishida, Y.; Ueda, M.; Hayashi, M.; Takeda, N.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 22-25.
- (9) (a) Han, X.; Peh, G. R.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193-1208. (b) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277-1312. (c) Yadav, J. S.; Chakravarthy, P. P.; Borkar, P.; Reddy, B. V. S.; Sarma, A. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5998-6000. (d) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925-957. (e) Wölfling, J.; Frank, É.; Mernyák, E.; Bunkóczi, G.; Seijo, J. A. C.; Schneider, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6851-6861. (f) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 661-672.
- (10) Nishida, Y.; Takeda, N.; Miyata, O.; Ueda, M. *Heterocycles* in press, DOI: 10.3987/COM-16-S(S)42.
- (11) (a) Jiang, D.; He, T.; Ma, L.; Wang, Z. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64936-64946. (b) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 19-28.
- (12) (a) El-Hiti, G. A.; Smith, K.; Hegazy, A. S. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 585-598. (b) Sartori, G.; Maggi, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR181-PR214.
- (13) He, F.; Sun, Y.-L.; Liu, K.-S.; Zhang, X.-Y.; Qian, P.-Y.; Wang, Y.-F.; Qi, S.-H. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 109-111.
- (14) Mavunkel, B. J.; Chakravarty, S.; Perumattam, J. J.; Luedtke, G. R.; Liang, X.; Lim, D.; Xu, Y.-J.; Laney, M.; Liu, D. Y.; Schreiner, G. F.; Lewicki, J. A.; Dugar, S. *Bioorg. Med. Chem.*



- Lett.* **2003**, *13*, 3087-3090.
- (15) Pessoa-Mahana, H.; Cuevasm, I.; Pessoa-Mahana, C. D.; Araya-Maturana, R.; Fajardo, I. A.; Barria, C. S. *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 866-869.
- (16) (a) Schmidt, J.; Stark, C. B. W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1920-1928. (b) Katoh, M.; Hisa, C.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4691-4694. (c) Rivera, N. G.; Becerril, D. C.; Guadarrama-Pérez, C.; Covarrubias-Zuñiga, A.; Avila-Zárraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1201-1204. (d) Karatholuvhu, M. S.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14314-14315. (e) Tobler, E.; Foster, D. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2839-2844.
- (17) (a) Huo, H.; Wang, C.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9551-9554. (b) Therkelsen, M.; Rasmussen, M. T.; Lindhardt, A. T. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9651-9654. (c) Sawama, Y.; Nakatani, R.; Imanishi, T.; Fujiwara, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8657-8660. (d) Gupta, M. K.; Li, Z.; Snowden, T. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4854-4860. (e) Kryshtal, G. V.; Zhdankina, G. M.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1777-1782. (f) Tsuji, J.; Sato, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 393-397. (g) Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1100-1105.
- (18) Ueda, M.; Doi, N.; Miyagawa, H.; Sugita, S.; Takeda, N.; Shinada, T.; Miyata, O. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4204-4207.
- (19) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104-6155.
- (20) (a) Nammalwar, B.; Bunce, R. A. *Molecules* **2014**, *19*, 204-232. (b) Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157-7259. (c) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070.
- (21) (a) Ueda, M.; Kawai, S.; Hayashi, M.; Naito, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 914-921. (b) Mukhopadhyay, P. P.; Miyata, O.; Naito, T. *Synlett* **2007**, 1403-1406. (c) Miyata, O.; Ishikawa, T.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett* **2006**, 2219-2222.
- (22) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- (23) Olliver, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434.
- (24) (a) Rivas, F.; Ling, T. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 254-295. (b) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712-6724. (c) Avilés, E.; Prudhomme, J.; Le Roch, K. G.; Rodríguez, A. D.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 487-494. (d) Perdigão, G.; Deraeve, C.; Mori, G.; Pasca, M. R.; Pratviel, G.; Bernardes-Génisson, V. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1555-1559. (e) Zhu, G.-Y.; Chen, G.; Liu, L.; Bai, L.-P.; Jiang, Z.-H. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 983-989. (f) Sirvent, J. A.; Foubelo, F.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1356-1367. (g) Tan, D. Q.; Younai, A.; Pattawong, O.; Fettinger, J. C.; Cheong, P. H.-Y.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126-5129. (h) Szostak, M.; Aubé, J. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5701-5765. (i) Singh, R.; Vince, R. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4642-4686. (j) Fiorelli, C.; Savoia, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6022-6028.
- (25) (a) Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426-7427. (b) Schun, Y.; Cordell, G. A. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 483-487.
- (26) Yang, X.-W.; Luo, X.-D.; Lunga, P. K.; Zhao, Y.-L.; Qin, X.-J.; Chen, Y.-Y.; Liu, L.; Li, X.-N.; Liu, Y.-P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3694-3698.

- (27) Akindede, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345-355.
- (28) (a) Kubisiak, M.; Zelga, K.; Bury, W.; Justyniak, I.; Budny-Golewsky, K.; Ochal, Z.; Lewiński, J. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3102-3108. (b) Ryu, I.; Araki, F.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6335-6336.
- (29) (a) Kotha, S.; Mandel, K.; Tiwari, A.; Mobin, S. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8024-8038. (b) Suzuki, T.; Sasaki, A.; Egashira, N.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9177-9179.
- (30) Babad, H.; Zeiler, A. G. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 75-91.
- (31) (a) Kuwahara, Y.; Zhang, A.; Soma, H.; Tsuda, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3376-3379. (b) Alapi, T.; Dombi, A. *Chemosphere* **2007**, *67*, 693-701. (c) Maudens, K. E.; Wille, S. M.R.; Lambert, W. E. *J. Chromatogr. B* **2007**, *848*, 384-390.
- (32) (a) Betou, M.; Male, L.; Steed, J. W.; Grainger, R. S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6505-6517. (b) Tsukano, C.; Okuno, M.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2763-2766. (c) Prat, M.; Buil, M. A.; Fernández, M. D.; Castro, J.; Monleón, J. M.; Tort, L.; Casals, G.; Ferrer, M.; Huerta, J. M.; Espinosa, S.; López, M.; Segarra, V.; Cavaldà, A.; Miralpeix, M.; Ramos, I.; Vilella, D.; González, M.; Córdoba, M.; Cárdenas, A.; Antón, F.; Beleta, J.; Ryder, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3457-3461. (d) Rouden, J.; Seitz, T.; Lemoucheux, L.; Lasne, M.-C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3787-3793. (e) Lemoucheux, L.; Rouden, J.; Ibazizene, M.; Sobrio, F.; Lasne, M.-C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7289-7297.
- (33) Cotarca, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Šunjić, V. *Synthesis* **1996**, 553-576.
- (34) Hollingsworth, N.; Johnson, A. L.; Kingsley, A.; Kociok-Köhn, G.; Molloy, K. C. *Organometallics* **2010**, *29*, 3318-3326.
- (35) (a) Barczak, N. T.; Jarvo, E. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12912-12916. (b) Darzens, M. G.; Haller, M. A. *Compt. Rend. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1910**, *150*, 707-710.
- (36) (a) Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 73-97. (b) Matsuo, J.; Hoshikawa, T.; Sasaki, S.; Ishibashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 591-592. (c) Hylden, A. T.; Uzelac, E. J.; Ostojic, Z.; Wu, T.-T.; Sacry, K. L.; Sacry, K. L.; Xi, L.; Jones, T. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1323-1326.
- (37) (a) Gockel, S. N.; Hull, K. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3236-3239. (b) Liu, X.; Gu, Z. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 778-782. (c) Liu, X.; Li, B.; Gu, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7547-7554. (d) García, Í. A. C.; Sevim, A. M.; Escosura, A.; Torres, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2237-2240. (e) Xia, M.; Chen, Z.-C. *J. Chem. Res. Synop.* **1999**, 328-329. (f) Grushin, V. V.; Alper, H. *Organometallics* **1993**, *12*, 3846-3850.
- (38) (a) Tsai, A. S.; Brasse, M.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 540-542. (b) Ambhaikar, N. B.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3690-3691.
- (39) (a) Li, Z.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8507-8510. (b) Jin, S.-J.; Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1528-1532.
- (40) Rassadin, V. A.; Tomashevskiy, A. A.; Sokolov, V. V.; Ringe, A.; Magull, J.; Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2635-2641.

- (41) Zheng, J.; Huang, L.; Huang, C.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1235-1242.
- (42) (a) Fan, R.; Pu, D.; Qin, L.; Wen, F.; Yao, G.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3149-3151. (b) Newman, C. A.; Antilla, J. C.; Chen, P.; Predeus, A. V.; Fielding, L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7216-7217.
- (43) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (44) Lewis, F. D.; Wagner-Brennan, J. M.; Miller, A. M. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 595-604.
- (45) Benedetti, E.; Lomazzi, M.; Tibiletti, F.; Goddard, J.-P.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Palmisano, G.; Penoni, A. *Synthesis* **2012**, *44*, 3523-3533.
- (46) Fuwa, H.; Kaneko, A.; Sugimoto, Y.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Sasaki, M. *Heterocycles* **2006**, *70*, 101-106.
- (47) (a) Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 568-571. (b) Grainger, R. S.; Innocenti, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3445-3448.
- (48) (a) Villalpando, A.; Ayala, C. E.; Watson, C. B.; Kartika, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3989-3996. (b) Ayala, C. E.; Villalpando, A.; Nguyen, A. L.; McCandless, G. T.; Kartika, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3676-3679.
- (49) (a) Zhu, J.; Wu, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 577-579. (b) Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 894-895.
- (50) (a) Chung, T.-W.; Hung, Y.-T.; Thikekar, T.; Paik, V. V.; Lo, F. Y.; Tsai, P.-H.; Liang, M.-C.; Sun, C.-M. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 442-451. (b) Ruxer, J. M.; Mauger, J.; Bénard, D.; Lachoux, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 643-654.
- (51) Kedrowski, B. I.; Hoppe, R. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5177-5179.
- (52) Doğan, Ö.; Koyuncu, H.; Kanişkan, Ü. *Turk. J. Chem.* **2001**, *25*, 365-371.
- (53) (a) Mengozzi, L.; Gualandi, A.; Cozzi, P. G. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3915-3921. (b) Stambach, J. F.; Jung, L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 169-172.
- (54) Beller, M.; Breindl, C.; Riermeier, T. H.; Eichberger, M.; Trauthwein, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389-3391.
- (55) (a) Zhao, Y.; Foo, S. W.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3006-3009. (b) Hollmann, D.; Bähn, S.; Tillack, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8291-8294.
- (56) Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342-14343.
- (57) Kohls, P.; Jadhav, D.; Pandey, G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672-675.
- (58) Reid, S.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6016-6019.
- (59) Adachi, S.; Onozuka, M.; Yoshida, Y.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 358-361.
- (60) Carroll, A. R.; Avery, V. M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 696-699.
- (61) Roth, B. D. *Prog. Med. Chem.* **2002**, *40*, 1-22.
- (62) Ratni, H.; Rogers-Evans, M.; Bissantz, C.; Grundschober, C.; Moreau, J.-L.; Schuler, F.; Fischer, H.; Sanchez, R. A.; Schneider, P. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2275-2289.

- (63) Adam, J. M.; Cairns, J.; Caulfield, W.; Cowley, P.; Cumming, I.; Easson, M.; Edwards, D.; Ferguson, M.; Goodwin, R.; Jeremiah, F.; Kiyoi, T.; Mistry, A.; Moir, E.; Morphy, R.; Tierney, J.; York, M.; Baker, J.; Cottney, J. E.; Houghton, A. K.; Westwood, P. J.; Walker, G. *Med. Chem. Commun.* **2010**, *1*, 54-60.
- (64) Velavan, A.; Sumathi, S.; Balasubramanian, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3148-3157.
- (65) Xing, Q.; Shi, L.; Lang, R.; Xia, C.; Li, F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11023-11025.
- (66) Gribble, G. W.; Fraser, H. L.; Badenock, J. C. *Chem. Commun.* **2001**, 805-806.
- (67) Altarawneh, M.; Dlugogorski, B. Z. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7703-7711.
- (68) Nakamura, I.; Sato, Y.; Konta, S.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2075-2077.
- (69) Cai, X.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2293-2295.
- (70) (a) Su, Y.-M.; Hou, Y.; Yin, F.; Xu, Y.-M.; Li, Y.; Zheng, X.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2958-2961. (b) Klare, H. F. T.; Oestreich, M.; Ito, J.-I.; Nishiyama, H.; Ohki, Y.; Tatsumi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3312-3315. (c) Yan, G.; Kuang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1052-1055.
- (71) (a) Tomoo, T.; Nakatsuka, T.; Katayama, T.; Hayashi, Y.; Fujieda, Y.; Terakawa, M.; Nagahira, K. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7244-7262. (b) Xu, H.; Fan, L.-I. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 364-369.
- (72) Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J. M. J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5740-5743.
- (73) (a) Biannic, B.; Bozell, J. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2730-2733. (b) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Li, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 737-740.
- (74) Zhang, L.; Peng, C.; Zhao, D.; Wang, Y.; Fu, H.-J.; Shen, Q.; Li, J.-X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5928-5930.