

共役イミン類の反応性を駆使したヘテロ環構築法の
開発と医薬品および天然物合成への応用

2016

薬品化学

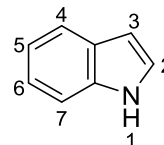
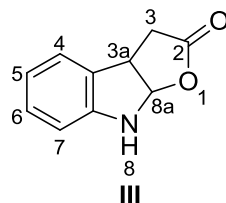
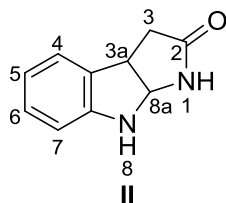
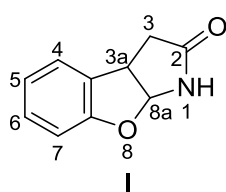
伊藤 勇太

略語表

ABq	AB quartet
Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
AChE	acetyl cholinesterase
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
aq	aqueous
Ar	aromatic, aryl
BIPHEP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-biphenyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	broad
Bu	butyl
Bz	benzoyl
c	cyclo
c.	concentrated
cod	1,5-cyclooctadiene
COX	cyclooxygenase
d	doublet
dd	doublet of doublets
ddd	doublet of doublets of doublets
dq	doublet of quartets
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	dimethyl formamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	enantiomeric excess
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
g	gas
hexane	<i>n</i> -hexane
HPLC	high-performance liquid chromatography

HRMS	high resolution mass spectrum
<i>i</i>	iso
IL	interleukin
IR	infrared
m	multiplet
Me	methyl
Mp	melting point
MS	mass spectrum
MS 4 Å	molecular sieves 4 Å
MW	microwave
<i>n</i>	normal
n.d.	not detected
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
Np	naphtyl
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
Ph	phenyl
ppy	2-phenylpyridyl
Pr	propyl
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
q	quartet
qt	quartet of triplets
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
s	singlet
<i>s</i>	secondary
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
td	triplet of doublets
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
[3,3]	[3,3]-sigmatropic rearrangement

- 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。なお、本論文ではテトラヒドロベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール-2-オン **I** をベンゾフロピロール、ヘキサヒドロピロロ[2,3-*b*]インドール-2-オン **II** をピロロインドリン、テトラヒドロフロ[2,3-*b*]インドール-2-オン **III** をフロインドリンと略す。



目次

総論	1
本論	9
第1章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したベンゾフロ[2,3- <i>b</i>]ピロール合成法の開発	9
第1節 <i>O</i> -アリール共役オキシムエーテルのドミノ型ラジカル付加-転位反応	14
第1項 最適条件の検討	14
第2項 反応経路の考察	17
第3項 置換基効果の検討	22
第2節 立体選択的ドミノ型ラジカル付加-転位反応	24
第3節 ジアステレオ選択的ドミノ型ラジカル付加-転位反応	29
第2章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したインドール合成法の開発	33
第1節 最適条件の検討	34
第2節 反応経路の考察	38
第3節 置換基効果の検討	40
第4節 様々な炭素ラジカルとのドミノ型ラジカル付加-転位反応	44
第3章 還元的 Fischer インドール合成の開発	46
第1節 最適条件の検討	50
第2節 反応経路の考察	52
第3節 基質適用範囲の検討	58
第1項 ベンゼン環上の置換基 (R^1) の検討	58
第2項 基質一般性 (R^2 、 R^3 、 R^4) の検討	60
第4節 医薬品および天然物合成への応用	65
第1項 Indomethacin の合成	65
第2項 (\pm)-Physostigmine の形式全合成	68
結論	70
謝辞	71
実験	
第4章 実験の部	72
第1節 第1章第1節第1項の実験	73

第2節 第1章第1節第2項の実験-----	77
第3節 第1章第1節第3項の実験-----	79
第4節 第1章第2節の実験-----	84
第5節 第1章第3節の実験-----	89
第6節 第2章第1節の実験-----	91
第7節 第2章第3節の実験-----	93
第8節 第2章第4節の実験-----	99
第9節 第3章第1節の実験-----	102
第10節 第3章第2節の実験-----	104
第11節 第3章第3節第1項の実験-----	105
第12節 第3章第3節第2項の実験-----	109
第13節 第3章第4節第1項の実験-----	116
第14節 第3章第4節第2項の実験-----	118
文献-----	120

総論

含窒素ヘテロ環骨格は、生合成や代謝過程などの生命活動の維持に重要な役割を果たしているだけでなく、現在市販されている低分子医薬品の半数以上に部分骨格として含まれている。¹⁾したがって、含窒素ヘテロ環化合物を簡便かつ迅速に供給する新たな方法論の開発は、効率的に創薬研究を行うための重要な課題の一つである。

そこで、含窒素ヘテロ環を合成するための基質として共役イミンに着目した。最近、共役イミン類が多様な反応性を有する入手容易な合成中間体として注目されており、その性質を利用した様々な反応が報告されている。例えば、1,2-および1,4-付加反応やイミン窒素の求核性を利用する反応、さらに共役イミンをアザジエンとして用いた環化付加反応などが開発され、様々な含窒素ヘテロ環化合物の合成へと利用されている (Figure 1)。²⁻⁴⁾しかし、共役イミン類をラジカル受容体として利用した含窒素ヘテロ環の合成例はほとんどなく、その開発は共役イミン類のさらなる有用性の拡大につながると期待される。

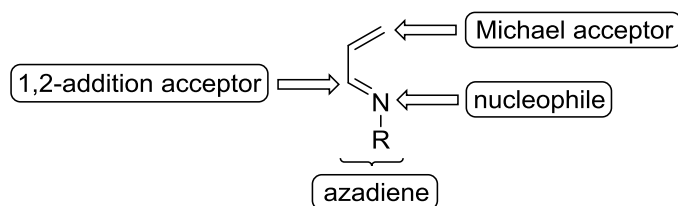
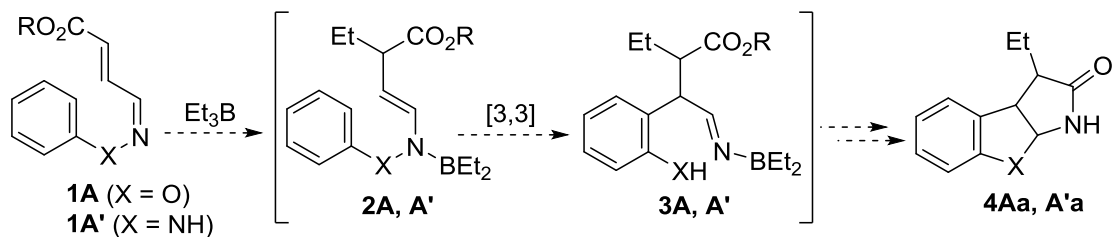


Figure 1. Conjugated imines.

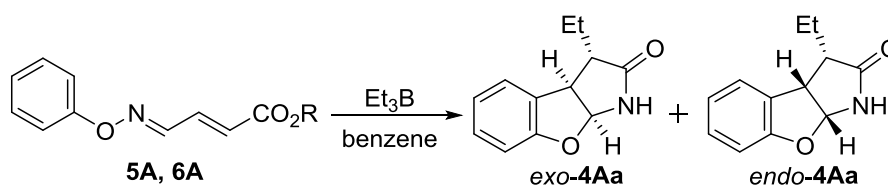
このような背景から、著者は共役イミン類の新たな反応性の開拓と新規ヘテロ環合成法の開発を目的として、イミン窒素上にフェノキシ基およびフェニルアミノ基を有する共役イミンへのラジカル付加反応を基盤とするドミノ型反応の開発に着手した。すなわち、共役オキシムエーテル **1A** および共役ヒドラゾン **1A'** を、ラジカル開始剤およびエチルラジカル源となるトリエチルボランと反応させると、ラジカル付加反応により生成する *N*-ボリルエナミン **2** の [3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびラクタム化が連続的に進行し、3環性ヘテロ環 **4** が得られると考えた (Scheme 1)。



Scheme 1. Strategy for the synthesis of tricyclic heterocycles.

はじめに、共役オキシムエーテルのドミノ型ラジカル付加-転位反応を検討した (Table 1)。まず、エチルエステルを有する **5A** を用いてトリメチルアルミニウム存在下でトリエチルボランとの反応を室温で検討した。その結果、期待したドミノ型反応が進行し、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **4Aa** が 50% の収率、*exo* : *endo* = 1 : 1 の立体選択性で得られた (entry 1)。次に、エステル部分の効果について検討したところ、ペンタフルオロフェニルエステルを有する **6A** を用いた場合、ルイス酸非存在下、室温でも効率良く反応は進行し、95% と最も良い収率でベンゾフロピロール **4Aa** が得られた (entry 4) (第 1 章第 1 節第 1 項)。⁵⁾

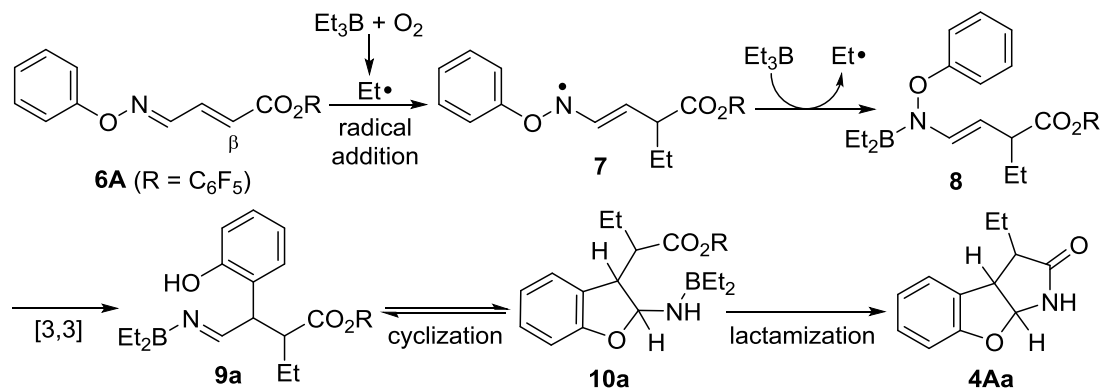
Table 1. Domino reaction of conjugated oxime ethers.



entry	substrate	additive	temp.	yield (%) ^{a)}
1	5A (R = Et)	Me ₃ Al	r.t.	50
2	5A (R = Et)	Me ₃ Al	reflux	64
3	6A (R = C ₆ F ₅)	Me ₃ Al	reflux	88
4	6A (R = C ₆ F ₅)	-	r.t.	95

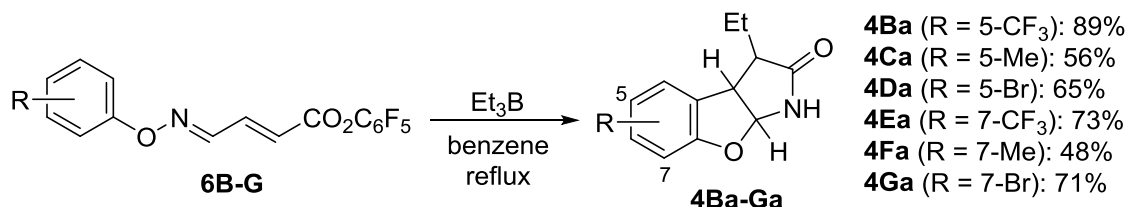
a) Ratio of stereoisomers: *exo*/*endo* = 1 : 1.

次に、本ドミノ型反応の反応経路について考察した (Scheme 2)。まず、トリエチルボランから発生するエチルラジカルが共役オキシムエーテル **6A** のβ位に位置選択的に付加してエナミニルラジカル **7** となった後、トリエチルボランによって捕捉され、ボリルエナミン **8** が生成する。次に、**8** の[3,3]-シグマトロピー転位と続く、α-アリールイミン **9a** の閉環により 2-アミノジヒドロベンゾフラン **10a** が生成する。最後に、ラクタム化が進行してベンゾフロピロール **4Aa** が得られたと考えられる (第 1 章第 1 節第 2 項)。⁵⁾



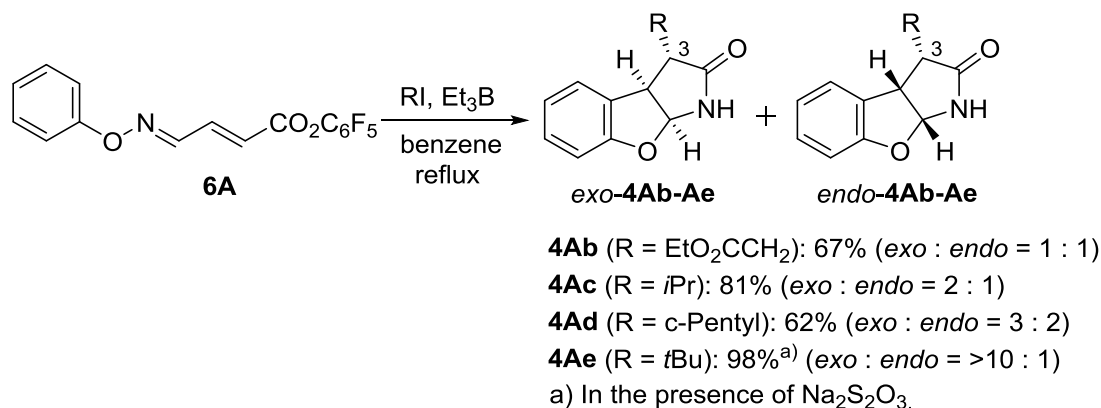
Scheme 2. Plausible reaction pathway.

次に、オキシム酸素原子上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討した (Scheme 3)。その結果、電子求引基を有する基質のほうが電子供与基を有する基質よりも効率的に反応が進行することが明らかとなった (第1章第1節第3項)。⁵⁾



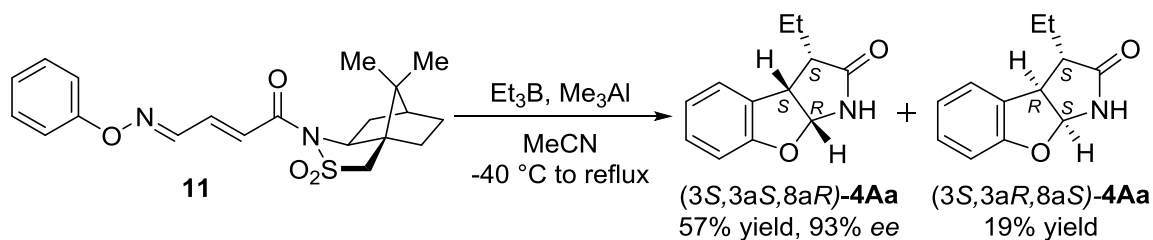
Scheme 3. Substituent effect.

次に、ヨウ化アルキルから発生するアルキルラジカルを用いたドミノ型反応を検討した (Scheme 4)。その結果、C3位に様々な置換基を有するベンゾフロピロールが収率良く得られた。また、興味深いことに3級の *tert*-ブチルラジカルとの反応では *exo*-**4Ae** が高立体選択的に得られることが明らかとなった (第1章第2節)。⁵⁾



Scheme 4. Domino reaction with various alkyl iodides.

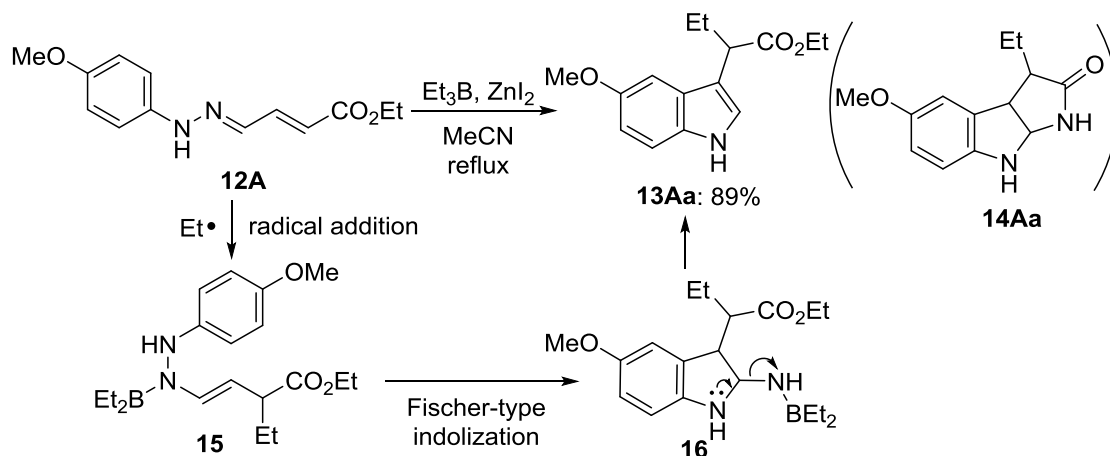
さらに、本反応を不斉反応に展開するため、カンファースルタムを不斉補助基として有する共役オキシムエーテル **11** を用いてジアステレオ選択的ドミノ型反応を検討した (Scheme 5)。トリメチルアルミニウム存在下、アセトニトリル中、-40 °C でラジカル付加反応を行ったところ、ベンゾフロピロール **4Aa** が76%の収率、*endo* : *exo* = 3 : 1の立体選択性で得られた。なお、*endo* 体である (3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** の光学純度は93% *ee* であった (第1章第3節)。⁵⁾



Scheme 5. Diastereoselective domino reaction.

以上のように、*O*-アリアル共役オキシムエーテルにトリエチルボランを反応させると、ラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応の連動するドミノ型反応が進行し、ベンゾフロピロールが得られることを見出した (第1章)。⁵⁾

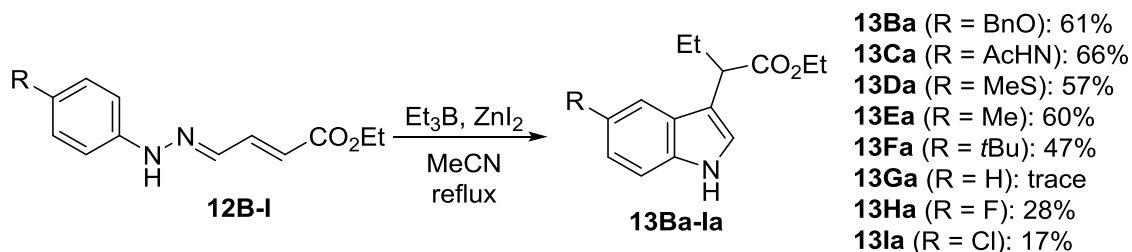
次に、共役ヒドラゾン **12A** のドミノ型ラジカル付加-転位反応を検討した。その結果、共役オキシムエーテルの反応とは異なり、ピロロインドリン **14Aa** は得られず、インドール **13Aa** が生成することを見出した (Scheme 6)。また、ルイス酸としてヨウ化亜鉛を添加すると反応が効率的に進行することが明らかとなった (第2章第1節)。⁶⁾ 本反応では、まずエチルラジカル付加反応により生成する *N*-ボリルエンヒドラジン **15** の[3,3]-シグマトロピー転位および閉環が進行し、2-アミノインドリン **16** が生成する。続いて、**16** のボリルアミンの脱離を伴う芳香化が進行し、**13Aa** が得られたと考えられる。すなわち、本反応ではラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成が連続的に進行していることが判明した (第2章第2節)。⁶⁾



Scheme 6. Domino reaction of conjugated hydrazone.

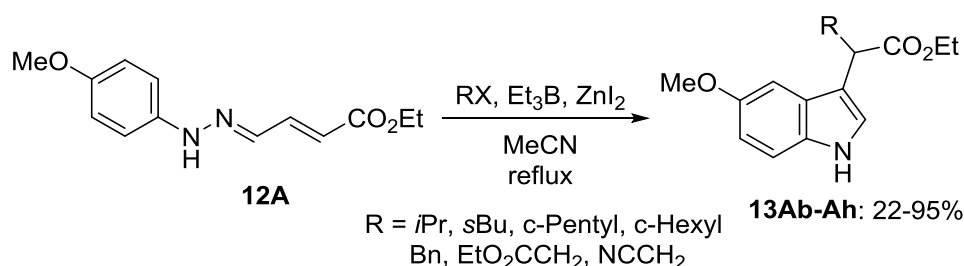
次に、共役ヒドラゾンのベンゼン環上の置換基効果について検討した (Scheme 7)。その結果、パラ位に電子供与基を有する基質からは中程度の収率でインドール **13Ba-Fa** が得ら

れた。しかし、フェニルヒドラゾン **12G** との反応ではインドール **13Ga** は痕跡量しか生成せず、ハロゲンを有する基質との反応においてもインドール **13Ha**、**13Ia** は低収率でしか得られなかった (第 2 章第 3 節)。⁶⁾



Scheme 7. Substituent effect.

さらに、ハロゲン化アルキルから発生するアルキルラジカルを用いたドミノ型反応を検討した (Scheme 8)。その結果、エステルの α 位に様々なアルキル置換基を有するインドール酢酸エチル **13Ab-Ah** の合成に成功した (第 2 章第 4 節)。⁶⁾

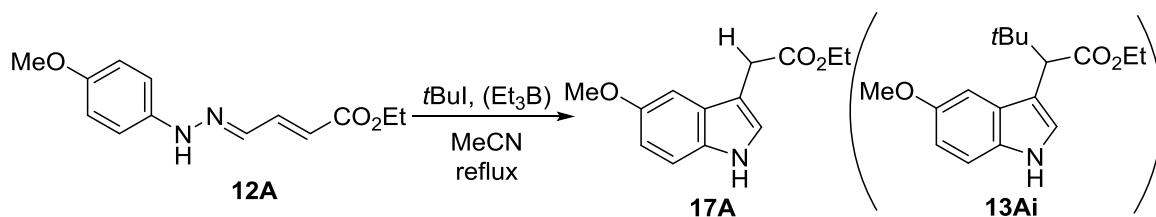


Scheme 8. Domino reaction with various alkyl halides.

以上のように、*N*-アリアル共役ヒドラゾンとトリエチルボランとの反応では、ラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成の連続するドミノ型反応が進行することを見出した (第 2 章)。⁶⁾

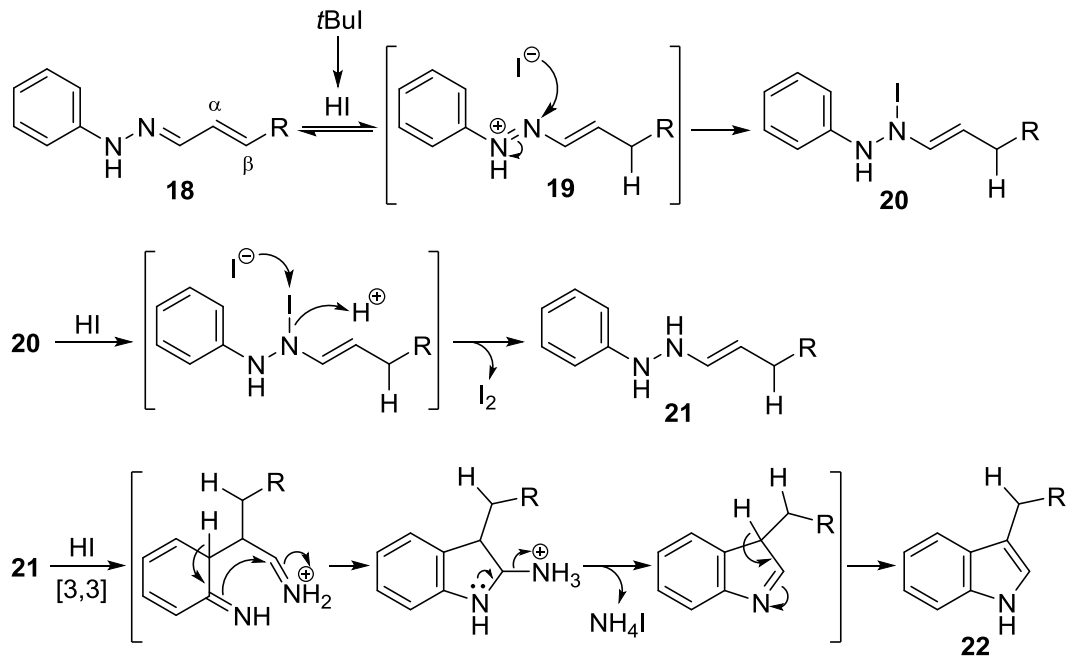
上記のヒドラゾンを基質としたラジカル付加-転位反応の開発研究において、3 級ラジカルを発生するヨウ化 *tert*-ブチルとの反応では、*t*Bu 基の導入されたインドール **13Ai** は得られず、興味深いことに水素原子の導入されたインドール **17A** が生成した (Scheme 9)。さらに、本反応にはラジカル開始剤であるトリエチルボランは必要なく、ヨウ化 *tert*-ブチルの添加のみで還元反応とインドール形成が進行し、**17A** が得られることが明らかとなった。そこで、ヨウ化 *tert*-ブチルを用いる還元的インドール合成に興味をもち、その最適条件を検討した。その結果、本反応は極性溶媒中でのみ進行し、特にアセトニトリルを用いた場合に最も効率的に進行することが明らかとなった。また、ヨウ化 *tert*-ブチルの代わりにヨ

ヨウ化水素酸を用いてもインドール **17A** が得られることから、本反応はヨウ化 *tert*-ブチルから発生するヨウ化水素により進行すると考えられる (第3章第1節)。⁷⁾



Scheme 9. *tert*-Butyl iodide mediated reductive Fischer indolization.

本反応は次のように進行していると考えられる (Scheme 10)。まず、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生したヨウ化水素により共役ヒドラゾン **18** のβ位がプロトン化されてアゾニウムイオン **19** が生成する。続いて、ヨウ化物イオンが **19** の窒素-窒素二重結合へと求核攻撃して中間体 **20** となった後、ヨウ化物イオンとの反応により窒素-ヨウ素結合が切断され、エンヒドラジン **21** が生成する。さらに、**21** の[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびヨウ化アンモニウム放出を伴う芳香化が進行し、インドール **22** が得られたと考えられる。すなわち、本反応では還元反応と Fischer インドール合成が連続的に進行している (第3章第2節)。⁷⁾

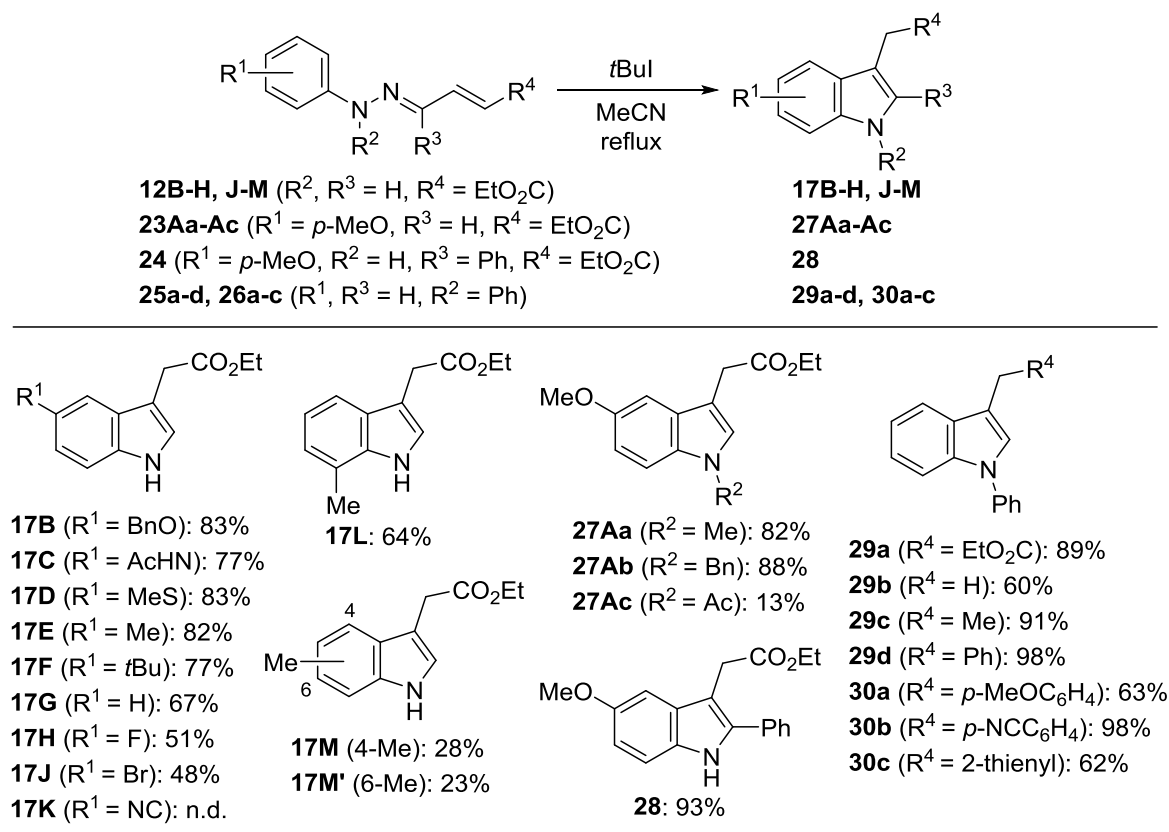


Scheme 10. Plausible reaction pathway.

次に、本反応の基質適用範囲について検討した (Scheme 11)。まず、ベンゼン環上に置換基 R^1 を有する共役ヒドラゾンを用いて反応を行った。その結果、様々な置換基を有する共

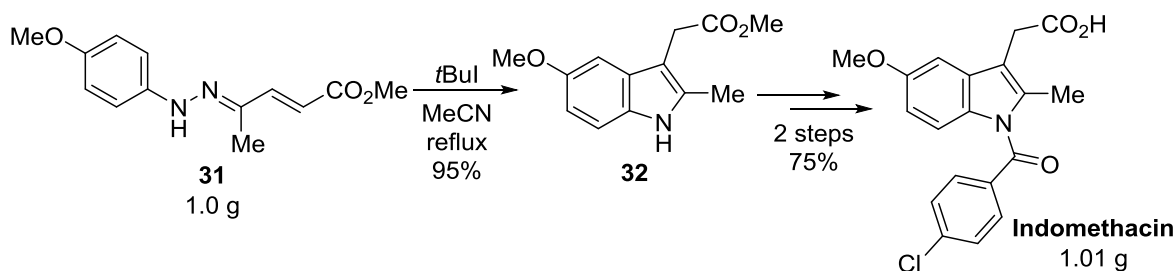
役ヒドラゾンから対応するインドールが生成したが、パラ位にニトリルを有する基質からはインドール **17K** は得られなかった (第3章第3節第1項)。⁷⁾

さらに、本反応の一般性を確認するため、置換基 R^2 、 R^3 、 R^4 についても検討した。まず、窒素原子上の置換基 R^2 について検討したところ、 R^2 としてメチル基やベンジル基を有するインドール **27Aa**、**27Ab** は高収率で得られたが、アセチル基を有するインドール **27Ac** は低収率でしか得られなかった。これは、共役ヒドラゾンの窒素原子上の電子密度が低下しており、 β 位炭素上でのプロトン化が進行しにくいからであると考えられる。また、 R^3 にフェニル基を有するケトヒドラゾンも高収率でインドール **28** を与えた。さらに、 R^4 には必ずしもエステルは必要ではなく、水素原子やメチル基、アリール基など様々な置換基が利用できることが明らかとなった (第3章第3節第2項)。⁷⁾



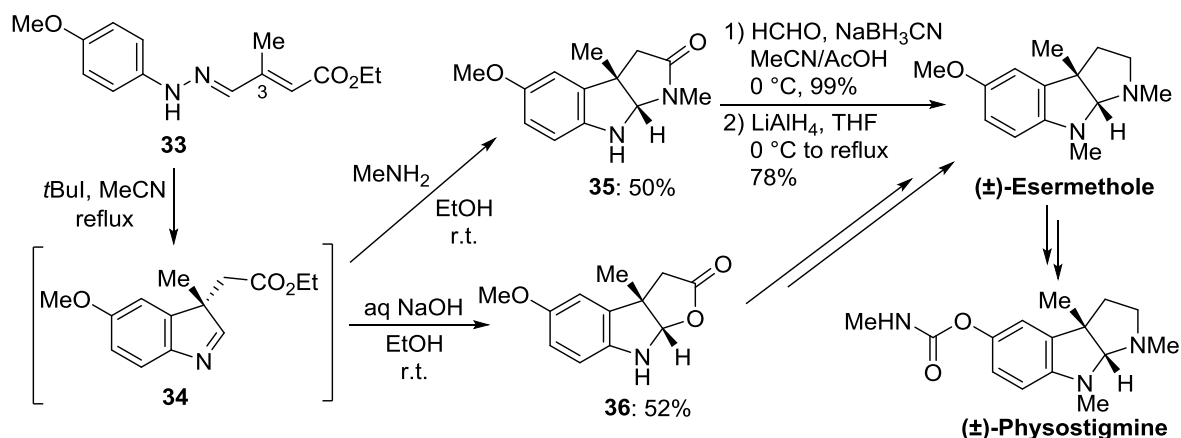
Scheme 11. Substituent effect.

最後に、本手法を医薬品や天然物合成に応用した。まず、非ステロイド性抗炎症薬である Indomethacin⁸⁾ をグラムスケールで合成した (Scheme 12)。市販の共役ケトンから定量的に共役ヒドラゾン **31** を得た後、還元的 Fischer インドール合成を行ったところ、95%の収率でインドール **32** が生成した。さらに、ベンゾイル化および脱メチル化の工程を経て、Indomethacin を市販原料から4工程、総収率70%で合成した (第3章第4節第1項)。⁷⁾



Scheme 12. Synthesis of Indomethacin.

さらに、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する天然物である Physostigmine⁹⁾の形式全合成を行った (Scheme 13)。すなわち、3 位にメチル基を有する共役ヒドラゾン **33** をヨウ化 *tert*-ブチルと反応させると、インドレニン **34** が生成する。続いて、これを単離することなくメチルアミンまたは水酸化ナトリウムで処理すると、ピロロインドリン **35** およびフロインドリン **36** が得られた。さらに、**35** の *N*-メチル化およびラクタムの還元により (±)-Esermethole へと誘導することで、(±)-Physostigmine の形式全合成を達成した (第 3 章第 4 節第 2 項)。⁷⁾



Scheme 13. Formal total synthesis of (±)-Physostigmine.

以上の結果から、著者が開発したヨウ化 *tert*-ブチルを用いる還元的 Fischer インドール合成はグラムスケールにも耐えうる手法であり、様々なインドール類の新規合成法となることが明らかとなった (第 3 章)。⁷⁾

以上のように、著者は共役イミン類の多段階連続反応の開発研究を行った。その結果、イミン窒素上のフェノキシ基およびフェニルアミノ基の転位をドミノ型反応に組み込むことに成功し、含窒素ヘテロ環化合物の新規合成法を開発した。

本論

第1章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール合成法の開発

3環性ヘテロ環 **37** は多様な生物活性を有する天然物の基本骨格である。例えば、ヘキサヒドロピロロ[2,3-*b*]インドール *N,N*-**37a**¹⁰⁾ はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する Physostigmine⁹⁾ に含まれる骨格であり、テトラヒドロフロ[2,3-*b*]インドール *N,O*-**37b** はインターロイキン6を阻害する Madindoline 類¹¹⁾ に含まれている (Figure 2)。また、強力な発癌性物質である Aflatoxin 類はテトラヒドロフロ[2,3-*b*]ベンゾフラン *O,O*-**37c** を母核としている。¹²⁾

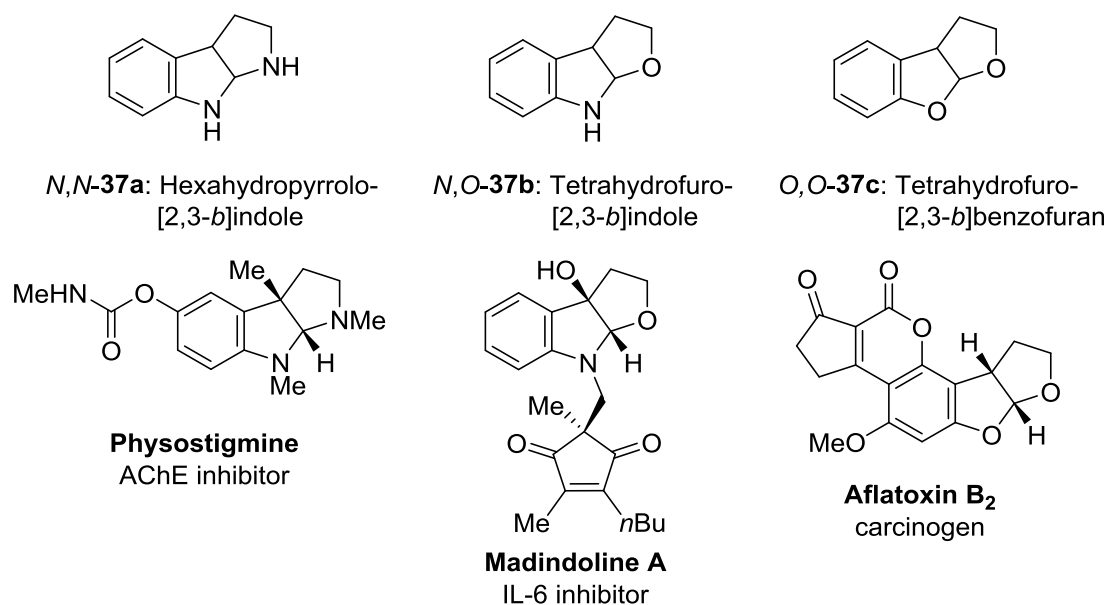
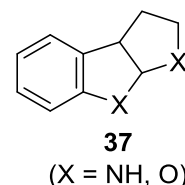
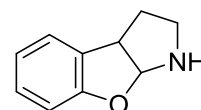


Figure 2. Natural products containing tricyclic heterocycles **37**.

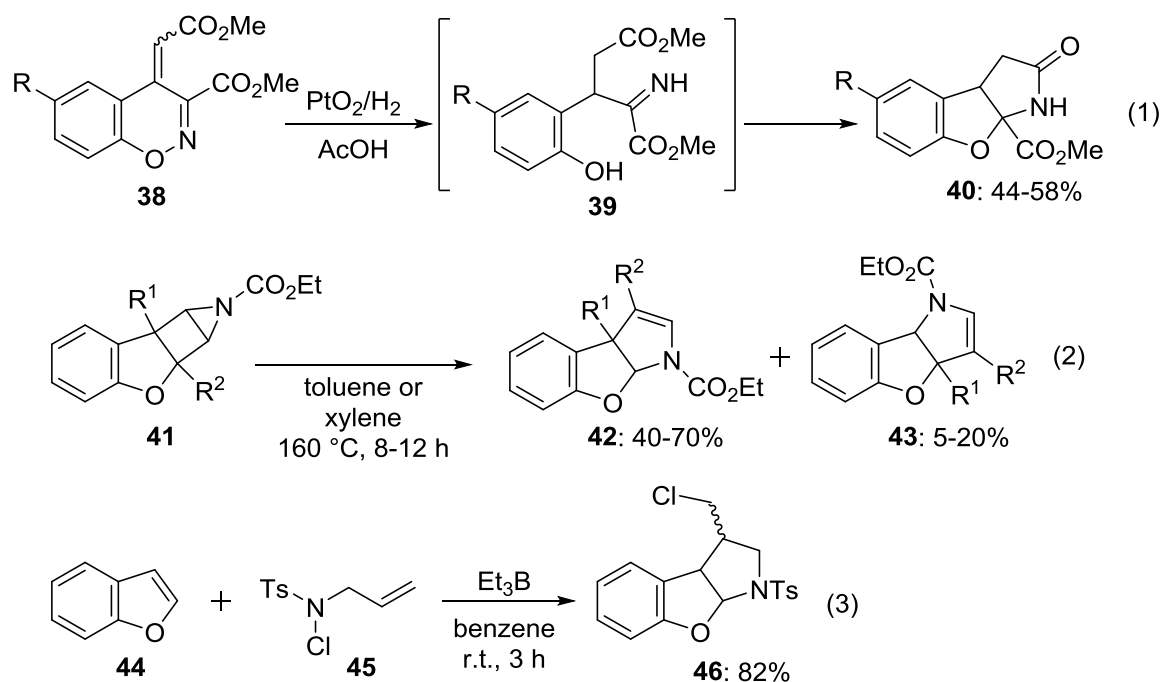
一方、テトラヒドロベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール骨格 *O,N*-**37d** を有する天然物は現在のところ発見されておらず、本骨格はこれまであまり注目されていなかった。¹³⁾ そのため、生物活性や系統的な合成法に関する研究がほとんど行われていない。しかし、他の類似する3環性ヘテロ環骨格が様々な生物活性を示すことから、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール骨格を含む化合物も生物



O,N-**37d**: Tetrahydrobenzofuro-[2,3-*b*]pyrrole

活性を有することが期待される。したがって、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロールは新規医薬品のファーマコフォアとなる可能性があり、その効率的な合成法の確立は有機合成化学および創薬の観点から重要な課題の一つである。

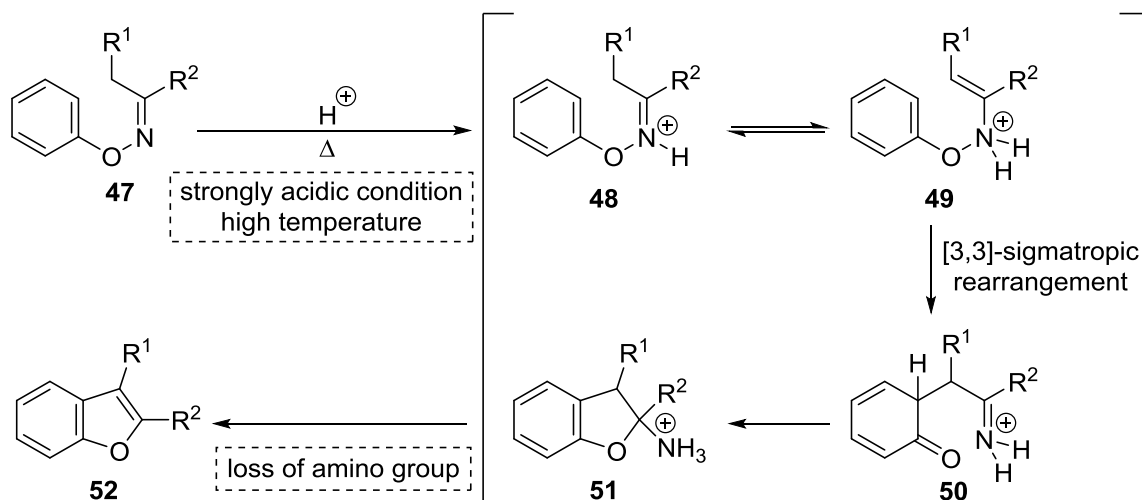
これまでに報告されているベンゾフロピロールの合成例を Scheme 14 に示す。原田らは白金触媒を用いて 1,2-ベンゾオキサジン **38** を接触還元すると、生成する中間体 **39** の閉環も一挙に進行し、ベンゾフロピロール **40** が得られることを見出している (式 1)。¹⁴⁾ また、土屋らは縮環型ベンゾフラン **41** を封管中で加熱すると、**41** の骨格転位が進行しベンゾフロピロール **42** およびその位置異性体 **43** が生成することを報告している (式 2)。¹⁵⁾ しかし、これらの手法は煩雑な基質合成が必要であることからベンゾフロピロールの効率的な合成法とは言い難い。さらに、大冨と忍久保らはベンゾフラン (**44**) と *N*-アリル-*N*-クロロスルホンアミド **45** とのラジカル付加環化反応により効率的にベンゾフロピロール **46** を合成しているが、基質一般性に関する報告はされていない (式 3)。¹⁶⁾



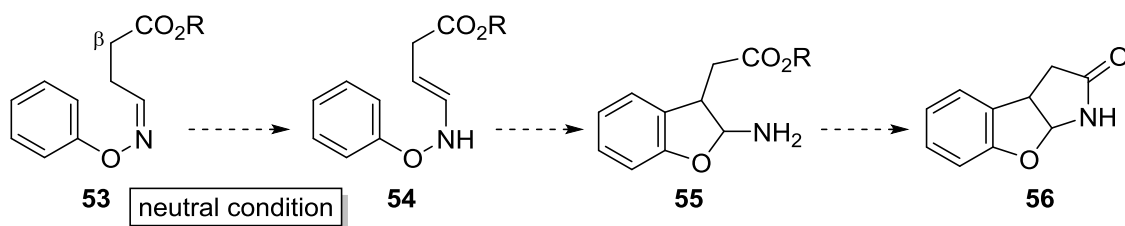
Scheme 14. Known methods for the synthesis of benzofuopyrroles.

そこで著者は、より簡便で汎用性の高いベンゾフロピロール合成法の確立を目指して、効率的なベンゾフラン合成法である Sheradsky 反応に着目した。Sheradsky 反応は、*O*-フェニルオキシムエーテル **47** が酸によって異性化して生成する *N*-フェノキシエナミン **49** の [3,3]-シグマトロピー転位、閉環、アンモニアの脱離を経由してベンゾフラン **52** を与える Fischer インドール合成に類似した反応である (Scheme 15)。¹⁷⁾ Sheradsky 反応は、操作が簡便で有用な反応であるが、オキシムエーテル **47** からエナミン **49** への異性化および[3,3]-シ

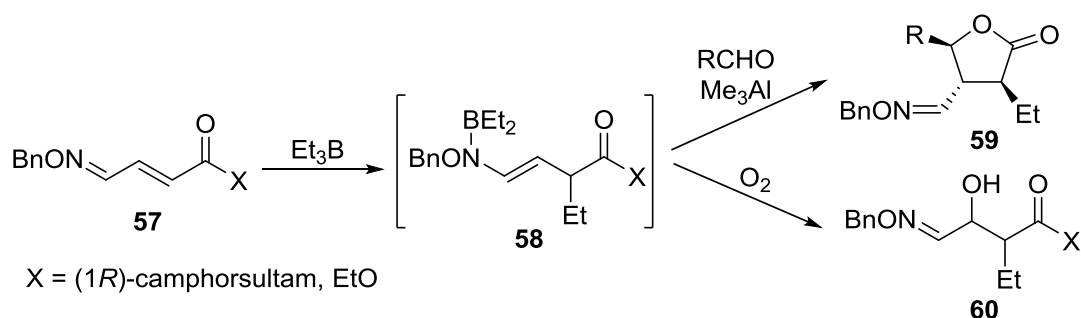
グマトロピー転位の段階において強い酸性条件と高い反応温度が必要である。また、強い酸性条件によりアンモニウムイオン **51** の生成とアンモニアの脱離が速やかに進行し、ベンゾフラン **52** が生成するため、中間体に存在するアミノ基を利用できなかった。¹⁸⁾



そこで、β位にエステルを有するオキシムエーテル **53** から中性条件下でエナミン **54** を生成することができれば、アミノ基の保持された2-アミノジヒドロベンゾフラン **55** が生成し、さらにラクタム化が連続して進行することで、ベンゾフロピロール **56** が得られると期待した (Scheme 16)。

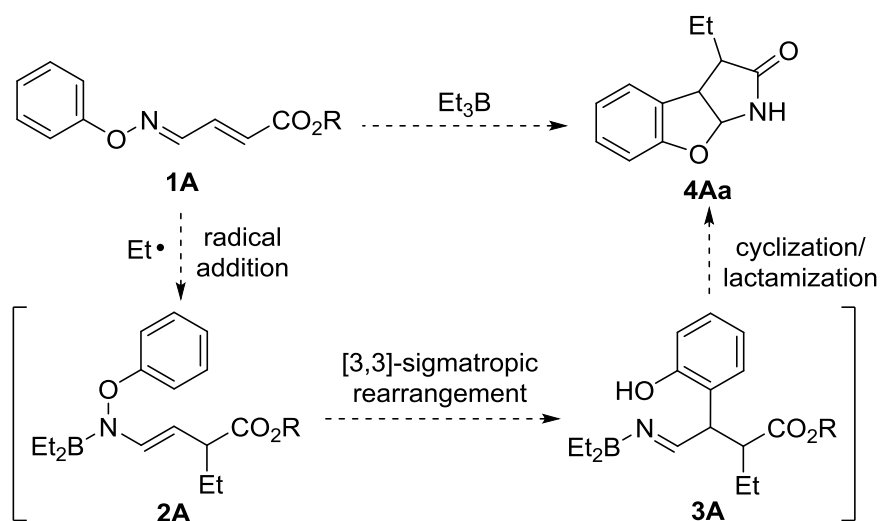


中性条件下でエナミンを生成する手法として、トリエチルボランを用いるラジカル付加反応が利用できると考えた。すでに、当研究室では共役オキシムエーテル **57** をトリエチルボランで処理すると、**57** への位置選択的なラジカル付加反応が進行し、*N*-ボリルエナミン **58** が生成することを見出している (Scheme 17)。¹⁹⁾ さらに、*N*-ボリルエナミン **58** を求核剤として用いたドミノ型ラジカル付加-アルドール型反応やドミノ型ラジカル付加-ヒドロキシル化反応の開発に成功している。^{19, 20)}



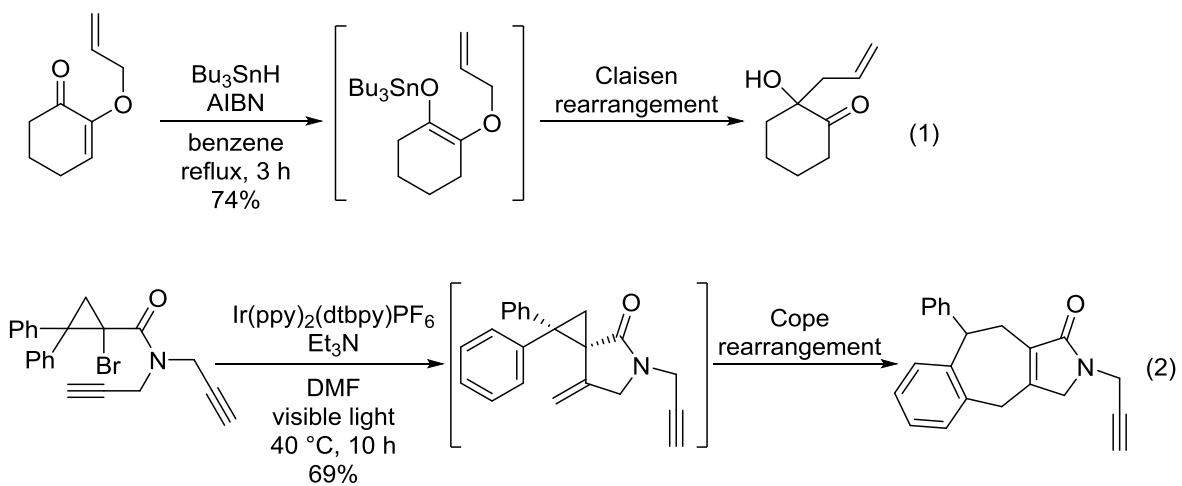
Scheme 17. Domino radical addition-aldol type reaction and -hydroxylation.

上記の概念に基づき、著者はラジカル反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応の連動するドミノ型反応を利用したベンゾフロピロール合成法の開発を計画した (Scheme 18)。すなわち、オキシム酸素原子上にフェニル基を有する共役オキシムエーテル **1A** をトリエチルボランで処理すると、ラジカル付加反応による *N*-ボリルエナミン **2A** の生成を経由して、[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびラクタム化が連続的に進行し、ベンゾフロピロール **4Aa** が得られると考えた。



Scheme 18. Radical addition/[3,3]-sigmatropic rearrangement/cyclization/lactamization cascade.

これまでに、ラジカル反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応を組み合わせたドミノ型反応としては、Curran らによるスズヒドリド還元と Claisen 転位の連続する反応 (Scheme 19、式 1)²¹⁾ や、Stephenson らによる光触媒を用いた分子内ラジカル環化と Cope 転位の連続する反応 (式 2)²²⁾ が報告されている。しかし、ラジカル付加反応により生成するエナミンの転位をドミノ型反応に組み込んだ例はなく、本手法はドミノ型ラジカル付加-転位反応の先駆的な研究となることが期待される。



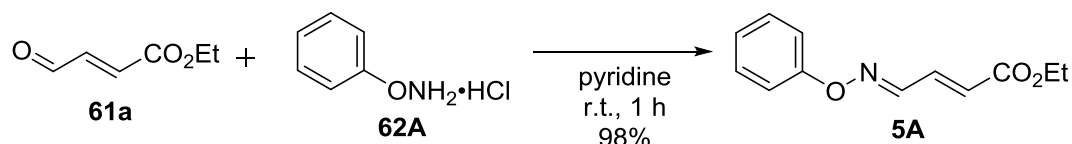
Scheme 19. Sequential radical addition-rearrangement reactions.

第1節 O-アリアル共役オキシムエーテルのドミノ型ラジカル付加-転位反応

第1項 最適条件の検討

はじめに、基質となる共役オキシムエーテル **5A** の合成を行った。

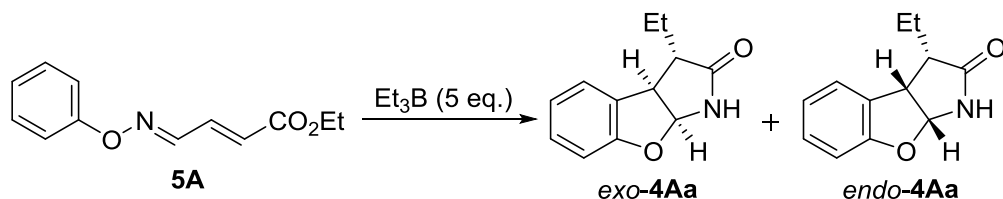
文献²³⁾の方法を参考に、市販の (2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) と市販の *O*-フェニルヒドロキシルアミン塩酸塩 (**62A**) をピリジン溶媒中で脱水縮合して、オキシム酸素原子上にフェニル基を有する共役オキシムエーテル **5A** を 98% の収率で合成した (Scheme 20)。



Scheme 20. Preparation of conjugated oxime ether **5A**.

次に、共役オキシムエーテル **5A** を用いてドミノ型ラジカル付加-転位反応によるベンゾプロピロールの合成を検討した (Table 2)。まず、ラジカル開始剤およびエチルラジカル源としてトリエチルボランを用いて、ベンゼン中、室温で反応を行うと、目的の反応は進行せず、複雑な混合物を与えるのみであった (entry 1)。この理由として、本反応条件では [3,3]-シグマトロピー転位およびラクタム化が進行しにくく、中間体の分解などの副反応が

Table 2. Domino reaction of conjugated oxime ether **5A**.



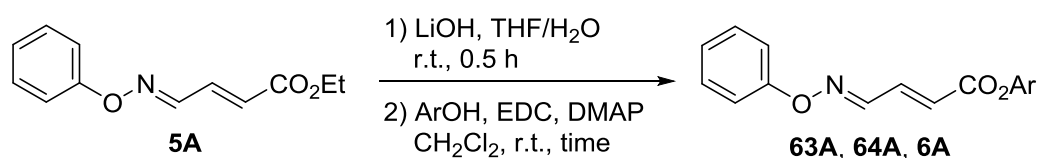
entry	solvent	Me ₃ Al (eq.)	temp.	time (h)	yield (%) ^{a)}
1	benzene	-	r.t.	2	-
2	benzene	2.4	r.t.	2	50
3	benzene	2.4	reflux	2	64
4	toluene	2.4	reflux	1	49

a) Ratio of stereoisomers: *exo/endo* = 1 : 1.

進行したためであると考えられる。そこで、転位およびラクタム化の促進を目的に、ルイス酸としてトリメチルアルミニウムを用いて反応を検討した。その結果、期待したドミノ型反応が進行し、ベンゾフロピロール **4Aa** が 50% の収率で *exo* : *endo* = 1 : 1 の混合物として得られた (entry 2)。なお、これらの異性体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。次に、ベンゼン還流条件下で反応を行ったところ、**4Aa** の収率は 64% に向上した (entry 3)。そこで、より高温での反応を検討するためにトルエン還流条件下で反応を検討したが、**4Aa** の収率の向上はみられなかった (entry 4)。

次に、エステル部分が本反応に及ぼす影響を検討するため、様々なエステル置換基を有する共役オキシムエーテルの合成を行った。共役オキシムエーテル **5A** のエチルエステルを水酸化リチウムで加水分解した後、得られたカルボン酸を DMAP 存在下、EDC を縮合剤として用いて様々なフェノール類と縮合させることで、対応するフェニルエステルを有する共役オキシムエーテル **63A**、**64A**、**6A** を合成した (Table 3)。

Table 3. Preparation of conjugated oxime ethers bearing phenyl ester groups.



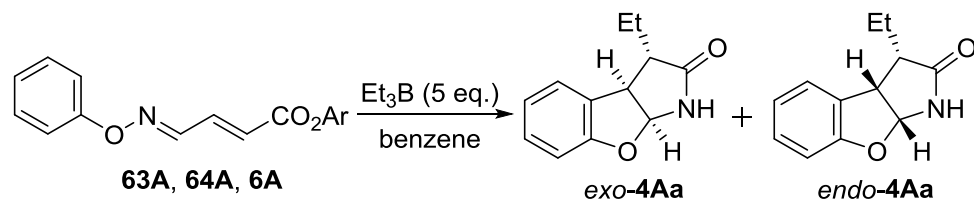
entry	Ar	time (h)	product	yield (%) ^{a)}
1	Ph	3	63A	82
2	C ₆ Cl ₅	3	64A	85
3	C ₆ F ₅	2	6A	89

a) 2 steps yield from **5A**.

次に、得られた共役オキシムエーテルのドミノ型反応を検討した (Table 4)。まず、エチルエステルと比較して脱離基として優れているフェニルエステルを有する共役オキシムエーテル **63A** を用いて **5A** と同様の条件下 (Table 2, entry 3) で反応を行った。その結果、**4Aa** の収率は 73% に向上した (entry 1)。さらに脱離能の高いエステルを有する基質としてペンタクロロフェニルエステルとペンタフルオロフェニルエステルを有する共役オキシムエーテル **64A**、**6A** を用いてドミノ型反応を検討したところ、ペンタフルオロフェニルエステルを用いた場合に、88% と高収率でベンゾフロピロール **4Aa** が生成した (entries 2 and 3)。そこで次に、共役オキシムエーテル **6A** を用いて反応条件を再検討したところ、ルイス酸非存在下、室温でも効率的に反応が進行し、95% の収率でベンゾフロピロール **4Aa** が得られることが明らかとなった (entry 6)。この結果は、高い電子求引性を有するペンタフルオ

ロフェニル基がラジカル付加およびラクタム化を促進すると予想されるため、エチルエステルと比較してより温和な条件で反応が進行したと考えられる。

Table 4. Domino reaction of conjugated oxime ethers **63A**, **64A** and **6A**.



entry	substrate	Ar	Me ₃ Al (eq.)	temp.	time (h)	yield (%) ^{a)}
1	63A	Ph	2.4	reflux	2	73
2	64A	C ₆ Cl ₅	2.4	reflux	1.5	67
3	6A	C ₆ F ₅	2.4	reflux	1	88
4	6A	C ₆ F ₅	2.4	r.t.	1	75
5	6A	C ₆ F ₅	-	reflux	1	81
6	6A	C ₆ F ₅	-	r.t.	1	95

a) Ratio of stereoisomers: *exo/endo* = 1 : 1.

なお、ベンゾフロピロール **4Aa** の立体構造に関しては NOESY スペクトルにより確認した (Figure 3)。すなわち、*exo-4Aa* においては 3 位のエチル基のメチル水素と 3a、8a 位の水素間にクロスピークが認められたため、*exo* 体であると推定した。一方、*endo-4Aa* においては 4 位の水素と 3 位のエチル基のメチレン水素およびメチル水素間にクロスピークが認められたため、*endo* 体であると推定した。

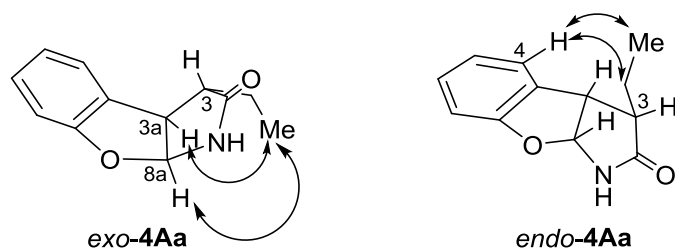
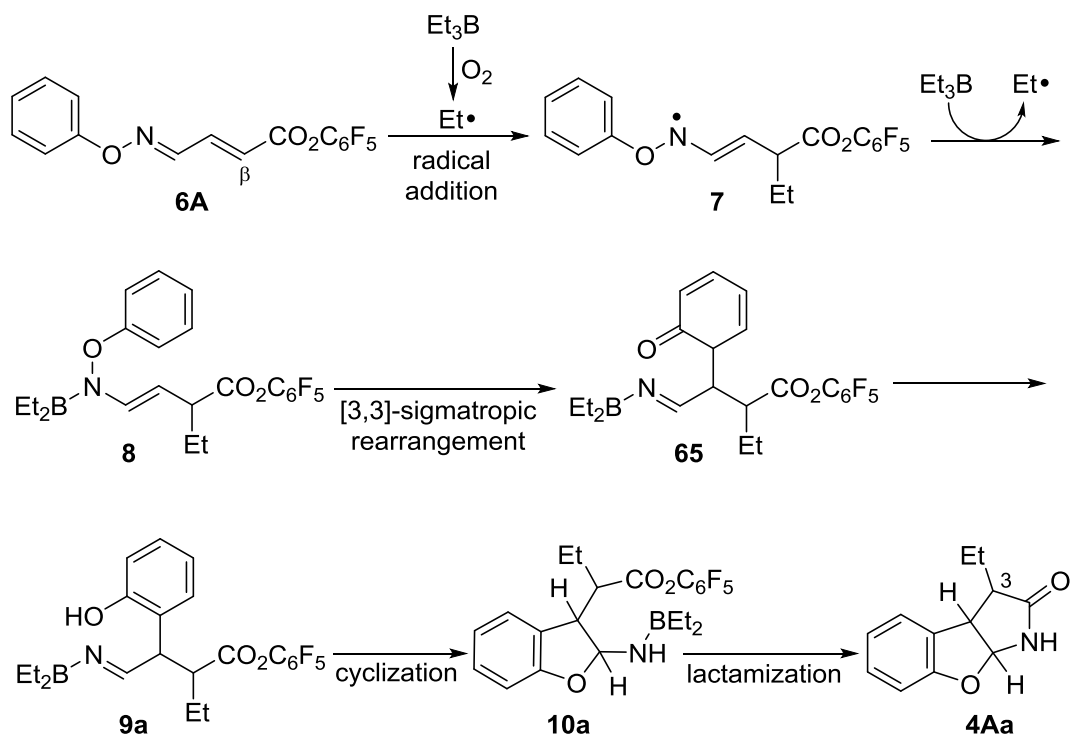


Figure 3. Stereochemistry of benzofuropyrrole **4Aa**.

以上のように、ペンタフルオロフェニルエステルを有する *O*-フェニル共役オキシムエーテル **6A** にトリエチルボランを加えると、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **4Aa** が高収率で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、本ドミノ型反応の反応経路について考察した。予想される反応経路を Scheme 21 に示す。まず、トリエチルボランが溶媒中あるいは系内に存在している酸素と反応し、エチルラジカルを発生する。次に、エチルラジカルが共役オキシムエーテル **6A** のβ位に位置選択的に付加して、エナミルラジカル **7** となり、さらにトリエチルボランによって捕捉され、ボリルエナミン **8** が生成すると同時にエチルラジカルが生成する。続いて、**8** の[3,3]-シグマトロピー転位が進行し、中間体 **65** が生成した後、再芳香化と閉環により 2-アミノジヒドロベンゾフラン **10a** が生成する。最後に、ラクタム化が進行することでベンゾフロピロール **4Aa** が得られたと考えられる。



Scheme 21. Plausible reaction pathway.

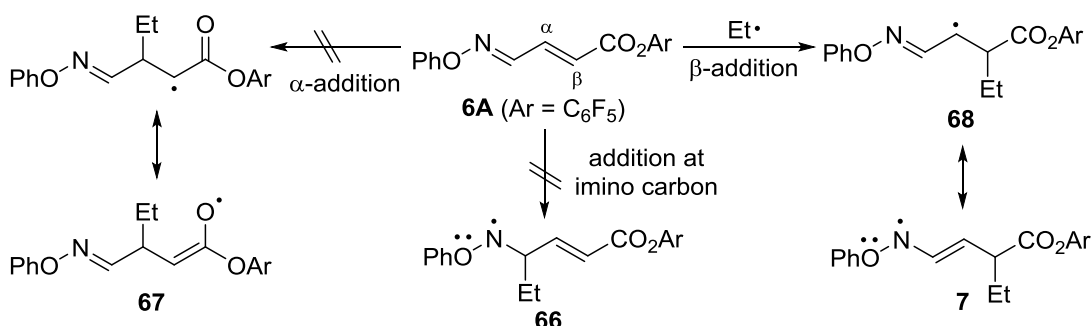
そこで、本反応を以下の段階に分けて詳しく考察した。

1. 位置選択的ラジカル付加反応 (**6A**→**7**)
2. [3,3]-シグマトロピー転位 (**8**→**65**)
3. 閉環およびラクタム化反応 (**9a**→**4Aa**)

なお、ベンゾフロピロール **4Aa** の C3 位の立体選択性は[3,3]-シグマトロピー転位の段階で決定されるが、その詳細は第2節で述べる。

1. 位置選択的ラジカル付加反応 (6A→7)

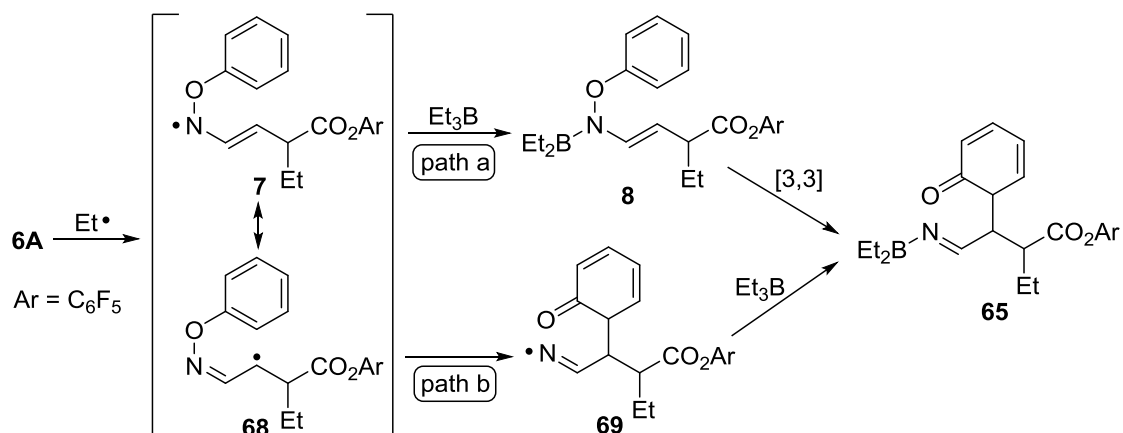
共役オキシムエーテル **6A** へエチルラジカルが付加する反応点として、イミン炭素およびその α 位、 β 位炭素の3点が考えられるが、本反応は β 位で選択的に進行した。この理由を次のように考察した (Scheme 22)。それぞれの位置にエチルラジカルが付加して生成する中間体 **66**、**67** および **7** を比較すると、アミノラジカル **66** は隣接する酸素原子の非共有電子対による共鳴安定化を受け、エノキシルラジカル **67** は二重結合による共鳴安定化を受けると考えられる。これに対して、エナミルラジカル **7** は隣接する酸素原子の非共有電子対と二重結合の両方による共鳴安定化を受けるため、他の2つの中間体よりも安定であると考えられる。したがって、エナミルラジカル **7** の生成を経由する反応が有利に進行したと考えられる。



Scheme 22. Regioselective addition of ethyl radical to conjugated oxime ether **6A**.

2. [3,3]-シグマトロピー転位 (8→65)

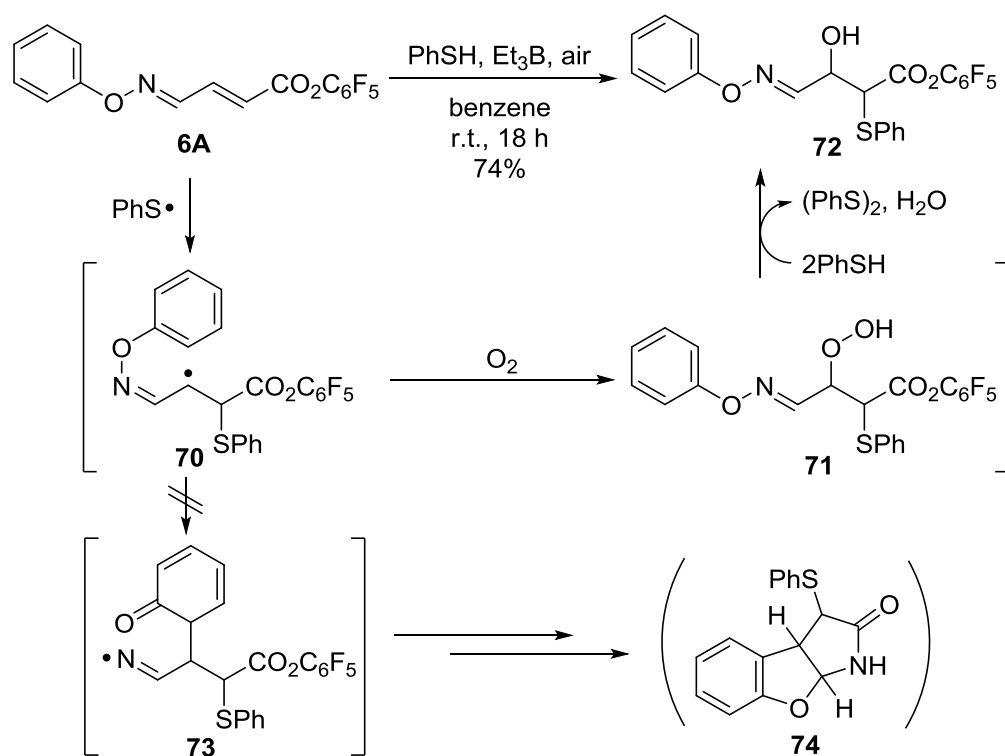
次に、[3,3]-シグマトロピー転位の段階について考察した。Scheme 21 にも示したように、本反応は *N*-ボリルエナミン **8** の[3,3]-シグマトロピー転位が進行していると推測される (Scheme 23, path a)。しかし、もう1つの可能性として、 α -イミノラジカル **68** の転位によって進行している可能性も考えられる (path b)。



Scheme 23. Possible rearrangement processes.

そこで、転位段階の反応経路の解明のため、**6A** へのチールラジカル付加反応を行うこととした。以前の研究により、チールラジカルが共役イミンのβ位に付加して生成するα-イミノラジカルは硫黄原子により安定化されることを報告している。²⁴⁾ したがって、本反応の転位段階がラジカル反応により進行しているのであれば、α-イミノラジカル **70** の転位が進行し、ベンゾフロピロール **74** が得られると考えられる。

上記の考えに基づき、共役オキシムエーテル **6A** のチオフェノールおよびトリエチルボランを用いたチールラジカル付加反応を検討した (Scheme 24)。その結果、ベンゾフロピロール **74** は得られず、ヒドロキシスルフィド **72** が生成した。すなわち、本反応ではまず、チールラジカルの付加によって生成したα-イミノラジカル **70** が酸素分子を捕捉することによりヒドロペルオキシド **71** となる。さらに、**71** は 2 当量のチオフェノールにより還元され、ヒドロキシスルフィド **72** が生成したと考えられる。この結果から、α-イミノラジカル **70** は転位反応には関与しておらず、*N*-ボリルエナミンの[3,3]-シグマトロピー転位を経由してドミノ型反応が進行していると考えられる。



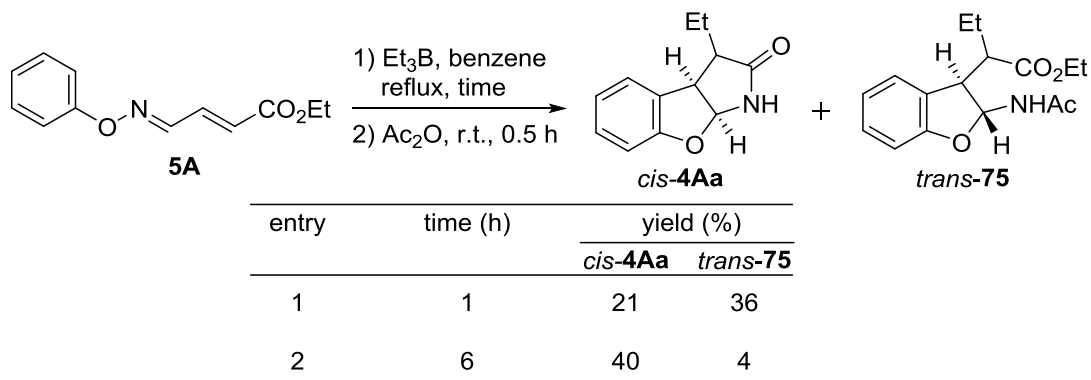
Scheme 24. Domino reaction with thiyl radical.

3. 閉環およびラクタム化反応 (**9a**→**4Aa**)

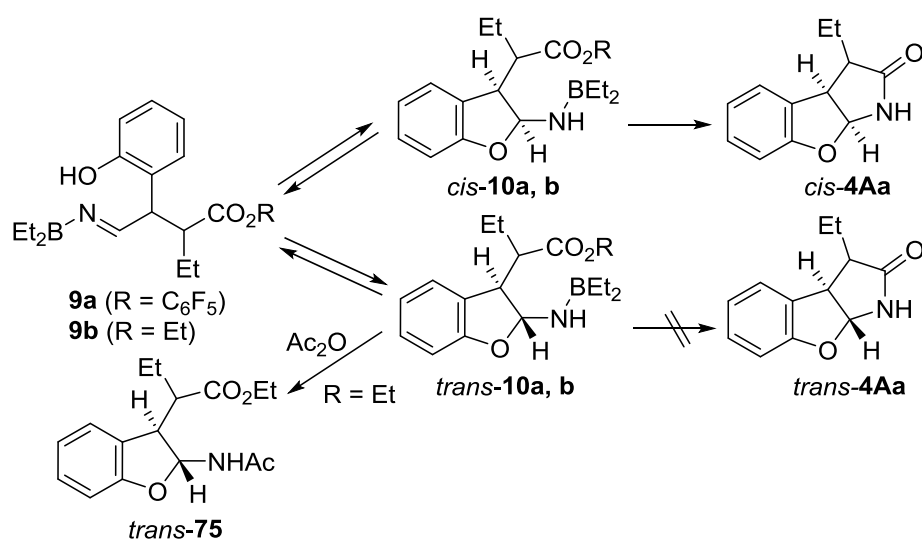
共役オキシムエーテル **5A** をベンゼン還流条件下でトリエチルボランと 1 時間反応させた後、無水酢酸で処理したところ、ベンゾフロピロール *cis*-**4Aa** が 21% で得られると同時に、アミノ基のアセチル化された 2-アミノジヒドロベンゾフラン *trans*-**75** が 36% の収率で

得られた (Table 5, entry 1)。次に、反応時間を 6 時間に延長したところ、*cis*-**4Aa** の収率は 40%に向上し、*trans*-**75** の収率は 4%まで低下することが明らかとなった (entry 2)。

Table 5. Formation of *cis*-**4Aa** and *trans*-**75**.



この結果から、**9a**→**4Aa** への閉環には α -アリールイミン **9a** を介して 2-アミノジヒドロベンゾフラン *cis*-**10a** と *trans*-**10a** の間に平衡が存在すると考えられる (Scheme 25)。*cis*-**10a** は反応性の高いボリルアミンを有するため、速やかにラクタム化が進行してベンゾフロピロール *cis*-**4Aa** を与える。一方、*trans*-**10a** から生成するベンゾフロピロール *trans*-**4Aa** は 5-5 縮環構造を有するため環の歪みが大きく、ラクタム化は進行しないと考えられる。したがって、*trans*-**10a** は α -アリールイミン **9a** を経由する開環および再閉環により *cis*-**10a** となった後、ラクタム化が進行して *cis*-**4Aa** へと変換されると考えられる。なお、エチルエステルを有する共役オキシムエーテルとの反応では、*cis*-**10b** から *cis*-**4Aa** へのラクタム化が遅く、残存する *trans*-**10b** が無水酢酸でアセチル化されたため、*trans*-**75** が生成したと考えられる。



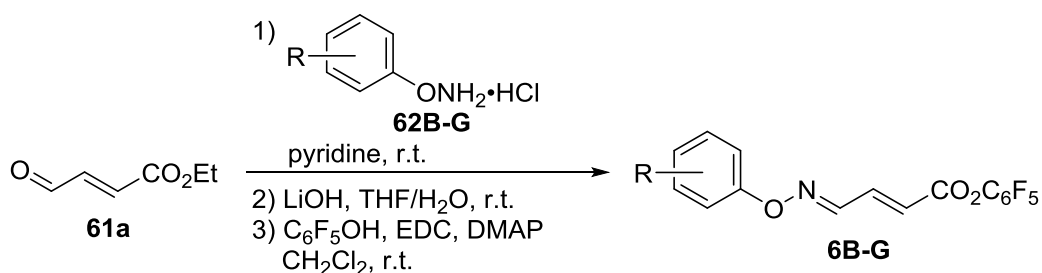
Scheme 25. Cyclization and lactamization steps.

以上のように、本反応は共役オキシムエーテルへの位置選択的ラジカル付加、*N*-ボリルエナミンの[3,3]-シグマトロピー転位、閉環、ラクタム化を經由してベンゾフロピロールが生成したと考えられる。

第3項 置換基効果の検討

次に、本ドミノ型反応におけるオキシム酸素原子上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討するため、共役オキシムエーテル **6B-G** の合成を行った。すなわち、(2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) と様々な置換基を有する *O*-アリアルヒドロキシルアミン塩酸塩 **62B-G**²⁵⁾ を脱水縮合した後、エチルエステルの加水分解およびペンタフルオロフェノールとの縮合を行い、共役オキシムエーテル **6B-G** を合成した (Table 6)。

Table 6. Preparation of conjugated oxime ethers **6B-G**.

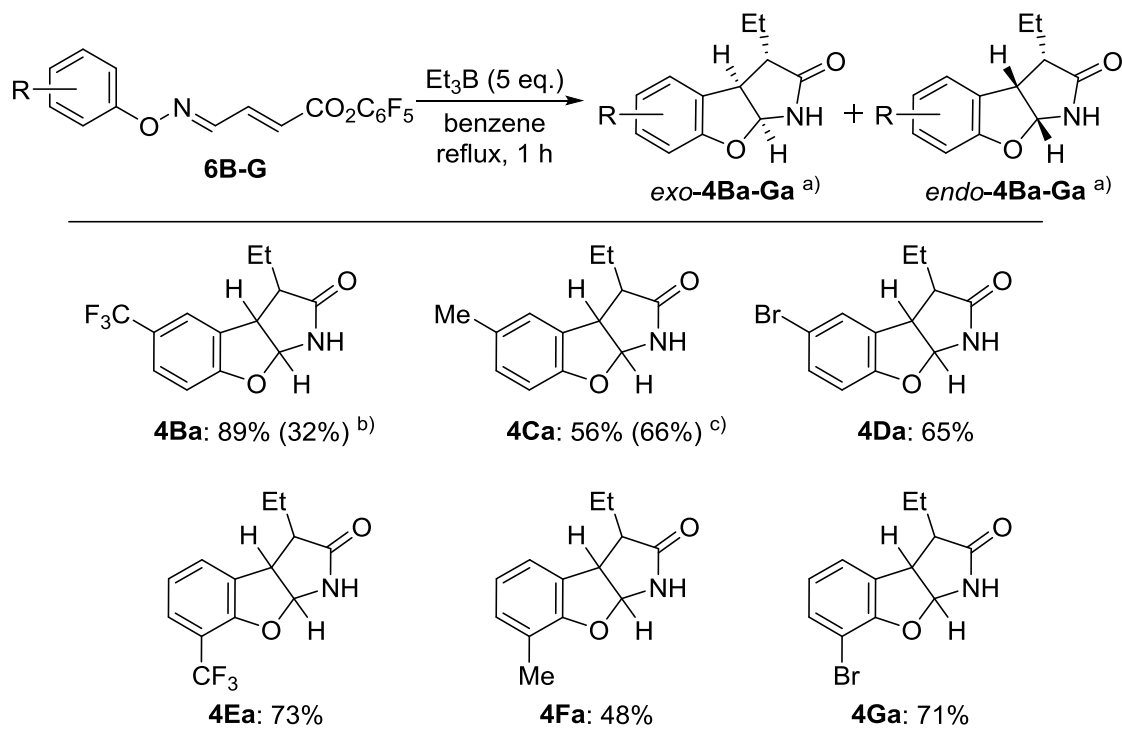


entry	aryloxyamine	R	product	yield (%) ^{a)}
1	62B	<i>p</i> -CF ₃	6B	55
2	62C	<i>p</i> -Me	6C	50
3	62D	<i>p</i> -Br	6D	62
4	62E	<i>o</i> -CF ₃	6E	72
5	62F	<i>o</i> -Me	6F	50
6	62G	<i>o</i> -Br	6G	50

a) 3 steps yield from **61a**.

次に、合成した共役オキシムエーテル **6B-G** のドミノ型反応を検討した (Scheme 26)。はじめに、パラ位の置換基効果について検討した。電子求引基としてトリフルオロメチル基を有する共役オキシムエーテル **6B** を用いてベンゼン室温条件でトリエチルボランを加えたところ、ベンゾフロピロール **4Ba** の収率は32%と低収率であった。これは、反応条件下で基質 **6B** が不安定であるため、目的の反応が進行するより先に **6B** の分解が進行したと考えられる。そこで、還流条件下で反応させると、**4Ba** の収率は89%に向上した。次に、メチル基を有する共役オキシムエーテル **6C** を用いてベンゼン還流条件下で反応を行った場合には **6B** の反応と比較して **4Ca** の収率が低下した。そこで、転位反応の促進を目的としてトリメチルアルミニウムを添加して反応を検討したところ、収率の向上がみられた。以上の結果より、本反応の置換基としては電子求引基が優れていることが明らかとなった。ま

た、臭素原子を有する共役オキシムエーテル **6D** にも本反応は適用可能であった。さらに、オルト位の置換基効果についても検討したところ、パラ位に置換基を有する場合と同様の傾向を示し、電子求引基を有する基質のほうが電子供与基を有する基質よりも効率的に反応が進行し、ベンゾフロピロール **4Ea-Ga** が生成した。なお、*N*-アリアルオキシエナミンの転位反応はベンゼン環上のパラ位に電子求引基を有する場合に効率的に進行することが知られており、その報告と本結果が一致した。²⁶⁾



a) Ratio of stereoisomers: *exo/endo* = 1 : 1.

b) The reaction was carried out at room temperature.

c) The reaction was carried out in the presence of Me_3Al (2.4 eq.).

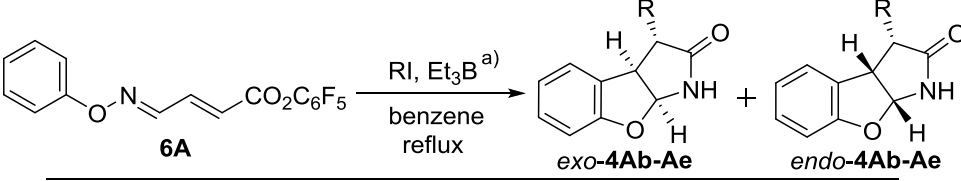
Scheme 26. Substituent effect.

以上のように、ベンゼン環上に様々な置換基を有する共役オキシムエーテルを用いたドミノ型反応においても、対応するベンゾフロピロールが得られることが明らかとなった。また、置換基としては電子供与基よりも電子求引基を有するほうが効率的に反応は進行し、電子供与基を有する基質では、トリメチルアルミニウムを添加することで収率が向上した。

第2節 立体選択的ドミノ型ラジカル付加-転位反応

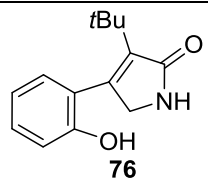
次に、多様なベンゾフロピロールの合成を目指して、様々なヨウ化アルキルから発生するアルキルラジカルとのドミノ型反応を検討した (Table 7)。共役オキシムエーテル **6A** を基質として、ヨード酢酸エチルとの反応を検討したところ、ベンゾフロピロールにエステル官能基の導入された **4Ab** を得ることに成功した (entry 1)。また、2級ラジカルであるイソプロピルラジカルやシクロペンチルラジカルとの反応ではエチルラジカル付加反応の場合と比べて立体選択性が向上し、ベンゾフロピロール *exo*-**4Ac**、**4Ad** が主生成物として得られた (entries 2 and 3)。興味深いことに、3級の *tert*-ブチルラジカルとの反応では *exo*-**4Ae** が 66% の収率で高立体選択的に得られた (entry 4)。なお本反応では、 α,β -不飽和ラクタム **76** が副生成物として生成していることが明らかとなった。

Table 7. Domino reaction with various alkyl iodides.

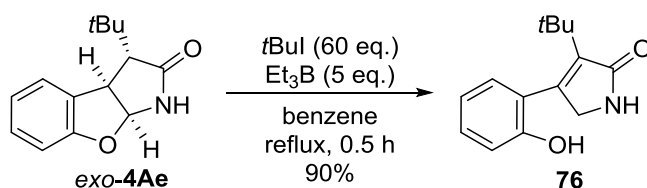


entry	RI	time (h)	product	yield (%)	exo : endo
1	EtO ₂ CCH ₂ I	1	4Ab	67	1 : 1
2	<i>i</i> PrI	1	4Ac	81	2 : 1
3	<i>c</i> -Pentyl I	1	4Ad	62	3 : 2
4	<i>t</i> Bul	0.5	4Ae	66 (12) ^b	>10 : 1

a) Reaction conditions: RI (60 eq.), Et₃B (5 eq.).
 b) Yield in parentheses is for the by-product **76**.

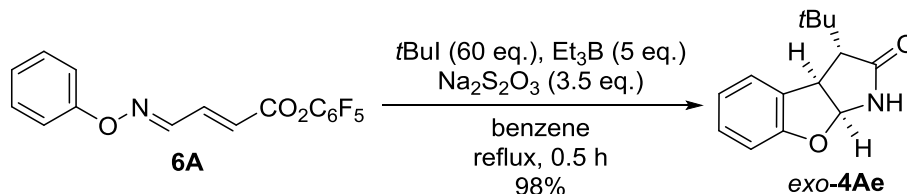


そこで、ベンゾフロピロール *exo*-**4Ae** を Table 7, entry 4 と同様の反応条件に付したところ、 α,β -不飽和ラクタム **76** へと 90% の収率で変換された (Scheme 27)。



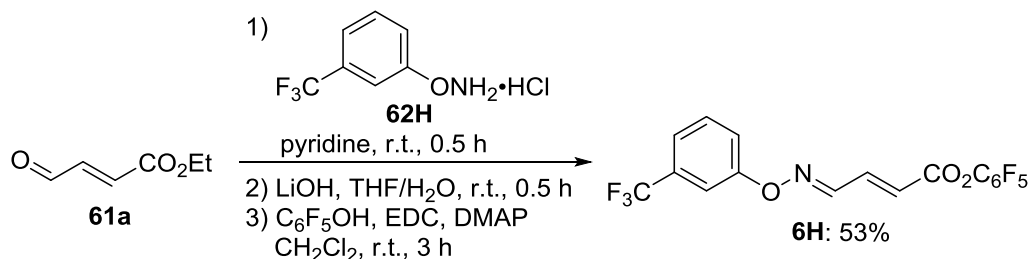
Scheme 27. Conversion of *exo*-**4Ae** into α,β -unsaturated lactam **76**.

また、本ドミノ型反応終了時に反応溶液が赤く着色していたことからヨウ素の生成が示唆された。したがって、ヨウ素を捕捉するためにチオ硫酸ナトリウムを添加して反応を検討した。²⁷⁾ その結果、 α,β -不飽和ラクタム **76** は副生せず、ベンゾフロピロール *exo*-**4Ae** の収率は 98% にまで向上した (Scheme 28)。



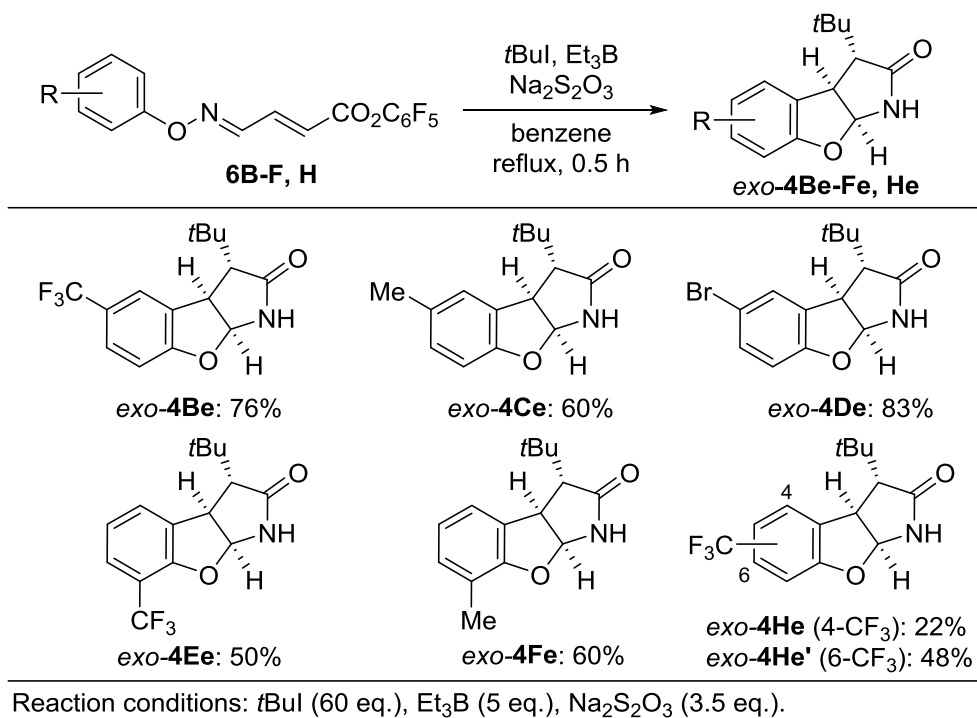
Scheme 28. Stereoselective domino reaction with *tert*-butyl iodide.

続いて、ヨウ化 *tert*-ブチルを用いた立体選択的ドミノ型反応におけるオキシム酸素上に存在するベンゼン環の置換基効果について検討した。メタ位にトリフルオロメチル基を有する共役オキシムエーテル **6H** は第 1 章第 1 節第 3 項と同様の手法により (2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) から 3 工程、53% の収率で合成した (Scheme 29)。



Scheme 29. Preparation of conjugated oxime ether **6H**.

まず、パラ位に置換基を有する共役オキシムエーテル **6B-D** を用いて、チオ硫酸ナトリウム存在下、ヨウ化 *tert*-ブチルおよびトリエチルボランを加えて反応を行った (Scheme 30)。その結果、いずれの場合も高立体選択的にドミノ型反応が進行し、ベンゾフロピロール *exo*-**4Be-De** が得られた。置換基が収率に及ぼす影響はエチルラジカル付加反応 (第 1 章第 1 節第 3 項) と同様の傾向を示し、電子求引基を有する基質のほうが電子供与基を有する基質よりも良好な収率でベンゾフロピロールを与えた。また、オルト位にトリフルオロメチル基およびメチル基を有する共役オキシムエーテル **6E**、**6F** の反応は、いずれの場合も中程度の収率でベンゾフロピロール **4Ee**、**4Fe** が得られた。さらに、メタ位にトリフルオロメチル基を有する共役オキシムエーテル **6H** についても検討した。その結果、高立体選択的に反応は進行したものの、転位反応における位置選択性は満足のいくものではなく、4 位置換体 **4He** および 6 位置換体 **4He'** がそれぞれ 1:2 の比率で生成した。

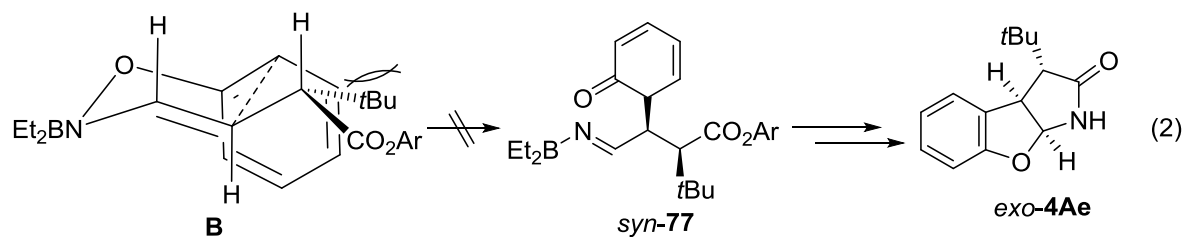
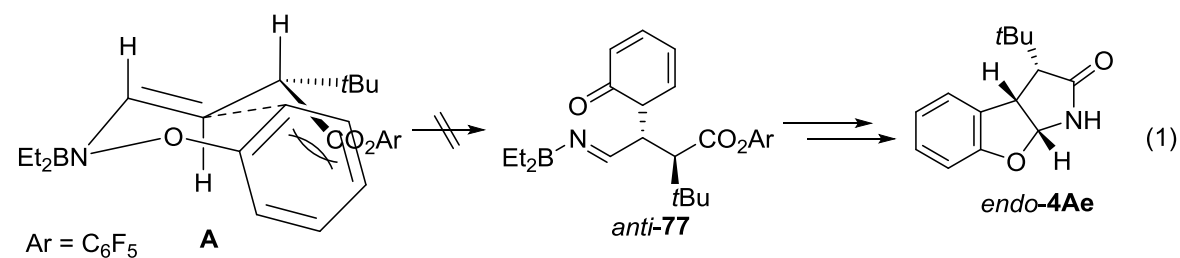


Scheme 30. Substituent effect.

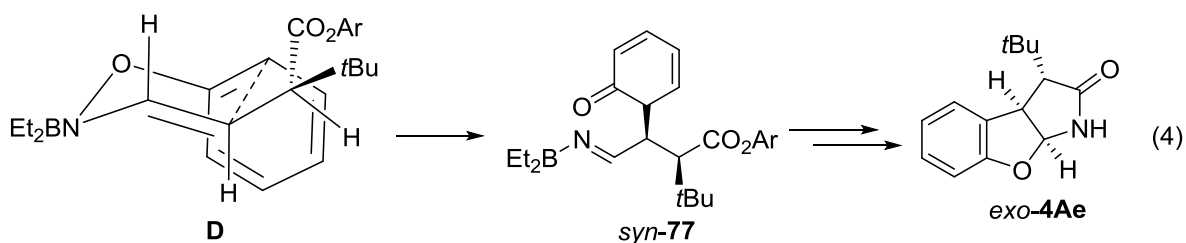
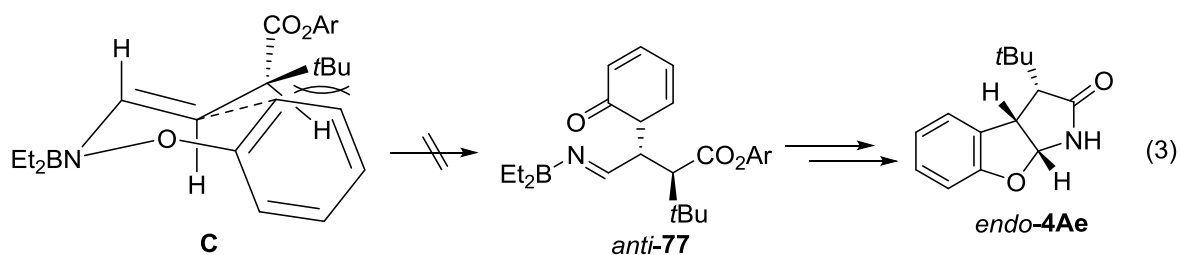
以上のことから、本ドミノ型反応における立体選択性はラジカル付加反応により導入される置換基に依存することが明らかとなった。特に *tert*-ブチルラジカルとの反応では高立体選択的に *exo*-ベンゾフロピロールが得られた。

ここで、*tert*-ブチルラジカル付加反応から開始されるドミノ型反応における立体選択性の発現理由について考察する (Scheme 31)。本反応の立体選択性は[3,3]-シグマトロピー転位の段階で決定されるために、その遷移状態を考える必要がある。一般に[3,3]-シグマトロピー転位は六員環遷移状態を経て進行するため、まずエナミン部分の A^{1,3}-strain が最小になるコンホメーション **A** と **B** (式 1, 2) を考えた。**A** と **B** を比較すると、ペンタフルオロフェニルエステルに比べて高い *tert*-ブチル基側からフェニル基の転位が進行する遷移状態 **B** は立体障害が大きいと不利なコンホメーションであると考えられる。したがって、ペンタフルオロフェニルエステル側からフェニル基が転位する遷移状態 **A** を経由する経路が優先すると考えられるが、本経路では *endo*-**4Ae** が生成するため、実験結果と矛盾する。そこで次に、A^{1,2}-strain が最小になるコンホメーション **C** と **D** (式 3, 4) を比較した。この場合も同様に、より立体障害の小さいペンタフルオロフェニルエステル側から転位が進行すると、遷移状態 **D** を経由して *syn*-**77** が生成すると考えられる。その結果、*exo*-**4Ae** が生成するため、本転位は遷移状態 **D** を経由して進行したと考えられる。また、遷移状態 **A** から転位が進行しない理由は、遷移状態 **D** と比較してフェニル基とペンタフルオロフェニルエステルとの立体障害が大きいとためであると考えられる。

- Minimization of $A^{1,3}$ -strain in the [3,3]-sigmatropic rearrangement step

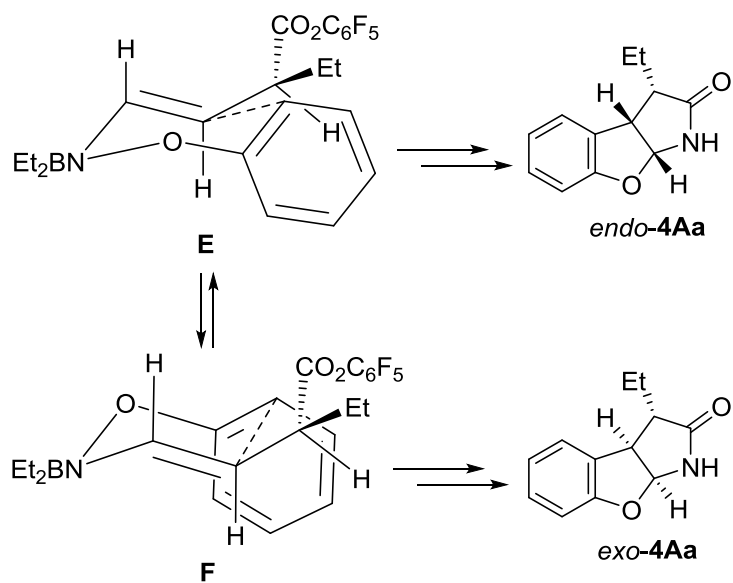


- Minimization of $A^{1,2}$ -strain in the [3,3]-sigmatropic rearrangement step



Scheme 31. Stereochemical feature of [3,3]-sigmatropic rearrangement.

なお、エチルラジカル付加反応によって生成する *N*-ボリルエナミンの[3,3]-シグマトロピー転位では、エチル基とエステルとの間に立体的な大きさの影響が少ないため、*endo*-4Aa と *exo*-4Aa の生成比に差がみられなかったと考えられる (Scheme 32)。また上記の理由から、エチル基より嵩高いイソプロピル基やシクロペンチル基を有する基質では *exo* 体の生成比が向上したと推測される。

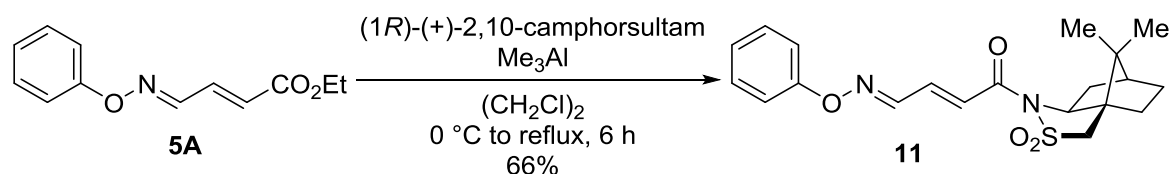


Scheme 32. Stereochemical feature of [3,3]-sigmatropic rearrangement.

第3節 ジアステレオ選択的ドミノ型ラジカル付加-転位反応

次に、著者はベンゾフロピロールの不斉合成に着手した。これまで、ベンゾフロピロールの不斉合成に関する研究は報告されておらず、生物活性を評価する上で光学活性体の合成は重要な課題であるため、その不斉合成法の開発を行った。

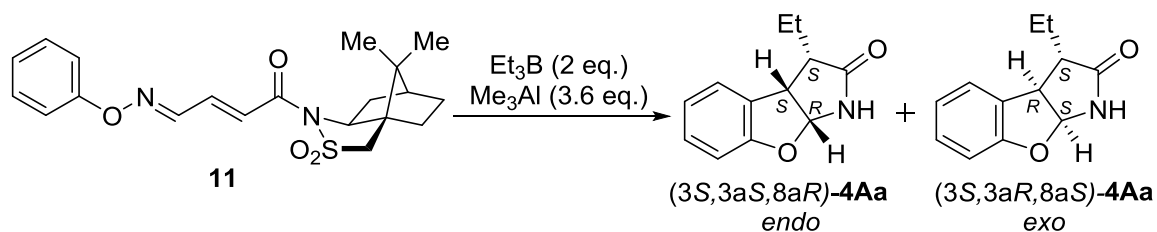
本反応を不斉反応に展開するため、以前当研究室で開発したオキシムエーテルへのラジカル付加反応において良好な立体選択性を示したカンファースルタムを不斉補助基として用いることにした。¹⁹⁾ すなわち、エチルエステルを有する共役オキシムエーテル **5A** と (1*R*)-(+)-2,10-camphorsultam をトリメチルアルミニウムで縮合することにより共役オキシムエーテル **11** を 66% の収率で合成した (Scheme 33)。



Scheme 33. Preparation of conjugated oxime ether **11**.

次に、共役オキシムエーテル **11** を用いるジアステレオ選択的ドミノ型反応を検討した (Table 8)。まず、ベンゼン中、室温で共役オキシムエーテル **11** にトリエチルボランを加えた後、トリメチルアルミニウムを加え、還流条件下で反応を行ったところ、期待通りドミノ型反応が進行し、ベンゾフロピロール **4Aa** が 63% の収率で得られた (entry 1)。興味深い

Table 8. Diastereoselective domino reaction.



entry	solvent	temp.	time (h)	yield (%)	endo : exo	ee (%) of endo
1	benzene	r.t.→reflux	4	63	2 : 1	76
2	toluene	0 °C→reflux	4	12	1 : 1	91
3	DMF	-40 °C→100 °C	3	53	5 : 2	82
4	MeCN	-40 °C→reflux	3	76	3 : 1	93
5	EtCN	-78 °C→reflux	7	80	2 : 1	85

ことに、本反応の立体選択性は、前節の反応（第1章第2節）とは異なり、*endo* : *exo* = 2 : 1 と *endo* 体が主生成物として得られた。なお、(3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** の光学純度は 76% *ee* であった。次に、立体選択性の向上を目指して溶媒および反応温度について検討した。トルエンおよび DMF 中、ラジカル付加反応を低温条件で行ったところ、*endo* 体の光学純度は向上したものの、収率の低下がみられた (entries 2 and 3)。続いて、アセトニトリルを用いて -40 °C で反応を行ったところ、76% の収率、*endo* : *exo* = 3 : 1 の比率でベンゾフロピロールが得られ、(3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** の光学純度は 93% *ee* に向上した (entry 4)。さらなる立体選択性向上のため、プロピオニトリル中、-78 °C で反応を検討した。その結果、反応は効率的に進行するものの、光学純度の向上はみられなかった (entry 5)。

なお、得られたベンゾフロピロール (3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** の立体構造は X 線結晶構造解析により確認した (Figure 4)。

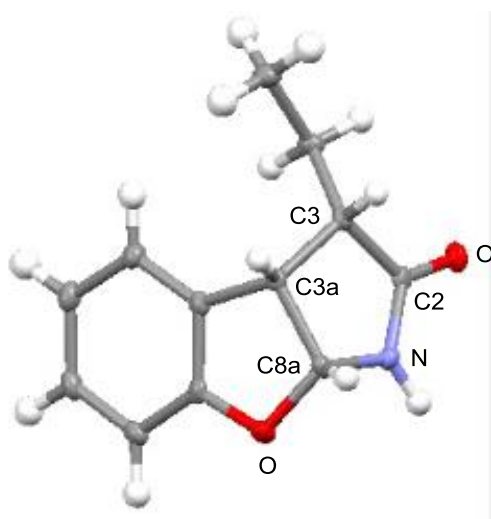
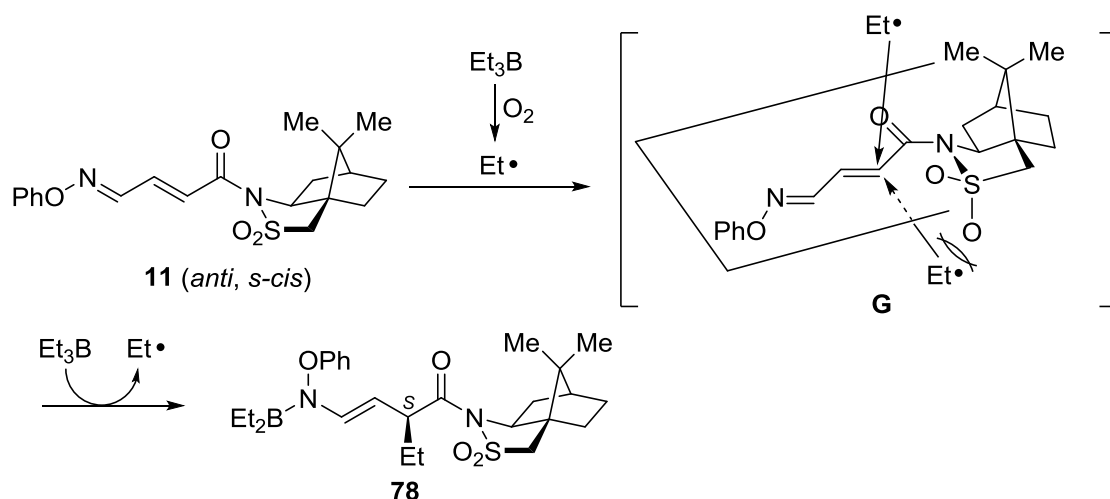


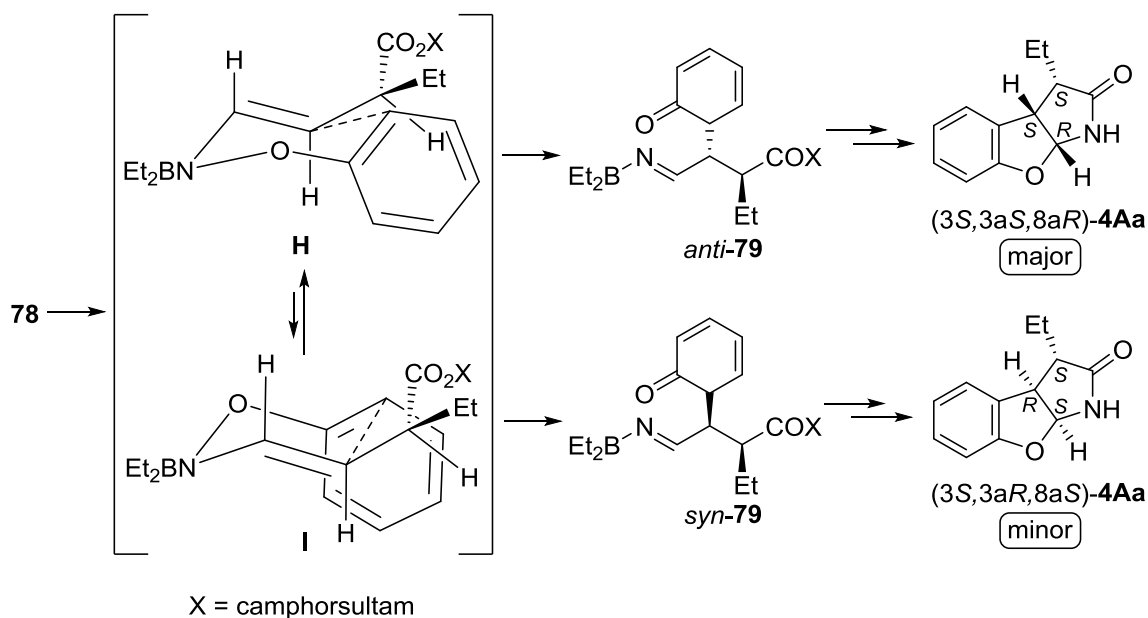
Figure 4. X-ray crystal structure of (3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa**.

次に、ジアステレオ選択的ラジカル付加反応の反応経路について考察した (Scheme 34)。カンファースルタムを有する共役オキシムエーテル **11** のコンホメーションは、カルボニル基とスルホニル基の双極子反発およびオレフィンとスルホニル基との反発を避けるように *anti*, *s-cis* 型を有利にとると推測される。その結果、エチルラジカルはスルホニル基の酸素原子との反発を避けるように、カルボニル α 位のオレフィンの *Si* 面側から反応して、 α 位が *S* 配置の *N*-ボリルエナミン **78** が生成したと考えられる。



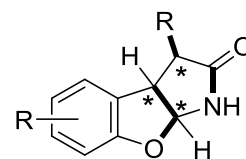
Scheme 34. Diastereoselective radical addition to conjugated oxime ether **11**.

さらに続く、[3,3]-シグマトロピー転位反応の立体選択性について考察した (Scheme 35)。第1章第2節で示したように、転位はエナミンの $A^{1,2}$ -strain が最小となるコンホメーションから進行すると考えられる。すなわち、6員環遷移状態 **H** と **I** を比較すると、より嵩高いカンファースルタムとの反発を避ける **H** のコンホメーションを有利にとると推測される。したがって、エチル基側からフェニル基の転位が進行し、*anti*-**79** を経て (3*S*,3*aS*,8*aR*)-**4Aa** が優先的に得られたと考えられる。



Scheme 35. Stereochemical feature of [3,3]-sigmatropic rearrangement.

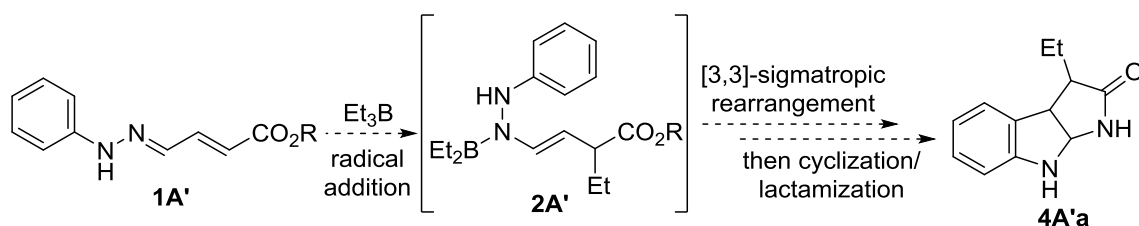
以上のように、著者はラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応の連動するドミノ型反応を利用したベンゾフロピロールの新規合成法を開発した。本反応では、1工程で2つの炭素-炭素結合および1つの炭素-酸素結合と炭素-窒素結合を一挙に形成し、3つの連続する不斉中心を立体選択的に構築できる。



また、不斉補助基を有する共役オキシムエーテルを用いたジアステレオ選択的ドミノ型反応によるベンゾフロピロールの初の不斉合成にも成功した。本反応は骨格の立体選択的構築と不斉補助基の除去をドミノ型反応に組み込んだ効率的な手法である。

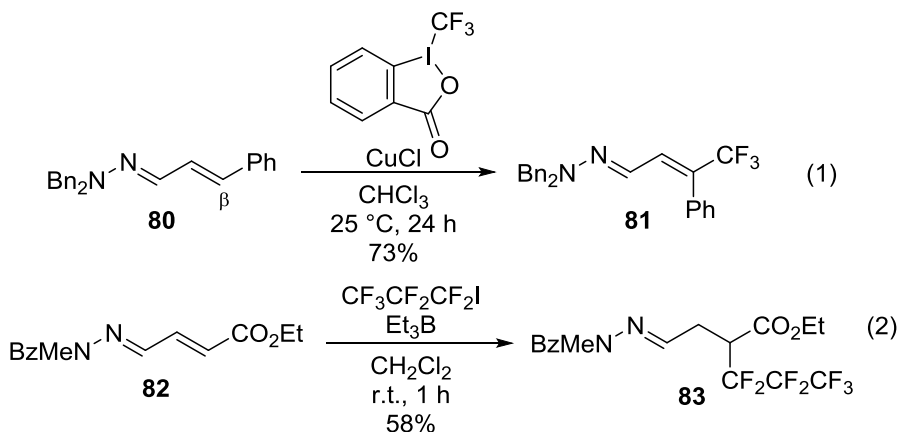
第2章 ドミノ型ラジカル付加-転位反応を利用したインドール合成法の開発

前章で著者はイミン窒素上にフェノキシ基をもつ共役イミンへのラジカル付加反応を基盤とするドミノ型反応を利用したベンゾフロピロールの合成法を開発した。そこで次に、窒素原子にフェニルアミノ基を有する共役イミン、すなわち共役ヒドラゾン **1A'** を用いれば、ピロロ[2,3-*b*]インドリン **4A'a** が合成できると考えた (Scheme 36)。すなわち、**1A'** をトリエチルボランで処理すると、ラジカル付加反応により生成する *N*-ボリルエンヒドラジン **2A'** の[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびラクタム化が連続的に進行すると考えた。



Scheme 36. Strategy for the synthesis of pyrrolo[2,3-*b*]indoline **4A'a**.

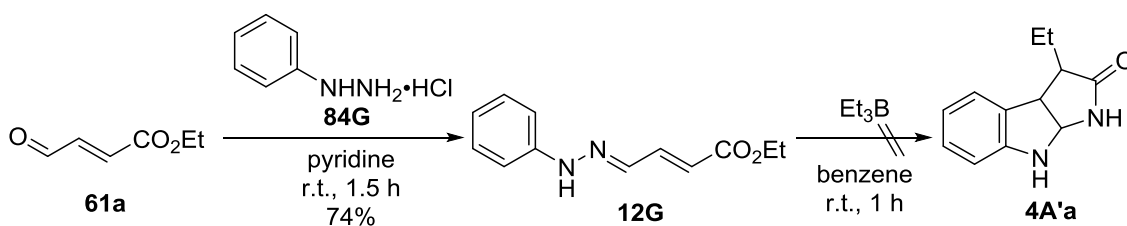
これまでに共役ヒドラゾンへのラジカル付加反応に関する研究例は非常に少なく、当研究室で報告した例を除くとわずか1例しかない (Scheme 37)。すなわち、2014年に Monteiro と Bouyssi らが Togni 試薬をトリフルオロメチルラジカル源として用いる共役ヒドラゾン **80** のβ位トリフルオロメチル化反応を報告しているのみである (式 1)。²⁸⁾ また、当研究室ではトリエチルボランを用いる共役ヒドラゾン **82** へのペルフルオロアルキルラジカル付加反応の開発に成功している (式 2)。²⁹⁾ したがって、共役ヒドラゾンへのラジカル付加反応を利用したヘテロ環合成法は未だ報告されておらず、その開発にも興味をもたれた。



Scheme 37. Radical addition to conjugated hydrazones.

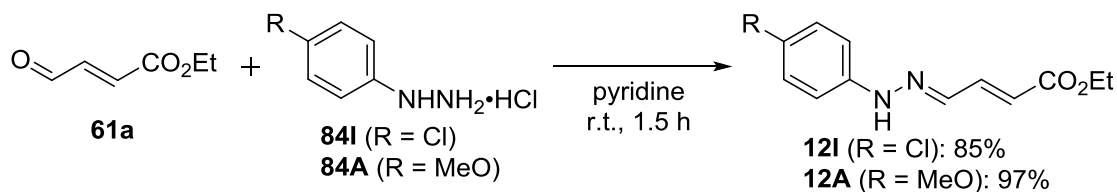
第1節 最適条件の検討

はじめに、トリエチルボランを開始剤とする共役ヒドラゾン **12G** へのラジカル付加反応を検討した。**12G** は文献³⁰⁾の方法を参考に、市販の (2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) とフェニルヒドラジン塩酸塩 (**84G**) をピリジン中で脱水縮合することにより合成した (Scheme 38)。次に、ベンゼン中、室温で **12G** へのエチルラジカル付加反応を行ったが、複雑な混合物が生成し、ピロロインドリン **4A'a** は得られなかった。



Scheme 38. Domino reaction of conjugated hydrazone **12G**.

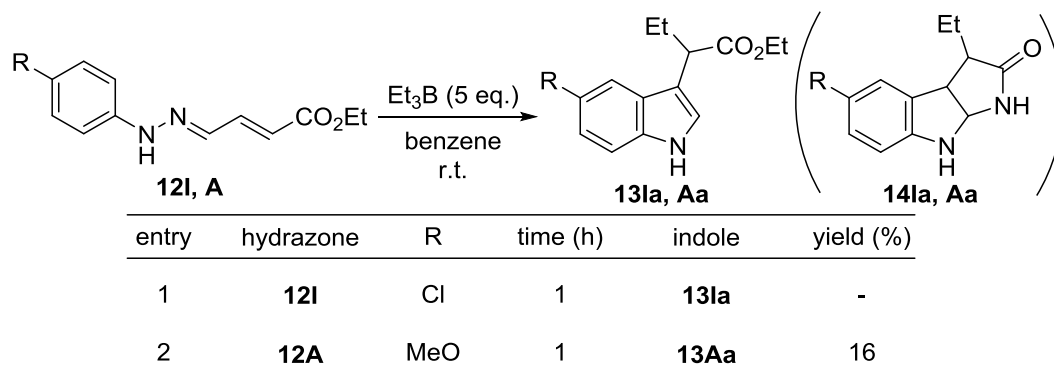
そこで、ベンゼン環のパラ位に置換基を有する共役ヒドラゾンとの反応を検討した。置換基としては入手容易な *p*-クロロおよび *p*-メトキシ基を選択した。すなわち、Scheme 38と同様の手法を用いて共役ヒドラゾン **12I** と **12A** を合成した (Scheme 39)。



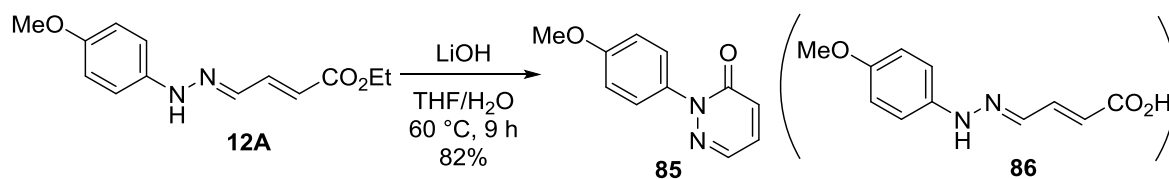
Scheme 39. Preparation of conjugated hydrazones **12I** and **12A**.

まず、共役ヒドラゾン **12I** のトリエチルボランによるドミノ型反応をベンゼン中、室温で検討したが、期待したピロロインドリン **14Ia** は得られなかった (Table 9, entry 1)。次に、**12A** を同様の条件下で反応させると、ピロロインドリン **14Aa** は得られなかったものの、エステルの α 位にエチル基をもつインドール酢酸エチル **13Aa** が 16%と低収率ながら得られた (entry 2)。

Table 9. Domino reaction of conjugated hydrazones **12I** and **12A**.



次に、ピロロインドリン **14Aa** の合成を目的として、共役オキシムエーテルとのドミノ型反応において高い反応性を示したペンタフルオロフェニルエステルへの変換を試みた (Scheme 40)。すなわち、水酸化リチウムで共役ヒドラゾン **12A** のエチルエステル部分の加水分解を検討した。しかし、カルボン酸 **86** は得られず、ラクタム化の進行した **85**³¹⁾ が生成したため、ペンタフルオロフェニルエステルへの誘導は断念した。



Scheme 40. Attempted hydrolysis of **12A**.

なお、インドール酢酸の α 位にアルキル基を有する **87** や Auxinole などが植物の分化や成長に関与するオーキシンの拮抗剤として作用することが見出されており、オーキシンの生理機能の解明のためのツールとして利用されている (Figure 5)³²⁾ したがって、多様な α -アルキルインドール酢酸誘導体を迅速に合成する手法の確立は、植物の生理機能解明のために重要である。そこで、Table 9 に示すインドール酢酸誘導体 **13Aa** を合成できる本反応がその簡便な手法となることを期待して、収率の向上を目指すこととした。

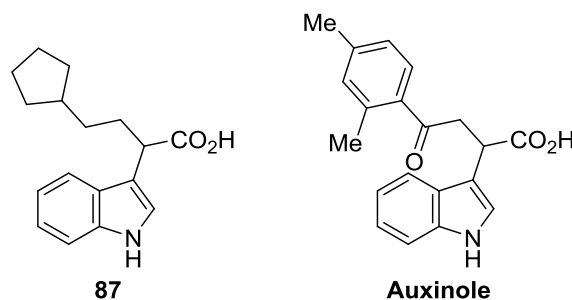
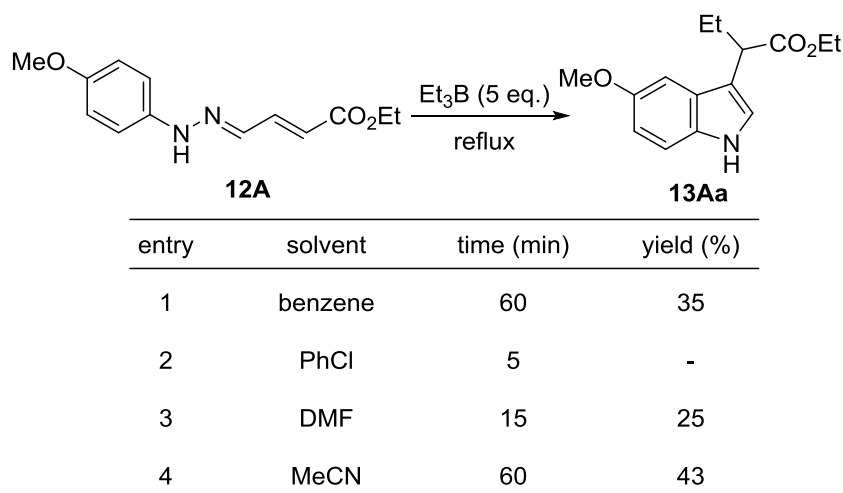


Figure 5. Auxin antagonist.

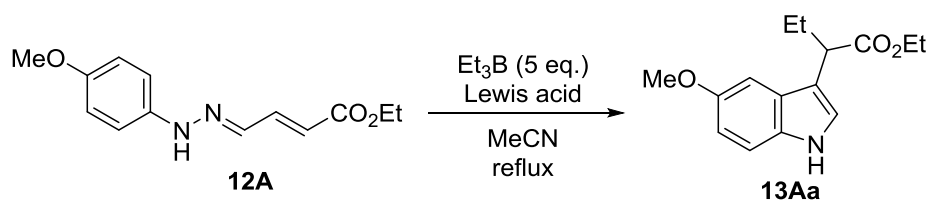
まず、反応温度を上げて反応を検討したところ、インドール **13Aa** の収率は 35%に向上した (Table 10, entry 1)。そこで、より高温での反応を検討するため、クロロベンゼンや DMF を溶媒に用いて還流条件で反応を行ったが、収率の向上はみられなかった (entries 2 and 3)。さらに、アセトニトリル還流条件で反応を検討したところ、インドール **13Aa** の収率が 43%と若干向上したため、アセトニトリルを最適溶媒とした (entry 4)。

Table 10. Influence of temperature and solvent effect.



次に、さらなる収率の向上を目指して転位反応を促進する目的で、ルイス酸を添加してドミノ型反応を検討した (Table 11)。まず、三フッ化ホウ素-エーテル錯体や共役オキシムエーテルのドミノ型反応で有効であったトリメチルアルミニウムを用いて反応を行ったが、インドール **13Aa** は得られなかった (entries 1 and 2)。³³⁾ 次に、塩化亜鉛存在下で反応を行ったところ、反応完結には10当量のトリエチルボランを要するものの、66%と良好な収率で **13Aa** が得られた (entry 3)。³⁴⁾ 次に、2価の亜鉛試薬として臭化亜鉛を用いたところ、反応時間の延長が必要であったが、収率の向上がみられた (entry 4)。さらに、ヨウ化亜鉛を添加して反応を行うと、5当量のトリエチルボランでも効率的に反応が進行し、インドール **13Aa** が73%の収率で得られた (entry 5)。また、ヨウ化亜鉛の当量数について検討した結果、ヨウ化亜鉛を0.5当量まで減らしても効率的に反応が進行し、89%と高収率で **13Aa** を与えることが明らかとなった (entries 6-8)。

Table 11. Screening of Lewis acid.



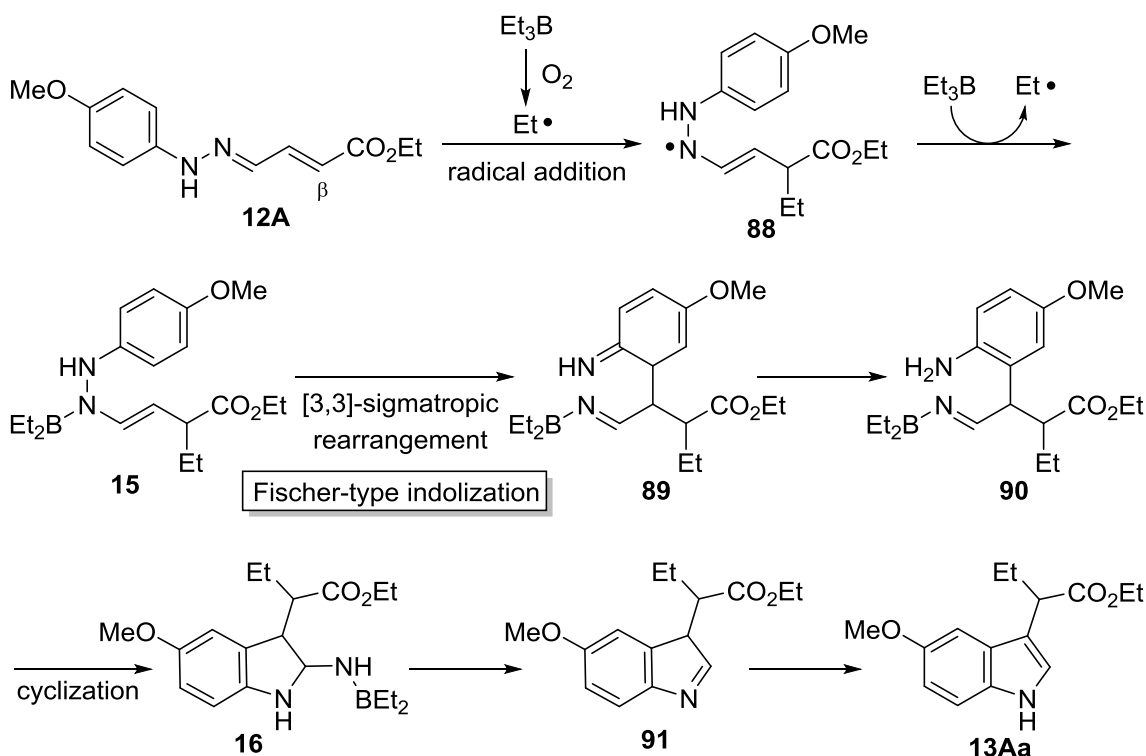
entry	Lewis acid (eq.)	time (h)	yield (%)
1	BF ₃ •Et ₂ O (3)	1	-
2	Me ₃ Al (3)	0.5	-
3 ^{a)}	ZnCl ₂ (3)	1.5	66
4 ^{a)}	ZnBr ₂ (3)	7	71
5	ZnI ₂ (3)	0.5	73
6	ZnI ₂ (1)	0.5	73
7	ZnI ₂ (0.5)	0.5	89
8	ZnI ₂ (0.1)	0.5	64

a) 10 equivalents of Et₃B were used.

以上のように、ヨウ化亜鉛存在下、アセトニトリル還流条件下で共役ヒドラゾン **12A** にトリエチルボランを加えると、エステル α 位にエチル基をもつインドール酢酸エチル **13Aa** が高収率で得られることが明らかとなった。

第2節 反応経路の考察

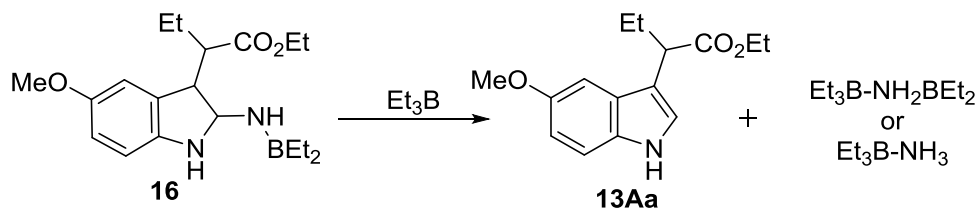
次に、共役ヒドラゾン **12A** からインドール **13Aa** が生成する反応経路について考察した。本反応は共役オキシムエーテルのドミノ型反応 (第1章第1節第2項) と同様に、ボリルエナミンの生成を経由して進行していると考えられる (Scheme 41)。すなわち、エチルラジカルが共役ヒドラゾン **12A** のβ位に位置選択的に付加して、エナミニルラジカル **88** となり、さらにトリエチルボランによって捕捉され、*N*-ボリルエンヒドラジン **15** が生成すると同時にエチルラジカルが生成する。続いて、**15** の[3,3]-シグマトロピー転位および閉環が進行し、2-アミノインドリン **16** が生成する。最後に、ボリルアミンの脱離と芳香化が進行してインドール **13Aa** が得られたと考えられる。このように、本反応ではラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成³⁵⁾ が連続して進行している。



Scheme 41. Plausible reaction pathway.

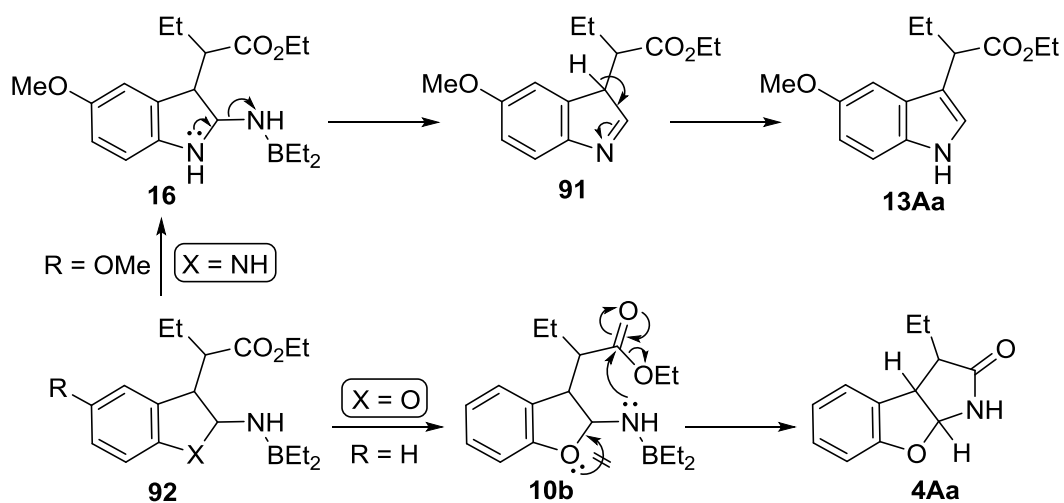
次に、本反応においてヨウ化亜鉛の添加により顕著な収率の向上がみられたことについて考察した。ヨウ化亜鉛を添加しない条件においてもヒドラゾン **12A** は消費されることから、ラジカル付加反応の段階は進行していると推測される。したがって、ヨウ化亜鉛は *N*-ボリルエンヒドラジン **15** のエナミンの窒素原子に配位する、またはジエチルボリル基と置き換わることで[3,3]-シグマトロピー転位の段階を促進していると考えられるが、現在のところ詳細については不明である。

また、本反応は 0.5 当量と少量のヨウ化亜鉛の添加で進行した。一般に、Fischer インドール合成は副生成物としてアンモニアが生成し、酸と塩を形成する可能性があるため、化学量論量のブレンステッド酸またはルイス酸が必要である。³⁶⁾ 一方、本反応では反応系中に過剰量のトリエチルボランが存在するため、インドール **13Aa** が生成する際に発生するジエチルボリルアミンまたはアンモニアがトリエチルボランによって捕捉され、複合体を形成することでヨウ化亜鉛の失活を抑制していると考えられる (Scheme 42)。³⁷⁾



Scheme 42. Formation of ammonia-triethylborane complex.

さらに、前章で見出した共役オキシムエーテルのドミノ型反応とは異なり、本反応ではラクタム化の進行したピロロインドリンは生成せず、インドール酢酸エステルが得られたことについて考察した。これは中間体 **92** の性質に起因するものと考えられる (Scheme 43)。すなわち、共役ヒドラゾンから生成する 2-アミノインドリン **16** (X = NH) の場合、インドリン窒素の高い電子供与能により、ボリルアミンの脱離と芳香化が優先的に進行し、インドール **13Aa** が得られたと考えられる。一方、共役オキシムエーテルから生成する 2-アミノジヒドロベンゾフラン **10b** (X = O) の場合、ジヒドロベンゾフランの酸素原子はインドリンの窒素原子に比べて電子供与能が低いため、芳香化よりラクタム化が優先的に進行し、ベンゾフロピロール **4Aa** が得られたと考えられる。



Scheme 43. Reactivity of intermediate **92**.

第3節 置換基効果の検討

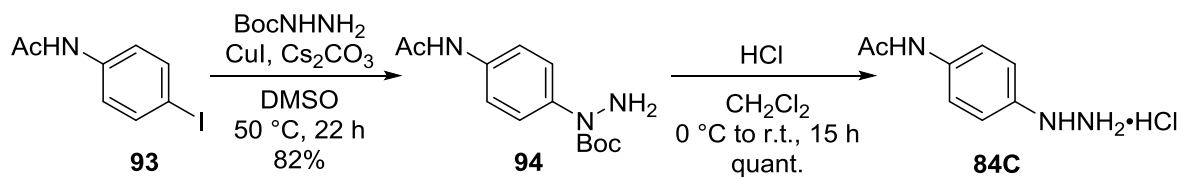
次に、本反応のベンゼン環上の置換基効果について検討を行うため、様々なアリール基を有する共役ヒドラゾン **12B-F, H, N-Q** の合成を行った (Table 12)。文献^{24,30)}の方法を参考に、(2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) とアリールヒドラジン塩酸塩 **84B-F, H, N-Q** をピリジン中 (method A) または酢酸ナトリウム存在下、エタノール中 (method B) で脱水縮合することにより共役ヒドラゾン **12B-F, H, N-Q** が良好な収率で得られた。

Table 12. Preparation of conjugated hydrazones **12B-F, H, N-Q**.

method A: pyridine, r.t.
method B: AcONa, EtOH, r.t.

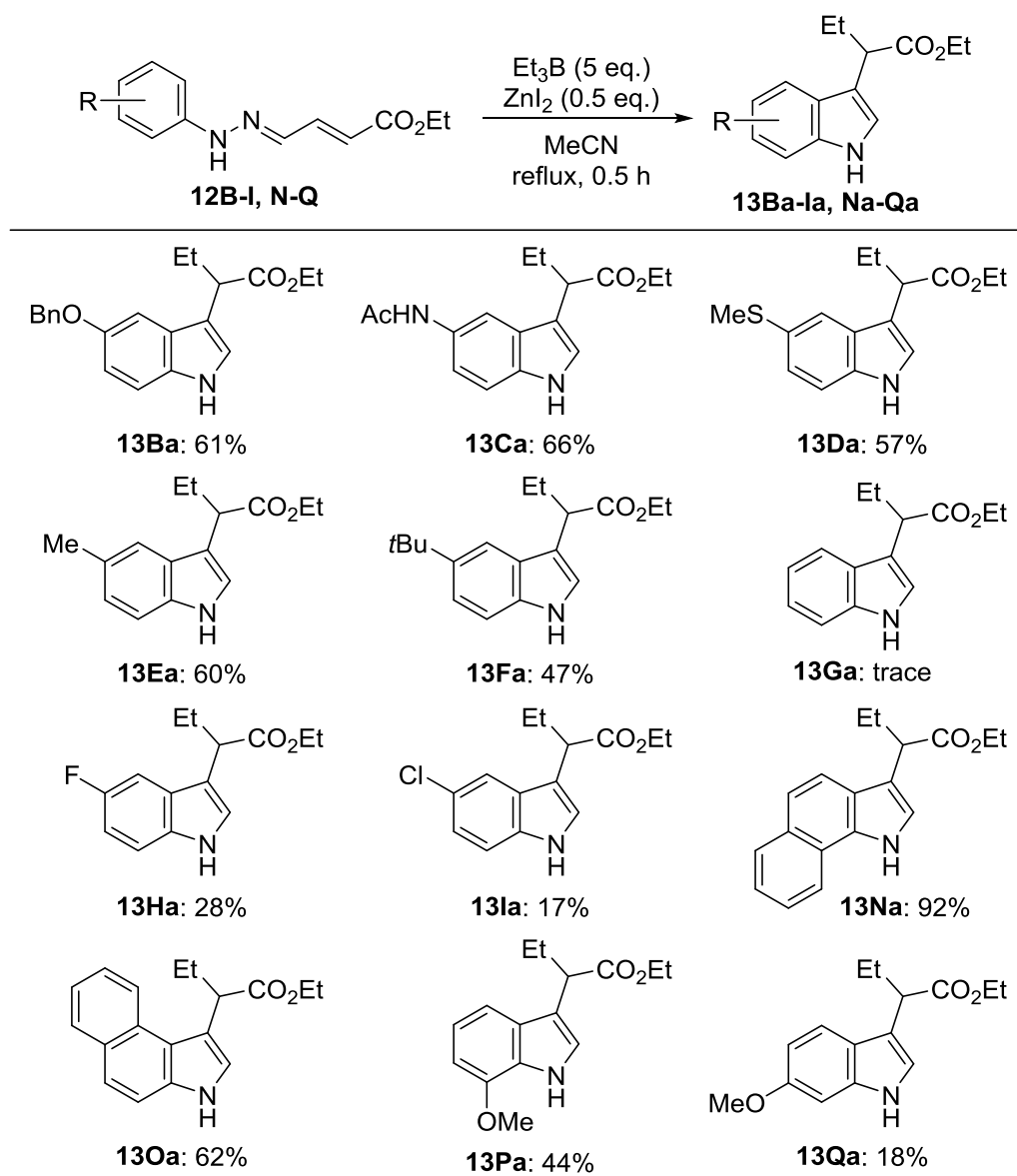
entry	hydrazine	Ar	method	time (h)	hydrazone	yield (%)
1	84B	<i>p</i> -BnOC ₆ H ₄	B	1	12B	87
2	84C	<i>p</i> -AcHNC ₆ H ₄	B	1	12C	76
3	84D	<i>p</i> -MeSC ₆ H ₄	B	1.5	12D	84
4	84E	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	A	1	12E	80
5	84F	<i>p</i> - <i>t</i> BuC ₆ H ₄	A	0.5	12F	84
6	84H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	A	1.5	12H	75
7	84N	1-Np	A	1.5	12N	61
8	84O	2-Np	A	1	12O	71
9	84P	<i>o</i> -MeO	A	1	12P	81
10	84Q	<i>m</i> -MeO	A	1	12Q	90

なお、パラ位にアセトアミドを有するフェニルヒドラジン塩酸塩 **84C** は文献³⁸⁾の方法を参考に合成した (Scheme 44)。すなわち、ヨウ化銅を触媒として用いる *N*-(4-ヨードフェニル)アセトアミド (**93**) と *N*-Boc ヒドラジンのカップリング反応によりアリールヒドラジン **94** を 82%の収率で合成した。さらに、**94** をジクロロメタン中塩化水素 (4*M*, 1,4-ジオキサン溶液) で処理して Boc 基の脱保護を行い、定量的に **84C** を塩酸塩として得た。



Scheme 44. Preparation of hydrazine hydrochloride **84C**.

次に、共役ヒドラゾン **12B-I, N-Q** のドミノ型反応を第 2 章第 1 節で確立した最適条件を用いて検討した (Scheme 45)。



Scheme 45. Substituent effect.

はじめに、ベンゼン環上のパラ位に置換基を有する共役ヒドラゾンについて検討した。まず、ベンジルオキシ基、アセトアミドおよびメチルチオ基を有する共役ヒドラゾン **12B**、**12C**、**12D** にヨウ化亜鉛存在下、アセトニトリル還流条件下でトリエチルボランを加えると、対応する 5 位置換インドール **13Ba**、**13Ca**、**13Da** が中程度の収率で得られた。次に、メチル基および *tert*-ブチル基を有する共役ヒドラゾン **12E**、**12F** を用いて反応を行ったところ、インドール **13Ea**、**13Fa** がそれぞれ 60% および 47% の収率で得られた。

次に、無置換のフェニル基を有する共役ヒドラゾン **12G** を最適条件で処理したところ、目的のインドール **13Ga** は痕跡量しか生成しなかった。また、フッ素および塩素原子を有する共役ヒドラゾン **12H**、**12I** を基質に用いた場合には、低収率でしかインドール **13Ha**、**13Ia** は得られなかった。

さらに、アリール基としてナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** および **12O** について検討した。1-ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** のドミノ型反応は効率的に進行し、ベンゾ[g]インドール **13Na** が 92% と高収率で得られた。また、2-ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12O** を同様の条件下で反応させると、ナフチル基の 1 位で選択的に転位反応が進行し、ベンゾ[e]インドール **13Oa** が 62% と中程度の収率で得られた。

最後に、オルト位およびメタ位にメトキシ基を有する共役ヒドラゾン **12P** および **12Q** について検討した。オルト位に置換基を有する共役ヒドラゾン **12P** との反応では、7-メトキシインドール **13Pa** が 44% の収率で得られた。一方、メタ位にメトキシ基を有する共役ヒドラゾン **12Q** との反応では、6-メトキシインドール **13Qa** はわずか 18% しか得られなかった。

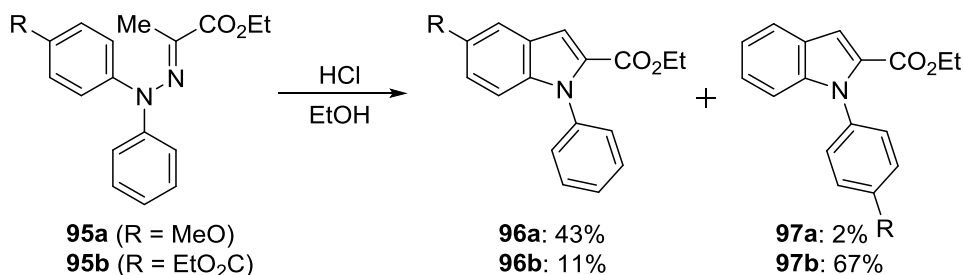
著者はこれらの結果をもとに以下の点について考察した。

1. フェニル基上のパラ位の置換基による収率の差
2. ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** と **12O** の反応性の相違

1. フェニル基上のパラ位の置換基による収率の差

ベンゼン環上のパラ位に置換基を有する共役ヒドラゾンを比較すると、電子供与基を有する基質のほうがハロゲンや無置換のフェニル基を有する基質よりも収率が良かった。この理由を以下のように考察した。

石井らは、一方のフェニル基のパラ位に電子供与基または電子求引基を有するジフェニルヒドラゾン **95a** と **95b** を用いて、酸性条件下で Fischer インドール合成を検討している (Scheme 46)。³⁹⁾ その結果、いずれの基質からも電子豊富なベンゼン環側で転位の進行したインドール **96a**、**97b** が優先的に得られることを見出している。また、一般に Fischer インドール合成はベンゼン環上のパラ位に電子供与基を有する場合に反応が進行しやすいことが知られている。³⁵⁾ したがって、Scheme 45 の反応においてもベンゼン環上のパラ位に電子供与基を有する基質において効率的に転位が進行したと考えられる。

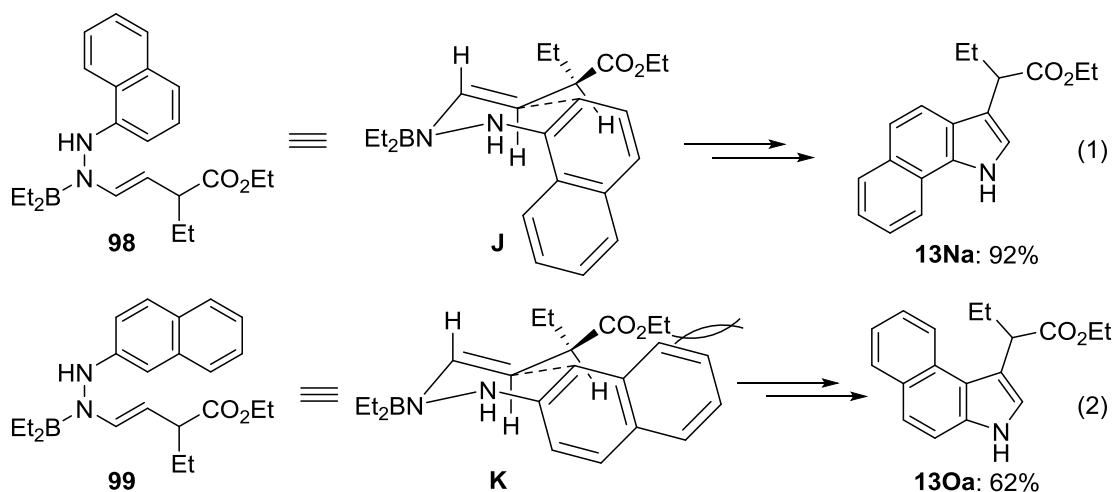


Scheme 46. Fischer indolization of diphenyl hydrazones **95a** and **95b**.

2. ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** と **12O** の反応性の相違

ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** と **12O** の反応を比較すると、収率に有意な差があることが判明した。この理由を第1章第2節と同様に[3,3]-シグマトロピー転位における六員環遷移状態を用いて考察した (Scheme 47)。

1-ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** から生成するボリルエナミン **98** の転位反応では、A^{1,2}-strain が最小となる遷移状態 **J** はナフチル基と置換基 (エチル基またはエチルエステル) との立体障害が小さく、効率的に転位が進行したと考えられる (式 1)。これに対して、2-ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12O** から生成するボリルエナミン **99** の転位反応では、遷移状態 **K** はナフチル基と置換基との立体障害があるため、**J** と比較して転位が進行しにくいと考えられる (式 2)。したがって、**12O** に比べて **12N** との反応のほうが収率良くインドールが得られたと考えられる。



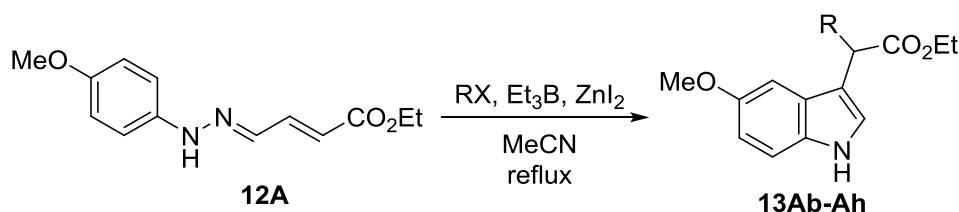
Scheme 47. Reactivity of conjugated hydrazones bearing naphthyl groups.

以上のように、ベンゼン環上の置換基効果について検討したところ、電子供与基を有する基質では効率的に反応が進行し、ハロゲンや無置換のフェニル基を有する基質では反応が進行しにくいことが判明した。また、1-ナフチル基を有する基質のほうが2-ナフチル基を有する基質よりも効率的に反応が進行することが明らかとなった。

第4節 様々な炭素ラジカルとのドミノ型ラジカル付加-転位反応

次に、エステルの α 位に多様なアルキル置換基を有するインドール酢酸誘導体の合成を目的として、様々なハロゲン化アルキルとのラジカル付加-転位反応を検討した (Table 13)。まず、ヨウ化亜鉛およびアルキルラジカル源としてヨウ化イソプロピル存在下、アセトニトリル還流条件下でトリエチルボランを加えたところ、反応は効率的に進行し、イソプロピル基の導入されたインドール **13Ab** が 95% と高収率で得られた (entry 1)。また同様に、2級アルキルラジカルを発生するヨウ化 *sec*-ブチル、ヨウ化シクロペンチルおよびヨウ化シクロヘキシルとの反応でも対応するインドール **13Ac-Ae** が収率良く得られた (entries 2-4)。また、臭化ベンジルから発生するベンジルラジカルとの反応を検討したところ、低収率ではあるものの、目的のインドール **13Af** が生成した (entry 5)。さらに、求電子的なラジカルを発生するヨード酢酸エチルおよびヨードアセトニトリルとの反応も進行し、エステルやニトリルを有する置換基が導入されたインドール **13Ag**、**13Ah** の合成に成功した (entries 6 and 7)。

Table 13. Domino reaction with various alkyl halides.



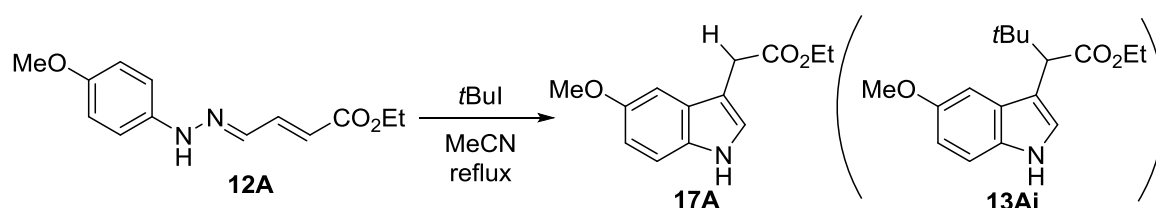
entry	RX	time (min)	indole	yield (%)
1	<i>i</i> PrI	5	13Ab	95
2	<i>s</i> Bul	10	13Ac	74
3	<i>c</i> -Pentyl I	5	13Ad	76
4	<i>c</i> -Hexyl I	10	13Ae	71
5	BnBr	90	13Af	30
6	EtO ₂ CCH ₂ I	60	13Ag	48
7	NCCH ₂ I	90	13Ah	22

Reaction conditions: RX (30 eq.), Et₃B (3 eq.), ZnI₂ (0.5 eq.).

さらに、3級ラジカルを発生するヨウ化 *tert*-ブチルを用いて反応を検討したところ、*tert*-ブチル基の導入された **13Ai** は得られず、興味深いことに *tert*-ブチル基の代わりに水素原子の導入された **17A**⁴⁰⁾ が 35% の収率で生成した (Table 14, entry 1)。次に、前章のヨウ化 *tert*-

ブチルを用いるドミノ型反応において収率の向上がみられたチオ硫酸ナトリウムを添加して反応を行うと、インドール **17A** の収率は 67% に向上した (entry 2)。次に、これらの試薬がすべて必要であるかを確認するため、ラジカル開始剤であるトリエチルボランを加えずに反応を検討したところ、驚くべきことにインドール **17A** が 63% の収率で得られた。したがって、本反応はラジカル開始剤の添加なしに進行することが明らかとなった。次に、用いるヨウ化 *tert*-ブチルの量を 30 当量から減らしていくと、5 当量でも本反応は効率的に進行し、高収率でインドール **17A** が得られた (entries 4 and 5)。さらに試薬の検討を行ったところ、ヨウ化亜鉛やチオ硫酸ナトリウムを添加せずとも反応は進行することが明らかとなった (entries 6 and 7)。以上の結果から、本反応はヨウ化 *tert*-ブチルの添加のみで進行することが判明した。なお、entry 7 の反応終了時に反応溶液の酸性度を pH 試験紙で確認したところ、pH が約 1 と強酸性を示したことから、ヨウ化 *tert*-ブチルの分解によりヨウ化水素が生成している可能性が示唆された。本反応では、水素原子が導入されていることから還元反応が進行していると考えられるため、反応機構の観点からも非常に興味深い。本反応に関しては第 3 章で詳細に述べる。

Table 14. Domino reaction with *tert*-butyl iodide.



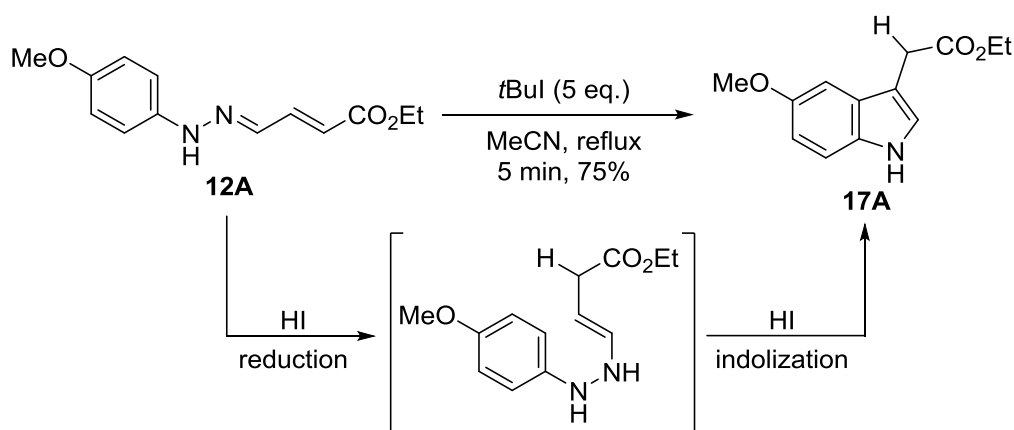
entry	<i>t</i> BuI (eq.)	Et ₃ B (eq.)	ZnI ₂ (eq.)	Na ₂ S ₂ O ₃ (eq.)	time (min)	yield (%) ^{a)}
1	30	3	0.5	-	5	35
2	30	3	0.5	3.5	5	67
3	30	-	0.5	3.5	5	63
4	10	-	0.5	3.5	5	90
5	5	-	0.5	3.5	5	87
6	5	-	-	3.5	30	71 (8)
7	5	-	-	-	5	75

a) Yield in parentheses is for the recovered starting material.

以上のように、著者は共役ヒドラゾンへのラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成が連続して進行するドミノ型反応を見出し、インドール酢酸エステル類の新規合成法の開発に成功した。また、ハロゲン化アルキルを用いることで、エステルのお位に様々なアルキル置換基の導入されたインドールが生成することが明らかとなった。

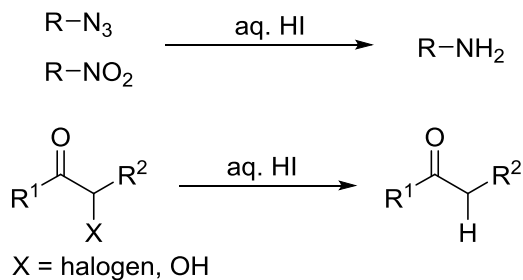
第3章 還元的 Fischer インドール合成の開発

前章で著者は、アセトニトリル還流条件下、共役ヒドラゾン **12A** にヨウ化 *tert*-ブチルを加えるとインドール **17A** が得られることを見出している (Scheme 48)。本反応では、反応溶液が強酸性を示したため、ヨウ化 *tert*-ブチルからヨウ化水素が発生していると推測される。すなわち、ヨウ化水素が共役ヒドラゾンの還元とエンヒドラジンからのインドール形成に関与していると考えられる。そこで、このヨウ化水素の特性に興味をもち、詳細に検討することとした。



Scheme 48. Synthesis of indole **17A** with *tert*-butyl iodide.

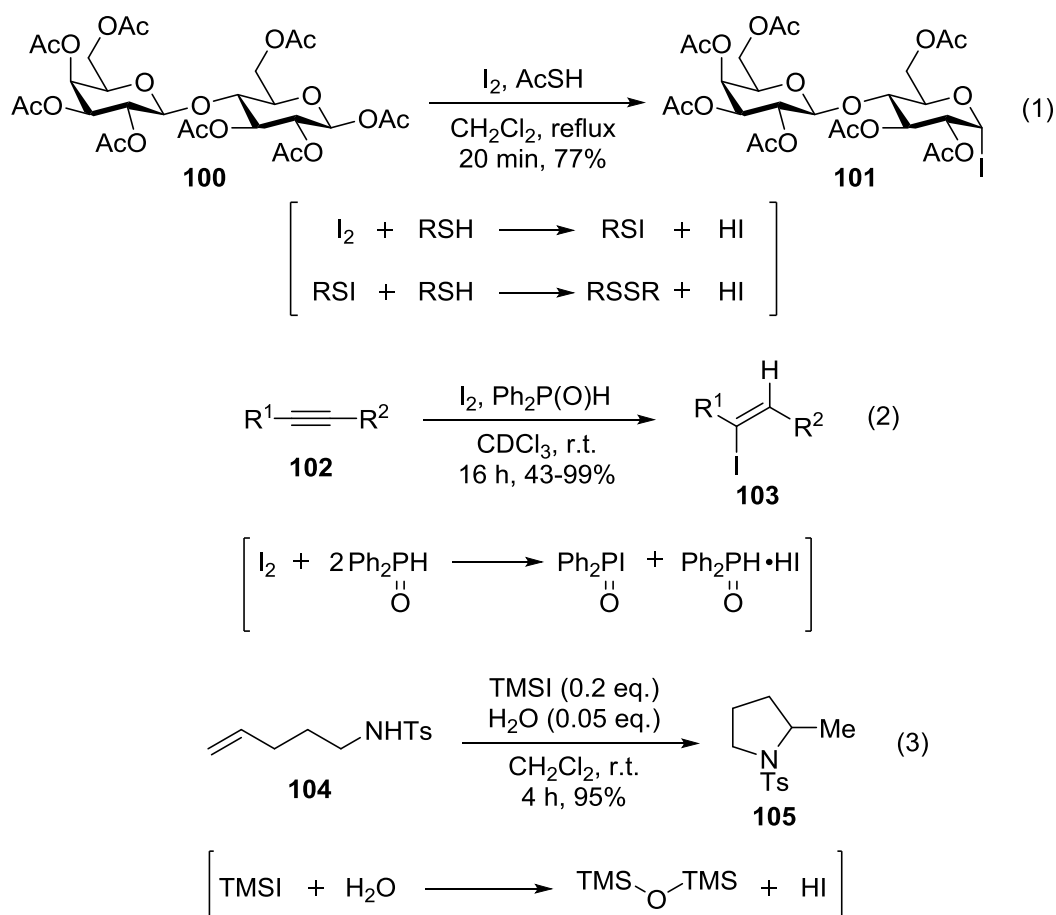
ヨウ化水素は一般に、ブレンステッド酸および還元剤としての性質を併せ持つ興味深い試薬である。例えば、ヨウ化水素の還元能を利用した反応として、Scheme 49 に示すようにアジドおよびニトロ基のアミンへの還元や、 α 位にハロゲンやヒドロキシ基を有するケトンの還元が報告されているが、ヨウ化水素の有機合成反応への利用は限定的である。⁴¹⁻⁴⁴⁾ その要因として、ヨウ化水素は水溶液として市販されており、無水条件下で使用できないため、含水条件下で不安定な化合物への利用が困難であることが挙げられる。また、ヨウ化水



Scheme 49. Reduction with aqueous hydrogen iodide.

素ガスも入手可能であるが、濃度調節を行うためには特殊な装置と煩雑な操作が必要であり、実用性に欠ける。⁴⁵⁾ したがって、無水条件下で簡便にヨウ化水素を生成する手法の開発は、ヨウ化水素を用いる新規合成法を開発する上で、重要な課題の一つである。

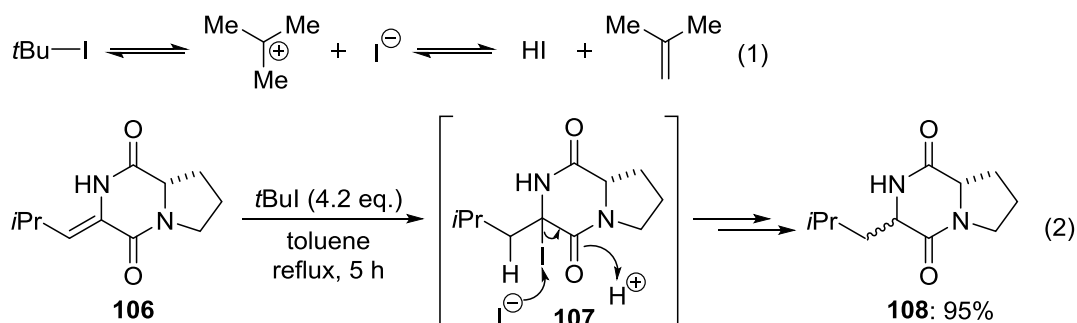
これまでに、無水条件下でヨウ化水素を発生させる方法としてはヨウ素の還元を利用する手法が報告されている。是枝らはヨウ素をチオ酢酸で還元すると、ジスルフィドの生成とともにヨウ化水素が発生することを利用し、グリコシルアセテート **100** からグリコシルヨード **101** を合成する手法を開発している (Scheme 50、式 1)。⁴⁶⁾ また、小川らはヨウ素をジフェニルホスフィンオキシドで還元すると生成するヨウ化水素-ジフェニルホスフィンオキシド複合体を用いたアルキン **102** のヒドロヨウ素化反応を報告している (式 2)。⁴⁷⁾ さらに最近、Sarpong らはトリメチルシリルヨードに少量の水を添加すると触媒量のヨウ化水素が生成することを見出し、分子内にオレフィンを有するトシルアミド **104** の閉環反応へと応用している (式 3)。⁴⁸⁾



Scheme 50. Methods for generation of anhydrous hydrogen iodide.

一方、ヨウ化水素がヨウ化 *tert*-ブチルの熱分解により生成することが Benson や Ogg らにより報告されている (Scheme 51、式 1)。^{49,50)} 本手法では、ヨウ化水素の生成とともに副生

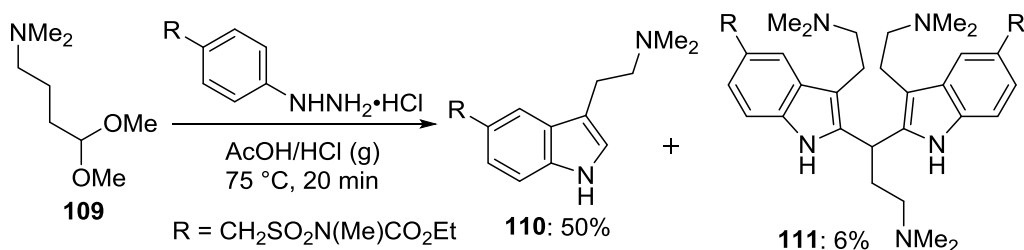
するイソブテンが常温で気体であるため、その除去操作が不要である。これに対して、Scheme 50 の手法では副生成物としてジスルフィド、ジフェニルホスフィン酸およびジシロキサンが生成するため、これらの除去操作が必要となる。したがって、ヨウ化 *tert*-ブチルの熱分解はより簡便な無水条件下でのヨウ化水素発生法となることが期待される。これまでに、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生するヨウ化水素を有機合成反応に利用した例は、Jin および Liebscher によって報告された 3-イソブチリデン-2,5-ジケトピペラジン **106** の還元反応の 1 例のみである (式 2)。⁵¹⁾ 本反応では、トルエン還流条件下、**106** にヨウ化 *tert*-ブチルを作用させると、オレフィンがヨウ化水素によりヒドロヨウ素化されて α -ヨードカルボニル化合物 **107** が生成する。さらに、**107** がヨウ化物イオンと反応することでオレフィンの還元された **108** が得られたと考えられている。



Scheme 51. Generation of anhydrous hydrogen iodide from *tert*-butyl iodide and application to reduction of **106**.

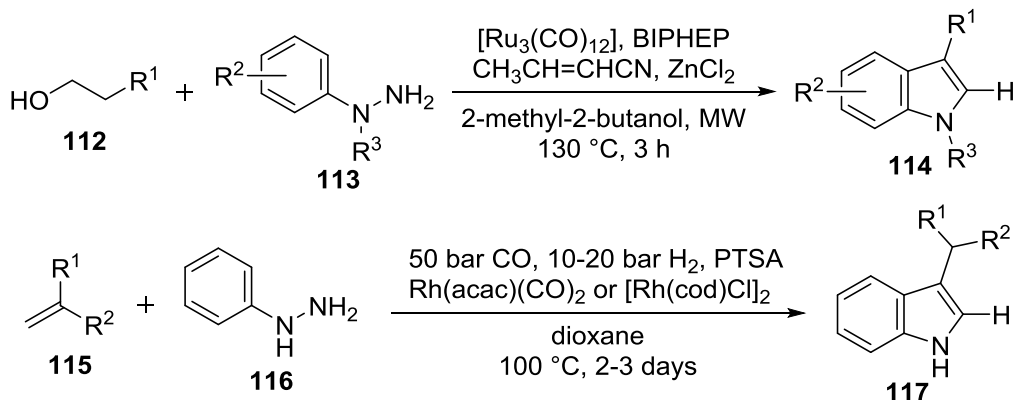
しかし、無水条件下でヨウ化水素のブレンステッド酸および還元剤としての両性質を有機合成反応に同時に組み込んだ例は極めて少なく、著者が見出したインドール合成反応の確立によりヨウ化水素の新たな合成化学的有用性を示すことができる。⁴⁵⁾

また、2 位に置換基をもたないインドールの合成、すなわちアルデヒドを基質とする Fischer インドール合成はしばしば困難を伴う。これは基質のアルデヒドやヒドラゾンが反応条件下で不安定であることや、生成したインドールへの芳香族求電子置換反応によるビスインドール **111** の形成などの副反応が進行しやすいためである (Scheme 52)。⁵²⁾



Scheme 52. Fischer indolization with acetal.

したがって、最近ではアルデヒドをアルコール **112** やオレフィン **115** から反応系中で発生させ、インドール合成に利用する研究が行われている (Scheme 53)。^{53, 54)} しかし、これらの手法はマイクロウェーブ照射や長時間の加熱が必要であるため、より簡便な合成法の開発が望まれている。



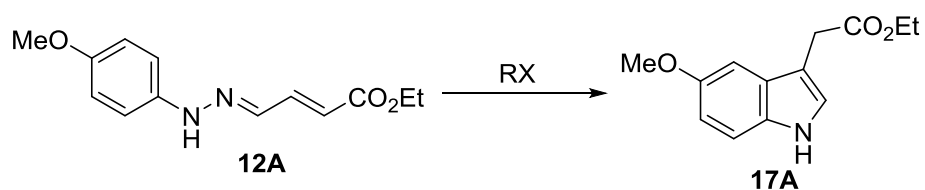
Scheme 53. Fischer indolization from alcohols and olefins.

このような背景から、著者はヨウ化 *tert*-ブチルを用いる共役ヒドラゾンのインドール合成法を詳細に検討した。

第1節 最適条件の検討

はじめに、共役ヒドラゾン **12A** を基質としてヨウ化 *tert*-ブチルを用いるインドール合成反応の最適条件を検討した (Table 15)。前章において、アセトニトリル還流条件下、5 当量のヨウ化 *tert*-ブチルを加えると、75%の収率でインドール **17A** が得られた (entry 1)。そこで、ヨウ化 *tert*-ブチルの量を 3 当量に減らして反応を行うと、収率は 90%に向上した (entry 2)。さらに、2 当量まで減らすと反応時間を延長しても、原料 **12A** が消失せず、インドール

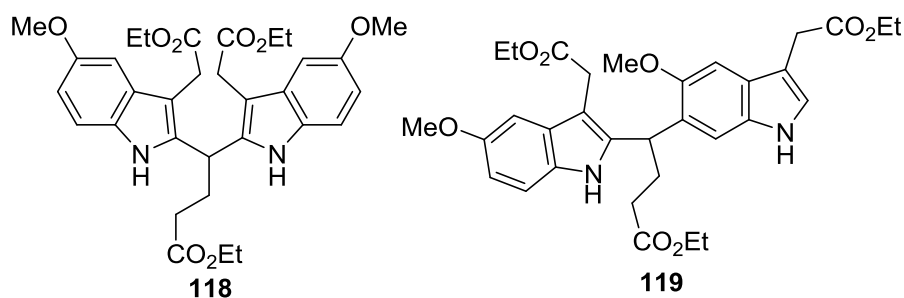
Table 15. Optimization of the reaction conditions.



entry	RX (eq.)	solvent	temp (°C)	time	yield (%) ^{a)}
1	<i>t</i> Bul (5)	MeCN	reflux	5 min	75
2	<i>t</i> Bul (3)	MeCN	reflux	0.5 h	90
3	<i>t</i> Bul (2)	MeCN	reflux	4 h	55 (20)
4	<i>t</i> Bul (3)	MeCN	r.t.	24 h	77
5	<i>t</i> Bul (3)	CH ₂ Cl ₂	reflux	3 h	- (81)
6	<i>t</i> Bul (3)	benzene	reflux	3 h	- (59)
7	<i>t</i> Bul (3)	EtOH	reflux	3 h	66 (trace)
8	<i>t</i> Bul (3)	DMF	90	3 h	51 (27)
9	55% HI (3)	MeCN	reflux	0.5 h	65
10	47% HBr (3)	MeCN	reflux	0.5 h	-
11 ^{b)}	<i>t</i> Bul (3)	MeCN	reflux	0.5 h	85

a) Yields in parentheses are for the recovered starting material.

b) Gram scale reaction.



ル **17A** の収率は 55% に低下した (entry 3)。以上の結果から、3 当量のヨウ化 *tert*-ブチルを加えた場合に最も効率良く反応が進行することが明らかとなった。次に、室温での反応を検討したところ、反応時間の延長はみられるものの 77% と良好な収率で **17A** が得られた (entry 4)。次に、本反応の溶媒効果について検討したところ、興味深い結果が得られた。本反応をジクロロメタンやベンゼンなどの非極性溶媒中で行うと、インドール **17A** は得られず、**12A** が回収されるのみであった (entries 5 and 6)。一方、エタノールや DMF などの極性溶媒中では、アセトニトリルと比較して反応の進行は遅いものの **17A** が得られた (entries 7 and 8)。以上のように、本反応は極性溶媒でのみ進行し、アセトニトリルを用いた場合に最も効率的に進行することが明らかとなった。次に、本反応がヨウ化水素によって進行することを確認するため、市販のヨウ化水素酸を加えて反応を検討したところ、予想通りインドール **17A** が 65% の収率で得られた (entry 9)。このことから、ヨウ化 *tert*-ブチルとの反応においても反応系中でヨウ化水素が発生していると考えられる。なお、本反応条件では entry 2 と比較して収率が低下しており、副生成物としてビスインドール **118** や **119** が生成していた。これらはヨウ化水素酸を用いているため、反応系中に存在する水によって反応中間体の加水分解が進行して生成したものであると考えられる。この実験事実はヨウ化水素を無水条件下で発生させることの重要性を示している。また、ヨウ化水素酸の代わりに臭化水素酸を用いたところ、**17A** は全く得られなかった (entry 10)。したがって、ヨウ化物イオンが本反応において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、グラムスケールで反応を行っても、ほとんど収率が低下することなく進行することから、本反応は大量合成にも耐えうるインドールの新規合成法である (entry 11)。

以上のように、アセトニトリル還流条件下、共役ヒドラゾン **12A** に 3 当量のヨウ化 *tert*-ブチルを加えると最も効率的に反応が進行し、インドール **17A** が高収率で得られることが明らかとなった。

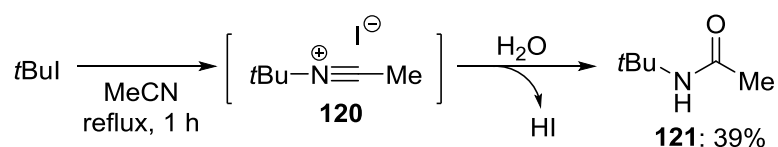
第2節 反応経路の考察

次に、ヨウ化水素の生成経路および共役ヒドラゾンからインドールが生成する反応経路を明らかにすることを目的として、種々の反応を検討した。

1. ヨウ化水素の生成経路

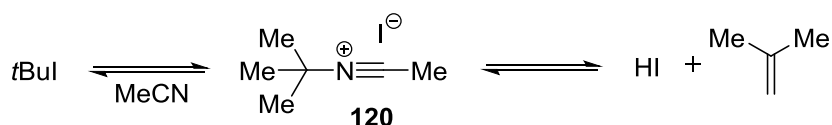
本章の序論で述べたように、Jin および Liebscher によって報告されたヨウ化 *tert*-ブチルを用いるオレフィンの還元反応では、ヨウ化水素の発生にトルエン還流条件と高温が必要である (Scheme 51、式 2)。⁵¹⁾ これに対して、著者が開発したインドール合成法では室温でもヨウ化水素が発生していると考えられる。さらに、本反応が非極性溶媒中では進行せず、極性溶媒のみで進行することから、ヨウ化 *tert*-ブチルの分解に反応溶媒が関与していると考えた。そこで、ヨウ化水素の発生を確認する目的で、重アセトニトリルおよび重ベンゼンを測定溶媒として、NMR サンプルチューブ中でヨウ化 *tert*-ブチルの ¹H NMR スペクトルの経時変化を測定した。その結果、重アセトニトリルを溶媒に用いた場合には、30 分後には 1.71 ppm と 4.65 ppm の化学シフト値にイソブテンのシグナルが新たに観測された。一方、重ベンゼンを溶媒に用いた場合では 24 時間経過してもスペクトルの変化はみられなかった。したがって、アセトニトリルがヨウ化 *tert*-ブチルの分解を促進していると考えられる。

また、アセトニトリル中、ヨウ化 *tert*-ブチルに水を添加して 1 時間加熱還流したところ、*N-tert*-ブチルアセトアミド (**121**)⁵⁵⁾ が 39% の収率で得られた (Scheme 54)。すなわち、本反応では、ヨウ化 *tert*-ブチルとアセトニトリルが反応してニトリリウムイオン中間体 **120** を形成した後、水分子が付加することでアミド **121** が生成したと考えられる。⁵⁶⁾



Scheme 54. Reaction of *tert*-butyl iodide in acetonitrile with water.

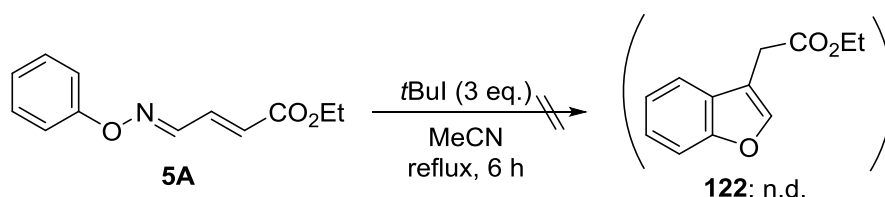
以上の結果から、本反応において溶媒のアセトニトリルがヨウ化 *tert*-ブチルとニトリリウムイオン中間体 **120** を形成することで、ヨウ化水素の発生を促進していると考えられる (Scheme 55)。



Scheme 55. Generation of hydrogen iodide from *tert*-butyl iodide.

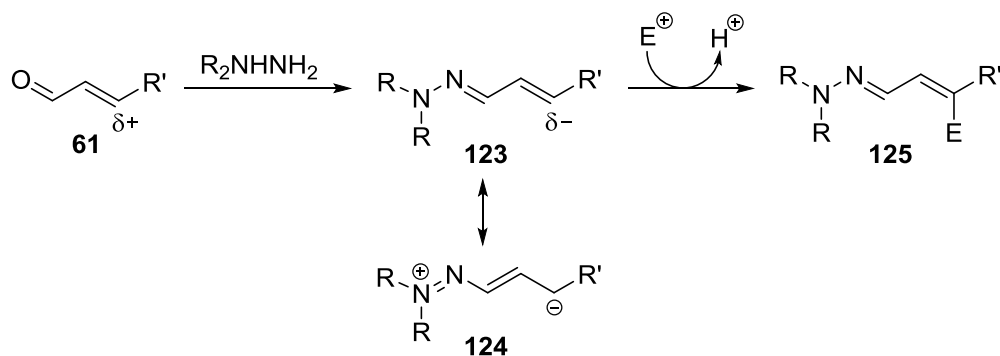
2. 共役ヒドラゾンからインドールが生成する反応経路

次に、共役ヒドラゾンからインドールが生成する反応経路について考察した。まず、本反応が共役ヒドラゾン以外の基質で進行するかどうかを確認するため、構造的に類似した共役オキシムエーテル **5A** を用いて、前節で確立した最適条件で反応を検討した (Scheme 56)。その結果、ベンゾフラン **122** は得られず、原料の回収と複雑な混合物の生成がみられるのみであった。したがって、本反応は共役ヒドラゾンの特異な反応性に起因するものであると考えられる。



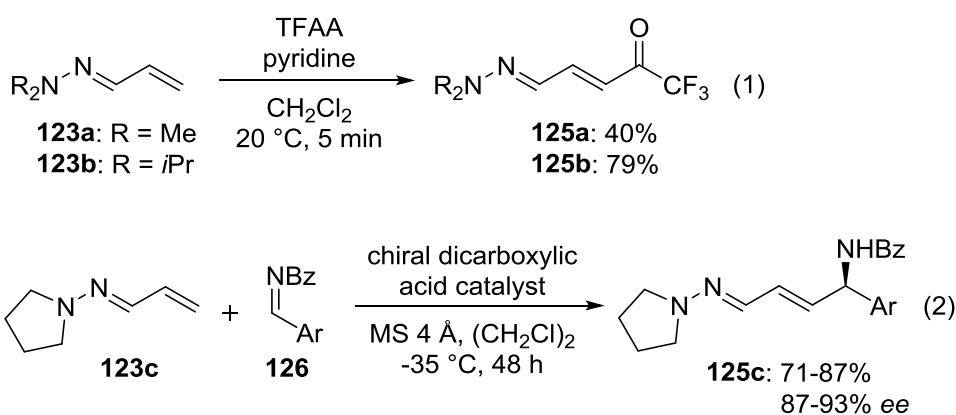
Scheme 56. Reaction of conjugated oxime ether **5A** with *tert*-butyl iodide.

共役ヒドラゾンに特有な反応として、イミンのβ位炭素上での求電子剤との反応が知られている (Scheme 57)。⁵⁷⁾ すなわち、共役ヒドラゾン **123** は窒素原子の高い電子供与性によって **124** のような共鳴構造をとることができるため、イミンのβ位炭素上の電子密度が増大している。そのため、共役ヒドラゾン **123** はα,β-不飽和カルボニル化合物 **61** とは異なり、β位炭素上で求電子剤と反応し、**125** を与える。



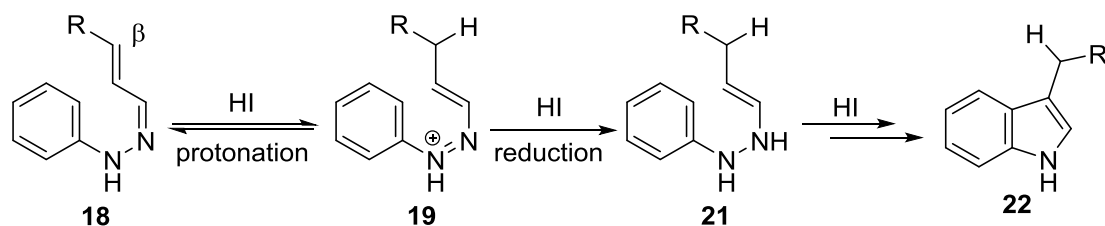
Scheme 57. Reactivity of conjugated hydrazone.

このような反応例として、北条らは共役ヒドラゾン **123a**、**123b** に求電子剤としてトリフルオロ酢酸無水物を反応させると、β-トリフルオロアセチル化体 **125a**、**125b** が得られることを報告している (Scheme 58、式 1)。⁵⁸⁾ また、丸岡らは共役ヒドラゾン **123c** の反応性を利用した *N*-ベンゾイルイミン **126** の形式的なアルケニル化反応の開発に成功している (式 2)。⁵⁹⁾



Scheme 58. β -Substitution of conjugated hydrazones.

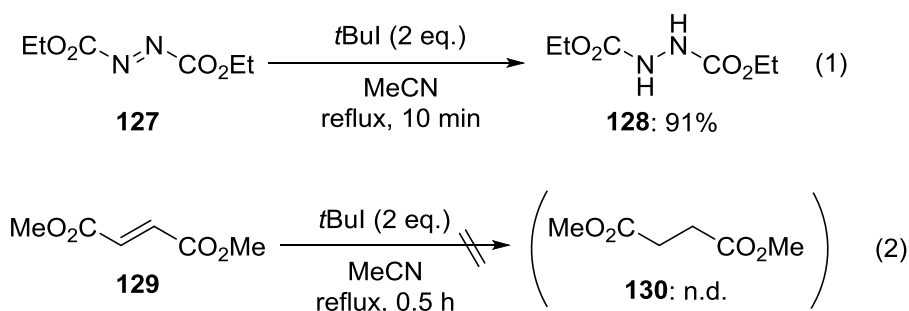
上記の反応例から、共役ヒドラゾン **18** からインドール **22** が生成する反応経路を次のように予想した (Scheme 59)。すなわち、ヨウ化 *tert*-ブチルから発生したヨウ化水素によってイミン炭素の β 位がプロトン化されてアゾニウムイオン **19** が生成する。次に、**19** の窒素-窒素二重結合がヨウ化水素により還元されてエナミン **21** が生成し、さらに転位反応が進行することでインドール **22** が得られたと考えた。



Scheme 59. Plausible reaction pathway.

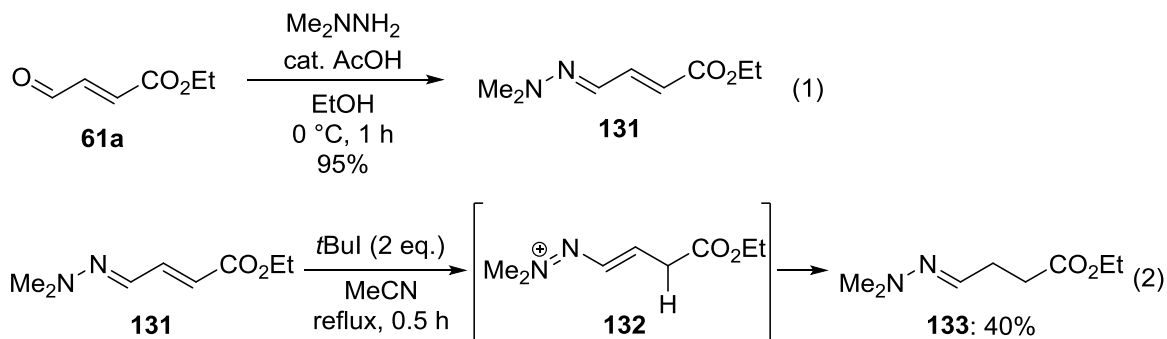
そこで、窒素-窒素二重結合の還元反応がヨウ化 *tert*-ブチルによって進行することを確認するために、次のような実験を行った。

まず、窒素-窒素二重結合を有するアゾジカルボン酸ジエチル (**127**) を基質として、アセトニトリル還流条件下で2当量のヨウ化 *tert*-ブチルと反応させたところ、窒素-窒素二重結合の還元されたヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジエチル (**128**)⁶⁰⁾ が91%の収率で得られた (Scheme 60、式1)。⁶¹⁾ 一方、炭素-炭素二重結合を有するフマル酸ジメチル (**129**) を同反応条件に付したところ、オレフィンの還元された **130** は得られず、原料が回収された (式2)。これらの結果から、ヨウ化 *tert*-ブチルは炭素-炭素二重結合よりも窒素-窒素二重結合を優先的に還元することが明らかとなった。⁶²⁾



Scheme 60. Reduction of N-N and C-C double bond with *tert*-butyl iodide.

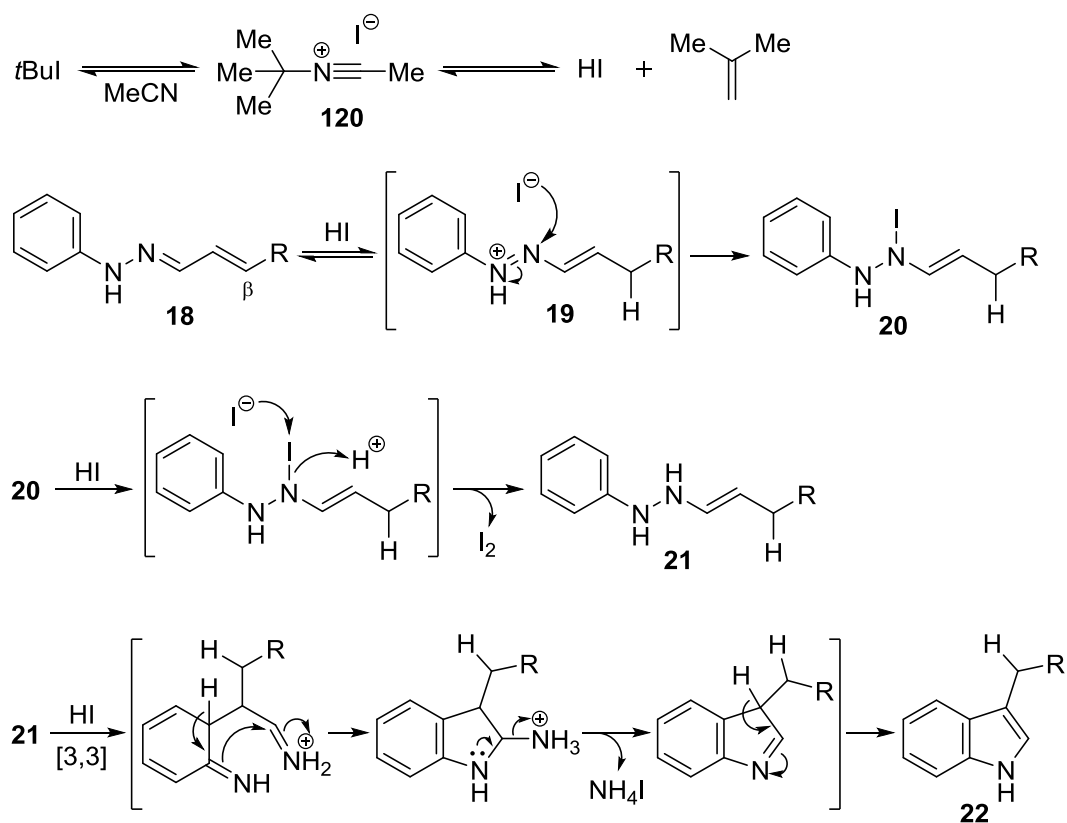
さらに、フェニル基をもたず、インドールが生成し得ない *N,N*-ジメチルヒドラゾン **131**⁶³ とヨウ化 *tert*-ブチルの反応を検討した。なお、**131** は (*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) と *N,N*-ジメチルヒドラジンから合成した (Scheme 61、式 1)。**131** をヨウ化 *tert*-ブチルで処理したところ、炭素-炭素二重結合の還元されたヒドラゾン **133** が 40% の収率で得られた (式 2)。これは、共役ヒドラゾン **131** がヨウ化水素によってプロトン化されて生成するアゾニウムイオン **132** の窒素-窒素二重結合の還元およびエナミンからイミンへの異性化が進行して生成したと考えられる。したがって、本インドール合成反応ではまず、ヨウ化水素により共役ヒドラゾンの形式的な 1,4-還元反応が進行すると考えられる。



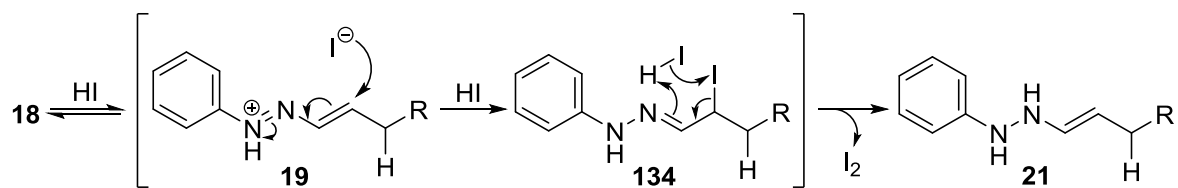
Scheme 61. Reduction of *N,N*-dimethyl conjugated hydrazone **131** with *tert*-butyl iodide.

以上の結果から、本反応の反応経路を考察した (Scheme 62)。まず、ヨウ化 *tert*-ブチルと溶媒のアセトニトリルが反応し、ニトリリウムイオン **120** を経由してヨウ化水素とイソブテンが生成する。続いて、ヨウ化水素によって共役ヒドラゾン **18** のβ位がプロトン化されてアゾニウムイオン **19** が生成した後、ヨウ化物イオンの窒素-窒素二重結合への求核攻撃が進行し、中間体 **20** となる。次に、ヨウ化物イオンとの反応により窒素-ヨウ素結合が切断され、エンヒドラジン **21** が生成する。さらに、**21** から[3,3]-シグマトロピー転位、閉環およびヨウ化アンモニウムの放出を伴う芳香化が進行し、インドール **22** が得られたと考えられる。

また、本反応の完結には 3 当量のヨウ化 *tert*-ブチルが必要であった。これは共役ヒドラゾン **18** からエンヒドラジン **21** への還元に 2 当量のヨウ化水素が消費され、残り 1 当量のヨウ化水素がブレンステッド酸として[3,3]-シグマトロピー転位および閉環を促進した後、芳香化の際に放出されるアンモニアと塩を形成するためであると考えられる。なお、本反応で 1 当量のヨウ素分子が生成するが、このことは反応終了後の反応溶液を 0.1mol/L のチオ硫酸ナトリウム水溶液で滴定することにより確認した。



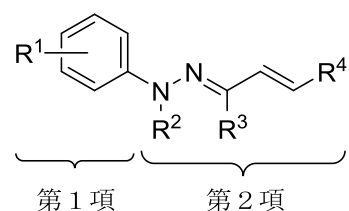
また、もう一つの反応経路として、アゾニウムイオン中間体 **19** にヨウ化物イオンが Michael 型付加して生成する α -ヨードヒドラゾン **134** がヨウ化水素により還元され、エンヒドラジン **21** となる可能性も考えられる (Scheme 63)。



以上のように、本反応ではヨウ化 *tert*-ブチルから発生したヨウ化水素により共役ヒドラゾンの形式的な 1,4-還元反応が進行した後、エンヒドラジンの[3,3]-シグマトロピー転位反応を経由してインドールが生成したと考えている。なお、本反応は共役ヒドラゾンの還元反応と[3,3]-シグマトロピー転位反応が連続して進行し、インドールが得られる“還元的 Fischer インドール合成”の初めての例である。

第3節 基質適用範囲の検討

次に、著者は還元的 Fischer インドール合成の基質適用範囲の検討を行った。第3章第3節第1項ではベンゼン環上の置換基 (R^1)、第3章第3節第2項では基質一般性 (R^2 、 R^3 、 R^4) について検討した。



第1項 ベンゼン環上の置換基 (R^1) の検討

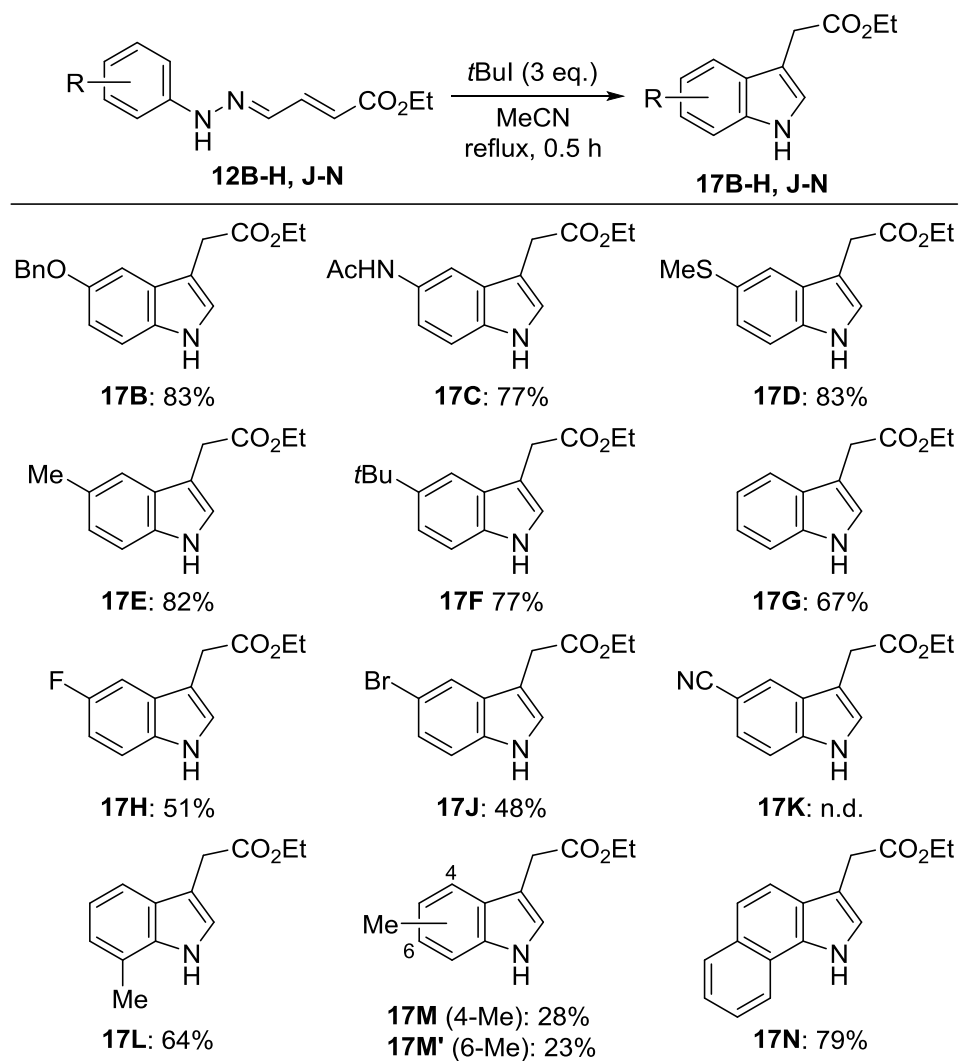
まず、基質となる共役ヒドラゾン **12J-M** の合成を行った (Table 16)。共役ヒドラゾン **12J-M** は第2章第3節と同様に、(2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**) とアリアルヒドラジン塩酸塩 **84J-M** との脱水縮合により合成した。

Table 16. Preparation of conjugated hydrazones **12J-M**.

entry	hydrazine	Ar	method	time (h)	hydrazone	yield (%)
1	84J	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	A	1	12J	74
2	84K	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	B	0.5	12K	95
3	84L	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	B	1	12L	90
4	84M	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	B	1.5	12M	85

次に、様々なアリアル基を有する共役ヒドラゾンを用いてベンゼン環上の置換基効果について検討した (Scheme 64)。まず、パラ位に電子供与基を有する共役ヒドラゾン **12B-F** をアセトニトリル還流条件下でヨウ化 *tert*-ブチルと反応させたところ、効率的に反応が進行し、対応するインドール **17B-F** が良好な収率で得られた。また、前章ではほとんど進行しなかった無置換のフェニル基を有する共役ヒドラゾン **12G** との反応も進行し、インドール **17G**⁶⁴⁾ が良好な収率で得られた。また、パラ位にハロゲン基を有する共役ヒドラゾン **12H**、**12J** との反応では中程度の収率でインドール **17H**⁶⁵⁾ (51%)、**17J**⁶⁶⁾ (48%) が生成した。しかし、電子求引基としてニトリルを有する共役ヒドラゾン **12K** を用いて反応を検討したところ、インドール **17K** は得られなかった。これは、ニトリルによりベンゼン環の電子密度が低下しているため、[3,3]-シグマトロピー転位が進行せず、インドールが得られなかったと

考えられる。さらに、オルト位とメタ位にメチル基を有する共役ヒドラゾン **12L**、**12M** との反応を検討した。その結果、**12L** からは 7-メチルインドール **17L** が 64%の収率で生成した。一方、**12M** からは 4-メチルインドール **17M** (28%) および 6-メチルインドール **17M'** (23%) が約 1 : 1 の比率で得られ、転位反応における位置選択性の発現はみられなかった。最後に、1-ナフチル基を有する共役ヒドラゾン **12N** との反応も効率的に進行し、ベンゾ[g]インドール **17N** が 79%の収率で得られた。



Scheme 64. Substituent effect.

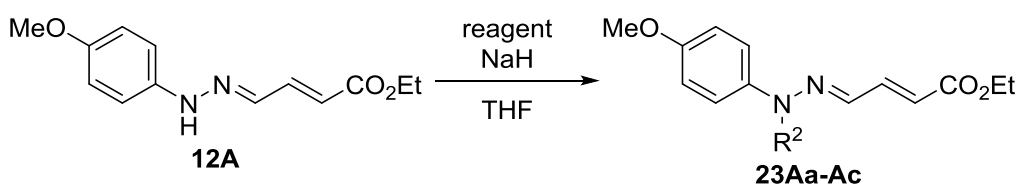
以上のように、本反応におけるベンゼン環上の置換基効果について検討したところ、電子供与基やハロゲンを有する基質では効率的に反応が進行するが、ニトリルを有する基質では反応が進行しないことが明らかとなった。

第2項 基質一般性 (R^2 、 R^3 、 R^4) の検討

次に、共役ヒドラゾンの基質一般性について検討するため、 R^2 、 R^3 、 R^4 (p.58 参照) に置換基を有する基質の合成を行った。

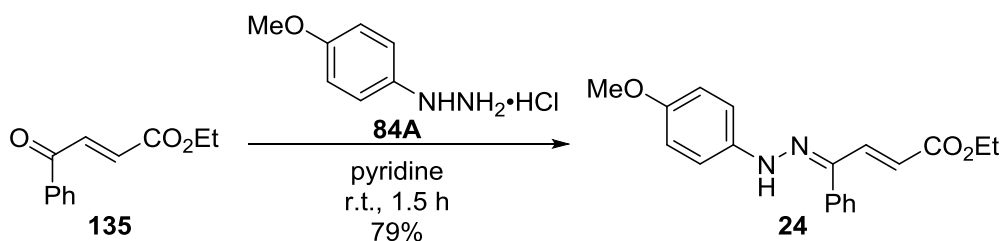
まず、窒素原子上に置換基 R^2 を有する共役ヒドラゾン **23Aa-Ac** を合成した (Table 17)。THF 中、 0°C で **12A** を水素化ナトリウムで処理した後、ヨウ化メチルを加えて室温で反応させることで、*N*-メチル化体 **23Aa** を 98% の収率で得た。また、**12A** を同様に水素化ナトリウムで処理した後、臭化ベンジルまたは無水酢酸を加えて加熱還流して、*N*-ベンジル化体 **23Ab** (55%) と *N*-アセチル化体 **23Ac** (78%) を得た。

Table 17. Preparation of *N,N*-disubstituted hydrazones **23Aa-Ac**.



entry	reagent	temp. ($^\circ\text{C}$)	time (h)	hydrazone	yield (%)
1	MeI	0 to r.t.	1	23Aa ($R^2 = \text{Me}$)	98
2	BnBr	0 to reflux	1.5	23Ab ($R^2 = \text{Bn}$)	55
3	Ac ₂ O	0 to reflux	4	23Ac ($R^2 = \text{Ac}$)	78

次に、 R^3 にフェニル基を有するケトヒドラゾン **24** を (2*E*)-4-oxo-4-phenyl-2-butenic acid ethyl ester (**135**) と *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**84A**) との脱水縮合により合成した (Scheme 65)。



Scheme 65. Preparation of ketohydrazone **24**.

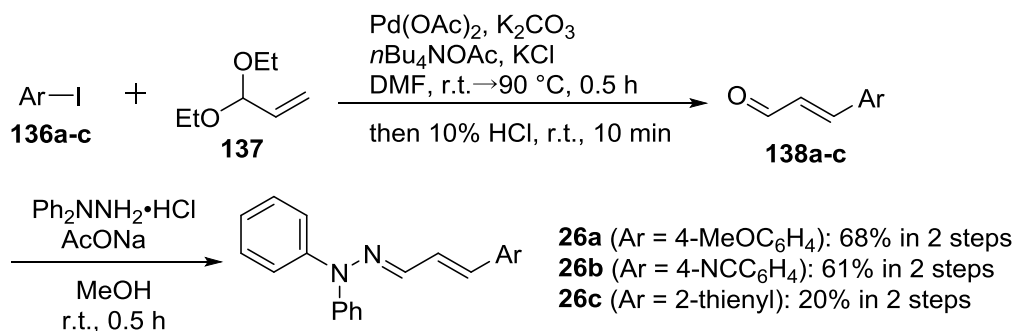
さらに、 R^4 に様々な置換基を有する共役ヒドラゾンの合成を行った。文献²⁴⁾の手法を参考に、(2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**61a**)、アクロレイン (**61b**)、クロトンアルデヒド

ド (**61c**) およびシナナムアルデヒド (**61d**) とジフェニルヒドラジン塩酸塩を脱水縮合して、 R^4 にエステル、水素原子、メチル基およびフェニル基をもつ共役ヒドラゾン **25a-d** を得た (Table 18)。

Table 18. Preparation of conjugated hydrazones **25a-d**.

entry	aldehyde	time (h)	hydrazone	yield (%)
1	61a ($R^4 = \text{EtO}_2\text{C}$)	1	25a	92
2	61b ($R^4 = \text{H}$)	0.5	25b	57
3	61c ($R^4 = \text{Me}$)	1	25c	86
4	61d ($R^4 = \text{Ph}$)	1	25d	83

また、文献⁶⁷⁾の方法を参考に、ヨウ化アリール **136a-c** とアセタール **137** との Heck 反応によりシナナムアルデヒド誘導体 **138a-c** を合成し、さらにジフェニルヒドラジン塩酸塩と縮合させることで、 R^4 に様々なアリール基を有する共役ヒドラゾン **26a-c** を合成した (Scheme 66)。

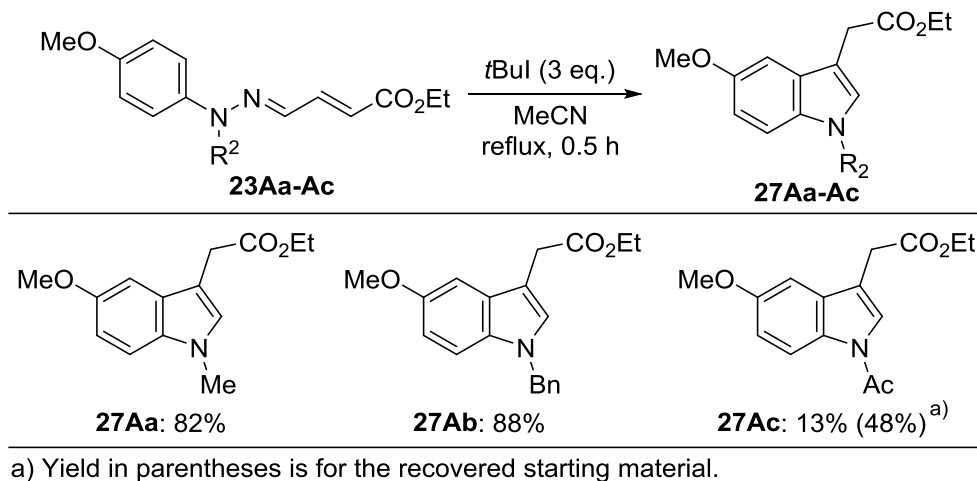


Scheme 66. Preparation of conjugated hydrazones **26a-c**.

以上のように合成した共役ヒドラゾンを用いて、還元的 Fischer インドール合成を検討した。

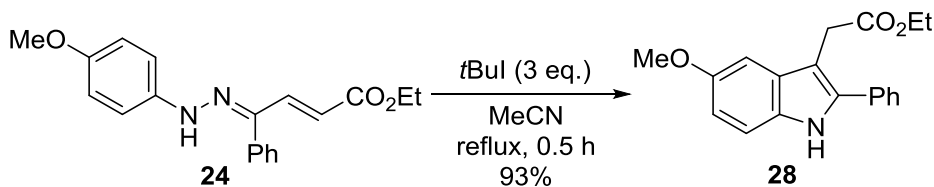
まず、窒素原子上にメチル基およびベンジル基を有する共役ヒドラゾン **23Aa**、**23Ab** との反応を検討した (Scheme 67)。その結果、効率的に反応が進行し、高収率でインドール **27Aa**^{64a)} (82%)、**27Ab**⁶⁸⁾ (88%) が得られた。一方、アセチル基を有する共役ヒドラゾン **23Ac** を用いた場合、**27Ac** は 13% と低収率であり、**23Ac** が 48% 回収された。この理由は *N*-アセ

チルヒドラゾン **23Ac** の窒素原子上の電子密度が低下しており、 β 位炭素上でのプロトン化が進行しにくいためであると考えられる。



Scheme 67. Reaction of *N,N*-disubstituted hydrazones **23Aa-Ac**.

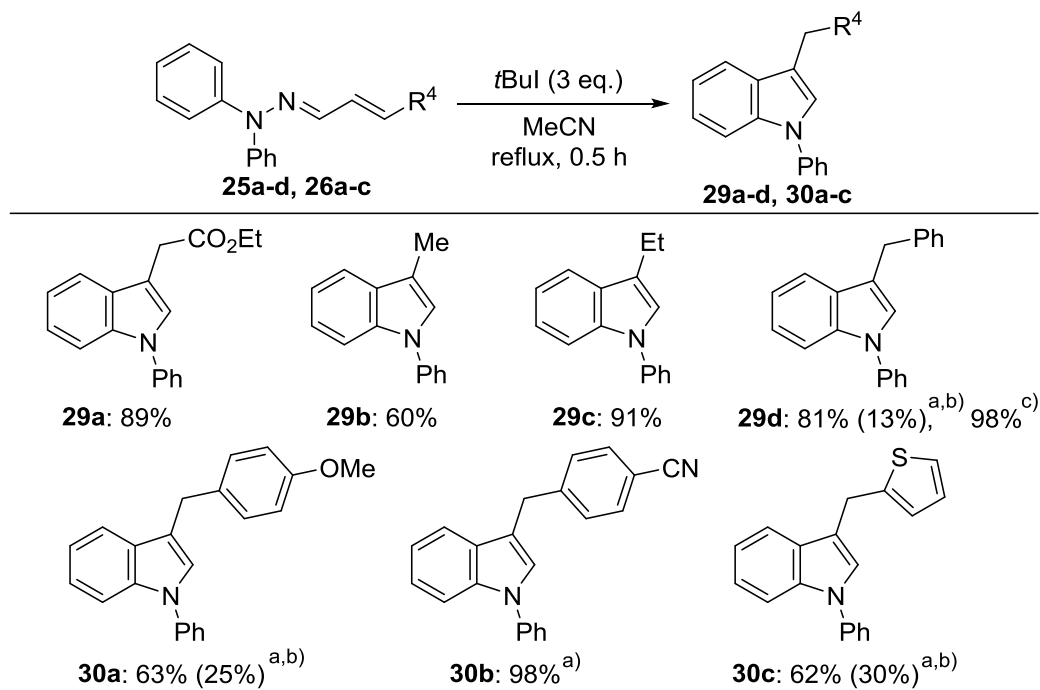
次に、ケトヒドラゾン **24** をヨウ化 *tert*-ブチルで処理すると、93%と高収率で2位にフェニル基を有するインドール **28** が得られることが明らかとなった (Scheme 68)。



Scheme 68. Reaction of ketohydrazone **24**.

さらに、共役ヒドラゾン **25a-d**、**26a-c** との反応を検討した (Scheme 69)。共役ヒドラゾン **25a-c** をアセトニトリル還流条件下、ヨウ化 *tert*-ブチルで処理したところ、期待通り反応が進行し、インドール-3-酢酸エチル **29a** (89%)、3-メチルインドール **29b**⁶⁹⁾ (60%) および 3-エチルインドール **29c**⁷⁰⁾ (91%) が得られた。また、共役ヒドラゾン **25d**²⁸⁾ との反応では 81%と良好な収率で3-ベンジルインドール **29d**⁷¹⁾ が得られたが、反応時間を延ばしても少量の原料が回収された。そこで、ヨウ化 *tert*-ブチルを 5 当量を増やして反応を検討したところ、**29d** の収率は 98%に向上した。以上の結果から、共役ヒドラゾンの置換基 R^4 には必ずしもエステルは必要でなく、様々な置換基が利用できることが判明した。最後に、 R^4 に *p*-メトキシフェニル基、*p*-シアノフェニル基および 2-チエニル基を有する共役ヒドラゾン **26a-c** を用いて反応を行った。その結果、**26b** との反応は効率的に進行し、98%と高収率でインドール **30b** を与えた。一方、**26a** および **26c** を用いた場合、インドール **30a** (63%)、**30c**

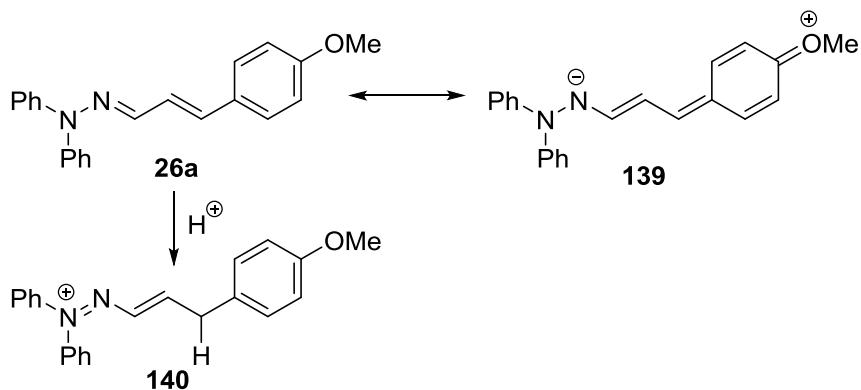
(62%) は得られたが、いずれも原料 **26a** (25%)、**26c** (30%) が回収された。本反応では、反応時間の延長やヨウ化 *tert*-ブチルの増量では収率は向上しなかった。



a) These reactions were carried out for 3 h. b) Yields in parentheses are for the recovered starting material. c) 5 equivalents of *t*BuLi were used.

Scheme 69. Reaction of conjugated hydrazones **25a-d** and **26a-c**.

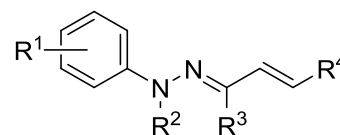
26a と **26c** の反応性が低下した理由を次のように考察した (Scheme 70)。置換基 R^4 に電子豊富なアリール基 (例: *p*-MeOC₆H₄) を有する共役ヒドРАЗオンには **139** のような共鳴構造の寄与があると考えられる。⁷²⁾ そのため、アゾニウムイオン **140** の生成が妨げられることにより、インドール **30a** および **30c** の収率が低下したと考えられる。



Scheme 70. Reactivity of conjugated hydrazone **26a**.

以上の結果のまとめを下記に示した。

1. 本反応は窒素上の置換基 R^2 にアルキル基やフェニル基を有する基質では効率的に進行するが、アシル基のような電子求引基を有する基質では収率の低下がみられた。
2. R^3 に置換基を有するケトヒドラゾンとの反応も効率的に進行し、2位に置換基を有するインドールが得られる。
3. 置換基 R^4 にエステルは必ずしも必要ではなく、様々な置換基を有する共役ヒドラゾンからインドールが得られる。また、 R^4 にアリール基を有する場合、アリール基上に電子供与基よりも電子求引基を有するほうが効率的に反応は進行した。



第3章第3節第1項、第2項で検討した置換基効果および基質一般性の検討の結果から、本反応は様々な共役ヒドラゾンに対して適用可能であり、多様なインドールが合成できることが明らかとなった。また、一般に古典的な Fischer インドール合成では2位に置換基をもたないインドールの合成がしばしば困難を伴うことから、本手法はその欠点を克服する有用な手法になると考えられる。

第4節 医薬品および天然物合成への応用

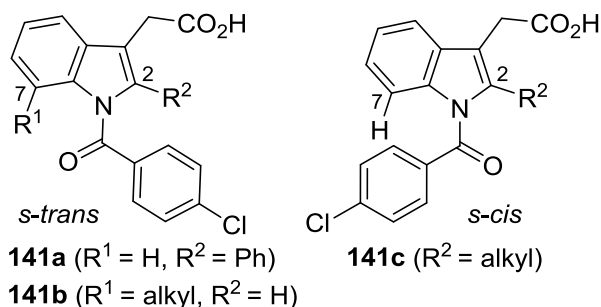
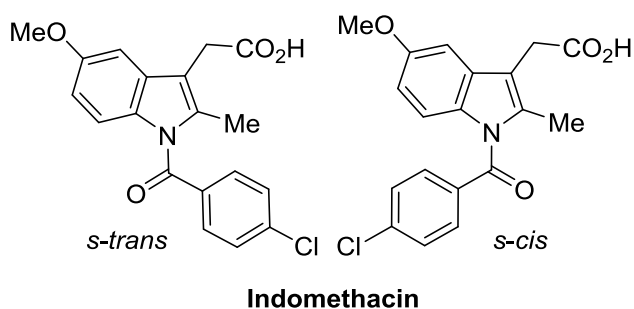
第3章第1節から第3節において、ヨウ化 *tert*-ブチルから無水条件下で発生するヨウ化水素を利用した共役ヒドラゾンの還元的 Fischer インドール合成法を見出し、様々なインドール類の合成に成功した。そこで著者は、本反応を応用し、医薬品や天然物の合成を行った。

第1項 Indomethacin の合成

Indomethacin (Indometacin)⁸⁾ は1963年に Merck 社によって開発された非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であり、医療用医薬品として急性通風関節炎における NSAIDs パルス療法や関節リウマチの慢性関節炎に伴う疼痛・腫脹の軽減に使用されるだけでなく、外用鎮痛薬として OTC 医薬品にも含まれている。

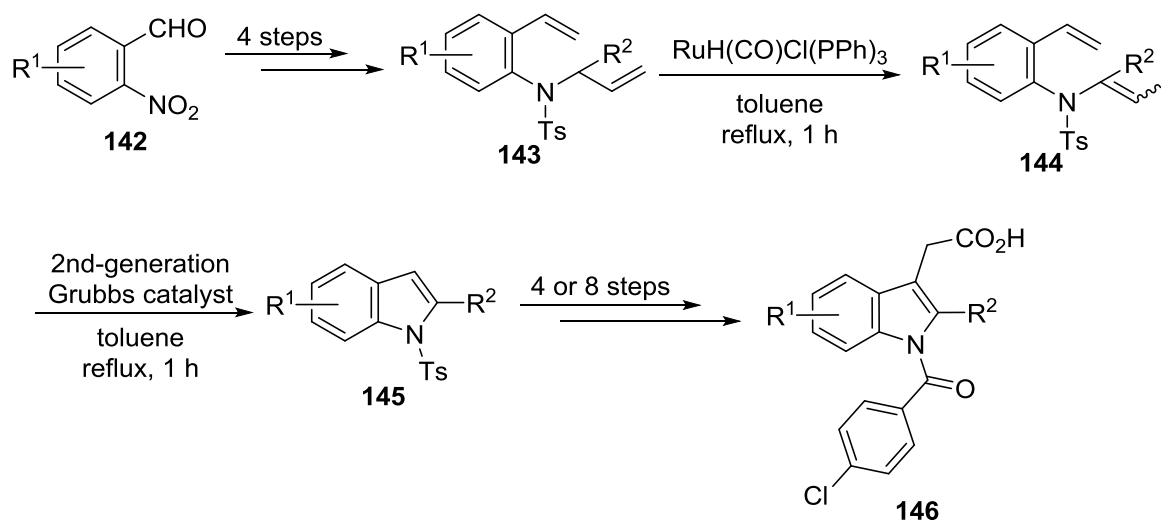
Indomethacin は非選択的にシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することから、COX-2 阻害による主作用だけでなく、COX-1 阻害による消化管障害などの副作用も起こりやすいとされている。なお、Indomethacin が COX との複合体を形成する際、COX-1 に対しては *s*-トランス⁷³⁾ で、COX-2 に対しては *s*-シス配座⁷⁴⁾ で結合することが X 線結晶構造解析により示されている。したがって、近年では Indomethacin のインドール環やベンゾイル基上の置換基を工夫することでその配座を制御し、COX-1 および2 選択的な阻害剤を開発する研究が行われている。

有澤ら⁷⁵⁾ はインドール環の2位と7位に適切な置換基を導入することで、アミド結合の回転を抑え、Indomethacin 誘導体の配座を制御することに成功している (Scheme 71)。すなわち、インドール **141a** ($R^1 = H, R^2 = Ph$) および **141b** ($R^1 = alkyl, R^2 = H$) は *s*-トランス配座



Scheme 71. Conformations of indomethacin derivatives.

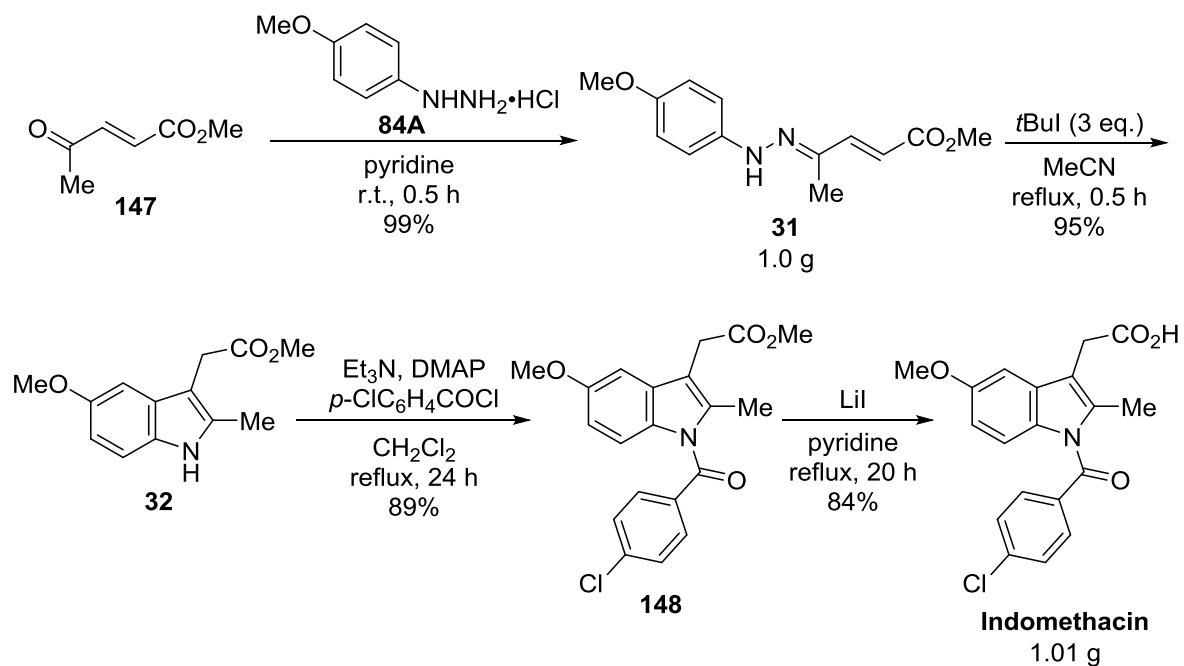
を、インドール **141c** ($R^2 = \text{alkyl}$) は *s*-シス配座をそれぞれ優先的にとることを見出している。一般に Indomethacin の合成には住友化学社法⁷⁶⁾ が用いられており、優れた工業的な手法であるが、その誘導体を合成するためには新たな手法の開発が必要となる。そこで彼らは、これらのインドール誘導体を得るため、独自に開発した芳香族エナミド-エンメタセシス反応を用いて合成を行っている (Scheme 72)。⁷⁷⁾ 本反応は多置換インドールを系統的に合成できる優れた手法であるが、原料となる *N*-アリル-*N*-トシル-*o*-ビニルアニリン **143** の合成やインドールの官能基変換を併せると目的のインドメタシン誘導体 **146** の合成に 10 または 14 工程と多くの工程数を必要としている。



Scheme 72. Synthesis of Indomethacin derivatives using aromatic enamide/ene metathesis.

著者の開発した還元的 Fischer インドール合成法は、2-無置換および 2-置換インドール酢酸誘導体を簡便に合成できるため、より短工程で Indomethacin およびその誘導体が合成できると考えた。そこで、本手法がこれらの合成に適用可能であることを示すため、Indomethacin の合成を検討した。

まず、市販の共役ケトン **147** と *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**84A**) をピリジン中で脱水縮合して、還元的 Fischer インドール合成の基質となる共役ヒドラゾン **31** を 99% の収率で得た (Scheme 73)。続いて、鍵反応である還元的 Fischer インドール合成をグラムスケールで行った。アセトニトリル中、1.0 g の共役ヒドラゾン **31** にヨウ化 *tert*-ブチルを加えて 30 分間加熱還流したところ、期待通り反応が進行し、95% と高収率でインドール **32**⁷⁸⁾ が生成した。次に、*p*-クロロベンゾイルクロリドを用いて 1 位をベンゾイル化⁷⁹⁾ し、**148**⁸⁰⁾ を 89% の収率で得た。最後に、ヨウ化リチウムによる脱メチル化⁸¹⁾ を行い、1.01 g の Indomethacin を得ることに成功した。

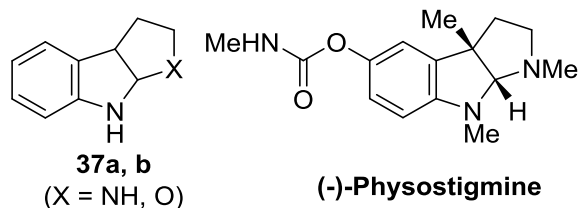


Scheme 73. Synthesis of Indomethacin.

以上の結果から、市販の共役アルデヒド **147** から 4 工程、総収率 70% で Indomethacin を合成することに成功した。本手法は、グラムスケールにおいても高収率でインドールを与え、様々な置換基を有する基質にも適用可能であると考えられるため、多様なインドール酢酸誘導体の合成へと応用されることが期待される。

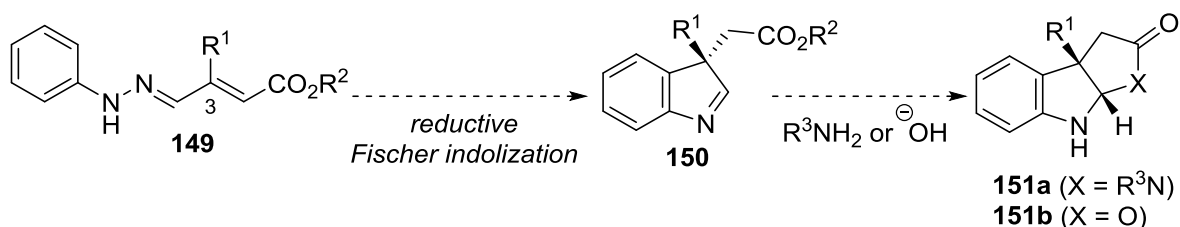
第2項 (±)-Physostigmineの形式全合成

次に、著者は縮環型インドリン**37a**、**37b**に着目した。第1章の序論で述べたように、縮環型インドリン**37a**、**37b**は生理活性を有する様々な天然物に含まれる骨格であるため、近年もその合成研究が盛んに行われている。



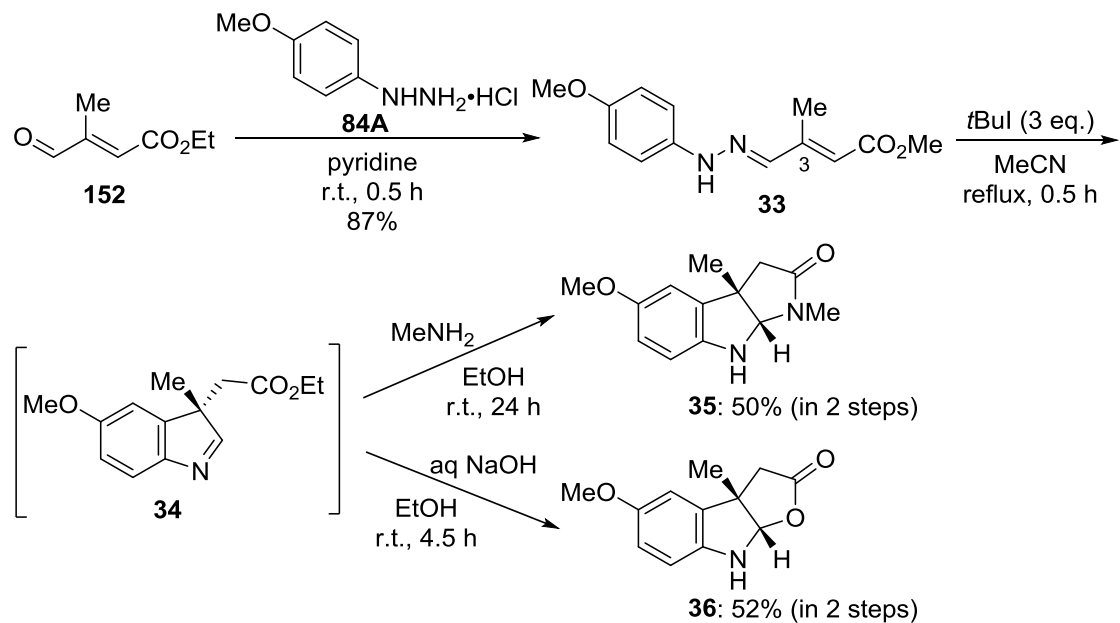
縮環型インドリン**37a**を基本骨格として有する天然物の中で、古くから知られている化合物に Physostigmine⁹⁾がある。Physostigmineは1864年にJobstとHesseにより *Physostigma venenosum*の種子から単離されたピロロインドリン骨格を持つ天然物であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有することが知られている。⁸²⁾そこで、還元的Fischerインドール合成のさらなる有用性の拡大を目指し、縮環型インドリン**37a**と**37b**の合成および(±)-Physostigmineの形式全合成を行った。

著者は、Scheme 74 に示す手法による縮環型インドリンの合成を計画した。すなわち、3位に置換基を有する共役ヒドラゾン**149**に還元的Fischerインドール合成を適用すれば、インドレニン**150**が生成すると考えられる。さらに、**150**を1級アミンまたは水酸化物イオンで処理するとアミナル形成および閉環が進行し、縮環型インドリン**151a**または**151b**が得られると考えた。



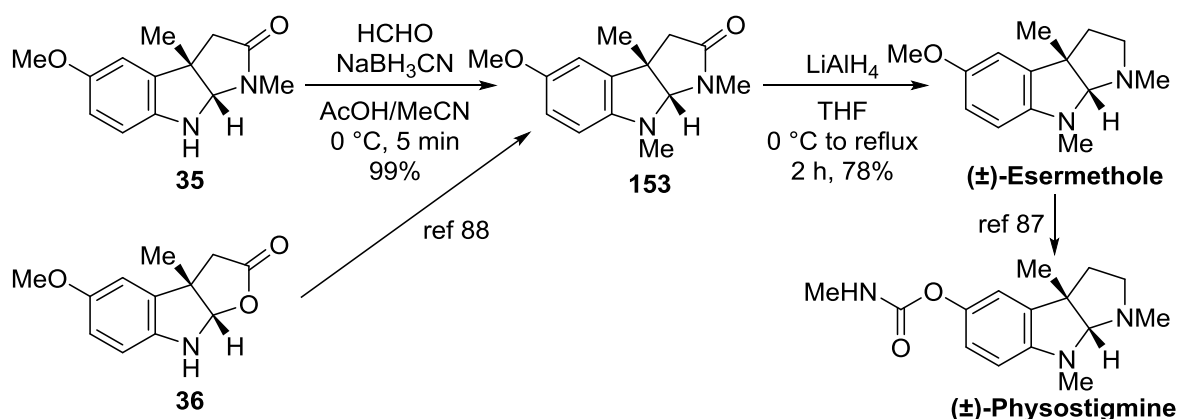
Scheme 74. Strategy for the synthesis of fused indoline **151a** and **151b**.

そこで、3位にメチル基を有する共役ヒドラゾン**33**を (2*E*)-3-methyl-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (**152**)⁸³⁾と *p*-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (**84A**)との脱水縮合により87%の収率で合成した (Scheme 75)。次に、共役ヒドラゾン**33**をヨウ化*tert*-ブチルと反応させると、期待通り4級炭素を有するインドレニン**34**が得られたことを粗生成物の¹H NMRスペクトルより確認した。続いて、**34**を単離することなく、エタノール中、室温でメチルアミンを加えたところ、ピロロインドリン**35**が50%の収率で得られた。また、同様に共役ヒドラゾン**33**を還元的Fischerインドール合成の条件に付した後、水酸化ナトリウム水溶液で処理するとフロインドリン**36**⁸⁴⁾が52%の収率で生成した。⁸⁵⁾



Scheme 75. Synthesis of pyrroindoline **35** and furoindoline **36**.

さらに、得られたピロロインドリン**35**を還元的アミノ化条件で*N*-メチル化した後、ラクタムを還元することで(±)-Esermethole^{9c, 86)}を共役アルデヒド**152**から5工程、総収率34%で合成することに成功した (Scheme 76)。EsermetholeからPhysostigmineへの変換⁸⁷⁾はすでに報告されているため、この段階で(±)-Physostigmineの形式全合成が達成された。なお、フロロインドリン**36**からEsermetholeを合成する手法も報告⁸⁸⁾されていることから、**36**も(±)-Physostigmineへと誘導できる。



Scheme 76. Formal total synthesis of (±)-Physostigmine.

以上のように、著者が開発した還元的Fischerインドール合成法はピロロインドリン**35**やフロロインドリン**36**の合成に応用できることが明らかとなった。また、得られた縮環型インドリンを用いて(±)-Physostigmineの形式全合成を達成した。

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、宮田興子教授に衷心より感謝致します。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助教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主査の和田昭盛教授、および副査の棚橋孝雄教授、土反伸和准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一井裕妃学士、垣内麻衣子学士、庄野裕子学士、松田奈央美学士、池上志織学士、清原結衣学士、平井千晶学士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。

NMR、MS 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。また、X線結晶構造解析を行って下さいました株式会社リガク、応用技術センター、松本崇様に感謝致します。

末筆ながら、博士課程において経済的援助を賜りました独立行政法人日本学生支援機構に感謝致します。

第 4 章 実験の部

NMR spectra were recorded at 300 MHz/75 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) or 500 MHz/125 MHz (^1H NMR/ ^{13}C NMR) using Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian MERCURY plus 300 (300 MHz), or Varian NMR system AS 500 (500 MHz) spectrometers. IR spectra were obtained on a Perkin Elmer SpectrumOne A spectrometer. High-resolution mass spectra were obtained by ESI methods on Thermo Fisher Scientific Exactive. Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 apparatus. Optical rotation was measured with a JASCO DIP-370 digital polarimeter. Preparative TLC separations (PTLC) were carried out on precoated silica gel plates (E. Merck 60F254). Medium-pressure column chromatography was performed using Lobar gröÙe B (E. Merck 310-25, Lichroprep Si60). HPLC was performed on a Hitachi L-7100 liquid chromatography coupled with a Hitachi L-7400 spectrophotometric detector. X-Ray single crystal diffraction analysis were performed on a Rigaku XtaLAB PRO apparatus at $-180\text{ }^\circ\text{C}$ using with CuK_α radiation ($\lambda = 1.54187\text{ \AA}$). *tert*-Butyl iodide was purified by column chromatography on Al_2O_3 prior to use. Unless otherwise stated, all the reagents and solvents were used as received from the manufacturer.

第1節 第1章第1節第1項の実験

(2E, 4E/Z)-4-(Phenoxyimino)-2-butenic Acid Ethyl Ester (5A). To a solution of (2E)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) in pyridine (50 mL) was added O-phenylhydroxylamine hydrochloride (1.36 g, 9.4 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **5A** (1.67 g, 98%, 2 : 1 mixture of 4E- and 4Z-isomers) as pale yellow solid. **E-5A.** White crystals; Mp: 62-63 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1714 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.36-7.03 (2H, m), 7.22-7.18 (2H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 6.28 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.27 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.34 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.4, 158.7, 150.5, 136.4, 129.3, 128.9, 123.0, 114.5, 60.9, 14.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₃N [M + H]⁺ 220.0968, found 220.0969. **Z-5A.** Yellow oil; IR (neat): 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.45 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.37-7.31 (2H, m), 7.26-7.21 (2H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 6.27 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.34 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165.7, 158.9, 147.5, 129.7, 129.6, 129.4, 123.0, 114.8, 61.2, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₃N [M + H]⁺ 220.0968, found 220.0969.

Domino Reaction of 5A [Table 2, entry 2]. To a solution of **5A** (50 mg, 0.23 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 1.1 mL, 1.14 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.52 mL, 0.55 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (11.3 mg, 24%) and *endo*-**4Aa** (12.1 mg, 26%).

(3S,3aR,8aS)-rel-3-Ethyl-1,3,3a,8a-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (exo-4Aa). White solid; Mp: 126-128 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20-7.14 (3H, m), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.10 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.55-2.50 (1H, m), 2.05-1.91 (1H, m), 1.74-1.59 (1H, m), 1.14 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.7, 157.6, 129.2, 128.5, 124.6, 121.7, 110.4, 90.7, 50.0, 47.3, 25.4, 11.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₂N [M + H]⁺ 204.1019, found 204.1021. *Anal*: calcd for C₁₂H₁₃O₂N: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. found: C, 70.73; H, 6.22; N, 6.84.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-rel-3-Ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (endo-4Aa). White solid; Mp: 152-153 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.24-7.17 (3H, m), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.10 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.72 (1H, td, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 1.91-1.77 (1H, m), 1.73-1.58 (1H, m), 1.12 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.0, 158.3, 129.3, 126.5, 124.4, 121.1, 110.5, 90.0, 45.4, 45.2, 20.1, 12.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₂N [M + H]⁺ 204.1019, found 204.1013. *Anal*: calcd for C₁₂H₁₃O₂N: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. found: C, 70.52; H, 6.43; N, 6.77.

[**Table 2, entry 3**]. To a solution of **5A** (50 mg, 0.23 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 1.1 mL, 1.14 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.52 mL, 0.55 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (14.4 mg, 31%) and *endo*-**4Aa** (15.5 mg, 33%).

[**Table 2, entry 4**]. To a solution of **5A** (50 mg, 0.23 mmol) in toluene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 1.1 mL, 1.14 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.52 mL, 0.55 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (11.9 mg, 25%) and *endo*-**4Aa** (11.0 mg, 24%).

General Procedure for Preparation of 4-(Phenoxy)imino-2-butenic Acid Phenyl Esters [Table 3]. To a solution of **5A** in THF (0.025-0.1 M) was added LiOH (10.0 eq.) in H₂O (15 mL) at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, acidified with 10% HCl, and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding carboxylic acid which was used directly for the next step. To a solution of carboxylic acid in CH₂Cl₂ (0.4 M) were added ArOH (1.2 eq.), EDC•HCl (1.5 eq.), and DMAP (0.1 eq.) at room temperature. After being stirred for 2-3 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **63A**, **64A** or **6A** in yield shown in Table 3.

(2E, 4E)-4-(Phenoxyimino)-2-butenic Acid Phenyl Ester (63A) [entry 1]. Pale yellow crystals; Mp: 119-120 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1736 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.62 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.45-7.06 (10H, m), 6.47 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.9, 158.7, 150.4, 150.3, 138.3, 129.5, 129.4, 127.9, 126.1, 123.2, 121.4, 114.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₁₄O₃N [M + H]⁺ 268.0968, found 220.0969.

(2E, 4E)-4-(Phenoxyimino)-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentachlorophenyl Ester (64A) [entry 2]. Pale yellow crystals; Mp: 143-145 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1756 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.73 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.36 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.22 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.52 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 158.7, 149.8, 143.8, 140.7, 132.1, 131.8, 129.5, 127.7, 125.0, 123.4, 114.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₉O₃NCl₅ [M + H]⁺ 437.9092, found 437.9027.

(2E, 4E)-4-(Phenoxyimino)-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6A) [entry 3]. Yellow crystals; Mp: 126-128 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1760 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.70 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.38-7.33 (2H, m), 7.23-7.20 (2H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 6.49 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.3, 158.7, 149.7, 142.8 (m), 141.3 (m), 141.0, 139.6 (m), 138.0 (m), 136.2 (m), 129.5, 124.4, 123.5, 114.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₉O₃NF₅ [M + H]⁺ 358.0497, found 358.0488.

Domino Reaction of 63A [Table 4, entry 1]. To a solution of **63A** (53 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.46 mL, 0.48 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (14.2 mg, 35%) and *endo*-**4Aa** (15.4 mg, 38%).

Domino Reaction of 64A [Table 4, entry 2]. To a solution of **64A** (87 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.46 mL, 0.48 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (13.9 mg, 34%) and *endo*-**4Aa** (13.5 mg, 33%).

Domino Reaction of 6A [Table 4, entry 3]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.46 mL, 0.48 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (17.5 mg, 43%) and *endo*-**4Aa** (18.2 mg, 45%).

[Table 4, entry 4]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) and Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.46 mL, 0.48 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (13.9 mg, 34%) and *endo*-**4Aa** (16.7 mg, 41%).

[Table 4, entry 5]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (16.4 mg, 40%) and *endo*-**4Aa** (16.3 mg, 41%).

[Table 4, entry 6]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) and under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (18.4 mg, 45%) and *endo*-**4Aa** (20.4 mg, 50%).

第 2 節 第 1 章第 1 節第 2 項の実験

Domino Reaction of 6A with Thiyl Radical [Scheme 24]. To a solution of **6A** (71 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) were added thiophenol (77 mg, 0.7 mmol) and Et₃B (1.04 M in hexane, 0.1 mL, 0.1 mmol) under air atmosphere at room temperature. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by medium-pressure column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) afforded **72** (72 mg, 74%) as a 1 : 2 : 5 : 10 mixture of stereoisomers.

3-Hydroxy-4-(phenoxyimino)-2-(phenylthio)-butanoic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (72). Yellow oil; IR (neat): 3446, 1780 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (10/18H, d, *J* = 5.0 Hz), 8.00 (5/18H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.63-7.58 (2H, m), 7.38-7.25 (5H, m), 7.17-7.01 (3H + 3/18H, m), 4.94-4.85 (1H, m), 4.49 (1/18H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.36 (2/18H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.27 (5/18H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.18 (10/18H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.28 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.6, 158.8, 150.9, 150.7, 134.1, 134.0, 131.2, 130.9, 129.6, 129.5, 129.4 (2C), 129.3, 122.9, 122.8, 114.8, 114.5, 69.4, 68.5, 55.4, 54.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₂H₁₅O₄NF₅S [M + H]⁺ 484.0636, found 484.0638.

Formation of *trans*-75 [Table 5, entry 1]. To a solution of **5A** (50 mg, 0.23 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 1.1 mL, 1.14 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and acetic anhydride (0.11 mL, 1.14 mmol) was added. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford *cis*-**4Aa** (11.7 mg, 21%, *exo* : *endo* = 1 : 1) and *trans*-**75** (23.8 mg, 36%, less polar product : more polar product = 5 : 1).

(2*R*,3*R*)-*rel*-2-[2-(Acetylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]butanoic Acid Ethyl Ester (*trans*-75 : less polar product). Colorless oil; IR (neat): 3286, 1730, 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.18 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.87 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.36 (1H, br d, *J* = 9.0 Hz), 6.29 (1H, dd, *J* = 9.0, 3.5 Hz), 4.16 (2H, qd, *J* = 7.0, 1.0 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz), 2.54 (1H, ddd, *J* = 10.0, 8.0, 3.5 Hz), 2.01 (3H, s), 1.80-1.55 (2H, m), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.9, 169.9, 157.9, 129.3, 126.0, 124.7, 121.1, 110.3, 85.4, 60.6, 50.9, 50.2, 23.4, 22.8, 14.2, 11.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₂₂O₄N [M + H]⁺ 292.1543, found 292.1542.

(2R,3R)-rel-2-[2-(Acetylamino)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]butanoic Acid Ethyl Ester (trans-75 : more polar product). Colorless oil; IR (neat): 3287, 1729, 1671 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.29 (1H, br d, $J = 9.0$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 14.0, 7.5$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.21 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.94 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.7, 169.8, 158.3, 129.3, 125.7, 125.3, 120.9, 110.4, 86.3, 60.8, 49.84, 49.78, 23.4, 22.1, 14.1, 11.5; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 292.1543, found 292.1540.

[Table 5, entry 2]. To a solution of **5A** (50 mg, 0.23 mmol) in benzene (5 mL) was added Et_3B (1.04 M in hexane, 1.1 mL, 1.14 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and acetic anhydride (0.11 mL, 1.14 mmol) was added. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : $\text{AcOEt} = 1 : 1$) to afford *cis*-**4Aa** (18.6 mg, 40%, *exo* : *endo* = 1 : 1) and *trans*-**75** (2.4 mg, 4%, less polar product).

第3節 第1章第1節第3項の実験

General Procedure for Preparation of 4-(Aryloxy)imino-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester [Table 6]. To a solution of (2*E*)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) in pyridine (50 mL) was added *O*-arylhydroxylamine hydrochloride²⁵⁾ (9.4 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford the corresponding α,β -unsaturated oxime ether. To a solution of α,β -unsaturated oxime ether in THF (60 mL) was added LiOH (10.0 eq.) in H₂O (15 mL) at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, acidified with 10% HCl, and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding carboxylic acid which was used directly for the next step. To a solution of carboxylic acid in CH₂Cl₂ (50 mL) were added C₆F₅OH (1.2 eq.), EDC•HCl (1.5 eq.), and DMAP (0.1 eq.) at room temperature. After being stirred for 2-3 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 10 : 1) to afford **6B-G** in yield shown in Table 6.

(2*E*, 4*E*)-4-[(4-Trifluoromethylphenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6B) [entry 1]. White crystals; Mp: 105-106 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1766 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.27 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.70 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.61 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.55 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.1, 160.9, 150.7, 142.8 (m), 141.4 (m), 140.3, 139.6 (m), 138.0 (m), 136.2 (m), 127.0 (q, *J* = 3.5 Hz), 125.49, 125.48 (q, *J* = 32.5 Hz), 124.1 (q, *J* = 270.0 Hz), 114.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₇H₆O₃NF₈ [M - H]⁺ 424.0214, found 424.0230.

(2*E*, 4*E*)-4-[(4-Methylphenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6C) [entry 2]. Pale yellow crystals; Mp: 112-114 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1764 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.21 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.16-7.08 (4H, m), 6.47 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.33 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 161.3, 156.7, 149.4, 142.9 (m), 141.5 (m), 141.2, 139.6 (m), 138.0 (m), 136.2 (m), 133.0, 129.9, 124.1, 114.6, 20.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₇H₁₁O₃NF₅ [M + H]⁺ 372.0654, found 372.0649.

(2E, 4E)-4-[(4-Bromophenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6D) [entry 3]. Pale yellow crystals; Mp: 130-131 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1763 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.51 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 157.7, 150.1, 142.8 (m), 141.4 (m), 140.6, 139.5 (m), 138.0 (m), 136.2 (m), 132.4, 124.9, 116.3, 115.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₆O₃N⁷⁹BrF₅ [M - H]⁺ 433.9446, found 433.9460.

(2E, 4E)-4-[(2-Trifluoromethylphenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6E) [entry 4]. Pale yellow crystals; Mp: 106-107 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1766 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.69 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.63-7.52 (3H, m), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 156.0 (d, *J* = 2.0 Hz), 151.3, 142.8 (m), 141.4 (m), 140.2, 139.6 (m), 138.0 (m), 136.3 (m), 133.4, 126.7 (q, *J* = 5.0 Hz), 125.6, 124.7 (m), 123.2 (q, *J* = 271.0 Hz), 122.9, 117.3 (q, *J* = 32.0 Hz), 115.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₇H₆O₃NF₈ [M - H]⁺ 424.0214, found 424.0230.

(2E, 4E)-4-[(2-Methylphenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6F) [entry 5]. Yellow crystals; Mp: 79-80 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1761 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 15.5, 10.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.27-7.17 (2H, m), 7.02 (1H, td, *J* = 8.5, 1.0 Hz), 6.49 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 2.29 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.3, 156.7, 149.7, 142.9 (m), 141.3 (m), 141.1, 139.6 (m), 137.9 (m), 136.2 (m), 130.9, 127.0, 125.0, 124.2, 123.4, 114.5, 15.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₇H₁₁O₃NF₅ [M + H]⁺ 372.0654, found 372.0646.

(2E, 4E)-4-[(2-Bromophenoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6G) [entry 6]. Yellow crystals; Mp: 79-81 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 1766 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.31 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.5 Hz), 6.98 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.5 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.1, 155.0, 150.9, 142.8 (m), 141.4 (m), 140.4, 139.5 (m), 138.0 (m), 136.3 (m), 133.3, 128.6, 125.3, 124.6, 116.2, 109.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₆O₃N⁷⁹BrF₅ [M - H]⁺ 433.9446, found 433.9462.

General Procedure for Domino Reaction of Conjugated Oxime Ether with Ethyl Radical [Scheme 26]. To a solution of **6B-G** (0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane :

AcOEt = 1 : 2) to afford **4Ba-4Ga** in yield shown in Scheme 26.

(3S,3aR,8aS)-rel-3-Ethyl-5-trifluoromethyl-1,3,3a,8a-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (exo-4Ba). White solid; Mp: 157-158 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1719 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (1H, br s), 7.45 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.39 (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.86 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.57-2.51 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m), 1.76-1.61 (1H, m), 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 179.1, 160.4 (d, *J* = 1.0 Hz), 129.5, 127.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 124.1 (q, *J* = 32.0 Hz), 122.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 110.5, 92.0, 50.0, 46.6, 25.2, 11.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₃O₂NF₃ [M + H]⁺ 272.0893, found 272.0888.

(3S,3aS,8aR)-rel-3-Ethyl-5-trifluoromethyl-1,3,3a,8a-tetrahydro-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (endo-4Ba). White solid; Mp: 192-193 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1720 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.46 (1H, s), 7.10 (1H, br s), 6.89 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.30 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.75 (1H, td, *J* = 9.0, 5.5 Hz), 1.88-1.74 (1H, m), 1.69-1.54 (1H, m), 1.12 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.6, 161.1, 127.3 (q, *J* = 4.0 Hz), 125.5, 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 123.7 (q, *J* = 32.0 Hz), 123.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 110.6, 91.0, 45.0, 44.9, 20.4, 12.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₃O₂NF₃ [M + H]⁺ 272.0893, found 272.0889.

(3S,3aR,8aS)-rel-3-Ethyl-1,3,3a,8a-tetrahydro-5-methyl-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (exo-4Ca). White solid; Mp: 161-163 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.98-6.95 (3H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.79 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.02-1.90 (1H, m), 1.73-1.58 (1H, m), 1.14 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.9, 155.5, 131.1, 129.6, 128.5, 125.0, 109.9, 90.9, 50.1, 47.3, 25.3, 20.8, 11.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1171.

(3S,3aS,8aR)-rel-3-Ethyl-1,3,3a,8a-tetrahydro-5-methyl-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (endo-4Ca). White solid; Mp: 171-172 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3432, 1714 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.01-6.97 (3H, m), 6.70 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.21 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.69 (1H, td, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 2.29 (3H, s), 1.90-1.76 (1H, m), 1.74-1.59 (1H, m), 1.13 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.9, 156.2, 130.4, 129.7, 126.9, 124.4, 110.0, 90.0, 45.4, 45.3, 20.9, 20.1, 12.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1171.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-rel-5-Bromo-3-ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(*exo*-4*Da*). White solid; Mp: 157-158 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.26 (1H, s), 6.70 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.42 (1H, br s), 6.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.53-2.48 (1H, m), 2.04-1.90 (1H, m), 1.73-1.57 (1H, m), 1.14 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.5, 156.9, 132.1, 131.0, 127.6, 113.4, 112.0, 91.4, 49.9, 47.1, 25.3, 11.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₃O₂N⁷⁹Br [M + H]⁺ 282.0124, found 282.0119.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-rel-5-Bromo-3-ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(*endo*-4*Da*). White solid; Mp: 197-198 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.29 (2H, m), 6.96 (1H, br s), 6.71 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz), 6.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.25 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.5 Hz), 2.71 (1H, td, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 1.90-1.56 (2H, m), 1.12 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.4, 157.6, 132.3, 129.3, 126.9, 113.0, 112.1, 90.5, 45.3, 45.1, 20.3, 12.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₃O₂N⁷⁹Br [M + H]⁺ 282.0124, found 282.0120.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-rel-3-Ethyl-7-trifluoromethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(*exo*-4*Ea*). White solid; Mp: 186-187 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3427, 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.65 (1H, br s), 6.25 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.52 (1H, m), 2.07-1.93 (1H, m), 1.76-1.63 (1H, m), 1.15 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.4, 155.0 (d, *J* = 2.5 Hz), 130.8, 128.2, 126.1 (q, *J* = 4.5 Hz), 123.1 (q, *J* = 270.5 Hz), 121.5, 113.6 (q, *J* = 33.0 Hz), 92.2, 50.0, 46.6, 25.3, 11.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₃O₂NF₃ [M + H]⁺ 272.0893, found 272.0884.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-rel-3-Ethyl-7-trifluoromethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(*endo*-4*Ea*). White powder; Mp: 203-204 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃) 3431, 1717 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.48 (1H, br s), 6.25 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.31 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.75 (1H, td, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 1.87-1.76 (1H, m), 1.69-1.54 (1H, m), 1.13 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.1, 155.6, 130.1, 126.8, 126.3 (q, *J* = 4.5 Hz), 123.1 (q, *J* = 270.0 Hz), 121.0, 113.8 (q, *J* = 33.0 Hz), 91.2, 45.0, 44.7, 20.3, 12.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₃O₂NF₃ [M + H]⁺ 272.0893, found 272.0888.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-rel-3-Ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-7-methyl-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(*exo*-4*Fa*). White powder; Mp: 170-172 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1712 cm⁻¹; ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.01-6.98 (2H, m), 6.87 (1H, br s), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 7.0, 3.0$ Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.05-1.91 (1H, m), 1.73-1.58 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 178.9, 156.1, 130.3, 127.8, 121.8, 121.6, 120.6, 90.4, 50.2, 47.6, 25.3, 15.2, 11.5; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1170.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-*rel*-3-Ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-7-methyl-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(endo-4*Fa*). White solid; Mp: 193-194 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.05 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 6.74 (1H, br s), 6.10 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz), 2.70 (1H, td, $J = 9.0, 5.0$ Hz), 2.19 (3H, s), 1.90-1.58 (2H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 177.7, 156.7, 130.5, 123.8, 123.6, 121.0, 120.7, 89.5, 45.6, 45.4, 20.1, 15.2, 12.9; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1178.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-7-Bromo-3-ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(exo-4*Ga*). White solid; Mp: 170-172 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1716 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (1H, br s), 6.82 (1H, dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.92 (1H, dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.05-1.91 (1H, m), 1.74-1.59 (1H, m), 1.14 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 178.9, 155.6, 132.7, 130.4, 124.0, 123.5, 103.8, 91.5, 50.4, 48.5, 25.7, 11.9; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₂H₁₃O₂N⁷⁹Br [M + H]⁺ 282.0124, found 282.0119.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-*rel*-7-Bromo-3-ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

(endo-4*Ga*). White powder; Mp: 187-188 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1718 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.45 (1H, br s), 6.21 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz), 2.73 (1H, td, $J = 9.0, 5.5$ Hz), 1.89-1.75 (1H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.12 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 177.1, 155.7, 132.5, 125.9, 125.4, 122.5, 103.6, 90.2, 46.2, 45.1, 20.2, 12.8; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₂H₁₃O₂N⁷⁹Br [M + H]⁺ 282.0124, found 282.0120.

第4節 第1章第2節の実験

General Procedure for Domino Reaction of Conjugated Oxime Ether with Alkyl Iodides [Table 7, entries 1-3]. To a solution of **6A** (0.2 mmol) in benzene (5 mL) were added RI (12.0 mmol) and Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford **4Ab-4Ad** in yield shown in Table 7.

(3S,3aR,8aS)-rel-1,2,3a,8a-Tetrahydro-2-oxo-3H-benzofuro[2,3-b]pyrrole-3-acetic Acid Ethyl Ester (exo-4Ab) [entry 1]. Colorless crystals; Mp: 151-153 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1725 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.19 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (1H, br s), 6.94 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.15 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz), 3.00-2.90 (2H, m), 2.76-2.66 (1H, m), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.5, 171.4, 157.6, 129.4, 128.1, 125.0, 121.8, 110.3, 90.8, 61.1, 47.6, 45.0, 36.0, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₆O₄N [M + H]⁺ 262.1074, found 262.1081.

(3S,3aS,8aR)-rel-1,2,3a,8a-Tetrahydro-2-oxo-3H-benzofuro[2,3-b]pyrrole-3-acetic Acid Ethyl Ester (endo-4Ab) [entry 1]. Colorless crystals; Mp: 151-153 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3432, 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.89 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.79 (1H, br s), 6.17 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.43 (1H, dd, *J* = 9.5, 7.0 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.34 (1H, ddd, *J* = 10.5, 9.5, 3.5 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 18.0, 3.5 Hz), 2.48 (1H, dd, *J* = 18.0, 10.5 Hz), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.9, 172.2, 158.3, 129.5, 126.1, 123.9, 121.1, 110.5, 90.3, 61.0, 44.9, 40.3, 32.3, 14.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₆O₄N [M + H]⁺ 262.1074, found 262.1069.

(3S,3aR,8aS)-rel-1,3,3a,8a-Tetrahydro-3-(1-methylethyl)-2H-benzofuro[2,3-b]pyrrol-2-one (exo-4Ac) [entry 2]. White solid; Mp: 155-156 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.00 (1H, br s), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.06 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 7.5, 3.0 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 4.0, 3.0 Hz), 2.39-2.28 (1H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.97 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.3, 157.6, 129.1, 128.8, 124.5, 121.7, 110.4, 90.9, 55.1, 43.6, 29.1, 20.7, 17.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1167.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-rel-1,3,3*a*,8*a*-Tetrahydro-3-(1-methylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (endo-4Ac) [entry 2]. White solid; Mp: 194-195 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3432, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.25 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.34 (1H, br s), 6.07 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 4.25 (1H, dd, *J* = 10.0, 7.5 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz), 2.11-2.05 (1H, m), 1.22 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.71 (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 177.2, 158.9, 129.4, 126.4, 124.8, 121.1, 110.1, 89.9, 48.2, 45.5, 27.0, 23.2, 17.9; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1168.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-rel-3-Cyclopentyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (exo-4Ad) [entry 3]. White solid; Mp: 138-140 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3430, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.19-7.12 (3H, m), 6.92 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.08 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz), 2.63 (1H, dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz), 2.37-2.24 (1H, m), 2.03-1.43 (7H, m), 1.34-1.22 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.4, 157.6, 129.2, 128.6, 124.6, 121.7, 110.4, 90.8, 52.2, 45.8, 41.9, 30.5, 29.3, 25.2, 25.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₁₈O₂N [M + H]⁺ 244.1332, found 244.1328.

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-rel-3-Cyclopentyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (endo-4Ad) [entry 3]. White solid; Mp: 150-152 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1713 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.26 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.55 (1H, br s), 6.06 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.5 Hz), 2.81 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz), 2.20-2.09 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.83-1.22 (7H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 177.3, 158.7, 129.4, 126.5, 125.1, 121.1, 110.3, 89.7, 47.2, 46.2, 38.1, 32.7, 29.1, 25.7, 24.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₁₈O₂N [M + H]⁺ 244.1332, found 244.1329.

Domino Reaction of 6A with *tert*-Butyl Iodide [Table 7, entry 4]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) were added *t*BuI (1.4 mL, 12.0 mmol) and Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford **exo-4Ae** (30.6 mg, 66%) and **76** (5.7 mg, 12%).

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-rel-1,3,3*a*,8*a*-Tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (exo-4Ae) [entry 4]. White solid (hexane-AcOEt); Mp: 181-182 °C; IR (CHCl₃): 3431, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.94 (1H, dd,

$J = 8.0, 7.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.52 (1H, br s), 6.03 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz), 2.36 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 1.15 ppm (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 177.2, 157.5, 129.2, 128.9, 124.6, 121.8, 110.4, 90.3, 58.9, 45.3, 33.4, 27.6 (3C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232.1332, found 232.1324.

3-(1,1-Dimethylethyl)-4-(2-hydroxyphenyl)-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-one (76) [entry 4]. White solid; Mp: 158-160 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3259, 1684 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.49 (1H, br s), 8.13 (1H, br s), 7.15-7.11 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 6.78 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 3.74 (2H, br s), 1.08 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 173.6, 154.0, 146.7, 139.4, 129.6, 128.9, 124.2, 118.4, 115.1, 49.4, 33.1, 28.9 (3C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232.1332, found 232.1334.

Conversion of *exo*-4Ae into 76 [Scheme 27]. To a solution of *exo*-4Ae (24 mg, 0.1 mmol) in benzene (5 mL) were added *t*BuI (0.74 mL, 6.2 mmol) and Et_3B (1.04 M in hexane, 0.5 mL, 0.52 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 3) to afford **76** (20.8 mg, 90%).

Domino Reaction of 6A with *tert*-Butyl Iodide in the Presence of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ [Scheme 28]. To a solution of **6A** (70 mg, 0.2 mmol) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.11 g, 0.7 mmol) in benzene (5 mL) were added *t*BuI (1.4 mL, 12.0 mmol) and Et_3B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-4Ae (45.4 mg, 98%).

(2E, 4E)-4-[(3-Trifluoromethoxy)imino]-2-butenic Acid 2,3,4,5,6-Pentafluorophenyl Ester (6H) [Scheme 29]. According to the general procedure described in Table 6, **6H** was obtained as white crystals. Mp: 85-86 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 1766 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 16.0, 10.0$ Hz), 7.51 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.40-7.35 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 161.1, 158.7, 150.5, 142.9 (m), 141.4 (m), 140.3, 139.6 (m), 138.0 (m), 136.2 (m), 132.0 (q, $J = 32.5$ Hz), 130.0, 125.3, 124.8 (m), 123.8 (q, $J = 271.0$ Hz), 120.0 (q, $J = 4.0$ Hz), 117.8, 111.5 (q, $J = 4.0$ Hz); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_6\text{O}_3\text{NF}_8$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 424.0214, found 424.0231.

General Procedure for Domino Reaction of Conjugated Oxime Ether with *tert*-Butyl Iodide [Scheme 30]. To a solution of **6B-F, H** (0.2 mmol) and Na₂S₂O₃ (0.11 g, 0.7 mmol) in benzene (5 mL) were added *t*BuI (1.4 mL, 12.0 mmol) and Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Be-Fe, He** in yield shown in Scheme 30.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-5-Trifluoromethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4Be**).** White solid; Mp: 224-225 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.35 (1H, s), 6.88 (1H, br s), 6.87 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.12 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz), 2.36 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 1.16 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.0, 160.3, 129.9, 127.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 32.5 Hz), 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 122.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 110.5, 91.4, 58.7, 44.7, 33.5, 27.5 (3C); ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₁₇O₂NF₃ [M + H]⁺ 300.1206, found 300.1206.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-1,3,3*a*,8*a*-Tetrahydro-5-methyl-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4Ce**).** White solid; Mp: 186-187 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1705 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.91 (1H, s), 6.86 (1H, br s), 6.68 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.00 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.91 (1H, dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz), 2.35 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 2.29 (3H, s), 1.15 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.4, 155.3, 131.1, 129.5, 128.8, 125.0, 109.9, 90.5, 58.9, 45.2, 33.4, 27.6 (3C), 20.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₂₀O₂N [M + H]⁺ 246.1489, found 246.1492.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-5-Bromo-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4De**).** White solid; Mp: 215-217 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3431, 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.12 (1H, br s), 6.67 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.04 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz), 2.33 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 1.14 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 177.2, 156.8, 132.0, 131.4, 127.5, 113.4, 112.0, 91.1, 58.7, 45.0, 33.4, 27.5 (3C); ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇O₂N⁷⁹Br [M + H]⁺ 310.0437, found 310.0444.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-7-Trifluoromethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4Ee**).** White solid; Mp: 178-180 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl₃): 3427, 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz), 6.66 (1H, br s), 6.17 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.0 Hz),

2.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.16 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.7, 154.8, 131.2, 128.2, 126.0$ (q, $J = 4.5$ Hz), 123.1 (q, $J = 270.0$ Hz), $121.5, 113.6$ (q, $J = 33.0$ Hz), $91.7, 58.7, 44.5, 33.5, 27.5$ (3C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300.1206, found 300.1204.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-1,3,3*a*,8*a*-Tetrahydro-7-methyl-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4*Fe*). White solid; Mp: 206-207 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3431, 1705 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.99$ -6.94 (3H, m), 6.83 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 2.19 (3H, s), 1.14 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.6, 155.9, 130.2, 128.1, 121.8, 121.6, 120.5, 90.1, 59.0, 45.4, 33.3, 27.6$ (3C), 15.1; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 246.1489, found 246.1490.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-4-(Trifluoromethyl)-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4*He*). White solid; Mp: 169-171 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3431, 1710 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31$ (1H, dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (1H, br s), 6.09 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.71 (1H, s), 1.13 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.8, 158.6, 129.8, 127.8$ (q, $J = 32.5$ Hz), $125.7, 123.6$ (q, $J = 271.0$ Hz), 119.3 (q, $J = 5.0$ Hz), $114.6, 90.9, 56.9, 46.4, 33.7, 27.7$ (3C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300.1206, found 300.1199.

(3*S*,3*aR*,8*aS*)-*rel*-6-(Trifluoromethyl)-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-3-(1,1-dimethylethyl)-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one (*exo*-4*He'*). White solid; Mp: 172-174 °C (hexane-AcOEt); IR (CHCl_3): 3431, 1710 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (2H, m), 7.08 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 7.0, 3.0$ Hz), 2.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.16 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.1, 157.9, 133.1$ (d, $J = 1.0$ Hz), 131.7 (q, $J = 32.0$ Hz), $124.9, 123.8$ (q, $J = 271.0$ Hz), 118.8 (q, $J = 4.0$ Hz), 107.6 (q, $J = 4.0$ Hz), $91.2, 58.7, 44.9, 33.5, 27.5$ (3C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NF}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 300.1206, found 300.1200.

第5節 第1章第3節の実験

(2E, 4E/Z)-4-Oxo-4-[(3aR,6S,7aS)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]-2-butenal 1-(O-Phenyloxime) (11) [Scheme 33]. To a solution of oxime ether **5A** (1.0 g, 4.6 mmol) and (1R)-(+)-2,10-camphorsultam (1.0 g, 4.6 mmol) in (CH₂Cl)₂ (50 mL) was slowly added dropwise Me₃Al (1.05 M in hexane, 6.1 mL, 6.4 mmol) under N₂ atmosphere at 0 °C and then the reaction mixture was warmed up to reflux. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **11** (1.17 g, 66%, 2 : 1 mixture of 4E- and 4Z-isomers) as yellow crystals. Mp: 112-113 °C (hexane-AcOEt); IR (neat): 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (2/3H, d, *J* = 10.0 Hz), 8.03 (1/3H, dd, *J* = 15.5, 10 Hz), 7.54 (2/3H, dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz), 7.50 (1/3H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.36-6.99 (6H, m), 3.98 (1H, dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz), 3.58-3.45 (2H, m), 2.17-2.14 (2H, m), 1.95-1.88 (3H, m), 1.49-1.35 (2H, m), 1.19 (3H, s), 0.99 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.1, 162.8, 158.9, 158.8, 150.6, 147.3, 137.2, 130.0, 129.4, 129.3, 128.2, 127.6, 123.1, 123.0, 114.7 (2C), 65.3, 65.2, 53.1, 48.7 (2C), 47.9 (2C), 44.6, 38.3 (2C), 32.8, 26.5, 20.8, 19.9; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₀H₂₅O₄N₂S [M + H]⁺ 389.1530, found 389.1520.

Diastereoselective Domino Reaction of 11 [Table 8, entry 1]. To a solution of **11** (78 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.38 mL, 0.4 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 1 h, Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.69 mL, 0.72 mmol) was added dropwise and warmed up to reflux. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (8.5 mg, 21%) and *endo*-**4Aa** (17.2 mg, 42%).

[Table 8, entry 2]. To a solution of **11** (78 mg, 0.2 mmol) in toluene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.38 mL, 0.4 mmol) under N₂ atmosphere at 0 °C. After being stirred for 1 h, Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.69 mL, 0.72 mmol) was added dropwise and warmed up to reflux. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (2.3 mg, 6%) and *endo*-**4Aa** (2.5 mg, 6%).

[Table 8, entry 3]. To a solution of **11** (78 mg, 0.2 mmol) in DMF (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.38 mL, 0.4 mmol) under N₂ atmosphere at -40 °C. After being stirred for 1 h, Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.69 mL, 0.72 mmol) was added dropwise and warmed up to 100 °C. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (6.2 mg, 15%) and *endo*-**4Aa** (15.4 mg, 38%).

[Table 8, entry 4]. To a solution of **11** (78 mg, 0.2 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.38 mL, 0.4 mmol) under N₂ atmosphere at -40 °C. After being stirred for 1 h, Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.69 mL, 0.72 mmol) was added dropwise and warmed up to reflux. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (7.8 mg, 19%) and *endo*-**4Aa** (23.1 mg, 57%).

(3*S*,3*aS*,8*aR*)-3-Ethyl-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-2*H*-benzofuro[2,3-*b*]pyrrol-2-one

[(3*S*,3*aS*,8*aR*)-4Aa]: $[\alpha]_D^{25} = -114.0$ ($c = 1.00$ in CHCl₃, 93% *ee*); the enantiomeric purity was determined by HPLC analysis (Daicel CHIRALCEL OD-H, hexane : *i*PrOH = 80 : 20, flow rate = 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, retention times: 9.77 min [minor] and 12.86 min [major]).

Determination of single-crystal structure by X-ray crystallography: the (3*S*, 3*aS*, 8*aR*)-**4Aa** was recrystallized from MeOH to give single crystals suitable for X-ray single crystallographic analysis. Crystal data for (3*S*, 3*aS*, 8*aR*)-**4Aa**: monoclinic, space group 2/m, $a = 5.0702(3)$ Å, $b = 7.4042(5)$ Å, $c = 13.5228(9)$ Å, $\beta = 95.941(9)^\circ$, $V = 504.93(6)$ Å³, Final *R* Value 0.0242 for 3948 reflections.

[Table 8, entry 5]. To a solution of **11** (78 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.38 mL, 0.4 mmol) under N₂ atmosphere at -78 °C. After being stirred for 2 h, Me₃Al (1.05 M in hexane, 0.69 mL, 0.72 mmol) was added dropwise and warmed up to reflux. After being stirred for 5 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt aqueous solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 2) to afford *exo*-**4Aa** (10.5 mg, 26%) and *endo*-**4Aa** (21.8 mg, 54%).

第6節 第2章第1節の実験

(2E, 4E)-4-(2-Phenylhydrazono)-2-butenic Acid Ethyl Ester (12G) [Scheme 38]. To a solution of (2E)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) in pyridine (20 mL) was added phenylhydrazine hydrochloride (1.35 g, 9.4 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **12G** (1.25 g, 74%) as yellow solid. Mp: 115-116 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3280, 1688 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, *J* = 14.5, 9.5 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.28 (2H, dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz), 7.07 (2H, dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz), 6.93 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 5.97 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 143.1, 141.3, 135.5, 129.4, 121.32, 121.25, 113.1, 60.5, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₅O₂N₂ [M + H]⁺ 219.1128, found 219.1130.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Chlorophenyl)hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12I) [Scheme 39]. According to the procedure described in Scheme 38, **12I** was obtained in 85% yield as yellow solid. Yellow solid; Mp: 140-142 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3259, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (1H, br s), 7.50-7.41 (2H, m), 7.23 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.03-5.94 (1H, m), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 141.8, 141.0, 136.1, 129.3, 126.0, 122.0, 114.3, 60.6, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₂N₂³⁵Cl [M + H]⁺ 253.0738, found 253.0737.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12A) [Scheme 39]. According to the procedure described in Scheme 38, **12A** was obtained in 97% yield as yellow solid. Mp: 136-137 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3272, 1693 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.94 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.78 (3H, s), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 154.6, 141.5, 137.1, 134.6, 120.3, 114.7, 114.3, 60.4, 55.6, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₃N₂ [M + H]⁺ 249.1234, found 249.1233.

Domino Reaction of 12A [Table 9, entry 2]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in benzene (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Aa** (8.4 mg, 16%).

α -Ethyl-5-methoxy-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Aa). Yellow oil; IR (neat): 3405, 1723 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (1H, br s), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.20-4.08 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.73 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.20-2.11 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 154.0, 131.3, 127.1, 122.7, 113.9, 112.4, 111.9, 101.0, 60.6, 55.9, 44.8, 25.9, 14.3, 12.4; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 262.1425, found 262.1431.

Attempted Hydrolysis of 12A [Scheme 40]. To a solution of **12A** (1.0 g, 4.0 mmol) in THF (40 mL) was added LiOH (0.97 g, 40 mmol) in H_2O (10 mL) at 60 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 9 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, acidified with 10% HCl, and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford 2-(4-methoxyphenyl)-3-(2*H*)-pyridazinone **85** (0.67 g, 82%). The spectral data were identical with those reported in the literature.³¹⁾

[Table 10, entries 1, 3 and 4]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in solvent (5 mL) as indicated in Table 10 was added Et_3B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 5-60 min, the reaction mixture was diluted with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Aa** in the yields shown in Table 10.

Domino Reaction of 12A in the Presence of Zinc Halides [Table 11, entries 3 and 4]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) and ZnX_2 (0.6 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et_3B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 1.5 or 7 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Aa** in the yields shown in Table 11.

Domino Reaction of 12A in the Presence of Zinc Iodide [Table 11, entries 5-8]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) and zinc iodide (0.02-0.6 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et_3B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Aa** in the yields shown in Table 11.

第7節 第2章第3節の実験

Preparation of Conjugated Hydrazones [Table 12].

General Procedure A (method A). To a solution of (*2E*)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) in pyridine (20 mL) was added *N*-arylhydrazine hydrochloride (8.2-9.4 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5-1.5 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) or recrystallization (AcOEt/hexane) to afford conjugated hydrazones **12E, F, H, N-Q** in the yields shown in Table 12.

General Procedure B (method B). To a mixture of (*2E*)-4-oxo-2-butenoic acid ethyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) and sodium acetate (8.2-9.4 mmol) in EtOH (20 mL) was added *N*-arylhydrazine hydrochloride (8.2-9.4 mmol) at room temperature. After being stirred for 1-1.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) or recrystallization (AcOEt/hexane) to afford conjugated hydrazones **12B-D** in the yields shown in Table 12.

(2E, 4E)-4-{2-[4-(Phenylmethoxy)phenyl]hydrazono}-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12B) [entry 1]. Yellow solid; Mp: 155-157 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3276, 1680 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (1H, br s), 7.51-7.29 (7H, m), 7.01 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.94 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 5.02 (2H, s), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 153.8, 141.4, 137.3, 137.1, 134.8, 128.5, 127.9, 127.5, 120.6, 115.9, 114.3, 70.5, 60.4, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₉H₂₁O₃N₂ [M + H]⁺ 325.1547, found 325.1549.

(2E, 4E)-4-{2-[(4-Acetylamino)phenyl]hydrazono}-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12C) [entry 2]. Yellow solid; Mp: 190-192 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3332, 3259, 1697, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.53 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.39 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 15.5, 10.0 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.94 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.19 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.08 (3H, s), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ: 171.3, 168.9, 143.8, 142.2, 136.1, 133.1, 122.8, 120.3, 114.0, 61.5, 23.6, 14.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₈O₃N₃ [M + H]⁺ 276.1343, found 276.1337.

(2E, 4E)-4-[2-[4-(Methylthio)phenyl]hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12D) [entry 3]. Yellow solid; Mp: 129-131 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3272, 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (1H, br s), 7.51-7.40 (2H, m), 7.26 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.97 (1H, dd, *J* = 14.0, 1.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.46 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 141.4, 141.1, 135.7, 129.7, 129.5, 121.5, 113.8, 60.5, 17.7, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₂N₂S [M + H]⁺ 265.1005, found 265.1004.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methylphenyl)hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12E) [entry 4]. Yellow solid; Mp: 115-117 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3272, 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.5 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.0 Hz), 7.09 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.95 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.29 (3H, s), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 141.5, 140.8, 134.9, 130.7, 129.8, 120.6, 113.1, 60.4, 20.6, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₂N₂ [M + H]⁺ 233.1285, found 233.1287.

(2E, 4E)-4-[2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12F) [entry 5]. Yellow solid; Mp: 152-153 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3297, 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.5 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.95 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.30 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 144.3, 141.6, 140.8, 135.0, 126.1, 120.6, 112.9, 60.4, 34.1, 31.4, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₂₃O₂N₂ [M + H]⁺ 275.1754, found 275.1756.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Fluorophenyl)hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12H) [entry 6]. Yellow solid; Mp: 126-127 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3272, 1688 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (1H, br s), 7.51-7.41 (2H, m), 7.05-6.95 (4H, m), 6.02-5.93 (1H, m), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.9, 157.9 (d, *J* = 238.0 Hz), 141.3, 139.5, 135.5, 121.3, 116.0 (d, *J* = 22.5 Hz), 114.2 (d, *J* = 7.5 Hz), 60.5, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₂H₁₄O₂N₂F [M + H]⁺ 237.1034, found 237.1033.

(2E, 4E)-4-[2-(1-Naphthalenyl)hydrazono]-2-butenic Acid Ethyl Ester (12N) [entry 7]. Yellow solid; Mp: 154-156 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3319, 1673 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (1H, br s), 7.88-7.78 (2H, m), 7.67 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 7.59-7.42 (6H, m), 6.05 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 141.1, 137.8, 137.5, 134.1, 128.9, 126.5, 125.9, 125.5, 122.2, 121.9, 121.5, 119.0, 109.4, 60.6, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₁₇O₂N₂ [M + H]⁺ 269.1285, found 269.1282.

(2E, 4E)-4-[2-(2-Naphthalenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12O) [entry 8]. Yellow solid; Mp: 165-167 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3263, 1695 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (1H, br s), 7.78-7.71 (3H, m), 7.58-7.40 (4H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 6.01 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.25 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.33 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 141.1, 140.7, 136.0, 134.4, 129.5, 129.4, 127.8, 126.72, 126.71, 123.6, 121.7, 115.1, 107.9, 60.5, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₁₇O₂N₂ [M + H]⁺ 269.1285, found 269.1283.

(2E, 4E)-4-[2-(2-Methoxyphenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12P) [entry 9]. Yellow solid; Mp: 126-127 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3276, 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (1H, br s), 7.54-7.42 (3H, m), 6.99-6.83 (3H, m), 6.01-5.93 (1H, m), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.87 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 145.3, 141.4, 136.3, 132.5, 121.5, 121.0, 120.6, 112.7, 110.1, 60.4, 55.5, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₃N₂ [M + H]⁺ 249.1234, found 249.1236.

(2E, 4E)-4-[2-(3-Methoxyphenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12Q) [entry 10]. Yellow solid; Mp: 123-124 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3272, 1694 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.5 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.0 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.72 (1H, t, *J* = 2.5 Hz), 6.58 (1H, ddd, *J* = 8.0, 2.5, 1.0 Hz), 6.49 (1H, ddd, *J* = 8.0, 2.5, 1.0 Hz), 5.97 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 1.32 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 160.9, 144.5, 141.2, 135.6, 130.1, 121.5, 107.2, 105.8, 98.8, 60.5, 55.2, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₃N₂ [M + H]⁺ 249.1234, found 249.1232.

1-[(4-Acetylamino)phenyl]hydrazine-1-carboxylic Acid 1,1-Dimethylethyl Ester (94) [Scheme 44]. To a solution of *N*-(4-iodophenyl)acetamide (**93**) (3.0 g, 11.5 mmol) in DMSO (12 mL) were added *tert*-butyl carbazate (1.8 g, 13.8 mmol), CuI (110 mg, 0.58 mmol) and Cs₂CO₃ (5.6 g, 17.3 mmol) at 50 °C. After being stirred for 22 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 3) to afford **94** (2.5 g, 82%) as white solid. Mp: 139-141 °C (MeOH); IR (KBr): 3330, 1698, 1664 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.37 (4H, m), 4.43 (2H, br s), 2.16 (3H, s), 1.49 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.7, 155.1, 139.0, 134.7, 123.9, 119.7, 81.7, 28.2, 24.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₉O₃N₃Na [M + Na]⁺ 288.1319, found 288.1317.

***N*-(4-Hydrazinylphenyl)acetamide Hydrochloride (84C) [Scheme 44].** To a solution of **94** (2.2 g, 8.3 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added HCl (4M in dioxane, 35 mL) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 15 h, the resulting pale brown solid was filtered and washed with Et₂O to

afford **84C** (1.7 g, quant.) as pale brown solid. Mp: 154-156 °C (MeOH); IR (KBr): 3426, 3203, 2974, 1663 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.52 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.13 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ: 171.8, 142.7, 135.2, 122.7, 116.9, 23.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₈H₁₂ON₃ [M + H]⁺ 166.0975, found 166.0975.

General Procedure for Domino Reaction of Conjugated Hydrazones with Ethyl Radical [Scheme 45]. To a solution of **12B-I, N-Q** (0.2 mmol) and ZnI₂ (32 mg, 0.1 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.96 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Ba-Ia, Na-Qa** in yield shown in Scheme 45.

α-Ethyl-5-(phenylmethoxy)-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ba). Yellow oil; IR (neat): 3409, 1725 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (1H, br s), 7.50-7.20 (7H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.92 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz), 5.11 (2H, s), 4.21-4.03 (2H, m), 3.72 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.22-2.07 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.22 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 174.7, 153.1, 137.5, 131.4, 128.5, 127.7, 127.6, 127.0, 122.8, 113.7, 113.0, 111.9, 102.5, 70.8, 60.5, 44.8, 25.9, 14.3, 12.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₁H₂₄O₃N [M + H]⁺ 338.1751, found 338.1752.

5-(Acetylamino)-α-ethyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ca). Pale yellow oil; IR (neat): 3306, 1716, 1662 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (1H, br s), 7.74 (1H, s), 7.51 (1H, br s), 7.25-7.17 (2H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.21-4.03 (2H, m), 3.72 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.17-2.05 (1H, m), 2.14 (3H, s), 1.96-1.85 (1H, m), 1.21 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.93 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 174.8, 168.7, 133.7, 130.0, 126.6, 123.1, 116.9, 113.8, 111.6, 111.4, 60.6, 44.8, 26.0, 24.2, 14.2, 12.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₂₀O₃N₂ [M + H]⁺ 289.1547, found 289.1540.

α-Ethyl-5-(methylthio)-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Da). Yellow oil; IR (neat): 3405, 1716 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (1H, br s), 7.70 (1H, s), 7.28-7.19 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 4.22-4.06 (2H, m), 3.75 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 2.22-2.07 (1H, m), 1.99-1.85 (1H, m), 1.23 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 174.6, 134.9, 127.7, 127.5, 124.1, 122.7, 120.0, 113.8, 111.7, 60.6, 44.7, 26.1, 18.8, 14.2, 12.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₂₀O₂NS [M + H]⁺ 278.1209, found 278.1212.

α -Ethyl-5-methyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ea). Yellow oil; IR (neat): 3405, 1722 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.20-4.08 (2H, m), 3.75 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.22-2.08 (1H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.0, 134.7, 129.0, 127.2, 123.9, 122.4, 119.2, 113.9, 111.1, 60.8, 45.1, 26.4, 21.8, 14.5, 12.6; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 246.1489, found 246.1490.

5-(1,1-Dimethylethyl)- α -ethyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Fa). Yellow oil; IR (neat): 3409, 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (1H, br s), 7.68 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.22-4.06 (2H, m), 3.80 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.24-2.09 (1H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 142.3, 134.2, 126.4, 122.0, 120.4, 114.9, 114.2, 110.6, 60.5, 44.6, 34.6, 31.9, 26.0, 14.3, 12.4; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 288.1958, found 288.1958.

α -Ethyl-5-fluoro-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ha). Yellow oil; IR (neat): 3371, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, br s), 7.36 (1H, dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.93 (1H, td, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.21-4.09 (2H, m), 3.71 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.08 (1H, m), 1.99-1.85 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.5, 157.7 (d, $J = 233.0$ Hz), 132.6, 127.0 (d, $J = 9.5$ Hz), 123.8, 114.2 (d, $J = 5.0$ Hz), 111.7 (d, $J = 9.5$ Hz), 110.5 (d, $J = 26.0$ Hz), 104.3 (d, $J = 24.0$ Hz), 60.7, 44.8, 25.8, 14.2, 12.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NF}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 250.1238, found 250.1239.

5-Chloro- α -ethyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ia). Yellow oil; IR (neat): 3362, 1716 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, br s), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 4.21-4.09 (2H, m), 3.71 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.07 (1H, m), 1.99-1.84 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.4, 134.5, 127.8, 125.3, 123.4, 122.4, 118.9, 114.0, 112.1, 60.7, 44.7, 26.0, 14.2, 12.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}^{35}\text{Cl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 266.0942, found 266.0944.

α -Ethyl-1*H*-benz[*g*]indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Na). Yellow oil; IR (neat): 3353, 1712 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.98 (1H, br s), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.40 (1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.22-4.10 (2H, m), 3.85 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.24-2.15 (1H, m), 2.01-1.92 (1H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.9, 130.7, 130.4, 128.7, 125.4, 123.4, 122.5, 121.7, 120.3, 120.2, 119.4, 119.2, 115.8,

60.6, 44.9, 26.3, 14.2, 12.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{18}H_{20}O_2N$ $[M + H]^+$ 282.1489, found 282.1490.

α -Ethyl-3*H*-benz[*e*]indole-1-acetic Acid Ethyl Ester (13Oa). Yellow oil; IR (neat): 3409, 1718 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.53 (1H, br s), 8.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.564 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.561 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.5$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.22-4.16 (2H, m), 2.25-2.16 (1H, m), 2.13-2.05 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 175.1, 133.0, 129.9, 129.0, 128.8, 125.7, 123.5, 123.2, 122.9, 120.4, 119.5, 116.9, 113.0, 60.7, 46.2, 26.9, 14.2, 12.6; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{18}H_{20}O_2N$ $[M + H]^+$ 282.1489, found 282.1487.

α -Ethyl-7-methoxyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Pa). Yellow oil; IR (neat): 3400, 1725 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.30 (1H, br s), 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.22-4.05 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.75 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.07 (1H, m), 2.01-1.86 (1H, m), 1.22 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.7, 146.1, 128.0, 126.7, 121.5, 119.8, 114.6, 112.0, 101.8, 60.5, 55.3, 44.9, 26.2, 14.2, 12.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{15}H_{20}O_3N$ $[M + H]^+$ 262.1438, found 262.1441.

α -Ethyl-6-methoxyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Qa). Yellow oil; IR (neat): 3400, 1727 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96 (1H, br s), 7.58 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 4.22-4.05 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.72 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.22-2.07 (1H, m), 2.00-1.85 (1H, m), 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.7, 156.5, 136.9, 121.1, 120.7, 120.0, 114.2, 109.5, 94.6, 60.5, 55.6, 44.9, 26.0, 14.2, 12.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{15}H_{20}O_3N$ $[M + H]^+$ 262.1438, found 262.1437.

第 8 節 第 2 章第 4 節の実験

General Procedure for Domino Reaction of 12A with Alkyl Halides [Table 13]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol), RX (6.0 mmol) and ZnI₂ (32 mg, 0.1 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.58 mL, 0.6 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 5-90 min, the reaction mixture was diluted with 20% Rochelle salt solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **13Ab-Ah** in yield shown in Table 13.

5-Methoxy- α -(1-methylethyl)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ab) [entry 1]. Pale yellow oil; IR (neat): 3409, 1729 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (1H, br s), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.22-4.03 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.47 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.50-2.38 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J = 10.0$ Hz), 1.07 (3H, d, $J = 11.0$ Hz), 0.83 (3H, d, $J = 11.0$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.5, 153.9, 131.2, 127.5, 123.5, 112.8, 112.2, 111.8, 101.3, 60.4, 55.8, 51.1, 31.7, 21.3, 20.5, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₆H₂₁O₃NNa [M + Na]⁺ 298.1414, found 298.1420.

5-Methoxy- α -(1-methylpropyl)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ac) [entry 2]. **13Ac** was obtained as an inseparable diastereomeric mixture (dr = 1 : 1). Pale yellow oil; IR (neat): 3412, 1732, 1715 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (1H, br s), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.22-4.02 (2H, m), 3.869 and 3.867 (3H, s), 3.589 and 3.585 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.32-2.14 (1H, m), 1.66-1.53 (1.5H, m), 1.47-1.34 (0.5H, m), 1.24 (1.5H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (1.5H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.04 (1.5H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.96 (1.5H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.81 (1.5H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.79 (1.5H, d, $J = 6.5$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.6, 174.5, 153.9, 131.2, 127.64, 127.58, 123.6, 123.5, 112.8, 112.7, 112.2, 112.1, 111.78, 111.76, 101.4, 101.2, 60.4, 55.87, 55.85, 49.6, 49.5, 37.8, 37.7, 27.9, 26.4, 17.3, 16.4, 14.2, 11.3, 11.1; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₇H₂₄O₃N [M + H]⁺ 290.1751, found 290.1750.

α -Cyclopentyl-5-methoxy-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ad) [entry 3]. Yellow oil; IR (neat): 3405, 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.02 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.19-4.06 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.59 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.76-2.63 (1H, m), 1.97-1.86 (1H, m), 1.72-1.12 (8H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 174.6, 153.9, 131.1, 127.4, 123.2, 113.7, 112.3, 111.8, 101.2, 60.4, 55.8, 49.0, 42.8, 31.4, 31.0, 25.3, 25.0, 14.3; ESI-HRMS m/z : calcd for C₁₈H₂₄O₃N [M + H]⁺ 302.1751, found 302.1751.

α -Cyclohexyl-5-methoxy-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ae) [entry 4]. Pale yellow oil; IR (neat): 3411, 1716 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, br s), 7.22 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17-7.16 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.22-4.02 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 2.08 (1H, qt, $J = 10.5, 3.0$ Hz), 1.87-1.73 (2H, m), 1.64-1.52 (2H, m), 1.38-1.05 (5H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.91-0.78 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.5, 153.9, 131.1, 127.7, 123.4, 112.4, 112.1, 111.8, 101.3, 60.4, 55.9, 49.9, 41.2, 31.9, 30.7, 26.3, 26.09, 26.06, 14.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 316.1907, found 316.1910.

5-Methoxy- α -phenylmethyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Af) [entry 5]. Colorless oil; IR (neat): 3414, 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, br s), 7.28-7.15 (6H, m), 7.12 (2H, dd, $J = 7.0, 2.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.14-3.99 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.9, 154.1, 139.5, 131.2, 128.9, 128.3, 126.8, 126.3, 122.9, 113.5, 112.5, 111.9, 100.9, 60.7, 55.8, 45.2, 38.8, 14.1; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 324.1594, found 324.1596.

2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-butanedioic Acid 1,4-Diethyl Ester (13Ag) [entry 6]. Yellow oil; IR (neat): 3392, 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (1H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz), 4.24-4.05 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J = 17.0, 10.5$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 17.0, 5.0$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.4, 172.0, 154.1, 131.2, 126.6, 122.7, 112.8, 112.4, 112.0, 100.8, 61.03, 60.69, 55.8, 38.8, 37.0, 14.1; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 320.1493, found 320.1492.

α -(Cyanomethyl)-5-methoxy-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (13Ah) [entry 7]. Yellow oil; IR (neat): 3407, 2252, 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (1H, br s), 7.27 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.31-4.10 (3H, m), 3.86 (3H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.5, 154.4, 131.3, 125.9, 123.3, 118.1, 113.0, 112.3, 110.4, 100.3, 61.8, 55.8, 40.0, 21.0, 14.1; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 273.1234, found 273.1232.

Domino Reaction of 12A with *tert*-Butyl Iodide [Table 14, entry 1]. To a solution of 12A (50 mg, 0.2 mmol), *t*BuI (0.71 mL, 6.0 mmol) and ZnI_2 (32 mg, 0.1 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et_3B (1.04 M in hexane, 0.58 mL, 0.6 mmol) under N_2 atmosphere at reflux. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched with 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with CHCl_3 . The

organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **17A** (16.5 mg, 35%).

5-Methoxy-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17A)⁴⁰. Yellow oil; IR (neat): 3401, 1724 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.07 (1H, br s), 7.21 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 4.17 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.73 (2H, s), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.1, 154.1, 131.2, 127.6, 123.8, 112.5, 111.9, 108.2, 100.6, 60.8, 55.8, 31.5, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₃N [M + H]⁺ 234.1125, found 234.1124.

[**Table 14, entry 2**]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol), *t*BuI (0.71 mL, 6.0 mmol) Na₂S₂O₃ (174 mg, 0.7 mmol) and ZnI₂ (32 mg, 0.1 mmol) in MeCN (5 mL) was added Et₃B (1.04 M in hexane, 0.58 mL, 0.6 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **17A** (31.4 mg, 67%).

[**Table 14, entries 3-5**]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol), Na₂S₂O₃ (174 mg, 0.7 mmol) and ZnI₂ (32 mg, 0.1 mmol) in MeCN (5 mL) was added *t*BuI (1.0-6.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** in yield shown in Table 14.

[**Table 14, entry 6**]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) and Na₂S₂O₃ (174 mg, 0.7 mmol) in MeCN (5 mL) was added *t*BuI (0.12 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** (33.0 mg, 71%).

[**Table 14, entry 7**]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in MeCN (5 mL) was added *t*BuI (0.12 mL, 1.0 mmol) under N₂ atmosphere at reflux. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** (35.1 mg, 75%).

第9節 第3章第1節の実験

Reaction of 12A with *tert*-Butyl Iodide [Table 15, entries 2 and 3]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (0.4 or 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 or 4 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** in yield shown in Table 15.

[Table 15, entry 4]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (71 μL, 0.6 mmol) at room temperature. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** (35.7 mg, 77%).

[Table 15, entries 7 and 8]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in EtOH or DMF (2 mL) was added *t*BuI (71 μL, 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** in yield shown in Table 15.

Reaction of 12A with Hydroiodic Acid [Table 15, entry 9]. To a solution of **12A** (50 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added hydroiodic acid (55 wt% in water, 87 μL, 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** (30.4 mg, 65%), **118** (2.3 mg, 6%) and **119** (2.4 mg, 6%).

3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-γ-[3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-2-yl]-5-methoxy-1*H*-indole-2-butanoic Acid Ethyl Ester (118**).** Red oil; IR (neat): 3394, 1727 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.69 (2H, br s), 7.12 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.99 (2H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.79 (2H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 4.68 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.25 (4H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.09 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.94 and 3.85 (4H, ABq, *J* = 7.0 Hz), 3.84 (6H, s), 2.66 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.36 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.32 (6H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.22 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 174.1, 173.0, 153.9, 137.7, 130.8, 128.6, 111.8, 111.7, 103.2, 100.2, 61.5, 60.6, 56.0, 37.1, 32.3, 30.4, 27.2, 14.3, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₃₂H₃₈O₈N₂Na [M + Na]⁺ 601.2520, found 601.2522.

3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)- γ -[3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-5-methoxy-1H-indol-6-yl]-5-methoxy-1H-indole-2-butanoic Acid Ethyl Ester (119). Brown oil; IR (neat): 3358, 1724 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (1H, br s), 8.00 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.02 (3H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.66 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.06 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.05 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 and 3.71 (2H, ABq, $J = 15.5$ Hz), 3.68 (2H, s), 2.49-2.40 (2H, m), 2.39-2.26 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.183 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.175 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.8, 172.1, 172.0, 154.0, 152.0, 139.3, 131.1, 130.4, 128.9, 126.4, 126.3, 123.6, 111.35, 111.29, 110.9, 108.1, 104.8, 100.8, 100.3, 60.8, 60.6, 60.3, 56.00, 55.95, 37.5, 32.7, 31.6, 30.7, 29.2, 14.3, 14.2 (2C); ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 601.2520, found 601.2522.

[Table 15, entry 11]. To a solution of **12A** (1.0 g, 4.0 mmol) in MeCN (40 mL) was added *t*BuI (1.43 mL, 12.1 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17A** (0.79 g, 85%).

第 1 0 節 第 3 章第 2 節の実験

Reaction of *tert*-Butyl Iodide in Acetonitrile with Water [Scheme 54]. To a solution of *t*BuI (37 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added H₂O (36 μ L, 2.0 mmol) at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) to afford *N*-(1,1-dimethylethyl)acetamide (**121**) (8.9 mg, 39%) as white solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁵⁵⁾

Reduction of 127 [Scheme 60, eq 1]. To a solution of **127** (35 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (48 μ L, 0.4 mmol) at reflux. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford diethyl 1,2-hydrazinedicarboxylic acid 1,2-diethyl ester (**128**) (31.7 mg, 90%) as white solid. The spectral data were identical with those reported in the literature.⁶⁰⁾

(2*E*, 4*E*)-4-(2,2-Dimethylhydrazono)-2-butenoic Acid Ethyl Ester (131**)⁶³⁾ [Scheme 61, eq 1].** To a solution of ethyl *trans*-4-oxo-2-butanoate (1.0 g, 7.8 mmol) in EtOH (20 mL) were added *N,N*-dimethylhydrazine (0.65 mL, 8.6 mmol) and AcOH (2 drops) at 0 °C. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **131** (1.26 g, 95%) as yellow oil. IR (neat): 1703 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 (1H, dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.83 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.04 (6H, s), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.1, 143.1, 128.2, 117.1, 59.7, 42.1, 14.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₈H₁₄O₂N₂Na [M + Na]⁺ 193.0947, found 193.0949.

Reduction of 131 [Scheme 61, eq 2]. To a solution of **131** (34 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (48 μ L, 0.4 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **133** (13.7 mg, 40%).

(4*E*)-4-(Dimethylhydrazono)-butanoic Acid Ethyl Ester (133**).** Yellow oil; IR (neat): 1735 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.67 (1H, br t, *J* = 4.0 Hz), 4.14 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.73 (6H, s), 2.58-2.49 (4H, m), 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 173.1, 136.1, 60.3, 43.2, 32.0, 28.1, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₈H₁₇O₂N₂ [M + H]⁺ 173.1285, found 173.1285.

第 1 1 節 第 3 章第 3 節第 1 項の実験

Preparation of Conjugated Hydrazones 12J-M [Table 16]. According to the general procedure A or B described in Table 12, **12J-M** was obtained in the yields shown in Table 16.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Bromophenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12J). Yellow solid; Mp: 137-138 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3259, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, br s), 7.49-7.40 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.03-5.94 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 142.3, 141.0, 136.2, 132.2, 121.9, 114.7, 113.3, 60.6, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2^{79}\text{Br}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 297.0233, found 297.0235.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Cyanophenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12K). Yellow solid; Mp: 174-176 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3259, 2216, 1682 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, br s), 7.57-7.52 (3H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 15.5, 9.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 146.6, 140.4, 138.5, 133.7, 123.9, 119.6, 113.2, 103.3, 60.7, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 244.1081, found 244.1079.

(2E, 4E)-4-[2-(2-Methylphenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12L). Yellow solid; Mp: 96-97 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3306, 1686 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (1H, br s), 7.57-7.45 (3H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.87 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 6.05-5.94 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.23 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.7, 141.3, 141.0, 136.3, 130.5, 127.3, 121.3, 120.9, 120.7, 113.1, 60.4, 16.9, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 233.1285, found 233.1286.

(2E, 4E)-4-[2-(3-Methylphenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (12M). Yellow solid; Mp: 124-125 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3280, 1686 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J = 15.0, 9.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9.5, 1.0$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.33 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.9, 143.1, 141.5, 139.3, 135.3, 129.1, 122.1, 120.7, 113.7, 110.3, 60.4, 21.5, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 233.1285, found 233.1284.

General Procedure for Reductive Fischer Indolization of Conjugated Hydrazones [Scheme 64].

To a solution of **12B-H, J-N** (0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (71 μ L, 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **17B-H, J-N** in the yields shown in scheme 64.

5-(Phenylmethoxy)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17B) ⁶⁸. Yellow oil; IR (neat): 3409, 1727 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (1H, br s), 7.50-7.46 (2H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 7.25 (1H, dd, *J* = 9.5, 0.5 Hz), 7.19-7.15 (2H, m), 6.94 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 5.11 (2H, s), 4.15 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (2H, d, *J* = 1.0 Hz), 1.26 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 153.3, 137.6, 131.4, 128.5, 127.7, 127.6, 123.9, 113.1, 111.9, 108.2, 102.2, 70.8, 60.8, 31.5, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₉H₂₀O₃N [M + H]⁺ 310.1438, found 310.1437.

5-(Acetylamino)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17C). White solid; Mp: 138-139 °C (MeOH); IR (KBr): 3375, 3302, 1716, 1654 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.74 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.19-7.16 (2H, m), 4.13 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, s), 2.12 (3H, s), 1.23 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ : 174.3, 171.5, 135.4, 131.4, 128.5, 125.7, 117.3, 112.2, 112.0, 108.8, 61.9, 32.1, 23.6, 14.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇O₃N₂ [M + H]⁺ 261.1234, found 261.1233.

5-(Methylthio)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17D). Yellow oil; IR (neat): 3405, 1727 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 (1H, br s), 7.61 (1H, s), 7.25-7.18 (2H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 4.17 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (2H, d, *J* = 0.5 Hz), 2.51 (3H, s), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 134.7, 127.8, 127.6, 124.0, 123.9, 119.5, 111.7, 107.9, 60.9, 31.2, 18.7, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂NS [M + H]⁺ 250.0896, found 250.0897.

5-Methyl-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17E). Yellow oil; IR (neat): 3409, 1727 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.00 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 7.23 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 4.17 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.74 (2H, s), 2.45 (3H, s), 1.27 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.2, 134.4, 128.8, 127.4, 123.7, 123.1, 118.5, 110.8, 108.0, 60.7, 31.4, 21.5, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₂N [M + H]⁺ 218.1176, found 218.1176.

5-(1,1-Dimethylethyl)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17F). Yellow oil; IR (neat): 3409, 1725 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, br s), 7.61 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 142.4, 134.1, 126.9, 123.1, 120.5, 114.5, 110.6, 108.4, 60.7, 34.6, 31.9, 31.5, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 260.1645, found 260.1647.

1H-Indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17G)⁶⁴. Yellow oil; IR (neat): 3409, 1725 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, br s), 7.64-7.60 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22-7.10 (3H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 0.5$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 136.0, 127.1, 123.1, 122.0, 119.5, 118.8, 111.2, 108.3, 60.8, 31.4, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 204.1019, found 204.1022.

5-Fluoro-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17H)⁶⁵. Orange oil; IR (neat): 3366, 1723 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (1H, br s), 7.28-7.22 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.94 (1H, td, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.9, 157.9 (d, $J = 232.0$ Hz), 132.6, 127.6 (d, $J = 10.5$ Hz), 124.8, 111.8 (d, $J = 9.5$ Hz), 110.6 (d, $J = 26.5$ Hz), 108.7 (d, $J = 4.5$ Hz), 103.9 (d, $J = 23.5$ Hz), 60.9, 31.3, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NF}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 222.0925, found 222.0926.

5-Bromo-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17J)⁶⁶. Yellow oil; IR (neat): 3366, 1725 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (1H, br s), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.71 (2H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.9, 134.7, 128.9, 125.0, 124.3, 121.5, 112.9, 112.6, 108.1, 61.0, 31.2, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}^{79}\text{Br}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 282.0124, found 282.0126.

7-Methyl-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17L). Colorless oil; IR (neat): 3414, 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (1H, br s), 7.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.09-6.99 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 0.5$ Hz), 2.47 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 135.6, 126.7, 122.70, 122.66, 120.3, 119.8, 116.6, 109.0, 60.8, 31.5, 16.5, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 218.1176, found 218.1176.

4-Methyl-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17M). Colorless oil; IR (neat): 3405, 1727 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (1H, br s), 7.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.67 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 136.6, 130.5, 125.7, 123.5, 122.2, 121.3, 109.2, 60.8, 33.0, 20.0, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 218.1176, found 218.1174.

6-Methyl-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17M'). Colorless oil; IR (neat): 3405, 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (1H, br s), 7.50 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.74 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.46 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 136.5, 132.0, 125.1, 122.3, 121.4, 118.6, 111.0, 108.5, 60.7, 31.5, 21.7, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 218.1176, found 218.1175.

1H-Benz[g]indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (17N). Green solid; Mp: 105-107 $^\circ\text{C}$ (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3343, 1718 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (1H, br s), 7.94-7.89 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.53-7.38 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 0.5$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 130.7, 130.4, 128.8, 125.4, 123.9, 123.0, 121.7, 121.2, 120.5, 119.4, 118.8, 110.1, 60.9, 31.5, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 254.1176, found 254.1175.

第 1 2 節 第 3 章第 3 節第 2 項の実験

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-methylhydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (23Aa) [Table 17, entry 1]. To a solution of **12A** (500 mg, 2.0 mmol) in dry THF (8 mL) was added sodium hydride (100 mg, 2.4 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min. Then, methyl iodide (0.19 mL, 3.0 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at reflux. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was recrystallized from AcOEt/hexane to afford **23Aa** (522 mg, 98%) as yellow solid. Mp: 105-106 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1710 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (1H, dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.96 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.36 (3H, s), 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.2, 155.3, 143.1, 141.0, 129.7, 119.1, 117.9, 114.3, 60.2, 55.5, 34.6, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₉O₃N₂ [M + H]⁺ 263.1390, found 263.1393.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-(phenylmethyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (23Ab) [Table 17, entry 2]. To a solution of **12A** (1.0 g, 4.0 mmol) in dry THF (40 mL) was added sodium hydride (193 mg, 4.8 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, benzyl bromide (0.68 mL, 6.0 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at room temperature. After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford **23Ab** (746 mg, 55%) as yellow solid. Mp: 77-79 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1699 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (1H, dd, *J* = 16.0, 9.5 Hz), 7.37-7.23 (5H, m), 7.16 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.79 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.08 (2H, s), 4.19 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.79 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.1, 155.5, 142.9, 140.8, 134.8, 130.7, 129.1, 127.5, 126.0, 119.8, 117.8, 114.5, 60.2, 55.6, 52.1, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₀H₂₂O₃N₂Na [M + Na]⁺ 361.1523, found 361.1531.

(2E, 4E)-4-[2-Acetyl-2-(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-butenoic Acid Ethyl Ester (23Ac) [Table 17, entry 3]. To a solution of **12A** (1.0 g, 4.0 mmol) in dry THF (20 mL) was added sodium hydride (193 mg, 4.8 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then, acetic anhydride (0.57 mL, 6.0 mmol) was added to the reaction mixture and the mixture was stirred at reflux. After being stirred for 3.5 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution

and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **23Ac** (901 mg, 78%) as off-white solid. Mp: 123-124 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1714, 1699 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 (1H, br dd, *J* = 16.0, 9.5 Hz), 7.06-7.00 (4H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.97 (1H, dd, *J* = 16.0, 0.5 Hz), 4.22 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 2.52 (3H, br s), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 165.9, 160.1, 140.3, 139.7, 129.8, 127.6, 126.7, 115.5, 60.7, 55.4, 21.9, 14.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₁₉O₄N₂ [M + H]⁺ 291.1339, found 291.1339.

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-4-phenyl-2-butenic Acid Ethyl Ester (24) [Scheme 65]. According to the general procedure A described in Table 12, **24** was obtained in 79% yield as yellow solid. Mp: 96-97 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3315, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (1H, br s), 7.70 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.59-7.46 (3H, m), 7.26-7.22 (2H, m), 6.99 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.50 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.19 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.77 (3H, s), 1.28 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 154.5, 144.8, 142.5, 136.9, 130.5, 129.7, 129.4, 128.7, 118.8, 114.45, 114.39, 60.1, 55.4, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₉H₂₁O₃N₂ [M + H]⁺ 325.1547, found 325.1544.

Preparation of Conjugated Hydrazones 25a-d [Table 18]. To a mixture of (2E)-4-oxo-2-butenic acid ethyl ester, acrolein, crotonaldehyde or cinnamaldehyde (7.8 mmol) and sodium acetate (8.2-9.4 mmol) in EtOH (20 mL) was added *N*-arylhydrazine hydrochloride (8.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5-1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) or recrystallization (AcOEt/hexane) to afford **25a-d** in the yields shown in Table 18.

(2E, 4E)-4-(2,2-Diphenylhydrazono)-2-butenic Acid Ethyl Ester (25a) [entry 1]. Light green solid; Mp: 156-157 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1699 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (1H, dd, *J* = 16.0, 9.5 Hz), 7.45-7.39 (4H, m), 7.26-7.20 (2H, m), 7.16-7.13 (4H, m), 6.90 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 5.79 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.7, 142.6, 142.1, 133.9, 129.8, 125.3, 122.3, 121.3, 60.2, 14.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₈H₁₉O₂N₂ [M + H]⁺ 295.1441, found 295.1439.

(1E)-2-Propenal N,N-Diphenylhydrazone (25b) [entry 2]. Yellow solid; Mp: 57-58 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3067, 1591, 1495, 1290, 1220, 1175, 1096 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.36 (4H, m), 7.20-7.10 (6H, m), 6.89 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 6.63 (1H, ddd, *J* = 17.5, 10.5, 9.5 Hz), 5.32-5.16 (2H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 143.4, 138.2, 135.1, 129.7, 124.4, 122.4, 118.9; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₅H₁₅N₂ [M + H]⁺ 223.1230, found 223.1228.

(1E, 2E)-2-Butenal N,N-Diphenylhydrazone (25c) ²⁹⁾ [entry 3]. **25c** was obtained as an inseparable 19 : 1 mixture of 2*E*- and 2*Z*-isomers. Yellow solid; Mp: 33-35 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3025, 1589, 1495, 1292, 1214, 1168, 1058 cm⁻¹; major isomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (4H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.17-7.08 (6H, m), 6.87 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.35 (1H, ddd, *J* = 15.5, 9.0, 2.5 Hz), 5.70 (1H, dq, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 1.80 (3H, dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 143.8, 138.8, 132.5, 129.8, 129.7, 124.1, 122.4, 18.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₁₇N₂ [M + H]⁺ 237.1386, found 237.1385.

(1E, 2E)-3-Phenyl-2-propenal N,N-Diphenylhydrazone (25d) ⁷¹⁾ [entry 4]. Yellow solid; Mp: 135-136 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3025, 1588, 1557, 1496, 1379, 1218, 1092, 1067 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.44-7.37 (6H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.25-7.03 (9H, m), 6.54-6.45 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 143.4, 138.2, 136.9, 134.0, 129.8, 128.6, 127.7, 126.8, 126.4, 124.5, 122.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₁H₁₉N₂ [M + H]⁺ 299.1543, found 299.1543.

Preparation of Conjugated Hydrazones 26a-c [Scheme 66]. To a solution of aryl iodide (5.0 mmol) in DMF (20 mL) were added acrolein diethyl acetal (2.3 mL, 15 mmol), ⁿBu₄NOAc (3.0 g, 10.0 mmol), K₂CO₃ (1.04 g, 7.5 mmol), KCl (0.37 g, 5.0 mmol) and Pd(OAc)₂ (30 mg, 0.15 mmol). The mixture was stirred for 0.5 h at 90 °C. After cooling, 10% HCl was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 min. Then, it was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was dissolved in MeOH (30 mL). To this solution were added *N,N*-diphenylhydrazine hydrochloride (1.16 g, 5.3 mmol) and sodium acetate (431 mg, 5.3 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, diluted with H₂O and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 5 : 1) to afford **26a-c** in the yields shown in Scheme 66.

(1E, 2E)-3-(4-Methoxyphenyl)-2-propenal N,N-Diphenylhydrazone (26a). Yellow solid; Mp: 157-158 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3027, 1598, 1509, 1485, 1254, 1209, 1172, 1094, 1069 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (4H, dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20-7.13 (6H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 15.5, 9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.81 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 159.3, 143.5, 138.7, 133.8, 129.7, 127.6, 124.7, 124.3, 122.4, 114.0, 55.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ON}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 329.1648, found 329.1645.

(1E, 2E)-3-(4-Cyanophenyl)-2-propenal N,N-Diphenylhydrazone (26b). Yellow solid; Mp: 116-117 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3034, 2224, 1600, 1555, 1495, 1372, 1215, 1157, 1095 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46-7.39 (6H, m), 7.25-7.13 (7H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 16.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.0, 141.4, 136.6, 132.4, 131.1, 130.5, 129.8, 126.5, 124.9, 122.4, 119.0, 110.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324.1495, found 324.1491.

(1E, 2E)-3-(2-Thienyl)-2-propenal N,N-Diphenylhydrazone (26c). Yellow solid; Mp: 137-139 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3023, 1596, 1558, 1495, 1217, 1092 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.37 (3H, m), 7.21-7.12 (6H, m), 7.00-6.94 (3H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 15.5, 9.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 15.5$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 143.3, 142.4, 137.5, 129.7, 127.6, 126.7, 126.3, 126.0, 124.8, 124.5, 122.4; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 305.1107, found 305.1105.

Reductive Fischer Indolization of 23Aa-Ac [Scheme 67]. According to the general procedure for the reductive Fischer indolization described in Scheme 64, **27Aa-Ac** was obtained in the yields shown in Scheme 67.

5-Methoxy-1-methyl-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (27Aa) ^{64a}. Colorless oil; IR (neat): 1731 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.72 (2H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.1, 153.8, 132.2, 128.2, 127.9, 112.0, 110.0, 106.3, 100.6, 60.7, 55.8, 32.8, 31.4, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 248.1281, found 248.1283.

5-Methoxy-1-(phenylmethyl)-1H-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (27Ab) ⁶⁸. Orange oil; IR (neat): 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.24 (3H, m), 7.14-7.07 (5H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 5.24 (2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 0.5$ Hz),

1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 154.0, 137.5, 131.7, 128.6, 128.2, 127.7, 127.5, 126.7, 112.1, 110.5, 107.0, 100.7, 60.7, 55.7, 50.1, 31.4, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NNa}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 346.1414, found 346.1420.

1-Acetyl-5-methoxy-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (27Ac). White solid; Mp: 89-90 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1733, 1695 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, br d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (1H, br s), 6.98-6.94 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.69 (2H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.60 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 168.1, 156.4, 131.0, 130.4, 124.4, 117.5, 114.8, 113.6, 101.7, 61.1, 55.6, 31.1, 23.7, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 276.1230, found 276.1230.

5-Methoxy-2-phenyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (28) [Scheme 68]. According to the general procedure for the reductive Fischer indolization described in Scheme 64, **28** was obtained in 93% yield as colorless oil. IR (neat): 3362, 1724 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, br s), 7.66-7.62 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.79 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 154.3, 136.9, 132.4, 130.8, 129.4, 128.9, 128.1, 127.9, 112.7, 111.6, 105.4, 100.9, 60.8, 55.8, 31.2, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 310.1438, found 310.1435.

Reductive Fischer Indolization of 25a-c [Scheme 69]. According to the general procedure for the reductive Fischer indolization of conjugated hydrazones, **29a-c** was obtained in the yields shown in Scheme 69.

1-Phenyl-1*H*-indole-3-acetic Acid Ethyl Ester (29a). Pale yellow oil; IR (neat): 1733 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.69-7.66 (1H, m), 7.57-7.54 (1H, m), 7.53-7.48 (4H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (2H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 139.5, 135.9, 129.5, 128.6, 126.7, 126.3, 124.1, 122.6, 120.2, 119.2, 110.5, 109.5, 60.8, 31.3, 14.2; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 280.1332, found 280.1333.

3-Methyl-1-phenyl-1*H*-indole (29b) ⁶⁹. Colorless oil; IR (neat): 3052, 2918, 2862, 1600, 1501, 1456, 1387, 1372 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.61 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.52-7.47 (4H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 7.25-7.14 (3H, m), 2.39 (3H, d, $J = 1.0$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.9, 135.9, 129.7, 129.5, 125.9, 125.4, 124.0, 122.3, 119.7, 119.2, 112.8, 110.3, 9.6; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 208.1121, found 208.1120.

3-Ethyl-1-phenyl-1*H*-indole (29c)⁷⁰. Colorless oil; IR (neat): 3052, 2961, 2931, 1598, 1501, 1456, 1379, 1224 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.67-7.64 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.52-7.45 (4H, m), 7.35-7.27 (1H, m), 7.24-7.13 (3H, m), 2.84 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 140.0, 136.0, 129.5, 128.9, 125.9, 124.4, 124.0, 122.3, 119.8, 119.7, 119.2, 110.4, 18.2, 14.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₆H₁₆N [M + H]⁺ 222.1277, found 222.1277.

1-Phenyl-3-(phenylmethyl)-1*H*-indole (29d)⁷¹ [Scheme 69]. To a solution of **25d** (60 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (119 μL, 1.0 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **29d** (55.7 mg, 98%) as colorless oil. IR (neat): 3060, 3028, 2905, 1598, 1501, 1456, 1378, 1371 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.59-7.55 (2H, m), 7.51-7.47 (4H, m), 7.36-7.26 (5H, m), 7.24-7.10 (3H, m), 7.05 (1H, s), 4.16 (2H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 140.8, 139.8, 136.1, 129.5, 128.9, 128.7, 128.4, 126.1, 126.03, 125.96, 124.0, 122.5, 119.9, 119.4, 116.9, 110.5, 31.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₁H₁₈N [M + H]⁺ 284.1434, found 284.1435.

Reductive Fischer Indolization of 26a-c [Scheme 69]. To a solution of **26a-c** (0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (71 μL, 6.0 mmol) at reflux. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **30a-c** in the yields shown in Scheme 69.

3-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-1-phenyl-1*H*-indole (30a). Colorless oil; IR (neat): 3056, 2931, 2835, 1598, 1505, 1456, 1373, 1247, 1176, 1036 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.58-7.55 (2H, m), 7.51-7.45 (4H, m), 7.33-7.10 (5H, m), 7.03 (1H, s), 6.84 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.10 (2H, s), 3.78 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 157.8, 139.8, 136.2, 132.8, 129.6, 129.5, 128.8, 126.0, 124.0, 122.4, 119.9, 119.4, 117.4, 113.7, 110.5, 55.2, 30.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₂H₂₀ON [M + H]⁺ 314.1539, found 314.1535.

3-[(4-Cyanophenyl)methyl]-1-phenyl-1*H*-indole (30b). Yellow oil; IR (neat): 3055, 2910, 2228, 1598, 1505, 1457, 1369, 1235, 1136 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60-7.56 (3H, m), 7.54-7.41 (7H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 7.27-7.21 (1H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 4.22 (2H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.6, 139.5, 136.2, 132.3, 129.6, 129.4, 128.4, 126.4, 126.3, 124.1, 122.8, 120.2, 119.2, 119.1, 114.9, 110.7, 109.9, 31.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₂₂H₁₇N₂ [M + H]⁺ 309.1386, found 309.1381.

1-Phenyl-3-(2-thienylmethyl)-1H-indole (30c). Yellow oil; IR (neat): 3055, 2898, 1598, 1501, 1457, 1357, 1227, 1135 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.63-7.55 (2H, m), 7.52-7.46 (4H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.25-7.12 (4H, m), 6.94-6.91 (2H, m), 4.36 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.0, 139.7, 136.1, 129.5, 128.5, 126.7, 126.1, 126.0, 124.9, 124.1, 123.5, 122.6, 120.0, 119.3, 116.3, 110.5, 25.8; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290.0998, found 290.0994.

第 1 3 節 第 3 章第 4 節第 1 項の実験

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-4-methyl-2-butenoic Acid Methyl Ester (31) [Scheme 73]. To a solution of (2E)-4-oxo-2-pentenoic acid methyl ester (1.0 g, 7.8 mmol) in pyridine (20 mL) was added *p*-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (1.63 g, 9.4 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was acidified with 10% HCl and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by recrystallization (hexane/AcOEt) to afford **31** (1.92 g, 99%) as yellow solid. Mp: 153-155 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3319, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (1H, br s), 7.51 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.10 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.98 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 1.97 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7, 154.7, 145.7, 138.7, 137.6, 116.3, 114.7, 55.6, 51.6, 9.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₃N₂ [M + H]⁺ 249.1234, found 249.1232.

5-Methoxy-2-methyl-1H-indole-3-acetic Acid Methyl Ester (32)⁷⁸⁾ [Scheme 73]. To a solution of **31** (1.0 g, 4.0 mmol) in MeCN (40 mL) was added *t*BuI (1.43 mL, 12.1 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 2 : 1) to afford **32** (883.5 mg, 95%) as yellow oil. IR (neat): 3397, 1733 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.76 (1H, br s), 7.15 (1H, dd, *J* = 9.0, 0.5 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 3.86 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.39 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.5, 154.1, 133.5, 130.0, 128.9, 110.9, 104.3, 100.3, 55.9, 51.9, 30.3, 11.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆O₃N [M + H]⁺ 234.1125, found 234.1123.

1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indole-3-acetic Acid Methyl Ester (148)⁸⁰⁾ [Scheme 73]. To a solution of **32** (883.5 mg, 3.79 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added Et₃N (2.63 mL, 19.0 mmol), DMAP (232 mg, 1.90 mmol) and *p*-chlorobenzoyl chloride (0.58 mL, 4.55 mmol) at reflux. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 10% HCl solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **148** (1.25 g, 89%) as pale yellow solid. Mp: 162-163 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 1733, 1672 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.96 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.67 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.67 (2H, s), 2.38 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171.3, 168.2, 156.0, 139.2, 135.9, 133.8, 131.1, 130.7, 130.6, 129.1, 114.9, 112.5, 111.5,

101.2, 55.7, 52.1, 30.1, 13.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{20}H_{19}O_4N^{35}Cl$ $[M + H]^+$ 372.0997, found 372.0995.

1-(4-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetic Acid (Indomethacin) ⁷⁷⁾ [Scheme 73]. To a solution of **148** (1.25 g, 3.36 mmol) in pyridine (40 mL) was added LiI (9.0 g, 67.2 mmol) at reflux. After being stirred for 20 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with 10% HCl solution and extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 1 : 3 then AcOEt) to afford Indomethacin (1.01 g, 84%) as pale yellow solid. Mp: 159-161 °C (AcOEt); IR (KBr): 1733, 1672 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.39 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 176.2, 168.3, 156.0, 139.3, 136.2, 133.8, 131.2, 130.7, 130.4, 129.1, 115.0, 111.8, 111.7, 101.2, 55.7, 29.9, 13.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $C_{19}H_{17}O_4N^{35}Cl$ $[M + H]^+$ 358.0841, found 358.0838.

第 1 4 節 第 3 章第 4 節第 2 項の実験

(2E, 4E)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)hydrazono]-3-methyl-2-butenic Acid Ethyl Ester (33) [Scheme 75]. To a solution of 3-methyl-4-oxo-butenic acid ethyl ester⁸³⁾ (859 mg, 6.0 mmol) in pyridine (20 mL) was added *p*-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (1.16 g, 6.6 mmol) at room temperature. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O. The organic phase was washed with saturated NaCl, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (hexane : AcOEt = 3 : 1) to afford **33** (1.37 g, 87%) as yellow solid. Mp: 115-117 °C (hexane-AcOEt); IR (KBr): 3276, 1675 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 7.02 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.79 (1H, s), 4.20 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.78 (3H, s), 2.44 (3H, d, 1.0 Hz), 1.30 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.0, 154.4, 151.7, 138.5, 137.7, 118.7, 114.8, 114.1, 59.8, 55.6, 14.3, 13.3; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₄H₁₉O₃N₂ [M + H]⁺ 263.1390, found 263.1389.

3,3a,8,8a-Tetrahydro-5-methoxy-1,3a-dimethyl-pyrrolo[2,3-*b*]indol-2(1H)-one (35) [Scheme 75]. To a solution of **33** (52 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (71 μL, 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in EtOH (1 mL). To this solution was added methyl amine (33 wt% in EtOH, 1 mL) at room temperature. After being stirred for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (AcOEt) to afford **35** (23.0 mg, 50%) as pale yellow oil. IR (neat): 3318, 1677 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.70-6.61 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.30 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.79 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 2.60 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 1.45 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.5, 154.8, 140.5, 137.9, 113.6, 112.1, 109.6, 85.1, 55.9, 47.7, 44.0, 26.8, 26.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for C₁₃H₁₇O₂N₂ [M + H]⁺ 233.1285, found 233.1282.

3,3a,8,8a-Tetrahydro-5-methoxy-3a-methyl-2H-furo[2,3-*b*]indol-2-one (36)⁸⁴⁾ [Scheme 75]. To a solution of **33** (52 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added *t*BuI (71 μL, 0.6 mmol) at reflux. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was quenched with 10% Na₂S₂O₃ solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in EtOH (5 mL). To this solution was added 6M NaOH solution (1.5 mL) at room temperature. After being stirred for 4.5 h, the reaction mixture was diluted with saturated NH₄Cl solution and extracted with CHCl₃. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC

(hexane : AcOEt = 1 : 1) to afford **36** (22.4 mg, 52%) as pale yellow oil. IR (neat): 3384, 1762 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.71-6.68 (2H, m), 6.62 (1H, dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 5.67 (1H, s), 4.81 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 1.47 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 154.6, 139.7, 134.1, 113.8, 110.5, 110.0, 101.0, 55.9, 50.4, 41.9, 23.5; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 220.0968, found 220.0969.

3,3a,8,8a-Tetrahydro-5-methoxy-1,3a,8-trimethyl-pyrrolo[2,3-*b*]indol-2(1*H*)-one (153) ⁸⁶⁾

[Scheme 76]. To a solution of **35** (20 mg, 0.09 mmol), 37% aqueous HCHO (46 μL , 0.44 mmol) and AcOH (25 μL , 0.44 mmol) in MeCN (1.5 mL) was added NaBH_3CN (21.6 mg, 0.34 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred for 5 min, the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with CHCl_3 . The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (AcOEt) to afford **153** (21.0 mg, 99%) as yellow oil. IR (neat): 1689 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.71 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.56 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.74 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 2.53 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 1.45 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 173.1, 153.7, 143.7, 137.0, 113.1, 109.9, 108.7, 93.3, 56.0, 46.0, 44.1, 37.3, 28.4, 26.8; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.1441, found 247.1435.

1,2,3,3a,8,8a-Hexahydro-5-methoxy-1,3a,8-trimethyl-pyrrolo[2,3-*b*]indole (Esermethole) ^{9e, 86)}

[Scheme 76]. To a solution of **153** (20 mg, 0.08 mmol) in THF (2 mL) was added a suspension of LiAlH_4 (30.8 mg, 0.81 mmol) in THF (2 mL) at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at reflux for 2 h, the reaction mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and quenched with AcOEt. Then, it was diluted with H_2O and extracted with AcOEt. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by PTLC (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1) to afford Esermethole (14.5 mg, 78%) as pale yellow oil. IR (neat): 2956, 2930, 2864, 1596, 1498, 1280, 1221, 1122, 1033 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.68 (2H, m), 6.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.11 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.81-2.74 (1H, m), 2.67-2.59 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.00-1.95 (2H, m), 1.44 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 153.0, 146.4, 138.1, 112.2, 109.7, 107.6, 98.0, 56.0, 53.1, 52.8, 40.6, 38.1, 37.8, 27.3; ESI-HRMS m/z : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.1648, found 233.1642.

文献

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.
- (2) (a) Hachiya, I.; Shimizu, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1006-1016. (b) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, 874-889.
- (3) Fernandez de Troconiz, G.; Ochoa de Retana, A. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5173-5181.
- (4) Groenendaal, B.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474-5489.
- (5) Ueda, M.; Ito, Y.; Ichii, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6763-6770.
- (6) Ito, Y.; Ueda, M.; Matsuda, N.; Nishida, Y.; Miyata, O. *Heterocycles* **2014**, *89*, 963-969.
- (7) Ito, Y.; Ueda, M.; Takeda, N.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2616-2619.
- (8) (a) Gong, T.-J.; Cheng, W.-M.; Su, W.; Xiao, B.; Fu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1859-1862. (b) Zhu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2782-2785. (c) Haag, B. A.; Zhang, Z.-G.; Li, J.-S.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9513-9516. (d) Mukai, C.; Takahashi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5793-5796.
- (9) (a) Pandey, G.; Khamrai, J.; Mishra, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 952-955. (b) Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Urruzuno, I.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869-17881. (c) Lim, H. J.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6596-6599. (d) Bui, T.; Syed, S.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758-8759. (e) Aburano, D.; Yoshida, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6878-6884. (f) Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4590-4591.
- (10) (a) Ruiz-Sanchis, P.; Savina, S. A.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388-1408. (b) Schmidt, M. A.; Movassaghi, M. *Synlett* **2008**, 313-324. (c) Crich, D.; Banerjee, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 151-161.
- (11) Hayashi, M.; Rho, M.-C.; Enomoto, A.; Fukami, A.; Kim, Y.-P.; Kikuchi, Y.; Sunazuka, T.; Hirose, T.; Komiyama, K.; Omura, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 14728-14733.
- (12) Bräse, S.; Encinas, A.; Keck, J.; Nising, C. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3903-3990.
- (13) Ito, Y.; Ueda, M.; Miyata, O. *Heterocycles* **2014**, *89*, 2029-2052.
- (14) Harada, K.; Kaji, E.; Takahashi, K.; Zen, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1562-1566.
- (15) Kurita, J.; Sakai, H.; Yamada, S.; Tsuchiya, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 285-286.
- (16) Tsuritani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2709-2711.
- (17) Sheradsky, T. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5225-5227.
- (18) (a) Guzzo, P. R.; Buckle, R. N.; Chou, M.; Dinn, S. R.; Flaugh, M. E.; Kiefer, A. D., Jr.; Ryter, K. T.; Sampognaro, A. J.; Tregay, S. W.; Xu, Y. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 770-778. (b) Castellino, A. J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4399-4404.
- (19) (a) Ueda, M.; Matsubara, H.; Yoshida, K.; Sato, A.; Naito, T.; Miyata, O. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1789-1792. (b) Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int.*

- Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.
- (20) Ueda, M.; Miyabe, H.; Kimura, T.; Kondoh, E.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4632-4635.
- (21) (a) Curran, D. P.; Nishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8955-8956. (b) Enholm, E. J.; Moran, K. M.; Whitley, P. E.; Battiste, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3807-3808.
- (22) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468-5471.
- (23) Zhu, G.; Yang, F.; Balachandran, R.; Höök, P.; Vallee, R. B.; Curran, D. P.; Day, B. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2063-2076.
- (24) Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O. Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5600-5604.
- (25) Petrassi, H. M.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 139-142.
- (26) (a) Liu, Y.; Qian, J.; Lou, S.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6300-6303. (b) Alemagna, A.; Baldoli, C.; Del Buttero, P.; Licandro, E.; Maiorana, S. *Synthesis* **1987**, 192-196. (c) Mooradian, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 407-408. (d) Kaminsky, D.; Shavel, J., Jr.; Meltzer, R. I. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 859-861.
- (27) Yajima, T.; Nagano, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2513-2515.
- (28) Prieto, A.; Jeamet, E.; Monteiro, N.; Bouyssi, D.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4770-4773.
- (29) Ueda, M.; Iwasada, E.; Miyabe, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Synthesis* **2010**, 1999-2004.
- (30) Friestad, G. K.; Massari, S. E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 863-875.
- (31) Pu, Y.-M.; Ku, Y.-Y.; Grieme, T.; Henry, R.; Bhatia, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 149-153.
- (32) Hayashi, K.; Neve, J.; Hirose, M.; Kuboi, A.; Shimada, Y.; Kepinski, S.; Nozaki, H. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 590-598.
- (33) McAusland, D.; Seo, S.; Pintori, D. G.; Finlayson, J.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3667-3669.
- (34) (a) Lim, B.-Y.; Jung, B.-E.; Cho, C.-G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4492-4495. (b) Zhan, F.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1266-1269. (c) Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2304-2307. (d) Lipińska, T. M.; Czarnocki, S. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 367-370.
- (35) (a) Robinson, B. *The Fischer Indole Synthesis*: John Wiley & Sons: Hoboken, **1982**. (b) Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607-632. (c) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227-250. (d) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.
- (36) (a) Martínez, A.; Webber, M. J.; Müller, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486-9490. (b) Müller, S.; Webber, M. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534-18537.
- (37) Marziale, A. N.; Friedrich, A.; Klopsch, I.; Drees, M.; Celinski, V. R.; Schmedt auf der Günne, J.; Schneider, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13342-13355.
- (38) Jiang, L.; Lu, X.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4542-4546.

- (39) Ishii, H.; Sugiura, T.; Akiyama, T.; Watanabe, T.; Murakami, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2407-2414.
- (40) Beck, A. L.; Mascal, M.; Moody, C. J.; Coates, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 813-822.
- (41) Kamal, A.; Reddy, P. S. M. M.; Reddy, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6629-6631.
- (42) Kumar, J. S. D.; Ho, M. M.; Toyokuni, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5601-5603.
- (43) Penso, M.; Mottadelli, S.; Albanese, D. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1385-1391.
- (44) (a) Hoeger, C. A.; Johnston, A. D.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4690-4698.
(b) Reusch, W.; LaMahieu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3068-3072.
- (45) Matsumoto, S.; Koitabashi, S.; Otani, Y.; Akazome, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4320-4323.
- (46) Chervin, S. M.; Abada, P.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 369-372.
- (47) Kawaguchi, S.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1893-1895.
- (48) Leger, P. R.; Murphy, R. A.; Pushkarskaya, E.; Sarpong, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4377-4383.
- (49) Benson, S. W. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 1945-1951.
- (50) Jones, J. L.; Ogg, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1943-1945.
- (51) Jin, S.; Liebscher, J. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 390-392.
- (52) Pete, B.; Bitter, I.; Szántay, C. J.; Schön, I.; Töke, L. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1139-1149.
- (53) Porcheddu, A.; Mura, M. G.; Luca, L. D.; Pizzetti, M.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112-6115.
- (54) Köhling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213-3216.
- (55) Yeung, Y.-Y.; Gao, X.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644-9645.
- (56) Bach, R. D.; Holubka, J. W.; Taaffee, T. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1739-1740.
- (57) Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629-5660.
- (58) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Msuda, R.; Yoshida, T.; Ohara, S.; Yamada, K.; Yoshikawa, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 519-526.
- (59) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6844-6847.
- (60) Çavdar, H.; Saraçoğlu, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2401-2405.
- (61) Yoneda, F.; Suzuki, K.; Nitta, Y. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 727-729.
- (62) Rao, C. N.; Hoz, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9438-9443.
- (63) Palacios, F.; Aparicio, D.; López, Y.; de los Santos, J. M. *Heterocycles* **2006**, *67*, 815-822.
- (64) (a) Sarkar, M.; Daw, P.; Ghatak, T.; Bera, J. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16537-16549. (b) Griffiths-Jones, C. M.; Knight, D. W. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8515-8528.
- (65) Boularot, A.; Giglione, C.; Petit, S.; Duroc, Y.; Alves de Sousa, R.; Larue, V.; Cresteil, T.; Dardel, F.; Artaud, I.; Meinel, T. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 10-20.
- (66) Wensbo, D.; Annby, U.; Gronowitz, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10323-10342.
- (67) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777-780.

- (68) Dillard, R. D.; Bach, N. J.; Draheim, S. E.; Berry, D. R.; Carlson, D. G.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Hartley, L. W.; Johnson, L. M.; Jones, N. D.; McKinney, E. R.; Mihelich, E. D.; Olkowski, J. L.; Schevitz, R. W.; Smith, A. C.; Snyder, D. W.; Sommers, C. D.; Wery, J.-P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5119-5136.
- (69) Verma, A. K.; Singh, J.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8434-8439.
- (70) Taddei, M.; Mura, M. G.; Rajamäki, S.; Luca, L. D.; Porcheddu, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3002-3013.
- (71) Lerch, S.; Unkel, L.-N.; Brasholz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6558-6562.
- (72) Fusco, R.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4374-4378.
- (73) Kurumbail, R.; Stevens, A.; Gierse, J.; McDonald, J.; Stegeman, R.; Pak, J.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J.; Penning, T.; Seibert, K.; Isakson, P.; Stallings, W. *Nature* **1996**, *384*, 644-648.
- (74) Loll, P. J.; Picot, D.; Ekabo, O.; Garavito, R. M. *Biochemistry* **1996**, *35*, 7330-7340.
- (75) (a) Arisawa, M.; Kasaya, Y.; Obata, T.; Sasaki, T.; Nakamura, T.; Araki, T.; Yamamoto, K.; Sasaki, A.; Yamano, A.; Ito, M.; Abe, H.; Ito, Y.; Shuto, S. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8152-8163.
(b) Arisawa, M.; Kasaya, Y.; Obata, T.; Sasaki, T.; Ito, M.; Abe, H.; Ito, Y.; Yamano, A.; Shuto, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 353-357.
- (76) (a) Yamamoto, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 17-19. (b) Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 425.
- (77) Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606-4613.
- (78) Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Saleh, S.; Prudhomme, D.; Marnett, L. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6810-6822.
- (79) Wey, S.-J.; Augustyniak, M. E.; Cochran, E. D.; Ellis, J. L.; Fang, X.; Garvey, D. S.; Janero, D. R.; Letts, L. G.; Martino, A. M.; Melim, T. L.; Murty, M. G.; Richardson, S. K.; Schroeder, J. D.; Selig, W. M.; Trocha, A. M.; Wexler, R. S.; Young, D. V.; Zemtseva, I. S.; Zifcak, B. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6367-6382.
- (80) Maguire, A. R.; Plunkett, S. J.; Papot, S.; Clynes, M.; O'Connor, R.; Touhey, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 745-762.
- (81) Lepage, O.; Kattinig, E.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.
- (82) Jobst, J.; Hesse, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *129*, 115-118.
- (83) Magoulas, G. E.; Bariamis, S. E.; Athanassopoulos, C. M.; Haskopoulos, A.; Dedes, P. G.; Krokidis, M. G.; Karamanos, N. K.; Kletsas, D.; Papaioannou, D.; Maroulis, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 721-737.
- (84) Ikeda, M.; Matsugashita, S.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1770-1772.
- (85) Özüdüru, G.; Schubach, T.; Boysen, M. M. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990-4993.
- (86) Rigby, J. H.; Sidiq, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1219-1221.

- (87) (a) Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6500-6503. (b) Yu, Q.-S.; Brossi, A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 745-751.
- (88) Morales-Ríos, M. S.; Santos-Sánchez, N. F.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 136-141.