

2018年9月

関西大学審査学位論文

医薬品シーズ開発を指向した  
新規オキシインドール環形成反応の開発と応用

関西大学

理工学研究科

総合理工学専攻

生命・医薬

14D6904 山井 悠介

## 医薬品シーズ開発を指向した新規オキシインドール環形成反応の開発と応用

創薬研究において、含窒素複素環は医薬品候補化合物の設計・合成に汎用される。中でもオキシインドールは頻用される構造の一つであり、その簡便な合成法の開発は創薬化学上重要な課題である。特に、3,3-二置換オキシインドール構造は、その2つの置換基がそれぞれ異なる場合、3位の炭素原子は第四級不斉炭素となることから、その効率的な構築方法の開発は有機合成化学上も重要である。本研究では、生理活性を有する天然物の合成中間体として利用できる *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate を、試薬として入手可能な 2-nitro-fluorobenzene から、ニトロ基の還元と環化による tandem reduction-cyclization 反応を鍵工程として組み込むことによって、短工程かつ簡便な操作で合成できることを見出した（第二章）。

また、同様にオキシインドール 1位の窒素に水酸基が置換した構造も生理活性天然物に含有される。オキシインドール体と同様にその利用価値は高いが、置換 *N*-ヒドロキシ-オキシインドール化合物を効率的かつ選択的に構築する方法論の報告例は十分とは言えず、新規な効率的合成法の開発が望まれている。そこで、ニトロ基の還元条件によってオキシインドール体と *N*-ヒドロキシ-オキシインドール体の混合物の生成比が異なることに着目して条件検討を行った。検討の結果、水素添加反応の触媒としてロジウム-ヒドラジンを用いることで、温和な反応条件下、簡便な操作で *t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate を選択的に合成できることを見出した（第三章）。

さらに、これらの反応を基盤として、近年ドラッグライクな構造として注目されているスピロ型オキシインドール化合物を簡便に合成できる方法を見出した（第四章）。本反応で得られるスピロ化合物から誘導したスピロオキシインドールおよびスピロインドリンの薬物動態プロファイルを評価したところ、良好な代謝安定性を示した。

以上の結果から、これらの化合物群は創薬研究に必須のツールである化合物ライブラリーに適しており、これらの研究成果は創薬研究に貢献できる。また、本論文で見出した合成法は、いずれも温和な反応条件を用いる基質一般性に富んだ手法であり、工業的製造方法への応用も期待できる。以下に、第一章の序論に続く各章の概略を述べる。

## 第二章 Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の新規合成法の開発

上述のように、*t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate は physostigmine 等の生理活性天然物の合成中間体として利用できる。これまでに報告された合成方法の中で、2-(2-nitrophenyl)malonate のアルキルエステルの還元-付加環化反応は、操作が簡便であることから有望視されている。しかしながら、メチルエステルやエチルエステルを用いると、オキシインドール体と *N*-ヒドロキシ-オキシインドール体とが混合物として得られ、かつこれらを分離精製することが難しい。また、*t*-ブチルエステルはのかさ高さから求核付加が進行しにくいという課題がある。そこで、 $\alpha$  位にメチル基などのアルキル基を導入することにより、アルキル基とニトロ基が還元されて生成するアミノ基とが立体反発を起こし、炭素-炭素結合が回転してアミノ基とカルボニル炭素が接近し、付加環化反応が進行すると考えた。付加環化反応の基質の X 線結晶解析および DFT 計算を行った結果、プロトン性溶媒中であれば  $\alpha$  位の置換基効果により環化反応は十分に起こりうることがわかった。カルボニル基を活性化する酸添加物、反応温度等の反応条件を検討し、最適化した結果、クエン酸存在下メタノール中でパラジウムによる接触還元を行うことによって、温和な条件下でオキシインドール体が選択的に得られた。本章では反応メカニズムの詳細な解析と基質一般性を明らかにするとともに、スケールアップの検討を行い、グラムスケールでの簡便合成法の開発を達成した。

## 第三章 Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた *t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate 類の選択的合成法開発

第二章の検討において、酸添加物によっては *N*-ヒドロキシ-オキシインドールの生成比が変化したことから、酸添加剤によってカルボニル基を活性化すると、ニトロ基の還元により生成した中間体の *N*-ヒドロキシルアミンも *t*-ブチルエステルへ求核付加し、*t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate を与える。アミノ基に比べて立体的にかさ高いと考えられる *N*-hydroxylamine の求核付加反応がアミノ基に比べて遅いこと、添加する酸触媒が *N*-hydroxylamine の amine への還元を促進してしまうことを見出した。さらに、ヒドラジン-水和物はロジウム-炭素と組み合わせた条件下で反応を行うと、選択的に *t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate を与えることを見出した。同様に、反応メカニズムの解析ならびに基質一般性およびスケールアップの検討を行い、工業的製造方法への応用が期待できるグラムスケールでの簡便合成法を達成した。

## 第四章 多置換スピロオキシインドールおよびスピロインドリン誘導体合成法の開発

これまでに得られた知見を基に、一般的には合成困難な多置換スピロオキシインドール類の簡便合成法の開発に着手した。2-(2-nitrobenzyl)-2-(2-nitrophenyl)malonate を出発物質とするニトロ基の tandem reduction-cyclization 反応を鍵工程とし、テトラヒドロキノリン環と

のスピロ構造を有するオキシインドール誘導体の合成を行った。得られたスピロ化合物のアミド基を還元することで生じる2つのアミノ基窒素原子への選択的置換基導入反応を見出し、異なる置換基を有する多置換スピロインドリン誘導体の簡便合成法を確立した。

以上

## 目次

第一章 序論	
第一節 3,3-二置換オキシインドール骨格の効率的合成法開発の意義	2
第二節 置換オキシインドール誘導体のライブラリー化	5
第二章 Di- <i>t</i> -butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた <i>t</i> -butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類 の選択的合成法開発	
第一節 緒言	7
第二節 Di- <i>t</i> -butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate の $\alpha$ 位置換基の効果	13
第三節 酸添加剤の検討	17
第四節 基質一般性およびカラムレス合成の検討	23
第五節 小括	25
第三章 Di- <i>t</i> -butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた <i>t</i> -butyl 3-alkyl- <i>N</i> -hydroxy-oxindole-3- carboxylate 類の選択的合成法開発	
第一節 緒言	26
第二節 マロネートのアルキル部位および添加剤の検討	29
第三節 基質一般性およびカラムレス合成の検討	34
第四節 小括	36
第四章 多置換スピロオキシインドールおよびスピロインドリン誘導体合成法の開発	
第一節 緒言	37
第二節 スピロオキシインドールおよびスピロインドリンの短工程合成法の開発	42
第三節 ライブラリー化への応用	44
第四節 スピロオキシインドールおよびスピロインドリンの薬物動態特性の評価	48
第五節 小括	49
総括	50
実験の部	51
引用文献	95
謝辞	100

## 第一章 序論

### 第一節 3,3-二置換オキシインドール骨格の効率的合成法開発の意義

創薬研究において含窒素複素環は、医薬品・医薬品候補化合物に汎用される Scaffold である<sup>1</sup>。中でもオキシインドール骨格は頻りに利用され、その薬理作用は多様である。例えば、ziprasidone（非定型抗精神病薬）、ropinirole（パーキンソン病治療薬）、sunitinib（抗がん剤）などがオキシインドール骨格を有する医薬品として上市されている(Figure 1)<sup>2</sup>。中枢薬から抗がん剤まで多様な創薬標的の部分構造に用いられることから、オキシインドール骨格の効率的合成法開発は医薬品化合物の探索合成や工業的製造法の開発に貢献できる。

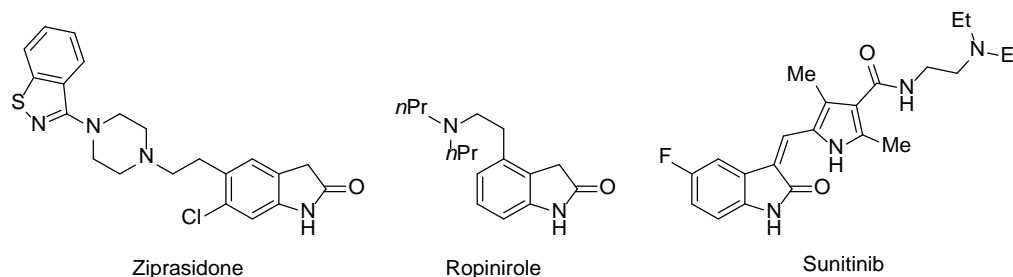
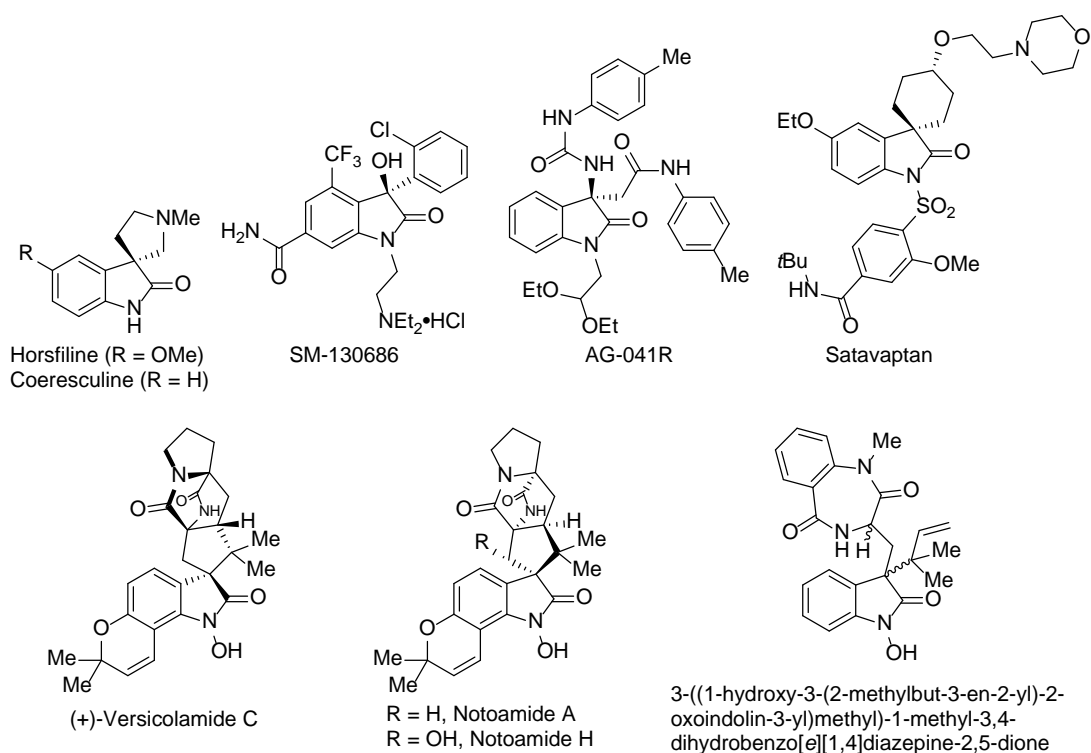


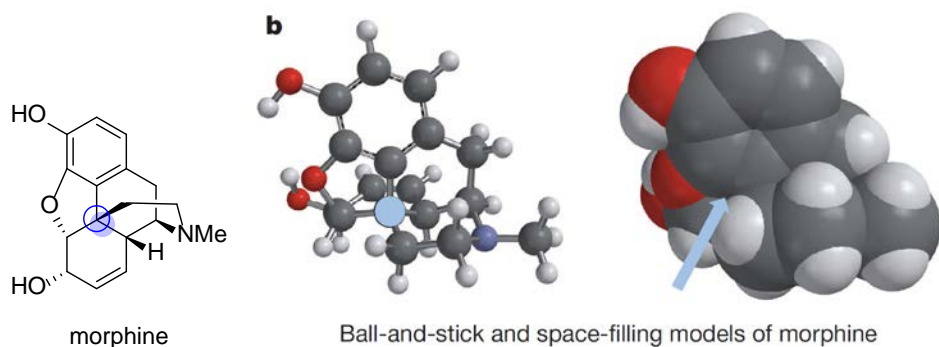
Figure 1. Oxindole scaffold found in medicines

オキシインドール骨格を有する化合物の中でも、3,3-二置換オキシインドール骨格は天然物や薬理活性化合物で頻りに見られる構造であり、horsfiline<sup>3</sup>やcoeresculine<sup>4</sup>などの天然物、ラットの全身に軟骨過形成を誘導する AG-041R<sup>5</sup>、バソプレシン2受容体アンタゴニスト satavaptan<sup>6</sup>、成長ホルモン分泌促進物質である SM-130686<sup>7</sup>などの医薬品候補化合物がその例として挙げられる。また、オキシインドール環1位に水酸基を有する*N*-ヒドロキシ 3,3-二置換オキシインドール骨格を有する天然物も複数単離され<sup>8-10</sup>、3-((1-hydroxy-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-2-oxindolin-3-yl)methyl)-1-methyl-3,4-dihydrobenzo[*e*][1,4]diazepine-2,5-dioneが抗菌活性を示す<sup>11</sup>など、その生物活性にも注目が集まっている(Figure 2)。



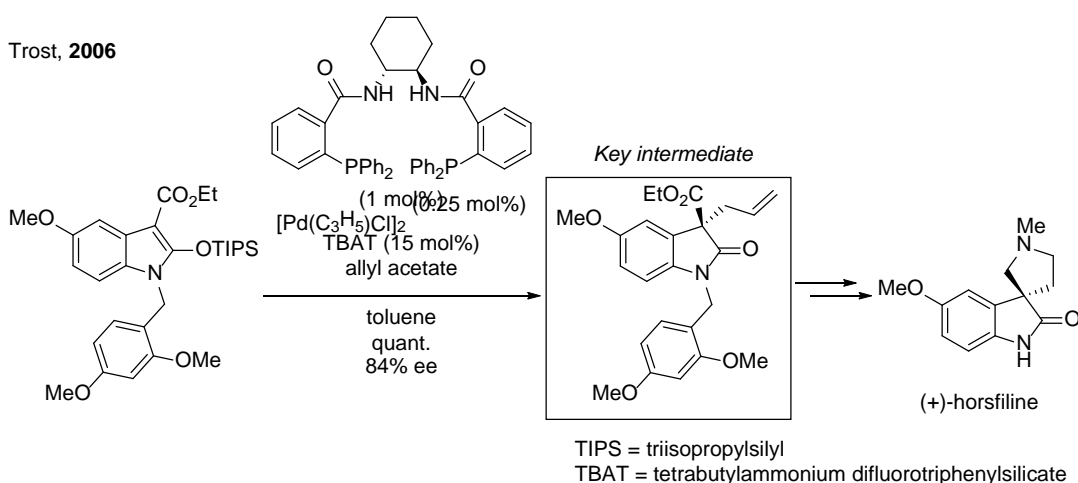
**Figure 2.** 3,3-Disubstituted oxindole scaffold found in natural products and medicines

特に、3,3-二置換オキシインドール骨格3位炭素の置換基がそれぞれ異なる場合、3位炭素は第四級不斉炭素となる。Overmanらはモルヒネの立体構造を用いて、このような第四級炭素がその嵩高さのために合成困難であることを指摘した(Figure 3)<sup>12</sup>。図に示すように、第四級炭素は space-filling モデルにおいて他の置換基の立体障害のため、ほとんど見えていない(矢印の先端部分)。



**Figure 3.** Three-dimensional structure of morphine

天然物や生理活性化合物の合成中間体としても、alkyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate の合成が注目されている。例えば Trost らはパラジウム触媒を用いた 2-oxy-1*H*-oxindole-3-carboxylate の不斉アリル化反応により光学活性な 3,3-二置換オキシインドールを構築し、(+)-horsfiline の不斉全合成を達成した<sup>13</sup>。



そこでこれらの背景を鑑み、選択的な 3,3-二置換オキシインドールおよび *N*-ヒドロキシ 3,3-二置換オキシインドールの構築方法を開発できれば、天然物合成や医薬品探索研究において有用であると考え、本研究に着手した。第二章では di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate の  $\alpha$  位に置換基を導入し、ニトロ基の還元と環化による tandem reduction-cyclization 反応を鍵工程として組み込むことによって、短工程かつ簡便な操作で *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 合成できることを見出した。第三章では、水素添加反応の触媒としてロジウム-ヒドラジンを用いることで、温和な反応条件下、簡便な操作で *t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate を選択的に合成できることを見出したので、各章で詳述する。



## 第二節 置換オキシインドール誘導体のライブラリー化

創薬研究の初期段階において、化合物ライブラリーはシーズ化合物を創出する重要な役割を果たしている。探索初期にライブラリーから得られるヒット化合物の性質は、その後の探索研究の効率を大きく左右することから、ドラッグライクな多様な構造を有する化合物をライブラリー化することは重要である。

これまでのライブラリーは、クロスカップリングやパラレル合成の発明により、アキラルな分子や  $sp^2$  炭素リッチな平面的な類似性の高い分子が数多く合成され、規模の拡大が図られてきた。<sup>14,15</sup> しかし、大規模なライブラリーからリード化合物を見つけ出すには多大な労力を必要とし、創薬研究のスピードを低下させる。

そのため、化合物ライブラリーには、小規模のスクリーニングから効率良くリード化合物を見つけ出すことが求められるようになり、創薬標的に適した小規模ライブラリーのデザインが行われるようになった<sup>15</sup>。例えば、天然物の多様性を模倣した多様性志向ライブラリーや、標的に対して活性が期待できる化合物を密度高く取り揃えるため既知の薬物やリガンドの化学構造を調べ上げ、どのような化学構造を持った化合物が標的とした薬物になり得るかを考慮し標的の種類に応じたライブラリー（標的指向型ライブラリー）、Lipinski の”Rule of Five”<sup>16</sup> を満たす薬物のような構造ばかりを集めたドラッグライクライブラリーなどが挙げられる (Table 1)<sup>15b</sup>。

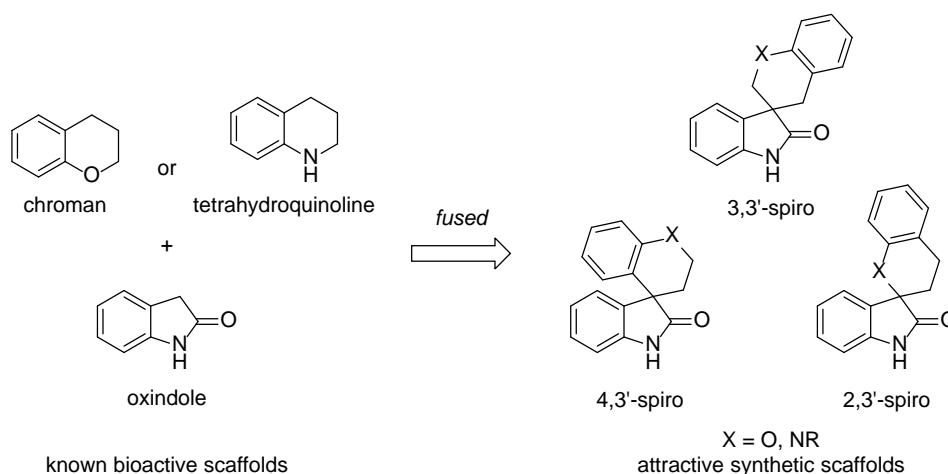
**Table 1.** さまざまなフォーカストライブラリーの例

種類	目的	課題
ドラッグライク	薬物のような構造	基礎研究に向かない 最適化の過程でドラッグライクで なくなりやすい
標的指向型	標的に対する特定の化学構造	基礎研究に向かない ユニークさに乏しい
生物指向型	生理活性によるフィルター	指標とする生理活性に ユニークさを求められる

これらのライブラリーの充実を図るために、多様な置換基を容易に導入できる、簡便な合成方法の開発が求められている。また、簡便な合成方法の開発は、化合物ライブラリーを充実させ、効率的な探索合成研究の一助となり得るだけでなく、工業化する際にも安全性やコストなどの面でも有意義である。

分子に3次元の広がりを持たせる手法として、既存の低分子骨格内に第四級炭素を構築する方法がある<sup>17</sup>。オキシインドール環は多様な生物活性を示す骨格であり<sup>2</sup>、かつ、3位に第四級炭素を構築可能であるためライブラリーに利用できる骨格として注目されている。

また、医薬品探索合成において広く使用されている戦略の1つとして環を導入することによりリガンドの立体配座を固定化する手法があり、環状アナログは創薬ターゲットへの結合時に効率良く結合できるとされる<sup>18</sup>。3,3-二置換オキシインドールの立体配座を固定する環状アナログとしてスピロオキシインドールに着目した (Figure 4)<sup>19</sup>。



**Figure 4.** Design of spirooxindoles as chemical library

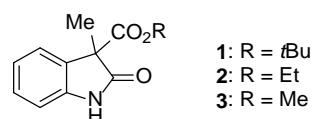
スピロ環構造は二つの環が一つの炭素を共有するユニークな構造であり、ライブラリー化が求められる骨格である。しかし、スピロ環構造の第四級炭素は一般的に合成が煩雑であり、ライブラリー化に適していない。これまでにパラジウムカップリング<sup>20</sup>や有機触媒など<sup>19,21-23</sup>を用いる手法がこれまでに開発されてきたが、これらの反応ではアミド基のプロトンやアミノ基の塩基性窒素原子が反応を阻害する。そのため、アミド基やアミノ基に予め置換基を導入し保護すると、得られるスピロ環構造がしばしば限定されてしまう。そこでアミド基やアミノ基が無保護の状態ですピロ環骨格を構築できれば、任意の置換基を導入できる手法の開発もライブラリーの充実を図る上で有用である。

第四章では、ドラッグライクな構造として注目されている、スピロ型オキシインドールおよびスピロインドリンを、多様な置換基を簡便かつ容易に導入できる合成方法を見出した。本研究で見出した合成法は、いずれも温和な反応条件を用いる基質一般性に富んだ手法であるため、化合物ライブラリーの充実を図るだけでなく、医薬品の工業的合成方法へと展開することも期待できる。

## 第二章 Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の新規合成法の開発

### 第一節 緒言

3,3-二置換オキシインドール化合物の中でも alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate (Figure 5. 1-3)は種々の天然物合成の中間体として用いられる有用な化合物である<sup>13,24</sup>。



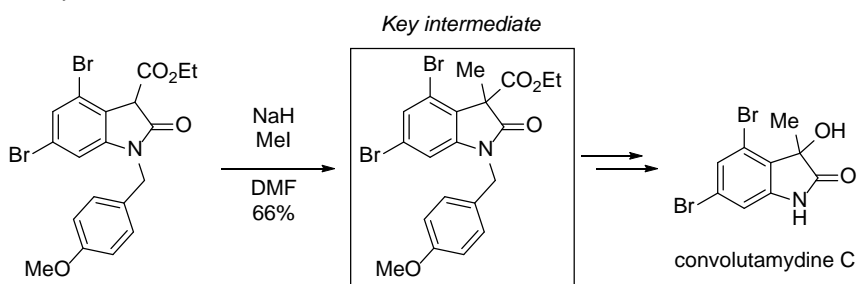
**Figure 5.** Chemical structures of methyl, ethyl, and *t*-butyl esters of alkyl 3-methyl-oxindole 3-carboxylic acid

alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の合成においては以下の報告がある。

#### i) オキシインドール 3 位のアルキル化<sup>13,24,25</sup>

Moody らは、ethyl oxindole-3-carboxylate の 3 位水素を、水素化ナトリウムを用いて脱プロトン化した後に、アルキルハライドでアルキル化し、3 位にメチル基とエチルエステルを有する 3,3-二置換オキシインドールが構築できることを見出すとともに、convolutamydine C の全合成に応用した<sup>24</sup>。

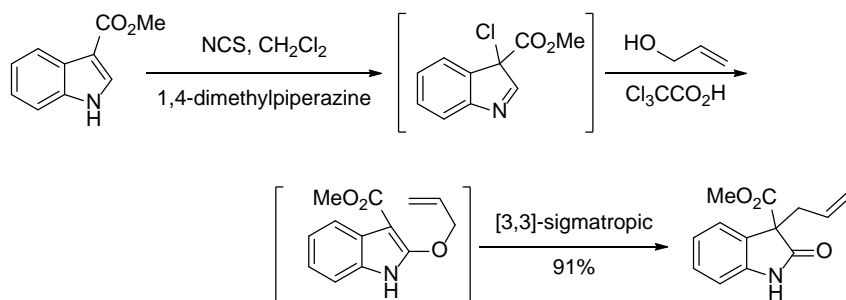
Moody, 1997



#### ii) Claisen 転移<sup>26</sup>

Fedouloff らは alkyl 1*H*-indole-3-carboxylate の 2 位にアリルアルコールを系中で導入後、クライゼン転移により 3 位にアリル基を導入できることを報告した<sup>26c</sup>。

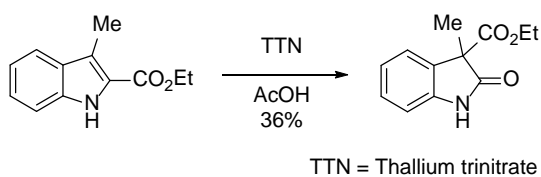
Fedouloff, 2000



iii) 1,2-転移<sup>27</sup>

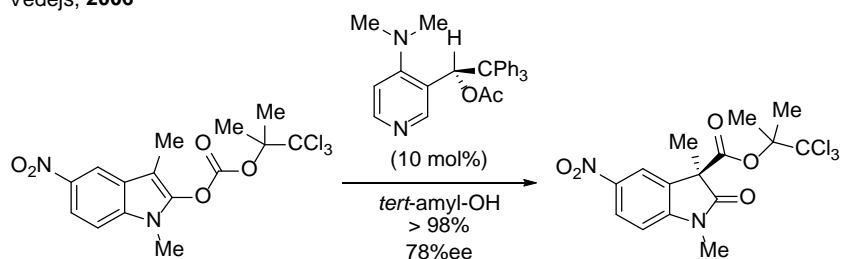
Murakami らは、ethyl 3-methyl-1*H*-indole-2-carboxylate に酢酸中、TTN を作用させると 1,2-転移を経て 3,3-二置換オキシインドールが得られることを見出した<sup>27e</sup>。

Murakami, 1994



Vedejs らは触媒量の光学活性な DMAP 誘導体を用いる不斉 1,2-転移反応を報告した<sup>27b</sup>。

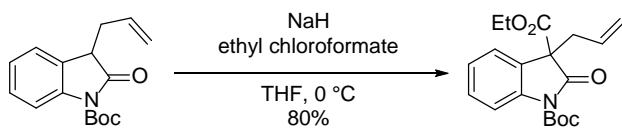
Vedejs, 2006



iv) オキシインドール 3 位のカルボキシル化<sup>28</sup>

Kulkarni らは 3-アシルオキシインドールに水素化ナトリウムを作用させた後にクロロギ酸エチルを用いてエステル基を導入することで、3,3-二置換オキシインドールが得られることを見出した。

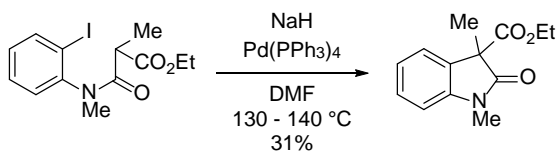
Kulkarni, 2010



v) カップリング反応<sup>29-31</sup>

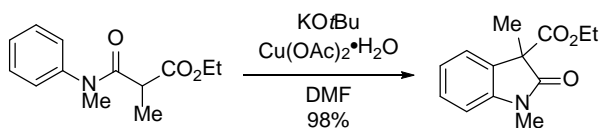
Soai らはパラジウム触媒存在下、ヨードアリアルと安定エノラートを用いた分子内パラジウムカップリングにより 3 位と 4 位の炭素-炭素結合を形成する手法を開発した<sup>29</sup>。

Soai, 1988



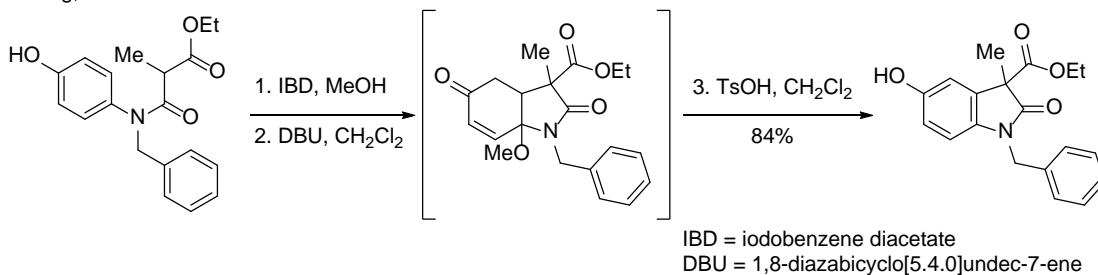
また、Taylor らにより酢酸銅を用いた同様のカップリング反応が報告されている<sup>30h</sup>。

Taylor, 2009



Zhang らは遷移金属を用いない酸化的炭素-炭素結合形成反応を見出している<sup>31f</sup>。

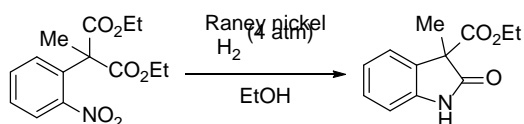
Zhang, 2009



vi) 2-(2-nitrophenyl)malonate の Tandem reduction-cyclization<sup>32</sup>

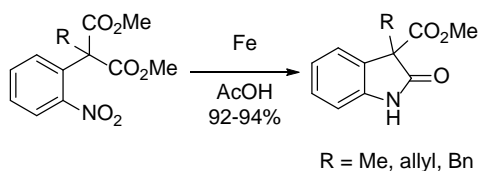
Acheson らは diethyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate のニトロ基をラネーニッケルを用いて還元することで目的とする 3,3-二置換オキシインドールを得た<sup>32d</sup>。

Acheson, 1979



Bunce らは dimethyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate のニトロ基を鉄と酢酸を用いて還元することで methyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類を得た<sup>32a</sup>。

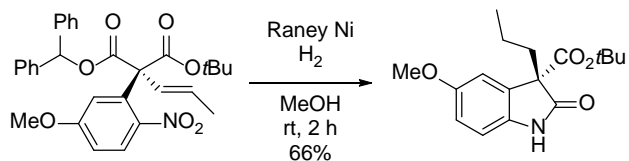
Bunce, 2015



Tandem reduction-cyclization を用いて 3 位に比較的小さい立体構造であるメチルエステルまたはエチルエステルを有する alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の合成手法は複数の報告例があるが<sup>26a,26d,32c</sup>、*t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の合成方法は報告例が少ない。

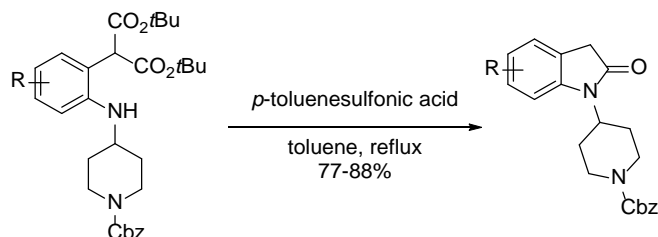
Park らによる、非対称マロネートである *t*-butyl diphenylmethyl 2-alkyl-2-(nitrophenyl)malonate を用いる一例のみである<sup>32c</sup>。本反応の基質に用いられる非対称エステルは、合成に工程数を要する。従って、対称な di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(nitrophenyl)malonate を基質として用いる手法を開発できれば、効率的な *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の提供が可能になる。

Park, 2013



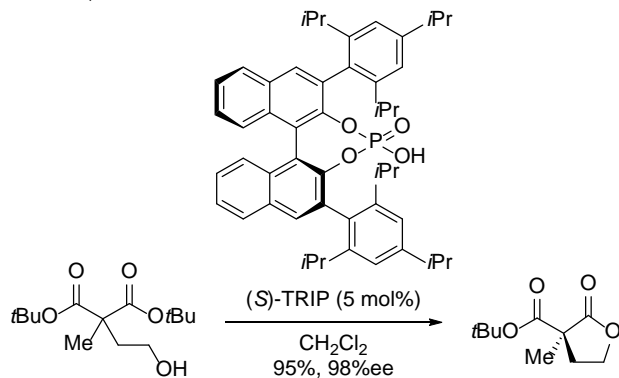
Di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(nitrophenyl)malonate を用いる tandem reduction-cyclization が知られていない理由として、*t*-ブチル基の嵩高さによりカルボニル炭素への求核付加が進行しにくい点が挙げられる<sup>33</sup>。そのため、*t*-ブチルマロネートを用いてオキシインドール環を形成するためには、酸性条件下で加熱し、*t*-ブチル基の脱離および脱炭酸を経由する必要がある。

Forbes, 2001

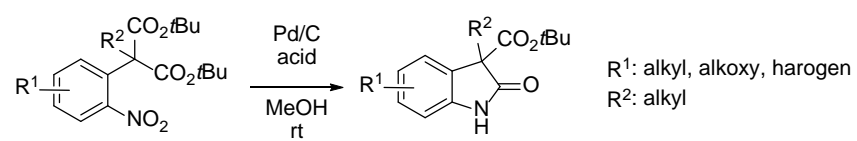


オキシインドールの合成法ではないが、嵩高い *t*-ブチルマロネートへの求核付加反応は報告されている。Petersen らは嵩高い光学活性なリン酸触媒を用いた不斉非対称化  $\gamma$ -ラクトン形成反応で *t*-ブチルマロネートを用いて高い不斉収率を達成している<sup>34</sup>。

Petersen, 2014



これらの背景を踏まえ、筆者は *t*-ブチルマロネートのカルボニル基の活性化と置換基による構造制御とを基盤とする 3,3-二置換オキシインドール骨格の効率的合成方法の開発に着手した。種々検討した結果、パラジウム炭素とブレンステッド酸を用いた tandem reduction-cyclization による *t*-ブチル 3-アルキルオキシインドール-3-カルボキシレート類の合成法を開発したので(Scheme 2)、以下詳細を述べる。



**Scheme 2.** Tandem reduction-lactamization of di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonates to produce *t*-butyl 3-alkyloxindole-3-carboxylates



## 第二節 Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate の $\alpha$ 位置換基の効果

嵩高い *t*-ブチルエステルに比較的求核性が低いアニリン性窒素原子を反応させて *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 得るには、di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate **4**<sup>35</sup> の反応性を  $\alpha$  位置換基による reactive rotamer effect<sup>36</sup> によって活性化する必要があると考えた。これまでの報告例では  $\alpha$  位に水素を有する化合物 **4** の環化反応は *t*-ブチルエステルの低い反応性のため進行しないことが示唆されている。そこで、筆者は化合物 **4** の  $\alpha$  位に置換基を導入することによって、炭素-炭素結合が回転し、アニリン窒素原子の *t*-ブチルエステルのカルボニル炭素への求核付加反応が可能になると考えた。(化合物 **5**) 一方、化合物 **4** の二つのエステルは立体障害によりアニリン窒素原子から離れた配座となり、環化反応は進行しない (Figure 6)<sup>33</sup>。

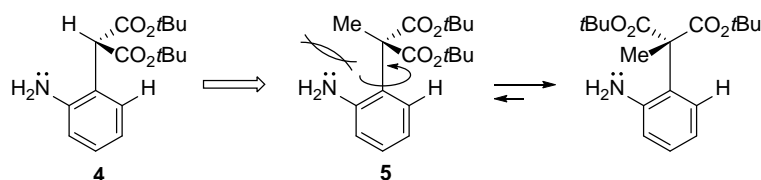
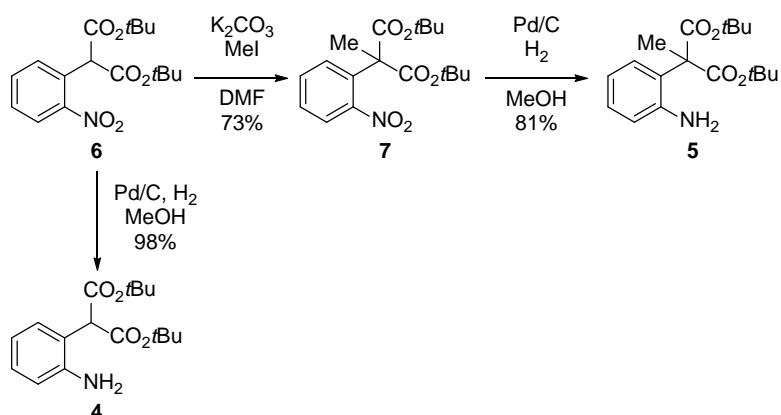


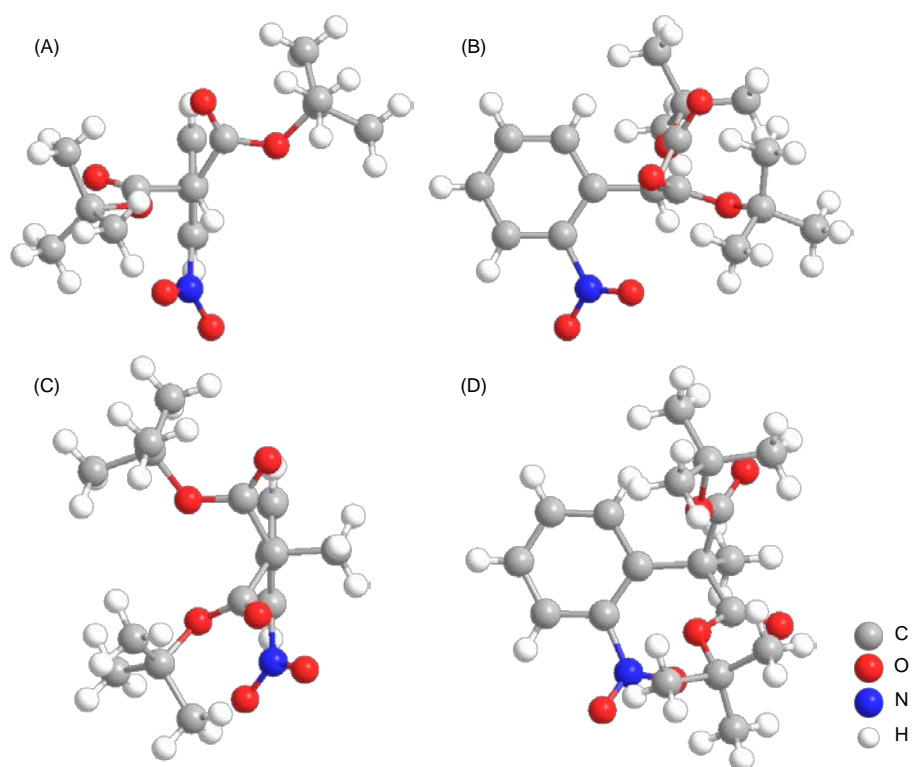
Figure 6. Reactive rotamer effect induced by  $\alpha$ -substituent

まず、マロネートの  $\alpha$  位に置換基を導入すると、 $\alpha$  位置換基とアニリン窒素原子の間に立体反発が生じることを確かめることとした。マロネートの  $\alpha$  位が無置換であるアニリン誘導体 **4** および  $\alpha$  位にメチル基を有する化合物 **5** の合成を試みたところ、幸いにも中間体 **6**<sup>34</sup> および **7** の単結晶を得た (Scheme 3)。



Scheme 3. Preparation of compounds **4** and **5**

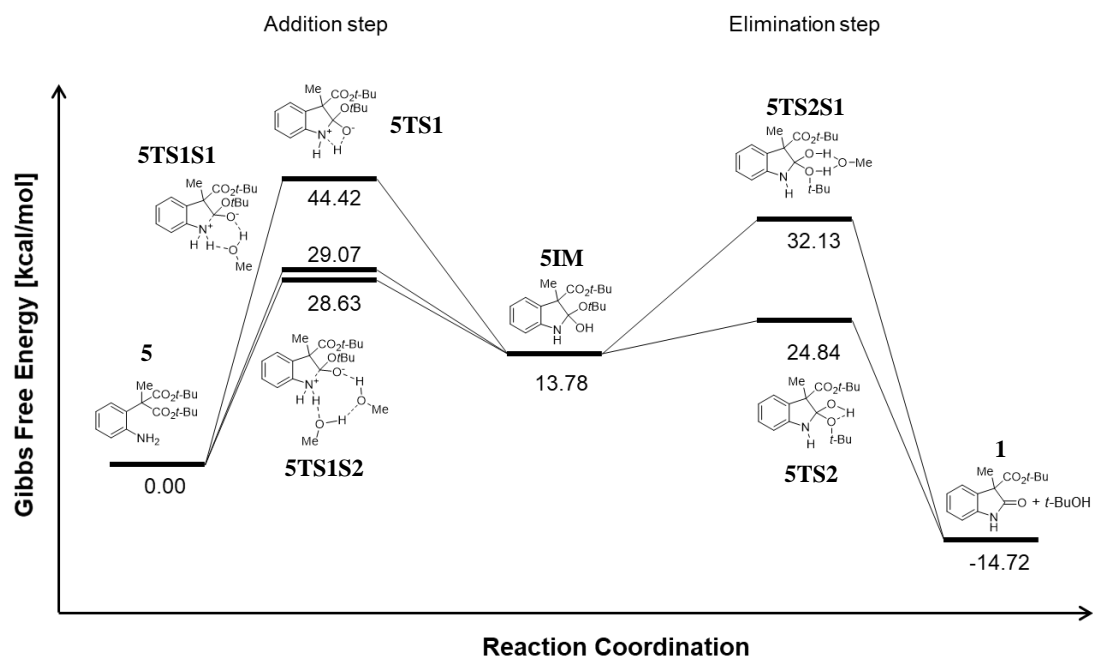
得られた単結晶を用いて化合物 **6** および **7** の X 線結晶構造解析を行った(Figure 7)。期待通り、化合物 **6** の 2 つのエステル基は、ニトロ基との立体反発を避けるため最も離れた位置に存在していた(Figures 7A and 7B)。一方、 $\alpha$  位に置換基を有する化合物 **7** では、メチル基による立体反発が生じ、片方のカルボニル基がニトロ基に近接していた(Figures 7C and 7D)。この結果は、化合物 **4** の  $\alpha$  位に置換基を導入すれば、 $\alpha$  位置換基とアニリン窒素原子の間に生じる立体反発により炭素-炭素結合が回転し、アニリン窒素原子と *t*-ブチルエステルのカルボニル基の距離が接近すると考えた筆者の仮説と矛盾しない。



**Figure 7.** X-ray analysis of compounds **6** (A, B) and **7** (C, D)

ニトロ基を還元してアミノ基としても同様の効果があるかを検討すべく、DFT<sup>37</sup> (Gaussian 09 パッケージ<sup>38</sup>) 計算を用いて化合物 **4** および **5** の活性化エネルギーを算出した。結果を Figure 8、9 および Table 2 に示す(詳細な計算結果は実験の部に記載した)。アミノ基が *t*-ブチルエステルに付加した中間体 **5TS1** はメタノールで溶媒和されると活性化エネルギーが大きく低下した(Figure 8)。その後、プロトン交換により **5IM** が生じる。そこから *t*-ブタノールが脱離し、目的物が生成する。従って、本反応の律速段階は *t*-ブタノールの脱離段階ではなく、アニリン窒素原子のカルボニル基への求核付加段階であった。また、Table 2 の entry 2 に示す通り、化合物 **5** の活性化自由エネルギーはメタノール 1 分子(29.07 kcal/mol)または 2 分子(28.63 kcal/mol)を伴うと低下することが示唆され、メタノールとの

プロトン交換を経由して環化反応が進行すると考えられる。一方、化合物 **4** はメタノール 1 分子(33.27 kcal/mol)または 2 分子(31.97 kcal/mol)を伴った場合でも活性化自由エネルギーは 30 kcal/mol 以上であるため、環化反応は進行しないことが示唆された。

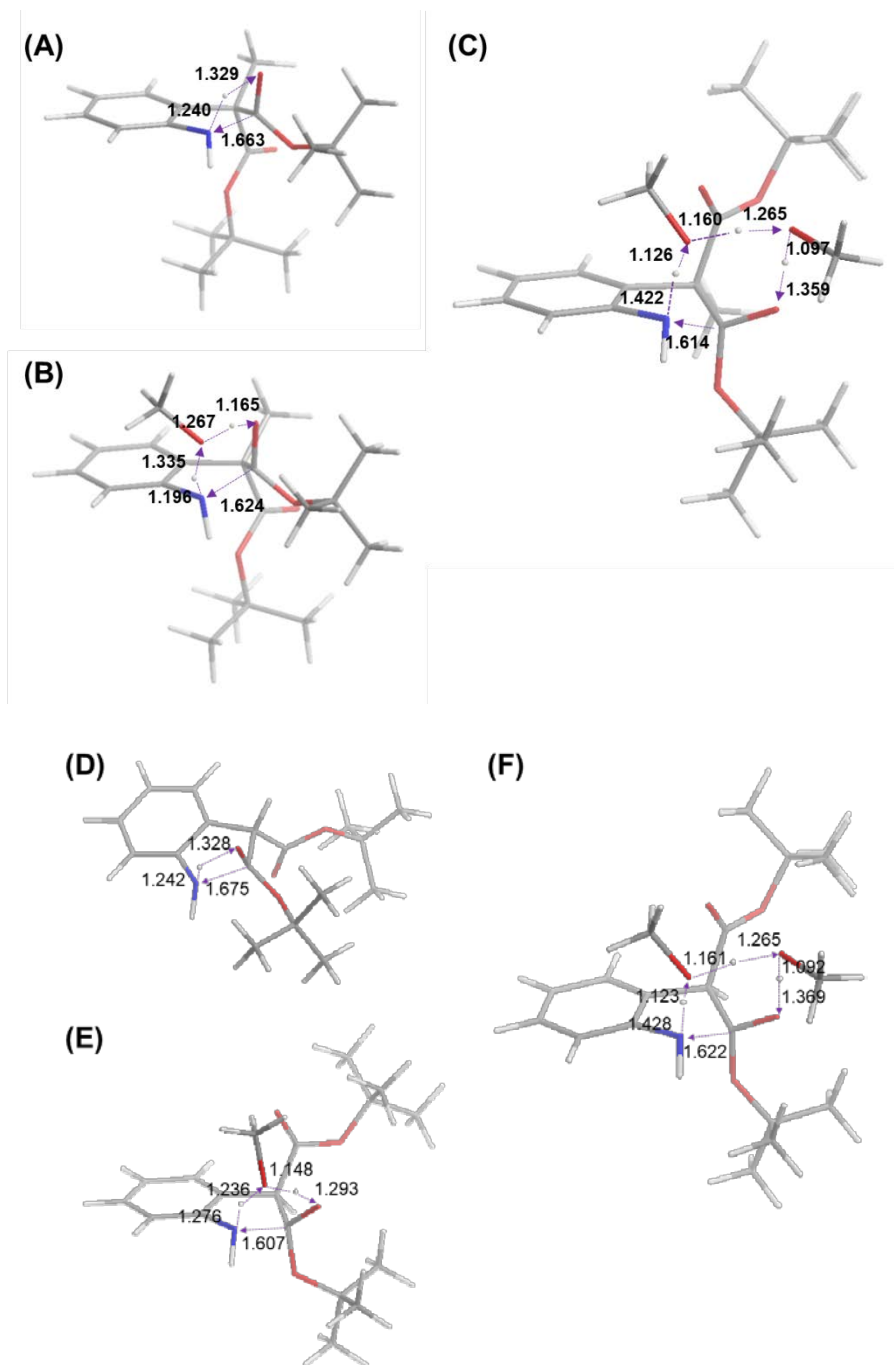


**Figure 8.** Transition states of cyclization reaction of compound **5** in MeOH

**Table 2.** DFT calculation<sup>a</sup> for the cyclization reaction in MeOH

entry	R <sup>1</sup>	activation Gibbs free energy (kcal/mol)		
		with out MeOH	one MeOH	two MeOH
1	H ( <b>4</b> )	49.58	33.27	31.79
2	Me ( <b>5</b> )	44.42	29.07	28.63

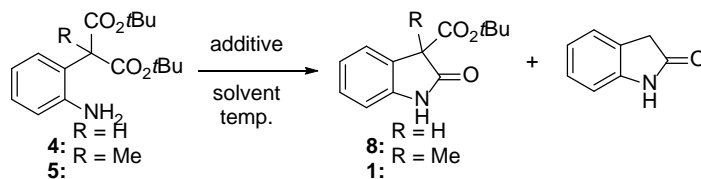
<sup>a</sup>The hybrid functional B3LYP<sup>39</sup> combined with 6-31G(d)<sup>40</sup>, indicating that **6d** was used to fully optimize the geometries of grand state molecules. The geometries of transition states have been confirmed by frequency analysis and IRC calculation<sup>41</sup>.



**Figure 9.** The structures of rate determining steps of cyclization of compounds **4** and **5**. Compound **5** without MeOH (A), with one MeOH (B) and two MeOH (C) and compound **4** without MeOH (D), with one MeOH (E) and two MeOH (F) were shown.

### 第三節 酸添加剤の検討

これらの結果を基に、化合物 **4** および **5** の環化反応をメタノール溶媒中で行った。反応の経過は  $^1\text{H NMR}$  を用いて追跡し、原料と目的物の比は積分値から算出した (Table 3)。メチル基を有する化合物 **5** はメタノール溶媒中、室温で 43% の反応進行が認められた (entry 1)。一方、化合物 **4** の環化反応進行はメタノール溶媒中でも認められなかった (entry 2)。また、化合物 **5** の環化反応をジクロロメタン中、室温で行ったところ、予測のとおり、メタノールによる活性化自由エネルギーの低下効果がないため、ほとんど反応は進行しなかった (entry 3)。次に反応温度が環化反応に与える影響を確認するため 60 °C で反応を行ったところ、化合物 **5** ではほとんど影響がなく、化合物 **4** ではまったく反応が進行しなかった (entries 4 and 5)。カルボニル基を活性化するために酢酸を加えると、メチル基を有する化合物 **5** は室温、60 °C ともに環化反応が進行した (entries 6 and 7)。さらにジクロロメタン溶媒中でも、酢酸を添加すると反応が進行した (entry 8)。しかし、化合物 **4** では酢酸を添加すると、室温、加熱下ともに望みの環化反応は進行せず、脱炭酸した oxindoline-2-one が得られた (entries 9 and 10)。これらの結果から、 $\alpha$  位のメチル基は環化反応に必須であり、酢酸やメタノールにより環化反応が促進されることが明らかとなった。

**Table 3.** Oxindole cyclization using compound **4** and **5**

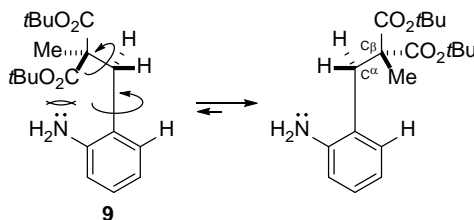
entry	R	solvent	additive	temp. (°C)	time (h)	SM recovery conv. (%) <sup>a</sup>	isolated yield (%)
1	Me	MeOH	–	rt	165	57	N.A.
2	H	MeOH	–	rt	156	100	N.A.
3	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–	rt	74	95	N.A.
4	Me	MeOH	–	60	165	48	N.A.
5	H	MeOH	–	60	156	100	N.A.
6	Me	MeOH	AcOH	rt	24	0	90
7	Me	MeOH	AcOH	60	4	0	91
8	Me	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AcOH	rt	24	0	N.A.
9	H	MeOH	AcOH	rt	156	0	92 <sup>b</sup>
10	H	MeOH	AcOH	60	48	0	100 <sup>b</sup>

N.A. = Not available

<sup>a</sup> Conversion ratio determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

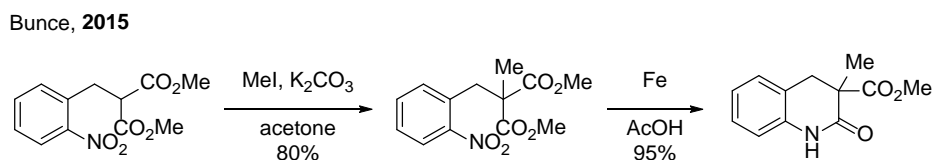
<sup>b</sup> Indolin-2-one was obtained.

本反応の促進効果は  $\alpha$  位置換基とアニリン性アミノ基の立体反発が鍵である。従って、自由回転により立体反発を回避できる 6 員環形成反応には適用できないはずである (Figure 10)。



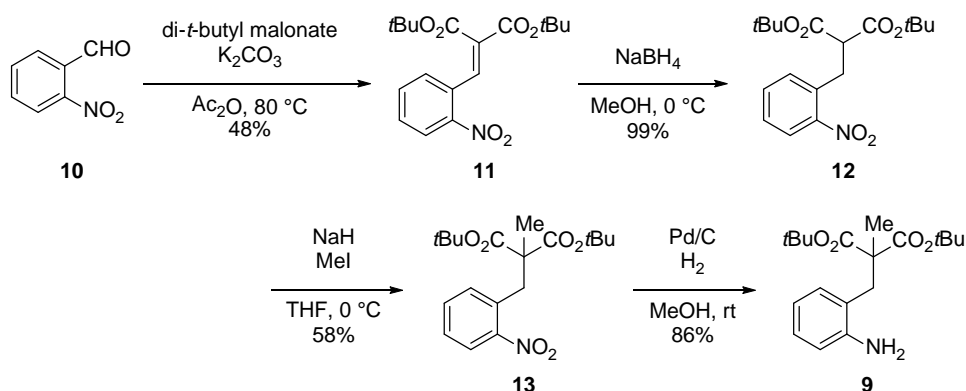
**Figure 10.** The free rotation of C $\alpha$ -C $\beta$  keeps away the ester moiety from the anilinic nitrogen atom

ところが、Bunceらはマロネート  $\alpha$  位への置換基導入による Thorpe-Ingold 効果<sup>36</sup>によって6員環形成反応すなわち 2-oxo-2,3,4,5-tetrahydroquinoline 環がメチルマロネートの場合は得られたと報告している(Scheme 4)<sup>32a</sup>。



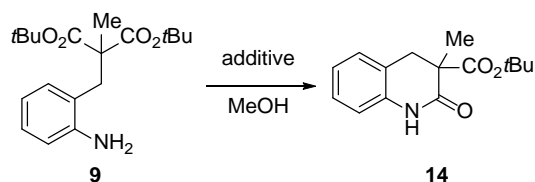
**Scheme 4.** The synthesis method of methyl 2-oxo-2,3,4,5-tetrahydroquinoline-3-carboxylate by Bunce *et al.*

そこで、6員環形成反応では  $\alpha$  位の置換基導入効果が5員環形成に比べて低くなるかを検証した。原料となる化合物 **9** の合成方法を Scheme 5 に示す。



**Scheme 5.** Preparation of compound **9**

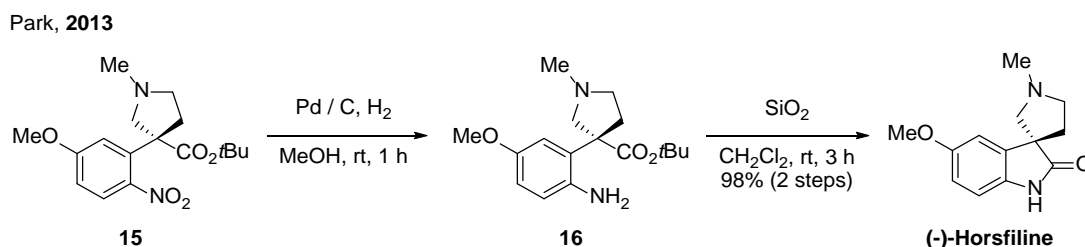
得られた化合物 **9** を用いて環化反応を試みたところ、酢酸を添加しない場合、反応はまったく進行しなかった(Table 4, entry 1)。また、酢酸を添加しても環化反応はまったく進行しなかった(entry 2)。この結果から、環化反応進行には、立体制御によるカルボニル炭素とアニリン窒素の接近が必要であることが明らかとなった。

**Table 4.** Cyclization of compound **9** to form compound **14**

entry	additive	time (h)	ratio (SM / TM) <sup>a</sup>
1	–	24	100 / 0
2	AcOH	24	100 / 0

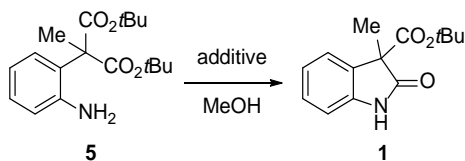
<sup>a</sup> Ratio between SM and TM determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

次にオキシインドール環形成反応に用いる酸添加剤の最適化を行った。Park らの報告によると、化合物 **15** のニトロ基を、パラジウム炭素存在下、接触還元すると環化前駆体 **16** が得られ、シリカゲルを添加するのみで環化反応が進行し(-)-horsfiline が高収率で得られた (Scheme 6)<sup>32c</sup>。この結果は、カルボニル炭素とアニリン窒素が接近すれば、シリカゲルのような弱い酸でも *t*-ブチルエステルのカルボニル炭素が活性化され、アニリンの求核付加が進行することを示唆している。

**Scheme 6.** Total synthesis of (-)-Horsfiline by H.-g. Park *et al.*

そこで種々のブレンステッド酸およびルイス酸を用いて化合物 **5** の環化反応を試みた。(Table 5)。酢酸を添加すると環化反応が促進され高収率で目的物 **1** を得た(entries 1 and 2)。しかし、塩化アンモニウムでは酢酸ほどの環化促進効果は得られず、一部のみ環化体 **1** が観測された(entry 3)。クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、PPTS (ピリジニウム *p*-トルエンスルホン酸)などのブレンステッド酸、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (三フッ化ホウ素 ジエチルエーテラート) や塩化アルミニウムなどのルイス酸はいずれも環化反応の促進効果が認められ、高収率で化合物 **1** を得た。また、添加する酸の酸性度が増すにつれてオキシインドール環形成が促進され、反応時間が短縮する傾向が見られた(entries 4-8)。



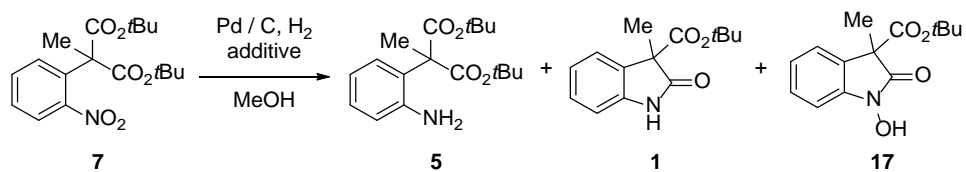
**Table 5.** Cyclization of compound **5**

entry	additive	time (h)	ratio (SM / TM) <sup>a</sup>	isolated yield (%)
1	–	165	57 / 43	N.A.
2	AcOH	24	0 / 100	90
3	NH <sub>4</sub> Cl	156	30 / 70	N.A.
4	citric acid	4	0 / 100	89
5	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.25	0 / 100	86
6	PPTS	0.5	0 / 100	98
7	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	0.25	0 / 100	90
8	AlCl <sub>3</sub>	0.25	0 / 100	85

N.A. = Not available

<sup>a</sup> Ratio between SM and TM determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

次に、化合物 **7** を基質として用いる tandem reduction-cyclization の最適化を行った (Table 6)。ブレンステッド酸またはルイス酸を添加すると環化反応が促進され、目的物 **1** を得た (entries 1–6)。酢酸またはクエン酸を添加した場合、選択的にオキシインドールを与えた (entries 1 and 2)。一方、*p*-トルエンスルホン酸、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> や塩化アルミニウムを用いると副生成物として *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** も生成した (entries 3–5)。また、興味深いことに PPTS を添加すると *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が 55% の収率で得られた。*N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が得られたことから、*p*-トルエンスルホン酸、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> や塩化アルミニウムはヒドロキシアニリンの環化促進作用も有すると考えられる。特に PPTS が *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** を高収率で与えたことは、PPTS のピリジン部位がパラジウム炭素の触媒毒として作用し、*N*-ヒドロキシアニリンからアニリンへの還元速度が低下したことを示唆している。

**Table 6.** Tandem reduction-cyclization reaction using Brønsted acids or Lewis acids

entry	additive	time (h)	<b>5</b> (%)	<b>1</b> (%) <sup>a</sup>	<b>17</b> (%) <sup>a</sup>
1	AcOH	53	N. D.	quant.	N. D.
2	citric acid	4	N. D.	quant.	N. D.
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	1	N. D.	80	16
4	AlCl <sub>3</sub>	2	N. D.	71	26
5	TsOH·H <sub>2</sub> O	1	N. D.	64	35
6	PPTS	3	N. D.	42	55

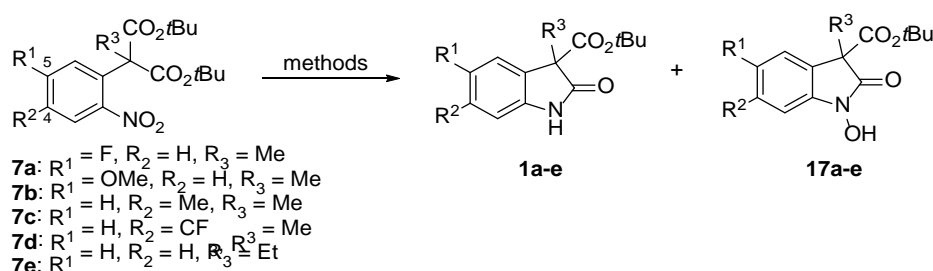
N.D. = Not detected.

<sup>a</sup> Isolated yield.

#### 第四節 基質一般性およびカラムレス合成の検討

これらの結果を基に、置換基を導入したオキシインドールの合成を試みた(Table 7)。ベンゼン環の置換位置により環化反応の反応性に大きな違いが見られた(entries 1–6)。ベンゼン環5位にフルオロ基またはメトキシ基を導入しても環化反応の促進は見られず、無置換の場合と同様の結果であった(entries 1 and 2)。一方、ベンゼン環4位にメチル基またはトリフルオロメチル基を導入すると、通常の実験条件では*N*-ヒドロキシ-オキシインドールも生成した(Method A, entries 3 and 5)。目的のオキシインドールは酸を還元反応終了後に添加するか(method B, entry 4)、酸を加えずに反応することで得られた(method C, entry 6)。また、 $\alpha$ 位の置換基をエチル基に変更したが、反応性に大きな変化は見られなかった(entry 7)。反応の検討に用いた原料は Scheme 7, 8 の方法で調製した。

**Table 7.** Synthesis of a variety of oxindoles.



entry	malonate	method	time (h)	Production Ratio (%)	
				oxindole (%) <sup>a</sup>	<i>N</i> -hydroxy oxindole (%) <sup>a</sup>
1	<b>7a</b>	A	4	100 (95)	N.D.
2	<b>7b</b>	A	6	100 (91)	N.D.
3	<b>7c</b>	A	4	70	30
4	<b>7c</b>	B	32	100 (81)	N.D.
5	<b>7d</b>	A	4	0	100
6	<b>7d</b>	C	34	100 (93)	N.D.
7	<b>7e</b>	A	6	100 (91)	N.D.

N.D. = Not detected.

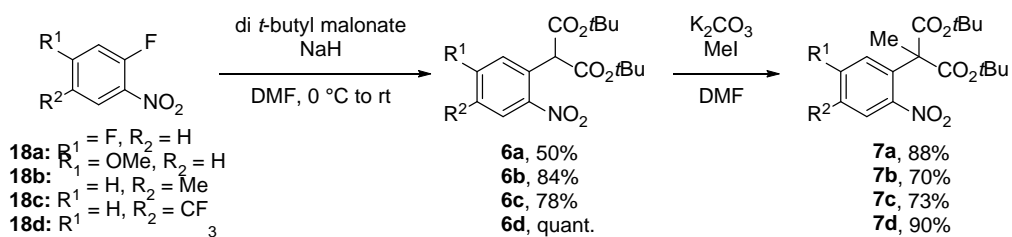
The number in the parentheses is isolated yield.

<sup>a</sup> Ratio between oxindole and *N*-hydroxy-oxindole determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

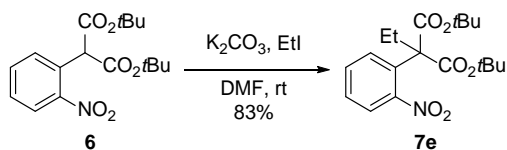
method A: Pd/C, citric acid, H<sub>2</sub>, MeOH.

method B: Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH. After the reduction reaction, citric acid was added.

method C: Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH.

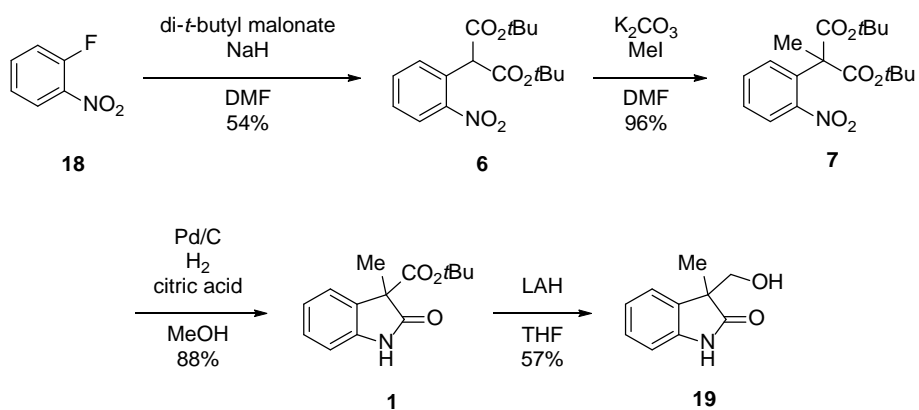


**Scheme 7.** Preparation of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives



**Scheme 8.** Preparation of di-*t*-butyl 2-ethyl-2-(2-nitrophenyl)malonate

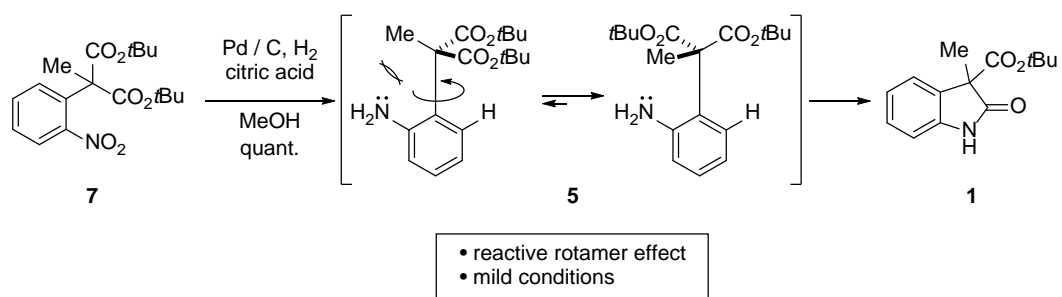
最後に生理活性物質の合成中間体として利用される 3-(hydroxymethyl)-3-methyl-oxindole **19**<sup>26a</sup> へと誘導した。化合物 **6**、**7**、**1**、**19** はカラムクロマトグラフィーを必要とせず、再結晶で精製可能であった(Scheme 9)。



**Scheme 9.** Column-less synthesis of compounds **1** and **19**

## 第五節 小括

本章で化合物 **4** の  $\alpha$  位にアルキル基を導入することで、アニリン窒素原子がその嵩高さゆえに通常反応しない *t*-ブチルエステルのカルボニル基に分子内求核付加し、オキシインドール **1** が得られることを見出した(Scheme 10)。本反応は温和な条件下で選択的にオキシインドール **1** を与える有用な反応であり、工業的製造への応用が期待できる。

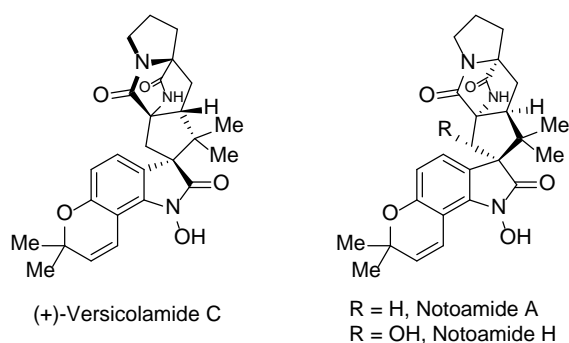


**Scheme 10.** Summary of this chapter

### 第三章 Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate を用いた *t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate 類の新規合成法の開発

#### 第一節 緒言

オキシインドール同様、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール骨格を有する天然物が多く報告されている。例えば、versicolamide C<sup>8</sup>、 notoamide A<sup>9</sup> および H<sup>10</sup> などが単離構造決定されている (Figure 11)。これらの天然物をはじめとする *N*-ヒドロキシ-オキシインドール類の生物活性にも注目が集まっているが<sup>11</sup>、3,3-二置換オキシインドール類の合成例と比べると<sup>13,24-32</sup>、3,3-二置換 *N*-ヒドロキシ-オキシインドール骨格の合成例の報告は少ない。



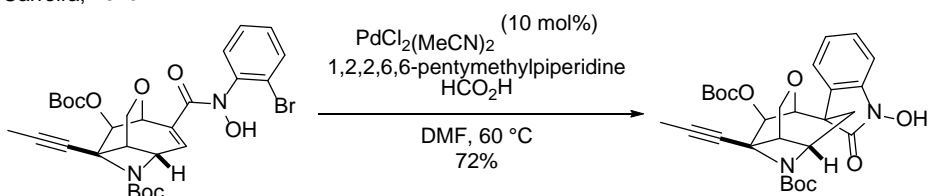
**Figure 11.** 3,3-Disubstituted *N*-hydroxy-oxindole scaffold found in natural products

*t*-butyl 3-alkyl-*N*-hydroxy-oxindole-3-carboxylate の合成においては以下の報告がある。

#### i) Reductive Heck cyclization<sup>42</sup>

Carreira らはパラジウム触媒存在下、ブロモアールと  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル基との分子内 reductive Heck 反応により 3 位と 4 位の炭素-炭素結合を形成する手法を開発した。

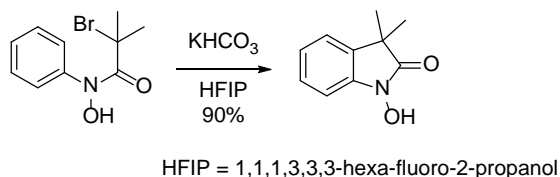
Carreira, 2013



ii) 遷移金属を用いないカップリング<sup>43</sup>

Liao らは、遷移金属を用いない酸化的炭素-炭素結合形成反応による手法を見出している。

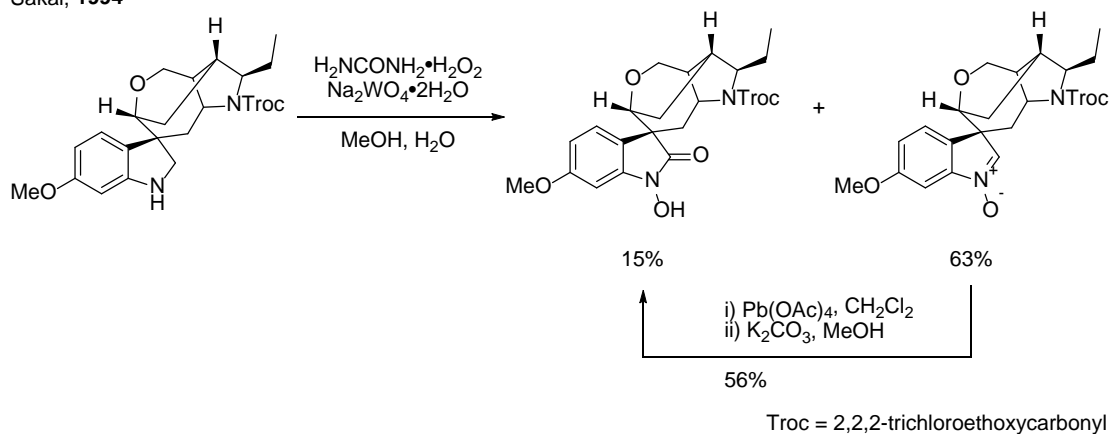
Liao, 2016



iii) インドリンの酸化<sup>44</sup>

Sakai らはインドリンをタングステン酸ナトリウムで酸化することで *N*-ヒドロキシ-オキシインドールを得た。

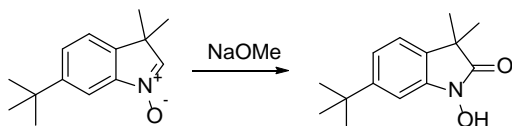
Sakai, 1994



iv) 3*H*-indole-1-oxide への求核付加<sup>45</sup>

Nour-el-din らは 3*H*-indole-1-oxide にナトリウムメトキシドを求核付加することで、*N*-ヒドロキシ-オキシインドールを得た<sup>45a</sup>。

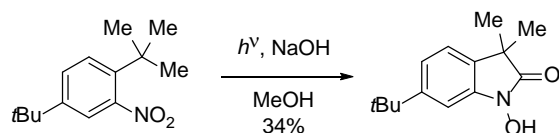
Nour-el-din, 1983



v) 光環化反応<sup>46</sup>

Döpp らは 1,4-di-*t*-butyl-2-nitrobenzene に光を照射すると *N*-ヒドロキシ-オキシインドールが得られることを報告した<sup>46a</sup>。

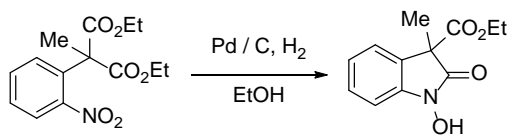
Döpp, 1968



vi) tandem reduction-cyclization<sup>47</sup>

Acheson らは常圧水素雰囲気下、パラジウム触媒で diethyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)-malonate のニトロ基を還元することで *N*-ヒドロキシ-オキシインドールを得た<sup>47a</sup>。一方、中圧の水素雰囲気下、ラネーニッケルを用いてニトロ基を還元した場合はオキシインドールが得られる。また、パラジウム-炭素以外にも亜鉛を用いても *N*-ヒドロキシ-オキシインドールが得られることが報告されている<sup>47e,f</sup>。

Acheson, 1979



前章で述べたように化合物 **7** のニトロ基を酸存在下、パラジウム-炭素を用いて還元すると *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** とオキシインドール **1** が得られる。しかし、本方法ではオキシインドールは選択的に得られるものの、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール体を選択的に得ることは困難であった。そこで、次に *N*-ヒドロキシ-オキシインドールを選択的に合成できる簡便な方法の開発に着手した。



## 第二節 マロネートのアルキル部位および添加剤の検討

一般的に、*N*-ヒドロキシルアミン **20** の窒素原子の求核付加能がアミンのそれより高いにも関わらず<sup>48</sup>、種々のブレンステッド酸を添加すると *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** よりもオキシインドール **1** が優先して得られた。この結果から、*t*-ブチルエステルと *N*-ヒドロキシルアミン間の立体反発により、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール形成反応が阻害されていると考えた。一方、*N*-ヒドロキシルアミンよりも小さいアニリン窒素は *t*-ブチルエステルのカルボニル炭素に近づくことができるため、求核付加して選択的にオキシインドール **1** が得られたと考えた。そこで、*t*-ブチルエステルよりも嵩が低いエステルであれば選択的に *N*-ヒドロキシ-オキシインドールが合成できると考えた(Figure 12)。

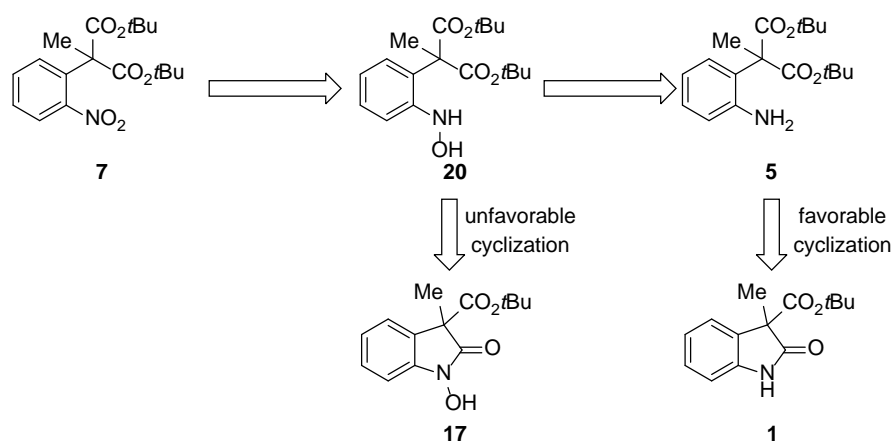
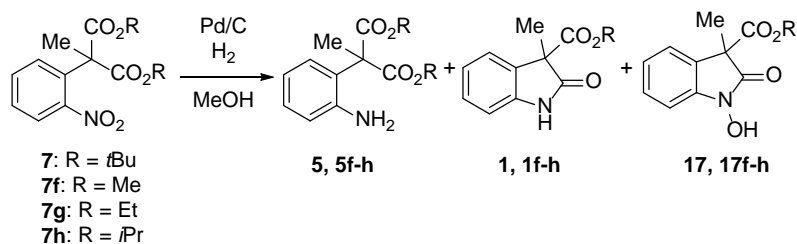


Figure 12. Our hypothesis of the reaction mechanism

本仮説を確かめるべく、マロネートの種々アルキルエステルを用いてオキシインドールと *N*-ヒドロキシ-オキシインドールの比がどのように変化するか検討を行った。結果を Table 8 に示す。ジメチルマロネートとジエチルマロネートを原料として用いると、*N*-ヒドロキシ-オキシインドールとオキシインドールは同程度の割合で得られた。ジイソプロピルマロネート、ジ-*t*-ブチルマロネートとエステル部位を嵩高くすると *N*-ヒドロキシ-オキシインドールよりもオキシインドールが優先して得られた。この結果はエステル部位と *N*-ヒドロキシルアミンの立体反発が *N*-ヒドロキシ-オキシインドール環形成を妨げることを示唆している。

**Table 8.** Cyclization reaction of malonates to afford oxindole derivatives

entry	R	time (h)	Product Ratio (%)		
			aniline	oxindole	<i>N</i> -hydroxy-oxindole
1	Me ( <b>7f</b> )	2	N.D.	52 <sup>a</sup> (52)	48 <sup>a</sup> (46)
2	Et ( <b>7g</b> )	12	N.D.	50 <sup>a</sup> (50)	50 <sup>a</sup> (45)
3	<i>i</i> Pr ( <b>7h</b> )	18	N.D.	64 <sup>a</sup> (55)	36 <sup>a</sup> (32)
4	<i>t</i> Bu ( <b>7</b> )	168	46 <sup>b</sup>	54 <sup>b</sup>	N.D.

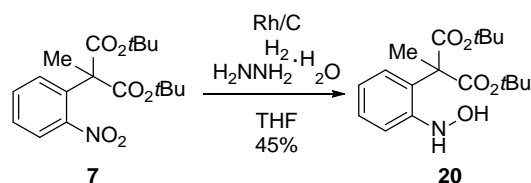
N.D. = Not detected.

The number in the parentheses is isolated yield.

<sup>a</sup> Ratio between oxindole and *N*-hydroxy-oxindole determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

<sup>b</sup> Ratio between aniline and oxindole determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

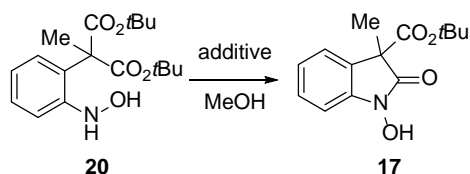
次に *N*-ヒドロキシルアミン誘導体 **20** を用いて、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** への環化反応を効率的に促進する酸添加剤の探索を行った。原料である *N*-ヒドロキシアニリン **20** はテトラヒドロフラン溶液中でロジウム-炭素とヒドラジン-水和物によるニトロ基の *N*-ヒドロキシルアミンへの選択的還元により得た(Scheme 11)<sup>49</sup>。

**Scheme 11.** Preparation of the *N*-hydroxyaniline **20**

酸添加剤の検討結果を Table 9 に示す。酸未添加の場合、*N*-ヒドロキシアニリン **20** の環化反応はほとんど進行しなかったが、ブレンステッド酸およびルイス酸を添加するとほぼ定量的に *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が得られた。この結果はオキシインドール **1** の場合と同様に *N*-ヒドロキシアニリン誘導体 **20** の環化も酸添加剤によって同等に促進さ

れることを示唆している。また、興味深いことにメタノール溶媒中でヒドラジン一水和物を添加することでも *N*-ヒドロキシアニリン **20** の環化が促進されたことから、塩基の添加にも促進効果が確認できた。

**Table 9.** Screening of acids for *N*-hydroxy-oxindole cyclization



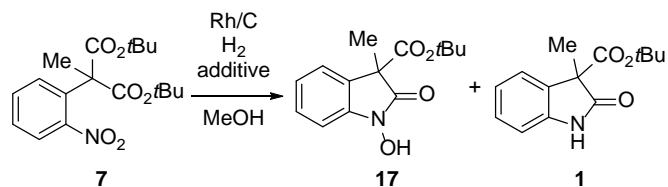
entry	additive	time (h)	yield (%)
1	—	168	20 <sup>a</sup>
2	AcOH	168	91 <sup>b</sup>
3	citric acid	24	93 <sup>b</sup>
4	TsOH·H <sub>2</sub> O	0.25	98 <sup>b</sup>
5	PPTS	2	97 <sup>b</sup>
6	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	0.5	99 <sup>b</sup>
7	AlCl <sub>3</sub>	1	95 <sup>b</sup>
8	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	6	92 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Conversion ratio determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

<sup>b</sup> Isolated yield.

次にこれらの条件を用いて、ニトロ化合物 **7** を基質とする tandem reduction-cyclization を試みた (Table 10)。酢酸を添加しても *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** はまったく得られなかったが (entry 1)、クエン酸を添加するとオキシインドール **1** が主生成物として得られた (entry 2)。一方、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウム、*p*-トルエンスルホン酸一水和物などの比較的強い酸を用いると *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が主生成物として得られた (entries 3–5)。これらの結果は、カルボニル基の活性化とともに、*N*-ヒドロキシアニリン **20** のアニリン **5** への還元がブレンステッド酸またはルイス酸によって促進され、オキシインドール **1** の生成が促進されたことを示唆している。酸を添加した場合とは対照的に、ヒドラジン一水和物を添加するとオキシインドール **1** は生成せず、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が選択的に得られた (entry 6)。

**Table 10.** Tandem reduction-cyclization reaction using a combination of Rh/C and Brønsted acids, Lewis acids or hydrazine monohydrate

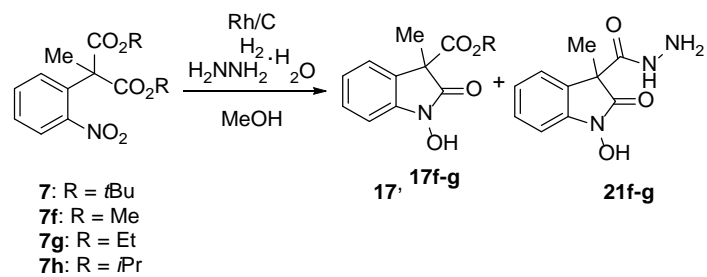


entry	additive	time (h)	<b>17</b> (%) <sup>a</sup>	<b>1</b> (%) <sup>a</sup>
1	AcOH	61	N.D.	54
2	citric acid	24	6	71
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	3	81	16
4	AlCl <sub>3</sub>	5	80	16
5	TsOH·H <sub>2</sub> O	1	56	27
6	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	3	quant.	N.D.

N.D. = Not detected.

<sup>a</sup> Isolated yield.

添加剤としてヒドラジン-水和物を用いると *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** が選択的に得られる治験を基盤として、ジメチルマロネート **7f**、ジエチルマロネート **7g** およびジイソプロピルマロネート **7h** を基質として用いて *N*-ヒドロキシ-オキシインドールの合成を試みた (Table 11)。いずれの基質を用いても原料は消失したが、*N*-ヒドロキシ-オキシインドール誘導体は低収率で得られるのみであり、ヒドラジンがエステルに求核付加した副生成物 **21** も得られた。化合物 **7** よりも立体障害の小さい **7f**、**7g**、**7h** ではカルボニル炭素へのヒドラジンの求核付加が進行しやすいため、副生成物 **21** が得られたと考えられる。

**Table 11.** One-pot reaction for *N*-hydroxy-oxindole cyclization

entry	compound	time (h)	<i>N</i> -hydroxy-oxindole (%) <sup>a</sup>	<b>21</b> (%) <sup>a</sup>
1	<b>7</b>	3	quant.	-
2	<b>7f</b>	2	54	23
3	<b>7g</b>	2	61	22
4	<b>7h</b>	2	70	18

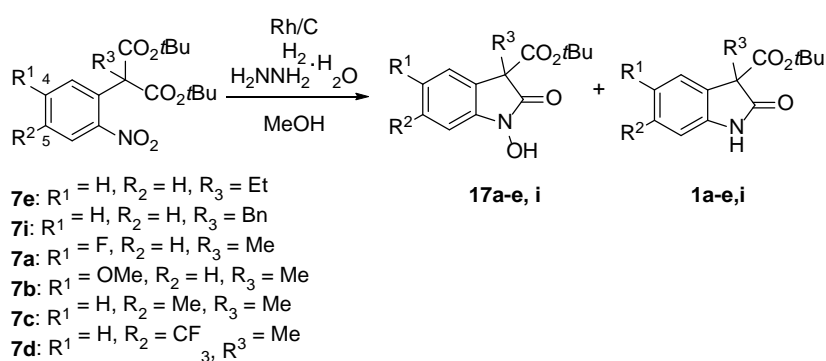
N.D. = Not detected.

<sup>a</sup> Isolated yield.

### 第三節 基質一般性およびカラムレス合成の検討

次に、この選択的 *N*-ヒドロキシ-オキシインドール合成法の基質一般性の確認を行った (Table 12)。マロネート  $\alpha$  位のメチル基をエチル基またはベンジル基に置き換えても *N*-ヒドロキシ-オキシインドールが選択的に得られた (entries 1 and 2)。同様にベンゼン環 4 位または 5 位に電子供与基または電子吸引基のどちらを導入しても *N*-ヒドロキシ-オキシインドールが選択的に得られた (entries 3–6)。

**Table 12.** Synthesis of various *N*-hydroxy-oxindoles

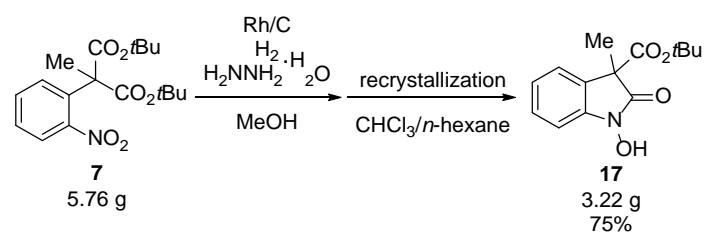


entry	compound	time (h)	<i>N</i> -hydroxy-oxindole (%) <sup>a</sup>	oxindole (%)
1	<b>7e</b>	3.5	73	N.D.
2	<b>7i</b>	3.5	80	N.D.
3	<b>7a</b>	1.5	75	N.D.
4	<b>7b</b>	6	74	N.D.
5	<b>7c</b>	3	76	N.D.
6	<b>7d</b>	2	78	N.D.

N.D. = Not detected.

<sup>a</sup> Isolated yield.

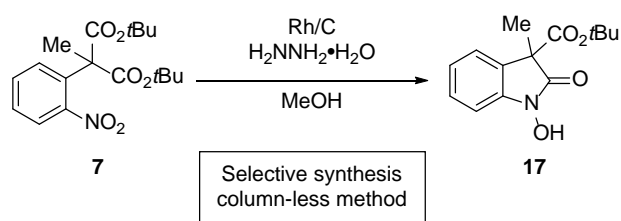
最後に、本反応を工業的製造法に应用できるか確認すべく、カラムクロマトグラフィーを用いずに化合物 **17** が得られるか検討した。化合物 **17** はクロロホルム/*n*-ヘキサンで再結晶可能であり、簡便な操作で高収率で目的物を得た (Scheme 12)。



**Scheme 12.** Column-less synthesis of compound **17**

#### 第四節 小括

本章でロジウム-炭素とヒドラジン-水和物を用いて、ニトロ基の *N*-ヒドロキシルアミンへの還元、続く環化反応を連続的に行う tandem reduction-cyclization 型の *N*-ヒドロキシ-オキシインドール **17** の選択的な合成法を見出した。本手法は基質一般性に富んでおり、ベンゼン環 4 位または 5 位に置換基を導入可能である。さらに本反応はカラムクロマトグラフィーによる精製が不要であり、工業的製造法への応用が期待できる (Scheme 13)。



**Scheme 13.** Summary of this chapter



## 第四章 多置換スピロオキシンドールおよびスピロインドリン誘導体合成法の開発

### 第一節 緒言

医薬品候補化合物の探索合成では、クロスカップリングやパラレル合成の発明により、合成の簡便さからアキラルな分子や  $sp^2$  炭素リッチな平面的な分子が数多く合成されてきた。このような化合物の中から複数の有用な医薬品が見出されてきた。しかし、近年、創薬標的がタンパク質間相互作用(protein-protein interactions : PPIs)へとシフトするにつれて、低分子での創薬の成功確率が低下している。そこで、ライブラリーの化合物空間を拡充すべく、スピロ化合物などの3次元的な立体構造を有する化合物が注目されている。

その1つとしてスピロオキシンドールおよびスピロインドリン骨格が挙げられ、抗がん作用が期待できる p53-MDM2 阻害剤として MI-773<sup>50</sup>、ISA-27<sup>51</sup> や MK-677<sup>52</sup>、Akt inhibitor<sup>53</sup> などが報告されている。(Figure 13)

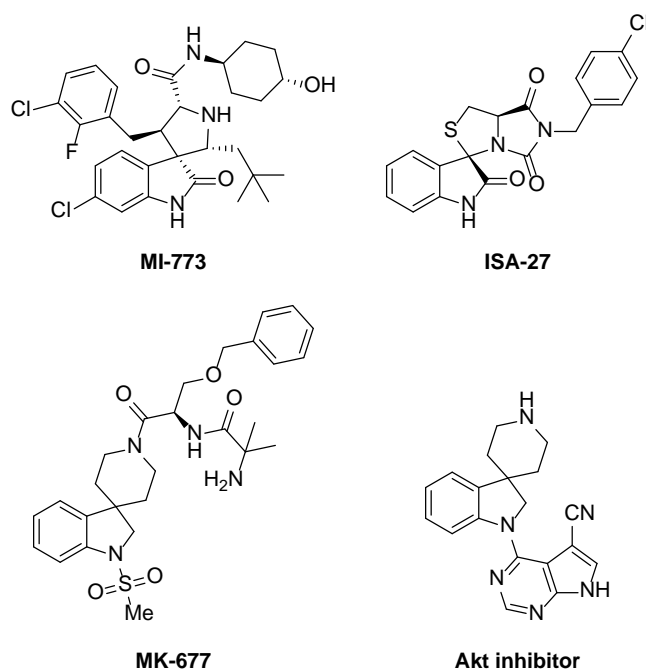


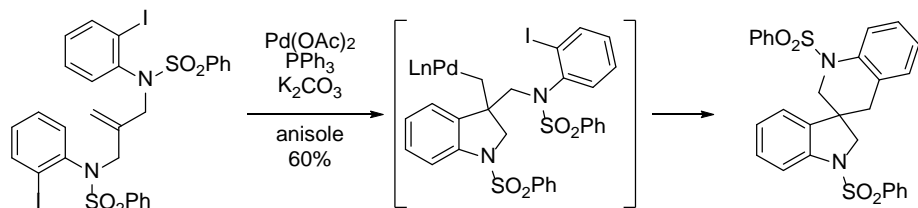
Figure 13. Structure of spirooxindoles and spiroindolines

これまでに報告されている合成例を以下に述べる。

#### i) Palladium-catalyzed cascade reaction<sup>20b-f</sup>

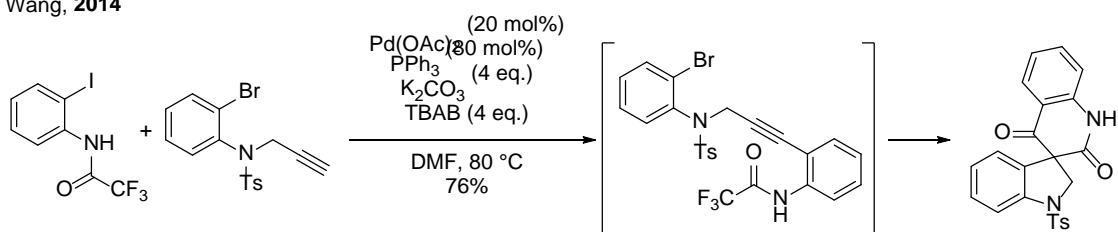
Griggらはパラジウム触媒存在下、ヨードアリアルとオレフィンリンカーを連続的にカップリングすることで、スピロインドリンを得た<sup>20e</sup>。

Grigg, 1991



Wang らはヨードアリールとアセチレンの菌頭カップリングを系中で行い、アルキンへの分子内カップリングを連続的に行うことで、スピロインドリンを得た<sup>20c</sup>。

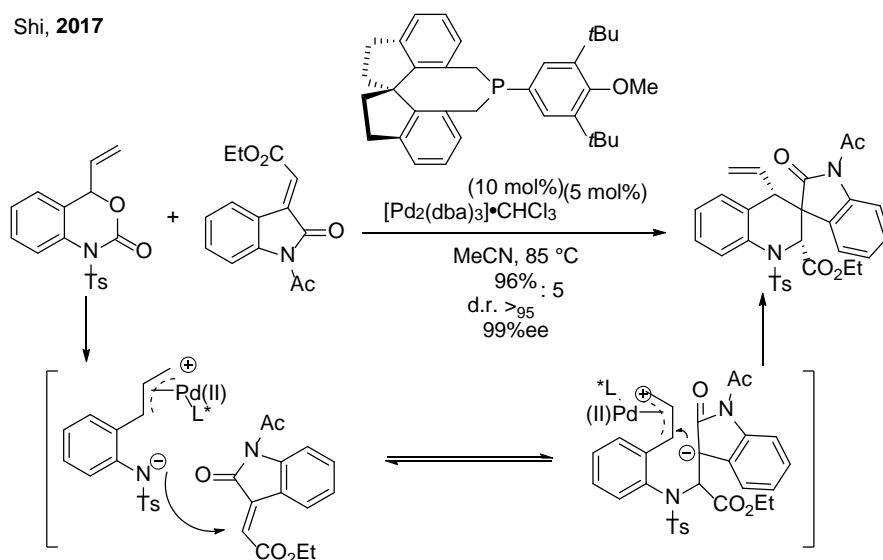
Wang, 2014



ii) 脱炭酸を伴う[4+2]環化<sup>20a</sup>

Shi らは光学活性なリン触媒存在下、パラジウム触媒による脱炭酸、マイケル付加、アルキル化を連続的に行うことで、スピロオキシインドールを構築した。

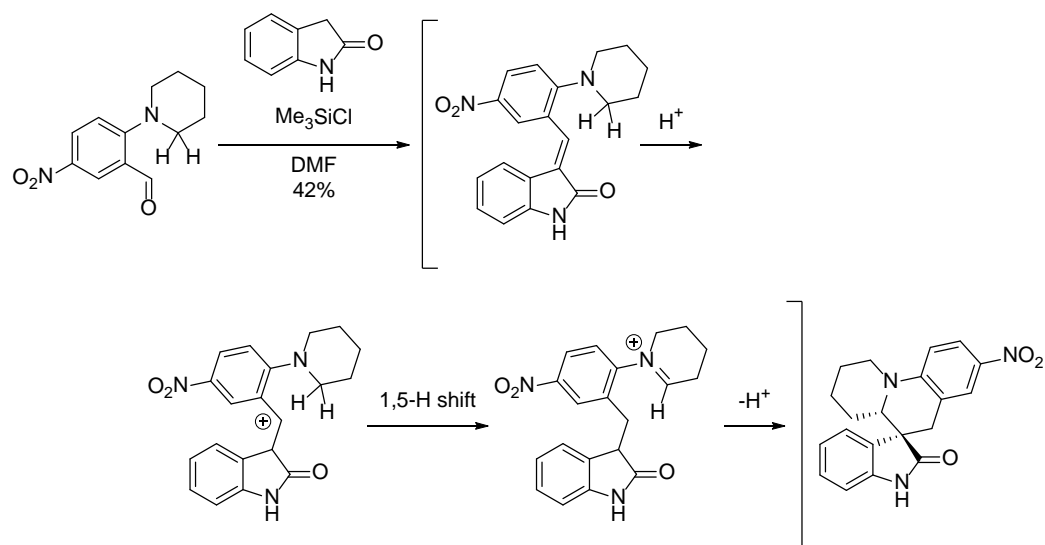
Shi, 2017



### iii) [1,5]-Hydride shift/cyclization<sup>21</sup>

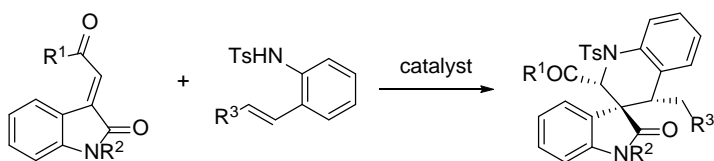
Volochnyuk らは、ルイス酸を用いた[1,5]-Hydride Shift を経由するスピロオキシインドールの合成法を報告した。<sup>21f</sup> ブレンステッド酸でも反応は進行するが、アニリン部位に遊離可能なプロトンが存在すると反応が阻害されるため、予めアルキル基などを導入する必要がある。

Volochnyuk, <sup>2011</sup>



### iv) Cascade aza-Michael-Michael addition<sup>19,22</sup>

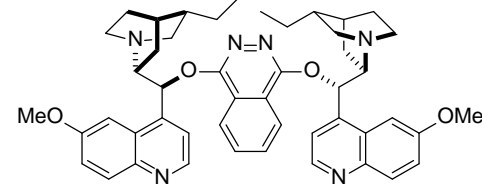
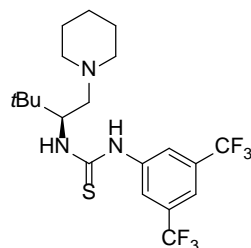
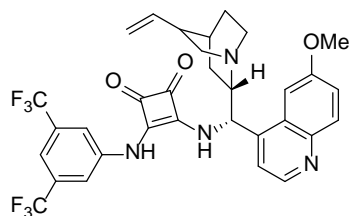
3つのグループから同時期に有機触媒を用いるカスケード型 aza-Michael-Michael addition が報告された。Zhu らはスクアラミド触媒を用いてスピロオキシインドールを得た<sup>19</sup>。同様に、Du らは別のスクアラミド触媒を用いて同様の反応を行った<sup>22a</sup>。一方、Zhao らはチオウレア触媒を用いて合成を実施している<sup>22b</sup>。



Zhu, 2013

Zhao, 2013

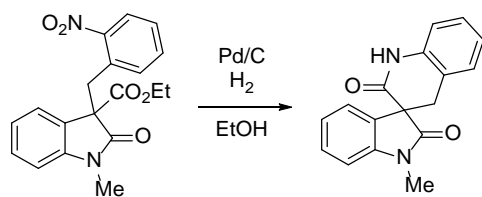
Du, 2013



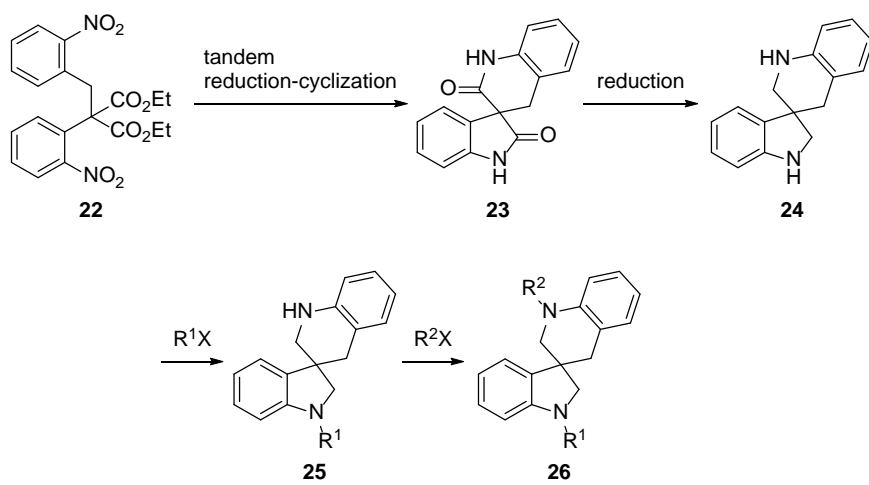
#### v) Tandem reduction-cyclization<sup>23</sup>

Gref らは、ethyl 1-methyl-3-(2-nitrobenzyl)-2-oxindoline-3-carboxylate をパラジウム-炭素を用いてニトロ基を還元すると、キノロン環が形成し、スピロ [オキシインドール-3,3'-キノロン] が得られることを報告した。

Gref, 2014



しかしながら、これらの合成法の簡便さおよび基質一般性は明らかにされておらず、スピロオキシインドールおよびスピロインドリンのライブラリー化への応用は検討されていない。そこで、我々は上述した反応を応用し、diethyl 2-(2-nitrobenzyl)-2-(2-nitrophenyl)malonate **22** を tandem reduction-cyclization に付せば、一挙にスピロ[オキシインドール-3,3'-キノロン] **23** が構築できると考えた。2つのアミド基を同時に還元することで、スピロ[インドリン-3,3'-キノリン] 合成の効率化が期待できる(Scheme 14)。

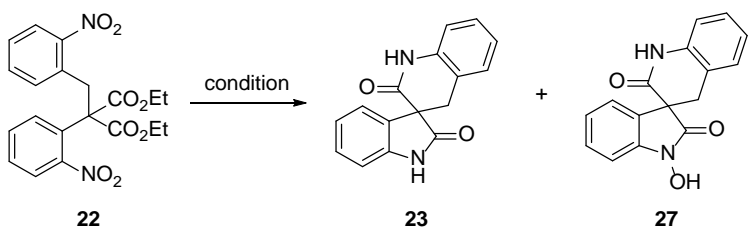


**Scheme 14.** Synthesis plan of spirooxindole

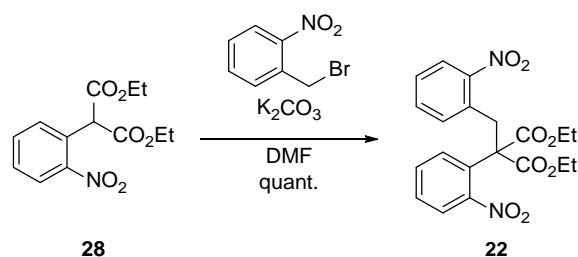
## 第二節 スピロオキシインドールおよびスピロインドリンの短工程合成法の開発

Diethyl 2-(2-nitrobenzyl)-2-(2-nitrophenyl)malonate **22** の tandem reduction-cyclization を行った (Table 13)。化合物 **22** は Scheme 15 の方法で調製した。パラジウム-炭素を用いて水素雰囲気下でニトロ基を還元すると、目的とするスピロ[オキシインドール-3,3'-キノロン] **23** は得られず、スピロ[N-ヒドロキシ-オキシインドール-3,3'-キノロン] **27** のみが得られた(entry 1)。この結果はマロネートの  $\alpha$  位に導入したベンジル基の嵩高さにより、N-ヒドロキシアニリンの環化反応が促進されたことを示唆している。一方、Fe/AcOH を用いて加熱下でニトロ基を還元すると、目的とするスピロ[オキシインドール-3,3'-キノロン] **23** を一挙に構築することができた(entry 2)。

**Table 13.** Tandem reduction-cyclization reaction of compound **22**

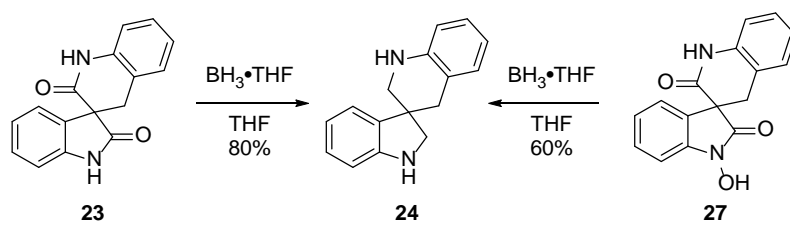


entry	condition	<b>23</b> (%)	<b>27</b> (%)
1	Pd / C, H <sub>2</sub> , MeOH, rt then 50 °C	-	64
2	Fe, AcOH, 100 °C	69	-



**Scheme 15.** Synthesis of compound **22**

次にスピロ[オキシインドール-3,3'-キノロン] **23** からスピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン] **24** への変換を行った。2つのアミド基は BH<sub>3</sub>•THF で還元でき、化合物 **24** を得た。また、スピロ[N-ヒドロキシ-オキシインドール-3,3'-キノロン] **27** を BH<sub>3</sub>•THF で還元すると、化合物 **24** が得られた(Scheme 16)。

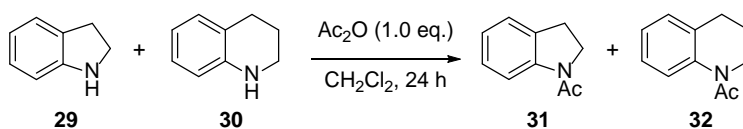


**Scheme 16.** Preparation of spiro[indoline-3,3'-tetrahydroquinoline] **24**

### 第三節 ライブラリー化への応用

前節で見出したスピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン]**24**の効率的合成法を、化合物のライブラリー化に応用するためには、2つのアニリン性窒素原子に対し、保護基を用いることなく選択的に置換基を導入することができれば簡素化が可能であると考え、検討を行うこととした。まず、モデル実験として、インドリン**29**とテトラヒドロキノリン**30**を用いて2つのアニリン性窒素原子の反応性の差異を調べた(Table 14)。インドリン**29**とテトラヒドロキノリン**30**に対して1当量のみ無水酢酸を添加したところ、0℃または室温ではインドリン**29**が選択的にアセチル化された(entries 1 and 2)。一方、40℃では化合物**32**も生成し、選択性の低下が見られた(entry 3)。この結果は反応温度によって2つのアニリン性窒素原子の反応性を制御できることを示唆している。

Table 14. Acetylation of compound **29** and **30**



entry	temp. (°C)	<b>31</b> (%) <sup>a</sup>	<b>32</b> (%) <sup>a</sup>
1	0	quant.	0
2	rt	92	0
3	40	61	32

<sup>a</sup> Isolated yield.

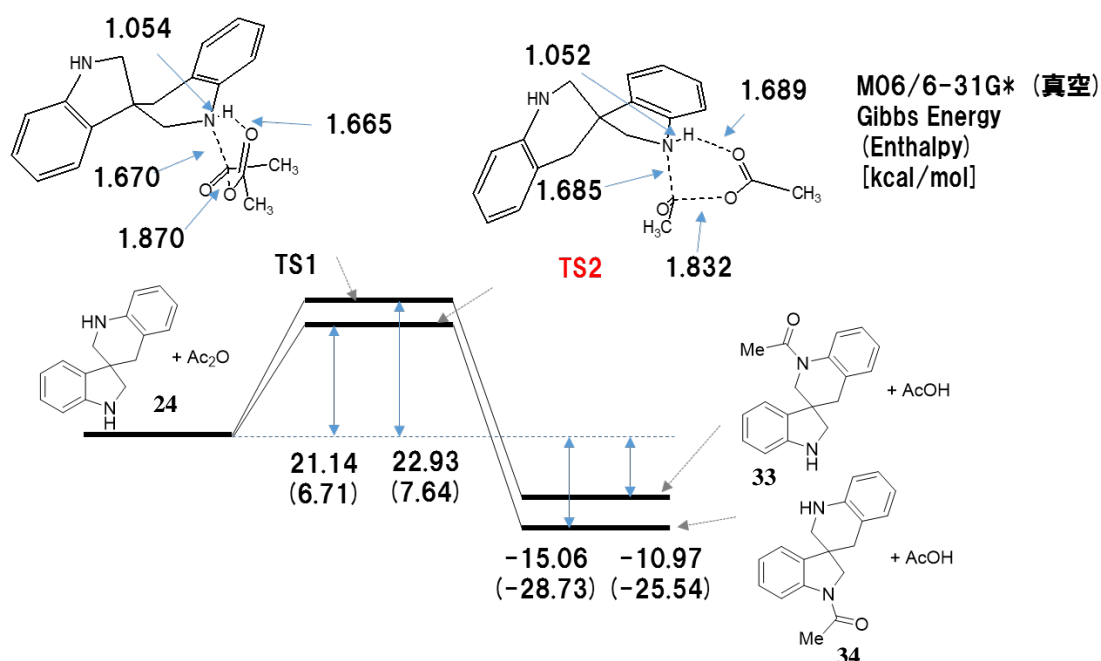
2つのアニリン性窒素原子の反応性の差異はインドリン**29**とテトラヒドロキノリン**30**の環の大きさに由来すると考え、電子親和力(Ea)を算出した(Table 15)。環のサイズが大きくなるほど、Eaの値も大きくなることが分かった(ring size 4~7)。特に5員環と6員環ではEaの差が1.78 kcal/molと大きく、反応性に差があることが示唆された。



**Table 15.** Relationship between ring size and Ea

n	ring size	Ea (kcal/mol)
1	4	20.00
2	5	20.55
3	6	22.36
4	7	23.27
5	8	20.59

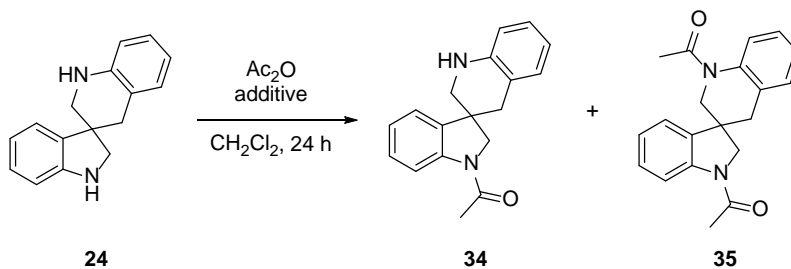
次に、スピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン] **24** の2つの窒素原子の反応性の違いを DFT 計算を用いて予測した結果を Figure 14 に示す。テトラヒドロキノリンの遷移状態 **TS1** とインドリンの遷移状態 **TS2** の活性化自由エネルギーには 1.79 kcal/mol の差があることがわかった。この差は 25 °C 下では 95.3 : 4.7 の選択性でインドリン環が優先的にアセチル化されることを示唆している。



**Figure 14.** Transition states of acylation of spiro[indoline-3,3'-tetrahydroquinoline] **24**

これらの結果を踏まえ、スピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン]**24**のアセチル化を行った(Table 16)。無水酢酸を1.0当量のみ用いると、室温ではモノアセチル化体**29**が86%、ジアセチル化体**30**が7%得られ、先の予測と良く一致した(entry 1)。無水酢酸を2.0当量添加すると化合物**30**が優先して得られた(entry 2)。さらに温度の影響を調べるために0℃および40℃で反応を行った。無水酢酸が1当量の場合、0℃では選択性に差異は見られなかったが、40℃では選択性の低下が見られた(entries 3 and 4)。また、無水酢酸を2当量添加した場合、0℃ではジアセチル化体**30**の生成量が減少し、40℃では増加が見られた(entries 5 and 6)。このことから、テトラヒドロキノリン環窒素のアセチル化には熱が必要であることが分かった。次に塩基添加剤の影響を調べるため、トリエチルアミンを添加した。無水酢酸およびトリエチルアミンを各々1.0当量または2.0当量添加した場合、1.0当量では差異は見られなかったが(entry 7)、2.0当量では選択性の改善が見られた(entry 8)。反応の進行とともに遊離する酢酸をトリエチルアミンがトラップしたために選択性が改善したと考え、酢酸の影響も調べたが選択性には影響しなかった(entry 9)。

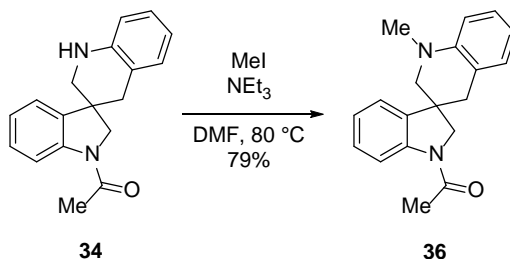
**Table 16.** Acetylation of compound **24**



entry	Ac <sub>2</sub> O (eq.)	additive	temp. (°C)	<b>29</b> (%) <sup>a</sup>	<b>30</b> (%) <sup>a</sup>
1	1.0	–	rt	86	7
2	2.0	–	rt	42	58
3	1.0	–	0	90	5
4	1.0	–	40	40	22
5	2.0	–	0	72	17
6	2.0	–	40	0	88
7	1.0	NEt <sub>3</sub> (1.0 eq.)	rt	quant.	0
8	2.0	NEt <sub>3</sub> (2.0 eq.)	rt	88	12
9	2.0	AcOH (2.0 eq.)	rt	56	39

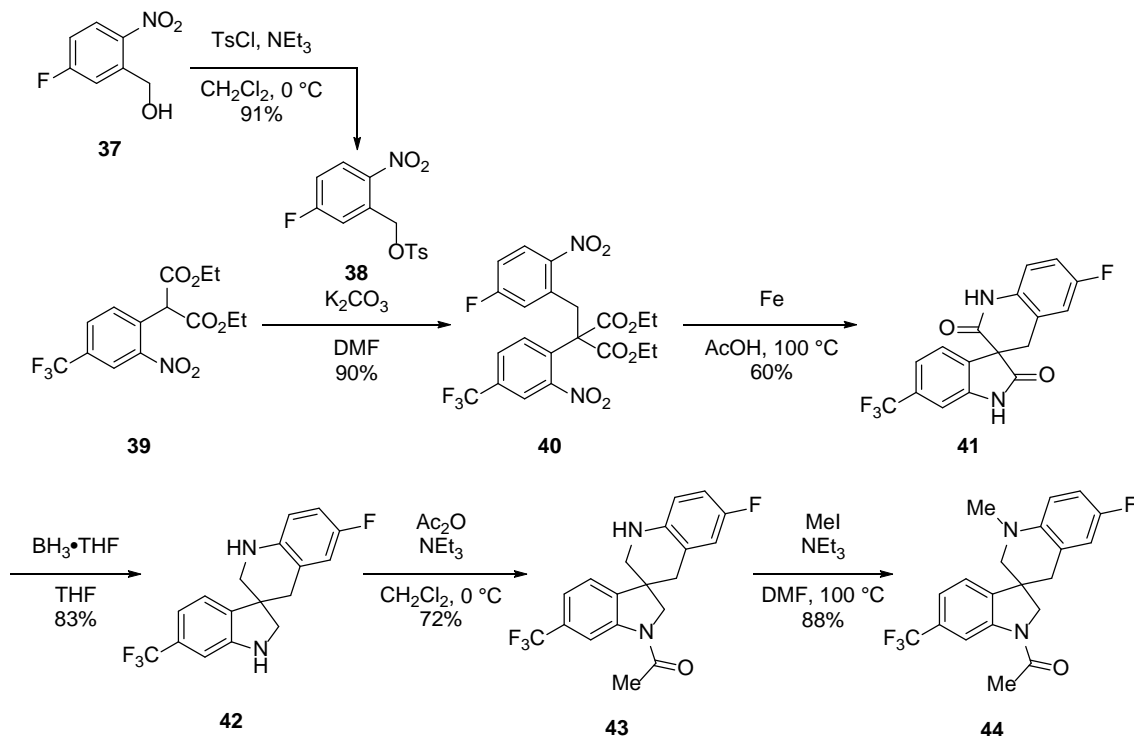
<sup>a</sup> Isolated yield.

一つ目の置換基を導入した化合物 **34** は、加熱下で容易にメチル化することができ、異なる置換基を有するスピロ化合物 **36** を得た(Scheme 17)。



**Scheme 17.** Alkylation of nitrogen atom on tetrahydroquinoline

本手法の基質一般性を調べるため、4つの異なる置換基を有するスピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン]の合成を行った(Scheme 18)。化合物 **42** のインドリン窒素をアセチル化後、テトラヒドロキノリン窒素をメチル化することで4つの異なる置換基を有するスピロ化合物 **44** を得た。

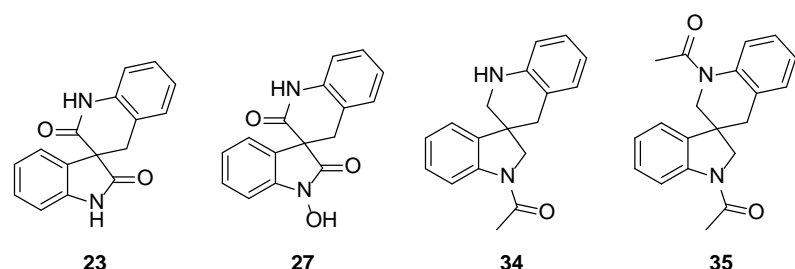


**Scheme 18.** Synthesis of tetra-substituted oxindole

#### 第四節 スピロオキシインドールおよびスピロインドリンの薬物動態特性の評価

次にスピロオキシインドールおよびスピロインドリンの薬物動態特性を評価した(Table 17)。化合物 **23**、**27**、**34**、**35** はいずれも医薬品として好ましい範囲<sup>16</sup> (分子量 < 500) の分子量である。また、化合物 **23**、**34**、**35** の脂溶性も好ましい範囲を満たしていた(log P < 5)。さらに化合物 **23**、**27** のヒト肝マイクロソーム中での残存率は Buspirone よりも良好であった。これらの結果は、スピロオキシインドールおよびスピロインドリン化合物群が良好な薬物動態を有する可能性があることを示唆している。

**Table 17.** In vitro studies of the spirooxindole and spiroindoline



entry	compound	MW	log P	remaining (%) <sup>a</sup>
1	<b>23</b>	264	1.96	69
2	<b>27</b>	280	N.T.	91
3	<b>34</b>	278	3.10	N.T.
4	<b>35</b>	320	1.94	N.T.
5	Buspirone <sup>b</sup>			23

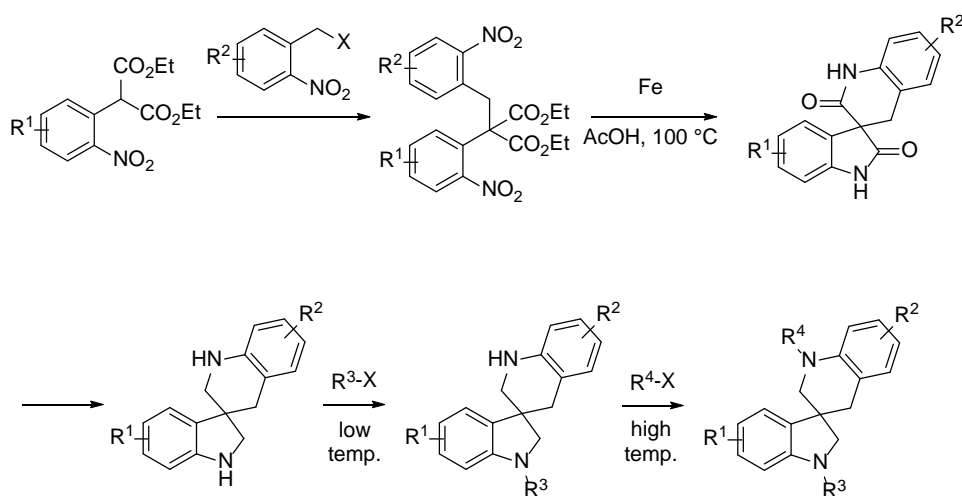
N.T. = Not tested.

<sup>a</sup> Metabolic stability was evaluated as a remaining % after incubation with 0.1 mg/mL human liver microsomes in NADPH for 30 min.

<sup>b</sup> Reference compound for metabolic stability assay.

## 第五節 小括

本章ではスピロオキシインドールおよびスピロインドリンの簡便な合成法を明らかにした。また、スピロ[インドリン-3,3'テトラヒドロキノリン]の2つの窒素原子の反応性は温度によって制御可能であることを見出し、4つの異なる置換基を有するスピロ[インドリン-3,3'テトラヒドロキノリン]を合成した。これらのスピロ化合物は医薬品に応用するうえで好ましい薬物動態特性を有するため、ライブラリーの構築のためのシーズとしての利用が期待できる。(Scheme 19)



**Scheme 19.** Summary of this chapter

## 総括

新規オキシインドール環形成反応の開発と応用を通じて以下の研究成果を得た。

- ・第二章では di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate の  $\alpha$  位に置換基を導入すると、reactive rotamer effect によりアニリン性窒素原子が、その嵩高さゆえに通常は反応しない *t*-ブチルエステルのカルボニル炭素が接近し、オキシインドール環形成反応が進行することを見出した。本環化反応は酸添加剤やメタノールにより促進されることも明らかにした。また、生理活性物質の合成中間体として利用される 3-(hydroxymethyl)-3-methyl-oxindole のカラムクロマトグラフィーを必要としない合成ルートを開発を達成した。
- ・第三章では di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)-malonate を、ロジウム-炭素とヒドラジーン-水和物による *N*-ヒドロキシアニリンへの選択的な還元条件に付すと、*N*-ヒドロキシ-オキシインドールが選択的に得られることを見出した。また、*N*-ヒドロキシ-オキシインドールのカラムクロマトグラフィーを必要としない合成手法を開発した。
- ・第四章ではスピロ[オキシインドール-3,3'-キノロン]およびスピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン]の簡便な合成法を開発した。さらに、スピロ[インドリン-3,3'-テトラヒドロキノリン]の2つの窒素原子の反応性は反応温度で制御可能であることを明らかにし、異なる置換基を順次導入した。本手法を用いることで、4つの異なる置換基を有する多置換スピロオキシインドリンを簡便に合成した。また、本章で得たスピロ化合物はドラッグライクな物性であることがわかった。

第二章、第三章で見出した新規オキシインドール環形成反応はいずれも温和な反応条件を用いる基質一般性・選択性に富んだ手法であるため、天然物合成や医薬品探索研究での応用が期待できる。また、カラムクロマトグラフィーを必要としないため、工業的製造法へも応用可能である。第四章で見出したスピロオキシインドールとスピロインドリンはドラッグライクな化合物群であるため、ライブラリー構築のシーズとして利用可能であり、これらの研究成果は今後の医薬品探索研究に貢献できる。

## 実験の部

### **General**

Melting points were recorded on Yanaco MP-500D and are uncorrected. IR spectra were recorded on SHIMADZU FT-IR-8400, SHIMADZU IRPrestige-21 or Bruker Optics ALPHA.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on JEOL AL-400 or JEOL ECS-400 spectrometer in the stated solvents using tetramethylsilane or residual nondeuterated solvent peak as an internal standard. Chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in parts per million. High resolution MS spectra were recorded on Thermo Fisher Scientific Q Exactive orbitrap LC-MS/MS or AB SCIEX Triple TOF 5600. Reactions were followed by TLC on silica gel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck) or silicagel 70 F<sub>254</sub> (Wako) using precoated TLC plates. Column chromatography was carried out on a Yamazen W-prep system using prepacked silica gel or amino silica gel. Unless otherwise noted, all materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All solvents were of the commercially available grade. Reactions requiring anhydrous conditions were performed under nitrogen atmosphere.

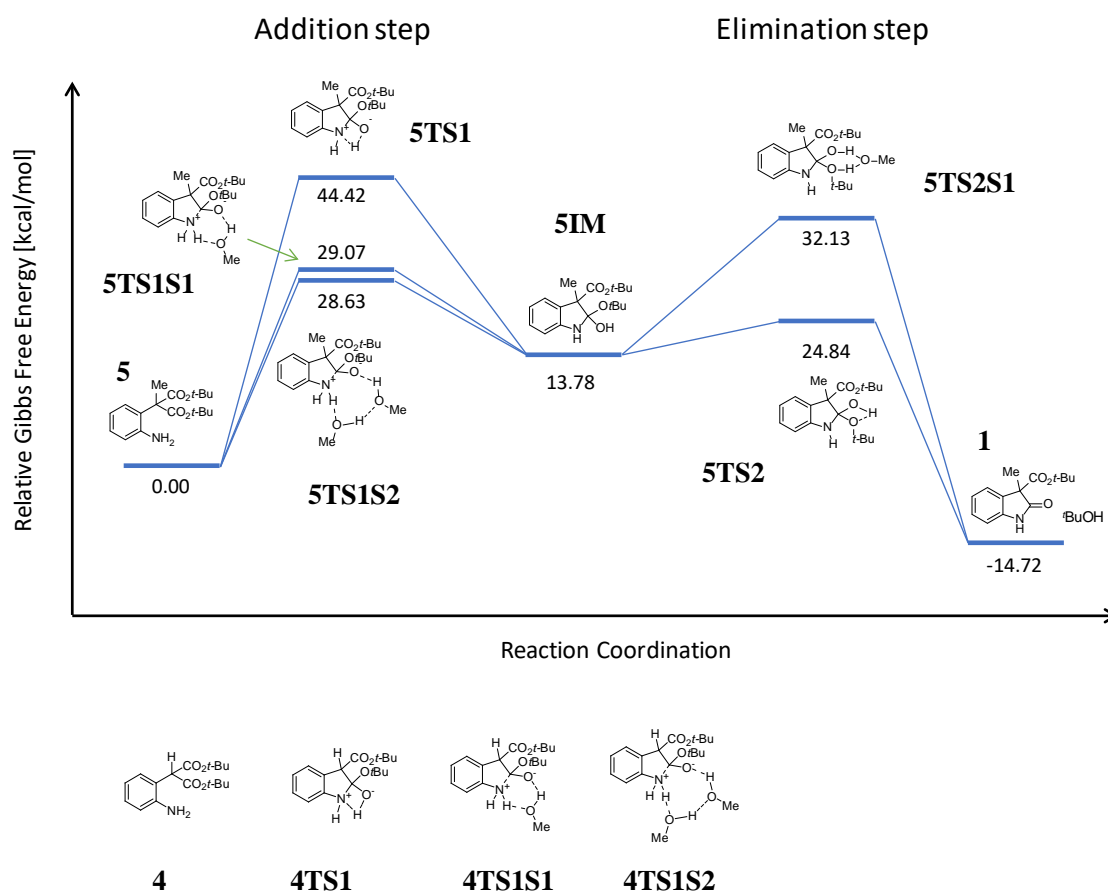
## 第二章

### X-ray crystal structure analysis data

Deposition number CCDC-1584394 and CCDC-1584395 for compound No. **6** and **7** respectively.

Free copies of the data can be obtained via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>.

### Coordinate Information



The cartesian coordination data of all above grand and transition state structures is shown as below.

The cartesian coordination of **5** is as follows:

	0	1	
H	-0.0071361788	2.3177803870	-2.2077956195
C	0.4618114777	2.5287368360	-1.2535779894
C	1.6921797328	3.1114170122	1.1486757126
C	0.4555531437	1.5498599663	-0.2532225875
C	1.0704824161	3.7721951409	-1.0809526071
C	1.7025130535	4.0552867562	0.1277237565
C	1.0641221430	1.8642982219	0.9913659518
H	1.0558643482	4.5006419646	-1.8863344549
H	2.1919023437	5.0131364474	0.2849652429



H	2.1670978325	3.3368649374	2.1017317343
C	-0.1730233884	0.1662377939	-0.5198162465
C	-1.5053162659	0.0283201560	0.2643400596
O	-1.6039132152	0.2608861906	1.4561954842
O	-2.5151084471	-0.3607335257	-0.5170979355
C	0.7253738778	-1.0059596343	-0.0322705152
O	0.2819886968	-1.9779637257	0.5456702862
O	1.9805678433	-0.8401951762	-0.4569133861
C	-3.8699569616	-0.6304413691	0.0211376247
C	3.0360092652	-1.8404578067	-0.1865745032
N	1.1015534750	0.9319498429	2.0337712038
H	1.4577086510	1.3206736063	2.8997459465
H	0.2046452206	0.4728810547	2.1815607367
C	-4.4699069849	0.6589869620	0.5888986810
H	-3.9236324095	0.9946781262	1.4713645780
H	-5.5144572940	0.4804689878	0.8681335461
H	-4.4517235298	1.4539892320	-0.1645779505
C	-4.6309935398	-1.0838978021	-1.2269240718
H	-4.1742113389	-1.9820771907	-1.6548047418
H	-4.6285675022	-0.2981464078	-1.9893728538
H	-5.6703540066	-1.3130859994	-0.9693206090
C	-3.7991171130	-1.7558692492	1.0572792602
H	-3.2736721663	-1.4361681309	1.9580156549
H	-3.2799746739	-2.6247900360	0.6399441931
H	-4.8156747943	-2.0604591533	1.3307684318
C	3.1965494352	-2.0462754893	1.3227114044
H	4.0946974418	-2.6457558140	1.5110050086
H	2.3339171823	-2.5618589977	1.7471868194
H	3.3058212119	-1.0806912846	1.8249312550
C	4.2780121027	-1.1721836884	-0.7802857324
H	5.1503200734	-1.8227125057	-0.6563348618
H	4.4777565534	-0.2199154147	-0.2793399542
H	4.1394154090	-0.9767524691	-1.8486047021
C	2.7060756847	-3.1423064928	-0.9232833685
H	3.5386324944	-3.8466639187	-0.8142016593
H	2.5614377621	-2.9517566697	-1.9925870583
H	1.8032322713	-3.6045286017	-0.5198737392
C	-0.3734480264	-0.1156424816	-2.0305225916
H	0.5741680342	0.0176478111	-2.5571052922
H	-1.1255967526	0.5452015341	-2.4656736216
H	-0.7196245880	-1.1418499325	-2.1747539197

The cartesian coordination of **5TS1** is as follows:

	0	1	
H	1.2993306508	0.1179933503	0.4617371179
C	0.7075070870	0.0960655670	1.3728504689
C	-0.8247067931	0.0595069219	3.7338312745
C	0.0670805369	-1.0767772391	1.7675796560
C	0.5716016206	1.2512944762	2.1483136108
C	-0.1941687419	1.2348743590	3.3173299218
C	-0.6853104165	-1.0792523637	2.9464530005
H	1.0645969603	2.1685253403	1.8385100339
H	-0.2936063377	2.1373800010	3.9139197454
H	-1.4033824676	0.0321369768	4.6531712208
C	0.0277543634	-2.4114702446	1.0418116901
N	-1.1842070286	-2.3847764094	3.2571358915
H	-2.1884238577	-2.4539828789	3.4281707720
H	-0.3425640955	-3.1196140605	3.7942097026
C	-0.5226719347	-3.4128947560	2.1300256854
O	0.3627799849	-3.9122031035	2.9944577465
O	-1.4587774589	-4.2489178525	1.5541281636
C	-1.7357777264	-5.5991190289	2.0576835314

C	1.4003608949	-2.8924219601	0.5570686540
H	1.8270176542	-2.1845685986	-0.1595617646
H	1.3057194800	-3.8564545684	0.0514151850
H	2.0690522065	-3.0018269182	1.4124198471
C	-0.9433979510	-2.3187616714	-0.1561180162
O	-0.6693116831	-2.6973712938	-1.2750061139
O	-2.1015108143	-1.7372740723	0.2085908681
C	-3.1921963075	-1.5000812452	-0.7546696398
C	-2.1459335946	-5.5813207206	3.5362135772
H	-1.3088735536	-5.2950309215	4.1750331639
H	-2.4831528715	-6.5800613241	3.8362690384
H	-2.9824053696	-4.8900720548	3.6989989799
C	-0.5273306400	-6.5108011266	1.8121940156
H	0.3313212755	-6.1750463162	2.3941914703
H	-0.2602828366	-6.5006771732	0.7497852682
H	-0.7750859812	-7.5418268317	2.0917682874
C	-2.9198843602	-6.0379361493	1.1889104847
H	-2.6534016358	-5.9914319881	0.1285136708
H	-3.7872285352	-5.3895725498	1.3552528841
H	-3.2066011441	-7.0670882496	1.4310672960
C	-4.2711411818	-0.8571236038	0.1208914665
H	-3.8944028018	0.0591120920	0.5868268230
H	-4.5844964624	-1.5450234788	0.9134480717
H	-5.1487409555	-0.6052113364	-0.4838851951
C	-2.7209094894	-0.5255519303	-1.8393351296
H	-1.9384453045	-0.9714185756	-2.4555324123
H	-2.3349842177	0.3930812918	-1.3839476354
H	-3.5653429266	-0.2574236612	-2.4844750184
C	-3.6858728464	-2.8277913881	-1.3377221467
H	-2.9264026109	-3.2883415027	-1.9710199745
H	-4.5863119965	-2.6509098908	-1.9371211144
H	-3.9398777849	-3.5235413382	-0.5317841244

The cartesian coordination of **5TS1S1** is as follows:

	0	1	
H	0.9914986535	0.2652564598	0.1540130649
C	1.0961244536	0.5387109685	1.2001871142
C	1.3803355428	1.2642010214	3.9105208071
C	0.6854697902	-0.3343057897	2.2038498390
C	1.6435640290	1.7772162074	1.5531136432
C	1.7821764786	2.1393287521	2.8952131374
C	0.8345433963	0.0429641550	3.5385917067
H	1.9671215782	2.4624895343	0.7745558010
H	2.2122950229	3.1021056868	3.1559564335
H	1.4953130832	1.5302438950	4.9574979036
N	0.4026309780	-1.0001277240	4.4445975068
H	1.2560661738	-1.2980897680	5.2281921580
H	-0.5206816137	-0.8158910449	4.8410552684
C	0.0356080228	-1.6999239047	2.0829126812
C	0.2897781326	-2.3293785564	3.5188313146
O	1.4540458126	-2.9624368081	3.6065994005
O	-0.8704211249	-3.0081627556	3.9089872521
C	-0.8940505105	-4.2184224338	4.7367046362
H	1.9882444310	-2.6698943109	4.6002351081
O	2.2669613367	-2.0506121548	5.6701687450
C	3.5541838442	-1.4666167202	5.6470028190
H	3.7856794206	-0.9920215015	4.6796516828
H	4.3216795455	-2.2293135815	5.8395167001
H	3.6414068644	-0.7017638134	6.4316437534
C	-0.3356877488	-3.9495254015	6.1393028809
H	0.7246856265	-3.6908096299	6.1294920372
H	-0.4638434890	-4.8426290690	6.7622599005

H	-0.8868199438	-3.1311780279	6.6190261024
C	-0.1760575508	-5.3831365658	4.0408940051
H	-0.5694977496	-5.5133453497	3.0268009611
H	-0.3584109376	-6.3098265939	4.5980695812
H	0.8976122147	-5.2109749409	3.9753246776
C	-2.3966753648	-4.5159119396	4.8220872930
H	-2.9285665611	-3.6896122927	5.3061792772
H	-2.5697445584	-5.4258918883	5.4066994192
H	-2.8173172409	-4.6579179169	3.8216657262
C	-1.4802957259	-1.5238044994	1.8296656144
O	-2.0825681975	-2.0878828396	0.9426316117
O	-2.0179131605	-0.6355251692	2.6915668325
C	-3.4377900271	-0.2361941718	2.6167699870
C	-3.7023676879	0.4673569538	1.2815058947
H	-3.5918691848	-0.2233856104	0.4440388263
H	-3.0078183557	1.3039003637	1.1471789307
H	-4.7226705243	0.8670466743	1.2732045799
C	-4.3464137684	-1.4509588824	2.8272451598
H	-4.2687813851	-2.1512729562	1.9946874621
H	-5.3866518064	-1.1164474837	2.9131556507
H	-4.0759382017	-1.9722256605	3.7509309328
C	-3.5672584264	0.7480611554	3.7822673680
H	-3.3577999237	0.2502518317	4.7355538829
H	-4.5844988905	1.1511557879	3.8244729233
H	-2.8682094064	1.5823840423	3.6637985930
C	0.6344030525	-2.5867933542	0.9891505618
H	1.7019743310	-2.7199062692	1.1687741232
H	0.4766894360	-2.1405743231	0.0029279785
H	0.1495278150	-3.5659817860	0.9880727479

The cartesian coordination of **5TS1S2** is as follows:

	0	1	
H	-0.3630895838	4.4073825309	0.7417231538
C	0.0003719532	3.6374030673	1.4173660458
C	0.9208046500	1.6546269626	3.1887617192
C	-0.1237095644	2.2921666819	1.0836784826
C	0.5876583520	3.9952100502	2.6360777806
C	1.0418853897	3.0092190313	3.5148973848
C	0.3395481442	1.3155323542	1.9698612900
H	0.6849364116	5.0442370516	2.9016825633
H	1.4910421651	3.2931583567	4.4629177410
H	1.2673941621	0.8853100184	3.8745990502
N	0.1547244626	-0.0047694700	1.4539786713
H	1.3802865397	-0.6039049467	1.0540375063
H	-0.2375744181	-0.6260251899	2.1631341396
C	-0.7355650593	1.6607877893	-0.1509374410
C	-0.9556121826	0.1228897403	0.2896687146
O	-0.8362805405	-0.7830550124	-0.6429188305
O	-2.1832465853	0.1138666518	1.0087031054
C	-3.0788122629	-1.0307558184	1.0277226871
H	1.9309745283	-1.5090080411	-0.3329456311
O	2.2831437331	-1.1916104416	0.7256299514
C	3.4801112322	-0.3941481501	0.7066531178
H	4.2913760567	-1.0083020718	0.3053578531
H	3.7247058871	-0.1120032570	1.7348025242
H	3.3413113820	0.4993306655	0.0949257256
H	0.3454130643	-1.2615590478	-1.1130829535
O	1.2772195418	-1.7757558208	-1.3827657094
C	1.0050495568	-3.1706091223	-1.5111062982
H	0.2685681644	-3.3276267447	-2.3057668073
H	0.6152737396	-3.5999791238	-0.5782740212
H	1.9317532961	-3.6863051491	-1.7810430996

C	0.3240382895	1.6217932338	-1.2660382419
O	1.4738131674	1.2685320738	-1.0723084188
O	-0.1670515221	2.0124514510	-2.4489649461
C	0.6358297890	1.9855313138	-3.6894097647
C	-2.0458054422	2.3216388654	-0.5935385001
H	-1.8635931858	3.3292744019	-0.9803089279
H	-2.7310969688	2.3816816962	0.2527311549
H	-2.5175216065	1.7393822506	-1.3888824924
C	-3.7464408957	-1.2331910756	-0.3410497883
H	-3.0089852369	-1.5167103865	-1.0919168648
H	-4.2306996740	-0.3037954419	-0.6600750800
H	-4.5163086579	-2.0119860328	-0.2738051100
C	-2.3657149502	-2.3108021077	1.4938684180
H	-1.5762821601	-2.5875668359	0.7929926642
H	-3.0825918471	-3.1375957689	1.5604628491
H	-1.9327463787	-2.1738623542	2.4936851002
C	-4.1306042553	-0.6149886822	2.0653577816
H	-3.6631062832	-0.4365007140	3.0396129545
H	-4.8876232743	-1.3990824653	2.1792630585
H	-4.6311839908	0.3076182179	1.7540465739
C	1.0127054474	0.5398400924	-4.0238060367
H	1.5184623159	0.5116382408	-4.9961158879
H	0.1116921041	-0.0791664279	-4.0871494602
H	1.6712130080	0.1087555377	-3.2689389508
C	1.8590930107	2.8983707318	-3.5529973761
H	2.3585272997	2.9828088264	-4.5250301832
H	2.5694735614	2.5059164016	-2.8247409225
H	1.5524879515	3.9034474795	-3.2422937484
C	-0.3423302690	2.5464616039	-4.7250699437
H	0.1284793742	2.5667128558	-5.7137140496
H	-0.6429434096	3.5663382501	-4.4633768217
H	-1.2418475270	1.9253512237	-4.7808274551

The cartesian coordination of **SIM** is as follows:

	0	1	
H	-2.5286550666	0.2224437479	1.1422572635
C	-2.2507193728	0.0466895255	2.1763386819
C	-1.5233075823	-0.4085089195	4.8643791871
C	-1.3559141806	-0.9646623580	2.4998165081
C	-2.7989101676	0.8284629322	3.2025369785
C	-2.4357948118	0.5979245813	4.5308978333
C	-0.9907403352	-1.1832299748	3.8363486469
H	-3.5085070077	1.6148800277	2.9616321718
H	-2.8661694293	1.2071001163	5.3216151711
H	-1.2395033620	-0.5835405812	5.8988358018
C	-0.5446434229	-1.9190623403	1.6289770862
N	-0.0338440255	-2.2098835823	3.9453317867
H	-0.1528541590	-2.7963611684	4.7666535935
C	-0.1053019250	-2.9997813630	2.7078547628
O	1.0989400994	-3.5541903168	2.2665259137
O	-1.0863518131	-3.9797852012	2.9310999972
C	0.6858081880	-1.1726392075	1.0505203259
H	0.3521733125	-0.3319640523	0.4379563802
H	1.3019834229	-1.8425340007	0.4455169162
H	1.2983200301	-0.7926667565	1.8717610787
C	-1.3266300860	-2.5462284976	0.4693222344
O	-1.5568337866	-3.7389220144	0.3367433993
O	-1.6961998540	-1.6103348979	-0.4140337287
C	-2.4449147991	-1.9368867279	-1.6526018110
C	-2.6194519774	-0.5626345220	-2.3030549402
H	-1.6467869594	-0.1003245816	-2.4991273529
H	-3.1958285238	0.1056670840	-1.6551426168

H	-3.1525281442	-0.6648903742	-3.2540477169
C	-1.6004713825	-2.8544763753	-2.5420125431
H	-1.4640659274	-3.8364407291	-2.0869864355
H	-0.6172202666	-2.4082809183	-2.7265206601
H	-2.1009203119	-2.9821418728	-3.5084297242
C	-3.8023018223	-2.5488515596	-1.2950591279
H	-3.6882391345	-3.5303273383	-0.8327608202
H	-4.4010241202	-2.6578538294	-2.2063142579
H	-4.3474704800	-1.8940443654	-0.6068373518
H	-1.2824787467	-4.3596621597	2.0498965137
C	2.0092808987	-4.3290253146	3.0993431966
C	1.3040965665	-5.3111116678	4.0471482106
H	2.0611796961	-5.9408762570	4.5290179454
H	0.6073287285	-5.9535664015	3.5043402296
H	0.7444532557	-4.8071522385	4.8403772173
C	2.9287700891	-3.3708608325	3.8729479669
H	3.4370109302	-2.6945754025	3.1776686960
H	3.6909821728	-3.9362559905	4.4222225643
H	2.3648172690	-2.7614731000	4.5826344597
C	2.8233294198	-5.1153385753	2.0629866837
H	3.2945767620	-4.4293985962	1.3516956109
H	2.1746912292	-5.7969837536	1.5032914825
H	3.6088409135	-5.7014392990	2.5524365913

The cartesian coordination of **5TS2** is as follows:

	0	1	
H	-0.3325294618	0.7890174409	1.7829459020
C	-0.2168712386	0.0755521348	2.5914868754
C	0.1488556302	-1.7731877477	4.7092086982
C	0.0190914394	-1.2636511008	2.3180386253
C	-0.2724662983	0.4938378440	3.9287405770
C	-0.0963269917	-0.4191641639	4.9705406471
C	0.2033742864	-2.1627698302	3.3778378765
H	-0.4486554209	1.5412584027	4.1554329849
H	-0.1417475355	-0.0780999747	6.0009889743
H	0.2950191817	-2.4845968555	5.5170027925
C	0.0506743734	-2.0440626123	1.0163718112
C	0.6136184722	-3.4031547610	1.4946352825
N	0.4390338970	-3.4427723148	2.8414121987
H	0.6883187863	-4.2640365752	3.3755532049
O	0.6444355300	-4.5117728343	0.7920368226
O	2.5294173660	-3.2680288416	0.8930406444
H	1.6884125777	-4.3361388580	0.5090772775
C	3.7323767652	-3.2983135032	1.6423532253
C	3.7579446179	-4.4971785889	2.6143070417
H	4.7243435493	-4.5774695632	3.1266357785
H	3.5823928490	-5.4341510972	2.0722835586
H	2.9875776516	-4.3974167347	3.3874073482
C	4.8929473285	-3.4418929457	0.6378580575
H	5.8611737901	-3.4956992296	1.1512684049
H	4.9111613814	-2.5869104892	-0.0451030580
H	4.7693964959	-4.3544036005	0.0428144153
C	3.8746313538	-1.9747597209	2.4138532745
H	4.8397208970	-1.9165822090	2.9322980233
H	3.0808750025	-1.8701913666	3.1614441944
H	3.7943252521	-1.1309520885	1.7215755457
C	-1.4002126048	-2.3142793220	0.5168939649
H	-1.3826463944	-3.0214722914	-0.3138276656
H	-1.8581527009	-1.3769926861	0.1853718647
H	-2.0093276758	-2.7245720271	1.3278966121
C	0.8609929153	-1.3764231385	-0.1079019016
O	1.4097818184	-0.3015082440	0.0084956971

O	0.7641748004	-2.0992035960	-1.2302064392
C	1.4046212997	-1.6771016576	-2.4938023532
C	2.9185053610	-1.5610926667	-2.3036752056
H	3.1727152062	-0.7187285643	-1.6584481188
H	3.3971444155	-1.4173527230	-3.2792413882
H	3.3084039933	-2.4761370805	-1.8505459150
C	0.7711809913	-0.3687787201	-2.9770308425
H	0.9930941944	0.4515404872	-2.2923067434
H	-0.3157493372	-0.4774274142	-3.0639488263
H	1.1664652798	-0.1150774080	-3.9671826412
C	1.0604941202	-2.8333258337	-3.4357767568
H	1.4740353015	-2.6430802195	-4.4319023013
H	-0.0244912859	-2.9494580970	-3.5274329933
H	1.4764487746	-3.7728370128	-3.0587750520

The cartesian coordination of **5TS2S1** is as follows:

	0	1	
H	0.2036006345	-1.6624326159	0.4635650686
C	-0.1795447087	-1.5968193184	1.4780409600
C	-1.1795573339	-1.4444946069	4.1186488462
C	-0.1412938439	-2.6883767248	2.3382630976
C	-0.7324445193	-0.4075256297	1.9670749453
C	-1.2258531833	-0.3288877635	3.2707254143
C	-0.6288922462	-2.6299653388	3.6519576599
H	-0.7747356351	0.4638170434	1.3193824202
H	-1.6499951855	0.6032626650	3.6325313141
H	-1.5620937970	-1.3778028756	5.1316066314
C	0.3479277484	-4.7705466268	3.2107752777
O	0.3605806845	-6.0501056712	3.0289314322
O	2.0804085072	-4.5034596997	4.1932059610
C	3.3024883822	-4.0219511139	3.6252129171
C	3.2215037978	-2.5005539149	3.4225690927
H	4.1839280024	-2.0973912415	3.0836155050
H	2.9541227260	-2.0126482561	4.3659865066
H	2.4635678438	-2.2309175940	2.6823105373
C	4.4225760537	-4.3342025021	4.6402000006
H	5.3917449751	-3.9632433744	4.2846598216
H	4.5111402223	-5.4148327009	4.7996360704
H	4.2069354623	-3.8613897058	5.6039596732
C	3.6320604032	-4.7372042223	2.2976026063
H	4.6325141008	-4.4613525886	1.9428314030
H	2.9221682307	-4.4686635847	1.5085327340
H	3.6008488760	-5.8232400026	2.4326238945
H	1.0456606029	-6.6182904808	3.7484001341
O	2.0879486889	-6.9171568077	4.4288130112
H	2.2324482229	-5.8331510505	4.5251882380
C	1.9221692729	-7.6345037689	5.6518268331
H	2.8417938217	-7.5612900965	6.2444125162
H	1.7514010475	-8.6885118829	5.4092356223
H	1.0822979675	-7.2478256373	6.2354119331
C	-0.5406330824	-4.0203452599	4.2610975756
N	0.3346251486	-3.9781832599	2.0901723565
H	0.7203606542	-4.3072877474	1.2173585045
C	-1.9371770538	-4.7035557135	4.2203655850
H	-1.8497261599	-5.7384925512	4.5558720305
H	-2.3398586135	-4.6866754609	3.2037240849
H	-2.6326412439	-4.1690160806	4.8754791890
C	-0.0286838686	-4.1445809392	5.7025954021
O	-0.0173737973	-5.2121759861	6.2840831837
O	0.2619498621	-2.9594444120	6.2489539206
C	0.6494312072	-2.8291047906	7.6707287631
C	-0.5249812613	-3.2497475428	8.5602577482

H	-0.7429445806	-4.3133414977	8.4496474036
H	-1.4225512220	-2.6738956707	8.3080945067
H	-0.2790717531	-3.0503404641	9.6093562660
C	0.9233167795	-1.3288951529	7.7996687791
H	1.2159917776	-1.0874919684	8.8270062697
H	0.0306156063	-0.7467949431	7.5486931005
H	1.7315172668	-1.0255235714	7.1267509696
C	1.9171646082	-3.6367822334	7.9601404948
H	1.7284499845	-4.7090291071	7.9008888496
H	2.2767327656	-3.3951767096	8.9669557915
H	2.7010611533	-3.3794612483	7.2423711465

The cartesian coordination of **1** is as follows:

	0	1	
H	-1.4002358757	1.4145326491	0.2472026356
C	-1.5789707872	1.2620972496	1.3084739926
C	-2.0545820711	0.8643758779	4.0700066936
C	-1.3195003651	0.0330977018	1.8952941436
C	-2.0790431021	2.3041346925	2.1037164370
C	-2.3113211430	2.1019767891	3.4651116492
C	-1.5615669005	-0.1563377911	3.2661224250
H	-2.2860463617	3.2720354673	1.6569243919
H	-2.6978577741	2.9161073671	4.0721095600
H	-2.2360240284	0.7121668952	5.1302188522
C	-0.7733716066	-1.2585437289	1.3060619294
N	-1.2183917954	-1.4672690769	3.6159438850
H	-1.2942139138	-1.8685141350	4.5403034340
C	-0.7599352514	-2.2041439723	2.5391397947
O	-0.3843566105	-3.3582961800	2.5701744536
C	0.6455410239	-1.1366941269	0.7281594617
H	0.6326285208	-0.5273276653	-0.1782877109
H	1.0266194966	-2.1302998998	0.4757950585
H	1.3156381952	-0.6767484376	1.4607754835
C	-1.7370347742	-1.7978229315	0.2308624405
O	-1.5035512884	-1.7510107391	-0.9577297546
O	-2.8540142932	-2.2692631640	0.8024226364
C	-3.9630154904	-2.8424092270	0.0071334196
C	-4.9706336452	-3.2401715736	1.0877413820
H	-5.2851142103	-2.3642205371	1.6643453848
H	-4.5304657159	-3.9681774198	1.7765127968
H	-5.8567985220	-3.6887825796	0.6266054858
C	-4.5458573548	-1.7698249101	-0.9177293391
H	-3.8298353286	-1.4787191651	-1.6879836513
H	-4.8287840128	-0.8825864637	-0.3409628283
H	-5.4462430932	-2.1603604847	-1.4050597501
C	-3.4648838866	-4.0726974324	-0.7570410605
H	-2.7451255915	-3.7961384947	-1.5292911300
H	-4.3146782908	-4.5746825901	-1.2332922682
H	-2.9909741520	-4.7804819634	-0.0687803341

The cartesian coordination of **4** is as follows:

	0	1	
H	-1.5888426259	4.9219375082	0.4120294659
C	-1.0029594621	4.3673163552	1.1421278223
C	0.4630522322	2.9434434228	3.0081238347
C	-0.8285179363	2.9932814556	0.9546839876
C	-0.4645406250	5.0377432750	2.2401218173
C	0.2649062491	4.3104492294	3.1804479290
C	-0.0655372525	2.2634991209	1.8980485012
H	-0.6204794283	6.1055419022	2.3611550534
H	0.6912476037	4.8072530058	4.0483081645

H	1.0446915059	2.3825025405	3.7371569648
N	0.0987603470	0.8816893085	1.7601668692
H	0.3067970274	0.6006416204	0.8035382629
C	-1.5028711208	2.3243667993	-0.2344502018
C	-2.4133326267	1.1277677126	0.1199257813
O	-2.4520871923	0.1091851451	-0.5398689597
O	-3.1744069116	1.4224809267	1.1759406808
C	-4.1295248913	0.4461844148	1.7454399201
C	-0.5330421830	1.8571200666	-1.3266676457
O	0.4674723140	1.1967486488	-1.1129412795
O	-0.9458989509	2.2776363595	-2.5260706044
C	-0.2610098955	1.8757255121	-3.7775672581
C	-5.2405306086	0.1636262368	0.7295532909
H	-4.8474821876	-0.3433188669	-0.1535361125
H	-5.7220315825	1.0975823193	0.4190911303
H	-6.0038030493	-0.4744656210	1.1893478336
C	-3.3867382719	-0.8232601035	2.1731272618
H	-3.0316243615	-1.3865614914	1.3089340526
H	-4.0632028228	-1.4591887499	2.7555955340
H	-2.5258064273	-0.5639560603	2.7969465617
C	-4.6750044119	1.1956118393	2.9628513246
H	-3.8667366564	1.4334855575	3.6612274540
H	-5.4163327121	0.5787544256	3.4818640825
H	-5.1538175959	2.1319166348	2.6585086208
C	-0.2968671892	0.3509157609	-3.9151560570
H	0.0685817819	0.0675618344	-4.9086770511
H	-1.3227048901	-0.0156590100	-3.8065095434
H	0.3264531054	-0.1322045063	-3.1613745206
C	1.1631998077	2.4385518152	-3.7940843553
H	1.6194731057	2.2443832057	-4.7714217550
H	1.7812947360	1.9779358214	-3.0220173145
H	1.1482042772	3.5226353176	-3.6368297060
C	-1.1247246499	2.5419524817	-4.8508539330
H	-0.7197987703	2.3256022504	-5.8450026642
H	-1.1445220968	3.6279868356	-4.7135758191
H	-2.1526652028	2.1685533847	-4.8059066582
H	-2.1706949602	3.0604613982	-0.6946591718
H	0.7740054564	0.4915829601	2.4079084092

The cartesian coordination of **4TS1** is as follows:

	0	1	
H	0.6921732763	0.4855487916	1.0256656128
C	0.2132826291	0.1998739439	1.9586772211
C	-1.0365220652	-0.5271617529	4.3743428850
C	-0.1854520802	-1.1190232397	2.1674409789
C	-0.0238007896	1.1557324656	2.9489903778
C	-0.6504416334	0.7950124586	4.1460362822
C	-0.7986620400	-1.4674175658	3.3747692961
H	0.2782858377	2.1865105609	2.7867736268
H	-0.8318326750	1.5456978642	4.9101742306
H	-1.5049208456	-0.8179780279	5.3105874973
C	-0.0849134180	-2.2842959021	1.2120556383
N	-1.0399530111	-2.8737967086	3.4633741699
H	-1.9877915284	-3.1521017521	3.7219638647
H	-0.0363903460	-3.5483755873	3.7471251138
C	-0.3776766377	-3.5536508234	2.0826460681
O	0.6594475775	-4.0671923521	2.7424132720
O	-1.2610745882	-4.3795289357	1.4234024644
C	-1.3332796845	-5.8232457980	1.6743889654
C	-1.0688116190	-2.1256319055	0.0506424239
O	-2.2014435779	-1.7109455383	0.1752072464
O	-0.4821535168	-2.4937375224	-1.1039094399



C	-1.2043901866	-2.4488095053	-2.3902019282
C	-1.5701814410	-6.1337013698	3.1584431656
H	-0.7084710848	-5.8490867952	3.7643344868
H	-1.7402497474	-7.2090165131	3.2850133381
H	-2.4643936316	-5.6153585669	3.5264789332
C	-0.0654115524	-6.5042171845	1.1450590642
H	0.8089507202	-6.1797713924	1.7104152560
H	0.0832225974	-6.2461726661	0.0907416918
H	-0.1647522689	-7.5936833862	1.2206276047
C	-2.5561721048	-6.2415583493	0.8510728640
H	-2.4102834394	-5.9970367343	-0.2055569922
H	-3.4553292960	-5.7230471816	1.1998304315
H	-2.7198352369	-7.3212487816	0.9374500278
C	-0.1529286106	-2.9578169539	-3.3793192210
H	0.1645296841	-3.9722158667	-3.1171044780
H	0.7293732457	-2.3095622260	-3.3745563421
H	-0.5661946277	-2.9741270612	-4.3935047967
C	-2.4125952315	-3.3892256159	-2.3480227156
H	-3.1565860880	-3.0443239245	-1.6285747829
H	-2.0953854637	-4.4000653856	-2.0709413369
H	-2.8746665811	-3.4360717455	-3.3407722844
C	-1.6026751099	-1.0045955846	-2.7136810842
H	-2.3417498953	-0.6298517289	-2.0038707868
H	-2.0289748053	-0.9596832290	-3.7222805959
H	-0.7228070653	-0.3520330650	-2.6886118378
H	0.9248879567	-2.4200118602	0.8167645237

The cartesian coordination of **4TS1S1** is as follows:

	0	1	
H	-0.2092710406	1.7121797480	1.8767128772
C	0.2393792800	1.4267886686	2.8246510396
C	1.4030758249	0.6982195355	5.2846522165
C	0.3546537628	0.0822887236	3.1714828789
C	0.7039906937	2.4060181900	3.7066993567
C	1.2802130513	2.0434278818	4.9279446523
C	0.9332059528	-0.2612864265	4.3929435198
H	0.6154832049	3.4559712297	3.4424134664
H	1.6371263337	2.8120123209	5.6078143958
H	1.8514662031	0.4100409073	6.2315517181
N	0.9756786611	-1.6832796972	4.5853535542
H	2.0831855858	-2.3085066492	4.4771964135
H	0.5278964359	-1.9692920442	5.4584666615
C	-0.0734118196	-1.1391470066	2.4020376182
C	0.1082554604	-2.3609890791	3.4140443004
O	0.7229520341	-3.4180857836	2.9213044282
O	-1.1187660776	-2.5784746784	4.0983177878
C	-1.9672174499	-3.7325688978	3.8214053693
H	1.9048881833	-3.5098226609	3.4382685991
O	2.8031300957	-3.2392944856	4.0998847025
C	3.9149840373	-2.8053365858	3.3067191101
H	4.3218855169	-3.6648969852	2.7631490339
H	4.6915871278	-2.4169949236	3.9737113366
H	3.6202600175	-2.0316184020	2.5894343881
H	-1.1221422431	-1.0952035928	2.1031243378
C	0.7852794537	-1.3858679617	1.1653922608
O	1.9687825843	-1.1191613834	1.0911626261
O	0.0431282909	-1.9371684457	0.1920253529
C	0.6448635886	-2.4154309637	-1.0694799657
C	-0.5564299461	-3.0226223303	-1.7983447026
H	-0.2471880069	-3.4129042909	-2.7737546015
H	-1.3335297709	-2.2678317640	-1.9577585959
H	-0.9872448564	-3.8431560159	-1.2158974949

C	1.6994448430	-3.4856309253	-0.7698214423
H	2.0057886470	-3.9684129286	-1.7049502633
H	1.2848303318	-4.2476764597	-0.1025995419
H	2.5800361640	-3.0508673769	-0.2947333169
C	1.2171219592	-1.2306826887	-1.8543805609
H	1.5601678298	-1.5734907317	-2.8373422586
H	2.0588836238	-0.7793788173	-1.3269250354
H	0.4459146787	-0.4684587316	-2.0119203477
C	-2.2564214704	-3.8828783528	2.3214888771
H	-1.3374565065	-4.0619107690	1.7606127484
H	-2.7413135811	-2.9832005380	1.9258036277
H	-2.9365981909	-4.7275230922	2.1606244169
C	-3.2570763609	-3.3847837927	4.5753991929
H	-3.0534396356	-3.2480398529	5.6428337356
H	-3.9931731520	-4.1885812114	4.4640742031
H	-3.6917527583	-2.4573048311	4.1883866929
C	-1.3449023724	-5.0103670987	4.4040930337
H	-0.4261112290	-5.2686946973	3.8771536066
H	-2.0523960540	-5.8449754619	4.3252961796
H	-1.1116969358	-4.8641477934	5.4652778108

The cartesian coordination of **4TSlS2** is as follows:

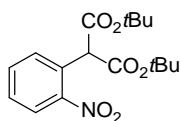
	0	1	
H	-0.1062341672	4.3561823082	0.7708333769
C	0.1899859668	3.5808949758	1.4731719994
C	0.9325272213	1.5779906654	3.3075722404
C	0.0236068901	2.2384344453	1.1479617829
C	0.7312881332	3.9259208892	2.7163451772
C	1.0967996119	2.9300292904	3.6255370490
C	0.3984283354	1.2498096565	2.0639728453
H	0.8609475037	4.9723335048	2.9780744696
H	1.5101413268	3.2050043227	4.5923091664
H	1.2115022322	0.8031279630	4.0174692404
N	0.1866019427	-0.0631384486	1.5413533049
H	1.4117178107	-0.6848732942	1.1504539525
H	-0.2475236507	-0.6791135020	2.2300894003
C	-0.5491794172	1.6153623009	-0.0982435370
C	-0.8629058693	0.1080334090	0.3164023501
O	-0.7398512165	-0.8200620520	-0.5900445818
O	-2.1309723643	0.1976501879	0.9560290980
C	-3.0782081738	-0.9035609826	0.9716141567
H	1.9986879429	-1.5446657322	-0.2634380661
O	2.3227049303	-1.2466082307	0.8106501402
C	3.4968898557	-0.4129094834	0.8188485006
H	4.3264640360	-0.9920247856	0.4036996064
H	3.7291112191	-0.1519771885	1.8552339512
H	3.3329191936	0.4906860185	0.2282757243
H	0.4510350563	-1.2835630957	-1.0804241315
O	1.3841545938	-1.7870531389	-1.3425635412
C	1.1141431086	-3.1792257851	-1.5081947198
H	0.4168991499	-3.3188975155	-2.3404870772
H	0.6776172916	-3.6216275103	-0.6028172662
H	2.0516111865	-3.6928429970	-1.7417203664
C	0.4355639978	1.6211952774	-1.2565717998
O	1.6008460830	1.2824632804	-1.1568906882
O	-0.1613479298	2.0333270797	-2.3851468913
C	0.5344990455	2.0244806785	-3.6886735240
C	-3.6841709675	-1.1175566720	-0.4240802511
H	-2.9214353660	-1.4538898369	-1.1262620159
H	-4.1067246887	-0.1762306939	-0.7928411593
H	-4.4915230942	-1.8590110468	-0.3776954973
C	-2.4528896825	-2.1992907361	1.5138409484

H	-1.6394704247	-2.5348628959	0.8678788038
H	-3.2102269289	-2.9904464875	1.5631086499
H	-2.0715297861	-2.0506515743	2.5328542832
C	-4.1583074021	-0.4021261344	1.9397808528
H	-3.7333827557	-0.2192556367	2.9326174040
H	-4.9626783427	-1.1404214854	2.0343977584
H	-4.5888452426	0.5365822727	1.5763682240
C	0.8958709754	0.5838461987	-4.0625622347
H	1.3184459749	0.5641832988	-5.0739325223
H	-0.0018102277	-0.0432358069	-4.0520956610
H	1.6211343849	0.1573398956	-3.3680662877
C	1.7568667109	2.9476856320	-3.6468195651
H	2.1773643003	3.0395201152	-4.6548804773
H	2.5254343049	2.5581960048	-2.9783833142
H	1.4674864184	3.9490847217	-3.3088382627
C	-0.5319954057	2.5823365678	-4.6346334173
H	-0.1445592969	2.6187062632	-5.6583906640
H	-0.8223328300	3.5955217813	-4.3375254906
H	-1.4258028110	1.9506335895	-4.6230421158
H	-1.4853886929	2.0755601542	-0.4164793306

### General procedure for di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3)

To a cooled (0 °C) solution of NaH (60% in mineral oil, 2.2 eq.) in DMF (1.0 M) was slowly added di-*t*-butyl malonate (1.1 eq.). After 15 minutes, 2-fluoro nitrobenzene derivative was added to the reaction mixture dropwise at 0 °C. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight and quenched with 0.1 N HCl aq. The resultant aqueous phase was extracted with EtOAc/*n*-hexane (= 1/1) solution. The combined organic phases were washed with brine. The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/70 – 30/70).

### Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (6)<sup>35</sup>



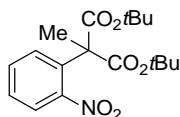
Yield: 83% as a pale yellow solid: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz), 5.11 (1H, s), 1.49 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.5, 148.9, 133.3, 130.9, 129.1, 128.8, 125.0, 82.8, 56.3, 27.8; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>Na: 360.1418 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 360.1412.

### General procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3)

Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate derivative (1.00 g) was dissolved in DMF (0.7 M). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 eq.) and alkyl iodide (1.2 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc/*n*-hexane = 2/1. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

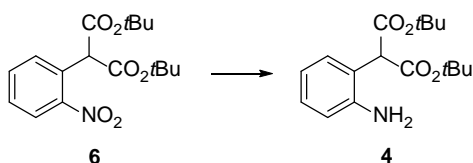
filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60).

#### Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7)



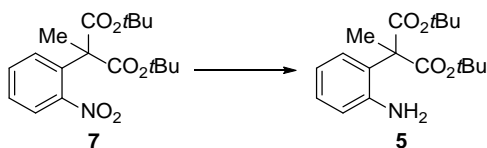
Yield: 73%; as a colorless solid; mp: 102–103 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 1726, 1533, 1164, 1121 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.43 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.94 (3H, s), 1.45 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.6, 149.0, 135.5, 132.8, 129.3, 128.0, 125.7, 82.8, 61.0, 27.6, 23.7; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Na: 374.1574 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 374.1576.

#### Reduction reaction of di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (6) to Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate (4)<sup>35</sup> (Scheme 3)



Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate **6** (520 mg, 1.54 mmol) was dissolved in MeOH (5.1 mL, 0.3 M). 10% Pd/C (52.0 mg, w/w = 1/10) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR. After 2 hours, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 70/30) afforded di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate **4** (467 mg, 98%) as a colorless solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.17 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.76 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.47 (1H, s), 4.10 (2H, br s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.9, 145.4, 131.1, 128.8, 119.8, 118.7, 117.3, 82.2, 57.4, 27.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>: 308.1856 [M+H]<sup>+</sup>; found: 308.1854.

#### Reduction reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7) (Scheme 3)



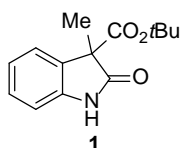
Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate **7** (1.01 g, 2.88 mmol) was dissolved in MeOH (3.4

mL, 0.3 M). 10% Pd/C (101 mg, w/w = 1/10) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR. After 2 hours, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 70/30) afforded di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate **5** (0.75 g, 81%) as a brown oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3439, 1736, 1620, 1255, 1163, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.09 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.76 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 6.70 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 4.19 (2H, br s), 1.81 (3H, s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 145.8, 128.2, 127.1, 125.6, 118.5, 118.4, 81.8, 58.9, 27.7, 22.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 322.2013 [M+H]<sup>+</sup>; found: 322.2013.

### General procedure for cyclization reaction of di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate (**4**) and di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (**5**) (Table 3)

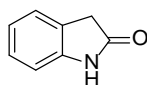
Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate **4** or di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate **5** (100 mg) was dissolved in MeOH (0.3 M). Acid additive (1.0 eq.) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature or 60 °C. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR. After confirming the completion of the cyclization reaction by <sup>1</sup>H NMR, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 20/80 – 20/80).

### *t*-Butyl 3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**1**) (Table 3)



A colorless solid; mp: 115–116 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3439, 1736, 1618, 1163, 1124 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.56 (1H, br s), 7.22 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.43 (3H, s), 1.27 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.7, 168.5, 140.8, 131.2, 128.7, 123.0, 122.7, 110.0, 82.3, 56.4, 27.7, 19.8; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na: 270.1101 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 270.1101.

### Indolin-2-one (Table 3)

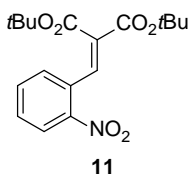


A brown solid; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.33 (1H, br s), 7.18 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.44 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 178.3, 142.6, 127.9, 125.2, 124.5, 122.3, 109.9, 36.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_8H_8NO$ : 134.0600  $[M+H]^+$ ; found: 134.0592.

### Preparation of di-*t*-butyl 2-(2-aminobenzyl)-2-methylmalonate (**9**) (Scheme 5)

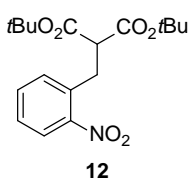
#### Di-*t*-butyl 2-(2-nitrobenzylidene)malonate (**11**)



2-Nitrobenzaldehyde **10** (3.32 g, 22.0 mmol) was dissolved in  $Ac_2O$  (7.9 mL). Di-*t*-butyl malonate (8.24 mL, 44.0 mmol, 2.0 eq.) and  $K_2CO_3$  (4.56 g, 33.0 mmol, 1.5 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at 80 °C. After 4 hours, the mixture was poured into water and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*.

Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 70/30) and crystallization from *n*-hexane afforded di-*t*-butyl 2-(2-nitrobenzylidene)malonate **11** (3.69 g, 48%) as a colorless solid; mp 93–95 °C; IR ( $CHCl_3$ ): 1720, 1528, 1159  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.21 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.92 (1H, s), 7.81 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.69 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 1.48 (9H, s), 1.25 (9H, s);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 164.1, 162.6, 147.1, 138.3, 133.5, 132.2, 130.9, 130.5, 129.7, 124.8, 82.5, 82.3, 28.0, 27.6; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{18}H_{23}NO_6Na$ : 372.1418  $[M+Na]^+$ ; found: 372.1420.

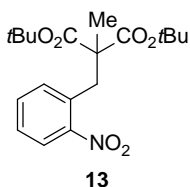
#### Di-*t*-butyl 2-(2-nitrobenzyl)malonate (**12**)<sup>32a</sup>



To a cooled (0 °C) solution of di-*t*-butyl 2-(2-nitrobenzylidene)malonate **11** (3.18 g, 9.10 mmol) in MeOH (30 mL) was slowly added  $NaBH_4$  (448 mg, 11.8 mmol, 1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and quenched with 1 N HCl aq. The resultant aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 70/30) afforded compound **12** (3.17 g, 99%) as a pale yellow oil:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.00 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.51 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 7.2 Hz), 7.43–7.37 (2H, m), 3.66 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 3.44 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 1.40 (18H, s);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.9, 149.2, 133.6, 133.2, 133.0, 127.9, 125.1, 81.8, 53.8, 32.1, 27.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{18}H_{25}NO_6Na$ : 374.1574  $[M+Na]^+$ ;

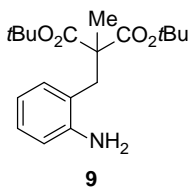
found: 374.1573.

### Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrobenzyl)malonate (**13**)



To a cooled (0 °C) solution of di-*t*-butyl 2-(2-nitrobenzyl)malonate **12** (3.01 g, 8.57 mmol) in THF (29 mL) was slowly added NaH (55% in mineral oil, 488 mg, 11.1 mmol, 1.3 eq.). After 5 minutes, MeI (800  $\mu$ L, 12.9 mmol, 1.5 eq.) was added to the reaction mixture at 0 °C. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with water and the resulting aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 80/20) afforded di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrobenzyl)malonate **13** (1.86 g, 58%) as a pale yellow oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 1720, 1529, 1163, 1117 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.83 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.48 (1H, td, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 7.37 (1H, td, *J* = 7.6, 1.6 Hz), 3.59 (2H, s), 1.43 (18H, s), 1.22 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 170.7, 150.9, 133.0, 132.1, 132.0, 127.7, 124.6, 81.7, 56.0, 35.6, 27.8, 19.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>Na: 388.1731 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 388.1732.

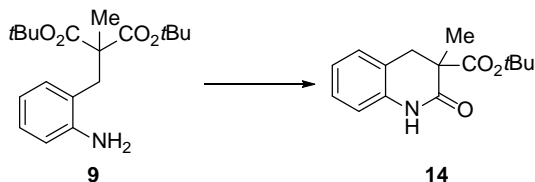
### Di-*t*-butyl 2-(2-aminobenzyl)-2-methylmalonate (**9**)



Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrobenzyl)malonate **13** (1.81 g, 4.95 mmol) was dissolved in MeOH (17 mL). 10% Pd/C (w/w = 1/10, 180 mg) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere overnight. The mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 90/10) to afford di-*t*-butyl 2-(2-aminobenzyl)-2-methylmalonate **9** (1.43 g, 86%) as a brown solid; mp 68–70 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3392, 1719, 1624, 1223, 1157, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.02 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.66 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.01 (2H, br s), 3.09 (2H, s), 1.43 (18H, s), 1.36 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.0, 145.7, 132.3, 127.8, 121.4, 118.1, 116.1, 81.5, 55.9, 35.6, 27.8, 20.7;

HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{30}NO_4$ : 336.2169  $[M+H]^+$ ; found: 336.2169.

#### Cyclization reaction of di-*t*-butyl 2-(2-aminobenzyl)-2-methylmalonate (**9**) (Table 4)



Di-*t*-butyl 2-(2-aminobenzyl)-2-methylmalonate **9** (101 mg, 301  $\mu$ mol) was dissolved in MeOH (1.0 mL). AcOH (67.0  $\mu$ L, 301  $\mu$ mol, 1.0 eq.) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature. The reaction was followed by  $^1H$  NMR. After 24 hours, the mixture was concentrated *in vacuo*. *t*-Butyl 3-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate **14** (15.2 mg, 19%) was obtained during purification of the residue through column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60) as a brown oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 1732, 1618, 1161, 1124  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.50 (1H, br s), 7.18 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.27 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 2.89 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 1.51 (3H, s), 1.23 (9H, s);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.4, 171.1, 137.0, 128.0, 127.7, 123.0, 122.6, 114.9, 82.0, 50.0, 37.5, 27.5, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{15}H_{19}NO_3Na$ : 284.1257  $[M+Na]^+$ ; found: 284.1255.

#### Cyclization of di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (**5**) (Table 5)

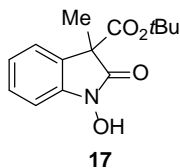
See general procedure for cyclization reaction of di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate (**4**) and di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (**5**) (Table 3).

#### General procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**7**) (Table 6)

Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate **7** (100 mg) was dissolved in MeOH (0.3 M). 10% Pd/C (w/w = 1/10) and acid additive (1.0 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction was followed by  $^1H$  NMR. After confirming the completion of the cyclization reaction by  $^1H$  NMR, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60).



### ***t*-Butyl 1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (17) (Table 6)**

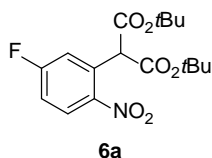


A brown solid; mp 124–125 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3153, 1734, 1614, 1220, 1155 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.96 (1H, br s), 7.33 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.05 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.28 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.8, 167.7, 141.1, 129.0, 127.0, 123.7, 122.4, 108.8, 82.8, 55.0, 27.6, 19.3; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na: 286.1050 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 286.1049.

### **General procedure for di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 7)**

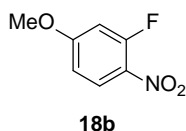
See general procedure for di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3) and general procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3).

### **Di-*t*-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)malonate (6a)**



Yield: 50%; as a colorless solid; mp: 87–89 °C; IR (film): 1722, 1531, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.24 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz), 7.52 (1H, ddd, *J* = 9.2, 8.0, 2.8 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz), 5.20 (1H, s), 1.43 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.0, 164.7 (d, *J* = 257.2 Hz), 145.1 (d, *J* = 3.9 Hz), 132.5 (d, *J* = 9.7 Hz), 127.9 (d, *J* = 10.7 Hz), 118.1 (d, *J* = 25.1 Hz), 115.8 (d, *J* = 23.1 Hz), 83.3, 56.4 27.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub>Na: 378.1323 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 378.1320.

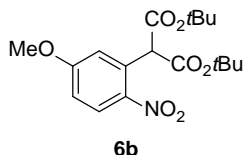
### **2-Fluoro-4-methoxy-1-nitrobenzene (18b)<sup>54</sup>**



3-Fluoro-4-nitrophenol (1.00 g, 6.37 mmol) was dissolved in DMF (13 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.14 g, 8.28 mmol, 1.3 eq.) and MeI (436 μL, 7.00 mmol, 1.2 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc / Hexane = 2 / 1. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 50/50) afforded title compound **18b** (1.18 g,

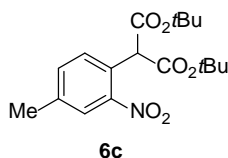
68%) as a pale yellow solid:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.13 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 13.4$ , 2.4 Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 9.2$ , 2.4 Hz), 3.89 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.3 (d,  $J = 11.6$  Hz), 156.7 (d,  $J = 262.0$  Hz), 130.0 (d,  $J = 6.7$  Hz), 128.0, 111.3 (d,  $J = 2.9$  Hz), 103.4 (d,  $J = 24.1$  Hz), 56.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{FNO}_3$ : 172.0404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 172.0405.

#### Di-*t*-butyl 2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)malonate (6b)<sup>55</sup>



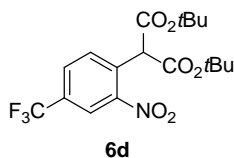
Yield: 84% as a colorless solid:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.18 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J = 9.2$ , 2.4 Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 5.14 (1H, s), 3.87 (3H, s), 1.42 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.7, 162.9, 141.2, 131.6, 128.1, 116.8, 113.3, 82.1, 56.9, 56.2, 27.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}$ : 390.1523  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 390.1527.

#### Di-*t*-butyl 2-(4-methyl-2-nitrophenyl)malonate (6c)



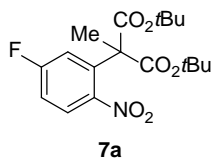
Yield: 78%; as a colorless solid; mp: 49–52 °C; IR (film): 1728, 1538, 1135  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.90 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 5.01 (1H, s), 2.40 (3H, s), 1.41 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.0, 148.3, 140.0, 134.4, 130.9, 125.5, 125.1, 82.1, 56.0, 27.4, 20.2; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ : 374.1574  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 374.1578.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)malonate (6d)



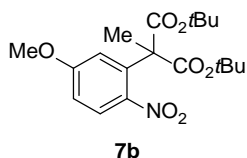
Yield: quant.; as a yellow oil; IR (film): 1733, 1538, 1136  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.41 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 5.25 (1H, s), 1.42 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.3, 148.8, 133.2, 132.9, 130.2 (q,  $J = 3.8$  Hz), 129.7 (q,  $J = 33.7$  Hz), 122.8 (q,  $J = 272.6$  Hz), 122.2 (q,  $J = 3.8$  Hz), 82.6, 56.1, 27.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ : 428.1291  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 428.1294.

**Di-*t*-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (7a)**



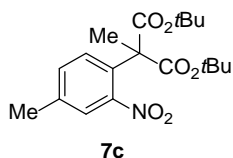
Yield: 88%; as a colorless solid; mp: 69–71 °C; IR (film): 1730, 1535, 1165, 1120 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz), 7.12 (1H, ddd, *J* = 9.2, 7.2, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz), 1.94 (3H, s), 1.45 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.2, 164.4 (d, *J* = 255.2 Hz), 145.1 (d, *J* = 3.9 Hz), 138.9 (d, *J* = 8.7 Hz), 128.4 (d, *J* = 9.7 Hz), 116.6 (d, *J* = 25.1 Hz), 114.8 (d, *J* = 23.2 Hz), 83.1, 60.8, 27.6, 23.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>6</sub>Na: 392.1480 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 392.1477.

**Di-*t*-butyl 2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (7b)**



Yield: 70%; as a colorless solid; mp: 117–118 °C; IR (film): 1742, 1524, 1168, 1121 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.12 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 3.87 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.43 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 167.8, 162.7, 141.4, 137.3, 128.6, 115.2, 112.3, 82.2, 60.6, 56.1, 27.2, 23.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>Na: 404.1680 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 404.1676.

**Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(4-methyl-2-nitrophenyl)malonate (7c)**



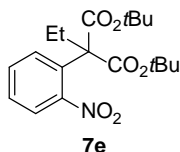
Yield: 73%; as a yellow oil; IR (film): 1715, 1541, 1161, 1052 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.81 (1H, s), 7.54 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.37 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.35 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 167.9, 148.2, 138.8, 134.1, 131.6, 129.0, 125.7, 82.2, 60.2, 27.1, 23.8, 19.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>Na: 388.1731 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 388.1728.

### Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)malonate (**7d**)



Yield: 90%; as a yellow oil; IR (film): 1733, 1539, 1143, 1053  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.34 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 1.82 (3H, s), 1.36 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.3, 148.7, 138.6, 131.0, 130.1 (q,  $J = 3.8$  Hz), 129.2 (q,  $J = 33.6$  Hz), 122.8 (q,  $J = 272.6$  Hz), 122.8 (q,  $J = 3.8$  Hz), 82.8, 60.5, 27.1, 23.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ : 442.1448  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 442.1450.

### Di-*t*-butyl 2-ethyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**7e**) (Scheme 8)



Yield: 83%; as a pale yellow solid; mp: 39–40  $^{\circ}\text{C}$ ; IR (film): 1733, 1538, 1168, 1117  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.01 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.75 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.59 (1H, td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz), 2.40 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.36 (18H, s), 0.77 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.6, 149.4, 132.8, 131.7, 131.0, 128.7, 125.4, 82.1, 64.1, 28.1, 27.2, 10.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ : 388.1731  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 388.1733.

### General procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Table 7 method A)

See general procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**7**) (Table 6).

### General procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Table 7 method B)

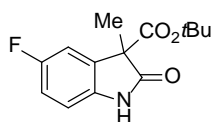
Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(4-methyl-2-nitrophenyl)malonate **7c** (100 mg, 275  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in MeOH (0.92 mL, 0.3 M). 10% Pd/C (10.0 mg, w/w = 1/10) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under  $\text{H}_2$  atmosphere. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR. After confirming the completion of the reduction reaction by  $^1\text{H}$  NMR (30 hours), citric acid (52.8 mg, 275  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR. After confirming the completion of the cyclization reaction by  $^1\text{H}$  NMR (2 hours), the mixture was passed through a pad

of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60).

**General procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (Table 7 method C)**

Di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivative (100 mg) was dissolved in MeOH (0.3 M). 10% Pd/C (w/w = 1/10) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR. After confirming the completion of the cyclization reaction by <sup>1</sup>H NMR, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60).

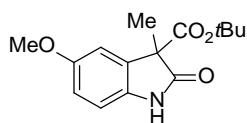
***t*-Butyl 5-fluoro-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (1a)**



**1a**

Yield: 95%; as a colorless solid; mp 148–150 °C; IR (film): 3230, 1735, 1628, 1159, 1124 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.63 (1H, br s), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz), 6.96 (1H, td, *J* = 8.4, 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz), 1.63 (3H, s), 1.38 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.9, 167.9, 159.1 (d, *J* = 240.8 Hz), 136.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 132.6 (d, *J* = 8.7 Hz), 115.1 (d, *J* = 24.1 Hz), 111.1 (d, *J* = 24.1 Hz), 110.7 (d, *J* = 8.7 Hz), 82.8, 57.0, 27.7, 19.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>Na: 288.1006 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 288.1005.

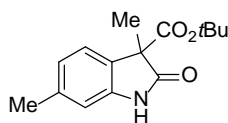
***t*-Butyl 5-methoxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (1b)**



**1b**

Yield: 91%; as a colorless solid; mp 109–111 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3439, 1736, 1605, 1161, 1123 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.39 (1H, br s), 6.82–6.77 (3H, m), 3.70 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.30 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 176.0, 168.4, 154.9, 135.3, 132.4, 113.3, 110.1, 109.6, 81.3, 56.1, 55.5, 27.3, 19.6; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na: 300.1206 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 300.1206.

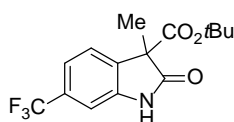
***t*-Butyl 3,6-dimethyl-oxindole-3-carboxylate (1c)**



**1c**

Yield: 81%; as a colorless solid; mp 159–161 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3439, 1734, 1630, 1163, 1124 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.50 (1H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.68 (1H, s), 2.27 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.27 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 176.5, 168.7, 142.2, 138.3, 128.3, 122.3, 110.4, 81.2, 55.4, 27.3, 21.3, 19.6; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 284.1257 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 284.1258.

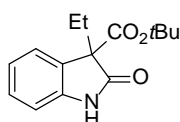
***t*-Butyl 3-methyl-6-(trifluoromethyl)indole-3-carboxylate (1d)**



**1d**

Yield: 93%, as a yellow oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3146, 1738, 1630, 1171, 1134 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.50 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.17 (1H, s), 1.50 (3H, s), 1.29 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 169.2, 167.1, 143.2, 131.0, 129.7 (q, *J* = 31.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.5, 119.7, 103.5, 82.3, 54.1, 27.2, 19.0; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na: 338.0974 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 338.0972.

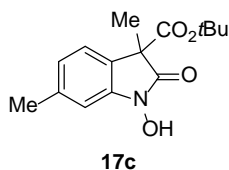
***t*-Butyl 3-ethyl-oxindole-3-carboxylate (1e)**



**1e**

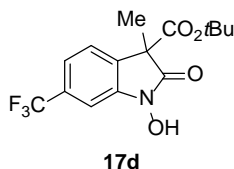
Yield: 91%; as a pale yellow solid; mp 113–117 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 1736, 1620, 1157 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.57 (1H, s), 7.22 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.03 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 1.28 (9H, s), 0.56 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 175.2, 168.2, 142.8, 128.7, 122.9, 121.8, 109.5, 81.3, 60.7, 27.4, 26.3, 7.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 284.1257 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 284.1257.

### ***t*-Butyl 1-hydroxy-3,6-dimethyl-oxindole-3-carboxylate (17c)**



Yield; 76% as a colorless solid; mp 130–131 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3153, 1734, 1701, 1223, 1155 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.22 (1H, br s), 7.10 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.01 (1H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.39 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.32 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.1, 167.9, 141.1, 139.4, 124.1, 124.1, 122.1, 109.6, 82.6, 54.7, 27.6, 21.7, 19.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na: 300.1206 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 300.1206.

### ***t*-Butyl 1-hydroxy-3-methyl-6-(trifluoromethyl)oxindole-3-carboxylate (17d)**



Yield; 78% as a pale yellow oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3140, 1738, 1711, 1319, 1170 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.14 (1H, br s), 7.42 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 1.62 (3H, s), 1.33 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.9, 166.8, 141.7, 131.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 130.6, 123.7 (q, *J* = 272.1 Hz), 122.9, 120.8 (d, *J* = 3.8 Hz), 105.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 83.6, 55.1, 27.5, 19.3; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 330.0959 [M-H]<sup>-</sup>; found: 330.0954.

## **Synthesis of 3-(hydroxymethyl)-3-methyloxindole (19) without column chromatography (Scheme 9)**

### **Compound 6**

To a cooled (0 °C) solution of NaH (60% in mineral oil, 11.3 g, 156 mmol, 2.2 eq.) in DMF (95 mL) was slowly added di-*t*-butyl malonate (17.5 mL, 78.0 mmol, 1.1 eq.). After 15 minutes, 2-fluoro nitrobenzene **29** (10.0 g, 70.9 mmol) was added to the reaction mixture dropwise at 0 °C. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight and quenched with 150 mL of 0.1 N HCl aq. The resultant aqueous phase was extracted with EtOAc / *n*-hexane (= 1/1) solution. The combined organic phases were washed with brine. The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization from *n*-hexane afforded compound **6** (12.9 g, 54%) as a pale yellow solid.

### **Compound 7**

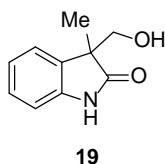
Compound **6** (21.9 g, 64.3 mmol) was dissolved in DMF (92 mL, 0.7 M). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.7 g, 1.3 eq.)

and MeI (4.84 mL, 1.2 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc / *n*-hexane = 2 / 1. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from *n*-hexane afforded compound **7** (21.7 g, 96%).

#### Compound **1**

Compound **7** (10.0 g, 28.5 mmol) was dissolved in MeOH (95 mL, 0.3 M). Pd/C (1.00 g, w/w = 1/10) and citric acid (5.47 g, 28.5 mmol) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction was followed by NMR. The mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from *n*-hexane afforded compound **1** (6.16 g, 88%).

#### Compound **19**<sup>27a</sup>



To a cooled (0 °C) solution of LAH (308 mg, 8.10 mmol, 2.0 eq.) in THF (14 mL) was slowly added compound **1** (1.00 g, 4.05 mmol) in THF (14 mL). The resultant mixture was stirred at 0 °C for 4 hours and quenched with sat. potassium sodium tartrate aq. The resultant aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine. The resultant organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization from CHCl<sub>3</sub>/*n*-hexane (= 1/5) afforded 3-(hydroxymethyl)-3-methylindolin-2-one **19** (0.41 g, 57%) as a pale pink solid; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.24 (1H, s), 7.23 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.13 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.92 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.81 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.60 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 1.13 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 180.6, 142.1, 133.7, 127.4, 123.3, 121.1, 109.0, 66.3, 50.3, 19.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 178.0863 [M+H]<sup>+</sup>; found: 178.0859.

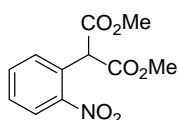


### 第三章

#### General procedure for preparation of di-alkyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (Table 8)

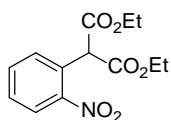
1-Fluoro-2-nitrobenzene (5.00 g) was dissolved in DMSO (2.0 M). Dialkyl malonate (1.1 eq.) and  $K_2CO_3$  (2.2 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at 110 °C. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with 1N HCl aq. and extracted with EtOAc / Hexane = 2 / 1. The combined organic phases were washed with 1N HCl aq. and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from *n*-hexane afforded target compound.

#### Dimethyl 2-(2-nitrophenyl)malonate<sup>32a</sup>



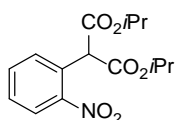
Yield: 74% as a brown solid;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.08 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 7.67 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 7.54 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 7.52 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz), 5.34 (1H, s), 3.81 (6H, s);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.6, 148.7, 133.6, 131.3, 129.3, 127.9, 126.2, 54.0, 53.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{11}H_{12}NO_6$ : 254.0659 [M+H]<sup>+</sup>; found: 254.0660.

#### Diethyl 2-(2-nitrophenyl)malonate<sup>21c</sup>



Yield: 95% as a yellow solid;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.07 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.65 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 5.29 (1H, s), 4.27 (4H, q,  $J = 7.3$  Hz), 1.29 (6H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.2, 148.8, 133.5, 131.2, 129.2, 128.2, 125.2, 62.2, 54.5, 13.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{13}H_{16}NO_6$ : 282.0972 [M+H]<sup>+</sup>; found: 282.0971.

#### Diisopropyl 2-(2-nitrophenyl)malonate<sup>56</sup>



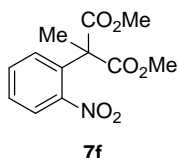
Yield: 95% as a yellow solid;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.03 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz), 7.60 (1H, td,  $J = 8.3, 1.4$  Hz), 7.48 (1H, td,  $J = 8.3, 1.4$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.4$  Hz), 4.29-4.15 (4H, m), 2.01 (3H, s), 1.23 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 169.7, 148.8, 134.6, 133.2, 129.3, 128.5, 125.9, 62.3, 59.6, 23.6, 13.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{14}H_{18}NO_6$ : 296.1134 [M+H]<sup>+</sup>; found:

296.1130.

### General procedure for di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Table 8)

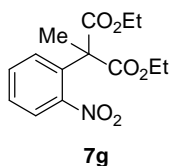
See general procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3).

#### Dimethyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7f)<sup>32a</sup>



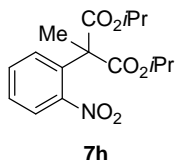
Yield: quant. as a yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.61 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.49 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 3.75 (6H, s), 2.01 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.1, 148.6, 134.2, 133.3, 129.1, 128.7, 126.0, 59.3, 53.1, 23.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub>: 268.0816 [M+H]<sup>+</sup>; found: 268.0811.

#### Diethyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7g)<sup>32d</sup>



See General procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 1-4, 1-8 and 1-9). Yield: quant. as a yellow solid; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.60 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.48 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 4.29–4.15 (4H, m), 2.01 (3H, s), 1.23 (6H, t, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.7, 148.8, 134.6, 133.2, 129.3, 128.5, 125.9, 62.3, 59.6, 23.6, 13.8; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub>: 296.1134 [M+H]<sup>+</sup>; found: 296.1130.

#### Diisopropyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7h)



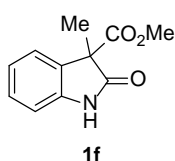
See General procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 1-4, 1-8 and 1-9). Yield: quant. as a colorless oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 1733, 1541, 1094, 1047 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.58 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.47 (1H, td, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz), 5.08 (2H, sep, *J* = 6.0 Hz), 1.99 (3H, s), 1.23 (6H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.22 (6H,

d,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.2, 148.8, 134.8, 133.1, 129.3, 128.4, 126.0, 70.1, 59.8, 23.5, 21.5, 21.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ : 324.1442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 324.1444.

### General procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (Table 8)

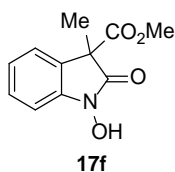
See general procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (Table 7 method C).

### Methyl 3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**1f**)<sup>32a</sup>



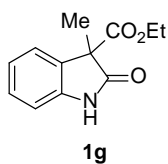
Yield: 52% as a brown solid;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.68 (1H, s), 7.23 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.56 (3H, s), 1.49 (3H, s);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.7, 170.1, 140.8, 130.6, 129.1, 123.4, 122.9, 110.3, 55.4, 53.1, 20.2; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ : 206.0812  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 206.0813.

### Methyl 1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**17f**)



Yield: 52% as a brown oil; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3112, 1746, 1615, 1245, 1116  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.70 (br s, 1H), 7.25 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 3.58 (3H, s), 1.50 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.6, 169.4, 141.0, 129.4, 126.3, 124.0, 122.8, 109.0, 53.9, 53.3, 19.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ : 222.0761  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 222.0761.

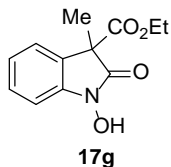
### Ethyl 3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**1g**)<sup>32d</sup>



Yield: 50% as a pale yellow solid;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.65 (1H, s), 7.23 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.07 (1H, dq,  $J = 11.6, 7.0$  Hz),

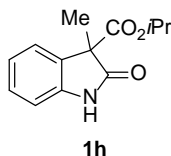
4.01 (1H, dq,  $J = 11.6, 7.0$  Hz), 1.48 (3H, s), 1.04 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.5, 169.6, 140.7, 130.7, 128.9, 123.3, 122.8, 110.1, 62.0, 55.5, 20.1, 13.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ : 220.0974  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 222.0968.

#### Ethyl 1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**17g**)<sup>32d</sup>



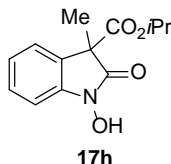
Yield: 45% as a pale yellow solid;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.07 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 4.08 (1H, dq,  $J = 12.8, 7.0$  Hz), 4.04 (1H, dq,  $J = 12.8, 7.0$  Hz), 1.52 (3H, s), 1.05 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.6, 168.8, 141.0, 129.3, 126.5, 123.9, 122.7, 109.0, 62.2, 54.0, 19.7, 13.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ : 236.0923  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 236.0918.

#### Isopropyl 3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**1h**)



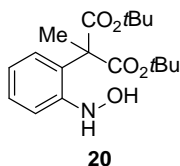
Yield: 55% as a pale yellow solid;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.62 (1H, s), 7.23 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 4.85 (1H, sep,  $J = 6.1$  Hz), 1.47 (3H, s), 1.09 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.0, 168.8, 141.0, 130.9, 128.9, 123.1, 122.8, 110.3, 69.6, 55.8, 21.5, 21.3, 20.0; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 234.1130  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 234.1126.

#### Isopropyl 1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (**17h**)



Yield: 32% as a colorless solid; mp 112–115 °C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3116, 1731, 1614, 1249, 1098  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.06 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 4.87 (1H, q,  $J = 6.1$  Hz), 1.51 (3H, s), 1.10 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.02 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.7, 168.3, 141.0, 129.2, 126.7, 123.8, 122.6, 109.0, 70.0, 54.3, 21.4, 21.2, 19.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ : 250.1074  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 250.1074.

### Preparation of di-*t*-butyl 2-(2-(hydroxyamino)phenyl)-2-methylmalonate (**20**) (Scheme 11)



Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate **7** (502 mg, 1.43 mmol) was dissolved in MeOH (4.8 mL, 0.3 M). Rh/C (50.0 mg, w/w = 1/10) and hydrazine monohydrate (416  $\mu$ L, 8.58 mmol, 6.0 eq.) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was stirred at 0 °C. After 1 h, the mixture was passed through a pad of Celite with THF and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 30/70) to afford compound **20** (217 mg, 45%) as a pink solid; mp 105–107 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3576, 3327, 1717, 1281, 1258, 1163, 1113 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.22 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.53 (1H, br s), 7.32 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.67 (3H, s), 1.41 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.1, 148.6, 128.4, 127.5, 126.4, 122.2, 117.2, 82.1, 58.8, 27.8, 22.5; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>: 338.1962 [M+H]<sup>+</sup>; found: 338.1967.

### Cyclization reaction of di-*t*-butyl 2-(2-(hydroxyamino)phenyl)-2-methylmalonate (**20**) (Table 9)

See general procedure for cyclization reaction of di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate (**4**) and di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (**5**) (Table 3).

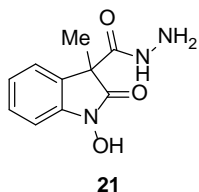
### Tandem reduction-cyclization reaction using Brønsted acids or Lewis acids. (Table 10)

See general procedure for tandem reduction-lactamization reaction of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**7**) (Table 6).

### General Procedure for one-pot reaction of alkyl *N*-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (Table 11)

Di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (100 mg) was dissolved in MeOH (0.3 M). Rh/C (w/w = 1/10) and hydrazine monohydrate (6.0 eq.) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature. The reaction was followed by NMR. After confirming the completion of the cyclization reaction, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 30/70 – 0/100).

### 1-Hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carbohydrazide (21)

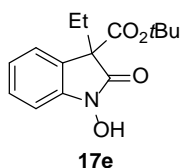


As a colorless solid; mp 58–60 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3276, 1686, 1611, 1508, 1463 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.40 (1H, br s), 9.09 (1H, br s), 7.29 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.03 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.29 (2H, br s), 1.51 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 170.7, 167.6, 142.2, 128.6, 127.7, 123.2, 122.5, 107.3, 53.0, 19.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 222.0873 [M+H]<sup>+</sup>; found: 222.0873.

### General Procedure for 3,3-disubstituted *N*-hydroxy-oxindole (Table 12)

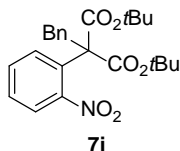
See general procedure for one-pot reaction of alkyl *N*-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (Table 11).

### *t*-Butyl 3-ethyl-1-hydroxy-oxindole-3-carboxylate (17e)



Yield: 73% as a colorless solid; mp 131–133 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3138, 1734, 1699, 1221, 1155 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.97 (1H, br s), 7.35 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.08 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.09 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.30 (9H, s), 0.57 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 168.3, 167.6, 142.8, 129.0, 124.3, 122.7, 122.7, 107.2, 81.7, 58.9, 27.3, 26.3, 7.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na: 300.1206 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 300.1207.

### Preparation of di-*t*-butyl 2-benzyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (7i)

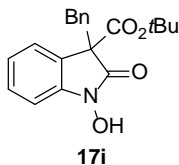


See general procedure for di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Table 1).

Yield; 99% as a colorless solid; mp 96–98 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 1733, 1538, 1275, 1131 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.94 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.43 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.35 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.05–7.00 (3H, m), 6.95–6.91 (2H, m), 6.51 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 3.75 (2H, s), 1.37 (18H,

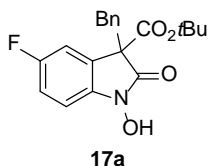
s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.3, 149.2, 136.7, 132.2, 131.9, 131.3, 130.4, 128.6, 127.5, 126.3, 125.0, 82.8, 79.2, 66.1, 27.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ : 450.1887  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 450.1891.

***t*-Butyl 3-benzyl-1-hydroxy-2-oxindoline-3-carboxylate (17i)**



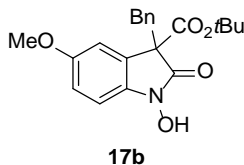
Yield: 80% as a colorless solid; mp 187–189 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3020, 1738, 1618, 1215, 1153 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.82 (1H, s), 7.37 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.05–7.01 (4H, m), 6.88–6.84 (2H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 3.47 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 3.35 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz), 1.31 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.7, 167.4, 142.5, 134.7, 129.8, 128.9, 127.7, 126.6, 123.8, 123.5, 122.3, 107.1, 82.1, 59.7, 37.9, 27.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ : 362.1363  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 362.1359.

***t*-Butyl 5-fluoro-1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (17a)**



Yield: 75% as a brown oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3138, 1738, 1701, 1261, 1157 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.12 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.4$  Hz), 7.06 (1H, td,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz), 1.58 (3H, s), 1.34 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.6, 167.1, 159.8 (d,  $J = 242.8$  Hz), 137.1, 128.5 (d,  $J = 7.7$  Hz), 115.5 (d,  $J = 24.1$  Hz), 110.7 (d,  $J = 26.0$  Hz), 109.7 (d,  $J = 8.7$  Hz), 83.2, 55.1, 27.6, 19.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FNO}_4$ : 280.0991  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; found: 280.0985.

***t*-Butyl 1-hydroxy-5-methoxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate (17b)**



Yield: 74% as a brown oil; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3146, 1734, 1697, 1223, 1207, 1157 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.09 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.84 (1H, s), 3.79 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.33 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.3, 167.7, 156.8, 134.6, 128.4, 113.2, 109.8, 109.4, 82.8, 55.8, 55.1, 27.6, 19.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ : 316.1155  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 316.1155.

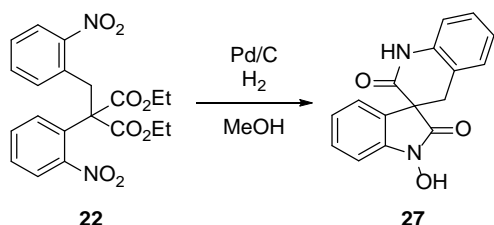
**Synthesis of *t*-Butyl 1-hydroxy-3-methyl-oxindole-3-carboxylate **17** without column chromatography (Scheme 12)**

Di-*t*-butyl 2-methyl-(2-nitrophenyl)malonate **7** (5.76 g, 16.4 mmol) was dissolved in MeOH (55 mL, 0.3 M). 5% Rh/C (578 mg, w/w = 1/10) and hydrazine monohydrate (4.78 mL, 98.3 mmol, 6.0 eq.) were added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR. After confirming the completion of the reduction reaction, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in AcOEt and washed with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from CHCl<sub>3</sub>/*n*-hexane (= 1/2) afforded compound **17** (3.22 g, 75%) as a colorless solid.



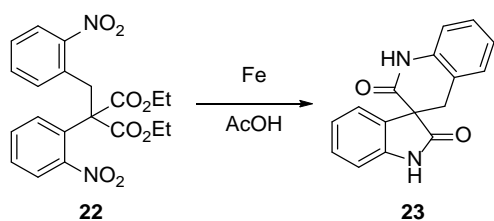
#### 第四章

#### Tandem reduction-lactamization reaction of diethyl (2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)propanedioate (Table 13 entry 1)



Diethyl (2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)propanedioate (1.05 g, 2.52 mmol) was dissolved in MeOH (8.4 mL, 0.3 M). 10% Pd/C (105 mg, w/w = 1 / 10) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere. After 3 hours, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo* at 50 °C. Crystallization of the residue from *i*PrOH /*n*-hexane (1/2) afforded 1-hydroxy-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione **27** (0.43 g, 64%) as a Brown solid; mp 262–265 °C; IR (ATR): 3079, 2916, 2798, 1703, 1662 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.04 (1H, s), 10.74 (1H, s), 7.30 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.03–6.97 (3H, m), 6.85 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.47 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 3.49 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 3.01 (1H, d, *J* = 15.9 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.1, 166.5, 142.2, 137.4, 129.2, 128.7, 128.0, 125.7, 122.9, 122.5, 122.2, 120.6, 115.1, 107.6, 52.8, 33.6; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: 303.0740 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 303.0739.

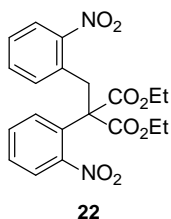
#### Tandem reduction-lactamization reaction of diethyl (2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)propanedioate with Fe / AcOH (Table 13 entry 2)



Diethyl (2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)propanedioate (315 mg, 75.7 μmol) was dissolved in AcOH (5.1 mL, 0.15 M). Fe (254 mg, 4.54 mmol, 6.0 eq.) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred at 100 °C overnight. The mixture was passed through a pad of Celite with AcOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was washed with AcOEt to afford 1,4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione **23** (137 mg, 69%) as a colorless solid; mp 253–254 °C; IR (ATR): 3204, 3073, 1733, 1672 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.67 (1H, s), 10.67 (1H, s), 7.27 (1H, t, *J* = 7.6 Hz),

7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.00 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.77 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.45 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 2.99 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 175.75, 167.17, 142.13, 137.53, 129.95, 128.96, 128.62, 127.85, 122.73, 122.53, 121.54, 120.65, 114.94, 109.89, 54.43, 33.89; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ : 265.0972  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 265.0971.

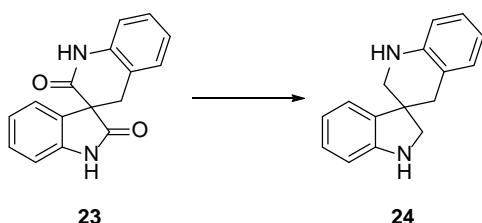
### Diethyl (2-nitrobenzyl)(2-nitrophenyl)propanedioate (**22**) (Scheme 15)



See general procedure for di-alkyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Table 1).

Yield: quant. as a pale yellow solid; mp 76–79 °C; IR (ATR): 1743, 1523, 1348, 1254  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.03 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.38–7.31 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 4.22 (2H, s), 4.17–4.01 (4H, m), 1.07 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.2, 151.5, 149.5, 133.8, 132.0, 131.8, 131.1, 130.8, 130.7, 128.9, 127.7, 125.7, 124.3, 64.5, 62.7, 35.6, 13.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8$ : 417.1292  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 417.1294.

### 1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline] (**24**) (Scheme 16)



1',4'-Dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione **23** (100 mg, 37.8  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in THF (1.3 mL, 0.3 M).  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1.0 M, 0.57 mL, 1.14 mmol, 3.0 eq.) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 2N HCl aq. and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 30/70) to afford compound **24** (71.4 mg, 80%) as a colorless solid; mp 167–168 °C; IR (ATR): 3385, 3349, 1602, 1486  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.96–6.84 (4H, m), 6.52–6.50 (3H, m), 6.45 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 5.96 (1H, s), 5.52 (1H, s), 3.31 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.16 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.04–2.97 (1H, m), 2.96 (1H, d,  $J =$

15.9 Hz), 2.63 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 151.9, 144.5, 134.1, 129.6, 127.6, 126.7, 123.0, 118.6, 116.9, 115.3, 113.0, 108.4, 56.4, 49.1, 41.6, 38.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2$ : 237.1386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 237.1387.

**Reduction of 1-hydroxy-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione (27) (Scheme 16)**

Compound **27** was also reduced in the same condition of compound **23** to obtain the same reductant **24**.

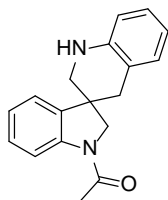
**Acylation of a mixture of indoline and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (Table 14)**

Indoline (1.0 eq.) and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (1.0 eq.) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M).  $\text{AcCl}$  (1.0 eq.) was added to the mixture. The mixture was stirred at room temperature,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  or  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . After 24 hours, the reaction mixture was diluted with sat  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 30/70) to afford compound **31** and **32**.

**Acylation of 1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]24 (Table 16)**

1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline] (**24**) (100 mg) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M).  $\text{AcCl}$  (1.0 eq. or 2.0 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (1.0 eq. or 2.0 eq.) were added to the mixture. The mixture was stirred at room temperature,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  or  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . After 2 hours, the reaction mixture was diluted with sat  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 30/70) to afford compound **34** and **35**.

**1-(1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one (34)**

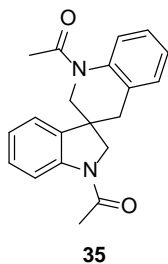


**34**

As a colorless solid; mp  $218\text{--}219\text{ }^\circ\text{C}$ ; IR (ATR): 3353, 1646, 1480,  $1401\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.08 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.20 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.91 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.09 (1H, brs), 3.95 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.66 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.23 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.06

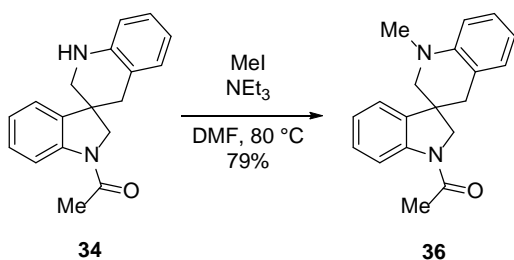
(1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.01 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 2.69 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 2.09 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 168.7, 144.2, 142.5, 137.1, 129.8, 127.8, 126.9, 123.5, 123.3, 118.1, 115.7, 115.6, 113.4, 99.4, 58.5, 49.8, 45.6, 24.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ : 279.1492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 279.1492.

### 1,1'-(2'*H*-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1,1'(4'*H*)-diyl)bis(ethan-1-one) (**35**)



As a brownish solid; mp 125–127 °C; IR (ATR): 1658, 1643, 1401, 1379  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.06 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.25–7.20 (4H, m), 7.13 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.98–6.95 (2H, m), 3.89 (2H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.78 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.12 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 2.11 (3H, s), 2.03 (3H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 170.0, 168.6, 142.2, 138.5, 135.3, 129.3, 129.0, 128.7, 126.8, 125.4, 124.3, 124.0, 122.8, 117.1, 60.0, 52.8, 45.1, 39.0, 24.1, 23.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 321.1603  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 321.1599.

### Alkylation of nitrogen atom on 1-(1',4'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one **34** (Scheme 17)

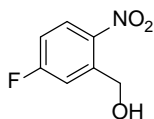


1-(1',4'-dihydro-2'*H*-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one (**34**, 108 mg, 38.9  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in DMF (1.3 mL, 0.3 M). MeI (29.1  $\mu\text{L}$ , 46.7  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (7.05  $\mu\text{L}$ , 50.6  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) was added to the mixture. The mixture was stirred at 80 °C. After 2 hours, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 100/0 - 90/10$ ) to afford compound **36** (86.9 mg, 79%) as a brownish solid; mp 154–156 °C; IR (ATR): 1661, 1397  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz),

3.96 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.70 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.12 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 3.08 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 2.91 (3H, s), 2.77 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz), 2.08 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.0, 145.5, 142.6, 136.0, 129.9, 128.7, 127.8, 124.0, 122.7, 120.0, 117.0, 117.0, 111.1, 59.84, 59.6, 41.8, 39.9, 39.2, 24.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ : 293.1648  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 293.1646.

### Synthesis of tetra-substituted spirooxindole (Scheme 18)

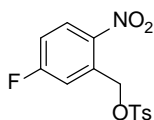
#### (5-fluoro-2-nitrophenyl)methanol (**37**)



**37**

5-Fluoro-2-nitrobenzoic acid (5.14 g, 27.8 mmol) was dissolved in THF (56 mL, 1.0 M).  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1.0 M, 56 mL, 55.6 mmol, 2.0 eq.) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 2N HCl aq. and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from  $\text{CHCl}_3/n$ -hexane (= 1/1) afforded compound **37** (3.98 g, 84%) as a brown solid;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz), 7.65 (1H, td,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 5.59 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.77 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.2 (d,  $J = 245.5$  Hz), 147.2, 134.4 (d,  $J = 7.2$  Hz), 1360.4 (d,  $J = 8.2$  Hz), 120.7 (d,  $J = 22.3$  Hz), 111.7 (d,  $J = 28.0$  Hz), 59.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{FNO}_3$ : 172.0404  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 172.0406.

#### 4-fluoro-2-nitrobenzyl 4-methylbenzenesulfonate (**38**)

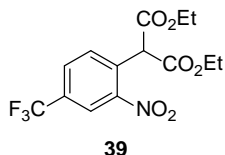


**38**

(5-Fluoro-2-nitrophenyl)methanol (**37**, 2.23 g, 13.0 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26 mL, 0.5 M). TsCl (2.98 g, 15.6 mmol, 1.2 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (2.36 mL, 16.9 mmol, 1.3 eq.) were added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C overnight. The reaction mixture was diluted with  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $n$ -hexane/EtOAc = 100/0 – 70/30) to afford compound Compound **38** (3.84 g, 91%) as a yellow solid; mp 62–65 °C; IR (ATR): 1520, 1357, 1340, 1174  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.21 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.50-7.47 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.44

(1H, dd,  $J = 9.5, 2.9$  Hz), 5.47 (2H, s), 2.41 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 164.4 (d,  $J = 255.4$ ), 145.4, 143.3, 133.3 (d,  $J = 10.0$ ), 132.0, 130.2, 128.5 (d,  $J = 10.8$ ), 128.1, 127.7, 125.5, 116.6 (d,  $J = 24.1$ ), 116.3 (d,  $J = 26.5$ ), 67.8, 21.0; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_5\text{SNa}$ : 348.0312  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 348.0309.

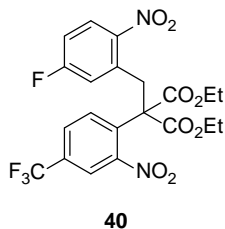
#### diethyl 2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)malonate (39)



See general procedure for preparation of di-alkyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (Table 8).

Yield; 79% as a yellow oil; IR (ATR): 1734, 1542, 1325, 1132  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.43 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 5.58 (1H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.17 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.3, 148.6, 133.9, 132.4, 130.3 (q,  $J = 3.2$  Hz), 130.0 (q,  $J = 33.9$  Hz), 122.8 (q,  $J = 271.8$  Hz), 122.3 (q,  $J = 4.4$  Hz), 61.9, 54.5, 13.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_6$ : 350.0846  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 350.0841.

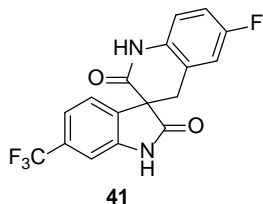
#### Diethyl 2-(4-fluoro-2-nitrobenzyl)-2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)malonate (40)



See general procedure for di-*t*-butyl 2-alkyl-2-(2-nitrophenyl)malonate derivatives (Scheme 3).

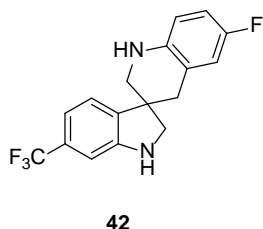
Yield; 90%, as a yellow oil; IR (ATR): 1727, 1530, 1236, 1123  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.43 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 8.7, 1.7$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 9.1, 6.2$  Hz), 7.30 (1H, ddd,  $J = 9.9, 6.2, 2.1$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.83 (1H, dd,  $J = 9.9, 2.1$  Hz), 4.27 (2H, s), 4.17 (2H, dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz), 4.08 (2H, dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz), 1.09 (6H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.8, 162.5 (d,  $J = 252.1$  Hz), 149.0, 147.4 (d,  $J = 2.5$  Hz), 133.9 (q,  $J = 9.9$  Hz), 133.6, 132.8 (d,  $J = 9.0$  Hz), 130.1 (q,  $J = 33.9$  Hz), 129.2, 127.4 (d,  $J = 9.8$  Hz), 123.0, 122.6 (q,  $J = 272.8$  Hz), 120.3 (d,  $J = 24.0$  Hz), 115.5 (d,  $J = 23.1$  Hz), 64.0, 62.8, 35.0, 13.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_8$ : 503.1072  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 503.1073.

**7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione (41)**



Diethyl 2-(4-fluoro-2-nitrobenzyl)-2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)malonate (**40**, 1.12g, 2.22 mmol) was dissolved in AcOH (4.5 mL, 0.5 M). Fe (745 mg, 13.3 mmol, 6.0 eq.) was added to the reaction mixture. The mixture was stirred at 100 °C overnight. The mixture was passed through a pad of Celite with AcOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was washed with AcOEt to afford 7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione **41** (471 mg, 60%) as a pale yellow solid; mp 255–257 °C; IR (ATR): 1730, 1666, 1607, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.00 (1H, s), 10.91 (1H, s), 7.25 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (1H, m), 7.12 (1H, s), 6.88–6.79 (3H, m), 3.40 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 175.1, 166.2, 161.6 (d, *J* = 241.8 Hz), 143.1, 138.9 (d, *J* = 11.6 Hz), 134.0, 130.2 (d, *J* = 9.6 Hz), 129.5 (q, *J* = 31.8 Hz), 123.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.7, 118.8 (q, *J* = 3.9 Hz), 116.4 (d, *J* = 2.9 Hz), 109.2 (d, *J* = 21.5 Hz), 106.0 (q, *J* = 3.8 Hz), 102.3 (d, *J* = 25.0 Hz), 54.4, 32.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 349.0606 [M-H]<sup>-</sup>; found: 349.0609.

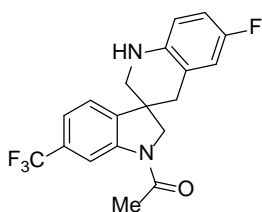
**7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline] (42)**



7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline]-2,2'-dione (**41**, 396 mg, 1.13 mmol) was dissolved in THF (3.8 mL, 0.3 M). BH<sub>3</sub>•THF (1.0 M, 1.1 mL, 3.40 mmol, 3.0 eq.) was added to the mixture at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with 2N HCl aq. and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was diluted with NaHCO<sub>3</sub> aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from CHCl<sub>3</sub>/*n*-hexane (= 1/1) afforded compound **42** (303 mg, 83%) as a brown solid; mp 168–169 °C; IR (ATR): 3472, 3322, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.00 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.72 (1H, s), 6.36 (1H, br s), 6.31 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz),

6.24 (1H, ddd,  $J = 8.8, 7.2, 2.5$  Hz), 6.04 (1H, s), 3.36 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 3.20 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.14 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 3.07 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 2.94 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 2.67 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161.7 (d,  $J = 237.9$  Hz), 152.4, 145.7 (d,  $J = 11.5$  Hz), 138.2, 131.0 (d,  $J = 9.7$  Hz), 128.6 (q,  $J = 29.8$  Hz), 124.7 (q,  $J = 272.5$  Hz), 123.5, 114.2, 113.2 (q,  $J = 3.9$  Hz), 103.7 (q,  $J = 3.8$  Hz), 101.6 (d,  $J = 21.3$  Hz), 98.8 (d,  $J = 25.0$  Hz), 56.4, 48.4, 41.4, 37.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2$ : 323.1166  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 323.1163.

**1-(7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one (43)**

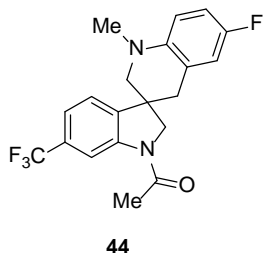


**43**

7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinoline] (**42**, 112 mg, 34.6  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL, 0.1 M).  $\text{Ac}_2\text{O}$  (39.2  $\mu\text{L}$ , 41.5  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (62.7  $\mu\text{L}$ , 45.0  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) were added to the mixture. The mixture was stirred at 0  $^\circ\text{C}$  overnight. The reaction mixture was diluted with sat  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 0/100) to afford compound **43** (90.7 mg, 72%) as a colorless solid; mp 180–181  $^\circ\text{C}$ ; IR (ATR): 3373, 1662, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.38 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.92 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.47 (1H, s), 6.37 (1H, dd,  $J = 11.5, 2.8$  Hz), 6.29 (1H, td,  $J = 7.6, 2.8$  Hz), 4.00 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.28 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.13 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.04 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 2.76 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 2.14 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.6, 161.8 (d,  $J = 238.0$  Hz), 145.6 (d,  $J = 11.5$  Hz), 143.1, 141.5, 131.0 (d,  $J = 9.7$  Hz), 128.6 (q,  $J = 30.8$  Hz), 124.4, 124.3 (q,  $J = 271.6$  Hz), 120.2 (q,  $J = 3.8$  Hz), 113.8 (d,  $J = 2.0$  Hz), 111.6 (q,  $J = 3.9$  Hz), 102.0 (d,  $J = 21.3$  Hz), 99.2 (d,  $J = 24.5$  Hz), 58.6, 49.0, 40.2, 37.7, 24.0; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ : 365.1272  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 365.1272.



**1-(7'-fluoro-1'-methyl-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one (44)**



1-(7'-fluoro-6-(trifluoromethyl)-1',4'-dihydro-2'H-spiro[indoline-3,3'-quinolin]-1-yl)ethan-1-one (**43**, 78.6 mg, 28.2  $\mu\text{mol}$ ) was dissolved in DMF (0.94 mL, 0.3 M). MeI (21.1  $\mu\text{L}$ , 33.9  $\mu\text{mol}$ , 1.2 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (51.2  $\mu\text{L}$ , 36.7  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq.) were added to the mixture. The reaction mixture was stirred at 100  $^\circ\text{C}$  for 2 hours. The mixture was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 – 40/60) to afford compound **44** (70.0 mg, 88%) as a colorless solid; mp 72–74  $^\circ\text{C}$ ; IR (ATR): 1668, 1316, 1114  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.40 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.50 (1H, dd,  $J = 12.6, 2.5$  Hz), 6.38 (1H, td,  $J = 7.8, 2.5$  Hz), 4.02 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.79 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.42 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.20 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 3.09 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.93 (3H, s), 2.82 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.14 (3H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 169.8, 162.5 (d,  $J = 238.9$  Hz), 146.9 (d,  $J = 10.7$  Hz), 143.3, 141.2, 130.7 (d,  $J = 10.7$  Hz), 129.0 (q,  $J = 31.8$  Hz), 124.6, 124.5 (q,  $J = 271.6$  Hz), 120.4 (q,  $J = 3.8$  Hz), 115.6 (d,  $J = 1.9$  Hz), 111.9 (d,  $J = 3.8$  Hz), 102.0 (d,  $J = 21.3$  Hz), 97.7 (d,  $J = 27.0$  Hz), 58.9, 58.2, 41.2, 38.9, 38.4, 24.2; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ : 379.1428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 379.1424.

### Analytical procedure

Concentrations of test compounds in samples were measured using an UFLC-MS/MS system consisting of a Quadrupole-Orbitrap Mass Spectrometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA) with a Shimadzu 20A series UFLC system (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Chromatography was performed using an Cadenza CD-C18 column (3  $\mu\text{m}$  particle size, 2 $\times$ 50 mm, Imtakt Corporation, Kyoto, Japan) warmed to 40  $^\circ\text{C}$ . The mobile phase consisted of 0.1% formic acid aq. (A) and 0.1% formic acid methanol (B). The flow rate was 0.2 mL/min, and the gradient conditions for elution were as follows: gradient [min, B%] = [0, 5]–[2.5, 95]–[4, 95]–[4.1, 5]–[5.5, 5]. Mass spectrometric detection was performed using positive ionization electrospray.

### Octanol–Water Partition Coefficients.

The partition coefficients (log P) were measured by adapting the shake-flask method.

See: OECD Guideline 107.

**Metabolic stabilities in human liver microsomes and Calculation.**

100 nM test compounds were incubated for 30 min at 37 °C in 100 µL of a reaction mixture consisting of 50mM phosphate buffer (pH 7.4), 3mM NADPH with 0.1 mg/mL human microsomes (Xenotech LLC). After the incubation, 50 nM internal standard (bezafibrate) in MeOH (600 µL) was added to the reaction solution. The mixture was vortexed and centrifuged for protein precipitation. Then, the supernatant was measured using an LC-MS/MS system. The peak area ratios of test compounds to internal standard were used for the calculation. The results given are averages of triplicate independent analyses.

## 引用文献

1. Kaur, M.; Singh, M.; Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *123*, 858–894.
2. 日本の医薬品構造式集 2017, 東京, 一般財団法人 日本医薬情報センター (JAPIC), 2017年, 169 ページ, (ISBN-13: 978-4865151084).
3. Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sévent, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6527–6530.
4. Anderton, N.; Cockrum, P. A.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. I. *Phytochemistry*, **1998**, *48*, 437–439.
5. Kitamura, H.; Kato, A.; Esaki, T. *Eur. J. Pharmacol.*, **2001**, *418*, 225–230.
6. Decaux, G.; Soupart, A.; Vassart, G., *Lancet*, **2008**, *371*, 1624–1632.
7. Tokunaga, T.; Hume, W. E.; Umezome, T.; Okazaki, K.; Ueki, Y.; Kumagai, K.; Hourai, S.; Nagamine, J.; Seki, H.; Taiji, M.; Noguchi, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4641–4649.
8. Kagiya, I.; Kato, H.; Nehira, T.; Frisvad, J. C.; Sherman, D. H.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1128–1132.
9. Kato, H.; Yoshida, T.; Tokue, T.; Nojiri, Y.; Hirota, H.; Ohta, T.; Williams, R. M.; and Tsukamoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2254–2256.
10. Tsukamoto, S.; Kato, H.; Samizo, M.; Nojiri, Y.; Onuki, H.; Hirota, H.; Ohta, T. *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 2064–2067.
11. Zhou, Y.; Debbab, A.; Wray, V.; Lin, W.H.; Schulz, B.; Trepos, R.; Pile, C.; Hellio, C.; Proksch, P.; Aly, A. H. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 2789–2792.
12. Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature*, **2014**, *516*, 181–191.
13. Trost, B. M.; Brennan, M. K.; *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2027–2030.
14. Liu, Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stolts, B. M. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 740–751.
15. a) Higurashi K.; Inoue A. *CICSJ Bulletin*, **2005**, *23*, 156–160. b) 川添嘉徳; 上杉志成, 蛋白質核酸 酵素, **2005**, *50*, 1043–1048.
16. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
17. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6752–6756.
18. a) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3673–3682. b) Yu, B.; Zheng, Y.-C.; Shi, X.-J.; Qi, P.-P.; Liu, H.-M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2016**, *16*, 1315–1324.
19. Mao, H.; Lin, A.; Tang, Y.; Shi, Y.; Hu, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4062–4065.
20. a) Mei, G.-J.; Li, D.; Zhou, G.-X.; Shi, Q.; Cao, Z.; Shi, F. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 10030–10033. b) Chen, L.; Liu, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, L.; Wang, Q.; *Mol. Divers.*, **2017**, *21*, 61–68. c) Song, H.; Liu, Y.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3240–3243. d) Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3760–3763. e) Grigg, R.; Teasdale, A.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3859–3862. f) Lei, X.; Xie, H.-Y.; Xu, C.; Liu, X.; Wen, X.; Sun, H.;

- Xu, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 1892–1896.
21. a) Mao, Z.; Mo, F.; Lin, X.; *Synlett*, **2016**, 27, 546–550. b) Wang, P.-F.; Jing, C.-H.; Wen, X.; Xu, Q.-L.; Sun, H. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1155–1162. c) Yin, X.-P.; Zeng, X.-P.; Liu, Y.-L.; Liao, F.-M.; Yu, J.-S.; Zhou, F.; Zhou, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 13740–13745. d) Cao, W.; Liu, X.; Guo, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 1632–1636. e) Han, Y.-Y.; Han, W.-Y.; Hou, X.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4054–4057. f) Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Volochnyuk, D. M.; Shivanyuk, A. N.; Tolmachev, A. A. *Synthesis*, **2007**, 18, 2872–2886.
22. a) Yang, W.; Du, D.-M. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8842–8844. b) Huang, Y.-m.; Zheng, C.-w.; Zhao, G.; *RSC Adv.*, **2013**, 3, 16999–17002.
23. Gref, C.; Sabourault, B.; Bourdais, J. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 19, 1957–1960.
24. Miah, S.; Moody, C. J.; Richards, I. C.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2405–2412.
25. a) Liang, J.; Chen, J.; Liu, J.; Li L.; Zhang, H. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3666–3668. b) Mizuta, S.; Kitamura, K.; Hashimoto, R.; Usui, T.; Chiba, K. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 43159–43162.
26. a) Cao, T.; Linton, E. C.; Deitch, J.; Berritt, S.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 11034–11055. b) Cao, T.; Deitch, J.; Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 2448–2451. c) Uyeda, C.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 9753–9756. d) Linton, E. C.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16162–16163. e) Booker-Milburn, K. I.; Fedouloff, M.; Paknoham, S. J.; Strachan, J. B.; Melville, J. L.; Voyle, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4657–4661.
27. a) Jiang, X.; Yang, J.; Zhang, F.; Yu, P.; Yi, P.; Sun, Y.; Wang, Y. *Org. Lett.*, **2016**, 18, 3154–3157. b) Duffey, T. A.; Shaw, S. A.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 14–15. c) Thomson, J. E.; Kyle, A. F.; Gallagher, K. A.; Lenden, P.; Concellón, C.; Morrill, L. C.; Miller, A. J.; Joannesse, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D.; *Synthesis*, **2008**, 2805–2818. d) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 925–934. e) Tani, M.; Matsumoto, S.; Aida, Y.; Arikawa, S.; Nakane, A.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 443–453.
28. Kulkarni, M. G.; Dhondge, A. P.; Chavhan, S. W.; Borhade, A. S.; Shaikh, Y. B.; Birhade, D. R.; Desai, M. P.; Dhattrak, N. R. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 876–879.
29. Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4149–4151.
30. a) Son, S. I.; Lee, W. K.; Choi, J.; Ha, H.-J. *Green Chem.*, **2015**, 17, 3306–3309. b) Drouhin, P.; Hurst, T. E.; Whitwood, A. C.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 7124–7136. c) Tang, J.-S.; Guo, C.-C. *Synthesis*, **2015**, 47, 108–112. d) Hurst, T. E.; Gorman, R. M.; Drouhin, P.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 14063–14073. e) Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Synth.*, **2012**, 89, 438–449. f) Klein, J. E. M. N.; Perry, A.; Pugh, D. S.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3446–3449. g) Pugh, D. S.; Klein, J. E. M. N.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Synlett*, **2010**, 934–938.

- h) Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.*, **2009**, 3249–3251.
31. a) Kumar, N.; Ghosh, S.; Bhunia, S.; Bisai, A. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 1153–1169. b) Mondal B.; Roy, B. *RSC Adv.*, 2015, **5**, 69119–69123. c) Dey, D.; Ghosh, S.; Chopra, D. *J. Chem. Crystallogr.*, **2014**, *44*, 131–142. d) Bhunia, S.; Ghosh, S.; Dey, D.; Bisai, A. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2426–2429. e) Ghosh, S.; De, S.; Kakde, B. N.; Bhunia, S.; Adhikary, A.; Bisai, A.; *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5864–5867. f) Liang, J.; Chen, J.; Du, F.; Zeng, X.; Li, L.; Zhang, H. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2820–2823.
32. a) Nammalwar, B.; Bunce, R. A.; Hiett, J. T. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2015**, *47*, 338–355. b) Zhang, L.; Yang, T.; Xie, X.; Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 2937–2942. c) Hong, S.; Jung, M.; Park, Y.; Park, M. W. Ha, C.; Lee, M.; Park, H.-g. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9599–9605. d) Acheson, R. M.; Prince, R. J.; Procter, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 595–598.
33. Examples using *t*-butyl ester as a protecting group of its carbonyl carbon atom, see: a) Johnson, D. J.; Forbes, I. T.; Watson, S. P.; Garzya, V.; Stevenson, G. I.; Walker, G. R.; Mudhar, H. S.; Flynn, S. T.; Wyman, P. A.; Smith, P. W.; Murkitt, G. S.; Lucas, A. J.; Mookherjee, C. R.; Watson, J. M.; Gartlon, J. E.; Bradford, A. M.; Brown, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 5434–5438. b) Zaveri, N. T.; Jiang, F.; Olsen, C. M.; Deschamps, J. R.; Parrish, D.; Polgar, W.; Toll, L. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2973–2976. c) Forbes, I. T.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6943–6948.
34. a) Qabaja, G.; Wilent, J. E.; Benavides, A. R.; Bullard, G. E.; Petersen, K. S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1266–1269. b) Wilent J.; and Petersen, K. S. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2303–2307.
35. Hulshof, J. W.; Vischer, H. F.; Verheij, M. H. P.; Fratantoni, S. A.; Smit, M. J.; Esch, I. J. P. de; and Leurs, R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 7213–7230.
36. Jung, M. E.; Piizzi, G.; *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1735–1766.
37. DFT calculation of acyl transfer from pyridyl nitrogen atom to other atoms, see: Larionov, E.; Mahesh, M.; Spivey, A. C.; Wei, Y.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9390–9399.
38. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian: Wallingford, CT.
39. Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648–5652.

40. Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Lahm, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. J. *Chem. Phys.*, **1988**, *89*, 2193–2218.
41. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.*, **2004**, *120*, 9918–9924.
42. a) Diethelm, S.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8500–8503. b) S. Diethelm, S.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 6084–6096.
43. Ji, W.; Liu, Y. A.; Liao, X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 13286–13289.
44. Kitajima, M.; Takayama, H.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1573–1578.
45. a) Nour-el-din, A. M.; Mourad, A.-F. E. *Indian J. Chem.*, **1983**, *22B*, 477–480. b) Belley, M.; Beaudion, D.; Duspara, P.; Sauer, E.; St-Pierre, G.; Trimble, L. A. *Synlett*, **2007**, 2991–2994.
46. a) Döpp, D. *Chem. Commun.*, **1968**, 1284. b) Döpp, D.; Sailer, K.-H. *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 3483–3496. c) Döpp, D.; Brugger, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 554–563. d) Padmanabhan, K.; Venkatesan, K.; Ramamurthy, V.; Schmidt, R.; Döpp, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1987**, 1153–1158.
47. a) Acheson, R. M.; Prince, R. J.; Procter, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 595–598. b) Jiang, Y.; Zhao, J.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4589–4592. c) Lawrence, N. J.; Davies, C. A.; Gray, M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4957–4960. d) Hirschhäuser, C.; Parker, J. S.; Perry, M. W. D.; Haddow, M. F.; Gallagher, T. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4846–4849. e) Giménez-Navarro, V.; Volná, T.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.*, **2015**, *17*, 433–436. f) Chen, Z.; Wang, Q. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 6130–6133.
48. a) Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, *21*, 584–595. b) Lamanec, T. R.; Bender, D. R.; DeMarco, A. M.; Karady, S.; Reamer, R. A.; Weinstock, L. M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1768–1774.
49. Oxley, P. W.; Adger, B. M.; Sasse, M. J.; Forth, M. A. *Org. Synth.*, **1989**, *67*, 187.
50. Wang, S.; Sun, W.; Zhao, Y.; McEachern, D.; Meaux, I.; Barrière, C.; Stuckey, J. A.; Meagher, J. L.; Bai, L.; Liu, L.; Hoffman-Luca, C. G.; Lu, J.; Shangary, S.; Yu, S.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Dos-Santos, O.; Besret, L.; Guerif, S.; Pannier, P.; Gorge-Bernat, D.; Debussche, L. *Cancer Res.*, **2014**, *74*, 5855–5865.
51. Costa, B.; Bendinelli, S.; Gabelloni, P.; Pozzo, E. D.; Daniele, S.; Scatena, F.; Vanacore, R.; Campiglia, P.; Bertamino, A.; Gomez-Monterrey, I.; Sorriento, D.; Giudice, C. D.; Iaccarino, G.; Novellino, E.; Martini, C. *Plos One*, **2013**, *8*, e72281.
52. Holst, B.; Frimurer, T. M.; Mokrosinski, J.; Halkjaer, T.; Cullberg, K. B.; Underwood, C. R.; Schwartz, T. W. *Mol. Pharmacol.*, **2009**, *75*, 44–59.
53. Lippa, B.; Pan, G.; Corbett, M.; Li, C.; Kauffman, G. S.; Pandit, J.; Robinson, S.; Wei, L.; Kozina, E.; Marr, E. S.; Borzillo, G.; Knauth, E.; Barbacci-Tobin, E. G.; Vincent, P.; Troutman, M.; Baker, D.; Rajamohan, F.; Kakar, S.; Clark, T.; Morris, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 3359–3363.
54. Halfpenny, P. R.; Horwell, D. C.; Hughes, J.; Hunter, J. C.; Rees, D. C. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*,

286–291.

55. Knölker, H.-J.; Graf, M.; Mangei, U. *J. prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 530–535.

56. Maciver, E. E.; Thompson, S.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9979–9982.

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました関西大学化学生命工学部生命・生物工学科 長岡康夫教授に衷心より感謝の誠を捧げます。

本研究を行うにあたり、終始熱意あふれる御指導、御鞭撻を賜りました関西大学化学生命工学部生命・生物工学科 住吉孝明准教授に衷心より感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、多大なご助言を賜りました関西大学先端科学推進機構 上里新一先生に感謝申し上げます。

本研究における計算化学にご尽力頂いた住友化学株式会社 田中章夫博士、X線結晶構造解析にご協力いただいた関西大学化学生命工学部化学・物質工学科 矢島辰雄教授に感謝申し上げます。

筆者と共に研究し、切磋琢磨した関西大学化学生命工学部生命・生物工学科 医薬品工学研究室の夏谷格氏、石田恭次氏、深田尚文氏をはじめ、研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。

筆者が社会人博士課程に挑戦することを快諾し、協力してくださった大日本住友製薬株式会社 リサーチディビジョン及び技術研究本部の皆様に御礼申し上げます。

最後に、長きに亘り、筆者のわがままを許し、支えてくれた妻に深く感謝いたします。

2018年5月