

2019年3月

課程博士

関西大学審査学位論文

オキシインドール環化反応の不斉化と  
天然物合成への応用

関西大学

理工学研究科

総合理工学専攻

生命・医薬

15D6008 石田 恭次

## オキシインドール環化反応の不斉化と天然物合成への応用

近年、医薬品候補化合物のライブラリー構築において、化合物構造の「複雑さ」が重要な指標として認識されるようになり、その「複雑さ」を天然物の部分構造に求めた創薬研究が注目を集めている。中でもオキシインドール環を含む天然物群は興味深い生理活性を有するだけでなく、3位に二つの異なる置換基を有する光学活性な3,3-二置換オキシインドール構造の複雑さから、それらの合成は創薬化学者の研究対象となっている。しかし、オキシインドール3位四級不斉炭素の立体選択的構築法は報告例が限られており、新規不斉合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題である。本研究は、天然物の合成中間体として利用できる、*t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の新規立体選択的構築法の確立を目指した。まず、当研究室で見出された、酸触媒を用いる di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate のオキシインドール環化反応の不斉化に取り組んだ。二つの等価な *t*-ブチルエステルの不斉非対称化を、外部不斉源であるキラルブレンステッド酸(*S*)-TRIP を用いることで達成した (第二章)。

続いて、立体選択性の向上を指向して、分子内不斉源を用いるジアステレオ選択的非対称化反応を試みた。具体的には、di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate に、キラル補助基として L-酒石酸から誘導した 1,3-ジオキソラン型不斉補助基を導入した。合成した化合物を基質としてオキシインドール環化反応を行ったところ、最高 81% de で光学活性な 3,3-二置換オキシインドール誘導体を合成できた。さらに、酸として(*S*)-TRIP を用いることにより、93% de まで選択性が向上した。種々のキラル補助基を検討した結果、不斉発現には 1,3-ジオキソランの酸素原子の位置が重要であることを見出し、その機構が不斉補助基の酸素原子と求核付加するアニリン性アミノ基との分子内水素結合による構造制御である可能性を見出した。本機構は、既報の対称マロン酸ジエステルを用いる 3,3-二置換オキシインドールの立体選択性発現機構とは全く異なるものであり、新しい方法論を提示した (第三章)。

また、第三章の反応で得られた光学活性オキシインドール化合物は 1,3-dioxolane を開環したジオール体において、そのジアステレオマーをシリカゲルカラム精製で除き、光学的純品にすることができた。加えて、既知化合物に誘導して旋光度を比較することによって絶対配置を決定した。さらに、本キラルビルディングブロックを用いて、coerulescine や psychotrimine の形式全合成を達成し、本反応の有用性を示した (第四章)。

以上の結果から、本研究の合成手法は、創薬研究で頻用されるキラルオキシインドール合成に新しい方法論を提示する、有用な反応である。以下に、各章の概略を述べる。

## 第一章 序論

創薬に用いられている化合物群として、天然物様化合物が注目を集めている。中でも 3,3-二置換オキシインドール誘導体は多くの生理活性を示すことが報告されており、alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の新規立体選択的合成法開発は創薬化学上意義がある。

## 第二章 キラルブレンステッド酸を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成

当研究室で見出した alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の効率的合成法は、酸触媒が活性化した di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate の一方のエステルカルボニル基をアミノ基が求核攻撃する分子内ラクタム化反応である。本反応は二つの等価なカルボニル基の一方のみが反応して対称性を失う非対称化反応であり、その不斉化は報告例がない。マロネートの不斉非対称化反応に用いられた例がある(*S*)-TRIP を含む、種々のキラルブレンステッド酸をスクリーニングしたところ、(*S*)-TRIP 存在下で 45% ee のエナンチオ選択性が誘起されることを見出した。さらに、溶媒、基質濃度および基質の各置換基などの反応条件を最適化した結果、不斉収率を 66% ee まで向上させた。また、既知化合物に誘導して旋光度を比較することにより、(*S*)-TRIP からは *S* 体が得られることを確認した。

## 第三章 不斉補助基を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成法開発

第二章で見出した、キラル酸触媒によるエナンチオ選択的不斉非対称化反応は、不斉収率は中程度であることや溶媒にジクロロメタンを用いる必要があることといった点で、実用化に向けてさらなる改善が必要であった。そこで、光学純度の向上を目指し、不斉補助基の導入によるジアステレオ選択的非対称化反応へと展開した。まず、不斉補助基として酒石酸から誘導した 1,3-dioxolane を導入したところ、68% de で環化体を得た。反応条件の最適化および第二章で見出したエナンチオ選択的非対称化反応触媒(*S*)-TRIP との組み合わせを行った結果、選択性は 93% de まで向上した。さらに、不斉補助基を種々変換して反応を行ったところ、酸素原子の位置を変えたテトラヒドロフラン体で選択性が消失したことから、本反応の不斉誘起機構として不斉補助基酸素原子と求核付加するアミノ基水素原子との分子内水素結合が鍵であると推定した。

## 第四章 3,3-二置換オキシインドールキラルビルディングブロックを用いた天然物の形式全合成

第三章で見出した反応の有用性を示すため、得られた環化体からの生理活性物質合成を行った。1,3-dioxolane の開環とそれに続く過ヨウ素酸分解によって得られた *t*-butyl 3-formylmethyl-oxindole-3-carboxylate からさらなる構造変換を行った結果、(-)-coerulescine、(+)-psychotrimine の形式全合成を達成した。これらの研究から、キラルな *t*-butyl 3-formylmethyl-oxindole-3-carboxylate が複数の活性天然物へと誘導可能な有用なキラルビルディングブロックであることを示した。

以上

## 目次

第一章 序論	
第一節 創薬に用いられる化合物	3
第二節 3,3-二置換オキシインドール誘導体	10
第三節 alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成法開発の意義	12
第二章 キラルブレンステッド酸を用いた不斉非対称化反応による <i>t</i> -butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成	
第一節 緒言	13
第二節 キラルブレンステッド酸のスクリーニング	19
第三節 立体選択的ラクタム環形成反応条件の最適化検討	22
第四節 不斉誘起機構の推定	28
第五節 小括	29
第三章 不斉補助基を用いた不斉非対称化反応による <i>t</i> -butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成法開発	
第一節 緒言	30
第二節 酒石酸誘導体を不斉補助基として用いた不斉非対称化反応の開発	33
第三節 絶対配置の決定	35
第四節 不斉誘起機構の推定	36
第五節 不斉補助基変換の検討	38
第六節 不斉収率向上に向けた検討	42
第七節 小括	45
第四章 3,3-二置換オキシインドールキラルビルディングブロックを用いた天然物の形式全合成	
第一節 緒言	46
第二節 (-)-coerulescine の形式全合成	52
第三節 (+)-psychotrimine の形式全合成	53
第四節 小括	54
総括	55
実験の部	56

引用文献 92

謝辞 97

## 第一章 序論

### 第一節 創薬に用いられる化合物

1899年にバイエル社より発売されたアスピリンを発端として、これまでに多くの合成医薬品が開発されてきた。<sup>1</sup>それまでの創薬研究は植物成分が主流であり、化学合成成分の出現は現代まで続く医薬品開発トレンドの重要な転換点となった。<sup>2</sup>その後、ペニシリン誘導体などの天然物に対して半合成を行う、有機化学と天然物化学の融合による創薬研究を経たのち、<sup>3</sup>有機合成化学の急速な発展と1990年代に欧米の製薬企業に相次いで導入されたハイスループットスクリーニング(HTS)技術の発展により、急速に低分子医薬品の開発競争が激化した。<sup>4</sup>また、HTSの普及に伴い、ライブラリー化合物の合成が活発に行われた。ライブラリー化合物とは主に分子量500以下を主とする低分子化合物群を指し、有機合成技術の発展により合成可能となった、多様な化合物を含む。<sup>5</sup>ライブラリー化合物の充実は即ち良質なヒット化合物の取得に直結し、製薬企業にとってそれは常に重要事項である。欧米のメガファーマは数百万化合物にも及ぶライブラリーを保有しており、その力の入れようが見て取れる。<sup>6</sup>

しかし近年、売り上げ上位品目における低分子化合物を主成分とする医薬品の割合は減少の一途をたどっている。<sup>7</sup>その原因の一つとして、酵素やGPCR、イオンチャンネルなどの低分子化合物が作用しやすい(リガンド結合ポケットを有する)創薬ターゲットが枯渇し、抗体医薬品やタンパク製剤などのバイオ医薬品に注目が集まっていることが挙げられる。それらは確かに低分子化合物には作用し得ない創薬標的へのアプローチと特異的な作用を可能とするが、多くの課題が存在する(Table 1)。<sup>8,9</sup>例として、バイオ医薬品の多くは1万を超える分子量であるためにその膜透過性の低さから、細胞内への透過ができないため細胞内のタンパクは標的になりえず、創薬標的に制約がある点が挙げられる。また、経口吸収性が皆無であることから静注が必須であることも問題点である。さらには、中枢移行性が皆無であるために適応疾患にも制限が生じている。低分子医薬品は以上のような体内動態上の課題を解決しているため、高難易度創薬標的への低分子化合物によるアプローチが期待されている。

Table 1. 低分子化合物と抗体の一般的なプロファイル

低分子化合物		抗体
100-1000	分子量	>10,000
△	特異性	◎
○	膜透過性	×
△~◎	経口吸収性	×
△~◎	中枢移行性	×
○	製造コスト	×

高難易度な創薬標的の代表例がタンパク質-タンパク質間相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)である。<sup>10</sup> 代表的な PPI を標的とした医薬品としては抗体医薬が挙げられるが、上述の通り抗体医薬には解決すべき課題も多い。一方、低分子による PPI 制御に関しては細胞内の標的も狙うことができる反面、次のような問題がある。一般に、PPI 表面は扁平で広範に広がっておりリガンドが結合しやすいポケットが少ない(Figure 1)。よって、効果的かつ選択的に拮抗する低分子化合物の取得は困難とされており、世界中の研究者が如何にして PPI の制御を行うかという課題に取り組んでいる。

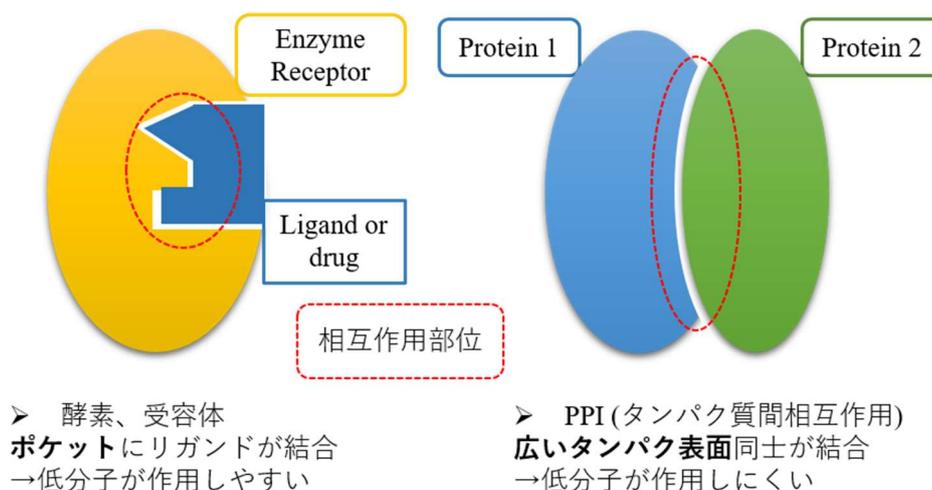


Figure 1. 酵素、受容体と PPI の相互作用部位の違い

PPI のような既存のターゲットと異なる創薬標的に、低分子化合物によるアプローチを行うためには、既存のライブラリー化合物とは異なる化合物群の発掘が重要であることは自明である。<sup>11</sup> これまでのケミカルライブラリーは、コンビナトリアルケミストリーを利用し、多くの化合物を得ることに重点を置き構築されてきた。<sup>12</sup> コンビナトリアルケミストリーとは、組み合わせ理論に基づいて効率的に多品種の化合物を合成する手段である(Figure 2)。一連の化合物群を一挙に取得可能であるため、ケミカルライブラリーに含まれる化合物数の拡充に寄与してきた。また、有機化学の発展により扱える反応の種類が増え、現在では数百万化合物が合成され、ケミカルライブラリーに含まれている。<sup>13</sup> しかし、低分子化合物として炭素、酸素、窒素、水素、硫黄原子からなる分子量 500 以下の化合物を考えた場合、計算上その総化合物数は  $10^{60}$  を超えるとされていることから、あらゆる化合物を網羅しているとは言い難い。<sup>14</sup> また、 $10^{60}$  もの化合物をそろえることは無謀であることから、ケミカルライブラリーはどれだけの数の化合物数を保有するか(=量)ではなく、どれだけ多様性のある化合物群をそろえるか(=質)が求められ始めている。<sup>15</sup> 創薬化学者は、これまでのライブラリー化合物とは異なるものとして、天然物ライクな化合物群に目を向けた。<sup>16</sup>

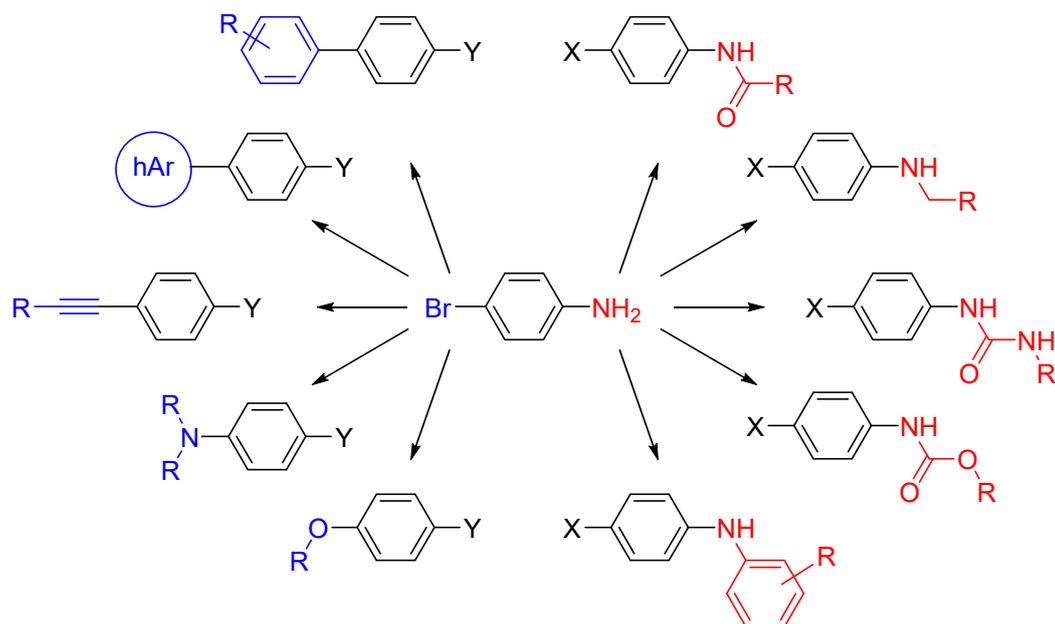
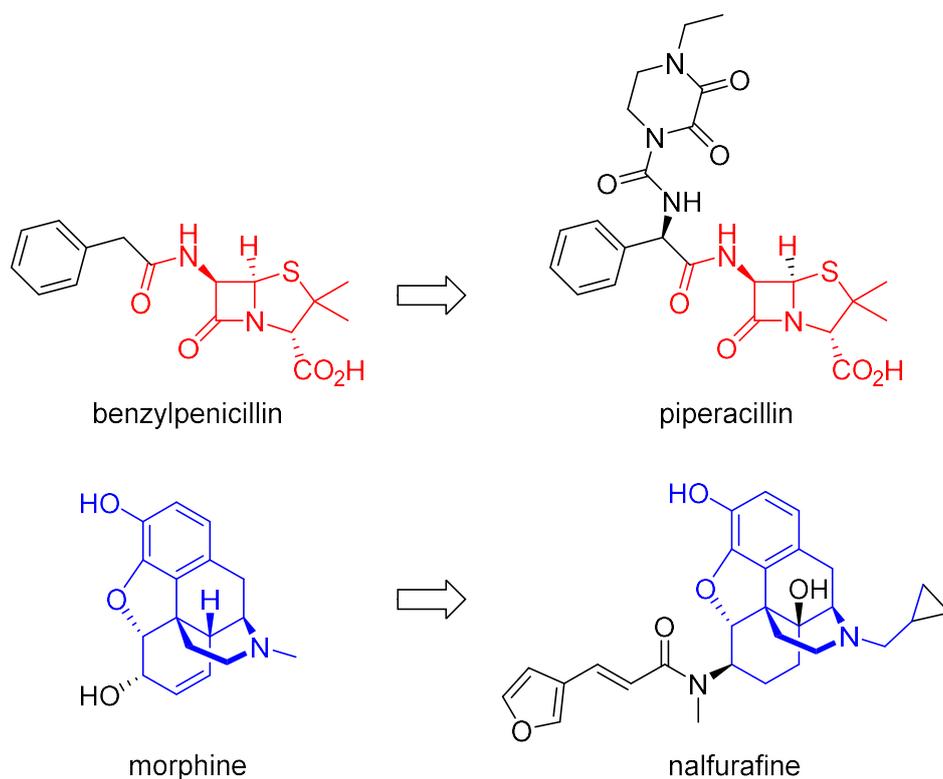


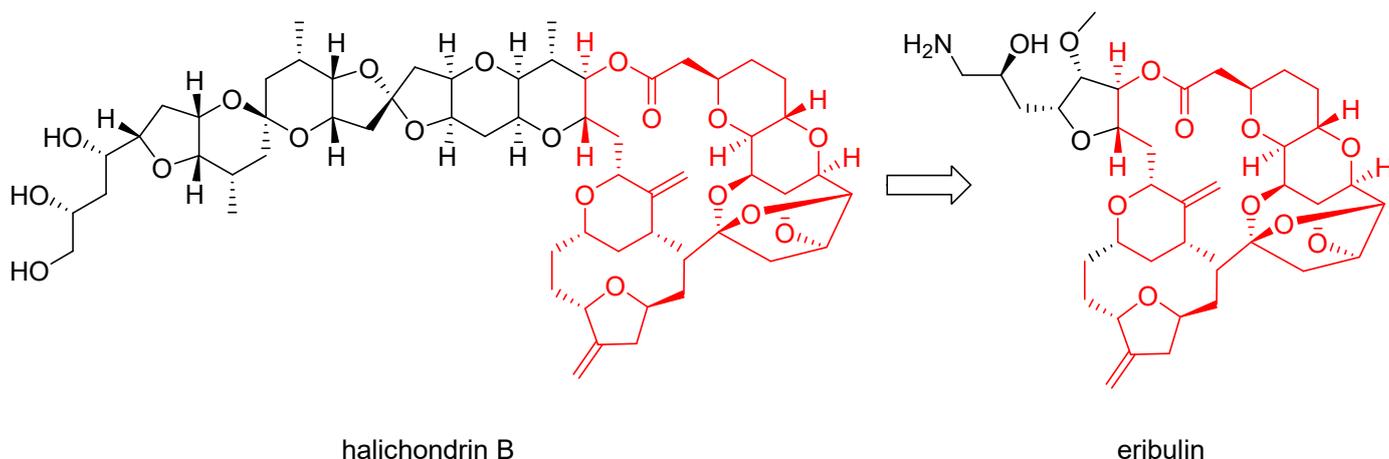
Figure 2. コンビナトリアルケミストリーに使用される反応例

予てより多くの天然物は医薬品として利用されてきた。ペニシリンもその一つである。1928年に世界初の抗生物質として Alexander Fleming によりアオカビ *Penicillium notatum* の培養液から発見された。<sup>17</sup> その特徴的な構造からβ-ラクタム系抗生物質と呼ばれ、活発に類縁体の創薬研究が行なわれたものの、その構造の複雑さから化学的に全合成することは困難と考えられていた。しかし、1957年に化学合成法が報告されたこと<sup>18</sup>を皮切りに構造活性相関研究が注目を集め、現在でもその類縁体は医療現場で活躍している。構造変換の目的の一つはペニシリン耐性菌への対応であるが、その耐性原因の一つはβ-ラクタム加水分解酵素(β-ラクタマーゼ)の産生によるものであることが突き止められ、現在ではβ-ラクタマーゼ阻害剤との併用によって世界中で根強く使用されている。また、鎮痛作用を持つモルヒネはケシを原料とするアヘンから抽出される。<sup>19</sup> 依存性の強さから麻薬としての取り締まりが厳しいものの、がん性疼痛などへ処方され、現在でも医療現場で重宝されている。モルヒネもペニシリン同様、特徴的かつ複雑な多縮環構造(モルフィン骨格)を持ち、作用点であるオピオイド受容体の興味深い薬理作用も相まって、その構造活性相関研究は広く行われてきた。2009年にはκ-オピオイド受容体拮抗薬であるナルフラフィンが血液透析患者における掻痒症治療薬として承認された(Figure 3)。<sup>20</sup>



**Figure 3.** 天然物医薬品とその構造変換体である医薬品

以上の通り天然物医薬品の発展にあたって有機合成化学の貢献を切り離すことはできない。その最たる例がクロイソカイメン(*Halichondria okadai*)から単離された halichondrin B の誘導体エリブリンである。<sup>21</sup> halichondrin B は抗がん活性を示すことが報告されていたが、海綿 600 kg から得られる量が 12.5 mg と非常に微量であり、有機合成による活性試験試料の供給が待たれていた。1992 年岸らによって全合成が達成<sup>22</sup>されたものの、その構造式から見て取れる通り、非常に複雑かつ低分子としては巨大な化合物であるために製品化することは困難であったが、その後エーザイ(株)によって構造最適化研究がなされ、エリブリンの開発につながった。2010 年、エリブリンメシル酸塩(商品名ハラヴェン)がアメリカ食品医薬品局から抗がん剤として承認されている(Figure 4)。



**Figure 4.** halichondrin B およびその構造変換体エリブリン

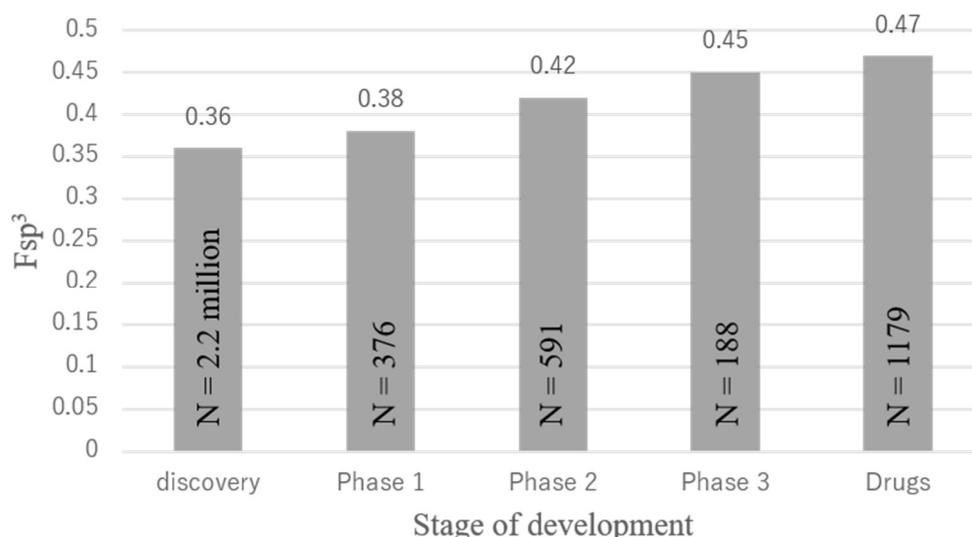
以上のような歴史から、コンビナトリアルケミストリー由来の化合物群からの脱却を図って天然物およびその類縁体に回帰することは自然な流れである。ところで、コンビナトリアルケミストリー由来のライブラリー化合物群と天然物様化合物群の大きな違いはどのような数値に現れるのであろうか。2003年にFeherらは医薬品、天然物、およびライブラリー化合物の違いについて分析している(Table 2)。<sup>5</sup> 分子量を見ると、医薬品に比べてライブラリー化合物は大きい。また、SlogPには顕著な差があり、医薬品や天然物よりもライブラリー化合物で大きくなっている。これらは体内動態に大きく影響し、平均的ライブラリー化合物はやや不利であることが予測される。さらに、ライブラリー化合物は、キラル中心数は少なく、回転可能結合数、不飽和度は大きい。これらのことから、医薬品や天然物は自由度の低い堅固な構造を持つ一方で三次元的な広がりを持っていると考えられる。

**Table 2.** コンビナトリアルケミストリー由来の化合物、医薬品、天然物の物性値比較<sup>5</sup>

	コンビナトリアルケミストリー ライブラリー化合物 (平均値/中央値)	医薬品	天然物
分子量	393 / 389	340 / 312	414 / 362
SlogP	4.3 / 4.2	2.2 / 2.3	2.4 / 2.7
キラル中心数	0.4 / 0	2.3 / 1	6.2 / 4
回転可能結合数	6.4 / 6	5.6 / 5	4.4 / 3
不飽和度	12.0 / 12	8.0 / 8	8.8 / 8

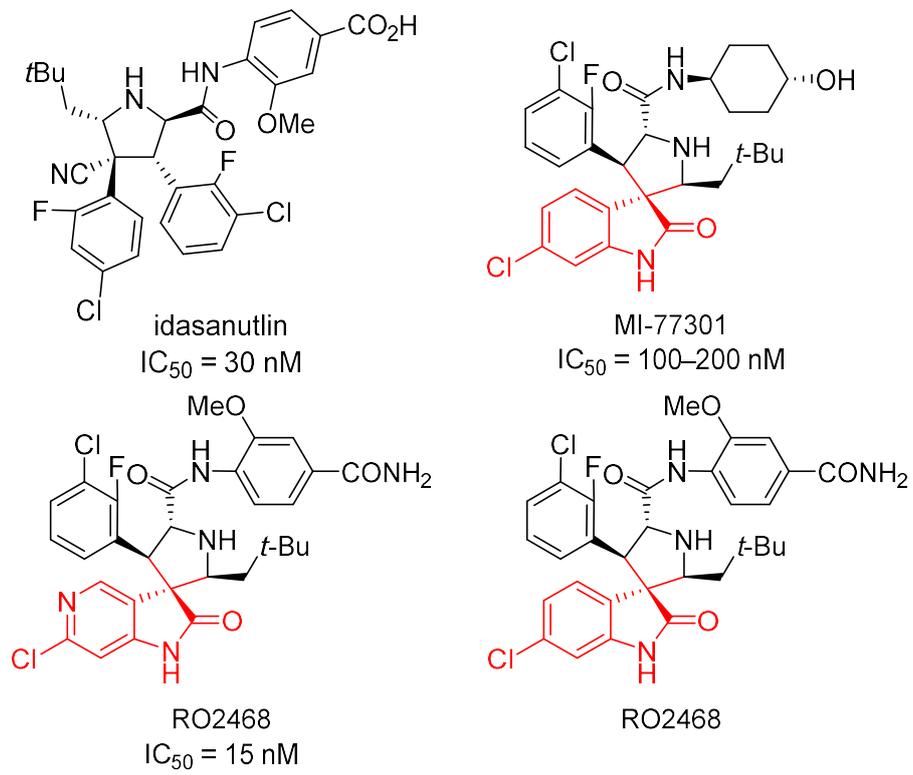
化合物の三次元的広がりを示す指標として、化合物中の炭素原子数における  $sp^3$  炭素数の割合( $F_{sp^3}$ )がある。 $sp^2$  rich ( $F_{sp^3}$  が小さい)な化合物は芳香環あるいは不飽和炭素を多く含む平面的な立体配座を有する一方、 $sp^3$  rich ( $F_{sp^3}$  が大きい)な化合物群は三次元的、つまり立体

的な広がりを有する。<sup>23</sup> 平面的な化合物の特徴としては結晶性が高い、溶解度および溶解速度が低いなど、医薬品としては不向きな性質がある。実際に、研究段階、Phase 1 (Ph1), Ph2, Ph3, Drug のカテゴリ毎に  $F_{sp^3}$  値の平均値の比較を見てみると、臨床研究段階が上がるほど、 $F_{sp^3}$  が大きいことが判る (Figure 5)。<sup>24</sup> その合成難易度から  $sp^3$  rich な化合物群からの合成展開による医薬品の創出研究は避けられていたが、以上のようなデータと天然物医薬品への回帰が発端となり、再び広く注目を集めている。



**Figure 5.** 研究および各臨床段階化合物における  $F_{sp^3}$

注目すべき例が MDM2-p53 相互作用阻害剤であろう。<sup>25</sup> 上述した PPI 阻害作用を低分子化合物で実現している点が注目されているだけでなく、その薬効に対する期待性も高い。ロシュ社によって急性骨髄性白血病を適応症とした Ph3 試験が実施されている idasanutlin は 2020 年の承認を目指して臨床試験を実施中であり、以下多くの製薬会社で激しい開発競争が行われている。<sup>26</sup> そこで見出された化合物の多くが  $sp^3$  rich な空間的広がりを有する化合物であり、 $sp^3$  rich な化合物の PPI 阻害剤としての利用可能性に期待が集まっている。なかでも広く注目され、多くの化合物が見いだされたのが 3,3-二置換オキシインドール誘導体である (Figure 6)。



**Figure 6.** MDM2-p53 相互作用阻害剤 ( $IC_{50}$  は *in vitro* 細胞増殖抑制評価の平均値)

## 第二節 3,3-二置換オキシインドール誘導体

前節で述べた MDM2-p53 相互作用阻害剤以外にも多数の 3,3-二置換オキシインドールを含む天然物および医薬品候補化合物が報告されている。<sup>27</sup> 天然物の例を Figure 7 にまとめた。(-)-horsfiline はオキシインドール環とピロリジン環が一つの炭素原子を共有するユニークなスピロ環(spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine])を含むスピロインドロン類の中でもごく単純な構造を持つ化合物である。古くから鎮痛剤として用いられてきた東南アジアに生息するニクヅク科に属する植物 *Horsfieldia superba* から単離され、<sup>28</sup> (-)-horsfiline 自体も鎮痛作用を示すことから、その誘導体化および生理活性の最適化検討が行われてきた。<sup>29</sup> rhynchophylline もスピロインドロン類に分類される天然物であり、カギカズラ(*Uncaria rhynchophylla*)から単離された。<sup>30</sup> カルシウムチャンネルの抑制やカリウムチャンネルの開口作用があり、その結果抗高血圧活性や神経保護作用を示すことから注目されている。最近ではシナプス外 NMDA 受容体のサブユニット NR2B に作用し、アルツハイマー病の原因物質であるとされる Aβ<sub>1-42</sub> による NMDA 受容体の異常活性化を抑制することにより、記憶障害を抑制することが見出された。<sup>31</sup> NR2B はうつなどの精神疾患にも関与していることが示唆されており、今後のさらなる研究の発展が期待される。<sup>32</sup> spirotryprostatin A はカビの一種である *Aspergillus fumigatus* BM939 の発酵培養株から単離されたスピロインドロン化合物である。<sup>33</sup> その生理活性としてマウス乳がん細胞 tsFT210 細胞の細胞周期を G2/M 期において阻害する作用が報告されている。よって抗がん剤への応用を目指してその合成研究が活発に行われている。<sup>34, 35</sup> gelsemine もオキシインドール環 3 位にスピロ環構造を有するオキシインドールアルカロイドである。<sup>36</sup> マチン科ゲルセミウム属から単離され、高度に縮環した骨格が特徴的であり、その複雑さから多くの合成研究者の注目を集めてきた。強い毒性を持つことでも知られており、シナプス後電位の抑制によって痙攣を誘発することが知られている。

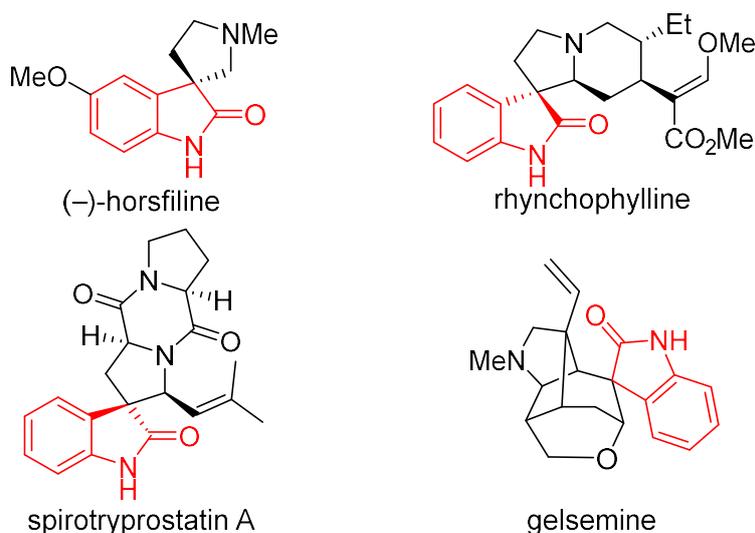
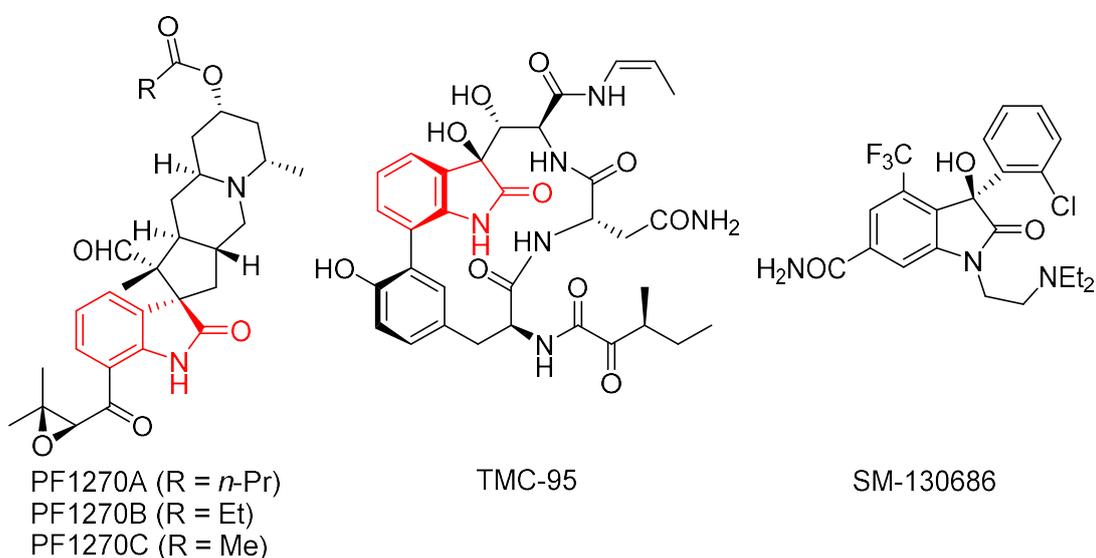


Figure 7. オキシインドールアルカロイド

PF1270 は真菌培養液から単離された二次代謝産物である。<sup>37</sup> <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY、HMBC および X 線結晶構造解析によって構造決定がなされ、ヒトヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体アゴニストであることが明らかとなった (EC<sub>50</sub> of PF1270A, B and C = 0.12, 0.15 and 0.20 μM, respectively)。糖尿病や肥満、中枢神経系の障害に対して有効であることが期待されている。TMC-95 は 3-alkyl-3-hydroxy-oxindole 骨格を含む大環状構造を有するユニークな化合物である。<sup>38</sup> 土壌菌の培養液から単離され、プロテアーゼ阻害活性を示すことが報告されている。3-alkyl-3-hydroxy-oxindole 骨格は成長ホルモン分泌作用を示す SM-130686 にも含有される。<sup>39</sup> SM-130686 は創薬化学研究から見出された非ペプチド構造の低分子化合物成長ホルモン分泌促進剤であり、経口投与によって濃度依存的に体重増加作用を示したことで注目を集めた。



**Figure 8.** 3,3-二置換オキシインドールを持つ生理活性物質

3,3-二置換オキシインドールでは、二つの置換基が異なる場合に不斉が生じる。上記した化合物例はいずれも光学活性な化合物であり、その立体化学により生理活性に違いが生じると考えられる。実際に SM-130686 のエナンチオマーでは活性が大きく損なわれることが報告されている。<sup>39</sup> すなわち、3,3-二置換オキシインドールの構造活性相関研究を行なうに当たって、効率的かつ高立体選択的な不斉炭素の構築法が重要であるといえる。

### 第三節 alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成法開発の意義

四級炭素の置換基が全て異なる炭素官能基である場合、その不斉炭素の立体化学を制御することは一般に困難であると言われており、有機化学上の重要な課題の一つである。<sup>40</sup> 3,3-二置換オキシインドールの 3 位不斉炭素においても同様である。これまで SM-130686 のように 3 位にヘテロ原子が直結している 3,3-二置換オキシインドール生理活性物質の構造活性相関研究が注目を集めてきたが、上述した MDM2-p53 相互作用阻害剤の出現に続いて、全て炭素官能基に囲まれた四級炭素を 3 位に持つオキシインドール化合物の構造活性相関研究も脚光を浴びている。<sup>41</sup> 創薬化学研究において、初期段階ではライブラリーの多様性獲得のため、後期段階ではリード化合物の最適化のために、多様な誘導体化を可能とする合成ルートが常に求められており、そのような 3,3-二置換オキシインドールの新規立体選択的合成法もまた求められている。そこで、誘導体化が可能な 3,3-二置換オキシインドールキラルビルディングブロック合成法の開発を目指し、alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成法の創出に取り組んだ(Figure 9)。3,3-二置換オキシインドールの中でも alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates を選んだ理由は以下の通りである。

- ① エステルから他官能基への変換が可能であるため、生成物の多様な誘導体化が可能。
- ② 天然物全合成の重要中間体としての利用実績がある。

また、alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成法は報告されているものの(詳細は第二章で述べる)、まだ限られた手法のみが利用されており、開拓の余地があると考えた。

そこで筆者は、これまでに報告のない、不斉非対称化を伴うラクタム化による alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成法の開発に着手した。

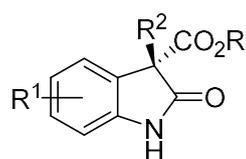
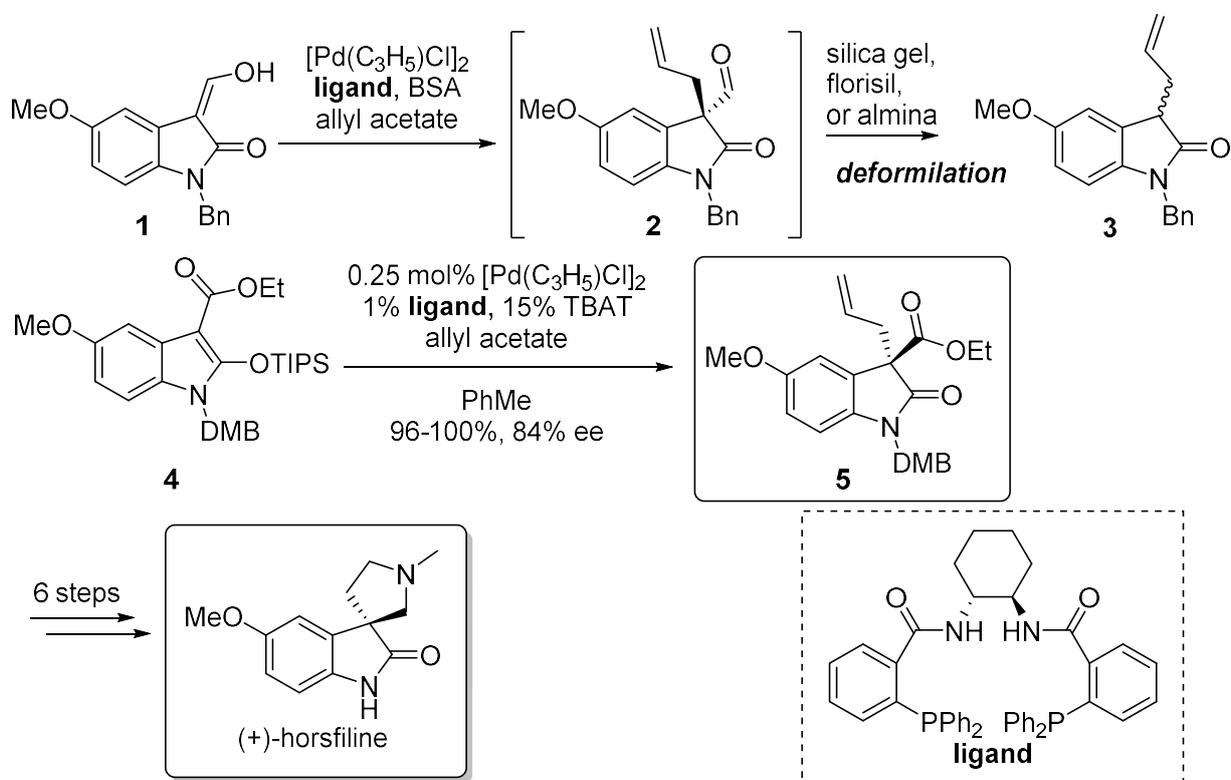


Figure 9. Alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates

## 第二章 キラルブレinstेटド酸を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成

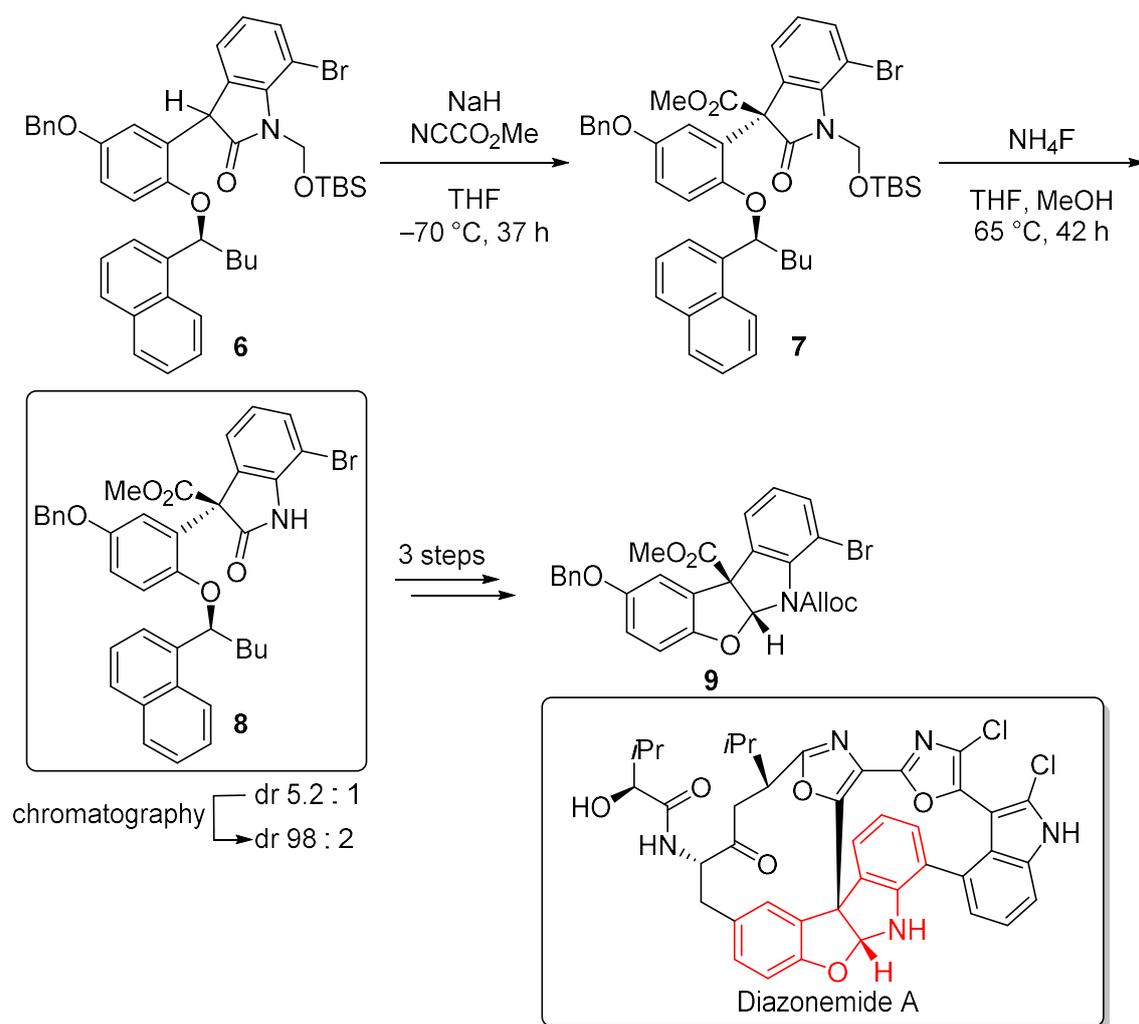
### 第一節 緒言

上述の通り 3,3-二置換オキシインドールは多くの天然物や医薬品候補化合物の部分構造に含まれており、生物学的に非常に興味深い骨格である。中でも 3 位にエステル構造とアルキル基などの炭素官能基を有する 3,3-二置換オキシインドールは、すべて炭素官能基によって置換された不斉四級炭素を有しており、その合成難易度と誘導化の簡便性から多くの有機合成化学者の注目を集めてきた。実際に、メチル、エチルなどの低級アルキルエステル体を天然物の全合成中間体として利用している報告がなされており、複数の不斉合成手法も見出されている。<sup>42-54</sup> 代表的な例として Trost らによる (+)-horsfiline の全合成が挙げられる (Scheme 1)。<sup>55</sup> Trost らはオキシインドールの 3-ホルミル体 **1** に対して不斉アリル化を試みたところ、目的物の生成は確認されたものの精製中に脱ホルミル化が進行することが判ったため (**3**)、エステルを導入したオキシインドールシリルエノールエーテル **4** を用いて同様の反応を行った。不斉ホスフィンリガンドと Pd による立体選択的アリル化が進行し、目的物 **5** の精製も可能であることを見出だした。その後、分子内ラクタム化によるピロリドン環の形成とカルボニルの還元によって (+)-horsfiline へと導いている。



Scheme 1. Trost らによる (+)-horsfiline の全合成

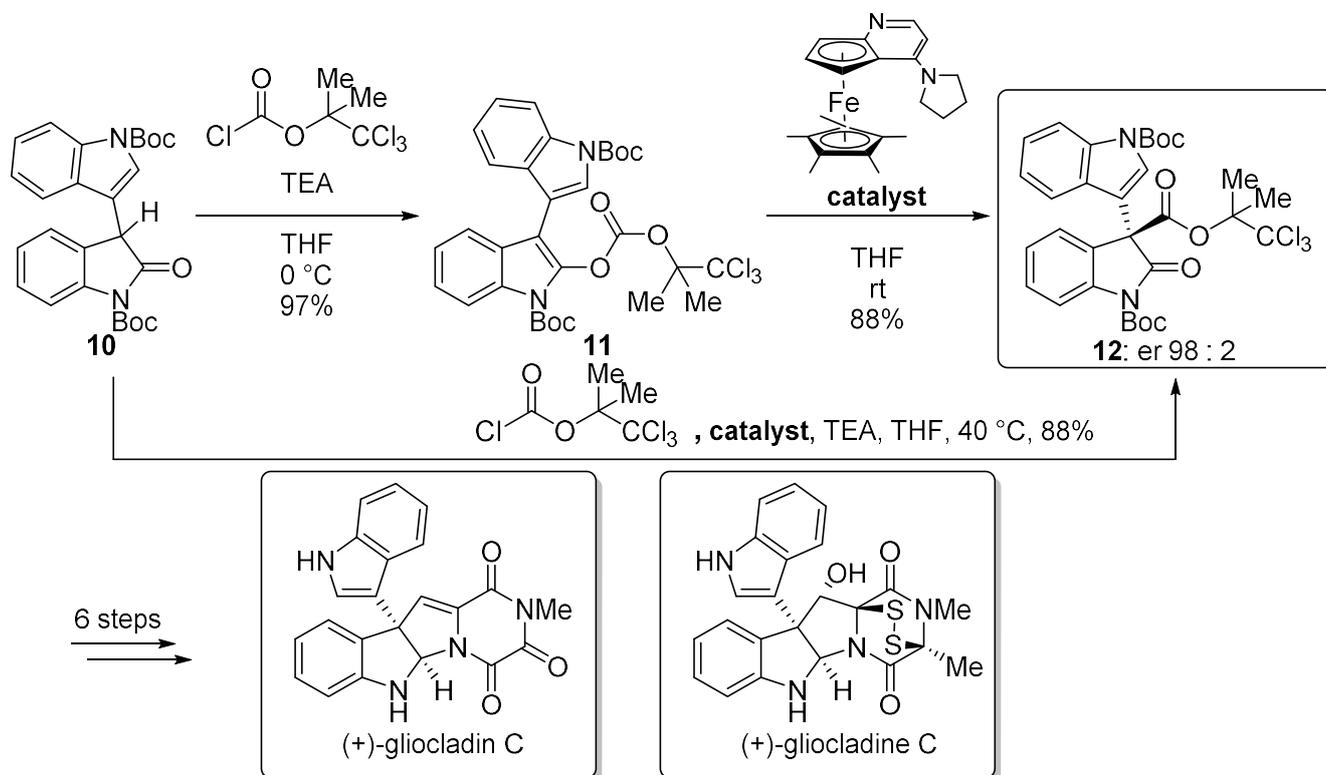
Vedejs らは Diazonamide A の部分構造の合成に光学活性な methyl oxindole-3-carboxylate 誘導体を用いている(Scheme 2)。<sup>56</sup> オキシインドール 3 位に不斉補助基として(*S*)-ナフチルペンタンエーテルを有するフェノール誘導体を導入した **6** に対して塩基およびシアノ基メチルを作用させてメチルエステルをジアステレオ選択的に導入した(**7**)。TBS 基を除去した **8** において、シリカゲルカラム精製によりジアステレオ比(dr)を 98:2 まで向上させた。その後、不斉補助基の脱離と分子内アミナルの形成を経て縮合多環構造を有する Diazonamide A の部分構造 **9** の合成を達成している。



**Scheme 2.** Vedejs らによる Diazonamide A 部分構造の立体選択的合成

また Overman らはジケトピペラジナルカロイドの一種である glioclidine C の全合成中間体に 3,3-二置換オキシインドール **12** を用いている(Scheme 3)。<sup>57</sup> ラセミ体の 3-(indol-2-yl)-oxindole 誘導体を DMAP 誘導体触媒による不斉アシル基転位条件下に付すことで 2,2,2-trichloro-1,1-dimethyl エステルをエナンチオ比(er) 98:2 で導入している。その後ジケトピペラジンユニットの導入、分子内ピロリジン環形成、ジスルフィド架橋の構築を経て glioclidine

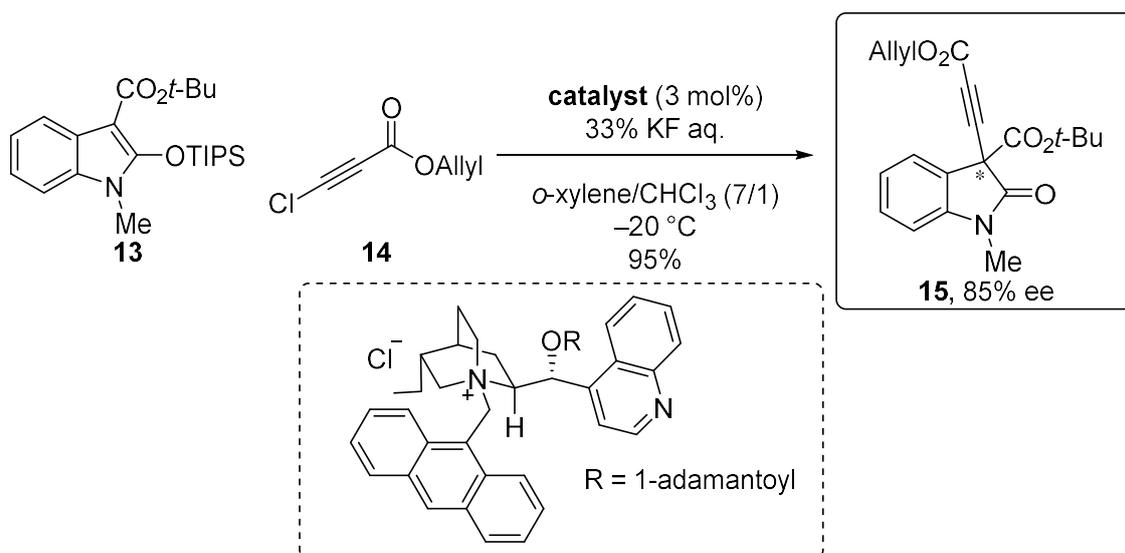
Cの合成を達成した。



Scheme 3. Overman らによる(+)-gliocladin C の立体選択的合成

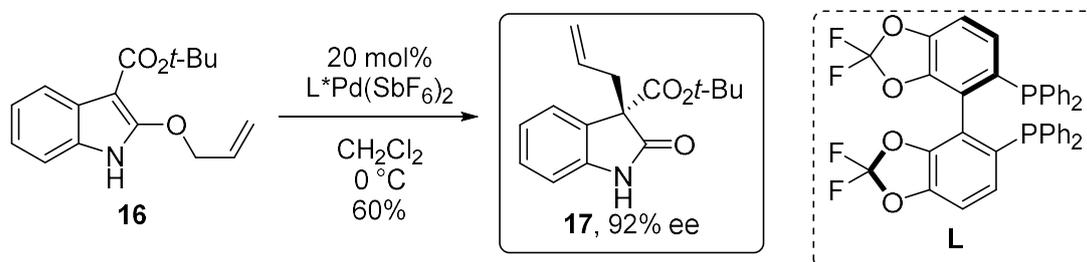
上述の通り、3位にエステルを有する3,3-二置換オキシインドールは天然物の合成中間体として利用されており様々な合成研究が報告されている。その中で、*t*-ブチルエステルを持つ3,3-二置換オキシインドールの立体選択的合成例は、これまでに3種類の方法が報告されている。

2007年、Jørgensen らは活性メチンへの立体選択的アルキン基の導入研究の一環として、*t*-butyl 3-alkynyl-oxindole-3-carboxylate の合成を報告している(Scheme 4)。<sup>47</sup> オキシインドールシリルエノールエーテル **13** に対してシンコニジン誘導体である相関移動キラル触媒、およびシリルエーテルの効率的脱離を目的としてKF水溶液を作用させることで光学活性な *t*-butyl 3-alkynyl-oxindole-3-carboxylate **15** の合成に成功した。本報告は3位に *t*-ブチルエステルを有する3,3-二置換オキシインドールの初の合成例である。



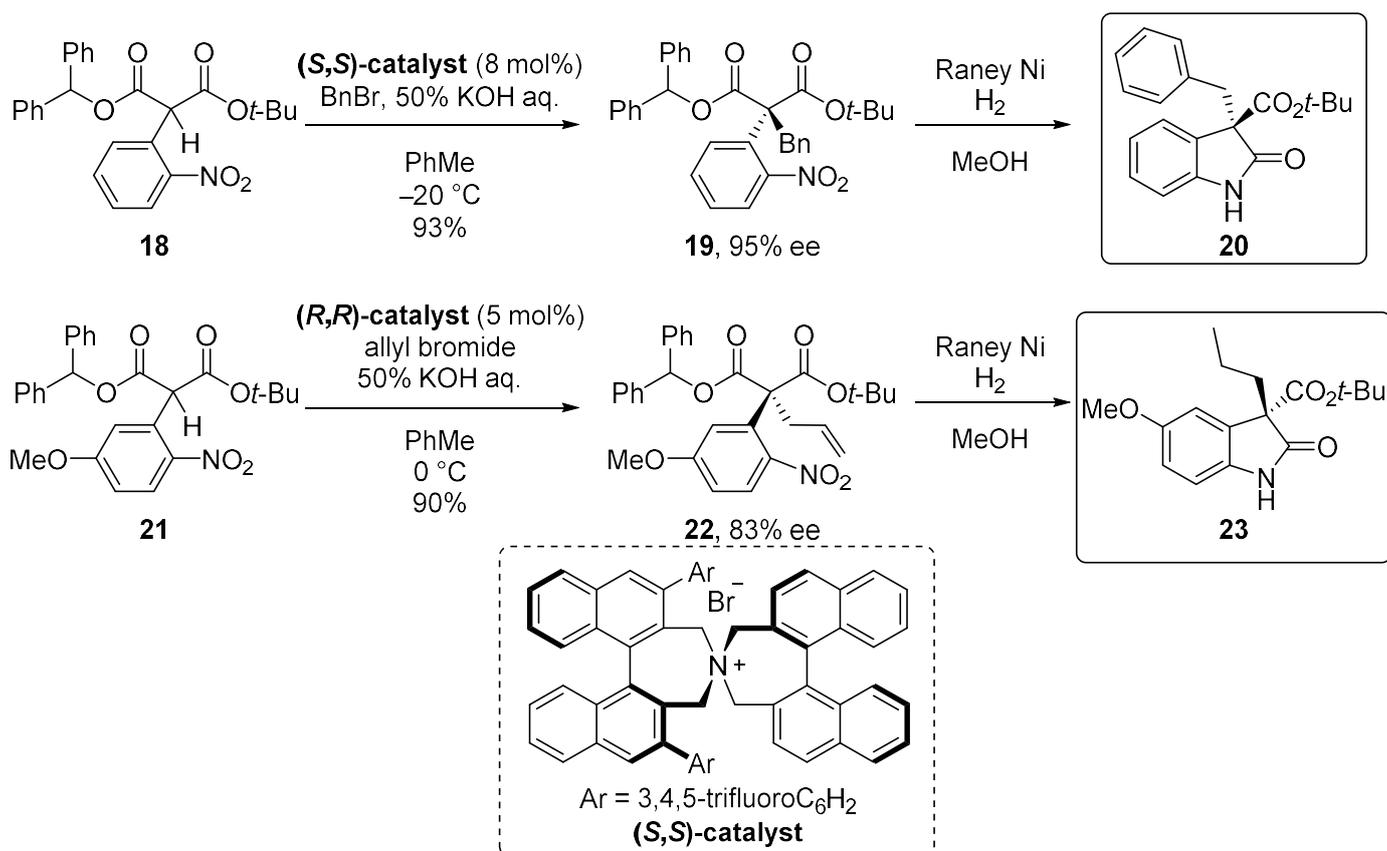
**Scheme 4.** Jørgensen らによる *t*-butyl 3-alkynyl-oxindole-3-carboxylate の合成

Kozlowski らは *t*-butyl 2-(allyloxy)-indole-3-carboxylate から Meerwein-Eschenmoser Claisen 転位によって *t*-butyl 3-allyl-oxindole-3-carboxylate を立体選択的に合成できる手法を報告している (Scheme 5)。<sup>58, 59</sup> 本反応は DifluoroPHOS Pd によって触媒され、92% ee でオキシインドール **17** を与える。



**Scheme 5.** Kozlowski らによる Claisen 転位による *t*-butyl 3-allyl-oxindole-3-carboxylate の合成

一方 Park らはマロン酸誘導体の立体選択的 $\alpha$ -アルキル化反応に続いてラクタム化を行うことで *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の合成を報告している (Scheme 6)。<sup>60, 61</sup> アルル化あるいはベンジル化はビナフチル骨格を有する相関移動触媒を用いて成功している。その後、ニトロ化合物 **19, 22** の還元によって生じたアニリンの求核付加反応が *t*-ブチルエステルよりもジフェニルメチルエステルに優先して起こることから、それぞれ *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate **20, 23** を選択的に合成した。

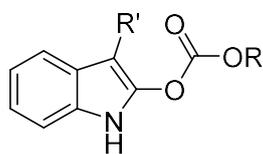


**Scheme 6.** Park らによる立体選択的アルキル化反応-ラクタム化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の合成

3-substituted oxindole-3-carboxylates のこれまでに報告されているエナンチオ選択的合成法は大きく分けて 4 通りである。第一に Overman らの報告に代表される不斉アシル基転位反応による合成、第二に Kozlowski らの報告に代表される Claisen 転位を用いた合成、第三に Trost や Jørgensen らの報告に代表される不斉触媒を用いた炭化水素置換基の直接的導入、そして第四に Park らの報告に代表される光学活性なエステル誘導体の分子内ラクタム化である。ラセミ体のオキシインドール環の構築方法としては分子内ラクタム環構築も用いられている一方、その環化段階において不斉を誘起している報告はなされていない。環化段階で不斉を誘起できれば、短段階での合成が可能になる上に、安価なマロン酸誘導体からの合成が可能になる(Figure 10)。

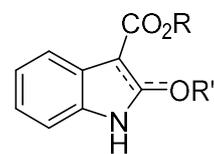
本章では di-*t*-butyl malonate 誘導体の不斉非対称化を伴うラクタム化による alkyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates の立体選択的合成について述べる。なお、これまでにエナンチオ選択的非対称化反応によるラクタム環形成反応の報告はなく、以下の報告が初めての例である。

1) asymmetric acyl transfer



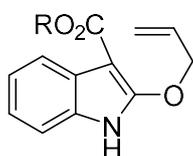
chiral DMAP derivatives

3) asymmetric allyl/alkynylation



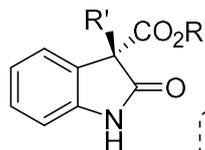
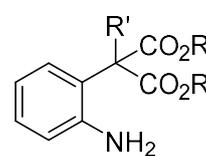
metal or organo cat.

2) Claisen rearrangement



Pd-chiral phosphine ligand

4) asymmetric lactamization

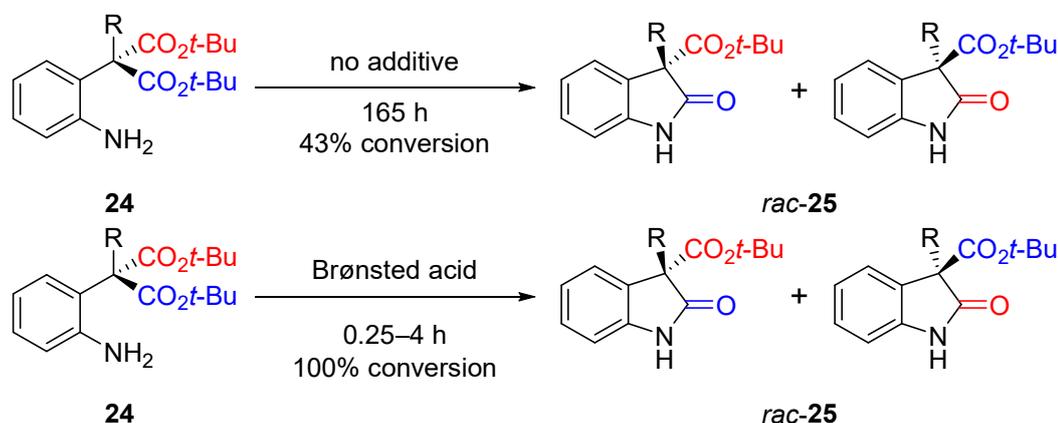


**Figure 10.** Synthetic methods for 3-substituted oxindole-3-carboxylates

## 第二節 キラルブレンステッド酸のスクリーニング

当研究室では *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate の構築反応において、種々のブレンステッド酸およびルイス酸が反応を加速することを報告している (Figure 11(a))。<sup>62</sup> アニリン **24** において青色と赤色の *t*-ブチルエステルは等価であるが、片方がアニリンから求核付加脱離反応を受けることにより非等価となる。本反応がキラルブレンステッド酸を用いることで不斉化すると考え、キラルブレンステッド酸のスクリーニングを実施した(Figure 11 (b))。Petersen らはキラルブレンステッド酸が di-*t*-butyl malonate 誘導体の等価な二つの *t*-ブチルエステルの片方を認識し、不斉非対称化による立体選択的ラクトン環構築を触媒することを報告しており、<sup>63,64</sup> 今回のオキシインドール環構築反応でも有効であると仮説を立てた。

### (a) Previous work



### (b) This work

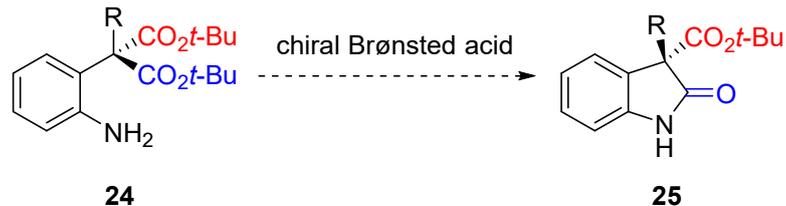


Figure 11. 酸触媒分子内ラクタム化によるオキシインドール環構築反応

検討結果を Table 3 にまとめた。光学活性なブレンステッド酸として、試薬として購入が可能なカルボン酸(dibenzoyltartaric acid **26**、mandelic acid **27**)、(+)-10-camphorsulfonic acid **28**、リン酸 BINOL エステル **29, 30** を用いた。用いたカルボン酸はいずれもジアステレオ塩法による光学分割に多用される。また、(+)-10-camphorsulfonic acid<sup>65</sup> およびリン酸 BINOL エステルは立体選択的反応の酸触媒として働くことが報告されている。<sup>66</sup> なお本反応は 0.01 M で実施した。当研究室での検討の結果、分子間での相互作用により環化反応が促進されることが示唆されたため、分子間反応を避ける目的である(Figure 12)。

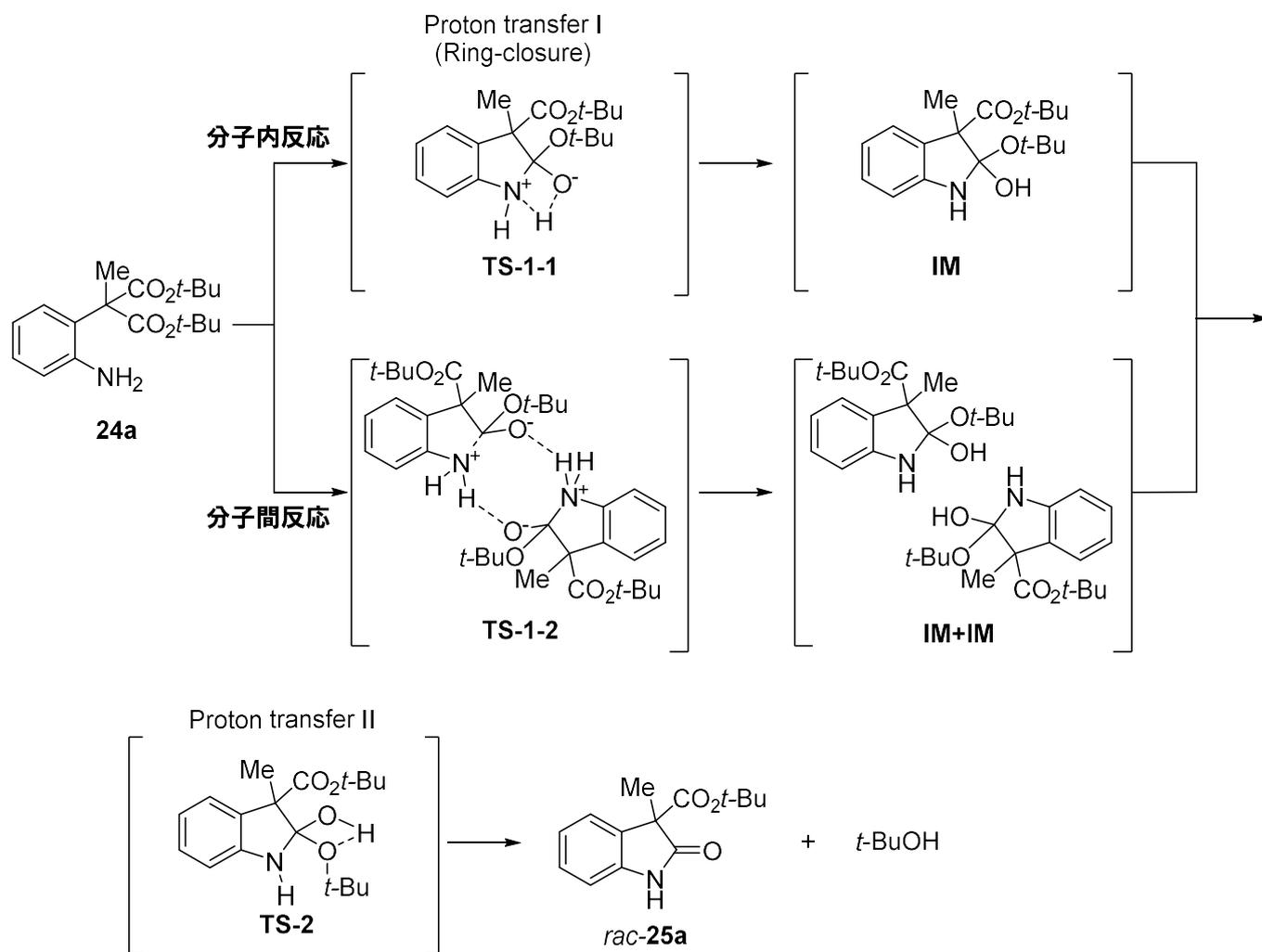
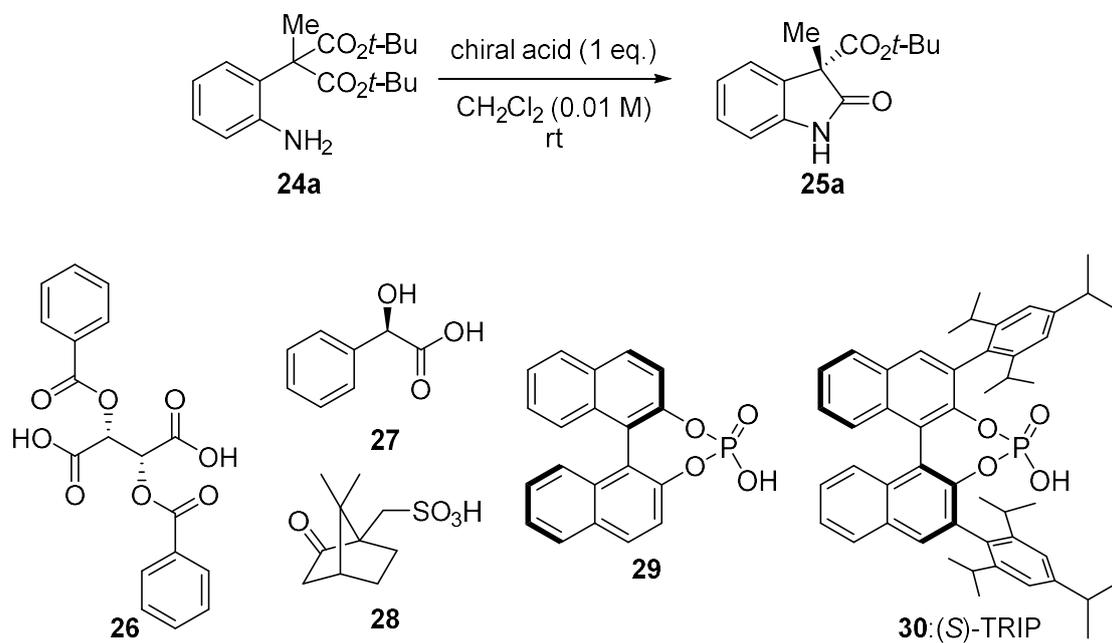


Figure 12. 計算化学により推定された分子間相互作用による環化反応の促進

アニリン **24a** に上記ブレンステッド酸をそれぞれ加えたところ、いずれのカルボン酸誘導体もオキシインドール **25a** を与えたが、今回用いたカルボン酸誘導体(dibenzoyltartaric acid **26**、mandelic acid **27**)はいずれも立体選択性を示さなかった (entries 1, 2)。(+)10-camphorsulfonic acid **28** およびリン酸 BINOL エステル **29, 30** は、カルボン酸誘導体に比較して短い反応時間で環化反応を促進することが判った。しかし、(+)-10-camphorsulfonic acid およびリン酸 BINOL エステル **29** は光学活性なオキシインドール **25a** を与えなかった (entries 3, 4)。一方、リン酸 BINOL エステル誘導体(**30**, (*S*)-TRIP)は、素早く環化反応を促進しただけではなく、中程度の立体選択性を示すことが判った(entry 5, 45% ee)。

**Table 3.** Screening of chiral Brønsted acids for desymmetrization.



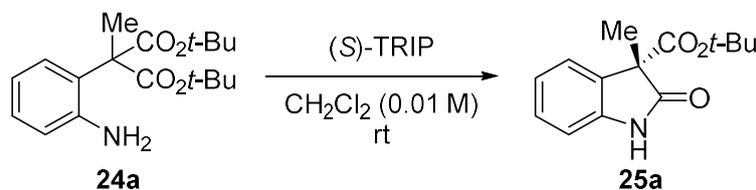
Entry	Acid	Time (h)	Yield (%)	ee <sup>a</sup> (%)
1	<b>26</b>	24	92	5
2	<b>27</b>	36	94	11
3	<b>28</b>	4	88	-1
4	<b>29</b>	4	quant.	10
5	<b>30</b>	0.5	90	45

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of isolated **25a** was determined by chiral HPLC analysis.

### 第三節 立体選択的ラクタム環形成反応条件の最適化検討

(*S*)-TRIP が中程度の立体選択性ながら光学活性なオキシインドール **25a** を与えたことから、不斉環化反応の反応条件最適化を実施した。最初に触媒量の検討を行った。Petersen らは 5 mol %の(*S*)-TRIP を用いて、di-*t*-butyl malonate 誘導体の不斉非対称化反応によるラクトン環形成を報告している。<sup>63,64</sup> よって今回のオキシインドール **24a** の構築反応も触媒量で実施可能であることが考えられた。検討結果を Table 4 に示す。触媒量の減少と共に反応時間が延長することが判った (entries 2–4 vs entry 1)。一方、5 mol %まで触媒量を減少させても、立体選択性には影響しないことが明らかとなった (entry 4)。しかしながら 7 日後も原料は消失せず、実用には堪えないと考えた。

**Table 4.** Investigation of catalyst loading.



Entry	( <i>S</i> )-TRIP (mol %)	Time	Ratio (24a / 25a)	Isolated yield (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	100	0.5 h	0 / 100 <sup>a</sup>	90	45
2	50	2 h	0 / 100 <sup>a</sup>	87	49
3	20	7 days	0 / 100 <sup>a</sup>	90	47
4	5	7 days	50 / 50 <sup>b</sup>	52	41 [41]

<sup>a</sup> Consumption of **24a** was confirmed by TLC analysis.

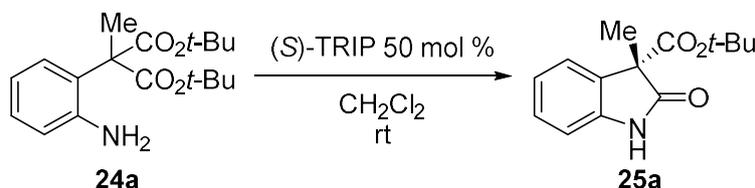
<sup>b</sup> Product ratio between **24a** and **25a** was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of isolated **25a** was determined by chiral HPLC. The number in straight parentheses represents enantiomeric excess of reaction mixture.

次に反応時間の短縮を指向して基質濃度と溶媒の検討を実施した。基質濃度の検討結果を Table 5 に示す。先に述べた通り本反応は分子間相互作用により酸触媒を介さずに環化反応が進行することが予想された。高濃度で反応を実施したところ反応時間は短縮したものの、濃度が高くなるにしたがって立体選択性が低下することが示された (entries 1–4)。一方、0.01 M よりさらに濃度を低下(0.003 M)させても立体選択性は同等であるものの、反応

速度が低下することが明らかになった。以上の結果より、0.01 M を最適な基質濃度として以降の検討を実施することとした。

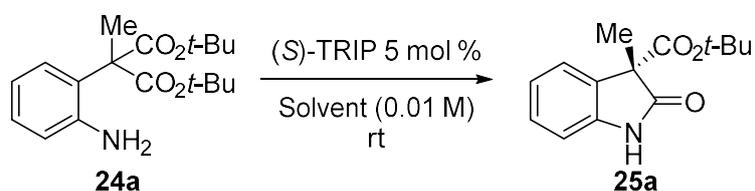
**Table 5.** Investigation of reaction concentration.



Entry	Concentration (M)	Time	Isolated yield (%)	ee <sup>a</sup> (%)
1	0.01	2 h	90	45
2	0.03	1 h	96	39
3	0.1	30 min	95	34
4	0.3	10 min	99	21
5	0.003	3 h	89	43

<sup>a</sup> Enantiomeric excess of isolated **25a** was determined by chiral HPLC.

続いて溶媒を検討した (Table 6)。当研究室での検討結果より、オキシインドール環構築反応はメタノール中で行うことで反応が促進されることが示されている。<sup>62</sup>本報告に基づきメタノール中で反応を実施したところ、反応速度は上昇したものの立体選択性が消失した (-6% ee, entry 2)。また、アセトニトリルでは 14% ee、酢酸エチルでは -5% ee であり、非プロトン性極性溶媒中においても立体選択性は低下した (entries 3, 4)。そこで非極性溶媒としてトルエンを用いたところ、ジクロロメタンに比較して立体選択性は低下した (20% ee, entry 5)。以上の検討から、さらなる検討には最適な溶媒としてジクロロメタンを用いることとした。

**Table 6.** Investigation of solvents.

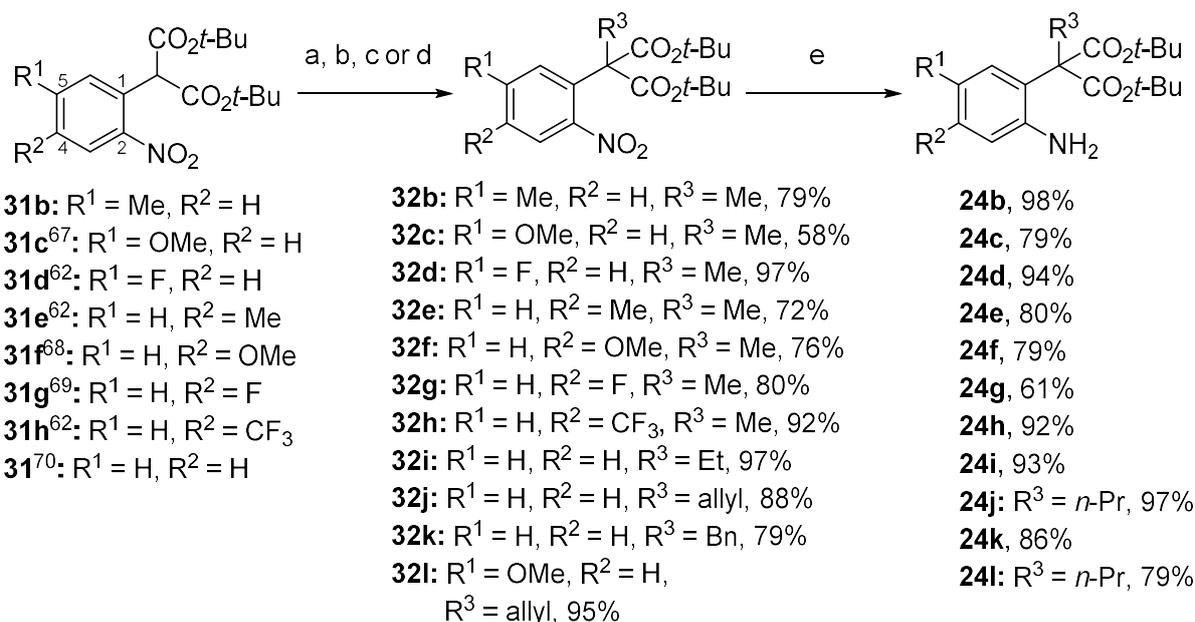
Entry	Solvent	Time	ratio ( <b>24a</b> / <b>25a</b> )	Recovered <b>24a</b> (%)	Isolated yield (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	7 days	50 / 50 <sup>a</sup>	39	52	41 [41]
2	MeOH	24 h	0 / 100 <sup>b</sup>	0	94	-6
3	MeCN	7 days	0 / 100 <sup>b</sup>	0	94	14
4	EtOAc	7 days	26 / 74 <sup>a</sup>	24	62	-5 [-7]
5	PhMe	7 days	67 / 33 <sup>a</sup>	55	33	20 [30]

<sup>a</sup> Product ratio between **24a** and **25a** was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture.

<sup>b</sup> Consumption of **24a** was confirmed by TLC analysis.

<sup>c</sup> Enantiomeric excess of isolated **25a** was determined by chiral HPLC analysis. Numbers in straight parentheses represent enantiomeric excess of reaction mixture.

以上の検討より最適な反応条件 ((*S*)-TRIP 50 mol %, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.01 M)を定めたため、基質適応性を検討した。環化反応前駆体であるアニリン **24b-1** は Scheme 7 に従って合成した。フルオロニトロベンゼン誘導体に対して、塩基として水素化ナトリウム存在下 di-*t*-butyl malonate を芳香族求核置換反応させ、マロン酸ジエステル誘導体 **31** を得た。マロン酸ジエステル誘導体のα位をアルキル化した後に、接触還元によってアニリン **24b-1** を合成した。

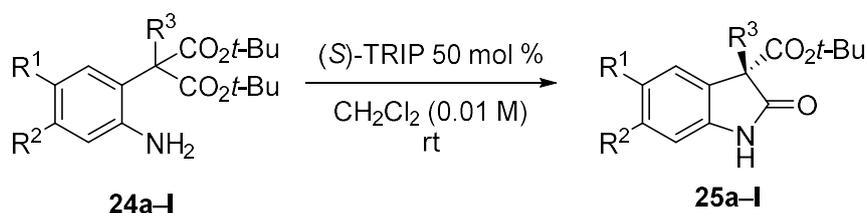


**Scheme 7.** Synthesis of **24b–l**. Reagents and conditions: (a) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; (b) EtI, NaH, DMF, 70 °C; (c) allylbromide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; (d) benzylbromide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; (e) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C.

各種アニリン **24b–l** に(S)-TRIP を作用させた結果を Table 7 に示す。ベンゼン環上への置換基導入が許容されるか検討した結果、アニリン **2** の 5 位にメチル基(**24b**)を導入しても立体選択性は発現し、不斉収率は向上していることが判った(57% ee, entry 2)。またメトキシ基(**24c**)、フルオロ基(**24d**)を導入した場合も、それぞれ 61, 53% ee と立体選択性が向上した(entries 3, 4)。しかし、アニリン **24** の 4 位にメチル基を導入した **24e** では−6% ee、フルオロ基を導入した **24g** では 0% ee となり、立体選択性が消失した(entries 5, 7)。一方、メトキシ基(**24f**)およびトリフルオロメチル基(**24h**)を導入した場合、それぞれ 32% ee、58% ee で環化体を与えたものの、比旋光度およびキラル HPLC のリテンションタイムから逆の立体化学を有するオキシインドール **25f**, **25h** であることが示唆された(entries 6, 8)。続いてマロン酸ジエステルα位のメチル基の置換を検討した。エチル基、プロピル基、ベンジル基をそれぞれ有するアニリン **24i**, **24j**, **24k** を不斉環化条件に付したところ、メチル基(**24a**)に比して立体選択性が向上することが明らかとなった(60–62% ee, entries 9–11)。さらなる立体選択性の向上を指向して、立体選択性が向上したベンゼン環 5 位へのメトキシ基導入およびマロン酸ジエステルα位へのプロピル基の導入を組み合わせたところ、66% ee で環化体 **25l** を与えた(entry 12)。

オキシインドール **25** の絶対配置は、光学活性体が文献報告されている **25k**<sup>61</sup> および **25l**<sup>60</sup> との比較により *S* 体であることが示された。他の環化体は **25k** および **25l** から類推した。

**Table 7.** Investigation of effect of substituents.



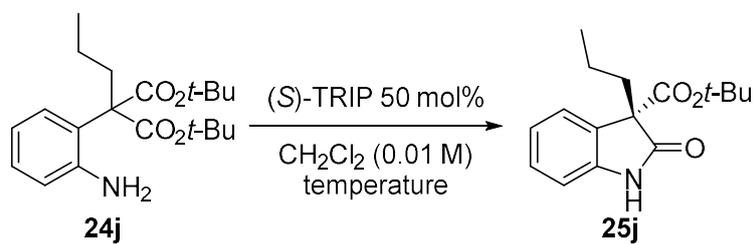
Entry	Substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Time <sup>a</sup>	Isolated yield (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>24a</b>	H	H	Me	2 h	87	49
2	<b>24b</b>	Me	H	Me	1 h	92	57
3	<b>24c</b>	OMe	H	Me	1 h	95	61
4	<b>24d</b>	F	H	Me	1 h	95	53
5	<b>24e</b>	H	Me	Me	4 h	88	-6
6	<b>24f</b>	H	OMe	Me	3 h	88	-32
7	<b>24g</b>	H	F	Me	3 h	94	0
8	<b>24h</b>	H	CF <sub>3</sub>	Me	4 h	88	-58
9	<b>24i</b>	H	H	Et	1 h	95	62
10	<b>24j</b>	H	H	<i>n</i> -Pr	1 h	95	62
11	<b>24k</b>	H	H	Bn	1 h	92	60
12	<b>24l</b>	OMe	H	<i>n</i> -Pr	1 h	97	66

<sup>a</sup> Consumption of **24a-I** was confirmed by TLC analysis.

<sup>b</sup> Enantiomeric excess of isolated **25a-I** was determined by chiral HPLC analysis.

続いて、反応温度の変化による不斉収率の変化を検討した(Table 8)。本検討には比較的不斉収率の高い基質 **24j** を用いた。反応温度の低下による立体選択性向上を期待したものの、0 °C あるいは -20 °C で反応させても不斉収率は同等であり、反応時間が長くなるのみであった。

**Table 8.** Effect of reaction temperature.



Entry	Temperature	Time <sup>a</sup>	Yield (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	rt	1 h	90	62
2	0 °C	4 h	93	64
3	-20 °C	24 h	95	62

<sup>a</sup> Consumption of **24j** was confirmed by TLC analysis.

<sup>b</sup> Enantiomeric excess of isolated **25j** was determined by chiral HPLC analysis.

#### 第四節 不斉誘起機構の推定

(*S*)-TRIP によって誘起される不斉非対称化反応生成物、オキシインドール **25** の絶対配置が *S* であると決定されたことから、本反応の不斉誘起機構を推定した(Figure 13)。( *S* )-TRIP による立体選択的ラクトン化反応はブレinstेटド酸として作用する P-O-H が *t*-ブチルエステルのカルボニル酸素を活性化およびプロトン化を行い、一方で P=O がルイス塩基として作用してヒドロキシル基と水素結合を形成する。<sup>71</sup> 化合物 **24** および(*S*)-TRIP も同様に2点での水素結合が形成されていると考えられるため、**TS(*S*)-25** あるいは **TS(*R*)-25** の遷移状態を経て環化体が構築されると考えた。**TS(*R*)-25** ではアルキル基と(*S*)-TRIP のベンゼン環の間に立体反発が生じる一方で、**TS(*S*)-25** では生じにくい。立体反発を避けるために **TS(*S*)-25** のコンフォメーションでの環化が進行し、(*S*)-**25** が優先的に生成されると思われる。

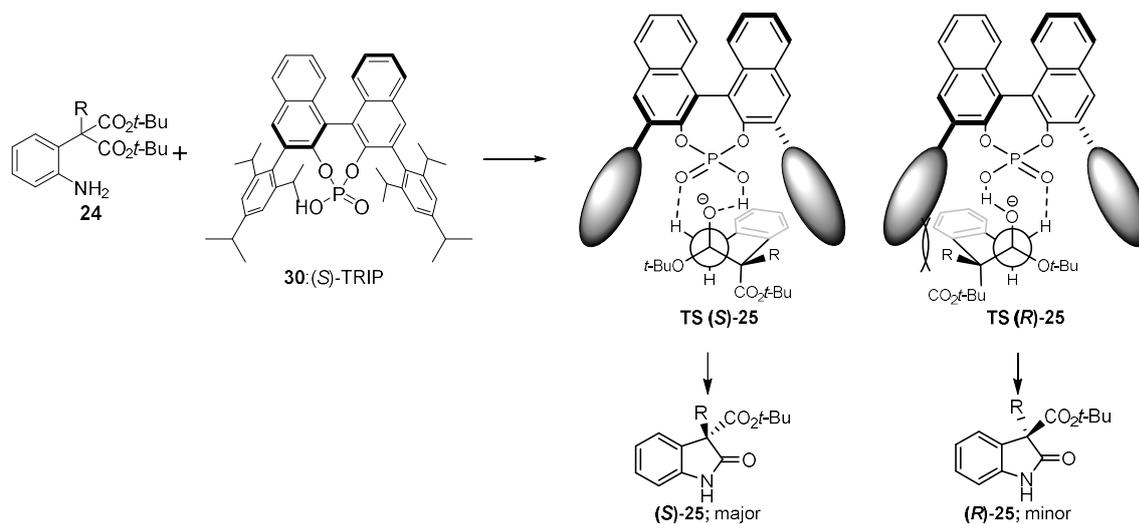
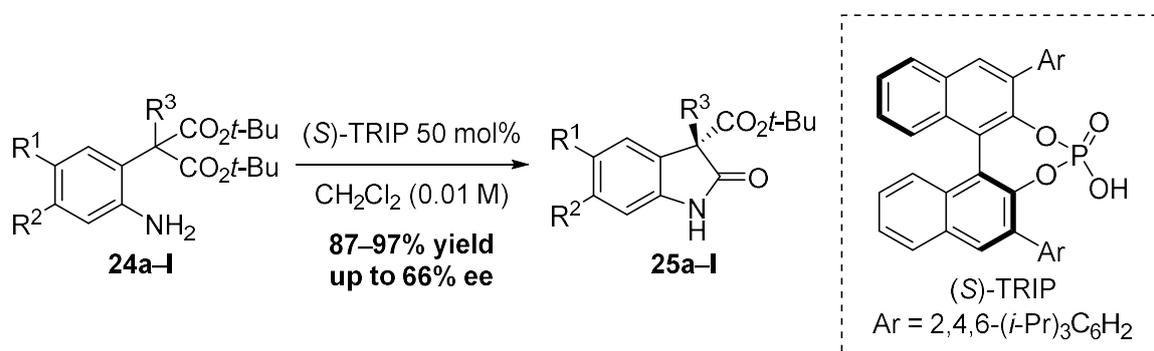


Figure 13. Potential transition state of lactamization.

## 第五節 小括

当研究室で見出された酸触媒を用いた分子内ラクタム化によるオキシインドール環構築反応の不斉化が(S)-TRIPにより生じることを明らかにした。詳細な条件検討を実施したところ、ジクロロメタン中(0.01 M)、50 mol %の(S)-TRIP を作用させることで中程度の不斉収率が得られることを見出だした。R<sup>1</sup>にアルキル基、アルコキシ基、あるいはハロゲンを導入、また R<sup>3</sup>に嵩高いアルキル基を導入することで立体選択性が向上することが判った。マロン酸ジエステル誘導体のエナンチオ選択的非対称化反応によってキラルなラクタム環を構築した例はこれまでになく、本反応が初めての報告である。

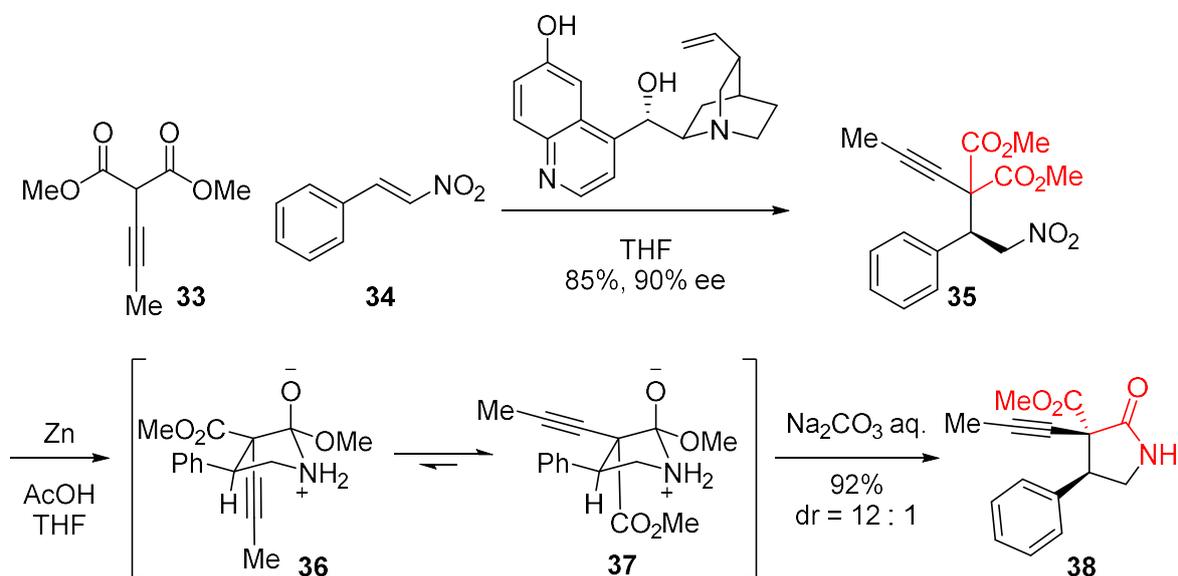


**Scheme 8.** Asymmetric synthesis of *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylates using chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric desymmetrization.

### 第三章 不斉補助基を用いた不斉非対称化反応による *t*-butyl 3-alkyl-oxindole-3-carboxylate 類の立体選択的合成法開発

#### 第一節 緒言

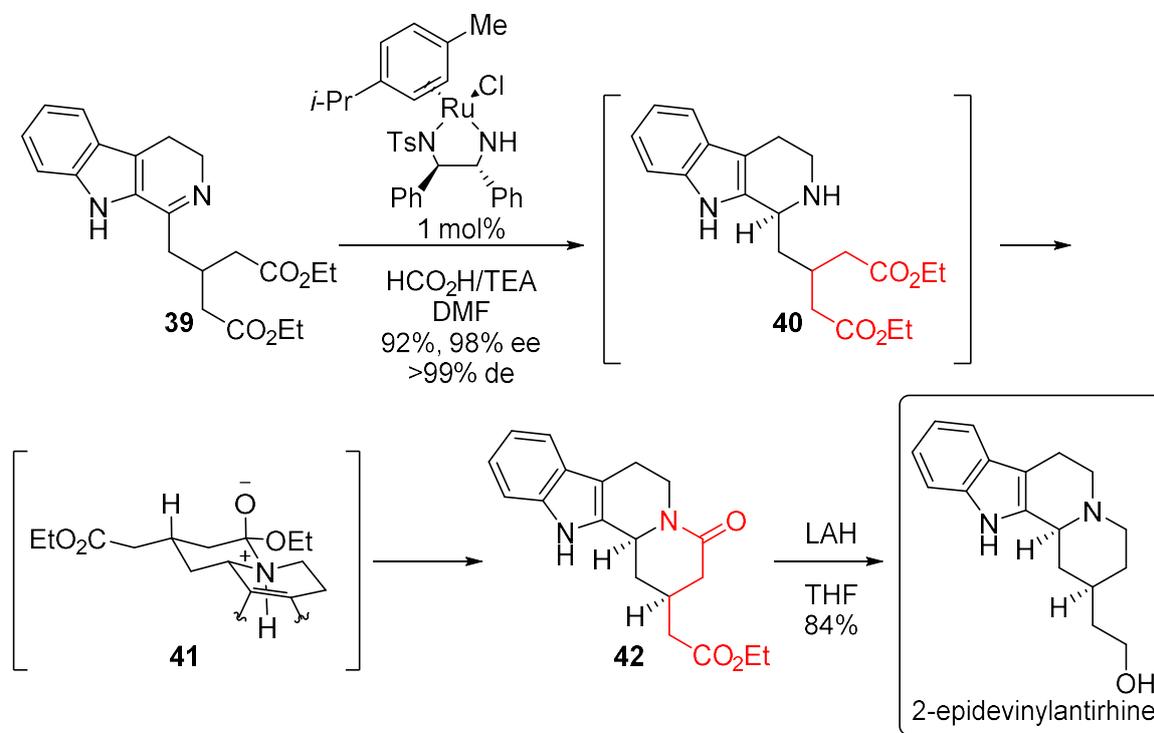
前章ではエナンチオ選択的非対称化反応によるオキシインドール環構築反応について述べたが、その立体選択性は 66% ee であり、十分とは言い難い。そこで、不斉補助基を導入して、ジアステレオ的非対称化反応により、さらなる立体選択性の向上を目指した。ジアステレオ的非対称化反応は主に天然物の全合成において利用されており、一挙に複数の不斉点を構築できるため複雑な化合物の合成に優れている点や、一般に作用させる試薬の制約が少ない場合が多い(アキラルな試薬が使用可能である)点、生じるジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分割可能である点で優れている。<sup>72</sup>ラクタム環形成反応においても複数の応用例がある。例えば、Porco らはシンコナルカロイド誘導体触媒を用いてニトロスチレン **34** に対してジメチルマロネート誘導体 **33** を立体選択的にマイケル付加反応させた生成物 **35** を Zn 還元条件に付すことで、ジエステルの不斉非対称化によるラクタム環の立体選択的合成を達成している(Scheme 9)。<sup>73</sup>遷移状態においてメチルエステル(**36**)あるいはプロピニル基(**37**)とフェニル基との立体反発により安定性に差が生じることで立体選択性が発現している。



Scheme 9. Porco らによるジアステレオ選択的ラクタム環合成

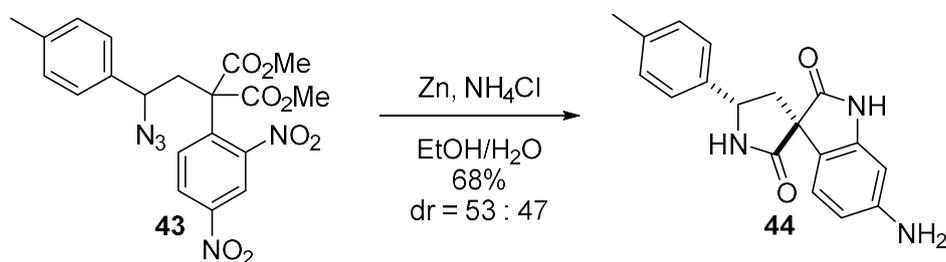
Wu らは四環性インドールアルカロイドの合成にジアステレオ選択的ラクタム環合成を用いている(Scheme 10)。<sup>74</sup> Tryptamine から 2 工程で合成可能な三環性化合物 **39** に対してイミドのエナンチオ選択的還元を行なうと、等価な二つのエチルエステルのうち片方を認識して、光学活性な生成物 **42** を与えた(98% ee, >99% de)。本反応は遷移状態 **41** において酢酸

エチルユニットがエクソ方向に向くようなコンフォメーションが優先されることで立体選択的に環化反応が進行する。



Scheme 10. Wu らによるジアステレオ選択的ラクタム環合成

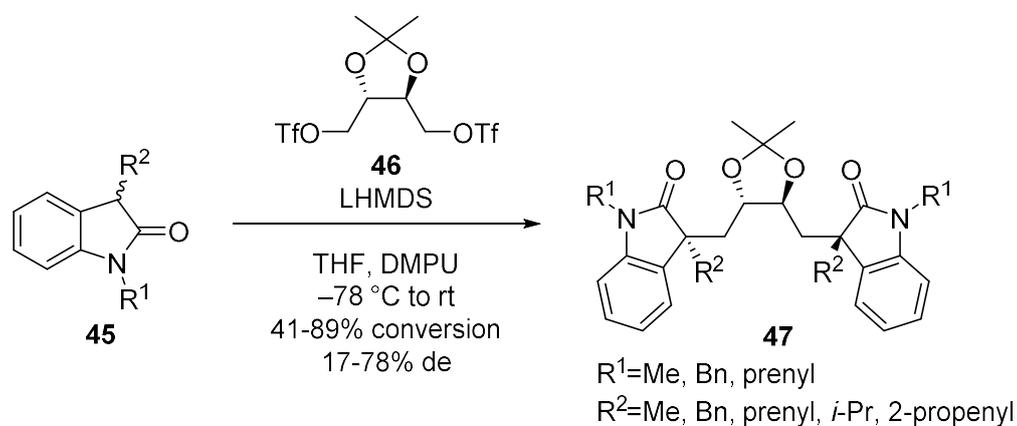
一方、ジアステレオ選択的ラクタム化によりオキシインドール環 3 位の立体化学を制御した例はこれまでに報告されていない。Trushkov らは **43** のアジド基およびニトロ基を一挙に還元することでジアステレオ選択的にダブルラクタム化を行ない、spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]骨格 **44** の構築を行った。<sup>75</sup> しかしながら、本反応ではジアステレオ選択性は生じないことを報告している(Scheme 11)。



Scheme 11. Trushkov らによるラクタム化による spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]の構築

第二章で述べたオキシインドール環化反応は、先行研究においてマロネートのα位にアルキル基を導入しないと環化反応が進行しないことが判っている。そこで、マロネートのα位

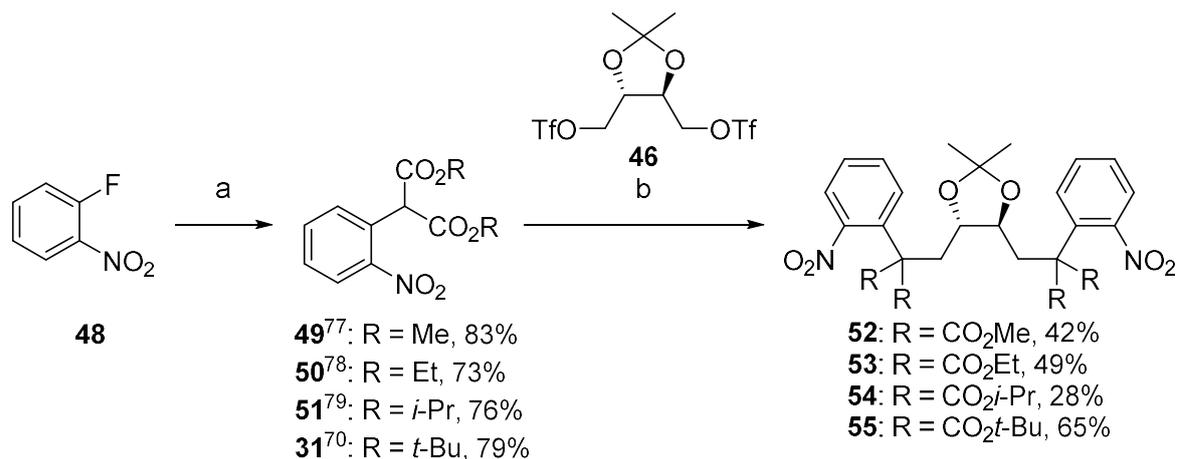
に不斉補助基を導入することを考えた。また、不斉補助基として L-(+)-酒石酸由来のユニットを導入する反応系をデザインした。本不斉補助基は Overman らによってオキシインドール環 3 位の立体選択的アルキル化反応に用いられており、その形状や大きさがオキシインドール環 3 位の不斉の誘起に適していると考えられた(Scheme 12)。<sup>76</sup> 種々検討の結果、本不斉補助基によってジアステレオ選択的に不斉が誘起されることを明らかにした。さらに、上述した例は遷移状態における立体反発やコンフォメーションの安定性の差によって立体化学が制御されている一方で、本反応は分子内水素結合により制御されていることが示唆された。



**Scheme 12.** Overman らによるオキシインドール環 3 位の立体選択的アルキル化反応

## 第二節 酒石酸誘導体を不斉補助基として用いた不斉非対称化反応の開発

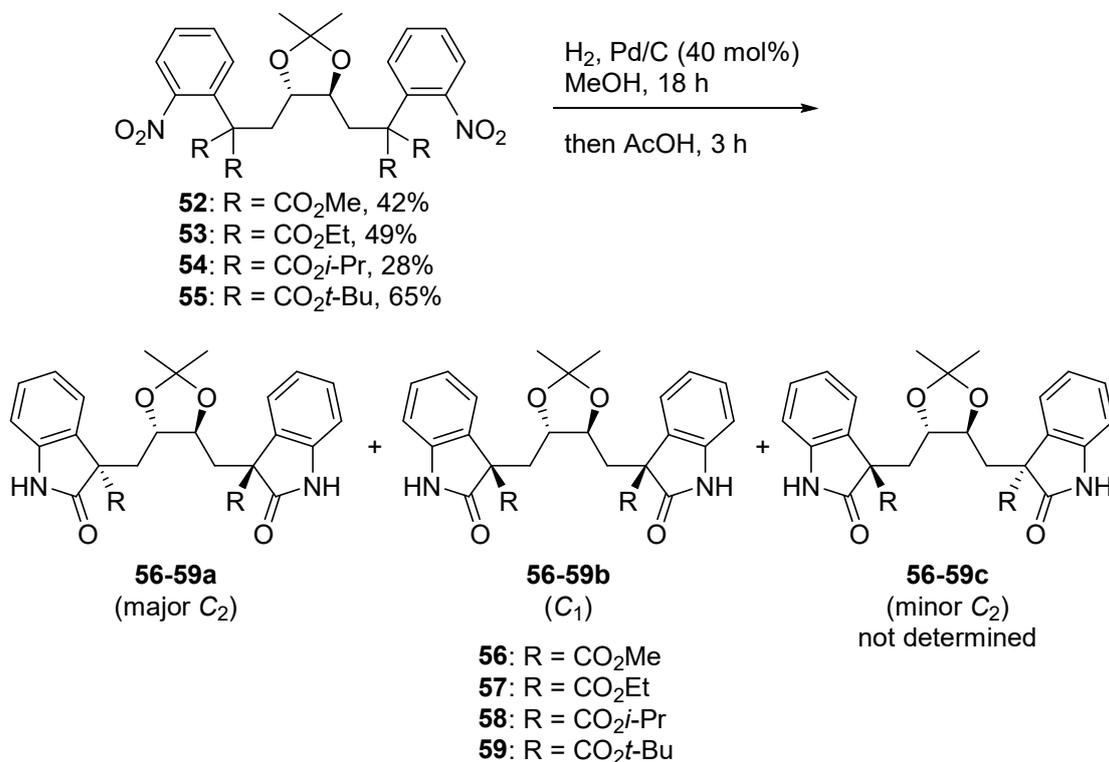
ジアステレオ的不斉非対称化反応の検討に向けて、各種エステルを用いた環化反応前駆体の合成を行った(Scheme 13)。マロン酸メチル、エチル、*i*-プロピル、*t*-ブチルエステルと *o*-fluoronitrobenzene **48** より、マロン酸誘導体 **31**, **49–51** を合成した。酒石酸由来の不斉源であるトリフラート **46** と反応させることでそれぞれの環化反応前駆体 **52–55** を調製した。



**Scheme 13.** Synthesis of cyclization precursors **52–55**. (a) dialkyl malonate, NaH, DMF, 0 °C; (b) KHMDS, DMPU, THF, –20 °C.

得られた環化反応前駆体 **52–55** を水素添加接触還元反応に伏し、ニトロ基を還元した。この際メタノール溶媒のみでは、原料は消失しアニリン体は生成するものの、環化反応は完結しないことから、原料消失の確認後に酸添加剤として酢酸を加えた。その結果、いずれの基質においても高収率で二環化体が得られたが、<sup>1</sup>H NMR より全ての基質においてジアステレオマー混合物であることが判明した(Table 9)。この反応において含まれる二環化体のジアステレオマーは **a**, **b**, **c** で示される三種類である。即ち、二つの環化反応が同じ立体化学にて進行して得られる対称化合物 **56–59a** および **56–59c**、あるいは二つの環化反応が逆の立体化学で進行した非対称化合物 **56–59b** である。実際の反応で得られるジアステレオマー混合物も HPLC 解析の結果より三種類の混合物であることが判明した。優先的に得られる対称体である **56–59a** および非対称体である **56–59b** は <sup>1</sup>H NMR より構造が決定されたものの、**56–59c** は推定構造にとどまっている。それらの含有率はエステルが高高いほど立体選択性も向上することが判明した(entries 1–4)。今後の検討は最も良好な立体選択性(60% de)を示した *t*-ブチルエステルを用いて行うこととした。

**Table 9.** Investigation of diastereoselective cyclization and effects of various esters.



Entry	Substrate	R	Isolated yield (%)	Product ratio (a : b : c) <sup>a, b</sup>	de <sup>a, b, c</sup> (%)
1	<b>52</b>	CO <sub>2</sub> Me	quant.	57.6 : 37.7 : 4.7	18
2	<b>53</b>	CO <sub>2</sub> Et	quant.	62.8 : 32.8 : 4.4	25
3	<b>54</b>	CO <sub>2</sub> <i>i</i> -Pr	90	71.3 : 26.0 : 2.7	40
4	<b>55</b>	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	93	79.8 : 18.9 : 1.3	60

<sup>a</sup> Product ratio and diastereomeric excess of crude **56–58** was determined by chiral HPLC analysis.

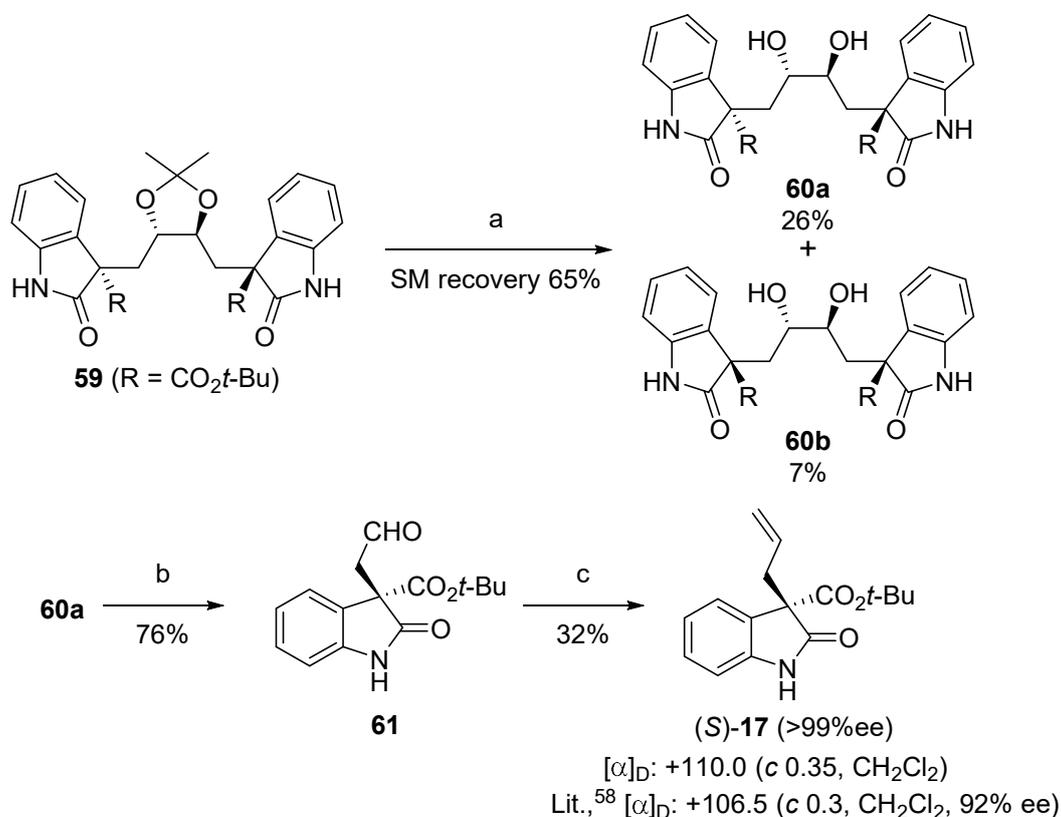
<sup>b</sup> Product ratio and diastereomeric excess of crude **59** was determined by HPLC analysis.

<sup>c</sup> Diastereomeric excess was calculated from area of the major product and that of sum of the minor isomers.

### 第三節 絶対配置の決定

立体選択的な環化反応を見出したことから、本反応で得られるオキシインドールの 3 位の立体化学の決定に着手した(Scheme 14)。二環化体 **59** のジメチルアセタールを PPTS により除去したところ、二つのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分画できた。対称体である **60a** を用いて過ヨウ素酸ナトリウムによる酸化的開裂を行ない、アルデヒド **61** を得た。生じたアルデヒドに対し、ウィッティヒ反応によるオレフィンへの変換を行ない **17** を合成した。**17** の *S* 体は文献既知の化合物であり、その比旋光度は+106.5 であると報告されている。<sup>58</sup> 一方で、**59** より合成した **17** の比旋光度は+110.0 であったことから、*S* 体であることが判った。つまり、不斉非対称化反応であるオキシインドール環化反応は *S* 優先的に進行するということが明らかにした。

ここで得られた **17** はキラル HPLC より >99% ee であることが確認されたが、本反応に使用したオキシインドール環構築反応で得られた **59** は 60% de であった。アセタール除去反応により得られたジオール **60** においてジアステレオマーを分離できたことがその原因である。即ち、ジオール **60** およびアルデヒド **61** も高い鏡像体過剰率を有することが示唆された。特に **61** は様々な置換基へと変換が容易なアルデヒドを持つことから、3,3-二置換オキシインドール誘導体合成に有用なキラルビルディングブロックになりうる。



**Scheme 14.** Synthesis of (*S*)-**28**. (a) PPTS, MeOH, rt; (b) NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, rt; (c) methyltriphenylphosphonium bromide, KHMDS, PhMe, THF, 0 °C.

#### 第四節 不斉誘起機構の推定

不斉オキシインドール環化反応は *S* の立体化学で進行することが明らかとなったため、不斉誘起メカニズムの推定を行なった。まず、反応前駆体であるニトロ化合物 **55** の X 線結晶構造解析を実施した(Figure 14(a))。 **55** の有する二つの *t*-ブチルエステルを、*S* 体のオキシインドール環が形成される際に反応するエステルを *pro-S*、*R* 体のオキシインドール環が形成されるものを *pro-R* とする(Figure 14(b))。 X 線結晶構造解析の結果、ニトロ化合物 **55** において、ニトロ基は *pro-R* の近傍に位置することが明らかとなった。このコンフォメーションは化合物 **55** の不斉補助基とニトロ基の立体反発により誘起されていると考えられる。しかし、このコンフォメーションを維持しながら還元反応が進行し、生じたアニリンが近傍の *t*-ブチルエステルと反応した場合、実験結果と一致しない。即ち、*S* 体のオキシインドール環が構築されるためには立体反発ではない作用が働いていると考えた。

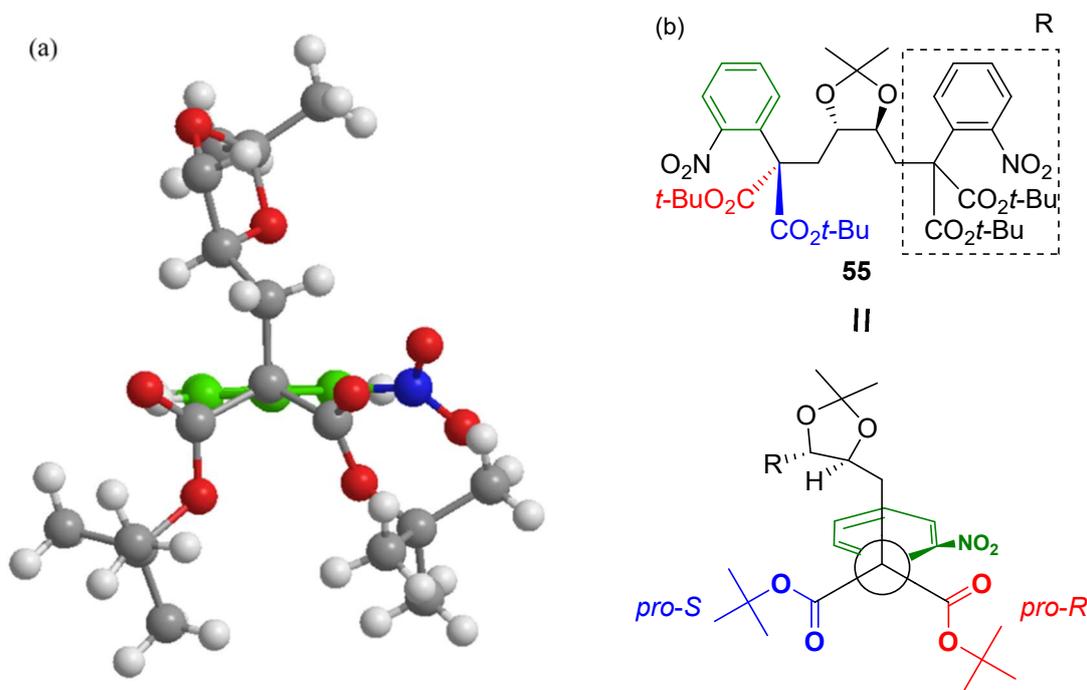


Figure 14. X-ray structure analysis of **55**. R of **55** is omitted for the clarity.

ニトロ化合物 **55** では生じない相互作用として、還元体 **62** のアニリンと不斉補助基のアセタールの酸素原子間に生じる分子内水素結合を考えた(Figure 15)。環化反応遷移状態において分子内水素結合を考慮すると、8員環構造が形成される。*pro-S* にアニリンが求核攻撃した場合は不斉補助基とベンゼン環の立体反発から(*S*)-*exo* のコンフォメーションを取る一方、*pro-R* に求核攻撃した場合には(*R*)-*endo* のコンフォメーションを取ると考えられる。それぞれの8員環に注目すると(*S*)-*exo* は chair 型、(*R*)-*endo* は boat 型の配座となっている。環

構造のひずみのエネルギーにおいて chair 型の方が安定であることが報告されていることから、<sup>80, 81</sup> (*S*)-*exo* の遷移状態を経るオキシインドール環構築が優先されると考えた。

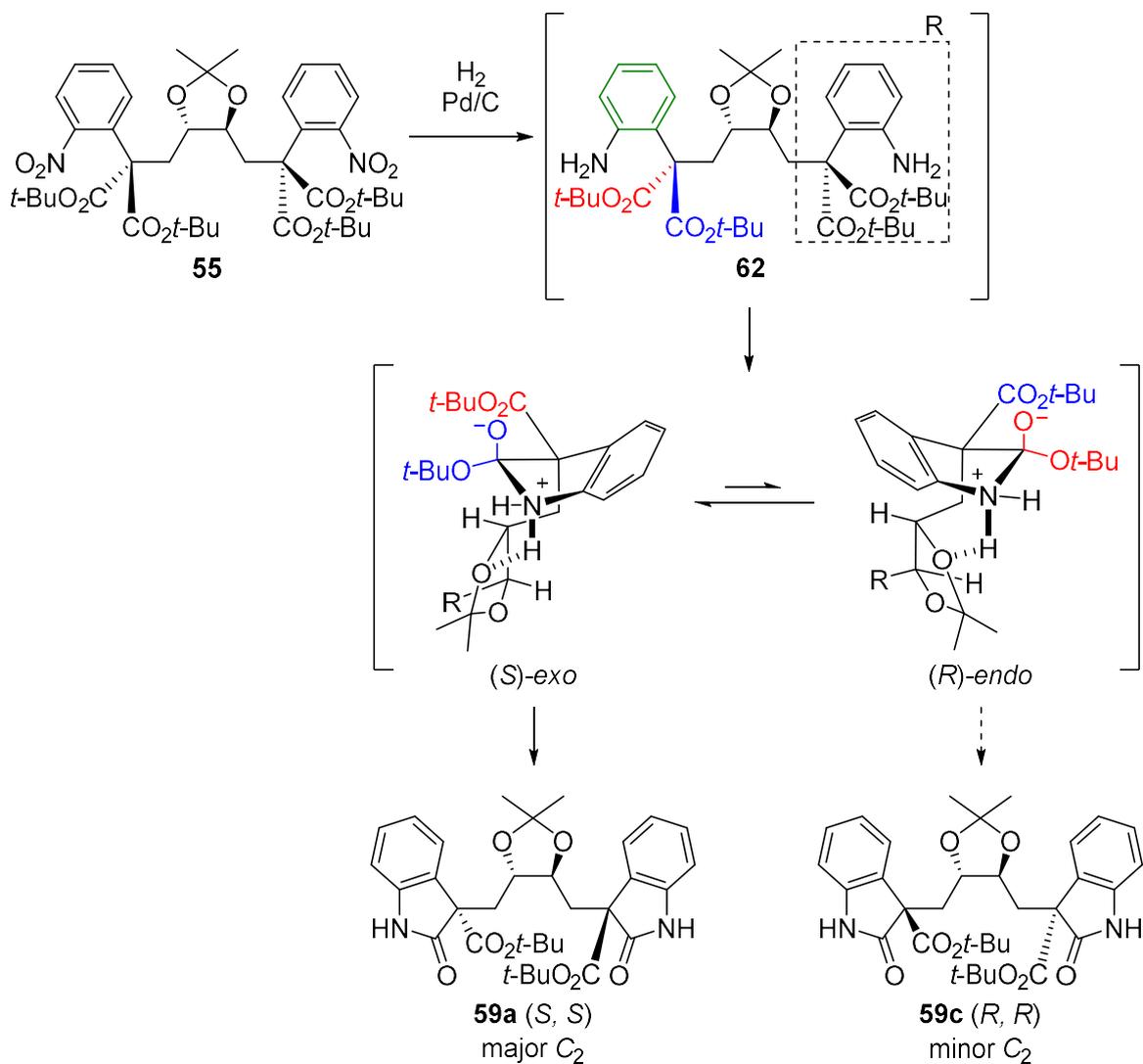
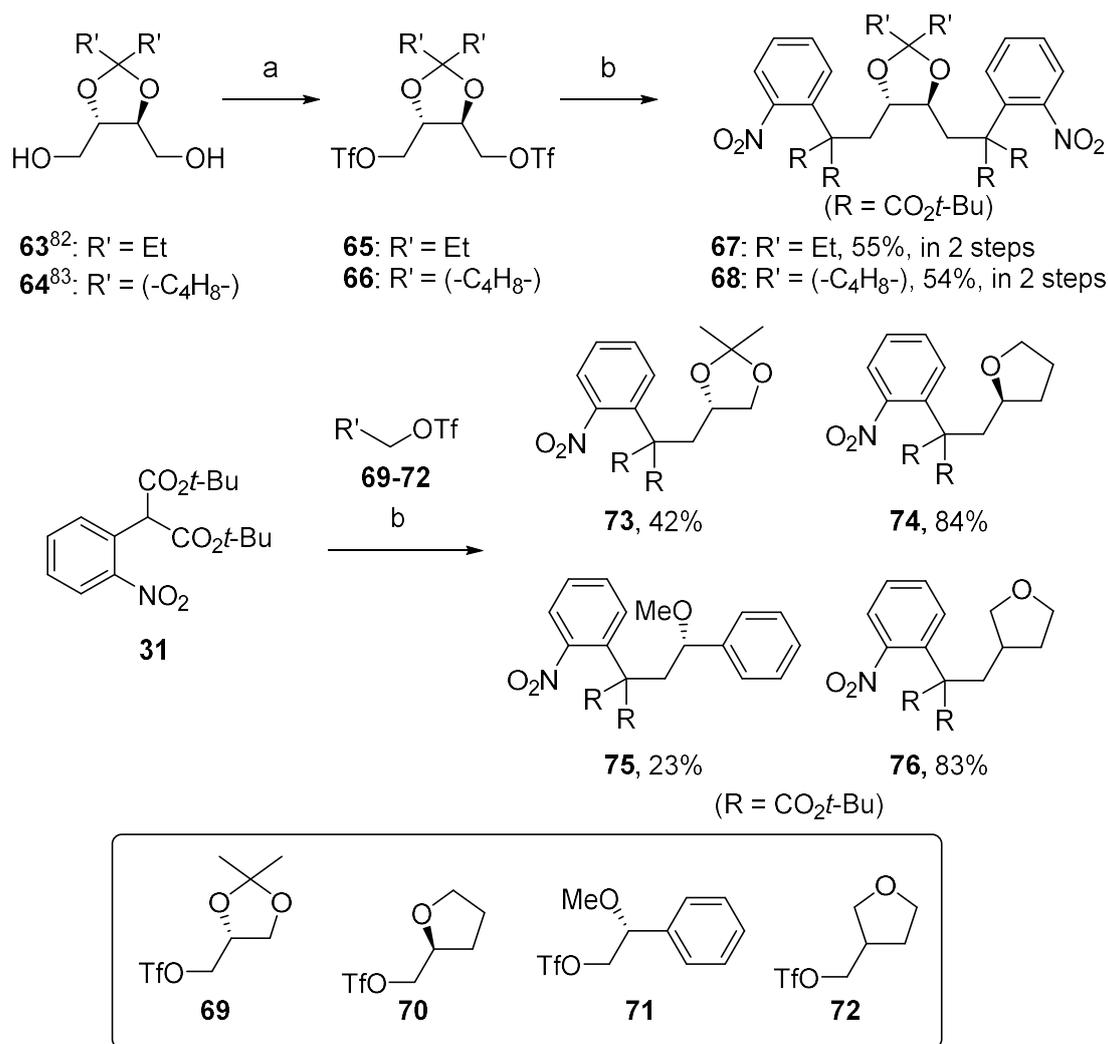


Figure 15. Hypothesized mechanism of stereoselective cyclization.

## 第五節 不斉補助基変換の検討

前節に述べた分子内水素結合を介した不斉誘起メカニズムの妥当性を検証すべく、不斉補助基の変換を行なった。環化反応前駆体であるニトロ化合物 **67**, **68**, **73–76** は **55** と同様の方法で Scheme 15 に従って合成した。



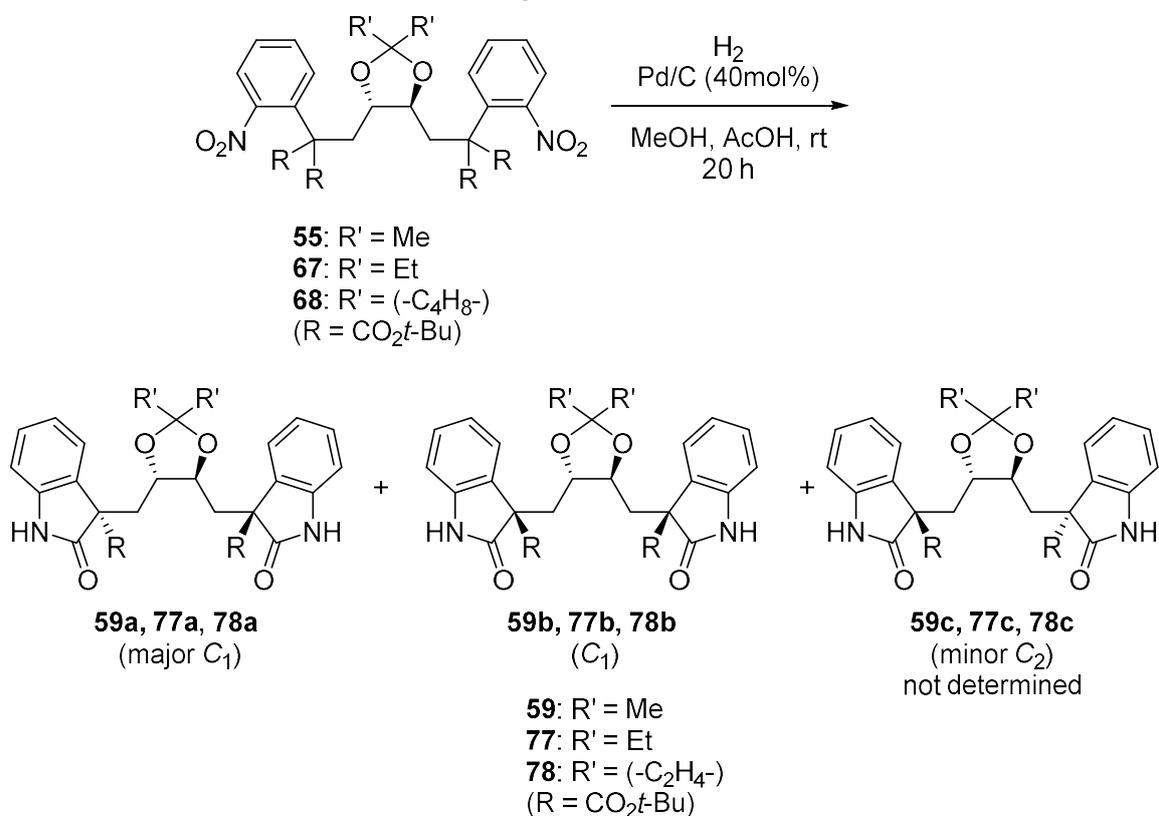
**Scheme 15.** Synthesis of cyclization precursors **67**, **68**, **73–76**. (a) Tf<sub>2</sub>O, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C; (b) **31**, KHMDS, DMPU, THF, -20 °C.

各反応前駆体のニトロ化合物を環化反応条件に付した結果を Table 10 にまとめた。なお、接触還元反応は MeOH/AcOH の混合溶媒で実施している。検討したいずれの基質も収率よくオキシインドール環化合物を与えた。分子内水素結合によって不斉が誘起される場合、不斉補助基の酸素原子近傍を嵩高くして、アニリンの水素原子が接近しにくくなれば立体選択性が低下すると考えた。ジメチルアセタールをジエチル(**67**)へと変換し環化反応を行った

ところ、ジメチルアセタール(**55**)に比べて立体選択性が低下した(58% de, entry 2)。また、シクロペンチル(**68**)へと変換すると立体選択性はさらに低下した(46% de, entry 3)。続いて化合物 **55** の対称構造が必須か否かを検証した。ジオキソラン環不斉補助基の片側のオキシインドール環前駆体を除去した **73** を環化反応条件に付すと、対称体と同等のジアステレオ選択性を示すことが明らかとなった(62% de, entry 4)。さらに、単純なテトラヒドロフラン環 **74** および不斉補助基に環構造を持たないマンデル酸誘導体 **75** においても、同等の収率、立体選択性で環化反応が進行することが判った(63, 69% de, entries 4, 5)。一方、**74** がテトラヒドロフラン環 2 位に官能基を有しているのに対して、3 位へと変換した **76** では立体選択性が完全に消失することが明らかとなった(0% de, entry 7)。酸素原子の位置の変換によって不斉誘起が消失したことから、分子内の立体反発による不斉誘起ではなく、上述した分子内水素結合を介した環構造形成による不斉誘起メカニズムが示唆される結果となった。

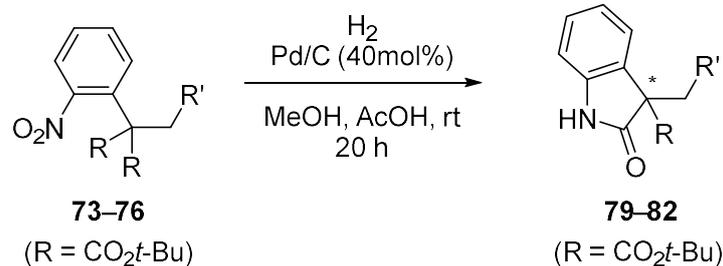
テトラヒドロフラン環 **80** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分割が可能であったため、主生成物である(*R,R*)体 **80a** の絶対立体配置を X 線結晶構造解析により決定した(Figure 16)。**77-79, 81** は **59, 80** の立体化学から推定した。即ち、それぞれの不斉補助基が *S* の立体化学を有している場合はオキシインドール環 3 位は *S* になる。

**Table 10.** Investigation of chiral auxiliaries.



(Continued on next page)

**Table 10.** (Continued)



Entry	Substrate	R'	Product	Isolated yield <sup>a</sup> (%)	Product ratio (a : b) <sup>b</sup>	de <sup>b</sup> (%)
1	<b>55</b>		<b>59</b>	quant.	84 : 16	68 <sup>c</sup>
2	<b>67</b>		<b>77</b>	99	79 : 21	58 <sup>c</sup>
3	<b>68</b>		<b>78</b>	quant.	73 : 27	46 <sup>c</sup>
4	<b>73</b>		<b>79</b>	quant.	81 : 19	62
5	<b>74</b>		<b>80</b>	89 [80] <sup>d</sup>	82 : 28	63
6	<b>75</b>		<b>81</b>	92	84 : 16	69
7	<b>76<sup>e</sup></b>		<b>82</b>	98	50 : 50	0

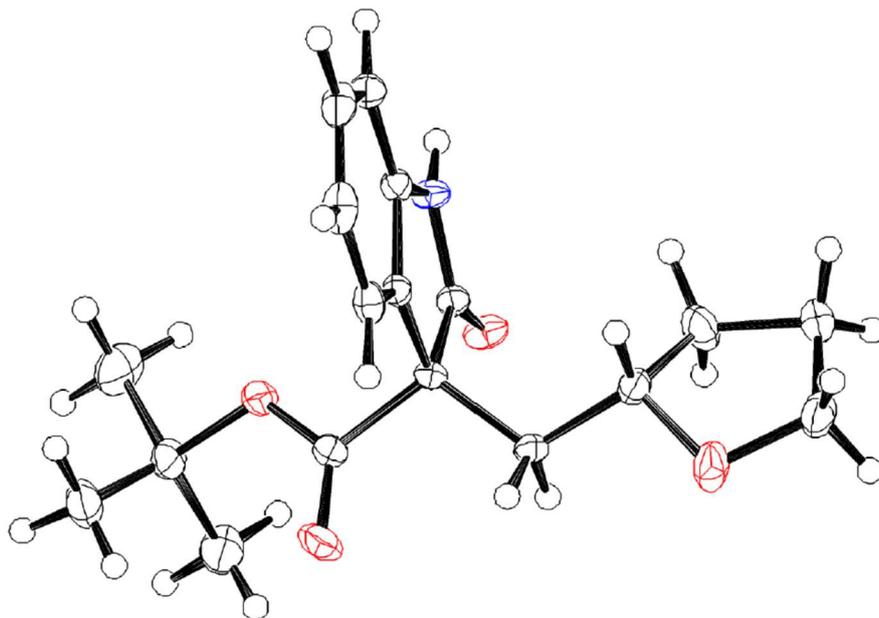
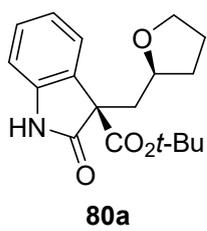
<sup>a</sup> Isolated yield was determined as sum of isomers.

<sup>b</sup> Product ratio and diastereomeric excess of crude **59**, **77–82** was determined by HPLC analysis.

<sup>c</sup> Diastereomeric excess was calculated from area of the major product and that of sum of the minor isomers.

<sup>d</sup> Number in straight parentheses represent isolated yield of major isomer.

<sup>e</sup> Racemate.

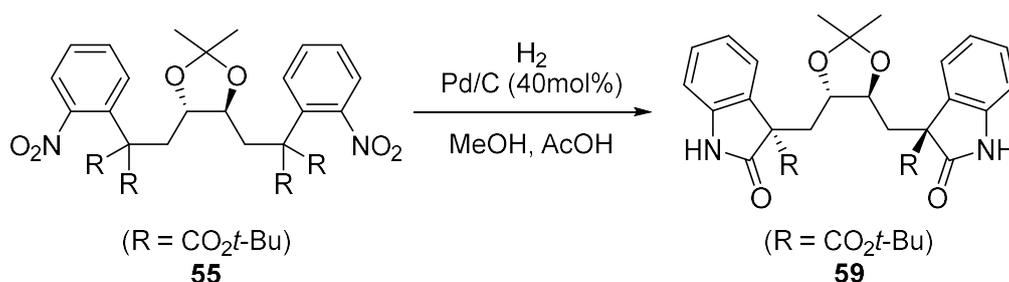


**Figure 16.** X-ray crystal structure analysis of **80a**.

## 第六節 不斉収率向上に向けた検討

続いて本反応の不斉収率の向上を指向し、反応条件を詳細に検討することとした。上述した推定反応機構では、遷移状態で立体化学が左右されると考えられたため、本反応は速度論支配であると思われる。よって、反応温度を低下させることにより立体選択性が向上すると考えられるため、最初に反応温度の検討を行なった(Table 11)。反応温度を 0 °C まで低下させると立体選択性は 76% de まで向上することが判った(entry 2)。さらに反応温度を-20 °C まで低下させると、立体選択性には変化がなかったものの、一環化体で反応が停止し、目的物である二環化体 **59** の収率が低下した(entry 3)。一方、反応温度の上昇による影響も検討した。加熱還流条件下で環化反応を実施したところ、不斉収率は 50% de まで低下することが明らかになった(entry 4)。

**Table 11.** Effect of reaction temperature.



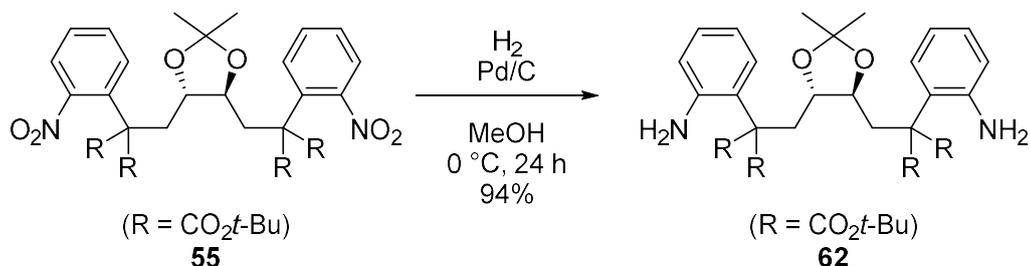
Entry	Temperature (°C)	Time (h)	Isolated yield (%)	Product ratio (a : b : c) <sup>a</sup>	de <sup>a, b</sup> (%)
1	rt	20	quant.	84.2 : 14.6 : 1.2	68
2	0	38	95	86.0 : 13.2 : 0.7	76
3	-20	74	74	90.7 : 9.1 : 0.2	81
4	reflux	8	87	75.0 : 22.9 : 2.1	50

<sup>a</sup> Product ratio and diastereomeric excess of crude **59** was determined by HPLC analysis.

<sup>b</sup> Diastereomeric excess was calculated from area of the major product **59a** and that of sum of the minor isomers **59b** and **59c**.

続いて前章で述べたキラルブレンステッド酸((*S*)-TRIP)との組み合わせを検証した。L-(+)-酒石酸由来の不斉補助基によってジアステレオ選択的に得られるオキシインドール 3 位の立体化学と(*S*)-TRIP によりエナンチオ選択的に得られるオキシインドールの立体化学はともに *S* であることから、相加効果あるいは相乗効果があると考えた。まず、第二章の環化反

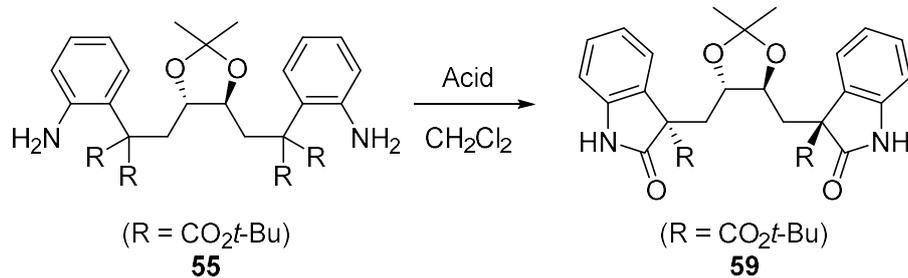
応条件と同様にアニリンに酸を加えて環化反応を実施するために、環化前駆体のアニリン **62** の単離を行なった(Scheme 16)。0 °C において酢酸を加えずに接触還元反応を行なうことにより、アニリン **62** を単離した。しかし、**62** は精製中においても一部環化反応が進行してしまう不安定な化合物であることが判り、以降の検討は **62** を要時調整して実施した。



Scheme 16. Synthesis of **62**.

結果を Table 12 に示す。まず、単離したアニリン **62** を用いても、接触還元反応条件下で環化を行なった場合と立体選択性に差がないこと、ジクロロメタン中で反応が行われても不斉収率に影響はないこと、また酸の等量による不斉収率への影響を確かめることとした。これまでの検討では溶媒のメタノールに対して 10%の酢酸を加えていたが、アニリン **62** に対し 0.1, 1, 10 等量の酢酸をそれぞれ用いてジクロロメタン中で反応の検討を実施した。その結果、ジクロロメタン中でもメタノール中と同等の不斉収率を与えること、また不斉収率は酢酸の等量には大きく影響されないことが明らかとなった(61–64% de, entries 1–3)。よって等量以下触媒量の(*S*)-TRIP を用いることによる不斉収率の低下はないと考えられたため、第二章で見出した最適条件を用いて **62** を環化反応条件に付した。期待通り、室温において不斉収率は 89% de まで向上した(entry 4)。さらに、Table 11 の検討を参考に低温で反応を行ったところ、立体選択性はさらに改善した(93% de, entry 5)。以上の通り、高不斉収率でジアステレオ選択的オキシインドール環構築反応が進行することを明らかにした。

**Table 12.** Effect of amount of acid, solvent, and (*S*)-TRIP.



Entry	Acid	AcOH	Time (h)	Isolated yield (%)	Product ratio (a : b : c) <sup>a</sup>	de <sup>a, b</sup> (%)
1	AcOH	10 eq.	3	97	81.1 : 17.8 : 1.1	62
2	AcOH	1.0 eq.	52	92	80.3 : 18.6 : 1.1	61
3	AcOH	0.1 eq.	136	94	82.0 : 17.1 : 0.9	64
4	( <i>S</i> )-TRIP	0.5 eq.	168	89	94.4 : 5.6 : N.D.	89
5	( <i>S</i> )-TRIP	0.5 eq.	312	92	96.3 : 3.7 : N.D.	93

<sup>a</sup> Product ratio and diastereomeric excess of crude **59** was determined by HPLC analysis.

<sup>b</sup> Diastereomeric excess was calculated from area of the major product **59a** and that of sum of the minor isomers **59b** and **59c**.

N.D. = Not detected.

第七節 小括

ジアステレオ選択的非対称化反応によるオキシインドール環構築反応をデザインした。不斉補助基として L-(+)-酒石酸由来の不斉補助基を導入したところ、最高 81% de の不斉収率で環化反応が進行することを明らかにした。続いて不斉補助基の変換を検討したところ、不斉補助基内の酸素原子の位置が不斉発現に重要であることを見出だし、分子内水素結合による立体選択性の制御がある可能性を明らかにした。さらに、本反応に第二章で見出したエナンチオ選択的非対称化反応触媒(S)-TRIP を組み合わせると、93% de と良好な立体選択性を示すことが判った。

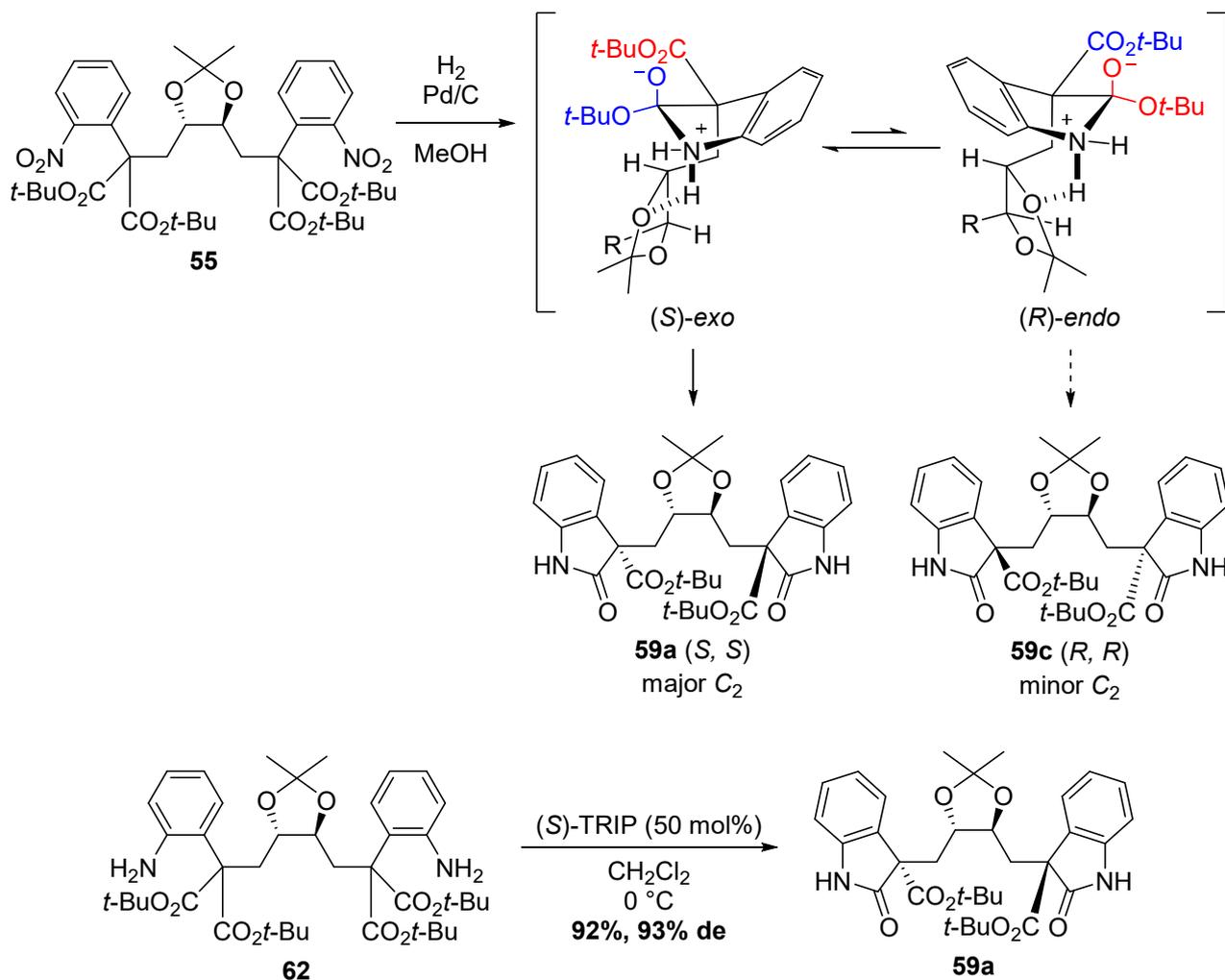


Figure 17. Summary of chapter 3.

## 第四章 3,3-二置換オキシインドールキラルビルディングブロックを用いた天然物の形式全合成

### 第一節 緒言

オキシインドールアルカロイドの *coerulescine* は 1998 年にオーストラリアに繁殖しているイネ科に属する *Phalaris coerulescens* より初めて単離が報告されたオキシインドールアルカロイドである。<sup>84</sup> 一方、その合成は 1976 年にすでに報告済みであったという、珍しい天然物である。<sup>85</sup> Kornet らは、*spiro[oxindole-3,2'-N-ethylpyrrolidine]* が低毒性ながらも局所麻酔作用を有することから着想を得て *coerulescine* をデザイン、合成し、その局所麻酔作用を確かめている (Figure 18)。また、オキシインドール 5 位が OMe 基によって置換された *horsfiline* が鎮痛作用を示すことが報告されたことを皮切りに、<sup>28</sup> これまでに多くの *coerulescine* の合成研究が報告されている。

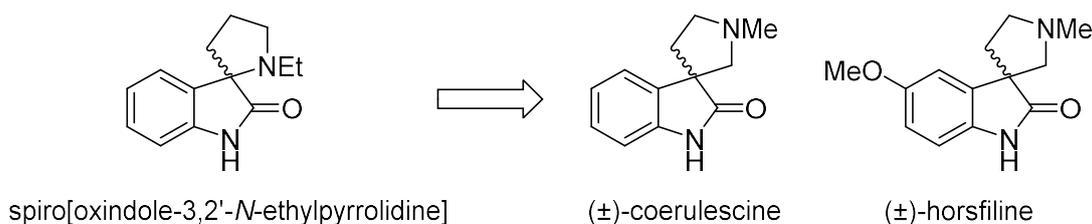
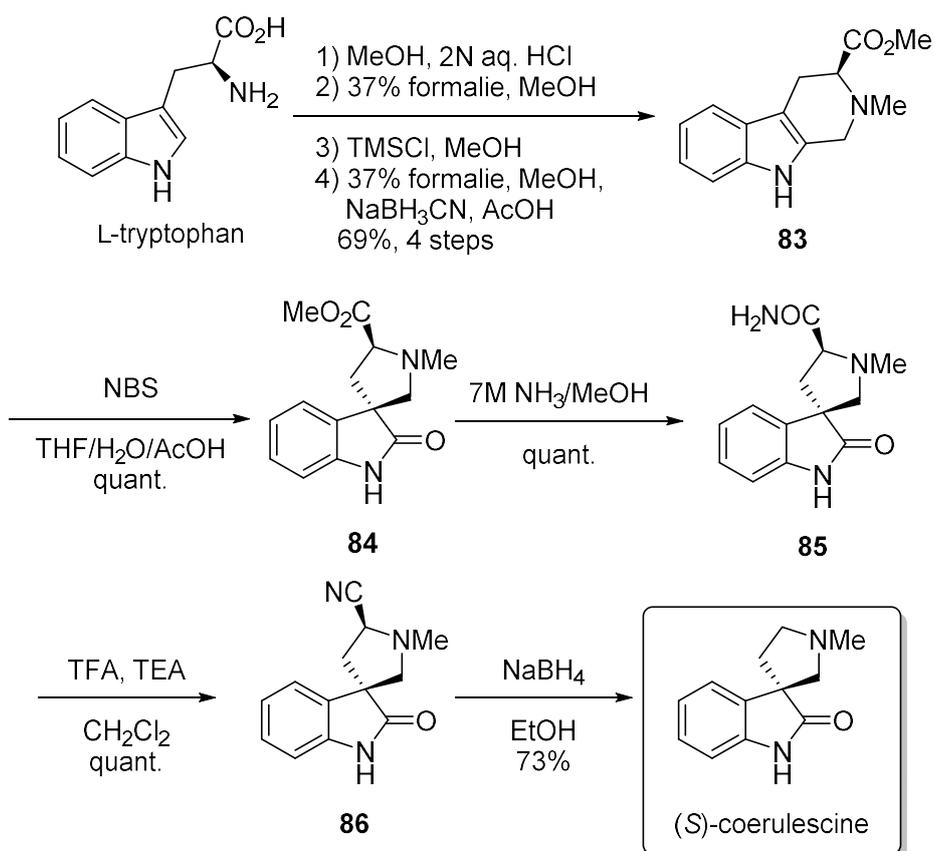


Figure 18. Structure of *coerulescine* and *horsfiline*

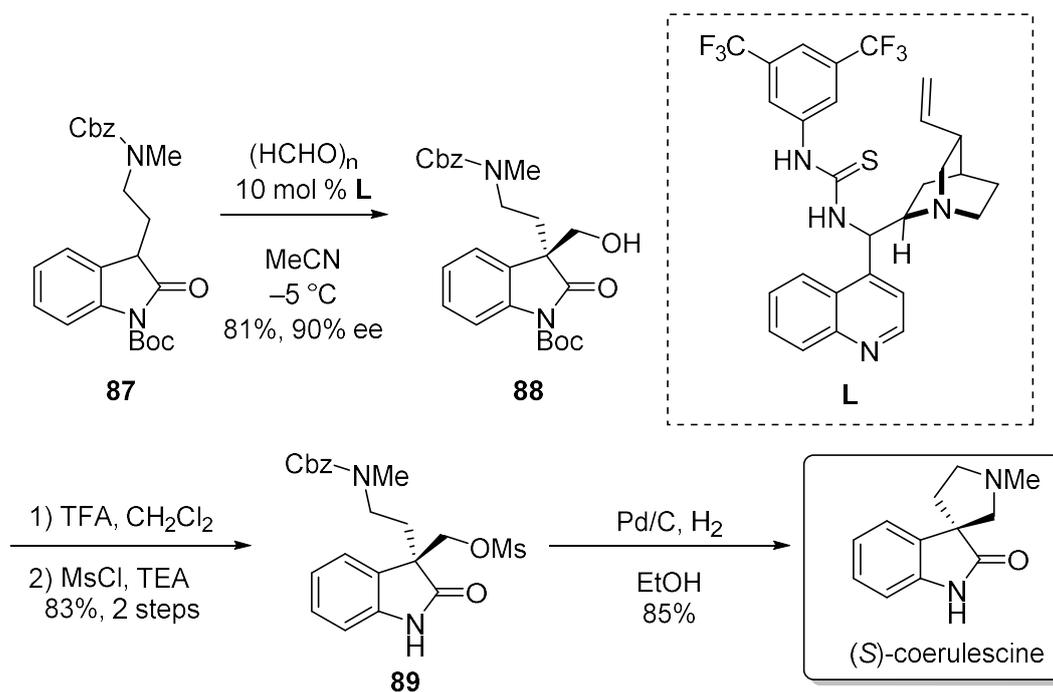
*Coerulescine* はその生理活性のみならず、*spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]* 骨格の三次元的に広がる複雑な立体構造を有していることから有機合成化学者の関心を集めてきた。本骨格は 3 位に炭素官能基のみで置換された不斉炭素を有していることから、光学活性な *coerulescine* の合成研究にも注目が集まっている。以下にこれまでの合成例を挙げる。

Danishefsky らは以下の方法で立体選択的に (*S*)-*coerulescine* の合成を達成している (Scheme 17)。<sup>86</sup> *N*-methyl- $\beta$ -carboline に対し NBS を用いて酸化的転位反応を行うことによりラセミ体の *coerulescine* が合成可能であることを見出だした。本反応を基盤とした立体選択的合成を行なうにあたって、ジアステレオ選択的に酸化的転位反応を行なう手法をとった。即ち、*L*-tryptophan より 4 段階を経てメチルエステルを導入した *N*-methyl- $\beta$ -carboline 誘導体 **83** を合成し、前述の酸化的転位反応条件に付すことによって、立体選択的に *spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]* 骨格 **84** を合成した。続いてメチルエステルをニトリルへと変換し、還元的脱ニトリル反応を行うことにより (*S*)-*coerulescine* へと導いている。



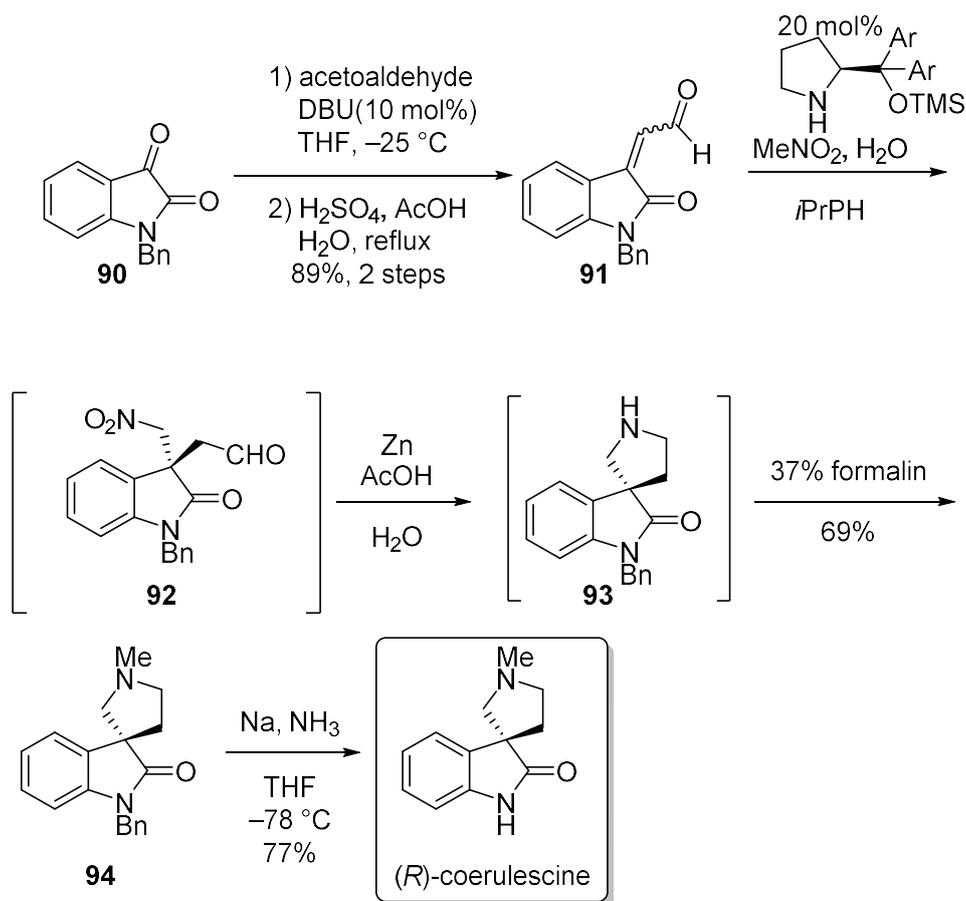
Scheme 17. Danishefsky らによる (S)-coerulescine の合成

Bisai らはオキシインドール環 3 位の立体選択的修飾反応により (S)-coerulescine の合成を達成している (Scheme 18)。<sup>87</sup> シンコナルカロイド誘導体チオウレア触媒とオキシインドール **87** およびパラホルムアルデヒドを作用させることで、オキシインドール 3 位への立体選択的なアルドール反応によりヒドロキシメチル基の導入に成功した (**88**)。続けてオキシインドール 1 位窒素の脱保護、およびアルコールのメタンスルホニルエステル化を経て分子内ピロリジン環形成を行うことで、(S)-coerulescine の全合成を完了した。



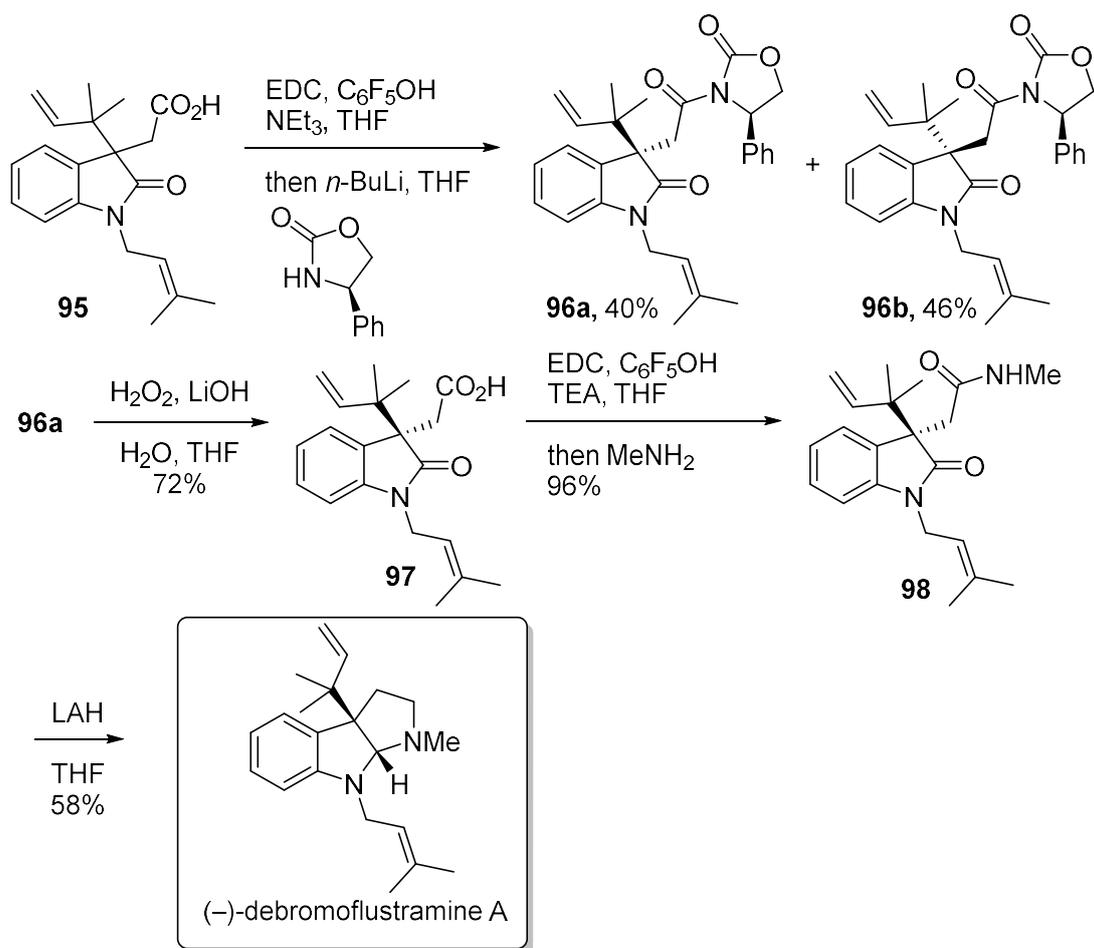
**Scheme 18.** Bisai らによる (*S*)-coerulescine の合成

Bisai らと同様に、Hayashi らもオキシインドール 3 位の立体選択的修飾の後にピロリジン環を形成することによって (*R*)-coerulescine の全合成を達成している (Scheme 19)。<sup>88</sup> 出発物質である *N*-benzylisatin **90** の 3 位カルボニルにアセトアルデヒドを縮合した **91** に対して、プロリン誘導体触媒を用いたヘンリー反応により中間体 **92** を合成し、系中でニトロ基の還元、環化および N メチル化を一挙に行い、*N*-benzyl coerulescine **94** を合成した。ベンジル基を Birch 還元条件において脱保護することにより、4 工程と短い工程数で (*R*)-coerulescine の全合成を完了している。



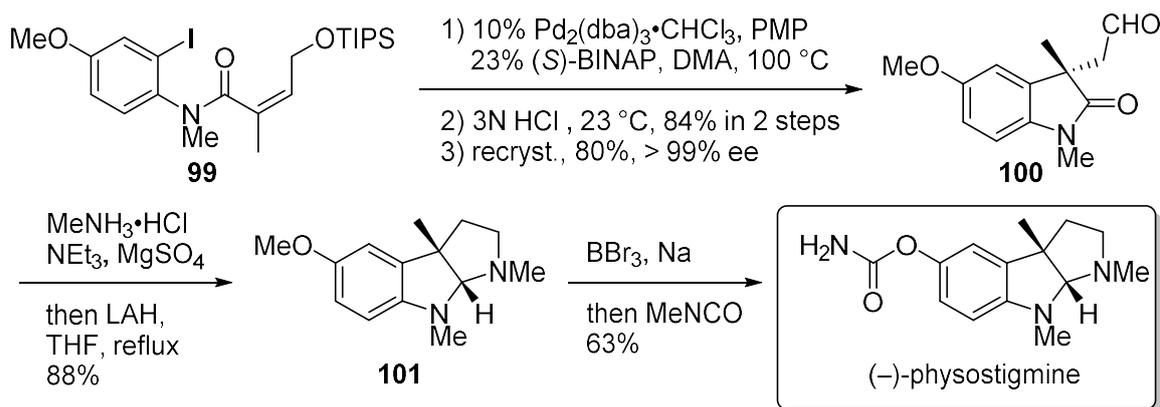
Scheme 19. Hayashi らによる (*R*)-coerulescine の合成

さらに、3,3-二置換オキシインドールはそれ自身が生理活性物質として研究されているだけでなく、天然物や医薬品候補化合物の合成中間体として活用されている例も散見され、中でも hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 環への誘導に重宝されている。hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 環含有アルカロイドは physostigmine のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用<sup>89</sup> や、flustramine 類<sup>90</sup> の筋弛緩作用や細胞毒性など広範な生理活性を示すことでもよく知られており、その合成法が研究されてきた。例えば、Kawasaki らは以下の合成法を報告している (Scheme 20)。<sup>91</sup> 3,3-二置換オキシインドール **95** をジアステレオマー化し、分離の後に得られた光学活性なカルボン酸 **97** に対して *N*メチルアミド化し **98** を得た。LAH による還元条件に付すことで、オキシインドールのアミナルへの還元、アミドの還元、および生じたアミンの分子内置換反応による hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 環形成を一挙に行い、(-)-debromoflustramine A の合成を達成している。



Scheme 20. Kawasaki らによる(-)-debromoflustramine A の合成

また、Kawasaki らがアミドをもとに環化反応を実施した一方で、Overman らはアルデヒドを原料とした hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 骨格の構築を達成している (Scheme 21)。<sup>92</sup> BINAP を用いた分子内不斉 Heck 反応によって得られた **100** に対し、還元的アミノ化および環化反応を一挙に行い **101** が合成できることを報告した。その後 **101** の脱メチル化およびカルバメート化を one pot で行い、(-)-physostigmine の全合成を達成した。



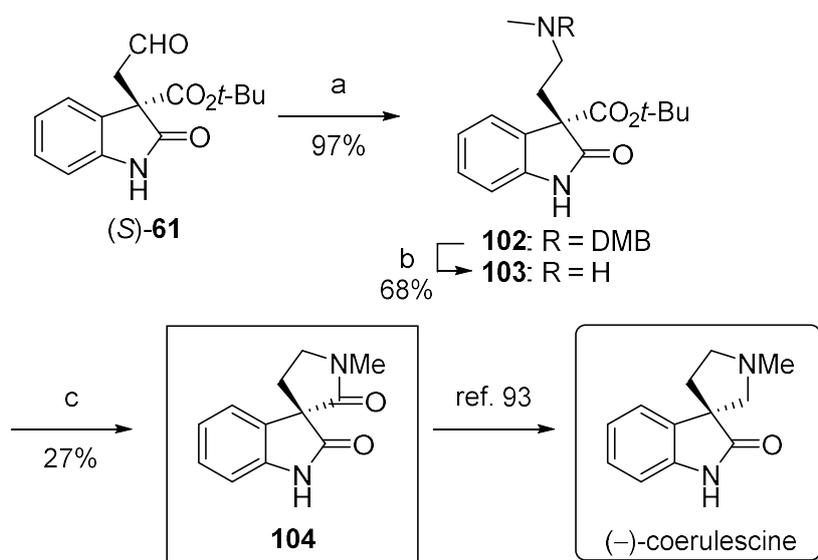
Scheme 21. Overman らによる(-)-physostigmine の合成

第三章で得られた光学活性なアルデヒド(*S*)-**61** は上記 spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]骨格および hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 骨格へと誘導可能なキラルビルディングブロックになりうると考えた。すなわち、創薬化学においてリードジェネレーションの段階で有用であると考えられる。そこで、その有用性を示すべく、(*S*)-**61** を原料とした(-)-coerulescine および(+)-psychotrimine の形式全合成に着手した。

## 第二節 (-)-coerulescine の形式全合成

上述の通り、これまでの *coerulescine* の全合成において、ラクタム化によるオキシインドール環構築の段階で不斉を導入した例は存在しない。即ち、今回私が *t*-ブチルエステルの非対称化反応により合成した光学活性アルデヒドより *coerulescine* の合成ができれば、新しい方法論を提示できると考え、合成に着手した(Scheme 22)。

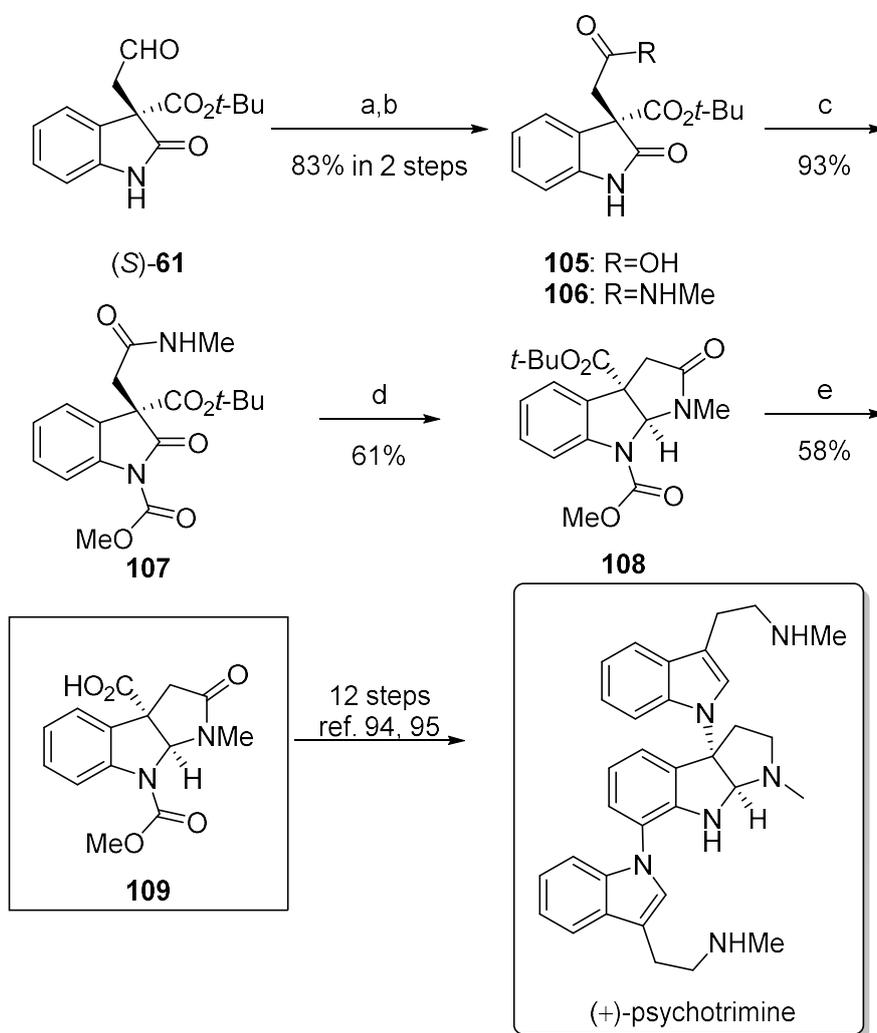
アルデヒド(*S*)-**61** に対して還元的アミノ化反応により、2,4-dimethoxybenzylmethanamine を導入した(**102**)。水素添加反応によりジメトキシベンジル基を除去し、得られた **103** をメタノール溶媒中炭酸カリウムで処理することで *t*-ブチルエステルをメチルエステルに変換すると同時に環化反応が生じ **104** を得た。本化合物は *coerulescine* の前駆体であることが報告されている化合物である。<sup>93</sup> 以上の通り、共通中間体である光学活性アルデヒド(*S*)-**61** より 4 工程を経て、(-)-*coerulescine* の形式全合成を達成した。



**Scheme 22.** Formal total synthesis of (-)-*coerulescine*; (a) 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-*N*-methylmethanamine, NaBH<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, MeOH; (b) Pd/C, H<sub>2</sub>, AcOH, MeOH; (c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH.

### 第三節 (+)-psychotrimine の形式全合成

キラルビルディングブロックであるアルデヒド(*S*)-**61** の更なる有用性を示すべく、三環性アルカロイドの合成に着手した(Scheme 23)。( *S* )-**61** のアルデヒドを Pinnick 酸化によってカルボン酸 **105** に変換した後、メチルアミンと縮合し、さらにオキシインドールの 1 位 NH にメチルカーバメートを導入して **107** を得た。オキシインドールのカルボニルを水素化ホウ素ナトリウムで還元後、酸を作用させることで環化反応が進行し、**108** を得た。酸を作用させ *t*-ブチル基を除去することにより、目的化合物であるカルボン酸 **109** を得た。**109** は Shishido らによる(+)-psychotrimine の合成中間体であり、旋光度、NMR とともに良い一致を示した。<sup>94,95</sup> よって(+)-psychotrimine の形式全合成を達成した。



**Scheme 23.** Formal total synthesis of (+)-psychotrimine; (a) NaClO<sub>2</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O; (b) MeNH<sub>3</sub>Cl, HATU, DIPEA, DMF; (c) ClCO<sub>2</sub>Me, DMAP, DMF; (d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C then TsOH·H<sub>2</sub>O; (e) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### 第四節 小括

第四章で得られた光学活性な(S)-**61**が有用なキラルビルディングブロックになりうると考え、(S)-**61**を出発原料とした形式全合成を試みた。Spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine]骨格をもつ**104**、および hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole 骨格をもつ**109**をそれぞれ3工程、4工程を経て合成し、二種の形式全合成を達成した。両骨格ともに生理活性アルカロイドに散見される骨格であり、これらの光学活性な新規合成法を構築したことは創薬化学に貢献する。

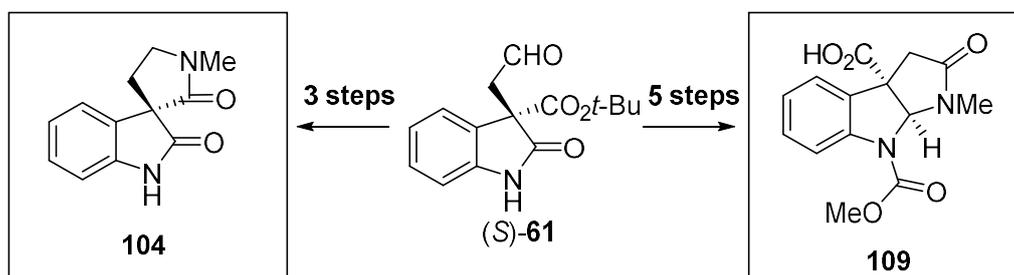


Figure 19. Summary of chapter 4.

## 総括

新規立体選択的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。

- ・第二章ではエナンチオ選択的オキシインドール環形成反応について述べた。di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-alkyl-malonate 誘導体に酸触媒を作用させることにより環化反応が進行することに着想を得て、キラルブレンステッド酸のスクリーニングを実施したところ、(*S*)-TRIP がエナンチオ選択的非対称化反応を誘起することを見出だした。本反応の条件を最適化し基質適応性の検証を行った結果、66% ee の立体選択性でオキシインドール環化体を得ることに成功した。また、3位アルキル基の嵩高さが立体選択性に影響することから、環化反応基質側のアルキル基と(*S*)-TRIP の間に生じる相互作用が立体選択性の発現に重要であると考察した。
- ・第三章では立体選択性の向上を目指した、ジアステレオ選択的非対称化反応について述べた。di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)malonate の $\alpha$ 位にアルキル基を導入すると環化反応が促進されることから着想を得て、そこに不斉補助基を導入する反応系をデザインしたところ、L-酒石酸誘導体不斉補助基が有効であることを明らかにした。また、不斉補助基の変換検討により酸素原子の位置が立体選択性の発現に重要であることを見出だし、不斉誘起機構が分子内水素結合を介している可能性を明らかにした。その上、本反応の立体選択性を向上すべく(*S*)-TRIP と組み合わせたところ、93% de でオキシインドール環化体が見出だした。
- ・第四章では第三章で得た光学活性な 3,3-二置換オキシインドールを重要中間体とした天然物の形式全合成について述べた。Spiro[oxindole-3,3'-pyrrolidine] 骨格および hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indoline 骨格への誘導を行ない、(-)-coerulescine および(+)-psychotrimine の形式全合成を達成した。

第二章、第三章で見出した新規立体選択性オキシインドール環形成反応は、これまでに報告のない、マロン酸誘導体の不斉非対称化ラクタム環形成反応であり、有機合成化学上興味深い知見である。また、第四章では本反応の生成物が創薬化学における有用なキラルビルディングブロックになりうることも示されたことから、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。

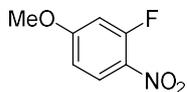
## 実験の部

### General

Melting points were recorded on Stanford Research systems MPA100 OptiMelt Automated Melting Point System and are uncorrected. IR spectra were recorded on Shimadzu IRPrestige-21 or SHIMADZU FT-IR-8400. Optical rotation values were recorded on Jasco P-1020 Polalimeter. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 400 MHz with JEOL AL-400 or JEOL ECS-400 spectrometer. Chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in parts per million with reference to solvent signals [<sup>1</sup>H NMR: CDCl<sub>3</sub> (7.26), DMSO-*d*<sub>6</sub> (2.50), CD<sub>3</sub>OD (3.30), <sup>13</sup>C NMR: CDCl<sub>3</sub> (77.0), DMSO-*d*<sub>6</sub> (39.5), CD<sub>3</sub>CN (118.2)]. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; sep, septet; m, multiplet. High resolution MS spectra were recorded on Thermo Fisher Scientific Q Exactive orbitrap LC-MS/MS or Thermo Fisher Scientific Orbitrap Elite. Enantiomeric excesses were determined using analytical high performance liquid chromatography (HPLC), performed on a Shimadzu LC-20AD preparative liquid chromatograph pump system with a Shimadzu SPD-M20A UV-VIS detector set at 254 nm or Agilent 1100 series HPLC system equipped with Daicel Chemical Industries LTD. Chiralcel OD-3 column (0.46 cm  $\times$  25 cm). Diastereomeric excesses were determined using analytical high performance liquid chromatography (HPLC), performed on a Shimadzu LC-20AD preparative liquid chromatograph pump system with a Shimadzu SPD-M20A UV-VIS detector set at 254 nm equipped with Phenomenex Kinetex C18 analytical column (3.0 mm  $\times$  75 mm, 2.6  $\mu$ m particle size) and the column oven was set to 40 °C. The mobile phase A was 0.05% aqueous TFA solution and pahse B was 0.05% solution of TFA in acetonitrile. The gradient started at 90% A with a flow rate of 0.8 ml/min, was ramped to 90% B in 14 min and held isocratic for 3 min and equilibrated to 90% A at a flow rate of 0.8 ml/min for 3 min (total runtime: 20 min). 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 Biotage Isolera one system using prepacked 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.

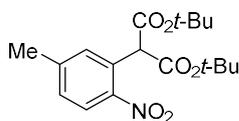
## 第二章

### 2-Fluor-4-methoxy-1-nitrobenzene<sup>96</sup>



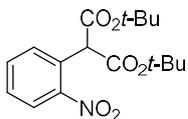
To a solution of 2-fluoro-4-hydroxy-1-nitrobenzene (4.39 g, 27.9 mmol) in DMF (47 mL) was added iodomethane (3.48 mL, 55.9 mmol) and  $K_2CO_3$  (8.50 g, 61.5 mmol). The resultant mixture was stirred at 65 °C for 4 hours. The reaction mixture was diluted with water (100 mL) and yellow precipitate was formed. The reaction mixture was filtered and washed with water. The precipitate was dried *in vacuo* at room temperature for 2 hours to give 4.20 g (88%) of 2-fluoro-4-methoxy-1-nitrobenzene as a pale yellow solid. mp 57–58 °C; IR (neat): 1597, 1493, 1331, 1277, 1242, 1196  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.11–8.01 (1H, m), 6.78–6.71 (2H, m), 3.90 (3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 165.3 (d,  $J = 10.8$  Hz), 157.5 (d,  $J = 263.4$  Hz), 130.8 (br), 127.9 (d,  $J = 1.7$  Hz), 110.4 (d,  $J = 3.3$  Hz), 103.2 (d,  $J = 24.0$  Hz), 56.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_7H_7FNO_3$ : 172.0404  $[M+H]^+$ ; found: 172.0406.

### Typical procedure for malonate derivatives. Di-*t*-butyl 2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (31b)



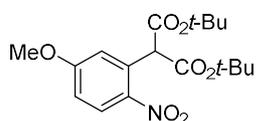
To a solution of di-*t*-butyl malonate (7.57 mL, 33.8 mmol) in DMF (40 mL) was added NaH (55% mineral oil, 2.84 g, 70.9 mmol) at 0 °C. After 10 min, a solution of 2-fluoro-4-methylnitrobenzene (5.00 g, 32.2 mmol) in DMF (6 mL) was added dropwise. The resultant mixture was stirred at room temperature for 23 hours. The reaction mixture was diluted with 0.5N HCl aq. (500 mL) and extracted with EtOAc/*n*-hexane = 2/1 (500 mL). The organic phase was washed with 0.1N HCl aq. (500 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with hexane to give 3.40 g (31%) of di-*t*-butyl 2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (**31b**) as a colorless solid. mp: 114–116 °C; IR (neat): 1724, 1520, 1335, 1250, 1161, 1138  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.25 (1H, s), 5.08 (1H, s), 2.42 (3H, s), 1.43 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 165.8, 146.2, 144.6, 131.5, 129.7, 128.7, 125.2, 82.1, 56.4, 27.4, 20.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{18}H_{25}NO_6Na$ : 374.1580  $[M+Na]^+$ ; found: 374.1575.

### Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (31)<sup>70</sup>



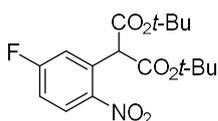
Yield: 79%; as a pale yellow solid; mp 72–73 °C; IR (neat): 1732, 1523, 1346, 1303, 1238, 1134 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.09 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.09 (1H, s), 1.43 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 165.8, 148.5, 133.8, 131.2, 129.4, 128.4, 125.0, 82.2, 56.3, 27.4; 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: 360.1416.

### Di-*t*-butyl 2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)malonate (31c)<sup>67</sup>



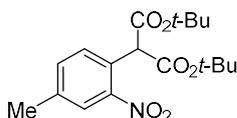
Yield: 81%; as a colorless solid; mp 102–103 °C; IR (neat): 1721, 1578, 1512 1315, 1254, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.18 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.16 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 5.15 (1H, s), 3.89 (3H, s), 1.43 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 165.7, 162.9, 141.2, 131.5, 128.0, 116.7, 113.3, 82.1, 56.9, 56.1, 27.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>Na: 390.1529 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 390.1528.

### Di-*t*-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)malonate (31d)<sup>62</sup>



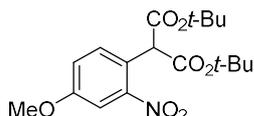
Yield: 49%; as a colorless solid; mp 86–87 °C; IR (neat): 1717, 1528, 1335, 1258, 1157, 1138 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.23 (1H, dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz), 7.51 (1H, ddd, *J* = 8.8, 7.6, 2.8 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz), 5.19 (1H, s), 1.42 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 165.2, 163.7 (d, *J* = 254.1 Hz), 144.9 (d, *J* = 2.5 Hz), 132.1 (d, *J* = 9.9 Hz), 128.4 (d, *J* = 9.9 Hz), 118.4 (d, *J* = 25.7 Hz), 116.3 (d, *J* = 23.2 Hz), 82.4, 56.2, 27.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>6</sub>Na: 378.1329 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 378.1325.

### Di-*t*-butyl 2-(4-methyl-2-nitrophenyl)malonate (31e)<sup>62</sup>



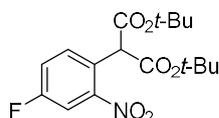
Yield: 78%; as a colorless solid; IR (neat): 1724, 1524, 1346, 1304, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ; mp 49–52  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.01 (1H, s), 2.41 (3H, s), 1.42 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 165.9, 148.3, 139.5, 134.3, 130.9, 125.5, 125.1, 82.1, 55.9, 27.4, 20.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ : 374.1580  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 374.1572.

**Di-*t*-butyl 2-(2-nitro-4-methoxyphenyl)malonate (31f)**<sup>68</sup>



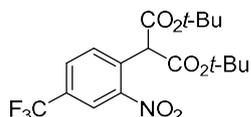
Yield: 44%; as a yellow oil; IR (neat): 1724, 1531, 1250, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.59 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 4.96 (1H, s), 3.86 (3H, s), 1.43 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 166.0, 159.0, 149.3, 132.1, 120.1, 119.5, 109.9, 82.0, 55.9, 55.5, 27.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}$ : 390.1529  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 390.1525.

**Di-*t*-butyl 2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)malonate (31g)**<sup>69</sup>



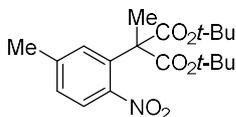
Yield: 96%; as an orange oil; IR (neat): 1728, 1539, 1238, 1130  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J = 8.8, 8.0, 2.8$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.6$  Hz), 5.10 (1H, s), 1.42 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 165.6, 160.8 (d,  $J = 247.8$  Hz), 149.1 (d,  $J = 9.1$  Hz), 133.4 (d,  $J = 8.2$  Hz), 124.9 (d,  $J = 4.1$  Hz), 120.8 (d,  $J = 20.6$  Hz), 112.7 (d,  $J = 27.2$  Hz), 82.3, 55.6, 27.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FNO}_6\text{Na}$ : 378.1329  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 378.1323.

**Di-*t*-butyl 2-[4-(trifluoromethyl)-2-nitrophenyl]malonate (31h)**<sup>62</sup>



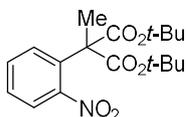
Yield: quant.; as an orange oil; IR (neat): 1728, 1543, 1327, 1277, 1131  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.41 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.25 (1H, s), 1.43 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 165.2, 148.8, 133.1, 132.8, 130.1 (q,  $J = 3.3$  Hz), 129.7 (q,  $J = 33.8$  Hz), 122.8 (q,  $J = 271.7$  Hz), 122.1 (q,  $J = 3.3$  Hz), 82.5, 56.1, 27.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ : 428.1297  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 428.1305.

**Typical procedure for alkylation reaction of malonate derivatives. Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (32b)**



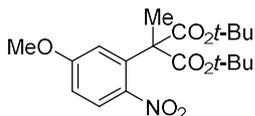
Di-*t*-butyl 2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (**31b**) (1.70 g, 4.84 mmol) was dissolved in DMF (7 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (869 mg, 6.29 mmol) and iodomethane (361 μL, 5.81 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature for 13 hours. The reaction mixture was diluted with water (150 mL) and extracted with EtOAc/*n*-hexane = 2/1 (300 mL). The organic phase was washed with water, 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 to 90/10) to give 1.40 g (79%) of di-*t*-butyl 2-methyl-2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (**32b**) as a yellow solid. mp: 86–87 °C; IR (neat): 1728, 1524, 1346, 1145, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.94 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.37 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 167.8, 146.2, 144.2, 134.6, 129.6, 129.0, 125.7, 82.2, 60.4, 27.1, 23.6, 20.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>Na: 388.1736 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 388.1730.

**Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(2-nitrophenyl)malonate<sup>62</sup>**



Yield: 73%; as a colorless solid; mp: 103–104 °C; IR (neat): 1736, 1528, 1358, 1142, 1111 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.97 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.55 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.43 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 1.93 (3H, s), 1.44 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.6, 149.0, 135.5, 132.8, 129.3, 128.1, 125.7, 82.8, 61.1, 27.6, 23.7; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Na: 374.1580 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 374.1578.

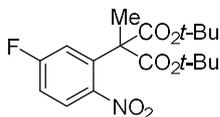
**Di-*t*-butyl 2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (32c)<sup>62</sup>**



Yield: 58%; as a yellow solid; mp: 102–103 °C; IR (neat): 1721, 1516, 1366, 1254, 1150, 1122 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8.12 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.12 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 6.69 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 3.87 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.37 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 167.8,

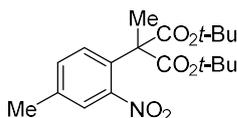
162.6, 141.4, 137.3, 128.5, 115.2, 112.3, 82.1, 60.6, 56.0, 27.2, 23.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{27}NO_7Na$ : 404.1685  $[M+Na]^+$ ; found: 404.1671.

**Di-*t*-butyl 2-(5-fluoro-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (32d)**<sup>62</sup>



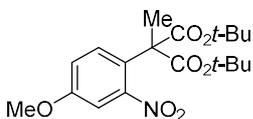
Yield: 97%; as a colorless solid; mp: 71–72 °C; IR (neat): 1728, 1539, 1362, 1238, 1153, 1119  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.18 (1H, dd,  $J = 9.0, 5.4$  Hz), 7.47 (1H, ddd,  $J = 9.0, 7.1, 2.7$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 10.2, 2.7$  Hz), 1.83 (3H, s), 1.36 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.4, 163.7 (d,  $J = 251.9$  Hz), 144.8 (d,  $J = 2.5$  Hz), 137.9 (d,  $J = 9.1$  Hz), 128.8 (d,  $J = 10.7$  Hz), 116.4 (d,  $J = 25.5$  Hz), 115.6 (d,  $J = 23.1$  Hz), 82.5, 60.0, 27.1, 23.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{18}H_{24}FNO_6Na$ : 392.1485  $[M+Na]^+$ ; found: 392.1476.

**Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(4-methyl-2-nitrophenyl)malonate (32e)**<sup>62</sup>



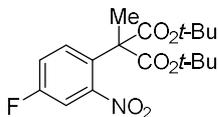
Yield: 72%; as a yellow oil; IR (neat): 1728, 1535, 1366, 1145, 1107  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.83 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 2.39 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.37 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.9, 148.2, 138.8, 134.1, 131.5, 129.0, 125.7, 82.2, 60.2, 27.1, 23.7, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{27}NO_6Na$ : 388.1736  $[M+Na]^+$ ; found: 388.1729.

**Di-*t*-butyl 2-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (32f)**



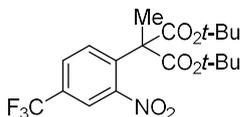
Yield: 76%; as a yellow oil; IR (neat): 1728, 1643, 1535, 1366, 1281, 1242, 1146, 1115  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.85 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.37 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 168.0, 158.4, 149.1, 130.3, 126.2, 119.2, 110.7, 82.1, 59.9, 55.9, 27.2, 23.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{27}NO_7Na$ : 404.1685  $[M+Na]^+$ ; found: 404.1671.

### Di-*t*-butyl 2-(4-fluoro-2-nitrophenyl)-2-methylmalonate (**32g**)



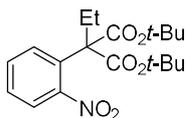
Yield: 80%; as a yellow oil; IR (neat): 1728, 1539, 1369, 1231, 1161, 1138, 1107  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz), 7.65 (1H, ddd,  $J = 8.8, 7.6, 2.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz), 1.80 (3H, s), 1.37 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 167.7, 160.3 (d,  $J = 249.1$  Hz), 149.1 (d,  $J = 8.3$  Hz), 131.3 (d,  $J = 8.3$  Hz), 130.8 (d,  $J = 4.1$  Hz), 120.5 (d,  $J = 21.5$  Hz), 113.2 (d,  $J = 26.5$  Hz), 82.4, 60.0, 27.1, 23.6; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{Na}$ : 392.1485  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 392.1477.

### Di-*t*-butyl 2-methyl-2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl]malonate (**32h**)<sup>62</sup>



Yield: 92%; as a yellow oil; IR (neat): 1728, 1543, 1331, 1134, 1091  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.37 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 1.84 (3H, s), 1.38 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 167.3, 148.7, 138.5, 131.0, 130.1 (q,  $J = 3.8$  Hz), 129.0 (q,  $J = 33.5$  Hz), 122.8 (q,  $J = 3.8$  Hz), 122.7, (q,  $J = 267.3$  Hz), 82.8, 60.5, 27.1, 23.4; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ : 442.1453  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 442.1446.

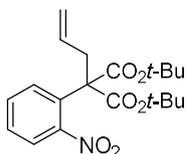
### Di-*t*-butyl 2-ethyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**32i**)<sup>62</sup>



Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (**31**) (300 mg, 0.89 mmol) was dissolved in DMF (3 mL). NaH (55% mineral oil, 107 mg, 2.7 mmol) and iodoethane (140  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at 70  $^\circ\text{C}$  for 30 min. The reaction mixture was diluted with water (80 mL) and extracted with  $\text{EtOAc}/n$ -hexane = 2/1 (80 mL). The organic phase was washed with water, 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/ $\text{EtOAc}$  = 90/10 to 70/30) to give 316 mg (97%) of di-*t*-butyl 2-ethyl-2-(2-nitrophenyl)malonate (**32i**) as a yellow oil. IR (neat): 1728, 1531, 1358, 1142, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.56 (1H, td,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.43 (1H, td,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 2.51 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 1.43 (18H, s), 0.88 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.3, 150.0, 133.0, 132.0, 130.8, 127.9, 125.5, 82.6, 64.7, 28.6, 27.7, 10.3; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}$ : 388.1736  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ;

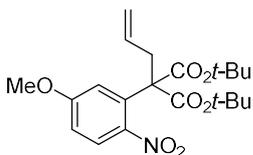
found: 388.1733.

**Typical procedure for allylation reaction of malonate derivatives. Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)malonate (32j)**



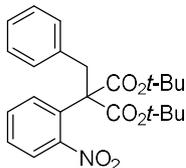
Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (**31**) (330 mg, 0.98 mmol) was dissolved in DMF (3 mL).  $K_2CO_3$  (406 mg, 2.9 mmol) and allyl bromide (235 mg, 2.0 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The reaction mixture was diluted with water (30 mL) and extracted with EtOAc/*n*-hexane = 1/1 (30 mL). The organic phase was dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 100/0 to 80/20) to give 324 mg (88%) of di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)malonate (**32j**) as a white solid. mp: 67–69 °C; IR (neat): 1736, 1524, 1354, 1281, 1138, 837  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.97 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 7.53 (1H, td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 7.42 (1H, td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 7.27 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz), 5.78–5.68 (1H, m), 4.98 (1H, dq,  $J = 17.0, 1.3$  Hz), 4.94–4.91 (1H, m), 3.25 (2H, dt,  $J = 7.2, 1.3$  Hz), 1.44 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.9, 149.6, 133.8, 132.9, 132.0, 131.2, 128.0, 125.5, 118.5, 82.9, 64.4, 39.7, 27.6; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{20}H_{27}NO_6Na$ : 400.1736  $[M+Na]^+$ ; found: 400.1734.

**Di-*t*-butyl 2-(5-methoxy-2-nitrophenyl)-2-(prop-2-en-1-yl)malonate (32l)**



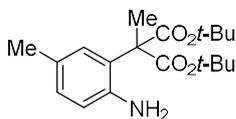
Yield: 95%; as a yellow oil; IR (neat): 1728, 1578, 1520, 1346, 1246, 1138  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.85 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 5.77 (1H, ddt,  $J = 17.1, 10.2, 6.8$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz), 4.96 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 3.86 (3H, s), 3.23 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.44 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.9, 162.4, 142.5, 135.9, 133.9, 128.2, 118.4, 117.4, 111.4, 82.8, 64.4, 55.7, 39.6, 27.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{21}H_{29}NO_7Na$ : 430.1842  $[M+Na]^+$ ; found: 430.1831.

### Di-*t*-butyl 2-benzyl-(2-nitrophenyl)malonate (**32k**)



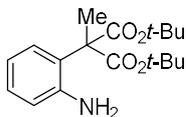
Di-*t*-butyl 2-(2-nitrophenyl)malonate (**31**) (1.00 g, 2.96 mmol) was dissolved in DMF (10 mL).  $K_2CO_3$  (901 mg, 6.52 mmol) and benzyl bromide (705  $\mu$ L, 5.94 mmol) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with water (100 mL) and extracted EtOAc (80 mL). The organic phase was washed with water (100 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 1.00 g (79%) of di-*t*-butyl 2-benzyl-(2-nitrophenyl)malonate (**32k**) as a colorless solid. mp: 99–100 °C; IR (neat): 1728, 1531, 1358, 1254, 1138, 706  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.88 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.28 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.14 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.03–7.00 (5H, m), 6.52 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.91 (2H, s), 1.44 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 167.9, 149.8, 137.4, 132.5, 132.4, 131.1, 130.9, 127.7, 127.4, 126.1, 124.9, 83.2, 66.8, 40.2, 27.6; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{24}H_{29}NO_6Na$ : 450.1893  $[M+Na]^+$ ; found: 450.1884.

### Typical procedure for catalytic hydrogenation. Di-*t*-butyl 2-(2-amino-5-methylphenyl)-2-methylmalonate (**24b**)



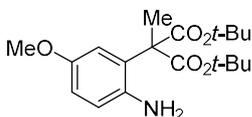
Di-*t*-butyl 2-methyl-2-(5-methyl-2-nitrophenyl)malonate (**32b**) (300 mg, 0.82 mmol) was dissolved in MeOH (16 mL). 10% Pd/C (175 mg) were added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at 0 °C under  $H_2$  atmosphere. After 4 hours, the mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 80/20) to give 270 mg (98%) of di-*t*-butyl 2-(2-amino-5-methylphenyl)-2-methylmalonate (**24b**) as a colorless solid. mp: 102–104 °C; IR (neat): 3433, 3364, 1732, 1705, 1508, 1366, 1261, 1161, 1115  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.92 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.00 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.48 (18H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 171.2, 143.1, 128.8, 127.8, 127.7, 125.9, 118.7, 81.8, 59.0, 27.8, 22.0, 20.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{30}NO_4$ : 336.2175  $[M+H]^+$ ; found: 336.2168.

**Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (24a)**<sup>62</sup>



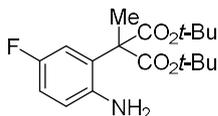
Yield: 81%; as a colorless solid; mp: 69–71 °C; IR (neat): 3483, 3383, 1728, 1705, 1454, 1366, 1288, 1246, 1157, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.14 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.76 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.21 (2H, s), 1.81 (3H, s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.2, 145.8, 128.3, 127.1, 125.6, 118.6, 118.4, 81.9, 58.9, 27.8, 22.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 322.2018 [M+H]<sup>+</sup>; found: 322.2013.

**Di-*t*-butyl 2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-2-methylmalonate (24c)**



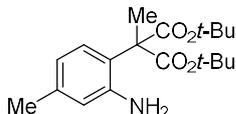
Yield: 79%; as a colorless solid; mp: 109–110 °C; IR (neat): 3433, 3364, 1728, 1705, 1504, 1369, 1258, 1161, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.75 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.68 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.85 (2H, s), 3.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.0, 152.8, 139.3, 127.9, 119.7, 114.1, 113.1, 81.9, 59.2, 55.7, 27.8, 22.0; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>: 352.2124 [M+H]<sup>+</sup>; found: 352.2119.

**Di-*t*-butyl 2-(2-amino-5-fluorophenyl)-2-methylmalonate (24d)**



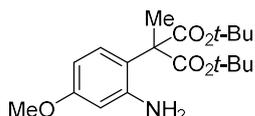
Yield: 94%; as a colorless solid; mp: 86–87 °C; IR (neat): 3426, 3345, 1728, 1713, 1501, 1366, 1277, 1161, 1107 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz), 6.80 (1H, td, *J* = 8.5, 2.7 Hz), 6.63 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz), 4.05 (2H, s), 1.79 (3H, s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.7, 156.3 (d, *J* = 235.0 Hz), 141.9 (d, *J* = 1.7 Hz), 127.4 (d, *J* = 6.5 Hz), 119.3 (d, *J* = 7.4 Hz), 114.7 (d, *J* = 22.2 Hz), 114.1 (d, *J* = 23.9 Hz), 82.2, 58.8, 27.8, 22.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>4</sub>: 340.1924 [M+H]<sup>+</sup>; found: 390.1922.

**Di-*t*-butyl 2-(2-amino-4-methylphenyl)-2-methylmalonate (24e)**



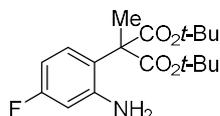
Yield: 79%; as a colorless solid; mp: 97–100 °C; IR (neat): 3433, 3364, 1728, 1709, 1369, 1258, 1157, 1103 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.52 (1H, s), 4.14 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.46 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.3, 145.6, 138.1, 127.1, 122.9, 119.5, 119.2, 81.8, 58.6, 27.8, 22.2, 20.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 336.2175 [M+H]<sup>+</sup>; found: 336.2166.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-amino-4-methoxyphenyl)-2-methylmalonate (24f)



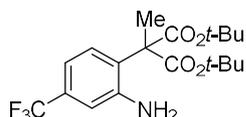
Yield: 61%; as a colorless solid; mp: 69–71 °C; IR (neat): 3452, 3368, 1724, 1690, 1512, 1365, 1261, 1161, 1096 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.05 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.31 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz), 6.25 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.26 (2H, s), 3.75 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.46 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4, 159.7, 147.2, 128.2, 118.4, 103.8, 103.7, 81.8, 58.3, 55.0, 27.8, 22.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>: 352.2124 [M+H]<sup>+</sup>; found: 352.2122.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-amino-4-fluorophenyl)-2-methylmalonate (24g)



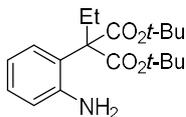
Yield: 92%; as a colorless solid; mp: 72–74 °C; IR (neat): 3445, 3372, 1724, 1705, 1369, 1254, 1161, 1111 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.09 (1H, dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz), 6.43 (1H, td, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.39 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz), 4.38 (2H, s), 1.79 (3H, s), 1.46 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.1, 162.8 (d, *J* = 244.1 Hz), 147.9 (d, *J* = 10.8 Hz), 128.6 (d, *J* = 10.8 Hz), 121.3 (d, *J* = 3.3 Hz), 104.9 (d, *J* = 20.6 Hz), 104.6 (d, *J* = 23.9 Hz), 82.1, 58.3, 27.8, 22.4; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>FNO<sub>4</sub>: 340.1924 [M+H]<sup>+</sup>; found: 340.1919.

#### Di-*t*-butyl 2-[2-amino-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2-methylmalonate (24h)



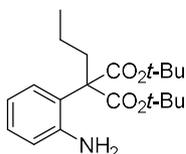
Yield: 86%; as a colorless solid; mp: 124–127 °C; IR (neat): 3445, 3375, 1713, 1269, 1157, 1111 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.27 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.92 (1H, s), 4.44 (2H, s), 1.82 (3H, s), 1.47 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.6, 146.4, 130.5 (q, *J* = 32.3 Hz), 128.9, 128.1, 124.1 (q, *J* = 270.6 Hz), 115.0 (q, *J* = 38.3 Hz), 114.7 (q, *J* = 38.3 Hz), 82.5, 58.9, 27.8, 22.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 390.1892 [M+H]<sup>+</sup>; found: 390.1883.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-ethylmalonate (24i)



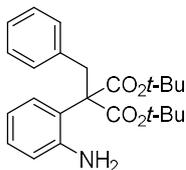
Yield: 93%; as a colorless solid; mp: 92–94 °C; IR (neat): 3429, 3364, 1728, 1705, 1454, 1369, 1250, 1157, 1126 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.18 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.06 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.74 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.26 (2H, s), 2.34 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.44 (18H, s), 0.99 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.0, 146.0, 128.1, 127.6, 124.5, 118.3, 118.1, 81.8, 62.5, 27.9, 27.9, 9.9; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>: 336.2175 [M+H]<sup>+</sup>; found: 336.2168.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-propylmalonate (24j)



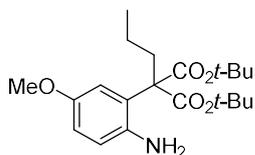
Yield: 97%; as a colorless solid; mp: 91–92 °C; IR (neat): 3433, 3360, 1724, 1705, 1454, 1366, 1238, 1161, 1130 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.17 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.74 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.27 (2H, s), 2.25–2.21 (2H, m), 1.44 (18H, s), 1.41–1.28 (2H, m), 0.98 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.1, 145.9, 128.1, 127.5, 124.7, 118.3, 118.1, 81.8, 62.1, 37.1, 27.8, 18.8, 14.7; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>: 350.2331 [M+H]<sup>+</sup>; found: 350.2325.

#### Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-benzylmalonate (24k)



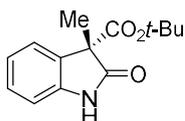
Yield: 86%; as a colorless oil; IR (neat): 3444, 3372, 1717, 1454, 1366, 1250, 1142 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.24–7.16 (6H, m), 7.08 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.72 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.67 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.12 (2H, s), 3.70 (2H, s), 1.35 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.3, 145.4, 137.3, 130.7, 128.3, 128.2, 127.6, 126.4, 124.7, 118.5, 118.4, 82.1, 63.6, 40.4, 27.7; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>: 398.2331 [M+H]<sup>+</sup>; found: 398.2323.

### Di-*t*-butyl 2-(2-amino-5-methoxyphenyl)-2-propylmalonate (**24l**)



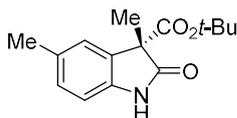
Yield: 79%; as a colorless oil; IR (neat): 3429, 3364, 1717, 1501, 1369, 1231, 1161, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.79 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.92 (2H, s), 3.74 (3H, s), 2.24–2.20 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.39–1.33 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.0, 152.6, 139.2, 126.8, 119.4, 114.6, 113.0, 81.9, 62.4, 55.7, 37.0, 27.8, 18.8, 14.7; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ : 380.2437  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 380.2433.

### Typical procedure for cyclization reaction promoted by (*S*)-TRIP (Table 3–8). (*S*)-*t*-Butyl 3-methyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (**25a**)



Di-*t*-butyl 2-(2-aminophenyl)-2-methylmalonate (**24a**) (63.0 mg, 0.20 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). (*S*)-TRIP (73.8 mg, 0.10 mmol) was added to the reaction mixture. The resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 90/10 to 50/50) to give 42.0 mg (87%) of (*S*)-*t*-butyl 3-methyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (**25a**) as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +61.56 ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ , 49% ee); mp: 112–114  $^\circ\text{C}$ ; IR (neat): 3213, 1728, 1682, 1161, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10.56 (1H, br s), 7.24 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 1.44 (3H, s), 1.28 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 176.2, 168.5, 142.1, 131.1, 128.7, 122.6, 121.8, 109.7, 81.3, 55.7, 27.3, 19.5; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ : 270.1106  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 270.1100; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (major) = 10.10 min,  $t_{\text{R}}$ (minor) = 8.79 min, 49% ee.

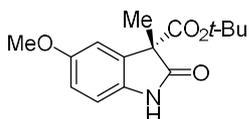
### (*S*)-*t*-Butyl 3,5-dimethyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (**25b**)



Yield: 92%; as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +50.45 ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ , 57% ee); mp: 82–83  $^\circ\text{C}$ ; IR (neat): 3179, 1724, 1682, 1624, 1493, 1250, 1157, 1111  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.95 (1H, br s), 7.04–7.02 (2H, m), 6.77 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 2.32 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.37 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,

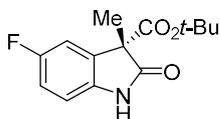
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.4, 168.7, 138.2, 132.3, 131.3, 129.0, 123.8, 109.5, 82.3, 56.3, 27.7, 21.1, 19.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na: 284.1262 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 284.1259; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 8.07 min,  $t_R$ (minor) = 7.11 min, 57% ee.

**(S)-*t*-Butyl 5-methoxy-3-methyl-2-oxindoline-3-carboxylate (25c)**



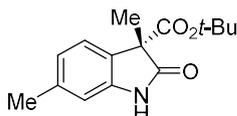
Yield: 95%; as a colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : +53.92 (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>, 61% ee); mp: 92–94°C; IR (neat): 3217, 1728, 1678, 1489, 1250, 1203, 1157, 1115 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.96 (1H, br s), 6.84 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.77, (1H, dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.37 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 177.2, 168.4, 156.0, 134.0, 132.5, 113.4, 110.2, 110.1, 82.4, 56.8, 55.8, 27.7, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na: 300.1212 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 300.1208; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 11.55 min,  $t_R$ (minor) = 8.98 min, 61% ee.

**(S)-*t*-Butyl 5-fluoro-3-methyl-2-oxindoline-3-carboxylate (25c)**



Yield: 95%; as a colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : +52.96 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 53% ee); mp: 135–137°C; IR (neat): 3221, 1728, 1682, 1485, 1369, 1254, 1157, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.61 (1H, br s), 6.98 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.8 Hz), 6.95 (1H, ddd, *J* = 9.2, 8.4, 2.8 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz), 1.63 (3H, s), 1.38 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 178.0, 167.9, 159.1 (d, *J* = 239.2 Hz), 136.9 (d, *J* = 1.9 Hz), 132.6 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.1 (d, *J* = 23.9 Hz), 111.1 (d, *J* = 24.9 Hz), 110.8 (d, *J* = 7.7 Hz), 82.8, 57.0 (d, *J* = 1.9 Hz), 27.7, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>Na: 288.1012 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 288.1006; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 9.00 min,  $t_R$ (minor) = 7.96 min, 53% ee.

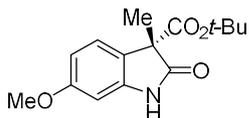
**(-)-*t*-Butyl 3,6-dimethyl-2-oxindoline-3-carboxylate (25e)**



Yield: 88%; as a colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : -17.69 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 6% ee); mp: 143–146 °C; IR (neat): 3213, 1724, 1682, 1628, 1458, 1254, 1161, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.70 (1H, br s), 7.10 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.77, (1H, s), 2.34 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.36 (9H,

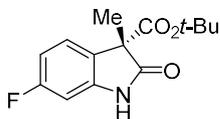
s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.2, 168.7, 140.9, 138.9, 128.4, 123.2, 122.7, 110.9, 82.2, 56.2, 27.7, 21.6, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ : 262.1443  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found: 262.1438; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (major) = 9.19 min,  $t_{\text{R}}$ (minor) = 9.67 min, 6% ee.

**(-)-*t*-Butyl 6-methoxy-3-methyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (25f)**



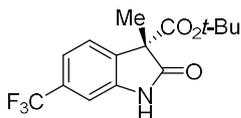
Yield: 88%; as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :  $-42.04$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ , 32% ee); mp: 104–106 °C; IR (neat): 3279, 1732, 1705, 1628, 1504, 1338, 1250, 1157, 1126  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, br s), 7.11 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 6.54 (1H, dd,  $J$  = 8.3, 2.2 Hz), 6.49 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 3.80 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.36 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.8, 168.8, 160.4, 141.8, 123.8, 123.2, 107.3, 97.2, 82.2, 55.8, 55.5, 27.7, 19.9; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ : 300.1212  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 300.1205; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (major) = 12.21 min,  $t_{\text{R}}$ (minor) = 14.85 min, 32% ee.

***t*-Butyl 6-fluoro-3-methyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (25g)**



Yield: 94%; as a colorless solid; mp: 106–108 °C; IR (neat): 3233, 1717, 1616, 1501, 1462, 1369, 1250, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.94 (1H, br s), 7.15 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 5.2 Hz), 6.74–6.67 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.36 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.2, 168.3, 163.1 (d,  $J$  = 244.5 Hz), 142.2 (d,  $J$  = 12.3 Hz), 126.6 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 124.1 (d,  $J$  = 9.9 Hz), 109.0 (d,  $J$  = 22.2 Hz), 98.8 (d,  $J$  = 27.2 Hz), 82.6, 56.0, 27.7, 19.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{Na}$ : 288.1011  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found: 288.1003; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (pre) = 4.08 min,  $t_{\text{R}}$ (post) = 7.52 min, 0% ee.

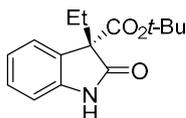
**(-)-*t*-Butyl 3-methyl-2-oxo-6-(trifluoromethyl)indoline-3-carboxylate (25h)**



Yield: 88%; as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :  $-71.88$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ , 58% ee); mp: 88–89 °C; IR (neat): 3175, 1724, 1717, 1462, 1315, 1254, 1165, 1119  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.28 (1H, br s), 7.36–7.31 (2H, m), 7.22, (1H, s), 1.67 (3H, s), 1.38 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.7, 167.6,

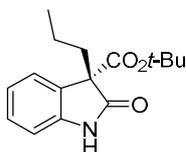
141.5, 134.9, 131.3, (q,  $J = 32.4$  Hz), 123.8 (q,  $J = 270.9$  Hz), 123.4, 119.8, (q,  $J = 3.9$  Hz), 107.1, (q,  $J = 3.9$  Hz), 83.1, 56.5, 27.7, 19.8; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{15}H_{16}F_3NO_3Na$ : 388.0980  $[M+Na]^+$ ; found: 388.0973; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 8.66 min,  $t_R$ (minor) = 9.54 min, 58% ee.

**(S)-*t*-Butyl 3-ethyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (25i)**



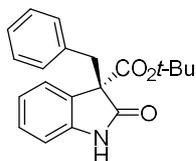
Yield: 95%; as a colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : +52.49 ( $c$  0.99,  $CHCl_3$ , 62% ee); mp: 106–109 °C; IR (neat): 3163, 1721, 1686, 1250, 1157, 1138  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.73 (1H, br s), 7.25–7.21 (2H, m), 7.04 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 2.33–2.15 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.71 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 176.9, 168.3, 141.6, 129.0, 128.6, 123.4, 122.6, 109.8, 82.2, 61.5, 27.7, 27.2, 8.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{15}H_{19}NO_3Na$ : 284.1262  $[M+Na]^+$ ; found: 284.1255; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 8.20 min,  $t_R$ (minor) = 6.72 min, 62% ee.

**(S)-*t*-Butyl 2-oxo-3-propylindoline-3-carboxylate (25j)**



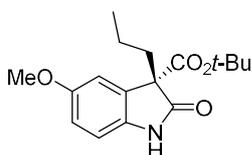
Yield: 95%; as a colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : +56.00 ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ , 62% ee); mp: 142–143 °C; IR (neat): 3167, 1724, 1682, 1246, 1150, 748  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, br s), 7.26–7.22 (2H, m), 7.04 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.20 (1H, td,  $J = 13.2, 4.8$  Hz), 2.11 (1H, td,  $J = 13.2, 4.8$  Hz), 1.37 (9H, s), 1.20–1.11 (1H, m), 1.04–0.94 (1H, m), 0.85 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 177.2, 168.3, 141.5, 129.3, 128.6, 123.4, 122.5, 109.9, 82.3, 61.0, 36.1, 27.7, 17.1, 14.1; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $C_{16}H_{21}NO_3Na$ : 298.1419  $[M+Na]^+$ ; found: 298.1411; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_R$ (major) = 7.03 min,  $t_R$ (minor) = 6.18 min, 62% ee.

**(S)-*t*-Butyl 3-benzyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (25k)<sup>61</sup>**



Yield: 92%; as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +97.96 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>, 60% ee) [lit.<sup>61</sup> (*R*)-**25k**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : -148.4 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>, 95% ee)]; mp: 167–169 °C; IR (neat): 3179, 1724, 1682, 1470, 1254, 1150, 764 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.66 (1H, br s), 7.31 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.16 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.06–7.00 (4H, m), 6.90 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 6.66 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 3.51 (2H, s), 1.39 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.7, 167.9, 141.2, 134.7, 130.0, 128.8, 128.4, 127.7, 126.7, 124.0, 122.3, 109.7, 82.6, 62.1, 39.4, 27.7; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na: 346.1419 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 346.1410; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH): *t*<sub>R</sub>(major) = 11.66 min, *t*<sub>R</sub>(minor) = 7.35 min, 60% ee.

**(*S*)-*t*-Butyl 5-methoxy-2-oxo-3-propylindoline-3-carboxylate (**25l**)<sup>60</sup>**



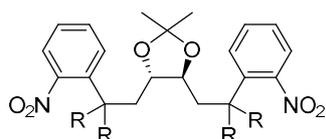
Yield: 97%; as a colorless solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +29.55 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 66% ee) [lit.<sup>60</sup> (*S*)-**25l**,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +44.31 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>, 83% ee)]; mp: 140–144 °C; IR (neat): 3271, 1724, 1678, 1493, 1250, 1204, 1153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.49 (1H, br s), 6.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.82 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.76 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.20 (1H, ddd, *J* = 13.6, 12.0, 4.8 Hz), 2.09 (1H, ddd, *J* = 13.6, 12.0, 4.8 Hz), 1.37 (9H, s), 1.21–1.09 (1H, m), 1.05–0.94 (1H, m), 0.84 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.8, 168.2, 155.8, 134.8, 130.7, 113.2, 110.5, 110.1, 82.3, 61.4, 55.8, 36.2, 27.7, 17.1, 14.1; HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na: 328.1525 [M+Na]<sup>+</sup>; found: 328.1521; CSP HPLC (Chiralcel OD-3, 0.8 mL/min, 95/5 *n*-hexane/*i*-PrOH): *t*<sub>R</sub>(major) = 8.08 min, *t*<sub>R</sub>(minor) = 7.33 min, 66% ee.

### 第三章

#### General Procedure for 52–55, 67, 68, 73–76.

To a solution of alcohol (1 eq.) and pyridine (2.6 eq. for diol, 1.3 eq. for monool) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.15 M), trifluoromethanesulfonyl anhydride (2.2 eq. for diol, 1.1 eq. for monool) was added in one portion at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The solution was stirred until reaction completion was determined by TLC analysis. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filter cake was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The filtrate was concentrated and resulting brown oil was diluted with *n*-hexane/ EtOAc = 1/1 solution. The mixture was filtered through a pad of silica gel, and the filter cake was washed with *n*-hexane/ EtOAc = 1/1 solution. The filtrate was concentrated to give corresponding triflate as brown oil which was used for the next reaction without further purification. To a solution of malonate (2 eq. for diol, 1 eq. for monool) and *N,N*-dimethylpropyleneurea (1.1 eq.) in THF (0.2 M) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 2.1 eq. for diol, 1.1 eq. for monool) dropwise at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The resulting solution was stirred for 20 min under the same temperature, then added solution of ditriflate in THF (0.3 M) in one portion. The reaction mixture was stirred for 20 min at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , and then warmed to room temperature. After 22 hours, saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. was added. The reaction mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 80/20 to 50/50) to give corresponding disubstituted malonate.

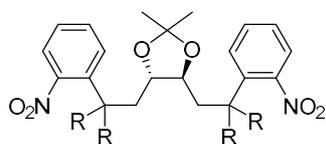
#### Tetramethyl 2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (52)



(R =  $\text{CO}_2\text{Me}$ )

Yield: 42%; as a white solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -71.19$  (*c* 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ); mp: 166–167  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.56 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.46 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 3.79 (6H, s), 3.70 (6H, s), 3.57 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.82 (2H, d,  $J = 14.8$  Hz), 2.71 (2H, dd,  $J = 14.8, 8.0$  Hz), 0.84 (6H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.9, 169.2, 149.4, 132.4, 131.7, 131.4, 128.6, 125.6, 108.1, 77.2, 62.2, 53.2, 53.0, 37.0, 26.3; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3030, 2988, 2953, 1736, 1531, 1435, 1354, 1232, 1201, 1165  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI $^+$ ) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  655.1752, found 655.1738.

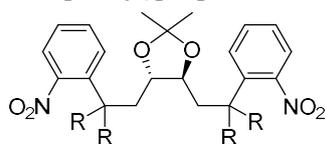
**Tetraethyl**      **2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (53)**



(R = CO<sub>2</sub>Et)

Yield: 49%; as a white solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : -42.81 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>); mp: 113–114 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3028, 2986, 2937, 1736, 1533, 1354, 1240, 1194 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.99 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.54 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.44 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 4.33–4.13 (8H, m), 3.57 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.84 (2H, d, *J* = 14.9 Hz), 2.71 (2H, dd, *J* = 14.9, 8.0 Hz), 1.27 (6H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.19 (6H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.80 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.5, 168.7, 149.5, 132.3, 132.0, 131.5, 128.4, 125.5, 107.9, 77.4, 62.5, 62.4, 62.1, 36.9, 26.3, 13.8, 13.7; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 711.2378, found 711.2366.

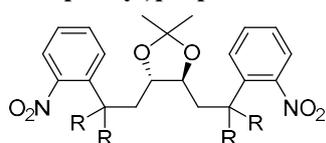
**Tetrapropan-2-yl**      **2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (54)**



(R = CO<sub>2</sub>*i*-Pr)

Yield: 28%; as a white solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : -22.69 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); mp: 103–104 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3022, 2984, 2937, 1728, 1533, 1375, 1352, 1269, 1244, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.01 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.51 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.42 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.13 (2H, sep, *J* = 6.3 Hz), 5.02 (2H, sep, *J* = 6.3 Hz), 3.55 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.84 (2H, d, *J* = 14.9 Hz), 2.70 (2H, dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz), 1.27 (12H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.22 (6H, t, *J* = 6.3 Hz), 1.16 (6H, d, *J* = 6.3 Hz), 0.74 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.2, 168.3, 149.5, 132.4, 132.2, 131.5, 128.3, 125.6, 107.7, 77.5, 70.4, 69.9, 62.7, 36.7, 26.2, 21.5, 21.5, 21.3, 21.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 767.3004, found 767.2995.

**Tetra-*t*-butyl**      **2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (55)**

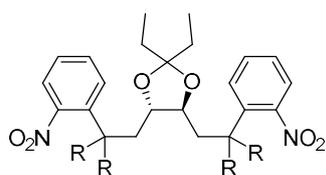


(R = CO<sub>2</sub>*t*-Bu)

Yield: 49%; as a white solid;  $[\alpha]_D^{24}$ : -46.16 (*c* 1.01, MeOH); mp: 147–148 °C (decomp.); IR (CHCl<sub>3</sub>):

3030, 2984, 2934, 1728, 1533, 1369, 1356, 1259, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.98 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.67 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 3.46 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.77 (2H, d,  $J = 14.9$  Hz), 2.57–2.50 (2H, m), 1.44 (18H, s), 1.35 (18H, s), 0.63 (6H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 168.2, 167.0, 149.2, 132.7, 132.0, 131.5, 128.6, 125.1, 106.7, 83.0, 82.2, 77.1, 63.4, 36.6, 27.3, 27.1, 26.1; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  823.3630, found 823.3622.

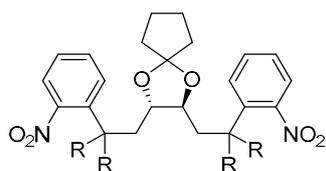
**Tetra-*t*-butyl 2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (67)**



(R =  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ )

Yield: 54%; as a white solid;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-61.06$  ( $c$  0.99, MeOH); mp: 107–110  $^\circ\text{C}$  (decomp.); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3030, 2982, 2934, 1728, 1533, 1369, 1356, 1258, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.99 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.68 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 3.45 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 2.79 (2H, d,  $J = 14.7$  Hz), 2.56 (2H, dd,  $J = 14.7, 8.2$  Hz), 1.45 (18H, s), 1.35 (18H, s), 0.82 (4H, q,  $J = 7.2$  Hz), 0.21 (4H, t,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 168.5, 167.0, 149.2, 132.9, 132.2, 131.4, 128.6, 125.2, 110.9, 83.2, 82.2, 77.5, 63.4, 36.7, 29.5, 27.3, 27.1, 7.2; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  851.3943, found 851.3935.

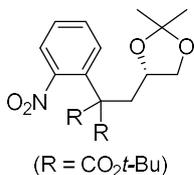
**Tetra-*t*-butyl 2,2'-[(2*S*,3*S*)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-2,3-diyl]dimethanediyl}bis[(2-nitrophenyl)propanedioate] (68)**



(R =  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ )

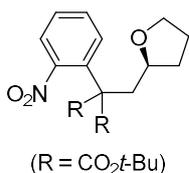
Yield: 55%; as a white solid;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-54.64$  ( $c$  1.01, MeOH); mp: 103–105  $^\circ\text{C}$  (decomp.); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3030, 2980, 2936, 1728, 1609, 1533, 1369, 1356, 1259, 1163, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.98 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.68 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 3.44 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.78 (2H, d,  $J = 14.9$  Hz), 2.54 (2H, dd,  $J = 14.9, 7.1$  Hz), 1.45 (18H, s), 1.35 (18H, s), 1.11–0.86 (8H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 168.4, 167.0, 149.2, 132.9, 132.2, 131.5, 128.6, 125.2, 116.5, 83.2, 82.2, 77.2, 63.4, 36.7, 35.6, 27.3, 27.1, 22.1; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  849.3786, found 849.3779.

**Di-*t*-butyl [(4*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl](2-nitrophenyl)propanedioate (73)**



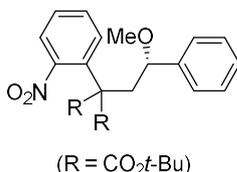
Yield: 42%; as a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +15.01 (*c* 1.07, MeOH); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3018, 2984, 2934, 1728, 1535, 1369, 1255, 1231, 1157, 1142 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7.99 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.54 (1H, td, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 7.45 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.4 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 4.11 (1H, dq, *J* = 7.9, 5.6 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 7.9, 5.6 Hz), 3.39 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 14.6, 5.6 Hz), 1.46 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.13 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 167.4, 167.1, 149.3, 133.1, 131.6, 131.2, 129.1, 125.6, 107.3, 83.0, 82.7, 72.9, 68.8, 63.0, 38.9, 27.1, 27.1, 26.5, 25.4; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 474.2104, found 474.2099.

**Di-*t*-butyl (2-nitrophenyl)[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]propanedioate (74)**



Yield: 84%; as a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : -47.41 (*c* 0.99, MeOH); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3018, 2982, 2934, 1728, 1533, 1369, 1358, 1256, 1163, 1142 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.96 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 7.54 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.4 Hz), 7.47–7.41 (2H, m), 3.84–3.78 (1H, m), 3.71 (1H, td, *J* = 7.8, 6.0 Hz), 3.48 (1H, td, *J* = 7.8, 6.0 Hz), 2.87 (1H, dd, *J* = 14.6, 7.6 Hz), 2.62 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.4 Hz), 1.85–1.63 (3H, m), 1.48–1.38 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.44 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 167.5, 167.3, 149.4, 132.6, 131.9, 131.8, 128.7, 125.2, 82.6, 82.2, 75.4, 66.4, 63.3, 40.5, 31.5, 27.2, 27.1, 25.1; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 444.1999, found 444.1994.

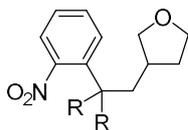
**Di-*t*-butyl [(2*R*)-2-methoxy-2-phenylethyl](2-nitrophenyl)propanedioate (75)**



Yield: 23%; as a colorless oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : -27.94 (*c* 1.15, MeOH); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3018, 2982, 2934, 1728, 1533, 1369, 1356, 1256, 1163, 1142 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.03 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz), 7.60–7.56 (1H, m), 7.47–7.43 (2H, m), 7.30 (4H, d, *J* = 4.4 Hz), 7.25–7.21 (1H, m), 4.03 (1H, dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz), 3.11 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz), 2.67 (1H, dd, *J* = 15.0, 2.0 Hz), 2.59 (3H, s),

1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 168.2, 167.0, 149.2, 142.2, 132.7, 132.0, 131.3, 128.6, 128.4, 127.4, 126.1, 125.3, 82.9, 82.2, 79.8, 63.6, 55.1, 43.2, 27.2, 27.1; HRMS (ESI $^+$ ) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  494.2155, found 494.2150.

**Di-*t*-butyl (2-nitrophenyl)(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)propanedioate (76)**



(R =  $\text{CO}_2t\text{-Bu}$ )

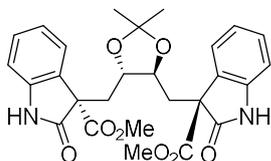
Yield: 83%; as a colorless oil; IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3018, 2982, 2932, 1726, 1535, 1369, 1358, 1259, 1161, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.96 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.55 (1H, td,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.47 (1H, td,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz), 3.70 (1H, td,  $J = 8.4, 4.2$  Hz), 3.54 (1H, td,  $J = 8.4, 7.1$  Hz), 3.34 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 3.05 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 2.72 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.6$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J = 14.4, 6.3$  Hz), 2.29–2.18 (1H, m), 1.63–1.53 (1H, m), 1.50–1.33 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.44 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167.6, 167.6, 149.6, 133.2, 131.9, 131.3, 129.2, 125.7, 82.7, 82.7, 72.5, 66.6, 64.3, 38.4, 36.2, 32.9, 27.2; HRMS (ESI $^+$ ) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  444.1999, found 444.1988.

**General Procedure for 56–59, 77–82.**

Method A (**Table 9**): To a solution of disubstituted malonate in MeOH (0.05 M), 10% Pd/C (40 mol %) was added at room temperature and stirred under  $\text{H}_2$  atmosphere (1 atm). After confirmation of the consumption of nitro compound by TLC, AcOH (0.5 M) was added in one portion. The resulting mixture was stirred for 3 hours and filtrated through a Celite with MeOH. The filtrate was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  and washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The product ratio was determined by HPLC analysis. For the other analytical data, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$  to 95/5) to give corresponding oxindole.

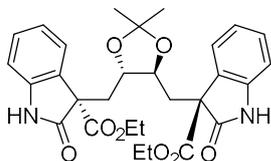
Method B (**Table 10**): To a solution of disubstituted malonate in MeOH/AcOH 10/1 (0.05 M), 10% Pd/C (40 mol %) was added at room temperature and stirred under  $\text{H}_2$  atmosphere (1 atm). After confirmation of the conversion finished by TLC, the reaction mixture was filtrated through a Celite with MeOH. The filtrate was dissolved in  $\text{CHCl}_3$  and washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  aq. and brine. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The product ratio was determined by HPLC analysis. For the other analytical data, the resulting residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$  to 95/5) to give corresponding oxindole.

**Dimethyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (56)**



Yield: quant.; as a colorless foam;  $[\alpha]_D^{24}$ : +37.01 (*c* 1.42, CHCl<sub>3</sub>, 18% de); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3028, 2991, 2936, 1743, 1620, 1473, 1236, 1180 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.50 (major, 1H, br s), 7.91 (minor, 1H, br s), 7.76 (minor, 1H, br s), 7.28–7.20 (4H, m), 7.04 (major, 2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.01–6.98 (minor, 2H, m), 6.90–6.86 (minor, 2H, m), 6.87 (major, 2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.67–3.63 (2H, m), 3.66 (minor, 3H, s), 3.65 (minor, 3H, s), 3.65 (major, 6H, s), 3.58 (minor, 1H, td, *J* = 7.9, 4.0 Hz), 3.38 (minor, 1H, ddd, *J* = 10.4, 7.2, 2.4 Hz), 2.61 (major, 2H, dd, *J* = 14.3, 7.6 Hz), 2.57–2.49 (minor, 2H, m), 2.37 (minor, 1H, dd, *J* = 14.0, 10.4 Hz), 2.24 (major, 2H, dd, *J* = 14.3, 3.7 Hz), 2.16 (minor, 1H, dd, *J* = 14.3, 4.0 Hz), 1.12 (minor, 3H, s), 1.11 (major, s, 6H), 0.94 (minor, 3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.6 (minor), 176.2 (major), 175.9 (minor), 169.7 (minor), 169.2 (minor), 169.1 (major), 141.9 (minor), 141.1 (major), 141.0 (minor), 129.3 (minor), 129.0 (major), 128.9 (minor), 127.8 (minor), 127.7 (major), 127.3 (minor), 125.2 (major, minor), 123.9 (minor), 122.6 (major), 122.5 (minor), 110.5 (major), 110.3 (minor), 110.2 (minor), 109.2 (major, minor), 109.1 (minor), 77.54 (major), 77.21 (minor), 77.17 (minor), 58.2 (major), 58.2 (minor), 58.1 (minor), 53.2 (minor), 53.0 (major, minor), 37.4 (major), 36.7 (minor), 36.5 (minor), 26.9 (major), 26.6 (minor), 26.4 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 531.1743, found 534.1741; CSP HPLC (Chiralcel OD-H, 0.6 mL/min, 80/20 *n*-hexane/*i*-PrOH): *t*<sub>R</sub>(major C<sub>2</sub> isomer) = 13.72 min, *t*<sub>R</sub>(C<sub>1</sub> isomer) = 10.81 min, *t*<sub>R</sub>(minor C<sub>2</sub> isomer) = 9.62 min, 18% de.

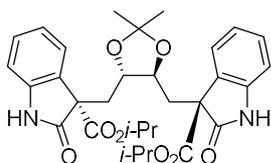
**Diethyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (57)**



Yield: quant.; as a colorless foam;  $[\alpha]_D^{24}$ : +30.60 (*c* 0.41, CHCl<sub>3</sub>, 25% de); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3018, 2988, 2935, 1740, 1620, 1474, 1223, 1209, 1097 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.06 (major, 2H, br s), 7.66 (minor, 1H, br s), 7.50 (minor, 1H, br s), 7.28–7.19 (4H, m), 7.06–6.97 (2H, m), 6.88–6.86 (2H, m), 4.17–4.06 (minor, 4H, m), 4.11 (major, 4H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.64–3.59 (major, 2H, m), 3.56 (minor, 1H, td, *J* = 7.8, 4.1 Hz), 3.38 (minor, 1H, ddd, *J* = 10.4, 7.2, 2.4 Hz), 2.57 (major 2H, dd, *J* = 14.3, 7.6 Hz), 2.54–2.49 (minor, 1H, m), 2.35 (minor, 1H, dd, *J* = 14.6, 10.4 Hz), 2.24 (major, 2H,

$J = 14.3, 4.0$  Hz), 2.19 (minor, 1H,  $J = 14.3, 4.0$  Hz), 1.16 (minor, 3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.15 (major, 3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.14 (minor, 3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.12 (minor, 3H, s), 1.07 (major, 6H, s), 0.94 (minor, 3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.5 (minor), 176.2 (major, minor), 169.7 (minor), 169.1 (minor), 168.6 (major), 141.9 (minor), 141.1 (major), 141.0 (minor), 129.1 (minor), 128.9 (major), 128.9 (minor), 127.9 (minor), 127.9 (major), 127.5 (minor), 125.1 (major), 123.9 (minor), 122.5 (major), 122.4 (minor), 122.4 (minor), 110.4 (major), 110.1 (minor), 110.1 (minor), 109.2 (major, minor), 109.1 (minor), 77.6 (major), 77.2 (minor), 77.1 (minor), 62.1 (minor, minor), 62.0 (major), 58.4 (major), 58.3 (minor), 58.2 (minor), 37.34 (major), 36.5 (minor), 36.4 (minor), 27.0 (major), 26.7 (minor), 26.5 (minor), 13.8 (major, minor, minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8[\text{M}+\text{H}]^+$  537.2237, found 537.2235; CSP HPLC (Chiralcel OD-H, 0.2 mL/min, 80/20 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (major  $C_2$  isomer) = 28.72 min,  $t_{\text{R}}$ ( $C_1$  isomer) = 25.41 min,  $t_{\text{R}}$ (minor  $C_2$  isomer) = 23.94 min, 25% de.

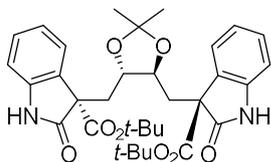
**Dipropyl 2-yl (3*S*,3'*S*)-3,3'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (58)**



Yield: 90%; as a colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ : +21.09 ( $c$  1.65,  $\text{CHCl}_3$ , 40% de); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3437, 3017, 2986, 2936, 1740, 1620, 1474, 1236, 1103  $\text{cm}^{-1}$ ; H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.99 (major, 2H, br s), 8.54 (minor, 1H, br s), 8.49 (minor, 1H, br s), 7.23–7.17 (4H, m), 7.01–6.94 (minor, 2H, m), 7.00 (major, 2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.95 (2H, sep,  $J = 6.1$  Hz), 3.66–3.61 (major, 2H, m), 3.59 (minor, 1H, td,  $J = 8.0, 3.6$  Hz), 3.39 (minor, 1H, ddd,  $J = 10.0, 8.0, 2.4$  Hz), 2.59 (major, 2H, dd,  $J = 14.3, 7.2$  Hz), 2.54–2.47 (minor, 2H, m), 2.37 (minor, 1H, dd,  $J = 14.4, 10.0$  Hz), 2.22 (major, 2H, dd,  $J = 14.3, 3.3$  Hz), 2.14 (minor, 1H, dd,  $J = 14.4, 3.6$  Hz), 1.17 (minor, 3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.16 (minor, 3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.14 (major, 6H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.10 (major, 6H, s), 1.08 (6H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.06 (minor, 3H, s), 0.93 (minor, 3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.4 (minor), 176.1 (major), 175.8 (minor), 168.6 (minor), 168.13 (major, minor), 141.9 (minor), 141.2 (major), 141.0 (minor), 129.0 (minor), 128.8 (major), 128.7 (minor), 128.2 (minor), 128.1 (major, minor), 125.0 (minor), 125.0 (major), 124.9 (minor), 123.8 (minor), 122.4 (major), 110.3 (major), 110.0 (minor), 110.0 (minor), 109.2 (major, minor), 109.1 (minor), 77.6 (major), 77.2 (minor), 77.2 (minor), 69.8 (minor), 69.7 (minor), 69.7 (major), 58.5 (major), 58.5 (minor), 58.4 (minor), 37.2 (major), 36.3 (minor), 36.2 (minor), 27.1 (major), 26.7 (minor), 26.5 (minor), 21.4 (major, minor), 21.4 (minor), 21.3 (minor), 21.2 (major, minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  587.2369 found 587.2363; CSP HPLC (Chiralcel OD-H, 0.4 mL/min, 90/10 *n*-hexane/*i*-PrOH):  $t_{\text{R}}$ (major  $C_2$  isomer) = 20.10 min,  $t_{\text{R}}$ ( $C_1$

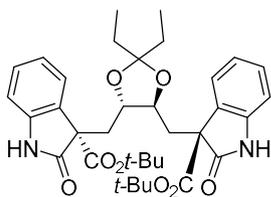
isomer) = 16.67 min,  $t_R$ (minor  $C_2$  isomer) = 15.14 min, 40% de.

**Di-*t*-butyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (59)**



Yield: quant.; as a colorless foam;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-14.54$  ( $c$  23,  $CHCl_3$ , 68% de); IR ( $CHCl_3$ ): 3437, 3018, 2984, 2934, 1738, 1620, 1474, 1223, 1109  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.89 (major, 2H, br s), 7.57 (minor, 1H, br s), 7.40 (minor, 1H, br s), 7.27–7.16 (4H, m), 7.02 (minor, 1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.00 (minor, 1H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.99 (major, 2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.86–6.83 (minor, 2H, m), 6.85 (major, 2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.58 (major, 2H, dd,  $J = 7.2, 3.3$  Hz), 3.51 (minor, 1H, dd,  $J = 7.2, 4.0$  Hz), 3.37 (minor, 1H, ddd,  $J = 10.0, 7.2, 2.8$  Hz), 2.52–2.46 (minor, 1H, m), 2.49 (major, 2H, dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz), 2.44 (minor, 1H, dd,  $J = 10.0, 2.0$  Hz), 2.30 (minor, 1H, dd,  $J = 14.4, 12.4$  Hz), 2.20 (major, 2H, d,  $J = 14.0, 3.3$  Hz), 2.18 (minor, 1H, d,  $J = 14.4, 4.0$  Hz), 1.33 (18H, s), 1.10 (minor, 3H, s), 1.04 (major, 6H, s), 0.93 (minor, 3H, s);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 176.7 (minor), 176.4 (major), 176.1 (minor), 168.0 (minor), 167.5 (major, minor), 141.9 (minor), 141.2 (major), 141.1 (minor), 128.8 (minor), 128.6 (major), 128.5 (minor), 128.5 (minor), 128.4 (major), 128.0 (minor), 124.8 (minor), 124.8 (major, minor), 123.6 (minor), 122.2 (major), 110.2 (major), 109.9 (minor), 109.9 (minor), 109.1 (major, minor), 109.0 (minor), 82.5 (minor), 82.4 (minor), 82.3 (major), 77.6 (major), 77.3 (minor), 77.2 (minor), 59.2 (major, minor), 59.1 (minor), 37.0 (major, minor), 36.1 (minor), 27.60 (major, minor, minor), 27.2 (major) 26.7 (minor), 26.5 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $C_{33}H_{40}N_2O_8$   $[M+Na]^+$  615.2682, found 615.2677; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA):  $t_R$ (major  $C_2$  isomer) = 9.83 min,  $t_R$ ( $C_1$  isomer) = 9.59 min,  $t_R$ (minor  $C_2$  isomer) = 9.44 min.

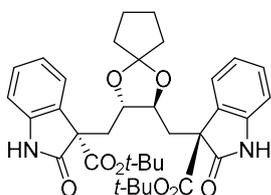
**Di-*t*-butyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (77)**



Yield: 99%; as a colorless foam;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-9.80$  ( $c$  1.01,  $CHCl_3$ , 58% de); IR ( $CHCl_3$ ): 3437, 3028, 2978, 2936, 1740, 1620, 1474, 1369, 1248, 1155, 1113  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.51 (major, 2H, br s), 7.46–7.45 (minor, 2H, m), 7.22–7.16 (2H, m), 7.02 (minor, 2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 6.99 (major,

2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 6.85–6.81 (2H, m), 3.49–3.43 (major, 2H, m), 3.41 (minor, 1H, td,  $J = 8.4, 3.2$  Hz), 3.24 (minor, 1H, ddd,  $J = 10.4, 8.0, 2.4$  Hz), 2.51–2.37 (minor, 2H, m), 2.42 (major, 2H, dd,  $J = 14.4, 8.8$  Hz), 2.27 (major, 2H, dd,  $J = 14.4, 2.0$  Hz), 2.27–2.17 (minor, 2H, m), 1.34 (major, 18H, s), 1.34 (minor, 18H, s), 1.31–1.23 (minor, 4H, m), 1.20 (major, 4H, q,  $J = 7.6$  Hz), 0.57 (minor, 3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.47 (6H, t,  $J = 7.6$  Hz), 0.36 (minor, 3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.7 (minor), 176.0 (major), 175.9 (minor), 168.0 (minor), 167.7 (minor), 167.6 (major), 142.0 (minor), 141.0 (major), 140.9 (minor), 129.1 (major), 129.0 (minor), 128.8 (minor), 128.5 (minor), 128.4 (major), 128.0 (minor), 124.8 (major, minor), 123.8 (minor), 122.3 (minor), 122.2 (major), 112.7 (major, minor), 112.5 (minor), 109.7 (major, minor), 109.6 (minor), 82.5 (minor), 82.4 (minor), 82.4 (major), 77.8 (major), 77.6 (minor), 77.4 (minor), 59.4 (major, minor), 59.3 (minor), 36.2 (major), 35.9 (minor), 35.2 (minor), 30.4 (minor), 30.0 (major, minor), 27.6 (major, minor, minor), 7.8 (major), 7.7 (minor), 7.4 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  621.3176, found 621.3174; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA):  $t_{\text{R}}$ (major  $\text{C}_2$  isomer) = 11.20 min,  $t_{\text{R}}$ ( $\text{C}_1$  isomer) = 10.82 min,  $t_{\text{R}}$ (minor  $\text{C}_2$  isomer) = 10.33 min.

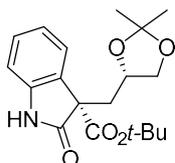
**Di-*t*-butyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-[(2*S*,3*S*)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-2,3-diyl]dimethanediyl]bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (78)**



Yield: quant.; as a colorless foam;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ :  $-9.12$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ , 46% de); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3437, 3013, 2963, 2933, 1736, 1620, 1472, 1369, 1261, 1153, 1099, 1016  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.86 (major, 2H, br s), 8.47 (minor, 1H, br s), 8.43 (minor, 1H, br s), 7.24–7.15 (4H, m), 7.00 (minor, 1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.98 (major, 2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 6.95 (minor, 1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.89 (major, 2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.88 (minor, 1H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.87 (minor, 1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.57–3.52 (major, 2H, m), 3.51 (minor, 1H, td,  $J = 8.4, 3.6$  Hz), 3.33 (minor, 1H, ddd,  $J = 10.0, 7.2, 2.4$  Hz), 2.50–2.42 (minor, 2H, m), 2.49 (major, 2H, dd,  $J = 14.4, 7.7$  Hz), 2.35 (minor, 1H, dd,  $J = 14.4, 10.0$  Hz), 2.18 (major 2H, minor 1H, dd,  $J = 14.4, 3.7$  Hz), 1.60–1.16 (major, 8H, m), 1.48–1.25 (minor, 8H, m), 1.32 (18H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.9 (minor), 176.4 (major), 176.2 (minor), 168.0 (minor), 167.7 (major, minor), 142.0 (minor), 141.4 (major), 141.2 (minor), 128.9 (minor), 128.8 (minor), 128.7 (major), 128.6 (major), 128.5 (minor), 128.0 (minor), 124.6 (minor), 124.5 (major), 123.6 (minor), 122.2 (minor), 122.2 (major), 118.8 (major, minor), 118.7 (minor), 110.2 (major), 110.0 (minor), 109.9 (minor), 82.5 (minor), 82.4 (major, minor), 77.5 (major, minor), 77.2 (minor), 59.4 (major), 59.3 (minor), 58.3 (minor), 37.1 (major), 37.0 (major), 36.3 (minor), 36.3 (minor), 36.3 (minor), 36.2

(minor), 27.6 (major, minor), 23.1 (minor), 22.8 (major), 18.3 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 619.3019, found 619.3018; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA): t<sub>R</sub>(major C<sub>2</sub> isomer) = 10.67 min, t<sub>R</sub>(C<sub>1</sub> isomer) = 10.26 min, t<sub>R</sub>(minor C<sub>2</sub> isomer) = 9.95 min.

***t*-Butyl (3*S*)-3-[[*(4S)*-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (79)**

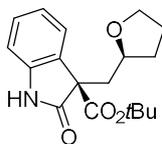


Yield: quant.; as a colorless foam; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +32.80 (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>, 63% de); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 3017, 2986, 2936, 1736, 1618, 1474, 1371, 1248, 1153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.75 (1H, br s), 7.27–7.18 (2H, m), 7.06–7.00 (1H, m), 6.93–6.90 (1H, m), 3.91–3.82 (2H, m), 3.59 (major, 1H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.35 (minor, 1H, dd, *J* = 8.0, 7.1 Hz), 2.69 (major, 1H, dd, *J* = 14.2, 5.0 Hz), 2.69–2.65 (minor, 1H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz), 2.40 (minor, 1H, dd, *J* = 14.3, 5.7 Hz), 1.35 (9H, s), 1.32 (minor, 3H, s), 1.26 (major, 3H, s), 1.18 (major, 3H, s), 1.15 (minor, 3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.7 (minor), 176.5 (major), 167.8 (minor), 167.6 (major), 141.6 (minor), 141.0 (major), 129.1 (minor), 128.9 (major), 128.7 (major), 128.3 (minor), 123.9 (major), 123.5 (minor), 122.7 (major), 122.4 (minor), 110.1 (minor), 110.0 (major), 108.7 (minor), 108.4 (major), 82.8 (major), 82.7 (minor), 72.3 (minor), 72.3 (major), 69.6 (minor), 69.5 (major), 59.1 (major), 59.0 (minor), 37.7 (minor), 37.2 (major), 27.6 (major, minor), 26.6 (major, minor), 25.7 (major), 25.6 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 348.1799, found 348.1811; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA): t<sub>R</sub>(major) = 7.56 min, t<sub>R</sub>(minor) = 7.35 min.

***t*-Butyl (3*R*)-2-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (80a) and *t*-butyl (3*S*)-2-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (80b).**

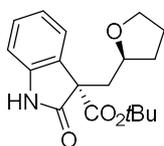
Following the general procedure, **19a** (major diastereomer) and **19b** (minor diastereomer) were obtained in 80% and 9% isolated yield, respectively.

***t*-Butyl (3*R*)-2-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (major isomer, 80a)**



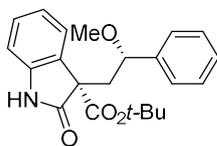
Colorless solid;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $-48.69$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ,  $>95\%$  de); mp  $171\text{--}177$  °C (decomp.); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3437, 3020, 2980, 2934, 1740, 1618, 1472, 1369, 1261, 1153  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 (1H, br s), 7.30 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.23 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.04 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.72–3.62 (2H, m), 3.52 (1H, td,  $J = 8.2, 5.8$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J = 14.1, 6.9$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 14.1, 6.6$  Hz), 1.88–1.79 (2H, m), 1.77–1.69 (1H, m), 1.55–1.49 (1H, m), 1.36 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.3, 167.8, 140.9, 129.1, 128.6, 124.3, 122.5, 109.7, 82.4, 75.3, 67.2, 59.5, 39.0, 31.6, 27.7, 25.6; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  318.1705, found 318.1700; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA):  $t_R = 6.91$  min.

***t*-Butyl (3*S*)-2-oxo-3-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (minor isomer, 80b).**



Colorless gum;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $+115.20$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ ,  $>95\%$  de); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3441, 3007, 2980, 2936, 1738, 1618, 1472, 1369, 1261, 1153  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09 (1H, br s), 7.22 (1H, td,  $J = 7.6, 0.7$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 7.6, 0.5$  Hz), 7.00 (1H, td,  $J = 7.6, 0.5$  Hz), 6.88 (1H, dd,  $J = 7.6, 0.7$  Hz), 3.75–3.63 (2H, m), 3.53 (1H, td,  $J = 8.0, 6.0$  Hz), 2.50 (1H, dd,  $J = 14.1, 10.2$  Hz), 2.36 (1H, dd,  $J = 14.1, 3.7$  Hz), 1.89–1.66 (3H, m), 1.51–1.44 (1H, m), 1.34 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.7, 168.3, 141.9, 128.7, 128.5, 123.5, 122.0, 109.9, 82.3, 74.9, 67.1, 59.5, 38.7, 31.7, 27.6, 25.2; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  318.1705, found 318.1703; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA):  $t_R = 7.08$  min..

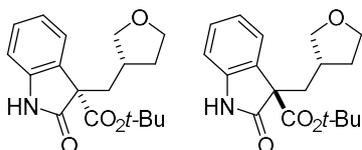
***t*-Butyl (3*S*)-3-[(2*R*)-2-methoxy-2-phenylethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (81)**



Yield: quant.; a colorless foam;  $[\alpha]_D^{24}$ :  $+20.18$  ( $c$  0.67,  $\text{CHCl}_3$ , 69% de); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3437, 3011, 2982, 2932, 1736, 1618, 1472, 1246, 1153  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56 (minor, 1H, br s), 7.38 (major, 1H, br s), 7.30–7.21 (6H, m), 7.16–7.14 (2H, m), 7.11–7.05 (1H, m), 6.90 (minor, 1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.84 (major, 1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.08 (1H, dd,  $J = 8.8, 4.6$  Hz), 2.87 (3H, s), 2.80 (1H, dd,  $J = 14.5, 8.8$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 14.5, 4.6$  Hz), 1.38 (minor, 9H, s), 1.35 (major, 9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.34 (major), 168.33 (minor), 167.93 (minor), 167.77 (major), 141.46 (minor), 141.12 (major), 141.09 (minor), 141.02 (major), 130.50 (minor), 129.53 (major), 128.89 (minor),

128.87 (minor), 128.44 (major), 128.34 (minor), 128.21 (major), 127.80 (major), 126.82 (major), 126.00 (minor), 124.34 (major), 123.45 (minor), 122.74 (minor), 122.40 (major), 110.04 (minor), 109.73 (major), 83.12 (minor), 82.54 (minor), 82.43 (major), 80.52 (major), 60.77 (minor), 59.63 (major), 56.20 (major, minor), 41.57 (major, minor), 27.67 (major). 27.63 (minor); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 368.1862, found 368.1857; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA): t<sub>R</sub>(major) = 8.85 min, t<sub>R</sub>(minor) = 9.45 min.

***t*-Butyl 2-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (82)**

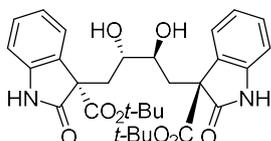


Yield: 98%; mixture of diastereomers; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73 (1H, br s), 7.28–7.19 (2H, m), 7.07–7.02 (1H, m), 7.90–6.88 (1H, m), 6.87 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 3.81 (0.5H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.73 (0.5H, td, *J* = 8.4, 3.2 Hz), 3.71 (0.5H, td, *J* = 8.4, 4.0 Hz), 3.57 (0.5H, td, *J* = 8.4, 6.8 Hz), 3.54 (0.5H, td, *J* = 8.4, 6.8 Hz), 3.28 (0.5H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.25 (0.5H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.94 (0.5H, t, *J* = 8.0 Hz), 2.50 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 5.6 Hz), 2.41 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz), 2.36 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz), 2.31 (0.5H, dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz), 1.99–1.90 (1H, m), 1.60–1.44 (1H, m), 1.42–1.19 (1H, m), 1.35 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 177.0, 177.0, 168.0 (both), 141.5, 141.4, 129.1, 129.0, 129.0, 128.8, 123.6, 123.5, 122.6, 122.6, 110.1 (both), 82.6 (both), 73.2, 73.1, 67.7, 67.4, 60.7, 60.6, 36.5, 36.3, 35.5, 35.4, 33.2, 33.0, 27.6 (both); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3009, 2980, 2936, 1736, 1618, 1474, 1369, 1259, 1155 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 340.1525, found 340.1517; HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA): t<sub>R</sub>(pre) = 6.42 min, t<sub>R</sub>(post) = 6.62 min.

**Di-*t*-butyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-[(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-diyl]bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (60a) and di-*t*-butyl (3*S*,3'*R*)-3,3'-[(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-diyl]bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (60b).**

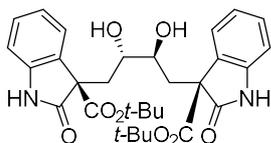
To the solution of **59** (2.5 g, 4.2 mmol) in MeOH (84 mL), pyridinium *p*-toluenesulfonate (5.3 g, 21 mmol) was added at room temperature. After 72 hours, the resulting solution was added to 0.05N HCl aq. 500 mL and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 × 400 mL). The combined extracts was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 99/1 to 95/5) to give **60a** (0.97 g, 42%) and **60b** (93 mg, 4.0%) as white foam and 1.1 g of recovered **59**.

**Di-*t*-butyl (3*S*,3'*S*)-3,3'-[(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-diyl]bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (60a)**



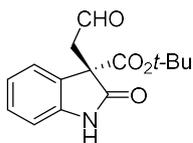
Yield: 42%; as a white foam;  $[\alpha]_D^{24}$ : +91.83 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>, >95% de); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3018, 2986, 2932, 1734, 1618, 1474, 1369, 1209, 1153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (2H, br s), 7.32 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.04 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.75–3.70 (4H, m), 2.43 (2H, d, *J* = 14.6 Hz), 2.23 (2H, dd, *J* = 14.6, 8.5 Hz), 1.38 (18H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 178.3, 168.0, 140.8, 129.5, 128.8, 123.9, 122.8, 110.4, 82.9, 71.5, 59.9, 37.4, 27.7; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 553.2550, found 553.2547.

**di-*t*-butyl (3*S*,3'*R*)-3,3'-[(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-diyl]bis(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate) (60b)**



Yield: 4.0%; as a white foam;  $[\alpha]_D^{24}$ : -13.86 (*c* 0.93, MeOH, >95% de); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.29 (1H, br s), 8.18 (1H, br s), 7.25–7.20 (3H, m), 7.15 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.84 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 3.65–3.60 (1H, m), 3.28–3.22 (1H, m), 2.86 (1H, d, *J* = 7.1 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 14.5, 11.1 Hz), 2.31 (1H, dd, *J* = 14.5, 3.9 Hz), 2.29 (1H, dd, *J* = 14.8, 4.8 Hz), 2.15 (1H, dd, *J* = 14.8, 9.1 Hz), 1.34 (9H, s), 1.33 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 179.7, 179.1, 170.0, 169.8, 144.3, 143.1, 131.0, 130.0, 130.0, 129.8, 125.1, 124.5, 123.5, 123.2, 111.2, 111.1, 83.6, 83.3, 72.4, 71.9, 61.2, 60.9, 38.1, 37.2, 27.9, 27.9; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3435, 3221, 3018, 2986, 2932, 1734, 1618, 1474, 1209, 1153 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 553.2550, found 553.2550.

***t*-Butyl (3*S*)-2-oxo-3-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (61)**

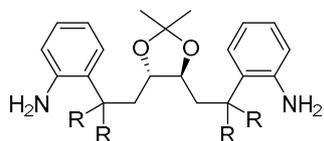


To the solution of **9a** (100 mg, 0.18 mmol) in THF (2.4 mL) and H<sub>2</sub>O (1.2 mL), sodium periodate (190 mg, 0.91 mmol) was added at room temperature. After 7 hours, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added and resulting



To a solution of **55** (85 mg, 0.11 mmol) in MeOH (9 mL) was added 10% Pd/C (40 mg, 40 mol %). The mixture was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere at 0 °C for 24 hours. The mixture was passed through a pad of Celite with MeOH and the solvent was removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20) to give aniline **62** (65 mg, 94%) as a white foam. It was used for the next reaction immediately due to its instability. Compound **62** (52 mg, 0.070 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL). (*S*)-TRIP (26 mg, 0.035 mmol) was added in one portion. The mixture was stirred at 0 °C for 13 days and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 90/10 to 80/20) to give **59** (39 mg, 92%) as colorless foam. Analytical data was the same as reported above. HPLC (0.8 mL/min, 90/10/0.05–10/90/0.05 water/MeCN/TFA): t<sub>R</sub>(major C<sub>2</sub> isomer) = 9.82 min, t<sub>R</sub>(C<sub>1</sub> isomer) = 9.59 min, 93% de.

**Tetra-*t*-butyl 2,2'-{[(4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl]dimethanediyl}bis[(2-aminophenyl)propanedioate] (62)**

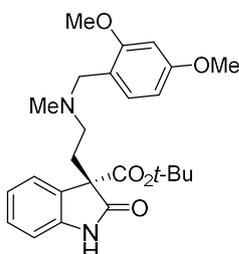


(R = CO<sub>2</sub>*t*-Bu)

Yield: 94%; as a white foam; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +12.46 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3562, 3437, 1721, 1369, 1250, 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.19 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.71 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.23 (4H, br s), 3.79 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 2.72 (2H, d, *J* = 14.0 Hz), 2.42 (2H, dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz), 1.46 (18H, s), 1.43 (18H, s), 1.25, (6H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.5, 169.1, 145.8, 128.2, 127.9, 124.1, 118.2, 118.1, 108.5, 82.0, 82.0, 77.9, 61.1, 37.5, 27.9, 27.8, 27.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>41</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 741.4321, found 741.4317.

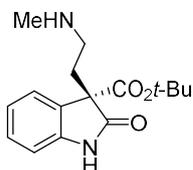
#### 第四章

##### *t*-Butyl (3*S*)-3-{2-[(2,4-dimethoxybenzyl)(methyl)amino]ethyl}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (**102**)



To a solution of **61** (132 mg, 0.479 mmol) and 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-*N*-methylethanamine (347 mg, 1.92 mmol) in MeOH (9.6 mL) was added MgSO<sub>4</sub> (3.90 g) at room temperature. After 16 hours, sodium borohydride (27.2 mg, 0.719 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 hours. The reaction mixture was added H<sub>2</sub>O (100 mL) and extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 × 100 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 99/1 to 95/5) to give **102** (204 mg, 97%) as colorless oil.  $[\alpha]_D^{24}$ : +67.95 (*c* 1.57, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 3009, 2980, 2937, 1738, 1614, 1472, 1258, 1157, 1038 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.42 (1H, br s), 7.23–7.20 (2H, m), 7.04 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.01 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.41–6.38 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.37 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 3.29 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.56 (1H, ddd, *J* = 14.0, 8.6, 4.8 Hz), 2.40 (1H, ddd, *J* = 14.0, 5.6, 4.8 Hz), 2.31–2.17 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.36 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 176.8, 168.1, 159.7, 158.6, 141.6, 131.3, 128.8, 128.6, 123.4, 122.4, 119.0, 109.9, 103.7, 98.2, 82.3, 59.7, 55.2, 55.2, 54.7, 52.0, 41.7, 31.0, 27.6; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 441.2389, found 441.2386.

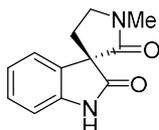
##### *t*-Butyl (3*S*)-3-[2-(methylamino)ethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (**103**)



To the solution of **102** (58 mg, 0.14 mmol) in MeOH (1.5 mL), 10% Pd/C (54 mg, 0.051 mmol) and AcOH (0.3 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere (1 atm) for 33 hours. The resulting solution was filtrated with a pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 99/1 to 95/5) to give **103** (26 mg, 68%) as white solid.  $[\alpha]_D^{24}$ : +108.6 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>); mp: 124–126 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 3203, 3028, 1982, 2936, 1738, 1618, 1472, 1369,

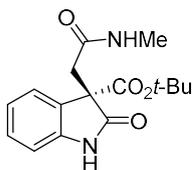
1250, 1153  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.27 (1H, td,  $J = 7.7, 1.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.05 (1H, td,  $J = 7.7, 1.0$  Hz), 6.93 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.41–2.29 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.25–2.16 (1H, m), 1.34 (9H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 175.2, 168.1, 142.6, 128.9, 128.7, 122.9, 121.7, 109.6, 81.3, 59.0, 46.5, 36.0, 32.9, 27.3; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  291.1708, found 291.1700.

**(3*S*)-1'-Methyl-2'-H-spiro[indole-3,3'-pyrrolidine]-2,2'(1*H*)-dione (104)<sup>93</sup>**



To solution of **103** (280 mg, 0.95 mmol) in MeOH (30 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (200 mg, 1.4 mmol). The resulting solution was allowed to stir at 75  $^\circ\text{C}$  for 3 hours. After cooling to room temperature, 0.03N HCl aq. (100 mL) was added and the resulting mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 100$  mL). The combined extracts was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to give a residue that was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$  to  $95/5$ ) to give **104** (55 mg, 0.25 mmol, 27%) as white amorphous.  $[\alpha]_D^{24}$ : +6.10 ( $c$  0.59,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3435, 3028, 3009, 2961, 1728, 1692, 1622, 1472, 1261, 1099  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, br s), 7.24 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.05 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.78 (1H, td,  $J = 8.9, 6.1$  Hz), 3.59 (1H, td,  $J = 8.9, 4.7$  Hz), 2.99 (3H, s), 2.72 (1H, ddd,  $J = 13.6, 8.9, 4.7$  Hz), 2.41 (1H, ddd,  $J = 13.6, 8.9, 6.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 177.1, 170.5, 141.5, 130.4, 129.0, 123.1, 122.9, 110.1, 58.1, 47.2, 30.6, 29.4; HRMS ( $\text{ESI}^+$ ) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  217.0977, found 217.0974. The spectral data was identical with the reported data.<sup>93</sup>

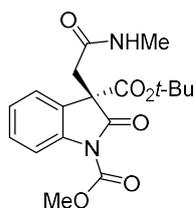
***t*-Butyl (3*S*)-3-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-3-carboxylate (23)**



To a stirred solution of **61** (78 mg, 0.28 mmol), sodium dihydrogenphosphate dihydrate (221 mg, 1.42 mmol) and 2-methyl-2-butene (391  $\mu\text{L}$ , 3.69 mmol) in *t*-BuOH /  $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 5.70 mL) was added sodium chlorite (128 mg, 1.42 mmol) at room temperature. After 1 hour, the reaction mixture was poured into brine (30 mL). The resulting solution was extracted with  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9 / 1). The combined extracts was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated to give mixture of [(3*S*)-3-(*t*-butoxycarbonyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]acetic acid (**105**) and *t*-BuOH (93 mg). This mixture was used for next reaction without further purification. To a solution of the resulting mixture in DMF (1 mL), HATU (134 mg, 0.35 mmol), methyl amine hydrogen chloride (26 mg, 0.38 mmol)

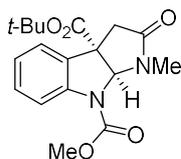
and diisopropylethylamine (167  $\mu\text{L}$ , 0.959 mmol) were added. After 1 hour, the reaction mixture was poured into 0.1N HCl aq. (30 mL). The resulting solution was extracted with EtOAc. The combined extracts was washed with H<sub>2</sub>O (90 mL) and brine (90 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to give a residue that was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 100/0 to 93/7) to give **106** (72 mg, 83% in 2 steps) as white amorphous.  $[\alpha]_D^{24}$ : +145.5 (*c* 0.67, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3437, 3018, 2984, 2937, 1738, 1672, 1474, 1215, 1153 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.16 (1H, br s), 7.28–7.22 (2H, m), 7.03 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.76 (1H, br s), 3.13 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 3.03 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.72 (3H, d, *J* = 4.6 Hz), 1.36 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 176.6, 169.1, 167.3, 141.1, 129.2, 128.7, 123.4, 122.9, 110.1, 83.3, 58.1, 40.4, 27.6, 26.3; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 305.1501, found 305.1495.

**3-*t*-Butyl 1-methyl (3*S*)-3-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-1,3-dicarboxylate (107)**



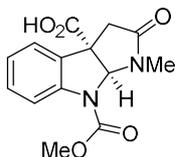
To a solution of **106** (27 mg, 0.089 mmol) and DMAP (32 mg, 0.27 mmol) in DMF (1 mL), methyl chloroformate (14  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) was added at ambient temperature. After 23 hours, the reaction mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). After further stirring was continued at room temperature for 10 min, the reaction mixture was extracted with EtOAc (20 mL). The combined extracts was washed with H<sub>2</sub>O, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to give a residue that was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford **107** (28 mg, 87%) as white foam.  $[\alpha]_D^{24}$ : -179.3 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3011, 2982, 2961, 1724, 1697, 1599, 1485, 1445, 1261, 1236, 1151 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.17 (1H, br s), 7.67 (1H, br s), 7.38 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.36 (1H, d, *J* = 18.5 Hz), 3.21 (1H, d, *J* = 18.5 Hz), 3.06 (3H, s), 1.40 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ : 177.3, 174.8, 169.8, 155.6, 138.0, 130.8, 130.0, 128.0, 127.8, 126.3, 84.6, 60.3, 52.7, 40.0, 27.5, 25.8; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 385.1376, found 385.1376.

**3a-*t*-Butyl 8-methyl (3a*S*,8a*S*)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-3a,8-dicarboxylate (108)**



To a solution of **107** (44 mg, 0.12 mmol) in THF (1 mL) and MeOH (0.25 mL), sodium borohydride (25 mg, 0.66 mmol) was added at 0 °C. After stirring 20 min at 0 °C, consumption of SM was confirmed by TLC. To a resulting solution, TsOH·H<sub>2</sub>O (230 mg, 1.2 mmol) and MeOH (1 mL) was added at 0 °C. After stirring 4 hours at room temperature, H<sub>2</sub>O (10 mL) was added, and the reaction mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The combined extracts was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> aq., dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 75/25 to 50/50) to give **108** (26 mg, 61%) as white solid.  $[\alpha]_D^{24}$ : +26.79 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); mp 113–116 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3011, 2982, 2961, 1724, 1697, 1599, 1485, 1445, 1261, 1236, 1151 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (1H, br s), 7.33–7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 6.24 (1H, br s), 3.93 (3H, s), 3.11 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 2.92 (3H, s), 2.86 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 1.40 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 1 : 1) δ: 171.1, 168.6, 139.4, 131.6, 129.3, 124.0, 123.5, 116.6, 82.5, 80.4, 54.8, 52.5, 51.1, 38.9, 26.6 (carbonyl carbon at carbamate was not observed); HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 347.1607, found 347.1602.

**(3a*S*,8a*S*)-8-(Methoxycarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indole-3a-carboxylic acid (**109**)<sup>94</sup>**



To a solution of **108** (22 mg, 0.064 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), TFA (0.5 mL) was added at room temperature. After stirring 2 hours, the solvent was removed under reduced pressure. Resulting residue was washed with Et<sub>2</sub>O and dried under reduced pressure to give **109** (11 mg, 58%) as a colorless amorphous powder.  $[\alpha]_D^{24}$ : +29.60 (*c* 0.36, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>94</sup> (*S*, *S*)-**109**,  $[\alpha]_D^{23}$ : +52.0 (*c* 0.36, CHCl<sub>3</sub>)]; IR (CHCl<sub>3</sub>): 3018, 2956, 1695, 1601, 1487, 1444, 1261 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (1H, br s), 7.38–7.33 (2H, m), 7.15–7.11 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 3.22 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 2.97–2.94 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 1 : 1) δ: 171.4, 171.4, 153.4, 139.6, 131.6, 129.4, 124.1, 124.1, 116.4, 80.6, 53.7, 52.7, 39.5, 27.0; HRMS (ESI<sup>+</sup>) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 291.0981, found 298.0974. The spectral data was identical with the reported data.<sup>94</sup>

## 引用文献

- (1) Hersh, E. V.; Moore, P. A.; Ross, G. L.; *Clin. Ther.*, **2000**, 22 (5), 500–548.
- (2) Drews, J., *Science*, **2000**, 287 (5460), 1960–1964.
- (3) a) Morin, R. B.; Jackson, B. G.; Mueller, R. A.; Lavagnino, E. R. ; Scanlon, W. B.; Andrews, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85 (12), 1896–1897; b) Morin, R. B.; Jackson, B. G.; Mueller, R. A.; Lavagnino, E. R. ; Scanlon, W. B.; Andrews, S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91 (6), 1401–1407.
- (4) Mayr, L. M.; Bojanic, D.; *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2009**, 9 (5), 580–588.
- (5) Feher, M.; Schmidt, J. M., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2003**, 43 (1), 218–227.
- (6) Geysen, H. M.; Schoenen, F.; Wagner, D.; Wagner, R.; *Nature Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2, 222.
- (7) Lindsley, C. W., *ACS Chem. Neurosci.*, **2017**, 8 (8), 1635–1636
- (8) Nordin, M. A. C.; Teow, S.-Y., *Molecules*, **2018**, 23 (2), 1–19.
- (9) Arkin, M. R.; Wells, J. A., *Nature, Rev., Drug, Discov.*, **2004**, 3, 301–317.
- (10) Robinson, J. A.; DeMarco, S.; Gombert, F.; Moehle, K.; Obrecht, D., *Drug, Discov., Today*, **2008**, 13 (21–22), 944–951.
- (11) Wells, J. A.; McClendon, C. L., *Nature*, **2007**, 450, 1001–1009.
- (12) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J., *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1 (1), 55–68.
- (13) Bolton, E. E.; Wang, Y.; Thiessen, P. A.; Bryant, S. H., *Annu. Rep. Comput. Chem.*, **4**, 217–241.
- (14) Bohacek, R. S.; McMartin, C.; Guida, W. C., *Med. Res. Reviews*, **1996**, 16 (1), 3–50.
- (15) Dorbson, C. M., *Nature*, **2004**, 432, 824–828.
- (16) Ortholand, J.-Y.; Ganesan, A., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2004**, 8 (3), 271–280.
- (17) Ligon, B. L., *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, **2004**, 15 (1), 52–57.
- (18) Sheehan, J. C.; Henbry-Logan, K. R. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79 (5), 1262–1263.
- (19) López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Alamo, C., *Neuropsych. Dis. Treat.*, **2005**, 1 (4), 329–343.
- (20) Cowan A.; Yosipovitch G., *Pharmacology of Itch*, **2015**, 304–305.
- (21) Hirata, Y.; Uemura, D., *Pure Appl. Chem.*, **1986**, 58 (5), 701–710.
- (22) Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114 (8), 3162–3164.
- (23) Over, B.; Wetzels, S.; Grütter C.; Nakai, Y.; Renner, S.; Rauh, D.; Waldmann, H.; *Nature Chem.*, **2013**, 5, 21–28.
- (24) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52 (21), 6752–6756.
- (25) Zhao, Y.; Aguilar, A.; Bernard, D.; Wang, S., *J. Med. Chem.*, **2015**, 58 (3), 1038–1052.
- (26) Blotner, S.; Chen, L.-C.; Ferlini, C.; Zhi, J., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2018**, 18 (3), 597–607.

- (27) a) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46* (46), 8748–8758; b) Trost, B. M.; Brennan, M. K., *Synthesis*, **2009**, *18*, 3003–3025; c) Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G.; Lipson, V. V.; Atamanuk, D. V., *Mol. Divers.*, **2016**, *20* (1), 299–344; d) Marti, C.; Carreira, E. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *12*, 2209–2219; e) Hong, L.; Wang, R., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355* (6), 1023–1052; f) Dalpozzo, R., *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359* (11), 1772–1810; g) Badillo, J. J.; Hanhan, N. V.; Franz, A. K., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, **2010**, *13* (6), 758–776; h) Santos, M. M. M., *Tetrahedron*, **2014**, *70* (52), 9735–9757.
- (28) Jossang, A.; Jossang, P.; Bodo, B.; Hadi, H. A.; Sévenet, T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (23), 6527–6530.
- (29) Tsai, Y. C.; Liou, J. P.; Liao, R.; Cheng, C. Y.; Tao, P. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8* (14), 1813–1818.
- (30) Zhou, J.; Zhou, S., *J. Ethnoph.*, **2010**, *132* (1), 15–27.
- (31) Yang, Y.; Ji, W.-gang; Zhu, Z.-ru; Wu, Y.-ling; Zhang, Z.-yang; Qu, S.-chen., *Neuropharmacology*, **2018**, *135*, 100–112.
- (32) Feyissa, A. M.; Chandran, A.; Stockmeier, C. A.; Karolewicz, B., *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry*, **2009**, *33* (1), 70–75.
- (33) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Okada, G.; Onose, R.; Osada, H., *J. Antibiot.*, **1996**, *49* (6), 527–533.
- (34) Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121* (10), 2147–2155.
- (35) Kitahara, K.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T., *Chem. Sci.*, **2014**, *5* (3), 904–907.
- (36) Lin, H.; Danishefsky, S. J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42* (1), 36–51.
- (37) Kushida, N.; Watanabe, N.; Okuda, T.; Yokoyama, F.; Gyobu, Y.; Yaguchi, T., *J. Antibiot.*, **2007**, *60* (11), 667–673.
- (38) Koguchi, Y.; Kohno, J.; Nishino, M.; Takahashi, K.; Okuda, T.; Ohnuki, T.; Komatsubara, S.; *J. Antibiot.*, **2000**, *53* (2), 105–109.
- (39) 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* (26), 4641–4649.
- (40) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature*, **2014**, *516*, 181–191.
- (41) Kaur, M.; Singh, M.; Chadha, N.; Silakari, O., *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 858–894.
- (42) Ismail, M.; Nguyen, H. V.; Ilyashenko, G.; Motevalli, M.; Richards, C. J., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50* (46), 6332–6334.
- (43) Zhou, J.; Jia, L. N.; Peng, L.; Wang, Q. L.; Tian, F.; Xu, X. Y.; Wang, L. X., *Tetrahedron*, **2014**, *70* (21), 3478–3484.
- (44) Mandai, H.; Fujiwara, T.; Noda, K.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S., *Org. Lett.*, **2015**, *17* (18), 4436–4439.

- (45) Mandai, H.; Fujii, K.; Yasuhara, H.; Abe, K.; Mitsudo, K.; Korenaga, T.; Suga, S. E., *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–11.
- (46) Lai, Z. W.; Liu, C.; Sun, H.; You, S. L., *Chin. J. Chem.*, **2017**, *35* (10), 1512–1516.
- (47) Poulsen, T. B.; Bernardi, L.; Aleman, J.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129* (2), 441–449.
- (48) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128* (3), 925–934.
- (49) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E., D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (44), 13368–13369.
- (50) Hills, I. D.; Fu, G. C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42* (33), 3921–3924.
- (51) Chen, X.; Zhu, W.; Qian, W.; Feng, E.; Zhou, Y.; Wang, J.; Jiang, H.; Yao, Z. J.; Liu, H., *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354* (11–12), 2151–2156.
- (52) Cao, T.; Deitch, J.; Linton, E. C.; Kozlowski, M. C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51* (10), 2448–2451.
- (53) Gao, J.; Chen, J. R.; Duan, S. W.; Li, T. R.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J., *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, *3* (4), 530–535.
- (54) Uyeda, C.; Rötheli, A. R.; Jacobsen, E. N., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49* (50), 9753–9756.
- (55) Trost, B. M.; Brennan, M. K., *Org. Lett.*, **2006**, *8* (10), 2027–2030.
- (56) Peris, G.; Vedejs, E., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80* (6), 3050–3057.
- (57) Delorbe, J. E.; Jabri, S. Y.; Mennen, S. M.; Overman, L. E.; Zhang, F. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (17), 6549–6552.
- (58) Linton, E. C.; Kozlowski, M. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130* (48), 16162–16163.
- (59) Cao, T.; Linton, E. C.; Deitch, J.; Berritt, S.; Kozlowski, M. C., *J. Org. Chem.*, **2012**, *77* (24), 11037–11055.
- (60) Hong, S.; Jung, M.; Park, Y.; Ha, M. W.; Park, C.; Lee, M.; Park, H.-g., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (29), 9599–9605.
- (61) Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, Y.; Park, C.; Kim, M.-h.; Jew, S.-s.; Park, H.-g., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (13), 4924–4929.
- (62) Yamai, Y.; Tanaka, A.; Yajima, T.; Ishida, K.; Natsutani, I.; Uesato, S.; Nagaoka, Y.; Sumiyoshi, T., *Heterocycles*, **2018**, *97*, in press. [https://doi.org/10.3987/COM-17-S\(T\)2](https://doi.org/10.3987/COM-17-S(T)2).
- (63) Wilent, J.; Petersen, K. S., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (5), 2303–2307.
- (64) Qabaja, G.; Wilent, J. E.; Benavides, A. R.; Bullard, G. E.; Petersen, K. S., *Org. Lett.*, **2013**, *15* (6), 1266–1269.
- (65) Gorityala, B. K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu, X. W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19* (11), 3093–3095.
- (66) For recent examples, see a) Meng, S. S.; Tang, W. B.; Zheng, W. H., *Org. Lett.*, **2018**, *20* (3), 518–521; b) Li, W.; Xu, X.; Liu, Y.; Gao, H.; Cheng, Y.; Li, P., *Org. Lett.*, **2018**, *20* (4), 1142–

- 1145; c) Jiang, F.; Zhao, D.; Yang, X.; Yuan, F.-R.; Mei, G.-J.; Shi, F., *ACS Catal.*, **2017**, 7 (10), 6984–6989; d) Chen, M.; Sun, J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56 (39), 11966–11970; d) Correia, J. T. M.; List, B.; Coelho, F., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56 (27), 7967–7970; e) Min, C.; Lin, Y.; Seidel, D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56 (48), 15353–15357.
- (67) Knölker, H.-J.; Graf, M.; Mangei, U., *J. Prakt. Chem.*, **1998**, 340, 530.
- (68) Chavda, S.; Babu, B.; Yanow, S. K.; Jardim, A.; Spithill, T. W.; Kiakos, K.; Kluza, J.; Hartley, J. A.; Lee, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18 (14), 5016–5024.
- (69) Forbes, I. T., *Tetrahedron*, **2001**, 42 (39), 6943–6945.
- (70) Hulshof, J. W.; Vischer, H. F.; Verheij, M. H. P.; Fratantoni, S. A.; Smit, M. J.; de Esch, I. J. P.; Leurs, R., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14 (21), 7213–7230.
- (71) Changotra, A.; Sunoj, R. B., *Org. Lett.*, **2016**, 18 (15), 3730–3733.
- (72) Horwitz, M. A.; Johnson, J. S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017 (11), 1381–1390.
- (73) Comer, E.; Rohan, E.; Deng, L.; Porco, J. A., *Org. Lett.*, **2007**, 9 (11), 2123–2126.
- (74) Liu, Y.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Huang, J.; Nie, L.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (23), 12009–12017.
- (75) Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y., *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21 (13), 4975–4987.
- (76) Huang, A.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126 (43), 14043–14053.
- (77) Goetz, F. J.; Hirsch, J. A.; Augustine, R. L., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (15), 2468–2472.
- (78) Setsune, J.; Matsukawa, K.; Wakemoto, H.; Kitano, T., *Chem. Lett.*, **1981**, 367–370.
- (79) Maciver, E.; Thompson, S.; Smith, M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48 (52), 9979–9982.
- (80) Allinger, N. L.; Sprague, J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94 (16), 5734–5747.
- (81) Anet, F. A. L., *Dyn. Chem.*, **1974**, 45, 169–220.
- (82) Zheng, S.; Sogah, D. Y., *Tetrahedron*, **1997**, 53 (45), 15469–15485.
- (83) Rzepecki, P. W.; Prestwich, G. D., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67 (16), 5454–5460.
- (84) Anderton, N.; Cockrum, P. A.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. I., *Phytochemistry*, **1998**, 48 (3), 437–439.
- (85) Kornet, M. J.; Thio, A. P., *J. Med. Chem.*, **1976**, 19 (7), 892–898.
- (86) Li, C.; Chan, C.; Heimann, A. C.; Danishefsky, S. J., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46 (9), 1444–1447.
- (87) De, S.; Das, M. K.; Bhunia, S.; Bisai, A., *Org. Lett.* **2015**, 17 (23), 5922–5925.
- (88) Mukaiyama, T.; Ogata, K.; Sato, I.; Hayashi, Y., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20 (42), 13583–13588.
- (89) Eadie, G. S., *J. Biol. Chem.*, **1942**, 146 (1), 85–93.
- (90) Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, 101 (15), 5482–5487.
- (91) Kawasaki, T.; Shinada, M.; Ohzono, M.; Ogawa, A.; Terashima, R. Sakamoto, M., *J. Org.*

- Chem.*, **2008**, 73 (15), 5959–5964.
- (92) Ashimori, A.; Matsuura, T.; Overman, L. E.; Poon, D. J., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (25), 6949–6951.
- (93) Kulkarni, M. G.; Dhondge, A. P.; Chavhan, S. W.; Borhade, A. S.; Shaikh, Y. B.; Birhade, D. R.; Desai, M. P.; Dhattrak, N. R. T., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 876–879.
- (94) Araki, T.; Ozawa, T.; Yokoe, H.; Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (1), 200–203.
- (95) Yohei Matsuda; Mariko Kitajima, A.; Takayama, H. *Org. Lett.*, **2007**, 10 (1), 125–128.
- (96) Tietze, L. F.; Eichhorst, C.; Hungerland, T.; Steinert, M., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20 (39), 12553–12558.

## 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上里新一大阪薬科大学招聘教授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、ジアステレオマーの純度分析機器をお貸しいただいた富岡清京都大学名誉教授、同志社女子大学薬学部 山本康友准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山井悠介博士、夏谷格氏、平田佳之博士、深田尚文氏、清水雅明氏、竹内一喜氏をはじめ、研究室の皆様は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の皆様は御礼申し上げます。

2018年11月