

電解反応場の論理的設計に基づくカチオン制御法の開発と

有機合成反応への展開

**Development of Reactivity Control Methodology for Cationic Species in**

**Electrochemical Condition and Application for Organic Synthesis**

**2022. 3**

東京農工大学大学院

生物システム応用科学府

食料エネルギーシステム科学専攻

岡本 一 央

## 目次

### 序論

#### 第一章 電解発生カチオン種の反応性制御によるリボース型アザヌクレオシド類の合成

##### 1.1 アザヌクレオシド類の構造と性質

##### 1.2 ニトロアルカン-過塩素酸リチウム系における電解酸化を利用したプロリノール *N*- $\alpha$ 位 C-H 官能基化反応

##### 1.3 電解 *N*-グリコシド化反応の最適化

##### 1.4 電解発生中間体の構造解析および反応性制御

##### 1.5 リボース型アザヌクレオシド類の電解合成

##### 1.6 結論

##### 1.7 実験項

#### 第二章 芳香族ラジカルカチオン種の求電子性制御によるピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解合成

##### 2.1 ピロロフェナンスリドン類の構造と性質

##### 2.2 電解分子内クロスカップリング反応およびインドール環形成反応

##### 2.3 サイクリックボルタンメトリーを用いた反応機構解析

##### 2.4 ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解全合成

##### 2.5 電解酸化によるフェナンスリドン骨格の直接的合成

##### 2.6 結論

##### 2.7 実験項

### 総括

### 謝辞

### 本研究に関する出版物

### 参考文献

### NMR スペクトル

## 序 論

生命現象の根幹を担う核酸やタンパク質は、主として水素結合や疎水性相互作用といった弱い分子間力によって協調し合うことで、遺伝子発現からシグナル伝達へと至る膨大な相互作用ネットワークを形成し、生体内の恒常性を維持している。2本鎖DNAの高次構造は核塩基間の水素結合および $\pi$ - $\pi$ スタッキングによって維持されており、リガンドとタンパク質の結合は、それぞれの構造中に存在する水素結合ドナー/アクセプター部分が形作る無数の分子間力の総体に他ならない。

一方で、酸化・還元などの代謝反応においてはグルタチオンによるジスルフィド交換反応やニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) のジヒドロピリジン環部 C-H 結合の切断など、共有結合の解離により生じる高いエネルギーのやり取りが行われている。興味深い点は両反応の可逆性である。ジスルフィド結合は原子半径の大きな硫黄同士の共有結合であるため結合解離エネルギー (Bond dissociation energy: BDE) が低く (425.3 kJ/mol)<sup>[1]</sup>、還元的な結合切断・再形成が容易である。また、硫黄原子は複数の原子価状態を形成することが可能であるため、酸化によりスルホキシドとなれば脱離能が上がり、さらなる BDE の低下に寄与する<sup>[2]</sup>。この BDE の低さこそが、ジスルフィドイソメラーゼによるタンパク質のフォールディング過程におけるエンタルピー障壁を低減させ、きわめて短時間における膨大なフォールディングパターンの形成を可能にしていると考えられる。NADH は、ミトコンドリア内の電子伝達系においてユビキノンによる 1 電子酸化を受けることでラジカルカチオンを形成し、酸性度が高まったジヒドロピリジン環部メチレン水素の脱プロトンとさらなる 1 電子酸化による再芳香族化を C-H 結合切断の駆動力としている (Figure 1A)<sup>[3-4]</sup>。また、求電子剤との反応においてヒドリド源として機能する場合にも、窒素原子ローンペアの関与により生成するピリジニウムカチオンの高い安定性が C-H 結合の切断を促進している。

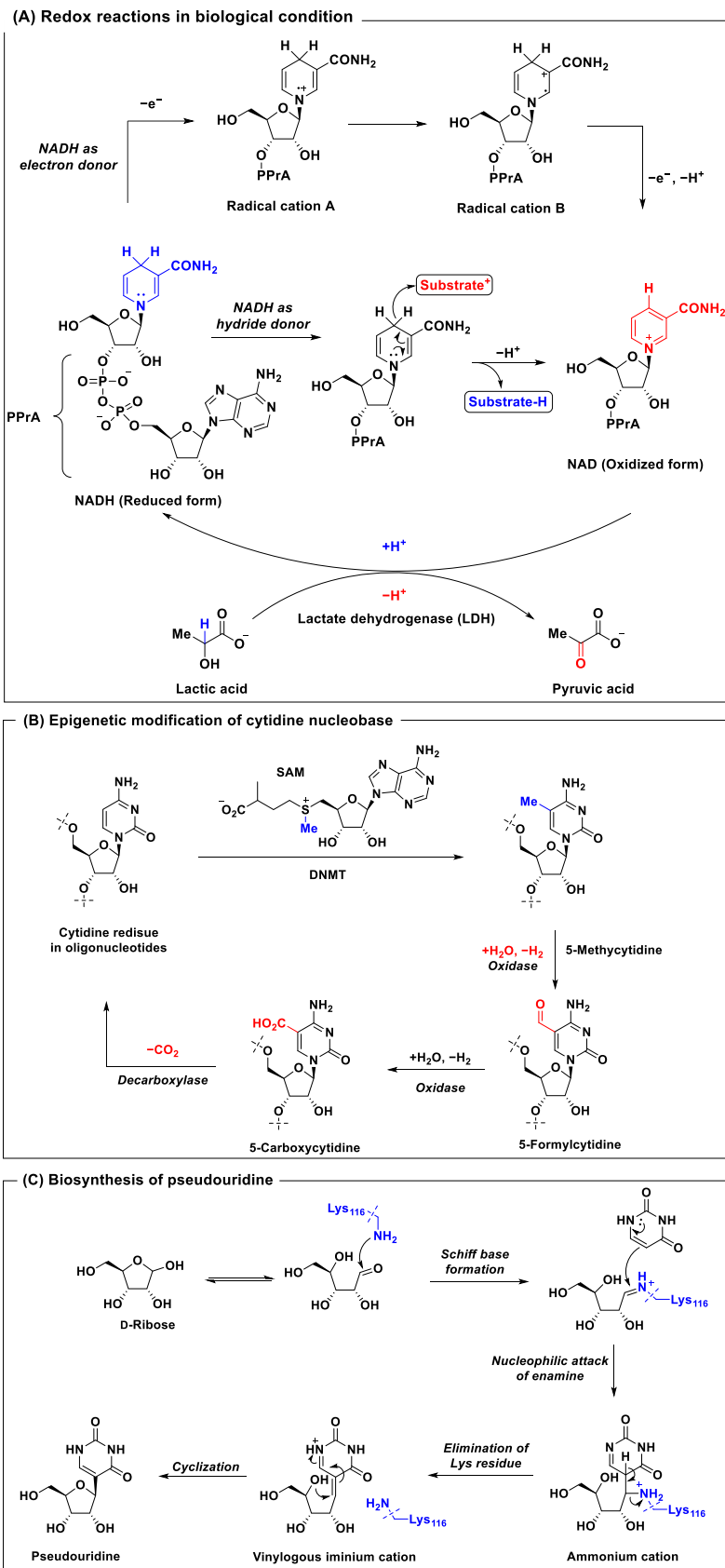
結合エネルギーの高い (618.3 kJ/mol)<sup>[1]</sup>炭素-炭素結合形成反応においても、ヘテロ原子による寄与は大きい。メチオニンとアデノシン三リン酸の  $S_N2$  反応によって生合成される S-アデノシルメチオニン (SAM) は、スルホニウムイオンのカチオン性のため S-メチル基の転位能が高く、種々の求核剤との反応によって O-メチル化や N-メチル化を触媒する (Figure 1B)<sup>[5]</sup>。エピジェネティックなクロマチンの不活性化は、DNA メチルトランスフェラーゼ (DNMT) 触媒下シチジン塩基部分の 5 位炭素がエナミンの炭素求核剤として SAM と反応し、5-メチル化されることで生じる<sup>[6]</sup>。このように、2 価から 6 価まで幅広い原子価状態を形成可能な硫黄ならではの特性が、生体内においては如実に活かされている。さらに、エピジェネティックに付加されたメチル基はビニル位炭素であるため酸化反応に対して高い反応性を示し、カルボン酸まで酸化されたのちにデカルボキシラーゼによる脱炭酸を経由し元のシチジンへと変換される<sup>[7]</sup>。化学的に安定な炭素-炭素結合の形成・切断においても可逆性が担保されているという事実は、まさに生命の妙技と言わざるを得ない。

tRNA の構成ヌクレオシドであるシュードウリジンの生合成は、リボース還元末端とリジン残基によるシッフ塩基形成により開始される (Figure 1C) [8]。生じたイミニウムカチオンに対してウラシルのエナミン部分が求核攻撃し、アノマー位に炭素-炭素結合 (C-グリコシド結合) が形成される。アンモニウム塩の脱離を駆動力とした脱プロトン化によりビニロガスイミニウムカチオンが生じ、続くリボース 4'位水酸基の攻撃によってフラノース環が再構築される。

分子進化の過程で洗練された生体分子の化学構造およびその代謝経路は、合成化学の見地から眺めても極めて合理的であり、ヒトであればたかだか 37°C 程度しかない生体という反応系において多種多様な化学反応を引き起こすべく精緻に練られたシステムであると思わされる。また、生体反応にしばしば見受けられる可逆性は、最小限の物質的リソースであらゆる環境に適用可能な可塑性を担保するべく、生命が辿り着いた最適解なのであろう。

自然界が作り上げたこの高度なシステムを理解・模倣したいという欲求こそが、有機合成化学勃興の端緒であると考えられる。分光学的手法の発達によりアルカロイド・テルペノイドといった天然有機化合物の構造が明らかになるにつれ、その合成を目的とした素反応開発も活発に行われた。それまで偶発的発見を主たる基盤として場当たりの進められてきた黎明期の有機合成化学は、福井により提唱されたフロンティア軌道理論によって論理性を付与されたのち、Woodward、Corey らにより展開される全合成研究を追い風に学問分野としての基礎的体系を確固たるものとした [9-12]。これらのブレークスルーから半世紀以上経った現代においては、生体内反応のかなりの部分が明らかとなり、その反応機構に基づいたバイオミメティック合成も盛んに報告されている。前述した「生体システムの理解・模倣」という原初的な欲求がおおむね充足された現在、有機合成化学に求めうる更なる可能性とは何であろうか。その一つの解は、「生物を超えた合理性」を実現しうる反応設計であると考えられる。

生体反応においては電子ひとつ、メチル基ひとつのやり取りに際して過剰な分子 (原子) が必要となるが、これは一般的な有機合成反応においても同様である (Figure 2)。前述の通り、酸化・還元反応における電子のやり取りはユビキノンや NADH により触媒されるが、類似した化学構造を有する 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) やハンチュエステルも有機合成反応において多用される酸化・還元試薬である。同様に SAM による求電子的メチル化反応は、フラスコ内においてはトリメチルスルホニウム塩やトリメチルオキソニウム塩 (Meerwein 試薬) によって実施可能である。化学結合の最小単位が電子であることを前提とした場合、直接的な電子の授受とそれに適した論理的な反応場の設計こそが、「生物を超えた合理性」を達成しうる鍵概念であると考えられる。



**Figure 1.** Reversible molecular transformations in biological condition.

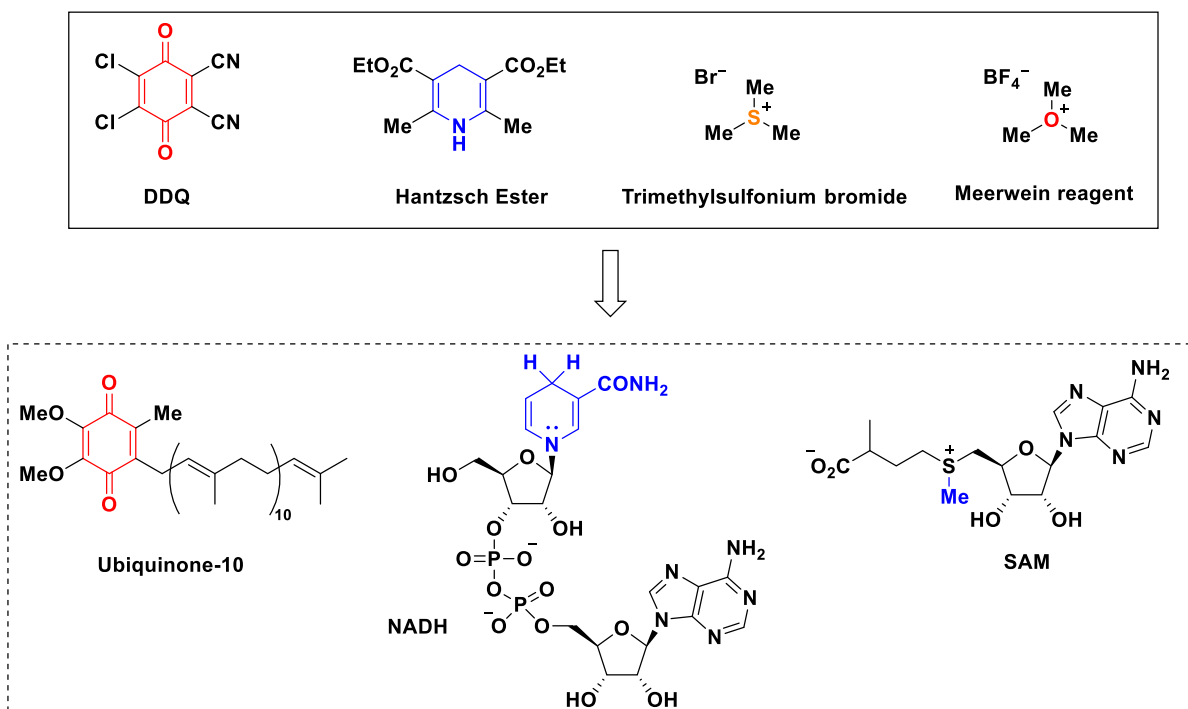
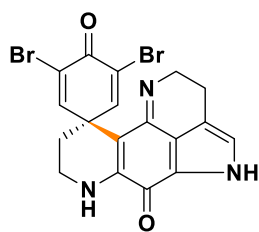
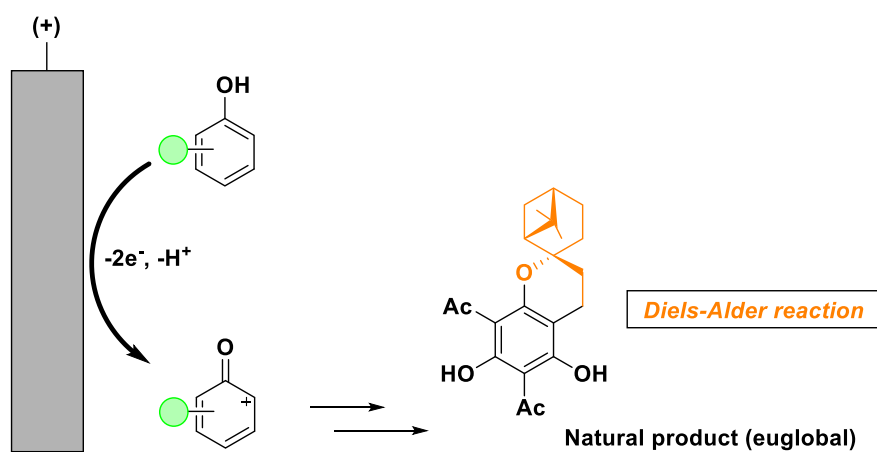


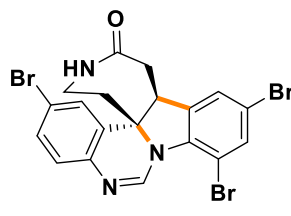
Figure 2. Biomimetic chemical reagents.

有機電解合成反応（電解反応）においては、電極表面における電子の授受によって酸化・還元反応を実施することが可能である<sup>[13-16]</sup>。電解反応の化学選択性や反応効率は、基質の構造・電極素材・溶媒・電流密度といった膨大な変数に依存するため、しばしばその最適化は困難を極める。しかし、裏を返せば最適条件においては酸化・還元試薬を用いず、電子のやり取りのみで化学反応を進行させることが可能であるため、生体反応を超越したアトムエコノミーを達成しうる方法論である。天然物合成に応用した例としては、電解発生フェノキソニウムカチオンを利用した山村らの *discorhabdin C* や、千葉らの *euglobal* の合成が挙げられる<sup>[17-18]</sup> (Figure 3)。また近年、Xu らは電解発生ラジカル種とアルキン間の分子内カップリングにより *hinckdentine A* の合成を報告<sup>[19]</sup>しており、Opatz らは脱芳香族化を伴うビアリールカップリングによって *thebaine* の合成を達成している<sup>[20]</sup>。いずれの反応も、溶媒系の極性や pH といった種々のパラメーターを最適化することで所望の分子変換を達成している。

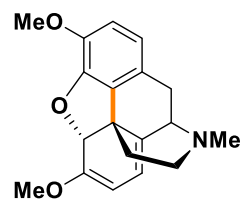
本研究においては、電解反応を基盤とした反応開発研究を行い、種々の生体分子およびアナログの合成を達成した。第一章では、電解酸化により発生するイミニウムカチオン種の求電子性を反応場により制御することで、イミノ糖ヌクレオシドアナログの一種であるアザヌクレオシドの合成を行った。第二章では、非アニオン性反応場において発生可能な高求電子性芳香族ラジカルカチオン種を利用して、種々のピロロフェナンスリドンアルカロイド類およびフェナンスリドン誘導体の合成を行った。



discorhabdin C



hinckdentine A



(+)-thebaine

**Figure 3.** Natural product synthesis by electrochemical oxidation.

## 略語表

Ac: acetyl

AIBN: 2,2'-azobis(isobutyronitrile)

Boc: *tert*-butoxycarbonyl

BSA: *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide

Bz: benzoyl

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

DCA: dichloroacetic acid

DCE: 1,2-dichloroethane

DEAD: diethyl azodicarboxylate

DMAP: 4-dimethylaminopyridine

DMF: *N,N*-dimethylformamide

EDCI: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

HOBt: 1-hydroxybenzotriazole

LiTFSI: lithium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide

Ms: methanesulfonyl

Moc: methoxycarbonyl

NMO: *N*-methylmorpholine *N*-oxide

TFA: trifluoroacetic acid

Tf: trifluoromethanesulfonyl

THF: tetrahydrofuran

TMS: trimethylsilyl



## 使用機器

### 核磁気共鳴装置

JEOL ECA-600 ( $^1\text{H-NMR}$ ; 600 MHz,  $^{13}\text{C-NMR}$ ; 151 MHz)

JEOL ECA-400 ( $^1\text{H-NMR}$ ; 400 MHz,  $^{13}\text{C-NMR}$ ; 101 MHz)

$\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  7.26 ;  $^{13}\text{C NMR}$ ;  $\delta$  77.16)、 $\text{DMSO-}d_6$  ( $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  2.50;  $^{13}\text{C NMR}$ ,  $\delta$  39.52) を溶媒として用い、TMS ( $\delta$  0.00) あるいは軽溶媒のシグナルを基準とした。

### 質量分析装置

JEOL JMS T-100LP

### 融点測定装置

SMP-500 (SANSHO co, LTD.)

### HPLC

JASCO PU-2028Plus

### ポテンショ/ガルバナスタット

北斗電光 HABF-501A

### サイクリックボルタンメトリー

BAS ALS 電気化学アナライザー-611 DN

### TLC

Merck precoated silica gel F<sub>254</sub> plates (thickness 0.25 mm)

## 第一章

### 電解発生カチオン種の反応性制御によるリボース型アザヌクレオシド類の合成

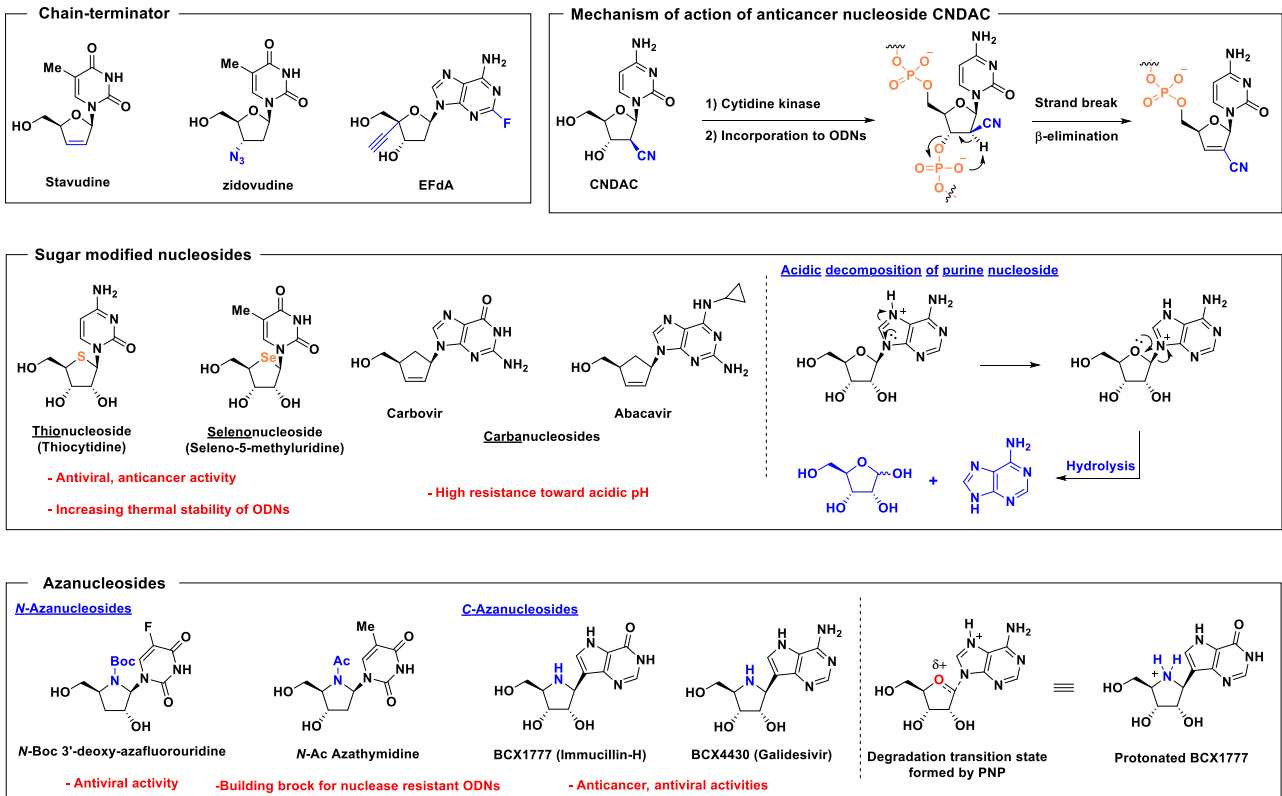
#### 1.1 アザヌクレオシド類の構造と性質

生体内の核酸を構成する 5 種のヌクレオシド（アデノシン・グアノシン・シチジン・チミジン・ウリジン）の化学構造を模倣したヌクレオシドアナログ類は、医薬品市場において大きなカテゴリを形成している（Figure 1）。例えば stavudine や zidovudine は、オリゴヌクレオチド伸長の反応点となる 3'位水酸基を欠損しているため、ポリメラーゼに取り込まれると以降のウイルスゲノムの複製を停止させ、その増殖を抑制する chain-terminator として薬効を示す<sup>[1-2]</sup>。EFdA (islatravir) は、3'位に水酸基を有する 2'-デオキシアデノシン誘導体であるが、4'位に導入されたエチニル基によって 3'位が立体的に嵩高いネオペンチル位となっており、後続の 3'→5'方向へのヌクレオチド伸長が抑制されるためジデオキシヌクレオシド類と同様の chain-terminator 活性を示す<sup>[3]</sup>。

主としてヌクレオシドアナログ類の標的は核酸の伸長を司る RNA・DNA ポリメラーゼの活性中心であり、その高い標的選択性のため副作用を最小限に抑えることが可能である。抗ガン剤として用いられているシスプラチンは、二本鎖ゲノム DNA のグアノシン残基を架橋し DNA 複製を阻害することでガン細胞のアポトーシスを誘導するものの、通常細胞に対する高い毒性も問題となる<sup>[4]</sup>。一方で、シチジン誘導体 CNDAC は低い動物毒性を示しつつもガン細胞選択的なアポトーシスを誘導し、高い抗腫瘍活性を発揮する<sup>[5]</sup>。3'位水酸基のアンチペリプラナーに位置する 2'位シアノ基の電子求引性のため  $\alpha$  水素の酸性度が高く、リン酸アニオンによる  $\beta$  脱離が容易に進行することが薬効発現のメカニズムとなっており、有機合成化学的な方法論からきわめて論理的に分子設計が行われた一例である。

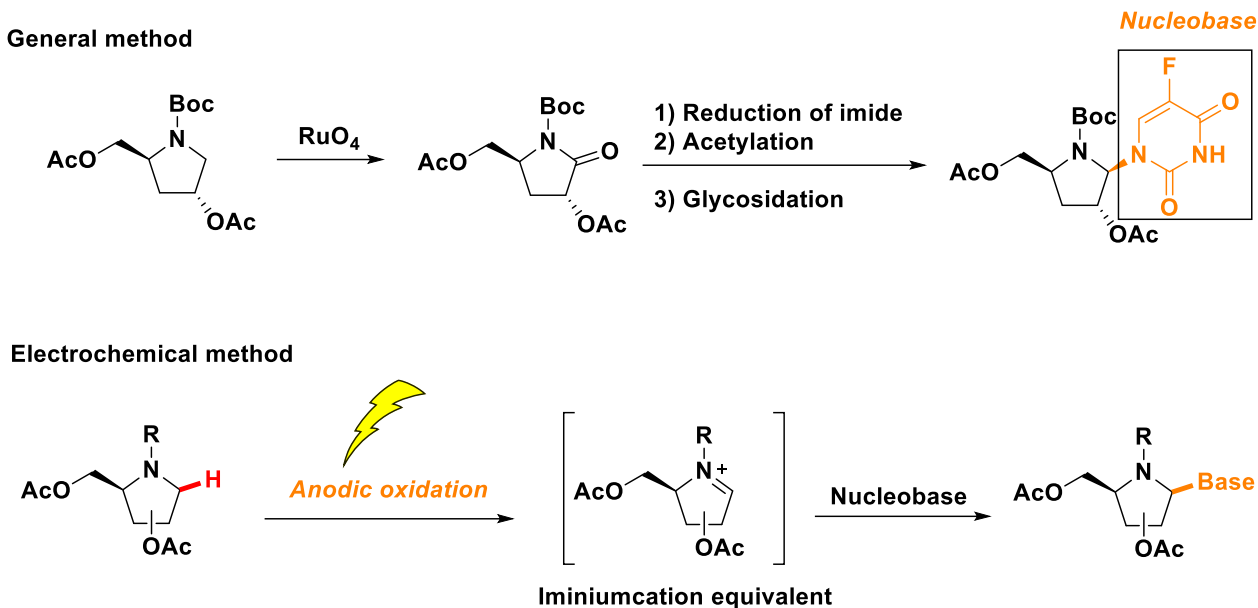
上述のように、ヌクレオシドアナログの設計指針としては糖部または塩基部に化学修飾を行うことが一般的である。しかし、天然ヌクレオシドからあまりにも構造的にかけ離れたアナログはキナーゼやポリメラーゼにより認識されないか、あるいは校正機能（3'→5'エキソヌクレアーゼ活性）によって排除されてしまい、薬効を発揮することが困難となるため「最小限かつ効果的な化学修飾」を行う必要がある<sup>[6]</sup>。糖部の修飾に関しては、フラノース環内の酸素原子を他のヘテロ原子へと置換するのみで、最小限の化学修飾によって大幅な化学的性質の変化をもたらすことが可能となることから様々なアナログが合成・報告されている。松田らは、硫黄原子を有するチオヌクレオシド類の合成を行い、これらの誘導体が抗ウイルス活性や抗腫瘍活性を示すこと、およびオリゴヌクレオチドへの組み込みによって高いヌクレアーゼ耐性、熱力学的安定性を付与した人工核酸の設計が可能であることを報告している<sup>[7-9]</sup>。また、Damha らは硫黄の同族元素であるセレンを有するセレノヌクレオシドを導入したオリゴヌクレオチドが同様の熱的安定性を示すことを報告している<sup>[10]</sup>。Carbovir や abacavir といった酸素原子を炭素原子に置換したカルバヌクレオシド類は、グリコシド結合部分にヘミアミナル構造を有さないため、酸加水分解を受けやすいプリン

ヌクレオシドにも関わらず経口投与可能な抗ウイルス薬として上市されている<sup>[11-12]</sup>。



**Figure 1.** Biologically active nucleoside analogues.

酸素原子を窒素原子に置換したアザヌクレオシド類は、グリコシド結合の構造に基づき *N*-アザヌクレオシドと *C*-アザヌクレオシドに大別される<sup>[13]</sup>。 *N*-グリコシド結合によって核塩基が連結した *N*-アザヌクレオシド類は、アミナル構造の不安定性ゆえにピロリジン環窒素へのアシル系保護基の導入が必須であるものの、オリゴヌクレオチドへ組み込んだ場合に天然型 DNA の約 20 倍という高いヌクラーゼ耐性を示すことから、核酸医薬のビルディングブロックとして有用なアナログである<sup>[14]</sup>。しかし、*N*-アザヌクレオシドモノマーのいくつかの誘導体に関しては抗ウイルス活性を示すものが報告されているものの、*N*-アシル構造の立体的な嵩高さのためか生理活性を示す化合物はさほど多くはない<sup>[15]</sup>。これに対して、*C*-アザヌクレオシドは化学的に安定な炭素-炭素結合によって糖部と核塩基部が連結しているため、対応するアンモニウムイオン中間体が安定化し、高い生体内安定性を示す。また、ピロリジン環窒素は生体内 pH でプロトン化されるため、*C*-アザヌクレオシドはオキソカルベニウムイオンの遷移状態アナログとして振る舞うことができる。例えば、Schramm らにより設計された immucillin-H (Forodesine) は、nM オーダーでプリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) の酵素活性を阻害することから、T 細胞性白血病の治療薬として承認されている<sup>[16]</sup>。また、核塩基として 9-デアザアデニンを有する BCX4430 (Galidesivir) は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの chain-terminator として機能することでエボラウイルスをはじめとした広範なウイルス種に対して増殖阻害活性を示す<sup>[17]</sup>。



**Figure 2.** Synthetic approach to azanucleoside.

以上のように有用な生理活性を示すアザヌクレオシド類であるが、高度に官能基化されたアザリボース部分の立体選択的構築や核酸塩基の導入など、その合成に際しては多段階の合成ステップが必要となる (Figure 2)。特に、プロリン誘導体の *N*- $\alpha$  位に水酸基を導入しアザリボースとする段階においては、四酸化ルテニウムによってラクタム、あるいはイミドとしたのち、ヒドリド還元剤を作用させることでアノマー位水酸基を構築する方法が一般的である<sup>[18-19]</sup>。しかし、これらの反応条件においては強力な酸化・還元剤を利用するため適用できる基質が限られてしまう。そこで、本研究では電解酸化によって生じるイミニウムカチオンを鍵中間体として *N*- $\alpha$  位の直接的グリコシド化を検討し、アザヌクレオシド類の効率的合成法の開発を行った。

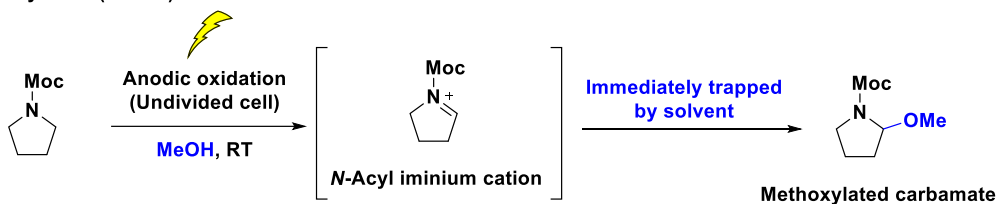
## 1.2 ニトロアルカン-過塩素酸リチウム系における電解酸化を利用したプロリノール *N*- $\alpha$ 位 C-H 官能基化反応

電解酸化によって発生するイミニウムカチオンを利用した有機合成反応は古くから報告されている。庄野らは、カルバメート誘導体をメタノール中で電解酸化することで、*N*- $\alpha$ 位がメトキシ化された生成物が得られることを見出した (Figure 3A) [20]。しかし、基質となるカルバメートの酸化電位が比較的高い ( $\sim +1.8$  V vs. SCE) ため、溶媒以外の求核剤を電解条件において導入することは極めて困難であった。この酸化電位に起因する課題を克服するべく、吉田らはカルバメート *N*- $\alpha$ 位へ電子豊富な硫黄や  $\beta$ 効果をもたらすケイ素系官能基 (電子補助基: Electroauxiliary) を導入することで、低電位でイミニウムカチオンを発生可能な方法論を開発した (Figure 2B) [21]。本法において、硫黄を用いた場合には硫黄ローンペアの 1 電子酸化によるラジカルカチオンの生成と続く窒素ローンペアの関与によって、窒素の直接的な酸化を介すことなくイミニウムカチオンを生成している。ケイ素を用いた場合には、 $\beta$ 効果による窒素原子への電子供与によってもたらされる酸化電位の低下が、窒素ローンペアの優先的な酸化とイミニウムカチオンの生成を促進している。吉田らは更に、極低温 ( $-78$  °C) 条件下ジクロロメタンのような非求核性溶媒中で同様の電解酸化を行うことで、イミニウムカチオン中間体が系中に安定的にプールされることを見出し、ワンポットで *N*- $\alpha$ 位へ多様な置換基を導入可能なカチオンプール法を開発した (Figure 2C) [22]。本反応はイミニウムカチオンの陰極還元を抑制するために分離セル中での反応が必須であるが、陽極における電解酸 (Electrogenerated acid) の発生により反応系が強酸性を示すため、酸性条件に不安定な官能基が利用できないという課題が存在していた。

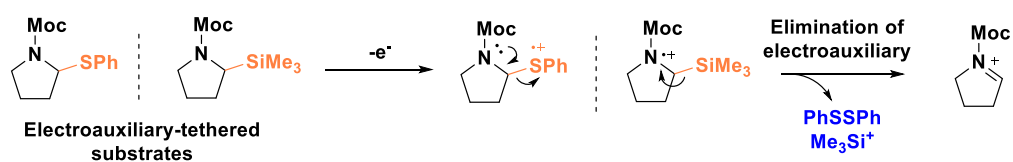
千葉らは、0 °C条件下ニトロメタン/過塩素酸リチウム/酢酸系において非分離セル中プロリンをはじめとした *N*-アシルアミン誘導体の電解酸化を行い、通電終了後の反応溶液に求核剤を添加すると *N*- $\alpha$ 位が官能基化された生成物が得られることを見出した (Figure 2D) [23]。この実験事実は、室温付近の非分離セル中においてイミニウムカチオン様の反応性を示す中間体が安定的にプールされており、カチオンプール法と同様の形式で *N*- $\alpha$ 位官能基化が進行していることを示唆するものである。また、非分離セルを用いる当該条件では反応系の pH が中性付近に維持されることから、Boc 基など酸性条件に不安定な基質も用いることが可能である。しかし、中間体の明確な構造解析は行われておらず、反応性の高い純粋なイミニウムカチオン種が 0 °Cで安定的に維持されていることは考え難い。

以上の報告を踏まえて、本研究では電解条件において発生する活性中間体の構造を明らかにし、その反応性を制御することでリボース型アザヌクレオシド類の合成を行うことを目的とした。

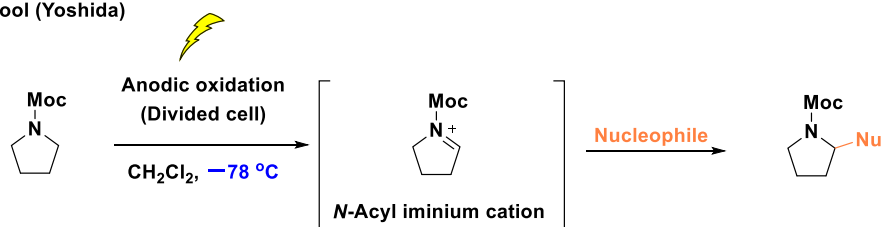
A. *N*- $\alpha$  methoxylation (Shono)



B. The use of "electroauxiliary" (Yoshida)



C. Cation pool (Yoshida)



D. Cation pool at ambient temperature (Chiba)

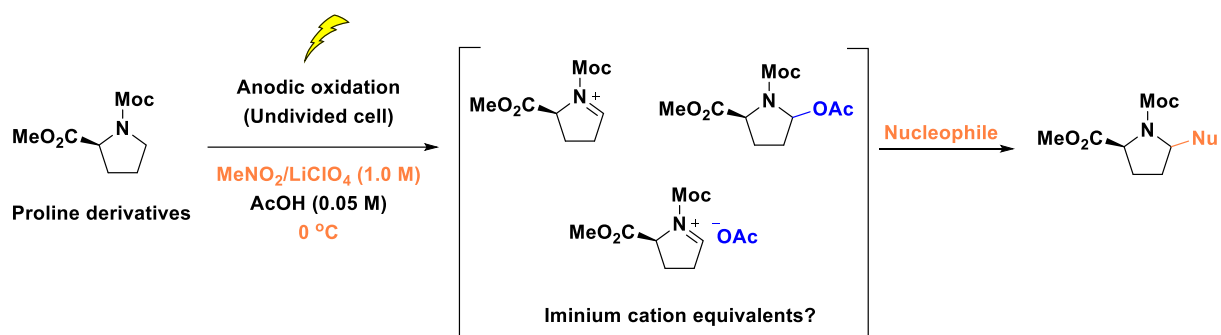
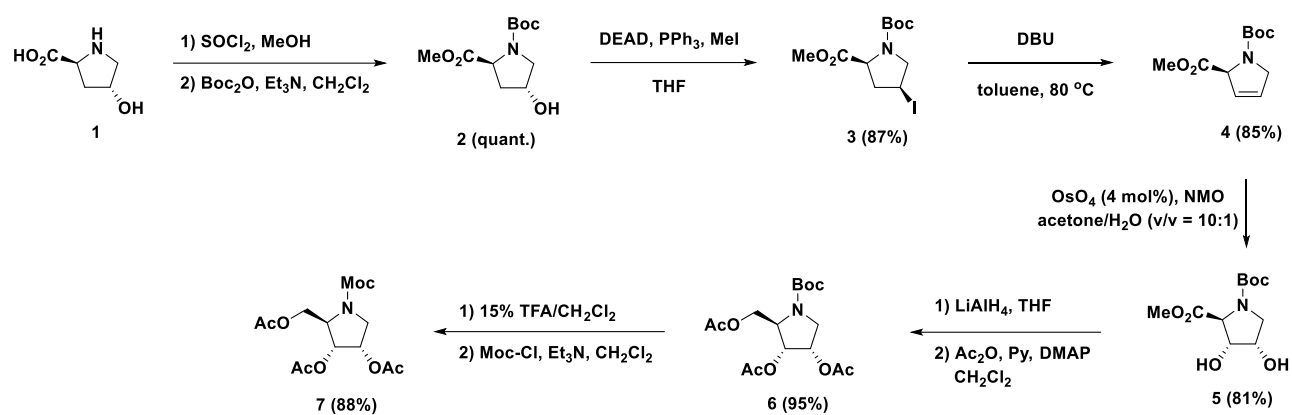


Figure 3. Electrochemical strategy of *N*- $\alpha$  modification for carbamates.

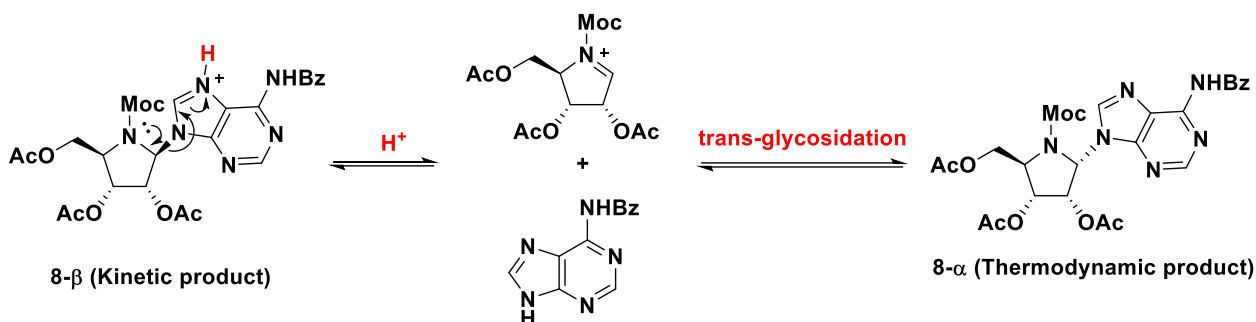
### 1.3 電解 *N*-グリコシド化反応の最適化

はじめに、リボース型アザヌクレオシドの原料となるプロリノール誘導体の合成を行った (Scheme 1)。入手容易なキラル原料である *trans*-4-Hydroxy-L-proline (1) に対してメタノール中塩化チオニルを作用させることでメチルエステル 2 とし、続く Boc 保護により化合物 3 を得た。ヨードメタンとの光延反応により 4 位水酸基の立体反転を伴いつつヨード化を行い、DBU による脱離反応によってアルケン 4 を得た。4 に対して NMO 共存下オスミウム酸化を行うことでジオール 5 とし、アセチル化を行うことで Boc 保護体 6 を得た。TFA 中 Boc を脱保護し、ワンポットで Moc 保護することで電解反応の基質となる 7 を得た。



Scheme 1. Synthesis of prolinol derivative.

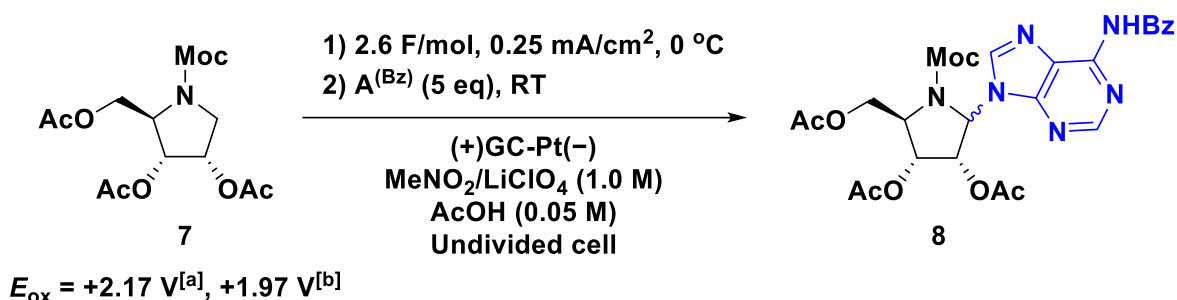
合成した 7 を用いて、*N*<sup>6</sup>-ベンゾイルアデニンを求核剤とした電解グリコシド化反応の検討を行った (Table 1)。先行研究において報告されている、 $\text{MeNO}_2/\text{LiClO}_4$  系で電解反応を行うと 3'-deoxy-azanucleoside が得られるという知見<sup>[24]</sup>を踏まえ、同条件で 7 を電解酸化したところ、目的のグリコシド 8 が得られたものの収率は極めて低かった (entry 1)。ニトロメタン ( $D/N=2.7$ ) より高いドナーナンバーを示すニトロエタン ( $D/N=5$ ) 中では  $\text{LiClO}_4$  由来のリチウムカチオンが溶媒和され、そのルイス酸性が低下するため *N*-アシル構造への配位の抑制により基質の酸化電位が低下し、*N*-アシルプロリノール誘導体の陽極酸化の効率が向上することが知られている<sup>[25]</sup>。しかしながら、同条件においても基質の酸化電位は低下したものの、収率の顕著な改善は見られなかった (entry 2)。そこで、添加剤として用いる酢酸を TFA に変更したところ、収率が 80% まで大きく向上した (entry 3)。さらに、カップリング反応を 45 °C で行うと望みとしない  $\alpha$  アノマーの割合が増加した (entry 4)。一般的にプリンヌクレオシドの  $\alpha$  アノマーは熱力学的支配生成物であることが知られている<sup>[26]</sup> ことから、アザヌクレオシド合成の場合も高温条件ではその生成比が増大したものと考えられる。一方で、カップリング反応を 0 °C のまま実施した場合にも収率が低下したことから (entry 5)、求核剤との反応は室温で行うことが望ましいことが示された。また、TFA の濃度を 0.1 M に上げて反応を行った場合にも  $\alpha$  アノマーの生成比が増加した (entry 6)。



**Figure 4.** Brønsted acid-mediated trans-glycosidation.

これは、生成物のアデニン環部7位窒素がブレンステッド酸である TFA によりプロトン化され trans-glycosidation が誘起されることによって、生成物が熱力学的に安定な  $\alpha$  アノマーへと異性化しているためであると考えられる (Figure 4) [27]。この考察は、entry 2-3 において酢酸から TFA への変更のみでも  $\alpha$  アノマーの生成比が若干増加していることから支持される。先行研究において  $\text{LiClO}_4$  と同様の溶媒効果を示すとされる  $\text{LiTFSI}$ [28] を支持電解質として用いた場合、酢酸・TFA のいずれの添加剤を用いた場合においても低い収率を示した (entry 8-9)。

**Table 1.** Optimization for electrochemical *N*-glycosidation reaction.



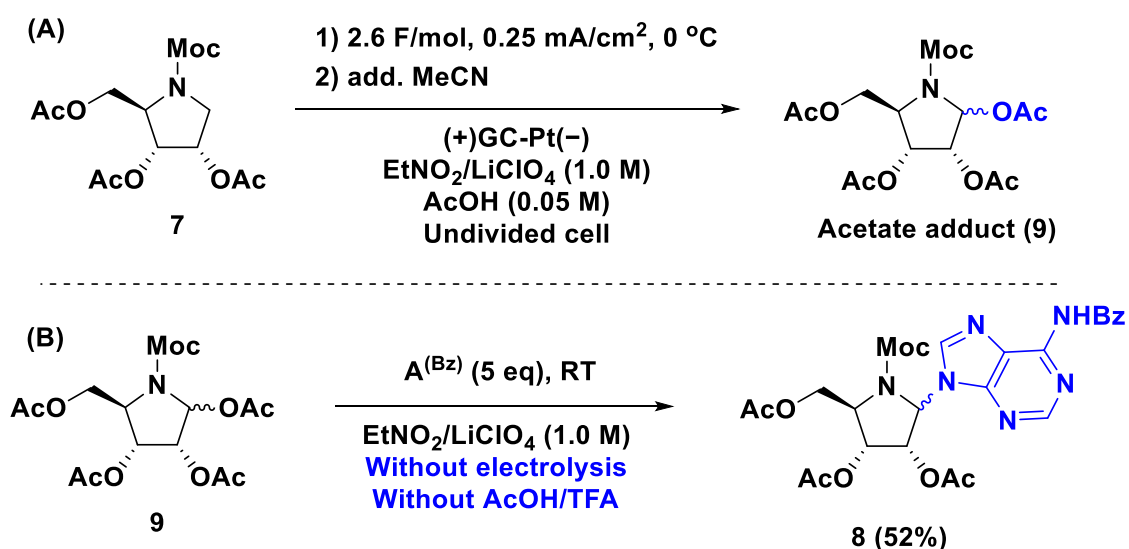
Entry	Deviation from standard condition	Yield% ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>c</sup>
1	none	16 (40:60)
2	$\text{EtNO}_2$ instead of $\text{MeNO}_2$	27 (26:74)
3	TFA instead of AcOH	80 (35:65)
4	Entry 3, coupling reaction was carried out at 45 °C	90 (70:30)
5	Entry 3, coupling reaction was carried out at 0 °C	56 (34:66)
6	Entry 3, 0.1 M TFA	47 (74:26)
7	Entry 3, 0.02 M TFA	9 (33:67)
8	Entry 2, LiTFSI instead of $\text{LiClO}_4$	17 (50:50)
9	Entry 3, LiTFSI instead of $\text{LiClO}_4$	20 (14:86)

[a] Oxidation potential in  $\text{MeNO}_2/\text{LiClO}_4$  (1.0 M). [b] Oxidation potential in  $\text{EtNO}_2/\text{LiClO}_4$  (1.0 M). [c] Yield was determined by  $^1\text{H-NMR}$  using benzaldehyde as an internal standard.



## 1.4 電解発生中間体の構造解析および反応性制御

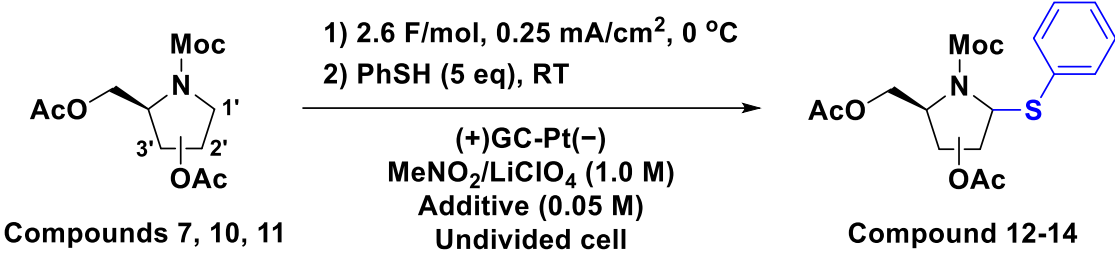
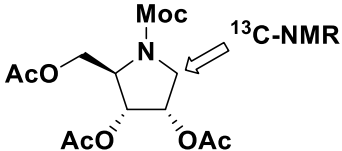
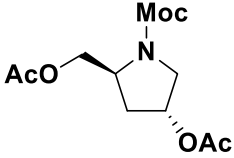
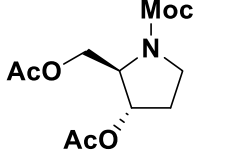
TFA を用いた場合に電解グリコシド化の効率が向上する理由を探るため、 $^{13}\text{C}$ -NMR を用いて反応点となる  $N$ - $\alpha$  位の電子密度を化学シフト値 (ppm) に基づいて定量化することとした。アセトキシ基の置換パターンの異なる 3 種のプロリノール誘導体に対して 1'位炭素の化学シフト値の比較を行うと、その電子密度はリボ型 < 3'-deoxy 型 < 2'-deoxy 型の順に増加していくことが示唆された (Table 2, substrate 括弧内)。リボ型のように反応点の電子密度が低い場合、そこから生じるイミニウムカチオンの求電子性は極めて高いと考えられる。すなわち、添加剤として酢酸 ( $\text{pK}_a=4.76$ ) を用いた場合には、アセテートアニオンの求核性によって安定な付加体 (アザリボース) を形成してしまい、求核剤への反応性が低下してしまう一方、TFA ( $\text{pK}_a=-0.25$ ) を用いた場合はトリフルオロアセテートの低いアニオン性のためにイミニウムカチオンがイオンペアとして存在しており、高い反応性を維持しつつ系中にプールされているものと考えた。実際、酢酸を用いた entry 2 の条件で、通電終了後にルイス塩基として MeCN を加えると酢酸付加体 **9** が得られたことから、この仮説は強く支持される (Scheme 2A)。なお、本実験系では通電終了後に水を加えると酢酸付加体の一部が加水分解を受けるため、MeCN の添加によりリチウムカチオンを溶媒和させる操作を行っている。また、酢酸付加体 **9** を非電解条件下、 $\text{EtNO}_2/\text{LiClO}_4$  溶液中  $\text{A}^{(\text{Bz})}$  と混合するとカップリング体 **8** が得られた (Scheme 2B)。その収率は AcOH 条件 (Table 1, entry 2) よりも高く、TFA 条件 (Table 1, entry 3) よりも低かったことから、AcOH 条件ではルイス酸性リチウムカチオンが主としてアノマー位の活性化に寄与し、TFA 条件ではイオンペア形成に関与しない余剰な TFA がブレンステッド酸としてアセテートの脱離を促進しているものと考えられた。



Scheme 2. Control experiments.

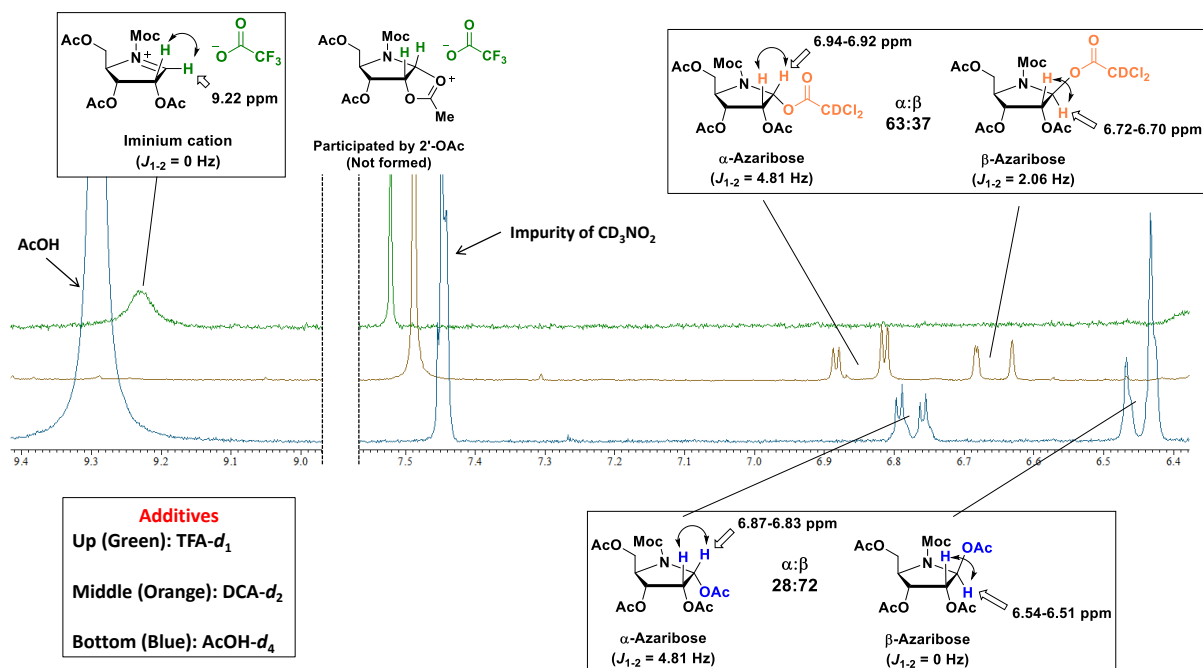
さらなる実験的事実を得るために、<sup>13</sup>C-NMR 測定で用いた種々のプロリノール誘導体と、様々な pK<sub>a</sub> を示す酸との組み合わせで電解反応を行い、その収率を比較した (Table 2)。すると、N-α 位電子密度・pK<sub>a</sub>・収率の3つの変数には良い相関が観測され、イミニウムカチオンの電子密度が低い場合には酸性度の高い (pK<sub>a</sub> の低い) 酸が、逆の場合には酸性度の低い (pK<sub>a</sub> の高い) 酸が、適切な添加剤となりうることが実験的に示された。

**Table 2.** Relevance between electron density (ppm), pK<sub>a</sub>, and coupling yield.

				
Compounds 7, 10, 11		Compound 12-14		
Substrate	Additive (pK <sub>a</sub> ) <sup>a</sup>	Acetic acid (pK <sub>a</sub> = 4.76)	Dichloroacetic acid (pK <sub>a</sub> = 1.29)	Trifluoroacetic acid (pK <sub>a</sub> = -0.25)
Yield% <sup>b</sup>				
 Ribo-type (7) (52.7 ppm)		24	56	75
 3'-deoxy type (10) (52.1 ppm)		64	81	73
 2'-deoxy type (11) (45.3 ppm)		94	72	34

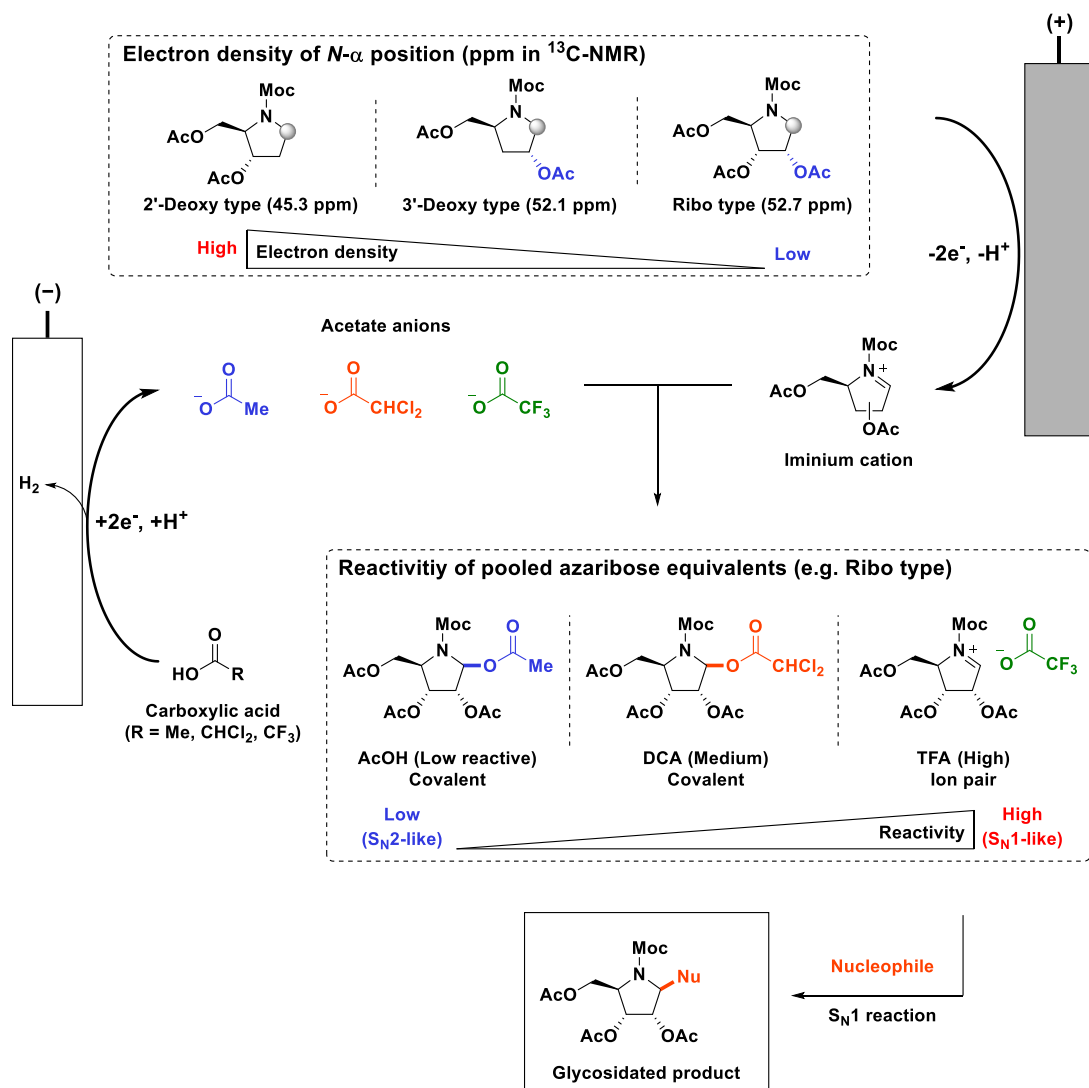
[a] pK<sub>a</sub> in H<sub>2</sub>O. [b] Yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR using benzaldehyde as an internal standard.

次に、系中にプールされている活性中間体の直接観測を行うために、反応溶液の低温 NMR 測定を実施した (Figure 5)。重ニトロメタン中、プロリノール **7** を重酢酸、重ジクロロ酢酸、重トリフルオロ酢酸のそれぞれ  $pK_a$  の異なる酸の共存下で電解酸化を行い、得られた反応溶液を直接  $^1\text{H-NMR}$  測定 ( $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ) に供した。その結果、酸の  $pK_a$  が小さくなるにつれて中間体の  $N-\alpha$  水素の化学シフト値が低磁場シフトすることが判明した。また、重酢酸を用いた場合のアノマー水素の化学シフト値 (6.87-6.51 ppm) は、合成品のアザリボース (**9**) のアノマー水素とほぼ同等の値 (重クロロホルム中 6.6-6.4 ppm) を示したことから、酢酸を添加剤として用いた条件では共有結合型の活性の低いアザリボース中間体がプールされていることが明らかとなった ( $\alpha:\beta=28:72$ )。重ジクロロ酢酸を用いた場合にも、6.94-6.70 ppm 付近にアノマー水素が観測されたため、酢酸条件と同様に共有結合型の中間体がプールされていると考えられる。しかしながら、酢酸条件と比較して中間体であるアザリボースのアノマー比 ( $\alpha:\beta=63:37$ ) は  $\alpha$ -アノマーに偏っており、ジクロロアセテート付加体の不安定性ゆえに熱力学的に安定な  $\alpha$ -アノマーが支配的にプールされているものと考えられる。なお、両条件においては  $N\text{-Moc}$  基のロータマーに由来する各アノマープロトンのシグナルの分裂が観測された。TFA 条件では酢酸や DCA と比較して極めて低磁場 (9.22 ppm) に  $N-\alpha$  水素が観測された。また、そのシグナルはシングレットであることから、 $2'$ 位水素との二面角が  $90^\circ$  の  $sp^2$  平面を  $N-\alpha$  位に有していることが示唆された。この化学シフト値は、先行研究によって報告されている  $N\text{-Moc}$  イミニウムカチオン種の値 (重クロロホルム中 9.85 ppm、 $^-\text{BF}_3\text{OMe}$  とのイオンペア) <sup>[29]</sup> と良い一致を示していることから、TFA 条件でリボ型プロリノールを電解酸化することで発生している活性中間体は、イオンペア型のイミニウムカチオン種であることが強く支持された。また、酢酸条件における中間体のアノマー比は  $\beta$  体に偏っており、ニトロメタン中酢酸条件にてアデニンとのカップリングを行った場合 (Table 1, entry 1) のアノマー比とほぼ一致していることから、本反応系においてはアザリボース中間体に対する求核置換を経由する  $S_N2$  反応よりも、アザリボースとの平衡にあるイミニウムカチオン中間体への  $S_N1$  反応が支配的に進行していることが示唆された。化合物 **7** を基質とした場合、 $2'$ 位アセトキシ基による隣接基関与が期待されるものの、実際にはほとんど立体選択性が得られていない (Table 1)。仮に隣接基関与によってオルソエステル中間体が生じているとすれば、 $1'$ 位と  $2'$ 位のプロトンの二面角が  $90^\circ$  よりも小さくなり、低温 NMR における中間体の  $J_{1,2}$  の値が 0 Hz より大きくなるため、アノマープロトンのシグナルの分裂が観測されるはずである。そのため、本反応においては系中に存在するルイス酸性リチウムカチオン、あるいはカルボン酸由来のプロトンがアシル基と相互作用することでイミニウムカチオンへの隣接基関与を阻害していると考えられる。



**Figure 5.** Low-temperature NMR analysis for pooled intermediates.

以上のデータを踏まえて Table 2 の結果を考察すると、次のような解釈が可能である。電解 *N*-グリコシド化反応において、一段階目の電解酸化（活性中間体の発生）には 7 時間程度の反応時間を要するため、生成するイミニウムカチオン中間体は 0 °C 条件においてこの間プールされるだけの寿命を有する必要がある。例えば 2'-deoxy 型プロリノール **11** の場合には、*N*- $\alpha$  位の電子密度が高く酢酸条件においても反応性の高いイオンペア型のイミニウムカチオン中間体を生成できるものの、TFA 条件においてはその求電子性があまりにも高く短寿命のため系中にプールすることが困難であり、求核剤と反応する以前に加水分解、あるいは陰極還元によって基質へと戻ってしまうため、低い収率を示すものと考えられる。一方でリボ型プロリノール **7** の場合には、前述の通り酢酸条件では共有結合型のアザリボース中間体を形成してしまうことが収率の低下をもたらしている。すなわち、Table 2 の表において最高収率を示す条件の左側では「中間体（アザリボース）の低すぎる反応性」、右側では「中間体（イミニウムカチオン）の高すぎる反応性」ゆえに低収率を示していると考えられる。以上のように、基質反応点の電子密度（NMR により得られる化学シフト値）と酸の  $pK_a$  を適切に選択することで中間体の求電子性を制御し、様々な基質に対する電解反応を実施することが可能となる（カチオン制御法、Figure 6）。



**Figure 6.** Reaction mechanism of electrochemical glycosidation.

糖化学の分野で利用されている Armed/Disarmed 法は、このカチオン制御法の妥当性を裏付ける方法論である (Figure 7)。<sup>[30-31]</sup> 糖部水酸基に保護を施したグリコシドドナーは、保護基の電子供与性/求引性によってその反応性が大きく変わることが経験的に知られている。例えば *O*-ベンジル保護体はルイス酸に対して高い反応性を示すのに対し、*O*-ベンゾイル保護体は低い反応性を示す。これは、オキソカルベニウムイオン中間体との平衡によって説明される。エーテル系保護基である *O*-ベンジル基はオキソカルベニウムイオン中間体に対して電子供与性基として機能するためカチオンを安定化し、生成側への平衡を偏らせることが可能である。一方で、電子求引性のアシル系保護基である *O*-ベンゾイル基はカチオン種を不安定化するため、オキソカルベニウムイオンの生成が起こりづらくなり、結果的にグリコシド化反応への反応性低下をもたらす。合成工程の都合上アシル系保護基の使用が避けられない場合には、トリクロロアセトイミデート誘導体などへ変換しアノマー位脱離基の脱離能を上げる方策が取られるものの、活性が高すぎるグリコシドドナーはしば

しばしば分離精製段階での分解が起こるため、実験操作が煩雑となる場合がある。このような理由から、糖鎖合成におけるグリコシル化反応を緻密に制御するためには、それぞれのグリコシドドナーが適切な電子状態となるように様々な保護基をスクリーニングし、掛け分ける必要がある。一方で、今回開発したカチオン制御法に基づけば、添加剤の変更のみで系中発生するカチオン中間体の反応性を緻密に制御可能であるため、保護基の検討や合成工程の煩雑なグリコシドドナーの用時調整が不要となる。

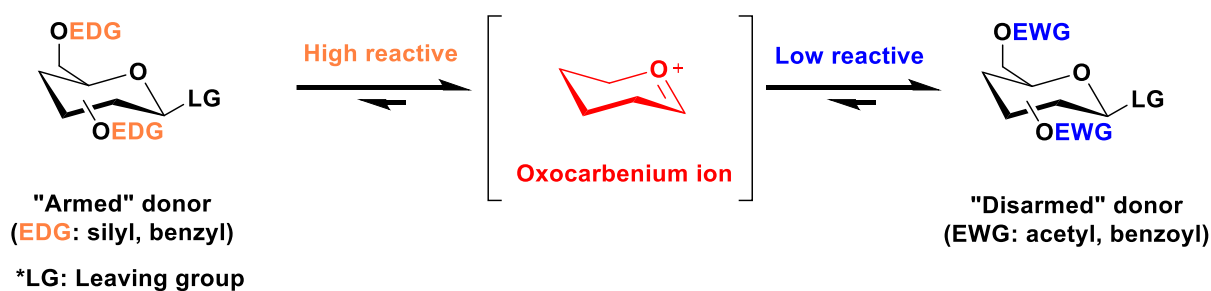
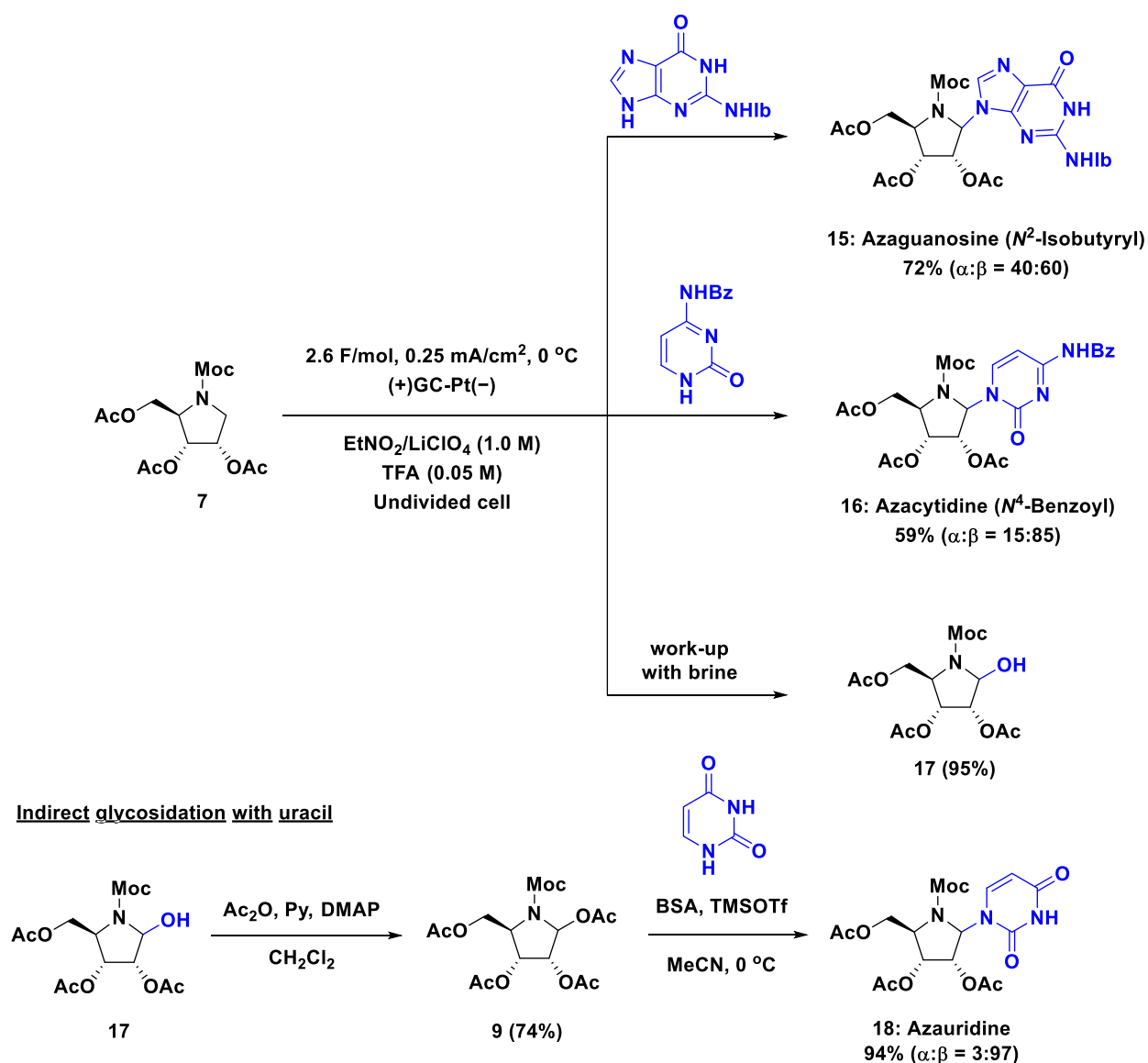


Figure 7. Armed/Disarmed methodology in traditional glycochemistry.

## 1.5 リボース型アザヌクレオシド類の電解合成

Table 1 において最適化した条件を用いて、種々のリボース型アザヌクレオシド類の合成を行った (Scheme 3)。求核剤として *N*<sup>2</sup>-Isobutyrylguanine および *N*<sup>4</sup>-benzoylcytidine を用いた場合、対応する azaguanosine (**15**) および azacytidine (**16**) が得られた。ウラシルを求核剤として用いた場合、反応系への溶解性が極めて低いため電解条件では目的生成物を得ることは困難であった。そこで、通電終了後に水を反応系中に加えることでアノマー水酸基を導入しアザリボースを得たのちに、silyl-Hilbert-Johnson 条件を用いてグリコシドを行うルートで合成を実施した。**17** をアセチル化した **9** を MeCN 中で系中発生させた *O*,*O'*-bis(trimethylsilyl)uracil 存在化 TMSOTf を作用させることで、目的の azauridine (**18**) を高い立体選択性で得ることに成功した。



Scheme 3. Synthesis of each ribose-type azanucleosides

## 1.6 結論

ニトロアルカン/LiClO<sub>4</sub>系における電解酸化を利用することで、天然に存在するリボヌクレオシド（アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジン）のアナログに相当するリボース型アザヌクレオシド類を合成することに成功した。直接的な *N*- $\alpha$  位の C-H 活性化を経由する電解 *N*-グリコシド化反応は合成上極めて有用であり、シンプルな基質から短工程で種々の *N*-グリコシドを得ることが可能となった。また、その合成研究の過程で電解発生イミニウムカチオン種の求電子性を電子密度や  $pK_a$  といった定量的なパラメーターに基づいて制御可能な論理的な方法論（カチオン制御法）を開発し、従来法では利用が困難であった種々のプロリノール誘導体の *N*- $\alpha$  位を官能基化することに成功した。さらに、低温 NMR を利用することで反応系中にプールされている活性中間体がイミニウムカチオンであることを明らかにし、カチオン制御法の理論的な妥当性を示すことができた。Fraser-Reid によるグリコシル化反応における Armed/Disarmed 法の提唱以降、糖化学の方法論は多種多様に発展してきたものの、ほとんどの場合は保護基やアノマー位脱離基のスクリーニングを前提とするものであった。本研究において開発したカチオン制御法概念に基づけば、保護基に依存せずに添加剤の変更のみで系中発生カチオン中間体の活性および寿命をコントロールすることが可能となるため、イミノ糖のみならずその他のグリコシド誘導体、および糖鎖合成における有用な方法論へと発展していくことを期待したい。



## 1.7 実験項

### General procedure of anodic oxidation

All equipment (flask, electrode, stirrer bar, syringe) were flame-dried. A round-bottom test tube was used as reaction vessel. MeNO<sub>2</sub> and EtNO<sub>2</sub> were dried over MS4A, respectively. LiClO<sub>4</sub> was dried in vacuum oven at 150 °C under reduced pressure. Glassy carbon plate (80 mm x 20 mm) or platinum plate (40 mm x 20 mm) was used as an electrode. An anode surface area in solution phase is 20 mm x 20 mm (4 cm<sup>2</sup>), and current is 1 mA. Thus, current density was estimated as 0.25 mA/cm<sup>2</sup>. CV was measured in MeNO<sub>2</sub> or EtNO<sub>2</sub>-LiClO<sub>4</sub> (1.0 M) by using grassy carbon disk electrode and platinum wire cathode. Substrate concentration is 10 mM, and scan rate is 100 mV sec<sup>-1</sup>.

### Coupling with nucleophile

A solution of substrate (0.1 mmol, final 10 mM) and LiClO<sub>4</sub> (1.06 g, 10 mmol, final 1.0 M) in EtNO<sub>2</sub> (10 mL) or MeNO<sub>2</sub> (10 mL) was added acid additives (final 50 mM; AcOH for **11**, DCA for **10**, TFA for **7**), and electrolyzed at current potential (0.25 mA/cm<sup>2</sup>) at 0 °C under Ar. After 2.6 F/mol (25.1 C) electricity, nucleophile (0.5 mmol, 5 equiv.) was added to reaction mixture, and stirred at RT for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography. The diastereomer ratio was determined by <sup>1</sup>H-NMR based on anomeric proton.

**2-Methyl 1-(2-methyl-2-propanyl) (2S,4R)-4-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (2):** A suspension of *trans*-4-Hydroxy-L-proline (2.62 g, 20.0 mmol) in MeOH (60 mL) was dropwisely added SOCl<sub>2</sub> (4.33 mL, 60 mmol) at 0 °C and stirred for 14 h at room temperature. After the reaction, solvent was removed by evaporation and toluene co-evaporate. The resulting residue was suspended to dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Resulting mixture was added Et<sub>3</sub>N (8.36 mL, 60 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (5.68 g, 26 mmol) and stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo., the crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 3:2 as eluting solvent to give a compound **2** as colorless oil (quantitative yield).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.38-4.47 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.41-3.63 (m, 2H), 3.26 (s, 0.7H, major), 3.15 (s, 0.3H, minor), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.44 (s, 3H, minor), 1.42 (s, 6H, major); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.68, 173.46, 154.53, 153.99, 80.37, 80.23, 69.89, 69.14, 57.88, 57.43, 54.63, 54.57, 52.21, 52.01, 38.95, 38.32, 28.28, 28.15; HRMS calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 268.1161, Found: 268.1140.

**2-Methyl 1-(2-methyl-2-propanyl) (2S,4S)-4-iodo-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (3):** A solution of compound **2** (5.39 g, 21 mmol) in THF (20 mL) was dropwisely added 2.2 mol/L toluene solution of DEAD (12 mL, 26.4 mmol), PPh<sub>3</sub> (8.66 g, 33 mmol), MeI (3.42 mL, 55 mmol) at 0 °C. The flask was foiled to avoid from light and stirred at room temperature for 14 h. Resulting reaction mixture was concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 4:1 as eluting solvent to give a compound **3** as colorless oil (6.77 g, 87%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95-4.47 (m, 3H), 3.62-3.83 (m, 4H), 2.87 (m, 0.6H, major), 2.54-2.62 (m, 0.4H, minor), 2.30-2.44 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.06, 152.62, 80.72, 59.10, 58.79, 58.56, 58.42, 57.37, 56.97, 56.57, 52.43, 52.24, 43.10, 42.83, 42.14, 41.87, 28.32, 28.20, 16.09, 12.75, 11.95; HRMS calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>INO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 356.0359, Found: 356.0353.

**2-Methyl 1-(2-methyl-2-propanyl) (2S)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,2-dicarboxylate (4):** A solution of compound **3** (920 mg, 2.59 mmol) in toluene (26 mL) was added DBU (434 μL, 2.9 mmol) and stirred for 2 h at 80 °C. The precipitate was filtrated and washed with toluene (10 mL x 3). The filtrate was concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 8:1 to 4:1 as eluting solvent give a compound **4** as colorless oil (496 mg, 85% yield).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.94-6.01 (m, 1H), 5.70-5.77 (m, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.15-4.31 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.46-1.52 (m, 3H, minor), 1.40-1.45 (m, 6H, major); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.15, 170.83, 153.89, 153.38, 129.42, 129.30, 124.73, 124.63, 80.22, 80.18, 66.55, 66.18, 53.50, 53.25, 52.35, 52.20, 28.41, 28.27; HRMS calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 250.1055, Found: 250.1056.

**2-Methyl 1-(2-methyl-2-propanyl) (2S,3R,4S)-3,4-dihydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (5):** A solution of compound **4** (1.32 g, 5.81 mmol) in acetone:H<sub>2</sub>O mixture (30 mL, v/v = 10:1) was added 50% water solution of NMO (3.62 mL, 17.4 mmol). The resulting mixture was added 1 mL of 1% OsO<sub>4</sub> solution in *t*-BuOH (4 mol%) and stirred for 14 h at room temperature. Resulting mixture was added saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by short pad silica gel and column chromatography on the silica gel with CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 97:3 as eluting solvent give a compound **5** as colorless oil (1.22 g, 81% yield).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.23-4.32 (m, 2H), 3.44-3.82 (m, 6H), 3.20-3.37 (m, 1H), 2.87-3.02 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.20, 171.80, 153.85, 80.74, 80.67, 75.85, 74.82, 70.60, 69.90, 64.58, 64.40, 58.50, 52.61, 52.38, 51.07, 50.77, 28.34, 28.21, 18.39; HRMS calc. for [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>: 262.1291, Found: 262.1294.

**(2R,3R,4S)-2-(acetoxymethyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (6):** A

solution of compound **5** (2 g, 7.6 mmol) in THF (30 mL) was dropwisely added THF suspension of LiAlH<sub>4</sub> (375.7 mg, 9.9 mmol) at 0 °C, and stirred for 2 h at 0 °C. The resulting mixture was dropwisely added 376 µL of H<sub>2</sub>O, 376 µL of 15% aqueous NaOH, 376 µL of H<sub>2</sub>O x 2 and stirred at 0 °C for 5 min. The resulting grey precipitate was filtrated and washed with THF (15 mL x 3). The filtrate was concentrated in vacuo. Succeeding the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to 0 °C. The solution was added pyridine (9.2 mL, 114.6 mmol), catalytic amount of DMAP, and Ac<sub>2</sub>O (10.8 mL, 114.6 mmol). After stirred for 12 h at room temperature, the reaction mixture was added saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 5:1 to 3:1 as eluting solvent give a compound **6** as colorless oil (2.6 g, 95% yield).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31-5.40 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 1H), 3.43-3.73 (m, 2H), 2.03-2.21 (m, 9H), 1.42-1.59 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.38, 169.93, 169.88, 154.21, 153.95, 80.90, 80.49, 73.48, 72.74, 69.72, 69.23, 62.40, 62.15, 59.80, 59.67, 48.50, 48.30, 28.28, 20.77, 20.65, 20.58; HRMS calc. for [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>8</sub>]<sup>+</sup>: 382.1478, Found: 382.1462.

**(2R,3R,4S)-2-(acetoxymethyl)-1-(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (7):**

Compound **6** (1.93 g, 5.36 mmol) was dissolved to 15% TFA solution of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) and stirred for 2 h. The solvent was removed in vacuo and co-evaporated with toluene. The resulting residue was dissolved to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to 0 °C. The resulting solution was added Et<sub>3</sub>N (2.1 mL, 15 mmol) and methyl chloroformate (822 mL, 10.7 mmol, dropwisely). After stirred for 2 h, the reaction mixture was added saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 1:1 to 1:2 as eluting solvent give a compound **7** as yellow solid (1.5 g, 88% yield).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.31-5.43 (m, 2H), 4.00-4.53 (m, 3H), 3.50-3.75 (m, 5H), 2.03-2.20 (m, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.34, 169.91, 169.84, 155.28, 155.21, 73.30, 72.51, 69.67, 69.21, 62.42, 61.84, 60.09, 59.64, 52.88, 52.71, 48.73, 48.38, 20.79, 20.63, 20.60; HRMS calc. for [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>8</sub>]<sup>+</sup>: 340.1008, Found: 340.1025; Melting point: 54 °C.

**(2R,3R,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (8a, α-anomer):** General procedure was used for compound **7** by using N<sup>6</sup>-benzoyladenine as nucleophile. The crude glycosidation product was purified by HPLC (Phenylhexyl, 5µm, 20 mm x 250 mm, H<sub>2</sub>O/MeOH), and title compound was obtained as colorless oil.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H),

7.59 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.27-6.32 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.41 (q,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.36-3.64 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 3H), 1.94 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.45, 169.95, 169.60, 166.01, 155.33, 151.87, 150.86, 133.68, 132.91, 128.89, 126.40, 79.57, 71.02, 61.57, 53.67, 20.99, 20.94, 20.61; HRMS calc. for  $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{NaO}_9]^+$ : 577.1659, Found: 577.1630.

**(2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (8b,  $\beta$ -anomer):**  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.98 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.48 (q,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.21-4.24 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 3H), 2.85-2.70 (1H), 2.13 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 3H), 2.01 (t,  $J = 3.1$  Hz, 3H), 1.13 (q,  $J = 3.2$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.30, 169.91, 169.55, 155.19, 138.38, 69.86, 61.73, 53.65, 21.06, 20.93, 20.58, 19.38, 19.30; HRMS calc. for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{NaO}_{10}]^+$ : 559.1765, Found: 559.1750; Form: Yellow oil.

**(3R,4R,5R)-5-(acetoxymethyl)-1-(methoxycarbonyl)pyrrolidine-2,3,4-triyl triacetate (9):** A solution of compound **17** (88.3 mg, 0.27 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added pyridine (1.3 mmol, 107 mL), DMAP, and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.3 mmol, 125 mL) at 0 °C. After stirred for 2 h at room temperature, the reaction mixture was added saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on the silica gel with Hex:EtOAc = 3:1 to 1:1 as eluting solvent give a compound **9** as yellow oil (73.9 mg, 74% yield).

$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46 (s, 1H), 5.41-5.48 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 4.00-4.20 (m, 2H), 3.65-3.95 (m, 3H), 1.95-2.20 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.30, 169.56, 169.25, 168.95, 154.30, 83.75, 73.56, 71.01, 68.97, 68.91, 61.87, 61.29, 60.03, 59.64, 54.20, 53.31, 20.95, 20.72, 20.59, 20.45, 20.21; HRMS calc. for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_{10}]^+$ : 398.1063, Found: 398.1013.

**methyl (2S,4R)-4-acetoxy-2-(acetoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (10):** This is a known compound.<sup>[24]</sup>

**methyl (2R,3S)-3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (11):** This is a known compound.<sup>[24]</sup>

**(2R,3R,4R)-2-(acetoxymethyl)-1-(methoxycarbonyl)-5-(phenylthio)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (12):** General procedure was used for compound **7**, and crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1). and title compound was obtained as brown oil. Yield: 75% (31.9 mg when used TFA as an additive).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (s, 2H), 7.35-7.38 (m, 3H), 5.62-5.64 (m, 1H), 5.42-5.43 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.10-4.36 (m, 2H), 3.51-3.81 (m, 3H), 2.03-2.14 (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.55 -169.50, 154.73, 134.37, 131.88, 128.99, 74.85, 69.96, 61.08, 59.33, 53.14, 21.18-20.20; HRMS calc. for [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> : 448.1042, Found: 448.1044.

**methyl (3*R*,5*S*)-3-acetoxy-5-(acetoxymethyl)-2-(phenylthio)pyrrolidine-1-carboxylate (13):**

General procedure was used for compound **10**, and crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1). and title compound was obtained as yellow oil

Yield: 81% (29.7 mg when used DCA as an additive).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 5.35-5.11 (m, 2H), 4.49-4.08 (m, 3H), 3.68 (m, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.22-1.92 (m, 7H); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.80-169.99, 154.87, 133.65, 132.70, 129.07, 128.30, 71.79, 63.51, 56.27, 52.91, 31.87, 20.96; HRMS calc. for [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub>S]<sup>+</sup> : 390.0987, Found: 390.0987.

**methyl (2*R*,3*S*)-3-acetoxy-2-(acetoxymethyl)-5-(phenylthio)pyrrolidine-1-carboxylate (14):**

General procedure was used for compound **11**, and crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1). and title compound was obtained as yellow oil

Yield: 94% (34.5 mg when used AcOH as an additive).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 3H), 5.62-5.64 (m, 1H), 5.40-5.50 (m, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.09-4.51 (m, 2H), 3.59-3.81 (m, 3H), 2.01-2.18 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.62, 156.59, 154.97, 134.81, 133.51, 132.99, 129.09, 128.34, 71.43, 65.99, 62.74, 55.28, 52.47, 37.86, 20.98; HRMS calc. for [C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub>S]<sup>+</sup> : 390.0987, Found: 390.1007.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-(acetoxymethyl)-5-(2-isobutyramido-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (15a, α-anomer):** General procedure was used for compound **7** by using *N*<sup>2</sup>-isobutyrylguanidine as nucleophile. The crude glycosidation product was purified by HPLC (Phenylhexyl, 5μm, 20 mm x 250 mm, H<sub>2</sub>O/MeOH), and title compound was obtained as yellow oil.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.21-4.24 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 3H), 2.85-2.70 (1H), 2.13 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 3H), 2.01 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.13 (q, *J* = 3.2 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170.30, 169.91, 169.55, 155.19, 138.38, 69.86, 61.73, 53.65, 21.06, 20.93, 20.58, 19.38, 19.30; HRMS calc. for [C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>10</sub>]<sup>+</sup>: 559.1765, Found: 559.1750; Form: Yellow oil.

**(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(acetoxymethyl)-5-(2-isobutyramido-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (15b, β-anomer):** <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  11.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.27-5.39 (m, 2H), 4.56 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 11.7, 4.1$  Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.56-3.67 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03-2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  180.40, 170.38, 169.90, 158.29, 155.51, 128.62, 111.31, 72.56, 61.65, 53.72, 35.12, 21.07, 20.96, 20.60, 19.34; HRMS calc. for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{NaO}_{10}]^+$ : 559.1765, Found: 559.1795; Form: Yellow oil.

**(2R,3R,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-5-(4-benzamido-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (16a,  $\alpha$ -anomer):** General procedure was used for compound **7** by using  $N^4$ -benzoylcytosine as nucleophile. The crude glycosidation product was purified by HPLC (Phenylhexyl, 5 $\mu\text{m}$ , 20 mm x 250 mm, H<sub>2</sub>O/MeOH), and title compound was obtained as yellow oil.

$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.30-7.01 (m, 1H), 6.19-6.26 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.16-4.39 (m, 3H), 3.44-3.58 (m, 3H), 1.86-1.97 (m, 7H, major), 1.76 (s, 2H, minor);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.00, 169.43, 133.22, 132.74, 128.44, 95.52, 60.43, 53.34, 20.64, 20.14; HRMS calc. for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_{10}]^+$ : 553.1547, Found: 553.1516; Form: Yellow oil.

**(2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-5-(4-benzamido-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (16b,  $\beta$ -anomer):**  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.40 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.69 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.01 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.50 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.54 (q,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 11.0, 4.1$  Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.08-2.17 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.98, 169.38, 169.30, 154.74, 132.81, 128.51, 128.47, 96.61, 61.00, 53.42, 20.66, 20.44, 20.32; HRMS calc. for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_{10}]^+$ : 553.1547, Found: 553.1567; Form: Yellow oil.

**(2R,3R,4R)-2-(acetoxymethyl)-5-hydroxy-1-(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate**

**(17):** Compound **7** (31.7 mg, 0.1 mmol) was dissolved in 10 mL of 1.0 M LiClO<sub>4</sub>- EtNO<sub>2</sub> solution (2 pots, total 0.2 mmol). This solution was electrolyzed at 0 °C in the presence of 0.05 M trifluoroacetic acid at a constant current (0.5 mA/cm<sup>2</sup>) by using undivided cell equipped with glassy carbon plate (60 mm x 20 mm) anode and Pt cathode (20 mm x 10 mm) under Ar atmosphere. When 2.6 F (25.1 C) of electricity was passed, the reaction mixture was added brine and stirred at room temperature for 12 h. After coupling reaction, the reaction mixture was neutralized with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 6). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1 to 1:2), and compound **17** was obtained as colorless oil (62.1 mg, 95% yield).

$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.36-5.56 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 3.87-4.57 (m, 4H), 3.20-3.84 (m,

3H), 1.97-2.23 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.73, 169.66, 155.69, 84.13, 75.09, 71.92, 61.81, 60.72, 53.10, 20.86, 20.62, 20.51; HRMS calc. for  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_9]^+$ : 356.0958, Found: 356.0946.

**(2R,3R,4S,5S)-2-(acetoxymethyl)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (18a,  $\alpha$ -anomer) and (2R,3R,4S,5R)-2-(acetoxymethyl)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-1-**

**(methoxycarbonyl)pyrrolidine-3,4-diyl diacetate (18b,  $\beta$ -anomer):** Compound **9** (22.8 mg, 0.06 mmol) was dissolved to MeCN (2 mL) and added uracil (13.5 mg, 0.12 mmol). The solution was added BSA (72  $\mu\text{L}$ , 0.24 mmol) and stirred at room temperature under Ar atmosphere until the mixture become clear. After that, the flask was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  and TMSOTf (11  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol) was added and stirred for 2 h. After the reaction, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  was added and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography (EtOAc), and title compound was obtained as diastereomer mixture (24.9 mg, 97% yield,  $\alpha$ : $\beta$  ratio = 3:97). Each diastereomers were separated by HPLC (Phenylhexyl, 5 $\mu\text{m}$ , 20 mm x 250 mm,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ).

**18a:**  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.43 (s, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 6.27-6.32 (m, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.14-4.52 (m, 3H), 3.51-3.74 (m, 3H), 1.94-2.17 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  169.78, 168.71, 163.60, 151.42, 141.36, 70.07, 61.43, 53.42, 31.71, 29.43, 29.25, 29.11, 28.61, 21.03, 20.43, 14.38; HRMS calc. for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_{10}]^+$ : 450.1125, Found: 450.1136; Form: Colorless oil.

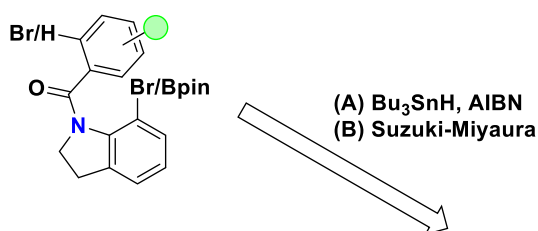
**18b:**  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.46 (s, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 5.71-5.76 (m, 2H), 5.44 (q,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.04-2.17 (m, 9H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  170.35, 169.87, 169.77, 163.53, 155.19, 150.91, 142.21, 102.44, 73.39, 72.31, 71.21, 62.68, 61.67, 53.78, 21.06, 20.92, 20.70; HRMS calc. for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_{10}]^+$ : 450.1125, Found: 450.1123; Form: Colorless oil.

## 第二章 芳香族ラジカルカチオン種の求電子性制御による ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解全合成

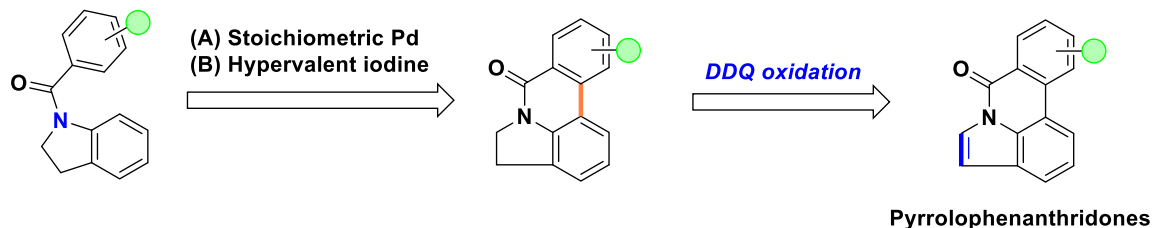
### 2.1 ピロロフェナンスリドン類の構造とその合成

ピロロフェナンスリドンアルカロイドは、ヒガンバナ科草本より単離された一群のアルカロイドであり、*N*-ベンゾイルインドリンがインドリン環 7 位で縮環した骨格を基本構造として有している。そのシンプルな構造ゆえに様々な反応開発研究のモデル化合物として合成が報告されている (Figure 1)。

#### Halogen-based coupling



#### C-H activation



#### Inverse electron-demand DA

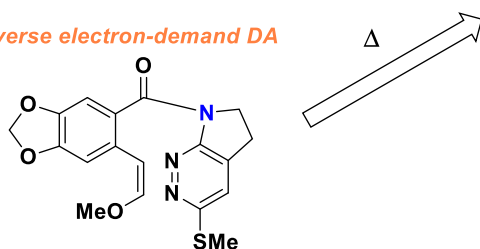


Figure 1. Synthetic strategies for pyrrolophenanthridone skeleton.

Tsuge らは、インドール環 7 位にハロゲンを有する *N*-ベンゾイルインドール誘導体を  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN 存在化ラジカル環化反応に供することで、還元的にピロロフェナンスリドン骨格を得ている<sup>[1]</sup>。しかしながら、官能基化が困難なインドール 7 位にハロゲンを有する基質を用いなければならない点と、ラジカル種の高い反応性のために位置異性体が発生してしまう点が課題となっている。Hartwig らはルテニウム触媒とインジウム触媒を併用することで官能基化が困難なインドール 7 位を直接的にボリル化し、続く Pd 触媒による鈴木宮浦クロスカップリング反応によって hippadine を得ている<sup>[2]</sup>。Black らは、*N*-ベンゾイル



インドリンに対して酢酸中  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  を作用させることで、直接的な  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  クロスカップリング反応によってジヒドロピロロフェナンスリドン骨格が得られることを見出した<sup>[4]</sup>。しかし、この反応系においてもインドリン  $N\text{-}\alpha$  位で縮環した副生成物が得られている。Kerr らは超原子価ヨウ素を用いた  $N$ -ベンゾイルインドリンの分子内ラジカルカチオンクロスカップリング反応によってジヒドロピロロフェナンスリドンが位置選択的に合成されることを報告している<sup>[5]</sup>。クロスカップリング反応とは異なるアプローチとして、Boger らはテトラジン誘導体の分子内逆電子要請型 Diels-Alder 反応により一挙にジヒドロピロロフェナンスリドン骨格を得たのち、続く DDQ 酸化によって hippadine の合成を行っている<sup>[3]</sup>。以上の先行研究を踏まえると、酸化的に生成する芳香族ラジカルカチオン中間体を經由する求電子的な  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  クロスカップリング反応が、ピロロフェナンスリドン骨格の合成に有効であることが考えられる。また、ジヒドロフェナンスリドンの酸化によるフェナンスリドンへの変換に際しては全ての合成例に共通して DDQ 酸化が用いられており、双方の酸化反応を電解反応で達成することができれば合成工程の効率化につながる。そこで本章では、電解酸化によって発生するラジカルカチオン中間体の反応性を反応場によって制御することで、分子内クロスカップリング反応およびインドール環形成反応を開発し、ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解全合成を行うことを目的とした。

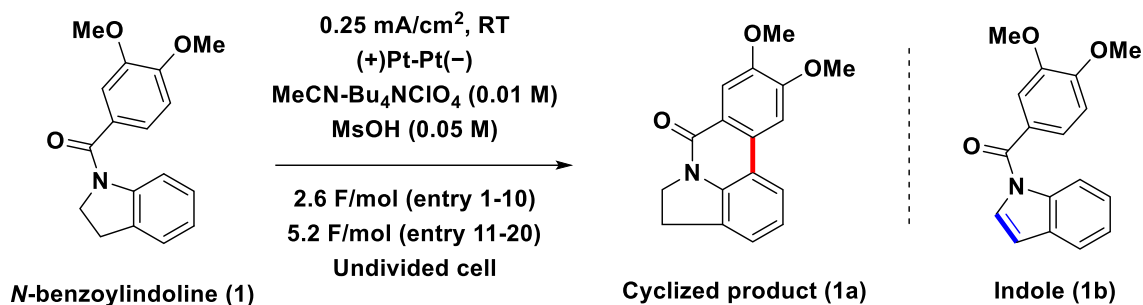
## 2.2 電解分子内クロスカップリング反応およびインドール化反応

はじめに、*N*-ベンゾイルインドリンを基質として電解反応系の探索を行った (Table 1)。MeCN/Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> 中メタンスルホン酸 (MsOH)、あるいは 2,6-lutidine を添加剤として電解酸化を行うと、相応する環化体およびインドール誘導体が得られた (entries 1-2)。双方の反応を最適化すれば、電解反応のみでピロロフェナンスリドン骨格を構築することが可能となるため、さらなる検討を進めることとした。

電解酸化に有効な溶媒系として報告されている MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub> 溶媒<sup>[6-8]</sup>および 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) 溶媒<sup>[9-10]</sup>を用いた場合、若干の収率の改善が見られたのみであった (entry 3-5)。しかし、両溶媒系を混合した MeNO<sub>2</sub>/HFIP/LiClO<sub>4</sub> 系を用いたところ大幅に収率が向上した (entry 6)。

千葉・信田ら、および Yoon らは同時期に、レドックス反応系において発生したラジカルカチオンの求電子性が、系中に存在するアニオンやルイス塩基など配位性化学種の影響を受けることを報告している<sup>[11-12]</sup>。彼らはラジカルカチオン Diels-Alder 反応をモデルとして、ジクロロメタン (D/N=1) などの非プロトン性非極性溶媒中では当該反応が高効率で進行する反面、MeCN などのルイス塩基性溶媒中や、高いアニオン性を示すカウンターアニオン共存下では著しく反応効率が低下することを示している。導電性を確保するために支持電解質の添加が必須となる電解反応において、この問題は極めて大きな課題となる。千葉・信田らは、配位性溶媒である MeCN 中に HFIP を添加することでレドックス反応の反応効率が回復する事象を発見し、HFIP の高い水素結合アクセプター能によって系中のアニオン種が捕縛されていることを報告した。すなわち、求電子的な中間体を経るレドックス反応において溶媒系を設計する上では、いかにして高い求電子性を有するインタクトなラジカルカチオン種を発生させるかが重要となる。また、千葉・信田らはラマン分光法を用いた溶液解析によって、高濃度 (1.0~3.0 M) の MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub> 溶液中でも同様の非アニオン性反応場が形成されていることを見出した<sup>[13]</sup>。当該溶液中においてはニトロメタン自体がほとんど溶媒和に関与しない (D/N=2.7) ことに加え、ルイス酸性リチウムカチオンが過塩素酸アニオンとの間でクラスタリングすることでそのアニオン性を低下させ、結果的に非アニオン性の溶液構造が維持されている。これらを踏まえて考察すると、entry 6 の条件においては HFIP の水素結合アクセプター能による過塩素酸アニオンおよび陰極発生メタンスルホン酸アニオンの捕縛と、共溶媒である MeNO<sub>2</sub> の低いドナーナンバーによって、MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub> 系および HFIP 系と比較して極めて非アニオンの反応場が形成されているものと考えられる。

陽極素材を白金からグラッシカーボン (GC) へと変更すると収率が低下した (entry 7)。GC は sp<sup>2</sup> 炭素が連なった表面構造を有しているためにスタッキング相互作用により芳香族化合物が堆積し、電極表面における局所的な基質濃度が上昇することが知られている。<sup>[14]</sup> 今回の場合も同様に、基質の局所的濃度が上昇することでポリマー化などの副反応が進行し、収率の低下をもたらしたものと考えられる。低温条件 (0 °C) や、MsOH より酸性度

**Table 1.** Optimization for electrochemical reaction

Entry	Deviation from standard condition	Yield% <sup>a</sup>
1	none	8 ( <b>1a</b> )
2	2,6-Lutidine instead of MsOH	30 ( <b>1b</b> )
<b>Cross-coupling reaction</b>		
3	entry 1, MeNO <sub>2</sub> /LiClO <sub>4</sub> (1.0 M) as electrolyte	14 ( <b>1a</b> )
4	entry 1, HFIP/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as electrolyte	20 ( <b>1a</b> )
5	entry 1, HFIP/Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.1 M) as electrolyte	7 ( <b>1a</b> )
6	entry 1, MeNO <sub>2</sub> :HFIP (9:1)/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as electrolyte	65 ( <b>1a</b> )
7	entry 6, GC anode	46 ( <b>1a</b> )
8	entry 6, reaction was carried out at 0 °C	56 ( <b>1a</b> )
9	entry 6, TfOH instead of MsOH	44 ( <b>1a</b> )
10	entry 6, 0.1 M MsOH instead of 0.05 M	82 ( <b>1a</b> )
<b>Indole synthesis</b>		
11	entry 2, TFE as solvent	N.D.
12	entry 2, DMF as solvent	13 ( <b>1b</b> )
13	entry 2, 0.1 M Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> instead of 0.01 M	27
14	entry 2, Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> instead of 2,6-lutidine	<1 ( <b>1b</b> )
15	entry 2, <i>t</i> -BuOK instead of 2,6-lutidine	N.D.
16 <sup>b</sup>	entry 2, piperidine instead of 2,6-lutidine	2 ( <b>1b</b> )
17	entry 2, 2,4,6-collidine instead of 2,6-lutidine	50 ( <b>1b</b> )
18	entry 17, MeNO <sub>2</sub> :HFIP (9:1)/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	25 ( <b>1b</b> )
19	entry 17, NaClO <sub>4</sub> (0.01 M) instead of Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub>	16 ( <b>1b</b> )
20 <sup>c</sup>	entry 17, Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.1 M) 2,4,6-collidine/MsOH (200 mM-100 mM)	61 ( <b>1b</b> )

[a] Yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR using benzaldehyde as an internal standard. [b] Polymer-supported piperidine (3-4 mmol/g) was used in a concentration of 1.0 M. [c] Constant potential (+1.6 V vs. Ag) was used.

の高いトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を用いた場合にも同様に収率が低下した (entries 8-9)。N-ベンゾイルインドリン誘導体は、低温条件においては環化反応に不利な *s-cis*-ロータマーを形成することが報告されていることから、目的とする *s-trans*-ロータマーを取りうる室温付近の温度で反応を行うことが望ましいものと考えられる<sup>[15]</sup>。TfOH (pK<sub>a</sub> = -14) は MsOH (-2.6) よりも酸性度が高いため、陰極還元により発生する共役塩基の塩基性が弱い。本反応においては、環化中間体から 2 原子分の脱プロトンを経由する必要があるため、プロトンを引き抜く程度の塩基性を有する共役塩基の発生が必要であると考えられる。なお、酸として酢酸や TFA を用いた場合には痕跡量の目的生成物しか得られなかったことから、アニオン性が高い共役塩基は脱プロトン過程のみならずラジカルカチオンの溶媒和にも関与してしまうため、非アニオン性反応場を形成するためには MsOH が最適な添加剤であることが示唆された。MsOH の濃度を 0.1 M に上げると最も良い収率を示したことから、この条件を電解分子内クロスカップリング反応の最適条件とした。

次に、インドール化反応の最適化を行った。HFIP と同様のアニオン捕縛能を示すとされるトリフルオロエタノール (TFE)<sup>[11]</sup>を用いた場合、目的物が全く生成しなかった (entry 11)。MeCN よりもドナーナンバーの大きい配位性溶媒である DMF を用いた場合や、支持電解質の濃度を上げた場合にも収率の改善は見られなかった (entry 12-13)。塩基として炭酸セシウムや *t*-BuOK、ポリマー担持ピペリジンなどを用いた場合に低い収率を示したことから、溶解性の高い有機塩基の使用が望ましいことが示された (entries 14-16)。そこで、2,6-lutidine よりも塩基性の高い 2,4,6-collidine を用いたところ、収率が向上した (entry 17)。クロスカップリング反応の検討で見いだされた MeNO<sub>2</sub>/HFIP 混合溶媒系は収率を改善しなかったことから、ラジカルカチオンの求電子性よりも添加剤の塩基性度を増大させることが重要であることが示唆された (entry 18)。無機系支持電解質である NaClO<sub>4</sub> は収率を著しく低下させるため、支持塩としては Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> が最適であることが示された (entry 19)。また、entry 17 の条件では電解反応の後半で +6.0 V 付近まで電圧が上昇し、生成物の過剰酸化が懸念された。そのため、2,4,6-collidine/MsOH (2:1) を用いた塩基性バッファー条件において定電圧電解を検討したところ、反応系の電圧は +1.6 V の低電位に保たれ、最も良い収率を示した (entry 20)。

## 2.3 サイクリックボルタンメトリーを用いた反応機構解析

基質をベンズイル基とインドリン環の部分構造へ分割したユニットを合成しサイクリックボルタンメトリー測定を行うことで、電解クロスカップリング反応およびインドール化反応の反応機構を解析することとした。

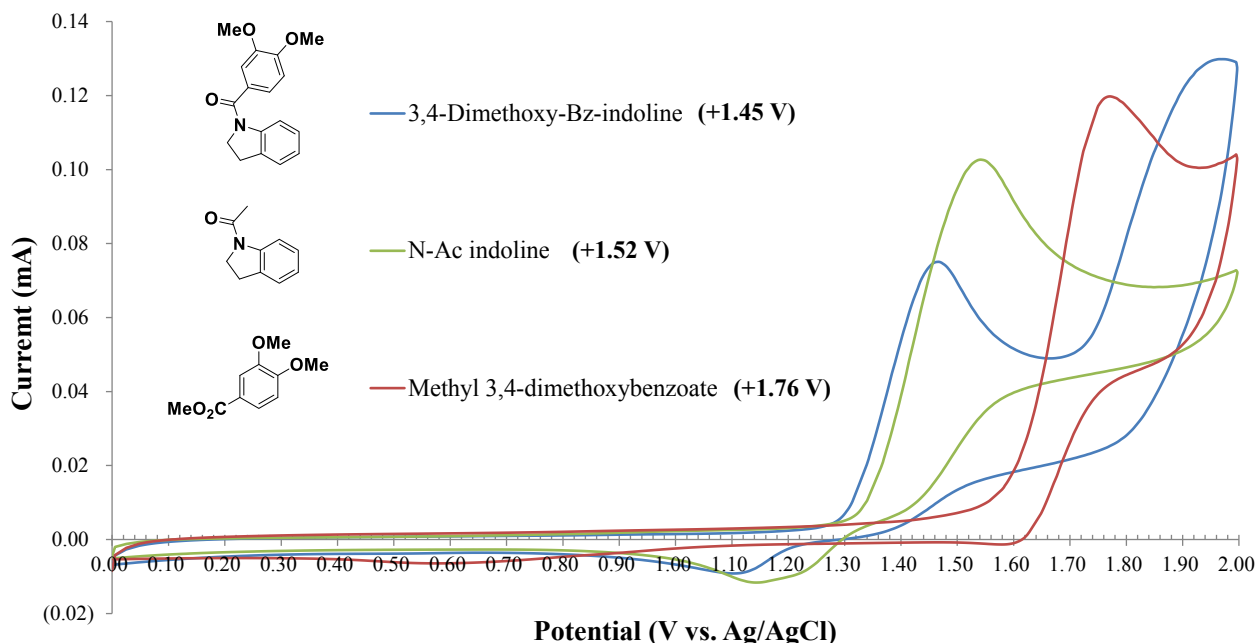
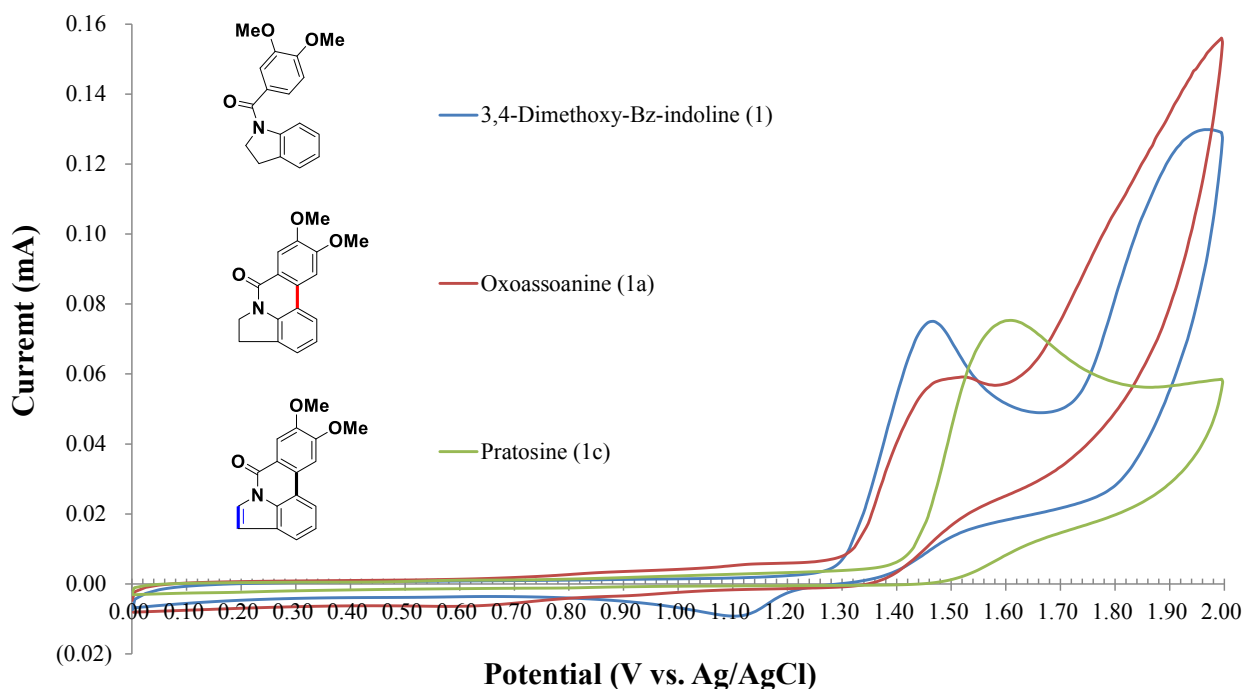


Figure 2. Cyclic voltammogram for each moiety.

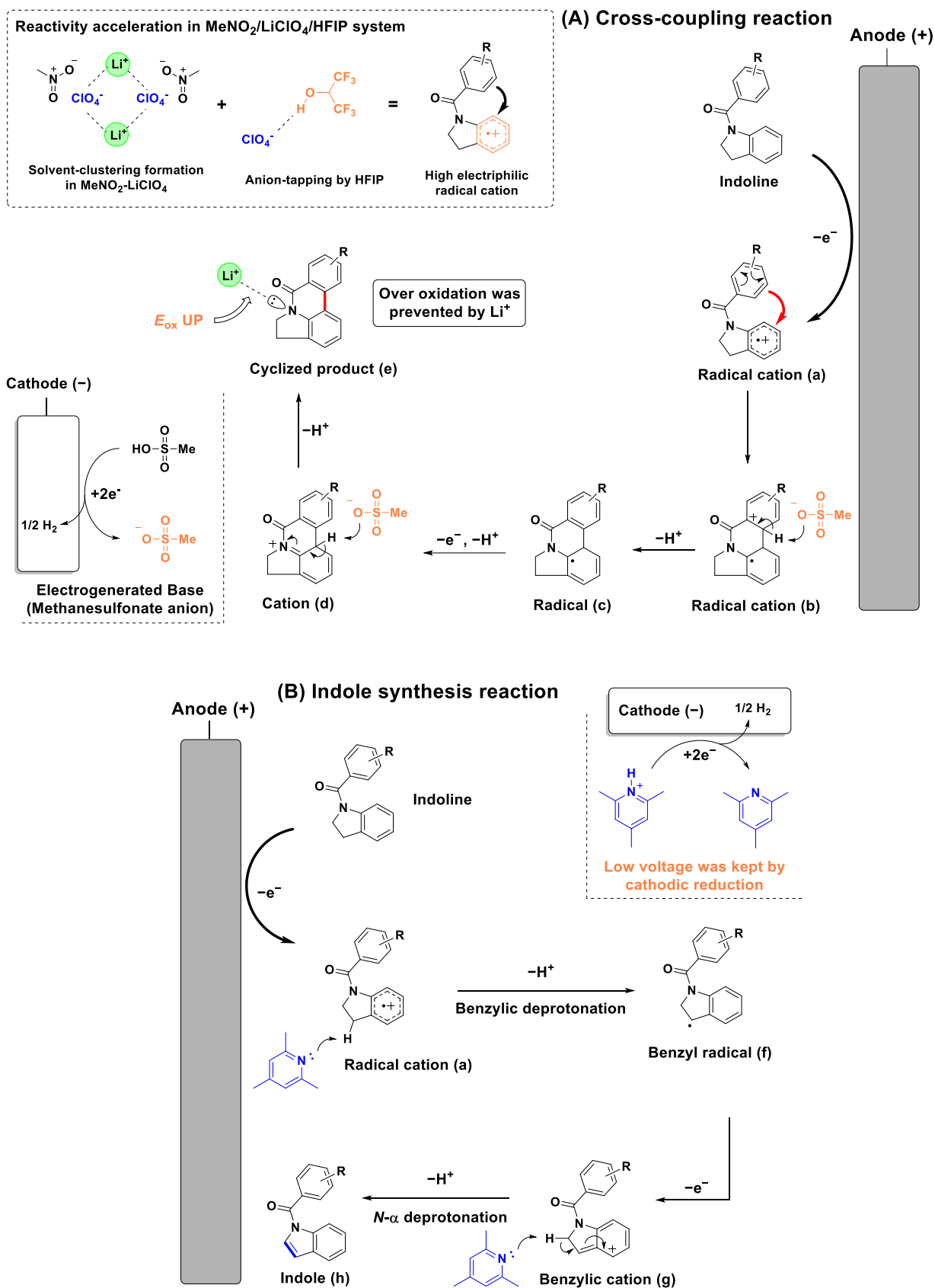
MeCN/Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> 溶媒系において peak top の値を比較すると、ベンズイル部分よりインドリン部分の方が低い酸化電位を示したことから、両反応はインドリンの酸化から開始されていることが明らかとなった (Figure 2)。基質の酸化電位をクロスカップリング反応の生成物と比較すると、酸化波の立ち上がりにはほとんど差が見られなかった (Figure 3)。このことから、基質と生成物との間で競合酸化が懸念されるものの、実際には高収率で目的物が得られている。生成物は環化によって構造的に縛られた 5 員環を有しており、アミドの sp<sup>2</sup> 平面が歪んでいる。歪んだアミドはローンペアの共鳴が弱く、通常のアミドに比べて窒素原子が比較的高い塩基性を示すことから種々のブレンステッド酸と相互作用することが知られている。今回の場合も同様に歪みによって窒素の塩基性が増しており、反応系中に存在するルイス酸性リチウムカチオンと相互作用することで生成物の酸化電位が増大し、過酸化が抑制されているものと考えられる。

以上の結果を踏まえた推定反応機構を Figure 4 に示す。クロスカップリング反応に関しては、陽極酸化により発生したインドリンラジカルカチオン **a** の求電子性は、非アニオン性反応場である MeNO<sub>2</sub>-HFIP-LiClO<sub>4</sub> 系において増大しているため、分子内環化によってラジカルカチオン **b** となる。続く陰極発生メタンスルホン酸アニオンによる脱プロトンとさ

らなる 1 電子酸化によってカチオン **d** を生成したのち、最後の脱プロトンにより目的の環化体 **e** を与える。環化体の窒素ローンペアがリチウムカチオンへと配位することで、過酸化が抑制される。インドール化反応も同様にインドリンラジカルカチオン **a** から開始されるが、配位性溶媒中の反応であるため溶媒和によってラジカルカチオンの求電子性が低下しており、分子内環化反応は抑制されている。2,4,6-Collidine による脱プロトンによりベンジルラジカル **f** を生成したのち、さらなる 1 電子酸化によってベンジルカチオン **g** となる。続く *N*- $\alpha$  位水素の引き抜きによる芳香族化によってインドール **h** を生成する。



**Figure 3.** Oxidation potential of each product.



**Figure 4. Plausible mechanism.**

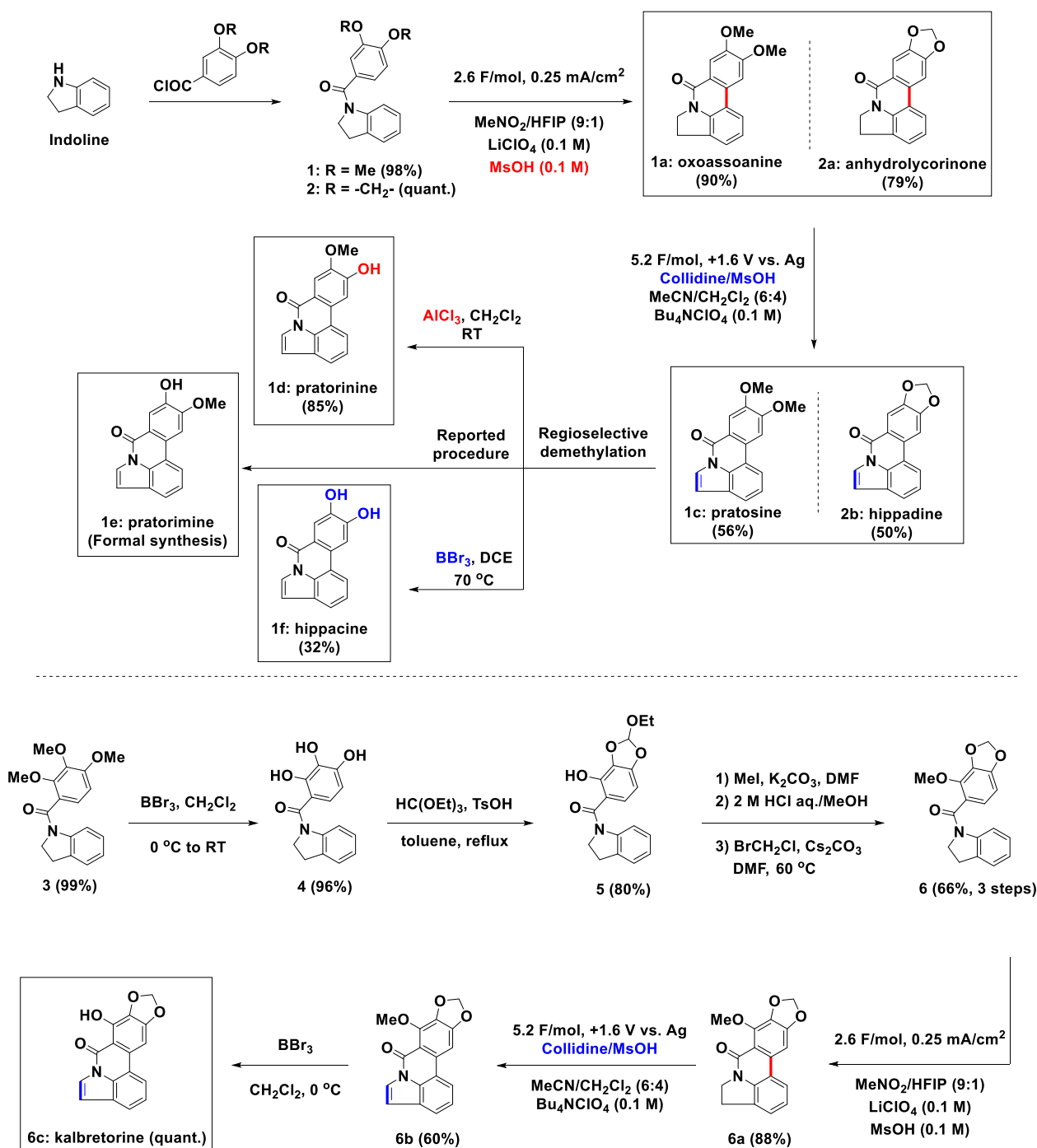
## 2.4 ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解全合成

最適化された電解条件を用いて、種々のピロロフェナンスリドンアルカロイド類の合成を行った (Scheme 1)。インドリンをアシル化して得られる **1**、**2** に対して電解分子内クロスカップリング反応を行うと、oxoassoanine (**1a**) および anhydrolycorinone (**2a**) が得られた。続いて **1a**、**2a** を電解インドール化反応へと供することで、pratosine (**1c**)、hippadine (**2c**) を合成することに成功した。なお、インドール化反応においては基質となるジヒドロピロロフェナンスリドン誘導体の溶解性が低いため、ジクロロメタンを共溶媒として用いた。また、ジクロロメタン中  $\text{AlCl}_3$  によって pratosine の位置選択的な脱メチル化<sup>[16]</sup>を行うことで pratorinine (**1d**) が得られ、 $\text{BBr}_3$  を用いて全てのメトキシ基に対して脱メチル化を行うと hippacine (**1f**) が得られた。Pratosine から pratorinine (**1e**) への変換は既知<sup>[17]</sup>であるため、形式合成を含め計 8 種類のピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成に成功した。また、pratorinine<sup>[18]</sup>と hippacine<sup>[19]</sup>の合成は初の報告となる。

次に、kalbretorine (**6c**) の合成に着手した。Kalbretorine は *Haemanthus kalbreyeri* より単離されたピロロフェナンスリドンアルカロイドであり、マウス肉腫細胞 (S-180 細胞) に対する抗腫瘍活性が知られている<sup>[20]</sup>。まず、インドリンに対して 2,3,4-trimethoxybenzoyl chloride を縮合し **3** を得たのち、 $\text{BBr}_3$  による脱メチル化を行うことで **4** とした。**4** に対してオルトギ酸トリエチルを作用させ 3,4 位選択的にオルソエステル保護を行い、2 位水酸基のメチル化、オルソエステルの除去とメチレンジオキシ化によって環化前駆体 **6** を得た。電子豊富なベンゾイル基を有する場合にも電解クロスカップリング反応は良好に進行し、環化体 **6a** を与えた。電解インドール化反応の後、 $\text{BBr}_3$  による脱メチル化を行い目的とする kalbretorine の合成を達成した。

以上のように、電解反応場の論理的な設計に基づいて芳香族ラジカルカチオン種の求電子性を制御することで、一切の遷移金属試薬や酸化剤を用いずに計 8 種のピロロフェナンスリドンアルカロイドを合成した。





**Scheme 1.** Synthesis of pyrrolophenanthridone alkaloids by electrochemical oxidation.

## 2.5 電解酸化によるフェナンスリドン骨格の直接的合成

ピロロフェナンスリドン骨格の合成研究において最適化した条件は、同様の構造を有するフェナンスリドン骨格の合成にも適用可能であると考えた。ベンズアニリドが炭素-炭素結合を介して縮環したフェナンスリドン骨格は、ステロイド骨格のアナログとして様々な生理活性分子が報告されている<sup>[21-22]</sup>ほか、膵臓ガンや糖尿病に対して薬効を示す PJ34 が開発<sup>[23]</sup>されており、近年ヒトに対する臨床試験に向けた前臨床試験がアメリカ食品医薬品局 (FDA) によって認可されている。

フェナンスリドンの場合もピロロフェナンスリドンと同様に超原子価ヨウ素やパラジウム触媒を用いたクロスカップリングによる合成例が多数報告されているものの、そのほとんどは 3 級ベンズアニリドを基質として用いており、2 級ベンズアニリドの直接的 C(sp<sup>3</sup>)-H 活性化を経由した環化反応の例は少ない。<sup>[24-26]</sup> 通常、2 級ベンズアニリドは芳香環が互いに向かい合わない *s-trans*-ロータマーを支配的に形成していることが報告<sup>[27-28]</sup>されており、この構造的性質こそが分子内クロスカップリング反応を困難にしている要因であると考えられる。一方で、アミド窒素をアルキル化した 3 級ベンズアニリドは *s-cis*-ロータマーを優先するため、2 級アミドを部分構造として有するフェナンスリドン骨格の合成に際しては一旦メトキシメチル基 (MOM) などのアルキル系保護基を窒素に導入することで、環化に適した配座を形成させることが有効な合成戦略として用いられている<sup>[29]</sup>。以上の背景を踏まえると、2 級ベンズアニリドの直接的な環化反応を開発することができれば、窒素上の保護・脱保護に要する工程数を削減できるため、フェナンスリドン骨格の合成を行う上で有用なアプローチとなりうると考えられる。また、2 級アミドの自由回転障壁はルイス酸の配位によっても低減させられる<sup>[30]</sup>ことから、今回見出した MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>/HFIP 混合溶媒系がルイス酸性反応場として機能すればフェナンスリドン骨格の直接的合成が達成可能となると考え、電解反応の最適化を行った (Table 3)。

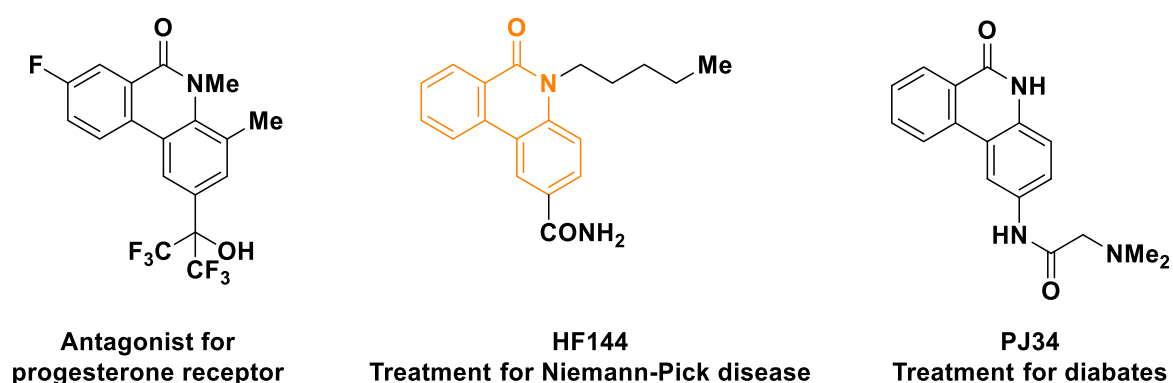
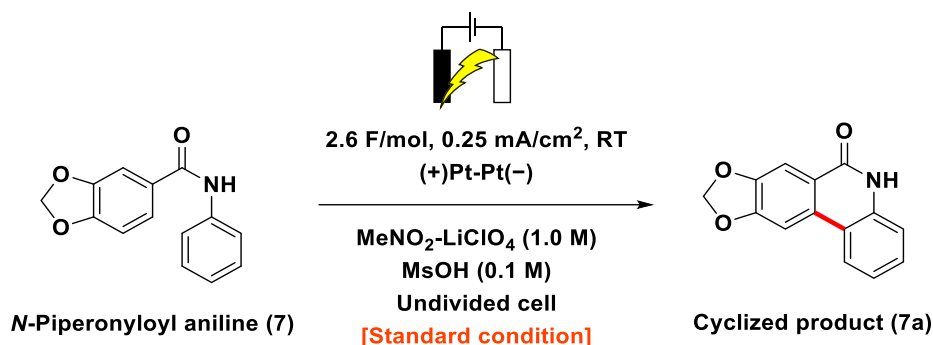


Figure 5. Pharmaceutically relevant phenanthridone derivatives.

はじめに、ルイス酸性度が高いと考えられる高濃度の MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub> 系において 7 の電解酸化を行ったところ、中程度の収率で目的物 7a を与え、支持塩の濃度を 0.1M まで下げ

**Table 2.** Optimization for cyclization of *N*-piperonyl aniline (7).



Entry	Deviation from standard condition	Yield% <sup>a</sup>
1	none	51
2	MeNO <sub>2</sub> /LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	38
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	3
4	MeCN/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	1
5	DMF/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	N.D.
6	TFE/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	12
7	HFIP/LiClO <sub>4</sub> (0.1 M) as solvent	25
8	entry 2, using HFIP (0.1 M) additive	46
9	entry 2, using HFIP (0.5 M) additive	49
10	entry 2, using HFIP (1.0 M) additive	60
11	entry 10, 0.3 M of LiClO <sub>4</sub> instead of 0.1 M	78
12	entry 10, Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> as an electrolyte	<1
13	entry 10, reaction was carried out at 0 °C	42
14	entry 10, LiPF <sub>6</sub> (0.1 M) as an electrolyte	14
15	entry 10, LiTFSI (0.1 M) as an electrolyte	6

[a] Yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR using benzaldehyde as an internal standard.

ると収率は低下した (entry 1-2)。溶媒をジクロロメタン (D/N = 1)、MeCN (14.1)、DMF (26.6) と徐々にドナーナンバー<sup>[31]</sup>を上げていくにつれ収率が低下したことから、本反応において

もラジカルカチオンの求電子性を低減させない反応場の設計が重要であると判明した (entry 3-5)。水素結合アクセプターとして非アニオン性反応場を形成する TFE および HFIP は単独では低い収率を示した (entry 6-7)。Entry 2 の条件を基に、添加する HFIP の濃度を検討したところ、1.0 M (MeNO<sub>2</sub> との体積比で約 10%) の条件において中程度の収率を与えたものの、ピロロフェナンスリドンの場合と比べると低いカップリング効率を示した (entry 8-10)。これは、反応系のルイス酸性が不足しているためにアミド結合の *s-cis/s-trans* 異性

化を十分に促進できていないことが原因であると考え、支持塩の濃度を 0.3 M まで増加させると最も高い収率を示した (entry 11)。ルイス酸性の低い支持塩である  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  を用いると収率が大幅に低下した (entry 12) ことから、ロータマーの異性化にはブレンステッド酸よりもルイス酸の関与の方が強いことが示唆された。氷冷下で反応を行うと収率が低下し、強酸の共役塩基であり求核性の低いカウンターアニオンを有する  $\text{LiPF}_6$ 、 $\text{LiTFSI}$  を支持塩として用いた場合にも低い収率を示した (entry 13-15)。

次に、本反応においてベースとして用いている  $\text{MeNO}_2/\text{LiClO}_4$  系においてアミドの異性化が起こりうるのかを確認するべく、当該溶液中で基質 **7** の  $^1\text{H-NMR}$  測定を行った (Figure 6)。その結果、重ニトロメタン中  $\text{LiClO}_4$  (1.0 M) を添加した場合に NH プロトンが低磁場シフト、芳香環ピークが高磁場シフトしたスペクトルが得られた。*s-cis*-ロータマーを支配的に形成する *N*-methylbenzanilide では、芳香環の近接により生じる磁気異方性効果によって芳香環由来のシグナルが高磁場シフトすることが報告されている。<sup>[27]</sup> 今回の場合も同様に、アミド構造とリチウムカチオンの配位によって自由回転障壁が低下し、*s-cis/s-trans* の異性化が促進されているために高磁場シフトが観測されたものと考えられる。 $\text{LiClO}_4$  存在下/非存在下における芳香環プロトンの化学シフト差は 0.2 ppm であり、*N*-methylbenzanilide で報告されている benzanilide の *s-cis/s-trans* 間の化学シフト差 (0.6 ppm) よりも小さな値であったことから、本反応系においては *s-cis/s-trans* の相互変換が非常に早く、完全な平衡状態に至っていると考えられる。また、前述のピロロフェナンスリドン合成における基質である *N*-ベンゾイルインドリンに関して、室温付近では反応点どうしが向かい合わない *s-trans*-ロータマーを優先することが報告されている<sup>[32]</sup> ことから、 $\text{MeNO}_2/\text{LiClO}_4/\text{HFIP}$  混合溶媒系のルイス酸性は 2 級、3 級いずれのアミドの場合にも *s-cis/s-trans* の異性化を促進していることが示唆された。

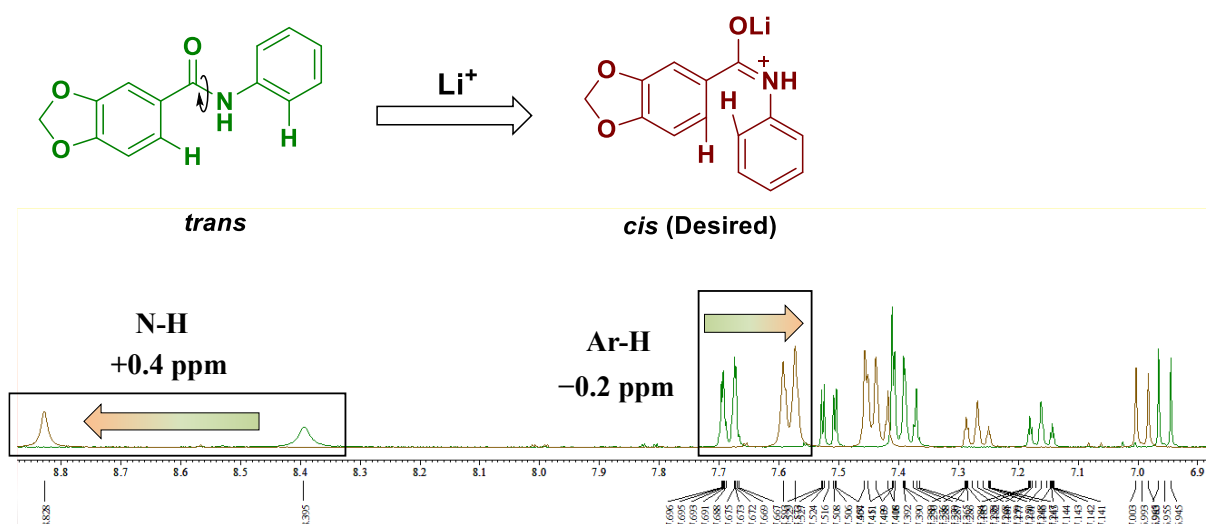


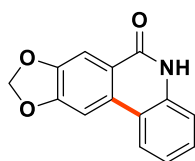
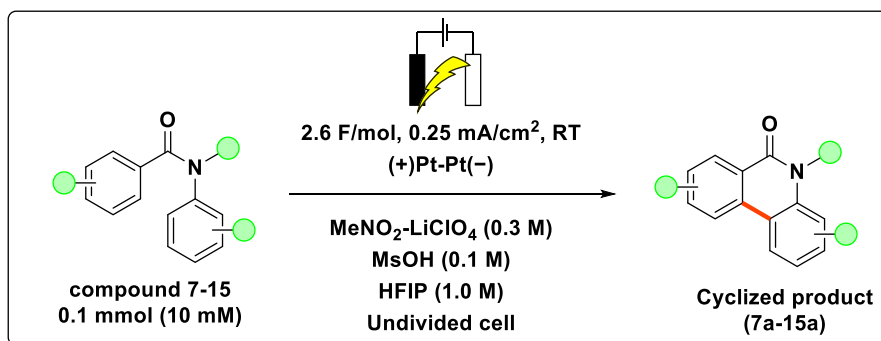
Figure 6.  $^1\text{H-NMR}$  of **7** in  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  in the absence and presence of Lewis acid.

Green:  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , Brown:  $\text{CD}_3\text{NO}_2\text{-LiClO}_4$  (1.0 M).

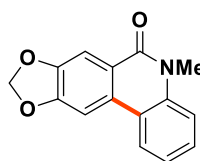
次に、最適化した電解条件を用いて種々のフェナンスリドン類の合成を試みた (Table 3)。

モデル基質 **7** は良好な単離収率を示し、crinasiadine (**7a**) を与えた。また、本反応系は本来 *cis*-ロータマーを優先する *N*-アルキルベンズアニリド類に対しても良好なカップリング収率を与え、*N*-methylcrinasiadine (**8a**)、phamine (**9a**)、*N*-isopentylcrinasiadine (**10a**) の各種天然フェナンスリドン類の合成に成功した。特に、phamine<sup>[33]</sup>の化学合成は今回が初の例となる。支持塩をルイス酸性の弱い Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> に変更すると、*N*-アルキルベンズアニリドを基

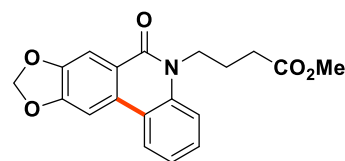
**Table 3.** Synthesis of phenanthridone derivatives.



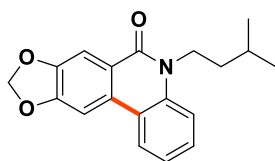
**7a:** crinasiadine (72%)



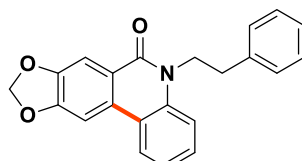
**8a:** *N*-methylcrinasiadine  
(53%, <1%<sup>b</sup>, 3.0 F/mol)



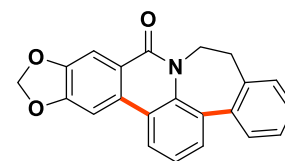
**9a:** phamine  
(67%, 5.0 F/mol)



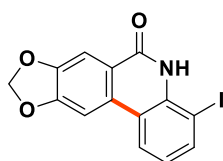
**10a:** *N*-isopentylcrinasiadine  
(66%, 3.0 F/mol)



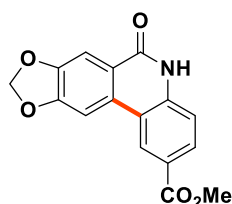
**11a:** *N*-phenethylcrinasiadine  
(N.D., 3.0 F/mol)



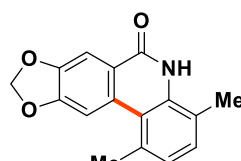
**11b:** Dual cyclized product  
(20%, 3.0 F/mol)



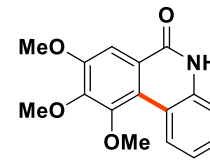
**12a** (52%)



**13a** (43%)



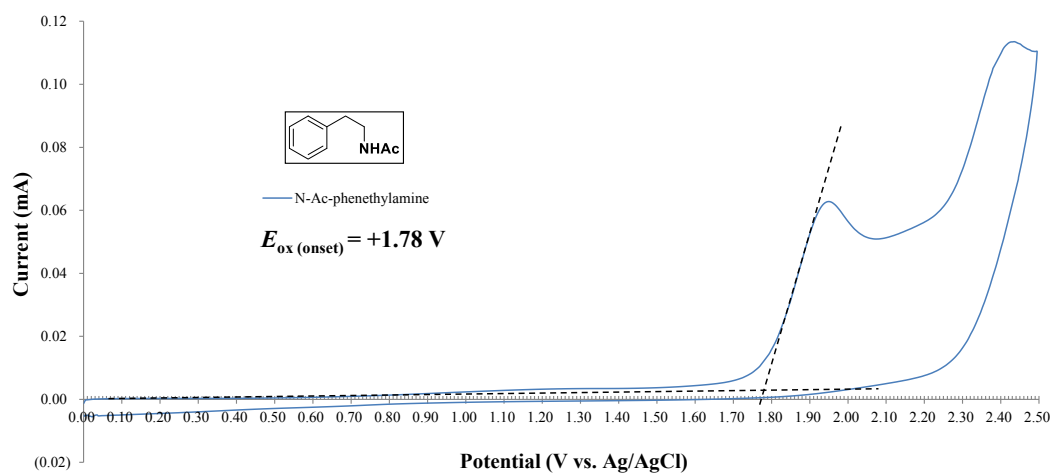
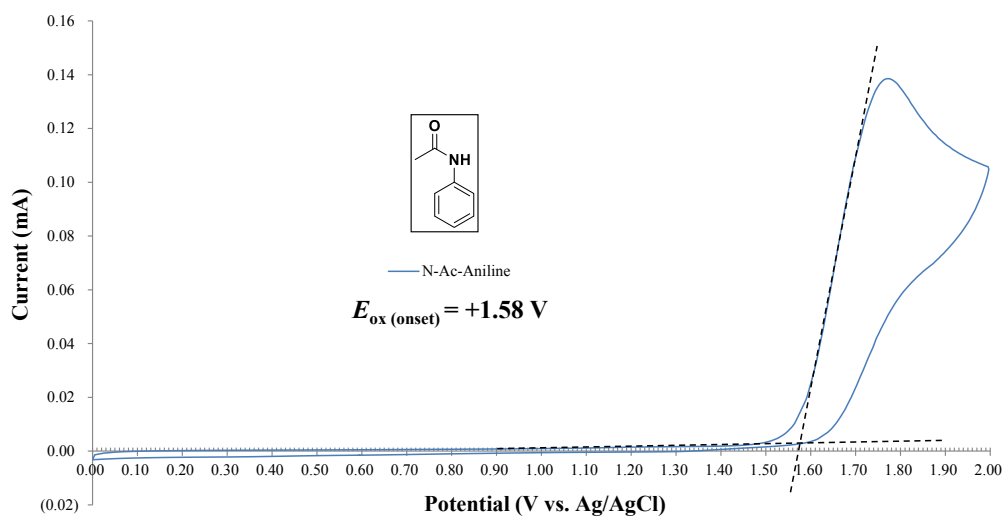
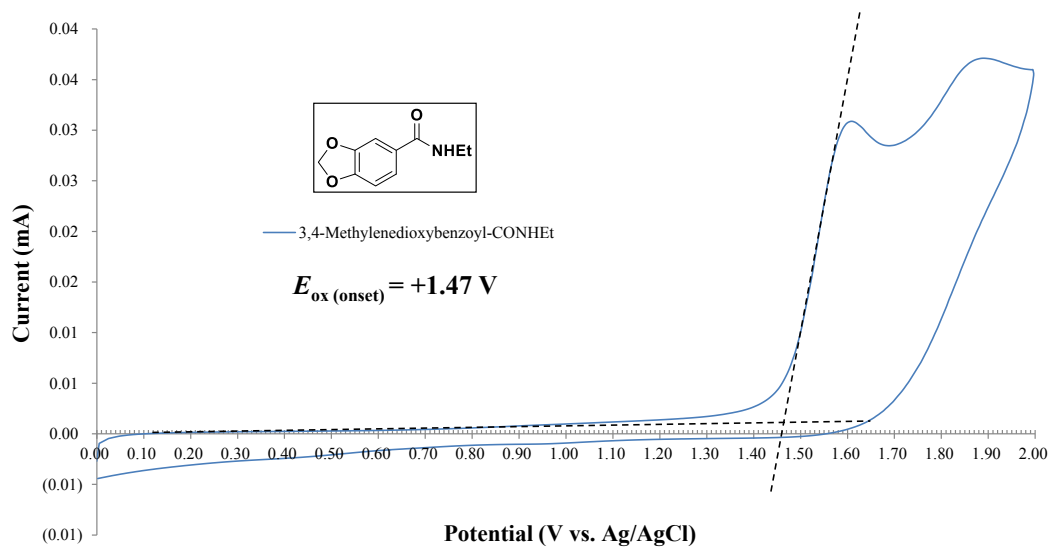
**14a** (92%)



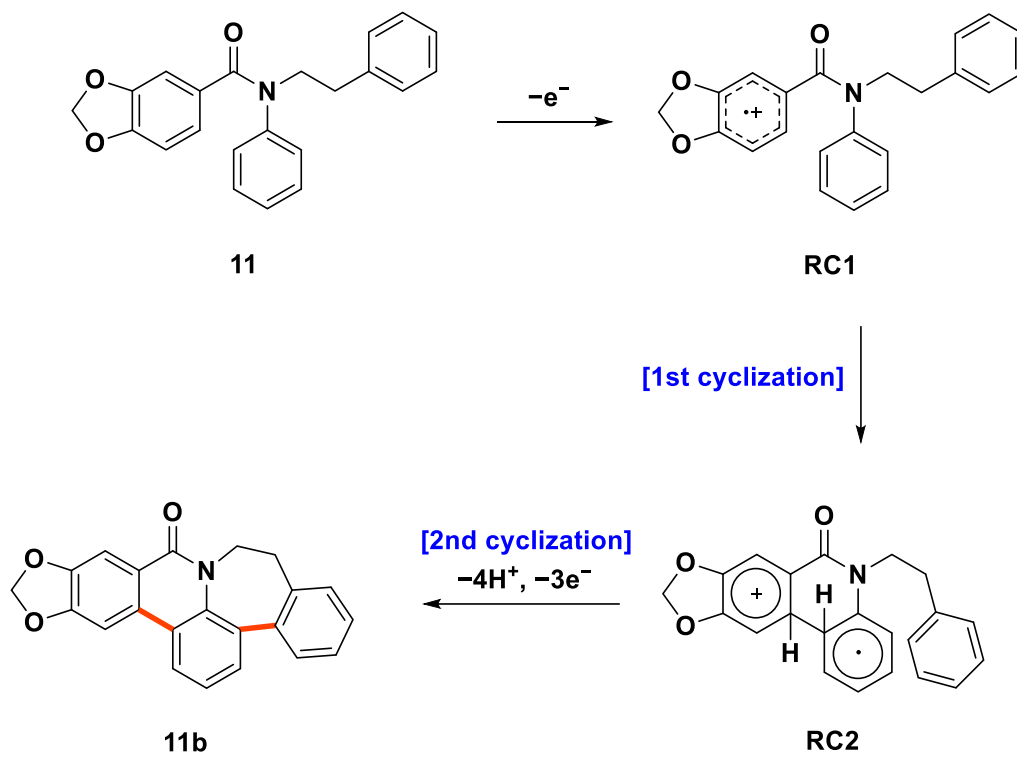
**15a** (59%)

[a] Isolated yield. [b] Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (0.1 M) instead of LiClO<sub>4</sub>.

質として用いる場合でも収率が大幅に低下したことから、非アニオン性反応場を形成するためには  $\text{LiClO}_4$  を用いる必要があることが示唆された (**8a**、注釈 b)。N-フェネチル基を有する **11** を電解酸化すると、望みの N-phenethylcrisiadine は得られず、デュアル環化体 **11b** のみが得られた。各部分構造に対して CV 測定を行うと、onset の酸化電位はベンゾイル部位 < アニリン部位 < フェネチル部位の順に増加することが判明した (Figure 7)。よって、当該副生成物はベンゾイル部位の 1 電子酸化により生じるラジカルカチオンに対してアニリン部位が攻撃することで生じる中性ラジカル種が、フェネチル部位と反応したことにより生じたと考えられるが詳細なメカニズムは不明である (Figure 8)。**11b** は望みの生成物ではないものの、得られたジベンザゼピン骨格は  $\gamma$ -セクレターゼ阻害剤 LY-411575<sup>[34]</sup> などに含まれるコア骨格であることから、電解反応によって多環式 7 員環ラクタムの一挙構築が可能であることが示された。また、従来の合成法では分子内クロスカップリングが困難であった 2 級ベンズアニリドであっても反応は進行し、ハロゲン (**12a**)、エステル (**13a**)、アルキル (**14a**)、メトキシ (**15a**) といった種々の置換基を有する種々のフェナンスリドン誘導体を合成することに成功した。



**Figure 7.** Cyclic voltammogram for each moiety of compound **11**.



**Figure 8.** Plausible mechanism of the formation of **11b**.



## 2.6 結論

芳香族ラジカルカチオン中間体の求電子性を最大化する非アニオン性反応場として MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>/HFIP 系を見出し、従来法では金属試薬や化学量論量の酸化剤を要していた分子内クロスカップリング反応を電解酸化のみで進行させることに成功した。また、これとは反対に反応場のルイス塩基性を増大し、芳香族ラジカルカチオンの求電子性を低減させることで分子内反応を抑制し、インドリンをインドールへと変換するベンジル位酸化反応を開発した。双方の反応を組み合わせることで、抗腫瘍活性を有する kalbretorine、初の合成例となる pratorinine、hippacine を含む計 8 種の天然ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の合成に成功した。さらに、当該反応系が示す非アニオンの性質のみならずルイス酸性をも活かし、2 級ベンズアニリドのロータマーをコントロールすることで種々のフェナンスリドン誘導体の電解合成にも成功した。本反応は 3 級ベンズアニリドの分子内クロスカップリング反応にも有用であり、初の合成例となる phamine を含む計 4 種の天然フェナンスリドンアルカロイド類の合成を達成した。

## 2.7 実験項

### General procedure of anodic oxidation

All equipment (test tube, electrode, stirrer bar, syringe) were flame-dried. A round-bottom test tube was used as reaction vessel. MeNO<sub>2</sub> and MeCN were dried over MS4A and MS3A, respectively. HFIP and TFE were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. LiClO<sub>4</sub> was dried in vacuum oven at 150 °C under reduced pressure. Glassy carbon plate (80 mm x 20 mm) or platinum plate (40 mm x 20 mm) was used as an electrode. CV was measured in MeCN-Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (0.05 M) by using glassy carbon disk electrode and platinum wire cathode. Substrate concentration is 2 mM, and scan rate is 10 mV sec<sup>-1</sup>.

**Method A: Cross-coupling reaction:** A solution of substrate (0.1 mmol) and LiClO<sub>4</sub> (106.4 mg, 1 mmol) in MeNO<sub>2</sub>-HFIP (10 mL, v/v = 9:1) was added methanesulfonic acid (66 μL, 1 mmol) and electrolyzed at constant current (0.25 mA/cm<sup>2</sup>) under Ar. After 2.6 F/mol electricity, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq., and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography or preparative TLC (silica gel, 20 cm x 20 cm, layer thickness is 0.5 mm or 1 mm).

**Method B: Indole synthesis reaction:** A solution of substrate (0.1 mmol) and Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> (342 mg, 1 mmol) in MeCN (10 mL) was added 2,4,6-collidine (234 μL, 2 mmol), MsOH (66 μL, 1 mmol) and electrolyzed at constant potential (+1.6 V vs. Ag) under Ar. After 5.2 F/mol electricity, the reaction mixture was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq., and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography. In the case of pyrrolophenanthridone synthesis, MeCN-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, v/v = 6:4) was used as a solvent because of its insolubility for MeCN.

**(3,4-dimethoxyphenyl)(indolin-1-yl)methanone (1):** A solution of indoline (500 μL, 4.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was cooled to 0 °C. The solution was added Et<sub>3</sub>N (1.87 mL, 13.4 mmol), DMAP (55 mg, 0.45 mmol), 3,4-dimethoxybenzoyl chloride (1.07 g, 5.34 mmol) and stirred at RT. After stirred for 2 h, reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (20 mL x 3), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 3:2 to 2:3), and 1.24 g of title compound was obtained as a white solid (4.38 mmol, 98% yield).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 7.22-7.21 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.18-7.16 (1H, dd, Ph, *J* = 2.06 Hz), 7.143-7.139 (1H, br, s, Ph), 7.02-6.99 (1H, br, t, Ph, *J* = 7.56 Hz), 6.91-6.89 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 4.15-4.13 (2H, t, H-2, *J*<sub>2-1</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz), 3.94 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>),

3.14-3.11 (2H, t, H-1,  $J_{1,2} = 8.25$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 151 MHz)  $\delta$  168.7, 150.9, 149.0, 142.8, 127.2, 124.9, 123.7, 120.5, 110.9, 110.5, 56.0; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$  306.1106; Found 306.1103; Melting point: 136 °C.

**Oxoassoanine (1a):** Method A was used for compound **1** and purified by PTLC ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH = 97:3), and 25.3 mg (0.09 mmol) of title compound was obtained as white solid.

Yield: 90% (Isolate), 82% (qNMR);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  7.94 (1H, s, Ph), 7.82-7.81 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.54 (1H, s, Ph), 7.31-7.30 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.23-7.21 (1H, t, Ph,  $J = 7.56$  Hz, 15.1 Hz), 4.51-4.48 (2H, t, H-2,  $J_{2,1} = 8.25$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz), 4.09 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.05 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.46-3.43 (2H, t, H-1,  $J_{1,2} = 8.25$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  159.8, 153.0, 149.7, 139.5, 131.1, 128.6, 123.7, 123.3, 121.4, 119.3, 116.8, 108.9, 103.0, 56.4, 56.2, 46.6, 27.5; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$  304.0950, Found 304.0939; Melting point: 269 °C.

**(3,4-dimethoxyphenyl)(1H-indol-1-yl)methanone (1b):** Method B was used for compound **1** and purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 3:1 to 2:1). Title compound was obtained as brown oil.

Yield: 63% (Isolate), 61% (qNMR);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  8.33-8.32 (1H, d, Ph,  $J = 8.25$  Hz), 7.60-7.59 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.39-7.33 (4H, m, Ph), 7.30-7.28 (1H, t, Ph,  $J = 7.56$  Hz, 15.1 Hz), 6.95-6.94 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 6.611-6.605 (1H, d, Ph,  $J = 3.44$  Hz), 3.96 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  168.1, 152.3, 149.0, 136.1, 130.7, 127.7, 126.6, 124.7, 123.7, 123.5, 120.82, 120.6, 116.1, 112.4, 110.3, 108.0, 56.1; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NNaO}_3$  304.0950, Found 304.0944.

**Pratosine (1c):** Method B was used for compound **1a** (15.1 mg, 0.054 mmol) and purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1). 8.4 mg of title compound was obtained as brown solid (0.03 mmol, 56%).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  8.06-8.05 (1H, d, Ph,  $J = 3.44$  Hz), 8.0 (1H, s, Ph), 7.97-7.96 (1H, d, Ph,  $J = 8.25$  Hz), 7.75-7.74 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.65 (1H, s, Ph), 7.49-7.47 (1H, t, Ph,  $J = 7.56$  Hz, 15.1 Hz), 6.902-6.895 (1H, d, Ph,  $J = 4.12$  Hz), 4.12 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.07 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  158.6, 153.8, 149.8, 131.2, 129.6, 128.6, 124.1, 123.7, 122.5, 120.9, 118.2, 116.8, 110.8, 110.2, 103.9, 56.44, 56.39; HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NNaO}_3$  302.0793, Found 302.0809; Melting point: 230 °C.

**Pratorinine (1d):** A solution of **1c** (2.6 mg, 0.0093 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added  $\text{AlCl}_3$  (8.7 mg, 0.065 mmol), and stirred at RT for 16 h. Reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL x 3). The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting residue was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 1:1), and 2.1 mg of title compound was obtained as white solid (0.0079 mmol, 85%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8.06-8.05 (1H, d, Ph, *J* = 3.44 Hz), 8.04 (1H, s, Ph), 7.96-7.94 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.78 (1H, s, Ph), 7.76-7.74 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.50-7.47 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, 15.12 Hz), 6.91-6.90 (1H, d, Ph, *J* = 3.44 Hz), 6.28 (1H, s, ex, -OH), 4.10 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 158.6, 150.9, 147.3, 131.3, 130.4, 128.6, 124.2, 123.6, 122.5, 120.6, 118.6, 116.8, 110.8, 110.1, 107.8, 56.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> 266.0817, Found 266.0810; Melting point: 265 °C.

**Hippacine (1f):** A solution of **1c** (5.3 mg, 0.019 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added 1 M BBr<sub>3</sub> solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (114 μL, 0.114 mmol) and stirred at 70 °C for 20 h on heating mantle. The reaction was quenched with MeOH (114 μL) and reaction mixture was transfer to separating funnel. The organic layer was washed with brine (30 mL x 1), and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, the crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 1:2), and 1.5 mg of title compound was obtained as white solid (0.006 mmol, 32%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 8.09-8.06 (2H, m, Ph), 7.82-7.78(3H, m, Ph), 7.53-7.48 (1H, m, Ph), 7.06-7.04 (1H, m, Ph) <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 151 MHz) δ 157.6, 152.0, 147.0, 130.4, 128.0, 124.2, 123.5, 122.1, 118.9, 118.3, 116.7, 114.2, 110.8, 109.0 HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd For C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>3</sub> 274.0480, Found 274.0491 Melting point: 280 °C (decomposed).

**benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl(indolin-1-yl)methanone (2):** A solution of indoline (674 μL, 6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added piperonylic acid (1.5 g, 9 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.5 mL, 18 mmol), HOBT (973 mg, 7.2 mmol), EDCI·HCl (1.38 g, 7.2 mmol), DMAP (73.3 mg, 0.6 mmol) and stirred for 2 h. Reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (20 mL x 3), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 3:1 to 2:1), and title compound was obtained as white solid (quantitative yield).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 7.22-7.20 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.18-6.99 (4H, m, Ph), 6.86-6.85 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 6.03 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.12-4.09 (2H, t, H-2, *J*<sub>2-1</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz), 3.13-3.10 (2H, t, H-1, *J*<sub>1-2</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 168.4, 149.5, 147.8, 142.9, 132.6, 130.7, 127.3, 125.1, 124.0, 122.2, 108.4, 108.3, 101.7, 50.9, 28.3 ;HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub> 290.0793; Found 290.0776; Melting point: 118 °C.

**Anhydrolycorinone (2a):** Method A was used for compound **2** and purified by PTLC (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 98:2). 21 mg of title compound was obtained as brown solid (0.079 mmol, 79%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 7.94 (1H, s, Ph), 7.77-7.76 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.57 (1H, s, Ph),

7.31-7.30 (1H, br, d, Ph), 7.22-7.19 (1H, t, Ph,  $J = 7.56$  Hz, 15.1 Hz), 6.14 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.50-4.48 (2H, t, H-2,  $J_{2-1} = 7.56$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz), 3.46-3.43 (2H, t, H-1,  $J_{1-2} = 7.56$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  159.6, 151.9, 148.5, 139.5, 131.0, 130.8, 123.9, 123.4, 119.5, 116.9, 106.9, 102.2, 101.0, 46.6, 27.6; HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> 266.0817, Found 266.0823; Melting point: 228 °C.

**Hippadine (2b):** Method B was used for compound **2a** (5.76 mg, 0.022 mmol) and purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1), 3 mg of title compound was obtained as white solid (0.011 mmol, 50%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8.053-8.048 (1H, d, Ph,  $J = 3.44$  Hz), 7.995 (1H, s, Ph), 7.94-7.93 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.77-7.76 (1H, d, Ph,  $J = 7.56$  Hz), 7.67 (1H, s, Ph), 7.50-7.47 (1H, t, Ph,  $J = 7.56$  Hz, 15.12 Hz), 6.910-6.905 (1H, d, Ph,  $J = 3.44$  Hz), 6.17 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  158.3, 152.7, 148.7, 131.8, 131.1, 128.6, 124.1, 123.7, 122.8, 122.7, 118.5, 116.8, 111.0, 108.2, 102.4, 101.9, 101.7, 29.9; HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. For [C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 286.0480, found 286.0471; Melting point: 212 °C.

**indolin-1-yl(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone (3):** A suspension of 2,3,4-trimethoxybenzoic acid (1.06 g, 5 mmol) in toluene (20 mL) was cooled to 0 °C, and added DMF (3 drops), SOCl<sub>2</sub> (541  $\mu$ L, 7.5 mmol) and stirred at RT for 4 h. Solvent was removed in vacuo, and resulting residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to 0 °C. Resulting solution was added Et<sub>3</sub>N (2.09 mL, 15 mmol), indoline (560  $\mu$ L, 5 mmol) and stirred at RT for 14 h. Reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (30 mL x 3), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1 to 1:2) gave 1.56 g of title compound as white solid (4.97 mmol, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8.33-8.32 (1H, d, Ph,  $J = 8.25$  Hz), 7.29-6.73 (5H, m, Ph), 4.34-3.76 (11H, -OCH<sub>3</sub> x 3, H-2), 3.11-3.08 (2H, t, H-1,  $J_{1-2} = 8.25$  Hz,  $J_{\text{gem}} = 16.5$  Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz)  $\delta$  166.9, 154.9, 151.2, 143.0, 142.1, 132.3, 127.6, 124.8, 124.2, 122.4, 117.5, 107.8, 62.1, 61.3, 56.3, 49.5, 28.2; HRMS (ESI)  $m/z$ : [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub> 336.1212, Found 336.1225; Melting point: 154 °C.

**indolin-1-yl(2,3,4-trihydroxyphenyl)methanone (4):** A solution of compound **3** (157 mg, 0.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was cooled to 0 °C and treated with 1 M BBr<sub>3</sub> solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL, 3 mmol). Resulting solution was stirred for 30 min (0 °C), and 5 h (RT). The reaction was quenched with MeOH (3 mL) and reaction mixture was transfer to separating funnel. The organic layer was washed with brine (30 mL x 1), and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, the crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 1:1), and 128.9 mg

of title compound was obtained as white solid (0.48 mmol, 96%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 11.27 (1H, s, ex, -OH), 7.73 (1H, s, Ph), 7.28-7.25 (1H, m, Ph, overlapped with CHCl<sub>3</sub>), 7.23-7.20 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 15.1 Hz), 7.09-7.07 (2H, m, Ph), 6.51-6.49 (1H, d, Ph, *J* = 8.94 Hz), 5.72 (1H, ex, -OH), 5.56 (1H, s, ex, -OH), 4.33-4.30 (2H, t, H-2, *J*<sub>2-1</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz), 3.16-3.14 (2H, t, H-1, *J*<sub>1-2</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 15.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 170.4, 149.0, 147.6, 142.7, 132.7, 132.0, 127.3, 125.1, 124.8, 120.8, 118.4, 110.1, 106.4, 52.6, 29.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub> 294.0742, Found 294.0736; Melting point: 147 °C.

**(2-ethoxy-4-hydroxybenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)(indolin-1-yl)methanone (5):** A suspension of **4** (1.03 g, 3.8 mmol) in toluene (300 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (130 mg, 0.76 mmol), triethyl orthoformate (6.32 mL, 38 mmol) and equipped with Dean-Stark trap which loaded MS5A. Resulting mixture was refluxed for 19 h on heating mantle. After cooled to RT, resulting solution was neutralized by saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and solvent was removed in vacuo. Resulting aqueous residue was extracted with EtOAc (20 mL x 3), and organic layer was washed with brine (50 mL x 1), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 5:1), and 991 mg of title compound was obtained as yellow amorphous (3.03 mmol, 80%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 10.48 (1H, s, ex, -OH), 7.80-7.67 (1H, m, Ph), 7.35-7.25 (1H, m, Ph, overlapped with solvent peak), 7.21-7.19 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, 15.12 Hz), 7.15-7.14 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 7.09-7.06 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, 14.4 Hz), 6.97 (1H, s, Ph), 6.49-6.47 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 4.29-4.26 (2H, t, H-2, *J*<sub>2-1</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz), 3.84-3.76 (2H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.15-3.13 (2H, t, H-1, *J*<sub>1-2</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 15.81 Hz), 1.31-1.28 (3H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 170.02, 150.19, 144.48, 142.59, 133.85, 132.78, 129.96, 128.01, 127.32, 125.13, 124.78, 123.20, 120.20, 118.23, 113.63, 99.69, 59.90, 52.60, 29.06, 14.96; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub> 350.1004, Found 350.0988.

**indolin-1-yl(4-methoxybenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)methanone (6):** A solution of **5** (982.4 mg, 2.88 mmol) in DMF (30 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (995.1 mg, 7.2 mmol), MeI (1.79 mL, 28.8 mmol) and stirred at RT for 22 h. Resulting solution was added H<sub>2</sub>O (50 mL), EtOAc (30 mL) and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (50 mL x 2), brine (50 mL x 1), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was treated with 70 mL of 2 M HCl-MeOH (mixture of 12 M HCl aq. : MeOH = 1:5, v/v). After stirred at RT for 3 h, solvent was removed in vacuo, and co-evaporated with 1,4-dioxane (10 mL x 2), toluene (10 mL x 1). Resulting residue was dissolved in DMF (30 mL), and added Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.35 g, 7.2 mmol). After stirred at RT for 5 min, reaction mixture was added BrCH<sub>2</sub>Cl (482.7 μL, 7.2 mmol), and stirred at 60 °C for 20 h on heating mantle. Reaction mixture was added H<sub>2</sub>O (30 mL), EtOAc (30 mL) and extracted with EtOAc

(15 mL x 3). The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (50 mL x 2), brine (50 mL x 1), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting residue was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1), and 566 mg of title compound was obtained as brown solid (1.9 mmol, 66% over 3 steps).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 8.32-8.30 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 7.26-7.24 (1H, m, Ph, overlapped with solvent peak), 7.21-7.19 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.07-7.05 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, 14.43 Hz), 6.84-6.83 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 6.60-6.59 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 6.02-5.99 (2H, m, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.33-3.81 (5H, m, H-2, -OCH<sub>3</sub>), 3.12-3.09 (2H, t, H-1, *J*<sub>2-1</sub> = 8.25 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 166.61, 150.36, 142.93, 136.58, 132.25, 127.65, 124.90, 124.78, 124.22, 121.26, 117.57, 103.42, 101.44, 60.36, 49.38, 28.16; HRMS *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub> 320.0899, Found 320.0890; Melting point: 152 °C.

**8-methoxy-4,5-dihydro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7-one (6a):**

Method A was used for compound **6**. The crude product was purified by PTLC (100% EtOAc, 3 times developed), and 26 mg of title compound was obtained as white solid (0.088 mmol, 88%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.72-7.70 (1H, d, Ph, *J* = 7.79 Hz), 7.38 (1H, s, Ph), 7.28-7.26 (1H, m, Ph, overlapped with solvent peak), 7.17-7.13 (1H, t, Ph, *J* = 8.24 Hz, 15.57 Hz), 6.12 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.45-4.41 (2H, t, H-2', *J*<sub>2-1</sub> = 7.79 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.49 Hz), 4.12-4.10 (3H, m, -OCH<sub>3</sub>), 3.41-3.37 (2H, t, H-1, *J*<sub>1-2</sub> = 8.24 Hz, *J*<sub>gem</sub> = 16.49 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz) δ 158.7, 152.5, 144.8, 139.7, 139.3, 132.8, 130.8, 124.2, 123.1, 119.9, 116.4, 116.3, 102.3, 96.8, 77.4, 61.6, 46.7, 27.3; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub> 318.0742, Found 318.0753; Melting point: 249 °C.

**8-methoxy-7H-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-7-one (6b):** Method B was used for compound **6a**. The crude product was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 3:1 to 2:1), 17.7 mg of title compound was obtained as brown solid (0.06 mmol, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.05-8.04 (1H, d, Ph, *J* = 3.66 Hz), 7.89-7.87 (1H, d, Ph, *J* = 7.79 Hz), 7.73-7.71 (1H, d, Ph, *J* = 7.79 Hz), 7.50 (1H, s, Ph), 7.45-7.41 (1H, t, Ph, *J* = 7.79 Hz, 15.57 Hz), 6.85-6.84 (1H, d, Ph, *J* = 3.66 Hz), 6.16 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.17 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 151 MHz) δ 156.9, 153.4, 146.2, 139.2, 133.6, 131.1, 128.4, 123.9, 123.8, 122.7, 118.6, 116.5, 115.5, 110.2, 102.5, 97.7, 61.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>4</sub> 316.0586, Found 316.0588; Melting point: 233 °C.

**Kalbretoirine (6c):** A solution of compound **6b** (9.1 mg, 0.03 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was cooled to 0 °C. Resulting solution was dropwisely added 1 M solution of BBr<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 μL, 0.09 mmol) and stirred at 0 °C for 1 h. Reaction mixture was quenched with MeOH (90 μL) and reaction mixture was transfer to separating funnel. The organic layer was washed with brine (30 mL x 1), and dried

over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, the crude product was filtered through a short pad of silica gel (Hex:EtOAc = 2:1), and filtrate was concentrated in vacuo. Resulting crude was recrystallized from Hex:CHCl<sub>3</sub> = 10:1, and title compound was obtained as yellow needle crystal (quantitative yield).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz) δ 12.4 (1H, s, ex, -OH), 8.32-8.31 (1H, d, Ph, *J* = 8.25 Hz), 8.14-8.13 (1H, d, Ph, *J* = 3.44 Hz), 7.91-7.90 (1H, d, Ph, *J* = 7.56 Hz), 7.80 (1H, s, Ph), 7.59-7.56 (1H, t, Ph, *J* = 7.56 Hz, 15.1 Hz), 6.29 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 151 MHz) δ 162.3, 154.2, 145.5, 133.7, 131.8, 130.0, 128.2, 125.1, 123.5, 123.2, 120.3, 116.8, 112.4, 107.8, 103.1, 95.6; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>4</sub> 302.0429, found 302.0422; Melting point: 238 °C.

***N*-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (7):** A solution of aniline (913 μL, 10 mmol) and Et<sub>3</sub>N (4.18 mL, 30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added piperonyloyl chloride (2.21 g, 12 mmol) and stirred at RT for 2 h. Reaction mixture was added saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtrate was concentrated in vacuo. Resulting residue was recrystallized from Hex:EtOAc (v/v = 1:1), and 2.12 g of title compound was obtained as colorless needle (8.8 mmol, 88%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (1H, s, br, NH), 7.62-7.60 (2H, d, *J* = 7.56 Hz), 7.41-7.35 (4H, m, Ar), 7.16-7.13 (1H, t, Ar, *J* = 7.56 Hz, 15.1 Hz), 6.89-6.88 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 6.06 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-).

This is a known compound.<sup>[35]</sup>

**Crinasiadine (7a):** Slightly modified method A (0.3 M LiClO<sub>4</sub>) was used for compound 7, and purification by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:*i*-PrOH = 95:5) gave 17.2 mg of title compound as brown solid (0.072 mmol, 72%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.62 (1H, s, br, NH), 8.30-8.28 (1H, d, Ar, *J* = 7.79 Hz), 8.04 (1H, s, Ar), 7.64 (1H, s, Ar), 7.45-7.41 (1H, t, Ar, *J* = 7.33 Hz, 16.5 Hz), 7.34-7.32 (1H, dd, Ar, *J* = 0.92 Hz, 7.33 Hz), 7.23-7.19 (1H, t, Ar, *J* = 7.33 Hz, 16.5 Hz), 6.23 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.16, 152.14, 148.03, 135.90, 131.19, 128.77, 123.18, 122.04, 121.08, 117.71, 115.89, 105.05, 102.23, 101.54; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NNaO<sub>3</sub> 262.0475, found 262.0470; Melting point: >300 °C.

***N*-methyl-*N*-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (8):** A solution of *N*-methylaniline (1.08 mL, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) was added Et<sub>3</sub>N (4.18 mL, 30 mmol), piperonyloyl chloride (1.85 g, 10 mmol), and stirred at RT for 16 h. Resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (x 2) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting crude was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 1:1), and 2.48 g of title compound was obtained



as yellow oil (9.7 mmol, 97%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.26 (2H, m, Ar), 7.17-7.15 (1H, t, Ar, *J* = 7.56, 15.1 Hz), 7.05-7.04 (2H, m, Ar), 6.83-6.81 (2H, m, Ar), 6.58-6.56 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 5.90 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.47 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>).

This is a known compound.<sup>[36]</sup>

***N*-Methylcrinasiadine (8a):** Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **8**, and purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 3:2). The substrate and desired product has same R<sub>f</sub> value, thus recrystallization was performed for the mixture (CHCl<sub>3</sub>:Hex = 1:2), and 13.4 mg of title compound was obtained as yellow needle crystal (0.053 mmol, 53%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12-8.09 (1H, dd, Ar, *J* = 1.37 Hz, 6.87 Hz), 7.92 (1H, s, Ar), 7.63 (1H, s, Ar), 7.54-7.50 (1H, t, *J* = 7.33 Hz, 16.9 Hz), 7.42-7.40 (1H, dd, Ar, *J* = 0.92 Hz, 7.79 Hz), 7.33-7.29 (1H, t, Ar, *J* = 7.33 Hz, 16.5 Hz), 6.13 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.81 (3H, s, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.16, 152.35, 148.57, 137.62, 130.59, 129.06, 123.08, 122.50, 121.48, 119.40, 115.17, 107.19, 102.10, 100.57, 77.77, 77.37, 30.17; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>3</sub> 276.0631, found 0632; Melting point: 243 °C.

**methyl 4-(*N*-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamido)butanoate (9):** A solution of aniline (457 μL, 5 mmol) and DIPEA (1.31 mL, 7.5 mmol) in DMF (5 mL) was added methyl 4-bromobutyrate (628 μL, 5 mmol). After stirred at 60 °C in oil bath for 3 h, reaction mixture was warm up to 80 °C, and stirred more 2 h. Reaction mixture was added brine, and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. Resulting residue was dissolved in pyridine (50 mL), and added piperonyl chloride (1.1 g, 6 mmol). After stirred at RT for 1 h, reaction mixture was added aqueous 1 M HCl, and extracted with EtOAc (30 mL x 3). The organic layer was washed with 1 M aqueous HCl (x 2), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting crude was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1), and 954 mg of title compound was obtained as brown oil (2.79 mmol, 56% over 2 steps).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-7.23 (2H, m, Ar, overlapped with residual solvent peak), 7.18-7.14 (1H, t, Ar, *J* = 7.33 Hz, 14.7 Hz), 7.04-7.02 (2H, m, Ar), 6.80-6.78 (2H, m, Ar), 6.56-6.54 (1H, d, Ar, *J* = 8.70 Hz), 5.89 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.96-3.92 (2H, t, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.33 Hz, 14.7 Hz), 3.65 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.41-2.37 (2H, t, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.33 Hz, 15.1 Hz), 1.996-1.92 (2H, quin, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.79 Hz, 15.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 169.9, 148.8, 147.1, 143.7, 129.9, 129.4, 127.6, 126.8, 124.1, 109.6, 107.6, 101.4, 51.8, 50.0, 31.6, 23.2; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub> 364.1161, Found 364.1141.

**Phamine (9a):** Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **9**, and

purification by silica gel column chromatography gave title compound as inseparable mixture with substrate. HPLC purification (ODS, 10 mm x 250 mm, MeCN/H<sub>2</sub>O = 20% to 90% in 25 min, flow rate is 7 mL/min, **9a** was appeared at 19.1 min) and lyophilization gave 22.7 mg of pure title compound as white solid (0.067 mmol, 67%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11-8.10 (1H, d, Ar, *J* = 7.56 Hz), 7.91 (1H, s, Ar), 7.63 (1H, s, Ar), 7.59-7.58 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 7.56-7.53 (1H, t, Ar, *J* = 6.87 Hz, 15.1 Hz), 7.29-7.27 (1H, t, Ar, *J* = 6.87 Hz, 14.4 Hz), 6.13 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.47 (2H, s, br, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.71 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55-2.53 (2H, t, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, *J* = 6.19 Hz, 12.4 Hz), 2.13 (2H, s, br, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 152.4, 148.6, 136.6, 130.8, 129.2, 123.2, 122.5, 119.6, 115.4, 107.0, 102.1, 100.6, 51.9, 42.1, 31.3, 22.7; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>5</sub> 362.0999, found 362.1000; Melting point: 141 °C.

***N*-isopentyl-*N*-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (10)**: A solution of aniline (913 μL, 10 mmol) and isovaleraldehyde (1.18 mL, 11 mmol) in THF (50 mL) was added 5% Pd/C (100 mg), and evacuated and back-filling with H<sub>2</sub> gas (3 times repeated). After vigorously stirred at 50 °C in mantle heater under H<sub>2</sub> atmosphere for 16 h, resulting mixture was filtered through celite pad, and filtrate was concentrated in vacuo. Resulting crude was passed through a short pad silica gel (NH<sub>2</sub> form), and crude *N*-isopentylaniline was obtained. Resulting crude was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), and cooled to 0 °C. Resulting solution was added Et<sub>3</sub>N (4.18 mL, 30 mmol), piperonyl chloride (2.03 g, 11 mmol), and stirred at RT for 3 h. Reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (x 3), and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting crude was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 5:1), and 1.84 g of title compound was obtained as colorless oil (5.91 mmol, 59% over 2 steps).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24-7.23 (2H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 7.17-7.15 (1H, t, Ar, *J* = 6.19 Hz, 15.1 Hz), 7.03-7.01 (2H, d, Ar, *J* = 6.87 Hz), 6.81-6.78 (2H, m, Ar), 6.56-6.54 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 5.89 (2H, s, -CH<sub>2</sub>O-), 3.91-3.89 (2H, m, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65-1.58 (1H, m, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, overlapped with residual H<sub>2</sub>O), 1.53-1.49 (2H, m, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91-0.90 (6H, m, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.60, 148.63, 147.06, 144.02, 130.32, 129.30, 127.72, 126.60, 123.97, 109.59, 107.57, 101.34, 49.46, 36.53, 26.36, 22.66; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub> 334.1419, Found 334.1388.

***N*-Isopentylcrinasiadine (10a)**: Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **10**, and purification by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 7:1) gave 20.4 mg of title compound as white amorphous (0.066 mmol, 66%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12-8.10 (1H, d, Ar, *J* = 7.56 Hz), 7.91 (1H, s, Ar), 7.63 (1H, s, Ar), 7.53-7.50 (1H, m, Ar), 7.40-7.38 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 7.30-7.27 (1H, t, Ar, *J* = 6.87 Hz, 15.1 Hz),

6.12 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.41-4.38 (1H, t, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.86-1.80 (1H, sept, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.70-1.66 (2H, q, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07-1.06 (6H, m, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.8, 152.4, 148.6, 136.6, 130.8, 129.2, 123.2, 122.5, 119.6, 115.4, 107.0, 102.1, 100.6, 51.9, 42.1, 31.3, 22.7; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> 332.1257, found 332.1254.

***N*-phenethyl-*N*-phenylbenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (11):** A solution of aniline (457 μL, 5 mmol) and phenylacetaldehyde (1.44 mL, ca. 6 mmol, 50% *i*-PrOH solution) in THF (30 mL) was added 5% Pd/C (50 mg), and evacuated and back-filling with H<sub>2</sub> gas (3 times repeated). After vigorously stirred at 50 °C in mantle heater under H<sub>2</sub> atmosphere for 16 h, resulting mixture was filtered through celite pad, and filtrate was concentrated in vacuo. Resulting crude was passed through a short pad silica gel (NH<sub>2</sub> form), and crude *N*-phenethyl-aniline was obtained. Resulting crude was dissolved in pyridine (50 mL), and cooled to 0 °C. Resulting solution was added piperonyl chloride (1.01 g, 5.5 mmol), DMAP (61.1 mg, 0.5 mmol), and stirred at RT for 3 h. Reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (x 3) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, resulting crude was purified by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 4:1). Recrystallization was performed by *i*-Pr<sub>2</sub>O:EtOAc = 3:1, and 330.5 mg of title compound was obtained as colorless needle crystal (0.96 mmol, 19% over 2 steps).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.31-7.15 (8H, m, Ar), 7.03-7.02 (2H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 6.75-6.71 (3H, m, Ar), 5.67 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.00-3.98 (2H, t, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, *J* = 8.25 Hz, 15.8 Hz), 2.87-2.85 (2H, t, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ar, *J* = 8.25 Hz, 15.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 168.6, 148.1, 146.5, 143.5, 138.9, 130.0, 129.1, 128.7, 128.5, 127.5, 126.5, 126.3, 123.2, 108.7, 107.5, 101.3, 51.8, 33.3; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> 368.1263, Found 368.1234; Melting point: 112 °C.

**5,6-dihydro-8*H*-benzo[4,5]azepino[3,2,1-*de*][1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-8-one (11b):** Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **11**, and purification by silica gel column chromatography (Hex:EtOAc = 2:1) gave 6.8 mg of title compound as white amorphous (0.02 mmol, 20%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15-8.14 (1H, dd, Ar, *J* = 1.37 Hz, 8.25 Hz), 7.85 (1H, s, Ar), 7.66 (1H, s, Ar), 7.47-7.45 (1H, dd, Ar, *J* = 1.37 Hz, 7.56 Hz), 7.39-7.31 (4H, m, Ar), 7.22-7.21 (1H, m, Ar), 6.13 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 4.55 (2H, s, br, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 3.19-3.18 (2H, d, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, *J* = 6.87 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5, 148.6, 141.7, 139.7, 135.3, 133.4, 131.1, 131.0, 129.9, 128.2, 127.3, 126.1, 123.2, 122.9, 121.4, 106.6, 102.1, 100.9, 54.1, 32.8; HRMS (ESI) m/z: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> 364.0944, found 364.0989.

***N*-(2-iodophenyl)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (12):** A same condensation procedure with compound **7** was used for 2-iodoaniline (2 mmol scale). Recrystallization was performed in Hex:EtOAc, and 562 mg of title compound was obtained as colorless crystal (1.53 mmol, 77%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.85 (1H, s, NH), 7.93-7.92 (1H, d, Ar, *J* = 7.56 Hz), 7.62-7.60 (1H, dd, Ar, *J* = 1.37 Hz, 8.25 Hz), 7.523-7.50 (1H, d, Ar, *J* = 2.06 Hz), 7.45-7.42 (2H, m, Ar), 7.07-7.03 (2H, m, Ar), 6.14 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-).

This is a known compound.<sup>[29]</sup>

**4-iodo-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (12a):** Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **12**, and purification by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>: *i*-PrOH = 100:1) gave 19 mg of title compound as brown solid (0.052 mmol, 52%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (1H, s, NH), 8.03-8.01 (1H, d, Ar, *J* = 8.24 Hz), 7.90-7.88 (1H, dd, Ar, *J* = 0.92 Hz, 7.79 Hz), 7.87 (1H, s, Ar), 7.61 (1H, s, Ar), 7.03-6.99 (1H, t, Ar, *J* = 8.24 Hz, 16.0 Hz), 6.16 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.1, 153.0, 149.1, 138.9, 135.3, 131.2, 124.2, 123.3, 121.8, 119.8, 106.7, 102.4, 101.1, 85.4; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>INNaO<sub>3</sub> 387.9441, found 387.9440; Melting point: 256 °C.

**methyl 4-(benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamido)benzoate (13):** A same condensation procedure with compound **7** was used for methyl 4-aminobenzoate (2 mmol scale). Recrystallization was performed in Hex:EtOAc, and 301.2 mg of title compound was obtained as white solid (1.28 mmol, 64%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (1H, s, NH), 7.96-7.91 (4H, m, Ar), 7.60-7.58 (1H, dd, Ar, *J* = 2.06 Hz, 8.25 Hz), 7.524-7.521 (1H, d, Ar, *J* = 2.06 Hz), 7.08-7.07 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 6.14 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.83 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

This is a known compound.<sup>[37]</sup>

**methyl 6-oxo-5,6-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridine-2-carboxylate (13a):** Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **13**, and purification by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 50:1) gave 12.8 mg of title compound as yellow solid (0.043 mmol, 43%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.97 (1H, s, NH), 8.81 (1H, s, Ar), 8.11-8.09 (1H, m, Ar), 7.99-7.97 (1H, m, Ar), 7.65-7.64 (1H, m, Ar), 7.42-7.39 (1H, m, Ar), 6.26 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.89 (3H, s, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.0, 160.3, 152.5, 148.6, 139.4, 130.5, 129.3, 124.8, 123.3, 121.2, 117.4, 116.2, 105.1, 102.5, 101.8, 52.1; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>5</sub> 320.0529, found 320.0532; Melting point: 274 °C.

***N*-(2,5-dimethylphenyl)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxamide (14):** A same condensation

procedure with compound **7** was used for 2,5-dimethylaniline (2 mmol scale). Recrystallization was performed in Hex:EtOAc, and 259.4 mg of title compound was obtained as white solid (0.96 mmol, 48%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.65 (1H, s, NH), 7.58-7.56 (1H, dd, Ar, *J* = 1.37 Hz, 7.90 Hz), 7.50 (1H, s, Ar), 7.14-7.12 (2H, m, Ar), 7.05-7.04 (1H, d, Ar, *J* = 7.56 Hz), 6.98-6.96 (1H, d, Ar, *J* = 8.25 Hz), 6.12 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 2.27 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.16 (3H, s, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.3, 149.9, 147.4, 136.3, 135.0, 130.5, 130.1, 128.5, 127.2, 126.6, 122.7, 107.9, 107.6, 101.7, 20.5, 17.5; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>3</sub> 292.0950, Found 292.0945; Melting point: 146 °C.

**1,4-dimethyl-[1,3]dioxolo[4,5-*j*]phenanthridin-6(5*H*)-one (14a)**: Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **14**, and purification by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>: *i*-PrOH = 100:1) gave 24.7 mg of title compound as white solid (0.092 mmol, 92%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.37 (1H, s, NH), 7.96 (1H, s, Ar), 7.77 (1H, s, Ar), 7.20-7.19 (1H, d, Ar, *J* = 7.56 Hz), 7.01-7.0 (1H, s, Ar, *J* = 7.56 Hz), 6.24 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 2.82 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.43 (3H, s, -CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160.1, 151.3, 147.1, 135.0, 132.6, 132.1, 129.5, 126.3, 122.0, 121.9, 117.2, 105.8, 105.4, 102.3, 25.7, 17.8; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>3</sub> 290.0788, found 290.0789; Melting point: 252 °C.

**3,4,5-trimethoxy-*N*-phenylbenzamide (15)**: A suspension of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid (5 mmol, 1.06 g) in toluene (50 mL) was cooled to 0 °C, and added DMF (3 drops) and SOCl<sub>2</sub> (15 mmol, 1.08 mL). After stirred at RT for 16 h, solvent was removed in vacuo, and 460 mg of resulting residue (ca. 2 mmol of acyl chloride) was dissolved in pyridine (10 mL). The solution was added aniline (2.4 mmol, 219 μL), DMAP (0.2 mmol, 24.4 mg) at 0 °C and stirred at RT for 12 h. Reaction mixture was added aqueous 1 M HCl and extracted with EtOAc (20 mL x 3). The organic layer was washed with aqueous 1 M HCl (x 2), saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After concentrated in vacuo, recrystallization was performed from Hex:EtOAc, and 484.7 mg of title compound was obtained as white solid (1.69 mmol, 85%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.12 (1H, s, NH), 7.74-7.72 (2H, m, Ar), 7.38-7.35 (2H, m, Ar), 7.27 (2H, s, Ar), 7.12-7.10 (1H, m, Ar), 3.87 (6H, s, -OCH<sub>3</sub> x 2), 3.73 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); Melting point: 137 °C.

This is a known compound.<sup>[38]</sup>

**8,9,10-trimethoxyphenanthridin-6(5*H*)-one (15a)**: Same reaction procedure with compound **7a** was used for compound **15**, and purification by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:*i*-PrOH = 50:1) gave 16.8 mg of title compound as brown solid (0.059 mmol, 59%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.7 (1H, s, NH), 8.90-8.88 (1H, d, Ar, *J* = 7.79 Hz), 7.76 (1H, s,

Ar), 7.45-7.41 (1H, t, Ar,  $J = 7.56$  Hz), 7.36-7.34 (1H, dd, Ar,  $J = 1.37$  Hz, 8.01 Hz), 7.25-7.21 (1H, m, Ar), 3.96 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.92 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  159.9, 152.9, 151.3, 146.7, 135.8, 128.3, 126.1, 122.6, 122.4, 121.7, 116.9, 115.9, 105.4, 60.7, 60.3, 55.9; HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>4</sub> 308.0893, found 308.0897; Melting point: 223 °C.

## 総 括

本研究では、電解酸化によって生じる求電子性活性種（カチオン・ラジカルカチオン）の反応性を電解反応場の論理的デザインによって制御することで、様々な分子変換を行うことに成功した。

第一章では、MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>系において発生するイミニウムカチオン中間体とアセテートアニオンとの相互作用に着目することで、反応に関与する種々のパラメーター（電子密度・pK<sub>a</sub>）から反応効率を予測可能なカチオン制御法を提案し、その妥当性を低温 NMR による中間体の直接観測により示した。これらのデータにより、発見から 20 年来詳細なメカニズムが不明であった MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>系における電解 N- $\alpha$  位官能基化反応の実態が明らかとなり、カチオン制御法に基づく合成アプローチを利用することでリボース型アザヌクレオシドの合成を達成した。

第二章では、芳香族ラジカルカチオン種の求電子性を最大化する非アニオン性反応場として MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>/HFIP 系を見出し、分子内クロスカップリング反応によりジヒドロピロロフェナンスリドン誘導体を合成した。また、これとは反対に配位性反応場において電解酸化を行うことでインドール誘導体が見出されることも見出し、両反応を組み合わせることで天然ピロロフェナンスリドンアルカロイド類の電解合成を達成した。さらに、MeNO<sub>2</sub>/LiClO<sub>4</sub>/HFIP 系が示すルイス酸性は 2 級ベンズアニリドの *s-cis/s-trans* 異性を促進し、従来の方法論では困難であった C(sp<sup>2</sup>)-H 活性化を経由するフェナンスリドン骨格の直接的合成をも達成した。

本研究で開発した電子移動を基軸とする C-H 活性化反応に基づけば、ハロゲンやホウ素などあらかじめ活性化された反応点が存在しなくとも、最小限の基質設計のみで目的の分子骨格を構築することが可能となる。基質の官能基化を複数工程経ることを前提とする一般的な合成ルートとは異なり、反応場による活性中間体の求電子性制御によって生成物の選択性を制御する電子移動化学的アプローチは、生体反応に見受けられる高効率な分子変換過程を論理性によって模倣した一例となりうる。

## 謝 辞

本研究は東京農工大学農学部 生物有機化学研究室において千葉一裕 元教授（現 東京農工大学学長）の指導のもと行われました。非常に恵まれた研究環境の中で、自由なテーマ設定と実験の実施を許容して下さったおかげで、心ゆくまで知的好奇心を満たすことができました。また、何者にも急かされることのない時間的・精神的自由の中に身を置けたことは、極めて貴重な経験であったと思います。5年間もの長きにわたり暖かく見守って下さったことに対しまして、改めて感謝申し上げます。

学位論文の審査に際して主査を受諾してくださいました神谷秀博 教授（東京農工大学工学部）、副査を受諾してくださいました北野克和 教授（東京農工大学農学部）、齊藤亜紀夫 教授（東京農工大学工学部）、中田一弥 准教授（東京農工大学農学部）、岡田洋平 准教授（東京農工大学農学部）、市川聡 教授（北海道大学薬学部）に感謝申し上げます。

北野教授、岡田准教授には、日頃より研究や学生生活に関する相談に真摯にのっていただき、博士課程の期間を気持ちよく過ごすことができました。併せて感謝申し上げます。

市川教授には、在学中に半年間の短期研修でお世話になったご縁で副査を受諾していただきました。修士の間に行った短期研修で得られた経験は大変有意義であり、D1以降の研究活動を大いに進展させていただいたことに対しまして、ここに感謝申し上げます。

私の大学院生活は、諸先輩方にも恵まれました。小路貴生 博士からは学部生の頃に有機化学の手技を手取り足取り教えていただき、その後の大学院生活を過ごす上での礎を築くことができました。分野外からの外研究生であった私に対して、基礎から根気強くご指導下さったことに感謝申し上げます。信田尚毅 博士（現 横浜国立大学助教）からは実験手法のみならず論文執筆の手ほどきを受け、その後自力で学術論文を作成できるだけのスキルを養っていただきました。また、研究者としての姿勢についても大変熱心にご指導いただき、その熱意はその後の私の人格形成に大きく寄与いたしましたことを、ここに感謝とともに記します。また、在学中に発表した学術論文の共著者となっている東京農工大学の今田泰史 博士、永原紳吾 修士、筒井瑞季 修士、森住春香 学士、成田理彩子 学士に感謝申し上げます。



## 本研究に関する出版物

1. **Kazuhiro Okamoto**, Takao Shoji, Mizuki Tsutsui, Naoki Shida, Kazuhiro Chiba. Synthesis of Ribo-Azanucleosides by Anodic Oxidation: Reactivity Control of Intermediate for Efficient Access to Pharmacophores. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17902-17905.
2. **Kazuhiro Okamoto**, Kazuhiro Chiba. Electrochemical Total Synthesis of Pyrrolophenanthridone Alkaloids: Controlling the Anodically Initiated Electron Transfer Process. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3613-3617.
3. **Kazuhiro Okamoto**, Mizuki Tsutsui, Haruka Morizumi, Yoshikazu Kitano, Kazuhiro Chiba. Electrochemical Synthesis of Imino-C-Nucleosides by “Reactivity Switching” Methodology for *in situ* Generated Glycoside Donors. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2479-2484.

## その他の出版物

4. **Kazuhiro Okamoto**, Naoki Shida, Mizuki Tsutsui, Kazuhiro Chiba. Liquid-Phase Synthesis of *N*-Functionalized Azanucleoside-Incorporated Oligonucleotides and Development of Anodic C(sp<sup>3</sup>)-H Acetoxylation Reaction for Direct Preparation of Azaribose. *Synlett* **2019**, *30*, 1303-1307.
5. **Kazuhiro Okamoto**, Shingo Nagahara, Yasushi Imada, Risako Narita, Yoshikazu Kitano, Kazuhiro Chiba. Hydrosilane-Mediated Electrochemical Reduction of Amides. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15992-16000.
6. **Kazuhiro Okamoto**, Aoi Ishikawa, Ryotaro Okawa, Kazuki Yamamoto, Toyotaka Sato, Shin-ichi Yokota, Kazuhiro Chiba, Satoshi Ichikawa. Design, synthesis and biological evaluation of simplified analogues of MraY inhibitory natural product with rigid scaffold. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, *55*, 116556.

## 参考文献

### 序論

1. Luo, Y. R., *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2007.
2. Okumura, M.; Noi, K.; Inaba, K. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2021**, *66*, 49-57.
3. Anne, A.; Fraoua, S.; Grass, V.; Moiroux, J.; Savéant, JM. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2951-2958.
4. Fukuzumi, S.; Inada, O.; Suenobu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14538-14539.
5. Chiang, PK.; Gordon, RK.; Tal, J.; Zeng, GC.; Doctor, BP.; Pardhasaradhi, K.; McCann, PP. *FASEB J.* **1996**, *10*, 471-480.
6. Vilkaitis, G.; Merkienė, E.; Serva, S.; Weinhold, E.; Klimauskas, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 20924-20934.
7. Kamińska, E.; Korytiaková, E.; Reichl, A.; Müller, M.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23207-23211.
8. Pfeiffer, M.; Nidetzky, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 6270.
9. Fukui, K.; Yonezawa, T.; Haruno, S. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722-725.
10. Woodward, RB. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1123-1126.
11. Woodward, RB.; Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
12. Corey, EJ. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19-37.
13. Moeller, KD. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527-9554.
14. Francke, R.; Little, RD. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492-2521.
15. Beil, SB.; Pollok, D.; Waldvogel, SR. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14750-14759.
16. Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, PS. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230-13319.
17. Nishiyama, S.; Cheng, JF.; Tao, XL.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4151-4154.
18. Chiba, K.; Sonoyama, J.; Tada, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1381-1382.
19. Hou, ZW.; Yan, H.; Song, JS.; Xu, HC. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 909-915.
20. Lipp, A.; Ferenc, D.; Gütz, C.; Geffe, M.; Vierengel, N.; Schollmeyer, D.; Schäfer, HJ.; Waldvogel, SR.; Opatz, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055-11059.

## 第一章

1. Merrill, DP.; Moonis, M.; Chou, TC.; Hirsch, MS. *J. Infect. Dis.* **1996**, *173*, 355-364.
2. Mitsuya, H.; Weinhold, KJ.; Furman, PA.; St Chair, MH.; Lehrman, SN.; Gallo, RC.; Bolognesi, D.; Barry, DW.; Broder, S. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096-7100.
3. Ohrui, H. *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 133-143.
4. Oun, R.; Moussa, YE.; Wheate, NJ. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 6645-6653.
5. Matsuda, A.; Sasaki, T. *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 105-111.
6. Yamada, K.; Wahba, AS.; Bernatchez, JA.; Ilina, T.; Martínez-Montero, S.; Habibian, M.; Deleavey, GF.; Götte, M.; Parniak, MA.; Damha, MJ. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2024-2033.
7. Satoh, H.; Yoshimura, Y.; Watanabe, M.; Ashida, N.; Ijichi, K.; Sakata, S.; Machida, H.; Matsuda, A. *Nucleosides and Nucleotides* **1998**, *17*, 65-79.
8. Hoshika, S.; Minakawa, N.; Matsuda, A. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 3815-3825.
9. Miura, S.; Yoshimura, Y.; Endo, M.; Machida, H.; Matsuda, A.; Tanaka, M.; Sasaki, T. *Cancer Lett.* **1998**, *129*, 103-110.
10. Watts, JK.; Johnston, BD.; Jayakanthan, K.; Wahba, AS.; Pinto, BM.; Damha, MJ. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8578-8579.
11. Yeom, YH.; Rimmel, RP.; Huang, SH.; Hua, M.; Vince, R.; Zimmerman, CL. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 171-175.
12. Yuen, GJ.; Weller, S.; Pakes, GE. *Clin. Pharmacokinet.* **2008**, *47*, 351-371.
13. Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337-3370.
14. Altmann, KH.; Freier, SM.; Pielles, U.; Winkler, T. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1994**, *33*, 1654-1657.
15. Chiacchio, U.; Borrello, L.; Crispino, L.; Rescifina, A.; Merino, P.; Macchi, B.; Balestrieri, E.; Mastino, A.; Piperno, A.; Romeo, G. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4054-4057.
16. Kicska, GA.; Long, L.; Hörig, H.; Fairchild, C.; Tyler, PC.; Furneaux, RH.; Schramm, VL.; Kaufman, HL. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 4593-4598.
17. Warren, TK.; Wells, J.; Panchal, RG.; Stuthman, KS.; Garza, NL.; Van Tongeren, SA.; Dong, L.; Retterer, CJ.; Eaton, BP.; Pegoraro, G.; Honnold, S.; Bantia, S.; Kotian, P.; Chen, X.; Taubenheim, BR.; Welch, LS.; Minning, DM.; Babu, YS.; Sheridan, WP. Bavari, S. *Nature* **2014**, *508*, 402-405.
18. Qiu, XL.; Qing, FL. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 277-283.
19. Rassu, G.; Pinna, L.; Ulgheri, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4019-4022.
20. Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264-4268.
21. Yoshida, J-i.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265-2299.
22. Yoshida, J-i.; Shimizu, A.; Hayashi, R. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4702-4730.
23. Kim, S.; Hayashi, K.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3735-3737.
24. Kim, S.; Shoji, T.; Kitano, Y.; Chiba, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6525-6527.

25. Shoji, T.; Kim, S.; Chiba, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4011-4014.
26. Henschke, JP.; Zhang, X.; Huang, X.; Mei, L.; Chu, G.; Hu, K.; Wang, Q.; Zhu, G.; Wu, M.; Kuo, C.; Chen, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1419-1429.
27. Golankiewicz, B.; Ostrowski, T.; Leonard, P.; Seela, F. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 388-398.
28. Imada, Y.; Yamaguchi, Y.; Shida, N.; Okada, Y.; Chiba, K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3960-3963.
29. Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121-125.
30. Mootoo, DR.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584.
31. Pedersen, CM.; Nordstrøm, LU.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9222-9235.

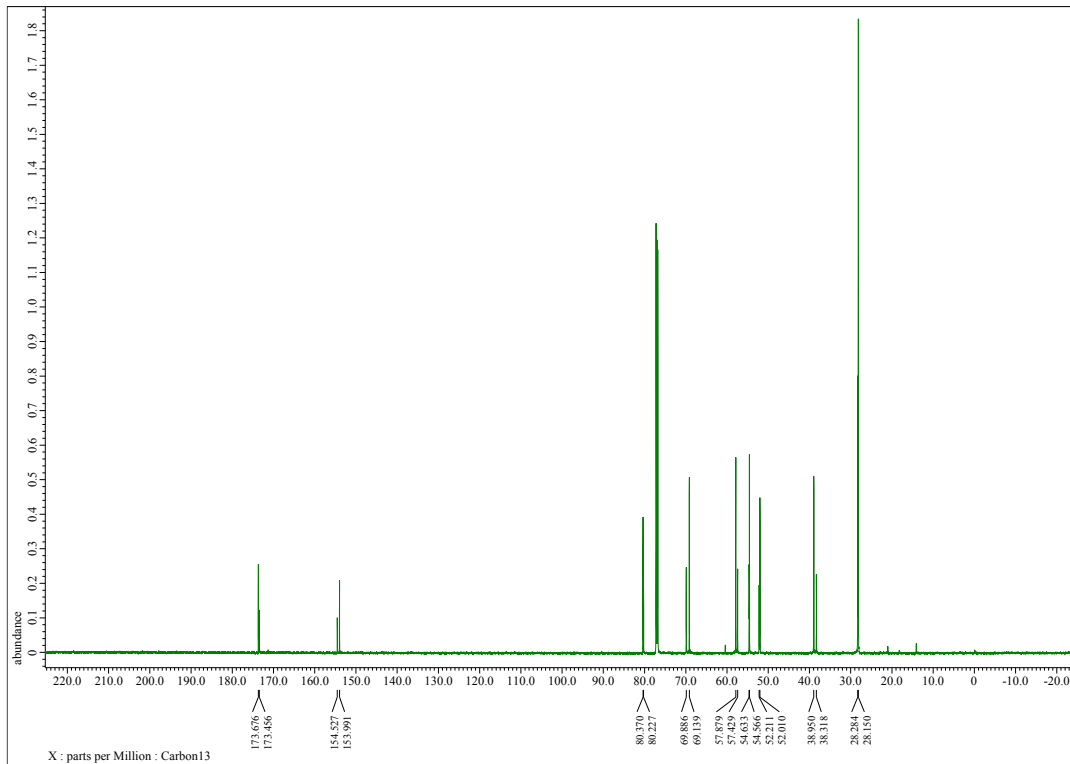
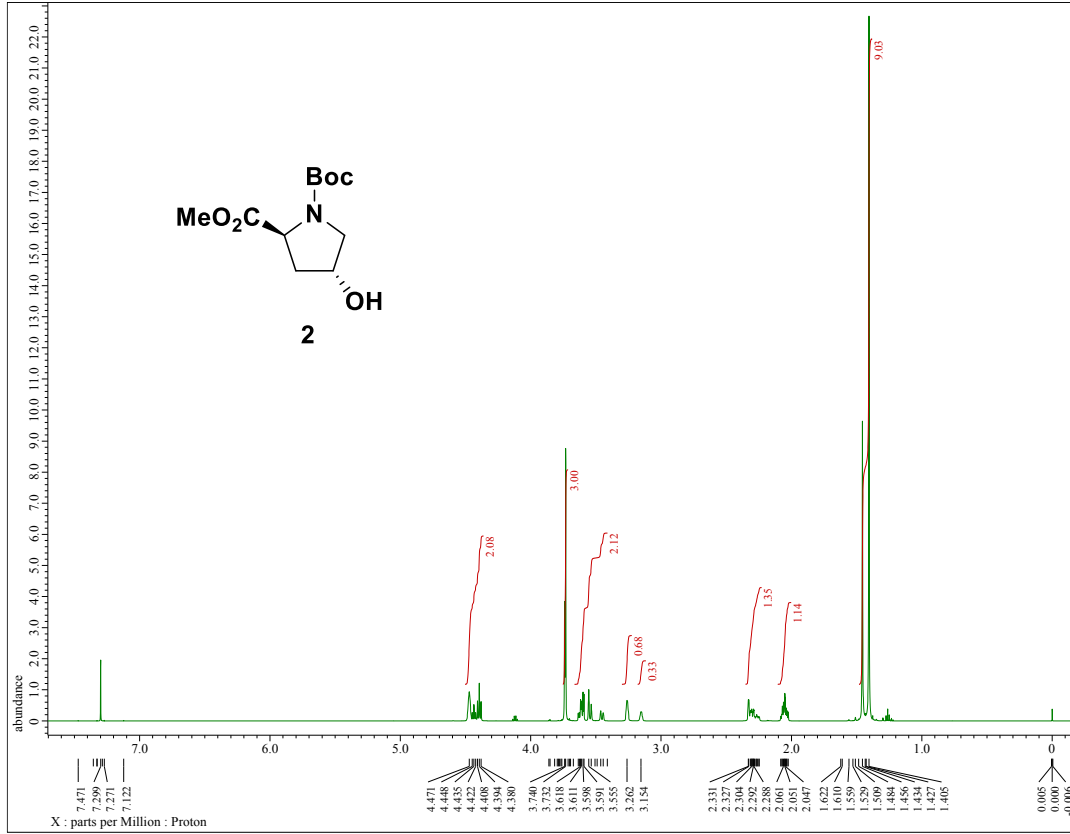
## 第二章

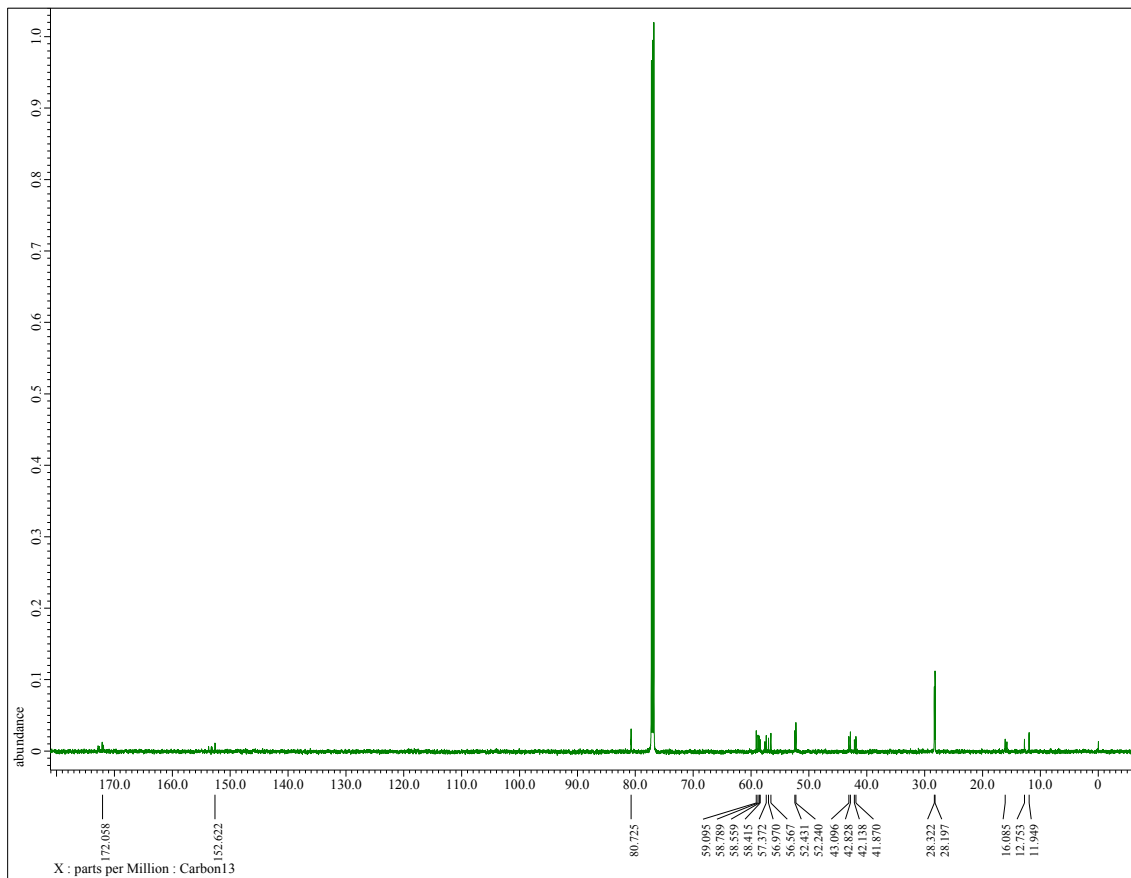
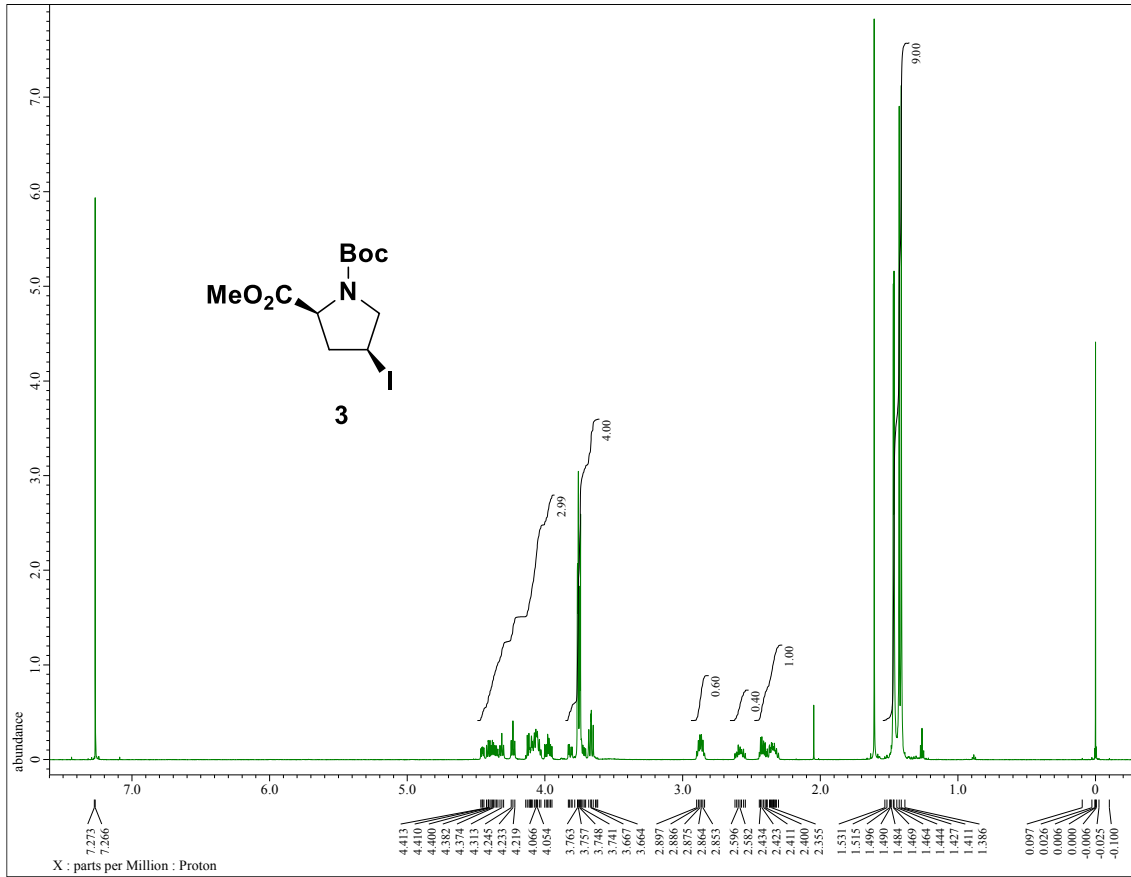
1. Tsuge, O.; Hatta, T.; Tsuchiyama, H. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 155-156.
2. Ribbins, DW.; Boebel, TA.; Hartwig, JF. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068-4069.
3. Boger, DL.; Wolkenberg, SE. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9120-9124.
4. Black, DSC.; Keller, PA.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5807-5808.
5. Ganton, MD.; Kerr, MA. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777-4779.
6. Chiba, K.; Miura, T.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11314-11315.
7. Miura, T.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1461-1463.
8. Chiba, K.; Fukuda, M.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7654-7656.
9. Kirste, A.; Nieger, M.; Malkowsky, IM.; Stecker, F.; Fischer, A.; Waldvogel, SR. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2273-2277.
10. Röckl, JL.; Dörr, M.; Waldvogel, SR. *ChemElectroChem* **2020**, *7*, 3686-3694.
11. Shida, N.; Imada, Y.; Nagahara, S.; Okada, Y.; Chiba, K. *Commun, Chem.* **2019**, *2*, 24.
12. Farney, EP.; Chapman, SJ.; Swords, WB.; Torelli, M.; Hamers, RJ.; Yoon, TP. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6385-6391.
13. Shida, N.; Imada, Y.; Okada, Y.; Chiba, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 570-574.
14. Imada, Y.; Okada, Y.; Noguchi, K.; Chiba, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 125-129.
15. Feilcke, R.; Goddard, R.; Imming, P.; Seidel, RW. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1178*, 341-351.
16. Negi, AS.; Chattopadhyay, SK.; Srivastava, S.; Bhattacharya, AK. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 15-21.
17. Joshi, BS.; Desai, HK.; Pelletier, SW. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 445-448
18. Maddry, JA.; Joshi, BS.; Ali, AA.; Newton, MG.; Pelletier, SW. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4301-4302.
19. Ramadan, MA.; Kamel, MS.; Ohtani, K.; Kasai, R.; Yamasaki, K. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 891-896.
20. Ghosal, S.; Lochan, R.; Kumar, AY.; Srivastava, RS. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1825-1828.
21. Fukuda, H.; Karaki, F.; Dodo, K.; Noguchi-Yachide, T.; Ishikawa, M.; Ohgane, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2781-2787.
22. Nishiyama, Y.; Mori, S.; Makishima, M.; Fujii, S.; Kagechika, H.; Hashimoto, Y.; Ishikawa, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 641-645.
23. Szabó, C.; Biser, A.; Benkő, R.; Böttinger, E.; Suszták, K. *Diabetes* **2006**, *55*, 3004-3012.
24. Harayama, T. *Heterocycles* **2005**, *65*, 697-713.
25. Ishida, N.; Nakanishi, Y.; Moriya, T.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1047-1049.
26. Moreno, I.; Tellitu, I.; Etayo, J.; SanMartín, R.; Domínguez, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5403-5411.
27. Itai, A.; Toriumi, Y.; Tomioka, N.; Kagechika, H.; Azumaya, I.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6177-6180.

28. Saito, S.; Toriumi, Y.; Tomioka, N.; Itai, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4715-4720.
29. Harayama, T.; Akamatsu, H.; Okamura, K.; Miyagoe, T.; Akiyama, T.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **2001**, 523-528.
30. Armbruster, AM.; Pullman, A. *FEBS Lett.* **1974**, *49*, 18-21.
31. Cataldo, F. *Eur. Chem. Bull.* **2015**, *42*, 92-97.
32. Feilcke, R.; Goddard, R.; Imming, P.; Seidel, R. W. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1178*, 341-351.
33. Döpke, W.; Pham, LH.; Gründemann, E.; Bartoszek, M.; Flatau, S. *Planta Med.* **1995**, *61*, 564-566.
34. Fuwa, H.; Okamura, Y.; Morohashi, Y.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Kan, T.; Fukuyama, T.; Natsugari, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2323-2326.
35. Joseph, JT.; Sajith, AM.; Ningegowda, RC.; Shashikanth, S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *3*, 419-425.
36. Rogova, T.; Gabriel, P.; Zavitsanou, S.; Leitch, JA.; Duarte, F.; Dixon, DJ. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11438-11447.
37. Liu, JQ.; Shen, X.; Liu, Z.; Wang, XS. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6314-6317.
38. Nakamura, I.; Jo, T.; Ishida, Y.; Tashiro, H.; Terada, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3059-3062.

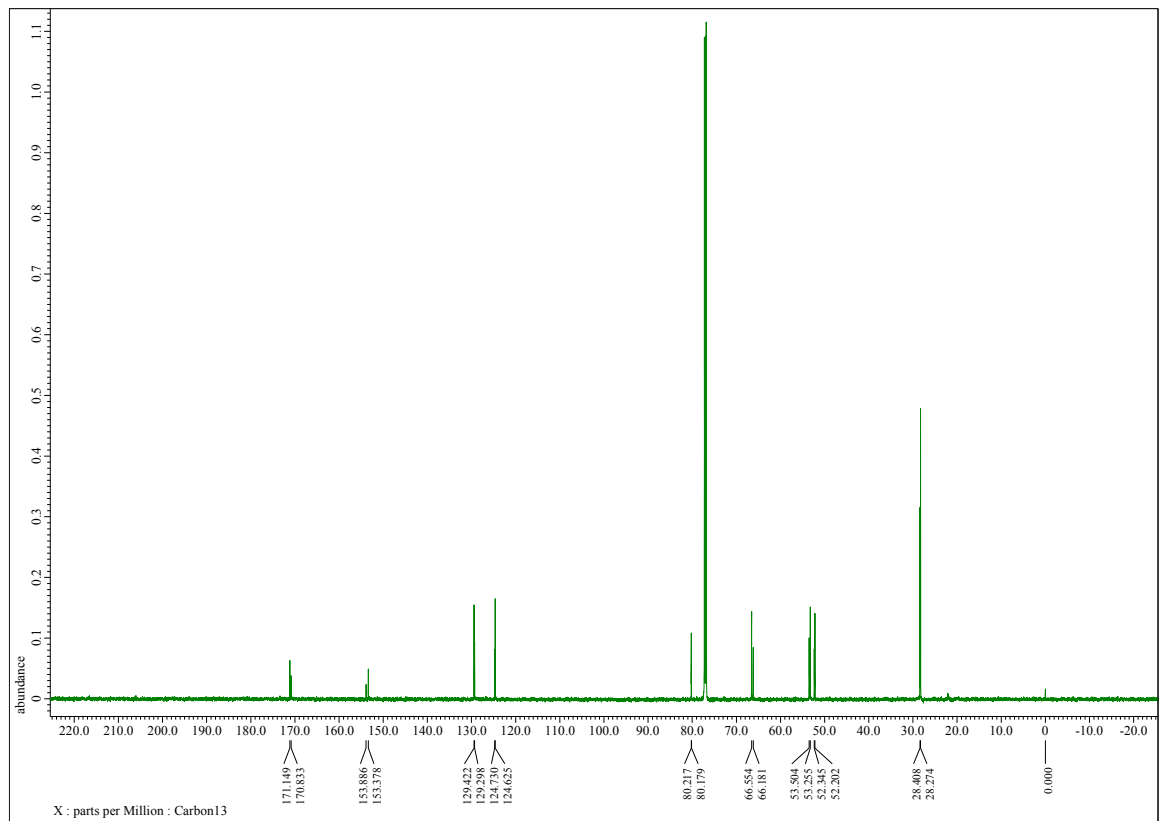
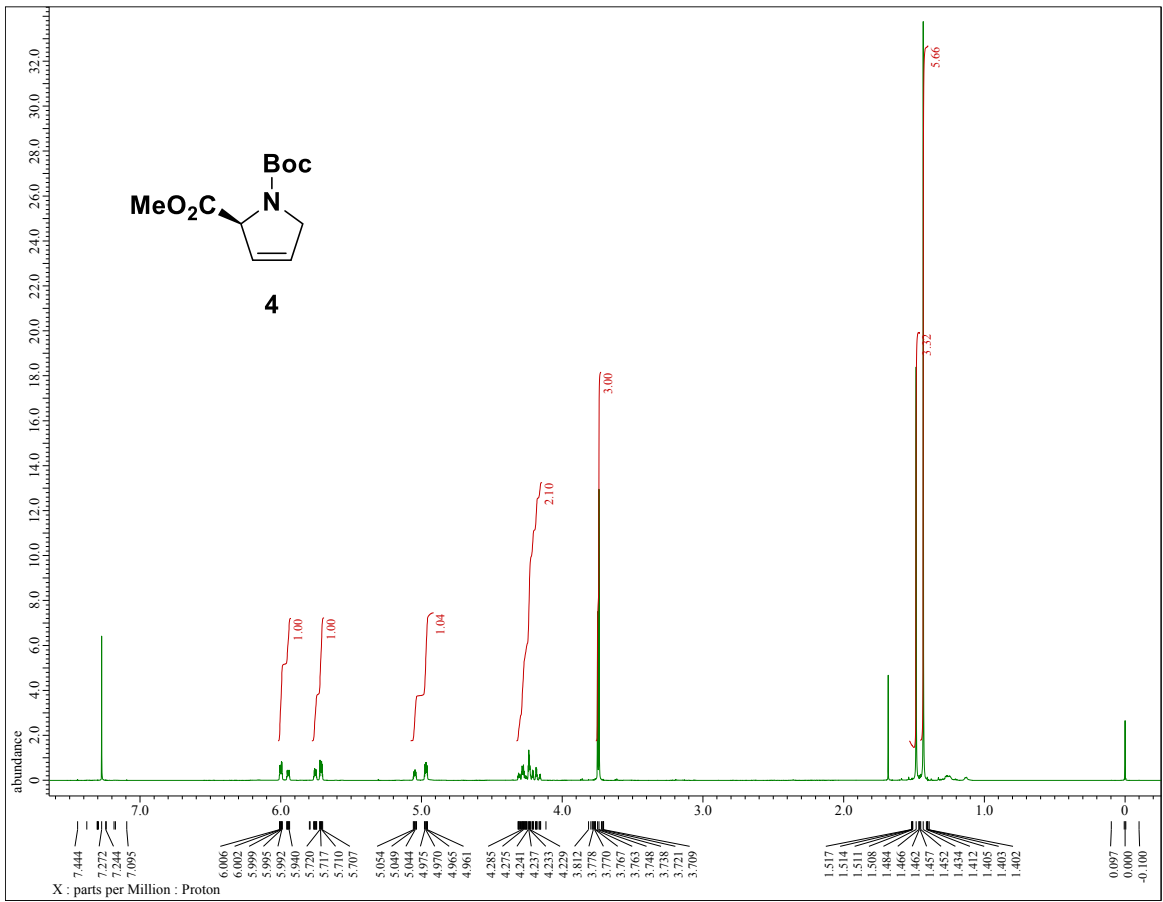
# NMR スペクトル

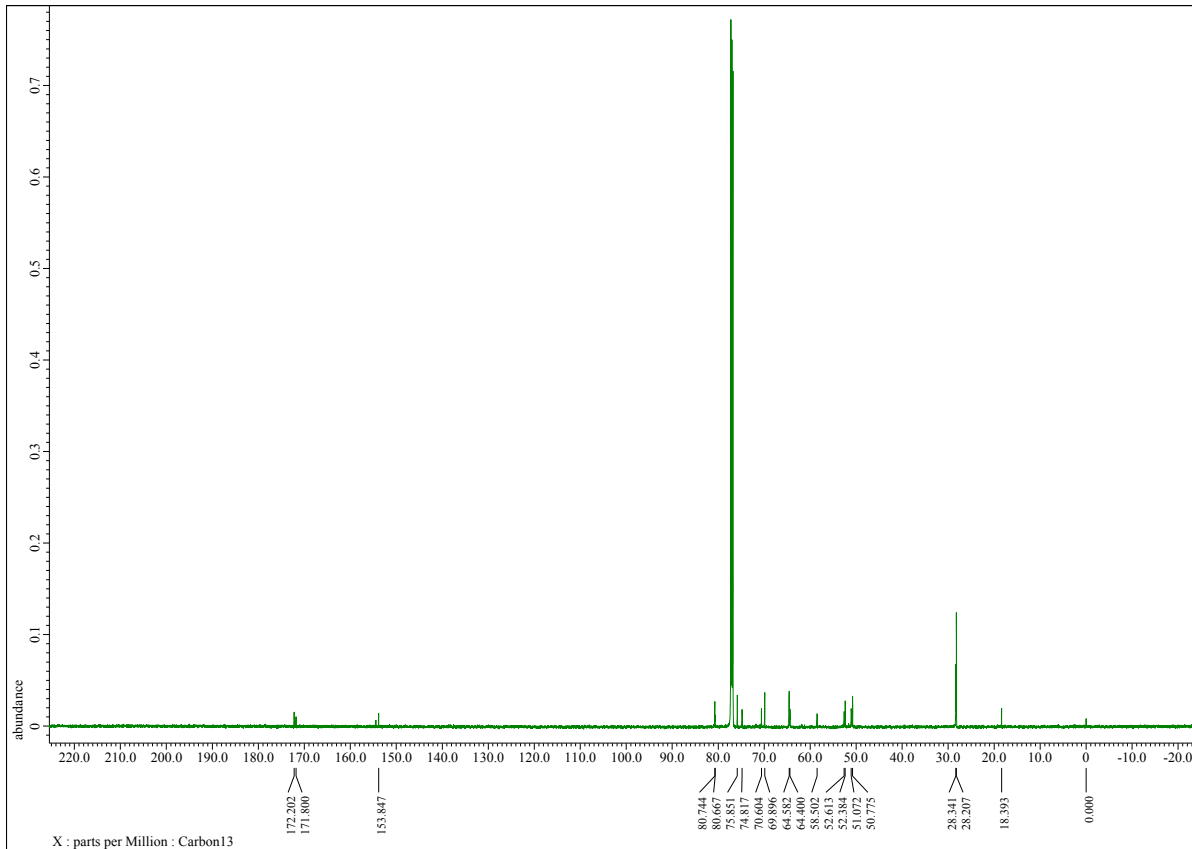
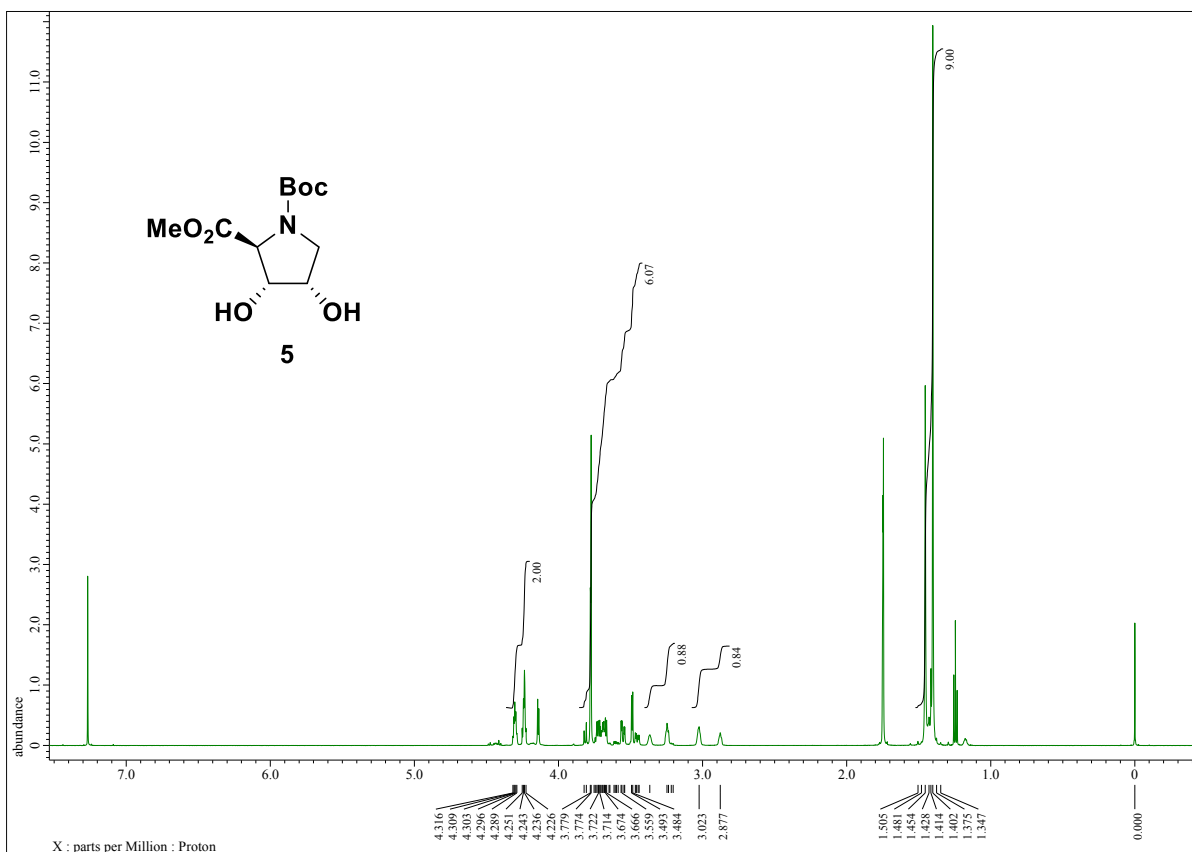
## 第一章

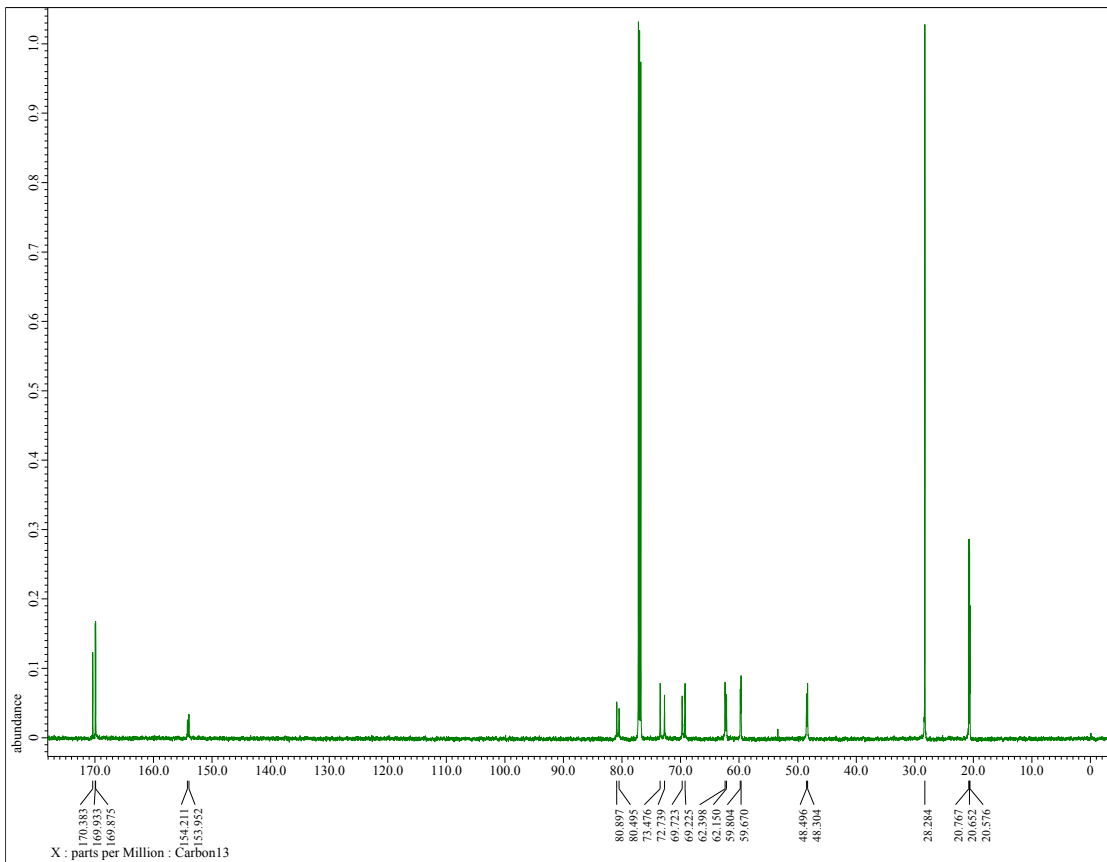
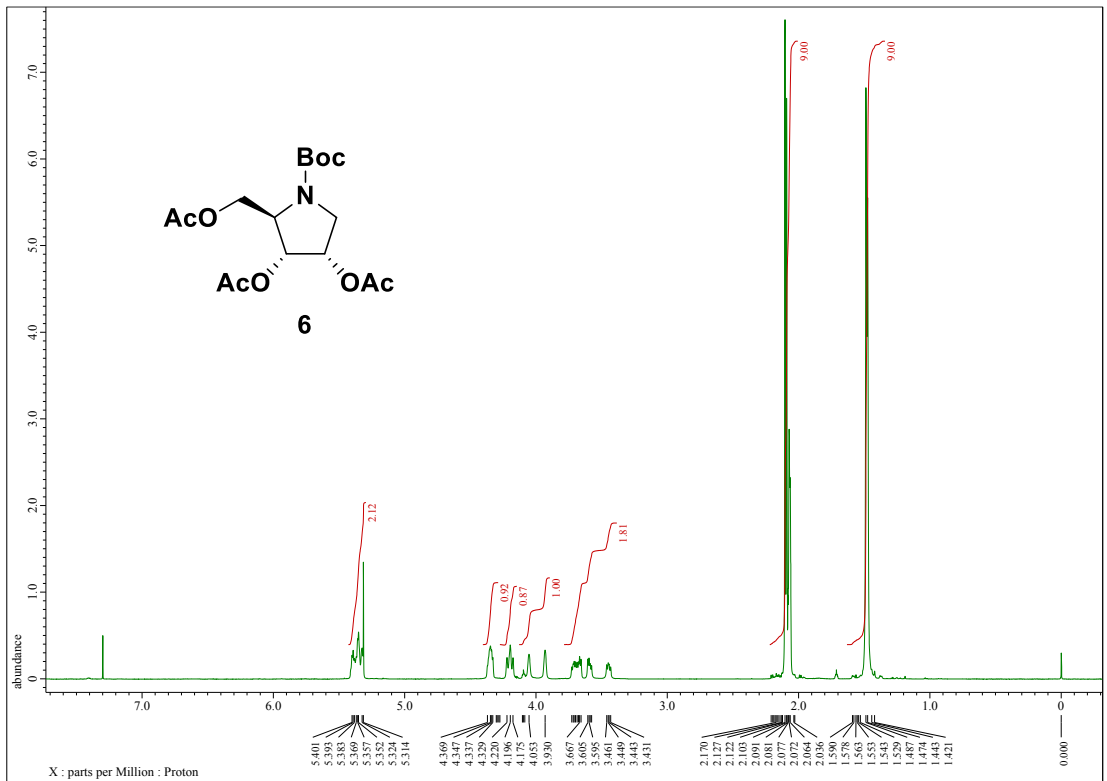


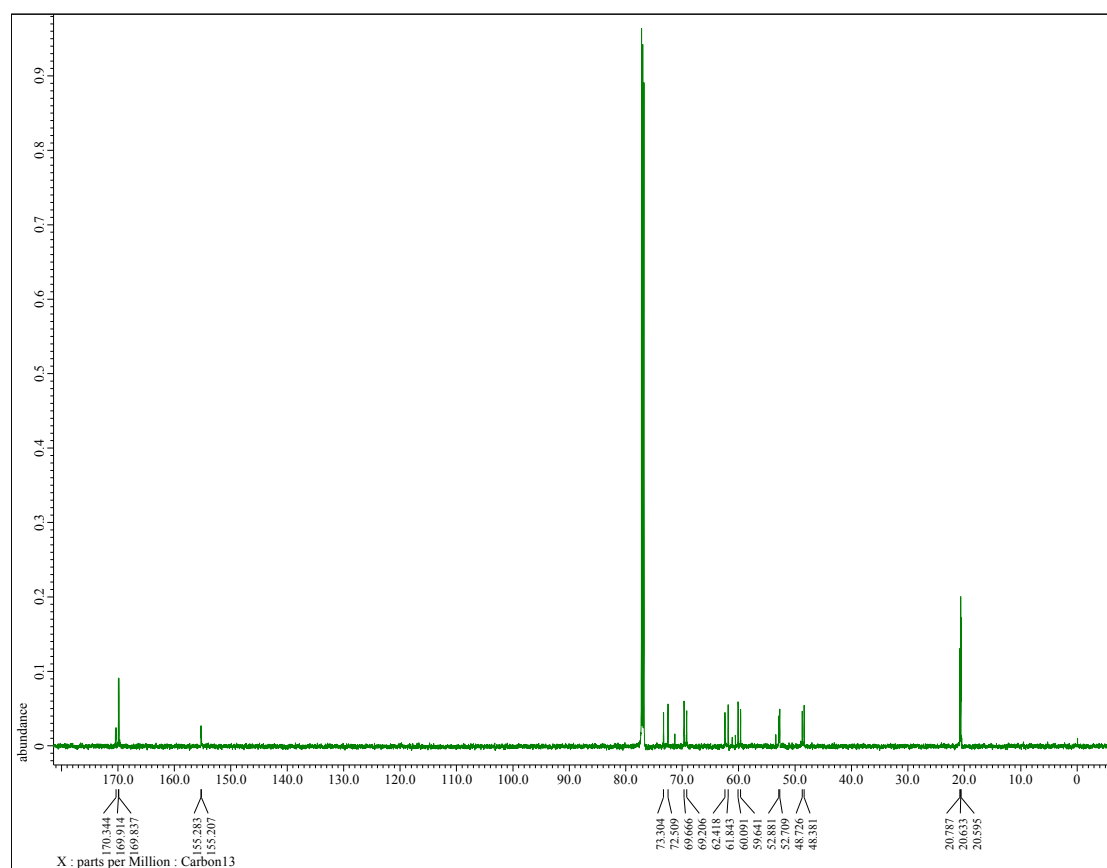
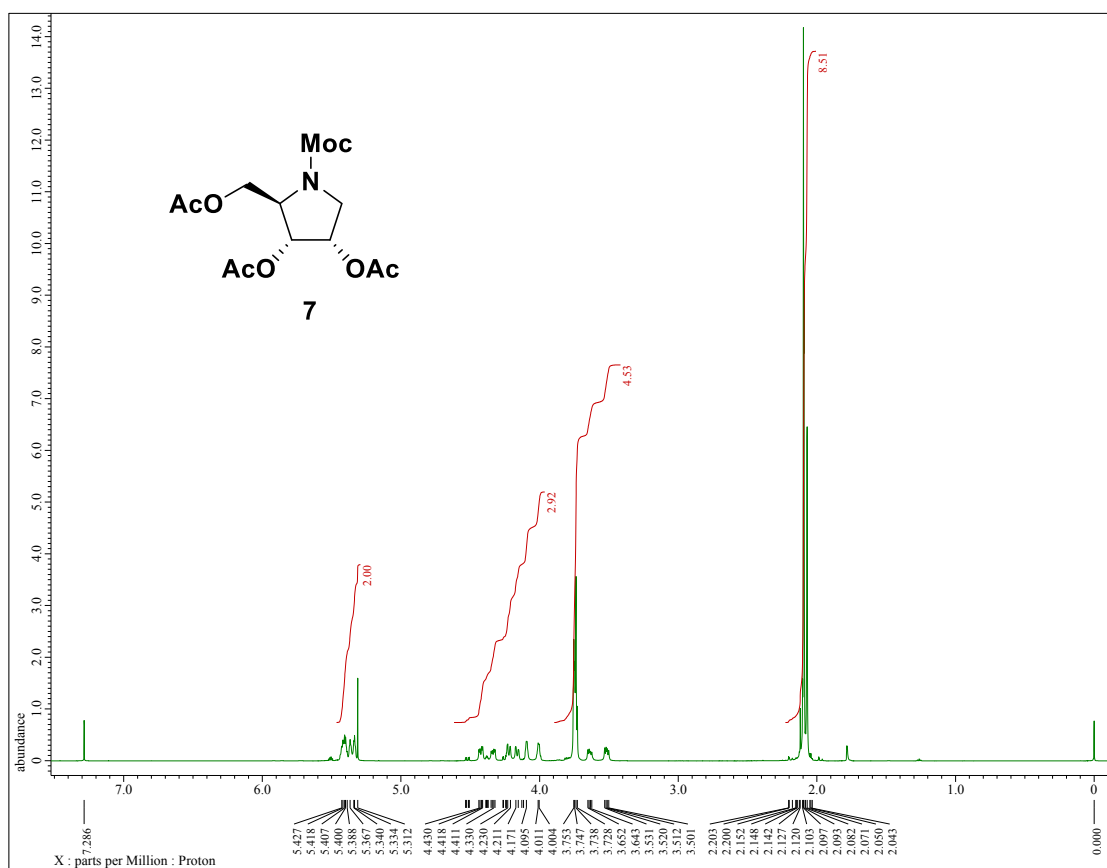


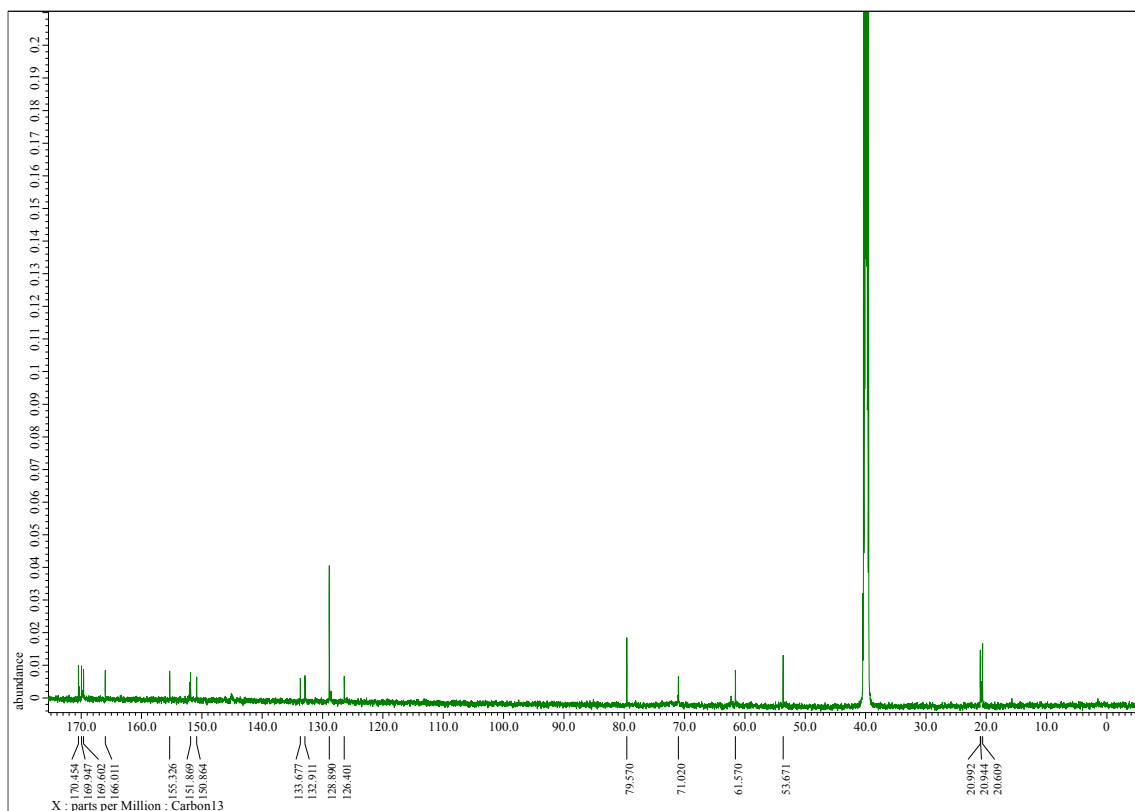
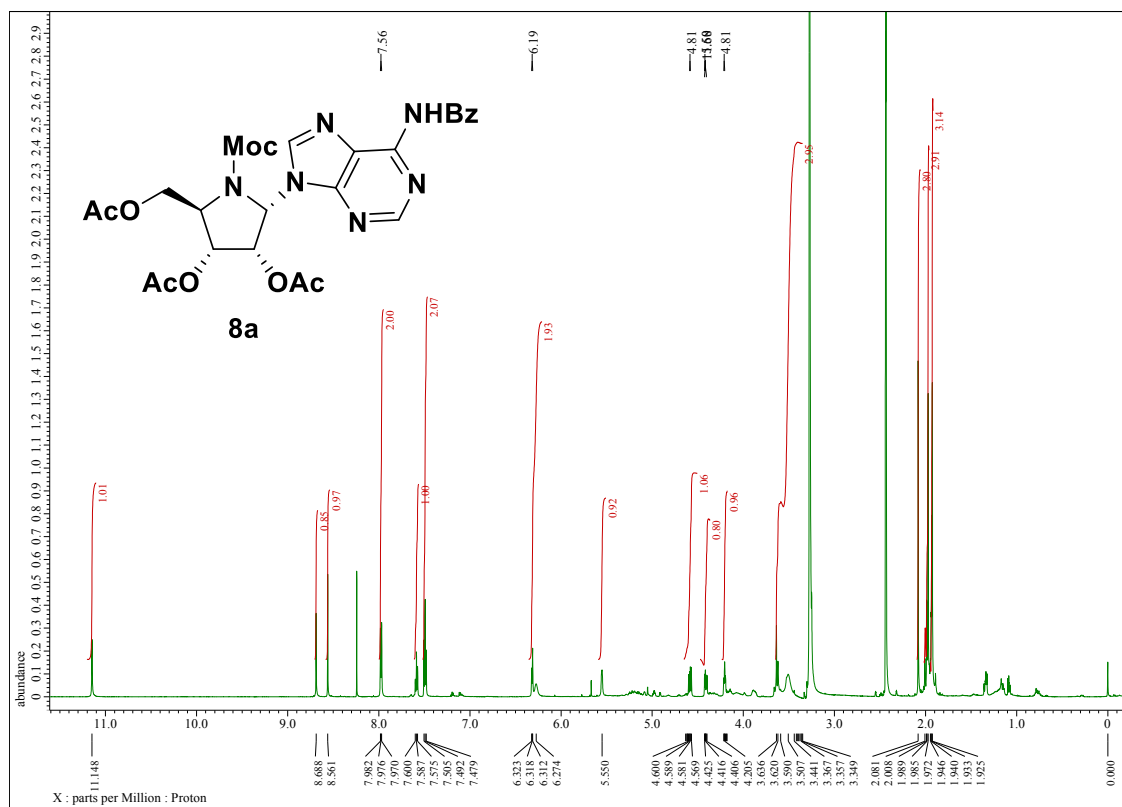


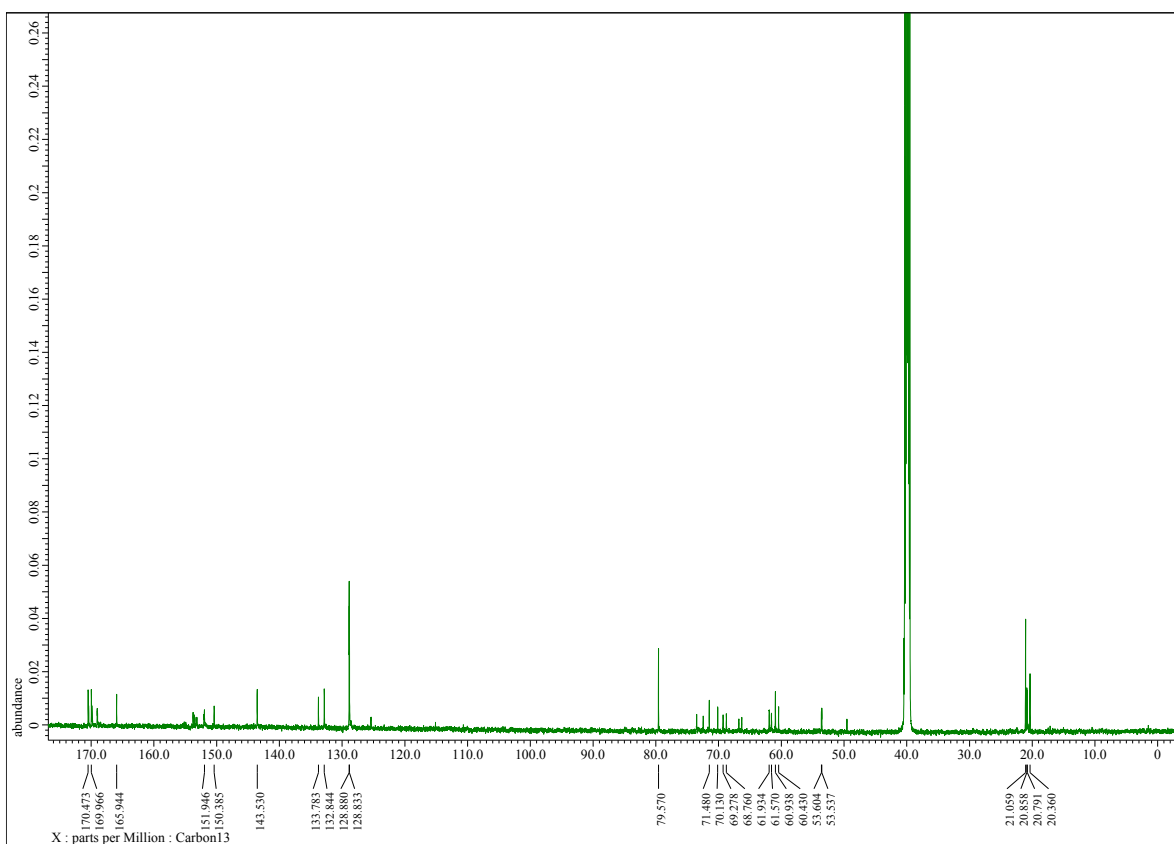
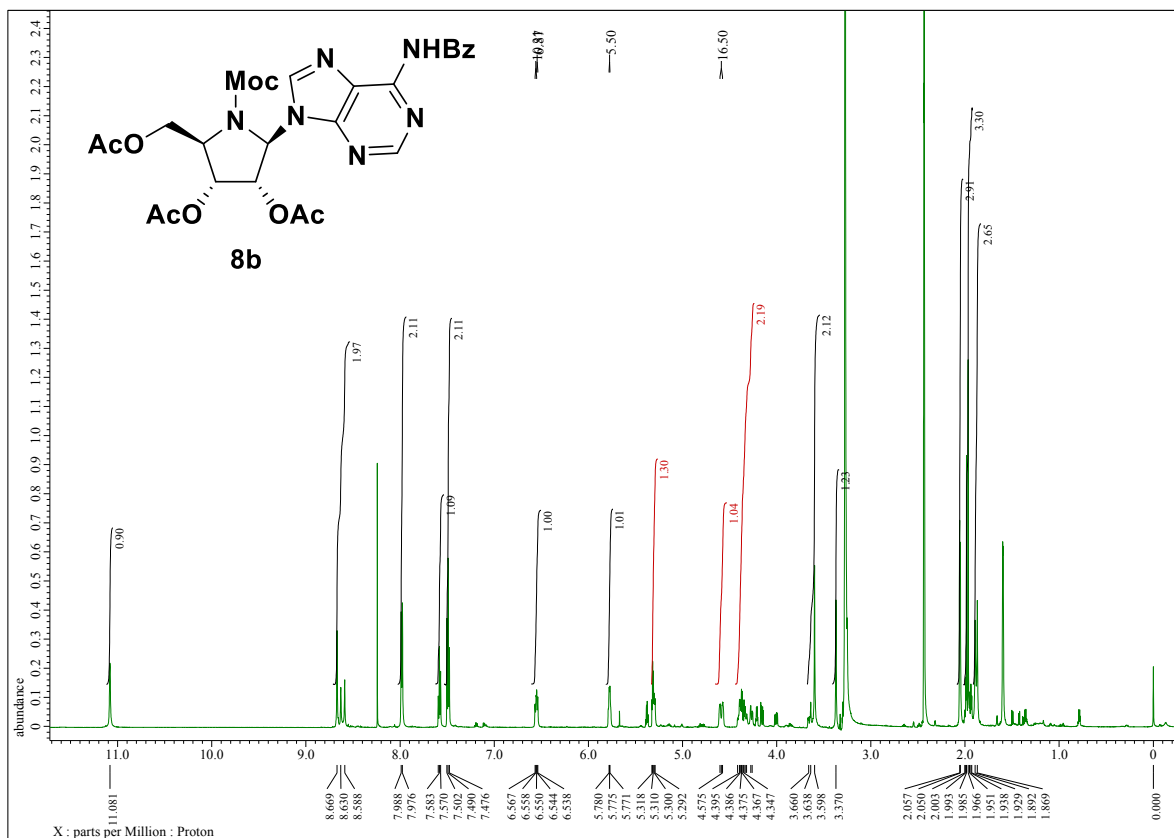


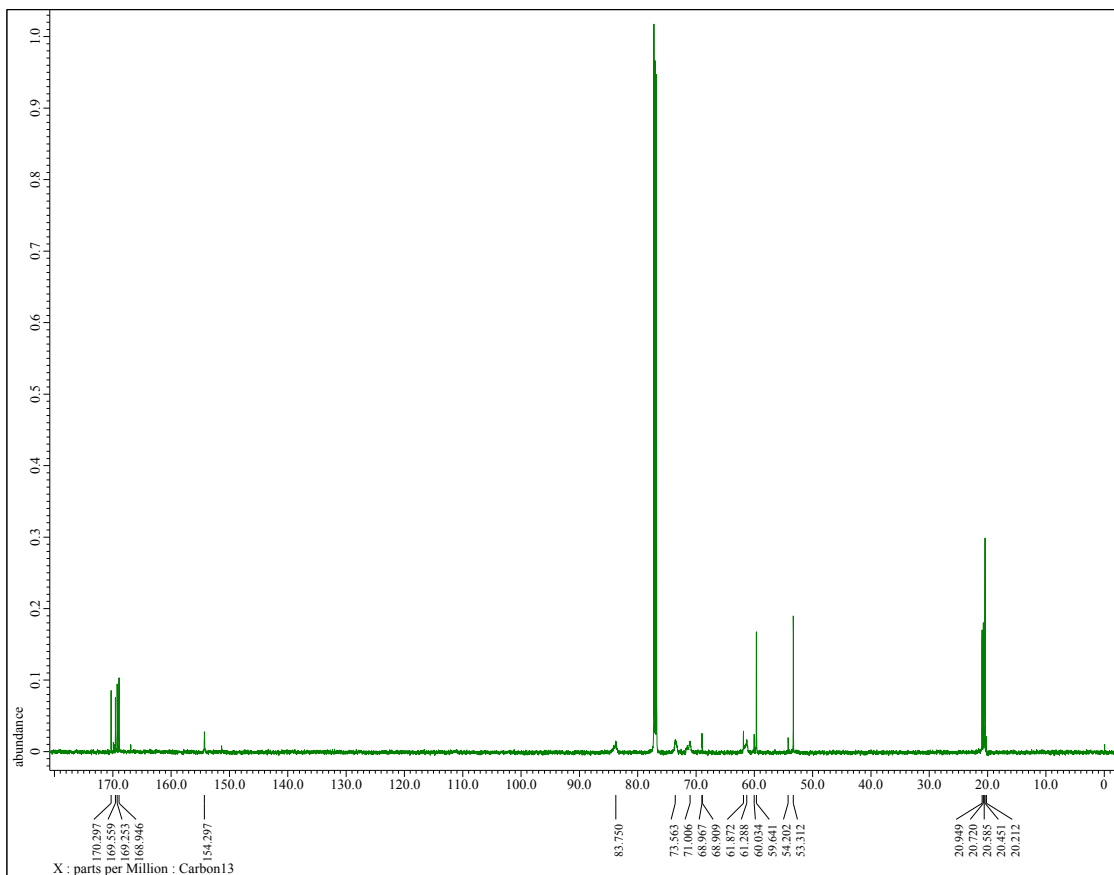
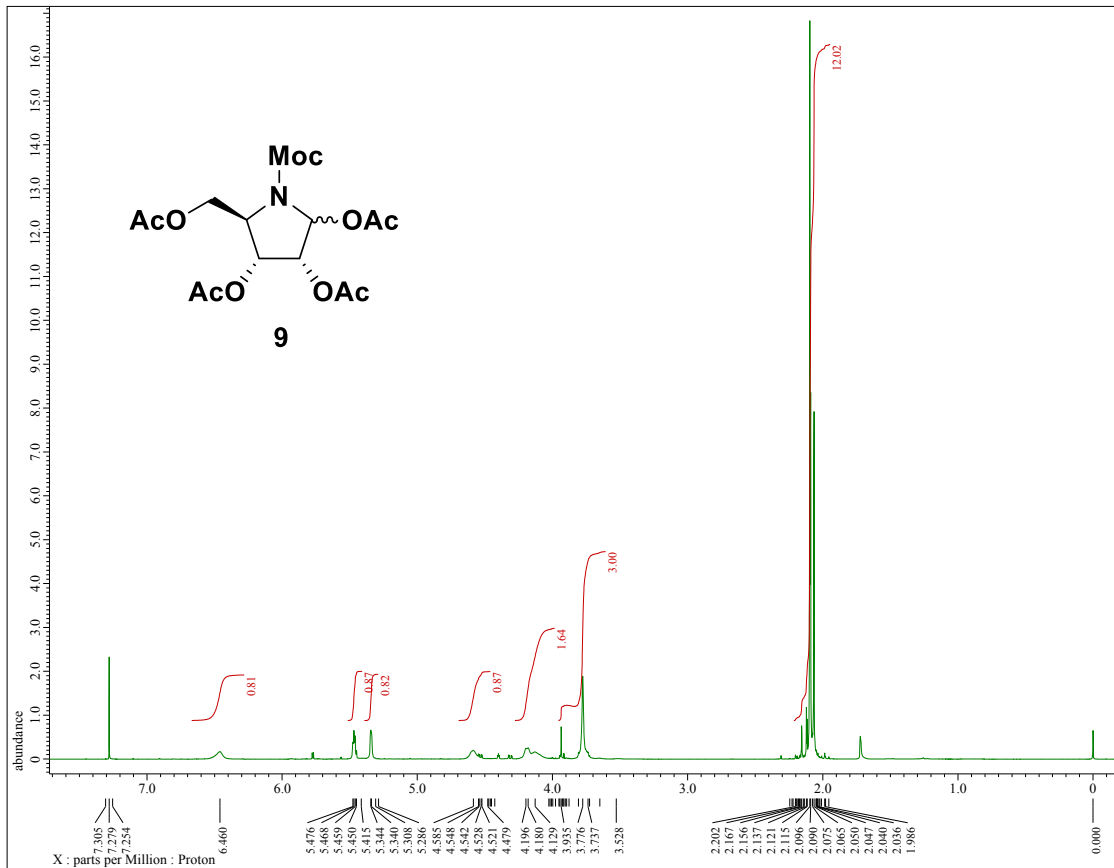


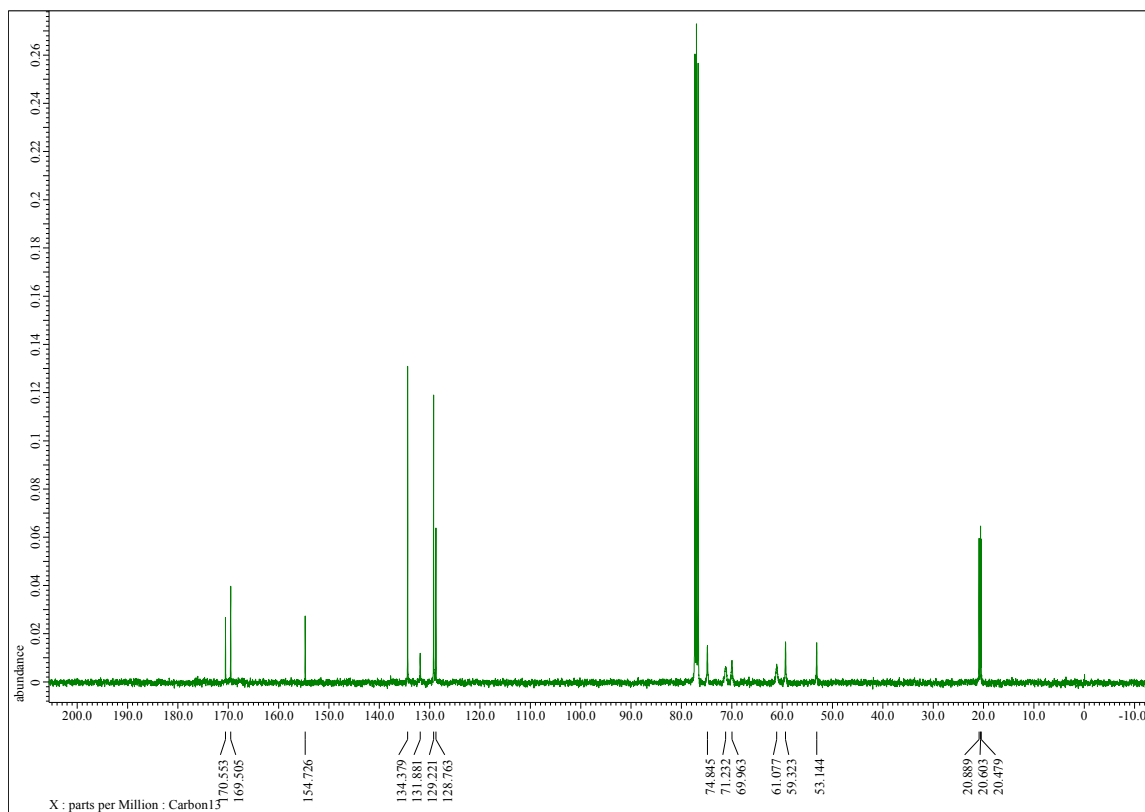
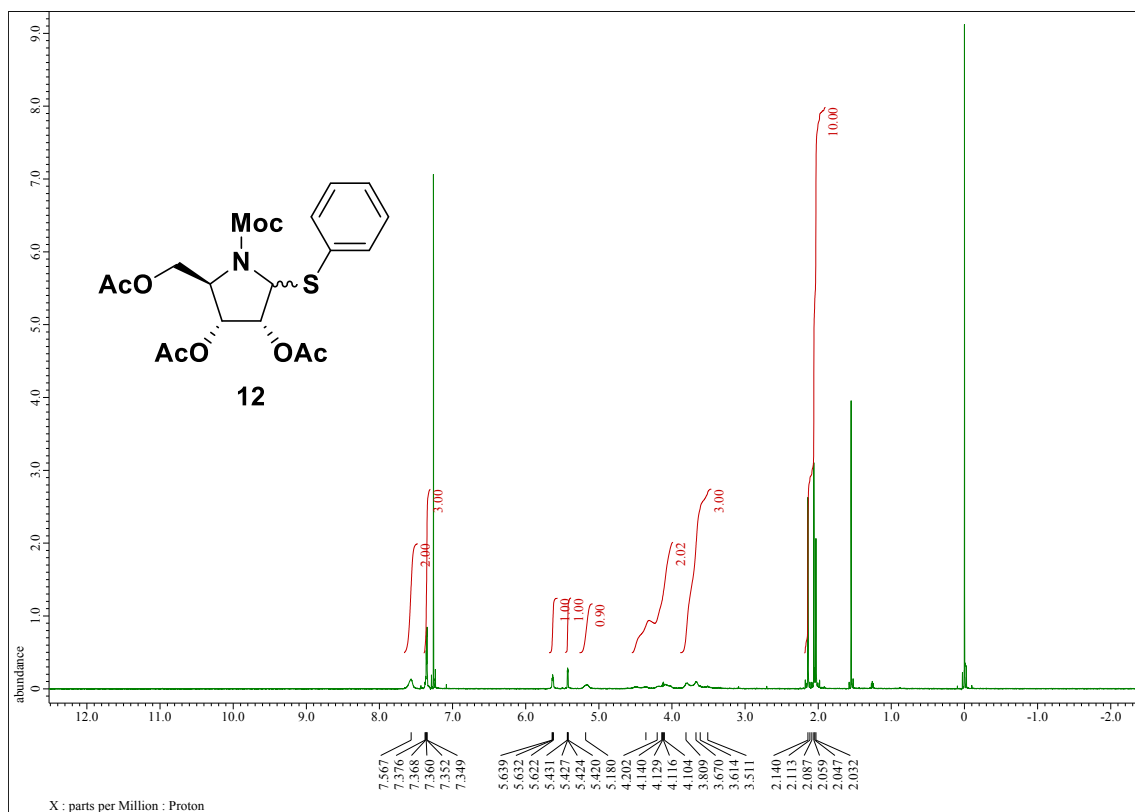




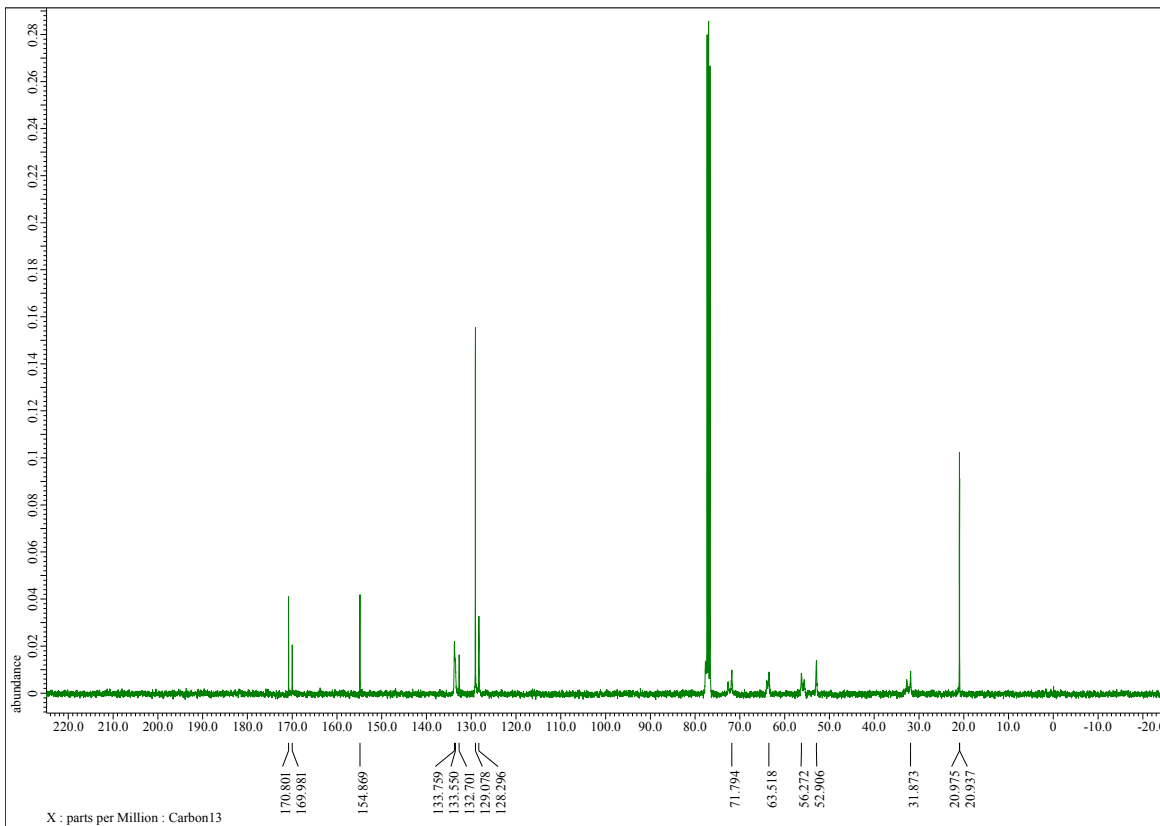
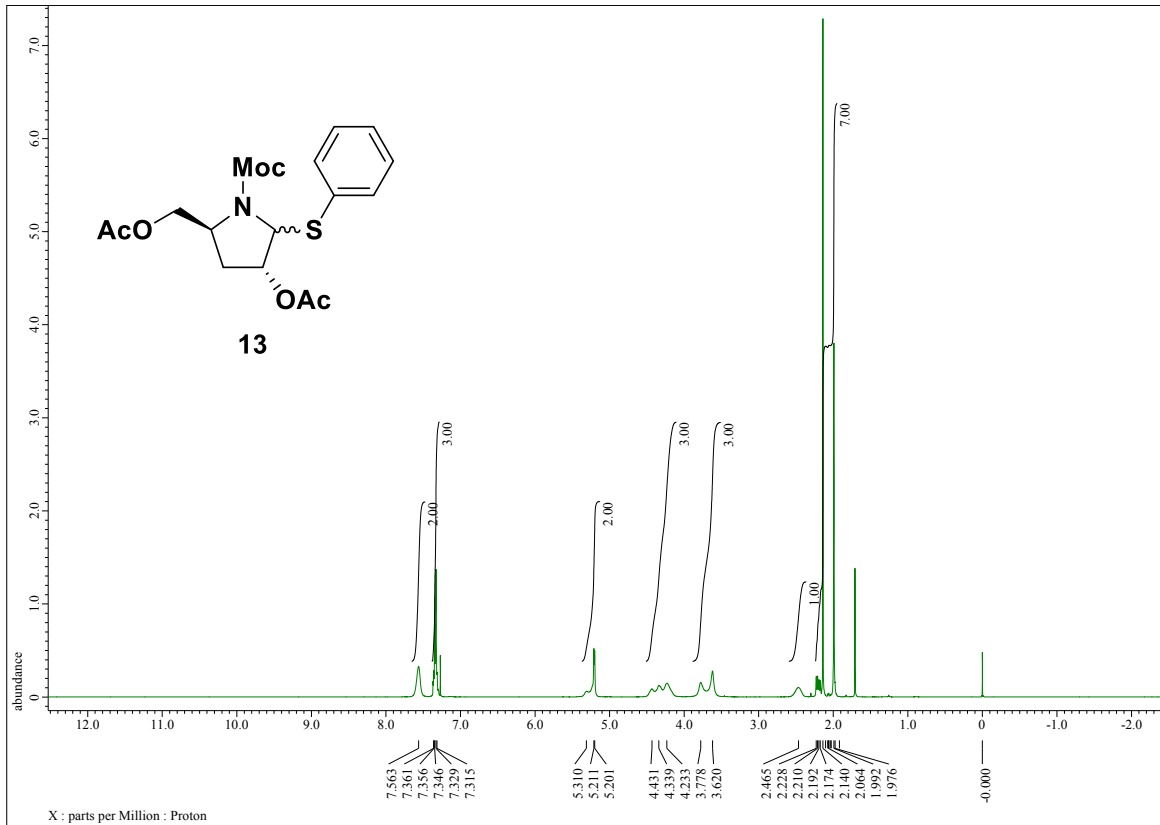


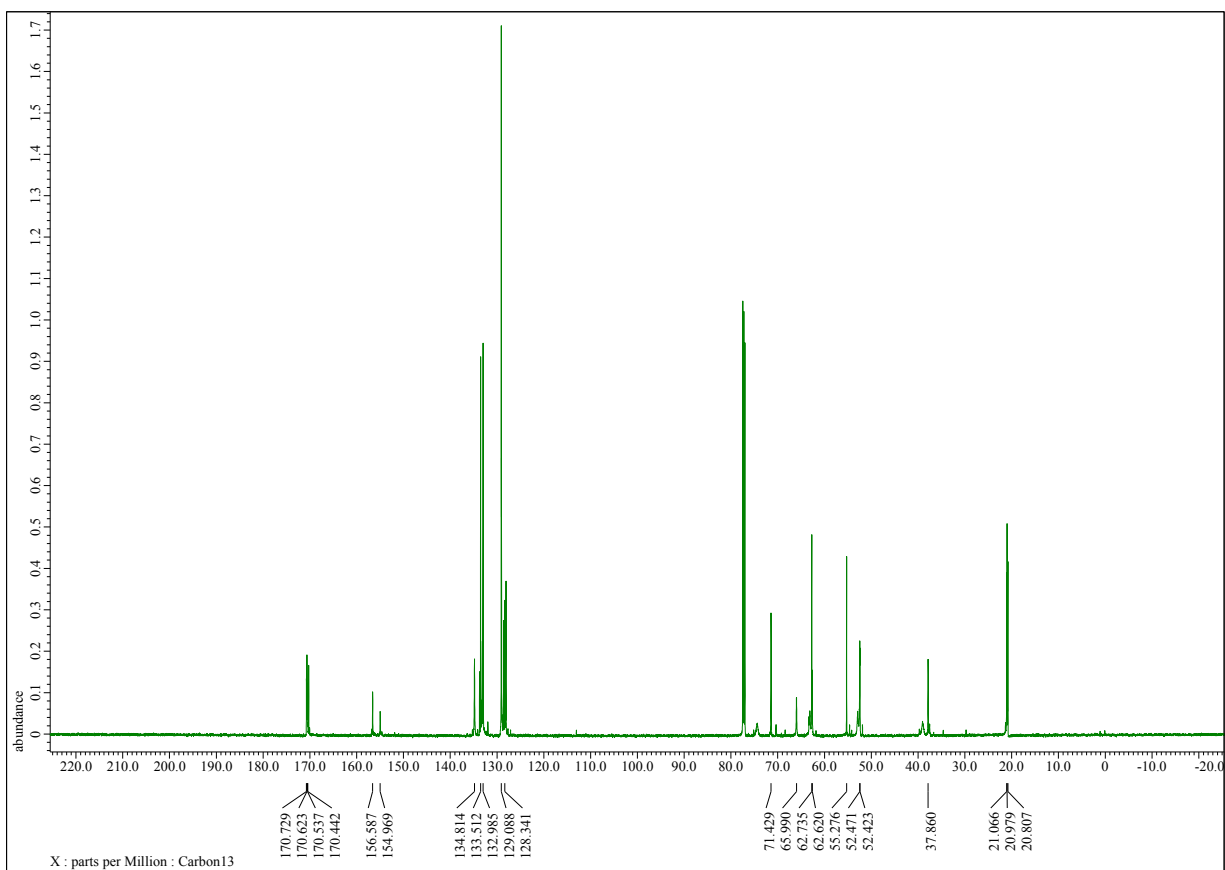
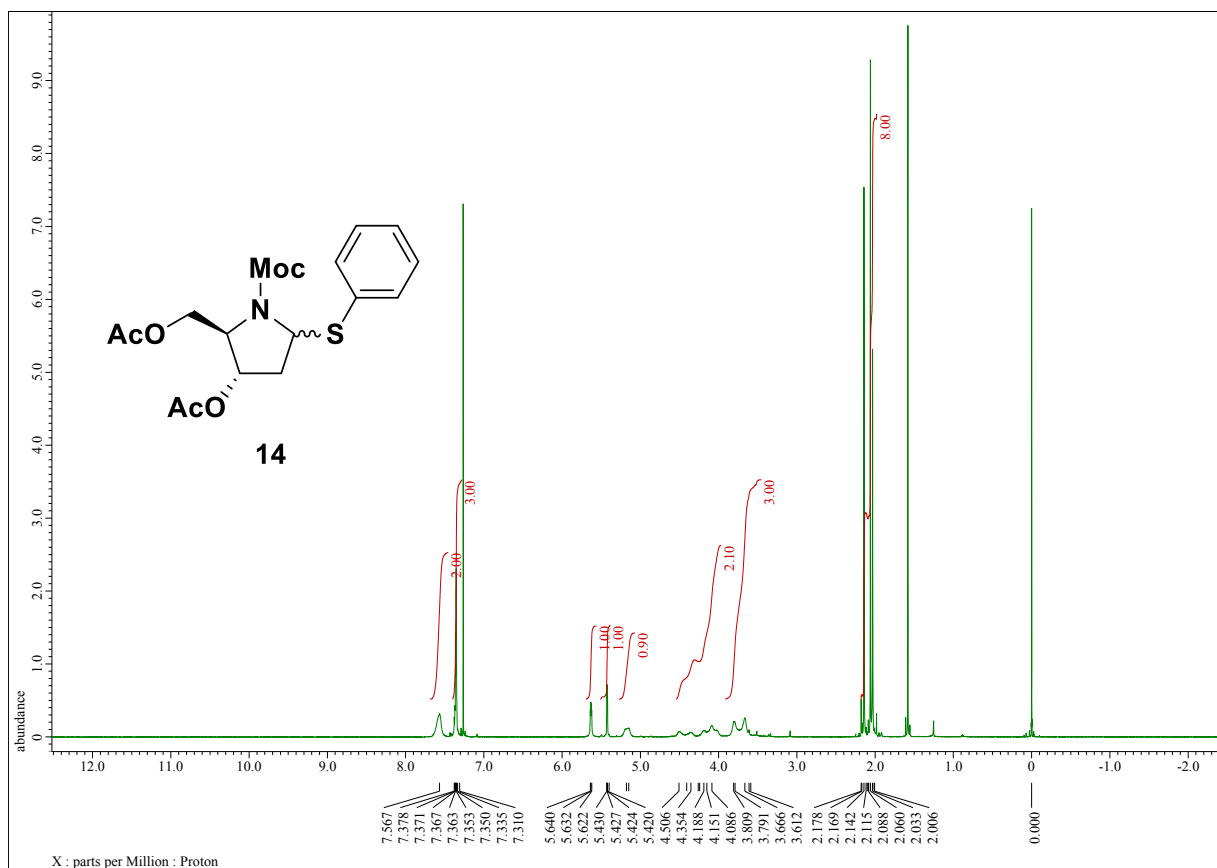


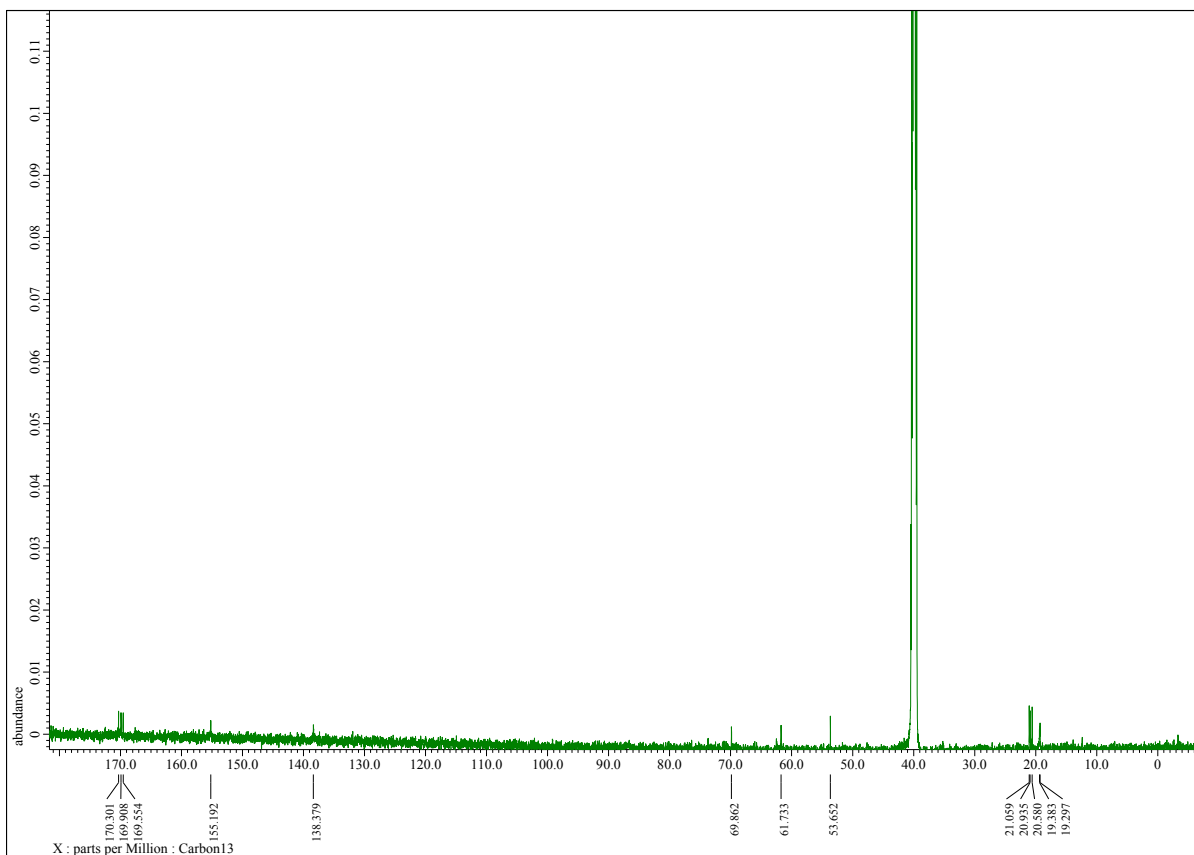
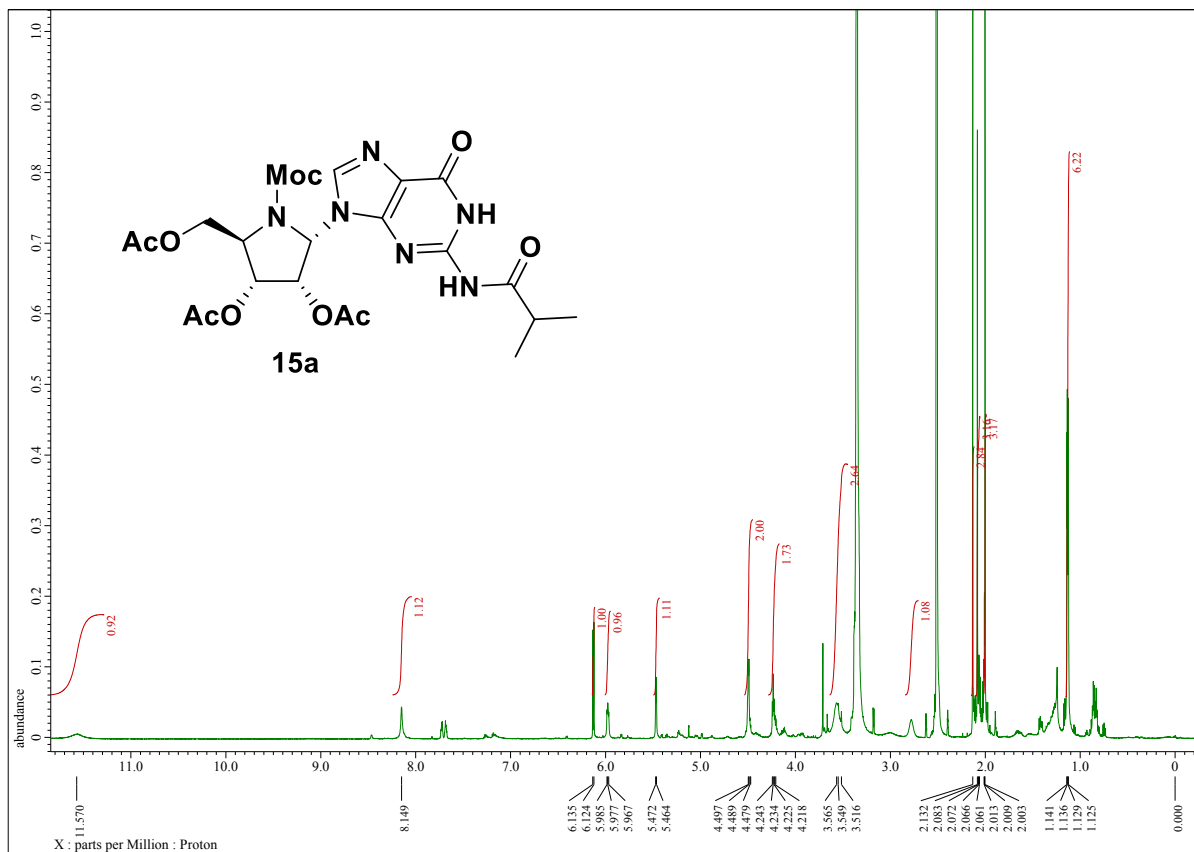


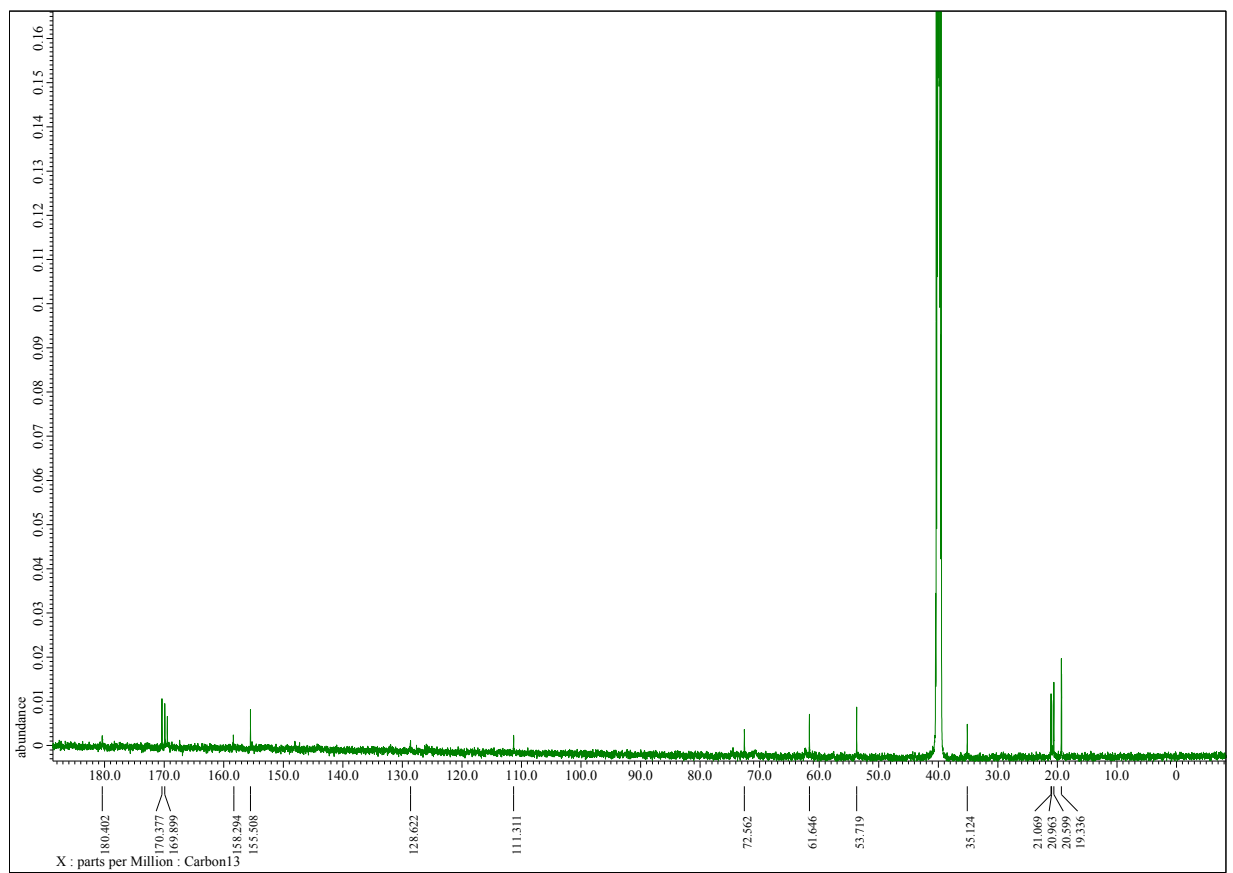
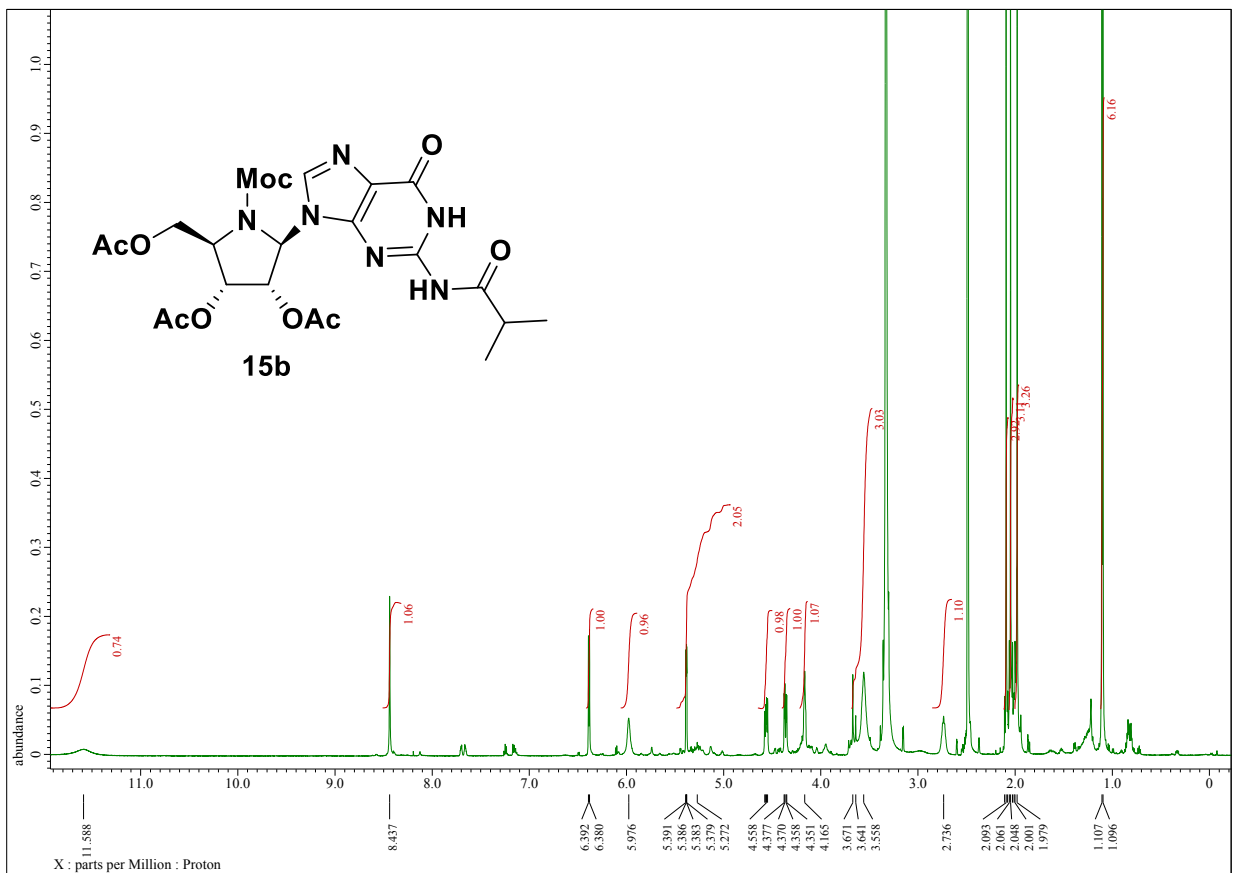


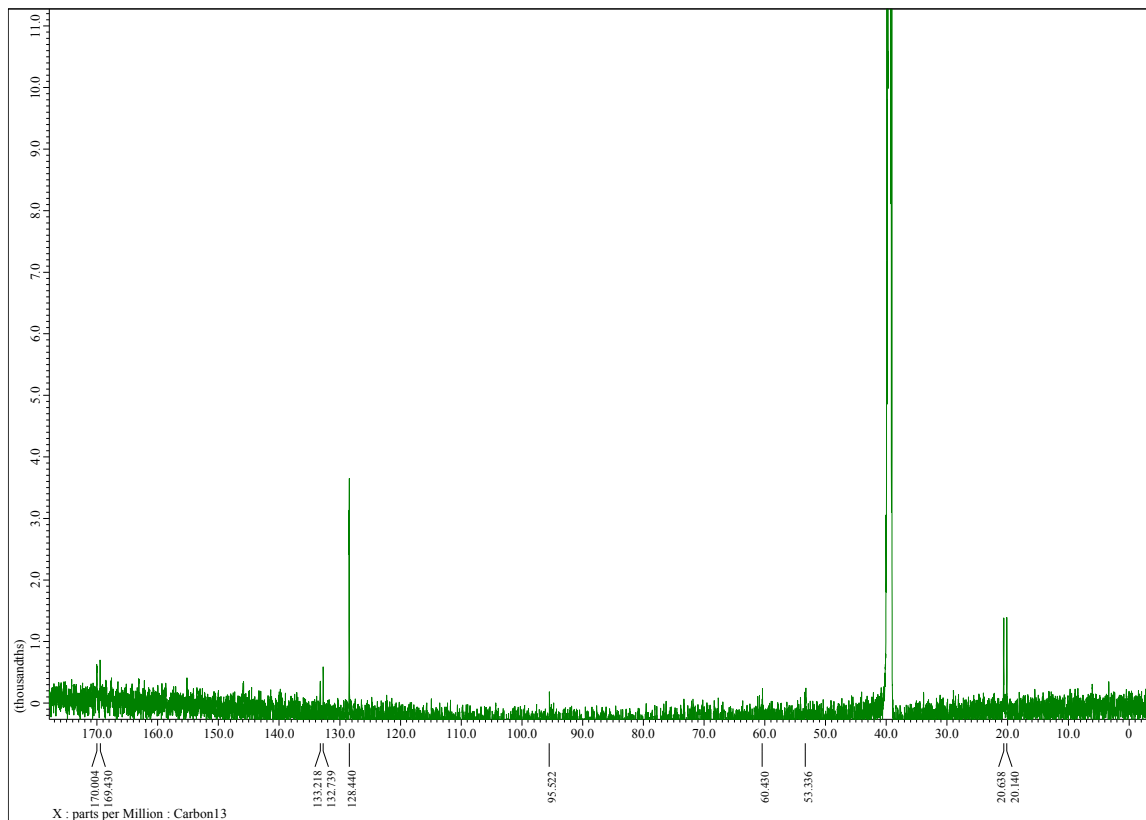
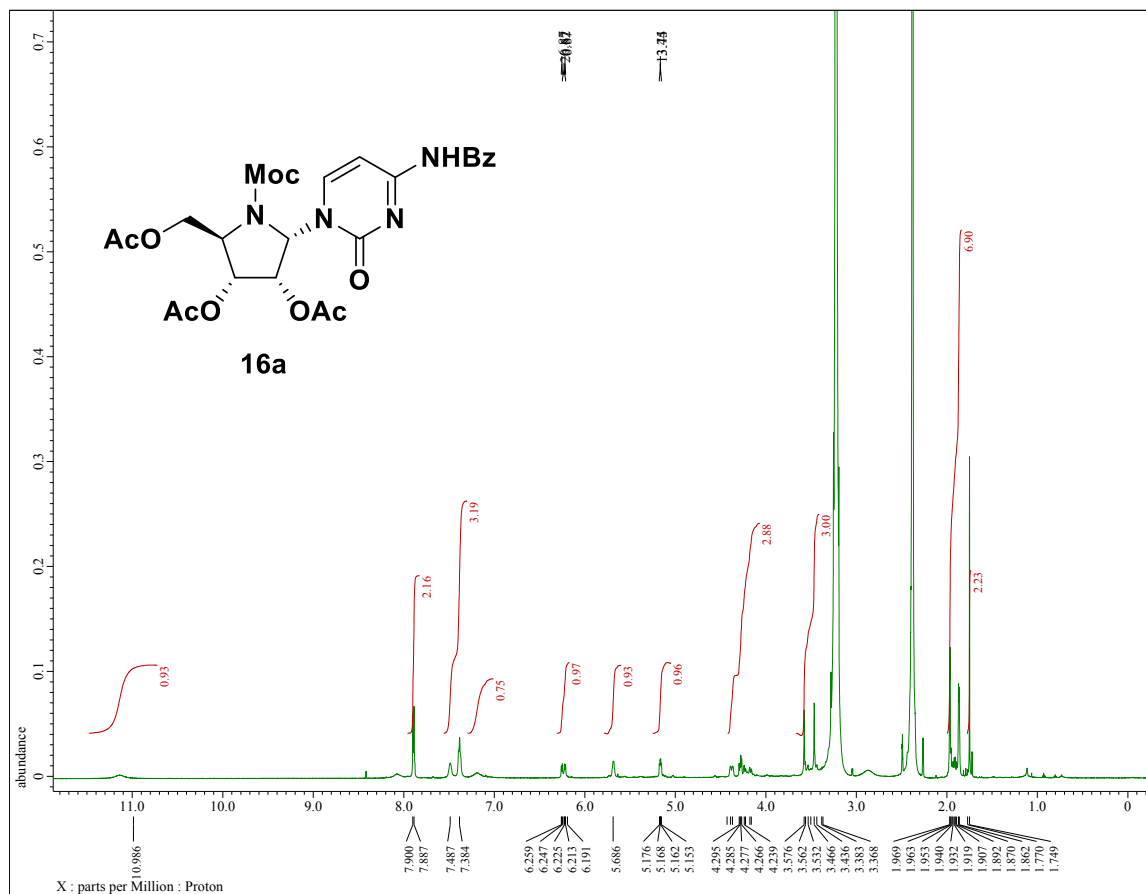


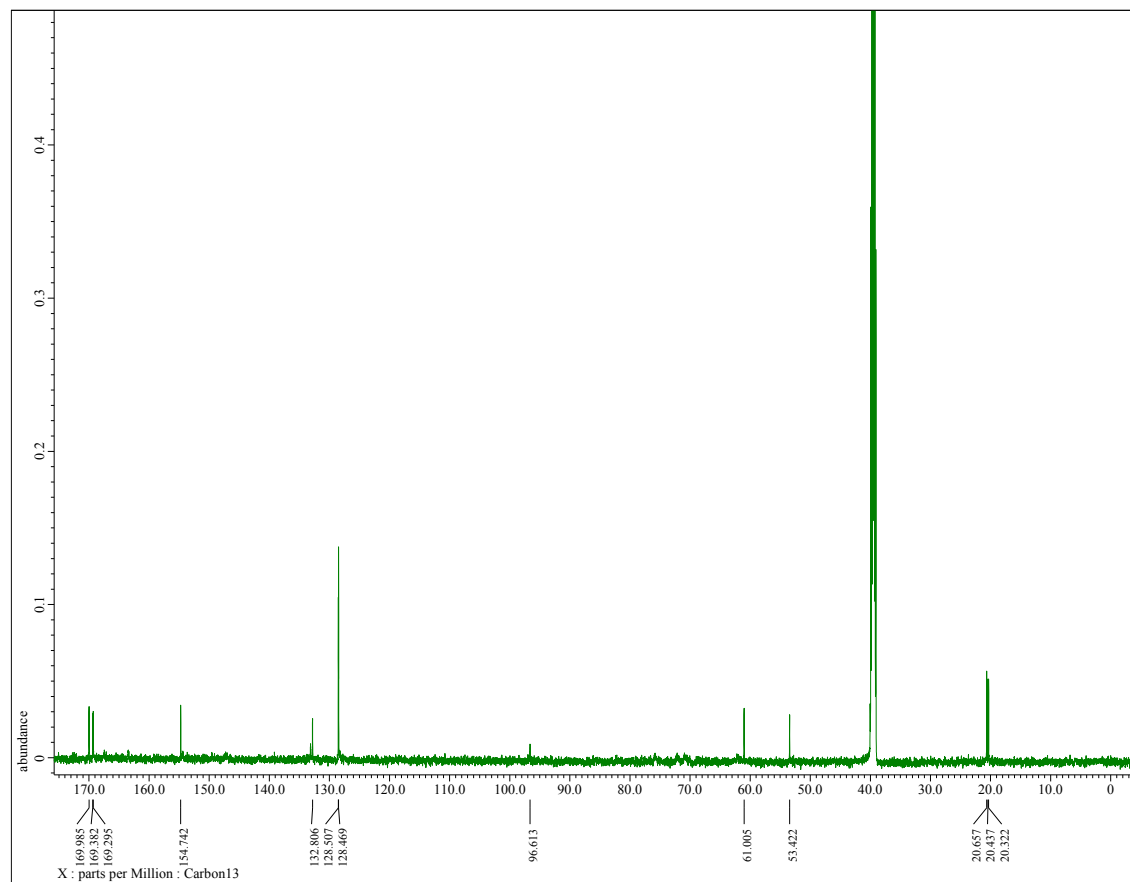
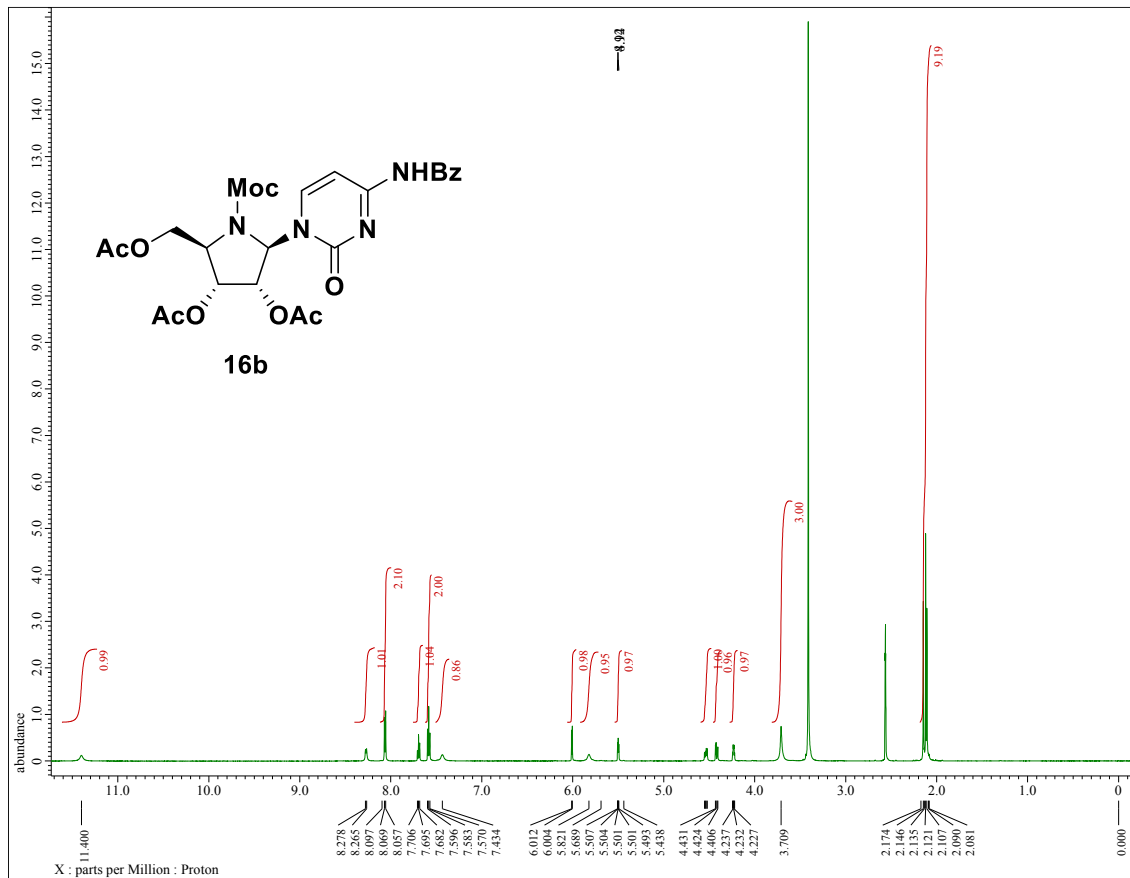


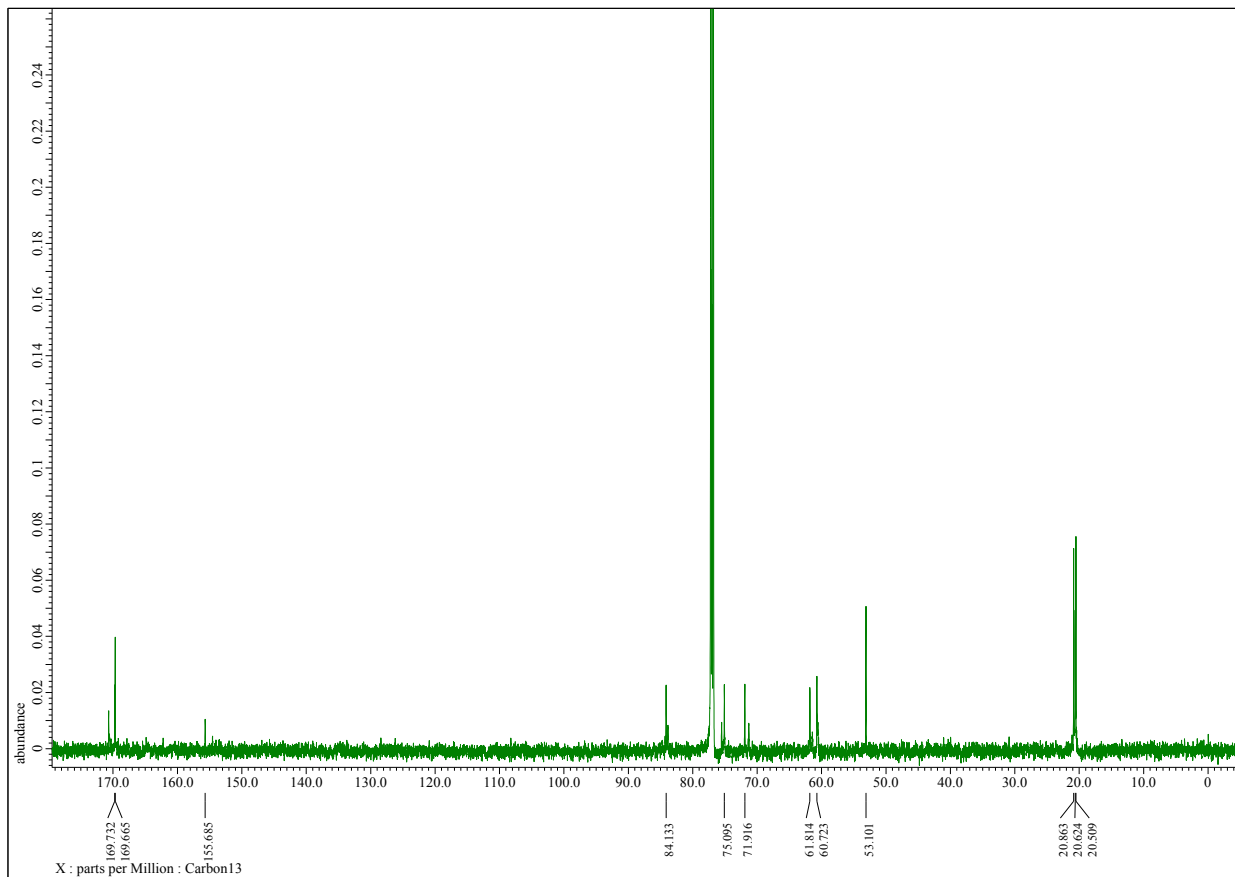
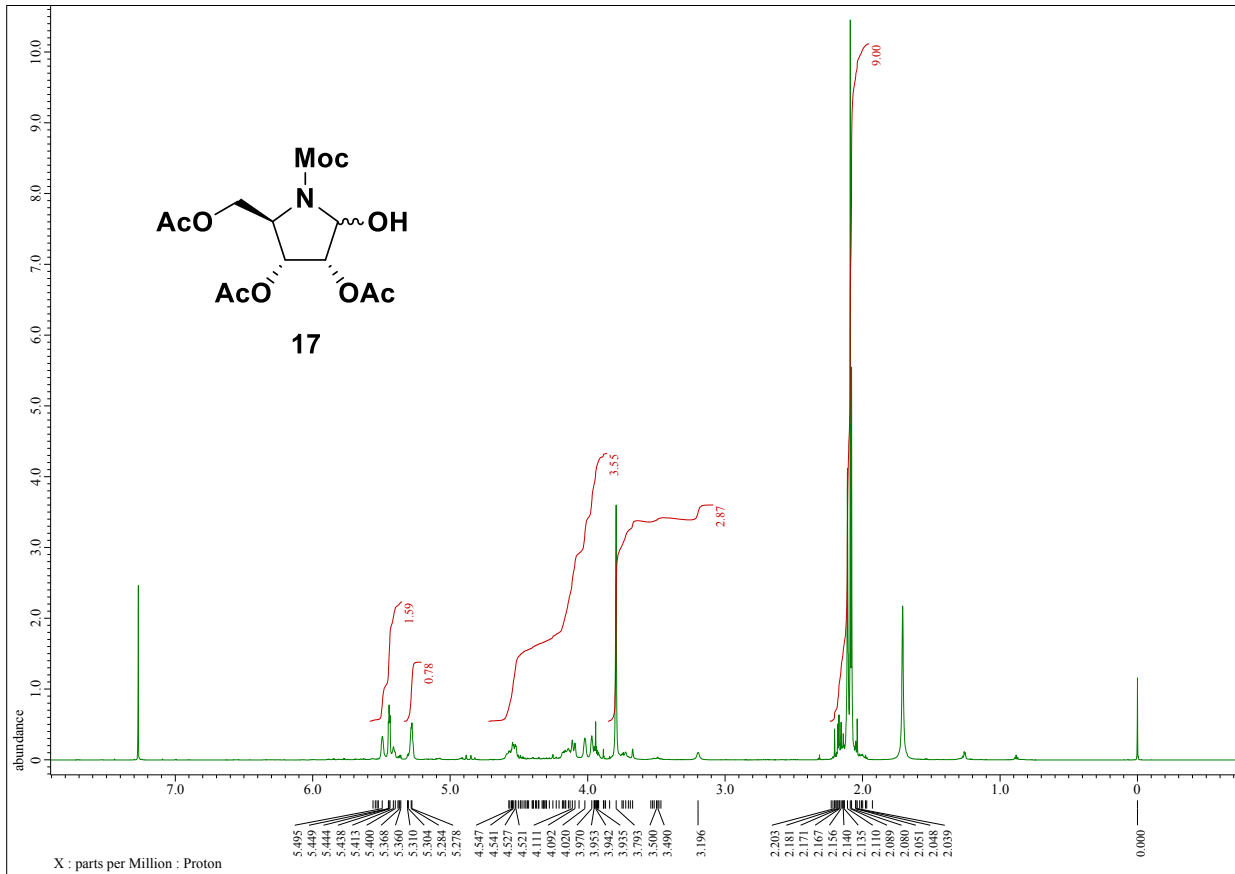


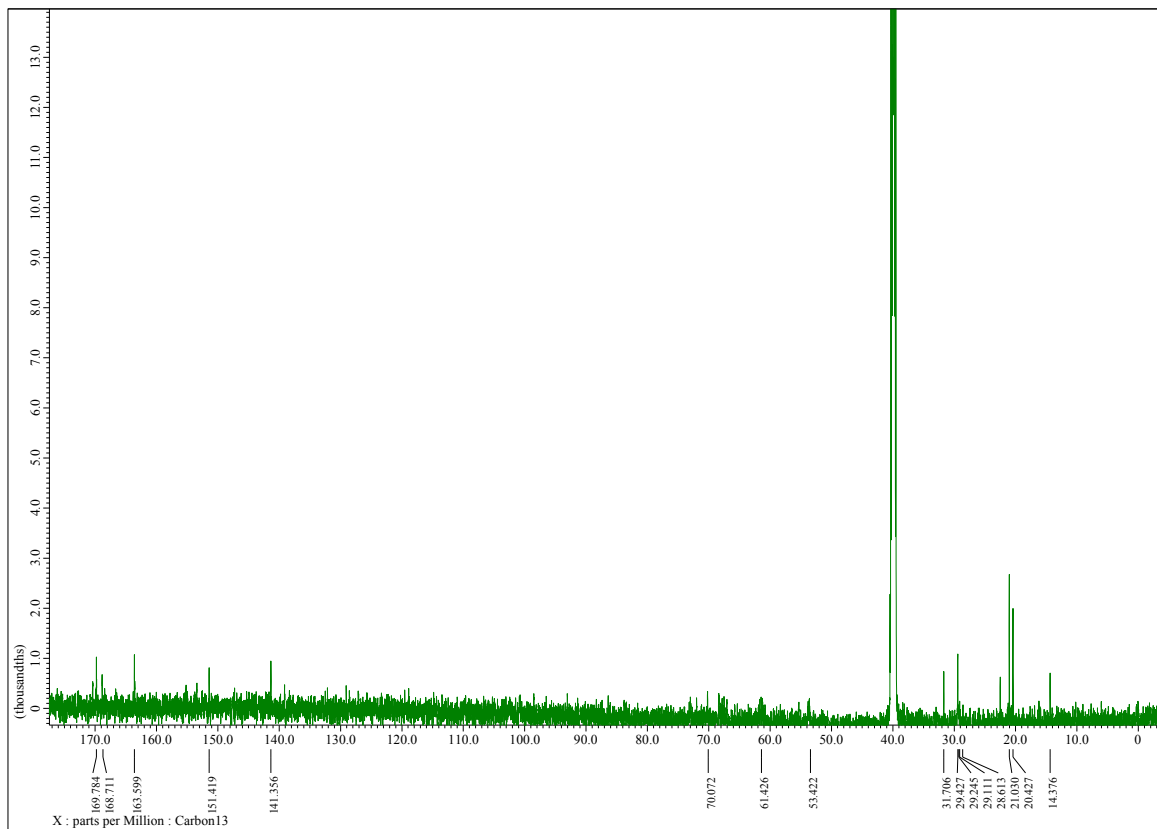
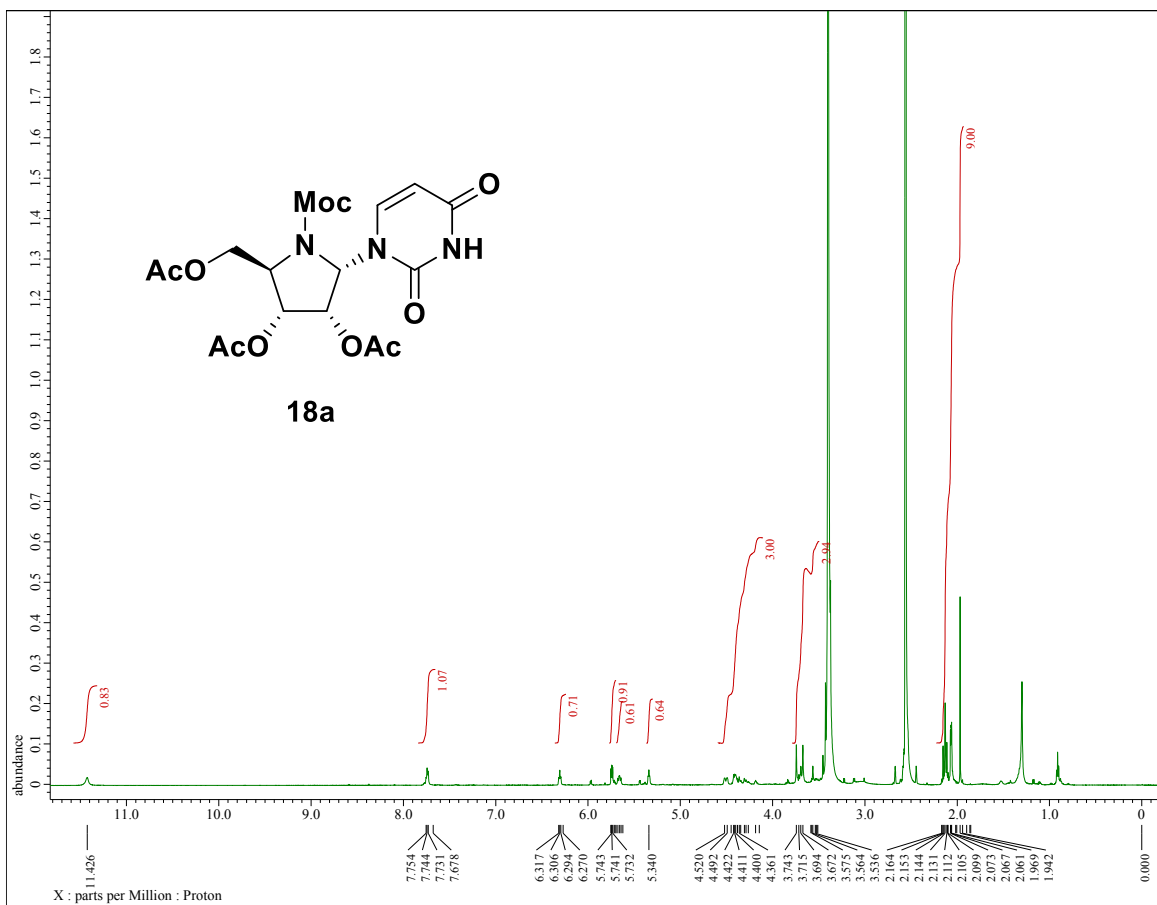




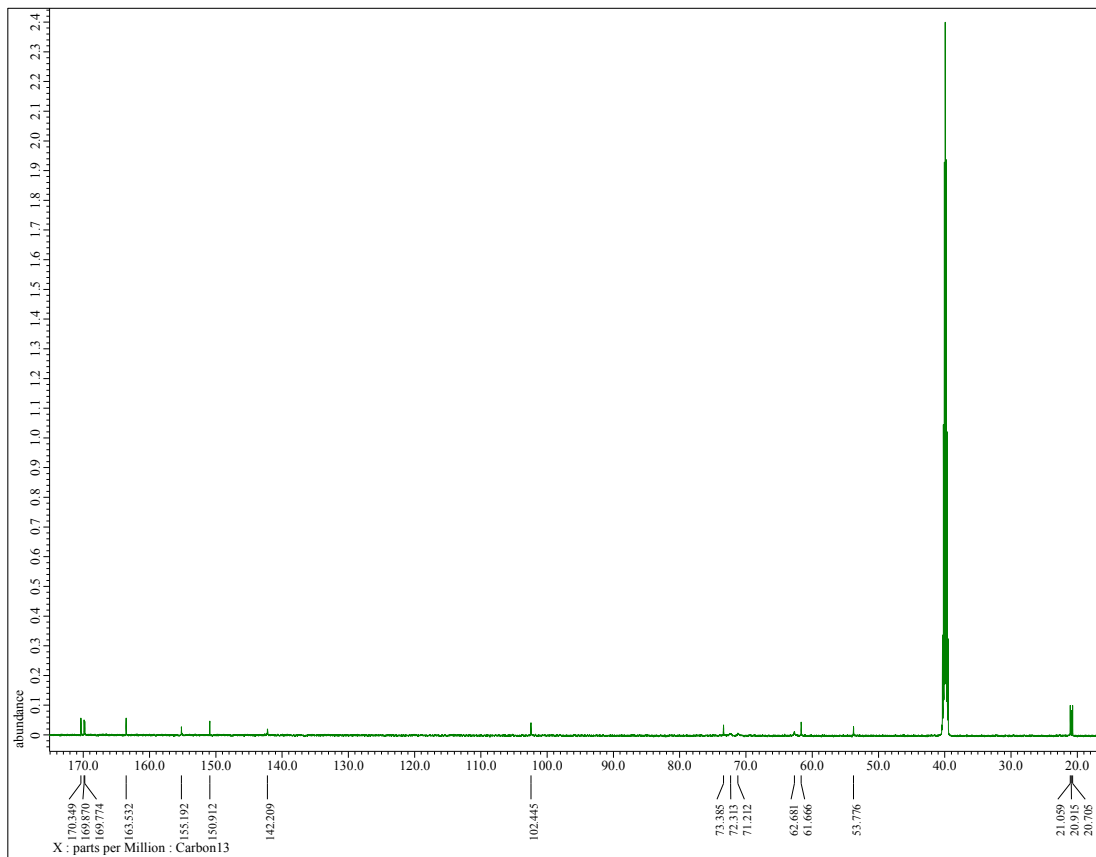
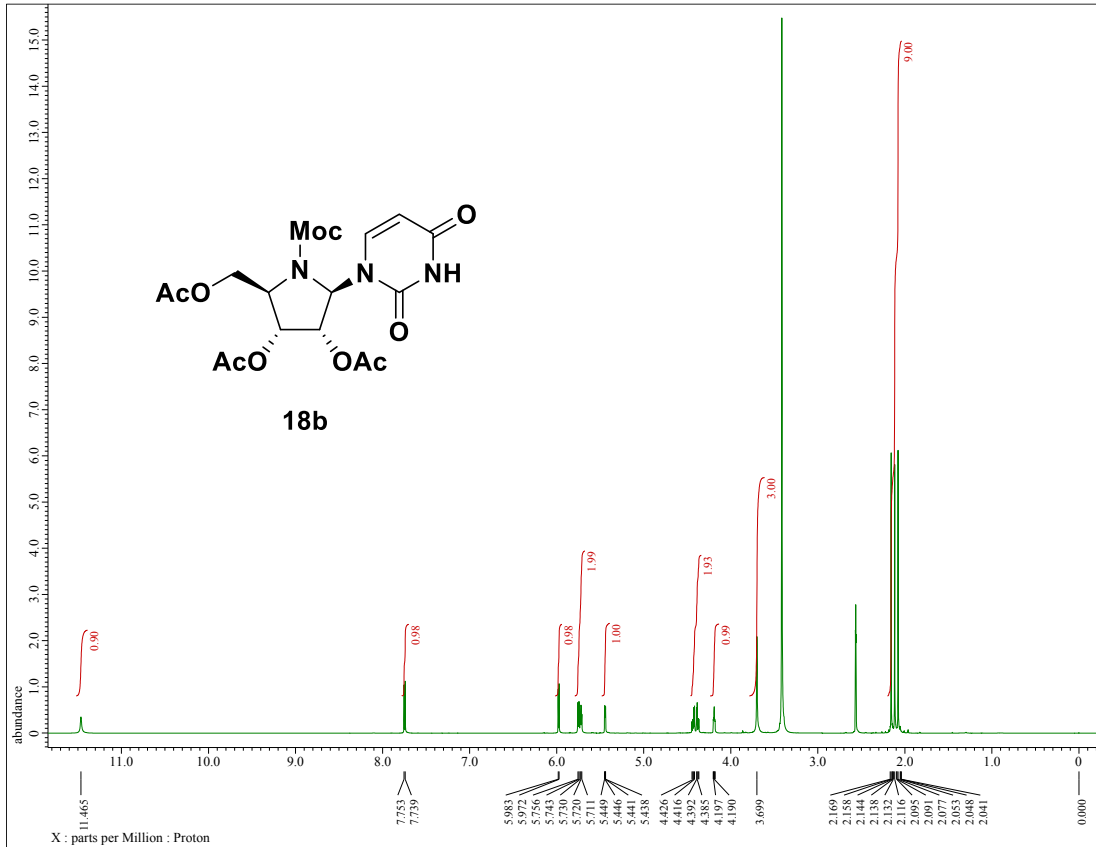












## 第二章

