

Title	超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール誘導体への炭素求核種導入反応の開発とその応用
Author(s)	有澤, 光弘
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3155318
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

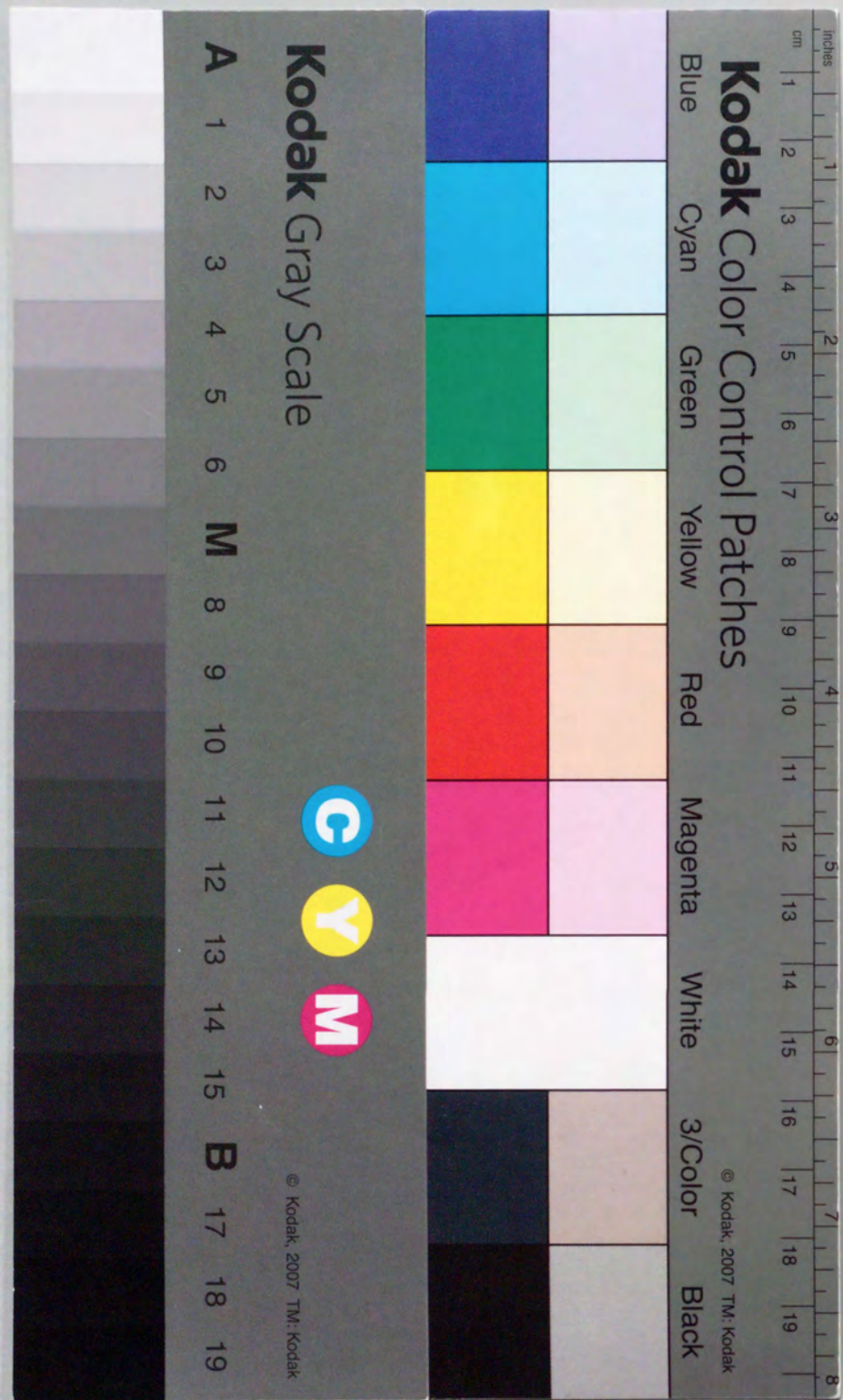
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール誘導体
への炭素求核種導入反応の開発とその応用

1999年

有澤 光弘



①

超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール誘導体
への炭素求核種導入反応の開発とその応用

1999年

有澤 光弘

目次

緒論	1
本論	6
第1章 超原子価ヨウ素 (III) 試薬：PIFA を用いるフェノール誘導体の酸化的 カップリング反応の開発と <i>Amaryllidaceae</i> alkaloids の合成	6
第1節 Norbelladine 誘導体の位置選択的 <i>para-para'</i> カップリング反応の開発 と <i>crinine-type Amaryllidaceae</i> alkaloid (+)-maritidine 合成鍵化合物の合成	7
第2節 PIFA を用いる <i>galanthamine-type Amaryllidaceae</i> alkaloids 簡便合成法の開発	12
第1項 Norbelladine 誘導体の位置選択的 <i>para-ortho'</i> カップリング反応の開発	14
第2項 <i>Galanthamine-type Amaryllidaceae</i> alkaloid 骨格の構築	16
第3項 <i>Galanthamine-type Amaryllidaceae</i> alkaloids のラセミ合成	17
第2章 PIFA を用いるビアリールカップリング反応	19
第1節 PIFA を用いる分子内ビアリールカップリング反応	20
第2節 テンプレートの選択的除去	24
結論	25
謝辞	26
実験の部	27
第1章の実験	27
第2章の実験	44
引用文献	56

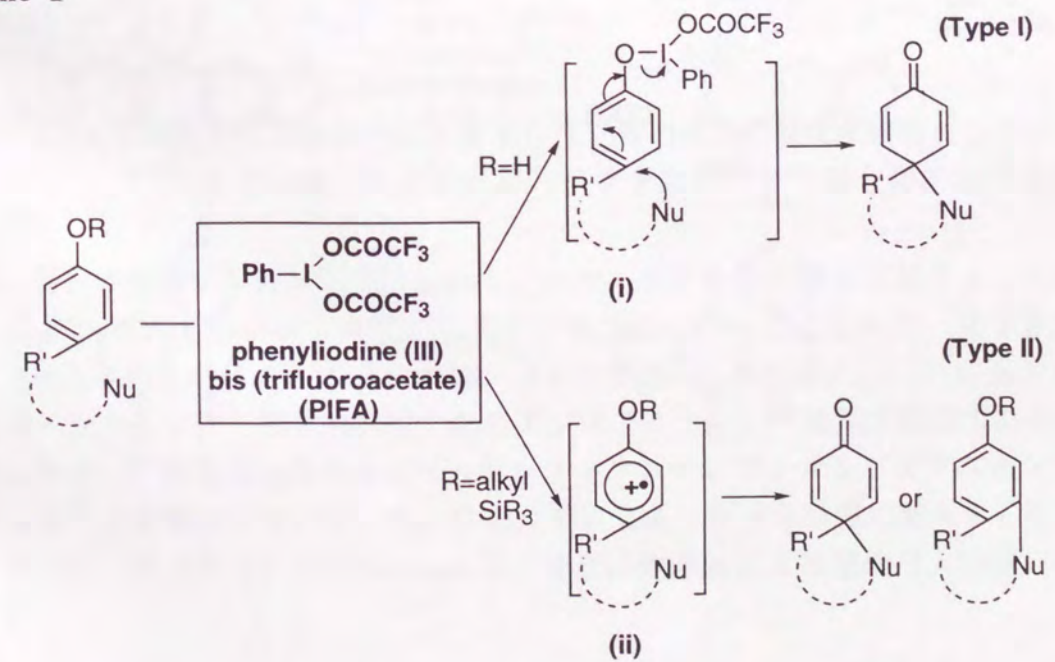
緒 論

1886年にWillgerodtらによって3価の超原子価ヨウ素試薬が合成されて以来、¹⁾数多くの超原子価ヨウ素試薬が合成されたが、有機合成反応に有効に利用されるようになったのは、1980年代に入ってからのことである。すなわち、超原子価ヨウ素試薬が、水銀(II)、タリウム(III)、鉛(IV)等の重金属酸化剤と比較的類似した反応性を示し、且つ、それらと比較して毒性が低いことから、一躍これらの化合物が注目を集めるようになった。

特に、1980年代後半から今日までの発展には目を見張るものがあり、数々の有用な反応が開発され、天然物合成等の場でも利用されてきた。これらの詳細については、Varvoglis、²⁾Koser、³⁾Moriarty、⁴⁾落合、⁵⁾北、⁶⁾Stang、⁷⁾北村⁸⁾を始めその他幾つかの研究者⁹⁾により優れた総説としてまとめられている。著者の研究室では、1980年代前半から超原子価ヨウ素試薬である $\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$ (iodosobenzene diacetate または phenyl iodine diacetate (PIDA))、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (iodosobenzene bis(trifluoroacetate) または phenyl iodine bistrifluoroacetate (PIFA)) 等を用いて、種々の新反応を開発している。¹⁰⁾

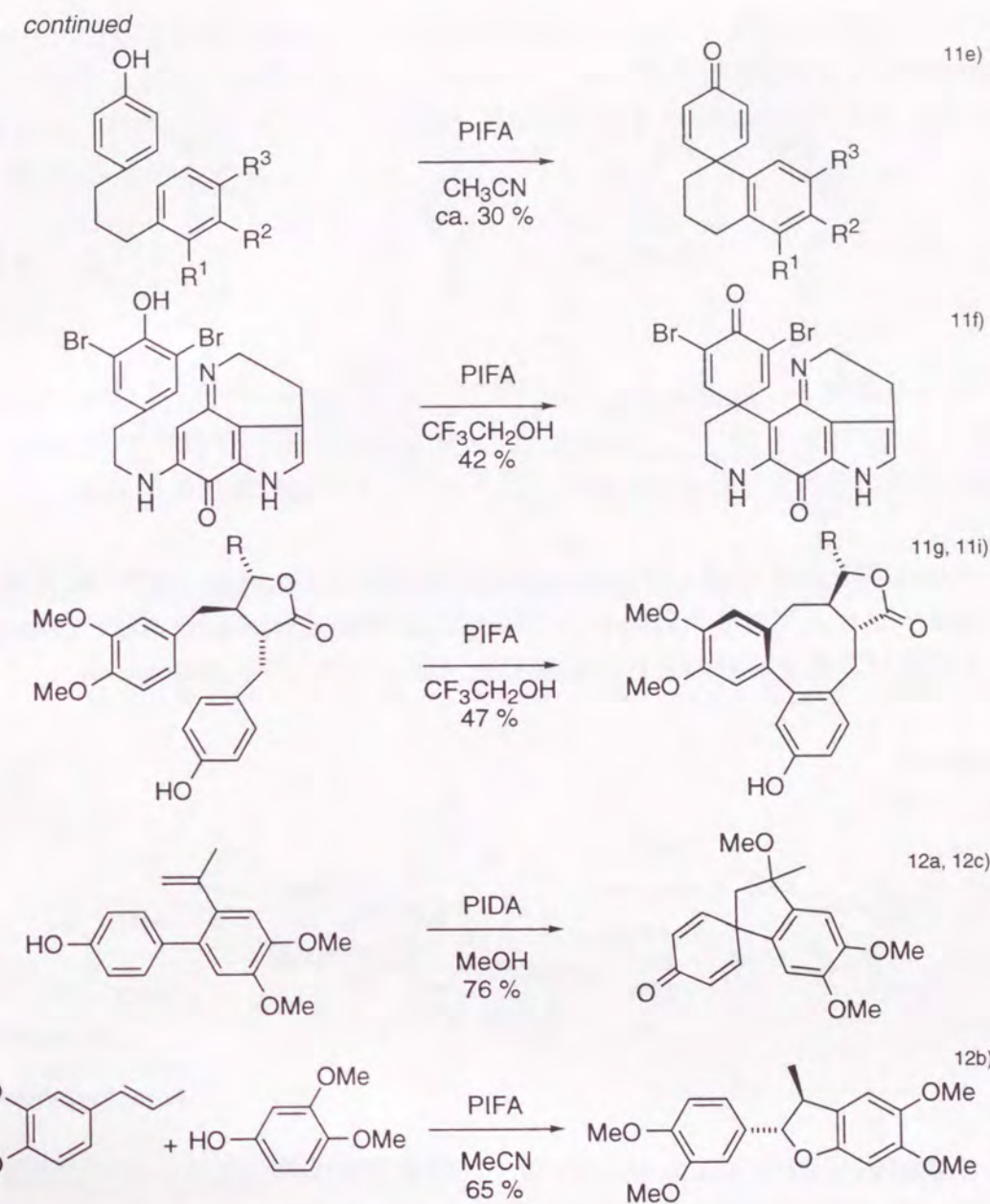
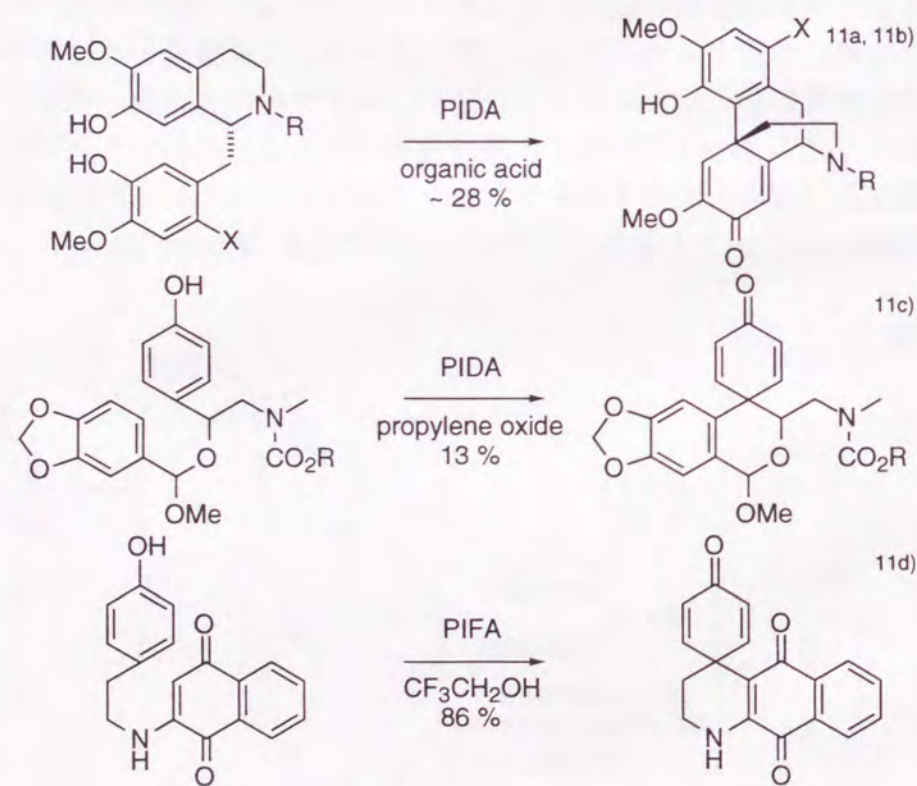
一方、フェノール誘導体における炭素-炭素結合形成反応は合成化学的だけでなく生合成機構的にも、極めて重要な反応である。超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール誘導体の炭素-炭素結合反応については著者の研究室を含め幾つかのグループにより報告されているが、大別すると、フェノール ($\text{R}=\text{H}$) の酸素原子と超原子価ヨウ素試薬のヨウ素中心が反応し、これに炭素求核種がフェノールの *para* 位へ攻撃しシクロヘキサジエノン体を与える Type I の反応と、電子豊富なフェノールエーテル類の芳香環と超原子価ヨウ素試薬が反応してカチオンラジカル中間体を生成し、これに炭素求核種が芳香環上に置換される Type II の反応に分けることができる (Scheme 1)。

Scheme 1



R = Hの Type I の反応は、フェノールの酸素原子と試薬のヨウ素中心が反応して、活性な中間体 (i) を生成し、これに炭素求核種である電子豊富な芳香環、¹¹⁾ あるいはオレフィン¹²⁾ がフェノール誘導体の芳香環に導入されている。代表的な例を Scheme 2 に示した。元来、生合成類似のフェノール誘導体の酸化的カップリング反応は天然物合成の分野で極めて重要な反応であり、このような反応を起こさせるのに、タリウム (III)、バナジウム (V) 等の重金属酸化剤が汎用されてきたが、¹³⁾ これら重金属酸化剤の重篤な毒性が大きな問題となっていた。1980年にSzántayらが¹⁴⁾ morphineの重要中間体の合成に、^{11a)} また1983年にWhiteらが^{11b)} codeine、^{11c)} pretazetinの合成に重金属酸化剤の代わりに毒性の少ない超原子価ヨウ素 (III) 試薬であるPIDAを使用している。この反応剤は重金属酸化剤に代わり、多数の天然物が部分構造に持つスピロ炭素の構築に有用と期待されたが、低収率、基質特異性等の点で問題が多く、その後ほとんど関心が払われなくなった。著者の所属する研究室ではこれらの問題を反応溶媒として求核性が低く高極性の1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol ((CF₃)₂CHOH) や2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH) を用いることで解消し、超原子価ヨウ素試薬を用いる反応が収率良く進行し一般性の高い実用的な反応となることを明らかにした。^{11d)} 続いて、この反応剤を用いて抗癌活性海洋性天然物 discorhabdin C¹⁴⁾ の全合成を達成している。^{11f)}

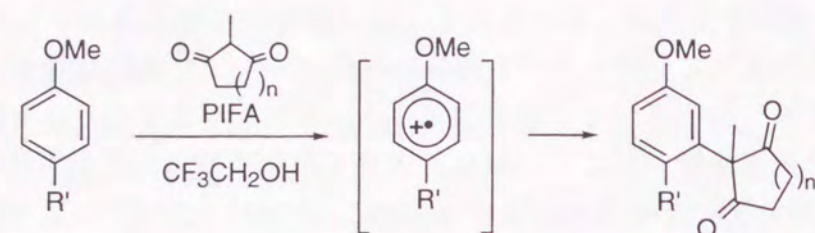
Scheme 2



Type I の反応を利用し、これまでに炭素求核種以外の導入可能な求核種としてアルコール、¹⁵⁾ アミド、¹⁶⁾ カルボン酸、¹⁷⁾ オキシム、¹⁸⁾ フッ素、¹⁹⁾ 水²⁰⁾ 等との反応が報告されている。

一方、著者の所属する研究室では、フェノールエーテル類の場合にはフェノール類とは異なる Type II の反応が起こることを初めて見出している。すなわち、電子豊富な芳香環と PIFA との反応によりカチオンラジカル中間体 (ii) が生成し、これに炭素求核種である β -ジケトン、²¹⁾ 窒素求核種であるアジドアニオン、²²⁾ 酸素求核種であるアセトキシアニオン、²¹⁾ 硫黄求核種であるフェニルチオアニオンやチオシアノアニオン等²³⁾ が導入できることを報告している。Type II の反応による、炭素求核種の導入としては、 β ジケトンのみに限られていたが (Scheme 3)、著者は他の炭素求核種の導入反応に興味を抱いた。

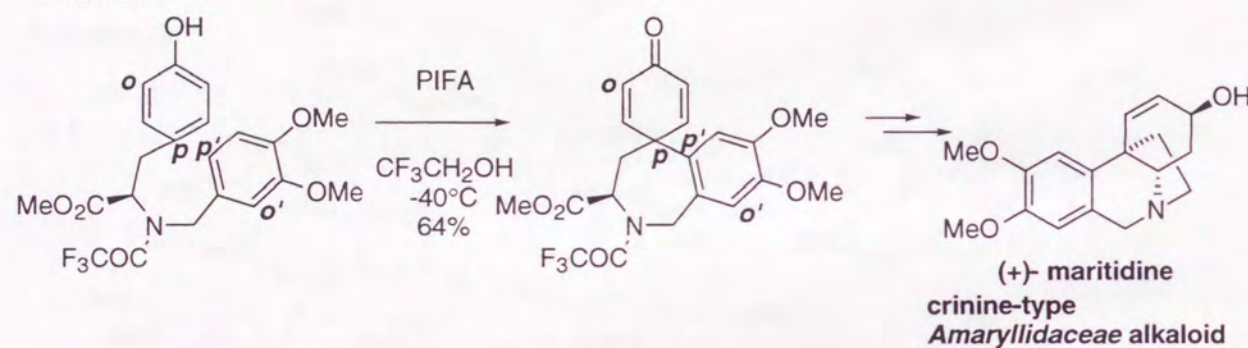
Scheme 3



このような背景下、著者はフェノール及びフェノールエーテル誘導体と超原子価ヨウ素試薬として PIFA を用いて、Type I、Type II の反応を用いる炭素-炭素結合形成反応の開発とその応用研究に着手した結果、以下の 1) ~ 3) の新知見を得ることができた。すなわち、

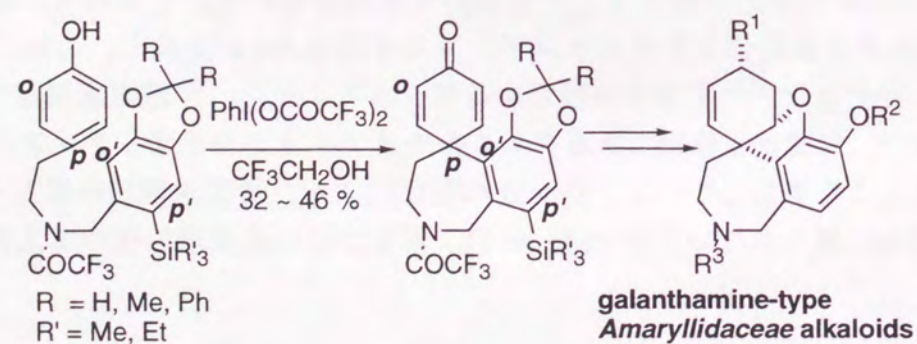
- 1) Type I の反応を応用して、norbeldadine 誘導体の *para-para'* 位での位置選択的酸化カップリング反応を開発し、crinine-type *Amaryllidaceae* alkaloid、(+)-maritidine 合成における鍵化合物の合成に成功した (第 1 章第 1 節) (Scheme 4)。

Scheme 4



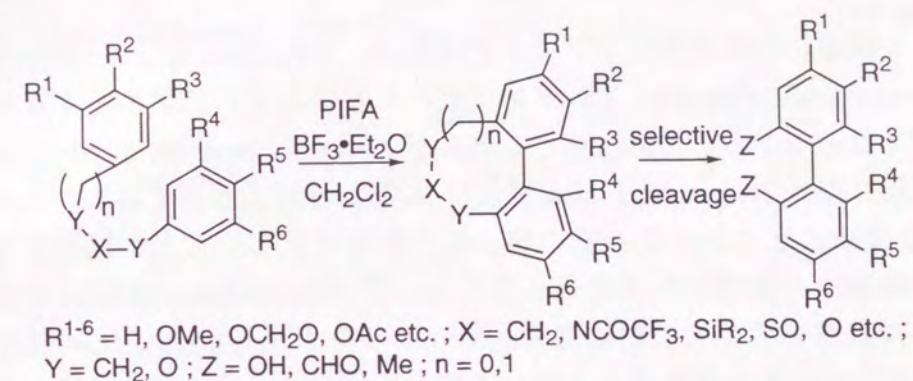
- 2) Norbelladine 誘導体の *para-ortho'* 位での位置選択的酸化カップリング反応を開発し、得られたカップリング体を効率良く galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids へ導き、アルツハイマー病治療を指向したアセチルコリンエステラーゼ阻害薬として近年注目されている galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids の簡便な合成法の開発に成功した (第 1 章第 2 節) (Scheme 5)。²⁴⁾

Scheme 5



- 3) Type II の反応を応用して、二つの芳香環をテンプレートで結んだ基質の分子内ビアリールカップリング反応の開発に成功し、カップリング体からテンプレートを脱離することにより、収率良く対称及び非対称ビアリール体を得る方法を見出した (第 2 章) (Scheme 6)。²⁵⁾

Scheme 6



本 論

第1章 超原子価ヨウ素(III)試薬：PIFAを用いるフェノール誘導体の酸化的カップリング反応の開発と *Amaryllidaceae* alkaloids の合成

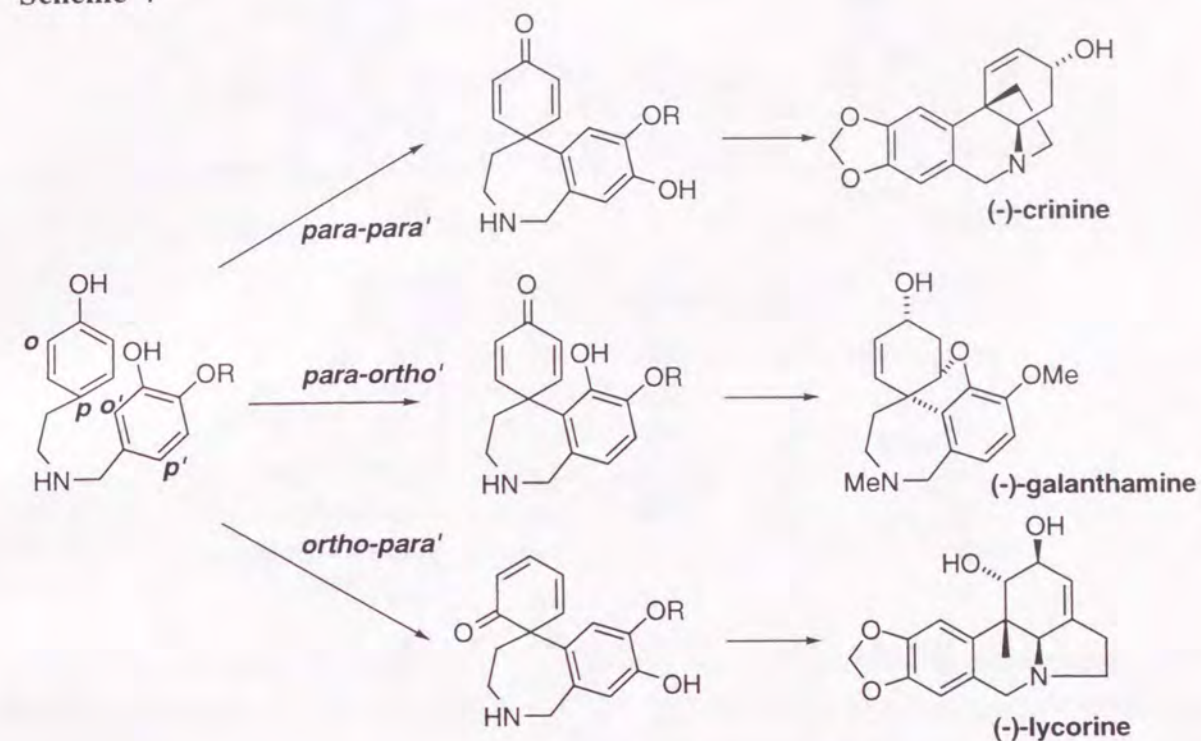
フェノール誘導体の酸化的カップリング反応は、Morphine alkaloid (モルヒネアルカロイド)、*Amaryllidaceae* alkaloid (ヒガンバナアルカロイド)を始めとする天然物の生合成上、重要な反応である。¹³⁾Barton と Cohen が diphenolic benzyltetrahydroisoquinoline 前駆体を酸化反応に付すと aporphine の A 環及び D 環を形成できるであろうとの仮説を立てたのは 1957 年のことであった。その後、この仮説の正しいことが植物生化学及び有機合成化学の両面から証明されるようになると、²⁶⁾ *Amaryllidaceae* alkaloid の合成を指向したフェノール誘導体の生合成類似酸化的カップリング反応がタリウム(III)塩、²⁷⁾ バナジウム(V)塩²⁸⁾等の重金属酸化剤を用いて盛んに行われるようになった。しかし、重金属酸化剤を用いるこの種の反応は、選択性や収率が低いといった問題の他に、タリウム(III)塩、バナジウム(V)塩には重篤な毒性があるので細心の注意を払って実験しなければならないという大きな問題を抱えていた。1980年代初頭、いくつかのグループが超原子価ヨウ素(III)試薬を用いるフェノール誘導体の酸化的カップリング反応を報告しているが、^{11a-c)} それらのほとんどは適用できる基質に制限があったり、収率が低い等、更なる検討を要するものであり、その後この試薬はあまり用いられなかった。

このような状況下、著者の所属する研究室では超原子価ヨウ素(III)試薬である PIFA や PIDA を用いるフェノール誘導体の酸化的カップリング反応を極性が高く、求核性が低い溶媒、2,2,2-trifluoroethanol (CF₃CH₂OH) や 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol ((CF₃)₂CHOH)を用いて行うことにより、実用的なフェノール誘導体の酸化的カップリング反応になることを見出し、^{11d-f, h, j, 29)} 簡便な azacarbocyclic spirodienone の合成法を開発した。当研究室では、この反応を用いて抗癌活性海洋性天然物 discorhabdin C の全合成を達成している。^{11f)}

著者は上記のように実用的な超原子価ヨウ素(III)試薬をフェノール誘導体の酸化的カップリング反応に応用し、様々な生理活性の面で近年注目を集めている *Amaryllidaceae* alkaloid³⁰⁾ の合成を指向し、研究に着手した。その結果、超原子価ヨウ素(III)試薬を用いるフェノール誘導体の位置選択的酸化的カップリング反応を開発し、crinine-type *Amaryllidaceae* alkaloid、galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 双方を簡便に与える新合成法の開発に成功した。

なお、*Amaryllidaceae* alkaloid は生合成上 norbelladine を共通の前駆体としており、norbelladine の分子内酸化的カップリングの進行部位によって、多様な構造を生じる。norbelladine の分子内酸化的カップリング部位という観点から構造を大別すると galanthamine-type (*para-ortho'* カップリング)、crinine-type (*para-para'* カップリング)、lycorine-type (*ortho-para'* カップリング)に分けることができる (Scheme 7)。

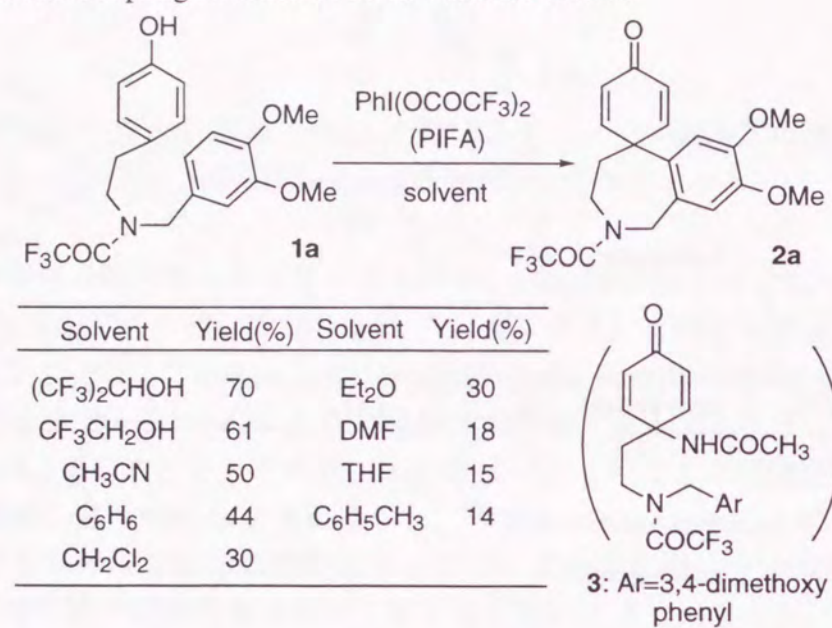
Scheme 7



第1節 Norbelladine 誘導体の位置選択的 *para-para'* カップリング反応の開発と crinine-type *Amaryllidaceae* alkaloid (+)-maritidine 合成鍵化合物の合成

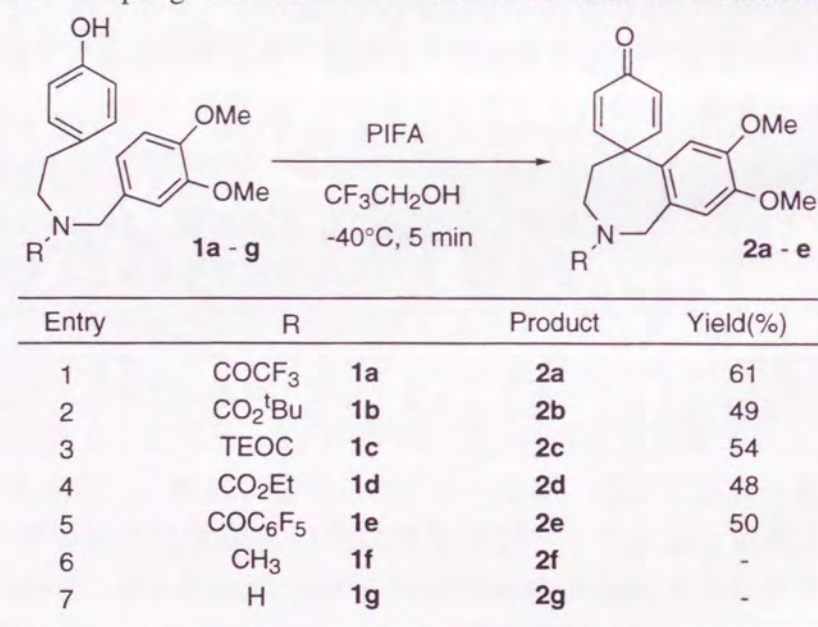
既知の方法^{28a)}を参考にして norbelladine 誘導体 (**1**) を合成し、どのような **1** がより効率良くフェノール誘導体の位置選択的酸化的カップリング反応を進行させ得るかを検討した。まず、用いる溶媒について検討した (Table 1)。その結果、**1a** は PIFA と CF₃CH₂OH 中 -40 度で反応し、カップリング体 (**2a**) を 61% の収率で与えることを見出した。本反応は極性が高く求核性の低い溶媒である (CF₃CH₂OH や (CF₃)₂CHOH) 中では良好に進行し、極性が高く求核性の高い溶媒 (CH₃CN) 中ではカップリング体 (**2a**) (50%) の他に、acetamide 誘導体 (**3**) も得られる。その他の溶媒を使用するとカップリング体は全く得られない。

Table 1. Phenolic Coupling Reaction of **1a** in Various Solvents



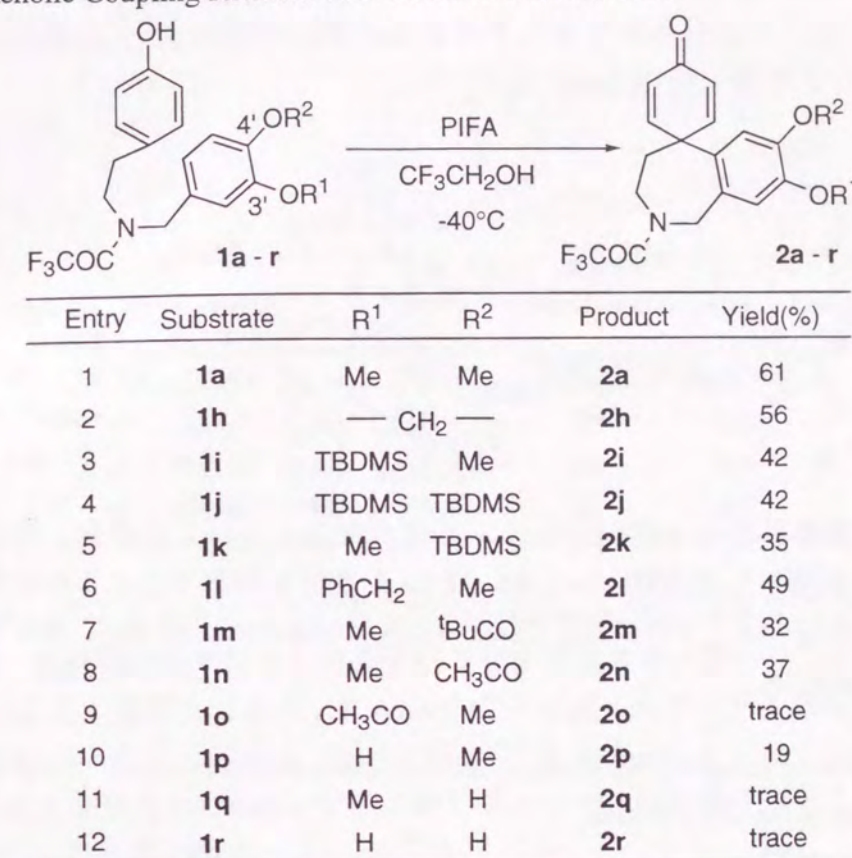
次に、norbelladine 誘導体の 2 級アミンの保護基について検討した (Table 2)。その結果、*N*-acyl 体や *N*-alkoxycarbonyl 体は目的のカップリング体を与えるが、*N*-alkyl 体や無保護の化合物はカップリング体を予想通り与えなかった。

Table 2. Phenolic Coupling Reaction of **1** Protected as an Amide or a Carbamate



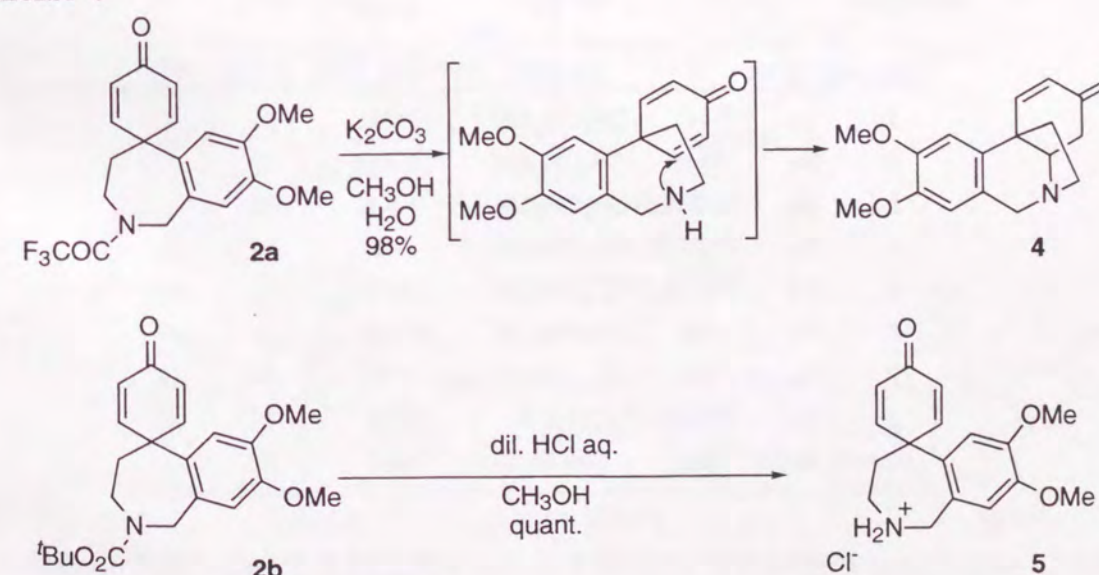
次に、norbelladine 誘導体の C-3' 位及び C-4' 位のフェノール性水酸基について検討した。その結果、trialkylsilyl 基で保護した化合物 (**1i**、**1j**、**1k**) の方が alkyl 基で保護した化合物 (**1a**、**1h**、**1l**) よりも、若干収率が低くなること、acetyl 基で保護した化合物 (**1m**、**1n**、**1o**) は更に収率が低くなること、無保護の化合物 (**1p**、**1q**、**1r**) はほとんどカップリング体を与えないことが明らかとなった (Table 3)。

Table 3. Phenolic Coupling Reaction of Norbelladine Derivatives



2a のアセチル基は炭酸カリウム、³¹⁾ **2b** のアルコキシカルボニル基は塩酸で容易に除去でき、それぞれ (±)-oxomaritidine (**4**)、**5** を与えた (Scheme 8)。

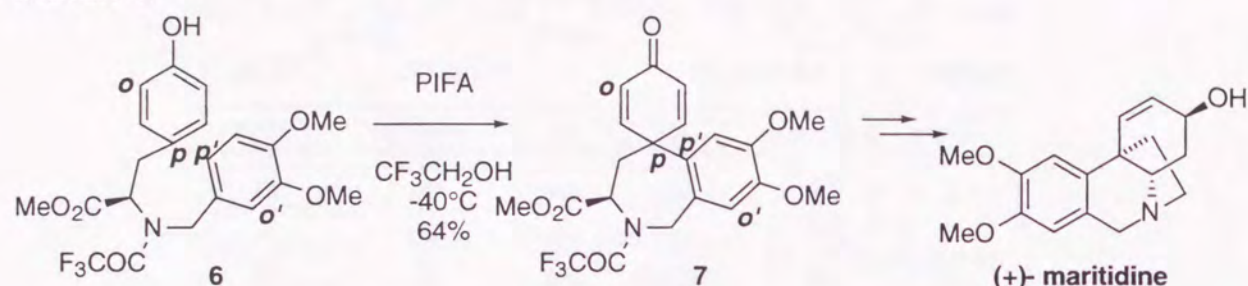
Scheme 8



得られた結果を基に、*L*-tyrosine methyl ester と isovanilin より合成した norbelladine 誘導体 (**6**) と PIFA を CF₃CH₂OH 中、-40 度で反応させると、カップリング体 (**7**) が良好な収

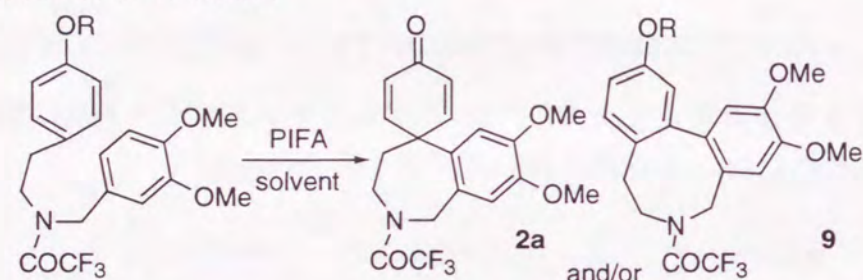
率で得られた。7 は (+)-maritidine 合成の重要中間体^{27b)}であり、重金属酸化剤である $Tl(OCOCF_3)_3$ を用いて達成されてきた 7 の合成が毒性の低い PIFA の使用により可能であることが明らかとなった (Scheme 9)。

Scheme 9



Norbelladine 誘導体の C-4 位のフェノール性水酸基についても検討した。その結果、trialkylsilyl 基で保護した化合物 (8a、8b) は 2a を良好な収率で与えるのに対し、alkyl 基で保護した化合物 (8d、8e) は 5,6,7,8-tetrahydrobenzoazocine 環 (9d、9e) を与えることが分かった (Table 4)。

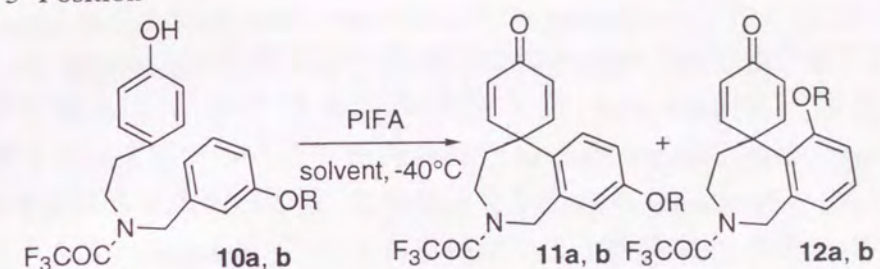
Table 4. Phenolic Coupling Reaction of the Substrates with a Hydroxy Group Protected as an Ether at the C-4 Position



Entry	Substrate	R	Solvent	Reaction Time	2a(%)	9(%)
1	1a	H	CF ₃ CH ₂ OH	5 min	61	-
2	8a	TMS	CF ₃ CH ₂ OH	30 min	57	-
3	8b	TBDMS	CF ₃ CH ₂ OH	4.5 h	66	-
4	8c	TBDPS	CF ₃ CH ₂ OH	4 h	23	12
5	8d	PhCH ₂	CF ₃ CH ₂ OH	24 h	-	48
6	8e	Me	CF ₃ CH ₂ OH	30 min	-	47
7	8e	Me	(CF ₃) ₂ CHOH	1 h	-	42
8	8e	Me	CH ₃ CN	3.5h	33	23
9	8e	Me	CH ₂ Cl ₂	24 h	22	-

最後に、norbelladine 誘導体の C-3' 位のフェノール性水酸基を methyl 基や trialkylsilyl 基で保護した基質 (10) を合成し、CF₃CH₂OH 中で PIFA と反応させた。その結果、選択性が高くはないものの、*para-para'* カップリング体 (11) と *para-ortho'* カップリング体 (12) の両方が得られた (Table 5)。

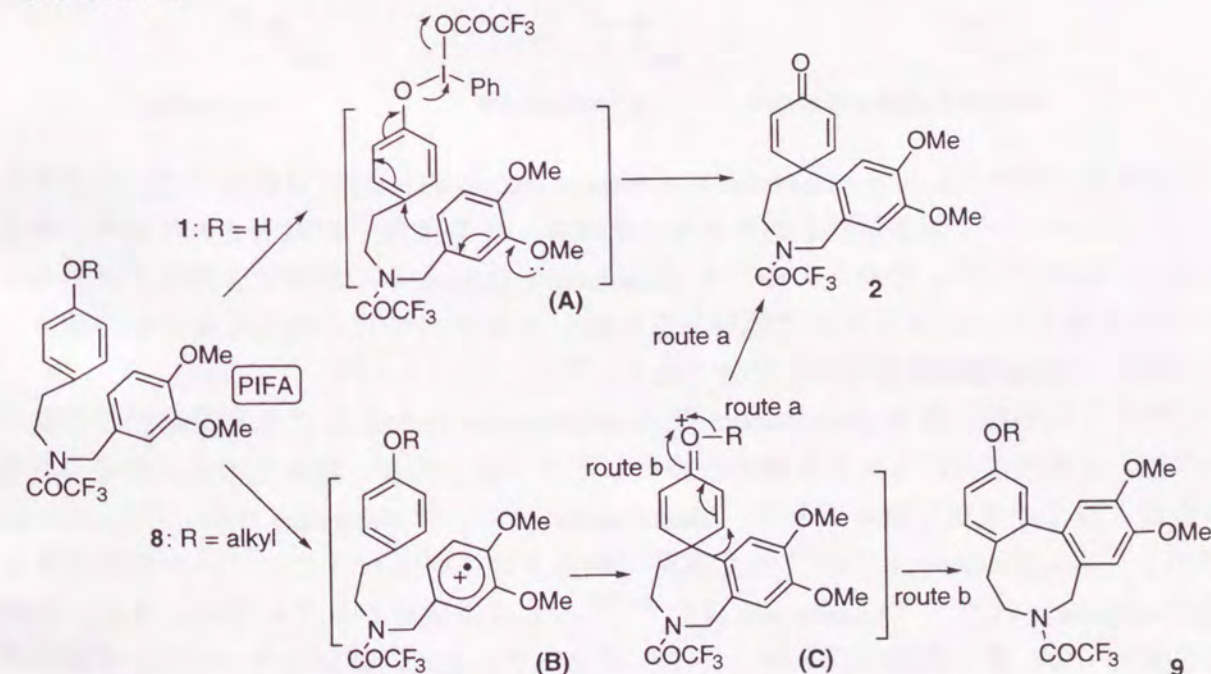
Table 5. Phenolic Coupling Reaction of Substrates Bearing a Methoxy or Silyloxy Group at the C-3' Position



Entry	R	Solvent	Yield (%)	Ratio of 11/12
1	CH ₃ (10a)	CF ₃ CH ₂ OH	60	2.5
2	TBDMS (10b)	CF ₃ CH ₂ OH	40	3.6
3	TBDMS (10b)	CH ₃ CN	12	2.0

本反応のメカニズムは以下のように考えている (Scheme 10)。R = H のフェノール誘導体の場合は、水酸基の酸素原子と超原子価ヨウ素試薬のヨウ素中心とが反応した中間体 (A) を経て反応が進行しており、R = alkyl のフェノールエーテル誘導体の場合は、ラジカル中間体 (B) を経てスピロジエノン体 (C) を生成し、C のオキシム塩の O-R 結合が開裂すれば 2 を生じ (route a)、ジエノン-フェノール型の転位反応を起こせば 9 を生じる (route b) ものと思われる。

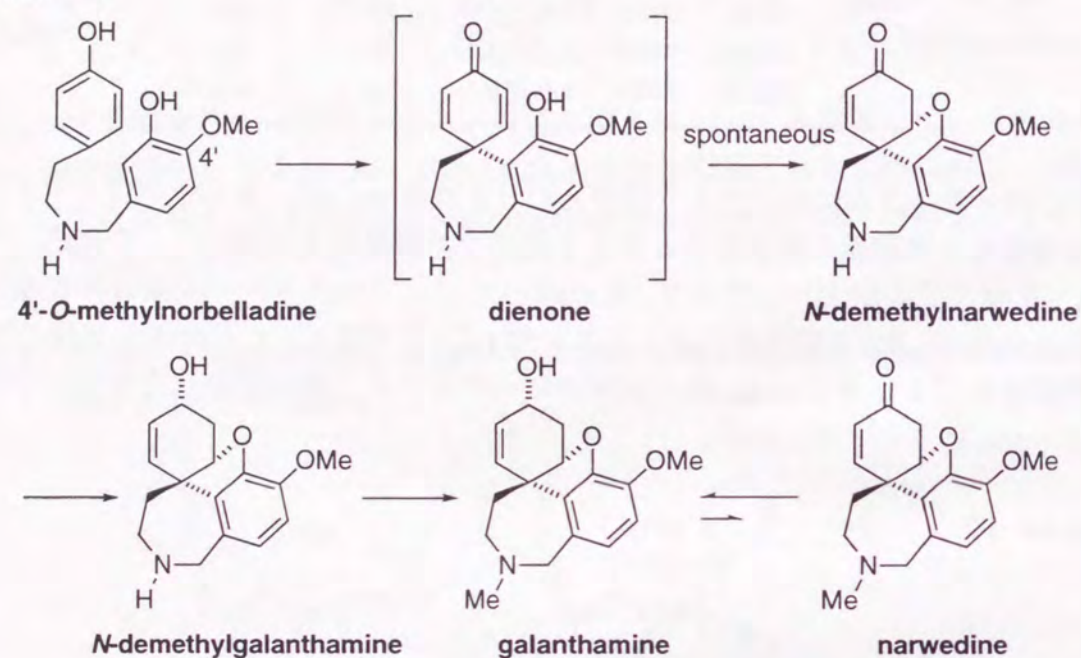
Scheme 10



第2節 PIFAを用いる galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids 簡便合成法の開発

第1節で収率良く進行した norbelladine 誘導体の位置選択的 *para-para'* カップリング反応 (Type I 反応) を *para-ortho'* 位で選択的に進行させることができるなら、galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid の新合成法となるのではないかと考え、研究に着手した。なお、galanthamine (13) の生合成経路は、著者の所属する研究グループとドイツ、ミュンヘン大学の Zenk 教授との共同研究によって、Scheme 11 のように提唱することができた。³²⁾

Scheme 11



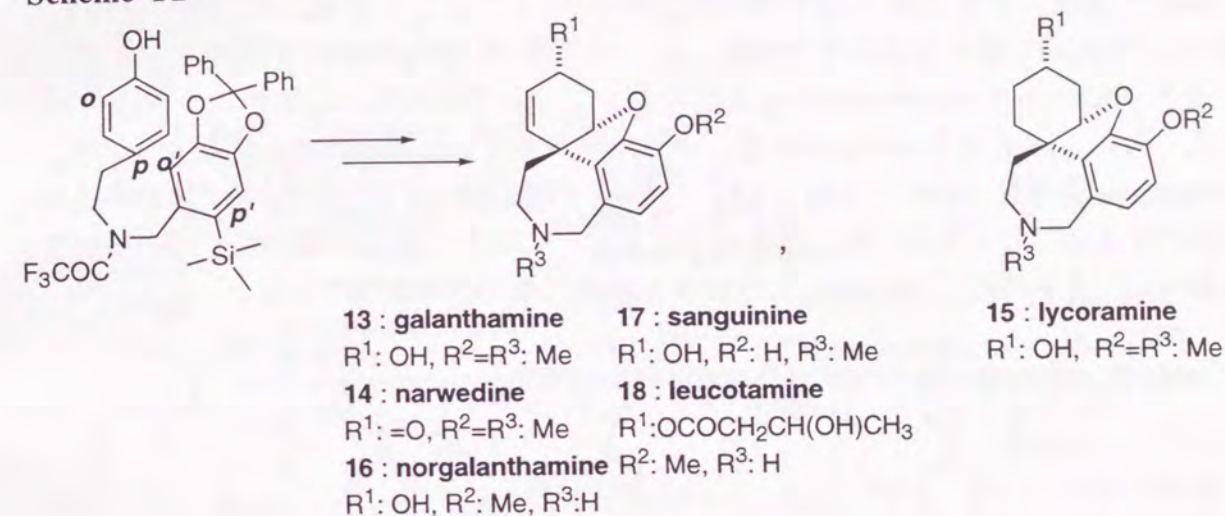
今回著者が標的にした galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid には鎮痛活性、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を始めとする興味深い生物活性³³⁾が報告されており、大きな注目を集めている。それらの中でも galanthamine (13) とその類縁化合物はそれらの持つアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の故、アルツハイマー病治療薬として期待されており、13は臨床開発中の化合物である。³⁴⁾

このように活性に富む galanthamine 型 *Amaryllidaceae* alkaloid 及びその誘導体の合成は化学的にも薬理的にも大きな興味の持たれるところであり、現在までに、数多くの化学者がこれらの合成を試みてきた。Galanthamine (13)、³⁵⁾ narwedine (14)、³⁶⁾ lycoramine (15)、³⁶⁾ norgalanthamine (16)³⁷⁾ の合成例は報告されているが、フェノール性水酸基を持つ sanguinine (17)、³⁸⁾ leucotamine (18)^{38a) 39)} の合成は達成されていない。また、既知の合成法では、重金属酸化剤を用いなければならない上に、酸化的カップリング反応の位置選択性が低い、化学収率が低い等の問題が残っており、様々な種類の galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 誘導体を簡便に合成できる新しい合成法の開発が待たれていた。

著者は、norbelladine 誘導体の位置選択的 *para-ortho'* カップリング反応の開発、簡便な

galanthamine 型 *Amaryllidaceae* alkaloid 誘導体合成法の構築、galanthamine (13)、narwedine (14)、lycoramine (15)、norgalanthamine (16) 及び sanguinine (17) の合成に成功した (Scheme 12)。なお、16 及び 17 は従来法では特に合成が困難と考えられるアルカロイドである。

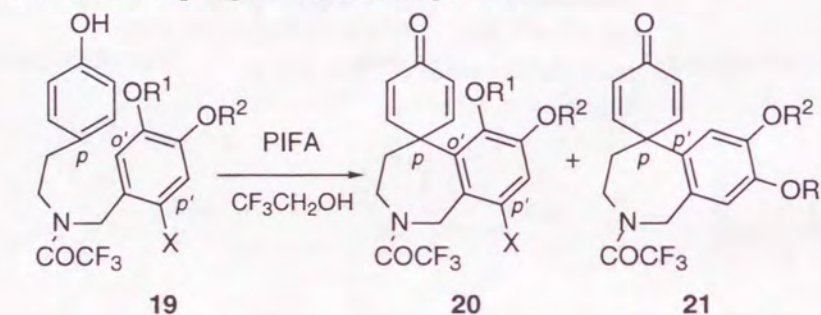
Scheme 12



第1項 Norbelladine 誘導体の位置選択的 *para-ortho'* カップリング反応の開発

para' 位が無保護の norbelladine 誘導体を超原子価ヨウ素試薬と反応させると、*para-ortho'* カップリング体は全く得られない。著者は norbelladine 誘導体の位置選択的 *para-ortho'* カップリング反応を開発するべく、norbelladine 誘導体の *para'* 位及びカテコール基を様々な置換基で保護した基質 (**19a** ~ **19k**) を tyramine と対応するアルデヒド (**22a** ~ **22k**) から合成した (Scheme 13)。このようにして合成した **19a** ~ **19k** と PIFA との反応を種々の溶媒中で検討した。その結果、CF₃CH₂OH が溶媒として適しているが、benzene や dichloromethane は全くカップリング体を与えなかった。Table 6 に示したように、*para'* 位を trialkylsilyl 基、カテコール基を methylenedioxy 誘導体で保護した norbelladine 誘導体 (**19e** ~ **19g**、**19j**、**19k**) が *para-ortho'* カップリング体を中程度の収率で与えることを見出した。興味深いことに、これらの基質は既知法で用いられている酸化剤 (K₃FeCN₆、Mn(acac)₃) とは全く反応しない化合物類である。

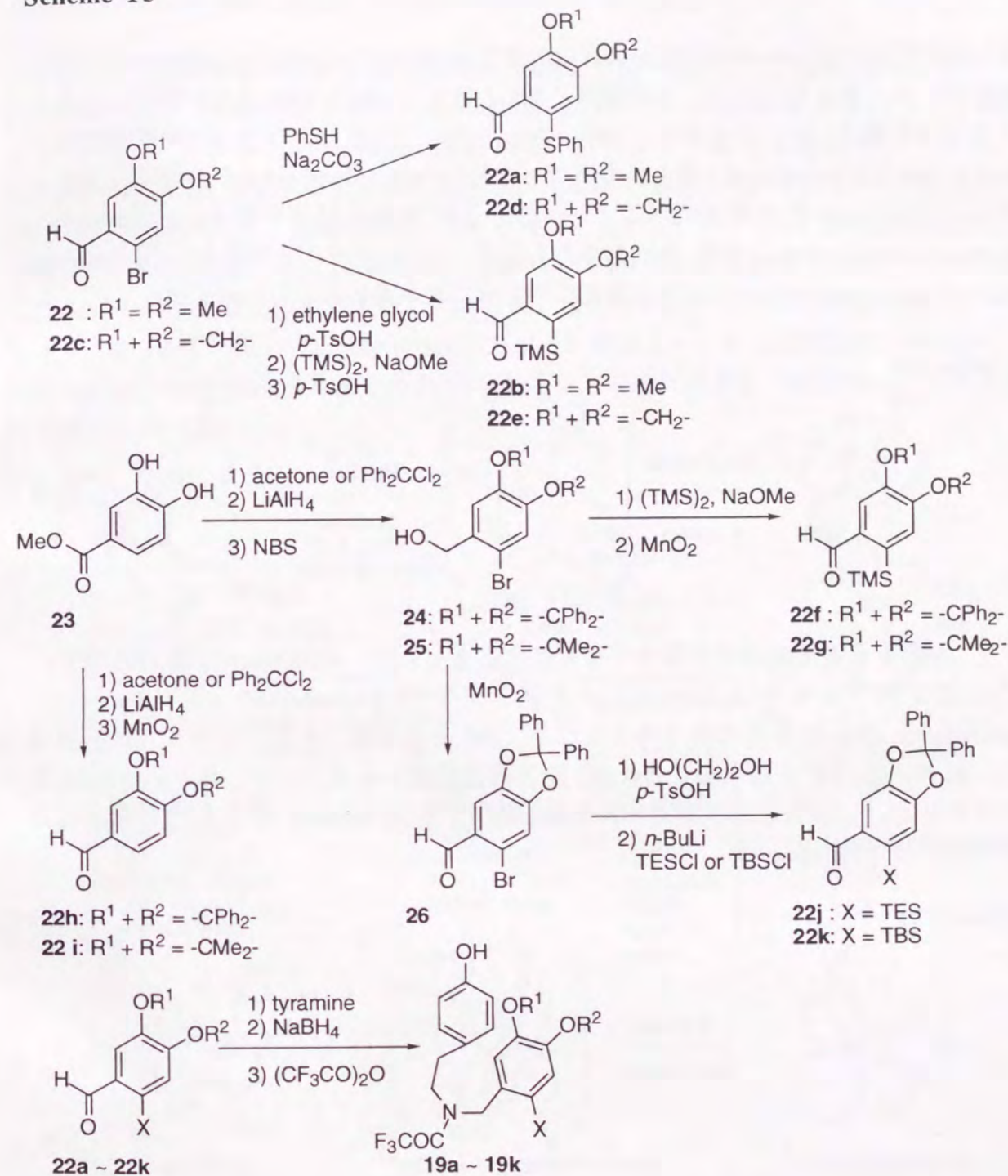
Table 6. Intramolecular Coupling Reaction Using PIFA



Run	Substrate 19			Isolated Yield (%)		
	R ¹	R ²	X	20(<i>p-o'</i>)	21(<i>p-p'</i>)	
1	a	Me	Me	SPh	0	0
2	b	Me	Me	TMS	0	26
3	c	-CH ₂ -	-CH ₂ -	Br	6	2
4	d	-CH ₂ -	-CH ₂ -	SPh	0	0
5	e	-CH ₂ -	-CH ₂ -	TMS	32	0
6	f	-CPh ₂ -	-CPh ₂ -	TMS	36	9
7	g	-CMe ₂ -	-CMe ₂ -	TMS	46	12
8	h	-CPh ₂ -	-CPh ₂ -	H	0	60
9	i	-CMe ₂ -	-CMe ₂ -	H	0	55
10	j	-CPh ₂ -	-CPh ₂ -	TES	37	0
11	k	-CPh ₂ -	-CPh ₂ -	TBS	28	0

本反応は Type I のメカニズムで進行すると推察される。すなわち、フェノール性水酸基の酸素原子と、超原子価ヨウ素試薬のヨウ素中心が反応し、酸素原子から芳香環に電子が流れることにより、本分子内閉環反応が進行している。

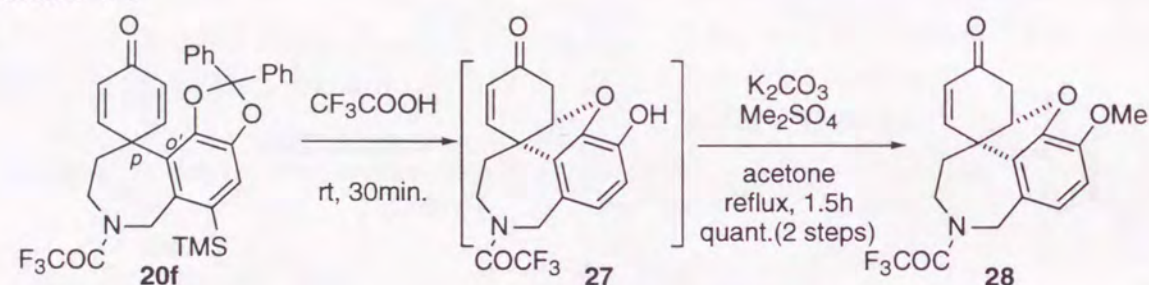
Scheme 13



第2項 Galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 骨格の構築

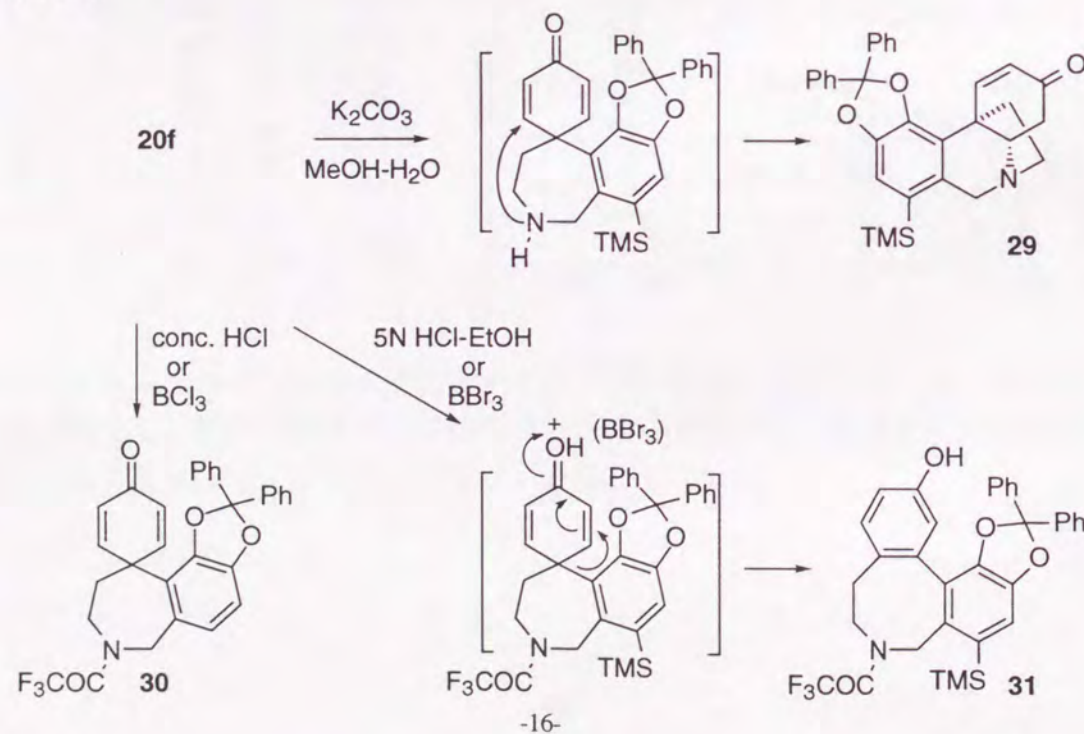
第1項で得られた *para-ortho'* カップリング体を galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 骨格へ導くべく種々検討した。その結果、**20f**、**20g**、**20j**、**20k** のみが目的の骨格を与えることを見出した。すなわち、**20f**、**20g**、**20j**、**20k** はトリフルオロ酢酸で処理すると、*para'* 位の trialkylsilyl 基と、カテコール基の diphenylmethylene が容易に脱離し、生成したフェノール性水酸基のジエノンへの分子内 Michael 付加を経て、galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 骨格 (**27**) を与えること、**27** のメチル化により、*N*-demethyl-*N*-(trifluoroacetyl) narwedine (**28**) を定量的に与えることを見出した (Scheme 14)。

Scheme 14



また、**20f** を水系溶媒中で炭酸カリウムと反応させると、trifluoroacetyl 基が脱離し、生成した2級アミンがスピロジエノン部と分子内 Michael 付加した crinine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 骨格 (**29**) を与えること、**20f** を濃塩酸、あるいは BCl_3 と反応させると、脱 silyl 体 (**30**) を与えること、**20f** を5規定塩酸-エタノール、あるいは BBr_3 と反応させると、ジエノン-フェノール転位を経て、環状 biphenyl 体 (**31**) を与えることも明らかにした (Scheme 15)。

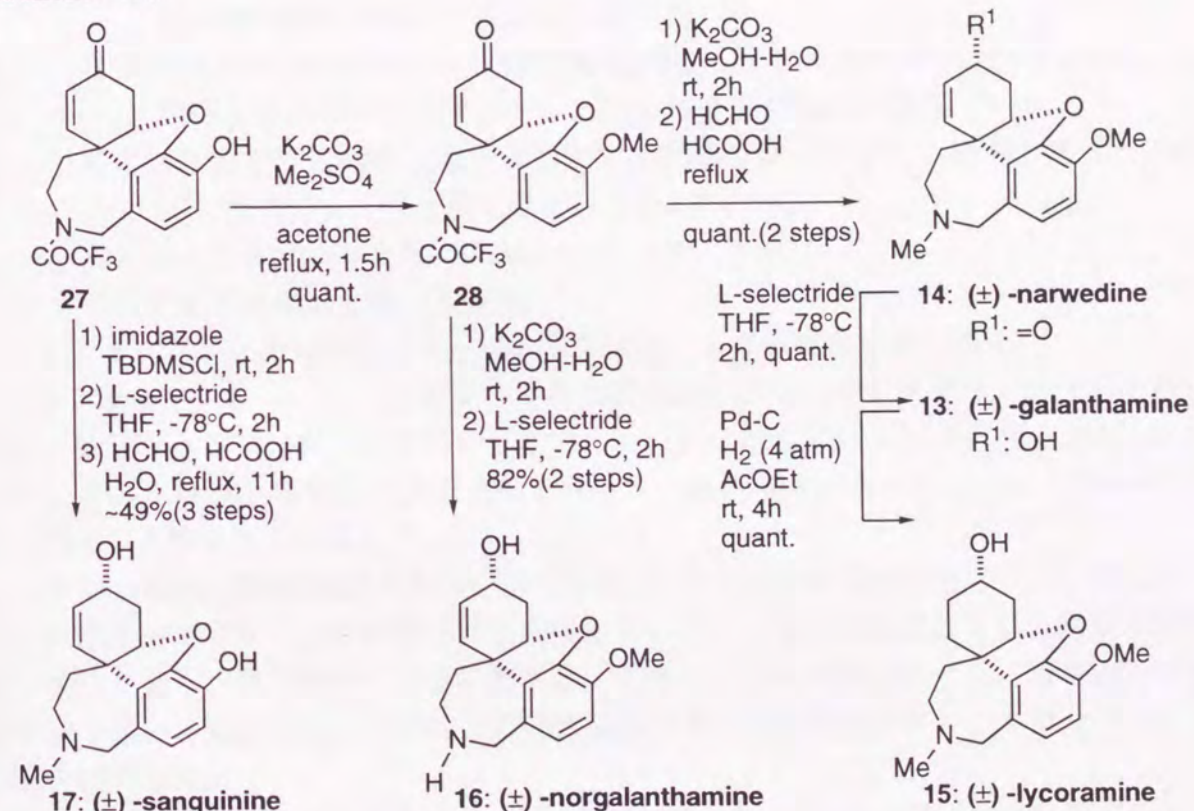
Scheme 15



第3項 Galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids のラセミ合成

得られた galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloid 骨格 (**27**) から、galanthamine (**13**)、narwedine (**14**)、lycoramine (**15**)、norgalanthamine (**16**) 及び sanguinine (**17**) のラセミ合成に成功した。すなわち、narwedine (**14**) は **27** のフェノール性水酸基のメチル化、trifluoroacetyl amide の加水分解と還元的メチル化を経て合成した。**14** のカルボニル基を立体選択的に還元して、galanthamine (**13**) を得た。**13** のオレフィンを接触水素還元し、lycoramine (**15**) を合成した。Norgalanthamine (**16**) は **27** の trifluoroacetyl amide の加水分解とカルボニル基の還元により合成した。なお、**16** の2級アミン部位を還元的にメチル化すると、**13** と一致した。sanguinine (**17**) は **27** のフェノール性水酸基の TBDMS 化、trifluoroacetyl amide の加水分解とカルボニル基の立体選択的還元、還元的メチル化を経て合成した (Scheme 16)。

Scheme 16



本合成法は、これ迄報告された合成法に比して、以下の点で優れた特徴を有している。

- 1) これ迄の合成法は *norbelladine* 誘導体の位置選択的 *para-ortho'* カップリング反応で毒性の強い $K_3Fe(CN)_6$ ^{35b,c,f)} 等の重金属酸化剤を用いていたが、本合成法は緩和で毒性の低い酸化剤 *phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate)* (PIFA)を用いており、且つ収率も高い。
- 2) *Galanthamine* 骨格の二つのフェノール性水酸基とアミンの修飾が従来法に比して容易なので、より多くの *galanthamine-type Amaryllidaceae alkaloid* 誘導体を簡便に合成できる。

最近、光学活性な *galanthamine* ((-)-**13**)は *tyramine* の代わりに光学活性な *tyrosine* を用いる方法、^{35d,e)} (±)-**13** の光学分割^{35b)}、また、この種のアルカロイド合成の重要中間体である (-)-**14** あるいは (+)-**14** は (±)-**14** の動的光学分割^{37b) 40)} によりそれぞれ合成された。したがって、光学活性な *galanthamine-type Amaryllidaceae alkaloid* は、今回著者が開発した合成法とこれら上記の既知の不斉合成法を組み合わせることにより可能と考えられる。

第2章 PIFA を用いるビアリールカップリング反応

ビアリールを部分構造に持つ生理活性天然物 (*polyketide*、*terpene*、*lignane*、*coumarin*、*flavonoid*、*tannin* 等) は数多い。⁴¹⁾ 今日、ビアリール体はこれら天然物の重要な合成シントンとして、また不斉触媒として注目されており、⁴²⁾ 天然型、非天然型を問わずその新規合成法の確立は極めて意義深い。

既知のビアリール体の合成法は以下の二つに分類できる。

- (1) Ullmann カップリングに代表される還元的手法。
 - (2) 重金属酸化剤を用いる (生合成類似の) フェノール類の酸化的カップリング反応。
- (1) の還元的手法は更に以下のように分類できる。

<A>ハロゲン化アリールと銅を用いる Ullmann カップリング。⁴³⁾

<A>で銅の代わりに化学当量のニッケル(0)を用いる Semmelhack 法。⁴⁴⁾

<C>ハロゲン化アリールと触媒量の低原子価ニッケルを亜鉛や水酸化ナトリウム等の還元剤存在下反応させる方法。⁴⁵⁾

<D>Grignard 試薬あるいは有機亜鉛試薬をニッケル (あるいはパラジウム) 触媒存在下ハロゲン化アリールと反応させる Kharash 反応。⁴⁶⁾

<E>有機ホウ素試薬 (或いは有機すず試薬) をパラジウム触媒存在下、ハロゲン化アリール類と反応させる方法。⁴⁷⁾

<F>オキサゾリンを用いる Meyers の方法。⁴⁸⁾

<G>シアン化銅を用いる方法。⁴⁹⁾

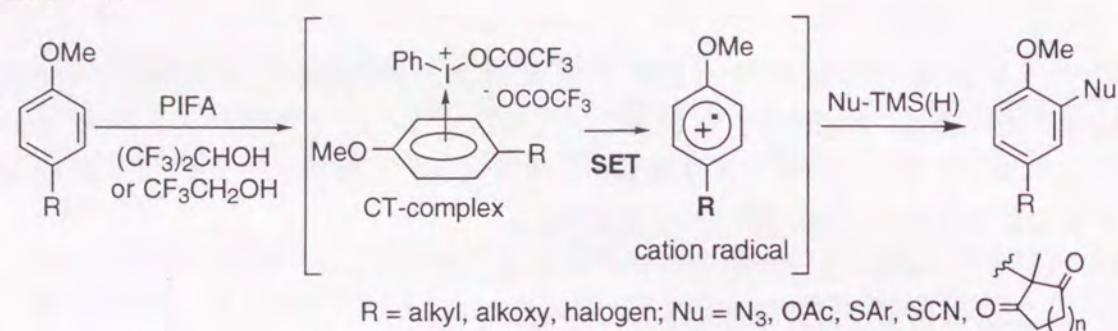
クロスカップリング体は<C>~<F>の反応により収率良く得られる。

一方、フェノールエーテル誘導体の分子内酸化的ビアリールカップリング反応を用いてもクロスカップリング体は合成が可能である。タリウム (III)、バナジウム (V)、ルテニウム (IV)、鉄 (III) 等の重金属酸化剤を用いて、*aporphine alkaloid*、*lignan*、*tannin* が生合成類似に合成されている。⁵⁰⁾

しかし、高度に置換された対称及び非対称ビアリール体の合成は上記の (1) 酸化的、(2) 還元的いずれの手法を用いても成功していない。更に問題なことに、重金属酸化剤は毒性が強く、取り扱いに注意を要する。これらの問題を解決すべく、著者は毒性が低く取り扱いの容易な超原子価ヨウ素 (III) 試薬を用いる酸化的ビアリールカップリング反応を検討した。

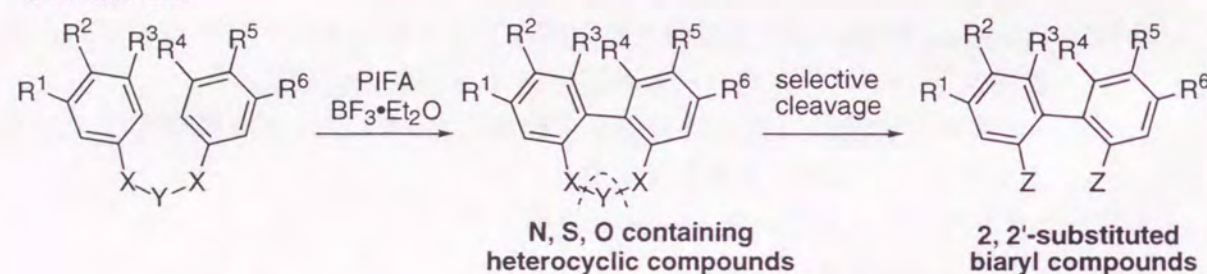
既に著者の所属する研究室では、 $(CF_3)_2CHOH$ 或いは CF_3CH_2OH 中 PIFA を用いると、電子豊富な芳香環に窒素、炭素、酸素、硫黄求核種が導入されることを見出している (Scheme 17、緒論では Type II に分類)。²¹⁾

Scheme 17



著者は本反応を応用して、フェノールエーテル誘導体の酸化分子内ビアリールカップリング反応を開発し、得られたカップリング体をホルミル基、メチル基、フェノール性水酸基の置換した2, 2'-二置換ビアリール体へ首尾良く誘導することに成功した (Scheme 18)。

Scheme 18



第1節 PIFAを用いる分子内ビアリールカップリング反応

1,3-Diarylpropane (**32a**) を既知法⁵¹⁾ を用いて合成し、PIFAと様々な溶媒中で反応させた。何も添加剤も加えない場合、フェノールエーテル誘導体の分子間反応同様、極性が高く求核性の低い溶媒である ($(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) が良好な収率でビアリールカップリング体を与えた。一方、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (PIFAのトリフルオロアセトキシリガンドに配位し、PIFA自身の活性を向上させる) を添加した場合、カップリング体の収率が大きく向上した。特にこの効果は dichloromethane 中で著しく、91% という高収率でカップリング体が得られ、PIFAを効率良く反応させる新しい反応系を見出した (Table

Table 7. Intramolecular Cyclization of **32a** in Various Solvents

Solvent	Temp(°C)	Yield of 35a (%)	
		none	containing $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$
$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$	0	63	63
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	-40	65	84
CH_3CN	-40	46	73
CH_2Cl_2	-40	25	91

7)。

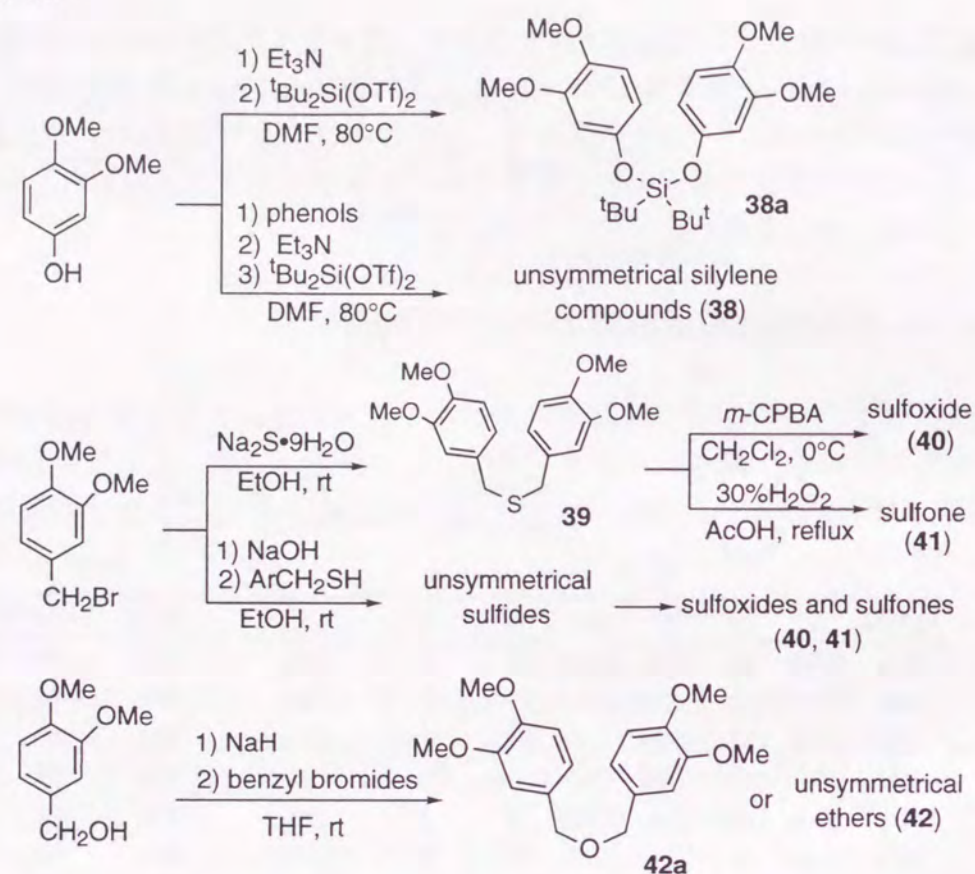
次に、本反応の一般性と汎用性を検討するため、様々な 1,3-diarylpropane (**32b** - **32e**)、*N*-benzyl-*N*-phenethylamine 誘導体 (**33a** - **33c**)、*N,N*-dibenzylamine 誘導体 (**34a** - **34e**) を既知法⁵²⁾ を参考に合成し、それぞれ本ビアリールカップリング反応に付した (Table 8)。その結果、いずれの基質でも収率良くビアリールカップリング体が得られ、本法が有用であることが明らかとなった。

Table 8. Biaryl Coupling Reaction of **32** - **34** with PIFA

32-34	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	n	X	35-37	Yield (%)
32a	OMe	H	OMe	OMe	H	1	CH_2	35a	91
32b	$-\text{OCH}_2\text{O}-$	$-\text{OCH}_2\text{O}-$	H	H	H	1	CH_2	35b	91
32c	OMe	OMe	OMe	OMe	H	1	CH_2	35c	99
32d	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	1	CH_2	35d	92
32e	OMe	OMe	OMe	OTBS	H	1	CH_2	35e	75
33a	OMe	H	OMe	OMe	H	2	NCOCF_3	36a	89
33b	OMe	OMe	OMe	OMe	H	2	NCOCF_3	36b	68
33c	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	2	NCOCF_3	36c	52
34a	$-\text{OCH}_2\text{O}-$	$-\text{OCH}_2\text{O}-$	H	H	H	1	NCOCF_3	37a	94
34b	OMe	OMe	OMe	OMe	H	1	NCOCF_3	37b	85
34c	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	1	NCOCF_3	37c	85
34d	OMe	OMe	OMe	OTBS	H	1	NCOCF_3	37d	64
34e	OMe	OMe	OMe	OAc	H	1	NCOCF_3	37e	60

この結果を受け、二つの芳香環を結ぶテンプレートの本ビアリールカップリング反応後に容易に除去可能なテンプレートに変えて検討を加えた。すなわち、dibenzo heterocyclic 化合物、silaketal 誘導体 (**38a** - **38f**)、dibenzyl sulfide (**39**)、dibenzyl sulfoxides (**40a** - **40d**)、dibenzyl sulfones (**41a**、**41b**)、dibenzyl ethers (**42a** - **42f**) のそれぞれを Scheme 19 に示した方法で合成し、PIFA- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いてビアリールカップリング反応を試みた。

Scheme 19



結果は Table 9 に示したが、**38a - 38f** は対応するカップリング体 (**43a - 43f**) を良い収率で与えた。これらの中でも di-*tert*-butyl silaketal 誘導体 (**38d - 38f**) の収率は高い。元来、silaketal は二つのアルコール性水酸基を結ぶ基質として Diels-Alder 反応等の場で利用されてきた保護基であるが、⁵³⁾ 今回フェノール性水酸基の架橋にも適用可能であることが明らかとなった。なお、反応中、silaketal の脱離は確認されなかった。

含硫黄フェノールエーテル誘導体 (**39 - 41**) の中では、sulfoxides (**40a - 40d**)、sulfone (**41a**、**41b**) が良い収率で対応するビアリールカップリング体を与えたが、sulfide (**39**) は全くカップリング体を与えなかった。これは恐らく sulfide が PIFA と敏感に反応し、様々な酸化反応が進行するためと考えられる。

42a - 42f も対応するカップリング体 (**46a - 46f**) を与えた。なお、ベンジル位の酸化は全く観察されず、目的のカップリング反応のみが選択的に進行した。

Table 9. Biaryl Coupling Reaction of Compounds **38 - 42** with PIFA

38-42	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y	43-46	Yield(%)
38a	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	O	Si ^{<i>i</i>} Pr ₂	43a	56
38b	-OCH ₂ O-	H	H	-OCH ₂ O-	O	Si ^{<i>i</i>} Pr ₂	O	Si ^{<i>i</i>} Pr ₂	43b	69
38c	OMe	OMe	H	H	-OCH ₂ O-	O	Si ^{<i>i</i>} Pr ₂	Si ^{<i>i</i>} Pr ₂	43c	46
38d	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	O	Si ^{<i>t</i>} Bu ₂	43d	81
38e	-OCH ₂ O-	H	H	-OCH ₂ O-	O	Si ^{<i>t</i>} Bu ₂	O	Si ^{<i>t</i>} Bu ₂	43e	89
38f	OMe	OMe	H	H	-OCH ₂ O-	O	Si ^{<i>t</i>} Bu ₂	Si ^{<i>t</i>} Bu ₂	43f	83
39	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	CH ₂	S	---	---
40a	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	CH ₂	SO	44a	73
40b	-OCH ₂ O-	H	H	-OCH ₂ O-	CH ₂	SO	CH ₂	SO	44b	71
40c	OMe	OMe	H	H	-OCH ₂ O-	CH ₂	SO	SO	44c	59 (73) ^{a)}
40d	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OMe	CH ₂	SO	44d	42 (73) ^{a)}
41a	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	CH ₂	SO ₂	45a	78
41b	-OCH ₂ O-	H	H	-OCH ₂ O-	CH ₂	SO ₂	CH ₂	SO ₂	45b	72
42a	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	CH ₂	O	46a	85
42b	-OCH ₂ O-	H	H	-OCH ₂ O-	CH ₂	O	CH ₂	O	46b	80
42c	OMe	OMe	H	H	-OCH ₂ O-	CH ₂	O	O	46c	51
42d	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OMe	CH ₂	O	46d	50
42e	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	CH ₂	O	46e	38

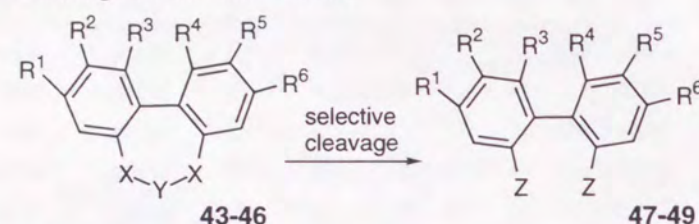
a) Yields based on the reacted substrates are given in parentheses.

本ビアリールカップリング反応は先に著者の属する研究室で開発したフェノールエーテル類の分子間求核種導入反応²¹⁾と同様のメカニズムで進行しているものと考えている。すなわち、電子豊富な芳香環と PIFA-BF₃·Et₂O 試薬がカチオンラジカル中間体を形成し、もう一方の芳香環が求核種として導入され生成物を与える (Scheme 17 参照)。

第2節 テンプレートの選択的除去

第1節で得られたビアリールカップリング体のテンプレートを選択的に除去し、2, 2'-二置換ビアリール体へ誘導した (Table 10)。

Table 10. Selective Cleavage of the Side Chain



Substrate	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	X	Y	Method	Product	Z	Yield(%)
43d	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	O	Si ^t Bu ₂	A	47d	OH	98
43e	-OCH ₂ O-		H	H	-OCH ₂ O-		O	Si ^t Bu ₂	A	47e	OH	96
44b	-OCH ₂ O-		H	H	-OCH ₂ O-		CH ₂	SO	B	48b	CH ₃	97
46a	OMe	OMe	H	H	OMe	OMe	CH ₂	O	C	49a	CHO	66
46b	-OCH ₂ O-		H	H	-OCH ₂ O-		CH ₂	O	C	49b	CHO	56
46d	OMe	OMe	OMe	H	OMe	OMe	CH ₂	O	C	49d	CHO	46

Method A: TBAF/THF, rt, 2h

B: Raney Ni (w-1)/EtOH, reflux, 6h;

C: DDQ/CH₂Cl₂-H₂O (18:1), reflux, 24h.

すなわち、silaketal 体 (43d - 43f) をテトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させると脱 silaketal 化が進行し、2, 2'-二水酸化ビフェニル体 (47d - 47f) が、sulfoxide 体 (44b) を ethanol 中 Raney ニッケルと反応させると加水素分解が進行し、2, 2'-二メチルビフェニル体 (48b) がそれぞれ良い収率で導かれる。44b 以外の sulfoxide 体は ethanol に対する溶解性が悪く、あまり反応が進行しなかった。

また、dibenzyl ethers 体 (43d - 43f) を DDQ⁵⁴⁾ と反応させると 2, 2'-二ホルミルビフェニル体 (47d - 47f) が中程度の収率で導かれた。

結 論

著者はフェノール及びフェノールエーテル誘導体と超原子価ヨウ素試薬である PIFA を用いる新たな炭素炭素結合形成反応の開発を検討した結果、以下に示す新知見を得ることができた。

- 1) Norbelladine 誘導体 (1) と PIFA を CF₃CH₂OH 中 -40 度で反応させると、*para-para'* 位での位置選択的酸化的カップリング反応が進行することを見出した。更に、本手法を応用して、crinine-type *Amaryllidaceae* alkaloid、(+)-maritidine 合成における鍵化合物の合成に成功した。
- 2) 1) での知見を応用し、norbelladine 誘導体の *para-ortho'* 位での位置選択的酸化的カップリング反応の開発に成功した。得られたカップリング体から、アルツハイマー病治療を指向したアセチルコリンエステラーゼ阻害薬として近年注目されている galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids の簡便な合成法を開発することに成功した。
- 3) 二つの芳香環をテンプレートで結んだ基質の分子内ビアリールカップリング反応の開発に成功し、フェノールエーテル誘導体の芳香環へ電子豊富な芳香環も炭素求核種として導入可能であることを明らかにした。また、得られたカップリング体のテンプレートを選択的に脱離することにも成功し、収率良く対称及び非対称ビアリール体を得る方法を見出した。

謝 辞

本研究に際して終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました、恩師、大阪大学大学院薬学研究科、北 泰行 教授に深く感謝致します。

実験に際し、種々の御指導と御助言を戴きました、高田 威 博士、御協力戴きました、業天 倫代 修士、中島 麻記子 修士、濱田 竜爾 修士、内海 沙織 学士に感謝致します。

種々御助言、御便宜戴きました、大阪大学大学院薬学研究科、当麻 博文 博士、藤岡 弘道 助教授、赤井 周司 博士の他、分子合成化学分野の皆様へ感謝致します。

天然より単離した norgalanthamine、galanthamine、sanguinine の NMR スペクトルを御供与戴きました、徳島大学薬学部、小林 茂 名誉教授、木原 勝 教授に感謝致します。

元素分析ならびに質量分析を測定して戴きました、大阪大学大学院薬学研究科、元井 律子 技官、千原 容子 技官、藤原 久美子 技官に感謝致します。

奨学金を貸与頂いた日本育英会に感謝致します。

最後に、ながきに亘る学生生活をあらゆる面から支援してくれた友人、そして家族に感謝致します。

実験の部

融点 (mp) はすべて未補正であり、柳本微量融点測定器を用いて測定した。赤外線吸収 (IR) スペクトルは島津 FTIR-8100 型を用いて測定した。核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは VARIAN VXR-200 型 (200 MHz)、JEOL JNM-EX270 型 (270 MHz)、JEOL JNM-AL300 型 (300 MHz) または JEOL JNM-GX500 型 (500 MHz) を用い、tetramethylsilan (SiMe_4) または chloroform (CDCl_3) を内部標準物質として測定した。質量分析 (MS) スペクトル、および高分解能質量分析 (HRMS) スペクトルは、JEOL JMS-D300 型を用い、20 eV または 70 eV の直接法で測定した。紫外、可視吸収 (UV-Vis) スペクトルは、島津 UV-2100 型または島津 UV-2200 型を用いて測定した。カラムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーの吸着剤は、各々 Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM)、Fuji Silysia Chemical silica gel BW-300 を使用した。分取用薄層クロマトグラフィー (prep. TLC) は Merck pre-coated TLC plates, silica gel 60 F₂₅₄ を使用した。抽出液は無水硫酸マグネシウム、または無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。

反応試薬として用いた phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) は、市販の phenyliodine(III) diacetate (PIDA) を、trifluoroacetic acid から再結晶することにより合成した。また、PIFA は、和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社、Aldrich 社、Lancaster 社、および Fluka 社より市販されている。

(CF_3)₂CHOH、および $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ は市販品を再精製を行わず、そのまま使用した。

1a、**1g**、**1h**、**1p**、**6** は文献既知の方法^{28a)} で合成した。**32a**、**32c**、**33a**、**41b**、**42a** も文献既知の方法⁵²⁾ で合成した。

第1章第1節の実験

tert-Butyl *N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-*N*-(4-hydroxyphenethyl)carbamate (**1b**) の合成

1g (1.83 g, 6.36 mmol) と sodium carbonate (674 mg, 6.36 mmol) の H_2O (15 mL)-dioxane (15 mL) 懸濁液に di-*tert*-butyl dicarbonate (1.53 g, 7.00 mmol) を 0 °C で加え、1 時間激しく攪拌した。反応液に H_2O を加え、ethyl acetate (AcOEt) で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/AcOEt = 2:1) で精製すると **1b** (2.42 g, 98%) が無色油状物として得られた。

1b: IR (KBr) 3350, 1690, 1670 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 2.67, 2.72 (brs, 2H), 2.28, 3.37 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.30 (brs, 2H), 4.98 (s, 1H), 6.73-6.80 (m, 5H), 6.97 (brs, 2H); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (M^+) 387.2046, found 387.2070.

2-(Trimethylsilyloxy)ethyl *N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-*N*-(4-hydroxyphenethyl)carbamate (**1c**) の合成

1g (224 mg, 0.779 mmol) と sodium carbonate (72.0 mg, 0.857 mmol) の H_2O (2.0 mL)-dioxane (5.0 mL) 溶液に 2-(trimethylsilyloxy)ethyl 4-nitrophenyl carbonate (242 mg, 0.857 mmol) を室温で加え、12 時間攪拌した。反応液に H_2O を加え、AcOEt で抽出し、sat. NaHCO_3 水溶液、 H_2O 、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/ Et_2O = 1:1) で精製すると **1c** (264 mg, 78%) が無色結晶として得られた。

1c: mp 95-96 °C (from $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane); IR (KBr) 3350, 2836, 1671 cm^{-1} ; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 9H), 1.02 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 2.69 (brs, 2H), 3.34 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (brs, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 6.73-6.82 (m, 5H), 6.98 (d, 2H, J = 7.6 Hz). Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$: C, 64.01; H, 7.71; N, 3.25. Found C, 63.89; H, 7.54; N, 3.29.

Ethyl *N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-*N*-(4-hydroxyphenethyl)carbamate (**1d**) の合成

1g (374 mg, 1.30 mmol) と potassium carbonate (K_2CO_3) (1.08 g, 7.81 mmol) の acetone (12 mL) 懸濁液に ethyl chloroformate (0.499 mL, 5.21 mmol) を加え、1.5 時間室温で攪拌し、12 時間加熱還流した。反応液を空冷後、溶媒を濃縮留去し、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/AcOEt = 2:1) で精製すると、*N,O*-

diprotected compound が得られた。得られた *N, O*-diprotected compound と NaOH (201 mg, 5.03 mmol) の EtOH (6.4 mL)-H₂O (0.50 mL) 溶液を 70 °C で 30 分攪拌した。空冷後、反応液に sat. NH₄Cl 水溶液を加え、濃縮留去した。AcOEt で抽出し、H₂O、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:2) で精製すると **1d** (397 mg, 85%) が無色油状物として得られた。

1d: IR (KBr) 3350, 1695, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 2.70 (brs, 2H), 3.35 (brs, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.18 (brs, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.73-6.82 (m, 5H), 6.99 (brs, 2H); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₅NO₅ (M⁺) 359.1733, found 359.1745.

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)benzamide (1e) の合成**
1g (142 mg, 0.495 mmol) の pyridine (2.0 mL) 溶液に 0 °C で pentafluorobenzoyl chloride (0.21 mL, 1.46 mmol) を加え、45 分攪拌した。反応液に H₂O を加え、methylene chloride (CH₂Cl₂) で抽出し、H₂O、brine で洗浄し、濃縮留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製すると、*N, O*-diprotected compound が得られた。得られた *N, O*-diprotected compound (57.6 mg, 0.0852 mmol) の MeOH (6.0 mL)-H₂O (3.0 mL)-CH₂Cl₂ (2.0 mL) 溶液を 1 時間攪拌し、溶媒を濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:2) で精製すると **1e** (18.2 mg, 44%) が無色油状物として得られた。

1e: IR (KBr) 3350, 1653 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.66 and 2.89 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.28 and 3.63 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.84 and 3.86 (s, 3H), 3.87 and 3.89 (s, 3H), 4.08 and 4.69 (s, 2H), 4.84 and 4.88 (s, 1H), 6.54 (s, 0.5H), 6.58 (dd, 0.5H, *J* = 8.5, 1.8 Hz), 6.70-6.88 (m, 5H), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₄H₂₀NO₄F₅ (M⁺) 481.1311, found 481.1311.

4-{2-[(3,4-Dimethoxybenzyl)(methyl)amino]ethyl}phenol (1f) の合成

1g (442 mg, 1.54 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に室温で formaldehyde (37% solution in H₂O, 6.3 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。空冷後、反応液に NaBH₄ (1.05 g, 27.7 mmol) を徐々に加え、懸濁液を 30 分攪拌した。溶媒を減圧留去し、H₂O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, AcOEt) で精製すると、**1f** (423 mg, 91%) が無色油状物として得られた。

1f: IR (KBr) 3400 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.80 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₃NO₃ (M⁺) 301.1678, found 301.1668.

***N*-Trifluoroacetylated Compounds (1h - 1o, 8b, 8e, 10a, 10b) 合成の一般法**

Norbolladine 誘導体 (NH 体, 1.00 mmol) の pyridine (5.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下 0 °C で (CF₃CO)₂O (2.00 - 3.00 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、10% HCl、H₂O、brine で洗浄し、減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) で精製すると対応する *N*-trifluoroacetylated compound が高い収率で得られた。

***N*-(3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxybenzyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)acetamide (1i)**

NH 体 (704 mg, 1.82 mmol)、pyridine (5.0 mL)、(CF₃CO)₂O (0.51 mL, 3.64 mmol) より合成。

1i (722 mg, 82%): 無色油状物; IR (KBr) 3400, 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 6H), 0.98 and 0.99 (s, 9H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.79 and 3.80 (s, 3H), 4.29 and 4.55 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.65 (d, 0.5H, *J* = 2.0 Hz), 6.70 (dd, 0.5H, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 6.74-6.83 (m, 4H), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz). Anal. Calcd for C₂₄H₃₂NO₄F₃Si: C, 59.61; H, 6.67; N, 2.90. Found C, 59.30; H, 6.64; N, 2.84.

***N*-[3,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyl]-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)acetamide (1j)**

NH 体 (2.26 g, 4.63 mmol)、pyridine (15 mL)、(CF₃CO)₂O (1.3 mL, 9.26 mmol) より合成。

1j (2.31 g, 85%): 無色結晶; mp 107-108 °C (from Et₂O/*n*-hexane); IR (KBr) 3400, 2955, 1678 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.17 and 0.19 (s, 12H), 0.96 and 0.97 and 0.98 (s, 18H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 4.26 and 4.52 (s, 2H), 4.76 and 4.79 (s, 1H), 6.60 and 6.67 (m, 1H), 6.64 (d, 0.5H, *J* = 2.6 Hz), 6.72-6.81 (m, 3.5H), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₉H₄₄NO₄F₃Si₂ (M⁺) 583.2761, found 583.2775. Anal. Calcd for C₂₉H₄₄NO₄F₃Si₂: C, 59.66; H, 7.60; N, 2.40. Found C, 59.65; H, 7.39; N, 2.46.

***N*-(4-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxybenzyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)acetamide (1k)**

NH 体 (271 mg, 0.698 mmol)、pyridine (2.0 mL)、(CF₃CO)₂O (0.20 mL, 1.40 mmol) より合成。

1k (200 mg, 63%): 無色油状物; IR (KBr) 3400, 1640, 1630 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.77 and 3.78 (s, 3H), 4.34 and 4.58 (s, 2H), 5.12 and 5.14 (s, 1H), 6.62-6.83 (m, 5H), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz). Anal. Calcd for C₂₄H₃₂NO₄F₃Si: C, 59.61; H, 6.67; N, 2.90. Found C, 59.44; H, 6.70; N, 3.01.

***N*-(3-Benzyloxy-4-methoxybenzyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)acetamide (1l)**

NH 体 (328 mg, 0.902 mmol)、pyridine (1.5 mL)、(CF₃CO)₂O (0.25 mL, 1.80 mmol) より合成。

1l (409 mg, 99%): 無色油状物; IR (KBr) 3400, 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.62-2.71 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.88 and 3.89 (s, 3H), 4.24 and 4.51 (s, 2H), 4.94 and 4.97 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.61 and 6.76 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.68 and 6.78 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 6.74 and 6.76 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.84 and 6.85 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.27-7.41 (m, 5H); HRMS (EI) calcd for C₂₅H₂₄NO₄F₃ (M⁺) 459.1658, found 459.1666.

4-[[4-(4-Hydroxyphenethyl)(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]methyl]-2-methoxyphenyl pivalate (1m)

NH 体 (170 mg, 0.476 mmol)、pyridine (1.5 mL)、(CF₃CO)₂O (0.20 mL, 1.43 mmol) より合成。

1m (203 mg, 94%): 無色結晶; mp 72-73 °C (from Et₂O/*n*-hexane); IR (KBr) 3450, 1755, 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.33 and 4.59 (s, 2H), 4.99 (brs, 1H), 6.65-6.79 (m, 4H), 6.95-6.98 (m, 3H); HRMS (EI) calcd for C₂₃H₂₆NO₄F₃ (M⁺) 453.1763, found 453.1741.

***N*-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)phenethyl]-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (8b)**

NH 体 (168 mg, 0.418 mmol)、pyridine (1.0 mL)、(CF₃CO)₂O (0.088 mL, 0.627 mmol) より合成。

8b (200 mg, 96%): 無色油状物; IR (KBr) 2950, 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 0.17 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.85 and 3.87 (s, 6H), 4.28 and 4.57 (s, 2H), 6.61 and 6.76 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.65-6.85 (m, 2H), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz). Anal. Calcd for C₂₅H₃₄NO₄F₃Si: C, 60.34; H, 6.89; N, 2.81. Found C, 60.12; H, 6.78; N, 2.81.

***N*-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-methoxyphenethyl)acetamide (8e)**

NH 体 (470 mg, 1.56 mmol)、pyridine (1.5 mL)、(CF₃CO)₂O (0.66 mL, 4.68 mmol) より合成。

8e (635 mg, quant.): 無色油状物; IR (KBr) 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.72-2.87 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.33 and 4.59 (s, 2H), 6.62-6.86 (m, 5H), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₂NO₄F₃ (M⁺) 397.1501, found 397.1503. Anal. Calcd for C₂₀H₂₂NO₄F₃: C, 60.45; H, 5.58; N, 3.52. Found C, 60.24; H, 5.47; N, 3.53.

2,2,2-Trifluoro-*N*-(4-Hydroxyphenethyl)-*N*-(3-methoxybenzyl)acetamide (10a)

NH 体 (199 mg, 0.774 mmol)、pyridine (1.5 mL)、(CF₃CO)₂O (0.33 mL, 2.32 mmol) より合成。

10a (247 mg, 90%): 結晶; IR (KBr) 3400, 1688, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.75-2.83 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.36 and 4.62 (s, 2H), 5.09 and 5.12 (s, 1H), 6.66 (s, 0.5H), 6.72 and 6.80 (m,

1H), 6.75-6.78 (m, 2.5H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.25 and 7.28 (m, 1H); HRMS (EI) calcd for $C_{18}H_{18}NO_3F_3$ (M^+) 353.1238, found 353.1256.

***N*-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)benzyl]-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-hydroxyphenethyl)acetamide (10b)**

NH 体 (1.32 g, 3.68 mmol)、pyridine (5.0 mL)、 $(CF_3CO)_2O$ (1.0 mL, 7.36 mmol) より合成。

10b (1.59 g, 96%): 無色油状物; IR (KBr) 3400, 1682 cm^{-1} ; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.18 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.72-2.84 (m, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 4.33 and 4.60 (s, 2H), 4.76 and 4.79 (s, 1H), 6.61 and 6.70 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.69-6.82 (m, 2H), 6.76 and 6.76 (m, 2H), 6.99 and 7.00 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 1H). Anal. Calcd for $C_{23}H_{30}NO_3F_3Si$: C, 60.90; H, 6.67; N, 3.09. Found C, 60.71; H, 6.63; N, 3.07.

4-[[4-(4-Hydroxyphenethyl)(2,2,2-trifluoroacetyl)amino]methyl]-2-methoxyphenyl acetate (1n) の合成

tert-Butyldimethylsilyloxytyramine と vanilin より合成した NH 体を上記の一般法により *N*-COCF₃ 体 (1.33 g, 97%) へ誘導した。*N*-COCF₃ 体 (1.31 g, 2.71 mmol) を常法により *O*-acetyl 化した (1.28 g, 90%)。得られた *N*-COCF₃ *O*-diCOCH₃ 体 (41.3 mg, 0.0786 mmol) の THF (0.50 mL)、AcOH (14.2 mg, 0.236 mmol) 溶液に tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.0 M solution in THF, 0.086 mL) を加え、5 分間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 50:1) で精製すると **1n** (30.5 mg, 94%) が無色油状物として得られた。

1n: IR (KBr) 3400, 1767, 1685 cm^{-1} ; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31 and 2.32 (s, 3H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.34 and 4.59 (s, 2H), 5.48 and 5.50 (s, 1H), 6.67 and 6.74 (s, 1H), 6.73 and 6.75 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 3H); HRMS (EI) calcd for $C_{20}H_{20}NO_5F_3$ (M^+) 411.1290, found 411.1284. Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}NO_5F_3$: C, 58.39; H, 4.90; N, 3.40. Found C, 58.05; H, 4.95; N, 3.67.

***N*-[4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)phenethyl]-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (8c) の合成**

1a (159 mg, 0.415 mmol) と imidazole (57.0 mg, 0.830 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に窒素雰囲気下 *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (1.60 mL, 0.622 mmol) を室温で加え、1 時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、Et₂O で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 10:1) で精製すると **8c** (236 mg, 91%) が無色油状物として得られた。

8c: IR (KBr) 1690 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (s, 9H), 2.67-2.76 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.79 and 3.81 and 3.86 (s, 6H), 4.13 and 4.48 (s, 2H), 6.54 (d, 0.5H, $J = 1.7$ Hz), 6.57 (d, 0.5H, $J = 7.7$ Hz), 6.69-6.71 (m, 3H), 6.78 and 6.79 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 4H); HRMS (EI) calcd for $C_{35}H_{38}NO_4F_3Si$ (M^+) 621.2522, found 621.2522. Anal. Calcd for $C_{35}H_{38}NO_4F_3Si$: C, 67.61; H, 6.16; N, 2.25. Found C, 67.45; H, 6.14; N, 2.34.

***N*-(4-Benzoyloxyphenethyl)-*N*-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (8d) の合成**

1a (164 mg, 0.429 mmol) と K₂CO₃ (65.2 mg, 0.472 mmol) の EtOH (3.0 mL) 懸濁液に benzyl bromide (0.057 mL, 0.472 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液を濾過し、母液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製すると **8d** (197 mg, 97%) が無色油状物として得られた。

8d: IR (KBr) 1690 cm^{-1} ; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72-2.86 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.32 and 4.59 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.65-6.93 (m, 5H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.29-7.44 (m, 5H). Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}NO_4F_3$: C, 65.95; H, 5.53; N, 2.96. Found C, 65.74; H, 5.45; N, 2.93.

Norbelladine 誘導体の PIFA を用いる酸化環化反応の一般法

Norbelladine 誘導体 (0.100 mmol) の CF₃CH₂OH (1.0 mL) 溶液に PIFA (0.110 mmol) の CF₃CH₂OH (4.0 mL)

溶液を窒素雰囲気下 -40 °C で加え、10 分攪拌した。溶媒を濃縮留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーあるいは prep. TLC で精製すると、カップリング体が良い収率で得られた。

7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2a)

1a (22.2 mg, 0.0579 mmol)、PIFA (27.4 mg, 0.0637 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 1.5 mL) より合成。

2a (13.4 mg, 61%): 無色結晶; mp 162-163 °C (from Et₂O/*n*-hexane, lit.^{27b}) 159-160 °C; IR (KBr) 1690, 1667, 1626 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.35-2.43 (m, 2H), 3.72 and 3.87 and 3.88 (s, 6H), 3.91-3.98 (m, 2H), 4.77 and 4.81 (s, 2H), 6.31 and 6.32 (d, 2H, $J = 10.2$ Hz), 6.52 (s, 1H), 6.61 and 6.80 (s, 1H), 6.94 and 7.05 (d, 2H, $J = 10.2$ Hz); ^{13}C NMR (67.8 MHz, $CDCl_3$) δ 33.8, 35.8, 42.6, 45.2, 45.3, 48.1, 48.3, 48.4, 48.6, 48.7, 112.6, 112.7, 113.1, 114.1, 116.2 (q, $J = 288$ Hz), 127.1, 127.2, 127.8, 127.9, 128.0, 148.1, 148.6, 148.7, 152.5, 152.9, 156.3 (q, $J = 35$ Hz), 185.0, 185.2; HRMS (EI) calcd for $C_{19}H_{18}NO_4F_3$ (M^+) 381.1185, found 381.1168.

***tert*-Butyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-diene-4'-one-2-carboxylate (2b)**

1b (50.2 mg, 0.130 mmol)、PIFA (61.3 mg, 0.143 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 4.0 mL) より合成。

2b (24.4 mg, 49%): 無色結晶; mp 148-149 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1694, 1665, 1625 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 and 1.47 (s, 9H), 2.26-2.29 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.50 and 4.62 (s, 2H), 6.29 (d, 2H, $J = 10.3$ Hz), 6.52 and 6.82 (s, 1H), 6.64 and 6.75 (s, 1H), 7.00 and 7.03 (d, 2H, $J = 10.3$ Hz); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ 28.2, 35.6, 43.5, 44.3, 47.6, 48.4, 48.6, 55.7, 79.9, 80.1, 112.7, 112.8, 113.2, 126.5, 127.7, 131.4, 147.4, 147.7, 153.7, 154.4, 154.8, 185.4. Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}NO_5$: C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63. Found C, 68.48; H, 7.03; N, 3.62.

2-(Trimethylsilyloxy)ethyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-diene-4'-one-2-carboxylate (2c)

1c (53.7 mg, 0.124 mmol)、PIFA (58.9 mg, 0.137 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 4.0 mL) より合成。

2c (28.9 mg, 54%): 無色結晶; mp 167-169 °C (from Et₂O/CH₂Cl₂); IR (KBr) 1694, 1666, 1626 cm^{-1} ; 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 0.01 and 0.02 (s, 9H), 0.89-1.03 (m, 2H), 2.26 (brs, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.57 and 4.64 (s, 2H), 6.27 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz), 6.48 and 6.50 (s, 1H), 6.64 and 6.74 (s, 1H), 6.99 and 7.01 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz); ^{13}C NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ -1.5, 17.8, 35.6, 35.8, 44.1, 48.1, 48.7, 55.9, 63.9, 112.9, 113.3, 126.7, 130.9, 147.7, 148.0, 153.7, 155.7, 185.5. Anal. Calcd for $C_{23}H_{31}NO_5Si$: C, 64.31; H, 7.27; N, 3.26. Found C, 64.13; H, 7.06; N, 3.27.

Ethyl-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-diene-4'-one-2-carboxylate (2d)

1d (204 mg, 0.566 mmol)、PIFA (268 mg, 0.623 mmol)、CF₃CH₂OH (4.0 mL) より合成。

2d (97.8 mg, 49%): 無色結晶; mp 92-94 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1700, 1667, 1624 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.17-1.30 (m, 3H), 2.28 (brs, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.09-4.19 (m, 2H), 4.58 and 4.66 (s, 2H), 6.29 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz), 6.52 and 6.53 (s, 1H), 6.66 and 6.76 (s, 1H), 7.02, 7.03 (d, 2H, $J = 10.1$ Hz); HRMS (EI) calcd for $C_{20}H_{23}NO_5$ (M^+) 357.1576, found 357.1603.

7,8-Dimethoxy-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2e)

1e (32.1 mg, 0.0667 mmol)、PIFA (31.5 mg, 0.0733 mmol)、CF₃CH₂OH (2.0 mL) より合成。

2e (17.8 mg, 56%): 無色結晶; mp 188-190 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1667, 1652 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.32-2.45 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.74 and 3.75 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 4.08 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.49 and 4.94 (s, 2H), 5.97 and 6.52 and 6.55 and 6.86 (s, 2H), 6.29 and 6.34 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, $J = 10.3$ Hz); Anal.

Calcd for C₂₄H₁₈NO₄F₃: C, 60.13; H, 3.78; N, 2.92. Found C, 59.92; H, 3.74; N, 2.93.

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-7,8-methylenedioxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2h)

1h (30.8 mg, 0.0839 mmol)、PIFA (39.7 mg, 0.0923 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 1.0 mL) より合成。

2h (17.3 mg, 56%): 無色結晶; mp 143-145 °C (from Et₂O, lit.^{27b}) 138-142 °C; IR (KBr) 1690, 1667, 1626 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.34-2.43 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.74 and 4.76 (s, 2H), 5.94 and 5.96 (s, 2H), 6.30 and 6.31 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.63 and 6.81 (s, 1H), 6.90 and 7.00 (m, 2H); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 33.7, 35.7, 44.2, 45.2, 45.3, 48.2, 48.3, 48.5, 48.6, 48.7, 101.7, 101.8, 109.7, 109.9, 110.0, 111.3, 117.3 (m), 127.1, 127.4, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 147.2, 147.9, 148.0, 152.3, 152.7, 157.0 (m), 184.9, 185.1; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₄NO₄F₃ (M⁺) 365.0875, found 365.0880.

8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2i)

1i (54.4 mg, 0.119 mmol)、PIFA (56.5 mg, 0.131 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 5.0 mL) より合成。

2i (22.5 mg, 42%): 無色結晶; mp 154-155 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1692, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.13 and 0.14 (s, 6H), 0.97 and 0.98 (s, 9H), 2.33-2.41 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 4.71 and 4.74 (s, 2H), 6.29 and 6.32 (d, 2H, J = 10.1 Hz), 6.48 and 6.49 (s, 1H), 6.62 and 6.79 (s, 1H), 6.95 and 7.06 (d, 2H, J = 10.1 Hz). Anal. Calcd for C₂₄H₃₀NO₄F₃Si: C, 59.86; H, 6.28; N, 2.91. Found C, 59.69; H, 6.24; N, 2.93.

7,8-Bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2j)

1j (146 mg, 0.250 mmol)、PIFA (108 mg, 0.250 mmol)、CF₃CH₂OH (3.0 mL) より合成。

2j (60.5 mg, 42%): 無色結晶; mp 174-175 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1692, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.10 and 0.18 and 0.19 (s, 12H), 0.90 and 0.91 (s, 18H), 2.33-2.40 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 4.69 and 4.73 (s, 2H), 6.29 and 6.30 (d, 2H, J = 10.3 Hz), 6.53 and 6.54 and 6.60 and 6.76 (s, 2H), 6.92 and 7.02 (d, 2H, J = 10.3 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₉H₄₂NO₄F₃Si₂ (M⁺) 581.2604, found 581.2620. Anal. Calcd for C₂₉H₄₂NO₄F₃Si₂: C, 59.87; H, 7.28; N, 2.41. Found C, 59.71; H, 7.04; N, 2.35.

7-tert-Butyldimethylsilyloxy-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2k)

1k (89.9 mg, 0.186 mmol)、PIFA (87.9 mg, 0.204 mmol)、CF₃CH₂OH (3.0 mL) より合成。

2k (31.6 mg, 35%): 無色結晶; mp 140-141 °C (from Et₂O/*n*-hexane); IR (KBr) 1692, 1669 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.80 and 3.81 (s, 3H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.76 and 4.79 (s, 2H), 6.29 and 6.30 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 6.52 (s, 1H), 6.59 and 6.77 (s, 1H), 6.91 and 7.02 (d, 2H, J = 10.0 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₄H₃₀NO₄F₃Si (M⁺) 481.1896, found 481.1900. Anal. Calcd for C₂₄H₃₀NO₄F₃Si: C, 59.86; H, 6.28; N, 2.91. Found C, 59.97; H, 6.21; N, 2.87.

8-Benzyloxy-2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2l)

1l (61.6 mg, 0.134 mmol)、PIFA (63.4 mg, 0.147 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 4.0 mL) より合成。

2l (29.9 mg, 49%): 無色結晶; mp 172-174 °C (from CH₂Cl₂/*n*-hexane); IR (KBr) 1692, 1667 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.33-2.40 (m, 2H), 3.73 and 3.74 (s, 3H), 3.88-3.94 (m, 2H), 4.69 and 4.76 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.31 and 6.32 (d, 2H, J = 9.9 Hz), 6.54 and 6.56 (s, 1H), 6.65 and 6.88 (1H, s), 6.93 and 7.05 (d, 2H, J = 9.9 Hz), 7.31-7.40 (m, 5H); HRMS (EI) calcd for C₂₅H₂₂NO₄F₃ (M⁺) 457.1501, found 457.1520.

2-Trifluoroacetyl-8-methoxy-4'-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-

2',5'-dienyl-7-pivaloate (2m)

1m (22.1 mg, 0.0487 mmol)、PIFA (23.1 mg, 0.0536 mmol)、CF₃CH₂OH (0.50 + 2.0 mL) より合成。

2m (7.0 mg, 32%): 無色結晶; mp 188-190 °C (from Et₂O); IR (KBr) 2975, 1755, 1694, 1667, 1625 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 9H), 2.35-2.42 (m, 2H), 3.81 and 3.82 (s, 3H), 3.93-3.98 (m, 2H), 4.81 and 4.84 (s, 2H), 6.30 and 6.32 (m, 2H), 6.68 and 6.70 and 6.89 (s, 2H), 6.92 and 7.04 (d, 2H, J = 10.3 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₃H₂₄NO₅F₃ (M⁺) 451.1606, found 451.1607. Anal. Calcd for C₂₃H₂₄NO₅F₃: C, 61.19; H, 5.36; N, 3.10. Found C, 61.11; H, 5.33; N, 3.26.

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-8-methoxy-4'-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dienyl-7-acetate (2n)

1n (31.0 mg, 0.754 mmol)、PIFA (356 mg, 0.829 mmol)、CF₃CH₂OH (3.5 mL) より合成。

2n (114 mg, 37%): 無色結晶; mp 153-155 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1767, 1694, 1667, 1625 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 2H), 3.84 and 3.85 (s, 3H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.82 and 4.85 (s, 2H), 6.15 and 6.31 (d, 2H, J = 10.3 Hz), 6.72 and 6.74 and 6.92 (s, 2H), 6.92 and 7.03 (d, 2H, J = 10.3 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₁₈NO₅F₃ (M⁺) 409.1137, found 409.1137. Anal. Calcd for C₂₀H₁₈NO₅F₃: C, 58.68; H, 4.43; N, 3.42. Found C, 58.64; H, 4.48; N, 3.43.

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-8-hydroxy-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (2p)

1p (22.1 mg, 0.0598 mmol)、PIFA (28.3 mg, 0.0658 mmol)、CF₃CH₂OH (0.75 + 0.50 mL) より合成。

2p (4.1 mg, 19%): オフホワイト色非定形結晶; IR (KBr) 1690, 1665, 1620 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.35-2.43 (m, 2H), 3.75 and 3.76 (s, 3H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.74 and 4.77 (s, 2H), 5.58 and 5.60 (s, 1H), 6.31 and 6.32 (d, 2H, J = 10.2 Hz), 6.51 (s, 1H), 6.74 and 6.91 (s, 1H), 6.94 and 7.05 (d, 2H, J = 10.2 Hz); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₆NO₄F₃ (M⁺) 367.1032, found 367.1007.

N-[2-(1-Acetylamino-4-oxo-2,5-cyclohexadien-1-yl)ethyl]-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (3a)

1a (22.7 mg, 0.0592 mmol)、PIFA (28.0 mg, 0.0651 mmol)、CH₃CN (1.0 mL) より合成。

3a (6.8 mg, 27%): 無色非定形結晶; IR (KBr) 3350, 1690, 1673, 1628 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.84-2.38 (m, 2H), 1.98 and 2.00 (s, 3H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.87 and 3.88 and 3.90 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.25 and 6.31 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.74 and 6.91 (m, 2H), 6.79 and 6.86 (d, 2H, J = 7.9 Hz); ¹³C NMR (68.7 MHz, CDCl₃) δ 23.5, 36.5, 42.0, 51.9, 54.5, 56.0, 110.5, 111.3, 120.5, 125.9, 129.3, 130.0, 147.0, 149.2, 149.5, 149.6, 170.1, 184.7; HRMS (EI) calcd for C₂₁H₂₃N₂O₅F₃ (M⁺) 440.1559, found 440.1566.

(3S)-(+)-Methyl 2-(2,2,2-trifluoroacetyl)-7,8-dimethoxy-4'-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[2]benzazepine-5'-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-diene-3-carboxylate (7)

6^{27b} (22.0 mg, 0.0498 mmol)、PIFA (23.6 mg, 0.0548 mmol)、CF₃CH₂OH (0.75 + 0.50 mL) より合成。

7 (13.9 mg, 64%): 無色結晶; mp 176-179 °C (from Et₂O/*n*-hexane, lit.^{27b}) 176.5-177.5 °C; IR (KBr) 1750, 1690, 1667, 1626 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (dd, 1H, J = 14.8, 4.6 Hz), 2.85 (dd, 1H, J = 14.8, 13.5), 3.71 and 3.73 (s, 3H), 3.80 and 3.82 (s, 3H), 3.89 and 3.90 (s, 3H), 4.75 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 4.94 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 5.11 (dd, 1H, J = 13.5, 4.6 Hz), 6.26 and 6.30 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.39 and 6.39 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.46 and 6.49 and 6.62 (s, 2H), 6.77 and 6.78 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.94 and 6.95 (d, 1H, J = 10.0 Hz).

8a、8b の PIFA を用いるスピロ環化反応

8a (61.2 mg, 0.134 mmol)、PIFA (63.6 mg, 0.148 mmol)、CF₃CH₂OH (2.0 mL) から **2a** (29.3 mg, 57%) が得られた。

8b (29.1 mg, 0.0585 mmol)、PIFA (27.7 mg, 0.0643 mmol)、CF₃CH₂OH (1.2 mL) から **2a** (14.8 mg, 66%) が得られた。

1-[11-*tert*-Butyldiphenylsilyloxy-2,3-dimethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5H)-yl]-2,2,2-trifluoro-1-ethanone (9c)

9c (49.9 mg, 0.0803 mmol)、PIFA (38.0 mg, 0.0883 mmol)、CF₃CH₂OH (1.5 mL) より合成。

9c (6.0 mg, 12%、**2a** (7.1 mg, 23%) も生成): 無色結晶; mp 213-214 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (s, 9H), 2.31 (dd, 1H, *J* = 14.5, 10.3 Hz), 2.89 (dd, 1H, *J* = 14.5, 6.8 Hz), 3.14 (dd, 1H, *J* = 14.5, 10.3 Hz), 3.22 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (dd, 1H, *J* = 14.5, 6.8 Hz), 5.12 (d, 1H, *J* = 13.7 Hz), 6.41 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.33-7.42 (m, 7H), 7.70-7.74 (m, 4H); HRMS (EI) calcd for C₃₅H₃₆NO₄F₃Si (M⁺) 619.2366, found 619.2340.

1-[11-Benzyloxy-2,3-dimethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5H)-yl]-2,2,2-trifluoro-1-ethanone (9d)

9d (79.7 mg, 0.168 mmol)、PIFA (79.6 mg, 0.185 mmol)、CF₃CH₂OH (2.0 mL) より合成。

9d (38.1 mg, 48%): 無色結晶; mp 134-136 °C (from Et₂O); IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (dd, 1H, *J* = 14.9, 10.6 Hz), 2.98 (dd, 1H, *J* = 14.9, 6.9 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 14.2, 10.6 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H, *J* = 13.9, 7.3 Hz), 5.11 (s, 2H), 5.18 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.00 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.31-7.47 (m, 6H). Anal. Calcd for C₂₆H₂₄NO₄F₃: C, 66.24; H, 5.13; N, 2.97. Found C, 66.24; H, 5.17; N, 2.99.

2,2,2-Trifluoro-1-[2,3,11-trimethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5H)-yl]-1-ethanone (9e)

9e (27.8 mg, 0.0700 mmol)、PIFA (33.1 mg, 0.0770 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 mL) より合成。

9e (13.1 mg, 47%): 無色結晶; mp 134-136 °C (from AcOEt/*n*-hexane); IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (dd, 1H, *J* = 14.7, 9.7 Hz), 2.99 (dd, 1H, *J* = 14.7, 7.1 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 14.2, 10.6 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.7, 6.4 Hz), 5.19 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.40 (s, 1H); ¹³C NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ 34.0, 48.4, 48.8, 55.4, 56.0, 112.0, 113.8, 114.0, 115.2, 118.9 (m), 127.1, 130.5, 131.2, 133.0, 140.9, 148.6, 148.8, 156.5 (m), 158.3; HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₀NO₄F₃ (M⁺) 395.1341, found 395.1338. Anal. Calcd for C₂₀H₂₀NO₄F₃: C, 60.76; H, 5.10; N, 3.54. Found C, 60.56; H, 5.07; N, 3.55.

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (11a)

10a (38.0 mg, 0.109 mmol)、PIFA (51.6 mg, 0.120 mmol)、CF₃CH₂OH (1.0 + 1.0 mL) より合成。

11a (16.4 mg, 43%): 無色結晶; mp 149-150 °C (from Et₂O/CH₂Cl₂); IR (KBr) 1694, 1669, 1620 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.36-2.42 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.93-3.99 (m, 2H), 4.80 and 4.84 (s, 2H), 6.29 and 6.30 (m, 2H), 6.72-7.04 (m, 3H), 6.92 and 7.04 (d, 2H, *J* = 10.3 Hz); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 33.9, 35.9, 44.3, 45.4, 45.5, 47.8, 48.1, 49.0, 49.2, 49.3, 55.3, 113.6, 114.0, 116.0, 116.3 (q, *J* = 278 Hz), 116.7, 127.0, 127.1, 127.7, 131.1, 131.6, 136.6, 152.5, 152.8, 156.7 (q, *J* = 37 Hz), 158.8, 158.9, 185.2, 185.4; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₆NO₃F₃ (M⁺) 351.1083, found 351.1084. Anal. Calcd for C₁₈H₁₆NO₃F₃: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99. Found C, 61.33; H, 4.71; N, 3.91.

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (12a) 上記の反応で生成。

12a (6.6 mg, 17%): 無色結晶; mp 135-137 °C (from Et₂O/*n*-hexane); IR (KBr) 1690, 1663, 1622 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.35-2.41 (m, 2H), 3.58 and 3.59 (s, 3H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.86 and 4.89 (s, 2H), 6.30 (d,

2H, *J* = 10.3 Hz), 6.78-6.99 (m, 2H), 6.89 and 6.94 (m, 2H), 7.25 and 7.26 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 36.9, 38.2, 44.9, 45.5, 45.6, 47.5, 47.8, 48.1, 49.1, 49.2, 55.7, 55.8, 112.4, 123.2, 124.2, 125.4, 127.6, 129.7, 137.6, 137.7, 154.0, 154.2, 159.6, 159.7, 186.2, 186.3; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₆NO₃F₃ (M⁺) 351.1083, found 351.1074. Anal. Calcd for C₁₈H₁₆NO₃F₃: C, 61.54; H, 4.59; N, 3.99. Found C, 61.77; H, 4.64; N, 3.98.

10b のスピロ環化反応

10b (40.0 mg, 0.0882 mmol) の CF₃CH₂OH (1.0 mL) 溶液に PIFA (41.7 mg, 0.0970 mmol) の CF₃CH₂OH (1.0 mL) 溶液を窒素雰囲気下、-40 °C で加え、30 分攪拌した。溶媒を濃縮留去し、prep. TLC で精製すると、**11b** と **12b** の混合物 (15.9 mg, 40%) が得られた。得られた混合物を THF (1.0 mL) に溶解し、氷冷下 tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.0 M solution in THF, 0.040 mL) を加え、30 分攪拌した。溶媒を濃縮留去し、得られた残渣を prep. TLC で精製すると **11c** (8.0 mg, 0.0237 mmol) と (±)-7-Demethoxy-*N*-trifluoroacetylnarwedine (3.9 mg, 0.0115 mmol) が得られた。

2-(2,2,2-Trifluoroacetyl)-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepine-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one (11c): 無色結晶; mp 220-222 °C (from EtOH); IR (KBr) 3220, 1690, 1686, 1662 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.34-2.40 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.77 and 4.80 (s, 2H), 6.29 and 6.31 (d, 2H, *J* = 10.3 Hz), 6.68-6.71 (m, 1.5H), 6.86 (d, 0.5H, *J* = 2.6 Hz), 6.92 and 7.04 (d, 2H, *J* = 10.3 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz). Anal. Calcd for C₁₇H₁₄NO₃F₃: C, 60.54; H, 4.18; N, 4.15. Found C, 60.31; H, 4.29; N, 4.12.

(±)-7-Demethoxy-*N*-trifluoroacetylnarwedine: 無色非定形結晶; IR (KBr) 1687, 1590 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.09-2.26 (m, 2H), 2.77 (ddd, 1H, *J* = 18.0, 6.8, 3.4 Hz), 3.10 (d, 1H, *J* = 18.0 Hz), 3.39 (dd, 0.5H, *J* = 12.8, 12.0 Hz), 3.73-3.79 (dd, 0.5H, *J* = 14.5, 13.6 Hz), 4.19 (d, 0.5H, *J* = 15.4 Hz), 4.37 (d, 0.5H, *J* = 15.4 Hz), 4.60 (d, 0.5H, *J* = 16.3 Hz), 4.68 (d, 0.5H, *J* = 2.6 Hz), 4.77 (d, 0.5H, *J* = 13.7 Hz), 4.95 (d, 0.5H, *J* = 16.2 Hz), 5.35 (d, 0.5H, *J* = 14.5 Hz), 6.07 (dd, 1H, *J* = 11.1, 10.3 Hz), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.81 (m, 0.5H), 6.87 (dd, 0.5H, *J* = 10.3, 1.8 Hz), 6.93 (d, 0.5H, *J* = 6.8 Hz), 7.16 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₄NO₃F₃ (M⁺) 337.0926, found 337.0923.

(±)-Oxomaritidine (4) の合成

2a (11.4 mg, 0.030 mmol) の MeOH (2.0 mL) 溶液に K₂CO₃ (41.4 mg, 0.300 mmol) と H₂O (5.0 mL) を加え、5 分室温で攪拌した。MeOH を減圧留去し、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, AcOEt/MeOH = 10:1) で精製すると **4** (8.4 mg, 98%) が無色非定形結晶として得られた。

4: IR (KBr) 1682, 1516, 1261, 1221 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.15-2.25 (m, 1H), 2.37-2.55 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 16.8, 5.8 Hz), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, *J* = 13.0, 5.6 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.86 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.46 (d, 1H, *J* = 16.8 Hz), 6.12 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.56 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz); HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₉NO₃ (M⁺) 285.1365, found 285.1361.

7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[2]benzazepinium-5-spiro-1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one chloride (5) の合成

2b (392 mg, 1.02 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に氷冷下 10% HCl (5.0 mL) を氷冷下加え、40 分室温で攪拌した。反応液に氷冷下 10% HCl (5.0 mL) を加え、更に 30 分室温で攪拌した。反応液に 10% HCl (15 mL) を室温で徐々に加え、一晚攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、減圧乾燥すると **5** (337 mg, quant.) が無色固体として得られた。

5: mp >300 °C; IR (KBr) 3382, 2150, 1663 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 2.40 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz), 3.55 (t, 2H, *J* = 5.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 6.34 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz), 6.67 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz).

3,4-Dihydroxybenzoic acid methyl ester (23) の合成

3,4-Dihydroxybenzoic acid (4.62 g, 30.0 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液に conc. sulfuric acid (3.0 mL) を徐々に加え、9時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧留去し、H₂O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 1:1) で精製すると、**23** (4.82 g, 28.7 mmol, 96%) が無色ブリズム状結晶として得られた。

23: mp 137.0-139.0 °C (from AcOEt, lit.⁵⁵⁾ 138.5-139.5 °C); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H), 5.87 (brs, 2H), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.56 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.0 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz); LRMS (EI) *m/z* 168 (M⁺); HRMS (EI) calcd. for C₈H₈O₄(M⁺) 168.0422, found 168.0425.

(6-Bromo-2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (24) の合成

23 (101 mg, 0.600 mmol) に窒素雰囲気下、α,α-dichloro-diphenylmethane (142 mg, 0.12 mL, 0.600 mmol) を加え、170-180 °C の油浴で10分間攪拌した。反応液を空冷し、H₂O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 10:1) で精製すると、2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester (216 mg, 0.65 mmol, quant.) が無色針状結晶として得られた。

2,2-Diphenylbenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester: mp 98.0-99.5 °C (from AcOEt); IR(KBr) 1717, 1495, 1447, 1366 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.34-7.67 (m, 12H); ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃) δ 52.0, 108.0, 109.6, 117.9, 124.1, 125.3, 126.1, 128.3, 129.2, 139.6, 147.2, 151.0, 166.4; LRMS (EI) *m/z* 332 (M⁺), 255 (M⁺-Ph), 165 (M⁺-CHPh₂); HRMS (EI) calcd. for C₂₁H₁₆O₄(M⁺) 332.1048, found 332.1043. Anal. Calcd. for C₂₁H₁₆O₄: C, 75.89; H, 4.85. Found: C, 75.85; H, 4.58.

LiAlH₄ (230 mg, 6.00 mmol) の diethyl ether (2.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下 2,2-diphenylbenzo [1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester (1.33 g, 4.00 mmol) の diethyl ether (2.0 mL) 溶液を氷冷下徐々に滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応液に AcOEt、sat. Rochelle salt を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製すると、(2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (1.26 g, 4.15 mmol, quant.) が無色油状物として得られた。

(2,2-Diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol: IR(KBr) 3300, 1497, 1445 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.78 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.88 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 6H), 7.53-7.59 (m, 4H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 65.0, 107.9, 108.2, 116.7, 120.5, 126.2, 128.2, 129.0, 134.8, 140.1, 146.6, 147.3; LRMS (EI) *m/z* 304 (M⁺), 227 (M⁺-Ph); HRMS (EI) calcd. for C₂₀H₁₆O₃(M⁺) 304.1089, found 304.1099.

(2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (55.7 g, 0.180 mol) 溶液の DMF (100 mL) 溶液に窒素雰囲気下、NBS (32.6 g, 0.180 mol) の DMF (100 mL) 溶液を室温で徐々に加え、2時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 2:1) で精製すると、**24** (67.8 g, 0.177 mol, 98%) が無色非定形結晶として得られた。

24: mp 99.0-99.5 °C (from AcOEt); IR(KBr) 3340, 1483, 1450 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 6H), 7.51-7.57 (m, 4H); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 64.9, 109.2, 112.7, 113.0, 117.9, 126.2, 128.3, 128.4, 133.2, 139.6, 147.1, 147.3; LRMS (EI) *m/z* 383 (M⁺), 382 (M⁺-H), 306 (M⁺-Ph), 305 (M⁺-H-Ph); HRMS (EI) calcd. for C₂₀H₁₅O₃Br(M⁺) 382.0205, found 382.0203. Anal. Calcd. for C₂₀H₁₅O₃Br: C, 62.68; H, 3.94; Br, 20.85. Found: C, 62.71; H, 4.01; Br, 20.70.

(6-Bromo-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (25) の合成

23 (840 mg, 5.00 mmol) と phosphorous pentoxide (1.06 g, 7.50 mmol) の toluene (10.0 mL) 溶液に窒素雰囲気

下、acetone (0.730 mL, 10.0 mmol) を 75 °C で加え、75 °C で 1時間攪拌した。反応液に 25% aqueous NaOH を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 5:1) で精製すると 2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester (784 mg, 3.77 mmol, 75%) が黄色油状物として得られた。

2,2-Dimethylbenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester: IR(KBr) 1721 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.69 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.6 Hz); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 25.8, 51.9, 107.7, 109.3, 119.1, 123.5, 124.8, 147.4, 151.4, 166.6; LRMS (EI) *m/z* 208 (M⁺), 193 (M⁺-Me); HRMS (EI) calcd. for C₁₁H₁₂O₄(M⁺) 208.0732, found 208.0735.

LiAlH₄ (1.00 g, 26.4 mmol) の tetrahydrofuran (THF) (13.2 mL) 溶液に窒素雰囲気下、2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxole-5-carboxylic acid methyl ester (3.66 g, 17.6 mmol) の THF (13.2 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に AcOEt、sat. Rochelle salt を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 3:1) で精製すると、(2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (2.83 g, 15.7 mmol, 89%) が黄色油状物として得られた。

(2,2-Dimethylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol: IR(KBr) 3300 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.76 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.77 (s, 1H); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 25.8, 65.4, 107.8, 108.0, 117.9, 120.0, 134.2, 147.0, 147.6; LRMS (EI) *m/z* 180 (M⁺), 165 (M⁺-Me); HRMS (EI) calcd. for C₁₀H₁₂O₃(M⁺) 180.0799, found 180.0786.

(2,2-Dimethylbenzo[1,3]dioxol-5-yl)methanol (2.83 g, 15.7 mmol) の DMF (14.4 mL) 溶液に窒素雰囲気下、NBS (2.79 g, 15.7 mmol) の DMF (14.4 mL) 溶液を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 5:1) で精製すると、**25** (3.06 g, 11.8 mmol, 75%) が無色針状結晶として得られた。
25: mp 81.0-81.5 °C (from AcOEt); IR(KBr) 3338 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (s, 1H); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ 25.8, 65.1, 109.2, 112.5, 112.6, 119.3, 132.3, 147.4, 147.7; LRMS (EI) *m/z* 258 (M⁺), 243 (M⁺-Me); HRMS (EI) calcd. for C₁₀H₁₁O₃Br 257.9693, found 257.9692. Anal. Calcd. for C₁₀H₁₁O₃Br: C, 46.36; H, 4.28; Br, 30.84. Found: C, 46.38; H, 4.20; Br, 30.59.

2,2-Diphenyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (22f) の合成

24 (3.15 g, 8.20 mmol) と hexamethylphosphoric triamide (8.0 mL) の溶液に窒素雰囲気下、sodium methoxide (1.33g, 24.7 mmol) と hexamethyl disilane (3.61 g, 5.05 mL, 24.7 mmol) を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液に sat. NH₄Cl を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 5:1) で精製すると [2,2-diphenyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol (1.73 g, 4.59 mmol, 56%) が無色ブリズム状結晶として得られた。

[2,2-Diphenyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol: mp 130.0-131.0 °C (from AcOEt); IR(KBr) 3330, 1451, 1180 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.30 (s, 9H), 4.67 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 7.02 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 6H), 7.55-7.60 (m, 4H); LRMS (EI) *m/z* 376 (M⁺), 361 (M⁺-Me), 302 (M⁺-TMS+H), 299 (M⁺-Ph); HRMS (EI) calcd. for C₂₃H₂₄O₃Si(M⁺) 376.1502, found 376.1522. Anal. Calcd. for C₂₃H₂₄O₃Si: C, 73.37; H, 6.42. Found: C, 73.24; H, 6.49.

[2,2-Diphenyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol (2.00 g, 5.30 mmol) の benzene (10.0 mL) 溶液に manganese oxide (MnO₂, activated for organic oxidation, 1.10 g, 12.7 mmol) を加え 20時間加熱還流した。反応液を空冷後、Celite 535 で濾過し、減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 5:1) で精製すると、**22f** (1.71 g, 4.56 mmol, 86%) が無色ブリズム状結晶として得られた。

22f: mp 85.0-86.5 °C (from AcOEt); IR(KBr) 1698, 1450, 1210 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.34 (s, 9H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 6H), 7.55-7.57 (m, 4H), 10.07 (s, 1H); ¹³C NMR (67.5 MHz, CDCl₃) δ

0.7, 110.4, 114.7, 118.1, 126.2, 128.3, 129.4, 129.6, 136.5, 140.5, 148.5, 151.3, 190.7; LRMS (EI) m/z 374 (M^+), 359 (M^+-Me), 300 ($M^+-TMS+H$), 297 (M^+-Ph); HRMS (EI) calcd. for $C_{23}H_{22}O_3Si$ (M^+) 374.1338, found 374.1361. Anal. Calcd. for $C_{23}H_{22}O_3Si$: C, 73.76; H, 5.92. Found: C, 73.54; H, 5.94.

2,2-Dimethyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (22g) の合成

25 (1.30 g, 5.00 mmol) の hexamethylphosphoric triamide (5.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、sodium methoxide (810 mg, 15.0 mmol) と hexamethyl disilane (3.07 mL, 15.0 mmol) を氷冷下に加え、氷冷下 10 分、室温で 2 時間攪拌した。反応液は黄色から次第に濃褐色に変化した。反応液に sat. NH_4Cl を加え、 Et_2O で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 5 : 1) で精製すると、[2,2-dimethyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol (537 mg, 2.13 mmol, 43%) が黄色油状物として得られた。

[2,2-Dimethyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol: IR(KBr) 3300, 1250 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.31 (s, 9H), 1.67 (s, 6H), 4.66 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.91 (s, 1H); LRMS (EI) m/z 252 (M^+), 237 (M^+-Me); HRMS (EI) calcd. for $C_{13}H_{20}O_3Si$ (M^+) 252.1163, found 252.1173.

[2,2-Dimethyl-6-(trimethylsilyl)benzo[1,3]dioxol-5-yl]methanol (807 mg, 3.20 mmol) の benzene (7.8 mL) 溶液に manganese oxide (MnO_2 , activated for organic oxidation, 652 mg, 7.68 mmol) を加え、11.5 時間加熱還流した。反応液を Celite 535 で濾過し、母液を濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 10 : 1) で精製すると、22g (769 mg, 3.07 mmol, 96%) が無色針状晶として得られた。

22g: mp 79.0-80.5 $^{\circ}C$, IR(KBr) 1663, 1447, 1177 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.35 (s, 9H), 1.71 (s, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (67.5 MHz, $CDCl_3$) δ 0.7, 26.0, 110.1, 114.4, 119.4, 134.0, 136.1, 148.7, 151.8, 190.8; LRMS (EI) m/z 250 (M^+), 235 (M^+-Me); HRMS (EI) calcd. for $C_{13}H_{18}O_3Si$ (M^+) 250.1025, found 250.1027. Anal. Calcd. for $C_{13}H_{18}O_3Si$: C, 62.37; H, 7.25. Found: C, 62.28; H, 7.01.

2,2-Diphenyl-6-(triethylsilyl)benzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (22j) の合成

24 (7.67 g, 20.0 mmol) と manganese oxide (activated for organic oxidation, 4.17 g, 48.0 mmol) の benzene (50.0 mL) 溶液を 14 時間加熱還流した。反応液を Celite 535 で濾過し、母液を濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 10 : 1) で精製すると、6-bromo-2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (7.27 g, 19.0 mmol, 95%) が淡黄色プリズム状結晶として得られた。

6-Bromo-2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde: mp 91.0-93.0 $^{\circ}C$; IR(KBr) 1684 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36-7.54 (m, 10H), 10.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 108.4, 113.4, 119.5, 121.6, 126.1, 128.0, 128.4, 129.6, 138.9, 147.7, 152.8, 190.4; LRMS (EI) m/z 380 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $C_{20}H_{13}O_3Br$ (M^+) 380.0048, found 380.0049. Anal. Calcd. for $C_{20}H_{13}O_3Br$: C, 63.01; H, 3.44; Br, 20.96. Found: C, 63.08; H, 3.55; Br, 20.82.

6-Bromo-2,2-diphenylbenzo[1,3]dioxole-5-carbaldehyde (5.89 g, 15.5 mmol) の benzene (40.0 mL) 溶液に、ethylene glycol (1.72 mL, 30.9 mmol) と p -toluenesulfonic acid monohydrate (53.0 mg, 0.278 mmol) を加え、Dean-Stark を使用し、110 $^{\circ}C$ で 2 時間加熱還流した。反応液に aq. $NaHCO_3$ を加え、 $AcOEt$ で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣を結晶化 (from $AcOEt$) させ、更に母液をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 10 : 1) で精製すると、6-bromo-3,4-[(diphenylmethylene)dioxy]benzaldehyde ethanediyl acetal (5.12 g, 78%) が淡黄色プリズム状結晶として得られた。

6-Bromo-3,4-[(diphenylmethylene)dioxy]benzaldehyde ethanediyl acetal: mp 150.0-152.0 $^{\circ}C$; IR(KBr) 1152, 1080 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00-4.16 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.35-7.53 (m, 10H); ^{13}C NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 65.4, 102.6, 107.8, 112.8, 114.0, 118.2, 126.3, 128.3, 129.3, 129.9, 139.5, 147.1, 148.6; LRMS (EI) m/z 424 (M^+), 347 (M^+-Ph); HRMS (EI) calcd. for $C_{22}H_{17}O_4Br$ (M^+) 424.0310, found 424.0319. Anal. Calcd. for $C_{22}H_{17}O_4Br$: C, 62.13; H, 4.03. Found: C, 61.82; H, 4.05.

6-Bromo-3,4-[(diphenylmethylene)dioxy]benzaldehyde ethanediyl acetal (851 mg, 2.00 mmol) の THF (15.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、 n -butyl lithium の n -hexane 溶液 (1.38 mL, 2.20 mmol) を -100 $^{\circ}C$ で加え、-100 $^{\circ}C$ で 10 分攪拌した。反応液に triethylchlorosilane (0.37 mL, 22.0 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温させながら 1 時間攪拌した。反応液に H_2O を加え、 $AcOEt$ で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。生成物を acetone : H_2O (1 : 1) に溶解させ、20 分間 100 $^{\circ}C$ で加熱還流した。反応液に aq. $NaHCO_3$ を加え、 $AcOEt$ で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 9 : 1) で精製すると、22j (739 mg, 1.77 mmol, 89%) が無色プリズム状結晶として得られた。

22j: mp 57.0-58.0 $^{\circ}C$; IR(KBr) 1684, 1451, 1210 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85-0.97 (m, 15H), 7.13 (s, 1H), 7.37-7.59 (m, 11H), 10.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 5.1, 7.6, 109.1, 126.1, 128.4, 129.4, 137.4, 138.2, 139.7, 148.5, 151.5, 190.7; LRMS (EI) m/z 416 (M^+), 387 (M^+-Et); HRMS (EI) calcd. for $C_{26}H_{28}O_3Si$ (M^+) 416.1808, found 416.1797. Anal. Calcd. for $C_{26}H_{28}O_3Si$: C, 74.96; H, 6.77. Found: C, 74.66; H, 6.85.

Aldehyde (22) から norbelladine 誘導体 (19) 合成の一般法

22g (444 mg, 1.77 mmol) と tyramine (244 mg, 1.77 mmol) の MeOH (6.0 mL) 溶液を 3 時間加熱還流した。反応液を空冷し、 $NaBH_4$ (356 mg, 9.40 mmol) を氷冷下に加え、氷冷下 30 分攪拌した。反応液に sat. NH_4Cl を加え、溶媒を濃縮留去し、 $AcOEt$ で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。生成物に pyridine (3.0 mL) と trifluoroacetic anhydride (0.55 mL, 3.88 mmol) を氷冷下に加え、1.5 時間攪拌した。反応液に sat. NH_4Cl を加え、 $AcOEt$ で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , n -hexane/ $AcOEt$ = 3 : 1) で精製すると、19g (795 mg, 1.70 mmol, 96%) が無色非定形結晶として得られた。

19g: IR(KBr) 3400, 1690, 1516, 1491, 1252, 1233, 1208, 1169, 1148 cm^{-1} ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.33 and 0.23 (s, 9H), 1.65 and 1.58 (s, 6H), 2.86 and 2.80 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.50 and 3.48 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.74 and 4.50 (s, 2H), 6.48 and 6.45 (s, 1H), 6.76 and 6.74 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.88 and 6.85 (s, 1H), 7.02 and 6.97 (d, 2H, J = 8.5 Hz); ^{13}C NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 0.4 and 0.2, 25.9, 34.8 and 31.9, 49.7 and 49.4, 51.3 and 49.9, 106.2 and 106.1, 113.9 and 113.9, 115.7 and 115.6, 116.5(m), 118.3 and 118.2, 129.3 and 128.8, 129.8, 129.9 and 129.7, 134.1 and 133.9, 146.5 and 146.4, 149.0 and 148.9, 154.8 and 154.7, 157.6(m); LRMS (EI) m/z 467 (M^+), 452 (M^+-Me); HRMS (EI) calcd. for $C_{23}H_{28}NO_4F_3Si$ (M^+) 467.1739, found 467.1744.

19f: 無色非定形結晶; IR(KBr) 3551, 1694, 1485, 1250, 1221, 1208, 1145, 1021 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.33 and 0.23 (s, 9H), 2.83 and 2.80 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.51 (m, 2H), 4.73 and 4.48 (s, 2H), 6.63 and 6.59 (s, 1H), 6.72 and 6.71 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.94 and 6.92 (s, 1H), 7.01 and 6.99 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.32-7.56 (m, 10H); ^{13}C NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 0.3 and 0.1, 31.8 and 31.5, 49.3 and 34.7, 51.3 and 49.8, 106.4 and 106.2, 114.1, 115.6 and 115.6, 117.8(m), 120.1, 126.2 and 126.1, 128.2, 128.5, 129.5, 129.9 and 129.6, 130.6 and 130.0, 134.9 and 134.6, 140.1, 146.2, 148.7, 155.0 and 154.9, 157.6(m); LRMS (EI) m/z 591 (M^+), 576 (M^+-Me), 514 (M^+-Ph); HRMS (EI) calcd. for $C_{33}H_{32}NO_4F_3Si$ (M^+) 591.2052, found 591.2065. Anal. Calcd. for $C_{33}H_{32}NO_4F_3Si$: C, 66.99; H, 5.45; N, 2.37. Found: C, 66.89; H, 5.61; N, 2.29.

19j: 無色非定形結晶; IR(KBr) 3430, 1694, 1680, 1516, 1487, 1450, 1248, 1221, 1208, 1167, 1148, 1046, 1021 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.67-0.99 (m, 15H), 2.84 and 2.81 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.52 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.71 and 4.46 (s, 2H), 6.62 and 6.57 (s, 1H), 6.74 and 6.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.96 and 6.92 (s, 1H), 6.99 and 6.97 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.33-7.58 (m, 10H); ^{13}C -NMR (75.0 MHz, $CDCl_3$) δ 4.1 and 4.3, 7.4 and 7.6, 31.9 and 34.8, 49.3 and 49.7, 50.0 and 51.3, 106.1, 115.1, 115.5 and 115.6, 116.4 (q, J = 287 Hz), 116.9 and 117.0, 126.1 and 126.2, 126.9 and 127.4, 128.3, 129.0, 129.8 and 128.8, 129.7 and 129.9, 135.3 and 135.0, 140.2 and 140.3, 146.2, 148.6, 154.7 and 154.8, 157.6 and 157.7 (q, J = 36.0 Hz); LRMS (FAB) m/z 634 (M^++H), 604 (M^+-Et); HRMS (FAB) calcd. for $C_{36}H_{39}NO_4F_3Si$ (M^++H) 634.2601, found 634.2609.

Norbelladine 誘導体 (19) の PIFA を用いる酸化的カップリング反応の一般法

19g (530 mg, 1.14 mmol) の trifluoroethanol (10.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、PIFA (537 mg, 1.25 mmol) の trifluoroethanol (10.0 mL) 溶液を -40 °C で加え、1.5 時間攪拌した。反応液は瞬時に濃紺になった。溶媒を濃縮留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 2 : 1) で精製すると、**20g** (245 mg, 0.524 mmol, 46%) と **21g** (53.3 mg, 0.141 mmol, 12%) が共に褐色非定形結晶として得られた。

20g: IR(KBr) 1694, 1667, 1495, 1242, 1142 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.35 (s, 9H), 1.42 (s, 6H), 2.30 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.84 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 4.87 (s, 2H), 6.23 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz); ¹³C NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 0.8, 25.7, 35.6, 45.0, 46.2, 48.2, 108.2, 113.2, 115.0 (m), 117.5, 118.2, 128.0, 133.4, 134.3, 146.4, 147.8, 150.5, 156.1 (m), 185.9; LRMS (EI) *m/z* 465 (M⁺), 450 (M⁺-Me); HRMS (EI) calcd. for C₂₃H₂₆NO₄F₃Si (M⁺) 465.1583, found 465.1589.

21g: 褐色非定形結晶; IR(KBr) 1700, 1670, 1499, 1244, 1146 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.64 and 1.63 (s, 6H), 2.34 and 2.35 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 3.94 and 3.91 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 4.75 and 4.72 (s, 2H), 6.29 and 6.28 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz), 6.41 and 6.44 (s, 1H), 6.70 and 6.25 (s, 1H), 7.01 and 6.91 (d, 2H, *J* = 10.2 Hz); LRMS (EI) *m/z* 393 (M⁺), 378 (M⁺-Me); HRMS (EI) calcd. for C₂₀H₁₈NO₄F₃Si (M⁺) 393.1188, found 393.1186.

20f: 褐色非定形結晶; IR(KBr) 1700, 1665, 1453, 1240, 1144, 1021 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0.42 (s, 9H), 2.39 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 3.91 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.93 (s, 2H), 6.41 (d, 2H, *J* = 9.9 Hz), 6.91 (d, 2H, *J* = 9.9 Hz), 7.01 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 10H); ¹³C NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 0.8, 35.7, 45.0, 46.3, 48.1, 113.5, 116.0(m), 117.9, 125.6, 126.1, 128.3, 129.2, 134.4, 134.8, 140.2, 146.2, 147.3, 150.6, 156.5(m), 185.6; LRMS (EI) *m/z* 589 (M⁺), 574 (M⁺-Me), 512 (M⁺-Ph); HRMS (EI) calcd. for C₃₃H₃₀NO₄F₃Si (M⁺) 589.1896, found 589.1898. Anal. calcd. for C₃₃H₃₀NO₄F₃Si: C, 67.22; H, 5.13; N, 2.38. Found: C, 67.50; H, 5.05; N, 2.26.

21f: 褐色非定形結晶; IR(KBr) 1669, 1626, 1497, 1451, 1242, 1199, 1167, 1146, 1046, 1021 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.37 and 2.33 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.92 and 3.89 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.75 and 4.92 (s, 2H), 6.29 and 6.28 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 6.61 and 6.60 (s, 1H), 6.86 and 6.69 (s, 1H), 7.00 and 6.89 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 7.35-7.37(m, 6H), 7.51-7.52 (m, 4H); LRMS (EI) *m/z* 517 (M⁺), 440 (M⁺-Ph); HRMS (EI) calcd. for C₃₀H₂₂NO₄F₃Si (M⁺) 517.1501, found 517.1510.

20j: 褐色非定形結晶; IR (KBr) 1700, 1667, 1453, 1262, 1238, 1206, 1181, 1144, 1049, 1021 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95-0.97 (m, 15H), 2.37 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.89 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 4.91 (s, 2H), 6.42 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.27-7.42 (10H, m); ¹³C NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 4.5, 7.6, 35.7, 44.9, 46.3, 47.8, 114.2, 117.2 (m), 117.9, 125.5, 128.1, 128.2, 128.9, 131.4, 135.2, 140.3, 146.1, 147.1, 150.8, 156.4 (q, *J* = 36.0 Hz), 185.7; LRMS (FAB) *m/z* 632 (M⁺+H); HRMS (EI) calcd. for C₃₆H₃₇NO₄F₃Si (M⁺) 632.2444, found 632.2427.

para-ortho カップリング体 (20f) と各種試薬との反応

20f (59.0 mg, 0.100 mmol) の MeOH (1.0 mL) 溶液に K₂CO₃ (138 mg, 1.00 mmol) と H₂O (1.0 mL) を加え、2.5 時間室温で攪拌した。MeOH を減圧留去し、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, CH₂Cl₂) で精製すると **29** (8.0 mg, 16%) が無色非定形結晶として得られた。

29: IR (KBr) 1696, 1495, 1233, 1210 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.25 (s, 9H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.47-3.63 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 3.94 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz), 4.48 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz), 6.10 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.95 (s, 1H), 7.27-7.63 (m, 10H), 8.53 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz); LRMS (EI) *m/z* 493 (M⁺); HRMS (EI) calcd for C₃₁H₃₁NO₃Si (M⁺) 493.2073, found 493.2050.

20f (29.5 mg, 0.050 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液に conc. HCl (5.0 mL) を加え、8 時間室温で攪拌した。反

応液に sat. NaHCO₃ を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 1 : 1) で精製すると **30** (18.0 mg, 70%) が無色非定形結晶として得られた。

30: IR (KBr) 1694, 1626, 1445, 1250, 1202 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.37-2.43 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 2H), 4.78 (d, 2H, *J* = 4.4 Hz), 6.42 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 6.45-6.95 (m, 4H), 7.28-7.42 (m, 10H); HRMS (EI) calcd for C₃₀H₂₂F₃NO₄ (M⁺) 517.1501, found 517.1504.

20f (6.0 mg, 0.010 mmol) の 5 N HCl/EtOH (3.0 mL) 溶液を 2 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮留去し、得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 5 : 1) で精製すると **31** (6.0 mg, 88%) が無色非定形結晶として得られた。

31: IR (KBr) 1763, 1688, 1451, 1206 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.01 and 0.03 (s, 9H), 2.46-2.59 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.12-3.26 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 5.15 (d, 1H, *J* = 13.4 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.07-7.34 (m, 4H), 7.37-7.70 (m, 10H); LRMS (EI) *m/z* 589 (M⁺), 512 (M⁺-Ph); HRMS (EI) calcd for C₃₃H₃₀F₃NO₄Si (M⁺) 589.1896, found 589.1896.

N-Demethyl-*N*-trifluoroacetylnarwedine (28) の合成

20f (11.8 mg, 0.020 mmol) の trifluoroacetic acid (4.0 mL) 溶液を室温で 45 分攪拌した。溶媒を濃縮留去し、acetone (5.0 mL)、K₂CO₃ (5.5 mg, 0.040 mmol)、dimethyl sulfate (0.0080 mL, 0.080 mmol) を加え 1.5 時間加熱還流した。反応液に sat. NaHCO₃ を加え、AcOEt で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 1:1) で精製すると **28** (7.5 mg, 0.020 mmol, quant.) が無色非定形結晶として得られた。

28: IR(KBr) 1693, 1512, 1439, 1281, 1252, 1208, 1169, 1143 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.13-2.21 (m, 1H), 2.80 and 2.71 (t, 1H, *J* = 2.6 Hz), 3.26 and 3.17 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 3.36-3.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.63 and 4.36 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 4.55 and 4.14 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 4.75 and 4.74 (s, 2H), 5.32 and 4.92 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz), 6.11 and 6.09 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 6.93-6.92 (m, 3H); ¹³C NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 37.1 and 37.1, 37.8 and 34.8, 46.9 and 46.7, 48.8 and 48.8, 52.9 and 52.0, 56.0, 87.8 and 87.7, 112.1, 116.3 (m), 122.4 and 121.2, 126.6 and 126.1, 128.1 and 127.9, 129.5, 142.6 and 142.1, 144.9, 147.7 and 147.6, 156.4 (m), 193.6; LRMS (EI) *m/z* 367 (M⁺); HRMS (EI) calcd. for C₁₈H₁₆NO₄F₃ (M⁺) 367.1031, found 367.1024.

Narwedine (14) の合成

28 (3.2 mg, 0.0088 mmol) の H₂O (1.0 mL) と MeOH (1.0 mL) の溶液に K₂CO₃ (12.2 mg, 0.088 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。AcOEt で抽出し、濃縮留去した。生成物に H₂O (2.0 mL)、HCOOH (0.0018 mL, 0.044 mmol)、35% HCHO (0.0011 mL, 0.0097 mmol) を加え 10 時間加熱還流した。反応液に sat. NaHCO₃ を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃, AcOEt only) で精製し、**14** (2.5 mg, 0.0088 mmol, quant.) を無色結晶として得た。

14: mp 185-188 °C (from Et₂O, lit.^{35g} 187-188 °C); IR(KBr) 1690, 1685, 1509, 1439, 1283 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 2.28 (dt, 1H, *J* = 15.0, 4.0 Hz), 2.44 (s, 3H, NMe), 2.75 (dd, 1H, *J* = 15.0, 4.0 Hz), 3.19 (m, 3H), 3.75 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz), 4.73 (brs, 1H), 6.04 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.65 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.70 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz); LRMS (EI) *m/z* 285 (M⁺); HRMS (EI) calcd. for C₁₇H₁₉NO₃ (M⁺) 285.1365, found 285.1332.

Galanthamine (13) の合成

14 (3.0 mg, 0.011 mmol) の THF (0.50 mL) 溶液に窒素雰囲気下、L-selectride の THF (0.040 mL, 0.040 mmol) 溶液を -78 °C で加え、-78 °C で 2 時間、氷冷下 30 分攪拌した。反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 10 : 1) で精製すると、**13** (3.2 mg, 0.011 mmol, quant.) が無色結晶として得られた。

13: mp 119-120 °C (from Et₂O, lit.⁵⁶ⁱ 127-129 °C); IR(KBr) 1507, 1439, 1283, 1266, 1048 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.40 (s, 3H, NMe), 2.68 (d, 1H, *J* = 15.0

Hz), 3.05 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.27 (t, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.68 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 4.09 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.13 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.61 (brs, 1H), 6.02 (dd, 1H, $J = 10.5, 5.0$ Hz), 6.07 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); LRMS (EI) m/z 287 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $C_{17}H_{21}NO_3$ (M^+) 287.1521, found 287.1517.

Lycoramine (15) の合成

13 (1.8 mg, 0.0060 mmol) の AcOEt (3.0 mL) 溶液に Pd-C (3.0 mg) を加え、水素雰囲気下 (4.0 atm) 室温で 4 時間攪拌した。Pd-C を濾過し、濃縮留去すると、**15** (2.0 mg, 0.006 mmol, quant.) が無色結晶として得られた。

15: mp 101-102 °C (from Et₂O, lit.^{36c} 98-102 °C); IR(KBr) 3607, 2900, 1622, 1507, 1437, 1280, 1032 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58-2.04 (m, 7H), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.51 (t, 1H, $J = 15.8$ Hz), 3.06 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.24 (t, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.04 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 4.61 (brs, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.38 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz); LRMS (EI) m/z 289 (M^+), 288 ($M^+ - H$); HRMS (EI) calcd. for $C_{17}H_{23}NO_3$ (M^+) 289.1678, found 289.1674.

Norgalanthamine (16) の合成

28 (6.4 mg, 0.017 mmol) の H₂O (1.0 mL) と MeOH (1.0 mL) の溶液に K₂CO₃ (24.0 mg, 0.17 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。AcOEt で抽出し、濃縮留去した。生成物の THF (2.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、L-selectride の THF (0.070 mL, 0.070 mmol) 溶液を -78 °C で加え、-78 °C で 2 時間、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 5:1) で精製すると、**16** (3.8 mg, 0.014 mmol, 82%) が無色結晶として得られた。

16: mp 158-159 °C (from Et₂O, lit.^{37b} 156-158 °C, lit.^{37a} 149-152 °C, lit.^{37c} 152.5-153 °C, lit.^{37d} 171-173 °C, lit.^{37e} 156-158 °C); IR(KBr) 1506, 1437, 1280, 1265 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.73-2.04 (m, 3H), 2.70 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 3.23 (t, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.37 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.96 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.14 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.61 (brs, 1H), 6.01 (dd, 1H, $J = 10.5, 5.0$ Hz), 6.06 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz); LRMS (EI) m/z 273 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $C_{16}H_{19}NO_3$ (M^+) 273.1365, found 273.1390.

Sanguinine (17) の合成

20f (95.0 mg, 0.161 mmol) に trifluoroacetic acid (4.0 mL) を加え、室温で 45 分攪拌した。溶媒を濃縮留去し、DMF (1.5 mL)、imidazole (27.0 mg, 0.403 mmol)、*t*-butyldimethylsilyl chloride (29.0 mg, 0.192 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に sat. NaHCO₃ を加え、AcOEt で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt = 1:1) で精製すると、*N*-demethyl-*O*-demethyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-*N*-trifluoroacetylnarwedine (54.0 mg, 0.115 mmol, 72%) が無色非定形結晶として得られた。

***N*-Demethyl-*O*-demethyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-*N*-trifluoroacetylnarwedine**: IR(KBr) 2932, 1694, 1507, 1435, 1310, 1285, 1252, 1206, 1169, 1146 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.07-0.17 (m, 6H), 0.86-0.98 (m, 9H), 2.08-2.25 (m, 2H), 2.79 and 2.73 (m, 1H), 3.14 and 3.08 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 3.73 and 3.35 (m, 1H), 4.54 and 4.13 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 4.66 and 4.65 (s, 1H), 4.75 and 4.34 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 5.29 and 4.88 (d, 1H, $J = 15.8$ Hz), 6.05 and 6.07 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 6.60-6.89 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.0 MHz, CDCl₃) δ 194.0 and 194.1, 156.3(m), 149.7 and 149.8, 142.4 and 142.8, 140.4, 129.8 and 129.8, 127.5 and 127.7, 126.9 and 127.3, 121.0 and 122.2, 121.6, 116.2(q, $J = 287$ Hz), 86.9 and 87.0, 51.9 and 52.8, 48.9 and 49.0, 46.7 and 46.8, 32.3 and 37.5, 34.5, 25.5, 18.3, -4.7; LRMS (EI) m/z 467 (M^+); HRMS (EI) calcd. for $C_{23}H_{28}NO_3F_3Si$ (M^+) 467.1739, found 367.1710.

N-Demethyl-*O*-demethyl-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-*N*-trifluoroacetylnarwedine を THF (10.0 mL) に溶解し、L-selectride の THF (0.48 mL, 0.485 mmol) 溶液を -78 °C で加え、-78 °C で 2 時間、氷冷下 30 分攪拌した。

反応液に H₂O を加え、AcOEt で抽出し、濃縮留去した。得られた残渣に H₂O (2.0 mL)、HCOOH (0.020 mL, 0.538 mmol)、35% HCHO (0.010 mL, 0.118 mmol) を加え、12 時間加熱還流した。反応液に sat. NaHCO₃ を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去すると **17** (29.0 mg, 0.109 mmol, 68%) が無色結晶として得られた。

17: mp 210.0-215.0 °C (from acetone, lit.^{38b} 211.5-213.0 °C); IR(KBr) 2926, 1506, 1456, 1300, 1258, 1044 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 1.91 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 2.05 (t, 1H, $J = 12.0$ Hz), 2.38 (s, 3H, NMe), 2.43 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 2.63 (s, 1H), 3.03 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz), 3.23 (t, 1H, $J = 13.4$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.05 (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 4.17 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 4.48 (brs, 1H), 5.90 (dd, 1H, $J = 10.4, 4.9$ Hz), 6.03 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz); LRMS (EI) m/z 273 (M^+); HRMS (FAB) calcd. for $C_{16}H_{20}NO_3$ ($M^+ + H$) 274.1444, found 274.1461.

1,3-Diarylpropane (32) 合成の一般法

1,3-Diarylpropane (32) は文献⁵¹⁾ を参考に対応する benzaldehyde と acetophenone 誘導体から合成。

5-[3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)propyl]-1,3-benzodioxole (32b): 無色結晶; mp 70-72 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (qui, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.55 (t, 4H, *J* = 7.6 Hz), 5.92 (s, 4H), 6.61 (dd, 2H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 6.67 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz), 6.72 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 33.4, 35.0, 100.7, 108.1, 108.8, 121.1, 136.1, 145.5, 147.5; HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₆O₄ (M⁺) 284.1048, found 284.1049.

5-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propyl]-1,2,3-trimethoxybenzene (32d): 無色非定形結晶; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (qui, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.59 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 2.62 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.40 (s, 2H), 6.71-6.75 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 33.0, 35.0, 35.7, 55.7, 55.8, 55.9, 60.7, 105.2, 111.1, 111.7, 120.1, 134.7, 138.0, 147.1, 148.7, 153.0; HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₆O₅ (M⁺) 346.1780, found 346.1784.

tert-Butyl{4-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]-2-methoxyphenoxy}dimethylsilane (32e): 無色油状物; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.91 (qui, 2H, *J* = 7.8 Hz), 2.59 (t, 4H, *J* = 7.8 Hz), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.62-6.81 (m, 6H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ -4.7, 18.4, 25.7, 33.3, 35.0, 35.1, 55.5, 55.8, 55.9, 111.2, 111.8, 112.5, 120.2, 120.5, 120.6, 135.0, 135.8, 142.9, 147.1, 148.7, 150.6; HRMS (EI) calcd for C₂₄H₃₆O₄Si (M⁺) 416.2383, found 416.2387.

N-Benzyl-N-phenethylamine 誘導体 (33)、**N,N-Dibenzylamine 誘導体 (34)** の一般合成法

N-Benzyl-N-phenethylamine 誘導体 (33) と **N,N-dibenzylamine 誘導体 (34)** は文献⁵²⁾ を参考に対応する benzaldehyde と tyramine 誘導体 (あるいは benzylamine 誘導体) から合成。

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (33b): 無色結晶; mp 68-69 °C; IR (KBr) 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.75-2.86 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.85 and 3.86 and 3.87 and 3.88 (s, 12H), 4.31 and 4.59 (s, 2H), 6.61-6.68 (m, 3H), 6.76-6.85 (m, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 32.5, 34.9, 48.3, 48.5, 49.8, 51.7, 55.8, 56.1, 60.8, 104.2, 105.0, 111.3, 111.5, 111.7, 111.9, 116.5 (*J* = 287 Hz), 116.7 (*J* = 287 Hz), 120.6, 120.7, 129.8, 130.3, 130.7, 130.9, 147.8, 148.1, 149.0, 149.2, 153.6, 156.9 (*J* = 36 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₁H₂₄F₃NO₅ (M⁺) 427.1606, found 427.1608; Anal. Calcd for C₂₁H₂₄F₃NO₅: C, 59.01; H, 5.66; N, 3.28. Found C, 59.08; H, 5.69; N, 3.30.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2,2,2-trifluoro-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide (33c): 無色結晶; mp 100-101 °C; IR (KBr) 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.78-2.88 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.83 and 3.84 and 3.86 (s, 15H), 4.30 and 4.58 (s, 2H), 6.30 and 6.42 (s, 2H), 6.62-6.83 (m, 3H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃) δ 32.1, 34.5, 48.1, 49.4, 51.3, 55.5, 55.7, 60.4, 104.0, 104.6, 111.0, 111.2, 111.4, 111.6, 116.2 (*J* = 288 Hz), 116.4 (*J* = 288 Hz), 120.3, 129.6, 130.0, 130.4, 130.7, 137.4, 137.5, 147.5, 147.7, 148.7, 148.8, 153.3, 156.4 (*J* = 35 Hz), 156.9 (*J* = 36 Hz); Anal. Calcd for C₂₂H₂₆F₃NO₆: C, 57.76; H, 5.73; N, 3.06. Found C, 57.88; H, 5.73; N, 3.10.

N,N-Bis(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (34a): 無色結晶; mp 109-110 °C; IR (KBr) 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD) δ 4.43 and 4.50 (s, 4H), 5.93 and 5.96 (s, 4H), 6.62-6.84 (m, 6H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃) δ 47.4, 48.9, 101.1, 101.3, 107.6, 108.2, 108.4, 108.7, 116.7 (*J* = 288 Hz), 121.1, 122.0, 127.9, 128.7, 147.4, 147.6, 148.0, 148.3, 157.1 (*J* = 36 Hz); Anal. Calcd for C₁₈H₁₄F₃NO₅: C, 56.70; H, 3.70; N, 3.67. Found C, 56.62; H, 3.83; N, 3.69.

N,N-Bis(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (34b): 無色結晶; mp 91-92 °C; IR (KBr) 1690 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.84 and 3.86 (s, 6H), 3.88 and 3.90 (s, 6H), 4.46 and 4.47 (s, 4H), 6.66-6.76 (m, 4H), 6.82 and 6.87 (m, 2H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃) δ 47.7, 49.0, 55.9, 110.3, 111.0, 111.2, 111.5, 116.8 (*J* = 288 Hz), 120.0, 121.0, 126.7, 127.5, 148.8, 149.0, 149.2, 149.4, 157.3 (*J* = 35 Hz); Anal. Calcd for C₂₀H₂₂F₃NO₅: C, 58.11; H, 5.36; N, 3.39. Found C, 58.17; H, 5.29; N, 3.45.

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoro-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)acetamide (34c): 無色結晶; mp 126-128 °C; IR (KBr) 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.82 and 3.84 and 3.85 and 3.87 and 3.89 and 3.91 (s, 15H), 4.45-4.50 (m, 4H), 6.37 (s, 2H), 6.68 and 6.68 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 6.73 (s, 1H), 6.82 and 6.87 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 47.7, 47.9, 49.0, 55.1, 55.3, 60.0, 103.8, 104.8, 109.9, 110.5, 110.7, 111.0, 116.2 (*J* = 288 Hz), 119.5, 120.4, 126.1, 127.1, 127.6, 129.5, 130.3, 137.0, 137.1, 148.3, 148.4, 148.6, 148.8, 152.8, 153.1, 156.6 (*J* = 36 Hz); Anal. Calcd for C₂₁H₂₄F₃NO₆: C, 56.88; H, 5.46; N, 3.16. Found C, 56.98; H, 5.45; N, 3.20.

N-(4-tert-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxybenzyl)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (34d): 無色油状物; IR (KBr) 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.16 and 0.17 (s, 6H), 0.99 and 1.00 (s, 9H), 3.76 and 3.78 (s, 3H), 3.83 and 3.85 (s, 3H), 3.88 and 3.90 (s, 3H), 4.43-4.45 (m, 4H), 6.59-6.73 (m, 4H), 6.78-6.87 (m, 2H); HRMS (EI) calcd for C₂₅H₃₄F₃NO₅Si (M⁺) 513.2158, found 513.2158.

N-(4-Acetoxy-3-methoxybenzyl)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (34e): 無色結晶; mp 86-87 °C; IR (KBr) 1692 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.32 and 2.33 (s, 3H), 3.79 and 3.81 (s, 3H), 3.84 and 3.86 (s, 3H), 3.89 and 3.91 (s, 3H), 4.50 (s, 4H), 6.67-7.08 (m, 6H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 20.6, 47.6, 48.1, 49.0, 49.1, 49.3, 49.4, 55.8, 55.9, 110.3, 111.0, 111.3, 111.5, 112.4, 116.7 (*J* = 288 Hz), 119.5, 120.0, 120.6, 121.0, 122.9, 123.1, 126.5, 127.3, 133.4, 134.0, 139.5, 139.6, 148.9, 149.0, 149.3, 149.5, 151.4, 151.6, 157.4 (*J* = 35 Hz); Anal. Calcd for C₂₁H₂₂F₃NO₆: C, 57.14; H, 5.02; N, 3.17. Found C, 57.05; H, 5.05; N, 3.22.

対称 silaketal 誘導体 (38a、38b、38d、38e) の一般合成法

Alkoxyphenol (0.0500 mmol) と Et₃N (0.150 mmol) の DMF 溶液に窒素雰囲気下、dialkyldichlorosilane もしくは dialkylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (0.100 mmol) を室温で加え 60 °C で 3 時間攪拌した。反応液を空冷し、H₂O を加え、Et₂O で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) で精製すると対応する silaketal 誘導体 (38a、38b、38d、38e) が得られた。

Bis(3,4-dimethoxyphenoxy)diisopropylsilane (38a)

Diisopropyldichlorosilane (0.050 mL, 0.280 mmol)、3,4-dimethoxyphenol (167 mg, 1.08 mmol)、Et₃N (0.150 mL, 1.08 mmol)、DMF (2.5 mL) より合成。

38a (66.0 mg, 58%): 無色油状物; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, 12H, *J* = 5.8 Hz), 1.19 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 6.48-6.53 (m, 4H), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 12.5, 17.1, 55.7, 56.2, 104.4, 110.3, 111.6, 143.9, 148.8, 149.5; Anal. Calcd for C₂₂H₃₂O₆Si: C, 62.83; H, 7.67. Found C, 62.83; H, 7.63.

Bis(1,3-benzodioxol-5-yloxy)diisopropylsilane (38b)

Diisopropyldichlorosilane (0.050 mL, 0.27 mmol)、3,4-methylenedioxyphenol (sesamol) (149 mg, 1.08 mmol)、Et₃N (0.15 mL, 1.08 mmol)、DMF (2.5 mL) より合成。

38b (62.0 mg, 59%): 無色結晶; mp 90-91 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (d, 12H, *J* = 6.2 Hz), 1.20 (m,

2H), 5.91 (s, 4H), 6.42 (dd, 2H, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 6.52 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 17.0, 101.2, 102.0, 108.0, 111.2, 142.2, 148.0, 149.5; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Si}$: C, 61.83; H, 6.23. Found C, 61.96; H, 6.18.

Di-*tert*-butyl-bis(3,4-dimethoxyphenoxy)silane (38d)

Di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (0.066 mL, 0.180 mmol)、3,4-dimethoxyphenol (111 mg, 0.720 mmol)、 Et_3N (0.10 mL, 0.720 mmol)、DMF (3.0 mL) より合成。

38d (66.0 mg, 81%): 無色結晶; mp 76-77 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (s, 18H), 3.73 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 6.52-6.54 (m, 4H), 6.71 (d, 2H, $J = 9.3$ Hz); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 27.8, 55.7, 56.2, 104.7, 110.7, 111.6, 143.7, 149.3; Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$: C, 64.25; H, 8.09. Found C, 64.30; H, 8.02.

Bis(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-di-*tert*-butylsilane (38e)

Di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (0.083 mL, 0.203 mmol)、sesamol (127 mg, 0.920 mmol)、 Et_3N (0.13 mL, 0.920 mmol)、DMF (4.0 mL) より合成。

38e (74.0 mg, 78%): 無色結晶; mp 75-77 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 18H), 5.91 (s, 4H), 6.42 (dd, 2H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.53 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz), 6.65 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 27.8, 101.2, 102.4, 107.9, 111.6, 141.9, 147.9, 150.0; Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$: C, 63.44; H, 6.78. Found C, 63.59; H, 6.82.

非対称 silaketal 誘導体 (38c、38f) の一般合成法

3,4-Dimethoxyphenol (0.200 mmol) と Et_3N (0.200 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、diisopropylchlorosilane あるいは di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (0.200 mmol) を室温で加え、60 °C で 30 分攪拌した。反応液に sesamol (0.200 mmol) と Et_3N (0.200 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液を加え、60 °C で 4 時間攪拌した。 H_2O を加え、 Et_2O で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/AcOEt) で精製すると対応する silaketal 誘導体 (**38c**、**38f**) が得られた。

(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)(3,4-dimethoxyphenoxy)diisopropylsilane (38c)

Diisopropylchlorosilane (0.050 mL, 0.280 mmol)、3,4-dimethoxyphenol (42.0 mg, 0.280 mmol)、 Et_3N (0.038 mL, 0.280 mmol)、DMF (1.0 mL)、sesamol (37.0 mg, 0.280 mmol)、 Et_3N (0.038 mL, 0.280 mmol)、DMF (1.5 mL) より合成。

38c (52.0 mg, 48%): 無色油状物; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, 12H, $J = 5.2$ Hz), 1.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.38-6.50 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.54 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 17.1, 55.7, 56.2, 101.2, 102.1, 104.4, 108.0, 110.2, 111.3, 111.7, 142.0, 143.9, 148.0, 148.8, 149.5, 149.6; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$: C, 62.35; H, 6.98. Found C, 62.34; H, 6.89.

(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-di-*tert*-butyl-(3,4-dimethoxyphenoxy)silane (38f)

Di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (0.21 mL, 0.570 mmol)、3,4-dimethoxyphenol (88.0 mg, 0.570 mmol)、 Et_3N (0.080 mL, 0.570 mmol)、DMF (3.0 mL)、sesamol (79.0 mg, 0.507 mmol)、 Et_3N (0.080 mL, 0.570 mmol)、DMF (3.0 mL) より合成。

38f (117 mg, 48%): 無色結晶; mp 72-73 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 18H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.50-6.56 (m, 3H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 27.8, 55.7, 56.3, 101.2, 102.4, 104.7, 107.9, 110.6, 111.6, 141.9, 143.7, 148.0, 149.3, 150.1; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Si}$: C, 63.86; H, 7.46. Found C, 63.95; H, 7.45.

Bis(3,4-dimethoxybenzyl) sulfide (39) の合成

3,4-Dimethoxybenzyl bromide (792 mg, 3.43 mmol) に $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (659 mg, 2.74 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液を室温で加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を空冷し、濃縮留去し、 H_2O を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/AcOEt) で精製すると **39** (518 mg, 90%) が無色結晶として得られた。

39: mp 94-96 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (s, 4H), 3.88 (s, 12H), 6.80 (s, 4H), 6.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 35.2, 55.6, 55.7, 110.6, 111.8, 120.9, 130.4, 147.8, 148.8; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 334.1238, found 334.1243.

Bis(3,4-dimethoxybenzyl) sulfoxide (40a) の合成

39 (62.0 mg, 0.370 mmol) の CH_2Cl_2 (2.0 mL) 溶液に氷冷下 *m*-chloroperbenzoic acid (80.0 mg, 0.370 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に aq. K_2CO_3 を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) で精製すると **40a** (52.0 mg, 80%) が無色結晶として得られた。

40a: mp 146-148 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (m, 4H), 3.89 (s, 12H), 6.82-6.87 (m, 6H); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 55.9, 55.9, 57.1, 111.3, 112.9, 122.5, 149.1; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 350.1188, found 350.1188. Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$: C, 61.70; H, 6.33; S, 9.15. Found C, 61.57; H, 6.30; S, 8.97.

Bis(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) sulfoxide (40b) の合成

Bis(3,4-methylenedioxybenzyl) sulfide^{52c)} (183 mg, 0.580 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 mL) 溶液に氷冷下、*m*-chloroperbenzoic acid (124 mg, 0.580 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液に aq. K_2CO_3 を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) で精製すると **40b** (93.0 mg, 48%) が無色結晶として得られた。

40b: mp 128-130 °C; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz), 3.84 (d, 2H, $J = 12.9$ Hz), 5.97 (s, 4H), 6.72-6.82 (m, 6H); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 57.0, 101.3, 108.6, 110.2, 123.5, 123.6, 147.8, 148.1; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 318.0570, found 318.0562; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$: C, 60.37; H, 4.43; S, 10.07. Found C, 60.38; H, 4.51; S, 10.05.

1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl 3,4-dimethoxybenzyl sulfoxide (40c) の合成

3,4-Dimethoxybenzylthiol (203 mg, 1.10 mmol) の EtOH (5.0 mL) 溶液に sodium hydroxide (44.0 mg, 1.10 mmol) を加え、室温で数分攪拌後、反応液に 3,4-methylenedioxybenzyl bromide (237 mg, 1.00 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮留去し、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , *n*-hexane/AcOEt) で精製すると、1,3-benzodioxol-5-ylmethyl 3,4-dimethoxybenzyl sulfide (183 mg, 52%) が得られた。1,3-benzodioxol-5-ylmethyl 3,4-dimethoxybenzyl sulfide (183 mg, 0.580 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 mL) 溶液に *m*-chloroperbenzoic acid (124 mg, 0.580 mmol) を氷冷下加え、室温で 48 時間攪拌した。反応液に aq. K_2CO_3 を加え、 CH_2Cl_2 で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) で精製すると **40c** (93.0 mg, 48%) が無色結晶として得られた。

40c: mp 148-150 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.80-3.86 (m, 4H), 3.89 (s, 6H), 5.98 (s, 2H), 6.78-6.86 (m, 6H); ^{13}C NMR (67.9 MHz, CDCl_3) δ 55.9, 56.0, 57.0, 101.3, 108.6, 110.3, 111.4, 112.9, 122.4, 122.5, 123.6, 123.6, 147.8, 148.1, 149.2; HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 334.0875, found 334.0880; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$: C, 61.06; H, 5.43. Found C, 60.62; H, 5.34.

3,4-Dimethoxybenzyl 3,4,5-trimethoxybenzyl sulfoxide (40d) の合成

3,4,5-Trimethoxybenzylthiol (152 mg, 0.710 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に sodium hydroxide (28.0 mg, 0.710 mmol) を加え、室温で数分攪拌後、反応液に 3,4-methylenedioxybenzyl bromide (164 mg, 0.710 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮留去し、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。

得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) で精製すると、3,4-dimethoxybenzyl 3,4,5-tetramethoxybenzyl sulfide (181 mg, 70%) が得られた。3,4-dimethoxybenzyl 3,4,5-tetramethoxybenzyl sulfide (181 mg, 0.500 mmol) の CH₂Cl₂ (3.0 mL) 溶液に *m*-chloroperbenzoic acid (107 mg, 0.500 mmol) を氷冷下に加え、室温で 30 時間攪拌した。反応液に aq. K₂CO₃ を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、brine で洗浄し、溶媒を濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) で精製すると **40d** (98.0 mg, 52%) が無色結晶として得られた。

40d: mp 127-128 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.82-3.91 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 6.50 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 55.8, 55.9, 56.0, 57.5, 57.8, 60.7, 106.9, 111.3, 112.8, 122.3, 122.4, 125.8, 137.9, 149.1, 153.3; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₄O₆S (M⁺) 380.1293, found 380.1285; Anal. Calcd for C₁₉H₂₄O₆S: C, 59.98; H, 6.36; S, 8.43. Found C, 59.83; H, 6.28; S, 8.48.

Bis(3,4-dimethoxybenzyl) sulfone (**41a**) の合成

39 (208 mg, 0.620 mmol) の AcOH (10 mL) 溶液に 30% H₂O₂ (237 mg, 1.12 mmol) を室温に加え、室温で 30 分攪拌した。反応液へ更に 30% H₂O₂ (392 mg, 1.87 mmol) を加え、100 °C で 30 分攪拌した。反応液へ aq. NaOH を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) で精製すると、**41a** (71.0 mg, 31%) が無色結晶として得られた。

41a: mp 164-166 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (s, 12H), 4.08 (s, 4H), 6.88-6.93 (m, 6H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 53.4, 55.9, 56.0, 57.6, 111.1, 113.5, 119.7, 123.4, 149.2, 149.5; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₂O₆S (M⁺) 366.1138, found 366.1139.

Dibenzyl ether 誘導体 (**42**) の一般合成法

Dibenzyl ether 誘導体 (**42**) は文献⁵⁷⁾ を参考に対応する alkoxy benzylalcohol と alkoxybenzylbromide から合成。

Bis(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl) ether (42b): 無色結晶; mp 41-43 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.42 (s, 4H), 5.95 (s, 4H), 6.78 (s, 4H), 6.86 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 71.6, 100.9, 108.0, 108.5, 121.3, 132.0, 147.1, 147.7; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₄O₅ (M⁺) 286.0841, found 286.0826; Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₅: C, 67.13; H, 4.93. Found C, 67.06; H, 5.00.

1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl 3,4-dimethoxybenzyl ether (42c): 無色油状物; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.78-6.91 (m, 6H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 55.8, 71.7, 100.9, 108.0, 108.5, 110.8, 111.0, 120.3, 121.3, 130.7, 132.1, 147.0, 147.7, 148.5, 148.9; HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₈O₅ (M⁺) 302.1154, found 302.1147; Anal. Calcd for C₁₇H₁₈O₅: C, 67.54; H, 6.00. Found C, 67.64; H, 6.04.

3,4-Dimethoxybenzyl 3,4,5-trimethoxybenzyl ether (42d): 無色結晶; mp 58-59 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 3H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 55.6, 55.7, 55.9, 60.6, 71.8, 71.9, 104.5, 110.7, 111.0, 120.3, 130.5, 133.8, 137.2, 148.5, 148.9, 153.1; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₄O₆ (M⁺) 348.1573, found 348.1581; Anal. Calcd for C₁₉H₂₄O₆: C, 65.50; H, 6.94. Found C, 65.36; H, 6.85.

Bis(3,4,5-trimethoxybenzyl) ether (42e): 無色結晶; mp 86-87 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 6H), 3.85 (s, 12H), 4.48 (s, 4H), 6.59 (s, 4H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 55.7, 60.4, 72.0, 104.3, 133.5, 137.0, 152.9; Anal. Calcd for C₂₀H₂₆O₇: C, 63.48; H, 6.92. Found C, 63.42; H, 6.88.

Phenol ether 誘導体の PIFA-BF₃·Et₂O を用いる biaryl coupling 反応の一般法

Phenol ether 誘導体 (0.0500 mmol) の CH₂Cl₂ (1.0 mL) 溶液に窒素雰囲気下、PIFA (0.0500 mmol) と BF₃·Et₂O (0.100 mmol) の CH₂Cl₂ (1.0 mL) 溶液を -40 °C で滴下し、-40 °C で 1.5 時間攪拌した。反応溶媒

を濃縮留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, *n*-hexane/AcOEt) で精製すると、biaryl coupling product が得られた。

2,3,10-Trimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene⁵¹⁾ (**35a**)

32a (14.2 mg, 0.0498 mmol)、PIFA (21.4 mg, 0.0498 mmol)、BF₃·Et₂O (6.0 mg, 0.0423 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0+1.0 mL) より合成。

35a (12.8 mg, 91%): 無色結晶; mp 70-71 °C (lit⁵¹⁾ 79-80 °C); ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.13 (qui, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.44 (t, 4H, *J* = 6.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.6 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 30.5, 31.0, 33.6, 55.4, 56.0, 56.1, 111.8, 111.9, 114.0, 129.3, 132.0, 132.1, 132.9, 142.2, 147.4, 148.1, 158.3; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀O₃ (M⁺) 284.1409, found 284.1403.

6,7-Dihydro-5H-[1,3]benzodioxolo[5',6':3,4]cyclohepta[1,2-*f*][1,3]benzodioxole (**35b**)

32b (21.6 mg, 0.0760 mmol)、PIFA (32.7 mg, 0.0760 mmol)、BF₃·Et₂O (11.6 mg, 0.0817 mmol)、CH₂Cl₂ (1.5+1.5 mL) より合成。

35b (19.6 mg, 91%): 無色結晶; mp 149-151 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.10 (qui, 2H, *J* = 6.5 Hz), 2.38 (t, 4H, *J* = 6.5 Hz), 5.96 (s, 4H), 6.72 (s, 2H), 6.81 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 31.2, 33.9, 100.8, 108.6, 108.8, 133.2, 134.1, 146.2, 146.3; HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₄O₄ (M⁺) 282.0893, found 282.0900.

2,3,9,10-Tetramethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene^{50a)} (**35c**)

32c (22.1 mg, 0.0698 mmol)、PIFA (30.0 mg, 0.0698 mmol)、BF₃·Et₂O (5.8 mg, 0.0409 mmol)、CH₂Cl₂ (1.5+1.5 mL) より合成。

35c (21.7 mg, 99%): 無色結晶; mp 159-160 °C (lit^{50a)} 153-155 °C); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (qui, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (t, 4H, *J* = 7.0 Hz), 3.93 (s, 12H), 6.78 (s, 2H), 6.90 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 31.1, 33.9, 56.0, 56.2, 111.7, 112.0, 132.2, 133.0, 147.5, 147.9; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₂O₄ (M⁺) 314.1519, found 314.1519.

1,2,3,9,10-Pentamethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene (**35d**)

32d (24.7 mg, 0.0713 mmol)、PIFA (30.7 mg, 0.0713 mmol)、BF₃·Et₂O (20.2 mg, 0.143 mmol)、CH₂Cl₂ (1.5+1.5 mL) より合成。

35d (22.5 mg, 92%): 無色結晶; mp 110-111 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.04-2.14 (m, 2H), 2.29-2.48 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.08 (s, 1H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 30.9, 31.7, 33.3, 55.8, 56.0, 60.6, 61.2, 107.7, 111.3, 113.5, 126.0, 128.2, 132.3, 136.0, 140.8, 146.7, 147.7, 150.7, 152.1; HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₄O₅ (M⁺) 344.1624, found 344.1626.

2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3,9,10-trimethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cycloheptene (**35e**)

32e (27.6 mg, 0.0662 mmol)、PIFA (28.5 mg, 0.0662 mmol)、BF₃·Et₂O (18.8 mg, 0.132 mmol)、CH₂Cl₂ (1.5+1.5 mL) より合成。

35e (20.7 mg, 75%): 無色結晶; mp 113-115 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 2.17 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.86 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ -4.5, 18.5, 25.8, 31.1, 31.2, 33.8, 55.7, 56.0, 56.1, 111.8, 111.9, 112.7, 120.7, 132.0, 133.0, 133.3, 143.4, 147.4, 147.7, 149.7; HRMS (EI) calcd for C₂₄H₃₄O₄Si (M⁺) 414.2227, found 414.2232.

2,2,2-Trifluoro-1-[2,3,11-trimethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5H)-yl]-1-ethanone (**36a**)

33a (31.1 mg, 0.0783 mmol)、PIFA (37.0 mg, 0.0861 mmol)、BF₃·Et₂O (12.2 mg, 0.0861 mmol)、CH₂Cl₂ (0.5+2.0 mL) より合成。

36a (27.7 mg, 89%): 無色結晶; mp 134-136 °C; IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (dd, 1H, *J* = 14.7, 9.7 Hz), 2.99 (dd, 1H, *J* = 14.7, 7.1 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* = 14.2, 10.6 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (dd, 1H, *J* = 12.7, 6.4 Hz), 5.19 (d, 1H, *J* = 13.9 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.6 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.40 (s, 1H); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₄ (M⁺) 395.1341, found 395.1338. Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₄: C, 60.76; H, 5.10; N, 3.54. Found C, 60.56; H, 5.07; N, 3.55.

2,2,2-Trifluoro-1-[2,3,10,11-tetramethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5*H*)-yl]-1-ethanone (36b)

33b (19.7 mg, 0.0461 mmol)、PIFA (21.8 mg, 0.0507 mmol)、BF₃·Et₂O (13.1 mg, 0.0922 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL) より合成

36b (13.3 mg, 68%): 無色結晶; mp 157-158 °C; IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (dd, 1H, *J* = 10.2, 10.1 Hz), 2.96 (dd, 1H, *J* = 14.3, 10.2 Hz), 3.22 (dd, 1H, *J* = 14.3, 10.1 Hz), 3.31 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 3.92 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.20 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz), 6.75 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.40 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 34.5, 48.3, 48.5, 56.0, 56.1, 111.9, 112.1, 112.9, 114.0, 116.7 (*J* = 287 Hz), 127.2, 131.0, 132.0, 132.9, 147.7, 148.5, 148.6, 148.9, 156.3 (*J* = 35 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₁H₂₂F₃NO₅ (M⁺) 425.1443, found 425.1445. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂F₃NO₅: C, 59.21; H, 5.21; N, 3.29. Found C, 59.33; H, 5.26; N, 3.30.

2,2,2-Trifluoro-1-[1,2,3,10,11-pentamethoxy-7,8-dihydrodibenzo[*c,e*]azocin-6(5*H*)-yl]-1-ethanone (36c)

33c (30.6 mg, 0.0669 mmol)、PIFA (31.6 mg, 0.0736 mmol)、BF₃·Et₂O (19.0 mg, 0.134 mmol)、CH₂Cl₂ (1.5+2.0 mL) より合成。

36c (15.9 mg, 52%): 無色結晶; mp 135-136 °C; IR (KBr) 1685 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (dd, 1H, *J* = 14.5, 10.5 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 14.5, 6.6 Hz), 3.18 (dd, 1H, *J* = 14.3, 10.5 Hz), 3.26 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz), 3.55 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.23 (dd, 1H, *J* = 14.3, 6.6 Hz), 5.13 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 34.3, 48.5, 48.6, 55.9, 56.0, 60.9, 61.1, 110.2, 111.6, 114.1, 116.7 (*J* = 287 Hz), 126.7, 127.3, 131.0, 131.4, 142.1, 147.1, 149.0, 151.0, 153.0, 156.3 (*J* = 38 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₂H₂₄F₃NO₆ (M⁺) 455.1555, found 455.1558. Anal. Calcd for C₂₂H₂₄F₃NO₆: C, 57.76; H, 5.73; N, 3.06. Found C, 57.86; H, 5.38; N, 3.05.

1-(5,7-Dihydro-6*H*-di[1,3]benzodioxolo[5,6-*c*:5,6-*e*]azepin-6-yl)-2,2,2-trifluoro-1-ethanone (37a)

34a (24.7 mg, 0.0648 mmol)、PIFA (30.6 mg, 0.0713 mmol)、BF₃·Et₂O (18.5 mg, 0.130 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL) より合成。

37a (23.2 mg, 94%): 無色結晶; mp 282-285 °C; IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 4.23 (brs, 4H), 6.04 (s, 4H), 6.83 and 6.89 (s, 2H), 6.92 and 6.94 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 47.6, 47.9, 48.0, 101.6, 108.2, 108.3, 109.2, 110.5, 116.7 (*J* = 288 Hz), 125.5, 125.7, 134.4, 134.6, 147.5, 148.5, 154.7 (*J* = 37 Hz); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₂F₃NO₅ (M⁺) 379.0665, found 379.0659. Anal. Calcd for C₁₈H₁₂F₃NO₅·1/2 H₂O: C, 55.68; H, 3.37; N, 3.60. Found C, 56.02; H, 3.30; N, 3.64.

2,2,2-Trifluoro-1-(2,3,9,10-tetramethoxy-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-1-ethanone (37b)

34b (23.3 mg, 0.0564 mmol)、PIFA (26.7 mg, 0.0620 mmol)、BF₃·Et₂O (16.0 mg, 0.113 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL) より合成した。

37b (19.6 mg, 85%): 無色結晶; mp 166-167 °C; IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 4.30 and 4.41 (br., 4H), 6.86 and 6.94 (s, 2H), 7.00 and 7.02 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ

47.7, 48.2, 56.1, 56.2, 110.8, 110.9, 112.1, 113.3, 116.7 (*J* = 288 Hz), 124.5, 124.6, 133.1, 148.7, 149.5, 149.7, 154.6 (*J* = 35 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₅ (M⁺) 411.1293, found 411.1303. Anal. Calcd for C₂₀H₂₀F₃NO₅: C, 58.39; H, 4.90; N, 3.40. Found C, 58.31; H, 4.96; N, 3.39.

2,2,2-Trifluoro-1-(1,2,3,9,10-pentamethoxy-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-1-ethanone (37c)

34c (23.1 mg, 0.0521 mmol)、PIFA (24.6 mg, 0.0573 mmol)、BF₃·Et₂O (14.8 mg, 0.104 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL) より合成。

37c (19.6 mg, 85%): 無色結晶; mp 142-144 °C; IR (KBr) 1686 cm⁻¹; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.67 and 3.92 and 3.93 and 3.94 and 3.95 and 3.96 (s, 15H), 3.51-3.98 (m, 2H), 4.61 (dd, 1H, *J* = 11.9, 9.9 Hz), 5.06 (dd, 1H, *J* = 13.9, 11.6 Hz), 6.68 and 6.77 and 6.84 and 6.93 (s, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H); ¹³C NMR (50.3 MHz, CDCl₃) δ 47.8, 48.2, 48.3, 48.4, 48.5, 56.0, 56.1, 60.9, 61.0, 61.2, 108.2, 109.4, 111.5, 112.7, 113.0, 116.7 (*J* = 288 Hz), 124.5, 124.7, 126.0, 128.2, 128.3, 142.8, 143.0, 148.5, 148.6, 148.8, 150.8, 150.9, 153.1, 154.6 (*J* = 36 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₁H₂₂F₃NO₆ (M⁺) 441.1397, found 441.1397. Anal. Calcd for C₂₁H₂₂F₃NO₆: C, 57.14; H, 5.02; N, 3.17. Found C, 57.18; H, 5.14; N, 3.14.

1-(2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3,9,10-trimethoxy-5,7-dihydro-6*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-6-yl)-2,2,2-trifluoro-1-ethanone (37d)

34d (28.4 mg, 0.0553 mmol)、PIFA (26.2 mg, 0.0608 mmol)、BF₃·Et₂O (15.7 mg, 0.111 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL)

37d (18.0 mg, 64%): 無色結晶; mp 172-173 °C; IR (KBr) 1688 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 0.19 and 0.20 (s, 6H), 0.97 and 0.98 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.28 and 4.36 (br., 4H), 6.81 and 6.83 and 6.90 and 6.92 and 6.94 and 6.95 and 6.98 and 7.00 (s, 4H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ -3.9, 19.1, 26.3, 48.4, 48.5, 48.8, 48.9, 56.2, 56.7, 111.5, 111.6, 112.6, 113.4, 113.9, 114.6, 117.4 (*J* = 287 Hz), 120.8, 120.9, 124.8, 125.0, 125.9, 126.1, 133.6, 133.8, 146.2, 146.4, 149.2, 150.1, 150.2, 151.2, 155.3 (*J* = 36 Hz); HRMS (EI) calcd for C₂₅H₃₂F₃NO₅Si (M⁺) 511.2002, found 511.1972. Anal. Calcd for C₂₅H₃₂F₃NO₅Si: C, 58.69; H, 6.30; N, 2.74. Found C, 58.39; H, 6.24; N, 2.80.

3,9,10-Trimethoxy-6-(2,2,2-trifluoroacetyl)-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,e*]azepin-2-yl acetate (37e)

34e (28.0 mg, 0.0634 mmol)、PIFA (30.0 mg, 0.0698 mmol)、BF₃·Et₂O (18.0 mg, 0.127 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 2.0 mL) より合成。

37e (16.7 mg, 60%): 無色結晶; mp 174-176 °C; IR (KBr) 1767, 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.40 (brs, 2H), 6.84 and 6.93 and 6.95 and 6.97 and 7.05 (s, 3H), 7.21 and 7.23 (s, 1H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 20.7, 47.9, 48.3, 110.9, 111.0, 112.1, 113.3, 114.5, 116.7 (*J* = 287 Hz), 122.3, 124.2, 124.3, 130.6, 132.2, 133.2, 140.2, 140.4, 148.9, 149.6, 149.8, 154.8 (*J* = 36 Hz), 168.9; HRMS (EI) calcd for C₂₁H₂₀NO₆F₃ (M⁺) 439.1283, found 439.1264.

6,6-Diisopropyl-2,3,9,10-tetramethoxydibenzo[*d,f*][1,3,2]dioxasilepine (43a)

38a (19.1 mg, 0.0454 mmol)、PIFA (19.5 mg, 0.0454 mmol)、BF₃·Et₂O (12.9 mg, 0.0908 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

43a (13.3 mg, 56%): 無色結晶; mp 132-133 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, 12H, *J* = 5.4 Hz), 1.18 (m, 2H), 3.90 (s, 12H), 6.62 (s, 2H), 6.81 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 12.4, 17.0, 56.0, 56.5, 105.0, 113.3, 120.3, 144.7, 146.4, 149.3; HRMS (EI) calcd for C₂₂H₃₀O₆Si (M⁺) 418.1811, found 418.1813.

6,6-Diisopropyl-1,3,5,7,9,11-hexaoxa-6-silaindeno[5',6':3,4]cyclohepta[1,2-*f*]indene (43b)

38b (12.5 mg, 0.0322 mmol)、PIFA (13.8 mg, 0.0454 mmol)、BF₃·Et₂O (9.1 mg, 0.0644 mmol)、CH₂Cl₂

(1.0 + 1.0 mL) より合成。

43b (13.3 mg, 56%): 無色結晶; mp 148-149 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, 12H, *J* = 5.4 Hz), 1.23 (m, 2H), 5.96 (s, 4H), 6.57 (s, 2H), 6.73 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 12.2, 17.0, 101.4, 102.5, 109.4, 121.6, 143.3, 147.0, 147.5; Anal. Calcd for C₂₀H₂₂O₆Si: C, 62.16; H, 5.74. Found C, 62.13; H, 5.73.

6,6-Diisopropyl-2,3-dimethoxy-5,7,9,11-tetraoxa-6-silabenzocyclohepta[1,2-*f*]indene (43c)
38c (15.4 mg, 0.0381 mmol)、PIFA (16.3 mg, 0.0381 mmol)、BF₃·Et₂O (16.2 mg, 0.144 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

43c (7.0 mg, 46%): 無色結晶; mp 129-130 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (d, 12H, *J* = 6.8 Hz), 1.16 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 5.97 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (s, 1H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 17.0, 56.0, 56.3, 101.4, 102.5, 104.9, 109.3, 113.2, 120.3, 121.5, 143.2, 144.7, 146.2, 147.1, 147.5, 149.1; Anal. Calcd for C₂₁H₂₆O₆Si: C, 62.66; H, 6.51. Found C, 62.52; H, 6.53.

6,6-Di-*tert*-butyl-2,3,9,10-tetramethoxydibenzo[*d,f*][1,3,2]dioxasilepine (43d)

38d (30.7 mg, 0.0684 mmol)、PIFA (29.4 mg, 0.0684 mmol)、BF₃·Et₂O (29.1 mg, 0.205 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

43d (23.9 mg, 78%): 無色結晶; mp 193-194 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (s, 18H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 6H), 6.61 (s, 2H), 6.80 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 27.7, 56.1, 56.6, 105.2, 113.7, 119.9, 144.5, 147.3, 149.3; HRMS (EI) calcd for C₂₄H₃₄O₆Si (M⁺) 446.2124, found 446.2124; Anal. Calcd for C₂₄H₃₄O₆Si: C, 64.54; H, 7.67. Found C, 64.70; H, 7.69.

6,6-Di-*tert*-butyl-1,3,5,7,9,11-hexaoxa-6-silaindeno[5',6':3,4]cyclohepta[1,2-*f*]indene (43e)

38e (20.8 mg, 0.0499 mmol)、PIFA (21.5 mg, 0.0499 mmol)、BF₃·Et₂O (14.2 mg, 0.0998 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

43e (16.6 mg, 80%): 無色結晶; mp 253-254 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 18H), 5.96 (s, 4H), 6.57 (s, 2H), 6.71 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 27.7, 101.4, 102.6, 109.7, 121.1, 143.0, 147.5, 147.9; Anal. Calcd for C₂₂H₂₆O₆Si: C, 63.74; H, 6.32. Found C, 63.79; H, 6.33.

6,6-Di-*tert*-butyl-2,3-dimethoxy-5,7,9,11-tetraoxa-6-silabenzocyclohepta[1,2-*f*]indene (43f)

38f (14.3 mg, 0.0331 mmol)、PIFA (14.2 mg, 0.0331 mmol)、BF₃·Et₂O (14.0 mg, 0.0993 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

43f (11.9 mg, 83%): 無色結晶; mp 140-142 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (s, 18H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.77 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 21.3, 27.7, 56.0, 56.3, 101.4, 102.6, 104.2, 109.5, 113.5, 119.9, 121.1, 143.0, 144.5, 147.0, 147.4, 148.0, 149.1; HRMS (EI) calcd for C₂₃H₃₀O₆Si (M⁺) 430.1811, found 430.1811.

2,3,9,10-Tetramethoxy-5,7-dihydro-6H-6λ⁴-dibenzo[*c,e*]thiepin-6-one (44a)

40a (13.8 mg, 0.0394 mmol)、PIFA (16.9 mg, 0.0394 mmol)、BF₃·Et₂O (11.2 mg, 0.0788 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

44a (10.0 mg, 73%): 無色結晶; mp >300 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 3.45 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 3.71 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 4.12 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 3.94 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.96 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 53.3, 55.6, 56.1, 56.2, 56.3, 111.9, 112.1, 112.6, 114.2, 121.2, 122.1, 132.9, 133.0, 148.2, 148.5, 149.3, 149.7; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀O₅S (M⁺) 348.1030, found 348.1028.

5,7-Dihydro-6H-6λ⁴-[1,3]dioxolo[4',5':7,8][2]benzothiepin-6-one (44b)

40b (14.3 mg, 0.0449 mmol)、PIFA (19.3 mg, 0.0449 mmol)、BF₃·Et₂O (19.1 mg, 0.135 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

44b (10.1 mg, 71%): 無色結晶; mp 269-270 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 3.37 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz), 3.66 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz), 4.07 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 6.02 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 6.05 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 53.2, 55.6, 101.5, 101.6, 109.0, 109.5, 109.7, 111.6, 122.1, 123.3, 134.2, 134.3, 147.0, 147.3, 148.3, 148.5; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₂O₅S (M⁺) 316.0405, found 316.0441; Anal. Calcd for C₁₆H₁₂O₅S: C, 60.75; H, 3.82. Found C, 60.33; H, 3.91.

2,3-Dimethoxy-5,7-dihydro-6H-6λ⁴-[2]benzothiepin-6-one (44c)

40c (12.0 mg, 0.0359 mmol)、PIFA (19.3 mg, 0.108 mmol)、BF₃·Et₂O (15.3 mg, 0.108 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

44c (7.1 mg, 59%): 無色結晶; mp 247-248 °C; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.19 and 3.23 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz), 3.37 and 3.45 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 3.67 and 3.69 (d, 1H, *J* = 14.4 Hz), 3.92 and 3.93 (s, 3H), 3.94 and 3.95 (s, 3H), 4.03-4.14 (m, 1H), 6.02-6.06 (m, 2H), 6.83-6.93 (m, 4H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 53.2, 53.3, 55.6, 56.1, 56.2, 101.5, 101.6, 109.0, 109.4, 109.8, 111.6, 111.8, 112.1, 112.5, 114.1, 121.1, 122.2, 123.1, 132.8, 132.8, 134.3, 134.4, 146.9, 147.2, 148.2, 148.5, 149.3, 149.6; HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₆O₅S (M⁺) 332.0718, found 333.0711.

1,2,3,9,10-Pentamethoxy-5,7-dihydro-6H-6λ⁴-dibenzo[*c,e*]thiepin-6-one (44d)

40d (13.2 mg, 0.0347 mmol)、PIFA (14.9 mg, 0.0347 mmol)、BF₃·Et₂O (9.8 mg, 0.0694 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

44d (5.6 mg, 42%): 無色結晶; mp 193-194 °C; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.15 and 3.25 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 3.36 and 3.47 (d, 1H, *J* = 13.8 Hz), 3.63 and 3.75 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.91 and 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.95 and 3.96 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 1H), 6.69 and 6.75 (s, 1H), 6.85 and 6.92 (s, 1H), 7.03 and 7.09 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 53.4, 53.6, 55.6, 55.8, 56.0, 56.1, 56.2, 60.9, 61.0, 61.1, 109.0, 110.6, 112.1, 113.6, 113.8, 114.1, 121.2, 122.3, 124.4, 125.7, 125.8, 125.9, 128.2, 128.5, 142.6, 143.1, 148.1, 148.4, 148.7, 149.0, 151.0, 151.4, 152.7, 152.9; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₂O₆S (M⁺) 378.1137, found 378.1145.

2,3,9,10-Tetramethoxy-5,7-dihydro-6H-6λ⁶-dibenzo[*c,e*]thiepine-6,6-dione (45a)

41a (39.4 mg, 0.107 mmol)、PIFA (48.1 mg, 0.112 mmol)、BF₃·Et₂O (31.8 mg, 0.223 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

45a (32.3 mg, 83%): 無色結晶; mp >300 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.90-4.05 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 6.94 (s, 2H), 6.96 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.2, 56.2, 57.3, 111.9, 113.2, 120.6, 132.6, 149.3, 149.6; HRMS (EI) calcd for C₁₈H₂₀O₆S (M⁺) 364.0980, found 364.0979.

5,7-Dihydro-6H-6λ⁶-[1,3]dioxolo[4',5':7,8][2]benzothiepin-6-one (45b)

41b (22.8 mg, 0.0682 mmol)、PIFA (29.3 mg, 0.0682 mmol)、BF₃·Et₂O (19.4 mg, 0.136 mmol)、CH₂Cl₂ (3.0 + 1.0 mL) より合成。

45b (16.3 mg, 72%): 無色結晶; mp >300 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (m, 4H), 6.06 (dd, 4H, *J* = 8.0, 1.3 Hz), 6.89 (s, 2H), 6.91 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 57.0, 57.7, 101.5, 101.9, 108.6, 109.3, 110.5, 110.9, 121.7, 124.6, 133.9, 148.1, 148.2, 148.4, 148.6; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₂O₆S (M⁺) 332.0354, found 332.0353.

2,3,9,10-Tetramethoxy-5,7-dihydrodibenzo[*c,e*]oxepine^{50a} (46a)

42a (14.3 mg, 0.0449 mmol)、PIFA (19.3 mg, 0.0449 mmol)、BF₃·Et₂O (12.7 mg, 0.0898 mmol)、CH₂Cl₂

(1.0 + 1.0 mL) より合成。

46a (12.0 mg, 85%): 無色結晶; mp 243-244 °C (lit.^{50a} 247.1 °C); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 4.28 (s, 4H), 6.96 (s, 2H), 7.03 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 56.0, 56.2, 67.3, 110.2, 112.7, 127.9, 133.8, 148.5, 149.3.

5,7-Dihydro-1,3,6,9,11-pentaoxaindeno[5',6':3,4]cyclohepta[1,2-f]indene (**46b**)

42b (59.3 mg, 0.207 mmol)、PIFA (89.0 mg, 0.207 mmol)、BF₃·Et₂O (58.8 mg, 0.414 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

46b (47.6 mg, 81%): 無色結晶; mp 226-228 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.21 (s, 4H), 6.03 (s, 4H), 6.89 (s, 2H), 6.94 (s, 2H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 67.0, 101.3, 107.5, 109.8, 128.9, 135.2, 147.1, 148.1; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₂O₅ (M⁺) 284.0685, found 284.0678.

2,3-Dimethoxy-5,7-dihydro-6,9,11-trioxabenzo[3,4]cyclohepta[1,2-f]indene (**46c**)

42c (20.6 mg, 0.0681 mmol)、PIFA (29.3 mg, 0.0681 mmol)、BF₃·Et₂O (19.3 mg, 0.136 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成

46c (11.0 mg, 54%): 無色結晶; mp 221-222 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.1, 67.2, 101.3, 107.4, 109.9, 110.2, 112.6, 127.7, 129.1, 133.7, 135.4, 147.0, 148.1, 148.5, 149.3; Anal. Calcd for C₁₇H₁₆O₅: C, 67.99; H, 5.37. Found C, 68.02; H, 5.34.

1,2,3,9,10-Pentamethoxy-5,7-dihydrodibenzo[*c,e*]oxepine (**46d**)

42d (45.2 mg, 0.130 mmol)、PIFA (55.9 mg, 0.130 mmol)、BF₃·Et₂O (36.9 mg, 0.260 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

46d (31.4 mg, 70%): 無色結晶; mp 124-125 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10-4.50 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.30 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 55.9, 56.1, 60.8, 61.2, 67.3, 67.6, 108.9, 112.1, 112.5, 126.5, 127.9, 129.7, 131.4, 142.6, 148.3, 148.5, 150.4, 152.8; Anal. Calcd for C₁₉H₂₂O₆: C, 65.88; H, 6.40. Found C, 65.81; H, 6.36.

1,2,3,9,10,11-Hexamethoxy-5,7-dihydrodibenzo[*c,e*]oxepine (**46e**)

42e (20.6 mg, 0.0544 mmol)、PIFA (23.4 mg, 0.0544 mmol)、BF₃·Et₂O (15.5 mg, 0.109 mmol)、CH₂Cl₂ (1.0 + 1.0 mL) より合成。

46e (7.8 mg, 38%): 無色結晶; mp 111-113 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.67-4.03 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.39 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 4.98 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 6.77 (s, 1H), 7.07 (s, 1H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 56.0, 59.7, 60.9, 61.0, 61.1, 62.1, 67.5, 108.7, 121.6, 126.3, 128.2, 131.4, 133.1, 141.3, 142.5, 150.4, 151.6, 152.7, 153.0; HRMS (EI) calcd for C₂₄H₂₄O₇ (M⁺) 376.1522, found 376.1521; Anal. Calcd for C₂₀H₂₄O₇: C, 63.82; H, 6.43. Found C, 63.73; H, 6.37.

2,2'-Dihydroxybiphenyl 誘導体 (**47**) 合成の一般法

43 (0.0500 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に TBAF の 1.0 M THF (0.050 mL) 溶液を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液の溶媒を濃縮留去し、prep. TLC で精製すると、2,2'-dihydroxybiphenyl 誘導体 (**47**) が得られた。

4,4',5,5'-Tetramethoxy[1,1'-biphenyl]-2,2'-diol⁵⁸ (**47a**)

43a (23.9 mg, 0.0540 mmol)、1.0M TBAF solution in THF (0.054 mL, 0.0540 mmol)、THF (1.0 mL) より合成。

47a (15.8 mg, 96%): 無色結晶; mp 182-184 °C (lit.⁵⁸ 181.5-182.5 °C); IR (KBr) 3319 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 6.62 (s, 2H), 6.72 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₈O₆ (M⁺) 306.1103,

found 306.1101.

6-(6-Hydroxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-benzodioxol-5-ol⁵⁹ (**47b**)

43b (16.6 mg, 0.0400 mmol)、1.0M TBAF solution in THF (0.040 mL, 0.0400 mmol)、THF (2.0 mL) より合成。

47b (10.6 mg, 97%): 無色結晶; mp 201-202 °C (lit.⁵⁹ 207-207.5 °C); IR (KBr) 3264 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 5.88 (s, 4H), 6.46 (s, 2H), 6.65 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₀O₆ (M⁺) 274.0477, found 274.0469.

5-Methyl-6-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-benzodioxole⁶⁰ (**48b**) の合成

44b (8.9 mg, 0.0280 mmol) の EtOH (5.0 mL) 溶液に過剰量の Raney Ni (w-1) を触媒として加え、7 時間加熱還流した。反応液を空冷し、触媒を濾過し、母液を濃縮留去した。得られた残渣を prep. TLC で精製すると **48b** (7.3 mg, 97%) が無色結晶として得られた。

48b: mp 120-121 °C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (s, 6H), 5.95 (s, 4H), 6.56 (s, 2H), 6.73 (s, 2H); ¹³C NMR (67.9 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 100.8, 109.8, 109.8, 129.3, 134.2, 145.3, 146.5; HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₄O₄ (M⁺) 270.0892, found 270.0890.

2,2'-Diformylbiphenyl 誘導体 (**49**) の一般合成法

46 (0.0500 mmol) の CH₂Cl₂ (2.0 mL)、H₂O (0.110 - 0.150 mL) 溶液に DDQ (0.140 - 0.150 mmol) を室温に加え、24 時間加熱還流した。反応液を空冷し、sat. sodium carbonate を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、brine で洗浄し、濃縮留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂) で精製すると 2,2'-diformylbiphenyl 誘導体 (**49**) が得られた。

4,4',5,5'-Tetramethoxy[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarbaldehyde⁶¹ (**49a**)

46a (14.6 mg, 0.0460 mmol)、DDQ (29.4 mg, 0.123 mmol)、CH₂Cl₂ (2.0 mL)、H₂O (0.15 mL) より合成。

49a (10.0 mg, 66%): 無色結晶; mp 213-215 °C (lit.⁶¹ 213-215 °C); IR (KBr) 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 6H), 4.01 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 9.67 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₈O₆ (M⁺) 330.1103, found 330.1105.

6-(6-Formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde⁶¹ (**49b**)

46b (12.6 mg, 0.0440 mmol)、DDQ (27.1 mg, 0.119 mmol)、CH₂Cl₂ (2.0 mL)、H₂O (0.11 mL) より合成。

49b (7.3 mg, 56%): 無色結晶; mp 245-248 °C (lit.⁶¹ 213-215 °C); IR (KBr) 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.15 (s, 4H), 6.77 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 9.61 (s, 2H); HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₀O₆ (M⁺) 298.0477, found 298.0479.

4,4',5,5',6-Pentamethoxy[1,1'-biphenyl]-2,2'-dicarbaldehyde (**49d**)

46d (13.2 mg, 0.0380 mmol)、DDQ (25.9 mg, 0.114 mmol)、CH₂Cl₂ (2.0 mL)、H₂O (0.11 mL) より合成。

49d (6.0 mg, 46%): 無色結晶; mp 152-153 °C; IR (KBr) 1688, 1682 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 56.1, 56.2, 56.3, 61.0, 61.2, 105.6, 108.8, 114.3, 128.7, 130.4, 131.2, 149.3, 151.3, 153.2, 153.9, 190.0, 190.1; HRMS (EI) calcd for C₁₉H₂₀O₇ (M⁺) 360.1209, found 360.1211.

引用文献

- 1) Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154-160.
- 2) (a) Varvoglis, A. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 377-407. (b) Varvoglis, A. *Synthesis* **1984**, 709-726. (c) Varvoglis, A. *The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine*; VCH Publishers, Inc., New York, 1992. (d) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, 1997. (e) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179-1255. (f) Varvoglis, A.; Spyroudis, S. *Synlett* **1998**, 221-232.
- 3) (a) Koser, G. F. In *the Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, Eds., Patai, S.; Rappoport, Z., John Wiley & Sons, New York, 1983, Chapter 18 and 25. (b) Koser, G. F. In *Suppliment D2: The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, Eds., Patai, S.; Rappoport, Z., John Wiley & Sons, Chichester, 1995, Chapter 21.
- 4) (a) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250. (b) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431-447. (c) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Koser, G. F. *Synlett* **1990**, 365-383. (d) Prakash, O.; Saini, N.; Tanwar, M. P.; Moriarty, R. M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 121-131; *Chem. Abs.* **1995**, *123*, 284824c. (e) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1998**, *69*, 1-87.
- 5) (a) Ochiai, M.; Nagao, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, *44*, 660-673. (b) Ochiai, M. *Rev. Heteroatom Chem.* **1989**, *2*, 92-111.
- 6) (a) Kita, Y.; Tohma, H.; Yakura, T. *Trends in Organic Chemistry* **1992**, *3*, 113-128. (b) Kita, Y.; Tohma, H. *Farumashia* **1992**, *28*, 984-989; *Chem Abs.* **1992**, *117*, 233100g. (c) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 627-630.
- 7) (a) Stang, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 274-285. (b) Stang, P. J. In *Suppl. C2: The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Ed., Patai, S., John Wiley & Sons, Chichester, 1994, Chapter 20. (c) Stang, P. J. In *Modern Acetylene Chemistry*, Eds., Stang, P. J.; Diederich, F., VCH Publishers, Weinheim, 1995, Chapter 3. (d) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- 8) (a) Kitamura, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1995**, *53*, 893-905. (b) Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1997**, *29*, 409-458.
- 9) (a) Banks, D. F. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243-266. (b) Umemoto, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1983**, *41*, 251-265. (c) Merkushev, E. B. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl)* **1987**, *56*, 826-845.
- 10) (a) Tamura, Y.; Shirouchi, Y.; Haruta, J. *Synthesis* **1984**, 231-232. (b) Tamura, Y.; Shirouchi, Y.; Haruta, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1097-1103. (c) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3837-3840. (d) Tamura, Y.; Yakura, T.; Shirouchi, Y.; Haruta, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1061-1066. (e) Kita, Y.; Yakura, T.; Terashi, H. Haruta, J.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 891-894.
- 11) (a) Szántay, C.; Blaskó, G.; Bárczai-Beke, M.; Péchy, P.; Dörnyei, G. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3509-3512. (b) White, J. D.; Caravatti, G.; Kline, T. B.; Edstrom, E.; Rice, K. C. Brossi, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2393-2397. (c) White, J. D.; Chong, W. K. M.; Thirring, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2300-2302. (d) Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1119-1120. (e) Rama Krishna, K. V.; Sujatha, K.; Kapil, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1351-1352. (f) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2175-2180. (g) Pelter, A.; Ward, R. S.; Abd-el-Ghani, A. *Tetrahedron Asym.* **1994**, *5*, 329-332. (h) Kita, Y.; Takada, T.; Ibaraki, M.; Gyoten, M.; Mihara, S.; Fujita, S.; Tohma, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223-227. (i) Ward, R. S.; Pelter, A. Abd-El-Chani, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1303-1336. (j) Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5857-5864.
- 12) (a) Callinan, A.; Gary, Y. C.; Morrow, G. W.; Swenton, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4551-4552. (b) Wang, S.; Gates, B. D.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1979-1981. (c) Swenton, J. S.; Callinan, A.; Chen, Y.; Rohde, J. J.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1267-1274.
- 13) Dhingra, O. P. In *Oxidation in Organic Chemistry*; Trahanovsky, W. S., Ed.; Academic Press, New York, 1982; Part D, p 207.
- 14) (a) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; McCombs, J. D.; Munro, M. H. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5476-5478. (b) Blunt, J. W.; Calder, V. L.; Fenwick, G. D.; Lake, R. J.; McCombs, J. D.; Munro, M. H. G.; Perry, N. B. *J. Nat. Prod.* **1987**, *59*, 290-292. (c) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Higa, T.; Sakai, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4127-4128. (d) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1727-1734.
- 15) (a) Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927-2930. (b) Lewis, N.; Wallbank, P. *Synthesis* **1987**, 1103-1106. (c) Pelter, A.; Elgandy, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677-680. (d) Pelter, A.; Elgandy, S. M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1891-1892. (e) Fleck, A. E.; Hobart, J. A.; Morrow, G. W. *Synthetic Commun.* **1992**, *22*, 179-187. (f) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 545-548.
- 16) (a) Kita, Y.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Inagaki, M.; Yakura, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 435-438. (b) Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peters, E.-M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4667-4670.
- 17) (a) Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Sharma, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6613-6616. (b) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477-5480. (c) Hara, H.; Inoue, T.; Nakamura, H.; Endoh, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6491-6494. (d) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synlett* **1992**, 201-203. (e) Wipf, P.; Kim, Y.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7195-7203.
- 18) (a) Kaçan, M.; Koyuncu, D.; McKillop, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1771-1776. (b) Murakata, M.; Yamada, K.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 443-444.
- 19) Karam, O.; Jacquesy, J.-C.; Jouannetaud, M.-P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2541-2544.
- 20) McKillop, A.; McLaren, L.; Taylor, R. J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2047-2048.
- 21) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684-3691.
- 22) (a) Kita, Y.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K.; Yakura, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4321-4324. (b) Kita, Y.; Egi, M.; Okajima, A.; Ohtsubo, M.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Commun.* **1996**, 1491-1492.
- 23) (a) Kita, Y.; Takada, T.; Mihara, S.; Tohma, H. *Synlett* **1995**, 211-212. (b) Kita, Y.; Takada, T.; Mihara, S.; Whelan, B. A.; Tohma, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7144-7148. (c) Kita, Y.; Egi, M.

- Ohtsubo, M.; Saiki, T.; Takada, T.; Tohma, H. *Chem. Commun.* **1996**, 2225-2226.
- 24) Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625-6633.
- 25) Takada, T.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7698-7706.
- 26) (a) Barton, D. H. R.; Cohen, T. *Festschrift A. Stoll*; Birkhauser, Basel, 1957. (b) Wildman, W. C.; Fales, H. M.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 681-682. (c) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W.; Taylor, J. B.; Thomas, G. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4545-4558. (d) Paton, J. M.; Pauson, P. L.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1309-1314.
- 27) (a) Schwartz, M. A.; Rose, B. F.; Vishnuvajjala, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 612-613. (b) Tomioka, K.; Koga, K.; Yamada, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2681-2688.
- 28) (a) Schwartz, M. A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1090-1092. (b) Schwartz, M. A.; Rose, B. F.; Holton, R. A.; Scott, S. W.; Vishnuvajjala, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2571-2578. (c) Kupchan, S. M.; Dhingra, O. P.; Kim, C.-K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4076-4081.
- 29) Kita, Y.; Okunaka, R.; Kondo, M.; Tohma, H.; Inagaki, M.; Hatanaka, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 429-430.
- 30) Martin, S. F. In *Alkaloids*; Brossi, A. Ed.; Academic Press, Inc.: New York, 1987; Vol. 30, p 251.
- 31) Newman, H. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1287-1288.
- 32) Eichhorn, J.; Takada, T.; Kita, Y.; Zenk, M. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1037-1047.
- 33) (a) Bastida, J.; Viladomat, F.; Llabres, J. M.; Ramirez, G.; Codina, C.; Rubiralta, M. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 478-480. (b) Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Coyle, J. T. *Psychopharmacology* **1990**, *102*, 191-200. (c) Sweeney, J. E.; Puttfarcken, P. S.; Coyle, J. T. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* **1989**, *34*, 129-137. (d) Sweeney, J. E.; Höhmann, C. F.; Moran, T. H.; Coyle, J. T. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* **1988**, *31*, 141-147. (e) Tonkopii, V. D.; Prozorovskii, V. B.; Konstorum, M. G. *Byull. Eksp. Biol. Med.* **1975**, *80*, 120; *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 189728w. (f) Vasilenko, E. T.; Tonkopii, V. D. *Biolkhimiya* **1974**, *39*, 301; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 12913f. (g) Fisenko, V. P.; Mitsov, V. *Farma. Toksikol (Moscow)* **1975**, *38*, 34; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 132979d. (h) Baraka, A.; Cozanitis, D. *Anesth. Analg.* **1973**, *52*, 832; *Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 22842e. (i) Dolgushina, A. T. *Povysh. Rezistentnosti Organizma* **1973**, 182; *Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 72709h. (j) Cozanitis, D. A.; Nuutila, K.; Karhunen, P.; Baraka, A. *Anaesthetist* **1973**, *22*, 457. (k) Numata, A.; Takemura, T.; Ohbayashi, H.; Katsuno, T.; Yamamoto, K.; Sato, K.; Kobayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2146-2149. (l) Bazhenova, E. D.; Aliev, Kh. U.; Zakirov, U. B. *Farmakol. Alkaloidov Ikh. Proizvod.* **1972**, *74*; *Chem. Abstr.* **1974**, *80*, 103864r. (m) Stichting Biomedical Research and Advice group, Neth. Appl. NL 88 00, 350; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 112096y. (n) Ermir, S. US Patent 5, 589, 475; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 54848. (o) Weniger, B.; Italiano, L.; Beck, J.-P.; Bastida, J.; Bergonon, S.; Codina, C.; Lobstein, A.; Anton, R. *Planta Med.* **1995**, *61*, 77-79.
- 34) Rainer, M. *CNS Drugs* **1997**, *7*, 89.
- 35) For synthesis; (a) Crollner, L.; Frantsits, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2087-2088. (b) Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Lewin, A. H.; Carroll, F. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 195-199. (c) Vlahov, R.; Krikorian, D.; Spassov, G.; Chinova,

- M.; Vlahov, I.; Parushev, S.; Snatzke, G.; Ernst, L.; Kieslich, K.; Abraham, W.-R.; Sheldrick, W. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3329-3345. (d) Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3765-3771. (e) Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.-I.; Koga, K. *Heterocycles* **1977**, *8*, 277-282. (f) Kametani, T.; Yamaki, K.; Yugi, H.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2602-2605; (g) Barton, D. H. R.; Kirby, G. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 806-817.
- 36) For synthesis; (a) Chaplin, D. A.; Fraser, N.; Tiffin, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7931-7932. (b) Essamkaoui, M.; Benharref, A.; Moskowit, H.; Mayrargue, J.; Thal, C. *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 319-323. (c) Ishizaki, M.; Ozaki, K.; Kanematsu, A.; Isoda, T.; Hoshino, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3877-3885. (d) Parker, K. A.; Kim, H.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 752-755. (e) Sánchez, I. H.; Soria, J. J.; López, F. J.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 157-163. (f) Martin, S. F.; Garrison, P. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1513-1518. (g) Schultz, A. G.; Yee, Y. K.; Berger, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8065-8067.
- 37) For synthesis; (a) Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 35-37. For isolation; (b) Laiho, S. M.; Fales, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4434-4437. (c) Kobayashi, S.; Ishikawa, H.; Kihara, M.; Shing, T.; Uyeo, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2553-2555. (d) Li, H.-Y.; Ma, G.-E.; Xu, Y.; Hong, S.-H. *Planta Medica* **1987**, *53*, 259-261. (e) Bastida, J.; Viladomat, F.; Llabrés, J. M.; Quiroga, S.; Codina, C.; Rubiralta, M. *Planta Medica* **1990**, *56*, 123-124.
- 38) For isolation; (a) Latvala, A.; Önür, M. A.; Gözler, T.; Linden, A.; Kivçak, B.; Hesse, M. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1229-1240. (b) Abdallah, O. M. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 477-478. (c) Kihara, M.; Xu, L.; Konishi, K.; Kida, K.; Nagao, Y.; Kobayashi, S.; Shingu, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 289-292. (d) Kobayashi, S.; Satoh, K.; Numata, A.; Shingu, T.; Kihara, M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 675-677. (e) Kobayashi, S.; Takeda, S.; Ishikawa, H.; Matsumoto, H.; Kihara, M.; Shingu, T.; Numata, A.; Uyeo, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1537-1543.
- 39) For isolation; (a) Latvila, A.; Oenuer, M. A.; Gozler, T.; Linden, A.; Kivcak, B.; Hesse, M. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1229-1240. (b) Kobayashi, S.; Kihara, M.; Yuasa, K.; Imakura, Y.; Shingu, T.; Kato, A.; Hashimoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5258-5263. (c) Kobayashi, S.; Yuasa, K.; Soto, K.; Imakura, Y.; Shingu, T. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1219-1222.
- 40) (a) Chaplin, D. A.; Johnson, N. B.; Paul, J. M.; Potter, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6777-6780. (b) Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5463-5465. (c) Laiho, S. M.; Fales, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4434-4437.
- 41) For leading references on both the synthesis and natural occurrence of biaryls, see Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991.
- 42) (a) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187-208. (b) Narasaka, K. *Synthesis* **1991**, 1-10.
- 43) (a) Ullmann, F.; Bielecki, T. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185. (b) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9-21.
- 44) Semmelhack, M. F.; Helquist, P.; Lones, L. D.; Keller, L.; Mendelson, L.; Ryono, L. S.; Smith, J. G.; Stauffer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460-6471.
- 45) (a) Takagi, K.; Hayama, N.; Sasaki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1887-1890. (b) Colon, I.; Kelsey, D. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2627-2637. (c) Vanderesse, R.; Brunet, J.-J.; Caubere, P. J. *Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 263-271.

- 46) (a) Kumada, M. *Pure & Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669-679. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *Comprehensive Organometallic Chemistry* Wilkinson, G. Eds. Pergamon, Oxford 1982; Vol. 8, p. 799. (c) Negishi, E.-I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348. (d) Negishi, E.-I.; Takahashi, T.; King, A. O. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 67-74. (e) Tamao, K. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G. Eds. Pergamon: New York, 1991; Vol. 3, p. 435. (f) Farina, V. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Heddedus, L. S. Eds. Pergamon, New York, 1995; Vol. 12, p. 161.
- 47) (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524. (b) Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419-422. (c) Percec, V.; Bae, J.-Y.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065. (d) Saito, S.; Sakai, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993-2996.
- 48) Reviews: (a) Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 837-860. (b) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360.
- 49) (a) Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Liu, Z.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1842-1844. (b) Lin, G.-Q.; Zhong, M.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1087-1090.
- 50) (a) Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; Rall, G. J. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6513-6519. (b) Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Itaka, Y. Koga, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1303-1312. (c) Buckleton, J. S.; Cambie, R. C.; Clark, G. R.; Craw, P. A.; Rickard, C. E. F.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 305-324. (d) Tanaka, M.; Mukaiyama, C.; Mitsunashi, H.; Maruno, M.; Wakamatsu, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4339-4352. (e) Quideau, S.; Feldman, K. *S. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475-503.
- 51) Parker V. D.; Ronlán A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4714-4721.
- 52) (a) Palmquist, U.; Nilsson, A.; Parker, V. D.; Ronlán, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2571-2580. (b) Tamura, S.; Okuma, K.; Akabori, H.; Kanazaki, K. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1953**, *27*, 491-498. (c) Rosowsky, A.; Chaykovsky, M.; Lin, M.; Modest, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 869-875. (d) Kametani, T.; Yamaki, K.; Ogasawara, K. *Yakugaku Zasshi* **1969**, *89*, 638-640.
- 53) Bols, M. Skrydstrup, T. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1253-1277.
- 54) Oikawa, Y.; Yoshida, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885-888.
- 55) Ikeda, Y.; Taguchi, H.; Yoshida, I. *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 2893-2898.
- 56) Biot, H. G. *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 681-683.
- 57) Hart, D. J.; Hong, W.-P.; Hsu, L.-Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4665-4673.
- 58) Adderley C. J. R.; Hewgill, F. R. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1434-1438.
- 59) Hewgill F. R.; *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1595-1596.
- 60) Semmelhack, M. F.; Helquist, P.; Jones, L. D.; Keller, L.; Mendelson, L.; Ryono, L. S.; Smith, J. G.; Stauffer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460-6471.
- 61) Ziegler, F. E.; Chliwner I.; Fowler, K. W.; Kanfer, S. J.; Kuo, S. J.; Sinha, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790-798.

