

多置換カルバゾールアルカロイド類の全合成と  
抗酸化活性に関する研究

福山大学薬学部 有機薬化学研究室

助手 稗田 雄三

## 目次

第1章 総論	1
第2章 各論	
第1節 多置換カルバズールアルカロイド carbazomadurin A	
の全合成研究	19
第1節の実験の部	31
第2節 多置換カルバズールアルカロイド carbazomadurin B	
の不斉全合成研究	54
第2節の実験の部	58
第3節 多置換カルバズールアルカロイド carquinostatin A	
の不斉全合成研究	62
第3節の実験の部	73
第4節 多置換カルバズールアルカロイドとその前駆体の	
抗酸化活性について	92
第4節の実験の部	99
第3章 結論	102
引用文献	110
謝辞	117

本文中、可能な限り略称は( )にて表記したが、全体を通して以下の用語及び試薬は下記のように表記した(各々アルファベット順)。

#### 用語

Ac : acetyl	ROS: Reactive Oxygen Species
A $\beta$ : Amyloid $\beta$ peptide	rt : room temperature
AD : Alzheimer's Disease	SOD : superoxide dismutase
ATP : adenosine triphosphate	SEM : 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
APP : Amyloid precursor protein	TBDPS : <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
Br : bromine	TLC : thin layer chromatography
<i>n</i> Bu : <i>n</i> -butyl	$\cdot\text{O}_2^-$ : superoxide radical
CM : cross metathesis	Tf : trifluoromethanesulfonyl
Et : ethyl	VC : ascorbic acid, vitamin C
H $^+$ : proton	VE : $\alpha$ -tocopherol, vitamin E
HOCl : hypochlorous acid	<i>vic</i> : vicinal
HRMS : high resolution mass spectrum	$\Delta$ : reflux
GSH : glutathione	
OH $^-$ : hydroxide ion	
$\cdot\text{OH}$ : hydroxyl radical	
I : iodine	
iPS : induced pluripotent stem cells	
IR : infra-red spectroscopy	
LOOH : lipid peroxide	
LOO $\cdot$ : lipidperoxy radical	
Me : methyl	
MCI-186 : edaravone	
MS : mass spectrum	
mp : melting point	
MOM : methoxymethyl	
NO $\cdot$ : nitric oxide radical	
NMR : nuclear magnetic resonance	
OPB:	
2-oxo-3-(phenylhydrazono)-butanoic acid	
PG : propyl gallate	
Ph : phenyl	

## 試薬

Ac <sub>2</sub> O : acetic anhydride	KOH : potassium hydroxide
AcOH : acetic acid	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Potassium Peroxodisulfate
ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid	LiAlH <sub>4</sub> : lithium aluminum hydride
AlCl <sub>3</sub> : aluminum chloride	Mg : magnesium
BBr <sub>3</sub> : boron tribromide	MnO <sub>2</sub> : manganese(II) oxide activated
Br <sub>2</sub> : bromine	NaBH <sub>4</sub> : sodium borohydride
<i>t</i> BuOK : potassium <i>tert</i> -butoxide	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : sodium carbonate
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : methylene chloride	NaH : sodium hydride
Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> : zirconocene dichloride (dicyclopentadienylzirconium dichloride)	NaOH : sodium hydroxide
CsCO <sub>3</sub> : cesium carbonate	MOMCl : chloromethyl methyl ether
CsF : cesium fluoride	M α NP acid : 2-methoxy-2-(1-naphthyl) propionic acid
CuCl : copper(I) chloride	PBr <sub>3</sub> : phosphorus tribromide
DAIBAL-H : diisobutylaluminum hydride	Pd/C : palladium on carbon
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone	PdCl <sub>2</sub> : palladium(II) chloride
DMF : <i>N,N</i> -dimethylformamide	PdCl <sub>2</sub> (dppf) : [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
DMSO : dimethyl sulfoxide	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> : bis(triphenylphosphine) palladium(II) dichloride
DPPH : 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl	Pd(OAc) <sub>2</sub> : palladium(II) acetate
Et <sub>2</sub> O : diethyl ether	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> : tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0)
EtOH : ethanol	(PhSeO) <sub>2</sub> O : benzeneseleninic anhydride
Et <sub>4</sub> NCl : tetrabutyl ammonium chloride	Red-Al <sup>®</sup> : sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminium hydride
HCl : hydrochloric acid	SEMCl : 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : hydrogen peroxide	TBAF : tetrabutyl ammonium fluoride
HMPA : hexamethylphosphoramide	THF : tetrahydrofuran
<i>i</i> PrBr : 2-bromopropane	Tf <sub>2</sub> NPh : <i>N</i> -phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide)
<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt : <i>N,N</i> -diisopropylethylamine	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : potassium carbonate	
KOAc : potassium acetate	
KOEt : potassium ethoxide	

## 第1章 総論

ヒトが生存するためには、酸素が当然必要である。ヒトは酸素を取り込み、主としてミトコンドリアに存在する電子伝達系によって ATP を産生し、生命維持に必要なエネルギーを得ている。このプロセスで、酸素は 4 電子還元され、水となるが、必ずしも酸素分子に電子が正確に 4 つ移動するとはかぎらない。酸素分子に不完全に電子が渡された状態、すなわち酸素分子が部分的に還元されたものが活性酸素 (Reactive Oxygen Species: ROS) である。酸素が 1 電子還元されると、スーパーオキシド ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) となり、スーパーオキシドが、さらにもう 1 電子還元されたものは  $\text{O}_2^{2-}$  となって、これに  $\text{H}^+$  が 2 個つくると過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) である。この過酸化水素が 1 電子還元されると、ヒドロキシラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) と水酸化物イオン ( $\text{OH}^-$ ) が生成する。このようなスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルはいずれも活性酸素の一種である。高い反応性を持つ活性酸素が生体内で発生すると脂質、タンパク質、核酸などの生体成分を攻撃する。すなわち、有害な現象が引き起こされる。スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルその他、通常の酸素分子とは電子のスピン状態が異なる一重項酸素 ( $^1\text{O}_2$ ) の 4 つを狭義の活性酸素とよぶが、その他、脂質ペルオキシラジカル ( $\text{LOO}\cdot$ )、一酸化窒素 ( $\text{NO}\cdot$ )、次亜塩素酸 ( $\text{HOCl}$ ) などを含めて活性酸素と言われ、不対電子 ( $\cdot$ ) をもつラジカル種である。

活性酸素が脂質と反応すると脂質ペルオキシラジカルとなり、動脈硬化、心筋梗塞などの原因と言われている<sup>1)</sup>。タンパク質と反応すると酵素や受容体の機能に影響を与え、核酸と反応すると DNA 鎖切断や核酸塩基の酸化的修飾により変異や発がんなどを引き起こす。

活性酸素は老化や多くの生活習慣病にかかわっているとされる。動脈硬化、

心筋梗塞のほか、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、白内障、気管支喘息、潰瘍性大腸炎、糖尿病、自己免疫疾患などとの関連が示唆されている。

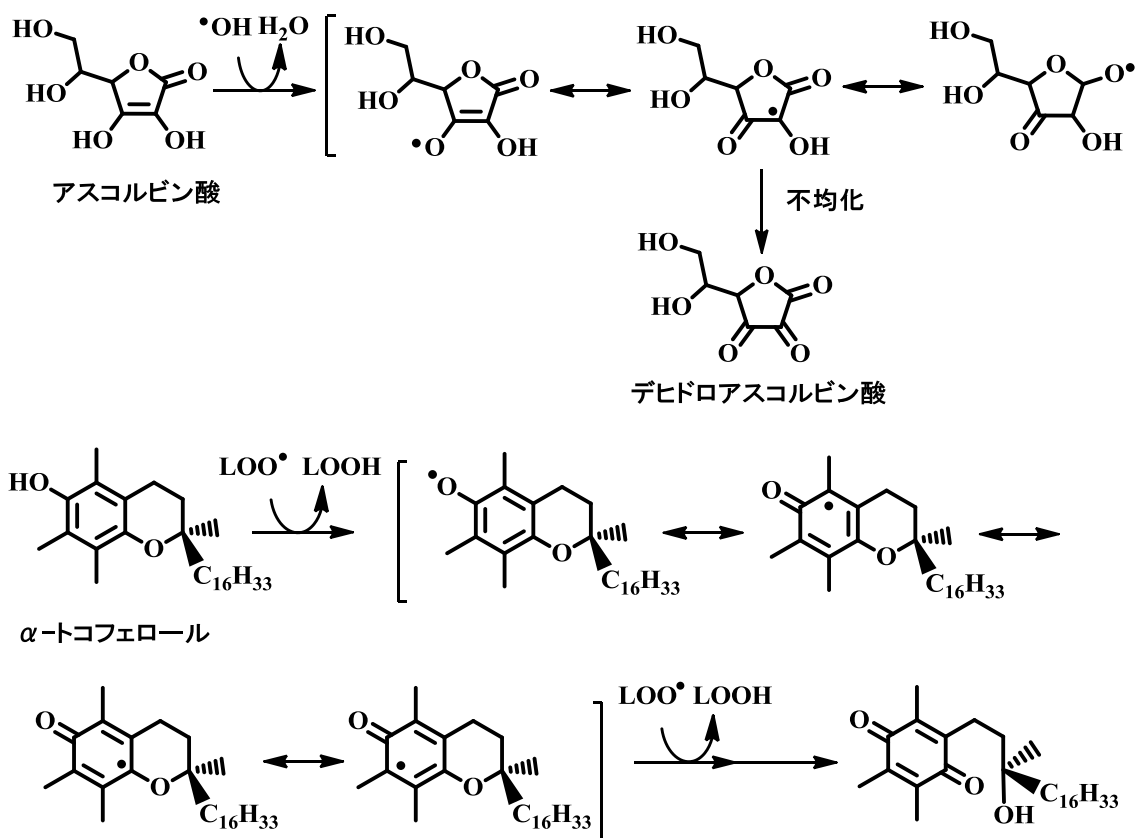
酸素は生命維持に不可欠であり、生体で活性酸素が産生するのは必然である。そのため、生体には活性酸素を消去するシステムがある。その一つが活性酸素を消去する酵素、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) である。この酵素は、スーパーオキシドを ( $2 \cdot \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ ) 過酸化水素と酸素に変換する反応を触媒している。真核生物の細胞質には、活性中心に銅と亜鉛を含む Cu / Zn-SOD が存在し、活性に必要なのは銅イオンであり、 $\text{Cu}^{2+}$ と  $\text{Cu}^+$ の酸化還元サイクルによりスーパーオキシドを不均化している。さらに、過酸化水素を消去する酵素、カタラーゼが知られている。

過酸化水素に紫外線を照射すると酸素—酸素結合が解裂し、最も生体への障害が高い  $\cdot\text{OH}$  を産生する ( $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \cdot\text{OH}$ )。また、 $\text{Fe}^{2+}$ や  $\text{Cu}^+$ のような還元型の金属イオンによってフェントン反応 ( $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ ) という反応が起こり、 $\cdot\text{OH}$  が産生する。カタラーゼは、活性部位にヘム鉄を含み、 $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$  のように過酸化水素を不均一化して安全な酸素と水に変換している。このように、カタラーゼと SOD が協同的に働いて、活性酸素から生体を防御している。さらに、グルタチオンペルオキシダーゼがあり、カタラーゼとはことなる機構で過酸化水素を消去する。グルタチオン (GSH) は、活性部位にセレンを含むタンパク質で、 $\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GS-SG}$  という反応を触媒する。この酵素は、過酸化脂質 (LOOH) も消去できることが分かっている。

天然には抗酸化作用を有する化合物が存在している。生体は、これらを摂取することにより活性酸素による酸化障害から生体を防御している。

天然抗酸化物質はビタミン C (ascorbic acid: VC)、及び E ( $\alpha$ -tocopherol: VE)

などが存在する。そのラジカル消去機構はVCのエンジオール構造、VEではフェノール性水酸基がラジカル消去に関与していることが明らかになっている。VCは、活性酸素に電子を1つ渡すと自らはラジカルとなるが共鳴構造により安定化し、不均一化されデヒドロアスコルビン酸となる。また、VEは脂溶性が高いため生体膜など疎水性部分に分布し、その周辺のラジカルを効率よく消去している。脂質ペルオキシラジカルを一電子還元すると自らラジカルになるが共鳴構造によりラジカルが非局在化して安定化される。さらにもう一分子の脂質ペルオキシラジカルと反応して非ラジカルとなる<sup>2)</sup> (Scheme 1)。



Scheme 1. ビタミンC及びビタミンEの抗酸化機構<sup>2)</sup>

さらに、フェノール性水酸基を活性部位とする天然の抗酸化物質は、緑茶に含まれるカテキン、赤ワインに含まれるレスベラトロールのようなポリフェノール類がある。最近、レスベラトロールやセサミンが、機能低下した細胞の生

存率を上げる効果があることを動物実験で明らかにされている<sup>3)</sup>。このことからポリフェノール類は、さまざまな生体調節機能のうち抗酸化能も活性酵素が関与する生活習慣病に対する予防効果に期待できると言われている。

1978年に Flamm ら<sup>4)</sup>によって、フリーラジカルによる生体膜の脂質過酸化障害と虚血性脳損傷の関連性がはじめて提唱されている。続いて Siesjo<sup>5)</sup>や Demopoulos<sup>6)</sup>は脳虚血におけるフリーラジカルの有害性を指摘し、バルビツール系の麻酔薬による脳保護作用の一部にフリーラジカル除去作用が関与していると報告している。また浅野ら<sup>7)</sup>は、麻酔作用や脳代謝抑制作用がないフリーラジカル消去剤がより優れた脳保護剤になり得ると報告している。以来、より選択的な抗酸化作用を示すフリーラジカル消去剤が脳保護剤としての研究の対

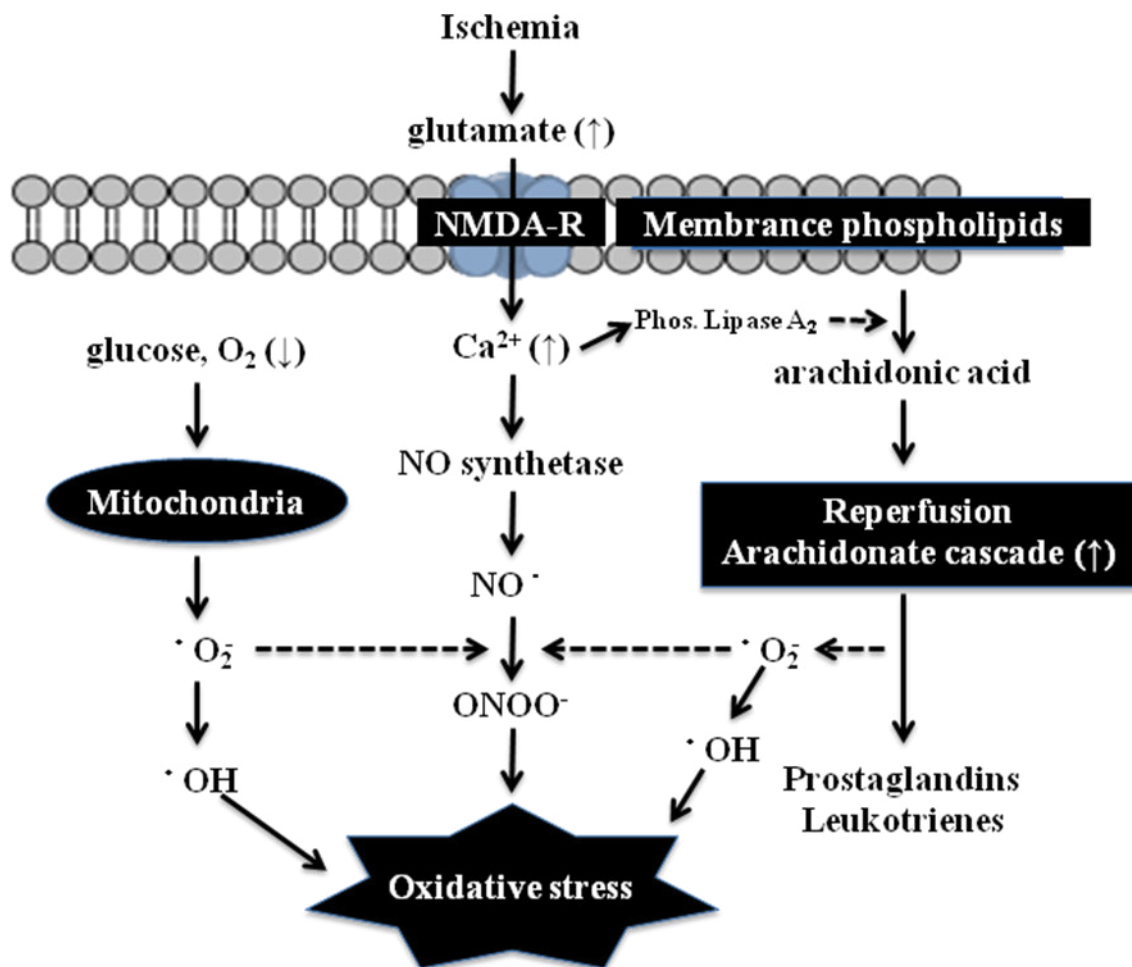


Figure 1. Major pathways of free radical production in the ischemic brain<sup>9)</sup>



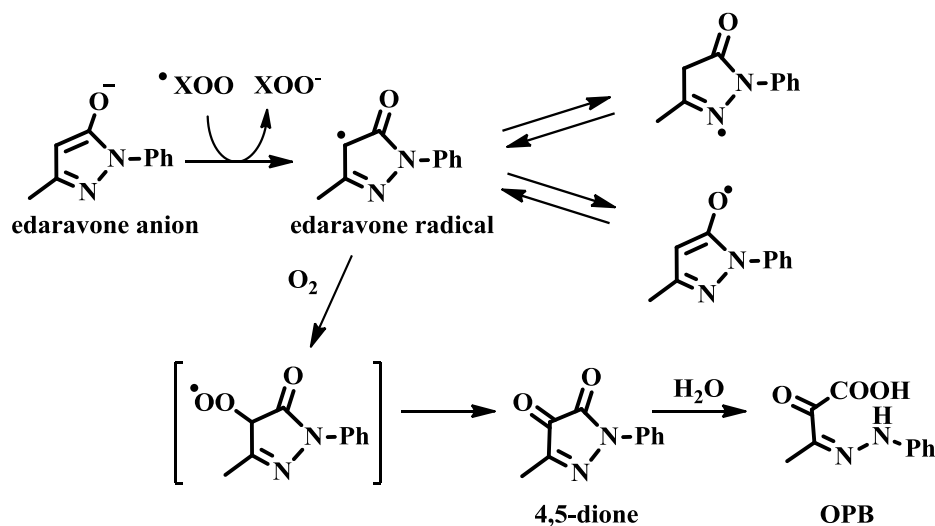
象となっている<sup>8)</sup>。フリーラジカルそのものは短い寿命と高い反応性をもつため生体内での測定は非常に困難であったが、アラキドン酸代謝酵素や一酸化窒素合成酵素などのフリーラジカル産生系が脳内に存在することが分かり、脳虚血あるいは再開通後に活性化しフリーラジカルを産生し、酸化ストレス(障害)が引き起こされる<sup>9)</sup>ことが明らかになってきた (Figure 1)。

近年、脳疾患の一つであるアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) もこの酸化ストレスが関与していることが明らかになってきた。AD の神経病理的特徴はアミロイド-β 蛋白(Amyloid β peptide: Aβ) を含む老人斑と細胞内に見られるタウタンパク質(tau peptide)がリン酸化された過リン酸タウ蛋白を含む神経原線維である。現在のところ、Aβ の凝集、蓄積により老人斑が形成され、その後、神経原線維変化が誘導され神経細胞死を導くと考えられており(アミロイド仮説)、Aβ が疾患の発生、進行に重要な役割を担っている<sup>10)</sup>と考えられている。

Aβ を増加させる因子として酸化ストレスやコレステロールが報告されてきている。これまで、AD 脳で酸化ストレスマーカーの増加が観察されたことから、酸化ストレスが AD 病態に関与している<sup>11)</sup>と考えられてきた。さらに、酸化ストレスマーカーが AD の初期より観察されることが報告され、酸化ストレスが重要な役割を果たしている<sup>12)</sup>ことが示唆された。Aβ が酸化ストレスを誘導し<sup>13)</sup>、また反対に酸化ストレスが Aβ を誘導することが示され<sup>13), 14)</sup>、酸化ストレスと Aβ が互いに増強し合うことが分かってきた。また、抗酸化物質が Aβ の毒性から神経細胞の保護<sup>13a, b), 15)</sup>、Aβ レベルを減少させる<sup>16)</sup>ことも報告され、酸化ストレスと Aβ が密接に関連していることが明らかになってきた。

エダラボンは、ケトエノール互変異性によってフェノール性化合物と化学的に等価になり、2-ピラズリン-5-オン系化合物はフェノールとほぼ同等の活性を示すと報告している。エダラボンのフリーラジカル消去機構は、自らがフリー

ラジカルと結合する補足型ではなくフリーラジカルに電子を供与する電子供与型である。電子供与後において生成するエダラボン由来ラジカル種は酸化力をもたず、最終的に 2-oxo-3-(phenylhydrazono)-butanoic acid (OPB) になるものと推定されている<sup>17)</sup> (Scheme 2)。

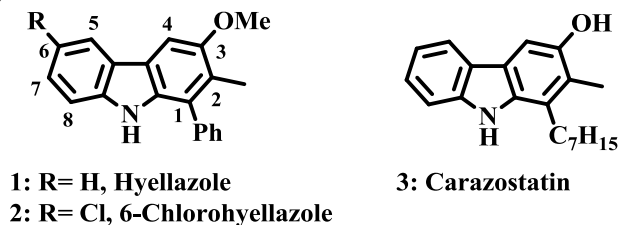


**Scheme 2. A hypothetical antioxidant mechanism of edaravone<sup>17)</sup>**

•XOO: Free radical, XOO<sup>-</sup>: peroxy anion

このような背景の中で、著者は抗酸化作用をもつと報告されている多置換カルバゾールアルカロイドに着目した。

カルバゾールアルカロイドは古くから知られ、植物を起源<sup>18)</sup>としていた。1979年 Mooreら<sup>19)</sup>によってハワイ近海の藍藻類 *hyella caespitosa* から多置換カルバゾールアルカロイド hyellazole (1) 及び 6-chlorohyellazole (2) が単離・構造決定された (Figure 2)。



**Figure 2. Structures of hyellazoles and carazostatin<sup>19), 20)</sup>**

しかし、1989年にカルバゾールの3位に水酸基を有する新しい多置換カルバ

ゾールアルカロイド carazostatin (3) が早川ら<sup>20)</sup>によって全く異なった起源、*Streptomyca chromofuscus* から単離・構造決定され、注目された。続いて、*Streptomyces anulatus* T688-8 から epocarbazolin A (4a), B (4b)<sup>21)</sup> が *Actinomadura Madurae* 2808-SV-1 から carbazomadurin A (5a), B (5b)<sup>22)</sup> が単離・構造決定されてきた。最近では *Tukamurella pseudospumae* Acta 1857 から lipocarbazole A1-A4 (6a-d)<sup>23)</sup> が単離・構造決定されている (Figure 3)。

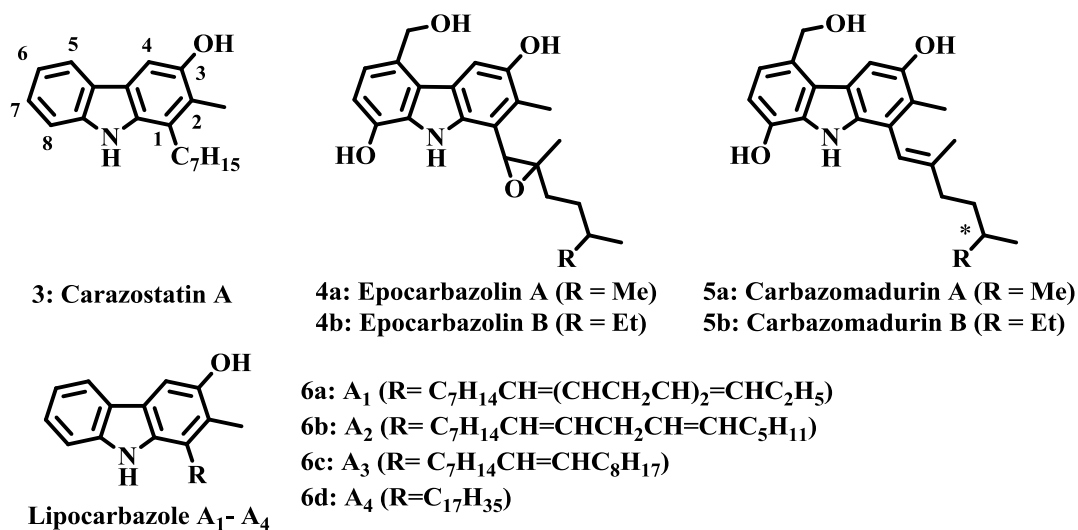


Figure 3. Structures of 3- or 3,8-dihydroxy carbazole alkaloids<sup>20-23)</sup>

また、カルバゾール 3,4-キノン構造の carquinostatin A (7) が 1993 年に *Streptomyces exfoliates* 2419-SVT2 から瀬戸ら<sup>24)</sup>により単離・構造決定された。

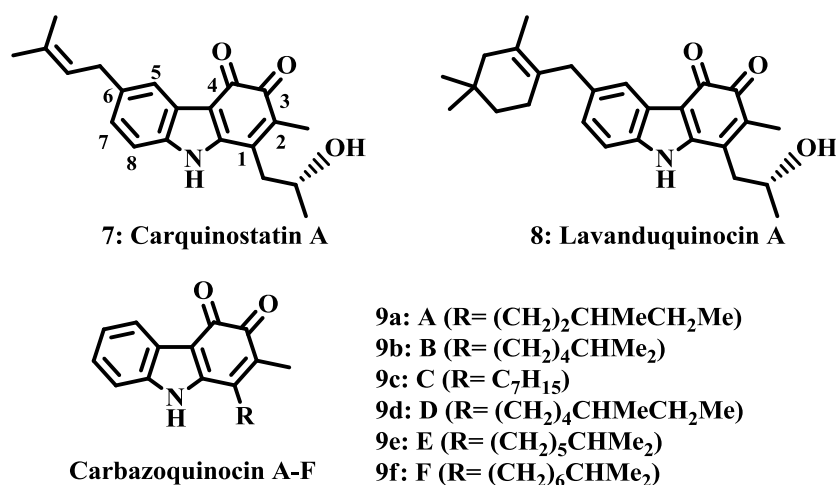


Figure 4. Structures of 3,4-quinone carbazole alkaloids<sup>24-26)</sup>

さらに lavanduquinocin (**8**)<sup>25)</sup> や carbazoquinocins A-F (**9a-f**)<sup>26)</sup> が単離・構造決定されている (Figure 4)。

Carazostatin (**3**) はラットの脳ホモジネートを用いた過酸化脂質ラジカルに対して強い阻害作用<sup>27)</sup>を示すことが報告され、epocarbazolin A (**4a**), B (**4b**) は 5-lipoxygenase 阻害<sup>21)</sup>を有することを報告している。また、carbazomadurin A (**5a**), B (**5b**)、carquinostatin A (**7**) 及び lavanduquinocin (**8**) は、N18-RE-105 細胞に対して L-glutamate の毒性を効率的に抑制<sup>22), 24), 25)</sup>することが報告されている。Carbazoquinocins A-F (**9a-f**) は肝ホモジネート用いた過酸化脂質ラジカルに対して強い抑制作用<sup>26)</sup>を示すことが報告されている。

今回、著者は、これら抗酸化活性を有すると報告されている多置換カルバゾールアルカロイドは、同じ評価系での活性評価を行っていないこと、さらにその活性発現構造の探索に興味を抱き、研究に着手した。

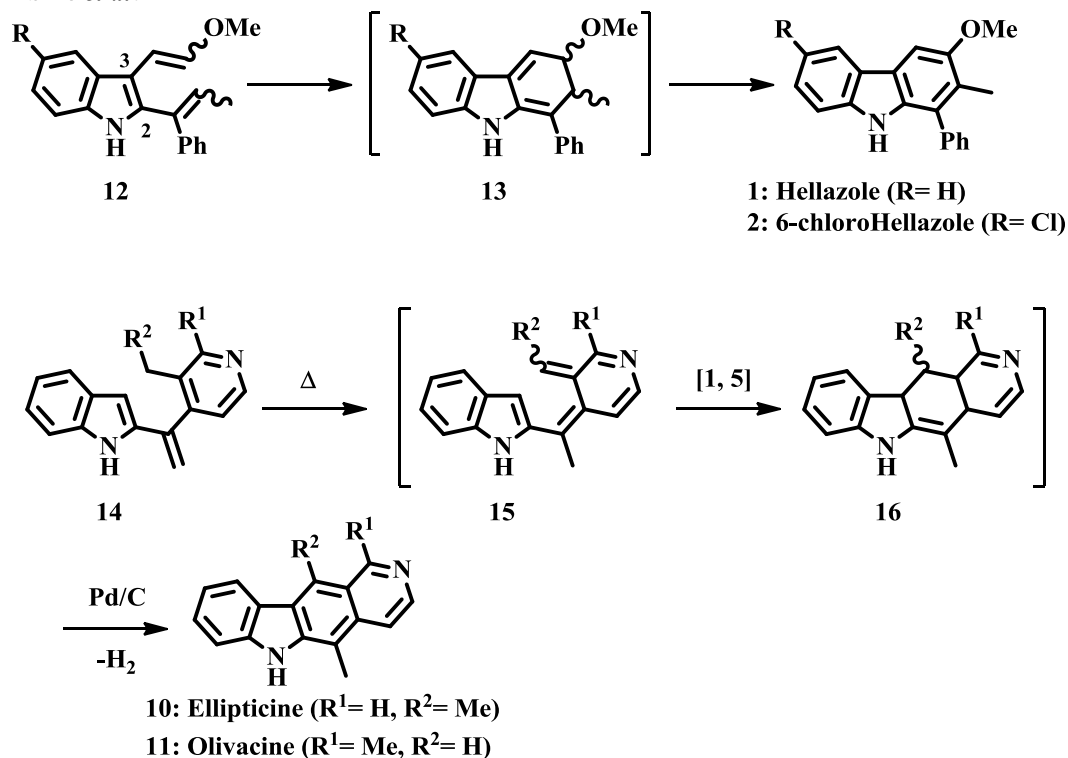
著者は、多置換カルバゾールアルカロイドとしては 3, 8-ジヒドロキシカルバゾール構造の carbazomadurin A (**5a**) 及び B (**5b**) とカルバゾール-3, 4-キノン構造の carquinostatin A (**7**) を選定し、それらの全合成を行うとともに抗酸化作用を評価し、その活性発現構造の推定を目的に研究を推進した。

日比野ら<sup>28)</sup>は芳香環あるいは複素芳香環の  $2\pi$  電子を組み込んだ、安定でかつ容易に調整可能な共役ヘキサトリエン系を分子設計した。このトリエン系に脱離基あるいは酸化剤共存下で電子環状反応を行えば、シクロヘキサジエン形成後、直ちに芳香化がおこり、様々な縮合複素環構築に応用できると考え、様々なカルバゾールアルカロイドの全合成を達成している。

安定型共役ヘキサトリエン系である 2,3-ビスビニルインドール **12** から海洋天然物 hyellazole (**1**) 及び 6-chlorohyellazole (**2**) の最初の全合成<sup>29)</sup>を達成している (Scheme 3)。

さらに、抗腫瘍性アルカロイド 6*H*-pyrido[4,3-*b*]carbazole 構造の ellipticine (10) 及び olivacine (11) の全合成も非安定型共役ヘキサトリエン系となる *o*-キノジメタン型中間体 15 を経由する経路<sup>30)</sup>で成功している (Scheme 3)。

Hibino *et al.*

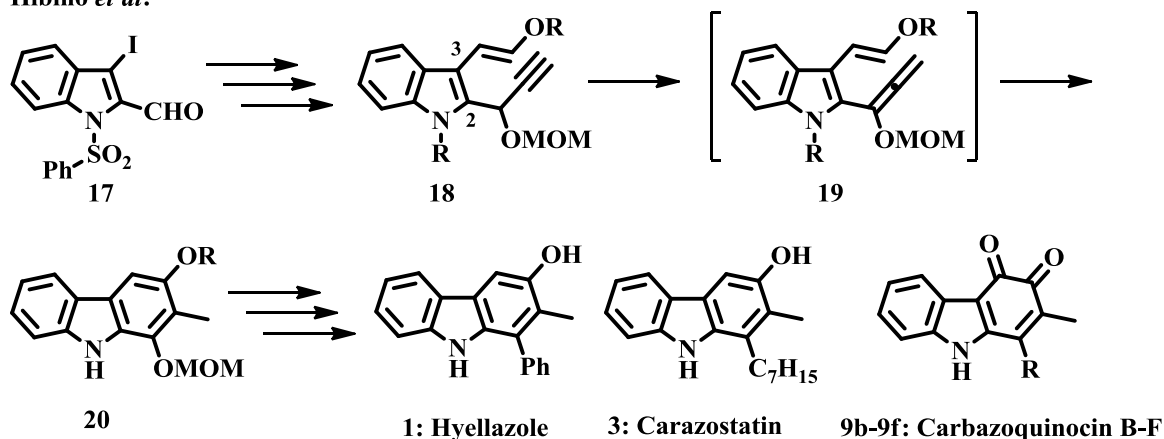


Scheme 3. Total synthesis of ellipticine and olivacine<sup>30)</sup>

また、日比野ら<sup>31)</sup>はより緩和な条件を模索する中で、インドールの2位にプロパルギルエーテル、3位にアルケニル基を導入した化合物 18 を塩基処理することでアレン 19 を発生させて、共役ヘキサトリエン系を創出し、熱電子環状反応にてカルバゾール骨格を形成し、hyellazole (1)、carazostatin (3) 及び carbazoquinocins B-F (9b-f) の全合成を達成している (Scheme 4)。

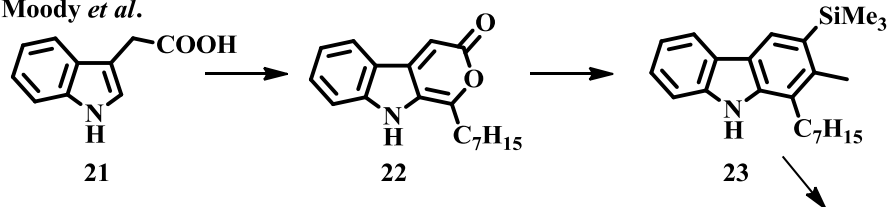
多置換カルバゾールアルカロイドの代表的存在の carazostatin (3) は、他の研究グループによっても全合成が達成されている。Moody ら<sup>32)</sup>は3-インドール酢酸 21 よりピロン体 22 へと誘導後、アセチレンとの Diels-alder 反応を活用し合成している。Knölker ら<sup>33)</sup>はアリール鉄錯体とアニシジン誘導体 24 との芳

Hibino *et al.*

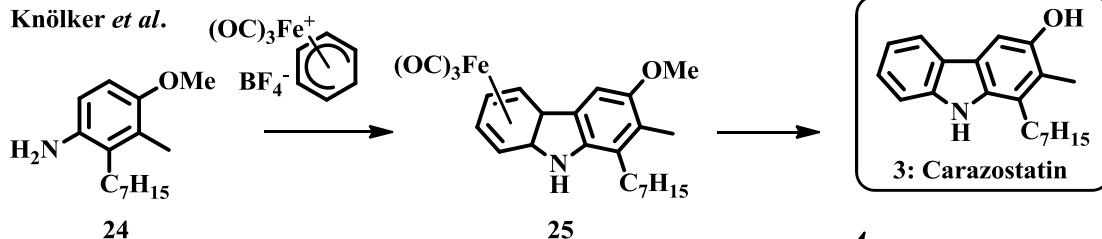


Scheme 4. Total synthesis of hyellazole, carazostatin and carbazoquinocins B-F<sup>32)</sup>

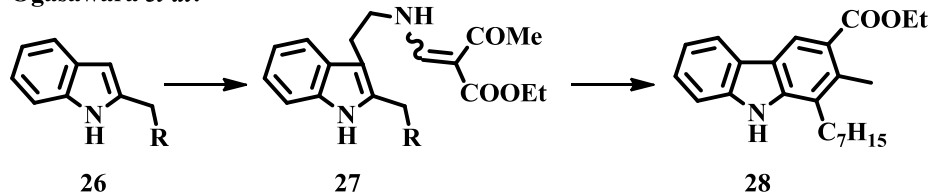
Moody *et al.*



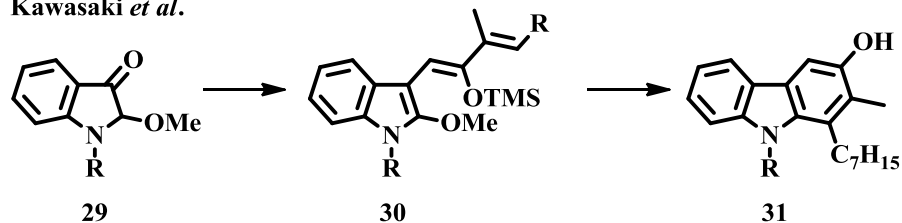
Knölker *et al.*



Ogasawara *et al.*



Kawasaki *et al.*



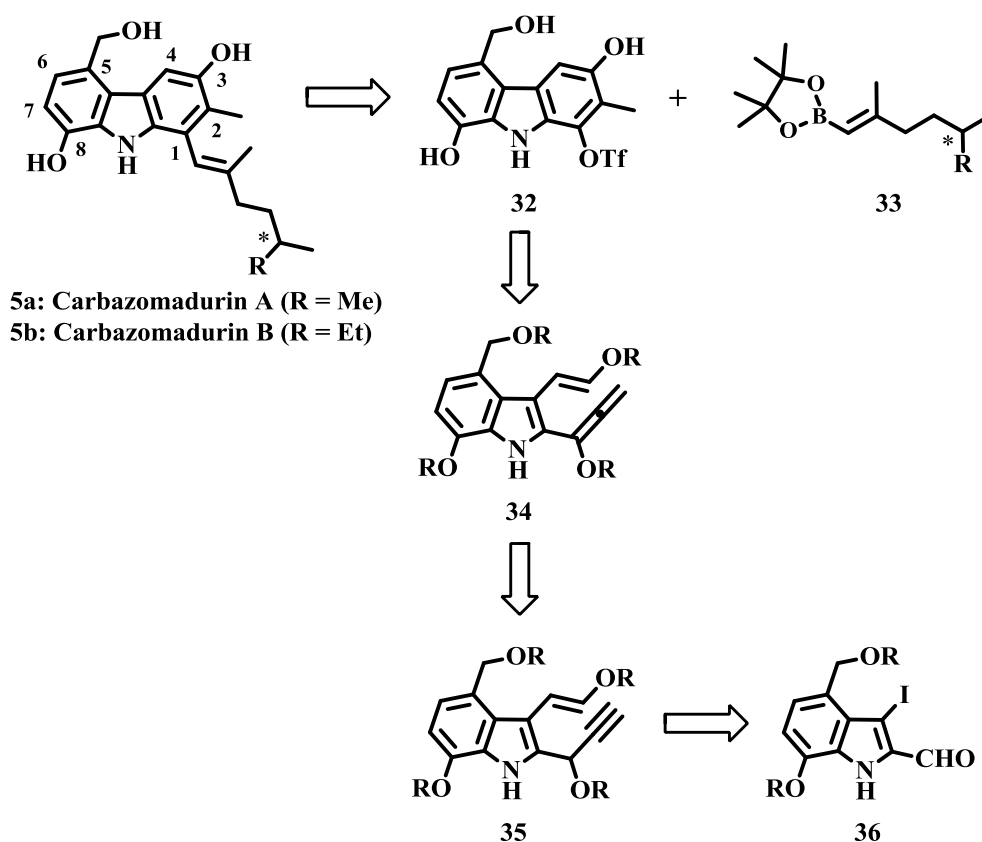
Scheme 5. Synthesis of carazostatin<sup>32-35)</sup>

香族求電子置換反応、続くカルバゾール骨格構築 25 にて、小笠原ら<sup>34)</sup>はエナミ

ン誘導体 **27** を用いて短工程での全合成を行っている。川崎ら<sup>35)</sup>はインドリン-3-オン **29** から 3-ブタジエニルインドール **30** へと誘導後、電子環状反応を用いて全合成を達成している (Scheme 5)。

著者が最初に全合成の標的とした carbazomadurin A (**5a**) 及び B (**5b**) は、*Actinomadura madurae* 2808-SV1 の菌株から瀬戸ら<sup>22)</sup>により単離・構造決定されたカルバゾールアルカロイドである。これら化合物は生物活性として脳神経保護作用、抗酸化作用が報告されている。著者は、これらの特異な構造を有するカルバゾールアルカロイドの構造と作用に興味を抱き、全合成研究を推進することとした。

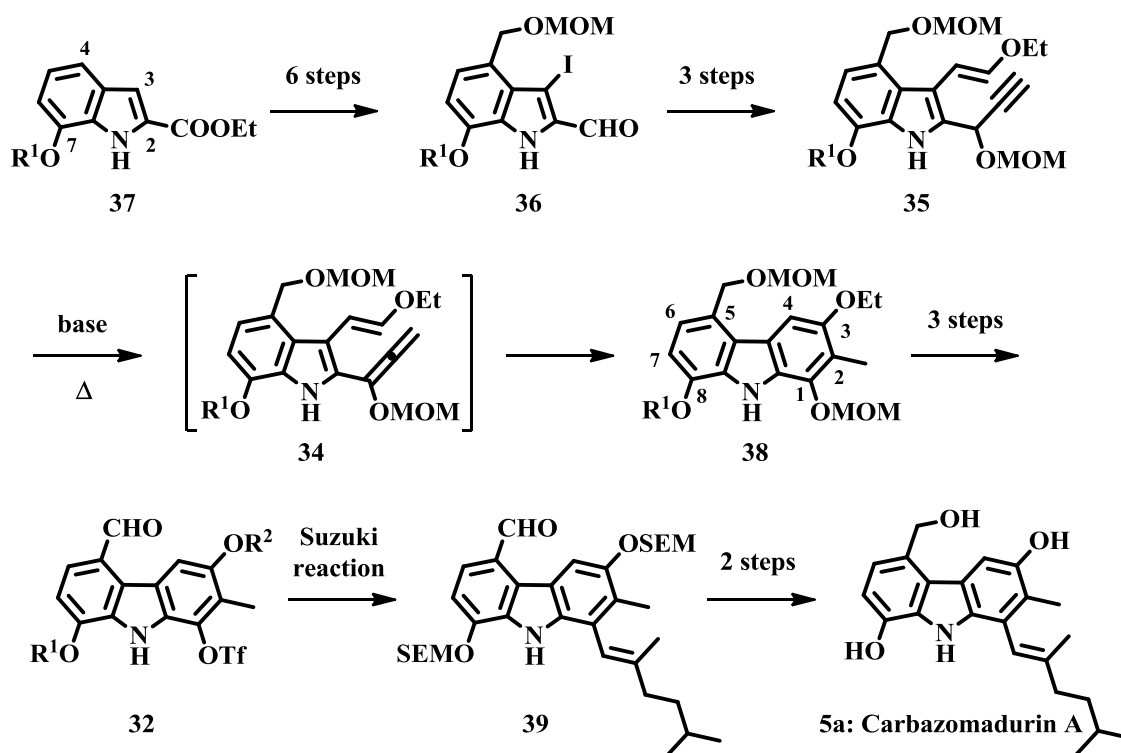
Scheme 6 に示すように、カルバゾール 1 位のアルケニル側の導入には鈴木反応を用いることとし、カルバゾール骨格構築には日比野らが開発したアレン中間体 **34** を経由する共役ヘキサトリン系熱電子環状反応を用いることとした。



Scheme 6. Retrosynthetic analysis

また、鍵化合物である共役ヘキサトリエン系の四置換インドール **36** の合成が必須となるため、四置換インドールの合成ルートを確認することとした (Scheme 6)。

四置換インドール **36** はエチル イソプロピルオキシインドール-2-カルボン酸(**37**) から 6 工程にて合成することができた (Scheme 7)。四置換インドール **36** から 3 工程を経て前駆体 2-アルケニル-3-プロパルギルインドール **35** へと導くことが出来た。これを塩基存在下、熱電子環状反応に付したところ多置換カルバゾール **38** を得ることができた。カルバゾール 1 位を *O*-トリフレート **32** へと誘導後、アルケニルボロン酸エステル **33** との鈴木 cross-coupling 反応にて 1-アルケニルカルバゾール **39** へと誘導できた。最後に、脱 SEM 化、 $\text{NaBH}_4$  還元にて carbazomadurin A (**5a**) の全合成を達成した。その経緯について第 2 章 第 1 節にて述べる。



Scheme 7. Synthesis of carbazomadurin A (**5a**)



Carbazomadurin B (**5b**) は、carbazomadurin A (**5a**) の 1 位アルケニル側鎖末端に炭素が 1 つ増炭することにより、側鎖上に不斉炭素を有している(Figure 5)。

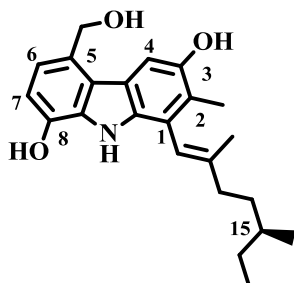
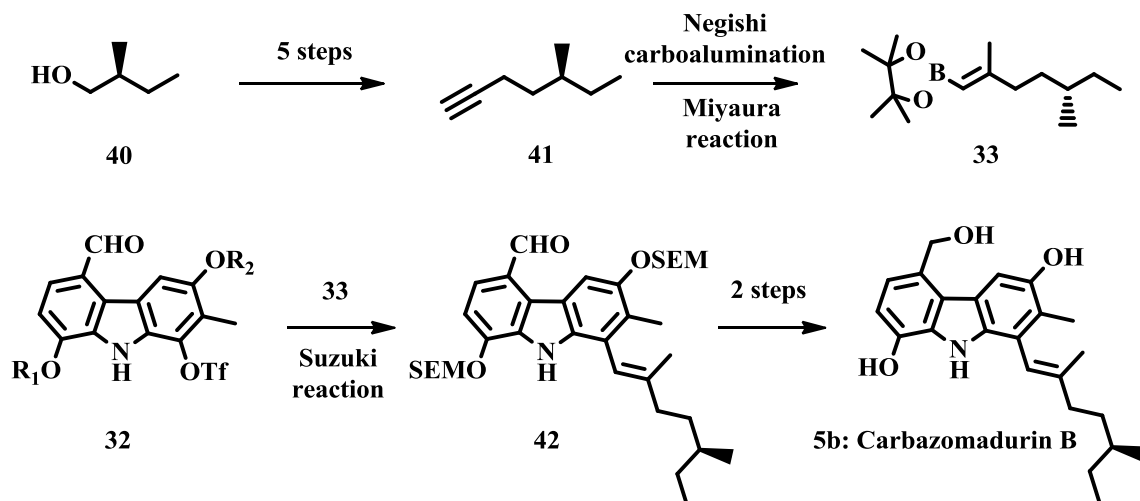


Figure 5. Carbazomadurin B (**5b**)

そのアルケニル側鎖 **41** の不斉合成を Knölker ら<sup>36)</sup>の方法に準じて行った。すなわち、(*S*)-(-)-2-methyl-butanol (**40**) を出発原料とし 5 工程にて (*S*)-(+)-5-methyl-1-heptyne (**41**) を合成することができた。次に、Negishi ら<sup>37)</sup>のカルボアルミネーション及び Miyaura ホウ素化<sup>39)</sup>により (*S*)-(+)-アルケニルボロン酸 **33** を合成した (Scheme 8)。次いで、carbazomadurin A (**5a**) の全合成経路をもとに carbazomadurin B (**5b**) の不斉全合成を達成した。その経緯について第 2 章第 2 節にて述べる。



Scheme 8. Synthesis of carbazomadurin B (**5b**)

カルバゾール-3,4-キノン構造の carquinostatin A (**7**) は 1993 年に瀬戸ら<sup>24)</sup>により *Streptomyces exfoliates* 2419-SVT2 から単離・構造された脳神経保護作用、

抗酸化作用を有する多置換カルバズールアルカロイドである (Figure 6)。

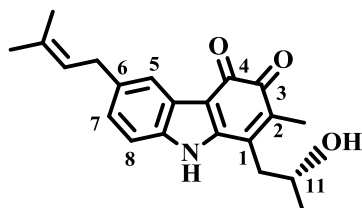
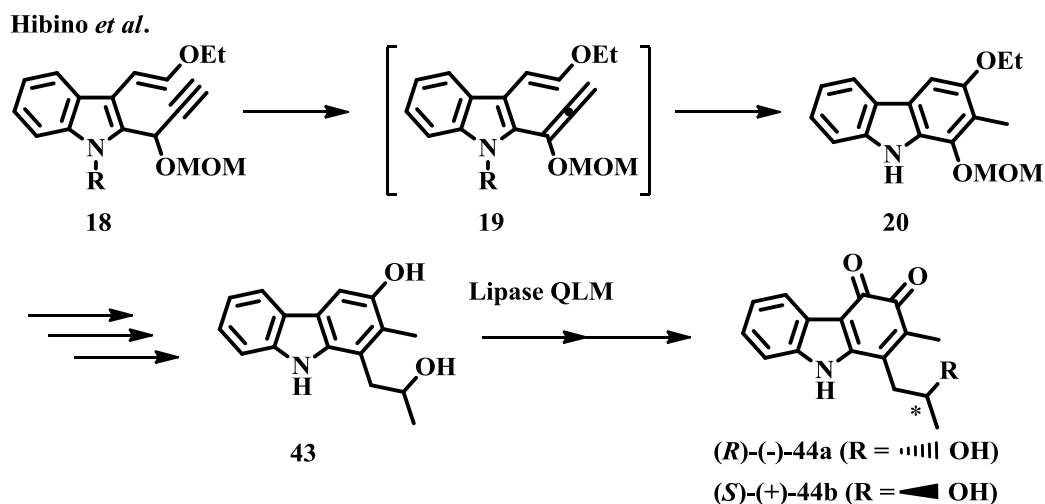


Figure 6. Carquinostatin A (7)

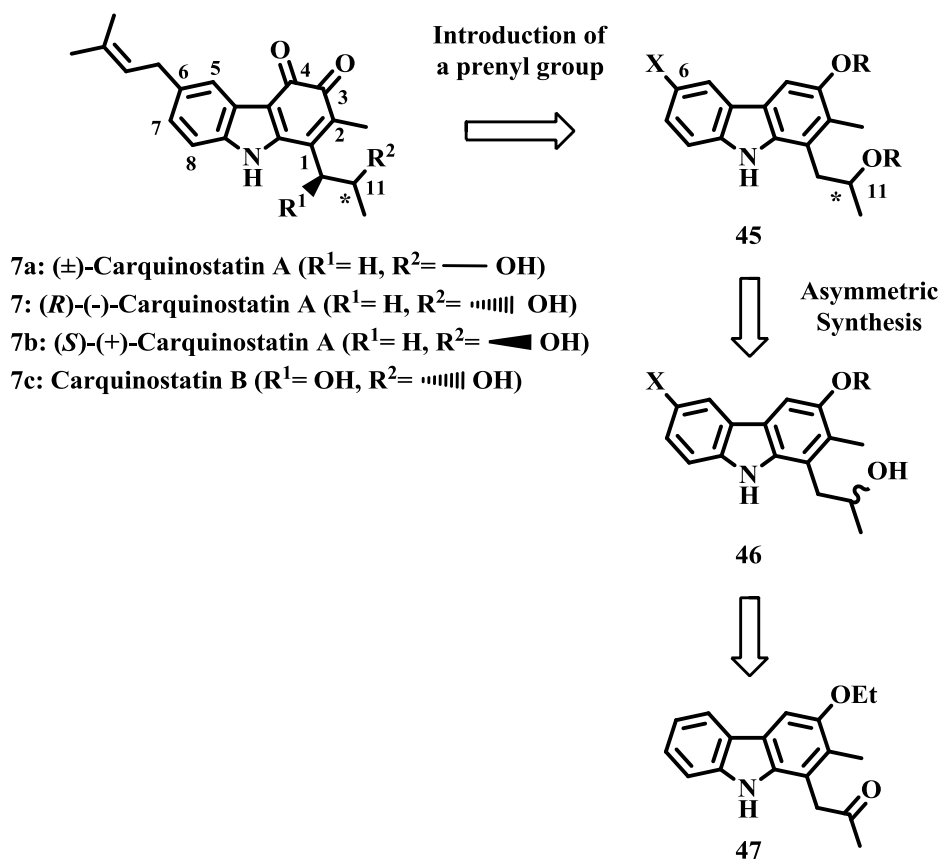
カルバズール 1 位に 2-ヒドロキシプロピル基を有し、その側鎖上に *R* 配置の不斉炭素を有している。日比野ら<sup>39)</sup>によって (*R*)-(-)-desprenyl carquinostatin A (*R*)-(-)-**44a** 及び (*S*)-(+)-desprenyl carquinostatin A (*S*)-(+)-**44b** の合成が報告されており、その骨格構築にはアレン中間体 **19** を経由する共役ヘキサトリエン系の熱電子環状反応が用いられている (Scheme 9)。



Scheme 9. Synthesis of (*R*)-(-)- and (*S*)-(+)-desprenyl-carquinostatin A<sup>39)</sup>

今回、著者は 6 位プレニル基の導入検討とともに、(*R*)-(-)-carquinostatin A (**7**), (*S*)-(+)-carquinostatin A (**7b**) 及びそのラセミ体 (**7a**) の全合成を行うこととした (Scheme 10)。カルバズールの 6 位へのプレニル基の導入は、直接導入は異性化を伴うので、2 段階にて行うこととした。すなわち、鈴木反応、Grubbs 触媒を用いた CM (cross metathesis) 反応で導入することに成功した。また、11 位の不斉に関しては、Scheme 7 に示した Lipase 触媒下不斉エステル交換反応によ

り、両エナンチオマー (*R*)-(-)-carquinostatin A (**7**) 及び (*S*)-(+)-carquinostatin A (**7b**) を合成することができた。また、絶対配置の決定は、desprenyl-carquinostatin A ((*R*)-(-)-**44a**, (*S*)-(+)-**44b**) の不斉合成で得られたデータを利用することにより決定した。その経緯について第2章第3節で述べる。



Scheme 10. Retrosynthetic analysis

著者は、合成したカルバゾールアルカロイド (**3**, **5a**, **5b**, **7**) 及び合成前駆体 (**48a**, **48b**, **49**, **43**) (Figure 7) の抗酸化活性を測定し、結果を評価すると共に、活性発現構造を推定した。

活性評価方法は DPPH ラジカル消去<sup>40)</sup>、ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去<sup>41)</sup>、抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」による測定<sup>42)</sup>を行うこととした。また標準物質とし

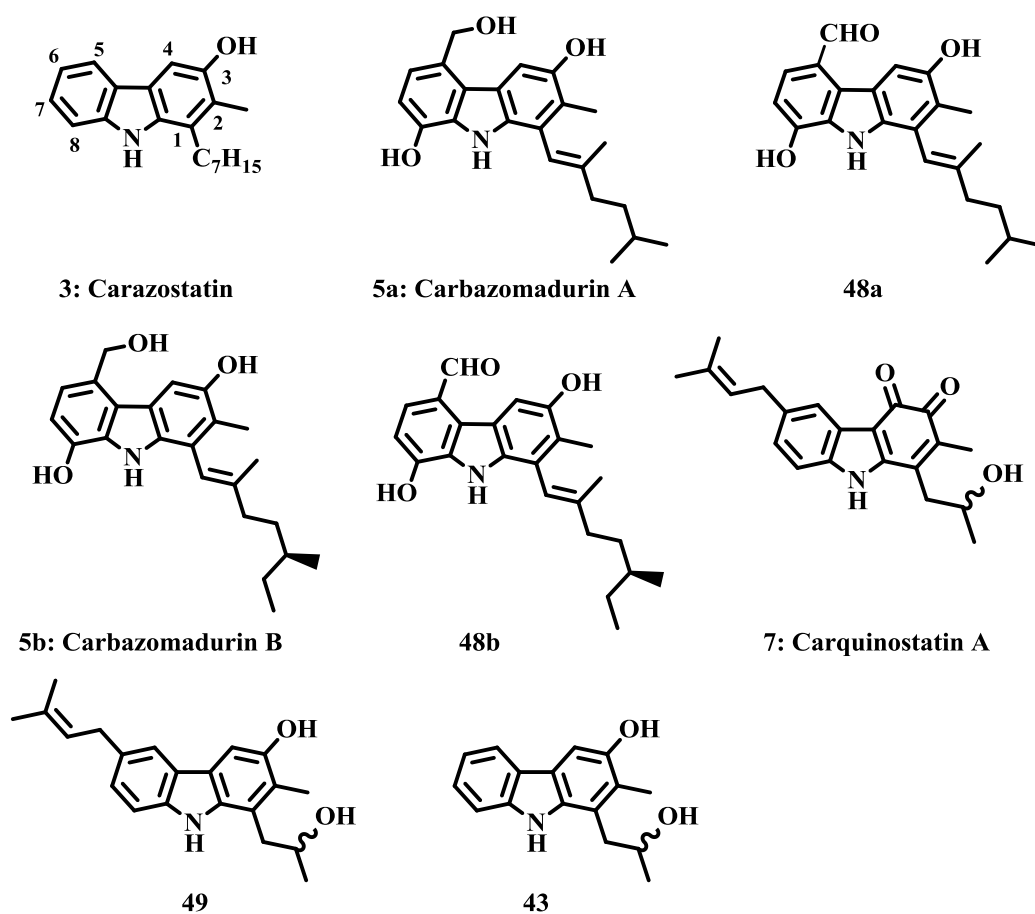


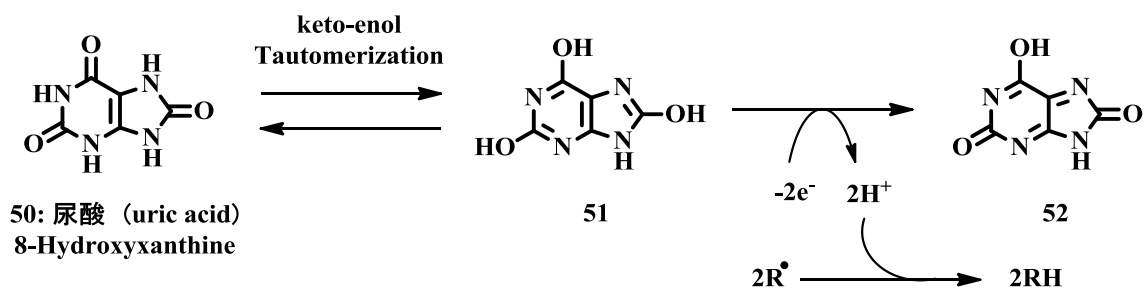
Figure 7. Structures of oxygenated carbazole alkaloids

て  $\alpha$ -トコフェロール (Vitamin E: VE), エダラボン(edaravone: MCI-186), 没食子酸プロピル (propyl gallate: PG) を用いることとした。本研究の発端でもあり、比較的強い抗酸化能を有する同種の天然物 carazostatin (3)を活性評価の指標とするために、日比野ら<sup>31)</sup>の方法 (Scheme 4)を利用して合成した。活性評価を行った結果、DPPH ラジカル消去測定においては3-ヒドロキシカルバゾール (3, 5a, 48a, 5b, 48b, 49, 43) は VE, MCI-186 より強いラジカル消去作用を示した。ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去測定においても3-ヒドロキシカルバゾール (3, 5a, 48a, 5b, 48b, 49, 43) は PG, VE, MCI-186 より強いラジカル消去作用を示した。抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」においては3-ヒドロキシカルバゾール (3, 5a, 48a, 5b, 48b, 49, 43) は PG, VE, MCI-186 と同等または強い抗酸化能を示した。

さらに、各化合物での細胞毒性試験を行った。

近年、痛風の原因物質として知られている尿酸 (50) にも抗酸化作用があることが明らかになっており<sup>2), 43)</sup>、尿酸の生理的意義が注目されている。この尿酸の互変異性を考えるとフェノール性水酸基を有する等価体 51 があり、これが抗酸化作用を示す理由ではないかと報告されている<sup>44)</sup> (Scheme 11)。

この尿酸をモデルとした尿酸類縁体 (オキシインドール誘導体) 53, 54, 55 もデザインされ尿酸の構造を単純化した化合物のフリーラジカル消去作用は尿酸 (50) よりも高い活性を示していることが報告されている (Figure 8)。



Scheme 11. Proposed radical scavenging pathway of uric acid<sup>44)</sup>

さらに、これら 53, 54, 55 は高い脂質過酸化抑制効果、細胞内ストレス抑制効果も報告している。また、フェノール性化合物は生体内で代謝されるとキノン体となり、それが生体内高分子と反応することで高い毒性発現を示しているがこのオキシインドール誘導体 53, 54 及び 55 はいずれも細胞毒性が見られなかったことも報告されている<sup>2) 44)</sup>。

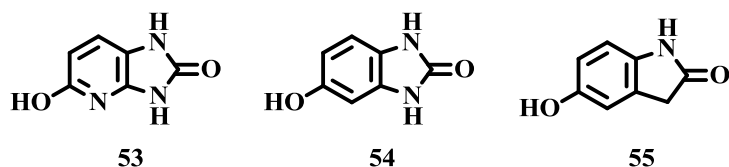
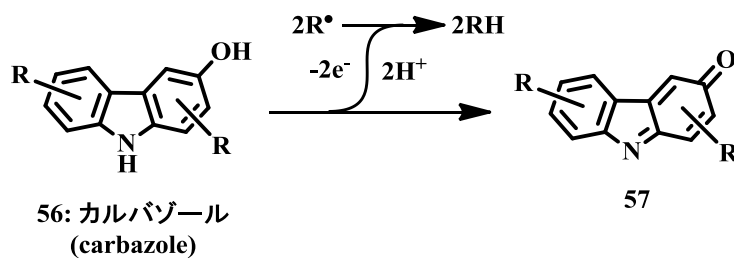


Figure 8. Structures of uric acid analogs<sup>44)</sup>

著者は多置換カルバゾールアルカロイド carazostatin (3)、carquinostatin A (7)、carabazomadurin A (5a) 及び B (5b) とそれらの合成前駆体 (48a, 48b, 49, 43)

について、抗酸化活性を 3 種の評価系で評価した。全体としては、カルバゾール-3,4-キノンの carquinostatin A (7) を除き、標準物質より強い活性を示すことが分かった。Carazostatin (3)、carabazomadurin A (5a) 及び B (5b) とそれらの前駆体 (48a, 48b, 49, 43) は、いずれもカルバゾールの 3 位に水酸基を有している。この水酸基は、カルバゾールの窒素原子と共役系にある。上述の最近の報告例を勘案すると、アミノフェノール構造 56 はラジカルを捕捉することで、イミノキノン構造 57 へ変換することが可能であり、強いラジカル消去能を示すものと考えている(Scheme 12)。それらの経緯について第 2 章第 4 節にて述べる。

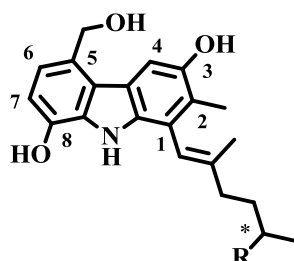


**Scheme 12. Proposed radical scavenging mechanism of 3-hydroxycarbazole**

## 第2章 第1節

### 多置換カルバゾールアルカロイド Carbazomadurin A の全合成研究

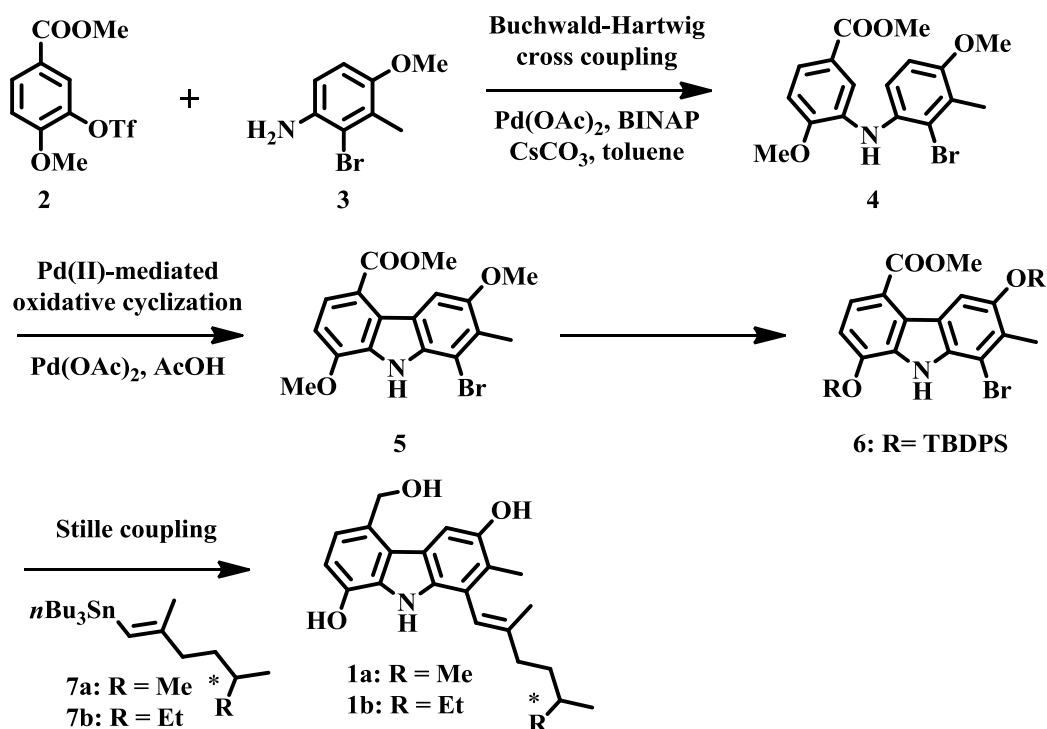
Carbazomadurin A (**1a**)、B (**1b**) は、1997 年瀬戸らによって *Actinomadura madurae* 2808-SVI から単離・構造決定されたカルバゾールアルカロイドである (Figure 9)。これら化合物は基本骨格にはカルバゾール骨格を有し、高度に官能基が置換された特徴ある構造である。また、生理活性として抗酸化作用と脳神経保護作用を有することが報告されている<sup>22)</sup>。



**1a: Carbazomadurin A, R = Me**  
**1b: (+)-Carbazomadurin B, R = Et**

**Figure 9. Carbazomadurin A and B<sup>22)</sup>**

著者はこれら天然物の構造と生理活性に興味を抱き、全合成研究を目的とした。本天然物(**1a**)は、ドイツの Knölker ら<sup>45)</sup>の研究グループによって最初の全合成が報告されているのみである。その合成手法として、カルバゾール骨格構築には *p*-アニス酸メチル誘導体 **2** と *p*-アニシジン誘導体 **3** を合成後、Buchwald-Hartwig cross-coupling 反応に付しジフェニルアミン **4** へと誘導した。次に、Pd 触媒を用いた酸化的環化反応にて基本構造の多置換カルバゾール **5** を合成している。また、1 位のアルケニル側鎖導入にはアルケニルトリブチルスズ **7** を用いた Stille cross-coupling 反応により導入し、carbazomadurin A(**1a**)の全合成を達成している (Scheme 13)。



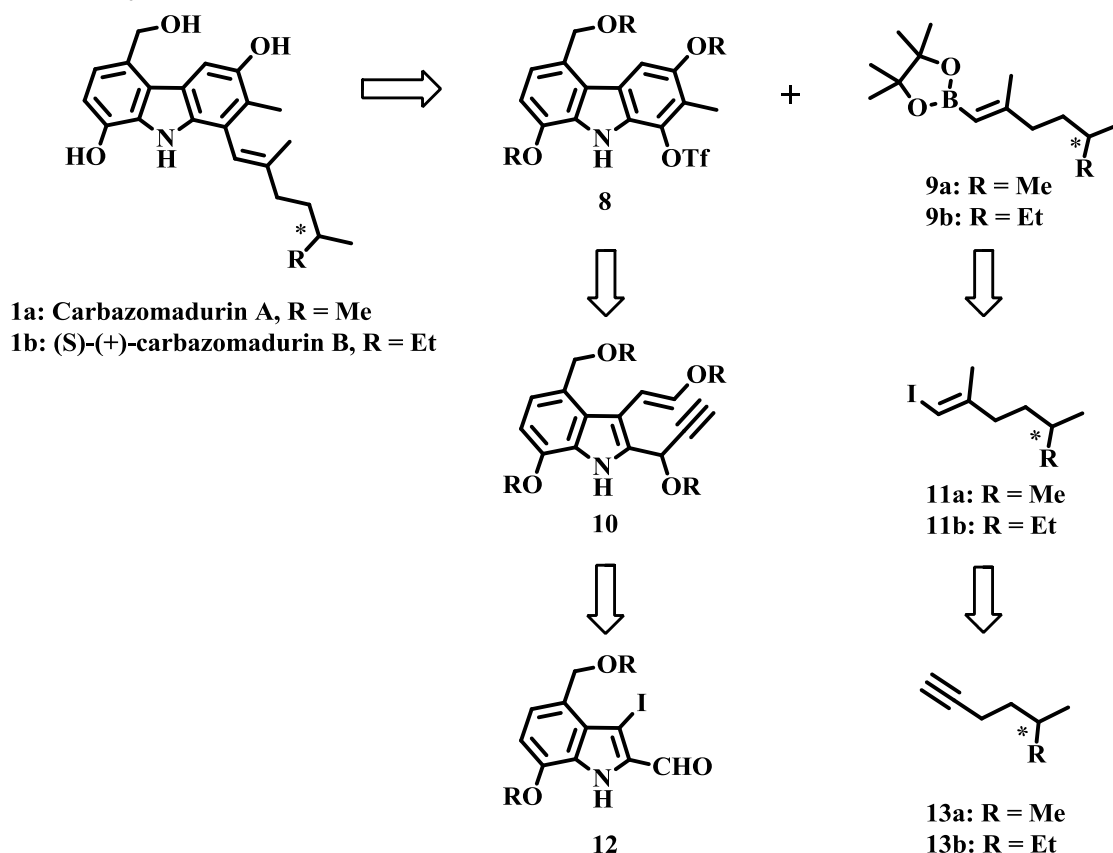
**Scheme 13.** First total synthesis of carbazomadurins A and B by Knölker *et al.* <sup>45)</sup>

著者は carbazomadurin A (**1a**)および B (**1b**)の全合成を目的とし、以下のような逆合成解析を行なった (Scheme 14)。1位アルケニル側鎖導入にはアルケニルボロン酸エステル **9** を用いた鈴木 cross-coupling 反応にて導入することとし、アルケニルボロン酸エステル **9** はアルケニルヨード **11** から宮浦反応を用いて合成することとした。カルバゾール骨格構築 **8** には日比野ら <sup>31), 46), 47)</sup> が開発した共役ヘキサトリエン型アレン中間体を經由する熱による電子環状反応を用いることとした。鍵化合物となる **10** は4置換インドール **12** から合成することが考えられ、まず始めに四置換インドール **12** の合成ルートを確認することとした (Scheme 14)。

まず、Ressert ら <sup>48)</sup> の方法を改良し、3-メトキシ-2-ニトロトルエン (**14**) より2工程をへてエチル7-メトキシ-2-カルボン酸 (**16**) を10gスケールにて合成することができた。次にインドール **16** に対して Black ら <sup>49)</sup> の方法を活用するこ



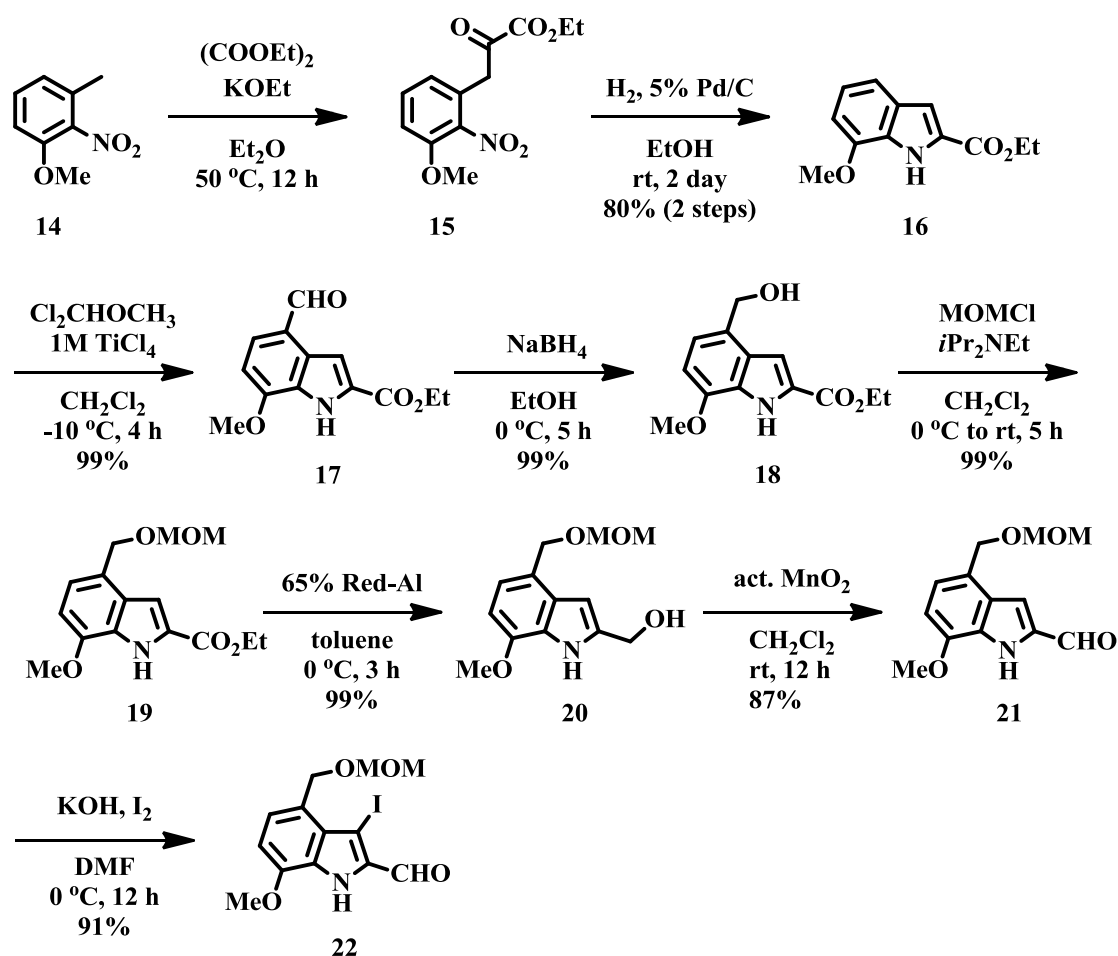
ととした。



Scheme 14. Retrosynthetic analysis

すなわち、インドール4位への位置選択的アシル化導入を応用し、Lewis酸としてTiCl<sub>4</sub>存在下、 $\alpha,\alpha$ -ジクロロメチルメチルエーテルとのFriedel-Crafts反応を行なったところ、期待通りインドール4位へ位置選択的にホルミル基が導入された4-ホルミルインドール**17**が得られた。得られた**17**のホルミル基をNaBH<sub>4</sub>にて還元し、4-ヒドロキシメチルインドール**18**を得た後、その水酸基を*i*Pr<sub>2</sub>NEt存在下、クロロメチルメチルエーテル(以下MOMClと略す)を用いて保護することでMOMエーテル**19**へと誘導した。次に、インドール2位のエステル部を65% Red-Alを用いて2-ヒドロキシメチルインドール**20**へと還元した後、活性MnO<sub>2</sub>にて酸化することで2-ホルミルインドール**21**を得た。最後に、インドール3位をヨウ素化することにより四置換インドール**22**を大量かつ収率

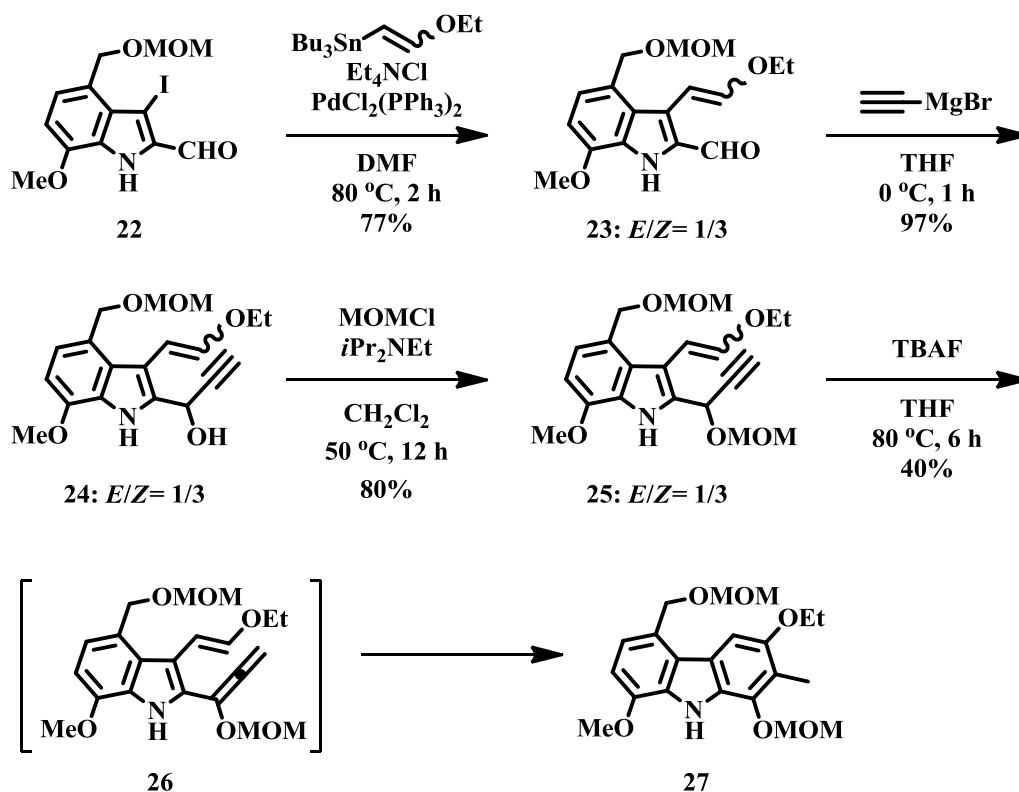
良く合成することができた (Scheme 15)。



Scheme 15. Synthesis of 3-iodoindole-2-carbaldehyde (22)

以下、本化合物を用いて carbazomadurin A (**1a**) の全合成を推進した。前述で得られた四置換インドール **22** に対して  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  存在下、2-エトキシビニルスズ<sup>50)</sup>との Stille cross-coupling 反応に付し、3-アルケニルインドール **23** ( $E/Z = 1/3$ ) へと導き、続いて 3 位にエチニルマグネシウムブロミド との Grignard 反応でプロパルギルアルコール **24** ( $E/Z = 1/3$ ) とした。次にその水酸基を  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  存在下 MOMCl により保護し、鍵化合物となるプロパルギル MOM エーテル **25** ( $E/Z = 1/3$ ) を得た。得られた **25** に対し種々の塩基でアレン発生を試み、環化反応の条件検討を行った。その結果、テトラブチルアンモニウムフロリド (以下 TBAF と略す) 存在下、加熱する条件において、共役ヘキサトリエ

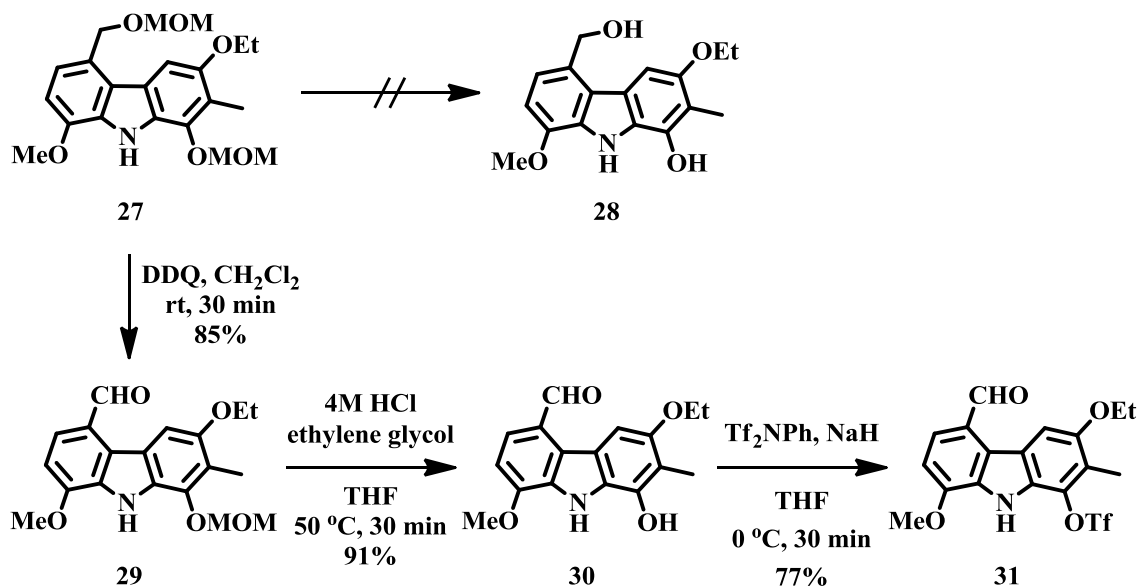
ン型中間体 **26** を経由して直ちに環化反応が進行し、多置換カルバゾール **27** が得られた。その収率は 40% と中程度の収率であった (Scheme 16)。



Scheme 16. Synthesis of poly-functional carbazole (**27**)

次に 1 位にアルケニル側鎖導入を目的とし、MOM 基の脱保護、トリフレート化を行うこととした。**27** に対し MOM 基の脱保護を種々検討したが構造不明物が得られるのみとなった。この原因としてカルバゾール骨格上の置換基である電子供与基の影響により電子過剰になると酸に対して不安定になる傾向があった。そこで、電子吸引基を導入すると安定性が向上するのではないかと考え **27** を DDQ にて 5 位のメトキシメチルオキシメチル基を酸化し、ホルミル基へと変換し、5-ホルミルカルバゾール **29** を得た。次に、1 位の MOM 基を 4M HCl による脱保護を行い、1-ヒドロキシカルバゾール **30** を得た。最後に、1 位の水酸基に塩基として NaH 存在下、*N*-フェニル-ビス(トリフルオロメタン)スルホン

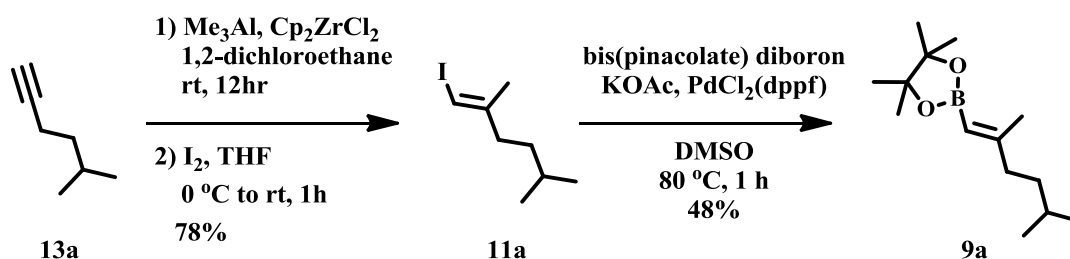
アミド) (以下  $\text{Tf}_2\text{NPh}$  と略す) を作用させることにより 1 位側鎖導入可能な多置換カルバゾールの基本骨格である *O*-トリフレート **31** が得られた (Scheme 17)。



Scheme 17. Synthesis of carbazole-1-OTf (**31**)

次に、1 位アルケニル側鎖導入に必要なアルケニルボロン酸エステル **9a** の合成について述べる。

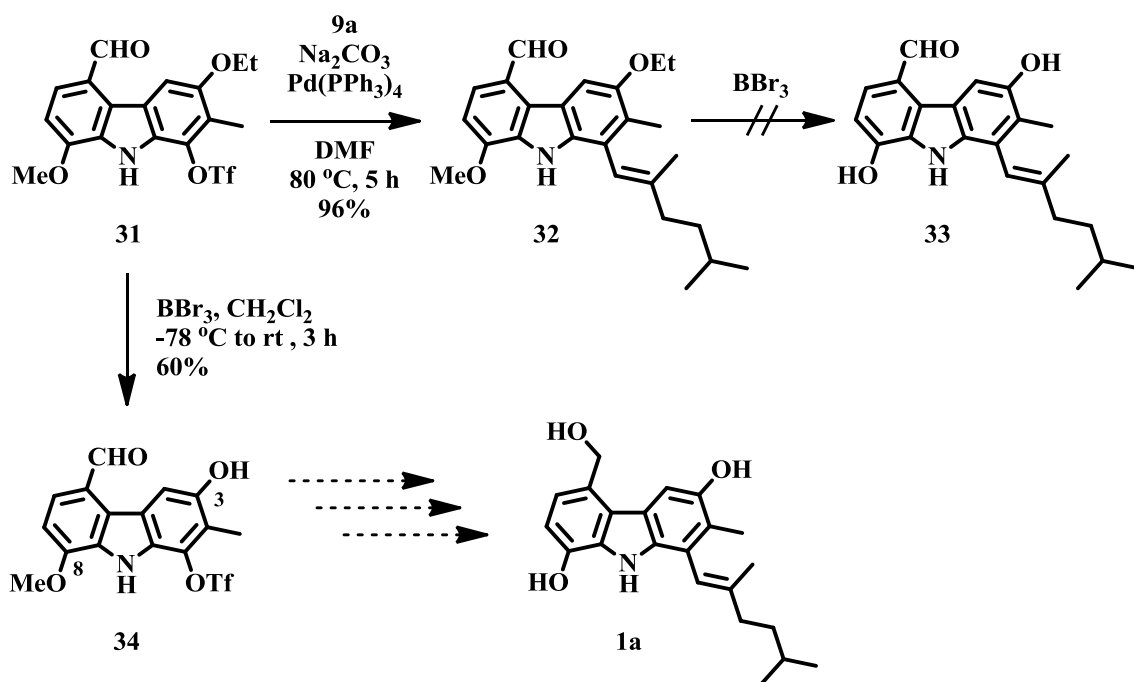
著者は、目的化合物 (**1a**, **1b**) の 1 位アルケニル側鎖上のアルケン部分が *E* 配置であることから、Negishi ら<sup>37)</sup>の方法を用いることとした。すなわち、5-メチル-1-ヘキシン (**13a**) に対して、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムジクロライド存在下、 $\text{Me}_3\text{Al}$  を作用させカルボアルミネーション後、ヨウ素にて処理することでヨードアルケン **11a** へと導いた。



Scheme 18. Synthesis of alkenylboronates (**9a**)

次に、PdCl<sub>2</sub>(dppf)存在下、ビス(ピナコラート)ジボロンを用いた宮浦反応<sup>51)</sup>  
<sup>52)</sup>に付すことで収率 48% にてアルケニルボロン酸エステル **9a** を合成することが  
 できた (Scheme 18)。

次に、カルバゾール 1 位にアルケニル側鎖導入の検討及び carbazomadurinA  
 (**1a**) への最終工程を検討した。得られた *O*-トリフレート **31** とアルケニルボロ  
 ン酸エステル **9a** との鈴木 cross-coupling 反応<sup>52)</sup>の検討を行った結果、DMF 中  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 存在下、塩基として Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた条件にて定量的にアルケニル側  
 鎖の導入ができ 1-アルケニルカルバゾール **32** を得た。続いて、**32** の 3,8 位の 2  
 つのアルキルエーテルを脱保護し、水酸基とするため BBr<sub>3</sub> を作用させたが目的  
 とするものは得られず、原料回収をするのみとなった。その他、種々条件も検  
 討したが目的物は得られなかった。そこで、アルケニル基を導入する前の段階  
**31** の 2 つのアルキルエーテルの脱保護を行い、その水酸基をより脱保護可能な  
 別の保護基を再導入しようと考えた。すなわち、*O*-トリフレート **31** に対して  
 BBr<sub>3</sub> を作用させてみたところ 3 位のエチルエーテルのみが開裂し、



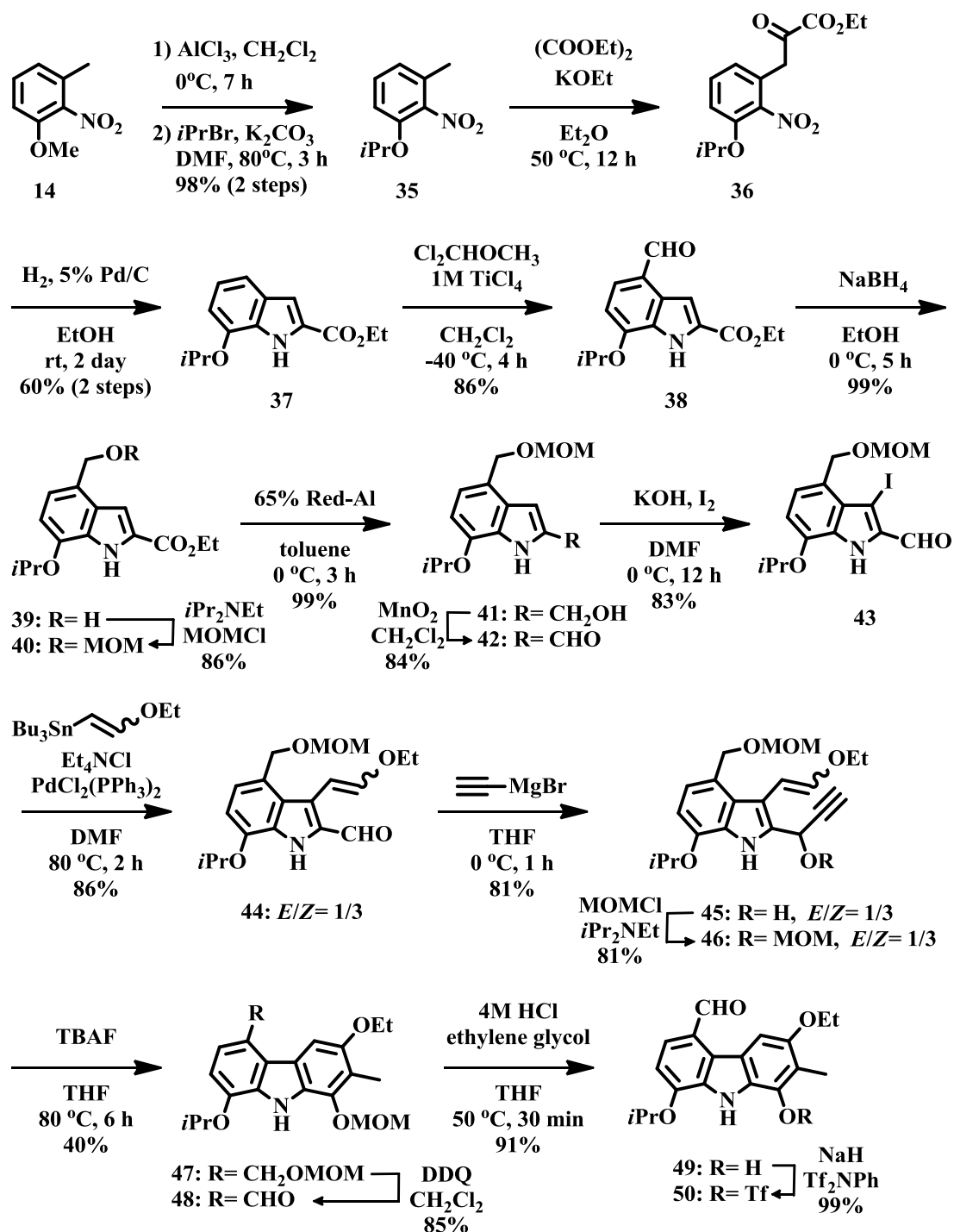
Scheme 19. Synthetic approach to carbazomadurin A (**1a**)

3-ヒドロキシカルバゾール **34** が得られたのみで、8 位のメチルエーテルに関しては脱保護が困難であるという問題点が残った (Scheme 19)。

この問題点を解決するために、エーテル開裂がより容易なイソプロピルエーテルの利用を考えた。すなわち、カルバゾール 8 位の水酸基の保護基としてイソプロピル基を導入したカルバゾールを合成し、carbazomadurin A (**1a**) の全合成を検討することとした。先に述べた方法に順じて四置換インドールの合成から開始した (Scheme 20)。初めに、3-メトキシ-2-ニトロトルエン (**14**) から  $\text{AlCl}_3$  処理することでメチルエーテル部を水酸基とした後、塩基として  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を用いて *i*PrBr を作用させることによりイソプロピルエーテル **35** とした。次にイソプロピルエーテル **35** から 2 工程を経てエチル イソプロピルオキシインドール-2-カルボン酸 (**37**)<sup>48)</sup> を合成することができた。そのインドール **37** に対し、Black ら<sup>49)</sup>の方法の方法に準じて  $\text{TiCl}_4$  存在下、 $\alpha,\alpha$ -ジクロロメチルメチルエーテル との Friedel-Crafts 反応を行いインドールの 4 位へ位置選択的にホルミル基を導入した。続いて、4-ホルミルインドール **38** のホルミル基に  $\text{NaBH}_4$  にて還元し、4-ヒドロキシメチルインドール **39** と還元した後、その水酸基を *i*Pr<sub>2</sub>NEt 存在下、MOMCl を作用させることにより MOM エーテル **40** とした。次に、インドール 2 位のエステル部分を 65% Red-Al 還元を付し、2-ヒドロキシメチルインドール **41** へと誘導し、このアルコール **41** を活性  $\text{MnO}_2$  にて酸化することでホルミル基へと変換し 2-ホルミルインドール **42** とし、最後にインドール 3 位を水酸化カリウム存在下、ヨウ素を作用させることで四置換インドール **43** を合成することができた。

次に、3-ヨードインドール **43** に対して  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  存在下、2-エトキシビニルスズ<sup>50)</sup>との Stille cross-coupling 反応を行い 3-アルケニルインドール **44** (*E/Z* = 1/3) に導き、エチニルマグネシウムブロミド との Grignard 反応よりプロパ

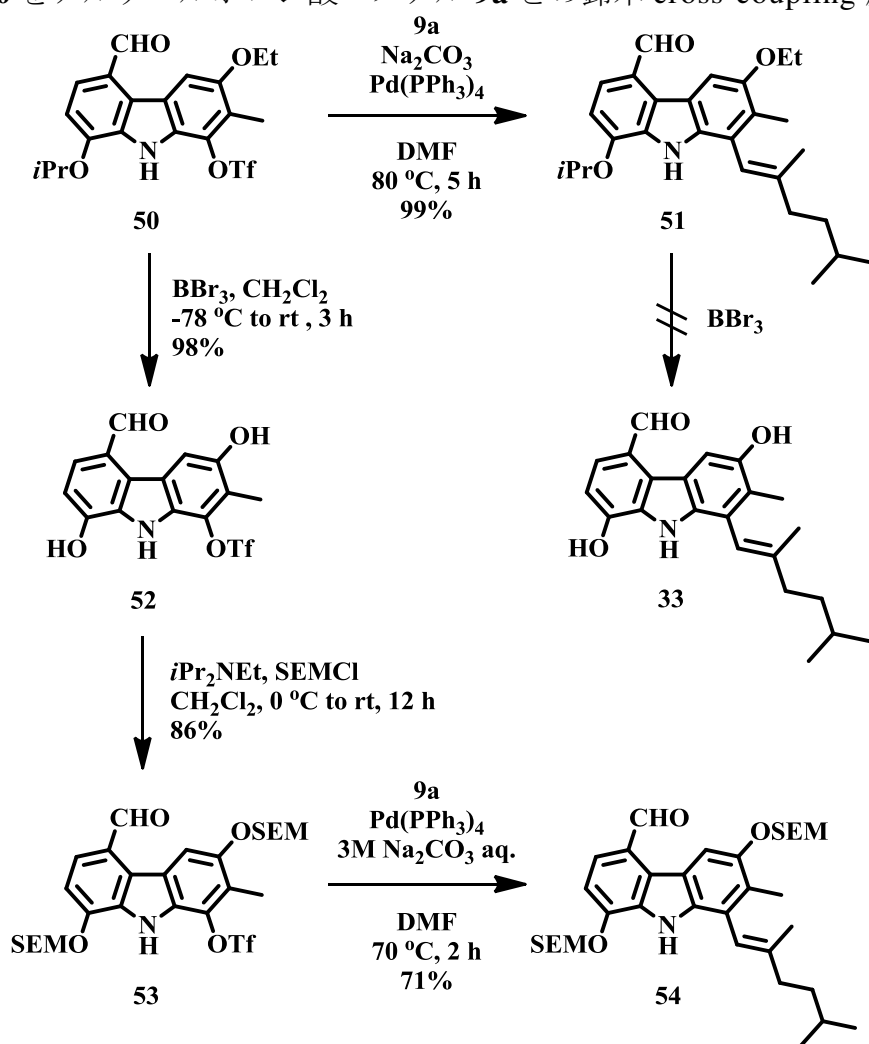
ルギルアルコール **45** ( $E/Z=1/3$ ) とした。その水酸基を  $iPr_2NEt$  存在下、 $MOMCl$  で処理してプロパルギル MOM エーテル **46** ( $E/Z=1/3$ ) を合成した後、このプロパルギル MOM エーテル **46** を TBAF 存在下、熱電子環状反応によりイソプロピ



Scheme 20. Synthesis of poly-functional carbazole (**50**)

ル基をもった多置換カルバゾール **47** が、前述とほぼ同じ 40% という収率で得られた。この多置換カルバゾール **47** に対して DDQ 処理<sup>54)</sup>で 5 位のメトキシメチルオキシメチル基を酸化しホルミル基とした後(**47**→**48**)、4M HCl で処理し MOM 基を脱保護し 1-ヒドロキシカルバゾール **49** を得ることができた。**49** の 1 位水酸基を NaH 存在下 Tf<sub>2</sub>NPh 処理することで *O*-トリフレート **50** へと誘導した (Scheme 20)。

続いて、Scheme 21 に示すように、1 位アルケニル側鎖導入および問題点であった 3, 8 位のエーテル開裂 (**51**→**33**) について検討した。すなわち、*O*-トリフレート **50** をアルケニルボロン酸エステル **9a** との鈴木 cross-coupling 反応<sup>51) 52)</sup>

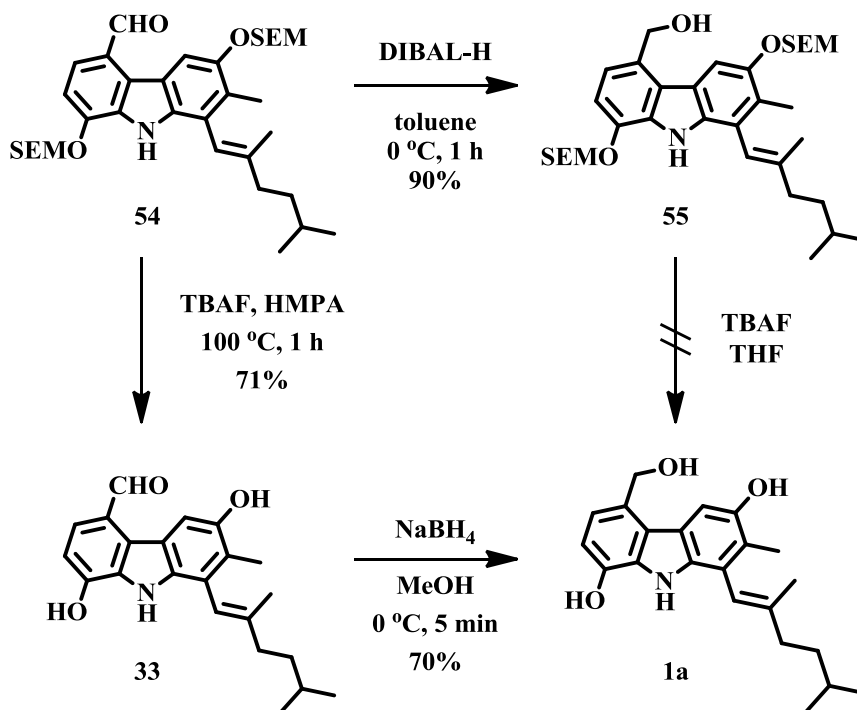


Scheme 21. Synthesis of 1-alkenyl carbazole (**54**)



を行い 1 位にアルケニル側鎖を導入し 1-アルケニルカルバゾール **51** を得た。**51** に  $\text{BBr}_3$  処理による 2 つのアルキルエーテル部の開裂を試みたが、予想した **33** は得られず、構造不明物のみが得られた。そこで、先に *O*-トリフレート **50** を  $\text{BBr}_3$  処理したところ 3, 8-ジヒドロキシカルバゾール **52** を得られ、最終段階への問題点が解決できた。最終段階で脱保護が可能な保護基として、2-トリメチルシリルエトキシシメチル基 (SEM 基) を導入することにした。すなわち、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  存在下 2-(トリメチルシリル)エトキシシメチル クロリド (以下 SEMCl と略す) を作用させ、3, 8-*O*-bis-SEM カルバゾール **53** へ誘導した。このカルバゾール **53** の 1 位にアルケニル側鎖を導入するため  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  存在下 (塩基として 3M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液) アルケニルボロン酸エステル **9a** との鈴木 cross-coupling 反応<sup>51)</sup><sup>53)</sup>を行い 1-アルケニルカルバゾール **54** を得ることができた。

Scheme 22 に示したように、carbazomadurin A (**1a**) への最終段階を検討した。すなわち、1-アルケニルカルバゾール **54** の 5 位ホルミル基を DIBAL-H にて還



Scheme 22. Synthesis of carbazomadurin A (**1a**)

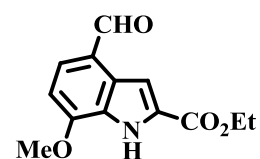
元し、5-ヒドロキシメチルカルバゾール **55** へと誘導した。最後に TBAF 処理にて SEM 基の除去を試みたが構造不明物のみが得られる結果になった。そこで、先に 1-アルケニルカルバゾール **54** の SEM 基の除去<sup>13)</sup>を行うことにし、HMPA 溶媒中熱時 TBAF 処理したところ、3,8-ジヒドロキシカルバゾール **33** を得ることができた。最後に、3,8-ジヒドロキシカルバゾール **33** の 5 位ホルミル基を NaBH<sub>4</sub> にて還元し、目的とする carbazomadurin A (**1a**) の全合成を達成した (Scheme 22)。

今回、多置換カルバゾールアルカロイド carbazomadurin A (**1a**) の重要な原料である四置換インドール **43** を効率的に量産するルートを確認できた。また、アレン中間体を經由する共役ヘキサトリエン系熱電子環状反応を鍵反応とし、環化収率に課題は残すものの多置換カルバゾール骨格構築に成功した。さらに carbazomadurin A (**1a**) の全合成を 18 工程、総収率 3.5%で達成した。

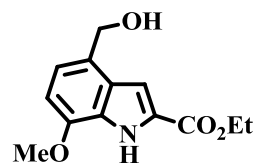
## 第2章 第1節 実験の部

本実験において、融点は Yanagimoto 微量融点測定装置を使用し、その数値は未補正である。IR スペクトルは島津 FTIR-8000 型を使用した。 $^1\text{H-NMR}$  測定には、日本電子 JNM-AL-300 及び JMN-LA500 で測定した。また、テトラメチルシランを内部標準物質とし、シグナルの略号には、singlet (s)、doublet (d)、triplet (t)、quartet (q)、multiplet (m)を用いた。Mass スペクトル及び高分解能 Mass スペクトルは島津 JMS-800 を使用し、直接試料導入法により測定した。カラムクロマトグラフィーには、シリカゲル (63-210 mesh, Kanto Chemical Co. Ltd.) を使用した。クロスカップリング反応に使用した溶媒は脱気した溶媒を使用した。比旋光度測定に日本分光 P-2200 旋光計で測定した。

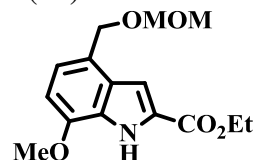
### Ethyl 4-formyl-7-methoxyindole-2-carboxylate (**17**)



$\text{N}_2$ 気流中、 $-10^\circ\text{C}$ にて Ethyl 7-methoxyindole-2-carboxylate (**16**) (1.0 g, 4.54 mmol) と  $\alpha, \alpha$ -dichloro methyl methyl ether (1.24 mL, 13.62 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (50 mL) に  $\text{TiCl}_4$  (1.5 mL, 13.62 mmol) を滴下した後、同温にて 4 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷水の中に注ぎ込み  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し EtOAc/hexane, 1:5 v/v 流分より結晶の 4-ホルミルインドール **17** (1.0 g, 89 %) を得た。mp  $165\text{--}167^\circ\text{C}$  (acetone/hexane). IR (ATR)  $\nu = 1710, 1650\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3 H), 4.07 (s, 3 H), 4.42 (q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2 H), 6.83 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1 H), 7.63 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1 H), 7.94 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1 H), 9.29 (br. s, 1 H), 10.06 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.4, 55.9, 61.3, 103.5, 109.1, 124.2, 125.9, 127.9, 129.6, 132.1, 151.5, 161.7, 191.2$  ppm. MS (EI):  $m/z = 247$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  247.0845; found 247.0849.

**Ethyl 4-hydroxymethyl-7-methoxyindole-2-carboxylate (18)**

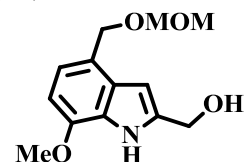
氷冷下にて4-ホルミルインドール**17** (100 mg, 0.40 mmol) のEtOH懸濁溶液(4 mL)にNaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0.48 mmol) を除々に加えた後、室温で3 h 攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、水を加えEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の4-ヒドロキシメチルインドール **18** (101 mg, 99 %) を得た。mp 106-107 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR)  $\nu = 3320, 1700 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.42$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.41 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 4.92 (s, 1 H), 6.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 9.13 (br. s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.4, 55.5, 61.1, 63.7, 103.7, 107.2, 120.1, 126.7, 127.2, 127.3, 128.1, 146.4, 161.8$  ppm. MS (EI):  $m/z = 249$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> 249.1001, found 249.1015.

**Ethyl 7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carboxylate (19)**

N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて4-ヒドロキシメチルインドール**18** (94 mg, 0.38 mmol) と *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0.33 mL, 1.89 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶媒(4 mL)にchloromethyl methyl ether (0.03 mL, 0.45 mmol) を滴下した後、室温にて 5 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶のMOMエーテル **19** (110 mg, 99 %) を得た。mp 82-83 °C (Et<sub>2</sub>O). IR (ATR):  $\nu = 1710 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.41$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.40 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 6.67 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 9.13 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (300

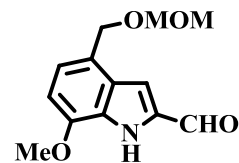
MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.4, 55.4, 55.5, 61.0, 67.3, 95.4, 103.7, 107.5, 121.4, 123.5, 127.3, 127.8, 128.1, 146.5, 161.8 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 293 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> 293.1263; found 293.1277.

### 2-Hydroxymethyl-7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole (20)



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にてMOMエーテル **19** (500 mg, 1.70 mmol)の 無水toluene溶媒(20 mL)に65% Red-Al in toluene (1.27 g, 4.09 mmol) を滴下した後、室温にて2 h 攪拌した。反応終了後、EtOAcおよび水を加えしばらく攪拌後、析出した不溶物をセライトろ過した。そのろ液をEtOAc抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:1 v/v 流物より油状物の2-ヒドロキシメチルインドール **20** (417 mg, 99 %) を得た。IR (ATR):  $\nu$  = 3290 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.44 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 4.80 (br. s, 2 H), 4.81 (br. s, 2 H), 6.50 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 6.59 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 7.00 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 8.69 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.3, 55.4, 58.7, 67.5, 95.2, 99.4, 101.6, 120.8, 121.8, 126.8, 128.5, 137.4, 146.0 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 251 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> 251.1158; found 251.1171.

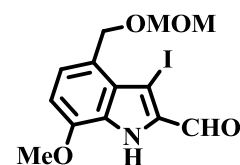
### 7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (21)



N<sub>2</sub>気流中、2-ヒドロキシメチルインドール **20** (400 mg, 1.69 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶媒(20 mL)に活性MnO<sub>2</sub> (733 mg, 8.44 mmol) を加えた後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液セライトろ過し、そのろ液を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の2-ホルミルインドール **21** (344 mg, 87 %) を得た。mp 94-96°C

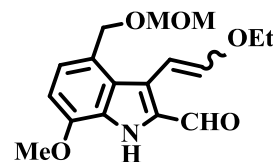
(Et<sub>2</sub>O/hexane) IR (ATR):  $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.45$  (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.06 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.37 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 9.24 (br. s, 1 H), 9.84 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 55.5, 55.6, 67.2, 95.4, 105.3, 113.4, 121.8, 124.2, 127.7, 129.5, 135.6, 146.8, 181.9$  ppm. MS (EI):  $m/z = 249$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> 249.1001; found 249.1014.

### 3-Iodo-7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (22)



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて2-ホルミルインドール **21** (300 mg, 1.20 mmol) と粉末 KOH (81 mg, 1.44 mmol) の DMF溶媒(6 mL)に I<sub>2</sub> (229 mg, 1.81 mmol) のDMF溶液(4 mL)を滴下後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、NaHSO<sub>3</sub>(140 mg, 1.33 mmol)水溶液(10mL)及び28% NH<sub>3</sub>水(10 mL)を加え、EtOAc抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30 mg) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の四置換インドール **22** (362 mg, 91 %) を得た。mp 112-113 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.45$  (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.81 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 6.72 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.13 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 9.48 (br. s, 1 H), 9.85 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 55.7, 55.7, 65.1, 67.6, 95.5, 105.4, 124.2, 124.4, 127.5, 129.6, 133.4, 146.9, 183.5$  ppm. MS (EI):  $m/z = 375$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>I 374.9968; found 374.9951.

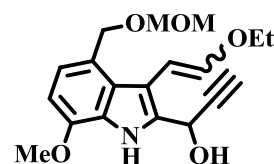
### 3-Ethoxyvinyl-7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (23)



N<sub>2</sub>気流中、四置換インドール **22** (350 mg, 1.06 mmol) , Et<sub>4</sub>NCl (200 mg, 1.27 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6 mg, 0.0093 mmol) の無水DMF溶媒(10 mL)に tributyl (2-ethoxy vinyl) tin (458 mg, 1.27 mmol) を加えた後、80°C にて 2 h 加熱

攪拌した。反応終了後、30% KF水溶液を加え、室温で1 h 攪拌した。反応液をセライトろ過し、そのろ液をEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc/hexane,1:4 v/v 流分より油状物の3-アルケニルインドール **23** (310 mg, 77 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.88–4.04 (m, 5 H), 4.70 (s, 6/4 H), 4.71 (s, 2/4 H), 4.87 (s, 2/4 H), 4.87 (s, 6/4 H), 5.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.36 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1/4 H), 6.42 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.62–6.71 (m, 5/4 H), 6.98–7.03 (m, 1 H), 9.04 (br. s, 1 H), 9.81 (s, 1/4 H), 10.0 (s, 3/4 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.7, 15.1, 55.4, 65.8, 66.7, 66.7, 68.5, 94.6, 94.8, 96.3, 96.5, 104.5, 105.1, 121.2, 123.0, 123.0, 124.3, 124.6, 125.3, 126.1, 126.5, 129.1, 129.2, 130.9, 131.9, 146.6, 146.7, 147.2, 151.6, 181.7, 183.8$  ppm. MS (EI):  $m/z = 319$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> 319.1420; found 319.1402.

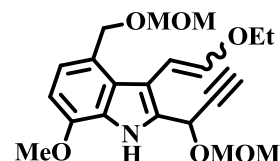
**3-Ethoxyvinyl-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-7-methoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole (24)**



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて3-アルケニルインドール **23** (4.7 g, 14.6 mmol) の THF 溶媒(100 mL)に0.5 M ethynylmagnesium bromide in THF (87.6 mL, 43.8 mmol) を滴下した後、室温にて2 h 攪拌した。反応終了後、反応液にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc/hexane,1:2 v/v 流分より油状物のプロパルギルアルコール **24** (4.9 g, 97 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.28$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.36 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 2.65–2.67 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.85–4.01 (m, 5 H), 4.66–4.99 (m, 4 H), 5.69–5.73 (m, 1 H), 5.81 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.17 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1/4 H), 6.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.57–6.65 (m, 5/4 H), 6.97–7.05 (m, 1 H), 8.84 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.8, 14.9, 55.3, 55.3, 57.3, 65.1, 66.9, 67.0, 68.6, 74.4, 74.5, 81.3, 82.4, 94.5, 94.8, 97.5, 99.0, 101.9, 101.9, 108.3, 110.9, 122.3, 122.4, 122.6, 122.7, 126.3, 126.5, 126.9, 127.2, 133.4, 145.1, 146.2, 146.3$  ppm.

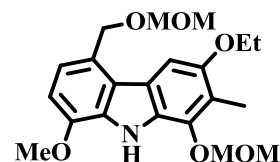
MS (EI):  $m/z = 345$   $[M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{19}H_{23}NO_5$  345.1576; found 345.1588.

**3-Ethoxyvinyl-7-methoxy-2-[(1-(methoxymethoxy)prop-2-yn-1-yl)]-4-(methoxymethoxy)methylindole (25)**



$N_2$ 気流中、氷冷下にてプロパルギルアルコール **24** (546 mg, 1.56 mmol) と  $iPr_2NEt$  (1.35 mL, 7.82 mmol) の無水 $CH_2Cl_2$ 溶媒(15 mL)にchloromethyl methyl ether (0.35 mL, 4.69 mmol) を滴下した後、 $50^\circ C$ にて12 h 加熱攪拌した。反応終了後、室温に戻した後、反応液に $NH_4Cl$ 水溶液を加え、 $CH_2Cl_2$ にて抽出した。 $CH_2Cl_2$ 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,2: 3 v/v 流分より油状物のプロパルギルMOMエーテル **25** (492 mg, 80 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3274\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.30$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 2.56 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3/4 H), 2.63–2.66 (m, 1/4 H), 3.40 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.88–3.98 (m, 5 H), 4.63–5.03 (m, 6 H), 5.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 5.85 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3/4 H), 6.13 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1/4 H), 6.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.55–6.61 (m, 5/4 H), 6.95–7.02 (m, 1 H), 8.65 (br. s, 1/4 H), 8.69 (br. s, 3/4 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 14.8, 15.2, 55.4, 55.8, 56.0, 56.4, 59.6, 60.3, 65.1, 66.9, 67.0, 68.3, 74.1, 75.4, 80.3, 80.7, 93.6, 93.6, 94.7, 95.0, 97.2, 97.7, 101.7, 102.0, 109.6, 111.8, 122.3, 122.6, 122.8, 126.6, 126.8, 127.1, 129.8, 130.6, 145.1, 146.2, 149.3$  ppm. MS (EI):  $m/z = 389$   $[M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{21}H_{27}NO_6$  389.1838; found 389.1841.

**3-Ethoxy-8-methoxy-1-methoxymethoxy-5-(methoxymethoxy)methyl-2-methylcarbazole (27)**

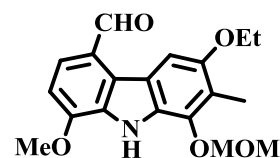


$N_2$ 気流中、室温にてプロパルギルMOMエーテル **25** (120 mg, 0.31 mmol)の無水THF溶媒(5 mL)に1 M TBAF in THF (0.92 mL, 0.92 mmol) を加えた後、 $80^\circ C$ にて6 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液に $NH_4Cl$ 水溶液を加え、EtOAcにて抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、



EtOAc/hexane,1: 4 v/v 流分より結晶の多置換カルバゾール **27** (40 mg, 40 %) を得た。mp 105-106 °C (EtOAc/hexane).; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 9.25 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.8, 15.1, 55.5, 55.6, 57.1, 64.9, 67.9, 95.1, 98.6, 101.4, 104.5, 117.5, 120.6, 122.0, 123.1, 123.7, 127.1, 130.2, 142.0, 146.0, 151.9 ppm. MS (EI): *m/z* = 389 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub> 389.1838; found 389.1827.

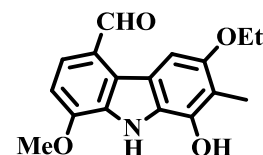
**3-Ethoxy-8-methoxy-1-methoxymethoxy-2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (29)**



室温にて多置換カルバゾール **27** (1.2 g, 3.08 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 溶媒に DDQ (839 mg, 3.70 mmol) を加え、室温で 30 min 攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過した後、そのろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) に付し、EtOAc/hexane,1: 4 v/v 流分より結晶の 5-ホルミルカルバゾール **29** (1.0 g, 95%) を得た。

mp 102-103 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR) ν = 1650 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.55 (br. s, 1 H), 10.20 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.9, 15.0, 55.9, 57.1, 64.5, 98.7, 103.5, 104.1, 119.1, 121.9, 122.4, 125.7, 127.8, 130.1, 131.0, 141.7, 150.8, 151.7, 192.0 ppm. MS (EI): *m/z* = 343 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> 343.1420; found 343.1419.

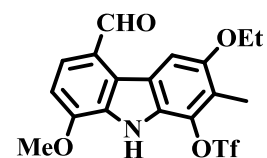
**3-Ethoxy-1-hydroxy-8-isopropoxy-2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (30)**



室温にて5-ホルミルカルバゾール **29** (940 mg, 2.74 mmol) の THF (30 mL) にエチレングリコール (2 mL) に 4M HCl (2 mL) を加えた後、50 °C にて 30 min 加

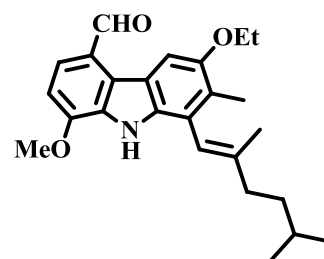
熱攪拌した。反応終了後、その反応液に水を加えた後、EtOAcにて抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane,2:3 v/v 流分より結晶の1-ヒドロキシカルバゾール **30** (730 mg, 89%) を得た。mp 234-236 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 3367, 1646 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.42 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, 3 H), 2.19 \text{ (s, 3 H), 4.06–4.11 \text{ (m, 5 H), 7.17 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H), 7.78 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H), 8.12 \text{ (s, 1 H), 8.99 \text{ (s, 1 H), 10.13 \text{ (s, 1 H), 10.85 \text{ (br. s, 1 H) ppm. }^{13}\text{C NMR (300 MHz, [D}_6\text{]DMSO): } \delta = 9.2, 14.9, 55.9, 63.6, 98.4, 104.6, 111.6, 120.2, 121.1, 125.0, 125.3, 129.3, 131.0, 140.0, 150.7, 151.1, 192.0 \text{ ppm. MS (EI): } m/z = 299 \text{ [M]}^+ \text{. HRMS(EI): calcd. for } \text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \text{ 299.1158; found 299.1153.}$

**3-Ethoxy-8-methoxy-2-methyl-1-trifluoromethylsulfonyloxycarbazole-5-carbaldehyde (31)**



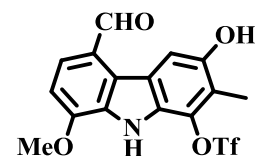
N<sub>2</sub> 気流中、氷冷下にて NaH (60%, 240 mg, 6.01 mmol) の 無水 THF 溶媒(20 mL) に 1-hydroxycarbazole **30** (720 mg, 2.41 mmol) /THF (10 mL) を滴下した。同温にて 10 min 攪拌した後、*N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (992 mg, 2.65 mmol) を加え、さらに 30 min 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane,1:9 v/v 流分より結晶の *O*-トリフレート **31** (800 mg, 77%) を得た。mp 165-167°C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 1680, 1400, 1210 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.52 \text{ (t, } J = 7.0 \text{ Hz, 3 H), 2.42 \text{ (s, 3 H), 4.13 \text{ (s, 3 H), 4.29 \text{ (q, } J = 7.0 \text{ Hz, 2 H), 7.02 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, 1 H), 7.73 \text{ (d, } J = 8.3 \text{ Hz, 1 H), 8.59 \text{ (br. s, 1 H), 8.82 \text{ (s, 1 H), 10.14 \text{ (s, 1 H) ppm. }^{13}\text{C NMR (75 MHz, CDCl}_3\text{): } \delta = 10.3, 14.9, 56.0, 64.9, 105.1, 108.1, 116.6, 121.4, 121.6, 123.4, 125.7, 127.0, 130.6, 131.4, 132.5, 150.9, 151.6, 191.9 \text{ ppm. MS (EI): } m/z = 431 \text{ [M]}^+ \text{. HRMS (EI): calcd. for } \text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S 431.0650; found 431.0658.}$

**3-Ethoxy-1-(2,5-dimethylhex-1-en-1-yl)-8-methoxy-  
2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (32)**



N<sub>2</sub>気流中、室温にて5-ホルミルカルバゾール **31** (100 mg, 0.23 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74 mg, 0.70 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3 mg, 0.0023 mmol) の無水DMF溶媒(5 mL) に ボロン酸エステル (**27**) (166 mg, 0.70 mmol)を加え、80°Cにて3 h 加熱攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1: 9 v/v 流分より結晶の1-アルケニルカルバゾール **32** (88 mg, 96%) を得た。mp 130-132°C (Et<sub>2</sub>O/hexane). IR (ATR):  $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H), 1.49–1.57 (m, 9 H), 1.64–1.75 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 6.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.11 (br. s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.5, 15.1, 17.8, 22.6$  (×2), 27.9, 37.2, 37.4, 55.8, 64.3, 103.9, 106.0, 118.9, 119.8, 121.6, 125.7, 126.5, 129.8, 130.7, 130.7, 133.6, 143.2, 150.4, 151.7, 192.0 ppm. MS (EI):  $m/z = 393$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> 393.2304; found 393.2302.

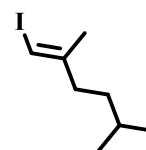
**3-Hydroxy-8-methoxy-2-methyl-1-  
(trifluoromethylsulfonyloxy)carbazole-5-carbaldehyde (34)**



N<sub>2</sub>気流中、-78 °Cにて*O*-トリプレート **31** (50 mg, 0.12 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 溶媒に BBr<sub>3</sub> (57  $\mu$ L, 0.58 mmol) を滴下した。徐々に室温に戻しながら 3 day 攪拌した。その反応液を氷水に注ぎ込み、EtOAcにて抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1: 4 v/v 流

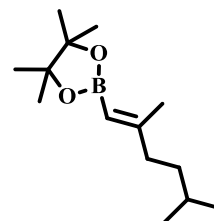
分より結晶の 3-ヒドロキシカルバズール **34** (28 mg, 60%) を得た。mp 280-284°C (EtOAc/hexane). IR (ATR)  $\nu = 3200$  (br),  $1650\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.29$  (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.85 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 11.61 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.0, 56.3, 106.2, 110.0, 116.1, 118.9, 120.3, 123.3, 125.2, 126.9, 127.0, 131.0, 132.7, 148.9, 151.3, 192.4$  ppm. MS (EI):  $m/z = 403$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  403.0337; found 403.0331.

### 1-Iodo-2,5-dimethylhex-1-ene (**11a**)



$\text{N}_2$ 気流中、室温にて  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (608 mg, 2.08 mmol) の無水  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  溶媒 (20 mL) に 15%  $\text{Me}_3\text{Al}$  in hexane (4.5 mL, 6.24 mmol) を加えた。室温にて 15 min 撹拌した後、さらに 5-methyl-1-hexyne (**13a**) (0.27 mL, 2.08 mmol) を加え同温にて 12 h 撹拌した。その後、氷冷下にて  $\text{I}_2$  (633 mg, 2.50 mmol) の無水 THF 溶媒 (5 mL) を滴下し、室温に戻し 3 h 撹拌した。反応終了後、氷冷下にて反応溶液に  $\text{NaHCO}_3$  水溶液を加え、析出した不溶物をセライトろ過した。そのろ液を EtOAc 抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、hexane 流分より油状物のヨードアルケン **11a** (390 mg, 79%) を得た。 $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H), 1.26–1.35 (m, 3 H), 1.45–1.55 (m, 1 H), 1.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3 H), 2.20 (dt,  $J = 1.1, 7.7$  Hz, 2 H), 5.86 (q,  $J = 1.1$  Hz, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.4$  ( $\times 2$ ), 23.9, 27.5, 36.9, 37.5, 74.2, 148.5 ppm. MS (EI):  $m/z = 238$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{I}$  238.0218; found 238.0222.

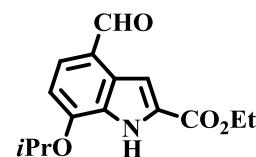
### (2,5-Dimethylhex-1-en-1-yl)boronic acid pinacol ester (**9a**)



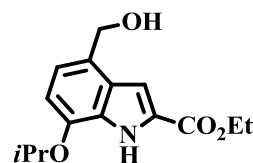
$\text{N}_2$ 気流中、bis(pinacolato)diboron (106 mg, 0.42 mmol), KOAc (124 mg, 1.26 mmol)

および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3 mg, 0.0042 mmol) の無水DMSO溶媒(4 mL)にヨードアルケン **11a** (100 mg, 0.42 mmol) を加え、80°Cにて 2 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を入れ、室温に戻し反応液をセライトろ過を行なった。そのろ液を EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:14, v/v 流分より油状物のアルケニルボロン酸エステル (**9a**) (48 mg, 48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H), 1.19–1.36 (m, 14 H), 1.49–1.57 (m, 1 H), 1.97 (s, 1 H), 2.09 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 5.11 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.2, 22.6 (×2), 24.9 (×4), 27.7, 36.9, 40.0, 82.6 (×2), 163.6 ppm. The carbon signal adjacent to boron was not observed because of low intensity. MS (EI): *m/z* = 238 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>BO<sub>2</sub> 238.2104; found 238.2100.

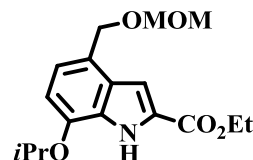
#### Ethyl 4-formyl-7-isopropoxyindole-2-carboxylate (**38**)



N<sub>2</sub>気流中、-10°CにてEthyl 7-isopropoxyindole 2-carboxylate (**37**) (240 mg, 1.03 mmol)とα, α-dichloro metyl methyl ether (0.28 mL, 3.11 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液 (10 mL)にTiCl<sub>4</sub> (0.34 mL, 3.11 mmol)を滴下後、氷冷下にて4 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷水の中に注ぎ込みCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (60 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:5 v/v 流分より結晶の4-ホルミルインドール **38** (230 mg, 81%) を得た。mp 134-137 °C (EtOAc). IR (ATR) ν = 1710, 1650 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 6 H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.81–4.93 (m, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 9.31 (br. s, 1 H), 10.04 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.4, 22.0 (×2), 61.3, 71.2, 104.7, 109.1, 123.6, 126.0, 128.6, 129.4, 132.2, 150.0, 161.8, 191.1 ppm. MS (EI): *m/z* = 275 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> 275.1158; found 275.1159.

**Ethyl 4-hydroxymethyl-7-isopropoxyindole-2-carboxylate (39)**

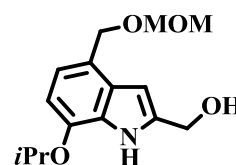
N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて4-ホルミルインドール **38** (224 mg, 0.81 mmol) のEtOH懸濁溶液(8 mL)にNaBH<sub>4</sub> (37 mg, 0.98 mmol) を除々に加えた後、室温にて3 h 撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、水を加えEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の4-ヒドロキシメチルインドール **39** (224 mg, 98 %) を得た。mp 132-134 °C (EtOAc). IR (ATR):  $\nu = 3460, 1680 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.39\text{--}1.44$  (m, 9 H), 4.40 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.66–4.79 (m, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 6.66 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.01 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.33 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 9.16 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.4, 22.1$  (×2), 61.1, 63.6, 70.5, 105.7, 107.2, 120.1, 126.4, 127.2, 127.3, 129.1, 144.5, 161.9 ppm. MS (EI):  $m/z = 277$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 277.1314; found 277.1284.

**Ethyl 7-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carboxylate (40)**

N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて4-ヒドロキシメチルインドール**39** (750 mg, 2.70 mmol) と*i*Pr<sub>2</sub>NEt (2.34 mL, 13.52 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶媒(20 mL)に chloromethyl methyl methyl ether (0.25 mL, 3.24 mmol) を滴下した後、室温にて48h 撹拌した。反応終了後、反応溶液にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より油状物のMOMエーテル **40** (712 mg, 86 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.39\text{--}1.44$  (m, 9 H), 3.45 (s, 3 H), 4.41 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.66–4.76 (m, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 6.66 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.01 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.31 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 9.15 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.4,$

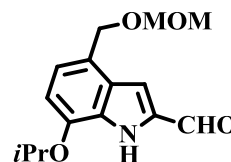
22.1 (×2), 55.4, 61.0, 67.3, 70.4, 95.4, 105.7, 107.4, 121.5, 123.1, 127.1, 128.0, 129.1, 144.6, 161.9 ppm. MS (EI):  $m/z = 321$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> 321.1576; found 321.1570.

### 2-Hydroxymethyl-7-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole (41)



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にてMOMエーテル **40** (2.2 g, 6.69 mmol)の無水toluene溶媒 (60 mL)に65% Red-Al in toluene (4.99 g, 16.06 mmol) を滴下した後、室温にて2 h 攪拌した。反応終了後、EtOAc および水を加えしばらく攪拌した後、析出した不溶物をセライトろ過した。そのろ液をEtOAc抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:1 v/v 流分より油状物の2-ヒドロキシメチルインドール **41** (2.20 g, 99 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3200$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 5.9$  Hz, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 4.66–4.81 (m, 7 H), 6.48 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 6.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 8.72 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.2$  (×2), 55.3, 58.7, 67.6, 70.2, 95.2, 99.4, 103.8, 120.9, 121.4, 127.8, 128.7, 137.3, 144.1 ppm. MS (EI):  $m/z = 279$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> 279.1471; found 249.1459.

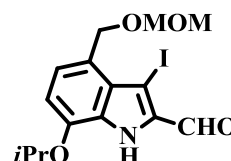
### 7-Isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (42)



N<sub>2</sub>気流中、室温にて2-ヒドロキシメチルインドール **41** (2.3 g, 8.23 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶媒(80 mL)に活性MnO<sub>2</sub> (3.6 g, 41.13 mmol) を加えた後、同温にて12 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライトろ過し、そのろ液を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:9 v/v 流分より結晶の2-ホルミルインドール **42** (1.92 g, 84 %) を得た。mp 78-80°C

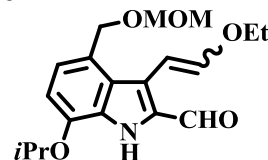
(Et<sub>2</sub>O). IR (ATR):  $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 6.1$  Hz, 6 H), 3.45 (s, 3 H), 4.67–4.75 (m, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 6.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1 H), 9.38 (br. s, 1 H), 9.83 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.1$  (×2), 55.5, 67.2, 70.6, 95.4, 107.3, 113.4, 121.9, 123.8, 127.8, 130.5, 135.5, 144.9, 182.0 ppm. MS (EI):  $m/z = 277$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> 277.1314; found 277.1291.

**3-Iodo-7-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (43)**



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて2-ホルミルインドール **42** (2.5 g, 8.83 mmol) と粉末 KOH (594 mg, 10.60 mmol) のDMF溶媒(60 mL)に I<sub>2</sub> (3.36 g, 13.25 mmol) のDMF溶液(20 mL)を滴下した後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、NaHSO<sub>3</sub>水溶液(30mL)と28% NH<sub>3</sub>水(30 mL)を加え、EtOAc抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30 mg) に付し、EtOAc/hexane, 1:9 v/v流分より結晶の四置換インドール **41** (3.3 g, 94%) を得た。mp 88-89 °C (EtOAc). IR (ATR):  $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H), 3.46 (s, 3 H), 4.66–4.78 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.10 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 9.47 (br. s, 1 H), 9.85 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.0$  (×2), 55.6, 65.1, 67.7, 70.8, 95.5, 107.3, 123.9, 124.3, 127.6, 130.5, 133.3, 145.0, 183.6 ppm. MS (EI):  $m/z = 403$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>I 403.0281; found 403.0266.

**3-Ethoxyvinyl-7-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole-2-carbaldehyde (44)**

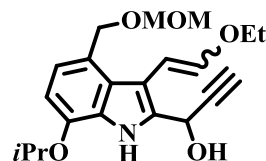


N<sub>2</sub>気流中、室温にて四置換インドール **43** (606 mg, 1.50 mmol), Et<sub>4</sub>NCl (373 mg, 2.25 mmol) 及びPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mg, 0.015 mmol) の無水DMF溶媒(15 mL)に tributyl (2-ethoxy vinyl) tin (814 mg, 2.25 mmol) を加え、80°Cにて 2 h 加熱攪拌し



た。反応終了後、30% KF水溶液を加え、室温で1 h 攪拌した後、反応液をセライトろ過し、ろ液をEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (30 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より油状物の3-アルケニルインドール **44** (451 mg, 86 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.25$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.36–1.42 (m, 27/4 H), 3.43 (s, 3 H), 3.91 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6/4 H), 4.01 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2/4 H), 4.65–4.73 (m, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 5.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3/4 H), 6.36 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1/4 H), 6.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3/4 H), 6.62–6.70 (m, 5/4 H), 6.96–7.01 (m, 1 H), 9.09 (br. s, 1 H), 9.81 (s, 1/4 H), 10.04 (s, 3/4 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.7, 15.0, 21.9$  (×2), 55.4, 65.8, 66.7, 66.7, 68.5, 70.3, 70.3, 94.6, 94.8, 96.4, 96.6, 106.5, 107.0, 121.3, 123.1, 123.1, 123.9, 124.1, 125.4, 126.3, 126.6, 130.1, 130.2, 130.8, 131.8, 144.7, 144.8, 147.2, 151.5, 181.7, 183.9 ppm. MS (EI):  $m/z = 347$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> 347.1733; found 347.1756.

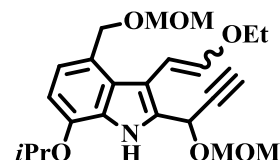
**3-Ethoxyvinyl-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)-7-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)methylindole (45)**



N<sub>2</sub>気流中、-20°Cにて3-アルケニルインドール **44** (1.1 g, 3.17 mmol) の無水THF溶媒(30 mL)に 0.5 M ethynylmagnesium bromide in THF (18.9 mL, 9.49 mmol) を滴下した後、氷冷下にて2 h 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、EtOAc/hexane, 3:17 v/v 流分より油状物のプロパルギルアルコール **45** (955 mg, 97 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3280 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.28$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.36–1.42 (m, 27/4 H), 2.67 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3/4 H), 2.69 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1/4 H), 3.42 (s, 3 H), 3.84–3.97 (m, 2 H), 4.65–4.78 (m, 5 H), 5.72 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 5.81 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.16 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1/4 H), 6.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.57–6.63 (m, 5/4 H), 6.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 8.71 (br. s, 1/4 H), 8.75 (br. s, 3/4 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.8, 14.9, 22.1$  (×2), 22.2 (×2), 55.2, 55.4, 57.2,

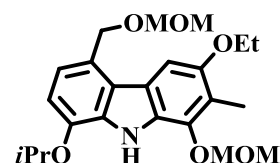
66.9, 68.7, 70.2, 70.3, 74.4, 74.5, 81.2, 82.4, 94.6, 94.9, 97.5, 99.1, 104.0, 105.5, 108.3, 110.8, 121.9, 122.7, 126.9, 127.3, 127.4, 133.1, 144.3, 144.4, 144.9, 145.0 ppm. MS (EI):  $m/z = 373 [M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{21}H_{27}NO_5$  373.1889; found 373.1873.

**3-Ethoxyvinyl-7-isopropoxy-2-[(1-(methoxymethoxy)prop-2-yn-1-yl)]-4-(methoxymethoxy)methylindole (46)**



$N_2$ 気流中、氷冷下にてプロパルギルアルコール **45** (2.6 g, 6.88 mmol) と  $iPr_2NEt$  (6.0 mL, 34.41 mmol) の無水 $CH_2Cl_2$ 溶媒(60 mL)にchloromethyl methyl ether (1.57 mL, 20.64 mmol) を滴下した後、 $50^\circ C$ にて12 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応液に  $NH_4Cl$ 水溶液を加え、 $CH_2Cl_2$ にて抽出した。 $CH_2Cl_2$ 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、 $EtOAc/hexane, 3:17 v/v$  流分より油状物のプロパルギルMOMエーテル **46** (2.35 g, 81 %) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3280\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.31$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 9/4 H), 1.38–1.46 (m, 27/4 H), 2.59 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3/4 H), 2.66 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1/4 H), 3.41–3.43 (m, 6 H), 3.88–3.98 (m, 2 H), 4.65–4.97 (m, 7 H), 5.72–5.75 (m, 1 H), 5.86 (d,  $J = 2.2$  Hz, 3/4 H), 6.14 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1/4 H), 6.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3/4 H), 6.55–6.61 (m, 5/4 H), 6.94–7.00 (m, 1 H), 8.63 (s, 1/4 H), 8.67 (s, 3/4 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 14.8, 15.2, 22.1 (\times 2), 22.1 (\times 2), 55.3, 55.7, 56.0, 59.6, 60.3, 65.0, 66.9, 67.0, 68.2, 70.0, 70.1, 74.1, 75.3, 80.4, 80.7, 93.6, 93.6, 94.7, 95.0, 97.3, 97.8, 103.8, 104.0, 109.5, 111.7, 122.1, 122.3, 122.3, 126.9, 127.2, 127.5, 127.8, 129.7, 130.5, 144.2, 144.3, 145.0$  ppm. MS (EI):  $m/z = 417 [M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{23}H_{31}NO_6$  417.2151; found 417.2140.

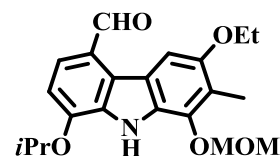
**3-Ethoxy-8-isopropoxy-1-methoxymethoxy-5-(methoxymethoxy)methyl-2-methylcarbazole (47)**



$N_2$ 気流中、室温にてプロパルギルMOMエーテル **46** (2.4 g, 5.63 mmol)の無水THF溶媒(50 mL)に 1 M TBAF in THF (16.9 mL, 16.9 mmol) を加えた後、 $80^\circ C$ にて

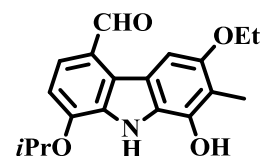
6 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加え、 $\text{EtOAc}$ にて抽出した。 $\text{EtOAc}$ 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、 $\text{EtOAc}/\text{hexane}$ , 3:17 v/v 流分より結晶の多置換カルバゾール **47** (932 mg, 40 %) を得た。mp 69-71°C ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.44 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6 H), 1.49 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.15 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 4.67–4.75 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 6.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 9.28 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.8, 15.1, 22.3 ( $\times 2$ ), 55.6, 57.0, 64.9, 67.9, 71.2, 95.1, 98.7, 101.5, 108.0, 117.5, 120.6, 122.0, 123.3, 123.7, 127.2, 131.6, 141.9, 144.1, 151.8 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 417  $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$  417.2151; found 417.2151.

**3-Ethoxy-8-isopropoxy-1-methoxymethoxy-  
2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (48)**



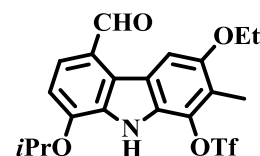
室温にて多置換カルバゾール (**47**) (2.3 g, 5.51 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) 溶媒に DDQ (1.5 g, 66.1 mmol) を加え、室温で 30 min 攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) に付し、 $\text{EtOAc}/\text{hexane}$ , 1:3 v/v 流分より結晶の 5-ホルミルカルバゾール **48** (1.5 g, 73%) を得た。mp 130-131°C ( $\text{EtOAc}$ ). IR (ATR):  $\nu$  = 1670  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48–1.53 (m, 9 H), 2.35 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.25 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H), 4.82–4.94 (m, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 6.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 9.55 (br. s, 1 H), 10.18 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.9, 15.1, 22.2 ( $\times 2$ ), 57.0, 64.5, 71.2, 98.9, 103.6, 105.9, 119.2, 121.9, 122.5, 125.3, 128.0, 131.0, 141.7, 149.3, 151.6, 191.9 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 371  $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  371.1733; found 371.1720.

**3-Ethoxy-1-hydroxy-8-isopropoxy-2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (49)**



室温にて5-ホルミルカルバゾール **48** (411 mg, 1.11 mmol) のTHF (10 mL)にエチレングリコール (0.5 mL) に 4M HCl (1 mL) を加えた後、50 °C にて30 min加熱攪拌した。反応終了後、その反応液に水を加えをEtOAcにて抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,4:6v/v 流分より結晶の1-ヒドロキシカルバゾール **49** (329 mg, 91%) を得た。mp 207-209°C (EtOAc). IR (ATR):  $\nu = 3320, 1650 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.38\text{--}1.46$  (m, 9 H), 2.18 (s, 3 H), 4.08 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.97–5.05 (m, 1 H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.12 (br. s, 1 H), 9.08 (br. s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 9.6, 15.3, 22.2, 31.0, 64.1, 71.2, 99.0, 106.5, 112.1, 120.7, 121.6, 124.9, 125.4, 130.3, 131.8, 140.2, 149.4, 151.5, 192.5$  ppm. MS (EI):  $m/z = 327$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> 327.1471; found 327.1484.

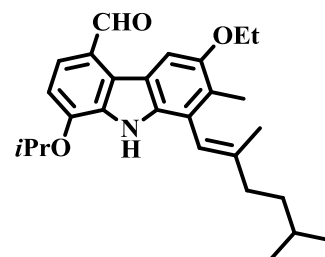
**3-Ethoxy-8-isopropoxy-2-methyl-1-trifluoromethylsulfonyloxycarbazole-5-carbaldehyde (50)**



N<sub>2</sub> 気流中、氷冷下にて NaH (60%, 37 mg, 0.92 mmol) の 無水 THF 溶媒 (5 mL) に 1-ヒドロキシカルバゾール **49** (200 mg, 0.68 mmol) /THF (5 mL) を滴下した。同温にて 10 min 攪拌した後、*N*-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (254 mg, 0.68 mmol) を加えた後、さらに 室温にて 30 min 攪拌した。反応終了後、反応液に NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,3:17v/v 流分より結晶の *O*-トリフレート **50** (310 mg, 99%) を得た。mp 131-133°C (EtOAc). IR (ATR):  $\nu = 1680, 1400, 1210 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.50\text{--}1.54$  (m, 9 H), 2.42 (s, 3

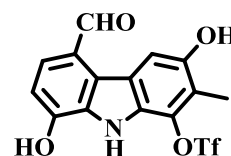
H), 4.28 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.87–4.95 (m, 1 H), 7.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 8.59 (br. s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.4, 14.9, 22.1$  ( $\times 2$ ), 64.8, 71.6, 106.6, 108.1, 121.2, 121.8, 123.4, 125.2, 126.9, 131.3, 131.5, 132.5, 149.4, 151.5, 191.9 ppm. MS (EI):  $m/z = 459$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$  459.0963; found 459.0966.

**3-Ethoxy-8-isopropoxy-1-(2,5-dimethylhex-1-en-1-yl)-2-methylcarbazole-5-carbaldehyde (51)**



$\text{N}_2$ 気流中、室温にて *O*-トリフレート **50** (20 mg, 0.44 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (13.8 mg, 0.131 mmol) および  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5 mg, 0.0044 mmol) の無水DMF溶媒(5 mL) に ボロン酸エステル (**27**) (31 mg, 0.131 mmol)を加え、 $80^\circ\text{C}$ にて3 h 加熱攪拌した。反応終了後、室温に戻した後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:14 v/v 流分より結晶の1-アルケニルカルバゾール **51** (18 mg, 99%) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1670$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H), 1.49–1.55 (m, 9 H), 1.68–1.76 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.37 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 4.26 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.86–4.94 (m, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 8.06 (br. s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.5, 15.1, 17.7, 22.2$  ( $\times 2$ ), 22.7 ( $\times 2$ ), 27.8, 37.3, 37.4, 64.3, 71.1, 105.5, 106.1, 119.3, 119.9, 121.5, 122.8, 125.2, 126.5, 130.6, 130.7, 133.5, 143.0, 148.9, 151.7, 191.9 ppm. MS (EI):  $m/z = 421$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3$  421.2617; found 421.2600.

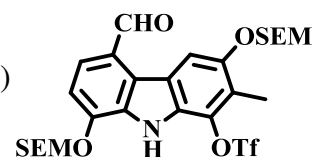
**3,8-Dihydroxy-2-methyl-1-(trifluoromethylsulfonyloxy)carbazole-5-carbaldehyde (52)**



$\text{N}_2$ 気流中、 $-78^\circ\text{C}$ にて *O*-トリフレート **50** (64 mg, 0.14 mmol) の無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)溶媒に  $\text{BBr}_3$  (136  $\mu\text{L}$ , 1.39 mmol) を滴下した。徐々に室温に戻しながら 5 h

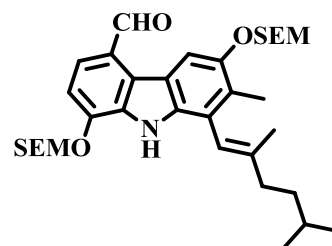
攪拌した。その反応液を氷水に注ぎ込み、EtOAcにて抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:4 v/v 流分より結晶の 3, 8-ジヒドロキシカルバゾール **52** (54 mg, 99%) を得た。mp 266–268 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 3200, 1650 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 2.28 \text{ (s, 3 H)}, 7.02 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H)}, 7.72 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H)}, 8.65 \text{ (s, 1H)}, 10.00 \text{ (s, 1 H)}, 11.35 \text{ (s, 1 H)}, 11.39 \text{ (br. s, 1 H)}$  ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 11.1, 110.2, 110.4, 116.3, 119.0, 121.2, 123.6, 124.1, 127.1, 130.9, 132.7, 133.2, 149.0, 150.3, 192.1$  ppm. MS (EI):  $m/z = 389 \text{ [M]}^+$ . HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>S 389.0181; found 389.0179.

**2-Methyl-1-trifluoromethylsulfonyloxy-3,8-bis[(2-trimethylsilyl)ethoxymethoxy]carbazole-5-carbaldehyde (53)**



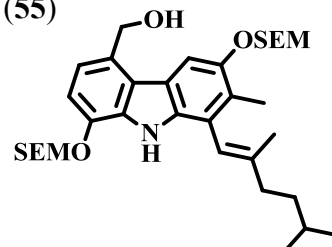
N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて3,8-ジヒドロキシカルバゾール **52** (115 mg, 0.30 mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶媒(10 mL) にSEMCl (157  $\mu$ L, 0.89 mmol) と *i*Pr<sub>2</sub>NEt (256  $\mu$ L, .48 mmol) を加えた後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、反応溶液にNH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えた後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:19 v/v 流分より油状物の3, 8-*O*-bis-SEMカルバゾール **53** (187 mg, 97%) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1690, 1400, 1210, 1040 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01 \text{ (s, 9 H)}, 0.01 \text{ (s, 9 H)}, 0.99\text{--}1.08 \text{ (m, 4 H)}, 2.44 \text{ (s, 3 H)}, 3.88 \text{ (t, } J = 8.3 \text{ Hz, 4 H)}, 5.43 \text{ (s, 2 H)}, 5.51 \text{ (s, 2 H)}, 7.29 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H)}, 7.72 \text{ (d, } J = 8.1 \text{ Hz, 1 H)}, 8.77 \text{ (br. s, 1 H)}, 8.98 \text{ (s, 1 H)}, 10.18 \text{ (s, 1 H)}$  ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -1.5 \text{ (}\times 3\text{)}, -1.4 \text{ (}\times 3\text{)}, 10.6, 18.1, 18.1, 66.7, 67.4, 93.6, 94.4, 109.3, 111.8, 116.5, 120.8, 122.2, 123.5, 126.3, 128.0, 131.0, 131.2, 131.6, 148.5, 149.6, 191.7$  ppm. MS (EI):  $m/z = 649 \text{ [M]}^+$ . HRMS (EI): calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>8</sub>SSi<sub>2</sub> 649.1809; found 649.1779.

**1-(2,5-Dimethylhex-1-en-1-yl)-2-methyl-3,8-bis[(2-trimethylsilyl)ethoxymethoxy]carbazole-5-carbaldehyde (54)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 3, 8-*O*-bis-SEM カルバゾール **53** (75 mg, 0.12 mmol), 3M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 μL, 0.346 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.33 mg, 0.0012 mmol) の無水 DMF 溶媒(5 mL)に ボロン酸エステル (**27**) (82 mg, 0.346 mmol)/無水 DMF (6 mL) 溶液を加え、80°C にて 2 h 加熱攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:19 v/v 流分より油状物の 3,8-*O*-bis-SEM 1-アルケニルカルバゾール **54** (61 mg, 86%) を得た。IR (ATR):  $\nu = 1680, 1060 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01$  (s, 9 H), 0.02 (s, 9 H), 0.88–0.94 (m, 1 H), 0.99–1.10 (m, 10 H), 1.53 (s, 3 H), 1.64–1.76 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.36 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1 H), 3.88 (q,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 4 H), 5.42 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 7.19 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.66 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.33 (br. s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -1.4$  (×6), 13.7, 17.8, 18.1, 18.1, 22.6 (×2), 27.9, 37.2, 37.3, 66.3, 67.1, 93.5, 94.4, 108.2, 109.7, 118.9, 119.8, 121.5, 123.2, 126.3, 127.3, 129.5, 130.3, 134.4, 143.2, 148.0, 149.8, 191.7 ppm. MS (EI):  $m/z = 611$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 611.3462; found 611.3470.

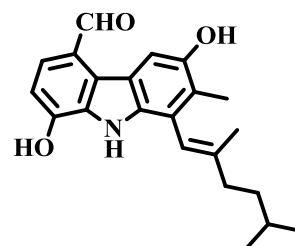
**1-(2,5-Dimethylhex-1-en-1-yl)-5-hydroxymethyl-2-methyl-3,8-bis[(2-trimethylsilyl)ethoxymethoxy]carbazole (55)**



N<sub>2</sub>気流中、氷冷下にて3,8-*O*-bis-SEM 1-アルケニルカルバゾール **54** (75 mg, 0.122 mmol)の無水toluene溶媒(1mL)に DIBAL-H (0.99M in toluene, 247 μL, 0.245

mmol) を滴下した後、室温にて20 min 攪拌した。反応終了後、その反応液を氷水に加えた後、反応液をセライトろ過し、そのろ液をEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane,3:7, v/v 流分より油状物の5-ヒドロキシメチルカルバゾール **55** (68 mg, 90%) を得た。IR (ATR):  $\nu = 3460, 1060 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.02$  (s, 9 H), 0.02 (s, 9 H), 1.00–1.06 (m, 10 H), 1.54 (t,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 5 H), 1.66–1.75 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.34 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 3.86 (t,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 7.01–7.07 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 8.36 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -1.4$  (×3),  $-1.4$  (×3), 13.5, 17.9, 18.1, 18.2, 22.6, 27.9, 37.3, 37.4, 64.1, 66.1, 66.7, 94.1, 94.6, 107.1, 109.9, 118.7, 119.1, 119.7, 121.9, 123.0, 125.3, 128.6, 130.6, 133.7, 142.9, 143.2, 150.2 ppm. MS (EI):  $m/z = 613$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 613.3619; found 613.3614.

**3,8-Dihydroxy-2-methyl-1-(2,5-dimethylhex-1-en-1-yl)carbazole-5-carbaldehyde (33)**

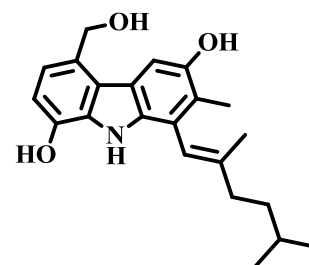


N<sub>2</sub>気流中、室温にて3,8-*O*-bis-SEM 1-アルケニルカルバゾール **54** (83 mg, 0.14 mmol) の無水HMPA溶媒(1 mL)に TBAF (1 M in THF, 678  $\mu$ L, 0.68 mmol) を加えた後、100 °C にて1 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷やし水を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:1, v/v 流物より結晶の3,8-ジヒドロキシカルバゾール **33** (34 mg, 71%) を得た。mp 248–250°C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 3430, 1650 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 0.97$  (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 6 H), 1.44 (s, 3 H), 1.51 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2 H), 1.60–1.69 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.28–2.33 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 6.91 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.61 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.7, 17.8, 22.6, 27.5$  (×2), 36.74 (×2), 107.7, 109.0, 119.2, 119.6, 121.5, 121.8, 123.8, 123.8,



129.3, 131.3, 133.4, 141.5, 148.7, 149.3, 191.4 ppm. MS (EI):  $m/z = 351 [M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{22}H_{25}NO_3$  351.1834; found 351.1804.

### Carbazomadurin A (1a)

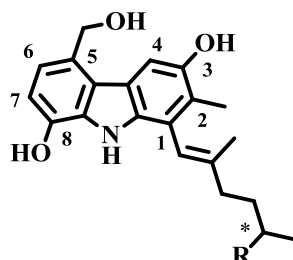


室温にて、3,8-ジヒドロキシカルバゾール **33** (62 mg, 0.18 mmol) の MeOH 溶媒(2 mL)に  $NaBH_4$  (8 mg, 0.22 mmol)を加えた後、同温にて5min.攪拌した。反応終了後、反応液を減圧留去した後、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶を $CHCl_3$ /hexaneにて再結晶を行い carbazomadurin A (**1a**) (44 mg, 70%)を得た。mp 167-169°C ( $CHCl_3$ /hexane). IR (ATR):  $\nu = 3480, 3420, 1640, 1580, 1430, 1370$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3COCD_3$ ):  $\delta = 0.99$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H), 1.55 (s, 3 H), 1.63–1.73 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.34 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 3.89 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 5.00 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.71 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 8.35 (br. s, 1 H), 8.88 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3COCD_3$ ):  $\delta = 13.6, 18.0, 22.9, 28.6, 37.8, 38.0, 63.9, 107.1, 109.7, 118.9, 120.4, 121.5, 122.4, 122.5, 123.7, 128.5, 130.6, 133.6, 133.7, 142.8, 143.0, 150.0$  ppm. MS (EI):  $m/z = 353 [M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{22}H_{27}NO_3$  353.1991; found 353.1975.

## 第 2 章 第 2 節

### 多置換カルバゾールアルカロイド Carbazomadurin B の不斉全合成研究

Carbazomadurin B (**1b**) は、第 2 章第 2 節で述べたように 1997 年瀬戸ら<sup>22)</sup>によって *Actinomadura madurae* 2808-SVI から単離・構造決定されたカルバゾールアルカロイドである (Figure 9)。Carbazomadurin A (**1a**) の 1 位アルケニル側鎖末端に炭素が 1 つ増炭したため側鎖上に不斉炭素を有している。



**1a: Carbazomadurin A, R = Me**

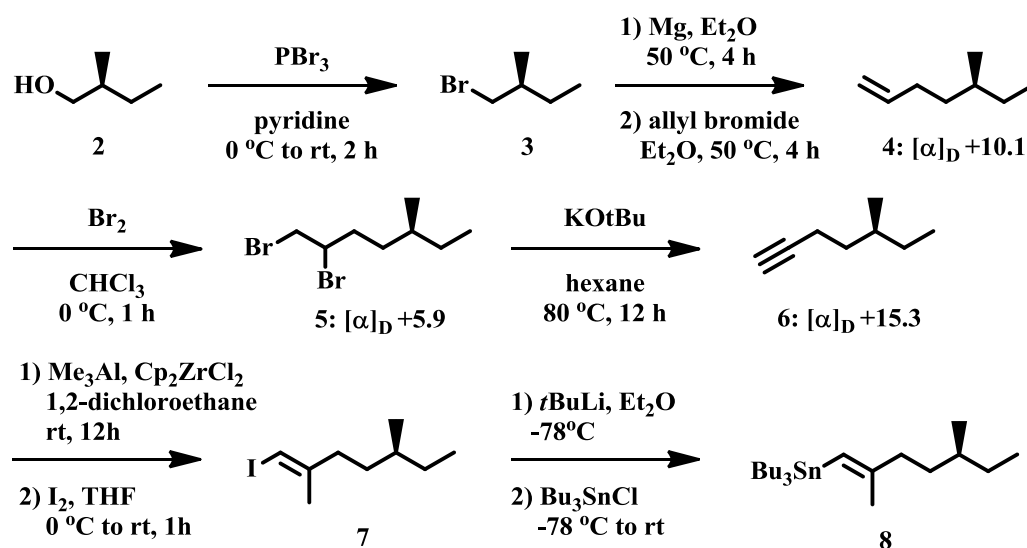
**1b: (+)-Carbazomadurin B, R = Et**

Figure 9. Carbazomadurin A and B<sup>22)</sup>

本天然物の比旋光度は、瀬戸ら<sup>22)</sup>によって $[\alpha]_{\text{D}} +4.0$  ( $c$  0.05, MeOH) と報告されているが、その絶対配置は不明であった。2006 年にドイツの Knölker ら<sup>36)</sup>の研究グループによって最初の不斉全合成が達成され、その絶対配置が *S* 配置であることが報告された。

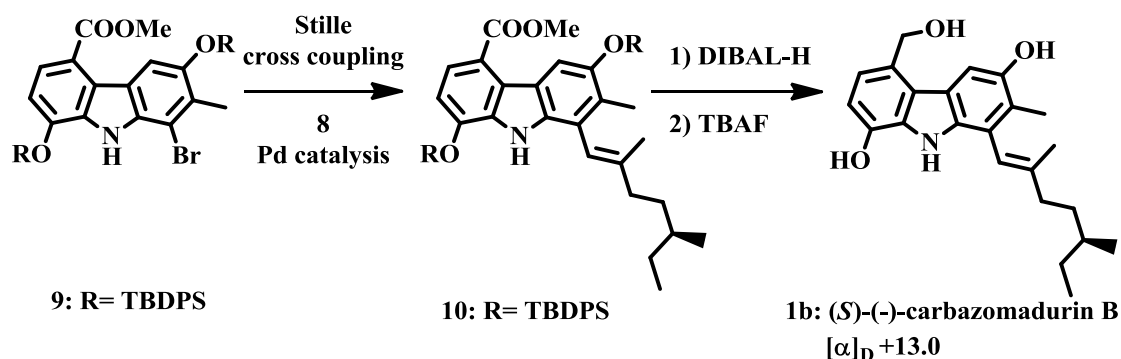
Knölker ら<sup>36)</sup>は 1 位のアルケニル側鎖の不斉合成を Lardicci ら<sup>54)</sup>の方法を活用した。すなわち、(*S*)-(-)-2-メチル-ブタノール (99%ee) (**2**) の水酸基に対して  $\text{PBr}_3$  を用いた求核置換反応にて臭素化合物 **3** を得た後、**3** を Mg と反応させ Grignard 試薬を生成後、アリルブロミドとの Wurtz coupling 反応に付すことで (*S*)-(+)-5-メチル-1-ヘプテン (**4**) ( $[\alpha]_{\text{D}} +10.1$ , neat) を得た。次に、**4** のオレフィン部に対して  $\text{Br}_2$  を付加させ *vic*-ジブロミド **5** ( $[\alpha]_{\text{D}} +5.9$ ,  $c$  4.9) としたのち、*t*BuOK を用いた 2 段階脱離反応を行って末端アルキンをもった (*S*)-(+)-5-メチル

-1-へプテン (**9b**) ( $[\alpha]_D +15.3, c 5.1$ ) を得た。**9b** の比旋光度は Lardicci ら<sup>54)</sup>



Scheme 23. Synthesis of alkenylstanane<sup>36), 54)</sup>

によって合成した化合物 ( $[\alpha]_D +14.8$ ) と Knölker ら<sup>36)</sup>は良好な一致している。その後、Stille cross-coupling 反応に付するために(S)-(+)-アルケニルスズ試薬 **8** へと誘導した(Scheme 23)。1-ブロモカルバゾール **9** に対して Pd 存在下、(S)-(+)-アルケニルスズとの Stille 反応にて 1-アルケニルカルバゾール **10** へと導いた。最後に、**10** のエステルを DIBAL-H 還元して carbazomadurin B (**1b**) の不斉全合成を達成し、その絶対配置を *S* と決定している。さらにその比旋光度は  $[\alpha]_D +13.0$  ( $c 0.05, \text{MeOH}$ ) と報告しており、瀬戸ら<sup>37)</sup>が報告した天然物の数値より高い純度を示していることを報告している(Scheme 24)。

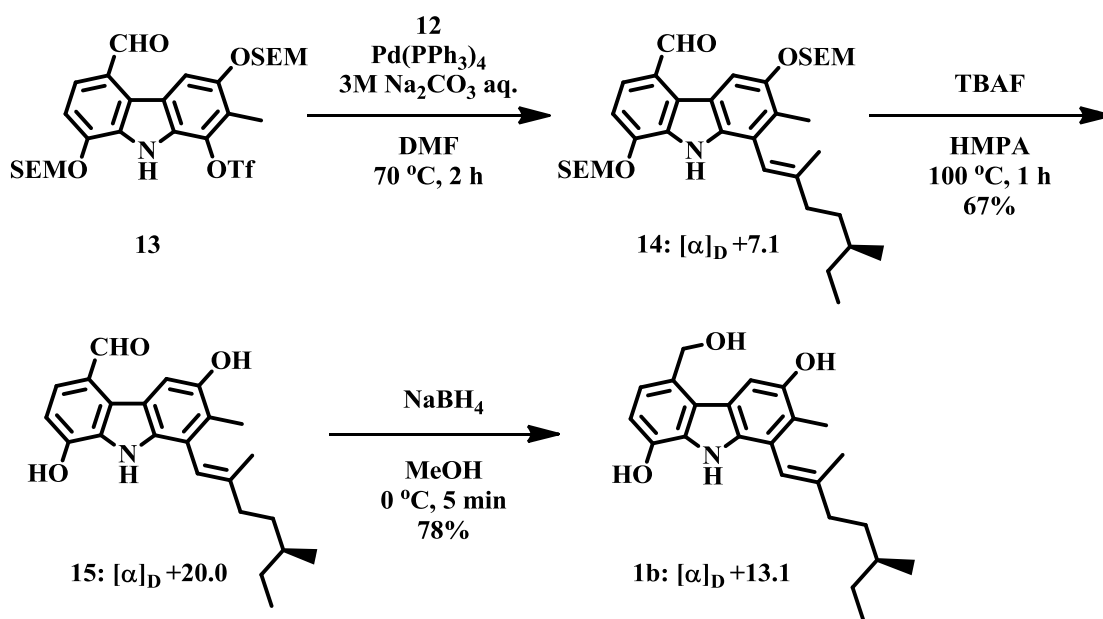


Scheme 24. Synthesis of carbazomadurin B<sup>37)</sup>



ルボロン酸エステル **12** ( $[\alpha]_D +26.5$ ) を合成することが出来た (Scheme 25)。

第2章第1節で合成した 3, 8-*O*-bis-SEM カルバゾール **13** の1位に (*S*)-(+)-アルケニル側鎖を導入することを試みた。すなわち、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  存在下 (塩基として 3M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )、(*S*)-(+)-アルケニルボロン酸エステル **12** との鈴木 cross-coupling 反応を行い (*S*)-(+)-1-アルケニルカルバゾール **14** ( $[\alpha]_D +7.1$ ) を得ることができた。次に、SEM 基の除去<sup>55)</sup>を行うために、(*S*)-(+)-1-アルケニルカルバゾール **14** を HMPA 溶媒中、熱時 TBAF にて処理することによって、目的とする (*S*)-(+)-3,8-ジヒドロキシカルバゾール **15** ( $[\alpha]_D +20.0$ ) へ誘導できた。最後に、**15** の5位のホルミル基を  $\text{NaBH}_4$  還元して、目的とする (*S*)-(+)-carbazomadurin B (**1b**) ( $[\alpha]_D +13.1$ ) の不斉全合成を達成した (Scheme 26)。



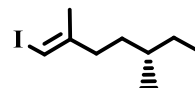
Scheme 26. Synthesis of (*S*)-(+)-carbazomadurin B (**1b**)

著者は、(*S*)-(+)-carbazomadurin B (**1b**) の不斉全合成を 18 工程、総収率 3.3% にて達成することができた。

さらに、合成した (*S*)-(+)-carbazomadurin B (**1b**) の比旋光度及び各種スペクトルデータは Knölker ら<sup>36)</sup>の合成したそれと良好な一致を示した。

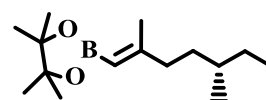
## 第2章 第2節 実験の部

### 1-Iodo-2,5-dimethylhept-1-ene (7)



N<sub>2</sub>気流中、室温にてCp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (796 mg, 2.72 mmol)の無水ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl溶媒(20 mL)に15% Me<sub>3</sub>Al in hexane (5.8 mL, 8.17 mmol) を加えた。室温にて15 min攪拌した後、さらに、(S)-(+)-5-methyl-1-heptyne (6) (300 mg, 2.72 mmol) を加え同温にて12 h 攪拌した。その後、氷冷下にてI<sub>2</sub> (829 mg, 3.27 mmol) の無水THF溶媒(5 mL)を滴下し、室温に戻し3 h 攪拌した。反応終了後、氷冷下にて反応溶液にNaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、析出した不溶物をセライトろ過した。そのろ液をEtOAc抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、hexane流分より油状物のヨードアルケン **7** (400 mg, 58%) を得た。[α]<sub>D</sub> = +13.1 (c = 0.05, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84–0.88 (m, 6 H), 1.07–1.49 (m, 5 H), 1.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 2.14–2.23 (m, 2 H), 5.86 (q, *J* = 1.1 Hz, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.3, 19.0, 23.9, 29.3, 33.9, 34.5, 37.2, 74.2, 148.6 ppm. MS (EI): *m/z* = 252 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>I 252.0375; found 252.0372.

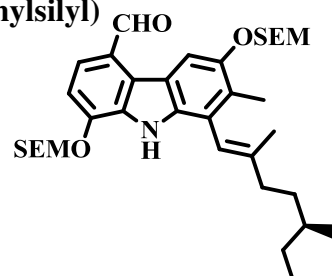
### Pinacol (2,5-Dimethylhept-1-en-1-yl)boronate (12)



N<sub>2</sub>気流中、bis(pinacolato)diboron (201 mg, 0.79 mmol), KOAc (234 mg, 2.38 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6 mg, 0.0079 mmol) の無水DMSO溶媒(4 mL)にヨードアルケン **7** (200 mg, 0.79 mmol) を加え、80°Cにて 2 h 加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を入れ、室温に戻し反応液をセライトろ過を行なった。そのろ液をEtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:14, v/v 流分より油状物の(S)-(+)-アルケニルボロン酸エステル **12** (101 mg, 53 %) を得た。[α]<sub>D</sub> = +26.5 (c = 0.05, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

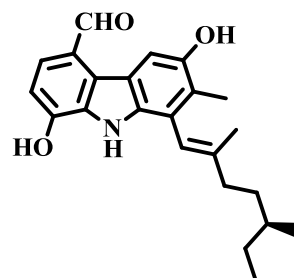
CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.83–0.87 (m, 6 H), 1.05–1.52 (m, 17 H), 1.98 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H), 2.01–2.12 (m, 2 H), 5.12 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.3, 19.1, 21.2, 24.9 (×4), 29.37, 34.1, 34.5, 39.7, 82.6 (×2), 163.7 ppm. The carbon signal adjacent to boron was not observed because of low intensity. MS (EI):  $m/z$  = 252 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>2</sub> 252.2261; found 252.2258.

**1-(2,5-Dimethylhept-1-en-1-yl)-2-methyl-3,8-bis[(2-trimethylsilyl)-ethoxymethoxy]carbazole-5-carbaldehyde (14)**



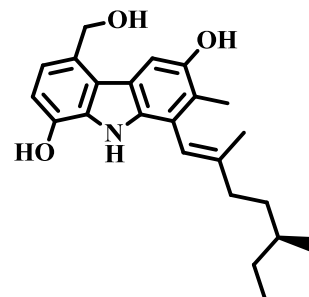
N<sub>2</sub>気流中、室温にて3, 8-*O*-bis-SEMカルバゾール **13** (75 mg, 0.12 mmol), 3M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115  $\mu$ L, 0.35 mmol) および Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1 mg, 0.0012 mmol) の無水DMF(5 mL)溶媒に ボロン酸エステル **27** (87 mg, 0.346 mmol)/無水DMF (6 mL)溶液を加え、80°Cにて2 h 加熱攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:19 v/v 流分より油状物の1-アルケニルカルバゾール **14** (60 mg, 83%) [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +7.1 ( $c$  = 0.05, MeOH). IR (ATR):  $\nu$  = 1680, 1080 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.01 (s, 9 H), 0.02 (s, 9 H), 0.83–0.90 (m, 1 H), 0.94–1.09 (m, 10 H), 1.22–1.31 (m, 1 H), 1.41–1.51 (m, 2 H), 1.53 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3 H), 1.62–1.71 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.37 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 3.88 (q,  $J$  = 8.4 Hz, 4 H), 5.41 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H), 8.29 (br. s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -1.5 (×3), -1.4 (×3), 11.5, 13.7, 17.8, 18.1, 18.1, 19.2, 29.4, 34.2, 34.9, 36.9, 66.3, 67.1, 93.4, 94.4, 108.1, 109.7, 119.0, 119.9, 121.5, 123.2, 126.3, 127.3, 129.5, 130.3, 134.4, 143.1, 148.0, 149.8, 191.6 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 625 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>5</sub>SSi<sub>2</sub> 625.3619; found 625.3621.

**3,8-Dihydroxy-2-methyl-1-(2,5-dimethylhept-1-en-1-yl)carbazole-5-carbaldehyde (15)**



$N_2$ 気流中、室温にて1-アルケニルカルバゾール **14** (50 mg, 0.08 mmol) の無水 HMPA 溶媒 (2 mL) に TBAF (1 M in THF, 399  $\mu$ L, 0.39 mmol) を加えた後、100 °C にて 1 h 加熱撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷やし水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:1, v/v 流物より結晶の 3,8-ジヒドロキシカルバゾール **15** (20 mg, 67%) を得た。mp 222–224 °C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D = +20.0$  ( $c = 0.05$ , MeOH). IR (ATR):  $\nu = 3420, 1640\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 0.91$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H), 0.96 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3 H), 1.18–1.27 (m, 1 H), 1.42–1.48 (m, 6 H), 1.61–1.68 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.27–2.35 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 6.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H), 10.77 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta = 11.3, 13.7, 17.8, 19.1, 28.9, 33.7, 34.3, 36.4, 107.7, 109.0, 119.3, 119.6, 121.5, 121.9, 123.8, 123.8, 129.3, 131.2, 133.3, 141.5, 148.7, 149.2, 191.4$  ppm. MS (EI):  $m/z = 365 [M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{23}H_{27}NO_3$  365.1991; found 365.1989.

**(S)-(+)-Carbazomadurin B (1b)**



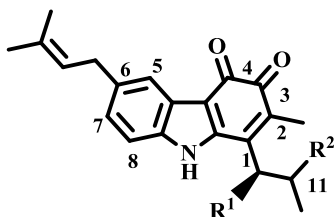
室温にて、3,8-ジヒドロキシカルバゾール **15** (70 mg, 0.19 mmol) の MeOH (4 mL) 溶媒に  $NaBH_4$  (9 mg, 0.23 mmol) を加えた後、同温にて 5 min 撹拌した。反応終了後、反応液を減圧留去した後、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結



晶をCHCl<sub>3</sub>/hexaneにて再結晶を行い、carbazomadurin B (**1b**) (55 mg, 78%)を得た。  
mp 166–167 °C (CHCl<sub>3</sub>/hexane). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +13.1 (*c* = 0.05, MeOH). IR (ATR):  $\nu$  = 3480, 3430, 1630, 1580, 1430, 1370 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.22–1.29 (m, 1 H), 1.44–1.52 (m, 3 H), 1.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 3 H), 1.68–1.74 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.32–2.43 (m, 2 H), 3.90 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.02 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.78 (br. s, 1 H), 8.37 (br. s, 1 H), 8.86 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  = 11.4, 13.2, 17.6, 19.1, 29.8, 34.7, 35.4, 37.2, 63.5, 106.8, 109.4, 118.6, 120.1, 121.2, 122.1, 122.2, 123.3, 128.2, 130.3, 133.4, 142.5, 142.6, 149.7 ppm. MS (EI): *m/z* = 367 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> 367.2147; found 367.2154.

## 第2章 第3節 多置換カルバゾールアルカロイド Carquinostatin A の不斉全合成研究

(*R*)-(-)-carquinostatin A (**1a**) は瀬戸ら<sup>24)</sup>により *Streptomyces exfoliates* 2419-SVT2 より単離・構造決定されたカルバゾールアルカロイドである (Figure 10)。このアルカロイドは、カルバゾール構造の1位に2-ヒドロキシプロピル基、2位にメチル基、3, 4位に *o*-キノン構造、6位にプレニル基を持つ多置換カルバゾールである。さらに、2-ヒドロキシプロピル基上に *R* 配置の不斉炭素を有している。また生理活性として、脳神経保護作用、抗酸化作用が報告されている<sup>25)</sup>。著者はこの天然物の多官能性カルバゾール構造と生理活性に興味を抱き、不斉全合成研究を推進した。






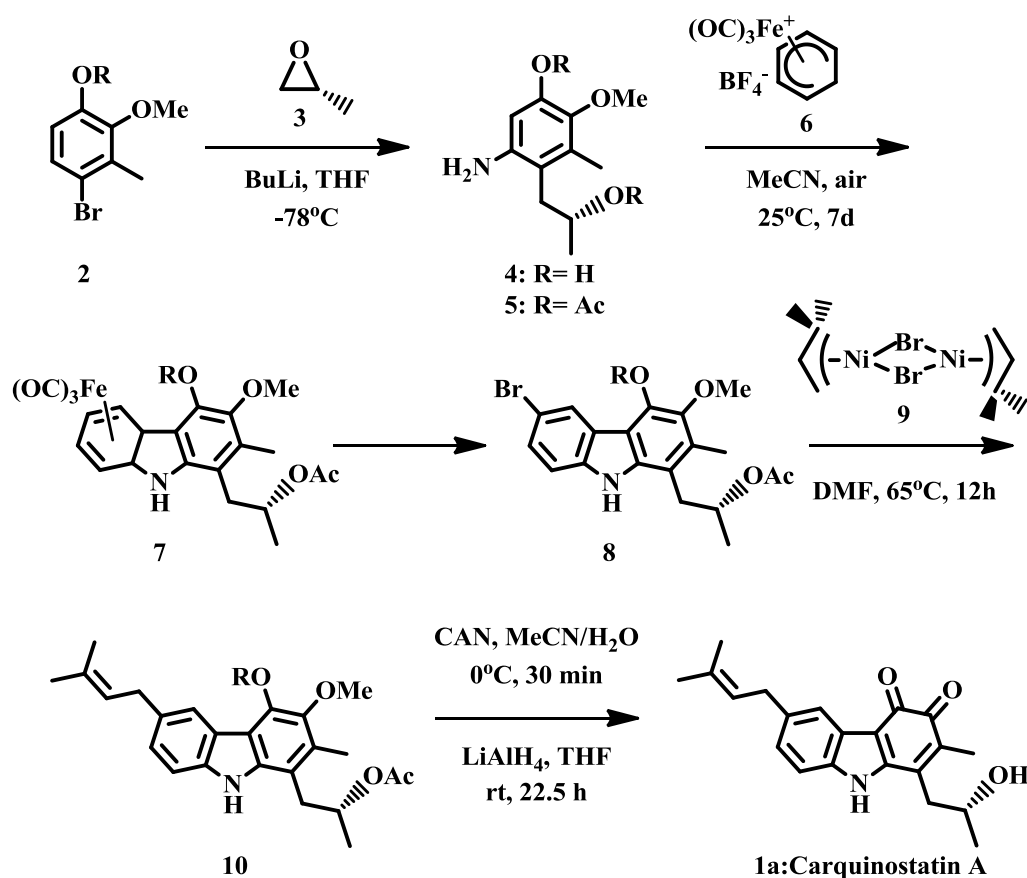
- 1: (±)-Carquinostatin A (R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>= — OH)**  
**1a: (*R*)-(-)-Carquinostatin A (R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>=  OH)**  
**1b: (*S*)-(+)-Carquinostatin A (R<sup>1</sup>= H, R<sup>2</sup>=  OH)**  
**1c: Carquinostatin B (R<sup>1</sup>= OH, R<sup>2</sup>=  OH)**

Figure 10. (*R*)-(-)-Carquinostatin A (**1a**)<sup>24)</sup> and related compounds

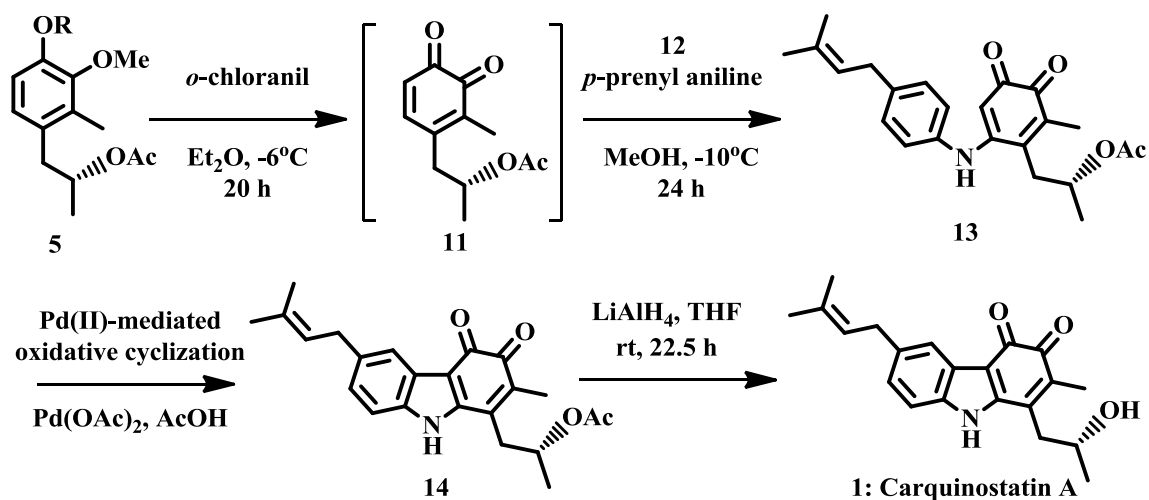
本天然物 (**1a**) は、ドイツの Knölker ら<sup>56-58)</sup>の研究グループによる不斉全合成2例が報告されているのみである。その合成手法として、カルバゾール1位の2-ヒドロキシプロピル基の導入には、ブロモベンズアルデヒド**2**に対してBuLiによるハロゲン-金属交換後、(*R*)-(+)-プロピレンオキシド(**3**)との求核反応により導入している。また、カルバゾール骨格構築にはシクロヘキサ-1,3-ジエンより合成したアリル鉄錯体**6**と4-アミノベラトロール誘導体**5**との芳香族

求電子置換反応、続いて酸化的閉環反応によりカルバゾール骨格を構築している。さらに、6位プレニル基導入にはニッケルカルボニルとプレニルブロミドとの二量体、プレニルニッケルブロミド錯体 **9** を用いて 6-ブロモカルバゾール **8** とのカップリング反応にて導入した後、carquinostatin A (**1a**) の不斉全合成を達成している<sup>56),57),59)</sup> (Scheme 27)。



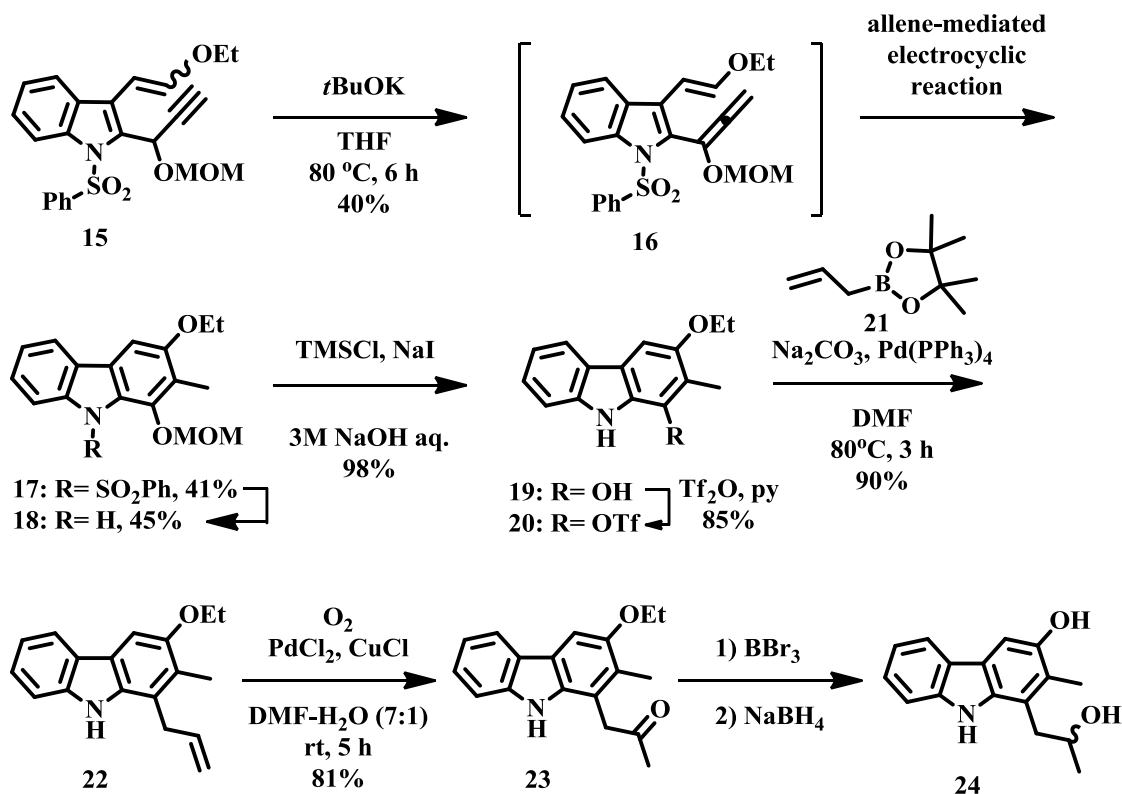
Scheme 27. First total synthesis of carquinostatin A by Knölker *et al.*<sup>56-58)</sup>

また、Knölker ら<sup>58)</sup>の研究グループは別法として *p*-ブロモアニリンより二量体プレニルニッケルブロミド錯体 **9** を用いて合成した *p*-プレニルアニリン **12** と 1,2-ベンゾキノン誘導体 **11** をジアリールアミン **13** へと誘導後、Pd 触媒を用いた酸化的環化反応にてカルバゾール骨格を構築し、carquinostatin A (**1a**) の不斉全合成を達成している(Scheme 28)。



Scheme 28. Total synthesis of carquinostatin A by knölker *et al.* <sup>59)</sup>

日比野ら <sup>39)</sup>は以前、(R)-(-)-desprenyl-carquinostatin A **30a** 及びそのエナンチオマー (S)-(+)-desprenyl-carquinostatin A **30b** の合成を報告している (Scheme 29, 30)。そのカルバゾール骨格構築法は第 2 節第 1 章で述べたように、アレン中間

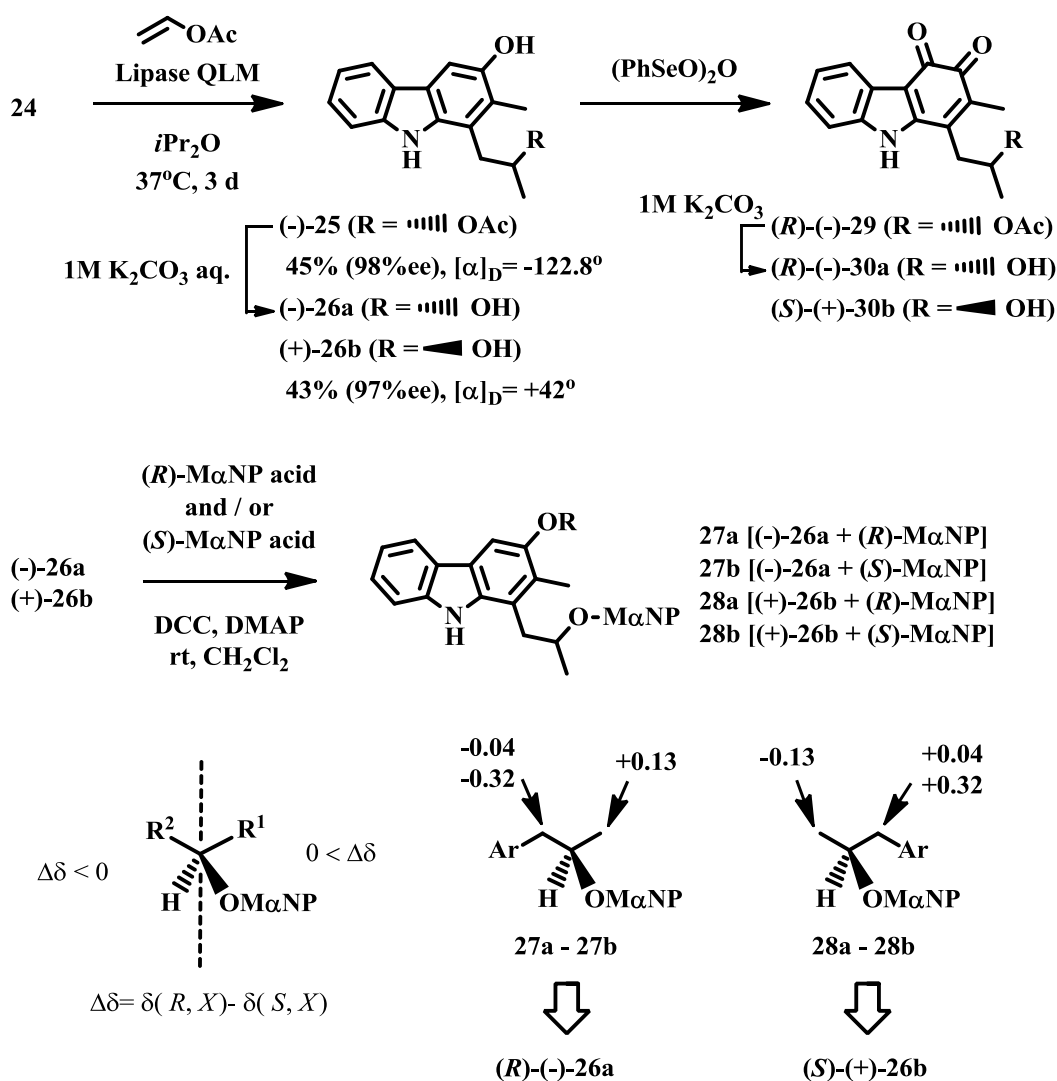


Scheme 29. Synthesis of polyfunction carbazole (**24**) <sup>39)</sup>

体 **16** を経由する共役ヘキサトリエン系熱電子環状反応により多置換カルバゾール骨格 **17**, **18** を構築している<sup>28)</sup>。次に、*N*-フェニルスルホニル基を除き、1位 *O*-MOM 基を除いた後、カルバゾール 1 位水酸基を *O*-トリフレート **20** へと変換している。続いて、**20** を PdCl<sub>2</sub>(dppf) 触媒下、アリルボロン酸エステル **21** との鈴木 cross-coupling 反応に付し、1-アリルカルバゾール **22** へと導いた。得られた 1-アリルカルバゾール **22** を、O<sub>2</sub> 気流中 PdCl<sub>2</sub> と CuCl を用いる Wacker 酸化にて 1-アセトニルカルバゾール **23** へと導いている。次に、**23** を BBr<sub>3</sub> にて処理し 3 位エチルエーテルを開裂し、3-ヒドロキシカルバゾールとした後、1 位のアセトニル側鎖上のケトンに NaBH<sub>4</sub> 還元し、2-ヒドロキシプロピルカルバゾール **24** へと誘導している (Scheme 29)。

カルバゾールの 1 位の 2-ヒドロキシプロピル基に基づく不斉中心は、リパーゼを用いた酵素触媒不斉エステル交換反応を用いてエナンチオ選択的光学分割を行っている。すなわち、**24** に対して Lipase QLM 触媒下、ビニル酢酸を用いて 37°C、3 日間反応させることにより (-)-*O*-アセテート **25**、(+)-アルコール **26b** をそれぞれ 45% (99%ee)、43% (97%ee) と高い光学収率にて得たことを報告している。

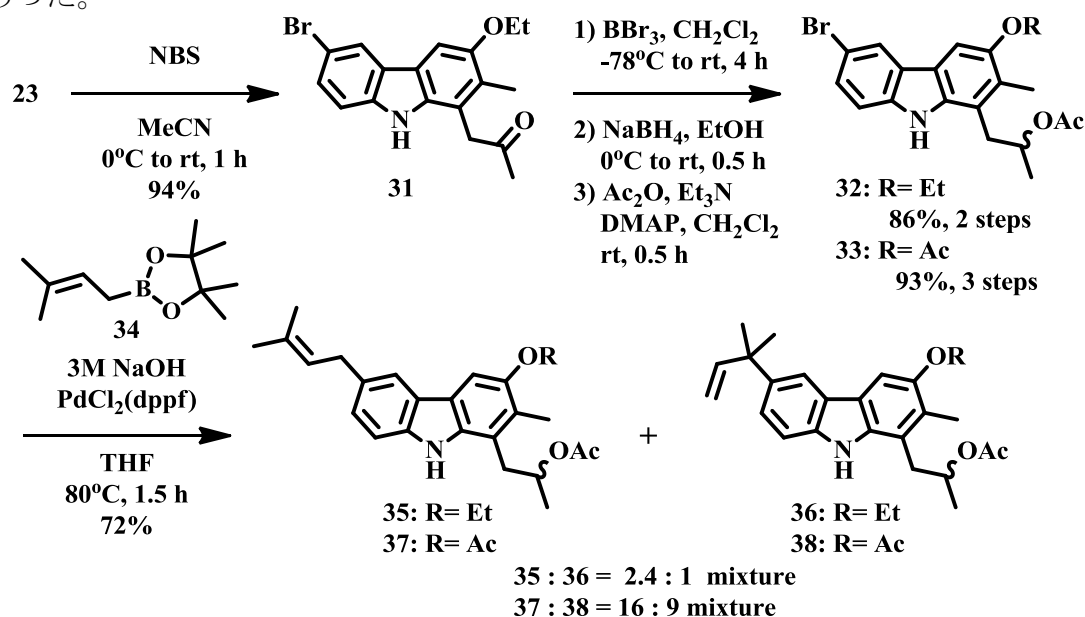
絶対配置の決定に関しては、日比野らは合成した (-)-**25** 及び (+)-**26b** を改良型モッシャー法<sup>61) 62)</sup>を用いることにより決定している。すなわち、2 級アルコールの絶対配置はモッシャー試薬を用い、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータのケミカルシフトの差より絶対配置を決定している。まず、(-)-**25** を 1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> にて加水分解し 2 級アルコール (-)-**26a** とした後、2 種のアルコール (-)-**26a**, (+)-**26b** に対して改良型モッシャー試薬である (*R*)- M α NP acid ((*R*)-2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid) 及び (*S*)- M α NP acid をそれぞれ作用させ、M α NP エステル **27a**, **27b** 及び **28a**, **28b** へと誘導している。(*R*)- M



**Scheme 30. Synthesis of (R)-(-)- and (S)-(+)-desprenyl-carquinostatin A<sup>39</sup>**

$\alpha$  NP エステル **27a**, (S)- M $\alpha$  NP エステル **27b** の 10 位及び 12 位の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータのケミカルシフトの差はそれぞれ -0.32, -0.04 及び -0.13 ppm ( $\Delta\delta = \delta_R - \delta_S$ ) であった。また、(R)- M $\alpha$  NP エステル **28a**, (S)- M $\alpha$  NP エステル **28b** の 10 位 及び 12 位のケミカルシフトの差はそれぞれ +0.32, +0.04 及び -0.13 ppm であった。これらのスペクトルデータをもとにアルコール(-)-**26a**, (+)-**26b** の絶対配置をそれぞれ R 及び S 配置と決定している。その後、3, 4 位を *o*-キノンへと酸化することにより desprenyl-carquinostatin A **30a**, **30b** の不斉合成を達成している (Scheme 30)。

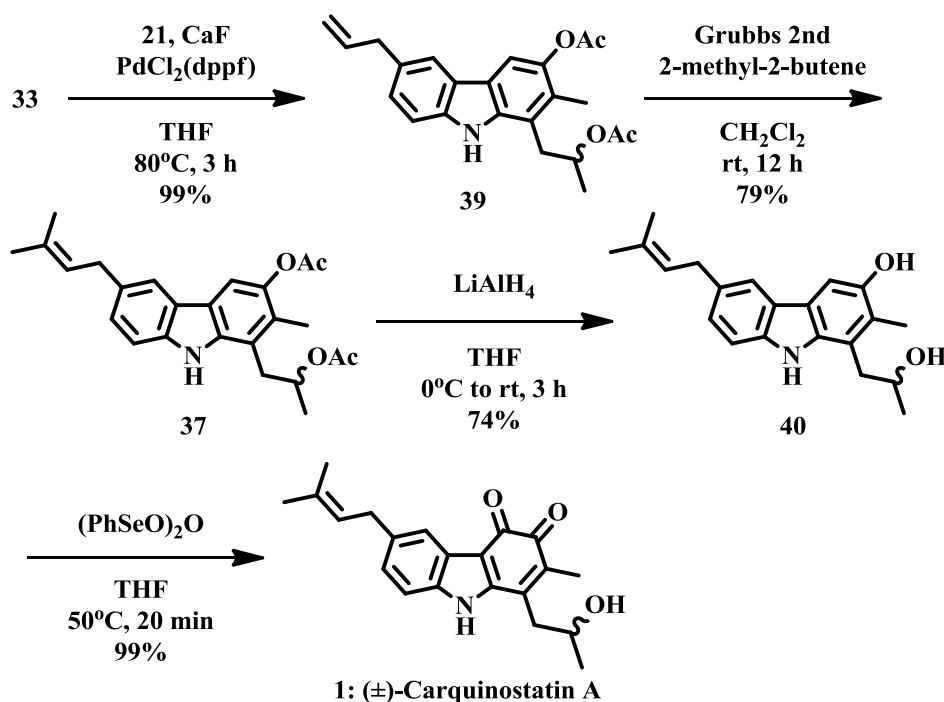
著者は 6 位へのプレニル基の導入について検討するとともに、前述の日比野らの方法、すなわち Lipase 触媒下不斉エステル交換反応を活用することで carquinostatin A (**1a**)、(*S*)-(+)-carquinostatin A (**1b**) 及びそのラセミ体 (**1**) の全合成の検討を行うこととした。まず、初めに(±)-carquinostatin A (**1**) の全合成を試みた。出発原料として日比野ら<sup>40)</sup>の方法に準じて 1-アセトニルカルバゾール **23** を合成し、**23** に NBS (*N*-ブロモスクシンイミド) を作用させたところ、6 位に位置選択的に反応が進行し 6-ブロモカルバゾール **31** を得た。得られた臭素化合物 **31** の 1 位のアセトニル側鎖上のケトン部を NaBH<sub>4</sub> 還元し、2 級アルコールとした後、その水酸基を無水酢酸/Et<sub>3</sub>N により *O*-アセテート **32** を得た。次に、プレニル基の導入を行うこととした。PdCl<sub>2</sub>(dppf) 存在下、プレニルボロン酸エステル **34** との鈴木 cross-coupling 反応に付したところ、目的とする 6-プレニルカルバゾール **35** は得られたものの異性化した 1,1-ジメチルアリルカルバゾール **36** も得られた。その混合比は <sup>1</sup>H-NMR スペクトルの積分比より **35** : **36** = 2.4 : 1 の生成比であった。これら混合物 **35, 36** の分離を試みたが分離は非常に困難であった。



Scheme 31. Synthetic approach to (±)-carquinostatin A(1)

また、6-ブロモカルバゾール **31** を  $\text{BBr}_3$  処理し、3位のエチルエーテルを水酸基とした後、無水酢酸/ $\text{Et}_3\text{N}$  により 6-ブロモカルバゾール-*O*-ジアセテート **33** を得た。続いて、**33** に対して鈴木 cross-coupling 反応を同条件下で行ったが、やはり 6-プレニルカルバゾール **37** と 1,1-ジメチルアリルカルバゾール **38** の混合物 **37**: **38** = 16 : 9 が得られ、分離は困難であった (Scheme 31)。

そこで、著者はプレニル基の導入に対して、次のように合成計画を変更した。すなわち、初めにアリル基を導入した後、Grubbs 触媒を用いた CM (cross metathesis) 反応に付すことでプレニル基の異性化を伴わずに導入できるのではないかと考え、合成を行うこととした。Scheme 31 で得られた 6-ブロモカルバゾール-*O*-ジアセテート **33** を  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  存在下 (塩基として  $\text{CsF}$ )、アリルボロン酸エステル **21** との鈴木 cross-coupling 反応に付したところ、期待通りにまず 6-アリルカルバゾール **39** を得ることができた。この **39** に対して 2-メチル-2-ブテンを用いた CM 反応について検討したところ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中第 2 世代



Scheme 32. Synthesis of (±)-carquinostatin A (1)

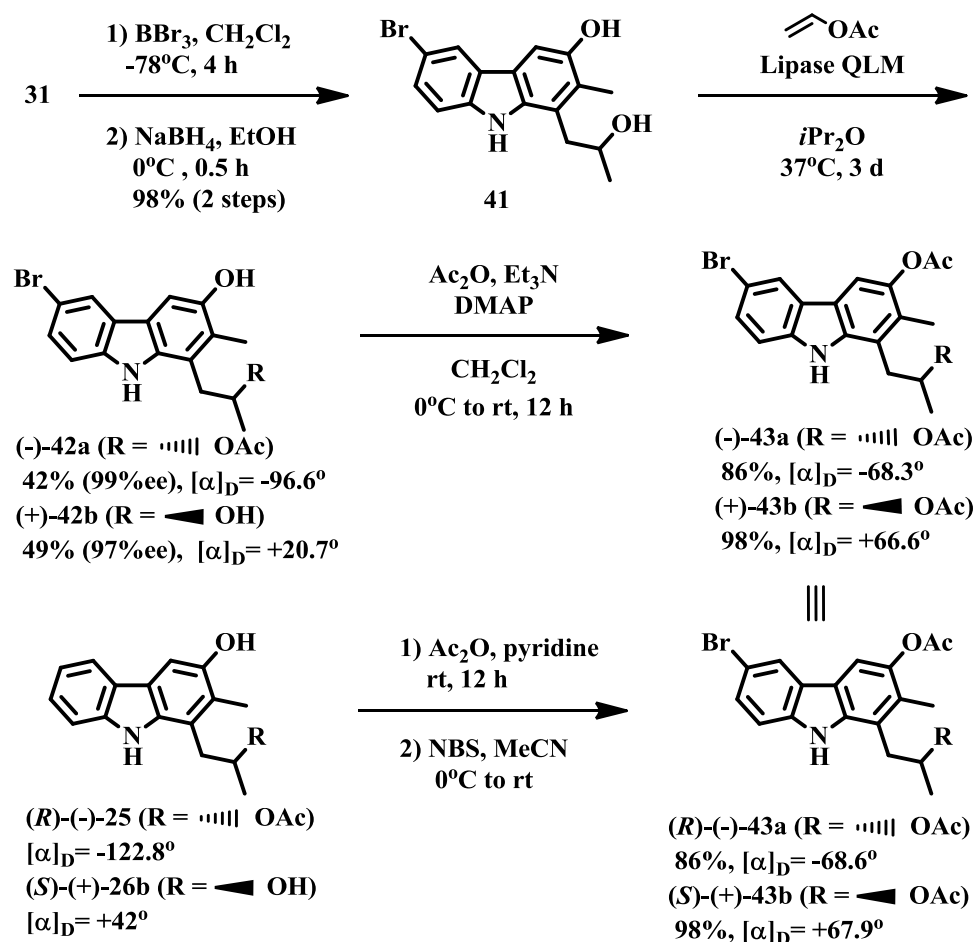


Grubbs 触媒を用いた条件にてのみ反応が進行し、目的とする 6-プレニルカルバゾール **37** が高収率にて得られ、異性化を伴わずにプレニル基の導入を行うことができた。次に carquinostatin A (**1**) の全合成を達成するために 6-プレニルカルバゾール **37** を LiAlH<sub>4</sub> にて 2 つのアセチル基を還元的に除去し、3, 11-ジヒドロキシカルバゾール **40** へ誘導できた。最後に、(PhSeO)<sub>2</sub>O を用いて 3,4 位を *O*-キノンへと酸化することにより (±)-carquinostatin A (**1**) の全合成を達成した (Scheme 32)。

次に、天然物である (*R*)-(-)-carquinostatin A (**1a**) 及びそのエナンチオマー (*S*)-(+)-carquinostatin A (**1b**) の全合成の検討を行うこととした。まず初めに **31** に対して既知の方法すなわち BBr<sub>3</sub> を用い 3 位を水酸基とし、次に NaBH<sub>4</sub> にて 1 位アセトニル側鎖上のケトン還元し 6-ブロモ-3, 11-ジヒドロカルバゾール **41** へと誘導した。誘導した **41** に対して用いた Lipase QLM を用いた酵素触媒不斉エステル交換反応を行ったところ、キラルな *O*-アセテート (-)-**42a** 及びアルコール(+)-**42b** がそれぞれ 42% (99%ee, [α]<sub>D</sub> -96.6)、49% (97%ee, [α]<sub>D</sub> +20.7) とそれぞれ高い光学収率にて得られた。さらにこの両化合物をそれぞれ無水酢酸/Et<sub>3</sub>N より (-)-*O*-ジアセテート (-)-**43a** ([α]<sub>D</sub> -68.3)、(+)-*O*-ジアセテート (+)-**43b** ([α]<sub>D</sub> +66.6) へと誘導した。

また、前述したように日比野らが合成した (*R*)-(-)-**25** 及び (*S*)-(+)-**26b** の絶対配置は改良型モッシャー法<sup>61) 62)</sup>を用いることにより決定している。そこで、著者は (*R*)-(-)-**25** 及び (*S*)-(+)-**26b** を pyridine 存在下、無水酢酸を作用させアセチル化した後、カルバゾール 6 位に NBS を用いて臭素化を行い光学活性な 6-ブロモカルバゾール (*R*)-(-)-**43a** ([α]<sub>D</sub> -68.6) 及び (*S*)-(+)-**43b** ([α]<sub>D</sub> +67.9) を得た。得られた (*R*)-(-)-**43a** ([α]<sub>D</sub> -68.6) 及び (*S*)-(+)-**43b** ([α]<sub>D</sub> +67.9) の比旋光度は、対応する (-)-**43a** ([α]<sub>D</sub> -68.3) 及び (+)-**43b** ([α]<sub>D</sub> +67.6) の比旋光度と一致した

(Scheme 33)。

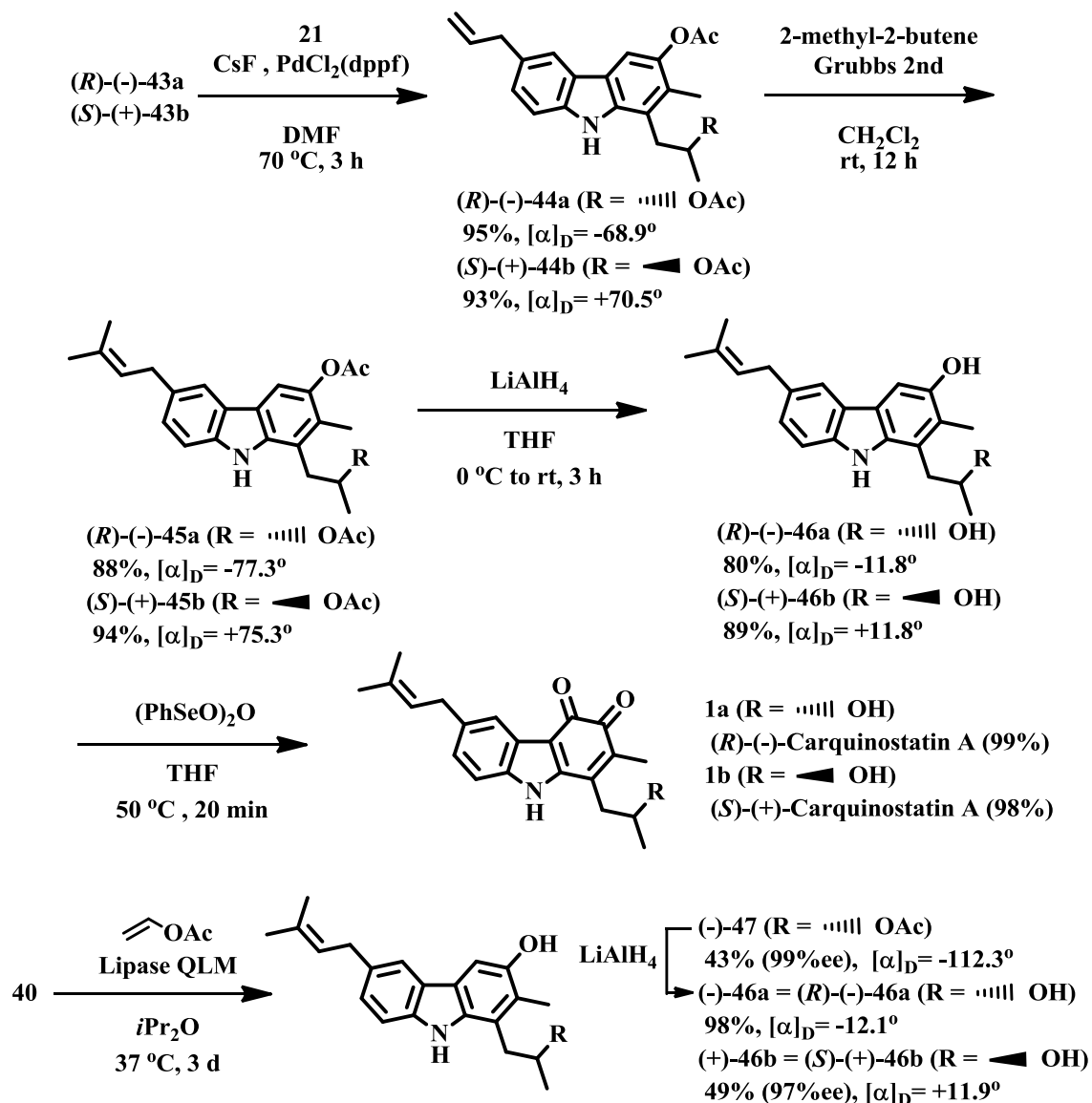


Scheme 33. Asymmetric synthesis of 6-bromo-3,11-diacetoxycarbazole

次に、(R)-(-)-43a 及び (S)-(+)-43b を  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  存在下、アリルボロン酸エステル **21** との鈴木 cross-coupling 反応に付し、6-アリルカルバゾール(R)-(-)-44a、(S)-(+)-44b をそれぞれ得た後、2-メチル-2-ブテンとの CM 反応にて 6-プレニルカルバゾール(R)-(-)-45a、(S)-(+)-45b へとそれぞれ誘導した。続いて、プレニルカルバゾール(R)-(-)-45a、(S)-(+)-45b の 2 つのアセチル基を  $\text{LiAlH}_4$  を利用し、還元的に脱保護し、3, 11-ヒドロキシカルバゾール(R)-(-)-46a、(S)-(+)-46b を得た。最後に、 $(\text{PhSeO})_2\text{O}$  を用いて 3, 4 位を *o*-キノンへと酸化し (R)-(-)-carquinostatin A(**1a**) 及びそのエナンチオマーである

(*S*)-(+)-carquinostatin A (**1b**) の不斉全合成を達成した。

各中間体とエナンチオマーの比旋光度の絶対値はほぼ近似値を示し、各種スペクトルデータも良好な一致を示した。



**Scheme 34. Asymmetric synthesis of (*R*)-(-)-carquinostatin A (**1a**) and (*S*)-(+)-Carquinostatin A (**1b**)**

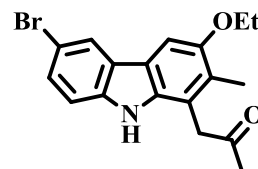
さらに、ラセミ化合物である **40** に対して リパーゼを用いた酵素触媒不斉エステル交換反応を行ったところ *O*-アセテート (-)-**47** 及びアルコール(+)-**46b** がそれぞれ 43% (99% ee, [α]<sub>D</sub> -122.3)、49% (97% ee, [α]<sub>D</sub> +11.9) と高い光学収

率で得られている。その *O*-acetate (-)-**47** のエステルを加水分解し、アルコール (-)-**46a** ( $[\alpha]_D -12.1$ ) を得た。この 2 つのアルコール(-)-**46a**、(+)-**46b** の比旋光度及び各種スペクトルデータは (*R*)-(-)-**46a**、(*S*)-(+)-**46b** とそれぞれ良好なデータの一一致を示した (Scheme 34)。

このように、カルバゾールの 6 位へのプレニル基の導入に、2 工程ではあるが、異性化を伴わず収率よく得ることができ、(±)-carquinostatin A (**1**) を 6-ブロモカルバゾール **31** から 8 工程、総収率 50 % にて全合成を達成した。また、Lipase QLM を用いた酵素触媒不斉エステル交換反応を様々な基質にて反応を行ったがいずれの場合も、エナンチオ選択的反応が高効率的に進行し、高い光学収率にて得ることができ、(*R*)-(-)-carquinostatin A (**1a**) 及び(*S*)-(+)-carquinostatin A (**1b**) の不斉全合成を 9 工程、22 %、34 % にて不斉全合成を達成した。

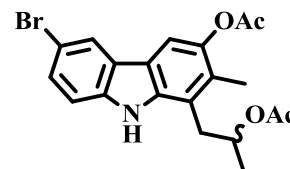
## 第2章 第3節 実験の部

### 1-Acetyl-6-bromo-3-ethoxy-2-methylcarbazole (31)



氷冷下、1-アセトニルカルバゾール **23** (100 mg, 0.36 mmol) の MeCN 溶媒(4mL) に NBS(N-bromosuccinimide) (63 mg, 0.36 mmol) の MeCN 溶液(1 mL)を滴下した後、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の 6-ブロモカルバゾール **31** (124 mg, 0.33 mmol, 94 %) を得た。mp 156-159 °C (EtOAc/hexane). IR (ATR)  $\nu = 1704 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.51$  (t, 3H,  $J=7.0$  Hz), 2.18 (s, 3 H), 2.47 (s, 3H), 3.99 (s, 1 H), 4.14 (q, 1 H,  $J=7.0$  Hz), 7.23 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 7.38 (s, 1 H), 7.43 (dd, 1 H,  $J= 2.0, 8.4$  Hz), 8.08 (d, 1 H,  $J=1.5$  Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 206.9, 152.2, 138.7, 134.9, 127.9, 125.4, 125.2, 122.6, 120.1, 115.7, 112.6, 118.3, 101.7, 64.6, 44.5, 29.2, 15.1, 12.8$  ppm. MS (EI):  $m/z = 359$  and  $361$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>: 359.0521, 361.0500; found 359.0537 and 361.0533.

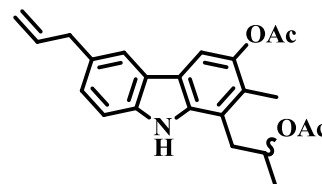
### 3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-bromo-2-methylcarbazole (33)



N<sub>2</sub> 気流中、-78°C にて 6-ブロモカルバゾール **31** (120 mg, 0.33 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒 (5 mL) に BBr<sub>3</sub> (98  $\mu$ l, 1.0 mmol) を滴下した。徐々に室温に戻しながら 4 h 攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ込み、EtOAc にて抽出した。

EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に EtOH (4 mL) を加え、氷冷下にて NaBH<sub>4</sub> (32 mg, 0.83 mmol) を徐々に加えた。室温にて 30 分攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、水を加え EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒 (5 mL), Ac<sub>2</sub>O (95 μL, 1.00 mmol), Et<sub>3</sub>N (278 μL, 2.00 mmol), DMAP (catalytic amount) を加え、N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 12h 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 3:7 v/v 流分より結晶の 6-bromocarbazole-*O*-diacetate **33** (130 mg, 0.31 mmol, 93 %) を得た。mp.158–159°C (EtOAc/hexane). IR (ATR)  $\nu = 1735, 1712 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.31 \text{ (d, 3 H, } J = 6.2 \text{ Hz)}, 2.19 \text{ (s, 3 H)}, 2.29 \text{ (s, 3 H)}, 2.39 \text{ (s, 3 H)}, 3.09 \text{ (dd, 1 H, } J = 10.3, 13.6 \text{ Hz)}, 3.32 \text{ (dd, 1 H, } J = 2.2, 13.6 \text{ Hz)}, 5.01\text{-}5.08 \text{ (m, 1 H)}, 7.39 \text{ (d, 1 H, } J = 8.6 \text{ Hz)}, 7.48 \text{ (dd, 1 H, } J = 1.8, 8.6 \text{ Hz)}, 7.57 \text{ (s, 1 H)}, 8.06 \text{ (d, 1 H, } J = 1.8 \text{ Hz)}, 9.91 \text{ (br. s, 1 H)}$  ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 71.8, 111.8, 112.0, 112.5, 118.8, 119.9, 122.9, 124.9, 126.9, 128.4, 138.3, 138.7, 143.2, 170.2, 172.8$  ppm.; MS (EI):  $m/z = 419, 417 \text{ [M]}^+$ . HRMS (EI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>: 417.0576. and 419.0555; found 417.0529 and 419.0580

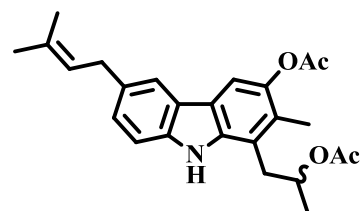
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-allyl  
-2-methylcarbazole (39)**



N<sub>2</sub> 気流中、6-bromocarbazole-*O*-diacetate **33** (200 mg, 0.48 mmol), CsF (291 mg,

1.91 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (catalytic amount) の DMF 溶媒(10 ml)に アリル  
 ボロン酸エステル (270 μL, 1.43 mmol)を加え、80°C にて 3 h 加熱攪拌した。反  
 応終了後、水を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗  
 浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマ  
 トグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 3:17 v/v 流分より油状物の 6-アリル  
 カルバゾール **39** (180 mg, 0.47 mmol, 99 %) を得た。IR (ATR)  $\nu = 1735, 1716 \text{ cm}^{-1}$ .  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.30$  (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H),  
 2.38 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H,  $J = 10.1, 13.6$  Hz), 3.33 (dd, 1 H,  $J = 2.7, 13.6$  Hz), 3.54 (d,  
 2 H,  $J = 6.6$  Hz), 5.06-5.14 (m, 3 H), 6.00-6.13 (m, 1 H), 7.23 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 8.4$  Hz),  
 7.44 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.60 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 9.63 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 40.3, 71.7, 110.9, 111.8, 115.2, 118.4,$   
 119.8, 120.8, 123.4, 125.7, 126.7, 130.7, 138.1, 138.5, 138.8, 142.9, 170.3, 172.5 ppm.  
 MS (ED):  $m/z = 379$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (ED): calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 379.1784; found  
 379.1767.

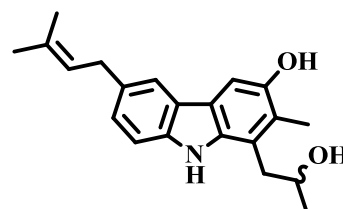
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-2-methyl  
 -6-prenylcarbazole (37)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 6-アリルカルバゾール **39** (98 mg, 0.26 mmol) の無水  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒(5 mL)に 2-methyl-2-butene (1 mL), Grubbs 2nd (catalytic amount) を加  
 えた後、同温にて 12 h 攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。残留物を  
 シリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 3:17 v/v 流分より  
 油状物の 6-プレニルカルバゾール **37** (83 mg, 0.20 mmol, 79 %) を得た。IR  
 (ATR)  $\nu = 1735, 1716 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 1.30$  (d, 3 H,  $J = 6.1$  Hz),

1.78 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 13.6$  Hz), 3.33 (dd, 1 H,  $J= 3.0, 13.6$  Hz), 3.50 (d, 2 H,  $J= 7.1$  Hz), 5.05-5.11 (m, 1 H), 5.40-5.45 (m, 1 H), 7.23 (dd, 1 H,  $J= 1.7, 8.3$  Hz), 7.42 (d, 1 H,  $J= 8.3$  Hz), 7.61 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 9.58 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.1, 17.8, 19.3, 20.9, 21.5, 25.8, 34.3, 35.1, 71.7, 110.8, 111.7, 118.4, 119.4, 120.9, 123.4, 124.2, 125.6, 126.5, 131.9, 132.5, 138.1, 138.6, 142.8, 170.3, 172.5$  ppm.; MS (EI):  $m/z = 407$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : 407.2097; found 407.2074.

**3-Hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-2-methyl-6-prenylcarbazole (40)**

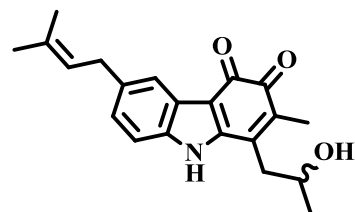


$\text{N}_2$  気流中、氷冷下にて 6-プレニルカルバゾール **37** (80 mg, 0.20 mmol) の無水 THF 溶媒(2 mL)に  $\text{LiAlH}_4$  (23 mg, 0.60 mmol) を徐々に加えた後、同温にて 3 h 攪拌した。反応終了後、水を加え反応液をセライトろ過し、そのろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4 v/v 流分より結晶の 3, 11-ジヒドロキシカルバゾール **40** (47 mg, 0.15 mmol, 74 %) を得た。mp 118-120°C (EtOAc/hexane). IR (ATR)  $\nu = 3382, 3301$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.37$  (d, 3 H,  $J= 6.2$  Hz), 1.78 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 3.02 (dd, 1 H,  $J= 8.1, 14.3$  Hz), 3.13 (d, 1 H,  $J= 14.3$  Hz), 3.49 (d, 2 H,  $J= 7.0$  Hz), 4.19-4.25 (m, 1 H), 4.63 (br. s, 1 H), 5.40-5.44 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H,  $J= 8.3$  Hz), 7.31 (d, 1 H,  $J= 8.3$  Hz), 7.35 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.29 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.4, 17.9, 23.5, 25.8, 34.4, 38.1, 68.9, 103.9, 110.8, 119.2, 120.4, 121.2, 121.9, 123.8, 124.3, 126.1, 131.8, 132.5, 136.0, 138.8, 147.9$  ppm.; MS (EI):  $m/z$



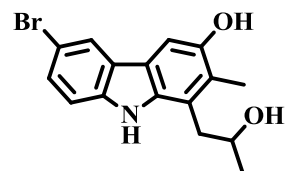
= 323 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 323.1885; found 323.1867.

**(±)-Carquinostatin A (1)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 3, 11-ジヒドロキシカルバズール **40** (20 mg, 0.06 mmol) の THF 溶媒(2 mL)に(PhSeO)<sub>2</sub>O (64 mg, 0.12 mmol) を加え、50°C にて 20 min 加熱攪拌した。反応終了後、水を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:1v/v 流分より結晶の Carquinostatin A (**1**) (21 mg, 0.06 mmol, 99 %) を得た。mp 195-196°C (EtOAc-hexane). IR (ATR)  $\nu$  = 3216, 1735, 1619 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 1.23 (d, 3 H, *J* = 6.1 Hz), 1.71 (s, 6 H), 1.91 (s, 3 H), 2.73-2.76 (m, 1 H), 3.37 (d, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 3.91-4.00 (m, 1 H), 5.31 (t, 1 H, *J* = 7.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz), 7.40 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta$  = 12.2, 17.7, 23.8, 25.5, 33.9, 37.7, 65.9, 110.7, 113.3, 119.3, 123.8, 124.9, 126.1, 131.5, 134.5, 135.6, 137.4, 139.9, 146.4, 172.7, 183.8 ppm. MS (EI): *m/z* = 337 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: 337.1678; found 337.1696.

**6-Bromo-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-  
2-methylcarbazole (41)**



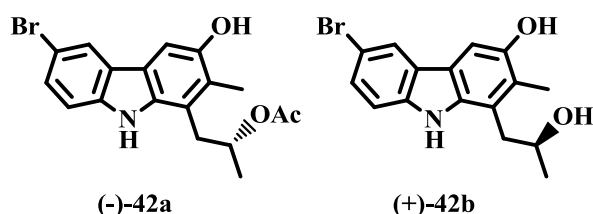
N<sub>2</sub> 気流中、-78°C にて 6-ブロモカルバズール **31** (400 mg, 1.11 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒(10 mL)に BBr<sub>3</sub> (0.33 ml, 3.33 mmol) を滴下した。徐々に室温に戻し

ながら 4 h 攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ込み、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に EtOH (10 mL) を加え、氷冷下にて NaBH<sub>4</sub> (105 mg, 2.78 mmol) を徐々に加えた後、室温にて 30min 攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、水を加え EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane, 3:7v/v 流分より結晶の 6-ブロモ-3, 11-ジヒドロカルバゾール **41** (370 mg, 1.10mmol, 98 %) を得た。mp 174-175°C (EtOAc/hexane). IR (ATR):  $\nu = 3413 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.09$  (d, 3 H,  $J = 6.1$  Hz), 2.25 (s, 3 H), 2.91 (dd, 1 H,  $J = 6.6, 13.7$  Hz), 3.02 (dd, 1 H,  $J = 6.6, 13.7$  Hz), 3.91-3.97 (m, 1 H), 4.60 (br. s, 1 H), 7.28-7.36 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 12.9, 23.3, 38.0, 66.6, 102.5, 109.7, 112.9, 118.8, 121.7, 122.1, 123.9, 124.7, 126.9, 134.6, 138.6, 149.3$  ppm. MS (EI):  $m/z = 333$  and  $335$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: 333.0364 and 335.0344; found 333.0391 and 335.0318.

**1-(2-Acetoxypropyl)-6-bromo-3-hydroxy-2-methylcarbazole ((-)-42a)**

and

**6-Bromo-3-hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-2-methylcarbazole ((+)-42b)**

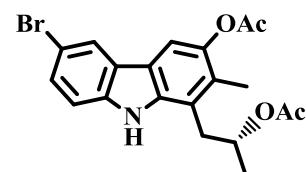


6-ブロモ-3, 11-ジヒドロカルバゾール **41** (410 mg, 1.23 mmol)、Lipase QLM(410 mg)、vinyl acetate (1.1 ml, 12.27 mmol)を 37°Cにて 3 day 加熱攪拌した。反応終了

後、反応液をセライトろ過し、そのろ液を減圧留去した。その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 g) に付し、EtOAc/hexane,3:7v/v 流分より結晶の *O*-acetate (-)-**42a** (195mg, 0.51mmol, 42 %)、アルコール(+)-**42b** (200mg, 0.60 mmol, 49%) をそれぞれ得た。(-)-**42a**: mp 169-172°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{25}$  -96.6 ( $c=0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu = 3351 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$  (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 2.17 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.10 (dd, 1 H,  $J = 10.3, 13.5$  Hz), 3.30 (dd, 1 H,  $J = 2.9, 13.6$  Hz), 4.68 (br. s, 1 H), 5.01-5.08 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (dd, 1 H,  $J = 1.8, 8.4$  Hz), 8.03 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.64 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 12.6, 19.3, 21.5, 35.1, 71.9, 103.9, 111.3, 112.4, 119.0, 119.7, 122.6, 122.8, 124.8, 127.9, 135.3, 138.6, 148.1, 172.6$  ppm. MS (EI):  $m/z = 375$  and  $377$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>: 375.0470 and 377.0450; found 375.0456 and 377.0464.

(+)-**42**: mp 173-175°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D^{25} +20.7$  ( $c=0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu = 3413 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.11$  (d, 3 H,  $J = 5.9$  Hz), 2.26 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H,  $J = 6.6, 13.6$  Hz), 3.03 (dd, 1 H,  $J = 6.6, 13.6$  Hz), 3.94-3.99 (m, 1 H), 4.61 (d, 1 H  $J = 4.4$  Hz), 7.29-7.36 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 12.7, 23.2, 38.0, 66.4, 102.4, 109.5, 112.7, 118.6, 121.6, 121.9, 123.7, 124.6, 126.6, 134.5, 138.5, 149.2$  ppm. MS (EI):  $m/z = 333$  and  $335$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub>: 333.0364 and 335.0344; found 333.0377 and 335.0357.

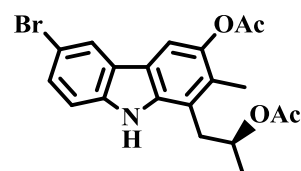
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-bromo-2-methylcarbazole ((-)-43a) from (-)-acetate (-)-42a**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて *O*-acetate (-)-**42a** (180 mg, 0.50 mmol) に無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒

(10 mL), Ac<sub>2</sub>O (142 μL, 1.50 mmol), Et<sub>3</sub>N (418 μL, 3.00 mmol)を加えた後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 5:17v/v 流分より結晶の(-)-*O*-diacetate (-)-**43a** (180 mg, 0.43 mmol, 86 %) を得た。  
 $[\alpha]_D^{25}$  -68.3 ( $c=0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu = 3328, 1751, 1704 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$  (d, 3 H,  $J= 6.2$  Hz), 2.19 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.09 (dd, 1 H,  $J= 10.3, 13.8$  Hz), 3.32 (dd, 1 H,  $J= 2.8, 13.8$  Hz), 5.01-5.08 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H,  $J= 8.6$  Hz), 7.48 (dd, 1 H,  $J= 1.8, 8.6$  Hz), 7.57 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H,  $J= 1.8$  Hz), 9.90 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.2, 71.8, 111.8, 112.0, 112.5, 118.8, 119.9, 122.9, 124.9, 126.9, 128.5, 138.3, 138.7, 143.2, 170.1, 172.8$  ppm. MS (EI):  $m/z = 419$  and  $417$  [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>: 419.0555 and 417.0576; found 417.0572 and 419.0560.

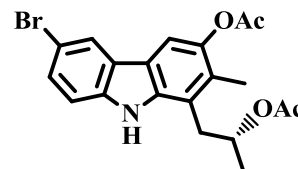
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-bromo-2-methylcarbazole ((+)-**43b**) from (+)-**42b****



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて *O*-acetate (+)-**42b** (200 mg, 0.60 mmol)に無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒 (10 mL), Ac<sub>2</sub>O (170 μL, 1.80 mmol), Et<sub>3</sub>N (500 μL, 3.59 mol)を加えた後、室温にて12 h 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>にて抽出した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 5:17v/v 流分より結晶の(+)-*O*-diacetate (+)-**43b** (245 mg, 0.59 mmol, 98 %) を得た。  
 $[\alpha]_D^{25}$  +66.6 ( $c=0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu = 3328, 1751, 1704 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.31 (d, 3 H,  $J$  = 6.2 Hz), 2.19 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.09 (dd, 1 H,  $J$  = 10.3, 13.8 Hz), 3.32 (dd, 1 H,  $J$  = 2.8, 13.8 Hz), 5.01-5.08 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H,  $J$  = 8.6 Hz), 7.48 (dd, 1 H,  $J$  = 1.8, 8.6 Hz), 7.57 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 9.90 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.2, 71.8, 111.8, 112.0, 112.5, 118.8, 119.9, 122.9, 124.9, 126.9, 128.5, 138.3, 138.7, 143.2, 170.1, 172.8 ppm. MS (EI):  $m/z$  = 419 and 417 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>: 419.0555 and 417.0576; found 417.0573 and 419.0565.

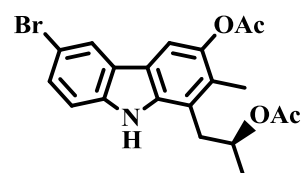
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-bromo-2-methylcarbazole ((*R*)-(-)-43a)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて (*R*)-(-)-*O*-acetate (*R*)-(-)-**25** (21mg, 0.07 mmol) の pyridine 溶液 (1 mL) に無水酢酸 (20  $\mu$ L, 0.21 mmol) を加え、同温にて 12 h 攪拌した。反応終了後、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。その残留物に MeCN (1 mL) を加えた後、氷冷下にて NBS (N-bromosuccinimide) (13 mg, 0.07 mmol) の MeCN (0.5 mL) 溶液を滴下した。同温にて 30 min 攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4v/v 流分より結晶の (*R*)-(-)-*O*-diacetate (*R*)-(-)-**43a** (26 mg, 0.06 mmol, 86 %) を得た。mp 158-159°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_D = -68.6$  ( $c=0.11$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR):  $\nu$  = 1735, 1712 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.31 (d, 3 H,  $J$  = 6.2 Hz), 2.19 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.09 (dd, 1 H,  $J$  = 10.3, 13.6 Hz), 3.32 (dd, 1 H,  $J$  = 2.2, 13.6 Hz), 5.01-5.08 (m,

1 H), 7.39 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (dd, 1 H,  $J = 1.8, 8.6$  Hz), 7.57 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.91 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 71.8, 111.8, 112.0, 112.5, 118.8, 119.9, 122.9, 124.9, 126.9, 128.4, 138.3, 138.7, 143.2, 170.2, 172.8$  ppm. MS (EI):  $m/z = 417$  and  $419$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$ : 417.0576 and 419.0555; found 417.0552 and 419.0580.

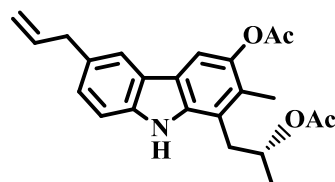
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-bromo-  
2-methylcarbazole ((S)-(+)-43b)**



$\text{N}_2$  気流中、室温にて (S)-(+)-alcohol (S)-(+)-**26b** (90mg, 0.35 mmol) の pyridine 溶液 (2 mL) に無水酢酸 (100  $\mu\text{L}$ , 1.06 mmol) を加え、同温にて 12 h 攪拌した。反応終了後、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。その残留物に MeCN (2 mL) を加えた後、氷冷下にて NBS (N-bromosuccinimide) (64 mg, 0.36 mmol) の MeCN 溶液 (1 mL) を滴下した後、同温にて 30 分攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc にて抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4v/v 流分より結晶の (S)-(+)-*O*-diacetate (S)-(+)-**43b** (144 mg, 0.35 mmol, 98 %) を得た。mp 158-159 $^\circ\text{C}$  (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +67.9$  ( $c=0.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (ATR):  $\nu = 1735, 1712$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.31$  (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 2.19 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.09 (dd, 1 H,  $J = 10.3, 13.6$  Hz), 3.32 (dd, 1 H,  $J = 2.2, 13.6$  Hz), 5.01-5.08 (m, 1 H), 7.39 (d, 1 H,  $J = 8.6$  Hz), 7.48 (dd, 1 H,  $J = 1.8, 8.6$  Hz), 7.57 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.91 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 71.8, 111.8, 112.0,$

112.5, 118.8, 119.9, 122.9, 124.9, 126.9, 128.4, 138.3, 138.7, 143.2, 170.2, 172.8 ppm.  
MS (EI):  $m/z = 417$  and  $419$   $[M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{20}H_{20}BrNO_4$ : 417.0576 and 419.0555; found 417.0547 and 419.0580.

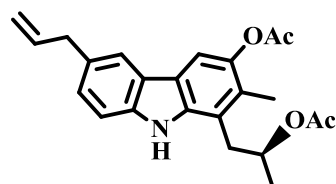
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-allyl-2-methylcarbazole ((*R*)-(-)-**44a**)**



$N_2$  気流中、(-)-*O*-diacetate (*R*)-(-)-**43a** (200 mg, 0.48 mmol), CsF (291 mg, 1.91 mmol) および  $PdCl_2(dppf)$  (catalytic amount) の無水 DMF 溶媒(10 mL)に アリルボロン酸エステル (270  $\mu$ L, 1.43 mmol)を加え、 $80^\circ C$  にて 3 h 加熱攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,5:17v/v 流分より油状物の 6-アリルカルバゾール (*R*)-(-)-**44a** (172 mg, 0.45 mmol, 95 %) を得た。

$[\alpha]_D -68.9$  ( $c=0.11$ ,  $CHCl_3$ ). IR (ATR):  $\nu = 1762, 1712$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.30$  (d, 3 H,  $J= 6.2$  Hz), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H,  $J= 10.1, 13.6$  Hz), 3.33 (dd, 1 H,  $J= 2.9, 13.6$  Hz), 3.54 (d, 2 H,  $J= 6.6$  Hz), 5.06-5.13 (m, 2 H), 5.99-6.13 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H,  $J= 8.3$  Hz), 7.43 (d, 1 H,  $J= 8.4$  Hz), 7.60 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 9.62 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 40.3, 71.7, 110.9, 111.8, 115.2, 118.5, 119.8, 120.8, 123.4, 125.8, 126.7, 130.7, 138.1, 138.5, 138.8, 142.9, 170.3, 172.5$  ppm. MS (EI):  $m/z = 379$   $[M]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $C_{23}H_{25}NO_4$ : 379.1784; found 379.1785.

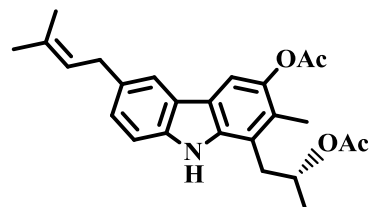
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-6-allyl-2-methylcarbazole ((S)-(+)-44b)**



N<sub>2</sub> 気流中、(+)-*O*-diacetate (*S*)-(-)-**43b** (100 mg, 0.24 mmol), CsF (109 mg, 0.72 mmol) および PdCl<sub>2</sub>(dppf) (catalytic amount) の無水 DMF 溶媒(10 mL)に アリルボロン酸エステル (189 μL, 0.72 mmol)を加えた後、80°C にて 3 h 加熱攪拌した。反応終了後、水を加え、EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,5:17v/v 流分より油状物の 6-アリルカルバゾール (*S*)-(-)-**44b** (84 mg, 0.22 mmol, 93 %) を得た。

[α]<sub>D</sub> -70.5 (*c* = 0.11, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): ν = 3367, 1758, 1712 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (d, 3 H, *J* = 6.2 Hz), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H, *J* = 10.3, 13.6 Hz), 3.33 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 13.6 Hz), 3.54 (d, 2 H, *J* = 6.1 Hz), 5.05-5.14 (m, 3 H), 5.99-6.13 (m, 1 H), 7.23 (dd, 1 H, *J* = 1.5, 8.1 Hz), 7.43 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 9.63 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.1, 19.3, 20.9, 21.5, 35.1, 40.3, 71.7, 110.9, 111.8, 115.2, 118.5, 119.8, 120.8, 123.4, 125.8, 126.7, 130.7, 138.1, 138.5, 138.8, 142.9, 170.3, 172.5 ppm. MS (EI): *m/z* = 379 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 379.1779; found 379.1785.

**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-2-methyl-6-prenylcarbazole ((R)-(-)-45a)**

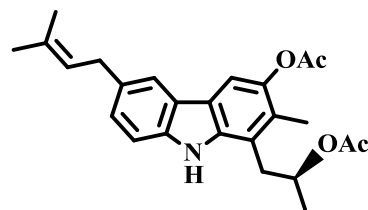


N<sub>2</sub> 気流中、6-アリルカルバゾール (*R*)-(-)-**44a** (34 mg, 0.09 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒(5 mL)に 2-methyl-2-butene (0.5 mL), Grubbs 2nd (catalytic amount) を加えた後、



12 h 攪拌した。反応終了後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (5 g) に付し、EtOAc/hexane,5:17v/v 流分より油状物の 6-プレニルカルバゾール (*R*)-(-)-**45a** (32 mg, 0.08 mmol, 88 %) を得た。[α]<sub>D</sub> -77.3 (c=0.11, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): ν = 1735, 1712 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (d, 3 H, *J*= 6.2 Hz), 1.78 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H, *J*= 10.1, 13.6 Hz), 3.33 (dd, 1 H, *J*= 3.0, 13.6 Hz), 3.49 (d, 2 H, *J*= 7.1 Hz), 5.04-5.11 (m, 1 H), 5.439-5.45 (m, 1 H), 7.22 (dd, 1 H, *J*= 1.7, 8.3 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J*= 8.3 Hz), 7.60 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 9.57 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.1, 17.9, 19.3, 20.9, 21.5, 25.8, 34.4, 35.1, 71.7, 110.8, 111.8, 118.4, 119.4, 120.9, 123.4, 124.2, 125.6, 126.5, 131.9, 132.5, 138.2, 138.6, 142.8, 170.3, 172.5 ppm. MS (EI): *m/z* = 407 [M]<sup>+</sup>. HRMS (ED): calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>: 407.2097; found 407.2101.

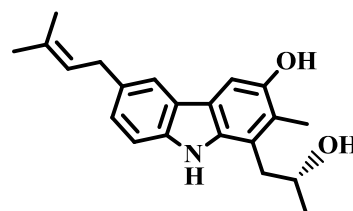
**3-Acetoxy-1-(2-acetoxypropyl)-2-methyl-6-prenylcarbazole ((*S*)-(+)-**45b**)**



N<sub>2</sub> 気流中、6-アリルカルバゾール(*S*)-(+)-**44b** (80 mg, 0.21 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒(5 mL)に 2-methyl-2-butene (1 mL), Grubbs 2nd (catalytic amount) を加えた後、12 h 攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,5:17v/v 流分より油状物の 6-プレニルカルバゾール(*S*)-(+)-**45b** (81 mg, 0.20 mmol, 94 %) を得た。[α]<sub>D</sub> +75.3 (c=0.10, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): ν = 1735, 1712 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.30 (d, 3 H, *J*= 6.4 Hz), 1.78 (s, 6 H), 2.17 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.08 (dd, 1 H, *J*= 10.1, 13.6 Hz), 3.33 (dd, 1 H, *J*= 3.0, 13.6 Hz), 3.48 (d, 2 H, *J*= 7.1 Hz), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.39-5.45 (m, 1 H), 7.22 (dd, 1 H, *J*= 1.7, 8.3 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J*= 8.3 Hz), 7.60 (s,

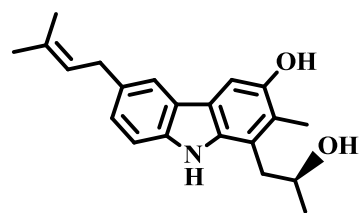
1 H), 7.73 (s, 1 H), 9.58 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.1, 17.8, 19.3, 20.9, 21.5, 25.8, 34.4, 35.1, 71.7, 110.8, 111.7, 118.4, 119.4, 120.8, 123.4, 124.2, 125.6, 126.5, 131.9, 132.5, 138.1, 138.6, 142.8, 170.3, 172.5$  ppm. MS (EI):  $m/z = 407$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : 407.2097; found 407.2101.

**3-Hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-2-methyl-6-prenylcarbazole ((R)-(-)-46a)**



$\text{N}_2$  気流中、氷冷下にて 6-プレニルカルバゾール(*R*)-(-)-**45a** (60 mg, 0.15 mmol) の無水 THF 溶媒(3 mL)に  $\text{LiAlH}_4$  (17 mg, 0.44 mmol) を徐々に加えた。同温にて 3 h 攪拌した。反応終了後、水を加え反応液をセライトろ過し、そのろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane, 1:4v/v 流分より結晶の 3, 11-ヒドロキシカルバゾール (*R*)-(-)-**46a** (38 mg, 0.12 mmol, 80 %) を得た。mp 133-136 °C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}}$  -11.8 ( $c=0.12$ , MeOH). IR (ATR):  $\nu = 3386, 3297$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36$  (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 1.78 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 3.01 (dd, 1 H,  $J = 8.1, 14.3$  Hz), 3.11 (dd, 1 H,  $J = 3.7, 14.3$  Hz), 3.48 (d, 2 H,  $J = 6.9$  Hz), 4.16-4.22 (m, 1 H), 5.39-5.45 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1H,  $J = 1.8, 8.3$  Hz), 7.30 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.34 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.32 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.4, 17.9, 23.4, 25.8, 34.4, 38.1, 68.9, 103.9, 110.8, 119.2, 120.3, 121.2, 1212.0, 123.7, 124.3, 126.1, 131.8, 132.4, 135.9, 138.8, 147.9$  ppm. MS (EI):  $m/z = 323$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 323.1885; found 323.1863.

**3-Hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-2-methyl-  
6-prenylcarbazole ((S)-(+)-46b)**



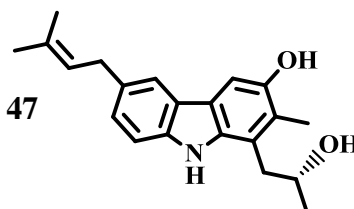
N<sub>2</sub> 気流中、0°C にて 6-プレニルカルバゾール(S)-(+)-**46b** (75 mg, 0.18 mmol) の無水 THF 溶媒(6 mL)に LiAlH<sub>4</sub> (21 mg, 0.55 mmol) を徐々に加えた。同温にて 3h 攪拌した。反応終了後、水を加え反応液をセライトろ過し、そのろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:4v/v 流分より結晶の 3, 11-ヒドロキシカルバゾール (S)-(+)-**45b** (53 mg, 0.16 mmol, 89 %) を得た。mp 133-135 °C (EtOAc/hexane). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +11.8 (c=0.12, MeOH). IR (ATR):  $\nu$  = 3374, 3297 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.37 (d, 3 H, *J*= 6.2 Hz), 1.77 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 3.02 (dd, 1 H, *J*= 8.3, 14.6 Hz), 3.13 (dd, 1 H, *J*= 3.9, 14.6 Hz), 3.49 (d, 2 H, *J*= 7.3 Hz), 4.19-4.25 (m, 1 H), 4.62 (br. s, 1 H), 5.39-5.44 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H, *J*= 1.8, 8.3 Hz), 7.31 (d, 1 H, *J*= 8.3 Hz), 7.36 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.29 (br. s, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.4, 17.9, 23.4, 25.8, 34.4, 38.1, 68.9, 103.9, 110.8, 119.2, 120.4, 121.2, 121.9, 123.8, 124.3, 126.3, 131.7, 132.4, 136.0, 138.6, 147.9 ppm. MS (EI): *m/z* = 323 [M]<sup>+</sup>. HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>: 323.1885; found 323.1872.



(d, 2 H,  $J=7.0$  Hz), 4.18-4.24 (m, 1 H), 4.67 (br. s, 1 H), 5.39-5.45 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H,  $J=1.8, 8.1$  Hz), 7.31 (d, 1 H,  $J=8.1$  Hz), 7.35 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.30 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.4, 17.9, 23.4, 25.8, 34.4, 38.1, 68.9, 103.9, 110.8, 119.2, 120.3, 121.2, 121.9, 123.8, 124.3, 126.1, 131.8, 132.4, 136.0, 138.8, 147.9$  ppm.; MS (EI):  $m/z = 323$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ : 323.1885; found 323.1895.

**3-Hydroxy-1-(2-hydroxypropyl)-2-methyl-**

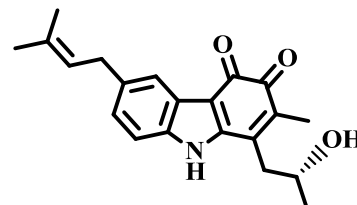
**6-prenylcarbazole ((-)-46a), ((R)-(-)-46a) from (-)-acetate 47**



$\text{N}_2$  気流中、氷冷下にて 6-プレニルカルバゾール(-)-acetate **47** (30 mg, 0.08 mmol) の無水 THF 溶媒 (2 mL) に  $\text{LiAlH}_4$  (6 mg, 0.16 mmol) を徐々に加えた。同温にて 3 h 攪拌した。反応終了後、水を加え反応液をセライトろ過し、そのろ液を EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:4v/v 流分より結晶の 3-ヒドロキシカルバゾール (-)-diol **46**, (R)-(-)-diol **46a** (26mg, 98%) を得た。mp 133-135°C (EtOAc/hexane).  $[\alpha]_{\text{D}} -12.1$  ( $c=0.13$ , MeOH). IR (ATR):  $\nu = 3386, 3297$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.36$  (d, 3H,  $J=6.2$  Hz), 1.78 (s, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 3.01 (dd, 1 H,  $J=8.1, 14.5$  Hz), 3.12 (dd, 1 H,  $J=3.7, 14.5$  Hz), 3.48 (d, 2 H,  $J=7.2$  Hz), 4.17-4.23 (m, 1 H), 5.39-5.45 (m, 1 H), 7.18 (dd, 1 H,  $J=1.7, 8.3$  Hz), 7.30 (d, 1 H,  $J=8.3$  Hz), 7.34 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.31 (br. s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.4, 17.9, 23.4, 25.8, 34.4, 38.1, 68.9, 103.9, 110.8, 119.2, 120.3, 121.2, 121.9, 123.8, 124.3, 126.1, 131.8, 132.4, 135.9, 138.8, 147.9$  ppm. MS (EI):  $m/z = 323$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ :

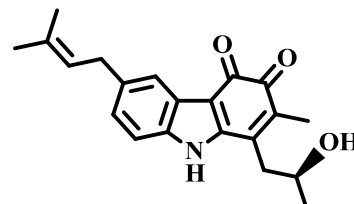
323.1885; found 323.1863.

**(R)-(-)-Carquinostatin A (1a)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 3, 11-ヒドロキシカルバズール(*R*)-(-)-**46a** (34 mg, 0.11 mmol) の無水 THF (2 mL) 溶液に(PhSeO)<sub>2</sub>O (108 mg, 0.21 mmol) を加えた後、50°C にて 30 min 攪拌した。反応終了後、水を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:1v/v 流分より結晶の Carquinostatin A (**1a**) (35 mg, 0.10 mmol, 99 %) を得た。mp 195-196°C (EtOAc-hexane). IR (ATR):  $\nu = 3193, 1739, 1616 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 1.21 \text{ (d, 3 H, } J = 6.1 \text{ Hz)}, 1.70 \text{ (s, 6H)}, 1.91 \text{ (s, 3 H)}, 2.73\text{-}2.76 \text{ (m, 1 H)}, 3.37 \text{ (d, 2 H, } J = 7.4 \text{ Hz)}, 3.88\text{-}3.99 \text{ (m, 1 H)}, 5.31 \text{ (t, 1 H, } J = 7.0 \text{ Hz)}, 7.03 \text{ (d, 1 H, } J = 8.3 \text{ Hz)}, 7.40 \text{ (s, 1 H)}, 7.63 \text{ (s, 1 H)}$  ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 12.4, 18.0, 23.9, 25.8, 34.1, 37.9, 66.1, 110.9, 113.6, 119.5, 123.9, 125.3, 126.3, 131.9, 134.9, 135.8, 137.8, 140.1, 146.7, 173.0, 184.1$  ppm. MS (EI):  $m/z = 337 \text{ [M]}^+$ . HRMS (EI): calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: 337.1678; found 337.1693.

**(S)-(+)-Carquinostatin A (1b)**



N<sub>2</sub> 気流中、室温にて 3, 11-ヒドロキシカルバズール(*S*)-(+)-**46b** (50 mg, 0.16 mmol) の無水 THF 溶媒(6 mL)に(PhSeO)<sub>2</sub>O (159 mg, 0.31 mmol) を加えた後、50°C

にて 30 min 加熱攪拌した。反応終了後、水を加え EtOAc で抽出した。EtOAc 層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し、EtOAc/hexane,1:1v/v 流分より結晶の Carquinostatin A (**1b**) (51 mg, 0.15 mmol, 98 %) を得た。mp 195-196°C (EtOAc-hexane). IR (ATR):  $\nu = 3424, 1739, 1616 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta = 1.21$  (d, 3 H,  $J = 6.1$  Hz), 1.70 (s, 6 H), 1.91 (s, 3 H), 2.73-2.76 (m, 1 H), 3.37 (d, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 3.88-3.99 (m, 1 H), 5.31 (t, 1 H,  $J = 7.0$  Hz), 7.03 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz), 7.40 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO):  $\delta = 12.4, 18.0, 23.9, 25.8, 34.1, 37.9, 66.1, 110.9, 113.6, 119.5, 123.9, 125.3, 126.3, 131.9, 134.9, 135.8, 137.8, 140.1, 146.7, 173.0, 184.1$  ppm. MS (EI):  $m/z = 337$   $[\text{M}]^+$ . HRMS (EI): calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : 337.1678; found 337.1670.

## 第 2 章 第 4 節 多置換カルバゾールアルカロイドとその前駆体の抗酸化活性について

第 1 章総論で述べたように、多置換カルバゾールアルカロイドのフリーラジカル消去活性は、異なる評価系でそれぞれ独自に報告されている。また、活性発現構造については言及されていない<sup>21), 24), 25), 27)</sup>。今回、著者は多置換カルバゾールアルカロイド類及びそれらの合成前駆体のフリーラジカル消去活性を測定するとともに、抗酸化作用の活性発現構造の推定を目的に研究を行った。

本研究の発端でもあり、比較的強い抗酸化能を有する同種の天然物 carazostatin (**1**) を活性評価の指標とするために、日比野らの方法<sup>31)</sup> を利用して合成した。また、第 2 章 1~3 節において合成した多置換カルバゾールアルカロイド類及びそれらの前駆体 (Figure 11) を用いることで、多置換カルバゾールアルカロイド類の抗酸化能の評価が可能と考えた。すなわち、3 位に水酸基を有するカルバゾール構造あるいはカルバゾール-3,4-キノン構造の必要性など、これまで検討されたことのない課題について検討することとした。Figure 1 に示す 8 種類のアルカロイド及びそれらの前駆体のフリーラジカル消去作用の測定を行うこととした。

抗酸化活性試験は、既存の比色定量法を基本とし DPPH ラジカル消去活性<sup>40)</sup>、ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去活性<sup>41)</sup>、抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」法による銅還元力 (抗酸化能)<sup>42)</sup> についてそれぞれ評価を行った。また細胞毒性試験<sup>63)</sup> も同時に行った (Figure 12)。

標準物質として  $\alpha$ -トコフェロール (Vitamin E: VE)、エダラボン (edaravone: MCI-186)、没食子酸プロピル (propyl gallate: PG) を用いることとした (Figure 13)。



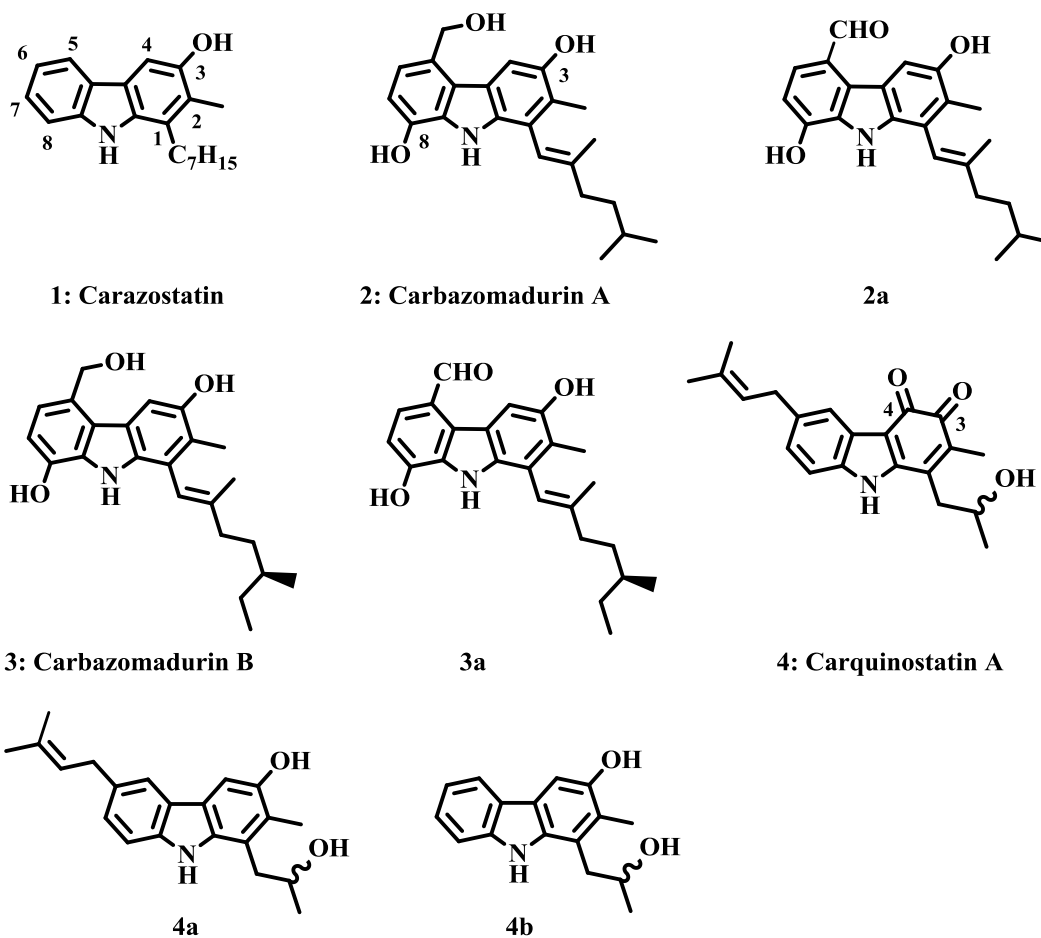


Figure 11. Structures of oxygenated carbazole alkaloids

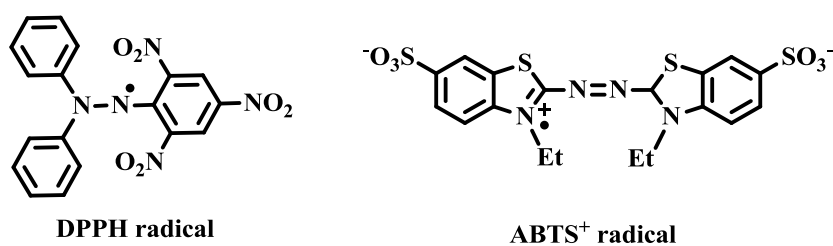


Figure 12. Structures of DPPH radical and ABTS<sup>+</sup> radical

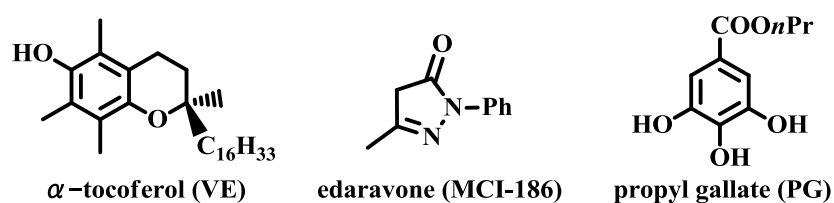


Figure 13. Structures of  $\alpha$ -tocopherol, edaravone and propyl gallate

**Table 1.**

Radical scavenging activities and cell viability of carbazole alkaloids and related compounds

Compound	Radical scavenging activities IC <sub>50</sub> (μM)		Cell viability(%) <sup>4)</sup>
	DPPH radical	ABTS <sup>+</sup> radical	
PG <sup>1)</sup>	6.1 ± 0.2	187.5 ± 7.0	
VE <sup>2)</sup>	15.4 ± 0.3	211.1 ± 4.6	
MCI-186 <sup>3)</sup>	19.7 ± 0.2	213.7 ± 4.0	
<b>1</b>	12.0 ± 0.3	158.9 ± 4.6	86.5
<b>2</b>	9.9 ± 0.1	111.7 ± 3.5	102.3
<b>2a</b>	7.1 ± 0.1	52.6 ± 0.5	104.4
<b>3</b>	9.8 ± 0.4	115.9 ± 2.0	96.4
<b>3a</b>	7.6 ± 0.1	57.1 ± 0.5	95.3
<b>4</b>	> 50	> 500	41.6
<b>4a</b>	12.0 ± 0.1	160.6 ± 0.7	187.8
<b>4b</b>	12.0 ± 0.3	174.6 ± 2.7	50.8

1) PG= propyl gallate, 2) VE= α-tocopherol, 3) MCI-186= edaravone

4) Cell viability against HCT-116 cells was assessed at the concentration of 100 μM chemical treatment.

[ラジカル消去とその結果]

## 1. DPPH ラジカル消去測定について

Sharma ら<sup>40)</sup>の方法(後述)に準じて測定を行った。その結果、Table 1 に示す様にカルバゾール-3, 4-キノンの carquinostatin A (**4**)を除いた、3-ヒドロキシカルバゾール化合物 **1**, **2**, **2a**, **3**, **3a**, **4a**, **4b** では濃度依存的に DPPH ラジカル消去活性が見られ、VE、MCI-186 より強い活性を示すことが分かった。その中でも、3,8-ジヒドロキシカルバゾール **2**, **2a**, **3**, **3a** はより強い活性を示した。これらは、PG に匹敵する強い抗酸化活性を有することが分かった。カルバゾール-3, 4-キノンの carquinostatin A (**4**) のラジカル消去能は、標準物質より弱かった。

2. ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去測定について

Tang ら<sup>41)</sup>の方法(後述)に準じて測定を行った。その結果、Table 1 に示す様に DPPH ラジカル消去活性と同様に、カルバゾール-3,4-キノンの carquinostatin A (4) を除く 3-ヒドロキシカルバゾール化合物 (1, 2, 2a, 3, 3a, 4a, 4b) では濃度依存的に ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去が見られ、PG、VE、MCI-186 より強い活性を示した。その中でも 3,8-ジヒドロキシカルバゾール (2a, 3a) はより強い活性を示すことが分かった。Carbazomadurin A (2) 及び B (3) の前駆体、2a 及び 3a は 5 位にホルミル基をそれぞれ有しており、このホルミル基が還元性を示すためと考えられる。

### 3. 抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」の測定について

抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」を用いた。富田ら<sup>42)</sup>の方法(後述)に準じて測定を行った。その結果を Figure 14 に示す。5 位にホルミル基を有する 3,8-ジヒドロキシカルバゾール 2a, 3a が他のカルバゾールに比べ最も強い抗酸化能を示した。また 5 位ヒドロキシメチル基を有する 3,8-ジヒドロキシカルバゾール 2, 3 は PG、VE、MCI-186 より強い活性を示すことが分かった。3-ヒドロキシカルバゾール 1, 4a, 4b は VE の数値とそれぞれほぼ同じ値であった。カルバゾール-3,4-キノンの carquinostatin A (4) は、この化合物群の中で最も低い値を示していた。

### 4. 細胞毒性試験について

ヒト由来大腸癌細胞 HCT-116 に対する細胞毒性試験を行った<sup>64)</sup>(測定方法は後述)。Table 1 に示すように 100 $\mu$ M において 4 及び 4b は細胞毒性を示しているが、他の化合物においてはほとんど毒性を示していないことが分かった。

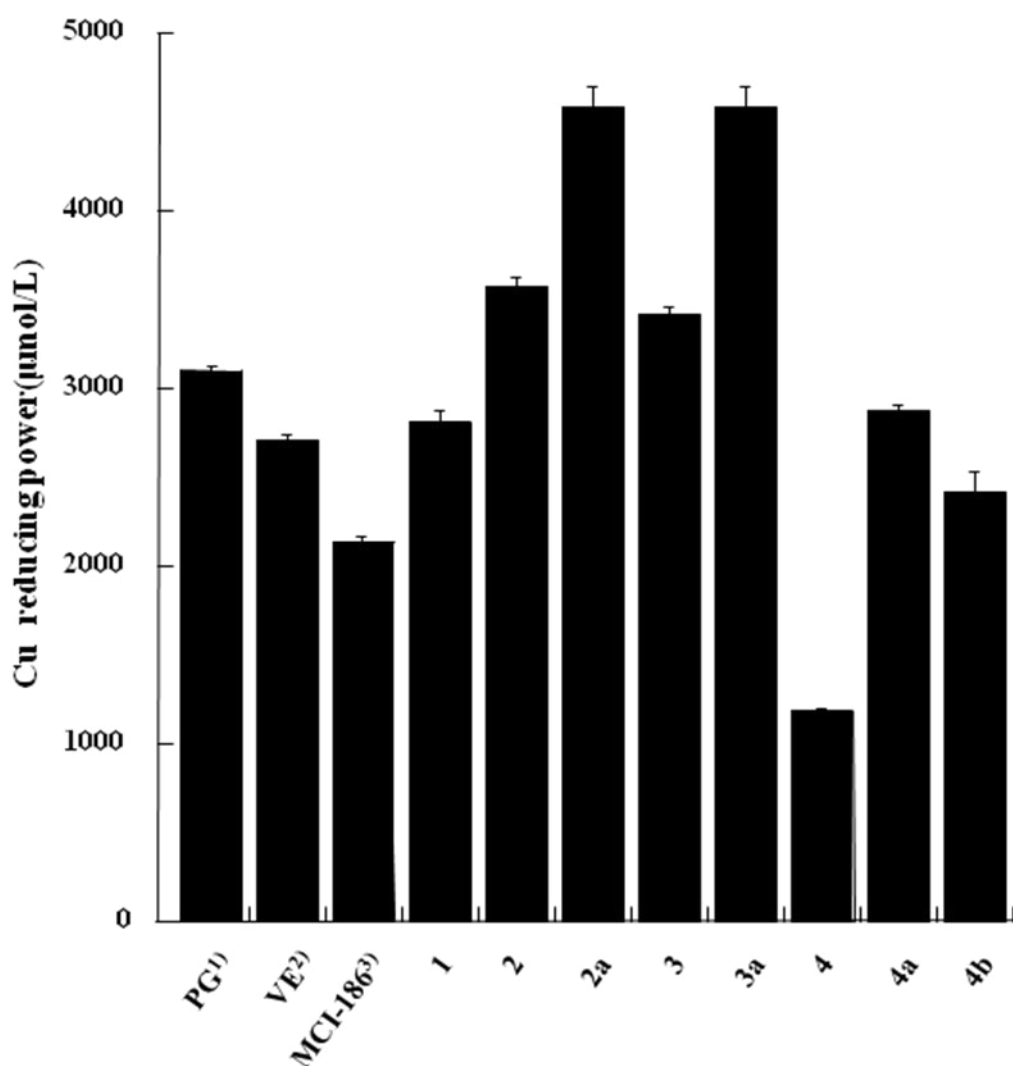


Figure 14. Total potential antioxidant activity(PAO-SO) of carbazole alkaloids and related compounds

1) PG = propyl gallate, 2) VE =  $\alpha$ -tocopherol, 3) MCI-186 = edaravone

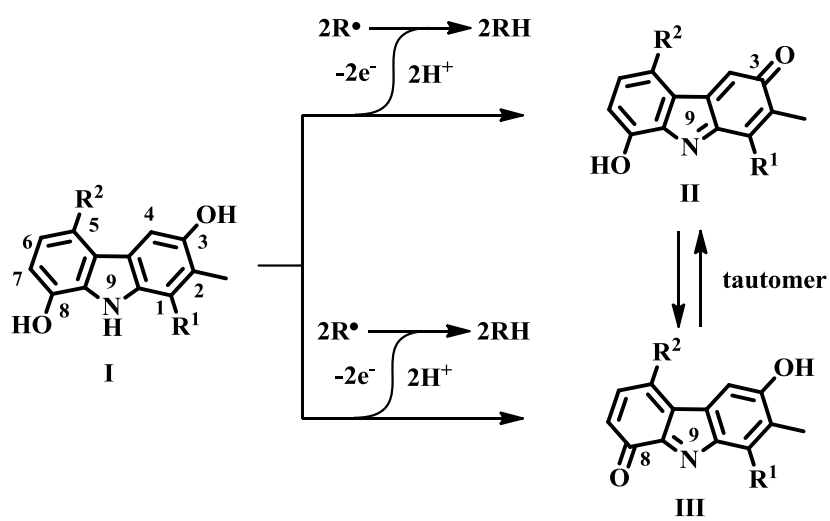
#### [考 察]

第2章1~3節にて合成した多置換カルバゾールアルカロイド類及びそれらの合成前駆体8種類を用いて抗酸化活性評価を行った。その結果、carazostatin (1)、carquinostatin A (4)の合成中間体 4a, 4b 及び carabazomadurin A (2) 及び B (3) とその合成中間体 2a, 3a は、いずれも強い抗酸化活性を示した。これらは、カルバゾール構造の3位又は3,8-位に水酸基を有している。3位にのみ水酸基を有

するアルカロイド carazostatin (**1**) 及び carquinostatin A 前駆体 (**4a**) は VE のラジカル消去能とほぼ同等の強い抗酸化活性を示したが、最も強い活性を示した化合物は、3, 8-位に水酸基を有する carbazomadurin A 及び B の前駆体 **2a** 及び **3a** であった。次いで、天然物 carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**) も標準物質の PG を凌駕する強い抗酸化能を有することが分かった。しかし、カルバズール-3, 4-キノン構造の carquinostatin A (**4**) は、いずれの評価系においても弱い酸化能であった。

カルバズール構造の 3 位あるいは 3,8-位の水酸基は、カルバズールの窒素原子と共役系にある。前述した中村ら<sup>2), 44)</sup> の報告より勘案すると、フリーラジカルに水素ラジカル又は電子を供与することでアミノフェノール構造 [I] がイミノキノン構造 [II and/or III] へと変換することで強いラジカル消去能を示すものと考えている (Scheme 1)。すなわち、3-ヒドロキシカルバズールの carazostatin (**1**) 及び carquinostatin A 前駆体 (**4a**) は、[I] から [II] へ移行する際に抗酸化能を発揮するのに対して、3, 8-ジヒドロキシカルバズールの carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**) とそれらの前駆体 **2a** 及び **3a** は、二種のイミノキノン構造 [II] 及び [III] を取ることが可能であり、この両者は互変異性の関係にあり、このことが最も強い活性を示したものと推定している。

なお、carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**) の前駆体 **2a** 及び **3a** は、ホルミル基を 5 位に有するため、その還元能が加わったため、carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**) より強い効果が現れたものと推定している。また、構造上の比較対象としたカルバズール-3, 4-キノン構造 carquinostatin A (**4**) の抗酸化活性が低い理由は、イミノキノン構造 [II] が取れないことが要因と考えている。



**Scheme 35. Proposed mechanism of the radical scavenging pathway of 3,8-dihydroxycarbazoles**

## 第2章 第4節 実験の部

[ラジカル消去測定実験]

### 1. DPPH ラジカル消去測定

Sharma ら<sup>40)</sup>の方法に準じて測定を行った。はじめに、DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl、和光純薬、特級)を測定直前に、メタノール(TCI、吸光分析用)に溶解し 200 $\mu$ M DPPH メタノール溶液を調製した。各試料溶液はメタノールを用いて 100 $\mu$ M に希釈した後、2.5 $\mu$ M~50 $\mu$ M になるように調整した。それぞれ使用するまで冷暗所保存した。希釈した試料溶液をサンプル管に 3mL 入れ、200 $\mu$ M DPPH メタノール溶液を 1mL 加えた。コントロールとしてメタノールを用いた。その後、混合溶液を暗所、室温にて 30 分間攪拌した後、分光光度計 (Shimadzu UV-2550 spectrophotometer) で 517nm にて吸光度を測定し、DPPH ラジカル消去活性を次の式で算出した。

$$\text{DPPH ラジカル消去活性(\%)} = (A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{control}} \times 100\%$$

$A_{\text{control}}$ : コントロール吸光度、 $A_{\text{sample}}$ : サンプル吸光度

### 2. ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去測定

Tang ら<sup>41)</sup>の方法に準じて測定を行った。測定前日に ABTS (2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic Acid)Diammonium Salt、和光純薬、生化学用)と  $K_2S_2O_8$  (Potassium Peroxodisulfate、和光純薬、測定用) を蒸留水にて溶解し、それぞれ 7.0, 1.4mM とした。この 7mM ABTS 水溶液 (5mL) と 1.4mM  $K_2S_2O_8$  水溶液 (88 $\mu$ L) を混和し、16 時間冷暗所にて反応させた。反応終了後、ABTS<sup>+</sup>ラジカル溶液を MeOH (100mL) にて希釈した。各試料溶液はメタノールを用いて 1mM に希釈した後、25 $\mu$ M~500 $\mu$ M になるように調整した。

それぞれ使用するまで冷暗所保存した。希釈した試料溶液をサンプル管に 200 $\mu$ L 入れ、ABTS<sup>+</sup> ラジカル溶液を 3mL 加えた。コントロールとしてメタノールを用いた。その後、混合溶液を暗所室温にて 10 分間攪拌した後、分光光度計 (Shimadzu UV-2550 spectrophotometer) で 734nm にて吸光度を測定し、ABTS<sup>+</sup> ラジカル消去活性を次の式で算出した。

$$\text{ABTS}^+ \text{ ラジカル消去活性(\%)} = (A_{\text{control}} - A_{\text{sample}}) / A_{\text{control}} \times 100\%$$

$A_{\text{control}}$ : コントロール吸光度、 $A_{\text{sample}}$ : サンプル吸光度

### 3. 抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」測定

富田ら<sup>42)</sup>の方法に準じて測定を行った。抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」(日研ザイル(株)日本老化制御研究所)を用い、添付のプロトコールに従って行った。標準物質(uric acid)又は各試料はエタノール試液を用いて 0.25, 0.5, 1, 2, 4 mM に希釈した。次に、マイクロプレートに 200 $\mu$ L/ウェルに分注後、450nm における吸光度を測定し、ブランクとした。Cu<sup>2+</sup>試薬を全ウェルに 50 $\mu$ L 分注し、室温にて 10 分間攪拌した。反応終了後、反応停止液を各ウェルに 50 $\mu$ L 分注し攪拌した後、490nm における吸光度を測定した。抗酸化能の算出には横軸に尿酸の濃度、縦軸に吸光度の差を読み取りプロットし検量線を作成した。標準物質相当濃度 (mmol/L) を算出しさらに 1938 を乗じて Cu 還元力を計算した。(標準物質 1mM = 1938 $\mu$ mol/L (Cu 還元力 : Cu reducing power))

### 4. ヒト由来大腸癌細胞 HCT-116 に対する細胞毒性試験

Mosmann ら<sup>63)</sup>の方法に順じて測定を行った。ヒト由来大腸癌細胞 HCT-116 を 96 ウェルマイクロプレートに 1 ウェルあたり 100 $\mu$ L ( $6.0 \times 10^3$  cell) ずつ入れ、5% CO<sub>2</sub> 存在下で 24 時間、37°C にてインキュベートした。DMSO に溶かしたサ



ンプル、またコントロールとして DMSO を添加し、48 時間培養後、10 $\mu$ L MTT (5mg/mL in PBS)を加え、さらに 4 時間培養した。その後、MTT を含む培養液を取り除き、100 $\mu$ L DMSO を添加し、生成したホルマザンを溶解した。570nm における吸光度をマイクロプレートリーダーで測定し、細胞生存率(%)を計算した。

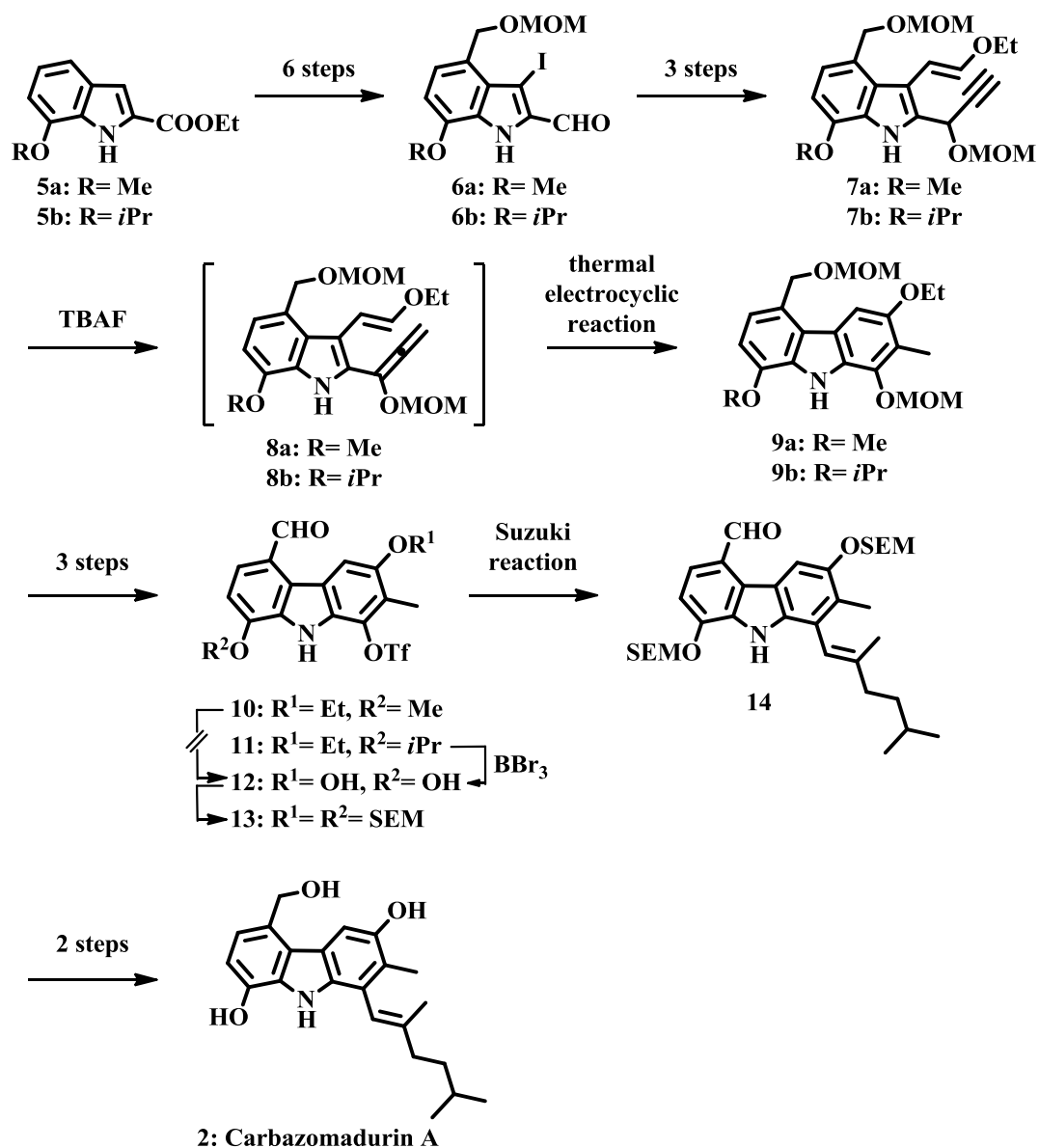
### 第3章 結論

活性酸素 (フリーラジカル) は、近年アルツハイマー病や他の脳疾患、また動脈硬化、心疾患などに対して密接に関与していることがこれまでの研究によって明らかになってきている。抗酸化活性を有する医薬品の研究開発が行われているが、現在までに市場にある医薬品は唯一、ラジカット(一般名:エダラボン)のみである。

このような背景のもと、著者は抗酸化活性を有する医薬品あるいは生体機能調節物質の探索は非常に有用であると考え、1989年に抗酸化作用をもつと報告されている多置換カルバゾールアルカロイド carazostatin (**1**)<sup>20)</sup>に着目した。この carazostatin (**1**)をはじめとする多置換カルバゾールアルカロイド類は、同一の評価系で活性評価を行っていない、さらにその活性発現構造の推定に興味を抱き研究に着手した。著者は、多置換カルバゾールアルカロイド類の中で、3,8-ジヒドロキシカルバゾール構造の carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**)<sup>22)</sup> とカルバゾール-3,4-キノン構造の carquinostatin A (**4a**)<sup>24)</sup> を選定し、それらの新規な全合成を推進し、合成できた天然物及びそれらの前駆体の抗酸化作用を評価し、その活性発現構造の推定を目的に研究を推進した。

はじめに、carbazomadurin A (**2**) の全合成研究を推進した(第2章第1節に詳述)。まず、全合成経路に必要な四置換インドールの合成は、エチル7-メトキシ-2-カルボン酸 (**5a**) を出発原料とし6工程にて四置換インドール **6a** を大量かつ収率よく合成する経路を確立できた。この四置換インドールから3工程を経て **7a** へと誘導した後、アレンを組み込んだ共役ヘキサトリエン中間体を經由する熱電子環状反応に付し、多置換カルバゾール **9a** を合成した。次に、1位をO-トリフレート **10** へと誘導した後、3,8位の2つのアルキルエーテル開裂反応

を行った(10→12)。しかし、8位メチルエーテルの開裂反応が進行しなかった。

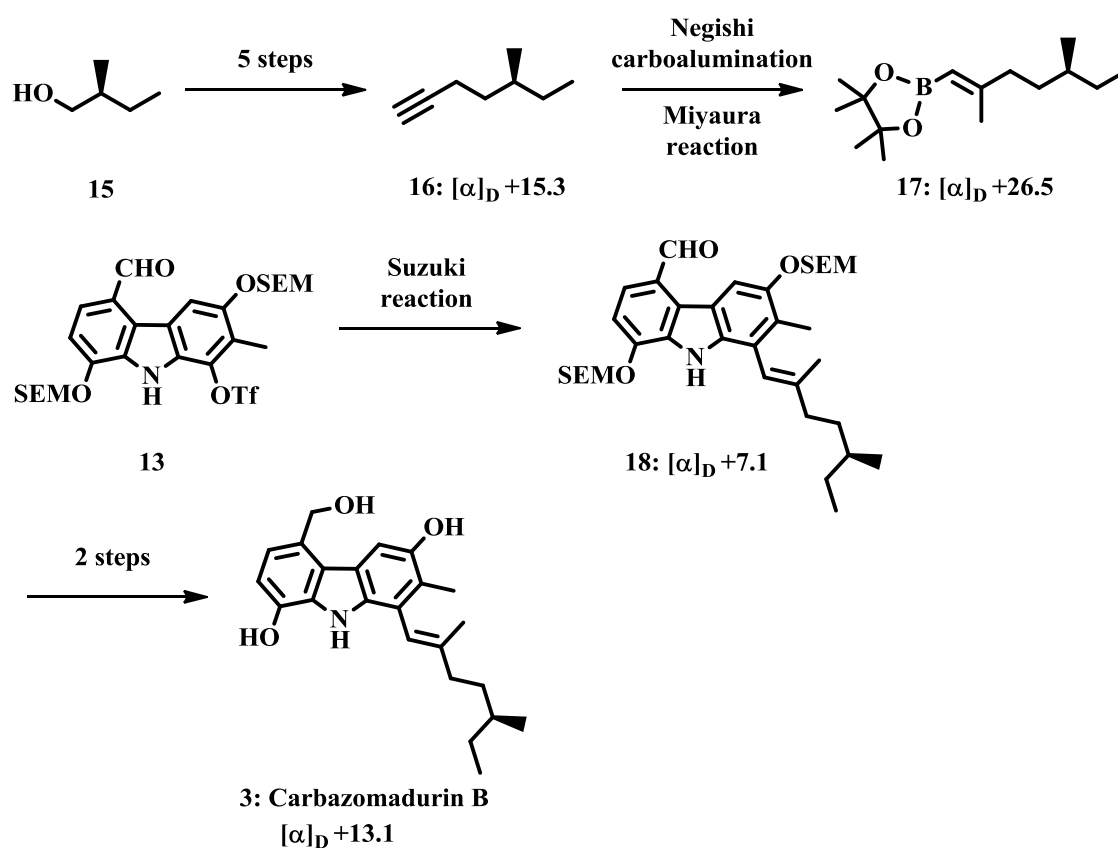


Scheme 36. Synthesis of carbazomadurin A (2)

そこでこの問題点を解決するために、エーテル開裂がより容易なイソプロピルエーテルの利用を考え、8位にイソプロピルエーテルをもつ四置換インドール**6b**をあらためてエチルイソプロピルオキシインドール-2-カルボン酸(**5b**)より合成した。**9b**を*O*-トリフレート**11**へ誘導したのち、**11**のエーテル開裂を

行ったところ、必要な 3,8-ジヒロキシカルバゾール **12** を得ることができた。次に、3,8 位の水酸基を SEM 基にて保護し、**13** とした後、鈴木反応<sup>52)</sup>を用いて 1 位アルケニル側鎖を導入し、**14** へ誘導できた。最後に、3,8 位の脱保護、続いて 5 位ホルミル基を還元することにより carbazomadurin A (**2**) の全合成を 18 工程、総収率 3.5% にて達成できた<sup>(1)</sup> (Scheme 36)。

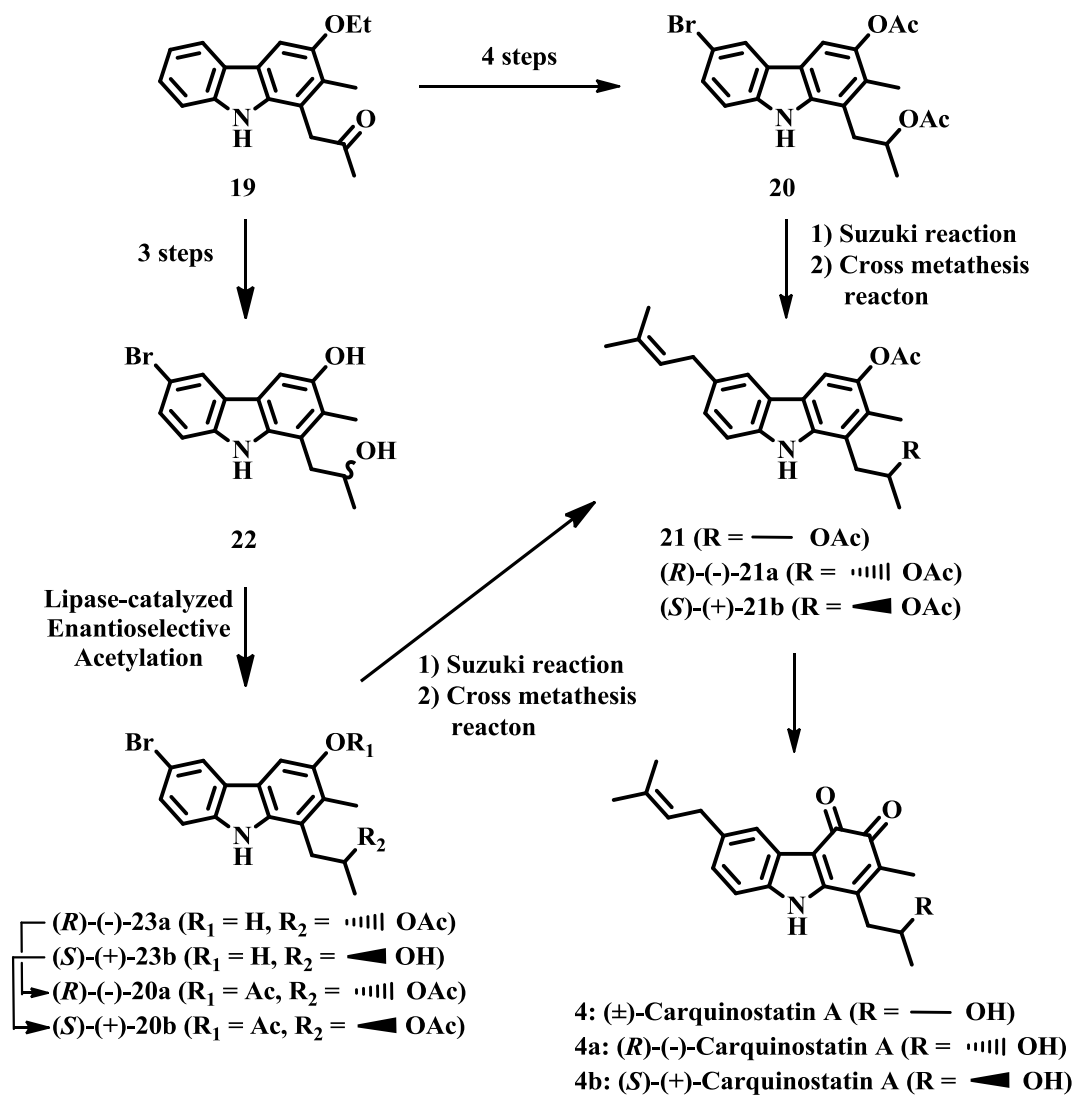
次に、carbazomadurin B (**3**) の不斉全合成研究を行った(第 2 章第 2 節において詳述)。carbazomadurin B (**3**) は carbazomadurin A (**2**) の 1 位アルケニル側鎖末端に炭素が 1 つ増炭したため側鎖上に不斉炭素を有している。そのアルキル側鎖の不斉合成を Knölker らの方法に準じて行った<sup>36)</sup>。すなわち、(S)-(-)-2-メチル-ブタノール (**15**) を出発原料とし、5 工程にてキラル合成素子(S)-(+)-5-メチル-1-ヘプチン (**16**) ( $[\alpha]_D +15.3, c 5.1$ ) を得た。その後、Negishi らのカル



Scheme 37. Synthesis of carbazomadurin B (**3**)

ポアルミネーション<sup>37)</sup>、宮浦ホウ素化反応<sup>51)52)</sup>を経て(*S*)-(+)-アルケニルボロン酸エステル **17** を合成した。次いで、carbazomadurin A (**2**) の全合成経路をもとに carbazomadurin B (**3**) の不斉全合成を 18 工程、総収率 3.3% にて達成できた<sup>(2)</sup> (Scheme 37)。

さらに、(±)-carquinostatin A (**4**)、(*R*)-(-)-carquinostatin A (**4a**)及びそのエナンチオマーである(*S*)-(+)-carquinostatin A (**4b**) の全合成研究を行った (第 2 章 第 3 節において詳述)。1-アセトニルカルバゾール **19** を出発原料とし、4 工程にて 6-ブロモカルバゾール-*O*-ジアセテート へと誘導後、プレニル基の直接導入



**Scheme 38. Synthesis of (±)-carquinostatin A (**4**), (*R*)-(-)-carquinostatin A (**4a**) and (*S*)-(+)-carquinostatin A (**4b**)**

を行ったが異性化を伴うため 2 段階反応にて行うこととした。すなわち、6 位にアリルボロン酸エステルを用いた鈴木反応、続く 2-メチル-2-ブテン及び第 2 世代 Grubbs 触媒を用いた CM 反応にてプレニル基を収率良く導入することに成功し、**21** を得た。**21** を加水分解した後、3,4-キノン構造へと酸化して(±)-carquinostatin A (**4**)を **19** より 8 工程、総収率 50% にて達成した。

また、11 位の不斉炭素に関しては **19** より 3 工程にて誘導したジオール **22** に対して Lipase QLM 触媒下不斉エステル交換反応を行ってキラルな *O*-アセテート (*R*)-(-)-**23a** 及びアルコール(*S*)-(+)-**23b** を得た。次に、アセチル化を行いキラルな 6-ブロモカルバゾール-*O*-ジアセテート (*R*)-(-)-**20a** 及び(*S*)-(+)-**20b** へそれぞれ誘導した。続いて、先に述べた方法にてプレニル基を導入した後、加水分解、3,4-キノンへの酸化を経て(*R*)-(-)-carquinostatin A (**4a**) 及びそのエナンチオマー (*S*)-(+)-carquinostatin A (**4b**) の不斉全合成を 9 工程、22%、34% にて達成した<sup>(3)</sup> (Scheme 38)。

最後に、本研究の発端でもある 3-ヒドロキシカルバゾール carazostatin (**1**)<sup>20)</sup> を含む 8 種類の合成した多置換カルバゾールアルカロイド類とその合成前駆体の抗酸化活性を測定した (第 2 章第 4 節において詳述)。(Figure 7)。また、標準物質として  $\alpha$ -トコフェロール (VE), エダラボン(edaravone: MCI-186), 没食子酸プロピル (propyl gallate: PG) を用いた。活性評価方法は DPPH ラジカル<sup>40)</sup>、ABTS<sup>+</sup>ラジカル消去活性<sup>41)</sup>及び抗酸化能測定キット(油脂用)「PAO-SO」<sup>42)</sup> の 3 種の評価系で評価した。活性評価を行った結果、カルバゾール-3,4-キノン構造の carquinostatin A (**4**) を除く、3-ヒドロキシカルバゾール **1**, **2**, **2a**, **3**, **3a**, **24a** 及び **24b** はいずれも強い活性を示すことが分かった。最も強い抗酸化能を有する化合物は、3,8-位に水酸基を有する carbazomadurin A (**2**) 及び B (**3**) の前駆体 **2a** 及び **3a** であった。この 2 種の化合物は、ホルミル基を有するため、

その還元能が加わったためと考えている。この2種に次いで強い活性を示したのは、天然物 carbazomadurin A (2) 及び(3) であった。なお、8種類のカルバゾールの細胞毒性は、4 及び 24a に少しみられたが、他はみられなかった。

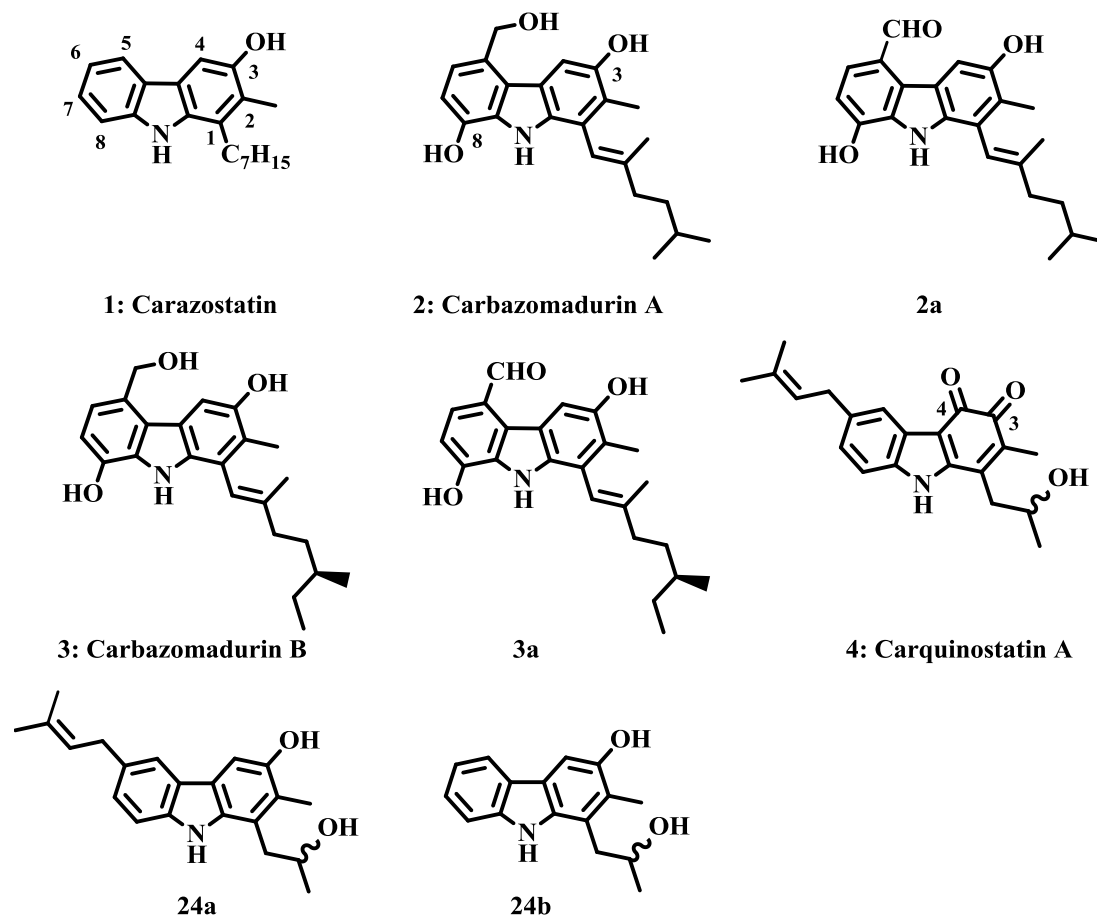
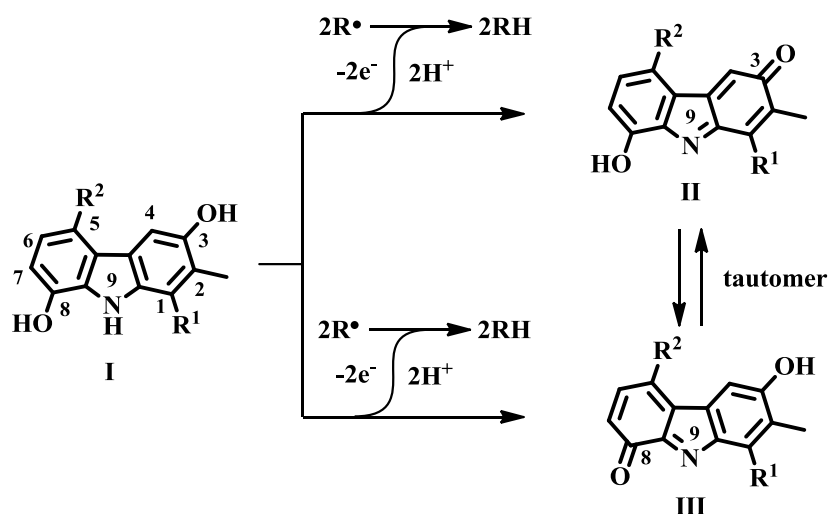


Figure 7. Structures of oxygenated carbazole alkaloids

3-ヒドロキシカルバゾール 1、24b は、[I]から [II]へ移行する際に抗酸化能を発揮するのに対して、3, 8-ジヒドロキシカルバゾールの carbazomadurin A (2) 及び B (3) とそれらの前駆体 2a 及び 3a は、二種のイミノキノン構造 [II] 及び [III] を取ることが可能であり、この両者は互変異性の関係にあり、このことが最も強い活性を示したものと推定している。また、カルバゾール-3, 4-キノン構造の carquinostatin A (4) の抗酸化能が低い理由としてはイミノキノン構造 [II] が取れないことが一因と考えている<sup>(4)</sup> (Scheme 35)。



**Scheme 35. Proposed mechanism of the radical scavenging pathway of 3,8-dihydroxycarbazoles**

以上、本研究において多置換カルバゾールアルカロイド carbazomadurin A (**2**) 及び **B** (**3**)、(±)-carquinostatin A (**4**)、(R)-(-)-carquinostatin A (**4a**) 及びそのエナンチオマーである(S)-(+)-carquinostatin A (**4b**) の全合成を達成できた。合成したカルバゾールアルカロイド類とその合成前駆体の抗酸化活性を測定した結果、3,8-ジヒドロキシカルバゾール構造の carbazomadurin A (**2**)及び **B** (**3**)とそれらの前駆体 **2a** 及び **3a** が最も強い抗酸化能をもつことが分かった。カルバゾール構造の3,8-位の水酸基は、カルバゾールの窒素原子といずれも共役系にあり、ラジカルを捕捉することでアミノフェノール構造 [**I**]が2種のイミノキノン構造 [**II**]及び [**III**]へと変換することにより強い抗酸化能を示すものと推定している。今後、天然カルバゾール構造の単純化をデザインし、抗酸化活性医薬品あるいは生体機能調節化合物の素材探索へ展開したいと考えている。



## 論文目録

- (1) A novel total synthesis of the bioactive poly-substituted carbazole alkaloid carbazomadurin A  
Hieda Y., Choshi T., Kishida S., Fujioka H., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3593-3596.
- (2) Total synthesis of ( $\pm$ )-carquinostatin A, and asymmetric total synthesis of (*R*)-(-)-carquinostatin A and (*S*)-(+)-carquinostatin A  
Hieda Y., Choshi T., Uchida Y., Fujioka H., Hibino S., *Chem Pharm. Bull.*, **2012**, *60*, 1522-1530.
- (3) Total synthesis of the neuronal cell-protecting carbazole alkaloids carbazomadurin A and (*S*)-(+)-carbazomadurin B  
Hieda Y., Choshi T., Fujioka H., Hibino S., *Eur. J.O.C*, **2013**, *32*, 7391-7401.
- (4) Antioxidant effects of the highly-substituted carbazole alkaloids and their related carbazoles  
Hieda Y., Anraku M., Choshi T., Tomida H., Fujioka H., Hatae N., Hori O., Hirose J., Hibino S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 3530-3533.

## 引用文献

- 1) Witztum JL., Steinberg D., *J. Clin. Invest.*, **1991**, 88, 1785-1792.
- 2) 中村 成夫, 活性酸素と抗酸化物質の化学, 日医大医会誌, **2013**, 9, 164-169.
- 3) Maharjan S., Oku M., Tsuda M., Hoseki J., Sakai Y., *Scientific Report*, **2014**, 4, 5896.
- 4) Flamm E. S., Demopoulos H. B., Seligman M. L., Poser R. G., Ransohoff J., *Stroke*, **1978**, 9, 445-447
- 5) Siesjo B., *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, **1981**, 1, 155-185
- 6) Demopoulos H. B., Flamm E. S., Pietronigro D. D., Seligman M. L., *Acta Physiol. Scand.*, **1980**, 492, 91-119.
- 7) a) Asano T., Sano K., *Neurol. Msd. Chir* (Tokyo), **1980**, 7, 549-554. b) Tamura A., Asano T., Sano K., Tsumagari T., Nakajima A., *Stroke*, **1979**, 10, 126-134.
- 8) Asanuma M., *IGAKUNO AYUMI*, **2001**, 177-181
- 9) Lewen A., Martz P., Chan P. H., *J. Neurotrauma*, **2000**, 17, 879-890.
- 10) a) Hardy JA., Higgins GA., *Science*, **1992**, 256, 184-185. b) Hardy J., Selkoe DJ., *Science*, **2002**, 297, 353-356.
- 11) a) Lovell MA., Ehmann WD., Butler SM., Markesbery WR., *Neurology*, **1995**, 45, 1594-1601. b) Smith MA., Rottkamp CA., Nunomura A., Raina AK., Perry G., *Biochim. Biophys. Acta.*, **2000**, 1502, 139-144. c) Butterfield DA., Reed T., Newman SF., Sultana R., *Free. Radic. Biol. Med.*, **2007**, 43, 658-677. d) Petersen RB., Nunomura A., Lee HG, Casadesus G., Perry G., Smith MA., Zhu X., *J. Alzheimers. Dis.*, **2007**, 11, 143-152.
- 12) a) Nunomura A., Perry G., Aliev G., Hirai K., Takeda A., Balraj EK., Jones PK.,

- Ghanbari H., Wataya T., Shimohama S., Chiba S., Atwood CS., Petersen RB., Smith MA.. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **2001**, 60, 759-767. b) Lovell MA., Markesbery WR., *Nucleic. Acids. Res.*, **2007**, 35, 7497-7504.
- 13) a) Cutler RG., Kelly J., Storie K., Pedersen WA., Tammara A., Hatanpaa K., Troncoso JC., Mattson MP., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, 101, 2070-2075. b) Jhoo JH., Kim HC., Nabeshima T., Yamada K., Shin EJ., Jhoo WK., Kim W., Kang KS., Jo SA., Woo JI., *Behav. Brain. Res.*, **2004**, 155, 185-196. c) Tabner BJ., El-Agnaf OM., Turnbull S., German MJ., Paleologou KE., Hayashi Y., Cooper LJ., Fullwood NJ., Allsop D., *J. Biol. Chem.*, **2005**, 280, 35789-35792.
- 14) a) Misonou H., Morishima-Kawashima M., Ihara Y., *Biochemistry*, **2000**, 39, 6951-6959. b) Paola D., Domenicotti C., Nitti M., Vitali A., Borghi R., Cottalasso D., Zaccheo D., Odetti P., Strocchi P., Marinari UM., Tabaton M., Pronzato MA., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, 268, 642-646. c) Tamagno E., Bardini P., Obbili A., Vitali A., Borghi R., Zaccheo D., Pronzato MA., Danni O., Smith MA., Perry G., Tabaton M., *Neurobiol. Dis.*, 2002 , 10, 279-288. d) Tamagno E., Parola M., Bardini P., Piccini A., Borghi R., Guglielmotto M., Santoro G., Davit A., Danni O., Smith MA., Perry G., Tabaton M., *J. Neurochem.*, 2005, 92, 628-636. e) Tamagno E., Guglielmotto M., Aragno M., Borghi R., Autelli R., Giliberto L., Muraca G., Danni O., Zhu X., Smith MA., Perry G., Jo DG., Mattson MP., Tabaton M., *J. Neurochem.*, **2008**, 104, 683-95. f) Tong Y., Zhou W., Fung V., Christensen MA., Qing H., Sun X., Song W., *J. Neural. Transm.*, **2005**, 112, 455-469.
- 15) Ono K., Hamaguchi T., Naiki H., Yamada M., *Biochim. Biophys. Acta.*, **2006**, 1762, 575-586.

- 16) Sung S., Yao Y., Uryu K., Yang H., Lee VM., Trojanowski JQ., Praticò D., *FASEB. J.*, **2004**, *18*, 323-325.
- 17) a) Watanabe T., Tanaka M., Watanabe K., Takamatsu Y., Tobe A., *YAKUGAKU ZASSHI*, **2004**, *124*, 99-111. b) 渡邊 和俊、渡辺 一彦、早瀬 哲郎、薬物と治療(*Jpn Pharmacol Ther*), **1997**, *25*, 189-197.
- 18) a) Knölker H.-J., Reddy K. R., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 4303–4427. b) Schmidt A. W., Reddy K. R., Knölker H.-J., *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3193-3328. c) Roy J., Jana A. K., Mal D., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6099-6121.
- 19) Cardellina II J. H., Kirkup M. P., Moore R. E., Mynderse J. S., Seš K., Simmons C. J., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4915-4916.
- 20) Kato S., Kawai H., Kawasaki T., Toda Y., Urata, T., Hayakawa Y., *J. Antibiot.*, **1989**, *42*, 1879.
- 21) Nihei Y., Yamamoto H., Hasegawa M., Hanada M., Fukagawa Y., Oki T., *J. Antibiot.*, **1993**, *46*, 25.
- 22) Kotoda N., Shin-ya K., Furihata K., Hayakawa Y., Seto H., *J. Antibiot.*, **1997**, *50*, 770.
- 23) Schneider K., Nachtigall J., Hänchen A., Nicholson G., Goodfellow M., Süßmuth R. D., Fiedler H.-P., *J. Nat. Prod.*, **2009**, *72*, 1768.
- 24) a) Shin-ya K., Tanaka M., Furihata K., Hayakawa Y., Seto H., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4943. b) Shin-ya K., Kunigami T., Kim, J.-S., Furihata K., Hayakawa Y., Seto H., *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1997**, *61*, 1768.
- 25) Tanaka M., Shin-ya K., Furihata K., Seto H., *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 326.
- 26) Shin-ya K., Shimizu S., Kunigami T., Furihata K., Furihata K., Seto H., *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 574.

- 27) Iwatsuki N., Niki E., Kato S., Nishikori K., *Chem. Lett.*, **1992**, 1735.
- 28) Choshi T., Hibino S., *Heterocycles*, **2011**, 83, 1205.
- 29) a) Kano S., Sugino E., Hibino S., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1980**, 1241.  
b) Kano S., Sugino E., Shibuya S., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3856.
- 30) a) Kano S., Sugino E., Shibuya S., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2979. b) Kano S., Sugino E., Hibino S., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 1751.
- 31) a) Choshi T., Sada T., Fujimoto H., Nagayama C., Sugino E., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2593. b) Choshi T., Sada T., Fujimoto H., Nagayama C., Sugino E., Hibino S., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 2535.
- 32) Jackson P. M., Moody C. J., *Synlett*, **1990**, 521. (b) Jackson P. M., Moody C. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1991**, 2941.
- 33) Knölker H.-J., Hopfmann T., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8917.
- 34) Shin K., Ogasawara K., *Chem. Lett.*, **1995**, 2941.
- 35) Nonaka Y., Kawasaki T., Sakamoto M., *Heterocycles*, **2000**, 53, 1681.
- 36) Knöll J., Knölker H. -J., *Synlett*, **2006**, 651-653.
- 37) a) van Horn D. E., Negishi E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2252-2254. b) Negishi E., van Horn D. E., King A. O., Okukado N., *Synthesis*, **1979**, 501. c) Rand C. L., van Horn D. E., Moore M. W., Negishi E., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4097-4100. d) van Horn D. E., Negishi E., Yoshida T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 6639-6647.
- 38) a) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483. (b) Miyaura N., *Top. Curr. Chem.*, **2002**, 219, 11-58.
- 39) Choshi T., Uchida Y., Kuboto Y., Nobuhiro J., Takeshita M., Hatano T., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 55, 1060.

- 40) Sharma O. P., Bhat T. K., *Food. Chem.*, **2009**, *113*, 1202.
- 41) Tang Y.-Z., Liu Z.-Qun., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2007**, *84*, 1095.
- 42) a) Minamisawa M., Yoshida S., Uzawa A., *Food Funct.*, **2014**, *5*, 330. b) Sakai K., Kino S., Takeuchi M., Ochi T., Cruz G. D., Tomita I., *Advanced Protocols in Oxidative Stress II, Methods in Molecular Biology*, ed. by Armstrong, **2010**, vol. *594*, pp241-250.
- 43) Kuzkaya N., Wessmann N., *Biochem. Pharmacol.*, **2005**, *70*, 343-354.
- 44) Yasuda D., Takahashi K., Kakinoki T., Tanaka Y., Ohe T., Nakamura S., Mashino T., *Med. Chem. Comm.*, **2013**, *4*, 527-529.
- 45) Knölker H.-J., Knöll J., *Chem. Commun.*, **2003**, 1170-1171.
- 46) a) Hibino S., Sugino E., In *Advances in Nitrogen Heterocycles*, Moody, C. J., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1995**, Vol. 5, pp 205-227. b) Kawasaki T., Sakamoto M., *J. Indian Chem. Soc.*, **1994**, *71*, 443-457. c) Choshi T., *Yakugaku Zasshi*, **2001**, *121*, 487-495. d) Choshi T., Hibino S., *Heterocycles*, **2009**, *77*, 85-97.
- 47) a) Choshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S., *Heterocycles*, **1996**, *43*, 1847-1854. b) Hagiwara H., Choshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 1948-1949. c) Hagiwara H., Choshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5807-5811. d) Hagiwara H., Choshi T., Nobuhiro J., Fujimoto H., Hibino S., *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, *49*, 881-886. e) Hirayama M., Choshi T., Kumemura T., Tohyama S., Nobuhiro J., Hibino S., *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1765-1770. f) Tohyama S., Choshi T., Matsumoto K., Yamabuki A., Ikegata K., Nobuhiro J., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5263-5264. g) Nobuhiro J., Hirayama M., Choshi T., Kamoshita S., Maruyama Y., Sukenaga Y., Ishizu T., Fujioka H., Hibino S., *Heterocycles*, **2006**, *70*, 491-499. h)

- Yamabuki A., Fujinawa H., Choshi T., Tohyama S., Matsumoto K., Ohmura K., Nobuhiro J., Hibino S., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5859-5861 i) Tohyama S., Choshi T., Azuma S., Fujioka H., Hibino S., *Heterocycles*, **2009**, *79*, 955-965.
- 48) Suzuki H., Gyoutoku H., Yokoo H., Shinba M., Sato Y., Yamada H., Murakami Y., *Synlett*, **2000**, 1196-1198.
- 49) Condie G. C., Channon M. F., Kumar A. J. Ivory., Kumar N., Black D. S., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 4989-5004.
- 50) Kazankova M. A., Protsenko N. P., Lutsenko I. F., *Russ. J. Gen. Chem.*, **1968**, *38*, 106-108.
- 51) a) Oh-e T., Miyaura N., Suzuki A., *Synlett*, **1990**, 221-223. b) Miyaura N., Ishiyama T., Hayashi H., Ishikawa M., Satoh M., Suzuki A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *III*, 314-321
- 52) Wang W., Atturdo T. Li, G., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6598-6602.
- 53) Leboff A., Carbonnelle A.-C., Alazard J.-P., Thal C., Kende A. S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4163-4164.
- 54) a) Aronica L. A., Terreni S., Caorusso A. M., Salvadori P., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4321-4329. b) Lardicci L., Botteghi C., Bendetti E., *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1543-1538.
- 55) Leboff A., Carbonnelle A. -C., Alazard J. -P., Thal C., Kende A. S., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4163-4164.
- 56) Knölker H.-J., Fröhner W., *Synlett*, **1997**, 1108-1110.
- 57) Fröhner W., Reddy K. R., Knölker H.-J., *Heterocycles*, **2007**, *74*, 895-912 .
- 58) Knölker H.-J., Reddy K. R., *Synlett*, **1999**, 596-598.
- 59) Knölker H.-J., Baum E., Reddy K. R., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1171-1174 .

- 60) Choshi T., Hibino S., *Heterocycles*, **2009**, 77, 85-97.
- 61) Harada N., Watanabe M., Kuwahara S., Sugino A., Kasai Y., Ichikawa A.,  
*Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 1249-1253.
- 62) Tsuji H., Kasai Y., Sugino A., Kuwahara S., Watanabe M., Harada N., Ichikawa A.,  
*Chirality*, **2002**, 14, 81-84.
- 63) Mosmann T., *J. Immunol. Methods.*, **1983**, 65, 55.



## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部医薬品化学研究室 日比野 俐教授に謹んで謝意を表します。

さらに、本研究を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部有機薬化学研究室 藤岡 晴人教授に謹んで謝意を表します。

また、本研究を遂行するにあたり終始御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部医薬品化学研究室 町支 臣成教授に謹んで謝意を表します。

抗酸化活性測定を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました福山大学薬学部製剤物理化学研究室 富田 久夫教授、福山大学薬学部薬品物理化学研究室 広瀬 順造前教授、崇城大学薬学部製剤学研究室 安楽 誠准教授、金沢大学大学院医薬保健研究領域医学系、神経分子標的学研究室 堀 修教授に謹んで感謝申し上げます。

また、細胞毒性試験の実施とともに、本研究に関して終始御指導、御鞭撻を賜りました北海道医療大学薬学部薬品物理化学研究室 波多江 典之准教授に謹んで感謝申し上げます。

なお、本研究に御協力を賜りました福山大学薬学部有機薬化学研究室 4, 5, 6 年生諸氏に深謝いたします。