

# 博士論文

## 多置換ヒドロカルバズール不斉合成法の開発と 天然物合成への応用

千葉大学大学院 医学薬学府 先端創薬科学専攻

創薬科学講座 薬品合成化学研究室

森川 貴裕

2017年（平成29年）修了

## 目次

目次	1
略語表	3
序論-1	
● 第一節 ヒドロカルバゾール骨格を有する天然物とその誘導体	5
● 第二節 多置換ヒドロカルバゾール誘導体の合成例	6
● 第三節 シロキシビニルインドールを用いる Diels-Alder 反応	9
序論-2	
● 第一節 可視光酸化還元触媒	11
● 第二節 可視光酸化還元触媒を用いるオレフィン修飾反応	13
● 第三節 可視光酸化還元触媒を組み込んだ二重触媒反応	15
● 第四節 オレフィンへのヘテロ原子導入法の開発	17
本論第一章 多置換ヒドロカルバゾール合成法の開発	
● 第一節 シロキシビニルインドールの構造最適化検討	18
● 第二節 触媒の最適化検討	21
● 第三節 基質一般性の検討	26
● 第四節 シルエノールエーテルを起点とする DA 付加体の変換反応	28
● 第五節 <i>N</i> -アシルオキサゾリドン部位の変換及び Mbs の脱保護	30
● 第六節 Diels-Alder 反応及び触媒構造に関する考察	31
本論第二章 (-)-Minovincine の全合成	
● 第一節 Minovincine について	36
● 第二節 Diels-Alder 反応の再検討	38
● 第三節 アミド及び <i>N</i> -アシルオキサゾリドンの変換反応	39
● 第四節 チオアミドのワンポット合成	42
● 第五節 四置換オレフィンの立体選択的還元	43
● 第六節 エナミンの酸化による <i>cis</i> -ピロリジン環構築	46
● 第七節 隣接基関与による還元	49
● 第八節 ピペリジン環の構築	51
● 第九節 (-)-Minovincine の全合成	54

本論第三章	可視光酸化還元触媒を用いるオレフィンの修飾反応開発	
● 第一節	[4+2]環化付加反応への試み -----	56
● 第二節	アリル基転移型アミジルラジカルのオレフィン付加の試み -----	60
● 第三節	アミノアシル化反応の開発 -----	64
● 第四節	アミノトリクロロメチル化反応の開発 -----	68
● 第五節	$\alpha$ -アルキルスチレンの酸化反応と環状 $\alpha$ -アリアルケトンへの合成応用 --	74
総括	-----	77
実験の部	-----	79
参考文献	-----	164
論文目録	-----	175
学会発表	-----	176
審査委員	-----	178
謝辞	-----	179

## 略語表

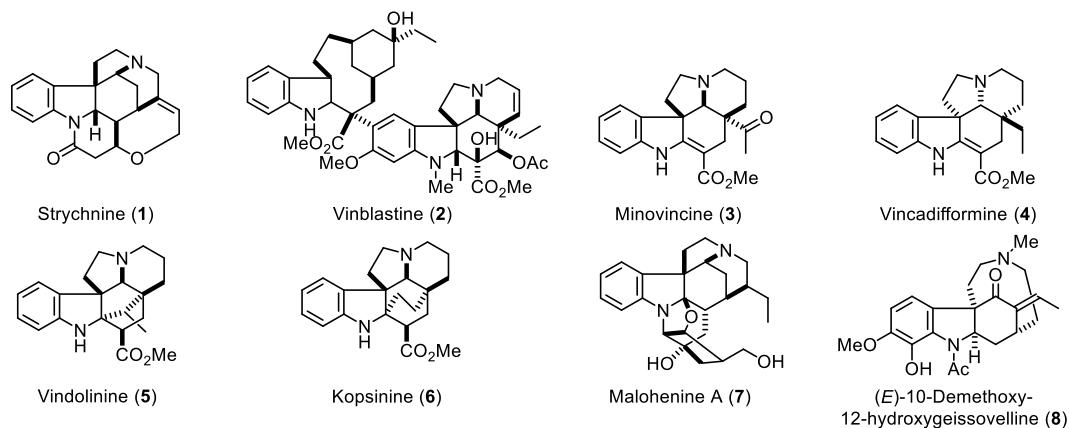
Ac: acetyl	DMEAD: di-2-methoxyethyl azodicarboxylate
ACECl: 1-chloroethyl chloroformate	DMF: <i>N,N</i> -dimethylformamide
AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitrile	DMP: Dess-Martin periodinane
Alloc: allyloxycarbonyl	DMSO: dimethylsulfoxide
aq: aqueous	DNB: dinitrobenzene
Ar: aryl	dpm: dipivaloylmethanato
ATR: attenuated total reflection	DPPA: diphenylphosphoryl azide
ATRA: atom transfer radical addition	dr: diastereomer ratio
Bn: benzyl	DTBP: 2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine
Boc: <i>tert</i> -butoxycarbonyl	E: elimination
bpy: bipyridine	ee: enantiomeric excess
bpz: bipyrazine	ent: enantiomer
brsm: based on recovered starting material	eq: equivalent
Bs: benzenesulfonyl	ESI: electrospray ionization
Bu: butyl	Et: ethyl
Bz: benzoyl	gly: glycine
<i>c</i> : cyclo	h: hour
<i>c</i> : concentrated	HAT: hydrogen atom abstraction
°C: degrees Celsius	HE: Hantzsch ester
calcd: calculated	HOMO: highest occupied molecular orbital
CAN: ceric ammonium nitrate	HPLC: high performance liquid chromatography
cat: catalyst	HMPA: hexamethylphosphoramide
Cbz: benzoyloxycarbonyl	HRMS: high resolution mass spectrometry
cod: 1,5-cyclooctadiene	Hz: hertz
CSA: camphor-10-sulfonic acid	<i>i</i> : iso
dba: dibenzylideneacetone	IBX: 2-iodoxybenzoic acid
DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene	IC <sub>50</sub> : half maximal inhibitory concentration
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	IPA: <i>i</i> -propanol
DCE: dichloroethane	IR: infrared
DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone	KHMDS: potassium bis(trimethylsilyl)amide
DEAD: diethyl azodicarboxylate	LAH: lithium aluminum hydride
decomp: decomposition	LDA: lithium diisopropylamide
DFT: density functional theory	
DIBAL: diisobutylaluminium hydride	
DMAP: 4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine	
DME: dimethoxyethane	

LED: light emitting diode  
 LFSE: ligand field stabilization energy  
 LHMDs: lithium bis(trimethylsilyl)amide  
 LUMO: lowest unoccupied molecular orbital  
*m*: meta  
 M: molar (moles per liter)  
 Mbs: *p*-methoxybenzenesulfonyl  
*m*-CPBA: *m*-chloroperbenzoic acid  
 Me: methyl  
 Mes: mesityl  
 min: minute(s)  
 MMPP: magnesium monoperoxyphthalate  
 MOM: methoxymethyl  
 MS: mass spectrometry  
 MS: molecular sieves  
 Ms: mesyl  
*n*: normal  
 NBS: *N*-bromosuccinimide  
 NCS: *N*-chlorosuccinimide  
 NHC: *N*-heterocyclic carbene  
 NIS: *N*-iodosuccinimide  
 NMO: *N*-methylmorpholine *N*-oxide  
 NMP: *N*-methylpyrrolidone  
 NMR: nuclear magnetic resonance  
 NOE: nuclear Overhauser effect  
 NR: no reaction  
 Ns: *p*-nitrobenzenesulfonyl  
 Nu: nucleophile  
*o*: ortho  
 ox: oxidation  
 PCET: proton-coupled electron transfer  
 PDC: pyridinium dichromate  
 PG: protective group  
 Ph: phenyl  
 phen: phenanthroline  
 PIDA: phenyliodine diacetate  
 PMB: *p*-methoxybenzyl  
 PMP: *p*-methoxyphenyl  
 ppy: 2-phenylpyridine  
 Pr: propyl  
 psi: pound-force per square inch  
 Py: pyridine  
 quant: quantitative  
 R: alkyl group  
 red: reduction  
 rsm: recovered starting material  
 rt: room temperature  
*s*: secondary  
 sat: saturated  
 SCE: saturated calomel electrode  
 SET: single electron transfer  
 S<sub>N</sub>: nucleophilic substitution  
*t* (*tert*): tertiary  
 TBAF: tetrabutylammonium fluoride  
 TBHP: *tert*-butyl hydroperoxide  
 TBS: *tert*-butyldimethylsilyl  
 TBDPS: *tert*-butyldiphenylsilyl  
 PCET: proton-coupled electron transfer  
 temp: temperature  
 TEMPO: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl  
 Tf: trifluoromethanesulfonyl  
 TFA: trifluoroacetic acid  
 TFAA: trifluoroacetic anhydride  
 TPAP: tetrapropylammonium perruthenate  
 THF: tetrahydrofuran  
 TIPS: triisopropylsilyl  
 TLC: thin layer chromatography  
 TMS: trimethylsilyl  
 TOF: time of flight  
 TPAP: tetrapropylammonium perruthenate  
 Tol: tolyl  
 Ts: *p*-toluenesulfonyl  
 UV: ultraviolet  
 wt: weight

# 序論—1

## 第一節 ヒドロカルバゾール骨格を有する天然物とその誘導体

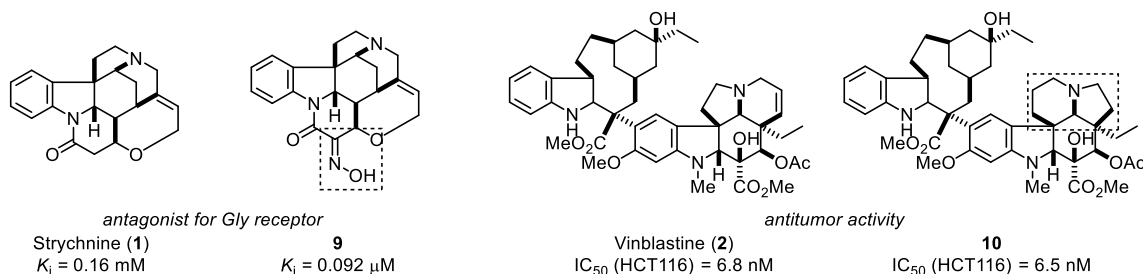
ヒドロカルバゾール骨格は、シクロヘキサンがインドリンの 2 位と 3 位で融合した骨格であり、インドールアルカロイドを始めとする多くの生物活性物質の重要な部分構造である。例えば、神経興奮作用を持つ **Strychnine (1)** や抗腫瘍作用を持つ **Vinblastine (2)** が挙げられる。以下にヒドロカルバゾール骨格を有する代表的な天然物を示す (**Figure 1**)<sup>1)</sup>。



**Figure 1.** Representative natural products having a hydrocarbazole skeleton

特に、ビンカ、アスピドスペルマ、コプシア属に含まれるインドールアルカロイドの多くは、複雑な化学構造を有し、かつ魅力的な生物活性を持つため<sup>2)</sup>、多くの化学者の注目を集め、幅広い研究が行われてきた<sup>3)</sup>。これら天然物の多くは、高度に官能基化されたシクロヘキサンを持つ点と C4a 位に 4 級炭素を有する点が共通している。合成化学者にとって、いかにしてヒドロカルバゾール骨格を迅速に合成しながら、立体選択的にシクロヘキサン上に置換基を導入し、また C4a 位の 4 級炭素を構築するかが課題となっており、触媒的不斉反応の開発も含めた様々な解決方法が報告されてきた<sup>4,5)</sup>。

一方、ヒドロカルバゾール骨格を有する天然物をリード化合物とした構造活性相関研究も現在でも盛んに行われている。例えば、**Strychnine** 誘導体 **9** は、グリシン受容体に対する高いアンタゴニスト活性を有しており、臨床応用だけでなく、研究用試薬としての応用も期待されている<sup>6)</sup>。**Vinblastine** 誘導体 **10** は、**Vinblastine (2)** と同等の抗腫瘍活性を持っており、耐性株への適用応用が期待されている<sup>7)</sup>。



**Figure 2.** Derivatization of strychnine and vinblastine for improving their biological activities

これまでに行われてきた誘導体研究では、天然物からの半合成の例が多く、側鎖置換基などの限られた部位の修飾反応に留まっている。従って、様々なヒドロカルバゾール誘導体を立体選択かつ網羅的に合成する手法は現在もなお、強く求められている。

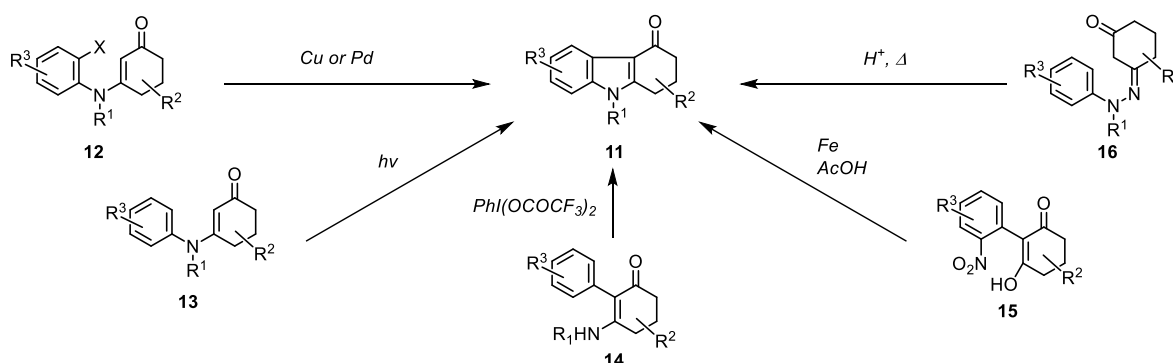
## 第二節 多置換ヒドロカルバゾール誘導体の合成例

多置換ヒドロカルバゾール合成に用いられる方法には、大きく分けて 5 つが知られている<sup>8)</sup>。すなわち、【1】アリールエノンを基質に用いた環化反応【2】スピロインドレニンまたはスピロインドールの転移反応【3】分子内 Friedel–Crafts 反応【4】3+3 環化付加反応【5】4+2 環化付加反応 (Diels–Alder 反応) である。

### 【1】アリールエノンを基質に用いた環化反応 (Scheme 1)

Jiang ら及び Pombo-Villar らは、2-ハロアリールエナミン **12** を基質とし、それぞれ銅触媒またはパラジウム触媒を用いて Heck 反応によるヒドロカルバゾール **11** の合成法を開発した<sup>9)</sup>。一方、Gramain らは **13** に対して光照射を行うことで、環化反応に続く、空気酸化により、**11** が直接得られることを報告した<sup>10)</sup>。Wang らは、2-アリールエナミン **14** に対し、超原子価ヨウ素試薬を加えることで、酸化的に C–N 結合が形成することを見出し、**11** の合成を達成した<sup>11)</sup>。対して、Yao らは、鉄と酢酸を用いた **15** のニトロ基の還元による還元的アミノ化反応により、**11** を得た<sup>12)</sup>。また、最も古典的な方法として **16** を用いる Fischer インドール合成による **11** の合成も知られている<sup>13)</sup>。しかし、この場合、強い酸や高温条件が必要となることや、位置選択性に乏しいことが問題として挙げられる。

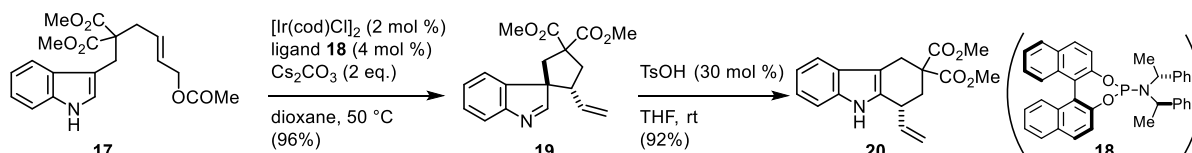
Scheme 1. Cyclization of aryl enones for the construction of hydrocarbazole skeleton



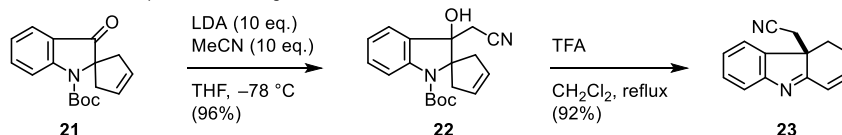
### 【2】スピロインドレニンまたはスピロインドールの転移反応

You らは、インドール **17** から **18** を配位子とした Ir 触媒を用いる不斉辻–Trost 反応により、キラルスピロインドレニン **19** を合成した後、**19** を触媒量の TsOH で処理することで **20** を得た (Scheme 2)<sup>14)</sup>。一方、Zu らは、**21** から導いた 3 級アルコール **22** に対し、TFA を加えることで Boc 基の除去を引き金とする Aza-ピナコール転移反応により、**23** を合成した (Scheme 3)<sup>15)</sup>。

Scheme 2. Iridium-catalyzed allylic dearomatization and stereospecific migration



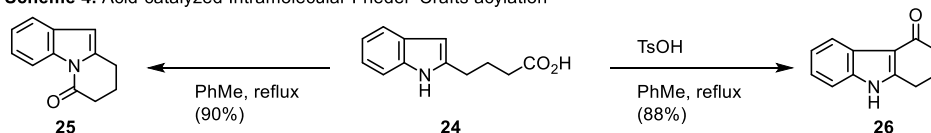
Scheme 3. Aza-pinacol rearrangement



### 【3】分子内 Friedel–Crafts 反応

最もシンプルなヒドロカルバズール合成法として、分子内 Friedel–Crafts 反応が挙げられる。しかしこの反応では、通常、C-アシル化と N-アシル化が競合する。Bunce らは、インドール **24** に対して適切な反応条件を選択することで、分子内 Friedel–Crafts アシル化反応を制御することに成功し、**25** または **26** を選択的に高収率で得た (Scheme 4) <sup>16)</sup>。

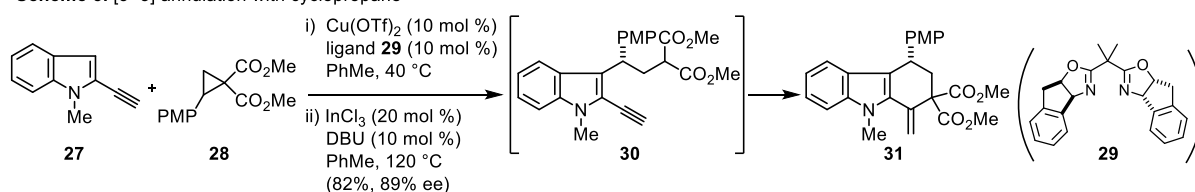
Scheme 4. Acid-catalyzed Intramolecular Friedel–Crafts acylation



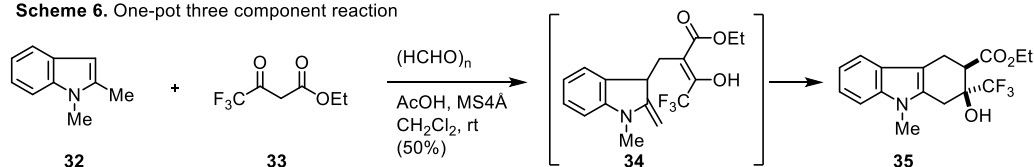
### 【4】3+3 環化付加反応

Tang らは、開環に伴うシクロプロパン **28** の donor-acceptor 極性転換を利用した one-pot での連続反応を考案し、まず、インドール **27** に対してキラル銅触媒を用いた 3 位の不斉アルキル化反応、そして In 触媒を用いたアルキンへの求核攻撃を行い、ヒドロカルバズール **31** を合成した (Scheme 5) <sup>17)</sup>。この際、DBU の添加が収率向上の鍵であった。Zhu らは、酸性条件下、 $\beta$ -ケトエステル **33** とパラホルムアルデヒドの縮合に続く、連続的な C–C 結合形成反応によってフッ素を含むヒドロカルバズール **35** を得た (Scheme 6) <sup>18)</sup>。

Scheme 5. [3+3] annulation with cyclopropane



Scheme 6. One-pot three component reaction



### 【5】4+2 環化付加反応 (Diels–Alder 反応)

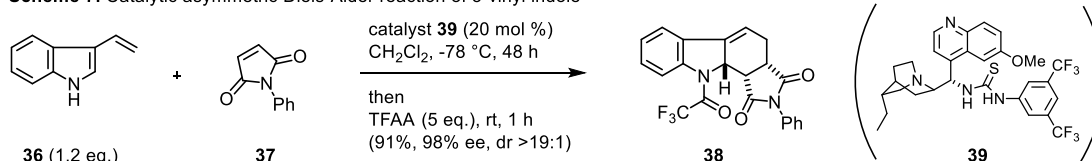
ヒドロカルバズール骨格のシクロヘキサン上に、高立体選択的に複数の官能基を一挙に導入する方法として最も広く利用されるのが 4+2 環化付加反応 (Diels–Alder 反応) である。面選択性、位置選択性、*exo/endo* 選択性などの問題が生じる可能性があるため、基質もしくは触媒によって反応性を制御し、単一の異性体を得る試みが行われており、触媒的不斉反応も含めて多数の成功例が報告されている。4+2 環化付加反応を用いる合成例は、大きく次の 4 つの種類に分類できる。

1 つ目は、3-ビニルインドールを用いる方法である <sup>19)</sup>。Ricci らは、3-ビニルインドール **36** をジエンとして用いる初の触媒的不斉 Diels–Alder 反応を達成し、光学活性多置換ヒドロカルバズール **38** を合成した (Scheme 7) <sup>19e)</sup>。キラルチオウレア **39** を用いることで、高収率・高立体選択に反応が進行した。2 つ目は、2-ビニルインドールを用いる方法である <sup>20)</sup>。Xiao らは、キラルビススルホンアミド **43** を有機分子触媒として用いることで、2-ビニルインドール **40** から良好な結果で付加体 **42** を得た <sup>20c)</sup>。3 つ目は、*o*-キノジメタンを用いる方法である <sup>21)</sup>。Melchiorre らは、2 位にメチル基、3 位にアクロレイン構造を有するインドール **44** に対し、プロリン触媒 **45** を用いることで、2,3-キノジメタン構造を有す

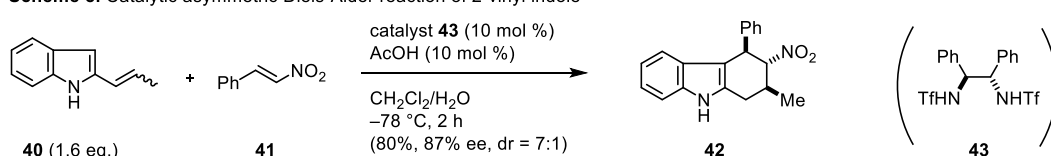


るインドールジエン **46** を発生させ、これに対しジエノフィルを反応させることで、多置換ヒドロカルバズール **47** を合成した (Scheme 8) <sup>21a</sup>)。また、本合成は *o*-キノジメタンを初めて触媒的不斉反応に応用した例でもある。これまでの例ではインドール側を 4π系として用いていたのに対し、4つ目の例ではインドールを 2π系として用いる例である。松尾らは、シクロブタノン **49** に対して  $\text{TiCl}_4$  を加えると、開環反応が起こると共にインドール **47** の付加が起こり、生じたエノラート **50** が近傍のイミニウムカチオンに求核攻撃することで **51** が得られることを見出した (Scheme 10) <sup>22</sup>)。当量の Lewis 酸が必要であり、ラセミ体合成の例にはなるが、松尾らは本反応を利用した天然物の全合成も併せて報告した。

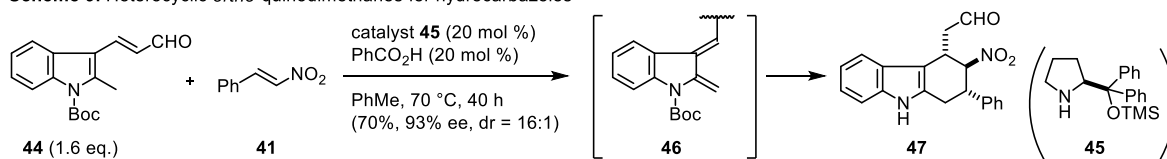
**Scheme 7.** Catalytic asymmetric Diels-Alder reaction of 3-vinyl indole



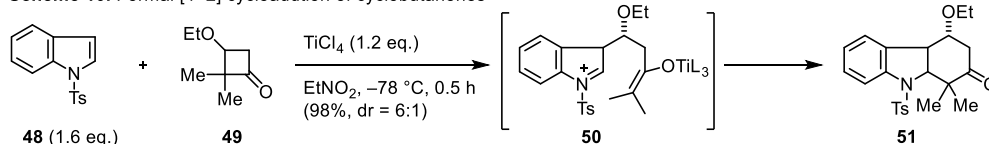
**Scheme 8.** Catalytic asymmetric Diels-Alder reaction of 2-vinyl indole



**Scheme 9.** Heterocyclic *ortho*-quinodimethanes for hydrocarbazoles



**Scheme 10.** Formal [4+2] cycloaddition of cyclobutanones

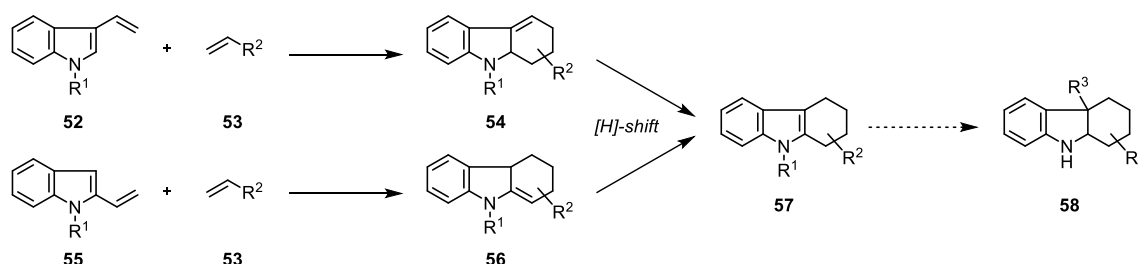


以上のように様々なヒドロカルバズール合成法が開発され、短工程かつ高収率に多様なヒドロカルバズール誘導体を得ることが可能となった。しかし、いずれの場合においても、多置換シクロヘキサンを高立体選択に合成はできるものの、ヒドロカルバズール合成のもう一つの鍵である C4a 位の 4 級炭素構築をも満たす例はほとんどない。実際、報告されている天然物合成では、多くの場合、多工程を要する分子内 Friedel-Crafts 反応により、C4a 位に 4 級炭素を構築している <sup>23</sup>)。従って、4 級炭素構築をも効率的に達成できるような新規合成法の開発によって、ヒドロカルバズール合成にさらなる発展をもたらすことが期待できる。

### 第三節 シロキシビニルインドールを用いる Diels–Alder 反応

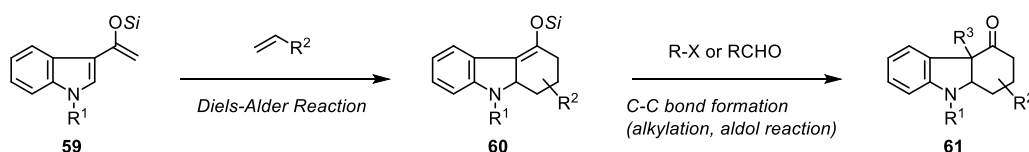
前節において、Diels–Alder 反応が多置換ヒドロカルバゾール合成に最も広く利用され、またシクロヘキサン上の置換基を一挙にかつ立体選択的に構築できる強力な方法論であることを述べた。これまで用いられてきた基質の多くは、3-ビニルインドール **52** や 2-ビニルインドール **55** であるため、これらの付加体を用いた天然物合成などの展開が難しいという課題があった。なぜならば、単純なビニルインドールから得られる付加体 **54** や **56** は、1,3-ヒドリド移動によって、インドリン環がインドール環へと再芳香化してしまう場合が多いからである。従って、C4a 位の修飾反応に制限が生じてしまい、**57** の変換反応を行う場合、非効率的な合成方法を採用せざるを得ないことが問題であった (Scheme 11)。

Scheme 11. Problem with rearomatization of DA adducts derived from vinyl indoles



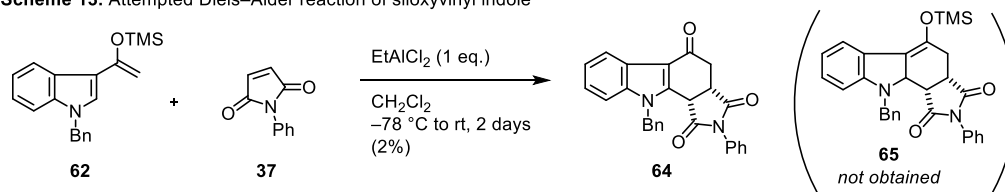
そこで筆者はシリルエノールエーテルの性質に着目し、ビニルインドールの代わりにシロキシビニルインドール **59** を用いるヒドロカルバゾール合成法を考案した (Scheme 12)。シリルエノールエーテルを含むジエンは、Danishefsky ジエン<sup>24)</sup>や Rawal ジエン<sup>25)</sup>が代表的なものであり、高い反応性を有していることから広く Diels–Alder 反応に用いられてきた<sup>26)</sup>。そのため、シロキシビニルインドール **59** を様々なジエノフィルと反応させることで、多様なヒドロカルバゾール **60** を一工程で合成できると期待した。また、付加体 **60** のシリルエノールエーテルを C4a 位の 4 級炭素構築に利用できると考え、4-オキソヒドロカルバゾール **61** をわずか 2 工程で効率的に合成できると考えた。

Scheme 12. New method to synthesize hydrocarbazoles using silyoxyvinyl indole



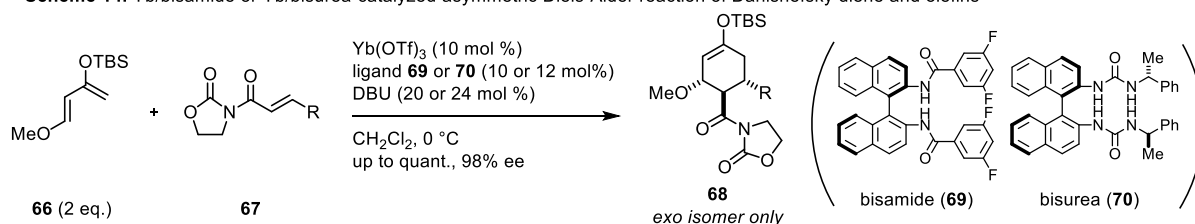
しかし、高い反応性を有するシロキシジエンは酸性条件下不安定であるため、触媒的不斉反応への応用が難しい場合が多い。実際、シロキシビニルインドールを用いる Diels–Alder 反応は 1 例報告があったが、当量の Lewis 酸を用いて 2 日間の反応に附しているにも関わらず、生成物 **64** はわずか 2% しか得られていない (Scheme 13)<sup>19d)</sup>。また、シリルエノールエーテル体 **65** は一切得られていなかった。

Scheme 13. Attempted Diels–Alder reaction of silyoxyvinyl indole



筆者が所属する研究室では Danishefsky ジエンを用いる Diels–Alder 反応に精力的に取り組んできた<sup>27)</sup>。その中で、所属研究室はランタノイド塩である Yb(OTf)<sub>3</sub> と、ピナフチルジアミンから誘導した独自のキラル配位子 **69** (以降 bisamide と表記) または **70** (以降 bisurea と表記) 及び DBU から調製したキラル Yb 触媒が、酸性条件下不安定な Danishefsky ジエンを分解せずに Diels–Alder 反応を促進し、高収率、高エナンチオ選択的に *exo* 付加体をシリルエノールエーテルとして与えることを見出した<sup>28)</sup>。本反応は Danishefsky ジエンとオレフィンを用いた世界で初めての触媒的不斉 Diels–Alder 反応の成功例であり、本キラル Yb 触媒を用いる限りでは、ジエンと生成物のシリルエノールエーテルは分解しないことが確認されている。一方、他の既存のキラル触媒ではほとんどの場合、両者の分解反応が進行する。

**Scheme 14.** Yb/bisamide or Yb/bisurea-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction of Danishefsky diene and olefins

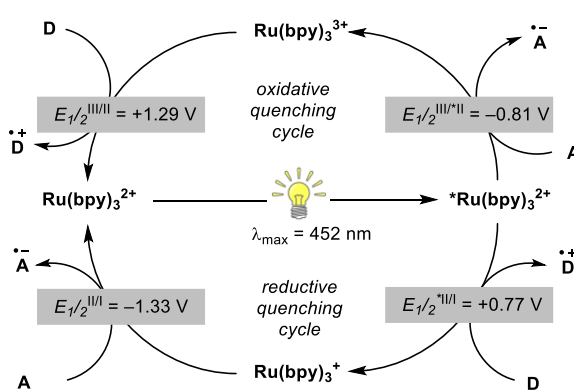


そこで筆者は、シロキシビニルインドールを用いる触媒的不斉 Diels–Alder 反応の開発を目指すに当たり、所属研究室の知見を活かしてランタノイド触媒を用いれば、ジエンや生成物のシリルエノールエーテル構造を損なうことなく目的の反応を実現できると考えた。

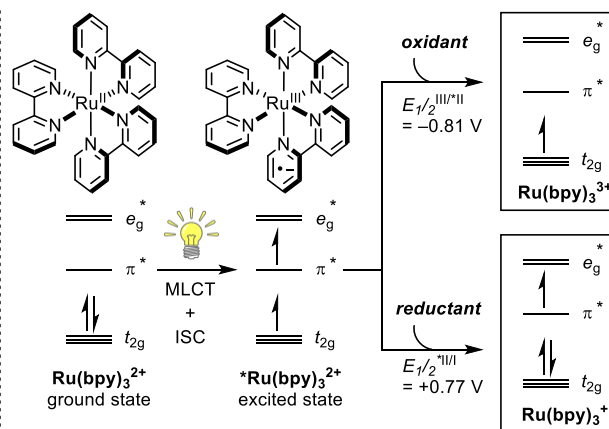
## 序論—2

### 第一節 可視光酸化還元触媒

有機合成化学の新技术の1つに可視光酸化還元触媒を用いる反応が挙げられる<sup>29)</sup>。通常の光反応やラジカル反応とは異なり、可視光酸化還元触媒を用いる反応では、紫外線や熱、強力な酸化剤または還元剤を必要とせず、太陽光や家庭用の蛍光灯を室温で照射するだけで十分に活性化が起こる。また、ほとんどの有機化合物は可視光領域の波長を吸収しないため、選択的に触媒を活性化でき、副生成物の少ない穏和な反応として環境負荷の軽減への応用も期待されている。さらに、多くの触媒的ラジカル反応では、触媒が酸化剤または還元剤と反応し、酸化的または還元的に触媒サイクルが進行するため、酸化剤と還元剤を同時に用いる反応設計は困難であるのに対し、可視光酸化還元触媒は可視光照射によって電子状態が変化し、一電子移動による酸化及び還元のどちらにも活性であるため、原料と生成物の酸化段階が等しい **redox neutral** な反応を実現できる大きな特徴がある (Figure 3)。触媒に対し可視光を照射すると、金属中心の  $t_{2g}$  軌道の電子が配位子の  $\pi^*$  軌道に移動する (Figure 4)。基底状態では不活性である触媒が光によって励起することにより、中心金属が酸化的な作用を持ち、配位子が還元的な作用を持つこととなる。従って、中心金属や配位子を変えることで基質に応じた適切な酸化還元電位に調節することも可能であり、困難な分子変換も柔軟に対応することができる<sup>30)</sup>。



**Figure 3.** Oxidative and reductive quenching cycles of  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$   
 A: electron acceptor (oxidative quencher)  
 D: electron donor (reductive quencher)

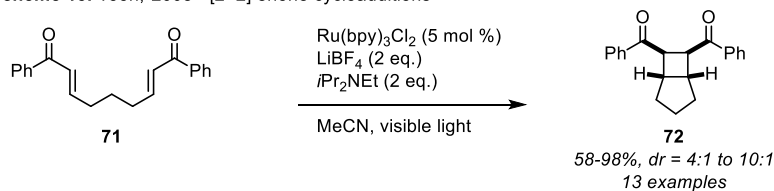


**Figure 4.** Molecular orbital depiction of  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$   
 MLCT: metal to ligand charge transfer; ISC: intersystem crossing

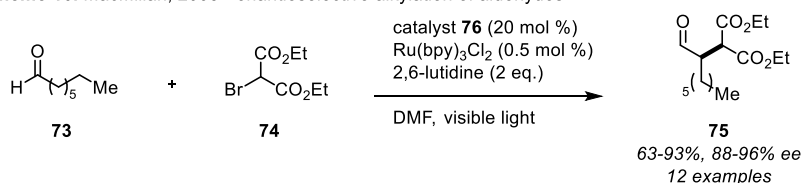
可視光酸化還元触媒は主に水を水素と酸素に分解する反応や<sup>31)</sup>、二酸化炭素をメタンへ還元する反応<sup>32)</sup>、または太陽電池<sup>33)</sup>や重合化反応<sup>34)</sup>に用いられるのみで、最近まで有機合成化学にほとんど利用されてこなかった。2008年、Yoonらは可視光酸化還元触媒を用いるビスエノンの[2+2]環化付加反応を報告した (Scheme 15)<sup>35)</sup>。この反応で可視光により励起した  $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  が  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  と反応し、生じた  $\text{Ru}(\text{I})$  がエノン **71** を一電子還元して環化付加反応が進行する。 $\text{LiBF}_4$  を Lewis 酸として添加することで反応が円滑に進行し、2環性化合物 **72** を得た。同じく2008年に MacMillan らは、可視光酸化還元触媒と自身のキラルアミン触媒を組合せてアルデヒド  $\alpha$  位の不斉アルキル化反応を達成した (Scheme 16)<sup>36)</sup>。アルデヒド **73** とアミン触媒 **76** から生じるキラルエナミンに、**74** の一電子還元によって生じるアルキルラジカルが付加をし、窒素の隣にラジカルを持つ中間体が生じる。

ヘテロ原子の隣のラジカルが **SOMO** の重なりにより安定化を受け、反応の進行を有利にしている。なお、本反応は可視光照射または可視光酸化還元触媒を除くとほとんど反応が進行しなくなるため、通常のエナミンのアルキル化のような二電子移動の反応機構ではなく、一電子移動の反応機構だと考えられている。さらに 2009 年に Stephenson らは還元的な脱ハロゲン化反応を報告した (Scheme 17) <sup>37</sup>)。可視光酸化還元触媒を用いることで、穏やかな還元剤としてギ酸を利用することができ、有毒な *n*-Bu<sub>3</sub>SnH などを用いなくても還元的な脱ハロゲン化反応が進行することが見出された。可視光酸化還元触媒の分野は、これら先駆的な論文報告を機に、2008 年以降、急速に論文数が増え発展してきた。

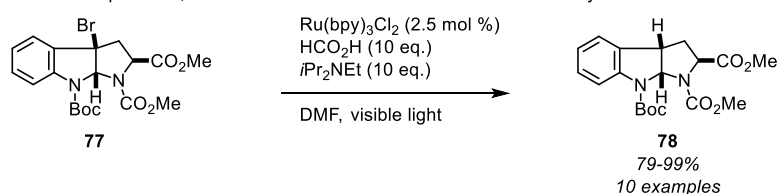
**Scheme 15.** Yoon, 2008 - [2+2] enone cycloadditions



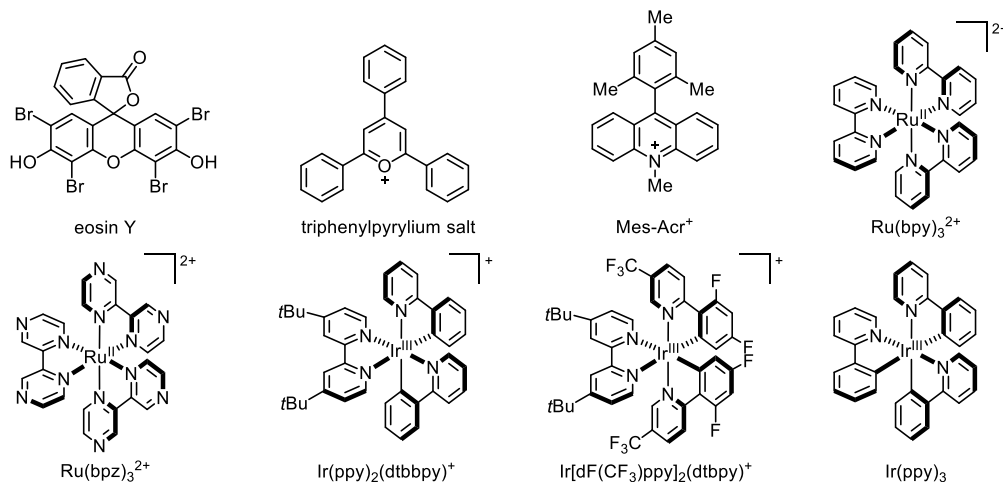
**Scheme 16.** MacMillan, 2008 - enantioselective alkylation of aldehydes



**Scheme 17.** Stephenson, 2009 - reductive dehalogenation of activated alkyl halides



有機色素やルテニウム(II)ポリピリジル錯体、イリジウム(III)フェニルピリジル錯体などが可視光酸化還元触媒として用いられる (Figure 5) <sup>38</sup>)。特に、遷移金属錯体は励起三重項状態の寿命が長いこと、様々な反応に幅広く利用されている。また、一般的に Ir(III)は、Ru(II)よりも大きい配位子場安定化エネルギー (LFSE) を持ち、HOMO/LUMO の差が大きいため、励起させるためにはより高いエネルギーが必要だが、酸化還元電位の差が大きいため、より広範な反応に用いることができる。さらに、Ru(II)は同一の配位子を持つ錯体であるのに対し、Ir(III)は異なる配位子を組み合わせた錯体形成が可能である。

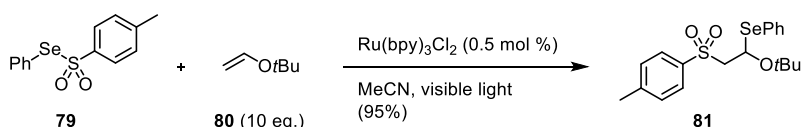


**Figure 5.** Representative photoredox catalysts

## 第二節 可視光酸化還元触媒を用いるオレフィン修飾反応

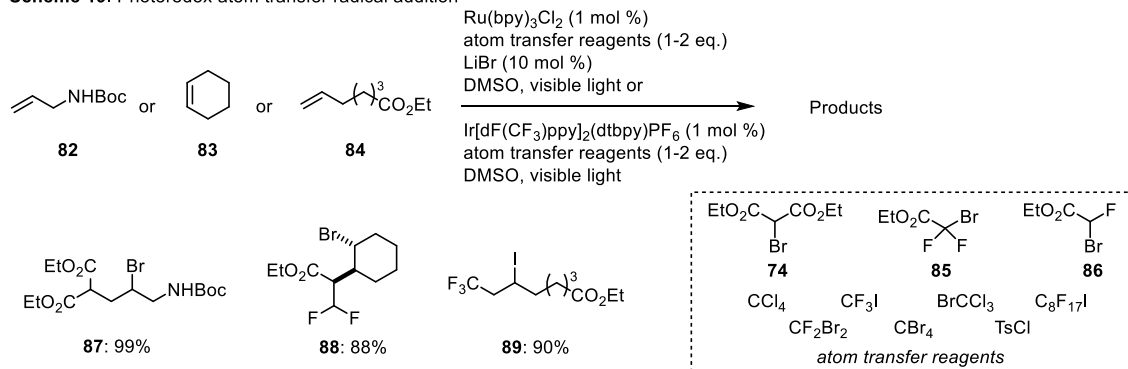
可視光酸化還元触媒を用いるオレフィン修飾で最も代表的な反応例は、原子移動ラジカル付加 (ATRA) である。1994 年、Barton らは、*p*-トルエンセレンスルホン酸 **79** 及びエノールエーテル **80** 存在下、Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> を触媒に可視光照射を行うことで、二重結合に対し、PhSe 基と Ts 基が同時に導入された **81** が得られることを報告した (Scheme 18)<sup>39)</sup>。

Scheme 18. Atom transfer radical addition of Se-phenyl *p*-tolueneselenosulfonate



さらに、Stephenson らは可視光酸化還元触媒を用いる ATRA の詳細な基質一般性と反応機構を解明した<sup>40)</sup>。彼らは Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> または Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtppy)PF<sub>6</sub> を触媒に用いて、シンプルなオレフィン **82–84** と様々なハロアルカンやα-ハロカルボニル化合物または TsCl から ATRA の反応機構によって、付加体 **87–89** を高収率で得たことを報告した (Scheme 19)。本反応は幅広い基質一般性を持っており、内部オレフィンや末端オレフィンのどちらでも用いることが可能である。さらに、生成物もアルキルハライドであるにも関わらず、適切な反応条件を選択することで選択的に原料のみを反応させることが可能であり、1,2-置換アルケンの強力な合成法として利用されている。

Scheme 19. Photoredox atom transfer radical addition



反応機構は2つの経路が共存している (Figure 6)。まず、可視光によって励起した \*Ru(II) 触媒はハロゲン化化合物 **90** によって一電子酸化を受け、Ru(III)が生じると共に、ハロゲン化化合物は一電子還元を受け、アルキルラジカル **91** が生じる。ラジカル **91** はオレフィン **92** に付加し、ラジカル中間体 **93** が生じる。**93** が先に生じた Ru(III)によって一電子酸化を受ければカチオン **94** が生じ、その後、ハロゲンイオンが付加して **95** が得られる。また、**93** からラジカル連鎖反応によって **95** へと至る経路も提唱されている。

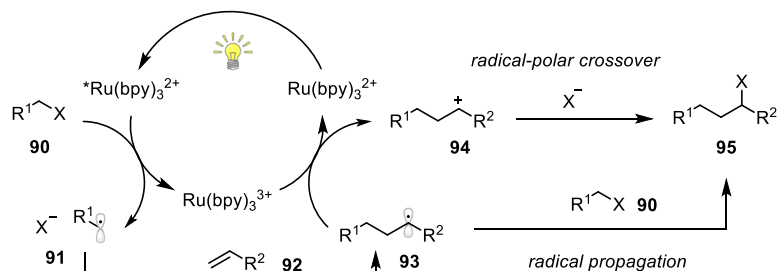
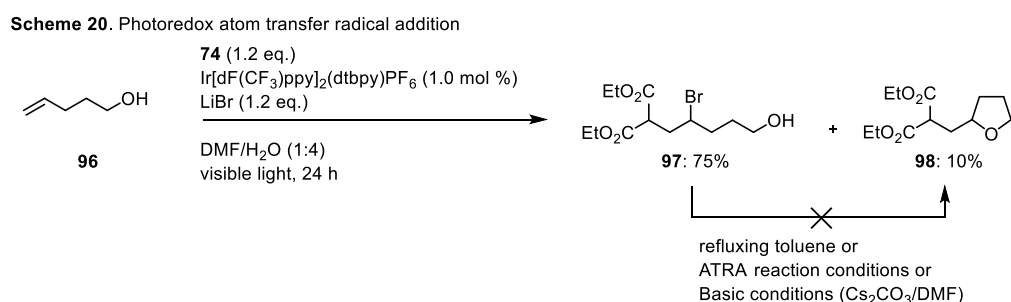
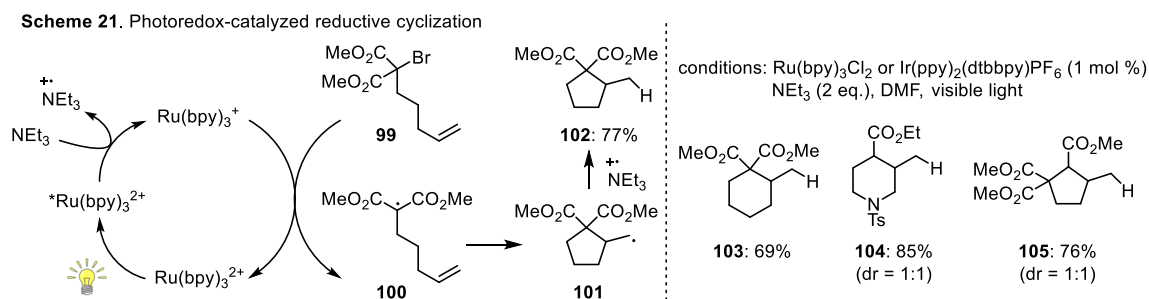


Figure 6. Mechanism of the photoredox ATRA

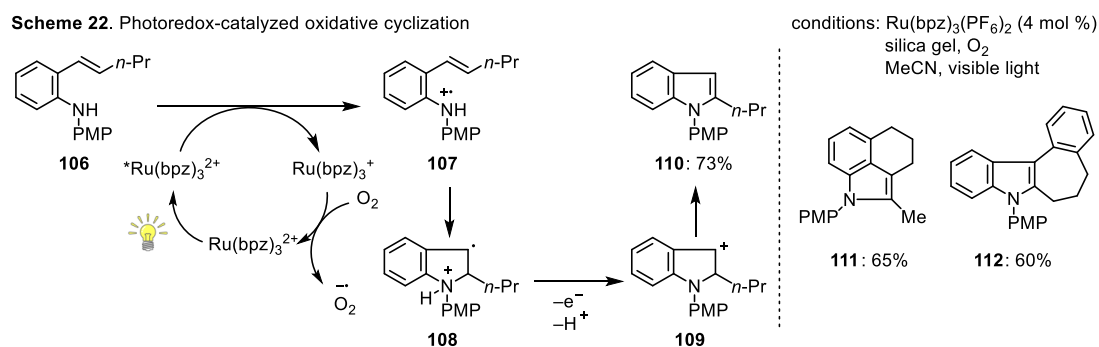
また、Stephenson らは可視光酸化還元触媒を用いる ATRA の応用として、上記の反応機構におけるラジカル **93** またはカチオン **94** を分子内で捕捉することによって、環状化合物の合成を試みた。4-ペンテン-1-オール **96** と **74** を ATRA の反応条件に附すと、目的の環化体 **98** はわずか 10% しか得られず、ATRA 生成物 **97** が 75% で得られた (Scheme 20)。また、**97** を加熱条件や ATRA 条件、塩基性条件に附しても環化体 **98** へは変換されなかったことから、**98** は ATRA 中間体が分子内で捕捉されることによって得られたことが示唆された。



ATRA による環化反応が困難である一方で、可視光酸化還元触媒と適切な還元剤や酸化剤を用いて発生させたラジカルを分子内の二重結合で捕捉することで、環化反応を行った例はある。Stephenson らは、可視光照射下、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  と  $\text{NEt}_3$  から生じる  $\text{Ru}(\text{I})$  による一電子還元で、プロモマロン酸ジメチル **99** をラジカル **100** とし、分子内のオレフィンがラジカルを捕捉することで環化体 **102** を得た (Scheme 21)<sup>41,42</sup>。また、彼らは 6 員環 **103** やヘテロ環 **104**、多置換体 **105** も良好な収率で合成した。



一方、Zeng らは、酸化力の強い  $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$  を触媒に用いることで、可視光照射下、*N*-アリールアニリン **106** を直接一電子酸化し、アミニウムラジカルカチオン **107** を発生させた (Scheme 22)<sup>43</sup>。生じた  $\text{Ru}(\text{I})$  は酸素により再酸化される一方、**107** から環化反応が進行し、**108** となり、その後プロトンと電子移動により、**109** を経てインドール **110** が得られた。本反応は **111** や **112** のような多環式化合物の合成にも応用可能である。

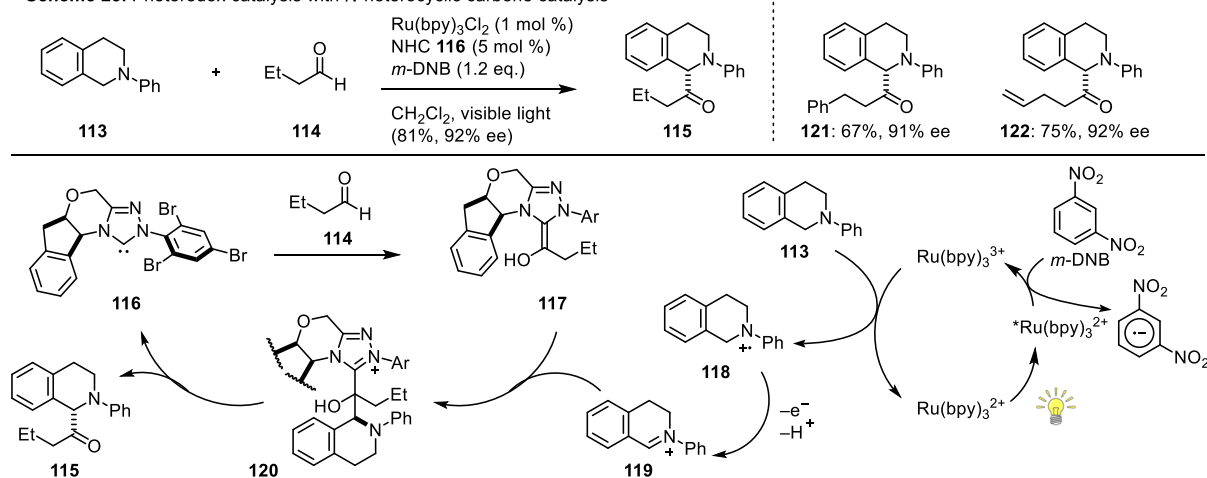


### 第三節 可視光酸化還元触媒を組み込んだ二重触媒反応

可視光によって選択的に活性化される可視光酸化還元触媒は、穏和で化学選択性の高い反応を実現できるため、別の触媒系と共存させて反応を行うことが可能である。この二重触媒反応は、従来の触媒反応または可視光酸化還元触媒のみを用いる反応では困難な化学変換を可能とし、有機合成化学の可能性を拡大する新しい反応として注目を集めている<sup>44)</sup>。

Rovis らは、可視光酸化還元触媒である  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  と、キラル NHC 触媒 **116** を組み合わせることで、*N*-フェニルテトラヒドロイソキノリン **113** とアルデヒド **114** から、アミン $\alpha$ 位の不斉アシル化反応を行い、光学活性な **115** を合成した (Scheme 23)<sup>45)</sup>。反応系中では、まず、NHC 触媒によって Stetter 反応の反応機構で **116** から Breslow 中間体 **117** が生じる。一方、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  は、酸化剤である *m*-DNB との一電子移動の機構を経て  $\text{Ru}(\text{III})$  に変換される。この  $\text{Ru}(\text{III})$  はヒドロイソキノリン **113** を一電子酸化することで、 $\text{Ru}(\text{II})$  が再生すると共に、アミニウムラジカルカチオン **118** が生じる。さらに **118** から一電子とプロトン移動が起こり、**119** のイミニウムカチオンとなった後、Breslow 中間体 **117** から求核攻撃を受けることで、付加体 **120** となり、脱離反応を経て **115** に至る。可視光酸化還元触媒による触媒サイクルの中で、Breslow 中間体 **117** が酸化される可能性などがあるにも関わらず、NHC 触媒の触媒サイクルが一切影響を受けていない。また、基質一般性も合わせて報告しており、**121** や **122** などのヒドロイソキノリンを合成可能である。

Scheme 23. Photoredox catalysis with *N*-heterocyclic carbene catalysis

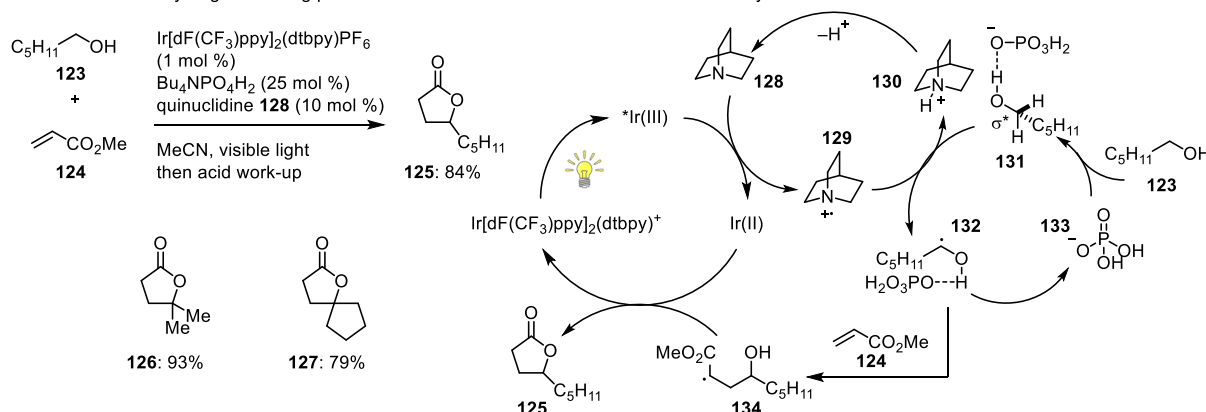


水素原子移動触媒 (HAT 触媒) は、通常不活性な C-H 結合から水素ラジカルを引き抜くことで炭素ラジカルを発生させ、ラジカル反応を促進する<sup>46)</sup>。近年、HAT 触媒と可視光酸化還元触媒の組み合わせた反応開発が盛んに行われており、画期的な新規反応が数々報告されてきた<sup>47)</sup>。MacMillan らは、アルコールが強塩基による脱プロトン化または弱塩基による水素結合形成によって、OH が結合する炭素上の C-H 結合エネルギーが低下することに着目し<sup>48)</sup>、可視光酸化還元触媒、HAT 触媒、弱塩基触媒の 3 つの触媒系を組み合わせた新規反応を報告した (Scheme 24)<sup>49)</sup>。彼らは、ヘキサノール **123** に、ラジカルアクセプターとしてアクリル酸メチル **124** を用いて、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$  を可視光酸化還元触媒、 $\text{Bu}_4\text{NPO}_4\text{H}_2$  を弱塩基触媒、quinuclidine (**128**) を HAT 触媒とした反応を行うことで、ラクトン **125** が高収率で得られることを見出した。脂肪族アルコールの OH が結合している炭素上の C-H 結合解離エネルギーは、約 92 kcal/mol と大きい値であるの



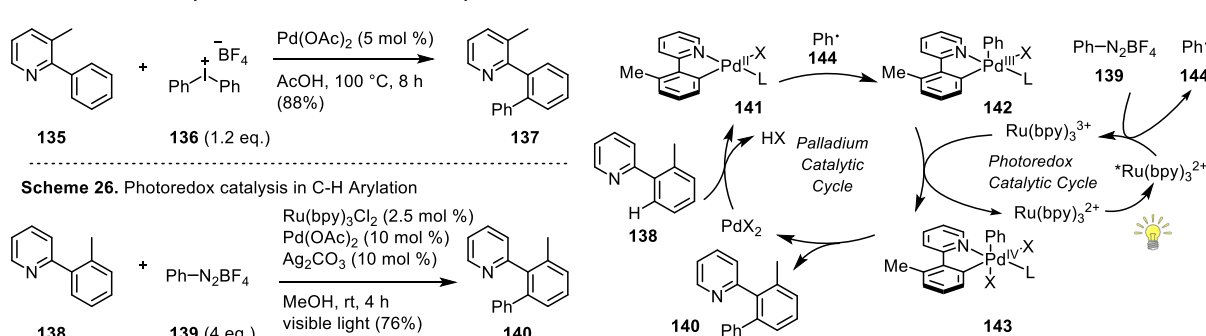
に対し、キヌクリジンのアンモニウム塩 **130** の N-H 結合解離エネルギーは 100 kcal/mol とさらに大きい。従って、励起\*Ir(III)触媒による一電子酸化から生じるキヌクリジンラジカルカチオン **129** は”ヒドリドフィリック”な化学種として、アルコールの C-H 結合から水素ラジカルを引き抜くことが可能となる。また、前述のとおり、弱塩基触媒でアルコールの OH を活性化した **131** の状態では、酸素非共有電子対の n-σ\*軌道を非局在化するため、C-H 結合解離エネルギーが低下し、他の C-H 結合存在下、位置選択的な C-H 結合活性化により、ラジカル **132** が生じる。ラジカル **132** は Michael 受容体 **124** に付加し、**134** となり、**134** が一電子還元を受けた後、ラクトン形成が起こり、**125** が得られる。

**Scheme 24.** O-H hydrogen bonding promoted H-atom transfer from α C-H bonds for C-alkylation of alcohols



可視光酸化還元触媒を遷移金属触媒と組み合わせた反応例も報告されている。Sanfordらは、2-フェニルピリジン **135** に対し、Pd(II)触媒存在下、ジアリールヨードニウム塩 **136** を加えることで、直接的 C-H 活性化反応によって **137** を合成した (Scheme 25)<sup>50</sup>。しかし、本反応は通常不利な Pd(II)中間体から Pd(IV)中間体になる sp<sup>2</sup>C-H 酸化的付加が律速段階であり、100 °C の高温条件が必要となる。この問題に対し、彼らは可視光酸化還元触媒である Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて同様の反応を行うことで、**138** と **139** を用いて室温にて **140** の合成に成功した (Scheme 26)<sup>51</sup>。一電子移動の機構にて Pd(IV)中間体を発生させることで、律速段階の活性化エネルギーを下げることに成功した。すなわち、出発物質である 2-アリールピリジン **138** と Pd(II)から配位子交換によって生じる Pd(II)中間体 **141** は、系中で発生するフェニルラジカル **144** の付加によって、Pd(III)中間体 **142** になる。Pd(III)は Ru(III)によって一電子酸化を受け、Pd(IV)中間体 **143** に変換され、還元的脱離によって生成物 **140** が得られる。このように通常の触媒反応に可視光酸化還元触媒を加えることで、不利な反応を促進することが可能である。可視光酸化還元触媒による反応はそれ自身の反応開発だけでなく、二重触媒のツールとしても非常に重要な意味を持つ。

**Scheme 25.** Pd-Catalyzed C-H Functionalization and Arylation



## 第四節 オレフィンへのヘテロ原子導入法の開発

ヘテロ原子を含む官能基は分子の化学的性質や物理的性質に強く影響を与えるため、医薬品や農薬、化学製品などに利用される分子の機能発現に重要な役割を持っている (Figure 7)<sup>52)</sup>。単純オレフィンの 1,2-二置換修飾反応、特にヘテロ原子導入型の修飾反応は、機能性分子の創製における強力な合成ツールとしてこれまでも積極的に開発されてきた<sup>53)</sup>。しかし、多くの場合、高温条件が必要であり、毒性の高い試薬や基質の分解に繋がるような反応性の高い試薬を用いなければならず、実際の工業生産への応用や、複雑分子への合成応用は限られている。

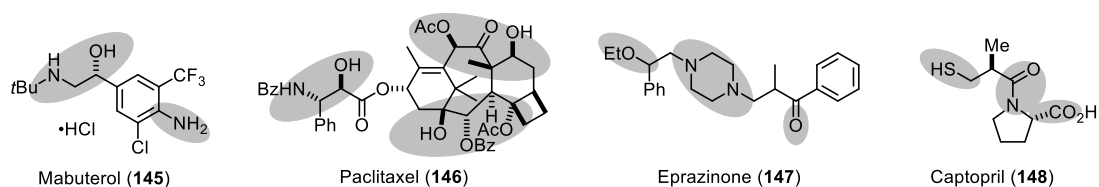


Figure 7. Selected examples of medical drugs that have heteroatoms

また、筆者は医薬品の構造活性相関研究の中で、ヘテロ原子に注目したスクリーニングを行っている例が少ないことに着目した<sup>54)</sup>。分子のヘテロ原子を網羅的に調査することで、生物活性や代謝安定性が大きく改善できることが十分に考えられるため、従来のヘテロ原子導入型オレフィン修飾反応に変わる穏和な反応条件で進行する新規反応開発を行い、医薬品開発に応用することができれば、新規医薬品の創出または既存の医薬品の合成法の改良に繋がると期待した。そこで筆者は、可視光酸化還元触媒の反応例として述べた 2 節の二重結合修飾反応である ATRA 及び、3 節の二重触媒反応を組み合わせることで、穏和かつ環境負荷の少ないオレフィン修飾反応を実現しようと考えた。特に医薬品構造の中で重要な役割を持つヘテロ原子である窒素官能基と酸素官能基の導入法を目指すこととした。また、可視光酸化還元触媒を用いて二重結合に窒素官能基を導入する例はほとんど報告がなく、挑戦的な課題であると考えられる (第三章第二節参照)。

以下、本論にて研究結果を次の章に分けて詳細に記述する。

第一章 多置換ヒドロカルバズール不斉合成法の開発

第二章 (-)-Minovincine の全合成

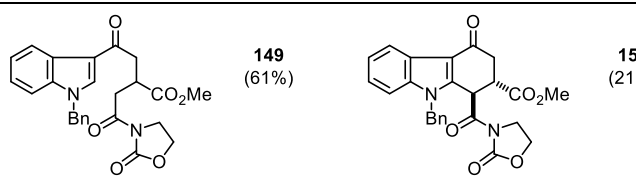
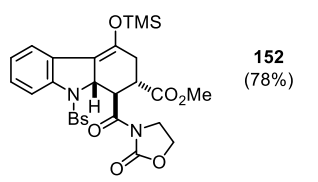
第三章 可視光酸化還元触媒を用いるオレフィンの修飾反応の開発

# 本論第一章 多置換ヒドロカルバズール不斉合成法の開発

## 第一節 シロキシビニルインドールの構造最適化検討

Otto らの文献に習い、シリル保護基に TMS、インドール窒素の保護基に Bn を用いたインドールジエン **62** を合成した (19d)。この化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が困難であったため、分液操作のみを行って Diels–Alder 反応に用いた。初期検討で用いるジエノフィルには、無水マレイン酸から容易に合成できる **67a** を選んだ。まず、不斉配位子を用いずに、ラセミ体の Diels–Alder 付加体を得る検討を行うこととし、Lewis 酸として 25 mol % の  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、添加剤として 25 mol % の  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  を加えた (Table 1, entry 1) <sup>55</sup>。その結果、予想に反して主生成物として Michael 付加体 **149** を 61% で得た。環化付加体 **150** は 21% で得られたが、シリルエノールエーテル体ではなかった。次に、インドール窒素の保護基を電子求引基である Bs に変更したジエン **151** を同様の反応条件に付したところ、Diels–Alder 反応が円滑に進行し、収率 78% で目的のシリルエノールエーテル体 **152** を単一ジアステレオマーとして得た (entry 2)。これら結果より、保護基は電子求引基が適切であると示唆され、以降ジエンのインドール窒素は  $\text{ArSO}_2$  保護を用いることとした。

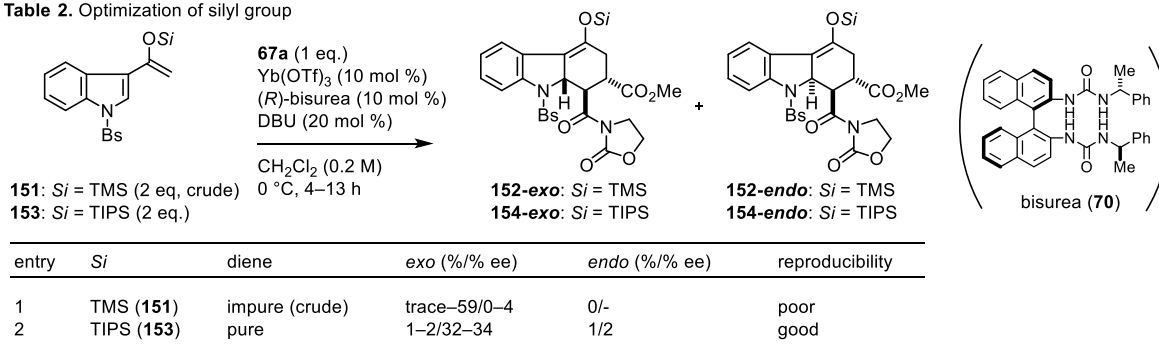
Table 1. Protective group effects on nitrogen of indole

entry	R	products
1	Bn ( <b>62</b> )	 <b>149</b> (61%) <b>150</b> (21%)
2	Bs ( <b>151</b> )	 <b>152</b> (78%)

次に、不斉反応条件の検討に移った。筆者は、序論-1 第三節で述べたキラル Yb 触媒が、本系においてもジエン及び生成物のシリルエノールエーテル構造を分解することなく、*N*-アシルオキサゾリドン構造を持つジエノフィルを活性化し、Diels–Alder 反応を促進することを期待した。しかし、ジエン **151** を用いると、反応は進行するものの、付加体の収率に再現性が乏しく、また付加体に不斉誘起はほとんど観測されなかった (Table 2, entry 1)。この原因を、ジエンの精製方法として分液操作のみを行っている点にあると考えた。すなわち、粗生成物として用いているジエンの中に、ジエン調製時の副生成物が混入しているためにキラル Yb 触媒が反応中で失活したと疑った。そこで、ジエンの安定性を向上させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製を行うためにシリル基の検討を行った。その結果、TIPS 保護体のジエン **153** はシリカゲル上でも十分安定であり、シリカゲルカラム

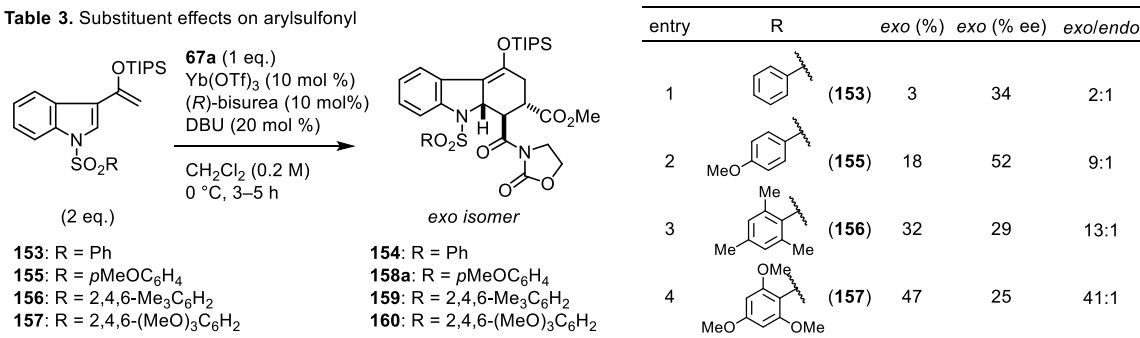
クロマトグラフィー並びに再結晶による精製が可能であった。精製したジエン **153** を、Yb 触媒を用いる Diels–Alder 反応に付したところ、二種類の付加体を得た。種々の機器分析から構造を決定し、オキサゾリドンがジエンに対して外側の向きで反応が進行した付加体 (**154-exo** と表記) を収率 2%、34% ee で得た。また、オキサゾリドンが内側の向きで反応が進行した付加体 (**154-endo** と表記) を収率 1%、2% ee で得た。低収率ではあるものの、キラル Yb 触媒を用いて初めて光学活性ヒドロカルバゾールを得た。また、ジエンを精製してから用いたことにより、再現性の問題を解決した。

Table 2. Optimization of silyl group



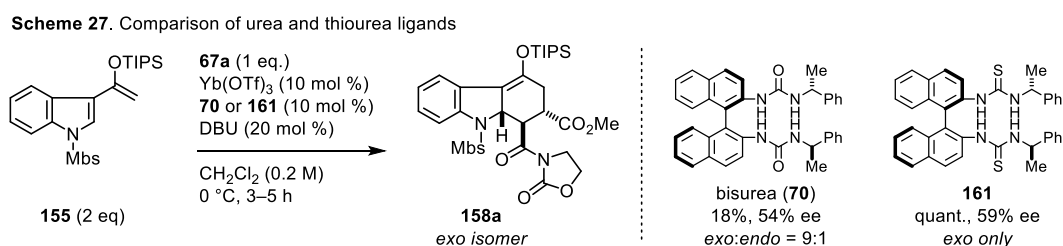
収率改善を目指し、インドールジエンの窒素保護基であるベンゼンスルホニル基上の置換基効果を検討した (Table 3)。すなわち、ベンゼン環上に電子供与基を導入することで、ジエンの反応性が上がることを期待した。まず、*p* 位にメトキシ基を導入したジエン **155** を検討したところ、付加体が 18% で得られた (entry 2)。また、エナンチオ選択性と *exo/endo* 選択性が改善した。2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル保護したジエン **156** を用いた場合、さらに収率と *exo/endo* 選択性は向上したが、エナンチオ選択性は低下した (entry 3)。さらに、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホニル保護したジエン **157** でも、収率と *exo/endo* 選択性は向上したが、エナンチオ選択性は低下した (entry 4)。期待通り、ベンゼンスルホニル基上の電子供与性置換基がジエンの反応性を向上させ、付加体の収率改善に寄与することが判明したが、エナンチオ選択性にも影響することが示唆された。満足な収率ではないものの、最も高い ee を与えた entry 2 の *p*-メトキシベンゼンスルホニル基 (以下 Mbs) を保護基としたジエン **155** を用いて以降の検討を進めることとした。

Table 3. Substituent effects on arylsulfonyl

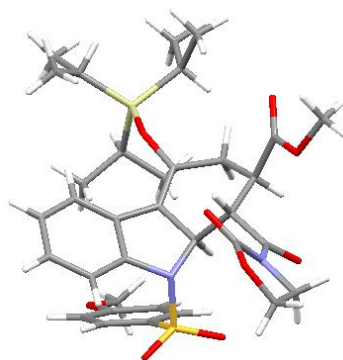


次に、付加体が低収率である原因を触媒にあると考えた。Yb/bisurea 触媒を用いる場合、時間を延長しても Diels–Alder 反応が完結しなかったため、触媒活性の低さが課題として考えられた。ウレアは高い電子供与性の配位性官能基であるため、中心金属塩の Lewis 酸性を強く抑制していると仮説を立てた。そこで、より配位力の弱い (Lewis 塩基性の低い) 配位性官能基を用いれば、触媒活性の向上に繋がると期待し、配位性官能基をウレアをチ

オウレアへと変更した配位子 **161** を用いた (Scheme 27) <sup>56)</sup>。その結果、付加体 **158a** の収率は期待通り大きく改善することとなり、単一の *exo* 付加体を定量的に得た。しかし、*ee* には大きな変化が見られなかった。*ee* 改善に向けた検討は次節にて詳細を記述する。



付加体の相対立体化学は、*exo* 体に関しては X 線結晶構造解析によって (Figure 8)、*endo* 体に関しては各種 NMR によって決定した。Diels–Alder 付加体 **158a** を再結晶すると、ラセミ体が結晶化し、母液に含まれる付加体の *ee* が向上した。従って絶対立体化学を、X 線結晶構造解析で決定することは困難であった。



**Figure 8.** X-ray crystallographic analysis of *ent*-**158a**

なお、ベンゼンスルホン基上の置換基とジエンの反応性に関して、検討に用いたジエンの <sup>13</sup>C NMR ケミカルシフトと付加体の収率を比較した (Table 4)。類似構造のジエンを比較した場合、C1 位のケミカルシフトがより高磁場なほど、電子密度が高いため、ジエンとしての反応性が高いことが知られている <sup>57)</sup>。今回の検討で用いたジエンに関しても、ベンゼン環上に電子供与基を導入し、電子密度が上昇するにつれ、C1 炭素のケミカルシフトが高磁場に移っていることが判明し、実際の収率と相関があることが確認された。

**Table 4.** <sup>13</sup>C NMR chemical shift of dienes (solvent: CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz for <sup>13</sup>C NMR, reference: δ 77.0 ppm)

dienes	yield of adduct (%)	C1 (ppm)	C2 (ppm)	C3 (ppm)	C4 (ppm)
<b>153</b>	3	92.8	150.7	122.0	124.8
<b>155</b>	18	92.7	150.8	121.0	125.0
<b>156</b>	32	92.2	150.8	119.6	125.3
<b>157</b>	47	91.1	151.5	118.0	127.0

## 第二節 触媒の最適化検討

付加体の ee 向上に向けて、触媒の最適化を検討した。以下の順番にて結果を記述する。

### 【1】塩基の検討 【2】配位子の検討 【3】中心金属塩の検討 【4】触媒組成の検討

#### 【1】塩基の検討

触媒調製時に添加する塩基の役割は、Lewis 酸によって活性化された配位子の脱プロトン化だと考えている（第六節参照）。配位子の脱プロトン化が起こり、配位子と中心金属塩に結合形成が起こることで不斉錯体が形成されていると推測している。これまで用いてきた DBU では *exo* 付加体 **158a** を 96%、59% ee で与え、高収率ではあるが、ee は中程度に留まっていた（Table 5, entry 1）。DBU の構造類縁体である DBN を用いたところ、付加体の収率及び ee が大きく低下した（entry 2）。Pyridine または 2,6-lutidine を用いたところ、*exo* 付加体を中程度の収率で得たものの、ee は非常に低い結果となった（entries 3 and 4）。一方で、脂肪族アミンである *i*Pr<sub>2</sub>NH や *i*Pr<sub>2</sub>NEt を用いたところ、収率も ee も大きく下がり、*endo* 体も一部観測された（entries 5 and 6）。無機塩である Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いたところ、付加体は高収率で得られたものの、ラセミ体であった（entry 7）。反応中、ジエンの分解が確認されたため、錯体形成が起こらなかったと考えている。以上検討より、これまで用いてきた DBU を最適塩基として次の検討に進むこととした。

Table 5. Base Screening

entry	base	158a- <i>exo</i> (%)	158a- <i>exo</i> (% ee)	158a- <i>endo</i> (%)	158a- <i>endo</i> (% ee)
1	DBU	96	59	0	-
2	DBN	10	19	6	10
3	pyridine	75	11	0	-
4	2,6-lutidine	58	0	0	-
5	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH	14	13	1	10
6	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	8	8	trace	-
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	99	0	0	-

#### 【2】配位子の検討

前節で見出したチオウレア配位子の構造最適化を行った。まず、ビナフチルジアミンから誘導したビスチオウレア配位子 **161–167** を検討した（Figure 9）。これまで用いてきた配位子 **161** のジアステレオマーである **162** を用いたところ、付加体の ee が低下した。なお、付加体の絶対立体化学が変わらなかったことから、エナンチオ選択性は側鎖上の不斉点ではなく、ビナフチルジアミンの軸不斉によって決まることが示唆された。側鎖をメチルベンジル基からジフェニル基に変更した配位子 **163** では **161** と比較すると付加体の ee は低下した。一方、ベンジル基に変更した **164** では **161** よりもわずかに ee が向上した。また、ブチル置換体 **165** でも ee は向上し、さらにメチル置換体 **166** では 75% ee で付加体を得られた。これら検討より、チオウレアの置換基の大きさが小さいほど、付加体の ee が向上する傾向が観測された。一方、配位性官能基を増やす目的でベンズイル基を導入し

た **167** では、反応は問題なく進行したものの、ee は 15%にまで低下した。

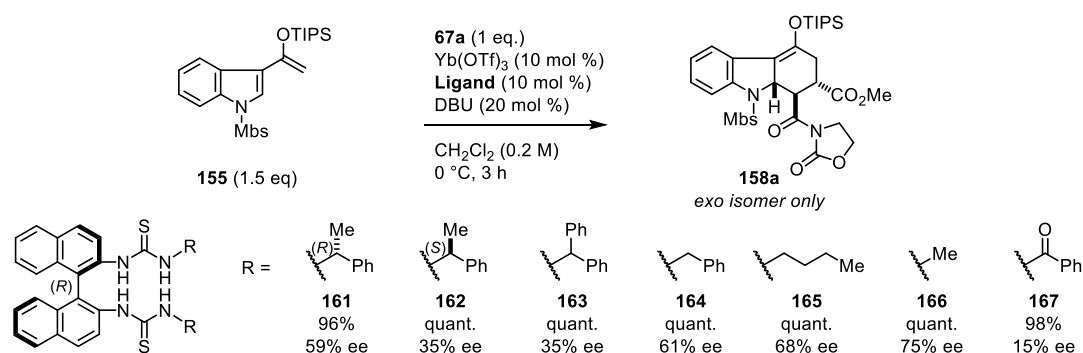


Figure 9. Screening of binaphthyldiamine-based bithiourea ligands

次に、チオウレア側鎖を 1 つしか持たない配位子 **168–170** を検討した (Figure 10)。ee の変化を判断しやすくするため、Figure 9 の検討の中で ee が中程度だったベンジル置換体 **164** との比較を行った。無置換のアミノ基を持つ **168** を用いた場合、**164** と比べて付加体の ee は向上したが、収率は低下した。また、配位子構造中にチオウレアは 1 つだけでも十分にエナンチオ選択性が発現することが示唆された。次にフルオレン置換体 **169** を検討したところ、ee は大きく低下した。また、カルバゾール体 **170** も合わせて検討したが、ee は 28%に留まった。ビスチオウレア配位子と比べて、モノチオウレア配位子は合成法に課題があり、また付加体の収率が低下する傾向が見られたため、検討をここで中止した。

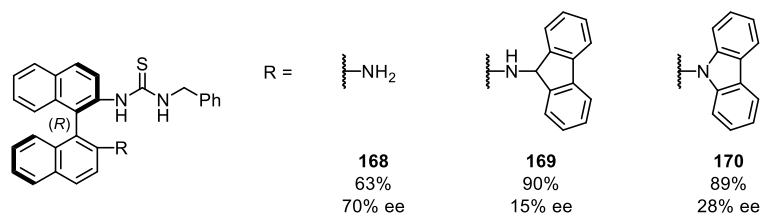


Figure 10. Screening of binaphthyldiamine-based monothiurea ligands

続いて、ビスチオウレア配位子の母核となるジアミン部位に注目し、市販のキラルジアミンから誘導可能な **171–175** の検討を行った (Figure 11)。シクロヘキサンジアミンから誘導した **171** では付加体はほぼラセミ体であった。ジフェニルエチレンジアミン由来の配位子 **172** では付加体の ee は -19%であった。また、エタノアントラセンジアミン由来の配位子 **173** でも付加体はほぼラセミ体であった。ナフタレン環とチオウレアの間にメチレンを 1 つ挟んだ配位子 **174** でも付加体の ee は大きく低下した。一方で、ビフェニルジアミンから誘導した **175** を用いると、高い ee を与えた。これらスクリーニングより、軸不斉を有する芳香族チオウレア配位子が良好な結果を与えることが判明した。脂肪族チオウレアよりも芳香族チオウレアの方が高い酸性度を持つため、錯体形成に重要な DBU によるチオウレアの脱プロトン化が有利であるためと考えている<sup>58)</sup>。

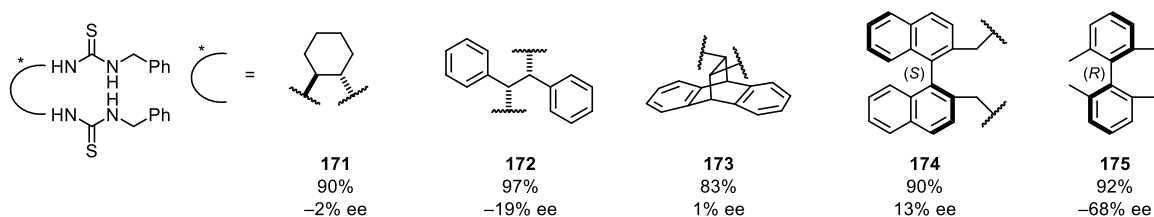


Figure 11. Screening of other chiral diamine-based bithiourea ligands

ビスチオウレア配位子の母核にはビナフチルとビフェニルのどちらが適しているかを検討した (Figure 12)。ベンジル置換体の配位子 **164** と **175** に加え、メチル置換体の配位子 **166** と **176** も比較実験を行った。その結果、いずれの場合においてもビフェニル体の方がビナフチル体よりも ee の絶対値が大きい付加体を与え、エナンチオ選択性の発現には優れていることが示唆された。しかし、それらの差はわずかなものであり、ビフェニルジアミンが抱える試薬の入手困難さの方が深刻な問題だと考えた<sup>59)</sup>。従って、ビナフチル型メチル置換ビスチオウレア **166** (以降 *bisthiourea* と表記) を最適配位子とした。

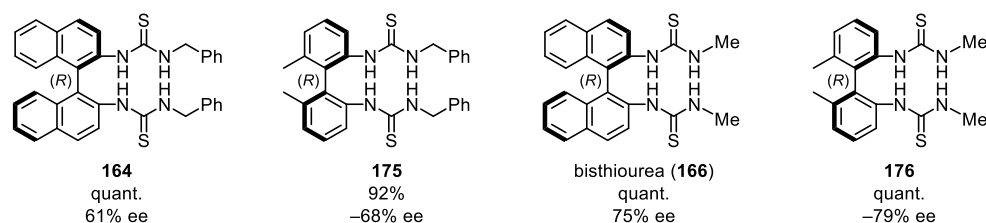
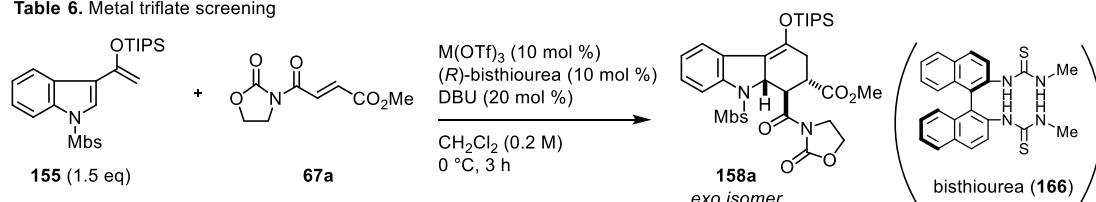


Figure 12. Further study of binaphthyldiamine and biphenyldiamine-based bithiourea ligands

### 【3】中心金属塩の検討

塩基を DBU、配位子を *bisthiourea* に固定し、中心金属塩の最適化を行った。まずはこれまで用いてきた  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  の比較として、希土類金属のトリフラート塩から検討を行った (Table 6)。Sc 塩を用いると 81% ee で付加体を得られたのに対し (entry 1)、Y 塩を用いると ee がやや低下し、67%であった (entry 2)。ランタノイド塩に関しては La 塩や Eu 塩などの軽ランタノイド元素ではほとんど反応が進行せず、また付加体の ee も低い結果となった (entries 3 and 4)。重ランタノイド元素では、Dy 塩と Ho 塩を境に大きく結果が変わり、Ho 以降の原子番号のランタノイド塩は良好な結果で付加体を与え、元素の違いによる大きな差が見られなかった (entries 5–10)。また、希土類金属以外として Ag、Cu、Al のそれぞれトリフラート塩を用いて同じ反応条件を試したところ、付加体は全く得られなかった (entries 11–13)<sup>60)</sup>。以上の検討から、*bisthiourea* を配位子に用いた錯体形成には、希土類金属が適しており、また金属塩としては Sc 塩もしくは Ho 以降のランタノイド塩が適していることが示唆された。

Table 6. Metal triflate screening

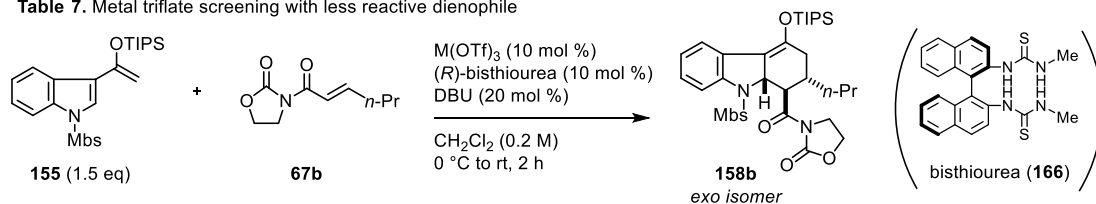


entry	M	<b>158a</b> (%)	<b>158a</b> (% ee)	exo:endo
1	Sc	quant.	81	exo only
2	Y	quant.	67	exo only
3	La	5	0	1:1
4	Eu	22	39	7:1
5	Dy	0	-	-
6	Ho	quant.	79	exo only
7	Er	quant.	80	exo only
8	Tm	quant.	79	exo only
9	Yb	quant.	75	exo only
10	Lu	quant.	82	exo only
11	Ag(I)	0	-	-
12	Cu(II)	0	-	-
13	Al(III)	0	-	-



これまでの検討では反応性の高いジエノフィル **67a** を用いてきたため、金属塩の違いによる結果の差があまり表れなかった。そこで、置換基として *n*-Pr を持つジエノフィル **67b** を用いて再度、金属塩の検討を行った (Table 7)。Sc 塩を用いる場合、収率はわずか 12% であったが、83% ee で付加体 **158b** が得られた (entry 1)。Ho 以降のランタノイド塩に関しても検討を行った結果、いずれにおいて付加体は低収率ではあり、ee も Sc 塩には及ばない結果となった (entries 2–6)。しかし、その中でも Ho、Tm、Lu は Er、Yb よりも高い ee の付加体を与える結果となった。Sc(OTf)<sub>3</sub> が高い ee の付加体を与えたが、収率に大きな課題を残したため、更なる金属塩の最適化が必要となった。

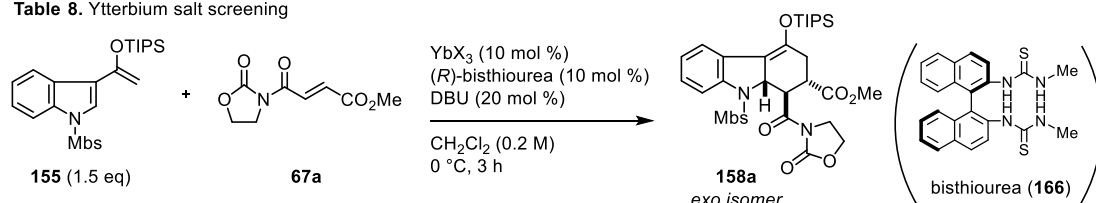
Table 7. Metal triflate screening with less reactive dienophile



entry	M	<b>158b</b> (%)	<b>158b</b> (% ee)	exo:endo
1	Sc	12	83	exo only
2	Ho	8	32	exo only
3	Er	7	15	exo only
4	Tm	8	29	exo only
5	Yb	9	16	exo only
6	Lu	11	32	exo only

次に、カウンターアニオンの効果を調べた。この検討では、多種類の金属塩の合成が知られている Yb 塩を用いて検討を行った (Table 8)。トリフラート塩よりも長い炭素鎖を持つノナフルオロブタンスルホン酸塩及びペルフルオロオクタスルホン酸塩を用いたところ、トリフラート塩よりも付加体の収率及び ee が低下した (entries 2 and 3)。炭素数が多くなるにつれ、反応溶液中に不溶性物が増えたことから、金属塩のジクロロメタンへの溶解性が下がり、錯体形成効率が低下したことが原因だと考えている。一方、トリフリックイミド塩では、トリフラート塩を用いる場合よりも ee が向上した (entry 4)<sup>61</sup>。

Table 8. Ytterbium salt screening

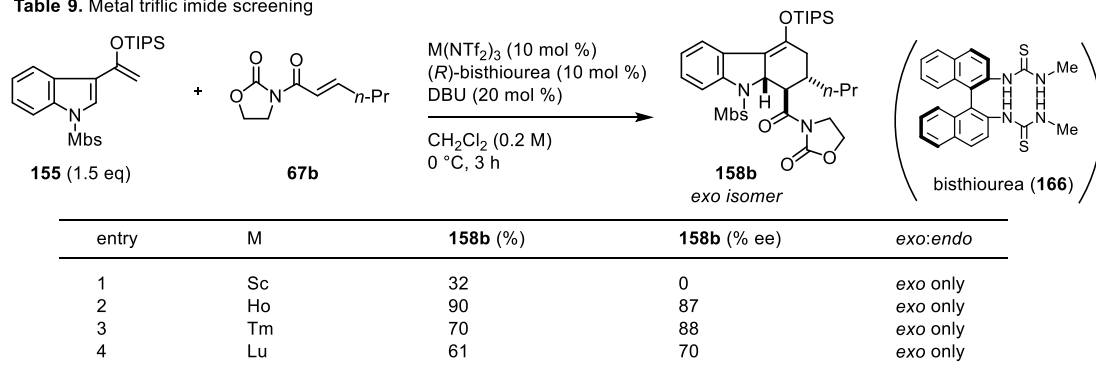


entry	X	<b>158a</b> (%)	<b>158a</b> (% ee)	exo:endo
1	OTf	quant.	75	exo only
2	$\text{OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$	73	54	exo only
3	$\text{OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$	66	51	exo only
4	$\text{NTf}_2$	quant.	89	exo only

そこで、付加体の収率向上を目指し、トリフリックイミド塩を用いてジエノフィル **67b** の検討を行った (Table 9)。Sc(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> は、Sc(OTf)<sub>3</sub> よりも活性の高い Lewis 酸として反応をより効率的に促進することがある<sup>62</sup>。しかし、本反応で Sc(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> を用いると、Sc(OTf)<sub>3</sub> より高い収率で付加体を与えたが、未だ満足のものではなく、また付加体はラセミ体であった (entry 1)。Table 7 の検討で Sc 塩の次に良い結果を与えた Tm、Lu、Ho に関してもトリフリックイミド塩を検討をした (entries 2–4)。その結果、Tm 塩と Lu

塩は付加体を中程度の収率で与えたのに対し、Ho 塩を用いた場合には付加体を 90%で得ることができ、ee も 87%と良好であった。また、トリフリックイミド塩を用いる場合、トリフラート塩の時とは異なり、反応温度が 0 °C でも反応が完結し、収率低下の原因となっていたジエノフィル同士の重合化反応が抑制された<sup>63)</sup>。

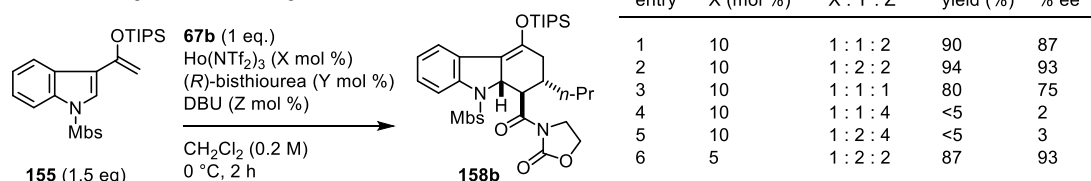
Table 9. Metal triflic imide screening



#### 【4】触媒組成の検討

金属塩に  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$ 、配位子に *bisthiourea*、塩基に DBU を用いる新たな触媒系を見出したため、次にそれぞれの試薬の比率に関して検討を行った (Table 10)。これまでは Yb/*bisurea* 触媒の調製法を参考に、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  に対し、*bisthiourea* を 1 当量、DBU を 2 当量用いてきた (entry 1)。 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  に対して *bisthiourea* を 2 当量用いたところ、収率及び ee が向上した (entry 2)。一方で、entry 1 の条件に対して DBU の量を半減したところ、収率及び ee が低下する結果となった (entry 3)。また、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  と *bisthiourea* の比率に関わらず、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  に対し、DBU を 4 当量用いると、反応の進行が大きく阻害される結果となった (entries 4 and 5)。そこで entry 2 の X:Y:Z = 1:2:2 が最適な比率であると判断し、続いて触媒量の削減を行ったところ、10 mol %から 5 mol %に触媒量を変えても反応は円滑に進行し、付加体を 87%、93% ee で得た (entry 6)。これらの比率に関する実験結果と、錯体構造の調査に関する結果を第六節で記述する。

Table 10. Reagent ratio screening



### 第三節：基質一般性の検討

最適化検討で見出した  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒を用いてジエノフィルの基質一般性の調査を行った (Table 11)。まず、置換基 R に電子求引基であるカルボニル基またはシアノ基を含むジエノフィルを検討した。これまで用いてきた基質であるエステル **67a** に加え、ケトン **67c**、ニトリル **67d** が適用可能であり、高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行した (entries 1–3)。チオエステル **67e** でも反応は円滑に進行し、高収率で付加体は得られたものの、エナンチオ選択性が低下した (entry 4)。アミド **67f** ではほとんど反応が進行せず、収率、ee、dr の全てが低下した (entry 5)。

次に置換基 R にアルキル基またはビニル基を持つジエノフィルを検討した。モデル基質として用いたプロピル置換体 **67b** を含めた直鎖アルキル基を持つジエノフィル **67g**、**67h**、**67i**、**67j** が本反応に利用でき、高収率かつ 90%以上の ee で付加体を得られた (entries 6–10)。しかし、枝分れアルキル基であるイソプロピル **67k** では、付加体の収率は低下し、また ee も低下した (entry 11)。さらにビニル体 **67l** は、Lewis 酸条件下で不安定であり、Diels–Alder 反応とジエノフィル同士の重合化が競合したため、収率が低下した (entry 12)。

その他ジエノフィルに関しては、アクリル酸誘導体 **67m** 及びケイ皮酸誘導体 **67n** は良好な結果を与えた (entries 13–14)。トリメチルシリル体 **67o** は反応性が低く、収率及び ee が低下した。また、ブロモ体 **67p** を用いると反応中に付加体は確認されるものの、不安定であったために速やかに分解反応が起こった (entry 16)。アセテート **67q** やクロル **67r** では反応は進行し、付加体は得られるものの、収率も ee も非常に低い結果となった (entries 17–18)。ベンジルエーテル **67s** やアジド **67t** では反応は全く進行せずに原料回収であった (entries 19–20)。ホウ酸エステル **67u** の反応では、付加体は得られたが、ジエノフィルが不安定であり、低収率で終わった (entry 21)。

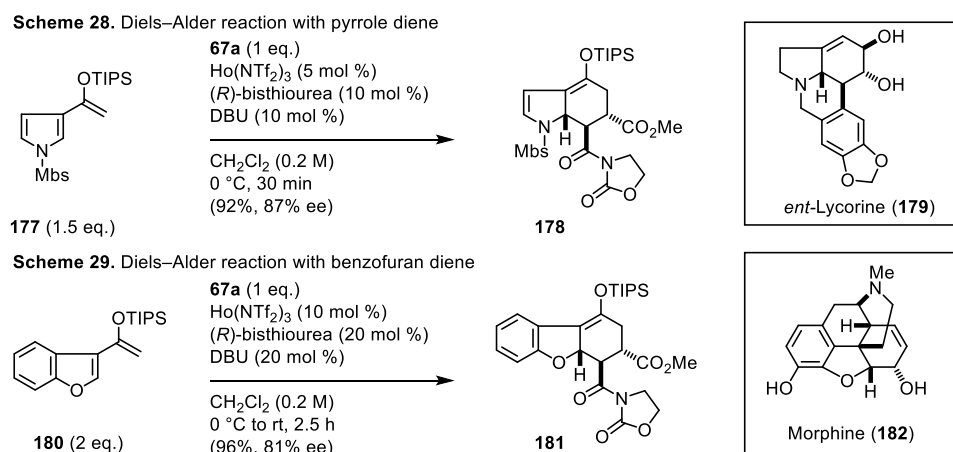
観測された傾向をまとめると、本反応ではジエノフィル置換基の立体障害の影響を受けやすい点と、二重結合に直接ヘテロ原子が結合している潜在的に反応性の低いジエノフィルを用いることが難しい点が明らかとなった。

Table 11. Substrate scope on dienophile in Diels–Alder reaction

Reaction Scheme			Reaction Conditions		
			$\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$ (5 mol %) $(R)$ -bisthiourea (10 mol %) DBU (10 mol %) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.5–3 h, $-20^\circ\text{C}$ –rt		
entry	R	results	entry	R	results
$R = \text{carbonyl group and cyanide}$					
1	$\text{CO}_2\text{Me}$ ( <b>67a</b> )	96%, 87% ee	12	$\text{CH}=\text{CH}_2$ ( <b>67l</b> )	40%, 80% ee
2	$\text{COCH}_3$ ( <b>67c</b> )	95%, 90% ee	$R = \text{others}$		
3	CN ( <b>67d</b> )	94%, 92% ee	13	H ( <b>67m</b> )	99%, 86% ee
4	$\text{COSPh}$ ( <b>67e</b> )	94%, 78% ee	14 <sup>a</sup>	Ph ( <b>67n</b> )	99%, 75% ee
5 <sup>a</sup>	$\text{CONBn}_2$ ( <b>67f</b> )	14%, 34% ee (exo) (exo:endo = 3:1)	15 <sup>a</sup>	TMS ( <b>67o</b> )	31%, 64% ee
$R = \text{alkyl group and vinyl group}$					
6	<i>n</i> -Pr ( <b>67b</b> )	86%, 93% ee	16 <sup>a</sup>	Br ( <b>67p</b> )	decomp.
7	Me ( <b>67g</b> )	96%, 90% ee	17 <sup>a</sup>	OAc ( <b>67q</b> )	42%, 10% ee
8	$\text{CF}_3$ ( <b>67h</b> )	99%, 94% ee	18 <sup>a</sup>	Cl ( <b>67r</b> )	20%, 6% ee
9 <sup>a</sup>	$\text{CH}_2\text{OBn}$ ( <b>67i</b> )	92%, 90% ee	19 <sup>a</sup>	OBn ( <b>67s</b> )	0%
10	$\text{CH}_2\text{Cl}$ ( <b>67j</b> )	90%, 94% ee	20 <sup>a</sup>	$\text{N}_3$ ( <b>67t</b> )	0%
11 <sup>a</sup>	<i>i</i> Pr ( <b>67k</b> )	25%, 72% ee	21 <sup>a</sup>	( <b>67u</b> )	27%, 30% ee

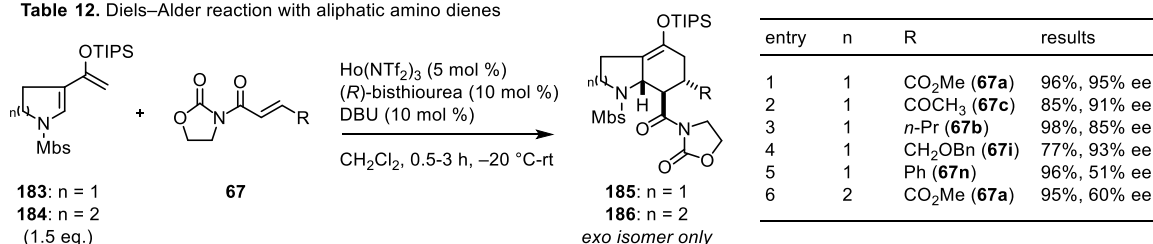
a: 10 mol % of the catalyst was used.

ところで筆者は、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒をインドール以外のヘテロ芳香族ジエンに適用すれば、様々な複素環合成を同様の反応形式で達成できると考えた。ピロールから誘導したジエン **177** を用いて反応を行ったところ、インドールジエンと同様の反応性を示し、多置換ヒドロインドール **178** を単一ジアステレオマーとして収率 92%、87% ee で得た (Scheme 28)。ヒドロインドールは **Lycorine** (**179**) を始めとするアルカロイドに含まれる骨格である。さらにベンゾフランから誘導したジエン **180** を用いたところ、インドールやピロールジエンに比べて反応性は低かったが、ジエンを 2 当量、触媒量を 10 mol % に増量することで反応が完結し、付加体 **181** を収率 96%、81% ee で得た。また **181** の骨格は **Morphine** (**182**) を始めとする天然物に含まれる骨格である。

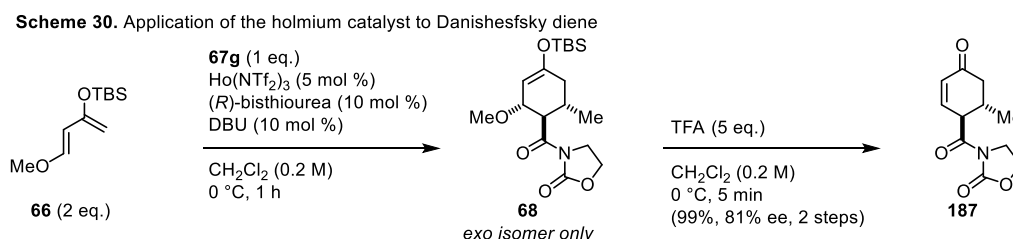


また、脂肪族アミノジエンへの展開も試みた (Table 12)。ピロリジンジエン **183** はカルボニル基、アルキル基、フェニル基を持つジエノフィルと反応し、良好な結果で付加体を与えた (entries 1–5)。さらに、ピペリジンジエン **184** も同様に高収率で付加体を与えた (entry 6)。しかし、ピロリジンジエンに比べると、付加体の ee は低下した。 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒は芳香族ジエンだけではなく、脂肪族ジエンにも適用でき、様々な複素環合成を実現する強力な触媒であることが示された<sup>64)</sup>。

**Table 12.** Diels–Alder reaction with aliphatic amino dienes



さらに  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒を Danishesfsky ジエンを用いる Diels–Alder 反応に用いた (Scheme 18)。先の  $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{bisurea}$  触媒に比べて ee は低下するものの、Danishesfsky ジエンの分解は起らずに Diels–Alder 反応が進行することを確認した。



#### 第四節：シリルエノールエーテルを起点とする DA 付加体の変換反応

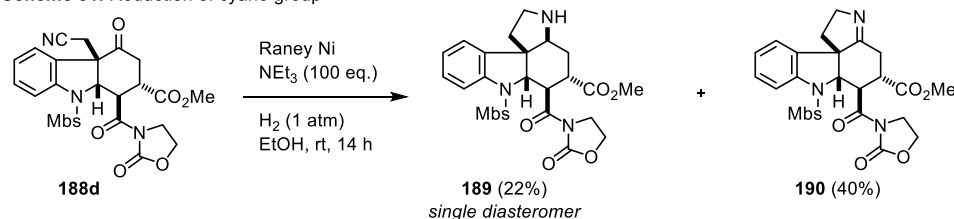
筆者は  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒を用いた Diels–Alder 反応により、様々なヒドロカルバゾール誘導体をシリルエノールエーテル体として得た。次に、シリルエノールエーテルを起点とした Diels–Alder 付加体の変換反応を検討した。まず、アルキルハライドと TBAF を用いてシリルエノールエーテルのアルキル化反応を試みた (Table 13)。アルキルハライドとして MeI を用いてメチル化を行ったところ、期待通りアルキル化反応が進行し、4 級炭素を有するヒドロカルバゾール **188a** が単一ジアステレオマーとして 94% で得られた (entry 1)。ヘキシル化反応も進行したが、メチル化よりも収率が低下した (entry 2)。アリル化やシアノメチル化も円滑に進行し、さらなる変換反応の起点となりうる官能基を持つ生成物を得た (entries 3 and 4)。アジドエチル化では収率は 30% ではあるが、生成物 **188e** を得た (entry 5)。プロパルギル化やベンジル化、さらに *o*-ニトロベンジル化も問題なく進行し、幅広いアルキルハライドに対して基質一般性があることを確認した (entries 6–8)。なお、生成物の立体化学は noe 測定により決定した。

Table 13. Scope of alkylation

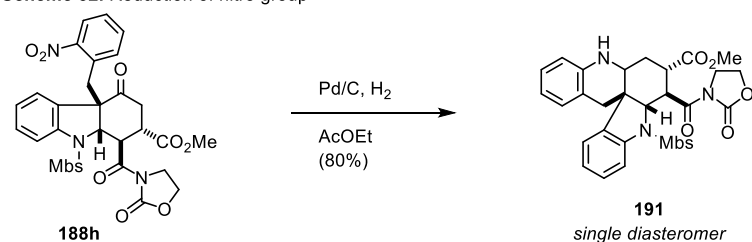
entry	R-X	results
1	Me-I	94% ( <b>188a</b> )
2	<i>n</i> -Hex-I	47% ( <b>188b</b> )
3	allyl-Br	85% ( <b>188c</b> )
4	NCCH <sub>2</sub> -I	90% ( <b>188d</b> )
5	N <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -I	30% ( <b>188e</b> )
6	propargyl-Br	74% ( <b>188f</b> )
7	Bn-Br	80% ( <b>188g</b> )
8	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> Bn-Br	59% ( <b>188h</b> )

得られたシアノメチル化体 **188d** に対し、Raney Ni を用いる水素添加を行うと、シアノ基が選択的に還元され、ピロリジン環形成が起こったアミン **189** とイミン **190** を得た (Scheme 31)<sup>65</sup>。Raney Ni を用いる反応条件を種々検討したが、アミン **189** を単一生成物として得ることは困難であった。しかし、イミン **190** を、水酸化パラジウムを触媒にした高圧水素添加の条件に附すと高収率でアミン **189** が得られた。また、*o*-ニトロベンジル化体 **188h** に対し、同様にパラジウム触媒存在下、水素添加を行うと還元的アミノ化反応が進行し、単一の多環性化合物 **191** が高収率で得られた (Scheme 32)。

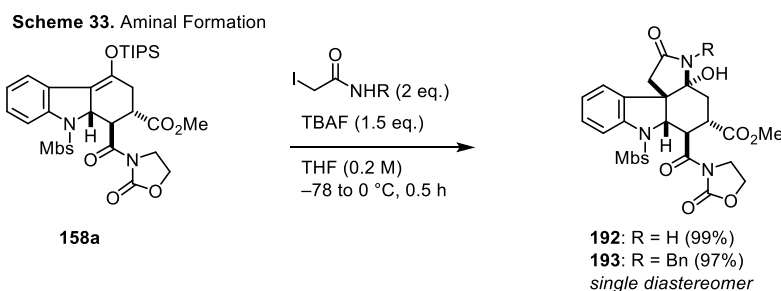
Scheme 31. Reduction of cyano group



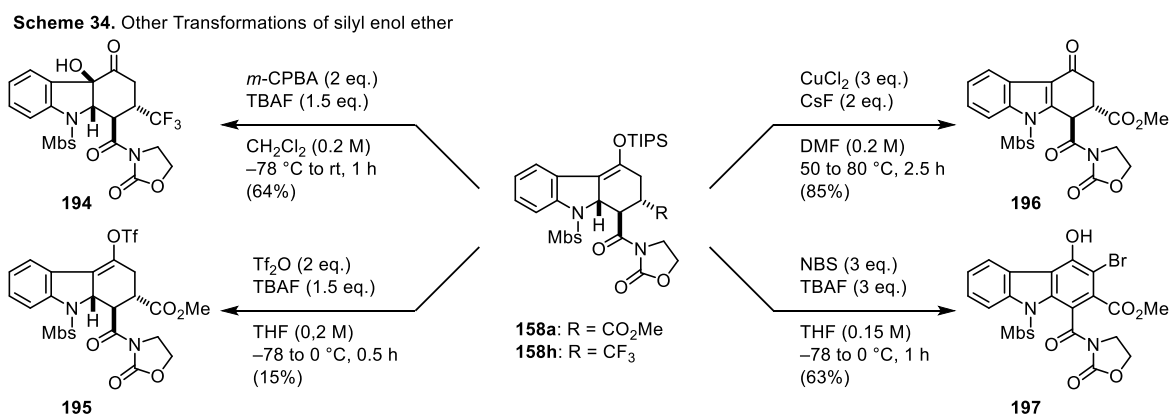
Scheme 32. Reduction of nitro group



また、Diels–Alder 付加体 **158a** に対し、アルキルハライドとしてヨードアセトアミドを用いると、アルキル化に続くアミナル形成反応が進行し、4 環性化合物 **192** や **193** を高収率で得た (Scheme 33) <sup>66</sup>。



4 級炭素構築反応以外のシリルエノールエーテルの変換反応も検討した (Scheme 34)。 **158h** に対し、*m*-CPBA と TBAF を用いると、Rubottom 酸化が進行し、 $\alpha$ -ヒドロキシケトン **194** を収率 64% で得た。 **158a** に  $\text{TiF}_2\text{O}$  と TBAF を用いると、低収率ではあるものの、シリルエノールエーテルからエノールトリフラート **195** への変換に成功した。また、 $\text{CuCl}_2$  と  $\text{CsF}$  を加え、加熱を行うと酸化反応が進行し、カルバゾロン **196** を収率良く得た <sup>67</sup>。さらに NBS を用いると、連続的な酸化反応が進行し、ブロモフェノール **197** を得た。



なお、絶対立体化学を次の手順にて決定した (Scheme 35)。HPLC 分取により、光学的に純粋にした DA 付加体から得たメチル化体 **188a** に対し、 $\text{NaBH}_4$  を低温下で加え、立体選択的に 2 級アルコール **198** を得た <sup>68</sup>。アルコール **198** にブロモベンゾイル化を行い **199** を得た。 **199** の X 線結晶構造解析にて絶対立体化学を決定した (Figure 13) <sup>69</sup>。

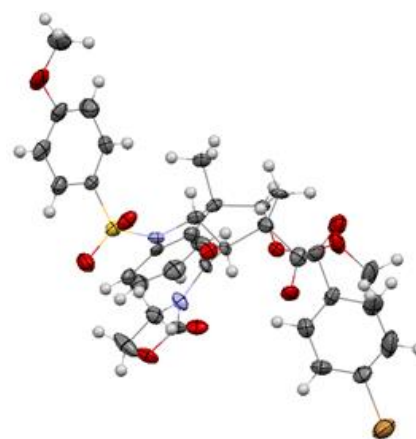
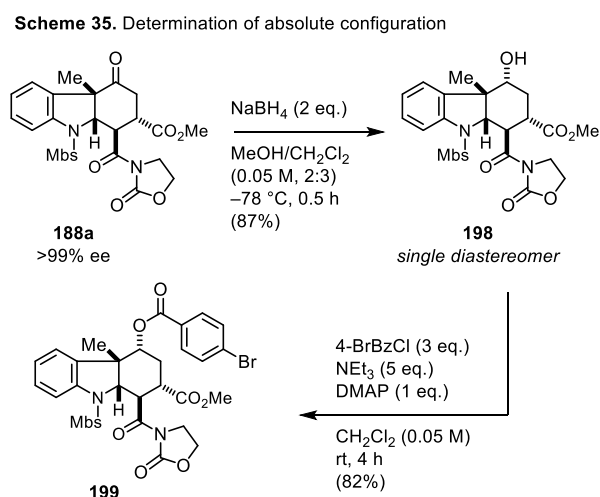
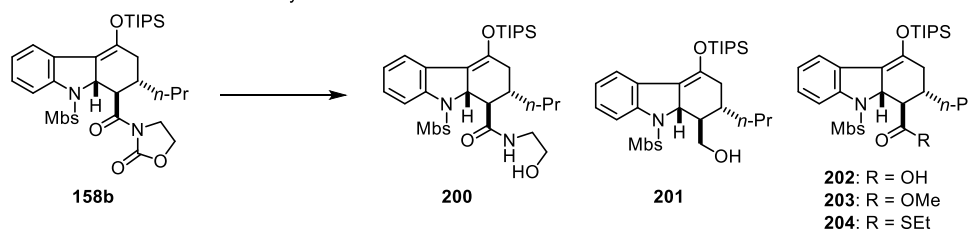


Figure 13. X-ray crystallographic analysis of **199**

## 第五節：N-アシルオキサゾリドン部位の変換及び Mbs の脱保護

不斉補助基を持つ N-アシルオキサゾリドンの変換反応は多数報告例があるが、不斉補助基を持たない基質の変換反応の報告例は少ない<sup>70)</sup>。そこで、各種変換反応を行うことで N-アシルオキサゾリドン部位の反応性を調査した (Table 14)。まず、N-アシルオキサゾリドンを還元し、アルコール **200** を得ようと、LiBH<sub>4</sub> を用いたところ、オキサゾリドンが部分的に還元されたアミド **200** が主生成物として得られた (entry 1)。200 を種々還元条件に附してもアルコール **201** は得られなかった。一方、LiAlH<sub>4</sub> を用いたところ、アミド **200** の生成は 10% 程度に抑えられ、アルコール **201** を収率 85% で得た (entry 2)。次に、LiOOH を用いる加水分解を試したところ、原料回収のみであった (entry 3)<sup>71)</sup>。Grignard 試薬とメタノールから調製した Mg(OMe)<sub>2</sub> を用いてメチルエステル **203** への変換を試みたが、試薬を過剰量加えても反応は遅く、**203** の収率は 57% に留まった (entry 4)<sup>72)</sup>。一方、チオエステルへの変換は円滑に進行し、定量的に **204** を得た (entry 5)<sup>73)</sup>。この時、チオエステル α 位の立体化学が反転していないことを各種 NMR 測定で確認した。

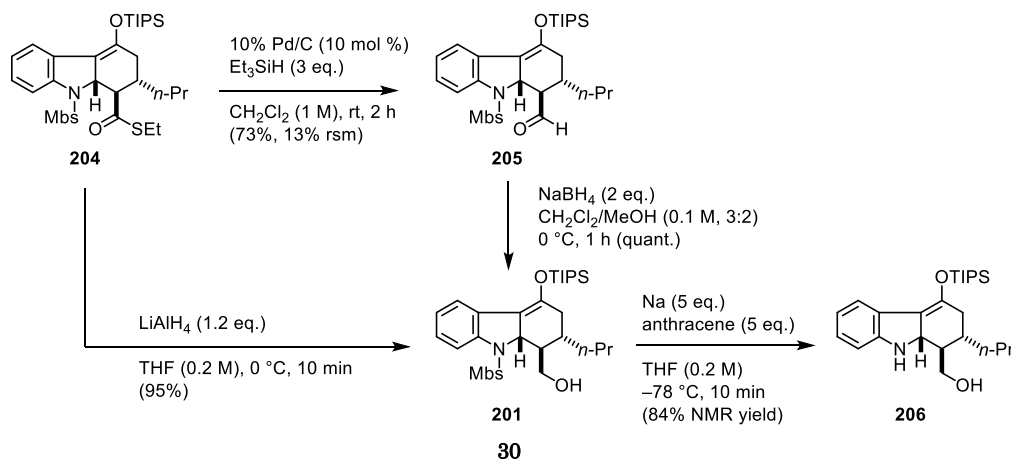
Table 14. Transformation of N-acyl oxazolidone



entry	conditions	results
1	LiBH <sub>4</sub> (2 eq.), THF (0.2 M), 0 °C to rt, 8 h	<b>200</b> : <60%, <b>201</b> : 26%
2	LiAlH <sub>4</sub> (2 eq.), THF (0.2 M), 0 °C, 40 min	<b>201</b> : 85%
3	LiOH (1.5 eq.), H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (3 eq.), THF/H <sub>2</sub> O (0.25 M), rt, 20 h	<b>202</b> : 0%, No reaction
4	EtMgBr (5 eq.), MeOH/THF (0.2 M, 2:5), rt, 20.5 h	<b>203</b> : 57%
5	EtSH (2.5 eq.), <i>n</i> -BuLi (2 eq.), THF (0.2 M), -78 to 0 °C, 20 min	<b>204</b> : quant.

得られたチオエステル **204** に対し、福山還元を行うと、アルデヒド **205** が 73% で得られた (Scheme 24)<sup>74)</sup>。また、**204** に対し、LiAlH<sub>4</sub> を用いて還元反応を行うと、アルコール **201** が高収率で得られた。アルデヒド **205** からアルコール **201** への還元反応は NaBH<sub>4</sub> を用いることで円滑に進行した。さらにアルコール **201** に対し、ナトリウムとアントラセンを用いる一電子還元反応を行うと<sup>75)</sup>、すみやかに Mbs が除去された。

Scheme 36. Transformations of thioester



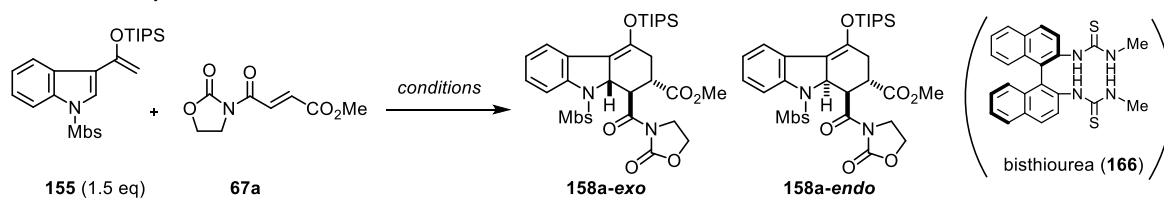
## 第六節：Diels–Alder 反応及び触媒構造に関する考察

### 【1】 *exo/endo* 選択性

通常、Diels–Alder 反応は軌道の二次的相互作用により、*endo* 選択的に反応が進行することが多い<sup>76)</sup>。一方、シリルエノールエーテルを有するインドールジエン **155** と *N*-アシルオキサゾリドン **67a** の  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒を用いた Diels–Alder 反応では、オキサゾリドン部位がジエンの外側に向けた遷移状態を経て、*exo* 付加体が立体選択的に得られた。この選択性について考察を行うこととした。

ジエン **155** とジエノフィル **67a** の Diels–Alder 反応について、触媒反応条件と熱的反応条件の結果を比較した (Table 15)。触媒条件下では *exo* 体のみが生成し、*endo* 体は観測されなかった (entry 1)。一方、熱的反応条件下では、*exo* 体と *endo* 体の両方が生成し、*endo* 体が主生成物として収率 32% で得られた (entry 2)。この結果から、本 Diels–Alder 反応は基本的には *endo* 選択的な反応であり、*exo* 選択性は基質制御ではなく、触媒制御であることが示唆された。

Table 15. Catalytic conditions and thermal conditions



entry	conditions	158a- <i>exo</i> (%)	158a- <i>endo</i> (%)
1	$\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$ (5 mol %), ( <i>R</i> )-bisthiourea (10 mol %) DBU (20 mol %), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.2 M), 0 °C, 0.5 h	96	0
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.2 M), reflux, 20 h	23	32

そこで、触媒反応条件における遷移状態を次のように推測した (Figure 14)。まず、*N*-アシルオキサゾリドン部位が  $\text{Ho}(\text{III})$  に対し二座配位することでジエノフィルの活性化が起こる<sup>77)</sup>。この状態では、オキサゾリドン周辺は立体障害が大きい。そのため、ジエンはオキサゾリドン部位を避けるように近づくと考えられる。すなわち、*exo* 遷移状態と *endo* 遷移状態を比較すると、より立体障害の少ない *exo* 遷移状態が有利であることが予想される。また、Houk らは、シロキシジエンと *N*-アシルオキサゾリドンの Diels–Alder 反応では、嵩の大きい金属錯体を用いてジエノフィルを活性化すると、シリルエノールエーテル部位と金属錯体の立体障害により、*exo* 選択的に反応が進行することを計算化学によって考察している<sup>78)</sup>。実際、所属研究室でも、配位数の多い希土類金属塩では *exo* 選択的な Diels–Alder 反応が進行するのに対し、Cu 塩を用いる場合には立体選択性が変わり、*endo* 選択的な Diels–Alder 反応が進行する例をすでに報告している<sup>79)</sup>。

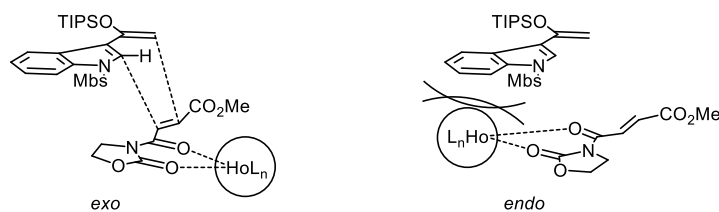


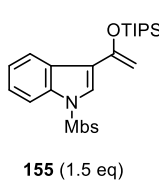
Figure 14. Explanation of *exo/endo* selectivity



## 【2】錯体構造の解明への試み

触媒活性種の錯体構造を明らかにすることで詳細な遷移状態を解明しようと、錯体の結晶化を試みた。これまでの触媒調製法では触媒溶液に触媒活性種である Ho 錯体の他に、DBU 由来のアンモニウム塩も含まれているため、結晶化の際に、二つの塩が析出してくる可能性が考えられた。そこで DBU の代わりに強塩基試薬を用いることで目的の錯体とその他の塩を分離できると予想し、結晶化に適した触媒調製法を確立するべく、塩基と溶媒の検討を行った (Table 16)。ジクロロメタン中では強塩基試薬を用いることが困難であるため、溶媒をクロロベンゼンに変更したところ、反応は問題なく進行した (entry 2)。そこで、塩基を DBU から KHMDS に変更したところ、DBU を用いる場合と同じ結果が得られた (entry 3)。また、溶媒をトルエンに変えたところ、ジエノフィルは残存したが、エナンチオ選択性には影響がなかったため、同様に錯体が形成されたと考えられた。また、塩基として *s*-BuLi を用いた場合にはわずかに付加体の ee が低下した。そこで、塩基に KHMDS、溶媒にクロロベンゼンまたはトルエンを用いて触媒調製を行い、錯体の結晶化実験を行った。DBU を用いて調製した触媒溶液は透明だったのに対し、KHMDS で調製した触媒溶液では K 塩由来の不溶性物が析出したため、これを Ar 下、濾過により除いた (Figure 14)。しかし、種々の方法で結晶化を行ったが、現在までに X 線結晶構造解析に適した結晶の単離には至っていない。なお、DBU と KHMDS で Diels–Alder 反応の結果が同じだったことから、DBU は bistiourea を脱プロトン化していることが示唆された。

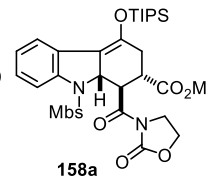
Table 16. Reagent ratio screening



155 (1.5 eq)

67a (1 eq.)  
Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (5 mol %)  
(R)-bistiourea (10 mol %)  
base (10 mol %)

solvent (0.2 M)  
0 °C, 0.5 h



158a

entry	base	solvent	%/ee	rsm (%)
1	DBU	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	96/87	0
2	DBU	PhCl	99/90	0
3	KHMDS	PhCl	99/90	0
4	KHMDS	PhMe	90/90	7
5	<i>s</i> -BuLi	PhMe	88/84	7

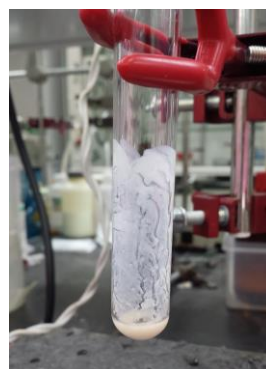


Figure 14. Prepared catalyst using KHMDS

結晶化実験が困難であったため、錯体構造の組成の情報を得るべく、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> と bistiourea の混合溶液の質量分析を行った。その結果、ESI–MASS にて、Ho と bistiourea が 1:2 の比率で含まれる組成のイオンピークを観測した (Figure 15)。この結果は、実際の実験事実として Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> と bistiourea の比率が 1:1 で触媒調製した場合よりも、1:2 の場合の方が Diels–Alder 付加体の収率と ee が向上する事実と一致する (第二節参照)。従って、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> に対し、2 当量の bistiourea が配位した錯体が活性種である可能性が示唆された。

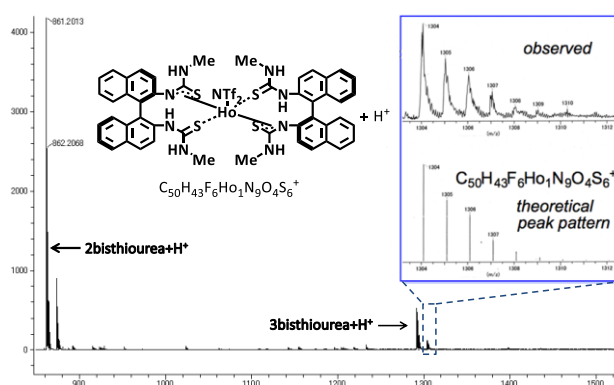
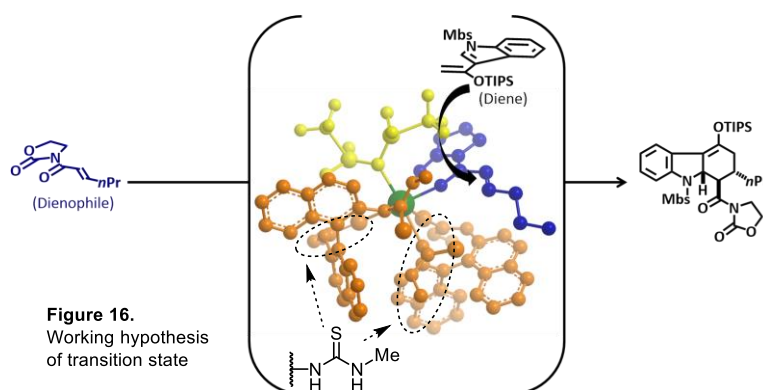


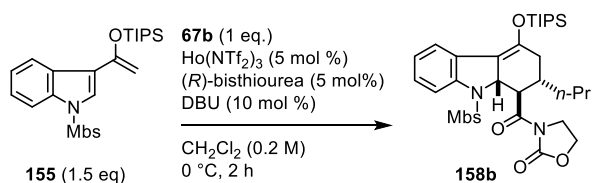
Figure 15. ESI-MASS analysis of the solution of holmium catalyst

また、チオウレア上の置換基は、置換基が小さいほど、付加体の ee が向上する傾向が見られた。これは、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  と *bisthiourea* が 1:2 の比率で錯体形成をする際に、より立体障害の少ない置換基を持つチオウレア配位子ほど錯体形成に有利であるためと考えた。各種実験事実と照らし合わせ、次のような遷移状態を作業仮説として立てた (Figure 16)。すなわち、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  と *bisthiourea* が 1:2 の比率で形成した錯体に対し、ジエノフィルが配位すると、次の図のような遷移状態になる。この際、ジエンはジエノフィルの下側にあるナフタレン環を避けて上側からの接近が有利になると考えられる。この遷移状態から得られる付加体は実際に得られている付加体の絶対立体化学と同じものである。また、この錯体では上記の仮説通り、2 つの配位子同士が互いに接近するために、側鎖置換が小さいものほど、2 分子の配位子が関与した錯体形成が有利になることを支持している<sup>80)</sup>。

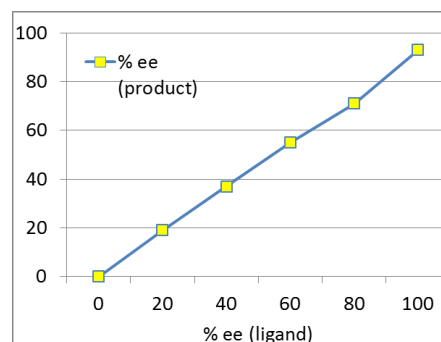
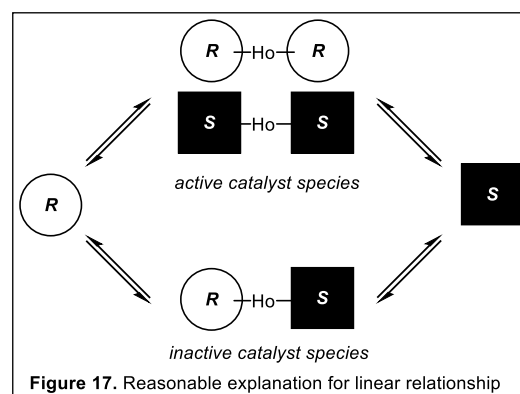


金属塩と配位子が 1:2 の比率で含まれる錯体の存在が示唆されたため、不斉増幅の有無を確認した (Table 16)<sup>81)</sup>。結果は、不斉反応の非線形効果が確認されず、仮説を支持する不斉増幅は確認されなかった。しかし、錯体のうち、ホモダイマーのみが触媒活性があり、ヘテロダイマーの触媒活性がない場合には、仮に金属塩と配位子が 1:2 の比率で含まれる錯体が形成されていたとしても、不斉増幅が観測されないと考えられるため、本結果とも矛盾しないこととなる (Figure 17)。実際、配位子の ee によって生成物の収率が異なることから、活性の違う二種類の錯体が存在する可能性が考えられる。

**Table 17.** Reagent ratio screening



entry	% ee (ligand)	% ee (product)	% (product)
1	0	0	80
2	20	19	71
3	40	37	67
4	60	55	62
5	80	71	69
6	100	93	86

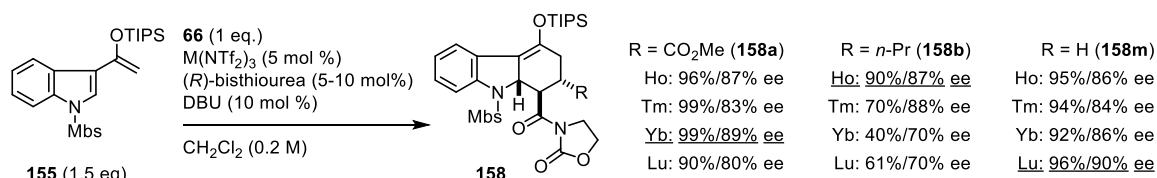


### 【3】ホルミウム塩について

ランタノイドは原子番号の増加と共に、イオン半径が小さくなることが知られている<sup>82)</sup>。重ランタノイドは通常最大配位数が 9 であるのに対し、三価ホルミウムは最大 10 配位であるため、より多くの配位結合を形成することが可能である。また、今本らはランタノイドの Lewis 酸性について比較実験を行っており、原子番号の増加と共に Lewis 酸性が大きくなる傾向があることを報告している<sup>83)</sup>。ホルミウムはランタノイドの中では中程度の Lewis 酸性を持っている。さらに吉村らは、ランタノイドトリフラート塩の TG-DTA 測定を行ったところ、Sm から Ho までの原子番号のランタノイド塩は加熱乾燥条件で、完全無水になることを報告している<sup>84)</sup>。その他ランタノイドでは加熱乾燥条件では 1 水和物までしか乾燥できず、それ以上加熱を行うと塩の分解が起こる。Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>/bisthiourea 触媒は水の混入によって失活してしまうので、完全無水の塩を形成できる Ho 塩は他の重ランタノイド塩に比べて安定な錯体が形成されている可能性が考えられる。

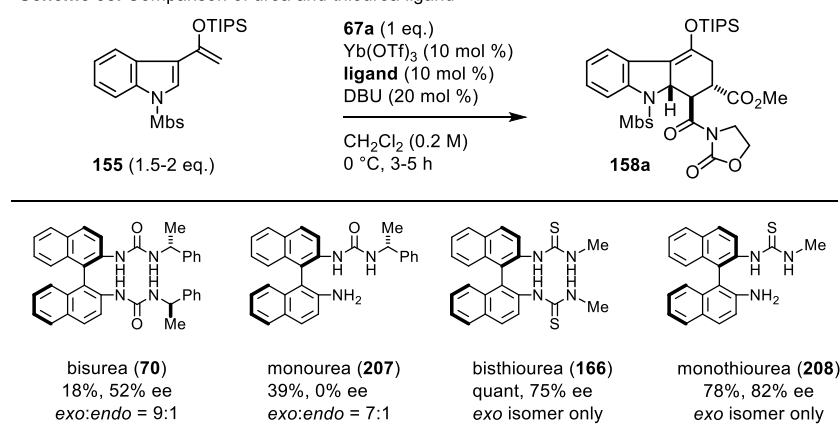
ところで、筆者は基質検討の中で、ジエノフィルの置換基に応じて適切な中心金属塩が変わることを確認している (Scheme 37)。例えば、メチルエステルを持つ **158a** の合成の際には、Yb 塩を用いる場合に最も高い ee を与える。**158b** では Ho 塩だが、**158m** の合成の際には Lu 塩が適している。ジエノフィルの構造が変わるにつれ、金属塩-配位子-ジエノフィルの錯体構造が少しずつ変化するので、それに適したイオン半径もしくは Lewis 酸性を有するランタノイド塩を選ぶ必要があることが考えられる。しかし、いずれにおいても Ho 塩を用いる場合には比較的良好な結果が得られたことから、Ho 塩の持つ広い基質一般性は、Ho 塩から形成される錯体の持つ安定性が関係していると考えている。

Scheme 37. Metal screening



### 【4】チオウレア配位子

Scheme 38. Comparison of urea and thiourea ligand



Yb(OTf)<sub>3</sub>/bisurea 触媒を用いる際、最適な比率は Yb(OTf)<sub>3</sub> と bisurea が 1:1 であった。一方、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>/bisthiourea では 1:2 の比率が最適であった。この違いを探るため、それぞれの片側だけに配位性官能基を持つ配位子を比較した (Scheme 38)。その結果、

ee の発現にはチオウレアの場合、二つの側鎖は必ずしも必須ではないのに対し、ウレアの場合二つのウレア側鎖が必須であることが判明した。従って、ウレア配位子とチオウレア配位子では、それぞれ違う形の錯体形成が起こっている可能性が示唆された<sup>85)</sup>。

## 【5】新たな触媒系の開発への試み

Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>/bisthiourea 触媒の欠点に、触媒活性種の不安定性が挙げられる。すなわち、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>/bisthiourea 触媒は水の存在下、すみやかに失活するため、反応には要時触媒を調製する必要があり、保存は困難である。また、この水への不安定性のために、反応に用いる金属塩、配位子、塩基は事前に乾燥しておく必要があり、また反応操作においても水の混入を確実に防がなければならない、技術的な意味で煩雑な面がある。筆者はこの触媒の不安定性の要因の一つとして、触媒活性種を金属塩、配位子、塩基の3つの成分から調製している点にあると考えた。塩基を用いることなく、金属塩と配位子がより強固に結合する触媒系を開発できれば、水への不安定性を解消できると期待した。

筆者はこれまでの検討の中で得た知見に二つの手がかりがあると考えた。(1) 配位子のチオウレア側鎖は1つだけでも不斉反応に大きく影響しない点。(2) 塩基はチオウレアNHを脱プロトン化している点。すなわち、ビナフチルジアミン由来の配位子において、片側にチオウレア官能基、もう片側に塩基性の官能基を導入すれば、これまでと同様な錯体を、塩基を添加する必要なく形成できると考えた (Figure 18)。

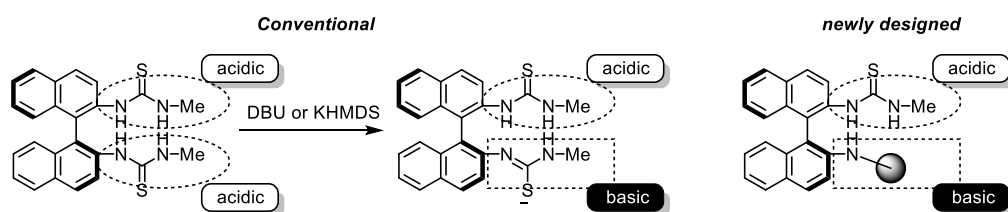
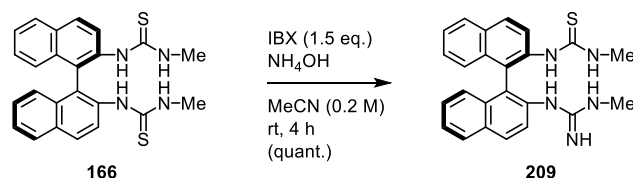


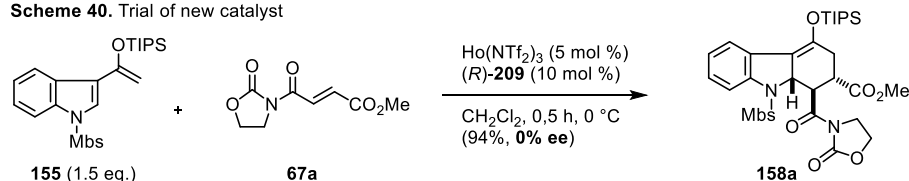
Figure 18. Newly designed ligand

そこで、チオウレアから変換可能なグアニジンに着目した<sup>86)</sup>。bisthiourea (**166**)に対し、IBX とアンモニウム水を加えたところ、2つのチオウレアのうち、1つだけがグアニジンに変換された**209**を定量的に得た (Scheme 39)。合成した**209**を用いて、DBUを添加せずに、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>をLewis酸に用いた不斉 Diels–Alder 反応を行ったところ、付加体**158a**を高収率で得たものの、不斉誘起は全く見られなかった。(Scheme 40)。従って、**209**を用いる限りでは不斉錯体は形成していなかったと考えられる。しかし、触媒の安定性の向上に向けて、本アイデアは一つの解決法であり、今後も検討する価値があると考えている。

Scheme 39. Synthesis of thiourea–guanidine ligand



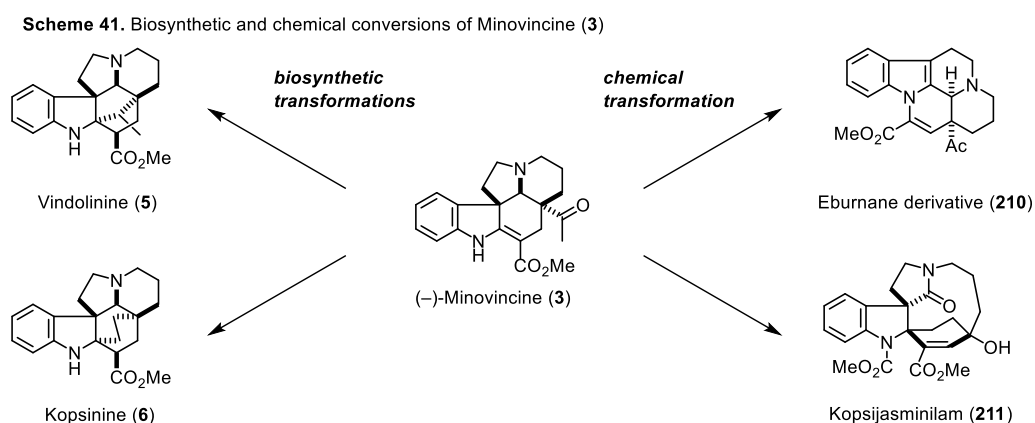
Scheme 40. Trial of new catalyst



## 本論第二章 (-)-Minovincine の全合成

### 第一節 Minovincine について

ビンカアルカロイドの1つである Minovincine (3)は、自然界に両エナンチオマーが存在する。すなわち、(-)-Minovincine は、1962年に *Vinca minor* L から単離され<sup>87a)</sup>、1967年には(+)-Minovincine が *Tabernaemontana riedelii* より単離された<sup>87b)</sup>。Minovincine の持つ5環性基本骨格は、ビンカ、アスピドスペルマ、コプシア、カタランサス属に含まれる多くのインドールアルカロイドに共通する<sup>88)</sup>。また、Minovincine は生合成経路において、Vindolinine (5)と Kopsinine (6)の中間体だと考えられている (Scheme 41)<sup>89a,b)</sup>。さらに実験的に、Minovincine から Eburnane 誘導体 (210)や Kopsijasminilam (211)などの他のインドールアルカロイド合成が達成されている<sup>89d,90)</sup>。

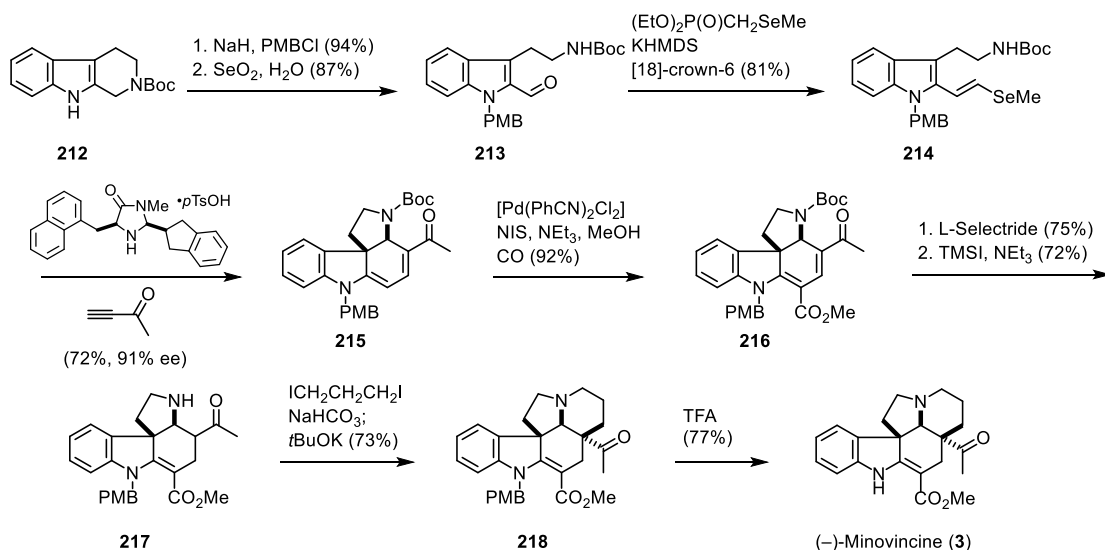


Minovincine の生物活性に関して報告はないが、Minovincine と同様の基本骨格を持つ天然物や Minovincine から誘導可能な天然物には、優れた生物活性が報告されているものがある<sup>88,90)</sup>。そのため、Minovincine の持つ5環性骨格の重要性や生合成、化学変換も含めた Minovincine の化学的性質は、魅力的な研究対象であり、これまでに2つの研究グループによるラセミ体の全合成<sup>89)</sup>、1例の半合成<sup>91)</sup>、1例の不斉全合成が報告されている<sup>92)</sup>。

MacMillan らは、触媒的不斉カスケード反応を用いることで、(-)-Minovincine の4環性骨格を効率的に構築し、その後の変換反応により、全9工程で(-)-Minovincine の合成を達成した (Scheme 42)。鍵となるカスケード反応に関して、基質一般性の報告はないが、2位にビニルセレンド基を有するインドール誘導体 214 に対し、MacMillan 触媒存在下、3-ブチン-2-オンを加えると、Diels-Alder 反応、セレンル基の脱離反応、Aza-Michael 反応が単一フラスコ内で連続的に起こり、4環性化合物 215 が収率 72%、91% ee で得られた。その後、2級アミン 217 に対し、1,3-ジヨードプロパンを用いて窒素とケトンα位のアルキル化反応を連続的に行うことで、5環性骨格を構築し、(-)-Minovincine の全合成を達成した。

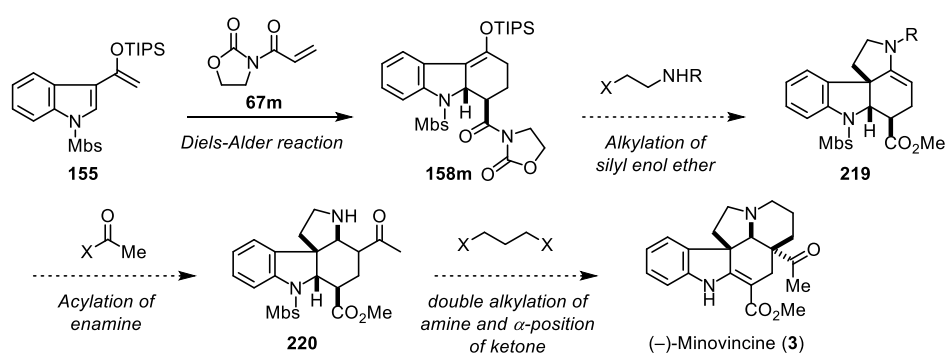
筆者は(-)-Minovincine の新たな合成経路を模索する中で、MacMillan の標的志向型の全合成に対し、Minovincine の誘導体やその他関連したアルカロイド合成に応用できるような多様性志向型の合成経路の確立を目指すこととした。そこで、次のような(-)-Minovincine の合成計画を立てた (Scheme 43)。

**Scheme 42.** Enantioselective synthesis of (-)-Minovincine by the MacMillan's group



筆者は第一章にて  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒を用いるシロキシビニルインドールの不斉 Diels–Alder 反応と、続くシリルエノールエーテルのアルキル化によって、C4a 位に 4 級炭素を有するヒドロカルバゾールの合成法を確立した。そこで、Minovincine の全合成に向けてまず、ジエン **155** とジエノフィル **67m** の Diels–Alder 反応で得られるシリルエノールエーテル **158m** に対し、適切なアルキル化剤を用いることで C4a 位に 4 級炭素を構築しながら、4 環性骨格 **219** を合成を目指すこととした。続いて、4 環性化合物 **219** のエナミン部位は C–C 結合形成反応に利用できるため、アシル化によって **220** が得られると考えた。その後、アミンとケトン  $\alpha$  位のアルキル化反応を行うことで、(-)-Minovincine (**3**) を合成できると考えた。すなわち、本合成経路には下記の結合形成を行う重要な 4 つの段階がある。筆者はこれら段階で、結合形成に用いる試薬を変えることで、Minovincine の誘導体または関連天然物の全合成にも展開できると期待した。

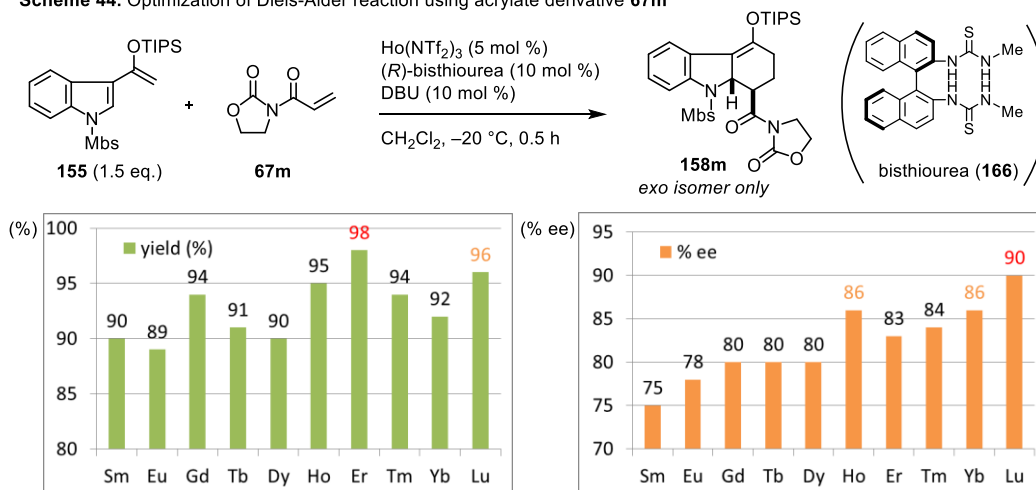
**Scheme 43.** Synthetic plan to (-)-Minovincine (**3**) based on an assembly of simple building blocks



## 第二節 Diels–Alder 反応の再検討

筆者が見出したシロキシビニルインドールを用いる Diels–Alder 反応では、 $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3$  と bithiourea (166) 及び DBU から調製される触媒を用いることで、反応性の高い基質から低い基質まで幅広く反応に用いることが可能であった。そのため、Lewis 酸にはランタノイドの Ho 塩が最も適している判断した。しかし、これは基質一般性の面で優れているのであり、各々の基質の組み合わせにおいて、必ずしも Ho 塩が最も良い結果を与えるわけではない。筆者は基質に応じて最適ランタノイド塩が変わることをすでに確かめている（第一章第六節参照）。そこで、Minovincine (3) の全合成に向けて、ジエン 155 とジエノフィル 67m の Diels–Alder 反応を詳細に検討し、本反応における触媒と反応条件を最適化することとした。また、これまでの検討より、bithiourea を配位子として用いる場合、重ランタノイド塩が効率的に不斉 Diels–Alder 反応を促進することを見出しているため、Sm 以降の原子番号のランタノイドトリフリックイミド塩を調査した (Scheme 44)。その結果、付加体の収率は、どのランタノイド塩を用いても概ね良好であり、 $\text{Er}(\text{NTf}_2)_3$  を用いる場合に最も高い 98% だった。付加体の ee に関しては原子番号の増加と共に増加する傾向により、 $\text{Lu}(\text{NTf}_2)_3$  を用いる場合に 90% ee であった。

Scheme 44. Optimization of Diels–Alder reaction using acrylate derivative 67m



そこで、これまで用いてきた Ho 塩と最も高い ee を与えた Lu 塩を用いて、全合成に向けたジエンと触媒量の削減実験を行い、結果を比較した (Table 18)。ジエンを 1.1 当量、触媒量を 2 mol % に削減したところ、Ho 塩の場合には収率にも ee にも影響がなかったが、Lu 塩の場合には ee が 90% から 84% に低下した (entry 1)。また、この条件下では Ho 塩が Lu 塩よりも良い結果を与えた。そこで、Ho 塩を用いて更なる触媒量の削減を検討した。最終的に、MS4Å 存在下、0.5 mol % の Ho 触媒で反応は十分に完結し、付加体 158m を 98%、87% ee で得た。また、Ho 塩は Lu 塩と異なり、試薬の入手性に問題はない<sup>93)</sup>。

Table 18. Optimizing Diels–Alder reaction

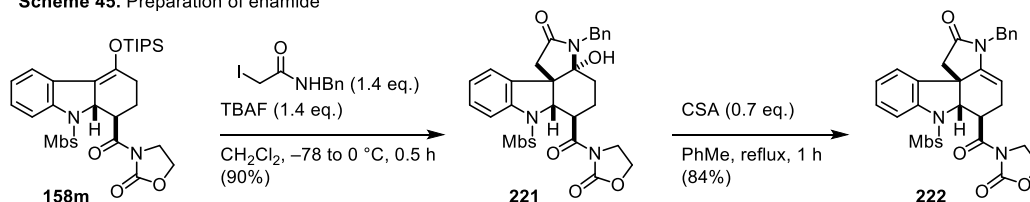
entry	X	M = Ho	M = Lu
1	2	99%/87% ee	99%/84% ee
2	1	90%/85% ee	-
3	0.5	96%/84% ee	-
4 <sup>a</sup>	0.5	98%/87% ee	-

a: with 50 mg/mL of MS4Å

### 第三節 アミド及び *N*-アシルオキサゾリドンの変換反応

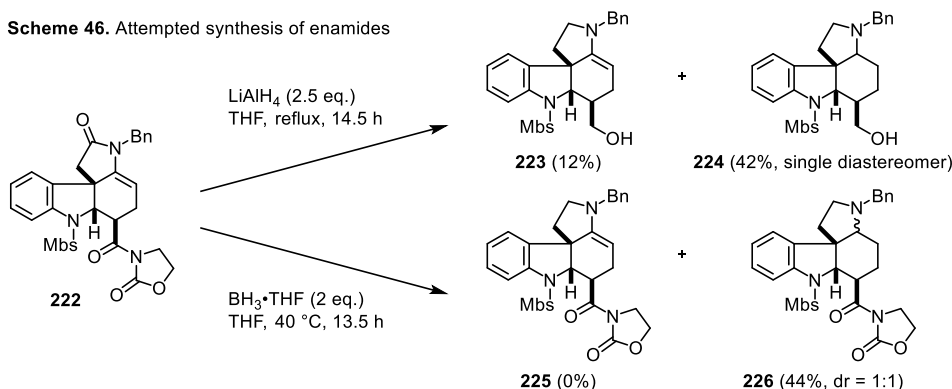
触媒的不斉 Diels–Alder 反応によって得られた **158m** を、*N*-ベンジルヨードアセトアミド<sup>66)</sup>を用いてアルキル化に続く、アミナル形成反応を行い **221** を高収率で得た (Scheme 45)。その後、アミナル **221** を触媒量の CSA を用いて脱水反応を行うことでエナミド **222** を合成した。

Scheme 45. Preparation of enamide



合成計画に従い、次の C–C 結合形成反応に向けて、エナミド **222** からエナミンへの還元反応を検討することとした (Scheme 46)。還元剤に  $\text{LiAlH}_4$  を用いた場合、アミドの還元及び *N*-アシルオキサゾリドンの還元が同時に進行した。しかし、目的のエナミン **223** の収率はわずか 12%であり、エナミンがさらに還元されたアミン **224** が 40%で得られた。また、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  を用いた場合、*N*-アシルオキサゾリドンは還元されず、アミドが選択的に還元されたが、同様にエナミン **225** が還元された **226** が 44%で得られた。

Scheme 46. Attempted synthesis of enamides



上記の結果から、原料のアミドの還元よりも生成物のエナミンの還元の方が速いことが予想された。そこで、アミドの活性化を行うことでアミドの還元反応を速くしようと考え、**222** に対し、Lawesson's 試薬を用いることで、チオアミド **227** を合成した。このチオアミドを用いて還元反応を検討した (Table 19)。Raney Ni を加えたところ、水素を添加せずにチオアミドの還元が速やかに進行したが、生成物はアミン **226** であった (entry 1)。 $\text{NiCl}_2$  と  $\text{NaBH}_4$  から調製した  $\text{Ni}(\text{BH}_4)_2$  を用いた場合には、反応は複雑化し、多数の生成物が観測された (entry 2)。次に、Meerwein 試薬を用いてチオアミドをアルキル化し、 $\text{NaBH}_4$  を加えて還元しようとしたところ、還元ではなく、加水分解が進行し、アミド **222** が得られた (entry 3)。 $\text{LiBH}_4$  に  $\text{MeOH}$  を添加して加熱条件で還元反応を行ったところ、チオアミドの還元は進行したが、過剰還元を抑制できず、アミン **224** が得られた (entry 4)。続いて、Red-Al<sup>®</sup>または  $\text{LiAlH}_4$  を用いて室温で還元反応を行ったところ、チオアミドの還元は進行せずにオキサゾリドンが部分的に還元された **228** が得られた (entries 5 and 6)。一方、 $\text{LiAlH}_4$  を用いて加熱条件で還元を行った場合や、 $\text{LiAlH}_4$  と  $\text{AlCl}_3$  から調製される  $\text{AlH}_3$  を用いる場合にはチオアミドの還元は進行し<sup>94)</sup>、エナミンが得られたが、オキサゾ



リドンも部分的に還元された **229** が得られた。**228** や **229** を再度還元反応に附しても、アルコール **223** への変換は困難であったため、別の反応条件を探すこととした。

Table 19. Reduction of thioamide **227**

entry	conditions	results
1	Raney Ni, THF, rt, 5 min	<b>226</b> : 23% (single diastereomer)
2	NiCl <sub>2</sub> (3.5 eq.), NaBH <sub>4</sub> (10 eq.), THF/MeOH, rt, 3 h	complex mixture
3	Et <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub> (2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 4 h then NaBH <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, rt, 10 h	<b>222</b> : 31%
4	LiBH <sub>4</sub> (3 eq.), MeOH (6 eq.), THF, reflux, 1 h	<b>224</b> : 74% (dr = 1.3:1)
5	Red-Al <sup>®</sup> (10 eq.), THF, -78 °C to rt, 3.5 h	<b>228</b> : <40%
6	LiAlH <sub>4</sub> (5 eq.), THF, -78 °C to rt, 17 h	<b>228</b> : <46%
7	LiAlH <sub>4</sub> (2.5 eq.), THF, -78 to 40 °C, 5 h	<b>229</b> : major
8	LiAlH <sub>4</sub> (4 eq.), AlCl <sub>3</sub> (6 eq.), THF, -78 °C to rt, 14 h	<b>229</b> : major

チオアミドと *N*-アシルオキサゾリドンを同時に還元することが難しいと判断し、段階的に変換反応を行うこととした。**227** に対し、低温下で LiBH<sub>4</sub> と MeOH を加えると *N*-アシルオキサゾリドン部位を選択的に還元できることを見出した (Table 20)。**227** を 1 グラムスケールで反応を行ったところ、**230** が 73% で得られ、副生成物として **231** も得られた (entry 1)。2 倍スケールの 2 グラムで反応を行ったところ、やや収率が下がり、**230** は 57% で得られた (entry 2)。さらにスケールアップを行い、7 グラムスケールで反応を行ったところ、**230** の収率は大きく下がり、代わりに **231** の収率が向上した (entry 3)。スケールアップに問題があったため、反応条件を精査した。試薬の入れる順番を変えたところ、**230** は痕跡量しか得られなかった (entry 4)。次に、LiBH<sub>4</sub> と MeOH の比率を 1:1 に変更したところ、**230** は 70% で得られた (entry 5)。しかし、この条件でスケールアップしても、**230** の収率は低下し、**231** や **224** が得られた (entry 6)。なお、得られた **230** から **223** への還元反応は LiAlH<sub>4</sub> を用いると円滑に進行し、高収率で **223** を与えた。

Table 20. Attempted stepwise transformation

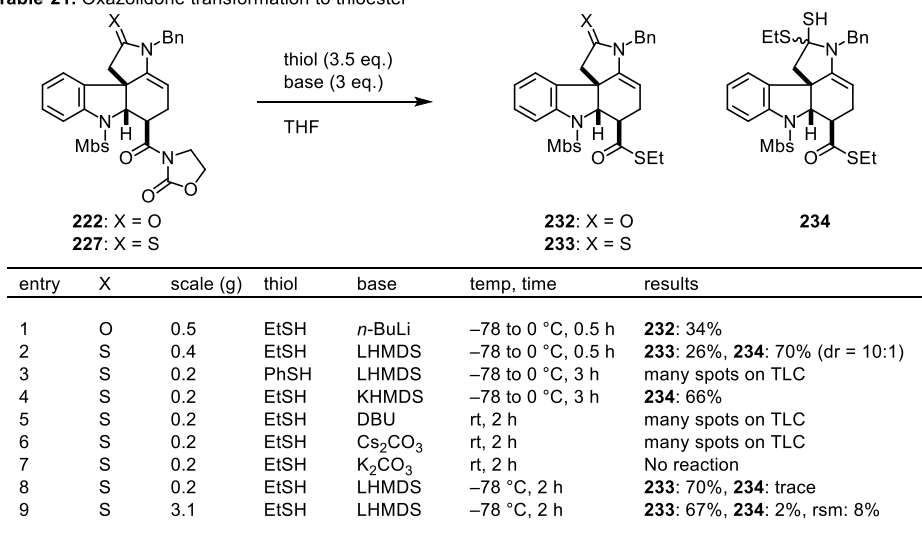
entry	227 (g)	X (eq.)	Y (eq.)	conditions	results
1	1	3	7.5	-78 to 0 °C, 3 h	<b>230</b> : 72%, <b>231</b> : 10%
2	2	3	7.5	-78 to 0 °C, 3 h	<b>230</b> : 57%, <b>231</b> : 40%
3	7	3	7.5	-78 to 0 °C, 3 h	<b>230</b> : <10%, <b>231</b> : 70%, <b>224</b> : 10%
4 <sup>a</sup>	1	3	7.5	-78 to 0 °C, 1 h	<b>230</b> : trace, <b>231</b> : 70%
5	0.1	1.5	1.5	-78 °C to rt, 2 h	<b>230</b> : 70%, <b>231</b> : 23%
6	8	1.5	1.5	-78 °C to rt, 27 h	<b>230</b> : <30%, <b>231</b> : <40%, <b>224</b> : 10%

a: After addition of MeOH, LiBH<sub>4</sub> was added.

LiBH<sub>4</sub> と MeOH を用いる *N*-アシルオキサゾリドンの還元はスケールアップに問題を抱えていたため、還元反応以外の検討を行った。第一章第五節の検討で、筆者は *N*-アシルオキサゾリドン をチオエステルへ変換することに成功している。そこで、本基質でのチオエ

ステルへの変換を試すこととした (Table 21)。まず、アミド **222** を用いてチオエステル化を行ったところ、チオエステル **232** は 34% で得られた (entry 1)。しかし、基質の分解が起こり、十分な収率ではなかったため、次にチオアミド **227** を用いて反応を行った。その結果、目的とする **233** の他に、チオヘミアセタール **234** が 70% で得られた (entry 2)。チオヘミアセタール **234** の生成を抑制するべく、EtSH から嵩の大きい PhSH に変えて反応を行ったところ、反応が複雑化した (entry 3)。また、塩基を LHMDS から KHMDS に変更したところ、反応性が低下し、原料が消費される前に **233** から **234** への変換が優先的に進行してしまい、**234** が 66% で得られた (entry 4) 塩基をより弱い DBU や Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> に変えて反応を行ったところ、反応が複雑化し、かつ原料が残存した (entries 5 and 6)。塩基に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた場合には反応は進行しなかった (entry 7)。そこで、温度を -78 °C で維持し、チオールに EtSH、塩基に LHMDS を用いて反応を行ったところ、**233** が 70% で得られ、**234** は痕跡量しか得られなかった (entry 8)。また、この反応条件ではスケールアップに問題はなかった (entry 9)。

Table 21. Oxazolidone transformation to thioester



なお、得られたチオエステルは再結晶により光学的に純粋にすることができ、X線結晶構造解析により、相対及び絶対立体化学を確認した (Figure 19) <sup>95)</sup>。

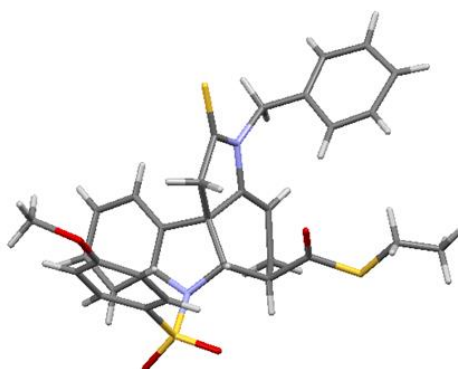
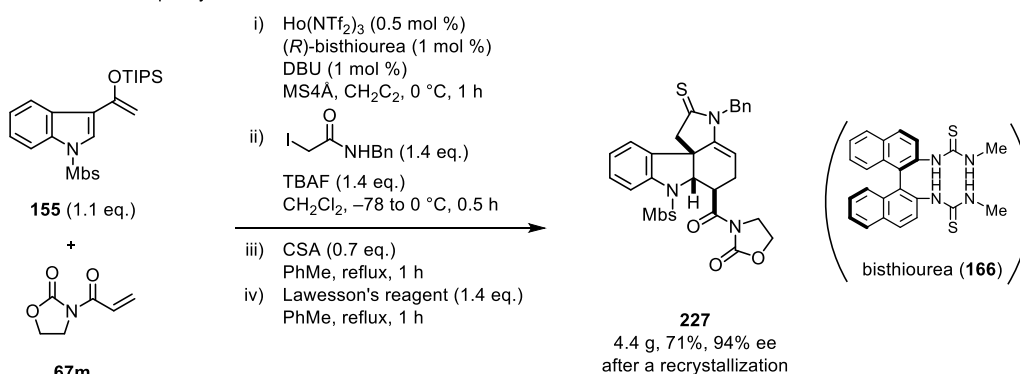


Figure 19. X-ray crystallographic analysis of **233**

## 第四節 チオアミドのワンポット合成

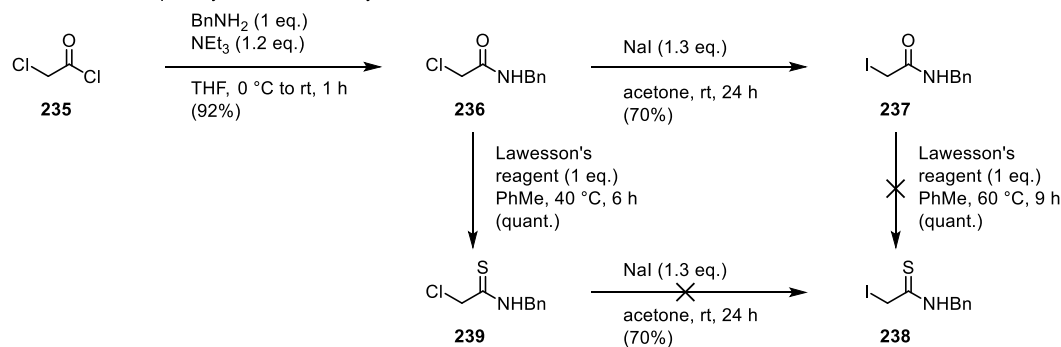
*N*-アシルオキサゾリドンの変換反応が確立できたため、基質となるチオアミド **227** をジエン **155** とジエノフィル **67m** からワンポット合成を試みた (Scheme 47)。その結果、ジエン **155** を 5.3 g、ジエノフィル **67m** を 1.4 g のスケールにて、Diels–Alder 反応、アミンナール形成反応、脱水反応、チオカルボニル化反応を単一フラスコで行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶精製後、4.4 g のチオアミド **227** を収率 71%、94% ee で得た。また、Diels–Alder 反応では、グラムスケールでも  $\text{Ho}(\text{NTf}_2)_3/\text{bisthiourea}$  触媒は効率的に反応を促進した。

Scheme 47. One-pot synthesis of chiral thioamide **227**



ところで、アルキル化の際に用いているヨードアセトアミドを、ヨードチオアセトアミドに変えて同様に反応を行うことができれば、Lawesson's 試薬を用いるチオカルボニル化反応の工程を削減することができると考えた。そこで、*N*-ベンジルヨードチオアセトアミド **238** の合成を目指すこととした (Scheme 48)。クロルアセチルクロライド **235** から合成した **236** を NaI で処理することによって、*N*-ベンジルヨードアセトアミド **237** が合成可能である。この **237** に対し、Lawesson's 試薬を用いたところ、**238** は得られず、多数の混合物を得る結果となった。一方で、クロル体 **236** に対し、チオカルボニル化は円滑に進行し、**239** を定量的に得た。しかし、**239** を NaI で処理すると、先と同様に反応が複雑化した。その後も検討を重ねたが、**238** は一切得られず、**238** が不安定であるため、合成が困難であると判断し、**238** の合成を断念した。

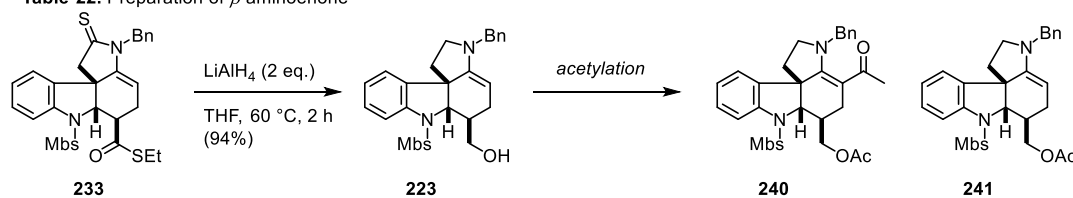
Scheme 48. Attempted synthesis of *N*-benzyl thioacetamide



## 第五節 四置換オレフィンの立体選択的還元

**233** に対し、水素化アルミニウムリチウムを用いることで、チオアミド及びチオエステルの還元が同時に進行し、高収率でエナミン **223** を得た。続いて、エナミン **223** のアセチル化を検討した (Table 22)。アセチル化剤に無水酢酸を用いて、ピリジンと DMAP 存在下、反応を行ったところ、アルコールのみがアセチル化された **241** が得られた (entry 1)。次に、アセチル化剤を塩化アセチルに変えて、塩基にトリエチルアミンを用いて反応を行ったところ、全く反応は進行しなかった (entry 2)。そこで、塩基をピリジンに戻し、触媒量の DMAP 存在下、80 °C の加熱条件で反応を行ったところ、目的の  $\beta$ -アミノエノン **240** は 15% で得られた (entry 3)。TLC の観察から、分解反応が競争していることが示唆されたため、溶媒を 1,2-ジクロロエタンに変え、60 °C で 9.5 時間反応を行ったところ、**240** は 37% で得られた (entry 4)。さらに、反応時間を 4 時間に短縮したところ、**240** を 85% で得た (entry 5)。また、**233** からの 2 工程を途中精製無しで行っても良好な収率で **240** を得ることが可能であった (entry 6)。

Table 22. Preparation of  $\beta$ -aminoenone



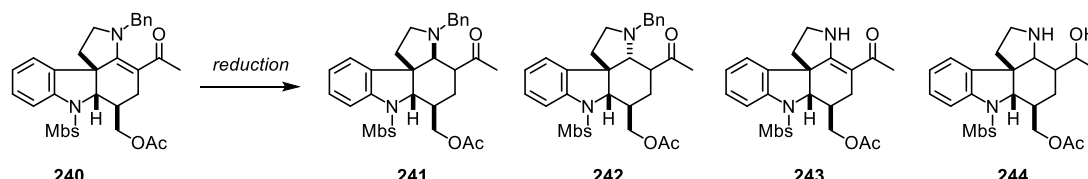
entry	reagents	solvent	conditions	results
1	Ac <sub>2</sub> O (5 eq.), DMAP (5 mol %)	pyridine	rt, 14 h	<b>241</b> : 66%
2	AcCl (5 eq.), NEt <sub>3</sub> (5 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	rt, 1.5 h	No reaction
3	AcCl (5 eq.), DMAP (5 mol %)	pyridine	80 °C, 1.5 h	<b>240</b> : 15%
4	AcCl (5 eq.), pyridine (5 eq.), DMAP (5 mol %)	1,2-DCE	60 °C, 9.5 h	<b>240</b> : 37%
5	AcCl (5 eq.), pyridine (5 eq.), DMAP (5 mol %)	1,2-DCE	60 °C, 4 h	<b>240</b> : 85%
6	AcCl (5 eq.), pyridine (5 eq.), DMAP (5 mol %)	1,2-DCE	60 °C, 4 h	<b>240</b> : 76% <sup>a</sup>

a: 2 steps yield from **233**

インドリジン融合型のヒドロカルバゾール骨格を有するインドールアルカロイドのほとんどは、*cis*-ピロリジン環を有している。そのため、 $\beta$ -アミノエノン **240** の四置換二重結合の立体選択的な還元が次の課題となった (Table 23)。まず、**240** を水酸化パラジウムを触媒にした接触水素化の反応条件に附すと、二重結合は還元されず、Bn 基が除去された **243** を高収率で得た (entry 1)。高压条件下、同様に接触水素化を行っても、二重結合は還元されなかった (entry 2)。次に触媒を酸化白金に変え、酢酸存在下反応を行ったところ、二重結合は還元されたが、ケトンも還元されて生成したアルコール **244** がジアステレオマー混合物として得られた (entry 3)<sup>96</sup>。そこで触媒活性を低下させるために、溶媒にエタノールのみを用いて反応を行ったところ、単一のジアステレオマーが得られた。しかし、各種機器分析から、望みではない *trans*-ピロリジン環 **242** であることが判明した (entry 4)。次にヒドリド還元を検討した。LiBH<sub>4</sub> を MeOH 存在下加えたところ、多数の生成物が観測された (entry 5)。水素化アルミニウムリチウムを低温下で用いた場合、単一の生成物が得られたが、*trans* 体 **242** であった (entry 6)<sup>97</sup>。NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> の反応条件でも生成物は *trans* 体 **242** であった (entry 7)<sup>98</sup>。**240** を Meerwein 試薬で処理することによって生じるイミニウムエノールエーテルを、NaBH<sub>4</sub> で還元しても、望みでない **242** が定量的に得られた (entry 8)<sup>99</sup>。SmI<sub>2</sub> を用いて一電子移動を経由した還元を試みたが、反応

は全く進行しなかった (entry 9)。NaBH(OAc)<sub>3</sub> を用いた場合のみ、望みの *cis*-ピロリジン体 **241** が得られたが、収率はわずか 5% であり、また主生成物は *trans*-ピロリジン体 **242** であった (entry 10)<sup>100</sup>。

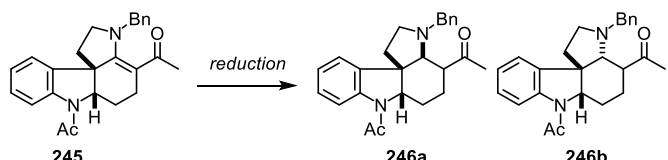
Table 23. Attempted reduction of tetrasubstituted olefin



entry	conditions	results
1	Pd(OH) <sub>2</sub> (50 wt%), H <sub>2</sub> (1 atm), AcOH/MeOH, rt, 5 h	<b>243</b> : 96%
2	Pd(OH) <sub>2</sub> (50 wt%), H <sub>2</sub> (10 atm), AcOH/MeOH, rt, 9 h	<b>243</b> : 99%
3	PtO <sub>2</sub> (50 wt%), H <sub>2</sub> (1 atm), AcOH/MeOH, rt, 12.5 h	<b>244</b> : 70% (dr = 14:1)
4	PtO <sub>2</sub> (30 wt%), H <sub>2</sub> (1 atm), EtOH, rt, 16.5 h	<b>242</b> : 95%
5	LiBH <sub>4</sub> (3 eq.), MeOH (9 eq.), THF, -78 to 0 °C, 12 h	complex mixture
6	LiAlH <sub>4</sub> (2 eq.), THF, -78 to -40 °C, 12 h	<b>242</b> : 92%
7	NiCl <sub>2</sub> (5 eq.), NaBH <sub>4</sub> (15 eq.), THF/MeOH, -40 °C to 0 °C, 1 h	<b>242</b> : 30%, <b>240</b> : 70%
8	Et <sub>3</sub> OBF <sub>4</sub> (2 eq.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 3 h then NaBH <sub>4</sub> (5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, -78 to 0 °C, 0.5 h	<b>242</b> : quant.
9	Sml <sub>2</sub> (6 eq.), <i>t</i> BuOH (12 eq.), THF, rt, 2 days	No reaction
10	NaBH(OAc) <sub>3</sub> (4 eq.), AcOH, rt, 3 h	<b>241</b> : 5%, <b>242</b> : 20%

一方、Gramain らは、 $\beta$ -アミノエノン **245** の還元によって、*cis*-ピロリジン体 **246a** を得ている<sup>66</sup>。すなわち、**245** 対し、TFA を添加剤とした NaBH<sub>3</sub>CN 還元を行うと、*cis* 体 **246a** と *trans* 体 **246b** が 1:1 の比率で得られ (entry 1)、LiAlH<sub>4</sub> を用いる還元反応を行うと、*cis* 体 **246a** が主生成物として得られた (entry 2)。Meerwein 試薬を用いたイミニウムエノールエーテルを経由する還元反応は、*trans* 体 **246b** だけを選択的に与えた (entry 3)。

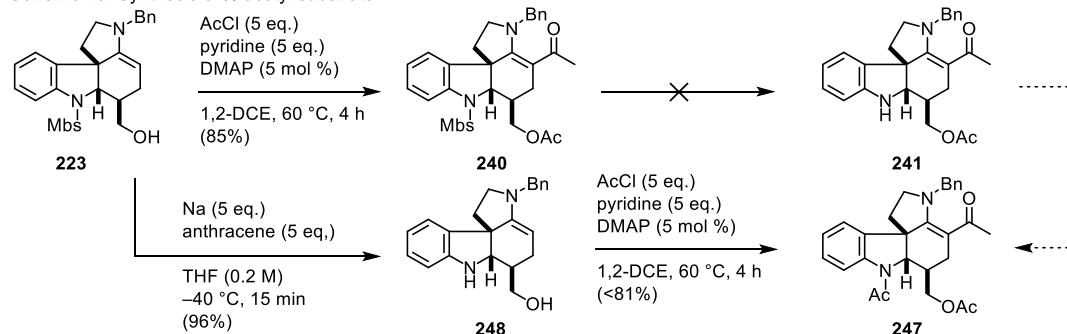
Table 24. Reported results of stereoselective reduction of tetrasubstituted olefin



entry	conditions	results
1	NaBH <sub>3</sub> CN, TFA	<b>246a</b> : 21%, <b>246b</b> : 21%
2	LiAlH <sub>4</sub>	<b>246a</b> : 57%, <b>246b</b> : 31%
3	Me <sub>3</sub> OBF then NaBH <sub>4</sub>	<b>246b</b> : 80%

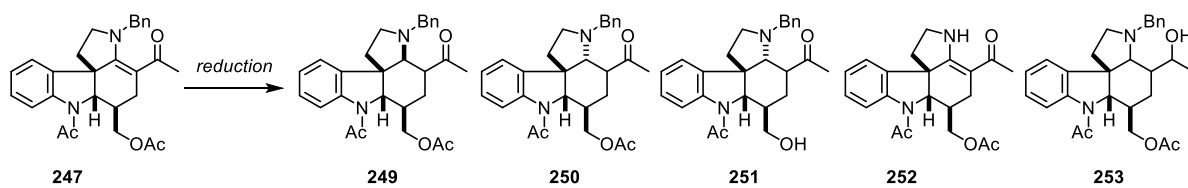
基質構造が類似しているにも関わらず、還元立体選択性が異なることから、筆者はインドリン窒素の保護基の影響を考えた。すなわち、立体的に嵩の大きい Mbs 基が、本来還元剤の近づきやすい側に位置しているために、還元剤は望みとは逆側から反応したと考えた。そこで、文献例と同じアセチル保護体の合成を行うこととした (Scheme 49)。 $\beta$ -アミノエノン **240** から Mbs の除去を種々検討したが、基質の分解が起こるのみで **241** は得られなかった。アルコール **223** に対する、Na と anthracene を用いる Mbs の除去反応は円滑に進行した。続いて、エナミン、アルコール、アミンをアセチル化し、**247** を得た。

Scheme 49. Synthesis of *N*-acetyl substrate



アセチル保護体 **247** を用いて四置換二重結合の立体選択的な還元を試みた (Table 25)。Gramain らが最も良い結果を与えた条件である  $\text{LiAlH}_4$  を用いたところ、*cis*-ピロリジン体 **249** は得られず、*trans*-ピロリジン体 **251** のみが得られた。またこのとき、アセテートもアルコールに還元された (entry 1)。次に  $\text{PtO}_2$  触媒を用いる接触還元反応を試みたところ、同様に *trans* 体 **250** が得られるのみであった。(entry 2)。HMPA を添加剤とした  $\text{SmI}_2$  を用いる還元反応を行ったところ、二重結合が還元されず、Bn 基の除去だけが起こった **252** が得られた (entry 3)。一方、MeOH を添加剤として用いた場合、生成物のケトンも還元され、2級アルコール **253** が得られた (entry 4)。酸性条件下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  を用いる還元では反応は進行せず (entry 5)<sup>101</sup>、同様に Mn 触媒を用いる還元でも反応は進行しなかった (entry 6)<sup>102</sup>。

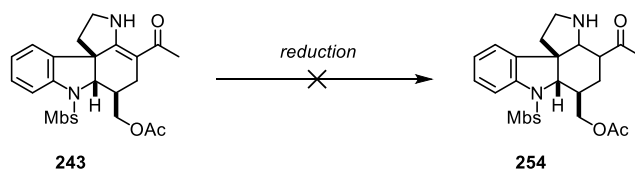
Table 25. Attempted reduction of tetrasubstituted olefin



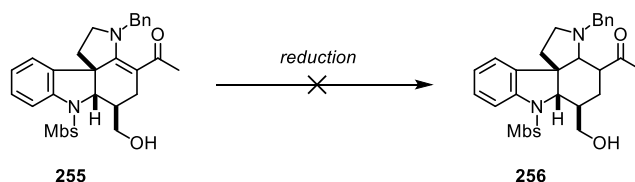
entry	conditions	results
1	$\text{LiAlH}_4$ (2.5 eq.), THF, $-78^\circ\text{C}$ , 7 h	<b>251</b> : 61%
2	$\text{PtO}_2$ (30 wt%), $\text{H}_2$ (1 atm), EtOH, rt, 16.5 h	<b>250</b> : 60%
3	$\text{SmI}_2$ (3 eq.), HMPA (12 eq.), THF, $0^\circ\text{C}$ , 1 h	<b>252</b> : <70%
4	$\text{SmI}_2$ (3 eq.), MeOH (10 eq.), THF, $0^\circ\text{C}$ , 1 h	<b>253</b> : <50%
5	$\text{Et}_3\text{SiH}$ (1.1 eq.), TFA (10 eq.), 1,2-DCE, reflux, 12 h	No reaction
6	$\text{Mn}(\text{dpm})_3$ (10 mol %), TBHP (3.3 eq.), $\text{PhSiH}_3$ (2.2 eq.), IPA/THF, rt, 12 h	No reaction

なお、Bn 基を除去したアミン **243** を各種還元条件に附したが、反応は進行しなかった (Scheme 50)。また、Ac 基を除去したアルコール **255** を用いた場合にも同様に還元反応が進行しなかった (Scheme 51)。従って、四置換オレフィンの還元には両保護基の存在が必要である可能性が示唆された。

Scheme 50. Attempted reduction with free amine



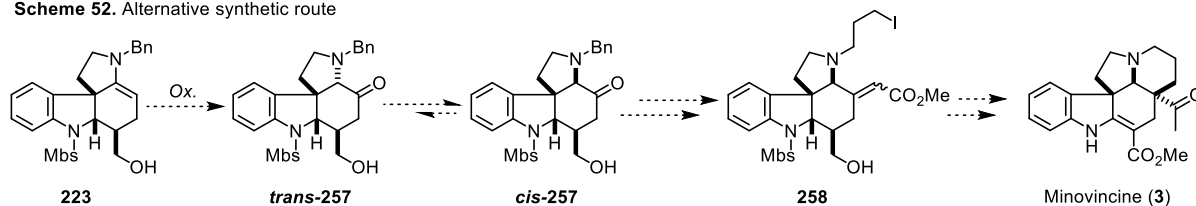
Scheme 51. Attempted reduction with free alcohol



## 第六節 エナミンの酸化による *cis*-ピロリジン環構築

四置換オレフィンの立体選択的な還元が困難であったため、別の方法による *cis*-ピロリジン環構築を検討した。筆者は、エナミン **223** を酸化することによって得られる  $\alpha$ -アミノケトン **257** は、エピメリ化が進行すれば、熱力学的に安定な *cis*-ピロリジン体に収束すると期待した (Scheme 52)。また、導入したケトンカルボニルを足掛かりに、増炭反応を行って不飽和エステル **258** を得ることができれば、分子内環化反応によってピペリジン環を形成し、Minovincine の合成に展開できると考えた。

Scheme 52. Alternative synthetic route



エナミン **223** の酸化反応を検討した (Table 26)。まず、MMPP を試したところ、反応は進行せずに原料を回収した (entry 1)。次に *m*-CPBA を用いたが、このときも原料回収のみであった (entry 2)。Davis 試薬 **260** を用いると、エナミンの酸化反応が進行したが、2 当量の Davis 試薬によって二回酸化反応が進行した **259** が収率 66% で単一のジアステレオマーとして得られた (entry 3)<sup>103</sup>。そこで、試薬を 2.5 当量を増やして反応を行ったところ、収率は向上し、**259** は 80% で得られた (entry 4)。ピロリジン環の立体化学を各種機器分析では決定できなかったが、DFT 計算による *cis*-**259** と *trans*-**259** のエネルギー計算を行うと、*cis* 体の方が安定であることが示唆された。

Table 26. Oxidation of enamine

entry	conditions	results
1	MMPP (2 eq.), CHCl <sub>3</sub> , rt, 12 h	No reaction
2	<i>m</i> -CPBA (2 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, 12 h	No reaction
3	Davis oxaziridine <b>260</b> (2 eq.), CHCl <sub>3</sub> , rt, 2 h	<b>259</b> : 66%
4	Davis oxaziridine <b>260</b> (2.5 eq.), CHCl <sub>3</sub> , rt, 2 h	<b>259</b> : 80%

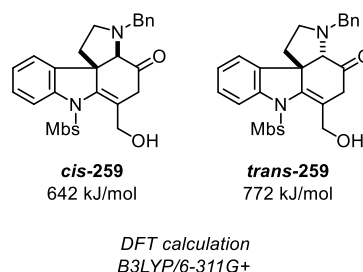
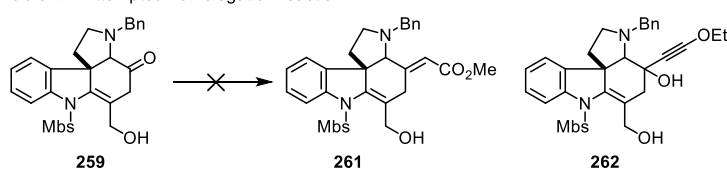


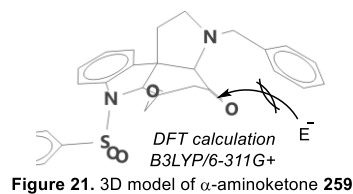
Figure 20. Energy calculation of both isomers

しかし、 $\alpha$ -アミノケトン **259** を種々、Horner–Wadsworth–Emmons 反応や Wittig 反応の条件に附しても、増炭反応は進行せず、原料が回収されるのみであった (Table 27, entries 1–5)。また、ケトンへのエトキシアセチリドの付加と続く酸触媒による Meyer–Schuster 転移を試みようとしたが、アセチリド付加体 **262** は得られなかった (entry 6)<sup>104</sup>。ケトンカルボニルの反応性が低い理由を解明するべく、計算化学によって **259** の再安定構造を調査した (Figure 21)。その結果、アミン保護基である Bn 基が、ケトンカルボニル上面を覆う形となっており、求核剤のカルボニルへの接近が妨げられていた可能性が示唆された。また、**259** のケトンカルボニルは NaBH<sub>4</sub> のような立体的に小さい試薬ならば、十分な反応性を示したことから、増炭反応を行うためには、Bn 基の立体障害の影響を除く必要があると考えた (Scheme 53)。

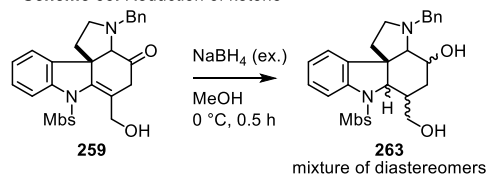
Table 27. Attempted homologation reaction



entry	conditions
1	(MeO) <sub>2</sub> POCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me (3 eq.), DBU (5 eq.), LiCl (5 eq.), MeCN, 60 °C, 16.5 h
2	(MeO) <sub>2</sub> POCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me (5 eq.), <i>t</i> BuOK (5 eq.), <i>t</i> BuOH/THF, reflux, 12 h
3	(MeO) <sub>2</sub> POCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me (6 eq.), THF, reflux, 12 h
4	PPh <sub>3</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me (5 eq.), PhMe, 100 °C, 3 h
5	PPh <sub>3</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me (2.5 eq.), 1,2-dichlorobenzene, 180 °C, 1 h
6	HC=CHOEt (3.1 eq.), CeCl <sub>3</sub> (3.1 eq.), <i>n</i> -BuLi (3 eq.), THF, 0 °C, 1 h

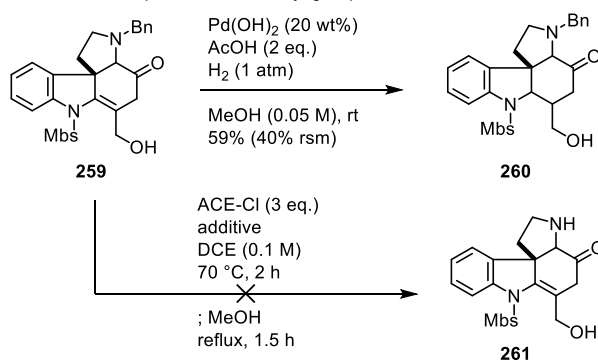


Scheme 53. Reduction of ketone



そこで、Bn 基の除去を検討した (Scheme 54)。まず、**259** を水酸化パラジウムを触媒とした接触水素化反応の条件に附したところ、Bn 基は除去されず、二重結合が還元された **260** を単一ジアステレオマーとして得た。一方、ACECl を用いてアンモニウム塩とした後、加メタノール分解を行ったところ、二量体混合物が得られた<sup>105)</sup>。これはおそらく、生成した **261** は構造中にアミンとケトンとを有しているため、分子間で付加反応または縮合反応が進行したためである。そこで、アミンではなく、アミドを合成しようと考えた。

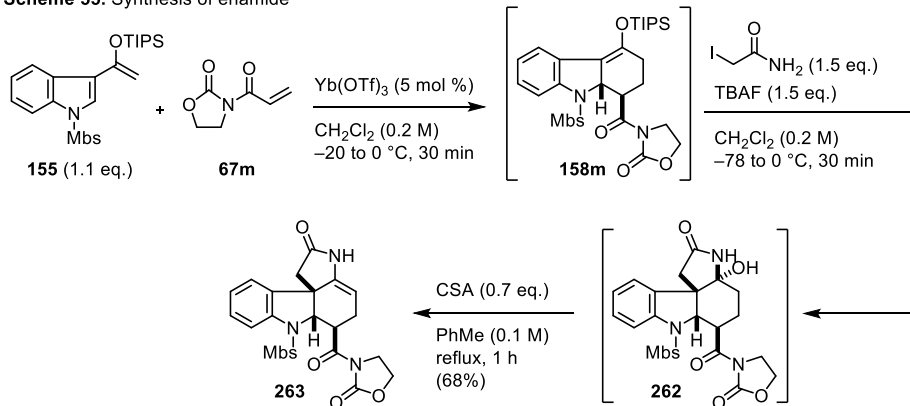
Scheme 54. Deprotection of benzyl group



entry	additive	results
1	NEt <sub>3</sub> (3 eq.)	mixture of dimers
2	none	mixture of dimers
3	proton sponge (3 eq.)	mixture of dimers

Diels–Alder 付加体をアルキル化する際に用いる試薬としてヨードアセトアミドを用いることとし、これまでと同様の手法で保護基なしのエナミド **263** を one-pot 反応で良好な収率にて合成した (Scheme 55)。

Scheme 55. Synthesis of enamide

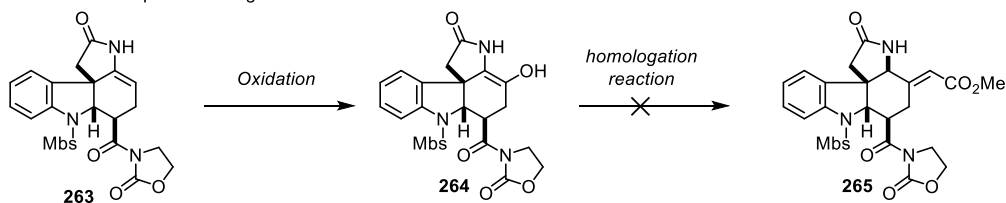


続いて、得られたエナミド **263** の酸化反応を検討した (Table 28)。Davis 試薬を用いた場合、酸化反応は進行せず、原料回収のみであった (entry 1)。次に、MMPP を用いたところ、基質が分解する結果となった (entry 2)。エナミドの酸化反応は *m*-CPBA を用いる



と進行し、中程度の収率で **264** を得た (entry 3)。このとき生成物はケトン体ではなく、エノール体であることを各種機器分析により確認した。しかし、**264** を種々の増炭反応の条件に付したところ、目的の不飽和エステル **265** を得ることはできなかった。

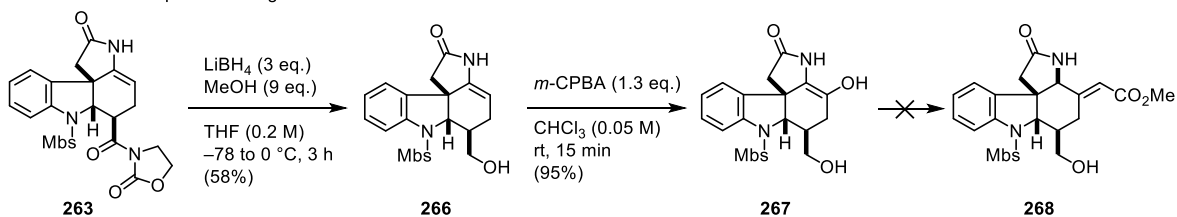
Table 28. Attempted homologation reaction



entry	oxidant	conditions	results
1	Davis oxaziridine <b>260</b> (2 eq.)	CHCl <sub>3</sub> (0.05 M), rt, 12 h	N.R.
2	MMPP (2 eq.)	MeCN (0.05 M), rt, 18.5 h	decomp.
3	<i>m</i> -CPBA (2 eq.)	CHCl <sub>3</sub> (0.05 M), rt, 30 min	<b>264</b> : 43%

また、*N*-アシルオキサゾリドンを変換後に増炭反応も検討した (Scheme 56)。**263** に対し、MeOH を添加剤とした LiBH<sub>4</sub> による還元反応でアルコール **266** を得た後、*m*-CPBA を用いてエナミド **266** を酸化し、**267** を得た。しかし、この **267** に対しても種々の増炭反応を検討したが、反応は進行せず、目的の不飽和エステルを得ることは困難であった。

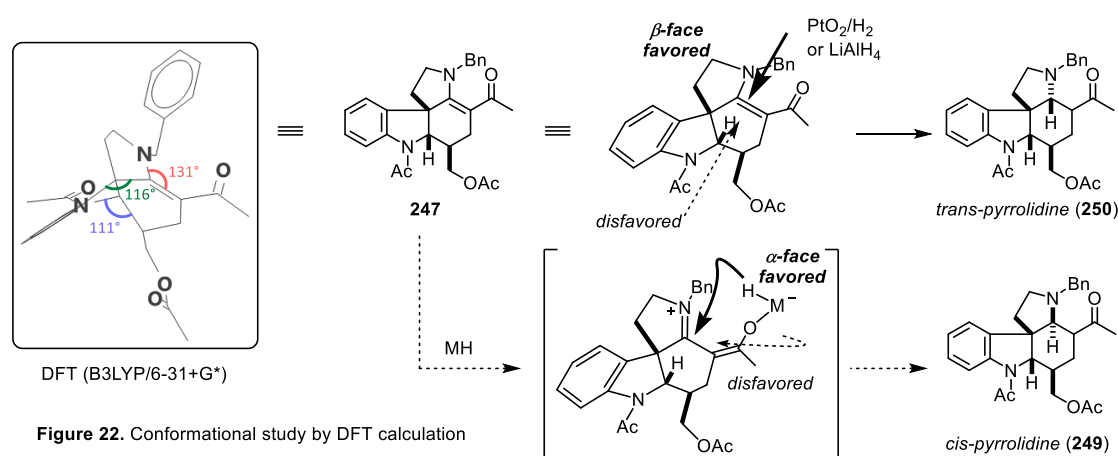
Scheme 56. Attempted homologation reaction



以上より、種々基質を変えて増炭反応を検討したが、いずれも目的の不飽和エステルを得ることができなかったため、再度第五節の四置換オレフィンの還元反応に戻り、目的の *cis*-ピロリジン体を得ることを目指した。

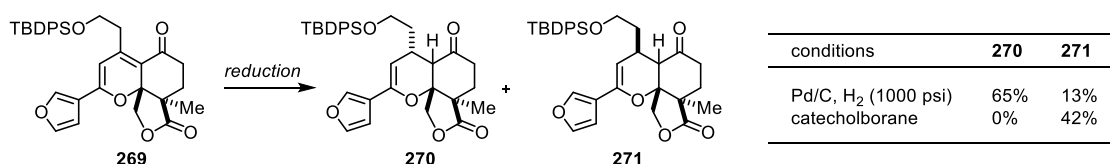
## 第七節 隣接基関与による還元

第五節の四置換オレフィンの還元立体選択性に関して、DFT 計算により、基質の配座解析を行い、実験結果を考察することとした。再安定構造を算出した結果、ヒドロカルバゾール骨格が逆 V 字に近い形で折れ曲がっており、四置換二重結合の  $\beta$  面が convex 面であることが判明した (Figure 22)。そのために還元剤 (水素やヒドリド) は、望みではない二重結合の  $\beta$  面から接近し、反応が進行したと考えられた。一方で、金属ヒドリド (MH) を用いて、イミニウムエノラートを発生した後、エノラートの O 原子上に結合する M-H からのイミニウムカチオンへの分子内ヒドリド還元が進行するのならば、イミニウムカチオンのより立体的に空いている外側となる  $\alpha$  面から還元が進行することが予想された。従って、Lewis 酸性があり、エノラートと結合を作るようなヒドリド還元剤を用いれば *cis*-ピロリジン体が得られると期待し、種々還元剤を調査することとした。



Stolz らは、不飽和エノン **269** の立体選択的な還元を行う際、Pd/C 触媒を用いる水素添加の反応条件と、カテコールボランを用いる反応条件では生成物の立体選択性が逆転したことを報告した (Scheme 57) <sup>106</sup>。彼らはこの立体選択性の違いを分子間による還元と分子内による還元による違いだと考察している。

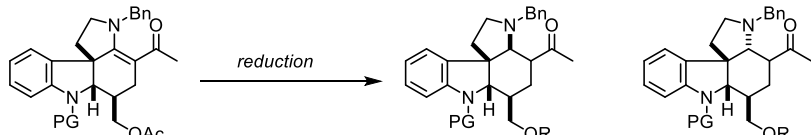
Scheme 57. Stereoselective reduction of enone



そこでこの知見を元に、 $\beta$ -アミノエノンの新たな還元条件を見出そうと検討を行うこととした (Table 29)。筆者はこれまでの検討の中で、NaBH(OAc)<sub>3</sub> を用いた場合に、わずかながら目的の *cis*-ピロリジン体 **241** を得ることができていた (entry 1)。そこで、ボラン試薬を中心に検討を行うこととした。Stolz らが報告しているカテコールボランを用いた場合、反応は進行せず、原料回収に留まった (entry 2)。一方で、ピナコールボランを用いた場合には、反応は円滑に進行し、期待通り、望みの *cis*-ピロリジン体 **247** を収率 60% で単一のジアステレオマーとして得た (entry 3)。また、保護基を Mbs に戻して同様に還元反応を行ったところ、*cis* 体を立体選択的に得ることができ、また Mbs 保護を用いた倍の方が Ac 保護よりも収率が向上した (entry 4) なお、反応終了後、生成物はボランエノ

ラートとして留まっているため、後処理として MeOH と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加える必要があり、またこの条件で同時にアセチル基が除去され、アルコール体として生成物が得られた。

**Table 29.** Stereoselective reduction of tetrasubstituted olefin



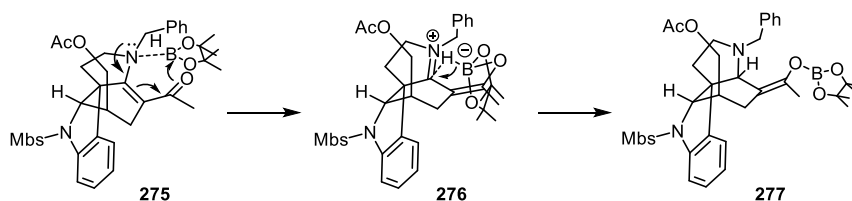
**247:** PG = Ac  
**240:** PG = Mbs

**249:** PG = Ac (R = Ac)  
**272:** PG = Ac (R = H)  
**241:** PG = Mbs (R = Ac)  
**273:** PG = Mbs (R = H)

**250:** PG = Ac (R = Ac)  
**251:** PG = Ac (R = H)  
**242:** PG = Mbs (R = Ac)  
**274:** PG = Mbs (R = H)

entry	substrate	conditions	results
1	<b>240</b>	NaBH(OAc) <sub>3</sub> , AcOH, rt	<b>241:</b> 5%. <b>242:</b> 20%
2	<b>247</b>	catecolborane, THF, 0 °C, 1 h	No Reaction
3	<b>247</b>	pinacolborane, THF, -40 to 0 °C; then K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, rt	<b>272:</b> 60%
4	<b>240</b>	pinacolborane, THF, -40 to 0 °C; then K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH, rt	<b>273:</b> 75%

反応機構は次のように考えている (Figure 23)。まず、三級アミンとピナコールボランが、アミンとボランの親和性から、**275** のような錯体形成を行っていると考えている。その後、ピナコールボランは近傍のケトンカルボニルを活性化し、ボランエノラート **276** が生成する。エノラートの幾何異性は、アミン-ボラン錯体 **275** の配座を反映しているため、単一幾何異性体 *Z* 体のみが生成していると考えられる。この *Z* ボランエノラートから、分子内ヒドリド移動が、6 員環遷移状態を経て起こることで、*cis*-ピロリジン環 **277** が形成したと説明できる。ボラン還元剤を用いた隣接基関与による β-アミノエノンの立体選択的な還元はこれまでに報告がなく、新たな知見を得ることができた。また、ピナコールボランはカテコールボランよりも立体的に小さい試薬だと考えられるため、本基質において有効だったと考えている。

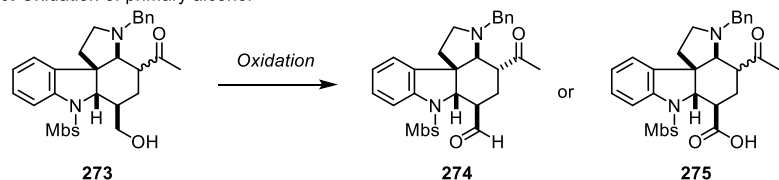


**Figure 23.** Proposed mechanism of pinacolborane-mediated reduction

## 第八節 ピペリジン環の構築

*cis*-ピロリジン環構築に成功したため、次に、ピペリジン環の構築を目指すこととした。ピペリジン環構築の際に行うアルキル化反応では、水酸基存在下では副反応が起こることが予測されたため、まずはアルコールをメチルエステルへ変換することを考え、一級アルコールの酸化反応を種々検討した (Table 30)。アルコール **273** を DMF 中、PDC 酸化を行うことで直接カルボン酸 **275** を合成しようと試みたが、複雑な混合物を与えるのみであった (entry 1)<sup>107</sup>)。次に、Parikh–Doering 酸化を試したが、反応は進行せず、原料回収に留まった (entry 2)。次に TEMPO/PIDA 酸化によってカルボン酸 **275** を直接得ようとしたが、反応は複雑化した (entry 3)<sup>108</sup>)。一方、TEMPO 酸化でアルデヒド **274** を得ようとしたが、反応は進行しなかった (entry 4)。加熱条件にて IBX 酸化を行ったところ、基質が分解してしまったが (entry 5)、IBX/DMSO の反応条件では室温で反応が進行し、アルデヒド **274** を 50% で得た (entry 6)。この際、粗生成物の中に三級アミンが酸化された *N*-Oxide と考えられる副物を観測したため、IBX を 1.5 当量に減らしたところ、収率は 81% にまで向上した (entry 7)。

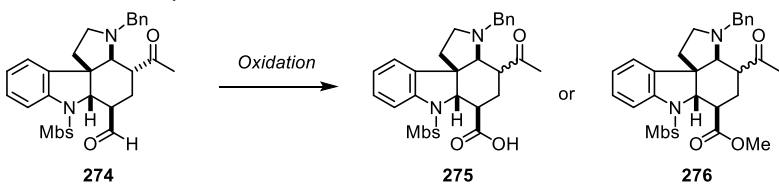
Table 30. Oxidation of primary alcohol



entry	conditions	results
1	PDC (5 eq.), DMF, rt, 18 h	complex mixture
2	SO <sub>3</sub> ·py (2 eq.), DMSO/NEt <sub>3</sub> , rt, 12 h	no reaction
3	TEMPO (2 eq.), PIDA (3 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O, rt, 2.5 h	complex mixture
4	TEMPO (0.2 eq.), KBr (0.2 eq.), NaOCl (2 eq.), NaHCO <sub>3</sub> (5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O, rt, 3 h	no reaction
5	IBX (3 eq.), AcOEt, reflux, 3 h	decomposed
6	IBX (3 eq.), DMSO, rt, 3 h	<b>274</b> : 50%
7	IBX (1.5 eq.), DMSO, 3 h, rt	<b>274</b> : 81%

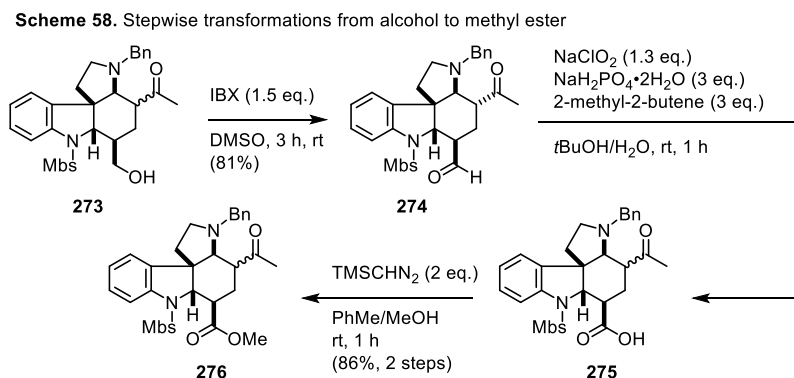
次にアルデヒド **274** の酸化反応を検討した (Table 31)。アルデヒド **274** から直接メチルエステル **276** を得ようと考え、MeOH 中、I<sub>2</sub> を酸化剤に用いて反応を行ったところ、基質が分解した (entry 1)<sup>109</sup>)。また、酸化剤を oxone® に変えて同様に反応を行ったが、この条件でも基質が分解した (entry 2)<sup>110</sup>)。構造中の三級アミンが酸化剤に対して非常に不安定であり、強い酸化剤を用いることが困難であることが示唆された。そこで、直接メチルエステルを合成することを断念し、Pinnick 酸化を行ったところ、良好な収率にてカルボン酸 **275** を得た (entry 3)。

Table 31. Oxidation of aldehyde



entry	conditions	results
1	I <sub>2</sub> (3 eq.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 eq.), MeOH, rt, 1 h	decomposed
2	oxone®, MeOH, rt, 2 h	decomposed
3	NaClO <sub>2</sub> (3 eq.), NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O (5 eq.), 2-methyl-2-butene (10 eq.), tBuOH/H <sub>2</sub> O, rt, 1 h	<b>275</b> : 73%

すなわち、メチルエステル **276** の合成は、アルコール **273** から段階的に変換する方法が最も効率的であることが考えられた (Scheme 58)。カルボン酸 **275** からメチルエステル **276** への変換は TMSCHN<sub>2</sub> を用いることで円滑に進行し、高収率でメチルエステル **276** を得た。



続いて、ベンジル基の脱保護を検討した (Table 32)。Pd/C を触媒に、加水素分解を行ったところ、目的の二級アミン **277** は生成しているものの、25 時間経過後でも原料は残存した (entry 1)。そこでより活性の高い Pd(OH)<sub>2</sub> を触媒に用いたところ、反応は円滑に進行し、原料はほぼ二級アミンへと変換されたが、少量の構造不明化合物が副生しており、目的物と分離することは困難であった (entry 2)。触媒を PdCl<sub>2</sub> に変えたところ、副生成物を抑制することができ、高収率で **277** を得た (entry 3)<sup>111)</sup>。触媒量を 10 mol % に削減して反応を行ったところ、収率がやや低下したが、目的の二級アミンを得た (entry 4)。反応スケールを 72 mg に増やしても問題なく反応は進行したが (entry 5)、**276** を 328 mg 用いた場合では同じ反応条件では反応が完結しなかった (entry 6)。触媒量を増量していった結果、合計 30 mol % で反応は完結した。このことから、本反応はスケールアップの際には触媒量の増量も必要であると判断し、PdCl<sub>2</sub> は 30 mol % が最適であると考えた。実際、580 mg スケールでは反応は円滑に進行し、**277** を 86% で得た (entry 7)。

**Table 32.** Hydrogenolysis of *N*-benzyl group

entry	276 (mg)	conditions	results
1	10	Pd/C (20 wt%), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH/AcOH (0.05 M, 20/1), rt, 25 h	<b>276+277</b>
2	5	Pd(OH) <sub>2</sub> (40 wt%), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 13 h	<b>277</b> : <80%
3	5	PdCl <sub>2</sub> (50 mol %), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 13 h	<b>277</b> : 90%
4	43	PdCl <sub>2</sub> (10 mol %), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 24 h	<b>277</b> : 73%
5	72	PdCl <sub>2</sub> (10 mol %), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 22 h	<b>277</b> : 81%
6	326	PdCl <sub>2</sub> (10+10+10 mol %), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 3 days	<b>277</b> : 91%
7	580	PdCl <sub>2</sub> (30 mol %), H <sub>2</sub> (1 atm), MeOH (0.05 M), rt, 21.5 h	<b>277</b> : 86%

Gramain らと MacMillan らは、それぞれピペリジン環構築に、1,3-ジハロプロパンを用いてアミンをアルキル化した後、強塩基で処理をする方法を用いている<sup>66,92)</sup>。そこで、文献例に習い、アミン **277** に対し、1,3-ジヨードプロパンを用いてアルキル化を行い、ヨードアルカン **278** を得た (Scheme 59)。その後、**278** を加熱条件にて NaH で処理を行うと、ピペリジン環形成反応が起こり、5 環性化合物 **279** を単一のジアステレオマーとして

得た。次に、MacMillan らの手法に習い、この連続的なアルキル化反応を単一フラスコで行うこととした (Table 33)。1,3-ジヨードプロパンを用いてアルキル化した後、*t*BuOK を加えると、すみやかに環形成が起こり、**279** を得た (entry 1)。しかし、副生成物として、ヨードアルカンが E2 脱離によって、二重結合へと変換されたものが観測されたため、種々検討を行うこととした。アミン **277** のアルキル化は、塩基を *i*Pr<sub>2</sub>NEt、溶媒を MeCN で行う場合に反応中の TLC にて副生成物のスポットが少ないことを確認した。その後の強塩基による処理では *t*BuOK から *t*BuONa に変えることで、収率は 58%に向上した (entry 2)。しかし、アミンのアルキル化後、溶媒交換を行う作業が煩雑であったため、溶媒として用いた MeCN を留去せず、そのまま次の反応に用いたところ、反応に大きな影響は与えなかった (entry 3)。アミンのアルキル化の際、溶媒に THF を用いたところ、反応はほとんど進行せず、原料回収に留まった (entry 4)。

Scheme 59. Stepwise synthesis of pentacyclic compound

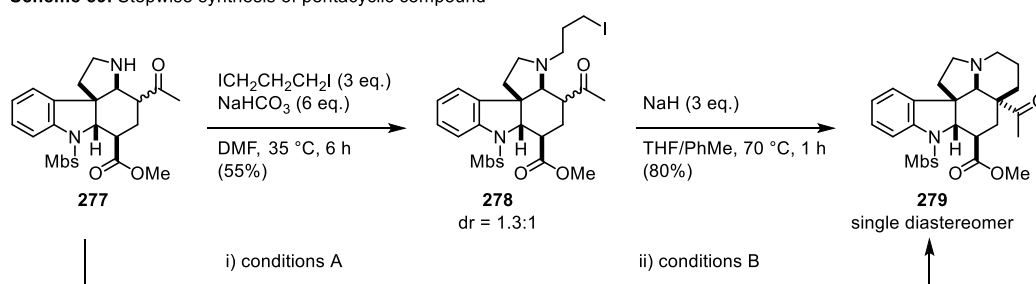


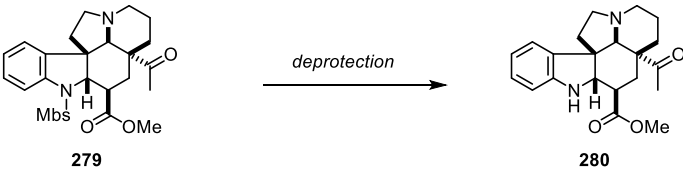
Table 33. One-pot double alkylation

entry	conditions A	conditions B	<b>279</b> (%)
1	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I (3 eq.), NaHCO <sub>3</sub> (6 eq.), DMF, 35 °C, 5 h	<i>t</i> BuOK (5 eq.), DMF/ <i>t</i> BuOK, rt, 1 h	39%
2	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I (3 eq.), <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (6 eq.), MeCN, 50 °C, 24 h	<i>t</i> BuONa (5 eq.), THF/ <i>t</i> BuOK, rt, 1 h	58%
3	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I (3 eq.), <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (6 eq.), MeCN, 45 °C, 48 h	<i>t</i> BuONa (5 eq.), MeCN/ <i>t</i> BuOK, rt, 1 h	56%
4	ICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I (3 eq.), <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (6 eq.), THF, 50 °C, 3 h	-	0%

## 第九節 (-)-Minovincine の全合成

Minovincine の全合成に向けた残す課題は Mbs 基の除去と、インドリンの酸化である。Mbs 基の除去は、これまでも Na と anthracene による一電子還元条件で行ってきたが、5 環性化合物 **279** に対してこの条件を用いると、反応が複雑化し、目的の **280** を得ることは困難であった (Table 34, entry 1)。還元を受けやすいカルボニル基の存在のために、副反応が起こったものと考えられた。そこで、KPPh<sub>2</sub> を用いる Mbs 基の除去を検討したところ、目的の脱保護体 **280** を 25% で得た (entry 2)<sup>112)</sup>。また、21% の原料回収があったため、反応温度を -40 °C から 0 °C に昇温したところ、**280** の収率は変わらなかったが、原料は回収されなかった (entry 3)。この原因を反応系中でエステルの加水分解が起こっていると予想した。そこで、KPPh<sub>2</sub> による Mbs 基の除去の後、塩酸で反応停止し、溶媒の留去ならびに TMSCHN<sub>2</sub> による処理を単一フラスコで行ったところ、脱保護体 **280** の収率は 46% に向上し、**279** を 7% で回収した (entry 4)。

Table 34. Mbs deprotection



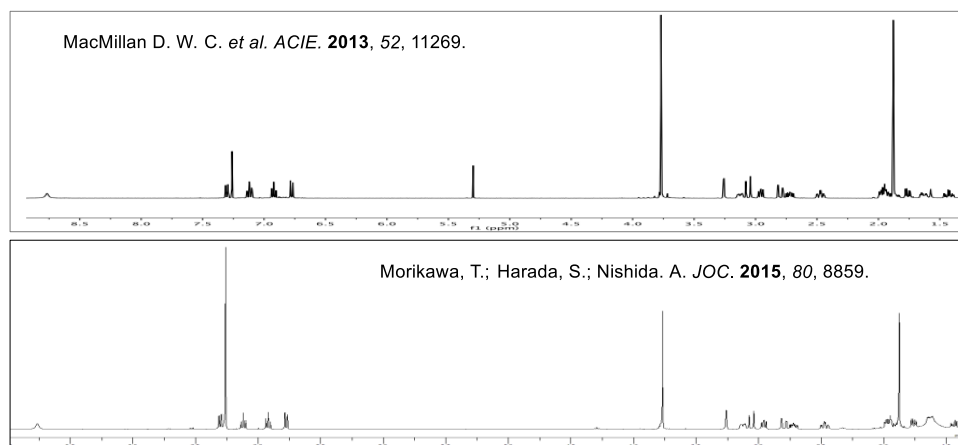
entry	conditions	results
1	Na (3 eq.), anthracene (3 eq.), THF, -40 °C to rt, 1 h	complex mixture
2	KPPh <sub>2</sub> (2 eq.), THF, -40 °C, 1 h	<b>280</b> : 25%, <b>279</b> : 21%
3	KPPh <sub>2</sub> (2 eq.), THF, -40 to 0 °C, 1 h	<b>280</b> : 23%
4	i) KPPh <sub>2</sub> (3 eq.), -40 to 0 °C, 1 h ii) 1.25 M HCl in MeOH (6 eq.) iii) evaporation iv) TMSCHN <sub>2</sub> (2 eq.), PhMe/MeOH, rt, 10 min	<b>280</b> : 46%, <b>279</b> : 7%

アルカロイド合成の中で、インドリンを酸化し、インドレニンへ変換する例は数多く報告されている<sup>113)</sup>。例えば、Mn 試薬や超原子価ヨウ素試薬が広く用いられている。そこでインドリン **280** の酸化反応を行えば、Minovincine を合成できると考えたが、Minovincine も同様に酸化される可能性があるため、適切な反応条件を見出す必要があった<sup>89d)</sup>。まず、IBX 酸化を室温で行ったところ、痕跡量の Minovincine (**3**) は得られるものの、ほぼ原料回収に留まった (Table 35, entry 1)。そこで IBX 酸化を加熱条件で行ったところ、基質が分解する結果となった (entry 2)。次に、*t*BuOCl を試したところ、粗生成物の中には中間体と考えられる N-Cl 体が主生成物で存在していた (entry 3)。そこで、脱離反応を促進するために塩基を DBU に変えたが、結果は変わらなかった (entry 4)。二酸化マンガンを用いる酸化条件では基質が分解した (entry 5)。Swern 酸化では多数生成物が観測され、粗生成物の質量分析を行った結果、酸化反応が複数回起きていることが示唆された (entry 6)。TPAP 酸化では、不純物が一部含まれてしまったが、Minovincine を約 10% の収率で得ることができ、機器分析により構造を確認した (entry 7)。しかし、満足のいく収率ではなかったため、さらなる検討を重ねた結果、DDQ 酸化がもっとも良好な結果を与えた。DDQ 酸化を長時間行くと、分解反応が起こり、目的の Minovincine は得られなかったが (entry 8)、反応を 1 時間で停止すると、(-)-Minovincine (**3**) が 41% で得られ、**280** を 34% で回収した (entry 9)。

**Table 35.** Oxidation of indoline

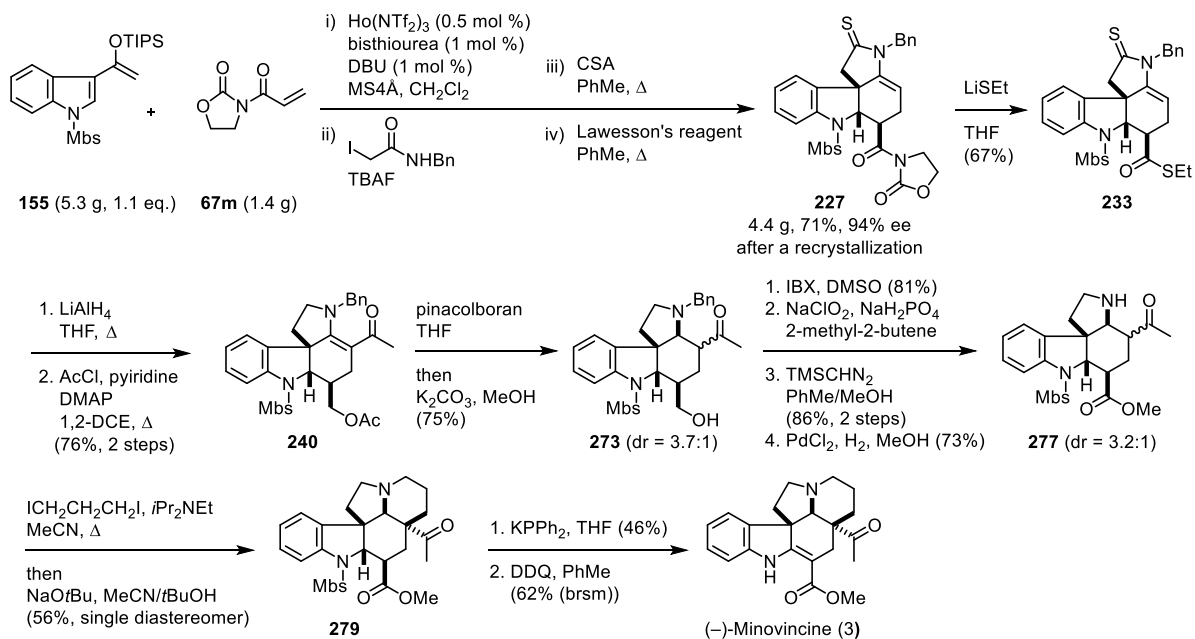
entry	conditions	results
1	IBX (2.5 eq.), DMSO (0.05 M), rt, 1 h	<b>3</b> : trace, <b>280</b> : 75% decomposition
2	IBX (2 eq.), DMSO (0.05 M), 60 °C, 1 h	<b>3</b> : trace, N-Cl was major
3	<i>t</i> BuOCl (20 eq.), NEt <sub>3</sub> (30 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 M), rt, 1 h	<b>3</b> : trace, N-Cl was major
4	<i>t</i> BuOCl (20 eq.), DBU (30 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 M), rt to 40 °C, 1 h	decomposition
5	MnO <sub>2</sub> (excess), CHCl <sub>3</sub> (0.01 M), rt, 12 h	decomposition
6	(COCl) <sub>2</sub> (20 eq.), DMSO (20 eq.), <i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt (60 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01 M), -78 to 0 °C, 1 h	complex mixture
7	TPAP (20 mol %), NMO (3 eq.), MS4Å, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02 M), rt, 1 h	<b>3</b> : <10%
8	DDQ (1.5 eq.), PhMe (0.05 M), rt, 12 h	decomposition
9	DDQ (1.5 eq.), PhMe (0.05 M), rt, 1 h	<b>3</b> : 41%. <b>280</b> : 34%

合成した(-)-Minovincine (**3**)の各種機器分析のデータは天然物や MacMillan の合成品とよい一致を示した (Figure 24)。また、本合成の特徴は、全工程を通じて、不要なジアステレオマーが一切生成していない点が挙げられる (Scheme 60) <sup>114</sup>。



**Figure 24.** <sup>1</sup>H NMR spectral data of Minovincine (**3**)

**Scheme 60.** Overview of total synthesis of (-)-Minovincine (**3**)





## 本論第三章 可視光酸化還元触媒を用いるオレフィンの修飾反応の開発

### 第一節 [4+2]環化付加反応への試み

医薬品の生物活性発現は、医薬品構造中のヘテロ原子がタンパクなどの生体内物質と相互作用することにより引き起こされることが多い<sup>115)</sup>。中でも、ピペリジンやモルホリン、ピペラジンなどのヘテロ 6 員環は、医薬品の物性や代謝安定性などの改善に広く利用されているだけでなく、分子と分子を繋ぐリンカーとしても利用されている重要な部分構造である<sup>116)</sup>。実際、多くのブロックバスターがヘテロ 6 員環を有しているが<sup>117)</sup>、その構造は比較的単純なものが多い。また、多置換ヘテロ 6 員環合成の方法論はあまり確立されておらず、特にオレフィンに対してヘテロ原子を導入して環構築を行う例はほとんどない<sup>118)</sup>。

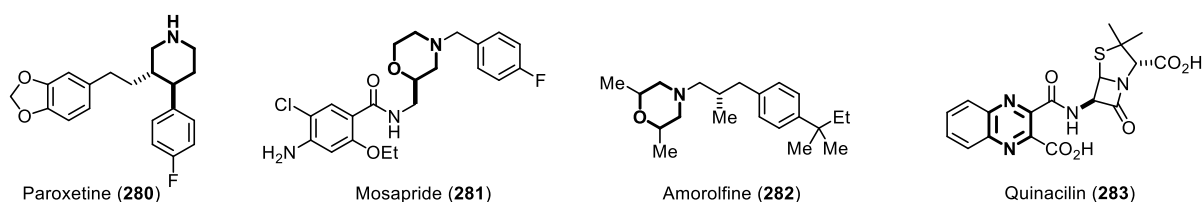
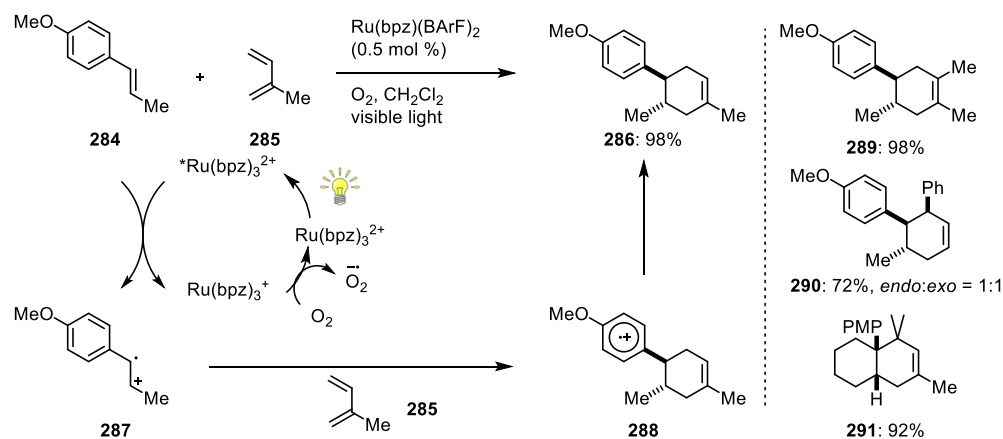


Figure 25. Monohetero or 1,4-dihetero six-membered rings in medical drugs

筆者は、1,2-ジイミンや 1,2-ジアルデヒドまたは $\alpha,\beta$ -不飽和イミンを  $4\pi$ 系として、オレフィンとのヘテロ Diels–Alder 反応に用いることができれば、多置換ヘテロ 6 員環の効率的な合成法を確立できると考えた。しかし、一般的なヘテロ Diels–Alder 反応では、イミンやアルデヒドまたはケトンなど、 $2\pi$ 側がヘテロ原子を含むことが多い<sup>119)</sup>。ジエン構造の両末端または片側にヘテロ原子を含むジエンは、通常炭素ジエンに比べて電子不足な化学種であるため、Diels–Alder 反応の反応性は低下する<sup>57)</sup>。現在までに知られている反応例として、電子豊富なオレフィンを用いる逆電子要請型 Diels–Alder 反応<sup>120)</sup>、ジエノフィルとしてアルキンを用いる反応<sup>121)</sup>、電子供与基を導入したヘテロジエンを用いる反応<sup>122)</sup>、そしてジエノフィルの極性転換を用いる反応<sup>123)</sup>が挙げられる。筆者は、医薬品のヘテロ環構造を多様化することが、更なる生物活性の向上や新規医薬品創製に繋がると考え、基質一般性の高いヘテロ 6 員環構築反応を開発を目指すこととした。また、可視光酸化還元触媒を用いる反応を実現できれば、環境負荷の少ないクリーンな合成プロセスが求められている工業化研究において、医薬品や農薬、工業製品などの機能性分子の研究開発の効率化にも貢献できると考えた。

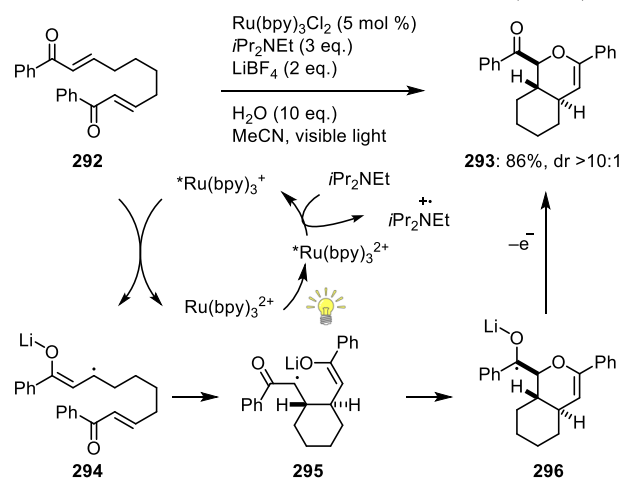
Yoon らは、可視光酸化還元触媒を用いるラジカル型 Diels–Alder 反応を開発した (Scheme 61)<sup>124)</sup>。本反応では、電子豊富なジエノフィル **284** が可視光照射によって励起した  $*\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$  によって一電子酸化を受け、ラジカルカチオン **287** が生じる。続いて、この電子不足ラジカルカチオンとイソプレン **285** との環化付加反応が進行し、ラジカルカチオン中間体 **288** を経て、環化付加体 **286** に至る。原料であるジエン **284** もジエノフィル **285** も電子豊富な化学種ではあるが、可視光酸化還元触媒を介した一電子移動によってジエノフィルの極性転換が起こることで、通常熱的条件下では起こりえない Diels–Alder 反応が進行する。また、同様な反応条件にて、環化付加体 **289–291** も高収率で得ている。

Scheme 61. Radical cation Diels–Alder reaction



さらに Yoon らは、ビスエノン **292** を基質とし、可視光酸化還元触媒による極性転換を行うことで、電子不足な化学種である不飽和ケトンに 4π系とした、電子不足オレフィンとのヘテロ Diels–Alder 反応を達成した。(Scheme 62)<sup>125</sup>。この反応ではまず、可視光照射によって励起した  $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  が、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  によって一電子還元を受け、 $\text{Ru}(\text{I})$  が生じる。 $\text{Ru}(\text{I})$  は、片側のエノンを一電子還元し、ラジカルアニオン **294** を生成する。その後、もう一つのエノンへ分子内ラジカル付加が起こり、一つ目の環形成が起こる。続いて、ラジカルアニオン中間体 **295** から、C–C 結合形成が起こる [2+2] 環化付加反応ではなく、C–O 結合形成が起こることによってケチルラジカル **296** が生じ、その後の一電子移動により、2 環性化合物 **293** が得られる。

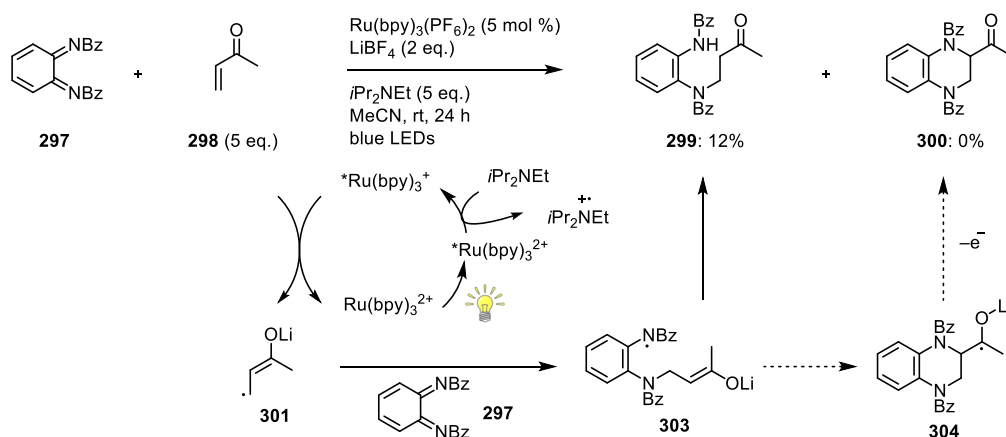
Scheme 62. Radical anion hetero-Diels–Alder reaction of bis(enones)



Yoon らの開発したラジカル型 Diels–Alder 反応は、redox neutral な反応であるため、既存の酸化的または還元的なラジカル環化反応とは異なる。また、用いている試薬も毒性が低く、安価なものが多い。そこで筆者はこの可視光酸化還元触媒によるラジカル型 Diels–Alder 反応の知見を基に、新たなヘテロ 6 環構築法の開発を目指すこととした。まずは、*o*-ベンゾキノンジイミド **297** を基質とし、ヒドロキノキサリン骨格の構築を目指すこととした。Yoon らの反応条件に習い、blue LED を用いた可視光照射下、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  と  $\text{LiBF}_4$  及び  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  を用いて、*o*-ベンゾキノンジイミン **297** とメチルビニルケトン **298** の反応を行った (Scheme 63)。反応進行と原料の消失を確認したが、目的の環化付加体

**300** は得られず、付加体 **299** が 12% で得られるのみであった。メチルビニルケトン **298** は一電子還元を受け、ラジカルアニオン **301** を生じ、続く *o*-ベンゾキノンジイミド **297** への付加により、中間体 **303** が生じていると考えられる。しかし、目的の環化反応で **304** へ至らず、**303** が一電子還元を受け、プロトン化されることで **299** が得られたと考えた。すなわち、本反応条件では *o*-ベンゾキノンジイミド **297** の還元反応が進行することが示された。しかし、メチルビニルケトン **298** の一電子還元とジイミド **297** への付加反応は起こりうる可能性が示唆されたため、基質を変更して検討を続けることとした。

**Scheme 63.** Attempted [4+2] cycloaddition using *o*-benzoquinone diimide

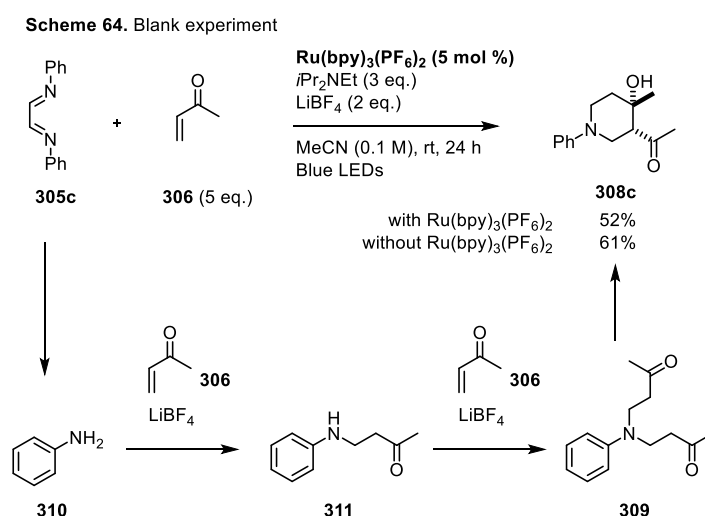


次にグリオキサールから誘導可能な 1,2-ジイミン **305** を用いて検討を行った (Table 36)。まず、R に *c*Hex 基を持つジイミン **305a** を、先と同様の可視光酸化還元触媒を用いる反応条件に附したところ、目的のピペラジン **307a** は得られず、ピペリジン **308a** が 49% で得られた (entry 1)。Lewis 酸として用いている LiBF<sub>4</sub> を Sm(OTf)<sub>3</sub> に変更したところ、**308a** の収率は 70% に向上した (entry 2)<sup>126</sup>。ジイミン上の置換基 R を *c*Hex から Bn に変えた **305b** を用いたところ、同様に **307b** は得られず **308b** が得られた。R が *c*Hex より Bn の方が **308** の収率とジアステレオ選択性が向上した (entry 3)。さらにフェニル体 **305c** も同様の反応条件に附したところ、**308** が単一のジアステレオマーとして得られた (entry 4)。ジイミン上の置換基 R を変えても目的のピペラジン **307** が得られなかったので、条件検討を行った。溶媒をアセトニトリルからジクロロメタンに変更したところ、**308c** の他に **308c** の前駆体と考えられる **309** が 26% で得られた (entry 5)。また可視光酸化還元触媒を Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy)PF<sub>6</sub> に変えても **307c** は得られず、**308c** が得られた (entry 6)。

**Table 36.** Attempted [4+2] cycloaddition using 1,2-diimines

entry	R	photoredox catalyst	Lewis acid	solvent	results
1	<i>c</i> Hex ( <b>305a</b> )	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	LiBF <sub>4</sub>	MeCN	<b>308a</b> : 49% (dr = 2.5:1)
2	<i>c</i> Hex ( <b>305a</b> )	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Sm(OTf) <sub>3</sub>	MeCN	<b>308a</b> : 70% (dr = 2.8:1)
3	Bn ( <b>305b</b> )	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	LiBF <sub>4</sub>	MeCN	<b>308b</b> : 94% (dr = 12.4:1)
4	Ph ( <b>305c</b> )	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	LiBF <sub>4</sub>	MeCN	<b>308c</b> : 52% (single diastereomer)
5	Ph ( <b>305c</b> )	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	LiBF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>308c</b> : 24%, <b>309</b> : 26%
6	Ph ( <b>305c</b> )	Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy] <sub>2</sub> (dtbpy)PF <sub>6</sub>	LiBF <sub>4</sub>	MeCN	<b>308c</b> : 54%

目的のピペラジン **307** ではなく、ピペリジン **308** が得られる反応機構を考察することとした。ピペリジン **308** の生成が、可視光酸化還元触媒によって促進されているのか確かめるため、対照実験を行った (Scheme 64)。その結果、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  の有無に関わらず、ピペリジン **308c** が同程度の収率で得られた。すなわち、ピペリジン **308c** の生成機構には可視光酸化還元触媒が関与していないことが示唆された。実際、1 級アミンと 2 当量のエノンを塩基性条件下反応させ、同様のピペリジンを得ている報告例は存在する<sup>127)</sup>。本系においても、ジイミン **305c** が反応系中で分解し、アニリン **310** が生じ、このアニリンが 2 当量のメチルビニルケトンと反応して **309** となり、アルドール反応が進行して **308c** が得られたことが考えられた。

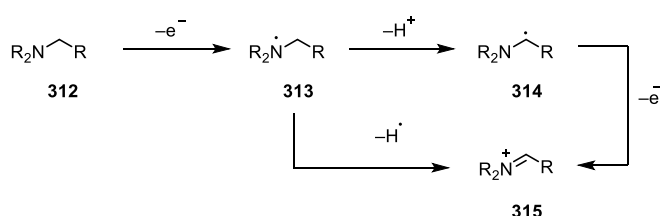


最近、Bode らは可視光酸化還元触媒を用いたピペラジン環合成を報告した<sup>128)</sup>。彼らは一電子移動機構を経た C–Si 結合活性化反応を用いて多置換ピペラジンの合成を達成しており、筆者の Diels–Alder 反応とは基質が異なるが、生成物の構造が類似している点と、可視光酸化還元触媒を用いている点と同じであるため、本研究に新規性を見出すことが難しいと判断し、これ以上の検討を中止することとした。

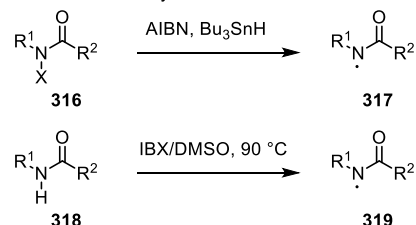
## 第二節 アリル基転移型アミジルラジカルのおレフィン付加の試み

オレフィンアミノ化反応の多くは二電子関与の反応機構であり、アミノラジカルを用いる方法はほとんど知られていない<sup>129)</sup>。その理由として、アミン **312** の一電子酸化によって発生するアミノラジカル **313** は通常不安定であり、すぐにプロトンの脱離により、 $\alpha$ -アミノラジカル **314** になる (Scheme 65)<sup>130)</sup>。また、**314** は酸素等に非常に不安定であり、酸化剤共存下では、直ちにイミニウムカチオン **315** へ酸化される。また、アミノラジカルを用いてオレフィンの付加反応を行うと、通常、 $\alpha$ -アミノラジカルの付加が起こり、C-N 結合ではなく、C-C 結合が形成される<sup>131)</sup>。一方、C-N 結合形成に広く利用されるのは、アミドから生成するアミジルラジカルを用いる方法である。アミジルラジカルはオレフィンに窒素官能基を導入する強力な化学種ではあるが、これまでの反応例では、アミドをハロゲン化反応等で事前に化学修飾して有毒な還元剤を用いる必要があることや、化学量論量の強力な酸化剤が必要であることなど、課題があった (Scheme 66)<sup>132)</sup>。

Scheme 65. Amine radical cation's reactivity



Scheme 66. Amidyl radical



近年、Knowles らは、可視光酸化還元触媒を用いる redox neutral なアミジルラジカルの発生と続くオレフィンへの付加反応を報告した<sup>133)</sup>。可視光照射下、アミド **320** に対し、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{bpy})\text{PF}_6$  を可視光酸化還元触媒として、 $\text{NBu}_4\text{OP}(\text{O})(\text{O}i\text{Bu})_2$  を弱塩基触媒として用いることで、アミジルラジカルのオレフィンの付加に続く、methyl acrylate との C-C 結合形成反応を達成し、**321** を高収率で得た (Scheme 76)。弱塩基触媒の選択が鍵となっており、塩基がアミド N-H プロトンに配位し、アミドの電子密度が増加することで  $^*\text{Ir}(\text{III})$  との一電子移動が進行する (Figure 26)。一電子酸化と同時に脱プロトン化反応が同時に進行しており、協奏的な Proton-coupled electron transfer (PCET) を経由することがアミジルラジカルの発生に重要な反応機構とされている。

Scheme 67. Olefin carboamination using amidyl radical

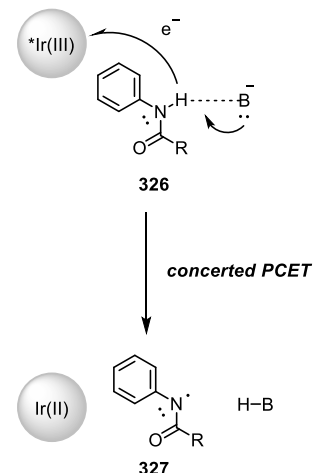
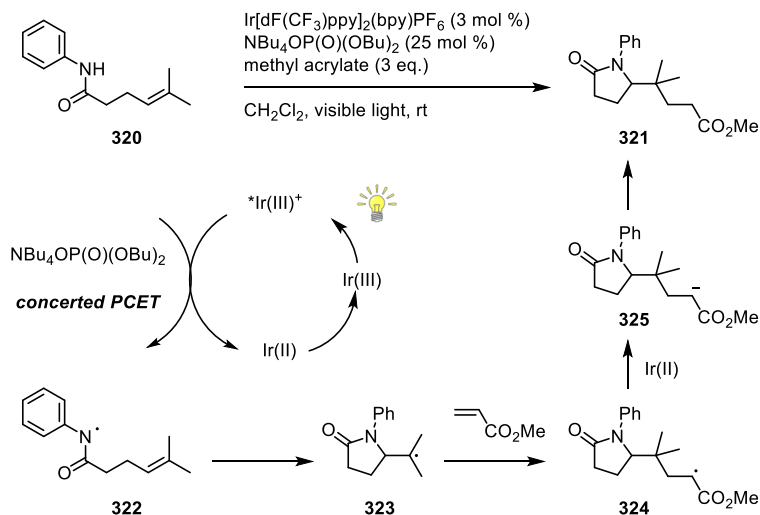
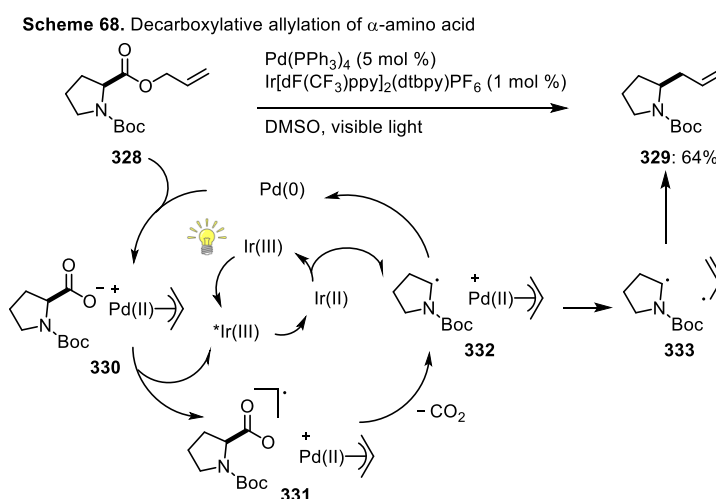


Figure 26. PCET mechanism

Knowles らの例が示すように、可視光酸化還元触媒を用いる redox neutral なアミジルラジカルの発生とオレフィンへの付加は、オレフィンに窒素官能基を導入する強力な手法である。しかし、可視光酸化還元触媒を用いるアミジルラジカルの別の発生法は 1 例しか報告がなく<sup>134)</sup>、また他の窒素中心ラジカルの発生方法には、ジアリールアミンからのアミニルラジカル<sup>43)</sup>と、オキシムからのイミニルラジカル<sup>135)</sup>の例がそれぞれそれぞれ 1 報ずつあるのみである。そこで筆者は新たな窒素中心ラジカルの発生法とオレフィンへの付加反応の開発を行えば、有用なオレフィンの新規修飾反応の確立に繋がると考えた。

Tonge らは、アリルエステル **328** に対し、可視光照射下、Pd(0) 触媒と可視光酸化還元触媒の二重触媒を用いることで、脱炭酸を伴うアリル基の転移反応を報告した (Scheme 68)<sup>136)</sup>。この反応ではアリルエステル **328** の Pd(0) への酸化的付加によって生じる  $\pi$ アリル中間体 **330** が、励起した Ir(III) 触媒によって一電子酸化を受け、Ir(II) とラジカルカチオン錯体 **331** が生じる。その後、**331** は脱



炭酸を伴い、 $\alpha$ -アミノラジカル **332** になる。続いて **332** は Ir(II) によって一電子還元を受け、**333** となり、ラジカルカップリングにより、生成物 **329** へと至る。筆者はこの Pd 触媒と可視光酸化還元触媒を組み合わせたアリル基の転移反応をアミジルラジカルの発生とオレフィンへの付加反応に応用することを考えた。

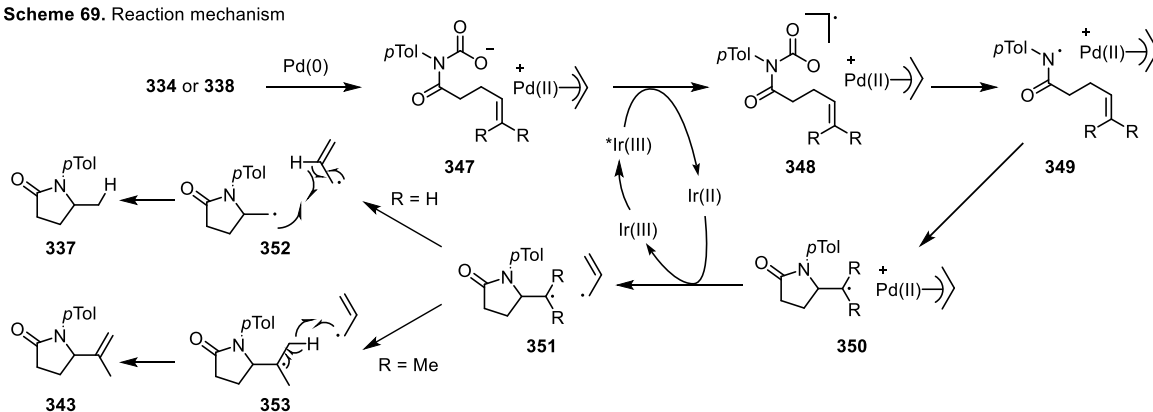
まず、アリルカーボネート **334** を用いて検討を開始した (Table 37)。可視光酸化還元触媒には Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、Pd 触媒には Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を用いて反応を行ったところ、目的の環化体 **335** は得られず、Pd(0) による脱 Alloc 化反応が進行した **336** が得られるのみであった (entry 1)。次に、触媒を Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> に変えたところ、目的のアリル基転移体 **335** は得られず、脱 Alloc 体 **336** を 20% で得たが、アリル基が転移しなかった環化体 **337** が 12% で得られた (entry 2)。オレフィン構造を変えることでラジカルカップリングの反応性が変わり、アリル基の転移が促進することを期待し、末端オレフィンをジメチル体 **338** に変更して検討を行った。Ru 触媒を用いた場合には、環化体 **339** は得られず、オレフィン部位が酸化反応を受けた **340** と **341** をそれぞれ約 10%、25% で得た (entry 3)。Ir 触媒を用いた場合には、先と同様アリル基転移体 **339** は得られなかったが、アリル基が転移せずに環化した **343** が 28% で得られた (entry 4)。 $\pi$ アリル中間体からの Ir(III) 触媒を介した一電子移動機構によるアミジルラジカルの発生と、続くオレフィンへの付加反応は期待通り進行した。しかし、生成するラジカルとアリルラジカルのカップリング反応に問題があることが示唆された。そこで、オレフィン部位をさらに検討することとし、スチレン誘導體 **344** を用いて検討を行った。しかし、この場合、環化反応は進行せずに Alloc 基が除去された **346** を得るのみであった (entry 5)。

**Table 37.** Investigation of allyl group transfer–photoredox olefin amination

entry	substrate	photocatalyst	results
1		Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>335: 0%</b>  <b>336: 23%</b>
2		Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy](dtbpy)PF <sub>6</sub>	 <b>335: 0%</b>  <b>336: 20%</b>  <b>337: 12%</b>
3		Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	 <b>339: 0%</b>  <b>340: &lt;10%</b>  <b>341: 25%</b>
4		Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy](dtbpy)PF <sub>6</sub>	 <b>339: 0%</b>  <b>342: 3%</b>  <b>343: 28%</b>
5		Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy](dtbpy)PF <sub>6</sub>	 <b>345: 0%</b>  <b>346: 17%</b>

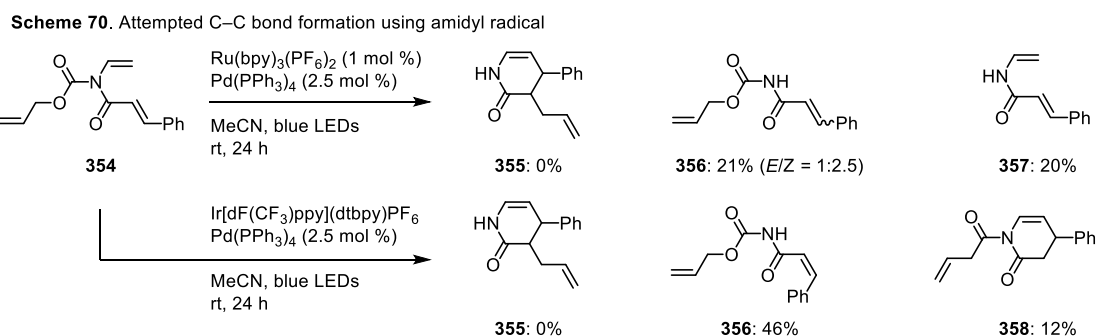
環化体 **337** と **343** の生成機構は次のように考えられる (Scheme 69)。Pd(0)に酸化的付加が起こって生じるπアリル中間体 **347** が\*Ir(III)によって一電子酸化を受け、ラジカルカチオン **348** となり、CO<sub>2</sub>の脱離を伴いながら、アミジルラジカル **349** へ至る。続いて、オレフィンへのラジカル付加が起こり、**350** が生じた後、Ir(II)により一電子還元が起こり、**351** となる。ここでラジカルカップリングが起こらずに水素ラジカルの転移がそれぞれ起こることで、**337** と **343** に至る。

**Scheme 69.** Reaction mechanism



また、筆者は *N*-ビニルアリルカーボネート **354** を用いることで、発生させたアミジルラジカルを C–N 結合形成ではなく、C–C 結合形成に利用できることを期待した (Scheme

70)。可視光照射下、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  と可視光酸化還元触媒として  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  を用いたところ、目的の環化体 **355** は得られず、エナミンが加水分解して二重結合が異性化した **356** が 21% で得られた。また、Alloc 基が除去された **357** も 20% で得られた。一方で、可視光酸化還元触媒に  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$  を用いたところ、目的の **355** は得られなかったが、エナミンが不飽和カルボニルに 1,4-付加した **358** が 12% で得られた。 $\text{Ru}$  触媒によって **358** 得られなかったことから、**358** は、 $\text{Ir}$  触媒によってエナミンが一電子酸化され、不飽和アミドが一電子還元を受け、ラジカルカップリングの機構で生成したと考えられる。



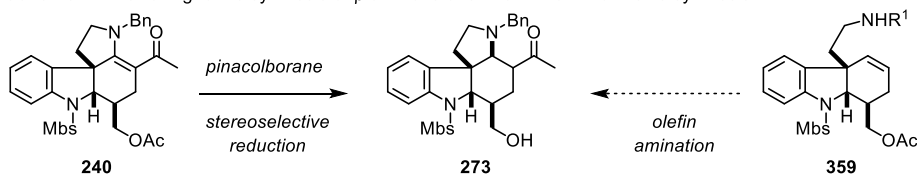
検討を重ねた結果、Alloc 基の除去を伴う  $\pi$ アリル Pd 中間体と可視光酸化還元触媒との一電子移動の機構によるアミジルラジカル発生は期待通り成功し、またオレフィンへの付加反応も進行した。しかし、アリル基の転移を伴う環化反応は進行しなかったため、検討をここで中断することとした。



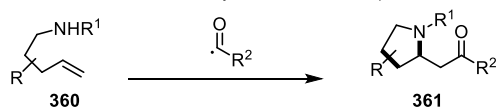
### 第三節 アミノアシル化反応の開発

筆者は(-)-Minovincine の合成の際、 $\beta$ -アミノケトン **273** をピナコールボランを用いる  $\beta$ -アミノエノン **240** の立体選択的な還元反応によって得た (Scheme 71, 第二章第七節参照)。ピナコールボランを用いることで、単一の *cis*-ピロリジン体を収率良く合成できた。しかし、他の還元反応の条件では望みでない *trans*-ピロリジン体が優先的に得られる問題があり、 $\beta$ -アミノケトンの合成法として  $\beta$ -アミノエノンの還元は、潜在的な立体選択性の問題を抱えるため、必ずしも効率の良い合成と言えない場合があると考えた。そこで筆者は、オレフィンに対して、アミノ基とアシル基を同時に導入するオレフィンアミノアシル化反応が進行するのならば、新たな  $\beta$ -アミノケトンの合成法になるうると考えた。ピロリジン環 2 位の  $\beta$ 位が酸素官能基で修飾されている天然物は、報告されているものだけで 1800 例を超えているため<sup>137)</sup>、アミノアシル化反応は、Minovincine (**3**)だけではなく、様々な天然物合成に有用であると期待した。そこで、基質 **360** を用いる一般的なオレフィンアミノアシル化反応の開発に取り組むこととした (Scheme 72)。筆者の知る限り、オレフィンアミノアシル化反応は 2 例報告がある<sup>138)</sup>。しかし、いずれの場合も遷移金属触媒を用いる 2 電子関与の反応機構であるため、ラジカル反応を利用した 1 電子機構の反応開発を実現できれば、従来法と組み合わせ、多様な  $\beta$ -アミノケトン合成できると期待した。

Scheme 71. Revisiting to the synthesis of  $\beta$ -aminoketone **273** in the Minovincine synthesis

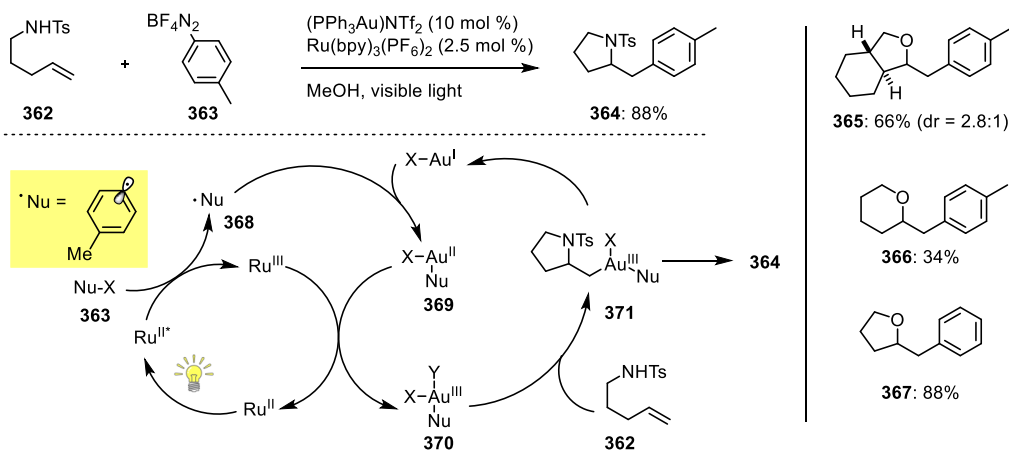


Scheme 72. General aminoacylation method via photoredox catalysis



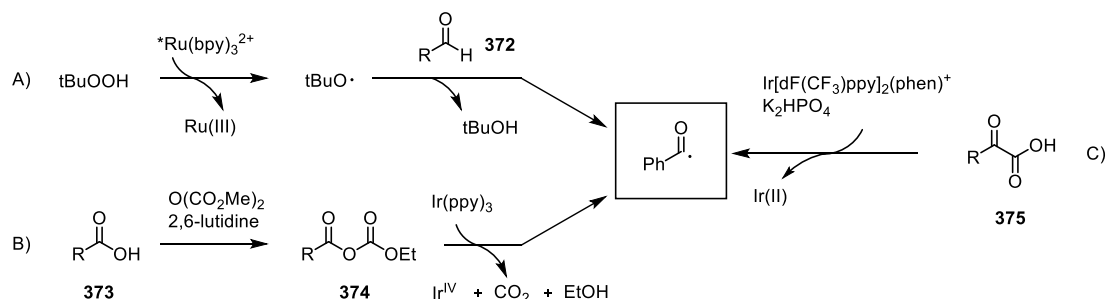
新規オレフィンアミノアシル化反応の開発に向けて、筆者はすでに確立されている可視光酸化還元触媒と金触媒の二重触媒系を用いるオレフィンアミノアシル化反応に着目した<sup>139)</sup>。Glorius らは、トシルアミド **362** に対し、可視光照射下、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  及び  $(\text{PPh}_3\text{Au})\text{NTf}_2$  を用いて、アリールジアゾニウム塩 **363** をアリール基源としたオレフィンアミノアシル化を開発した (Scheme 73)。本反応では、アリールジアゾニウム塩が励起した Ru 触媒によって一電子還元を受けて、アリールラジカル **368** が発生する。このアリールラジカル **368** は金(I)に付加をし、金(II)錯体 **369** が生成する。続いて、金(II)錯体 **369** は Ru(III)によって一電子酸化を受けて、Lewis 酸性を有する金(III)錯体 **370** へと変換される。この金(III)錯体がオレフィンを活性化することで、アミノ化反応が進行し、**371** へと至る。その後、還元的脱離により、アミノアシル化体 **364** が得られる。本反応はトシルアミド以外にアルコールを用いることで、オキソアシル化体 **365–367** の合成にも応用できる。筆者はこの反応で用いているアリールラジカルを、アシルラジカルに変更すれば同じように可視光酸化還元触媒と金による二重触媒でオレフィンアミノアシル化反応を達成できると考えた。

**Scheme 73.** Combined gold/photoredox catalyst-promoted olefin aminoarylation



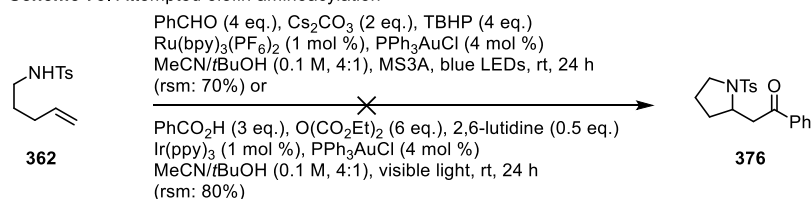
可視光酸化還元触媒を用いるアシルラジカルの発生とオレフィンへの付加反応の例は複数報告されている<sup>140)</sup>。Wangらは、アルデヒド **372** をアシルラジカル源とするアシルラジカルのオレフィンへの付加反応を開発した。すなわち、\*Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> と tBuOOH との一電子移動機構により生じる tBuO<sup>•</sup> ラジカルが、アルデヒド **372** から水素ラジカルを引き抜くことで、アシルラジカルが発生する (Scheme 74, A)。Wallentinらは、カルボン酸 **373** に二炭酸ジメチルを作用させることで生じる酸無水物 **374** に対し、\*Ir(ppy)<sub>3</sub> からの一電子還元を行うことでアシルラジカルが発生することを見出した (Scheme 74, B)。Fuらはα-ケトカルボン酸 **375** を、塩基性条件下、\*Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(phen)PF<sub>6</sub> によって一電子酸化することでアシルラジカルを発生させ、オレフィンへの付加反応に応用した (Scheme 74, C)。これら反応のうち、A と B は触媒が最初に酸化される機構 (oxidative quenching cycle) であるのに対し、C は触媒が還元される機構 (reductive quenching cycle) でアシルラジカルが発生する。上記の可視光酸化還元触媒と金触媒の二重触媒を用いるアミノアリール化反応と同じ機構で反応を行うためには、oxidative quenching cycle が望ましいため、筆者は A と B の反応条件を参考に、検討を行うこととした (Scheme 75)。

**Scheme 74.** Acyl radical generation by photoredox catalysis

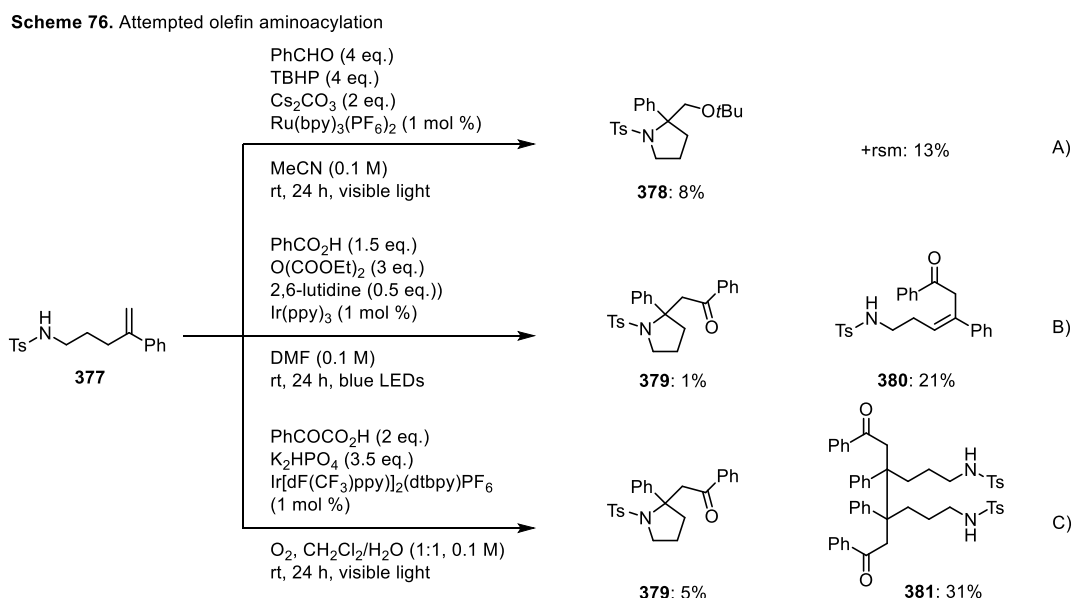


しかし、いずれの反応条件においても、反応は進行せず、原料を回収するのみであった。金触媒との二重触媒系を用いることが困難であると判断し、別の方法を探索することとした。

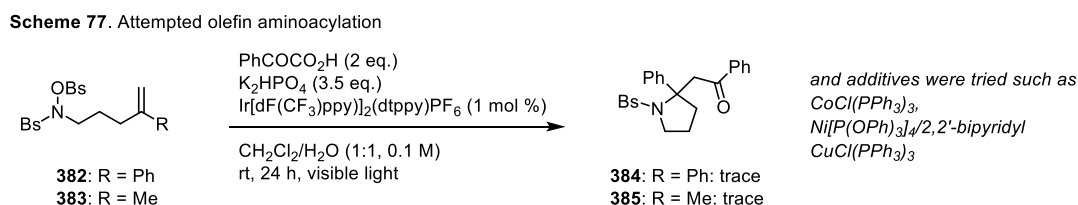
**Scheme 75.** Attempted olefin aminoacylation



筆者はオレフィンに対して、アミノ基、アシル基の順番に置換基を導入しようと試みた  
が、次にアシル基、アミノ基の順番に置換基を導入しようと試みた。すなわち、オレフィン  
に対するアシルラジカルの付加後のラジカルもしくはカチオンを窒素官能基で捕捉する  
ことである (序章-2 第二節参照)。アシルラジカルの付加を促進するため、スチレン構造  
を有する基質 **377** を用いて検討を行うこととした。まず、Wang らの反応条件を用いたと  
ころ、アシルラジカルではなく、*t*BuO ラジカルが付加して環化反応が進行した **378** が 8%  
で得られた (Scheme 76, A)。次に、Wallentin らの反応条件を検討したところ、目的のア  
ミノアシル化体 **379** を得た。しかし、収率はわずか 1%であり、主生成物はアシルラジカ  
ルの付加後、環化反応が進行せずに二重結合が形成した **380** であった (Scheme 76, B)。  
Fu らの反応条件は他の 2 つと異なり、触媒が還元されてしまうので、酸化剤を添加する  
必要がある。そこで、酸化剤として酸素を用いて Fu らの反応条件を行ったところ、目的  
のアミノアシル化体 **379** を 5%で得た。主生成物はアシルラジカルの付加後、環化反応が  
進行せずに二量体形成した **381** であった (Scheme 76, C)。



また、Fu らの反応条件を検討している際に、原料 **377** が酸化条件に不安定である知見  
を得たため、基質をあらかじめ酸化しておけば、酸化剤を添加することなく、Fu らの反  
応条件を用いることができると考え、ヒドロキシルアミン誘導体 **382**、**383** を用いて検討  
を行った<sup>141)</sup>。しかしこの場合においても目的のアミノアシル化体は痕跡量しか得られな  
かった。また、種々添加剤を検討しても収率改善には至らなかった。



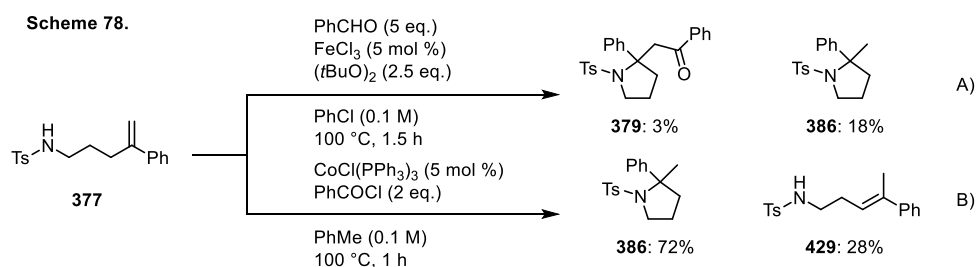
目的のオレフィンアミノアシル化反応は進行し、生成物は得られるものの、収率は極め  
て低い結果であった。基質構造や反応条件を種々検討したが、いずれも収率改善にはつな  
がらず、可視光酸化還元触媒を用いるオレフィンアミノアシル化反応を断念することとし  
た。検討した反応条件と結果を次に示す (Table 38)。

**Table 38.** Attempted olefin aminoacylation

entry	substrate	base	oxidant	solvent (0.1 M)	product	379 (%)
1		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		5
2		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O (0.02 M)		1
3		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O (0.5 M)		2
4		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	H <sub>2</sub> O		0 (N. R.)
5		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		0
6 <sup>a</sup>		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		6
7 <sup>b</sup>		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		5
8 <sup>c</sup>		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0 (N. R.)
9		-	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
10		-	KOH	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	
11	-	KOtBu	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /tBuOH		0
12	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
13	-	TBHP	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
14	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	duroquinone/LiBF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
15	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
16	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	DDQ	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
17	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	oxone	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
18	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	PhI(OAc) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
19	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	CAN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		9
20 <sup>d</sup>	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	CAN	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		3
21	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	CAN	MeCN/H <sub>2</sub> O		0
22	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	CAN	PhCl/H <sub>2</sub> O		2
23	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	MnO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
24	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	PdCl <sub>2</sub> (1 eq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0 (N. R.)
25	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Co(acac) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
26	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
27	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
28	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	air/PhSH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
29	-	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	air	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		3
30		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
31		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
32		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
33		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0
34		K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	O <sub>2</sub> (1 atm)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O		0

a: performed in quartz tube; b: PhCOCO<sub>2</sub>H (1 eq.), substrate (1.5 eq.); c: Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> was used; d: degassed by freeze-pump-thaw 3 cycles

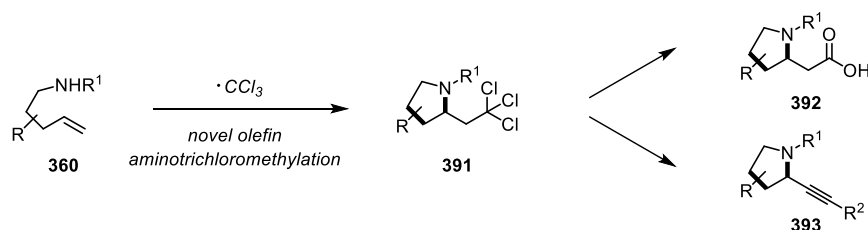
なお、筆者は可視光酸化還元触媒以外のラジカル反応条件で、アミノアシル化反応も検討した。Li<sup>142</sup>らが報告している Fe 触媒と (tBuO)<sub>2</sub> を用いる反応条件を行ったところ、アミノアシル化体 **379** を 3% で得た<sup>142)</sup>。しかし、Fe 触媒により、水素移動が起こり環化した **386** が主生成物であった (Scheme 78, A)。また、Co(I)触媒を用いると、アシル基は導入されず、環化反応が進行した **386** が高収率で得られた (Scheme 78, B)<sup>143)</sup>。



#### 第四節 アミノトリクロロメチル化反応の開発

オレフィンアミノアルシル化反応の検討では良好な結果が得られなかったため、別のオレフィンアミノ化反応の確立を目指すこととした。筆者はトリクロロメチル基がカルボン酸やアルキンの前駆体として利用できることに着目し、オレフィンアミノトリクロロメチル化反応の開発並びに、アミノトリクロロメチル化成績体の変換反応を検討し、合成化学的利用法の開発を目指すこととした (Scheme 79) <sup>144)</sup>。

Scheme 79. A new methodology of  $\beta$ -amino trichloroalkanes as a building block



現在までにオレフィンアミノトリクロロメチル化反応の報告例はなく、唯一類似反応として、Renaud らが開発したオレフィンアジドトリクロロメチル化反応が挙げられる <sup>145)</sup>。また、トリクロロメチル基は、それ自体が生物活性物質の構成要素となっており、官能基の導入方法の開発は医薬化学的な意味でも重要だと考えられる (Figure 26)。

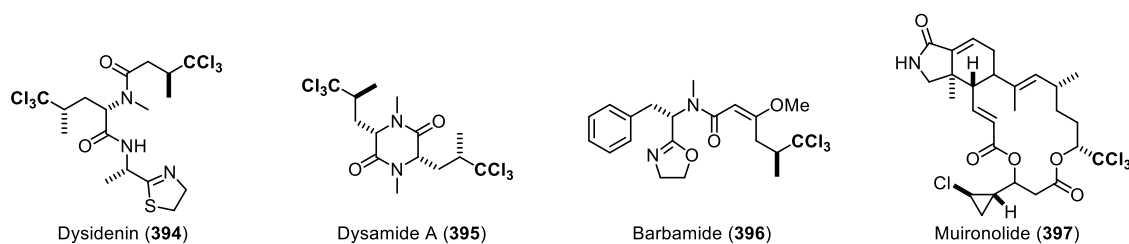


Figure 26. Bioactive natural product possessing trichloromethyl group.

Stephenson らは、可視光酸化還元触媒を用いた ATRA により、 $\text{BrCCl}_3$  を用いてオレフィンプロモトリクロロメチル化反応を達成した (序論—2 第二節参照)。 $\text{BrCCl}_3$  からトリクロロメチルラジカルが発生する際、可視光酸化還元触媒は一電子酸化を受ける。そこで筆者は、生じる  $\text{Ru(III)}$  または  $\text{Ir(IV)}$  がアミンを一電子酸化することで、アミニウムラジカルを発生させ、このアミニウムラジカル及びトリクロロメチルラジカルがそれぞれオレフィンへ付加すれば、オレフィンアミノトリクロロメチル化反応を実現できると考えた。そこで、まずはアミンの中でも酸化還元電位の低い (酸化されやすい) アリールアミンを基質として用いることとした <sup>146)</sup>。

*p*-トリルアミン **398** を基質とし、 $\text{Ir(ppy)}_2(\text{dtbppy})\text{PF}_6$  を可視光酸化還元触媒、トリクロロメチルラジカル源として  $\text{BrCCl}_3$ 、溶媒として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いたところ、目的のアミノトリクロロメチル化体 **399** が 19% で得られ、副生成物として **400a** と **400b** が合計 9% で得られた (Table 39, entry 1)。そこで、**399** の収率を改善するべく、溶媒検討を行ったところ、 $\text{MeCN}$ 、 $\text{DMF}$ 、 $\text{DMSO}$  の中では環化体 **399** の収率は大きくは変わらないものの、 $\text{DMSO}$  の時に非環化体 **400** の収率が最も向上した (entries 2–4)。そこで、 $\text{DMSO}$  を用いて、非環化体が環化体に収束する反応条件を調査することとした。塩基として  $\text{DTBP}$  を加えたところ、反応に大きく影響はしなかった (entry 5)。一方、 $\text{DBU}$  を加えた場合、基質の分解が起こり、**399** も **400** も痕跡量しか生成しなかった (entry 6)。Proton Sponge を用いた

場合には、Proton Sponge がトリクロロメチル化された化合物との複雑な混合物を与えた (entry 7)。一方、無機塩である LiOH を加えた場合には、**399** の収率がやや向上した (entry 8)。さらに Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いる場合には、**399** は 33% で得られた (entry 9)。さらなる収率向上を目指し、可視光酸化還元触媒の検討を行った。Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> の結果と比べ、Ir(ppy)<sub>3</sub> 及び Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> を用いても結果に大きな差は見られなかった (entries 10 and 11)。しかし、Ru(bpy)<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> では、**399** と **400** の収率が低下した (entry 12)。また、1 mol % で検討してきた Ir 触媒を 3 mol % に増量してもほとんど同じ結果を与えた (entry 13)。次に、溶媒の濃度を検討した。溶媒濃度を高めても低めても、大きく収率を改善することはなかったが、希釈した場合の方がわずかに収率が向上したため、溶媒濃度を 0.05 M として続く検討を行うこととした (entries 14 and 15)。次に添加剤を検討した。チオールの添加により、水素移動が促進されることを期待した<sup>47)</sup>。チオグリコール酸メチルを添加したところ、**399** の収率は低下した (entry 16)。さらにチオフェノールの添加でも収率が低下したため、チオールの添加は反応に悪影響を及ぼすことが考えられた (entry 17)。また、BrCCl<sub>3</sub> をさらに 2.5 当量 (合計 4 当量) 加えたところ、生成物が全く得られなかったことから、**399** も同反応条件に反応性を示すことが示唆された (entry 18)。さらに、**398** を 1.3 当量、BrCCl<sub>3</sub> を 1 当量に入れ替えて反応を行ったが、**399** の収率に変化は見られなかった (entry 19)。本反応を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と H<sub>2</sub>O の二層系で行ったところ、**399** は 40% で得られた (entry 20)。二層系では、対照実験として行った CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> のみの場合よりも収率が向上したので、本系においては有効であることが示唆された (entry 21)<sup>147)</sup>。

Table 39. Attempted olefin aminoacylation

entry	solvent	photoredox catalyst	additive	base	<b>399</b> (%)	<b>400</b> (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	-	19	9
2	MeCN	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	-	17	27
3	DMF	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	-	13	36
4	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	-	21	46
5	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	DTBP	19	31
6	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	DBU	trace	trace
7	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	proton sponge	complex mixture	
8	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	LiOH	27	12
9	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	33	5
10	DMSO	Ir(ppy) <sub>3</sub>	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	33	2
11	DMSO	Ir[dF(CF <sub>3</sub> )ppy] <sub>2</sub> (dtbbpy)(PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26	3
12	DMSO	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	12	7
13	DMSO	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> ) (3 mol %)	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	37	10
14	DMSO (0.2 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	34	4
15	DMSO (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	37	7
16	DMSO (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	HSCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me (0.5 eq.)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26	0
17	DMSO (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	PhSH (0.5 eq.)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	28	0
18	DMSO (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	BrCCl <sub>3</sub> (2.5 eq.)	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	0
19 <sup>a</sup>	DMSO (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	37	0
20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	40	0
21	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05 M)	Ir[(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)](PF <sub>6</sub> )	-	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26	7

a: **398** (1.3 eq.), BrCCl<sub>3</sub> (1 eq.), b: mixture of **400a** and **400b**

次に、用いている試薬の酸化還元電位に基づいて反応機構を推測することとした (Figure 27)。まず、基底状態の Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> が可視光照射によって励起し、

\*Ir(III)が生じることから反応が開始する。\*Ir ( $E_{1/2}^{IV/*III} = -0.96 \text{ V vs SCE}$ )<sup>148)</sup>は  $\text{BrCCl}_3$  ( $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.18 \text{ V vs SCE}$ )<sup>149)</sup>を十分に還元することができるのに対し、\*Ir ( $E_{1/2}^{*III/II} = +0.66 \text{ V vs SCE}$ )は、酸化還元電位の差からアリールアミン ( $E_{1/2}^{\text{red}} = \text{ca. } +0.7 \text{ V vs SCE}$ )<sup>150)</sup>を直接酸化することは困難だと考えられる。従って、\*Ir はアリールアミンとはではなく、 $\text{BrCCl}_3$ と先に反応することが予想される。また、生じた Ir(IV)はアリールアミンを十分に酸化できるため ( $E_{1/2}^{IV/III} = +1.21 \text{ V vs SCE}$ )、Ir(III)が再生すると共に、アミニウムカチオンラジカル **401** が生成する。先に生じたトリクロロメチルラジカルとアミニウムラジカルがそれぞれオレフィンに付加をすれば生成物へと至る。

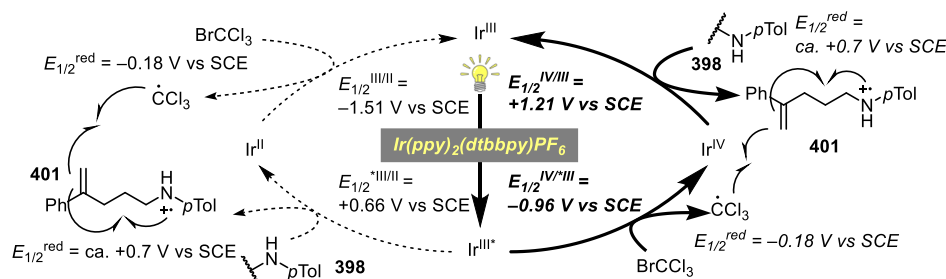


Figure 27. Plausible reaction mechanism of olefin aminotrichloromethylation

先の触媒検討で用いた 4 つの触媒の結果をそれぞれの酸化還元電位と比較すると、**399**の収率が  $E_{1/2} (*M/M^-)$ ではなく、 $E_{1/2} (M^+/*M)$ に相関がある傾向が見られた (Table 40)<sup>29d)</sup>。これはすなわち、励起した可視光酸化還元触媒が先にアリールアミンではなく、 $\text{BrCCl}_3$ と反応するため、この段階が触媒サイクルの中で重要であり、生成物の収率に影響していることが考えられる。従って、このことから先に  $\text{BrCCl}_3$ と反応する oxidative quenching cycle で本反応が進行している可能性が高いことが示唆された。

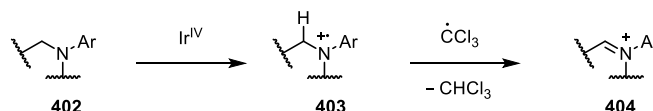
Table 40. Comparison of photoredox catalyst and the results of aminotrichloromethylation

	$E_{1/2} (M^+/*M)$	$E_{1/2} (*M/M^-)$	<b>399</b> (%)	<b>400</b> (%) <sup>a</sup>
$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	-0.81	+0.77	12	7
$\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$	-0.89	+1.21	26	3
$\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$	-0.96	+0.66	33	5
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	-1.73	+0.31	33	2

a: mixture of **400a** and **400b**

また、Ir(IV)が原料のアリールアミンだけでなく、生成物のアリールアミンからも電子を受け取ることができる点と、 $\text{BrCCl}_3$ を過剰に用いると基質が分解することを踏まえると、本反応で収率を低下させている要因は次のように考えられる (Scheme 80)。すなわち、アリールアミンが一電子酸化を受けて生じるアミニウムラジカルカチオン **403**は、トリクロロメチルラジカルによってもう一度一電子酸化を受け、イミニウムカチオン **404**へと変換される可能性が考えられる。イミニウムカチオンの生成を証明する副生成物の単離には現在のところ至ってはいないが、TLCにて高極性の副生成物を多数観測している。

Scheme 80. Decomposition pathway of substrates



そこで筆者は、より酸化力の強い可視光酸化還元触媒を用いて、より酸化力の弱いトリクロロメチルラジカル源を用いることで、**reductive quenching cycle** が優先すればよいと考えた。すなわち、トリクロロメチルラジカルの発生が遅い反応系では、先に生じるアミノウムラジカルカチオン **401** が、トリクロロメチルラジカルによる酸化反応よりも先に環化反応が進行し、**405** へ至ると期待した。(Figure 28)。

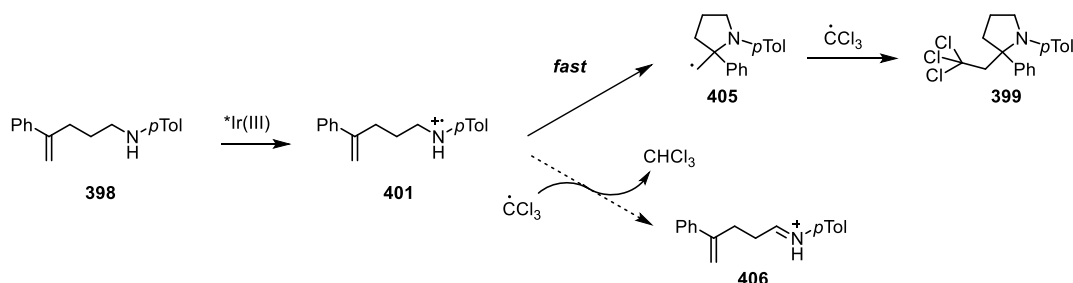


Figure 28. Designed new pathway of aminotrichloromethylation

すなわち、触媒として  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}](\text{dtbpy})\text{PF}_6$ 、トリクロロメチルラジカル源として  $\text{CCl}_4$  を用いることとした。この  $^*\text{Ir}(\text{III})$  は、アリールアミンを十分に酸化することが可能である ( $E_{1/2}^{*\text{III}/\text{II}} = +1.21 \text{ V vs SCE}$ )<sup>151</sup>。この  $^*\text{Ir}$  触媒 ( $E_{1/2}^{*\text{III}/\text{II}} = -0.89 \text{ V vs SCE}$ ) は、なおも  $\text{CCl}_4$  ( $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.78 \text{ V vs SCE}$ )<sup>152</sup> を還元する可能性があるが、各々の酸化還元電位の差から、左の経路の **reductive quenching cycle** が有利になると期待した (Figure 29)。

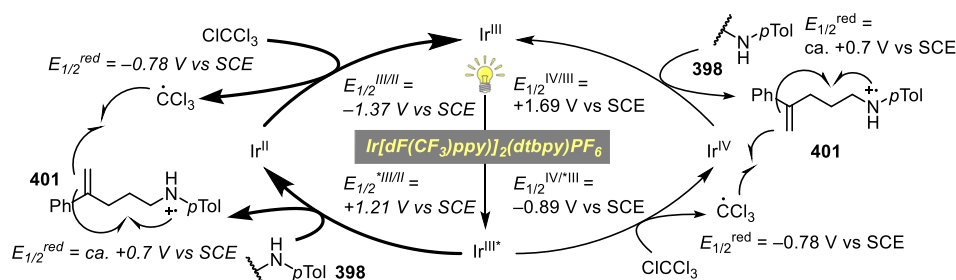


Figure 29. Alternative reaction mechanism of olefin aminotrichloromethylation

しかし、新たに設計した反応条件でもオレフィンアミノトリクロロメチル化反応の結果は改善しなかった。(Scheme 81)。また、2つの Ir 触媒の間に、ほとんど結果に差が見られなかったことから、トリクロロメチルラジカルのオレフィンへの付加が速く、また環化反応が遅いことが低収率の原因だと考えられた。そこで、環化反応を促進するラジカル受容体となるスチレン **407** のような基質で検討を行うことが今後の課題だと考えている (Figure 29)。しかし、収率こそ低いものの、新規オレフィンアミノトリクロロメチル化反応は筆者の考案した可視光酸化還元触媒を用いれば実現することが明らかとなった。

Scheme 81. Attempted modification of aminotrichloromethylation

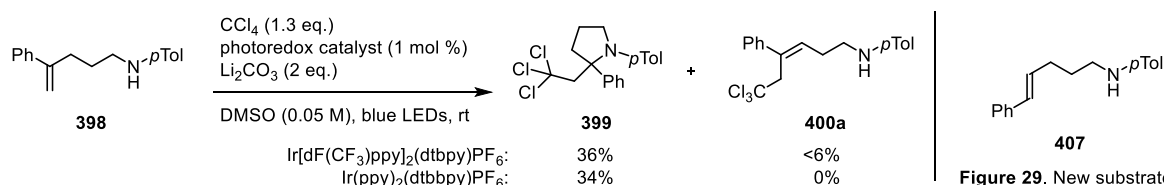


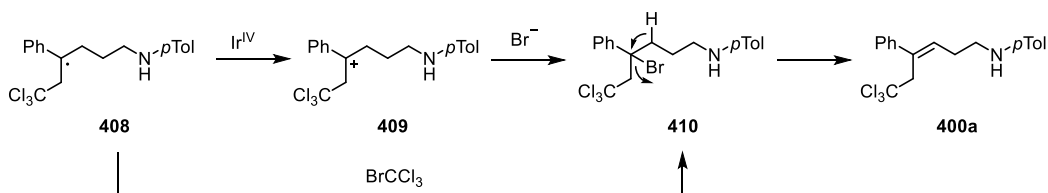
Figure 29. New substrate

ところで、本系では無機塩である  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  を添加することで **399** の収率が向上し、また非環化体 **400** の収率が減少した。この理由を次のように考えている (Figure 30)。塩基非存在下の場合では、目的のアリールアミンが関与する酸化還元反応が進行する一方で、アリールアミンが関与しない、通常のアレフィンに対する ATAR が起こっている可能性が考



えられる。すなわち、ベンジルラジカル **408** はラジカル連鎖反応で **410** へ至る経路と共に、 $\text{Ir}(\text{IV})$  はアリアルアミンではなく、ベンジルラジカル **408** から電子を受け取り、これにより生じるベンジルカチオン **409** にブロモアニオンが付加をし、**410** が生じた後、 $\text{HBr}$  の脱離によってオレフィン **400** へと至ることが考えられる。また、Stephenson らは、**410** に似た構造からは  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応で環化反応が進行しないことを確かめている（序章-2 第二節参照）。一方、弱塩基の存在下では、塩基が  $\text{N-H}$  に配位することにより、アリアルアミンが活性化され、より一電子酸化を受けやすい状態になる。すなわち、PCET の機構でアミンの一電子酸化反応が進行し、**399** へ至っていると考えられる。

*without base* (through atom transfer radical addition – ATAR)



*with base* (through proton-coupled electron transfer – PCET)

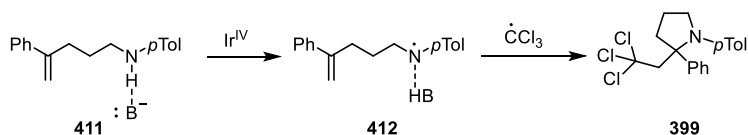
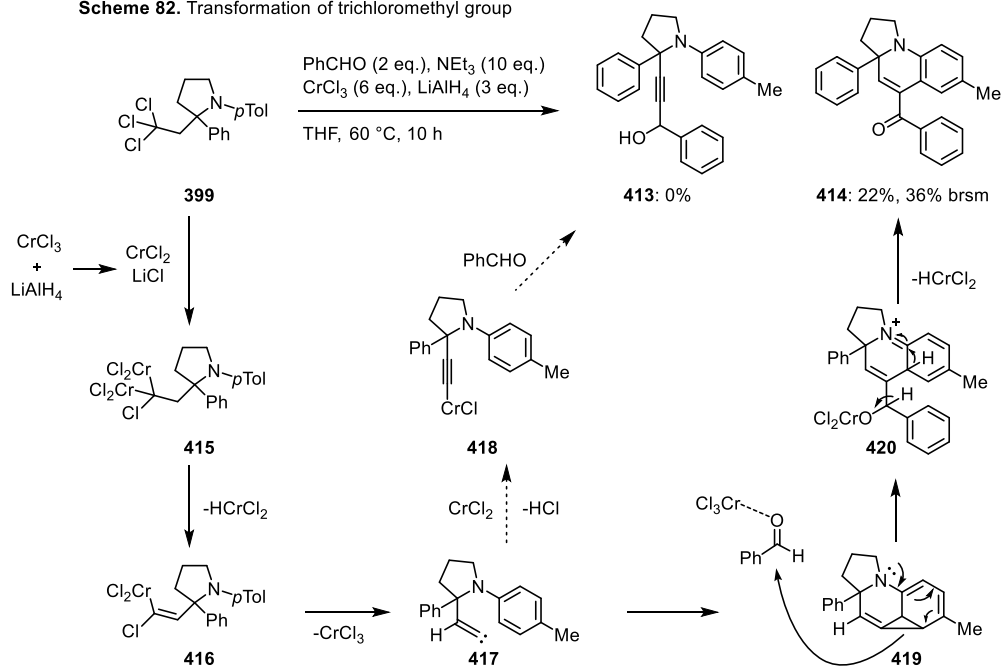


Figure 30. Role of base in the reaction

次に、筆者は生成物アミノトリクロロメチル化体 **399** のトリクロロメチル基の変換反応を検討することとした。Batti らの報告に従い、 $\text{CrCl}_2$  とベンズアルデヒド存在下、トリクロロメチル基を変換し、プロパルギルアルコール **413** を合成しようと試みた (Scheme 82)<sup>153</sup>。しかし、プロパルギルアルコール **413** は得られず、3 環性化合物 **414** を 22% で得た。反応機構は次のように考えられる。まず、系中で発生する  $\text{CrCl}_2$  が **399** のトリクロロメチル基を還元し、アルキルクロミウム **415** が生じる。その後、 $\text{HCrCl}_2$  の  $\beta$  脱離により、**416** となり、 $\text{CrCl}_3$  が脱離することで、ビニリデンカルベン **417** が発生する。文献例では、このカルベンからクロミウムアセチリド **418** が生じ、アルデヒドへの付加が進行してプロパルギルアルコール **413** へ至るが、本系では、カルベン **417** が近傍の電子豊富芳香環をシクロプロパン化し、**419** へ至る経路が優先したと考えられる。**419** からシクロプロパンの開環反応を伴うベンズアルデヒドへ付加反応が起こって **420** となり、その後、 $\text{HCrCl}_2$  が脱離することで、**414** へと至る。トリクロロメチル基から発生するクロミウムビニリデンカルベノイドを利用した例に、シクロヘキセンをシクロプロパン化する反応は知られている<sup>154</sup>。しかし、芳香環に対する反応例はないため、本例はトリクロロメチル基の反応の新しい知見と言える。また、収率に改善の余地はあるが、本反応は、トリクロロメチル基を起点とした多環性複素環合成の可能性を示す例になったと考えている。

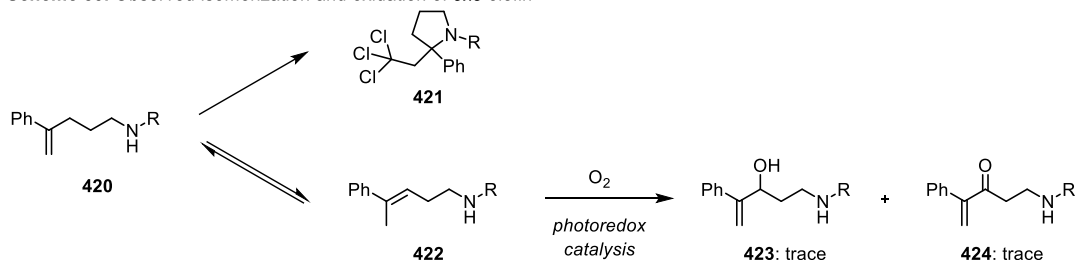
**Scheme 82.** Transformation of trichloromethyl group



## 第五節 $\alpha$ -アルキルスチレンの酸化反応と環状 $\alpha$ -アリアルケトンへの合成応用

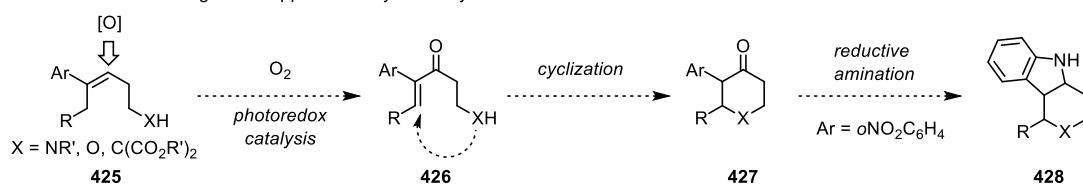
筆者はオレフィンアミノトリクロロメチル化反応の検討の中で、脱気していない溶媒を用いると、痕跡量のアリルアルコール **423** とエノン **424** が生成していることに気づいた (Scheme 83)。これらの副生成物は、原料のエキソオレフィン **420** の異性化とスチレンの酸化によって生成していると考えられる。

Scheme 83. Observed isomerization and oxidation of exo olefin



筆者はこのオレフィンの酸化反応を、適切な可視光酸化還元触媒の反応条件に最適化することで、環状 $\alpha$ -アリアルケトンの合成法の開発に応用できると考えた。すなわち、 $\alpha$ -アルキルスチレン誘導体 **425** の二重結合を酸化することによって得られるエノン **426** を、分子内 Michael 反応の受容体として利用することで、環化体 **427** が合成できると考えた (Scheme 84)。通常、 $\alpha$ -アリアルケトンはケトンやシリルエノールエーテルなどのエノラート化合物のアリアル化反応によって合成するのが一般的である<sup>155)</sup>。しかし、しばしば $\alpha$ -アリアルケトンの合成は困難である場合があり、その代替法としてこの酸化的環化反応の方法は有効になると期待できる。また、 $\alpha$ -アリアルケトンは、更なる複素環合成などに利用できる。例えば、ニトロ基を持っている場合、還元的アミノ化反応を行うことで、**428** が得られる。筆者はこの環状 $\alpha$ -アリアルケトンの新規合成法の確立を目指すにあたり、まず $\alpha$ -アルキルスチレン誘導体 **425** の酸化反応の確立を目指すこととした。

Scheme 84. Pursuing a new approach to cyclic  $\alpha$ -aryl ketone



検討に用いるモデル基質として $\alpha$ -メチルスチレン誘導体 **429** を選んだ (Table 41)。可視光酸化還元触媒として  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  を選び、可視光照射及び酸素雰囲気下、**429** を反応に付したところ、酸化生成物は得られず、基質が分解した (entry 1)。次に、電子供与体として  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  を反応に加えたところ、目的のエノン **431** が 6% で得られた (entry 2)。しかし、主生成物はアリルアルコール **430** であった。次に  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  を Hantzsch Ester を変えたところ、アリルアルコール **430** の収率が 71% に向上した (entry 3)<sup>156)</sup>。また触媒を  $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbppy})\text{PF}_6$  に変えたところ、アリルアルコール **430** の収率が低下した (entry 4)。従って、アリルアルコール **430** の合成には  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  が適していることが判明した。そこで、 $\text{MnO}_2$  を添加し、反応系中でアリルアルコール **430** の酸化反応を行い、エノン **431** へ変換することとした (entry 5)。その結果、エノン **431** の収率は 24% にまで向上するものの、未だ低い結果であった。次に  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  を添加したところ、エノンの収率は 31% に

改善した (entry 6)。更に、Cu(OTf)<sub>2</sub> では収率が 46%にまで向上した (entry 7)。そこで、Hantzsch ester 及び Cu(OTf)<sub>2</sub> を増量したが、エノン **431** の収率に影響はなかった (entry 8)。また、可視光酸化還元触媒と銅を二重触媒系として用いる場合にも Ir 触媒より、Ru 触媒の方が適していることが判明した (entry 9)。反応溶液に MS3Å を加えると、エノン **431** の収率は 56%に向上した (entry 10)。

次に、本反応の反応機構を調査するため、対照実験を行った。可視光酸化還元触媒を用いず反応を行うと、生成物は痕跡量しか得られなかった。一方、原料回収は 48%だけであった (entry 11)。次に、遮光条件で反応を行ったところ、原料をほぼ定量的に回収した (entry 12)。さらに、酸素を用いず反応を行ったところ、酸化生成物は痕跡量しか得られなかった (entry 13)。以上の対照実験より、本酸化反応は、可視光酸化還元触媒、銅触媒、酸素そして可視光照射の全てによって促進され、全てが必要であることが示唆された。

Table 41. Screening of oxidation of  $\alpha$ -methyl styrene derivative

entry	catalyst	electron donor	additive	429 (%)	430 (%)	431 (%)
1	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	0	0	0
2	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NEt	-	0	22	6
3	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	-	0	71	5
4	Ir(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)PF <sub>6</sub>	Hantzsch ester	-	0	53	6
5	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	MnO <sub>2</sub> (2 eq.)	0	38	24
6	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OAc) <sub>2</sub> (10 mol %)	0	9	31
7	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	0	11	46
8 <sup>a</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (20 mol %)	0	14	46
9	Ir(ppy) <sub>2</sub> (dtbbpy)PF <sub>6</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	0	7	40
10 <sup>b</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	0	6	56
-----						
11	-	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	48	trace	0
12 <sup>c</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	99	0	0
13 <sup>d</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> (PF <sub>6</sub> ) <sub>2</sub>	Hantzsch ester	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	77	trace	trace

a: Hantzsch Ester (1.5 eq.) was used, b: with MS3Å (50 mg/mL), c: in the dark, d: under Ar instead of O<sub>2</sub>

反応機構を次のように考えている (Figure 31) まず、可視光照射によって Ru(II)触媒が励起することで反応が開始し、\*Ru(II)は Hantzsch ester によって一電子還元を受け、Ru(I)へと変換される。Ru(I)は、酸素分子 ( $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.8 \text{ V vs SCE}$ )<sup>157)</sup>を一電子還元しうる電位 ( $E_{1/2}^{\text{III/I}} = -1.33 \text{ V vs SCE}$ )を持っているため、一電子移動機構によりスーパーオキシドラジカルアニオンが発生する (cf.  $E_{1/2}^{\text{III/*II}} = -0.81 \text{ V vs SCE}$ )。発生したラジカルはスチレン誘導体 **429** に付加をし、ベンジルラジカル **432** が生成する。銅触媒非存在下では、**432** がプロトン化と一電子還元を受け、エポキシド **433** となり、開環反応によってアリルアルコール **430** へと至る。一方、銅触媒存在下では、**432** が一電子移動機構により、ベンジルカチオン **434** となり、プロトン移動によって過酸化物 **435** が生成していると考えられる。二価銅が過酸化物と反応する例が知られており<sup>158)</sup>、本系においても銅(III)中間体 **436** が生成している可能性が考えられる。ここから銅が還元される形で脱離すれば、**431** へと至る。また一方で、過酸化物 **435** は近傍のオレフィンを酸化する可能性も考えられる<sup>159)</sup>。その後、生成したエポキシド **438** が開環し、**439** から水の脱離が起これば、エノン **431** へと至る。

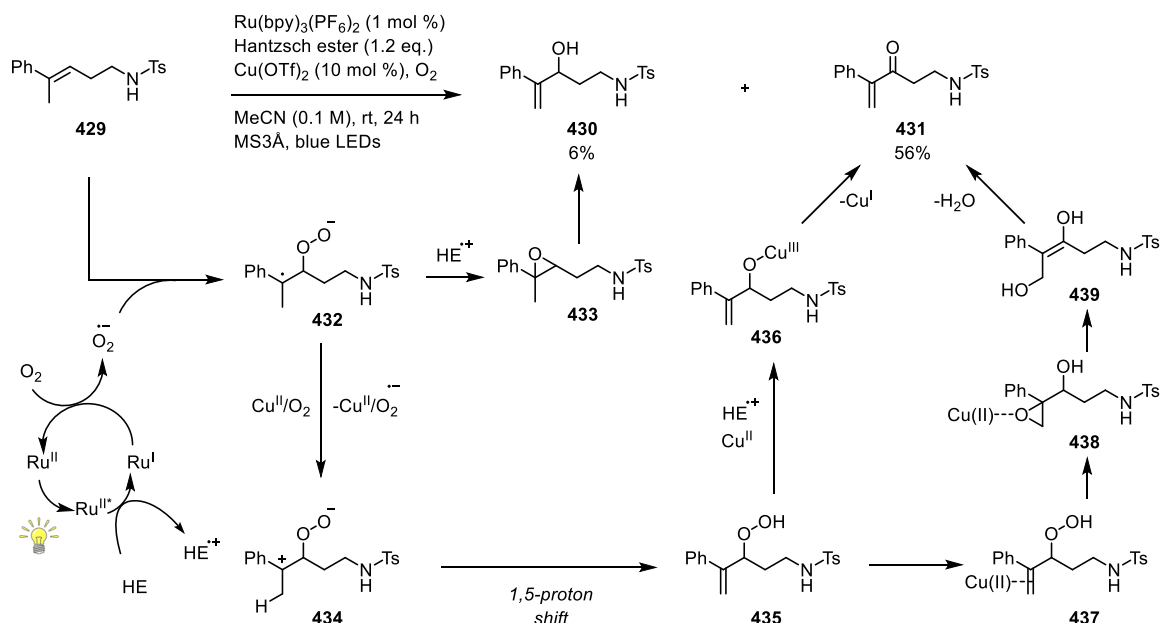
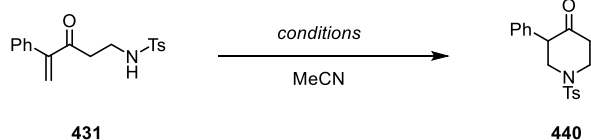


Figure 31. Reaction mechanism of Ru/Cu-combined oxidation

続いて、得られたエノン **431** の環化反応を検討した (Table 42)。一般的な Michael 反応の条件である塩基性条件や酸性条件では基質が分解するか、または反応が進行せずに原料を回収するのみであった (entries 1–5)。そこで、エノン **431** を計算化学を用いたエネルギー計算を行ったところ、二重結合はエノンの性質よりもスチレンの性質に近いことが示唆された (Figure 32)。そのため、目的の Michael 反応は不利であり、反応を進行させるためにはカルボニル基を強く活性化する試薬が必要であることが考えられた。そこで、TiCl<sub>4</sub> を用いたところ、12%と低収率だが、目的の環化体 **440** が得られた (entry 6)。また、TMSOTf を用いた場合には 44%で環化体 **440** を得た (entry 7)。

Table 42. Cyclization



entry	conditions	results
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , reflux	no reaction
2	NaOtBu, reflux	decomposition
3	LHMDS, -78 to 0 °C	decomposition
4	pTsOH, reflux	no reaction
5	Yb(OTf) <sub>3</sub> , reflux	no reaction
6	TiCl <sub>4</sub> (in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 0 °C	<b>440</b> : 12%
7	TMSOTf, 0 °C	<b>440</b> : 44%

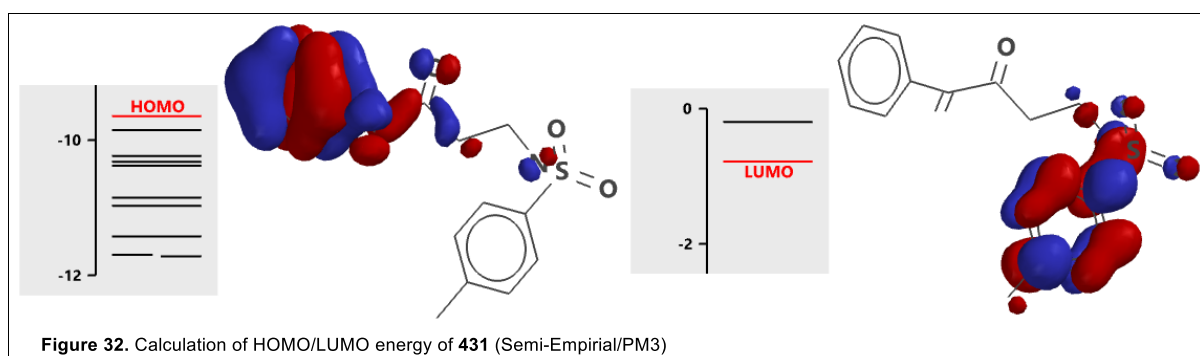


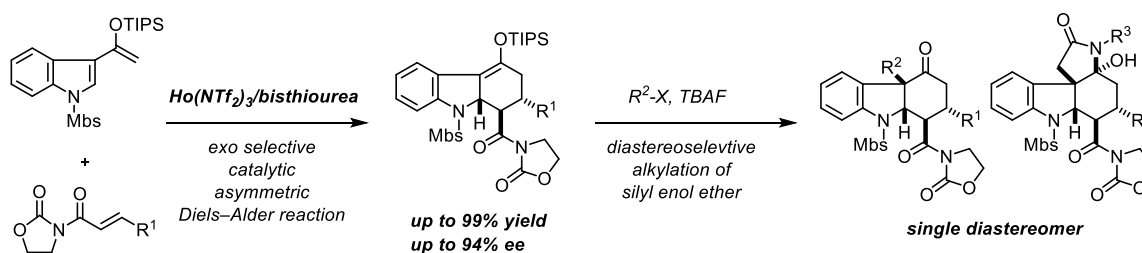
Figure 32. Calculation of HOMO/LUMO energy of **431** (Semi-Empirical/PM3)

以上より、筆者は可視光酸化還元触媒を用いる  $\alpha$ -メチルスチレンの酸化反応により、アリルアルコールまたはエノンを合成する方法を見出し、また、エノンの分子内環化反応により、環状  $\alpha$ -アリアルケトンの合成に成功した。

# 総括

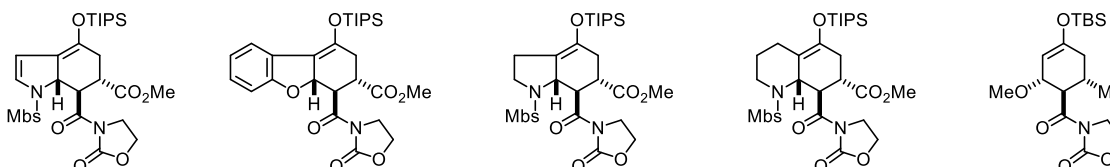
**1-1.** 筆者はシロキシビニルインドールを用いた触媒的不斉 Diels–Alder 反応と、続く付加体のシリルエノールエーテルのジアステレオ選択的なアルキル化反応を用いた光学活性多置換ヒドロカルバゾールの新規合成法を開発した。Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> と独自の配位子 bistiourea 及び DBU から調製するキラル Ho 触媒が、基質の分解を起こさずに Diels–Alder 反応を促進することを見出した。本方法論は、C4a 位に 4 級炭素を有する 4-オキソヒドロカルバゾール誘導体を 2 工程で立体選択的に構築することが可能である。

## Summary 1-1



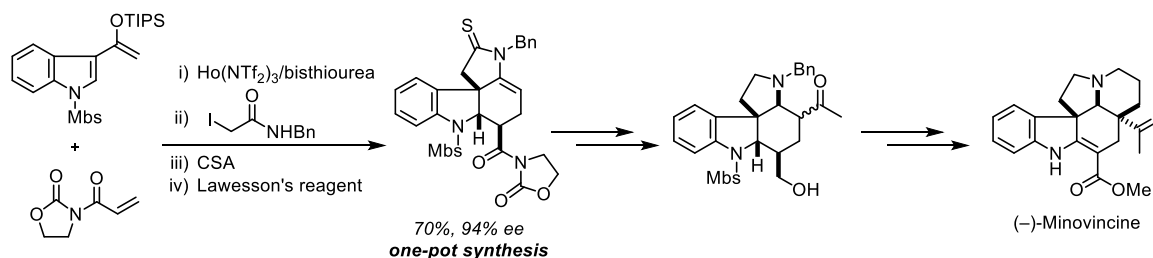
**1-2.** また、Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>/bistiourea 触媒はインドール以外のシロキシジエンを用いる Diels–Alder 反応にも適応することが可能であり、様々な複素環または炭素環形成を高収率・高立体選択的に達成した。Ho 塩を不斉触媒として有機合成に応用した例はこれまでに報告がなく、筆者の反応が世界で初めての例となった。

## Summary 1-2



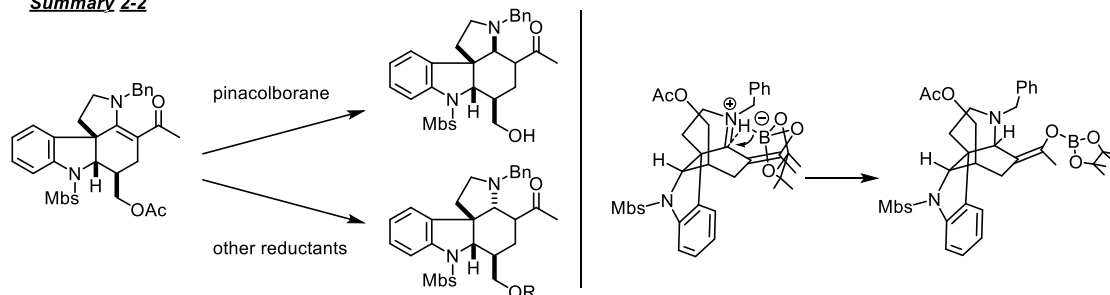
**2-1.** 次に、確立したヒドロカルバゾール合成法を用いて、(-)-Minovincine の全合成を達成した。本全合成は、Minovincine の不斉全合成の 2 例目であり、全 12 工程を通じて、不要なジアステレオマーを一切生成しない点が特徴である。

## Summary 2-1



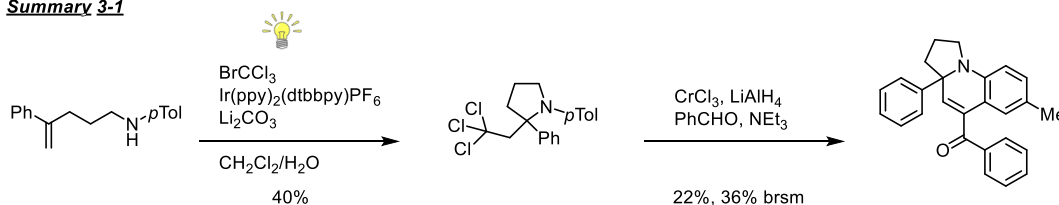
**2-2.** また、筆者は Minovincine の合成の中で、隣接基効果を利用したピナコールボランを用いる  $\beta$ -アミノエノンの還元反応の新たな知見を得た。ピナコールボランを用いることで、他の還元条件とは立体選択性が異なることを明らかにした。

**Summary 2-2**



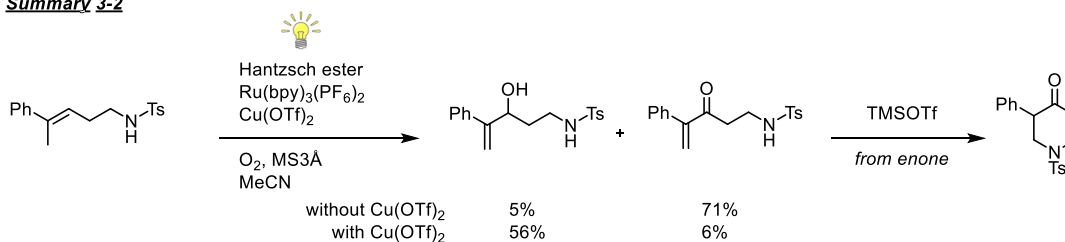
**3-1.** 筆者は新規オレフィン修飾反応として、可視光酸化還元触媒を用いるオレフィンアミノトリクロロメチル化反応の知見を得た。また、トリクロロメチル基の合成化学的有用性を示す一例として、クロム試薬を用いた 3 環性化合物への合成を達成した。

**Summary 3-1**



**3-2.** さらに筆者は  $\alpha$ -メチルスチレン誘導体の、可視光酸化還元触媒を用いた酸化反応を行うことで、 $\alpha$ -メチルスチレン誘導体からエノンまたはアリルアルコールへと変換できることを明らかとした。このとき、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を添加することにより、Ru 触媒と Cu 触媒との二重触媒反応が進行し、エノンを優先的に得た。また、得られたエノンを、分子内 Michael 付加反応を行うことにより、環状  $\alpha$ -アリアルケトンへと導いた。

**Summary 3-2**



## 実験の部

### *General Information*

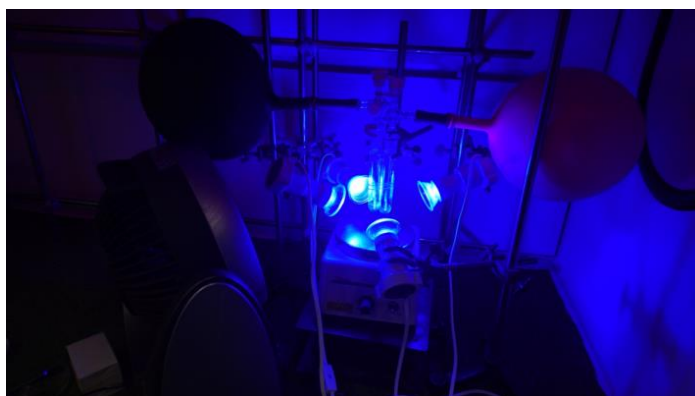
Commercial reagents and solvents were purified prior to use following the guidelines of *PURIFICATION OF LABORATORY CHEMICALS (FIRTH EDITION)*. Reactions were carried out in dry solvents under an argon atmosphere, unless otherwise noted.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck 250  $\mu\text{m}$  silica gel 60 F<sub>254</sub> glass-backed plates, and visualized by exposure to ultraviolet light (UV, 254 nm) and by staining with *p*-anisaldehyde, ninhydrine or potassium permanganate solutions as appropriate. Celite was used with Celite® 545. Column chromatography was performed with Wakogel® 60N (38-100  $\mu\text{m}$ ) from Wako Pure Chemical Industries, Ltd, CHROMATOREX-DIOL and CHROMATOREX-NH from Fuji Silysia Chemical Ltd.

NMR spectra were recorded at 400 MHz or 600 MHz for <sup>1</sup>H NMR, 100 MHz or 150 MHz for <sup>13</sup>C NMR and 376 MHz for <sup>19</sup>F NMR. Chemical shift for proton are reported in parts per million downfield from SiMe<sub>4</sub> and are referenced to residual protium in the NMR solvent (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  7.26 ppm). For <sup>13</sup>C NMR, chemical shifts were reported in the scale relative to NMR solvent (CDCl<sub>3</sub>  $\delta$  77.0 ppm) as an internal reference.

Infrared spectra were recorded on an ATR. Optical rotations were measured at 589 nm. Mass spectra were recorded using ESI mode with TOF analyzer. The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis measured at 254 nm with chiral columns. X-ray crystallographic data were collected at  $-180 \pm 1$  °C using filtered Cu-K $\alpha$  radiation.

Photoredox-catalyzed reactions were carried out under visible light irradiation by blue LEDs ( $\lambda_{\text{max}} = 450$  nm, 5W, LED Hikari Syoji, HS0511BD1) surrounding the reaction flask at a distance of 3-5 cm with cooling from a fan.



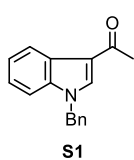


## 第一章に関する実験項

### 【1】 Synthesis of dienes

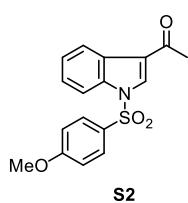
Dienes **62**,<sup>19d</sup> **66**,<sup>160</sup> **183**,<sup>64</sup> **184**<sup>64</sup> were prepared according to the reported procedure.

#### 3-acetyl-1-benzylindole (S1)



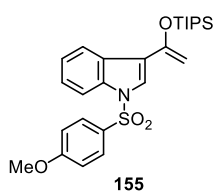
Under Ar, NaH (60% in oil, 240 mg, 6 mmol, 1.2 eq.) was added to a solution of 3-acetylindole (796 mg, 5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) at 0 °C. After complete addition, the solution was warmed up to room temperature and stirred for 30 min. Benzyl bromide (0.6 mL, 5.25 mmol, 1.05 eq.) was added at rt and stirred for 2 h. The reaction was quenched with water (10 mL) at 0 °C and extracted with three times of AcOEt (10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to afforded **S1** (91%) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.53 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.16 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.28–7.37 (m, 6H), 7.76 (s, 1H), 8.40 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>161</sup>

#### 3-acetyl-1-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]indole (S2)



4-Methoxybenzenesulfonyl chloride (4.46 g, 18 mmol, 1.2 eq.) was added to a mixture of 3-acetylindole (2.39 g, 15 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.15 g, 30 mmol, 2 eq.) in acetone (75 mL). The mixture was stirred at rt for 12 h, and then quenched by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure to afford **S2** (4.69 g, 95%) as a brown powder without further purifications. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 27.7, 55.7, 112.9, 114.7, 121.4, 123.0, 124.7, 125.6, 127.4, 128.6, 129.4, 132.2, 134.8, 164.3, 193.4; IR (neat): 1665, 1591, 1538, 1442, 1368, 1270, 1136, 1086, 1018, 970 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 330.0800, found 330.0797.

#### 1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-3-(1-[(triisopropylsilyl)oxy]vinyl)indole (155)



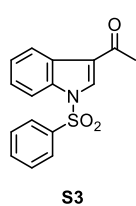
2,6-Lutidine (6 mL, 52 mmol, 1.3 eq.) was added to a mixture of **S2** (13.2 g, 40 mmol) and TIPSOTf (12 mL, 44 mmol, 1.1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL, 0.2 M) at 0 °C. After the mixture was stirred for 1 h at 0 °C, the solvents were removed in vacuo, keeping temperature below

30 °C. THF (200 mL) and diethyl ether (100 mL) were added, the mixture was washed with brine (three times), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure to afford **155** as a brown powder. Further purifications were different in accordance with the situation.

· For non-enantioselective reaction: Further purification was not needed.

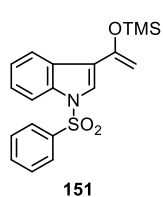
· For asymmetric reaction: The residue was purified by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 10/1 to 5/1) to afford a white solid. The solid was added by hexane/diethyl ether (1:1 v/v), filtrated and washed with hexane/diethyl ether (1:1 v/v, three times) to provide fully pure **155** (16.3 g, 84%) as a white crystal. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H), 1.29 (sep, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 12.7, 18.1, 55.6, 92.7, 113.7, 114.4, 121.0, 121.5, 123.5, 124.6, 124.9, 127.8, 129.1, 129.5, 135.5, 150.8, 163.8; IR (neat): 2940, 2863, 1739, 1594, 1444, 1368, 1266 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 486.2134, found 486.2135.

### 3-acetyl-1-(phenylsulfonyl)indole (**S3**)



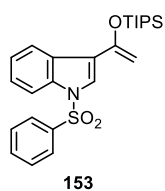
The reaction was carried out on a 10 mmol scale of 3-acetylindole following the above procedure to furnish **S3** in quantitative yield after 12 h at room temperature. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (s, 3H), 7.35 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 7.6 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.6 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 3H), 8.34 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>162</sup>

### 1-(phenylsulfonyl)-3-(1-((trimethylsilyl)oxy)vinyl)indole (**151**)



The reaction was carried out on a 0.6 mmol scale of **S3** following the above procedure to furnish the crude product after 1 h at 0 °C without further purification. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.28 (s, 9H), 4.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ 0.28, 93.6, 113.9, 121.3, 121.6, 123.8, 124.9, 124.9, 127.0, 128.0, 129.4, 134.0, 135.7, 138.2, 150.5; IR (neat): 2287, 1459, 1005 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 394.0909, found 394.0898.

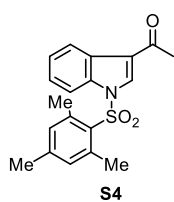
### 1-benzenesulfonyl-3-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)indole (**153**)



The reaction was carried out on a 5 mmol scale of **S3** following the above procedure to furnish the crude product after 1 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 10/1 to 5/1) in 92% yield. <sup>1</sup>H

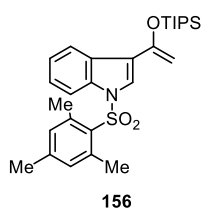
NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.12 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 18H), 1.24–1.33 (m, 6H), 4.58 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 2H), 7.43 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.49–7.55 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.86–7.88 (m, 2H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  12.8, 18.1, 92.9, 113.8, 121.1, 121.9, 123.6, 124.8, 124.9, 126.8, 127.9, 129.3, 133.9, 135.6, 138.1, 150.7; IR (neat): 2942, 2866, 1739, 1445, 1376, 1175, 1112, 1007, 958 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 456.2029, found 456.2021.

### 3-acetyl-1-((2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl)indole (S4)



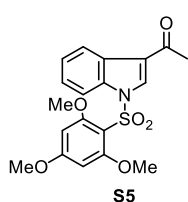
The reaction was carried out on a 10 mmol scale of 3-acetylindole following the above procedure to furnish **S4** in 97% yield after 12 h at reflux. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 6.99 (s, 2H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J$  = 0.8, 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.1, 22.6, 27.8, 111.9, 120.0, 123.2, 124.5, 125.4, 127.2, 131.7, 132.6, 132.7, 134.7, 140.3, 144.9, 193.5; IR (neat): 2928, 2861, 2304, 1672, 1537, 1450, 1360, 1284, 1186, 1163, 1054, 919 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 364.0983, found 364.0975.

### 1-(2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl)-3-(1-((triisopropylsilyl)oxy)vinyl)indole (156)



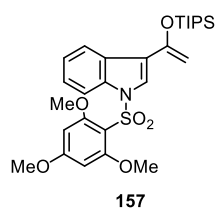
The reaction was carried out on a 5 mmol scale of **S4** following the above procedure to furnish the crude product after 1 h at reflux. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane) in 55% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.11 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 18H), 1.24–1.31 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 4.75 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.20–7.26 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J$  = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.8, 18.1, 21.0, 22.7, 92.3, 112.9, 119.2, 121.0, 123.0, 124.2, 125.3, 125.6, 127.1, 132.4, 135.6, 140.4, 144.1; IR (neat): 2954, 2860, 1589, 1446, 1409, 1360, 1163, 1126, 1002, 957, 807, 746 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 520.2318, found 520.2288.

### 3-acetyl-1-((2,4,6-trimethoxyphenyl)sulfonyl)indole (S5)



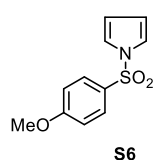
The synthesis of 2,4,6-trimethoxybenzenesulfonyl chloride was performed according to the literature procedure.<sup>163</sup> The reaction was carried out on a 10 mmol scale of 3-acetylindole following the above procedure to furnish the crude product after 10 h at reflux. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/2) in 99% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.58 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.80 (s, 3H), 6.03 (s, 2H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.73 (dd,  $J$  = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.34 (dd,  $J$  = 1.2, 6.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  27.6, 55.6, 56.5, 91.3, 106.7, 112.8, 118.9, 122.7, 124.1, 125.0, 127.0, 134.8, 135.2, 161.3, 166.0, 193.7; IR (neat): 2932, 2864, 1669, 1538, 1446, 1360, 1162, 1139, 969 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 412.0831, found 412.0817.

### 1-(2,4,6-trimethoxybenzenesulfonyl)-3-{1-[(triisopropylsilyl)oxy]vinyl}indole (**157**)



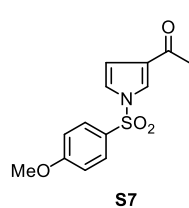
The reaction was carried out on a 5 mmol scale of **S5** following the above procedure to furnish the crude product after 1 h at reflux. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane) in 70% yield.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18H) 1.31 (sep,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.52 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 7.21 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 2.8, 3.2$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 2.8, 3.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.9, 18.1, 55.5, 56.4, 91.1, 91.2, 108.2, 113.4, 118.1, 120.7, 122.6, 123.7, 127.0, 127.3, 135.9, 151.5, 161.2, 165.4; IR (neat): 2951, 2361, 1773, 1697, 1385, 1362, 1175, 1040, 908  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_6\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 568.2165, found 568.2150.

### 1-(4-methoxybenzenesulfonyl)pyrrole (**S6**)



4-Methoxybenzenesulfonyl chloride (2.48 g, 12 mmol, 1.2 eq.) was added to a mixture of pyrrole (670 mg, 10 mmol) and NaOH (1.6 g, 40 mmol, 4 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . After the completion of addition, the reaction was allowed to warm up to room temperature and left stirring 17.5 h. The reaction was quenched by sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with three times of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). The combined organic extracts were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Removal of the solvent in vacuo gave **S6** (2.36 g, 99%) as a brown solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (s, 3H), 6.28 (dd,  $J = 2.4, 2.4$  Hz, 2H), 6.94 (dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 2H), 7.14 (dd,  $J = 2.4, 2.4$  Hz, 2H), 7.80 (dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>164</sup>

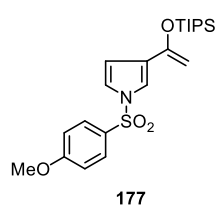
### 3-acetyl-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)pyrrole (**S7**)



To a suspension of anhydrous  $\text{AlCl}_3$  (3.4 g, 25.4 mmol, 3 eq.) in 1,2-dichloroethane (30 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ , acetyl chloride (1.2 mL, 16.9 mmol, 2 eq.) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 15 min at room temperature, then a solution of **S6** (2 g, 8.45 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL + 5 mL to rinse) was added slowly at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . The mixture was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was poured into ice and water, and the product was extracted with three times of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt} = 2/1$ ) to afford **S7** (2.06 g, 87%) as a brown powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.37 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.32 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  27.0, 55.6, 110.1, 113.8, 124.3, 130.0, 130.3, 130.9, 133.1, 163.7, 185.8; IR(neat): 3149,

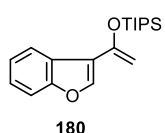
1671, 1592, 1439, 1362, 1273, 1167, 1145, 1085  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 302.0463, found 302.0452;

### 1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-3-{1-[(triisopropylsilyloxy]vinyl}pyrrole (177)



A toluene solution of KHMDS (3.74 mL, 1.87 mmol, 0.5 M, 1.3 eq.) was added dropwise to a mixture of **S7** (403 mg, 1.44 mmol) and TIPSOTf (0.5 mL, 1.87 mmol, 1.3 eq.) in THF (7.2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 16 h at same temperature. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of AcOEt (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 10/1). Further purification by recrystallization from hexane/ether afforded **177** (502 mg, 80%) as a colorless crystal.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18H), 1.23 (seq.,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J = 1.6, 3.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 3.2, 3.2$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 1.6, 3.2$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  12.7, 18.0, 55.7, 89.5, 111.5, 114.5, 117.7, 121.0, 128.3, 129.2, 130.4, 151.2, 163.8; IR (neat): 2945, 2866, 1593, 1367, 1260, 1163, 1061, 1011, 796  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_4\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 436.1978, found 436.1960.

### 3-(1-((triisopropylsilyloxy)vinyl)benzofuran (180)

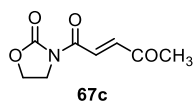


The synthesis of 3-acetylbenzofuran was performed according to the literature procedure.<sup>165</sup> A toluene solution of KHMDS (18.7 mL, 9.37 mmol, 0.5 M, 1.5 eq.) was added dropwise to a mixture of 3-acetylbenzofuran (1.00 g, 6.24 mmol) and TIPSOTf (2.52 mL, 9.37 mmol, 1.5 eq.) in THF (31 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 12 h at same temperature. A solution of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of hexane (20mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified twice by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane) to afford **180** (1.76 g, 89%) as a light yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 18H), 1.31 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.55 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.84 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  12.8, 18.1, 91.7, 111.7, 120.4, 120.9, 122.9, 124.3, 124.9, 143.8, 150.3, 155.9; IR (neat): 2943, 2866, 1451, 1373, 1289, 1159, 1110, 1037, 1006, 803  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{Na}_1\text{O}_4\text{Si}_2$   $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ : 655.3615, found 655.3620.

## [2] Synthesis of dienophiles

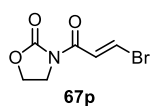
Dienophiles **67a**,<sup>166</sup> **67b**,<sup>167</sup> **67f**,<sup>166</sup> **67g**,<sup>167</sup> **67i**,<sup>28a</sup> **67j**,<sup>28a</sup> **67k**,<sup>168</sup> **67m**,<sup>167</sup> **67n**,<sup>169</sup> **67q**,<sup>170</sup> **67r**,<sup>170</sup> **67s**,<sup>170</sup> and **67u**<sup>171</sup> were prepared according to the reported procedure.

### (*E*)-1-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-2-ene-1,4-dione (**67c**)



The synthesis of (*E*)-4-oxopent-2-enoic acid was performed according to the literature procedure.<sup>172</sup> Under Ar, to a flask containing (*E*)-4-oxopent-2-enoic acid (1.5 g, 13.1 mmol), dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.2 mL) and oxalyl chloride (1.24 mL, 14.4 mmol, 1.1 eq.) were added dropwise at 0 °C. After complete additions, 5 drops of DMF were added and the reaction was allowed to stir at reflux for 1 h to afford 4-oxopent-2-enoic chloride. To another flask containing 2-oxazolidone (1.41 g, 14.4 mmol, 1.1 eq.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26.2 mL), NaH (60% in oil, 786 mg, 19.7 mmol, 1.5 eq.) was added portionwise at 0 °C under Ar. After complete addition, the solution was stirred for 30 min at 0 °C and then for 1 h at room temperature. A solution of 4-oxopent-2-enoic chloride was added via syringe at 0 °C and allowed to stir at room temperature for 1 h. Triethylamine (9.13 mL, 65.5 mmol, 5 eq.) was added to the mixture which was then stirred for 1 h at reflux. The reaction was quenched with water (30 mL) at 0 °C and extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1) to afford **67c** (1.4 g, 58%) as a yellow crystal. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (s, 3H), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 27.7, 42.6, 62.4, 130.1, 140.7, 153.2, 164.2, 197.8; IR (neat): 3100, 1761, 1662, 1357, 1296, 1197, 1166, 1118, 1021, 991, 760, 694 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 206.0429, found 206.0428.

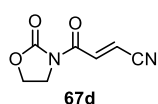
### (*E*)-3-(3-bromoacryloyl)oxazolidin-2-one (**67p**)



The synthesis of (*E*)-3-bromoacrylic acid was performed according to the literature procedure.<sup>173</sup> Under Ar, to a flask containing (*E*)-3-bromoacrylic acid (1 g, 6.6 mmol), dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) and oxalyl chloride (0.63 mL, 7.3 mmol, 1.1 eq.) were added dropwise at 0 °C. After complete additions, 5 drops of DMF were added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours to afford 3-bromoacryloyl chloride. To another flask containing 2-oxazolidone (688 mg, 7.9 mmol, 1.2 eq.) and THF (32 mL), NaH (60% in oil, 380 mg, 9.5 mmol, 1.4 eq.) were added in portions at 0 °C under Ar. After complete addition, the solution was stirred for 30 min at 0 °C and then for 1 h at room temperature. A solution of 3-bromoacryloyl chloride was added via syringe at 0 °C and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The reaction was quenched with water (5 mL) and extracted with three times of AcOEt (15 mL). The combined organic

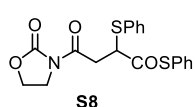
layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2.5/1). Further purification by recrystallization from hexane/AcOEt afforded **67p** (800 g, 55%, *E/Z* = 15/1) as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 42.5, 62.1, 127.2, 128.8, 153.1, 162.8; IR (neat): 3090, 3068, 1761, 1673, 1580, 1388, 1338, 1219, 1114, 1030, 956, 754, 686 cm<sup>-1</sup>.

(*E*)-4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-2-enenitrile (**67d**)



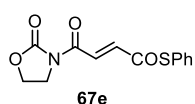
Under Ar, to a flask containing **67p** (600 mg, 2.73 mmol, *E/Z* = 15/1) and CuCN (652 mg, 7.29 mmol, 2.67 eq.), 7.0 mL of dry DMF was added at room temperature. The reaction was allowed to stir at 130 °C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with 10 mL of AcOEt and filtered through a plug of Celite. After the volatile materials were removed under reduced pressure, water (10 mL) was added and the aqueous layer extracted with three times of AcOEt (10 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the solvent in vacuo, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) to afford **67d** (391 mg, 86%) as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 42.5, 62.5, 113.4, 115.6, 137.6, 152.9, 161.9; IR(neat): 3094, 3047, 2227, 1758, 1674, 1618, 1402, 1367, 1208, 1119, 1036, 968 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub> [2M + Na]<sup>+</sup>: 355.0655, found 335.0654.

S-phenyl 4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)-2-(phenylthio)butanethioate (**S8**)



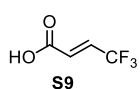
Triethylamine (1.53 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) was added to a mixture of 2-oxazolidone (871 mg, 10 mmol) and maleic anhydride (981 mg, 10 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) at room temperature. After 16 h, to the cooled mixture, five drops of dry DMF, oxalyl chloride (1.03 mL, 12 mmol, 1.2 eq.) were added and the mixture was stirred for 3 h at reflux. After cooling to 0 °C, thiophenol (4.2 mL, 40 mmol, 4 eq.) was added and the dark brown mixture was stirred for 2 h at reflux followed by filtration over a small amount of silica gel with a hexane/AcOEt (40-60% mixture). Further purification by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) and recrystallization (1,2-dichloroethane/hexane) provided a yellow solid, then it was washed with ether twice to give **S8** (1.93 g, 50%) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.08 (dd, *J* = 4.0, 17.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.8, 17.2 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 8.0, 10.8 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 8.0, 10.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 5.46 (dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 8H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 42.2, 42.7, 44.9, 61.9, 126.8, 129.1, 129.2, 129.4, 129.6, 129.9, 134.6, 135.5, 152.8, 170.0, 195.5; IR (neat): 1768, 1691, 1385, 1265, 1193, 1113, 968, 750, 689 cm<sup>-1</sup>.

(E)-S-phenyl 4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)but-2-enethioate (67e)



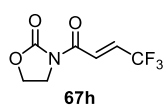
*m*-Chloroperoxybenzoic acid (350 mg, 1.42 mmol, 1.1 eq.) was added to **S8** (500 mg, 1.29 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.5 mL) at 0 °C. After 30 min, the reaction was quenched by sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (3 mL) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL), and then extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 10 mL of toluene. After the solution was stirred at reflux for 3.5 h and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1) to afford **67e** (249 mg, 70%) as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.45–7.47 (m, 5H), 8.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 42.6, 62.3, 126.5, 128.3, 129.4, 129.9, 134.3, 138.9, 153.0, 163.6, 187.3; IR (neat): 1772, 1666, 1365, 1342, 1209, 1117, 1039 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 300.0307, found 300.0305.

(E)-4,4,4-trifluorobut-2-enoic acid (S9)



Ethyl 4,4,4-trifluorocrotonate (1 g, 5.9 mmol) was dissolved in EtOH (2 mL). 1*N* NaOH (17.7 mL, 17.7 mmol, 3 eq.) was added at room temperature and mixed for 19 h. The solution was washed with ether and aqueous layer was acidified carefully with conc. HCl. The acidic solution was saturated with NaCl and extracted with three times of ether (10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to give **S9** (750 mg, 91%) as colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.52 (qd, *J* = 2.0, 15.6 Hz, 1H), 6.89 (qd, *J* = 6.4, 15.6 Hz, 1H). These spectral data correspond to previously reported data.<sup>174</sup>

(E)-3-(4,4,4-trifluorobut-2-enoyl)oxazolidin-2-one (67h)

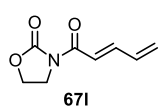


Under Ar, to a flask containing (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoic acid **S9** (750 mg, 5.35 mmol), dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.3 mL) and oxalyl chloride (0.5 mL, 5.9 mmol, 1.1 eq.) were added dropwise at 0 °C. After complete additions, 5 drops of DMF were added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours to afford 4,4,4-trifluorobut-2-enoic chloride. To another flask containing 2-oxazolidone (513 mg, 5.9 mmol, 1.1 eq.) and THF (30 mL), NaH (60% in oil, 330 mg, 8.25 mmol, 1.54 eq.) was added portionwise at 0 °C under Ar. After complete addition, the mixture was stirred for 30 min at 0 °C and for 1 h at room temperature. A solution of 4,4,4-trifluorobut-2-enoic chloride was added via syringe at 0 °C and allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with three times of AcOEt (15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) to afford **67h** (783 mg, 70%) as a colorless



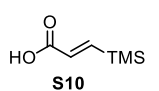
crystal.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.50 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.90 (qd,  $J = 6.4, 15.6$  Hz, 1H), 7.91 (qd,  $J = 2.0, 15.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  42.5, 62.4, 122.2 (q,  $J = 269.1$  Hz), 127.1 (q,  $J = 6.1$  Hz), 131.9 (q,  $J = 35.2$  Hz), 153.0, 162.6;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -66.3; IR (neat): 1770, 1690, 1375, 1271, 1213, 1113, 1042, 985  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 210.0378, found 210.0371.

#### (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoic acid (**671**)



The synthesis of (*E*)-penta-2,4-dienoic acid was performed according to the literature procedure.<sup>175</sup> Under Ar, to a flask containing (*E*)-penta-2,4-dienoic acid (1.5 g, 15 mmol), dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and oxalyl chloride (1.4 mL, 16.5 mmol, 1.1 eq.) were dropwise at 0 °C. After complete additions, 5 drops of DMF were added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours to afford (*E*)-penta-2,4-dienoyl chloride. To another flask containing 2-oxazolidone (1.45 g, 16.5 mmol, 1.1 eq.) and THF (66 mL), NaH (60% in oil, 554 mg, 23 mmol, 1.5 eq.) was added in portions at 0 °C under Ar. After complete addition, the mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then for 1 h at room temperature. A solution of (*E*)-penta-2,4-dienoyl chloride was added via syringe at 0 °C and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The reaction was quenched with water (5 mL) and extracted with three times of AcOEt (15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1). Further purification by recrystallization from hexane/AcOEt afforded **671** (551 mg, 22%) as a white powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.57 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.58 (ddd,  $J = 10.4, 14.4, 16.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 10.4, 14.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  42.7, 62.0, 120.6, 126.7, 135.2, 146.3, 153.5, 165.3; IR (neat): 2920, 1777, 1673, 1381, 1211  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_6$   $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ : 357.1063, found 357.1067.

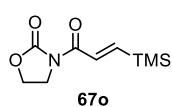
#### (*E*)-3-(trimethylsilyl)acrylic acid (**S10**)



The synthesis of (*E*)-3-(trimethylsilyl)prop-2-en-1-ol was performed according to the literature procedure.<sup>176</sup> Jones reagent (3 M) was prepared by the addition of conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (app. 18.4 M, 4 mL) to a stirred solution of  $\text{CrO}_3$  (4.5 g, 45 mmol) in water (13 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 min. Obtained Jones reagent (42 mmol, 3 eq.) was added to a solution of (*E*)-3-(trimethylsilyl)prop-2-en-1-ol (1.82 g, 14 mmol) in acetone (40 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min. The reaction was quenched by *i*PrOH (10 mL), followed by addition of 20 mL of water and 10 mL of AcOEt. The organic layer was separated,

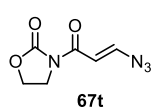
and the aqueous layer was extracted with three times of AcOEt (10 mL). The combined organic extracts were washed with brine twice and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was adsorbed onto Celite in vacuo from an acetone solution. Removal of the solvent in vacuo gave **S10** (1.77 g, 88%), which was pure enough for the following reaction. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.16 (s, 9H), 6.25 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H). This spectral data correspond to previously reported data.<sup>177</sup>

(*E*)-3-[3-(trimethylsilyl)acryloyl]oxazolidin-2-one (**67o**)



Under Ar, to a flask containing (*E*)-3-(trimethylsilyl)acrylic acid **S10** (562 mg, 3.89 mmol), 4 mL of dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and oxalyl chloride (0.36 mL, 4.28 mmol, 1.1 eq.) were dropwise at 0 °C. After complete additions, 5 drops of DMF were added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours to afford 3-(trimethylsilyl)acrylic chloride. To another flask containing 2-oxazolidone (373 mg, 4.28 mmol, 1.1 eq.) and THF (17 mL), NaH (60% in oil, 240 mg, 5.99 mmol, 1.54 eq.) was added portionwise at 0 °C under Ar. After complete addition, the solution was stirred for 30 min at 0 °C and then for 1 h at room temperature. A solution of 3-(trimethylsilyl)acrylic chloride was added via syringe at 0 °C and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with 5 mL of water and extracted with three times of AcOEt (10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1) to afford **67o** (829 mg, quant.) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.17 (s, 9H), 4.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 18.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ -1.85, 42.7, 62.1, 132.1, 151.6, 153.4, 164.5; IR (neat): 2956, 1771, 1677, 1195, 1107, 1024, 833, 754 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 236.0719, found 236.0715.

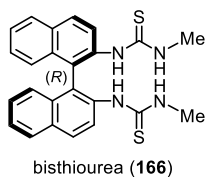
(*E*)-3-(3-azidoacryloyl)oxazolidin-2-one (**67t**)



NaN<sub>3</sub> (26 mg, 0.4 mmol, 2 eq.) was added to **67r** (35 mg, 0.2 mmol) in DMF (1 mL) at 0 °C and the resulting mixture was allowed to stir at room temperature. After 1 h, the reaction was quenched by saturated water (3 mL) and extracted with three times of ether (5 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to afford **67t** (33 mg, 90%) as a brown powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.16 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 7.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 42.6, 62.0, 108.0, 146.1, 153.4, 164.2; IR (neat): 2160 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 205.0338, found 205.0345.

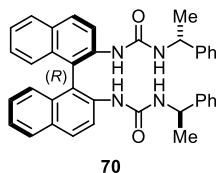
### [3] Synthesis of ligands

#### (R)-1,1'-([1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl)bis(3-methylthiourea) (bisthiourea, 166)



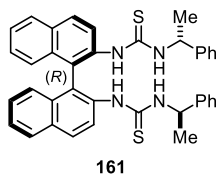
Methyl thioisocyanate (307 mg, 4.2 mmol, 6 eq.) was added to a solution of (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (200 mg, 0.7 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) at rt. The mixture was stirred at reflux for 4 days. The solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) and recrystallization from PhMe/hexane to afford **166** in 95% yield as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 2.95 (s, 6H), 6.23 (br, 2H), 6.92 (br, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 32.1, 124.2, 124.3, 126.7, 127.8, 128.7, 130.3, 130.6, 132.3, 133.2, 133.6, 181.8; IR (neat): 3208, 3031, 2917, 1737, 1540, 1266, 1048 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESD): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 431.1364, found 431.1369; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 159.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

#### (R)-1,1'-([1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl)bis(3-((R)-1-phenylethyl)urea) (bisurea, 70)



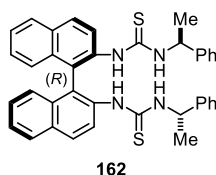
The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) in 88% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 4.70 (br, 2H), 5.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.14 (br, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 7.14–7.20 (m, 8H), 7.36 (t, *J* = 7.2, Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 22.8, 58.1, 121.9, 124.8, 125.1, 125.6, 126.8, 127.1, 128.1, 128.5, 129.5, 130.6, 132.7, 136.1, 143.4, 155.2; IR (neat): 3321, 2970, 1739, 1654, 1542, 1492, 1424, 1230 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 601.2579, found 601.2593; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 137.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

#### (R)-1,1'-([1,1'-binaphthalene]-2,2'-diyl)bis{3-[(R)-1-phenylethyl]thiourea} (161)



The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) in 86% yield as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 4.93 (br, 2H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.87–6.93 (m, 6H), 7.00 (br, 6H), 7.15 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 6.8 Hz, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 6.8 Hz, 2H), 7.83–7.93 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 22.5, 54.0, 125.3, 125.6, 125.7, 126.0, 126.2, 126.9, 127.5, 128.2, 128.6, 128.7, 132.1, 132.7, 135.7, 141.5, 181.4; IR (neat): 3196, 2970, 1739, 1506, 1364, 1229 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 611.2303, found 611.2298; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 137.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

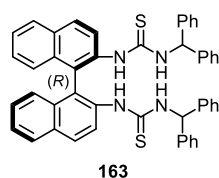
#### (R)-1,1'-([1,1'-binaphthalene)-2,2'-diyl]bis{3-[(S)-1-phenylethyl]thiourea} (162)



The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) in 93% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 6.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H),

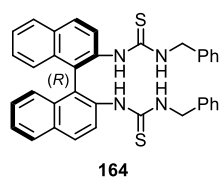
6.91 (br, 4H), 7.01 (d,  $J = 8.4$ , Hz, 2H), 7.07 (br, 2H), 7.15 (br, 6H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (dd,  $J = 6.8, 8.4$  Hz, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 55 °C)  $\delta$  22.6, 54.3, 125.6, 125.8, 126.3, 126.9, 127.0, 127.3, 127.5, 128.3, 128.8, 129.0, 132.1, 132.9, 135.4, 141.8, 180.7; IR (neat): 3227, 3025, 1739, 1506, 1365, 1294, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 611.2303, found 611.2291;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 49.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-1,1'-[(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diy]bis(3-benzhydrylthiourea) (163)**



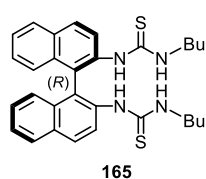
The title compound was isolated by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) in 97% yield as a white powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  6.45 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.85–6.86 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.06–7.20 (m, 22H), 7.46 (ddd,  $J = 0.8, 8.0, 8.0$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.99 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 55 °C)  $\delta$  62.2, 125.6, 125.7, 126.2, 126.6, 127.0, 127.1, 127.2, 127.7, 127.8, 128.3, 128.7, 128.8, 132.2, 132.8, 135.9, 181.5; IR (neat): 3201, 3025, 1736, 1506, 1288, 1216,  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{48}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 735.2616, found 735.2599;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 103.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-1,1'-[(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diy]bis(3-benzylthiourea) (164)**



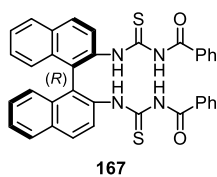
The title compound was isolated by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) in 90% as a white powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  4.51 (br, 2H), 4.89 (br, 2H), 6.56 (br, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.25–7.39 (m, 14 H), 7.50 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (br, 2H), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 55 °C)  $\delta$  49.2, 124.7, 125.6, 126.8, 127.6, 127.6, 127.7, 128.6, 128.7, 128.9, 130.1, 132.3, 133.1, 134.1, 137.0, 181.4; IR (neat): 3217, 3027, 1734, 1523, 1507, 1270, 816, 750, 694  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 583.1990, found 583.1968;  $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 138.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(*R*)-1,1'-[(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diy]bis(3-butylthiourea) (165)**



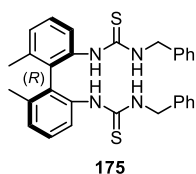
The title compound was isolated by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) in 86% as a white powder.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 55 °C)  $\delta$  0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.25 (br, 4H), 1.40 (br, 4H), 3.25 (br, 2H), 3.45 (br, 2H), 6.14 (br, 2H), 6.94 (br, 2H), 7.09 (br, 2H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 2H), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 2H), 7.72 (br, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 55 °C)  $\delta$  13.6, 17.1, 20.0, 30.8, 125.5, 125.7, 126.5, 126.6, 127.6, 127.8, 128.6, 130.2, 132.2, 133.2, 180.9; IR (neat): 3220, 3021, 1731, 1529, 1497, 1230  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 515.2303, found 515.2307;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 168.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

(R)-N,N'-{[(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diyl]bis(azanediyl)bis(carbonothioyl)}dibenzamide (167)



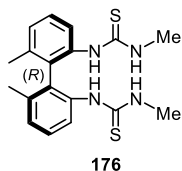
The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) in 85% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 4H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.73 (s, 2H), 12.0 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 24.6, 125.9, 126.3, 126.4, 127.1, 127.4, 128.3, 128.7, 128.8, 132.1, 132.5, 133.0, 133.1, 135.5, 166.1, 179.1; IR (neat): 3005, 1738, 1673, 1506, 1149 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 633.1395, found 633.1399; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 91.1 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>).

(R)-1,1'-[6,6'-dimethyl-(1,1'-biphenyl)-2,2'-diyl]bis(3-benzylthiourea) (175)



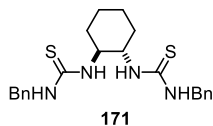
The title compound was isolated by flash chromatography (hexane/AcOEt = 3/1) in 92% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.93 (s, 6H), 4.55 (dd, *J* = 4.0, 14.8 Hz, 2H), 5.13 (br, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 7.21–7.33 (m, 16H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 19.7, 49.7, 123.4, 127.8, 128.0, 128.8, 129.1, 129.4, 131.8, 135.1, 137.3, 138.8; IR (neat): 3217, 3026, 2970, 1738, 1521, 1455, 1366, 1217 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 511.1990, found 511.2004; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 76.1 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

(R)-1,1'-[6,6'-dimethyl-(1,1'-biphenyl)-2,2'-diyl]bis(3-methylthiourea) (176)



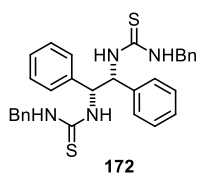
The title compound was isolated by flash chromatography (hexane/AcOEt = 2/1) in 89% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.99 (s, 6H), 3.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 6.26 (br, 2H), 6.66 (br, 2H), 7.22–7.26 (m, 4H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 19.6, 32.3, 123.2, 129.0, 129.4, 131.9, 134.9, 138.8, 181.6; IR (neat): 3280, 3196, 2925, 1558, 1507, 1457, 1283, 1051 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 359.1364, found 359.1358; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> – 69.8 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>).

1,1'-[(1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diyl]bis(3-benzylthiourea) (171)



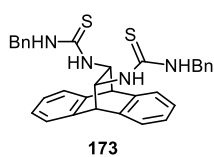
The reaction was carried out on 1.3 mmol of chiral diamine and 3.9 mmol of isothiocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 10 h at room temperature. The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, ether/hexane = 2/3 to 1/1) in 98% as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.25–1.37 (m, 4H), 1.72 (br, 2H), 2.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 4.32 (br, 2H), 4.54 (br, 4H), 7.26 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 4H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 24.6, 32.1, 48.2, 59.3, 100.0, 127.6, 127.8, 128.8, 136.9, 181.8; IR (neat): 3195, 3027, 2940, 2856, 2360, 1739, 1541, 1369, 1229, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>1</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 435.1653, found 435.1654; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 60.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### 1,1'-[(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diyl]bis(3-benzylthiourea) (172)



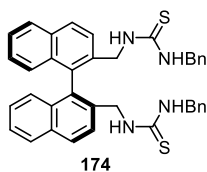
The reaction was carried out on 0.18 mmol of chiral diamine and 0.54 mmol of isothiocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 10 h at room temperature. The reaction mixture was filtrated by vacuum filtration and rinsed a small amount of hexane and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> one time to give **172** (51%) as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 4.60 (br, 4H), 6.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.22 (br, 2H), 6.89 (br, 2H), 7.11-7.28 (m, 20H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 48.4, 64.6, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.7, 129.0, 185.1; IR (neat): 2234, 1749, 1363, 1221 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 511.1990, found 511.2000.

### 1,1'-[(9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-diyl]bis(3-benzylthiourea) (173)



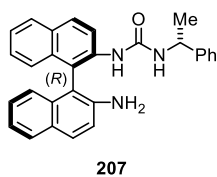
The reaction was carried out on 0.21 mmol of chiral diamine and 0.63 mmol of isothiocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 9 h at room temperature. The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) in quantitative yield as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 4.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 4.50 (br, 2H), 5.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.05 (br, 2H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 10H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 48.2, 49.0, 62.4, 124.8, 125.7, 126.9, 127.0, 127.6, 127.9, 128.9, 136.5, 138.5, 141.0, 182.1; IR (neat): 3368, 3239, 3027, 1734, 1532, 1340, 1287, 1229 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 535.1990, found 535.1986; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 116.7 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

### 1,1'-[(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diyl]bis(methylene)] bis(3-benzylthiourea) (174)



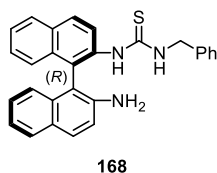
1,1'-binaphthalene-2,2'-diyldimethanamine was performed according to the literature procedure.<sup>178</sup> Benzyl thioisocyanate (1.4 mmol, 3 eq.) was added to a solution of 1,1'-binaphthalene-2,2'-diyldimethanamine (144 mg, 0.46 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.6 mL) at rt. The mixture was stirred at rt for 4 days. The solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 5/1 to 2/1) to afforded **174** (quant.). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.07 (dd, *J* = 4.8, 19.2 Hz, 2H), 4.44 (dd, *J* = 4.8, 19.2 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 4.8, 19.2 Hz, 2H), 4.65-4.75 (m, 2H), 5.94 (br, 2H), 6.26 (br, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 7.23-7.28 (m, 8H), 7.45 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 46.9, 48.6, 123.1, 125.6, 126.4, 127.2, 127.6, 127.7, 128.4, 128.7, 129.0, 132.8, 133.2, 134.0, 137.1, 143.1, 182.0; IR (neat): 3224, 3055, 1735, 1540, 1217 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 611.2303, found 611.2303; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> - 245.5 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>).

(R)-1-(2'-amino-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)-3-[(R)-1-phenylethyl]urea (207)



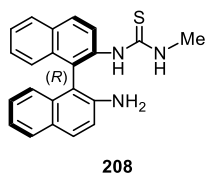
The reaction was carried out with 4 eq. of isocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 24 h at room temperature. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) in 70% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 3H), 3.51 (br, 2H), 4.42 (br, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.18 (br, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16–7.25 (m, 6H), 7.35 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 23.1, 50.2, 110.7, 118.2, 119.1, 120.8, 122.6, 123.6, 124.5, 125.6, 126.7, 127.1, 127.2, 128.1, 128.2, 128.5, 129.1, 130.1, 130.6, 132.4, 133.6, 136.0, 142.9, 143.3, 154.6; IR (neat): 3332, 3055, 1496, 1231 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 454.1900, found 454.1901; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 68.7 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

(R)-1-[2'-amino-(1,1'-binaphthalen)-2-yl]-3-benzylthiourea (168)



The reaction was carried out with 1.5 eq. of thioisocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 72 h at room temperature. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) in 46% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 3.56 (br, 2H), 4.47 (br, 1H), 4.54 (br, 1H), 6.24 (br, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.28 (m, 8H), 7.47 (ddd, *J* = 2.4, 6.0, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 49.0, 108.4, 111.9, 118.3, 122.7, 123.3, 124.5, 126.2, 126.4, 127.2, 127.3, 127.5, 127.7, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.4, 130.3, 132.5, 133.2, 133.6, 134.3, 142.3, 181.6; IR (neat): 3307, 3195, 3029, 1735, 1618, 1506, 1274, 1228 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 456.1510, found 456.1510; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 47.3 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>).

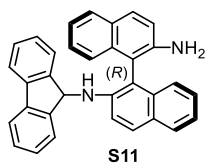
(R)-1-[2'-amino-(1,1'-binaphthalen)-2-yl]-3-methylthiourea (208)



The reaction was carried out with 2 eq. of thioisocyanate following the above procedure to furnish the crude product after 72 h at room temperature. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) in 50% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 2.77 (br, 3H), 3.63 (br, 2H), 6.10 (br, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (br, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 55 °C) δ 29.8, 111.9, 118.2, 118.4, 122.6, 122.8, 123.2, 123.3, 124.3, 126.0, 126.3, 127.3, 128.3, 129.4, 130.2, 132.4, 133.2, 133.6, 134.5, 142.3, 182.1; IR (neat): 3307, 3207, 2925, 1736, 1618 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M

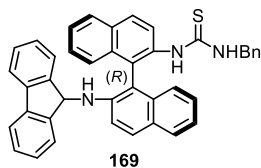
+ H]<sup>+</sup>: 358.1378, found 358.1370; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 19.7 (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>).

(*R*)-*N*-(9H-fluoren-9-yl)-(1,1'-binaphthalene)-2,2'-diamine (**S11**)



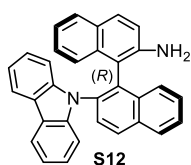
To a solution of 9-bromofluorene (91 mg, 0.35 mmol, 1 eq.) in 2 mL of 2-propanol, (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (100 mg, 0.35 mmol) and NaOAc (43 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq.) were added. The mixture was refluxed with stirring for 8 h. The reaction was quenched with water (1 mL) and extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1) to afford **S11** (67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.92 (br, 2H), 4.38 (br, 1H), 5.55 (br, 1H), 6.98–7.24 (m, 7H), 7.31–7.48 (m, 5H), 7.67–7.89 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  59.7, 112.0, 113.1, 114.9, 118.3, 120.0, 120.1, 122.2, 122.4, 123.9, 124.1, 124.4, 124.5, 126.7, 126.8, 127.4, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.5, 129.5, 130.0, 133.7, 133.9, 140.0, 140.1, 143.0, 143.5, 145.3, 145.6; IR (neat): 2960, 2925, 1602, 1491, 1098, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 449.2018, found 449.2006.

(*R*)-1-{2'-[(9H-fluoren-9-yl)amino]-(1,1'-binaphthalen)-2-yl}-3-benzylthiourea (**169**)



Benzyl thioisocyanate (0.46 mmol, 2 eq.) was added to a solution of **S11** (106 mg, 0.23 mmol) in CCl<sub>4</sub> (1.2 mL). The mixture was stirred at reflux for 2 days. The solution was concentrated under reduced pressure and was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1 to 5/1) to provide **169** (66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.11 (br, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.50 (br, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (br, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (br, 1H), 7.08–7.35 (m, 15 Hz), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  59.2, 115.0, 120.0, 122.5, 123.0, 124.5, 124.6, 126.0, 126.4, 127.2, 127.3, 127.3, 127.4, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 128.4, 128.8, 128.8, 130.4, 132.2, 133.4, 139.9, 140.0, 143.0, 144.9, 145.0, 180.9; IR (neat): 2940, 2864, 1738, 1366, 1228, 1217 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>41</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 598.2317, found 598.2326; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 5.45 (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>).

*N*-(9H-fluoren-9-yl)-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diamine (**S12**)

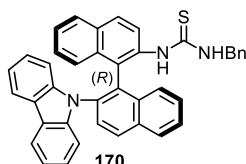


Tri-*tert*-butylphosphine (11.5  $\mu$ L, 0.047 mmol, 40 mol %) was added to toluene (0.47 mL) solution of (*R*)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine (38.1 mg, 0.12 mmol), 2,2'-dibromo-1,1'-biphenyl (54.6 mg, 0.175 mmol, 1.5 eq.), Na<sup>t</sup>OBu (33.6 mg, 0.35 mmol, 3 eq.) and Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> (12.1 mg, 0.012 mmol, 10 mol %) under Ar. The reaction was quenched with water (10 mL), filtered through Celite and extracted with three times of AcOEt (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over



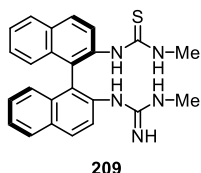
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afforded **S12** (30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 (br, 2H), 4.38 (br, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05–7.24 (m, 8H), 7.32 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68–7.81 (m, 7H); IR (neat): 2924, 1717, 1618, 1491, 1256, 1091, 1027 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 435.1861, found 435.1877.

1-(2'-(9H-carbazol-9-yl)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl)-3-benzylthiourea (**170**)



Benzyl thioisocyanate (0.36 mmol, 3 eq.) was added to a solution of **S12** (56 mg, 0.12 mmol) in CCl<sub>4</sub> (1.2 mL) at rt. The mixture was stirred at reflux for 4 days. The solution was concentrated under reduced pressure and was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 8/1 to 6/1, and then to 3/1) to provided **170** (66%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79 (dd, *J* = 4.0, 14.4 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 6.4, 14.4 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 8.8 Hz, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 6.97–7.00 (m, 3H), 7.13–7.24 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41–7.64 (m, 5H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); IR (neat): 3223, 1768, 1722, 1531, 1512, 1371, 1219 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>40</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 584.2160, found 584.2181; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +158.6 (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

(R)-1-methyl-3-[2'-(3-methylguanidino)-(1,1'-binaphthalen)-2-yl]thiourea (**209**)



IBX (84 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.) and 28% of NH<sub>3</sub> aq. (0.4 mL) were added portionwise to a solution of bisthiourea **166** (86.1 mg, 0.2 mmol) in MeCN (0.65 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. After diluting the solution with brine, the water layer extracted with three times of AcOEt, and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/2) in quantitative yield a white solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.77 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 5.49 (br, 1H), 5.92 (br, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 6.6, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 6.6, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.5, 31.8, 121.5, 124.0, 125.5, 126.2, 126.5, 126.6, 126.7, 128.2, 128.8, 129.6, 129.9, 130.6, 132.0, 132.5, 132.8, 133.4, 137.9, 146.1, 151.1, 179.5; IR (neat): 2339, 1954 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 414.1752, found 414.1749

### [3] Preparation of a Chiral Holmium Complex

Lanthanide trifluoromethanesulfonimides (Ln(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) were synthesized by following the reported procedure in the literature.<sup>179</sup>

#### Holmium trifluoromethanesulfonimide (Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)

To a stirred suspension of 380 mg (1 mmol) of Holmium Oxide (Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in 3.3 mL water, 2 g (7 mmol) of bis(trifluoromethanesulfonyl)amine were added the mixture was refluxed for 1.5 h. After the clear solution was evaporated, the residue was dried under 0.1 mmHg for 1 h at 60 °C and for 12 h at 120 °C to give light red powder. This compound shows a singlet peak on <sup>19</sup>F NMR. <sup>19</sup>F NMR (D<sub>2</sub>O, 376 MHz) δ -72.6. This value were different from the free bis(trifluoromethanesulfonyl)amine (-79.4 ppm).

#### Preparation of the chiral holmium complex

Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (20.1 mg, 20.0 μmol) and bistiourea (17.2 mg, 40.0 μmol) taken in a test tube with a stirring bar were heated at 115–120 °C under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being allowed to cool to room temperature, the test tube was charged with dry argon. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) and DBU (6.0 μL, 40.0 μmol) were added successively, and the resulting solution was stirred for 2 h at room temperature. This catalyst should be prepared before use.

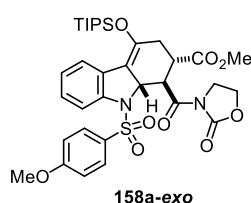
### [4] Catalytic and asymmetric Diels–Alder reaction

The spectral data of Diels–Alder adducts **68**,<sup>28a</sup>, **185**,<sup>64</sup> **186**,<sup>64</sup> **187**<sup>28a</sup> correspond to reported data. There are three types of general methods based on how dienes and dienophiles are added to the solution of the chiral catalyst.

#### Type A–General procedures for DA reaction (dienophile was added at first)

The chiral holmium complex solution (20.0 μmol) was prepared following the general procedure described above. The reaction vessel was cooled to 0 °C and a solution of dienophile **67** (0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL + 0.2 mL to rinse) was added, followed by the addition of a solution of diene **155** (291 mg, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL + 0.4 mL to rinse). After additions, the solution was maintained for the time described in the following. The reaction mixture was quenched by the addition of H<sub>2</sub>O and filtered through a plug of Celite. The water layer extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the volatile materials were removed under reduced pressure, diastereoselectivity was checked by crude <sup>1</sup>H NMR.

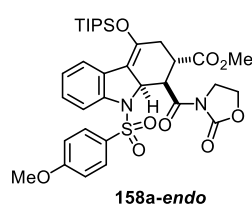
#### Diels–Alder adduct **158a-exo**



The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67a** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C. The title *exo* adduct was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt =

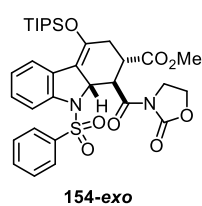
2/1 to 1/1 or CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) in 96% yield and 87% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H), 1.18 (qq, *J* = 6.0, 6.0 Hz, 3H), 2.62 (dd, *J* = 6.8, 17.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 8.0, 17.2 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 6.8, 8.0, 9.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.08 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.56 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.3, 17.8, 32.1, 40.8, 43.3, 45.4, 52.4, 55.4, 62.2, 65.0, 113.6, 113.9, 117.4, 123.2, 124.8, 127.0, 127.2, 129.1, 129.9, 141.9, 143.4, 153.4, 163.4, 172.9, 173.2; IR (neat): 2947, 2867, 1779, 1736, 1688, 1356, 1260, 1162, 1092, 1023 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>K<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + K]<sup>+</sup>: 723.2174, found 723.2157; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +168.5 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>, 86% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 12.8 min (major), 26.1 min (minor).

#### Diels–Alder adduct **158a-endo**



The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67a** following the general procedure (using Yb(OTf)<sub>3</sub> and bisurea as a chiral ligand) to furnish the crude product as a 9:1 (*exo:endo*) mixture of diastereoisomers after 4 h. The title *endo* adduct was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) in 2% yield and 1% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.20 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.51 (ddd, *J* = 2.0, 6.4, 16.8 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 2.0, 4.8, 16.8 Hz, 1H), 3.24 (ddd, *J* = 4.8, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.93 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 2.0, 2.0, 6.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 4.8, 6.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 17.9, 30.2, 40.2, 41.6, 42.9, 52.6, 55.5, 61.9, 62.3, 111.0, 114.1, 114.7, 123.7, 123.9, 127.0, 127.1, 128.8, 130.0, 141.7, 142.2, 153.4, 163.5, 170.3, 172.9; IR (neat): 2947, 2867, 1772, 1732, 1705, 1594, 1456, 1356, 1160 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 707.2435, found 707.2433; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 13.1 min, 20.9 min.

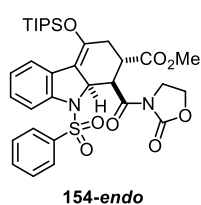
#### Diels–Alder adduct **154-exo**



The reaction was carried out on a 0.3 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **153** following the general procedure (using Yb(OTf)<sub>3</sub> and bisurea as a chiral ligand) to furnish the crude product as a 2:1 (*exo:endo*) mixture of diastereoisomers after 4.5 h at 0 °C. The title *exo* adduct was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1 or CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1 to

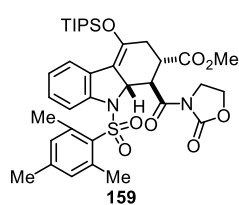
2/1) in 2% yield and 34% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.05 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.18 (qq,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 3H), 2.62 (ddd,  $J = 1.2, 6.4, 16.8$  Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 1.2, 8.4, 16.8$  Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 6.8, 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.09 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.33 (ddd,  $J = 5.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.44 (ddd,  $J = 5.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 17.7, 32.1, 40.7, 43.2, 45.4, 52.4, 62.1, 65.0, 113.4, 117.3, 123.2, 124.9, 127.2, 127.7, 128.7, 129.0, 133.3, 135.3, 141.5, 143.5, 153.4, 172.8, 173.1; IR (neat): 2947, 2868, 1778, 1736, 1692, 1455, 1358, 1170, 1118, 1030  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_8\text{S}_1\text{Si}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 677.2329, found 677.2344;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 32.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 55% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 11.6 min (major), 17.2 min (minor).

#### Diels–Alder adduct **154-endo**



The title *endo* adduct was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1) in 1% yield and 2% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.09 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.20 (qq,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 3H), 2.51 (ddd,  $J = 3.0, 5.4, 17.4$  Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 1.8, 4.8, 17.4$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 4.2, 4.8, 5.4$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.94 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.08 (ddd,  $J = 6.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.42 (ddd,  $J = 6.0, 6.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.48 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.51 (ddd,  $J = 1.8, 3.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.32 (dd,  $J = 4.2, 6.0$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 7.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 7.8, 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 17.9, 30.1, 40.2, 41.6, 42.9, 52.7, 61.9, 62.3, 110.8, 114.7, 123.7, 124.1, 127.1, 127.8, 128.7, 129.0, 133.5, 135.4, 141.7, 142.0, 153.4, 170.2, 172.9; IR (neat): 2988, 2867, 2307, 1749, 1363  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_8\text{S}_1\text{Si}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 677.2329, found 677.2315; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 90/10, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 18.1 min, 28.1 min.

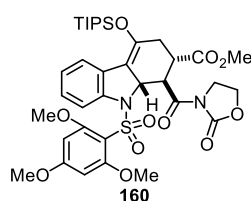
#### Diels–Alder adduct **159**



The reaction was carried out on a 0.3 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **156** following the general procedure (using  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  and bisurea as a chiral ligand) to furnish the crude product as a 13:1 (*exo:endo*) mixture of diastereoisomers after 4 h at 0 °C. The title *exo* adduct was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) in 32% yield and 29% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.13 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.22-1.31 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.75 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.56 (ddd,  $J = 6.8, 6.8, 8.8$  Hz, 9H), 3.65 (s, 3H), 4.07 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J = 4.8, 8.8,$

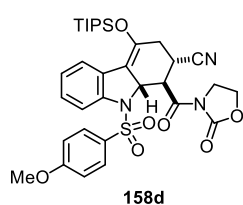
8.8 Hz, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 4.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.88 (dd,  $J = 1.6, 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 17.7, 17.8, 20.8, 23.0, 31.8, 40.1, 43.2, 46.0, 52.4, 61.9, 65.6, 113.8, 114.2, 123.0, 123.5, 126.7, 127.6, 132.0, 132.1, 140.6, 141.6, 143.0, 144.1, 153.5, 172.6, 173.3; IR (neat): 2173, 1788  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_8\text{S}_1\text{Si}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 719.2798, found 719.2757; Daicel Chiralcel IA, hexane/*i*PrOH = 90/10, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 34 min, 37 min.

#### Diels–Alder adduct **160**



The reaction was carried out on a 0.3 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **157** following the general procedure (using  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  and bisurea as a chiral ligand) to furnish the crude product as a 41:1 (*exo:endo*) mixture of diastereoisomers 3 h at 0 °C. The title *exo* adduct was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) in 47% yield and 25% ee as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (d,  $J = 3.6$  Hz, 9H), 1.16 (d,  $J = 4.4$  Hz, 9H), 1.28 (qq,  $J = 3.6, 4.4$  Hz, 18H), 2.68 (ddd,  $J = 1.6, 6.8, 16.8$  Hz), 2.89 (ddd,  $J = 2.0, 8.4, 16.8$  Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 6.8, 8.4, 9.6$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.28 (ddd,  $J = 4.4, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.38 (ddd,  $J = 4.4, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.63 (ddd,  $J = 4.8, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.65 (ddd,  $J = 4.8, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.08 (ddd,  $J = 1.6, 2.0, 9.6$  Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.83 (dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 3.2, 6.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 17.8, 17.9, 32.3, 40.1, 43.4, 46.4, 52.4, 55.4, 56.3, 62.0, 67.0, 90.7, 113.9, 114.8, 122.6, 123.1, 126.5, 127.7, 142.3, 142.9, 153.5, 157.7, 161.5, 164.7, 172.6, 173.7; IR (neat): 2166, 1787, 1724, 1688 1330, 1193  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_{11}\text{S}_1\text{Si}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 767.2646, found 767.2648; Daicel Chiralcel OD, hexane/*i*PrOH = 65/35, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 19 min (minor), 36.8 min (major).

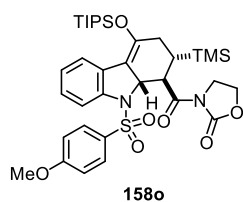
#### Diels–Alder adduct **158d**



The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67d** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1 or CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 2/1) in 94% yield and 92% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.20 (qq,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 3H), 2.67 (ddd,  $J = 1.6, 8.0, 17.2$  Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 1.6, 8.0, 17.2$  Hz, 1H), 3.42 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.14 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.30 (ddd,  $J = 6.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 6.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.57 (ddd,  $J = 1.6, 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,

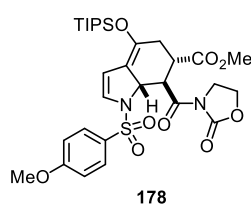
$J = 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 17.8, 27.7, 32.5, 43.0, 45.6, 55.5, 62.3, 64.0, 112.7, 114.1, 116.5, 119.6, 123.5, 124.7, 126.6, 127.8, 128.2, 130.0, 141.5, 141.7, 153.4, 163.6, 171.4; IR (neat): 2946, 2867, 2234, 1778, 1675, 1594, 1457, 1358, 1262, 1160, 1024  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 674.2332, found 674.2318;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 155.5$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ , 89% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 19.1 min (major), 44.4 min (minor).

#### Diels–Alder adduct **158o**



The reaction was carried on a 0.4 mmol scale of dienophile **67o** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C and 2 h at room temperature. The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 4/1, and then to 3/1) in 31% yield and 64% ee as a white form.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.06 (s, 9H), 1.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.14 (qq,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 3H), 1.73 (ddd,  $J = 4.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 4.0, 16.8$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 2.0, 9.2, 16.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.03 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 4.8, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.43 (ddd,  $J = 4.8, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -2.86, 13.3, 17.7, 21.3, 30.9, 43.6, 43.9, 55.4, 62.1, 67.2, 113.8, 113.8, 118.1, 123.0, 125.0, 126.9, 127.1, 129.6, 129.6, 141.9, 146.2, 153.6, 163.2, 174.5; IR (neat): 2946, 2867, 1776, 1676, 1595, 1458, 1352, 1262, 1163, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 721.2775, found 721.2769;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 161.5$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 83% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 90/10,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 10.7 min (major), 34.9 min (minor).

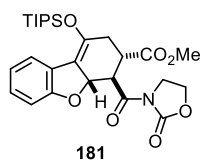
#### Diels–Alder adduct **178**



The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **177** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 92% yield and 87% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (d,  $J = 5.6$  Hz, 18H), 1.06 (seq,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 2.42 (ddd,  $J = 3.2, 7.2, 17.6$  Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J = 2.8, 10.4, 17.6$  Hz, 1H), 3.21 (ddd,  $J = 7.2, 10.4, 10.4$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.02 (ddd,  $J = 8.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.10 (ddd,  $J = 2.8, 3.2, 17.6$  Hz, 1H), 4.28 (ddd,  $J = 5.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.42 (ddd,  $J = 5.6, 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.46 (ddd,  $J = 8.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 9.6, 10.4, 8.4$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  12.8, 17.7, 32.0, 42.8, 42.9, 43.3, 52.3, 55.5, 61.9, 63.6, 111.6, 114.1, 118.8, 125.5, 130.4, 132.4,

137.4, 153.4, 163.4, 172.9, 173.7; IR (neat): 2945, 2866, 1774, 1736, 1685, 1594, 1387, 1360, 1160, 1109, 1022, 882, 835, 803, 758, 708, 670  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 657.2278, found 657.2271;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 210.7$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 78% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 75/25,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 9.8 min (major), 37.8 min (minor).

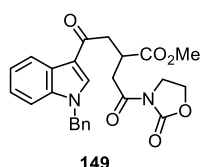
#### Diels–Alder adduct **181**



The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67a** and 0.4 mmol of diene **180** following the general procedure (using 10 mol % of the holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C and 2 h at room temperature. The

title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 5/1 to 2/1) in 96% yield and 81% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 18H), 1.25 (seq,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 2.66 (ddd,  $J$  = 3.6, 10.8, 17.6 Hz, 1H), 2.83 (ddd,  $J$  = 2.8, 7.2, 17.6 Hz, 1H), 3.32 (ddd,  $J$  = 7.2, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.08–4.22 (m, 2H), 4.42–4.49 (m, 2H), 4.65 (dd,  $J$  = 10.0, 10.8 Hz, 1H), 5.30 (ddd,  $J$  = 2.8, 3.6, 10.0 Hz), 6.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz 1H), 6.86 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.5, 18.0, 32.8, 41.5, 43.0, 43.5, 52.6, 61.8, 84.7, 109.6, 114.7, 120.9, 123.3, 124.9, 128.0, 140.6, 153.2, 160.4, 172.5, 174.1; IR (neat): 2944, 2866, 1782, 1733, 1687, 1458, 1360, 1213, 1038, 966, 883  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 538.2237, found 538.2224;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 61.38$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 61% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 95/5,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 21.0 min (major), 29.8 min (minor).

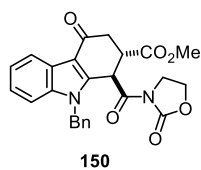
#### Michael adduct **149**



The reaction was carried out on a 0.3 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **62** following the above procedure (using 25 mol % of  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  and *i*Pr<sub>2</sub>NEt) to furnish the crude product after 3 h at 0 °C, which was purified by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ,

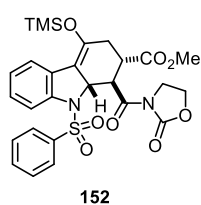
hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) to afford **149** (61%) and **150** (21%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (dd,  $J$  = 7.2, 16.8 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 4.8, 18.0 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J$  = 6.0, 16.8 Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 8.4, 18.0 Hz, 1H), 3.67 (dddd,  $J$  = 4.8, 6.0, 7.2, 8.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.24–7.35 (m, 6H), 7.80 (s, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.0, 36.7, 40.5, 42.3, 50.8, 52.1, 62.2, 110.2, 116.6, 122.6, 122.8, 123.6, 126.4, 127.0, 128.2, 129.0, 134.7, 135.6, 137.0, 153.4, 171.5, 175.1, 191.8; IR (neat): 2917, 2950, 1776, 1728, 1700, 1641, 1387, 1177, 1044, 905  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 471.1532, found 471.1531.

### Diels–Alder adduct **150**



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.92 (dd, *J* = 6.0, 16.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 7.8, 9.6, 12.0 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.71 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 12.0 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 7.8, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.27–7.32 (m, 6H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.0, 38.4, 42.4, 43.5, 47.3, 53.0, 59.5, 61.9, 109.6, 114.9, 122.3, 123.0, 124.1, 124.5, 126.7, 127.8, 128.8, 136.0, 137.9, 145.8, 153.1, 168.2, 171.5, 190.1; IR (neat): 2950, 1773, 1730, 1697, 1644, 1525, 1386, 1175, 908 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 469.1376, found 469.1362.

### Diels–Alder adduct **152**



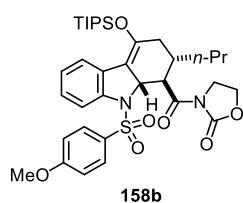
The reaction was carried out on a 0.3 mmol scale of dienophile **67a** and 0.6 mmol of diene **151** following the above procedure (using 25 mol % of Yb(OTf)<sub>3</sub> and *i*Pr<sub>2</sub>NEt) to furnish the crude product after 6 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1) in 78% yield as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.24 (s, 9H), 2.53 (dd, *J* = 7.6, 16.8 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 6.4, 16.8, 1H), 3.40 (dd, *J* = 7.6, 16.8, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.06–4.15(m, 1H) 4.32 (ddd, *J* = 5.2, 9.6 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.43(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.48 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91, 31.8, 41.2, 43.2, 45.5, 52.4, 62.1, 64.8, 113.4, 116.9, 122.9, 124.8, 127.4, 127.9, 128.8, 133.4, 135.4, 141.5, 142.7, 153.4, 167.7, 173.0, 173.1; IR (neat): 2947, 2868, 1777, 1739, 1690, 1457, 1386, 1357, 1333, 1259, 1190, 1155, 1107, 1049 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 593.1390, found 593.1367.

#### Type B–General procedures for DA reaction (diene was added at first)

The chiral holmium complex solution (20.0 μmol) was prepared following the general procedure described above. The reaction vessel was cooled to 0 °C or –20 °C and a solution of diene **155** (291 mg, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL + 0.3 mL to rinse) was added, followed by the addition of a solution of dienophile **67** (0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL + 0.2 mL to rinse). After additions, the solution was maintained for the time described in the following. The reaction mixture was quenched by the addition of H<sub>2</sub>O and filtered through a plug of Celite. The water layer extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the volatile materials were removed under reduced pressure, diastereoselectivity was checked by crude <sup>1</sup>H NMR.

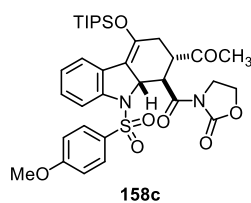


### Diels–Alder adduct **158b**



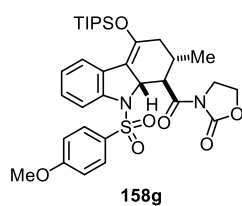
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67b** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 2 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 86% yield and 93% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 18H), 1.18 (seq, *J* = 7.8 Hz, 3H), 1.26–1.41 (m, 4H), 2.11 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.8 Hz, 1H), 2.24–2.30 (m, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 1.6, 6.4, 16.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 5.2, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 5.2, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.51 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 1.6, 1.6, 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.4, 13.9, 17.8, 20.1, 35.1, 36.5, 36.6, 43.2, 48.3, 55.4, 62.0, 65.8, 111.6, 113.9, 116.6, 123.2, 124.3, 126.9, 127.3, 129.1, 130.0, 142.0, 145.0, 153.7, 163.3, 174.9; IR (neat): 2945, 2867, 1775, 1678, 1594, 1457, 1355, 1161, 1092, 1022 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 691.2849, found 691.2830; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> + 155.3 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 87% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 90/10, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 10.3 min (major), 33.6 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158c**



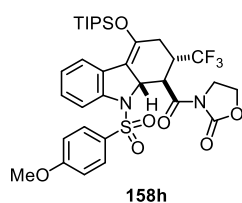
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67c** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) in 95% yield and 90% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.17 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.39 (dd, *J* = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 8.0, 16.8 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.05 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.3, 17.7, 28.4, 31.9, 43.1, 45.0, 48.6, 55.4, 62.1, 65.0, 113.7, 113.9, 117.1, 123.2, 124.7, 126.8, 127.3, 128.9, 129.9, 141.8, 143.0, 153.4, 163.4, 173.0, 207.0; IR (neat): 2946, 2869, 1775, 1676, 1595, 1458, 1352, 1262, 1163, 882, 834 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 721.2775, found 721.2767; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 194.2 (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>, 85% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 14.4 min (major), 24.3 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158g**



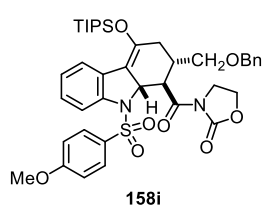
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67g** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 2 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 96% yield and 90% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.19 (qq, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 3H), 2.11 (ddd, *J* = 2.0, 8.0, 16.8 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 2.0, 5.6, 16.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 6.0, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.75 (td, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 17.9, 19.9, 32.5, 37.8, 43.0, 48.6, 55.4, 62.0, 65.4, 111.0, 114.0, 115.9, 123.4, 124.0, 126.9, 127.3, 129.0, 130.1, 144.1, 144.7, 153.7, 163.3, 175.0; IR (neat): 2945, 2867, 1773, 1677, 1594, 1457, 1356, 1216, 1162, 1091, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 663.2536, found 663.2525; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 110.5 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 84% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 7.5 min (major), 19.9 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158h**



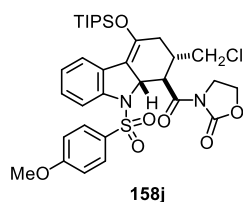
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67h** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 99% yield and 94% ee as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H), 1.17 (seq, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.52 (dd, *J* = 2.8, 17.2 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 9.2, 17.2 Hz, 1H), 3.47–3.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.56 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.2, 17.5, 29.0, 38.5 (q, *J* = 26), 43.5, 43.7, 55.4, 62.3, 65.6, 113.7, 113.9, 118.4, 123.1, 125.6, 126.9, 127.3, 128.8, 129.5, 141.9, 143.2, 153.3, 163.4, 171.7; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -71.1; IR (neat): 2946, 2870, 1791, 1693, 1594, 1459, 1351, 1258, 1194, 1154, 1110, 1017 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 717.2254, found 717.2268; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 198.4 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 78% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 7.8 min (major), 18.2 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158i**



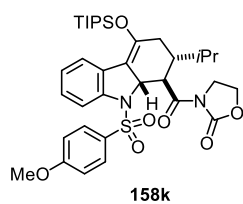
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67i** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 2 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 92% yield and 90% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.19 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.37 (dd, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 6.0, 16.2 Hz, 1H), 2.63–2.66 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 5H), 7.55 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.3, 17.8, 32.1, 36.5, 43.1, 45.9, 55.4, 61.9, 65.1, 72.6, 73.0, 111.9, 113.9, 116.7, 123.2, 124.4, 126.9, 127.2, 127.4, 127.5, 128.2, 129.0, 129.9, 138.1, 141.9, 144.6, 153.6, 163.3, 174.1; IR (neat): 2944, 2866, 1774, 1684, 1594, 1457, 1357, 1256, 1163, 1091, 1024 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 769.2955, found 769.2964; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> + 161.9 (*c* 0.96, CHCl<sub>3</sub>, 88% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 75/25, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 11.6 min (major), 23.6 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158j**



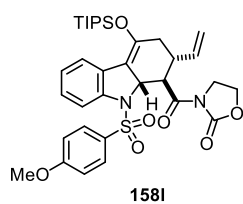
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67j** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 90% yield and 94% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 18H), 1.24 (seq, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.45–2.53 (m, 2H), 2.57–2.60 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 9.2, 10.4 Hz, 1H), 4.28–4.33 (m, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 5.6, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 8.0, 8.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.4, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.3, 17.8, 32.4, 39.0, 43.1, 47.1, 55.4, 62.2, 64.4, 111.6, 114.0, 116.4, 123.3, 124.5, 127.0, 127.1, 128.6, 129.9, 141.8, 144.1, 153.6, 163.4, 173.5; IR (neat): 2946, 2867, 1774, 1684, 1594, 1457, 1359, 1217, 1162, 1092, 1024, 771 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 697.2146, found 697.2124; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 181.2 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 9.0 min (major), 35.3 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158k**



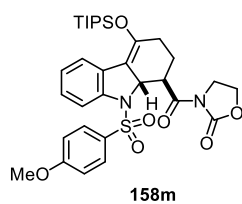
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67k** following the general procedure (using 10 mol % of the holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C and 5 h at rt. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 5/1) in 25% yield and 72% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 18H), 1.19 (seq, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.74–1.78 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 4.8, 16.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.8, 16.8 Hz, 1H), 2.43–2.46 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38–4.42 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 7.6, 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 13.4, 17.8, 20.2, 30.9, 31.4, 41.0, 43.5, 46.1, 55.4, 62.1, 66.9, 112.9, 113.8, 117.8, 123.0, 124.9, 126.9, 127.1, 129.4, 129.8, 142.1, 145.7, 153.7, 163.3, 174.4; IR (neat): 2360 1731 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 691.2849, found 691.2841; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 10 min (major), 39 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158l**



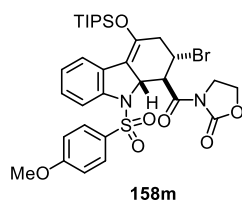
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67l** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) in 40% yield and 80% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.18 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.33 (ddd, *J* = 3.6, 9.6, 17.2 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 2.4, 6.0, 17.2 Hz, 1H), 2.81 (dddd, *J* = 6.0, 9.6, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (ddd, *J* = 8.0, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.0, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 8.0, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 8.8, 9.6 Hz, 1H), 4.79 (ddd, *J* = 2.4, 3.6, 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.77 (ddd, *J* = 9.6, 9.6, 17.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 17.9, 36.0, 42.8, 43.1, 46.8, 55.4, 62.0, 65.4, 111.3, 114.0, 115.9, 117.1, 123.6, 123.9, 127.0, 127.3, 128.8, 130.2, 138.5, 142.0, 144.1, 153.7, 163.4, 174.1; IR (neat): 2368, 2327, 1735, 1363, 1205 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 675.2536, found 675.2539; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 92.8 (*c* 1.01 CHCl<sub>3</sub>, 80% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 7.2 min (major), 15.4 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158m**



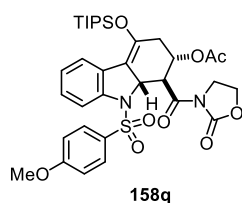
The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67m** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 95% yield and 86% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.07 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.20 (qq,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 3H), 1.93 (ddd,  $J = 7.6, 14.4, 14.4$  Hz, 1H), 2.05 (ddd,  $J = 5.6, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 2.29–2.40 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J = 6.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.44 (ddd,  $J = 6.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 4.50 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 7.2, 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 17.9, 25.9, 29.0, 42.4, 43.0, 55.4, 62.2, 64.3, 110.9, 114.0, 115.4, 123.5, 123.9, 126.9, 127.8, 129.0, 130.1, 141.7, 145.8, 153.6, 163.3, 175.3; IR (neat): 2944, 2867, 1775, 1694, 1594, 1457, 1356, 1259, 1212, 1161, 1092, 1023, 986  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 649.2380, found 649.2384;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 54.30$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 66% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 9.3 min (major), 24.6 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158p**



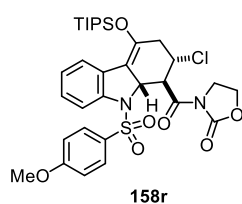
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67p** following the general procedure (using 10 mol % of  $\text{Yb}(\text{NTf}_2)_3$  and 10 mol % of DBU) to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1) in 80% yield as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 9H), 1.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 9H), 1.20 (qq,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 3H), 2.91 (ddd,  $J = 1.8, 9.0, 17.4$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 6.0, 17.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.13 (ddd,  $J = 6.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.31 (ddd,  $J = 7.2, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 9.6, 15.0$  Hz, 1H), 4.48–4.53 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.01 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  13.3, 17.9, 40.9, 43.0, 44.3, 50.6, 55.5, 62.1, 64.6, 111.7, 114.0, 116.6, 123.5, 124.4, 126.7, 127.6, 128.5, 130.2, 142.0, 142.7, 153.5, 160.6, 172.6; IR (neat): 2230, 1731, 1367, 1217  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{Br}_1\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 727.1485, found 727.1477.

### Diels–Alder adduct **158q**



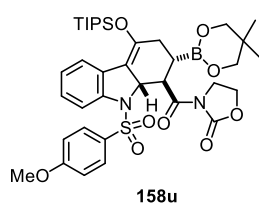
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67q** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C and 4.5 h at rt. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1) in 42% yield and 10% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 18H), 1.20 (seq, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.46 (dd, *J* = 4.0, 16.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 4.4, 16.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 6.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 6.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 4.0, 4.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.32 (ddd, *J* = 4.0, 4.0, 4.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 2934, 2860, 1779, 1687, 1386, 1357, 1162, 1094, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>11</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 707.2435, found 707.2445; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 12 min (major), 30 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158r**



The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67r** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C and 1.5 h at rt. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) in 20% yield and 6% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.21 (qq, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 2.77 (ddd, *J* = 2.8, 2.8, 17.2 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 17.2 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 6.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 2.0, 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 13.4, 17.8, 40.1, 43.0, 50.5, 54.9, 55.5, 62.0, 64.5, 111.6, 114.0, 116.4, 123.5, 124.3, 126.7, 127.5, 128.3, 130.2, 142.0, 142.2, 153.5, 163.5, 172.5; IR (neat): 2368, 2323, 1743, 1221, 969 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>11</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 683.1990, found 683.1973; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 9 min (major), 24 min (minor).

### Diels–Alder adduct **158u**



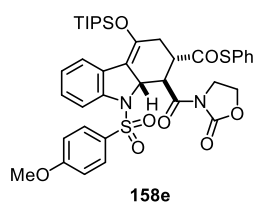
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67u** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 1 h at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1)

in 27% yield and 30% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (s, 6H), 1.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 9H), 1.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.19 (qq, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 3H), 1.74 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 1.6, 8.0, 17.2 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 2.0, 8.0, 17.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (ddd, *J* = 9.6, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.51 (ddd, *J* = 9.6, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 1.6, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 14.1, 17.8, 17.9, 21.3, 21.7, 22.7, 31.0, 31.6, 43.3, 44.4, 55.4, 62.1, 65.8, 72.1, 113.0, 113.9, 116.6, 123.2, 124.2, 126.7, 127.5, 129.7, 130.1, 141.7, 146.1, 153.6, 163.3, 175.3; IR (neat): 2939, 2863, 2374, 2327, 1769, 1684, 1369, 1383, 1363, 1157, 1092, 1013 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>B<sub>1</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 761.3075, found 761.3080.

### *Type C–General procedures for DA reaction (diene and dienophile were added together)*

The chiral holmium complex solution (20.0 μmol) was prepared following the general procedure described above. The reaction vessel was cooled to 0 °C, and then a solution of diene **155** (291 mg, 0.6 mmol) and dienophile **67** (0.4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL + 0.5 mL to rinse) was added. After addition, the solution was maintained for the time described in the following. The reaction mixture was quenched by the addition of H<sub>2</sub>O and filtered through a plug of Celite. The water layer extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), and combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the volatile materials were removed under reduced pressure, diastereoselectivity was checked by crude <sup>1</sup>H NMR.

### Diels–Alder adduct **158e**

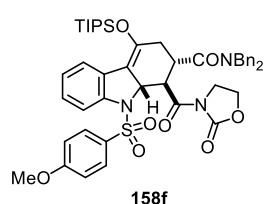


The reaction was carried out on a 0.4 mmol scale of dienophile **67e** following the general procedure to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1 or CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 5/1 to 2/1)

in 94% yield and 78% ee as a white foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.20 (qq, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.64 (ddd, *J* = 1.6, 7.6, 17.2 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 1.6, 7.6, 17.2 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.07 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 4.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J*

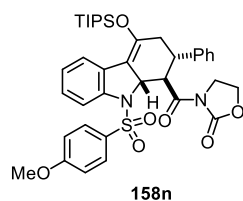
= 4.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J$  = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J$  = 8.4, 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (dd,  $J$  = 8.0, 10.2 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.38 (br, 5H), 7.49 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.3, 17.8, 33.4, 43.2, 45.6, 49.2, 55.4, 62.1, 65.0, 113.8, 113.9, 117.3, 123.2, 124.8, 126.9, 127.4, 129.0, 129.2, 129.5, 129.9, 134.5, 141.9, 142.6, 153.3, 163.4, 172.2, 197.4; IR (neat): 2945, 2866, 1773, 1739, 1697, 1594, 1355, 1217, 1160, 1092, 1022, 971  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_8\text{S}_2\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 785.2363, found 785.2334;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 196.4$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ , 62% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 10.6 min (major), 23.6 min (minor).

#### Diels–Alder adduct **158f**



The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67f** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a the crude product as a 3:1 (*exo:endo*) mixture of diastereoisomers after 30 min at 0 °C and 2.5 h at rt. The title *exo* adduct was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1 or CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 5/1 to 2/1) in 14% yield and 34% ee as colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 18H), 1.01–1.04 (m, 3H), 2.40–2.51 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.29 (ddd,  $J$  = 5.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.32–4.39 (m, 2H), 4.48–4.53 (m, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 2H), 4.82 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 2H), 4.88–4.94 (m, 2H), 6.76 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 6.8, 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.27–7.42 (m, 6H), 7.40 (dd,  $J$  = 6.8, 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J$  = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.4, 17.8, 33.6, 39.9, 43.0, 48.4, 50.2, 55.4, 61.9, 65.7, 113.9, 117.2, 123.2, 124.6, 126.5, 127.3, 127.6, 127.8, 128.5, 129.0, 130.1, 136.7, 136.9, 141.8, 143.2, 153.2, 163.3, 173.1, 173.5; IR (neat): 3323, 2974, 2374, 2322, 1386, 1157  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_8\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 872.3377, found 872.3389; Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 90/10,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 20 min (major), 29 min (minor).

#### Diels–Alder adduct **158n**



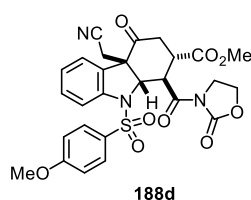
The reaction was carried out on a 0.2 mmol scale of dienophile **67n** following the general procedure (using 10 mol % of the chiral holmium catalyst) to furnish the crude product as a single isomer after 30 min at 0 °C and 2 h at room temperature. The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1 or CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 3.5/1) in 99% yield and 75% ee as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 9H), 1.05 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 9H), 1.21 (qq,  $J$  = 6.8, 6.8 Hz, 3H), 2.67 (dd,  $J$  = 2.8, 9.2 Hz, 2H), 3.39 (dt,  $J$  = 9.2, 10.8 Hz, 1H), 3.41 (ddd,  $J$  = 6.0, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (ddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.00 (ddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.25 (ddd,  $J$  = 6.0, 8.4, 8.4 Hz,



1H), 4.86 (dt,  $J = 2.8, 9.2$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 9.2, 10.8$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.00 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 5H), 7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 17.8, 38.1, 42.5, 45.0, 47.6, 55.4, 61.6, 65.8, 111.5, 114.0, 115.8, 123.6, 123.8, 127.1, 127.2, 127.3, 128.0, 128.5, 128.8, 130.2, 141.4, 142.3, 144.5, 153.1, 163.4, 173.7; IR (neat): 2945, 2867, 1774, 1684, 1594, 1457, 1356, 1165, 1091, 1016, 976, 882  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_2\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 725.2693, found 725.2701;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 120.3$  ( $c$  0.99,  $\text{CHCl}_3$ , 68% ee); Daicel Chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH = 80/20,  $f$ : 1.0 mL/min, 254 nm, 7.7 min (major), 13.5 min (minor)

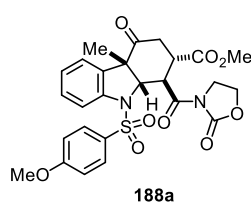
## 【5】 Transformations of Diels–Alder adducts

### Alkylated product **188d**



A THF solution of TBAF (0.96 mL, 0.72 mmol, 1 M, 1.5 eq.) was added dropwise to a mixture of **158a** (330 mg, 0.48 mmol) and iodoacetonitrile (70  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol, 2 eq.) in THF (3.2 mL) at  $-78$   $^{\circ}\text{C}$ . Then the solution was allowed to gradually warm to  $0$   $^{\circ}\text{C}$  over 30 min and became a slurry. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The water layer extracted with three times of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$  = 1/1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 30/1) in 90% yield a colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.73 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 14.0, 16.8$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 4.0, 16.8$  Hz, 1H), 3.32 (ddd,  $J = 4.0, 10.8, 14.0$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.11 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.33 (ddd,  $J = 4.8, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.48 (ddd,  $J = 4.8, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.6, 39.3, 39.8, 43.3, 44.2, 52.7, 55.7, 59.4, 62.2, 70.2, 114.9, 116.1, 118.5, 123.1, 125.9, 128.8, 129.4, 130.0, 131.3, 139.3, 153.5, 164.0, 171.5, 172.5, 202.0; IR (neat): 2953, 2347, 1777, 1735, 1594, 1361, 1263, 1160, 1090, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 590.1209, found 590.1212;  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 91.7$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 86% ee).

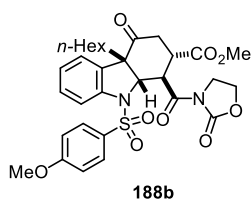
### Alkylated product **188a**



The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$  = 1/1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 30/1) in 96% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.65 (s, 3H), 2.51 (dd,  $J = 14.0, 16.8$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 4.0, 16.8$  Hz, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 4.0, 9.2, 14.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.36

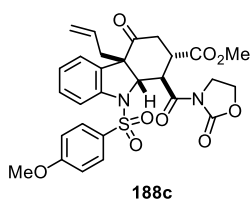
(d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J = 9.2, 10.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3, 39.6, 39.9, 43.3, 44.7, 52.6, 55.6, 57.3, 62.1, 73.3, 114.2, 117.6, 122.9, 125.3, 129.2, 129.5, 129.7, 134.3, 138.9, 153.4, 163.6, 171.9, 173.5, 205.3; IR (neat): 2961, 2925, 2849, 1779, 1713, 1684, 1594, 1345, 1256, 1197, 1148, 1048  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 565.1257, found 656.1269;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 37.0$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee).

#### Alkylated product **188b**



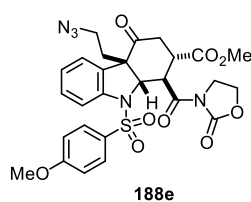
The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/1) in 47% yield a colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78–0.96 (m, 7H), 1.09–1.15 (m, 2H), 1.20–1.25 (m, 2H), 1.62–1.69 (m, 2H), 2.44 (dd,  $J = 14.0, 17.2$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 4.0, 17.2$  Hz, 1H), 3.20 (ddd,  $J = 4.0, 10.4, 14.0$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.10 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.34 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.57 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 10.4, 11.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0, 22.6, 25.6, 29.3, 31.5, 39.1, 39.3, 40.8, 43.3, 44.4, 52.3, 55.6, 61.9, 62.2, 114.3, 117.8, 123.4, 125.4, 129.0, 129.6, 129.7, 133.9, 138.8, 153.5, 163.6, 172.1, 173.6, 205.5; IR (neat): 3736, 2330, 2371, 1743, 1371, 121, 969, 746  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 635.2039, found 635.2044.

#### Alkylated product **188c**



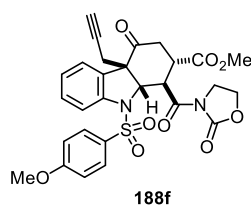
The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/1 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 30/1$ ) in 85% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (dd,  $J = 8.0, 18.0$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 14.0, 17.2$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J = 6.4, 18.0$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 4.0, 17.2$  Hz, 1H), 3.18 (ddd,  $J = 4.0, 10.8, 14.0$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.33 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.46 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.56 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.46 (dddd,  $J = 6.4, 8.0, 10.4, 18.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.1, 40.7, 42.5, 43.3, 44.5, 52.5, 55.6, 61.5, 62.1, 69.3, 114.2, 117.6, 120.5, 123.7, 125.3, 129.2, 129.7, 129.9, 132.3, 132.8, 139.1, 153.5, 163.6, 172.1, 173.4, 205.0; IR (neat): 2961, 2916, 1779, 1701, 1592, 1362, 1260, 1200, 1152, 751  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 591.1413, found 591.1428;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 76.3$  ( $c$  0.97,  $\text{CHCl}_3$ , 86% ee).

### Alkylated product **188e**



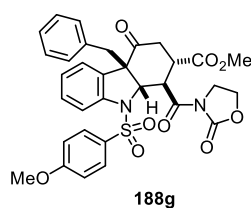
1-Azido-2-iodoethane was prepared according to the literature procedure.<sup>180</sup> The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) in 30% yield as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.26 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 15.6 Hz, 1H), 1.96 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 15.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.8, 17.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 4.2, 17.4 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 15.6 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 15.6 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 4.2, 10.8, 13.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 4.2, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 4.2, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 10.2, 10.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.8, 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.7, 39.4, 40.3, 43.3, 44.4, 47.3, 52.6, 55.7, 59.4, 62.2, 69.0, 114.4, 118.1, 123.6, 125.6, 129.0, 129.6, 130.1, 132.8, 139.0, 153.5, 163.8, 172.1, 173.5, 204.4; IR (neat): 2917, 2094, 1781, 1696, 1594, 1395, 1262, 1152, 1088, 1027 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 620.1427, found 620.1434.

### Alkylated product **188f**



The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1.5/1 to 1/1) in 74% yield as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.57 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.45 (dd, *J* = 15.0, 16.8 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 1.8, 11.4, 15.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.12 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 4.2, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 4.2, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 10.8, 11.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.4, 39.1, 40.6, 43.4, 44.2, 52.6, 55.7, 61.3, 62.2, 70.1, 71.8, 80.0, 114.4, 118.1, 123.4, 125.5, 129.1, 129.5, 130.5, 131.7, 139.2, 153.6, 163.7, 172.2, 173.2, 203.7; IR (neat): 1739, 1363, 1221 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 589.1257, found 589.1279.

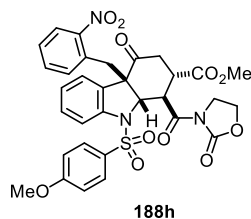
### Alkylated product **188g**



After completion of the reaction, the crude mixture was filtrated and washed with methanol to give the title compound in 80% yield as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 16.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 4.8, 16.0 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 4.8, 10.8, 13.2 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.07 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 4.4, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 4.4, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz,

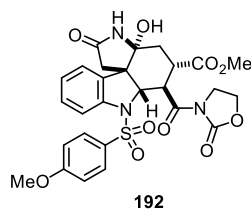
1H), 4.71 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J = 6.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.7, 40.6, 43.3, 44.4, 44.6, 52.4, 55.6, 62.1, 62.5, 69.2, 114.4, 117.5, 124.7, 125.4, 127.3, 128.7, 129.4, 129.9, 129.9, 130.2, 133.0, 135.5, 139.4, 153.5, 163.7, 172.1, 172.2, 205.6; IR (neat): 2364, 2319, 1731, 1367; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_9\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 641.1570, found 641.1561.

#### Alkylated product 188h



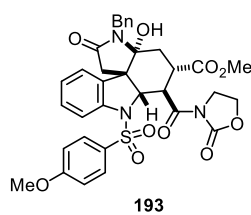
The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/1 to 1/3) in 59% yield as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 12.4, 17.8$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 4.8, 17.8$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 4.8, 12.4, 12.4$  Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.11 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.34 (ddd,  $J = 4.4, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 4.4, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.57 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J = 10.8, 12.4$  Hz, 1H), 5.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.96 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.3, 39.6, 41.1, 43.3, 44.2, 52.6, 55.6, 60.1, 62.2, 72.2, 114.4, 117.8, 125.0, 125.4, 125.9, 127.9, 129.2, 129.4, 130.2, 131.0, 131.3, 132.1, 132.2, 139.5, 149.4, 153.4, 163.8, 172.1, 173.2, 204.2; IR (neat): 2926, 1775, 1694, 1593, 1384, 1351, 1260, 1157, 1024, 803  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_{11}\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 686.1421, found 686.1433.

#### Tetracyclic amination NH free 192



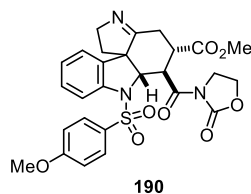
The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/3 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 40/1$ , and then to 20/1) in 99% yield as a foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.02 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.10 (dd,  $J = 4.8, 13.6$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 4.8, 13.6$  Hz, 1H), 3.28 (ddd,  $J = 4.8, 4.8, 10.2$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (ddd,  $J = 8.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 4.0, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.44 (ddd,  $J = 4.0, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.54 (ddd,  $J = 8.8, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 10.4, 11.2$  Hz, 1H), 6.59 (br, 1H), 6.86 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.08 (ddd,  $J = 1.2, 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 1.2, 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  22.4, 28.3, 33.9, 43.5, 44.2, 52.1, 55.3, 55.8, 62.0, 71.5, 87.8, 114.8, 117.0, 125.0, 125.8, 128.6, 128.8, 129.3, 132.6, 140.2, 152.9, 163.3, 172.6, 173.0, 173.3; IR (neat): 1728, 1555  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_{10}\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 698.1784, found 698.1762.

### Tetracyclic amina *N*-benzyl **193**



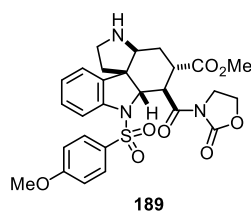
*N*-Benzyliodoacetamide was prepared according to the literature procedure.<sup>181</sup> The title compound could be isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/3) in 97% yield. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.66 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 9.0, 14.4 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 6.0, 14.4 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 6.0, 9.0, 10.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 3.6, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 3.6, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.9, 31.9, 38.1, 42.3, 42.6, 43.4, 44.1, 52.4, 54.8, 55.6, 62.1, 71.0, 91.5, 114.4, 118.1, 124.5, 125.7, 127.8, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 129.5, 132.3, 137.5, 140.4, 153.4, 163.7, 171.9, 173.2 (*J*<sub>C-N</sub> = 5.7 Hz); IR (neat): 1779, 1697, 1593, 1157 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>10</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 698.1784, found 698.1762; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> – 58.4 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>, 87% ee).

### Tetracyclic imine **190**



Compound **188d** (350 mg, 0.62 mmol) and Raney Ni (W1, excess) in EtOH (7.5 mL) and NEt<sub>3</sub> (5 mL) were stirred for 31.5 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen. After filtration and solvent evaporation, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 50/1 to 40/1, and then to 10/1) to afford **189** (143 mg, 42% yield) as a white powder and **189** (69 mg, 20%) as a foam and **190** (54 mg, 21%) as a white powder. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.69 (dd, *J* = 6.4, 12.8 Hz, 1H), 1.41 (ddd, *J* = 9.6, 12.8, 12.8 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 3.2, 14.4, 14.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 4.0, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 4.0, 10.4, 14.4 Hz, 1H), 3.49 (dddd, *J* = 3.2, 6.4, 12.8, 16.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (dd, *J* = 9.2, 16.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 31.3, 40.9, 41.9, 43.3, 45.0, 52.4, 55.6, 57.1, 62.0, 62.1, 73.3, 114.2, 119.3, 122.0, 125.8, 129.1, 129.6, 130.3, 134.4, 138.9, 153.4, 163.5, 172.3, 173.1, 174.0; IR (neat): 2948, 2358, 1784, 1723, 1694, 1592, 1154 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 576.1417, found 576.1401; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> – 13.8 (*c* 1.35, CHCl<sub>3</sub>, 80% ee).

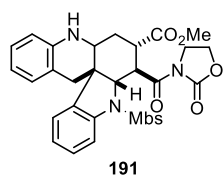
### Tetracyclic imine **189**



Imine **190** (21 mg, 0.038 mmol) and 20% Pd(OH)<sub>2</sub> (4 mg, 20 wt%) in HCO<sub>2</sub>H/MeOH (0.76 mL, 4/1) were stirred for 20 h at room temperature under 10 atm of hydrogen. After filtration and solvent evaporation, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 40/1 to 20/1) to afford **189**

(19.5 mg, 93% yield) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.76 (ddd, *J* = 6.4, 6.4, 14.4 Hz, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 13.6 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 3.2, 11.2, 14.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.89–2.95 (m, 2H), 3.44 (ddd, *J* = 3.2, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 10.8, 11.2 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 8.8, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.4, 29.6, 37.4, 41.7, 43.4, 44.7, 52.1, 53.8, 55.5, 57.9, 62.0, 70.5, 114.1, 118.0, 121.7, 125.2, 128.8, 128.9, 130.1, 135.6, 140.2, 153.4, 163.3, 174.5, 174.7; IR (neat): 3352, 2926, 2858, 1777, 1728, 1663, 1593, 1386, 1346, 1260 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 556.1754, found 556.1748; [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> – 31.6 (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>, 80% ee).

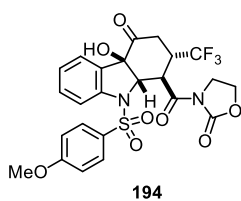
### Tetracyclic amine **191**



Compound **188h** (3 mg, 0.0045 mmol) and 10% Pd/C (1.3 mg, 30 wt%) in EtOAc (1 mL) were stirred for 19.5 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen. After filtration and solvent evaporation, the residue was purified by flash chromatography

(SiO<sub>2</sub>, hexane/EtOAc = 1/1) to afford **191** (0.8 mg, 30% yield) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.65 (ddd, *J* = 12.0, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 3.6, 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 3.6, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (br, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 10.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 10.2 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 4.2, 9.0, 10.2 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 4.2, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 6.6, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.2, 41.6, 42.4, 43.5, 45.2, 47.0, 52.3, 55.0, 55.7, 62.0, 72.8, 114.0, 114.3, 117.9, 118.5, 125.1, 126.0, 127.4, 128.7, 129.1, 129.7, 131.9, 133.1, 134.5, 134.6, 139.9, 142.2, 153.3, 163.6, 172.6; IR (neat): 2916, 2864, 2375, 2322, 1705, 1363, 1168 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 640.1730, found 640.1745.

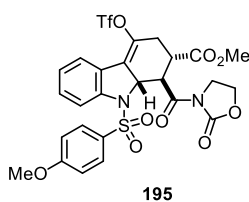
### $\alpha$ -Hydroxy ketone **194**



**194**

A THF solution of TBAF (0.92 mL, 0.92 mmol, 1 M, 1.5 eq.) was added dropwise to a mixture of **158h** (323 mg, 0.46 mmol) and *m*-chloroperoxybenzoic acid (172 mg, 0.69 mmol, 1.5 eq., 70%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) at -78 °C. Then the solution was allowed to gradually warm to rt over 1 h. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. (3 mL) and sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) and extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After solvent was removed, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1.5/1) to afford **194** (64%) as a brown solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.56 (dd, *J* = 14.8, 14.8 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 3.6, 14.8 Hz, 1H), 3.14 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.11 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); IR (neat): 3647, 1739, 1502 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 577.0867, found 577.0889.

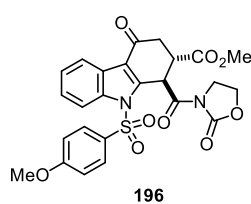
### Enol triflate **195**



**195**

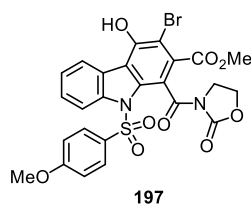
A THF solution of TBAF (66  $\mu$ L, 0.066 mmol, 1 M, 1.5 eq.) was added dropwise to a mixture of **158a** (30 mg, 0.044 mmol) and Tf<sub>2</sub>O (14  $\mu$ L, 0.088 mmol, 2 eq.) in THF (0.3 mL) at -78 °C. Then the solution was allowed to gradually warm to 0 °C over 30 min. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). The water layer extracted with three times of AcOEt (5 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After solvent was removed, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to afford **195** (15%) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.42 (dd, *J* = 14.8 Hz, 16.8 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 0.8, 4.0, 16.8 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 4.0, 12.0, 14.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.12 (ddd, *J* = 9.6, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 4.4, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 4.4, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 0.8, 10.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 10.0, 12.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  - 75.2; IR (neat): 3839, 1779, 1684, 1401, 1263, 1202, 1156 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>11</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 683.0593, found 683.0576.

### Carbazolone **196**



To a mixture of **158a** (390 mg, 0.57 mmol) and CuCl<sub>2</sub> (230 mg, 1.71 mmol, 3 eq.) in DMF (2.9 mL), CsF (173 mg, 1.14 mmol, 2 eq.) was added at room temperature. The mixture was stirred at 50 °C for 30 min and at 80 °C for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and quenched with water (5 mL). The water layer extracted with three times of AcOEt (10 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the volatile materials were removed under high reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1.5) to afford **196** (255 mg, 85%) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.88 (dd, *J* = 5.6, 16.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.57 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 5.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.11 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 6.8, 9.2, 9.2 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 1.2, 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 2.0, 7.6, 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.3, 41.1, 42.1, 42.7, 52.7, 55.6, 62.5, 113.3, 114.7, 118.9, 122.1, 124.7, 125.1, 125.7, 128.8, 129.6, 135.4, 144.6, 153.6, 164.4, 168.9, 171.1, 191.0; IR (neat): 2954, 1770, 1672, 1593, 1370, 1315, 1162, 1086, 1014 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 549.0944, found 549.0931; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 175.219 (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>, 75% ee).

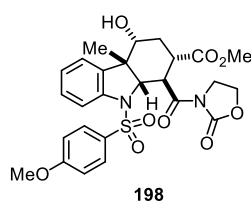
### Bromophenol **197**



A THF solution of TBAF (87 μL, 0.087 mmol, 1 M, 3 eq.) was added dropwise to a mixture of **158a** (20 mg, 0.029 mmol) and NBS (15.5 mg, 0.087 mmol, 3 eq.) in THF (0.19 mL) at 0 °C. After addition, the solution was stirred for 5 min. Then the reaction mixture was quenched by the addition of 1N HCl (5 mL) and extracted with three times of AcOEt (2 mL), and combined organic layers were washed with 1N HCl and brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After solvent was removed, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1) to afford **197** (63%) as a brown solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.21 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 6.0, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 6.53 (br, 1H), 6.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 43.0, 53.2, 55.5, 62.5, 104.6, 113.8, 117.7, 118.3, 118.9, 123.6, 125.7, 125.9, 126.6, 128.0, 129.5, 133.0, 140.1, 149.1, 152.7, 163.8, 165.1, 166.8, 204.7; IR (neat): 2918 1777, 1732, 1591, 1576, 1310, 1260, 1167, 1088, 1022, 906, 801 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>1</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 624.9892, found 624.9871.

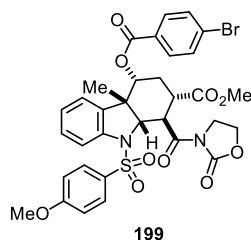


### Secondary alcohol **198**



To a solution of **188a** (40 mg, 0.074 mmol) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL, 2/3), NaBH<sub>4</sub> (5.6 mg, 0.15 mmol, 2 eq.) was added at -78 °C. The mixture was stirred for 30 min at same temperature. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/2) to afford **198** (36 mg, 89%) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.61 (s, 3H), 1.91 (ddd, *J* = 10.4, 10.4, 12.8 Hz, 1H), 2.09 (br, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 4.8, 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 4.8, 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 4.8, 10.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 4.8, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.2, 31.1, 40.0, 43.5, 43.8, 50.7, 52.3, 55.5, 61.9, 72.7, 74.1, 114.1, 117.5, 124.8, 124.9, 128.6, 129.2, 130.2, 136.3, 139.9, 153.3, 163.3, 173.3, 174.8; IR (neat): 3552, 2939, 2875, 1776, 1729, 1686, 1595, 1342, 1260, 1149, 1110, 1090, 1040 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 567.1413, found 567.1417; [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> - 81.3 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>, >99% ee).

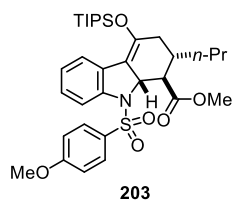
### *p*-Bromobenzoate **199**



*p*-Bromobenzoyl chloride (36 mg, 0.17 mmol, 3 eq.) was added to a mixture of **198** (30 mg, 0.055 mmol), NEt<sub>3</sub> (38 μL, 0.28 mmol, 5 eq.) and DMAP (6.7 mg, 0.055 mmol, 1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.55 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h. A solution of sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) was added. The layers were separated and aqueous layer was extracted with three times of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/2) to afford **199** (33 mg, 82%) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.59 (s, 3H), 2.26 (dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 2.34 (br, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 6.8, 10.8, 13.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 4.4, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.46 (ddd, *J* = 4.4, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.4, 10.8 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.3, 27.0, 38.6, 42.4, 43.5, 50.3, 52.2, 55.5, 62.1, 71.6, 74.3, 114.1, 117.9, 123.6, 125.0, 128.1, 128.4, 128.8, 129.2, 129.5,

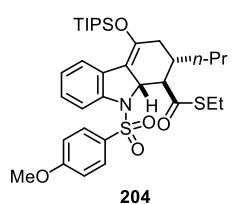
131.1, 131.8, 135.7, 139.9, 153.4, 163.5, 164.9, 173.1, 174.0; IR (neat): 2969, 1777, 1721, 1591, 1359, 1263, 1159, 1101, 1011  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{Br}_1\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_{10}\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 749.0781, found 749.0774;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 106.8$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ , >99% ee).

### Methyl ester **203**



To methanol (0.45 mL) at 0 °C, ethylmagnesium bromide (1 M in diethyl ether, 1.73 mL, 1.65 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise. After stirring for 15 min, **158b** (220 mg, 0.33 mmol) in THF (0.6 + 0.4 + 0.2 to rinse) was added into the flask and the reaction was stirred for 21 h at rt before sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) was added. The aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL), the combined organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 4/1) to give **203** (57%) as a white foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.06 (d,  $J = 6.8$  Hz, 18H), 1.18 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.22–1.37 (m, 4H), 2.06 (ddd,  $J = 1.6, 1.6, 16.4$  Hz, 1H), 2.15–2.19 (m, 1H), 2.46 (ddd,  $J = 1.6, 1.6, 16.4$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.62 (d,  $J = 1.6, 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 14.0, 17.9, 19.7, 35.2, 36.0, 37.1, 51.8, 51.9, 55.4, 65.0, 111.2, 113.9, 116.3, 123.3, 124.1, 126.9, 127.4, 128.8, 130.1, 142.1, 144.9, 163.3, 174.9; IR (neat): 2371, 2323, 1713, 1348, 1163, 1025; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_6\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 636.2791, found 636.2790;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 180.0$  ( $c$  1.09,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee).

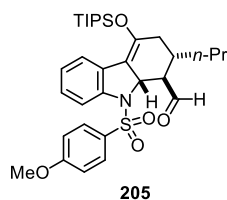
### Thioester **204**



$n\text{-BuLi}$  (1.58 M in hexane, 0.38 mL, 0.6 mmol, 2 eq.) was added at  $-78$  °C to a solution of EtSH (55  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol, 2.5 eq.) in THF (0.4 mL). The solution was kept at  $-78$  °C for 20 min. A solution of the substrate **158b** (200 mg, 0.3 mmol) in THF (0.6 + 0.3 + 0.2 to rinse) was added. The mixture was stirred for 5 min, then warmed up to 0 °C and stirred for 15 min. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. The organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvents evaporated. The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1) to afford **204** (190 mg, quant.) as a foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 7.6$  Hz, 9H), 1.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 9H), 1.18 (qq,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 3H), 1.13–1.20 (m, 1H), 1.26–1.34 (m, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.04 (dd,  $J = 4.4, 16.0$  Hz, 1H), 2.07–2.23 (m, 1H), 2.41 (ddd,  $J = 2.0, 6.0, 16.0$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 4.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.04 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.65 (dd,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.01 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 6.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.75 (d,

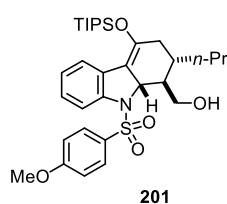
$J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.4, 13.9, 14.5, 17.8, 20.2, 23.8, 35.3, 36.6, 37.7, 55.4, 59.8, 63.7, 111.4, 113.8, 117.0, 123.1, 124.5, 126.7, 127.5, 129.1, 129.9, 142.1, 144.9, 163.2, 201.3; IR (neat): 2928, 2867, 1675, 1594, 1496, 1457, 1359, 1259, 1163, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_2\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 666.2719, found 666.2699;  $[\alpha]_{\text{D}^{24}} + 187.3$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ , 93% ee).

### Aldehyde **205**



To a stirred mixture of thioester **204** (46 mg, 0.071 mmol) and 10% Pd/C (8.7 mg, 10 mol %) in 71  $\mu\text{L}$  of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under an argon atmosphere at room temperature, triethylsilane (34  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol, 3 eq.) was added. The mixture was stirred for 2 h at same temperature. The catalyst was filtered off through Celite, and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 6/1 to 5/1) to afford **205** (30 mg, 73%) as a foam and **204** (6 mg, 13%) as a foam.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  0.83 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 18H), 1.14 (sep,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.17–1.29 (m, 4H), 1.31 (dt,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 2H), 2.04 (ddd,  $J = 1.6, 6.0, 16.4$  Hz, 1H), 2.16 (br, 1H), 2.43 (ddd,  $J = 1.6, 6.8, 16.4$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 4.0, 8.8, 8.8$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.73 (ddd,  $J = 1.6, 1.6, 8.8$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.95 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 9.79 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  13.9, 14.1, 18.0, 20.2, 33.0, 35.4, 37.3, 56.0, 58.6, 63.6, 111.6, 114.4, 116.4, 123.8, 124.8, 127.2, 127.8, 129.3, 130.4, 142.2, 145.2, 164.0, 202.1; IR (neat): 2945, 2867, 1720, 1675, 1594, 1496, 1457, 1354, 1260, 1160, 1091, 1012  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1\text{Si}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 606.2685, found 606.2665;  $[\alpha]_{\text{D}^{24}} + 171.8$  ( $c$  1.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 93% ee).

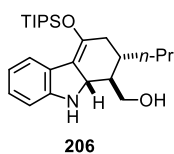
### Alcohol **201**



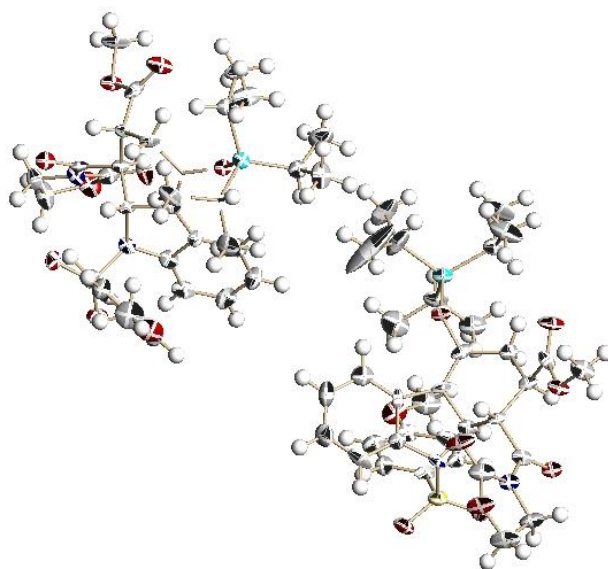
Lithium aluminum hydride (6.4 mg, 0.15 mmol, 1.2 eq.) was added portionwise to a solution of **204** (83 mg, 0.13 mmol) in THF (0.65 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was stirred for 10 min at same temperature, quenched by the addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 mL) followed by filtration over a small amount of silica gel with a AcOEt/hexane (20% mixture) to afford to **201** (72 mg, 95% yield) as a viscous oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.4$  Hz, 9H), 1.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 9H), 1.17 (qq,  $J = 6.4, 7.2$  Hz, 3H), 1.24–1.43 (m, 5H), 2.04 (ddd,  $J = 4.0, 9.2, 8.2$  Hz, 1H), 2.08 (br, 1H), 2.36 (dd,  $J = 7.6, 9.2$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 8.8, 10.8$  Hz, 1H), 3.71 (ddd,  $J = 2.0, 10.4, 12.4$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.18 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 4.0, 12.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  13.3, 14.2, 17.7, 17.9, 20.1, 31.9, 35.7, 37.9, 49.3, 55.4, 59.4, 63.8, 113.8, 114.1, 119.1, 123.1, 125.7, 126.4, 126.7, 129.7, 130.1, 142.0, 145.3, 163.3; IR (neat): 3567, 2944, 2867, 1674, 1594, 1496, 1458, 1344, 1260  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS

(ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{32}H_{48}N_1O_5S_1Si_1$   $[M + H]^+$ : 586.3022, found 586.3032;  $[\alpha]_D^{23} + 222.7$  ( $c$  0.93,  $CHCl_3$ , 93% ee).

### Indoline **206**



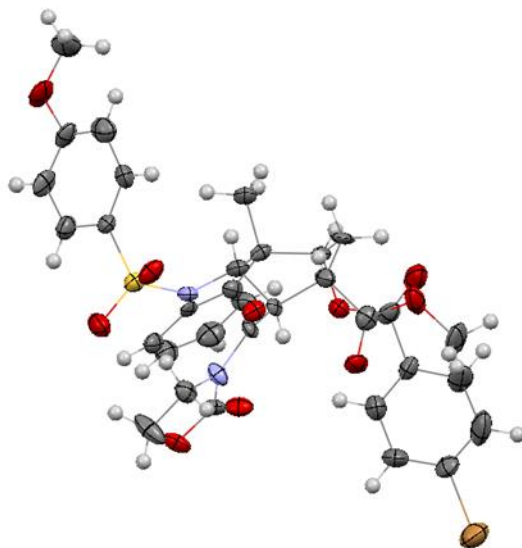
To a solution of **201** (60 mg, 0.1 mmol) in THF (0.5 mL), 0.1 mL of 0.5 M sodium anthracenide in THF was added, which was prepared from mixing anthracene (178 mg, 1.0 mmol) and sodium (23 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) at rt for 2 h. After stirring at  $-78$  °C for 10 min, the solution was quenched with  $H_2O$  (0.5 mL). The upper layer was charged with silica-gel chromatography at 4 °C and purified (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3.5/1) at same temperature to afford **206** (84% yield, judged by  $^1H$  NMR) as a yellow oil. Compound **206** partially decomposed at room temperature.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 9H), 1.05 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 9H), 1.12–1.20 (m, 5H), 1.30–1.35 (m, 2H), 1.42–1.49 (m, 1H), 1.68–1.75 (m, 1H), 2.02 (ddd,  $J$  = 4.0, 14.4, 16.0 Hz, 1H), 2.37 (ddd,  $J$  = 3.2, 6.4, 14.0 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J$  = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd,  $J$  = 3.2, 4.0, 9.2 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J$  = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  14.0, 14.5, 17.9, 18.2, 19.8, 34.3, 35.1, 37.0, 46.6, 63.2, 63.8, 109.7, 116.6, 119.0, 123.9, 127.2, 127.7, 142.7, 152.4; IR (neat): 3364, 2927, 2866, 1686, 1605, 1462, 1208, 1013  $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $C_{25}H_{42}N_1O_2Si_1$   $[M + H]^+$ : 416.2985, found 416.2985;  $[\alpha]_D^{23} + 54.7$  ( $c$  0.94,  $CHCl_3$ , 93% ee).



Two molecules of 158a-exo are packed in a cell.

Identification code	hoshi120120x2-1	
Empirical formula	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S Si	
Formula weight	684.86	
Temperature	173 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 12.125(5) Å	a = 109.262(6)°.
	b = 17.521(8) Å	b = 91.541(6)°.
	c = 18.971(8) Å	g = 90.083(6)°.
Volume	3803(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.196 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.167 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1456	
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.05 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.14 to 27.37°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 14, -22 ≤ k ≤ 21, -8 ≤ l ≤ 24	
Reflections collected	21144	
Independent reflections	16185 [R(int) = 0.1183]	
Completeness to theta = 27.37°	93.8 %	
Absorption correction	Empirical	
Max. and min. transmission	0.9917 and 0.9515	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	

Data / restraints / parameters	16185 / 0 / 863
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.137
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.1341, wR2 = 0.3015
R indices (all data)	R1 = 0.3848, wR2 = 0.3956
Largest diff. peak and hole	2.750 and -0.653 e.Å <sup>-3</sup>



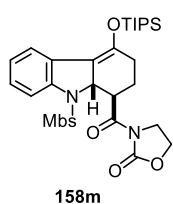
### Crystal data for 199

Identification code	a130219harada01	
Empirical formula	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> Br N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S	
Formula weight	727.57	
Temperature	173 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 7.7991(19) Å	α = 90°.
	b = 10.857(3) Å	β = 90°.
	c = 37.346(10) Å	γ = 90°.
Volume	3162.3(14) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.528 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.429 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1496	
Crystal size	0.30 x 0.20 x 0.02 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.09 to 27.46°.	
Index ranges	-6<=h<=9, -13<=k<=14, -41<=l<=48	

Reflections collected	17147
Independent reflections	7044 [R(int) = 0.0776]
Completeness to theta = 25.00°	100.0 %
Absorption correction	Empirical
Max. and min. transmission	0.9720 and 0.6738
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	7044 / 0 / 428
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.079
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0932, wR2 = 0.2081
R indices (all data)	R1 = 0.1348, wR2 = 0.2264
Absolute structure parameter	0.12(2)
Extinction coefficient	0.0230(16)
Largest diff. peak and hole	0.906 and -0.513 e.Å <sup>-3</sup>

## 第二章に関する実験項

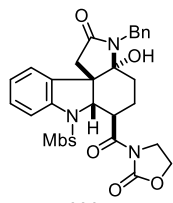
### Diels–Alder adduct **158m**



**158m**

Ho(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (50.2 mg, 50 μmol, 0.5 mol %), bistiourea (43.1 mg, 100 μmol, 1 mol %) and dried MS4Å (2.5 g) taken in a 100 mL flask with a stirring bar were heated at 115–120 °C under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being allowed to cool to rt, the flask was charged with dry argon. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and DBU (15 μL, 100 μmol, 1 mol %) were added successively. After the resulting solution was stirred for 2 h at room temperature under Ar, the reaction vessel was cooled to –20 °C. A solution of diene **155** (5.3 g, 11 mmol, 1.1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL + 10 mL to rinse) was added, followed by the addition of a solution of dienophile **67m** (1.41 g, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.5 mL + 6.5 mL to rinse). After additions, the solution was warmed up to 0 °C and stirred for 1 h under Ar. The product could be isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, 3.5:1 hexane/AcOEt) in 98% yield and 87% ee as a white foam.

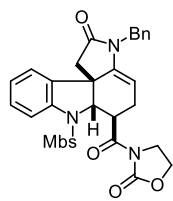
### Aminal **221**



**221**

After completion of Diels–Alder reaction, *N*-benzylidoacetamide (3.85 g, 14 mmol, 1.4 eq.)<sup>181</sup> was added to the reaction mixture in one portion. After being cooled to –78 °C, TBAF (14 mL, 14 mmol, 1.4 eq., 1 M in THF) was added dropwise. The mixture was warmed up to 0 °C over 30 min under Ar. The product could be isolated by standard workup followed by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/2) in 90% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.64–1.74 (m, 2H), 1.82–1.88 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.00–2.04 (m, 1H), 2.38 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (dd, *J* = 9.2, 10.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.25–4.33 (m, 2H), 4.42 (ddd, *J* = 4.0, 10.0, 10.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 10.0 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 7.6 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 7H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.9, 29.9, 41.4, 42.6, 43.5, 44.1, 54.9, 55.6, 62.3, 71.4, 92.4, 114.5, 117.8, 124.9, 125.5, 128.5, 128.9, 129.0, 129.4, 132.2, 137.7, 140.8, 145.8, 151.5, 153.6, 163.7, 172.7, 173.8; IR (neat): 3004, 2970, 1738, 1364, 1217 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>8</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 640.1729, found 640.1718; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> – 80.1 (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>, 87% ee).

### Enamide **222**



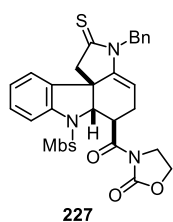
**222**

After the aminal formation was complete, the volatile materials were removed under reduced pressure. The mixture was then azeotropically dried with one portion of toluene. The mixture was refluxed with CSA (1.6 g, 7 mmol, 0.7 eq.) in PhMe (50 mL) for 1 h using a Dean–Stark apparatus. The product could be isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/2) in 84% yield. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.73 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 4.0, 4.0, 16.8 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 1.6, 8.0,



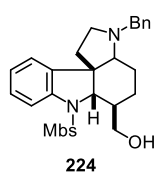
16.8 Hz, 1H), 2.73 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $J = 6.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.31 (ddd,  $J = 1.6, 4.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.34 (ddd,  $J = 9.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.45 (ddd,  $J = 6.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 4.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.96 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.23–7.28 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.5, 42.5, 43.7, 45.4, 47.8, 55.6, 62.1, 68.1, 94.4, 114.2, 116.9, 121.9, 126.0, 127.3, 127.4, 127.8, 129.0, 129.3, 135.4, 137.1, 141.0, 144.3, 152.6, 163.6, 172.2, 173.7; IR (neat): 3006, 1777, 1711, 1673, 1356, 1218, 1161  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 622.1624, found 622.1639;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 48.6$  ( $c$  1.11,  $\text{CHCl}_3$ , 87% ee).

### Thioamide **227**



After the mixture was cooled to room temperature, Lawesson's reagent (4.4 g, 14 mmol, 1.4 eq.) was added. The resulting solution was stirred at 100 °C for 1 h and then filtered through a pad of Celite that was washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . After the mixture was concentrated under reduced pressure, the title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1 to 1/1, and then to 1/2) to give **227** (4.8 g) as a amorphous solid, which was recrystallized from hot PhMe to afford **227** (4.37 g, 7.1 mmol, 94% ee) in 71% yield from the mother liquid, and a precipitate (431 mg, 18% ee).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.26 (ddd,  $J = 4.0, 4.0, 16.8$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 2.0, 8.4, 16.8$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J = 6.4, 7.2, 9.6$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (ddd,  $J = 8.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 7.2, 8.0, 9.6$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 2.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.44 (ddd,  $J = 7.2, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.92 (dd,  $J = 4.0, 8.4$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 6.94 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.21–7.29 (m, 5H), 7.56 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.5, 42.4, 47.4, 47.8, 49.6, 55.6, 57.1, 62.1, 67.6, 98.3, 114.3, 116.6, 122.2, 125.9, 127.3, 127.6, 127.7, 128.5, 129.1, 129.2, 134.3, 136.3, 140.6, 147.4, 152.7, 163.7, 173.4, 200.1; IR (neat): 2897, 1781, 1680, 1496  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_6\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 638.1396, found 638.1400;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 72.4$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ , 89% ee); Daicel Chiralcel IA, hexane/*i*PrOH = 70/30, f: 1.0 mL/min, 254 nm, 15.3 min (major), 22.8 min (minor).

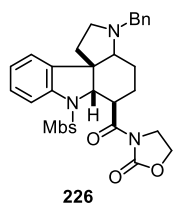
### Tertiary amine **224**



$\text{LiAlH}_4$  (159 mg, 4.2 mmol, 2.5 eq.) was added to a solution of **222** (1 g, 1.67 mmol) in THF (16.7 mL, 0.1 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 14.5 h at reflux under Ar, and then the mixture was cooled down to 0 °C. 2*N*NaOH was added into the mixture slowly, and the mixture was filtered through Celite and a short pad of silica gel. After the mixture was concentrated under

reduced pressure, the title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1) to give **224** (355 mg, 42%) as a amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.75 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 13.2 Hz, 1H), 0.86 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 13.2 Hz, 1H), 1.36–1.43 (m, 3H), 1.91–1.93 (m, 1H), 2.01–2.05 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.85 (br, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.02 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.76–6.79 (m, 2H), 7.23–7.31 (m, 6H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 23.9, 39.3, 43.2, 50.8, 54.2, 55.3, 57.6, 63.4, 64.0, 69.3, 113.9, 117.4, 122.3, 125.0, 126.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.8, 138.7, 139.2, 140.1, 163.1; IR (neat): 2371, 2342, 2319, 1721 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 505.2161, found 505.2144.

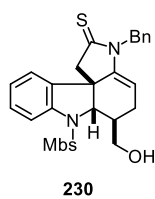
### Tertiary amine **226**



Excess amount of commercially available Raney Ni (washed by H<sub>2</sub>O, EtOH and THF before use) was added to a solution of **227** (20 mg, 0.032 mmol) in THF at 0 °C. The mixture was stirred for 5 min. The solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum.

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/2) to give **226** (0.4 mg, 23%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.73 (ddd, *J* = 6.0, 8.4, 13.2 Hz, 1H), 0.97–1.01 (m, 1H), 1.46–1.52 (m, 2H), 1.96 (ddd, *J* = 3.0, 3.0, 14.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 6.0, 10.2, 11.4 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 11.4, 13.8, 13.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 8.4, 10.2, 13.8 Hz, 1H), 3.04 (br, 1H), 3.12 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (ddd, *J* = 9.6, 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 4.8, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 4.8, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 6.6, 7.2 Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.33–7.34 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.2, 22.8, 39.4, 43.4, 44.5, 50.9, 54.4, 55.5, 57.7, 62.1, 63.4, 71.1, 114.0, 117.6, 121.9, 125.0, 126.9, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 130.8, 136.8, 139.4, 140.3, 153.6, 163.1, 175.3; IR (neat): 2926, 1772, 1694, 1594, 1351, 1258, 1156, 1091, 1019, 909, 833, 803 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 610.1988, found 610.1976.

### Alcohol **230**

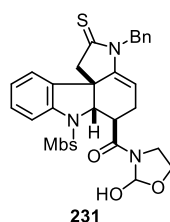


LiBH<sub>4</sub> (6 mL, 1.2 mmol, 3 eq., 2 M in THF) and MeOH (1.2 mL, 30 mmol, 7.5 eq.) were added successively to a solution of **227** (2.46 g, 4 mmol) in THF (20mL) at -78 °C, Then the solution was allowed to gradually warm to 0 °C over 30 min, and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The water layer

extracted with three times of AcOEt, and combined organic layers were washed with

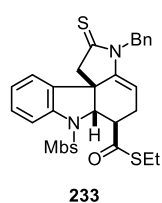
brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1) to give **230** in 72% yield as an amorphous solid and **231** in 40% yield as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.98 (dddd, *J* = 4.0, 4.0, 4.8, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 4.8, 4.8, 17.2 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 4.0, 8.0, 17.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 4.0, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (ddd, *J* = 4.0, 4.0, 12.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.31 (s, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.0, 4.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.28 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.4, 41.1, 48.2, 50.5, 55.8, 57.5, 62.4, 65.9, 104.2, 114.7, 117.8, 121.9, 125.8, 127.9, 128.1, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 134.9, 138.1, 139.0, 142.4, 164.0, 199.0; IR (neat): 3561, 2927, 1597, 1409, 1349, 1307, 1260, 1087, 1016 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 555.1388, found 555.1388.

#### Hemiacetal **231**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 15.2 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 8.0, 15.2 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 4.8, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 4.8, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 4.62 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.3, 38.9, 45.4, 47.6, 48.6, 55.6, 57.4, 63.6, 67.1, 76.1, 101.2, 114.5, 116.7, 122.2, 126.0, 127.1, 127.9, 128.2, 128.6, 128.8, 129.0, 134.5, 136.7, 140.7, 144.9, 159.1, 163.8, 199.1; IR (neat): 2375, 2327, 1747 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 640.1552, found 640.1549.

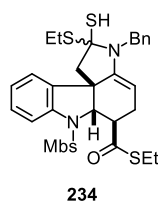
#### Thioester **233**



A THF solution of LHMDS (1 M, 15 mL, 15 mmol, 3 eq.) was added to a solution of **227** (3.07 g, 5 mmol) and EtSH (1.44 mL, 20 mmol, 4 eq.) in THF (25 mL, 0.2 M) at -78 °C. After the solution was stirred for 2 h at -78 °C under Ar, the reaction was quenched with 1N HCl. The mixture was warmed up to room temperature and solid NaHCO<sub>3</sub> was added to adjust pH to neutral. The aqueous layer was extracted with AcOEt three times. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 7/1 to 5/1) to afford **233** (1.98 g, 67%) as a colorless solid and **234** (65 mg, 2%) as an amorphous solid. A crystal for X-ray

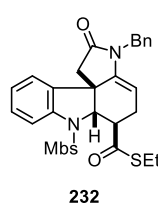
crystallographic analysis of **233** was obtained from EtOH/AcOEt. Melting Point: 176 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.23 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 16.4 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 1.2, 8.0, 16.4 Hz, 1H), 2.83 (dq, *J* = 3.2, 7.6 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 1.2, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.80 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.22–7.31 (m, 6H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5, 23.2, 23.3, 47.8, 49.0, 55.5, 55.9, 56.8, 66.8, 77.2, 99.8, 114.2, 116.3, 122.1, 125.8, 127.2, 127.6, 128.5, 129.0, 129.2, 134.2, 136.1, 140.5, 147.1, 163.7, 199.7, 200.3; IR (neat): 2969, 2355, 1683, 1665, 1592, 1353, 1152 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESD): *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 613.1265, found 613.1270; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 71.2 (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>, 87% ee); Daicel Chiralcel IA, hexane/*i*PrOH = 90/10, *f*: 1.0 mL/min, 254 nm, 12.3 min (minor), 16.1 min (major).

### Thiohemiacetal **234**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.29 (ddd, *J* = 4.0, 5.2, 17.2 Hz, 1H), 2.66–2.81 (m, 2H), 2.86 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.26 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 3.2, 4.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H), 6.57 (dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 1.6, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (ddd, *J* = 5.2, 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.26 (m, 2H), 7.31–7.33 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 14.6, 15.3, 21.1, 22.2, 23.4, 28.8, 47.9, 49.3, 50.3, 52.3, 52.7, 55.7, 60.4, 105.3, 114.7, 124.3, 125.9, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 129.8, 129.8, 131.7, 133.8, 134.4, 134.9, 143.8, 163.5, 199.2, 200.9; IR (neat): 2979, 2923, 1734, 1457, 1351, 1260, 1216, 1091, 1081, 907, 833 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 675.1456, found 675.1470; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 53.1 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee)

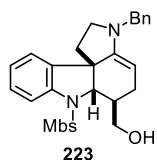
### Thioamide **232**



*n*-BuLi (1.60 M in hexane, 0.15 mL, 0.25 mmol, 3 eq.) was added at –78 °C to a solution of EtSH (21 μL, 0.29 mmol, 3.5 eq.) in THF (0.16 mL). The solution was kept at –78 °C for 20 min. A solution of the substrate **222** (50 mg, 0.083 mmol) in THF (0.4 + 0.15 + 0.12 to rinse) was added. The mixture was stirred for 5 min, then warmed up to 0 °C and stirred for 30 min. The reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvents evaporated. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/1) to afford **232** (16 mg, 34%) as a foam. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.58–1.64 (m, 1H), 1.72 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 1.75–1.80 (m, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 4.8, 4.8, 9.0 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.39 (br, 1H), 2.89–3.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.19 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 9.0

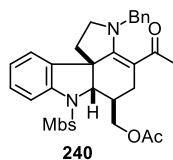
Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.27–7.36 (m, 7H), 7.62 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.3, 22.0, 23.9, 29.7, 30.0, 42.5, 43.5, 54.1, 54.4, 55.6, 69.0, 92.1, 114.4, 117.9, 124.9, 125.4, 127.9, 128.5, 128.9, 129.3, 129.5, 132.5, 137.8, 141.2, 163.6, 172.6, 200.0; IR (neat): 2371, 2315, 1728  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 597.1494, found 597.1489;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 79.4$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ , 87% ee).

### Alcohol **223**



$\text{LiAlH}_4$  (228 mg, 6 mmol, 2 eq.) was added to a solution of **233** (1.79 g, 3 mmol) in THF (60 mL, 0.05 M) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 60 °C under Ar, and then the mixture was cooled down to 0 °C. Rochelle's salt in water was added into the mixture slowly, and then stirred for 1 h at rt. The aqueous layer was extracted with AcOEt three times. The collected organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure to give **223** as a crude product which could be used without purification in the next step.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (ddd,  $J = 3.2, 8.4, 12.0$  Hz, 1H), 1.37 (ddd,  $J = 3.2, 9.2, 12.0$  Hz, 1H), 1.59–1.70 (m, 2H), 1.80 (ddd,  $J = 7.2, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.98 (ddd,  $J = 9.2, 10.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.19 (br, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 3.2, 9.2, 12.0$  Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 6.4, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.07 (ddd,  $J = 3.2, 3.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.25–7.27 (m, 3H), 7.31–7.32 (m, 4H), 7.16 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.3, 26.1, 33.1, 36.2, 49.6, 51.2, 55.5, 58.0, 67.5, 70.9, 93.1, 99.9, 114.0, 115.6, 124.9, 125.3, 126.7, 128.2, 128.3, 129.0, 129.1, 138.0, 139.8, 142.0, 162.2; IR (neat): 2940, 1856, 2361, 1739, 1594, 1352, 1258, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 503.2004, found 503.1995;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 93.3$  ( $c$  1.03,  $\text{CHCl}_3$ , 87% ee).

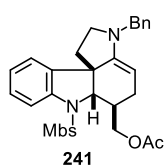
### $\beta$ -Aminoenone **240**



Acetyl chloride (1.1 mL, 15 mmol, 5 eq.) was added to a mixture of **223** (crude, ca. 3 mmol), pyridine (1.2 mL, 15 mmol, 5 eq.) and DMAP (18.3 mg, 0.15 mmol, 5 mol %) in 1,2-DCE (15 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at 60 °C, and the mixture was cooled down to 0 °C. The reaction mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1 to 1.5/1) to give **240** (1.34 g, 76%, 2 steps) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (dd,  $J = 6.0, 12.0$  Hz, 1H), 1.60 (ddd,  $J = 9.2, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.11 (dd,  $J = 3.6, 15.6$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.49 (dd,  $J = 1.2, 15.6$  Hz, 1H), 2.69 (dddd,  $J = 1.2, 2.4, 3.6, 6.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 9.2, 12.0$  Hz,

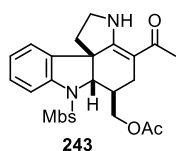
1H), 4.50 (ddd,  $J = 6.4, 12.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 6.0, 11.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 6.0, 11.2$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.91 (dd,  $J = 6.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.20–7.23 (m, 2H), 7.27–7.31 (m, 4H), 7.59 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 25.8, 29.0, 37.9, 42.3, 51.3, 54.8, 55.6, 56.8, 64.3, 70.5, 77.2, 98.3, 114.1, 116.4, 123.1, 125.2, 127.6, 128.6, 128.9, 129.0, 129.1, 135.8, 136.8, 141.3, 156.6, 163.3, 171.3, 194.3; IR (neat): 2970, 1354, 1227, 1158, 1092, 1024  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 587.2216, found 587.2207;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +133.4$  ( $c$  1.02,  $\text{CHCl}_3$ , 87% ee).

#### Acetate **241**



Acetic anhydride (9.5 mL, 0.1  $\mu\text{mol}$ , 5 eq.) was added to a mixture of **223** (10 mg, 0.02 mmol) and DMAP (1 piece) in pyridine (0.4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 14 h at rt, and the mixture was cooled down to 0 °C. The reaction mixture was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt} = 1/1$  to  $1/6$ ) to give **241** (7.2 mg, 66%) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.71 (ddd,  $J = 6.0, 6.0, 6.0$  Hz, 1H), 0.89 (ddd,  $J = 6.0, 6.0, 12.0$  Hz, 1H), 2.01–2.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.39–2.42 (m, 1H), 2.83 (dd,  $J = 9.2, 9.6$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 6.0, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (dd,  $J = 5.2, 12.8$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 6.0, 12.8$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 5.2, 5.2$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.22–7.32 (m, 6H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); IR (neat): 1735, 1629, 1533, 1354, 1227, 1160, 1094, 1022  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 545.2110, found 545.2121.

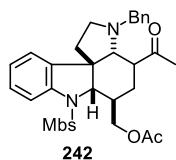
#### $\beta$ -Aminoenone **243**



20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 mg, 50 wt %) was added to a solution of **240** (40 mg, 0.068 mmol) in  $\text{AcOH}/\text{MeOH}$  (1.4 mL, 1:1). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 16 h, the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/ $\text{AcOEt} = 1/1$  to  $1/2$ ) to give **243** (10 mg, 30%) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (ddd,  $J = 6.4, 9.6, 12.0$  Hz, 1H), 1.62 (dd,  $J = 9.6, 12.0$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.11 (dd,  $J = 3.6, 15.6$  Hz, 1H), 2.43 (dd,  $J = 2.8, 15.6$  Hz, 1H), 2.70–2.73 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 5.6, 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (dd,  $J = 6.4, 10.8$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 4.4, 10.8$  Hz, 1H), 4.09 (br, 1H), 6.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 9.2$ , 2H), 7.02 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 9.37 (br,

1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.0, 23.3, 26.5, 38.7, 42.9, 44.1, 54.2, 55.6, 64.9, 69.1, 95.9, 114.2, 116.8, 123.1, 125.4, 129.1, 129.2, 135.1, 141.3, 161.8, 163.5, 171.3, 195.7; IR (neat): 3288, 2963, 1734, 1628, 1543, 1360, 1256  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 545.2110, found 545.2121.

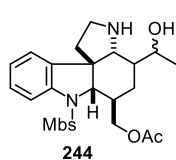
#### trans-Pyrrolidine 242



$\text{PtO}_2$  (32 mg, 30 wt %) was added to a solution of **240** (111 mg, 0.19 mmol) in EtOH (3.8 mL). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 16.5 h, the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum.

The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/2 to 1/3) to give **242** (106 mg, 95%) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.10 (ddd,  $J$  = 4.4, 13.6, 13.6 Hz, 1H), 1.22–1.27 (m, 1H), 1.34 (ddd,  $J$  = 4.4, 13.6, 13.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.14–2.18 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.40–2.46 (m, 1H), 2.85 (ddd,  $J$  = 9.2, 9.2, 10.4 Hz, 1H), 2.93 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.05 (br, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J$  = 2.8, 11.2 Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J$  = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd,  $J$  = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.29 (m, 3H), 7.33–7.34 (m, 3H), 7.45 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.8, 32.1, 38.5, 39.5, 45.4, 49.7, 54.5, 55.5, 59.3, 62.6, 62.8, 67.6, 69.7, 114.0, 118.2, 124.7, 125.2, 127.2, 128.0, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 131.0, 137.4, 138.4, 139.4, 163.2, 207.9; IR (neat): 2920, 2167, 1741, 1345, 1161  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 589.2372, found 589.2393.

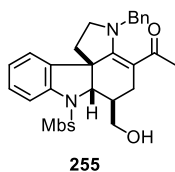
#### Aminoalcohol 244



$\text{PtO}_2$  (2.5 mg, 50 wt %) was added to a solution of **240** (5 mg, 0.0085 mmol) in AcOH/MeOH (0.17 mL, 1:10). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 12.5 h, the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated

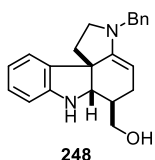
under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 10/1) to give **244** (2.8 mg, 70%, 14:1 mixture of diastereomers) as an amorphous solid. Spectral data for the major isomer;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.30 (dd,  $J$  = 6.4, 11.6 Hz, 1H), 0.80–0.95 (m, 2H), 1.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.54–1.73 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.90 (ddd,  $J$  = 6.8, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.00 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 9.2, 13.2 Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 6.4, 7.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J$  = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 7.25 (dd,  $J$  = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.1, 21.3, 22.6, 34.9, 39.9, 41.8, 53.8, 55.6, 55.7, 66.2, 66.5, 68.5, 70.4, 114.1, 118.3, 123.4, 125.0, 128.4, 129.3, 129.3, 130.9, 139.8, 139.9, 163.4; IR (neat): 3370, 2928, 1715, 1601, 1507, 1480, 1362, 1259, 1130, 1026  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 501.2059, found 501.2069.

### Alcohol **255**



NaOH (5 mg, 0.12 mmol, 3 eq.) was added to a solution of **240** (24 mg, 0.041 mmol) in EtOH/H<sub>2</sub>O (1 mL, 1:1) at 0 °C. After being stirred for 24 h at rt, the reaction was diluted with ether and quenched by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was washed with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/3) to give **255** (15.6 mg, 70%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J* = 6.0, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.68 (br, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (dd, *J* = 3.0, 15.0 Hz, 1H), 2.47 (br, 1H), 2.50 (dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.0, 10.2 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 6.0, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.69 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.2, 29.1, 38.0, 45.6, 51.1, 54.8, 55.6, 56.9, 63.7, 70.0, 99.3, 114.2, 116.4, 123.1, 125.0, 127.6, 128.6, 128.7, 129.0, 129.2, 129.4, 136.1, 136.9, 141.0, 156.5, 163.4, 194.9; IR (neat): 3008, 2921, 2853, 1620, 1543, 1459, 1345, 1264, 1160, 1101, 1027 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 545.2110, found 545.2101.

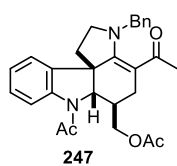
### Alcohol **248**



To a solution of **223** (50 mg, 0.1 mmol) in THF (0.5 mL), 0.1 mL of 0.5 M sodium anthracenide in THF was added, which was prepared from mixing anthracene (178 mg, 1.0 mmol) and sodium (23 mg, 1.0 mmol) in THF (2 mL) at rt for 2 h. After being stirred at -78 °C for 10 min, the solution was quenched with 1N HCl (3 mL). The aqueous phase was washed three times with ether, and the neutrized with ether and 1N NaOH. The organic layer was washed three times with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 8/1 to 4/1) to give **248** (32 mg, 96%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51–1.64 (m, 3H), 1.75–1.83 (m, 1H), 1.95–2.02 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 2.0, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.94 (br, 1H), 4.01 (br, 2H), 4.20 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.33 (m, 2H), 7.31–7.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.1, 26.9, 33.7, 37.2, 50.2, 51.4, 59.5, 66.1, 67.6, 93.1, 108.4, 118.6, 125.2, 126.7, 128.0, 128.2, 128.3, 134.8, 140.4, 150.6; IR (neat): 3384, 2929, 2854, 1602, 1480, 1456, 1313, 1210, 1130, 1089 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 333.1967, found 333.1977.

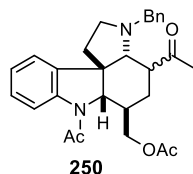


### $\beta$ -Aminoenone **247**



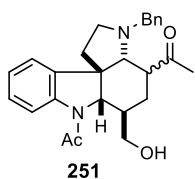
Acetyl chloride (54  $\mu$ L, 0.75 mmol, 5 eq.) was added to a mixture of **248** (50 mg, 0.15 mmol), pyridine (61  $\mu$ L, 0.75 mmol, 5 eq.) and DMAP (1 mg, 0.0075 mmol, 5 mol %) in 1,2-DCE (1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at 60 °C, and the mixture was cooled down to 0 °C. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and the aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 3/1 to 1/1.5) to give **240** (<81%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.40–2.51 (m, 3H), 3.45–3.50 (m, 2H), 3.72–3.81 (m, 2H), 4.09–4.12 (m, 2H), 4.87 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 6.61 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.30–7.36 (m, 5H), 8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.9, 23.6, 26.0, 29.0, 38.6, 42.2, 51.6, 54.8, 57.0, 64.7, 70.0, 98.2, 113.7, 117.1, 122.2, 124.5, 127.7, 128.6, 128.7, 134.4, 136.9, 142.1, 157.3, 168.3, 170.6, 194.2; IR (neat): 2159, 1731, 1536, 1055 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 459.2284, found 459.2271.

### *trans*-Pyrrolidine **250**



PtO<sub>2</sub> (3 mg, 30 wt %) was added to a solution of **247** (10 mg, 0.022 mmol) in EtOH (0.44 mL). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 16 h, the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1, and then to 1/1) to give **244** (60%, 1:1 mixture of diastereomers) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.48–1.56 (m, 3H), 1.66–1.72 (m, 4H), 1.88–1.93 (m, 1H), 1.96–2.00 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.42 (ddd,  $J$  = 10.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J$  = 10.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 2.80 (ddd,  $J$  = 4.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 2.87 (ddd,  $J$  = 4.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.01 (ddd,  $J$  = 10.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.07 (ddd,  $J$  = 10.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.14 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.29 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.32 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.36 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 4.01–4.05 (m, 2H), 4.10 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.21–4.25 (m, 2H), 4.64 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.13–7.17 (m, 3H), 7.24–7.27 (m, 4H), 7.33–7.36 (m, 4H), 7.38–7.39 (m, 4H), 7.93 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.8, 20.9, 23.2, 23.3, 28.3, 30.4, 31.0, 31.4, 36.0, 36.8, 39.6, 40.4, 48.4, 49.3, 50.7, 50.7, 54.9, 55.2, 60.3, 60.6, 65.3, 65.5, 65.9, 66.7, 67.6, 68.8, 117.0, 119.0, 124.3, 124.5, 125.4, 126.5, 126.9, 127.0, 127.7, 128.0, 128.1, 128.4, 137.0, 139.0, 139.5, 139.7, 140.5, 141.3, 167.9, 168.4, 170.6, 170.9, 211.0, 211.4; IR (neat): 2934, 2878, 1702, 1451, 1349, 1260, 1154, 1093, 1027 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 461.2440, found 461.2428.

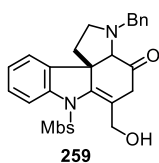
### trans-Pyrrolidine 251



LiAlH<sub>4</sub> (3.4 mg, 0.083 mmol, 2.5 eq.) was added to a solution of **247** (15 mg, 0.033 mmol) in THF (0.66 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 7 h at same temperature under Ar, and then the mixture was cooled down to 0 °C. 2*N*NaOH was added into the mixture slowly,

and the mixture was filtered through Celite and a short pad of silica gel. After the mixture was concentrated under reduced pressure, the title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 1/2) to give **251** (61%, dr = 1.6:1; estimated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum) as a amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29–1.33 (m, 0.62 H), 1.46 (ddd, *J* = 5.4, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 1.62–1.70 (m, 2+0.62H), 1.71–1.76 (m, 1H), 1.84–1.88 (m, 0.62H), 2.06–2.09 (m, 1.24H), 2.25 (s, 3+1.86H), 2.28–2.31 (m, 1H), 2.38–2.41 (m, 0.62H), 2.43 (s, 1.86 H), 2.45 (s, 3H), 2.50–2.54 (m, 1+0.62H), 2.94 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 3.0, 7.2, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 7.2, 9.6, 9.6 Hz, 0.62H), 3.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.62H), 3.54 (br, 0.62H), 3.59 (dd, *J* = 1.8, 17.4 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.62H), 3.68 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 0.62H), 3.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.62H), 3.89 (br, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.62H), 7.09–7.11 (m, 2+1.24H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 0.62H), 7.23–7.28 (m, 2+2.48H), 7.30–7.35 (m, 6+2.48H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.9, 23.0, 24.8, 25.1, 29.0, 30.8, 36.7, 37.2, 38.4, 42.2, 50.6, 51.4, 51.6, 51.9, 53.9, 55.4, 59.5, 60.0, 62.1, 64.3, 65.0, 65.4, 65.8, 66.9, 116.4, 117.1, 122.5, 124.6, 124.7, 125.1, 126.9, 127.0, 127.7, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 137.7, 139.3, 139.3, 139.4, 139.4, 140.2, 130.8, 170.2, 170.3, 211.3, 211.4; IR (neat): 3420, 2938, 2885, 2805, 1702, 1625, 1478, 1396, 1349, 1265, cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 419.2335 found 419.2335.

### α-Aminoketone 259

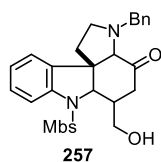


Davis oxaziridine **260** (78.4 mg, 0.3 mmol, 2.5 eq.) was added to a solution of **223** (60 mg, 0.12 mmol) in CHCl<sub>3</sub> (0.2 mL) at rt. The mixture was stirred for 12 h at same temperature. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and the aqueous phase

was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) to give **259** (49.4 mg, 80%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (ddd, *J* = 2.8, 7.6, 11.6 Hz, 1H), 1.96 (ddd, *J* = 7.6, 11.6, 11.6 Hz, 1H), 2.36 (br, 2H), 2.67 (ddd, *J* = 2.8, 7.6, 11.6 Hz, 1H), 2.71 (br, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.21 (br, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR

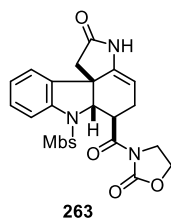
(150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.9, 38.1, 48.8, 52.6, 55.5, 58.6, 67.6, 68.8, 93.8, 114.1, 116.0, 125.7, 125.9, 126.9, 128.2, 128.5, 128.7, 129.2, 129.5, 134.4, 139.4, 141.5, 163.4, 201.0; IR (neat): 2931, 2870, 1702, 1536, 1501, 1455, 1341, 1267, 1146, 1090, 1030 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 539.1617, found 539.1623.

#### $\alpha$ -Aminoketone **257**



Pd(OH)<sub>2</sub> (2.8 mg, 20 wt %) was added to a mixture of **259** (14 mg, 0.027 mmol) and AcOH (3  $\mu$ L, 0.054 mmol, 2 eq.) in MeOH (0.54 mL). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 14 h, the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 5/1) to give **257** (59%) as an amorphous solid as well as **259** (40%) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.65 (ddd,  $J$  = 4.0, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 1.11 (ddd,  $J$  = 8.0, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 2.05 (dddd,  $J$  = 2.0, 2.0, 4.4, 11.2, 12.8 Hz, 1H), 2.27 (dd,  $J$  = 4.4, 16.4 Hz, 1H), 2.49 (ddd,  $J$  = 8.0, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J$  = 4.0, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J$  = 12.8, 16.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.45 (dd,  $J$  = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.05 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J$  = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.09 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (dd,  $J$  = 6.8, 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J$  = 7.2, 9.6 Hz, 1H), 7.73 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H); IR (neat): 2931, 2870, 1699, 1352, 1161 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 519.1954, found 519.1944.

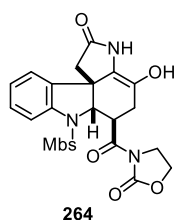
#### Enamide **263**



Yb(OTf)<sub>3</sub> (124 mg, 0.2 mmol, 5 mol %) taken in a 50 mL flask with a stirring bar were heated at 115–120 °C under reduced pressure (<0.01 mmHg) for 30 min. After being allowed to cool to rt, the flask was charged with dry argon. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added, and the reaction vessel was cooled to –20 °C. A solution of diene **155** (2.14 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL + 4 mL to rinse) was added, followed by the addition of a solution of dienophile **67m** (564 mg, 4 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL + 2.5 mL to rinse). After addition, the solution was warmed up to 0 °C and stirred for 1 h. After completion of Diels–Alder reaction, iodoacetamide (1.1 g, 6 mmol, 1.5 eq.) was added to the reaction mixture in one portion. After being cooled to –78 °C, TBAF (6 mL, 6 mmol, 1.5 eq., 1 M in THF) was added dropwise. The mixture was warmed up to 0 °C over 30 min under Ar. After the amination formation was complete, the volatile materials were removed under reduced pressure. The mixture was then azeotropically dried with one portion of toluene. The mixture was refluxed with CSA (650 mg, 2.8 mmol, 0.7 eq.) in PhMe (20 mL) for 1 h using a Dean–Stark apparatus. The solution was concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated by flash chromatography

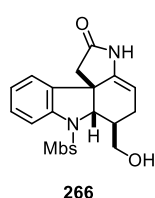
(CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 1/3 to 1/3) in 68% yield as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J = 3.2, 4.8, 16.4$  Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 3.2, 8.0, 16.4$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (ddd,  $J = 6.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.11 (ddd,  $J = 7.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 3.2, 3.2, 3.2$  Hz, 1H), 4.43 (ddd,  $J = 7.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.50 (ddd,  $J = 6.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.83 (dd,  $J = 3.6, 8.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.13 (br, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.5, 42.7, 45.4, 47.1, 49.5, 55.6, 62.1, 67.9, 94.8, 114.2, 117.1, 122.0, 126.1, 127.9, 129.2, 129.3, 136.9, 140.7, 141.4, 152.8, 163.6, 174.0; IR (neat): 3748, 2311, 1725, 1533  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_7\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 532.1154, found 532.1173.

#### Enol **264**



*m*-Chloroperoxybenzoic acid (70%, 54.2 mg, 3.0 mmol, 1.5 eq.) was added to **263** (100 mg, 0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at 0 °C. After 5 min, the reaction was quenched by sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 mL) and sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  aq. (1 mL), and then extracted with three times of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/5) in 43% yield as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  1.67 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.73 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 4.2, 17.4$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 3.0, 17.4$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (ddd,  $J = 5.4, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.00 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.29 (ddd,  $J = 1.8, 3.0, 4.2$  Hz, 1H), 4.36 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.41 (ddd,  $J = 3.6, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 6.6, 7.2$  Hz, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.46 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  35.7, 43.0, 47.3, 49.4, 52.0, 56.1, 57.4, 63.0, 67.6, 114.7, 117.3, 122.5, 126.4, 128.0, 129.6, 129.8, 136.2, 141.1, 145.0, 153.4, 164.3, 172.7, 173.1; IR (neat): 3014, 1732, 1680, 1428, 1371, 1261, 1225, 1155  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 526.1284, found 526.1278.

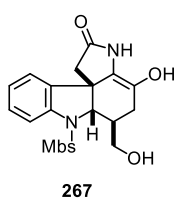
#### Enamide **266**



$\text{LiBH}_4$  (0.3 mL, 0.6 mmol, 3 eq., 2 M in THF) and MeOH (73  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol, 9 eq.) were added successively to a solution of **263** (100 mg, 0.2 mmol) in THF (1 mL) at  $-78$  °C. Then the solution was allowed to gradually warm to 0 °C over 30 min. The reaction mixture was quenched by the addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). The water layer extracted with three times of AcOEt (1 mL), and combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The title compound was isolated by flash column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/1 to 1/8) in 58% yield as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.90 (dddd,  $J = 3.2, 4.0, 4.0, 4.0, 8.4$  Hz, 1H), 1.96

(d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.11 (ddd,  $J = 4.0, 5.2, 17.6$  Hz, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 4.0, 9.6, 17.6$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 4.8, 8.4$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 3.2, 8.4, 11.2$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.19 (ddd,  $J = 4.0, 8.4, 11.2$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 4.0, 4.0$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.06 (dd,  $J = 6.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (br, 1H), 7.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.4, 26.3, 33.5, 43.9, 55.6, 68.3, 68.7, 88.5, 114.2, 114.6, 116.9, 123.6, 125.6, 128.4, 129.1, 129.6, 135.6, 142.4, 163.6, 177.9; IR (neat): 3647, 2360, 2327, 1732, 1543, 1454, 1153, 1009, 969; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 449.1147, found 449.1140.

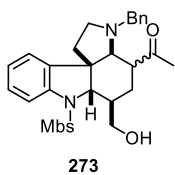
### Enol **267**



*m*-Chloroperoxybenzoic acid (70%, 24.1 mg, 0.098 mmol, 1.3 eq.) was added to **266** (32 mg, 0.075 mmol) in  $\text{CHCl}_3$  (1.5 mL) at rt. After 15 min, the reaction was quenched by sat. aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 mL) and sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL), and then extracted with three times of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL).

The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton, and concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt} = 1/3$  to  $1/5$ ) in 95% yield as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47–1.54 (m, 1H), 1.48 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 4.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 2.4, 9.6$  Hz, 1H), 2.48 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (dd,  $J = 0.8, 9.6$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 2.8, 2.8, 9.6$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.07 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.4, 26.3, 33.5, 43.9, 55.0, 55.6, 68.3, 68.7, 88.5, 114.2, 116.9, 123.6, 125.6, 128.5, 129.1, 129.6, 135.6, 142.5, 163.7, 177.9; IR (neat): 1739, 1437, 1370, 1271, 1207  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 443.1277, found 443.1274.

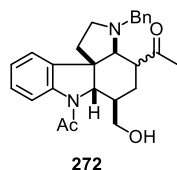
### *cis*-Pyrrolidine **273**



Pinacolborane (0.63 mL, 4.36 mmol, 2 eq.) was added to a solution of **240** (1.28 g, 2.18 mmol) in THF (11 mL, 0.2 M) at  $-78$   $^\circ\text{C}$ . The mixture was warmed up to  $-40$   $^\circ\text{C}$  over 1 h under Ar before MeOH (11 mL) was added. The mixture was allowed to stir at  $0$   $^\circ\text{C}$  until the evolution of gas ceased. After  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.5 g, 10.9 mmol, 5 eq.) was added to the mixture, the reaction mixture was stirred for 3 h at rt, and then quenched with aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  at  $0$   $^\circ\text{C}$ . The aqueous phase was extracted three times with  $\text{AcOEt}$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-NH, hexane/ $\text{AcOEt} = 3/1$  to  $1/1$ ) to give **273** (927 mg, 78%, dr = 3.7:1; estimated from the  $^1\text{H}$  NMR spectrum) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.36 (ddd,  $J = 2.0, 6.0, 12.4$  Hz, 1H), 0.43 (ddd,  $J = 2.4, 6.8, 12.8$  Hz, 0.27H),

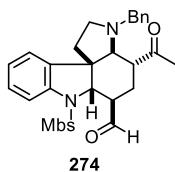
1.05 (ddd,  $J = 9.2, 9.2, 13.2$  Hz, 0.27H), 1.22 (ddd,  $J = 7.2, 10.8, 12.4$  Hz, 1H), 1.42–1.47 (m, 0.27H), 1.56–1.70 (m, 2+0.54H), 2.18–2.26 (m, 1+0.27H), 2.22 (s, 0.81H), 2.25 (s, 3H), 2.33–2.40 (m, 0.27H), 2.61 (ddd,  $J = 2.8, 6.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 10.0$  Hz, 0.27H), 2.82 (ddd,  $J = 8.0, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 3.12 (br, 1H), 3.28 (d,  $J = 13.2$  Hz, 0.27H), 3.42–3.47 (m, 2+0.54H), 3.58 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.70 (s, 0.81H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (d,  $J = 4.4$  Hz, 0.27H), 3.98 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 10.4$  Hz, 0.27 H), 4.22 (dd,  $J = 2.0, 12.0$  Hz, 1H), 4.24–4.28 (m, 0.27H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.54H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.27H), 7.15 (dd,  $J = 6.4, 6.8$  Hz, 0.27H), 7.22–7.30 (m, 6+1.62H), 7.62 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.54 H), 7.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.27H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9, 25.0, 29.1, 31.3, 37.6, 38.4, 39.0, 43.4, 50.2, 50.9, 51.6, 51.9, 55.4, 55.5, 55.6, 56.7, 59.6, 59.9, 61.4, 63.6, 66.0, 66.1, 67.1, 68.6, 114.1, 117.8, 120.6, 122.1, 124.1, 124.2, 125.2, 125.4, 126.9, 127.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1, 129.9, 130.5, 136.6, 139.0, 139.1, 139.2, 139.3, 139.6, 140.4, 163.3, 163.5, 211.2, 211.7; IR (neat): 2930, 2875, 1704, 1594, 1496, 1457, 1343, 1260, 1153, 1091, 1024  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 547.2267, found 547.2263;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 49.1$  ( $c$  0.97,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

#### cis-Pyrrolidine 272



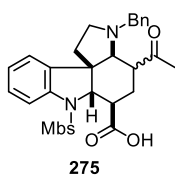
The title compound was isolated by flash column chromatography (CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 1/1 to 1/3) in 60% yield (dr = 2.9:1) as a form.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48–1.53 (m, 0.34H), 1.55 (dd,  $J = 7.8, 12.0$  Hz, 1H), 1.95–1.63 (m, 2+0.68H), 1.67–1.72 (m, 0.34H), 1.73–1.77 (m, 1H), 1.94–2.01 (m, 1+0.34H), 2.10 (s, 1.02H), 2.16 (s, 3H), 2.36 (s, 1.02H), 2.39–2.43 (m, 1+0.34H), 2.43 (s, 3H), 2.81 (ddd,  $J = 4.8, 10.8, 10.8$  Hz, 1H), 2.89 (ddd,  $J = 4.8, 10.8, 10.8$  Hz, 0.34H), 2.99 (ddd,  $J = 7.2, 10.8, 10.8$  Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 7.2, 10.8, 10.8$  Hz, 0.34H), 3.13 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.34H), 3.42 (dd,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.50–3.53 (m, 0.68H), 3.63 (dd,  $J = 6.0, 10.8$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 4.8$  Hz, 0.34H), 3.82 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.34H), 3.90 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.34H), 4.62 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.17 (dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 0.32H), 7.24–7.27 (m, 0.68H), 7.34 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 0.68H), 7.37–7.40 (m, 2+0.34H), 7.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.34H), 8.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.34H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.1, 23.5, 28.3, 31.0, 31.1, 36.3, 36.9, 41.9, 43.1, 48.7, 50.0, 50.6, 50.8, 54.9, 55.0, 60.4, 60.6, 63.5, 64.2, 66.3, 66.7, 66.9, 116.8, 118.8, 124.3, 124.6, 125.3, 126.6, 126.9, 127.0, 127.6, 127.9, 128.1, 128.4, 137.3, 139.4, 139.6, 139.7, 140.0, 141.5, 168.5, 169.2, 211.4, 212.1; IR (neat): 3406, 2934, 1688, 1687, 1635, 1589, 1469, 1383, 1356  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 419.2335, found 419.2351.

### Aldehyde **274**



IBX (609 mg, 2.17 mmol, 1.5 eq.) was added to a solution of **274** (794 mg, 1.45 mmol) in DMSO (7.3 mL, 0.2 M) at rt. The mixture was stirred for 1 h under Ar in the dark and then diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. After the mixture was cooled down to 0 °C, sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and solid Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> were added carefully. The suspension was stirred for about 15 min. The aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and the solvent was evaporated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 5/1 to 1.5/1) to give **274** (641 mg, 81%, dr = 17:1; estimated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum) as an amorphous solid. Spectral data for the major isomer; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78 (ddd, *J* = 4.8, 7.8, 12.6 Hz, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 7.2, 12.0, 13.2 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 4.8, 7.2, 13.9 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.34 (ddd, *J* = 4.8, 10.2, 12.6 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 4.8, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 7.2, 7.8, 12.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 2.4, 7.8, 10.2 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 4.2, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.0, 28.5, 40.2, 43.8, 49.1, 49.8, 52.0, 55.6, 57.1, 63.6, 67.6, 114.2, 116.3, 124.3, 124.8, 127.2, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 129.2, 134.3, 137.8, 141.4, 163.5, 197.5, 208.2; IR (neat): 2942, 2826, 1703, 1156 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESD): *m/z* calcd for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 545.2110, found 545.2131; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> – 3.9 (*c* 0.76, CHCl<sub>3</sub>, 90% ee). The stereochemistry of α-position of ketone was determined by NOE measurements.

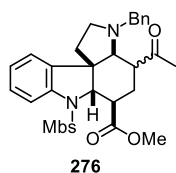
### Carboxylic acid **275**



NaClO<sub>2</sub> (80% purity, 173 mg, 1.53 mmol, 1.3 eq.) was added dropwise to a mixture of **274** (641 mg, 1.18 mmol), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (552 mg, 3.54 mmol, 3 eq.) and 2-methyl-2-butene (0.63 mL, 5.9 mmol, 5 eq.) in *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (14.8 mL, 2/1, 0.08 M) at 10 °C. After completion of addition, the mixture was allowed to stir for 1 h at rt. Then CHCl<sub>3</sub> and brine were added to the solution, and the aqueous phase was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure to give **275** (dr = 2.3:1; estimated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum) as a crude product, which could be used in the next step without purification. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.66 (ddd, *J* = 2.8, 7.2, 12.4 Hz, 0.43H), 0.87 (ddd, *J* = 3.6, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 1.03 (ddd, *J* = 4.4, 8.4, 12.4 Hz, 0.43H), 1.13 (ddd, *J* = 4.4, 6.0, 14.4 Hz, 1H), 1.26–1.40 (m, 2+0.92H), 2.02 (s, 3H), 2.20 (s, 1.29H), 2.22 (d, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 0.43H), 2.30 (d, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 5.6, 7.2, 11.6 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 4.4, 4.4, 7.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 3.2, 11.6, 11.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 7.2, 10.0, 10.0 Hz, 0.43H), 3.17 (ddd, *J* = 3.2, 5.6, 11.6 Hz, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.39 (ddd,

$J = 3.2, 11.6, 11.6$  Hz, 1H), 3.46–3.57 (m, 2H), 3.65 (s, 0.49H), 3.69 (dd,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 0.43H), 3.79–3.90 (m, 0.86H), 3.84 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 2.4$  Hz, 0.43H), 4.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.43H), 4.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.86H), 7.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.2, 7.6$  Hz, 0.43H), 7.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.43H), 7.21–7.44 (m, 5+3.01H), 7.46 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H),  $J = 7.67$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.86H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [major isomer]  $\delta$  24.0, 28.1, 40.4, 42.6, 45.9, 50.1, 52.3, 55.5, 57.8, 63.3, 66.9, 114.2, 116.3, 123.3, 124.8, 128.2, 128.3, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 130.0, 141.1, 163.3, 177.3, 207.4; IR (neat): 3007, 2929, 1707, 1593, 1496, 1457, 1353, 1260, 1158, 1091, 1021  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 561.2059, found 561.2048;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6.4$  ( $c$  0.96,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

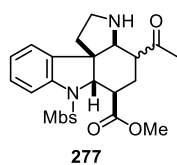
### Methyl ester 276



TMSCHN<sub>2</sub> (1.2 mL, 2.4 mmol, 2 eq., 2 M in Et<sub>2</sub>O) was added to a solution of **19** (crude, ca. 1.18 mmol) in PhMe/MeOH (11.8 mL, 4/1, 0.1 M) at rt. After 1 h, the solvent was carefully evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 6/1 to 2/1) to give **276** (583 mg, 86%, 2 steps, dr = 3.2:1; estimated from the  $^1\text{H}$  NMR spectrum) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.58 (ddd,  $J = 2.4, 7.2, 12.8$  Hz, 0.31H), 0.92 (ddd,  $J = 6.4, 7.2, 13.2$  Hz, 1H), 1.09 (ddd,  $J = 7.2, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 1.75 (ddd,  $J = 4.4, 8.8, 14.0$  Hz, 1H), 1.90 (ddd,  $J = 2.4, 2.4, 12.8$  Hz, 0.31H), 2.11 (s, 3H), 2.21 (s, 0.93H), 2.26–2.35 (m, 0.93H), 2.28 (ddd,  $J = 6.4, 9.2, 9.2$  Hz, 1H), 2.37 (ddd,  $J = 6.4, 8.4, 14.0$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 12.4, 12.4$  Hz, 0.31H), 2.58 (ddd,  $J = 4.0, 8.8, 8.8$  Hz, 0.31H), 2.74 (ddd,  $J = 7.2, 7.2, 9.2$  Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 7.6, 9.2, 9.2$  Hz, 0.31H), 2.89 (ddd,  $J = 4.0, 6.4, 8.8$  Hz, 1H), 2.94 (ddd,  $J = 4.8, 6.8, 8.4$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 13.2$  Hz, 0.31H), 3.40 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J = 13.2$  Hz, 0.31H), 3.71 (br, 1H), 3.76 (s, 0.93H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 0.93H), 3.97 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 9.2$  Hz, 0.31H), 4.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.63H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz, 0.31H), 7.17 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.31H), 7.22–7.31 (m, 6+1.86H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 0.62H), 7.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.31H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.1, 22.6, 28.6, 29.1, 29.7, 38.7, 40.7, 44.0, 47.9, 48.4, 49.8, 50.0, 50.9, 52.2, 53.2, 55.3, 55.5, 56.5, 58.7, 59.6, 64.5, 65.6, 67.9, 68.6, 114.0, 114.1, 116.7, 117.6, 121.9, 123.7, 124.7, 125.1, 127.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 129.0, 129.1, 129.9, 130.6, 134.8, 136.3, 138.8, 139.0, 140.3, 140.6, 163.2, 163.3, 173.3, 174.2, 208.9, 209.5; IR (neat): 2949, 1733, 1707, 1594, 1496, 1458, 1354, 1259, 1158, 1092, 1022  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 575.2216, found 575.2224;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 10.8$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

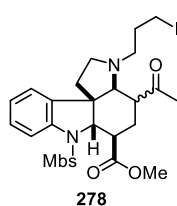


### Secondary amine **277**



**277** PdCl<sub>2</sub> (53.2 mg, 0.3 mmol, 30 mol %) was added to a solution of **276** (580 mg, 1 mmol) in MeOH (20 mL). The mixture was vigorously stirred under hydrogen gas at ambient pressure and rt. After 21.5 h, excess amount of NEt<sub>3</sub> was added, and the color of the solution turned from gray to black. After the solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 2/1 to 1/3) to give **21** (418 mg, 86%, dr = 1,4:1; estimated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.71 (ddd, *J* = 2.4, 6.8, 13.2 Hz, 0.71H), 1.06 (ddd, *J* = 4.8, 7.6, 12.4 Hz, 1H), 1.23 (ddd, *J* = 10.0, 10.0, 13.2 Hz, 0.71H), 1.34 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 12.4 Hz, 1H), 1.77 (ddd, *J* = 6.0, 10.4, 14.4 Hz, 1H), 1.84 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 12.8 Hz, 0.71H), 1.94 (br, 1+0.71H), 2.15 (s, 3H), 2.16 (s, 2.13H), 2.30 (ddd, *J* = 2.0, 6.0, 14.4 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 3.2, 3.2, 12.8 Hz, 0.71H), 2.53 (ddd, *J* = 3.2, 6.0, 13.2 Hz, 0.71H), 2.63 (ddd, *J* = 6.4, 8.0, 10.0 Hz, 1H), 2.26–2.33 (m, 2+1.42H), 3.06 (ddd, *J* = 6.0, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 2.4, 6.4, 6.4 Hz, 0.71H), 3.81 (s, 3+2.13H), 3.82 (s, 3+2.13H), 3.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.71H), 4.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.71H), 4.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2+1.42H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.42H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 0.71H), 7.26 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.66–7.73 (m, 4+2.84H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.2, 23.8, 28.3, 29.6, 40.4, 41.9, 43.1, 43.1, 43.4, 48.3, 49.3, 50.0, 52.3, 52.4, 53.6, 54.0, 54.6, 55.6, 58.0, 61.0, 67.6, 68.5, 114.0, 114.1, 117.1, 117.4, 121.8, 123.0, 125.0, 128.5, 128.8, 129.0, 129.3, 129.4, 130.8, 135.0, 138.3, 139.8, 140.5, 163.3, 163.3, 166.2, 173.7, 173.9, 209.3, 209.6; IR (neat): 2949, 2859, 1732, 1707, 1594, 1353, 1259, 1157, 1092, 1022, 834 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 485.1746, found 485.1731; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> – 82.7 (*c* 1.29, CHCl<sub>3</sub>, 90% ee).

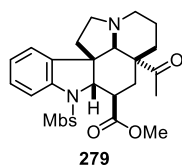
### Iodoalkane **278**



**278** 1,3-Diiodopropane (19 μL, 0.17 mmol, 3 eq.) was added to a mixture of **277** (26.6 mg, 0.055 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (27.7 mg, 0.33 mmol, 6 eq.) in DMF (0.55 mL). After being stirring for 6 h at 35 °C, the mixture was diluted in EtOAc, and quenched with water. The organic layer was washed with brine twice, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1) to give **278** (19.4 mg, 55%, dr = 1,3:1; estimated from the <sup>1</sup>H NMR spectrum) as an amorphous solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.74 (ddd, *J* = 1.8, 7.8, 13.2 Hz, 0.79H), 0.88 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 12.0 Hz, 0.79H), 0.94 (ddd, *J* = 5.4, 6.6, 12.0 Hz, 1H), 1.19 (ddd, *J* = 6.6, 9.0, 13.2 Hz, 1H), 1.25–1.30 (m, 1+0.79H), 1.72 (ddd, *J* = 4.8, 7.8, 12.6 Hz, 1H), 1.83–1.96 (m, 2+2.37H), 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 2.37H), 2.23–2.40 (m, 4+3.16H), 2.58 (ddd, *J* = 4.8, 9.0, 12.0 Hz, 0.79H), 2.77 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 12.0 Hz, 0.79H), 2.81–2.83 (m, 1H), 2.89–2.94 (m, 2H), 3.02 (ddd, *J* = 9.0, 9.0, 9.0 Hz, 0.79H), 3.10 (ddd, *J* = 7.8, 9.6, 9.6 Hz, 0.79H), 3.17–3.24

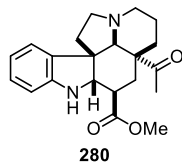
(m, 2+0.79H), 3.40 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.56 (s, 0.79H), 3.80 (s, 3+2.37H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 2.37H), 4.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 0.79H), 4.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1.58H), 7.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.11–7.12 (m, 1.58H), 7.23 (dd,  $J = 7.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.27–7.29 (m, 1.58H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1.58H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.6, 4.7, 21.6, 22.4, 28.7, 28.9, 32.1, 32.8, 38.6, 40.8, 44.1, 47.8, 48.3, 49.5, 49.9, 50.5, 52.3, 52.9, 54.3, 55.4, 55.6, 56.3, 64.4, 65.6, 67.9, 68.3, 114.1, 114.2, 116.6, 117.5, 121.9, 123.7, 124.7, 125.1, 128.6, 129.1, 129.2, 129.9, 130.6, 134.8, 136.0, 140.3, 140.8, 163.3, 173.2, 174.1, 208.7, 209.3; IR (neat): 2949, 1733, 1594, 1496, 1458, 1354, 1259, 1158, 1092, 1021, 835  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{I}_1\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 653.1182, found 653.1182;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 12.3$  ( $c$  0.97,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

#### Pentacyclic compound **279**



1,3-Diiodopropane (14.2  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol, 3 eq.) was added to a mixture of **277** (20 mg, 0.041 mmol) and  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (43  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmol, 6 eq.) in MeCN (0.41 mL). The mixture was heated to 45  $^\circ\text{C}$  for 48 h. After all **277** was consumed as monitored by TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$ ),  $t\text{BuOH}$  (0.41 mL) and  $t\text{BuONa}$  (19.7 mg, 0.2 mmol, 5 eq.) were added to the mixture successively at 0  $^\circ\text{C}$ . After being stirred for 1 h at 0  $^\circ\text{C}$ , the reaction was quenched by the successive addition of EtOAc and sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 1/1 to 1/2) to give **279** (12.1 mg, 56%, single diastereomer) as an amorphous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91–0.99 (m, 2H), 1.37 (ddd,  $J = 4.2, 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 1.55–1.64 (m, 2H), 1.77–1.82 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.00 (ddd,  $J = 2.4, 11.4, 11.4$  Hz, 1H), 2.12 (ddd,  $J = 9.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.48 (ddd,  $J = 2.4, 10.2, 12.6$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 12.6, 13.8$  Hz, 1H), 2.88 (ddd,  $J = 3.6, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.99–3.01 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.19 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.9, 24.9, 27.2, 33.6, 40.4, 46.4, 50.7, 52.2, 52.3, 52.7, 54.5, 55.5, 64.4, 70.0, 114.0, 116.8, 124.5, 124.6, 128.2, 129.1, 131.0, 136.4, 139.5, 163.1, 174.0, 209.7; IR (neat): 2942, 1742, 1693, 1601, 1354, 1259, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 525.2059, found 525.2077;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} - 81.7$  ( $c$  0.63,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

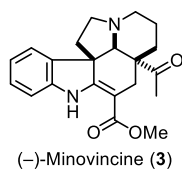
#### Pentacyclic compound **280**



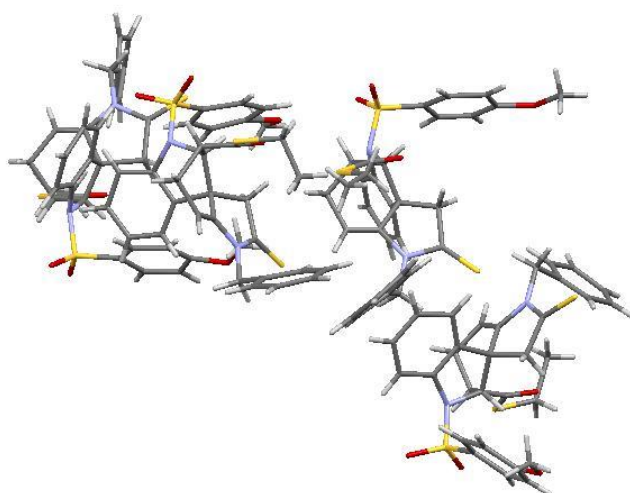
$\text{KPPH}_2$  (1.5 mL, 0.75 mmol, 3 eq., 0.5 M in THF) was added to a THF (5.0 mL) solution of **279** (131 mg, 0.25 mmol) at  $-40$   $^\circ\text{C}$ , and the mixture was gradually warmed up to 0  $^\circ\text{C}$  over 1 h. The reaction was then

quenched by HCl in MeOH (1.25 M, 1.2 mL, 1.5 mmol, 6 eq.). After being concentrated under reduced pressure, the mixture was dissolved in PhMe/MeOH (5 mL, 4/1, 0.1 M) at rt. TMSCHN<sub>2</sub> (0.6 mL, 1.2 mmol, 4.8 eq., 2 M in ether) was added to the mixture and it was stirred for 10 min. After the mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 6/1 to 3/1) to afford **280** (40.7 mg, 46%) as an amorphous solid and **279** (8.8 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49–1.64 (m, 4H), 1.77–1.84 (m, 1H), 1.99 (dd, *J* = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (dd, *J* = 4.0, 11.6, 11.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 2.30–2.48 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.41 (br, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2, 25.3, 26.0, 33.3, 37.9, 44.4, 51.6, 52.0, 52.3, 52.9, 54.8, 64.7, 66.0, 110.1, 118.7, 123.8, 128.0, 131.4, 149.1, 175.2, 210.2; IR (neat): 3369, 2928, 2791, 1719, 1688, 1592 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 355.2022, found 355.2016; [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> – 42.4 (*c* 0.46, CHCl<sub>3</sub>, 94% ee).

### (–)-Minovincine (**3**)



DDQ (3.4 mg, 0.014 mmol, 1.6 eq.) was added to a solution of **280** (3.2 mg, 0.009 mmol) in PhMe (0.2 mL, 0.05 M) at 0 °C. After being stirred for 1 h at rt, the mixture was quenched with an excess amount of NEt<sub>3</sub> and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1 to 3/1) to afford (–)-Minovincine (**3**) (1.3 mg, 41%) as an amorphous solid, and **280** (1.1 mg, 34%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (ddd, *J* = 6.4, 12.8, 12.8 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 12.8 Hz, 1H), 1.61–1.65 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.98 (dd, *J* = 6.4, 11.6 Hz, 1H), 1.93–2.00 (m, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 2.8, 11.2, 11.2 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 4.0, 8.0, 11.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.4, 25.1, 25.9, 29.7, 31.1, 45.3, 49.8, 51.1, 51.5, 53.9, 56.2, 68.0, 91.4, 109.4, 120.7, 121.1, 127.2, 138.2, 142.4, 168.3, 212.2; IR (neat): 3400, 2378, 2375, 2230, 2132, 2085, 1956, 826 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 353.1865, found 353.1868; [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> – 431.4 (*c* 0.13, EtOH, 94% ee). (Lit.: natural isolate: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 504 ± 5 (*c* 0.5 EtOH),<sup>87a</sup> MacMillan's synthetic (–)-Minovincine: [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> – 418.3 (*c* 0.49, EtOH).<sup>92</sup>



Four molecules of **233** are packed in a cell.

Empirical Formula	C <sub>124</sub> H <sub>120</sub> N <sub>8</sub> O <sub>16</sub> S <sub>12</sub>
Formula Weight	2363.08
Crystal Color, Habit	colorless, block
Crystal Dimensions	0.300 X 0.050 X 0.050 mm
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 8.8195(7) Å b = 16.526(2) Å c = 20.684(2) Å α = 88.992(4) ° β = 89.512(4) ° γ = 82.169(4) ° V = 2986.1(5) Å <sup>3</sup>
Space Group	P1 (#1)
Z value	7
Dcalc	9.198 g/cm <sup>3</sup>
F000	8680.00
μ(CuKα)	180.744 cm <sup>-1</sup>
Diffractometer	R-AXIS RAPID
Radiation	CuKα (λ = 1.54187 Å)
Voltage, Current	40kV, 30mA
Temperature	-180.0 °C
Detector Aperture	460 x 256 mm
Data Images	30 exposures
ω oscillation Range (c=54.0, f=0.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	2.0 sec./°
ω oscillation Range (c=54.0, f=90.0)	80.0 - 260.0°

Exposure Rate	2.0 sec./o
w oscillation Range (c=54.0, f=180.0)	80.0 - 260.0o
Exposure Rate	2.0 sec./o
w oscillation Range (c=54.0, f=270.0)	80.0 - 260.0o
Exposure Rate	2.0 sec./o
w oscillation Range (c=0.0, f=0.0)	80.0 - 260.0o
Exposure Rate	2.0 sec./o
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
2qmax	136.5o
No. of Reflections Measured	Total: 32283
	Unique: 17669 (Rint = 0.0860)
	Friedel pairs: 6973
Corrections	Lorentz-polarization
	Absorption
	(trans. factors: 0.340 - 0.405)
Structure Solution	Charge Flipping (Superflip)
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1 / [ s^2(F_o^2) + (0.2000 \cdot P)^2 + 0.0000 \cdot P ]$
	where $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2) / 3$
2qmax cutoff	136.5o
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	17669
No. Variables	1442
Reflection/Parameter Ratio	12.25
Residuals: R1 (I>2.00s(I))	0.2002
Residuals: R (All reflections)	0.3456
Residuals: wR2 (All reflections)	0.4897
Goodness of Fit Indicator	1.254
Flack Parameter (Friedel pairs = 6973)	0.02(5)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	2.07 e-/Å <sup>3</sup>
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.93 e-/Å <sup>3</sup>

### 第三章に関する実験項

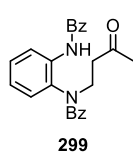
#### 【1】 [4+2]環化付加反応への試み

Substrate **297**,<sup>182</sup> **305a**,<sup>183</sup> **305b**,<sup>184</sup> **305c**<sup>186</sup> were prepared according to the reported procedure.

#### General procedures for photoredox reaction

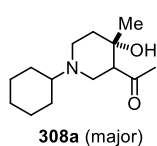
A test tube was charged with the substrate (0.1 mmol), Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (4.3 mg, 5 mol %, 0.005 mmol) and LiBF<sub>4</sub> (18.8 mg, 2 eq., 0.2 mmol). It was evacuated and backfilled with argon. Then, dried MeCN (1 mL) was added via syringe, and the solution was degassed using three freeze-pump-thaw cycles and stirred at room temperature. Methyl vinyl ketone (41 μL, 5 eq., 0.5 mmol) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (52 μL, 3 eq., 0.3 mmol) were added successively and the mixture was stirred for 24 h under irradiation (at approximately 4 cm away from the light source) with 4 × 5W blue LEDs (λ<sub>max</sub> = 450 nm) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography to afford the product.

#### *N*-(2-benzamidophenyl)-*N*-(3-oxobutyl)benzamide (**299**)



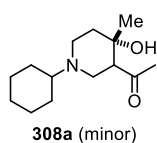
The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1, and then to 1/1) in 12% (2.9 mg) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 2.10 (s, 3H), 2.63 (br, 1H), 2.99 (br, 1H), 4.06 (br, 1H), 4.17 (br, 1H), 7.10–7.20 (br, 5H), 7.27–7.31 (br, 3H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 30.1, 40.8, 124.0, 125.1, 125.2, 127.3, 127.9, 128.7, 128.8, 130.5, 131.2, 132.1, 133.0, 134.6, 134.7, 136.0, 165.5, 165.8, 208.1; IR (neat): 3308, 2924, 2311, 1627, 1540 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 387.1709, found 387.1716.

#### 1-(1-cyclohexyl-4-hydroxy-4-methylpiperidin-3-yl)ethan-1-one (**308**, major)



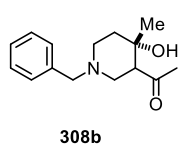
Sm(OTf)<sub>3</sub> was used as Lewis acid instead of LiBF<sub>4</sub>. The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1 then 1/1) in 70% (18.4 mg) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (s, 3H), 1.24 (td, *J* = 7.8, 10.8 Hz, 4H), 1.52 (ddd, *J* = 4.8, 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 13.2 Hz, 1H), 1.80–1.85 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.34–2.36 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 2.65–2.68 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 3.0, 10.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 3.0, 10.8 Hz, 1H), 3.96 (br, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26.0, 26.1, 26.3, 28.6, 28.7, 29.3, 31.5, 38.5, 44.4, 47.7, 57.4, 63.9, 68.7, 214.3; IR (neat): 2928, 2853, 2371, 2307, 1713, 1492, 1348, 1266 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 239.1885, found 239.1878.

### 1-(1-cyclohexyl-4-hydroxy-4-methylpiperidin-3-yl)ethan-1-one (308, minor)



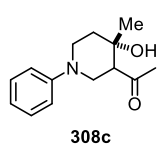
Sm(OTf)<sub>3</sub> was used as Lewis acid instead of LiBF<sub>4</sub>. The title compound was isolated by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1, and then to 1/1) in 35% (7.5 mg) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 3H), 1.21–1.25 (m, 4H), 1.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.73 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.79–1.85 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.32–2.34 (m, 2H), 2.48 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 3.6, 10.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.9, 26.0, 26.3, 28.6, 29.1, 29.7, 31.6, 41.2, 46.2, 48.2, 59.4, 63.5, 71.2, 211.4; IR (neat): 3651, 2920, 2857, 2360, 2315, 1713, 1701, 1499, 1360, 1033 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 239.1885, found 239.1888.

### 1-(1-benzyl-4-hydroxy-4-methylpiperidin-3-yl)ethan-1-one (308b)



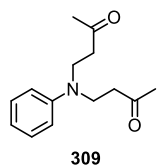
The title compound was isolated by flash chromatography (CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1, and then to 2/1) in 87% (21.6 mg) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (s, 3H), 1.54 (ddd, *J* = 4.8, 11.4, 12.0 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (dd, *J* = 10.8, 11.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 11.4, 11.4 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 7.26–7.33 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 31.4, 38.0, 49.1, 51.3, 56.9, 62.8, 68.5, 127.2, 128.3, 129.1, 138.2, 214.0; IR (neat): 2928, 2311, 1698, 1502, 1499, 742, 690 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 248.1651, found 248.1644.

### 1-(4-hydroxy-4-methyl-1-phenylpiperidin-3-yl)ethan-1-one (308c)



The title compound was isolated by two times of flash chromatography (First: SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1, and then to 1/1, Second: CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1) in 52% (12.1 mg) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (s, 3H), 1.63 (dd, *J* = 12.6, 12.6 Hz, 1H), 1.67 (ddd, *J* = 3.0, 3.0, 12.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 3.0, 12.6, 12.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 3.0, 12.6 Hz, 1H), 4.03 (br, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.8, 31.7, 37.0, 45.6, 47.7, 55.8, 68.8, 116.5, 120.0, 129.3, 150.3, 213.7; IR (neat): 2912, 2311, 1499, 1348, 1254 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 233.1416, found 233.1411.

### 4,4'-(phenylazanediyl)bis(butan-2-one) (309)

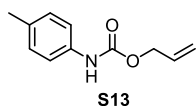


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used as solvent instead of MeCN. The title compound was isolated by two times of flash chromatography (First: SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1, Second: CHROMATOREX-DIOL, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1) in 26% (6.0 mg) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.16 (s, 6H), 2.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.6, 41.1, 45.7, 112.7,

116.9, 129.5, 147.0, 207.8; IR (neat): 1774, 1684, 1592, 1321, 1162, 1089  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 234.1494, found 234.1502.

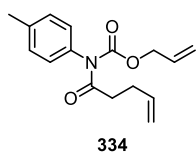
## 【2】アリル基転移型アミジルラジカルのおレフィン付加の試み

### allyl *p*-tolylcarbamate (**S13**)



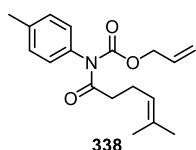
Allyl chloroformate (1.2 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) was added to a mixture of *p*-toluidine (1.07 g, 10 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.66 g, 12 mmol, 1.2 eq.) in THF (20 mL) at 0 °C. After being stirred for 12 h at rt, the reaction was quenched by *aq.*  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 20/1 to 10/1) to give **S13** (1.91 g, quant.) as a solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 4.66 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.26 (dd,  $J = 1.2, 10.2$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 1.2, 17.4$  Hz, 1H), 5.97 (ddt,  $J = 6.0, 10.2, 17.4$  Hz, 1H), 6.57 (br, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>186</sup>

### allyl pent-4-enoyl(*p*-tolyl)carbamate (**334**)



LHMDS (2.4 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq., 1 M in THF) was added to a solution of **S13** (382 mg, 2 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C. After the mixture was stirred for 30 min at same temperature, 4-pentenoyl chloride (331  $\mu\text{L}$ , 3 mmol, 1.5 eq.) was added. Then, the mixture was warmed up to rt and stirred for 13 h. The reaction was quenched by sat. *aq.*  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 30/1 to 15/1) to give **334** (546 mg, quant.) as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38 (s, 3H), 2.43 (dt,  $J = 7.2, 7.2$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.61 (dt,  $J = 1.2, 4.8$  Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J = 1.2, 10.2$  Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J = 1.2, 16.8$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 1.2, 16.8$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 1.2, 12.0$  Hz, 1H), 5.80 (ddd,  $J = 7.2, 12.0, 16.8$  Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J = 4.8, 10.2, 16.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 28.9, 37.3, 67.0, 115.4, 118.0, 127.9, 129.8, 131.2, 135.4, 137.1, 138.1, 153.8, 175.1; IR (neat): 2917, 2307, 1739, 1510, 1371, 1242, 1082  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 296.1263, found 296.1254.

### allyl (5-methylhex-4-enoyl)(*p*-tolyl)carbamate (**338**)

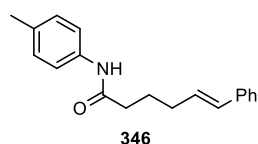


Oxalyl chloride (0.21 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq.) and DMF (one drop) were added to a solution of 5-methylhex-4-enoic acid (282 mg, 2.2 mmol, 1.1 eq.)<sup>187</sup> in THF (3 mL) at 0 °C. After being stirred for 1.5 h at rt,



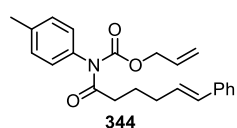
the mixture was transferred to another flask which contained **S13** (382 mg, 2 mmol), LHMDS (2.2 mL, 2.2 mmol, 1.1 eq., 1 M in THF) and THF (7 mL) at 0 °C. Then, the mixture was stirred for 12 h at rt, and quenched by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 30/1 to 15/1) to give **338** (157 mg, 24%) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.34–2.38 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.61 (dd, *J* = 1.8, 6.0 Hz, 2H), 5.09–5.16 (m, 2H), 5.80 (ddd, *J* = 6.0, 12.0, 16.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17.7, 21.2, 23.6, 25.7, 38.2, 67.0, 118.1, 122.8, 128.0, 129.5, 129.8, 131.4, 132.8, 135.6, 138.0, 153.8, 175.5; IR (neat) 2970, 2925, 2315, 1743, 1078, 931, 818, 761 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 324.1576, found 324.1567.

#### (*E*)-6-phenyl-*N*-(*p*-tolyl)hex-5-enamide (**346**)



(*E*)-6-phenylhex-5-enoic acid was prepared according to the reported procedure.<sup>187</sup> Oxalyl chloride (1.2 mL, 9.38 mmol, 1.2 eq.) and 3 drops of DMF were added successively to a solution of (*E*)-6-phenylhex-5-enoic acid (1.49 g, 7.82 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) at 0 °C. After being stirred for 2 h at rt, the mixture was cooled down to -78 °C. Pyridine (1.3 mL, 15.6 mmol, 2 eq.) and *p*-toluidine (1.68 g, 15.6 mmol, 2 eq.) were added successively to the mixture, and then the resulting mixture was stirred for 7 h at 40 °C. The reaction was quenched by 1N HCl. The aqueous layer was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1) to give **346** (1.30 g, 59%) as an orange solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92 (tt, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 2.30–2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (dt, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 6.20 (td, *J* = 6.6, 16.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 25.0, 32.3, 36.8, 119.8, 126.0, 127.0, 128.5, 129.5, 129.6, 130.9, 133.8, 135.3, 137.4, 170.1; IR (neat): 3242, 3024, 2938, 1705, 1653, 1599, 1510, 1404, 1245, 968, 843, 818 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 296.1263, found 296.1254.

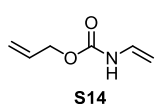
#### allyl (*E*)-(6-phenylhex-5-enoyl)(*p*-tolyl)carbamate (**344**)



LHMDS (1.2 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq. 1 M in THF) was added to a solution of **346** (279 mg, 1 mmol) at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 15 min at same temperature. Allyl chloroformate (0.16 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq.) was added to the mixture at -78 °C, and then the resulting mixture was warmed up to rt to stir for 14 h.

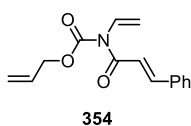
The reaction was quenched by sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 15/1 to 10/1) to give **344** (268 mg, 73%) as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.88 (tt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.30 (dt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.99 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.59 (ddd,  $J$  = 1.6, 1.6, 4.8 Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J$  = 1.6, 17.2 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J$  = 1.6, 10.8 Hz, 1H), 5.79 (ddd,  $J$  = 4.8, 10.8, 17.2 Hz, 1H), 6.20 (td,  $J$  = 7.2, 16.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 24.5, 32.3, 37.3, 67.0, 118.0, 126.0, 126.9, 128.0, 128.5, 129.8, 130.0, 130.6, 131.3, 135.5, 137.7, 138.0, 153.8, 175.6; IR (neat): 3023, 2934, 1741, 1512, 1448, 1373, 1250, 1082, 966  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 296.1263, found 296.1254.

#### allyl vinylcarbamate (**S14**)



A solution of  $\text{NaN}_3$  (390 mg, 6 mmol, 1.2 eq.) in  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL + 1.5 mL to rinse) was added dropwise to a solution of acryloyl chloride (0.4 mL) in PhMe (1.5 mL) at 0 °C. After stirring the reaction for 12 h at 0 °C, the organic layer was separated and washed with 10% aq.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and brine. The organic solution was dried over  $\text{MgSO}_4$ , and then added by hydroquinone (37 mg, 0.28 mmol, 5.5 mol %), pyridine (242  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 0.5 eq.) and allyl alcohol (0.65 mL, 8 mmol, 1.6 eq.) at 100 °C. The mixture was stirred for 1 h at 110 °C, filtrated and concentrtaed. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 10/1 to 5/1) to give **S14** (309 mg, 49%) as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 5.24 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 5.34 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 5.92 (tdd,  $J$  = 6.0, 14.4, 17.2 Hz, 1H), 6.40 (br, 1H), 6.70 (ddd,  $J$  = 8.8, 8.8, 15.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  66.0, 93.4, 118.2, 129.9, 132.3, 153.6; IR (neat): 3313, 2945, 1695, 1542, 1514, 1391, 1243, 1083  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_4$   $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ : 277.1164, found 277.1173.

#### allyl cinnamoyl(vinyl)carbamate (**354**)



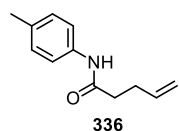
LHMDS (2.4mL, 2.4 mmol, 1.2 eq. 1 M in THF) was added to a solution of **S14** (254 mg, 2 mmol) at  $-78$  °C and the resulting mixture was stirred for 15 min at same temperature. Cinnamoyl chloride (500 mg, 3 mmol, 1.5 eq.) was added to the mixture at  $-78$  °C, and then the resulting mixture was warmed up to 0 °C to stir for 23 h. The reaction was quenched by sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 20/1 to 15/1) to give **354** (384 mg,

75%) as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 1.2, 9.6$  Hz, 1H), 5.40 (d,  $J = 1.2, 16.8$  Hz, 1H), 5.97 (ddt,  $J = 6.0, 9.0, 9.0$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 9.6, 16.8$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H), 7.38–7.40 (m, 2H), 7.55–7.56 (m, 2H), 7.77 (d,  $J = 15.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  67.7, 108.7, 119.5, 120.5, 128.3, 128.9, 130.2, 130.4, 131.1, 134.5, 144.9, 153.2, 167.6; IR (neat): 3030, 2319, 1739, 1690, 1623, 1272, 1254, 1153, 1085, 975, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 258.1130, found 258.1128.

#### General procedures for photoredox reaction

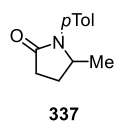
A test tube was charged with  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2.5 mol %, 0.0025 mmol) and  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$  (1.1 mg, 1 mol %, 0.001 mmol). It was evacuated and backfilled with argon. The reaction vessel was cooled to 0 °C and a solution of substrate (0.1 mmol) in dried and degassed  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL + 0.3 mL + 0.2 mL to rinse) was added. The mixture was warmed up to room temperature, and stirred for 24 h under irradiation (at approximately 4 cm away from the light source) with  $4 \times 5\text{W}$  blue LEDs ( $\lambda_{\text{max}} = 450$  nm) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography to afford the product.

#### *N*-(*p*-tolyl)pent-4-enamide (336)



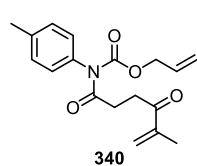
The crude mixture was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1, and then to 1/1) to give **336** (3.8 mg, 20%) as an oil and **337** (2.3 mg, 12%) as a foam.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.43–2.46 (m, 2H), 2.48 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.06 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.88 (tdd,  $J = 6.6, 10.2, 17.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>188</sup>

#### 5-methyl-1-(*p*-tolyl)pyrrolidin-2-one (337)



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.71–1.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.36–2.38 (m, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 7.2, 8.4, 16.2$  Hz, 1H), 2.62 (ddd,  $J = 6.0, 8.4, 16.2$  Hz, 1H), 4.22–4.27 (m, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>189</sup>

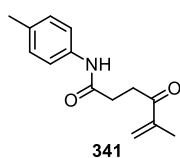
#### allyl (5-methyl-4-oxohex-5-enyl)(*p*-tolyl)carbamate (340)



$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  was used as a photoredox catalyst instead of  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ . The crude mixture was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 7/1 to 5/1, and then to 3/1) to give **340** (3 mg, 10%) as an oil and **341** (5.7 mg, 25%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.08 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.24 (t,  $J =$

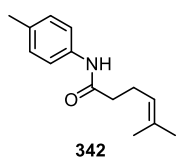
5.4 Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 5.12 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.81 (ddd,  $J = 4.8, 8.4, 17.4$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.8, 20.9, 32.3, 37.7, 67.1, 119.8, 122.6, 128.0, 129.5, 129.8, 133.8, 144.2, 170.8, 175.1, 200.1; IR (neat): 2923, 1674, 1596, 1512, 1303, 1154, 1023  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 338.1368, found 338.1379.

#### 5-methyl-4-oxo-*N*-(*p*-tolyl)hex-5-enamide (341)



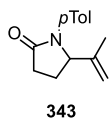
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.17 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.51 (br, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.6, 20.8, 31.5, 33.1, 119.8, 125.5, 129.4, 133.8, 135.4, 144.0, 170.3, 200.8; IR (neat): 3281, 2924, 1678, 1597, 1328, 1150, 1087  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 254.1157, found 254.1151.

#### 5-methyl-*N*-(*p*-tolyl)hex-4-enamide (342)



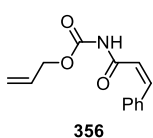
The crude mixture was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 3/1, and then to 1/1) to give **342** (0.7 mg, 20%) as an oil and **343** (3 mg, 28%) as a foam.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.38 (dt,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, 2H), 2.41 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>133b</sup>

#### 5-(prop-1-en-2-yl)-1-(*p*-tolyl)pyrrolidin-2-one (343)



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (s, 3H), 1.89–1.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.31–2.37 (m, 1H), 2.54 (ddd,  $J = 6.6, 9.6, 16.8$  Hz, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 7.8, 9.6, 16.8$  Hz, 1H), 4.65 (dd,  $J = 4.8, 7.8$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.4, 32.1, 34.6, 40.4, 67.6, 106.3, 113.2, 118.8, 123.2, 123.8, 130.1, 155.0; IR (neat): 2920, 1677, 1514, 1387, 1289, 1223, 902, 822  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 238.1208, found 238.1209.

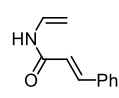
#### 5-(prop-1-en-2-yl)-1-(*p*-tolyl)pyrrolidin-2-one (356)



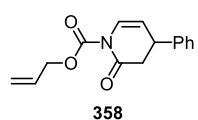
$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  was used as a photoredox catalyst instead of  $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ . The crude mixture was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 20/1 to 10/1, and then to 7/1) to give **356** (3.9 mg, 15%) as an oil and **357** (3.4 mg, 20%) as an oil.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.68 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 5.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.90 (ddt,  $J = 4.8, 10.2, 16.2$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 6.56 (dd,  $J = 8.4, 16.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  67.9, 108.8, 119.5, 123.7, 128.3, 128.9, 129.0, 129.5, 130.9, 134.8, 138.5, 153.1, 167.9; IR (neat):

3021, 2311, 1731, 1675, 1629, 1262, 1197, 1145, 1082, 961, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 258.1130, found 258.1123.

#### *N*-vinylcinnamamide (357)

  
 $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.8, 15.6$  Hz, 1H), 7.38–7.39 (m, 3H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>190</sup>

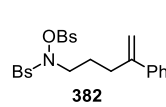
#### allyl 2-oxo-4-phenyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (358)

  
The crude mixture was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 20/1 to 15/1, and then to 10/1) to give **356** (1.9 mg, 46%) as an oil and **358** (2.7 mg, 12%) as an oil.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44 (dd,  $J = 7.2, 8.4$  Hz, 1H), 2.87 (ddd,  $J = 3.0, 3.0, 7.2$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J = 3.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 4.81 (dd,  $J = 3.0, 8.4$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 6.01 (tdd,  $J = 5.4, 10.8, 16.8$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.2, 7.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.7, 46.5, 64.4, 119.0, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 131.0, 131.6, 135.7, 150.9, 175.6; IR (neat): 3518, 3291, 2921, 1642, 1437, 1409, 1320, 1154, 1093  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 258.1130, found 258.1129.

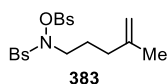
### 【3】 アミノアシル化反応の開発

Substrate **362**,<sup>191</sup> **377**,<sup>192</sup> **386**,<sup>193</sup> were prepared according to the reported procedure.

#### *N*-(4-phenylpent-4-en-1-yl)-*N*-((phenylsulfonyl)oxy)benzenesulfonamide (382)

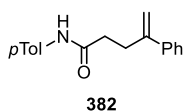
  
 $\text{BsNHOBs}$  (1.07 g, 3.3 mmol, 1.1 eq.)<sup>194</sup> was added to a mixture of 4-phenylpent-4-en-1-ol (487 mg, 3 mmol),<sup>195</sup> DEMED (913 mg, 3.9 mmol, 1.3 eq.) and  $\text{PPh}_3$  (1.09 g, 3.9 mmol, 1.3 eq.) in THF (15 mL) at 0 °C. Then, the mixture was warmed up to rt and stirred for 17 h. Water was added to the mixture, and the aqueous layer was extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/AcOEt = 5/1 to 4/1) to give **382** (772 mg, 56%) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80 (tt,  $J = 3.2, 3.2$  Hz, 2H), 2.56 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 3.17 (br, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 7.50 (dd,  $J = 7.6, 8.0$  Hz, 2H), 7.58 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 2H), 7.64–7.73 (m, 4H), 8.00 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25.3, 32.3, 55.4, 113.3, 126.1, 127.5, 128.4, 129.0, 129.1, 129.6, 129.8, 132.6, 134.0, 134.5, 134.9, 140.7, 146.8; IR (neat): 3059, 2921, 2315, 1721, 1502, 1367, 1175, 1089, 901, 720, 675  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_5\text{S}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 480.0915, found 480.0917

### *N*-(4-methylpent-4-en-1-yl)-*N*'((phenylsulfonyl)oxy)benzenesulfonamide (**383**)



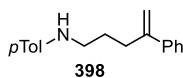
The reaction was carried out on 1.38 mmol scale of 4-methylpent-4-en-1-ol<sup>196</sup> following the above procedure. The title compound was isolated by flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 6/1 to 5/1) in 64% yield (348 mg) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69 (s, 3H), 1.81 (tt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (br, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.2, 24.8, 34.7, 55.5, 110.8, 129.0, 129.1, 129.6, 129.7, 132.6, 134.0, 134.5, 134.9, 144.1; IR (neat): 3076, 2963, 1448, 1370, 1175 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 418.0759, found 418.0749.

### 4-phenyl-*N*'-(*p*-tolyl)pent-4-enamide (**387**)



*N,N'*-Diisopropylcarbodiimide (1.7 mL, 11 mmol, 1.1 eq.) was added to a mixture of 4-phenylpent-4-enoic acid (1.76 g, 10 mmol),<sup>195</sup> *p*-toluidine (1.18 g, 11 mmol, 1.1 eq.) and DMAP (1.34 g, 11 mmol, 1.1 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) at 0 °C. Then, the mixture was warmed up to rt and stirred for 12 h. Water was added to the mixture, and the aqueous layer was extracted twice with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1) to give **387** (2.65 g, quant.) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.30–7.36 (m, 5H), 7.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 31.1, 36.3, 113.5, 119.9, 126.2, 127.7, 128.5, 129.4, 133.8, 135.2, 140.3, 146.9, 170.3; IR (neat): 3738, 1508, 1264 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 266.1545, found 266.1553.

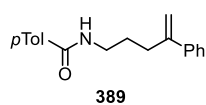
### 4-methyl-*N*'-(4-phenylpent-4-en-1-yl)aniline (**398**)



LiAlH<sub>4</sub> (248 mg, 6.54 mmol, 2 eq.) was added to a solution of **387** (867 mg, 3.27 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C. After being stirred for 2 h at 50 °C, the reaction was quenched by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, filtrated through Celite, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and concentrated. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and brine, and then the aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 15/1 to 8/1) to give **398** (720 mg, quant.) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 (tt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.46 (br, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.6, 7.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.3, 27.9, 32.8, 43.8, 112.7, 112.9, 126.1, 126.4, 127.4, 128.3, 129.7, 140.9, 146.1, 147.8; IR (neat): 3402,

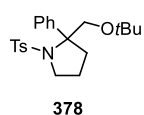
2924, 1621, 1522, 1303, 1246, 899  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1752, found 252.1750.

#### 4-methyl-*N*-(4-phenylpent-4-en-1-yl)benzamide (389)



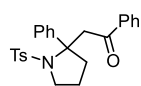
*p*-Toluoyl chloride (227  $\mu\text{L}$ , 1.72 mmol, 1 eq.) was added to a mixture of 4-phenylpent-4-en-1-amine (278 mg, 1.72 mmol)<sup>197</sup> and  $\text{NEt}_3$  (286 mL, 2.06 mmol, 1.2 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.6 mL) at rt. After being stirred for 2 h at rt, the reaction was quenched by sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$  = 5/1 to 4/1, and then to 3/1) to give **389** (216 mg, 47%) as a brown solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78 (tt,  $J$  = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.62 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.47 (dt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.2, 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.4, 28.1, 32.8, 39.6, 113.0, 126.1, 126.8, 127.5, 128.4, 129.2, 131.8, 140.8, 141.7, 147.6, 167.4; IR (neat): 3308, 2932, 2319, 1631, 1543, 1308  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 302.1521, found 302.1517.

#### 2-(*tert*-butoxymethyl)-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (378)



A test tube was charged with **377** (31.5 mg, 0.1 mmol),  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  (0.86 mg, 1 mol %, 0.001 mmol) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (65.1 mg, 2 eq., 0.2 mmol). It was evacuated and backfilled with argon. Then, dried MeCN (1 mL) was added via syringe, and the solution was degassed using three freeze-pump-thaw cycles and stirred at room temperature. Benzaldehyde (41  $\mu\text{L}$ , 4 eq., 0.4 mmol) and TBHP (73  $\mu\text{L}$ , 4 eq., 0.4 mmol, 5.5 M in decane) were added successively and the mixture was stirred for 24 h under irradiation (at approximately 4 cm away from the light source) with  $4 \times 5\text{W}$  blue LEDs ( $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ ) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with  $\text{AcOEt}$ . After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane/ $\text{AcOEt}$  = 7/1 to 5/1, and then to 3/1) to afford **378** (3.3 mg, 8%) as an oil and **377** (4.1 mg, 13%) as a solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24–1.29 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.79 (ddd,  $J$  = 3.6, 9.6, 12.6 Hz, 1H), 1.89–1.98 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.83–2.87 (m, 1H), 3.17–3.20 (m, 1H), 3.36 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.55 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 7.27 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2, 21.5, 26.6, 33.1, 46.1, 51.5, 79.4, 79.7, 126.7, 127.4, 127.7, 127.9, 129.6, 133.3, 142.0, 143.4; IR (neat): 3277, 2821, 2853, 2371, 2315, 1698, 1337, 1160, 1092  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3\text{S}_1$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 410.1766, found 410.1755.

### 1-phenyl-2-(2-phenyl-1-tosylpyrrolidin-2-yl)ethan-1-one (379)

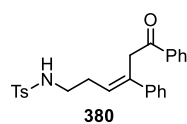


379

A test tube was charged with **377** (31.5 mg, 0.1 mmol) and Ir(ppy)<sub>3</sub> (0.65 mg, 1 mol %, 0.001 mmol) and benzoic acid (18.3 mg, 1.5 eq., 0.15 mmol).

It was evacuated and backfilled with argon. Then, dried DMF (1 mL) was added via syringe, and the solution was degassed using three freeze-pump-thaw cycles and stirred at room temperature. 2,6-Lutidine (6 μL, 0.5 eq., 0.05 mmol) and diethyl pyrocarbonate (44 μL, 3 eq., 0.3 mmol) were added successively and the mixture was stirred for 24 h under irradiation (at approximately 4 cm away from the light source) with 4 × 5W blue LEDs ( $\lambda_{\max}$  = 450 nm) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 7/1 to 4/1, and then to 3/1) to afford **379** (0.4 mg, 1%) as an oil and **380** (8.7 mg, 21%) as a solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.97–2.02 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.47 (ddd,  $J$  = 6.0, 6.0, 12.6 Hz, 1H), 2.72 (ddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 12.6 Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.77 (ddd,  $J$  = 8.4, 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.92 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1H), 4.62 (d,  $J$  = 18.6 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.20 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J$  = 4.8, 4.8 Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.2, 7.8 Hz, 2H), 7.58 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.4, 23.3, 41.9, 46.5, 49.7, 70.4, 126.7, 126.8, 127.0, 127.9, 128.0, 128.6, 129.0, 133.2, 137.2, 137.5, 142.3, 143.7, 197.3; IR (neat): 3274, 2924, 2860, 2364, 2315, 1694, 1326, 1149, 1096, 1010, 705 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 442.1453, found 442.1467

### (E)-4-methyl-N-(6-oxo-4,6-diphenylhex-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (380)

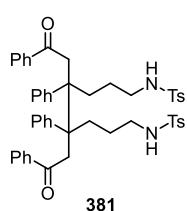


380

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.23 (dt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.94 (dt,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.39 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.22 (dd,  $J$  = 7.8, 7.8

Hz, 2H), 7.24–7.31 (m, 5H), 7.45 (dd,  $J$  = 7.2, 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 29.0, 42.7, 48.3, 127.1, 127.3, 128.0, 128.2, 128.4, 128.4, 128.7, 129.6, 133.3, 136.6, 138.0, 139.7, 143.1, 197.8; IR (neat): 3271, 3055, 1682, 1444, 1320, 1154, 1093 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 442.1453, found 442.1445.

### Dimer (381)



381

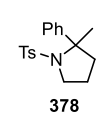
A test tube was charged with **377** (31.5 mg, 0.1 mmol) and Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy)PF<sub>6</sub> (1.1 mg, 1 mol %, 0.001 mmol) and K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (34.8 mg, 2 eq., 0.2 mmol). To this vessel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and water (1 mL) were added, and the mixture was irradiated (at approximately 4 cm away from the light source) for 24 h under a

balloon oxygen atmosphere by 4 × 5W blue LEDs ( $\lambda_{\max}$  = 450 nm) with a cooling fan to



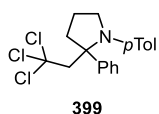
keet room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1, and then to 1/1) to afford **379** (2.2 mg, 5%) an an oil and **381** (3.2 mg, 31%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C, 1:1 mixture of rotamers, signals of the both isomers are reported) δ 1.06–1.10 (m, 2H), 1.14–1.18 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 4.2, 10.2, 14.4 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 4.2, 10.2, 14.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (ddd, *J* = 4.2, 10.2, 14.4 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 4.2, 10.2, 14.4 Hz, 1H), 2.84–2.91 (m, 4H), 3.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (t, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 4.56 (t, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 6.75 (br, 4H), 7.10 (br, 4H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1:1 mixture of rotamers, signals of the both isomers are reported) δ 21.4, 21.4, 26.1, 26.3, 30.5, 30.6, 41.8, 41.9, 43.7, 43.8, 52.0, 52.3, 126.4, 126.5, 127.0, 127.0, 127.1, 127.1, 127.8, 127.9, 127.9, 128.7, 128.7, 129.5, 129.6, 129.6, 132.9, 132.9, 137.6, 137.6, 138.3, 138.3, 143.0, 143.1, 143.1, 143.2, 198.3, 198.4; IR (neat): 2977, 2868, 2368, 2311, 1736, 1330, 1153, 1085, 995, 807, 757, 694, 674, 656 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>50</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 863.3165, found 863.3189.

### 2-methyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (**386**)

 A test tube containing **377** (31.5 mg, 0.1 mmol), benzaldehyde (51 μL, 0.5 mmol, 5 eq.), FeCl<sub>3</sub> (0.8 mg, 0.005 mmol, 5 mol %), di-*tert*-butyl peroxide (46 μL, 0.25 mmol, 2.5 eq.) and PhCl (1 mL) was heated at 100 °C for 1.5 h. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (CHROMATOREX-NH, hexane/AcOEt = 7/1 to 5/1, and then to 4/1) to afford **379** (1.3 mg, 3%) an an oil and **378** (4.8 mg, 18%) as an oil. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80–1.86 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.97 (ddd, *J* = 7.2, 9.0, 12.0 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 4.8, 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 6.6, 6.6, 14.4 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 4.8, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>198</sup>

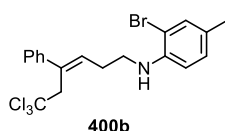
## 【4】アミノトリクロロメチル化反応の開発

### 2-phenyl-1-(*p*-tolyl)-2-(2,2,2-trichloroethyl)pyrrolidine (**399**)



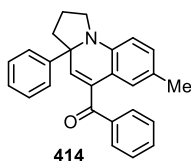
A test tube was charged with **398** (23.7 mg, 0.1 mmol) and Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> (0.9 mg, 1 mol %, 0.001 mmol) and Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.8 mg, 2 eq., 0.2 mmol). It was evacuated and backfilled with argon. To this vessel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) and water (1 mL) were added via syringe. The reaction mixture was degassed for 30 minutes by bubbling argon stream, and then BrCCl<sub>3</sub> (13 μL, 1.3 eq., 0.13 mmol) was added. The mixture was stirred for 24 h under irradiation (at approximately 4 cm away from the light source) with 4 × 5W blue LEDs (λ<sub>max</sub> = 450 nm) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography to afford **399** (14.6 mg, 40%) as an oil. Some other conditions gave a mixture of **400a** and **400b** as well. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.72–1.80 (m, 1H), 1.91–1.95 (m, 1H), 2.01 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.20 (ddd, *J* = 7.2, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 6.0, 9.0, 9.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.3, 21.7, 39.7, 50.7, 54.5, 70.0, 97.4, 113.4, 115.4, 125.5, 126.6, 126.7, 128.3, 129.2, 142.6, 146.3; IR (neat): 2966, 1695, 1610, 1518, 1331, 1260, 1009 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 368.0740, found 368.0726.

### (*E*)-2-bromo-4-methyl-*N*-(6,6,6-trichloro-4-phenylhex-3-en-1-yl)aniline (**400b**)



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21 (s, 3H), 2.42 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (br, 1H), 5.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.0, 28.9, 43.5, 62.7, 98.6, 110.0, 111.3, 127.2, 127.3, 128.2, 129.0, 129.0, 132.8, 134.2, 136.8, 139.1, 142.4; IR (neat): 2962, 1258, 1082, 1014, 864 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>1</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 445.9845, found 445.9842.

### Tricyclic compound (**414**)

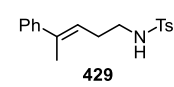


LiAlH<sub>4</sub> (3.8 mg, 0.099 mmol, 3 eq.) was added to a solution of CrCl<sub>3</sub> (32 mg, 0.20 mmol, 6 eq.) in THF (0.1 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 10 min at same temperature. NEt<sub>3</sub> (46 μL, 0.33 mmol, 10 eq.), benzaldehyde (8 μL, 0.066 mmol, 2 eq.) and a solution of **399** (12 mg, 0.033 mmol) in dried THF (0.5 mL + 0.16 mL to rinse) successively were added at 0 °C, and then the mixture was stirred for 10 h at 60 °C. The reaction was quenched

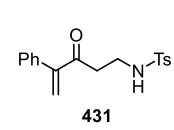
by sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (CHROMATOREX-NH) to afford **414** (2.2 mg, 22%) and **399** (3.9 mg, 33%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67–1.75 (m, 1H), 1.92–1.97 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (ddd, *J* = 7.8, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 15.6, 15.6, 15.6 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 1.8, 15.6, 15.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.4, 20.5, 40.7, 47.9, 66.8, 111.8, 118.0, 124.5, 125.0, 126.6, 126.7, 128.3, 128.6, 130.1, 130.5, 130.6, 133.1, 133.3, 137.8, 141.6, 147.1, 196.5; IR (neat): 2928, 2855, 2375, 2323 1739, 1653, 1360, 1262, cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 366.1858, found 366.1856.

### 【5】 α-アルキルスチレンの酸化反応と環状α-アリルケトンへの合成応用

#### (*E*)-4-methyl-*N*-(4-phenylpent-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**429**)

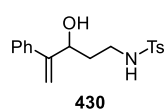
 MsCl (0.8 mL, 10.3 mmol, 1.2 eq.) was added to a mixture of (*E*)-4-phenylpent-3-en-1-ol (1.39 g, 8.58 mmol)<sup>199</sup> and NEt<sub>3</sub> (2.39 mL, 17.2 mmol, 2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) at 0 °C. After being stirred for 30 min at 0 °C, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure to afford the crude product which was used in the next step without purification. The crude product (ca. 8.58 mmol) was dissolved in DMF (40 mL). TsNH<sub>2</sub> (3.67 g, 21.4 mmol, 2.5 eq.) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g, 21.4 mmol, 2.5 eq.) were added to the solution at rt. After being stirred for 7 days at 60 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered through a plug of cotton and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 5/1 to 4/1, and then to 3/1) to give **429** (1.55 g, 57%, 2 steps) as a colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (s, 3H), 2.39 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.09 (dt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29–7.31 (m, 7H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). The spectral data correspond to previously reported data.<sup>200</sup>

#### 4-methyl-*N*-(3-oxo-4-phenylpent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**431**)

 A test tube was charged with α-methyl styrene **429** (31.5 mg, 0.1 mmol), Hantzsch ester (30.4 mg, 1.2 eq., 0.12 mmol), Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> (0.86 mg, 1 mol %, 0.001 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (3.6 mg, 10 mol %, 0.002 mmol) and dried MS3Å (50 mg). It was evacuated and backfilled with argon. To this vessel, MeCN (1

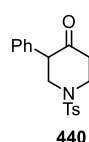
mL) was added, and the mixture was irradiated (at approximately 4 cm away from the light source) for 24 h under a balloon oxygen atmosphere by 4 × 5W blue LEDs ( $\lambda_{\max}$  = 450 nm) with a cooling fan to keep room temperature. The mixture was diluted with water (1 mL) and filtered through Celite and a short pad of silica gel. The column was washed with AcOEt. After the combined organic solutions were concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1, and then to 2/1) to afford **431** (18.4 mg, 56%) and **430** (5.3 mg, 6%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.43 (s, 3H), 3.00 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (dt,  $J$  = 6.0, 6.0 Hz, 2H), 5.13 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.35–7.36 (m, 3H), 7.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 38.4, 39.0, 126.4, 127.0, 128.3, 128.4, 128.4, 129.8, 136.5, 137.0, 143.5, 138.7, 200.5; IR (neat): 3083, 2936, 2371, 2311, 1735, 1687, 1618, 1270, 1217, 1085, 983, 945, 766, 694 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 352.0983, found 352.0985.

*N*-(3-hydroxy-4-phenylpent-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**430**)



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.55–1.63 (m, 1H), 1.73–1.78 (m, 1H), 2.12 (br, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.98–3.03 (m, 1H), 3.12–3.18 (m, 1H), 4.77 (br, 1H), 5.11 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 7.27–7.31 (m, 7H), 7.73 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 34.3, 40.7, 72.5, 112.8, 126.5, 126.7, 126.7, 127.1, 127.9, 128.5, 129.7, 136.9, 139.2, 143.3, 151.0; IR (neat): 2921, 2368, 2307, 1793, 1717, 1379, 1334, 1273, 991, 931 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 354.1134, found 354.1149.

3-phenyl-1-tosylpiperidin-4-one (**440**)



TMSOTf (2.3  $\mu$ L, 2 eq., 0.013 mmol) was added to a solution of **431** (2.1 mg, 0.0064 mmol) in MeCN (0.2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at same temperature, and then quenched by water (1 mL) and extracted with three times of AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, then dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, hexane/AcOEt = 3/1 to 2/1) to afford **440** (1.2 mg, 44%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.45 (s, 3H), 2.61 (ddd,  $J$  = 4.2, 4.2, 15.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd,  $J$  = 4.2, 12.0, 15.6 Hz, 1H), 3.15 (ddd,  $J$  = 4.2, 12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J$  = 9.0, 12.0 Hz, 1H), 3.84–3.88 (m, 2H), 3.91 (ddd,  $J$  = 1.8, 6.0, 12.0 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.6, 40.0, 46.5, 51.7, 55.6, 127.6, 127.8, 128.7, 128.8, 130.0, 133.1, 134.8, 144.3, 205.1; IR (neat): 3285, 2955, 2923, 2854, 1722, 1688, 1597, 1447, 1329, 1152, 1092, 1009, 968, 813 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI):  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>3</sub>S<sub>1</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 352.0983, found 352.0973.

## Reference

- (1) For reviews, see: (a) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559; (b) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
- (2) Khazir, J.; Mir, B. A.; Mir, S. A.; Cowan, D. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2013**, *15*, 764.
- (3) (a) Leonard, J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 319; (b) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532; (c) Luca, V. D.; Salim, V.; Levac, D.; Atsumi, S. M.; Yu, F. *Methods Enzymol.* **2012**, *515*, 207.
- (4) (a) He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771; (b) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628; (c) Nambu, H.; Hikime, M.; Krishnamurthi, J.; Kamiya, M.; Shimada, N.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3675; (d) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183; (e) Harada, S.; Sakai, T.; Takasu, K.; Yamada, K.-I.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2196; (f) Andrews, I. P.; Kwon, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2510; (g) Shen, X.-L.; Zhao, R.-R.; Mo, M.-J.; Peng, F.-Z.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2473;
- (5) (a) Bonjoch, J.; Solé, D.; García-Rubio, S.; Bosch, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7230; (b) Padwa, A.; Price, A. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556; (c) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Grotjahn, D. B.; Lamottke, K.; Schmidt, M.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324; (d) Wagnières, O.; Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15102.
- (6) Jensen. A. A.; Gharagozloo, P.; Birdsall. N. J. M.; Zlotos, D. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *539*, 27.
- (7) Schleicher, K. D.; Sasaki, Y.; Tam, A.; Kato, D.; Duncan, K. K.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 483.
- (8) Gataullin, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1227 See also ref 4 and 5.
- (9) (a) Yan, S.; Wu, H. Wu, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2007**, 2699; (b) Sørensen, U. S.; Pombo-Villar, E. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 82.
- (10) Tietcheu, C.; Garcia, C.; Gardette, D.; Dugat, D.; Gramain, J.-C. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 965.
- (11) Ban, X.; Pan, Y.; Lin, Y.; Wang, S.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3606.
- (12) Janreddy, D.; Kavala, V.; Bosco, J. W. J.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2360.
- (13) Rodriguez, J.-G.; Temprano, F.; Esteban-Calderon, C.; Martinez-Ripoll, M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2117.
- (14) Wu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680.
- (15) Yu, Y.; Li, G.; Jiang, L.; Zu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12627.
- (16) Bunce, R. A.; Nammalwar, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 172.

- (17) Liu, Q.-J.; Yan, W.-G.; Wang, L.; Zhang, X. P.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4014.
- (18) Pang, W.; Xin, Y.; Zhu, S.-F.; Jiang, H.-F.; Zhu, S.-Z.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6334.
- (19) (a) Saroja, B.; Srinivasan, P. C. *Synthesis* **1986**, 748; (b) Murase, M.; Hosaka, T.; Koike, T.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1999; (c) Pindur, U.; Lutz, G.; Fischer, G.; Schollmeyer, D.; Massa, W.; Schröder, L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2863; (d) Bleile, M.; Wagner, T.; Otto, H.-H. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 2879; (e) Gioia, C.; Hauville, A.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236; (f) Tan, B.; Hernández-Torres, G.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354. (g) Xiao, Y.-C.; Yue, C.-Z.; Chen, P.-Q.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3208.
- (20) (a) Eitel, M.; Pindur, U. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5368; (b) Jones, S. B.; Simmons, B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606; (c) Cao, Y.-J.; Cheng, H.-G.; Lu, L.-Q.; Zhang, J.-J.; Cheng, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 617 see also ref 4c and 19g.
- (21) (a) Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212; (b) Liu, Y.; Nappi, M.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1310; (c) Xiao, Y.-C.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5940.
- (22) Kawano, M.; Kiuchi, T.; Negishi, S.; Tanaka, H.; Hoshikawa, T.; Matsuo, J.-I.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 906.
- (23) For selected examples, see: (a) Wenkert, E.; Hudlický, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1953; (b) Amat, M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5792; (c) Desmaële, D.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2292; (d) Forns, P.; Diez, A.; Rubiralta, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7882; (e) Shin, K.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3765; (f) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546; (g) Tan, S. H.; Banwell, M. G.; Willis, A. C.; Reekie, T. A.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5621 See also ref 4b.
- (24) Danishefsky S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.
- (25) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252.
- (26) For selected examples, see: (a) Node, M.; Hao, X.-J.; Fuji, K. *Chem. Lett.* **1991**, 57; (b) Ojida, A.; Tanoue, F.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5970; (c) Paczkowski, R.; Maichele-Mössmer, C.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3967; (d) Rainier, J. D.; Allwein, S. P.; Cox, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1380; (e) Ghosh, A. K. Shirai, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6231; (f) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10396; (g) Pandey, S. K.; Orellana, A.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5665; (h) Matsuo, J.; Takeuchi, K.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4049; (i) Yu, Z.; Liu, X.; Dong, Z.; Xie, M.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1308; (j) Chaładaj, W.; Kowalczyk, R.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1740; (k) Hiraoka, S.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3871; (l) Watanabe, Y.; Shimada, N.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 63.

- (27) (a) Ono, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2020; (b) Nakagawa, M.; Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2005**, *63*, 200.
- (28) (a) Sudo, Y.; Shirasaki, D.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12588; (b) Harada, S.; Toudou, N.; Hiraoka, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5652.
- (29) For reviews, see: (a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102; (b) Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828; (c) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727; (d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322; (e) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *343*, 1239176–1.
- (30) (a) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 117; (b) McCusker, J. K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 876.
- (31) (a) Grätzel, M. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376. (b) Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163.
- (32) Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346.
- (33) Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *77*, 347.
- (34) (a) Lalevée, J.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 10191; (b) Lalevée, J.; Peter, M.; Dumur, F.; Gimes, D.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15027; (c) Fors, B. P.; Hawker, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8850.
- (35) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.
- (36) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.
- (37) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756.
- (38) (a) Zeitler, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785; (b) Hari, D. P.; Koenig, B. *Chem. Commun.* **2014**, 6688. (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- (39) Batton, D. H. R.; Csiba, M. A.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2869.
- (40) (a) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160; (b) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- (41) (a) Tucker, J. W.; Nguyen, J. D.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. *J. Chem. Commun.* **2010**, 4985; (b) Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. *J. Nature Chem.* **2012**, *4*, 854.
- (42) For another report on this reaction type: Kim, H.; Lee, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12303.
- (43) Maity, S.; Zheng, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9562.
- (44) (a) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874;

- (b) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035; (c) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6869.
- (45) DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094.
- (46) (a) Mader, A.; Davidson, E. R.; Mayer, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5153; (b) Warren, J. J.; Mayer, J. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 5282; (c) Mayer, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 36.
- (47) For selected examples, see: (a) Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334; (b) Hager, D.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986.
- (48) (a) Steigerwald, M. L.; Goddard III, W. A.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1994; (b) Evans, D. A.; Baillargeon, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3315.
- (49) Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2015**, *349*, 1532.
- (50) (a) Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330; (b) Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234.
- (51) Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566.
- (52) (a) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451; (b) Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7; (c) Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H. S.; Wadhwa, D. *Int. J. Pharm. Res. Sci.* **2012**, *3*, 2947.
- (53) (a) Minatti, A.; Muñiz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142; (b) Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Martinelli, M.; Sottocomola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318; (c) Jensen, K. H.; Sigman, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4083; (d) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *111*, 2981; (e) Zeng, X. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6864; (f) Allen, S. E.; Walwood, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234; (g) Shimizu, Y.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3727.
- (54) Gozales, G. B.; Smagghe, G.; Grootaert, C.; Zotti, M.; Raes, K.; Camp, J. V. *Drug Metab. Rev.* **2015**, *47*, 175.
- (55) Harada, S.; Morikawa, T.; Hiraoka, S.; Nishida, A. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2013**, *71*, 818.
- (56) Berny, F.; Wipff, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2001**, 73.
- (57) Igarashi, J.; Kawakami, Y.; Kinoshita, T.; Furukawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1832.
- (58) (a) Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398; (b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett. Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.
- (59) (*R*)-(+)-6,6'-Dimethyl-2,2'-biphenyldiamine (Aldrich) : 1 gram: 45,000 円 (2013 年)。製造・販売中止 (2017 年)。
- (60) For selected examples, see: (a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238; (b) Chapuis, C.; Bauer, T.; Jeżewski, A.; Jurczak, J. *Polish J. Chem.* **1994**, *68*, 2323; (c) Owens, T. D.; Hollander, F. J.; Oliver, A. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539; (d) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Nie, X.; Venkatraman,



- L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395.
- (61) For a review, see: Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.
- (62) Ishihara, K.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 265.
- (63) For similar reaction, see: Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1635.
- (64) Harada, S.; Nakashima, S.; Yamada, W.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Heterocycles* in press.
- (65) Beemelmans, C.; Reißig, H.-U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021.
- (66) Dufour, M.; Gramain, J.-C.; Husson, H. P.; Sinibaldi, M. E.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5483.
- (67) Ito, Y.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2022.
- (68) Conditions: DAICEL IB-Column 10 mm × 250 mm Hex/IPA = 70/30 flow: 5 mL/min
- (69) CCDC 925631 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- (70) For a review, see: Heravi, M. M.; Zadsirjana, V.; Farajpoura, B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 30498.
- (71) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.
- (72) Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346.
- (73) Damon, R. E.; Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849.
- (74) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.
- (75) Magnus, P.; Giles, M.; Bonnert, R.; Kim, C. S.; McQuire, L.; Merritt, A.; Vicker, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403.
- (76) (a) Chandrasekhar, J.; Shariffskul, S.; Jorgensen, W. L. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 8078; (b) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 1412.
- (77) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
- (78) Lam, Y.-h.; Cheong, P. H.-Y.; Mata, J. M. B.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947.
- (79) Yoshida, K.; Morikawa, T.; Yokozuka, N.; Harada, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6907.
- (80) Harada, S.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314.
- (81) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.
- (82) Shannon, R. D. *Acta Cryst.* **1976**, *A32*, 751.
- (83) Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10419
- (84) Yoshimura, Y.; Ohara, K. *J. Alloy. Compd.* **2006**, *408*, 573.
- (85) Harkness, M. B.; Alvarado, E.; Badaj, A. C.; Skrela, B. C.; Fan, L.; Lavoie, G. G. *Organometallics* **2013**, *32*, 3309 and see ref 56.
- (86) Dangate, P. S.; Akamanchi, K. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6765.

- (87) (a) Plat, M.; Le Men, J.; Janot, M.-M.; Budzikiewicz, H.; Wilson, J. M.; Durham, L. J.; Djerassi, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2237; (b) Cava, M. P.; Tjoa, S. S.; Ahmed, Q. A.; Da Rocha, A. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1055.
- (88) (a) Saxton, J. E. *The Indoles: The Monoterpenoid Indole Alkaloids, Vol. 25*, Wiley-Interscience, New York, **1983**; (b) Saxton, J. E. *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 51* (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, **1998**, 1.; (c) Toyota, M.; Ihara, M. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 327.; (d) van der Heijden, R.; Jacobs, D. I.; Snoeijer, W.; Hallard, D.; Verpoorte, R. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 607.; (e) J. E. Saxton *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, **2008**, 331.
- (89) For a racemic total synthesis, see: (a) Kuehne, M. E.; Earley, W. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3707; (b) Kuehne, M. E.; Earley, W. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3715. (c) Kalas, G.; Juhász, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9188; (d) Kalas, G.; Léder, L.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Vékey, K.; Szabó, L.; Szántay, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5661.
- (90) (a) Kuehne, M. E.; Li, Y.-L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1749; (b) Kuehne, M. E.; Li, Y.-L.; Wei, C.-Q. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6434.
- (91) Langlois, N.; Andriamialisoa, R. Z. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2468.
- (92) Laforteza, B. N.; Pickworth, M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11269.
- (93) Lanthanide triflicimides were prepared from corresponding lanthanide oxide. 5 g of Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 4,000 yen (Wako), 5 g of Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 52,600 yen (Aldrich).
- (94) Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567.
- (95) CCDC 1058230 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- (96) (a) Trigalo, F.; Joyeau, R.; Pham, V. C.; Youté, J. J.; Rasoanaivoa, P.; Frappier, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5471. (b) Gramain, J.-C.; Husson, H.-P.; Troin, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5517.
- (97) (a) Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2567; (b) Dufour, M.; Gramain, J.-C.; Husson, H.-P.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3429; (c) Azzouzi, A.; Perrin, B.; Sinibaldi, M.-E.; Gramain, J.-C.; Lavaud, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5451 and see also ref 66.
- (98) Sim, T. B.; Choi, J.; Joung, M. J.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2357.
- (99) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Mills, S.; Sanner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5650 and see also ref 66.
- (100) Zhang, H.; Boonsombat, J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279.
- (101) Anzini, M.; Canullo, L.; Braile, C.; Gallelli, A.; Vomero, S.; Menziani, M. C.; Benedetti, P. G. D. Rizzo, M.; Colliana, S.; Azzolina, O.; Sbacchi, M.; Ghelardini, C. Galeotti, N. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3853.
- (102) Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A. *J. Am.*

*Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300.

- (103) Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4365.
- (104) Engel, D. E.; Lopez, S. S.; Dudley, G. B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6988.
- (105) Olofson, R. A.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2795.
- (106) Tambar, U. K.; Kano, T.; Zepernick, J. F.; Stolz, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8357.
- (107) Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399.
- (108) Epp, J. B.; Widlanski, T. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293.
- (109) Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915.
- (110) Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.
- (111) Kuehne, M. E.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427.
- (112) Yoshida, S.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.
- (113) For selected examples, see: (a) Heureux, N.; Wouters, J.; Norberb, B.; Markó, I. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3898; (b) Boonsombat, J.; Zhang, H.; Chughtai, M. J.; Hartung, J.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3539; (c) Zhang, Z.-W.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 761 and see also ref 66.
- (114) Morikawa, T.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8859.
- (115) Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5061.
- (116) (a) Saavedra, J. E.; Booth, M. N.; Hrabie, J. A.; Davies, K. M.; Keefer, L. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5124; (b) Hameed, P. S.; Patil, V.; Solapure, S.; Sharma, U.; Madhavapeddi, P.; Raichurkar, A.; Chinnapattu, M.; Manjrekar, P.; Shanbhag, G.; Puttur, J.; Shinde, V.; Menasinakai, S.; Rudrapatana, S.; Achar, V.; Awasthy, D.; Nandishaiah, R.; Humnabadkar, V.; Ghosh, A.; Narayan, C.; Ramya, V. K.; Kaur, P.; Sharma, S.; Werngren, J.; Hoffner, S.; Panduga, V.; Kumar, C. N. N.; Reddy, J.; Kumar, K. N. M.; Ganguly, S.; Bharath, S.; Bheemarao, U.; Mukherjee, K.; Arora, U.; Gaonkar, S.; Coulson, M.; Waterson, D.; Sambandamurthy, V. K.; De Sousa, S. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4889.
- (117) Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L. R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista, P. V.; Fernandes, A. R. *Molecules* **2015**, *20*, 16852.
- (118) For a reviews, see: Mohammed, A.-G.; Bushra, B. A., Zabiulla, Mamatha, S. V.; Shaukath, A. K. *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7*, 281.
- (119) For reviews, see: (a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 535. (b) Streith, J.; Defoin, A. *Synthesis* **1994**, 1107. (c) Osborn, H. M.I.; Coisson, D. *Mini-rev. Org. Chem.* **2004**, *41*. (d) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 902.
- (120) For selected examples, see: (a) Begland, R. W.; Cairncross, A.; Donald, D. S.; Hartter, D. R.; Sheppard, W. A.; Webster, O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4953; (b) Takuma, A. *Chem. Lett.* **1989**, *5*; (c) Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; López, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4573; (d) Nicolaidis, D. N.; Bezergiannidou-Balouctsi, C.; Awad, R. W.; Litinas, K. E.; Malamidou-Xenikaki, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 499; (e) Capozzi, G.; Falciani, C.; Menichetti, S. Nativi, C.; Raffaelli, B. *Chem. Eur. J.* **1999**,

5; (f) Bartolozzi, A.; Capozzi, G.; Falciani, C.; Menichetti, S.; Nativi, C.; Bacialli, A. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6490; (g) Nicolaou, K. C.; Sugita, K.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2221; (h) Velikorodov, A. V.; Babaitsev, D. D.; Mochalin, V. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1271; (i) Airoidi, C.; D'Orazio, G.; Richichi, B.; Guzzi, C.; Baldoneschi, V.; Colombo, L.; Salmona, M.; Nativi, C.; Nicotra, F.; Ferla, B. L. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 299.

(121) For selected examples, see: (a) Fukunaga, T.; Begland, R. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 813; (b) Fletcher, M. D.; Hurst, T. E.; Miles, T. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454.

(122) For selected examples, see: (a) Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. *Synthesis* **2004**, 2222; (b) Lu, J.-Y.; Keith, J. A.; Shen, W.-Z.; Schürmann, M.; Preut, H.; Jacob, T.; Arndt, H.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13219.

(123) For selected examples, see: (a) Li, J.-L.; Han, B.; Jiang, K.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3952; (b) Abraham, C. J.; Paull, D. H.; Scerba, M. T.; Grebinski, J. W.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13370.

(124) Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350.

(125) Hurlley, A. E.; Cismesia, M. A.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4442.

(126) Zhao, G. Yang, C.; Guo, L.; Sun, H.; Lin, R.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6302.

(127) For selected examples, see: (a) Gerd, S. *Gef. Offen.* **1992**, *22*, 4112352; (b) Bunce, R. A.; Nago, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46*, 623; (c) Liu, X.; Chen, Q.; Li, W.; Liang, Y.; Wang, R. *Synlett* **2012**, 1691.

(128) Hsieh, S.-Y.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2098.

(129) Gonbeau, D.; Guimon, M. F.; Ollivier, J.; Pfister-Guillouzo, G. *Chem. Phys.* **1988**, *120*, 399.

(130) (a) Chow, Y. L.; Danen, W. C.; Nelsen, S. F.; Rosenblatt, D. H. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 243; (b) Renaud, P.; Giraud, L. *Synthesis* **1996**, 913.

(131) For selected examples, see: (a) Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338; (b) Fava, E.; Millet, A.; Nakajima, M.; Loescher, S.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6776; (c) Kizu, T.; Uruguchi, D., Ooi, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6953.

(132) For selected examples, see: (a) Newcomb, M.; Esker, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1035; (b) Boivin, J.; Callier-Dublanchet, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6517; (c) Kemper, J.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914; (d) Guin, J.; Frohlich, R.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 779; (e) Chou, C. M.; Guin, J.; Muck-Lichtenfeld, C.; Grimme, A.; Studer, A. *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 1197; (f) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Barluenga, S.; Hunt, K. W.; Kranich, R.; Vega, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233; (g) Tang, Y.; Li, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3229.

(133) (a) Choi, G. J.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9226; (b) Miller, D.

- C.; Choi, G. J.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. **2015**, *137*, 13492; (c) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature*, **2016**, *539*, 268.
- (134) Davies, J.; Svejstrup, T. D.; Reina, D. F.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8092.
- (135) Davies, J.; Booth, S. G.; Essafi, S.; Dryfe, R. A. W.; Leonori, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14017.
- (136) (a) Lang, S. B.; O'Nele, K. M.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13608; (b) Lang, S. B.; O'Nele, K. M.; Douglas, J. T.; Tunge, J. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18589.
- (137) The Beilstein database contained the structure of natural products.
- (138) (a) Chenak, T. A.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3124; (b) Faulkner, A.; Scott, J. S.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7224.
- (139) For selected examples, see: (a) Sahoo, B.; Hoplinson, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505; (b) Shu, X.-Z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844.
- (140) (a) Li, J.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5260; (b) Bergonzini, G.; Cassani, C.; Wallentin, C.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14066. (c) Wang, G.-Z.; Shang, R.; Cheng, W.-M.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4830.
- (141) (a) Qin, Q.; Yu, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3504; (b) Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4055.
- (142) Lv, L.; Qi, L.; Guo, Q.; Shen, B.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12562.
- (143) Gosmini, C.; Bégouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3221.
- (144) For selected examples of transformations of trichloromethyl group, see: (a) Saotome, K.; Yamazaki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 1264; (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293; (c) Baati, R.; Barma, D. K.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9196; (d) Chan, C.-W.; Lee, P.-Y.; Yu, W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2559.
- (145) (a) Renaud, P.; Ollivier, C.; Panchaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 18; (b) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755; (c) Weidner, K.; Giroult, A.; Panchaud, P.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17511.
- (146) Liu, J.; Liu, Q.; Yi, H.; Qin, C.; Bai, R.; Qi, X.; Lan, Y.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 502.
- (147) For selected examples of biphasic solvent system in photoredox catalysis, see: (a) Goren, Z.; Willner, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7764; (b) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 8679 and see ref 27c.
- (148) Slinker, J. D.; Gorodetsky, A. A.; Lowry, M. S.; Wang, J.; Parker, S.; Rohl, R.; Bernhard, S.; Milliaras, G. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763.
- (149) Murayama, E.; Kohda, A.; Sato, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 947.
- (150) Seo, E. T.; Nelson, R. F.; Fritsch, J. M.; Marcoux, L. S.; Leedy, D. W.; Adams, R. N.

*J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3498.

(151) Lowry, M. S.; Goldsmith, J. I.; Slinker, J. D.; Rohl, R.; Pascal, R. A.; Malliaras, G. G.; Bernhard, S. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712.

(152) Mitani, M.; Kiriya, T.; Kuratate, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1279.

(153) Kashinath, D.; Tisserand, S.; Puli, N.; Falck, J. R.; Baati, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1869.

(154) (a) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 319; (b) Buttenberg, W. P. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 324; (c) Wiechell, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *279*, 337 and see also ref 144c.

(155) For selected examples, see: (a) Cardwell, K.; Hewitt, B.; Ladlow, M.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2242; (b) Guo, Y.; Tao, G.-H.; Blumenfeld, A.; Shreeve, J. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 1818; (c) Kuwajima, I.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6831; (d) Su, W.; Raders, S.; Verkade, J. G.; Liao, X.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5852; (e) Doi, T.; Oikawa, K.; Suzuki, J.; Yoshida, M.; Iki, N. *Synlett* **2012**, 306.

(156) For selected examples of photoredox catalysis using Hantzsch ester, see: (a) Nakamura, K.; Fujii, M.; Mekata, H.; Oka, S.; Ohno, A. *Chem. Lett.* **1986**, 1986; (b) Larraufie, M.-H.; Pellet, R.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Lacôte, E.; Malacria, M.; Ollivier, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4463; (c) Chen, Y.; Kamlet, A. S.; Steinman, J. B.; Liu, D. R. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 146 and see refs 37 and 41a.

(157) Juillard, J. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 885.

(158) Hang, Z.-Q.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6690.

(159) Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Lucchini, V.; Staab, E.; Will, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 203.

(160) Szcześniak, P.; Stecko, S.; Maziarz, E.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10487.

(161) Sechi, M.; Derudas, M.; Dallochio, R.; Dessi, A.; Bacchi, A.; Sannia, L.; Carta, F.; Palomba, M.; Ragab, O.; Chan, C.; Shoemaker, R.; Sei, S.; Dayam, R.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5298.

(162) Ran, J.-Q.; Huang, N.; Xu, H.; Y, L.-M.; Lv, Y.; Zheng, Y.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3534.

(163) Fujino, M.; Wakimasu, M.; Kitada, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *29*, 2825.

(164) Zonta, C.; Fabris, F.; Lucchi, O. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1003.

(165) Haefliger, W.; Hauser, D. *Synthesis* **1980**, 236.

(166) Knol, J.; Feringa, B. L. *Synlett* **1995**, 1025.

(167) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340.

(168) Soloschonok, V. A.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6688.

(169) Sibi, M. P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472.

(170) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4521.

- (171) Narasaka, K.; Yamada, I. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5743.
- (172) Messer, R.; Schmitz, A.; Moesch, L.; Häner, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8558.
- (173) Weir, J. R.; Patel, B. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4926.
- (174) Plenkiewicz, H.; Dmowski, W.; Lipinski, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 227.
- (175) Sparrow, K.; Barker, D.; Brimble, M. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7989.
- (176) Yagi, K.; Oikawa, H.; Ichihara, A. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1997**, *61*, 1038.
- (177) Hermeling, D.; Schäfer, H. *J. Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1151.
- (178) Matsumoto, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1653.
- (179) Plenkiewicz, H.; Dmowski, W.; Lipinski, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 227.
- (180) Macleod, F.; Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett* **2010**, 529.
- (181) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 449.
- (182) Adams, R.; Way, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2763.
- (183) Carroccia, L.; Delfini, M.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Sciubba, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2069.
- (184) Nourmohammadian, F.; Gholami, M. D. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 1548.
- (185) Crampton, M. R.; Hamid, J.; Millar, R.; Ferguson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 923.
- (186) Yoganathan, S.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 602.
- (187) Gapinski, D. M.; Mallett, B. E.; Froelich, L. L.; Jackson, W. T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2807.
- (188) Liu, H.; Zheng, K.; Lu, X.; Wang, X.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 983
- (189) Qi, J.; Sun, C.; Tian, Y.; Wang, X.; Li, G.; Xiao, Q.; Yin, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 190.
- (190) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5997.
- (191) Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666.
- (192) Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588.
- (193) Guo, R.; Huang, J.; Huang, H.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 504.
- (194) Pantaine, L.; Richard, F.; Marrot, J.; Moreau, X.; Coeffard, V.; Greck, C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *338*, 2012.
- (195) Fujita, S.; Abe, M.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3822.
- (196) Brimiouille, M. S. R.; Bach, T. *Angew. Int. Chem. Ed.* **2014**, *53*, 12921.
- (197) Farid, U.; Wirth, T. *Angew. Int. Chem. Ed.* **2012**, *51*, 3462.
- (198) Shi, M.; Liu, L.-P.; Tang, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4043.
- (199) Bernasconi, M.; Ramella, V.; Tosatti, P.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2440.
- (200) Shi, W.-J.; Liu, Y.; Butti, P.; Togni, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1619.

## 論文目録

本学位論文は下記の発表論文による。

1. *Chiral Holmium Complex-Catalyzed Diels–Alder Reaction of Silyloxyvinylindoles: Stereoselective Synthesis of Hydrocarbazoles*

Harada, S.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314.

2. *Development of catalytic and enantioselective Diels–Alder reaction of electron-rich dienes using chiral rare-earth metal complex.*

Harada, S.; Morikawa, T.; Hiraoka, S.; Nishida, A. *有機合成化学協会誌*, **2013**, *71*, 818.

3. *Stereoselective synthesis of chiral hydrocarbazoles via the catalytic Diels–Alder reaction of siloxyvinylindole and cyclic Z-olefin.*

Yoshida, K.; Morikawa, T.; Yokozuka, N.; Harada, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6907.

4. *Chiral Holmium Complex-Catalyzed Synthesis of Hydrocarbazole from Siloxyvinylindole and Its Application to the Enantioselective Total Synthesis of (–)-Minovincine*

Morikawa, T.; Harada, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8859.

5. *Catalytic and Enantioselective Diels–Alder Reaction of Silyloxydiene That Incorporates a Pyrrolidine Ring, and Its Application to the Construction of Chiral Tri- and Tetracyclic Skeletons*

Harada, S.; Nakashima, S.; Yamada, W.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Heterocycles* in press DOI: 10.3987/COM-16-S(S)56



## 学会発表

### [1] 国際学会

1. ○Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida (Poster, P-24)  
*Catalytic and Enantioselective Synthesis of Hydrocarbazoles by Diels-Alder Reaction*  
Thieme Chemistry – Nagoya Symposium 2013 (Nagoya University, May/23/2013)
2. ○Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida (Poster, P2-15)  
*Enantioselective construction of multi-substituted hydrocarbazoles by chiral holmium/bisthiourea catalyst*  
15th Tetrahedron Symposium Asian Edition (Singapore EXPO, Singapore, Oct/28/2014 – Oct/30/2014)
3. ○Takahiro Morikawa, Shinji Harada, Atsushi Nishida (Poster, #: 780)  
*Chiral holmium complex-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction of siloxybutadienes and enantioselective total synthesis of (-)-minovincine*  
Pacifichem 2015 (Honolulu, HI, US, Dec/15/2015 – Dec/20/2015)

### [2] 国内学会

1. ○森川貴裕、原田真至、西田篤司 (口頭発表、A21)  
*触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成*  
第 63 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (東京理科大学野田キャンパス、2012 年 5 月 19 日)
2. ○森川貴裕、原田真至、西田篤司 (ポスター発表、P-57)  
*触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成*  
第 29 回有機合成化学協会セミナー (グランシップ静岡、2012 年 9 月 5 日-7 日)
3. ○森川貴裕、原田真至、西田篤司 (口頭発表、29M-pm37)  
*触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成*  
日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-30 日)
4. ○森川貴裕、原田真至、西田篤司 (口頭発表、10-02)  
*触媒的不斉 Diels-Alder 反応による多置換ヒドロカルバゾール合成*  
第 43 回複素環化学討論会 (長良川国際会議場、2013 年 10 月 17-19 日)
5. ○森川貴裕、原田真至、西田篤司 (口頭発表、2-03)  
*キラルホルミウム触媒を用いる多置換ヒドロカルバゾール合成*  
第 12 回次世代を担う有機化学シンポジウム (日本薬学会長井記念ホール、2014 年 5 月 23-24 日)

6. ○森川貴裕, 原田真至, 西田篤司 (口頭発表、26l-pm10S)  
触媒的不斉 *Diels-Alder* 反応による多置換ヒドロカルバズール合成  
日本薬学会第 135 年会 (神戸学院大学、2015 年 3 月 25–28 日)

7. ○森川貴裕, 原田真至, 西田篤司 (ポスター発表、P7-032)  
ホルミウム-チオ尿素触媒を用いるヒドロカルバズール不斉合成法の開発と天然物合成への展開  
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016 (タワーホール船堀、2015 年 11 月 14–16 日)

8. ○森川貴裕, 原田真至, 西田篤司 (ポスター発表、25PA-pm015S)  
(-)-*minovincine* の全合成と可視光酸化還元触媒を用いる二重結合修飾反応の開発  
日本薬学会第 137 年会 (仙台国際センター、2017 年 3 月 24–27 日)

[3] その他 (受賞・留学など)

1. 2013 年 5 月

Thieme Chemistry–Nagoya Symposium 2013 にて、Poster 発表賞受賞

2. 2014 年 3 月

平成 25 年度修士論文発表会にて、最優秀発表賞受賞

3. 2014 年 4 月–2017 年 3 月

日本学術振興会特別研究員 DC1

4. 2014 年 5 月

第 12 回次世代を担う有機化学シンポジウムにて、優秀発表賞受賞

4. 2015 年 4 月

千葉大学 大学院学生等の海外渡航支援プログラム 長期第 I 期採択

5. 2015 年 5 月–11 月

米国カリフォルニア大学バークレー校化学科に短期留学 (Prof. Thomas. J. Maimone)

研究成果: *Oxidative Entry into the Illicium Sesquiterpenes: Enantiospecific Synthesis of (+)-Pseudoanisatin*

Hung, K.; Condakes, M. L.; Morikawa, T.; Maimone, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16616.

6. 2016 年 11 月

第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016 にて、最優秀発表賞受賞 (化学と工業 2017 年 2 月号にて、ハイライト)

## 審査委員

本学位論文はの審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査員により行われた。

主査 千葉大学大学院教授（薬学研究院）高山 廣光（薬学博士）

副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院）石橋 正己（薬学博士）

副査 千葉大学大学院教授（薬学研究院）根本 哲宏（薬学博士）

## 謝辞

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西田篤司教授に心より御礼申し上げます。

学部生の頃より直接御指導賜り、研究者への夢を最も後押しして頂きました原田真至助教に深く感謝致します。

また、有益な御助言、御討論を頂きました荒井秀准教授に深く感謝致します。

さらに、半年間、留学生として研究グループに受け入れて頂き、また最先端の有機合成化学や研究者の姿勢を学ばせて頂きました、米国カリフォルニア大学 Thomas J Maimone 助教に厚く御礼を申し上げます。また、同グループのポスドクと学生に感謝致します。

理化学機器を快くお貸し頂きました千葉大学大学院薬学研究院 活性構造化学研究室 石橋正己教授に厚く御礼申し上げます。

結晶化実験の御協力と御助言をして頂きました理化学研究所 侯有機金属化学研究室及び環境資源科学研究センター先進機能触媒研究グループ 侯召民教授並びに、西浦正芳専任研究員に感謝致します。

在学中に御世話になりました千葉大学大学院薬学研究院 薬品合成化学研究室の諸先輩、後輩方、ならびに友人、学生生活を支えてくれた母と祖母に感謝します。

大学入学当初からの親友である水野雄貴博士、そして研究室の同期である天児由佳博士及び中島誠也博士と、博士号取得と将来への道に向かって共に歩めたことを心から誇りに思います。

2017 年 3 月 森川 貴裕