

Lycodine 型リコポジウムアルカロイド類の
生合成経路を模擬した不斉全合成研究

2016 年

東 雅之

目次

序論		3
本論		
第一章	(-)-Lycodine および(+)-Flabellidine の短段階不斉全合成研究	11
	第一節 環化反応前駆体の合成	14
	第二節 連続的環化反応による四環性 Lycodine 骨格の構築	17
	第三節 (-)-Lycodine および(+)-Flabellidine の全合成	25
第二章	(-)-Huperzine B 及び(+)-Casuarine A の不斉全合成研究	28
	第一節 第二世代環化反応基質の合成	29
	第二節 第二世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討	35
結語		45
実験の部		46
参考文献		79
謝辞		84
主論文目録		85
論文審査委員		86

略語一覧

本論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

Ac	: acetyl
Bn	: benzyl
Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bz	: Benzoyl
DCC	: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	: 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	: N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMSO	: dimethyl sulfoxide
ESI-MS	: electrospray ionization mass spectroscopy
2nd Grubbs cat.	: (1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro-(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium
IBX	: 2-iodoxybenzoic acid
Im.	: Imidazole
LDA	: lithium diisopropylamide
<i>m</i> -CPBA	: <i>meta</i> chloroperbenzoic acid
MS	: molecular sieves
MsCl	: Methanesulfonyl chloride
NMR	: nuclear magnetic resonance
Parkins cat.	: Hydrido(hydroxydimethylphosphino)[hydrogen bis(hydroxydimethylphosphino)]platinum (II)
PMB	: <i>p</i> -methoxybenzyl
TBAF	: tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	: triethylsilyl
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
TFA	: trifluoroacetic acid
THF	: tetrahydrofuran
TMS	: trimethylsilyl

序論

ヒカゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) *Lycopodium* 属植物は全世界に分布し、特に熱帯に多くの種が自生するシダ植物である。種の数はいくつとも500以上とも言われており、その分類は極めて難しいとされる。本属植物はリコポジウムアルカロイドと総称される、多様で複雑な環骨格を有する化合物群を生産する¹⁾。これらアルカロイドは Ayer ら¹⁾により生合成の観点から、Lycodine group, Lycopodine group, Fawcettimine group、およびその他 (miscellaneous group) の計4種に分類されている。それぞれの代表化合物を Figure 1 に示す。

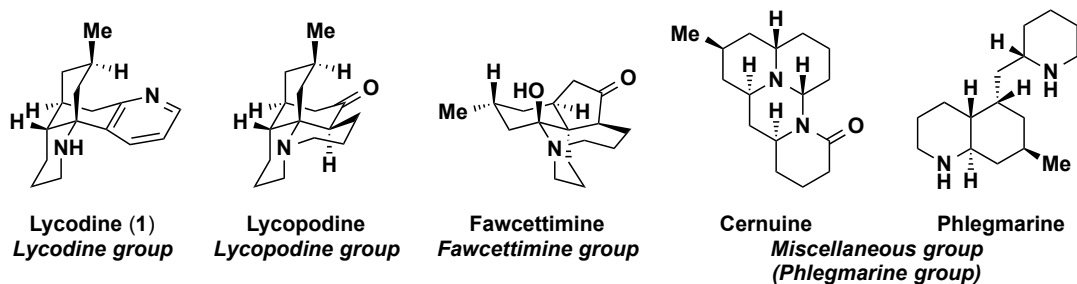


Figure 1. Four main groups of *Lycopodium* alkaloids.

リコポジウムアルカロイドに関する研究は1881年まで遡り、Bödeker らにより *Lycopodium complanatum* から Lycopodine が単離されたことに端を発する²⁾。その後、1942年から約10年に渡って Marion や Manske らによって本属植物の成分探索研究が進められ³⁾、様々なリコポジウムアルカロイドが単離・構造決定された。これまでに多くの研究グループにより精力的な探索研究が展開され、近年では HPLC などを用いた分離技術や機器分析法の進歩に伴って次々と新規アルカロイドが見出されている⁴⁾。以下にその一例を示す (Figure 2)。

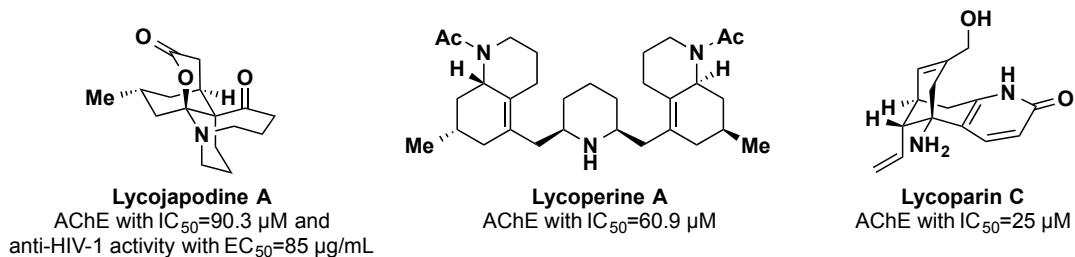


Figure 2. Newly isolated *Lycopodium* alkaloids.

また、Lycopodine の単離報告以来、本アルカロイドの全合成を目指した研究が世界中の化学者により挑戦されている。1967 年に Wiesner らが(±)-12-*epi*-Lycopodine^{5a,b)}の全合成を達成し、翌年には Stork^{5c)}ら、Ayer^{5d)}らの 2 つのグループによって(±)-Lycopodine の全合成が報告された。これらの全合成報告が契機となり、その後、現在までに多くの合成研究が行われ、有機分子触媒や遷移金属反応を用いた骨格構築法開発などの合成技術の発展により、Figure 3 に示すような二量体型天然物である Complanadine 類^{6a-d)}や特異なかご型構造を有する (+)-Lycopalhine A^{6h)}のような複雑な天然物の全合成が相次いで報告されるようになった。このように、本アルカロイド類の合成研究は多岐にわたる有用な合成法が見出されるようになり、その競争は益々激しくなっている。近年では様々な誘導体へ変換可能な中間体の設計やプロセス化学を指向した短工程かつ簡便な合成法が増加傾向にある。以下にリコポジウムアルカロイドの最近の全合成報告の一部を示す⁶⁾ (Figure 3)。

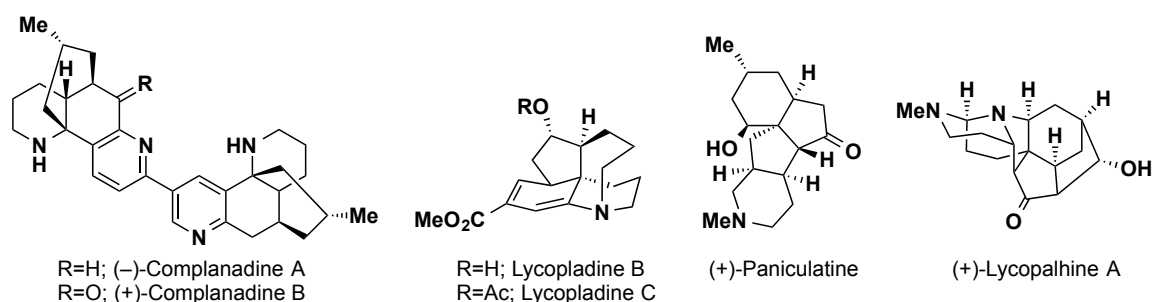


Figure 3. Recent total synthesis of *Lycopodium* alkaloids.

一方、本アルカロイド類の生物活性に関しては、1986 年に中国産 *Huperzia serrata* から単離・構造決定された Huperzine A (Hup A)が、強力なアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を示し⁷⁾、アルツハイマー病を含む様々な記憶障害に対して有効であることが明らかとされた。さらに Hup A はメマンチン (商品名; メマリー) と同様に *N*-Methyl-D-aspartic acid (NMDA)受容体拮抗作用を有することが報告されており⁸⁾、ドネペジルとメマンチンの両方の作用があるため、一剤で両薬剤の効果が期待されている。このような薬理作用を示すため、Hup A はアメリカにおいて記憶支援のための栄養補助食品 (サプリメント) として販売されており、我が国でもレキオファーマ株式会社が開発を手がけている。更に Hup A に続いて、主に Lycopodine group に属する数種のリコポジウムアルカロイドに AChE 阻害活性が認められた^{1f)}。また近年、その他の group から同様の薬理活性を有する化合物が報告されており^{1a)}、リコポジウムアルカロイドは創薬シード分子として注目を集めている (Figure 3, 4)。

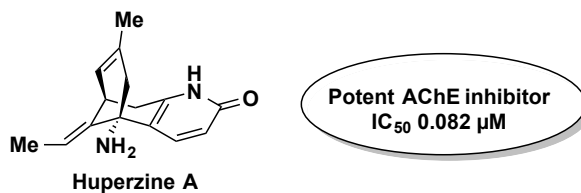


Figure 4. Structure and biological activity of huperzine A.

このような背景のもと、当研究室ではリコポジウムアルカロイドの多彩な環骨格と強力な薬理活性に興味をもち、以下のようなリコポジウムアルカロイドの半合成並びに不斉全合成を達成し、天然物の絶対立体配置の決定を行うとともに生物活性評価のためのサンプル供給を行っている⁹⁾ (Figure 5)。

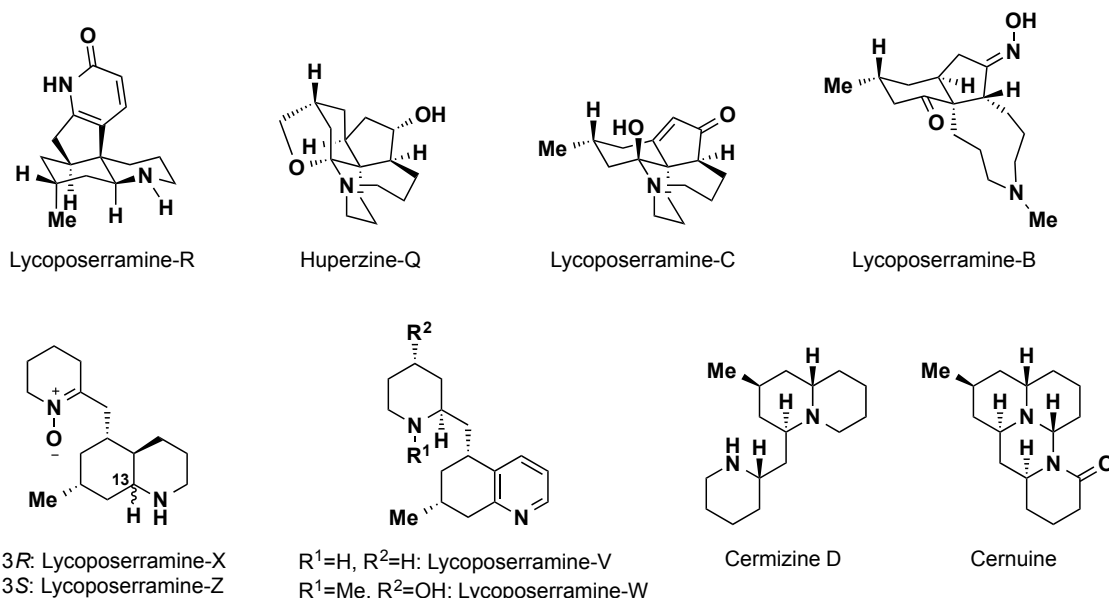


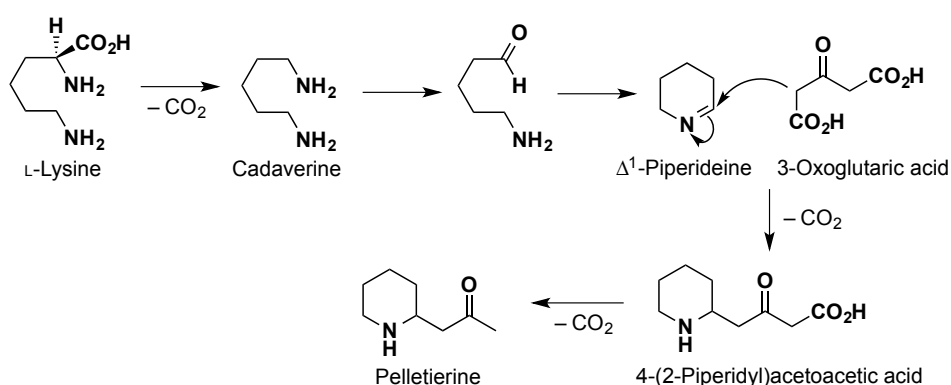
Figure 5. Synthesis of *Lycopodium* alkaloids in our group.

筆者も本アルカロイドの多種多様な骨格と生物活性に興味を抱き、創薬シード分子の創製を目指した全合成研究に着手した。また、合成ルートの効率性を目指し、リコポジウムアルカロイドの生合成経路に注目した。以下、本アルカロイドの生合成経路について詳説する。

・リコポジウムアルカロイドの生合成仮説

リコポジウムアルカロイドの生合成経路に関する研究は、Spenser らによって行われた¹⁰⁾ (Scheme 1)。Spenser らは、放射性同位体である ¹⁴C でラベル化した L-Lysine、Pelletierine、AcOH、および安定同位体の ¹³C でラベル化した Acetone dicarboxylic acid の *Lycopodium* 属植物への取り込み実験を行うことで、同位体標識された Lycopodine を得ている。¹⁴C でラベル化した

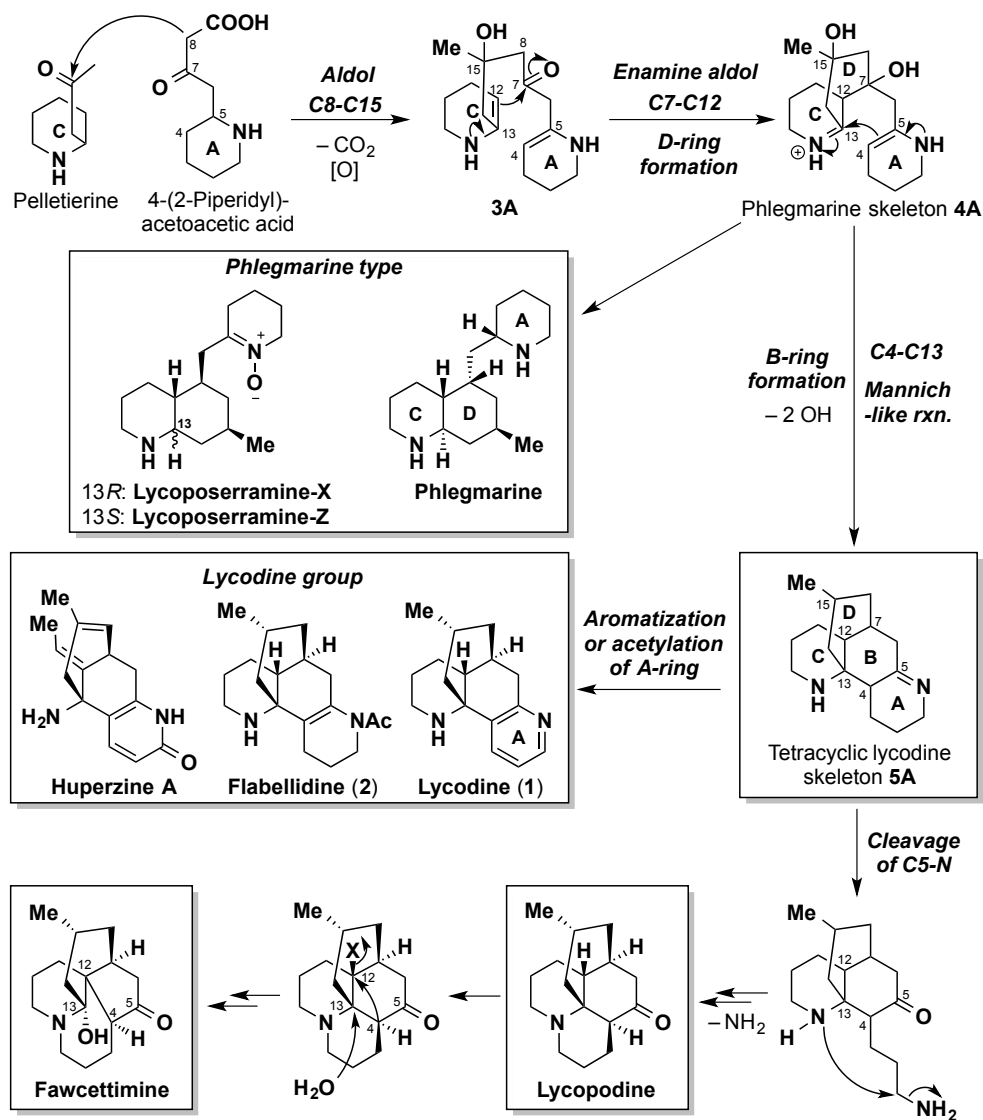
Lycopodine は、種々の反応によって Lycopodine をいくつかのフラグメントへと分解し、一方 ^{13}C でラベル化したものは NMR 解析にて ^{13}C の強度を観測することで、ラベル化パターンを詳細に解析した。その結果、本アルカロイド群は Lysine より生合成され、Pelletierine を経ることが示唆されたため、Lysine 由来の二次代謝産物であると考えられている。まず、Lysine は脱炭酸によりジアミン体 Cadaverine を与え、片側のアミンの酸化、縮合を経て Δ^1 -Piperideine へと変換される。続いて Δ^1 -Piperideine と 3-Oxoglutaric acid が脱炭酸を伴った Mannich 型反応により縮合することで、4-(2-Piperidyl)acetoacetic acid が生じ、その後の脱炭酸によって Pelletierine が生成する。



Scheme 1

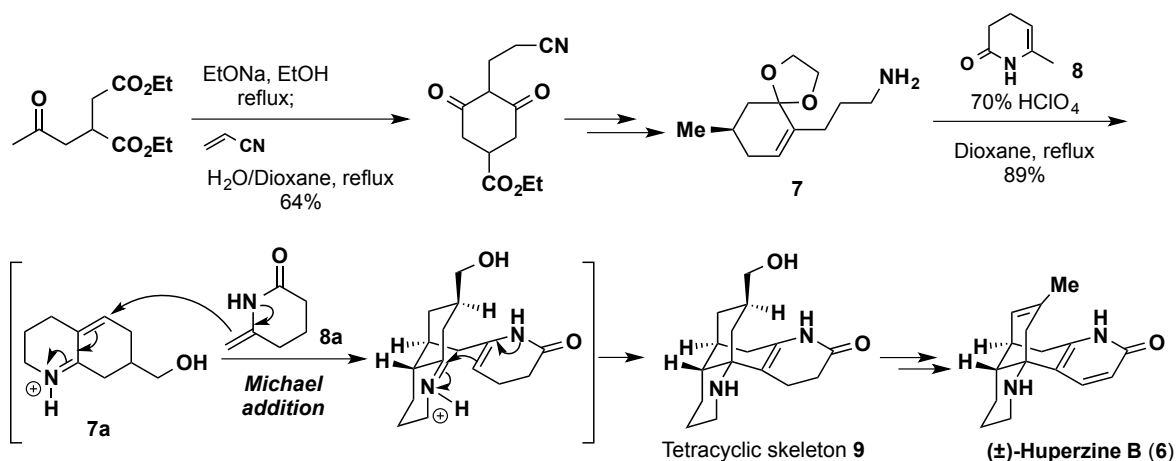
続いて、Pelletierine と 4-(2-Piperidyl)acetoacetic acid が C8-C15 位間で縮合後 (Scheme 2)、酸化による二つのエナミンを有する化合物 **3A** が生じ、C7-C12 位間で炭素-炭素結合が形成されることで Phlegmarine 骨格が構築されると考えられる。ここから、Phlegmarine 型アルカロイドが生成し、一方、Phlegmarine 骨格の C4-C13 位間での炭素-炭素結合が形成される連続的環化反応が進行することで、Lycodine 骨格を有する四環性仮想中間体 **5A** が生成する。以上のように生成した四環性中間体 **5A** から、再環化や転位、酸化などを経て、様々な骨格のリコポジウムアルカロイドが生合成されると考えられている。Lycodine group の多くは、この **5A** の Piperideine 部分が芳香化したものであり、Pyridine 環または Pyridone 環を有することが特徴である。

上記のような生合成仮説が提唱されているが、*Lycopodium* 属植物の成長は極めて遅く、栽培も非常に困難であるという問題から、天然資源が限られ、加えて各々の変換に関わる酵素はこれまでに見出されていないため、生合成経路の詳細に関しては解明されていない。



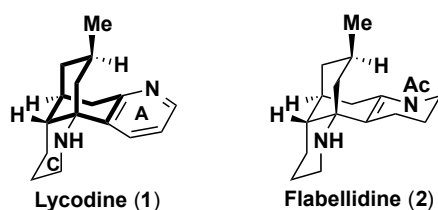
Scheme 2

一方、上記の仮想生合成経路の可能性を示唆する合成例も数例報告されており、代表的なものとして、1997年の Bai ら¹¹⁾による(±)-Huperzine B (6)の全合成が挙げられる (Scheme 3)。彼らは 7 と 8 に対して 70% HClO_4 を作用させることで高収率かつ効率的に四環性骨格 9 の構築に成功している。本反応ではまず、酸性条件下 7 のアセタール基の加水分解を経て共役イミニウムイオン 7a が生成する。一方、8 よりエキソオレフィンへ異性化した 8a が生じ、これと 7a の共役付加反応、続くマンニッヒ様反応により四級炭素が構築されて四環性化合物 9 が生成する。9 は生合成仮説中の四環性仮想中間体 5A と類似しており、本合成は生合成仮説を支持する結果の一つと言える。



・合成ターゲットの選択と生合成経路を模擬した合成戦略

本アルカロイド類の全合成研究を展開するにあたり、医薬化学的研究への展開も視野に入れ、合成ターゲットとして Huperzine A が属する Lycodine group の代表化合物である Lycodine (1)とこれまでに全合成報告のない Flabellidine (2)を選択した (Figure 6)。



Isolation

Lycodine (1); Anet, F. A. L, Eves, C. R. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 902.

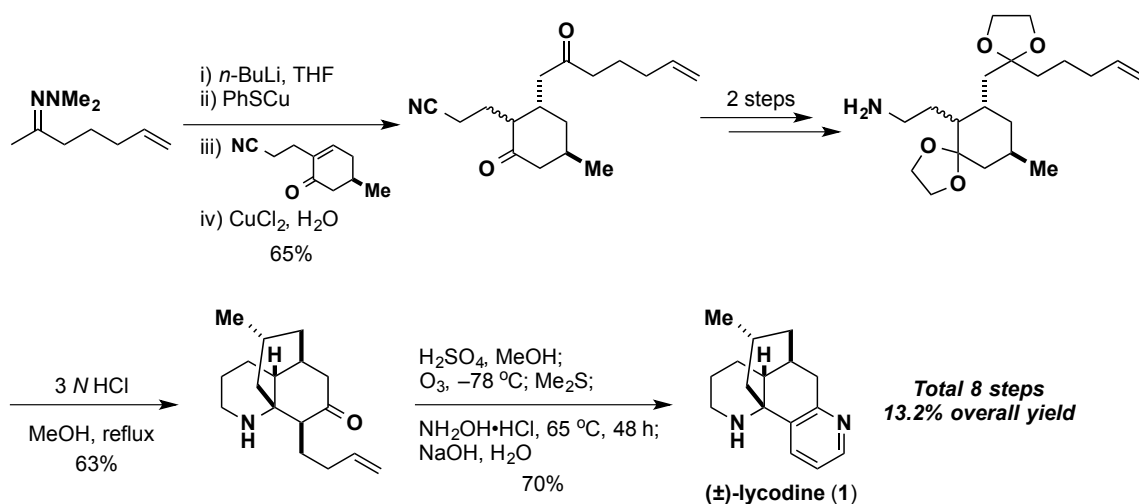
Flabellidine (2); Manske, R. H. F.; Marion, L. *Can. J. Res.* **1942**, *20, Sec B*, 87.

Structural characteristics of 1 and 2

- Tetracyclic ring system
- Bicyclo [3.3.1] nonane skeleton
- Pyridine (A) ring and Piperidine (C) ring
- Four asymmetric centers

Figure 6. Structure of lycodine and flabellidine.

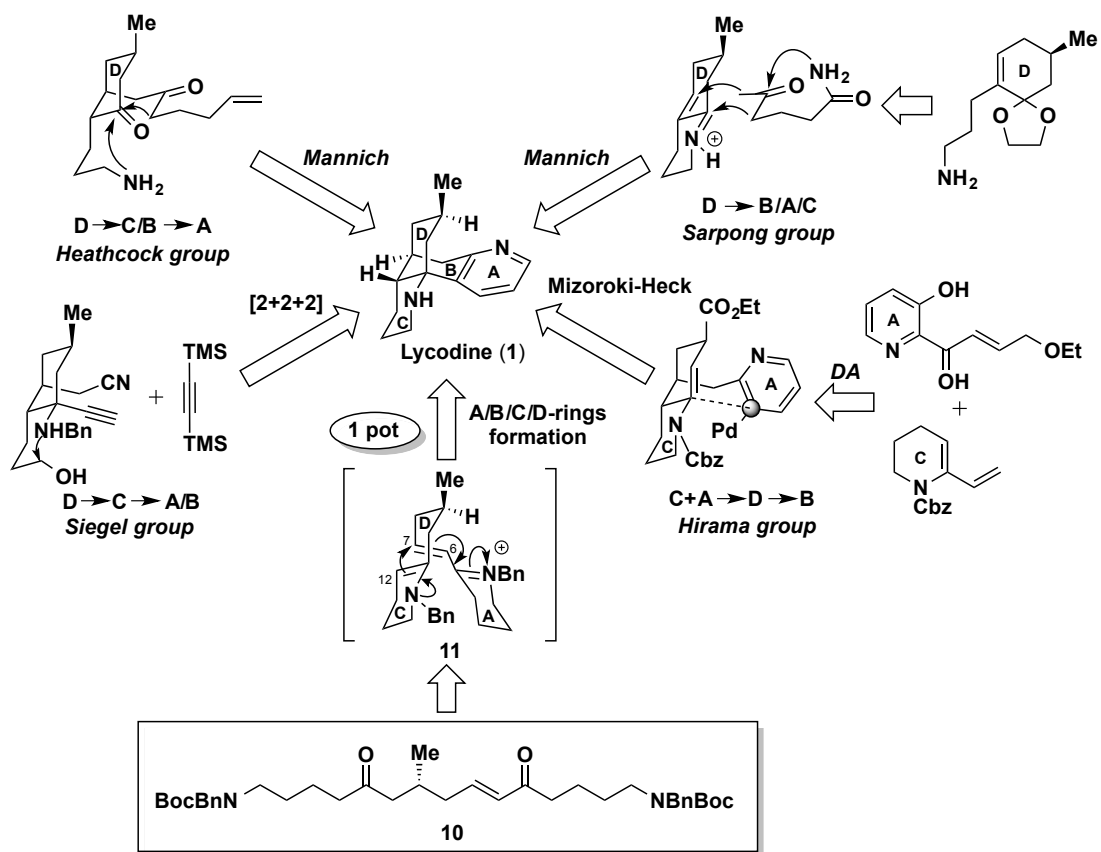
Lycodine (1)は 1958 年に Anet、Eves らによって単離された代表的なリコポジウムアルカロイドであり¹²⁾、四つの不斉中心をもち、Pyridine 環 (A 環)と Piperidine 環 (C 環)が隣接する Bicyclo[3.3.1]nonane 骨格を有する四環性骨格を特徴としている。また、1 の最初の全合成は、1982 年に Heathcock ら^{13a,b)}によって非常に短工程の合成ルートにてラセミ体で達成された (Scheme 4)。以降、本化合物の合成に関する報告はなかったが、約三十年後の 2010 年から 2016 年の間に、1 例のラセミ全合成^{13c)}と 3 例の不斉全合成^{6b,c,13d)}の報告がなされた。



Scheme 4

一方、Flabellidine (**2**)は1942年にManskeとMarionら^{3a)}によって単離され、その構造決定は1964年になってMacLeanら¹⁴⁾によってなされた。また、1982年にSchumannらによって二つの窒素原子がアセチル化された非天然物のAcetylflabellidineが合成されたが¹⁵⁾、**2**の全合成はこれまでに達成されていない。

これまでのLycodine (**1**)の合成では、Scheme 5に示した4例(Heathcock, Sarpong, Hirama, Siegel groups)のように、D環からABC環を段階的に構築する方法(Heathcock, Sarpong, Siegel)、あるいはA環、C環を有するユニットを連結させてD環を構築し、最後にB環を構築する方法(Hirama group)により、その四環性骨格が構築されていた。一方筆者は、Scheme 2に示した仮想生合成経路に対する興味と合成ルートの柔軟性と効率性を志向し、Biomimetic(生合成経路を模擬した)方法論による合成戦略を考案した(Scheme 5)。すなわち、直鎖状化合物**10**を設計し、**10**より共役イミニウムイオン中間体**11**を経て一段階でABCD環の構築を行うことを計画した。その詳細な合成研究について本論にて述べる。

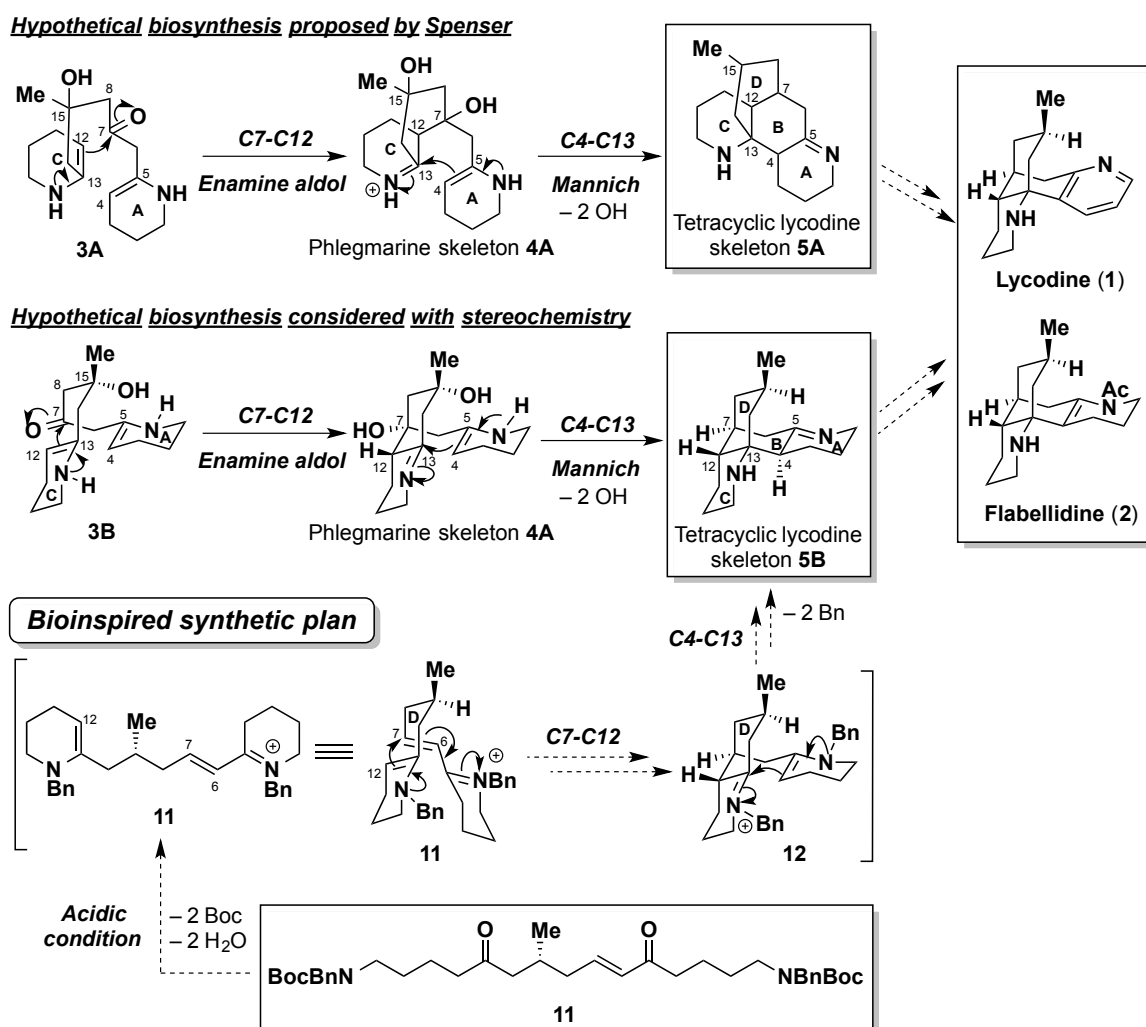


Scheme 5

本論

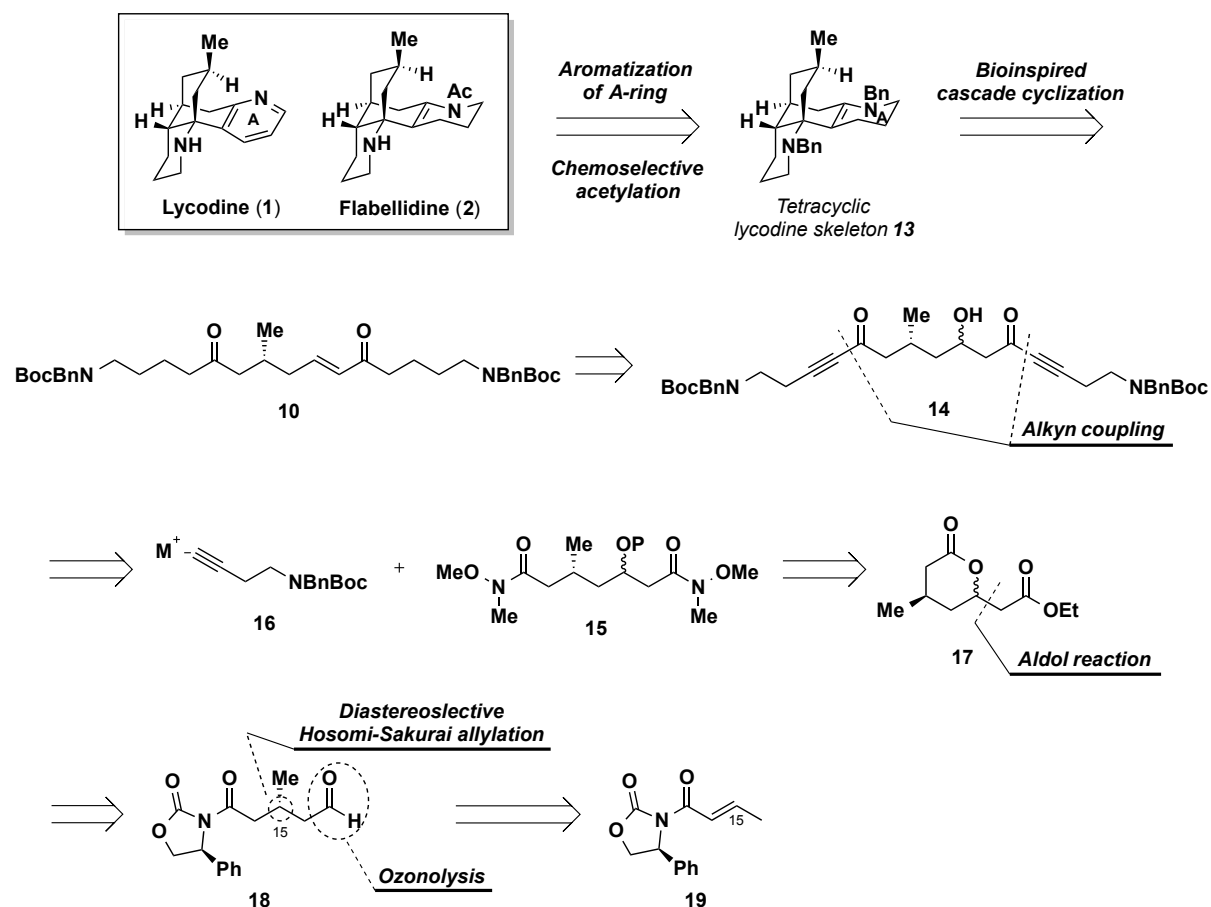
第一章 (-)-Lycodine および(+)-Flabellidine の短段階不斉全合成研究

序論で述べた Spenser らによって提唱された生合成仮説では、**3A** から四環性仮想中間体 **5A** が生成する連続的環化反応における立体化学については言及されていない。本反応に対して立体化学を含めて再考察すると次のように考えられる (Scheme 6)。すなわち、二つのエナミンを有するピペリジン体 **3B** において、7 位カルボニルに対して面選択的にエナミンが攻撃し、続くマンニヒ様反応により C7, C12, C13 位の不斉炭素が構築される。そこで、筆者は、Lycodine (**1**) と Flabellidine (**2**) を合成するにあたり、本生合成経路に着想を得た合成ルートを立案した (Scheme 6)。



すなわち、序論にて述べた生合成仮説における2つのエナミンを有する化合物 **3B** から四環性リコジン骨格 **5B** が生成する連続的環化反応をミミックし、四環性骨格の構築をフラスコ内で実現することとした。しかしながら **3B** では、後に15位ならびに7位水酸基の脱離の工程を要するために不適であると考え、**3B** の偽等価体として共役イミニウムイオン中間体 **11** を設定した。この時、窒素原子の保護基として **Bn** 基を配することで、望みのイミン-エナミン平衡が円滑に進行して仮想生合成経路と同様の連続的環化反応が起こり、**5B** へ導けると考えた。また、**11** の15位メチル基の立体化学によって、**D** 環形成の際に望みのコンフォメーションへ制御されることを期待した。中間体 **11** は直鎖状化合物 **10** より酸性条件下 **Boc** 基の脱保護を行うことで生成すると考察した。

以上のような生合成経路模擬の連続的環化反応を考慮に入れ、逆合成解析を行った (Scheme 7)。



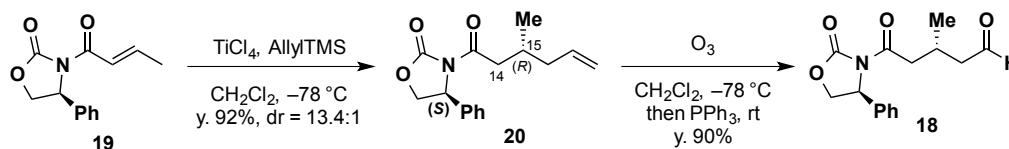
Scheme 7

まず、**1**のA環であるPyridine環は四環性骨格を有する**13**より最終段階で構築することとした。一方、**2**は**13**のBn基を除去した後、官能基選択的なアセチル化により導くこととした。次に鍵中間体である四環性化合物**13**は、酸性条件下における**10**の生合成経路模擬の連続的環化反応により合成する。環化反応前駆体**10**は、bis-Weinrebアミド体**15**の両端へ**16**を導入することで得られる**14**の二つのアルキンの選択的還元、続く水酸基の脱離反応により誘導できると考えた。また、**15**はラクトン**17**より導くとすれば、**17**はアルデヒド体**18**に対するアルドール反応による増炭にて合成できる。さらに**18**のアルデヒド基はオレフィンからオゾン分解により変換し、15位メチル基の立体化学はクロトンアミド**19**に対するジアステレオ選択的細見-櫻井アリル化反応により構築することとした。

続いて、第一節にて実際の合成について論述する。

第一節 環化反応前駆体の合成

まず初めに、クロトンアミド **19** を出発原料に細見-櫻井アリル化反応^{9c)}を行うことで、15位不斉炭素を構築した (Scheme 8)。



Scheme 8

19 に対して TiCl_4 存在下、Allyltrimethylsilane を作用させたところ、アリル付加体 **20** が収率 92% で得られた。本化合物は、 ^1H NMR において δ 5.77, 5.00 および 4.96 に末端二重結合由来のシグナルがそれぞれ観測されたことからその構造を確認した。またジアステレオ過剰率に関しては、Williams らの方法に従い、14 位水素の積分値により算出した¹⁶⁾。すなわち、(*S*)-Phenyloxazolidinone を有するクロトンアミド **19** を用いて本反応を行った場合、(*15R*) 体の 14 位水素は δ 2.90, 2.82 に、(*15S*) 体の 14 位水素は δ 2.99, 2.70 にそれぞれ観測されることから、その積分値の比よりジアステレオ過剰率を算出することが可能である。本方法を用いて算出したジアステレオ選択性は 13.4:1 となり、主生成物のメチル基の立体化学は *R* 配置であることを確認した (Figure 7)。

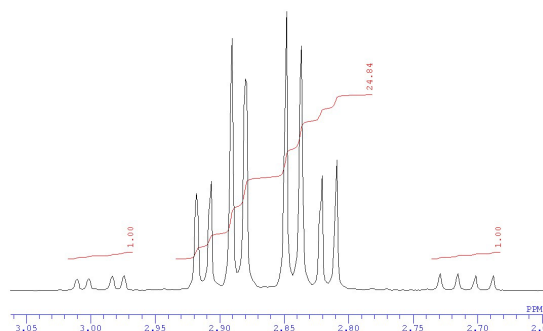
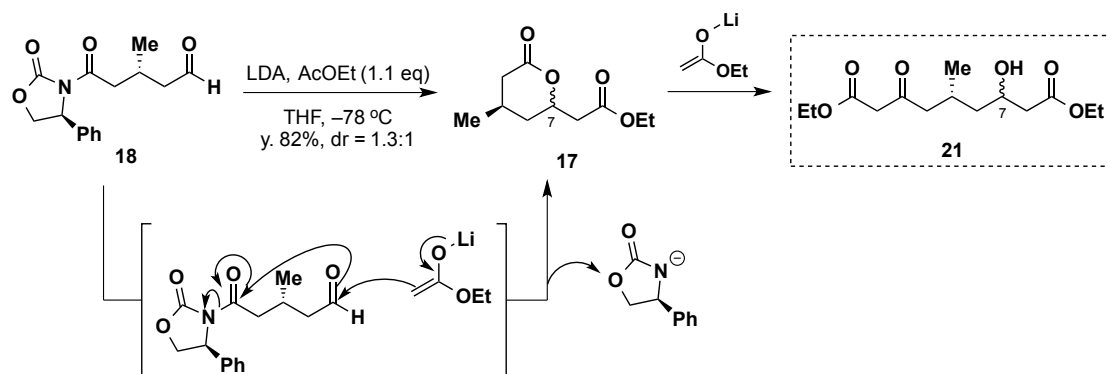


Figure 7. Determination of diastereomeric ratio by ^1H NMR

続いて、アリル付加体 **20** をオゾン分解によりアルデヒド体 **18** へと変換した。本化合物は ^1H NMR において δ 9.69 にアルデヒドに由来するシグナルを観測したことでその構造を確認した。

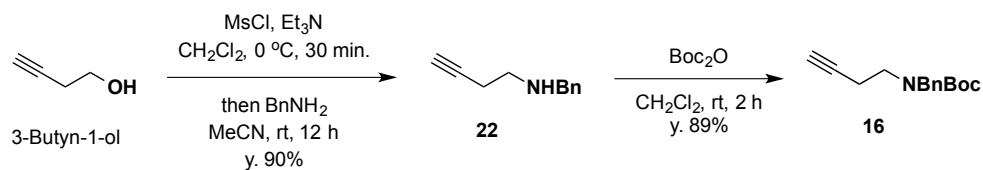
次にアルドール反応による二炭素の増炭を行った (Scheme 9)。AcOEt と LDA より調製したリチウムエノラートの THF 溶液を -78°C に冷却し、同じく -78°C に冷却した **18** の THF 溶液へゆっくり滴下したところ、アルドール反応に続いて分子内ラクトン化が速やかに進行し、**17** が収率 48% で得られた。この時、副生成物としてジエステル体 **21** が 22% 得られ、これは生成した **17** のラクトンカルボニルに対してもう一当量のリチウムエノラートが作用して生じたと考えられた。そこで、反応系中において **18** とリチウムエノラートを等しく存在させることを目的に、リチウムエノラートの THF 溶液を一気に滴下したところ、**21** の生成を抑

制させることができ、**17** の収率を 82%まで向上させることに成功した。また、本化合物は 7 位における 1.3:1 のジアステレオマー混合物として得られた。



Scheme 9

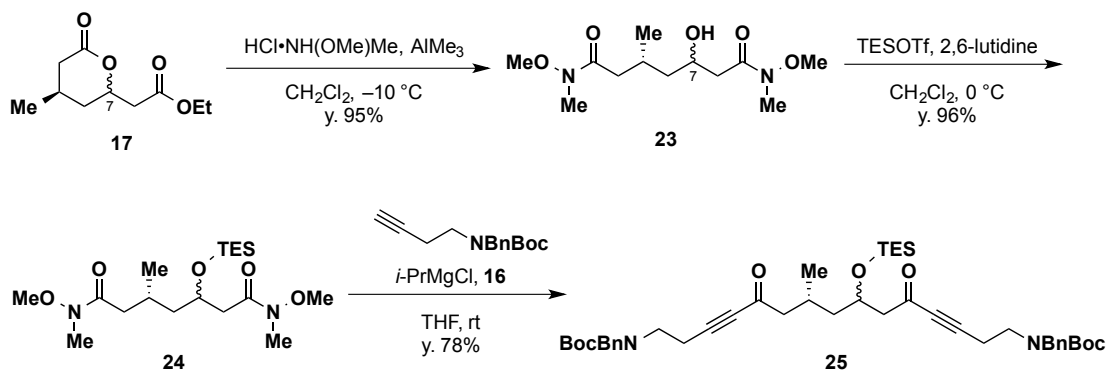
次に、bis-Weinreb アミド **15** とのカップリング反応に用いるアルキンユニット **16** を合成した (Scheme 10)。



Scheme 10

3-Butyn-1-ol に対して、 CH_2Cl_2 中、 Et_3N 存在下、 MsCl を作用させることで水酸基を Ms 化した後、ワンポットにて過剰量の BnNH_2 を加えて反応させることで、Benzylamine 体 **22** を収率 90%で得た。続いて、**22** の二級アミンを Boc 保護してアルキンユニット **16** を合成した。

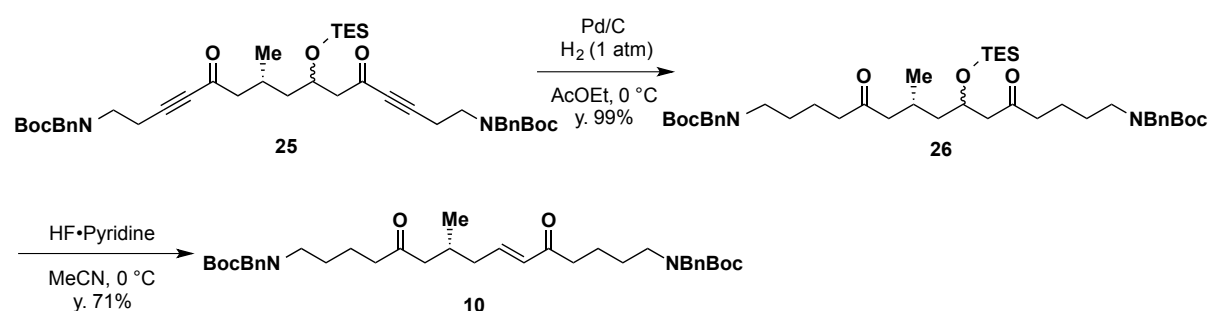
続いて、カップリング体 **25** の合成を行った (Scheme 11)。



Scheme 11

まず初めに、CH₂Cl₂ 溶液中、NH(OMe)Me・HCl と AlMe₃ を反応させることにより¹⁷⁾、系中にてアルミニウムアミドが発生し、ここへラクトン体 **17** を加えることでアミド交換反応が進行し、bis-Weinreb アミド体 **23** が収率 95% で得られた。本化合物は ¹H NMR において、Weinreb アミド基由来のメチル基のシグナルが観測されたことからその構造を確認した。続いて、**23** の二級水酸基を TES 保護して **24** とした後、アルキンユニット **16** と *i*-PrMgCl より調製したアルキニルマグネシウム試薬を作用させたところ、**25** をジアステレオマー混合物として収率 78% にて得た。本化合物は ¹H NMR において、 δ 7.35-7.22 に Bn 基のフェニル基由来の 10H 分のシグナル、 δ 1.50-1.45 に Boc 基由来の 18H 分のシグナルがそれぞれ観測されたことからその構造を確認した。なお、7 位水酸基がフリーの **23** に対して同様にカップリング反応を行ったところ、カップリング体が単一のジアステレオマーとして収率 45% にて得られた。この時、一方のジアステレオマーは副生成物との分離が困難であり、単離することができなかった。

すべての炭素鎖の導入を完了し、カップリング体 **25** が合成できたので、環化反応基質 **10** への官能基変換を行った (Scheme 12)。



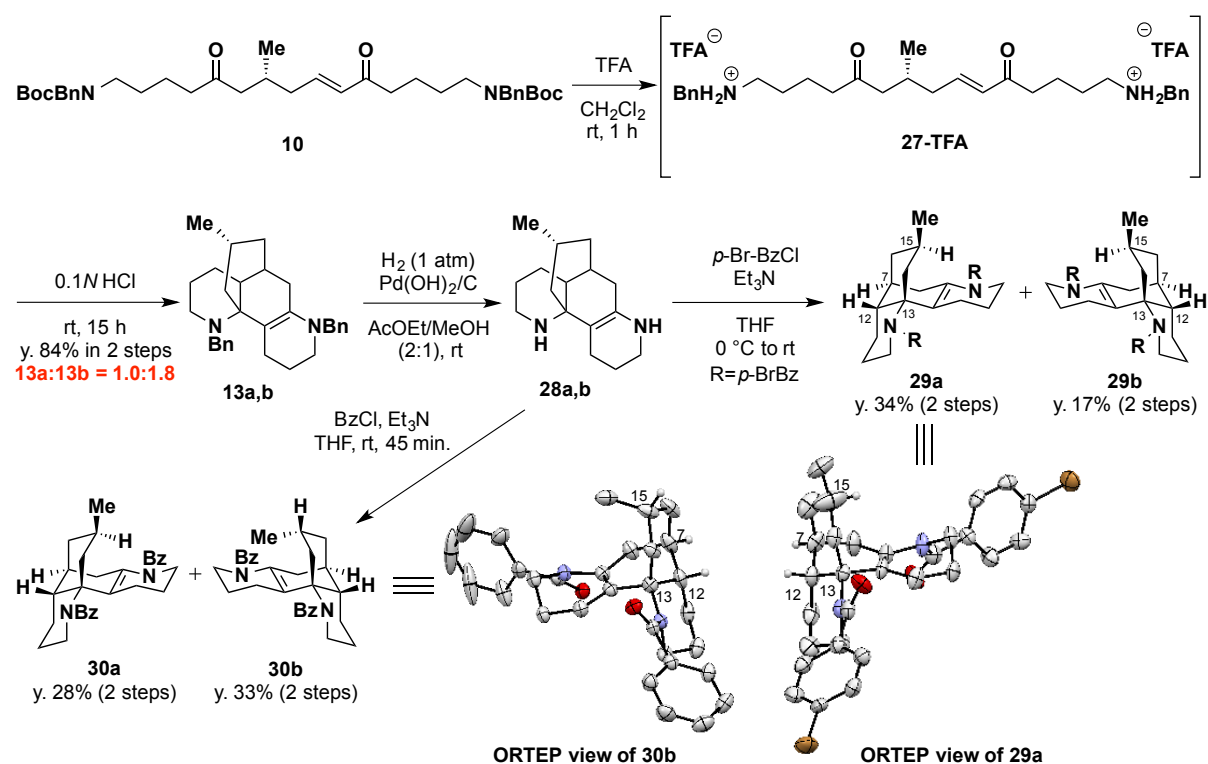
Scheme 12

AcOEt 中、水素雰囲気下、Pd/C を用いた接触還元反応を行い、アルキン部分を選択的に還元して **26** へ導いた。続いて、TES 基の脱保護の検討を行った。当初は TES 基を脱保護した後、水酸基を脱離基へと変換して脱離反応を行う予定であったが、合成ルートの短縮化を行うべく、TES 基の脱保護と脱水反応を一段階で行うこととした。フッ素源として TBAF-AcOH、HF·Pyridine、3HF·Et₃N を用いて検討を行った結果、MeCN 中、0 °C で HF·Pyridine を作用させた際に 1 時間で反応が完結し、目的の **10** を収率 71% で得ることができた。なお、本化合物の構造は ¹H NMR において、 δ 7.33-7.22 に 10H 分のシグナルが観測されたことにより Bn 基の存在を確認し、さらに δ 6.74, 6.06 に α,β -不飽和ケトンの二重結合のシグナル、また ESIMS において擬似分子イオンピーク 685 [M+Na]⁺ が確認されたことより決定した。

以上の合成経路にて環化反応前駆体である直鎖状化合物 **10** を得ることができたので、次に鍵反応である連続的環化反応の検討に着手した。詳細について次節で述べる。

第二節 連続的環化反応による四環性 Lycodine 骨格の構築

第一章にて合成した直鎖状化合物 **10** を用いた連続的環化反応を詳細に検討した (Scheme 13)。生物は酵素を巧みに使い水中で化学変換を行っているため、筆者も同様に水中での連続的環化反応を試みた。



Scheme 13

10 は Boc 基で保護されており、水に可溶でなかったため、まず室温下 TFA を作用させて脱保護を行った。TLC 上にて原料の消失が確認されたため、 CH_2Cl_2 を留去し **27** を TFA 塩として得た。なお、**27-TFA** の $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは Boc 基に由来するシグナルが消失し、 α,β -不飽和ケトン由来の二重結合のシグナルが観測されたため、この時点では環化反応は進行していないものと判断した。続いて、**27-TFA** を 0.1N HCl に溶解させて室温にて 15 時間反応を行ったところ、環化体と思われる化合物 **13a** と **13b** が 1.0:1.8 の混合物として得られた。なお、**13a,b** は分離困難であったため、その生成比は $^1\text{H NMR}$ において 15 位メチル基の積分値より算出した。続いて、X 線結晶構造解析による **13a,b** の構造と絶対立体配置の決定を目的として、結晶性の Benzamide 誘導体への変換を試みた。まず初めに、**13a,b** の混合物に対し、接触還元 $[\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}]$ 、Birch 還元、Polonovski 反応 ($m\text{CPBA}$, Ac_2O)、CbzCl による置換反応などを行ったが、複雑な混合物を与える結果となった。特に $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ を用いた比較的

温和な接触還元条件においても反応系が複雑化したことから、基質に原因があるのではないかと考えた。予想通り、CHCl₃など微量の酸が含まれている溶媒にさらした **13a,b** は、接触還元条件下で反応系が複雑化した。この知見より、精製後の **13a,b** を CHCl₃ で取り扱うことなく用いたところ、接触水素化条件にて脱 Bn 化が円滑に進行した。また、**13a,b** は MeOH への溶解性が低かったため、AcOEt と MeOH の混合溶媒を用い、Pd(OH)₂/C 存在下、室温下、1 atm で反応を行ったところ、ジアミン体 **28a,b** を得ることに成功した。**28a,b** の構造は ¹H NMR において Bn 基由来のピークが消失したこと、ESI-MS において擬似分子イオンピーク 246 [M+H]⁺ が確認されたことから確認した。**28a,b** は精製することなく次の反応に用い、*p*-Bromobenzamide 体 **29a,b** へと変換した。**29a,b** は SiO₂-MPLC にて容易に分離することができ、それぞれについて結晶化を検討した結果、Et₂O/*i*-Pr₂O 中にて **29a** を結晶化することに成功した。**29a** の X 線結晶構造解析を行った結果、**29a** 並びにその前駆体となる **13a** は新たに生成した 3 つの不斉炭素 (C7, C12, C13 位) が天然物と同一の立体化学を有することが明らかとなった。一方の **29b** は結晶化が困難であったため、ジアミン体より Benzamide 体 **30b** へと変換したところ、*n*-Hexane/Et₂O にて結晶を得ることができた。**30b** の X 線結晶構造解析を行ったところ、**30b** 並びにその前駆体となる **13b** は新たに生成した 3 つの不斉炭素 (C7, C12, C13 位) とともに、**13a** とは逆の立体化学を有することが判明した。なお、後述する検討において **30b** の 2 つのアミド基を LiAlH₄ による還元で付すことで **13b** が得られることを確認した。以上のことから、連続的環化反応により生成した **13a** が目的とする環化体であると決定し、合成計画 (Scheme 6) にて示したように、想定した連続的環化反応が進行し四環性 Lycodine 骨格を有する **13a** が生成することが立証された。

続いて、本環化反応における生成物に関する考察について述べる (Figure 8)。**10** の環化反応により得られる ABCD 環を有する四環性化合物 **13** は、15 位以外の不斉炭素 (C7, 12, 13) が新たに構築されるため、これを考慮すると以下の 4 つの立体化学を有する化合物 (Type I, II, III, IV) が考えられる。しかしながら、本反応では後述する検討においても、**13a**, **13b** のみが見られる結果となった。

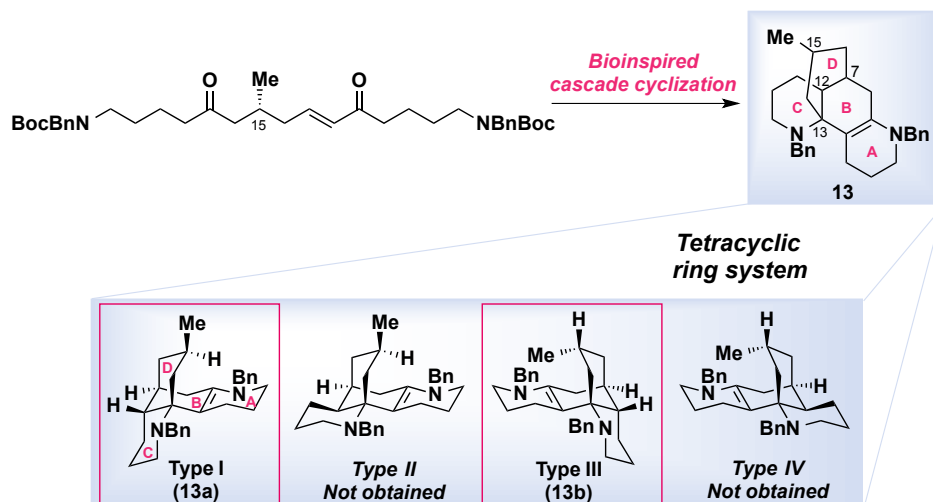
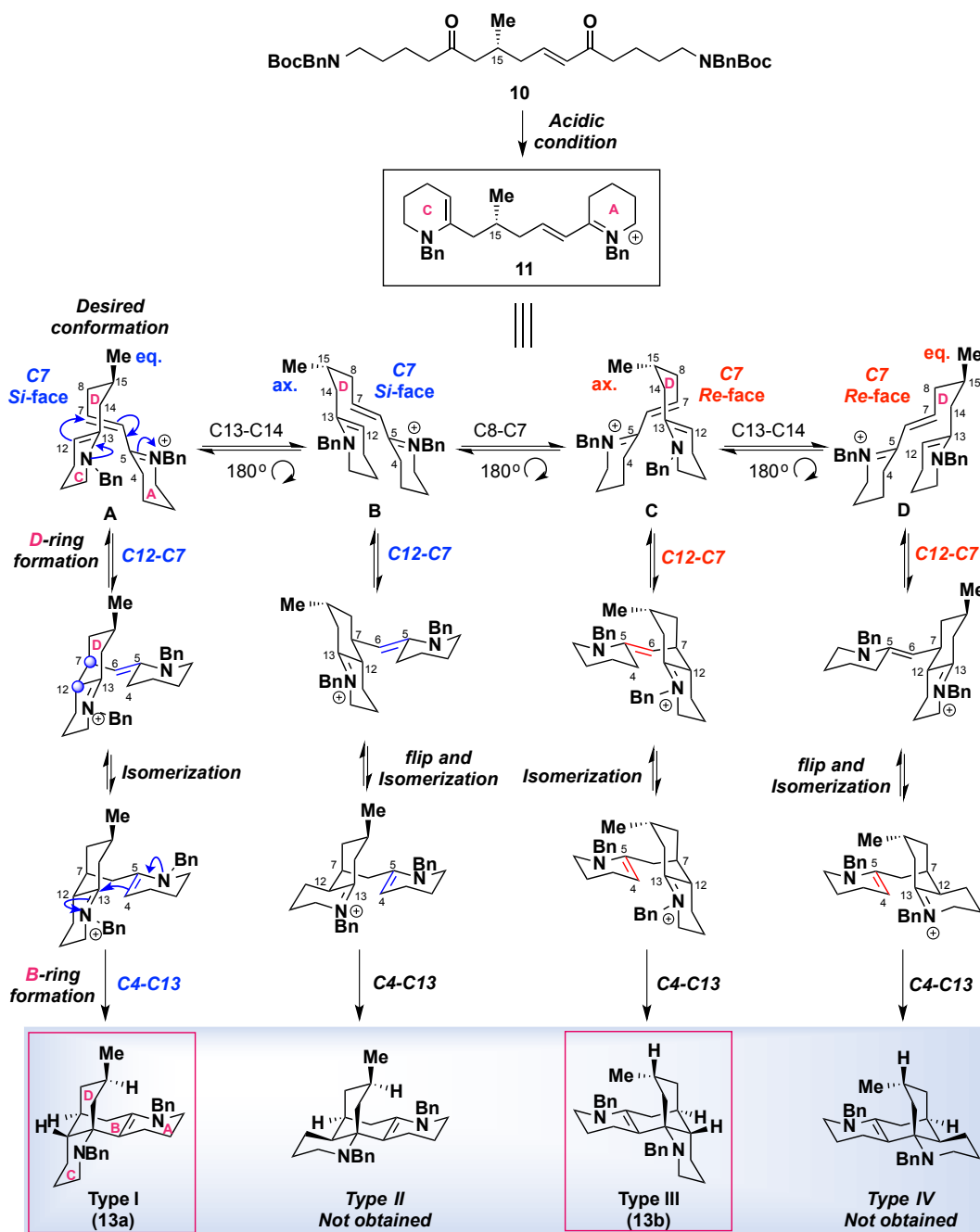


Figure 8. Assumed cascade cyclization for synthesis of tetracyclic ring system and access to four different stereochemistries.

13a, 13b の生成機構については以下の様に考察した (Scheme 14)。

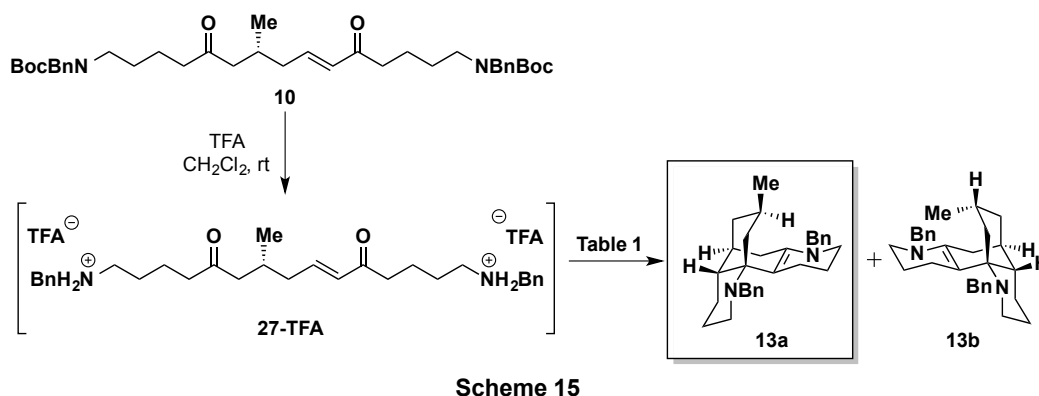


Scheme 14

本連続的環化反応は 15 位メチル基の不斉点のみで、四環性化合物のもつすべての立体化学が制御されている。さらに、最も重要なステップのジアステレオ選択性を決定する段階は D 環形成であると考えられる。すなわち、まず初めに **10** の Boc 基の脱保護により A, C 環が形成して共役イミニウムイオン中間体 **11** が生じ、続いて最初の C12-C7 位間の反応により D 環が形成する際、いす型遷移状態を経ると考えられる。この時、15 位メチル基が equatorial 配

置をとるコンフォメーション A, D と axial 配置をとるコンフォメーション B, C が考えられる。まず、今回得られた **13a** の生成に関しては次のように考察できる。**11** のコンフォメーション A において、7 位オレフィンに対して *Si* 面から面選択的にエナミンの 12 位炭素が攻撃することで、C7, C12 位の立体化学が構築される。さらに、イミニウム-エナミン平衡による二重結合の異性化と続く Mannich 様反応により C4-C13 位が結合することによって B 環が形成され、所望の四環性化合物 **13a** へと導かれる。一方、**13b** に関しては、**11** のコンフォメーション C において、7 位オレフィンとエナミンが共にコンフォメーション A の場合とは逆の攻撃面で反応が進行し、7 位オレフィンに対して *Re* 面から 12 位炭素が攻撃することで生成すると考察できる。しかし、本反応では **13b** が主生成物として得られ、この結果は通常不利である 15 位メチル基が axial 配置をとるコンフォメーション C が優先しているため、依然として議論の余地を残す結果である。また、今回得られなかった Type II, IV の化合物の場合は、C12-C7 位間の結合形成後、C4-C13 位間での反応が進行するために、それぞれ D 環が反転する必要があり、これが速度論的障壁となるために生成しなかったと考えた。

四環性化合物 **13a, b** の構造が明らかとなったので、連続的環化反応の立体選択性の向上を目指して検討を行った (Scheme 15, Table 1)。



Entry	HCl aq.	Temp.	Time (h)	Total yield (%)	13a : 13b*
1	0.1N HCl	50 °C	12	86	1.0 : 1.9
2	0.1N HCl	50 °C	36	83	1.0 : 1.9
3	0.1N HCl	120 °C	12	84	1.0 : 2.3
4	0.1N HCl	0 °C	24	90	1.0 : 1.2
5	5N HCl	rt	1	90	1.0 : 1.0

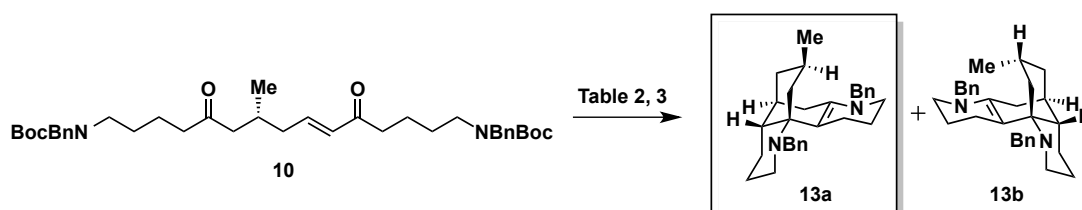
*Determined by ¹H NMR

Table 1. Optimization of conditions for cascade cyclization.

初めに、**10** に対して TFA を作用させて Boc 基の脱保護を行った後、二級アミンが完全にプロトン化されてしまうことを避けるため、塩酸の濃度を 0.1N に固定し、反応温度・時間の

検討を行った (Entry 1-4)。50 °Cにて反応時間の影響を確かめたが、収率、選択性共に変化が見られず、**13b** を主生成物として与えた (Entry 1, 2)。次に 120 °Cにて検討を行ったが、こちらも **13b** が優先して生成した (Entry 3)。この結果より、**13a** に比べ **13b** の方がより熱力学的に安定であることが示唆されたため、より低温での反応が好ましいと考えた。そこで、0 °Cにて反応を行ったところ、長時間を要したが収率よく目的物を与え、**13a** の生成比が増加した。更に、5*N* HCl を用いて反応時間の短縮を試みた結果、選択性を **13a**:**13b** = 1:1 へと向上させることに成功した。

続いて、脱 Boc 化と環化反応を一挙に行うことを目的として、検討を行った (Scheme 16, Table 2)。



Scheme 16

Entry	Brønsted acid (eq.)	Solvent	Temp.	Time (h)	Total yield (%)	13a : 13b*
1	TFA (20)	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	78	1.0 : 3.8
2	(+)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	rt	12	44	2.3 : 1.0
3	(+)-CSA (20)	1,4-Dioxane	rt	42.5	54	2.3 : 1.0
4	(+)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	4	72	1.8 : 1.0
5	PTSA•H ₂ O (20)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	2	66	1.5 : 1.0
6	DPP (30)	CH ₂ Cl ₂	25 °C	22	46	3.7 : 1.0
7	(+)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	0 °C to 10 °C	6 to 18	N.R.	-

*Determined by ¹H NMR

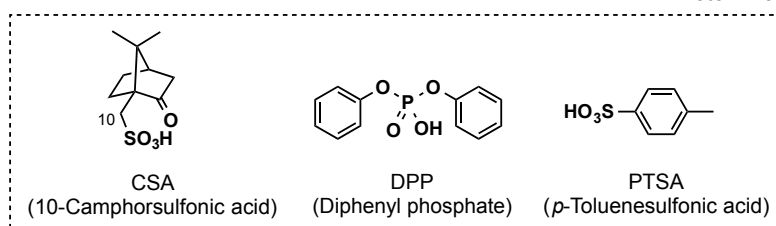


Table 2. Screening of Brønsted acid in the cascade cyclization.

まず、酸として TFA を用い、CH₂Cl₂ 中室温下で反応を行ったところ **13b** が主生成物として得られた (Entry 1)。次に嵩高いブレンステッド酸である(+)-CSA を用いたところ、選択性がこれまでと逆転し、所望の **13a** を主生成物として与えた (Entry 2)。溶媒として 1,4-Dioxane を用いると反応の進行が遅くなったため (Entry 3)、以降の検討では主として CH₂Cl₂ を用いることとした。続いて、温度を 25 °C に固定し、酸触媒の選択性に対する比較を行った (Entry

4-6)。その結果、DPP (Diphenyl phosphate)を用いた場合に、収率は低かったものの最も良好な選択性 (**13a:13b** = 3.7:1.0)を与えた (Entry 6)。さらなる低温下における選択性への影響を確かめる目的で、(+)-CSA を用いて 0 °C にて反応を行ったが、脱 Boc 化が起こらず、10 °C へ昇温しても反応が進行しない結果となった (Entry 7)。これまでの結果から、選択性に反応時間は大きな影響を及ぼしておらず、酸の嵩高さ、溶媒、あるいは反応温度が重要なファクターであると考えた。そこで、これらの影響を確かめるべく、CSA および DPP を用い、溶媒、温度の検討を行った (Table 3)。

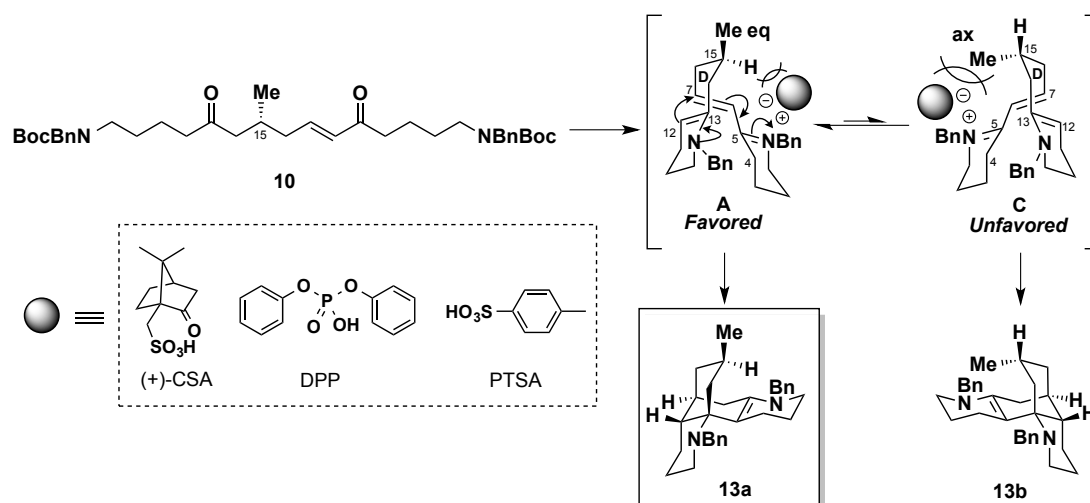
Entry	Brønsted acid (eq.)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Total yield (%)	13a : 13b*
1	(+)-CSA (20)	MeOH	25	18	47	1.0 : 1.0
2	(+)-CSA (20)	Toluene	40	3	54	1.4 : 1.0
3	(+)-CSA (20)	Toluene	80	3	47	1.0 : 1.0
4	(+)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	50	1	61	3.0 : 1.0
5**	(+)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	50	2	68	1.9 : 1.0
6	(-)-CSA (20)	CH ₂ Cl ₂	50	1	58	2.3 : 1.0
7	DPP (30)	MeOH	25 to 60	9 to 18	75	1.0 : 2.8
8	DPP (20)	CH ₂ Cl ₂	50	3	67	1.7 : 1.0
9	DPP (20)	AcOEt	25	24	42	2.4 : 1.0
10	DPP (20)	MeCN	50	3	76	1.4 : 1.0

*Determined by ¹H NMR. ** 1 gram scale

Table 3. Optimization of conditions for cascade cyclization.

まず、(+)-CSA を用いて検討を行った (Entry 1-4)。溶媒として MeOH を用いた場合、反応速度が低下し、選択性も **13a:13b** = 1.0:1.0 まで低下したため、プロトン性溶媒は不適であることが示唆された (Entry 1)。続いて、Toluene を用いてそれぞれ 40 °C, 80 °C における反応温度の影響を確かめたところ、後者にて選択性の低下が見られた (Entry 2,3)。次に、再び溶媒として CH₂Cl₂ を用い、50 °C にて反応を行ったところ、収率 61%、かつ高い選択性 (**13a:13b** = 3.0:1.0)にて **13a** を得ることに成功した (Entry 4)。本反応はグラムスケールにおいても反応は円滑に進行し、若干のジアステレオ選択性の低下は見られたが、良好な収率にて **13a** を得ることができた (Entry 5)。また、CSA の場合、そのキラリティーの影響も予想されたことから、(-)-CSA を用いて検討を行ったところ、収率、選択性共に大きな差異は認められなかった (Entry 6)。一方、DPP を用いた検討においても MeOH 中では、選択性が低下し **13b** を主生成物として与えた (Entry 7)。さらに、溶媒、温度を検討したが (Entry 8-10)、Entry 4 を上回る結果は得られなかった。以上の結果より、(+)-CSA を用いた Entry 4 を最適条件とした。また、本環化反応は短時間で生成物が得られるため、非常に有用な反応であると考えている。

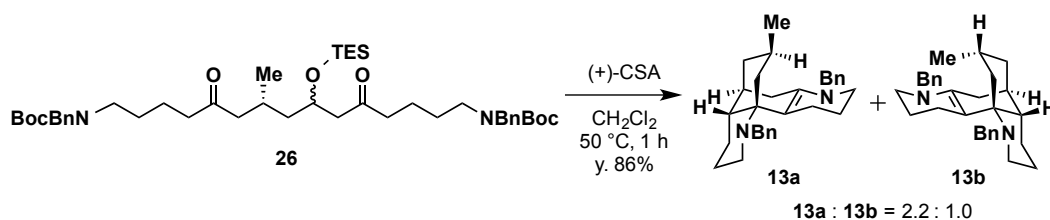
嵩高いブレンステッド酸を用いることでジアステレオ選択性が向上した理由に関しては以下のように推察した (Scheme 17)。



Scheme 17

本環化反応では、HCl aq.や TFA などを用いた条件では、理由は不明であるが、遷移状態においてコンフォメーション C が優先し、ジアステレオマー **13b** が主生成物として得られる結果であった。しかし、非プロトン性溶媒中、嵩高い(+)-CSA や DPP を作用させた場合、Scheme 17 に示すように、そのカウンターアニオンが中間体 A, C におけるイミニウムイオンの近傍に存在することになる。この時、コンフォメーション C はアキシアル配置の 15 位メチル基とアニオンの立体反発が生じて不安定化されることでコンフォメーション A が有利となり、**13a** が主生成物として得られたと考察した。一方、MeOH などのプロトン性溶媒を用いた場合は、アニオンが溶媒和を受けることで、立体効果が阻害されているものと考えられる。

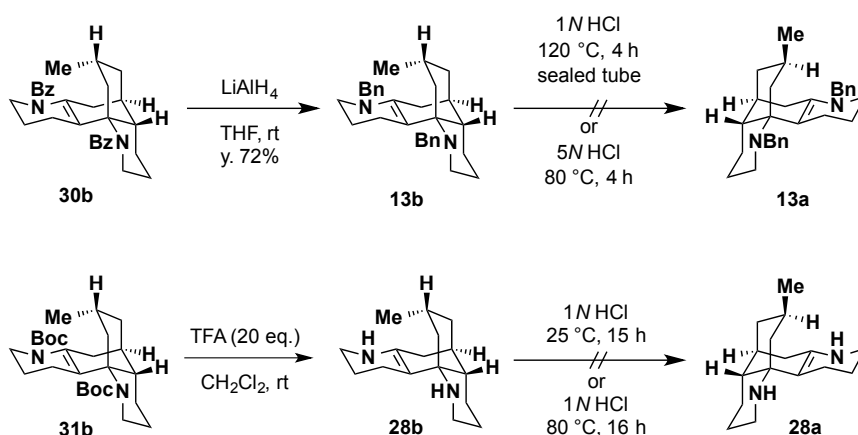
続いて、合成経路を短縮化することを目的に、TES 保護体 **26** からダイレクトに四環性化合物 **13a** へ導くことを検討した (Scheme 18)。



Scheme 18

26 に対し、これまでの最適条件を適用したところ、ジアステレオ選択性は若干低下したが、高収率にて **13a** を得ることができ、合成経路の短縮に成功した。

また、**13a,b** は互いに異性化する可能性も考えられたため、**13b** を酸性条件に付して反応を行った (Scheme 19)。



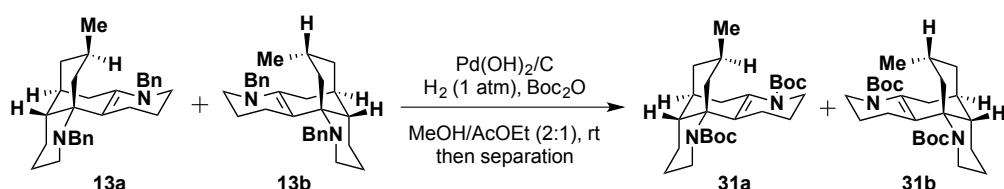
Scheme 19

まず、**30b** の Bz 基を LiAlH_4 によって還元することで収率 72%にて **13b** を得た。続いて、**13b** に対して封管中 $120\text{ }^\circ\text{C}$ にて 1N HCl を作用させる条件、および 5N HCl 中、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ の条件で反応を行ったが、いずれにおいても **13b** が回収されるのみであった。また、bis-Boc 体 **31b** (本化合物の合成は後述する)に対して TFA を作用させて Boc 基の除去を行うことでジアミン **28b** へと導き、**28a** への異性化を検討したが、基質が分解するのみであった。これは二級アミンである **28b** の加水分解が進行しているためであると考えた。

以上のように、筆者は連続的環化反応の詳細な検討を行い、目的の四環性化合物を主生成物として得る最適条件を見出すことに成功したため、続いて Lycodine (**1**)と Flabellidine (**2**)の全合成へ向けた検討を行った。次節にてその詳細を論述する。

第三節 (-)-Lycodine および(+)-Flabellidine の不斉全合成

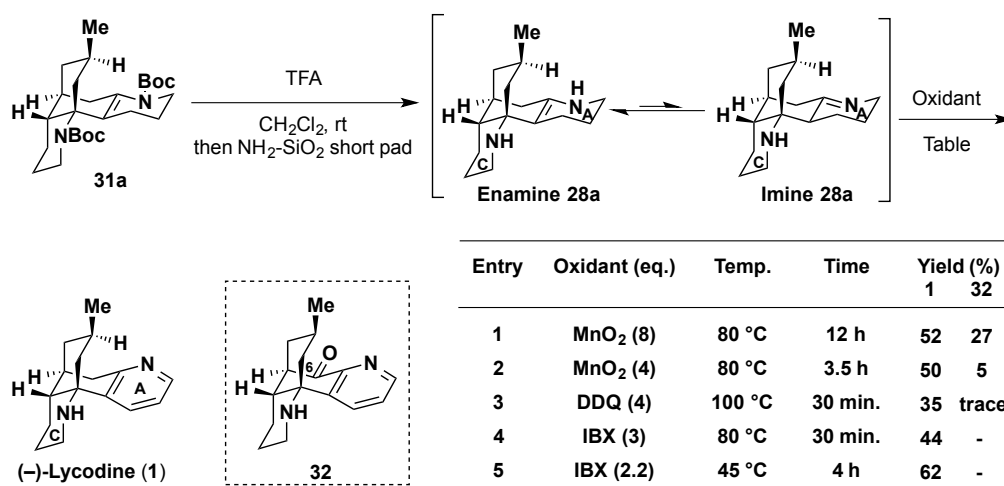
生合成経路模倣の連続的環化反応により、所望の四環性化合物 **13a** を主生成物として得ることに成功したので、続いて、Lycodine (**1**)と Flabellidine (**2**)の全合成へ向け、各種官能基変換を行った (Scheme 20)。



Scheme 20

四環性化合物 **13a,b** は分離困難であったため、脱 Bn 化とともに Boc 保護を行うことで bis-Boc 体 **31a,b** へと変換し、分離を試みた。種々分離条件を検討した結果、SiO₂-MPLC にてそれぞれのジアステレオマーを分離することに成功した。**31a** 並びに **31b** は ¹H NMR において、それぞれ Bn 基由来のシグナルが消失し、2 つの Boc 基のシグナルが観測されたことからその構造を確認した。

次に、Lycodine (**1**)の全合成を目指し、A 環部の選択的な酸化反応を検討した (Scheme 21)。

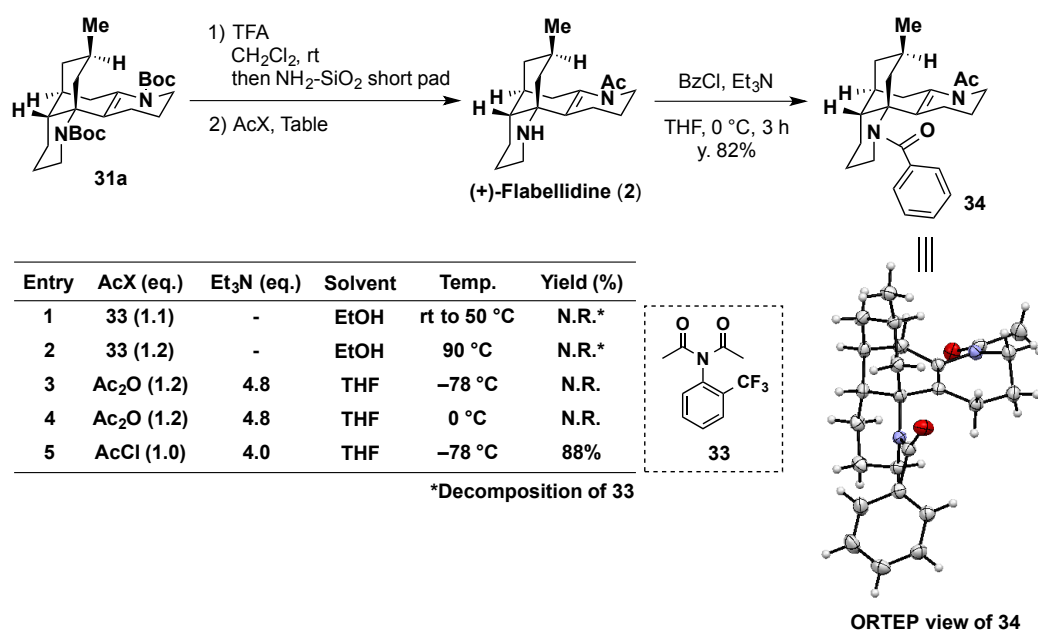


Scheme 21

まず、**31a** に対して TFA を作用させて Boc 基の除去を行った後、amino-silicagel の short pad に付すことで **28** を得た。本化合物の ¹H, ¹³C NMR を測定したところ、エナミン **28a** とイミン **28b** の平衡混合物であったが、平衡はほぼ **28a** に偏っており、精製を行うことなく次の A

環部の酸化反応の検討に用いた。第一選択として、 MnO_2 を用い¹⁸⁾、Benzene 中 $80\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応を行ったところ、収率 52%で(-)-Lycodine (**1**)を得ることに成功した (Entry 1)。しかし、本反応では Pyridine 環形成後、さらに 6 位が酸化された **32** が 27%で得られる結果となった。そこで、 MnO_2 を 8 当量から 4 当量へと減じたところ **32** の生成を 5%にまで抑制させることができたが、**1** の収率向上はみられなかった (Entry 2)。また、A 環が選択的に酸化された理由は、C 環の窒素の隣が四級炭素であるため、A 環の窒素が優先して MnO_2 に吸着したためであると考えた。続いて、他の酸化剤、温度、溶媒の検討を行ったところ (Entry 3-5)、DMSO 中、 $45\text{ }^\circ\text{C}$ で IBX を作用させることで、最も良好な収率 (62%)で**1**へ導くことができた¹⁹⁾ (Entry 5)。また、IBX 酸化では **32** の生成を完全に抑制できることが判明した (Entry 4, 5)。合成した **1** は各種スペクトルデータが旋光度を含めて天然物のものと良く一致したことからその構造を確認した。なお、本合成は **1** の不斉全合成としてこれまでで最も短工程の合成である (クロトンアミド **19** より 11 工程)。

続いて、Flabellidine (**2**)の合成へ向け、官能基選択的なアセチル化の検討を行った (Scheme 22)。

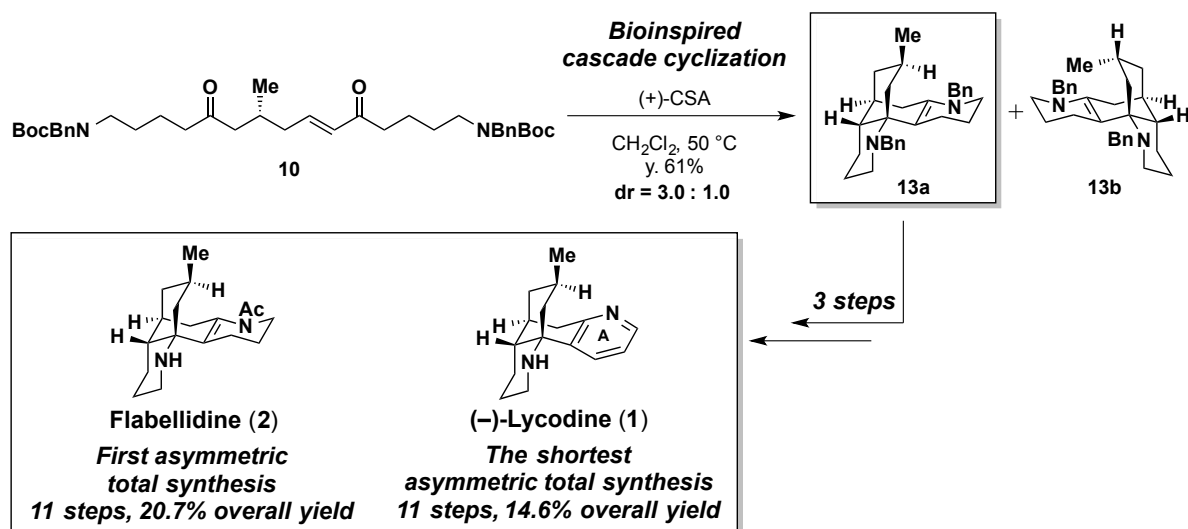


Scheme 22

まず、立体障害の小さい窒素原子を選択的にアセチル化する試薬である **33**²⁰⁾を用いて検討を行ったが、室温では反応が進行しなかったため、 $50\text{ }^\circ\text{C}$ あるいは $90\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応させたところ、**33** が徐々に分解するのみで **2** を得ることはできなかった (Entry 1, 2)。続いて、Ac₂O を用いて低温下で検討を行ったが、反応は進行しなかった (Entry 3, 4)。そこでさらに反応性の高い AcCl を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて作用させたところ、反応は円滑に進行し、二段階収率 88%と高収率

にて(+)-Flabellidine (**2**)を得ることに成功した (Entry 5)。**2** の単離文献は古く、詳細な NMR、旋光度などが記載されていなかったが、本化合物の構造決定を報告した MacLean らは、Lycodine (**1**)より Acetylflabellidine へと誘導化することでその構造を確認している¹⁴⁾。一方筆者は、合成した **2** を結晶性の Benzamide 体 **34** へと誘導化した後、X 線結晶構造解析により、**2** の構造確認を行った。

以上、筆者は直鎖状化合物 **10** を用いた生合成経路模擬の連続的環化反応により、所望の四環性化合物 **13a** の合成に成功した (Scheme 23)。また、本アルカロイドの生合成経路は完全には解明されていないため、本連続的環化反応をフラスコ内で実現したことにより、その仮説を化学的手法によってサポートすることができたと考えている。さらにこの共通中間体 **13a** を起点として、(-)-Lycodine (**1**)のこれまでで最も短段階となる不斉全合成 (11 工程、総収率 14.6%)、ならびに(+)-Flabellidine (**2**)の初の不斉全合成を達成した (11 工程、総収率 20.7%)。



Scheme 23

第二章 (-)-Huperzine B 及び(+)-Casuarine A の不斉全合成研究

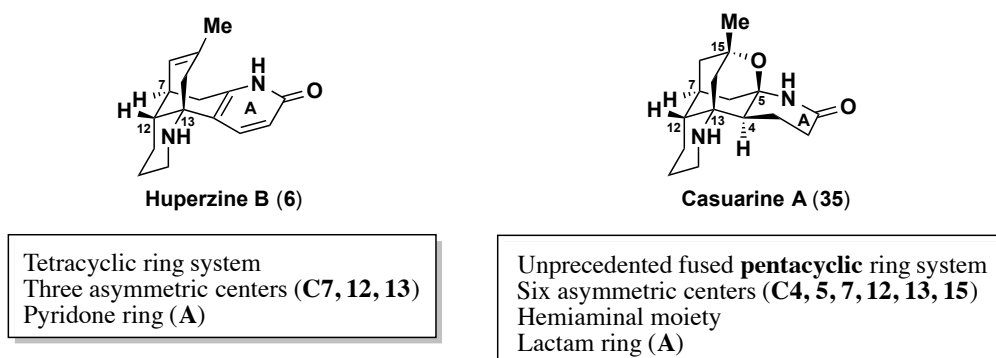
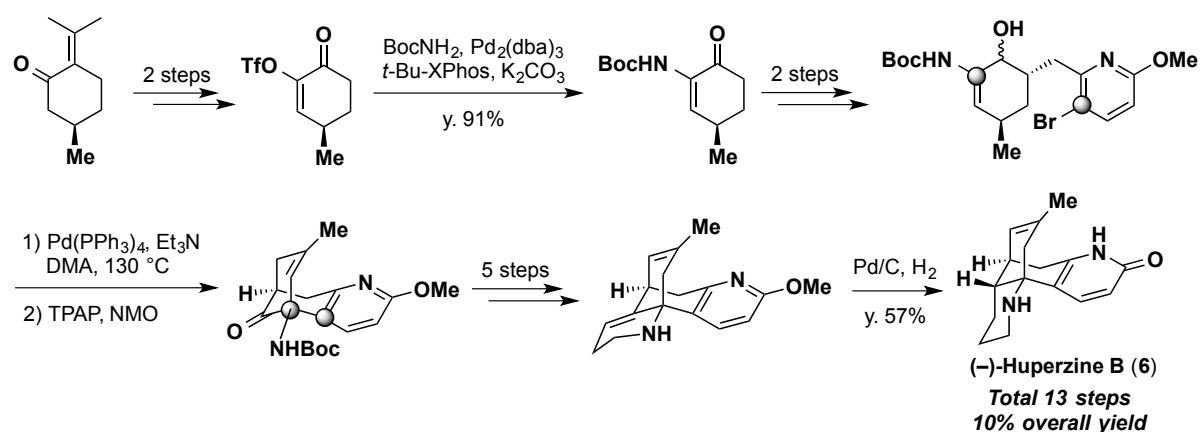


Figure 9. Structures of huperzine B and casuarine A.

Huperzine B (6)は Huperzine A とともに 1986 年に中国産 *Huperzia serrata* から単離・構造決定された Lycodine 型リコポジウムアルカロイドである^{7a)}。本化合物は、Huperzine A に比べて AChE 阻害活性は弱いながら毒性が低いことが知られており、その二量体型の誘導体が Hup A を上回る AChE 阻害活性を示すことが報告された²¹⁾。その生物活性に興味をもち、これまでに Bai (序論、Scheme 3)、Lee らによる 2 例のラセミ全合成^{11,22a)}と Lin らによる初の不斉全合成^{22b)}が報告されている。以下に Lin らの不斉全合成を示す (Scheme 24)。



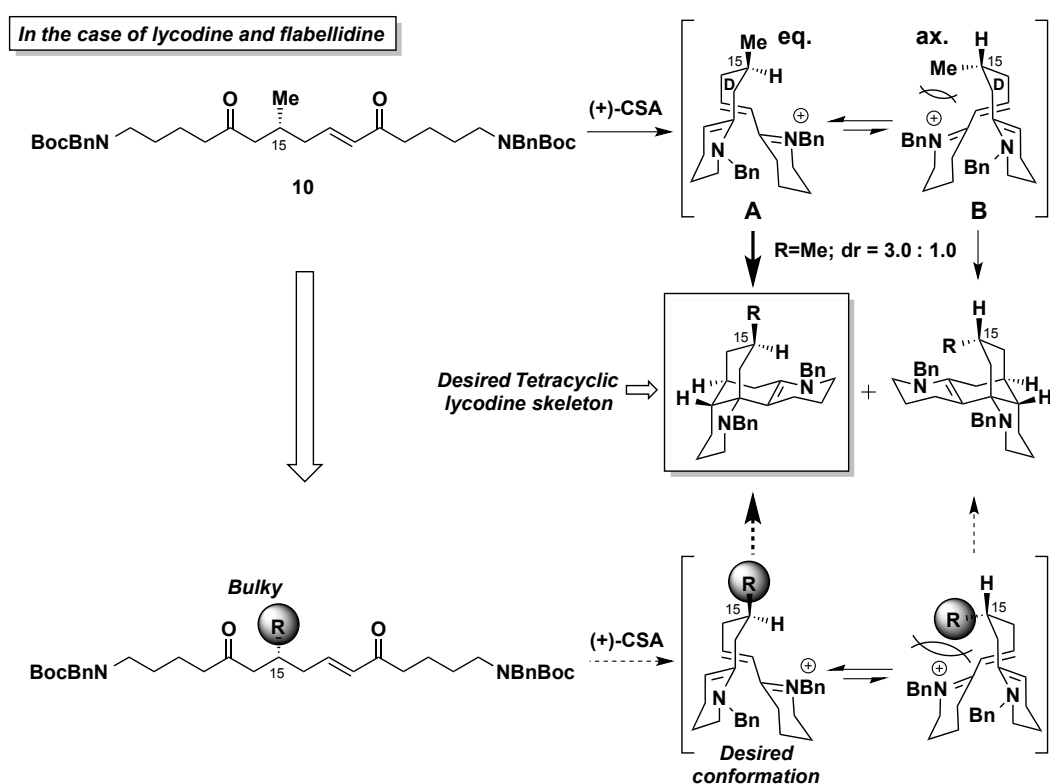
Scheme 24

一方、Casuarine A (35)は Zhao らによって近年単離²³⁾された Lycodine 型アルカロイドである。本化合物は、2つの四級不斉炭素を含む6つの不斉中心と Lycodine 類では前例のない5環性かご型構造を有することから、合成化学的観点から非常に興味深い化合物である。

筆者は、これらアルカロイドの骨格構築においても生合成経路模擬の連続的環化反応が有用であると考え、本合成法を適用することによる全合成研究を計画した。

第一節 第二世代環化反応基質の合成

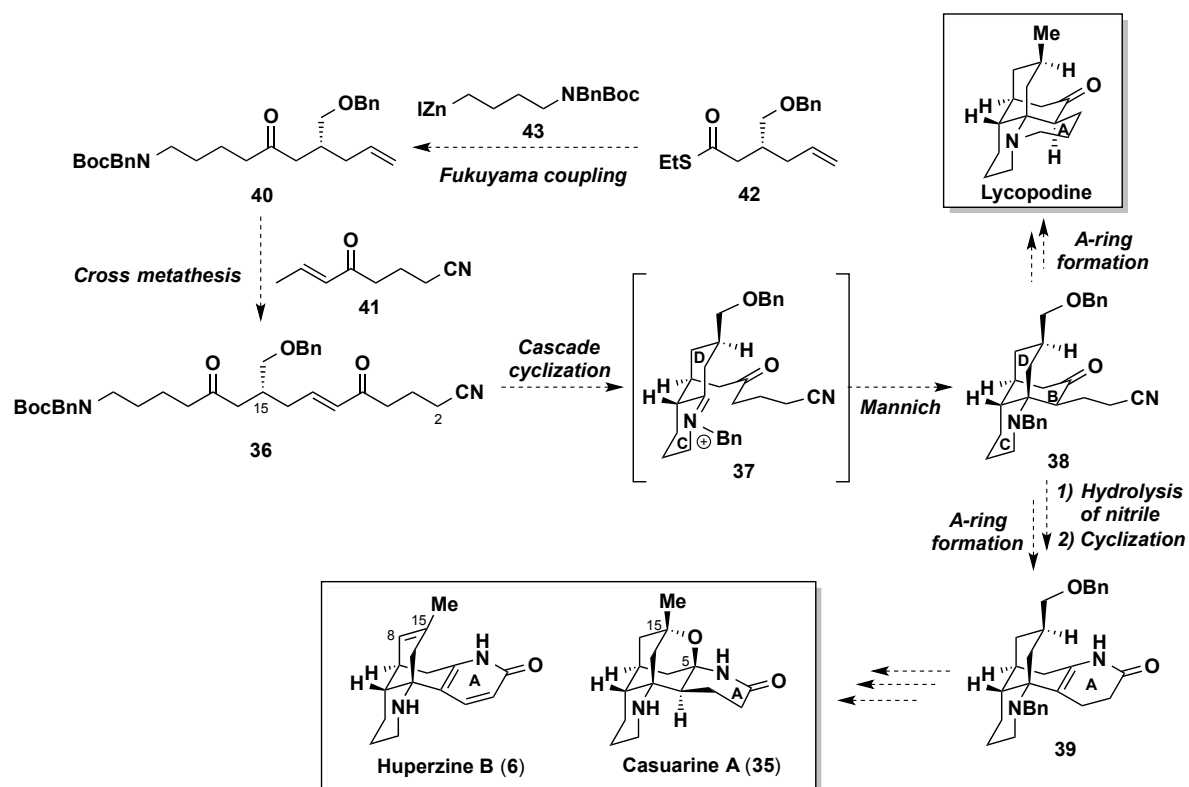
Huperzine B (**6**)と Casuarine A (**35**)を合成するにあたり、第一章で見出した連続的環化反応のジアステレオ選択性の更なる向上を目指すこととした (Scheme 25)。Lycodine と Flabellidine の合成で用いた第一世代環化反応基質 **10** を用いた連続的環化反応では、(+)-CSA を作用させた場合に、D 環形成の際のいす型遷移状態において、15 位メチル基が equatorial 配置をとるコンフォメーション A が有利となった。しかしながら、その選択性は 3.0:1.0 と満足のいくものではなかった。そこで、15 位に嵩高い官能基を導入することで、環化反応における遷移状態のコンフォメーションを制御し、これにより選択性の向上が達成できると考察した。



Scheme 25

そこで、新たに第二世代環化反応基質 **36** を考案し、本化合物の連続的環化反応を鍵反応とした Huperzine B (**6**)および Casuarine A (**35**)の合成を計画した (Scheme 26)。36 の 15 位置換基としてベンジルオキシメチル基 (-CH₂OBn)を選択し、さらに、この一級水酸基を足がかりに **6** の C8-C15 位オレフィンおよび **35** の C15 位と C5 位を結ぶ酸素原子架橋構造の構築がそれぞれ可能であると考えた。また、36 の設計においては、**6** および **35** に共通する A 環部のアミド基の構築を見据え、2 位にニトリル基を導入することとした。続いて、36 の連続的環化反応を行うことで、これまでと同様 C,D 環が形成後、生じたイミニウムイオン中間体 **37**

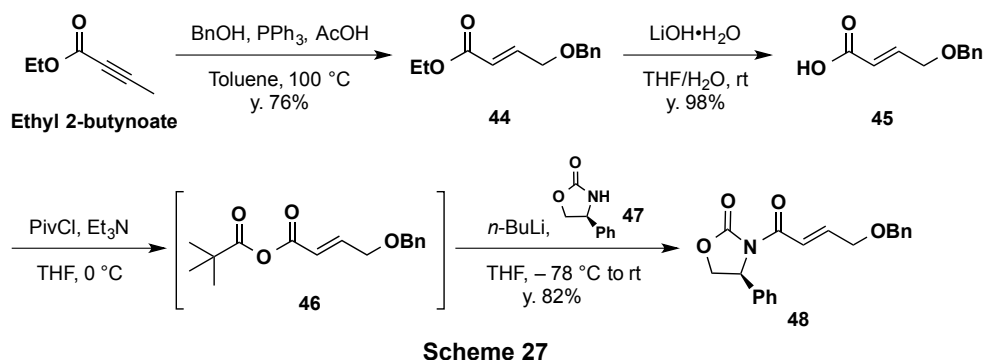
において分子内マンニッヒ反応が進行することで、三環性化合物 **38** が得られると考察した。なお、本マンニッヒ反応に関しては Heathcock らが(±)-Lycodine (**1**)合成の際の鍵反応において類似基質を用いて行っている (序論、Scheme 4)。続いて、A 環を構築することでジヒドロピリドン **39** を合成し、**39** を共通中間体として **6** および **35** へ導くこととした。一方、**38** から枝分かれして、Lycopodine 型リコポジウムアルカロイド類の合成へ展開可能であると考察した。また、環化反応基質 **36** は光学活性なアルケン **40** とニトリル基を有するエノン **41** とのクロスメタセシスによって効率的に合成できると考察した。アルケン **40** はチオエステル **42** と有機亜鉛試薬 **43** との福山カップリングにより合成することとした。本手法を用いることにより、**43** の他、様々な窒素官能基を有するアルキル鎖が導入可能であるため、基質制御による環化反応の選択性に関して網羅的な解析も可能になる。



Scheme 26

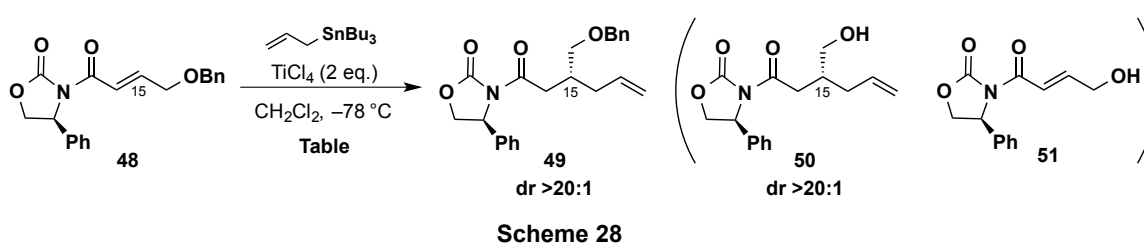
以下、実際の合成について詳述する。

アルケン **40** の合成を目指し、初めにジアステレオ選択的アリル化反応の基質となる α, β -不飽和イミド **48** の合成を行った (Scheme 27)。



Ethyl 2-butynoate を出発原料に、Trost らによって報告された方法²⁴⁾に従い、 PPh_3 触媒による異性化-ベンジルアルコールの付加反応を行うことで α, β -不飽和エステル **44** を合成した。本化合物は $^1\text{H NMR}$ において、 δ 6.97, 6.13 に α, β -不飽和エステル由来のオレフィンに由来するシグナルを観測したこと、さらに Bn 基由来の芳香族ピークを確認したことからその構造を確認した。続いて、**44** を THF/ H_2O の混合溶媒中、水酸化リチウムにより加水分解することでカルボン酸 **45** へと導き、不斉補助基 **47** との縮合反応を行った。**45** に対して Et_3N 存在下 PivCl を作用させて系中で混合酸無水物 **46** を調製し、これを別途 $n\text{-BuLi}$ で処理した **47** と反応させることにより、収率 82%で **48**²⁵⁾ を合成した。本化合物は $^1\text{H NMR}$ において、 δ 4.27, 4.69 および 5.48 に不斉補助基由来のシグナルが観測されたことにより、構造を確認した。

次に、ジアステレオ選択的アリル化による 15 位の立体構築を行った (Scheme 28, Table4)。



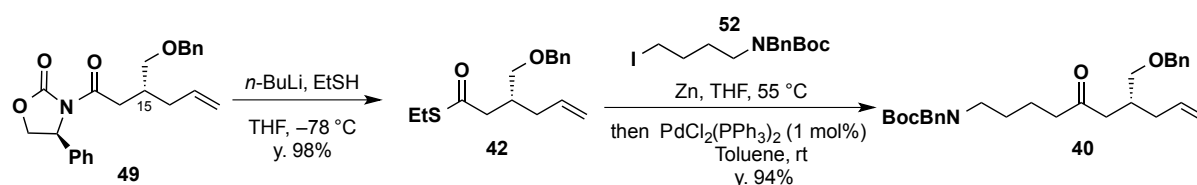
Entry	AllylSnBu ₃ (eq.)	Result
1	2.0	49 (55%), 50 (9%), 48 (25%), 51 (3%)
2	3.0	49 (76%), 50 (16%), 48 (1%)

Table 4. Optimization of diastereoselective allylation.

まず初めに、文献記載の方法²⁶⁾にて反応を行ったところ、所望の **49** を文献と同様の高い立体選択性 ($\text{dr} >20:1$)にて収率 55%で得ることができた。しかし、原料が 25%回収され、**49**

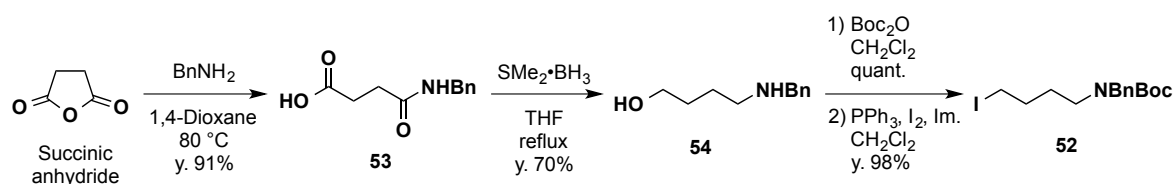
の Bn 基が脱保護された **50** も 9%得られる結果となった (Entry 1)。そこで、種々検討した結果、AllylSnBu₃ の当量を増加したところ、**49** を 76%で得ることができた (Entry 2)。なお、**49** のジアステレオ比は第一章のクロトンアミド **19** を用いたアリル化の場合と同様に算出した。また、酸化的除去が可能な PMB 基を有する基質についても検討を行ったが、アリル基の付加は進行したものの、PMB 基が外れてしまう結果となった。

ジアステレオ選択的なアリル基の導入により、15 位の立体を構築できたので、続いて **49** を用いてアルケン **40** の合成を行った (Scheme 29)。



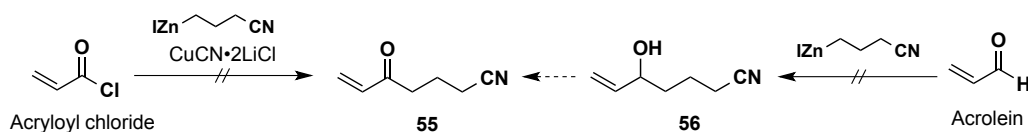
Scheme 29

THF 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて EtSH に *n*-BuLi を作用させることにより調整した LiSEt を **49** と反応させたところ、収率 97%でチオエステル **42** を得ることができた²⁷⁾。本化合物は ¹H NMR において、不斉補助基由来のシグナルが消失し、 δ 2.86, 1.23 にエチル基由来のシグナルが観測されたことからその構造を確認した。なお、本反応においては、脱離した不斉補助基も回収した。続いて、2 当量の **52** に対して THF 中、 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ で活性化 Zn を作用させて調製した有機亜鉛試薬を **42** と Pd 触媒 (1 mol%) の Toluene 溶液へ滴下したところ、迅速に反応が進行し、収率 94%にて目的のアルケン **40** を得ることができた²⁸⁾。また、**52** の当量を 1.2 当量まで減じると、収率が 78%まで低下した。**40** は ¹H NMR において、**42** と **52** の両ユニット由来のシグナルが観測されたこと、¹³C NMR において δ 209.8 にケトン由来のシグナルが観測されたことによりその構造を確認した。なお、**52** は以下の合成経路により調製した²⁹⁾ (Scheme 30)。すなわち、無水コハク酸に対してベンジルアミンを作用させることでアミド体 **53** へと導いた後、BH₃•SMe₂ complex を用いてカルボン酸とアミド基を一挙に還元することでアミノアルコール体 **54**³⁰⁾を合成した。次に、生じた二級アミンの Boc 保護を行った後³¹⁾、Appel 条件にて水酸基をヨウ素に置換することでカップリング基質 **52** を得た。



Scheme 30

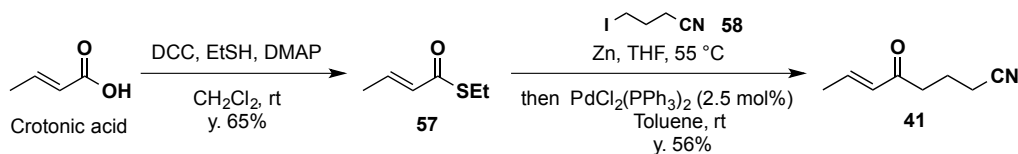
クロスメタセシス反応の一方の基質である **40** が合成できたので、次にニトリル基を有するもう一方の基質であるエノン **55** の合成を検討した (Scheme 31)。



Scheme 31

初めに、銅触媒による Acryloyl chloride とニトリル基を有する有機亜鉛試薬とのカップリング反応³²⁾を試みたが、反応系が複雑化し、**55** は得られなかった。続いて、Acrolein に対して有機亜鉛試薬を作用させてアリルアルコール **56**³³⁾を合成した後、アリル位酸化により **55** へ導けると考え検討を行ったが、一段階目にて複数のスポットが生じる結果となった。いずれの反応も α, β -不飽和の二重結合を有する Acryloyl chloride や Acrolein などのシンプルな基質への適用例はなく、これ以上の検討は困難であると考え断念した。

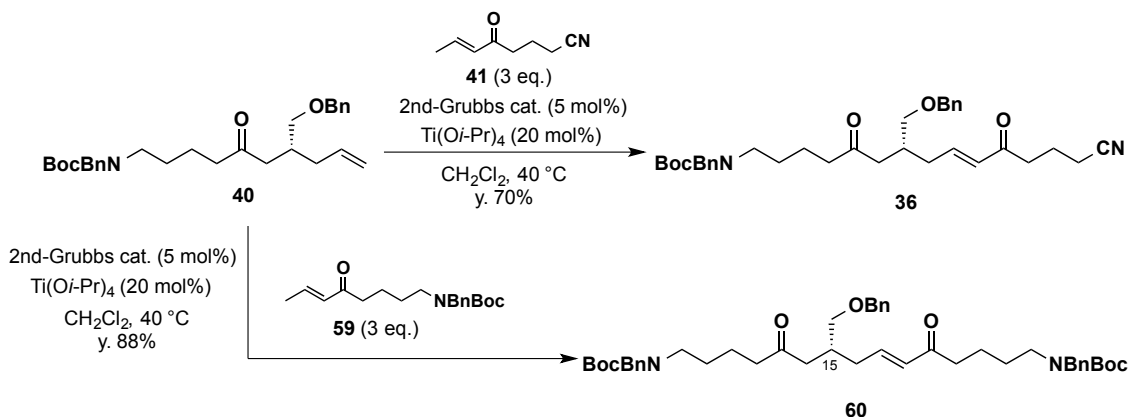
次に、以下に示したチオエステル **57** を合成し、福山カップリングによる **41** の合成を試みた (Scheme 32)。



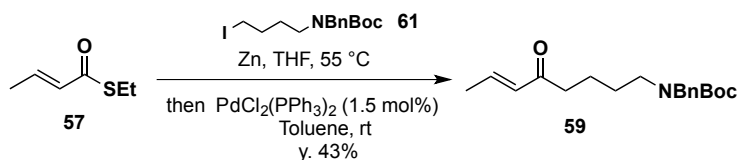
Scheme 32

Crotonic acid に対し、DMAP 存在下、DCC および EtSH を作用させたところ³⁴⁾、65%にて **57** を得ることができた。続いて、Pd 触媒存在下、**57** と別途 **58** より調製した有機亜鉛試薬とのカップリングを行ったところ、中程度の収率ではあるが、**41**³⁵⁾へ導くことができた。本化合物は ¹H NMR において、 δ 6.91, 6.14 に α, β -不飽和ケトンのオレフィン由来のシグナルが観測されたこと、さらに ¹³C NMR において、 δ 198.1 にケトン由来のシグナル、および δ 119.4 にニトリル基由来のシグナルが観測されたことによりその構造を確認した。

クロスメタセシスのためのカップリング基質 **40**, **41** の合成がそれぞれ完了したので、直鎖状化合物 **36** の合成を行った (Scheme 33)。また、連続的環化反応における 15 位置換基の影響を検証する目的で、Lycodine (**1**) と Flabellidine (**2**) の合成の際に用いた環化反応基質 **10** と同一の窒素官能基を有する **60** の合成も行った。



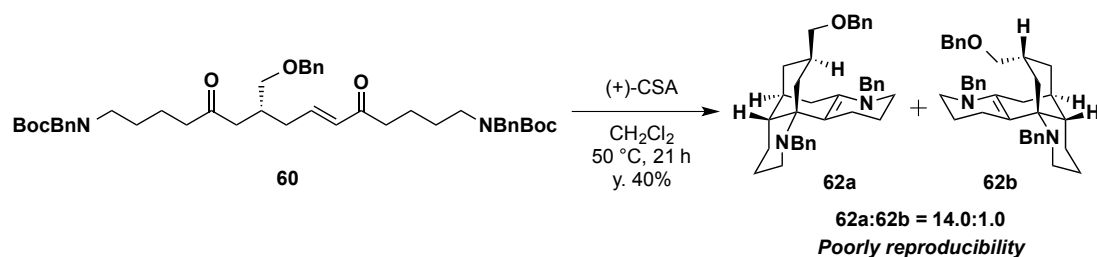
40 と **41** の混合物に対して、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ 存在下³⁶⁾、Grubbs 触媒を用いたクロスメタセシス反応を行ったところ、収率 70%で目的の環化反応基質 **36** を合成することができた。本反応はスケールアップしたところ、収率が低下 (48%)したため、ルイス酸である $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ を触媒量添加したところ改善が見られた。このことから、**41** に存在する配位性の官能基であるニトリル基が触媒に作用して触媒活性の低下を招いているものと考察できる。**36** は、 $^1\text{H NMR}$ において、 δ 6.78, 6.06 に α,β -不飽和ケトンのオレフィン由来のシグナルが観測されたこと、加えて **40**, **41** の両ユニットのシグナルが観測され、ESIMS において擬似分子イオンピーク 597 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ が認められたことよりその構造を決定した。一方、**60** は、同様の条件下での **40** と **59** との Cross metathesis 反応によって良好な収率で得ることができた。なお、エノン **59** は **57** と **61** との福山カップリングにより調製した (Scheme 34)。



以上、目的の環化反応基質 **36** と **60** の合成に成功したので、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

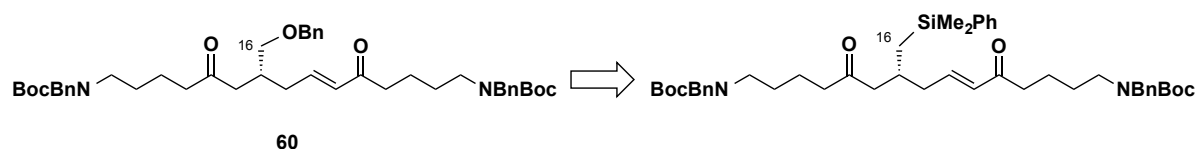
第二節 第二世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討

前節にて合成した環化反応基質 **36** を用いた環化反応の検討に先立ち、15 位置換基のジアステレオ選択性への効果を確認するため、**60** の環化反応を行った (Scheme 35)。



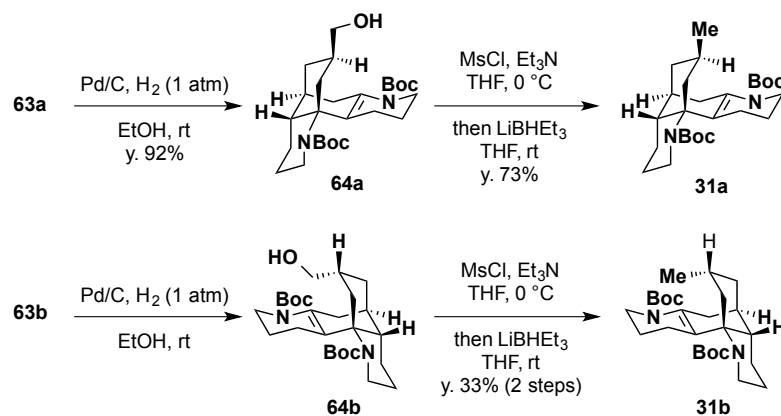
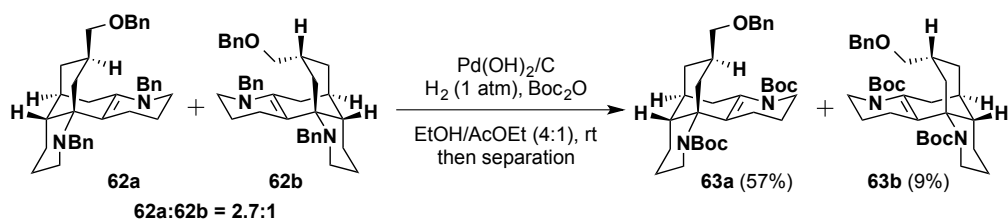
Scheme 35

60 に対して、第一世代環化反応基質 **10** の環化反応の際に見出した条件 (CH₂Cl₂ 中、(+)-CSA、50 °C、21 h) を適用したところ、ジアステレオ比は **62a**:**62b** = 14.0:1.0 へと向上した。しかし、本反応では合計収率が 40% と低収率であり、選択性に関しても現在のところ再現性が得られていない。今後は、嵩高くかつ Fleming-玉尾酸化により酸素官能基化が可能なシリル基 (-SiMe₂Ph) を 16 位に直接導入してその選択性への影響を確認する計画である (Scheme 36)。



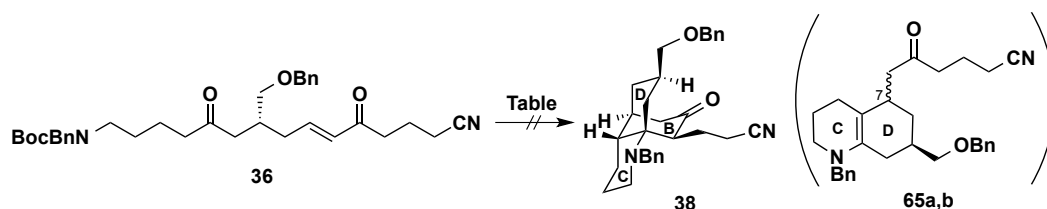
Scheme 36

なお、本反応で得られた **62a,b** は Lycodine (**1**) と Flabellidine (**2**) の合成における中間体 **31a,b** へと誘導化することでその構造を決定した (Scheme 37)。まず、**62a,b** の混合物 (**62a**:**62b** = 2.7:1.0) に対して H₂ 雰囲気下、Boc₂O 共存下にて Pearlman 触媒 (Pd(OH)₂/C) を作用させたところ、O-Bn 基は脱保護されず N-脱 Bn 化のみが進行した bis-Boc 体 **63a,b** が得られた。続いて **63a,b** を SiO₂-MPLC で分離し、それぞれ O-脱 Bn 化した後、一級水酸基のメシル化-LiBHET₃ による求核置換反応をワンポットで行い、**31a** および **31b** へ導くことでその構造を確認した。また、**62a,b** の混合物より bis-Boc 体へ変換した際に主生成物として得られた **63a** より所望の立体化学を有する **31a** が得られたことから、直鎖状化合物 **60** を用いた環化反応においても望みの立体選択性が発現していることが判明した。



Scheme 37

連続的環化反応におけるジアステレオ選択性の向上に課題を残す結果となったが、三環性骨格 **38** の構築へ向け、**36** を用いた環化反応の検討を行った (Scheme 38, Table 5)。



Scheme 38

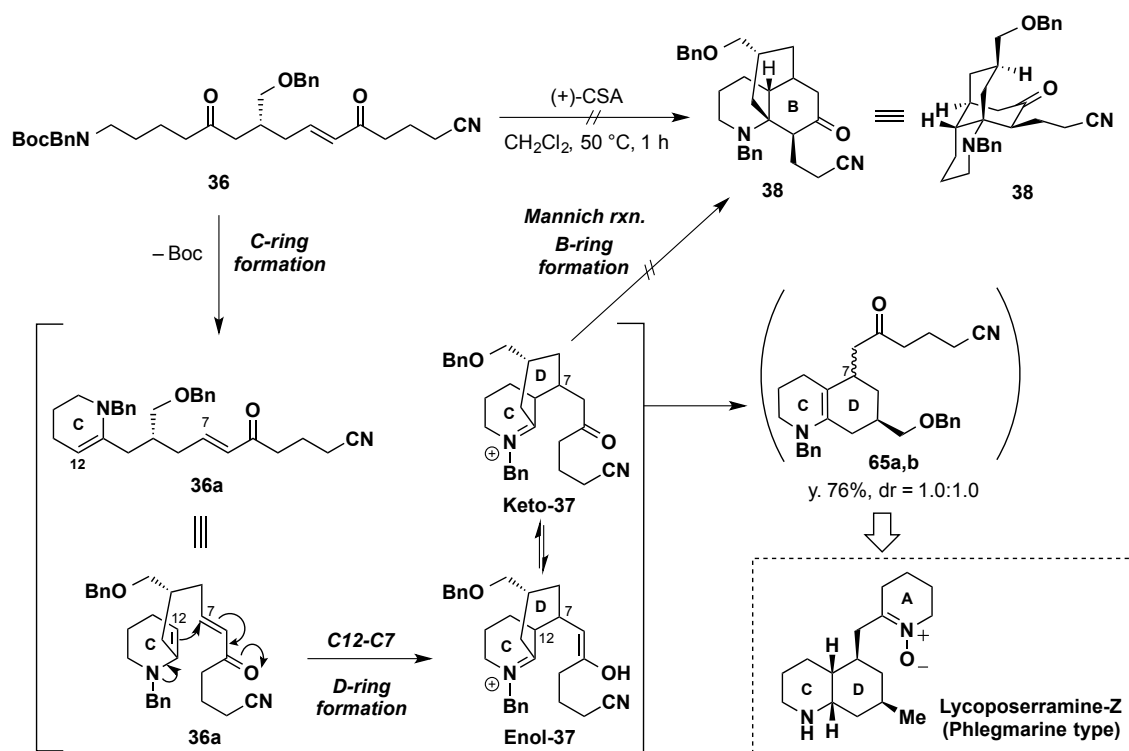
Entry	Acid	Solvent	Temp.	Time (h)	Result
1	(+)-CSA (10 eq.)	CH ₂ Cl ₂	50 °C	1 h	65a,b: 76% (dr* = 1:1)
2	(+)-CSA (10 eq.)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	80 °C	17 h	65a,b: 74% (dr* = 1.6:1.0)
3	1M HCl	MeOH	reflux	11 h	Complex mixt.
4	60% HClO ₄ (20 eq.)	1,4-Dioxane	70 °C	12 h	Complex mixt.
5	TMSOTf (20 eq)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70 °C	1 h	Decomp.
6	Zn(OTf) ₂ (6 eq.)	ClCH ₂ CH ₂ Cl	70 °C to 100 °C	6 h to 14 h	65a,b**

*Determined by ¹H NMR. **Detected by TLC

Table 5. Trial for cascade cyclization.

初めに、これまでの最適条件を適用したところ、所望の三環性化合物 **38** は得られず、CD環を有する二環性化合物 **65** が7位における 1:1 のジアステレオマー混合物として、収率 76%

で得られる結果となった (Entry 1)。65a,b のジアステレオ比は ^1H NMR において、Bn 基由来のシグナルの積分値比より求めた。さらに温度をかけて反応行うため、溶媒を $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ へと変更して検討を行ったが、65a,b が生成するのみであった (Entry 2)。反応中間体において、イミニウム-エナミン平衡が円滑に進行していないことが予想されたため、プロトン源を多く含む条件 (Entry 3, 4) を検討した。しかしながら、いずれも TLC 上にてまず 65a,b が生成し、その後反応時間を延長するに従い、反応系が複雑化する結果となった。これは、ニトリル基が加溶媒分解を起こしている、あるいは Bn 基が徐々に外れているためと推察した。最後に、エノール形成を促進させることを目的に、ルイス酸を用いた検討を行った (Entry 5,6)。しかしながら、基質が分解、あるいは 65a,b が生成する結果に終わった。なお、65a,b はジアステレオマー混合物であるため、詳細な構造決定には至っていないが、 ^{13}C NMR にてエナミン由来のオレフィンのシグナルが計 4 本観測されたこと、さらに推定生成機構よりその構造を推察した (Scheme 39)。

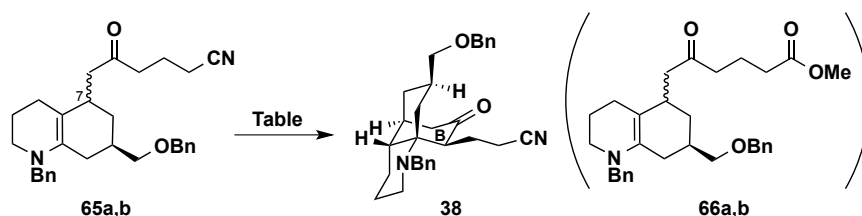


Scheme 39

まず、36 の Boc 基の除去により C 環が形成して 36a が生じ、続いて C12-C7 位間の結合が形成する共役付加反応が進行することで Keto-37 へ導かれる。この時、望みの 38 が生成するためには Keto-37 においてマンニッヒ反応が進行しなければならないが、適切な位置にエノールを形成していない、もしくはエノールの反応性が低いために反応が進行せず、65a,b が

得られたと考えられる。しかしながら、**65a,b** はリコポジウムアルカロイドの生合成経路の上流に位置する Phlegmarine 型アルカロイドの CD 環を有しているため、本合成法は Phlegmarine 型アルカロイド類³⁷⁾の全合成に適用可能であると考えている。

続いて、**65a,b** を再度酸性条件に付すことによる **38** の合成を検討した (Scheme 40, Table 6)。



Scheme 40

Entry	Solvent	Temp. (°C)	Time	Result
1	MeOH	65 to 80	20 h to 5 d	65a,b : 13%, 66a,b : ca. 45%
2	CICH ₂ CH ₂ Cl	80	36 h	Decomp.
3	Toluene	130	14 h	Decomp.

Table 6. Trial for cascade cyclization.

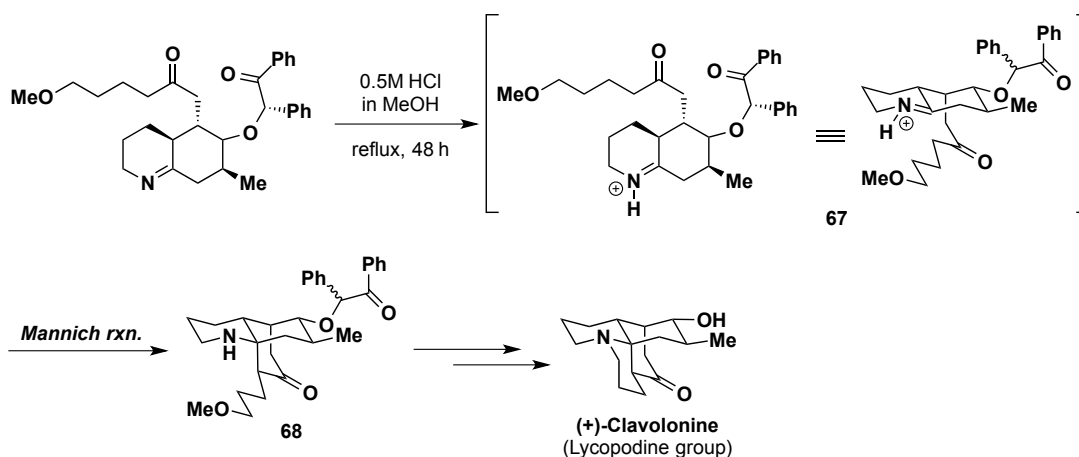
酸触媒を(+)-CSA に固定して検討した。溶媒として MeOH を用いたところ、**38** は得られず、原料回収 (13%) とともにニトリル基がメチルエステルへと変換された **66a,b** が得られるのみであった (Entry 1)。そこで Entry 2,3 では非プロトン性溶媒へと変更し、TLC でモニタリングしながら経過を観察したが、原料 **65a,b** のスポット以外認められず、最終的に **65a,b** が分解する結果となった。

以上の結果を受け、直鎖状化合物 **36** および二環性化合物 **65a,b** を用いた環化反応ではマンニヒ反応が進行せず、B 環構築が困難であるため、**36**, **65a,b** を用いた **38** の合成を断念した。マンニヒ反応が進行しない原因として、

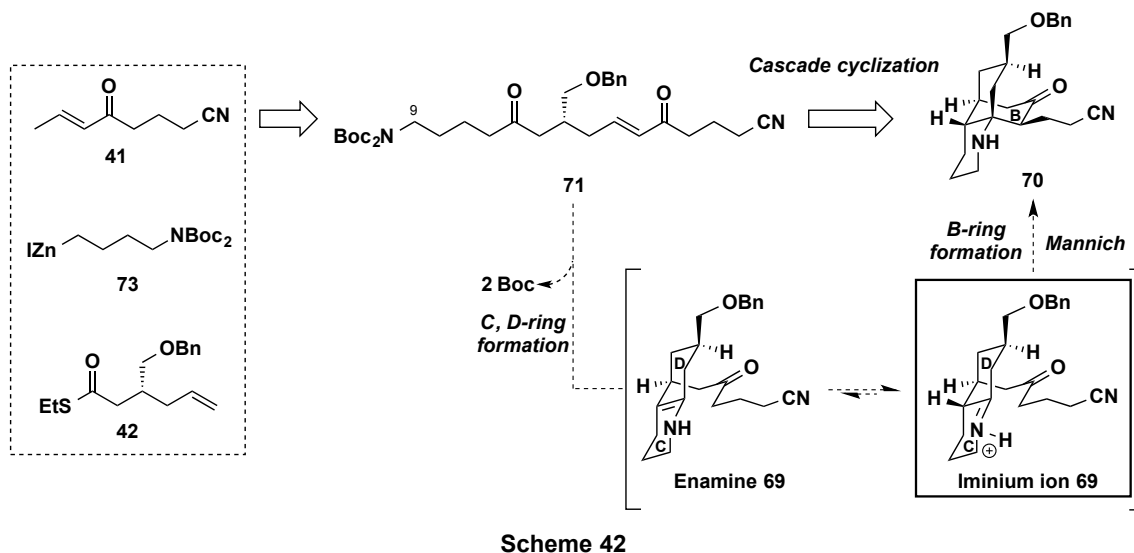
- ① エノールの反応性が低い、あるいは適切な位置にエノールを形成していない
- ② イミニウム-エナミン平衡がエナミンに偏っている

の二点が考えられる。①に関しては本反応の様式がカスケード反応であるため、エノール形成の位置の制御は難しいと考えられる。そこで、著者は②の解決へ向けた新たな環化反応基質を考案した。

分子内マンニヒ反応を利用した合成例として、Heathcock らの Lycopodine の合成 (序論、Scheme 4)に加え、大阪大学の藤岡らの(+)-Clavolonine (Lycopodine group)の不斉全合成³⁸⁾が挙げられる(Scheme 41)。彼らはイミニウムイオン中間体 **67** を MeOH 中 0.5M HCl で 48 時間処理することで分子内マンニヒ反応を進行させ、三環性化合物 **68** の合成に成功している。

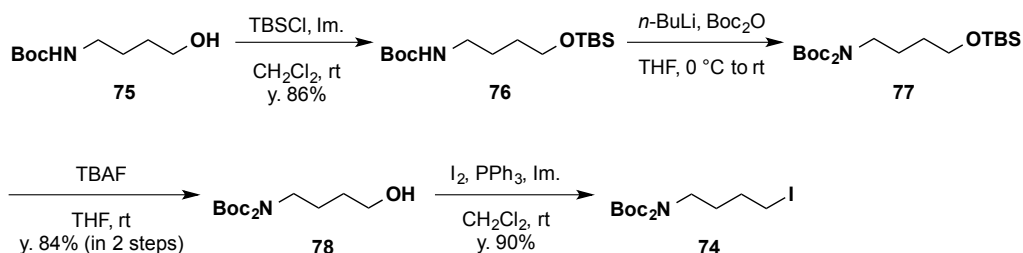


そこで筆者はこの二例の合成法に倣い、イミニウムイオン中間体 **69** を経るマンニッヒ反応を行うことで、三環性骨格 **70** の構築が実現できると考えた (Scheme 42)。 **69** の前駆体としては9位の窒素官能基が bis-Boc 保護された直鎖状化合物 **71** が適当である。なお、**71** は前項の **36** と同様に点線内のフラグメント (**42**, **73**, **41**)を福山カップリング、クロスメタセシスによって順次連結させることで容易に合成可能であると考えた。以下その詳細な合成について述べる。



初めに、福山カップリング反応に用いる bis-Boc 基を有するヨウ化アルキル体 **74** の合成を

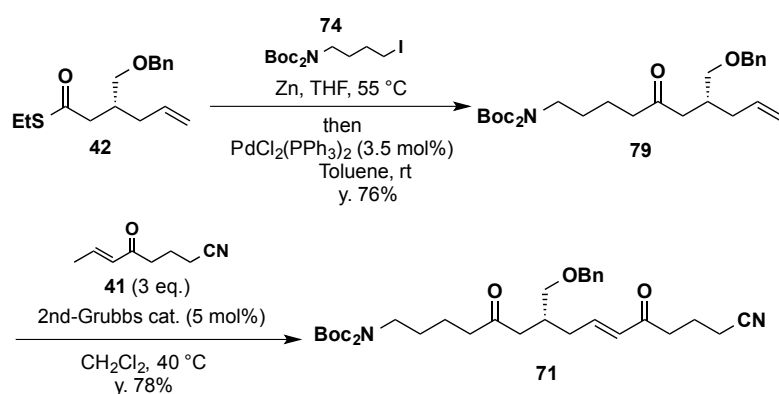
行った (Scheme 43)。



Scheme 43

文献記載の方法³⁹⁾に従い、**75**より一級水酸基の TBS 保護、二級アミンの Boc 保護、続く TBS 基の除去を経て **78** を合成した。本化合物は ¹H, ¹³C NMR のデータが文献値と良い一致を示したことよりその構造を確認した。最後に Appel 条件により一級水酸基をヨウ素へと置換することで **74** を収率 90% で得た。

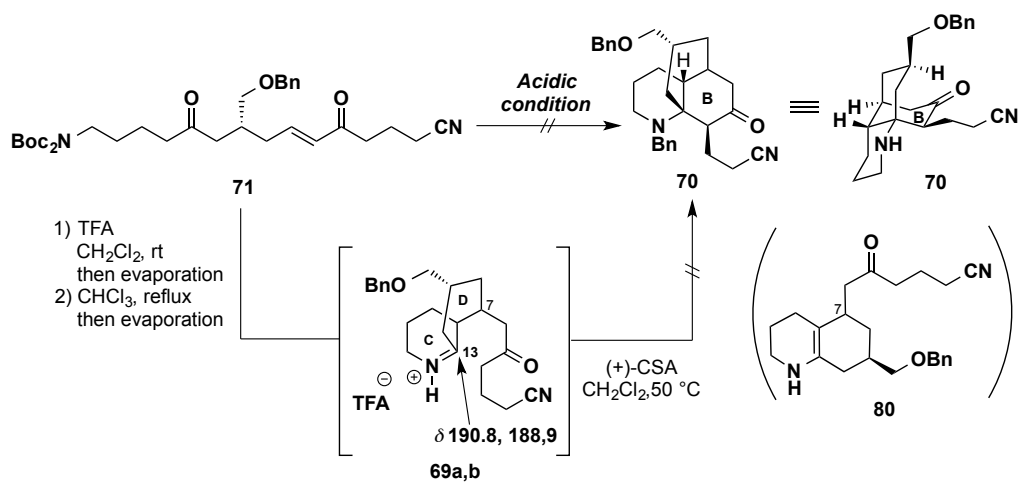
すべてのフラグメントが揃ったので、直鎖状化合物 **71** の合成を行った (Scheme 44)。



Scheme 44

これまでと同様に、**74** と活性化亜鉛より調製した有機亜鉛試薬とチオエステル **42** との反応は円滑に進行し、アルケン **79** を収率 76% で得ることができた。続いて、**79** とエノン **41** とのクロスメタセシス反応を行い、目的の環化反応基質 **71** を良好な収率で得た。本化合物は、¹H NMR において、 δ 6.78, 6.06 の α , β -不飽和ケトンのオレフィン由来のシグナルと **79**, **41** の両ユニット由来のシグナルが観測されたこと、さらに ESI-MS において擬似分子イオンピーク 607 [M+Na]⁺ が認められたことよりその構造を確認した。

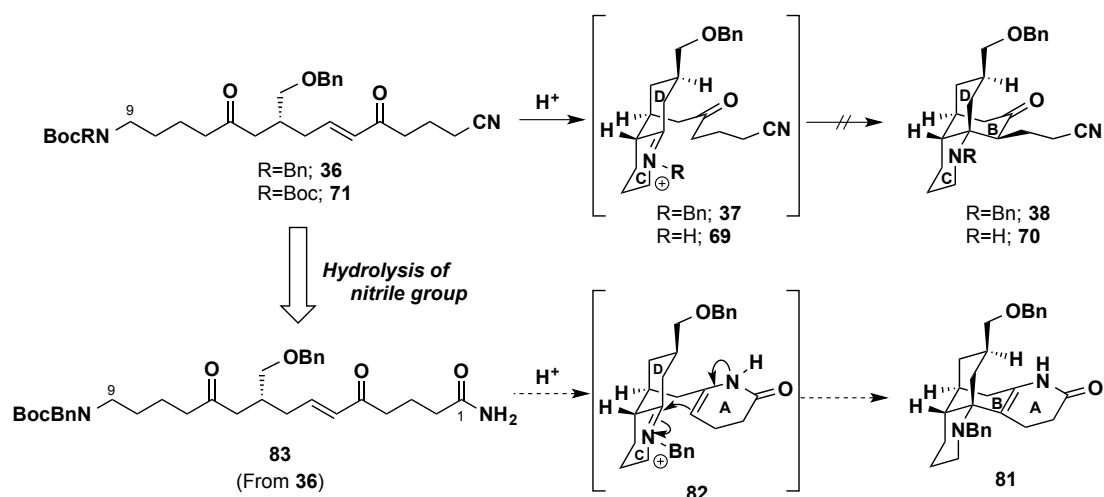
目的とする環化反応基質 **71** が得られたので、連続的環化反応を検討した (Scheme 45)。



Scheme 45

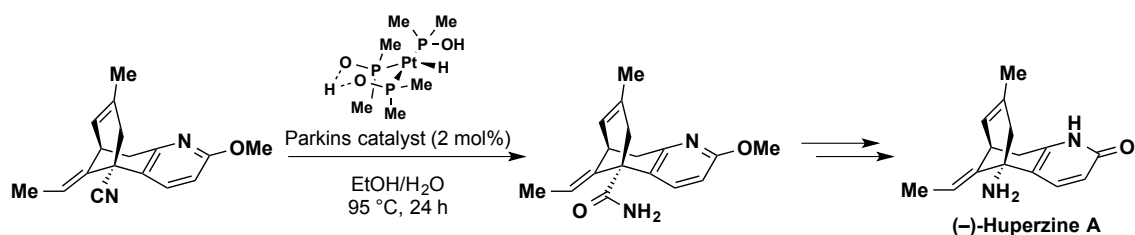
これまでの知見からプロトン性溶媒中ではニトリル基が加溶媒分解されることが考えられたため、非プロトン性溶媒のみを用い、試薬、温度 (室温条件から高温条件まで)等、種々検討したが、目的の **70** は得られず、また二環性化合物 **80** も得られなかった。一方、TFA を作用させて **71** の Boc 基を除去した後、CHCl₃ 中加熱還流したところ、CD 環が形成したと思われる **69a,b** を TFA 塩として得ることに成功した。本化合物は、¹H NMR において α , β -不飽和ケトンのオレフィンのシグナルが消失し、¹³C NMR において δ 190.8, 188.9 にイミン由来 (C13 位) と考えられるシグナルが観測されたことからその構造が示唆され、また 7 位におけるジアステレオマー混合物であると推察した。なお、**69a,b** をさらに酸性条件下で処理したが基質が分解するのみであった。また、**69a,b** の TFA 塩を塩基処理してカラムでの単離を試みたが、イミン構造が不安定なためか単離には至らなかった。

以上から、ニトリル基を有する直鎖状化合物 **36**, **71** では CD 環は形成されるものの、B 環が形成しないため、三環性化合物 **38,70** の合成は困難であると判断した。そこで、A 環のエナミンを用いた C4-C13 結合形成による四環性骨格 **81** の構築を期待して、Scheme 46 中のイミニウムイオン中間体 **82** を設定した (Scheme 46)。すなわち、環化反応前駆体として一級アミド基を有する直鎖状化合物 **83** を用いることとし、**83** は **36** のニトリル基の加水分解により合成できると考えた。



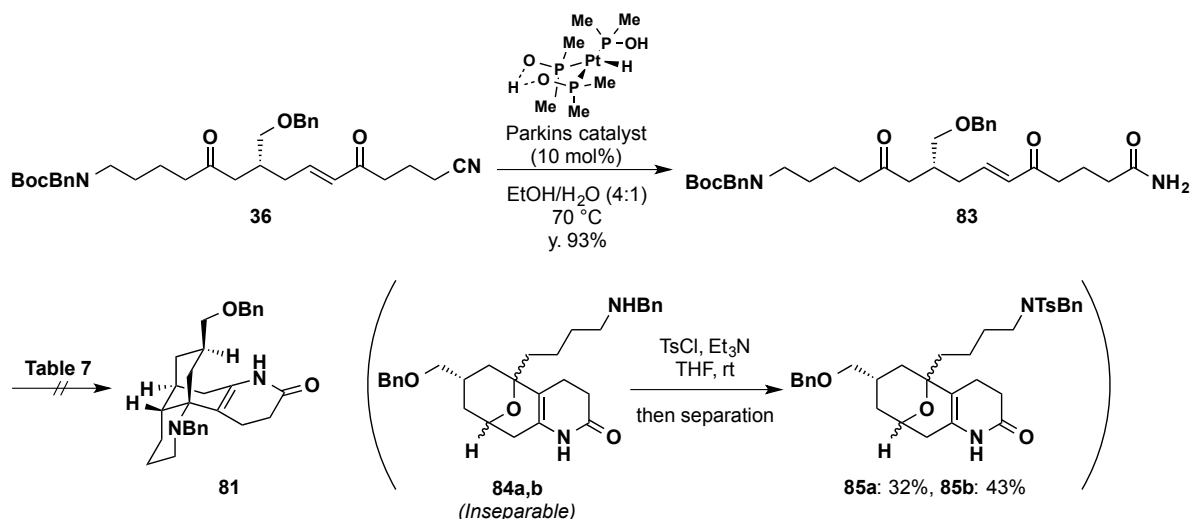
Scheme 46

1995年、Parkinsらは二価のヒドリド白金錯体により、温和な条件にてニトリル基を選択的に加水分解できることを報告している⁴⁰⁾。本反応はその官能基許容性の高さゆえ、合成終盤での可能基変換にも適しており、複雑な天然物合成にも頻繁に用いられている⁴¹⁾ (Scheme 47)。



Scheme 47

そこで、本法を **36** に適用することでニトリル基を一級アミド基へと変換することとした (Scheme 48)。 **36** に対して EtOH/H₂O の混合溶媒中、70 °C で 10 mol% の Parkins 触媒を作用させたところ、他の官能基を損なうことなくアミド体 **83** を高収率にて得た。本化合物は ¹H NMR において、 δ 5.53, 5.31 に一級アミド窒素の 2H 分のシグナルが観測され、¹³C NMR にて δ 174.6 にアミド基由来のシグナルが認められたこと、さらに ESIMS において擬似分子イオンピーク 615 [M+Na]⁺ が得られたことよりその構造を確定した。



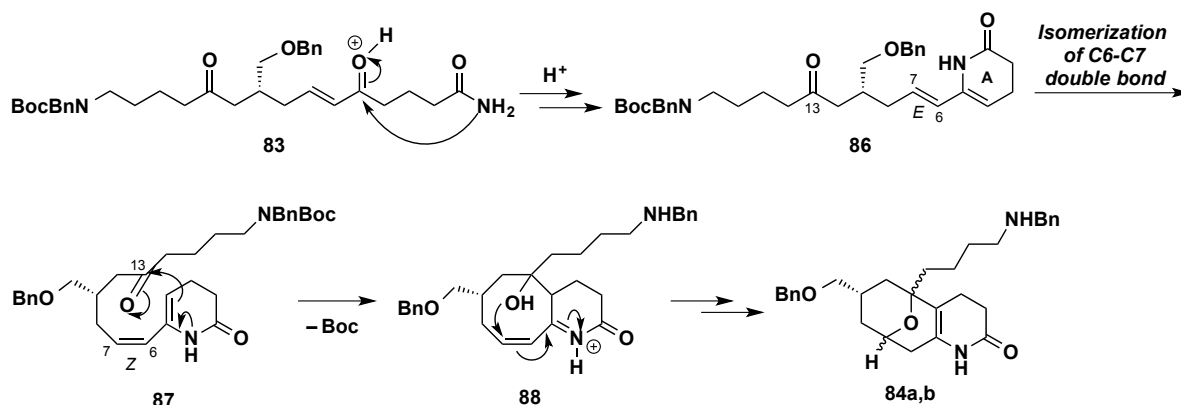
Scheme 48

Entry	Acid (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Result
1	(+)-CSA (10)	50	1	84a,b: 35% (84a:84b* = 3.8:1.0)
2	TFA (10)	25	6	84a,b: 44% (84a:84b* = 1.5:1.0)
3	60% HClO ₄ (10)	50	1	Decomp.

*Determined by ¹H NMR

Table 7. Trial for cascade cyclization.

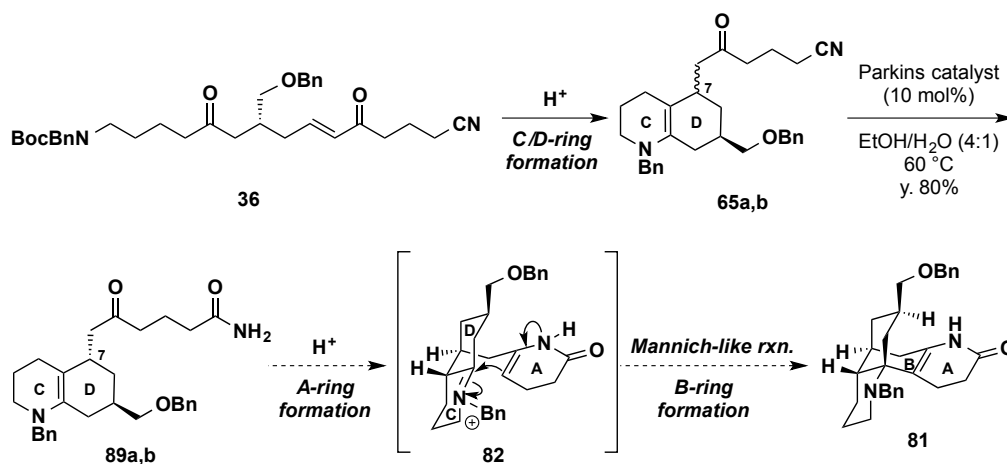
以上のようにして得た **83** を用いて連続的環化反応を試みたが (Table 7)、これまでの最適条件および TFA を用いたいずれの条件においても目的の **81** の生成は確認されず、9-oxabicyclo[3.3.1]nonane 骨格を有する化合物 **84a,b** が分離困難なジアステレオマー混合物として得られた。本混合物は Ts 化した後、カラムで分離して **85a,b** の平面構造を決定した。立体化学については現在検討中である。さらに Entry 3 では序論にて述べた Bai らの条件を参考に検討したが、反応系が複雑化して基質が分解するのみであった。また、**84a,b** の生成機構は以下のように考察した (Scheme 49)。



Scheme 49

酸性条件下、ケトンが活性化されることでアミド窒素からの付加が進行して A 環であるエナミンが形成し、C6-C7 位間の二重結合の異性化の後、エナミンが 13 位のケトンへ攻撃することで 8 員環が形成されて **88** が生成する。その後、生じた三級アルコールの共役付加反応により **84a,b** が生成したと考えた。

一級アミド基を有する直鎖状化合物 **83** を用いた環化反応では、所望の反応が進行せず **84a,b** が得られる結果となった。ここでの問題点は、A 環が先に構築されることに起因する副反応により、CD 環が形成されないことである。そこで、直鎖状化合物 **36** の環化反応の際に得られた二環性化合物 **65a,b** に着目した (Scheme 50)。本化合物はジアステレオマー混合物であるが、すでに CD 環を有しており、ニトリル基を一級アミド基へと変換した後、A 環構築に続くマンニッヒ様反応により段階的な B 環構築の実現が期待できる。現在、**65a,b** のニトリル基の加水分解により **89a,b** までの合成を完了し、ジアステレオマーの分離並びに四環性化合物 **81** の合成を目指して環化反応を検討中である。



結語

筆者は認知症治療薬のシード分子の創製を目指し、強力な AChE 阻害活性を有する Huperzine A が属する、Lycodine 型アルカロイド類 (Lycodine, Flabellidine, Huperzine B, Casuarine A) の不斉全合成研究を行った。これら天然物の効率的合成法の開発を指向し、生合成経路にヒントを得た反応を鍵とした合成研究を展開し、以下に示す知見を得ることができた。

第一章では、Lycodine と Flabellidine の不斉全合成研究を行い、リコポジウムアルカロイドの生合成仮説における連続的環化反応を模擬することで、直鎖状化合物より一段階で所望の四環性 Lycodine 骨格の構築に成功した。また、本環化反応の知見として、塩酸水溶液中では望まぬ立体化学を有する四環性化合物が主生成物として得られたが、反応条件を変更することで天然物と同じ立体化学を有する環化体が優先的に得られることが判明した。続いて、四環性化合物を起点としてこれまでで最も短段階となる(-)-Lycodine の不斉全合成 (11 工程総収率 14.6%)、および(+)-Flabellidine の初の不斉全合成 (11 工程総収率 20.7%) を達成した。また、リコポジウムアルカロイドの生合成経路に関する詳細は解明されていないため、生合成経路模擬の連続的環化反応をフラスコ内で実現したことにより、生合成仮説を化学的にサポートすることができたと言える。

第二章では、Huperzine B および Casuarine A の不斉全合成研究を行った。第二世代環化反応基質は、ジアステレオ選択性の向上を目的として 15 位に嵩高い官能基を導入し、また標的天然物の A 環構築への足がかりとなる窒素官能基を導入した。さらに、本化合物を用いて連続的環化反応を行うことで、Lycopodine 類の合成への展開も可能となる BCD 環を有する三環性骨格の構築を目指し、Ethyl 2-butynoate より 7 工程で目的の第二世代環化反応基質を合成し環化反応を試みたが、所望の三環性化合物は得られず、二環性化合物が生成するのみであった。しかし、本副生成物は生合成経路の上流に位置する Phlegmarine 型アルカロイドの CD 環を有しているため、本合成法は Phlegmarine 型アルカロイドの全合成に適用可能である。また、三環性骨格構築へ向け、異なる窒素官能基を有する直鎖状化合物を合成して環化反応を検討したが、望みの反応は進行しなかった。今後は、CD 環部を有する二環性化合物を用いた四環性骨格の構築を検討する。

実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

UV	: 日本分光 (JASCO) V-560
IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
比旋光度	: 日本分光 (JASCO) DIP-140
	: 日本分光 (JASCO) P-1020
$^1\text{H-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (400 MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (100 MHz)

$^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ はともに TMS を内部標準として測定した。

また、singlet、doublet、triplet、quartet、quintet、septet、multiplet、broadened をそれぞれ s、d、t、q、quin、sep、m、br と略記した。

ESI-MS	: 日本電子 (JEOL) AccuTOF LC-plus JMS-T100LP
	: Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631-A (hot plate)

m.p.

SiO_2	: Kanto Chemical Co., INC.
	Silica gel 60 (spherical, 100-210 μm): Open column
	: Kanto Chemical Co., INC.
	Silica gel 60 (spherical, 40-50 μm) : Flash column
	: Merck Silicagel 60 F ₂₅₄ : TLC

NH-SiO₂ : Fuji Silysia Chemical, LTD.
Chromatorex NH (100-200 mesh) : Open column
: Fuji Silysia Chemical, LTD. TLC Plates NH : TLC

MPLC : Column : 草野 C.I.G. prepacked column silicagel
CPS-HS-221-05 φ22 mm×100 mm
: 山善 ULTRA PACK
NH-40 mm, 60Å φ11 mm×300 mm

: System : 日本分光 (JASCO) UV-2080 Plus (Pump)
: 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)

単結晶 X 線構造解析 : Rigaku R-AXIS II C

反応に用いた全ての溶媒は使用前に蒸留した。

特に以下の無水溶媒は、記述の通りの操作により乾燥した。

Et₃N, *i*-Pr₂NEt

MeOH, EtOH, MeCN

Benzene, Toluene : CaH₂ 上で蒸留した。

Et₂O : Na / Benzophenone 上で蒸留した。

DMF, DMSO, Acetone : MS4Å で脱水後、蒸留した。

AcOH : KMnO₄ 上で蒸留した。

CH₂Cl₂, THF, AcOEt : Kanto Chemical Co., INC.より購入した有機合成用脱水溶媒を使用した。

TLC 発色試薬

a) リンモリブデン酸 EtOH 溶液

b) 1% *p*-Anisaldehyde in AcOH

c) 1% Ce(SO₄)₂ in 10% H₂SO₄

d) モリブデン酸アンモニウム溶液

e) Hanessian 試薬 (セリウム-モリブデン酸アンモニウム溶液)

f) BCG EtOH 溶液

TLC を浸潤後、加熱発色させた。

g) Schlittler 試薬

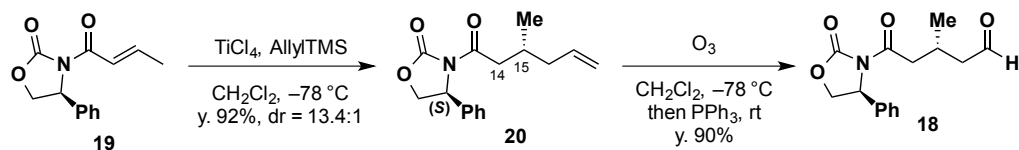
h) Dragen Dorff 試薬

TLC に噴霧して発色させた。

i) ヨウ素

展開した TLC プレートを入瓶に入れて放置し呈色させた。

第一章に関する実験



Synthesis of **20**: To a stirred solution of **19** (9.82 g, 42.5 mmol) in CH_2Cl_2 (425 mL) was slowly added TiCl_4 (85 mL, 85.0 mmol, 1.0 M in toluene) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring for 10 minutes at the same temperature, allyltrimethylsilane (10.1 mL, 63.8 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na_2CO_3 , and the mixture was filtered through a pad of Celite[®]. The filtrate was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20/80) to afford 10.7 g (92%) of a diastereomixture ((*R*):(*S*) = 13.4:1) of **20** as a white solid.

Compound **20**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ : 7.40-7.29 (m, 5H), 5.74 (m, 1H), 5.43 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 16.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 16.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ : 172.1, 153.7, 139.2, 136.5, 129.1, 128.7, 125.8, 116.4, 69.8, 57.6, 41.7, 40.7, 29.4, 19.6

IR (ATR): 3066, 3033, 2972, 2914, 2876, 1774, 1698, 1638, 1456, 1382, 1322, 1193, 1079, 1043 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 296.1262, found: 296.1280

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +43^\circ$ (c 1.04, CHCl_3)

Synthesis of **18**: A solution of **20** (2.00 g, 7.32 mmol) in CH_2Cl_2 (74 mL) was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and ozone was gently bubbled through the reaction mixture for 1 hour at the same temperature. Then, a solution of PPh_3 (2.11 g, 8.05 mmol) in CH_2Cl_2 (37 mL) was slowly added at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature. After stirring for 1.5 h, the suspension was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40/60) to afford 1.81 g (90%) of **18** as a white solid.

Compound **18**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 9.69 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 5.42 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 16.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J = 16.7, 5.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 16.7, 7.8, 2.2$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

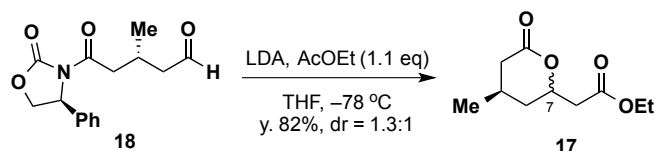
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 201.3, 171.4, 153.7, 139.0, 129.2, 128.7, 125.8, 70.0, 57.6, 41.5, 40.2, 26.6, 20.0

IR (ATR): 2970, 2957, 2936, 1779, 1699, 1493, 1472, 1457, 1427, 1392, 1353, 1330 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$: 330.1317, found: 330.1317

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +74^\circ$ (c 1.00, CHCl_3)



Synthesis of **17**: To a stirred solution of LDA (24.1 mL, 14.5 mmol, 0.9 M in THF) was added AcOEt (1.56 mL, 14.5 mmol) at -78°C , and the reaction mixture was stirred for 2 hours at -78°C under argon atmosphere. Then, the cooled resultant enolate solution was expeditiously added to a solution of **18** (4.00 g, 14.5 mmol) in THF (300 mL) via a cannula at -78°C , and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl at -78°C , and then diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the organic layer was washed with saturated aqueous Na_2CO_3 and then with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50/50) to give a 1.2:1 mixture of the diastereomers of **17** (2.38 g, 82%) as a colorless oil.

Compound **17**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

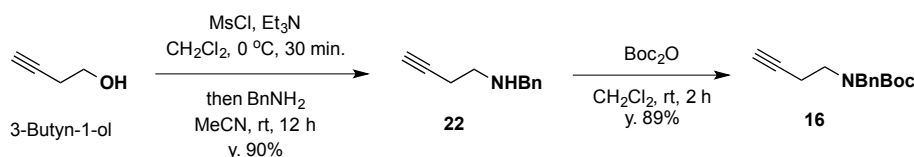
δ : 4.87 (m, 0.45H), 4.73 (m, 0.55H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81-2.68 (m, 1.55H), 2.61-2.53 (m, 1.45H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1.65H), 1.86 (m, 0.45H), 1.70 (m, 0.45H), 1.31-1.25 (m, 0.55H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.35H), 1.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1.65H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 171.4, 170.5, 169.6, 76.3, 73.2, 60.8, 60.7, 40.6, 40.1, 37.7, 37.1, 36.3, 34.4, 26.4, 23.7, 21.4, 21.1, 14.0

IR (ATR): 2959, 2930, 2873, 1726, 1444, 1378, 1313, 1280, 1229, 1184, 1067, 1024 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 223.0946, found: 223.0983



Synthesis of **22**: To a solution of 3-butyne-1-ol (500 mg, 7.06 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added MsCl (0.55 mL, 7.06 mmol) and Et₃N (1.2 mL, 8.47 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 30 minutes at the same temperature, the reaction mixture was diluted with CH₃CN (70 mL), and then benzyl amine (2.3 mL, 21.2 mmol) was added. After stirring for 12 hours at room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane/isopropylamine = 19/80/1) to afford 1.02 g (90%) of **22** as a yellow oil.

Compound **22**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt)

δ: 7.33-7.24 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 2.41 (td, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.72 (s, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, rt)

δ: 140.0, 128.4, 128.1, 127.0, 82.4, 69.5, 53.3, 47.2, 19.5

IR (ATR): 3293, 1460, 1350 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₁₁H₁₃NNa [M+Na]⁺: 182.0946, found: 182.0951

Synthesis of **16**: To a solution of **22** (1.00 g, 6.29 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL) were added Et₃N (1.3 mL, 9.44 mmol) and Boc₂O (1.65 g, 7.55 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 5 hours at room temperature, the reaction mixture was extracted three times with CHCl₃ and water. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10/90) to afford 954.9 mg (91%) of **16** as a clear oil.

Compound **16**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt)

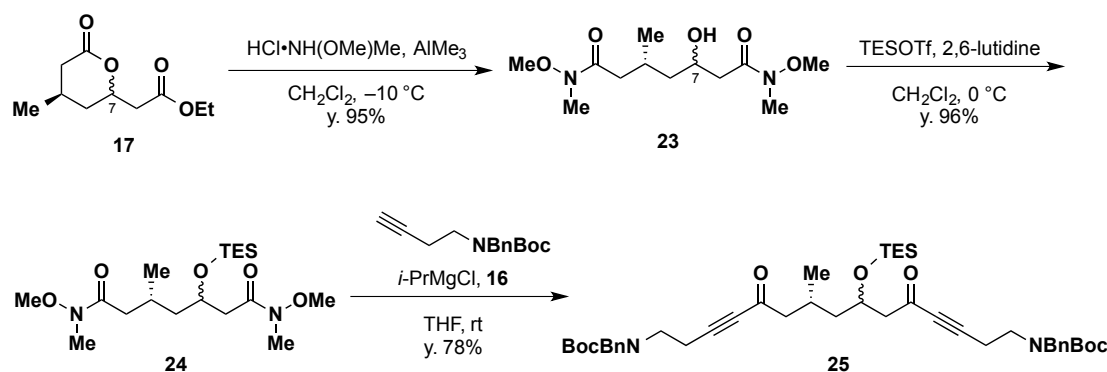
δ: 7.33-7.23 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 9H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 155.5, 138.4, 128.5, 127.5, 127.2, 81.8, 80.0, 69.5, 51.0, 45.8, 28.4, 18.2

IR (ATR): 3303, 2975, 1688, 1464, 1410, 1365, 1244, 1159, 1118 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₁₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺: 260.1651, found: 260.1629



Synthesis of **23**: To a stirred solution of $\text{NH}(\text{OMe})\text{Me}\cdot\text{HCl}$ (17.4 g, 180.6 mmol) in CH_2Cl_2 (460 mL) was slowly added AlMe_3 (165.4 mL, 180.6 mmol, 1.0 M solution in *n*-hexane) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 1 hour, a solution of **17** (5.16 g, 25.8 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added to the reaction mixture via a cannula at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 4 hours. The reaction was quenched by adding saturated aqueous potassium sodium tartrate at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 5/95$) to afford 5.98 g (83%) of **23** as a colorless oil.

Compound **23**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, rt)

δ : 4.09 (m, 1H), 4.02 (br-s, 1H), 3.70-3.68 (m, 6H), 3.19-3.18 (m, 6H), 2.66-2.45 (m, 3H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 174.1, 173.5, 65.9, 65.7, 61.2, 61.1, 44.0, 43.6, 39.3, 38.8, 38.6, 38.3, 32.0, 31.7, 26.5, 26.0, 20.9, 20.1

IR (ATR): 3434, 2937, 1637, 1417, 1384 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 299.1582, found: 299.1580

Synthesis of **24**: To a stirred solution of **S1** (125.1 mg, 0.453 mmol) in CH_2Cl_2 (4.5 mL) were added 2,6-lutidine (126.8 μL , 1.088 mmol) and TESOTf (122.7 μL , 0.544 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 1.5 hours, the reaction was quenched by adding water, and the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with 1N HCl solution, saturated aqueous Na_2CO_3 , and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/99$) to afford 170.0 mg (96%) of **24** as a colorless oil.

Compound **24**: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , $55\text{ }^\circ\text{C}$)

δ : 4.34 (dq, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.69-3.68 (m, 3H), 3.67-3.66 (m, 6H), 3.17-3.16 (md, 6H), 2.68 (dd,

$J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1.7H), 2.40 (dd, $J = 14.8, 5.2$ Hz, 0.3H), 2.28 (m, 1H), 2.20 (dq, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 0.3H), 2.12 (dq, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 0.7H), 1.57 (tt, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.00-1.94 (m, 12H), 0.61 (m, 6H)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 173.7, 172.4, 67.8, 67.4, 61.2, 61.1, 45.6, 45.5, 40.5, 39.9, 39.7, 39.3, 32.3, 26.7, 26.5, 20.4, 20.2, 6.8, 6.7, 5.1, 5.0

IR (ATR): 2953, 2937, 2911, 2876, 1657, 1459, 1413, 1382, 1239, 1176, 1080, 1002 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 413.2447, found: 413.2449

Synthesis of **25**: To a stirred solution of **16** (454.8 mg, 1.75 mmol) in THF (7 mL) was added *i*-PrMgCl (0.88 mL, 1.75 mmol, 2.0 M solution in THF) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 1 hour, the reaction mixture was transferred to a solution of **24** (137.0 mg, 0.351 mmol) in THF (3.5 mL) via a cannula at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 6 hours. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl at 0 °C, and the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10/90 to 30/70) to afford 217.9 mg (78%) of **25** as a pale yellow oil.

Compound **25**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

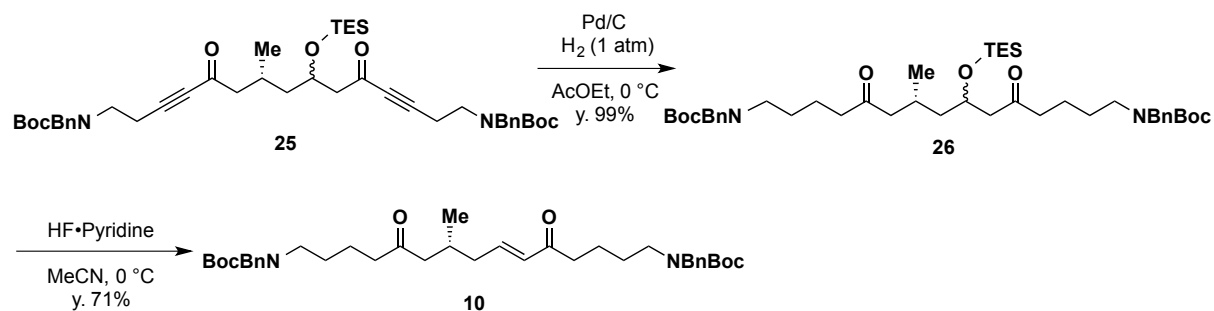
δ : 7.33-7.21 (m, 10H), 4.49 (s, 4H), 4.29 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.38 (br-s, 4H), 2.75-2.45 (m, 7H), 2.32 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 20H), 0.99-0.88 (m, 12H), 0.58 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 186.7, 185.4, 155.4, 138.1, 128.6, 127.4, 82.4, 82.3, 82.1, 82.0, 80.3, 67.0, 66.7, 54.0, 53.3, 53.2, 52.7, 51.3, 45.3, 44.9, 28.4, 26.3, 20.2, 19.7, 18.8, 6.8, 5.1

IR (ATR): 2956, 2934, 2914, 2876, 2210, 1692, 1672, 1454, 1409, 1365, 1242, 1159, 1117, 1075, 1007 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 809.4537, found: 809.4516



Synthesis of **26**: To a solution of **25** (149.3 mg, 0.190 mmol) in AcOEt (1.8 mL) was added 10% Pd/C (20.1 mg), and the reaction mixture was stirred vigorously for 2 hours under hydrogen atmosphere at 0 °C. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40/60) to afford 149.2 mg (99%) of **26** as a colorless oil.

Compound **26**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 7.31-7.20 (m, 10H), 4.41 (s, 4H), 4.22 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.17 (br-s, 4H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 5H), 2.18 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.51-1.22 (m, 28H), 0.98-0.84 (m, 12H), 0.58 (m, 6H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 209.7, 209.0, 155.9, 138.7, 128.5, 127.5, 127.1, 79.6, 67.3, 66.9, 51.0, 50.7, 50.4, 50.3, 50.2, 46.4, 46.3, 45.4, 45.3, 44.0, 43.9, 43.1, 42.8, 29.3, 28.5, 27.7, 25.9, 21.0, 20.8, 20.3, 20.2, 6.8, 5.2, 5.1

IR (ATR): 2953, 2934, 2912, 2875, 1688, 1464, 1453, 1413, 1364, 1240, 1157, 1071, 1004 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₄₆H₇₄N₂O₇SiNa [M+Na]⁺: 817.5163, found: 817.5131

Synthesis of **10**: HF·Py (0.2 mL, approx. 70% HF) was added to a solution of **26** (34.0 mg, 0.0428 mmol) in CH₃CN (0.7 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 1 hours at the same temperature, the reaction was quenched by adding 2.5N aqueous KOH at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/CHCl₃ = 10/90) to afford 20.3 mg (71%) of **10** as a pale yellow oil.

Compound **10**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt)

δ: 7.33-7.22 (m, 10H), 6.74 (dt, *J* = 15.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43-4.41 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 3H), 2.07 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.58-1.43 (m, 26H), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

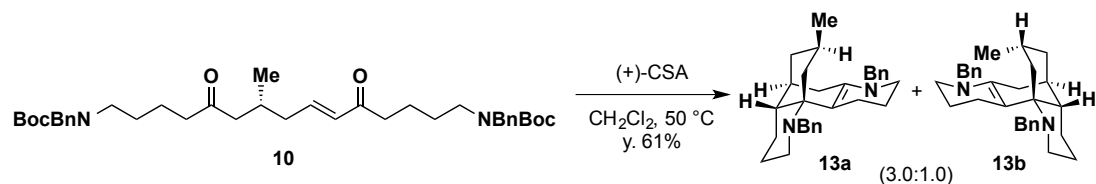
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 50 °C)

δ: 209.44, 199.69, 155.82, 144.58, 138.63, 131.88, 128.43, 127.42, 127.10, 127.07, 79.64, 79.60, 50.34, 50.27, 49.3, 46.3, 46.2, 43.0, 39.8, 39.5, 28.6, 28.5, 27.6, 21.4, 20.9, 19.8

IR (ATR): 2970, 2930, 1684, 1628, 1495, 1454, 1413, 1364, 1241, 1156, 1028 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₄₀H₅₈N₂O₆ [M+Na]⁺: 685.4192, found: 685.4193

[α]_D²⁵ = +2° (c 1.06, CHCl₃)



Synthesis of **13a** and **13b**: To a solution of **10** (18.4 mg, 0.0278 mmol) in CH₂Cl₂ (0.28 mL) was added (+)-CSA (129.0 mg, 0.556 mmol) at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 1 hour under argon atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂CO₃ at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/98) to afford 7.3 mg (61%) of diastereomers **13a** and **13b** in a 3.0:1.0 ratio (the ratio of **13a** and **13b** was determined by ¹H NMR analysis) as a yellow oil. The diastereomers were inseparable and were characterized together.

Compound **13a** and **13b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

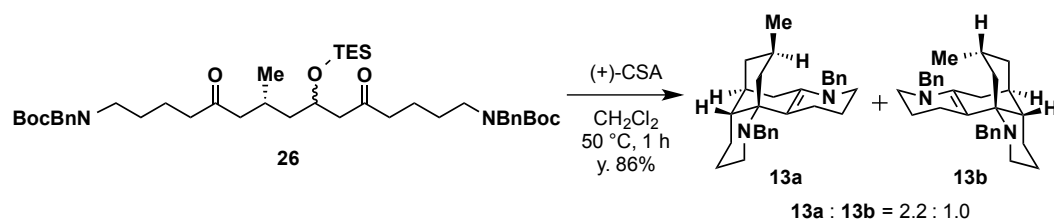
δ: (**13a**, key peaks) 7.40-7.19 (m, 10H), 4.27-4.02 (m, 3H), 3.84 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.14 (td, *J* = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 0.97 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); (**13b**, key peaks) 7.40-7.19 (m, 10H), 4.27-4.02 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.06-2.05 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (m, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

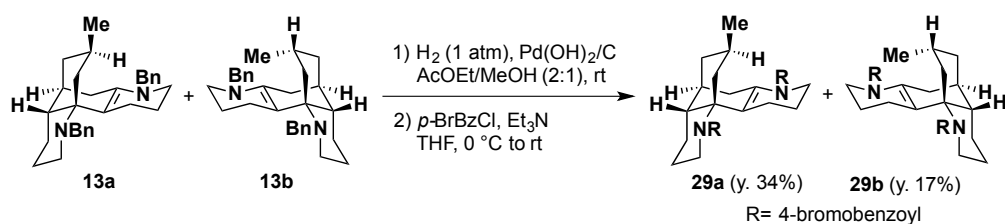
δ: (**13a** and **13b**) 144.0, 143.6, 140.9, 140.7, 138.0, 136.7, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.5, 126.4, 126.0, 110.0, 109.7, 60.4, 58.4, 53.8, 53.6, 52.9, 51.4, 48.6, 48.5, 46.8, 46.5, 44.0, 43.1, 40.7, 40.5, 39.7, 38.9, 34.3, 33.2, 30.8, 30.4, 27.5, 27.1, 26.8, 26.6, 24.4, 23.6, 23.2, 23.1, 22.5, 22.4, 22.3, 21.9

IR (ATR): 3062, 3025, 2917, 2863, 2849, 2796, 1632, 1602, 1492, 1450, 1354, 1314, 1174, 1114, 1067, 1025 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₃₀H₃₉N₂ [M+H]⁺: 427.3113, found: 427.3068



Synthesis of **13a** and **13b**: To a solution of **26** (10.9 mg, 0.0137 mmol) in CH_2Cl_2 (0.40 mL) was added (+)-CSA (63.7 mg, 0.274 mmol) at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 1 hour under argon atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na_2CO_3 at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 2/98$) to afford 5.0 mg (86%) of inseparable diastereomers **13a** and **13b** in a 2.2:1.0 ratio (the ratio of **13a** and **13b** was determined by ^1H NMR analysis) as a yellow oil.



Synthesis of **29a** and **29b**; Pearlman's catalyst (wet 20% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 9.4 mg, 20 mol%) was added to a solution of **13a** and **13b** (28.5 mg, 0.070 mmol) in AcOEt (0.4 mL) and MeOH (0.2 mL) at room temperature under argon atmosphere. Then, the reaction mixture was vigorously stirred for 19.5 hours at room temperature under 1.0 atm pressure of hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a yellow oil, which was used in the next reaction without purification. To a solution of the above product and Et_3N (74.5 μL , 0.535 mmol) in THF (0.6 mL) was added 4-bromobenzoyl chloride (58.6 mg, 0.268 mmol) at 0 °C. After stirring at the same temperature for 1 hour, the reaction mixture was warmed to room temperature under argon atmosphere. After stirring at the same temperature for 1 hour, the reaction mixture was quenched by adding water at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC with $\text{AcOEt}/n\text{-hexane}$ (20/80) as eluent to afford 14.0 mg (34%) of **29a** as a white solid and 7.1 mg (17%) of **29b** as a white solid. Recrystallization of **29a** from a mixed solvent of $\text{Et}_2\text{O}/i\text{-Pr}_2\text{O}$ under ambient temperature gave a suitable crystal for X-ray analysis.

Compound **29a**: ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6 , rt)

δ : 7.21 (s, 4H), 7.19-7.18 (m, 4H), 3.74 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.88 (td, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.37 (td, $J = 13.7, 1.4$ Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 17.9$ Hz, 2H), 1.57 (br-s, 1H), 1.52-1.02 (m, 10H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6 , 70 $^\circ\text{C}$)

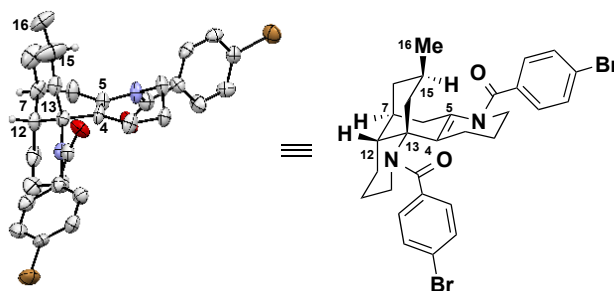
δ : 172.1, 169.2, 139.1, 137.1, 136.9, 131.8, 129.2, 124.9, 124.6, 124.1, 65.5, 47.6, 47.3, 44.8, 43.5, 43.4, 35.0, 31.4, 27.4, 27.1, 25.9, 24.6, 23.3, 22.4

IR (ATR): 2947, 2915, 2883, 2857, 1734, 1632, 1585, 1455, 1392, 1261, 1117, 1096, 1067, 1027, 1008 cm^{-1}

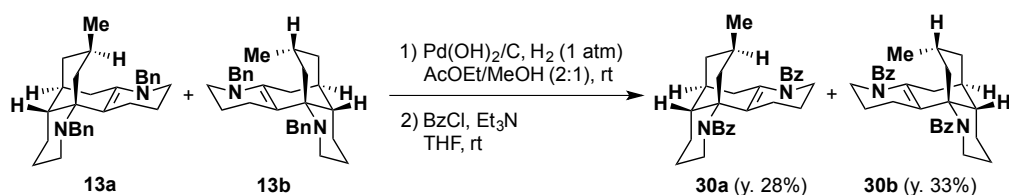
HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ $^{79}\text{Br}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 633.0728, found: 633.0771

m.p. (plate): 156.9-158.9 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{24} = +64^\circ$ (c 0.74, CHCl_3)



X-ray crystallographic analysis of **29**



Synthesis of **30a** and **30b**: Pearlman's catalyst (wet 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 9.7 mg, 6.90 μmol) was added to a solution of **13a** and **13b** (9.8 mg, 0.023 mmol) in AcOEt (0.2 mL) and MeOH (0.4 mL) at room temperature under argon atmosphere. Then, the reaction mixture was vigorously stirred for 7 hours at room temperature under 1.0 atm pressure of hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude product as a yellow solid, which was used in the next reaction without purification. To a solution of the above product and Et_3N (25.6 μL , 0.184 mmol) in THF (0.5 mL) was added benzoyl chloride (10.6 μL , 0.092 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring at the room temperature for 45

min, the reaction mixture was quenched by adding water at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC (EtOAc/*n*-hexane = 20/80) to afford 3.0 mg (28%) of **30a** as a white solid and 3.5 mg (33%) of **30b** as a white solid. Recrystallization of **30b** from a mixed solvent of *n*-hexane/Et₂O under ambient temperature gave a suitable crystal for X-ray analysis.

Compound **30b**: ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz, 50 °C)

δ: 7.54-7.52 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 6H), 3.89 (dt, *J* = 12.0, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.83 (br d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 14.6, 5.5 Hz, 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 6H), 1.74 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz, 50 °C)

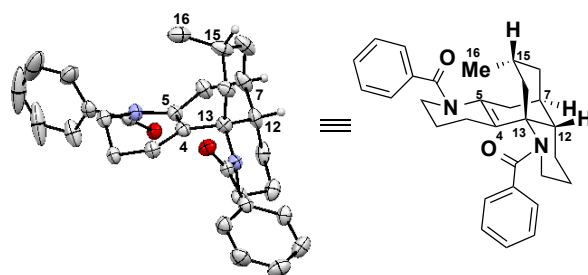
δ: 173.6, 170.7, 139.6, 137.5, 134.7, 130.4, 129.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.4, 127.1, 64.1, 47.5, 46.5, 41.7, 41.3, 37.9, 32.9, 32.8, 26.8, 26.2, 25.6, 24.4, 23.0, 22.9

IR (ATR): 3059, 2996, 2923, 2857, 1631, 1578, 1445, 1380, 1348, 1268, 1213, 1201, 1134, 1114, 1104, 1072, 1018 cm⁻¹

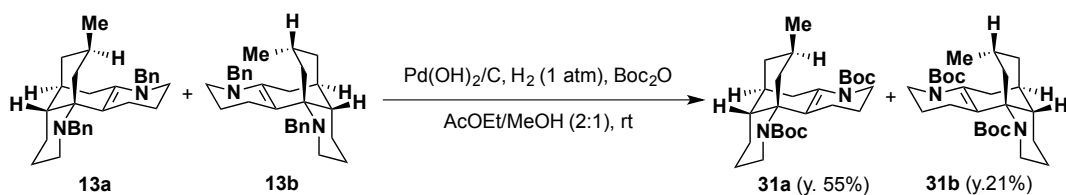
HRMS (ESI): calcd for C₃₀H₃₄N₂O₂Na [M+Na]⁺: 477.2518, found: 477.2518

m.p. (plate): 134.4-135.5 °C

[α]_D²⁴ = -281° (*c* 0.039, CHCl₃)



X-ray crystallographic analysis of **30b**



Synthesis of **31a** and **31b**: Pearlman's catalyst (wet 20% Pd(OH)₂/C, 168.0 mg, 20 mol%) and Boc₂O (1.6 mL, 7.20 mmol) were added to a solution of **13a** and **13b** (511.3 mg, 1.20 mmol, **13a:13b**=1.9:1) in AcOEt (4 mL) and MeOH (2 mL) at room temperature under argon atmosphere. Then, the reaction mixture was vigorously stirred for 21 hours at room temperature under 1.0 atm pressure of hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was eluted through an amino-silica gel short column (AcOEt/*n*-hexane = 40/60). The eluate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel medium pressure liquid chromatography (MPLC) (AcOEt/*n*-hexane = 5/95) to afford 295.6 mg (55%) of **31a** as a colorless oil and 116.3 mg (21%) of **31b** as a white solid.

Compound **31a**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 50 °C)

δ: 4.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 18.2, 6.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 5H), 1.62-1.44 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.18 (td, *J* = 12.6, 3.7 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

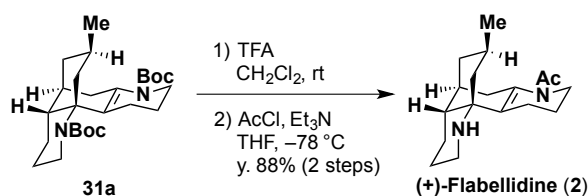
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 155.9, 154.2, 135.7, 122.9, 80.1, 79.1, 64.6, 45.2, 44.5, 44.4, 44.0, 43.3, 34.8, 31.6, 28.6, 28.5, 27.8, 27.2, 25.6, 24.0, 22.4, 21.8

IR (ATR): 2973, 2926, 2867, 1695, 1455, 1363, 1250, 1155, 1137, 1119, 1081 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₄₂N₂O₄Na [M+Na]⁺: 469. 3042, found: 469.3019

[α]_D²⁵ = +57° (*c* 0.60, CHCl₃)



Synthesis of (+)-Flabellidine (**2**): To a solution of **31a** (41.9 mg, 0.0939 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added TFA (205.0 μL, 2.818 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was eluted through an amino-silica gel short column (EtOAc/*n*-hexane = 50/50) to give crude product as a pale yellow solid, which was subjected to the next reaction without further purification. To a solution of

the above product in THF (1 mL) were added Et₃N (39.2 μL, 0.376 mmol) and AcCl (6.6 μL, 0.094 mmol, in 0.5 mL THF) at -78 °C under argon atmosphere. After stirring for 3 hours at the same temperature, the reaction was quenched by adding MeOH at -78 °C, and then the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 70/30) to afford 24.0 mg (88%, 2 steps) of Flabellidine (**2**). The spectroscopic data of natural Flabellidine (**2**) have not been reported in the original papers. Thus, we prepared the benzamide derivative **34**, and then confirmed its structure by X-ray crystallographic analysis.

Compound **2**: ¹H NMR (C₆D₆, 600 MHz, 75 °C)

δ: 3.41 (br-s, 1H), 3.08 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.35 (td, *J* = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74-1.73 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 3H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.73 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H)

¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆, 75 °C)

δ: 168.5, 137.3, 126.2, 56.3, 46.8, 45.5, 45.3, 44.4, 43.0, 34.8, 32.2, 28.2, 26.9, 26.8, 24.8, 23.4, 22.3, 21.0

IR (ATR): 3312, 2915, 2851, 1645, 1436, 1395, 1258, 1134 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₁₈H₂₉N₂O [M+H]⁺: 289.2279, found: 289.2303

UV λ_{max} (MeOH) nm: 236.5

[α]_D²⁵ = +54° (*c* 0.22, CHCl₃)

Compound **34**: ¹H NMR (C₆D₆, 400 MHz, 75 °C)

δ: 7.53-7.51 (m, 2H), 7.13-7.12 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.71 (br-s, 1H), 1.65-1.37 (m, 7H), 1.26 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)

¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆, 70 °C)

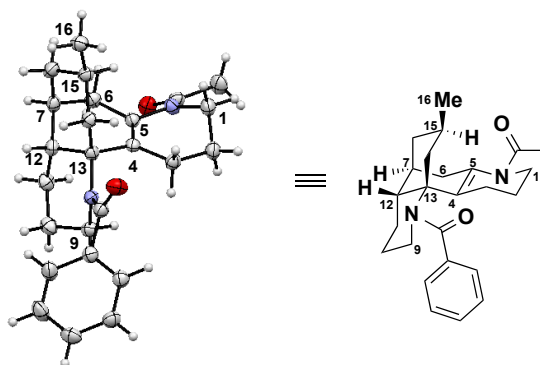
δ: 173.1, 168.6, 140.6, 138.0, 129.5, 127.6, 124.6, 65.4, 47.6, 46.1, 44.7, 43.7, 43.5, 35.2, 31.8, 27.5, 27.2, 26.0, 24.6, 23.3, 23.2, 22.5

IR (ATR): 2922, 2864, 1636, 1444, 1387, 1368, 1269, 1198, 1104, 1026 cm⁻¹

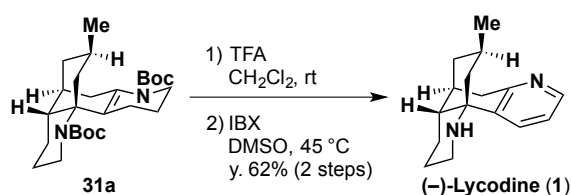
HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₃₃N₂O₂ [M+H]⁺: 393.2542, found: 393.2505

m.p. (plate): 166.2-166.6 °C

[α]_D²⁵ = +116° (*c* 0.56, CHCl₃)



X-ray crystallographic analysis of benzamide derivative **34**



Synthesis of (-)-lycodine (**3**): To a solution of **31a** (6.0 mg, 0.0135 mmol) in CH_2Cl_2 (0.2 mL) was added TFA (30.0 μL , 0.4036 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 1 hour at room temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was eluted through an amino-silica gel short column (AcOEt/*n*-hexane = 50/50) to give crude product as a pale yellow solid, which was subjected to the next reaction without further purification. IBX (8.3 mg, 0.0297 mmol) was added to a solution of the above product in DMSO (0.8 mL) at room temperature. The resulting mixture was heated at 45 °C and stirred for 4 hours under argon atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and AcOEt at 0 °C, and the resulting suspension was stirred for 5 min. Then, saturated aqueous NaHCO_3 was added. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2/98) to afford 2.0 mg (62%, 2 steps) of Lycodine (**1**) as a white solid, which was completely identical in all respects with the natural product.

Compound **1**: ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz)

δ : 8.30 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 18.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.75 (dddd, $J = 12.6, 3.9, 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.42 (td, $J = 12.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.12 (td, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71 (dt, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.65 (dt, $J = 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.48 (ddd, $J = 12.1, 3.7, 1.7$ Hz, 1H), 1.39 (td, $J = 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.21-1.09 (m, 2H), 0.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz)

δ : 159.6, 147.4, 137.7, 135.4, 123.3, 57.7, 51.6, 44.8, 44.6, 42.0, 35.7, 34.8, 27.6, 27.2, 27.0, 22.4

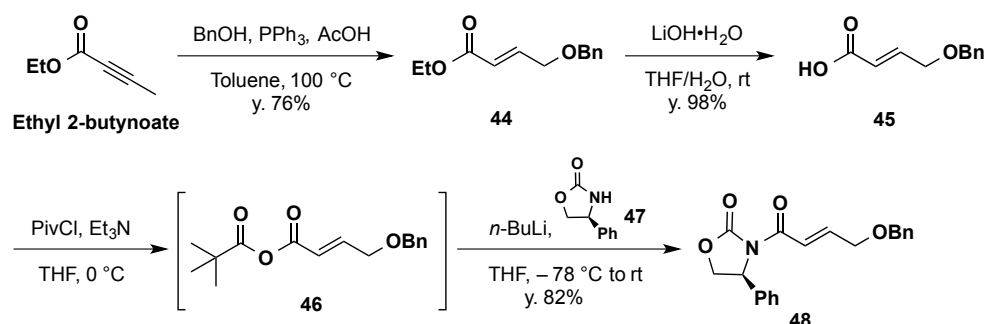
IR (ATR): 3298, 2912, 1571, 1432, 1422, 1349, 1259, 1091, 1027 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.1861, found: 243.1862

UV λ_{max} (EtOH) nm: 276.0, 268.5, 203.0

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8^\circ$ (c 0.92, EtOH)

第二章に関する実験



Synthesis of **44**: Ethyl-2-butyrate (2.15 g, 19.0 mmol), benzyl alcohol (2.0 mL, 19.0 mmol), triphenyl phosphine (251.5 mg, 0.95 mmol) and AcOH (0.22 mL, 3.80 mmol) were combined in toluene (19.0 mL) and heated at 100 °C for 35 hours. After cooling to room temperature, water was added and the mixture was extracted three times with AcOEt. The combined organics were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a yellow oil that was purified via silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 30/70) thereby providing **44** as a clear, colourless oil (3.20 g, 80%).

Compound **44**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, rt)

δ: 7.39-7.28 (overlapped, 5H), 6.99 (dt, *J* = 15.7, 4.2 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 15.7, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.23-4.18 (overlapped, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **45**: Ester **44** (1.06 g, 5.19 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and H₂O (5 mL). Lithium hydroxide (1.06 g, 26.0 mmol) was added as a solid at room temperature and mixed for 18.5 hours. The solution was diluted with H₂O and concentrated in vacuo. The solution was washed with ether and the aqueous layer acidified carefully with conc. HCl. The acidic solution was saturated with salt and was extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to give **45** as a white solid (984.7 mg, 98%).

Compound **45**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, rt)

δ: 10.6 (br s, 1H), 7.38-7.28 (overlapped, 5H), 7.09 (dt, *J* = 15.9, 4.0 Hz, 1H), 6.16 (dt, *J* = 15.7, 1.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.20 (dd, *J* = 3.9, 2.1 Hz, 4H)

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **48**: To a stirred solution of **45** (2.95 g, 18.1 mmol) in THF (40 mL) at 0 °C was added Et₃N (2.6 mL, 20.0 mmol) followed by PivCl (2.3 mL, 20.0 mmol). The resulting thick white precipitate was stirred for 1.5 hours at 0 °C and then cooled to -78 °C. Meanwhile, a separate solution

of **45** (3.65 g, 20.0 mmol) in THF (60 mL) was prepared. Upon cooling this solution to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (6.8 mL, 20.0 mmol, 1.63 M solution in *n*-hexane) was added. The resulting solution was transferred by cannula to the flask containing the mixed anhydride. The mixture was stirred for 1 hour at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then for 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ before quenching by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified via recrystallization from $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexane to provide **48** as a white solid (5.03 g, 82%).

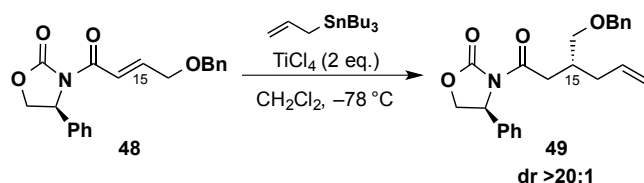
Compound **48**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, rt)

δ : 7.39-7.26 (overlapped, 10H), 7.54 (dt, $J = 15.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 15.6, 4.5$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.26 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 4.4, 1.8$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, rt)

δ : 164.2, 153.5, 146.6, 138.9, 137.6, 129.1, 128.6, 128.4, 127.73, 127.68, 125.9, 120.2, 72.7, 69.9, 68.9, 57.6

The data was identified with that of reported.



Synthesis of **49**: To a stirred solution of **48** (4.0 g, 11.8 mmol) in CH_2Cl_2 of 170 mL (0.07 M with respect to the **X**) was slowly added TiCl_4 (23.6 mL, 23.6 mmol, 1.0 M in CH_2Cl_2) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring for 30 minutes at the same temperature, Allyltributylstannane (11.0 mL, 35.4 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and warmed to room temperature. The organic layer removed, and the aqueous phase was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/n -hexane = 35/65, then 60/40) to afford 3.44 g (76%) of a diastereomixture (>20:1) of **49** as a white solid.

Compound **49**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

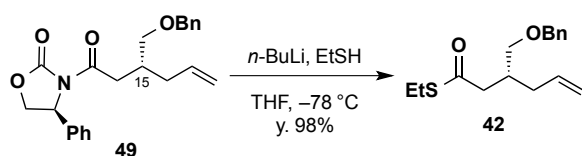
δ : 7.39-7.23 (overlapped, 10H), 5.73 (m, 1H), 5.27 (dd, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.18 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz,

1H), 3.33 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 16.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 16.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (overlapped, 2H), 2.36 (m, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 172.0, 153.7, 139.2, 138.5, 136.0, 129.1, 128.6, 128.3, 127.6, 127.5, 125.8, 116.8, 72.9, 72.4, 69.8, 57.6, 37.4, 35.8, 34.8

The data was identified with that of reported.



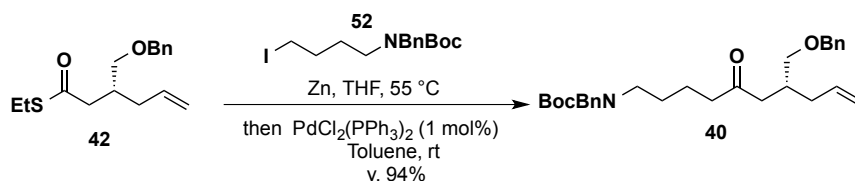
Synthesis of **42**: To a stirred solution of Ethanethiol (1.4 mL, 18.1 mmol) in THF (100 mL) was slowly added $n\text{-BuLi}$ (6.8 mL, 18.1 mmol, 2.65 M solution in $n\text{-hexane}$) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere. After stirring for 50 minutes at the same temperature, the **49** (3.44 g, 9.07 mol) was added as a solution in THF (20 mL) via cannula followed by a THF rinse (5 mL), and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 hours and then for 30 min at room temperature. The reaction mixture was diluted with Et_2O , and the resulting solution was washed sequentially with 1 N NaOH and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 30/70$) to afford 2.48 g (98%) of **42** as a clear oil.

Compound **42**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 7.36-7.25 (overlapped, 5H), 5.74 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 1H), 2.86 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.67 (dd, $J = 15.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 15.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 198.9, 138.4, 135.8, 128.3, 127.5, 127.47, 117.1, 73.0, 71.9, 45.5, 36.0, 35.5, 23.3, 14.7



Synthesis of **40**: To a suspension of zinc powder (140.4 mg, 2.16 mmol) in THF (0.2 mL) was added 1,2-dibromoethane (5.6 μL , 64.8 μmol) and the mixture was heated to reflux for 3 min. After the

mixture was cooled to room temperature, chlorotrimethylsilane (5.4 μ L, 43.2 μ mol) was added, and the slurry was stirred for 15 min. THF (0.5 mL) solution of **52** (420.1 mg, 1.08 mmol) was added at room temperature. After the mixture was stirred at the 55 $^{\circ}$ C for 1.5 hours, it was cooled to room temperature. The mixture was added to premixed solution of solution of **42** (150.0 mg, 0.54 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (3.8 mg, 1 mol%) in Toluene (1 mL) over 3 min, and the reaction mixture was further stirred for 3 hours. To the mixture was added 1N HCl (20 mL) and the aqueous layer is extracted three times with AcOEt. The organic phases are mixed and the organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt /*n*-hexane=10:90, then 20/80) to give **40** (244.6 mg, 94%) as a pale yellow oil.

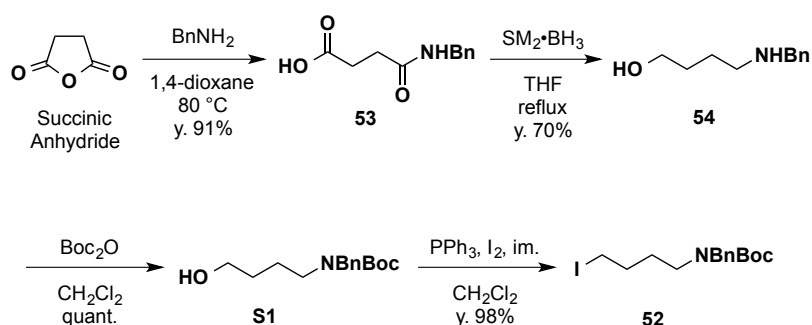
Compound **40**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 $^{\circ}$ C)

δ : 7.32-7.19 (overlapped, 10H), 5.72 (m, 1H), 5.01 (br d, J = 9.0 Hz, 1H) 4.97 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.40 (dd, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.14 (br s, 2H), 2.37-2.30 (overlapped, 4H), 2.45 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.03 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 (overlapped, 13H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 $^{\circ}$ C)

δ : 209.8, 155.8, 138.7, 138.6, 136.3, 128.4, 128.3, 127.5, 127.47, 127.1, 116.6, 79.6, 73.1, 72.7
50.3, 46.3, 44.4, 42.9, 36.0, 34.4, 28.5, 27.6, 21.0

IR (ATR): 2969, 2941, 1698, 1472, 1416, 1364, 1241, 1160 cm⁻¹



Synthesis of **53**: Succinic anhydride (3.0 g, 30.0 mmol) was dissolved into 1,4-dioxane (20 mL), and Benzylamine (3.28 mL, 30.0 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) were slowly added. The solution was warmed at 80 $^{\circ}$ C for 30 min, and the **53** crystallized by cooling. The white crystals were filtered off, dried, and recrystallized from dioxane to provide 5.71 g (91%) of **53**.

Compound **53**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆, rt)

δ : 12.1 (br s, 1H), 8.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.23 (overlapped, 5H), 4.29 (m, 2H), 2.50 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO d₆, rt)

173.9, 171.0, 139.6, 128.2, 127.1, 126.7, 42.0, 30.0, 29.1

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **54**: To a stirred solution of **53** (130.4 mg, 0.63 mmol) in THF (1.2 mL) was carefully added $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (10 M, 0.32 mL, 3.15 mmol) in order to contain the gas evolution. After complete addition, the reaction mixture is heated to reflux for 19.5 h. The reaction is then cooled to 0 °C and carefully quenched with a 3N KOH solution in order to contain the gas evolution. The solution is then stirred for 1 h at room temperature. The aqueous layer is extracted three times with CH_2Cl_2 . The organic phases are mixed, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a colorless oil. Purification by acid base extraction using 1N HCl and 3N KOH afforded 79.3 mg (70%) of **54** as a colorless oil.

Compound **54**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 7.36-7.24 (overlapped, 5H), 3.79 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.73-1.61 (overlapped, 4H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 139.2, 128.6, 128.3, 127.3, 62.7, 53.8, 49.2, 32.5, 28.7

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **S1**: To a solution of **54** (8.0 g, 44.7 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was Boc_2O (9.8 mL, 45.1 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 2 hours at room temperature, the reaction mixture was extracted three times with CHCl_3 and water. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 50/50$) to afford 12.0 g (96%) of **S1** as a clear oil.

Compound **S1**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 7.32-7.21 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 1.72-1.46 (overlapped, 4H), 1.46 (s, 9H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 155.9, 138.7, 128.4, 127.4, 127.1, 79.7, 62.5, 50.4, 46.4, 29.9, 28.4, 24.5

Synthesis of **52**: To a stirred solution of **S1** (12.0 g, 43.0 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) was added PPh_3 (17.0 g, 0.065 mmol), imidazole (5.9 g, 0.087 mmol, 2 equiv), and iodine (16.4 g, 0.065 mmol). The reaction is heated to reflux for 12 h after what it is cooled to room temperature and transferred into a separatory funnel. The organic layer is washed with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and the aqueous layer is back extract three times with CHCl_3 . The organic phases are mixed, dried over Na_2SO_4 ,

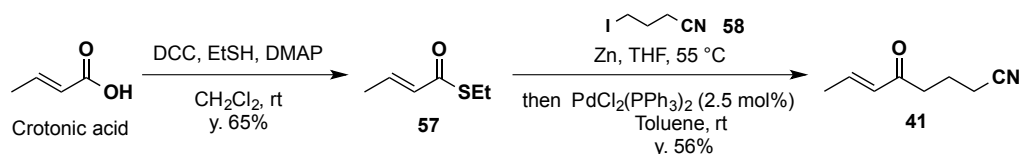
filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification on silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane=20/80) to afford 16.5 g (98%) of **52** as a clear oil.

Compound **52**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 7.32-7.21 (overlapped, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.77 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.59 (quin, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 155.8, 138.5, 128.5, 127.5, 127.1, 79.7, 50.3, 45.4, 30.8, 29.0, 28.5, 5.9



Synthesis of **57**: Dicyclohexyl carbodiimide (DCC) (12.6 g, 61.0 mmol) was added at 0 °C to a solution of crotonic acid (5.0 g, 58.1 mmol), EtSH (4.7 mL, 63.9 mmol) and DMAP (710.0 mg, 5.81 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was then filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with CH_2Cl_2 . The filtrate was washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution and brine, then dried over MgSO_4 , concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane}=2:98$) to give **57** (3.34 g, 65%) as a pale yellow oil.

Compound **57**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 6.90 (dq, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.13 (dq, $J = 15.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.94 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **41**: To a suspension of zinc powder (200.0 mg, 3.07 mmol) in THF (0.2 mL) was added 1,2-dibromoethane (8.0 μL , 92.2 μmol) and the mixture was heated to reflux for 3 min. After the mixture was cooled to room temperature, chlorotrimethylsilane (8.0 μL , 61.5 μmol) was added, and the slurry was stirred for 15 min. THF (0.5 mL) solution of **58** (298.4 mg, 1.53 mmol) was added at room temperature. After the mixture was stirred at the 55 °C for 5 hours, it was cooled to room temperature. The mixture was added to premixed solution of solution of **57** (100.0 mg, 0.77 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13.5 mg, 2.5 mol%) in Toluene (1 mL), and the reaction mixture was further stirred for 17 hours. To the mixture was added 1N HCl (20 mL) and the aqueous layer is extracted three times with AcOEt. The organic phases are mixed and the organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt /*n*-hexane=30:70) to give **41** (59.1 mg, 56%) as a yellow solid.

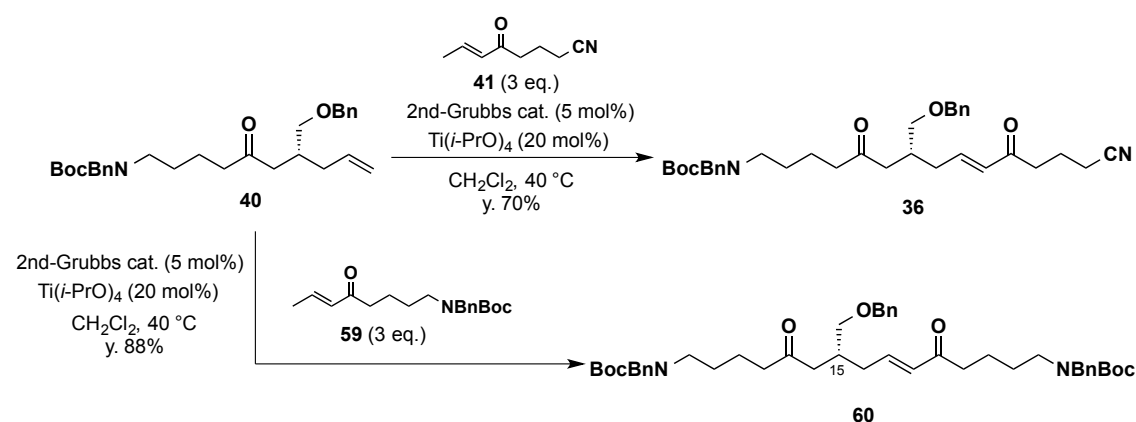
Compound **41**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 6.91 (dq, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.14 (dq, $J = 15.7, 1.6$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 6.8$, 2H), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.98 (quin, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.93 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 198.1, 143.5, 131.6, 119.4, 37.4, 19.5, 18.3, 16.5

The data was identified with that of reported.



Synthesis of **36**: 2nd generation Grubbs catalyst (21.2 mg, 5 mol%) and $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (30.0 μL , 0.10 mmol) were added to a solution of **40** (239.8 mg, 0.50 mmol) and **41** (207.4 mg, 1.50 mmol) in degassed CH_2Cl_2 (5 mL). The reaction mixture was stirred at 40°C for 6 hours and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt /*n*-hexane=20:80, then 40:60) to give **36** (200.8 mg, 70%) as a brown oil.

Compound **36**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

δ : 7.34-7.19 (overlapped, 10H), 6.78 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.37 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 16.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.47-2.37 (overlapped, 1H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.34-2.20 (overlapped, 5H), 1.93 (quin, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.447-1.45 (overlapped, 13H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

209.1, 197.8, 155.8, 145.7, 138.7, 138.3, 131.6, 128.4, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 119.1, 79.6, 73.2, 72.2, 50.4, 46.3, 44.2, 42.9, 37.6, 34.8, 34.1, 28.5, 27.6, 21.0, 19.7, 16.5

IR (ATR): 2942, 2243, 1713, 1668, 1627, 1465, 1416, 1365, 1242, 1161 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 597.3304, found: 597.3291

Synthesis of **60**: 2nd generation Grubbs catalyst (2.0 mg, 5 mol%) and Ti(Oi-Pr)₄ (3.0 μL, 9.0 μmol) were added to a solution of **40** (21.6 mg, 45.1 μmol) and **59** (74.6 mg, 0.23 mmol) in degassed CH₂Cl₂ (0.45 mL). The reaction mixture was stirred at 40°C for 2 hours and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The obtained crude product was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt /n-hexane=20:80, then 40:60) to give **60** (200.8 mg, 70%) as a brown oil.

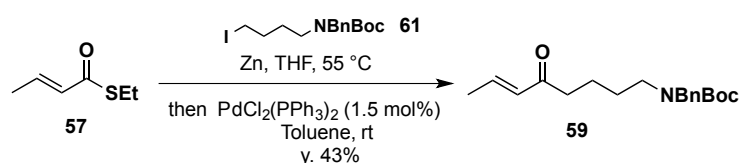
Compound **60**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 7.32-7.19 (overlapped, 15H), 6.71 (dt, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.37 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.0, 5.5, 1H), 3.16 (br s, 4H), 2.50 (dd, *J* = 16.9, 5.5 Hz, 1H), 2.46-2.38 (3H, overlapped), 2.33-2.27 (overlapped, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.55-1.45 (overlapped, 8H), 1.45 (s, 18H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 209.1, 199.6, 155.8, 144.4, 138.7, 138.3, 131.9, 128.4, 128.3, 127.6, 127.4, 127.1, 79.6, 73.2, 72.2, 50.3, 46.3, 44.2, 42.9, 39.7, 34.6, 34.1, 28.5, 27.7, 21.4, 21.0

IR (ATR): 2969, 2942, 1697, 1670, 1464, 1414, 1364, 1159 cm⁻¹



Synthesis of **59**: **59** was prepared from compound **57** (465.4 mg, 3.58 mmol) and **61** (2.09 g, 5.37) using the same procedure as that described for compound **64a**. Pale yellow oil (517.8 mg, 43%).

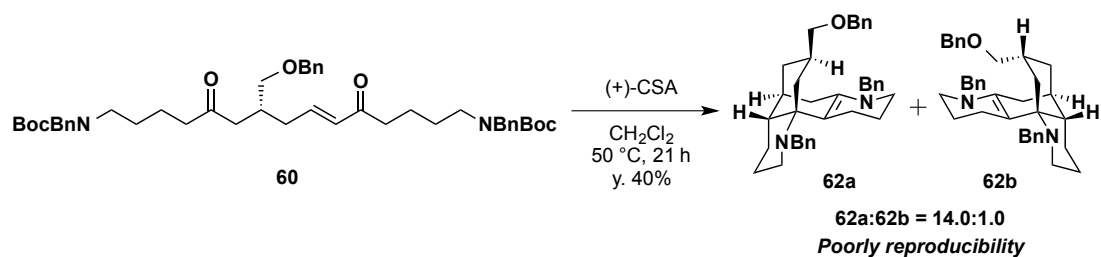
Compound **59**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 7.31-7.20 (overlapped, 5H), 6.80 (dq, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 6.10 (1H, m), 3.18 (2H, br s), 1.87 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 3H), 2.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.58-1.46 (overlapped, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 199.8, 155.8, 142.0, 138.6, 131.9, 128.4, 127.4, 127.0, 79.5, 50.2, 46.2, 39.5, 28.4, 27.6, 21.4, 18.0

IR (ATR): 2969, 2939, 1697, 1670, 1472, 1416, 1364, 1242, 1159 cm⁻¹



Synthesis of **62a** and **62b**: To a solution of **60** (8.5 mg, 0.011 mmol) in CH_2Cl_2 (0.44 mL) was added (+)-CSA (51.5 mg, 0.22 mmol) at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 21 hours under argon atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na_2CO_3 at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with $CHCl_3$. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($AcOEt/n\text{-hexane} = 30/70$) to afford 2.4 mg (40%) of diastereomers **62a** and **62b** in a 14.0:1.0 ratio (the ratio of **62a** and **62b** was determined by 1H NMR analysis) as a yellow oil. The diastereomers were inseparable and were characterized together.

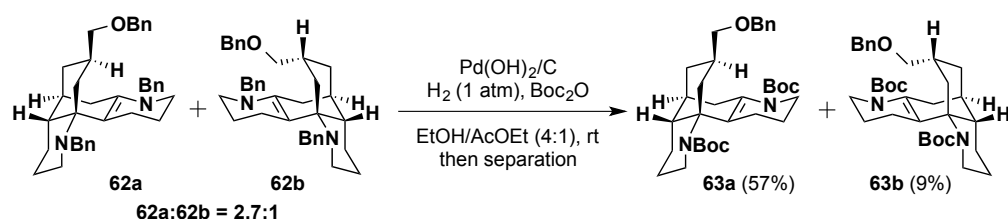
Compound **62a** and **62b**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ : (**62a**, key peaks) 7.40-7.19 (overlapped, 15H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.06 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), (**62b**, key peaks) 7.40-7.19 (overlapped, 15H), 4.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)

δ : (**62a** and **62b**) 143.8, 143.6, 140.9, 140.8, 139.0, 138.9, 138.1, 136.9, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.5, 126.0, 108.9, 108.7, 76.3, 76.2, 59.8, 58.2, 53.8, 53.5, 52.6, 51.5, 48.6, 48.4, 46.9, 46.7, 41.5, 40.7, 38.5, 37.7, 36.0, 34.4, 33.7, 33.4, 33.2, 33.1, 30.5, 30.2, 27.1, 26.9, 24.1, 23.5, 23.1, 22.4, 22.3, 21.9

IR (ATR): 3022, 2920, 2844, 1628, 1491, 1449, 1352, 1320, 1174, 1069 cm^{-1}



Synthesis of **63a** and **63b**: Pearlman's catalyst (wet, 20% $Pd(OH)_2/C$, 37.5 mg, 46 mol%) and Boc_2O (232.0 μL , 1.07 mmol) were added to a solution of **62a** and **62b** (61.3 mg, 0.12 mmol, **62a:62b** = 2.7:1.0) in $AcOEt$ (0.5 mL) and $MeOH$ (1 mL) at room temperature under argon atmosphere. Then,

the reaction mixture was vigorously stirred for 24 hours at room temperature under 1.0 atm pressure of hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was eluted through an amino-silica gel short column (AcOEt). The eluate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel medium pressure liquid chromatography (MPLC) (AcOEt/*n*-hexane = 15/85) to afford 36.8 mg (57%) of **63a** as a colorless oil and 6.3 mg (9%) of **63b** as a colorless oil.

Compound **64a**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 7.32-7.23 (overlapped, 5H), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.28-3.24 (overlapped, 2H), 3.00 (dd, *J* = 17.9, 6.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 2.47 (t, 12.7 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.98-1.95 (overlapped, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.80-1.75 (overlapped, 3H), 1.61-1.56 (overlapped, 4H), 1.47 (overlapped, 11H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (td, *J* = 12.8, 3.9 Hz, 1H)

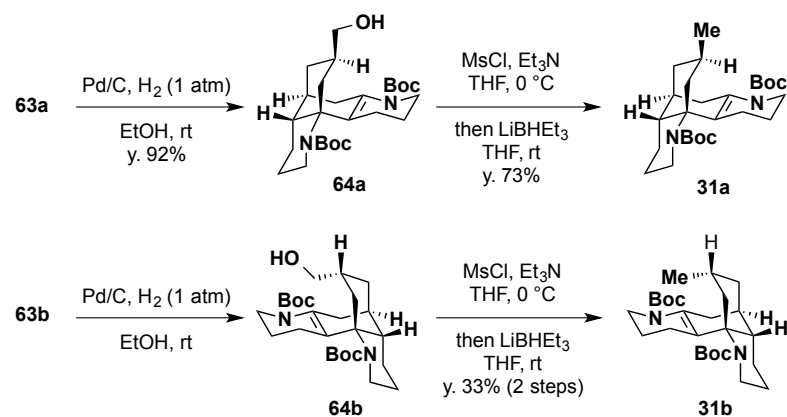
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 155.9, 154.1, 139.0, 135.8, 128.2, 127.6, 127.3, 122.5, 80.2, 79.2, 76.8, 73.2, 64.3, 45.2, 44.4, 44.3, 39.2, 38.1, 34.3, 33.2, 31.5, 28.6, 28.5, 27.8, 25.6, 24.0, 21.9

IR (ATR): 2923, 1698, 1652, 1362, 1249, 1152, 1082 cm⁻¹

Compound **64b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 7.33-7.26 (overlapped, 5H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.10 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.39 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 3.06-3.00 (overlapped, 2H), 2.90 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.37 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.24 (br s, 1H), 2.18-2.08 overlapped, 2H), 1.88-1.85 (overlapped, 2H), 1.72 (overlapped, 4H), 1.64-1.53 (overlapped, 4H), 1.48-1.43 (overlapped, 20H)

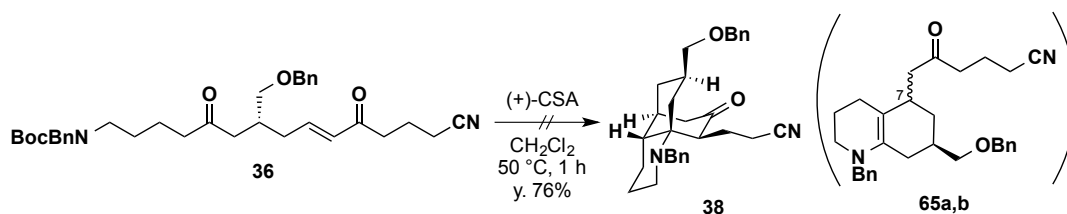


Synthesis of **31a**: 10% Pd/C (15.6 mg, 30 mol%) were added to a solution of **63a** (27.0 mg, 0.049 mmol) in EtOH (0.2 mL) at room temperature under argon atmosphere. Then, the reaction mixture

was vigorously stirred for 24 hours at room temperature under 1.0 atm pressure of hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt) to afford 20.8 mg (92%) of **64a** as a colorless oil. To a stirred solution of **64a** (9.9 mg, 0.0214 mmol) in dry THF (0.2 mL) were added Et₃N (10.4 μL, 0.0749 mmol), MsCl (5.0 μL, 0.0643 mmol) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring at room temperature for 1 hour, LiBHEt₃ (214.0 μL, 0.214 mmol) was added to the reaction mixture at 0 °C. After stirring at room temperature for 1.5 hours, the reaction was quenched by adding 1N HCl aq. and the reaction mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*Hexane = 20/80, then 50/50) to afford 7.0 mg (73.6%) of **31a** as colorless oil.

Synthesis of **64b**: **64b** was prepared from compound **63b** (6.0 mg, 0.011 mmol) using the same procedure as that described for compound **64a**. Crude product **64b** (6.2 mg).

Synthesis of **31b**: **31b** was prepared from crude product **64b** (6.2 mg) using the same procedure as that described for compound **31a**. White solid (33% in 2 steps).



Synthesis of **65a,b**: To a solution of **36** (16.0 mg, 0.0278 mmol) in CH₂Cl₂ (0.56 mL) was added (+)-CSA (64.7 mg, 0.278 mmol). Then, the reaction mixture was warmed to 80 °C and stirred for 17 hours under argon atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂CO₃ at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50/50) to afford 9.4 mg (74%) of diastereomers **65a,b** in a 1.6:1.0 ratio (the ratio was determined by ¹H NMR analysis) as a yellow oil. The diastereomers were inseparable and were characterized together.

Compound **65a** and **65b**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, rt)

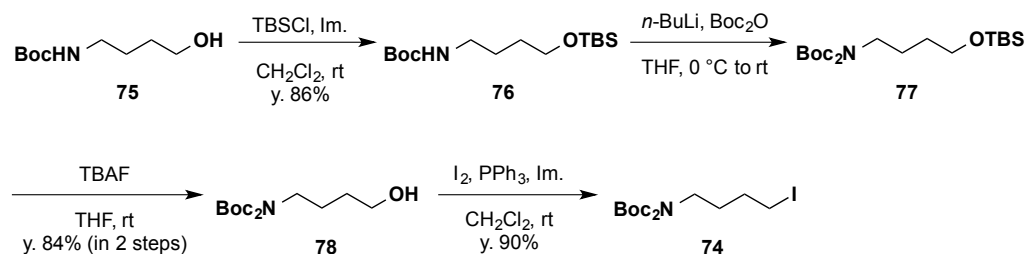
δ : (**65a**, key peaks) 7.32-7.22 (overlapped, 10H), 4.15 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), (**65b**, key peaks) 7.32-7.22 (overlapped, 10H), 4.21 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : (**65a** and **65b**) 209.6, 140.3, 140.2, 138.5, 137.1, 136.5, 128.3, 128.1, 127.49, 127.47, 127.43, 127.38, 126.6, 119.3, 107.4, 106.3, 75.1, 73.0, 72.9, 53.9, 53.7, 48.4, 48.3, 48.27, 47.0, 41.2, 41.0, 36.7, 34.8, 34.5, 33.2, 30.8, 30.7, 30.4, 26.6, 25.9, 21.8, 21.2, 19.2, 19.17, 16.4, 16.3

IR (ATR): 2943, 2921, 2831, 2243, 1714, 1363, 1180, 1073 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:457.2855, found: 457.2856



Synthesis of **76**: Imidazole (3.6 g, 0.053 mol) and TBSCl (6.0 g, 0.040 mol) were sequentially added to a stirred solution of commercially available alcohol **75** (5.0 g, 0.027 mmol) in CH₂Cl₂ (130 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then saturated aqueous NH₄Cl was added to the reaction mixture, which was further washed with brine. The organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 15/85) to afford 6.91 g (86%) of **76** as a colorless oil.

Compound **76**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 4.68 (br s, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.55-1.52 (overlapped, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)

Synthesis of **77**: *n*-BuLi (7.5 mL, 0.0116 mol, 1.54 M solution in *n*-hexane) was added to a stirred solution of **76** (3.2 g, 0.0106 mmol) in THF (20 mL) at °C. The reaction mixture was stirred for 1 hour at °C before the addition of a solution of Boc₂O (2.8 mL, 0.0122 mmol) in THF (4.5 mL). The resulting reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 h. Then Et₂O (20 mL) was added to dilute the reaction mixture, which was then washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine. The organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated giving the crude product as a colorless oil (4.95 g), which was used for the next operation without further purification.

Synthesis of **78**: TBAF (17.0 mL, 0.017 mmol, 1.0 M in THF) was added slowly to a stirred solution of the crude product **77** (4.95 g) obtained as above in THF (52 mL) at room temperature. The resulting solution was stirred at room temperature for 8 h. Then Et₂O was added to dilute the reaction mixture, which was further washed with water and brine. The organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40/60) to afford 2.59 g (84%) of **78** as a colorless oil.

Compound **78**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, rt)

δ: 3.66 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.60 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.66 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.50 (18H, s)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, rt)

δ: 152.7, 82.0, 62.3, 46.0, 29.6, 28.0, 25.3

The data was identified with that of reported.

Synthesis of **74**: To a stirred solution of **78** (2.37 g, 8.20 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added PPh₃ (3.2 g, 12.3 mmol), imidazole (1.1 g, 16.4 mmol), and iodine (3.1 g, 12.3 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours under argon atmosphere. The organic layer is washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ and the aqueous layer is back extract three times with CHCl₃. The organic phases are mixed, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification on silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane=5/95) to afford 2.96 g (90%) of **74** as a clear oil.

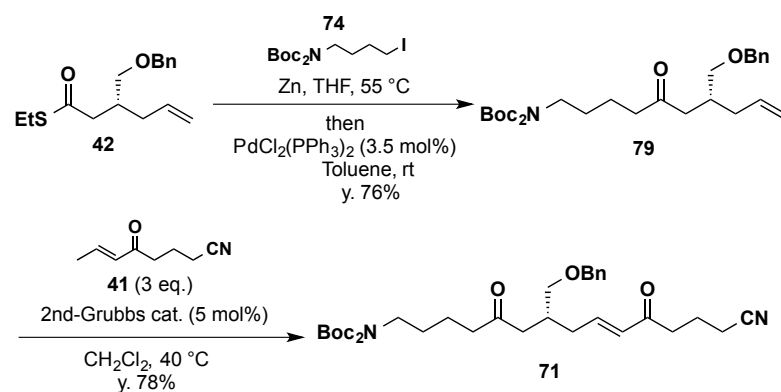
Compound **74**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 55 °C)

δ: 3.60 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 3.20 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.84 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.51 (18H, s)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, rt)

δ: 152.6, 82.3, 45.1, 30.8, 30.0, 28.1, 6.1

IR (ATR): 2978, 1733, 1713, 1693, 1365, 1347, 1246, 1220, 1169, 1122 cm⁻¹



Synthesis of **79**: **79** was prepared from **42** (48.5 mg, 0.17 mmol) and **74** (135.8 mg, 0.34 mmol) using the same procedure as that described for compound **40**. Pale yellow oil (63.6 mg, 76%).

Compound **79**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, rt)

δ : 7.36-7.26 (overlapped, 5H), 5.72 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J = 9.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.48 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.41-2.32 (overlapped, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.54-1.50 (overlapped, 22H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz, rt)

δ : 210.0, 152.6, 138.4, 136.3, 128.3, 127.55, 127.50, 116.7, 82.1, 73.0, 72.5, 46.0, 44.3, 42.9, 36.0, 34.2, 28.5, 28.1, 20.8

IR (ATR): 2979, 1741, 1715, 1393, 1365, 1343, 1300, 1249, 1171, 1119 cm^{-1}

Synthesis of **71**: **71** was prepared from **79** (60.1 mg, 0.123 mmol) and **41** (50.5 mg, 0.369 mmol) using the same procedure as that described for compound **36**. Brown oil (56.7 mg, 78%).

Compound **71**: ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz, rt)

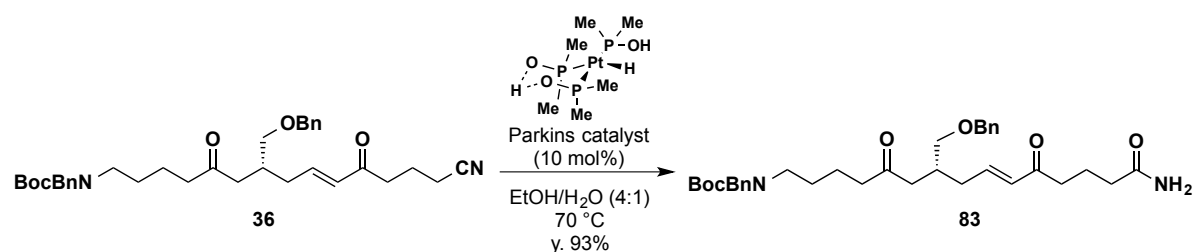
δ : 7.34-7.32 (overlapped, 2H), 7.29-7.27 (overlapped, 3H), 6.78 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 16.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.46-2.30 (overlapped, 7H), 2.25 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.54 (overlapped, 4H), 1.49 (s, 18H)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : 209.0, 197.7, 152.8, 145.6, 138.3, 131.5, 128.3, 127.6, 119.1, 82.1, 73.1, 72.1, 45.9, 44.2, 42.9, 37.6, 34.7, 34.0, 28.5, 28.1, 20.8, 19.7, 16.5

IR (ATR): 2984, 2946, 1733, 1715, 1365, 1343, 1250, 1170, 1121 cm^{-1}

HRMS: calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 607.3359, found 607.3357



Synthesis of **83**: Parkins catalyst (15.1 mg, 20 mol%) was added to a solution of **36** (201.6 mg, 0.351 mmol) in ethanol (2.8 mL) and water (0.7 mL) at 24 °C. The resulting mixture was allowed to warm to 70 °C. The reaction mixture was stirred and heated for 3 h at 70 °C. The product mixture was cooled to room temperature. The product solution was then filtered through a short column containing a layer of sodium sulfate on top of a layer of silica gel, eluting with AcOEt. The eluent was

concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt, then MeOH/AcOEt=5/95) to afford 193.4 mg (93%) of **83** as a colorless oil.

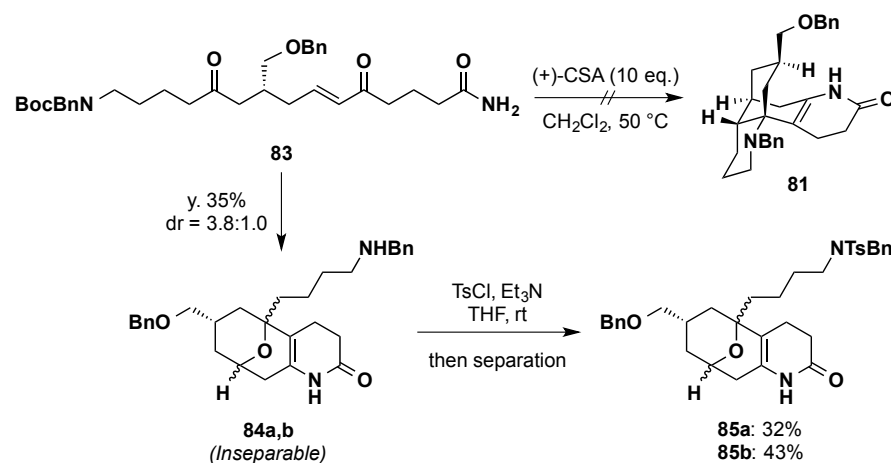
Compound **83**: ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz, 55 °C)

δ : 7.33-7.19 (overlapped, 10H), 6.75 (dt, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.38-3.32 (overlapped, 2H), 3.15 (br s, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.50 (dd, $J = 16.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.42 (quin, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.34-2.30 (overlapped, 4H), 2.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.93 (quin, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.44 (overlapped, 13H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150MHz, 55 °C)

δ : 209.3, 199.6, 155.9, 145.1, 138.6, 138.3, 131.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 79.7, 73.2, 72.3, 50.4, 46.3, 44.3, 42.9, 38.8, 34.8, 34.7, 34.1, 28.5, 27.6, 21.0, 19.9

IR (ATR): 3337, 3006, 2942, 1662, 1624, 1417, 1365, 1160, 1243 cm^{-1}



Cyclization reaction of **84a,b**: **84a,b** was obtained from **83** (9.4 mg, 0.0158 mmol) using the same procedure as that described for compound **13a,b**. Yellow oil (2.6 mg, 35%, dr = 3.8:1).

Compound **84a** and **84b**: ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz, rt)

δ : (**84a**, key peak) 7.36-7.24 (overlapped, 10H), 6.90 (br s, 1H), 4.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.32-3.25 (overlapped, 2H), (**84b**, key peak) 7.36-7.24 (overlapped, 10H), 7.10 (br s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.32-3.25 (overlapped, 2H)

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , rt)

δ : (**84a** and **84b**) 170.5, 139.9, 138.4, 128.7, 128.43, 128.39, 128.2, 127.69, 127.63, 127.59, 127.0, 126.0, 115.5, 112.3, 75.7, 74.3, 73.9, 73.3, 73.0, 72.6, 66.6, 65.4, 53.8, 49.1, 39.9, 38.5, 36.5, 35.6, 35.1, 32.1, 31.0, 30.6, 30.2, 30.1, 30.0, 29.6, 21.2, 21.0, 20.9, 20.7

ESI-MS m/z : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Synthesis of **85a** and **85b**: To a solution of **84a** and **84a** (18.7 mg, 0.0395 mmol) in THF (0.4 mL) were added Et₃N (33.0 μ L, 0.237 mmol) and TsCl (37.5 mg, 0.197 mmol) at 0 °C. After stirring for 3.5 hours at the room temperature, the reaction was quenched by adding H₂O at 0 °C and the aqueous layer is extract three times with CHCl₃. The organic phases are mixed, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford crude product. Purification on silica gel medium pressure liquid chromatography (MPLC) (AcOEt) to afford 8.1 mg (32%) of **85a** as a white solid and 10.9 mg (43%) of **85b** as a white amorphus.

Compound **85a**: ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz, rt)

δ : 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36-7.24 (overlapped, 12H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.30-4.24 (overlapped, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.30 (overlapped, 2H), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (overlapped, 2H), 2.07-2.02 (overlapped, 4H), 1.60 (dd, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 1.44 (overlapped, 2H), 1.34-1.18 (overlapped, 6H), 0.88 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 150MHz, rt)

δ : 170.6, 143.2, 138.4, 136.9, 136.6, 129.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.2, 126.0, 115.3, 74.2, 73.0, 72.4, 65.4, 52.0, 48.2, 39.4, 35.5, 32.0, 31.0, 30.0, 29.5, 28.5, 21.5, 20.6, 20.5

IR (ATR): 2957, 2916, 1666, 1385, 1337, 1310, 1259, 1155, 1087, 1034 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₃₇H₄₄N₂O₅S [M+Na]⁺: 651.2868, found: 651.2861

Compound **85b**: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, rt)

δ : 7.72 (overlapped, 2H), 7.34-7.24 (overlapped, 12H), 4.47 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.27 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.46-2.42 (overlapped, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.1.96 (overlapped, 3H), 1.70-1.63 (overlapped, 2H), 1.53-1.40 (overlapped, 3H), 1.37-1.25 (overlapped, 4H), 1.07 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.96 (m, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, rt)

δ : 170.6, 143.2, 138.4, 136.8, 136.6, 129.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 112.0, 75.6, 73.7, 73.2, 66.6, 52.0, 48.2, 38.0, 36.3, 35.1, 31.0, 30.5, 29.5, 28.6, 21.5, 20.8, 20.4

IR (ATR): 2941, 2916, 1666, 1379, 1337, 1214, 1156, 1075 cm⁻¹

HRMS (ESI): calcd for C₃₇H₄₄N₂O₅S [M+Na]⁺: 651.2868, found: 651.2860

参考文献

- 1) a) Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U.; In *The Alkaloids*; Knölker, H.-J., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2013, Vol. 72, pp 1-151. b) Kitajima, M.; Takayama, H.; In *Topics in Current Chemistry*; Knölker, H.-J., Ed.; Springer: Berlin, 2012; Vol. 309, pp 1-31. c) Nakayama, A.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Syntheses of Fawcettimine-type *Lycopodium* Alkaloids Utilizing the Pauson-Khand Reaction. *Synlett* **2012**, 2014. d) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H.; The *Lycopodium* Alkaloids. *Heterocycles* **2009**, 77, 679. e) Kobayashi, J.; Morita, H.; In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic: New York, **2005**, 61, 1. f) Ma, X.; Gang, D. R.; The *Lycopodium* Alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 752. g) Ayer, W. A.; Trifonov, L. S.; In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Brossi, A., Eds.; Academic: New York, 1994, 45, 233.
- 2) Bodeker, K. Justus.; Lycopodin, das erste Alkaloid der Gefässkryptogamen. *Liebigs Ann. Chem.* **1881**, 208, 363.
- 3) a) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: I. *Lycopodium complanatum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1942**, 20, 87. b) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: III. *Lycopodium annotinum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1943**, 21, 92. c) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: VII. *Lycopodium lucidulum* Michx. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, 24, 57. d) Marion, L.; Manske, R. H. F.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: VIII. *Lycopodium sabinaefolium* Willd. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, 24, 63. e) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species. IX. *Lycopodium annotinum* var. *acrifolium*, Fern. and the Structure of Annotinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2126. f) Marion, L.; Manske, R. H. F.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: X. *Lycopodium cernuum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1948**, 26, 1. g) MacLean, D. B.; Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: XI. Nature of the Oxygen Atom in Lycopodine; Some Reactions of the Base. *Can. J. Res., Sect. B* **1950**, 28, 460.
- 4) a) He, J.; Chen, X.-Q.; Li, M.-M.; Zhao, Y.; Xu, G.; Cheng, X.; Peng, L.-Y.; Xie, M.-J.; Zheng, Y.-T.; Wang, Y.-P.; Zhao, Q.-S.; Lycojapodine A, a Novel Alkaloid from *Lycopodium japonicum*. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1397. b) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H.; Lycoperine A, A Novel C₂₇N₃-Type Pentacyclic Alkaloid from *Lycopodium hamiltonii*, Inhibiting Acetylcholinesterase. *Org. Lett.* **2006**, 8, 123. c) Hirasawa, Y.; Kato, E.; Kobayashi, J.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Shiroy, M.; Morita, H.; Lycoparins A–C, new alkaloids from *Lycopodium casuarinoides* inhibiting acetylcholinesterase. *Bioorgan. Med. Chem.* **2000**, 16, 6167.
- 5) a) Dugas, H.; Hazenberg, M. E.; Valenta, Z.; Wiesner, K.; Synthesis in the Series of *Lycopodium* Alkaloids. VII. The Synthesis of 12-*epi*-Lycopodine. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 4931. b) Wiesner, K.; Musil, V.; Wiesner, K. J.; Syntheses in the Series of *Lycopodium* Alkaloids. IX. Two Simple

- Stereospecific Syntheses of 12-*epi*-Lycopodine. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5643. c) Stork, G.; Kretschmer, R. A.; Schlessinger, R. H.; The Stereospecific Total Synthesis of *dl*-Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647. d) Ayer, W. A.; Bowman, W. R.; Joseph, T. C.; Smith, P.; The Synthesis of *dl*-Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1648.
- 6) a) Yuan, C.; Chang, C.-T.; Axelrod, A.; Siegel, D.; Synthesis of (+)-Complanadine A, an Inducer of Neurotrophic Factor Excretion. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5924. b) Fischer, D. F.; Sarpong, R.; Total Synthesis of (+)-Complanadine A Using an Iridium-Catalyzed Pyridine C-H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5926. c) Zhao, L.; Tsukano, C.; Kwon, E.; Takemoto, Y.; Hirama, M.; Total Syntheses of Complanadines A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1722. d) Newton, J. N.; Fischer, D. F.; Sarpong, R.; Synthetic Studies on Pseudo-Dimeric *Lycopodium* Alkaloids: Total Synthesis of Complanadine B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1726. e) Hong, B.; Li, H.; Wu, J.; Zhang, J.; Lei, X.; Total Syntheses of (-)-Huperzine Q and (+)-Lycopladienes B and C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1011. f) Jiang, S.-Z.; Lei, T.; Wei, K.; Yang, Y.-R.; Collective Total Synthesis of Tetracyclic Diquinane *Lycopodium* Alkaloids (+)-Paniculatine, (-)-Magellanine, (+)-Magellaninone and Analogues Thereof. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5612. g) Lin, K.-W.; Ananthan, B.; Tseng, S.-F.; Yan, T.-H.; Exceedingly Concise and Elegant Synthesis of (+)-Paniculatine, (-)-Magellanine, and (+)-Magellaninone. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3938. h) Williams, B. M.; Trauner, D.; Expedient Synthesis of (+)-Lycopalhine A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *ASAP*.
- 7) a) Liu, L.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F.; The Structures of Huperzine A and B, Two New Alkaloids Exhibiting Marked Anticholinesteraseactivity. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837. b) Kozikowski, A. P.; Tückmantel, W.; Chemistry, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the Chinese Nontropic Agent Huperzine A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 641. and references cited therein.
- 8) Wang, X.-D.; Zhang, J.-M.; Yang, H.-H.; Hu, G.-Y.; Modulation of NMDA receptor by huperzine A in rat cerebral cortex. *Acta. Pharmacol. Sin.* **1999**, *20*, 31.
- 9) a) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H.; Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 658. b) Tanaka, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Asymmetric Total Syntheses of Cyclic Nitron-Containing Phlegmarine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycoposerramines-X and -Z. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8675. c) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; First Asymmetric Total Syntheses of Fawcettimine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycoposerramine-C and Phlegmariurine-A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5554. d) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Asymmetric Total Synthesis of a Pentacyclic *Lycopodium*

- Alkaloid: Huperzine-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8025. e) Shigeyama, T.; Katakawa, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Asymmetric Total Syntheses of Two Phlegmarine-Type Alkaloids, Lycoposerramines-V and -W, Newly Isolated from *Lycopodium serratum*. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4069. f) Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H.; First Asymmetric Total Syntheses of Cernuane-Type *Lycopodium* Alkaloids, Cernuine, and Cermizine D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1987. g) Nishikawa, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Takayama, H.; A Divergent Approach for the Total Syntheses of Cernuane-Type and Quinolizidine-Type *Lycopodium* Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1608. h) Ishida, H.; Kimura, S.; Kogure, N.; Kitajima, M.; and Takayama, H.; Total Synthesis of (±)-Lycoposerramine-R, a Novel Skeletal Type of *Lycopodium* Alkaloid. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 51. i) Ishida, H.; Kimura, S.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; The First Asymmetric Total Synthesis of Lycoposerramine-R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7762.
- 10) a) Gupta, R. N.; Castillo, M.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D.; Wrobel, J. T.; Biosynthesis of Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1360. b) Gupta, R. N.; Castillo, M.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D.; Biosynthesis of Lycopodine. The Incorporation of Pelletierine. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1074. c) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D.; Biosynthesis of Lycopodine: Incorporation of Acetate via an Intermediate with C_{2v} Symmetry. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3020. d) A Classical Paradigm of Alkaloid Biosynthesis Revisited: Acetonedicarboxylic Acid as a Biosynthetic Precursor of Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1799.
- 11) Wu, B.; Bai, Donglu.; The First Total Synthesis of (±)-Huperzine B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5978.
- 12) a) Anet, F. A. L.; Eves, C. R.; Lycodine, A New Alkaloid of *Lycopodium Annotinum*. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 902. b) Ayer, W. A.; Iverach, G. G.; The Structure of Lycodine. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 1823.
- 13) (a) Kleinman, E. F.; Heathcock, C. H.; Total Synthesis of (±)-Lycodine. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4125. (b) Heathcock, C. H.; Kleinman, E. F.; Binkley, E. S.; Total Synthesis of *Lycopodium* Alkaloids: (±)-Lycopodine, (±)-Lycodine, and (±)-Lycodoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1054. (c) Tsukano, C.; Zhao, L.; Takemoto, Y.; Hiramata, M.; Concise Total Synthesis of (±)-Lycodine. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4198. (d) Yuan, C.; Chang, C.-T.; Siegel, D.; Syntheses of (+)-Complanadine A and Lycodine Derivatives by Regioselective [2 + 2 + 2] Cycloadditions. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5647.
- 14) Alam, S. N.; Adams, K. A. H.; MacLean, D. B.; *Lycopodium* Alkaloids: XV. Structure and Mass Spectra of Some Minor Alkaloids of L. Flabelliform. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2456.
- 15) Schumann, D.; Naumann, A.; Synthese des *Lycopodium*-Alkaloids (±)-α-Obseurin durch 1,3-Anellierung eines Enimins. *Liebigs. Ann, Chem.* 1983, 220.
- 16) Williams, D. A.; Mullins, R. J.; Miller, N. A.; Asymmetric conjugate addition reactions of allyl-

- and crotylstannanes. *Chem. Commun.* **2003**, 2220.
- 17) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M.; A Mild, General Method for Conversion of Esters to Amides. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171.
 - 18) Pratt, E. F.; McGovern, T. P.; Oxidation by Solids. III. Benzalanilines from N-Benzylanilines and Related Oxidations by Manganese Dioxide. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1540.
 - 19) Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T.; New Reactions of IBX: Oxidation of Nitrogenand Sulfur-Containing Substrates To Afford Useful Synthetic Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.
 - 20) Murakami, Y.; Kondo, K.; Miki, K.; Akiyama, Y.; Watanabe, T.; Yokoyama, Y.; The ortho-Substituted N,N-Diacetylaniline as a Selective Acetylating Reagent. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3751.
 - 21) Feng, S.; Wang, Z.; He, X.; Zheng, S.; Xia, Y.; Jiang, H.; Tang, X.; Bai, D.; Bis-huperzine B: Highly Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 655.
 - 22) a) Lee, I. Y. C.; Hong, J. Y.; Jung, M. H.; Lee, H. W.; Synthesis of huperzine B through ring closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 285. b) Ding, R.; Fu, J.-G.; Xu, G.-Q.; Sun, B.-F.; Lin, G.-Q.; Divergent Total Synthesis of the *Lycopodium* Alkaloids Huperzine A, Huperzine B, and Huperzine U. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 240.
 - 23) Liu, F.; Wu, X.-D.; He, J.; Deng, X.; Peng, L.-Y.; Luo, H.-R.; Zhao, Q.-S.; Casuarines A and B, *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium casuarinoides*. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4555.
 - 24) Trost, B. M.; Li, C.-J.; Phosphine- Catalyzed Isomerization - Addition of Oxygen Nucleophiles to 2-Alkynoates. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819.
 - 25) Henderson, J. R.; Masood, P.; A Concise Diels-Alder Strategy for the Asymmetric Synthesis of (+)-Albicanol, (+)-Albicanl Acetate, (+)-Dihydrodrimenin, and (-)-Dihydroisodrimeninol. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178.
 - 26) McLeod, M. C.; Wilson, Z. E; Brimble, M. A.; Formal Synthesis of Berkelic Acid: A Lesson in α -Alkylation Chemistry. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 400.
 - 27) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E.; An Enantioselective Synthesis of FR182877 Provides a Chemical Rationalization of Its Structure and Affords Multigram Quantities of Its Direct Precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393.
 - 28) a) Tokuyama, H.; Yokoshima, S, Yamashita, T.; Fukuyama T.; A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagentst. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189. b) Fukuyama, T.; Tokuyama, H.; Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters. *Aldrichimica Acta.* **2004**, *37*, 87.
 - 29) Valla, A.; Cartier, D.; Zentz, F.; Labia, R.; Atypical Oxidation Reaction by Thionyl Chloride: Easy Two-Step Synthesis of N-Alkyl-1,4-dithiines. *Synthetic Commun.* **2006**, *36*, 3591.

- 30) a) Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A.; Effect of Counterion Structure on Rates and Diastereoselectivities in α,β -Unsaturated Iminium-Ion Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758. b) Wang, Y.-H.; Ye, J.-L.; Wanga, A.-E.; Huang, P.-Q.; Reductive hydroxyalkylation/alkylation of amines with lactones/esters. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6504.
- 31) Michelis, C. D.; Rocheblave, L.; Priem, G.; Chermann, J. C.; Kraus, J. L.; New Anti-HIV Derivatives: Synthesis and Antiviral Evaluation. *Bioorgan. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1253.
- 32) Knochel, P.; Yeh, M.-C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J.; Synthesis and Reactivity toward Acyl Chlorides and Enones of the New Highly Functionalized Copper Reagents RCu (CN) ZnI. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2392.
- 33) Chao-Jun Li, C.-J.; Chan, T.-H.; Organometallic Reactions in Aqueous Media. 2. Convenient Synthesis of Methylenetetrahydrofurans. *Organometallics*, **1991**, *10*, 2548.
- 34) Ruiz, B. M.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Highly Versatile Enantioselective Conjugate Addition of Grignard Reagents to α, β -Unsaturated Thioesters. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5123.
- 35) Méndez-Andino, J.; Paquette, L. A.; Convergent Regiodirected Assembly of 2,3-Disubstituted. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4095.
- 36) Fürstner, A.; Langemann, K.; Total Syntheses of (+)-Ricinelaic Acid Lactone and of (-)-Gloeosporone Based on Transition-Metal-Catalyzed C-C Bond Formations. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
- 37) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Takayama, H.; Three New Phlegmarine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycoposerramines-X, -Y and -Z, Having a Nitron Residue, from *Lycopodium serratum*. *Heterocycles*, **2006**, *69*, 223.
- 38) Nakahara, K.; Hirano, K.; Maehata, R.; Kita, Y.; Fujioka, H.; Asymmetric Total Synthesis of Clavolonine. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2015.
- 39) Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M.; Design, synthesis, and biological evaluation of cytotoxic 11-aminoalkenylindenoisoquinoline and 11-diaminoalkenylindenoisoquinoline topoisomerase I inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5147.
- 40) Ghaffar, T.; Parkins, A. W.; A New Homogeneous Platinum Containing Catalyst for the Hydrolysis of Nitriles. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657.
- 41) Tun, M. K. M.; Wüstmann, D.-J.; Herzon, S. B.; A robust and scalable synthesis of the potent neuroprotective agent (\pm)-huperzine A. *Chem. Sci.* **2011**, 2251.

謝辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました高山廣光教授に心より謝意を表します。

NMR 測定をはじめ、機器分析から構造解析の詳細、博士論文作成に至るまで、貴重なる御助言と御指導を賜りました北島満里子准教授に心より御礼申し上げます。

X 線結晶構造解析をはじめ、機器分析に至るまで御助言、御討論を頂きました小暮紀行助教に心より感謝申し上げます。

種々の御助言と御討論を頂きました千葉大学大学院薬学研究院・生体機能性分子研究室の皆様に感謝致します。

最後になりましたが、著者の長年にわたる研究生活を支援して下さいました家族に心より感謝致します。

主論文目録

1. Azuma, M.; Yoshikawa, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; and Takayama, H.
Biogenetically Inspired Total syntheses of *Lycopodium* Alkaloids,
(+)-Flabellidine and (–)-Lycodine
J. Am. Chem. Soc. **136**, 11618-11621 (2014).

論文審査委員

本学位論文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委員により行われた。

主査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋 正己
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	根本 哲宏