

Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成

及び

Gelsemium elegans 含有アルカロイドに関する化学的研究

2021 年

齊藤 惇

目次

略語一覧	2
序論	4
本論	
第一章 Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成	
第一節 (±)-14-Hydroxygelsedilam の全合成	18
第一項 7-Azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格構築の検討	20
第二項 <i>N</i> _a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環構築の検討	26
第三項 (±)-14-Hydroxygelsedilam の全合成	34
第二節 (-)-14-Hydroxygelsedilam の不斉全合成	37
第三節 Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成	51
第二章 <i>Gelsemium elegans</i> 含有アルカロイドに関する化学的研究	
第一節 Gelsedine 型新規アルカロイド GSB-1 の不斉全合成	67
第二節 Sarpagine 型新規アルカロイド GSB-3 の半合成	73
結語	78
実験の部	83
参考文献	131
謝辞	135
主論文目録	136
論文審査委員	137

略語一覧

本論文中、以下の用語及び試薬は下記のように略記した。

Ac	: Acetyl
AZADOL	: 2-Hydroxy-2-azaadamantane
BINAP	: 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	: Benzyl
Boc	: <i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CAN	: Diammonium cerium(IV)nitrate
<i>m</i> -CPBA	: 3-Chloroperoxybenzoic acid
DBA	: Dibenzylideneacetone
DIBAL-H	: Diisobutylaluminium hydride
DIPEA	: <i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
DMAP	: <i>N,N</i> -Dimethyl-4-aminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMSO	: Dimethyl sulfoxide
DPPE	: 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane
DPPF	: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
Et	: Ethyl
Glu	: Glucose
HG-II cat.	: Hoveyda-Grubbs Catalyst™ 2nd Generation
HMPA	: Hexamethylphosphoric triamide
IBDA	: Iodobenzene diacetate
IBX	: 2-Iodoxybenzoic acid
LDA	: Lithium diisopropylamide
LiHMDS	: Lithium bis(trimethylsilyl)amide
Me	: Methyl
MOM	: Methoxymethyl
NBS	: <i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	: <i>N</i> -Iodosuccinimide
Ph	: Phenyl

PMP	: 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidine
<i>i</i> Pr	: <i>i</i> -Propyl
<i>n</i> Pr	: <i>n</i> -Propyl
PMB	: <i>p</i> -Methoxybenzyl
P1 base	: Phosphazene base P ₁ - <i>tert</i> -bu-tris(tetramethylene)
TBAI	: Tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBAF	: Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	: <i>tert</i> -Butyldiphenylchlorosilane
TBS	: <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	: Trifluoromethanesulfonic
TFA	: Trifluoroacetic acid
THF	: Tetrahydrofuran
TIPS	: Triisopropylsilyl
TMS	: Trimethylsilyl

序論

ゲルセミウム科 (Gelsemiaceae) *Gelsemium* 属植物には、*Gelsemium elegans* Benth.、*Gelsemium sempervirens* Ait.、*Gelsemium rankinii* Small の三種が知られている。これら *Gelsemium* 属植物は、常緑つる性の植物で、枝は光沢を帯び滑らかで、葉は対生し、筒状の花をつけることが特徴的である。また、根を含む全草にアルカロイドが含有され、有毒植物として知られている。

G. elegans は中国南部から東南アジアに自生する猛毒植物である。中国においては鎮痛・鎮痙薬、皮膚潰瘍治療薬、あるいは漢薬“胡滿強”としてリウマチ治療に使用されている。さらに、最近では本植物の抽出エキスが末期の食道癌や肝臓癌の治療に臨床的に用いられているとの報告もある¹⁾。また、正倉院薬物第二次調査において、本植物が約 1260 年前の奈良時代より現存する薬物の一つである「治葛」の起源植物であることを当研究室で化学的に証明した²⁾。

G. sempervirens は北アメリカ南東部カロライナ付近から中東グアテマラにかけて自生している。ジャスミン様の鮮黄色で香りのある花をつけることから「カロライナジャスミン」「イエロージャスミン」の名で知られ、日本においてもその園芸種が広く栽培されている。一時期、その根のエキスが英国薬局方にも記載され、偏頭痛治療薬として使用された。

G. rankinii は北アメリカ南東部に自生している。園芸種も存在しており、2.5~8 cm 程の葉は光沢を持ち、2.5~4 cm 程の鮮黄色のラップ形の花をつける等、多くの点で *G. sempervirens* と類似性を示すが、本植物に芳香性はない。また、湿地帯に自生することが多いことから、「スワンプジャスミン」「ランキンジャスミン」の名でも知られている。

これら *Gelsemium* 属植物からは、これまでに 140 種類以上の *Gelsemium* アルカロイドが単離されており、通常モノテルペンインドールアルカロイドと比較し、多段階の酸化・転位が進行したと考えられる複雑でひずみのかかったインドール・オキシインドールアルカロイドが多数含有されている。また、それらは構造上の特徴から sarpagine 型、koumine 型、humantenine 型、gelsemine 型、gelsedine 型、yohimbane 型の大きく 6 つのグループに分類される³⁾。

以下に、これまでに単離された *Gelsemium* アルカロイドのうち、代表的なものをタイプ別に示す (Figure 1)。

- Sarpagine 型： *Corynanthe* 型の 5 位と 16 位が架橋した基本構造を持つインドールアルカロイド (**Figure 1-1**)。 *Gelsemium* アルカロイドの生合成の上流に位置し、他の型と比較して酸化段階が進んでいない。また、sarpagine 型のアルカロイドはゲルセミウム科のみならずアカネ科・キョウチクトウ科等の植物に多く含有されている。

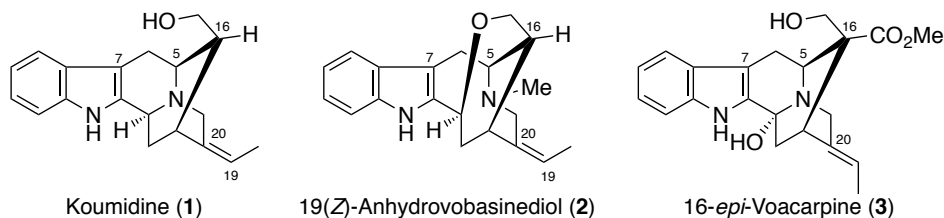


Figure 1-1. Structures of sarpagine-type alkaloids

- Koumine 型： Sarpagine 型の 7 位と 20 位が結合することにより生成した籠型構造を有し、インドレニンまたはインドリン骨格を有している (**Figure 1-2**)。末端オレフィンに有する化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ においてオレフィンのプロトンが芳香環の影響を受けて高磁場にシフトするのが特徴的である。また、*G. elegans* 特有のアルカロイドである。

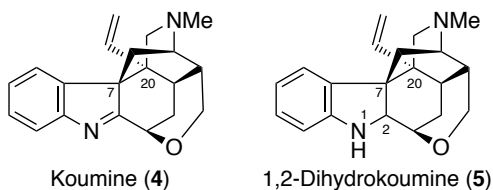


Figure 1-2. Structures of Koumine-type alkaloids

- Humantenine 型 : Sarpagine 型のインドール部位がオキシインドールへと酸化転位した構造をもつ (Figure 1-3)。N₁ 位に OMe 基を有する化合物が多く、総炭素数は 21 前後で、*G. rankinii* からの単離例が多い。また、オキシインドール環の N1-C2 結合が開裂し、C2-N4 結合が形成されたセコオキシインドール骨格をもつ化合物も報告されている⁴⁾。

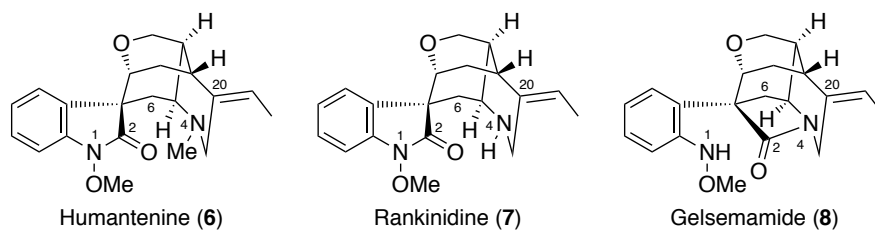


Figure 1-3. Structures of humantenine-type alkaloids

- Gelsemine 型 : Humantenine 型の 6 位と 20 位が結合することにより生成した 6 環性の構造を有する (Figure 1-4)。オキシインドール骨格を持つことに加え、その多くは末端オレフィン基を有している。また、3 種の *Gelsemium* 属植物の全てにおいて主アルカロイドの一つとして含まれる。なお、gelsemine (9) は *Gelsemium* 属植物から初めて発見されたアルカロイドである。

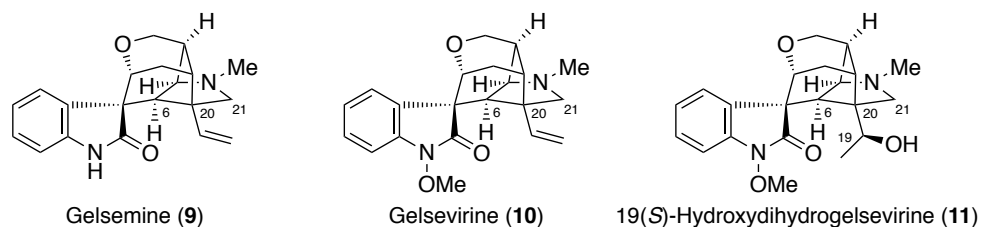


Figure 1-4. Structures of gelsemine-type alkaloids

- Gelsemine 型 : Humantenine 型の 21 位炭素が欠如した構造をもつ (Figure 1-5)。 *G. elegans* に最も多く含有されている化合物群であり、中にはモノテルペンユニットが結合した構造を有する化合物もある⁵⁾。

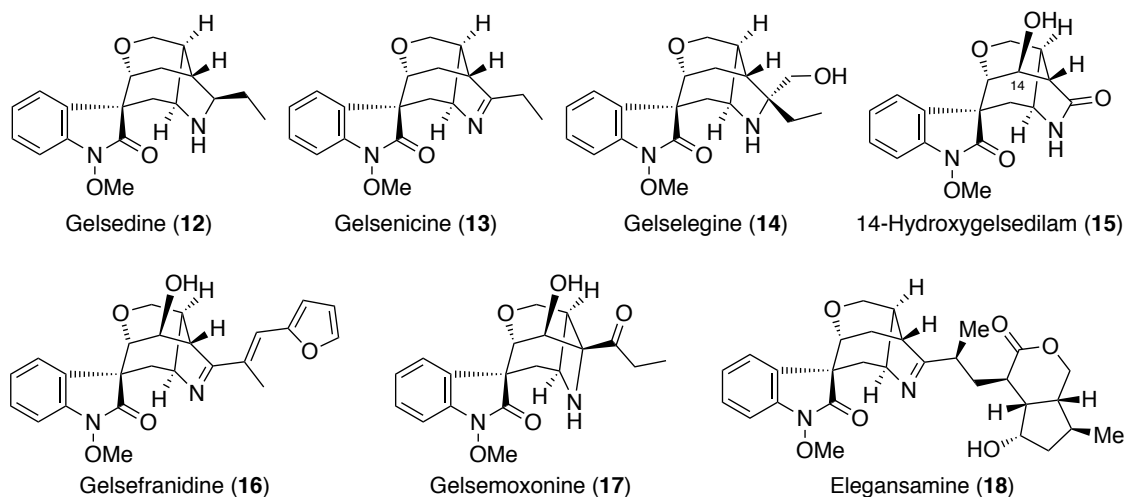


Figure 1-5. Structures of gelsemine-type alkaloids

- Yohimbane 型 : インドール骨格を有し高度に共役した 5 環性の平面的な構造を有する (Figure 1-6)。総炭素数は 19 前後で、 sp^2 炭素数が 15 以上と多いことが特徴的である。また、この型のアルカロイドはインドジャボク (*Rauwolfia serpentina*; キョウチクトウ科) に多く含有されている。

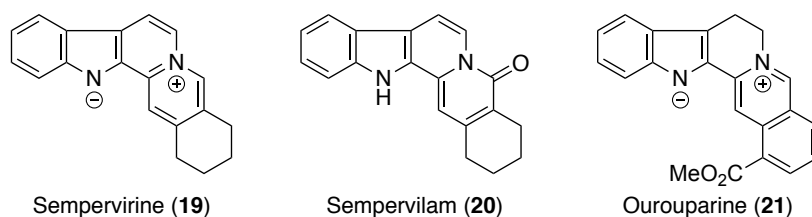
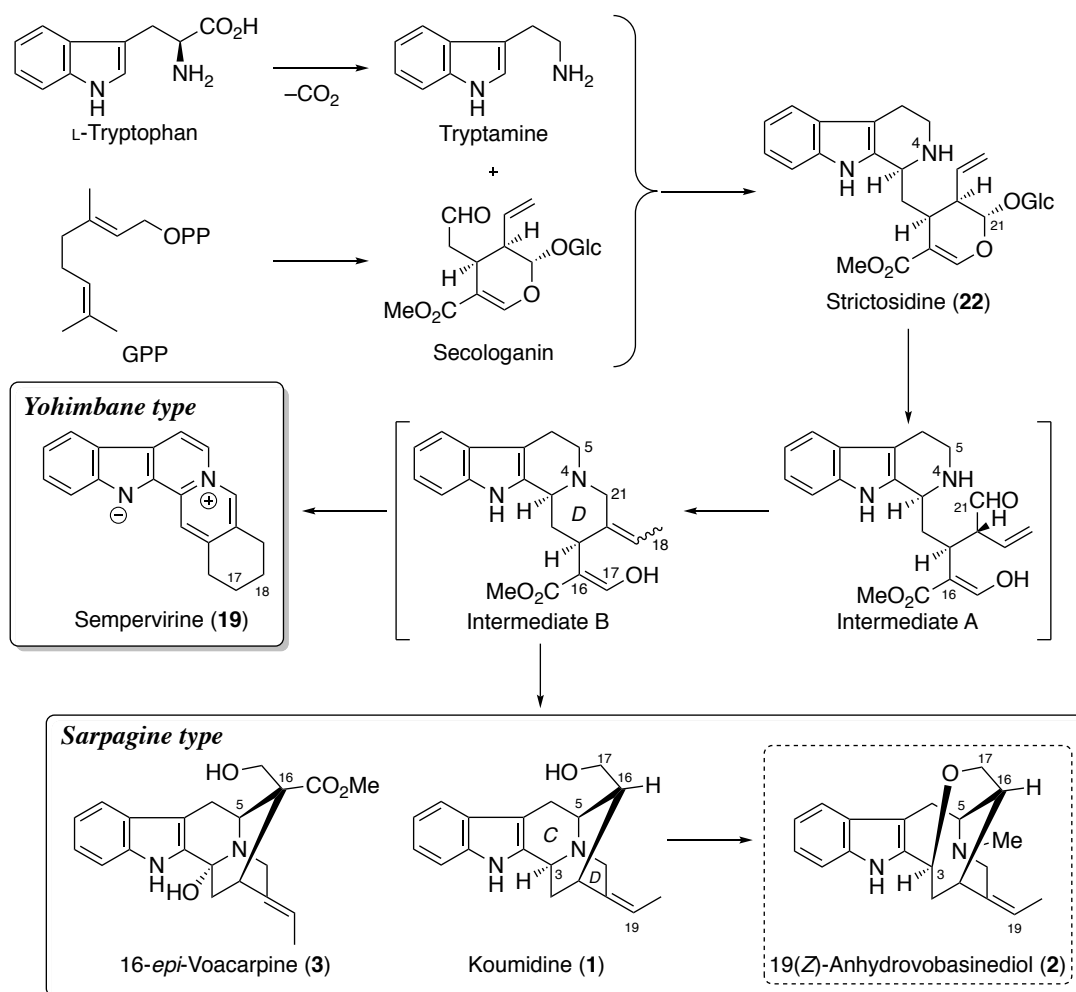


Figure 1-6. Structures of yohimbane-type alkaloids

また、これまでに *Gelsemium* 属植物から単離・構造決定された化合物より、*Gelsemium* アルカロイドの生合成経路は以下のように推定されている⁶⁻⁹⁾ (Scheme 1)。

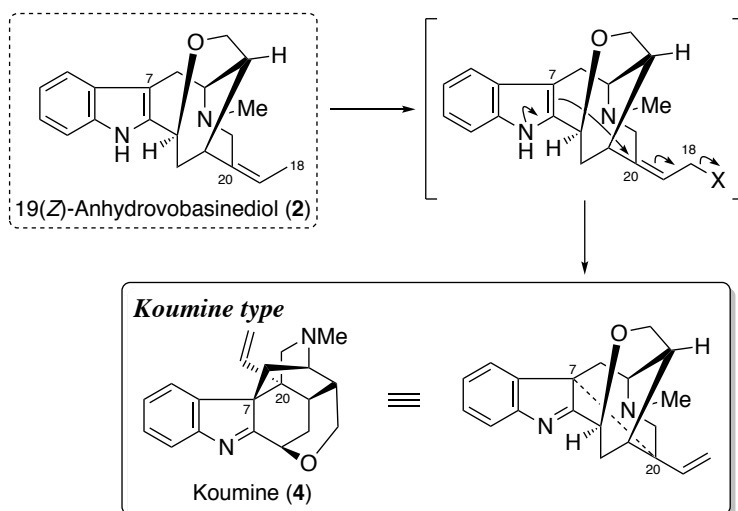
L-Tryptophan に由来する tryptamine、及びゲラニルニリン酸 (= GPP) に由来する secologanin の縮合により strictosidine (22) が生成する。その後、糖が加水分解されアルデヒド (Intermediate A) となった後、N₄ と 21 位アルデヒド炭素で環化することで D 環が形成され、4 環性化合物 (Intermediate B) が生成する (Scheme 1-1)。この Intermediate B から C17-C18 位間の結合形成を経ることにより、yohimbane 型の骨格が形成される。一方で Intermediate B の C5-C16 位間に結合が形成されることにより sarpagine 型の骨格が生成する。

続いて sarpagine 型の koumidine (1) の C/D 環の開裂、C3-C17 位間でのエーテル結合の形成により、19(Z)-anhydrovobasinediol (2) が導かれる。なお、2 は yohimbane 型以外の *Gelsemium* アルカロイドの生合成における共通中間体と考えられる。



Scheme 1-1. Possible biosynthetic route of yohimbane- and sarpagine-type alkaloids

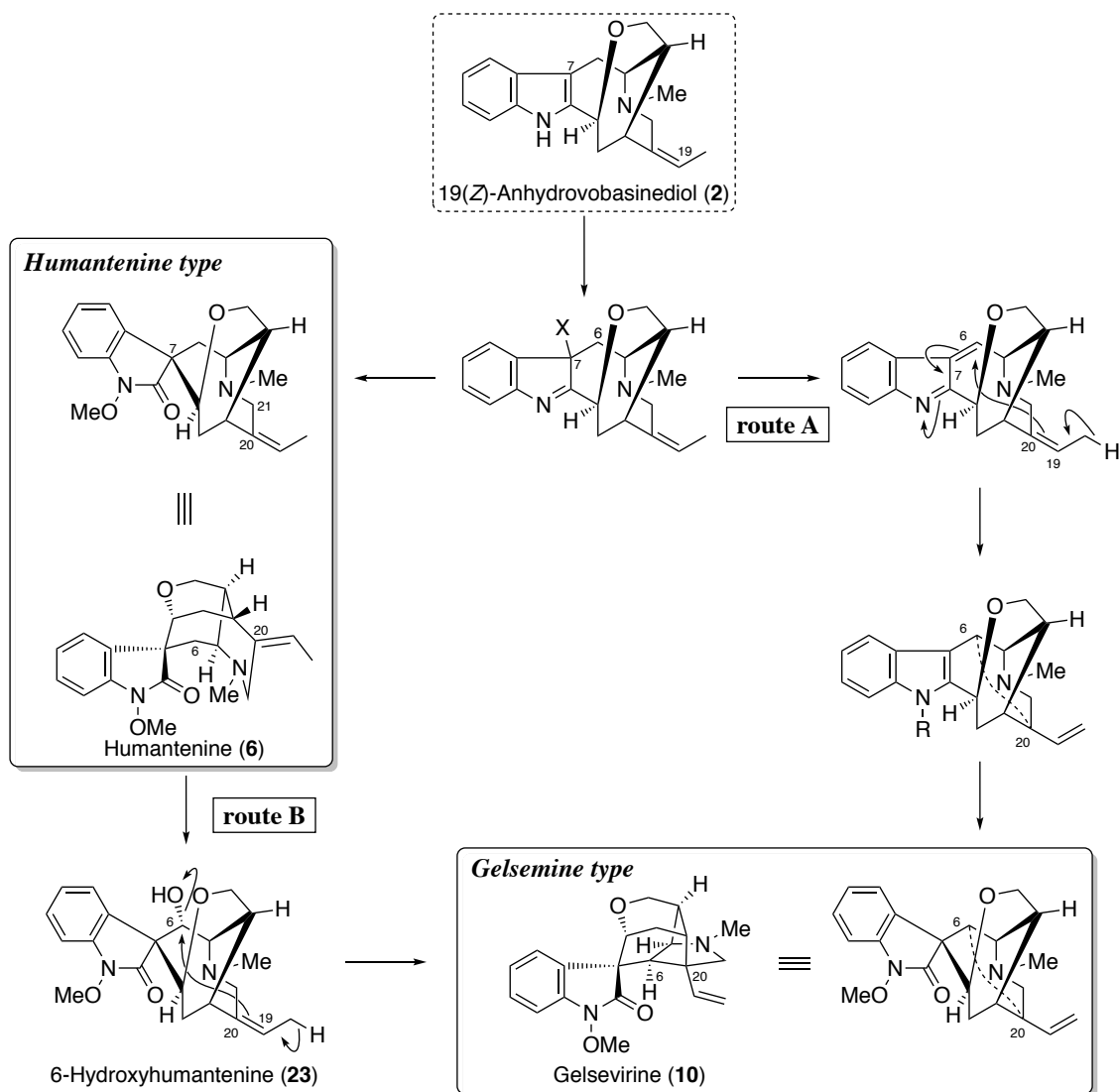
次に、19(Z)-anhydrovobasinediol (**2**) からさらに酸化段階が進み、18 位炭素の酸化、C7-C20 位間での閉環が進行すると、koumine 型の骨格が構築される (**Scheme 1-2**)。



Scheme 1-2. Possible biosynthetic route of koumine-type alkaloids

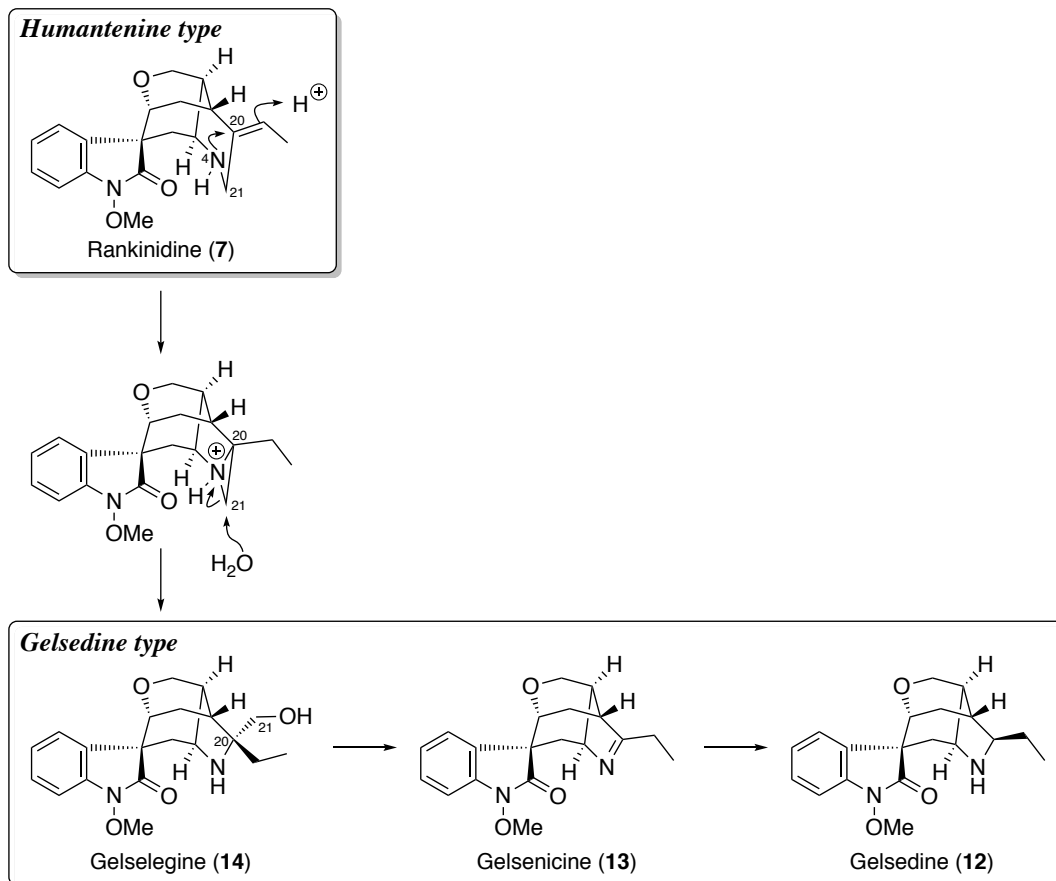
また、**2** から 7 位炭素の β 酸化、及び転位を経てオキシインドールになると、humantenine 型の骨格が形成される (Scheme 1-3)。

Gelsemine 型の骨格は、**2** の β 酸化に続く C6-C7 位間での二重結合の形成、C19-C20 位間の二重結合から 6 位炭素への求核攻撃による環形成、及びオキシインドールへの酸化を経て形成されると考えられる (route A)。また、humantenine (**6**) の 6 位炭素が酸化されることで 6-hydroxyhumantenine (**23**) となり、その C6-C20 位間で結合が形成されることで生合成される経路も考えられる¹⁰⁾ (route B)。



Scheme 1-3. Possible biosynthetic route of humantenine- and gelsemine-type alkaloids

Gelsedine 型は、humantenine 型の 21 位炭素が欠如した骨格を持つが、この 21 位炭素が保持されている gelsedine 型アルカロイド gelselegine (14) が単離されたことから¹¹⁾、その生合成は次のように考えられる (Scheme 1-4)。すなわち、humantenine 型の N_4 から 20 位炭素への求核攻撃によりアジリジニウムイオンが生成し、21 位炭素へ H_2O が求核攻撃することにより 14 が得られる。その後さらに 21 位炭素の酸化的開裂を経て gelsenicine (13) となり、続く還元により gelsedine (12) が導かれると考えられる。



Scheme 1-4. Possible biosynthetic route of Gelsedine-type alkaloids

また、当研究室においてゲルセミウムアルカロイドの生物活性に関する研究を行い、これまでに gelsedine 型および yohimbane 型のアルカロイドが腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性作用を有することを明らかにした¹⁷⁾。特に、数種の gelsedine 型アルカロイドにおいて、ヒト扁平上皮ガン細胞 A431 に対して、シスプラチンを上回る強力な腫瘍細胞殺傷作用が認められた (Figure 4)。

Cytotoxicity (EC₅₀, μM) for A431 epidermoid carcinoma cells

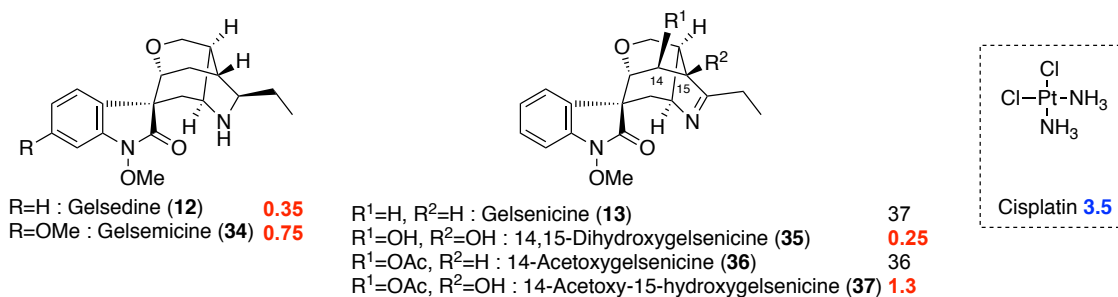


Figure 4. Cytotoxic activity of gelsedine-type *Gelsemium* alkaloids

このことから、gelsedine 型アルカロイドは創薬シード化合物として興味深い化合物群と言える。またその構造的特徴として 3,3-スピロオキシインドール骨格を持つことに加え、N₁ 位にメトキシ基を有する点や、高度に縮環された環構造を持つ点など挙げられ、合成化学的にも非常に魅力的な化合物群である。これらのことから、本化合物群は世界中の化学者の注目を集め、その成分探索研究や合成研究が盛んに行われている。ここ 5 年に限っても 7 報¹⁸⁻²⁴⁾ の論文において 20 種もの新規 gelsedine 型アルカロイドが単離報告された。

例えば、2017 年に Ye 等によって gelsekoumidines A (38), B (39)¹⁸⁾、2018 年に Wang 等によって gelsecorydine A (40)²¹⁾ などのヘテロ二量体型アルカロイド単離が報告された (Figure 5)。

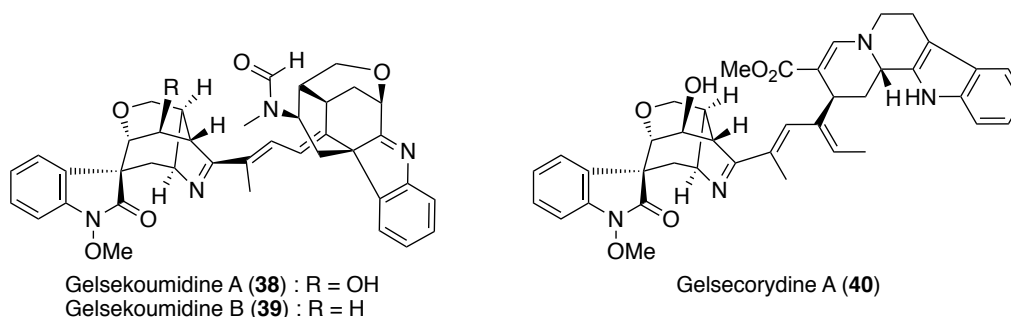
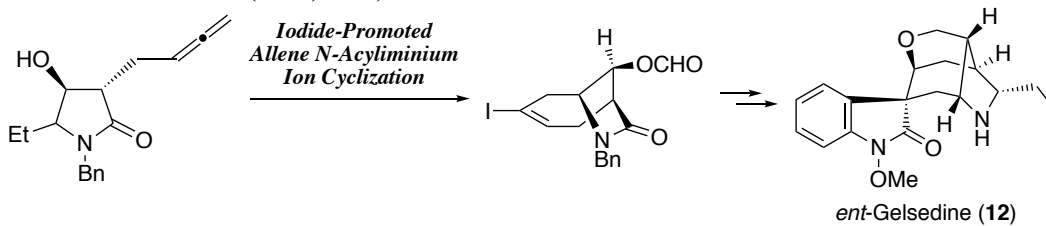


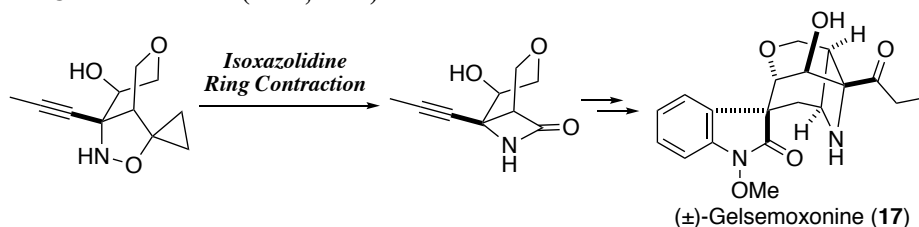
Figure 5. Structures of new *Gelsemium* alkaloids

さらに合成研究においては、1999 年、2000 年に Hiemstra 等が報告した *ent*-gelsedine (**12**) の全合成研究²⁵⁻²⁷) を皮切りに (Scheme 2-1)、Carreira 等による (±)-gelsemoxonine (**17**)^{28,29})、Zhao 等による (±)-gelsedilam (**41**)³⁰)、Ferreira 等による (±)-gelsenicine (**13**)³¹) のラセミ体での gelsedine 型アルカロイドの全合成が報告された。

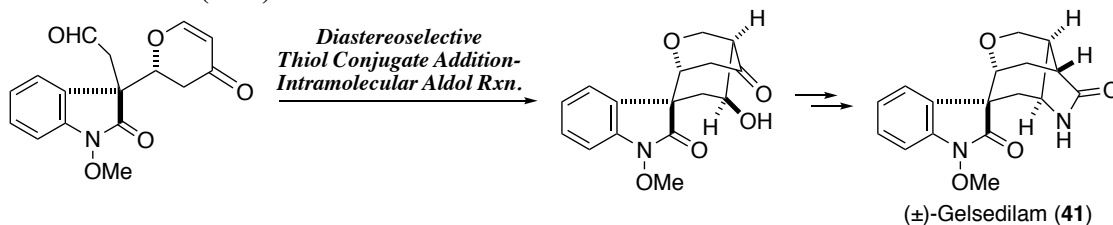
➤ **Hiemstra's route (1999, 2000)**



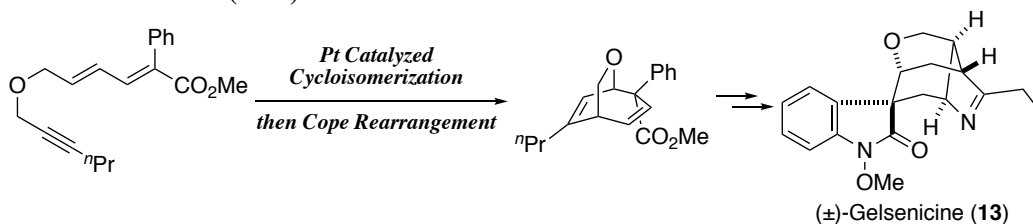
➤ **Carreira's route (2013, 2015)**



➤ **Zhao's route (2016)**



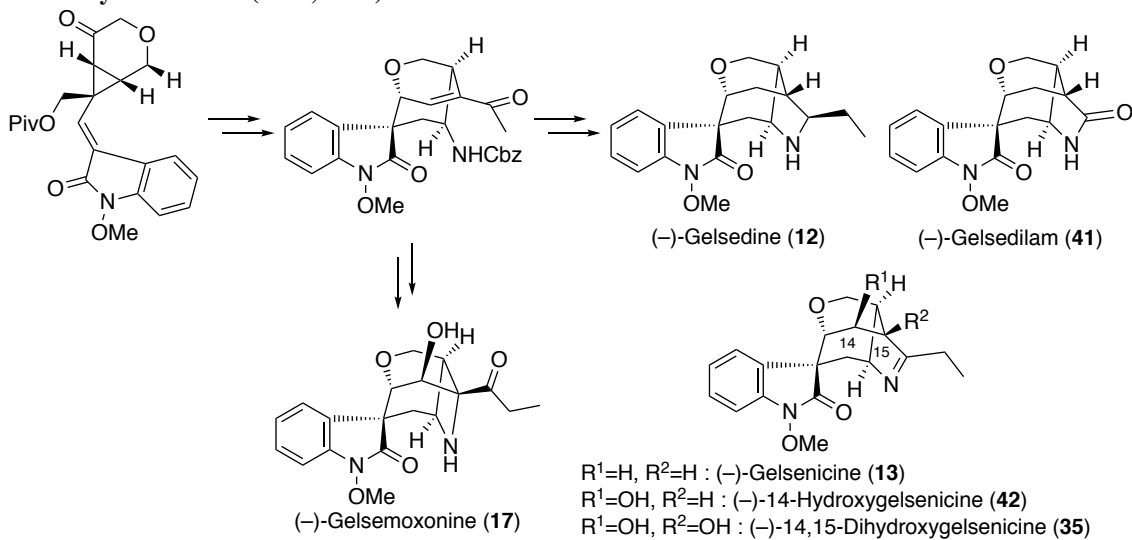
➤ **Ferreira's route (2016)**



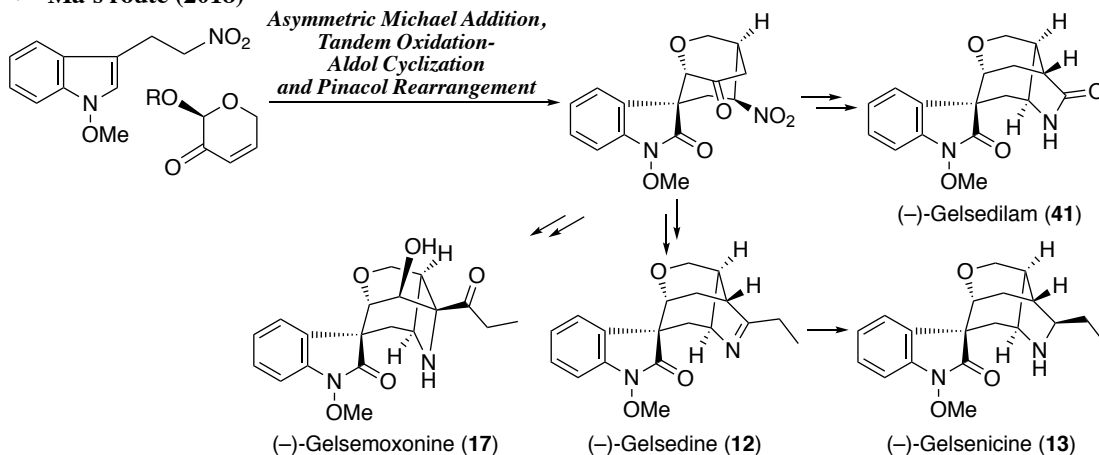
Scheme 2-1. Synthesis of *gelsedine*-type alkaloids by Hiemstra, Carreira, Zhao, and Ferreira

また福山、下川等によって 2011 年には (-)-gelsemoxonine (17) の初の不斉全合成³²⁾、2016 年には 17 を全合成した際の中間体から、gelsedine (12) を含む 5 種の gelsedine 型アルカロイドの不斉全合成^{33,34)} が報告された (Scheme 2-2)。さらに、2018 年には Ma 等によって (-)-gelsemoxonine (17) を含む 4 種の gelsedine 型アルカロイドの不斉全合成³⁵⁾ が報告された。

> Fukuyama's route (2011, 2016)



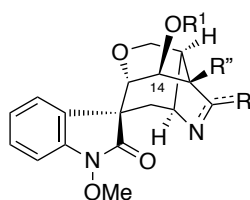
> Ma's route (2018)



Scheme 2-1. Synthesis of Gelsedine-type alkaloids by Fukuyama and Ma

以上のように gelsedine 型アルカロイドは世界中で盛んに合成研究がなされてきた。しかし、その合成ルートの多くは多工程に及ぶ。そこで著者は新規ゲルセミウム系抗腫瘍薬の創製を目指し、本アルカロイド類の効率的な合成法の確立を目的に研究を行うこととした。

また、これまでに単離報告された 70 種の gelsedine 型アルカロイドのうち 35 種と半数の化合物が 14 位に酸素官能基を有しており、それら化合物の中には抗腫瘍活性がある化合物も存在する。しかし、これまでに全合成された 14 位に酸素官能基を有する gelsedine 型アルカロイドは (-)-gelsemoxonine (17)、(-)-14,15-dihydroxygelsenicine (35)、(-)-14-hydroxygelsenicine (42) の 3 種のみである。そこで著者は 14 位に酸素官能基を有する gelsedine 型アルカロイドの網羅的合成を計画した (Figure 6)。この研究の詳細は第一章にて論述する。



R = O, Et, and any other functional groups
R¹ = H, Ac
R² = H, OH

Figure 6. Targets for gelsedine-type alkaloid synthesis

一方、当研究室の藤田は、ベトナム産 *G. elegans* の種子の成分探索研究を行なった (Figure 7)。乾燥された種子 498.55 g から抽出したメタノールエキス 71.26 g を液液分配して得られた粗塩基分画 7 g より、新規化合物 3 種と既知化合物 14 種を単離・構造決定した。

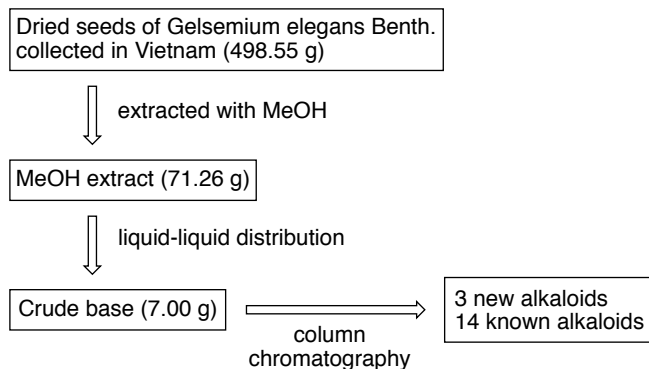


Figure 7. New *Gelsemium* alkaloids from seeds of *G. elegans*

GSB-1~3 (43~45) と仮称した新規アルカロイド 3 種を Figure 8 に示す。いずれもこれまで単離報告があったゲルセミウムアルカロイドとは異なる特徴を持ち、大変興味深い化合物である。しかし、これらアルカロイドは各種スペクトルデータによってその構造を推定したものの、絶対立体配置など詳細な構造は明らかになっていない。そこで、これら化合物を全合成、あるいは天然有機化合物から半合成することによってその詳細な構造を明らかにすることとした。この研究の詳細は第二章にて論述する。

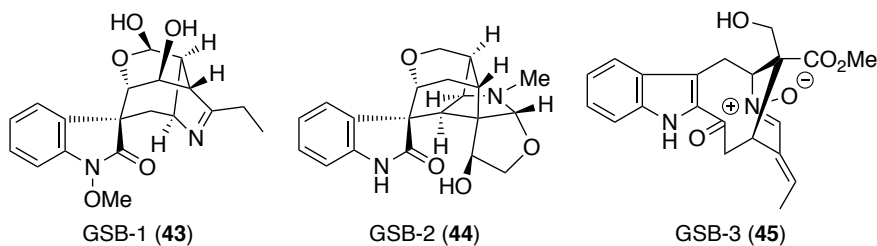


Figure 8. Estimated structures of 3 new *Gelsemium* alkaloids

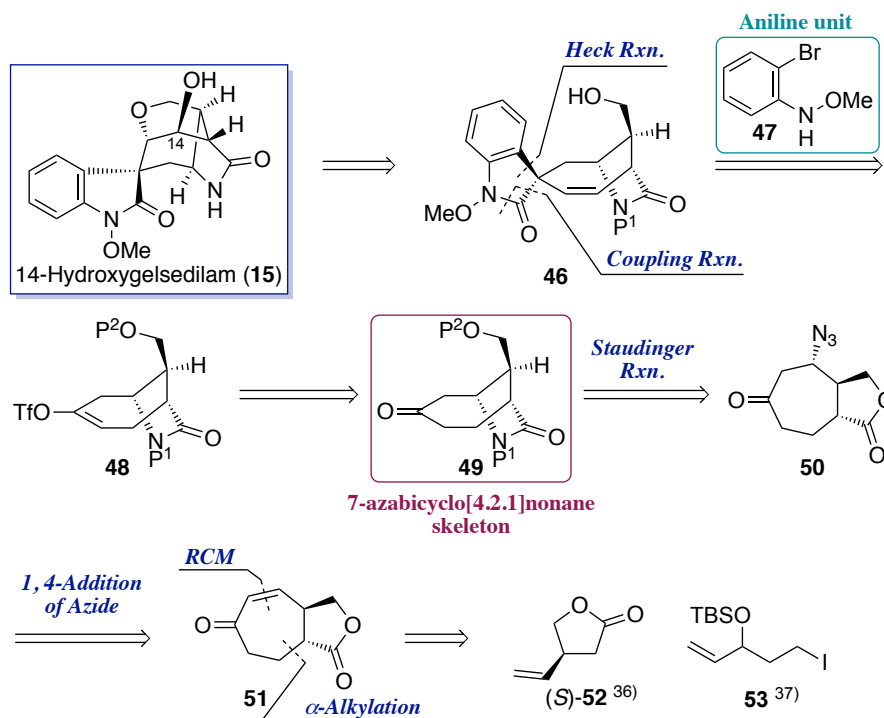
本論

第一章 Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成

第一節 (±)-14-Hydroxygelsedilam の全合成

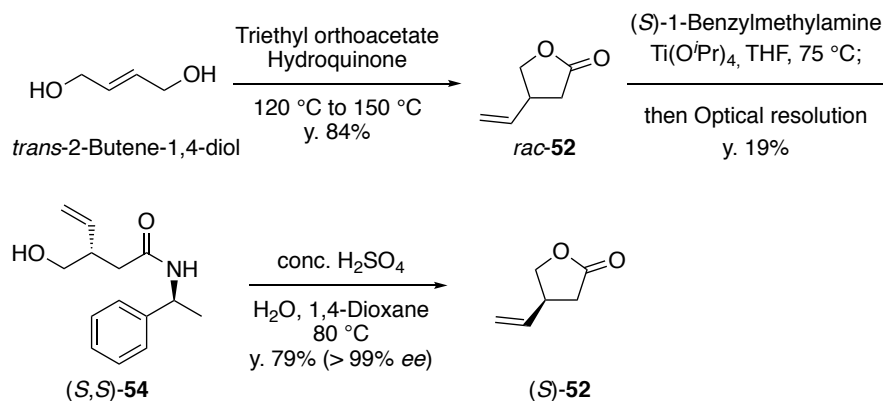
14 位が酸化された gelsedine 型アルカロイドの網羅合成を行うにあたり、その後の誘導化が容易な 14-hydroxygelsedilam (**15**) を最初の合成目標に設定し、全合成研究に着手した。その逆合成解析を以下に示す (Scheme 3)。

15 のテトラヒドロピラン環及び、14 位二級水酸基は、合成の終盤にアルコール **46** から合成することとした。**46** の N_a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環は鍵中間体であるビニルトリフラート **48** とアニリンユニット **47** とのカルボニル化を伴うカップリング反応に続く、分子内 Heck 反応によって構築できるものとした。**48** はケトン **49** より変換することとし、**49** の 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格はアジド **50** より Staudinger 反応に続くラクタム化によって構築できると考えた。また、**50** はエノン **51** に対する azide の面選択的な 1,4-付加によって得られるとし、**51** は文献既知な光学活性なラクトン (*S*)-**52**³⁶⁾ とアルキル化剤 **53**³⁷⁾ との α 位アルキル化に続く閉環メタセシス反応によって導くこととした。



Scheme 3. Retrosynthetic plan for 14-hydroxygelsedilam (**15**)

まず、Kieseritzky の方法³⁶⁾に従って出発原料であるラクトン (*S*)-**52** の合成を行った (Scheme 4)。



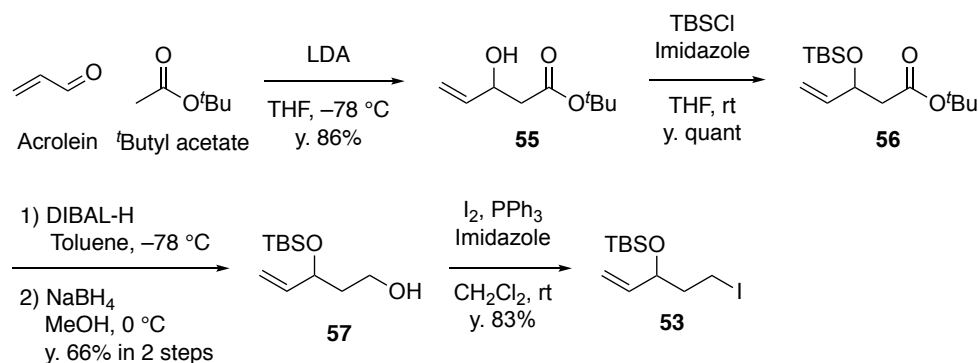
Scheme 4

市販の *trans*-2-butene-1,4-diol に対して、triethyl orthoacetate と hydroquinone を加熱条件下作用させることでラセミ体のラクトン *rac*-**52** を合成した。これに対して (*S*)-1-benzylmethylamine を $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を用いてラクトンをアミノリシスした後、再結晶によりジアステレオマーを分割することで光学活性体なアミド (*S,S*)-**54** を得た。最後に、1,4-dioxane、 H_2O の混合溶媒中で濃硫酸を作用させることで 4 工程収率 13% で目的の (*S*)-**52** を合成した。得られた (*S*)-**52** の光学純度はキラルカラムを用いた HPLC 分析より > 99% *ee* であることを確認した。さらに旋光度も含めた各種スペクトルが文献値と良好な一致を示したため、目的の (*S*)-**52** であると判断した。

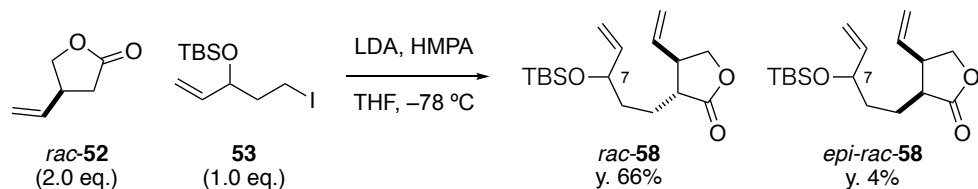
まずはラセミ体のラクトン *rac*-**52** を用いて合成ルートを探索し、ルート確立後に (*S*)-**52** を用いて不斉全合成へと展開することとした。

第一項 7-Azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格構築の検討

初めに、ラクトン体 **52** に側鎖として導入するために必要となるアルキルヨード体 **53** の合成を行なった (Scheme 5)。Acrolein と *tert*-butyl acetate を LDA を用いた交差 aldol 縮合により収率 86% でアリルアルコール **55** とした後、この水酸基を TBS 基で保護し、定量的に TBS 体 **56** を得た。その後、**56** の *tert*-ブチルエステル部位の DIBAL-H、および NaBH₄ を用いた二段階還元により収率 66% でアルコール **57** を得た。最後に I₂ を用いた Appel 反応により目的のアルキル化剤 **53** を収率 83% で合成した。**53** の構造は NMR において δ_H 0.90 (9H, s)、0.10 (3H, s)、0.05 (3H, s) に TBS 基由来のピークと、δ_H 5.78 (1H, ddd, *J* = 16.8, 10.4, 6.4 Hz)、5.21 (1H, d, *J* = 16.8 Hz)、5.09 (1H, d, *J* = 10.4 Hz) に末端オレフィン由来のピークを確認したことや、文献のデータ³⁷⁾ と良好な一致を示したことにより決定した。



アルキル化剤 **53** の合成が出来たため、これを用いて *rac*-**52** のカルボニル α 位のアルキル化を行った (Scheme 6)。



結果、1 当量のアルキル化剤 **53** に対して 2 当量のラクトン *rac*-**52** を LDA、HMPA を用いて -78 °C 下で反応させることで、収率 66%、高い立体選択性でアルキル化体 *rac*-**58** を得ることができた。この立体選択性は *rac*-**52** のビニル基の立体障害によるものと考えら

れる。本化合物の構造は NMR において 7 位のジアステレオマー混合物として δ_{H} 5.80-5.74 (2H, overlapped)、5.73-5.67 (2H, overlapped)、5.22-5.13 (6H, overlapped)、5.04-5.03 (2H, overlapped) にそれぞれ二つ分の末端オレフィン由来のピークを確認したこと、また ESI-MS において 333 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似分子イオンピークを確認したことよりその平面構造を決定した。立体化学に関しては差 NOE 測定の結果よりアンチ配置と決定した (Figure 9)。また僅かに得られたエピマー体 *epi-rac-58* の構造も同様に、NMR において 7 位のジアステレオマー混合物として δ_{H} 5.78-5.68 (4H, overlapped)、5.19-5.11 (6H, overlapped)、5.02-5.03 (2H, overlapped) に二つ分の末端オレフィン由来のピークを確認したことよりその平面構造を決定した。立体化学に関しても同様に差 NOE 測定の結果よりシン配置と決定した。

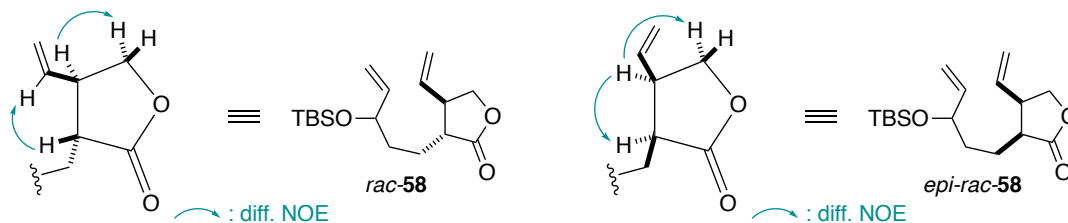
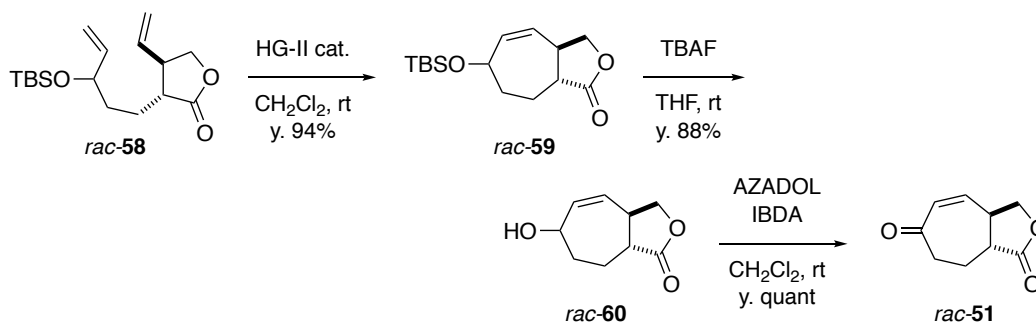


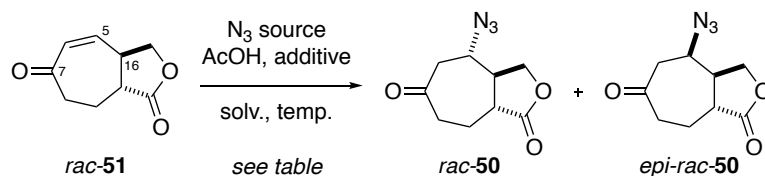
Figure 9

得られた *rac-58* を第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応に付し、二環性化合物 *rac-59* へと導き、その後 TBAF を用いて TBS 基の脱保護をすることでアルコール *rac-60* を得た (Scheme 7)。最後に、得られたアリルアルコール部位を AZADOL を用いて酸化し、目的の二環性化合物 *rac-51* を合成した。*rac-51* の構造は NMR において δ_{H} 6.49 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz)、6.20 (1H, ddd, $J = 12.0, 2.8, 1.2$ Hz)、 δ_{C} 140.5、135.6 の不飽和ケトンのオレフィン由来のピークを確認し、さらに δ_{C} 201.0、176.2 に二つのカルボニル炭素由来のピークを確認したことより決定した。



Scheme 7

当初の目的であった二環性化合物 *rac-51* が合成出来たため、面選択的なアジドの 1,4-付加の検討を行なった (Table 1)。



entry	N ₃ source	solv.	additive	temp.	result (%)	
					<i>rac-50</i>	<i>epi-rac-50</i>
1	NaN ₃	THF	H ₂ O	rt	40	40
2	↓	↓	↓	0 °C	20	80
3	↓	↓	↓	70 °C	37	57
4	TMSN ₃	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	rt	42	58

Table 3

Entry 1 では THF 溶媒中、AcOH、H₂O 存在下、室温で NaN₃ を *rac-51* に作用させた。この際、16 位炭素において β 位で縮環したラクトンの立体障害により、アジドが α 面から選択的に 1,4-付加することを期待した。しかし、予期に反して立体選択性は発現せず、*rac-50* と *epi-rac-50* を 1:1 で得る結果となった。この結果を踏まえ、温度によって立体選択性を制御出来ないかと考え、NaN₃ を entry 2 では 0 °C で作用させ、entry 3 では 70 °C で作用させたが、いずれにおいてもエピマー体である *epi-rac-50* を多く得る結果となった。また、entry 4 では嵩高いアジド源である TMSN₃ を用いたが、同様に所望の立体選択性を発現させることは出来なかった。*rac-50* の構造は NMR にて原料で観測されたエノン由来のピークが消失し、δ_c 207.4、176.1 に二つのカルボニル由来のピークを確認したこと、さらに IR (ATR) において 2124 cm⁻¹ にアジド基に特徴的なピークを確認したことにより決定した。また、差 NOE 測定により 5 位の立体化学を確認した (Figure 10)

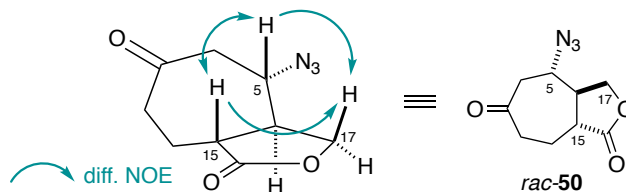
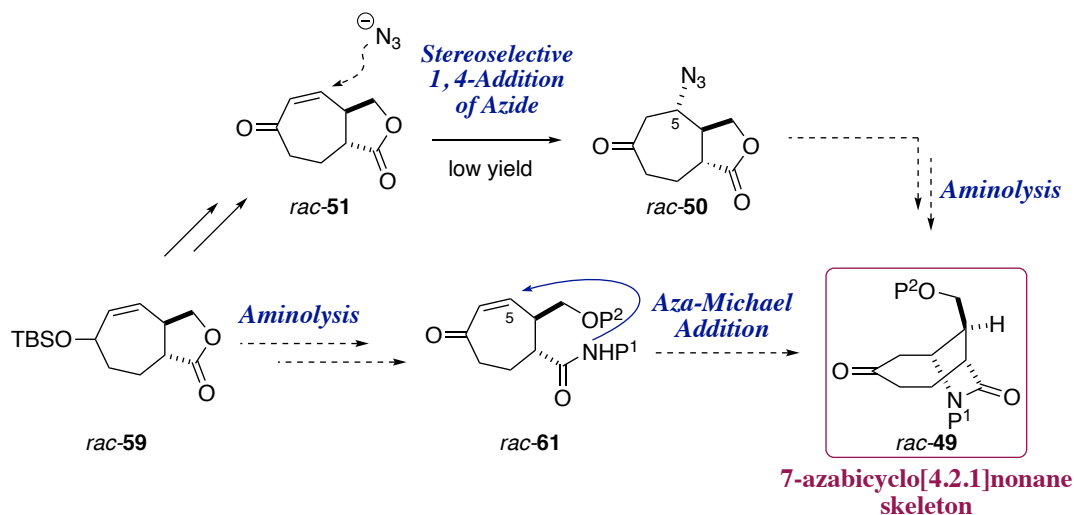


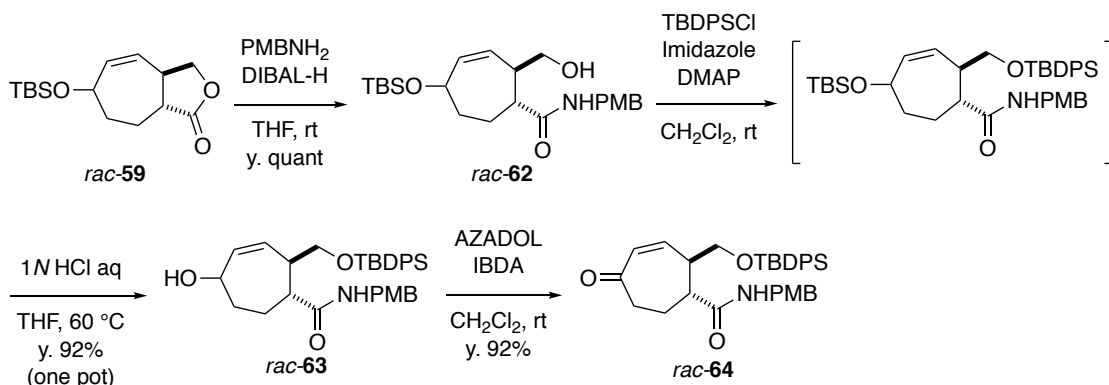
Figure 10

以上よりエノン *rac-51* に対する立体選択的なアジドの 1,4-付加による窒素官能基導入は困難であると判断し、新たな合成計画を立案した。即ち、二環性ラクトン *rac-59* に対してアミノリシスを行い窒素官能基の導入を行なった後、不飽和ケトン *rac-61* へと変換することとした。その後、分子内 *aza*-Michael 付加反応を行うことで目的の 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格を持つ *rac-49* を合成できると考えた (Scheme 8)。



Scheme 8

rac-59 に対してアミノリシスを行う際、用いる窒素源には様々な条件で脱保護可能であり、比較的酸や塩基に耐性のある *p*-methoxybenzyl 基を有する PMBNH₂ を選択した (Scheme 9)。

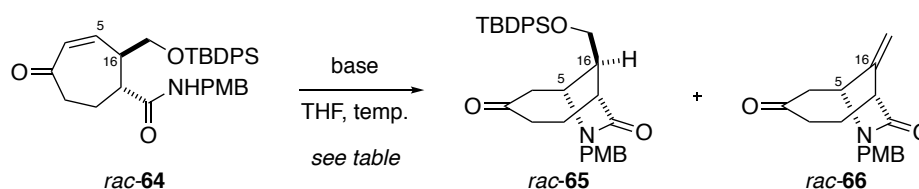


Scheme 9

まず、Deng 等の方法³⁸⁾ を参考に、*rac-59* に対して PMBNH₂ と DIBAL-H より調製した DIBAL-HNPMB complex を作用させることでアミノリシスを行い、定量的にアミド

rac-62 を得た。続いて *rac-62* の水酸基を TBDPS 基で保護し、反応溶媒を減圧留去後、得られた残渣を THF に溶解させ、これに 1N HCl aq. を作用させることで one pot 収率 92% でアリルアルコール *rac-63* を得た。次に AZADOL を用いて *rac-63* の酸化を行い収率 92% で不飽和ケトン *rac-64* を合成した。*rac-64* の構造は NMR によって δ_{H} 6.48 (1H, dd, $J=11.4, 4.8$ Hz)、6.02 (1H, ddd, $J=11.4, 1.2, 1.2$ Hz) の不飽和ケトンのオレフィンの存在を確認し、さらに δ_{C} 203.9、174.2 の二つのカルボニル由来のピークを確認したこと、及び ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 542 [M+H]⁺ を観測したことにより決定した。

目的の *rac-64* が得られたので、分子内 *aza-Michael* 付加反応の検討を行った (Table 4)。



entry	base	temp.	result (%)	
			<i>rac-65</i>	<i>rac-66</i>
1	NaH	0 °C to rt	76	24
2	NaOMe	0 °C to rt	49	23
3	LiHMDS	-78 °C to rt	90	9

Table 4

Entry 1 では、不飽和ケトン *rac-64* を THF に溶解させた後 0 °C 下 NaH を作用させ、その後室温に昇温させた。結果、目的の 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格が構築された *rac-65* を収率 77% で得たものの、副生成物としてエキソオレフィン *rac-66* も生成した。また、entry 2 において NaOMe を用いたが、*rac-65* の収率が低下するだけでなく、*rac-66* の生成を抑制することも出来なかった。この *rac-66* は、*rac-64* の 16 位プロトンが塩基によって引き抜かれ、E1cB 様の機構でシラノールが脱離し、その後分子内 *aza-Michael* 付加反応したものと考えた。そこで嵩高い塩基を用いることで 16 位プロトンを引き抜けなくなり、*rac-66* の生成を抑制できると考えた。結果、entry 3 において嵩高い塩基である LiHMDS を -78 °C 下作用させたところ、収率 90% で *rac-65* を得ることができ、また *rac-66* の生成も 9% と抑制させることができた。

rac-65 の構造は NMR において原料で観測されたエノン由来のピークが消失したことを確認し、さらに $\delta_{\text{H}} 3.68$ (1H, m) に新たに C-N 結合を形成した 7 位プロトンのピークを確認したこと、及び各種二次元 NMR の解析により決定した (Figure 11)。*rac-66* の構造は NMR において $\delta_{\text{H}} 5.06$ (1H, s)、 4.96 (1H, s) にエキソオレフィン由来のピークを確認し、さらに各種二次元 NMR の解析、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を観測したことにより決定した。

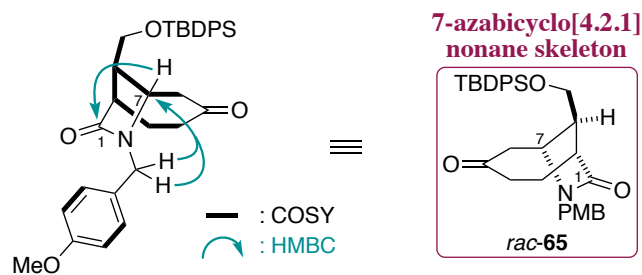
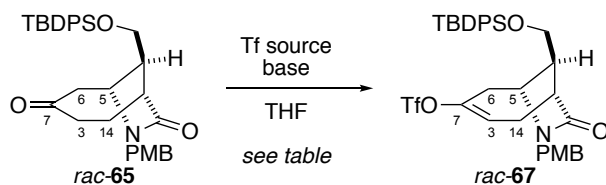


Figure 11

以上より、アルキル化剤 **53** を出発原料に 6 工程収率 20% で 14-hydroxygelsedilam (**15**) の主要骨格でもある 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格を構築することができた。

第二項 N_a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環構築の検討

前項において、目的の 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格を持つ *rac*-**65** の合成が完了したため、スピロオキシインドール骨格構築のためビニルトリフラート *rac*-**67** の合成の検討を行うこととした (Table 5)。

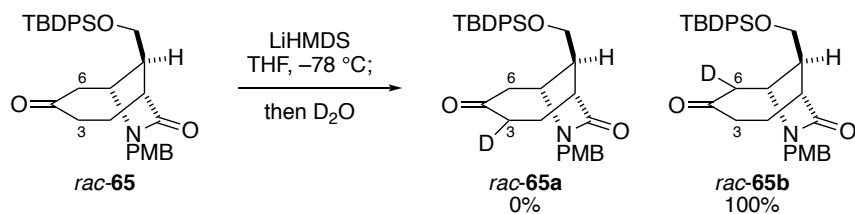


entry	Tf source	base	temp.	result
1	PhNTf ₂ 1.4 eq.	LiHMDS 1.3 eq.	-78 °C → r.t.	almost N.R.
2	PhNTf ₂ 3.0 eq.	P1 base 2.0 eq.	0 °C to rt → 50 °C → reflux	almost N.R.
3	Tf ₂ O 1.5 eq.	Et ₃ N 3.0 eq.	0 °C to rt → 45 °C	almost N.R.
4	Tf ₂ O 1.5 eq.	PMP 3.0 eq.	0 °C to rt → 45 °C	almost N.R.

Table 5

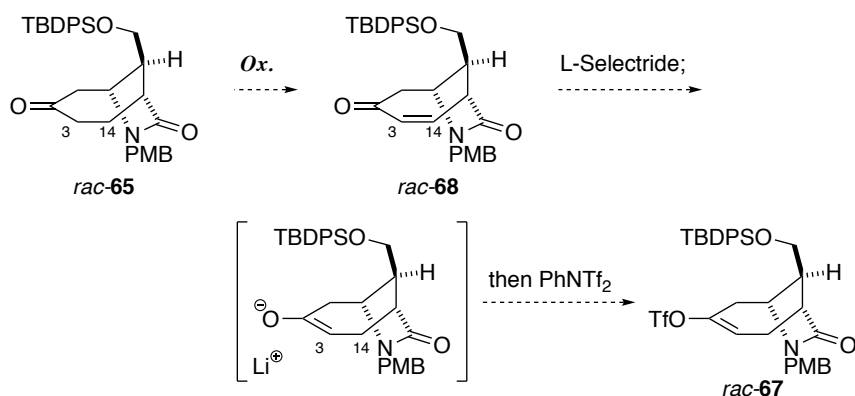
本反応は 7 位カルボニル基の二つの α 位の内 C3-C7 位間選択的にエノラートを発生させ、トリフラート化する必要がある。そこで嵩高い強塩基を用いることで立体的により空いている 3 位選択的にプロトンを引き抜き、得られるエノラートに対して McMurry 試薬を作用させることで目的のエノールトリフラート *rac*-**67** を得ることができると考えた。そこで、entry 1 では嵩高い強塩基である LiHMDS を -78 °C 下でケトン *rac*-**65** に作用させた後、McMurry 試薬を加え、反応系を室温に昇温した。しかし、反応はほとんど進行せず、原料を回収したのみであった。Entry 2 では塩基に P1-base を用いてトリフラート化を試みたが、同様に原料を回収したのみであった。次に entry 3、4 ではトリフラート化剤を Tf₂O に変更し、強塩基を用いずに嵩高い有機塩基である Et₃N や PMP を用いたが、同様に反応は進行せず原料を回収したのみであった。

これらの反応が失敗に終わった詳細な原因は不明ではあるが、*rac-65* に対して LiHMDS を作用させた後、重水を加えて反応を止めたところ、望まぬ 6 位のみが重水素化されるという結果を得た (Scheme 10)。このことより、*rac-65* の 3 位選択的に反応を進行させることは困難であることが示唆され、本合成経路は断念することとした。



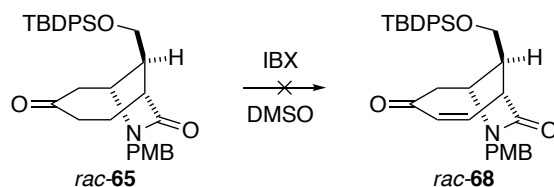
Scheme 10

そこで次に以下に示す手法でエノールトリフラート *rac-67* の合成を試みることにした (Scheme 11)。すなわち、*rac-65* の C3-C14 位間を酸化して不飽和ケトン *rac-68* とした後、Gin 等の方法³⁹⁾を参考に L-Selectride を用いて 1,4-還元を行い、所望の位置選択的にエノラートを発生させ、その後 McMurry 試薬を作用させることで *rac-67* を得ることが出来ると考えた。



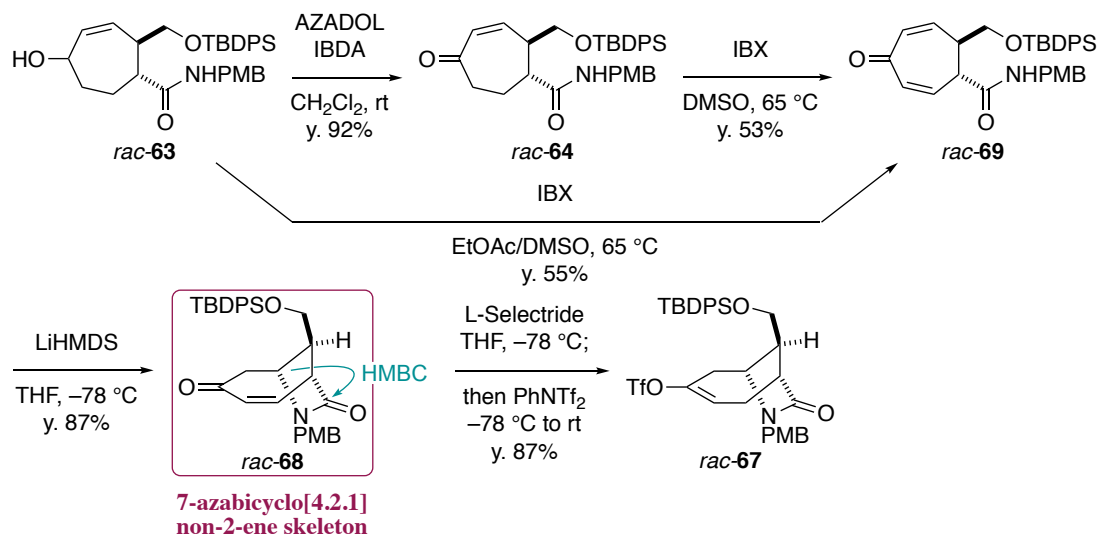
Scheme 11

まず *rac-65* の酸化の検討を行った (Scheme 12)。ケトンから不飽和ケトンを得るための一般的な方法として三枝・伊藤酸化が挙げられるが、先の実験結果を踏まえ、三枝・伊藤酸化におけるシリルエノールエーテル体を得ることは困難であると考え、IBX 酸化を選択した。



Scheme 12

しかしながら、ケトン *rac-65* に対する IBX 酸化はほとんど進行せず、原料を回収するのみであった。そこで、*rac-65* の前駆体である不飽和ケトン *rac-64* に対して酸化反応を試みたところ、DMSO 溶媒中 IBX 存在下 65 °C に加熱することで収率 53% と中程度の収率ながらジエノン *rac-69* を合成することが出来た (Scheme 13)。



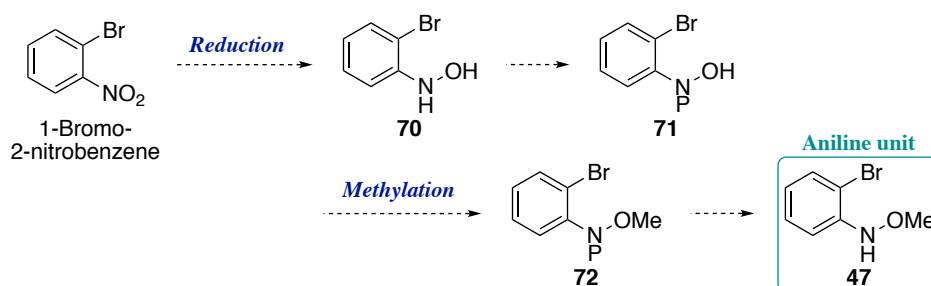
Scheme 13

そこで次に、*rac-64* の前駆体であるアリルアルコール *rac-63* に対する酸化反応も試みたところ、同程度の収率で *rac-69* を得ることが出来た。*rac-69* の構造は NMR において δ_{H} 6.45 (1H, dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz)、6.45 (1H, dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz)、6.20 (1H, ddd, $J = 12.6, 2.4$ Hz)、6.20 (1H, ddd, $J = 12.6, 2.4$ Hz) に二つのエノンのオレフィン由来のピークを確認し、また ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を観測したことにより決定した。

続いて、*rac-69* に対して LiHMDS を作用させて分子内 *aza*-Michael 付加反応を行なったところ 収率 87% で不飽和ケトンを含むアザビシクロ体 *rac-68* を得ることが出来た。その後、得られた *rac-68* に対して L-Selectride を用いて 1,4-還元した後、McMurry 試薬を作用させることで、エノールトリフラート *rac-67* を収率 87% で得ることに成功した。

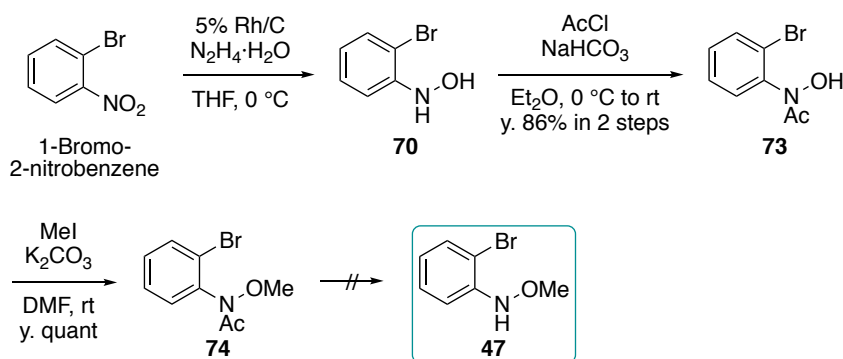
rac-**67** の構造は NMR において δ_{H} 5.66 (1H, m) にオレフィン由来のピークを確認し、さらに δ_{C} 118.4 (q) にトリフルオロメチル基由来のピークを確認したこと、及び ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク $674 [\text{M}+\text{H}]^+$ を観測したことにより決定した。

エノールトリフラート *rac*-**67** を合成することが出来たため、*N*_a-メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環構築に必要なアニリン誘導体 **47** の合成に着手することとし、以下に示す合成計画を立案した (Scheme 14)。すなわち、市販の 1-bromo-2-nitrobenzene を出発原料とし、還元することでヒドロキシルアミン **70** を得ることとした。その後、反応性の高いアニリン窒素を保護した後、*O*-メチル化を行い、最後に窒素上の保護基を脱保護することで **47** を合成出来ると考えた。



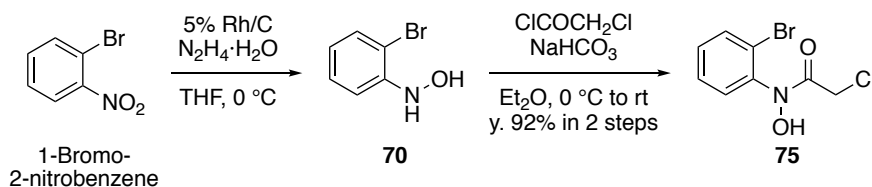
Scheme 14

まず、Ngai の方法⁴⁰⁾ を参考にし、市販の 1-bromo-2-nitrobenzene に対して 5% Rh/C、 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を用いて還元した後、AcCl を用いてアニリン窒素を保護することでアセチル保護体 **73** を 2 工程収率 86% で得た (Scheme 15)。73 の構造は各種データが文献値のものと良好な一致を示したことにより決定した。続いて、MeI、 K_2CO_3 を用いて水酸基のメチル化を行い、定量的に *O*-メチル化体 **74** を合成した。74 の構造は NMR において新たに δ_{H} 3.75 (3H, s) にメチル基由来のピークを確認したことにより決定した。



Scheme 15

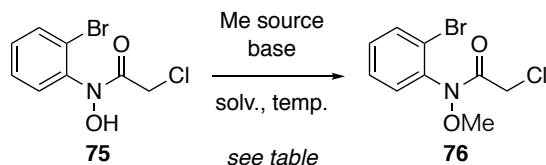
その後アセチル基の脱保護の検討を行なったが、酸と塩基のどちらを作用させた時においても目的のアニン誘導体 **47** を得ることは出来ず、基質が分解する結果となった。これは、アセチル基の脱離能の低さと、**47** 自体の不安定性に由来すると考え、より脱離能の高いクロロアセチル基を用いることとした (Scheme 16)。



Scheme 16

先と同様の方法で市販の 1-bromo-2-nitrobenzene を還元して **70** を得た後、クロロアセチルクロリドを作用させることで、クロロアセチル保護体 **75** を 2 工程収率 92% で得た。**75** の構造は NMR において $\delta_{\text{H}} 4.38$ (3H, br-s) にクロロアセチル基由来のピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$ を観測したことにより決定した。

次に、水酸基のメチル化の検討を行った (Table 6)。



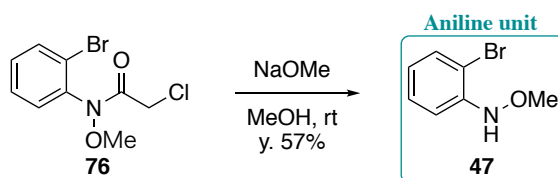
entry	Me source	base	solv.	temp.	result (%)
1	MeI	K ₂ CO ₃	DMF	rt	complex mixt.
2	Me ₂ SO ₄	NaHCO ₃	THF	rt to 60 °C	55
3	Me ₃ OBF ₄	–	CH ₂ Cl ₂	rt to 40 °C	almost N.R.
4	TMSCHN ₂	–	Et ₂ O/MeOH	0 °C to rt	22
5	CH ₂ N ₂	–	Et ₂ O	rt	88

Table 6

Entry 1 ではアセチル保護体 **73** の際と同様に MeI を用いてメチル化を試みたが系が複雑化する結果となった。Entry 2 ではより反応性が高いとされる Me₂SO₄ を作用させたところ、60 °C まで昇温することで反応が進行し、収率 55% と中程度の収率でメチル化体 **76** が得られ、entry 3 では Meerwein 試薬を用いたが、反応はほとんど進行しなかった。Entry 4 では、**75** がヒドロキサム酸誘導体であることを踏まえ、酸性プロトンのメチル化に用い

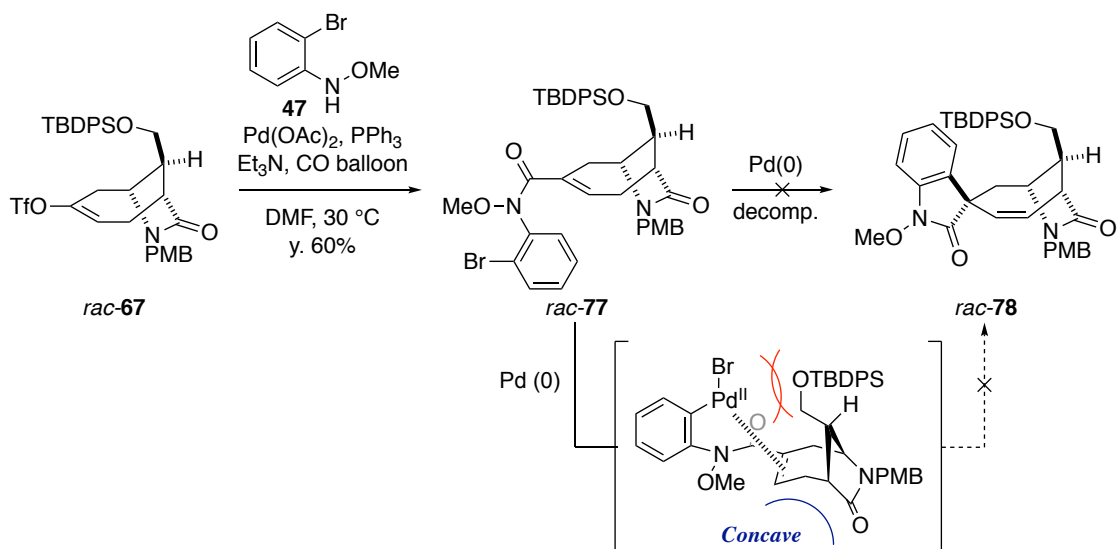
られる TMSCHN₂ を用いたところ、反応系は荒れ、収率も 22% と低収率に留まったが室温下で反応が完結し、メチル化体 **76** を得ることが出来た。そこで、entry 5 において CH₂N₂ を作用させたところ反応は円滑に進行し収率 88% で **76** を合成することが出来た。**76** の構造は NMR において δ_H 3.79 (3H, s) にメチル基由来のピークを確認し、また ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 278 [M+H]⁺ を観測したことにより決定した。

続いて、**76** に対して MeOH 溶媒中 NaOMe を作用させてクロロアセチル基の脱保護を試みたところ、期待通り反応が進行し、収率 57% でアニリン誘導体 **47** を得た (Scheme 17)。**47** の構造は NMR より原料で観測されたクロロアセチル基由来のピークが消失したこと、ESI-LRMS において 145 [M-Br+Na]⁺ のフラグメントピークを観測したことにより決定した。



Scheme 17

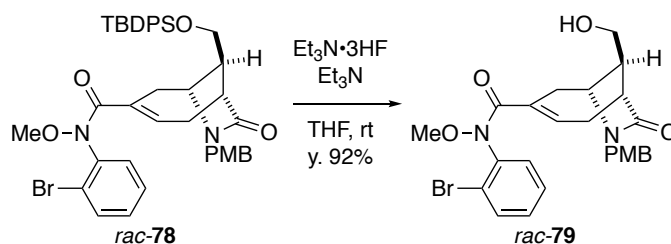
アニリン誘導体 **47** を合成出来たため、先に得られたエノールトリフラート *rac-67* を用いて *N*_a-メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環を構築することとした (Scheme 18)。



Scheme 18

まず、*rac-67* および **47** に対して一酸化炭素雰囲気下、Pd(OAc)₂、PPh₃、Et₃N を作用させ、カルボニル化を伴うクロスカップリング反応を行い、収率 60% でアミド *rac-77* を合成した。*rac-77* の構造は NMR において芳香族領域に 18H 分、 δ_{H} 5.91 (1H, m) にエノンのオレフィン由来のピークを確認し、また δ_{C} 175.9、170.9 に二つのカルボニル由来のピークを確認したこと、さらに ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 753 [M+H]⁺ を観測したことにより決定した。

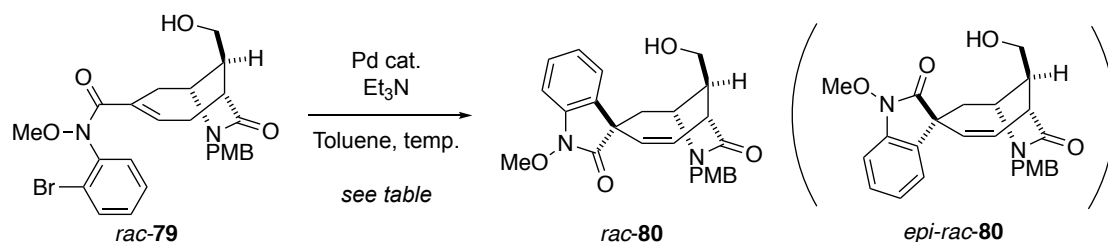
続いて、*rac-77* に対してパラジウム触媒を作用させ、立体選択的な分子内 Heck 反応を行うこととした。しかし反応は進行せず、高温条件にすることで *rac-77* のメトキシ基が脱離するなど、基質が分解する結果となった。これは、基質中の TBDPS 基が立体障害となって環化反応を妨げ、望みの反応は進行せずに基質が分解したと考察した。そこで、先に TBDPS 基を脱保護した後に分子内 Heck 反応を行い、スピロオキシインドール骨格を構築することとした。



Scheme 19

まず、*rac-78* に対して Et₃N·3HF を作用させ、収率 92% で脱 TBDPS 体 *rac-79* を得た (Scheme 19)。*rac-79* の構造は NMR にて原料で観測された TBDPS 基のピークが消失したことや、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 537 [M+Na]⁺ を観測したことにより決定した。

続いて、分子内 Heck 反応の検討を行なった (Table 7)。まず entry 1 では toluene 溶媒中 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を用いて反応を行なったところ、期待通り環化反応が進行し、収率 25% と低収率ながらも目的のスピロインドール体 *rac-80* を合成することができた。Entry 2 ではパラジウムのリガンドに DPPF を用いたところ、僅かに収率が改善したものの、望まぬ立体化学を有した *epi-rac-80* も得られる結果となった。Entry 3 では DPPE、entry 4 では (±)-BINAP を用いて試みたが、いずれも加熱還流条件まで昇温したものの原料 *rac-79* は消失せず、低収率に留まった。Entry 5 において Pd(PPh₃)₄ を用いたところ、エピマー体 *epi-rac-80* も 13% 得られたものの、70% と最も高い収率で *rac-80* が得られたため、本反応の最適触媒を Pd(PPh₃)₄ に定めた。



entry	Pd cat.	temp.	result (%)		
			<i>rac-80</i>	<i>epi-rac-80</i>	<i>rac-79</i>
1	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	60 °C	25	trace	73
2	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	80 °C	46	6	46
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , DPPE	reflux	32	trace	65
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ , (±)-BINAP	reflux	40	trace	47
5	Pd(PPh ₃) ₄	85 °C	70	13	9

Table 7

rac-80 の構造は NMR において δ_{H} 6.02 (1H, dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz)、5.21 (1H, d, $J = 10.2$ Hz) にオレフィン由来のピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したこと、さらにオキシインドールに特徴的な UV(MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 258, 227, 205$ nm を観測したことにより決定した。また、差 NOE 測定の結果より所望の立体化学を有していることも確認した (Figure 12)。*epi-rac-80* の構造も同様に NMR において δ_{H} 6.01 (1H, dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz)、5.32 (1H, d, $J = 12.0$ Hz) にオレフィン由来のピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したこと、さらに UV(MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 258, 226, 204$ nm を観測したことにより決定した。また、差 NOE 測定の結果より逆の立体化学を有していることも確認した。

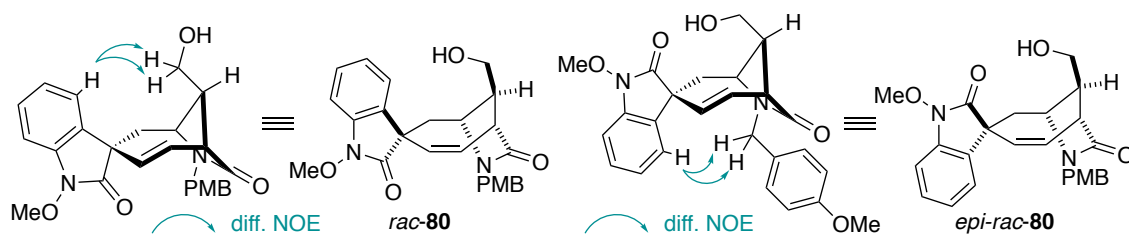
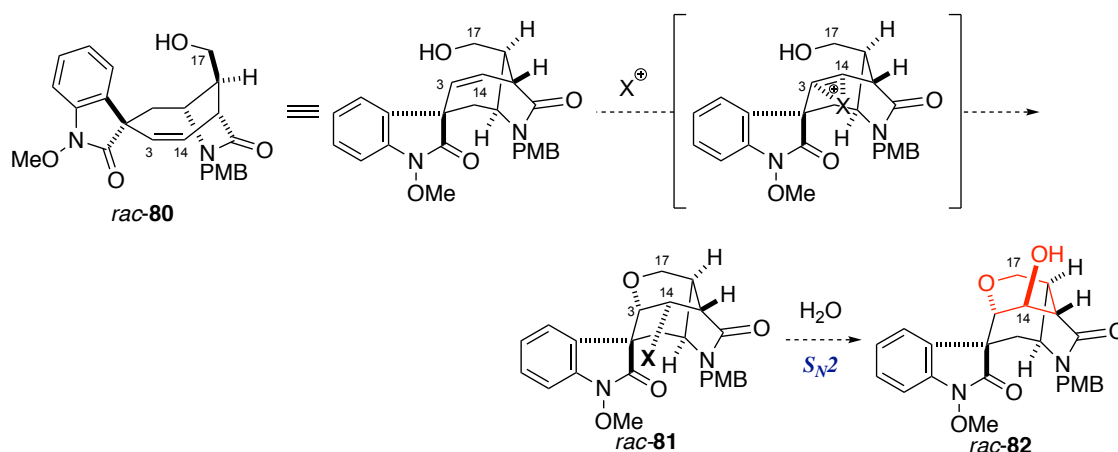


Figure 12

本反応の反応性、および立体選択性については第 2 節で論述する。

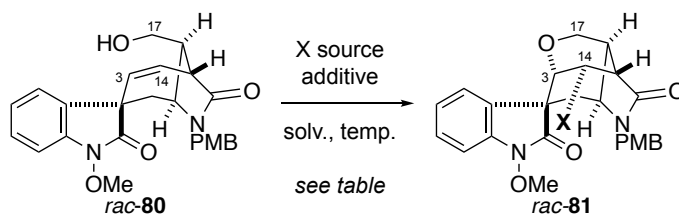
第三項 (±)-14-Hydroxygelsedilam の全合成

第二項にて所望の N_a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環を構築することができたため、次に Heck 反応で得られたオレフィン部位を足がかりとして、*rac-82* の赤で示したヒドロピラン環および 14 位水酸基を構築することとした (Scheme 20)。その合成法として、*rac-80* に対してハロ環化様の反応によりヒドロピラン環を構築した後、 H_2O 等による S_N2 反応により合成できると考えた。



Scheme 20

まず、entry 1, 2 において I_2 や NIS を用いてハロ環化を試みたところ複雑な混合物を与えるのみであった (Table 8)。Entry 3 で NBS を用いたところ、構造決定には至っていない

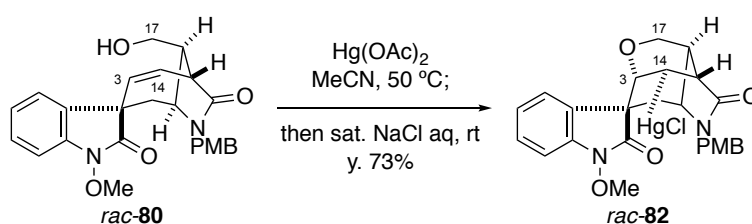


entry	X	X source	additive	solv.	temp.	result
1	I	I_2	Na_2CO_3	MeCN	rt to 50 °C	complex mixt.
2	I	NIS	–	MeCN/ H_2O	50 °C	complex mixt.
3	Br	NBS	–	MeCN	rt	complex mixt.
4	O	<i>m</i> -CPBA	–	CH_2Cl_2	0 °C to rt	almost N.R.

Table 8

いが基質中のオキシインドールや PMB 基の芳香環上に臭素が導入されたと考えられる化合物が得られた。このことから本基質にはハロ環化反応を適応できないと判断した。また entry 4 においては *m*-CPBA を用い、オキシランを経由してヒドロピラン環を構築できないか試みたが、ほとんど反応は進行しなかった。

そこで次に、Hiemstra 等の反応²⁶⁾を参考にオキシ水銀化反応を試みた。アセトニトリル溶媒中、酢酸水銀を 50 °C 下で作用させた後、飽和食塩水を加えて室温下攪拌することで、17 位水酸基と 3 位カーボンで環化が進行した塩化水銀体 *rac*-82 を収率 73% で得た (Scheme 21)。



Scheme 21

rac-82 の構造は二次元 NMR を含む各種 NMR の解析を行い、NMR において δ_{H} 3.95 (1H, d, $J=4.2$ Hz) に 3 位プロトンのピーク、 δ_{H} 3.31 (1H, dd, $J=9.0, 7.2$ Hz) に 14 位プロトンのピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 693 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したことにより決定した (Figure 13)。また、差 NOE 測定において 14 位プロトンから 17 位プロトンへの相関を得たことより、14 位の水銀残基は図に示した立体化学を有していることを確認した。

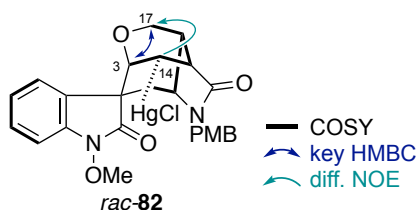
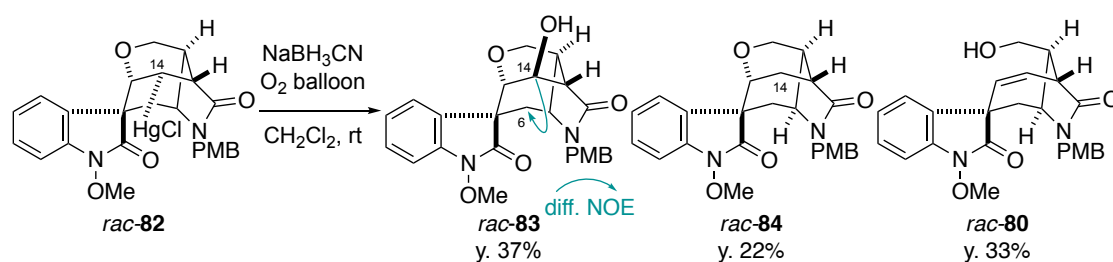


Figure 13

続いて、得られた塩化水銀体 *rac*-82 に対して酸素ガス雰囲気下還元剤を作用させ、水酸化反応を行い、14 位に水酸基を導入することとした^{41,42)} (Scheme 22)。



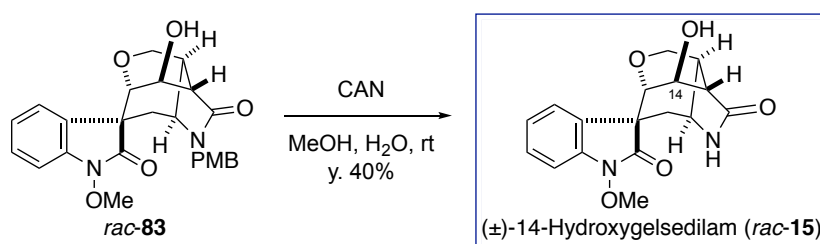
Scheme 22

結果、ジクロロメタン溶媒中、酸素ガス雰囲気下 NaBH_3CN を作用させたところ、収率 37% で所望の立体選択的に水酸基が導入された *rac-83* を得ることができた。しかし、14 位プロトン化体 *rac-84* や、レトロ反応が進行した *rac-80* も得られた。

rac-83 の構造は NMR において $\delta_{\text{H}} 4.64$ (1H, br-s) に 14 位プロトンのピーク、 $\delta_{\text{H}} 3.80$ (1H, br-s) に 3 位プロトンのピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 473 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したことにより決定した。また、14 位は差 NOE 測定の結果より所望の立体化学を有していることも確認した。*rac-84* の構造は NMR において $\delta_{\text{H}} 2.55$ (1H, d, $J = 14.4$ Hz)、 2.34 (1H, m) に 14 位メチレンのピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 457 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したことにより決定した。

本反応の反応性、および立体選択性については第 2 節で述べる。

最後に、*rac-83* に対して MeOH 溶媒中、 H_2O 存在下、CAN を作用させることで PMB 基の脱保護を行い収率 40% ではあるものの、(±)-14-hydroxygelsedilam (*rac-15*) のラセミ体での全合成を達成した (Scheme 23)。

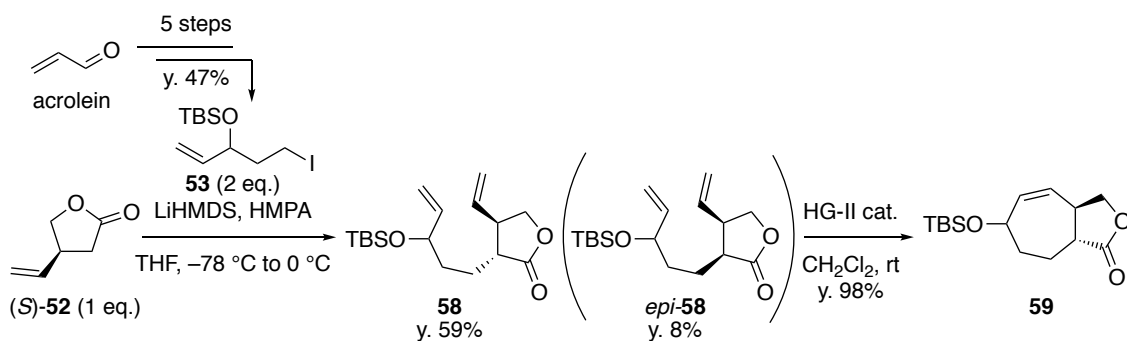


Scheme 23

得られた PMB 基脱保護体の各種スペクトルデータは天然の 14-hydroxygelsedilam のものと比較して良好な一致を示した。以上より、アルキル化剤 **53** とラセミ体のラクトン *rac-52* を出発原料に 13 工程総収率 0.9% で (±)-14-hydroxygelsedilam (*rac-15*) のラセミ体での全合成を達成した。詳細な構造解析は第 2 節で述べる。

第二節 (-)-14-Hydroxygelsedilam の不斉全合成

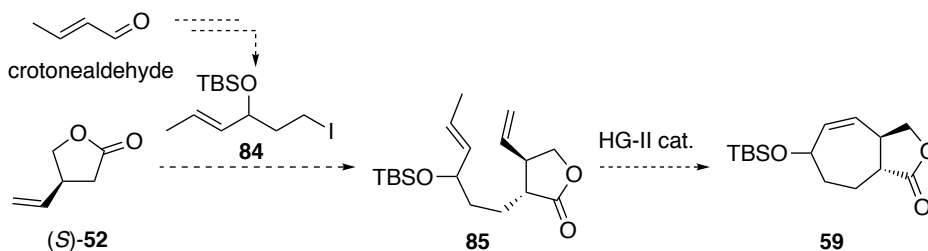
(±)-14-Hydroxygelsedilam (*rac*-**15**) のラセミ体での全合成を達成したものの、まだ多くの工程で課題が残る結果となっている。そこで、(-)-14-hydroxygelsedilam (**15**) の不斉全合成を行うとともに、収率改善の検討も行なっていくこととした。



Scheme 24

まず、**58** の合成においてラセミ体の際は容易に入手可能であったラクトン *rac*-**52** をアルキル化剤 **53** に対して過剰量 (2 当量) 用いていたため、光学活性体 (*S*)-**52** を 1 当量とする条件検討を行った (Scheme 24)。結果、(*S*)-**52** に対して -78 °C 下 LiHMDS を作用させた後、2 当量のアルキル化剤 **53** の THF 溶液を加え、その後即座に 0 °C に昇温することで収率 59% と中程度の収率で所望の立体化学を有したアルキル化体 **58** を得ることができた。その後、ラセミ体合成の際と同様に第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応を行い、収率 98% で二環性化合物 **59** を得た。

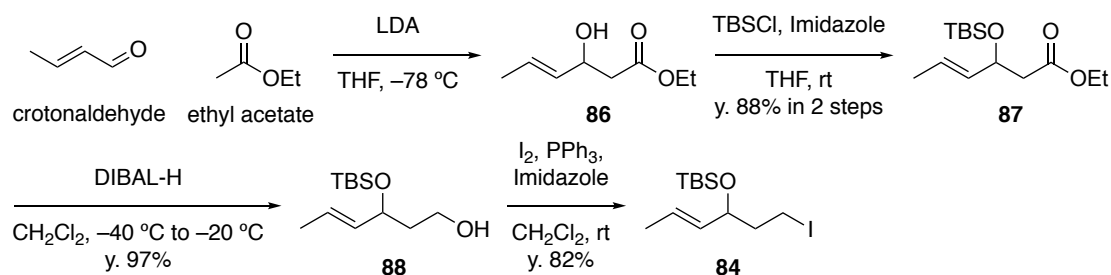
しかしながら、近年アルキル化剤 **53** の原料である acrolein がその毒性の高さから国内での販売を中止したため、一部合成ルートの見直しをする必要があった。そこで、acrolein よりも一炭素長い crotonaldehyde を出発原料に用いてアルキル化剤 **84** を合成し、これを用いてラクトン (*S*)-**52** のアルキル化、続く閉環メタセシス反応により二環性化合物 **59** を得ることができないか試みた (Scheme 25)。そこでまずアルキル化剤 **84** の合成を行なった。



Scheme 25

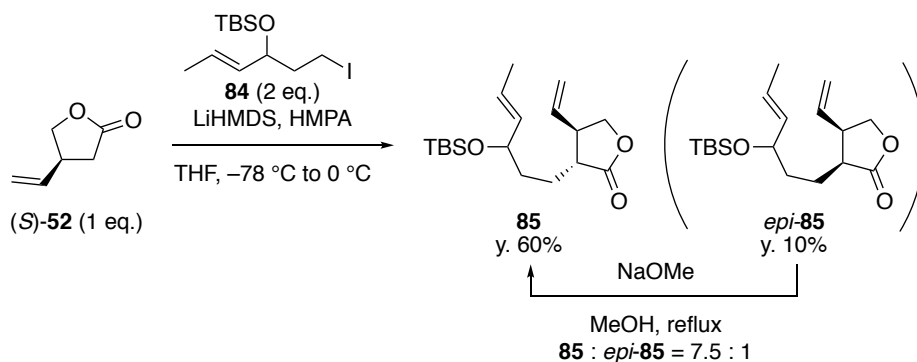
市販の ethyl acetate、crotonaldehyde を LDA を用いて交差アルドール縮合し、得られたアリールアルコール **86** を粗物質のまま TBSCl による保護を行い、2 工程収率 88% で TBS 保護体 **87** を合成した (Scheme 26)。続いて、これに対して $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 DIBAL-H を作用させた後、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温しエステルをアルコールまで一挙に還元し収率 86% でアルコール **88** を得た。最後に I_2 、 PPh_3 、imidazole の条件で Appel 反応を行い、収率 82% で目的のアルキル化剤 **84** に導いた。

84 の構造は NMR において δ_{H} 5.61 (1H, dq, $J = 15.2, 6.4\text{ Hz}$)、5.38 (1H, ddd, $J = 15.2, 7.2, 1.6\text{ Hz}$) にトランス体に特徴的な結合定数を示したオレフィンピークを確認したことや、 δ_{C} 3.1 に非常に高磁場シフトしたヨウ素付け根の炭素のピークを観測したことにより決定した。



Scheme 26

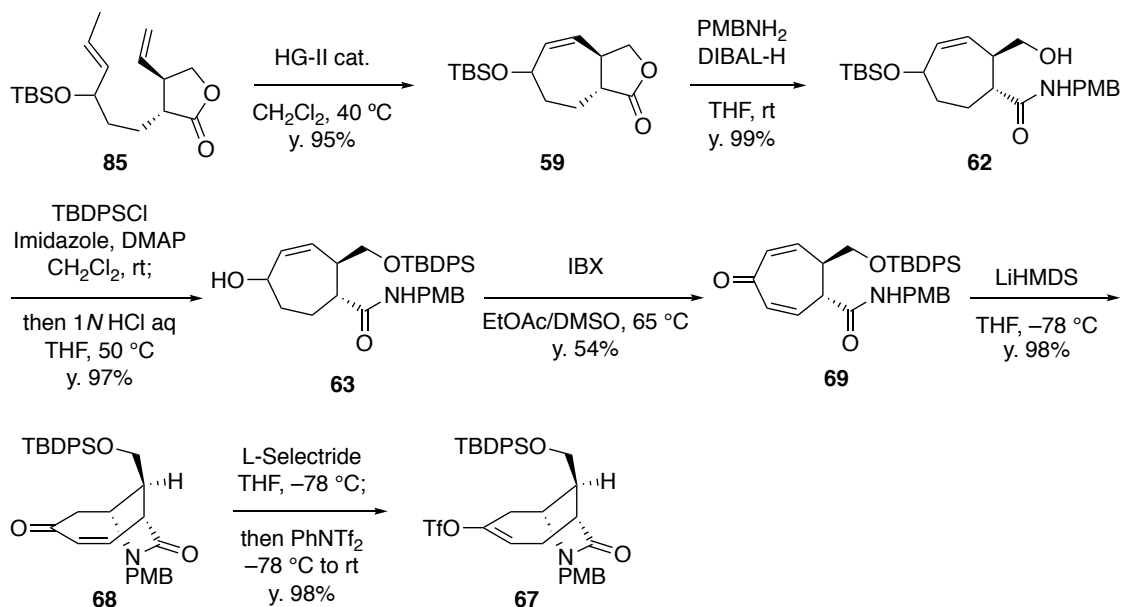
続いて、得られたアルキル化剤 **84** を用い、ラクトン (*S*)-**52** のカルボニル α 位の立体選択的なアルキル化を行なった (Scheme 27)。



Scheme 27

結果、一炭素分増炭したことによる影響はほとんどなく、収率 60% で所望の立体化学を有したアルキル化体 **85** を得た。なお、収率 10% で得られたシン付加体 *epi*-**85** は MeOH 溶媒中、NaOMe を作用させ、加熱還流することでアンチ付加体 **85** へエピ化させることができた (**85** : *epi*-**85** = 7.5 : 1)。

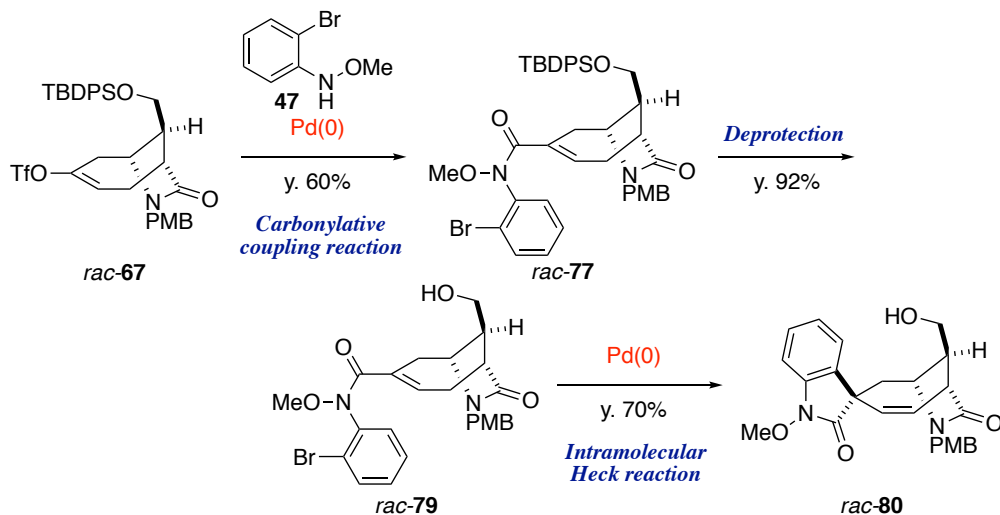
85 の構造は NMR において δ_{H} 5.74-5.16 の領域に 5 プロトン分のオレフィンピークを確認したこと、及び ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 347 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したことにより決定した。



Scheme 28

その後、ラセミ体合成の際と同じ条件で閉環メタセシス反応を行なったが、室温下ではほとんど反応が進行せず、一炭素増炭したことによる反応性の低下が見られたため、40 °C に昇温したところ反応は円滑に進行し、収率 95% で二環性化合物 **59** を得ることができた (Scheme 28)。続くアミノリシス以後の反応はラセミ体合成の際と同じ反応条件で行い、まず $\text{PMBNH}_2 \cdot \text{DIBAL-H}$ を用いたアミノリシスによりアミド **62** を収率 99% で合成した後、得られた 1 級水酸基の TBDPS 保護とアリル位の酸素の TBS 基の脱保護を one pot 反応で行い収率 97% でアリルアルコール **63** を得た。次に、IBX を用いてアリルアルコールからジエノン **69** への二段階酸化を収率 54% で行い、続く分子内 *aza*-Michael 付加反応は -78 °C 下 LiHMDS を作用させることで行い、収率 98% で 7-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene 骨格が構築された **68** へと導いた。還元的エノールトリフラート化も先と同様に L-selectride による 1,4-還元を行なった後、McMurry 試薬を加えることで行い収率 98% で鍵中間体 **67** を合成した。

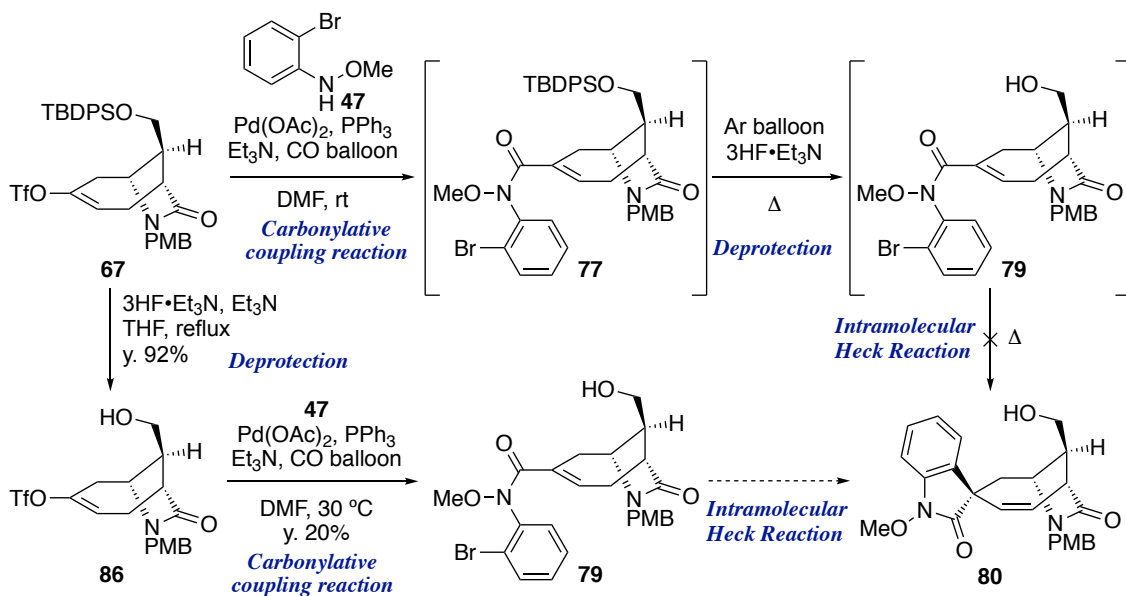
続いて、 N_a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環構築の効率化を目的に検討を行なった。第一節・第二項においてラセミ体の基質を用いてスピロオキシインドール環 *rac-80* を構築した際、まずエノールトリフラート *rac-67* とアニリンユニット **47** とを 0 価パラジウム触媒を用いたカルボニル化を伴うカップリング反応に付しアミド *rac-77* とした (Scheme 29)。その後、TBDPS 基の脱保護を行いアルコール *rac-79* へと変換した後、再度 0 価パラジウム触媒を作用させることで分子内 Heck 反応を行い、*rac-80* を 3 工程収率 39% で合成した。この 3 工程の一連の環構築の中で 0 価パラジウム触媒を二度用いているため、これを一本化することができればより効率的な N_a -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環構築法を確立できると考え、検討することとした。



Scheme 29

はじめに、TBDPS 保護体 **67** にアニリン誘導体 **47** をカップリングさせた後、反応系中の一酸化炭素をアルゴンに置換、その後 $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ を加え、加熱することで TBDPS 基の脱保護と分子内 Heck 反応を連続的に行えないか試みた (Scheme 30)。結果、アルコール体 **79** を僅かに得たのみで反応系は荒れ、Heck 反応成績体 **80** を得ることはできなかった。

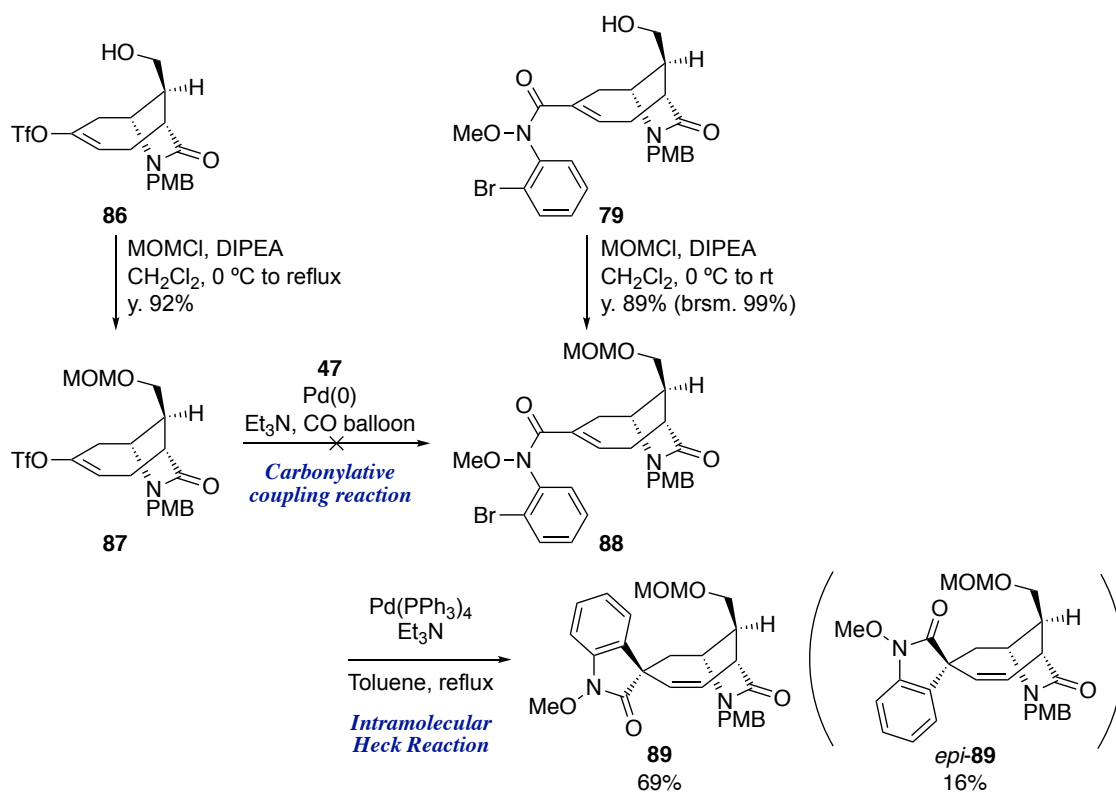
続いて、**67** の TBDPS 基を先に脱保護し、アルコール **86** とした後、**47** とのカルボニル化を伴うカップリング反応と分子内 Heck 反応を連続的に行うことが出来ないか試みることにした。まず、**67** に THF 溶媒中 $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ および Et_3N を作用させ TBDPS 基の脱保護を行い、収率 92% で脱保護体 **86** を得た。その後、**86** に対してカルボニル化を伴うカップリング反応が円滑に進行するか検討したところ、収率 20% でカップリング体 **79** を得たものの複雑な分解物を得る結果となった。これは基質中の水酸基が反応に何らかの影響を与えたためと考え、本ルートによる合成も困難であることが示唆された。



Scheme 30

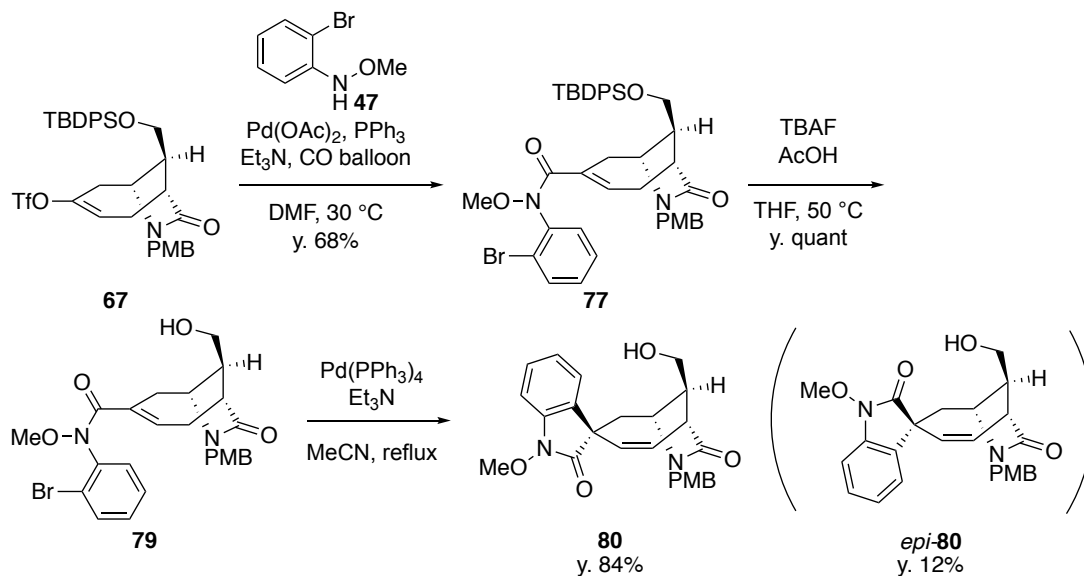
次に、ラセミ体合成の際に TBDPS 基の高高さから分子内 Heck 反応が進行しなかったことを踏まえ、**67** の TBDPS 基を嵩の大きくない保護基に変更することで、カップリング反応と分子内 Heck 反応を one pot で行えると考えた。まず、比較的小さい保護基である MOM 基で保護した Heck 反応前駆体を合成し、分子内 Heck 反応が進行するか確認することとした (Scheme 31)。そのため、カップリング後のアルコール体 **79** を MOMCl、DIPEA を用いて収率 89% で MOM 保護体 **88** へと変換した。その後先と同じ条件で分子内 Heck 反応の条件に付したところ、目的の立体化学を有した Heck 反応成績体 **89** を収率 69% で得るとともに、そのエピマー体 *epi*-**89** を収率 16% で得た。このことから、**79** の水酸基はフリーでなくとも MOM 基程度の嵩の小さい保護基であるならば、立体選択性は僅かに低下するものの、分子内 Heck 反応自体は円滑に進行することが判明した。

以上より、MOM 基で保護されたエノールトリフラートをアニリン誘導体 **47** とカップリングできれば、one pot で分子内 Heck 反応へ移行できると考えた。そこで次に、水酸基を持つエノールトリフラート **86** に対して MOMCl、DIPEA を作用させ、収率 92% で MOM 保護体 **87** を合成した後、アニリン誘導体 **47** とのカルボニル化を伴うカップリング反応を試みた。結果、反応系は複雑化し、カップリング成績体 **88** は僅かに得られるのみであった。以上より、原因は不明であるが本カップリング反応において、17 位水酸基部位は TBDPS のような嵩の大きい保護基が付いていることが大事であることが示唆された。



Scheme 31

以上のことから N_α -メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環のより効率的な合成法の開発は困難であると判断し、ラセミ体合成の際と同じ手法で本骨格を構築することとした。



Scheme 32

まず先に合成したエノールトリフラート **67** と別途調製したアニリン誘導体 **47** をパラジウム触媒を用いたカルボニル化を伴うカップリング反応に付し収率 68% でアミド **77** を得た後、AcOH 存在下 TBAF を作用させることで定量的に TBDPS 基の脱保護を行なった (Scheme 32)。その後、Pd(PPh₃)₄ を用いて分子内 Heck 反応を行い収率 84% で *N*_a-メトキシ-3,3-スピロオキシインドール **80** を合成した。

この分子内 Heck 反応の立体選択性を考える上で、これまで得られた実験的知見と計算化学による結果を以下にまとめた。

1) 17 位水酸基を TBDPS 基で保護した *rac*-**77** を用いた分子内 Heck 反応は一切進行しなかったのに対し、TBDPS 基を脱保護した *rac*-**79** を用いた際は環化が進行したことから、TBDPS 基の有無が反応性に関与していることは明白である。

2) 環化の際の立体選択性が 17 位水酸基を MOM 基で保護した **88** と、17 位水酸基フリーの **79** を用いた際とで大きな違いが見られなかったことから、立体選択性に 17 位水酸基は必須ではないことが示唆された。

3) DPPF や DPPE、(±)-BINAP といった嵩高い二座配位子を用いた際に環化の立体選択性が向上し、その一方で反応性の低下が見られた。

4) Heck 反応前駆体である **79** の最安定配座を Gaussian 16 による DFT 計算で求めた。その結果黄色で示した 7 員環の α 面はラクタムのアミド結合部位や PMB 基によって立体障害になっていることや、またベンゼン環上の臭素原子が β 面側に向いていることがわかった (Figure 14)。

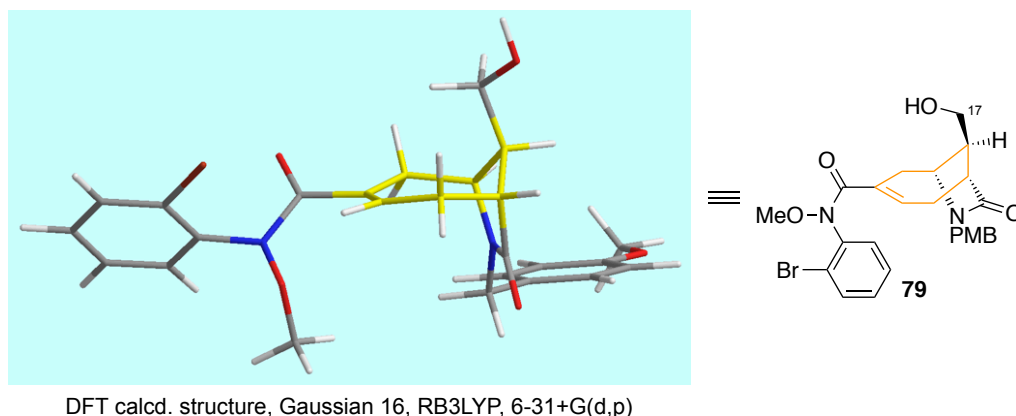


Figure 14

以上の知見を元に本反応の立体選択性を考察した結果、基質 **79** の α 面は Concave 面であり、また PMB 基の立体障害があるため、比較的空いている β 面から環化が進行したと結論付けた (Figure 15)。17 位水酸基が配向基となり、立体の選択性に関与していることも考えられたが、MOM 基で保護した **88** においても選択性が発現したことから、その可能性は低いことが示唆された。また、二座配位子を用いた際に選択性が向上したのは、この立体的要因をより強く受けたためと考えている。

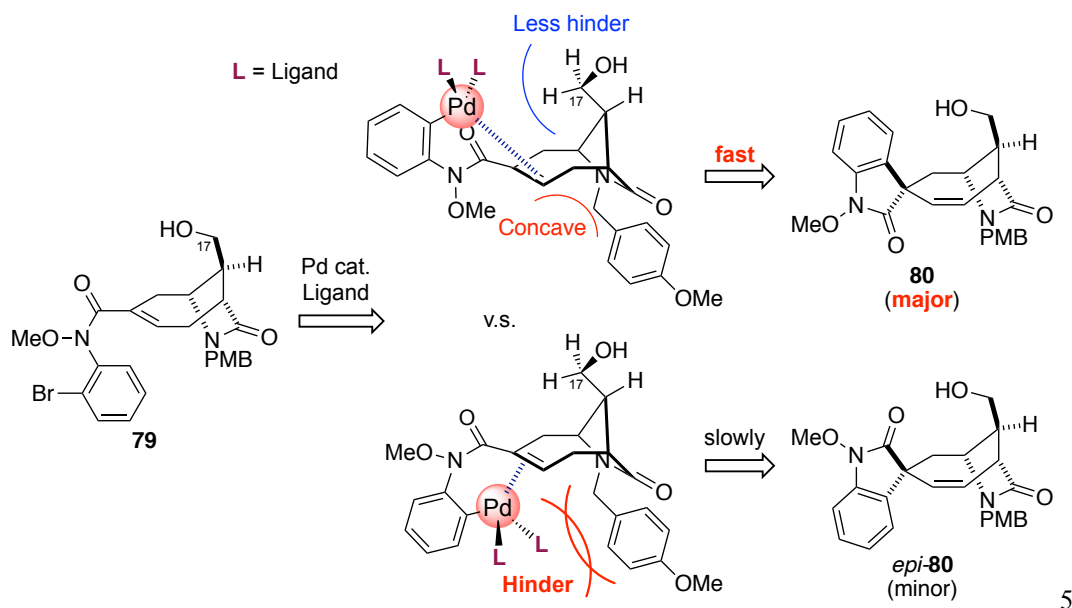
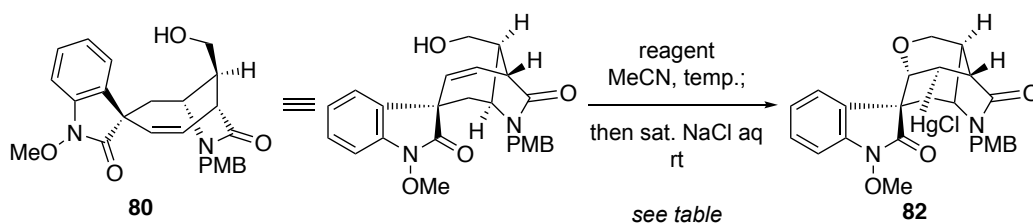


Figure 15

続いて、オキシ水銀化反応について再度条件検討した (Table 9)。

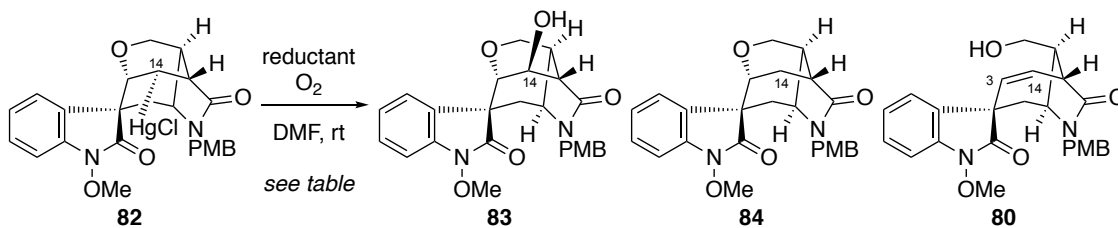


entry	reagent (eq.)	condition	result (%)	
			82	80
1	Hg(OAc) ₂ (4.0)	rt, 42 h	75	10
2	Hg(TFA) ₂ (1.1)	rt, 5 h	31	-
3	Hg(TFA) ₂ (1.1)	-20 °C, 5 h	78	21

Table 9

Entry 1 ではラセミ体合成の際と同じ $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ を用いたところ、収率 75% (brsm 83%) と良好な収率で水銀体 **82** を得ることが出来たが、環境負荷の大きい水銀試薬を 4 当量と過剰量用いており、また 42 時間もの反応時間を要した。Entry 2 ではより反応性の高い $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (1.1 当量) を室温下作用させたところ 5 時間という比較的短時間で原料は消失したものの、反応系は荒れ収率は 31% と低下した。そこで、entry 3 において -20°C 下で $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (1.1 当量) を反応させたところ、5 時間で原料は消失し、収率 78% (brsm 99%) と収率・回収率共に改善することが出来た。

水酸化反応についても再度条件検討を行なった (Table 10)。Entry 1 はラセミ体合成の際の結果であり、酸素雰囲気下、還元剤に NaBH_3CN を用いて反応を行なったところ、所望の立体化学で選択的に水酸基が導入された **83** を収率 37% で得るとともに、14 位水素化体 **84** を収率 22%、レトロ反応が進行した **80** を収率 33% で得る結果となった。Entry 2 では還元剤を NaBH_4 に変更したところ **83** の収率が 45% と向上したため、以降の還元剤は NaBH_4 で検討することとした。これまでの検討において酸素ガスと接触せずに反応が進行したと考えられる副生成物を多く得ていたことから、entry 3 では酸素ガスを反応系中にバブリングしたところ、**83** の収率が 54% に改善した。そこで entry 4 ではより激しく酸素ガスをバブリングしたところ副生成物の **84** や **80** の生成を抑制し、目的である **83** の収率を 86% まで向上させることに成功した。



entry	reductant	O_2	result (%)		
			83	84	80
1*	NaBH_3CN	balloon	37	22	33
2	NaBH_4	balloon	45	trace	15
3	NaBH_4	bubbling	54	trace	27
4	NaBH_4	bubbling vigorously	86	4	3

* Racemic compound was used.

Table 10

本反応のメカニズムおよび立体選択性は以下に示したように考察した (Figure 16)。

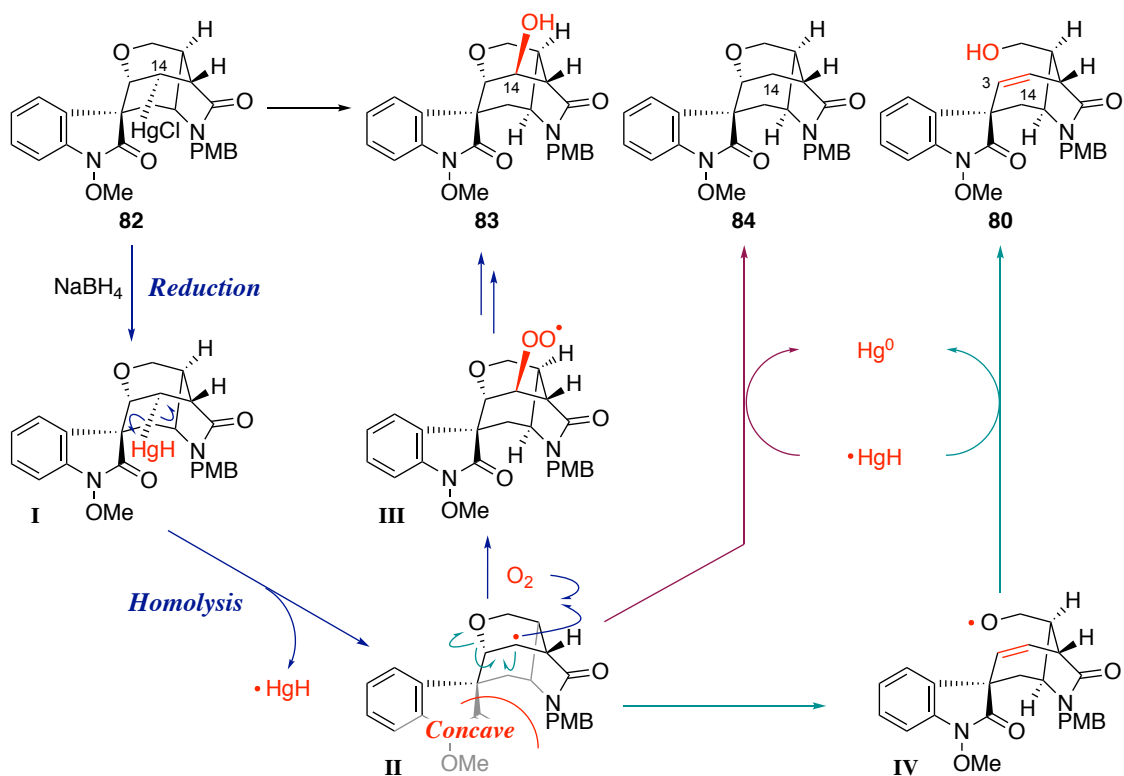
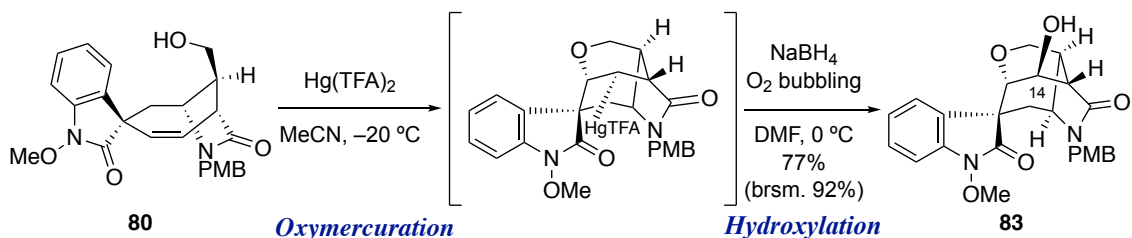


Figure 16

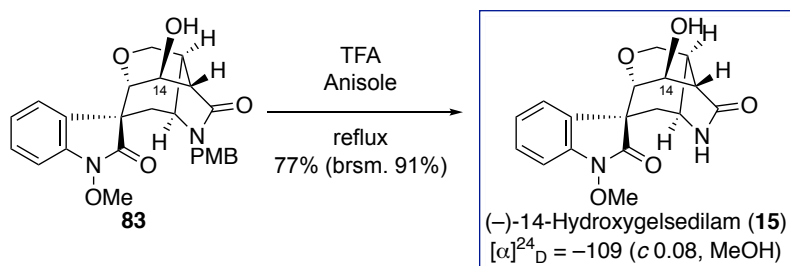
まず、 NaBH_4 が水銀体 **82** の $-\text{HgCl}$ 部位を還元し HgH 化合物 **I** となった後、 C-Hg 結合がホモリシス開裂しラジカル種 **II** が生じる。これに対してより立体的に空いている Convex 面から酸素分子が反応することで所望の立体選択的に水酸基が導入された **83** が得られると考えた。一方で **II** に対して水素源が反応することで 14 位水素化体 **84** が合成されたと考えられる。また 17 位酸素原子側にラジカル転移が起こり酸素ラジカル種 **IV** となった後、水素源と反応することでレトロ反応体 **80** が得られたと考えた。以上より、酸素ガスを激しくバブリングすることで、ラジカル種 **II** が酸素分子といち早く反応し、目的の **83** を多く得られる結果に繋がったと考えた。

また、その後の検討の中でオキシ水銀化反応を行なった後、反応溶媒を減圧留去し、その後 one pot で水酸化反応を行うことで収率 77% (brsm 92%) と収率をより向上させることに成功した (Scheme 33)。



Scheme 33

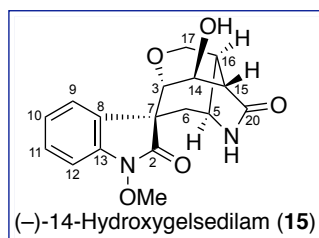
最後に、PMB 基の脱保護法を CAN による酸化的脱保護から、anisole 存在下 TFA 溶液中で加熱還流する方法に変更することで、収率 77% (brsm 91%) に改善することが出来た (Scheme 34)。



Scheme 34

以上より、(-)-14-hydroxygelsedilam (15) の初の不斉全合成を 12 工程総収率 9.6% で達成した。

以下に (-)-14-hydroxygelsedilam (**15**) の合成品と天然物の $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ のチャート、および CD スペクトルを掲載する (Table 11, Chart 1~3)。天然物のデータと比較して良好な一致を示した。



^1H - and ^{13}C -NMR data for (-)-14-hydroxygelsedilam (**15**)

position	Synthetic (^1H 600 Hz, ^{13}C 150 Hz, CD_3OD)		Natural (^1H 400 Hz, ^{13}C 125 Hz, CD_3OD)	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2		173.0		172.9
3	3.64 (br-s)	80.5	3.64 (br-s)	80.5
5	4.08 (m)	57.8	4.08 (m)	57.8
6	2.47 (dd, 15.6, 4.2) 2.00 (dd, 15.6, 2.4)	37.4	2.47 (dd, 15.7, 3.8) 2.00 (br dd, 15.7, 2.5)	37.4
7		55.2		55.1
8		132.9		132.8
9	7.55 (d, 7.8)	125.8	7.55 (d, 7.7)	125.8
10	7.12 (ddd, 7.8, 7.8)	124.8	7.12 (ddd, 7.7, 7.7, 1.1)	124.8
11	7.32 (ddd, 7.8, 7.8)	129.6	7.32 (ddd, 7.7, 7.7, 1.1)	129.6
12	6.98 (d, 7.8)	108.1	6.99 (d, 7.7)	108.1
13		139.3		139.3
14	4.49 (d, 1.8)	62.1	4.49 (br d, 2.2)	62.1
15	2.53 (d, 7.8)	47.7	2.53 (d, 8.4)	47.7
16	2.87 (m)	37.0	2.87 (m)	37.0
17	4.35 (dd, 10.8, 3.6) 4.29 (d, 10.8)	67.5	4.35 (dd, 10.9, 3.0) 4.29 (d, 10.9)	67.5
20		179.6		179.6
$N_{\text{a}}\text{-OMe}$	3.95 (3H, s)	64.0	3.95 (3H, s)	64.0

Table 11

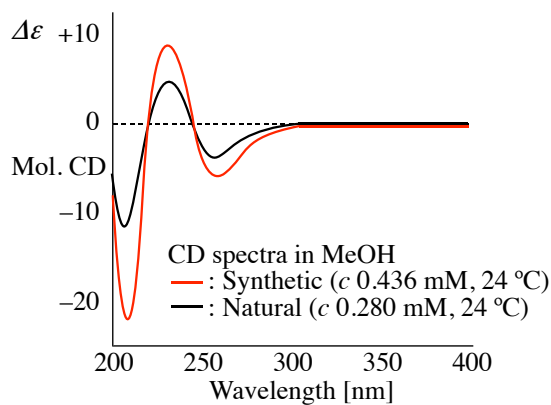
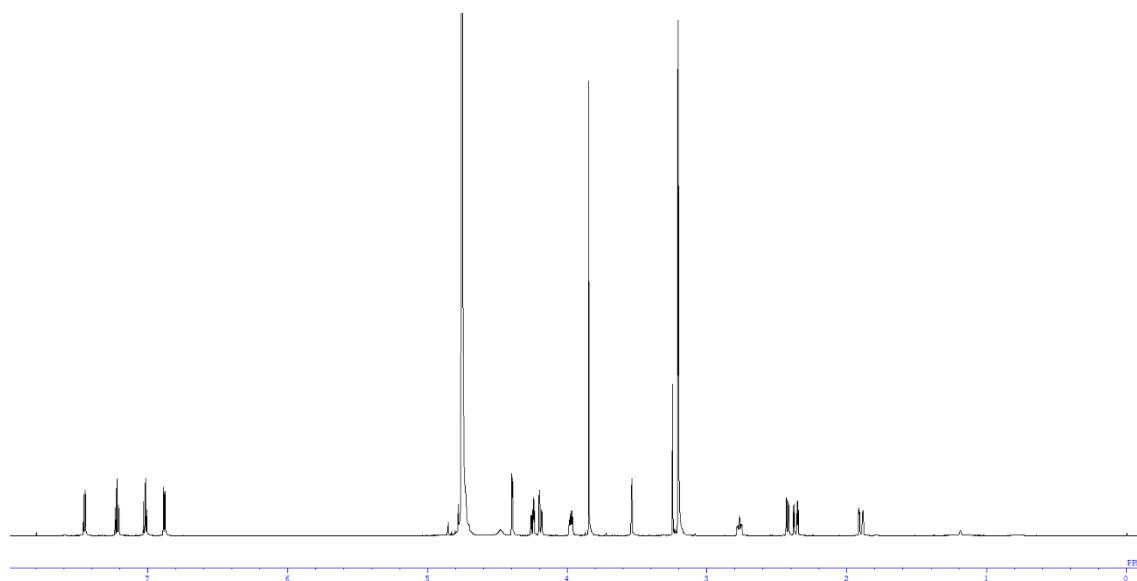


Chart 1

$^1\text{H-NMR}$ of synthetic 14-hydroxygelsedilam (**15**) (600 MHz in CD_3OD)



$^1\text{H-NMR}$ of natural 14-hydroxygelsedilam (**15**) (400 MHz in CD_3OD)

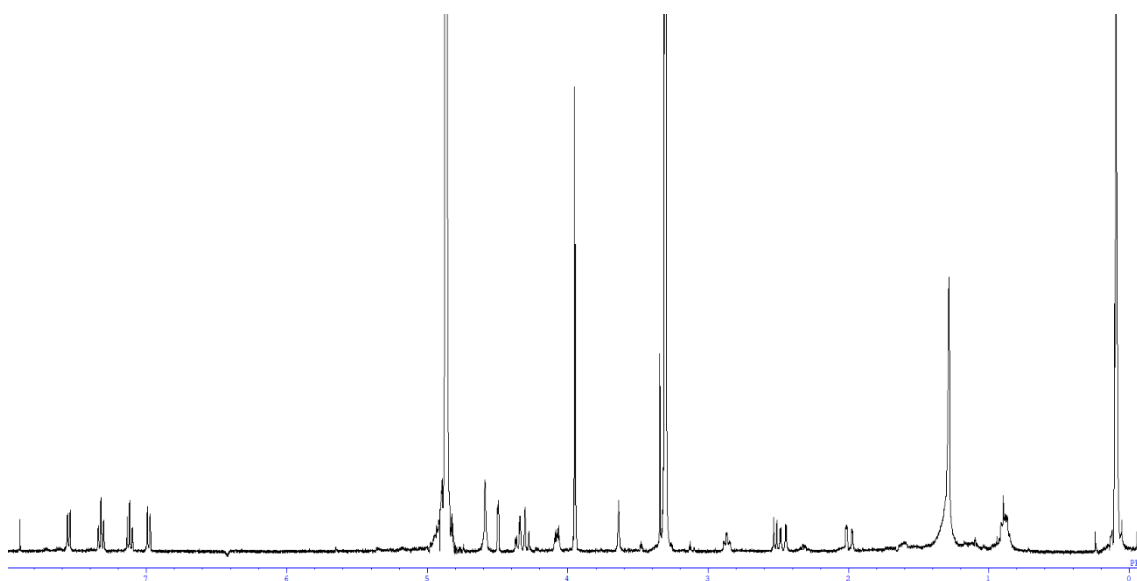
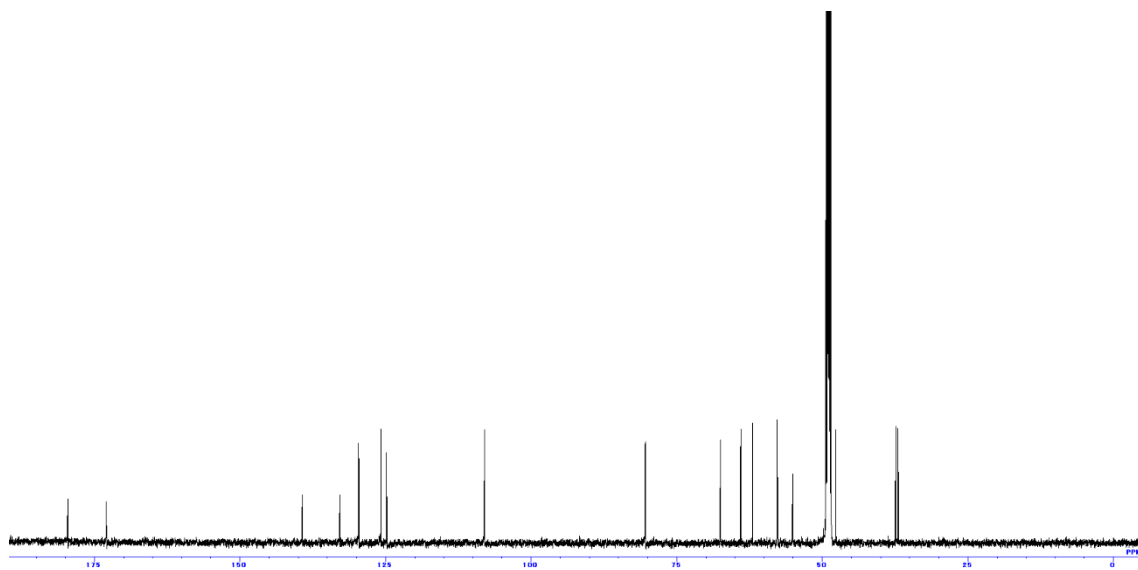


Chart 2

^{13}C -NMR of synthetic 14-hydroxygelsedilam (**15**) (150 MHz in CD_3OD)



^{13}C -NMR of natural 14-hydroxygelsedilam (**15**) (125 MHz in CD_3OD)

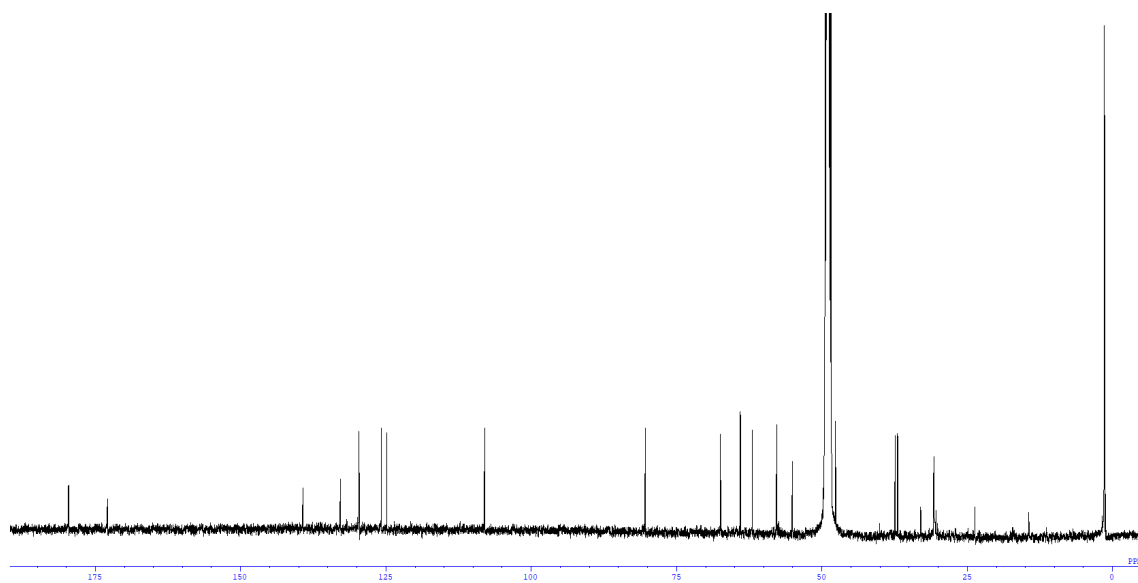
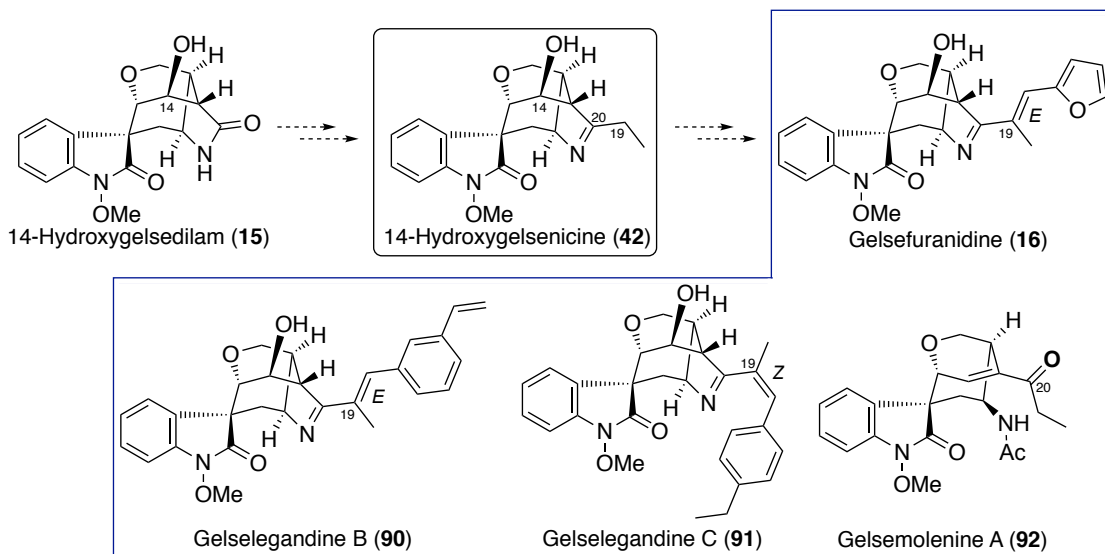


Chart 3

第三節 Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成

当初の合成標的であった 14-hydroxygelsedilam (15) の不斉全合成を達成したため、次に gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の網羅的不斉全合成に着手した。今回合成標的としたのは gelsefuranidine (16)、gelselegandine B (90)、gelselegandine C (91)、そして gelsemolenene A (92) の 4 種である (Scheme 35)。



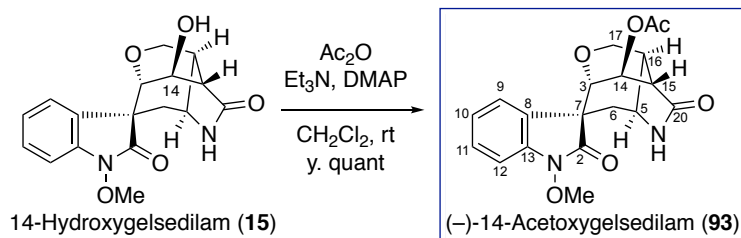
Scheme 35

・ Gelsefuranidine (16) : 2006 年、当研究室の石井がタイ産の *G. elegans* の葉より単離・構造決定したアルカロイド⁴³⁾。14-Hydroxygelsenicine (42) の 19 位にフラン環ユニットが縮合した構造的特徴を持つ。

・ Gelselegandines B (90), C (91) : 2018 年、Luo 等によって中国雲南省産の *G. elegans* の根より単離・構造決定されたアルカロイド²⁰⁾。いずれも 16 と同様に 42 の 19 位に芳香環ユニットが縮合した化合物である。また、gelselegandine C (91) は構造中に Z-オレフィンを含む特異な構造を持っている点特徴的。どちらの化合物も絶対立体配置は ECD による推定に留まっている。

・ Gelsemolenine A (92) : 2011 年、Ye 等によって中国広東省産の *G. elegans* の地上部より単離・構造決定されたアルカロイド⁴⁴⁾。42 の N_b がアセチル化された後、 N_b -C20 結合が加水分解し、さらに 14 位水酸基が脱水した構造を有する。本化合物も絶対立体配置は ECD による推定に留まっている。

これら化合物はいずれも 14-hydroxygelsenicine (**42**) から誘導化できると考え、**42** は 14-hydroxygelsedilam (**15**) より誘導することとした。



Scheme 36

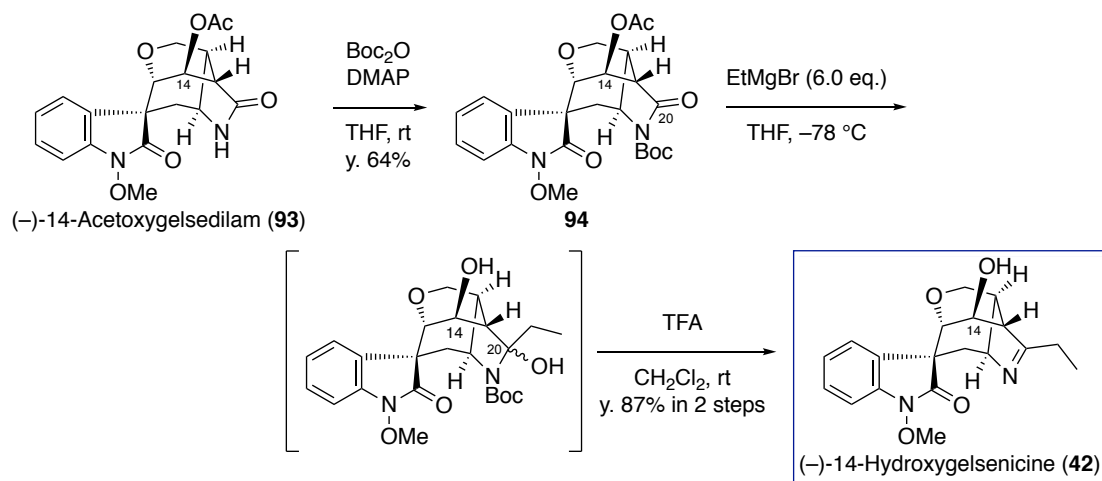
まず、**15** の 14 位水酸基を定量的にアセチル化し、14-acetoxygelsedilam (**93**) へと変換した (Scheme 36)。**93** は当研究室において gelsefuranidine (**16**) と共に単離・構造決定された天然有機化合物⁴³⁾ であり、これが初の不斉全合成となる。合成した **93** の各種スペクトルデータは天然物のデータと比較して良好な一致を示した (Table 12)。

¹H- and ¹³C-NMR data for (-)-14-acetoxygelsedilam (**93**)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃)		Natural (¹ H 400 Hz, ¹³ C 125 Hz, CDCl ₃)	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
2		170.7		170.7
3	3.64 (br-s)	75.6	3.88 (br-t, 1.7)	75.6
5	4.14 (m)	55.9	4.14 (m)	55.9
6	2.38 (dd, 16.2, 3.6) 2.16 (dd, 16.2, 2.4)	36.0	2.38 (dd, 15.6, 3.2) 2.17 (dd, 15.6, 2.0)	35.9
7		53.7		53.7
8		130.4		130.5
9	7.44 (d, 7.8)	124.1	7.43 (d, 7.6)	124.1
10	7.08 (ddd, 7.8, 7.8)	123.5	7.07 (dd, 7.6, 7.6)	123.5
11	7.28 (ddd, 7.8, 7.8)	128.6	7.28 (dd, 7.6, 7.6)	128.6
12	6.90 (d, 7.8)	107.2	6.89 (d, 7.6)	107.2
13		138.5		138.5
14	5.63 (d, 2.4)	69.2	5.63 (d, 2.0)	69.2
15	2.71 (dd, 8.4, 1.2)	42.8	2.71 (dd, 8.4, 1.2)	42.8
16	2.90 (m)	35.5	2.91 (br dd, 6.2, 6.4)	35.5
17	4.36 (dd, 10.8, 3.6) 4.28 (dd, 10.8, 1.2)	61.6	4.36 (dd, 11.2, 3.2) 4.28 (dd, 11.2, 1.0)	61.6
20		175.9		176.8
N _a -OMe	3.92 (3H, s)	63.7	3.94 (3H, s)	63.3
N _b -H	6.32 (s)		6.30 (s)	
COCH ₃		169.8		169.8
COCH ₃	2.02 (3H, s)	21.1	2.02 (3H, s)	21.1

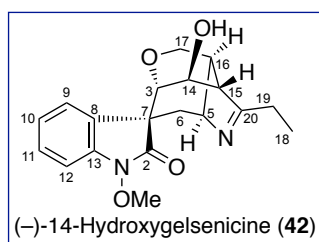
Table 12

続いて、14-acetoxygelsedilam (**93**) のラクタム部位の構造変換を Hiemstra の方法²⁷⁾ を参考に行なった。



Scheme 37

まず **93** の N_b を Boc_2O 、DMAP を用いて保護し Boc 保護体 **94** を収率 64% で合成した (Scheme 37)。その後得られた Boc 体 **94** に対して -78°C 下 EtMgBr を作用させ、20 位選択的にエチル基を導入した。この際、 EtMgBr を 6 当量用いたため、14 位アセチル基もこの段階で脱保護された。続いて、得られたヘミアミナールの粗物質に対して TFA を作用させ Boc 基の除去を行うことで、2 工程収率 87% で 14-hydroxygelsenicine (**42**) の合成を達成した。合成した 14-hydroxygelsenicine (**42**) も天然有機化合物であり、その各種スペクトルデータは天然物のデータと比較して良好な一致を示した (Table 13)。

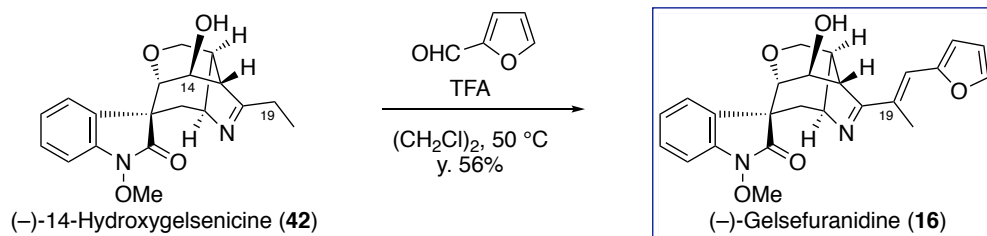


¹H- and ¹³C-NMR data for (-)-14-hydroxygelsenicine (**42**)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃)		Natural (¹ H 500 Hz, ¹³ C 125 Hz, CDCl ₃)	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
2		170.8		170.9
3	3.67 (br-s)	79.2	3.68 (br-s)	79.2
5	4.41 (m)	71.7	4.41 (m)	71.9
6	2.41 (dd, 15.6, 4.8) 2.30 (dd, 15.6, 1.8)	37.5	2.42 (dd, 15.6, 4.6) 2.31 (dd, 15.6, 2.1)	37.5
7		53.7		53.7
8		131.6		131.6
9	7.50 (d, 7.8)	124.5	7.51 (d, 7.6)	124.6
10	7.07 (dd, 7.8, 7.8)	123.5	7.09 (br-t, 7.6)	123.5
11	7.26 (dd, 7.8, 7.8)	128.3	7.27 (br-t, 7.6)	128.3
12	6.87 (d, 7.8)	106.8	6.89 (d, 7.6)	106.8
13		138.0		138.0
14	4.45 (br-s)	66.4	4.44 (overlapped)	66.4
15	2.89 (d, 8.4)	52.2	2.89 (d, 8.5)	52.2
16	2.59 (td, 8.5, 3.3)	38.3	2.59 (td, 8.5, 3.3)	38.3
17	4.44 (dd, 10.8, 3.6) 4.31 (d, 10.8)	61.7	4.44 (overlapped) 4.33 (d, 11.0)	61.8
18	1.29 (dd, 7.2, 7.2)	9.9	1.30 (t, 7.3)	10.0
19	2.77 (dq, 17.4, 7.2) 2.50 (dq, 17.4, 7.2)	26.0	2.77 (dq, 17.1, 7.3) 2.49 (dq, 17.1, 7.3)	26.0
20		181.1		181.1
N _a -OMe	3.93 (3H, s)	63.4	3.94 (3H, s)	63.4

Table 13

目的の 14-hydroxygelsenicine (42) へと誘導化することが出来たため、本化合物を起点として種々アルカロイドの網羅合成に着手した。まず、gelsefuranidine (16) の合成を行なった。



Scheme 38

当研究室の石井の手法を参考に、14-hydroxygelsenicine (42) に対して (CH₂Cl)₂ 溶媒中、TFA 存在下 2-furaldehyde を 50 °C にて作用させることで、収率 56% で gelsefuranidine (16) の初の不斉合成を達成した (Scheme 38)。合成した gelsefuranidine (16) の CD スペクトルを含む各種スペクトルデータは天然物のデータと比較していずれも良好な一致を示したため、その絶対立体配置と構造を確認することが出来た (Chart 4~6, Table 14)。

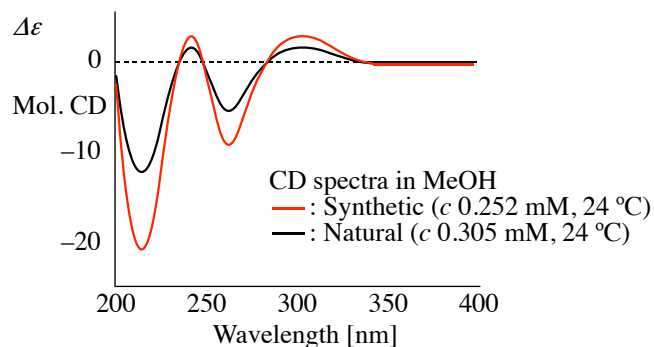
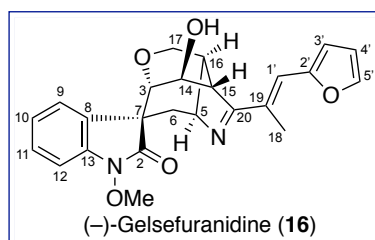


Chart 4

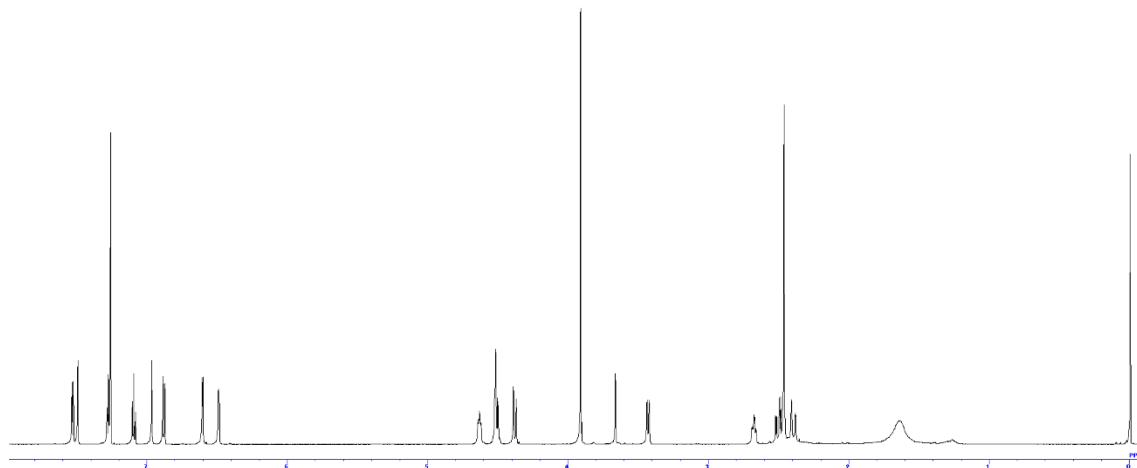


¹H- and ¹³C-NMR data for (-)-gelsefuranidine (**16**)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃)		Natural (¹ H 400 Hz, ¹³ C 100 Hz, CDCl ₃)	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
2		170.6		170.6
3	3.66 (br-s)	79.5	3.67 (br-s)	79.5
5	4.63 (m)	72.6	4.64 (m)	72.7
6	2.50 (dd, 15.6, 4.8) 2.39 (dd, 15.6, 1.8)	37.4	2.51 (dd, 15.6, 4.9) 2.40 (dd, 15.6, 2.1)	37.4
7		53.7		53.7
8		131.5		131.5
9	7.53 (d, 7.8)	124.6	7.53 (d, 7.0)	124.6
10	7.09 (dd, 7.8, 7.8)	123.5	7.10 (dd, 7.6, 7.6)	123.5
11	7.27 (dd, 7.8, 7.8)	128.4	7.28 (overlapped)	128.4
12	6.88 (d, 7.8)	106.8	6.88 (d, 7.9)	106.8
13		138.1		138.1
14	4.52 (br-s)	67.5	4.51 (overlapped)	67.6
15	3.43 (d, 9.0)	49.0	3.43 (dd, 8.5, 1.2)	49.0
16	2.67 (m)	38.3	2.68 (ddd, 8.2, 8.2, 3.6)	38.3
17	4.51 (dd, 10.8, 3.6) 4.38 (d, 10.8)	61.9	4.51 (overlapped) 4.39 (d, 11.0)	61.9
18	2.46 (3H, s)	15.0	2.47 (3H, s)	15.0
19		130.8		130.9
20		177.0		176.9
1'	6.97 (s)	122.9	6.97 (s)	122.8
2'		152.8		152.8
3'	6.61 (d, 3.6)	112.9	6.61 (d, 3.4)	112.8
4'	6.49 (br-s)	111.9	6.49 (dd, 3.4, 1.8)	111.9
5'	7.49 (s)	142.9	7.50 (d, 1.8)	142.8
N _a -OMe	3.91 (3H, s)	63.4	3.92 (3H, s)	63.4

Table 14

$^1\text{H-NMR}$ of synthetic gelsefuranidine (**16**) (600 MHz in CDCl_3)



$^1\text{H-NMR}$ of natural gelsefuranidine (**16**) (400 MHz in CDCl_3)

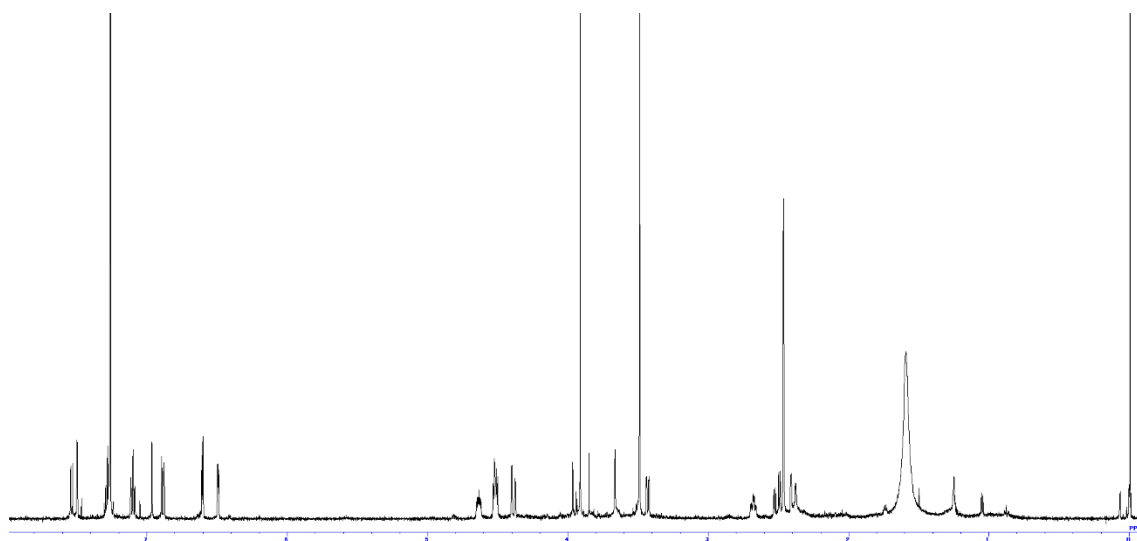
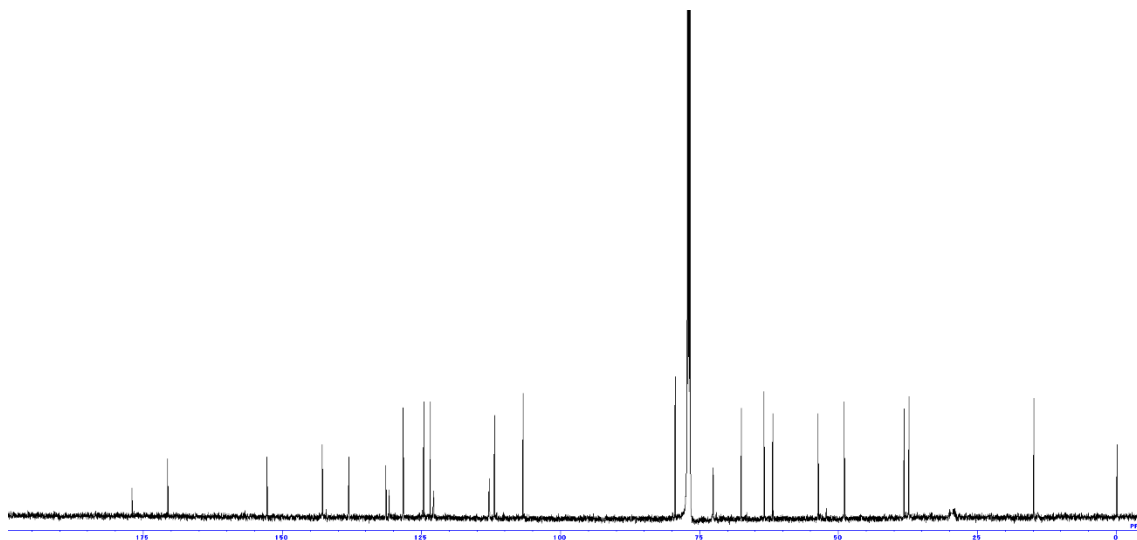


Chart 5

^{13}C -NMR of synthetic gelsefuranidine (**16**) (150 MHz in CDCl_3)



^{13}C -NMR of natural gelsefuranidine (**16**) (100 MHz in CDCl_3)

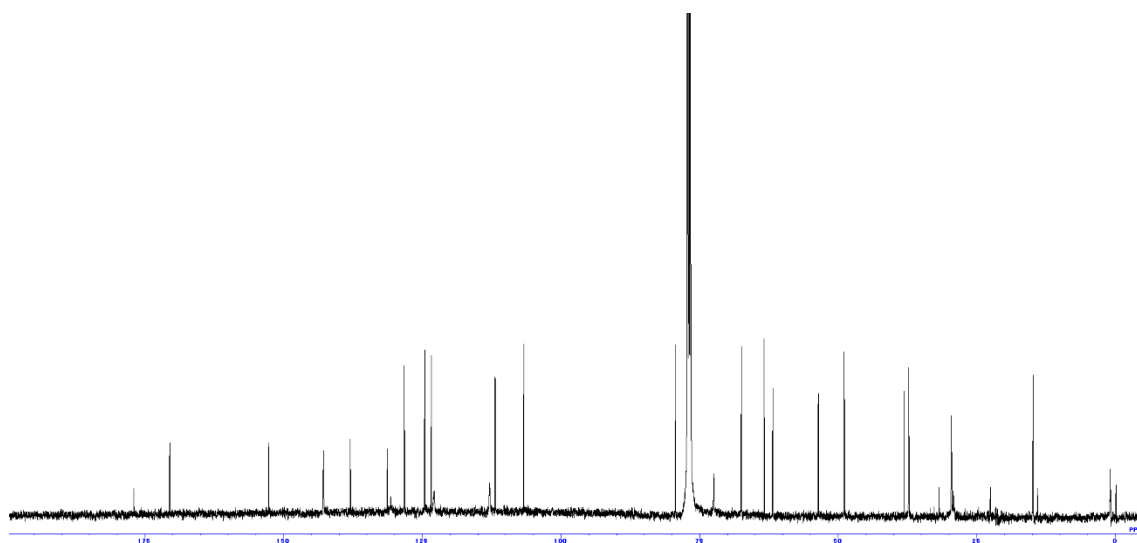
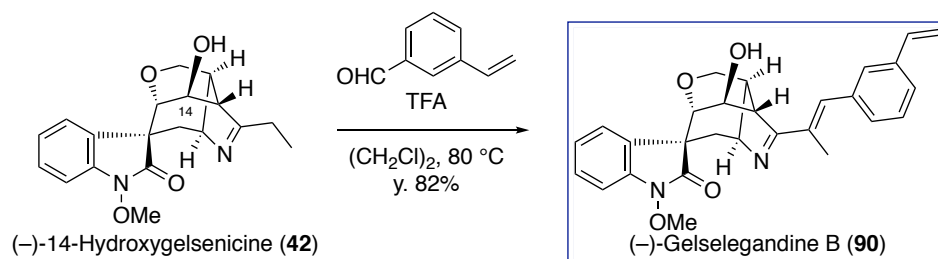


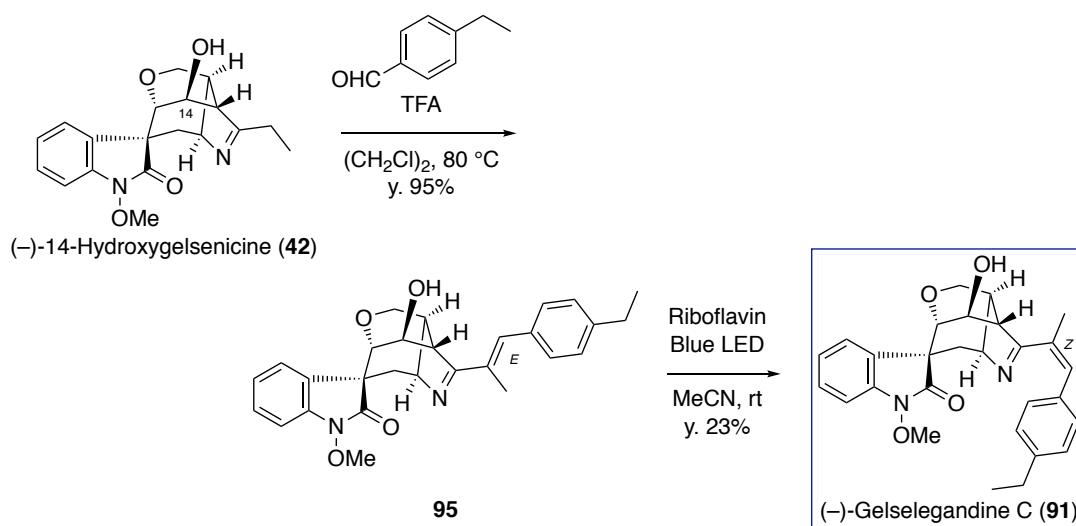
Chart 6

次に gelselegandine B (90) の合成を行なった。



Scheme 39

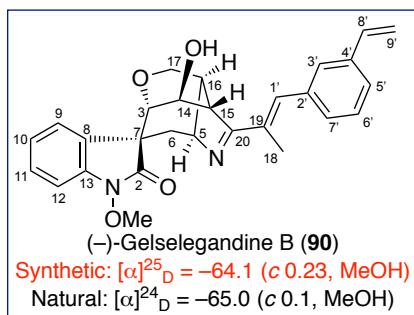
Gelselegandine B (90) も同様に、14-hydroxygelsenicine (42) に対して $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶媒中、TFA 存在下 3-vinylbenzaldehyde を 80°C にて作用させることで、収率 82% で初の不斉全合成を達成した (Scheme 39)。



Scheme 40

Z-オレフィンを有する gelselegandine C (91) の合成においてはまず、これまでと同様に 90 に対して $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ 溶媒中、TFA 存在下 4-ethylbenzaldehyde を 80°C にて作用させることで、E-オレフィンを有する縮合体 95 を収率 95% で合成した (Scheme 40)。その後、Gilmour 等の報告⁴⁵⁾を参考に MeCN 溶媒中 riboflavin 存在下青色 LED を照射することでオレフィンの異性化を行い、収率 23% ではあるものの gelselegandine C (91) を得ることに成功した。

合成した gelselegandine B (92)、および gelselegandine C (93) の各種スペクトルデータは
いずれも天然物のデータと比較して良好な一致を示しており、その絶対立体配置を決定し
構造証明をすることが出来た (Table 15, 16, Chart 7, 8)。

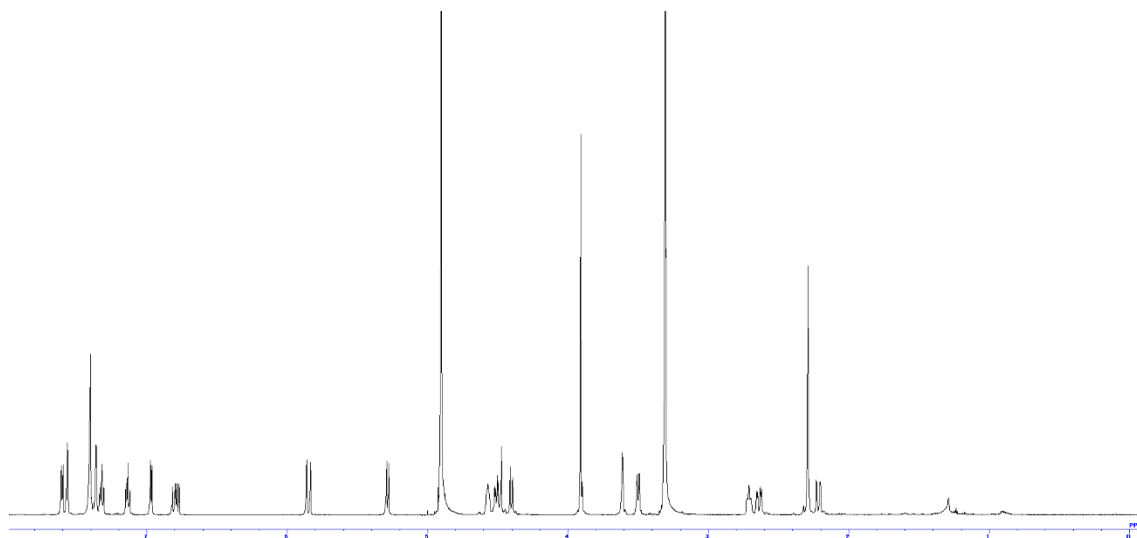


¹H- and ¹³C-NMR data for (-)-gelselegandine B (90)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CD ₃ OD)		Natural (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CD ₃ OD)	
	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C
2		173.0		173.5
3	3.61 (br-s)	80.7	3.61 (br-s)	81.2
5	4.57 (m)	73.5	4.56 (m)	74.1
6	2.64 (dd, 15.6, 4.8) 2.22 (br-d, 15.6)	38.2	2.63 (dd, 15.7, 4.8) 2.21 (d, 15.7)	38.7
7		55.5		56.0
8		133.2		133.7
9	7.61 (d, 7.8)	126.0	7.60 (d, 7.5)	126.5
10	7.14 (dd, 7.8, 7.8)	124.8	7.13 (t, 7.5)	125.1
11	7.32 (dd, 7.8, 7.8)	129.6	7.31 (t, 7.5)	130.0
12	6.96 (d, 7.8)	108.0	6.96 (d, 7.5)	108.5
13		139.1		139.6
14	4.47 (br-d, 1.8)	68.2	4.47 (d, 1.8)	68.7
15	3.50 (d, 8.4)	50.4	3.49 (d, 8.1)	51.1
16	2.71 (m)	39.6	2.70 (m)	40.1
17	4.40 (d, 10.8) 4.51 (dd, 10.8, 3.0)	62.1	4.40 (d, 10.9) 4.50 (dd, 10.9, 3.9)	62.6
18	2.29 (3H, s)	15.1	2.28 (3H, s)	15.6
19		134.3		134.9
20		180.0		180.5
1'	7.36 (s)	137.7	7.35 (s)	138.1
2'		139.1		139.7
3'	7.57 (s)	128.6	7.55 (br-s)	129.0
4'		138.5		139.0
5'	7.40 (overlapped)	130.1	7.39 (overlapped)	130.5
6'	7.40 (overlapped)	129.5	7.29 (t, 7.9)	130.0
7'	7.40 (overlapped)	126.6	7.39 (overlapped)	127.1
8'	6.80 (dd, 10.8, 17.4)	138.0	6.78 (dd, 10.9, 17.6)	138.5
9'	5.28 (d, 10.8) 5.85 (d, 17.4)	114.6	5.28 (d, 10.9) 5.84 (d, 17.6)	115.0
N _a -OMe	3.91 (3H, s)	64.0	3.90 (3H, s)	64.5

Table 15

$^1\text{H-NMR}$ of synthetic gelselegandine B (**90**) (600 MHz in CD_3OD)



$^{13}\text{C-NMR}$ of synthetic gelselegandine B (**90**) (150 MHz in CD_3OD)

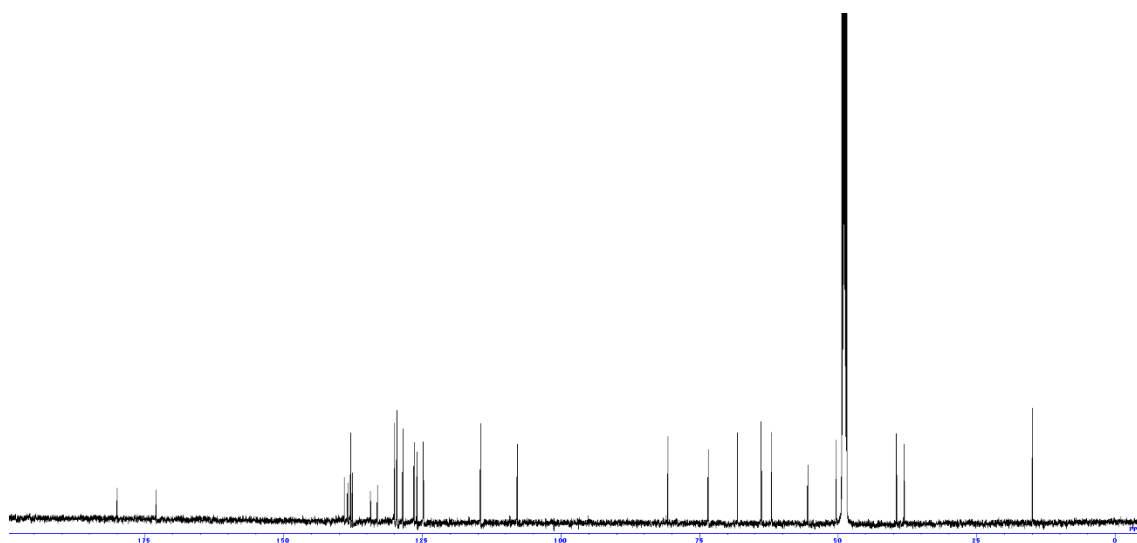
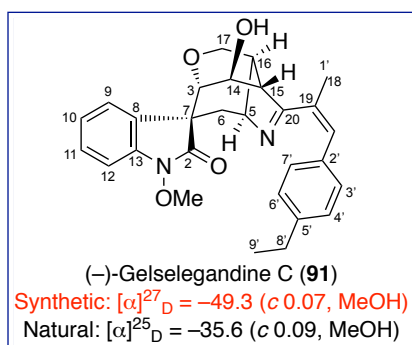


Chart 7

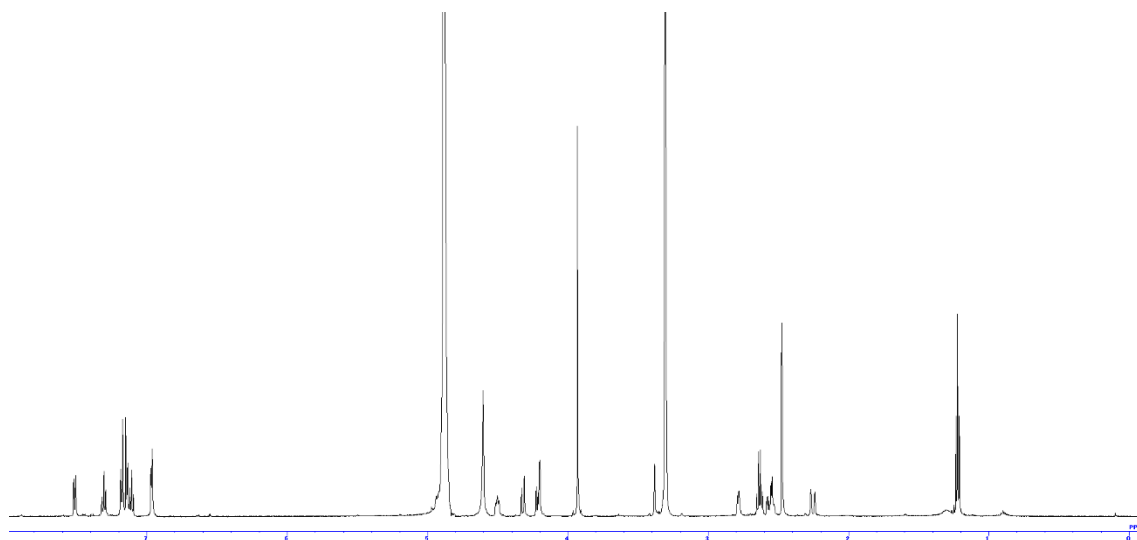


^1H - and ^{13}C -NMR data for (-)-gelselegandine C (**91**)

position	Synthetic (^1H 600 Hz, ^{13}C 150 Hz, CD_3OD)		Natural (^1H 600 Hz, ^{13}C 150 Hz, CD_3OD)	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2		173.1		173.6
3	3.38 (br-s)	81.4	3.37 (br-s)	81.9
5	4.50 (m)	73.1	4.49 (m)	73.6
6	2.58-2.53 (overlapped) 2.26 (br-d, 15.6)	38.0	2.55 (dd, 15.9, 5.3) 2.25 (d, 15.9)	38.5
7		55.0		55.5
8		132.9		133.4
9	7.51 (d, 7.8)	126.3	7.50 (d, 7.5)	126.0
10	7.11 (dd, 7.8, 7.8)	124.7	7.12 (t, 7.5)	125.2
11	7.31 (dd, 7.8, 7.8)	129.5	7.30 (t, 7.5)	130.0
12	6.97-6.96 (overlapped)	108.0	6.96 (d, 7.5)	108.5
13		139.3		139.8
14	4.20 (d, 1.2)	66.9	4.19 (d, 1.7)	67.4
15	2.79 (d, 8.4)	53.1	2.76 (d, 8.0)	53.2
16	2.58-2.53 (overlapped)	38.9	2.52 (dd, 8.0, 3.7)	39.4
17	4.32 (d, 10.8) 4.22 (dd, 10.8, 4.2)	62.0	4.31 (d, 10.9) 4.21 (dd, 10.9, 4.0)	60.6
18	2.48 (3H, s)	24.2	2.47 (3H, d, 1.4)	24.8
19		134.4		134.9
20		180.4		180.9
1'	6.97-6.96 (overlapped)	135.1	6.94 (br-s)	135.6
2'		136.4		136.9
3'	7.14 (d, 7.8)	129.7	7.13 (d, 8.0)	130.2
4'	7.18 (d, 7.8)	128.9	7.17 (d, 8.0)	129.3
5'		145.2		145.7
6'	7.18 (d, 7.8)	128.9	7.17 (d, 8.0)	129.3
7'	7.14 (d, 7.8)	129.7	7.13 (d, 8.0)	130.2
8'	2.64 (2H, q, 7.8)	29.6	2.63 (2H, q, 7.6)	30.1
9'	1.23 (3H, t, 7.8)	16.0	1.22 (3H, t, 7.6)	16.5
N_{a} -OMe	3.94 (3H, s)	63.9	3.92 (3H, s)	64.3

Table 16

$^1\text{H-NMR}$ of synthetic gelselegandine C (**91**) (600 MHz in CD_3OD)



$^{13}\text{C-NMR}$ of synthetic gelselegandine C (**91**) (150 MHz in CD_3OD)

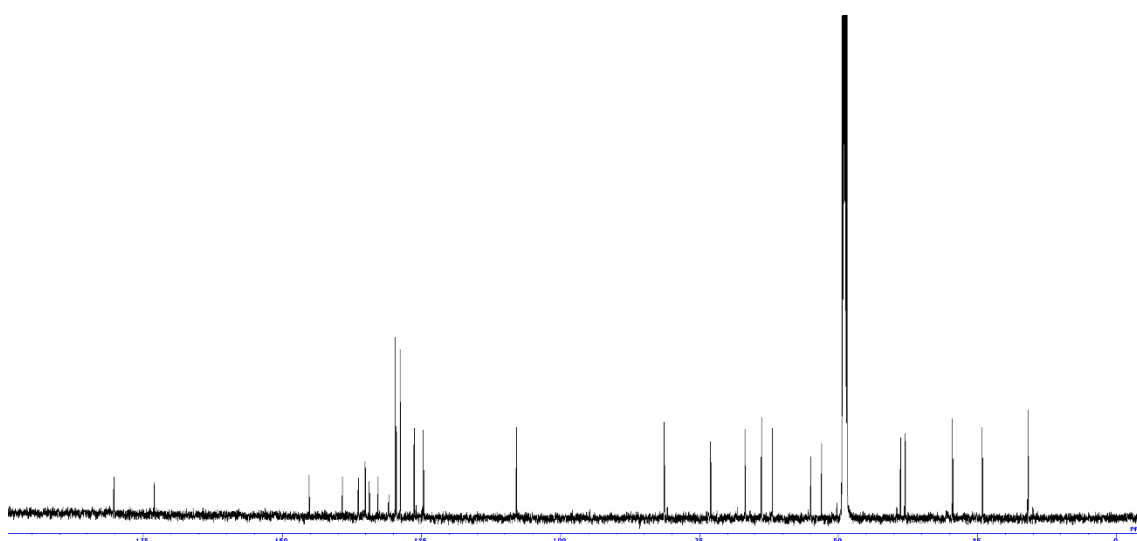
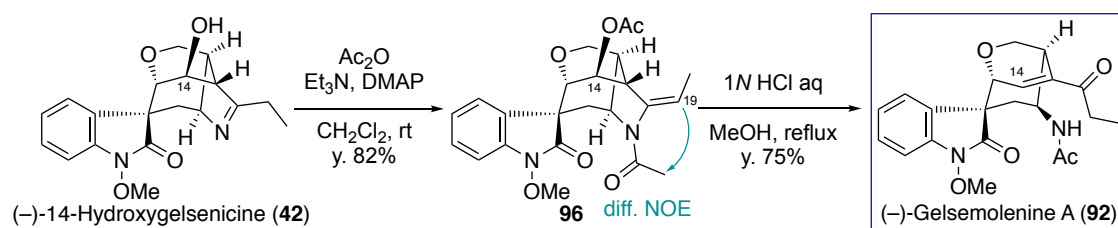


Chart 8

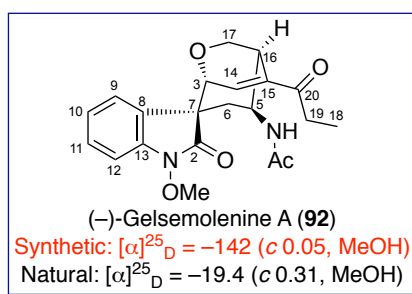
最後に gelsemolenine A (**92**) の合成を行なった。



Scheme 41

まず 14-hydroxygelsenicine (**42**) の 14 位水酸基及びイミン部位を Ac_2O 、 Et_3N 、DMAP を用いてアセチル化し、ジアセチル化体 **96** へと収率 82% で変換した (Scheme 41)。96 の構造は NMR において δ_{H} 2.37 (3H, s)、2.06 (3H, s) に二つのアセチル基由来のピークを確認し、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したこと、また差 NOE 測定により 19 位プロトンから $N_{\text{b}}\text{-Ac}$ 基への相関を確認したことにより決定した。

その後、得られた **96** に対して MeOH 溶媒中 1N HCl aq を作用させることでエナミン部位のプロトン化により生成したイミニウム残基の加水分解と 14 位アセトキシ基の脱離が一挙に進行し、収率 75% で gelsemolenine A (**92**) の初の不斉全合成を達成した。得られた gelsemolenine A (**92**) の各種スペクトルデータは天然物のデータと比較して良好な一致を示したことから、その絶対立体配置を決定し構造証明をすることが出来た (Table 17, Chart 9)。

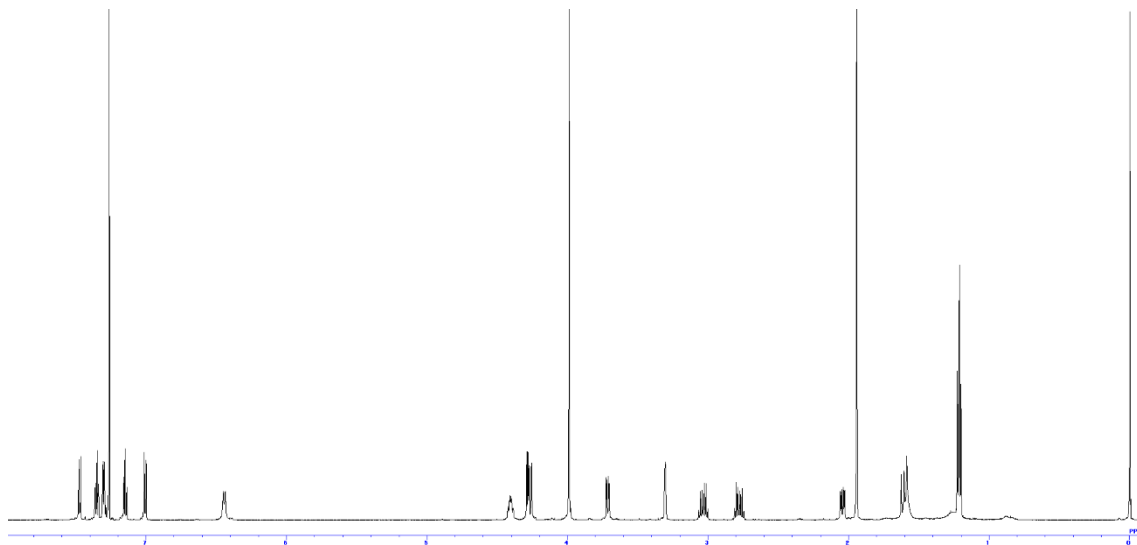


^1H - and ^{13}C -NMR data for (-)-gelsemolenine A (**92**)

position	Synthetic (^1H 600 Hz, ^{13}C 150 Hz, CDCl_3)		Natural (^1H 400 Hz, ^{13}C 100 Hz, CDCl_3)	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2		171.7		171.7
3	4.29 (d, 5.4)	72.0	4.28 (d, 6.5)	72.0
5	4.40 (m)	47.1	4.41 (m)	47.1
6	2.05 (dd, 13.8, 4.8) 1.61 (dd, 13.8, 10.2)	35.4	2.04 (dd, 14.0, 5.2) 1.61 (dd, 14.0, 10.1)	35.4
7		53.0		53.0
8		126.8		126.8
9	7.47 (d, 7.8)	126.5	7.47 (d, 7.4)	126.4
10	7.15 (dd, 7.8, 7.8)	123.7	7.15 (ddd, 7.6, 7.4, 1.0)	123.7
11	7.35 (dd, 7.8, 7.8)	128.8	7.35 (ddd, 7.8, 7.6, 1.1)	128.7
12	7.01 (d, 7.8)	107.5	7.00 (d, 7.8)	107.5
13		139.0		139.0
14	7.30 (dd, 6.0, 1.2)	137.5	7.30 (dd, 6.1, 1.8)	137.5
15		139.7		139.7
16	3.31 (br-d, 1.2)	38.1	3.31 (br-s)	38.1
17	4.26 (d, 9.6) 3.71 (dd, 9.6, 3.0)	67.5	4.26 (d, 8.9) 3.71 (dd, 9.3, 1.8)	67.5
18	1.21 (dd, 7.2, 7.2)	8.3	1.21 (t, 7.3)	8.2
19	3.04 (dq, 18.0, 7.2) 2.78 (dq, 18.0, 7.2)	30.6	3.02 (dq, 17.5, 7.3) 2.77 (dq, 17.5, 7.3)	30.6
20		201.2		201.2
COCH_3		169.0		169.1
COCH_3	1.94 (s)	23.4	1.94 (s)	23.3
$N_{\text{a}}\text{-OMe}$	3.99 (3H, s)	63.6	3.94 (3H, s)	63.5
NH	6.44 (br-d, 7.8)		6.46 (d, 7.8)	

Table 17

$^1\text{H-NMR}$ of synthetic gelsemolenine A (**94**) (600 MHz in CDCl_3)



$^{13}\text{C-NMR}$ of synthetic gelsemolenine A (**94**) (150 MHz in CDCl_3)

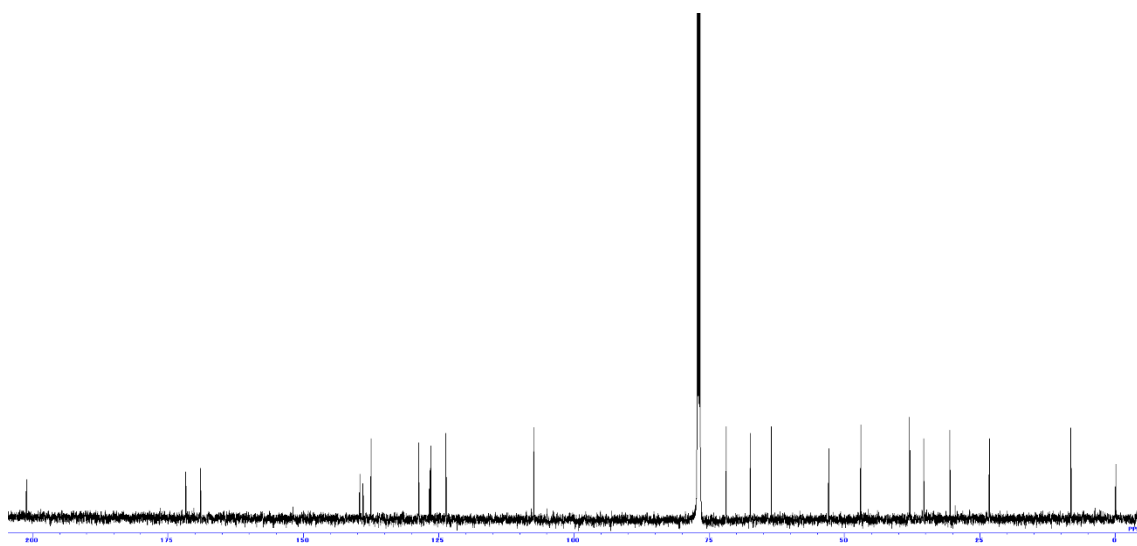


Chart 9

第二章 *Gelsemium elegans* 含有アルカロイドに関する化学的研究

第二章では、当研究室においてベトナム産 *G. elegans* の種子の成分探索研究によって単離され、スペクトル手法により構造解析された新規アルカロイド GSB-1 (43) および GSB-3 (45) の合成化学的手法による構造決定について論述する。

第一節 Gelsedine 型新規アルカロイド GSB-1 の不斉全合成

GSB-1 と仮称する新規アルカロイドは各種スペクトル解析の結果、gelsedine 型に分類される 14-hydroxygelsenicine (90) の 17 位に水酸基を持つ構造 (43) 式が提出された (Figure 18)。

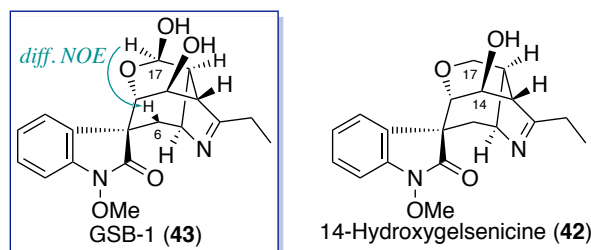


Figure 17

GSB-1 の 17 位の立体配置は、差 NOE 測定において 17 位プロトンから 6 位プロトンへの相関を確認したことから推定されている。Gelsedine 型アルカロイドにおいて 17 位がさらに酸化された化合物はこれが初の例であり、その絶対立体配置は 90 との CD スペクトルの比較による推定に留まっているため (Chart 10)、不斉全合成することで絶対立体配置を含めた構造を明らかにすることとした。

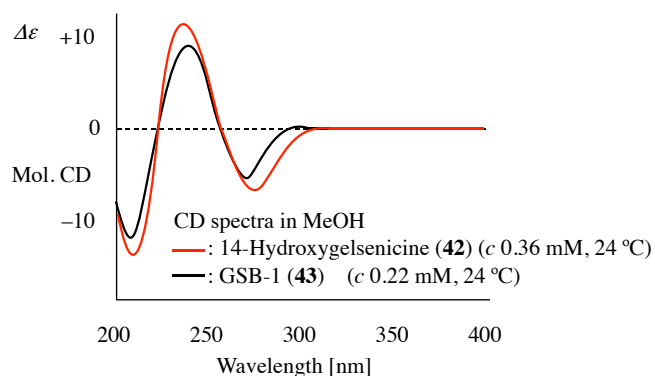
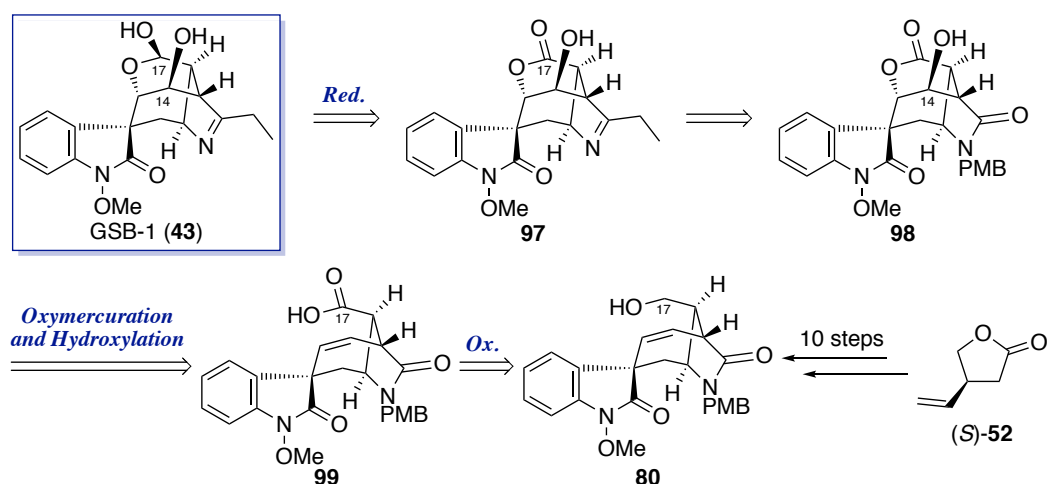


Chart 10

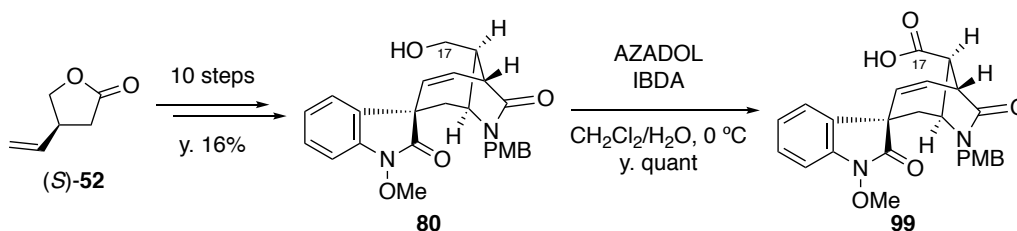
その逆合成解析を以下に示す (Scheme 42)。



Scheme 42

GSB-1 (43) の 17 位ヘミアセタール部位は合成の最後にラクトン 97 の部分還元により得ることとした。97 のイミン部位はラクタム 98 より変換できるとし、98 のラクトン及び 14 位水酸基はカルボン酸 99 よりオキシ水銀化・水酸化反応によって構築できると考えた。99 は第一章で報告した不斉全合成ルートの合成中間体 80 の 17 位水酸基をカルボン酸まで酸化することで合成することとした。

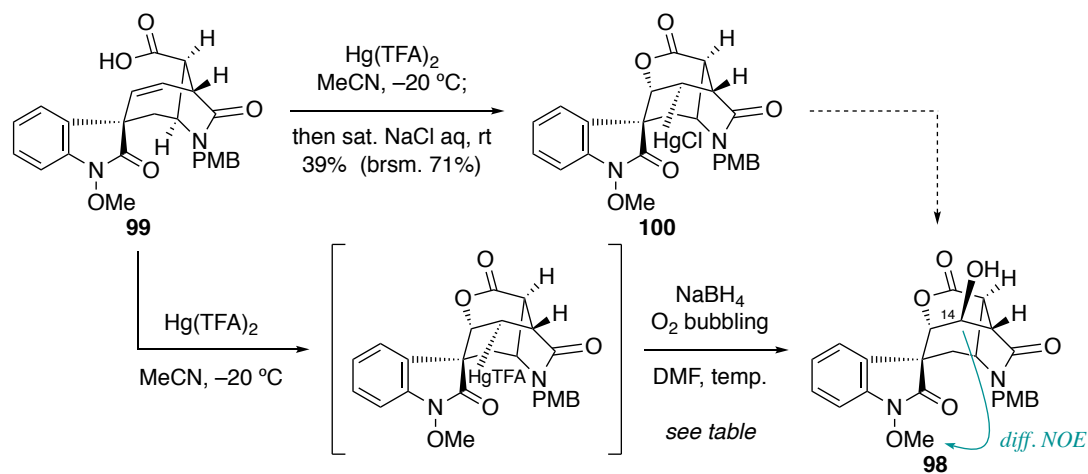
はじめにカルボン酸 99 の合成を行なった (Scheme 43)。



Scheme 43

光学活性なラクトン (S)-52 を出発原料とし、10 工程収率 16% で導いたアルコール 80 を CH₂Cl₂/H₂O の混合溶媒中、AZADOL、IBDA を 0 °C で作用させることで定量的にカルボン酸 99 へと変換した。99 の構造は ¹H-NMR において 17 位プロトン由来のピークが消失し、¹³C-NMR において δ_c 175.1 に 17 位カルボン酸のピークを確認したこと、ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 471 [M+Na]⁺ を観測したことにより決定した。

続いて、オキシ水銀化・水酸化反応の検討を行なった (Table 18)。カルボン酸 **99** に MeCN 溶媒中 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ を作用させ、TLC にて反応を追跡したところ円滑に反応が進行していることを確認した。しかし、その後 sat. NaCl aq で処理をするとレトロ反応が進行することで原料 **99** が多く回収され、目的の塩化水銀体 **100** の収率は 39% にとどまる結果となった。そこで第一章の知見に基づき、オキシ水銀化・水酸化反応を one pot 化することとし、**99** に対して $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ を反応させ、TLC において原料の消失を確認後、溶媒を減圧留去し、DMF を加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下酸素ガスを激しくバブリングさせつつ NaBH_4 を作用させた (entry 1)。結果、予想に反し目的の 14 位水酸基体 **98** は収率 25% で得られたのみで、原料 **99** を 66% 回収するという結果になった。これは、反応中間体のラジカル種が不安定であるためと考え、entry 2 では $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下で行なったところ収率はさらに低下した。Entry 3 では酸素ガス中に含まれる水蒸気がレトロ反応を促進させているのではないかと考察し、硫酸トラップを介した乾燥酸素ガスを用いたところ、収率 74% と良好な収率で **98** を得ることに成功した。**98** の構造は NMR において δ_{H} 4.57 (1H, s) に低磁場シフトした 14 位プロトンのピークを確認したことや、ESI-LRMS において擬分子イオンピーク $487 [\text{M}+\text{Na}]^+$ を観測したこと、さらに差 NOE 測定によって 14 位プロトンから $N\text{-OMe}$ に対しての相関が観測されたことによって決定した。

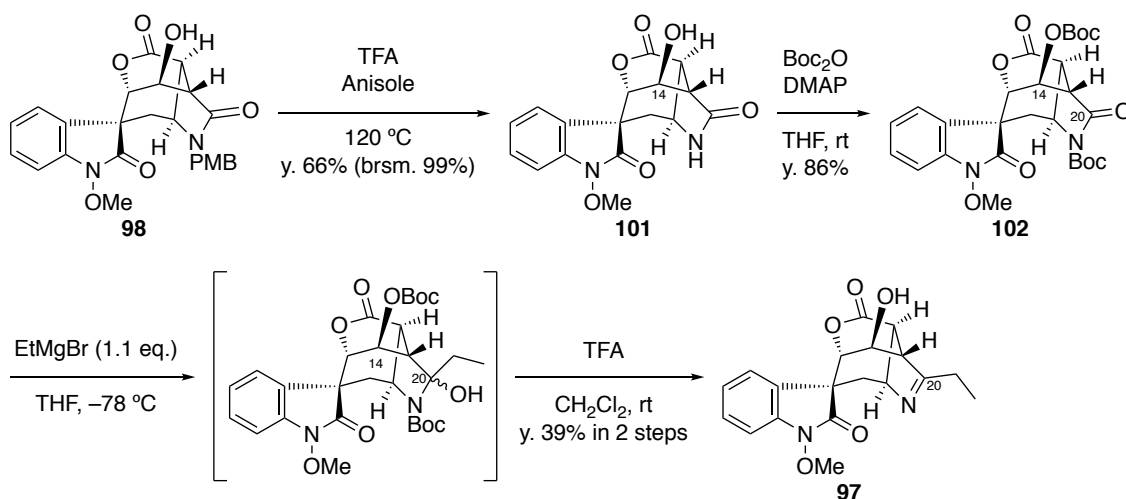


entry	O ₂	temp.	result (%)	
			98	99
1	wet O ₂	0 °C	25	66
2	wet O ₂	-50 °C	11	54
3	dry O ₂	0 °C	74	21

Table 18

続いて、**98** への側鎖導入によるイミン体 **97** への変換を行なった。

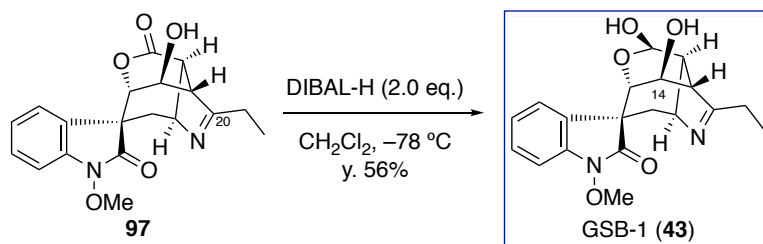
PMB 保護体 **98** を TFA、anisole、120 °C の条件で処理して PMB 基の脱保護を行い、脱保護体 **101** を収率 66% (brsm. 99%) で得た。続いて **101** の 14 位水酸基、 N_b -H 部位を共に Boc 基で保護し *di*-Boc 保護体 **102** とした。その後、**102** に対して -78 °C 下小過剰量 (1.1 当量) の EtMgBr を作用させることで 20 位カルボニル炭素選択的にエチル基を導入した後、TFA を用いて二つの Boc 基を除去しイミン体 **97** へと導いた。**97** の構造は NMR において δ_H 2.81 (1H, qd, $J=17.4, 7.2$ Hz)、2.54 (1H, qd, $J=17.4, 7.2$ Hz)、1.33 (3H, t, $J=7.2$ Hz) に導入したエチル基由来のプロトンピークを確認したこと、 δ_C 179.3 にイミンのカーボンピークを確認したこと、そして ESI-LRMS において擬似分子イオンピーク 357 [M+Na]⁺ を観測したことから決定した。



Scheme 44

最後にラク톤の部分還元を行なった。

ラクトン **99** に対して -78 °C 下 2 当量の DIBAL-H を作用させたところ、中程度の収率ではあるものの GSB-1 (**43**) を得ることができた。



Scheme 45

本反応の立体選択性は以下のように考察した (Figure 18)。まず 1 当量の DIBAL-H がラクトン **97** の 14 位水酸基と反応し O-Al 錯体を形成した後、2 当量目の DIBAL-H が O-Al 錯体によって嵩高くなった *Si* 面を避け、*Re* 面から反応が進行したと考えている。なお、本反応においては 17 位エピマーと考えられる化合物も極僅かに得られているが、現在までに詳細な構造解析はできていない。

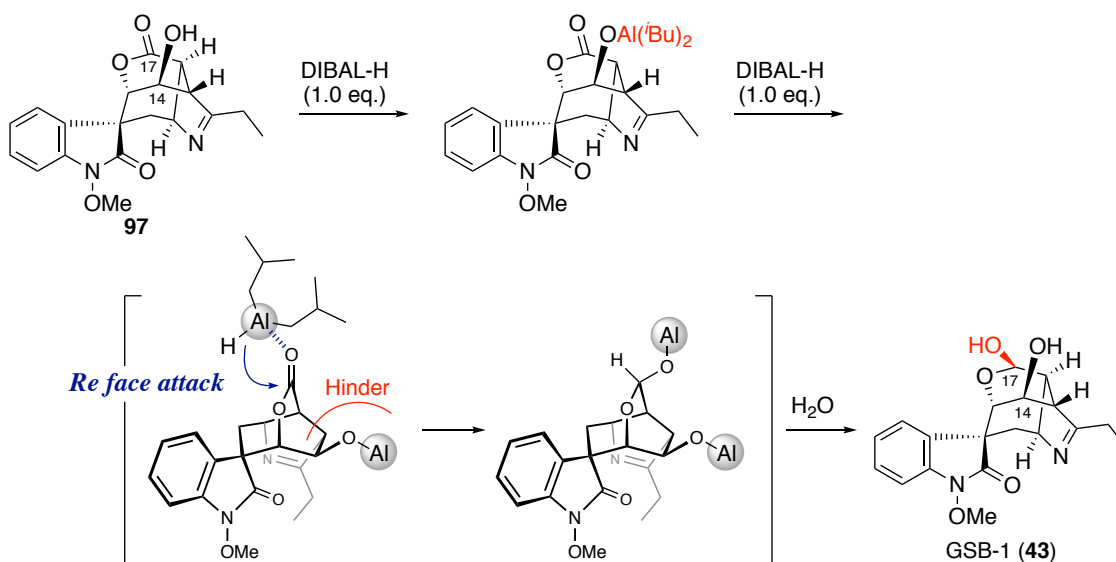


Figure 18

合成した GSB-1 (**43**) の CD スペクトルを含む各種スペクトルデータは天然物のデータと比較していずれも良好な一致を示したことから、不斉全合成による新規アルカロイド GSB-1(**43**) の構造決定を完了した。

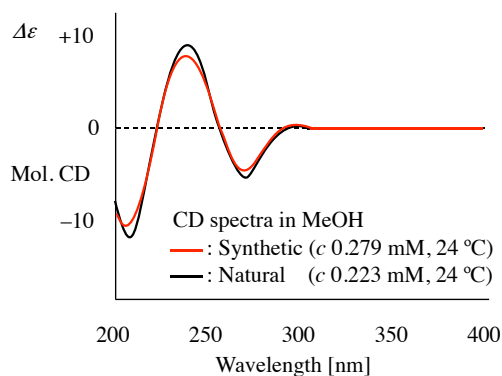
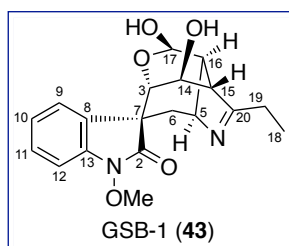


Chart 11



¹H-NMR data for GSB-1 (43)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, CDCl ₃)	Natural (¹ H 600 Hz, CDCl ₃)
	δ _H	δ _H
2		
3	4.00 (s)	4.00 (s)
5	4.50-4.47 (overlapped)	4.49 (overlapped)
6	2.33 (dd, 15.6, 3.6) 2.28 (d, 15.6)	2.32 (2H, m)
7		
8		
9	7.52 (d, 7.2)	7.51 (d, 7.8)
10	7.07 (dd, 7.2, 7.2)	7.07 (dd, 7.8, 7.8)
11	7.27 (dd, 7.2, 7.2)	7.28 (dd, 7.8, 7.8)
12	6.89 (d, 7.2)	6.89 (d, 7.8)
13		
14	4.50-4.47 (overlapped)	4.49 (overlapped)
15	3.12 (d, 8.4)	3.15 (d, 7.8)
16	2.83-2.79 (overlapped)	2.86-2.82 (overlapped)
17	5.77 (s)	5.77 (s)
18	1.30 (3H, dd, 7.2, 7.2)	1.31 (3H, dd, 7.8, 7.8)
19	2.83-2.79 (overlapped) 2.53 (m)	2.86-2.82 (overlapped) 2.54 (m)
20		
N _a -OMe	3.94 (3H, s)	3.94 (3H, s)

Table 19

第二節 Sarpagine 型新規アルカロイド GSB-3 の半合成

GSB-3 と仮称する新規アルカロイドは各種スペクトル解析の結果、その構造が提出された sarpagine 型に分類される化合物である (Figure 19)。

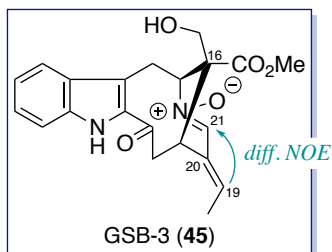


Figure 19

本アルカロイドの一番の特徴は分子内にニトロン残基を有している点であり、天然有機化合物においてニトロン基を有するものは稀で⁴⁶⁾、特に *Gelsemium* アルカロイドでは初の例である。GSB-3 のオレフィンの立体化学は 19 位プロトンから 21 位プロトンへの差 NOE 相関によって決定されているが、16 位の立体化学に関してはメチルエステルのメチル基の ¹H-NMR の化学シフトに基づいた推定にとどまっている (Figure 20)。すなわち、GB-3 (45) と類似の構造を有し、16 位 *R* 体の 16-*epi*-voacarpine (3) のメチルエステルのメチル基の化学シフトが δ_{H} 3.68 であるの対して、16 位 *S* 体の 19(*Z*)-akuammidine (103) ではメチルエステル基がインドール環の遮蔽を受けるため δ_{H} 2.96 に高磁場シフトする。45 のメチルエステルのメチル基の化学シフトは δ_{H} 3.77 であることから、インドール環の遮蔽を受けていない可能性が高く、16 位 *R* 体と推定している。そこで構造既知の 16-*epi*-voacarpine (3) を用いて酸化反応により 45 に化学変換することができれば、新規アルカロイド 45 の構造を決定できると考えた。

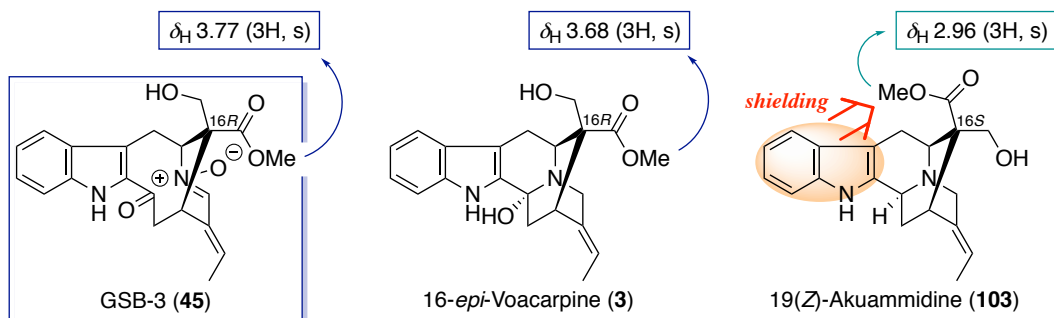
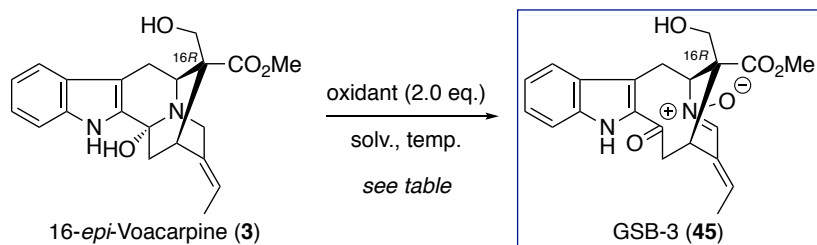


Figure 20

まず 16-*epi*-voacarpine (**3**) に対して (CH₂Cl)₂ 溶媒中、0 °C 下で *m*-CPBA を作用させたところ僅かに GSB-3 (**45**) を得ることができた (Table 20, entry 1)。そこで、entry 2 では MeOH 溶媒中、室温下で 2 当量の H₂O₂ を作用させたところ、収率 40% と中程度の収率 **45** を得ることができた。

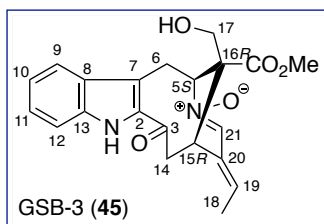


entry	oxidant	solv.	temp.	result (%)
1	<i>m</i> -CPBA	(CH ₂ Cl) ₂	0 °C	<11
2	H ₂ O ₂	MeOH	rt	40

Table 20

合成した GSB-1 (**43**) の各種スペクトルデータを天然物のデータと比較した。

¹H-NMR は天然物と比較して良好な一致をしたものの、¹³C-NMR は GSB-3 (**45**) の CDCl₃ に対する溶解度が低く、長時間測定を試みたが全てのピークを観測することができなかった。一方、天然物は単離された量がごく微量であったため、CDCl₃ 溶媒中 Cryo NMR にて測定を行なっている。そこで、CDCl₃ に 2 滴の CD₃OD を加え、**45** を溶解した後、NMR を測定したところ、良好な一致を示した。



¹H- and ¹³C-NMR data for GSB-3 (45)

position	Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃ & 2 drops of CD ₃ OD)		Synthetic (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃)		Natural (¹ H 600 Hz, ¹³ C 150 Hz, CDCl ₃)	
	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
2		134.4		x		132.1
3		188.6		188.2		188.9
5	4.95 (d, 10.2)	64.3	4.97 (d, 10.2)	64.7	4.97 (d, 10.8)	64.7
6	4.18 (dd, 15.0, 10.2) 3.43 (d, 15.0)	21.4	4.21 (dd, 16.2, 10.2) 3.42 (d, 16.2)	21.6	4.21 (dd, 16.2, 10.8) 3.42 (d, 16.2)	21.5
7		116.6		x		116.4
8		129.5		129.7		129.6
9	7.83 (d, 7.8)	121.4	7.82 (d, 8.4)	121.4	7.82 (d, 8.4)	121.4
10	7.16 (dd, 7.8, 7.8)	121.0	7.16 (dd, 8.4, 8.4)	121.1	7.16 (dd, 8.4, 8.4)	121.1
11	7.33-7.31 (overlapped)	127.2	7.32 (dd, 8.4, 8.4)	127.2	7.33 (dd, 8.4, 8.4)	127.2
12	7.33-7.31 (overlapped)	111.8	7.29 (d, 8.4)	111.7	7.29 (d, 8.4)	111.7
13		136.2		x		135.9
14	3.48 (d, 14.4) 3.13 (dd, 12.6, 14.4)	38.1	3.44 (d, 14.4) 3.18 (dd, 12.6, 14.4)	38.1	3.44 (d, 12.6) 3.18 (dd, 12.6, 12.6)	38.1
15	3.88 (d, 12.6)	28.1	3.91 (d, 12.6)	27.6	3.94 (d, 12.6)	27.6
16		55.3		54.8		54.5
17	4.34 (d, 11.4) 4.20 (d, 11.4)	63.2	4.34 (d, 12.0) 4.31 (d, 12.0)	63.4	4.37 (d, 11.5) 4.34 (d, 11.5)	63.4
18	1.89 (3H, d, 7.2)	15.9	1.89 (3H, d, 7.2)	14.9	1.89 (3H, d, 7.2)	14.9
19	5.70 (q, 7.2)	132.1	5.61 (q, 7.2)	x	5.61 (q, 7.2)	131.7
20		130.5		x		130.6
21	6.75 (s)	138.9	6.74 (s)	x	6.74 (s)	137.5
<u>CO₂Me</u>		173.0		173.0		172.9
CO ₂ Me	3.74 (3H, s)	53.3	3.77 (3H, s)	53.5	3.77 (3H, s)	53.5

x : unobserved peak

Table 21

続いて 16 位の立体化学の確認を行なった (Figure 21)。

まず、 δ_{H} 3.43 (d, $J=15.0$ Hz) の 6 位プロトンは、その結合定数がジェミナルカップリングのみを示していることから 5 位プロトンとの二面角は約 90° であり、 β 配置であることが示唆された。同様に、 δ_{H} 3.48 (d, $J=14.4$ Hz) の 14 位プロトンも、その結合定数がジェミナルカップリングのみを示していることから 15 位プロトンとの二面角は約 90° であり、 β 配置であることが示唆された。

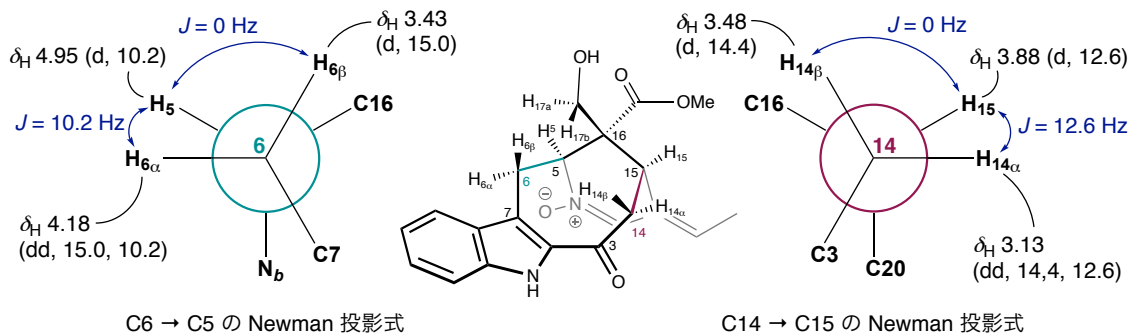


Figure 21

次に、NOE 測定を行なった (Figure 22)。H-17a と仮称した δ_{H} 4.34 のプロトンに照射した際は H-6 β 、H-14 β 、H-5 に相関が見られた。また、H-17b と仮称した δ_{H} 4.20 のプロトンからは H-6 β 、H-14 β 、H-15 に相関が見られた。以上の結果より 16 位は *R* 配置であることが証明できた。

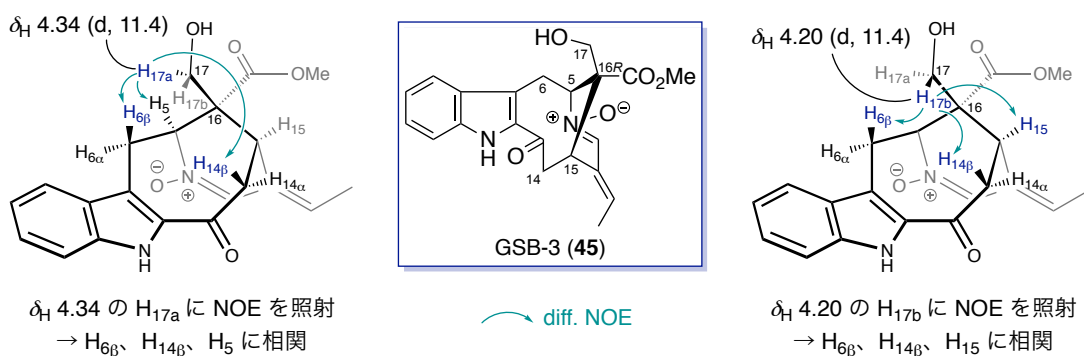


Figure 22

最後に、天然物との CD スペクトルの比較を行なった。結果、強度に差があるもののコトロン吸収は天然物と一致した (Chart 12)。

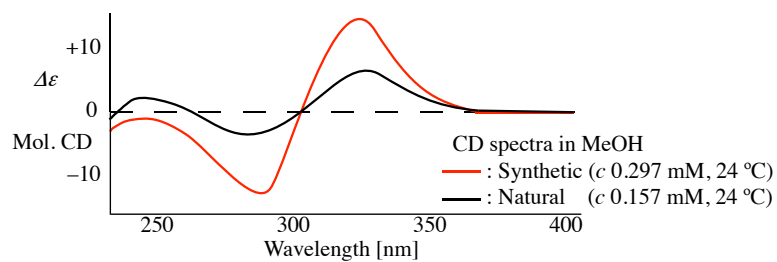


Chart 12

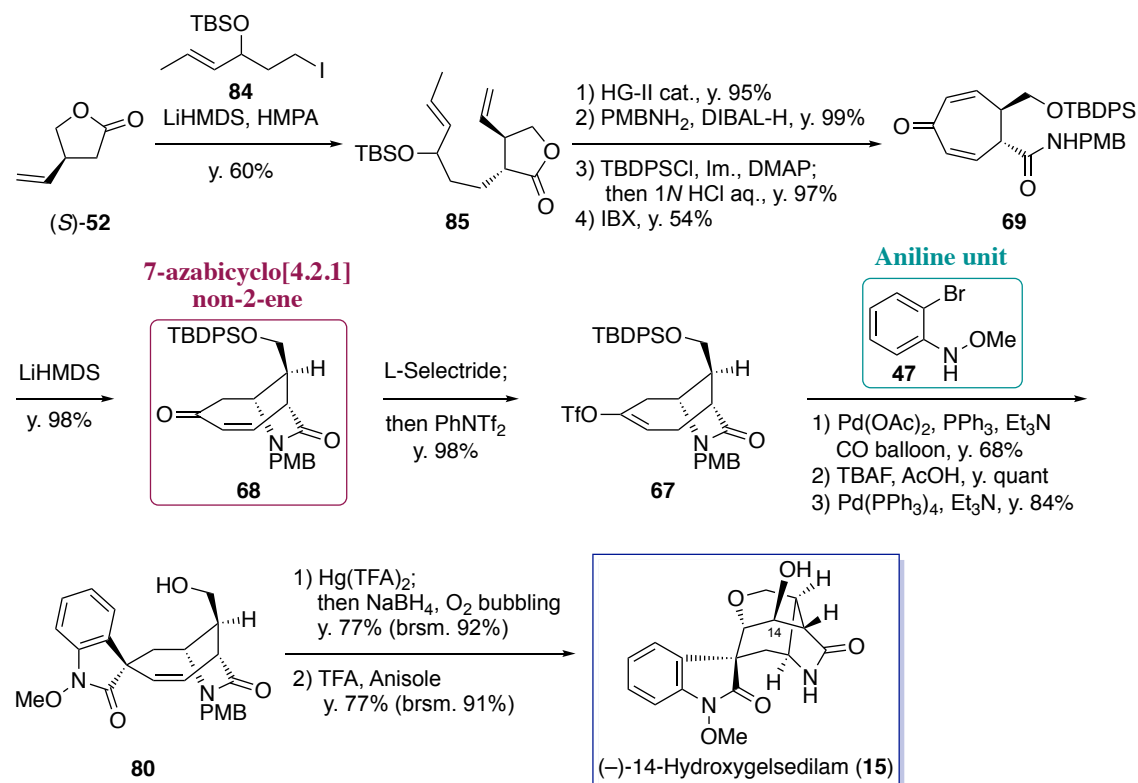
以上の結果より、GSB-3 の構造を 45 式と決定することができた。

結語

第一章 Gelsedine 型ゲルセミウムアルカロイド類の不斉全合成

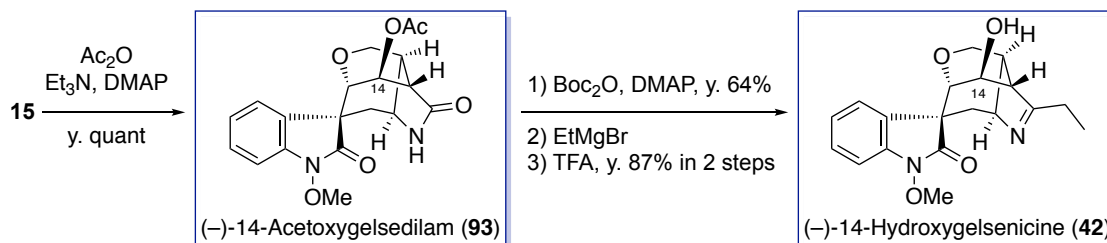
第一章では 14 位が酸化された gelsedine 型 *Gelsemium* アルカロイド類の網羅的不斉全合成を行なった。

まずは後の誘導化が容易な 14-hydroxygelsedilam (**15**) を合成標的として研究に着手した (Scheme 46)。文献既知の光学活性なラクトン (*S*)-**52** を出発原料とし、アルキル化剤 **84** を用いた立体選択的カルボニル α 位アルキル化により **85** とした後、閉環メタセシス反応や DIBAL-H を用いたアミノリシスを含む 4 工程を経て **15** の主要骨格でもある 7-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene 骨格をもつ **68** へと導いた。続いて還元的エノールトリフラート化により鍵中間体 **67** へと変換後、別途合成したアニリン誘導体 **47** を用いて 3 段階で *N*_a-メトキシ-3,3-スピロオキシインドール環を構築し **80** を得た。最後に、オキシ水銀化-水酸化反応をワンポットで行うことでヒドロピラン環構築および 14 位への水酸基導入を行い、PMB 基の除去により **15** の初の不斉全合成を 12 工程総収率 9.6% で達成した。



Scheme 46

次に、14-hydroxygelsedilam (**15**) の 14 位水酸基をアセチル化し、14-acetoxygelsedilam (**93**) を合成した (Scheme 47)。その後、**93** のラクタム窒素の Boc 化に続くカルボニルへのエチル基の導入、脱 Boc 基を経て 16 工程総収率 5.3% で 14-hydroxygelsenicine (**42**) の不斉全合成を達成した。

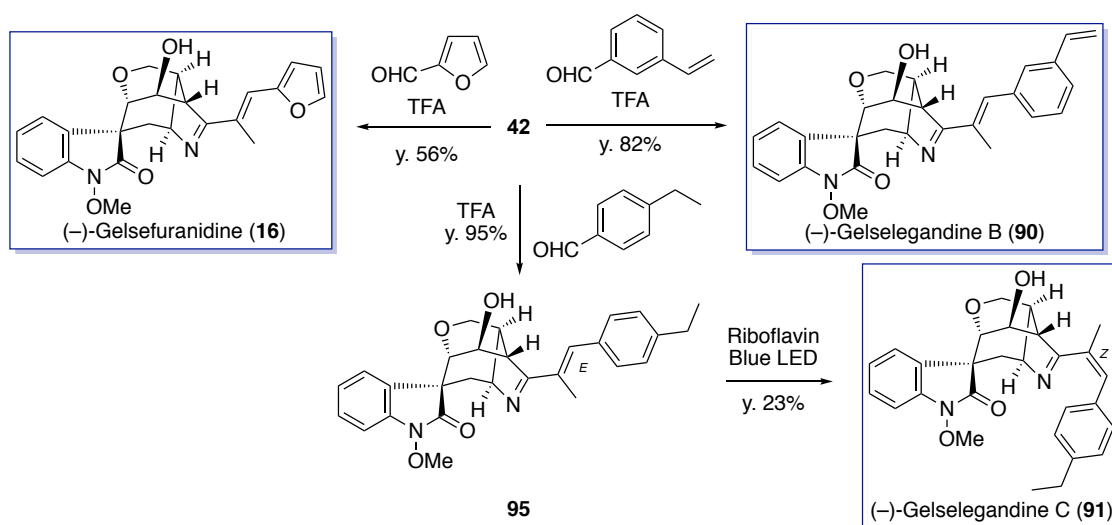


Scheme 47

続いて、14-hydroxygelsenicine (**42**) を起点に種々アルカロイドへ変換することとした。

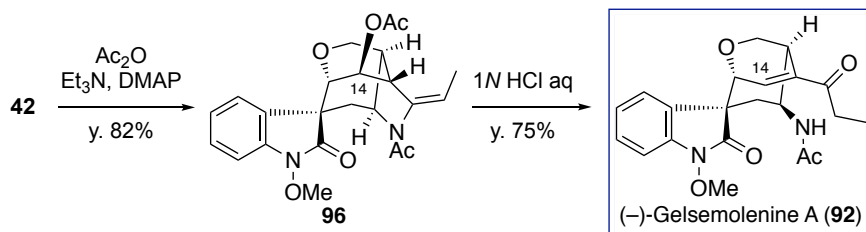
Gelsefuranidine (**16**) は 2006 年に当研究室にて単離した新規アルカロイドである (Scheme 48)。**16** は **42** に対して TFA 存在下 2-furaldehyde を作用させることで、17 工程総収率 3.0% でその初の不斉全合成を達成した。

Gelselegandines B (**90**)、C (**91**) は 2018 年、Luo 等によって単離・構造決定されたアルカロイドである。まず、**42** に対して TFA 存在下 3-vinylbenzaldehyde を作用させることで、17 工程総収率 4.3% で **90** の初の不斉全合成を達成した。**91** は **42** に対して TFA 存在下 4-ethylbenzaldehyde を作用させることで *E*-オレフィン **95** を合成した後、光反応によってオレフィンを異性化させ、18 工程総収率 1.2% でその初の不斉全合成を達成した。



Scheme 48

Gelsemolenine A (**92**) は 2011 年、Ye 等によって単離・構造決定されたアルカロイドである。**92** は **42** の 14 位水酸基、イミン部位をジアセチル化した後、1*N* HCl aq を作用させることで、18 工程総収率 3.3% でその初の不斉全合成を達成した。



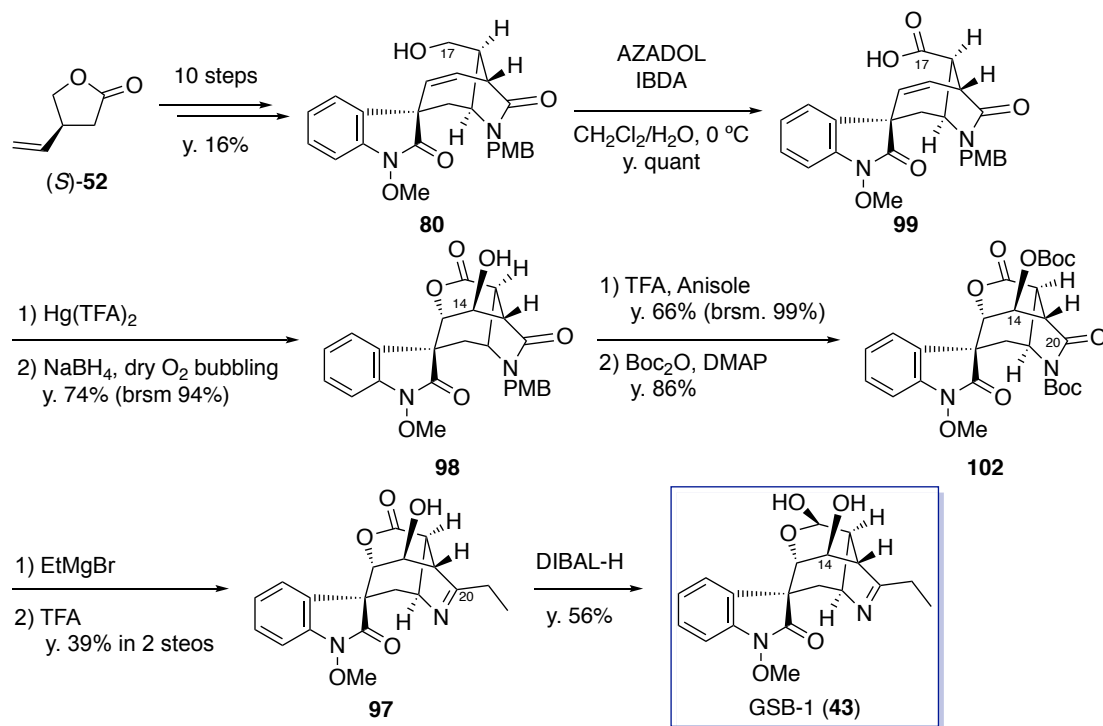
Scheme 50

以上より、14 位が酸化された gelsedine 型 *Gelsemium* アルカロイドである 14-hydroxygelsedilam (**15**)、14-acetoxygelsedilam (**93**)、14-hydroxygelsenicine (**42**)、gelsefuranidine (**16**)、gelselegandine B (**90**)、gelselegandine C (**91**)、gelsemolenine A (**92**) の網羅的不斉全合成を達成した。特に、**15**、**93**、**16**、**90**、**91**、そして **92** については初の不斉全合成であり、本研究によってこれらアルカロイドの絶対立体配置を含む構造を証明することができた。

第二章 *Gelsemium elegans* 含有アルカロイドに関する化学的研究

第二章では、当研究室においてベトナム産 *G. elegans* の種子の成分探索研究によって単離・構造決定された新規アルカロイド GSB-1 (**43**)、GSB-3 (**45**) の合成化学的手法による構造決定を行った。

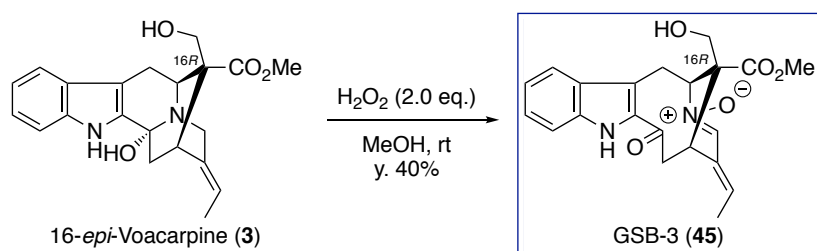
GSB-1 (**43**) は gelsedine 型に分類され、14-hydroxygelsenicine (**42**) の 17 位に水酸基を持つ構造と推定されている。一方、**43** の絶対立体配置は **42** との CD スペクトルの比較による推定に留まっているため、不斉全合成することで絶対立体配置を含めた構造を明らかにすることとした。結果、光学活性なラクトン (*S*)-**52** より 10 工程で導いた **80** の 17 位水酸基を酸化した後、オキシ水銀化-水酸化反応によりラクトン環の構築、および 14 位水酸基の導入を行った (Scheme 51)。その後イミン体 **97** へ 4 工程で変換した後、DIBAL-H を用いてラクトン部を還元することで **43** の不斉全合成を達成した。合成した **43** の CD スペクトルを含む各種スペクトルデータは天然物のデータと比較していずれも良好な一致を示したことから、不斉全合成による新規アルカロイド GSB-1 (**43**) の構造決定を完了した。



Scheme 51

GSB-3 (**45**) と仮称する新規アルカロイドは *sarpagine* 型に分類される化合物であり、分子内にニトロン残基を有している点特徴的である。一方で 16 位の立体化学に関してはメチルエステルのメチル基の $^1\text{H-NMR}$ の化学シフトに基づいた推定にとどまっている。そこで構造既知の 16-*epi*-voacarpine (**3**) を用いて酸化反応により **45** に化学変換することができれば、新規アルカロイド **45** の構造を決定できると考えた。

結果、**3** に対して MeOH 溶媒中 H_2O_2 を作用させることで **45** を半合成することができた (Scheme 52)。**45** の CD スペクトルを含む各種スペクトルデータは天然物のデータと比較していずれも良好な一致を示したことから、GSB-3 の構造を **45** 式と決定することができた。



Scheme 52

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
$[\alpha]_D$: 日本分光 (JASCO) P-1020
$^1\text{H-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (400 MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-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、multiplet、broadened をそれぞれ s、d、t、m、br と略記した。

ESI-MS	: 日本電子 (JEOL) AccuTOF LC-plus JMS-T100LP
m.p.	: Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631-A (hot plate)
SiO_2	: Kanto Chhemical Co., INC, Silicagel 60N (40-50 μm) : Flash column
	: Merck Silicagel 60 F ₂₅₄ : TLC
NH- SiO_2	: Fuji Silysia Chemical, LTD. Chromatorex NH (100-200 mesh) : Open column
	: Fuji Silysia Chemical, LTD. TLC Plates NH : TLC
Chiral HPLC	: Column : CHIRALCEL OD-H (0.46 cmx25 cm)
	: System : JASCO PU-2089 Plus、MD-2010 Plus、CO-965
MPLC	: Column : 草野 C.I.G. prepacked column silicael, CPS-HS-221-05 f22 mm×300 mm

		: 山善 ULTRA PACK NH-40 mm, 60Å f11 mm×300 mm
	: System	: 日本分光 (JASCO) UV-2080 Plus (Pump) : 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)
HPLC	: Column	Inertsil ODS-3 5 μm (4.6 x 250 mm)
	: System	Shimadzu CBM-20A、LC-30AD、DGU-12A、CTO-10AC SPD-M10AVP、RID-10A、FCV-20AH2、LCMS2020

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。

Pyridine, Et₃N, ^tPr₂NEt

MeOH, EtOH, CH₃CN

Benzene, Toluene : CaH₂ 上で蒸留した。

AcOH : KMnO₄ 上で蒸留した。

Et₂O, AcOEt, 1,4-Dioxane : Wako より購入した有機合成用脱水溶媒を使用した。

DMF, DMSO : MS4Å とともに攪拌後、蒸留した。

CH₂Cl₂, THF : 関東化学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

- リンモリブデン酸 EtOH 溶液
- 1% *p*-Anisaldehyde in AcOH
- 1% Ce(SO₄)₂ in 10% H₂SO₄
- モリブデン酸アンモニウム溶液
- Hanessian 試薬 (セリウム-モリブデン酸アンモニウム溶液)
- BCG EtOH 溶液

TLC を浸潤後、加熱発色させた。

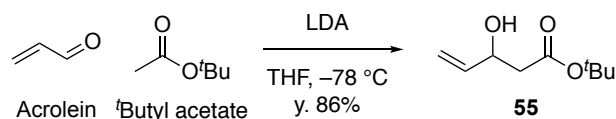
- Schlittler 試薬

TLC に噴霧して発色させた。

- 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。

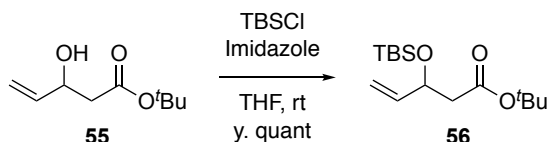
第一章付属実験



To a freshly prepared solution of LDA from *n*-BuLi (2.69 M in *n*-hexane, 12.5 mL, 1.12 equiv) and diisopropylamine (4.77 mL, 33.7 mmol) in dry THF (11.8 mL) was added dropwise *tert*-butyl acetate (3.5 g, 30.1 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (5.9 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 15 minutes at the same temperature before acrolein monomer (2.00 mL, 30.1 mmol, 1.0 equiv) was added drop by drop at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. 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 ($\text{Et}_2\text{O}/n\text{-hexane} = 1/1$) to afford **55** (4.47 g, 26.0 mmol) in 86% yield as a colorless oil.

55

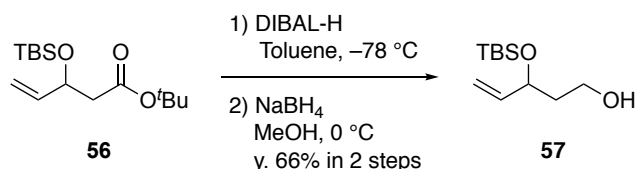
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.92-5.83 (1H, m), 5.31 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 5.52-4.46 (1H, m), 3.14 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 16.4, 4.0$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 8.8, 16.4$ Hz), 1.47 (9H, s).



To a stirred solution of **55** (1.00 g, 5.81 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (19.4 mL) were added *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.75 g, 11.6 mmol, 2.0 equiv), imidazole (1.19 g, 17.4 mmol, 3.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature. The reaction was quenched by adding water at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. 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 ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 20/80$) to afford **56** (1.97 g, 5.81 mmol) in quantitative yield as a colorless oil.

56

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 5.83 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.8, 6.4$ Hz), 5.26 (1H, dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz), 5.05 (1H, dt, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.54 (1H, m), 2.46 (1H, dd, $J = 14.8, 7.6$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 14.8, 5.6$ Hz), 1.44 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.05 (3H, s).

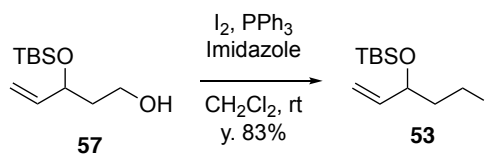


To a stirred solution of **56** (1.22 g, 4.19 mmol, 1.0 equiv) in dry Toluene (24.6 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.03 M in *n*-hexane, 4.88 mL, 1.2 equiv) at $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous potassium sodium L-(+)-tartrate tetrahydrate and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in dry Et₂O (14.0 mL). To this solution, NaBH₄ (174 mg, 4.61 mmol, 1.1 equiv) was added at $0 \text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred for 30 minutes at the same temperature. The reaction was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 1/4) to afford **57** (596 mg, 2.75 mmol) in 66% yield in two steps as a colorless oil.

57

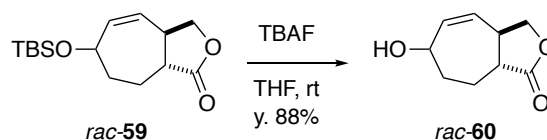
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.85 (1H, ddd, $J = 17.6, 10.4, 6.0$ Hz), 5.23 (1H, dt, $J = 17.6, 1.6$ Hz), 5.10 (1H, dt, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 4.42 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.71 (1H, m), 2.46 (1H, br-t, $J = 5.2$ Hz), 1.86 (1H, m), 1.71 (1H, m), 0.91 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.06 (3H, s).



To a solution of **57** (595 mg, 2.75 mmol, 1.0 equiv) in dry CH₂Cl₂ (27.5 mL) was added triphenylphosphine (1.05 g, 4.12 mmol, 1.5 equiv), imidazole (374 mg, 5.50 mmol, 2.0 equiv), iodine (1.05g, 4.12 mmol, 1.5 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂S₂O₃ and then diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 4/96) to afford **53** (751 mg, 2.28 mmol) in 83% yield as a colorless oil.

53

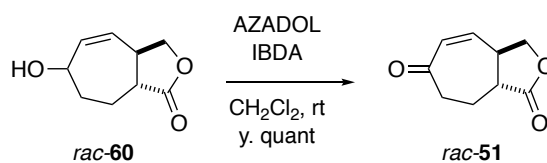
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 5.78 (1H, ddd, *J* = 16.8, 10.4, 6.4 Hz), 5.21 (1H, br-d, *J* = 16.8 Hz), 5.09 (1H, br-d, *J* = 10.4 Hz), 4.18 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz), 3.22 (2H, m), 1.99 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.05 (3H, s).



To a solution of *rac*-**59** (115 mg, 407 μmol, 1.0 equiv) in THF (410 μL) was added tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 1.22 mL, 3.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 5 hours at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc at room temperature. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 3/1) to afford *rac*-**60** (60.5 mg, 360 μmol, diastereomixture) in 88 yield as a colorless oil.

rac-**60** (diastereomixtur)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.97-5.92 (2H, overlapped), 5.66-5.61 (2H, overlapped), 4.49-4.43 (4H, overlapped), 3.95 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.8 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 11.6, 8.4 Hz), 3.32 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.50-2.37 (2H, overlapped), 2.25-1.60 (10H, overlapped).

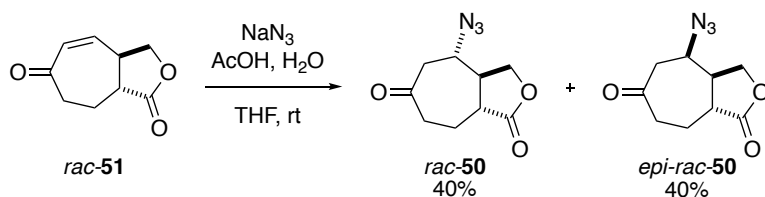


To a solution of *rac-60* (52.0 mg, 309 μmol , 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (3.1 mL) was added AZADOL[®] (4.7 mg, 30.9 μmol , 10 mol%), iodobenzene diacetate (149 mg, 464 μmol , 1.5 equiv) at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred for 3 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ at 0 °C. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 preparative thin-layer chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 2/1) to afford *rac-51* (51.0 mg, 309 μmol) in quantitative yield as a white solid.

rac-51

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.49 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz), 6.20 (1H, ddd, $J = 12.0, 2.8, 1.2$ Hz), 4.64 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 10.8, 8.8$ Hz), 3.40 (1H, m), 2.81-2.69 (2H, overlapped), 2.61 (1H, dt, $J = 11.6, 7.2$ Hz, H-4), 2.29 (1H, m), 1.95 (1H, m).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 201.0, 176.2, 140.5, 135.6, 68.8, 44.9, 42.2, 41.5, 21.4.



To a stirred solution of *rac-51* (4.0 mg, 241 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (60 μL) was added AcOH (60 μL) and sodium azide (10.3 mg, 0.158 μmol) in H_2O (32 μL) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 4/6) to afford *rac-50* (2.0 mg, 9.6 μmol) in 40% yield as a yellow oil and *epi-rac-50* (2.0 mg, 9.6 μmol) in 40% yield as a yellow oil.

rac-50

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.53 (1H, dd, $J = 6.4, 5.2$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J = 7.2, 6.4$ Hz), 3.59 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.0, 4.0$ Hz), 2.96-2.94 (2H, overlapped), 2.76 (1H, m), 2.59-2.50 (2H, overlapped), 2.43 (1H, m), 2.13 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz), 2.43 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ ppm: 206.8, 175.5, 69.4, 60.3, 50.2, 48.3, 42.9, 42.0, 22.6.

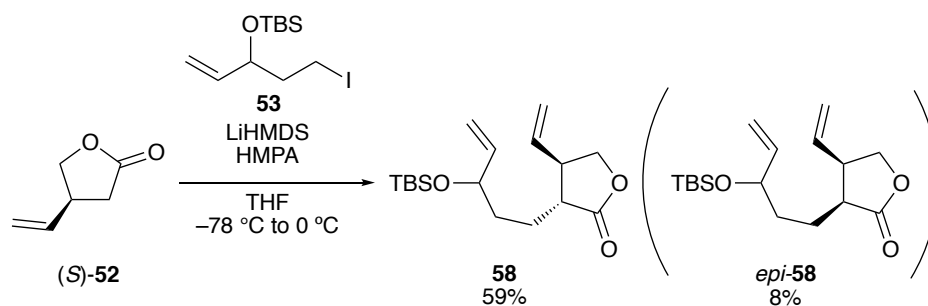
IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2099, 1770, 1698.

epi-rac-50

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.36 (1H, dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz), 4.12-4.07 (2H, overlapped), 3.04 (1H, dd, $J = 14.8, 5.2$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 14.8, 3.6$ Hz), 2.76-2.41 (5H, overlapped), 1.60 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ ppm: 207.4, 176.1, 67.1, 54.6, 48.8, 47.8, 42.3, 40.3, 23.1.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2124, 1770, 1697.



To a stirred solution of (*S*)-**52** (>99% *ee*, 702 mg, 6.26 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (21.9 mL) was added dropwise lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in THF, 31.3 mL, 1.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes before a solution of **53** (4.09 g, 12.5 mmol, 2.0 equiv) and hexamethylphosphoric triamide (2.18 mL, 6.26 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (9.4 mL) was added drop by drop. The reaction mixture was warmed slowly to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then stirred for 18 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to afford **58** (1.15 g, 3.70 mmol, diastereomixture) in 59% yield as a colorless oil and *epi*-**58** (146 mg, 0.47 mmol, diastereomixture) in 8% yield as a colorless oil.

58 (diastereomixture)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 5.80-5.74 (2H, overlapped), 5.73-5.67 (2H, overlapped), 5.22-5.13 (6H, overlapped), 5.04-5.03 (2H, overlapped), 4.35-4.32 (2H, overlapped), 4.14-4.09 (2H, overlapped), 3.88-3.85 (2H, overlapped), 2.91-2.84 (2H, overlapped), 2.37-2.29 (2H, overlapped), 1.84-1.55 (8H, overlapped), 0.88 (18H, s), 0.04 (6H, s), 0.02 (6H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 178.1, 144.1, 141.0, 135.5, 118.62, 118.58, 114.11, 114.08, 73.4, 73.3, 69.8, 46.7, 46.4, 44.7, 34.8, 34.4, 25.8, 24.3, 23.9, 18.2, -4.41 , -4.43 , -4.9 .

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2938, 2857, 1777, 1468, 1367, 1252, 1157, 1077, 1021, 922, 835.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.1862; found 333.1878.

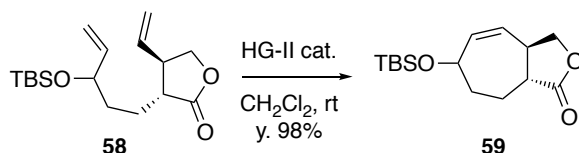
epi-**58** (diastereomixture)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 5.78-5.68 (4H, overlapped), 5.19-5.11 (6H, overlapped), 5.02-5.03 (2H, overlapped), 4.30-4.27 (2H, overlapped), 4.14-4.05 (4H, overlapped), 3.15-3.11 (2H, overlapped), 2.59-2.55 (2H, overlapped), 1.77-1.67 (2H, overlapped), 1.61-1.40 (6H, overlapped), 0.87-0.86 (18H, overlapped), 0.02-0.00 (12H, overlapped).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 178.14, 178.06, 141.0, 140.9, 133.54, 133.50, 118.42, 118.37, 114.2, 114.0, 73.42, 73.33, 70.96, 70.92, 43.42, 43.39, 43.3, 43.2, 35.4, 35.2, 25.8, 21.6, 21.2, 18.1, -4.49, -4.52, -4.96, -4.99.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2954, 2929, 2857, 1776, 1253, 1026, 836, 776.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NaO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 333.1862; found 333.1865.



To a solution of **58** (1.02 g, 3.28 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (219 mL) was added Hoveyda-Grubbs catalyst[®] 2nd generation (103 mg, 0.164 mmol, 5 mol%) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 66 hours at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to afford **59** (905 mg, 3.20 mmol, diastereomixture) in 98% yield as a white solid.

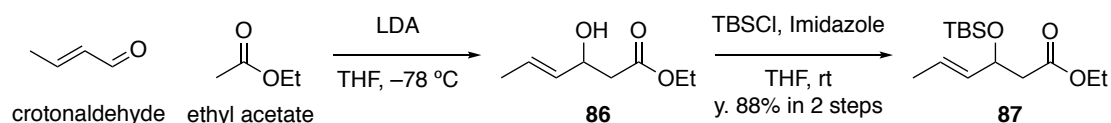
59 (diastereomixture)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 5.95-5.90 (1.4H, overlapped), 5.60 (1H, dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz), 5.56 (0.4H, m), 4.45-4.41 (1.4H, overlapped), 4.40-4.37 (1.4H, overlapped), 3.92 (0.4H, dd, $J = 17.4, 12.6$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 17.4, 13.2$ Hz), 3.35 (1H, m), 2.98 (0.4H, m), 2.44 (0.4H, m), 2.29 (1H, ddd, $J = 18.6, 18.6, 6.6$ Hz), 2.21-2.10 (1.4H, overlapped), 2.04-1.86 (2.4H, overlapped), 1.72-0.89 (1.8H, overlapped), 0.90-0.89 (12.6H, overlapped), 0.07-0.05 (8.4H, overlapped).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 178.0, 177.6, 142.9, 137.9, 128.1, 124.5, 72.3, 70.0, 69.7, 68.4, 44.5, 43.6, 42.6, 41.1, 34.6, 32.9, 26.8, 25.8, 23.3, 18.1, -4.7, -4.79, -4.84.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2937, 2857, 1781, 1465, 1376, 1300, 1254, 1152, 1085, 1017, 836, 777.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 305.1549; found 305.1538.



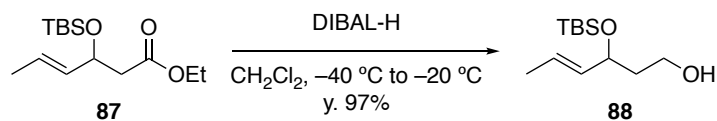
To a freshly prepared solution of lithium diisopropylamide from *n*-BuLi (2.80 M in *n*-hexane, 3.9 mL, 1.1 equiv) and diisopropylamine (1.6 mL, 11 mmol) in dry THF (20 mL) was added dropwise EtOAc (980 μL , 10 mmol, 1.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature before crotonaldehyde (830 μL , 10 mmol, 1.0 equiv) was added drop by drop at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 16 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in THF (20 mL) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (3.0 g, 20 mmol, 2.0 equiv), imidazole (2.0 g, 30 mmol, 3.0 equiv) were added to the solution at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding water at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 2/98) to afford **87** (2.40 g, 8.8 mmol) in 88% yield in two steps as a colorless oil.

87

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.61 (1H, dq, $J = 15.2, 6.4$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz), 4.52 (1H, m), 4.11 (2H, m), 2.49 (1H, dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz), 1.66 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.85 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.01 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 171.3, 133.4, 126.0, 70.8, 60.3, 44.1, 25.7, 18.0, 17.5, 14.2, -4.3, -5.1.



To a stirred solution of **87** (2.06 g, 7.56 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise diisobutylaluminium hydride (1.03 M in *n*-hexane, 22.0 mL, 3.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and then stirred for 2 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous potassium sodium L-(+)-tartrate tetrahydrate and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 15/85) to afford **88** (1.69 g, 7.35 mmol) in 97% yield as a colorless oil.

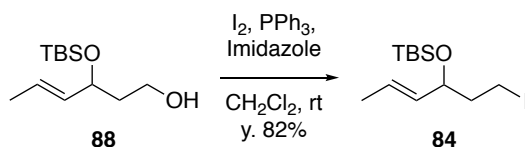
88

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.60 (1H, dq, $J = 15.2, 6.4$ Hz), 5.45 (1H, ddd, $J = 15.2, 6.8, 1.2$ Hz), 4.34 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.69 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.68 (3H, dd, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.03 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 133.7, 125.7, 73.4, 60.4, 39.6, 25.8, 18.0, 17.5, $-4.2, -5.0$.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3357, 2954, 2929, 2885, 1251, 965, 834, 774.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 253.1600; found 253.1601.



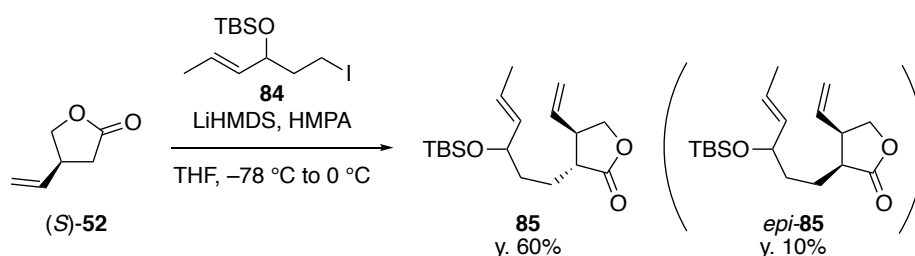
To a solution of **88** (1.68 g, 7.29 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (73 mL) were added triphenylphosphine (2.87 g, 10.9 mmol, 1.5 equiv), imidazole (993 mg, 14.6 mmol, 2.0 equiv), iodine (2.77 g, 10.9 mmol, 1.5 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 25 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 5/95) to afford **84** (2.02 g, 5.95 mmol) in 82% yield as a colorless oil.

84

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.61 (1H, dq, $J = 15.2, 6.4$ Hz), 5.38 (1H, ddd, $J = 15.2, 7.2, 1.6$ Hz), 4.12 (1H, ddd, $J = 7.2, 6.8, 5.6$ Hz), 3.18 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.67 (3H, dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.03 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 133.5, 126.3, 73.5, 41.9, 25.9, 18.1, 17.6, 3.1, -4.1, -4.7.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2954, 2928, 2856, 1252, 1069, 833, 774.



To a stirred solution of (S)-**52** (>99% *ee*, 1.00 g, 8.92 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (35 mL) was added dropwise lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in THF, 8.9 mL, 1.0 equiv) at -78 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes before a solution of **84** (6.07 g, 17.8 mmol, 2.0 equiv) and hexamethylphosphoric triamide (3.1 mL, 17.8 mmol, 2.0 equiv) in dry THF (10 mL) was added drop by drop. The reaction mixture was warmed slowly to 0 °C and then stirred for 15 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 1/9) to afford **85** (1.74 g, 5.36 mmol, diastereomixture) in 60% yield as a colorless oil and *epi*-**85** (293 mg, 0.903 mmol, diastereomixture) in 10% yield as a colorless oil.

85 (diastereomixture)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 5.77-5.66 (2H, overlapped), 5.56-5.50 (2H, overlapped), 5.39-5.36 (2H, overlapped), 5.22-5.16 (4H, overlapped), 4.34-4.31 (2H, overlapped), 4.06-4.00 (2H, overlapped), 3.88-3.84 (2H, overlapped), 2.91-2.84 (2H, overlapped), 2.37-2.28 (2H, overlapped), 1.84-1.53 (14H, overlapped), 0.87 (18H, s), 0.02 (6H, s), 0.00 (6H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 178.22, 178.19, 135.6, 134.2, 134.1, 125.4, 118.54, 118.52, 73.3, 73.2, 69.8, 46.7, 46.3, 44.73, 44.70, 35.2, 34.8, 25.9, 24.6, 24.1, 18.2, 18.1, 17.5, -4.23, -4.25, -4.8.

IR (ATR) ν_{\max} [cm^{-1}]: 2954, 2928, 2856, 1773, 964, 834, 774.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.2018; found 237.2056.

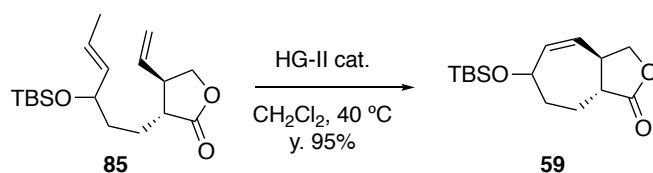
epi-**85** (diastereomixture)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 5.75-5.69 (2H, overlapped), 5.55-5.49 (2H, overlapped), 5.39-5.32 (2H, overlapped), 5.19-5.16 (4H, overlapped), 4.30-4.28 (2H, overlapped), 4.13-4.10 (2H, overlapped), 4.04-3.99 (2H, overlapped), 3.16-3.11 (2H, overlapped), 2.60-2.55 (2H, overlapped), 1.79-1.73 (2H, overlapped), 1.71-1.36 (14H, overlapped), 0.86-0.85 (18H, overlapped), 0.01-0.00 (12H, overlapped).

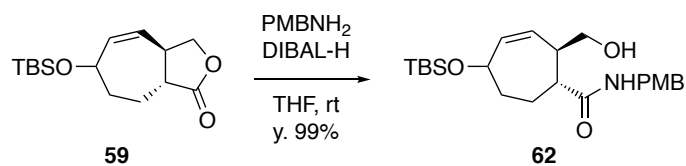
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 178.24, 178.17, 134.2, 134.1, 133.6, 133.5, 125.5, 125.4, 118.38, 118.35, 73.4, 73.3, 71.00, 70.96, 43.44, 43.39, 43.32, 43.31, 35.8, 35.6, 25.8, 21.8, 21.4, 18.1, 17.5, -4.28, -4.30, -4.8, -4.9.

IR (ATR) ν_{\max} [cm^{-1}]: 2954, 2928, 2856, 1774, 964, 834, 774.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 347.2018; found 237.1977.



To a solution of **85** (2.18 g, 6.72 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (219 mL) was added Hoveyda-Grubbs catalyst[®] 2nd generation (126 mg, 0.202 mmol, 3 mol%) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to $40\text{ }^\circ\text{C}$ and then stirred for 24 hours at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 6/94$) to afford **59** (1.81 g, 6.41 mmol, diastereomixture) in 95% yield as a white solid.



To a stirred solution of 4-methoxybenzylamine (1.16 mL, 8.91 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (3.3 mL) was added dropwise diisobutylaluminum hydride (1.02 M in *n*-hexane, 8.59 mL, 2.95 equiv) at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours before a solution of **59** (840 mg, 2.97 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (6.6 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction was quenched by adding water and 1*N* aqueous HCl, and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to afford **62** (1.24 g, 2.95 mmol, diastereomixture) in 99% yield as a colorless amorphous solid.

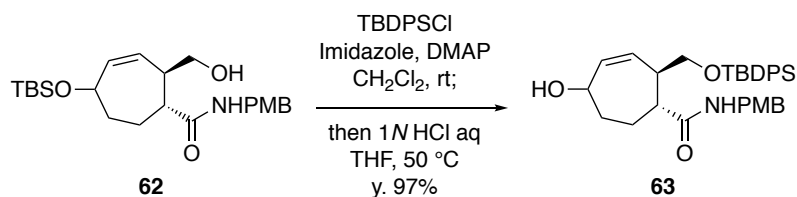
62 (diastereomixture)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 7.20-7.19 (3.3H, overlapped), 6.87-6.85 (3.3H, overlapped), 5.94- 5.93 (1.65H, overlapped), 5.83 (0.65H, m), 5.76 (1H, m), 5.54-5.49 (1.65H, overlapped), 4.38-4.34 (4.95H, overlapped), 3.79 (4.95H, s), 3.64-3.55 (3.3, overlapped), 2.85 (1H, m), 2.62 (0.65H, m), 2.49 (1H, ddd, *J* = 9.6, 9.6, 3.6 Hz), 2.15 (1H, ddd, *J* = 10.2, 10.2, 3.0 Hz), 2.11-1.75 (7.6H, overlapped), 1.56 (0.65H, m), 0.88-0.87 (14.85, overlapped), 0.06-0.04 (9.9H, overlapped).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 175.6, 175.4, 159.0, 140.5, 137.1, 130.3, 129.5, 129.1, 128.7, 114.1, 72.1, 69.1, 65.4, 65.0, 60.4, 55.3, 46.9, 46.1, 43.6, 43.2, 43.0, 42.9, 35.2, 33.8, 30.7, 26.3, 25.8, 18.2, 14.2, -4.7, -4.8, -4.9.

IR (ATR) ν_{max} [cm⁻¹]: 3300, 2941, 2861, 1516, 1461, 1250, 1072, 1034, 836.

HR-ESIMS: calcd. for C₂₃H₃₇NNaO₄Si [M+Na]⁺ 442.2390; found 442.2392.



To a solution of **62** (1.16 g, 2.76 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (27.6 mL) were added tert-butyldiphenylchlorosilane (1.08 mL, 4.14 mmol, 1.5 equiv), imidazole (376 mg, 5.52 mmol, 2.0 equiv), and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (33.7 mg, 0.276 mmol, 0.1 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (13.8 mL) and 1N aqueous HCl (13.8 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 9 hours at 50 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 °C and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 (EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to afford **63** (1.45 g, 2.67 mmol, diastereomixture) in 97% yield as a colorless amorphous solid.

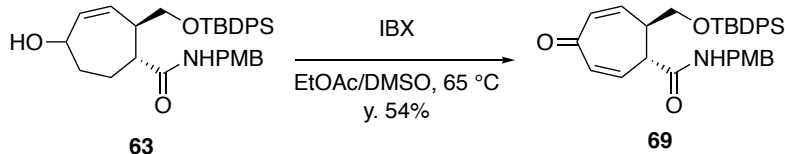
63 (diastereomixture)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.63-7.60 (6H, overlapped), 7.44-7.40 (3H, overlapped), 7.38-7.35 (6H, overlapped), 7.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.79-5.74 (1.5H, overlapped), 5.63-5.56 (3H, overlapped), 4.41-4.35 (2H, overlapped), 4.32 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz), 3.97 (0.5H, dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.77 (1.5H, s), 3.71-3.64 (3H, overlapped), 2.89 (1H, m), 2.69 (0.5H, m), 2.59 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.11- 1.88 (6H, overlapped), 1.75 (1H, m), 1.57 (0.5H, m), 1.04 (13.5H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.1, 174.8, 159.0, 137.4, 135.72, 135.68, 135.6, 135.0, 133.7, 133.6, 133.3, 133.2, 130.43, 130.36, 130.32, 130.27, 129.81, 129.75, 129.1, 127.7, 114.1, 71.3, 69.5, 66.1, 65.3, 55.3, 46.8, 45.2, 43.3, 43.0, 42.9, 42.8, 34.8, 33.0, 29.9, 27.0, 26.9, 25.3, 19.4, 19.3.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3300, 2933, 2866, 1651, 1520, 1461, 1241, 1111, 1026, 823, 701.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NNaO}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 566.2703; found 566.2681.



To a solution of **63** (42.0 mg, 77.2 μmol , 1.0 equiv) in EtOAc/DMSO (9/1, 386 μL) was added 2-iodoxybenzoic acid (108 mg, 361 μmol , 5.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 44 hours at 65 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by adding water at room temperature. The resulting emulsion was filtered through Celite[®] to give two separable layers. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 3/7) to afford **69** (22.6 mg, 41.9 μmol) in 54% yield as a white solid.

69

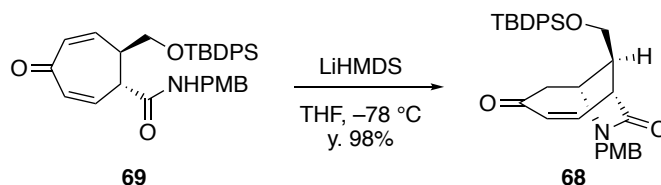
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.61 (4H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.44 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J = 11.4, 1.2$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz), 5.94 (1H, br-dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 14.4, 5.4$ Hz), 3.80-3.77 (5H, overlapped), 3.61 (1H, dd, $J = 10.2, 8.4$ Hz), 3.51 (1H, m), 1.05 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 191.2, 169.8, 159.1, 143.5, 137.8, 135.7, 135.6, 135.5, 133.5, 132.9, 129.97, 129.95, 129.6, 129.1, 127.8, 114.1, 63.6, 55.3, 47.1, 43.7, 43.5, 26.9, 19.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -197$ (c 1.08, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2935, 2866, 1650, 1617, 1514, 1247, 1105, 820, 701.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 562.2390; found 562.2355.



To a stirred solution of **69** (455 mg, 843 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (843 μL) was added dropwise lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in THF, 1.01 mL, 1.2 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 hours before it was warmed to room temperature and then stirred for 1 hour at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 4/6) to afford **68** (446 mg, 826 μmol) in 98% yield as a white solid.

68

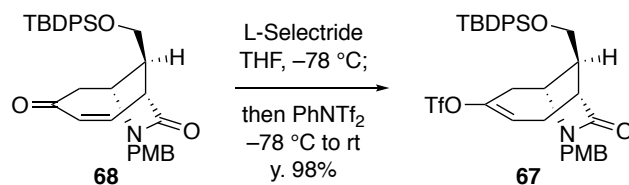
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.56 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.36 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0$ Hz), 6.01 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.82-3.79 (4H, overlapped), 3.76 (1H, dd, $J = 10.2, 7.8$ Hz), 3.61 (1H, m), 3.37 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 18.6, 4.2$ Hz), 2.83 (1H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 18.6, 3.0$ Hz), 1.01 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 198.9, 174.1, 159.3, 140.1, 135.44, 135.41, 134.9, 132.80, 132.78, 130.01, 129.97, 129.2, 128.0, 127.8, 114.3, 60.2, 55.3, 53.6, 46.7, 44.2, 43.6, 43.0, 26.8, 19.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -98.2$ (c 1.33, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2937, 2861, 1697, 1655, 1507, 1422, 1245, 1111, 1026.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 562.2390; found 562.2355.



To a stirred solution of **68** (388 mg, 719 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (5.39 mL) was added dropwise L-Selectride[®] (1.0 M in THF, 2.16 mL, 3.0 equiv) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 4 hours before a solution of *N*-phenyl-bis(trifluoromethane sulfonimide) (722 mg, 2.16 mmol, 3.0 equiv) in dry THF (1.80 mL) was added dropwise at the same temperature. The reaction mixture was warmed at room temperature and stirred for 17 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding water and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/n-hexane = 3/7) to afford **67** (476 mg, 706 μmol) in 98% yield as a colorless oil.

67

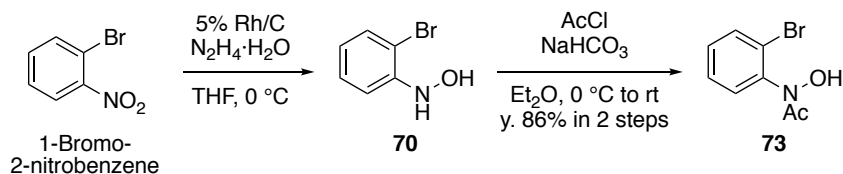
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.59 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.37 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.66 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.79-3.75 (2H, overlapped), 3.66 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.62-2.58 (3H, overlapped), 2.27 (1H, m), 1.01 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.1, 159.3, 146.0, 135.42, 135.37, 132.9, 132.8, 129.97, 129.95, 129.3, 128.1, 127.9, 121.3, 118.4 (q, $J = 318$ Hz), 114.2, 60.7, 55.3, 53.9, 43.8, 42.0, 41.3, 33.5, 26.7, 24.3, 19.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +2.27$ (c 1.46, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2933, 2866, 1697, 1507, 1416, 1211, 1140, 958.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{NNaO}_6\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 696.2039; found 696.2080.

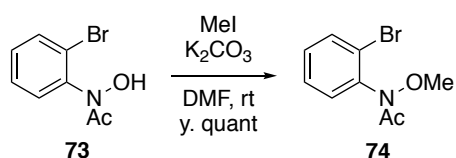


To a stirred solution of 1-bromo-2-nitrobenzene (500 mg, 2.48 mmol, 1.0 equiv) and rhodium 5% on carbon (15.3 mg, 7.44 μmol , 0.3 mol%) in dry THF (24.8 mL) was added dropwise $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (144 μL , 2.98 mmol, 1.2 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 2.5 hours. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in dry Et_2O (10.0 mL). To this solution, NaHCO_3 (250 mg, 2.98 mmol, 1.2 equiv) was added and acetyl chloride (212 μL , 2.98 mmol, 1.2 equiv) in dry Et_2O (14.8 mL) was added drop by drop at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred for 30 minutes at the same temperature. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 2/1$) to afford **73** (492 mg, 2.14 mmol) in 86% yield in two steps as a pale yellow solid.

73

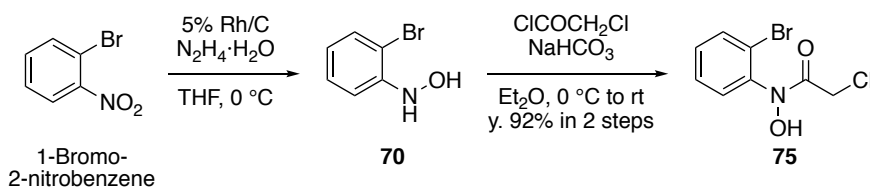
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ ppm: 10.64 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.44 (2H, m), 7.31 (1H, m), 3.35 (3H, s).



To a solution of **73** (100 mg, 435 μmol , 1.0 equiv) in DMF (870 μL) were added K_2CO_3 (72.1 mg, 522 μmol , 1.2 equiv) and iodomethane (32.5 μL , 522 μmol , 1.2 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4.5 hours at some temperature. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc at room temperature. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc . 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 ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/7$) to afford **74** (108 mg, 435 μmol) in quantitative yield as a pale yellow oil.

74

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz, VT 55 °C) δ ppm: 7.67 (1H, m), 7.40-7.37 (2H, overlapped), 7.40 (1H, m), 3.75 (3H, s), 2.17 (3H, s).



To a stirred solution of 1-bromo-2-nitrobenzene (100 mg, 495 μmol , 1.0 equiv) and rhodium 5% on carbon (3.1 mg, 1.49 μmol , 0.3 mol%) in dry THF (4.95 mL) was added dropwise $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (43.3 μL , 891 μmol , 1.8 equiv) at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3.5 hours. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in dry Et_2O (4.95 mL). To this solution, NaHCO_3 (49.9 mg, 594 μmol , 1.2 equiv) was added and chloroacetyl chloride (47.2 μL , 594 μmol , 1.2 equiv) was added drop by drop at 0 °C under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/7$) to afford **75** (120 mg, 454 μmol) in 92% yield in two steps as a pale yellow solid.

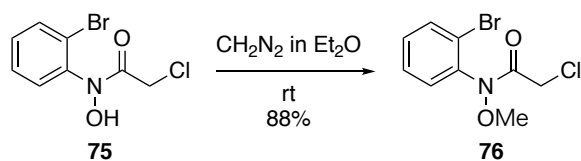
75

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6 , 600 MHz, VT 50 °C) δ ppm: 9.72 (1H, br-s), 7.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54 (1H, br-d, $J = 7.2$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.36 (1H, br-d, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 4.52 (2H, br-s).

$^{13}\text{C-NMR}$: Due to the mixture of rotational isomers of amide moiety, the peaks in complicated spectrum could not be identified.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3202, 1656, 1476, 1410, 1266.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrClNNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 285.9246; found 285.9217.



A solution containing **75** (150 mg, 567 μmol , 1.0 equiv) and an Et_2O solution of freshly prepared CH_2N_2 (excess) was stirred for 3 hours at room temperature. The reaction was quenched by adding AcOH and the resulting mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/7$) to afford **76** (138 mg, 495 μmol) in 88% yield as a pale yellow solid.

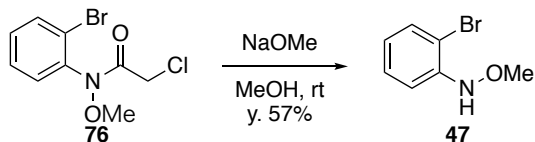
76

$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6 , 600 MHz, VT 50 $^\circ\text{C}$) δ ppm: 7.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52-7.50 (2H, overlapped), 7.40 (1H, m), 4.49 (2H, br-s), 3.79 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Acetone- d_6 , 150 MHz, VT 50 $^\circ\text{C}$) δ ppm: 138.8, 134.6, 132.1, 131.6, 129.6, 124.2, 62.7, 42.6; The signal of carbonyl carbon could not be detected.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 1698, 1469, 1375, 1259.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClNNaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.9403; found 299.9393.



To a solution of **76** (1.17 g, 4.20 mmol, 1.0 equiv) in dry MeOH (41.0 mL) was added NaOMe (227 mg, 4.20 mmol, 1.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 hour at the same temperature. The reaction was quenched by adding water at room temperature. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (toluene/ n -hexane = 1/3) to afford **47** (634 mg, 3.14 mmol) in 75% yield as a yellow oil.

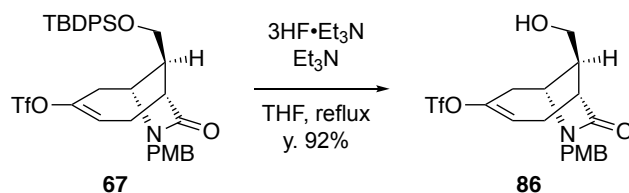
47

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (1H, br-s), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 7.8$, 7.8 Hz), 3.81 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 145.6, 132.2, 128.4, 122.5, 115.2, 107.9, 63.5.

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3283, 1589, 1471, 1294.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_7\text{H}_8\text{NNaO}$ $[\text{M}-\text{Br}+\text{Na}]^+$ 145.0504; found 145.0492.

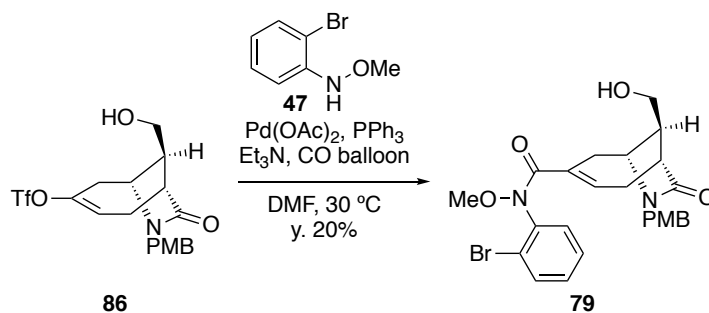


To a solution of **67** (58.2 mg, 86.4 μmol , 1.0 equiv) in THF (864 μL) were added triethylamine trihydrofluoride (70.4 μL , 432 μmol , 5.0 equiv) and triethylamine (120 μL , 864 μmol , 10.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred under reflux for 22 hours. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc at room temperature. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc) to afford **86** (34.5 g, 79.2 μmol) in 92% yield as a colorless amorphous powder.

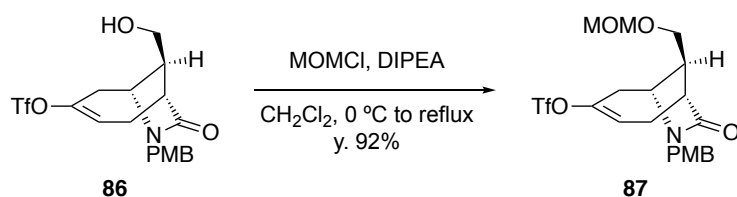
86

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.75 (1H, m), 4.88 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 3.84 (1H, dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.76-3.71 (2H, overlapped), 2.75-3.64 (2H, overlapped), 2.40 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 175.1, 159.3, 146.1, 129.3, 127.8, 121.3, 117.5 (q), 114.3, 59.4, 55.3, 53.7, 43.7, 41.6, 41.3, 33.3, 24.4.



A solution of **86** (5.6 mg, 14.9 μmol , 1.0 equiv), **47** (9.0 mg, 44.7 μmol , 3.0 equiv), palladium(II) acetate (0.5 mg, 2.2 μmol , 15 mol%), triphenylphosphine (1.2 mg, 4.4 μmol , 30 mol%), and triethylamine (10.4 μL , 74.5 μmol , 5.0 equiv) in degassed dry DMF (150 μL) was stirred at 30 $^\circ\text{C}$ under CO atmosphere. After 24 hours, the resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to afford **79** (1.5 mg, 2.9 μmol) in 20% yield as a colorless oil.

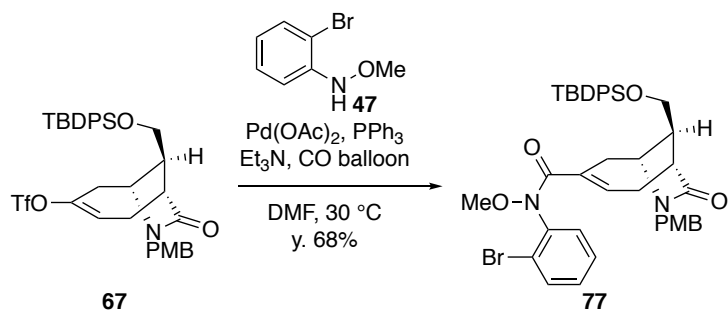


To a stirred solution of **86** (34.1 mg, 78.3 μmol , 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (390 μL) were added dropwise chloromethyl methyl ether (17.6 μL , 221 μmol , 3.0 equiv), *N,N*-diisopropylethylamine (54.6 μL , 313 μmol , 4.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred under reflux for 10 hours. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 (EtOAc/*n*-hexane = 8/2) to afford **87** (34.5 mg, 72.0 μmol) in 92% yield as a colorless oil.

87

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.77 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.58 (2H, s), 3.98 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.69 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.85-2.69 (4H, overlapped), 2.38 (1H, m).

ESI-LRMS (m/z): 502 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



A solution of **67** (23.2 mg, 34.4 μmol , 1.0 equiv), **47** (30.3 mg, 103 μmol , 3.0 equiv), palladium(II) acetate (0.4 mg, 1.7 μmol , 5 mol%), triphenylphosphine (0.9 mg, 3.4 μmol , 10 mol%), and Et_3N (24.0 mL, 172 μmol , 5.0 equiv) in degassed dry DMF (115 mL) was stirred at room temperature under CO atmosphere. After 20 hours, the resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/7$) to afford **77** (17.6 mg, 23.3 μmol) in 68% yield as a colorless oil.

77

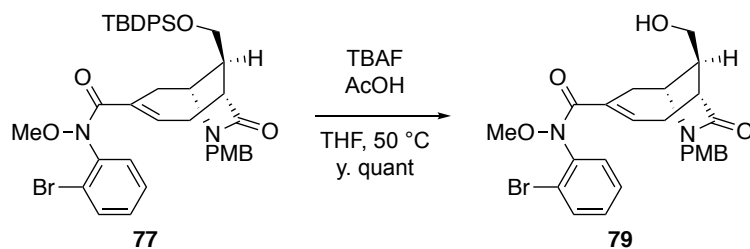
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.36 (4H, m), 7.33-7.30 (2H, overlapped), 7.22 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.92 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.69-3.63 (7H, overlapped), 2.95 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.71-2.59 (3H, overlapped), 2.44 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.34 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 0.99 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.9, 170.9, 159.1, 135.5, 135.4, 133.9, 133.3, 133.2, 132.0, 130.6, 130.2, 129.9, 129.8, 129.3, 128.4, 128.3, 127.8, 123.4, 114.1, 61.9, 61.0, 55.3, 54.9, 42.8, 42.5, 41.8, 30.4, 29.4, 26.8, 19.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.1$ (c 0.70, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2962, 2932, 2857, 1687, 1513, 1471, 1431, 1248, 1110.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{BrN}_2\text{NaO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 775.2179; found 775.2222.



To a solution of **77** (29.1 mg, 38.6 μmol , 1.0 equiv) in THF (386 mL) were added tetrabutylammonium fluoride (1 M in THF, 77.2 μL , 2.0 equiv) and AcOH (4.4 mL, 77.2 μmol , 2.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2 hours at 50 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc at room temperature. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 (EtOAc/*n*-hexane = 1/1) to afford **79** (1.24 g, 2.95 μmol) in quantitative yield as a colorless amorphous powder.

79

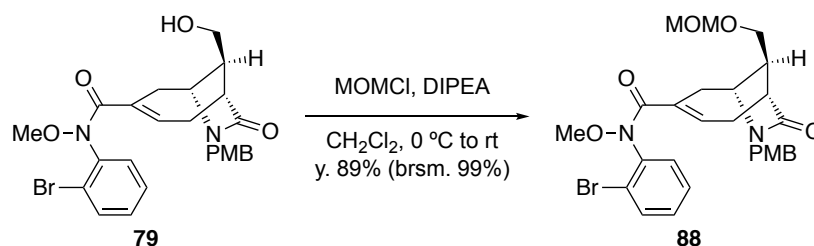
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.69 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.2$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.97 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.75-3.71 (5H, overlapped), 3.64-3.62 (2H, overlapped), 3.00 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.77 (1H, br-d, $J = 19.8$ Hz), 2.67-2.64 (2H, overlapped), 2.52 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.40 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.6, 171.0, 159.2, 138.3, 134.0, 132.3, 130.8, 130.4, 129.4, 128.4, 128.2, 123.5, 114.2, 62.0, 59.9, 55.3, 54.9, 42.9, 42.2, 41.7, 30.3, 29.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.2$ (c 0.373, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 1729, 1673, 1614, 1513, 1464, 1245, 1035.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 537.1001; found 537.0953.

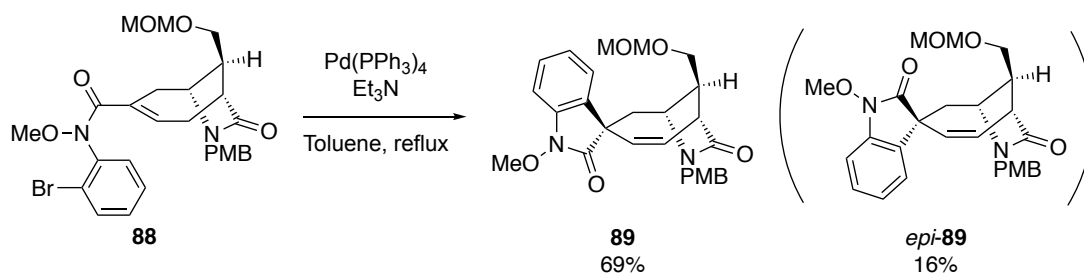


To a stirred solution of **79** (4.4 mg, 8.07 μmol , 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (160 μL) were added dropwise chloromethyl methyl ether (1.8 μL , 24.2 μmol , 3.0 equiv), *N,N*-diisopropylethylamine (7.0 μL , 40.4 μmol , 5.0 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was warmed to room temperature and then stirred for 22 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding H_2O and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 5/95$) to afford **88** (4.0 mg, 7.1 μmol) in 89% yield as a colorless oil together with recovered starting material **79** (0.5 mg, 0.1 μmol) in 11% yield.

88

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.2$ Hz), 7.18, (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.97 (1H, m), 4.98 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.70-3.62 (2H, overlapped), 3.55 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.01 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.79-2.68 (3H, overlapped), 2.47 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.37 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz).

ESI-LRMS (m/z): 581, 583 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



A solution of **88** (3.8 mg, 6.79 μmol , 1.0 equiv), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (3.1 mg, 2.7 μmol , 0.4 equiv), and triethylamine (9.5 μL , 67.9 μmol , 10 equiv) in degassed dry toluene (230 μL) was stirred under reflux for 13 hours under Ar atmosphere. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/CHCl₃ = 2/98) to afford **89** (2.2 mg, 4.6 μmol) in 69% yield as a white solid and *epi-89* (0.5 mg, 1.0 μmol) in 16% yield as a white solid.

89

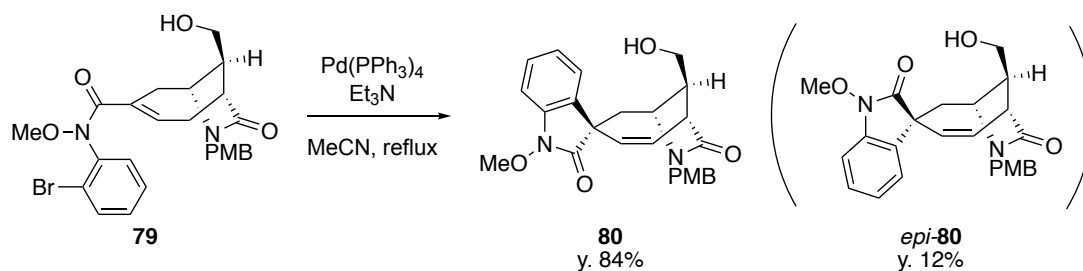
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 11.4, 9.6$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.02 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 3.85-3.80 (2H, overlapped), 3.78 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz), 2.81 (1H, dddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 7.2$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz), 2.21 (1H, br-d, $J = 10.8$ Hz).

ESI-LRMS (m/z): 501 [M+Na]⁺

epi-89

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.99 (1H, dd, $J = 11.4, 9.0$ Hz), 5.33 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.04 (3H, s), 3.99 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.38 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.27 (1H, dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz), 2.75 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 7.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 15.6, 1.2$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz).

ESI-LRMS (m/z): 501 [M+Na]⁺



A solution of **79** (19.1 mg, 37.1 μmol , 1.0 equiv), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (17.1 mg, 14.8 μmol , 0.4 equiv), and Et_3N (51.7 mL, 371 μmol , 10 equiv) in degassed dry MeCN (1.24 mL) was stirred under reflux for 90 hours under Ar atmosphere. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 3/97) to afford **80** (13.5 mg, 31.1 μmol) in 84% yield as a white solid and *epi-80* (2.0 mg, 4.6 μmol) in 12% yield as a white solid.

80

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.30 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.02 (1H, dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz), 5.23 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.05-3.98 (5H, overlapped), 3.81 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.77 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.21 (1H, dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz), 2.72 (1H, m), 2.35 (1H, br-s), 2.30 (1H, dd, $J = 16.8, 3.6$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 174.3, 171.9, 158.9, 138.7, 131.5, 129.5, 129.3, 128.8, 123.8, 123.4, 114.0, 107.5, 63.5, 59.7, 56.4, 55.3, 54.0, 45.4, 45.1, 44.7, 33.1.

$[\alpha]_D^{25} = +15.9$ (c 0.71, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3389, 3006, 2936, 1725, 1670, 1613, 1512, 1463, 1243, 1174, 1033, 744.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.1739; found 457.1694.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 205 (2.63), 227 (1.25), 258 (0.46).

epi-80

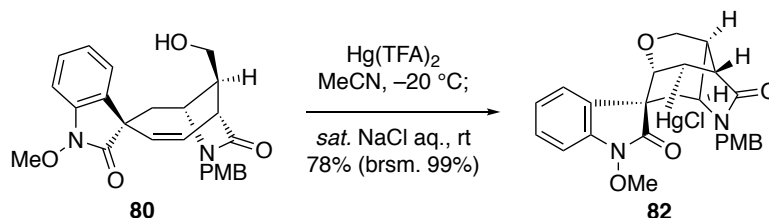
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.32 (1H, m), 7.13-7.12 (2H, overlapped), 7.08 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.01 (1H, dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 10.8, 8.4$ Hz), 4.05-4.02 (4H, overlapped), 3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.38 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 9.0, 7.2$ Hz), 2.71 (1H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 15.0, 1.2$ Hz), 2.13 (1H, dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.2, 174.9, 159.3, 138.7, 130.5, 130.3, 129.3, 128.8, 128.1, 127.5, 125.7, 124.0, 114.2, 107.7, 63.5, 59.3, 56.3, 55.3, 54.2, 45.1, 44.7, 44.5, 34.5.

IR (ATR) ν_{\max} [cm^{-1}]: 3402, 2934, 1730, 1672, 1613, 1513, 1464, 1245, 1034, 752.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 457.1739; found 457.1734.

UV (MeOH) λ_{\max} nm (log ϵ): 204 (2.39), 226 (1.08), 258 (0.36).



To a stirred solution of **80** (3.4 mg, 7.8 μmol , 1.0 equiv) in dry MeCN (157 μL) was added mercury(II) trifluoroacetate (3.7 mg, 8.6 μmol , 1.1 equiv) at -20 $^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at -20 $^{\circ}\text{C}$ for 5 hours before saturated aqueous NaCl (157 μL) was added at the same temperature. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at the same temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- 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 preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 3/97) to afford **82** (4.1 mg, 6.1 μmol) in 78% yield as a white solid together with recovered starting material **80** (0.7 mg, 1.6 μmol) in 20% yield.

82

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.25 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 11.4, 3.0 Hz), 4.19 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.10 (3H, s), 3.95 (1H, d, J = 4.2 Hz), 3.91 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 9.0, 4.2 Hz), 2.97 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.27 (1H, dd, J = 16.2, 3.0 Hz), 2.23 (1H, dd, J = 16.2, 2.4 Hz).

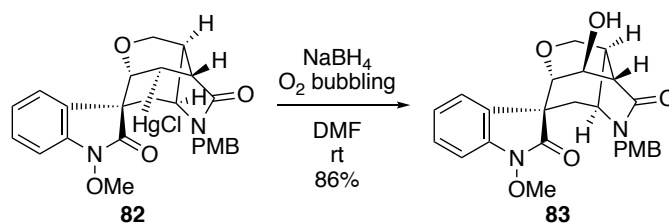
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 179.2, 173.1, 159.1, 138.0, 131.3, 129.5, 128.7, 128.3, 124.7, 124.0, 114.1, 107.4, 79.8, 64.4, 61.5, 59.0, 56.7, 55.3, 46.1, 44.1, 43.4, 36.8, 32.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.5$ (c 0.27, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{\max} [cm^{-1}]: 3008, 2930, 1698, 1666, 1614, 1512, 1464, 1241, 1104, 1036, 745.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClHgN}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 693.1056; found 693.1079.

UV (MeOH) λ_{\max} nm (log ϵ): 204 (2.03), 263 (0.28).



A stirred solution of **82** (61.3 mg, 91.6 μmol , 1.0 equiv) in dry DMF (2.44 mL) was vigorously bubbled with O_2 and to this, a solution of NaBH_4 (5.2 mg, 137 μmol , 1.5 equiv) in dry DMF (0.61 mL) was added at room temperature. O_2 was vigorously bubbled through the reaction mixture for 10 minutes at the same temperature. The reaction was quenched by adding water and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- 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 (MeOH/ CHCl_3 = 3/97) to afford **83** (35.6 mg, 79.0 μmol) in 86% yield as a colorless oil.

83

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.21 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.64 (1H, br-s), 4.39 (1H, dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.02 (3H, s), 3.80 (1H, br-s), 3.77 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.16 (1H, br-s), 2.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.66 (1H, m), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz), 2.19 (1H, dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz).

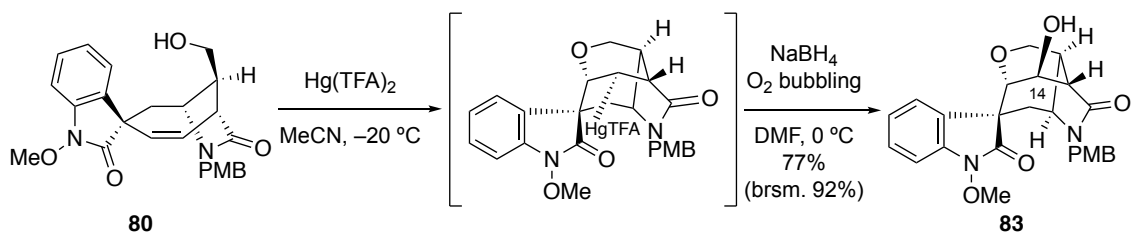
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 173.3, 170.9, 159.1, 138.4, 130.8, 129.5, 128.7, 128.4, 124.5, 123.7, 114.1, 107.2, 79.4, 66.8, 63.9, 61.4, 57.8, 55.3, 53.6, 47.2, 43.9, 33.9, 31.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -94$ (c 0.07, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3390, 2923, 1722, 1673, 1614, 1513, 1464, 1320, 1245, 1034, 751.

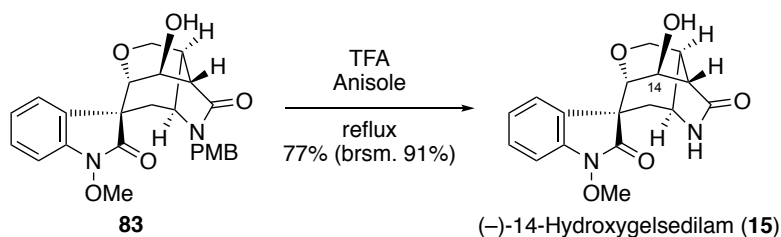
HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 473.1689; found 473.1671.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 203 (1.55), 259 (0.20).



To a stirred solution of **80** (5.0 mg, 11.5 μmol , 1.0 equiv) in dry MeCN (230 μL) was added mercury(II) trifluoroacetate (5.4 mg, 12.7 μmol , 1.1 equiv) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hour at the same temperature, and the resultant mixture was evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in dry DMF (310 μL) and bubbled with O_2 at $0\text{ }^\circ\text{C}$. To a stirred this solution was added NaBH_4 (0.7 mg, 17.4 μmol , 1.5 equiv) in dry DMF (80 μL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. O_2 was vigorously bubbled through the reaction mixture for 15 minutes at the same temperature. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 2/98$) to afford **83** (4.0 mg, 8.88 μmol) in 77% yield as a colorless oil together with recovered starting material **80** (0.8 mg, 1.8 μmol) in 16% yield.



A solution of **83** (28.0 mg, 62.2 μmol , 1.0 equiv), anisole (311 μL), and trifluoroacetic acid (3.11 mL) was stirred under reflux for 49 hours under Ar atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 $^\circ\text{C}$ and then diluted with 10% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 10% MeOH- 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 (MeOH/ CHCl_3 = 1/9) to afford 14-hydroxygelsedilam (**15**) (15.7 mg, 47.5 μmol) in 77% yield as a white solid together with recovered starting material **83** (4.3 mg, 9.5 μmol) in 15% yield.

14-Hydroxygelsedilam (**15**)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ ppm: 7.55 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.08 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.64 (1H, br-s), 2.87 (1H, m), 2.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 4.2$ Hz), 2.00 (1H, dd, $J = 15.6, 2.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 179.6, 173.0, 139.3, 132.9, 129.6, 125.8, 124.8, 108.1, 80.5, 67.5, 64.0, 62.1, 57.8, 55.2, 47.7, 37.4, 37.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -109$ (c 0.08, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3341, 2917, 1713, 1687, 1618, 1469, 1331, 1240, 1048, 754.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.1113; found 353.1118.

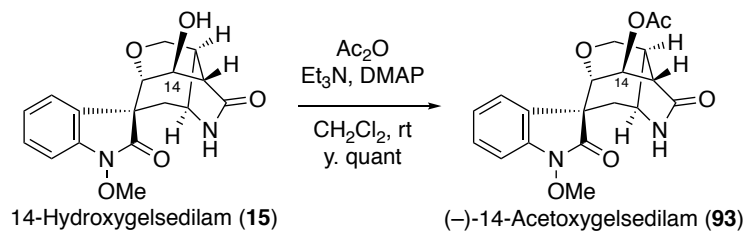
UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 204 (2.31), 256 (0.50).

CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.279 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (304), -1.49 (261), 0 (248), +1.57 (236), 0 (227), -7.71 (212).

Natural product: CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.280 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (304), -3.11 (260), 0 (248), +4.33 (235), 0 (224), -12.65 (213).



To a solution of **15** (3.9 mg, 12 μmol , 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (240 μL) were added acetic anhydride (1.3 μL , 14 μmol , 1.2 equiv), Et_3N (3.3 μL , 24 μmol , 2.0 equiv), and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (0.3 mg, 2.4 μmol , 0.2 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 75 minutes at the same temperature. The reaction was quenched by adding water and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) to afford 14-acetoxygelsedilam (**93**) (4.6 mg, 12 μmol) in quantitative yield as a colorless oil.

14-Acetoxygelsedilam (**93**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.32 (1H, br-s), 5.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.28 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz), 4.14 (1H, m), 3.92 (3H, s), 2.90 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 16.2, 3.6$ Hz), 2.16 (1H, dd, $J = 16.2, 2.4$ Hz), 2.02 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 175.9, 170.7, 169.8, 138.5, 130.4, 128.6, 124.1, 123.5, 107.2, 75.6, 69.2, 63.7, 61.6, 55.9, 53.7, 42.8, 36.0, 35.5, 21.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -81.4$ (c 0.18, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2925, 1724, 1615, 1464, 1235, 1055, 753.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 395.1219; found 395.1241.

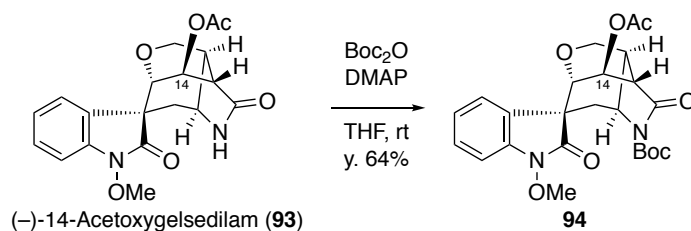
UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 210 (2.67), 257 (0.61).

CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.166 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (306), -10.78 (261), 0 (248), +12.39 (236), 0 (226), -29.92 (212).

Natural product: CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.280 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (300), -5.07 (262), 0 (248), +7.72 (235), 0 (223), -15.10 (211).



To a solution of **93** (2.0 mg, 5.4 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (270 μL) were added di-*tert*-butyl dicarbonate (9.3 mL, 43 μmol , 8.0 equiv) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (3.9 mg, 32 μmol , 6.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 19 hours at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/CHCl₃ = 5/95) to afford **94** (1.6 mg, 3.4 μmol) in 64% yield as a colorless oil.

94

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.67 (1H, br-s), 4.57 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.30 (1H, br-d, $J = 10.8$ Hz), 3.97 (3H, s), 3.92 (1H, br-s), 2.90 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.78 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 15.6, 3.0$ Hz), 2.03 (3H, s), 1.54 (9H, s).

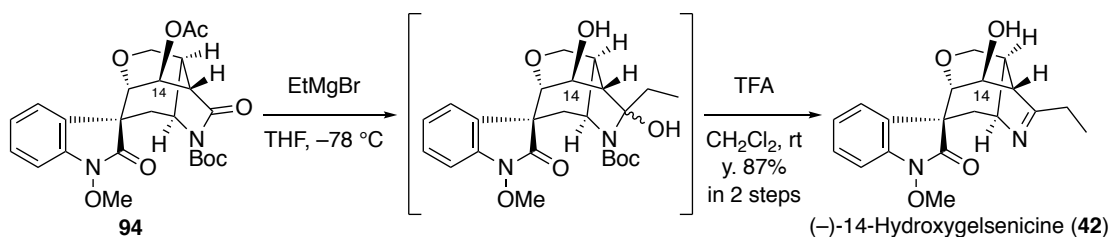
¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ ppm: 171.6, 170.4, 169.6, 150.1, 138.6, 130.3, 128.8, 114.0, 123.6, 107.2, 83.3, 75.6, 68.8, 63.7, 61.1, 59.6, 53.6, 45.6, 32.9, 32.3, 28.1, 21.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -28.5$ (c 0.04, CHCl₃)

IR (ATR) ν_{max} [cm⁻¹]: 2975, 2930, 2887, 1789, 1721, 1312, 1230, 1146, 753.

HR-ESIMS: calcd. for C₂₄H₂₈N₂NaO₈ [M+Na]⁺ 495.1743; found 495.1750.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 209 (1.99), 256 (0.36).



To a stirred solution of **94** (1.6 mg, 3.4 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (843 μL) was added dropwise ethylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O , 6.8 μL , 6.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before warming to room temperature and stirred for another 15 minutes at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with 10% MeOH-CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 10% MeOH-CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (169 μL) and trifluoroacetic acid (3.4 μL) was added to the solution at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then diluted with 5% MeOH-CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH-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 preparative thin-layer chromatography ($\text{MeOH/CHCl}_3 = 7/93$) to afford 14-hydroxygelsenicine (**42**) (1.0 mg, 2.9 μmol) in 87% yield in two steps as a colorless oil.

14-Hydroxygelsenicine (**42**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.45 (1H, br-s), 4.44 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.41 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.67 (1H, br-s), 2.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.77 (1H, dq, $J = 17.4, 7.2$ Hz), 2.59 (1H, m), 2.50 (1H, dq, $J = 17.4, 7.2$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz), 1.29 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz).

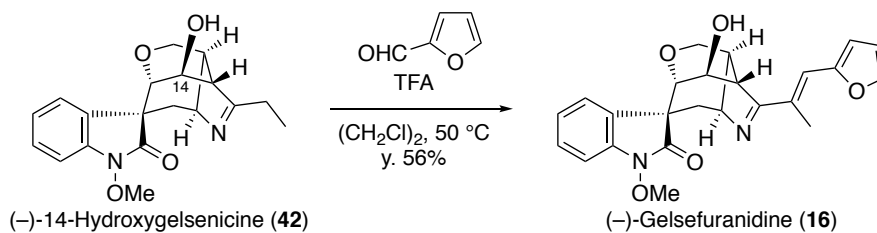
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 181.4, 170.8, 138.0, 131.6, 128.3, 124.5, 123.5, 106.8, 79.2, 71.7, 66.4, 63.4, 61.7, 53.7, 52.2, 38.3, 37.5, 26.0, 9.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -113$ (c 0.05, CHCl_3), Natural product: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -116$ (c 0.78, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2936, 2909, 1719, 1643, 1616, 1464, 1319, 1232, 1040, 1013, 878, 747.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1658; found 343,1703.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 210 (2.07), 258 (0.46).



To a solution of **42** (5.1 mg, 15 μ mol, 1.0 equiv) in dry (CH₂Cl)₂ (300 μ L) were added 2-furaldehyde (6.2 μ L, 74.5 μ mol, 5.0 equiv) and trifluoroacetic acid (1.1 μ L, 15 μ mol, 1.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 41 hours at 50 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ at 0 °C and then diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 (MeOH/CHCl₃ = 2/98) to afford gelsefuranidine (**16**) (3.5 μ g, 8.3 μ mol) in 56% yield as a white solid.

Gelsefuranidine (**16**)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ ppm: 7.53 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.27 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 6.97 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 6.49 (1H, br-s), 4.63 (1H, m), 4.52 (1H, br-s), 4.51 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 3.91 (3H, s), 3.66 (1H, br-s), 3.43 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.67 (1H, m), 2.50 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.8 Hz), 2.46 (3H, s), 2.39 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ ppm: 177.0, 170.6, 152.8, 142.9, 138.1, 131.5, 130.8, 128.4, 124.6, 123.5, 122.9, 112.9, 111.9, 106.8, 79.5, 72.6, 67.5, 63.4, 61.9, 53.7, 49.0, 38.3, 37.4, 15.0.

$[\alpha]_D^{20} = -152$ (*c* 0.18, CHCl₃)

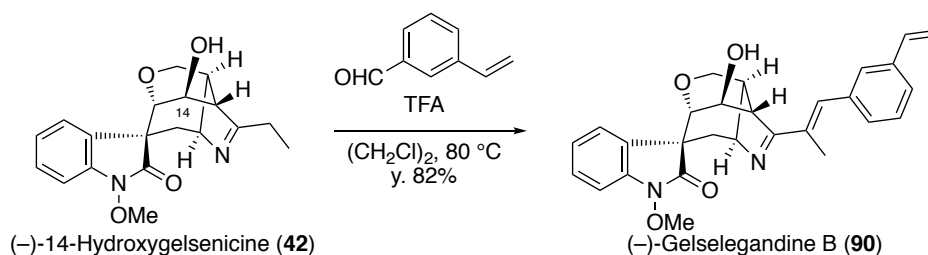
IR (ATR) ν_{\max} [cm⁻¹]: 2923, 2853, 1722, 1617, 1588, 1465, 1315, 1041, 1016, 748.

HR-ESIMS: calcd. for C₂₄H₂₅N₂O₅ [M+H]⁺ 421.1764; found 421.1771.

UV (MeOH) λ_{\max} nm (log ϵ): 204 (1.15), 308 (0.97).

CD (MeOH, 24 °C, *c* 0.252 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (347), +2.65 (306), 0 (281), -9.04 (260), 0 (244), +2.23 (236), 0 (231), -20.51 (214).



To a solution of **42** (4.2 mg, 12 μ mol, 1.0 equiv) in dry $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (246 μ L) were added 3-vinylbenzaldehyde (7.8 μ L, 61.3 μ mol, 5.0 equiv) and trifluoroacetic acid (0.9 μ L, 12 μ mol, 1.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 hours at 80 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 $^\circ\text{C}$ and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 2/98$) to afford gelselegandine B (**90**) (4.6 mg, 10 μ mol) in 82% yield as a white solid.

Gelselegandine B (90)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ ppm: 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.40 (3H, overlapped), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.57 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz), 4.47 (1H, br-d, $J = 1.8$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.61 (1H, br-s), 3.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.71 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 15.6, 4.8$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.22 (1H, br-d, $J = 15.6$ Hz).

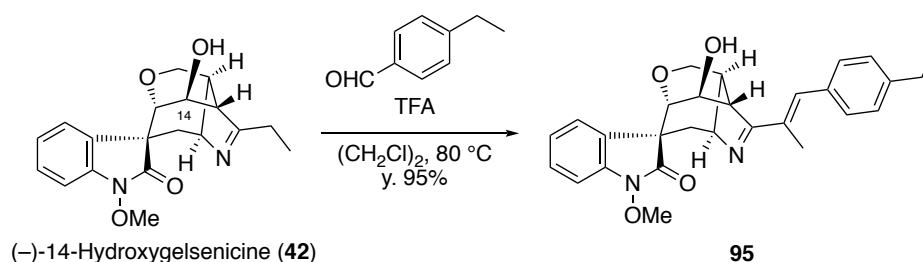
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 180.0, 173.0, 139.14, 139.09, 138.5, 138.0, 137.7, 134.3, 133.2, 130.1, 129.57, 129.55, 128.6, 126.6, 126.0, 124.8, 114.6, 108.0, 80.7, 73.5, 68.2, 64.0, 62.1, 55.5, 50.4, 39.6, 38.2. 15.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -64.1$ (c 0.23, MeOH), Natural product: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -65.0$ (c 0.1, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2920, 2868, 1721, 1617, 1594, 1475, 1464, 1317, 1233, 1040, 747.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.2127; found 457.2104.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 207 (2.35), 254 (2.48).



To a solution of **42** (4.0 mg, 12 μmol , 1.0 equiv) in dry $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (234 μL) were added 4-ethylbenzaldehyde (7.8 μL , 58.4 μmol , 5.0 equiv) and trifluoroacetic acid (0.9 μL , 12 μmol , 1.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 hours at 80 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 $^\circ\text{C}$ and then diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two 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 preparative thin-layer chromatography ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 5/95$) to afford **95** (5.1 mg, 11 μmol) in 95% yield as a white solid.

95

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ ppm: 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.46 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.36 (1H, br-d, $J = 1.8$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.50 (1H, br-s), 3.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.60-2.56 (3H, overlapped), 2.52 (1H, dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.11 (1H, br-d, $J = 15.0$ Hz), 1.16 (1H, t, $J = 7.2$ Hz).

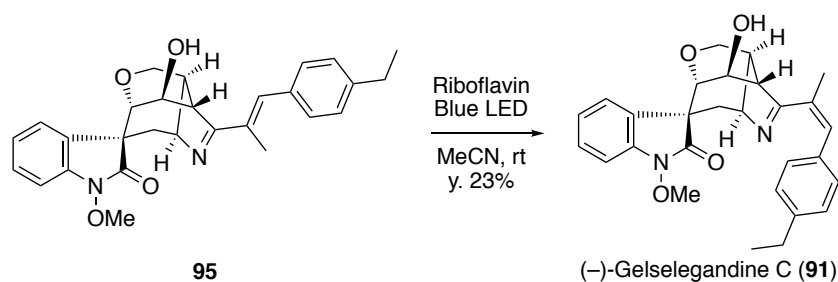
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 180.2, 173.0, 145.5, 139.1, 138.1, 135.6, 133.3, 133.2, 130.9, 129.5, 128.8, 126.0, 124.8, 108.0, 80.8, 73.4, 68.3, 64.0, 62.2, 55.5, 50.3, 39.6, 38.2, 29.7, 16.0, 15.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -85.7$ (c 0.26, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2966, 2925, 2868, 1725, 1617, 1586, 1465, 1317, 1041, 748.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2284; found 459.2253.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 210 (2.11), 285 (1.82).



To a solution of **95** (4.7 mg, 10 μmol , 1.0 equiv) in dry MeCN (152 μL) was added riboflavin (0.2 mg, 0.5 μmol , 5 mol%) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 hours at the same temperature under blue LED irradiation (450 nm, radiant flux 10 W). The resulting mixture was passed through a silica gel short column and the eluate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 2/98) to afford gelselegandine C (**91**) (1.1 mg, 2.4 μmol) in 23% yield as a white solid together with 23% of the recovered starting material.

Gelselegandine C (**91**)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ ppm: 7.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 6.97-6.96 (2H, overlapped), 4.50 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 10.8, 4.2 Hz), 4.20 (1H, d, J = 1.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.38 (1H, br-s), 2.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.64 (1H, q, J = 7.8 Hz), 2.58-2.53 (2H, overlapped), 2.48 (3H, s), 2.26 (1H, br-d, J = 15.6 Hz), 1.23 (1H, t, J = 7.8 Hz).

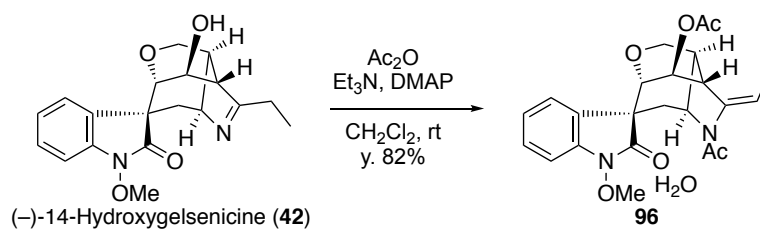
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 180.4, 173.1, 145.2, 139.3, 136.4, 135.1, 134.4, 132.9, 129.7, 129.5, 128.9, 126.3, 124.7, 108.0, 81.4, 73.1, 66.9, 63.9, 62.0, 55.0, 53.1, 38.9, 38.0, 29.6, 24.2, 16.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -49.3$ (c 0.07, MeOH), Natural product: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.6$ (c 0.09, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2962, 2917, 2868, 1726, 1615, 1581, 1464, 1232, 1041, 751.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.2284; found 459.2280.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 203 (1.34), 282 (0.79).



To a solution of **94** (6.9 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (240 μL) were added acetic anhydride (5.7 μL , 61 μmol , 3.0 equiv), Et_3N (14.1 μL , 101 μmol , 5.0 equiv), and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (2.5 mg, 20 μmol , 1.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding water and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- 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 (MeOH/ CHCl_3 = 3/97) to afford **96** (6.3 mg, 15 μmol) in 73% yield as a colorless oil.

96

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.61 (1H, br-s), 5.21 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.74 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.70 (1H, br-s), 3.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.2, 1.8$ Hz), 2.56 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.11 (1H, dd, $J = 16.2, 3.6$ Hz), 2.06 (3H, s), 1.76 (1H, d, $J = 6.6$ Hz).

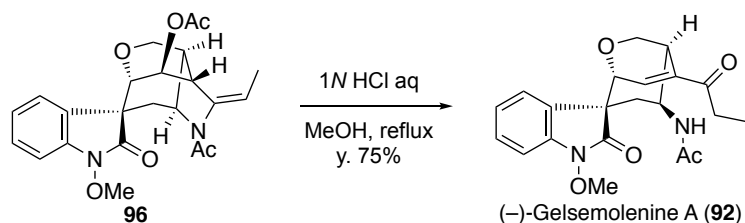
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 170.7, 170.6, 169.8, 141.1, 138.2, 130.9, 128.5, 124.3, 123.4, 106.9, 103.8, 75.9, 71.3, 63.5, 61.9, 60.6, 53.6, 41.8, 34.2, 30.8, 26.0, 21.1, 14.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -91.4$ (c 0.12, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2923, 2879, 2853, 1723, 1670, 1642, 1388, 1234, 1024, 750.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 449.1689; found 449.1686.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 207 (1.19), 254 (0.44).



A solution of **96** (3.4 mg, 8.0 μmol , 1.0 equiv), MeOH (200 μL), and 1N aqueous HCl (80 μL) was stirred under reflux for 22 hours under Ar atmosphere. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 $^\circ\text{C}$ and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- 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 preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 5/95) to afford gelsemolenine A (**92**) (2.3 mg, 6.0 μmol) in 75% yield as a white solid.

Gelsemolenine A (**94**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.44 (1H, br-d, J = 7.8 Hz), 4.40 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.26 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.99 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 3.31 (1H, br-d, J = 1.2 Hz), 3.04 (1H, dq, J = 18.0, 7.2 Hz), 2.78 (1H, dq, J = 18.0, 7.2 Hz), 2.05 (1H, dd, J = 13.8, 4.8 Hz), 1.94 (3H, s), 1.61 (1H, dd, J = 13.8, 10.2 Hz), 1.21 (3H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 201.2, 171.7, 169.0, 139.7, 139.0, 137.5, 128.8, 126.8, 126.5, 123.7, 107.5, 72.0, 67.5, 63.6, 53.0, 47.1, 38.1, 35.4, 30.6, 23.4, 8.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -142 (c 0.05, MeOH), Natural product: $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -19.4 (c 0.310, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3304, 2923, 2852, 1718, 1660, 1617, 1525, 1463, 1190, 748.

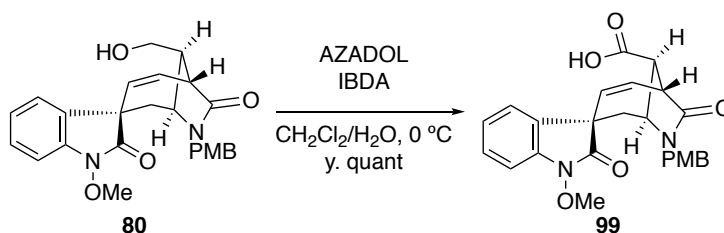
HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.1583; found 407.1582.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 204 (2.14), 245 (1.01).

CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.466 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (377), -0.83 (325), 0 (301), +0.48 (287), 0 (268), -8.82 (231), 0 (218), +6.87 (207).

第二章付属実験



To a solution of **80** (5.0 mg, 11.5 μmol , 1.0 equiv) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 1.0 mL) were added AZADOL[®] (0.4 mg, 2.3 μmol , 20 mol%), iodobenzene diacetate (9.3 mg, 29 μmol , 2.5 equiv) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 10 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ at 0 $^\circ\text{C}$. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 10/90) to afford **99** (5.2 mg, 11.5 μmol) in quantitative yield as a white solid.

99

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 600 MHz) δ ppm: 7.36 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 11.4, 9.0$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 3.99 (3H, s), 3.92 (1H, m), 3.91 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.40 (1H, dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz), 3.08 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 4.2, 16.2$ Hz).

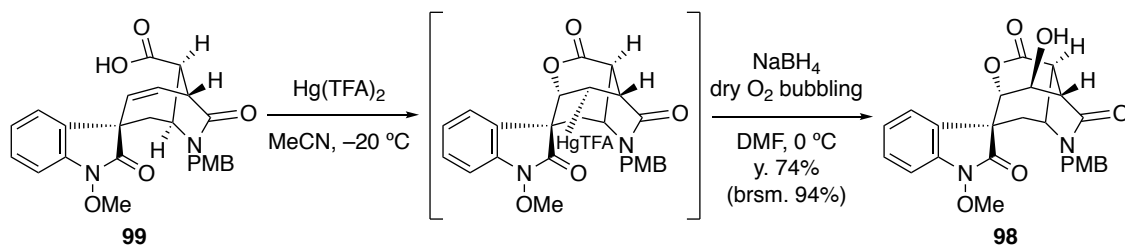
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 176.8, 175.1, 174.4, 160.7, 139.6, 133.8, 133.5, 130.6, 130.3, 130.2, 129.6, 125.7, 125.1, 115.2, 108.3, 64.0, 58.7, 55.7, 55.1, 52.3, 49.9, 46.7, 34.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +25.1$ (c 1.15, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3473, 1719, 1676, 1614, 1512, 1244.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 471.1532; found 471.1540.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 203.5 (2.70), 225 (1.28), 257 (0.43).



To a stirred solution of **99** (5.2 mg, 11.6 μmol , 1.0 equiv) in dry MeCN (230 μL) was added mercury(II) trifluoroacetate (5.5 mg, 12.8 μmol , 1.1 equiv) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at the same temperature, and the resultant mixture was evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in dry DMF (330 μL) and bubbled with O_2 at $0\text{ }^\circ\text{C}$. To a stirred this solution was added NaBH_4 (0.7 mg, 17.4 μmol , 1.5 equiv) in dry DMF (70 μL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. O_2 was vigorously bubbled through the reaction mixture for 15 minutes at the same temperature. The resulting mixture was filtered through Celite[®]. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 1/9) to afford **98** (3.7 mg, 7.97 μmol) in 86% yield as a colorless oil.

98

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ ppm: 7.48 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.88 (1H, s), 4.57 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.90 (1H, ddd, $J = 9.0, 3.0, 3.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.65 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.49 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 3.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.28 (1H, br-d, $J = 15.6$ Hz), 2.02 (1H, d, $J = 15.6, 3.0$ Hz).

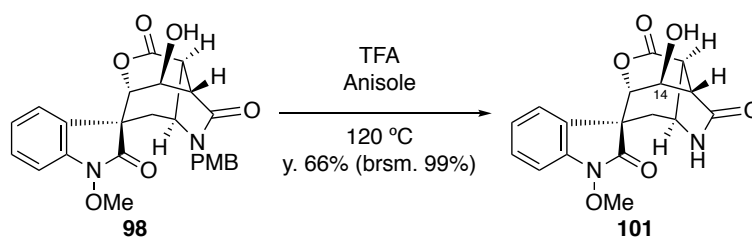
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 171.7, 169.6, 169.4, 159.4, 138.1, 129.5, 128.9, 127.1, 124.5, 124.4, 114.4, 107.6, 85.5, 65.5, 64.1, 55.3, 53.4, 50.6, 50.4, 44.1, 41.5, 31.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -73.7$ (c 0.318, CHCl_3)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3394, 1753, 1725, 1687, 1615, 1513, 1465, 1246.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.1481; found 487.1474.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 202.5 (2.14), 223 (0.87), 258 (0.33).



To a stirred solution of **98** (3.0 mg, 6.46 mmol, 1.0 equiv) in trifluoroacetic acid (320 μ L) was added anisole (32 μ L) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at 120 $^{\circ}$ C for 36 hours before a solution of anisole (64 μ L) was added at the room temperature. The reaction mixture was warmed at 120 $^{\circ}$ C and stirred for 4 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at 0 $^{\circ}$ C and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 1/9) to afford **101** (1.5 mg, 2.90 μ mol) in 67% yield as a white solid together with recovered starting material **98** (1.0 mg, 2.2 μ mol) in 33% yield.

101

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ ppm: 7.51 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.2, 7.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.27 (1H, br-s), 4.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 4.56 (1H, s), 4.26 (1H, ddd, J = 8.4, 2.4, 2.4 Hz), 3.98 (3H, s), 3.73 (1H, dd, J = 8.4, 8.4 Hz), 3.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 15.6, 2.4 Hz), 2.18 (1H, d, J = 3.0, 15.6 Hz).

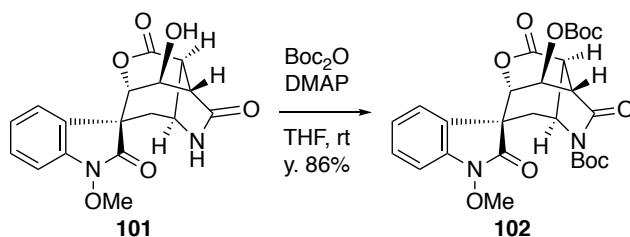
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 177.2, 171.44, 171.42, 139.5, 131.2, 130.4, 125.4, 125.3, 108.6, 86.8, 66.7, 64.2, 53.0, 51.7, 51.0, 44.3, 37.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -31.5$ (c 0.069, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 3045, 2938, 2860, 1677, 1049.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 367.0906; found 367.0889.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 208 (1.47), 257 (0.27).



To a solution of **101** (2.2 mg, 6.39 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (320 μL) were added di-*tert*-butyl dicarbonate (7.3 μL , 31.9 μmol , 5.0 equiv) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (0.4 mg, 3.2 μmol , 0.5 equiv) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 22 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding water and then diluted with EtOAc. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with EtOAc. 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 preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 2/98) to afford **102** (3.0 mg, 5.5 μmol) in 86% yield as a colorless oil.

102

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ ppm: 7.47 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.65 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.67 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.61 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz), 3.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 2.14 (1H, d, $J = 16.2, 3.6$ Hz), 1.54 (9H, s), 1.42 (9H, s).

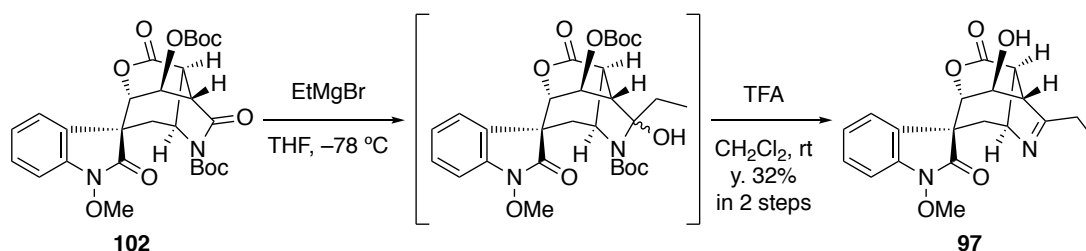
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 170.5, 170.2, 169.3, 153.1, 151.0, 139.8, 131.1, 129.9, 125.72, 125.66, 109.2, 85.6, 85.3, 83.1, 71.1, 65.3, 56.0, 51.8, 49.6, 41.3, 34.6, 29.4, 29.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -12.45$ (c 0.183, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 1796, 1763, 1729, 1310, 1280, 1247, 1156.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 567.1955; found 567.1944.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 208 (1.32), 257 (0.21).



To a stirred solution of **102** (3.5 mg, 6.43 μmol , 1.0 equiv) in dry THF (640 μL) was added dropwise ethylmagnesium bromide (3.0 M in THF, 20 μL , 3.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure.

The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (640 μL) and trifluoroacetic acid (64 μL) was added to the solution at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 16 hours at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 5/95) to afford **97** (0.9 mg, 2.5 μmol) in 39% yield in two steps as a white solid.

97

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz), δ ppm: 7.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.2$, 7.2 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.73 (1H, s), 4.69 (1H, m), 4.44 (1H, br-s), 3.98 (3H, s), 3.42 (1H, dd, $J = 8.4$, 8.4 Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz), 2.81 (1H, qd, $J = 17.4$, 7.2 Hz), 2.54 (1H, qd, $J = 17.4$, 7.2 Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.2$, 2.4 Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 16.2$, 4.2 Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

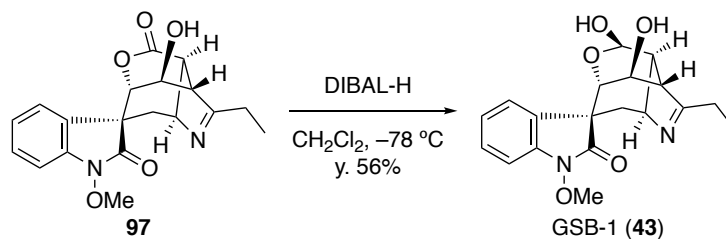
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 179.3, 171.5, 169.8, 137.8, 129.7, 129.2, 124.6, 124.3, 107.3, 85.1, 69.3, 65.6, 63.7, 56.9, 50.4, 46.0, 37.1, 26.0, 10.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -111$ (c 0.039, MeOH)

IR (ATR) ν_{max} [cm^{-1}]: 2922, 1747, 1725, 1468, 1042.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1451; found 357.1431.

UV (MeOH) λ_{max} nm ($\log \epsilon$): 208.5 (1.37), 258 (0.26).



To a stirred solution of **97** (0.9 mg, 2.52 μmol , 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (250 μL) was added dropwise diisobutylaluminum Hydride (1.02 M in *n*-hexane, 5.0 μL , 2.0 equiv) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 hour. The reaction was quenched by adding saturated aqueous potassium sodium tartrate and then diluted with 5% MeOH- CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with 5% MeOH- CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 5/95) to afford GSB-1 (**43**) (0.5 mg, 1.4 μmol) in 56% yield as a white solid.

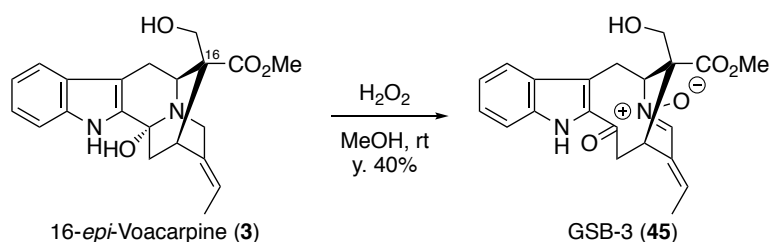
GSB-1 (43)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz,) δ ppm: 7.52 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 7.2$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.77 (1H, s), 4.50-4.47 (2H, overlapped), 4.00 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 2.83-2.79 (2H, overlapped), 2.53 (1H, m), 2.33 (1H, dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz), 2.28 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.1607; found 359.1653.

CD (MeOH, $24\text{ }^\circ\text{C}$, c 0.279 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (312), +0.35 (290.5), 0 (279), -3.01 (261), 0 (250), +6.33 (233), 0 (220), -10.23 (206.5).



To a stirred solution of 16-*epi*-voacarpine (**3**) (3.1 mg, 8.41 μmol , 1.0 equiv) in dry MeOH (170 μL) was added hydrogen peroxide (30%, 1.9 μL , 2.0 equiv) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 18 hours at the same temperature, and the resultant mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by NH-silica gel preparative thin-layer chromatography (MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 3/97$) to afford GSB-3 (**45**) (1.3 mg, 3.4 μmol) in 40% yield as a white solid.

GSB-3 (**45**)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz,) δ ppm: 7.82 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 6.74 (1H, s), 5.61 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 16.2, 10.2$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 14.4, 12.6$ Hz), 1.89 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 & 2 drops of CD_3OD , 600 MHz,) δ ppm: 7.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33-7.31 (2H, overlapped), 7.16 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.75 (1H, s), 5.70 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.34 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.20 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 15.0, 10.2$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.48 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.13 (1H, dd, $J = 14.4, 12.6$ Hz), 1.89 (3H, d, $J = 7.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 & 2 drops of CD_3OD , 150 MHz) δ ppm: 188.6, 173.0, 138.9, 136.2, 134.4, 132.1, 130.5, 129.5, 127.2, 121.4, 121.0, 116.6, 111.8, 64.3, 63.2, 55.3, 53.3, 38.1, 28.1, 21.4, 15.9.

HR-ESIMS: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1426; found 405.1428.

UV (MeOH) λ_{max} nm (log ϵ): 317.5 (0.630), 285.5 (1.69), 239 (0.767), 204 (1.35).

CD (MeOH, 24 $^\circ\text{C}$, c 0.297 mM)

$\Delta\epsilon$ (λ nm): 0 (369), +12.8 (316), 0 (297), -14.0 (282), -2.68 (247), -2.889 (242), -1.89 (229), -10.2 (207).

参考文献

- 1) Xu, Y.K.; Yang, S.P.; Liao, S.G.; Zhang, H.; Lin, L.P.; Ding, J.; Yue, J.M. Alkaloids from *Gelsemium elegans*. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1347-1350.
- 2) Kitajima, M.; Arai, Y.; Takayama, H.; Aimi, N. A chemical study on “Yakatsu” stored in Shosoin Repository. Isolation and characterization of four indole alkaloids from a 1250 year-old sample of the Chinese toxic medicine. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **1998**, *74*, 159-163.
- 3) Takayama, H.; Sakai, S. in G. A. Cordell (Ed.) THE ALKALOIDS, Vol49, 1-78. Academic Press, New York, **1998**.
- 4) Lin, L.Z.; Cordell, G.A. Gelsemamide and 11-methoxygelsemamide, two novel secoindole alkaloids from *gelsemium elegans*. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1177-1180.
- 5) Ponglux, D.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H.; Ogata, K.; Aimi, N.; Sakai, S. A new class of indole alkaloid ‘elegansamine’ constructed from a monoterpene indole alkaloid and an iridoid. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5395-5396.
- 6) Takayama, H.; Kitajima, M.; Ogata, K.; Sakai, S. The first and biomimetic construction of the new skeleton of gelselegine-type oxindole alkaloids. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4583-4584.
- 7) Ponglux, D.; Wongseripipatana, S.; Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Ogata, K.; Phisalaphong, C.; Aimi, N.; Sakai, S. Studies on the indole alkaloids of *Gelsemium elegans* (Thailand): structure elucidation and proposal of biogenetic route. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5075-5094.
- 8) Kitajima, M.; Takayama, H.; Sakai, S. Synthesis of a novel gelsedine-type *Gelsemium* alkaloids, gelsemicine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, *1*, 1573-1578.
- 9) Takayama, H.; Tominaga, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. First synthesis of the novel *Gelsemium* alkaloids, gelselegine, gelsenicine, and gelsedine using a biomimetic approach. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4381-4385.
- 10) Kitajima, M.; Kobayashi, H.; Kogure, N.; Takayama, H. New oxindole and indole alkaloids from *Gelsemium rankinii*. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987-5992.
- 11) Lin, L.Z.; Cordell, G.A.; Ni, C.Z.; Clardy, J. Two oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Phytochem.* **1990**, *29*, 3013-3017.
- 12) Yamada, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. Spectroscopic analyses and chemical transformation for structure elucidation of two novel indole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3341-3344.

- 13) Yamada, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. Seven new monoterpene indole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 166-173.
- 14) Yamada, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Takayama, H. Four novel gelsedine-type oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7690-7694.
- 15) Kogure, N.; Kobayashi, H.; Ishii, N.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. New humantenine-type indole alkaloids with iridoid unit from *Gelsemium* species. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3638-3642.
- 16) Kitajima, M.; Watanabe, K.; Maeda, H.; Kogure, N.; Takayama, H. Asymmetric total synthesis of sarpagine-related indole alkaloids hydroxygardnerine, hydroxygardnutine, gardnerine, (*E*)-16-*epi*-normacusine B, and koumine. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1912-1915.
- 17) Kitajima, M.; Nakamura, N.; Kogure, N.; Ogawa, M.; Mitsuno, Y.; Ono, K.; Yano, S.; Aimi, N.; Takayama, H. Isolation of gelsedine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans* and evaluation of the cytotoxic activity of *Gelsemium* alkaloids for A431 epidermoid carcinoma cells. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 715-718. and **2007**, *70*, 142.
- 18) Zhang, W.; Xu, W.; Wang, G.Y.; Gong, X.Y.; Li, N.P.; Wang, L.; Ye, W.C. Gelsekoumidines A and B: two pairs of atropisomeric bisindole alkaloids from the roots of *Gelsemium elegans*. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5194-5197.
- 19) Wang, L.; Wang, J.F.; Mao, X.; Jiao, L.; Wang, X.J. Gelsedine-type oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans* and the evaluation of their cytotoxic activity. *Fitoterapia* **2017**, *120*, 131-135.
- 20) Wei, X.; Yang, J.; Ma, H.X.; Ding, C.F.; Yu, H.F.; Zhao, Y.L.; Liu, Y.P.; Khan, A.; Wang, Y.F.; Yang, Z.F.; Huang, W.Y.; Wang, X.H.; Luo, X.D. Antimicrobial indole alkaloids with adductive C₉ aromatic unit from *Gelsemium elegans*. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2066-2070.
- 21) Li, N.P.; Liu, M.; Huang, X.J.; Gong, X.Y.; Zhang, W.; Cheng, M.J.; Ye, W.C.; Wang, L. Gelsecorydines A-E, five gelsedine-corynanthe-type bisindole alkaloids from the fruits of *Gelsemium elegans*. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5707-5714.
- 22) Wang, H.T.; Yang, Y.C.; Mao, X.; Wang, Y.; Huang, R. Cytotoxic gelsedine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *20*, 321-327.
- 23) Sun, M.X.; Cui, Y.; Li, Y.; Meng, W.Q.; Xu, Q.Q.; Zhao, J.; Lu, J.C.; Xiao, K. Indole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *Phytochemistry* **2019**, *162*, 232-240.
- 24) Xue, Q.; Hu, J.; Liu, X.C.; Gu, J. Cytotoxic gelsedine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2020**, *22*, 1138-1144.

- 25) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Hiemstra, H. Studies toward the total synthesis of the oxindole alkaloid gelsedine: An efficient allene-terminated *N*-acyliminium ion cyclization. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862-8867.
- 26) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. Total synthesis of (+)-gelsedine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2214-2217.
- 27) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. First total synthesis of ent-gelsedine via a novel iodide-promoted allene *N*-acyliminium ion cyclization. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317-8325.
- 28) Diethelm, S.; Carreira, E. M. Total synthesis of (±)-gelsemoxonine. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500-8503.
- 29) Diethelm, S.; Carreira, E. M. Total synthesis of gelsemoxonine through a spirocyclopropane isoxazolidine ring contraction. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084-6096.
- 30) Huang, Y. M.; Liu, Y.; Zheng, C. W.; Jin, Q. W.; Pan, L.; Pan, R. M.; Liu, J.; Zhao, G. Total synthesis of gelsedilam by means of a thiolmediated diastereoselective conjugate addition-aldol reaction. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18339-18342.
- 31) Newcomb, E. T.; Knutson, P. C.; Pedersen, B. A.; Ferreira, E. M. Total synthesis of gelsenicine via a catalyzed cycloisomerization strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 108-111.
- 32) Shimokawa, J.; Harada, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. Total synthesis of gelsemoxonine. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17634-17637.
- 33) Harada, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. Unified total synthesis of five gelsedine-type alkaloids: (–)-gelsenicine, (–)-gelsedine, (–)-gelsedilam, (–)-14-hydroxygelsenicine, and (–)-14,15-dihydroxygelsenicine. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4622-4625.
- 34) Shimokawa, J. Synthetic studies on heteropolycyclic natural products: Development of divergent strategy. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 105-115.
- 35) Wang, P.; Gao, Y.; Ma, D. Divergent entry to gelsedine-type alkaloids: Total syntheses of (–)-gelsedilam, (–)-gelsenicine, (–)-gelsedine, and (–)-gelsemoxonine. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11608-11612.
- 36) von Kieseritzky, F.; Wang, Y.; Axelson, M. Facile production scale synthesis of (*S*)-Taniguchi lactone: A precious building-block. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 643-645.
- 37) Hekking, K. F. W.; Waalboer, D. C. J.; Moelands, M. A. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. A ring-closing metathesis approach to cyclic α , β -dehydroamino acids. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 95-106.

- 38) Huang, P.Q.; Zheng, X.; Deng, X.M. DIBAL-H-H₂NR and DIBAL-H-HNR¹R²·HCl complexes forefficient conversion of lactones and esters to amides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039-9041.
- 39) Peese, K.M.; Gin, D.Y. Enantioselective approach to the hetisine alkaloids. Synthesis of the 3-Methyl-1-aza-tricyclo[5.2.1.0^{3,8}]decane core via intramolecular dipolar cycloaddition. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3323-3325.
- 40) Hojczyk, K.N.; Feng, P.; Zhan, C.; Nagi, M.Y. Trifluoromethoxylation of arenes: Synthesis of *ortho*-trifluoromethoxylated aniline derivatives by OCF₃ migration. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14559-14563.
- 41) Hill, C. L.; Whitesides, G. M. Reactions of alkylmercuric halides with sodium borohydride in the presence of molecular oxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 870-876.
- 42) Parker, K. A.; Resnick, L. The first total synthesis of a pyripyropene-type ACAT Inhibitor, (±)-GERI-BP001. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5726-5728.
- 43) Kogure, N.; Ishii, N.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. Four novel gelsenicine-related oxindole alkaloids from the leaves of *Gelsemium elegans* Benth. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3085-3088.
- 44) Ouyang, S.; Wang, L.; Zhang, Q. W.; Wang, G. C.; Wang, Y.; Huang, X. J.; Zhang, X. Q.; Jiang, R. W.; Yao, X. S.; Che, C. T.; Ye, W. C. Six new monoterpenoid indole alkaloids from the aerial part of *Gelsemium elegans*. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4807-4813.
- 45) Metternich, J. B.; Gilmour, R. A bio-inspired, catalytic E → Z isomerization of activated olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11254-11257.
- 46) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitrone residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* **2006**, *69*, 223-229.

謝辞

本研究を行うに際し、終始温かい激励と、御指導御鞭撻を賜りました高山廣光名誉教授に心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、論文添削を含む研究生活全般に関する多くの御指導、御助言を賜りました北島満里子准教授に深く感謝し、御礼申し上げます。

研究生活全般に関しまして、終始御配慮を頂きました小暮紀行助教に心から感謝し、御礼申し上げます。

研究生活の心の支えとなってくださりました吉田恵さん、研究面において多くの御助言、御討論をくださりました佐藤圭悟くん、また研究生活を充実したものにしてくださった千葉大学大学院、生体機能性分子研究室の皆様にも心より感謝致します。

最後になりましたが、著者の5年間に渡る千葉大学大学院での研究生活を終始支えてくださりました父、母、姉に心より感謝申し上げます。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

Atsushi Saito, Noriyuki Kogure, Mariko Kitajima, and Hiromitsu Takayama

Total Synthesis of (-)-14-Hydroxygelsenicine and Six Biogenetically Related Gelsemium Alkaloids

Organic Letters, **2019**, *21*, 7134-7137.

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	根本 哲宏
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	千葉大学大学院准教授	(薬学研究院)	薬学博士	荒井 秀