

Akuammiline 型インドール
アルカロイドの全合成研究

2021 年

佐藤 圭悟

目次

序論	6
本論	
第一章 (±)-Strictamine の形式全合成	10
第一節 分子内 1,4-付加反応の検討	13
第二節 (±)-Strictamine の形式全合成	22
第二章 Akuammiline 型インドールアルカロイドの生合成を模擬した全合成研究	23
第一節 遷移金属によるアリル位アルキル化を鍵とする環化反応の検討	26
第一項 金触媒環化反応を用いた鍵中間体 41 の合成検討	30
第二項 鍵中間体 41 の合成及びアリル位アルキル化の検討	36
第三項 C/D 環の開裂及びアリル位アルキル化の検討	51
第二節 金属カルベノイドシクロプロパン化を鍵とする環化反応の検討	56
第一項 金属カルベノイドシクロプロパン化の検討	60
第二項 ジアゾ化合物の官能基変換 及び C-mavacurine 型アルカロイドの全合成	67
第三項 新設計したシクロプロパン化反応基質の合成検討	73
第三節 テザーの挿入及び除去を鍵とする環化反応の検討	78
第一項 スルホンの合成に向けた硫黄官能基の導入検討	80
第二項 ウラゾールによる架橋構築及び架橋体の化学変換の検討	82
第三項 新たな架橋体の合成及び今後の展望	91
結語	94

実験の部	95
第一章に関する実験	98
第二章 第一節に関する実験	116
第二章 第二節に関する実験	150
第二章 第三節に関する実験	180
参考文献	197
主論文目録	206
謝辞	207
論文審査委員会	208

略語一覧

本論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

ABSA	: 4-acetamidobenzenesulfonyl azide
Ac	: acetyl
Acac	: acetylacetone
Ad	: adamantyl
AIBN	: 2,2'-azobis(isobutyronitrile)
BCG	: bromocresol green
BHT	: 2,6-di- <i>tert</i> -butyl- <i>p</i> -cresol
Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bs	: benzenesulfonyl
CAN	: ceric ammonium nitrate
Cap	: caprolactam
CD	: circular dichroism
Cod	: 1,5-cyclooctadiene
Cy	: cyclohexyl
Db	: dibenzylideneacetone
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	: dichloromethane
DCE	: dichloroethane
DHP	: 3,4-dihydropyran
DIBAL	: diisobutylaluminium hydride
Diff. NOE	: differential nuclear Overhauser effect
DIPA	: diisopropylamine
DIPEA	: diisopropylethylamine
DMAP	: <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	: Dess-Martin periodinane
DMSO	: dimethyl sulfoxide
Dpen	: 1,2-diphenylethylenediamine
Dppf	: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DPPH	: <i>O</i> -(diphenylphosphinyl)hydroxylamine
EDCI	: 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ESI-MS	: electrospray ionization mass spectroscopy

Esp	: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid
Fmoc	: fluorenylmethoxycarbonyl
Glc	: glucose
G-II	: Grabbs 2nd
HMPA	: hexamethylphosphoric triamide
HPLC	: high performance liquid chromatography
IPr	: 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene
IR	: infrared (spectroscopy)
KHMDS	: potassium hexamethyldisilazide
LDA	: lithium diisopropylamide
LiHMDS	: lithium hexamethyldisilazide
<i>m</i> CPBA	: <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
MOM	: methoxymethyl
MPLC	: middle pressure liquid chromatography
MS	: molecular sieves
Ms	: methanesulfonyl
MTAD or MeTAD	: <i>N</i> -methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	: <i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	: <i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	: nuclear magnetic resonance
Ns	: <i>o</i> -nitrobenzenesulfonyl
PCC	: pyridinium chlorochromate
PG	: protective group
Piv	: pivaloyl
PMB	: <i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	: pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PTAD	: <i>N</i> -phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione
RCM	: ring closing metathesis
rt	: room temperature
<i>S</i> -PTAD	: (<i>S</i>)-(+)-(1-adamantyl)-(<i>N</i> -phthalimido)acetato
TBAI	: tetra- <i>normal</i> -butylammonium iodide
TBS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	: 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy
TES	: triethylsilyl
Tf	: trifluoromethanesulfonyl
TFA	: trifluoroacetic acid

TFAA	: trifluoroacetic anhydride
TFE	: trifluoroethyl
THF	: tetrahydrofuran
THP	: tetrahydropyran
TIPS	: triisopropylsilyl
TLC	: thin-layer chromatography
TMB	: 3,4,5-trimethoxybenzyl
TMS	: trimethylsilyl
Tr	: triphenylmethyl
Troc	: 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	: transition state
UV	: ultraviolet (-visible spectroscopy)
18-Crown-6	: 18-crown-6-ether

序論

Akuammiline¹⁾ 型インドールアルカロイドはキョウチクトウ科 *Alstonia* 属、*Hunteria* 属の植物に広く含有されている天然物であり、それら植物は東南アジアにおいて古くより民間伝承薬として用いられてきた。1875 年、Gorup-Besanez らのグループによって echitamine (3) の単離が報告されて²⁾ 以来、現在までに 60 種を超える akuammiline 型インドールアルカロイドが単離及び構造決定されている³⁾ (Figure 1)。

本アルカロイドの構造的特徴として、モノテルペノイドインドールアルカロイドの炭素番号における 7 位 16 位間に結合を有している点が挙げられる。また、ほとんどの天然物はメタノキノリチジンと称される三環性籠状骨格 (CDE 環) に、インドリン或いはインドレニンからなる AB 環が縮環した複雑な構造を有しており、その高い歪みエネルギーに起因する合成難度の高さから有機合成化学的に注目されている。更に、本アルカロイド群は籠状骨格の構造や骨格上の置換基の差異によって Figure 1 に示すような種々の生物活性を示す⁴⁾ ことが知られており、創薬リード分子として魅力的である。しかしながら、本アルカロイドの中には (+)-akuammiline (1) のように天然含有量が少なく生物活性評価試験が報告されていない化合物も多く存在し、それらの大量供給法の確立が必要とされている。

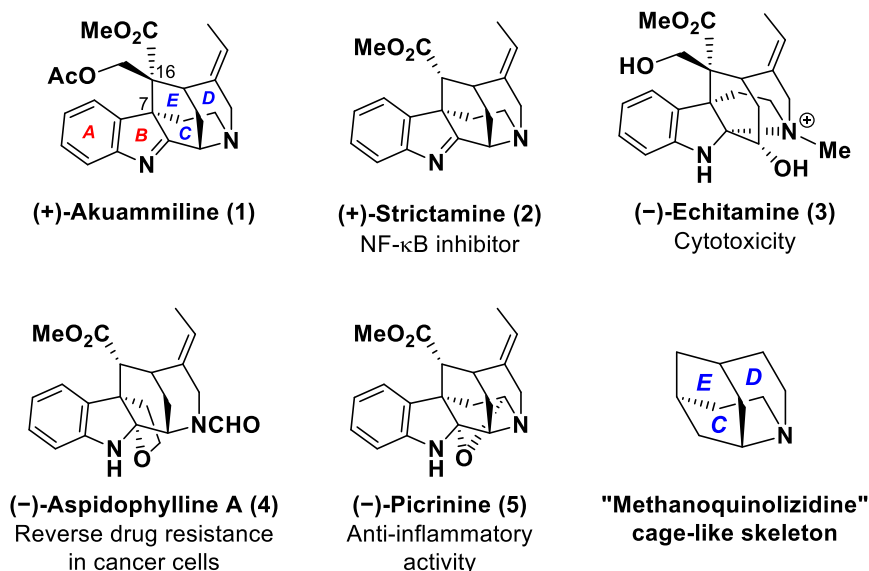
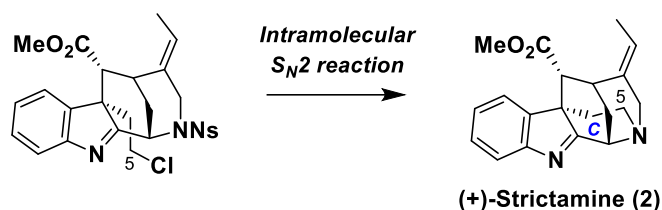


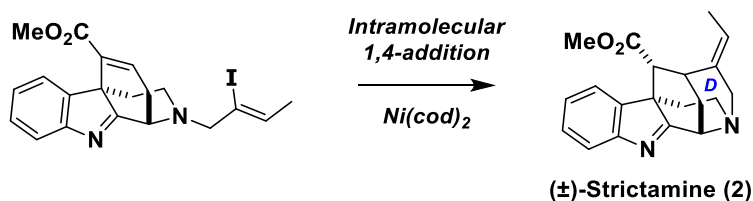
Figure 1. Representative akuammiline-type indole alkaloids.

有機合成化学、医薬化学的に魅力的な本アルカロイドは以前から盛んに合成研究がなされ、構造類縁体を含め 24 種の化合物の全合成が報告されている^{5,6)} (2021 年 2 月現在)。中でも、本アルカロイドの多くに含有されるメタノキノリチジン骨格の合成は精力的に研究され、これまでに報告された骨格構築法は 4 つのグループに大別できる。以下に、それら骨格構築法を紹介する。Garg らは、*N*₆窒素の 5 位炭素への求核付加反応によって *C* 環を構築し、籠状骨格の構築及び (+)-strictamine⁷⁾ (**2**) の全合成を初めて達成した^{5a)} (Scheme 1)。



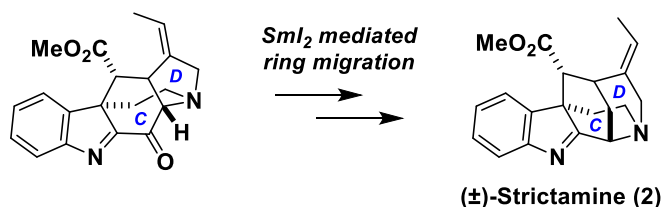
Scheme 1. First construction of the cage-like skeleton and total synthesis of (+)-strictamine by Garg.

ほとんど同時期に、Zhu らは Ni(cod)₂ を用いた分子内 1,4-付加反応によって *D* 環を構築することで、籠状骨格の構築に成功した^{5b)} (Scheme 2)。



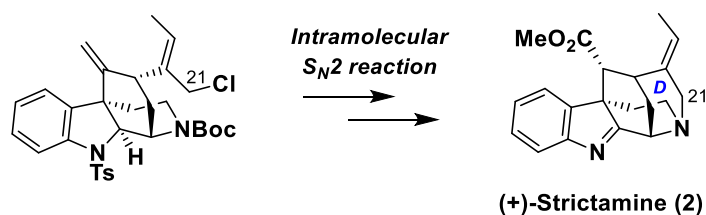
Scheme 2. Construction of the cage-like skeleton and total synthesis of (±)-strictamine by Zhu.

また、Zu らは SmI₂ による *CD* 環の骨格転位を鍵とする新規の骨格構築法を開発し、(±)-**2** の全合成を達成した^{5c)} (Scheme 3)。



Scheme 3. Novel skeletal rearrangement and total synthesis of (±)-strictamine by Zu.

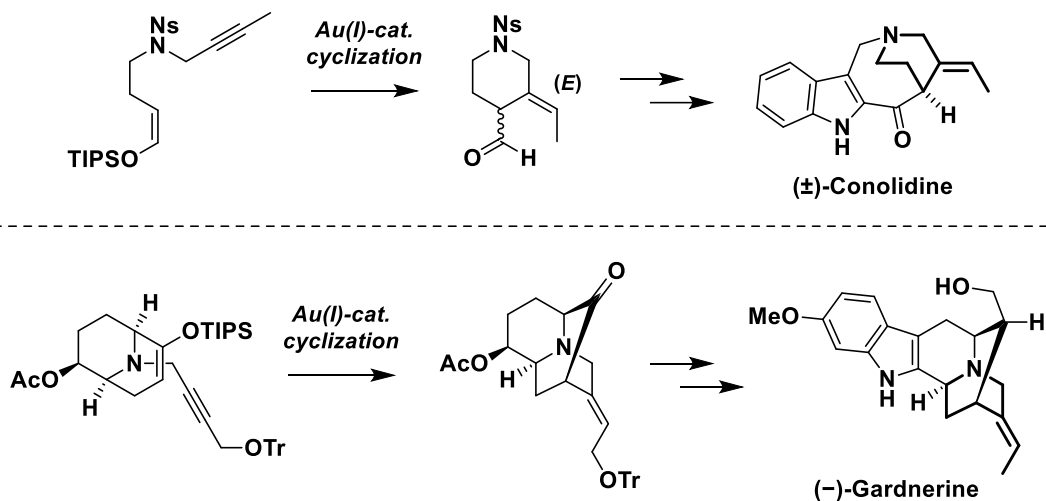
Qin らは、(+)-**2** 及び (-)-**2** の不斉全合成^{5d, 5e} のほかに、N₆窒素の 21 位炭素への求核付加反応によって D 環を構築することで、籠状骨格の構築に成功した^{5f} (Scheme 4)。



Scheme 4. Construction of the D ring and total synthesis of (+)-strictamine by Qin.

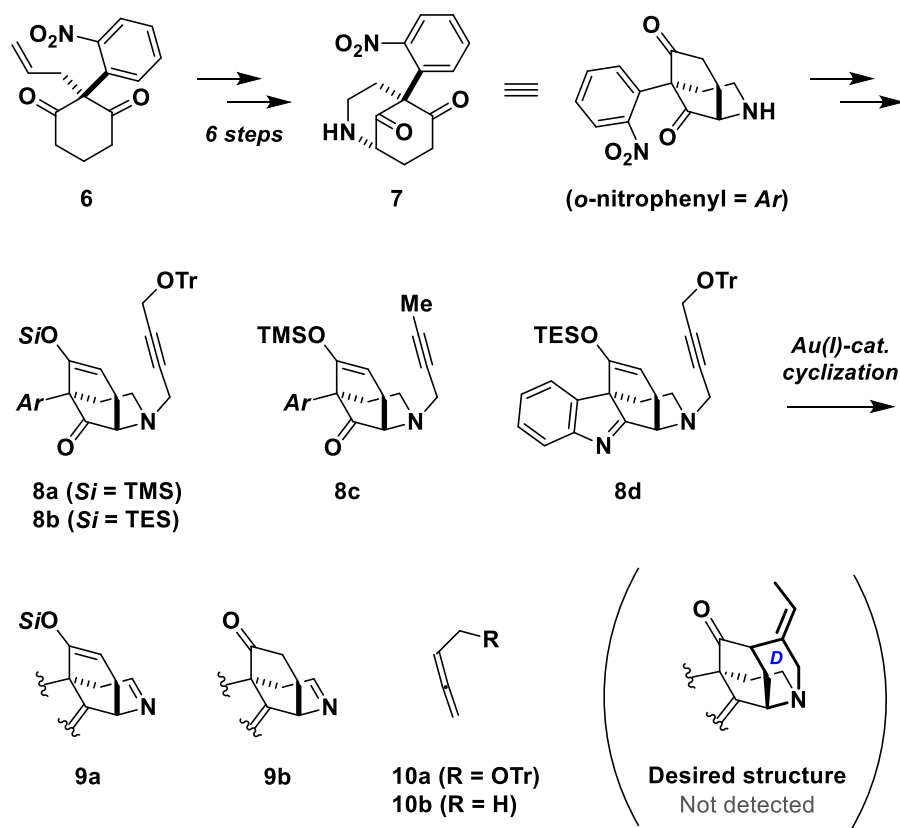
しかしながら、これまでに報告された骨格構築法は、工程数や収率、類縁体合成の容易さといった効率性に問題を抱えているケースが多い。

一方、我々も独自に strictamine (**2**) 類の全合成研究に着手しており、その概略を以下に説明する。当研究室では、6-*exo-dig* 型金触媒環化反応によって 3 位に E 型のエチリデン側鎖を有するピペリジン環の構築法を見出して⁸⁾、本法を用いたモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成を達成している⁹⁾ (Scheme 5)。



Scheme 5. Our total syntheses of indole alkaloids applied Au(I)-catalyzed cyclization.

そこで、当研究室の高梨は本法を上記のピペリジン環と同じ部分構造を有する strictamine (2) の全合成研究へ展開することとした¹⁰⁾。まず、文献既知のジケトン 6 より数工程でアミン 7 を経て環化前駆体 8a–8d へ導いた。しかしながら、それらを用いた金触媒環化反応では基質がイミン 9 とアレン 10 に分解し、目的の環化体は得られなかった (Scheme 6)。



Scheme 6. Synthetic study on total synthesis of (±)-strictamine by Takanashi.

そこで、著者はこれまでと異なる手法によって本アルカロイドの効率的合成法を確立することを目的とし、その全合成研究に着手した。籠状骨格の構築には、分子内 1,4-付加反応、遷移金属触媒を用いたアリル位アルキル化反応、金属カルベノイドシクロプロパン化、及びテザーによる架橋とその除去をそれぞれ鍵反応に設定し、検討を行った。

本論文は以下の二章からなる。

第一章 (±)-Strictamine の形式全合成

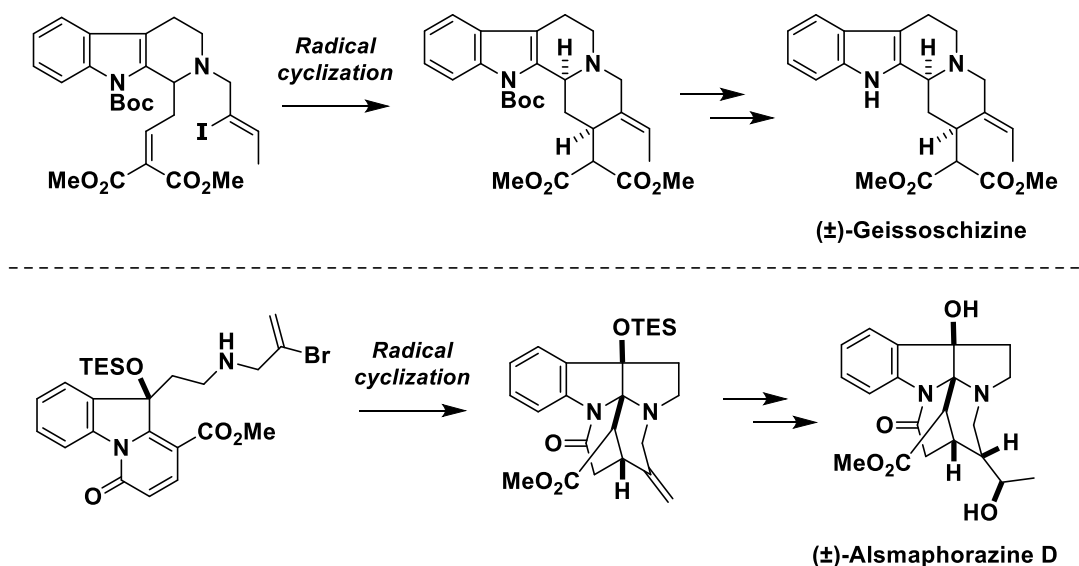
第二章 Akuammiline 型インドールアルカロイドの生合成を模擬した全合成研究

以下、本論にて詳説する。

本論

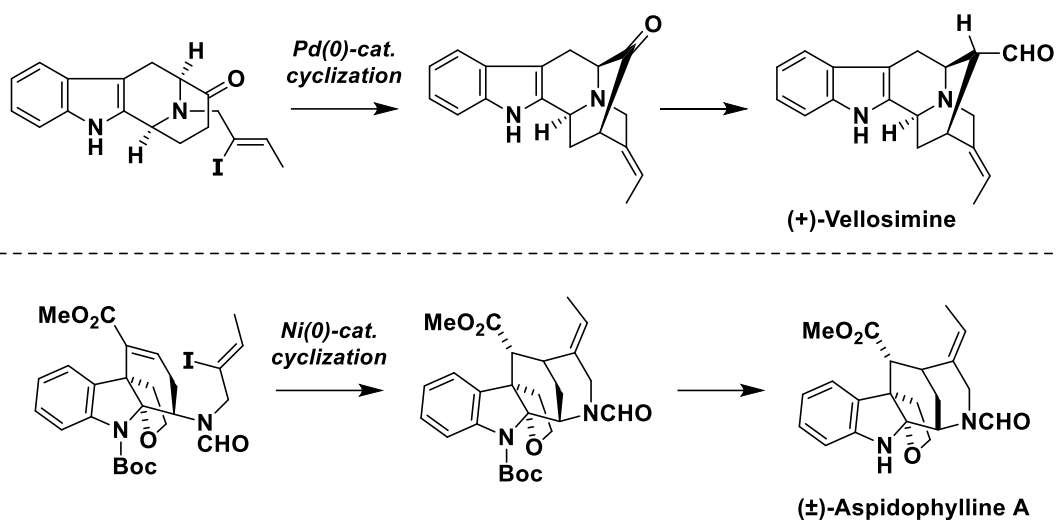
第一章 (±)-Strictamine の形式全合成

まず、分子内 1,4-付加反応による籠状骨格の構築を検討することとした。本反応は、*E* 型のエチリデン側鎖を有するピペリジン環を含むモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成¹¹⁾において有用である。これまでにラジカルや遷移金属錯体を用いた分子内 1,4-付加反応による天然物の全合成が多く報告されており、当研究室でもラジカル環化反応によって (±)-geissoschizine の全合成を達成している^{11a)} (Scheme 7)。また、Ding らはラジカル環化反応を用いた (±)-alsmaphorazine D の全合成を報告している^{11b)}。



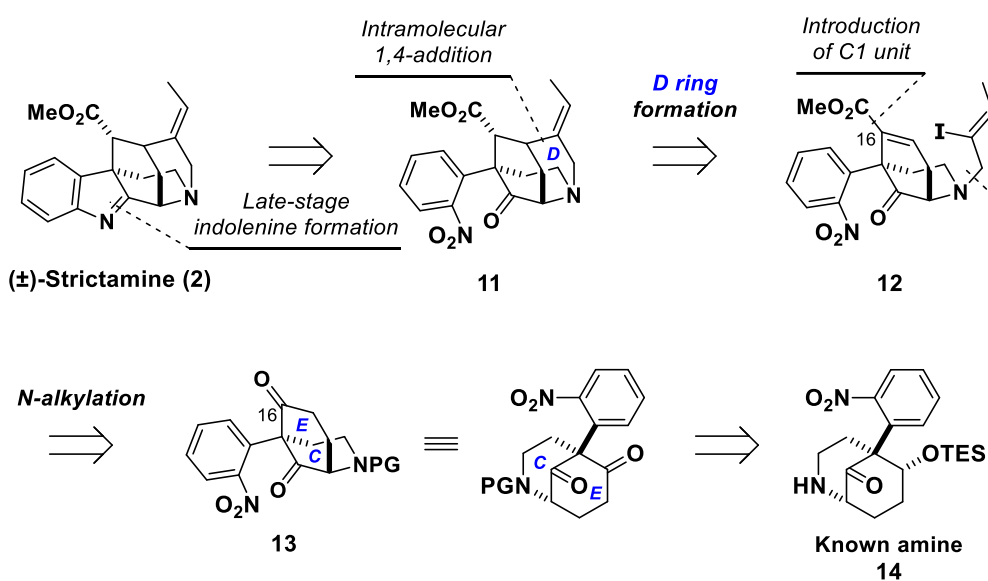
Scheme 7. Representative total syntheses applied radical-mediated intramolecular 1,4-addition as a key reaction.

一方、Cook 及び Ma のグループはそれぞれ独自に、パラジウムやニッケルなどの遷移金属触媒を用いた分子内 1,4-付加反応を適用することで、それぞれ (+)-vellosimine^{11c)} 及び (±)-aspidophylline A^{11d)} の全合成を達成している (Scheme 8)。



Scheme 7. Representative total syntheses applied transition metal-catalyzed intramolecular 1,4-addition as a key reaction.

上述したように多様な骨格の構築に重用されてきた分子内 1,4-付加を鍵反応とし、以下に示した逆合成解析を行った (**Scheme 9**)。



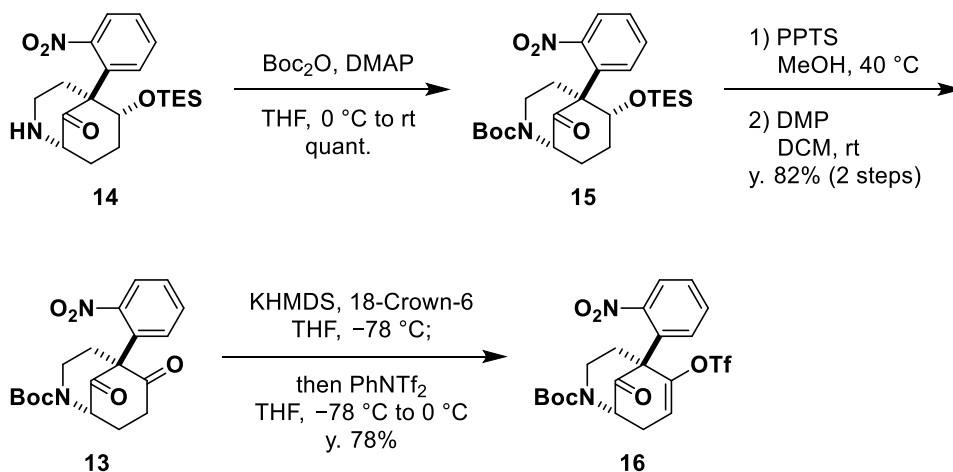
Scheme 9. Retrosynthetic analysis of (±)-strictamine applied 1,4-addition.

はじめの合成標的として、籠状骨格上の置換基が最も少ない strictamine (**2**) を選択した。インドレニン環形成を合成終盤で行うこととし、*D* 環並びに籠状骨格をビニルヨージド **12** の分子内 1,4-付加反応によって構築することとした。環化前駆体 **12** はジケトン **13** の 16 位への一炭素ユニットの導入と二級アミンのアルキル化によって合成することとした。ジケトン **13** は、当研究室で合成ルートを確立しているアミン **14**¹⁰⁾ よりアミンの保護、TES 基の除去及び酸化を行うことで導くことができると考えた。また、合成経路を確立するためラセミ体で合成を進めた。

以下、実際の合成について詳述する。

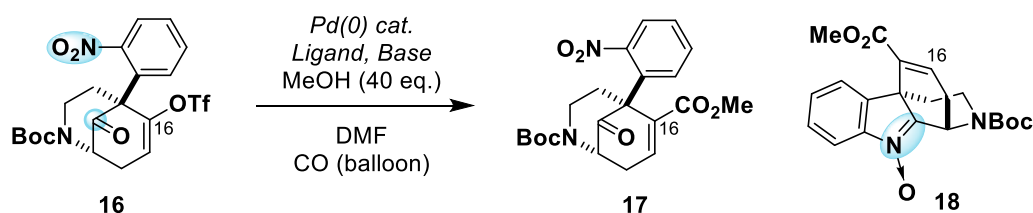
第一節 分子内 1,4-付加反応の検討

まず、共通中間体 **14** の窒素を Boc 基で保護することでカルバメート **15** を定量的に得た (Scheme 10)。続いて、**15** に対し PPTS を作用させ TES 基を脱保護した後、生じた水酸基を DMP によって酸化することでジケトン **13** を二工程収率 82% で得た。**13** は ^{13}C NMR において二つのカルボニル基に由来するシグナル (δ 206.0, 200.9) を観測したこと、また、IR スペクトルにおいてカルボニル基に由来するシグナル ($1743, 1699\text{ cm}^{-1}$) を観測したことからその生成を確認した。続いて、クラウンエーテルの存在下、**13** に KHMDS を作用させ、生成したエノラートを McMurry 試薬で処理しエノールトリフラート **16** を得た。**16** は ^1H NMR において δ 6.24、 ^{13}C NMR において δ 118.2 (q, $J = 320\text{ Hz}$) にエノールトリフラート由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 529 [M+Na]^+ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 10. Synthesis of enol triflate **16**.

次に、得られた **16** を用いて C16 位メトキシカルボニル化を検討した (Table 1)。Pd(PPh₃)₄ を用いると基質が分解した。また、Pd(OAc)₂ に対し、リガンドとして PPh₃ を用いて反応を行ったところ、目的の **17** は得られたが、いずれの場合も低収率であった。次に、リガンドとして dppf を用いたところ、ニトロソ **18** が生成した。**18** が生成した機構の詳細は不明であるが、リガンド中の鉄によってニトロ基が還元されヒドロキシアニリンとなり、それが分子内のカルボニル基と縮合することで生成したと推察した。続いて、Pd₂(dba)₃ に対しリガンドとして PPh₃ を用いることで収率が劇的に改善し、不飽和エステル **17** を収率 84% で得ることができた。**17** は ^1H NMR において δ 3.50 (3H, s)、 ^{13}C NMR において δ 164.6, 51.7 にメトキシカルボニル基由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 439 [M+Na]^+ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。

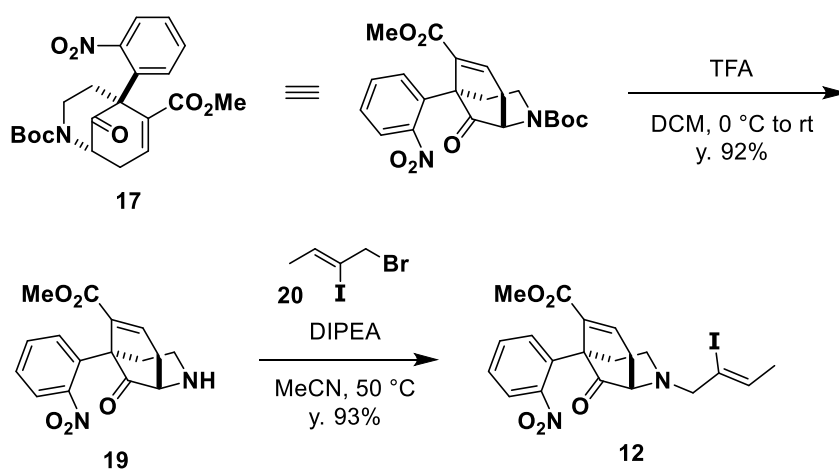


Entry	Pd source (10 mol%)	Ligand (20 mol%)	Base (eq.)	Condition	Result (%)	
					17	18
1	Pd(PPh ₃) ₄	—	Et ₃ N (3.0)	50 °C, 4 h	Decomp.	
2	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	Et ₃ N (2.0)	rt, 19 h; 50 °C, 7 h	25	—
3 ^a	Pd(OAc) ₂	PPh ₃	DIPEA (4.0)	rt, 3 h; 50 °C, 6 h	27	—
4 ^a	Pd(OAc) ₂	dppf	DIPEA (4.0)	rt, 3 h; 50 °C, 6 h	—	61
5 ^a	Pd ₂ (dba) ₃	dppf	DIPEA (4.0)	rt, 3 h; 50 °C, 4 h	25	16
6 ^a	Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	DIPEA (4.0)	rt, 2 h; 50 °C, 6 h	84	—

^a CO gas was bubbled into reaction solution during the first 5 min.

Table 1. Results of homologation at C16.

続いて環化前駆体 **12** を合成すべく、**17** の Boc 基の脱保護、アミンのアルキル化を行った (Scheme 11)。まず **17** に対し、TFA を作用させた後アミノシリカゲルで処理することで、アミン **19** を得た。次に、得られた **19** を DIPEA の存在下、1-bromo-2-iodobut-2-ene (**20**)¹²⁾ によってアルキル化することで環化前駆体 **12** を収率良く得た。**12** は ¹H NMR において δ 5.87 (1H, q), 1.78 (3H, d)、¹³C NMR において δ 139.3, 107.7 にビニルヨージド側鎖由来のシグナルを観測したこと、また ESI-MS スペクトルにおいて 497 [M+H]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



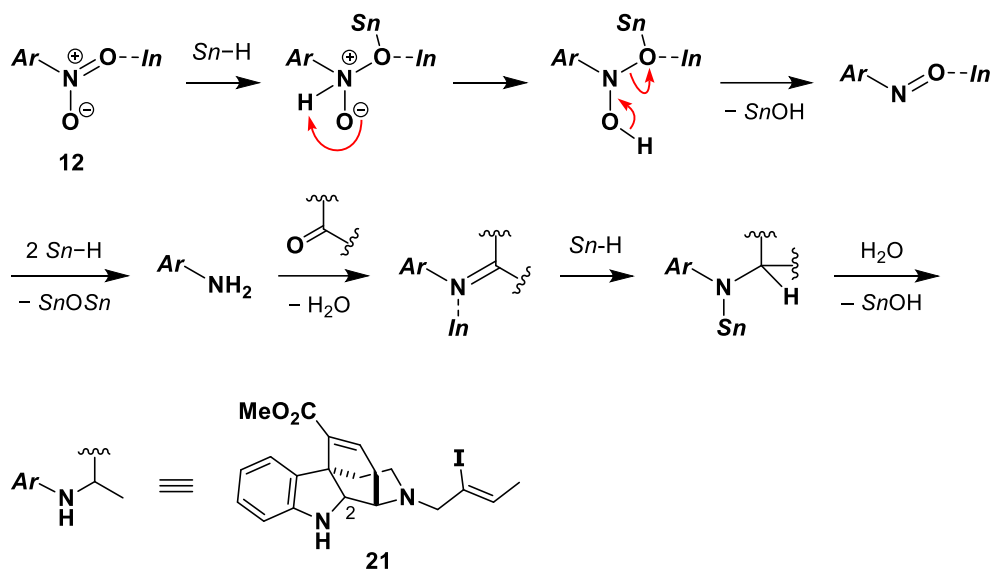
Scheme 11. Synthesis of cyclization precursor **12**.

環化前駆体 **12** が合成できたため、分子内 1,4-付加反応を検討した (Table 2)。Entry 1, 2 では、カルボニル酸素及びアミン窒素が金属に配位することによって反応点が接近することを期待し、Ni(OTf)₂ の存在下、ラジカル環化反応を検討したものの反応は進行しなかった。また、3 価のインジウム¹³⁾ をラジカル開始剤として反応を行ったところ、ニトロ基が還元され、さらにカルボニル基と反応したインドリン **21** が生成した。続いて、ハロゲンリチウム交換反応及び Ni(cod)₂ による分子内 1,4-付加反応を検討したが、反応は進行しなかった。Entry 6 では、0 価のパラジウム触媒による分子内 1,4-付加反応を検討したが、基質が分解する結果となった。

Entry	Reagents (eq.)	Solvent	Condition	Result (%)	
				11	21
1	Et ₃ B (2.0) <i>n</i> Bu ₃ SnH (2.0)	Ni(OTf) ₂ (2.0)	THF / DCM	45 °C	N.R.
2	AIBN (2.0) <i>n</i> Bu ₃ SnH (2.0)	Ni(OTf) ₂ (2.0)	Toluene	110 °C	N.R.
3	InCl ₃ (0.2) <i>n</i> Bu ₃ SnH (3.0)	THF	rt	—	22
4	<i>t</i> BuLi (3.3) TMSCl (6.0)	HMPA (3.3)	THF	-78 °C to 0 °C	N.R.
5	Ni(cod) ₂ (5.0) Et ₃ N (10)	BHT (3.0)	MeCN / DMF	rt	N.R.
6	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1) PPh ₃ (0.2)	DIPEA (4.0)	DMF	rt	Decomp.

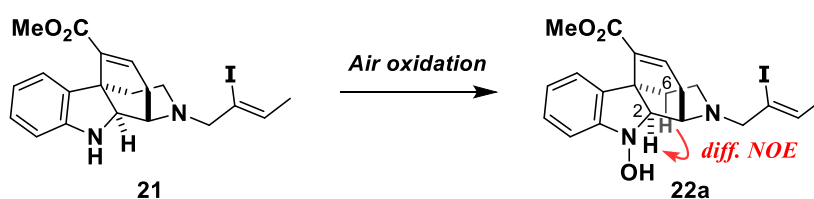
Table 2. Attempts at intramolecular 1,4-addition using **12**.

Entry 3 においてインドリンが生成した理由を以下のように推察した (Scheme 12)。ニトロベンゼン誘導体 **12** が InCl₃ によって活性化された後 *n*Bu₃SnH によって還元を受けることで、ニトロソベンゼン誘導体を経てアニリン誘導体へと変換される¹⁴⁾。生じたアニリンと分子内のカルボニル基が縮合することでインドレニンが生成し、それが InCl₃ によって活性化され、再度 *n*Bu₃SnH によって還元されることでインドリンが生成したと考えた。



Scheme 12. Plausible mechanism of formation of indoline **21**.

この段階で、インドリン **21** の 2 位に対して差 NOE 相関の解析を行ったが、立体化学の決定には至らなかった。また、数週間後には低温下保存していた **21** が *N*-ヒドロキシインドリン **22a** に空気酸化されていた。そこで、生成した **22a** の差 NOE 相関を解析することで 2 位の立体化学を推定した (**Scheme 13**)。すなわち、**22a** の 2 位プロトンに照射すると 5 α 位プロトンと相関を示し、5 β 位プロトンに照射すると 14 位プロトンと相関を示したことから、2 位プロトンは α 配置であることが判明した。また、反応中間体であるインドレニンに対し還元剤である $t\text{Bu}_3\text{SnH}$ が *convex* 面から接近することでジアステレオ選択性が発現したと考察した。



Scheme 13. Air oxidation of **21** and structure elucidation of **22a**.

ここで、環化前駆体 **12** を用いた分子内 1,4-付加反応が進行しなかった理由を以下のように考察した (**Figure 2**)。すなわち、**12** の C 環はエネルギー的により有利なす型配座をとっていると推察でき、反応点であるビニルヨージドと不飽和エステルが非常に離れていることが環化を妨げている原因であると考えた。そこで、**12** を還元しインドリンへ変換した後、生じたインドリン窒素を嵩高い保護基で保護すると、保護基 R とビニルヨージドの間で立体障害が生じ、C 環の配座が変化することで反応点が接近しやすくなると考え、インドリン **22** を新たな環化前駆体として設定した。

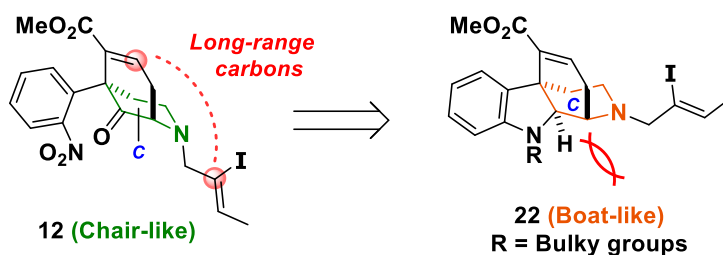
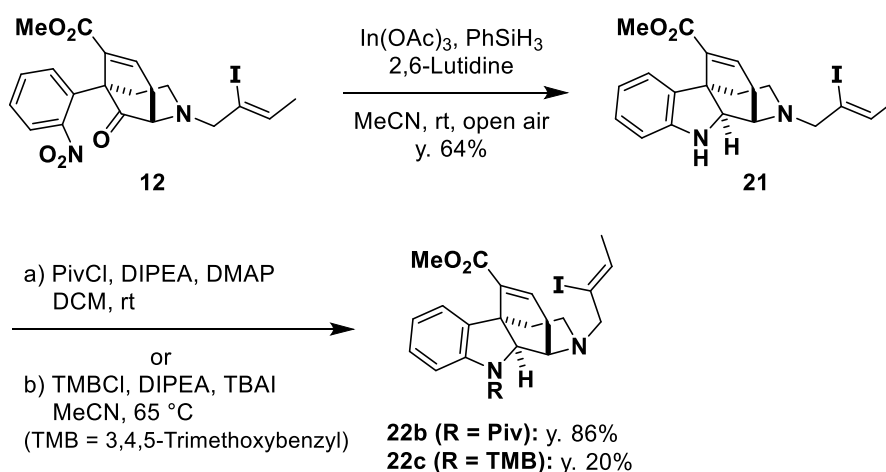


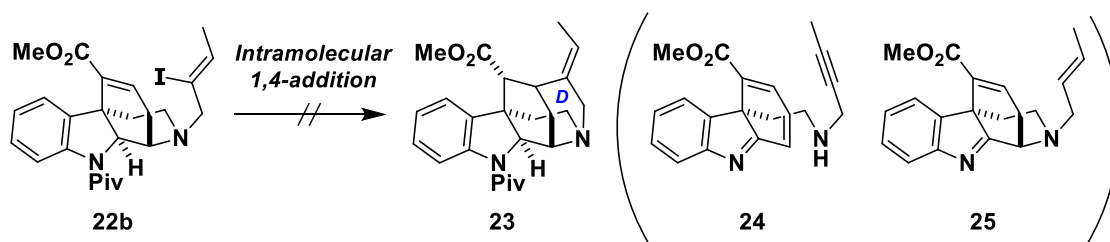
Figure 2. Considerations of cyclization and new precursor.

まず、**Table 2** Entry 3 (p. 15) の条件を参考に、空气中 $\text{In}(\text{OAc})_3$ の存在下、 PhSiH_3 を用いて **12** を還元することでインドリン **21** へ導いた (**Scheme 14**)。 **21** は UV スペクトルにおいてインドリンに特徴的な吸収 (277.0, 238.5, 204.5 nm) を観測したこと、また ESI-MS スペクトルにおいて $451 [\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。続いて、得られた **21** のインドリン窒素を Piv 基、或いは TMB 基で保護し、環化前駆体 **22b**, **22c** を合成した。



Scheme 14. Preparation of cyclization precursors **22b** and **22c**.

環化前駆体が得られたため、分子内 1,4-付加反応を検討した (Table 3)。ピバロイル体 **22b** に対し、Et₃B を用いたラジカル環化反応を検討したものの反応は進行せず、AIBN を用いたラジカル環化反応では基質が分解する結果となった。また、リチウムハロゲン交換反応や Ni(cod)₂ を用いた分子内 1,4-付加反応を検討したものの、いずれの場合も基質が分解した。系中で調製した 0 価のパラジウム触媒やニッケル触媒¹⁵⁾ による分子内 1,4-付加反応も検討したものの、ヨウ化ビニル部分が分解した **24** や **25** が生成するのみで、所望の環化体 **23** は得られなかった。

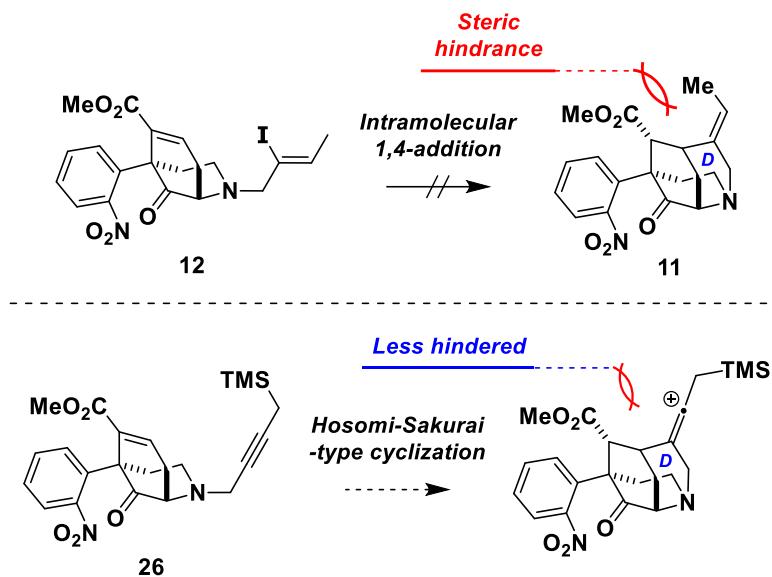


Entry	Reagents (eq.)	Solvent	Condition	Result (%)		
				23	24	25
1	Et ₃ B (2.0) <i>n</i> Bu ₃ SnH (3.0)	Toluene	rt	N.R.		
2	AIBN (1.0) <i>n</i> Bu ₃ SnH (3.0)	Toluene	70 °C	Decomp.		
3	^t BuLi (3.5) TMSCl (6.0) HMPA (3.5)	THF	-78 °C to 0 °C	↓		
4	Ni(cod) ₂ (5.0) Et ₃ N (10) BHT (3.0)	MeCN/DMF	rt			
5	Pd(OAc) ₂ (0.1) K ₂ CO ₃ (5.0) TBAC (2.5)	DMF	70 °C	—	28	—
6	NiCl ₂ (0.2) Zn dust (5.0) Pyridine (3.0)	DMF	60 °C	—	—	15

Table 3. Results of intramolecular 1,4-addition using **22b**.

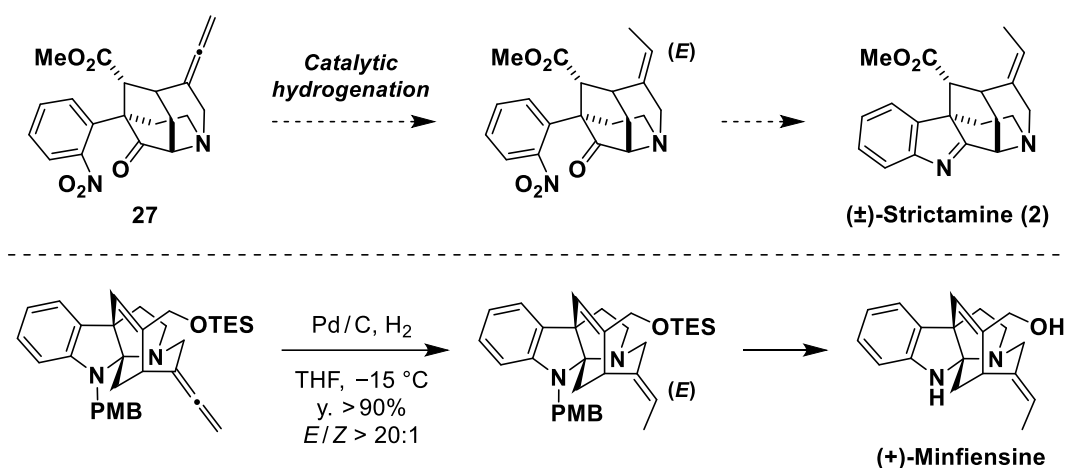
また、インドリン **21** 及びトリメトキシベンジル体 **22c** に対しても、同様の条件にて分子内 1,4-付加反応を検討したものの所望の環化体は得られなかった。

環化前駆体 **12** について再度考察を行った結果、環化する際に接近するメチル基とメトキシカルボニル基との立体障害が環化を妨げていることが考えられた (Scheme 15)。そこで鍵反応に細見櫻井型の環化を適用することで、反応の際の立体障害がより小さくなり環化が進行しやすくなることを期待し、プロパルギルシラン **26** を新たな環化前駆体に設定した。



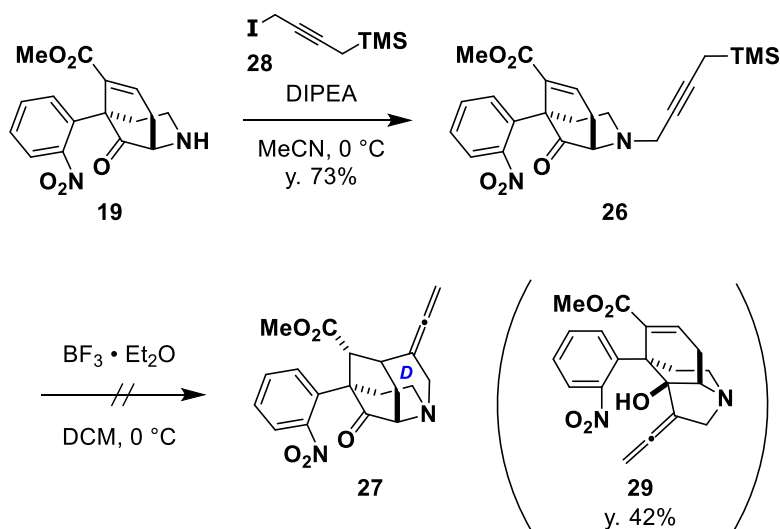
Scheme 15. Further consideration of cyclization and new precursor.

また、環化体 **27** のアレン部分は MacMillan らによる (+)-minfiensine の全合成¹⁶⁾ を参考に、接触水素化することで所望の *E* 型エチリデン側鎖へと変換可能と考えた (Scheme 16)。



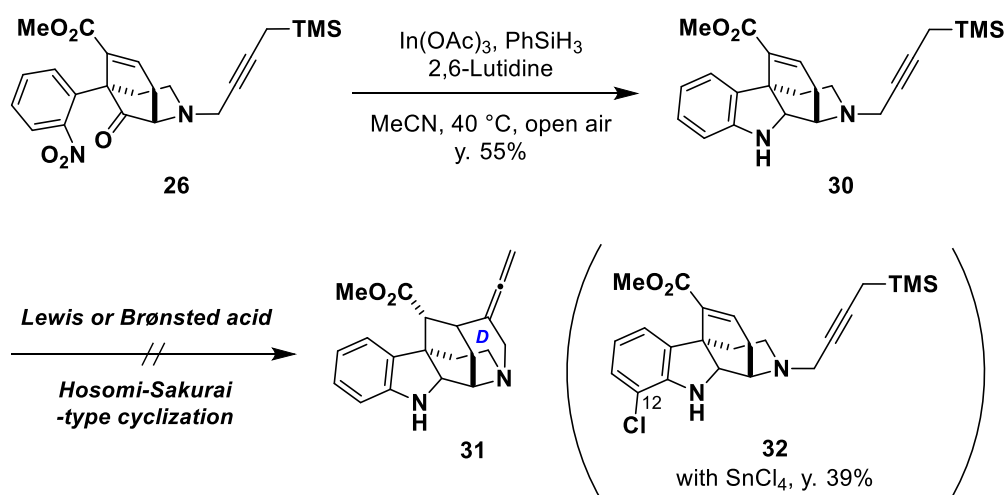
Scheme 16. Stereo- and chemo-selective catalytic hydrogenation of allene.

まず、アミン **19** を DIPEA の存在下、1-iodo-(4-trimethylsilyl)but-2-yne (**28**)¹⁷⁾ によってアルキル化することで環化前駆体 **26** を得た (Scheme 17)。**26** は ¹H NMR において δ 3.39 (2H), 1.48 (2H), 0.10 (9H, s) に側鎖由来のシグナルを観測したこと、また ESI-MS スペクトルにおいて 464 [M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。続いて、**26** に対し BF₃・Et₂O を作用させたところ所望の環化体 **27** は得られず、アルキンがケトンと環化したアレノ **29** が生成した。**29** は ¹H NMR において δ 4.70, 4.18、¹³C NMR において δ 197.7, 105.6, 80.9 にアレノ由来のシグナルを観測したこと、また各種二次元 NMR スペクトルの解析からその構造を決定した。



Scheme 17. Synthesis of the new cyclization precursor **26** and its unexpected cyclization.

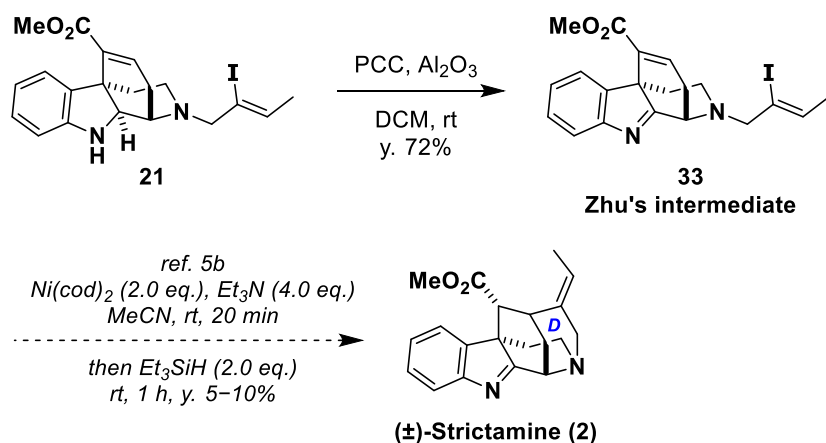
望まぬ位置での環化を回避するため、**26** をインドリン **30** へ変換した後に細見櫻井型の環化反応を検討することとした (Scheme 18)。先と同様の条件にて合成したインドリン **30** に対し、種々のルイス酸やブレンステッド酸を添加し細見櫻井型の環化を検討したものの所望の環化体 **31** を得ることはできず、ルイス酸として SnCl₄ を作用させた際に 12 位が塩素化された **32** が生成するという結果であった。また、生成物 **32** は各種二次元 NMR スペクトルの解析を行い、ESI-MS スペクトルにおいて 429 [M+H]⁺, 431 (Peak intensity ratio; 3:1) の擬似イオンピークを観測したことからその構造を決定した。



Scheme 18. Results of Hosomi-Sakurai-type cyclization.

第二節 (±)-Strictamine の形式全合成

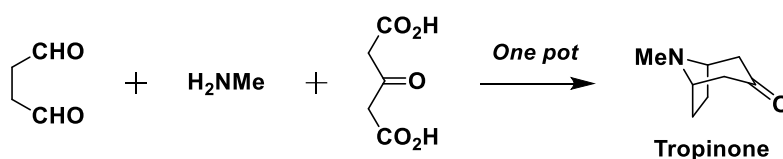
環化反応を検討している中、Zhu らによってインドレニン **33** の分子内 1,4-付加反応による (±)-strictamine (**2**) の全合成が報告された^{5b)} (p. 7, **Scheme 2**)。そこで、**21** を Zhu らの環化前駆体 **33** へ導くことで strictamine の形式全合成を行うこととした。インドリン **21** を Al_2O_3 の存在下、PCC 酸化することでインドレニン **33** を合成した (**Scheme 19**)。 **33** は UV スペクトルにおいてインドレニンに特徴的な吸収 (247.5, 203.0 nm) を観測したこと、また、各種スペクトルデータが Zhu らの合成品と良好な一致を示したことからその生成を確認した。文献に記載された $\text{Ni}(\text{cod})_2$ による分子内 1,4-付加反応^{5b)} は再現できなかったが、インドレニン **33** を合成することで (±)-strictamine (**2**) の形式全合成を達成した^{5g)}。



Scheme 19. Formal total synthesis of (±)-strictamine.

第二章 (+)-Strictamine の生合成を模擬した全合成研究

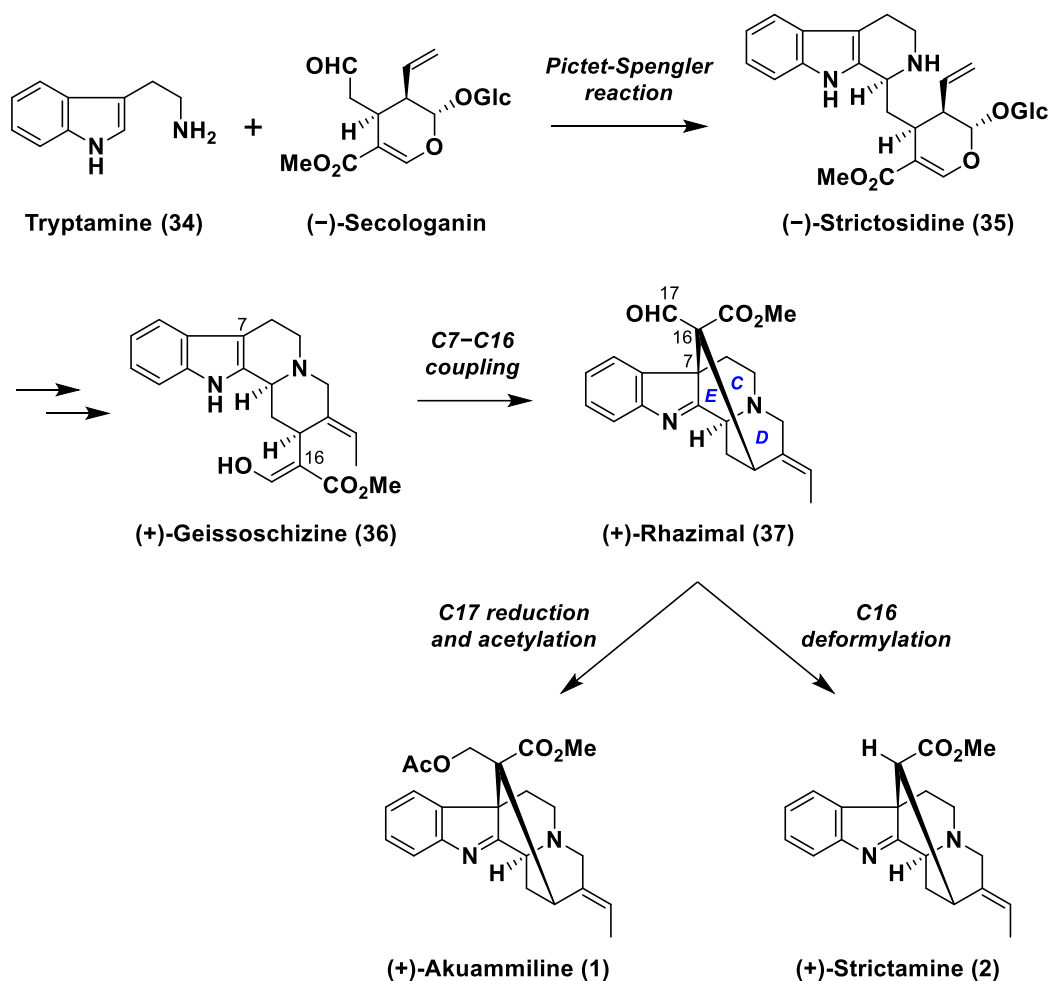
バイオミメティック合成という合成戦略がある。これは、天然物の生合成経路を *in vitro* で再現或いは模擬することによって、選択性や収率、工程数の観点から効率的な合成を目指す方法論であり、Robinson が tropinone の全合成を行うことで初めて実証した¹⁸⁾ (Scheme 20)。本合成は、コハク酸アルデヒド、メチルアミン、β-ケトグルタル酸といった容易に入手できる原料を用いて、ワンポットで行われたことから、その効率的かつ合理的な方法論は高い評価を受け、報告から一世紀以上が経つ現在でもバイオミメティック合成を取り入れた合成研究が盛んになされている。



Scheme 20. Biomimetic synthesis of tropinone by Robinson.

また、バイオミメティック合成に関する研究によって、同一の生合成中間体を経由する多様な天然物が網羅的に合成されたり、生合成を模擬するための新規合成手法や触媒が開発されたりするだけでなく、生合成経路に関する仮説が化学的に補助されるという利点もある。また、生合成経路の解明に寄与することは、生合成に関与する遺伝子の特定につながり、その遺伝子を成長の早い菌類に異種発現することで、希少天然物を安定して供給することができるようになるため、この方法論は生物化学的にも意義あるものである。

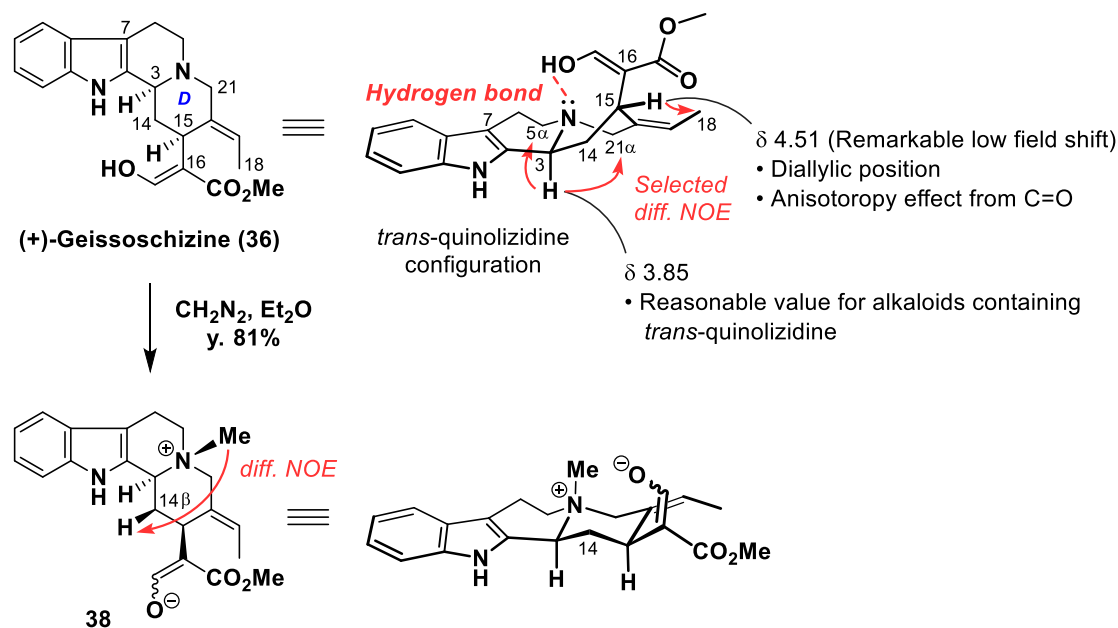
ところで、akuammiline 型インドールアルカロイドについて以下のような生合成経路が推定されている^{3d, 19)} (Scheme 21)。まず、tryptamine (34) と (-)-secologanin が Pictet-Spengler 反応によって環化し (-)-strictosidine (35) が生成する。次いで、35 の N₆ 窒素とアセタール部分の縮環及びオレフィンの異性化が起こることで (+)-geissoschizine (36) が生合成される。その後、36 の 7 位 16 位間に結合が形成されることで akuammiline 型アルカロイドの (+)-rhazimal (37) となる。その他にも 37 が種々の化学変換を受けることで、様々な骨格や置換基をもつ本アルカロイド類に派生すると考えられている。すなわち、37 の 17 位が還元され、生じた水酸基がアセチル化されることで (+)-akuammiline (1) が生成し、一方で 16 位ホルミル基が脱離することで (+)-strictamine (2) が生成する。



Scheme 21. Proposed biosynthesis of akuammiline-type indole alkaloids.

著者は、akuammiline 型アルカロイドの全合成にバイオミメティック合成の方法論を取り入れることで、本アルカロイド類を効率的に合成できると考えた。

ところで、生合成中間体とされる **36** は当研究室で詳細な構造解析を行い、そのキノリチジン環は *trans* 型配座をとっていることが判明した²⁰⁾ (**Scheme 22**)。すなわち、3 位及び 15 位プロトンの化学シフトや差 NOE 相関から、本基質はエノールの酸性プロトンが N_6 窒素孤立電子対と水素結合を形成し、*D* 環がねじれ舟形となった *trans*-キノリチジン配座をとっていることが明らかとなった。さらに、**36** をジアゾメタンで処理することで合成したアンモニウム **38** は、 N_6 -メチル基プロトンと 14 β 位プロトンの間で差 NOE 相関が認められたことから、**36** のキノリチジン環は *trans* 型配座をとっていることが支持された。



Scheme 22. Structure elucidation of geissoschizine by Takayama.

このことから、akuammiline 型アルカロイドが生合成される際には、酵素が作用することで **36** のキノリチジン環が反転した後、生合成が起こっていると考えるのが適当である。したがって、酵素を容易に入手できない有機合成研究において、**36** はその *trans* 型のキノリチジン環故に 7 位 16 位間の距離が大きく、akuammiline 型アルカロイドの合成前駆体として不適である。そこで、**36** そのものではなく、その類縁体を基質としてバイオミメティック合成を展開することで、本アルカロイドを効率的に合成できると考えた。

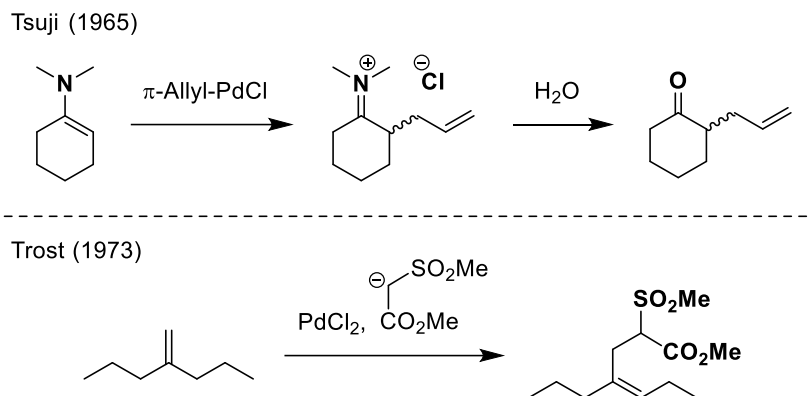
本章は以下の三節からなる。

- 第一節 遷移金属触媒アリル位アルキル化を鍵とする環化反応の検討
- 第二節 金属カルベノイドシクロプロパン化を鍵とする環化反応の検討
- 第三節 テザーの挿入及びその除去を鍵とする環化反応の検討

以下、順に詳述する。

第一節 遷移金属触媒アリル位アルキル化を鍵とする環化反応の検討

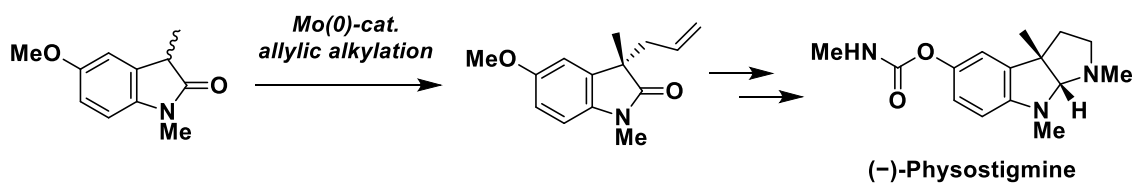
遷移金属錯体を用いたアリル位アルキル化反応²¹⁾は1965年に辻ら^{21a)}によって、1973年にTrostら^{21b)}によってそれぞれ独立して見出された反応である (Scheme 23)。



Scheme 23. Initial reports on transition metal-mediated allylic alkylation.

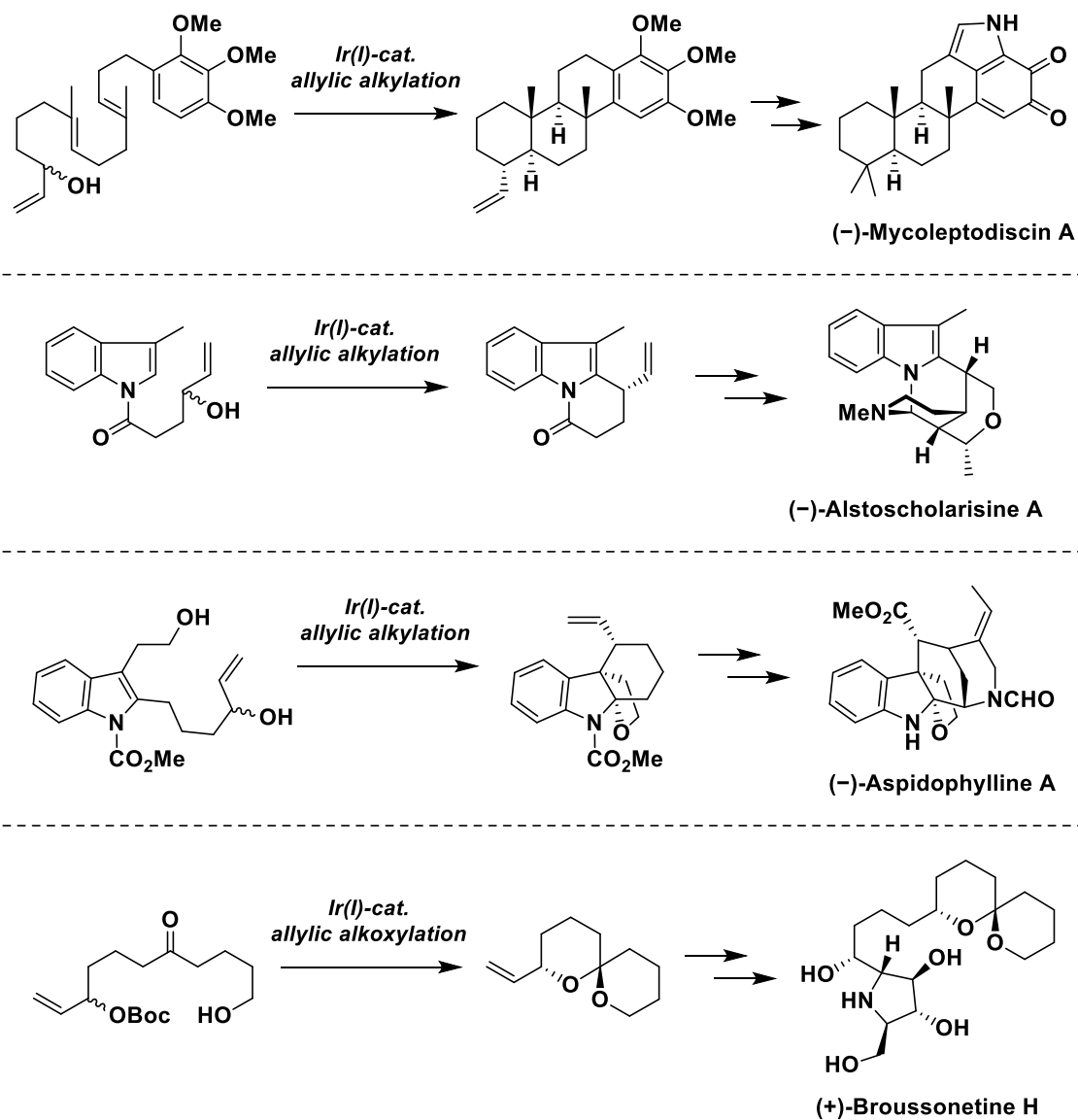
当初はパラジウム種を化学量論量用いるものであったが、現在では研究が進み、そのほとんどで使用する遷移金属種を触媒量に減ずることに成功している。また、様々な遷移金属を用いた反応が開発され、多様な骨格を有する天然物の全合成に応用されている。

例えば、Trost らは独自に開発したモリブデン触媒を用いるアリル位アルキル化反応によって、(-)-physostigmine の全合成を達成している^{21c)} (Scheme 24)。



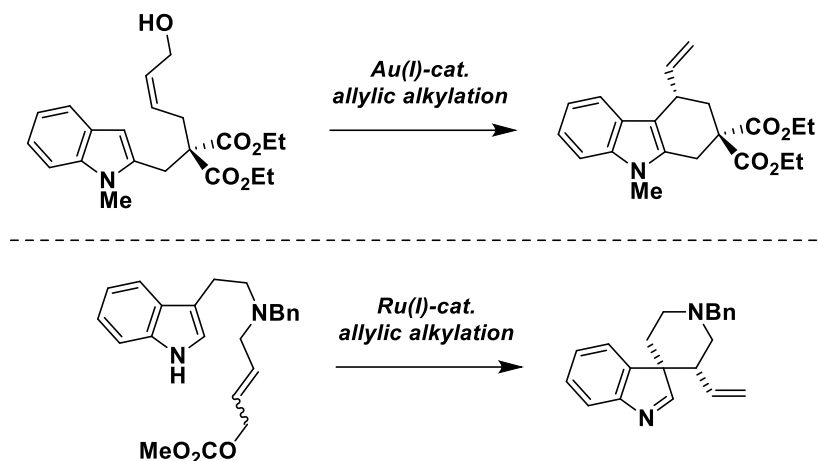
Scheme 24. Example of Mo(0)-catalyzed allylic alkylation.

また、Carreira らによって開発されたイリジウム触媒を用いるアリル位アルキル化反応^{21d)}は、近年天然物の全合成に応用されており^{21e-h)}、その注目の高さが窺える (Scheme 25)。



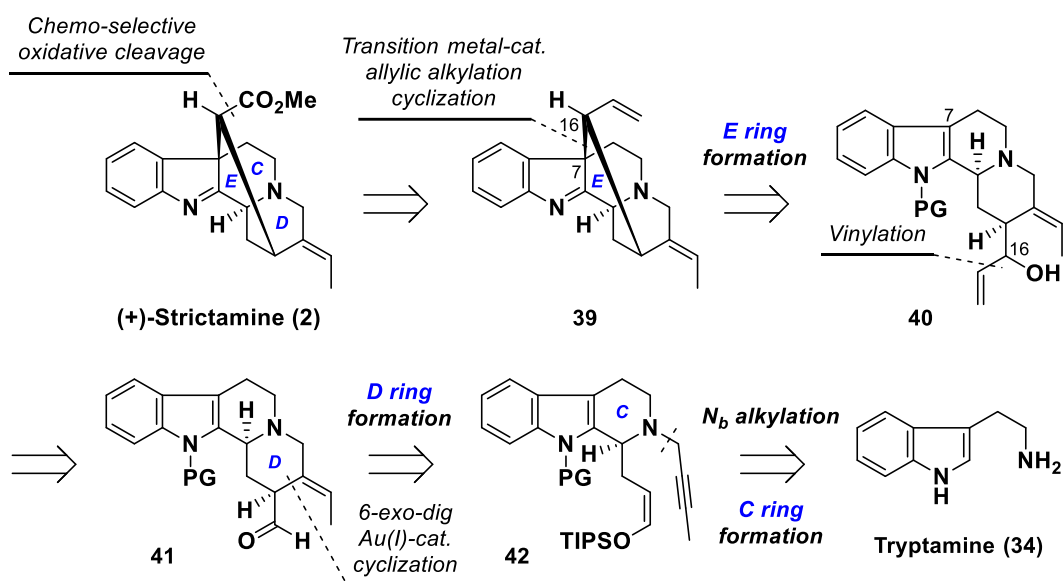
Scheme 25. Examples of total synthesis applied Ir(I)-catalyzed allylic substitution.

その他にも、インドールを含む基質を用いたアリル位アルキル化反応に、一価の金錯体²¹ⁱ⁾やルテニウム錯体^{21j)}を触媒として用いる例が報告されており (**Scheme 26**)、遷移金属触媒によるアリル位アルキル化反応は複雑な骨格の短工程での構築を可能にする強力なツールである。



Scheme 26. Other examples of allylic alkylation.

そこで、遷移金属触媒によるアリル位アルキル化反応を鍵反応に設定し、前述した 7 位 16 位間に結合を形成する生合成経路を模擬することで、籠状骨格の構築ならびに akuammiline 型アルカロイドの全合成研究を行うこととした。第一章と同様に strictamine (**2**) を合成標的とし、以下に示した逆合成解析を行った (**Scheme 27**)。



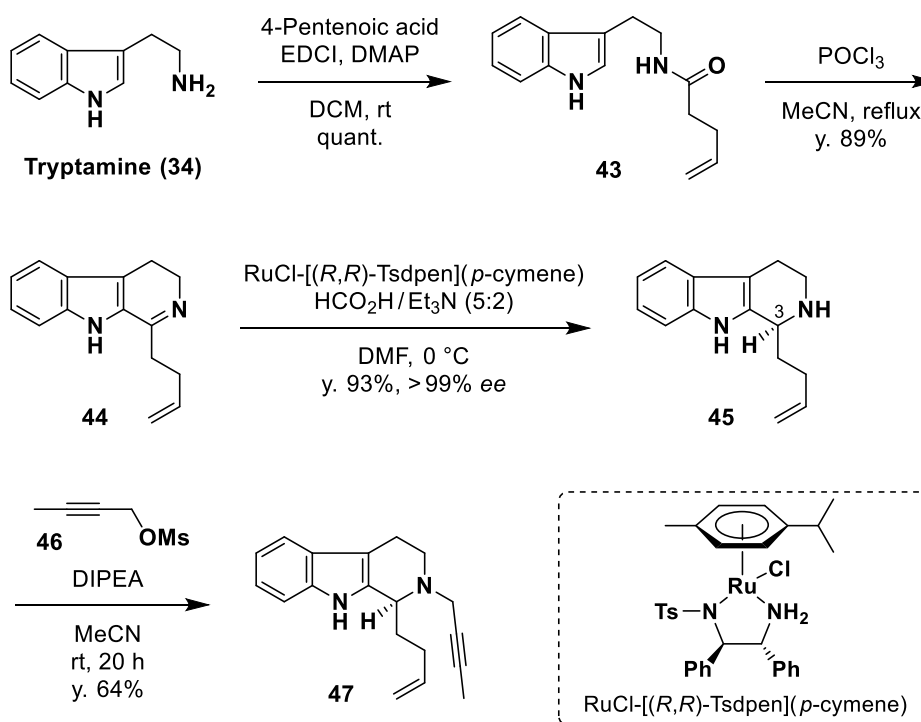
Scheme 27. Retrosynthetic analysis of (+)-strictamine applied allylic alkylation.

合成終盤に末端オレフィンを化学選択的に酸化することでメトキシカルボニル基の導入を行うとすると、その前駆体としてインドレニン **39** が設定できる。**39** は遷移金属触媒によるアリル位アルキル化反応を適用することで、アリルアルコール **40** より合成することができると考えた。**40** はアルデヒド **41** のビニル化によって合成することとし、**41** は当研究室で見出された 6-*exo-dig* 型金触媒環化反応⁸⁾を適用することで、アルキニルシリルエノールエーテル **42** より導くこととした。金触媒環化反応基質 **42** は tryptamine (**34**) より数工程で合成可能であると考えた。

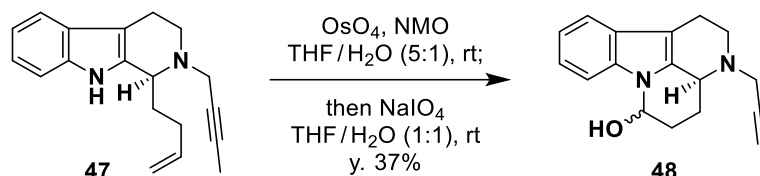
以下、実際の合成について詳述する。

第一項 金触媒環化反応を用いた鍵中間体 41 の合成検討

まず、EDCI の存在下 **34** と 4-pentenoic acid を縮合することで、対応するアミド **43** を定量的に得た (Scheme 28)。続いて、**43** を Bischler-Napieralski 反応に付すことでイミン **44** へ導いた。**44** は ^{13}C NMR においてイミンに由来するシグナル (δ 160.1) を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。得られた **44** は野依不斉水素移動反応に付すことで、光学活性なアミン **45** へ変換した。**45** は ^1H NMR において 3 位プロトンに由来するシグナル (δ 4.10) を観測したこと、また、IR スペクトルにおいてアミンに由来するシグナル (3408 cm^{-1}) を観測したことからその生成を確認した。なお、不斉収率はキラル HPLC 分析によって決定した。得られたアミン **45** を DIPEA の存在下、1-[(methylsulfonyl)oxy]-2-butyne (**46**) を用いてアルキル化することでエンイン **47** を得た。**47** は ^1H NMR において δ 3.52, 3.43, 1.83、 ^{13}C NMR において δ 80.4, 74.9, 42.9, 3.6 にアルキン側鎖由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。

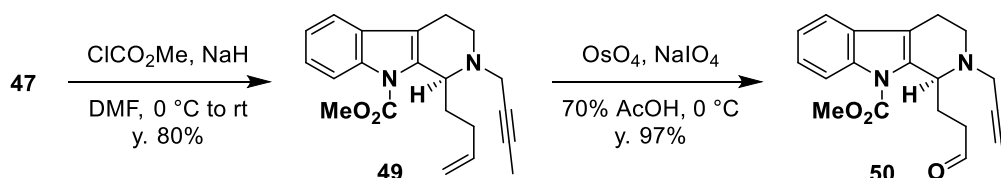


続いて、エンイン **47** の末端オレフィンの酸化開裂を試みた (Scheme 29)。しかしながら、生じたアルデヒドはインドール窒素と反応し、ヘミアミナル **48** が生成した。**48** は各種二次元 NMR スペクトルを解析し、ESI-MS スペクトルにおいて $281 [M+H]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその構造を決定した。



Scheme 29. Formation of undesired cyclized hemiaminal **48**.

そこで、インドール窒素を保護してから合成を進めることとした (Scheme 30)。**48** に ClCO_2Me を作用させることで、対応するカルバメート **49** を合成した。**49** は ^1H NMR においてメトキシカルボニル基に由来するシグナル [δ 4.04 (3H, s)] を観測したことからその生成を確認した。得られた **49** を用いて末端オレフィンの酸化開裂を種々検討したものの、系が複雑化するのみで所望のアルデヒドを得ることはできなかった。その原因が N_6 窒素の孤立電子対にあると推察し、酸性条件下 N_6 窒素をプロトン化した状態で酸化開裂を行うこととした。70%酢酸水溶液中で Lemieux-Johnson 酸化に付すことで、アルデヒド **50** を高収率で得ることができた。**50** は ^1H NMR において δ 9.83 (1H, s)、 ^{13}C NMR において δ 202.1 にアルデヒド由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて $339 [M+H]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



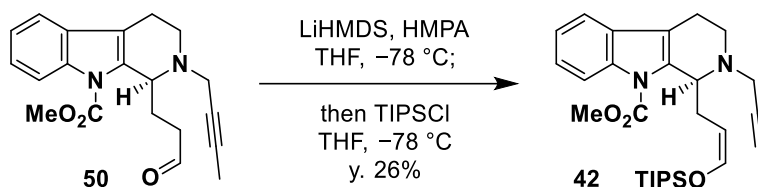
Scheme 30. Synthesis of aldehyde **50**.

続いて金触媒環化反応基質 **42** を合成することとした。当研究室の高梨はノシルアミドを有するアルキニルシリルエノールエーテルの *6-exo-dig* 型金触媒環化反応を検討し、その幾何異性によって反応性に違いがあることを見出しており¹⁰⁾ (Scheme 31)、この知見を参考に *Z* 型のシリルエノールエーテルを金触媒環化反応の前駆体として用いることとした。



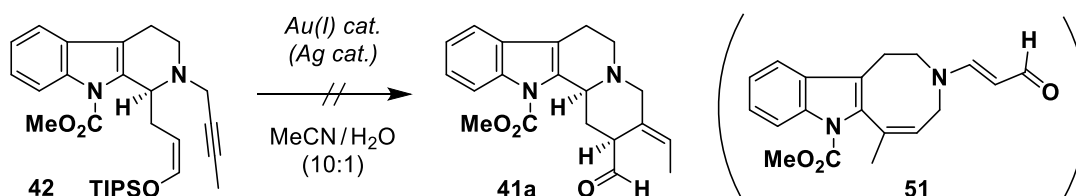
Scheme 31. Difference of reactivity between the two geometric isomers of silyl enol ether.

検討の結果、HMPA の存在下、低温にて **50** に LiHMDS を作用させ、生成したエノラートを TIPSCI で処理することで、低収率ではあるものの *Z* 型のシリルエノールエーテル **42** を選択的に得た (Scheme 32)。**42** は ¹H NMR において δ 6.30 (1H), 4.62 (1H), 1.08 (3H), 1.03 (18H, s) にシリルエノールエーテル由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 495 [M+H]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。さらに、¹H NMR におけるエノールエーテル由来のシグナル δ 6.30, 4.62 は互いに *J* = 6.4 Hz の結合定数を示したことから、その幾何異性は *Z* 型であると決定した。



Scheme 32. Synthesis of precursor **42** for Au(I)-catalyzed cyclization.

シリルエノールエーテル **42** が合成できた為、金触媒環化反応の検討を行った (Table 4)。しかしながら、ほとんどの条件において基質が分解した。また、Entry 2 では AgBF₄ の存在下、IPrAuCl を作用させたところ、予期せぬ環拡大が進行した **51** が得られた。**51** は各種二次元 NMR スペクトルの解析を行い、ESI-MS スペクトルにおいて 363 [M+K]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことからその構造を推定した。



Entry	Au(I) cat. (10 mol%)	Ag source (10 mol%)	Condition	Result (%)		
				41a	51	42
1	JohnPhos Au(MeCN)SbF ₆	—	40 °C to 60 °C	Decomp.		
2	IPrAuCl	AgBF ₄	40 °C	—	13	25
3	IPrAuCl	AgBF ₄	80 °C	Decomp.		
4	Au cat. A	AgBF ₄	40 °C	↓		
5	Au cat. B	AgBF ₄	rt			
6	Au cat. C	—	40 °C			
7	Au cat. D	AgBF ₄	rt			
8	Au cat. E	AgBF ₄	rt to 50 °C			

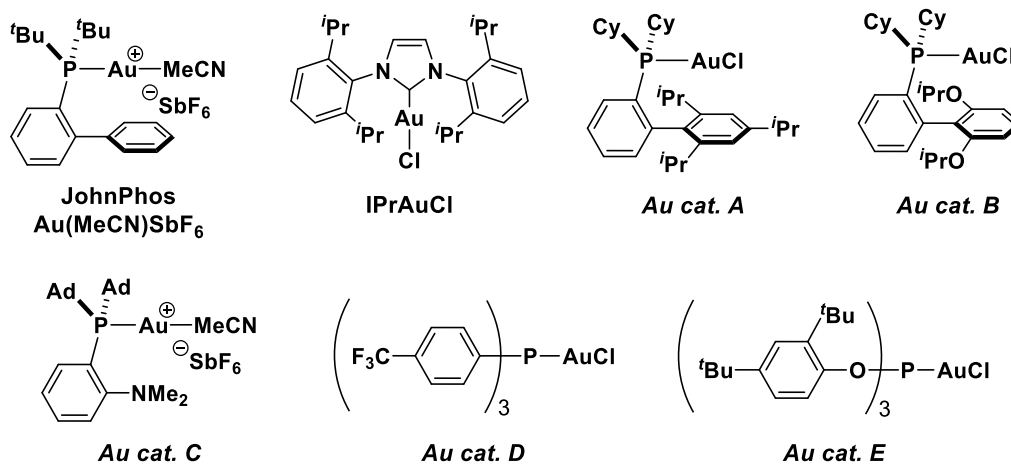
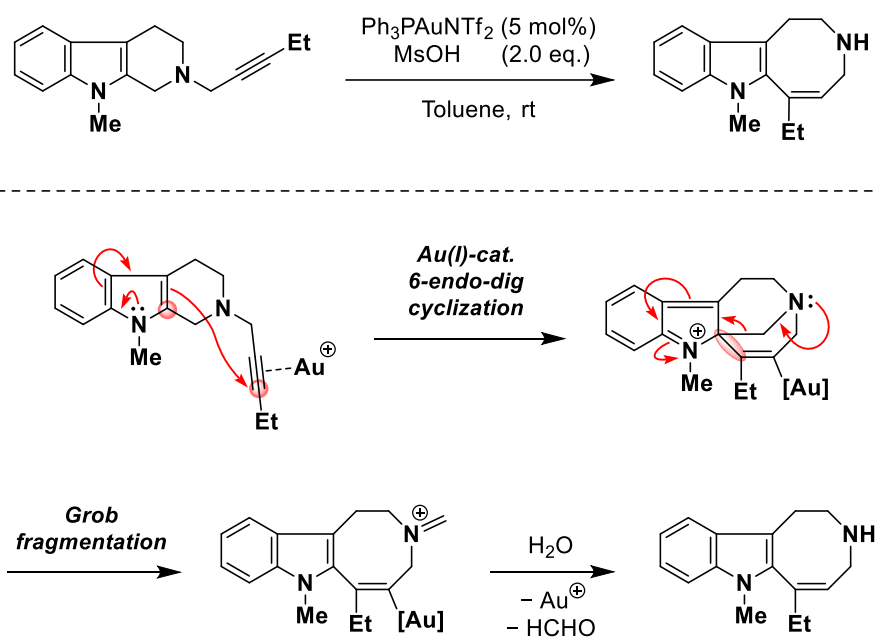


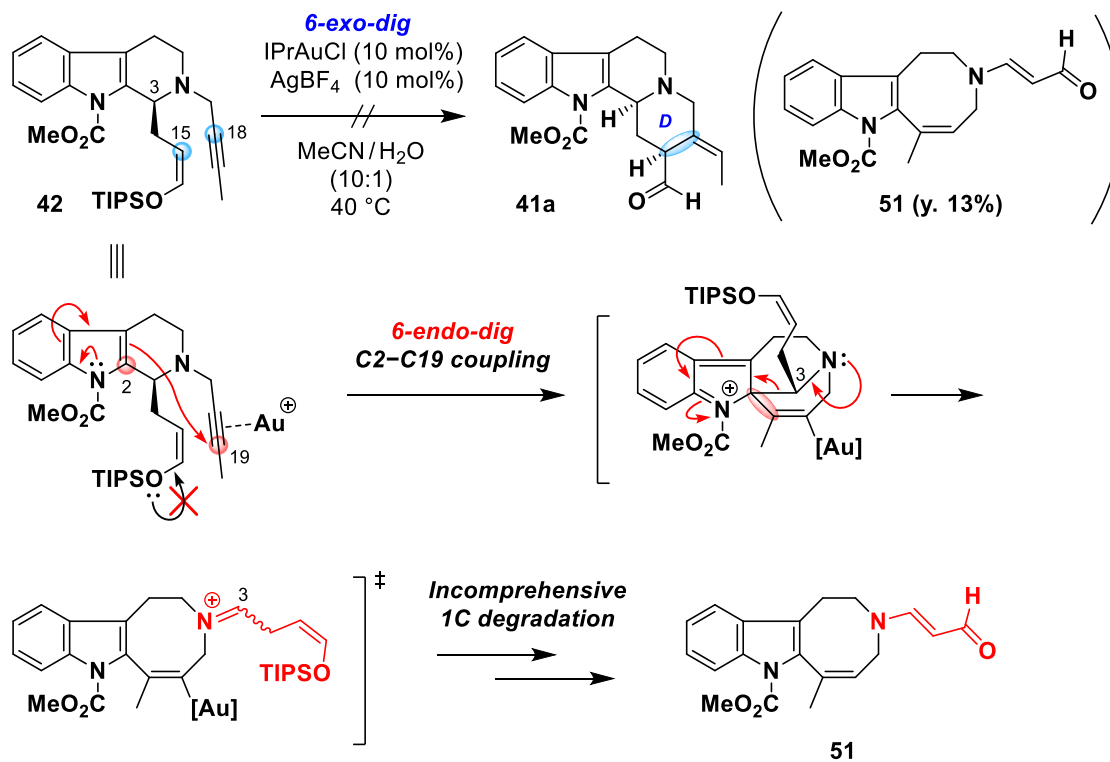
Table 4. Results of Au(I)-catalyzed cyclization.

Wang らは類似の基質を用いた金触媒による環拡大反応を報告しており、一炭素減炭した生成物を得ている²²⁾ (Scheme 33)。さらに、彼らはその反応機構を以下のように提唱している。すなわち、アルキンが金触媒によって活性化された後、インドール窒素からの電子の押し出しによって、6-endo-dig 型の環化反応が進行する。その後、インドールの芳香族性を回復するように Grob 開裂が進行することで環が拡大し、生じたイミニウムカチオンが加水分解されることで下記の化合物が得られると考察している。



Scheme 33. Example of Au(I)-catalyzed ring expansion of alkynyl indole derivative.

予期せず得られた **51** も同様の反応機構にて環が拡大したものと考えられる (**Scheme 34**)。しかしながら、得られた **51** は側鎖が一炭素減炭した構造を有しており、その生成メカニズムは不明である。

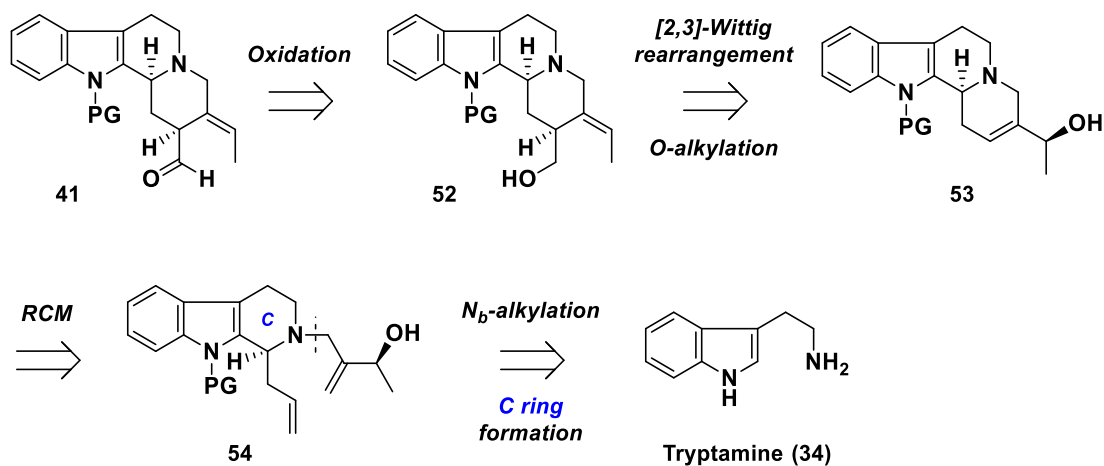


Scheme 34. Drawable mechanism of formation of **51**.

以上の結果から、金触媒環化反応によるアルデヒド **41a** の合成は困難であると判断し、その合成に向けて次項に示した新たな逆合成を立案した。

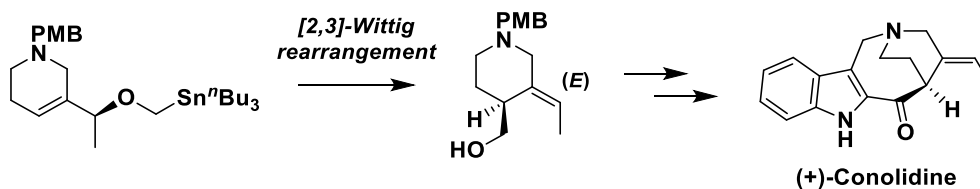
第二項 鍵中間体 41 の合成及びアリル位アルキル化の検討

アルデヒド **41** の合成に向けて以下に示した新たな逆合成を立案した (Scheme 35)。



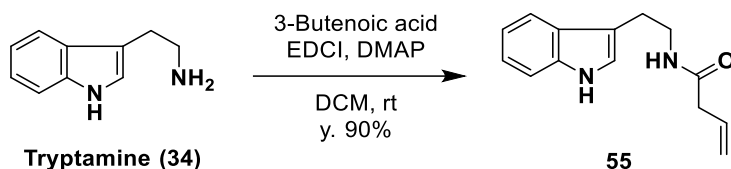
Scheme 35. Retrosynthetic analysis of aldehyde **41**.

すなわち、アルデヒド **41** はアルコール **52** を酸化することで合成することとし、**52** をアルキル化、[2,3]-Wittig 転位反応によってキラルなアリルアルコール **53** より導くことを計画した。Micalizio らは conolidine の不斉全合成において、アリルトリブチルスズメチルエーテルを基質とする不斉転写型の[2,3]-Wittig 転位反応によって *E* 型のエチリデン側鎖を有するピペリジン環を選択的に合成しており²³⁾ (Scheme 36)、これを応用することとした。また、アリルアルコール **53** は閉環メタセシス反応によってジエン **54** より導くこととした。**54** は、tryptamine (**34**) から **47** への変換 (p. 30, Scheme 28) と同様に、**34** より数工程で合成可能であると考えた。



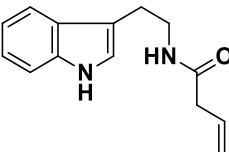
Scheme 36. Total synthesis of (+)-conolidine by Micalizio.

まず、EDCI の存在下 **34** と 3-butenic acid を縮合することで、対応するアミド **55** を得た (Scheme 37)。 **55** は ^1H NMR において末端オレフィンに由来するシグナル (δ 5.85, 5.16, 5.13) を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて $229 [\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 37. Synthesis of amide **55**.

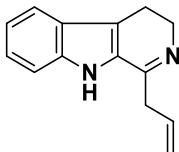
続いて、アミド **55** に対する Bischler-Napieralski 反応を検討した (Table 5)。しかしながら、目的のイミン **56** は得られなかった。**56** はホモアリルイミン構造を有し、オレフィンの異性化が危惧されたことから、別ルートでアミン **57** を合成することとした。



55

Bischler-Napieralski reaction

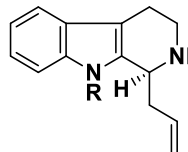
$\xrightarrow{\quad \quad \quad}$



56

Noyori transfer hydrogenation

$\xrightarrow{\quad \quad \quad}$



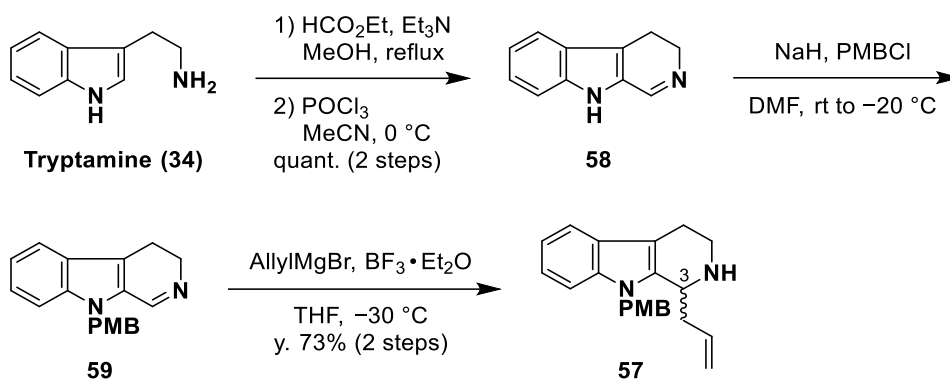
57

Entry	Reagents (eq.)	Solvent	Condition	Result (%)	
				55	56
1	POCl ₃ (5.0) —	MeCN	90 °C	Decomp.	
2	POCl ₃ (5.0) —	Toluene	120 °C		
3	POCl ₃ (5.0) —	DCM	rt		
4	POCl ₃ (3.0) Et ₃ N (15)	DCM	rt		
5	Tf ₂ O (1.1) Pyridine (1.2)	DCM	rt	76	—

Table 5. Results of Bischler-Napieralski reaction using amide **55**.

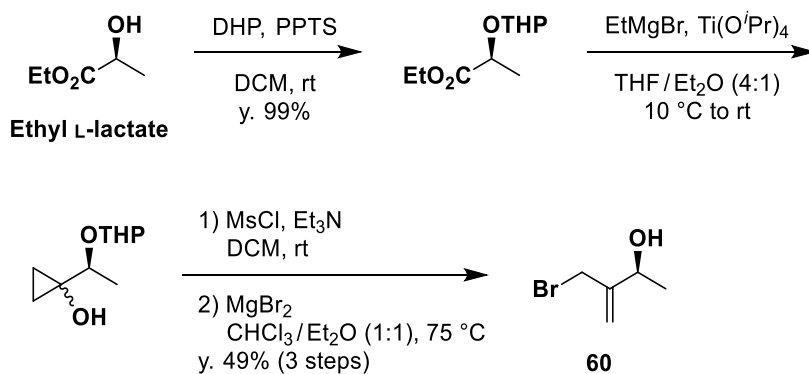
文献既知の 1,2-dihydro- β -carboline (**58**) をアリル化することでアミン **57** を合成できると考えた (Scheme 38)。また、前述した Micalizio らの [2,3]-Wittig 転位反応基質²³⁾ はアミンが PMB 基で保護された電子豊富な基質を用いていることから (p. 36, Scheme 36)、インドール窒素は PMB 基で保護することとした。文献に記載された方法²⁴⁾ に倣い、tryptamine (**34**) より二工程で 1,2-dihydro- β -carboline (**58**) を定量的に得た。続いて **58** に NaH を作用させた

後、生じたアニオン種を PMBCl で処理することで *N*_a-PMB 保護体 **59** を合成した。得られた **59** を BF₃・Et₂O の存在下、アリルグリニャール試薬を用いアリル化することで、ラセミ体のアミン **57** へ導いた。**57** は ¹H NMR において末端オレフィンに由来するシグナル (δ 5.83, 5.12, 5.10) を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 333 [M+H]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。今後、1,2-dihydro-β-carboline の不斉アリル化を検討し、光学活性なアミン **57** の合成検討を行う予定である。



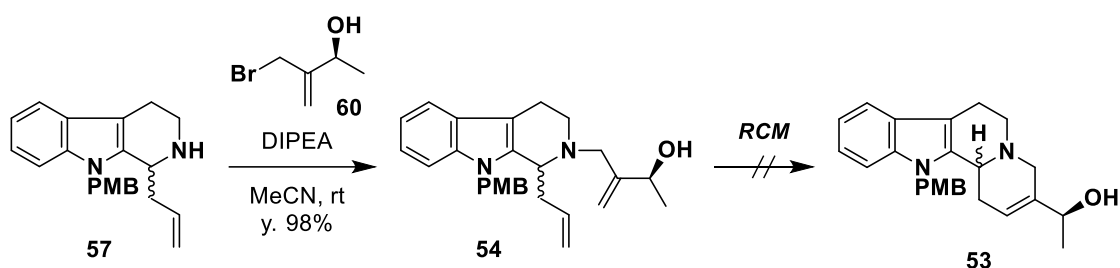
Scheme 38. Synthesis of amine **57**.

ここで、次の段階に用いるアルキル化剤 **60** を文献に記載された方法²⁵⁾にて調製した (**Scheme 39**)。まず、L 体の乳酸エチルの水酸基を THP 基で保護した後、Kulinkovich 反応に付すことでヒドロキシシクロプロパンへ導いた。生じた水酸基をメシル化した後、MgBr₂ を用いてシクロプロパン環を開裂することで光学活性なアリルブロミド **60** を得た。**60** は各種スペクトルデータが文献値と良い一致を示したことからその生成を確認した。



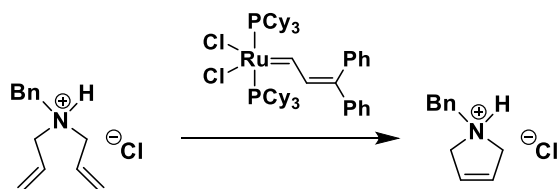
Scheme 39. Preparation of allyl bromide **60**.

次に、得られた **60** を用いてアミン **57** をアルキル化することでジエン **54** を高収率で得た (Scheme 40)。**54** は ^1H NMR においてビニル基とエキソオレフィンに由来するシグナル (δ 5.94, 5.22, 5.14, 5.11, 5.03) を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて $531 [\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。続いて閉環メタセシス反応を行うべく、ジエン **54** に様々な Grubbs 触媒を作用させたものの、所望の環化体 **53** を得ることはできなかった。



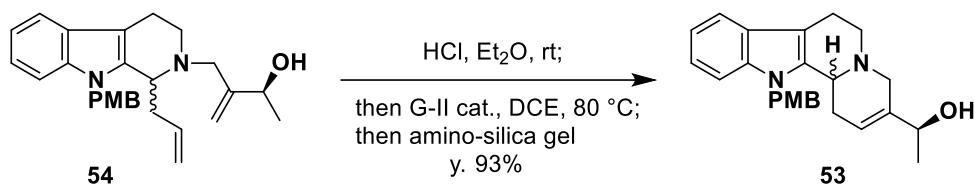
Scheme 40. Synthesis of diene **54** and result of ring closing metathesis.

反応系に三級アミンが存在すると、ルテニウムがアミンに捕捉され触媒が失活する為、閉環メタセシス反応が進行しないという例が Grubbs らによって報告されており²⁶⁾、彼らは三級アミンの塩酸塩を用いて本反応を行うことでこの課題を解決している (Scheme 41)。



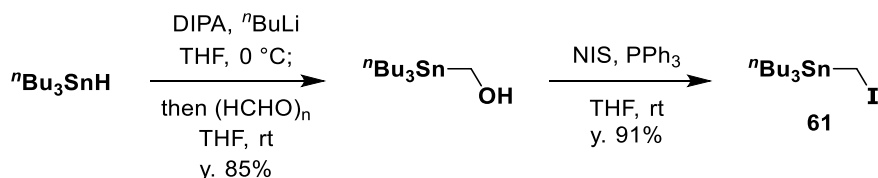
Scheme 41. Ring closing metathesis of diene having salt of tertiary amine.

それに倣い、ジエン **54** を塩酸塩としてから第二世代 Grubbs 触媒を作用させ、その後、基質の遊離を目的にアミノシリカゲルで処理することで、所望の環化体 **53** を高収率で得ることができた (Scheme 42)。**53** は ^1H NMR においてアリルアルコールに由来するシグナル (δ 5.67, 4.26) を観測したこと、また、各種二次元 NMR スペクトルを解析することでその構造を決定した。



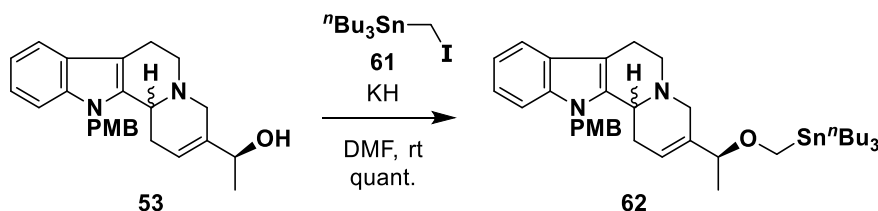
Scheme 42. Ring closing metathesis using **54** hydrochloride.

ここで、[2,3]-Wittig 転位反応基質の合成に用いるアルキル化剤 **61** を Bode らの方法²⁷⁾ に従い、ⁿBu₃SnH より 2 工程で合成した (**Scheme 43**)。LDA によって脱プロトンしたトリブチルスズアニオンをパラホルムアルデヒドで処理した後、得られたアルコールを Appel 反応に付すことで **61** を合成した。**61** は各種スペクトルデータが文献値と良い一致を示したことからその生成を確認した。



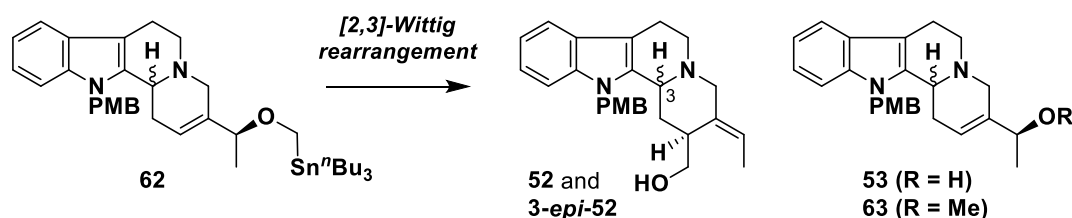
Scheme 43. Preparation of alkylating reagent **61**.

続いて、アリルアルコール **53** に水素化カリウムを作用させ、生成したアルコキシドをアルキル化剤 **61** で処理することで、転位反応基質 **62** をジアステレオマーの混合物として得た (**Scheme 44**)。 **62** は ¹H NMR において δ 1.51–0.89 にかけてトリブチルスズ由来のシグナルを観測したこと、また ESI-MS スペクトルにおいて 692 [M+H]⁺ 及びスズの同位体由来する擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 44. Synthesis of rearrangement precursor **62**.

転位反応基質 **62** が得られた為、[2,3]-Wittig 転位反応を検討した (Table 6)。まず、THF 中 n BuLi を作用させ反応温度を検討した。 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ では目的物は得られず、室温では所望の転位体 **52** が低収率だが得られ、 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ では基質が分解した。そこで、以降の検討は室温にて行うこととした。続いて、反応溶媒を検討した。溶媒としてトルエンを用いると収率が改善し、 Et_2O を用いると系が複雑化した。また、リチウム源を検討し PhLi を用いた際に収率が向上することを見出した。さらに、原料である **62** は極性が低く n -ヘキサンに溶解することが判明したため、 n -ヘキサン中 PhLi を作用させたところ収率が向上し、所望の転位体 **52** とその 3 位ジアステレオマー混合物を高収率で得ることができた。この混合物はアミノシリカゲルにて精製することで分離でき、**52** を収率 40%、**3-epi-52** を収率 41% で得た。これら生成物は各種二次元 NMR スペクトルを解析し、ESI-MS スペクトルにおいて 403 [M+H]^+ の擬似分子イオンピークを観測したことからその平面構造を決定した。



Entry	Li source (eq.)	Solvent (0.1 M)	Condition	Result (%)		
				52 and 3-epi-52	53	63
1	n BuLi (3.0)	THF	$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	—	30	15
2	n BuLi (5.0)	THF	rt	14	14	5
3	↓	THF	$40\text{ }^{\circ}\text{C}$	Decomp.		
4		Toluene	rt	28	—	—
5		Et_2O	↓	Decomp.		
6	s BuLi (7.0)	Toluene		16	—	—
7	s BuLi (7.0)	n Hexane		17	—	—
8	PhLi (7.0)	Toluene		55	18	—
9	PhLi (7.0)	n Hexane		81	—	—

Table 6. Results of [2,3]-Wittig rearrangement.

次に、差 NOE 相関から **52** のエチリデン側鎖と 3 位及び 15 位の立体化学を推定した (Figure 3)。19 位プロトンに照射すると 21 位プロトンと相関を示し、15 位プロトンに照射すると 18 位プロトンと相関を示したことから、*E* 型のエチリデン側鎖が生成したことが判明した。また、3 位及び 15 位プロトンに照射した際の差 NOE 相関から **52** のコンホメーションを Figure 3 のように推察し、3 位プロトンと 15 位プロトンの相対立体配置は *syn* 配置であると考えた。

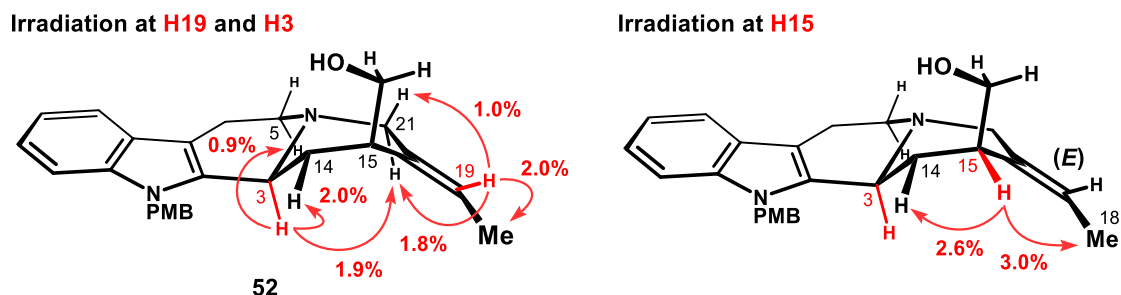


Figure 3. Selected diff. NOE correlations and possible conformation of **52**.

続いて CD スペクトルを測定し、当研究室の前田が合成した絶対立体配置既知の **64**²⁸⁾ と比較することで **52** の絶対立体配置を推定した (Figure 4)。**52** は **64** と同様に、240 nm 付近に正のコットン効果、225 nm 付近に負のコットン効果が観測されたこと、また長波長側にかけて類似したスペクトルを与えたことから、3 位は *S* 配置であると考えた。したがって、**52** の 3 位、及び 15 位の絶対立体配置はともに所望の *S* 体であると推定した。

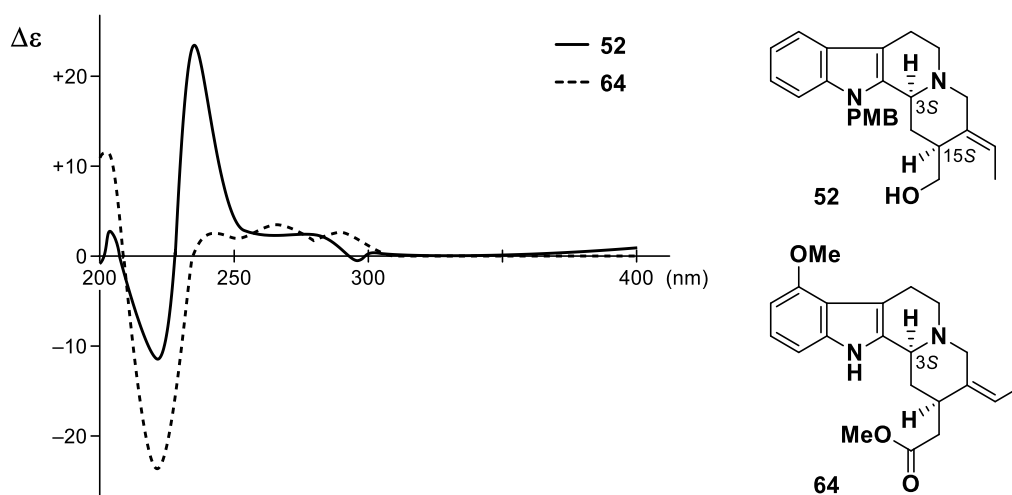


Figure 4. CD spectra of **52** and **64**.

また、差 NOE 相関の解析から **3-*epi*-52** のエチリデン側鎖と 3 位及び 15 位の立体化学を推定した (**Figure 5**)。19 位プロトン及び 15 位プロトンにおける差 NOE 相関から、*E* 型のエチリデン側鎖が生成したことが判明した。また、3 位及び 15 位プロトンに照射した際の差 NOE 相関から **3-*epi*-52** のコンホメーションを **Figure 5** のように推察した。さらに、3 位プロトンと 16 位メチレンプロトンの間で相関を示したことから、3 位プロトンと 15 位プロトンの相対立体配置は *anti* 配置であると推定した。

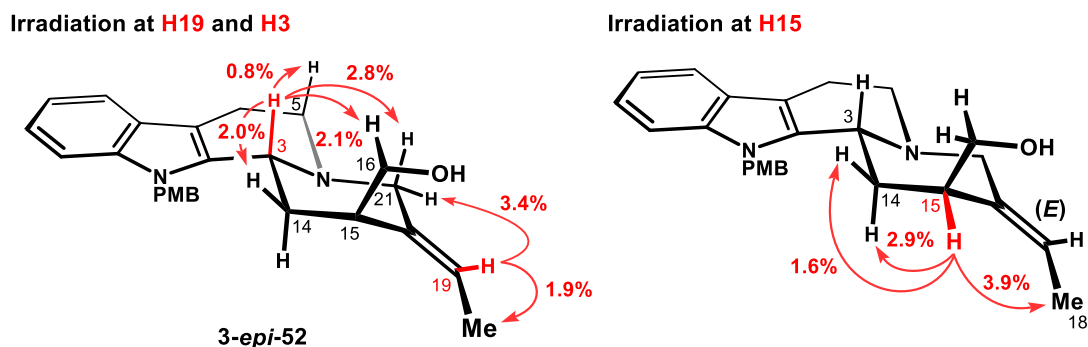


Figure 5. Selected diff. NOE correlations and possible conformation of **3-*epi*-52**.

続いて、CD スペクトルを先と同様に合成品である **3-*epi*-64**²⁸⁾ のものと比較したところ、前述のように二つの化合物が同様のコットン効果を示したことから 3 位は *R* 配置であると推定した (**Figure 6**)。したがって、**3-*epi*-52** の 3 位、及び 15 位の絶対立体配置はそれぞれ *R* 体、*S* 体であると推定した。

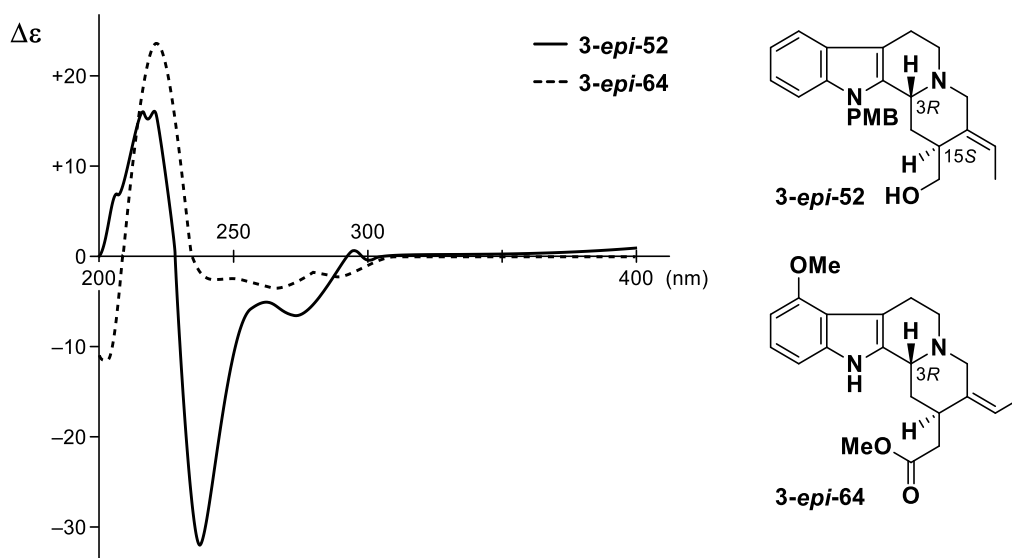
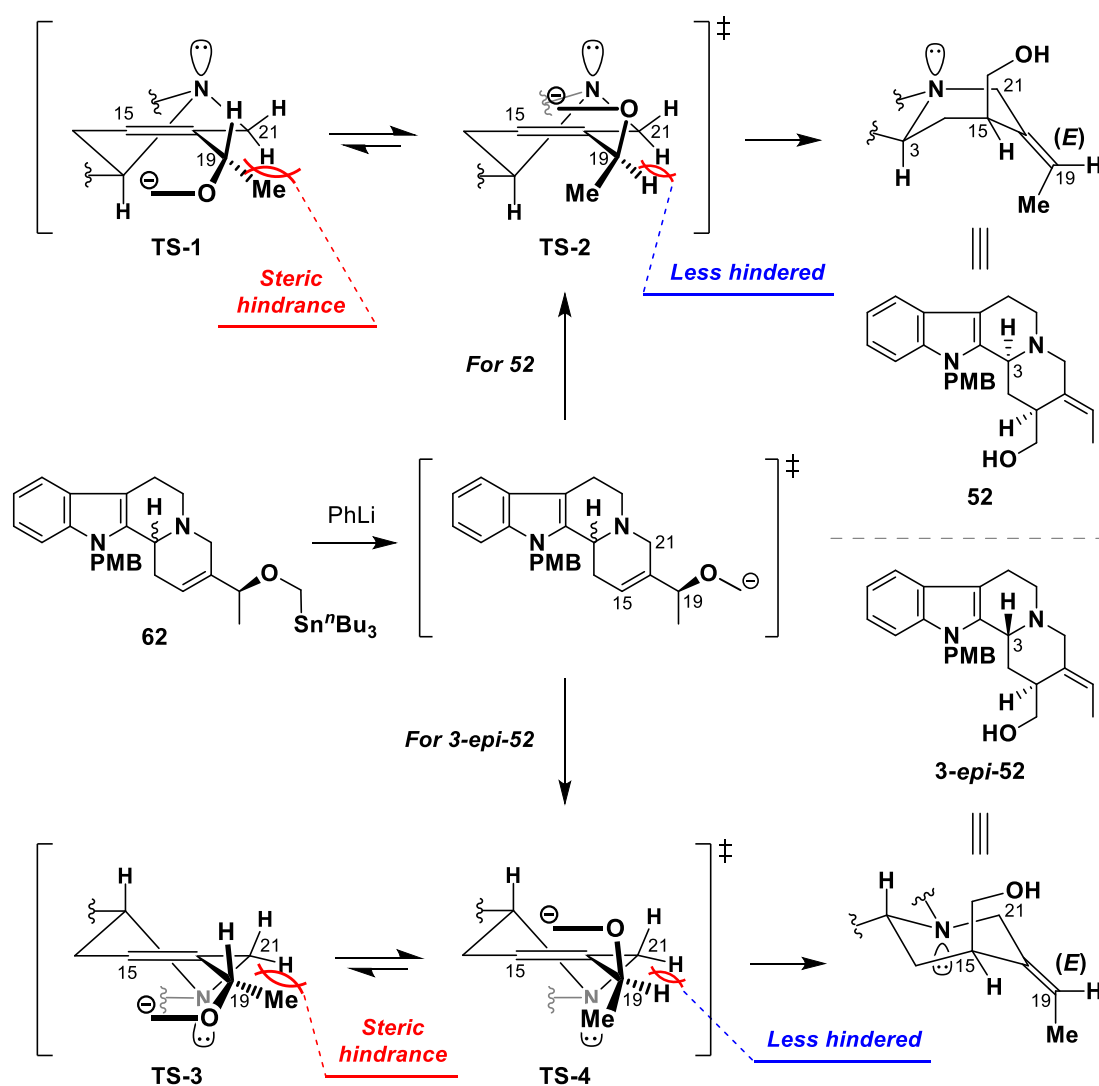


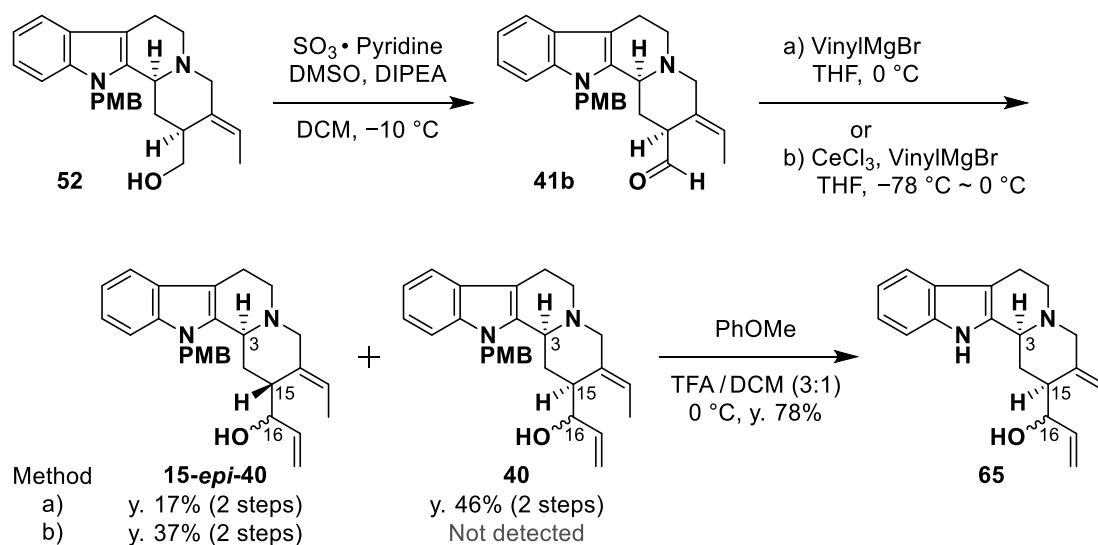
Figure 6. CD spectra of **3-*epi*-52** and **3-*epi*-64**.

ここで、本転位反応によって生じたエチリデン側鎖の幾何異性、及び 15 位の立体化学を以下のように考察した (Scheme 45)。本反応では、**62** より生じたカルボアニオンが **TS-1-4** のような配座をとることで、[2,3]-シグマトロピー転位が進行する。このとき、**TS-1** 及び **TS-3** は 21 位 sp^3 混成軌道にメチル基が接近しながら転位が進行する為、立体障害が大きくエネルギー的に不利な遷移状態であると考えられる。それに対し、**TS-2** 或いは **TS-4** は sp^3 混成軌道に 19 位プロトンが接近しながら転位が進行する為、立体障害はより小さく、エネルギー的に有利な遷移状態であると考えた。したがって、これら有利な遷移状態を経由して転位が起こることで、生成物である **52** 及び **3-epi-52** のエチリデン側鎖は *E* 型となり、15 位ヒドロキシメチル基は、原料のアリルアルコールの立体化学が転写されることで β 配置をとったと考察した。



Scheme 45. Plausible transition state of [2,3]-Wittig rearrangement using **62**.

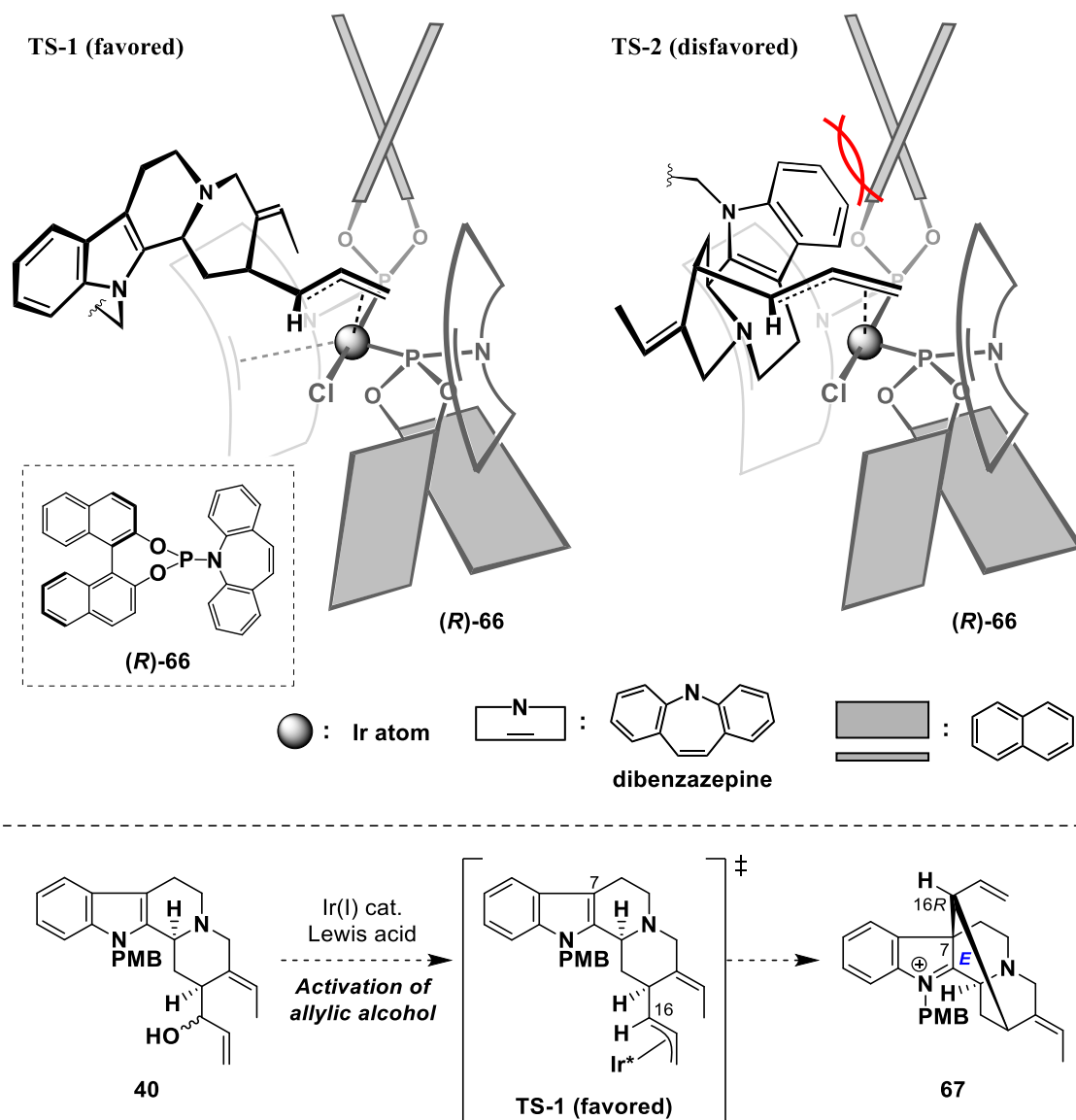
次に、得られたアルコール **52** から環化前駆体 **40** 及び **65** を合成した (Scheme 46)。酸化剤をスクリーニングした結果、**52** に対し DIPEA の存在下、Parikh-Doering 酸化を行うことで目的のアルデヒド **41b** を合成できることが判明した。しかしながら、生成した **41b** はカルボニル α 位が容易に異性化したり、ホルミル基が N_b 窒素と環状ヘミアミナルを形成したりして不安定であったことから、中性条件にて後処理後、ただちにビニルグリニャール試薬を作用させることで、目的のアリルアルコール **40** を 16 位ジアステレオマーの混合物として二工程収率 46%で得た。**40** は ^1H NMR においてアリルアルコールに由来するシグナル [δ 5.75–5.70 (1H), 5.27–5.15 (2H), 5.02–5.00 (1H), 4.09–4.03 (1H)] を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。このとき、15 位が異性化した **15-*epi*-40** も二工程収率 17%で得られた。15 位異性化を抑制するため、 CeCl_3 を添加する今本法²⁹⁾によるグリニャール試薬の付加も試みたが、所望の **40** はまったく得られず、**15-*epi*-40** が二工程収率 37%で得られる結果となった。また、得られた **40** の PMB 基を TFA 酸性条件下、脱保護することで環化前駆体 **65** を合成した。**65** は各種スペクトルを解析し、ESI-MS スペクトルにおいて 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 46. Syntheses of cyclization precursors **40** and **65**.

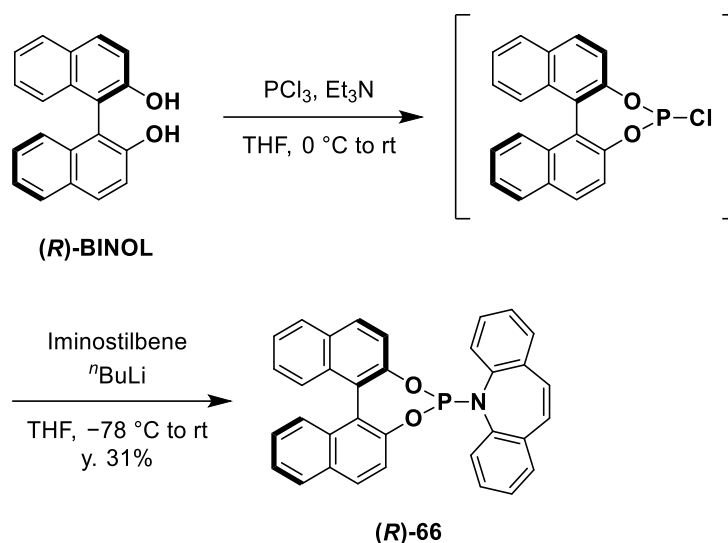
環化前駆体が合成できた為、鍵反応の検討に取り掛かった。近年盛んに研究がなされ、位置選択性や不斉収率への信頼が高い反応系であることから、Carreira らによって開発されたイリジウム触媒によるアリル位アルキル化反応^{21d)}を参考に検討を進めることとした。彼らはイリジウムのリガンドにキラルなホスホロアミダイト **66** を用いており、Sunoj は密度汎

関数法を利用した量子化学計算によって、**66** を用いた本反応を厳密に解析している³⁰⁾。本反応解析の知見を基に、**40** や **65** を基質とする場合の遷移状態について以下のように考察した (Scheme 47)。すなわち *R* 体の **66** を用いると、基質が π -アリルイリジウム錯体を形成した際にリガンドとの立体障害を避けるように位置した、**TS-1** のような遷移状態を経由して環化反応が進行し、16 位が *R* 体の生成物が得られると考察した。Strictamine (**2**) の 16 位メトキシカルボニル基と同じ立体配置を有する生成物が得られると予測されたことから、本反応の検討では (*R*)-**66** を用いることとした。



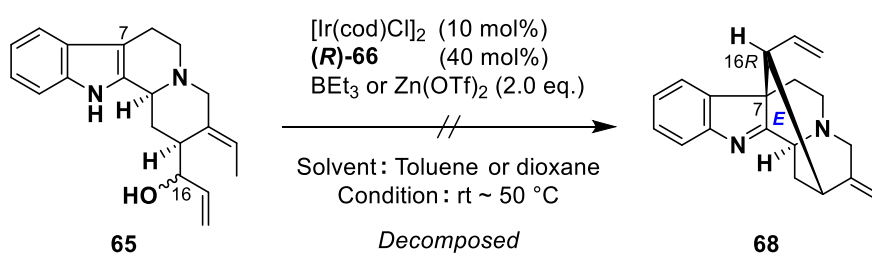
Scheme 47. Plausible transition state of Ir(I)-catalyzed cyclization using **40**.

そこで、(R)-66 を Carreira らの方法³¹⁾ によって調製した (Scheme 48)。(R)-66 は各種スペクトル及び旋光度の符号、絶対値が文献値と良く一致したことからその生成を確認した。



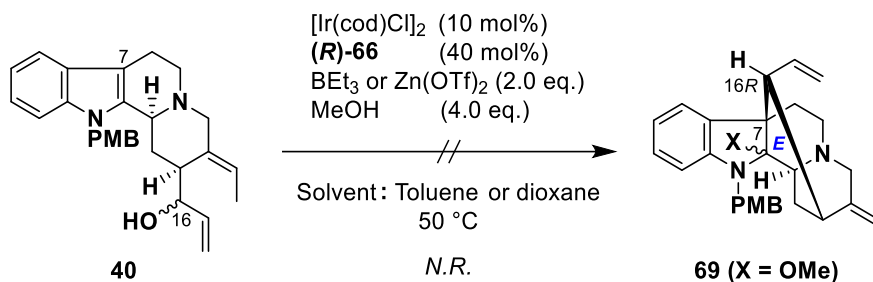
Scheme 48. Synthesis of Carreira ligand (R)-66.

リガンド(R)-66 が合成できた為、65 を基質としてイリジウム触媒アリル位アルキル化を検討した (Scheme 49)。添加剤や溶媒に加え、反応温度の検討を行ったものの、反応系が複雑化し所望の環化体 68 を得ることはできなかった。



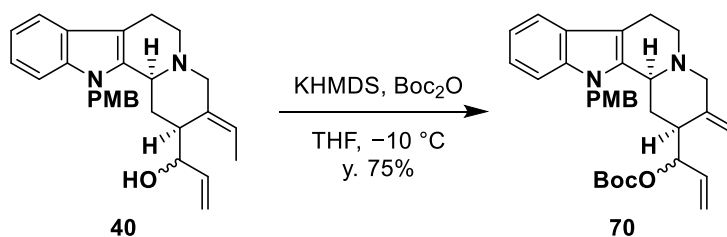
Scheme 49. Results of Ir(I)-catalyzed cyclization using 65.

インドールの活性プロトンが不本意な反応を惹起したと考え、インドール窒素が PMB 基で保護された 40 を用いて本反応を再検討した (Scheme 50)。ここでは、反応中間体であるインドレニウム 67 (p. 46, Scheme 47) を捕捉するためにメタノールを添加した。先と同様に添加剤や溶媒を検討したところ反応は進行せず、原料を回収する結果となった。



Scheme 50. Results of Ir(I)-catalyzed cyclization using **40**.

このことから、アリルアルコール **40** を基質とする場合は、アリルアルコール部分がルイス酸によって活性化されていないことが示唆された。アリルカーボネート構造であれば、ルイス酸を添加しない条件においてもイリジウム触媒によって直接活性化される^{21h)} 為、**40** に Boc_2O を作用させることで *tert*-ブチルカーボネート **70** へ変換した (Scheme 51)。**70** は 1H NMR において Boc 基に由来するシグナル [δ 1.44, 1.43 (9H, s)] を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 529 $[M+H]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 51. Transformation of **40** into *tert*-butyl carbonate **70**.

得られた **70** を用いて遷移金属触媒によるアリル位アルキル化反応を検討した (Table 7)。いずれの条件においても π -アリル金属錯体は形成したが、所望の環化体 **69** は生成せず、ホモアリル位のプロトンが脱離したトリエン **71** が得られる結果となった。Entry 4, 5 では、脱プロトン化の抑制を目的にルイス酸を添加したものの、目的物 **69** の合成には至らず、 $Zn(OTf)_2$ の添加によって脱プロトン化が抑制された場合には分子内の N_6 窒素が求核剤となり、分子内アリル位アンモニア化が進行することで singaporentininidine 型インドールアルカロイドの主骨格をもつ **72** が生成することが判明した。また、これら生成物は各種二次元 NMR スペクトルを解析することでその構造を決定した。尚、singaporentininidine 型アルカロイドの生合成を模擬した全合成は Vincent らによって報告されている³²⁾ ことから、その全合成は行わなかった。

70

A) Pd(OAc)₂ (10 mol%)
 PPh₃ (20 mol%)
 MeOH (4.0 eq.)
 in Toluene

or

B) [Ir(cod)Cl]₂ (10 mol%)
 (R)-66 (40 mol%)
 MeOH (4.0 eq.)
 (Additive) in Toluene

69 (X = OMe)

71

72

Entry	Method	Additive (eq.)	Condition	Result (%)		
				69	71	72
1	A	—	rt	—	Crude ^a	—
2	B	—	rt	—	19 ^b	—
3	↓	—	70 °C	—	81 ^c	—
4		BEt ₃ (1.5)	rt	—	Crude ^a	—
5		Zn (OTf) ₂ (1.5)	rt	—	—	67

^a Triene **71** was detected by ¹H-NMR. ^b (16*E*)-**71** afforded together with 51% recovery of S.M.

^c (16*E*)-**71** : (16*Z*)-**71** = 1:0.6 mixture.

Table 7. Results of transition metal-catalyzed cyclization using **70**.

アンモニウム **72** が生成したことを受け、環化前駆体 **70** のコンホメーションを解析した (Figure 7)。**70** の IR スペクトルにおいて、2933–2804 cm⁻¹ に特徴的なピークが観測された。*trans*-キノリチジン骨格を有する化合物は、IR において 2940–2700 cm⁻¹ に吸収スペクトル (Wenkert-Bohlmann 吸収帯³³⁾ と呼ばれる) を示すことが知られており、本基質のキノリチジン環はトランス様のコンホメーションをとっていることが示唆された。すなわち、所望の反応点である 7 位と 16 位は接近できず、16 位の手近に存在する三級アミンが求核剤として作用することで **72** が得られたと考察した。

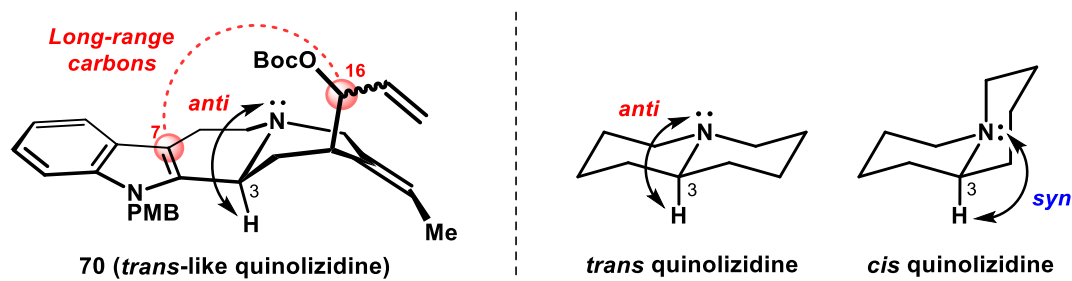
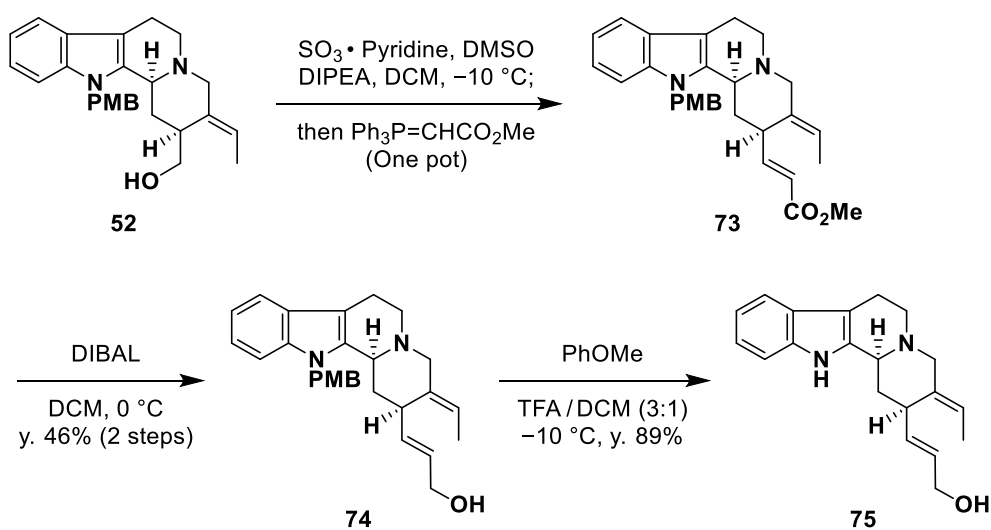


Figure 7. Plausible conformation of **70**.

また、これまでの分枝状アリルアルコール部分の代わりに直鎖状アリルアルコール部分を有する基質 **74** 及び **75** を金属触媒アリル位アルキル化反応に適用するため、それらを次のように合成した (Scheme 52)。すなわち、アルコール **52** をワンポットで Parikh-Doering 酸化及び Wittig 反応に付すことで合成した α,β -不飽和エステル **73** に DIBAL を作用させることで、アリルアルコール **74** を中程度の収率で合成した。**74** は ^1H NMR において δ 5.80 (1H), 5.54 (1H), 4.07 (2H) に直鎖状アリルアルコール部分に由来するシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。得られた **74** の PMB 基を TFA 酸性条件下、脱保護することで **75** を収率 89%で得た。



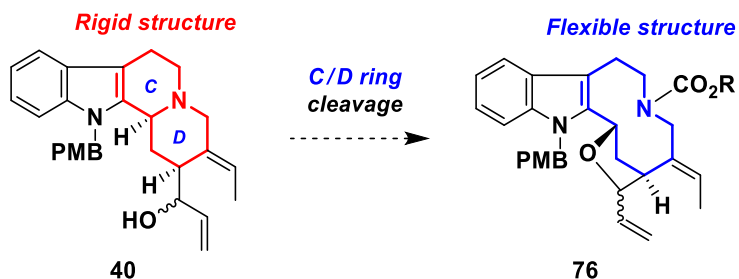
Scheme 52. Preparation of linear allylic alcohols **74** and **75**.

合成したアリルアルコール類について先と同様に IR スペクトルを測定することで、それらのコンホメーションを解析した。いずれの基質も Wenkert-Bohlmann 吸収帯に特徴的なピークを示したことから、**74** 及び **75** のキノリチジン環はトランス様のコンホメーションをとっていることが示唆された。したがって、これら基質もコンホメーションが原因で前駆体として不向きである可能性が高く、アリル位アルキル化反応の検討は行わなかった。

以上の結果から、**70** やその類縁体を基質とする本環化反応は困難であると考え、次項に示す新たな環化反応基質を考案した。

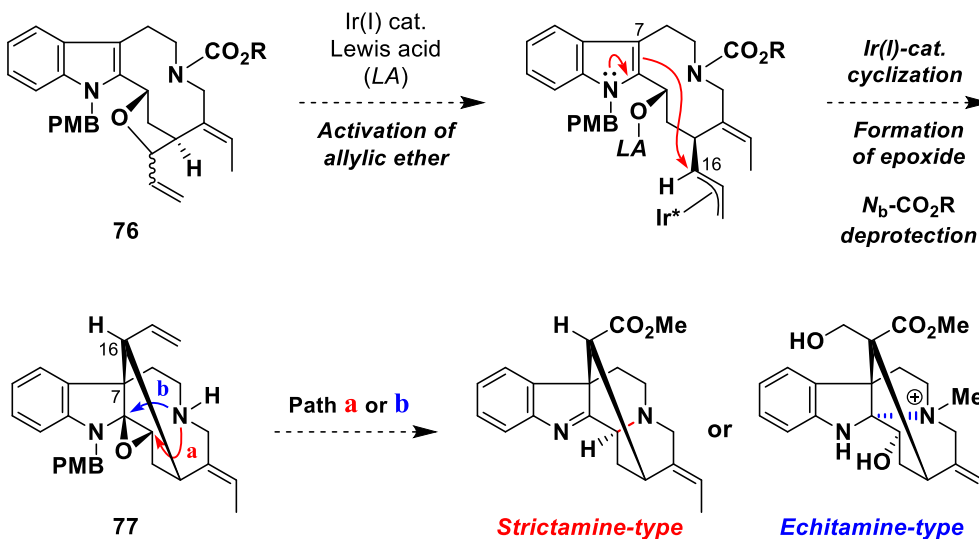
第三項 新たな環化前駆体の合成とアリル位アルキル化の検討

前項の知見を踏まえ、**40** の C/D 環を開裂³⁴⁾ した新たな環化反応基質 **76** を考案した (Scheme 53)。本基質は、環が拡大することで環構造のフレキシビリティが向上し、遷移金属触媒アリル位アルキル化反応が進行しやすくなると考えた。



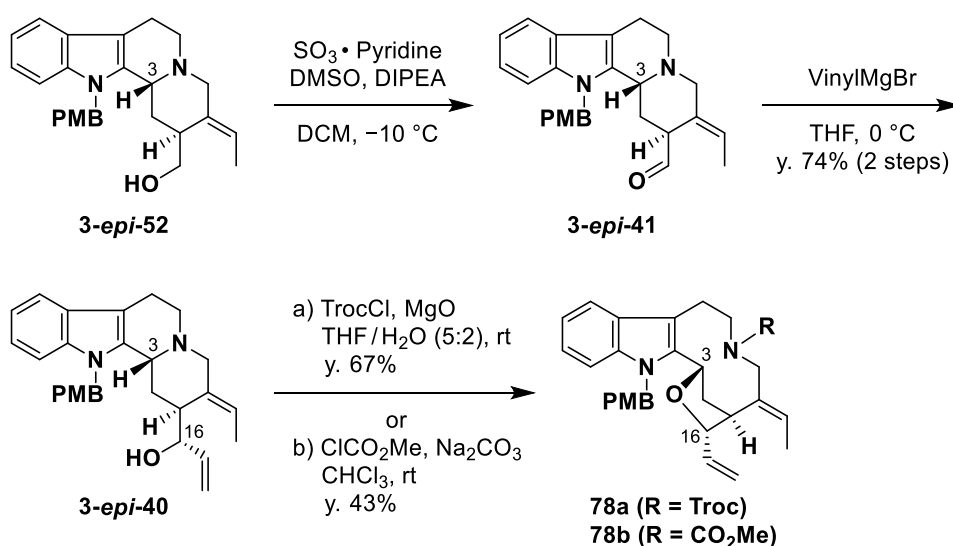
Scheme 53. New cyclization precursor **76**.

さらに、**76** を用いて本反応を行った後、*N*_b-カルバメートを脱保護することで、エポキシド **77** を合成できると考えた (Scheme 54)。これに *N*_b 窒素が求核攻撃することで、strictamine 型の天然物のみならず、echitamine 型の類縁体合成に展開できることを期待した。



Scheme 54. Expected reaction mechanism of Ir(I)-catalyzed cyclization using **76** and its development for the syntheses of akuammiline analogues.

環化反応基質の原料には、分割後、取り置いた **3-*epi*-52** (p. 41) を用いることとした。前述の条件にて水酸基の酸化、生じたアルデヒドのビニル化を行い、アリルアルコール **3-*epi*-40** を単一ジアステレオマーとして二工程収率 74% で得た (Scheme 55)。**3-*epi*-40** は ^1H NMR においてアリルアルコールに由来するシグナル (δ 5.84, 5.22, 5.09, 4.43) を観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。続いて、**3-*epi*-40** に対し TrocCl と MgO 或いは ClCO_2Me と炭酸ナトリウムを作用させることで、*C/D* 環を開裂した環状アリルエーテル **78a** 及び **78b** をそれぞれ単一ジアステレオマーとして得た。**78a** は、各種二次元 NMR スペクトルの解析を行い、ESI-MS スペクトルにおいて 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 605, 607 (Peak intensity ratio; 3:3:1) の擬似イオンピークを観測したことからその構造を決定した。



Scheme 55. Synthesis of cyclization precursor **78a**.

また、**78a** は ^1H -NMR において複数のプロトンがオーバーラップしており、そのコンホメーションを差 NOE 相関から推定できなかった。そこで、メチルカルバメート **78b** における差 NOE 相関からそれらのコンホメーションを以下のように推察した (Figure 8)。16 位プロトンに照射すると 15 位及び 21 β 位プロトンと相関を示し、14 α 位プロトンに照射すると 6 α 位プロトンと相関を示した。また、14 β 位プロトンに照射すると 3 位及び 15 位プロトンと相関を示したことから、**78b** のコンホメーションを以下のように推察し、3 位及び 16 位の絶対立体配置はそれぞれ *R* 体、*S* 体であると推定した。環化反応基質 **78a** も **78b** と同様のコンホメーションを有していると考えた。

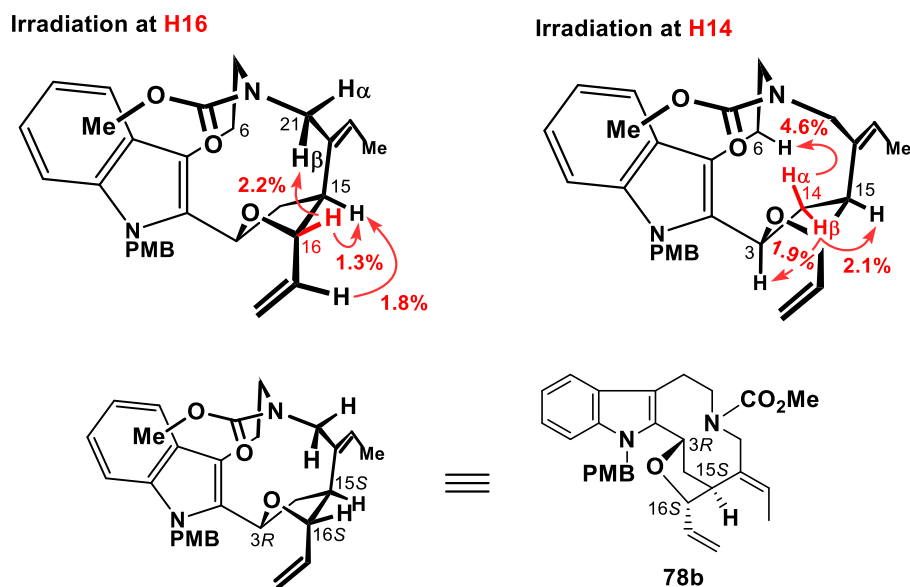


Figure 8. Selected diff. NOE correlations and possible conformation of **78b**.

続いて、脱保護が容易な Troc 基を有する **78a** を基質に遷移金属触媒アリル位アルキル化反応を検討した (Table 8)。エーテル酸素原子の活性化に酸の添加を種々検討したものの、所望の環化体 **79** は得られず、環状エーテルの酸による活性化は困難であると判断した。

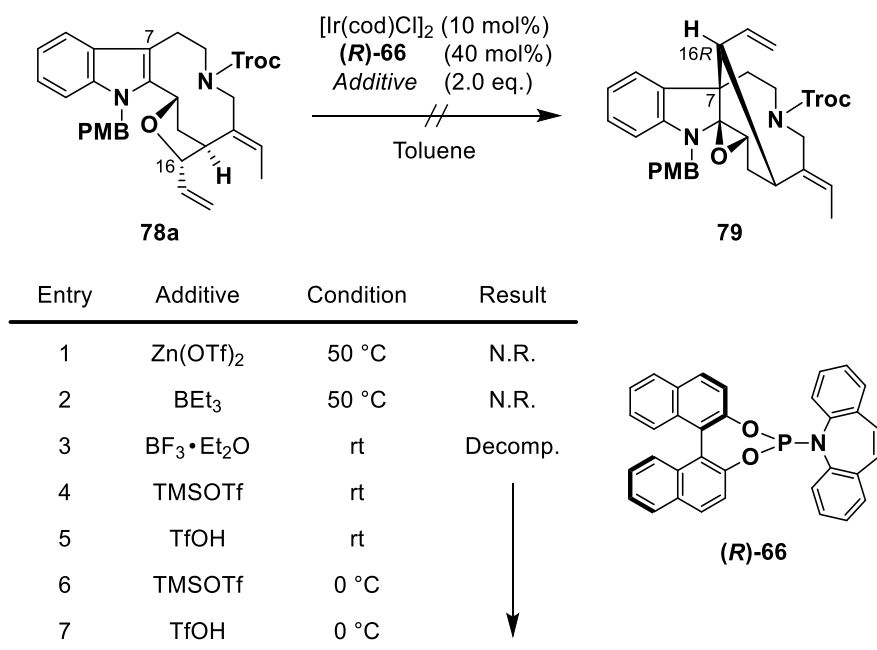
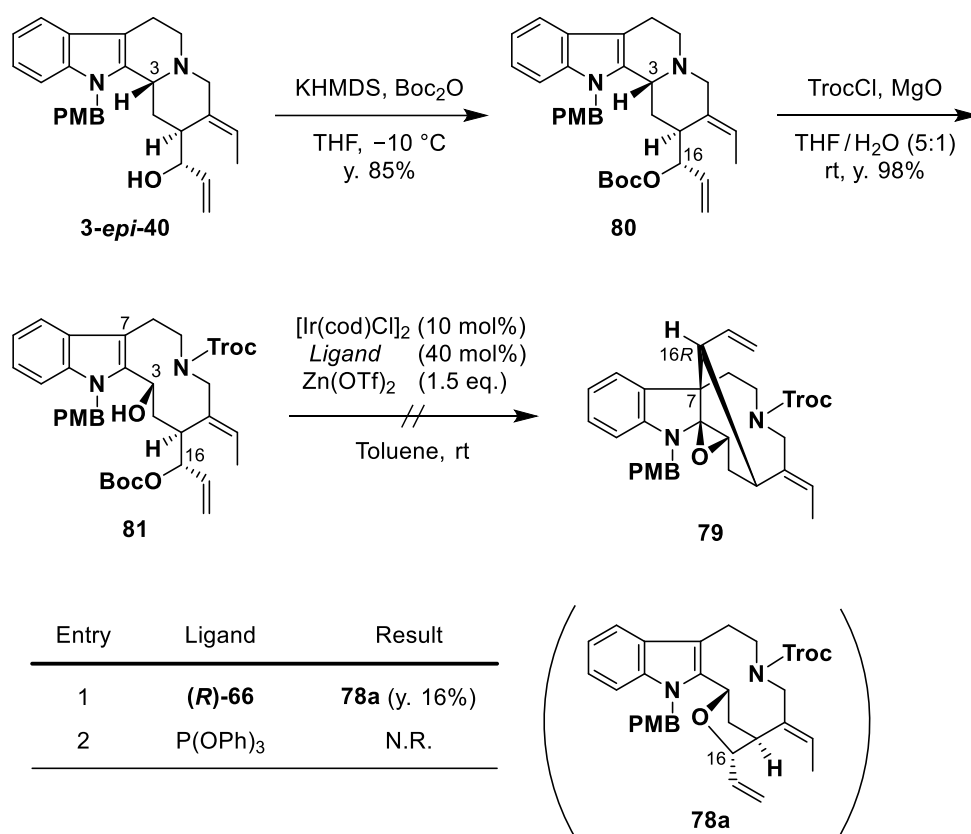


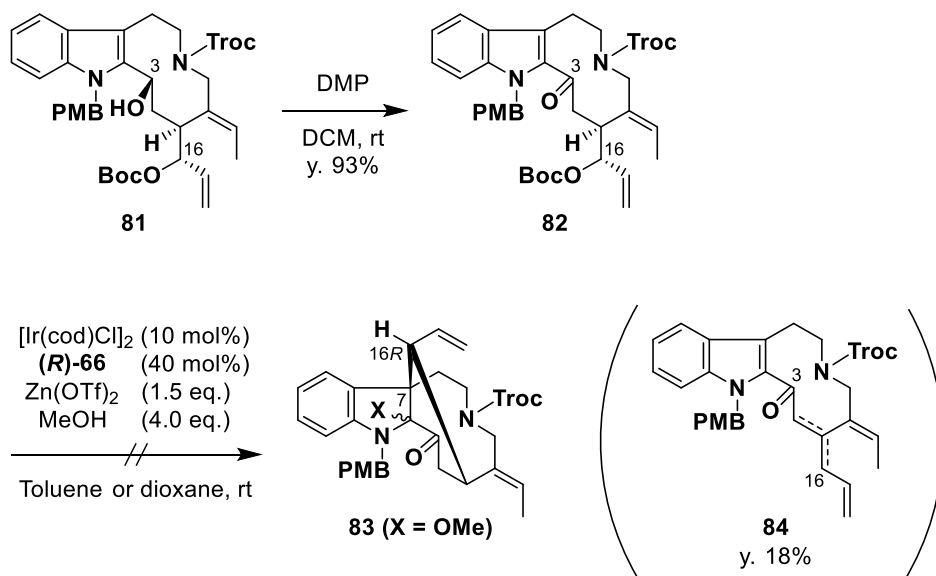
Table 8. Attempts at Ir(I)-catalyzed cyclization using allylic ether **78a**.

そこで、環状アリルエーテルを形成せずに *C/D* 環を開裂し、続く環化反応を検討することとした。まず、**3-*epi*-40** の水酸基を Boc 基で保護しカーボネート **80** へ導いた (Scheme 56)。続いて、先と同様の条件で **80** の *C/D* 環を開裂し、アルコール **81** を単一ジアステレオマーとして高収率で得た。**81** は各種二次元 NMR スペクトルの解析を行い、ESI-MS スペクトルにおいて 721 [M+H]⁺, 723, 725 (Peak intensity ratio; 3:3:1) の擬似イオンピークを観測したことからその構造を決定した。目的の **81** が合成できた為、遷移金属触媒アリル位アルキル化を検討したものの所望の環化体 **79** は得られず、3 位水酸基と環状アリルエーテルを形成した **78a** が生成する結果となった。



Scheme 56. Preparation of cyclization precursor **81** and results of Ir(I)-catalyzed cyclization.

望まぬ環化を回避するために **81** の 3 位水酸基を化学修飾することとした。3 位近傍の嵩高さから水酸基の保護は困難であった。そこで、水酸基を Dess-Martin 酸化しケトン **82** へ変換した (Scheme 57)。 **82** は UV スペクトルにおいて 2-アシルインドールに特徴的な吸収 (311.0, 220.0, 201.0 nm) を示したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 741 [M+Na]⁺, 743, 745 (Peak intensity ratio; 3:3:1) の擬イオンピークを観測したことからその構造を推定した。得られた **82** を基質に鍵反応を再度検討したものの環化体 **83** は得られず、ホモアリル位のプロトンが脱離したトリエン **84** が生成する結果となった。



Scheme 57. Preparation of precursor **83** and result of Ir(I)-catalyzed cyclization.

以上の結果を受け、C/D 環を開裂することで環拡大した基質ではその骨格の高いフレキシビリティ故に、反応点である 7 位と 16 位が反って接近しにくくなったと考察した。したがって、遷移金属錯体を触媒とするアリル位アルキル化反応による籠状骨格構築は困難であると結論した。

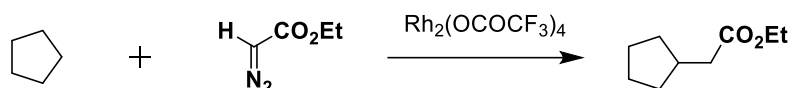
第二節 金属カルベノイドシクロプロパン化を鍵とする環化反応の検討

金属カルベノイドはフリーカルベンの高い反応性を有しながら、一般的なカルベンでは起こりえないような特異な反応性を示す化学種として古くから有機化学分野の研究対象とされており、シクロプロパン化反応^{35a)}やC-H挿入反応^{35b)}、環化付加反応^{35c)}等、新規反応が数多く報告されてきた (Scheme 58)。

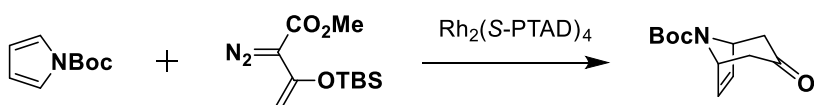
Hubert (1976)



Noels (1981)

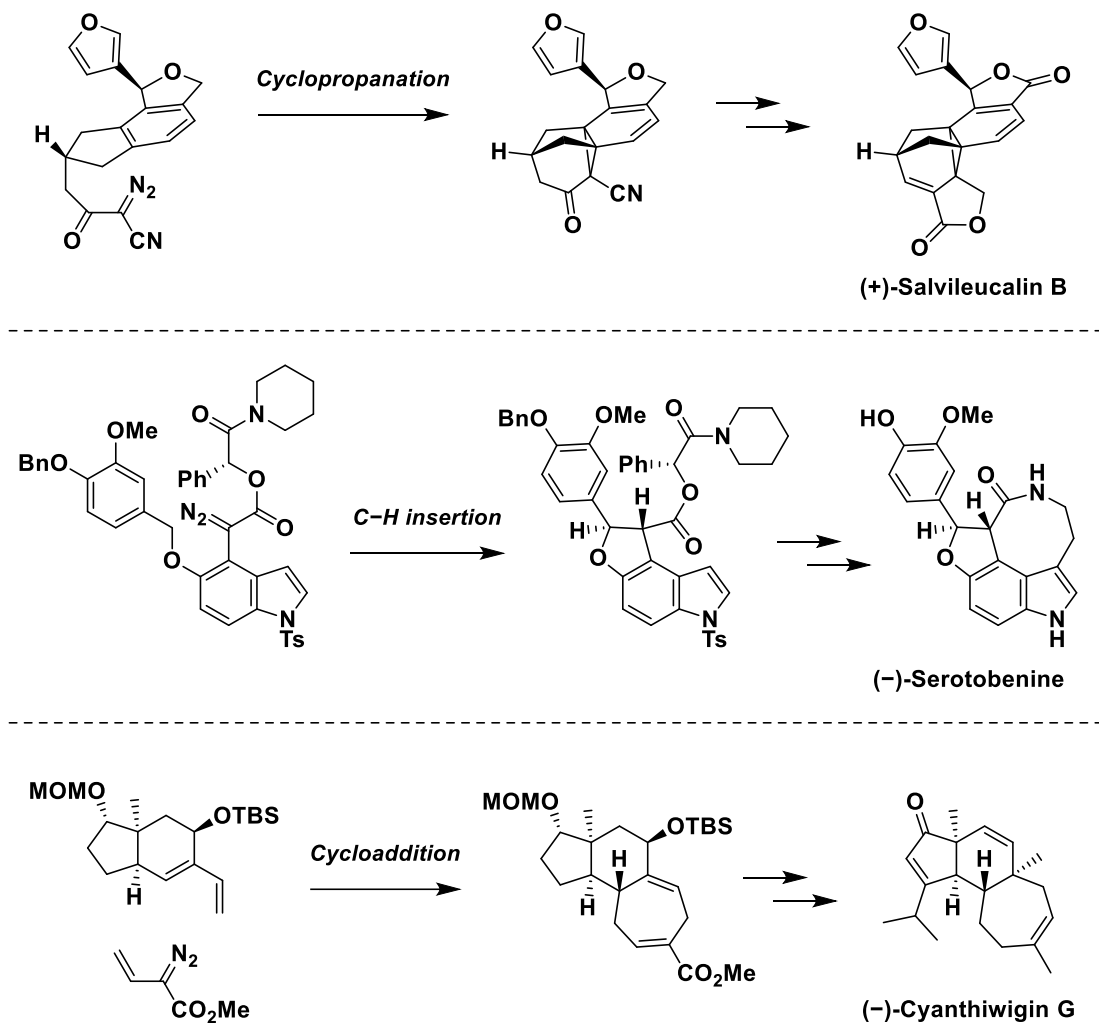


Davies (2007)



Scheme 58. Representative novel reactions of metal carbenoid species.

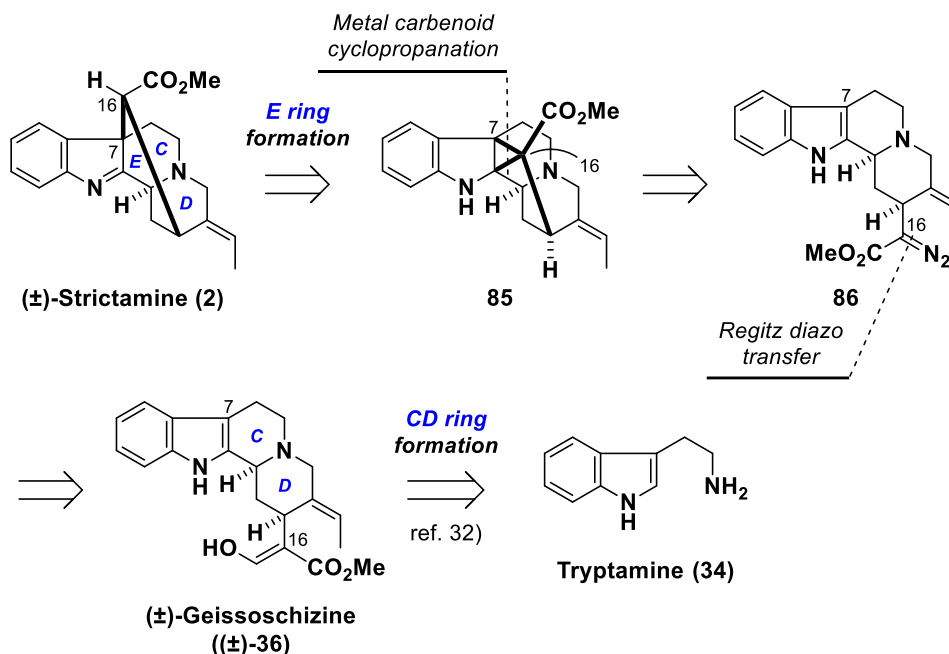
また、精緻な逆合成解析によって本化学種の高い反応性が引き起こす β -ヒドリド転位に代表される副反応や予期せぬ位置での挿入反応を制御した、エレガントな天然物合成が多数報告されている³⁶⁾ (Scheme 59)。



Scheme 59. Examples of total synthesis taking advantage of metal carbenoid.

現在も反応の位置選択性や化学選択性、エナンチオ選択性といった効率性の改善に向けた研究が盛んに展開され、その高効率性から金属カルベノイドを用いた反応は複雑骨格を構築する際の重要な合成戦略の一つである。

そこで、akuammiline 型アルカロイドの複雑な骨格の構築に、金属カルベノイドシクロプロパン化反応を適用し、本アルカロイド類の生合成を模擬した全合成研究を行うこととした。引き続き strictamine (**2**) を合成標的とし、以下に示した逆合成解析を行った (**Scheme 60**)。



Scheme 60. Retrosynthetic analysis of (±)-strictamine applied metal carbenoid cyclopropanation.

籠状骨格を **85** のシクロプロパン環の開裂によって構築することとし、シクロプロパン **85** をジアゾ化合物 **86** に対する金属カルベノイドシクロプロパン化反応によって合成することとした。ジアゾ基の導入を Regitz ジアゾ転位によって行うとすると、その前駆体として (±)-geissoschizine ((±)-**36**) が設定できる。**36** の全合成は複数のグループが報告しており ^{11a, 24, 32, 37}、tryptamine (**34**) より数工程で合成可能である。まずは、合成経路を確立する為、基質合成が容易な Vincent らの合成法 ³²⁾ を参考にラセミ体で合成を進めることとした。

また、Gaussian 16 ³⁸⁾ 及び CONFLEX 7 ³⁹⁾ を用いてジアゾ化合物 **86** のコンホメーションを予測した (Figure 9)。まず、**86** の構造を Gaussian16 にて B3LYP/6-31G*(d,p) レベルで最適化した後、得られた最適化構造に対して CONFLEX7 にて MMFF94s 力場を用いた配座探索を行った。すると、17 通りの安定配座が提示され、最も安定なものはキノリチジン環が *cis* 型配座をとる可能性が高いことに加えて、その存在比が 95%以上であることが判明した。したがって、**86** は反応点である 7 位、16 位が互いに接近しやすい基質であると判断した。すなわち、本基質を環化前駆体とすることで、前節までの環化反応基質における反応点同士の距離が大きいという課題が解決できると考えた。

a)

Conformers (Population)		
1	-13.5982 kcal/mol	(95.9731 %)
2	-11.2324 kcal/mol	(1.7703 %)
3	-10.9549 kcal/mol	(1.1082 %)
4	-10.6461 kcal/mol	(0.6581 %)
5	-10.374 kcal/mol	(0.4158 %)
6	-9.17236 kcal/mol	(0.0547 %)
7	-8.29742 kcal/mol	(0.0125 %)
8	-7.5218 kcal/mol	(0.0034 %)
9	-7.06468 kcal/mol	(0.0016 %)
10	-6.82276 kcal/mol	(0.0010 %)
11	-6.78776 kcal/mol	(0.0010 %)
12	-6.27453 kcal/mol	(0.0004 %)
13	-4.26304 kcal/mol	(0.0000 %)
14	2.87558 kcal/mol	(0.0000 %)
15	3.2841 kcal/mol	(0.0000 %)
16	4.36407 kcal/mol	(0.0000 %)
17	5.52732 kcal/mol	(0.0000 %)

b)

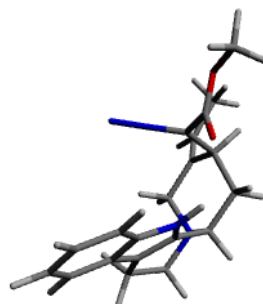
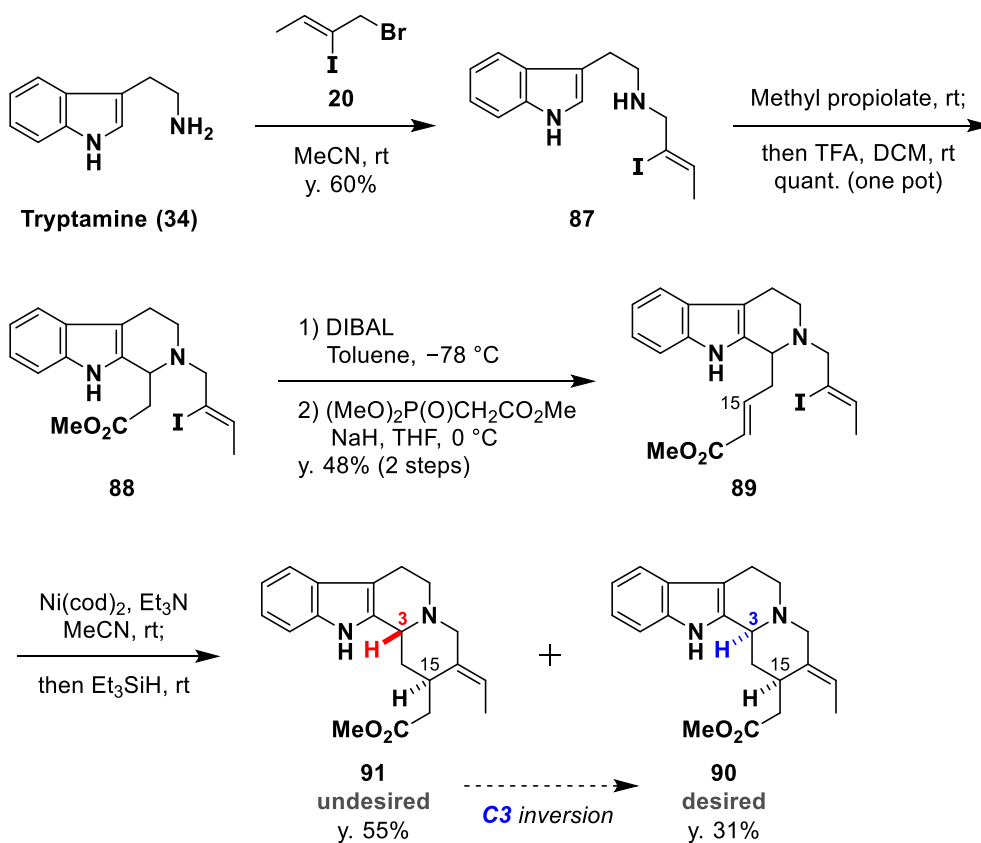


Figure 9. Each energy and population of 17 conformers (a), and the predicted most stable conformation of diazo compound **86** (b).

以下、実際の合成について詳述する。

第一項 金属カルベノイドシクロプロパン化の検討

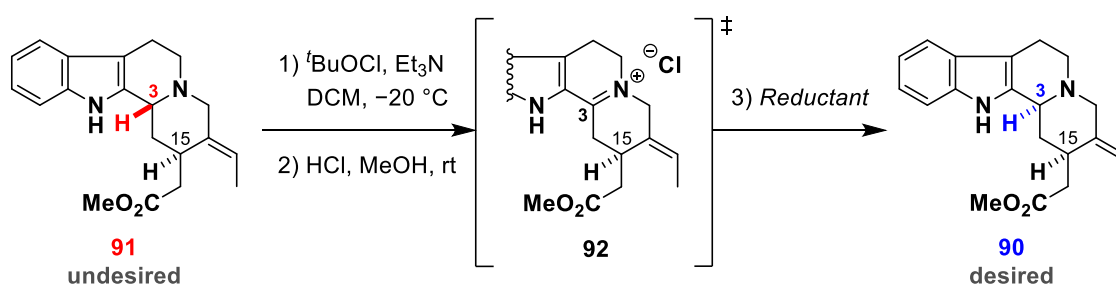
まず、**34** を 1-bromo-2-iodobut-2-ene (**20**)¹²⁾ によってアルキル化しアミン **87** を得た (Scheme 61)。次に、**87** のプロピオン酸メチルへの aza-Michael 反応、続く Pictet-Spengler 反応を経てエステル **88** を合成した。得られた **88** を低温条件下、DIBAL によって部分還元した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応 (以下、HWE 反応) に付すことで増炭し、不飽和エステル **89** へ導いた。続いて、**89** に対し Ni(cod)₂ を用いた還元的 Heck 反応を適用したところ、所望の *cis* 型配座をとっているキノリチジン **90** が得られたものの、主生成物は不要な *trans*-キノリチジン **91** であった。これら化合物は、各種スペクトルデータが文献値³²⁾ と良い一致を示したことからそれらの生成を確認した。



Scheme 61. Synthesis of ester **90** according to Vincent's report.

ここで、不要なキノリチジン **91** の 3 位を酸化後、還元することでその立体配置を反転し、望みの立体化学を有する **90** へ変換することとした。

まず、**91** に $t\text{BuOCl}$ を作用させ 3-クロロインドレニンとした後、残渣を塩化水素のメタノール溶液で処理することでイミニウム中間体 **92** を得た (Table 9)。続いて、**92** に還元剤を作用させることでジアステレオ選択的な還元を試みた。 BH_3 や NaBH_4 を作用させた場合は *trans* 体である **91** が主生成物として得られ、目的の **90** はほとんど生成しなかった。また、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ のようなエステル配位能の高いルイス酸を添加したり、LS-Selectride のような嵩高い還元剤を用いたりした場合は **91** の生成が優先したものの、選択性が改善した。さらに還元剤をスクリーニングし、野依水素移動反応によって *cis* 体である **90** が優先して得られることを見出した。また、entry 5, 6 でそれぞれ反対の立体化学をもつリガンドが配位した野依触媒を検討した結果、その不斉配位子の立体化学は本反応のジアステレオ選択性に影響しないことが判明した。反応条件を精査した結果、 $30\text{ }^\circ\text{C}$ にて、ルイス酸として $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を添加することで、5.3:1 の選択性で目的の **90** を主生成物として得た。

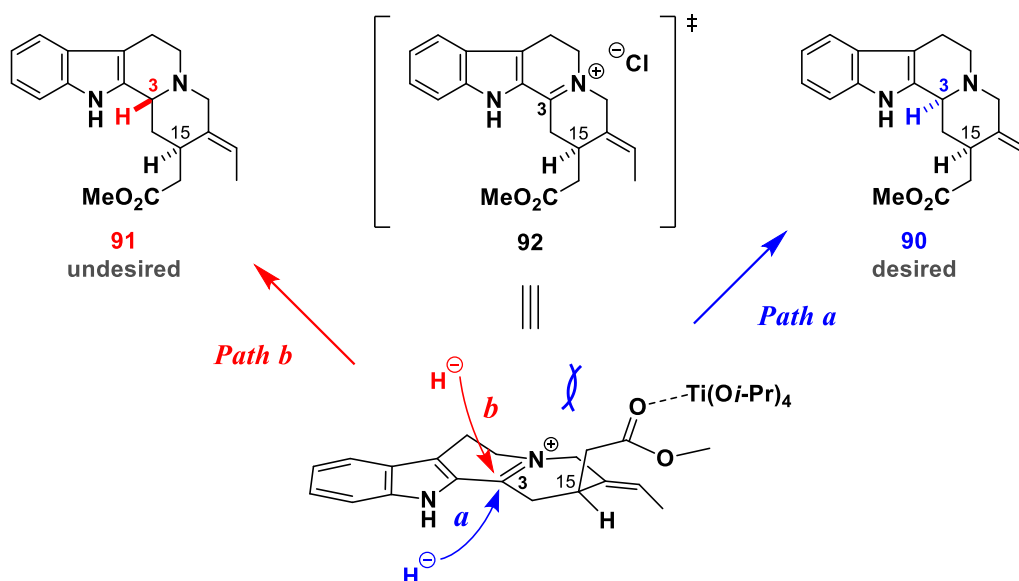


Entry	Reductant and Additive	Temp.	Ratio of 91 : 90 ^a
1	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	$0\text{ }^\circ\text{C}$	1:0
2	NaBH_4	↓	30:1
3	NaBH_4 , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$		3:1
4	LS-selectride		3:1
5	$\text{RuCl}[(R,R)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})$, $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$		1:2
6	$\text{RuCl}[(S,S)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})$, $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$	↓	1:2
7	$\text{RuCl}[(R,R)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})$, $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$	$30\text{ }^\circ\text{C}$	1:4
8	$\text{RuCl}[(R,R)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})$, $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	$30\text{ }^\circ\text{C}$	1:5.3 ^b

^a The ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$. ^b **90** was obtained in 65% overall yield.

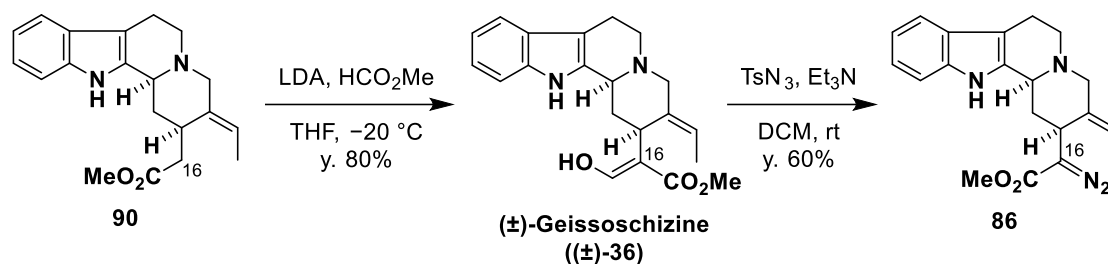
Table 9. Attempts at reduction of iminium intermediate **92**.

イミニウム中間体 **92** に対する還元のアステレオ選択性は次のように考察した (Scheme 62)。すなわち、 BH_3 や NaBH_4 のようなルイス酸性を有する還元剤はエステルと相互作用しながら β 面からイミニウム中間体に接近する為 (*Path b*)、主生成物は *trans* 体である **91** となると考えた。また、嵩高い還元剤を用いた際は 15 位側鎖との立体障害が原因となり、 α 面選択性への寄与が大きくなったと考えた。さらに、野依水素移動反応を適用した場合は、その非常に大きな活性種が 15 位側鎖との立体障害を回避するように α 面から接近する為 (*Path a*)、主生成物として *cis* 体である **90** が得られたと考察した。さらに、ルイス酸を添加した場合は、それがエステルに配位することで β 面が嵩高くなり、 α 面選択性が向上したと考察した。



Scheme 62. Contemplation on the diastereoselective reduction of iminium intermediate **92**.

ジアゾ化合物 **86** の合成に向けて、**90** に対し LDA を作用させ、生成したエノラートを HCO_2Me で処理することで、 $(\pm)$ -**36** を合成した (Scheme 63)。 $(\pm)$ -**36** は、旋光度を除く各種スペクトルデータが天然物のもの²⁰⁾と良い一致を示したことからその生成を確認した。続いて、 $(\pm)$ -**36** に TsN_3 を作用させることで Regitz ジアゾ転位反応が進行し、目的のジアゾ化合物 **86** を得た。**86** は IR スペクトルにおいてジアゾ基に特徴的な吸収 (2086 cm^{-1}) を示したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて 351 [M+H]^+ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 63. Synthesis of cyclopropanation precursor **92**.

また、21 β 位プロトンに照射すると 6 β 位プロトンと差 NOE 相関を示したことから、ジアゾ化合物 **86** のキノリチジン環は *cis* 型配座をとっていると考察した (**Figure 10**)。このことは、量子化学計算によるコンホメーション解析の結果を支持している。

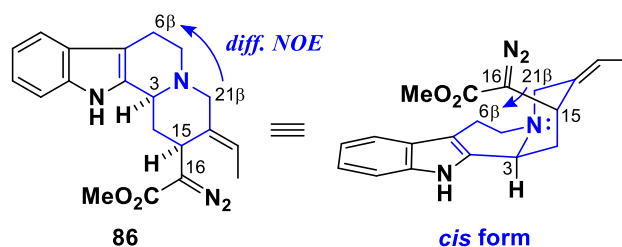
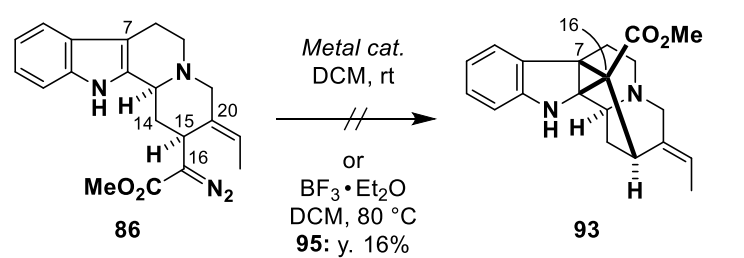
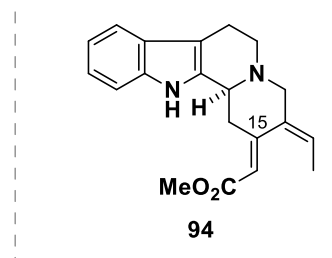


Figure 10. Conformational analysis of quinolizidine in diazo compound **86**.

所望のコンホメーションを有する環化前駆体 **86** が合成できたため、金属カルベノイドシクロプロパン化を検討した (**Table 10**)。金や銀の単核錯体或いはロジウムの二核錯体を用させることで、ジアゾ基が分解され金属カルベノイドが生成した。しかしながら、目的のシクロプロパン **93** は得られず、 β -ヒドリド転位の進行した不飽和エステル **94** や環拡大が進行した七員環化合物 **95** 及び **96** が生成する結果となった。また、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の存在下、加熱によってジアゾ基の分解を試みたものの **93** は得られず、環拡大した **95** が生成する結果となった。これら生成物は各種二次元 NMR スペクトルを解析し、その構造を決定した。

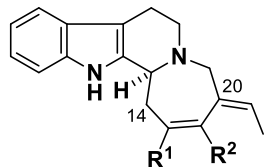


86 $\xrightarrow[\text{or } \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}, \text{DCM}, 80^\circ\text{C}]{\text{Metal cat.}, \text{DCM}, \text{rt}}$ 93
 95: y. 16%

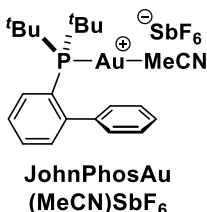


94

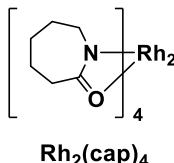
Entry	Metal cat. (mol%)	Result (%)		
		94	95	96
1	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆ (15)	36	—	36
2	AgSbF ₆ (10)	30	8	8
3	Rh ₂ (OAc) ₄ (10)	—	—	54
4	Rh ₂ (cap) ₄ (10)	Decomp.		
5	Rh ₂ (esp) ₂ (10)	Decomp.		
6	(PPh ₃) ₃ RhCl (10)	N.R.		
7	CuBF ₄ (10)	N.R.		



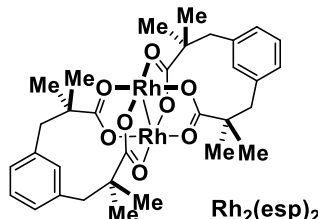
95 ($R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^2 = \text{H}$)
 96 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$)



JohnPhosAu
(MeCN)SbF₆



Rh₂(cap)₄

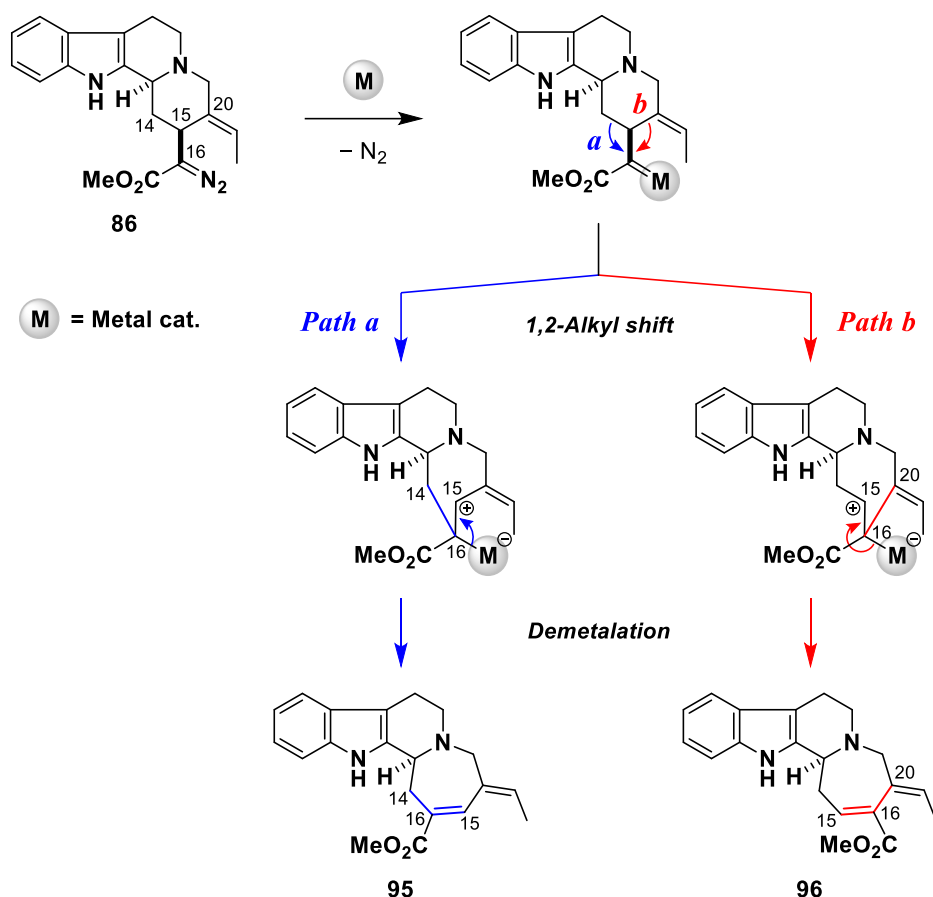


Rh₂(esp)₂

Table 10. Results of metal carbenoid cyclopropanation using **86**.

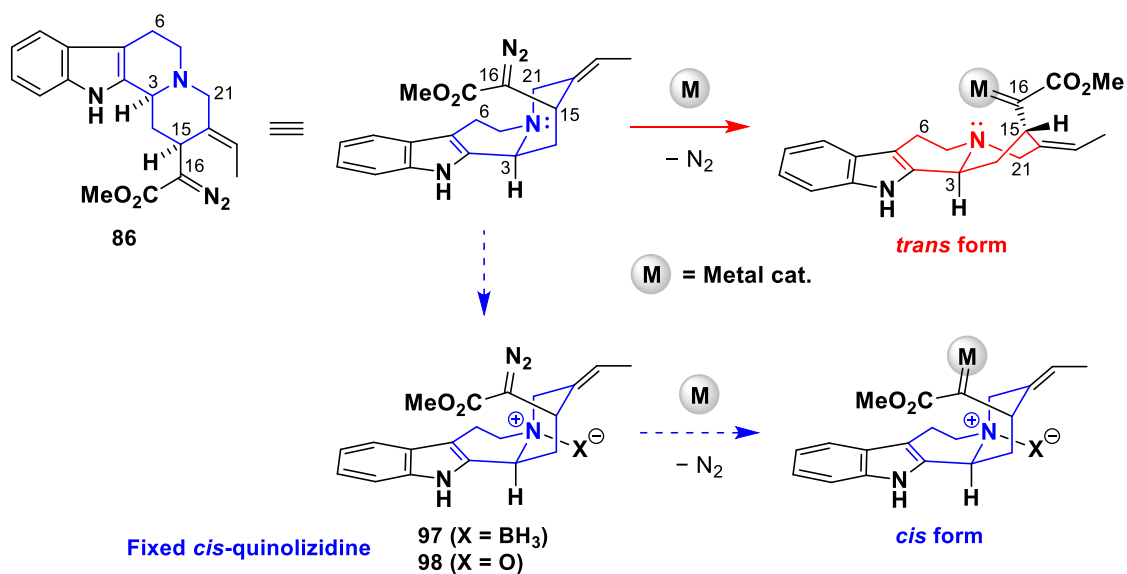
本反応では、用いる試薬によって生成する不飽和エステルの構造やそれらの収率及び生成比、さらには環拡大が起こる位置選択性にも差がみられた。その原因は生成した金属カルベノイドの求電子性の差異によるものと思われるが、詳しい理由は不明である。

また、環拡大のメカニズムを以下のように考察した (Scheme 64)。すなわち、生じた金属カルベノイドの 14 位 15 位間の結合が 1,2-転位⁴⁰⁾し (Path a)、生じた 15 位カルボカチオンを解消するように脱メタル化が進行することで **95** が生成する。同様に、15 位 20 位間の結合の転位と脱メタル化が進行することで (Path b)、**96** が得られたと考察した。



Scheme 64. Plausible mechanism of unexpected ring expansion of metal carbenoid.

原料 **86** のキノリチジン環は *cis* 型配座をとっている為、所望の環化が進行しない原因を以下のように考察した (**Scheme 65**)。すなわち、金属カルベノイドを形成する際、ジアゾ基と金属錯体の立体障害に起因してキノリチジン環が反転する為、生じる金属カルベノイドは *trans*-キノリチジン配座となり、反応部位であるインドールと金属カルベノイドの距離が大きくなってしまふことが原因であると考察した。そこで、**86** をアミン-ボラン錯体或いはアミノオキシドへ変換することで、その *cis*-キノリチジン配座を固定でき、金属カルベノイド形成時におけるキノリチジン環の反転を防げると考えた。したがって、アミン-ボラン錯体 **97** 及びアミノオキシド **98** を新たな環化前駆体として設定した。



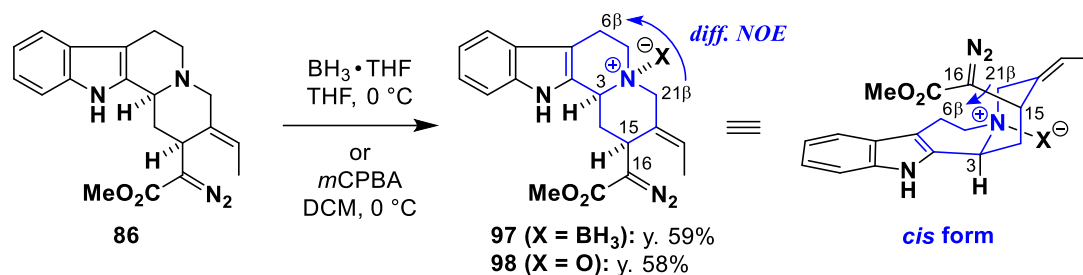
Scheme 65. Considerations of cyclopropanation and new precursors.

また、アミン - ボラン錯体のホウ素 - 水素結合に金属カルベノイドが挿入した例⁴¹⁾が報告されているが、**97**は *cis* 型のキノリチジン環に対し、ボランとジアゾ基を含む側鎖が互いに *anti* 配置をとっていることから、生成した金属カルベノイドが分子内 B-H 挿入反応を起こすことはないと考えた。一方、分子間 B-H 挿入反応は低濃度で反応を行うこと抑制できると考えた。

次項にて、上述した新たな環化前駆体を用いた検討について詳述する。

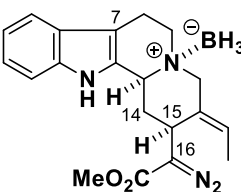
第二項 ジアゾ化合物の官能基変換及び *C-mavacurine* 型アルカロイドの全合成

まず、ジアゾ化合物 **86** に BH_3 或いは *m*CPBA を作用させ、新たな環化前駆体 **97** 及び **98** を合成した (Scheme 66)。また、どちらの化合物も 21β 位プロトンに照射すると 6β 位プロトンと差 NOE 相関を示したことから、それらのキノリチジン環は **86** と同様に *cis* 型配座をとっていることを確認した。



Scheme 66. Preparation of cyclization precursors **97** and **98**.

続いて、アミンボラン錯体 **97** を基質に金属カルベノイドシクロプロパン化を検討した (Table 11)。様々な金属塩を触媒として用いたものの、そのほとんどで β -ヒドリド転位の進行した不飽和エステル **100** や環拡大した七員環化合物 **101** が生成し、所望のシクロプロパン **99** は得られなかった。また、 $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ や $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ といったジロジウム錯体を用いた際は生成した金属カルベノイドが N_a 窒素 - 水素結合に挿入した環化体 **102** が生成した。

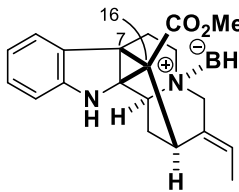


97

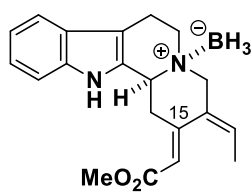
Metal cat.

$\xrightarrow{\hspace{1cm}}$

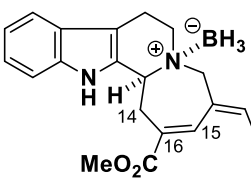
DCM, rt



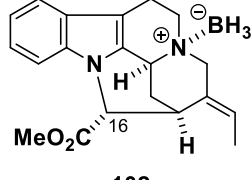
99



100



101



102

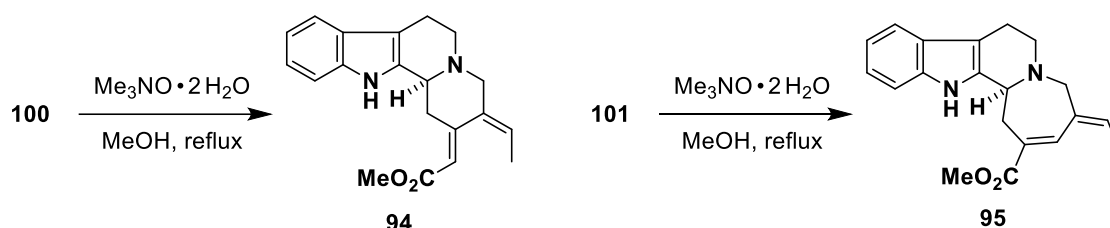
dr. at C16 = 7:1
(inseparable)

Entry	Metal cat. (20 mol%)	Result (%)		
		100	101	102
1	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆		N.R.	
2	IPrAuNTf ₂	—	23	—
3	AgSbF ₆		N.R.	
4	Rh ₂ (OAc) ₄	39	16	—
5	Rh ₂ (cap) ₄	—	—	55
6	Rh ₂ (cap) ₄ * DCE, 60 °C	—	9	21
7	Rh ₂ (esp) ₂	20	—	7
8	Cu(acac) ₂	—	10	—
9	(<i>p</i> -cymene)Ru ₂ Cl ₄	81	—	—

Table 11. Attempts at metal carbenoid cyclopropanation using amine–borane complex **97**.

一般に、ロジウム上のリガンドの電子供与能が増大するにしたがって、ロジウムカルベノイドの求電子性は低下する⁴²⁾ことから、添加するジロジウム錯体によって生成物が異なる理由を以下のように考察した。すなわち、電子供与能が比較的大きいカプロラクタムを配位子にもつ Rh₂(cap)₄ を用いた場合は、生じるロジウムカルベノイドの求電子性が低い為、求核的な反応である β-ヒドリド転位や環拡大は起こりにくく、N-H 挿入反応が進行したと考えた。一方、電子供与能の比較的小さな酢酸が配位した Rh₂(OAc)₄ を用いた場合は、生じるロジウムカルベノイドの求電子性がより高く、β-ヒドリド転位や環拡大といった求核的な反応が優先したと考察した。また、両者の中間的な電子供与性を示す α,α,α',α'-テトラメチル-1,3-ベンゼンジプロピオン酸が配位した Rh₂(esp)₂ を添加した場合は、Rh₂(cap)₄ と Rh₂(OAc)₄ を用いた場合の間の反応性を示したと結論した。

得られた **100** 及び **101** は、 Me_3NO の存在下メタノール中で加熱し、それぞれ構造既知の化合物 **94** 及び **95** に変換することで、その生成を確認した (Scheme 67)。



Scheme 67. Cleavage of the amine-borane coordination bond in compounds **100** and **101**.

続いて、環化体 **102** の構造解析を行った。**102** は分離困難なジアステレオマーの混合物として得られたが、まず、各種二次元 NMR スペクトルを解析することで主生成物の平面構造を決定できた。次に、差 NOE 相関から 16 位相対立体配置を決定した (Figure 11)。**102** の 16 位プロトンに照射すると 18 位プロトンと相関を示したことに加え、原料は *cis*-キノリチジン配座をとることから、主生成物の 16 位プロトンは β 配置をとると考察した。

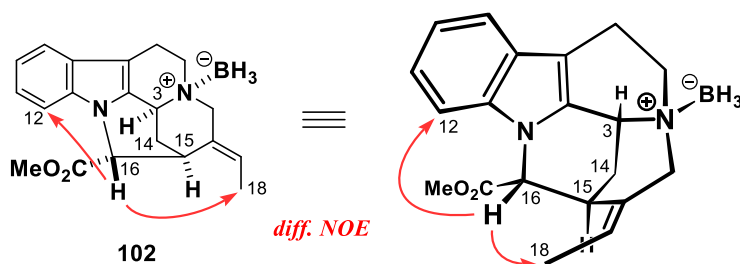
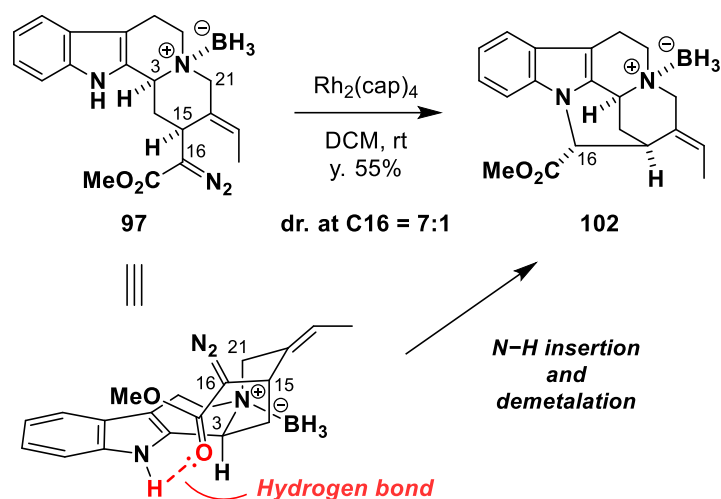


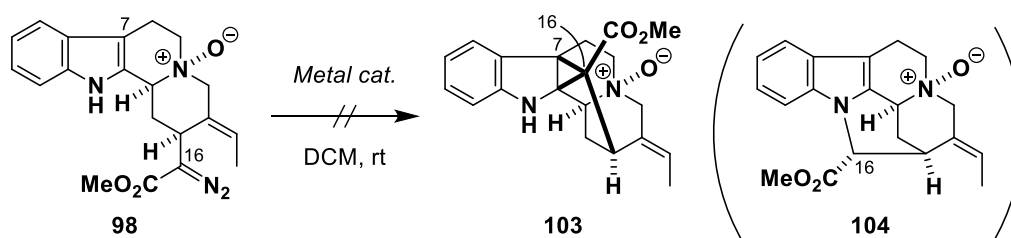
Figure 11. Selected diff. NOE correlations and relative configuration of **102**.

また、金属カルベノイドを用いた挿入反応はジアステレオ選択的に進行し、その選択性は反応点が接近する向きによって一義的に決定することが知られている⁴³⁾ことから、本反応のジアステレオ選択性を以下のように考察した (Scheme 68)。すなわち、環化前駆体 **97** は N_a 水素がカルボニル酸素と水素結合を形成した状態で存在することが推察でき、16 位の *Re* 面から挿入反応が起こることで、その立体化学を保持した **102** が主生成物として得られたと考察した。



Scheme 68. Contemplation on diastereoselectivity of the N–H insertion using **97**.

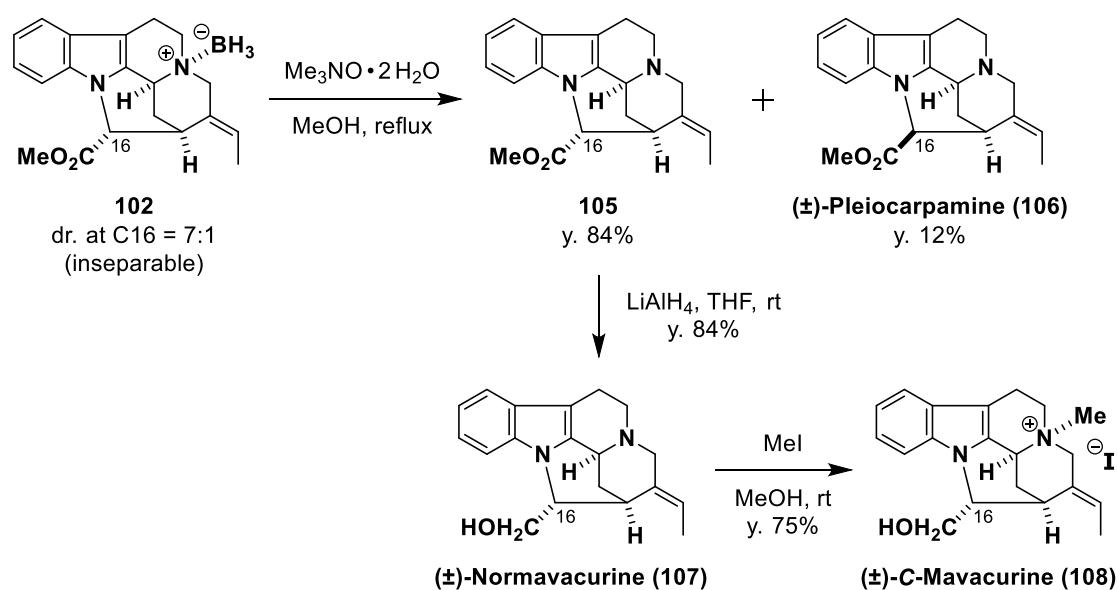
続いて、アミノオキシド **98** を基質として金属カルベノイドシクロプロパン化反応を検討した (Table 12)。しかしながら、金や銀錯体を添加しても反応は進行せず、原料を回収する結果となった。また、ジロジウム錯体を用いた場合は、先と同様に N–H 挿入反応が進行した環化体 **104** が生成し、所望の環化体 **103** は得られなかった。



Entry	Metal cat. (20 mol%)	Result (%)	
		103	104
1	JohnPhosAu(MeCN)SbF ₆	N.R.	
2	IPrAuNTf ₂	N.R.	
3	AgSbF ₆	N.R.	
4	Rh ₂ (OAc) ₄	—	28
5	Rh ₂ (cap) ₄	—	37
6	Rh ₂ (esp) ₂	—	30

Table 12. Attempts at metal carbenoid cyclopropanation using amine oxide **98**.

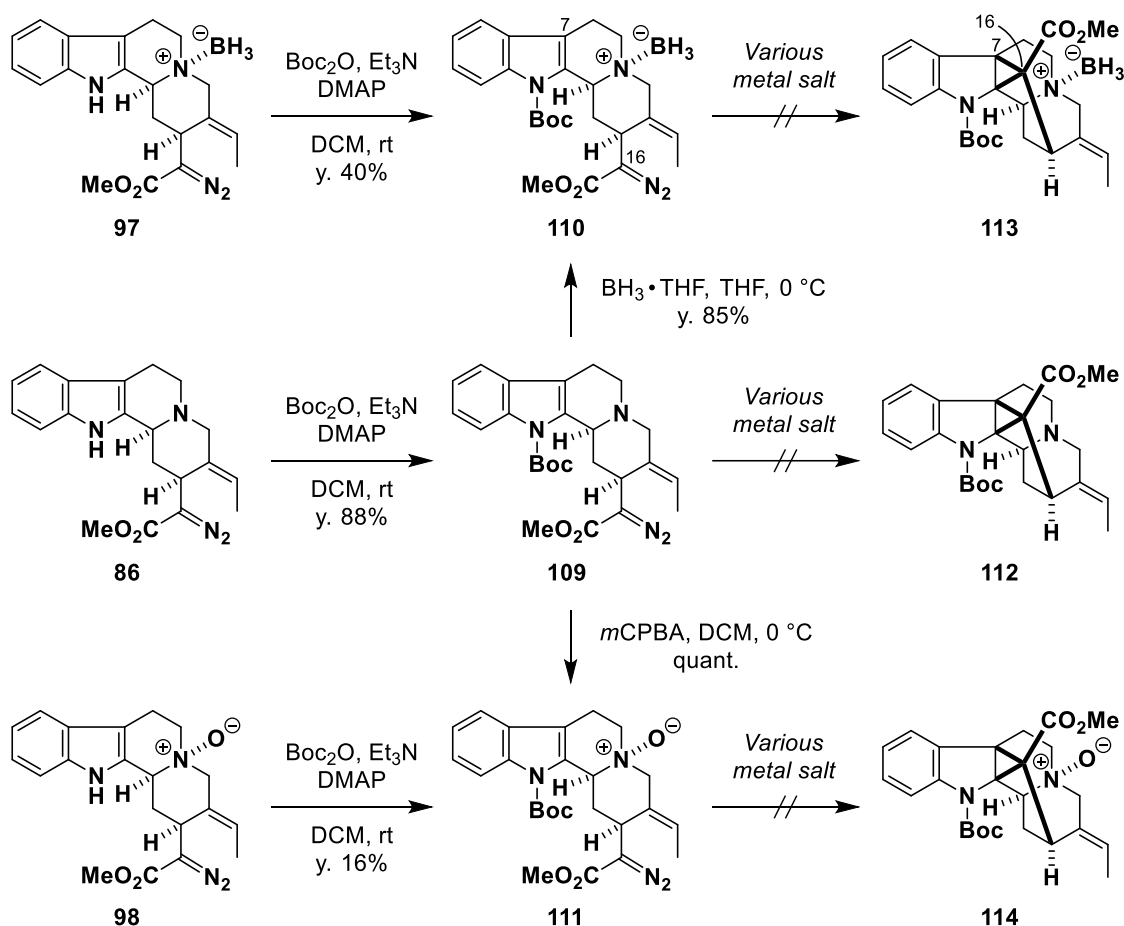
また、得られた環化体 **102** 及び **104** は *C*-mavacurine 型インドールアルカロイドの主骨格をもつことから、本アルカロイド類の全合成研究を展開することとし、その基質には N-H 挿入反応がより効率的に進行するアミン - ボラン錯体 **102** を選択した (Scheme 69)。まず、**102** を Me₃NO の存在下メタノール中で加熱し、アミン - ボラン配位結合を開裂することで、高収率で三級アミンへ変換した。得られたジアステレオマー混合物はシリカゲルにて精製することで分離でき、**105** 及び (±)-pleiocarpamine (**106**) を 7:1 の生成比で得た。続いて、**105** のエステルを還元し (±)-normavacurine (**107**) とした後、三級アミンを選択的にメチル化することで (±)-*C*-mavacurine (**108**) を合成した。これら三種類の天然物は、旋光度を除く各種スペクトルデータが文献値⁴⁴⁾ と良い一致を示したことからその生成を確認し、このことから、*C*-mavacurine 型アルカロイドの全合成を達成した。



Scheme 69. Total syntheses of *C*-mavacurine-type indole alkaloids **106**, **107**, and **108**.

続いて、N-H 挿入反応による望まぬ環化反応を避ける為、N_a窒素を保護した基質を合成し、金属カルベノイドシクロプロパン化を再度検討することとした。また、その保護基には、穏和な条件にて N_a窒素を保護でき、金属カルベノイドと副反応を引き起こす懸念が小さい Boc 基を選択した。

まず、これまでに合成した三種類のジアゾ化合物の N_a 窒素をそれぞれ Boc 基で保護し、環化前駆体 **109–111** を合成した (Scheme 70)。また、ジアゾ化合物 **86** より合成した **109** は、*cis*-キノリチジン配座をとるジアゾ化合物 **110** 及び **111** へ誘導することができたことから、同様に *cis* 型配座をとっていることを確認した。続いて、これらを基質に金属カルベノイドシクロプロパン化を検討したものの原料が分解するのみで、目的の環化体 **112–114** を得ることはできなかった。



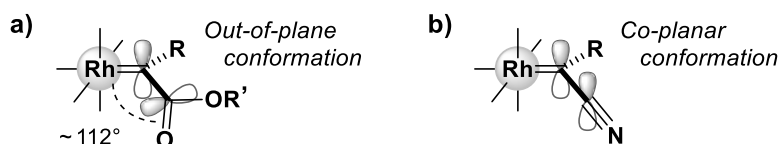
Scheme 70. Syntheses of new precursors and results of metal carbenoid cyclopropanation.

以上の結果から、16 位にメトキシカルボニル基を有するジアゾ化合物を基質とする金属カルベノイドシクロプロパン化は困難であると判断し、次項に示す新たなシクロプロパン化反応基質を考案した。

第三項 新設計したシクロプロパン化反応基質の合成検討

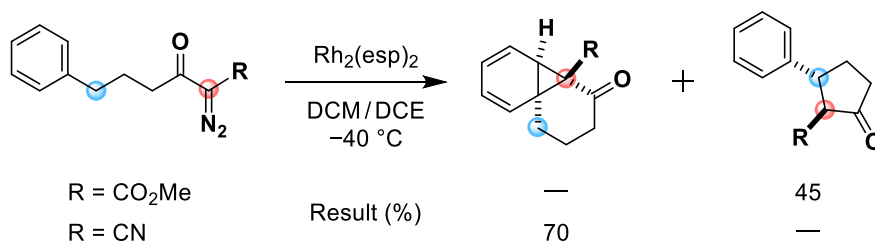
前項にて述べたリガンドの電子供与能以外にも、いくつかの因子が金属カルベノイドの反応性に影響を与えることが知られている^{42b)}。例えば、基質となるジアゾ化合物の α 位や反応部位の置換基の求電子性、そして立体電子効果や立体効果である。特に、生成する金属カルベノイドの求電子性に直接影響することから、ジアゾ基 α 位の置換基に着目した。

一般に、 α 位にカルボニル基をもつ金属カルベノイドは、カルボニル基の π 電子系と金属カルベノイドの空の2p軌道が同一平面上になく、電子が非局在化しにくいことが量子化学計算によって明らかにされている⁴⁵⁾ (Scheme 71a)。それに対し、 α 位にシアノ基を有するものは、シアノ基とカルベノイドのp軌道が一様にコプラナー配座をとることから電子が非局在化しやすく、カルベノイドの求電子性を強めると考えられている⁴⁶⁾ (Scheme 71b)。



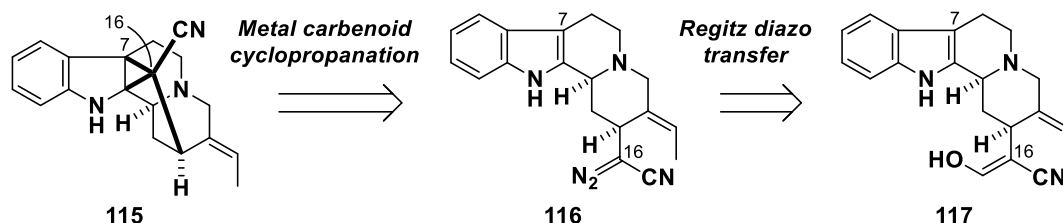
Scheme 71. Conformational considerations of rhodium carbenoids.

この仮説を裏付けるように、Reisman らはジアゾ基 α 位の置換基が異なる二種類の化合物に対し金属カルベノイドを発生させたところ、それぞれ特異な反応性を示したことを報告している⁴⁶⁾ (Scheme 72)。 α -ジアゾ- β -ケトエステルを基質とした場合は、C-H 挿入反応を経てシクロペンタノン誘導体のみが生成したのに対し、 α -ジアゾ- β -ケトニトリルを用いた際はシクロプロパン化が優先して進行していることから、金属カルベノイドを経由する反応においてジアゾ基 α 位の置換基の選択は肝要であるといえる。



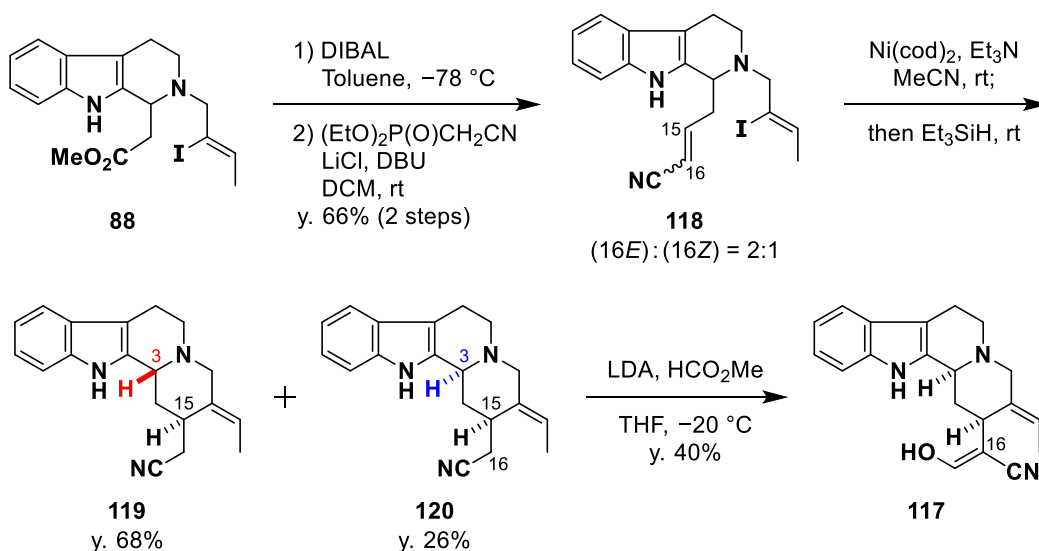
Scheme 72. Influence of diazo substitution on reactivity.

他にも、 α 位に比較的小さいシアノ基を有する金属カルベノイドは、C-H 挿入反応よりもシクロプロパン化が優先して進行しやすいという報告がある⁴⁷⁾。そこで、目的のシクロプロパン **115** が生成することを期待し、ジアゾ基 α 位にシアノ基を有する新たな環化前駆体 **116** を設計した (Scheme 73)。また、**116** は Regitz ジアゾ転位反応を適用することでガイソチジン誘導体 **117** より合成できると考えた。



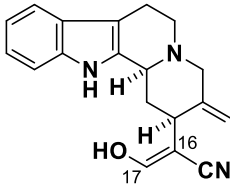
Scheme 73. New metal carbenoid cyclopropanation precursor **116**.

まず、先に合成した **88** より DIBAL 還元及び HWE 反応 (Roush-正宗法) を経て、不飽和ニトリル **118** を合成した (Scheme 74)。次に、**118** を基質に還元的 Heck 反応を行うことで、主生成物である不要なジアステレオマー **119** とともに、所望の相対立体配置をとる環化体 **120** が得られた。これら環化体は、各種二次元 NMR スペクトル及び差 NOE 相関を解析することでその構造を決定した。続いて、LDA と HCO_2Me を用いて 16 位をホルミル化し、ガイソチジン誘導体 **117** を合成した。**117** は ^1H NMR において δ 7.21、 ^{13}C NMR において δ 162.1, 89.5 にエノール由来のシグナルを観測したこと、また、ESI-MS スペクトルにおいて $320 [\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその生成を確認した。



Scheme 74. Synthesis of geissoschizine derivative **117**.

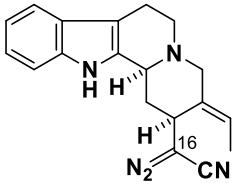
117 が合成できた為、Regitz ジアゾ転位反応を検討した (Table 13)。しかしながら、目的のジアゾ化合物 **116** は得られず、エノールがスルホニル化されたトシラート **121** 及び **122** や N_a 窒素が 17 位と環化したアポガイソチジン誘導体 **123** が生成する結果となった。



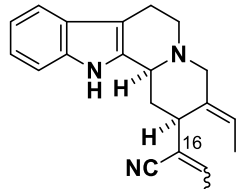
117

Regitz diazo transfer

Applied at rt

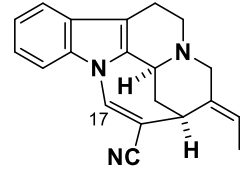


116



121 (16E)
122 (16Z)

Entry	N ₃ source	Base	Solv.	Result (%)		
				116	121 and 122	123
1 ^a	TsN ₃	Et ₃ N	DCM	—	20	—
2	↓	Et ₃ N	MeCN	—	23	—
3		Pyridine	↓	—	N.R.	—
4		K ₂ CO ₃		—	12	—
5		NaH		—	—	39
6		ABSA		Et ₃ N	—	N.R.



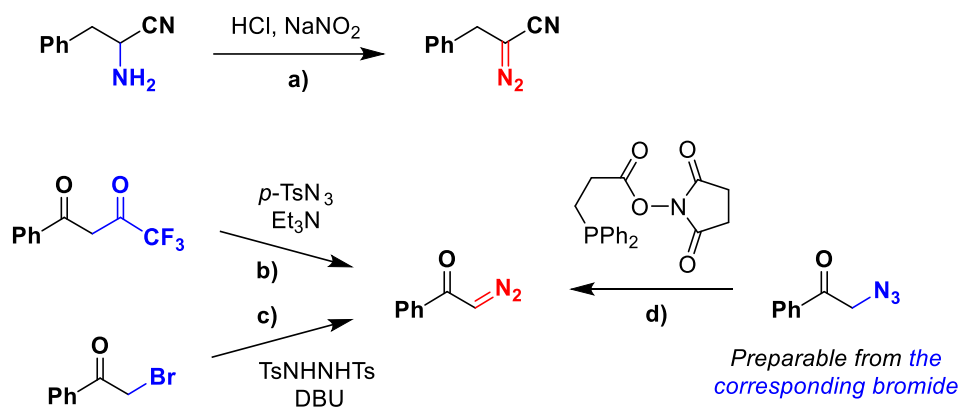
123

^a After gradual heating, decomposition of **117** was observed at 80 °C.

Table 13. Attempts at Regitz diazo transfer using **117**.

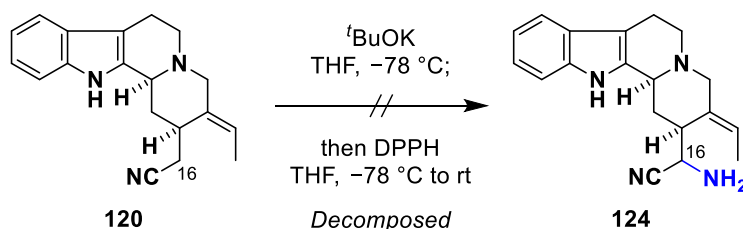
所望の反応が進行しなかったのは、シアノ基の強力な電子求引性によって 16 位オレフィンの反応性が低下し、アジ基との [3+2]-環化付加が起こりにくくなった為であると考察した。また、シアノ基の影響でエノール酸素が硬い求核剤としてはたらく、硬い求電子部分であるスルホニル基に求核攻撃することでトシラートが生成したと考えた。さらに、強塩基である NaH を用いた場合は、 N_a プロトンの脱離及び生じたアニオンの 17 位への求核攻撃が起こることで **123** が得られたと考察した。

そこで、これまでと異なり、16 位にエノール構造をもたないジアゾ化合物前駆体を合成することとした。以下に、電子求引性基の α 位にエノール構造をもたない代表的なジアゾ化合物前駆体を、ジアゾ化合物への変換法⁴⁸⁾等とともに示した (Scheme 75)。所望のシアノ基を電子求引性基とし、且つ生成物のジアゾ基 α 位が sp^3 炭素で置換された例は a) のみであるが、本法に加え、b-d) の方法も検討することとした。



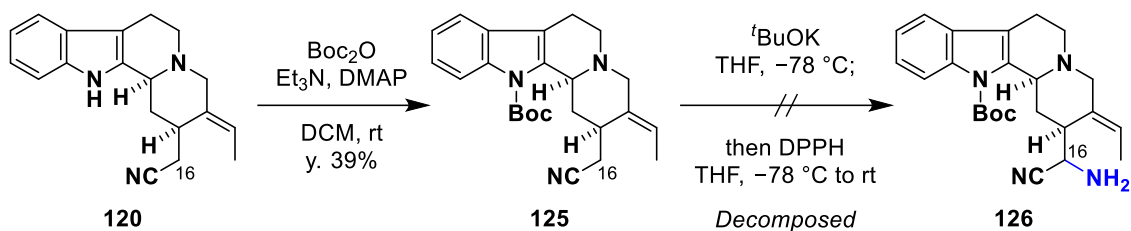
Scheme 75. Representative diazo precursors and transformation methods into diazo compound.

まず、ジアゾ化合物前駆体となる α -アミノニトリル誘導体の合成を検討した (Scheme 76)。ニトリル **120** に $t\text{BuOK}$ を作用させ、生成したニトリルアニオンを DPPH で処理したものの基質が分解し、所望の **124** は得られなかった。



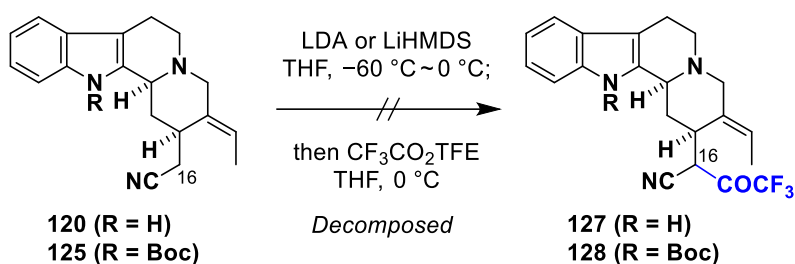
Scheme 76. Result of α -amination using nitrile **120**.

N_a プロトンが $t\text{BuOK}$ によって引き抜かれ、副反応を引き起こしている可能性があった為、インドールを Boc 基で保護したニトリル **125** を基質として同様に α -アミノニトリル誘導体への変換を試みたが、目的物 **126** は得られなかった (Scheme 77)。



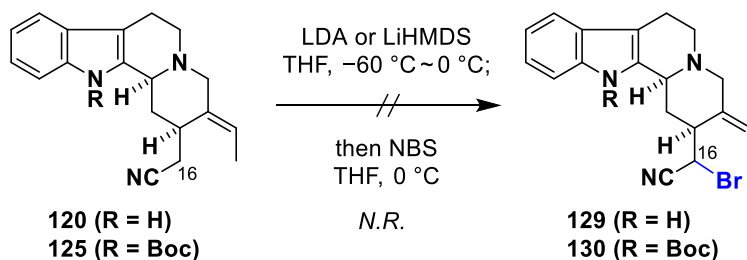
Scheme 77. Attempt at α -amination of nitrile **125**.

続いて、ニトリル **120** 及び **125** を用いて α -トリフルオロアセチルニトリル **127** 及び **128** の合成を検討したが、いずれの場合も基質が分解した (**Scheme 78**)。



Scheme 78. Results of α -trifluoroacetylation using nitriles **120** and **125**.

さらに、 α -アジ化ニトリルの前駆体でもある α -ブロモニトリルの合成を試みた (**Scheme 79**)。しかしながら、原料を回収するのみで、目的物 **129** 及び **130** の合成には至らなかった。



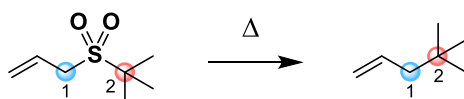
Scheme 79. Results of α -bromination using nitriles **120** and **125**.

以上の結果を受け、シアノ基の α 位にジアゾ基を有する環化前駆体の合成は困難であると判断し、金属カルベノイドシクロプロパン化を鍵とする籠状骨格構築は断念することとした。

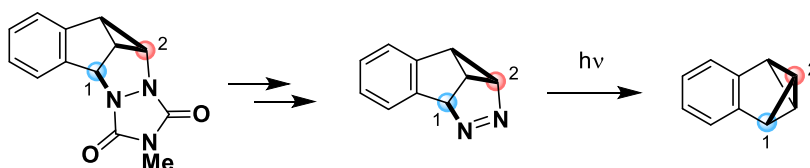
第三節 テザーの挿入及びその除去を鍵とする環化反応の検討

テザーによって二つの炭素原子 (C^1 , C^2) を架橋し、そのテザーを除去すると同時に炭素-炭素結合 (C^1-C^2) を形成する手法は、およそ半世紀前に Hendrickson らが報告したテザーとしてスルホニル基を用いた方法^{49a)} がルーツとなる (Scheme 80)。その他にも、1,2,4-トリアゾール-3,5-ジオン (以下、TAD)^{49b)} やスルファミド^{49c)} を原料に、ジアゼンを経る炭素-炭素結合の形成法が知られている。特に、スルファミドを用いた方法は、近年 Movassaghi らによって盛んに研究がなされ、(-)-communesin Fをはじめとする様々な複雑骨格を有する天然物の全合成に応用されている^{49d)}。

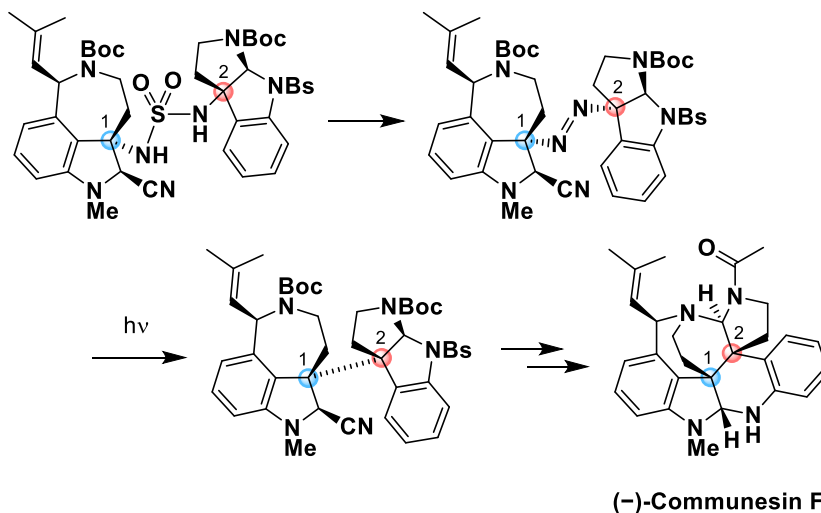
Sulfonyl group



Transformation of urazole into diazene

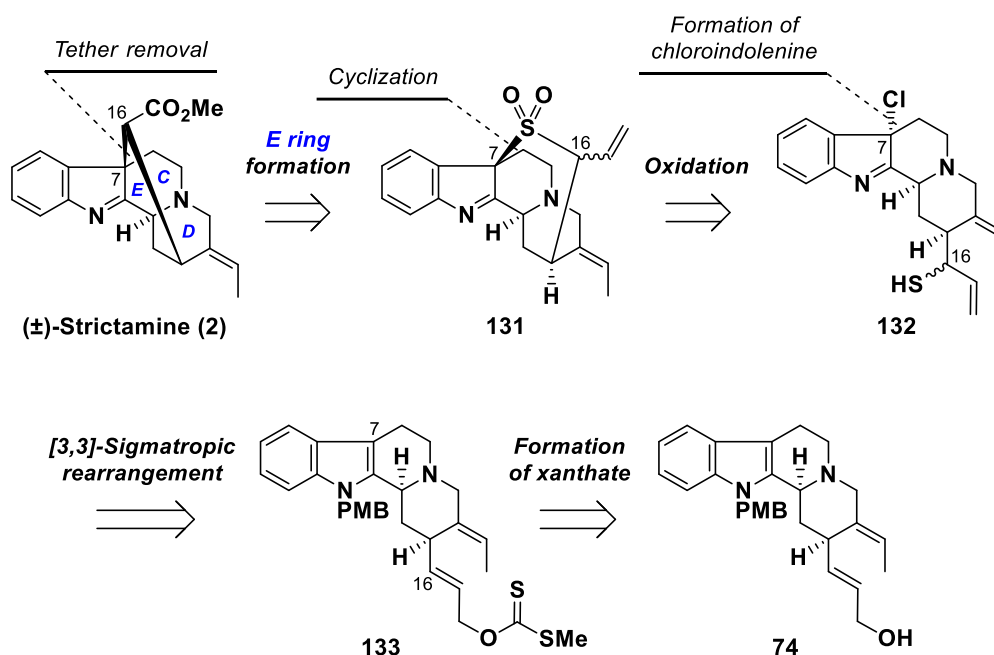


Transformation of sulfamide into diazene



Scheme 80. Representative tethering structures for C-C bond formation.

本手法を合成戦略に用いることで、テザーを経由する分、より遠隔位に存在する二つの炭素原子を結合できる可能性が高くなると考えられる。そこで、これまで鍵反応基質の反応点同士が接近しにくいことが課題となっていた akuammiline 型アルカロイドの骨格構築に、本手法を適用し、本アルカロイド類の効率的な合成法を確立することとした。まず、合成例の多いスルホニル基をテザーに設定し、合成標的である strictamine (2) に対し、以下に示した逆合成解析を行った (Scheme 81)。



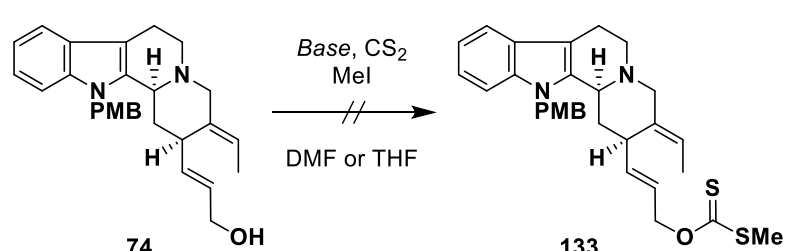
Scheme 81. Retrosynthetic analysis of (+)-strictamine applied 'tethering strategy'.

籠状骨格を二酸化硫黄の脱離に伴う炭素 - 炭素結合の形成によって、スルホン **131** から合成することとし、**131** の架橋の構築をチオール分子内求核付加に続く酸化によって行うとすると、その前駆体としてクロロインドレニン **132** が設定できる。**132** をキサントン **133** の[3,3]-シグマトロピー転位とインドール部分の位置選択的な塩素化によって合成することとし、**133** は前述のアリルアルコール **74** より合成できると考えた。

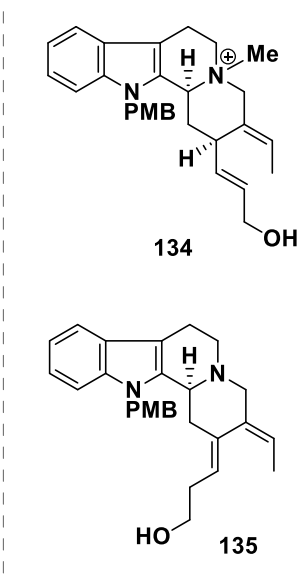
以下、実際の合成について詳述する。

第一項 スルホンの合成に向けた硫黄官能基の導入検討

まず、先に合成したアリルアルコール **74** (p. 50, **Scheme 52**) をキサントン **133** へ変換する検討を行った (**Table 14**)。しかしながら、所望の **133** は得られず、N₆窒素がメチル化されたアンモニウム **134** やオレフィンが異性化したホモアリルアルコール **135** が生成した。**135** は各種二次元 NMR スペクトルを解析することでその構造を決定した。



74 **133**



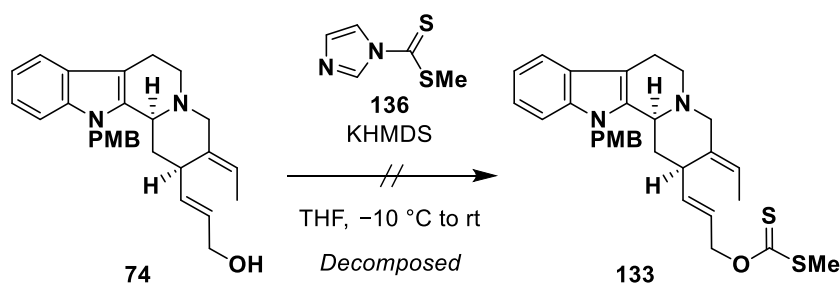
134
135

Entry	Base	Result (%)		
		133	134	135
1	NaH	—	Crude ^a	—
2	KH	—	—	43
3	KHMDS	Decomp.		

^a Ammonium **134** was detected by ¹H-NMR.

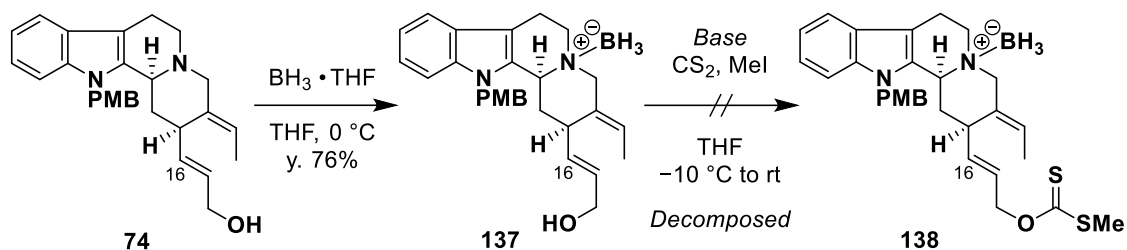
Table 14. Attempts at formation of xanthate **133**.

また、Sun らが報告した 1-(methyldithiocarbonyl)imidazole⁵⁰⁾を用いて、水酸基の *S*-メチルジチオカルボニル化を検討したが、目的物は得られなかった (**Scheme 82**)。



Scheme 82. Result of *S*-methyldithiocarbonylation with imidazole derivative **136**.

続いて、 N_b 窒素孤立電子対による基質の分解を懸念して、**74** をアミン - ボラン錯体 **137** とした後、同様に水酸基の *S*-メチルジチオカルボニル化を検討したものの、キサントレート **138** を得ることはできなかった (Scheme 83)。

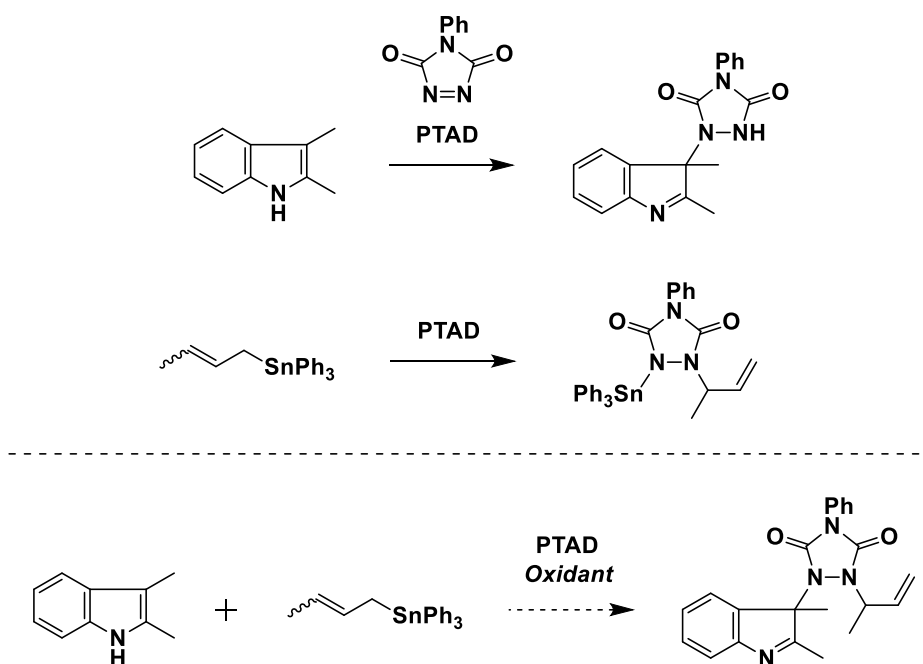


Scheme 83. Result of *S*-methyldithiocarbonylation using amine-borane complex **137**.

未だ検討の余地はあるものの、高収率で目的のキサントレートを合成することは困難であると判断し、次項に示した新たなテザーを用いて架橋構造を構築することとした。

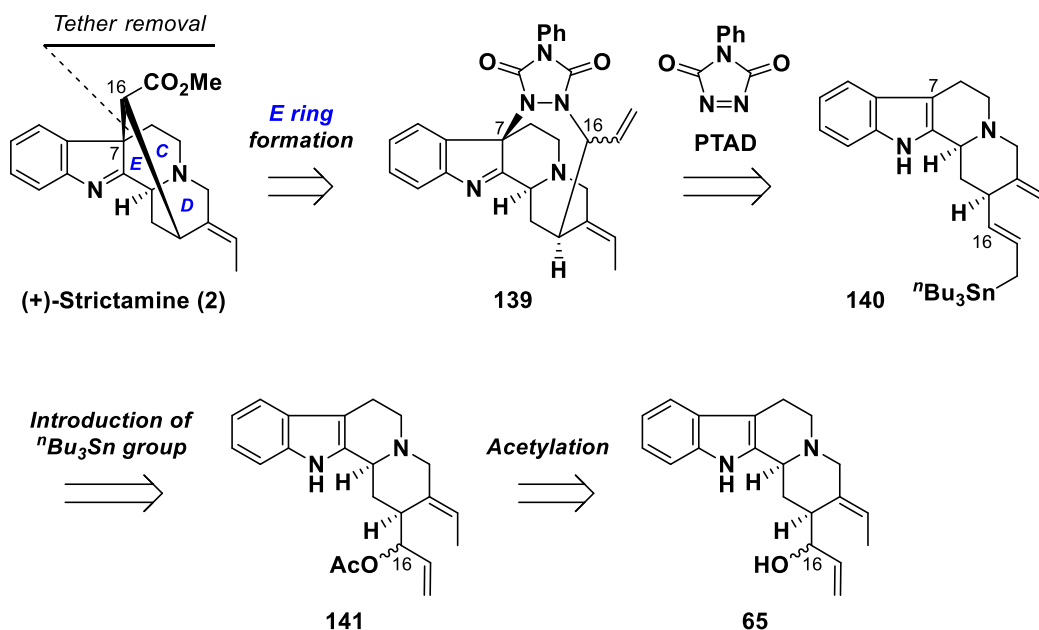
第二項 ウラゾールによる架橋構築及び架橋体の化学変換の検討

インドールやアリルスズは PTAD に付加し、対応するウラゾールを与えることが知られている⁵¹⁾ (Scheme 84)。その知見を基に、上述の二種類の化学種がそれぞれ一度ずつ、合計二度、PTAD に対し求核付加すれば、多官能基化されたウラゾールを合成できると考えた。また、反応系中に酸化剤を添加しておくことで、一度目の求核付加で生じたウラゾールが酸化され、PTAD への二度の求核付加がワンポットで進行すると考えた。



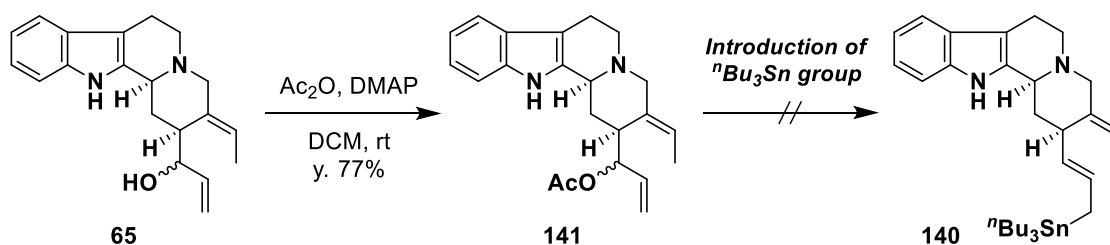
Scheme 84. Reported reactivities of PTAD with indole and allyltin, and an ambitious vision for multi-functionalization of PTAD by one-pot operation.

本反応を鍵とし、以下に示した逆合成解析を行った (Scheme 85)。(+) **2** の前駆体として 7 位と 16 位がウラゾールで架橋された **139** を設定し、**139** はアリルスズ **140** に PTAD を作用させることで、ワンポットで合成することとした。また、**140** は先に合成したアリルアルコール **65** (p. 45, Scheme 46) より、アセチル化及びトリブチルスズ基の導入を経て合成できると考えた。



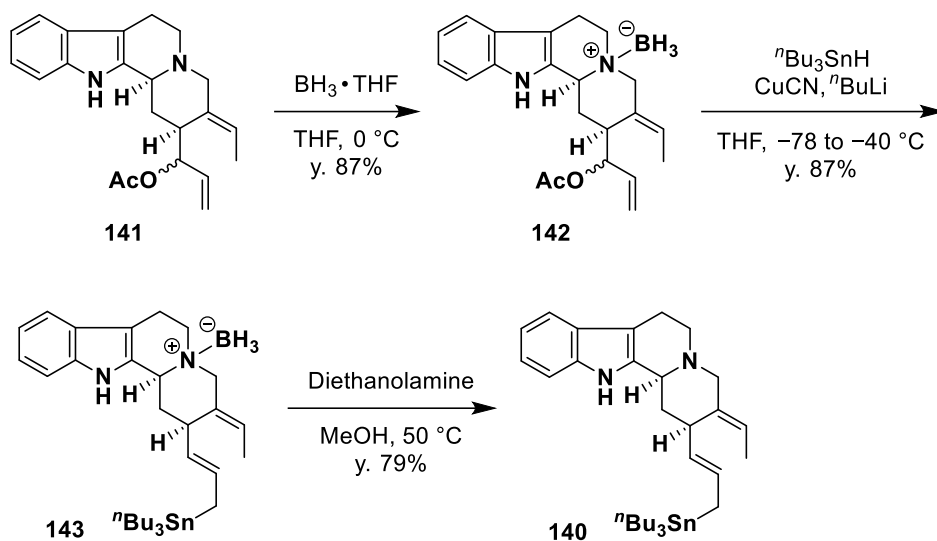
Scheme 85. Retrosynthetic analysis of (+)-strictamine using PTAD as a tether.

まず、**65** をアセチル化し、得られたアリルアセテート **141** を基質にトリブチルスズ基の導入を検討したが、アリルスズ **140** は得られず、基質が分解する結果となった (**Scheme 86**)。



Scheme 86. Attempts at introduction of *n*-tributyltin group.

N_b 窒素孤立電子対とスズ化合物の配位結合が原因となり所望の反応が進行しなかったと考え、**141** の N_b 窒素孤立電子対をボランで保護してからトリブチルスズ基を導入することとした (**Scheme 87**)。まず、**141** に BH_3 を作用させ、得られたアミン-ボラン錯体 **142** に調製した高次クプラートを作用させることでアリルスズ **143** を収率よく合成した。続いて、**143** をジエタノールアミン存在下、メタノール中で加熱し、目的のアリルスズ **140** へ変換した。**140** は各種二次元 NMR スペクトルを解析し、ESI-MS スペクトルにおいて $583 [\text{M}+\text{H}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことからその構造を決定した。



Scheme 87. Preparation of allyltin 140.

また、差 NOE 相関から **140** のコンホメーションを以下のように推定した (Figure 12)。すなわち、3 位プロトンに照射すると 15 位及び 18 位プロトンと相関を示し、21 β 位プロトンに照射すると 5 β 位及び 16 位プロトンと相関を示したことから、**140** は *D* 環がねじれ舟形となった *trans*-キノリチジン配座をとっていると推察した。

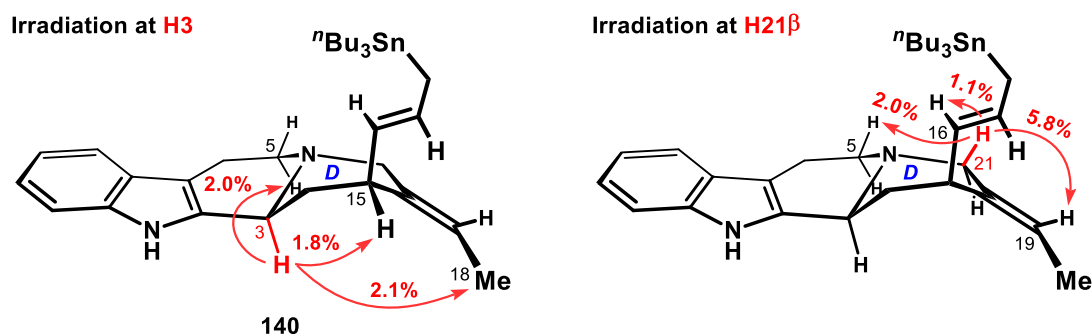
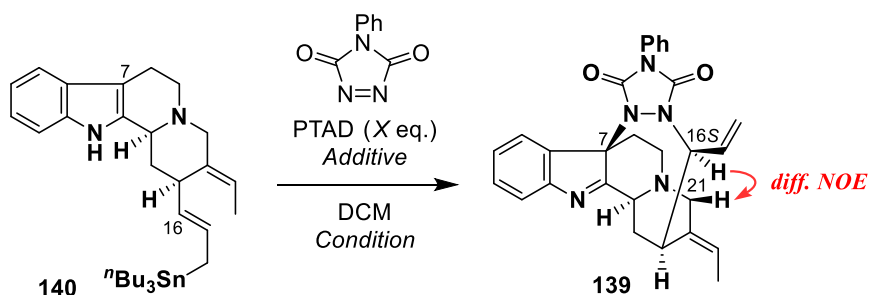


Figure 12. Selected diff. NOE correlations and possible conformation of **140**.

140 が合成できた為、架橋構築の検討を行った (**Table 15**)。PTAD を小過剰量添加した場合は原料の一部を回収したが、2 等量の PTAD を作用させることで反応が完結した。また、反応温度を 0 °C とすることで所望のウラゾール **139** が中程度の収率で得られた為、以降の検討は 0 °C にて行った。続いて、酸化剤の添加によって反応が促進されることを期待し、一電子酸化剤として知られる CAN や $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を添加したが、基質が分解する結果となった。また、本反応が進行すると、トリブチルスズアニオン或いはトリブチルスズラジカルが生じることが予想された。そこで、その捕捉剤として TEMPO を添加したところ収率が改善したことから、本反応はラジカル機構にて進行している可能性が高いと考えた。LiCl のようなアルカリ金属塩を添加しても収率がほとんど変化しないのに対し、 CuCl_2 のような遷移金属塩を添加すると反応性が急激に低下することも、本反応がラジカル機構を経ていることを支持している。さらに低温で反応を行うことで収率が劇的に向上し、最終的に目的の **139** を収率 91% と高収率で得ることができた。得られた **139** は各種二次元 NMR スペクトル及び差 NOE 相関を解析することで、16 位立体化学を含め、その構造を決定した。

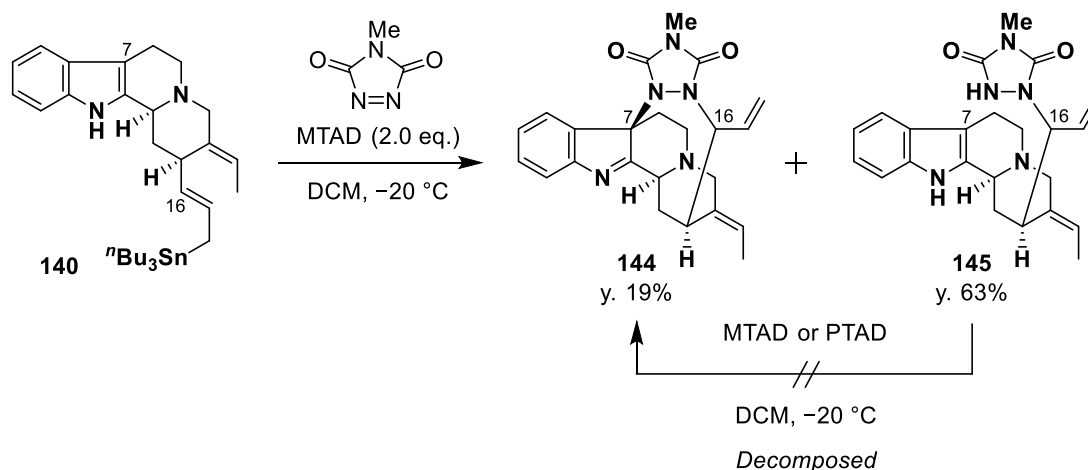


Entry	X	Additive (eq.)	Condition	Result (%)
1	1.3	—	rt	33 ^a
2	2.0	—	rt	40
3		—	0 °C	62
4		CAN (2.0)		Decomp.
5		$\text{Mn}(\text{OAc})_3$ (2.0)		Decomp.
6		TEMPO (10)		77
7		LiCl (2.0)		64
8		CuCl_2 (2.0)		Trace
9		—	-20 °C	91
10		TEMPO (10)	-20 °C	82
11		—	-78 to -20 °C	84

^a T.M. was obtained with 26% recovery of S.M.

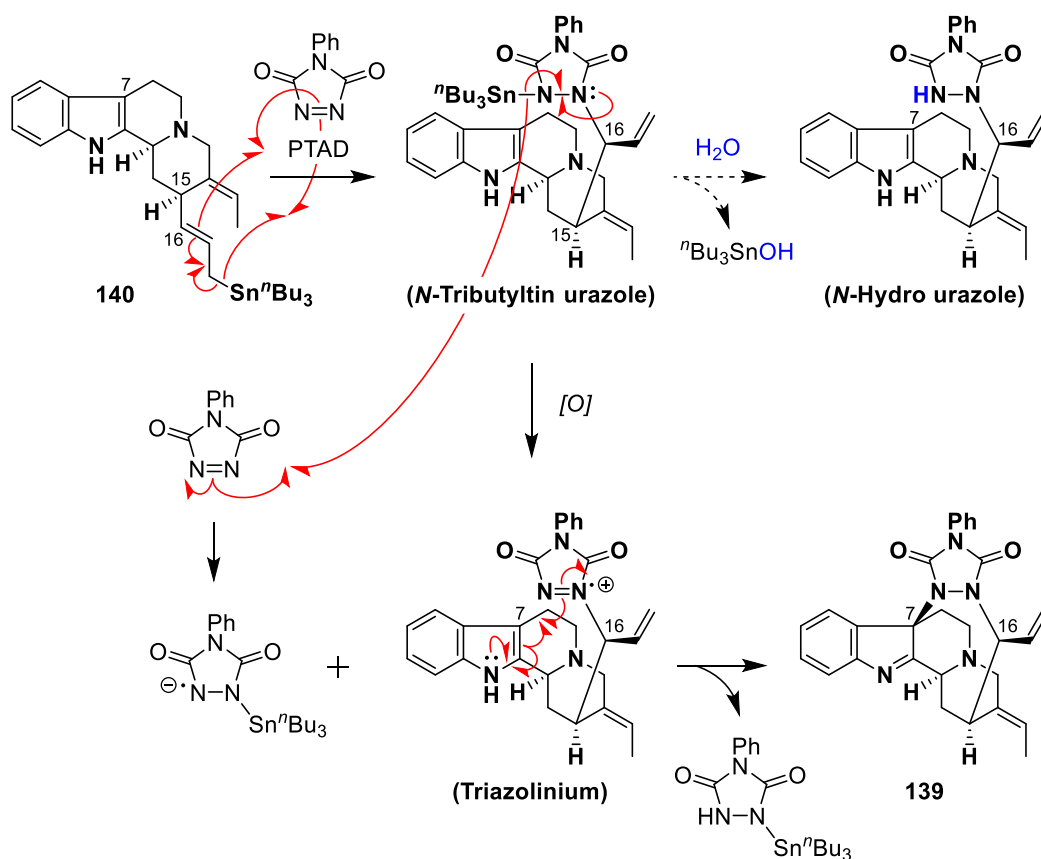
Table 15. Attempts at construction of the urazole bridge using PTAD.

一方、PTAD の代わりに MTAD⁵²⁾ を用いて架橋構築を試みたところ、目的の架橋体 **144** は僅かに得られたものの、MTAD がアリルスズ部分とだけ反応した非架橋型のウラゾール **145** が主生成物として得られた (Scheme 88)。また、得られた **145** に MTAD や PTAD を作用させたが、所望の架橋体 **144** へ変換することはできなかった。



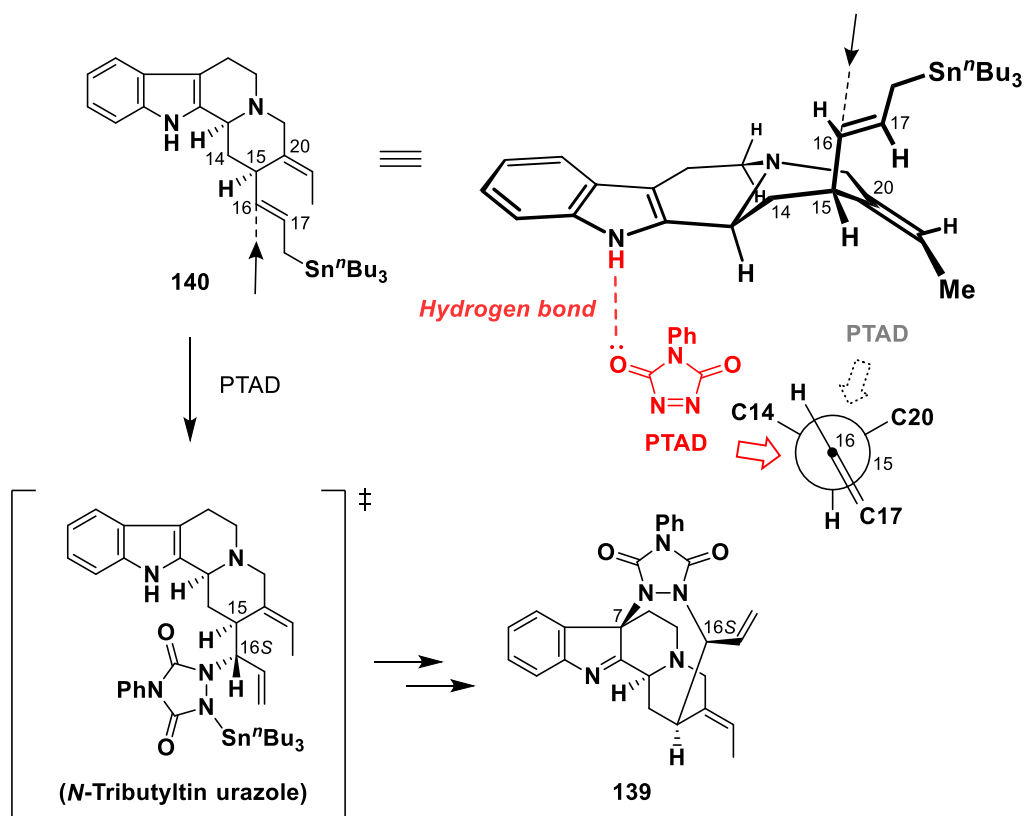
Scheme 88. Result of bridge building with MTAD.

以上の結果から、PTAD と最初に反応するのはアリルスズ部分であると考え、本反応のメカニズムを以下のように考察した (Scheme 89)。すなわち、アリルスズが PTAD にラジカル機構にて付加し、*N*-トリブチルスズウラゾールが生じる。同様にラジカル機構を経て N-Sn 結合が開裂し、トリアゾリニウム中間体が生成すると同時に、生じたトリブチルスズラジカルが別の PTAD に付加することでウラゾールのラジカルアニオン種が生成する。それぞれ反対の符号の電荷を帯びた二種類のラジカルイオン間での電子の授受と環化が起こることによって、目的の架橋体 **139** が得られたと考えた。また、MTAD のように共役系が短い TAD を用いると、生じるトリアゾリニウム中間体が共鳴による安定化を受けない為、*N*-トリブチルスズウラゾールの段階で反応が停止し、これが後処理で加水分解されることで、非架橋型の **145** が主生成物として得られたと考察した。



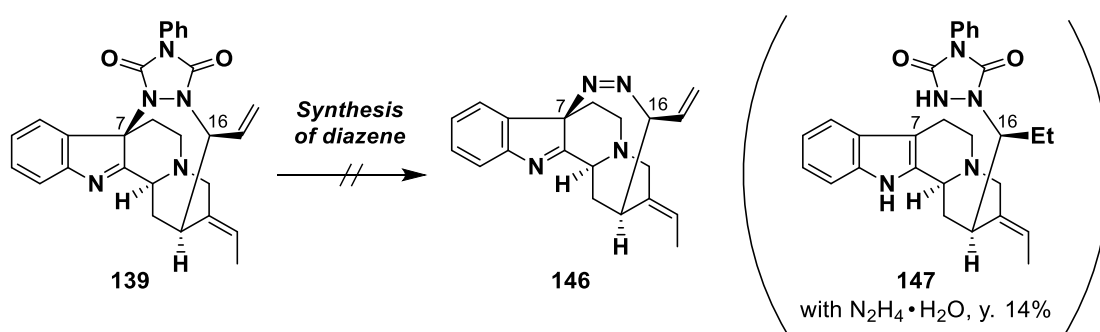
Scheme 89. Plausible mechanism of formation of the crosslinked urazole.

また、本反応では 16 位が *S* 配置のウラゾールを単一ジアステレオマーとして得ており、そのジアステレオ選択性を以下のように考察した (Scheme 90)。原料であるアリルスズ 140 のコンホメーションは差 NOE 相関 (p. 84, Figure 12) から下図のような構造をとっていると推定した。このとき、PTAD は水素結合ドナーとしてインドールと水素結合を形成してから反応点である 16 位に接近し、アリルスズからの求核攻撃を受けることでジアステレオ選択性が生じたと考察した。また、15 位側鎖である *N*-トリブチルスズウラゾールユニットはインドールに対し β 面から接近することで、続く 7 位との環化もジアステレオ選択的に進行したと考えた。



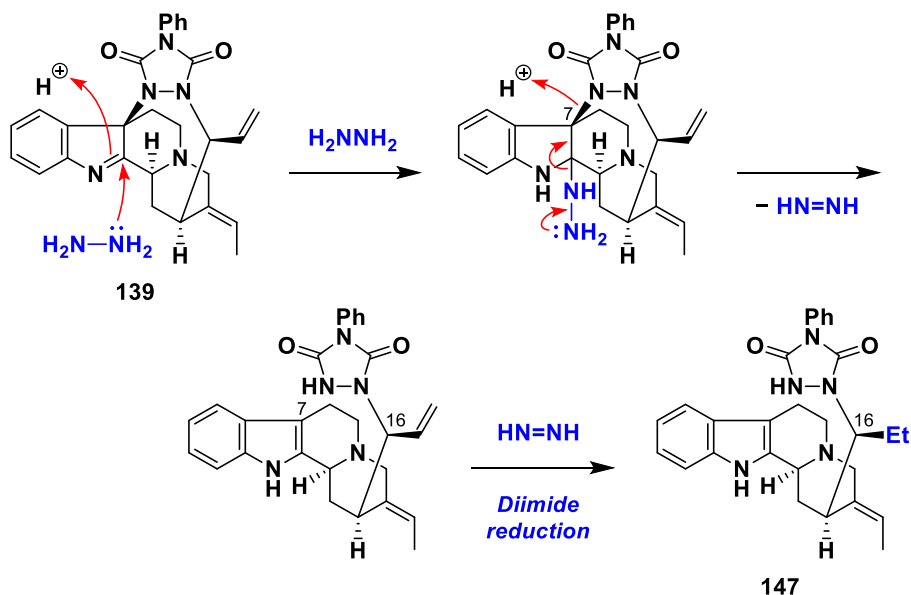
Scheme 90. Contemplation on diastereoselectivity of the bridge building.

続いて、ウラゾールを除去が容易なジアゼンへ変換する検討を行った (**Scheme 91**)。ウラゾール **139** に対し、加溶媒分解の条件を検討したものの目的のジアゼン **146** は得られず、求核剤として N_2H_4 を作用させた際に、架橋構造が分解し、さらに 16 位ビニル基がエチル基へ還元された **147** が僅かに生成する結果となった。



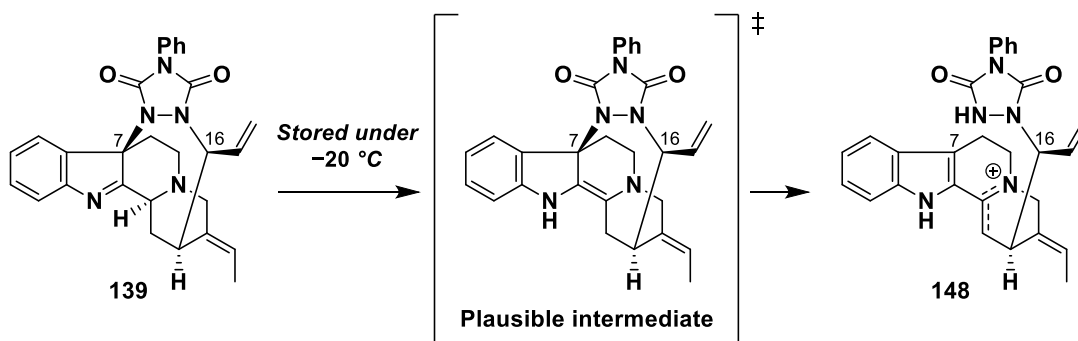
Scheme 91. Attempts at transformation of urazole into diazene.

本反応において **147** が得られたメカニズムを以下のように考察した (Scheme 92)。まず、 N_2H_4 がインドレニン部分に求核付加する。次に、生じたヒドラジン誘導体の末端アミンが電子を押し出すことで、 N_2H_2 の生成に伴い、インドールの形成と架橋構造の分解が協奏的に進行する。続いて、生じた N_2H_4 が立体障害の小さい 16 位ビニル基を化学選択的に還元したことで **147** が生成したと考えた。



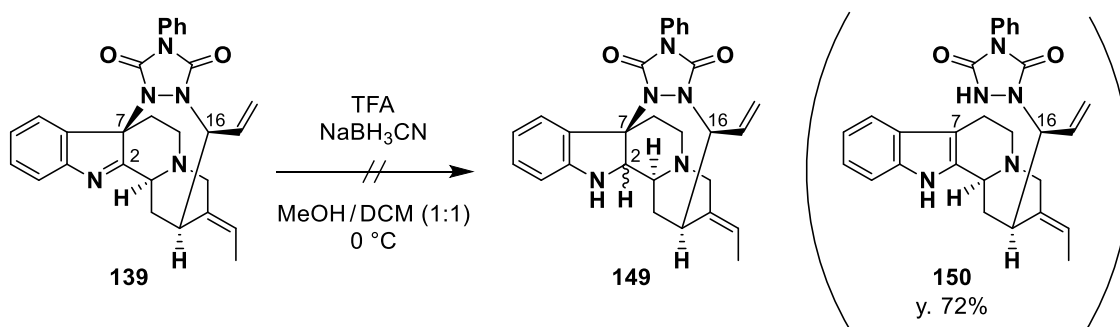
Scheme 92. Plausible mechanism of formation of indole **147**.

また、架橋体 **139** は $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下、保存していても以下のような中間体を経由し、非架橋型のウラゾール **148** へ分解してしまうことが判明した (Scheme 93)。



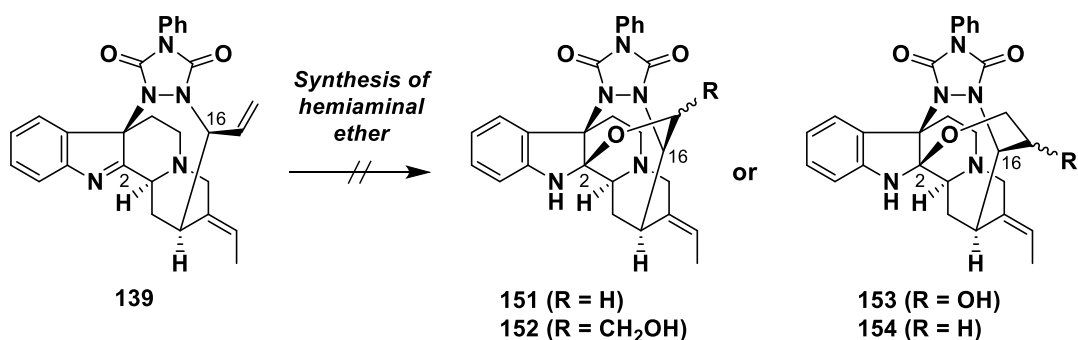
Scheme 93. Self-decomposition of urazole bridge.

以上の結果から、インドレニン部分が原因となり架橋構造が分解していると結論した。そこで、まずインドレニンをインドリンへ還元することとした (Scheme 94)。還元剤の添加を検討したものの、目的のインドリン **149** は得られず、TFA 存在下、 NaBH_3CN を作用させた際に、架橋構造が分解したインドール **150** が生成した。



Scheme 94. Attempts at reduction of indolenine **139**.

このことから、2 位が水素原子で置換されたインドリンも不安定であり、2 位における脱プロトン化と架橋構造の分解が起こりやすいことが示唆された。そこで、架橋構造の分解を抑制すべく、2 位にヘミアミナルエーテル構造を有する化合物の合成を試みた (Scheme 95)。まず、**139** の 16 位ビニル基の化学選択的な酸化開裂と還元を検討したものの、**151** は得られず、冷凍保存時と同様の分解物 (p. 89, Scheme 93) が生成した。続いて、**152** 或いは **153** の合成にジヒドロキシル化を、**154** の合成にヒドロホウ素化-酸化を試みたが、同様の分解物を与える結果となった。

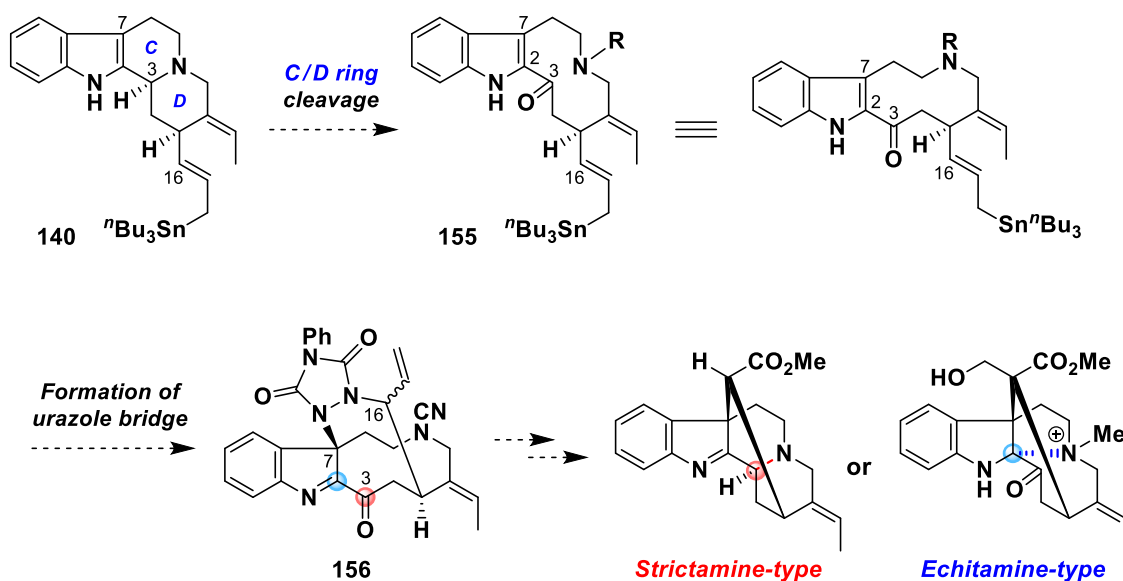


Scheme 95. Attempts at construction of hemiaminal ethers.

以上の結果から、ウラゾール **139** はその不安定さ故、合成中間体として不適であると判断し、次項に示す新たな合成中間体を考案した。

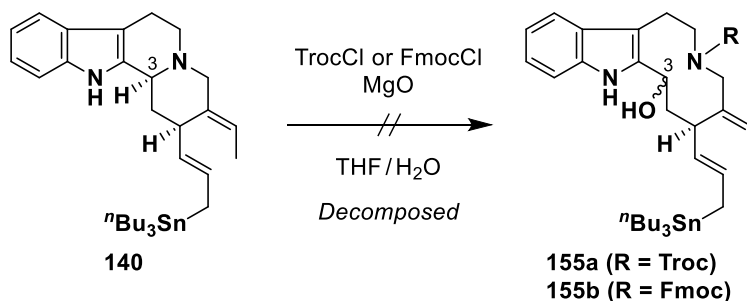
第三項 新たな架橋体の合成及び今後の展望

本章 第一節 第三項 (p. 51) にて利用した *C/D* 環を開裂する手法を本合成戦略にも適用することとした (Scheme 96)。すなわち、アリルスズ **140** の *C/D* 環を開裂した 2-アシルインドール **155** を架橋構築の基質とすることで、得られるウラゾール **156** のインドレニン部分は比較的安定に存在できると考えた。また、**156** より strictamine 型及び echitamine 型の天然物合成を展開することとした。



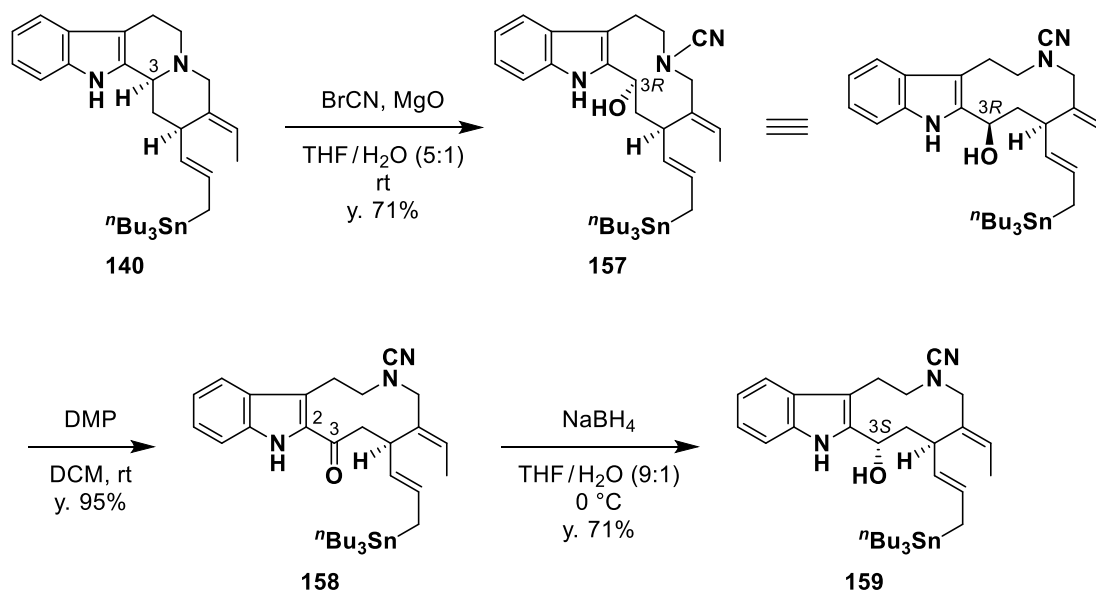
Scheme 96. New synthetic approach for the crosslinked urazole **156**.

まず、 N_b 窒素の活性化剤としてクロロギ酸アルキルを検討したものの、目的の環開裂体 **155** は得られず、原料が分解する結果となった (Scheme 97)。



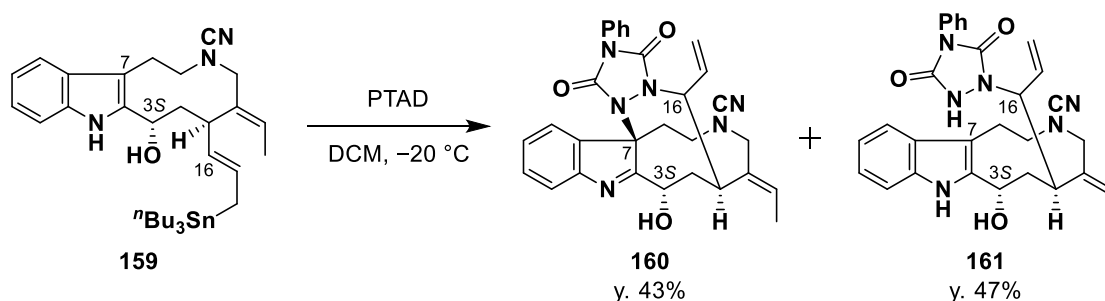
Scheme 97. Results of *C/D* ring cleavage with alkyl chloroformates.

次に、BrCN⁵³⁾をN₆窒素の活性化剤として用いたところ、目的の環開裂体 **157** を中程度の収率で得ることができた (Scheme 98)。また、**157** の3位水酸基を Dess-Martin 酸化することで2-アシルインドール **158** を合成し、生じたケトンを経 NaBH₄ によって還元することで **157** の3位ジアステレオマー **159** へ導いた。



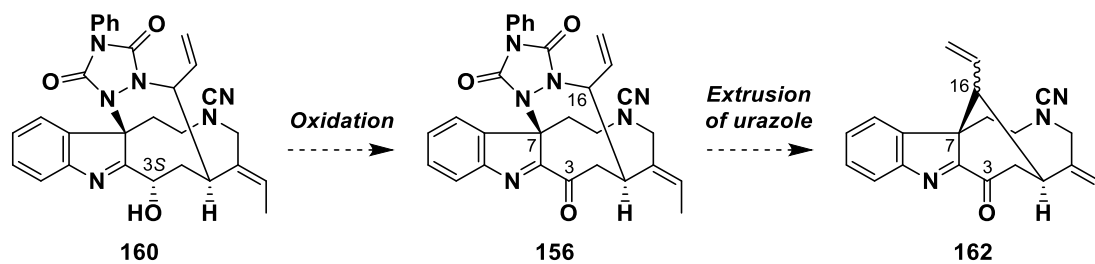
Scheme 98. Preparation of allyltins **157**–**159**.

続いて、これら三種類のアリルスズを基質に架橋構築の検討を行った。3位水酸基が *R* 配置の **157** や3位にカルボニル基を有する **158** を用いた際は、目的の架橋構造が生成しなかったのに対し、3位水酸基が *S* 配置の **159** を基質とすることで所望の架橋体 **160** を合成できた (Scheme 99)。**160** は各種二次元 NMR スペクトルの解析を行い、ESI-MS スペクトルにおいて 531 [M+Na]⁺ の擬似イオンピークを観測したことからその構造を決定した。



Scheme 99. Result of urazole bridge building using allyltin **159**.

今後は、本反応の収率の改善に向けて条件検討を行う予定である。また、3 位水酸基を酸化しケトン **156** へ導いた後、ウラゾールを除去することで 7 位 16 位間の結合を形成し、**162** の合成を目指す (Scheme 100)。



Scheme 100. Future work.

結語

著者は、多様な生物活性が報告されている akuammiline 型インドールアルカロイドの効率的合成法を確立することを目的とし、本アルカロイド類の全合成研究を行った。

第一章では、(±)-strictamine (**2**) の形式全合成を行った。天然物の複雑な骨格構築に汎用される分子内 1,4-付加反応を **2** の籠状骨格構築に適用することとした。種々の環化反応基質を合成し、籠状骨格の構築を検討した。目的の骨格構築には至らなかったが、合成中間体であるインドリン **21** を酸化することで、Zhu らの環化前駆体であるインドレニン **33** へ変換し、(±)-**2** の形式全合成を達成した。

第二章では、バイオミメティック合成を主軸に akuammiline 型アルカロイドの全合成研究を行い、以下に示したような様々な新知見を得ることができた。

第一節：生合成を模擬した環化に、遷移金属触媒アリル位アルキル化反応を適用した。環化反応基質に至る合成では、アリルトリブチルスズメチルエーテル **62** を基質とする不斉転写型の[2,3]-Wittig 転位反応が高収率で進行する条件を見出した。また、遷移金属アリル位アルキル化反応では、akuammiline 型の骨格を有する環化体は得られなかったが、singaporentinidine 型の骨格をもつアンモニウム **72** を得ることができた。

第二節：金属カルベノイドシクロプロパン化を鍵反応に設定した。環化反応基質に至る合成では、3 位-*N*_b イミニウム中間体 **92** のジアステレオ選択的な還元を見出した。また、アミン - ボラン錯体を形成したジアゾ化合物 **97** を基質に、*C*-mavacurine 型アルカロイド (±)-pleiocarpamine (**106**)、(±)-normavacurine (**107**)、(±)-*C*-mavacurine (**108**) の全合成を達成した。

第三節：テザーの挿入及びその除去を経る炭素 - 炭素結合の形成法を応用し、籠状骨格の構築を試みた。現段階で所望の環化体の合成には至っていないが、アリルスズ **140** を基質に 7 位 16 位間にウラゾールが挿入された架橋体 **139** をワンポットで合成可能な多段階変換法を見出すことができた。

実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

UV	: V-560; JASCO Corp.
CD	: J-1100; JASCO Corp.
^1H NMR	: JNM ECA-600 (600 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECZ-600 (600 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECS-400 (400 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECZ-400 (400 MHz); JEOL Ltd.
^{13}C NMR	: JNM ECA-600 (150 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECZ-600 (150 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECS-400 (100 MHz); JEOL Ltd. : JNM ECZ-400 (100 MHz); JEOL Ltd.

^1H NMR spectra are referenced from CHCl_3 : δ 7.26, CD_2HOD : δ 3.31, acetone- d_5 : δ 2.05, DMSO- d_5 : δ 2.49. ^{13}C NMR spectra are referenced from CDCl_3 : δ 77.2, CD_3OD : δ 49.0, acetone- d_6 : δ 29.8, DMSO- d_6 : δ 39.5.

Abbreviations of multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, sext = sextet, m = multiplet, br = broadened.

IR	: FT / IR-230; JASCO Corp. : FT / IR-4700; JASCO Corp.
Optical rotation	: P-2200 (with a sodium lamp); JASCO Corp.
Melting point	: MP-500P; Anatec Yanaco Corp.
ESI-MS	: AccuTOF LC-plus JMS-T100GCV; JEOL Ltd.
HR-ESI-MS	: AccuTOF LC-plus AccuTOF-GCV; JEOL Ltd.
SiO_2 (Flash)	: Silica gel 60 (spherical, 40–50 μm); Kanto Chemical Co., Inc.
(TLC)	: Silicagel 60 F254; Merck KGaA
NH- SiO_2 (Open)	: Chromatorex NH (100–200 mesh); Fuji Silysia Chemical, Ltd.
(Flash)	: Chromatorex NH (NH-DM2035); Fuji Silysia Chemical, Ltd.
(TLC)	: TLC Plates NH; Fuji Silysia Chemical, Ltd.
Al_2O_3	: Aluminium oxide 90 active neutral (0.063–0.200 mm); Merck KGaA
Basic Al_2O_3	: Aluminium oxide 90 active basic (0.063–0.200 mm); Merck KGaA

MPLC (Column)	: C.I.G. Pre Packed Column CPS-HS-221-05 (SiO ₂); Kusano Kagakukikai Works Co., Ltd. (currently out of business)
	: ULTRA PACK Glass Column NH-40A (NH-SiO ₂); Yamazen Corp.
(System)	: UV detector unit: UV-2075 Plus; JASCO Corp.
	: Pump unit: PU-2080 Plus; JASCO Corp.
HPLC (Column)	: CHIRALCEL [®] OD-H, Lot# ODH0CE-MI057; Daicel Chemical Ind., Ltd. (currently Daicel Corp.)
(System)	: Chromatography data system: ChromNAV Ver. 2; JASCO Corp.
	: A/D interface unit: LC-NetII/ADC
	: PDA detector unit: MD-4017; JASCO Corp.
	: Column oven unit (with injector): CO-965; JASCO Corp.
	: Pump unit: PU-2089 Plus; JASCO Corp.

反応に用いた全ての有機溶媒は使用前に蒸留した。特に、以下の無水溶媒は、使用前に記述の通りの操作を行い乾燥した。

DCE, DIPA, DIPEA, EtOH, Et ₃ N, ⁿ Hexane, HMPA, MeCN, Pyridine, TMSCl, Toluene	: Distilled from CaH ₂ .
EtOH, MeOH	: Distilled from freshly prepared Mg(OMe) ₂ .
DMF, DMSO	: Dried over MS 4Å, and then distilled.
CHCl ₃	: Dried and distilled over MS 4Å, and then filtrated through a short pad of basic Al ₂ O ₃ .
POCl ₃	: Distilled from Na wire.
AcOH	: Distilled from KMnO ₄ .
TFA	: Distilled from TFAA.
DCM, Dioxane, Et ₂ O, THF	: Pre-dehydrated by Kanto Chemical Co., Inc.

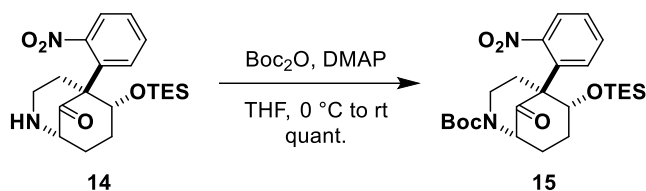
また、以下の試薬は、使用前に記述の通りの操作を行った。

NBS, NIS, PPh ₃	: Purified by recrystallization from H ₂ O or EtOH respectively.
^t BuOK	: Purified by sublimation technique.
KH	: Washed with ⁿ pentane three times, and then dried up under high-vacuum.
Zn dust	: Activated under a HCl acidic condition, and then neutralized.
CuCN	: Dried up by heating with heat gun under high-vacuum for 30 min.

反応は適宜 TLC 分析を行い追跡した。以下に、使用した TLC 用呈色試薬を記載した。

- a) 5.0 w/w% Ammonium molybdate – 1.0 w/w% Cerium(IV) sulfate in 10% aqueous H₂SO₄
 - b) 1.0% *p*-Anisaldehyde in glacial AcOH
 - c) 0.05 w/w% BCG in basic EtOH
 - d) 10 w/w% Molybdato-phosphoric acid in 92% EtOH
 - e) I₂: A TLC plate was put in mixed powder of iodine and silica gel.
 - f) 0.05 w/w% KMnO₄ in H₂O: A TLC plate was only immersed.
- a – d: A TLC plate was immersed in the solution, and then heated (~1 min, ~250 °C).

第一章に関する実験



tert-Butyl carbonate (15)

To a stirred solution of **14** (70.8 mg, 181 μmol) in dry THF (3.6 mL) were added DMAP (2.2 mg, 18.1 μmol) and Boc_2O (47.0 μL , 218 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 21.5 h at room temperature. The reaction was quenched by adding water, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/9) to afford **15** (88.7 mg, quant.) as a colorless amorphous solid.

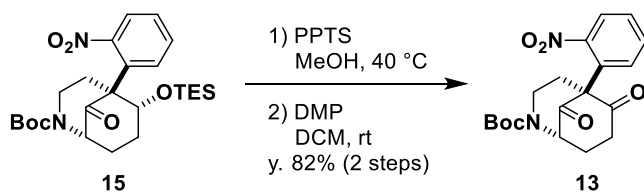
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$): δ 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 8.5, 8.5 Hz), 4.34 (1H, br-s), 3.87 (1H, ddd, J = 13.7, 9.1, 6.4 Hz), 3.66 (1H, br-s), 3.32 (1H, br-s), 2.37–1.86 (5H, m), 1.47 (9H, s), 0.76 (9H, t, J = 7.7 Hz), 0.35 (3H, dq, J = 15.4, 7.7 Hz), 0.27 (3H, dq, J = 15.4, 7.7 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$): δ 204.8, 154.5, 150.1, 134.7, 132.1, 130.6, 128.1, 125.6, 80.5, 75.5, 59.4, 58.6, 41.0, 32.4, 31.5, 28.4, 25.7, 6.6, 4.8.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3020, 2958, 2933, 2877, 1726, 1684, 1528, 1396, 1366, 1356, 1259, 1215, 1159, 1100, 1066, 1018, 856, 805, 748, 665.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiK}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 529.2136; found: 529.2143.

TLC (SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) Rf: 0.60 (UV, dyeing reagent: a).



Diketone (13)

To a stirred solution of **15** (1.10 g, 2.24 mmol) in dry MeOH (23.0 mL) was added PPTS (1.13 g, 4.49 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 h at 40 °C. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure to afford the crude β -keto alcohol (more than theoretical amount), which was used in the next reaction without purification.

To a stirred solution of the above crude alcohol in dry DCM (23.0 mL) was added DMP (1.90 g, 4.49 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 14.5 h at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and then the mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/4$ to $2/3$) to afford **13** (0.69 g, 82% from **15**) as a colorless amorphous solid.

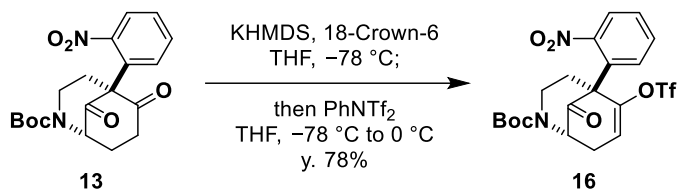
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 8.22 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.71 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz), 7.54 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.80 (1H, br-s), 4.28 (1H, br-d, $J = 7.3$ Hz), 3.50 (1H, ddd, $J = 13.7, 13.7, 4.4$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 19.9, 9.4$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 19.9, 10.1$ Hz), 2.71 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 2.49 (1H, ddd, $J = 13.7, 6.5, 6.5$ Hz), 2.40–2.15 (2H, m), 1.47 (9H, s).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 206.0, 200.9, 154.1, 147.5, 134.1, 131.8, 129.2, 129.1, 126.1, 81.4, 68.5, 58.5, 40.3, 37.4, 35.9, 28.4, 23.7.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2976, 2935, 1743, 1699, 1526, 1393, 1366, 1346, 1322, 1300, 1240, 1156, 1123, 1031, 1007, 912, 857, 759, 735.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.1376; found: 397.1380.

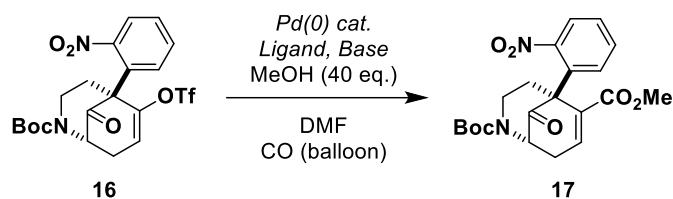
TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) R_f: for β -keto alcohol: 0.14 (UV, dyeing reagent: a), for **13**: 0.25 (UV, dyeing reagent: a).



Enol triflate (16)

To a stirred solution of **13** (1.33 g, 3.55 mmol) in dry THF (3.5 mL) were added sequentially 18-crown-6 (3.76 g, 14.2 mmol) and KHMDS (0.5 M in toluene, 7.11 mL, 3.55 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, McMurry reagent (3.81 g, 10.7 mmol) in dry THF (12.8 mL) was added to the mixture. After stirring for 12.5 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/6 to 2/3) to afford **16** (1.40 g, 78%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at $55\text{ }^{\circ}\text{C}$):	δ 8.14 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.70 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.3, 0.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 0.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 6.24 (1H, dd, $J = 5.7, 2.5\text{ Hz}$), 4.74 (1H, br-s), 4.27 (1H, br-d, $J = 11.4\text{ Hz}$), 3.68 (1H, ddd, $J = 13.2, 13.2, 3.4\text{ Hz}$), 2.96 (1H, ddd, $J = 18.8, 5.0, 2.7\text{ Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J = 13.0, 2.5\text{ Hz}$), 2.66 (1H, dd, $J = 18.8, 5.3\text{ Hz}$), 2.34 (1H, ddd, $J = 12.7, 12.7, 5.3\text{ Hz}$), 1.47 (9H, s).
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at $55\text{ }^{\circ}\text{C}$):	δ 199.2, 153.8, 149.7, 142.6, 133.5, 129.7, 129.6, 129.0, 126.2, 118.2 (q, $J = 320\text{ Hz}$), 117.5, 81.5, 57.4, 56.7, 38.4, 36.0, 28.9, 28.3.
IR (ATR) $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$:	2980, 2936, 1746, 1694, 1531, 1396, 1367, 1355, 1306, 1285, 1211, 1138, 1056, 1005, 976, 926, 853, 837, 814, 733.
HRESI-MS (m/z):	calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 529.0868; found: 529.0873.
TLC (SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) Rf:	0.47 (UV, dyeing reagent: a).



α,β -Unsaturated ester (**17**)

To a stirred solution of **16** (562 mg, 1.11 mmol) in dry DMF (15.0 mL) were added $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (115 mg, 111 μmol), PPh_3 (58.2 mg, 222 μmol), DIPEA (0.41 mL, 4.44 mmol), and dry MeOH (1.80 mL, 44.4 mmol) at room temperature, and CO was bubbled gently through the reaction mixture for 5 min at the same temperature. After stirring for 6 h at 50 °C under CO atmosphere, the resultant mixture was filtered through Celite® and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/4$) to afford **17** (386 mg, 84%) as a pale yellow amorphous solid.

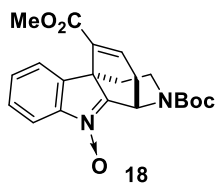
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 7.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.67 (1H, br-s), 4.19 (1H, br-s), 3.50 (3H, s), 3.49–3.42 (1H, m), 3.02 (1H, d, $J = 18.6$ Hz), 2.88 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 2.80 (1H, br-d, $J = 18.6$ Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 12.5, 12.5, 5.3$ Hz), 1.47 (9H, s).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 202.3, 164.6, 153.9, 149.4, 139.8, 133.4, 132.6, 131.1, 129.8, 128.3, 125.5, 81.1, 57.5, 55.3, 51.7, 39.0, 36.2, 33.5, 28.4.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2978, 2888, 1739, 1690, 1526, 1437, 1391, 1364, 1308, 1281, 1231, 1163, 1137, 1058, 1008, 982, 853, 747.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 439.1481; found: 439.1487.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf: 0.26 (UV, dyeing reagent: a).



Nitron (18)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$):

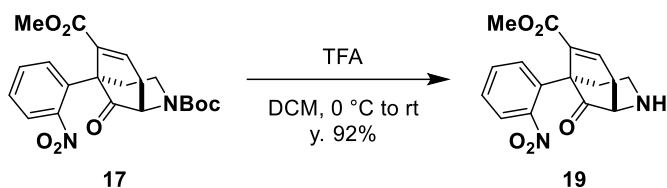
δ 8.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.9, 7.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 4.1, 2.7$ Hz), 5.96 (1H, br-s), 4.09 (1H, br-d, $J = 7.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.19 (1H, ddd, $J = 8.9, 8.9, 3.9$ Hz), 2.91 (1H, ddd, $J = 20.6, 5.4, 2.7$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 13.4, 1.7$ Hz), 2.72 (1H, dd, $J = 20.6, 4.5$ Hz), 1.56 (1H, ddd, $J = 12.8, 12.8, 5.3$ Hz), 1.49 (9H, s).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 407.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 3/1$) Rf:

0.23 (UV, dyeing reagent: a).



Amine (19)

To a stirred solution of **17** (66.0 mg, 159 μmol) in dry DCM (3.0 mL) was added dry TFA (240 μL , 3.17 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by amino-silica gel column chromatography (MeOH/ CHCl_3 = 1/19) to afford **19** (46.3 mg, 92%) as a colorless amorphous solid.

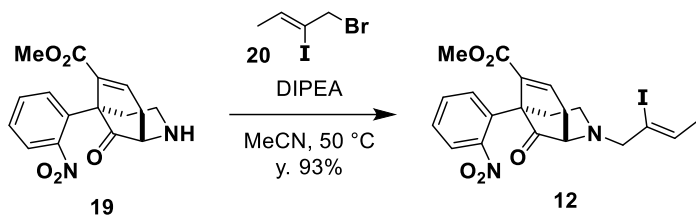
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.93 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 8.2, 7.3, 1.4 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 1.4 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 5.0, 2.8 Hz), 3.51 (3H, s), 3.50–3.43 (1H, m), 3.39 (1H, ddd, J = 14.6, 12.0, 2.8 Hz), 3.15–3.04 (2H, overlapped), 2.95 (1H, br-d, J = 12.4 Hz), 2.83 (1H, ddd, J = 21.9, 5.3, 1.2 Hz), 2.64 (1H, ddd, J = 12.4, 12.4, 5.3 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 210.0, 164.8, 148.8, 140.4, 134.6, 132.5, 130.4, 129.8, 128.0, 125.3, 58.1, 55.8, 51.6, 44.4, 39.2, 33.5.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3315, 3024, 2951, 2879, 1711, 1523, 1437, 1408, 1351, 1281, 1256, 1227, 1194, 1172, 1123, 1073, 1038, 991, 916, 852, 664.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.1138; found: 317.1125.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/19) Rf: 0.28 (UV, dyeing reagent: a).



Vinyl iodide (12)

To a stirred solution of **19** (83.7 mg, 0.265 mmol) in dry MeCN (5.5 mL) were added DIPEA (70.4 μL , 0.398 mmol) and **20**¹² (63.7 μL , 0.530 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 26.5 h at 50 $^\circ\text{C}$. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/3) to afford **12** (122 mg, 93%) as a colorless solid.

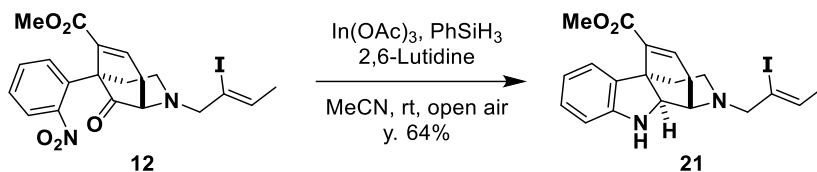
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$): δ 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.3, 7.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.2, 7.3 Hz), 7.31 (1H, t-like, J = 3.9 Hz), 5.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.48 (3H, s), 3.40–3.25 (4H, m), 2.92–2.81 (3H, m), 2.69 (2H, dd, J = 8.2, 3.2 Hz), 1.78 (3H, d, J = 6.4 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$): δ 204.9, 165.0, 149.4, 139.3 (J = 6.7 Hz), 134.5, 133.3, 132.4, 131.1, 130.1, 128.0, 125.3, 107.7, 65.4, 61.7, 55.7, 51.5, 44.3, 38.2, 30.7, 21.6.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3019, 2995, 2947, 2871, 1706, 1641, 1523, 1435, 1352, 1296, 1236, 1215, 1124, 1090, 1067, 1005, 950, 915, 850, 812, 751, 665, 632.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{IN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 497.0573; found: 497.0595.

TLC (SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) R_f: 0.35 (UV, dyeing reagent: a).



Indoline (21)

To a stirred solution of **12** (516 mg, 1.04 mmol) in dry MeCN (21.0 mL) were added In(OAc)₃ (304 mg, 1.04 mmol), PhSiH₃ (0.40 mL, 3.13 mmol), and 2,6-lutidine (0.12 mL, 1.04 mmol) at room temperature in air, and the reaction mixture was stirred at the same temperature. The mixture was treated three times (i.e., after 24, 48, and 72 h) with an additional amount of PhSiH₃ (0.40 mL, 3.13 mmol). After stirring for another 8 h, saturated aqueous NaHCO₃ was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/3) to afford **21** (300 mg, 64%) as a colorless amorphous solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt): δ 7.65 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.13 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.98 (1H, t-like, *J* = 3.8 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.97 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 5.95 (1H, br-s), 3.83 (3H, s), 3.58 (1H, dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz), 3.42 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 3.37 (1H, d, *J* = 13.8 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 2.59 (1H, dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz), 2.52 (1H, dd, *J* = 20.3, 4.5 Hz), 2.46 (1H, ddd, *J* = 12.3, 12.3, 3.0 Hz), 2.26 (1H, ddd, *J* = 20.3, 5.7, 3.0 Hz), 1.96 (1H, br-d, *J* = 13.1 Hz), 1.84 (1H, ddd, *J* = 13.1, 13.1, 4.5 Hz), 1.82 (3H, d, *J* = 6.2 Hz).

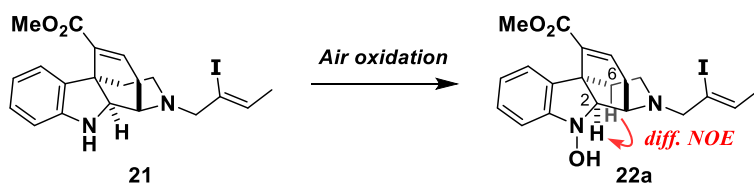
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt): δ 166.8, 153.2, 140.7, 134.2, 133.6, 132.1, 127.7, 124.4, 122.4, 114.3, 109.3, 75.7, 65.7, 51.6, 48.3, 43.4, 42.1, 32.2, 27.0, 21.7.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3405, 3015, 2947, 2910, 2813, 1713, 1637, 1458, 1432, 1296, 1252, 1133, 1033, 858, 810, 795, 749, 698.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 277.0, 238.5, 204.5.

HRESI-MS (*m/z*): calcd. for C₂₀H₂₄IN₂O₂ [M+H]⁺: 451.0882; found: 451.0887.

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) R_f: 0.49 (UV, dyeing reagent: a).



N-Hydroxy indoline (22a)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at 55 °C):

δ 7.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.08 (1H, br-s), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 5.90 (1H, q, $J = 6.2$ Hz), 5.51 (1H, br-s), 3.58 (3H, s), 3.51 (1H, br-s), 3.47 (1H, br-s), 3.40 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.72 (1H, br-d, $J = 10.3$ Hz), 2.55–2.45 (2H, m), 2.45–2.40 (2H, m), 2.04–1.99 (1H, overlapped), 1.80 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at 55 °C):

δ 166.2, 154.3, 140.3, 132.5, 131.2, 130.7, 127.9, 125.6, 122.7, 113.6, 110.2, 78.7, 66.3, 51.1, 50.9, 44.8, 43.0, 31.6, 24.3, 21.7.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{IN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.

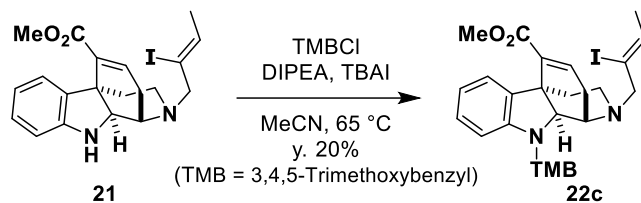
TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/^m\text{hexane} = 1/2$) Rf:

0.37 (UV, dyeing reagent: a).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at 55 °C): δ 7.71 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.18 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz), 6.98 (1H, t, *J* = 3.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.01 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.55 (2H, br-s), 3.41 (1H, br-d, *J* = 5.5 Hz), 3.34 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 2.68–2.60 (2H, m), 2.56 (1H, dd, *J* = 19.9, 4.3 Hz), 2.44 (1H, ddd, *J* = 20.6, 6.1, 3.0 Hz), 1.87 (2H, dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz), 1.78 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.31 (9H, s).

TLC (SiO₂, AcOEt/*m*hexane = 1/2) Rf: 0.54 (UV, dyeing reagent: a).



N-3,4,5-Trimethoxybenzyl indoline (22c)

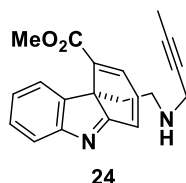
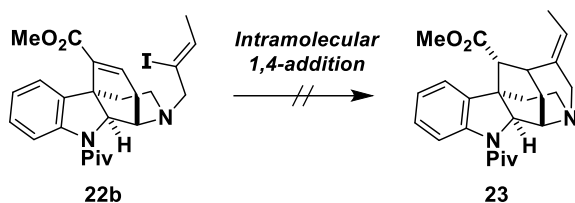
To a stirred solution of **21** (36.5 mg, 81.1 μmol) in dry MeCN (3.2 mL) were added TBAI (30.0 mg, 81.1 μmol), DIPEA (56.7 μL , 324 μmol), and TMBCl (35.1 mg, 162 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 22 h at 65 °C. After cooling to room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC ($\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane} = 3/7$) to afford **22c** (10.2 mg, 20%) as a colorless solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 6.68 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.88 (1H, q, $J = 6.2$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.78 (6H, s), 3.46 (1H, br-d, $J = 3.4$ Hz), 3.39 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.34 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.11 (1H, br-s), 2.59 (1H, dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 20.0, 4.1$ Hz), 2.39 (1H, ddd, $J = 12.3, 12.3, 2.8$ Hz), 2.19 (1H, ddd, $J = 20.0, 5.5, 2.8$ Hz), 2.06–2.00 (1H, m), 1.96 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 1.70 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 167.2, 153.4, 152.4, 140.1, 137.5, 135.0, 134.3, 134.2, 131.5, 127.4, 124.3, 118.7, 109.6, 108.6, 105.3, 70.3, 67.1, 60.8, 56.3, 51.4, 50.7, 50.0, 44.1, 43.5, 32.1, 28.2, 21.5.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 653.

TLC (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane} = 3/7$) Rf: 0.25 (UV, dyeing reagent: a).



Propargyl amine (24)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz), 3.93 (1H, br-s), 3.81 (3H, s), 3.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 6.9, 6.2$ Hz), 2.90 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.40–2.34 (2H, m), 1.81 (3H, s).

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

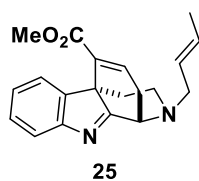
δ 167.3, 148.4, 133.9, 133.5, 130.4, 129.4, 127.9, 125.5, 119.6, 118.9, 109.5, 87.4, 80.0, 76.2, 58.5, 51.7, 46.5, 41.8, 37.0, 3.7.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf:

0.23 (UV, dyeing reagent: a).



The spectral and physical properties of **25** are consistent with reported data.^{5b}

Allylic amine (25)

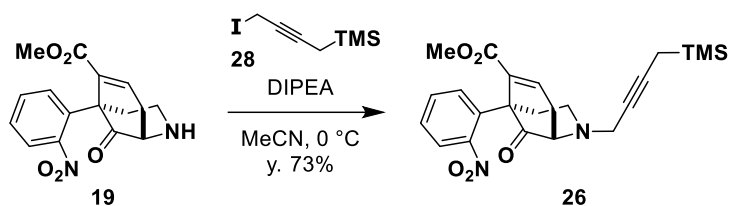
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at 55 °C):

δ 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.03 (1H, t-like, $J = 3.4$ Hz), 5.61 (1H, dq, $J = 15.1, 6.9$ Hz), 5.47 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 13.1, 6.9$ Hz), 2.93–2.87 (2H, overlapped), 2.75 (1H, dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz), 2.65 (1H, ddd, $J = 19.9, 6.2, 2.7$ Hz), 2.62 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 1.69 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.60–1.53 (1H, m).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 183.4, 165.9, 156.3, 141.1, 140.3, 130.3, 129.2, 128.4, 128.2, 126.2, 125.4, 120.9, 55.8, 55.4, 55.2, 51.5, 43.4, 35.4, 32.5, 17.7.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf: 0.07 (UV, dyeing reagent: a).



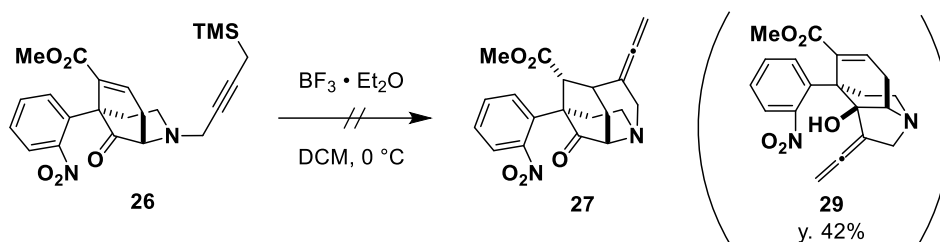
Propargyl silane (26)

To a stirred solution of **19** (9.1 mg, 28.8 μmol) in dry MeCN (0.58 mL) were added DIPEA (5.5 μL , 31.6 μmol) and **28**¹⁷ (5.2 μL , 28.8 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 23 h at the same temperature, an additional amount of **28** (0.5 μL , 2.9 μmol) was added to the reaction mixture. After stirring for 6 h at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*hexane = 1/4 to 2/3) to afford **26** (9.2 mg, 73%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at 55 $^\circ\text{C}$): δ 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64–7.58 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 8.2, 7.3, 0.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 5.0, 2.3 Hz, H-15), 3.57 (1H, d, J = 5.0 Hz), 3.48 (3H, s), 3.39 (2H, dd, J = 2.5, 2.5 Hz), 3.26 (1H, ddd, J = 14.9, 10.4, 4.5 Hz), 3.10–3.03 (2H, m), 2.82 (1H, ddd, J = 20.6, 5.5, 2.7 Hz), 2.69–2.60 (2H, m), 1.48 (2H, dd, J = 2.5, 2.5 Hz), 0.10 (9H, s).

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 464.

TLC (SiO_2 , AcOEt/*n*hexane = 1/2) Rf: 0.30 (UV, dyeing reagent: a).



Undesired allene (29)

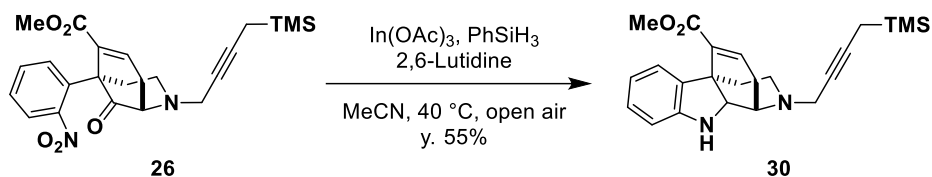
To a stirred solution of **26** (6.0 mg, 13.6 μmol) in dry DCM (0.54 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (18.1 μL , 68.1 μmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 21 h at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) to afford **29** (2.1 mg, 42%) as a pale yellow amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.70 (1H, dt, $J = 11.6, 4.8$ Hz), 4.18 (1H, dt, $J = 11.6, 4.8$ Hz), 3.91 (1H, dt, $J = 15.8, 4.8$ Hz), 3.61 (3H, s), 3.42 (1H, d, $J = 15.1, 3.4$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.04 (1H, br-s), 2.93–2.77 (4H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 20.6, 4.8$ Hz), 1.80 (1H, dd, $J = 12.4, 3.4$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at 55 °C): δ 197.7, 166.2, 152.6, 135.2, 133.5, 133.2, 130.6, 130.5, 127.3, 125.2, 105.6, 80.9, 80.3, 63.6, 55.2, 51.7, 49.0, 45.6, 30.9, 24.8.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/19$) Rf: 0.14 (UV, dyeing reagent: a).



Indoline (30)

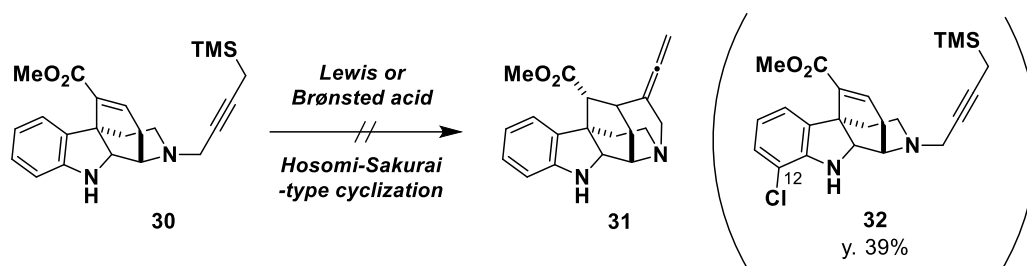
To a stirred solution of **26** (51.0 mg, 116 μmol) in dry MeCN (4.6 mL) were added In(OAc)₃ (33.8 mg, 116 μmol), PhSiH₃ (92.8 μL , 696 μmol), and 2,6-lutidine (13.5 μL , 116 μmol) at room temperature in air, and the reaction mixture was stirred for 3 d at 40 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash MPLC (AcOEt/hexane = 3/7) to afford **30** (25.3 mg, 55%) as a colorless amorphous solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt): δ 7.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 1.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.97 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 1.4 Hz), 6.03 (1H, br-s), 3.94 (1H, dd, J = 5.3, 1.6 Hz), 3.82 (3H, s), 3.50 (1H, ddd, J = 16.5, 2.7, 2.7 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 16.5, 2.7, 2.7 Hz), 3.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 20.6, 4.6 Hz), 2.65 (1H, ddd, J = 12.4, 4.6, 1.4 Hz), 2.48 (1H, ddd, J = 12.3, 12.3, 3.2 Hz), 2.26 (1H, ddd, J = 20.6, 5.4, 2.7 Hz), 2.04 (1H, br-d, J = 12.8 Hz), 1.80 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 4.6 Hz), 1.50–1.47 (2H, overlapped).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt): δ 166.8, 153.5, 141.0, 136.2, 134.5, 127.7, 124.4, 122.7, 114.6, 83.5, 76.2, 74.7, 51.1, 49.9, 44.9, 43.5, 42.3, 32.9, 27.0, 7.4, -1.9.

LRESI-MS (m/z): C₂₃H₃₁N₂O₂Si [$M+H$]⁺: 395.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/19) R_f: 0.14 (UV, dyeing reagent: a).



12-Chloro indoline (32)

To a stirred solution of **30** (7.3 mg, 18.5 μmol) in dry DCM (0.74 mL) was added SnCl_4 (1.0 M in DCM, 74.0 μL , 74.0 μmol) at -78°C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 5.5 h at the same temperature. After stirring for another 19.5 h at 0°C , the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and then the mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 3/7$) to afford **32** (3.1 mg, 39%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.56 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.80 (1H, dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz), 3.54 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 20.3, 4.5$ Hz), 2.62 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, $J = 11.7, 11.7, 4.1$ Hz), 2.23 (1H, ddd, $J = 20.6, 5.5, 2.8$ Hz), 1.99–1.90 (2H, m), 1.49 (2H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 166.8, 147.9, 141.2, 136.2, 134.3, 127.3, 123.2, 120.2, 116.9, 81.1, 74.7, 66.2, 51.59, 51.55, 45.2, 44.8, 42.8, 31.6, 26.9, 7.2, -1.9 .

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429, 431.
(Peak intensity ratio; 3:1)

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf: 0.41 (UV, dyeing reagent: a).



To a stirred solution of **21** (10.1 mg, 22.4 μ mol) in dry DCM (0.90 mL) were added PCC (9.7 mg, 44.8 μ mol) and neutral aluminum oxide silica gel (35.2 mg) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 27 h at the same temperature. The resultant mixture was filtered through Celite[®] and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC (AcOEt/hexane = 1/3) to afford **27** (7.2 mg, 72%) as a pale yellow solid. The spectral and physical properties of **33** are consistent with previously reported data.^{5b}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt): δ 7.91 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.38 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 0.9 Hz), 7.23 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 0.9 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz), 5.89 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 3.95 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.76 (3H, s), 3.39 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 3.23 (1H, d, *J* = 14.2 Hz), 3.06 (1H, ddd, *J* = 14.2, 12.8, 3.2 Hz), 2.93 (1H, dd, *J* = 20.6, 4.1 Hz), 2.78 (1H, ddd, *J* = 20.6, 6.4, 3.2 Hz), 2.72–2.62 (2H, overlapped), 1.79 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.57 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 4.6 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, at rt): δ 183.1, 165.8, 156.0, 141.2, 140.1, 132.9, 129.7, 128.4, 126.3, 125.5, 120.8, 108.5, 65.1, 55.2, 54.7, 51.7, 43.1, 35.8, 33.9, 21.7.

IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2950, 2922, 2853, 2813, 1714, 1630, 1598, 1436, 1344, 1282, 1259, 1228, 1196, 1115, 1091, 1063, 1019, 1000, 912, 804, 745, 664.

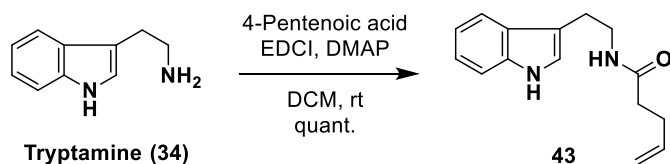
UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ nm: 247.5, 203.0.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $C_{20}H_{22}IN_2O_2$ $[M+H]^+$: 449.0726;
found: 449.0719.

TLC (SiO₂, AcOEt/^mhexane = 1/2) Rf: 0.39 (UV, dyeing reagent: a).

第二章に関する実験

第一節に関する実験



Amide (43)

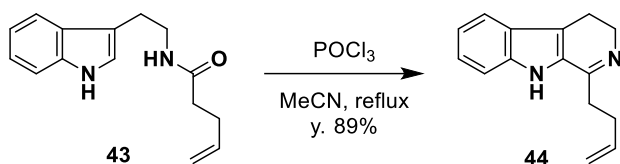
To a stirred solution of **34** (2.40 g, 15.0 mmol) in dry DCM (50.0 mL) were added DMAP (183 mg, 1.50 mmol), EDCI (3.23 g, 16.5 mmol), and 4-pentenoic acid (1.84 mL, 18.0 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 10 h at the same temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/19$) to afford **43** (4.39 g, quant.) as a pale brown solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 8.02 (1H, br-s), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 0.9$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 0.9$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.78 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9, 6.9$ Hz), 5.49 (1H, br-s), 5.01 (1H, dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz), 3.62 (2H, dd, $J = 12.8, 6.9$ Hz), 2.98 (2H, dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 2.35 (2H, dq, $J = 1.4, 5.9$ Hz), 2.20 (2H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.4$ Hz).

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/19$) Rf:

0.23 (UV, dyeing reagent: b).



3,4-Dihydro- β -carboline (44)

To a stirred solution of **43** (3.35 g, 13.8 mmol) in dry MeCN (138 mL) was added dry POCl₃ (6.66 mL, 69.1 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 3 h at 90 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 1/6) to afford **44** (2.75 g, 89%) as a pale brown amorphous solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt): δ 8.35 (1H, br-s), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz), 7.16 (1H, ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz), 5.92 (1H, dddd, J = 17.2, 10.3, 6.9, 6.9 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 17.2, 1.4 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 9.7, 1.4 Hz), 3.88 (2H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 2.86 (2H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 2.75 (2H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 2.50 (2H, dd, J = 14.5, 7.6 Hz).

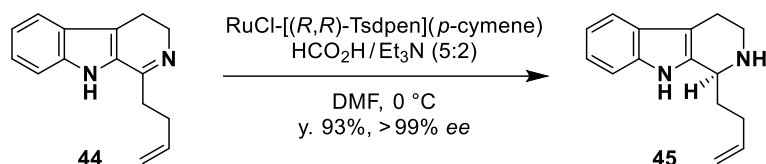
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt): δ 160.1, 137.5, 136.5, 128.6, 125.6, 124.5, 120.4, 120.0, 117.0, 115.4, 111.9, 48.2, 34.6, 30.7, 19.3.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3065, 2935, 2837, 1601, 1547, 1444, 1320.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 340.5, 322.0, 235.5.

LRESI-MS (m/z): C₁₅H₁₇N₂ [M+H]⁺: 225.

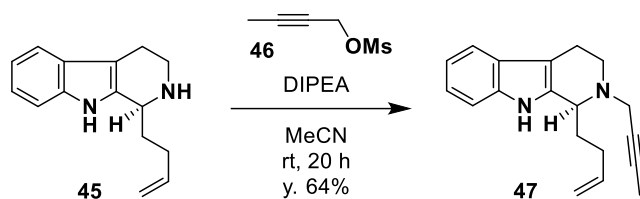
TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f: 0.66 (UV, dyeing reagent: b).



Amine (45)

To a stirred solution of **44** (2.73 g, 12.2 mmol) in dry DMF (61.0 mL) were added RuCl-[(*R,R*)-Tsdpen](*p*-cymene) (0.39 g, 0.61 mmol) and HCO₂H/Et₃N [5/2 v/v, 6.10 mL (0.5 mL/1.0 mmol of **44**)] at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 1/30) to afford **45** (2.57 g, 93%, >99%) as a pale yellow oil. The determination of enantiomeric excess (*ee*) of **45** was performed by chiral HPLC analysis under the following conditions: CHIRALCEL[®] OD-H, Lot# ODH0CE–MI057 (column), ⁿhexane: ⁱPrOH: DIPA = 80:20:0.1 (eluent), 0.8 mL/min (flow), 34 °C (temperature), *t*_R = 11.3 (major), 13.0 (minor) min (retention time).

¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 7.74 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (1H, dd, <i>J</i> = 8.2, 6.9 Hz), 7.10 (1H, dd, <i>J</i> = 6.9, 6.9 Hz), 5.90 (1H, dddd, <i>J</i> = 17.2, 10.3, 6.9, 6.9 Hz), 5.10 (1H, ddd, <i>J</i> = 16.8, 2.1, 2.1 Hz), 5.03 (1H, dd, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz), 4.10 (1H, ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.1 Hz), 3.35 (1H, ddd, <i>J</i> = 12.4, 4.8, 4.8 Hz), 3.04 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.2, 4.8 Hz), 2.79–2.70 (2H, m), 2.36–2.23 (2H, m), 1.96 (1H, dddd, <i>J</i> = 16.8, 10.3, 6.2, 4.1 Hz), 1.79 (1H, dddd, <i>J</i> = 14.4, 9.6, 9.6, 5.5 Hz).
¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 138.2, 136.1, 135.6, 127.5, 121.6, 119.4, 118.1, 115.2, 110.7, 109.2, 52.1, 42.4, 34.2, 30.1, 22.8.
IR (ATR) ν_{max} cm ⁻¹ :	3408, 3168, 3059, 2931, 2844, 1640, 1451, 1316, 1300.
UV (MeOH) λ_{max} nm:	289.0 (sh), 280.0, 222.5.
LRESI-MS (<i>m/z</i>):	C ₁₅ H ₁₉ N ₂ [M+H] ⁺ : 227.
TLC (SiO ₂ , MeOH/CHCl ₃ = 1/9) R _f :	0.16 (UV, dyeing reagent: b).



Enyne (**47**)

To a stirred solution of **45** (31.2 mg, 0.138 mmol) in dry MeCN (1.3 mL) were added DIPEA (25.3 μ L, 0.145 mmol) and **46** (16.8 μ L, 0.138 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 20 h at the same temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/4) to afford **47** (24.6 mg, 64%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.70 (1H, br-s), 7.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6, 6.9$ Hz), 5.86 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9, 6.9$ Hz), 5.04 (1H, dd, $J = 17.2, 2.1$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 3.52 (1H, ddd, $J = 16.5, 4.1, 2.1$ Hz), 3.43 (1H, ddd, $J = 16.5, 4.1, 2.1$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 12.4, 12.4, 5.5$ Hz), 3.07 (1H, ddd, $J = 12.4, 12.4, 5.5$ Hz), 2.79 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.94 (1H, dddd, $J = 14.4, 10.3, 10.3, 5.5$ Hz), 1.85 (1H, overlapped), 1.83 (3H, dd, $J = 2.1, 2.1$ Hz).

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

δ 138.8, 136.0, 134.6, 127.2, 121.4, 119.3, 118.0, 114.7, 110.7, 108.6, 80.4, 74.9, 55.4, 46.8, 42.9, 32.3, 29.3, 19.0, 3.6.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3408, 3057, 2918, 2844, 1638, 1449, 1323.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

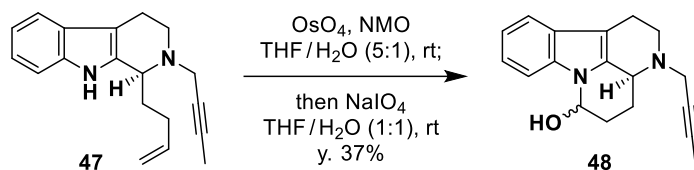
291.0 (sh), 281.5, 226.0.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.

TLC (SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) Rf:

0.60 (UV, dyeing reagent: e).



Hemiaminal (48)

To a stirred solution of **47** (120 mg, 0.431 mmol) in a mixed solvent of THF/H₂O (5/1, 10.3 mL) were added sequentially NMO (50% v/v in water, 207 μ L, 0.991 mmol) and OsO₄ (0.05 M in *t*-BuOH, 345 μ L, 17.3 μ mol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 22 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂S₂O₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude diol (more than theoretical amount), which was used in the next reaction without purification.

To a stirred solution of the above crude diol in a mixed solvent of THF/H₂O (1/1, 28.8 mL) was added NaIO₄ (304 mg, 1.42 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 1/19) to afford diastereomer mixture of **48** (57.1 mg), which was further purified by silica gel flash MPLC (AcOEt/hexane = 1/1) for separation of the mixture of **48** to afford more polar compound (21.3 mg, 18%) and less polar compound (23.5 mg, 19%), both as a pale yellow amorphous solid.

For more polar compound

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz), 7.13 (1H, ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz), 5.99 (1H, dd, J = 2.8, 2.8 Hz), 3.67 (1H, ddd, J = 17.2, 4.1, 2.1 Hz), 3.66–3.64 (1H, overlapped), 3.56 (1H, ddd, J = 17.2, 4.1, 2.1 Hz), 3.16 (1H, ddd, J = 9.0, 9.0, 5.8 Hz), 2.99–2.91 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.22 (1H, dddd, J = 13.8, 13.8, 2.8, 2.8 Hz), 2.11 (1H, ddd, J = 12.4, 7.6, 4.1 Hz), 1.86 (3H, t, J = 2.4 Hz), 1.76 (1H, dq, J = 2.8, 9.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 136.2, 133.9, 128.8, 121.4, 120.4, 118.6, 110.1, 107.2, 81.7, 74.4, 72.6, 55.6, 51.2, 42.6, 30.1, 21.4, 20.6, 3.5.

LRESI-MS (m/z):

C₁₈H₂₁N₂O [$M+H$]⁺: 281.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.48 (UV, dyeing reagent: e).

For less polar compound

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.65 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.14 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.4 Hz), 7.12 (1H, ddd, *J* = 7.6, 6.9, 1.4 Hz), 5.40 (1H, dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz), 3.58 (1H, ddd, *J* = 17.2, 4.8, 2.1 Hz), 3.54 (1H, overlapped), 3.51 (1H, ddd, *J* = 17.2, 4.8, 2.1 Hz), 3.12 (1H, q, *J* = 10.8 Hz), 2.91 (1H, overlapped), 2.90 (1H, overlapped), 2.73 (1H, q, *J* = 11.2 Hz), 2.45 (1H, dddd, *J* = 13.8, 5.5, 4.8, 2.1 Hz), 2.12 (1H, ddd, *J* = 11.7, 7.6, 4.1 Hz), 1.87 (3H, t, *J* = 2.4 Hz), 1.70 (1H, ddd, *J* = 13.8, 9.6, 2.8 Hz), 1.24 (1H, ddd, *J* = 11.7, 11.7, 2.8 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

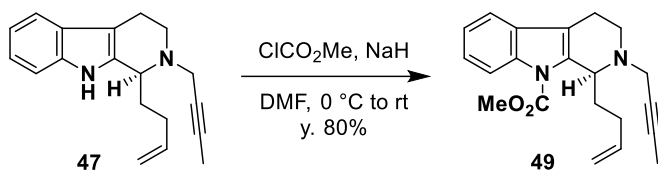
δ 138.0, 135.3, 128.2, 121.4, 120.2, 118.1, 111.9, 106.9, 81.6, 78.8, 72.9, 55.3, 50.7, 42.7, 33.2, 25.6, 21.5, 3.6.

LRESI-MS (*m/z*):

C₁₈H₂₁N₂O [*M*+H]⁺: 281.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.46 (UV, dyeing reagent: e).



Methyl carbamate (49)

To a stirred solution of **47** (2.96 g, 10.6 mmol) in dry DMF (36.0 mL) was added NaH (60% in paraffin ligand, 0.85 g, 21.3 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, ClCO₂Me (1.03 mL, 12.8 mmol) was added to the mixture. After stirring for 11 h at room temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/9) to afford **49** (2.86 g, 80%) as a pale yellow amorphous solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt): δ 8.12 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.2, 6.9 Hz), 7.24 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.9 Hz), 5.92 (1H, dddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.9, 6.9 Hz), 5.08 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 4.33 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.04 (3H, s), 3.40 (1H, ddd, *J* = 15.8, 4.1, 2.1 Hz), 3.35 (1H, ddd, *J* = 15.8, 4.1, 2.1 Hz), 3.24 (2H, dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz), 2.80 (1H, ddd, *J* = 17.2, 8.6, 8.6 Hz), 2.48 (1H, ddd, *J* = 17.2, 3.1, 3.1 Hz), 2.40 (1H, m), 2.33 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.6 Hz), 2.25 (1H, m), 1.83 (3H, dd, *J* = 2.1, 2.1 Hz), 1.68 (1H, m).

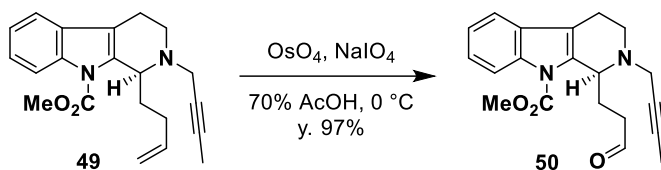
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, at rt): δ 152.0, 139.0, 138.9, 136.4, 135.7, 129.5, 124.1, 122.9, 117.9, 115.7, 114.5, 114.4, 80.4, 74.9, 57.2, 53.4, 42.9, 41.2, 33.6, 31.3, 16.5, 3.6.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3072, 2952, 2918, 2843, 1739, 1638, 1457, 1442, 1362, 1328.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 293.0 (sh), 266.5, 228.5.

LRESI-MS (*m/z*): C₂₁H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺: 337.

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/9) R_f: 0.37 (UV, dyeing reagent: e).



Aldehyde (50)

To a stirred solution of **49** (0.57 g, 1.69 mmol) in 70% aqueous AcOH (22.5 mL) were added sequentially OsO₄ (0.1 M in toluene, 0.51 mL, 0.051 mmol) and NaIO₄ (1.45 g, 6.78 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 h at the same temperature. The reaction mixture was neutralized by adding saturated aqueous NaHCO₃ (pH 5 – 6), and then the mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 4/1) to afford **50** (0.56 g, 97%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 9.83 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (1H, ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 4.34 (1H, br-d, *J* = 10.3 Hz), 4.06 (3H, s), 3.37 (1H, dq, *J* = 16.2, 2.4 Hz), 3.33 (1H, dq, *J* = 16.2, 2.4 Hz), 3.14 (2H, dd, *J* = 9.0, 3.4 Hz), 2.80 (1H, dddd, *J* = 17.2, 8.3, 8.3, 1.4 Hz), 2.69 (1H, dddd, *J* = 15.8, 6.9, 6.9, 2.1 Hz), 2.59 (1H, dddd, *J* = 16.5, 6.5, 6.5, 1.4 Hz), 2.51 (1H, ddd, *J* = 16.5, 3.1, 3.1 Hz), 2.21 (1H, dddd, *J* = 14.5, 7.2, 7.2, 2.8 Hz), 1.98 (1H, dddd, *J* = 14.5, 10.3, 6.9, 6.9 Hz), 1.82 (3H, dd, *J* = 2.4, 2.4 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 202.1, 152.1, 135.61, 135.56, 129.3, 124.3, 123.0, 118.1, 115.8, 115.2, 80.0, 75.6, 57.0, 53.6, 42.9, 41.53, 41.47, 27.9, 16.8, 3.6.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹:

2952, 2919, 1731, 1718, 1456, 1440, 1361, 1323.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

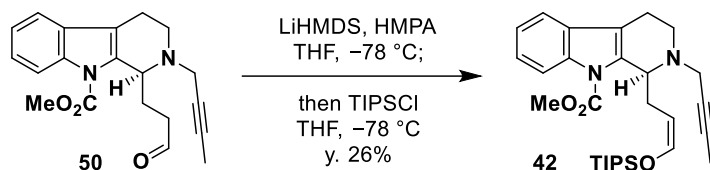
293.0 (sh), 264.5, 228.5.

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₀H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 339.

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) R_f:

0.22 (UV, dyeing reagent: e).



(Z)-Silvyl enol ether (42)

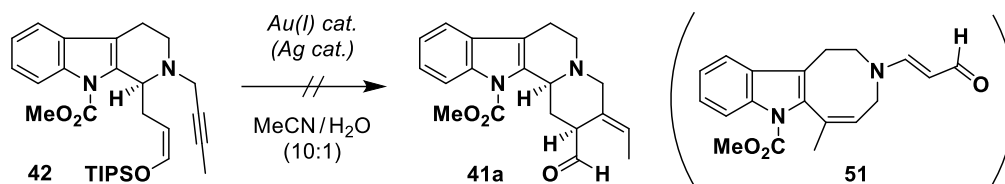
To a stirred solution of **50** (427 mg, 1.26 mmol) in dry THF (16.0 mL) were added sequentially HMPA (1.00 mL, 5.67 mmol) and LiHMDS (1.0 M in THF, 2.52 mL, 2.52 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, TIPSCl (0.79 mL, 3.78 mmol) was added to the mixture. After stirring for 12.5 h at the same temperature, saturated aqueous NaHCO_3 was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/9$ to $3/2$) to afford **42** (162 mg, 26%) as a colorless oil, together with recovered **50** (95.0 mg, 23%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 8.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.4$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.4$ Hz), 6.30 (1H, ddd, $J = 5.5, 1.8, 1.8$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 12.4, 6.4$ Hz), 4.44 (1H, br-dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 4.01 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 15.6, 2.3$ Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 15.6, 2.3$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz), 2.81 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.8, 6.6$ Hz), 2.65 (1H, m), 2.55–2.47 (2H, m), 1.82 (3H, t, $J = 2.3$ Hz), 1.08 (3H, overlapped), 1.03 (18H, d, $J = 6.0$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 152.1, 139.4, 136.5, 135.9, 129.5, 124.0, 122.8, 117.9, 115.6, 114.8, 107.3, 79.7, 76.0, 57.6, 53.3, 43.1, 41.5, 28.5, 17.7, 17.3, 11.9, 3.7.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 495.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf: 0.62 (UV, dyeing reagent: e).



Ring-expanded product (51)

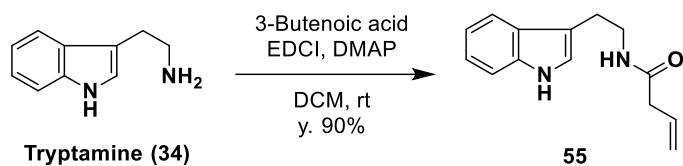
To a stirred solution of **42** (18.9 mg, 38.2 μmol) in a mixed solvent of MeCN/H₂O (10/1, 0.50 mL) were added IPrAuCl (2.4 mg, 3.82 μmol) and AgBF₄ (0.8 mg, 3.82 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 11 h at 40 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel MPLC (MeOH/CHCl₃ = 1/30) to afford **51** (1.6 mg, 13%) as a pale yellow oil, together with recovered **42** (4.7 mg, 25%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt): δ 9.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.6, 6.9 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.01 (1H, br-d, J = 12.4 Hz), 6.03 (1H, dd, J = 7.6, 6.9 Hz), 5.44 (1H, dd, J = 12.4, 8.9 Hz), 4.03 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J = 14.8, 5.8 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 13.4, 5.2 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 15.1, 9.6 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 14.4, 5.5 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 12.4, 11.7 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 13.7, 11.7 Hz), 2.04 (3H, s).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt): δ 189.6, 159.5, 151.8, 136.6, 136.4, 134.5, 129.0, 125.4, 123.4, 121.9, 119.2, 118.3, 115.9, 101.8, 53.91, 53.89, 47.1, 25.8, 22.5.

LRESI-MS (m/z): C₁₉H₂₀N₂O₃K [M+K]⁺: 363.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/19) R_f: 0.26 (UV, dyeing reagent: e).



Amide (55)

To a stirred solution of **34** (3.50 g, 21.8 mmol) in dry DCM (73.0 mL) were added DMAP (0.29 g, 2.40 mmol), EDCI (4.48 g, 22.9 mmol), and 3-butenic acid (2.05 mL, 24.0 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 16 h at the same temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/30$ to $1/19$) to afford **55** (4.48 g, 90%) as a pale brown solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

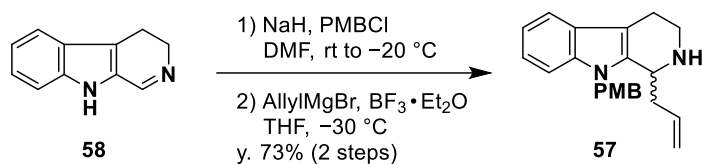
δ 8.15 (1H, br-s), 7.60 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 0.9$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 0.9$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 5.85 (1H, dddd, $J = 17.2, 10.1, 7.2, 7.2$ Hz), 5.69 (1H, br-s), 5.16 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.13 (1H, dd, $J = 16.9, 1.4$ Hz), 3.59 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 2.99–2.94 (4H, overlapped).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 229.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/19$) Rf:

0.27 (UV, dyeing reagent: b).



Homoallylic amine (57)

To a stirred solution of **58**²⁴ (10.6 g, 62.4 mmol) in dry DMF (200 mL) was added NaH (60% in paraffin ligand, 4.49 g, 112 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 40 min at the same temperature, PMBCl (8.67 mL, 62.4 mmol) was added to the mixture at -20°C . After stirring for 6 h at the same temperature, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt and twice with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude imine (more than theoretical amount), which was used in the next reaction without purification.

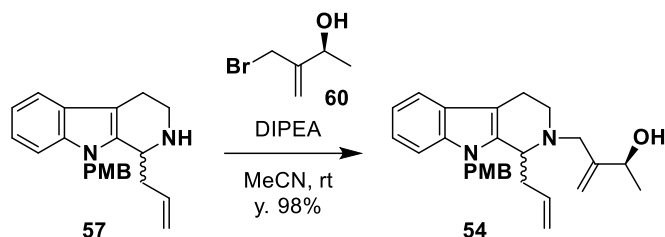
To a stirred solution of the above crude imine in dry THF (120 mL) was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8.50 mL, 68.7 mmol) at -30°C under Ar atmosphere. After stirring for 10 min at the same temperature, allylmagnesium bromide (1.0 M in Et_2O , 187 mL, 187 mmol) was added to the reaction mixture. After stirring for 12 h at the same temperature, saturated aqueous NaHCO_3 was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt to $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/19$) to afford **57** (15.2 g, 73% from **58**) as a pale yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.52 (1H, m), 7.17–7.07 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.83 (1H, dddd, $J = 16.9$, 9.6, 7.8, 6.4 Hz), 5.23 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.10$, $J_{\text{AB}} = 16.9$ Hz), 5.12 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 16.9$, 1.4 Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 9.6$, 2.7 Hz), 3.75 (3H, s), 3.22 (1H, ddd, $J = 13.3$, 9.1, 5.0 Hz), 3.10 (1H, ddd, $J = 13.3$, 5.5, 4.1 Hz), 2.83 (1H, dddd, $J = 15.6$, 9.1, 5.5, 1.4 Hz), 2.75 (1H, ddd, $J = 15.6$, 4.6, 4.6 Hz), 2.52 (1H, m), 2.40 (1H, m).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 158.7, 136.9, 136.7, 135.2, 129.6, 127.2, 127.1, 121.4, 119.2, 118.1, 117.9, 114.1, 109.6, 108.8, 55.2, 50.4, 46.4, 38.6, 38.3, 22.5.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf: 0.50 (UV, dyeing reagent: e).



Diene (54)

To a stirred solution of **57** (15.2 g, 45.8 mmol) in dry MeCN (150 mL) were added DIPEA (10.4 mL, 59.5 mmol) and **60**²⁵ (5.89 mL, 50.3 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 36 h at the same temperature, saturated aqueous NaHCO₃ was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/1) to afford **54** (diastereomer mixture at C3, 18.7 g, 98%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.55 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.26–7.22 (1H, overlapped), 7.17 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.9 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 5.86 (1H, m), 5.30 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 5.16–5.06 (3H, overlapped), 4.94 (1H, d, *J* = 16.9 Hz), 4.61 (0.5 H, s), 4.50 (0.5 H, s), 4.43 (1H, q, *J* = 5.9 Hz), 3.86 (1H, m), 3.753 (1.5 H, s), 3.749 (1.5 H, s), 3.51 (0.5 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.36 (0.5 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.37–3.19 (2H, m), 3.20 (0.5 H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.02 (0.5 H, d, *J* = 11.9 Hz), 2.98 (1H, overlapped), 2.71–2.60 (1H, m), 2.57–2.39 (2H, m), 1.31 (1.5 H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.30 (1.5 H, d, *J* = 6.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 158.9, 146.8, 137.1, 135.0, 129.5, 127.1, 126.8, 121.8, 119.4, 118.2, 117.6, 114.4, 114.2, 109.63, 109.58, 106.6, 70.9, 57.3 (0.5 C), 56.9, 56.4 (0.5 C), 55.2, 46.2, 41.9 (0.5 C), 41.0 (0.5 C), 39.4 (0.5 C), 39.3 (0.5 C), 22.5, 16.2 (0.5 C), 16.1 (0.5 C).

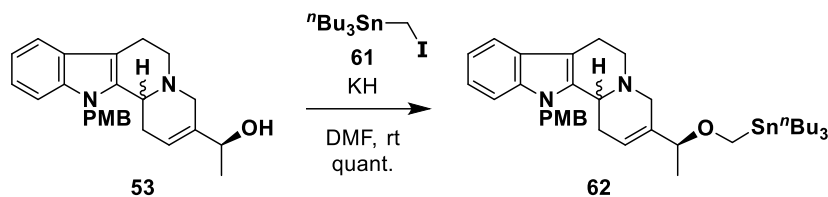
LRESI-MS (*m/z*):

C₂₇H₃₃N₂O₂ [M+H]⁺: 417.

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) R_f:

0.41 (UV, dyeing reagent: e).





Allylic (ⁿtributylstannyl)methyl ether (62)

To a stirred solution of **53** (15.7 g, 40.4 mmol) in dry DMF (400 mL) was added KH (6.48 g, 260 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, **61**²⁷ (15.6 mL, 50.6 mmol) was added to the mixture at 0 °C. After stirring for 20 h at room temperature, saturated aqueous NaHCO₃ was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/ⁿhexane = 1/3) to afford **62** (diastereomer mixture at C3, 28.0 g, quant.) as a pale brown oil. (The mixture of diastereomers was able to be divided by taking advantage of the difference in solubilities of those in ⁿhexane. However, in most cases, it was divided in the next reaction due to the ease of separation.)

For (3S)-62

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.54 (1H, m), 7.12–7.07 (3H, overlapped), 6.93 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.81 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 5.57 (1H, br-d, *J* = 4.8 Hz), 5.25 (2H, ABq, Δδ_{AB} = 0.06, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.69 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.66 (1H, m), 3.58 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 3.52 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.19–3.11 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.84 (1H, br-d, *J* = 14.4 Hz), 2.69 (1H, ddd, *J* = 11.0, 11.0, 3.4 Hz), 2.43 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.50 (6H, quint, *J* = 7.6 Hz), 1.29 (6H, sext, *J* = 7.6 Hz), 1.23 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.90–0.86 (15H, m).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 158.7, 137.8, 137.7, 136.8, 129.7, 127.0, 126.9, 121.4, 120.5, 119.3, 118.2, 114.1, 109.7, 109.0, 82.1, 58.7, 55.2, 53.2, 50.8, 47.2, 31.4, 29.2, 27.3, 22.1, 19.9, 17.5, 13.8, 9.0.

LRESI-MS (*m/z*):

C₃₈H₅₇N₂O₂¹²⁰Sn [M+H]⁺: 693.

TLC (SiO₂, AcOEt/ⁿhexane = 1/1) R_f:

0.76 (UV, dyeing reagent: e).

(SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.38 (UV, dyeing reagent: e).

Physical properties:

A colorless solid.

For (3R)-62

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.54 (1H, m), 7.11–7.08 (3H, overlapped), 6.91 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.80 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.57 (1H, br-d, *J* = 4.1 Hz), 5.24 (2H, ABq, Δδ_{AB} = 0.05, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.70 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz), 3.55 (1H, q, *J* = 6.2 Hz), 3.48 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.36 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.28 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.18 (1H, ddd, *J* = 11.0, 4.8, 4.8 Hz), 3.03 (1H, m), 2.86 (1H, ddd, *J* = 15.1, 4.1, 4.1 Hz), 2.70 (1H, ddd, *J* = 11.0, 8.9, 4.8 Hz), 2.35 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.50 (6H, quint, *J* = 8.2 Hz), 1.30 (6H, sext, *J* = 8.2 Hz), 1.21 (3H, d, *J* = 6.2 Hz), 0.90–0.87 (15H, m).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 158.7, 138.1, 137.6, 137.0, 129.7, 127.0, 126.9, 121.3, 120.8, 119.3, 118.2, 114.1, 109.6, 108.8, 81.9, 58.7, 55.2, 53.0, 50.4, 47.1, 30.9, 29.2, 27.3, 22.1, 19.8, 17.5, 13.8, 9.0.

LRESI-MS (*m/z*):

C₃₈H₅₇N₂O₂¹²⁰Sn [M+H]⁺: 693.

TLC (SiO₂, AcOEt/^{*n*}hexane = 1/1) R_f:

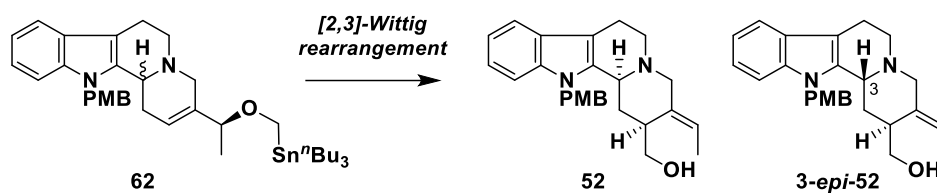
0.76 (UV, dyeing reagent: e).

(SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.38 (UV, dyeing reagent: e).

Physical properties:

A pale yellow oil.



Homoallylic alcohol (**52**) and its diastereomer (**3-epi-52**)

To a stirred solution of **62** (345 mg, 0.50 mmol) in dry ⁿhexane (4.80 mL) was added PhLi (1.01 M in cyclohexane and Et₂O, 3.46 mL, 3.50 mmol) at -78 °C under Ar atmosphere. After stirring for 12 h at room temperature, saturated aqueous NaHCO₃ was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/ⁿhexane = 1/1 to MeOH/CHCl₃ = 1/6) to afford **52** (80.8 mg, 40%, a pale yellow amorphous solid) and **3-epi-52** (82.8 mg, 41%, a colorless solid).

For **52**

¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 7.50 (1H, m), 7.10–7.08 (3H, overlapped), 6.90 (2H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 6.80 (2H, d, <i>J</i> = 9.0 Hz), 5.43 (1H, q, <i>J</i> = 6.9 Hz), 5.22 (2H, ABq, Δδ _{AB} = 0.07, <i>J</i> _{AB} = 17.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.73 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.8, 2.1, 2.1 Hz), 3.59 (1H, dd, <i>J</i> = 10.3, 4.1 Hz), 3.56 (1H, dd, <i>J</i> = 10.3, 3.4 Hz), 3.53 (1H, dd, <i>J</i> = 10.3, 6.2 Hz), 3.19 (1H, d, <i>J</i> = 13.8 Hz), 3.09 (1H, ddd, <i>J</i> = 11.7, 4.8, 3.4 Hz), 3.03 (1H, overlapped), 3.00 (1H, overlapped), 2.79 (1H, d, <i>J</i> = 15.1 Hz), 2.61 (1H, ddd, <i>J</i> = 10.3, 10.3, 4.1 Hz), 2.33 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.1, 9.6, 6.2 Hz), 1.91 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.1, 10.3, 2.8 Hz), 1.62 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz).
¹³ C NMR (150 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 158.7, 137.7, 136.6, 135.0, 129.5, 127.0, 126.7, 121.5, 119.9, 119.4, 118.2, 114.1, 109.7, 108.7, 67.1, 60.1, 55.2, 54.1, 50.4, 47.2, 35.5, 33.5, 21.7, 12.8.
IR (ATR) ν _{max} cm ⁻¹ :	3376, 2926, 2851, 1613, 1512, 1465, 1246.
CD (MeOH, 40.0 nM) λ _{max} nm:	296.8 (0.0), 293.4 (-1.1), 291.4 (0.0), 236.4 (+23.0), 227.8 (0.0), 221.8 (-11.2), 207.8 (0.0), 204.0 (+3.3).
LRESI-MS (<i>m/z</i>):	C ₂₆ H ₃₁ N ₂ O ₂ [M+H] ⁺ : 403.
TLC (NH-SiO ₂ , AcOEt/ ⁿ hexane = 1/1) R _f :	0.26 (UV, dyeing reagent: a).

For 3-*epi*-52

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.50 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz), 6.93 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 5.55 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 5.22 (2H, ABq, Δδ_{AB} = 0.10, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.1 Hz), 3.75 (3H, s), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.6, 9.6 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz), 3.60 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 3.19 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 3.13 (1H, ddd, *J* = 11.7, 7.6, 5.5 Hz), 2.99 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 2.92 (1H, ddd, *J* = 15.1, 5.5, 5.5 Hz), 2.86 (1H, ddd, *J* = 15.1, 6.2, 6.2 Hz), 2.68 (1H, ddd, *J* = 11.0, 5.5, 5.5 Hz), 1.98 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 1.83 (1H, ddd, *J* = 11.7, 6.2, 6.2 Hz), 1.64 (3H, d, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 158.8, 137.6, 136.8, 132.5, 129.8, 127.1, 127.0, 123.1, 121.3, 119.2, 118.1, 114.1, 109.5, 108.4, 62.6, 59.7, 55.2, 52.4, 47.2, 46.8, 37.0, 29.4, 22.0, 12.5.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹:

3597, 2927, 2839, 1739, 1511, 1463, 1372, 1246.

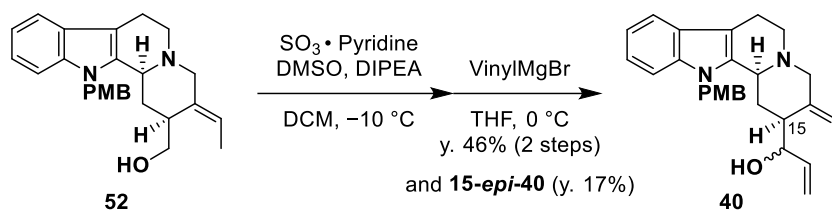
CD (MeOH, 40.0 nM) λ_{max} nm:

309.2 (0.0), 301.2 (-0.9), 297.2 (0.0), 294.4 (+1.4), 286.8 (0.0), 268.8 (-6.3), 260.2 (-4.7), 239.0 (-30.9), 232.8 (0.0), 222.4 (+15.0), 217.6 (+15.4).

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₆H₃₁N₂O₂ [M+H]⁺: 403.

TLC (NH-SiO₂, AcOEt/hexane = 1/1) R_f: 0.14 (UV, dyeing reagent: a).



Allylic alcohol (40)

To a stirred solution of **52** (431 mg, 1.07 mmol) in dry DCM (21.4 mL) were added DIPEA (0.56 mL, 3.21 mmol) and DMSO (0.29 mL, 4.06 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. Then the reaction mixture was added $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ ($\geq 45\%$ SO_3 , 341 mg, 1.93 mmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 2.5 h at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and then the mixture was washed twice with aqueous phosphate buffer (pH 6.86 at $25\text{ }^\circ\text{C}$), dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude β,γ -unsaturated aldehyde (more than theoretical amount), which was used **immediately** in the next reaction without purification.

To a stirred solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 5.35 mL, 5.35 mmol) in dry THF (5.40 mL) was added the above crude aldehyde in dry THF (16.0 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 6 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/3 to 2/3 to 1/1) to afford **40** (211 mg, 46% from **52**, pale yellow solid) and **15-epi-40** (not shown, 75.9 mg, 17% from **52**, yellow oil).

For 40

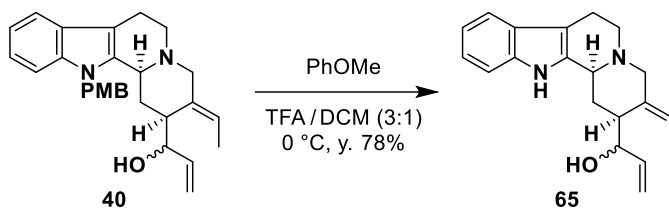
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.53–7.50 (1H, m), 7.11–7.05 (3H, overlapped), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.75 (0.5H, ddd, $J = 16.5, 10.3, 6.2$ Hz), 5.70 (0.5H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 4.8$ Hz), 5.50 (0.5H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.40 (0.5H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.27–5.15 (3H, overlapped), 5.02 (0.5H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.00 (0.5H, dd, $J = 10.3, 1.4$ Hz), 4.09 (0.5H, dd, $J = 4.8, 2.1$ Hz), 4.03 (0.5H, dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz), 3.84 (0.5H, ddd, $J = 13.7, 1.4, 1.4$ Hz), 3.77 (1.5H, s), 3.76 (1.5H, s), 3.76–3.72 (0.5H, overlapped), 3.50 (0.5H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.44 (0.5H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.17–3.09 (2H, m), 3.07–3.00 (1.5H, m), 2.95 (0.5H, d, $J = 9.6$ Hz), 2.80–2.75 (1H, overlapped), 2.59–2.54 (1H, m), 2.38 (0.5H, ddd, $J = 13.1, 10.3, 6.2$ Hz), 2.10 (0.5H, ddd, $J = 13.7, 9.6, 6.2$ Hz), 2.03 (0.5H, overlapped), 2.00 (0.5H, dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz), 1.63 (1.5H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (1.5H, dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 158.7 (1C), 141.2 (0.5C), 140.6 (0.5C), 137.64 (0.5C), 137.62 (0.5C), 136.7 (0.5C), 136.5 (0.5C), 135.5 (0.5C), 132.4 (0.5C), 129.53 (0.5C), 129.47 (0.5C), 127.0 (1C), 126.9 (1C), 126.72 (0.5C), 126.69 (0.5C), 121.6 (0.5C), 121.5 (0.5C), 121.1 (0.5C), 119.5 (0.5C), 119.4 (1C), 118.23 (0.5C), 118.20 (0.5C), 114.4 (0.5C), 114.09 (1C), 114.06 (1C), 114.0 (0.5C), 109.8 (1C), 108.69 (0.5C), 108.67 (0.5C), 76.2 (0.5C), 74.6 (0.5C), 60.3 (0.5C), 59.8 (0.5C), 55.2 (1C), 54.0 (0.5C), 53.6 (0.5C), 50.9 (0.5C), 50.6 (0.5C), 47.31 (0.5C), 47.25 (0.5C), 38.8 (0.5C), 38.1 (0.5C), 34.9 (0.5C), 28.8 (0.5C), 21.6 (1C), 13.3 (0.5C), 12.8 (0.5C).
IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :	2913, 2835, 2812, 1613, 1586, 1511, 1465, 1439, 1372, 1339, 1304, 1291, 1245, 1216, 1175, 1140, 1033, 988, 921, 822, 741, 678, 665, 649, 633, 623, 607.
LRESI-MS (m/z):	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.
TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:	for β,γ -unsatd. aldehyde: 0.44 (UV, dyeing reagent: e).
(NH- SiO_2 , AcOEt/ m hexane = 1/2) Rf:	for 40 : 0.27 (UV, dyeing reagent: a).

For 15-*epi*-40

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 7.51 (1H, m), 7.14–7.07 (3H, overlapped), 6.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.2, 11.0, 6.2$ Hz), 5.46 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.26 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.11$, $J_{\text{AB}} = 17.2$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 11.7, 6.9, 4.8$ Hz), 2.94–2.84 (2H, overlapped), 2.75 (1H, dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz), 2.71 (1H, ddd, $J = 11.0, 5.5, 5.5$ Hz), 2.40 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 1.73 (1H, ddd, $J = 13.1, 11.7, 5.5$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 158.7, 140.1, 137.4, 137.0, 133.1, 130.0, 127.1 (3C), 122.3, 121.2, 119.1, 118.1, 114.7, 114.0, 109.6, 108.0, 72.0, 60.1, 55.2, 52.0, 47.2, 46.6, 41.0, 28.7, 21.8, 12.9.
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$:	–31.0 (c 0.79, MeOH).
LRESI-MS (m/z):	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.
TLC (NH- SiO_2 , AcOEt/ m hexane = 1/2) Rf:	0.12 (UV, dyeing reagent: a).



Allylic alcohol (65)

To a stirred solution of **40** (383 mg, 0.894 mmol) and PhOMe (2.03 mL, 17.9 mmol) in dry DCM (2.25 mL) were carefully added dry TFA (6.75 mL) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 17 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/30$ to $1/19$) to afford **65** (216 mg, 78%) as a yellow solid. [The mixture of diastereomers (2.5 mg) was able to be divided by preparative thin-layer chromatography under the following conditions: $10\times 10\text{ cm}$ (dimensions), $\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/200 \times 4$ (eluent), more polar compound (1.2 mg) and less polar compound (0.6 mg).]

For more polar compound

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 8.01 (1H, br-s), 7.48 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 7.3, 6.9\text{ Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J = 7.8, 6.9\text{ Hz}$), 5.76 (1H, ddd, $J = 16.0, 10.5, 5.0\text{ Hz}$), 5.51 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J = 16.5\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 3.90 (1H, dd, $J = 4.6, 4.6\text{ Hz}$), 3.76 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 11.0, 5.0\text{ Hz}$), 3.09 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.06–2.92 (3H, overlapped), 2.87 (1H, m), 2.72 (1H, br-d, $J = 15.6\text{ Hz}$), 2.34 (1H, m), 2.14 (1H, ddd, $J = 14.6, 8.2, 7.3\text{ Hz}$), 1.65 (3H, dd, $J = 6.9, 2.3\text{ Hz}$).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/200$) Rf:

0.13 (UV, dyeing reagent: e).

For less polar compound

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

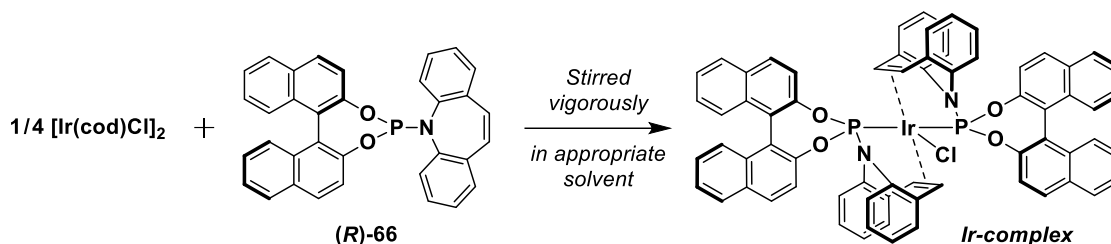
δ 7.70 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3\text{ Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J = 7.8, 7.3\text{ Hz}$), 5.80 (1H, ddd, $J = 16.9, 10.5, 6.4\text{ Hz}$), 5.56 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 5.26 (1H, ddd, $J = 16.9, 1.4, 1.4\text{ Hz}$), 5.08 (1H, ddd, $J = 10.5, 1.4, 1.4\text{ Hz}$), 4.03 (1H, dd, $J = 4.1, 4.1\text{ Hz}$), 3.76 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$), 3.16 (1H, ddd, $J = 11.4, 5.5, 1.4\text{ Hz}$), 3.13 (1H, overlapped), 3.07 (1H, d, $J = 13.3\text{ Hz}$), 3.02–2.93 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.64 (1H, ddd, $J = 11.4, 11.4, 4.1\text{ Hz}$), 2.47 (1H, ddd, $J = 13.3, 9.6, 6.4\text{ Hz}$), 2.10 (1H, dd, $J = 13.3, 9.6\text{ Hz}$), 1.63 (3H, m).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/200$) Rf:

0.13 (UV, dyeing reagent: e).



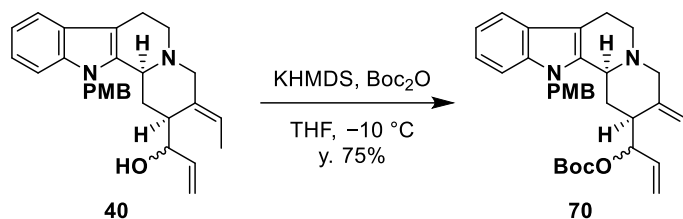
General procedure for preparation of the complex of iridium metal and Carreira ligand (R)-66
(All operations were manipulated in Glove box!)

To a mixture of $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (10.0 mg, 14.9 μmol) and (R)-66 (30.2 mg, 59.5 μmol) were added degassed dry *solvent* (toluene or dioxane, 1.45 mL) at room temperature in a glove box, and the resultant mixture was stirred vigorously for 20 min at the same temperature (*Ir-Sol.*).

General procedure for iridium-catalyzed allylic substitution
(All operations were manipulated in Glove box!)

Method A: To a stirred solution of **substrate** (10.0 μmol) in degassed dry *solvent* (toluene or dioxane, 100 μL) were added sequentially *Ir-Sol.* {100 μL , 1.03 μmol of $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and 4.10 μmol of (R)-66} and appropriate amount of *additive* at room temperature in a glove box. After stirring for several hours at room temperature $\sim 70^\circ\text{C}$, the resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (with appropriate eluent).

Method B: To a stirred solution of **substrate** (10.0 μmol) in degassed dry *solvent* (toluene or dioxane, 100 μL) were added sequentially degassed dry MeOH (1.64 μmol , 40.0 μmol), *Ir-Sol.* {100 μL , 1.03 μmol of $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ and 4.10 μmol of (R)-66} and appropriate amount of *additive* at room temperature in a glove box. After stirring for several hours at room temperature $\sim 70^\circ\text{C}$, the resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography (with appropriate eluent).



Allylic *tert*-Butyl carbonate (70)

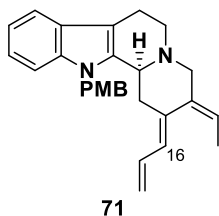
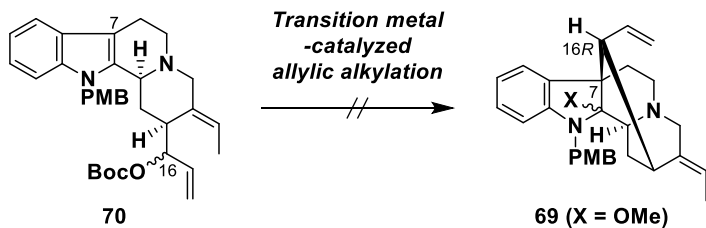
To a stirred solution of **40** (31.3 mg, 73.0 μmol) in dry THF (0.73 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 292 μL , 146 μmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, Boc_2O (1.0 M in THF, 80.3 μL , 80.3 μmol) was added to the mixture. After stirring for 16 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt) to afford **70** (29.0 mg, 75%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.51 (1H, m), 7.12–7.06 (3H, m), 6.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.73–5.62 (2H, overlapped), 5.24–5.08 (5H, overlapped), 3.89 (0.5H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.86 (0.5H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.75 (1.5H, s), 3.74 (1.5H, s), 3.51 (0.5H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.49 (0.5H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.37 (0.5H, m), 3.36 (0.5H, m), 3.01–2.82 (5H, m), 1.99 (0.5H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 2.8$ Hz), 1.92–1.86 (0.5H, m), 1.80 (0.5H, ddd, $J = 14.5, 8.3, 2.1$ Hz), 1.71 (1.5H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 1.66 (0.5H, m), 1.63 (1.5H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 1.44 (4.5H, s), 1.43 (4.5H, s).

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2933, 2917, 2836, 2804, 1737, 1653, 1613, 1586, 1512, 1465, 1441, 1368, 1340, 1275, 1246, 1218, 1173, 1112, 1071, 1033, 988, 930, 887, 822, 741, 660, 634, 624, 613, 607.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf: 0.39 (UV, dyeing reagent: e).



Triene (71)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz), 7.11 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.16 (1H, ddd, $J = 16.5, 11.0, 10.3$ Hz), 5.87 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.45 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.27 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.06$, $J_{\text{AB}} = 17.2$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.97 (1H, br-dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.63 (1H, br-d, $J = 13.7$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.18 (1H, ddd, $J = 12.4, 6.2, 6.2$ Hz), 2.95–2.91 (2H, m), 2.79–2.74 (2H, overlapped), 2.17 (1H, dd, $J = 13.1, 13.1$ Hz), 1.71 (3H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz).

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

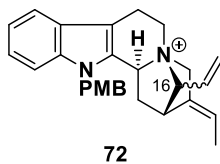
δ 158.8, 137.6, 136.7, 135.9, 135.8, 131.8, 129.8, 127.2, 127.01, 126.97, 121.4, 121.3, 119.3, 118.3, 117.1, 114.2, 109.5, 108.2, 63.7, 56.5, 55.3, 46.5, 46.3, 32.4, 22.2, 14.4.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.68 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic ammonium (72)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.52 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.25–7.20 (2H, overlapped), 7.18 (1H, ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.4 Hz), 6.98 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.83 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 5.89–5.82 (2H, overlapped), 5.77 (1H, m), 5.68 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 5.57 (1H, dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 5.20 (2H, ABq, Δδ_{AB} = 0.04, *J*_{AB} = 17.2 Hz), 4.76 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 4.16 (1H, overlapped), 4.12 (1H, overlapped), 4.03 (1H, ddd, *J* = 13.1, 13.1, 4.8 Hz), 3.77 (3H, s), 3.65 (1H, dd, *J* = 13.1, 4.8 Hz), 3.40 (1H, br-d, *J* = 2.8 Hz), 3.17 (1H, dd, *J* = 15.1, 5.5 Hz), 3.02 (1H, dddd, *J* = 17.2, 12.4, 5.5, 2.8 Hz), 2.41 (1H, dd, *J* = 11.7, 9.0 Hz), 2.05 (1H, ddd, *J* = 11.0, 5.5, 5.5 Hz), 1.72 (3H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

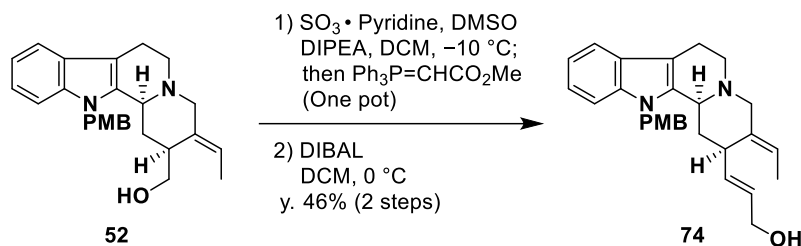
δ 159.1, 138.3, 130.8, 130.1, 129.9, 128.5, 127.2, 125.4, 125.3, 123.5, 121.5, 120.6, 118.6, 114.4, 110.6, 103.5, 74.7, 67.1, 65.1, 55.3, 50.6, 47.4, 42.6, 36.1, 17.7, 14.5.

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₈H₃₁N₂⁺ [*M*]⁺: 412.

TLC (SiO₂, AcOEt) R_f:

0.11 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic alcohol (**74**)

To a stirred solution of **52** (403 mg, 1.00 mmol) in dry DCM (20.0 mL) were added DIPEA (0.52 mL, 3.00 mmol) and DMSO (0.27 mL, 3.80 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. Then the reaction mixture was added $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ ($\geq 45\%$ SO_3 , 318 mg, 1.80 mmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$, and stirred for 2 h at $-10\text{ }^\circ\text{C}$. After completion of the reaction, methyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (409 mg, 1.20 mmol) was added to the mixture at the same temperature. After stirring for 18 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with CHCl_3 . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude α,β -unsaturated ester ($< 362\text{ mg}$, $< 0.793\text{ mmol}$), which was used in the next reaction without purification.

To a stirred solution of the above crude ester in dry DCM (16.0 mL) was added DIBAL (1.02 M in *n*-hexane, 1.93 mL, 1.98 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Rochelle salt and stirred for 1 h, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt to MeOH/AcOEt = 1/98) to afford **74** (195 mg, 46% from **52**) as a colorless solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.51 (1H, m), 7.15–7.05 (3H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.78 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 5.80 (1H, ddt, $J = 15.6, 7.8, 1.4\text{ Hz}$), 5.54 (1H, ddt, $J = 15.6, 0.9, 5.9\text{ Hz}$), 5.47 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 5.19 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.07$, $J_{\text{AB}} = 16.9\text{ Hz}$), 4.07 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.95 (1H, dd, $J = 10.5, 3.2\text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.49 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.26 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 3.16 (1H, br-dd, $J = 16.5, 8.2\text{ Hz}$), 3.02 (1H, m), 2.90–2.84 (2H, overlapped), 2.79 (1H, m), 1.87–1.72 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$).

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

δ 158.8, 137.4, 136.0, 134.0, 133.9, 129.7, 127.8, 127.2, 126.9, 122.4, 121.4, 119.2, 118.2, 114.2, 109.7, 108.3, 63.3, 62.0, 55.2, 54.0, 46.8, 46.6, 42.4, 34.0, 21.6, 13.8.

IR (ATR) $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$:

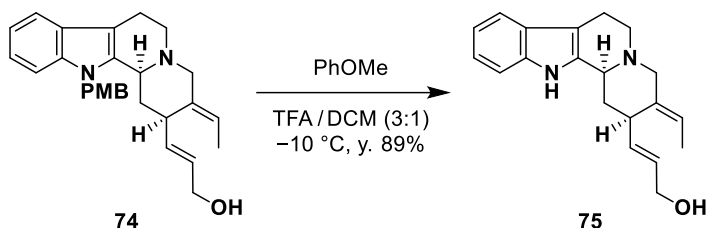
2931, 2838, 2800, 2744, 1670, 1613, 1586, 1512, 1465, 1439, 1344, 1306, 1291, 1247, 1176, 1102, 1032, 984, 824, 745, 696, 666, 652, 634, 618, 609.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

for α,β -unsatd. ester: 0.33 (UV, dyeing reagent: e).
for **74**: 0.04 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic alcohol (75)

To a stirred solution of **74** (810 mg, 1.89 mmol) and PhOMe (4.30 mL, 37.8 mmol) in dry DCM (16.0 mL) were carefully added dry TFA (48.0 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 9 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding ca. 30% aqueous NH_3 , and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH/DCM} = 1/19$ to $1/9$) to afford **75** (516 mg, 89%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 + 2 drops of CD_3OD , at rt):

δ 8.16 (1H, br-s), 7.46 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J = 15.8, 7.6$ Hz), 5.58 (1H, ddd, $J = 15.1, 6.2, 6.2$ Hz), 5.48 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 12.4, 5.5$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J = 12.4, 5.5$ Hz), 3.84 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.23 (1H, t-like, $J = 6.2$ Hz), 3.14 (1H, ddd, $J = 12.4, 5.5, 2.1$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.98 (1H, overlapped), 2.85 (1H, ddd, $J = 11.7, 5.5, 5.5$ Hz), 2.69 (1H, br-d, $J = 15.8$ Hz), 2.33 (1H, br-s), 2.17 (1H, ddd, $J = 13.1, 4.1, 4.1$ Hz), 1.91 (1H, ddd, $J = 13.1, 8.2, 8.2$ Hz), 1.65 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 + 2 drops of CD_3OD , at rt):

δ 135.8, 135.1, 134.7, 133.7, 129.7, 127.5, 121.3, 121.2, 119.0, 117.9, 110.7, 107.2, 62.9, 58.7, 56.1, 55.2, 40.7, 35.5, 19.5, 13.4.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

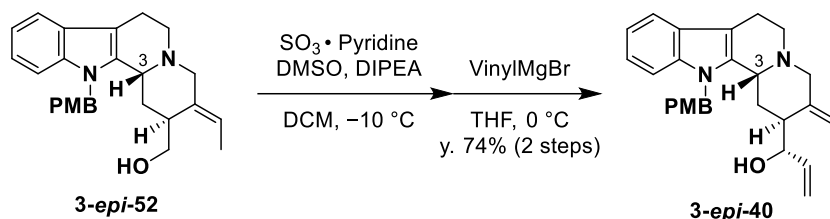
3267, 2937, 2917, 2849, 2826, 2747, 1674, 1453, 1369, 1329, 1291, 1270, 1230, 1201, 1182, 1136, 1092, 1025, 982, 881, 800, 741, 672, 652, 637, 629, 619, 608.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH/CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

0.42 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic alcohol (3-epi-40)

To a stirred solution of **3-epi-52** (26.2 mg, 65.1 μmol) in dry DCM (0.65 mL) were added DIPEA (56.8 μL , 325 μmol) and DMSO (23.1 μL , 325 μmol) at room temperature under Ar atmosphere. Then the reaction mixture was added $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ ($\geq 45\%$ SO_3 , 28.8 mg, 163 μmol) at -20°C , and stirred for 3 h at -10°C . The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude aldehyde (<25.2 mg, <62.9 μmol), which was used in the next reaction without purification.

To a stirred solution of vinylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 315 μL , 315 μmol) was added the above crude aldehyde in dry THF (0.53 mL) at 0°C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and then the mixture was diluted with AcOEt . After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl_3 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/1$) to afford **3-epi-40** (20.6 mg, 74% from **3-epi-52**) as a pale yellow amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.51 (1H, m), 7.14–7.07 (3H, overlapped), 6.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.84 (1H, ddd, $J = 17.2, 11.0, 6.2$ Hz), 5.46 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.26 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.11$, $J_{\text{AB}} = 17.2$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 8.9, 5.5$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.15 (1H, ddd, $J = 11.7, 6.9, 4.8$ Hz), 2.94–2.84 (2H, overlapped), 2.75 (1H, dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz), 2.71 (1H, ddd, $J = 11.0, 5.5, 5.5$ Hz), 2.40 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 1.73 (1H, ddd, $J = 13.1, 11.7, 5.5$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

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

δ 158.7, 140.1, 137.4, 137.0, 133.1, 130.0, 127.1 (3C), 122.3, 121.2, 119.1, 118.1, 114.7, 114.0, 109.6, 108.0, 72.0, 60.1, 55.2, 52.0, 47.2, 46.6, 41.0, 28.7, 21.8, 12.9.

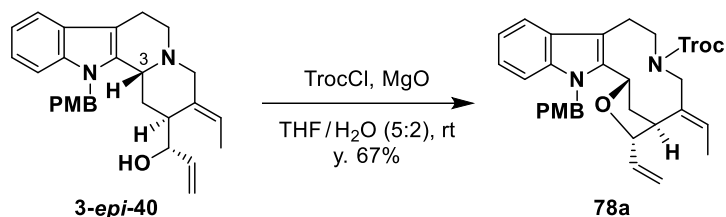
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$:

+39.5 (c 1.03, MeOH).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.

TLC (NH-SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) Rf: 0.12 (UV, dyeing reagent: a).



2,2,2-Trichloroethyl carbamate (78a)

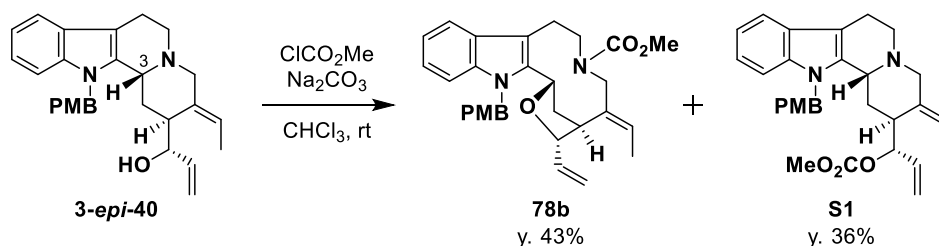
To a stirred solution of **3-epi-40** (17.5 mg, 40.8 μmol) in a mixed solvent of THF/H₂O (5/2, 1.61 mL) were continuously added MgO (82.3 mg, 2.04 mmol) and TrocCl (167 μL , 1.22 mmol) until starting material was disappeared at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 23 h at the same temperature, the reaction mixture was filtrated to remove suspended MgO, added water, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/1) to afford **78a** (16.4 mg, 67%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt): δ 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 7.8, 6.9, 0.9 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 7.8, 6.9 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.87 (1H, ddd, J = 16.9, 10.5, 5.5 Hz), 5.77 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.42–5.30 (4H, overlapped), 5.13 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.76 (1H, t-like, J = 4.1 Hz), 4.52 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.00 (1H, br-s), 3.74 (3H, s), 3.66 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.49 (1H, m), 3.40–3.22 (3H, overlapped), 2.59 (1H, m), 2.45 (1H, br-d, J = 13.3 Hz), 1.71 (3H, d, J = 6.9 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, at rt): δ 158.7, 155.0, 138.1, 137.8, 136.6, 135.3, 130.3, 128.5, 128.0, 127.1, 122.1, 119.2, 118.7, 115.6, 114.0, 110.2, 109.3, 95.4, 81.1, 74.4, 73.0, 55.3, 54.9, 48.3, 46.2, 44.3, 35.4, 23.8, 14.2.

LRESI-MS (m/z): C₃₁H₃₄Cl₃N₂O₄ [M+H]⁺: 603, 605, 607.
(Peak intensity ratio; 3:3:1)

TLC (SiO₂, AcOEt) R_f: 0.79 (UV, dyeing reagent: e).



Methyl carbamate (78b)

To a stirred solution of **3-*epi*-40** (50.0 mg, 0.117 mmol) in dry CHCl₃ (1.20 mL) were added Na₂CO₃ (37.5 mg, 0.351 mmol) and ClCO₂Me (28.3 μL, 0.351 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The reaction was quenched by adding water, and then the mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 3/7 to 1/1 to AcOEt) to afford **78b** (24.7 mg, 43%, a pale yellow oil) and **S1** (20.4 mg, 36%, a pale yellow amorphous solid).

For 78b

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

8.7.59 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.4$ Hz), 7.09 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.4$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 5.5$ Hz), 5.72 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.45–5.33 (4H, overlapped), 5.13 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.74 (1H, t-like, $J = 5.5$ Hz), 4.48 (1H, br-d, $J = 13.1$ Hz), 4.00 (1H, ddd, $J = 13.8, 6.9, 6.9$ Hz), 3.76–3.70 (1.1H, overlapped), 3.73 (3H, s), 3.56 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.32 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.8, 4.8$ Hz), 3.27 (1H, overlapped), 3.27–3.22 (2H, overlapped), 2.87 (1.9H, br-s), 2.59 (1H, ddd, $J = 10.3, 10.3, 10.3$ Hz), 2.55 (1H, ddd, $J = 13.8, 3.1, 3.1$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

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

8 158.6, 157.2, 138.2, 136.5, 135.1, 130.5, 128.7, 127.5,
127.1, 121.9, 118.9, 118.7, 116.0, 113.9, 110.4, 109.2,
80.4, 73.3, 55.2, 54.4, 51.5, 47.2, 46.2, 44.5, 35.2, 24.2,
14.3.

LRESI-MS (m/z):

$$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+: 509.$$

TLC (SiO₂, AcOEt) R_f:

0.80 (UV, dyeing reagent: e).

For S1

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.49 (1H, m), 7.08–7.02 (3H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.73 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 6.9$ Hz), 5.52 (2H, overlapped), 5.28 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.17 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.16 (2H, ABq, $\Delta\delta_{AB} = 0.08$, $J_{AB} = 17.2$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.78–3.72 (1H, overlapped), 3.75 (3H, s), 3.71–3.66 (1H, overlapped), 3.69 (3H, s), 3.21 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.13 (1H, ddd, $J = 11.7, 6.2, 6.2$ Hz), 3.01 (1H, dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz), 2.91–2.87 (2H, m), 2.72 (1H, ddd, $J = 11.0, 5.5, 5.5$ Hz), 2.03 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 1.83 (1H, ddd, $J = 14.5, 12.4, 5.5$ Hz), 1.59 (3H, dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

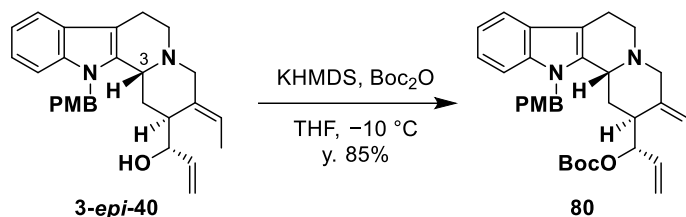
δ 158.7, 155.4, 137.4, 136.8, 134.4, 131.4, 129.8, 127.1, 126.9, 123.6, 121.2, 119.1, 118.1, 117.8, 114.0, 109.9, 108.1, 78.3, 60.6, 55.2, 54.8, 52.0, 46.7, 46.5, 38.9, 29.0, 22.1, 12.9.

LRESI-MS (m/z):

C₃₀H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 487.

TLC (SiO₂, AcOEt) Rf:

0.48 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic *tert*-Butyl carbonate (**80**)

To a stirred solution of **3-epi40** (16.8 mg, 39.2 μmol) in dry THF (0.79 mL) was added KHMDS (0.5 M in toluene, 156 μL , 78.0 μmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, Boc_2O (13.0 μL , 78.3 μmol) was added to the mixture. After stirring for 13 h at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, water was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt) to afford **80** (17.7 mg, 85%) as a pale yellow amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

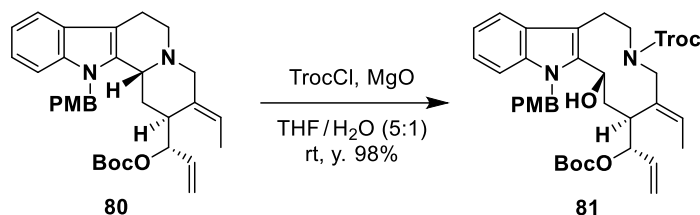
δ 7.49 (1H, m), 7.10–7.03 (3H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.73 (1H, ddd, $J = 16.9$, 10.1, 6.9 Hz), 5.51 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.45 (1H, dd, $J = 10.1$, 6.9 Hz), 5.27 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 5.22–5.11 (3H, overlapped), 4.25 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.13 (1H, ddd, $J = 11.9$, 5.5, 5.5 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 10.1$, 5.5 Hz), 2.91–2.85 (2H, m), 2.70 (1H, ddd, $J = 11.9$, 5.5, 5.5 Hz), 2.14 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 1.82 (1H, ddd, $J = 14.2$, 12.4, 5.5 Hz), 1.59 (3H, dd, $J = 6.9$, 1.8 Hz), 1.48 (9H, s).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.59 (UV, dyeing reagent: e).



2,2,2-Trichloroethyl carbamate (81)

To a stirred solution of **80** (320 mg, 0.605 mmol) in a mixed solvent of THF/H₂O (5/1, 30.0 mL) were added MgO (296 mg, 7.26 mmol) and TrocCl (166 μ L, 1.21 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred at the same temperature. The mixture was treated two times (i.e., after 2 and 4 h) with an additional amount of TrocCl (166 μ L, 1.21 mmol). After stirring for another 3 h, the reaction mixture was filtrated to remove suspended MgO, added water, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/6) to afford **81** (430 mg, 98%) as a colorless amorphous solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.66 (1H, dd, J = 7.2, 2.7 Hz), 7.11–7.08 (2H, overlapped), 7.06 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.91 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.77 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.40 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.24 (1H, m), 5.22–5.16 (2H, overlapped), 5.04 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.84 (1H, overlapped), 4.80 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.77 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.75 (3H, s), 3.25 (1H, dd, J = 14.4, 4.8 Hz), 3.17–3.11 (2H, overlapped), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 4.1 Hz), 2.55 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 13.1, 13.1, 4.1 Hz), 2.19 (1H, ddd, J = 13.7, 4.1, 4.1 Hz), 2.01 (1H, ddd, J = 13.1, 4.8, 4.8 Hz), 1.91 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.80 (1H, br-s), 1.42 (9H, s).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

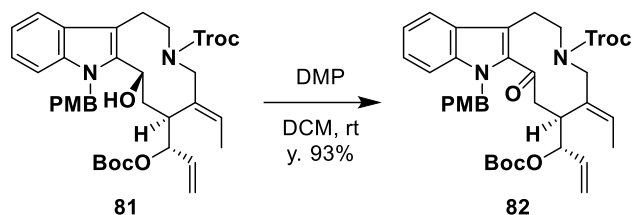
δ 158.6, 155.3, 152.9, 137.5, 136.8, 136.1, 134.5, 130.5, 127.5, 127.4, 126.2, 122.1, 120.1, 119.5, 115.8, 114.3, 110.6, 109.9, 95.9, 81.5, 77.9, 73.2, 65.7, 58.7, 55.3, 48.4, 47.0, 40.2, 31.5, 27.8, 24.8, 14.6.

LRESI-MS (m/z):

C₃₆H₄₃Cl₃N₂O₇Na [M+Na]⁺: 743, 745.

(Peak intensity ratio; 1:1)

TLC (NH-SiO₂, AcOEt/*n*-hexane = 1/2) R_f: 0.18 (UV, dyeing reagent: a).



2-Acyl indole (82)

To a stirred solution of **81** (450 mg, 0.623 mmol) in dry DCM (8.80 mL) was added DMP (320 mg, 0.686 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous Na₂S₂O₃, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/3) to afford **82** (417 mg, 93%) as a colorless amorphous solid.

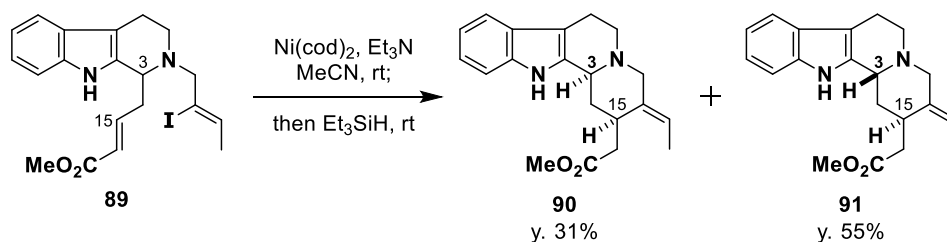
(¹H NMR spectra were broadened uniformly regardless of the usage of various deuterated solvents and the setting of various measurement temperatures.)

UV (MeOH) λ_{max} nm: 311.0, 220.0, 201.0.

LRESI-MS (m/z): C₃₆H₄₁Cl₃N₂O₇Na [M+Na]⁺: 741, 743.
(Peak intensity ratio; 1:1)

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) Rf: 0.53 (UV, dyeing reagent: e).

第二節に関する実験



Tetracyclic esters (90 and 91)

To a stirred solution of **89** (3.21 g, 7.12 mmol) in degassed dry MeCN (475 mL) were added degassed dry Et₃N (9.88 mL, 71.2 mmol) and Ni(cod)₂ (7.84 g, 28.5 mmol) at room temperature in a glove box, and the reaction mixture was stirred for 30 min. After the addition of Et₃SiH (3.47 mL, 21.4 mmol) in one portion, the reaction mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂CO₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. 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 (MeOH/CHCl₃ = 1/99) to afford *cis*-quinolizidine-containing **90** (0.725 g, 31%, a pale yellow amorphous solid) and *trans*-quinolizidine-containing **91** (1.27 g, 55%, a yellow amorphous solid). The spectral and physical properties of **90** and **91** are in good agreement with previously reported data.³²

For 90

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 8.75 (1H, br-s), 7.46 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.14 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.09 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 5.49 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.29 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.56 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.27 (1H, ddd, *J* = 12.8, 5.5, 1.4 Hz), 3.19–3.10 (2H, overlapped), 3.03 (1H, overlapped), 3.00 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 2.66 (1H, m), 2.30 (1H, ddd, *J* = 14.2, 4.2, 4.2 Hz), 2.21 (1H, ddd, *J* = 14.2, 5.5, 5.5 Hz), 2.17–2.14 (2H, overlapped), 1.63 (3H, dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz).

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₀H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺: 325.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.25 (UV, dyeing reagent: e).

For 91

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

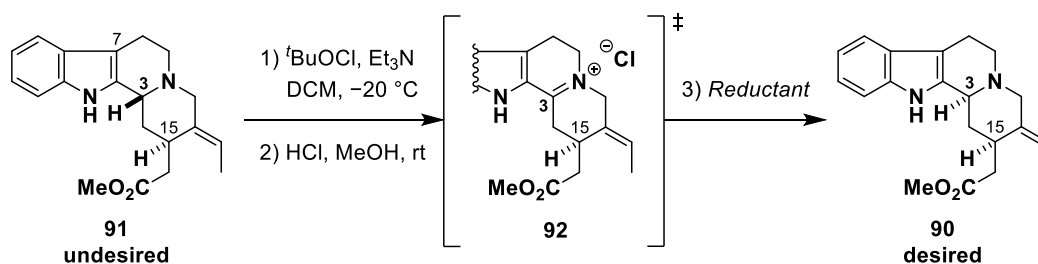
δ 7.74 (1H, br-s), 7.46 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.13 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.4 Hz), 7.08 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.4 Hz), 5.49 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.72 (3H, s), 3.59 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 3.47 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.21 (2H, s), 3.08 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz), 3.01 (1H, m), 2.73 (1H, br-dd, *J* = 14.5, 4.1 Hz), 2.67 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.3 Hz), 2.64 (1H, ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.1 Hz), 2.55 (1H, dd, *J* = 15.1, 6.9 Hz), 2.09 (1H, ddd, *J* = 13.1, 1.4, 1.4 Hz), 1.84 (1H, ddd, *J* = 13.1, 13.1, 5.5 Hz), 1.65 (3H, d, *J* = 6.9 Hz).

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₀H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺: 325.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.41 (UV, dyeing reagent: e).



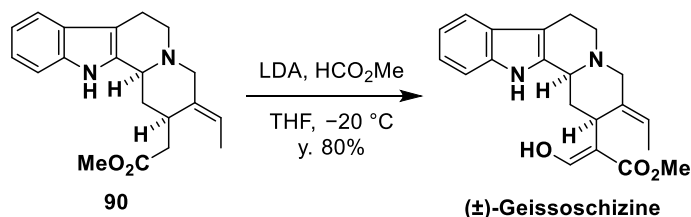
Conversion of 91 into 90

To a stirred solution of **91** (30.2 mg, 93.1 μmol) and dry Et_3N (19.4 μL , 140 μmol) in dry DCM (0.84 mL) was added dropwise a solution of *tert*-butyl hypochlorite (21.5 μL , 186 μmol) in dry DCM (0.40 mL) over a period of 5 min at -20°C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding water, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford crude chloroindolenine (more than theoretical amount), which was used in the next reaction without purification.

To the above crude chloroindolenine was added 5 M methanolic HCl (0.42 mL, 1.55 mmol) at 0°C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature. The resultant mixture was added 3.0 mL of dry Et_2O to form a precipitate, and then it was filtered and washed with dry Et_2O to afford the crude iminium intermediate **92** (more than theoretical amount), which was used **immediately** in the next reaction without purification.

To a stirred solution of the above crude **92** in dry DMF (0.93 mL) were added sequentially $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (54.6 μL , 186 μmol), $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ [5/2 v/v, 23.3 μL (0.25 $\mu\text{L}/\mu\text{mol}$ of **91**)] and $\text{RuCl}_2\text{[(R,R)\text{-Tsdpen}](p\text{-cymene})}$ (5.9 mg, 9.31 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 h at 30°C . The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/DCM = 1/99) to afford **90** (19.5 mg, 65%, a pale yellow amorphous solid) and **91** (3.7 mg, 12%, a yellow amorphous solid).

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf: for chloroindolenine: 0.57 and 0.64 (dyeing reagent: e).
 for **92**: 0.12 (UV, dyeing reagent: e).



(±)-Geissoschizine

To a stirred solution of dry DIPA (3.17 mL, 22.6 mmol) in dry THF (10.0 mL) was added n BuLi (2.76 M in n hexane, 8.10 mL, 22.4 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature. After cooling to -60 °C, the prepared solution of LDA was added dropwise a solution of **90** (725 mg, 2.24 mmol) in dry THF (12.4 mL) over 10 minutes, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then HCO₂Me (7.28 mL, 112 mmol) was added to the mixture at -60 °C, and the reaction mixture was stirred for 14 h at -20 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 3/97) to afford (±)-geissoschizine (629 mg, 80%) as a yellow solid. The spectral and physical properties of (±)-geissoschizine are in good agreement with previously reported data.²⁰

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

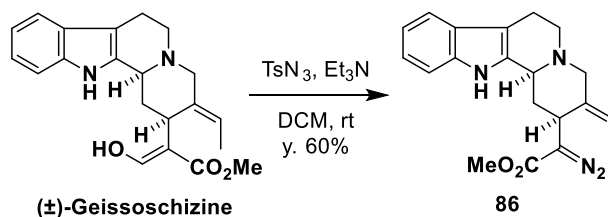
δ 7.85 (1H, br-s), 7.84 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (1H, ddd, J = 8.2, 8.2, 1.4 Hz), 7.11 (1H, ddd, J = 8.2, 8.2, 1.4 Hz), 5.41 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.49 (1H, br-d, J = 11.0 Hz), 3.95 (1H, ddd, J = 13.7, 2.3, 2.3 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz), 3.68 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 11.9, 4.6 Hz), 3.18 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.12–3.02 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J = 16.0, 4.1 Hz), 2.72 (1H, ddd, J = 11.9, 11.9, 4.1 Hz), 2.63 (1H, m), 2.10 (1H, ddd, J = 13.7, 11.0, 1.8 Hz), 1.82 (3H, dd, J = 6.9, 2.3 Hz).

LRESI-MS (m/z):

C₂₁H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺: 353.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.33 (broadened, UV, dyeing reagent: a).



Diazo compound (86)

To a stirred solution of (±)-geissoschizine (629 mg, 1.79 mmol) in dry DCM (23.8 mL) were added sequentially dry Et_3N (1.04 mL, 7.20 mmol) and TsN_3 (0.29 mL, 1.88 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 16 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding ca. 0.5 M aqueous KOH, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 3/97$) to afford **86** (373 mg, 60%) as a pale yellow amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 7.76 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.14 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.4$ Hz), 7.09 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz), 5.60 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.85–3.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.43 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.14 (1H, overlapped), 3.13 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.01 (1H, dddd, $J = 14.5, 11.0, 5.5, 2.8$ Hz), 2.80 (1H, ddd, $J = 11.0, 11.0, 4.8$ Hz), 2.70 (1H, m), 2.31 (1H, ddd, $J = 13.1, 4.8, 4.8$ Hz), 2.16 (1H, m), 1.71 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

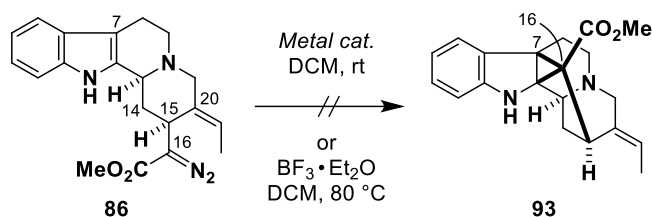
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 167.9, 136.0, 133.5, 132.5, 127.3, 122.6, 121.5, 119.4, 118.2, 110.7, 108.2, 60.2, 56.4, 52.0, 51.6, 33.2, 31.6, 20.2, 12.2 (No diazo carbon signal was observed due to quadrupole broadening⁵⁴).

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3312, 2952, 2924, 2851, 2086, 1692, 1614, 1437, 1334, 1295, 1275, 1194, 1181, 1160, 1138, 1086, 1017, 927, 911, 879, 813, 741, 677, 657, 647.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 289.5 (sh), 283.0, 265.0, 224.0.

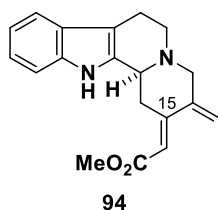
HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.1821; found: 351.1825.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf: 0.44 (UV, dyeing reagent: e).



General procedure for decomposition reaction of diazo compound (Table 10, entry 1)

To a stirred solution of **86** (1.5 mg, 4.28 μmol) in dry DCM (0.18 mL) was added JohnPhosAu(MeCN)SbF₆ (0.5 mg, 0.64 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 15 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by amino-silica gel preparative thin-layer chromatography [10×10 cm (dimensions), MeOH/CHCl₃ = 3/97 (eluent)] to afford **94** (shown below, 0.5 mg, 36%, a pale yellow solid) and **96** (shown below, 0.5 mg, 36%, a yellow solid).



α,β -Unsaturated ester (94)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.72 (1H, br-s), 7.48 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (1H, ddd, J = 7.6, 7.6, 1.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.4 Hz), 5.72 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.71 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.51 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.31 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.16 (1H, ddd, J = 11.7, 5.5, 2.7 Hz), 3.02 (1H, dddd, J = 15.1, 10.3, 5.5, 2.1 Hz), 2.78 (1H, br-d, J = 15.1 Hz), 2.81–2.65 (2H, overlapped), 2.56 (1H, dd, J = 11.7, 11.7 Hz), 1.57 (3H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz, overlapped with H₂O).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 165.9, 151.9, 136.1, 133.4, 132.5, 127.2, 125.1, 121.7, 119.6, 118.3, 116.5, 110.8, 108.8, 64.0, 60.7, 51.4, 51.3, 42.0, 21.8, 14.9.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹:

3735, 3703, 3624, 3594, 3357, 3059, 2947, 2916, 2848, 2804, 2737, 1707, 1639, 1600, 1452, 1437, 1387, 1320, 1288, 1277, 1257, 1212, 1178, 1160, 1125, 1077, 1030, 994, 803, 748, 685, 671, 655, 631, 622, 607.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

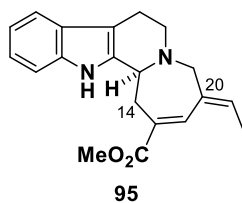
290.0 (sh), 267.5, 224.5.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for C₂₀H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 323.1760;
found: 323.1757.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.47 (UV, dyeing reagent: a).



Ring-expanded product (95)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.83 (1H, br-s), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz), 6.00 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.05 (1H, d, $J = 17.9$ Hz), 3.01 (1H, ddd, $J = 11.7, 4.8, 4.8$ Hz), 2.95–2.87 (2H, m), 2.87–2.80 (2H, m), 1.85 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

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

δ 168.5, 137.9, 136.3, 135.0, 134.8, 133.2, 130.2, 127.0, 121.7, 119.4, 118.2, 110.8, 108.9, 60.6, 57.0, 52.2, 48.8, 29.3, 21.2, 14.4.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3726, 3693, 3625, 3594, 3386, 3056, 3015, 3006, 2949, 2927, 2848, 2817, 1706, 1626, 1606, 1452, 1436, 1387, 1324, 1254, 1194, 1165, 1130, 1088, 806, 750, 666, 626.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

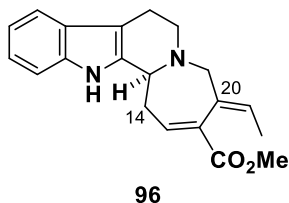
290.0 (sh), 272.0, 225.0.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1760;
found: 323.1787.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

0.47 (UV, dyeing reagent: a).



Ring-expanded product (96)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.66 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.54 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.08 (1H, ddd, $J = 11.7, 5.5, 5.5$ Hz), 2.90 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.5, 5.5$ Hz), 2.89–2.83 (3H, overlapped), 2.53 (1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 1.58 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

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

δ 167.4, 140.6, 136.3, 136.2, 134.9, 131.1, 130.8, 127.1, 121.7, 119.5, 118.3, 110.7, 109.1, 63.4, 54.7, 52.1, 48.2, 32.9, 21.7, 15.6.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3726, 3707, 3625, 3595, 3368, 3055, 3006, 2947, 2914, 2849, 1715, 1623, 1452, 1436, 1326, 1254, 1198, 1163, 1050, 752, 666, 626.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

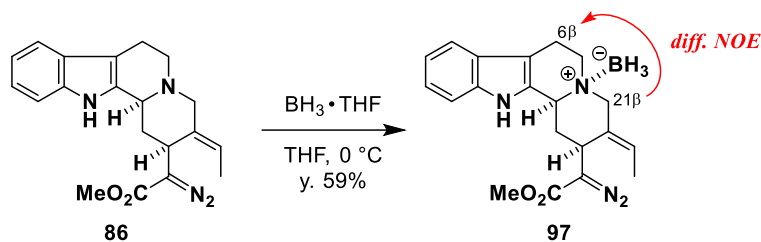
290.0 (sh), 267.5, 224.5.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1760;
found: 323.1748.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

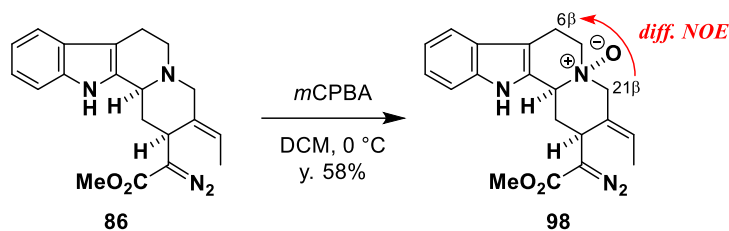
0.36 (UV, dyeing reagent: a).



Amine-borane complex (97)

To a stirred solution of **86** (29.2 mg, 83.3 μ mol) in dry THF (0.83 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 83.3 μ L, 83.3 μ mol) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 3/17 to 3/7) to afford **14** (17.9 mg, 59%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 7.91 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 5.85 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.37 (1H, br-dd, J = 4.6, 4.6 Hz), 3.90 (1H, dd, J = 5.0, 5.0 Hz), 3.71 (3H, s), 3.56 (1H, br-d, J = 12.8 Hz), 3.41–3.37 (2H, overlapped), 3.32 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.02–2.91 (3H, overlapped), 2.64 (1H, m), 1.70 (3H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz).
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 168.1, 136.3, 130.1, 129.9, 127.0, 126.5, 122.5, 119.9, 118.4, 110.7, 106.4, 58.8, 58.2, 57.3, 51.8, 28.0, 27.1, 17.7, 13.3 (No diazo carbon signal was observed ⁵⁴).
IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :	3355, 3056, 2978, 2950, 2930, 2915, 2858, 2386, 2364, 2349, 2341, 2327, 2283, 2088, 1738, 1689, 1464, 1450, 1437, 1396, 1366, 1333, 1311, 1271, 1217, 1180, 1169, 1119, 1093, 1069, 1040, 1015, 912, 823, 744.
UV (MeOH) λ_{max} nm:	290.0 (sh), 283.0 (sh), 266.0, 224.0.
HRESI-MS (m/z):	calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BN}_4\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.1968; found: 387.1951.
TLC (SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) Rf:	0.52 (UV, dyeing reagent: e).
(SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:	0.68 (UV, dyeing reagent: e).



Amine-oxide (98)

To a stirred solution of **86** (36.0 mg, 0.103 mmol) in dry DCM (1.03 mL) was added *m*CPBA (23.0 mg, 0.103 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (DCM to MeOH/DCM = 1/49) to afford **98** (21.9 mg, 58%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 9.98 (1H, br-s), 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 5.83 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.68 (1H, m), 4.18 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.86 (1H, br-d, $J = 11.7$ Hz), 3.80–3.70 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.00 (1H, m), 2.94–2.87 (2H, overlapped), 2.53 (1H, m), 1.58 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

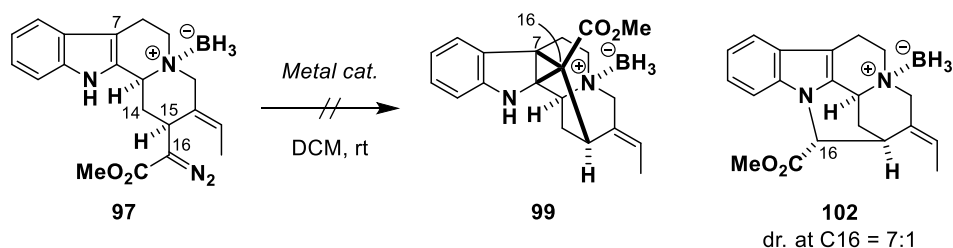
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 167.5, 136.9, 132.3, 129.7, 127.6, 125.8, 122.5, 119.7, 118.3, 111.4, 104.6, 69.1, 63.5, 57.2, 51.9, 29.0, 22.6, 18.7, 13.2 (No diazo carbon signal was observed⁵⁴).

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3355, 3196, 3060, 2952, 2860, 2089, 1690, 1497, 1454, 1438, 1320, 1267, 1238, 1191, 1120, 1068, 1013, 956, 903, 874, 838, 820, 811, 744.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 289.5 (sh), 282.5 (sh), 264.0, 221.5.

HRESI-MS (m/z): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.1770; found: 367.1768.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) R_f: 0.13 (UV, dyeing reagent: e).



Undesired cyclized product (102)

To a stirred solution of **97** (47.4 mg, 0.130 mmol) in dry DCM (8.7 mL) was added $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (8.8 mg, 13.0 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 3/17$) to afford **102** (23.9 mg, 55%, inseparable mixture of diastereomers at C16) as a colorless amorphous solid.

For major diastereomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.59 (1H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.26 (1H, overlapped with CHCl_3), 7.24–7.14 (2H, overlapped), 5.28 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.57 (1H, s), 4.14 (1H, br-s), 3.91 (3H, s), 3.72–3.65 (2H, overlapped), 3.18–3.02 (3H, overlapped), 2.85 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.70 (1H, ddd, $J = 13.7, 8.2, 8.2$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.6, 3.7, 1.8$ Hz), 1.79 (1H, br-d, $J = 13.7$ Hz), 1.70 (3H, dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz).

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

δ 170.6, 140.1, 135.0, 130.3, 127.8, 125.8, 123.0, 121.1, 119.2, 111.2, 110.7, 61.3, 61.1, 60.4, 56.6, 53.1, 31.7, 19.6 (2C), 12.9.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3726, 3704, 3626, 3595, 3052, 2954, 2920, 2859, 2385, 2277, 1750, 1711, 1454, 1375, 1353, 1312, 1264, 1211, 1193, 1171, 1129, 1084, 1063, 1043, 1015, 998, 978, 914, 886, 820, 744.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

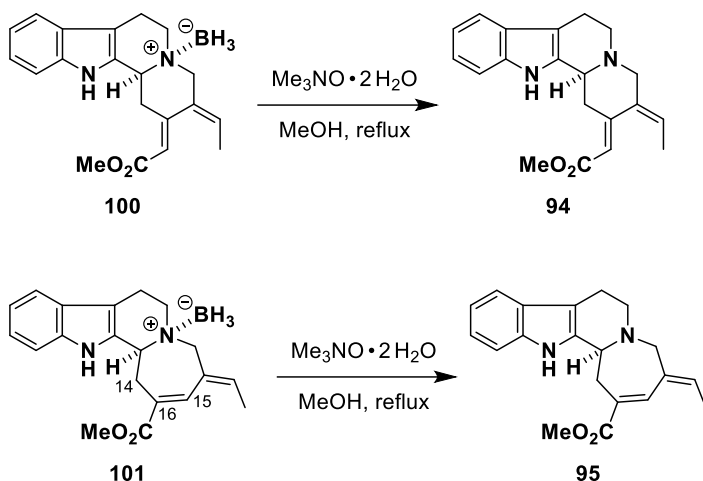
294.0 (sh), 284.0, 226.0.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BN}_2\text{O}_2\text{K}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 375.1646;
found: 375.1633.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/2$) R_f:

0.50 (UV, dyeing reagent: a).



General procedure for cleavage of amine–borane coordination bonds

To a stirred solution of **substrate** (100 μmol) in dry MeOH (5.00 mL) was added trimethylamine oxide (44.5 mg, 400 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was refluxed for several hours. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by appropriate chromatography to afford the corresponding *tert*-amine. The spectral and physical properties of that are good agreement with previous synthetic *tert*-amines **94** and **95**.

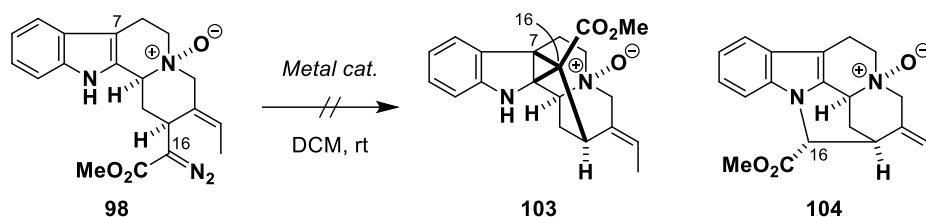
TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:

for **100**: 0.54 (UV, dyeing reagent: e).

for **94**: 0.47 (UV, dyeing reagent: a).

for **101**: 0.72 (UV, dyeing reagent: e).

for **95**: 0.47 (UV, dyeing reagent: a).



Undesired cyclized product (104)

To a stirred solution of **98** (3.5 mg, 9.55 μ mol) in dry DCM (0.96 mL) was added Rh₂(cap)₄ (1.2 mg, 1.91 μ mol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by amino-silica gel preparative thin-layer chromatography [10×10 cm (dimensions), MeOH/DCM = 3/97 (eluent)] to afford **104** (1.2 mg, 37%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30–7.20 (3H, m), 5.41 (1H, dq, $J = 1.8, 6.9$ Hz), 4.63 (1H, s), 4.55 (1H, br-s), 3.95 (1H, ddd, $J = 12.8, 2.7, 2.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.63–3.60 (1H, m), 3.55–3.41 (2H, overlapped), 3.30–3.19 (2H, overlapped), 3.14 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J = 13.7, 2.7, 2.7$ Hz), 2.20 (1H, ddd, $J = 14.2, 2.3, 2.3$ Hz), 1.73 (3H, dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz).

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

δ 170.3, 140.4, 134.3, 128.7, 128.2, 127.9, 123.7, 121.5, 119.6, 111.3, 110.9, 69.4 (2C), 64.5, 60.4, 53.3, 31.6, 19.8, 18.4, 13.1.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3724, 3702, 3626, 3595, 3357, 3232, 3053, 2954, 2926,
2858, 1748, 1454, 1436, 1372, 1350, 1281, 1257, 1213,
1179, 1128, 1061, 1045, 1013, 991, 960, 919, 887, 863,
831, 799, 751, 662, 631, 621.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

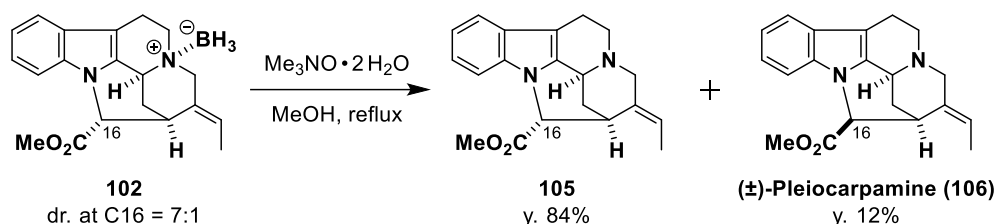
294.0 (sh), 279.0, 225.0.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for C₂₀H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 339.1709;
found: 339.1700.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.14 (UV, dyeing reagent: a).



(±)-16-*epi*-Pleiocarpamine (105) and (±)-pleiocarpamine (106)

To a stirred solution of **102** (21.0 mg, 62.5 μmol) in dry MeOH (3.10 mL) was added trimethylamine oxide (27.8 mg, 250 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was refluxed for 4 h. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by amino-silica gel preparative thin-layer chromatography [10×10 cm (dimensions), AcOEt/hexane = 1/4 (eluent)] to afford **105** (17.0 mg, 84%, a colorless oil) and **106** (2.5 mg, 12%, a colorless solid). The spectral and physical properties of **106** are in good agreement with previously reported data.^{44a, b}

For 105

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.58 (1H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), overlapped), 7.18 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.4$ Hz), 7.14 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.4$ Hz), 5.21 (1H, dq, $J = 1.8, 6.9$ Hz), 4.59 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.84 (1H, br-dd, $J = 3.2, 3.2$ Hz), 3.66 (1H, br-dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz), 3.29 (1H, ddd, $J = 13.3, 10.5, 3.2$ Hz), 3.16 (1H, ddd, $J = 15.6, 8.7, 3.2$ Hz), 2.66 (1H, ddd, $J = 15.6, 10.5, 5.5$ Hz), 2.55 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 2.45 (1H, ddd, $J = 13.7, 4.1, 2.3$ Hz), 2.26 (1H, ddd, $J = 13.3, 8.7, 5.5$ Hz), 2.02 (1H, dddd, $J = 13.7, 2.7, 2.7, 1.4$ Hz), 1.63 (3H, dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz), 1.08 (1H, br-ddd, $J = 13.7, 2.3, 2.3$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6 , at rt):

δ 171.7, 140.6, 138.6, 135.9, 130.0, 122.1, 121.7, 120.8, 118.8, 111.3, 109.5, 61.4, 55.4, 53.0, 52.1, 50.1, 32.9, 25.8, 21.1, 12.6.

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

3726, 3703, 3626, 3594, 3006, 2952, 2929, 2868, 2804, 2107, 1749, 1734, 1611, 1477, 1455, 1437, 1366, 1351, 1310, 1279, 1257, 1208, 1175, 1124, 1096, 1060, 1038, 1013, 995, 913, 824, 807, 753, 666, 632, 613.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

295.5 (sh), 286.0, 228.5.

HRESI-MS (m/z):

calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.1760;
found: 323.1757.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:

0.34 (UV, dyeing reagent: e).

(NH- SiO_2 , AcOEt/hexane = 1/2) Rf:

0.32 (UV, dyeing reagent: a).

For (±)-pleiocarpamine (106)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.56 (1H, m), 7.13–7.07 (2H, m), 6.97 (1H, m), 5.32 (1H, dq, *J* = 1.4, 6.9 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 4.1 Hz), 3.86 (1H, br-s), 3.58 (3H, s), 3.53 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.1 Hz), 3.38 (1H, ddd, *J* = 13.1, 10.3, 2.7 Hz), 3.17 (1H, ddd, *J* = 15.8, 8.9, 2.7 Hz), 2.69 (1H, ddd, *J* = 15.8, 10.3, 6.2 Hz), 2.61 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 2.52 (1H, ddd, *J* = 13.1, 2.7, 2.7 Hz), 2.30 (1H, ddd, *J* = 13.8, 8.9, 6.2 Hz), 2.21 (1H, ddd, *J* = 13.1, 4.1, 2.1 Hz), 1.74 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 1.50 (3H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CD₃Cl, at rt):

δ 169.1, 137.5, 136.9, 133.1, 128.6, 122.8, 120.6, 119.9, 118.3, 112.3, 108.0, 61.2, 56.5, 51.9, 50.6, 49.9, 33.7, 28.5, 20.7, 12.5.

IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹:

3726, 3691, 3626, 3594, 3050, 3004, 2950, 2926, 2867, 2813, 1760, 1732, 1612, 1454, 1435, 1367, 1316, 1303, 1281, 1256, 1207, 1161, 1127, 1092, 1074, 1060, 1031, 1017, 995, 973, 885, 858, 813, 754, 667, 622.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

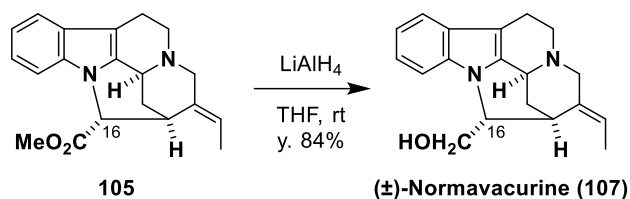
293.5 (sh), 284.0, 228.5.

HRESI-MS (*m/z*):

calcd. for C₂₀H₂₃N₂O₂ [M+H]⁺: 323.1760;
found: 323.1756.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

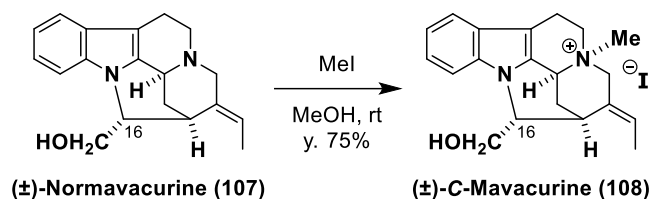
0.29 (UV, dyeing reagent: e).



(±)-Normavacurine (107)

To a stirred solution of **105** (17.0 mg, 52.7 μmol) in dry THF (1.05 mL) was added LiAlH_4 (5.0 mg, 0.131 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature. After adding saturated aqueous Rochelle salt at 0 °C, the resultant mixture was stirred for 1 h at the same temperature, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel preparative thin-layer chromatography [20×10 cm (dimensions), AcOEt (eluent)] to afford **107** (13.0 mg, 84%) as a colorless amorphous solid. The spectral and physical properties of **107** are in good agreement with previously reported data.^{44c}

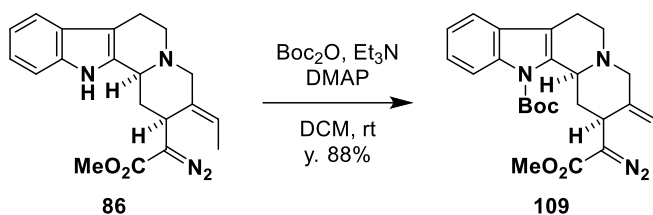
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 5.12 (1H, dq, $J = 1.4, 6.9$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 11.0, 6.9$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 11.0, 6.9$ Hz), 3.76 (1H, br-s), 3.27–3.22 (2H, overlapped), 3.15 (1H, ddd, $J = 15.1, 8.3, 2.8$ Hz), 2.62 (1H, ddd, $J = 15.1, 10.3, 6.2$ Hz), 2.53 (1H, br-ddd, $J = 13.8, 2.8, 2.8$ Hz), 2.46 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.13 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 6.2$ Hz), 1.96 (1H, br-ddd, $J = 13.8, 2.8, 2.8$ Hz), 1.58 (3H, dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz), 1.01 (1H, br-ddd, $J = 13.8, 2.1, 2.1$ Hz).
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt):	δ 140.6, 138.4, 135.3, 129.0, 121.5, 120.8, 120.2, 118.3, 111.1, 109.2, 65.1, 60.5, 55.6, 51.5, 49.4, 30.1, 24.4, 20.7, 12.5.
IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :	3369, 3055, 2934, 2871, 2818, 1659, 1610, 1476, 1454, 1370, 1350, 1316, 1298, 1249, 1227, 1189, 1177, 1157, 1124, 1092, 1072, 1041, 1013, 1002, 984, 957, 930, 896, 828, 811, 749.
UV (MeOH) λ_{max} nm:	295.5 (sh), 287.0, 230.5.
HRESI-MS (m/z):	calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.1810; found: 295.1820.
TLC (NH-SiO_2 , AcOEt/ n -hexane = 1/2) Rf:	0.06 (UV, dyeing reagent: a).
(NH-SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:	0.77 (UV, dyeing reagent: a).



(±)-C-Mavacurine (108)

To a stirred solution of **107** (12.8 mg, 43.5 μmol) in dry MeOH (1.09 mL) was added MeI (0.28 mL, 4.35 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by recrystallization from MeOH to afford **108** (14.3 mg, 75%, a colorless granular crystal). The spectral and physical properties of **108** are in good agreement with previously reported data.^{44a, d}

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , at rt):	δ 7.68 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 5.61 (1H, dq, $J = 2.1, 6.9$ Hz), 4.88 (1H, br-s), 4.20 (1H, dd, $J = 11.0, 4.8$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 11.0, 8.3$ Hz), 3.87 (1H, dd, $J = 12.4, 9.0$ Hz), 3.62 (1H, br-s), 3.46–3.32 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.26–3.21 (2H, overlapped), 2.87 (1H, br-d, $J = 15.8$ Hz), 2.56 (1H, ddd, $J = 15.8, 3.4, 2.8$ Hz), 1.82 (1H, br-d, $J = 14.5$ Hz), 1.77 (3H, dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz).
^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , at rt):	δ 142.3, 134.0, 131.6, 129.6, 128.4, 125.1, 122.5, 120.6, 113.0, 112.5, 65.9, 64.6, 63.9, 62.2, 62.0, 47.3, 29.9, 20.2, 18.8, 13.2.
IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :	3734, 3723, 3435, 2958, 2923, 2888, 2296, 2116, 1636, 1452, 1380, 1353, 1308, 1254, 1185, 1163, 1129, 1071, 1042, 1015, 977, 930, 883, 846, 826, 802, 754.
UV (MeOH) λ_{max} nm:	296.0 (sh), 279.0, 223.0.
Melting point (plate) °C:	231.6–233.2 (decomp.).
HRESI-MS (m/z):	calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 309.1967; found: 309.1964.
TLC (NH-SiO ₂ , MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 1/9$) R _f :	0.16 (UV, dyeing reagent: a).



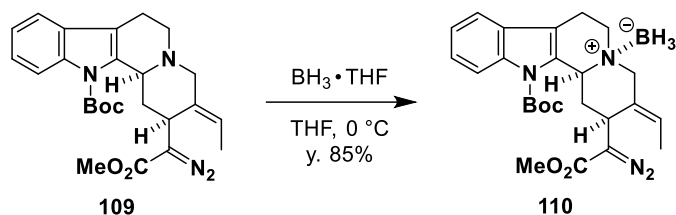
General procedure for *N*-tert-butoxy carbonylation

To a stirred solution of **86** (4.0 mg, 11.4 μmol) in dry DCM (0.46 mL) were added dry Et_3N (4.7 μL , 34.2 μmol), DMAP (0.3 mg, 2.28 μmol) and Boc_2O (8.9 μL , 39.9 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 44 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/49$) to afford **109** (4.5 mg, 88%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt): δ 8.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.4$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz), 5.51 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, br-s), 3.77 (3H, s), 3.64 (1H, dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.01 (1H, m), 2.81–2.70 (3H, overlapped), 2.46 (1H, m), 1.80–1.73 (1H, m), 1.73 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (9H, s).

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf: 0.63 (UV, dyeing reagent: e).



Amine-borane complex (110)

To a stirred solution of **109** (21.0 mg, 46.6 μmol) in dry THF (0.93 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 46.6 μL , 46.6 μmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/4$) to afford **110** (18.4 mg, 85%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 8.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 5.97 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 13.1, 13.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.51 (1H, br-d, $J = 12.4$ Hz), 3.26 (1H, ddd, $J = 16.5, 8.3, 8.3$ Hz), 3.12–3.07 (2H, overlapped), 2.77 (1H, ddd, $J = 15.8, 2.8, 2.8$ Hz), 2.59 (1H, ddd, $J = 14.5, 6.2, 1.4$ Hz), 1.86 (1H, br-d, $J = 13.8$ Hz), 1.78 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71 (9H, s).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BN}_4\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 487.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

0.86 (UV, dyeing reagent: e).

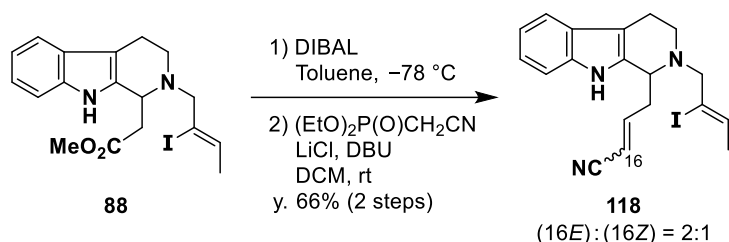
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

LRESI-MS (m/z):

C₂₅H₃₁N₄O₅ [M+H]⁺: 467.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.37 (UV, dyeing reagent: e).



α,β -Unsaturated nitrile (**118**)

To a stirred solution of **88** (25.4 mg, 59.9 μmol) in dry toluene (0.60 mL) was added dropwise a solution of DIBAL (1.03 M in *n*-hexane, 119 μL , 116 μmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Rochelle salt and stirred for 1 h, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to afford the crude α,β -unsaturated aldehyde (more than theoretical amount), which was used in the next reaction without purification.

To a stirred suspension of LiCl (3.0 mg, 70.8 μmol) in dry DCM (0.60 mL) were added sequentially diethyl cyanomethylphosphonate (11.5 μL , 70.7 μmol), DBU (9.4 μL , 63.0 μmol), and above crude aldehyde solution in DCM (0.60 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 15 h at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1/9 to 1/3) to afford (16E)-**118** (11.0 mg, 44% from **88**, yellow oil) and (16Z)-**118** (5.4 mg, 22% from **88**, yellow oil).

For (16E)-**118**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.63 (1H, br-s), 7.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.3, 1.4$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.8, 1.4$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J = 16.5, 7.3, 7.3$ Hz), 5.81 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 8.2, 5.5$ Hz), 3.42 (2H, m), 3.18 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.5, 5.0$ Hz), 2.97 (1H, ddd, $J = 13.7, 5.0, 2.7$ Hz), 2.83 (1H, dddd, $J = 15.4, 10.1, 5.5, 0.9$ Hz), 2.78–2.65 (2H, m), 2.61 (1H, ddd, $J = 16.0, 5.0, 2.7$ Hz), 1.82 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{IN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 418.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:
(SiO_2 , AcOEt/*n*-hexane = 1/2) Rf:

for α,β -unsatd. aldehyde: 0.49 (UV, dyeing reagent: e).
for (16E)-**118**: 0.50 (UV, dyeing reagent: e).

For (16Z)-118

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

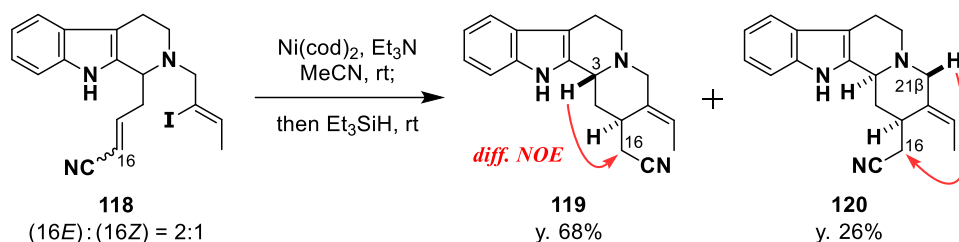
δ 7.76 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.18 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.4 Hz), 7.11 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.4 Hz), 6.94 (1H, ddd, *J* = 11.0, 6.9, 6.9 Hz), 5.81 (1H, q, *J* = 6.4 Hz), 5.39 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz), 3.47 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 3.23 (1H, ddd, *J* = 13.7, 9.1, 4.6 Hz), 2.96–2.85 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.63 (1H, ddd, *J* = 16.0, 4.1, 4.1 Hz), 1.81 (3H, d, *J* = 6.4 Hz).

LRESI-MS (*m/z*):

C₁₉H₂₁IN₃ [M+H]⁺: 418.

TLC (SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) R_f:

0.60 (UV, dyeing reagent: e).



Tetracyclic nitriles (119 and 120)

To a stirred solution of **118** (6.34 g, 15.2 mmol) in degassed dry MeCN (760 mL) were added degassed dry Et₃N (21.1 mL, 152 mmol) and Ni(cod)₂ (16.0 g, 58.2 mmol) at room temperature in a glove box, and the reaction mixture was stirred for 30 min. After the addition of Et₃SiH (6.17 mL, 38.0 mmol) in one portion, the reaction mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂CO₃, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 1/99 to 1/49) to afford *trans*-quinolizidine-containing **119** (3.01 g, 68%, a yellow amorphous solid) and *cis*-quinolizidine-containing **120** (1.16 g, 26%, a yellow amorphous solid).

For 119

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.92 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.16 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.09 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 5.61 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.50 (1H, br-d, *J* = 12.4 Hz), 3.36 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 5.9 Hz), 3.26 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 3.14 (1H, br-d, *J* = 12.8 Hz), 3.07 (1H, m), 2.99 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.68 (1H, dd, *J* = 16.9, 9.6 Hz), 2.63 (1H, ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.1 Hz), 2.54 (1H, dd, *J* = 16.9, 7.3 Hz), 2.24 (1H, ddd, *J* = 13.3, 1.8, 1.8 Hz), 1.89 (1H, ddd, *J* = 13.3, 13.3, 5.5 Hz), 1.70 (3H, dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 136.1, 133.3, 132.9, 127.1, 123.8, 121.6, 119.5, 118.7, 118.1, 110.9, 108.9, 59.4, 54.7, 52.7, 33.4, 31.0, 21.6, 20.1, 12.7.

IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm⁻¹:

3350, 3056, 2941, 2918, 2848, 2800, 2741, 2250, 1624, 1454, 1383, 1370, 1335, 1321, 1288, 1276, 1254, 1163, 1130, 1103, 1078, 1060, 1009, 958, 910, 830, 790, 737.

LRESI-MS (*m/z*):

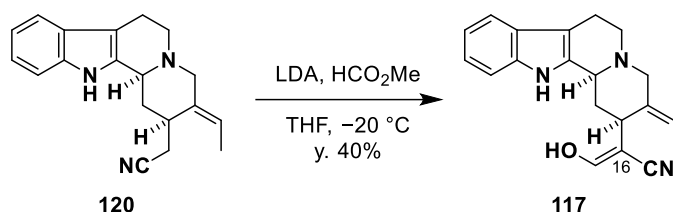
C₁₉H₂₂N₃ [M+H]⁺: 292.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.52 (UV, dyeing reagent: e).

For 120

¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 8.05 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.19 (1H, ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.8, 0.9 Hz), 7.13 (1H, ddd, <i>J</i> = 7.8, 7.8, 0.9 Hz), 5.59 (1H, q, <i>J</i> = 6.9 Hz), 4.26 (1H, t-like, <i>J</i> = 5.0 Hz), 3.56 (1H, br-d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 3.27 (1H, m), 3.17–3.07 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.00 (1H, d, <i>J</i> = 12.8 Hz), 2.64 (1H, br-d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 2.33 (1H, ddd, <i>J</i> = 14.2, 14.2, 5.5 Hz), 2.30 (1H, dd, <i>J</i> = 8.2, 5.5 Hz), 2.25 (1H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 2.23 (1H, d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 1.68 (3H, dd, <i>J</i> = 6.9, 1.4 Hz).
¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃ , at rt):	δ 135.7, 133.5, 132.9, 127.3, 122.5, 121.9, 119.8, 119.4, 118.1, 111.2, 107.8, 52.7, 52.5, 51.3, 31.2, 31.0, 21.5, 17.9, 12.9.
IR (ATR) ν_{max} cm ⁻¹ :	3348, 3059, 2925, 2854, 2805, 1671, 1635, 1614, 1452, 1330, 1288, 1238, 1140, 1109, 1010, 909, 823, 735.
LRESI-MS (<i>m/z</i>):	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ [M+H] ⁺ : 292.
TLC (SiO ₂ , MeOH/CHCl ₃ = 1/9) R _f :	0.13 (UV, dyeing reagent: e).



16-Cyano geissoschizine derivative (117)

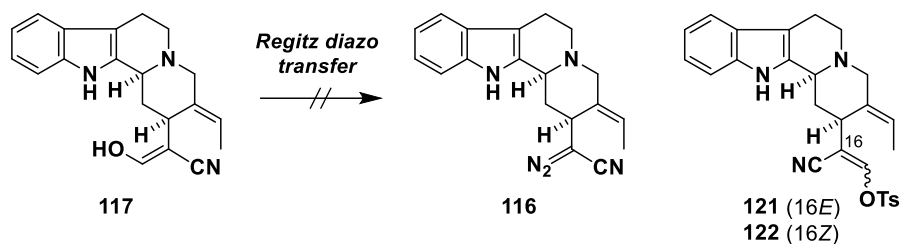
To a stirred solution of dry DIPA (108 μL , 0.770 mmol) in dry THF (0.36 mL) was added $n\text{BuLi}$ (2.76 M in $n\text{hexane}$, 276 μL , 0.762 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature. After cooling to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, the prepared solution of LDA was added dropwise a solution of **120** (22.2 mg, 76.2 μmol) in dry THF (0.40 mL) over 2 minutes, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then HCO_2Me (248 μL , 3.81 mmol) was added to the mixture at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 20 h at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/49$ to $1/24$) to afford **117** (9.8 mg, 40%) as a brown solid.

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 , at rt): δ 10.1 (1H, br-s), 7.45 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.08 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz), 7.01 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz), 5.52 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz), 3.90 (1H, ddd, $J = 14.2, 2.3, 2.3$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 9.1, 5.5$ Hz), 2.99–2.92 (1H, m), 2.87–2.77 (3H, overlapped), 2.10 (1H, ddd, $J = 14.2, 11.4, 2.7$ Hz), 1.76 (3H, dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6 , at rt): δ 162.1, 137.8, 133.80, 133.75, 127.4, 123.5, 122.2, 121.8, 119.8, 118.7, 111.9, 107.6, 89.5, 59.1, 55.1, 51.1, 34.2, 32.5, 20.9, 13.0.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf: 0.20 (UV, dyeing reagent: e).



Enol tosylates (**121** and **122**)

To a stirred solution of **117** (7.8 mg, 24.4 μmol) in dry DCM (0.50 mL) were added sequentially dry Et₃N (17.9 μL , 131 μmol) and TsN₃ (4.1 μL , 26.8 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 15 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding water, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography [10×10 cm (dimensions), MeOH/DCM = 1/19 ×2 (eluent)] to afford **121** (1.4 mg, 12%, a pale brown oil) and **122** (0.9 mg, 8%, a pale brown oil).

For **121**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.86 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, s), 7.16 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.10 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 5.53 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.68–3.61 (2H, overlapped), 3.44 (1H, dd, J = 12.8, 0.9 Hz), 3.16 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.08–3.02 (1H, m), 3.00–2.92 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.00–1.94 (2H, overlapped), 1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 147.0, 145.9, 136.1, 133.2, 131.5, 131.1, 130.5, 128.2, 127.2, 123.4, 121.7, 119.6, 118.3, 115.9, 110.8, 108.9, 107.7, 62.2, 56.7, 51.2, 35.4, 34.5, 21.8, 21.1, 13.0.

LRESI-MS (m/z):

C₂₇H₂₈N₃O₃S [M+H]⁺: 474.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) Rf:

0.43 (UV, dyeing reagent: a).

For 122¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

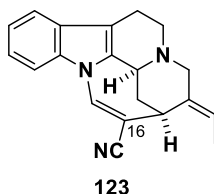
δ 7.78 (1H, br-s), 7.65 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.16 (1H, dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 7.8, 6.9 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 5.65 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.84 (1H, m), 3.43–3.36 (2H, overlapped), 3.15–3.05 (2H, overlapped), 2.94 (1H, ddd, *J* = 15.1, 5.5, 2.3 Hz), 2.83 (1H, m), 2.70 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.45 (3H, s), 2.27–2.12 (2H, overlapped), 1.53 (3H, d, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 146.45, 146.42, 136.0, 132.7, 131.6, 131.1, 130.2, 127.9, 127.1, 124.4, 121.8, 119.6, 118.2, 114.2, 110.9, 108.4, 104.4, 58.9, 55.5, 51.3, 36.9, 33.8, 21.8, 20.0, 13.2.

LRESI-MS (*m/z*):C₂₇H₂₈N₃O₃S [M+H]⁺: 474.TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.38 (UV, dyeing reagent: a).

**16-Cyano apogeissoschizine derivative (123)**¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.58 (1H, br-s), 7.50 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.49 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.13 (1H, br-s), 3.80 (1H, br-d, *J* = 5.5 Hz), 3.61 (1H, br-dd, *J* = 11.7, 11.7 Hz), 3.11 (1H, ddd, *J* = 16.5, 8.3, 2.8 Hz), 2.81–2.71 (3H, overlapped), 2.62 (1H, ddd, *J* = 16.5, 8.3, 8.3 Hz), 2.44–2.34 (2H, overlapped), 1.79 (3H, d, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 139.2, 138.5, 136.8, 131.0, 128.0, 124.7, 123.5, 123.1, 121.4, 118.3, 118.2, 111.0, 97.1, 55.7, 53.2, 49.8, 34.3, 31.7, 20.0, 13.2.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

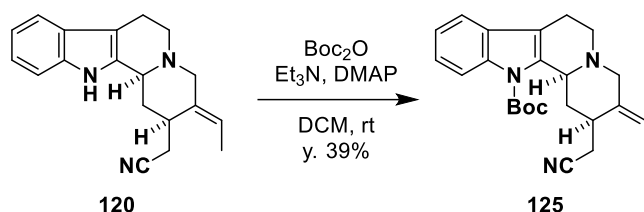
316.5, 259.0, 222.0 (sh), 204.0.

LRESI-MS (*m/z*):C₂₀H₂₀N₃ [M+H]⁺: 302.TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.47 (UV, dyeing reagent: a).

Physical properties:

A brown oil.



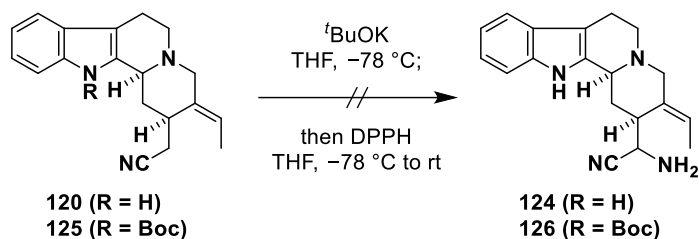
tert-Butyl carbonate (125)

To a stirred solution of **120** (150 mg, 0.516 mmol) in dry DCM (5.16 mL) were added dry Et₃N (0.286 mL, 2.06 mmol), DMAP (12.6 mg, 0.103 mmol) and Boc₂O (0.287 mL, 1.29 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by amino-silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 1/4 to 1/1) to afford **125** (78.4 mg, 39%) as a beige solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt): δ 8.05 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz), 7.27 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 7.23 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz), 5.58 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz), 3.52 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 3.41 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 3.13 (1H, d, *J* = 14.2, 7.3, 7.3 Hz), 2.96 (1H, m), 2.83–2.68 (4H, overlapped), 2.55 (1H, dd, *J* = 16.5, 7.8 Hz), 2.46 (1H, ddd, *J* = 13.3, 7.3, 3.7 Hz), 1.75 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.70 (1H, m), 1.67 (9H, s).

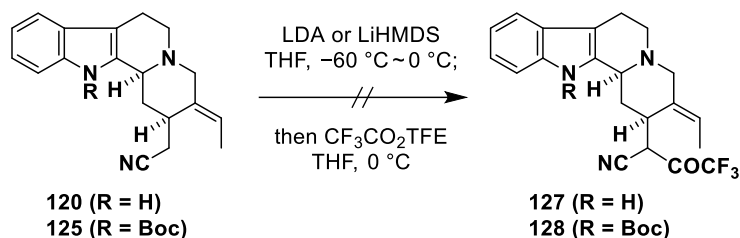
LRESI-MS (*m/z*): C₂₄H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺: 392.

TLC (NH-SiO₂, AcOEt/hexane = 1/2) R_f: 0.44 (UV, dyeing reagent: a).



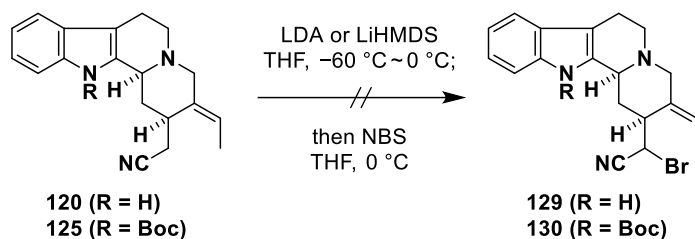
Typical procedure for α -amination of electron withdrawing group

To a stirred solution of **substrate** (100 μmol) in dry THF (1.00 mL) was added $t\text{BuOK}$ (11.2 ~ 28.1 mg, 100 ~ 250 μmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at the same temperature, DPPH ($\geq 90\%$, 31.1 mg, 120 μmol) was added to the mixture. After stirring for several hours at room temperature, aqueous phosphate buffer (pH 6.86 at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by appropriate chromatography.



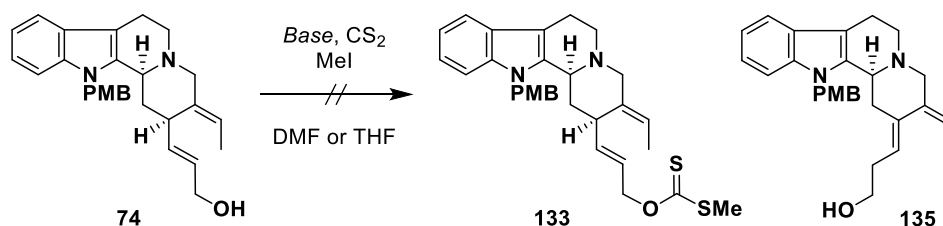
Typical procedure for α -trifluoroacetylation of electron withdrawing group

To a stirred solution of dry DIPA (142 μL , 1.01 mmol) in dry THF (0.48 mL) was added $n\text{BuLi}$ (2.76 M in $n\text{hexane}$, 362 μL , 1.00 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature. After cooling to $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, the prepared solution of LDA was added dropwise a solution of **substrate** (100 μmol) in dry THF (0.52 mL) over 2 minutes, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{TFE}$ (279 μL , 2.00 mmol) was added to the mixture at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for several hours at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by appropriate chromatography.



Typical procedure for α -bromination of electron withdrawing group

To a stirred solution of dry DIPA (29.5 μL , 210 μmol) in dry THF (0.48 mL) was added $n\text{-BuLi}$ (2.76 M in $n\text{-hexane}$, 72.5 μL , 200 μmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 20 min at the same temperature. Thus prepared solution of LDA was added a solution of **substrate** (100 μmol) in dry THF (0.52 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then NBS (23.1 mg, 130 μmol) was added to the mixture at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the reaction mixture was stirred for several hours at room temperature. The reaction was quenched by adding water, and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by appropriate chromatography.



Isomerized diene (135)

To a stirred solution of **74** (10.9 mg, 25.5 μmol) in degassed dry DMF (0.50 mL) was added KH (4.1 mg, 10.2 μmol) at room temperature in a glove box. After stirring for 30 min at the same temperature, carbon disulfide (3.10 μL , 51.0 μmol) was added to the mixture, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. After the addition of dry MeI (1.9 μL , 30.6 μmol) in one portion, the reaction mixture was stirred for 14 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 , and then the mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography [10 $\times$ 20 cm (dimensions), AcOEt $\times$ 2 (eluent)] to afford **135** (4.7 mg, 43%) as a pale yellow solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.53 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 2.1$ Hz), 7.10 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 2.1$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.41 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.28 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.04$, $J_{\text{AB}} = 16.9$ Hz), 5.24 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 2.1$ Hz), 3.89 (1H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.58 (1H, ddd, $J = 13.8, 2.1, 2.1$ Hz), 3.57–3.50 (2H, m), 3.36 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.18 (1H, ddd, $J = 11.7, 7.6, 5.5$ Hz), 2.94–2.90 (2H, m), 2.75 (1H, ddd, $J = 11.7, 5.5, 5.5$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 13.8, 2.8$ Hz), 2.15–2.02 (3H, m), 1.68 (3H, dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz).

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

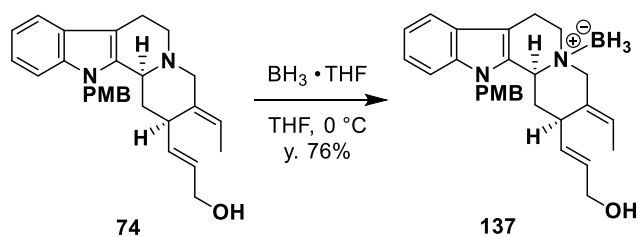
δ 158.7, 137.6, 136.8, 136.3, 136.2, 130.0, 127.03, 126.95, 122.5, 121.4, 120.6, 119.3, 118.3, 114.2, 109.5, 108.2, 64.0, 62.1, 57.0, 55.3, 46.6, 46.4, 32.3, 30.9, 22.1, 14.2.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.26 (UV, dyeing reagent: e).



Amine-borane complex (137)

To a stirred solution of **74** (1.67 g, 3.88 mmol) in dry THF (77.6 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 7.78 mL, 7.78 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 14 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding MeOH (8.0 mL) and stirred for 30 min, and then the mixture was added water and diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 3/7 to 1/1) to afford **137** (1.31 g, 87%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

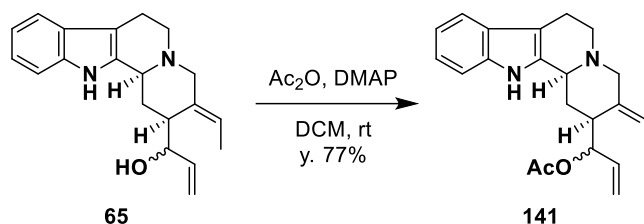
δ 7.52 (1H, m), 7.13–7.07 (3H, m), 6.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.83 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.57 (2H, ABX, $J_{\text{AB}} = 15.6$ Hz, $J_{\text{AX}} = 4.6$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.1$ Hz), 5.15 (2H, ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0.05$, $J_{\text{AB}} = 16.9$ Hz), 4.10 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.68 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.36 (1H, dd, $J = 10.9, 6.9$ Hz), 3.35–3.27 (2H, m), 3.18–3.09 (2H, overlapped), 2.87 (1H, ddd, $J = 15.6, 3.7, 1.8$ Hz), 1.96 (1H, ddd, $J = 15.1, 6.9, 1.8$ Hz), 1.68 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.67 (1H, overlapped).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.67 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic acetate (141)

To a stirred solution of **65** (176 mg, 0.570 mmol) in dry DCM (7.60 mL) were added DMAP (7.0 mg, 57.0 μ mol) and Ac₂O (2.03 mL, 0.627 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 19 h at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃, and then the mixture was diluted with CHCl₃. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/CHCl₃ = 1/19) to afford **141** (154 g, 77%) as a colorless amorphous solid.

For major diastereomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 8.11 (1H, br-s), 7.46 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 5.67 (1H, ddd, J = 17.4, 11.0, 6.4 Hz), 5.63 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.08 (1H, ddd, J = 10.5, 1.4, 1.4 Hz), 5.06 (1H, ddd, J = 16.9, 1.4, 1.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 5.9, 5.9 Hz), 3.77 (1H, br-s), 3.53 (1H, ddd, J = 12.4, 1.8, 1.8 Hz), 3.37 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.15–2.91 (4H, overlapped), 2.73–2.67 (1H, overlapped), 2.14 (1H, dd, J = 4.6, 4.6 Hz), 2.05 (3H, s), 1.64 (3H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz).

LRESI-MS (m/z):

C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 351.

TLC (SiO₂, AcOEt) Rf:

0.12 (UV, dyeing reagent: e).

For minor diastereomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, at rt):

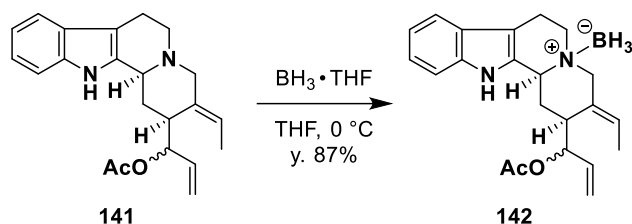
δ 7.88 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz), 5.83 (1H, ddd, J = 17.4, 10.2, 7.8 Hz), 5.63 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.32 (1H, dd, J = 10.1, 1.4 Hz), 5.24 (1H, d, J = 16.9 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 4.6, 4.6 Hz), 4.00 (1H, br-s), 3.61 (1H, ddd, J = 12.8, 1.8, 1.8 Hz), 3.25 (1H, m), 3.18 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.17–2.89 (4H, overlapped), 2.73–2.67 (1H, overlapped), 2.14 (1H, dd, J = 5.9, 5.9 Hz), 1.91 (3H, s), 1.69 (3H, dd, J = 6.9, 1.8 Hz).

LRESI-MS (m/z):

C₂₂H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺: 351.

TLC (SiO₂, AcOEt) Rf:

0.12 (UV, dyeing reagent: e).



Amine-borane complex (142)

To a stirred solution of **141** (134 mg, 0.382 μmol) in dry THF (1.92 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M in THF, 0.382 mL, 0.382 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding MeOH (0.5 mL) and stirred for 30 min, and then the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/4$ to $3/7$) to afford **142** (121 mg, 87%) as a yellow amorphous solid.

For major diastereomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.78 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 5.86 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.71 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.5, 5.9$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 4.17–4.10 (1H, overlapped), 3.78 (1H, br-s), 3.49 (1H, br-d, $J = 11.9$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.31–3.07 (4H, overlapped), 2.87 (1H, m), 2.42 (1H, ddd, $J = 15.6, 7.3, 3.7$ Hz), 2.10–2.01 (1H, overlapped), 1.99 (3H, s), 1.76 (3H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/1$) Rf:

0.61 (UV, dyeing reagent: e).

For minor diastereomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , at rt):

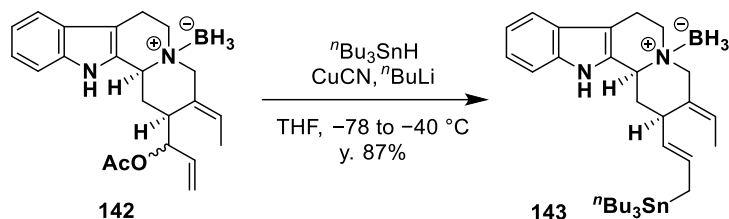
δ 7.61 (1H, br-s), 7.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 5.86 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.80 (1H, ddd, $J = 16.9, 10.1, 6.9$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 4.17–4.10 (1H, overlapped), 4.01 (1H, br-s), 3.67 (1H, br-d, $J = 13.3$ Hz), 3.59 (1H, br-d, $J = 13.3$ Hz), 3.31–3.07 (4H, overlapped), 2.93 (1H, m), 2.51 (1H, ddd, $J = 15.6, 7.3, 3.7$ Hz), 2.10–2.01 (1H, overlapped), 1.94 (3H, s), 1.80 (3H, dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BN}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 387.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/\text{hexane} = 1/1$) Rf:

0.61 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic ⁿtributylstannane (143)

To a stirred suspension of CuCN (0.862 g, 9.44 mmol) in dry THF (22.7 mL) was added dropwise a solution of ⁿBuLi (2.80 M in ⁿhexane, 6.74 mL, 18.9 mmol) over 7 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 2 h at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. After recooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ⁿBu₃SnH (5.35 mL, 19.3 mmol) was added dropwise to the mixture over 6 min. After stirring for 20 min at the same temperature, a solution of **142** (1.38 g, 3.77 mmol) in dry THF (15.0 mL) was added dropwise to the reaction mixture over 15 min. After stirring for 16 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, a buffered solution (pH 8.0 at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) of saturated aqueous NH₄Cl and ca. 30% aqueous NH₄OH was added to the reaction mixture and the resultant mixture was diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (ⁿhexane to AcOEt/ⁿhexane = 1/4 to 1/2) to afford **143** (1.96 g, 87%) as a pale yellow oil, together with recovered **142** (49.3 mg, 4%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 7.68 (1H, br-s), 7.49 (1H, d, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 1.4\text{ Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J = 8.2, 7.6\text{ Hz}$), 5.65 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 5.50 (1H, ddd, $J = 15.8, 9.0, 9.0\text{ Hz}$), 4.85 (1H, dd, $J = 15.1, 6.9\text{ Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J = 8.2, 4.1\text{ Hz}$), 3.57 (1H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$), 3.39 (1H, q, $J = 6.9\text{ Hz}$), 3.32 (1H, d, $J = 11.7\text{ Hz}$), 3.31–3.23 (2H, overlapped), 3.10 (1H, ddd, $J = 15.8, 5.5, 5.5\text{ Hz}$), 2.91 (1H, ddd, $J = 16.5, 5.5, 5.5\text{ Hz}$), 2.63 (1H, ddd, $J = 15.1, 6.2, 4.1\text{ Hz}$), 1.84 (1H, ddd, $J = 15.1, 7.6, 7.6\text{ Hz}$), 1.66 (3H, dd, $J = 6.9, 2.1\text{ Hz}$), 1.48 (2H, m), 1.40 (6H, quint, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.24 (6H, sext, $J = 7.3\text{ Hz}$), 0.86 (9H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 0.76 (6H, dd, $J = 8.3, 7.6\text{ Hz}$).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

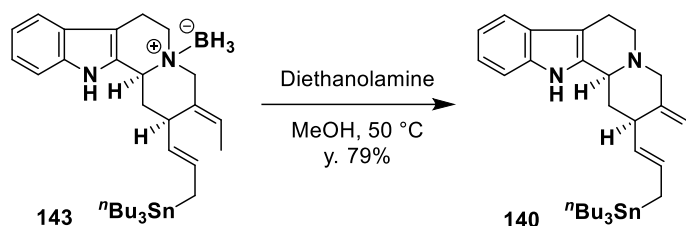
δ 136.3, 131.3, 131.2, 129.6 (t, $J = 21.7\text{ Hz}$), 126.7, 126.4, 124.9 (t, $J = 21.7\text{ Hz}$), 122.2, 119.8, 118.3, 110.9, 106.9, 61.0, 59.1, 56.9, 37.6, 32.9, 29.1 (3C, t, $J = 10.1\text{ Hz}$), 27.3 (3C, t, $J = 26.0\text{ Hz}$), 18.2, 14.1, 13.7 (3C), 13.1, 9.1 (3C, dt, $J = 7.2, 150.3\text{ Hz}$).

LRESI-MS (m/z):

C₃₂H₅₄BN₂¹²⁰Sn [$M+H$]⁺: 597.

TLC (SiO₂, AcOEt/ⁿhexane = 1/1) R_f:

0.75 (UV, dyeing reagent: e).



Allylic ⁿtributylstannane (140)

To a stirred solution of **143** (101 mg, 0.169 mmol) in dry MeOH (8.46 mL) was added diethanolamine (164 μL , 1.69 mmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 h at 50 $^\circ\text{C}$. After removal of the solvent, the residue was diluted with DCM and water. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were washed two times with water, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (MeOH/AcOEt = 1/99) to afford **140** (78.0 mg, 79%) as a pale yellow oil

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 7.69 (1H, br-s), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz), 5.59 (1H, dt, $J = 14.5, 9.0$ Hz), 5.46 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J = 15.1, 9.0$ Hz), 3.71 (1H, br-d, $J = 8.3$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.15–3.09 (2H, overlapped), 3.03 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.00 (1H, overlapped), 2.78 (1H, dt, $J = 4.1, 11.0$ Hz), 2.72 (1H, br-d, $J = 16.5$ Hz), 2.07 (1H, dt, $J = 13.1, 4.1$ Hz), 1.77 (1H, dt, $J = 13.1, 9.6$ Hz), 1.71 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.66 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 1.47 (6H, quint, $J = 7.6$ Hz), 1.29 (6H, sext, $J = 7.6$ Hz), 0.89 (9H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.84 (6H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz).

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

δ 136.0 (2C), 134.3, 128.4, 128.3, 127.5, 121.4, 121.0, 119.4, 118.1, 110.7, 108.2, 61.6, 57.4, 51.8, 43.0, 37.4, 29.2 (3C, t, $J = 10.1$ Hz), 27.4 (3C, t, $J = 26.0$ Hz), 20.6, 14.1, 13.82, 13.76 (3C), 9.2 (3C, dt, $J = 7.2, 150.3$ Hz).

IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} :

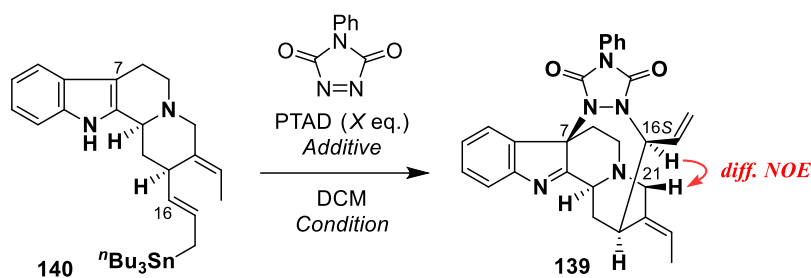
3234, 2955, 2923, 2871, 2849, 1511, 1464, 1455, 1375, 1344, 1328, 1245, 1008, 968, 871, 738, 685, 661, 633, 609.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_2^{120}\text{Sn} [\text{M}+\text{H}]^+$: 583.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.18 (UV, dyeing reagent: e).



Crosslinked urazole (**139**)

To a stirred solution of **140** (20.9 mg, 35.9 μ mol) in dry DCM (1.44 mL) was added PTAD (12.6 mg, 71.9 μ mol) at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 13 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 3/2 to 4/1 to AcOEt to MeOH/AcOEt = 1/24) to afford **139** (15.2 mg, 91%) as a yellow solid.

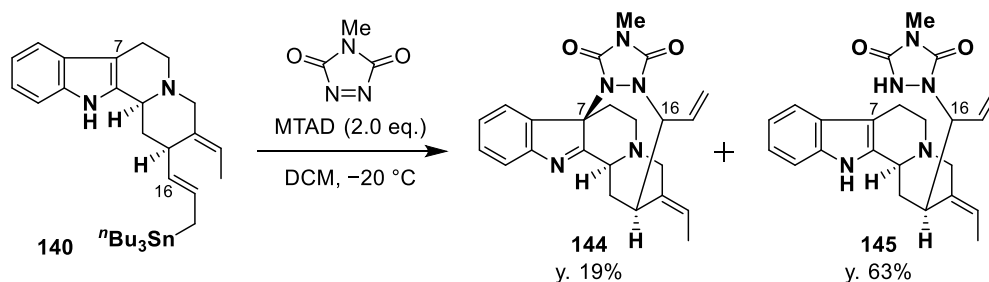
^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , at rt): δ 7.65–7.20 (9H, overlapped), 5.96 (1H, ddd, J = 17.9, 10.3, 7.6 Hz), 5.70 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.23 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.22 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 11.7, 7.6 Hz), 3.89 (1H, dd, J = 7.6, 5.5 Hz), 3.81 (1H, br-d, J = 13.1 Hz), 3.47 (1H, ddd, J = 11.7, 7.6, 3.4 Hz), 3.25 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.19–3.13 (2H, overlapped), 3.05 (1H, br-d, J = 12.4 Hz), 2.66 (1H, ddd, J = 14.5, 9.0, 4.1 Hz), 2.31 (1H, ddd, J = 13.8, 8.3, 5.5 Hz), 1.75 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.51 (1H, dt, J = 4.1, 15.1 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , at rt): δ 180.3, 154.9, 154.6, 139.0, 135.0, 132.8, 131.0, 130.1, 130.0, 129.0, 128.0, 127.5, 127.2, 126.6, 123.6, 122.4, 119.3, 72.9, 63.8, 59.0, 57.8, 50.6, 36.7, 34.9, 27.5, 14.0.

UV (MeOH) λ_{max} nm: 383.0, 261.0, 217.5.

LRESI-MS (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf: 0.39 (UV, dyeing reagent: e).



Crosslinked urazole (144) and non-crosslinked urazole (145)

To a stirred solution of **140** (15.5 mg, 26.7 μmol) in dry DCM (1.33 mL) was added MTAD (6.0 mg, 53.4 μmol) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 14 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/hexane = 3/2 to 4/1 to AcOEt to MeOH/AcOEt = 1/24 to 1/7) to afford **144** (2.0 mg, 19%, a yellow solid) and **145** (6.8 mg, 63%, a yellow solid).

For 144

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 5.86 (1H, ddd, $J = 16.5, 10.3, 7.6$ Hz), 5.63 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 10.3, 7.6$ Hz), 3.75–3.68 (2H, overlapped), 3.37 (1H, m), 3.11 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.04 (1H, m), 3.00 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 2.91 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.58 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 3.4$ Hz), 2.18 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 6.2$ Hz), 1.72 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.59 (1H, ddd, $J = 14.5, 12.4, 3.4$ Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:

0.19 (UV, dyeing reagent: e).

For 145

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 7.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.4$ Hz), 7.03 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.4$ Hz), 5.96 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.93 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.6$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 10.3, 8.3$ Hz), 3.90 (1H, br-d, $J = 12.4$ Hz), 3.82 (1H, br-d, $J = 12.4$ Hz), 3.64–3.51 (3H, overlapped), 3.10 (1H, ddd, $J = 16.5, 5.5, 5.5$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.97 (1H, overlapped), 2.33 (1H, ddd, $J = 15.1, 8.3, 3.4$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 17.9, 10.3, 8.3$ Hz), 1.79 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , at rt):

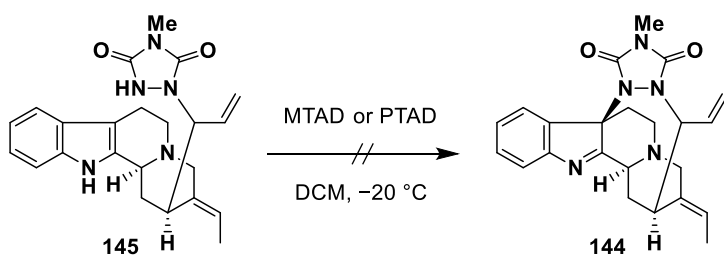
δ 158.1, 155.2, 138.5, 135.5, 133.0, 129.9, 129.4, 127.2, 123.4, 120.5, 119.0, 118.4, 112.5, 107.2, 60.8, 56.7, 55.3, 50.4, 38.3, 29.3, 25.5, 19.7, 14.6.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.

TLC (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

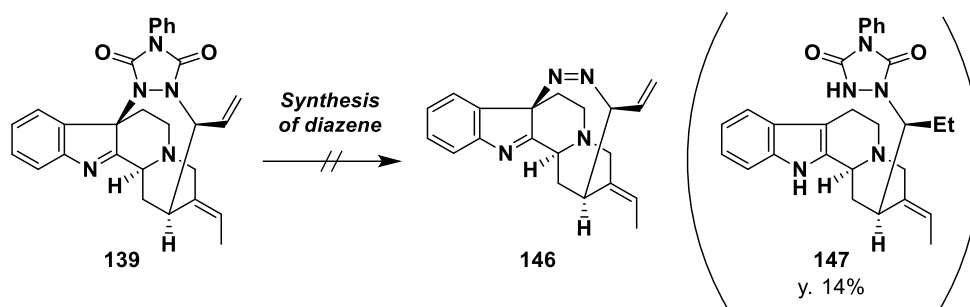
0.10 (UV, dyeing reagent: e).



Attempts at conversion of 145 into 144

Method A: To a stirred solution of **145** (6.8 mg, 16.8 μmol) in dry DCM (0.84 mL) was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ under O_2 atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 10 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/24$ to $1/7$) to recover **145** (6.5 mg, 96%).

Method A: To a stirred solution of **145** (6.5 mg, 16.0 μmol) in dry DCM (0.80 mL) was added PTAD (5.6 mg, 32.0 μmol) at -20 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 10 h at 0 $^\circ\text{C}$. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane} = 3/2$ to $4/1$ to AcOEt to $\text{MeOH}/\text{AcOEt} = 1/24$ to $1/7$): decomposed.



Typical procedure for solvolysis of urazole

To a stirred solution of **139** (5.4 mg, 11.6 μmol) in dry EtOH (0.58 mL) was added $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (28.2 μL , 580 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 24 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography [10 $\times$ 20 cm (dimensions), MeOH/ CHCl_3 = 1/30, 1/19, and 1/9, once for each mixed solvent (eluent)] to afford **147** (0.8 mg, 14%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 + 5 drops of CD_3OD , at rt):

δ 7.43–7.38 (3H, overlapped), 7.36–7.31 (2H, overlapped), 7.29 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.3, 6.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 7.6, 6.9 Hz), 5.72 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.15 (1H, m), 3.97 (1H, br-t, J = 8.3 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.40 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 15.1, 6.9 Hz), 2.83 (1H, d, J = 15.8 Hz), 2.61 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.67 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.46 (1H, m), 0.73 (3H, t, J = 7.6 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 + 5 drops of CD_3OD , at rt):

δ 154.8, 153.3, 136.6, 132.5, 130.6, 128.9, 127.6, 126.4, 125.8, 122.1, 119.5, 118.1, 111.6, 106.7, 59.8, 56.1, 53.7, 50.2, 36.2, 29.7, 28.7, 23.7, 19.1, 13.8, 10.8.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

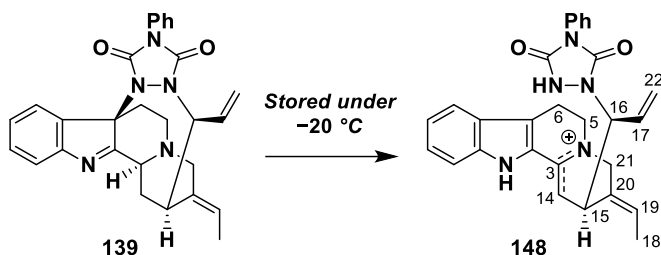
371.0, 289.5 (sh), 277.0, 220.0.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.

TLC (SiO_2 , MeOH/ CHCl_3 = 1/9) Rf:

0.06 (UV, dyeing reagent: e).



Self-decomposition of urazole bridge

^1H NMR (600 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 7.71 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.46–7.42 (2H, overlapped), 7.21 (1H, dd, $J = 8.3, 7.6$ Hz), 7.18–7.13 (3H, overlapped), 7.02–6.97 (2H, overlapped), 6.09 (1H, ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.6$ Hz, H-17), 5.87 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H-19), 5.31 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, H-22), 5.23 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-22), 4.76 (1H, br-d, $J = 17.9$ Hz, H-21), 4.71 (1H, dd, $J = 11.0, 8.3$ Hz, H-16), 4.43 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, H-21), 4.18 (1H, ddd, $J = 13.8, 8.3, 8.3$ Hz, H-5), 4.05 (1H, m, H-5), 3.79 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-15), 3.39 (1H, dd, $J = 11.0, 8.3$ Hz, H-6), 3.33 (1H, m, H-6), 1.80 (3H, dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, H-18). No protons at C14 position were observed in a ^1H -NMR spectrum probably due to iminium–enamine tautomerization in CD_3OD .

^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 165.9 (C-3), 157.3, 153.7, 143.0, 135.2, 134.8, 130.1, 129.9, 129.6, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 127.3, 125.6, 124.3, 122.9, 122.7, 119.0, 114.3, 57.4 (C-16), 57.0 (C-21), 53.2 (C-5), 35.1 (C-15), 20.3 (C-6), 13.2 (C-18).

No carbon at C14 position was observed in a ^{13}C -NMR spectrum probably due to iminium–enamine tautomerization in CD_3OD .

UV (MeOH) λ_{max} nm:

357.5, 251.0, 218.5.

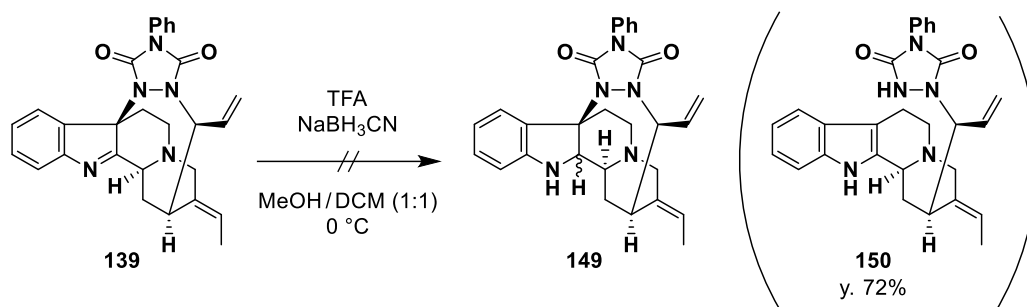
LRESI-MS (m/z):

for iminium form: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$: 466.

for enamine form: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.

TLC (SiO_2 , MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 1/9$) Rf:

0.24 (UV, dyeing reagent: e).



Bridge-broken indole (150)

To a stirred solution of **139** (28.8 mg, 61.9 μ mol) in a mixed solvent of dry MeOH/ dry DCM (1/1, 4.12 mL) were added sequentially NaBH₃CN (16.4 mg, 248 μ mol) and dry TFA (5.2 μ L, 68.1 μ mol) at 0 °C under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography [20×20 cm (dimensions), MeOH/CHCl₃ = 1/9 ×2 (eluent)] to afford **150** (20.9 mg, 72%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, at rt):

δ 10.72 (1H, s), 7.38–7.33 (5H, overlapped), 7.29 (1H, q, *J* = 4.1 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 6.93 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 5.78 (1H, ddd, *J* = 17.2, 11.0, 8.2 Hz), 5.52 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 4.69 (1H, dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz), 3.70 (1H, br-d, *J* = 13.1 Hz), 3.65 (1H, m), 3.39 (1H, dd, *J* = 10.3, 10.3 Hz), 3.05 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.8 Hz), 3.03 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 2.80 (1H, m), 2.59 (1H, br-d, *J* = 16.5 Hz), 2.55 (1H, ddd, *J* = 11.0, 11.0, 4.1 Hz), 2.25 (1H, ddd, *J* = 13.7, 8.9, 5.5 Hz), 1.85 (1H, dd, *J* = 13.7, 11.0 Hz), 1.67 (3H, d, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆, at rt):

δ 152.7, 152.6, 136.2, 135.6, 134.5, 133.7, 132.3, 128.6, 127.2, 126.5, 125.8, 121.7, 120.4, 118.3, 117.9, 117.5, 111.1, 105.6, 61.9, 57.4, 53.0, 50.9, 34.3, 30.6, 20.3, 13.2.

UV (MeOH) λ_{max} nm:

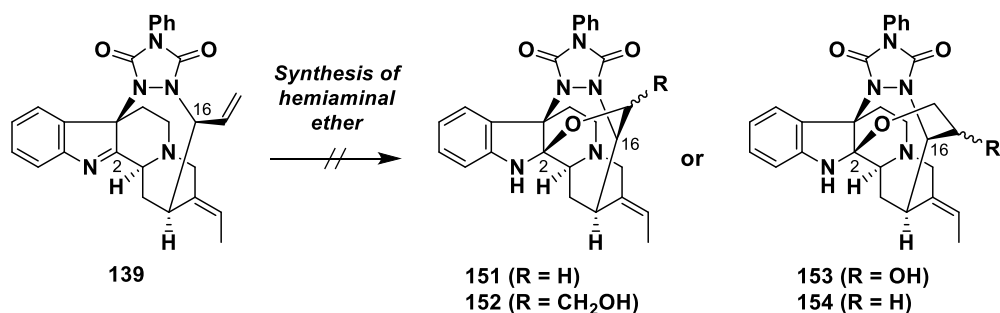
370.5, 289.0 (sh), 279.0 (sh), 272.0, 219.5.

LRESI-MS (*m/z*):

C₂₈H₃₀N₅O₂ [M+H]⁺: 468.

TLC (SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/9) R_f:

0.05 (UV, dyeing reagent: e).



Typical procedure for chemo-selective dihydroxylation

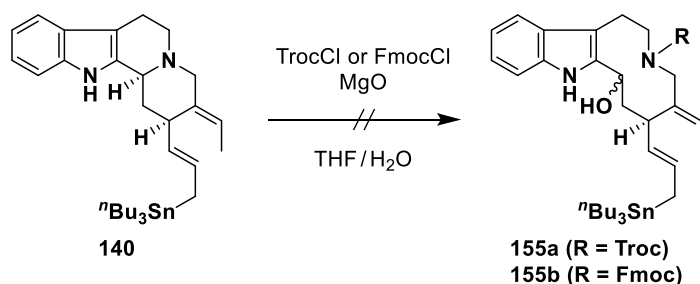
To a stirred solution of **139** (4.4 mg, 9.45 μ mol) in a mixed solvent of acetone/H₂O (5/1, 0.48 mL) were added sequentially OsO₄ (0.01 M in toluene, 4.8 μ L, 0.048 μ mol) and NMO (1.3 mg, 10.4 μ mol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 19 h at the same temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure: decomposed into **148** (p. 190).

A procedure for chemo-selective dihydroxylation with phenyl boronic acid⁵⁵

To a stirred solution of **139** (2.5 mg, 4.25 μ mol) in a mixed solvent of dry DCM/dry ^tBuOH (1/1, 0.43 mL) were added sequentially OsO₄ (0.01 M in toluene, 4.3 μ L, 0.043 μ mol), NMO (0.9 mg, 7.65 μ mol) and PhB(OH)₂ (1.6 mg, 12.8 μ mol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 19 h at the same temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure: decomposed into **148** (p. 190).

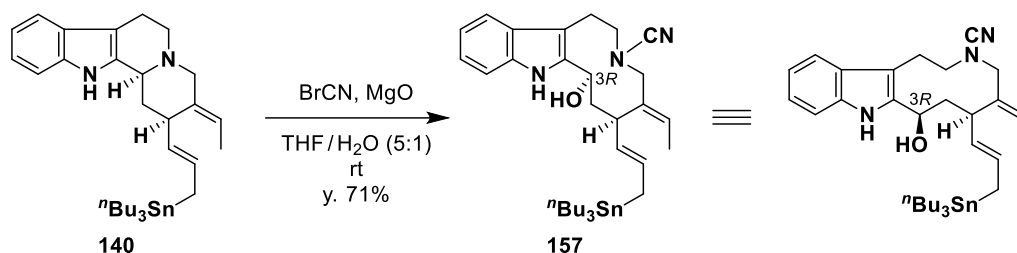
Typical procedure for chemo-selective hydroboration

To a stirred solution of **139** (3.5 mg, 7.52 μ mol) in dry THF (0.75 mL) was added BH₃ · THF (1.0 M in THF, 15.0 μ L, 15.0 μ mol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 5 h at the same temperature, the reaction mixture was evaporated under reduced pressure: decomposed.



Typical procedure for carbamation–ring cleavage sequence

To a stirred solution of **140** (10.0 μ mol) in a mixed solvent of THF/H₂O (5/1, 0.40 mL) were added MgO (2.0 mg, 50.0 μ mol) and *alkyl* chloroformate (*alkyl* = 2,2,2-trichloroethyl or 9-fluorenylmethyl, 20.0 μ mol) at 0 °C or room temperature under Ar atmosphere. After stirring for several hours at the same temperature, the reaction mixture was filtrated to remove suspended MgO, added water, and diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by appropriate chromatography: decomposed.



(3R)-Cyanamide (157)

To a stirred solution of **140** (13.5 mg, 23.2 μmol) in a mixed solvent of THF/H₂O (5/1, 0.24 mL) were added MgO (6.6 mg, 164 μmol) and BrCN (5.1 mg, 46.4 μmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 16 h hours at the same temperature, the reaction mixture was filtrated to remove suspended MgO, added water, and diluted with AcOEt. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted three times with CHCl₃. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (AcOEt/^mhexane = 3/7) to afford **157** (10.3 mg, 71%) as a yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt):

δ 8.32 (1H, br-s), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 5.56 (1H, dt, J = 15.1, 8.3 Hz), 5.17 (1H, dd, J = 15.1, 6.9 Hz), 5.05 (1H, br-t, J = 4.8 Hz), 4.99 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.73 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.36 (1H, m), 3.12 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.06 (1H, m), 2.94 (2H, overlapped), 2.41 (1H, dt, J = 6.9, 13.1 Hz), 2.23 (1H, m), 2.12 (1H, d-m, J = 13.9 Hz), 1.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (6H, quint, J = 7.6 Hz), 1.27 (6H, sext, J = 7.6 Hz), 0.88 (9H, t, J = 7.6 Hz), 0.82 (6H, dd, J = 8.3, 7.6 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, at rt):

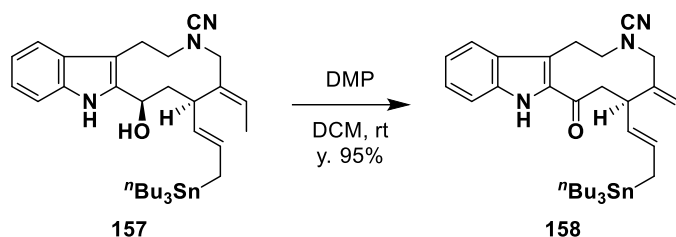
δ 138.4, 135.6, 135.3, 129.6 (t, J = 21.7 Hz), 127.9, 127.0, 125.4 (t, J = 23.1 Hz), 122.2, 119.4, 118.8, 117.9, 110.8, 108.0, 66.5, 60.4, 53.9, 42.3, 40.8, 29.1 (3C, t, J = 10.1 Hz), 27.3 (3C, t, J = 26.0 Hz), 24.0, 14.2, 14.1, 13.7 (3C), 9.2 (3C, dt, J = 7.2, 150 Hz).

LRESI-MS (m/z):

C₃₃H₅₂N₃O¹²⁰Sn [M+H]⁺: 626.

TLC (SiO₂, AcOEt/^mhexane = 1/3) Rf:

0.29 (UV, dyeing reagent: e).



2-Acyl indole (158)

To a stirred solution of **157** (5.9 mg, 9.44 μmol) in dry DCM (0.51 mL) was added DMP (5.4 mg, 12.2 μmol) at room temperature under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 15 h at the same temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and then the mixture was diluted with DCM. After separation of the two layers, the aqueous layer was extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography ($\text{AcOEt}/^m\text{hexane} = 1/3$) to afford **158** (5.6 mg, 95%) as a colorless amorphous solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , at rt):

δ 9.20 (1H, br-s), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 5.64 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.61 (1H, dddd, $J = 15.1, 8.2, 8.2, 1.4$ Hz), 5.25 (1H, dd, $J = 15.1, 5.5$ Hz), 4.13 (1H, br-ddd, $J = 11.0, 4.8, 4.8$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 14.4, 11.7$ Hz), 3.52–3.45 (2H, overlapped), 3.42 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 14.4, 4.1$ Hz), 1.74 (2H, dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz), 1.72 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.49 (6H, quint, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (6H, sext, $J = 7.6$ Hz), 0.90 (9H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.86 (6H, dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz).

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

δ 192.3, 136.0, 134.4, 132.8, 131.4, 129.9, 127.7, 127.5, 126.4, 125.4, 120.5, 120.0, 116.8, 112.3, 53.8, 52.7, 41.9, 38.2, 29.1 (3C, t, $J = 10.1$ Hz), 27.3 (3C, t, $J = 26.0$ Hz), 24.4, 14.4, 13.7 (3C), 13.2, 9.2 (3C, dt, $J = 7.2, 150$ Hz).

UV (MeOH) λ_{max} nm:

314.0, 227.0 (sh), 202.0.

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}^{120}\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 624.

TLC (SiO_2 , $\text{AcOEt}/^m\text{hexane} = 1/3$) Rf:

0.40 (UV, dyeing reagent: e).

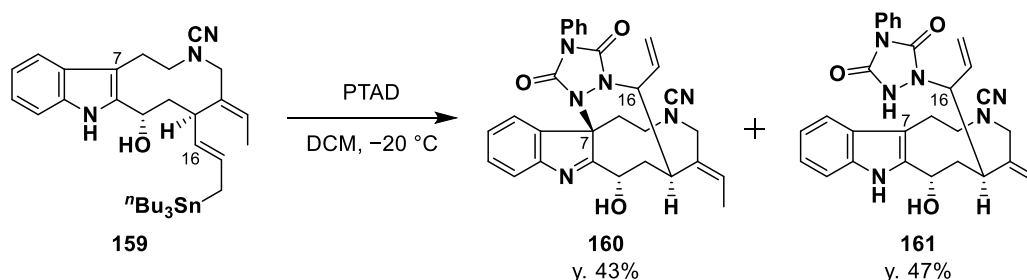
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, at rt): ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , at rt):

LRESI-MS (m/z):

$$\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}^{120}\text{Sn} [\text{M}+\text{H}]^+: 626.$$

TLC (SiO₂, AcOEt/ⁿhexane = 1/3) Rf:

0.24 (UV, dyeing reagent: e).



Crosslinked urazole (160) and non-crosslinked urazole (161)

To a stirred solution of **159** (6.0 mg, 9.61 μmol) in dry DCM (0.96 mL) was added PTAD (2.0 mg, 11.5 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$ under Ar atmosphere, and the reaction mixture was stirred for 14 h at the same temperature. The resultant mixture was evaporated under reduced pressure, and then the residue was purified by silica gel preparative thin-layer chromatography [10 $\times$ 13 cm (dimensions), AcOEt/hexane = 1/4 $\times$ 3 (eluent)] to afford **160** (2.1 mg, 43%, a pale yellow solid) and **161** (2.3 mg, 47%, a pale yellow solid).

For 160

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51–7.44 (3H, overlapped), 7.43–7.35 (3H, overlapped), 7.28 (1H, ddd, J = 8.2, 7.3, 0.9 Hz), 7.09 (1H, m), 6.19 (1H, ddd, J = 16.9, 10.5, 8.3 Hz), 5.73 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.59 (1H, d, J = 16.9 Hz), 5.49 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.61 (1H, br-s), 3.97 (1H, m), 3.74 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.73–3.58 (3H, overlapped), 3.56 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.38 (1H, m), 3.03 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J = 15.6, 4.1 Hz), 1.82 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.13 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 531.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.19 (UV, dyeing reagent: e).

For 161

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , at rt):

δ 7.52–7.47 (5H, overlapped), 7.41 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.08 (1H, ddd, J = 8.2, 7.3, 0.9 Hz), 6.99 (1H, ddd, J = 7.8, 7.3, 0.9 Hz), 5.91 (1H, m), 5.83 (1H, q, J = 6.9 Hz), 5.22 (1H, d, J = 17.2 Hz), 5.20 (1H, d, J = 10.1 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 11.4, 4.1 Hz), 4.92 (1H, overlapped with H_2O), 3.66–3.51 (4H, overlapped), 3.06–3.00 (2H, overlapped), 2.66 (1H, ddd, J = 12.4, 12.4, 4.1 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 12.8, 10.1, 4.6 Hz), 2.24 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 4.6 Hz), 1.97 (3H, d, J = 6.9 Hz).

LRESI-MS (m/z):

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 533.

TLC (SiO_2 , AcOEt) Rf:

0.10 (UV, dyeing reagent: e).

参考文献

- 1) Henry, T. A.; The Alkaloids of *Picralima Klaineana*, Pierre. Part II; [*J. Chem. Soc.*, **7**, 2759–2768 \(1932\)](#).
- 2) v. Gorup-Besanez; Notiz über ein unter dem Namen Ditaïn in den Handel gebrachtes Chininsurrogat; [*Justus Liebigs Ann. Chem.*, **176**, 88–89 \(1875\)](#).
- 3) For selected reviews of akuammiline alkaloids, see: (a) Ramirez, A.; Garcia-Rubio, S.; Current Progress in the Chemistry and Pharmacology of Akuammiline Alkaloids; [*Curr. Med. Chem.*, **10**, 1891–1915 \(2003\)](#); (b) Zhang, D.; Song, H.; Qin, Y.; Total Synthesis of Indoline Alkaloids: A Cyclopropanation Strategy; [*Acc. Chem. Res.*, **44**, 447–457 \(2011\)](#); (c) Eckermann, R.; Gaich, T.; The Akuammiline Alkaloids; Origin and Synthesis; [*Synthesis*, **45**, 2813–2823 \(2013\)](#); (d) Smith, J. M.; Moreno, J.; Boal, B. W.; Garg, N. K.; Cascade Reactions: A Driving Force in Akuammiline Alkaloid Total Synthesis; [*Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 400–412 \(2015\)](#); (e) Zi, W.; Zuo, Z.; Ma, D.; Intramolecular Dearomative Oxidative Coupling of Indoles: A Unified Strategy for the Total Synthesis of Indoline Alkaloids; [*Acc. Chem. Res.*, **48**, 702–711 \(2015\)](#); (f) Adams, G. L.; Smith, A. B. III; Chapter Three - The Chemistry of the Akuammiline Alkaloids; ed. by H.-J. Knölker; Academic Press, Inc., Amsterdam; [*The Alkaloids: Chemistry and Biology*, **76**, 171–257 \(2016\)](#); (g) Susick, R. B.; Morrill, L. A.; Picazo, E.; Garg, N. K.; Pardon the Interruption: A Modification of Fischer's Venerable -Reaction for the Synthesis of Heterocycles and Natural Products; [*Synlett*, **28**, 1–11 \(2017\)](#).
- 4) For selected biological activities, see: (a) Dutta, S. C.; Bhattacharya, S. K.; Ray, A. B.; FLOWER ALKALOIDS OF ALSTONIA SCHOLARIS; [*Planta Med.*, **30**, 86–89 \(1976\)](#); (b) Leewanich, P.; Tohda, M.; Matsumoto, K.; Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Aimi, N.; Watanabe, H.; Inhibitory effects of corymine, an alkaloidal component from the leaves of *Hunteria zeylanica*, on glycine receptors expressed in *Xenopus* oocytes; [*Eur. J. Pharmacol.*, **332**, 321–326 \(1997\)](#); (c) Hugel, G.; Royer, D.; Men-Olivier, L. L.; Richard, B.; Jacquier, M.-J.; Lévy, J.; Flow Thermolysis Rearrangements in the Indole Alkaloid Series: Strictamine and Akuammicine Derivatives. The Absolute Configurations of Ngouniensine and *epi*-Ngouniensine; [*J. Org. Chem.*, **62**, 578–583 \(1997\)](#); (d) Jagetia, G. C.; Baliga, M. S.; Venkatesh, P.; Ulloor, J. N.; Mantena, S. K.; Genebriera, J.; Mathuram, V.; Evaluation of the cytotoxic effect of the monoterpene indole alkaloid echitamine in-vitro and in tumour-bearing mice; [*J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 1213–1219 \(2005\)](#); (e) Subramaniam, G.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Koyano, T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S.; Biologically Active Aspidofractinine, Rhazinilam, Akuammiline, and Vincorine Alkaloids from *Kopsia*; [*J. Nat. Prod.*, **70**, 1783–1789 \(2007\)](#); (f) Arai, H.; Hirasawa, Y.; Rahman, A.; Kusumawati, I.; Zaini, N. C.; Sato, S.; Aoyama, C.; Takeo, J.; Morita, H.; Alstiphyllanines E–H, picraline and ajmaline-type alkaloids from *Alstonia macrophylla* inhibiting sodium glucose cotransporter; [*Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 2152–2158 \(2010\)](#); (g) Zaima, K.; Koga, I.; Iwasawa, N.; Hosoya, T.; Hirasawa, Y.; Kaneda, T.; Ismail, I. S.; Lajis, N. H.; Morita, H.; Vasorelaxant activity of indole

- alkaloids from *Tabernaemontana dichotoma*; [J. Nat. Med., 67, 9–16 \(2013\)](#); (h) Zhang, L.; Zhang, C.-J.; Zhang, D.-B.; Wen, J.; Zhao, X.-W.; Li, Y.; Gao, K.; An unusual indole alkaloid with anti-adenovirus and anti-HSV activities from *Alstonia scholaris*; [Tetrahedron Lett., 55, 1815–1817 \(2014\)](#).
- 5) For selected total synthesis of akuammiline alkaloids, see: (a) Moreno, J.; Picazo, E.; Morrill, L. A.; Smith, J. M.; Garg, N. K.; Enantioselective Total Syntheses of Akuammiline Alkaloids (+)-Strictamine, (–)-2(S)-Cathafoline, and (–)-Aspidophylline A; [J. Am. Chem. Soc., 138, 1162–1165 \(2016\)](#); (b) Ren, W.; Wang, Q.; Zhu, J.; Total Synthesis of (±)-Strictamine; [Angew. Chem. Int. Ed., 55, 3500–3503 \(2016\)](#); (c) Xie, X.; Wei, B.; Li, G.; Zu, L.; Unified Total Syntheses of Structurally Diverse Akuammiline Alkaloids; [Org. Lett., 19, 5430–5433 \(2017\)](#); (d) Xiao, T.; Chen, Z.-T.; Deng, L.-F.; Zhang, D.; Liu, X.-Y.; Song, H.; Qin, Y.; Formal total synthesis of the akuammiline alkaloid (+)-strictamine; [Chem. Commun., 53, 12665–12667 \(2017\)](#); (e) Li, W.; Chen, Z.; Yu, D.; Peng, X.; Wen, G.; Wang, S.; Xue, F.; Liu, X.-Y.; Qin, Y.; Asymmetric Total Syntheses of the Akuammiline Alkaloids (–)-Strictamine and (–)-Rhazinoline; [Angew. Chem. Int. Ed., 58, 6059–6062 \(2019\)](#); (f) Chen, Z.-T.; Xiao, T.; Tang, P.; Zhang, D.; Qin, Y.; Total synthesis of akuammiline alkaloid (+)-strictamine; [Tetrahedron, 74, 1129–1134 \(2018\)](#); (g) Sato, K.; Takanashi, N.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; FORMAL TOTAL SYNTHESIS OF (±)-STRICTAMINE; [Heterocycles, 97, 365–382 \(2018\)](#), and references cited therein; (h) Picazo, E.; Morrill, L. A.; Susick, R. B.; Moreno, J.; Smith, J. M.; Garg, N. K.; Enantioselective Total Syntheses of Methanoquinolizidine-Containing Akuammiline Alkaloids and Related Studies; [J. Am. Chem. Soc., 140, 6483–6492 \(2018\)](#); (i) Zhang, X.; Kakde, B. N.; Guo, R.; Yadav, S.; Gu, Y.; Li, A.; Total Syntheses of Echitamine, Akuammiline, Rhazicine, and Pseudoakuammigine; [Angew. Chem. Int. Ed., 58, 6053–6058 \(2019\)](#); (j) Zhang, B.; Wang, X.; Li, C.; Enantioselective Total Synthesis of (+)-Corymine and (–)-Deformylcorymine; [J. Am. Chem. Soc., 142, 3269–3274 \(2020\)](#).
- 6) For selected synthetic studies on strictamine or related methanoquinolizidine-containing alkaloids, see: (a) Dolby, L. J.; Esfandiari, Z.; Model Studies of the Synthesis of Echitamine and Related Indole Alkaloids; [J. Org. Chem., 37, 43–46 \(1972\)](#); (b) Dolby, L. J.; Nelson, S. J.; Model Studies of the Synthesis of Echitamine and Related Indole Alkaloids. II; [J. Org. Chem., 38, 2882–2887 \(1973\)](#); (c) Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; López, M.; Bosch, J.; STUDIES ON THE SYNTHESIS OF AKUAMMILINE-TYPE ALKALOIDS. CONSTRUCTION OF THE HEXAHYDRO-1,5-METHANOAZOCINO[3,4-*b*]INDOLE FRAGMENT; [Tetrahedron Lett., 29, 2361–2364 \(1988\)](#); (d) Koike, T.; Takayama, H.; Sakai, S.; Synthetic Studies on the Picraline-Type Indole Alkaloids-I : Improved Synthesis of C-Mavacurine-Type Compounds and a New Skeletal Rearrangement in a Corynanthe-Type Derivative; [Chem. Pharm. Bull., 39, 1677–1681 \(1991\)](#); (e) Lévy, J.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y.; Royer, D.; Toupet, L.; Diels-Alder Reaction of a 2-Vinyltryptamine: An Approach to the Echitamine Ring System; [Synlett, 1992, 601–602 \(1992\)](#); (f) Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Ramírez, A.; Bosch, J.; Synthetic Efforts toward Akuammiline Alkaloids from Tetracyclic 6,7-Seco Derivatives; [J. Org. Chem., 61, 1239–1251 \(1996\)](#); (g)

- Llopert, C. C.; Joule, J. A.; Synthetic studies related to the akuammiline alkaloids; [ARKIVOC](#), **10**, 20–38 (2004); (h) Yasui, Y.; Kinugawa, T.; Takemoto, Y.; Synthetic studies on vincorine: access to the 3a,8a-dialkyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole skeleton; [Chem. Commun.](#), **45**, 4275–4277 (2009); (i) Edwankar, R. V.; Edwankar, C. R.; Namjoshi, O. A.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M.; Brønsted Acid Mediated Cyclization of Enaminones. Rapid and Efficient Access to the Tetracyclic Framework of the *Strychnos* Alkaloids; [J. Nat. Prod.](#), **75**, 181–188 (2012); (j) Watanabe, T.; Umezawa, N.; Kato, N.; Higuchi, T.; Synthesis of the Carbon Framework of Scholarisine A by Intramolecular Oxidative Coupling; [Chem. Eur. J.](#), **19**, 4255–4261 (2013); (k) Komatsu, Y.; Yoshida, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H.; Synthetic studies on strictamine: unexpected oxidation of tertiary amine in Ru-catalyzed ring-closing olefin metathesis; [Tetrahedron Lett.](#), **54**, 377–380 (2013); (l) Kawano, M.; Kiuchi, T.; Negishi, S.; Tanaka, H.; Hoshikawa, T.; Matsuo, J.; Ishibashi, H.; Regioselective Inter- and Intramolecular Formal [4+2] Cycloaddition of Cyclobutanones with Indoles and Total Synthesis of (±)-Aspidospermidine; [Angew. Chem. Int. Ed.](#), **52**, 906–910 (2013); (m) Li, Q.; Li, G.; Ma, S.; Feng, P.; Shi, Y.; An Approach to the Skeleton of Aspidophylline A; [Org. Lett.](#), **15**, 2601–2603 (2013); (n) Ren, W.; Tappin, N.; Wang, Q.; Zhu, J.; Synthetic Study towards Strictamine: The Oxidative Coupling Approach; [Synlett](#), **24**, 1941–1944 (2013); (o) Andreansky, E. S.; Blakey, S. B.; An Iminium Ion Cascade Annulation Strategy for the Synthesis of Akuammiline Alkaloid Pentacyclic Core Structures; [Org. Lett.](#), **18**, 6492–6495 (2016); (p) Jarret, M.; Abou-Hamdan, H.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G.; Bioinspired Early Divergent Oxidative Cyclizations toward Pleiocarpamine, Talbotine, and Strictamine; [Org. Lett.](#), **23**, 1355–1360 (2021).
- 7) Schnoes, H. K.; Biemann, K.; Mokry, J.; Kompis, I.; Chatterjee, A.; Ganguli, G.; Strictamine; [J. Org. Chem.](#), **31**, 1641–1642 (1966).
- 8) Suzuki, K.; Aspidosperma属インドールアルカロイド Subincanadine類の不斉全合成研究; [Dissertation, Chiba university](#) (2008).
- 9) (a) Takanashi, N.; Suzuki, K.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Total synthesis of conolidine and apparicine; [Tetrahedron Lett.](#), **57**, 375–378 (2016); (b) 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.](#), **18**, 1912–1915 (2016).
- 10) Takanashi, N.; 金触媒環化反応を基盤としたモノテルペノイドインドールアルカロイドの全合成研究; [Dissertation, Chiba university](#) (2016).
- 11) (a) Takayama, H.; Watanabe, F.; Kitajima, M.; Aimi, N.; A Radical Cyclization Strategy for the Concise Total Synthesis of (±)-Geissoschizine; [Tetrahedron Lett.](#), **38**, 5307–5310 (1997); (b) Zhu, C.; Liu, Z.; Chen, G.; Zhang, K.; Ding, H.; Total Synthesis of Indole Alkaloid Alsmaphorazine D; [Angew. Chem. Int. Ed.](#), **54**, 879–882 (2015); (c) Wang, T.; Cook, J. M.; General Approach for the Synthesis of Sarpagine/Ajmaline Indole Alkaloids. Stereospecific Total Synthesis of the Sarpagine Alkaloid (+)-Vellosimine; [Org. Lett.](#), **2**, 2057–2059 (2000); (d) Teng, M.; Zi, W.; Ma, D.; Total Synthesis of the Monoterpenoid Indole Alkaloid (±)-Aspidophylline A; [Angew. Chem.](#)

- [*Int. Ed.*, **53**, 1814–1817 \(2014\).](#)
- 12) Yin, W.; Kabir, M. S.; Wang, Z.; Rallapalli, S. K.; Ma, J.; Cook, J. M.; Enantiospecific Total Synthesis of the Important Biogenetic Intermediates along the Ajmaline Pathway, (+)-Polyneuridine and (+)-Polyneuridine Aldehyde, as well as 16-Epivelloimine and Macusine A; [*J. Org. Chem.*, **75**, 3339–3349 \(2010\).](#)
 - 13) Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A.; Indium(III) Chloride–Sodium Borohydride System: A Convenient Radical Reagent for an Alternative to Tributyltin Hydride System; [*J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 906–907 \(2002\).](#)
 - 14) Sakai, N.; Fujii, K.; Nabeshima, S.; Ikeda, R.; Konakahara, T.; Highly selective conversion of nitrobenzenes using a simple reducing system combined with a trivalent indium salt and a hydrosilane; [*Chem. Commun.*, **46**, 3173–3175 \(2010\).](#)
 - 15) Sustmann, R.; Hopp, P.; Holl, P.; REACTIONS OF ORGANIC HALIDES WITH OLEFINS UNDER Ni⁰-CATALYSIS. FORMAL ADDITION OF HYDROCARBONS TO CC-DOUBLE BONDS; [*Tetrahedron Lett.*, **30**, 689–692 \(1989\).](#)
 - 16) Jones, S. B.; Simmons, B.; MacMillan, D. W. C.; Nine-Step Enantioselective Total Synthesis of (+)-Minfiensine; [*J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 13606–13607 \(2009\).](#)
 - 17) (a) Mastalerz, H.; Palladium-Catalyzed Conversion of Esters of 4-(Trimethylsilyl)-2-buten-1-ol to Trimethylsilyl Esters: a New Carboxyl Protecting Group; [*J. Org. Chem.*, **49**, 4092–4094 \(1984\);](#)
(b) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speclamp, W. N.; DIASTEREOSELECTIVE ALKYLATION OF THE DIANION OF 5-ETHOXY-4(S)-HYDROXY-1-ISOPROPYL-2-PYRROLIDINONE; SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY PURE AZABICYCLES; [*Tetrahedron Lett.*, **28**, 1581–1584 \(1987\).](#)
 - 18) Robinson, R.; A Synthesis of Tropinone; [*J. Chem. Soc., Trans.*, **111**, 762–768 \(1917\).](#)
 - 19) Scott, A. I.; Biosynthesis of the Indole Alkaloids; [*Acc. Chem. Res.*, **3**, 151–157 \(1970\).](#)
 - 20) Takayama, H.; Watanabe, T.; Seki, H.; Aimi, N.; Sakai, S.; Geissoschizine Revisited - Definite Proof of Its Stereostructure; [*Tetrahedron Lett.*, **33**, 6831–6834 \(1992\).](#)
 - 21) (a) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.; ORGANIC SYNTHESSES BY MEANS OF NOBEL METAL COMPOUNDS XVII. REACTION OF π -ALLYLPALLADIUM CHLORIDE WITH NUCLEOPHILES; [*Tetrahedron Lett.*, **6**, 4387–4388 \(1965\);](#) (b) Trost, B. M.; Fullerton, T. J.; New Synthetic Reactions. Allylic Alkylation; [*J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 292–294 \(1973\);](#) (c) Trost, B. M.; Zhang, Y.; Molybdenum-Catalyzed Asymmetric Allylation of 3-Alkyloxindoles: Application to the Formal Total Synthesis of (–)-Physostigmine; [*J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4590–4591 \(2006\);](#) (d) Lyothier, I.; Defieber, C.; Carreira, E. M.; Iridium-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Allylic Alcohols: Silanolates as Hydroxide Equivalents; [*Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6204–6207 \(2006\);](#) (e) Zhou, S.; Chen, H.; Luo, Y.; Zhang, W.; Li, A.; Asymmetric Total Synthesis of Mycoleptodiscin A; [*Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 6878–6882 \(2015\);](#) (f) Liang, X.; Jiang, S.-Z.; Wei, K.; Yang, Y.-R.; Enantioselective Total Synthesis of (–)-Alstoscholarisine A; [*J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 2560–2562 \(2016\);](#) (g) Jiang, S.-Z.; Zeng, X.-Y.; Liang, X.; Lei, T.; Wei, K.; Yang, Y.-R.; Iridium-Catalyzed Enantioselective Indole Cyclization:

- Application to the Total Synthesis and Absolute Stereochemical Assignment of (–)-Aspidophylline A; [Angew. Chem. Int. Ed., 55, 4044–4048 \(2016\)](#); (h) Rössler, S. L.; Schreib, B. S.; Ginterseder, M.; Hamilton, J. Y.; Carreira, E. M.; Total Synthesis and Stereochemical Assignment of (+)-Broussonetine H; [Org. Lett., 19, 5533–5536 \(2017\)](#); (i) Bandini, M.; Eichholzer, A.; Enantioselective Gold-Catalyzed Allylic Alkylation of Indoles with Alcohols: An Efficient Route to Functionalized Tetrahydrocarbazoles; [Angew. Chem. Int. Ed., 48, 9533–9537 \(2009\)](#); (j) Zhang, X.; Liu, W.-B.; Wu, Q.-F.; You, S.-L.; Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Allylic Dearomatization Reaction of Indole Derivatives; [Org. Lett., 15, 3746–3749 \(2013\)](#).
- 22) Zhang, L.; Wang, Y.; Yao, Z.-J.; Wang, S.; Yu, Z.-X.; Kinetic or Dynamic Control on a Bifurcating Potential Energy Surface? An Experimental and DFT Study of Gold-Catalyzed Ring Expansion and Spirocyclization of 2-Propargyl- β -tetrahydrocarbolines; [J. Am. Chem. Soc., 137, 13290–13300 \(2015\)](#).
- 23) Tarselli, M. A.; Raehal, K. M.; Brasher, A. K.; Streicher, J. M.; Groer, C. E.; Cameron, M. D.; Bohn, L. M.; Micalizio, G. C.; Synthesis of conolidine, a potent non-opioid analgesic for tonic and persistent pain; [Nature Chem., 3, 449–453 \(2011\)](#).
- 24) Martin, S. F.; Benage, B.; Hunter, J. E.; A Concise Strategy for the Syntheses of Indole Alkaloids of the Heteroyohimbold and Corynantheoid Families. Total Syntheses of ($\pm$)-Tetrahydroalstonine, ($\pm$)-Cathenamine and ($\pm$)-Geissoschizine; [J. Am. Chem. Soc., 110, 5925–5927 \(1988\)](#).
- 25) Bekish, A. V.; Prokhorevich, K. N.; Kulinkovich, O. G.; Transformation of esters into allyl halides via substituted cyclopropanols. Application in the synthesis of (2*S*,3*R*,7*R*/*S*)-3,7-dimethyltridec-2-yl acetate and propionate, sex attractants of pine sawfly *Diprion pini*; [Tetrahedron Lett., 45, 5253–5255 \(2004\)](#).
- 26) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Catalytic Ring-Closing Metathesis of Functionalized Dienes by a Ruthenium Carbene Complex; [J. Am. Chem. Soc., 115, 9856–9857 \(1993\)](#).
- 27) Vo, C.-V. T.; Mikutis, G.; Bode, J. W.; SnAP Reagents for the Transformation of Aldehydes into Substituted Thiomorpholines—An Alternative to Cross-Coupling with Saturated Heterocycles [Angew. Chem. Int. Ed., 52, 1705–1708 \(2013\)](#).
- 28) Maeda, M.; 鎮痛活性を有するMitragyna属インドールアルカロイド、Mitragynineの不斉全合成; *Master thesis*, Chiba university (2016).
- 29) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y.; Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride; [J. Am. Chem. Soc., 111, 4392–4398 \(1989\)](#).
- 30) Bhaskararao, B.; Sanoj, R. B.; Origin of Stereodivergence in Cooperative Asymmetric Catalysis with Simultaneous Involvement of Two Chiral Catalysts; [J. Am. Chem. Soc., 137, 15712–15722 \(2015\)](#).
- 31) (a) Hamilton, J. Y.; Hauser, N.; Sarlah, D.; Carreira, E. M.; Iridium-Catalyzed Enantioselective Allyl–Allylsilane Cross-Coupling; [Angew. Chem. Int. Ed., 53, 10759–10762 \(2014\)](#); (b) Defieber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M.; Iridium-Catalyzed Synthesis of Primary Allylic Amines from Allylic Alcohols: Sulfamic Acid as Ammonia Equivalent; [Angew. Chem. Int. Ed.,](#)

- [46, 3139–3143 \(2007\)](#).
- 32) (a) Jarret, M.; Tap, A.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G.; Bioinspired Oxidative Cyclization of the Geissoschizine Skeleton for the Total Synthesis of (–)-17-nor-Excelsinidine; [Angew. Chem. Int. Ed., 57, 12294–12298 \(2018\)](#); (b) Yuan, L.; Chen, L.; Yan, X.; Gao, K.; Wang, X.; Palladium catalyzed reductive Heck coupling and its application in total synthesis of (–)-17-nor-excelsinidine; [RSC Adv., 11, 7570–7574 \(2021\)](#).
- 33) (a) Wenkert, E.; Roychaudhuri, D. K.; THE C-3 CONFIGURATION OF CERTAIN INDOLE ALKALOIDS; [J. Am. Chem. Soc., 78, 6417–6418 \(1956\)](#); (b) Bohlmann, F.; Weise, W.; Sander, H.; Hanke, H.-G.; Winterfelt, E.; LUPINEN-ALKALOIDE, V. SYNTHÈSE DES DL-APHYLLINS, DES DL-DESOXY-LUPANOLINS SOWIE WEITERER VERTRETER UND ABKÖMMLINGE DER C₁₅-LUPINEN-ALKALOIDE; [Chem. Ber., 90, 653–663 \(1957\)](#).
- 34) (a) Dolby, L. J.; Sakai, S.; A Novel C–D Ring Cleavage of Dihydrocorynantheine Derivatives; [J. Am. Chem. Soc., 86, 1890–1891 \(1964\)](#); (b) *Idem*; A New C–D Ring Cleavage of Dihydrocorynantheine Derivatives. The Partial Synthesis of the Dihydroburnamicine Ring System; [J. Am. Chem. Soc., 86, 5362–5363 \(1964\)](#); (c) *Idem*; THE C–D RING CLEAVAGE OF DIHYDROCORYNANTHEINE DERIVATIVES: THE PARTIAL SYNTHESIS OF DIHYDROBURNAMICINE; [Tetrahedron, 23, 1–9 \(1967\)](#); (d) Foster, G. H.; Harley-Mason, J.; Waterfield, W. R.; Two New Cleavages of Hexahydroindolopyrrocoline leading to Systems containing a Nine-membered Ring; [Chem. Commun. \(London\), 21a \(1967\)](#); (e) Albright, J. D.; Goldman, L.; Alkaloid Studies. V. Reaction of Tertiary Amines with Cyanogen Bromide Under Solvolytic Conditions; [J. Am. Chem. Soc., 91, 4317–4318 \(1969\)](#).
- 35) (a) Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssié, P.; Rhodium(II) Carboxylates: Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates; [Synthesis, 1976, 600–602 \(1976\)](#); (b) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P.; Transition-metal-catalysed Reactions of Diazoesters. Insertion into C–H Bonds of Paraffins by Carbenoids; [J. Chem. Soc., Chem. Commun., 688–689 \(1981\)](#); (c) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L.; Asymmetric Synthesis of Tropanes by Rhodium-Catalyzed [4 + 3] Cycloaddition; [J. Am. Chem. Soc., 129, 10312–10313 \(2007\)](#).
- 36) (a) Levin, S.; Nani, R. R.; Reisman, S. E.; Enantioselective Total Synthesis of (+)-Salvileucalin B; [J. Am. Chem. Soc., 133, 774–776 \(2011\)](#); (b) Koizumi, Y.; Kobayashi, H.; Wakimoto, T.; Furuta, T.; Fukuyama, T.; Kan, T.; Total Synthesis of (–)-Serotobenine; [J. Am. Chem. Soc., 130, 16854–16855 \(2008\)](#); (c) Miller, L. C.; Ndungu, J. M.; Sarpong, R.; Parallel Kinetic Resolution Approach to the Cyathane and Cyanthiwigin Diterpenes Using a Cyclopropanation/Cope Rearrangement; [Angew. Chem. Int. Ed., 48, 2398–2402 \(2009\)](#).
- 37) For selected total synthesis of geissoschizine, see: (a) Yamada, K.; Aoki, K.; Kato, T.; Uemura, D.; van Tamelen, E. E.; Total Synthesis of the Alkaloid (±)-Geissoschizine; [J. Chem. Soc., Chem. Commun., 908–909 \(1974\)](#); (b) Bohlmann, C.; Bohlmann, R.; Rivera, E. G.; Vogel, C.; Manandhar, M. D.; Winterfeldt, E.; Reaktionen an Indolderivaten, LIII. Enantioselective Totalsynthese von (+)-Geissoschizin und (–)-Geissoschizol; [Liebigs Ann. Chem., 1985,](#)

- [1752–1763 \(1985\)](#); (c) Overman, L. E.; Robichaud, A. J.; Total Syntheses of (+)-Geissoschizine, (±)-Geissoschizine, and (±)-(Z)-isositsirikine. Stereocontrolled Synthesis of Exocyclic Double Bonds by Stereospecific Iminium Ion-Vinylsilane Cyclizations; [J. Am. Chem. Soc., 111, 300–308 \(1989\)](#); (d) Wenkert, E.; Guo, M.; Pestchanker, M. J.; Shi, Y.-J.; Vankar, Y. D.; Preparation and H(3) Isomerization of C(15)-Substituted Deplancheine Derivatives. Synthesis of Geissoschizol and Geissoschizine; [J. Org. Chem., 54, 1166–1174 \(1989\)](#); (e) Li, L.; Aibibula, P.; Jia, Q.; Jia, Y.; Total Syntheses of Naucleamides A–C and E, Geissoschizine, Geissoschizol, (E)-Isositsirikine, and 16-*epi*-(E)-Isositsirikine; [Org. Lett., 19, 2642–2645 \(2017\)](#).
- 38) For Gaussian 16, Revision A.03: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- For GaussView, Version 6: Dennington, R.; Keith, T. A.; Millam, J. M.; Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
- 39) (a) CONFLEX 7, Rev. D: Goto, H.; Obata, S.; Nakayama, N.; Ohta, K.; Conflex Corp., Tokyo, Japan, 2012; (b) Osawa, E.; Goto, H.; Oishi, T.; Ohtsuka, Y.; Chuman, T.; Application of molecular mechanics to natural product chemistry; [Pure Appl. Chem., 61, 597–600 \(1989\)](#); (c) Goto, H.; Osawa, E.; Corner Flapping: A Simple and Fast Algorithm for Exhaustive Generation of Ring Conformations; [J. Am. Chem. Soc., 111, 8950–8951 \(1989\)](#); (d) *Idem*; An Efficient Algorithm for Searching Low-energy Conformers of Cyclic and Acyclic Molecules; [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 187–198 \(1993\)](#).
- 40) Doyle, M. P.; Ene, D. G.; Forbes, D. C.; Tedrow, J. S.; Highly Enantioselective Oxonium Ylide Formation and Stevens Rearrangement Catalyzed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamidates; [Tetrahedron Lett., 38, 4367–4370 \(1997\)](#).
- 41) Chen, D.; Zhang, X.; Qi, W.-Y.; Xu, B.; Xu, M.-H.; Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Carbene Insertion into B–H Bonds: Highly Enantioselective Access to Functionalized Organoboranes; [J. Am. Chem. Soc., 137, 5268–5271 \(2015\)](#).
- 42) (a) Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Tran, A.; Ligand Effects on Dirhodium(II) Carbene Reactivities. Highly Effective Switching Between Competitive Carbenoid Transformations; [J. Am. Chem. Soc., 115, 8669–8680 \(1993\)](#); (b) Lombard, F. J.; Coster, M. J.; Rhodium(II)-catalysed intramolecular C–H

- insertion α - to oxygen: reactivity, selectivity and applications to natural product synthesis; [Org. Biomol. Chem.](#), **13**, 6419–6431 (2015).
- 43) Aller, E.; Cox, G. G.; Miller, D. J.; Moody, C. J.; Diastereoselectivity in the O–H Insertion Reactions of Rhodium Carbenoids Derived from Phenyl diazoacetates of Homochiral Alcohols; [Tetrahedron Lett.](#), **35**, 5949–5952 (1994).
- 44) (a) Hesse, M.; von Philipsborn, W.; Schumann, D.; Spitteller, G.; Spitteller-Friedmann, M.; Taylor, W. I.; Schmid, H.; Karrer, P.; Die Strukturen von C-Fluorocurin, C-Mavacurin und Pleiocarpamin; [Helv. Chim. Acta](#), **47**, 878–911 (1964); (b) Keawpradub, N.; Houghton, P. J.; Eno-Amooquaye, E.; Burke, P. J.; Activity of Extracts and Alkaloids of Thai *Alstonia* Species Against Human Lung Cancer Cell Lines; [Planta Med.](#), **63**, 97–101 (1997); (c) Massiot, G.; Thépenier, P.; Jacquier, M.-J.; Men-Olivier, L. L.; Delaude, C.; NORMAVACURINE AND MINFIENSINE, TWO NEW ALKALOIDS WITH C₁₉H₂₂N₂O FORMULA FROM *STRYCHNOS* SPECIES; [Heterocycles](#), **29**, 1435–1438 (1989); (d) Tits, M.; Franz, M.; Tavernier, D.; Angenot, L.; Les alcaloïdes quaternaires majoritaires du *Strychnos variabilis* du Zaïre; [Planta Med.](#), **42**, 371–374 (1981).
- 45) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M.; Mechanism of C–H Bond Activation/C–C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate; [J. Am. Chem. Soc.](#), **124**, 7181–7192 (2002).
- 46) Nani, R. R.; Reisman, S. E.; α -Diazo- β -ketonitriles: Uniquely Reactive Substrates for Arene and Alkene Cyclopropanation; [J. Am. Chem. Soc.](#), **135**, 7304–7311 (2013).
- 47) Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B.; Stereoselective Rh₂(S-IBAZ)₄-Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes, Alkynes, and Allenes: Asymmetric Synthesis of Diacceptor Cyclopropylphosphonates and Alkylidenecyclopropanes; [J. Am. Chem. Soc.](#), **135**, 1463–1470 (2013).
- 48) (a) Singh, R. R.; Liu, R.-S.; Gold-catalyzed oxidative couplings of two indoles with one aryl diazo cyanide under oxidant-free conditions; [Chem. Commun.](#), **53**, 4593–4596 (2017); (b) Kale, B. S.; Lee, H.-F.; Liu, R.-S.; A Sequential Route to Cyclopentenones from 1,6-Enynes and Diazo Ketones through Gold and Rhodium Catalysis; [Adv. Synth. Catal.](#), **359**, 402–409 (2017); (c) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T.; *N,N'*-Ditosylhydrazine: A Convenient Reagent for Facile Synthesis of Diazoacetates; [Org. Lett.](#), **9**, 3195–3197 (2007); (d) Myers, E. L.; Raines, R. T.; A Phosphine-Mediated Conversion of Azides into Diazo Compounds; [Angew. Chem. Int. Ed.](#), **48**, 2359–2363 (2009).
- 49) (a) Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; A NEW THERMAL PERICYCLIC CARBON TRANSFER CAPABLE OF CREATING QUATERNARY SITES; [Tetrahedron Lett.](#), **14**, 3609–3610 (1973); (b) Kjell, D. P.; Sheridan, R. S.; Diazabenzosemibullvalene. A Precursor to the Benzoprefulvene Biradical and Indenylmethylene; [J. Am. Chem. Soc.](#), **108**, 4111–4114 (1986); (c) Pompeo, M. M.; Cheah, J. H.; Movassaghi, M.; [J. Am. Chem. Soc.](#), **141**, 14411–14420 (2019), and references cited therein.
- 50) Sun, W. Y.; Hu, J. Q.; Shi, Y. P.; 1-(Methyldithiocarbonyl)imidazole: A Reagent of S-

- Methyldithiocarbonylation; [Synlett, 1997, 1279–1280 \(1997\)](#).
- 51) (a) Wilson, R. M.; Hengge, A.; THE CHEMISTRY OF AN AZOMETHINE IMINE DERIVED FROM 2,3-DIMETHYLINDOLE AND *N*-PHENYL TRIAZOLINEDIONE. A NEW AND FACILE CONDENSATION METHOD; [Tetrahedron Lett., 26, 3673–3676 \(1985\)](#); (b) Dang, H.-S.; Davies, A. G.; Ene Reactions of Allylic Tin Compounds with Singlet Oxygen and with 4-Phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione; [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2011–2020 \(1991\)](#).
- 52) MTAD was synthesized according to the methods described in the following literatures: (a) Breton, G. W.; Turlington, M.; Alternative synthetic routes to *N*-methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (MeTAD) and other triazolinedione derivatives; [Tetrahedron Lett., 55, 4661–4663 \(2014\)](#); (b) Zolfigol, M. A.; Bagherzadeh, M.; Chehardoli, G.; Mallakpour, S. E.; OXIDATION OF URAZOLES UNDER MILD AND HETEROGENEOUS CONDITIONS WITH KHSO₅ AND NaNO₂; [Synth. Commun., 31, 1149–1154 \(2001\)](#).
- 53) Koike, T.; 生合成的化学変換反応による高歪み骨格を持つインドールアルカロイド類の合成研究; [Dissertation, Chiba university \(1992\)](#).
- 54) Jungong, C. S.; John, J. P.; Novikov, A.V.; Formation of six- versus five-membered cyclic sulfones by C–H insertion; [Tetrahedron Lett., 50, 1954–1957 \(2009\)](#).
- 55) Chiba, S.; Kitamura, M.; Narasaka, K.; Synthesis of (–)-Sordarin; [J. Am. Chem. Soc., 128, 6931–6937 \(2006\)](#).

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Sato, K., Takanashi, N., Kogure, N., Kitajima, M., and Takayama, H.
“FORMAL TOTAL SYNTHESIS OF ($\pm$)-STRICTAMINE”
Heterocycles, **97**, 368–382 (2018).
2. Sato, K., Kogure, N., Kitajima, M., and Takayama, H.
“Total Syntheses of Pleiocarpamine, Normavacurine, and C-Mavacurine”
Organic Letters, **21**, 3342–3345 (2019).

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました高山 廣光 名誉教授に深く心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、機器測定から構造解析、論文添削に至るまでの研究生活全般に関して、御指導を賜りました北島 満里子 准教授に御礼申し上げます。

X 線結晶構造解析をはじめとした機器分析から構造解析に御助言を下さいました小暮 紀行 助教授に感謝申し上げます。

日々同じ部屋で実験を行い、研究室生活を充実したものにして下さった千葉大学大学院薬学研究院・生体機能性分子研究室の皆様心より感謝致します。

最後になりましたが、著者の六年間に渡る研究室生活、そして九年間の大学生活を支えてくれた両親、祖父母に心より感謝致します。

論文審査委員会

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