

モノテルペノイドインドールアルカロイド類の  
生合成樹形図を模倣する網羅的全合成

2024 年

坂元 寿輝弥

## 目次

語表	3
序論	6
本論	
第一章 ストリクトシジンアグリコン関連モノテルペノイドインドールアルカロイド類の全合成	13
第一節 ストリクトシジンアグリコンを利用するインドールアルカロイド類の全合成	
第一項 ストリクトシジンアグリコンシリルエーテルの合成	15
第二項 リアリン型擬似天然物 ナサイクリンの合成並びに ヘテロヨヒンビン型アルカロイド カテナミン及び テトラヒドロアルストニンの全合成	18
第三項 コリナンテイン型アルカロイド ジヒドロコリナンテイン及び コリナンテイジンの全合成	22
第四項 アカゲリン及びジヒドロシクロアカゲリンの全合成	26
第五項 ナウクレアオラル関連アルカロイド類の全合成	32
第二節 ミトラガイナアルカロイド類の全合成	41
第一項 8,10-ジヒドロセコログニンアグリコンシリルエーテルの合成	43
第二項 ( <i>R</i> )-4-メトキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミンの合成	44
第三項 ミトラガイニン、スペシオガイニン及び 7-ヒドロキシミトラガイニンの全合成	46
第三節 ガイソシジン型アルカロイド類の代替生合成経路に基づく全合成	50
第一項 ビロカリン A の全合成	53
第二項 アボガイソシジン及びガイソシジンの全合成	58
第二章 $\beta$ -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の全合成	64
第一節 $\beta$ -カルボリン構造の構築とリアロシド、オフィオリン A 及び B の全合成	66
第二節 リアロシディックアシッドの全合成及び バイオインスパイアード反応によるコレアントシン F への変換	69
結語	74

## 目次

実験項	75
参考文献	181
主論文目録	191
謝辞	192
論文審査委員会	193

## 略語表

本論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

Ac	acetyl
aq.	aqueous
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
CD	circular dichroism
COSY	correlation spectroscopy
Cp	cyclopentadienyl
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DFT	density functional theory
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
d.r.	diastereomeric ratio
<i>ee</i>	enantiomeric excess
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
equiv.	equivalent
Et	ethyl
FGI	functional group interconversion

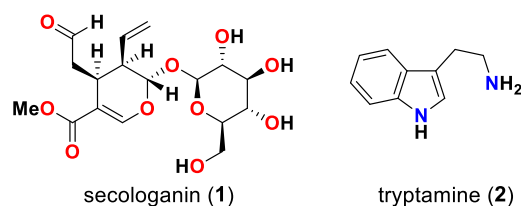


h	hour
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HRMS	high resolution mass spectrometry
IR	infrared absorption spectrometry
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LCMS	liquid chromatograph mass spectrometry
lit.	literature
Me	methyl
min	minute
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieve
MTIAs	monoterpenoid indole alkaloids
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser effect and exchange spectroscopy
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
PIDA	phenyliodine diacetate
PIFA	phenyliodine bis(trifluoroacetate)
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PTLC	preparative thin-layer chromatography

quant.	quantitative yield
r.r.	regioisomeric ratio
r.t.	room temperature
<i>t</i>	tertialy
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAT	tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Temp.	temperature
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Teoc-OSu	<i>N</i> -[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]succinimide
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet
VT	variable temperature

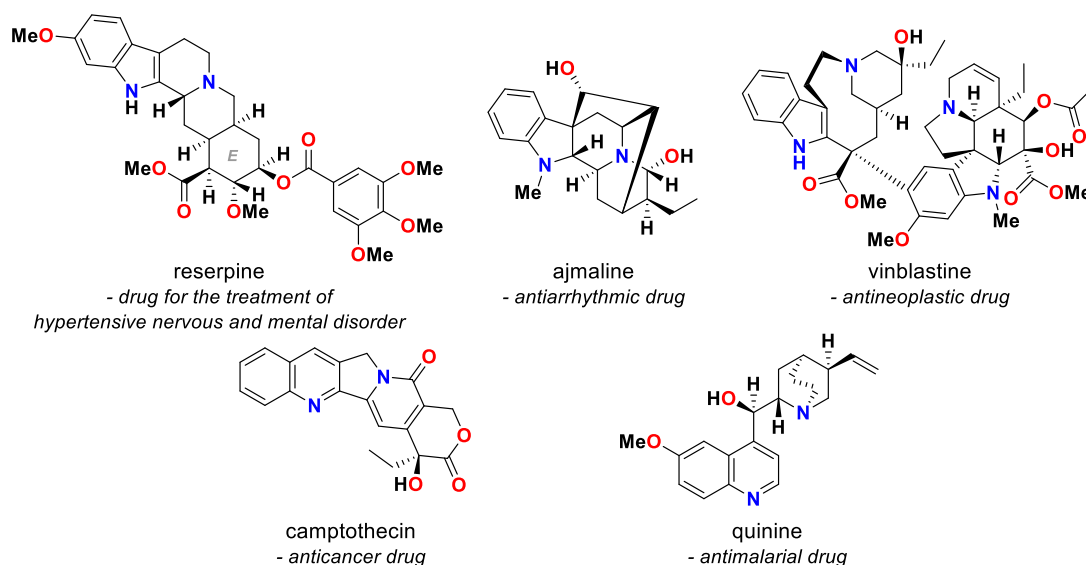
## 序論

自然界で植物や微生物、海洋生物が産生する天然有機化合物の一部は、人類にとって有益な生物活性を有しており、我々が普段服用している医薬品のルーツとなっていることが多い<sup>[1]</sup>。実際、1981 年から 2019 年までに上市した医薬品のうち、約 50% が天然物に由来しており、新規医薬品候補の探索研究を行う上では欠かせない要素の一つとなっている<sup>[2]</sup>。モノテルペノイドインドールアルカロイド(以下、MTIAs)はそのような天然物群の一つである<sup>[3]</sup>。本アルカロイド類は、**Figure 1** に示したモノテルペン配糖体のセコロガニン (1) とトリプタミン (2) を構成要素とする含窒素二次代謝産物の一群であり、民間伝承的に薬や毒として利用されてきたアカネ科、キョウチクトウ科、マチン科の高等植物を主な資源植物とする。これまでに 3000 種を超える多様な MTIAs が天然より単離報告されており、さらにその多くにおいて魅力的な生物活性が見出されている。



**Figure 1.** Secologanin and tryptamine.

**Figure 2** には、MTIAs のうち実際に医薬品またはそのリード化合物として臨床応用されている化合物群を示した。キョウチクトウ科 *Rauwolfia serpentina* より単離されたレセルピンは高度に置換された *E* 環を含む五環性構造を特徴としており、精神安定剤、血圧降下剤として利用されている。特異なかご状の炭素骨格からなるアジマリンもまた *R. serpentina* より見出され、抗不整脈薬として用いられている。同じくキョウチクトウ科の *Catharanthus roseus* より見出されるビンブラスチンは、異なる 2 種のインドールアルカロイドからなる二量体アルカロイドの一種であり、チューブリンに結合して微小管の重合を阻害することで抗腫瘍活性を示す。ミズキ科 *Camptotheca acuminata* 及びアカネ科 *Cinchona pubescens* よりそれぞれ単離されたカンプトテシン、キニーネはインドール構造を持たないものの、先に紹介したアルカロイドと共通の生合成

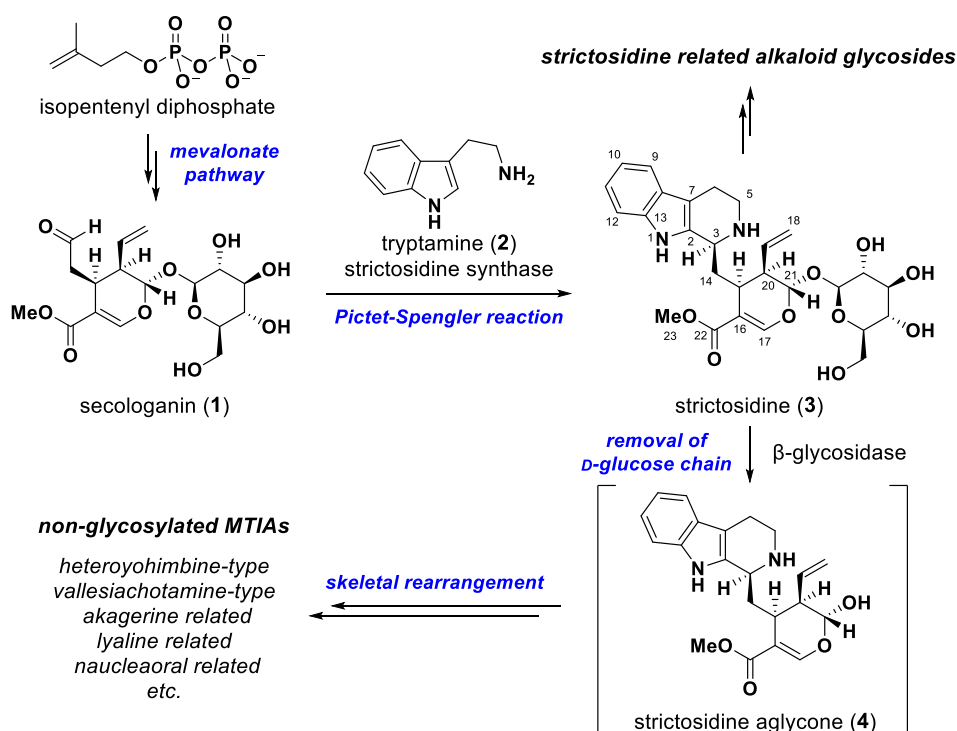


**Figure 2.** Clinically applied monoterpenoid indole alkaloids as drugs.

起源を有する変形モノテルペノイドインドールアルカロイドに大別されており、それぞれ抗がん剤、抗マラリア薬として応用されている。

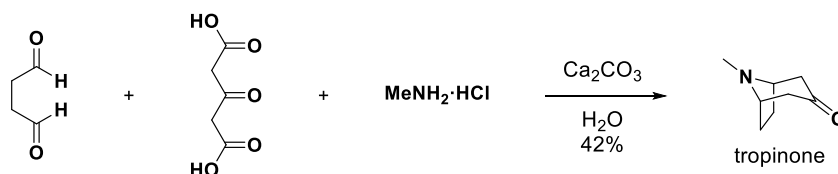
このように、MTIAs の多くが非常に魅力的な生物活性を示すことから、MTIAs は創薬候補化合物の探索を志向した合成ターゲットとして歴史的に注目されてきた。実際に、**Figure 2** に示したアルカロイドはいずれも全合成が達成されており、いずれの成果も天然物合成化学における金字塔となっている。現在においても、矢継ぎ早に本アルカロイド類の合成手法ならびに生物活性が報告されているものの、3000 種という数の多さを考慮すると、単離以来、未だ十分な研究が行われていない天然物が取り残されていることもまた事実である。

ところで、**Figure 2** に示したアルカロイドをはじめ、これまでに単離報告された MTIAs のほとんど全ては「共通の」中間化合物を経由して生合成されることが知られている<sup>[3]</sup>。Scheme 1 に MTIAs の生合成経路の概略を示した。MTIAs の生合成は、イソペンテニル二リン酸からメバロン酸経路を介して生じるモノテルペン配糖体のセコログニン (**1**)から開始される<sup>[4]</sup>。まず、**1** はストリクトシジンシンターゼと呼ばれる合成酵素を介した立体選択的な Pictet-Spengler 反応によりトリプタミン (**2**)と環化縮合することで、MTIAs 生合成の共通中間体であるストリクトシジン (**3**)へと変換される<sup>[5]</sup>。その後、**3** はインドール、2 級アミン、末端オレフィン、D-グルコース鎖、β-アクリレートといった反応性官能基に由来する様々な化学変換を経て、多様な MTIAs へと派生する。特に、MTIAs の大部分が非配糖体として見出されていることを踏まえると、**3** の D-グルコース鎖の開裂は MTIAs 生合成の中でも重要なイベントの一つである<sup>[3i, 6]</sup>。実際には、酵素により **3** の糖鎖が切断されるとストリクトシジンアグリコン (**4**)と呼ばれる高活性中間体が生じ、これが分子内の様々な反応点で結合を再形成することにより、骨格多様性に富んだアルカロイド類が生合成されている。言い換えると、MTIAs の生合成は反応性の高い中間化合物の生合成リレーを軸として樹形図の様に多様化している。



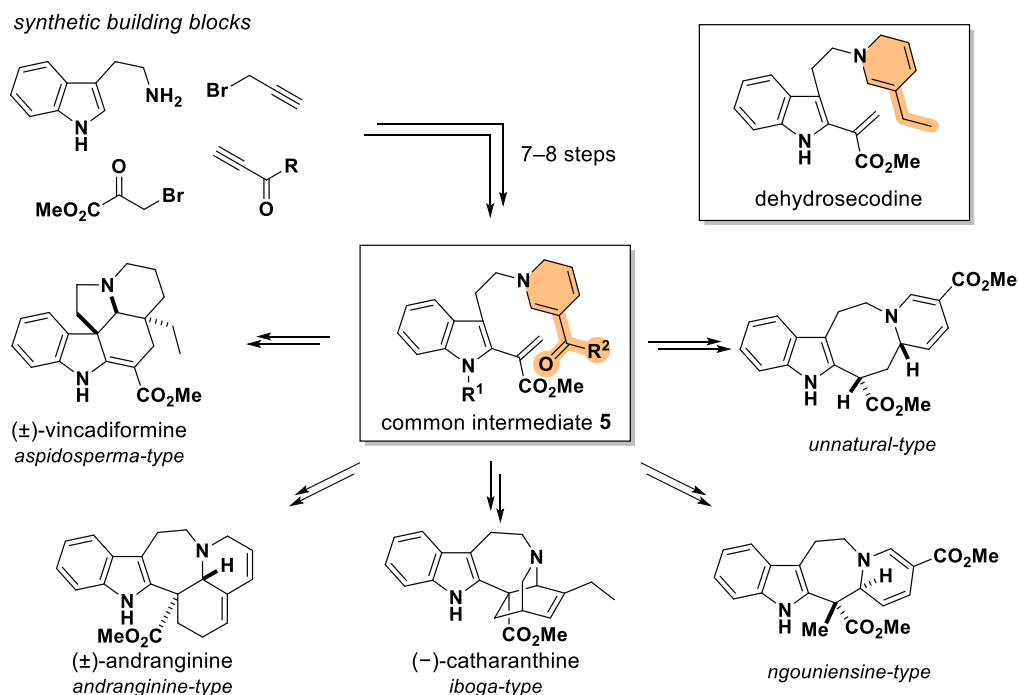
**Scheme 1.** Brief of the biosynthetic pathway of monoterpenoid indole alkaloids.

上記、一つの経路から多様な天然物が導かれる生合成をフラスコ内で再現することができれば、一度の合成でさまざまな天然物を供給可能となることが期待される。このような生体模倣型の合成法は、合成経路の効率性や堅牢性を担保できることから、天然物合成の分野において頻繁に執られる戦略の一つである<sup>[7]</sup>。最も一般的な例として、1917年に Robinson らが報告したトロピノンの合成が挙げられる(Scheme 2)<sup>[8]</sup>。Robinson の合成では、実際に植物中に含有されていると考えられるスクシンジアルデヒド、アセトンジカルボン酸、メチルアミンが出発原料として用いられており、生体内環境に限りなく近い条件下で反応を行うことにより、1 工程、42%という極めて高い効率性でトロピノンを合成することに成功している。



**Scheme 2.** Robinson's biomimetic total synthesis of tropinone.

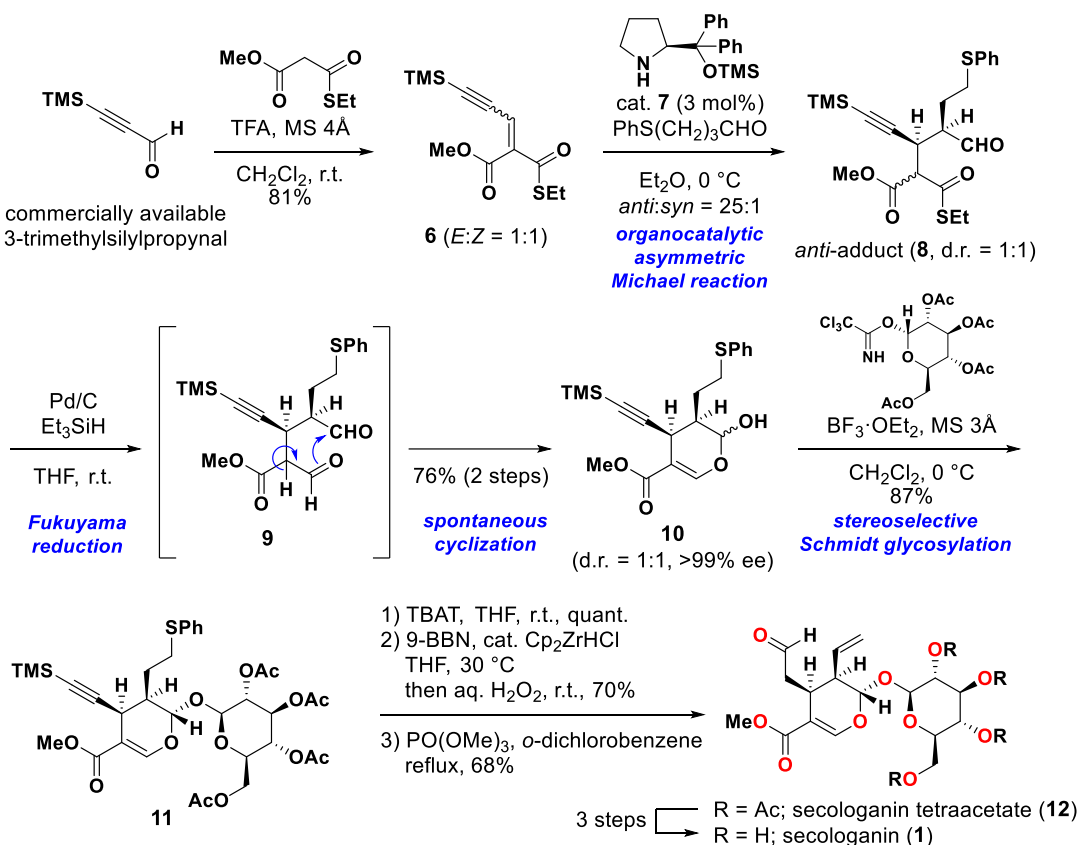
このような合成戦略は MTIAs の合成においても盛んに利用されている。一例として、2014 年に大栗らが報告した MTIAs の骨格多様化合成について Scheme 3 に紹介する<sup>[9]</sup>。MTIAs 生合成において、アスピドスペルマ型、アンドランギニン型、イボガ型などの多環式アルカロイド類は、デヒドロセコジンと呼ばれる中間体から派生していると考えられている。しかし、本中間体は構造的に極めて不安定であるとされており、安定に単離して扱われた例は未だ報告されていない。一方、大栗らは、デヒドロセコジンの化学的不安定性がエチル基で置換されたジヒドロピリジン構造に起因すると考え、エチル基を電子求引性のアシル基で置換した誘導体 **5** をより安定で



**Scheme 3.** Oguri's biogenetically inspired collective synthesis of MTIAs.

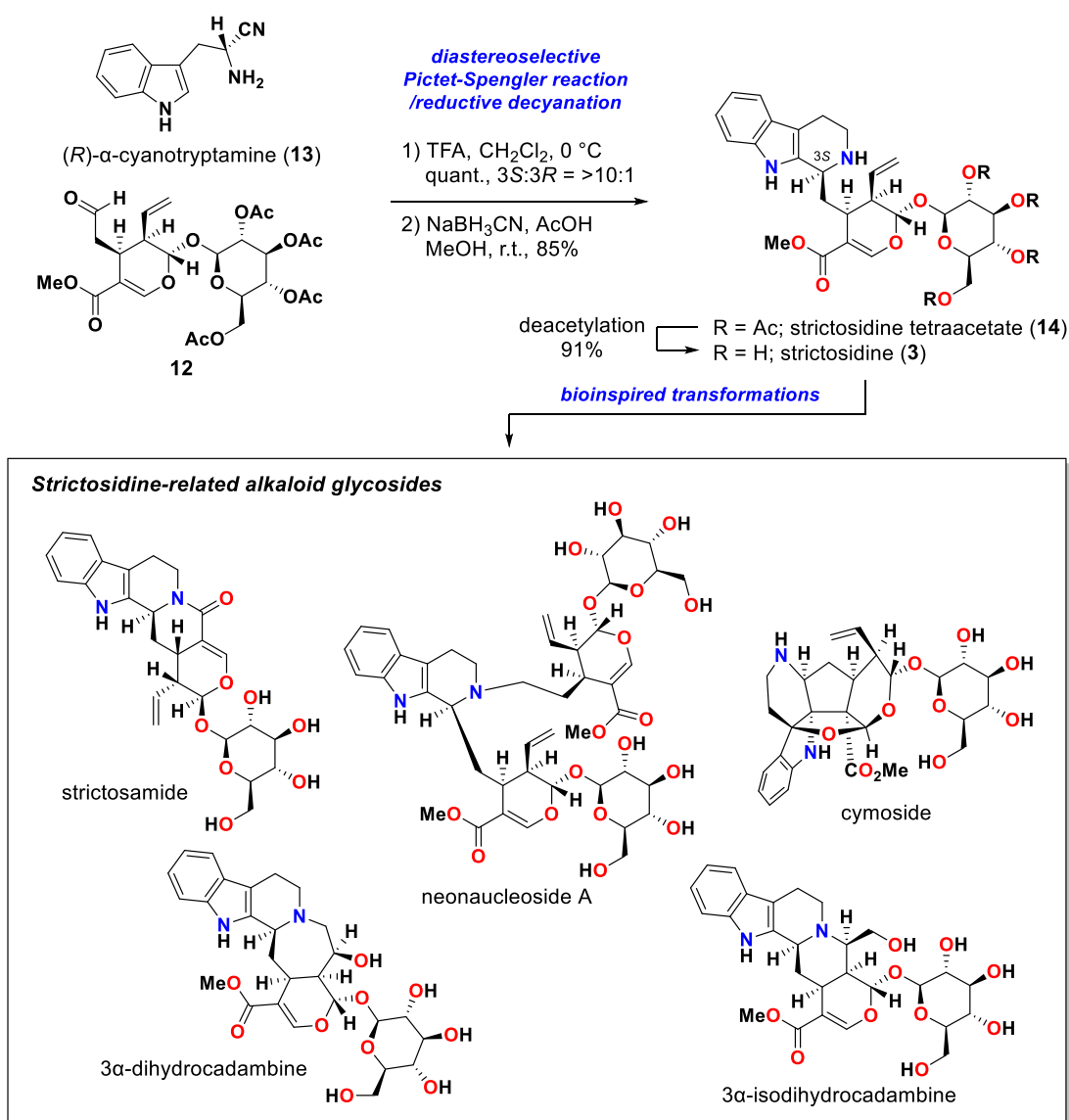
反応性の制御が容易な合成中間体として設計し、安価なビルディングブロックより合成した。その後、大栗らは提唱生合成に基づいた各種変換反応により、**5** を起点としてビンカジフォルミン、アンドランギニン、カタランチンの発散的な全合成を達成した。さらに大栗らは、**5** を用いることで、ヌゴウニエンシン型の誘導体や非天然型構造を持つ新規誘導体の合成も報告している。このように、天然物合成経路に生合成を組み込むことで、一度に多様な天然物の供給が可能となり、効率的かつ迅速に天然物ライブラリーの幅を広げることができる。

我々のグループにおいても、類似の合成戦略に基づいた MTIAs の集団的な供給法の開発を行ってきた。特に我々は、MTIAs 生合成の開始点とも言えるセコロガニン (**1**) の合成および、**1** の反応性を利用した生合成模倣型の変換による各種 MTIAs への派生に注力してきた<sup>[10, 11]</sup>。2019 年には、有機触媒 **7** を利用する不斉 Michael 反応/福山還元反応/自発的環化カスケードによるキラルジヒドロピラン **10** の迅速かつ立体選択的な構築を鍵とする合成法により、市販の 3-トリメチルシリルプロピナールから 7 工程、総収率 25%、デカグラムスケールにて **1** の保護体であるセコロガニンテトラアセタート (**12**) を供給することに成功した (Scheme 4)。なお、**12** は 3 工程でセコロガニン (**1**) に変換可能であり、これが **1** の世界初の不斉全合成例となった<sup>[10]</sup>。



Scheme 4. Our developed synthesis of secologanin.

さらに 2020 年には、(*R*)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)とセコログニン誘導体を用いたジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 環化/還元的脱シアノ化シーケンスを開発し、**Scheme 1** に示したストリクトシジンシンターゼにより媒介されている生合成変換をフラスコ内で再現することに成功した (**Scheme 5**)。本変換により、MTIAs 生合成における共通中間体であるストリクトシジン (**3**)の初の不斉全合成を達成した。さらに **3** の誘導体を、独自考察した生合成に基づく「バイオインスパイアード反応」と呼称した変換反応に付すことで、ストリクトサミド、ネオナウクレオシド A、サイモシド、3 $\alpha$ -ジヒドロカダンビン、3 $\alpha$ -イソジヒドロカダンビンといった、**3** に関連する配糖体型の MTIAs を集団的に全合成することにも成功している<sup>[11]</sup>。



**Scheme 5.** Our developed total syntheses of strictosidine and related alkaloid glycosides.



以上の背景のもと、本論文ではモノテルペノイドインドールアルカロイド類を基盤とした天然物創薬ライブラリーのさらなる拡充を目的として、MTIAs 生合成樹形図に沿ったバイオインスパイアード反応を利用するストリクトシジンアグリコン関連アルカロイド類および  $\beta$ -カルボリン型アルカロイド配糖体類の集団的な全合成を計画し、研究を行った。

本論文は以下の二章からなる。

第一章 ストリクトシジンアグリコン関連モノテルペノイドインドールアルカロイド類の合成

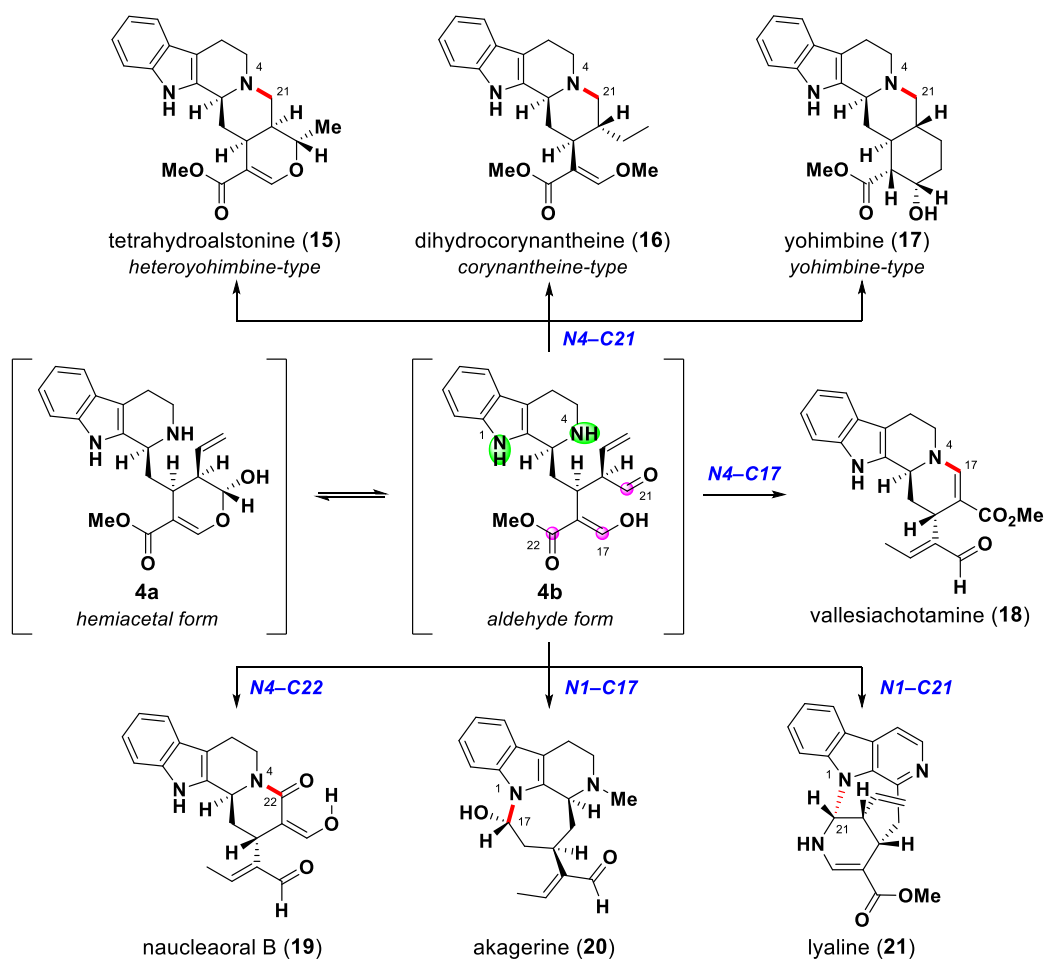
第二章  $\beta$ -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の全合成

以下、本論にて詳説する。

## 本論

## 第一章 ストリクトシジンアグリコン関連モノテルペノイドインドールアルカロイド類の全合成

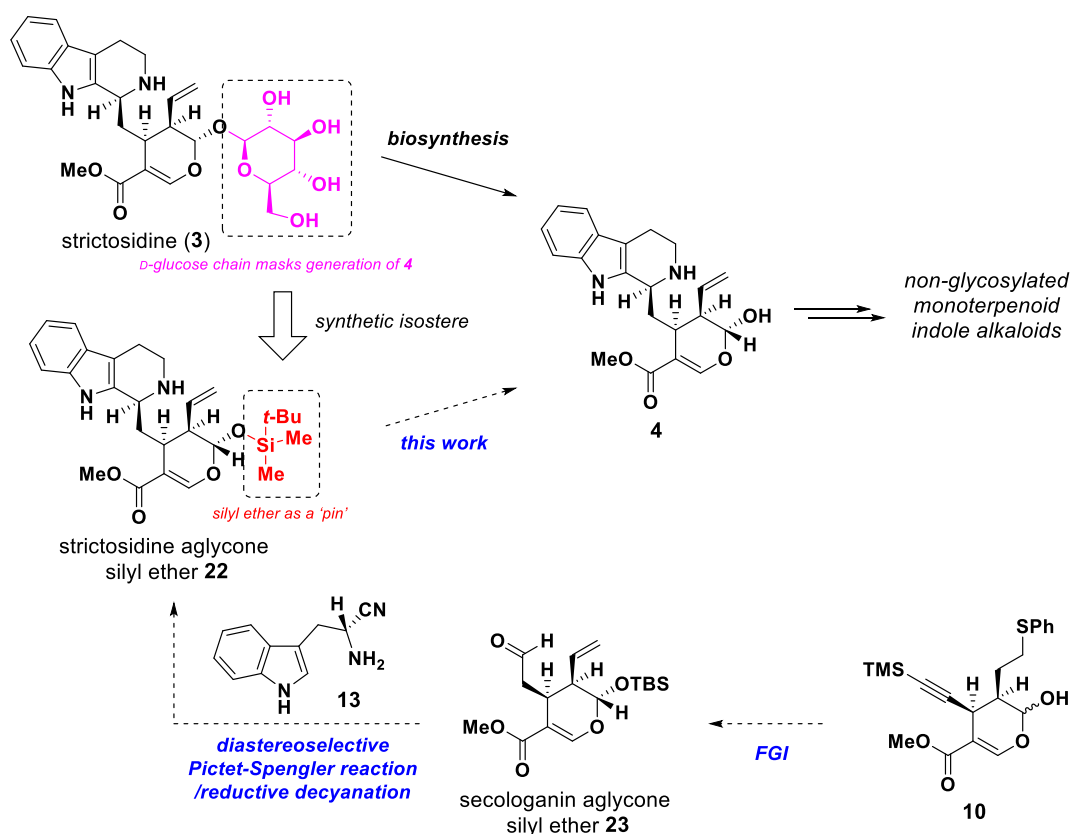
序論でも述べたとおり、これまでに見出されている MTIAs の大部分は糖鎖が欠損しており、ストリクトシジン (3) の糖鎖の開裂により生成するストリクトシジンアグリコン (4) から、環骨格の組み替えが起こることで生合成されている<sup>[3]</sup>。4 はヘミアセタール型の 4a から平衡反応によりアルデヒド型の 4b へと変換されると、分子中に内在していた多数の求電子性カルボニル基(C17、C21、C22)が露出し、これらがインドール性窒素(N1)あるいは 2 級アミン性窒素(N4)と再環化することで骨格多様性が生じる(Scheme 6)。例えば、4 位窒素と 21 位炭素で結合形成が進行するとヘテロヨヒンビン型[ex. テトラヒドロアルストニン (15)], コリナンテイン型[ex. ジヒドロコリナンテイン (16)], ヨヒンビン型[ex. ヨヒンビン (17)]のアルカロイドが生合成される。また、4 位窒素と 17 位あるいは 22 位炭素との環化はそれぞれバレシアコタミン (18)、ナウクレアオラル B (19)に関連するアルカロイドを与える。一方、インドール窒素上での環化反応はそれぞれ、17 位炭素との環化でアカゲリン (20)、21 位炭素との環化でリアリン (21)に関連する構造を与える。



Scheme 6. Biosynthetic transformations of strictosidine aglycone.

したがって、**4** を合成し、その反応性を制御することができれば、**Scheme 6** の生合成に沿って多様な非配糖体型のアルカロイド類を集団的に供給可能となることが期待される。しかしながら、**4** は構造上極めて不安定であり、一度生成すると直ちに先述の分子内環化反応が進行してしまうことから安定に単離された例は未だ報告されていない。そこで我々は、自然界では **4** の反応性がストリクトシジン (**3**)としてグリコシド結合により不活性化されている点に着目し、**3** の糖鎖を温和な条件で除去が可能なシリル基に置き換えたストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** を設計した(**Scheme 7**)。 **22** は適切な官能基変換を行ったのち、シリル基の除去を引き金とするストリクトシジンアグリコン誘導体の *in situ* での生成と連続的なバイオインスパイアード反応による骨格変換を経て、**Scheme 6** に示したアルカロイド類へと派生できると考えた。また、**22** は我々が開発したストリクトシジン (**3**)の合成法を参考に、ジヒドロピラン誘導体 **10** から合成できると考えた。すなわち、**10** からセコログニンアグリコンシリルエーテル **23** の合成を行ったのち、**23** を(*R*)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)を用いたジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応/還元的脱シアノ化条件に付すことで合成可能と考えた<sup>[10, 11]</sup>。なお、導入するシリル基は、**22** の合成過程に十分耐えうることを期待して *t*-ブチルジメチルシリル基(TBS 基)を選定した。

以下、実際の合成について論ずる。

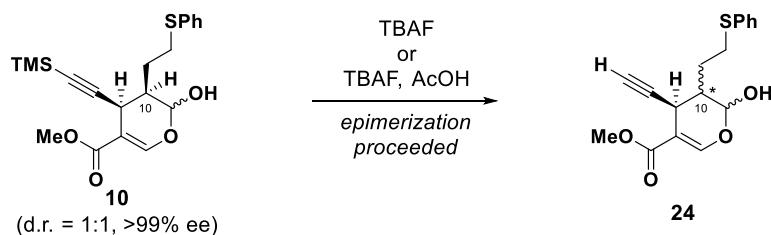


**Scheme 7.** Synthetic strategy of non-glycosylated monoterpenoid indole alkaloids.

## 第一節 ストリクトシジンアグリコンを利用するインドールアルカロイド類の全合成

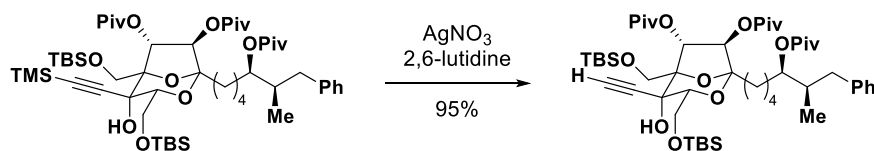
## 第一項 ストリクトシジンアグリコンシリルエーテルの合成

**Scheme 7** の合成戦略に基づき、セコログニンアグリコンシリルエーテル **23** 及びストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** の合成に取り組んだ。以前、我々が開発したセコログニン (**1**) の合成法を参考とし、はじめにキラルジヒドロピラン誘導体 **10** のヘミアセタール水酸基のシリルエーテルへの変換に着手することとした。官能基変換の手順として、先に **10** のヘミアセタール水酸基上にシリル基(TBS 基)を導入した場合、のちの工程でのアルキニルシリル基(TMS 基)の選択的な除去が問題となることが予想された。そこで、先に **10** のアルキン側鎖上の TMS 基の脱保護を行うこととした(**Scheme 8**)。すなわち、THF 中の **10** にテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を作用させることにより、TMS 基の除去を行った。目的とする末端アルキン **24** は得られたものの、**10** 位のエピメリ化も進行し、分離不可能なジアステレオマー混合物を与える結果となった。これは、脱シリル化剤として使用した TBAF の塩基性により、ヘミアセタール環の開環と生じたアルデヒドの異性化が進行した結果であると考察している。そこで、TBAF の塩基性を抑える目的で酢酸の添加を試みたものの、異性化を完全に抑制することができなかった。



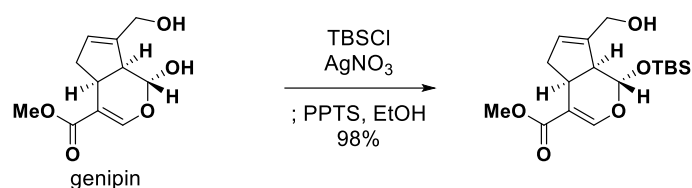
**Scheme 8.** Attempts for the desilylation of **10**.

そこで次に、銀塩を用いた脱保護条件を着想した。銀塩はソフトなルイス酸であり、 $\pi$  供与性に富むアルキン上に配位することでアルキンの反応性を高めることが知られている。実際に Carreira らはザラゴジン酸 **C** の全合成において、硝酸銀を用いる条件にて 2 つの TBS エーテル存在下、アルキン上の TMS 基を選択的に除去することに成功している(**Scheme 9**)<sup>[12]</sup>。



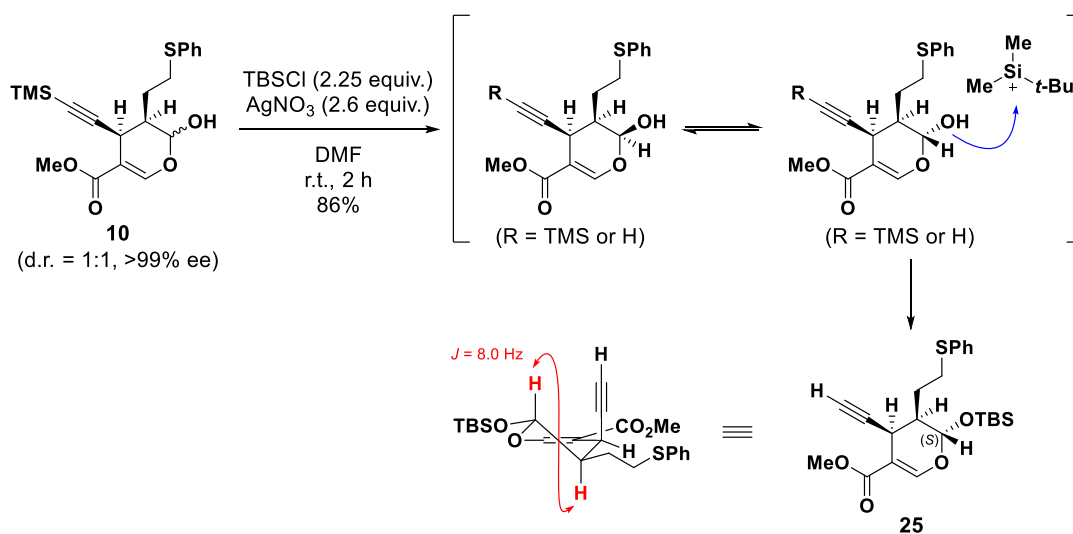
**Scheme 9.** Ag salt mediated desilylation of the alkenyl silyl group.

さらに、銀イオンはハロゲン化物イオンと有機溶媒に不溶な塩を形成することも知られており、この特性を利用することで水酸基を酸性条件でシリル化できることが報告されている。例として磯江らは、硝酸銀の存在下、イリドイドの一種であるゲニピンに *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (TBSCl) を供することによって、ヘミアセタール水酸基上に TBS 基を導入することに成功している(**Scheme 10**)<sup>[13]</sup>。



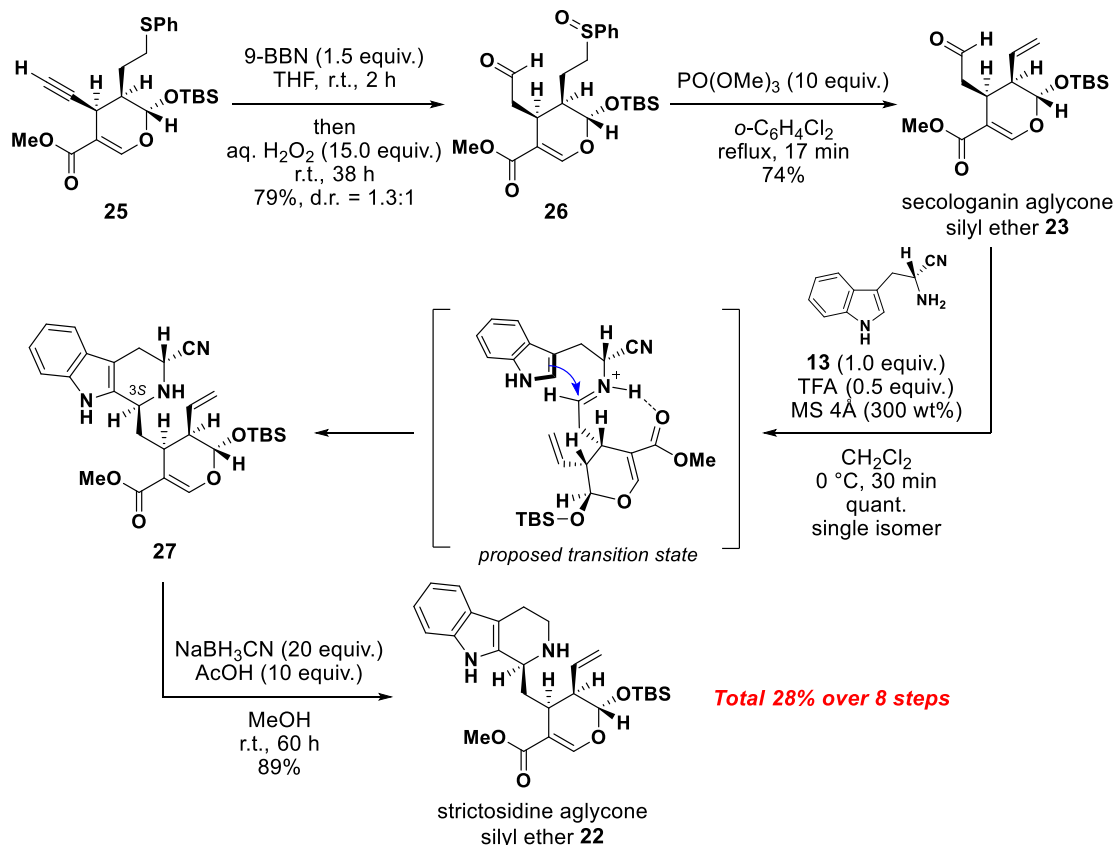
**Scheme 10.** Ag salt mediated silylation of the hydroxy group.

以上の先行研究をうけ、筆者は銀塩の使用により、**10** 中のアルキニル TMS 基の脱保護とヘミアセタール水酸基の TBS 保護を一挙に行えることを期待した。条件検討の結果、乾燥 DMF 溶媒中の **10** に室温下で硝酸銀と TBSCl を供したところ、予想通り、アルキン上の TMS 基の除去とヘミアセタール水酸基の TBS 化が一挙に進行した **25** を単一のジアステレオマーとして収率 86% で得ることに成功した(**Scheme 11**)。 **25** のシリルエーテル鎖の立体化学は、 $\alpha$  配向の *S* 配置であることが  $^1\text{H NMR}$  スペクトルにおけるカップリング定数より確認された( $J = 8.0 \text{ Hz}$ )。本反応条件において、基質のヘミアセタール水酸基の立体化学はジヒドロピラン環の開閉環を介した平衡状態にあるため異性化していると考えられる。この際、立体的に空いた  $\alpha$  配向の水酸基を有する中間体のみが、嵩高いカチオン性のシリル化剤と速度論的に反応したことで立体選択性が発現したと考察している。



**Scheme 11.** Removal of the alkynyl TMS group and silylation of the hydroxy group.

続いて、合成した **25** からストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** への変換を行った (Scheme 12)。THF 溶媒中、室温下で 9-BBN を作用させて **25** の末端アルキン部位のヒドロホウ素化を行ったのち、ワンポットで過酸化水素水を加えることによりアルデヒドへの酸化転位とスルフィドの酸化を同時に行い、**26** をスルホキシドのジアステレオマー混合物として得た(収率 79%、d.r. = 1.3:1)。次に Tietze らの報告を参考として<sup>[14]</sup>、*o*-ジクロロベンゼン溶媒中、10 当量のリン酸トリメチルの存在下で 17 分間、加熱還流することにより **26** のスルホキシドの *syn* 脱離を進行させ、セコログニンアグリコンシリルエーテル **23** を合成した (収率 74%)。続いてストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** への変換を行うため、我々が確立した(*R*)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**) を利用するジアステレオ選択的な Pictet-Spengler 反応/還元的脱シアノ化シーケンスの検討を行った<sup>[11]</sup>。ジクロロメタン溶媒中、等モル量の **23** と **13**、およびモレキュラーシーブス 4Å の存在下、0.5 当量のトリフルオロ酢酸(TFA)を 0 °C で作用させた。その結果、30 分で反応が完結し、目的の 3*S* の立体配置を有する **27** を単一のジアステレオマーとして定量的に得ることに成功した。以前我々が計算科学により算出したように、本反応における立体選択性は、8 員環型水素結合を含む環遷移状態を経由することで発現したものと考えている<sup>[11]</sup>。その後、メタノール溶媒下、**27** に過剰量の酢酸とシアノホウ素化ナトリウムを供することでシアノ基の還元的な除去を行い、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** の合成を完了した。本合成法により、市販の 3-トリメチルシリルプロピナールから鍵となる合成中間体 **22** を総工程数 8 工程、総収率 28% で得ることに成功した。

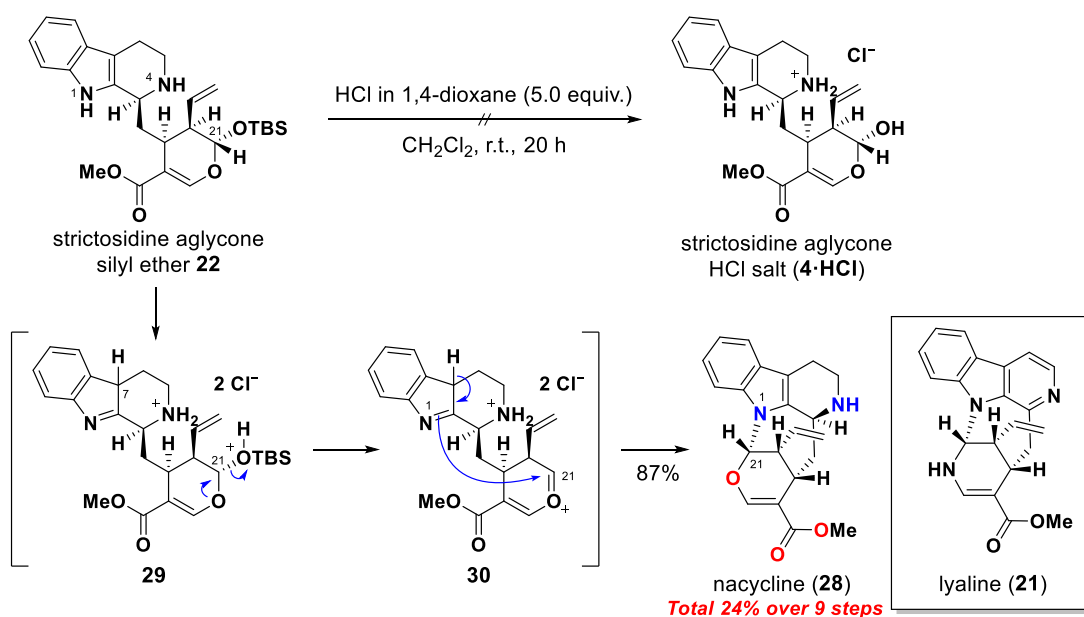


Scheme 12. Preparation of strictosidine aglycone silyl ether **22**.

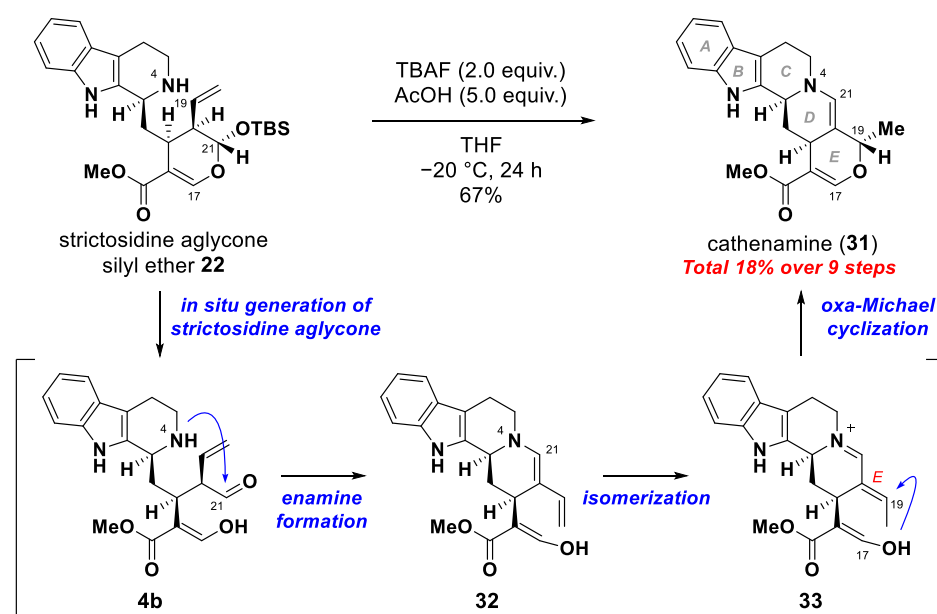
## 第二項 リアリン型擬似天然物 ナサイクリンの合成並びに

## ヘテロヨビンビン型アルカロイド カテナミン及びテトラヒドロアルストニンの全合成

所望の合成中間体 **22** を手にしたので、続いて **22** の TBS 基の除去によるストリクトシジンアグリコン (**4**)の生成を試みた。**4** の単離が困難な理由として、ヘミアセタール環の開環に伴い高反応性の 21 位アルデヒドと求核性の高い 4 位の 2 級アミン部が分子内に共存してしまうことが挙げられる。そこで、まずは **4** の安定的な単離を目指し、強酸性条件下にて 2 級アミンを保護したうえで TBS 基の除去を行うこととした(Scheme 13)。室温、ジクロロメタン溶媒下で **22** に 5 当量の 1,4-ジオキサン性塩酸を作用させ、2 級アミン窒素の保護と TBS 基の除去を試みた。その結果、当初目的としていたストリクトシジンアグリコンの塩酸塩(**4**・HCl)は一切得られず、1 位インドール窒素と 21 位炭素が結合したナサイクリン (**28**)と呼ばれる化合物が 87%という高収率で得られた。ナサイクリン (**28**)は、Brown らと Stöckigt らのグループによって、天然由来ストリクトシジン (**3**)の強酸処理により見出された人工化合物である<sup>[15]</sup>。**28** の天然資源からの単離報告は未だなされていないものの、その構造は *Pauridiantha paucinervis* から単離されたリアリン (**21**)に極めて類似していることから、**28** は **21** の生合成に関連するミッシングピースであると予想される<sup>[16]</sup>。**22** から **28** の生成機構は次のように推定した。まず、過剰の塩酸により 7 位炭素、2 級アミン窒素、およびシリルエーテル酸素がプロトン化されることで中間体 **29** が生じたのち、**29** のシラノールが脱離することでオキソニウムイオン中間体 **30** が生成する。その後、不活性化された 2 級アミン窒素(N4)ではなく、インドリン窒素(N1)からの分子内求核攻撃がオキソニウム炭素上(C21)で進行することで N1-C21 結合が形成され、ナサイクリン (**28**)が生成したと考えられる。市販の石油原料からの **28** の合成例は本法が初であり、3-トリメチルシリルプロピナールからの総工程数は 9 段階で、総収率は 24%であった。



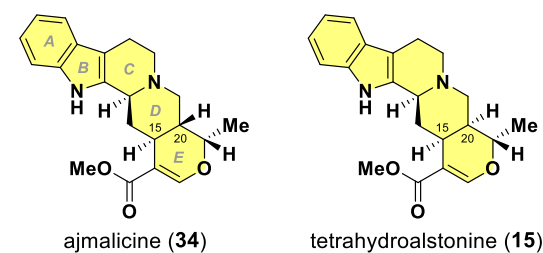
酸性条件でのシリル基の除去によるストリクトシジンアグリコン (**4**)の生成は困難であることがわかったので、続いてフッ化物イオン条件を用いたシリル基の選択的な除去により、*in situ* での **4** の生成と続く骨格変換による天然物の合成を試みることとした(Scheme 14)。はじめに、**22** を原料として、THF 溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 当量の TBAF を作用させた。この際、フッ化物イオンが示す塩基性によるインドール窒素上の酸性プロトンの引き抜きといった副反応を防ぐ目的で 5 当量の酢酸を共存させた。24 時間後、TLC と LCMS によりシリル基の完全な除去を確認したのち、得られた主要な生成物について単離・構造決定を試みたところ、得られた生成物はヘテロヨヒンビン型アルカロイドの一種であるカテナミン (**31**)であることが明らかとなった(67%)<sup>[17]</sup>。本条件によるカテナミン (**31**)の生成機構は、ストリクトシジンアグリコン (**4**)を介した生合成と同様の変換を経たものと想定している。すなわち、TBAF の作用により TBS 基が除去されることで **4** が *in situ* で生成したのち、ヘミアセタール環の開環によりアルデヒド中間体 **4b** が生じる。続いて、生じたアルデヒド(C21)と分子内の 2 級アミン窒素(N4)が反応して共役エナミン **32** を形成後、異性化反応により電子的に安定な *E*-オレフィンに有する共役イミニウムイオン **33** が生成する。その後、立体特異的な oxa-Michael 環化により *E* 環が形成されることでカテナミン (**31**)へと変換されると考えられる。これまでもすでに、天然由来のストリクトシジン (**3**)といくつかの酵素を用いた **31** の半合成に関する研究が盛んに行われており、ヘテロヨヒンビン型アルカロイドに至る生合成に関する文献がいくつか報告されている<sup>[7, 18]</sup>。



Scheme 14. Total synthesis of cathenamine.

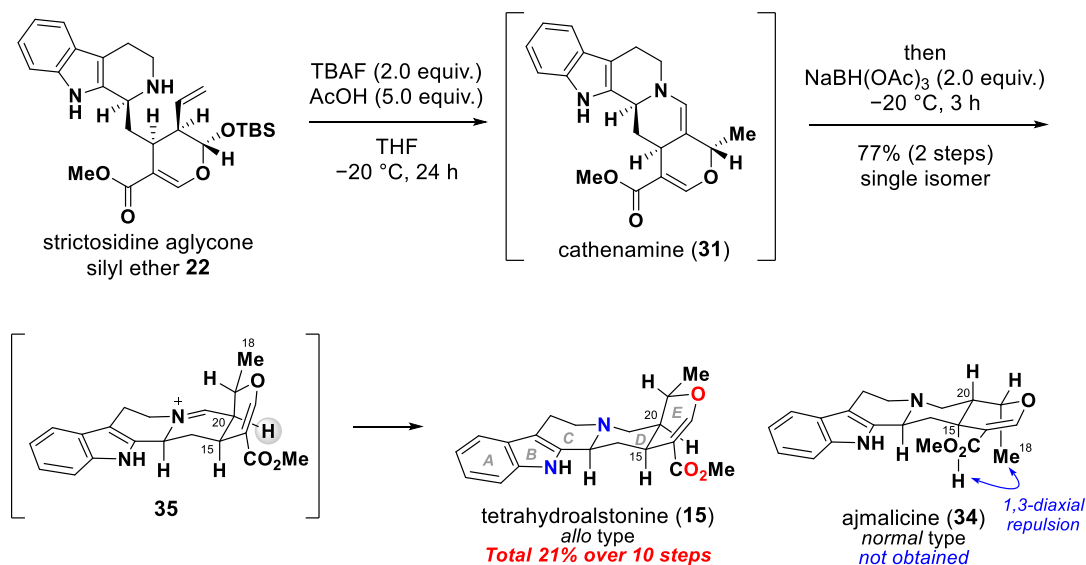


ここで、ヘテロヨヒンビン型アルカロイドについて詳説する。ヘテロヨヒンビン型アルカロイドは連続した *A-E* 環からなる 5 環性骨格を特徴とし、C15 位を除くすべての立体異性体が単離報告されている MTIAs グループの一つである。1931 年に *Rauwolfia serpentina* より初めて単離されたアジマリシン (**34**, **Figure 3**)は、このクラスのアルカロイドの代表化合物であり、高血圧治療薬として用いられている重要なアルカロイドの一つである<sup>[19]</sup>。また、その 20 位エピマーであるテトラヒドロアルストニン (**15**)は *Rauwolfia* 属、*Alstonia* 属、*Vinca* 属、*Uncaria* 属の植物より単離報告されており<sup>[20]</sup>、抗炎症、抗低血圧、抗腫瘍活性などの幅広い生物活性を示すことが明らかとなっている<sup>[21]</sup>。これら重要なアルカロイドはいずれも *Guettarda* 属、*Rauwolfia* 属及び *Ocrosia* 属植物より単離されたカテナミン (**31**)<sup>[17]</sup>より、そのエナミン部の還元を経て生合成され则认为られている。これらのヘテロヨヒンビン型アルカロイドの合成研究は盛んに行われており、これまでに数多くの不斉およびラセミでの全合成が報告されている<sup>[22]</sup>。



**Figure 3.** Representative heteroyohimbine-type alkaloids.

カテナミン (**31**)とアジマリシン (**34**)及びテトラヒドロアルストニン (**15**)との構造関連性から、**31**を還元処理することで **34** または **15** が得られると予想される。今回合成して得られたカテナミン (**31**)は、空気ならびにシリカゲルによる精製条件に対し、非常に不安定であったため、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** から生成した **31** をワンポットで還元処理することで、**34** あるいは **14** の合成を試みた(**Scheme 15**)。先と同様の条件にて、**22** からカテナミン (**31**)への変換を行ったのち、ワンポットで 2 当量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えることによりエナミン二重結合の還元を行った。その結果、*DE* 環部の縮環様式が *cis* 配置であるテトラヒドロアルストニン (**15**)を単一のジアステレオマーとして、2 段階収率 77% で得ることに成功した。



**Scheme 15.** Total synthesis of tetrahydroalstonine.

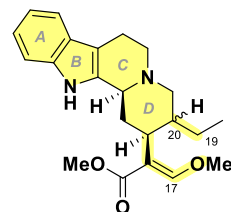
3 位立体中心が *S* 配置のヘテロヨヒンビン型アルカロイド類は、アジマリシン (34) のように C15–C20 結合からなる縮環部が *trans* 縮環した *normal* 型と、テトラヒドロアルストニン (15) のように C15–C20 結合が *cis* 縮環した *allo* 型に大別される<sup>[23]</sup>。自然界において、これらは異なる酵素系によって選択的に生合成されと考えられているが、今回我々が行った還元条件では、*allo* 型の 15 のみが選択的に得られた。還元剤を添加する前は、前駆体となるカテナミン (31) はプロトン化を介してエナミン型とイミニウムイオン型との平衡状態にあると考えられる。この際、15 位水素と 18 位メチル基との立体反発が最小となるような *cis* 型の 35 が優先して生成するため、35 の還元体であるテトラヒドロアルストニン (15) が選択的に得られたと予想される。

上記、ストリクトジジンアグリコン (4) の生合成を模倣したバイオインスパイアード反応による骨格変換を行うことで、ヘテロヨヒンビン型アルカロイド類に分類されるカテナミン (31) を市販の 3-トリメチルシリルプロピナールから総工程数 9 段階、総収率 18% で、テトラヒドロアルストニン (15) を総工程数 10 段階、総収率 21% で合成することに成功した。

## 第三項 コリナンテイン型アルカロイド ジヒドロコリナンテイン及び

## コリナンテインジンの全合成

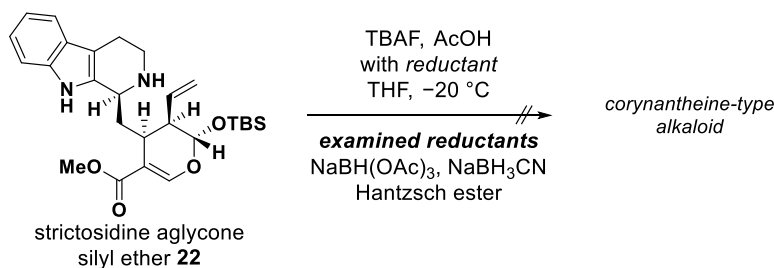
コリナンテイン型アルカロイド類は、連続したA-D環系からなる4環性構造を特徴としており、ヘテロヨヒンビン型アルカロイド類に見られるE環がC17-O-C19結合部位で開環した構造を有する。これらアルカロイドの代表化合物としてジヒドロコリナンテイン (16)、およびそのC20位エピマーであるコリナンテインジン (36)が知られている(Figure 4)。これらは、*Uncaria* 属、*Cephalanthus* 属、*Corynanthe* 属、*Pausinystalia* 属、*Mitragyna* 属、*Pseudocinchona* 属植物といった様々な資源より見出されており<sup>[24]</sup>、5-HT受容体に対するアゴニスト活性や抗低血圧、抗インフルエンザウイルス、抗不整脈、鎮痛、血管拡張、防虫作用といった幅広い生物活性を有することから<sup>[24k, m, o, 25]</sup>、これまでに数多くの合成例が報告されてきた重要な天然物群である<sup>[26]</sup>。



20R; dihydrocorynantheine (16)  
20S; corynantheidine (36)

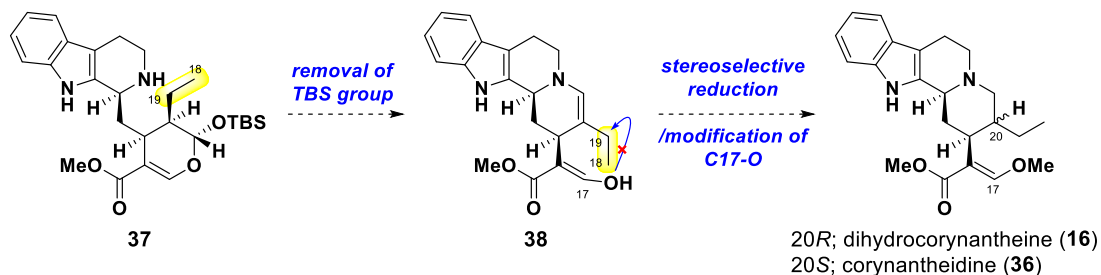
Figure 4. Representative corynantheine-type alkaloids.

コリナンテイン型アルカロイド類は、ヘテロヨヒンビン型アルカロイド類と共通の生合成経路から分岐して生合成されている。すなわち、Scheme 14 に示した共役エナミン 32 あるいは共役イミニウムイオン 33 が、oxa-Michael 反応によるE環の形成を起こすよりも先に還元されることで、コリナンテイン型の骨格が生成される。しかし、第二節で検証したように、フラスコ内での反応では共役エナミン 32 からヘテロヨヒンビン型のカテナミン (31)への変換が極めて早く、コリナンテイン型骨格を有する 32 及び 33 を単離することはできなかった。そこで、生体内での反応と同様に、あらかじめ還元剤を共存させた状態でストリクトシジンアグリコン(4)の生成を行い、コリナンテイン型アルカロイド類への変換を試みた(Scheme 16)。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムやシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどのボラン系還元剤や、Hantzsch エステルの添加を検討したものの、やはりカテナミン (31)が得られるのみであった。



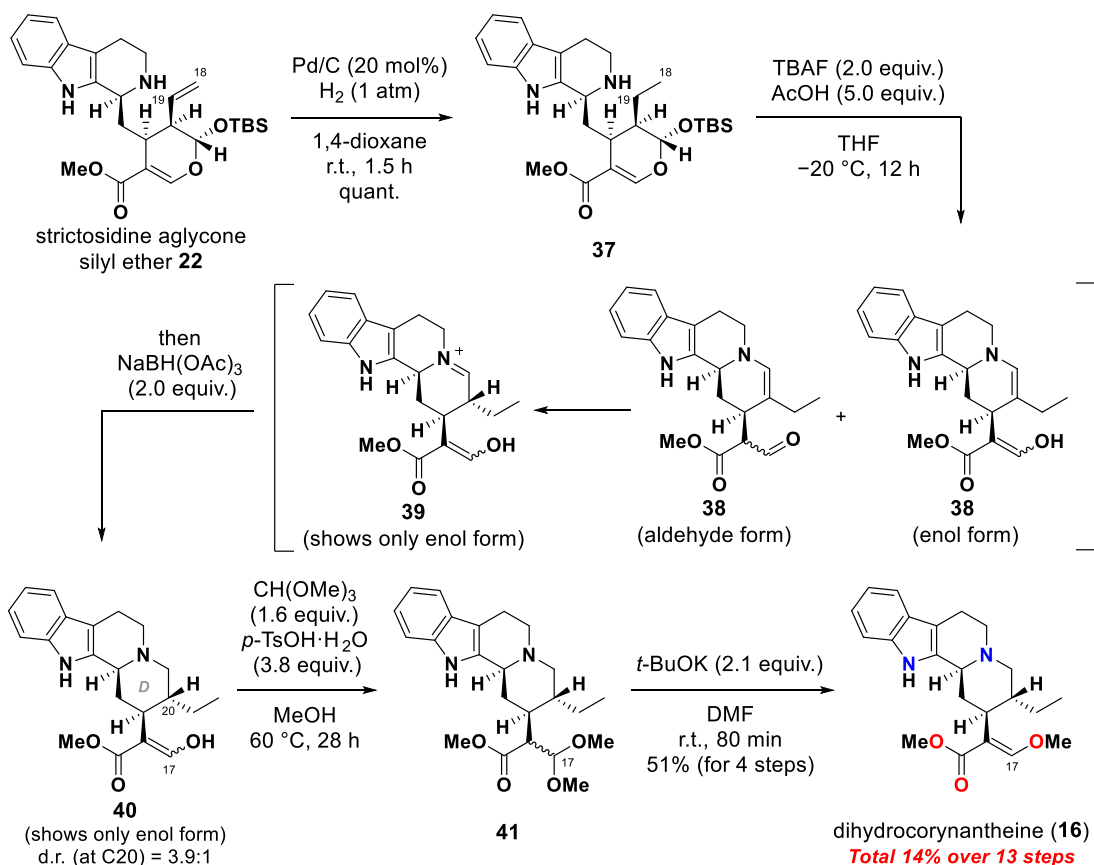
Scheme 16. First trial for the construction of corynantheine-type skeleton.

フラスコ内において、oxa-Michael 環化によるカテナミン (**31**)の生成を抑制することは困難であると判断し、続いて原料となるストリクトシジン誘導体の構造を改変することで目的のバイオインスパイアード反応の実現を目指した。すなわち、あらかじめ C18–C19 二重結合部を還元した誘導体 **37** に対してシリル基の除去を行えば、コリナンテイン型骨格を持つ中間体 **38** が合成できると想定した(Scheme 17)<sup>[27]</sup>。 **38** はエナミン二重結合部の還元を行ったのち、17 位エノール水酸基の化学修飾を行うことでジヒドロコリナンテイン (**16**)あるいはコリナンテインジン (**36**)へと導くことができると考えた。



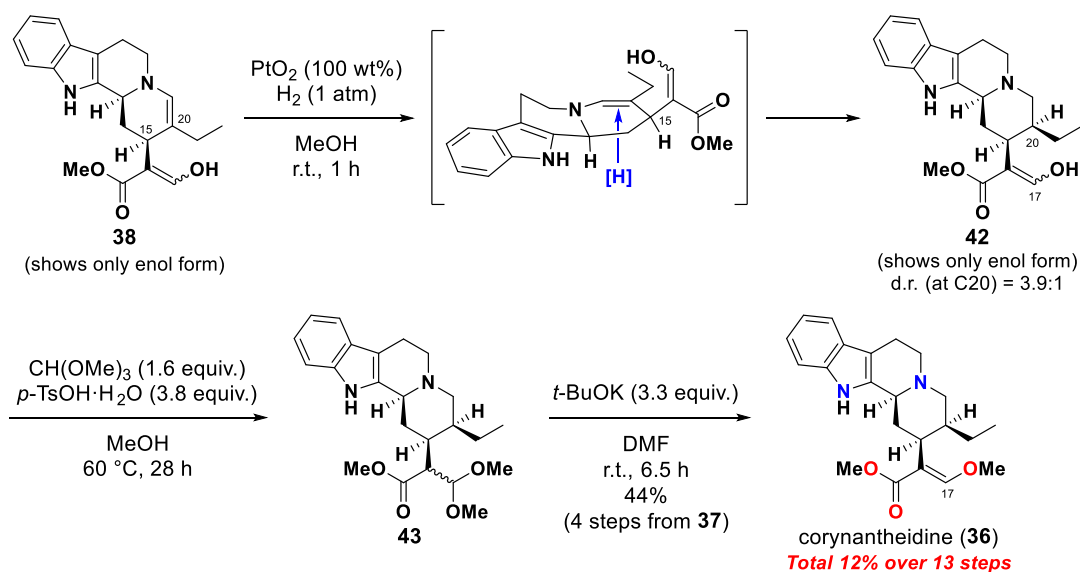
Scheme 17. Second synthetic strategy for corynantheine-type alkaloids.

先の戦略に基づき、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** からコリナンテイン型アルカロイド類への変換を試みた(Scheme 18)。はじめに、**22** をパラジウム触媒を用いた接触水素化反応に付すことにより C18–C19 二重結合を還元し、鍵前駆体 **37** へと定量的に導いた。続いて、第二節で確立した手法に倣い、THF 溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}$  で **37** に酢酸と TBAF を作用させシリル基の除去を行った(12 時間)。その結果、予想通り、反応はエナミン形成の段階で停止し、コリナンテイン型骨格を有する所望の **38** がアルデヒド型とエノール型の平衡混合物として得られた。続いて、生成した **38** に同条件下、ワンポットでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを供したところ、*D* 環上の側鎖が *trans* に配置した **40** が優先して得られた(d.r. = 3.9:1)。本反応における立体選択性は、熱力学的により安定な *trans* 配置の側鎖を持つイミニウムイオン中間体 **39** を優先して生成するようプロトン化が進行したのちに、生じた **39** のイミニウム炭素が還元された結果であると解釈している。その後、17 位炭素をジメトキシアセタール化して **41** へと導いたのち<sup>[260]</sup>、カリウム *t*-ブトキシドを用いて立体選択的に脱モノメタノール化することで<sup>[28]</sup>、**37** から 4 工程収率 51% にてジヒドロコリナンテイン (**16**) の全合成を達成した。



Scheme 18. Bioinspired total synthesis of dihydrocorynantheine.

一方、中間体 **38** の  $\beta$ -アクリレート鎖の立体障害を利用してエナミン二重結合を  $\alpha$  面から還元することで、20 位における立体選択性を逆転できると考えた。そこで、先と同様の条件によりエナミン **38** を得たのち、メタノール溶媒中、水素雰囲気下で酸化白金を用いて水素化反応を行った(Scheme 19)。その結果、15 位炭素上の  $\beta$ -アクリレート鎖とは逆の面からの還元が優先して進行し、D 環上の側鎖が *cis* に配置した **42** を主要なジアステレオマーとして得ることに成功した(d.r. = 3.9:1)。その後、先と同様の条件で **42** の 17 位エノール水酸基の修飾を 2 工程で行い、コリナンテイジン (**36**) への変換を達成した(**37** から 4 工程収率 44%)

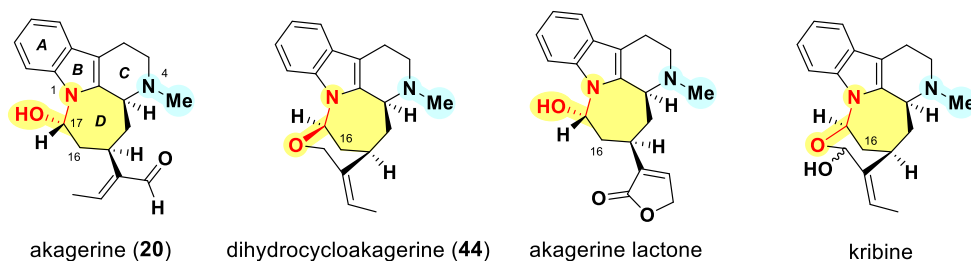


**Scheme 19.** Bioinspired total synthesis of corynantheidine.

以上のように、鍵となるバイオインスパイアード反応における基質の酸化度を変更することで、ヘテロロビンビン型アルカロイド類と共通の合成経路から、コリナンテイン型アルカロイドであるジヒドロコリナンテイン (**16**)及びコリナンテイジン (**36**)の全合成を達成した。本合成における総工程数は市販の 3-トリメチルシリルプロピナールよりいずれも 13 工程であり、総収率はジヒドロコリナンテイン (**16**)では 14%、コリナンテイジン (**36**)では 12%であった。

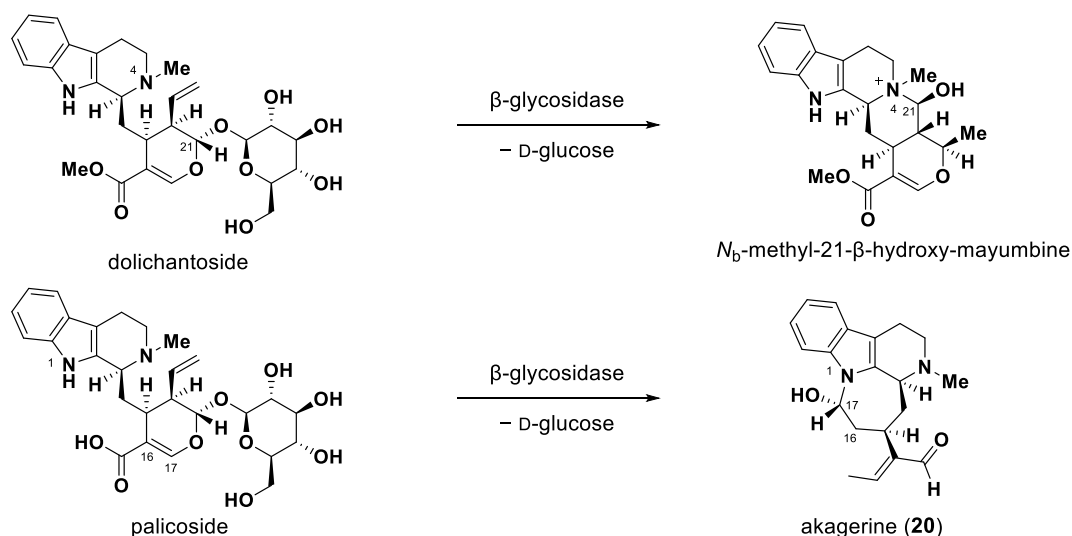
## 第四項 アカゲリン及びジヒドロシクロアカゲリンの全合成

アカゲリン (**20**, **Figure 5**)は主に *Strychnos* 属植物より見出される MTIAs の一つであり、痙攣作用、抗メラノーマ作用、抗腫瘍活性、胚性ヒト肺に対する毒性など、幅広い生物活性を示すことが知られている<sup>[29]</sup>。アカゲリン (**20**)に関連するアルカロイドとして、ジヒドロシクロアカゲリン (**44**)やアカゲリンラクトン、クリビンなどが報告されており、これらはいずれもメチル化された 3 級アミン窒素(N4)に加えて、インドール窒素(N1)と 17 位炭素との結合形成からなる *N,O*-アセタール型 7 員環アゼパン(*D* 環)を共通の構造として有している。また、このクラスのアルカロイド類は 16 位炭素上の  $\beta$ -アクリレート鎖が欠損しており、生合成的観点及び合成化学的観点からも興味深い天然物群である。これらのアルカロイド類の合成に関しては、アカゲリン (**20**)の合成法が 3 例報告されているのみである<sup>[30]</sup>。今回筆者は、アカゲリン (**20**)へと至る生合成変換に興味を持ち、独自合成したストリクトシジンアグリコン誘導体を用いたバイオインスパイアード反応による合成を試みたので、以下に詳説する。



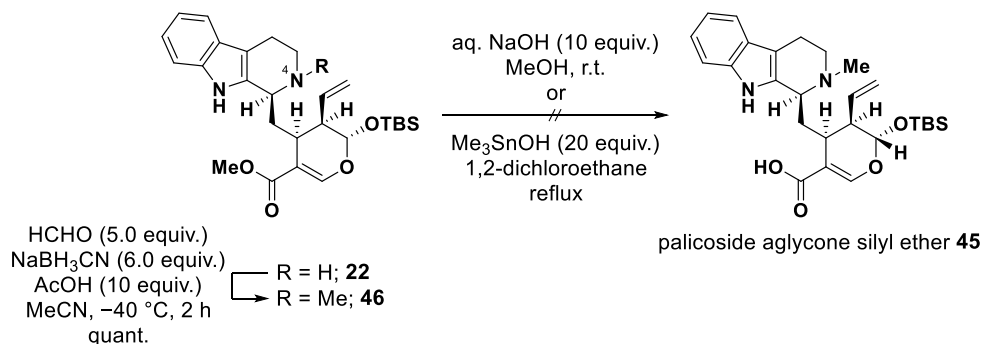
**Figure 5.** Akagerine and related alkaloids.

ストリクトシジンアグリコン誘導体を用いたバイオインスパイアード反応によるアカゲリン (**20**) への変換を実現するにあたり、Brandt らが報告した **20** の半合成に関する文献に着目した (Scheme 20)<sup>[31]</sup>。彼らは、ストリクトシジン (**3**) の 4 位窒素メチル化体であるドリカントシドと、そのカルボン酸体であるパリコシドを用いて、 $\beta$ -グリコシダーゼによる糖鎖の切断を経て導かれるそれぞれの生成物について研究を行った。その結果、ドリカントシドを用いた変換ではヘテロヨヒンビン型構造を有する *N*<sub>b</sub>-メチル-21- $\beta$ -ヒドロキシ-マユンビンが得られたのに対し、パリコシドからは 16 位上のカルボキシ基が脱炭酸したアカゲリン (**20**) が得られた。このことから、ストリクトシジンの誘導体からアカゲリン (**20**) への変換においては、16 位炭素上に置換したカルボキシ基が極めて重要な構造因子であることが示唆される。



Scheme 20. Brandt's reported transformations of strictosidine related alkaloids.

以上の背景のもと、アカゲリン (**20**) へのバイオインスパイアード反応による変換に向け、鍵前駆体としてパリコシドアグリコンシリルエーテル **45** を設定し、合成を試みた。はじめに、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** の 4 位窒素を還元的アミノ化条件にてメチル化したのち、得られた **46** のメチルエステル残基のカルボキシ基への変換を検討した (Scheme 21)。常法である水酸化ナトリウム水溶液中での塩基性加水分解条件では、メチルエステル部の加水分解はほとんど進行せず、TBS 基の損壊により TLC が多スポット化する結果となった。続いて、水酸化トリ

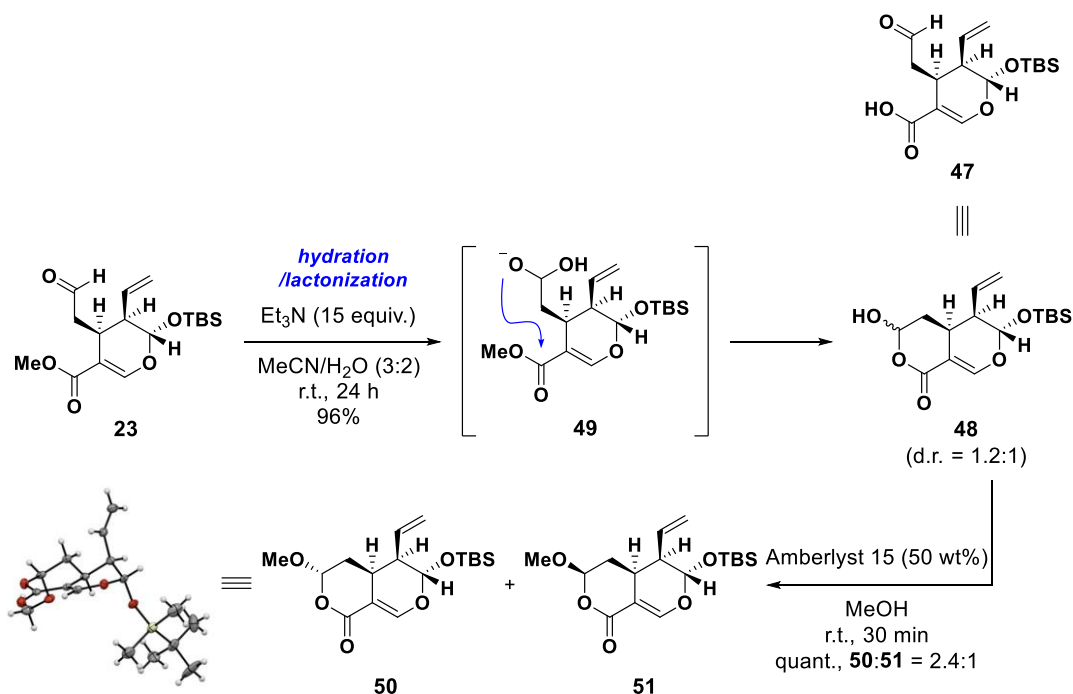


Scheme 21. First trial for the preparation of palicoside aglycone silyl ether **45**.



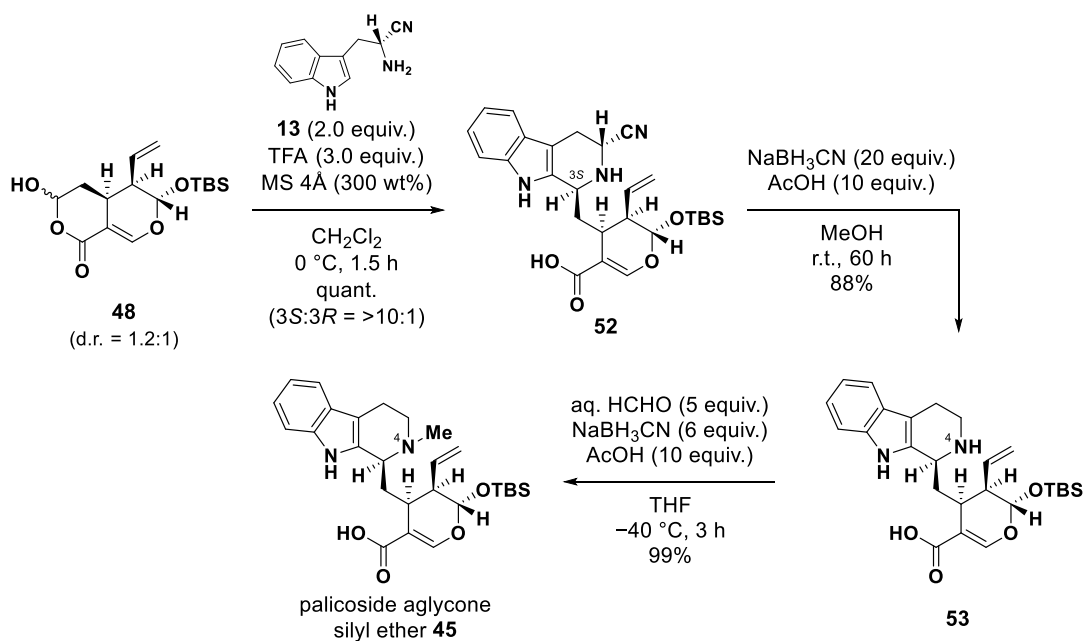
メチルスズを利用した脱メチル化法を検討したものの<sup>[32]</sup>、同様に基質の損壊により反応系内が複雑化するのみであった。**46** 中のメチルエステル残基は、ジヒドロピラン骨格中のエノール部位と共役した  $\beta$ -アクリレート構造をとっているため、カルボニル基の求電子性が著しく低下しており、望む反応が優先して進行しなかった結果であると考えられる。

上記の検討の結果より、ストリクトシジンの誘導体を用いて **45** を合成することは困難であると予想されたため、合成経路を変更し、セコロガニンアグリコンシリルエーテル **23** のカルボン酸誘導体 **47** から **45** の合成を目指すこととした(Scheme 22)。セコロガニンアグリコンシリルエーテル **23** についても同様に、強塩基性加水分解条件では TBS 基の損壊が懸念されたので、弱塩基を用いた条件の検討を行った。すなわち、室温下、アセトニトリル水溶液中の **23** に過剰のトリエチルアミンを添加して 24 時間反応を行ったところ、当初想定していたカルボン酸 **47** ではなく、**47** と同じ分子量の **48** が 96% という高収率で得られることがわかった(d.r. = 1.2:1)。**48** は、**47** 中のホルミル基とカルボキシ基とが分子内環化することで環状ヘミアセタール構造をとっており、**47** の互変異性体とみなすことができる。本条件では、はじめに **23** のアルデヒドが水和されてヘミアセタール中間体 **49** となったのちに、生じた酸素アニオンからの分子内ラクトン化が進行することで **48** が生成したと考えられる。なお **48** の構造は、酸性条件にて水酸基をメキシ基に変換して **50** および **51** のジアステロマー混合物としたのち(quant., **50:51** = 2.4:1)、主要ジアステロマー **50** の単結晶 X 線結晶構造解析を行うことにより確認した。以上のようにして、分子内反応を利用することで極めて温和な条件下でカルボン酸等価体 **48** を合成することに成功した。



Scheme 22. Synthesis of carboxylic acid derivative of secologanin aglycone silyl ether **23**.

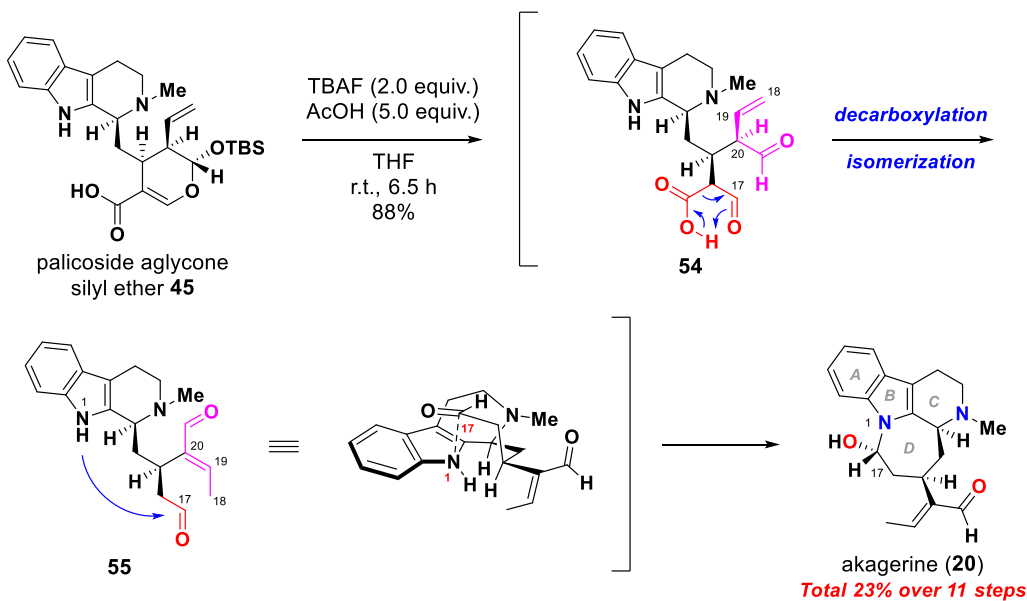
セコログニンアグリコンのカルボン酸等価体 **48** を手に入れたので、続いてパニコシドアグリコンシリルエーテル **45** への変換を試みた(Scheme 23)。ジアステレオ選択的なテトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンの構築を行うため、まずは我々が開発した(R)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)を基質とする Pictet-Spengler 反応/還元的脱シアノ化の検討を行った<sup>[11]</sup>。セコログニンアグリコンシリルエーテル **23** を出発原料とした場合と比較して、若干過剰の **13** および TFA を要したものの、**48** は Pictet-Spengler 反応基質であるアルデヒドとして機能し、目的の 3*S* 立体配置を有する環化体 **52** を定量的に合成することに成功した(3*S*:3*R* = >10:1)。続いて、室温下でメタノール溶媒中の **52** に過剰のシアノ水素化ホウ素ナトリウムと酢酸を供することでシアノ基の還元的な除去を行い、化合物 **53** を収率 88%で合成した。その後、ホルムアルデヒドを利用した還元的アミノ化条件下にて、4 位の 2 級アミン窒素をメチル化することで、目的としていたパニコシドアグリコンシリルエーテル **45** の合成を完了した(収率 99%)。



**Scheme 23.** Preparation of palicoside aglycone silyl ether **45**.

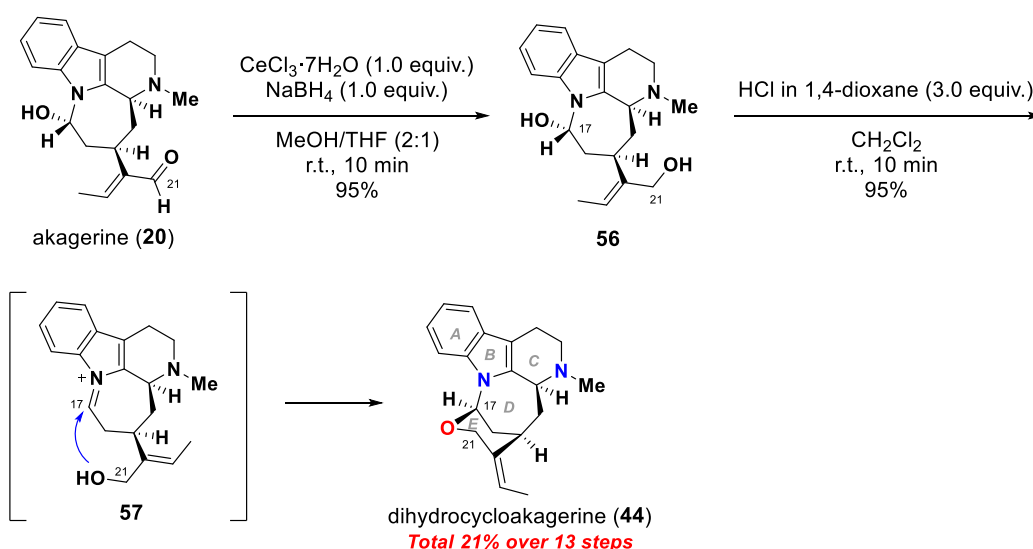
アカゲリン (**20**)の鍵前駆体として設定した **45** の合成に成功したので、続いてシリル基の除去を引き金とするバイオインスパイアード反応による変換を試みた(Scheme 24)。THF 溶媒中、**45** に 2 当量の TBAF と 5 当量の酢酸を作用させ、シリル基の除去を行なった。室温下で 6.5 時間攪拌した結果、シリル基の除去と脱炭酸を含む骨格変換が一挙に進行し、目的のアカゲリン (**20**)を単一の異性体として 88%の収率で得ることに成功した。

本条件における変換もまた、Brandt らの報告した生合成変換と同様のプロセスを経ているものと考えている。まず、シリル基の除去に伴い、ジヒドロピラン環の開環反応が進行し、ビスアルデヒド中間体 **54** が生成する。**54** の下部ユニットは  $\beta$ -ケトカルボン酸構造を有しているため、室温下で容易にペリ環状反応型の脱炭酸が進行し、アルデヒドを生じる。一方、上部ユニットの 20 位上の水素は、末端オレフィンとホルミル基の  $\alpha$  位に位置するために酸性度が極めて高く、容易に脱プロトン化することが想像できる。その結果、C18–C19 末端二重結合は、熱力学的により安定な *E* 配置の共役内部オレフィンに異性化し、**55** を生じる。その後、生じた **55** はインドール窒素(N1)から 17 位アルデヒドへの位置および立体選択的な求核攻撃が進行することで、ヘミアミナル型の 7 員環 *D* 環部を有するアカゲリン (**20**)へと変換されたと考えられる。今回開発した合成法により、アカゲリン (**20**)を市販の 3-トリメチルシリルプロピナールより総工程数 11 段階、総収率 23%にて供給することに成功した。



Scheme 24. Bioinspired transformation to akagerine.

続いて、合成したアカゲリン (20)を用いて、より複雑な環構造を有するジヒドロシクロアカゲリン (44)の合成を試みた(Scheme 25)。はじめに、アカゲリン (20)を Luche 還元条件に付して  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを還元し、アルコール 56 を収率 95%で得た。続いて、ジクロロメタン中のアルコール 56 に 3 当量の 1,4-ジオキサン性塩酸を処理したところ、イミニウムイオン中間体 57 の生成に続く 21 位水酸基から 17 位炭素への分子内環化が進行し、反応時間わずか 10 分でジヒドロシクロアカゲリン (44)が得られた(収率 95%)。アルコール 56 は天然からの単離報告はないものの、本結果から 56 はアカゲリン (20)からジヒドロシクロアカゲリン (44)へと至る生合成におけるミッシング天然物であると想定される。44 の全合成は本合成が初の例であり、市販の 3-トリメチルシリルプロピナールより総工程数 13 工程、総収率 21%での全合成を達成した。



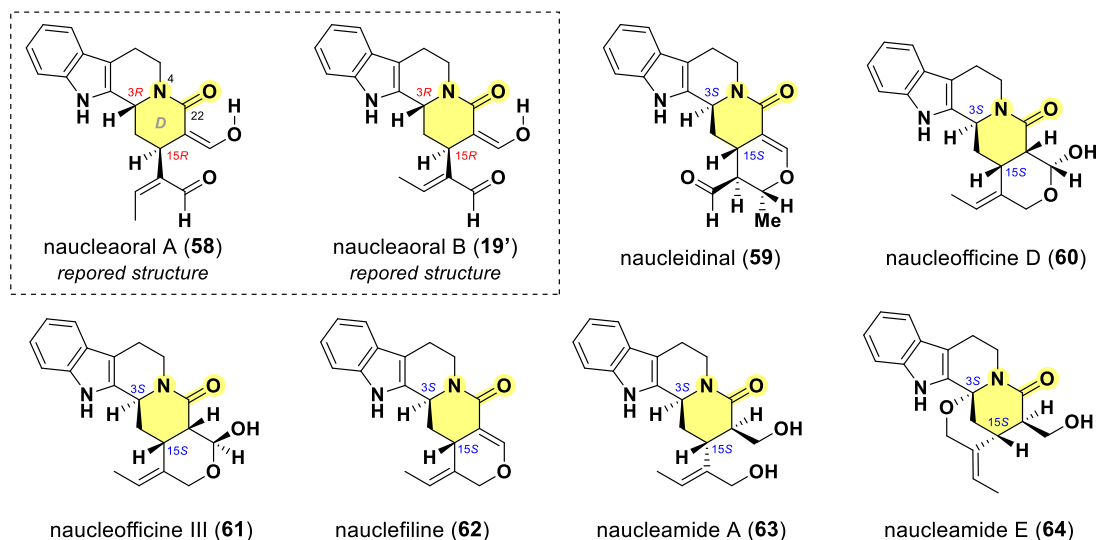
Scheme 25. Bioinspired transformation to dihydrocycloakagerine.

以上のように、合成鍵前駆体をストリクトシジンアグリコンシリルエーテル 22 から、4 位窒素上のメチル化を施したカルボン酸誘導体 45 に変更することで、ヘテロヨヒンビン型およびコリナンテイン型アルカロイド類の合成と同様の条件下で、骨格が全く異なるアカゲリン (20)とジヒドロシクロアカゲリン (44)を合成することに成功した。

## 第五項 ナウクレアオラル関連アルカロイド類の全合成

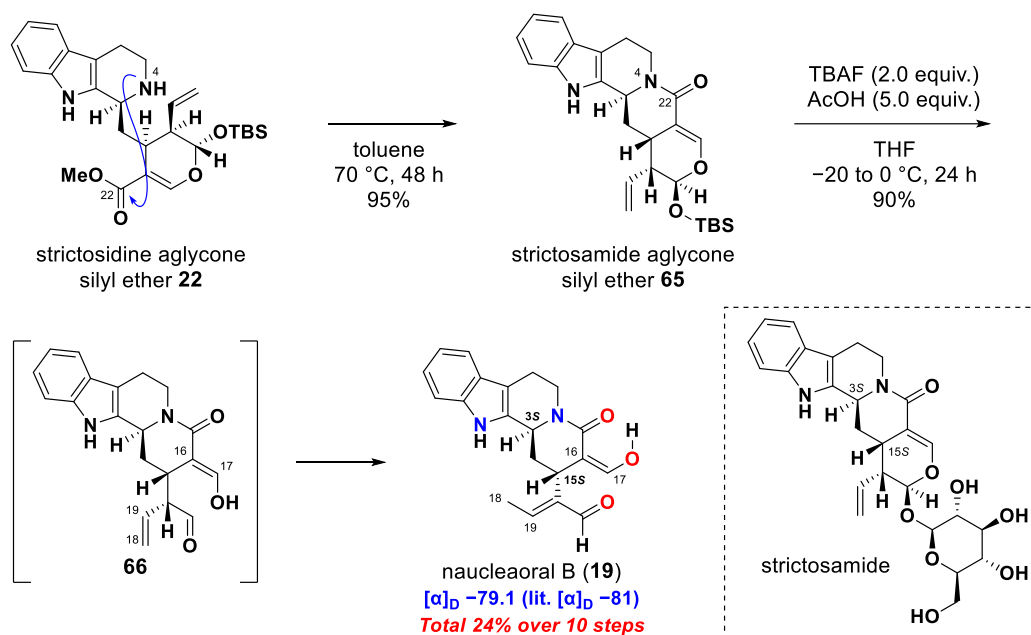
アカネ科の高等植物のうち、*Nauclea* 属の植物は MTIAs の豊富な資源の一つである。これらの起源植物の多くは民間伝承薬として利用されており、含有される MTIAs の多くにおいて有益な生物活性が認められている。そのため、本属植物に含有される MTIAs は民間伝承薬の生物活性本体としての価値が期待されている。**Figure 6** に、いくつかの *Nauclea* 属植物含有 MTIAs を列挙した。これらアルカロイドに見られる共通の構造的特徴として、N4–C22 結合形成からなる *D* 環ラクタムが挙げられる。**59–64** のアルカロイドの平面構造は、ナウクレアオラル **A (58)** および **B (19')** の構造に関連しているが、3 位および 15 位の立体化学がいずれも逆である点で異なる。

ナウクレアオラル **A (58)** および **B (19')** は、2010 年に Tip-pyang らによって *Nauclea orientalis* の幹から単離、構造決定されたインドールアルカロイドであり、いずれも HeLa 細胞に対する毒性と非酸化還元型リボキシゲナーゼ阻害活性を示すことが報告されている<sup>[33]</sup>。これらの絶対立体配置は、CD スペクトル解析により *3R*, *15R* 配置であることが提案されている。前述した通り、**Figure 6** に示したアルカロイド **59–64** とは逆の絶対立体配置ではあるものの、構造関連性からナウクレアオラル **A (58)** あるいは **B (19')** の真の構造は、提唱構造のエナンチオマーであると想定した。そこでこれらナウクレアオラル類の立体化学の確認と続くバイオインスパイアード反応による関連アルカロイドへの集团的な派生を目的として合成研究を開始した。



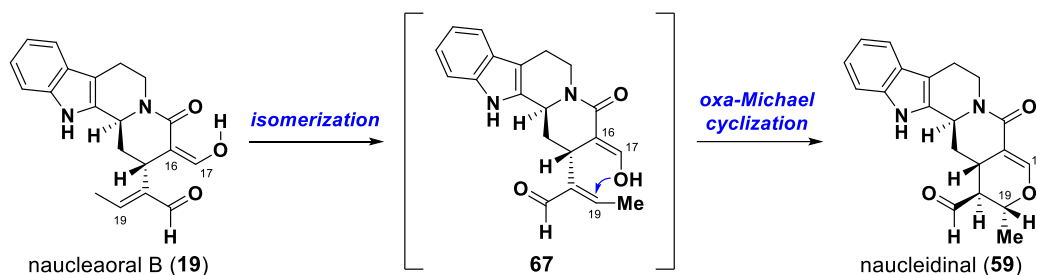
**Figure 6.** Naucleaoral related alkaloids.

実際の合成について **Scheme 26** に示す。ナウクレアオラル関連アルカロイド類に共通のラクタム *D* 環は、ストリクトシジン (**3**)より分子内環化を経て生合成されるストリクトサミドに由来すると考えられる。そこではじめにストリクトサミドアグリコンシリルエーテル **65** の合成に着手した。ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** を出発原料とし、トルエン溶媒中、70 °C で 48 時間攪拌した<sup>[11]</sup>。その結果、4 位窒素から 22 位への分子内環化が進行し、目的の鍵前駆体である **65** が高収率で得られた(95%)。続いて、得られた **65** を確立した TBS 基の除去条件に付した。その結果、ヘミアセタール環の開環に伴いビスアルデヒド等価体 **66** が生成したのち、C18–C19 末端オレフィンの熱力学的に安定な共役 *E*-オレフィンへの異性化と、水素結合同形成を駆動力とする C16–C17 エノール二重結合の異性化が一挙に進行し、ナウクレアオラル **B** (**19**)が選択的に得られた。**19** は、シリカゲルによる精製条件に極めて不安定であったため、分液操作により試薬の残骸を除去したのち、ショートカラムによる簡易精製を行うことにより収率 90%で得た。合成したナウクレアオラル **B** (**19**)について旋光度を測定したところ、報告された天然物のものと符号ならびに絶対値が非常に良い一致を示した。以上の結果から、天然物のナウクレアオラル **B** の真の構造は、(3*S*, 15*S*)配置を有する **19**であると結論づけた。本合成により、ナウクレアオラル **B** (**19**)の初の不斉全合成を市販の 3-トリメチルシリルプロピナールより総工程数 10 段階、総収率 24%にて達成した。



**Scheme 26.** Bioinspired total synthesis of nucleaoral B.

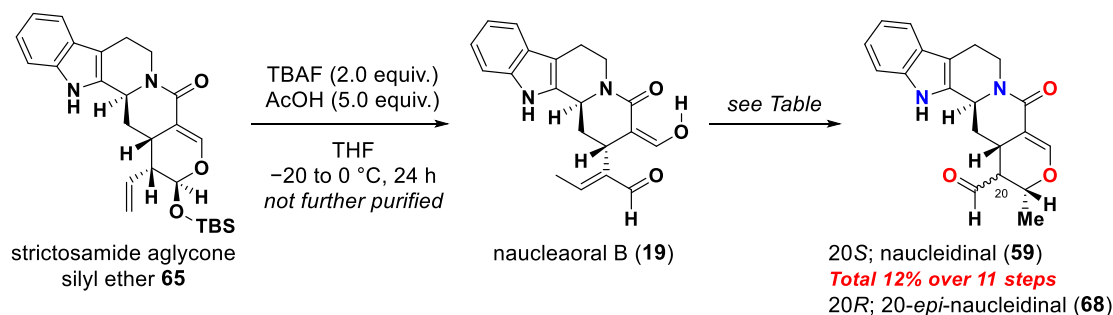
共通の前駆天然物であるナウクレアオラル B (19)の合成法を確立したので、続いて 19 を起点とするバイオインスパイアード反応により、Figure 6 に示した関連アルカロイド類への変換を目指した。最初の合成標的として、ナウクレイジナル (59)を設定した。ナウクレイジナル (59)は、数多くの *Nauclea* 属植物より単離され、抗マalaria活性、抗腫瘍活性、非酸化還元型リポキシゲナーゼ阻害活性といった様々な生物活性を示す重要なアルカロイドである<sup>[33b, 34]</sup>。構造的関連性から、59 はナウクレアオラル B (19)の C16–C17 エノール二重結合の異性化により生じる 67 から、エノール水酸基の 19 位炭素への oxa-Michael 環化により生合成されることが想定される(Scheme 27)。59 の全合成は報告されておらず、天然物から調製したストリクトサミダグリコンを利用する半合成が高山らにより報告されているのみである<sup>[35]</sup>。



Scheme 27. Plausible biosynthesis of naucleidinal.

Scheme 27 の推定生合成に倣い、ナウクレアオラル B (19)を用いたバイオインスパイアード反応によるナウクレイジナル (59)への変換に着手した(Table 1)。出発原料の 19 はシリカゲルに不安定であったので、先述した手法で用時調製し、精製することなく続くバイオインスパイアード反応に付した。C16–C17 エノール二重結合の異性化を促すため、はじめに塩基処理を検討した。Entry 1 に示すように、5 当量のトリエチルアミンでは反応は全く進行しなかった。続いて、より強い塩基である 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (DBU)を 1 当量添加し、80 °C で加熱したところ、15 分で原料の消失が確認できたものの反応系が複雑化する結果となった

Table 1. Bioinspired transformation of naucleaoral B to naucleidinal.



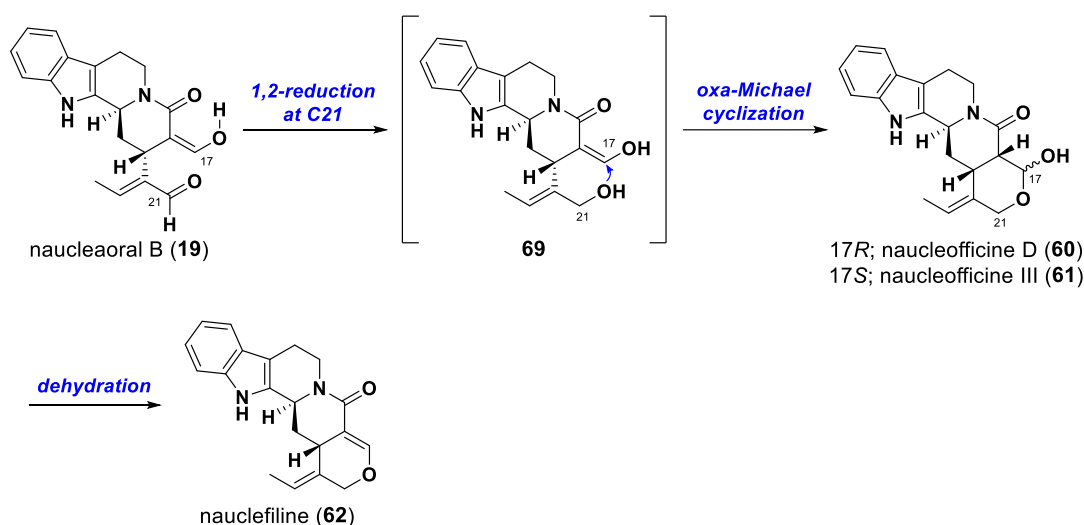
Entry	Conditions (equiv.)	Yield
1	Et <sub>3</sub> N (5.0), THF, r.t., 2 h	no reaction
2	DBU (1.0), toluene, 80 °C, 15 min	decomposed
3	DBU (0.2), toluene, 80 °C, 3 h	59; 22%
4	pyridine/H <sub>2</sub> O (1:9), 100 °C, 7 h	59; 47%, 68; 47%
5	AcOH (10), THF, 0 °C to r.t., 36 h	no reaction

(entry 2)。そこで、DBU の当量を 0.2 当量に減じて反応を行ったところ、22%という低収率ではあるが目的のナウクレイジナール (59)への変換を確認した(entry 3)。続いて、高山らの半合成の条件を参考とし、entry 4 では 10%ピリジン水溶液中、100 °C で加熱攪拌した<sup>[35]</sup>。その結果、原料のきれいな消失とともに、ナウクレイジナール (59)とその 20 位エピマーである 68 が 1:1 の生成比にてそれぞれ収率 47%で得られた。20-*epi*-ナウクレイジナール (68)は、天然からの単離報告が未だなされていないものの、59 の異性化により生じる可能性が考えられるため、今後天然より見出される可能性は十分高いと言える。Entry 5 では酢酸を用いた酸性条件を検討したが、反応は一切進行しなかった。

以上の結果より、ナウクレアオラル B (19)からのバイオインスパイアード反応によりナウクレイジナール (59)の初の不斉全合成を達成した。我々の変換では、59 とともにその 20 位エピマーである非天然物 68 も得られたが、同様の変換が自然界で起こっている可能性がある。市販品である 3-トリメチルシリルプロピナールからナウクレイジナール (59)の総収率は 11 工程で 12%であった。



続いて、ナウクレオラル B (19)のバイオインスパイアード反応による変換標的として、ナウクレオフィシン D (60)および III (61)と、ナウクレフィリン (62)を設定した。ナウクレオフィシン D (60)<sup>[34d, e, g, 36]</sup>と III (61)<sup>[34g, h, 37]</sup>は、互いに 17 位ヘミアセタール中心におけるエピマーの関係にあり、抗マラリア、抗炎症、抗菌、抗腫瘍、ウレアーゼ阻害、チロシナーゼ阻害といった多岐にわたる生物活性を示す重要なアルカロイドである。これらは、ナウクレオラル B (19)の 21 位カルボニル基の 1,2-還元により生じるアルコール中間体 69 から、17 位炭素への分子内 oxa-Michael 環化を経て生合成されと考えられる(Scheme 28)。一方で、60 あるいは 61 より、17 位上の水酸基の脱水反応により生合成されと考えられるナウクレフィリン (62)は、単離報告例が少なく、有益な生物活性も未だ報告されていない<sup>[38]</sup>。

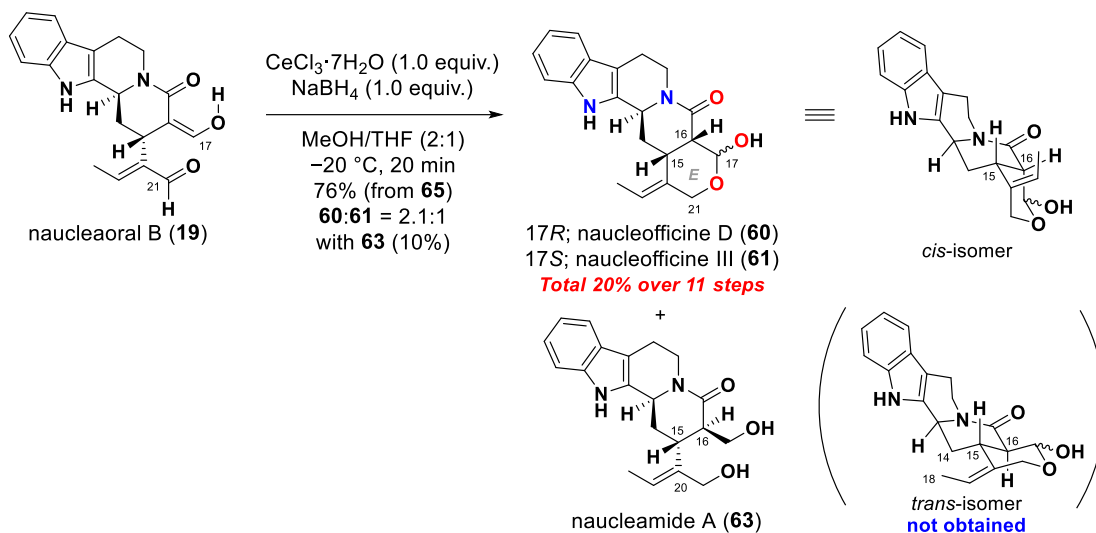


Scheme 28. Plausible biosynthesis of naucleofficines D and III, and nucleofilin.

上記の推定生合成を参考に、はじめにナウクレオラル B (19)からナウクレオフィシン D (60)あるいは III (61)へのバイオインスパイアード反応による変換を検討した。本変換の達成には、19 中に含まれる 17 位と 21 位の 2 つのアルデヒド性官能基のうち、17 位の  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドのみを 1,2-還元しなければならない。そこで、Luche 還元による化学選択的な還元反応を試みた(Scheme 29)。用時調製した 19 に、メタノール/THF (2:1)混合溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}$  でそれぞれ 1 当量の塩化セリウム・七水和物と水素化ホウ素ナトリウムを作用させた。20 分間攪拌したのち、得られた生成物について分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)による精製を行った結果、ナウクレオフィシン D (60)および III (61)の混合物を 76%の収率で得ることに成功した(60:61 = 2.1:1)。また、同時に 17 位の還元も進行したナウクレアミド A (63)も収率 10%で得られた。得られたナウクレオフィシン類について、PTLC や中圧クロマトグラフィーといった各種分離条件に付したものの、60 と 61 を分離することはできなかった。

興味深いことに、本条件でともに得られた 60 および 61 は C15–C16 縮環部が *cis* 配置であるのに対し、63 は *trans* 配置であった。これら生成物の立体選択性の相違は E 環部の有無に起因すると考えた。すなわち、E 環を含む 60 および 61 の場合、*trans* 配置をとると分子内の 18 位

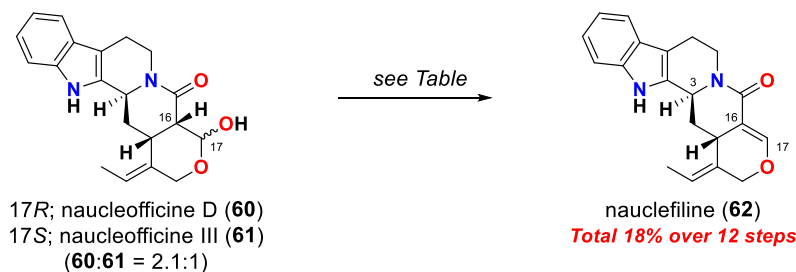
メチル基と 14 位上の水素原子どうしの立体反発を生じてしまう。そのため、天然型の *cis* 配置の方が熱力学的に有利な構造であると考えられる。一方で、*E* 環を持たない **63** のような化合物では、1,3-アリル反発を避けるように C15–C20 結合が自由回転するため、一般に熱力学的に安定とされる *trans* 配置を好むと考えられる。



**Scheme 29.** Bioinspired transformation of naucleaoral B to naucleofficines D and III.

次に、合成したナウクレオフィシン類を用いて、17 位水酸基の脱水反応によるナウクレフィリン (**62**)への変換に着手した。はじめに、3 当量の塩酸存在下、THF 溶媒中での加熱を試みた (Table 2, entry 1)。その結果、66%の収率で目的の **62** を得ることに成功したものの、3 位の異性化に伴う収率の低下が問題となった。そこで、entry 2 では酸を三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体に変更し、室温にて反応を行ったが、収率の改善は認められなかった。Entry 3 では、Appel 反応条件下での脱水反応を検討したものの、副生するトリフェニルホスフィンオキシドと **62** を精製段階で分離することができなかった。最終的に、副生物の除去が容易でかつ低温

**Table 2.** Bioinspired transformation of naucleofficines D and III to nauclefiline.

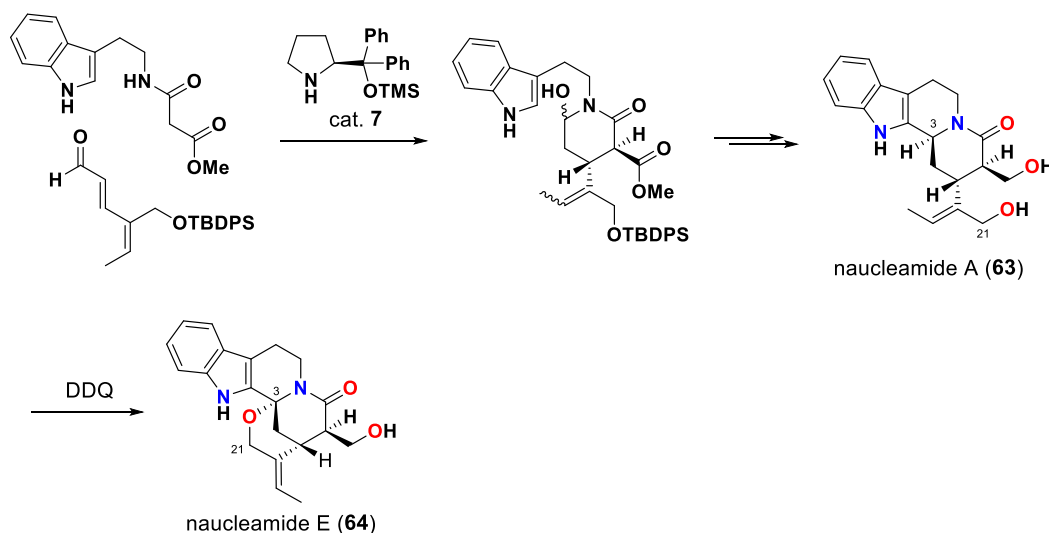


Entry	Conditions (equiv.)	Yield
1	HCl in 1,4-dioxane (3.0), THF, 45 °C, 30 min	66%
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t., 6 h	18%
3	CBr <sub>4</sub> (2.0), PPh <sub>3</sub> (2.0), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t., 2 h	N.D.
4	TMSOTf (2.5), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 to 0 °C, 2 h	91%

下でも強い Lewis 酸性を示すトリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)を使用することで、91%という高い変換効率で所望のナウクレフィリン (62)への変換を達成した(entry 4)。

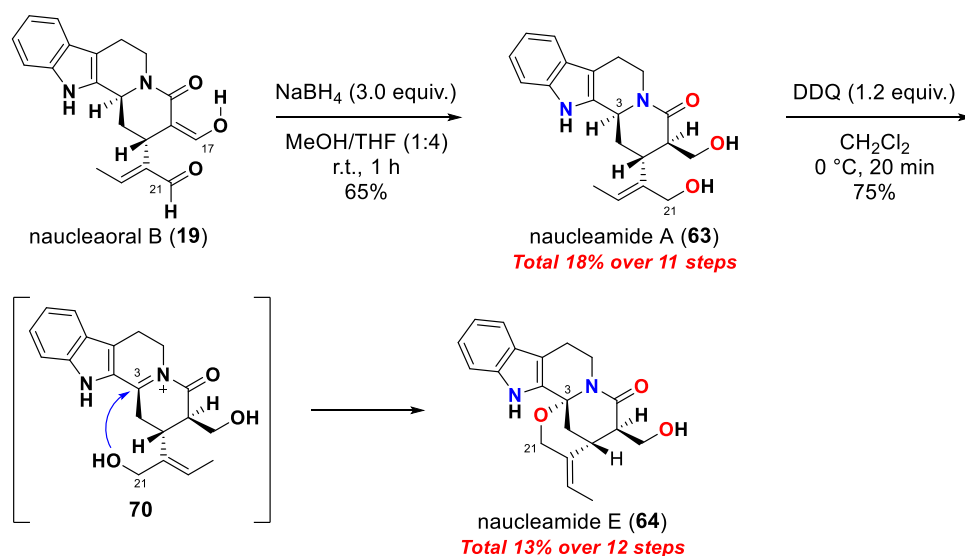
以上のようにして、ナウクレアオラル B (19)を起点とするバイオインスパイアード反応を利用することで、ナウクレオフィシン D (60)および III (61)と、ナウクレフィリン (62)の初の全合成を達成した。60 および 61 の合成は市販の 3-トリメチルシリルプロピナールから総工程数 11 段階、合計総収率 20%である。また、62 については総工程数 12 段階、総収率 18%であった。

ところで、Scheme 29 において、LucHE 還元条件でのナウクレアオラル B (19)の還元反応では、ナウクレオフィシン D (60)および III (61)に加えて、過剰還元体であるナウクレアミド A (63)が若干量得られたことを述べた。ナウクレアミド A (63)は、2003 年に小林らによって *Nauclea latifolia* から初めて見出されたアルカロイドであり、ナウクレアオラル B (19)の 17 位および 21 位アルデヒドが還元されたジオール構造を有する(Figure 6)<sup>[39]</sup>。これまでに抗グルタチオン S-トランスフェラーゼ活性や、抗真菌活性、抗腫瘍活性を示すことが報告されている。また、同植物より 63 とともに単離されたナウクレアミド E (64)は、63 から 21 位上の水酸基と 3 位炭素との酸化的結合形成により生合成されると考えられており、特徴的な環状の *N,O*-アセタール構造を含む複雑な多環構造を有している。これらのアルカロイドは、2017 年に Jia らによって初の全合成が報告されている<sup>[40]</sup>。彼らは、有機触媒 7 を用いた不斉 Michael 付加反応を鍵工程に設定することで、ナウクレアミド類の集団的な全合成を達成した(Scheme 30)。また、合成したナウクレアミド A (63)に 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン(DDQ)を作用させることで、生合成を模倣したナウクレアミド E (64)への変換も達成している。



Scheme 30. Jia's total syntheses of naucleamides A and E.

以上の背景を受け、次に筆者はナウクレアオラル **B** (**19**)からナウクレアミド **A** (**63**)およびナウクレアミド **E** (**64**)への変換を試みることとした。**Scheme 31** に概要を示す。**19** 中の 17 位および 21 位炭素を一挙に還元するため、過剰の還元剤の添加を試みた。すなわち、メタノール/THF (1:4) 混合溶媒中、室温にて 3 当量の水素化ホウ素ナトリウムを作用させ、1 時間反応を行ったところ、目的とするナウクレアミド **A** (**63**)を主要生成物として合成することに成功した(収率 65%)。得られた **63** は、Jia らの手法を参考として DDQ による酸化的環化反応を行い、より複雑な構造を有するナウクレアミド **E** (**64**)へと導いた<sup>[40]</sup>。本変換でははじめに、インドールの  $\alpha$  位である 3 位炭素が酸化されイミニウムイオン中間体 **70** を形成したのち、21 位水酸基からの分子内環化が進行することでナウクレアミド **E** (**64**)が得られると考察している。我々の確立した合成法により、市販の 3-トリメチルシリルプロピナールからナウクレアミド **A** (**63**)を総工程数 11 段階、総収率 18%にて、またナウクレアミド **E** (**64**)を総工程数 12 段階、総収率 13%にてそれぞれ供給することに成功した。



**Scheme 31.** Bioinspired transformation of naucleaoral B to naucleamides A and E.

以上のように、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** から合成したナウクレアオラル **B** (**19**)を起点とし、バイオインスパイアード反応を用いて天然物を飛び石的に合成することで、一挙に 7 種のナウクレアオラル関連アルカロイド類 **19**、**59–64** を集団的に供給することに成功した。

## 第二節 ミトラガイナアルカロイド類の全合成

アカネ科植物に属する *Mitragyna speciosa* は、東南アジアの熱帯地方に自生する熱帯性植物であり、タイ国内では”Kratom”、マレーシア国内では”Biak Biak”の名で知られている<sup>[41]</sup>。本植物の葉部を咀嚼することで、労働者の灼熱下における労働能力の向上や疲労回復効果が期待できるとされており、本植物は民間伝承的にアヘンの代用品として利用されてきた。このような魅力的な生物活性は多くの科学者の興味を惹き、1960年代には本植物が含有する天然有機化合物の探索研究が盛んに行われ、ミトラガイニン (71)をはじめとする9位炭素上にメキシ基を有するコリナンテイン型アルカロイド類が数多く見出された(Figure 7)<sup>[42]</sup>。

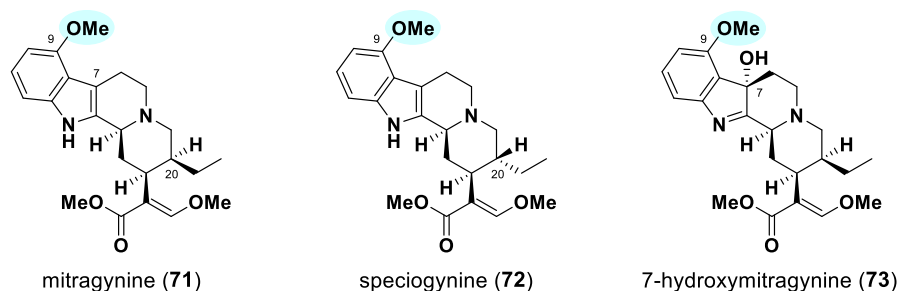
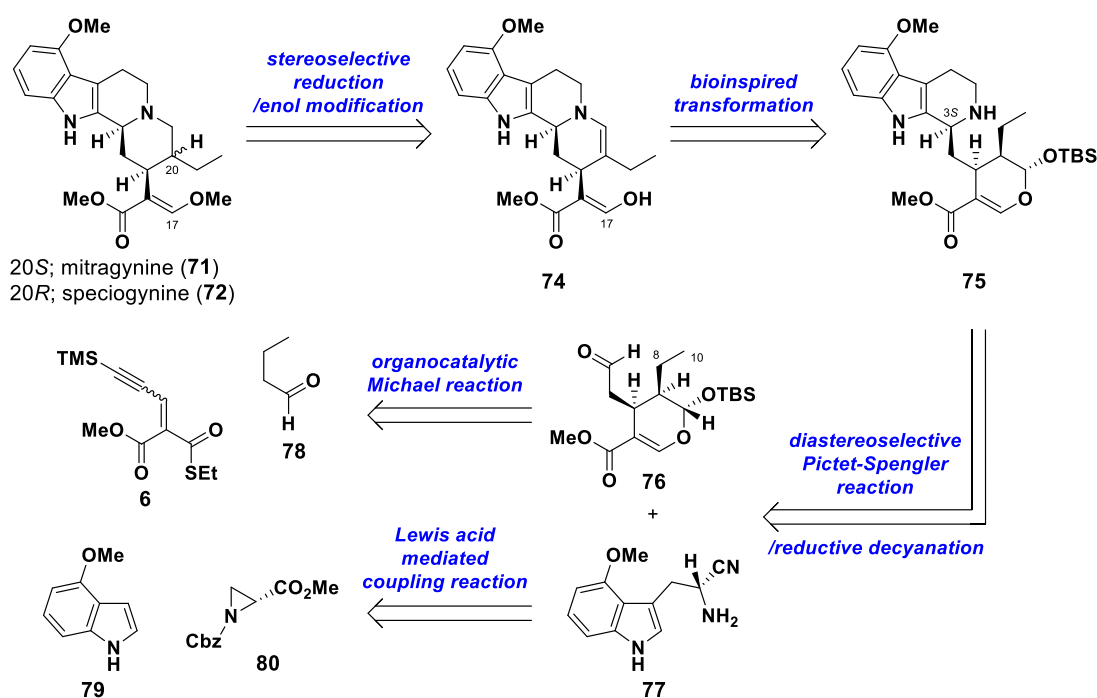


Figure 7. Representative *Mitragyna* alkaloids.

ミトラガイニン (71)は *Mitragyna speciosa* 葉部の主塩基として単離され、神経節後線維終末部に存在する  $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを阻害することによって平滑筋収縮抑制作用を発現することが報告されている<sup>[43]</sup>。スペシオガイニン (72)は、71のC20位における立体異性体である。最近、72がセロトニン受容体 5-HTRs に対して高い親和性を示すことが報告され、本活性が”Kratom”の使用によって報告された鎮痛、抗不安、抗うつ作用にも寄与している可能性が示唆された<sup>[44]</sup>。また、*Mitragyna speciosa* 葉部の微量成分の一つである7-ヒドロキシミトラガイニン (73)は71の7位炭素の酸化体であり、オピオイド  $\mu$  受容体を介した強い鎮痛活性を示すことから、本植物の活性本体と考えられている<sup>[45]</sup>。さらに、本アルカロイドが示す強力な鎮痛活性は、経口投与下においても維持されることが報告されており、新規疼痛治療薬のリード化合物として注目されている<sup>[45b]</sup>。

以上のような生物学的知見に興味を持たれたことから、これらミトラガイナアルカロイド類は天然物創薬研究における主要な合成標的として注目され、1995年に報告された高山らによるミトラガイニン (71)の初の不斉全合成を皮切りに、数多くの合成法が報告されてきた<sup>[28, 45c, 46]</sup>。一方で、本章 第一節 第三項でも述べたように、我々はストリクトシジンアグリコンシリルエーテル 22を用いたバイオインスパイアード反応を利用することで、コリナンテイン型アルカロイドであるジヒドロコリナンテイン (16)およびコリナンテジン (36)の全合成を達成している。そこで、本合成で確立したバイオインスパイアード反応による骨格変換法を適用することで、上記のミトラガイナアルカロイド類の合成も可能であると考え、以下、合成研究に着手した。

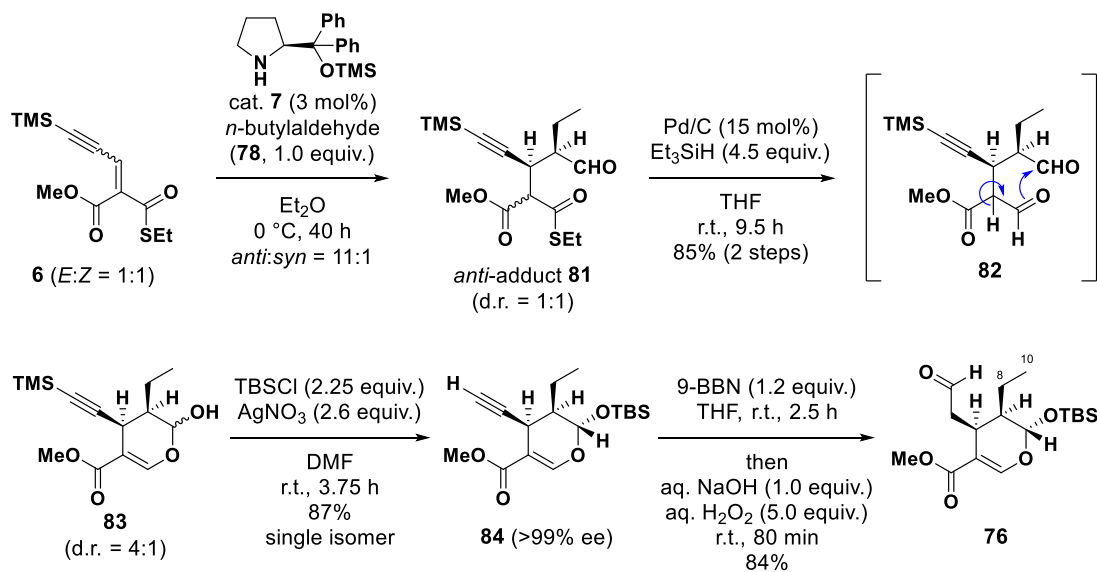
ミトラガイナルカロイド類の逆合成解析について **Scheme 32** に示した。ミトラガイニン (**71**) およびスペシオガイニン (**72**) は、鍵中間体であるストリクトシジン誘導体 **75** からバイオインスパイアード反応により導いたエナミン中間体 **74** の還元と続く 17 位エノール性水酸基の修飾により合成できると考えた。メキシ基を有するストリクトシジン誘導体 **75** は、C8-C10 二重結合があらかじめ飽和したセコログニン誘導体 **76** から、(*R*)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**) を用いたジアステレオ選択的な Pictet-Spengler 反応/還元的脱シアノ化シーケンスにより導くこととした。セコログニン誘導体 **76** は市販品から 1 工程で調製したエンイン **6** と *n*-ブチルアルデヒド (**78**) を基質とする有機触媒的な不斉 Michael 反応を経て合成することとし、一方でシアノトリプタミン **77** は既知のキラルアジリジン **80**<sup>[47]</sup> へのメキシインドール (**79**) の導入により導くこととした。



**Scheme 32.** Retrosynthetic analysis of mitragynine and speciogynine.

## 第一項 8,10-ジヒドロセコロガニンアグリコンシリルエーテルの合成

**Scheme 32** の逆合成解析に倣い、はじめに C8–C10 二重結合が飽和したセコロガニンアグリコンシリルエーテル **76** の合成を行った(**Scheme 33**)。3 モル%の有機触媒 **7** の存在下、エンイン **6** と *n*-ブチルアルデヒド (**78**)との不斉 Michael 付加反応を行い、*anti* 付加体 **81** をジアステレオ選択的に合成した(*anti:syn* = 11:1, d.r. = 1:1)。**81** はシリカゲルを用いた精製条件に不安定であったため、粗生成物を単離することなく続く福山還元条件に付した<sup>[48]</sup>。すなわち、室温下、十分に脱気した THF 溶媒中で **81** の粗生成物に 15 モル%のパラジウム炭素と 4.5 当量のトリエチルシランを作用させ、9.5 時間攪拌を行った。その結果、チオエステルの選択的な還元によりビスアルデヒド **82** が生じたのち、アルデヒドのエノール化と自発的環化が一挙に進行し、ジヒドロピラン **83** が高収率で得られた(2 段階収率 85%, d.r. = 4:1)。続いて、得られた **83** に硝酸銀と TBSCl を供することで、ヘミアセタール水酸基のジアステレオ選択的な TBS 化とアルキニル TMS 基の除去を行い、**84** を単一の異性体として収率 87%で得た。有機触媒 **7** を用いた不斉 Michael 付加反応におけるエナンチオ過剰率の測定は化合物 **84** を用いて行い、>99% eeであることを確認した。**84** は、9-BBN によるヒドロホウ素化を行ったのち、水酸化ナトリウム共存下で過酸化水素による酸化的転位反応を行うことで、収率 84%にて目的の 8,10-ジヒドロセコロガニンアグリコンシリルエーテル **76** へと導いた。



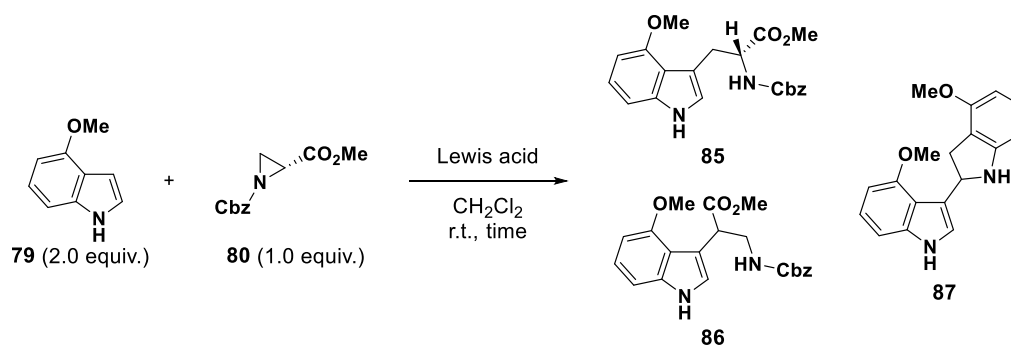
**Scheme 33.** Preparation of 8,10-dihydrosecologanin aglycone silyl ether **76**.



第二項 (R)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミンの合成

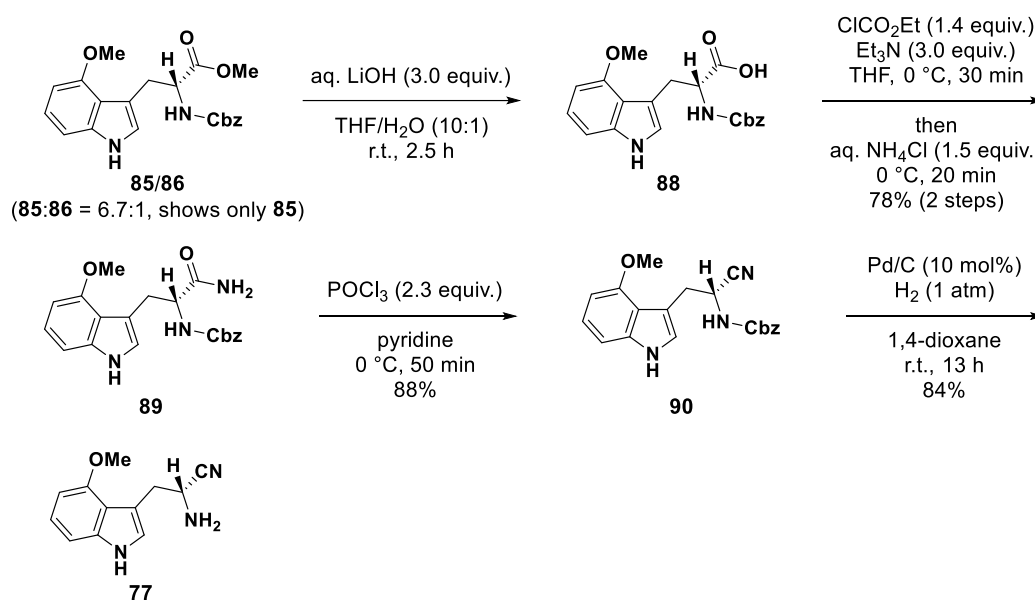
続いて、(R)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**)の合成を行うべく、市販の 4-メキシインドール(**79**)と既知のキラルアジリジン **80** とのカップリング反応を検討した(**Table 3**)<sup>[49]</sup>。なお、アジリジン **80** は文献の手法に従い、市販の(*S*)-イソセリンから 6 工程で合成した<sup>[47]</sup>。はじめに entry 1 にて、2 当量の 4-メキシインドール (**79**)と、Lewis 酸として1当量のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III) [Sc(OTf)<sub>3</sub>]を用いて反応を行った。その結果、目的のカップリング成績体 **85** の生成は確認できたものの、位置異性体 **86** との分離できない混合物として得られることがわかった(収率 54%、**85:86** = 1:1)。また、本条件では 4-メキシインドール (**79**)の 2 量化により 56%の **87** も得られた。続いて、entry 2 では Sc(OTf)<sub>3</sub> よりも Lewis 酸性が弱いトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III) [Yb(OTf)<sub>3</sub>]を用いて反応を行ったところ、収率の低下は見られたものの位置異性体比が改善し、2 量体 **87** の生成も抑制されることがわかった(収率 31%、**85:86** = 5:1)。最終的に、1 g スケールのアジリジン **80** から、1.5 当量の Yb(OTf)<sub>3</sub> を添加して反応を行うことにより、合計収率 48%、位置異性体比 **85:86** = 6.7:1 にて目的のカップリング成績体の混合物を得ることができた(entry 3)。

Table 3. Lewis acid-mediated coupling reaction.



Entry	Aziridine	Lewis acid (equiv.)	Time	Product (Yield, %)
1	100 mg	Sc(OTf) <sub>3</sub> (1.0)	7.5 h	<b>85/86</b> (54%, <b>85:86</b> = 1:1), <b>87</b> (56%)
2	100 mg	Yb(OTf) <sub>3</sub> (1.0)	24 h	<b>85/86</b> (31%, <b>85:86</b> = 5:1)
3	1 g	Yb(OTf) <sub>3</sub> (1.5)	3 days	<b>85/86</b> (48%, <b>85:86</b> = 6.7:1)

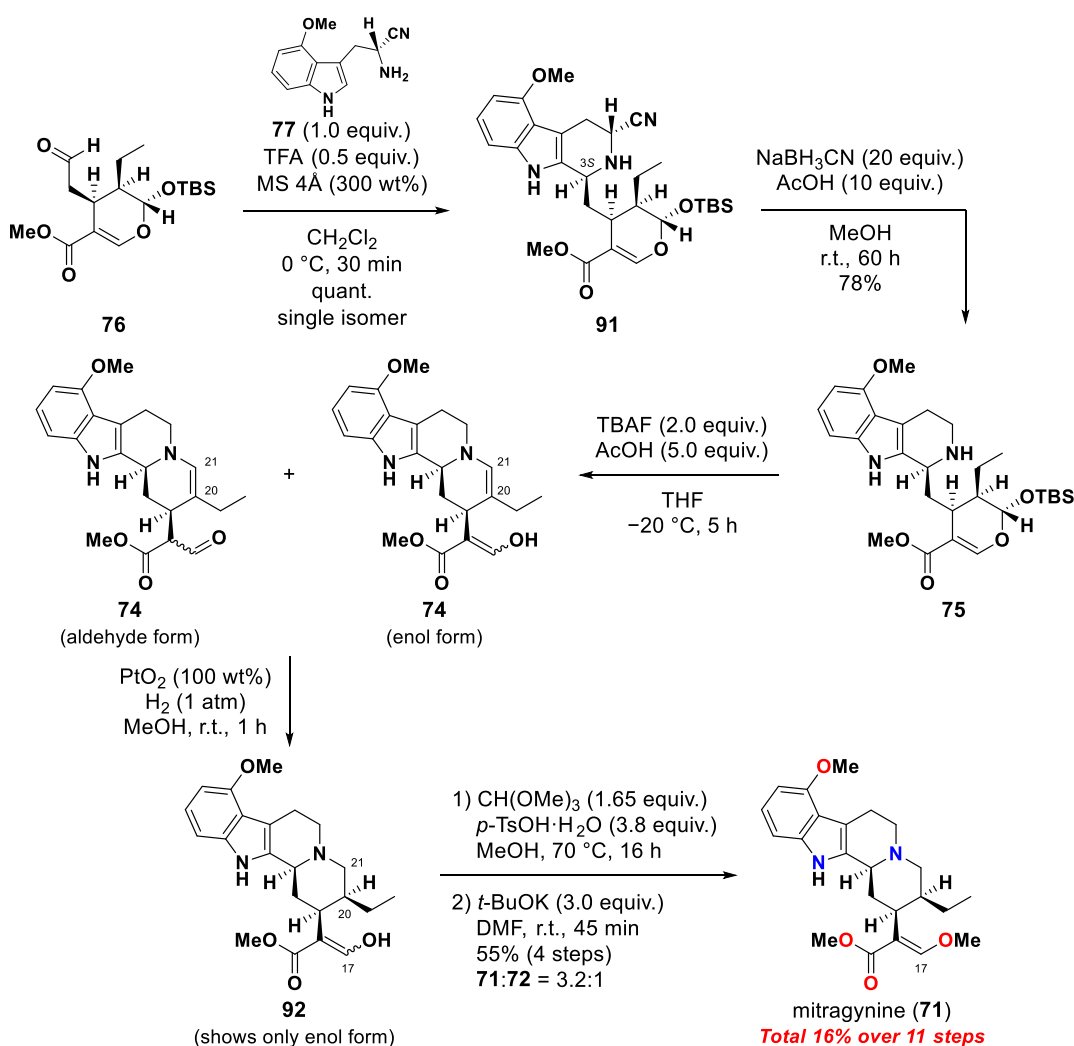
続いて、我々が開発した  $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)の合成法を参考に、カップリング成績体 **85** を用いた(*R*)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**)への変換を試みた(Scheme 34)<sup>[11]</sup>。はじめに、先に合成したカップリング成績体 **85** と **86** の混合物について、メキシカルボニル基の加水分解反応を行った。すなわち、THF/水 (10:1)混合溶媒中にて3当量の水酸化リチウムを加え、室温下で2.5時間攪拌した。興味深いことに本条件では、望みでない位置異性体 **86** は反応せず、所望の位置異性体 **85** に由来するカルボン酸 **88** のみが得られた。得られたカルボン酸 **88** は、クロロギ酸エチルと塩化アンモニウムを用いた脱水縮合反応によりアミド **89** へと導いた(2段階収率 78%)。その後、**89** をピリジン中、塩化ホスホリルで処理してアミドの脱水反応を進行させ、ニトリル **90** としたのち(収率 88%)、パラジウム触媒を用いた Cbz 基の水素化分解反応に付すことで目的の(*R*)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**)の合成を完了した(収率 84%)。



Scheme 34. Preparation of (*R*)-4-methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**).

## 第三項 ミトラガイニン、スペシオガイニン及び 7-ヒドロキシミトラガイニンの全合成

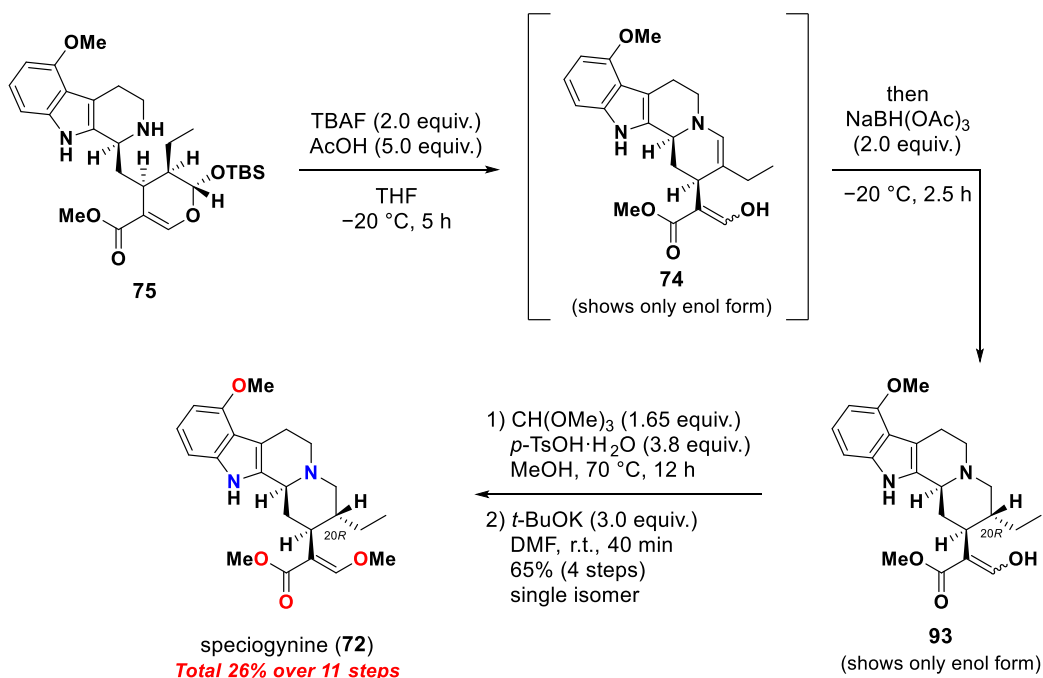
目的のシントン **76** および **77** の合成が完了したので、第一節 第三項にて前述したコリナンテイン型アルカロイド類へのバイオインスパイアードな骨格変換法を参考としたミトラガイナルカロイド類の合成に着手した(Scheme 35)。はじめに、バイオインスパイアード反応による骨格変換を行う上での鍵前駆体となるストリクトシジン誘導体 **75** の合成を行った。ジクロロメタンに溶解させた等モル量の 8,10-ジヒドロセコログアニアグリコンシリルエーテル **76** と (*R*)-4-メキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**) の混合物に、0 °C で 0.5 当量の TFA を作用させ、Pictet-Spengler 反応を進行させた。その結果、反応は 30 分で完結し、目的の 3*S* 立体配置を有する環化体 **91** が単一の異性体として定量的に得られた。**91** はメタノール中、酢酸の存在下にてシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理することで、シアノ基を還元的に除去し、鍵前駆体 **75** へと収率 78% で導いた。続いて、シリル基の除去を引き金とするバイオインスパイアード骨格変換反応を行った。THF 溶媒中のストリクトシジン誘導体 **75** に、-20 °C で TBAF と酢酸を供して TBS 基の除去を行ったところ、目的のコリナンテイン型骨格を有するエナミン **74** がエノール型とアルデヒド型の互変異性体混



Scheme 35. Bioinspired total synthesis of mitragynine.

化合物として得られた。続いて、酸化白金を用いた接触還元反応により、**74** の C20–C21 エナミン二重結合を速度論的に還元して、ミトラガニン (**71**)と同様の 20*S* 立体配置を有する **92** を優先して合成した。その後、17 位のジメトキシアセタール化に続く<sup>[26]</sup>、強塩基を用いた E1cB 機構による脱モノメタノール化により β-メトキシアクリレート構造を構築し<sup>[28]</sup>、ミトラガニン (**71**)の全合成を達成した(4 工程収率 42%)。4 工程からなる本バイオインスパイアード反応は 150 mg の **75** を用いて行っており、一度に 48.7 mg の **71** を得ることに成功している。なお、本バイオインスパイアード反応では、スペシオガニン (**72**)も収率 13%で得られている。

次に、ミトラガニン (**71**)の C20 位エピマーであるスペシオガニン (**72**)の選択的な合成に着手した(Scheme 36)。先と同様の条件にて、ストリクトシジン誘導体 **75** からエナミン中間体 **74** を合成したのち、ワンポットで 2 当量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加してエナミンの還元を行った。その結果、スペシオガニン (**72**)に対応する 20*R* 立体配置を有する **93** が、20 位における単一の異性体として選択的に得られた。その後、2 工程でエノールの修飾を行い β-メトキシアクリレート構造を構築することでスペシオガニン (**72**)の全合成を達成した(4 工程収率 65%)。



Scheme 36. Bioinspired total synthesis of speciogynine.

次に、合成したミトラガイニン (**71**)を用いた酸化反応による 7-ヒドロキシミトラガイニン (**73**)の合成を試みた (Table 4)。Entry 1 では、酸化剤としてビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン (PIFA)を 2 当量用い、THF/水 (2:1)混合溶媒中、0 °C で反応を行ったところ、収率 52%で 7-ヒドロキシミトラガイニン (**73**)が得られた。続いて entry 2 では、溶媒系をアセトニトリル/水 (9:1)混合溶媒に変更して反応を行ったところ、PIFA の当量を 1 当量に減じても entry 1 と同程度の収率で **73** が得られることがわかった<sup>[50]</sup>。しかしながら、いずれの条件においても粗生成物のマスバランスが悪く、分液操作により水溶性の副生物が除かれている可能性が示唆された。そこで、反応系内を LCMS により追跡したところ、主要なピークとして目的物である **73** のピーク([M+H]<sup>+</sup>: 415)の他に、原料のミトラガイニン (**71**)よりも分子量が 2 だけ小さいピーク([M]<sup>+</sup>: 397)が観測された。我々は本ピークが、**71** の酸化反応がインドールではなく、3 級アミン窒素上で進行した副生物であるイミニウムイオン **94** に由来するものであると想定し(Figure 8)、続いて酸の添加による反応系内での 3 級アミン窒素の保護を検討した。すなわち、entry 2 と同様の溶媒系にて 2 当量の TFA を添加することで **71** の TFA 塩を形成したのち、1 当量の PIFA を用いて 7 位の酸化を行った。その結果、粗生成物の収量が劇的に向上し、所望の **73** の収率が 71%にまで改善された。なお、本反応では、原料となるミトラガイニン (**71**)をアミノシリカゲルを用いて用時精製することが再現性を担保する上で重要であった。

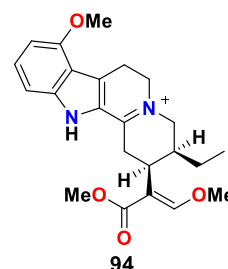
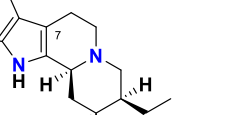



Figure 8. Proposed structure of byproduct.

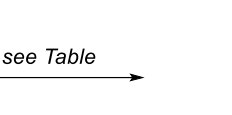
Table 4. Bioinspired total synthesis of 7-hydroxymitragynine.



mitragynine (**71**)

see Table





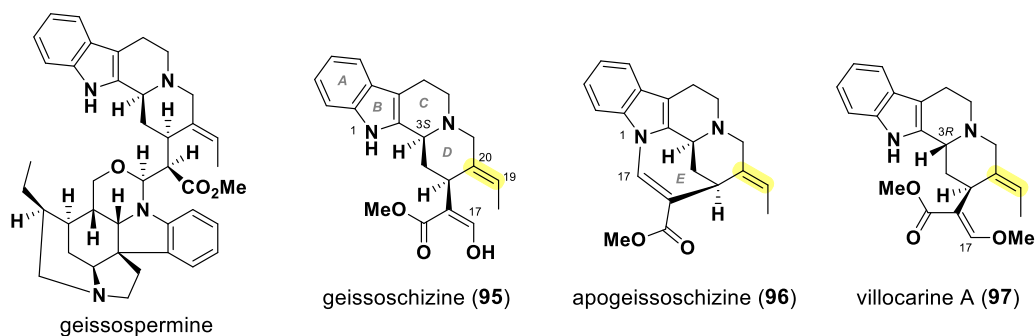
7-hydroxymitragynine (**73**)  
*Total 11% over 12 steps*

Entry	Oxidant (equiv.)	Additive (equiv.)	Solvent	Temp.	Time	Yield
1	PIFA (2.0)	–	THF/H <sub>2</sub> O (2:1)	0 °C	2 h	52%
2	PIFA (1.0)	–	MeCN/H <sub>2</sub> O (9:1)	0 °C	20 min	58%
3	PIFA (1.0)	TFA (2.0)	MeCN/H <sub>2</sub> O (9:1)	0 °C	20 min	71%

以上のように、8,10-ジヒドロセコロガニンアグリコンシリルエーテル **76** と(*R*)-4-メトキシ- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**77**)を出発原料として、コリナンテイン型アルカロイド類の合成のためのバイオインスピラード骨格変換法を応用することで、ミトラガイニン (**71**)、スペシオガイニン (**72**)、7-ヒドロキシミトラガイニン (**73**)を含む3種のミトラガイナアルカロイド類の全合成を達成した。**71** および **72** はいずれも市販の3-トリメチルシリルプロピナールより11工程で合成され、それぞれの総収率は **71** が16%、**72** が26%であった。また、7-ヒドロキシミトラガイニン (**73**)は、ミトラガイニン (**71**)を用いた酸化反応を経由することで総工程数12段階、総収率11%にて全合成を達成した。

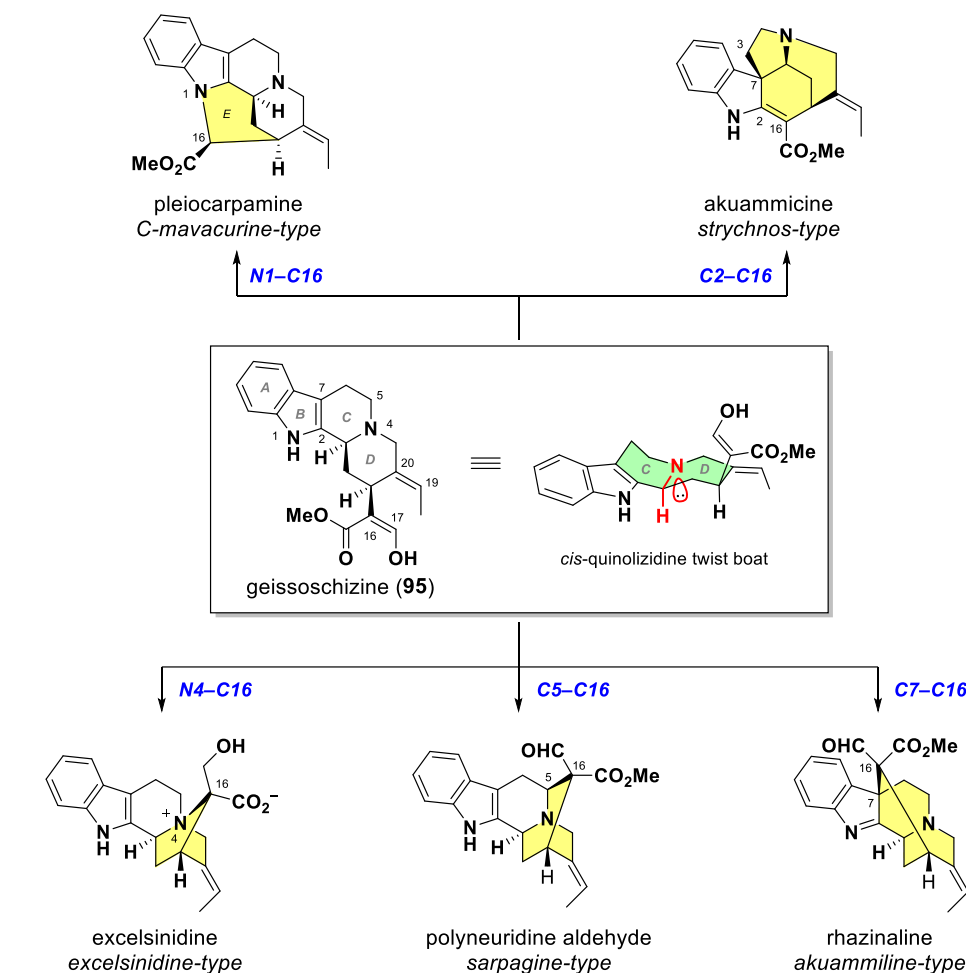
## 第三節 ガイソシジン関連アルカロイド類の代替生合成経路に基づく全合成

ガイソシジン (95)は、C19–C20 結合間に *E*-オレフィンを含むコリナンテイン型モノテルペノイドインドールアルカロイドの一種である(**Figure 9**)<sup>[51]</sup>。1958 年に Rappoport らによって、*Geissospermum vellosii* から単離されたガイソスペルミンを酸分解処理することで初めて見出され、以降、様々な植物からの単離が報告されている<sup>[51a]</sup>。同様に、ガイソスペルミンの酸分解処理により得られたアポガイソシジン (96)は、ガイソシジン (95)のインドール窒素(N1)と 17 位炭素との結合により形成される歪んだ 7 員環(*E* 環)を含む五環性構造を有しており、生合成的に 95 に関連したアルカロイドであることが予想される<sup>[52]</sup>。また、2011 年に森田らによって *Uncaria villosa* より単離されたビロカリン A (97)は、ガイソシジン (95)の 3 位エピマー誘導体であり、ラット大動脈輪に対して血管弛緩作用を示すことが報告されている<sup>[53]</sup>。後述するが、ガイソシジン (95)はこれまでに非常に多くの合成法が報告されている一方で<sup>[54, 55]</sup>、アポガイソシジン (96)<sup>[56]</sup>ならびにビロカリン A (97)の全合成は未だ達成されていない。



**Figure 9.** Geissoschizine and related alkaloids.

ガイソシジン (**95**)の最も重要な側面として、MTIAs 生合成の下流における共通中間体を担う点が挙げられる<sup>[3]</sup>。**95** は、ねじれ舟形の *D* 環を含む *cis*-キノリジジン配座をとっていることが Eckermann と Gaich らにより提唱されており、この特徴的な配座に由来する酸化的分子内環化が 16 位炭素を中心として進行することで、様々な骨格を有するアルカロイドへと変換される (Scheme 37)<sup>[55g]</sup>。例えば、16 位炭素との環化がインドール窒素(N1)上で進行すると、歪んだ 6 員環(*E* 環)を有するマバクリン型のアルカロイド類が生合成される。また、2 位炭素上での酸化的環化イベントは、C2–C3 結合から C3–C7 結合の組み替えを含んでおり、かご状骨格を持つストリキノ型アルカロイド類を生じる。さらに、同様の酸化的環化は 4 位窒素、5 位炭素、7 位炭素上でも進行し、それぞれアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格(エクセルシニジン型)、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格(サルパギン型)、2,8-メタキノリジジン骨格(アクアミリン型)を有する複雑なアルカロイド類を生じる。

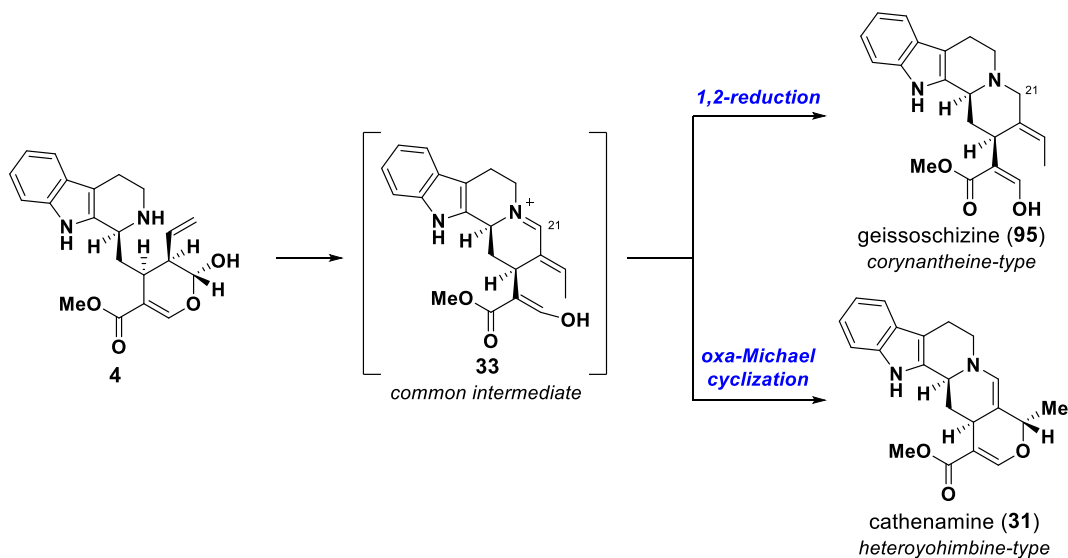


Scheme 37. Skeletal diversification of geissoschizine in biosynthesis.



このように、ガイソシジン (95) は MTIAs の生合成における構造多様性を生み出す源泉の一つとして位置付けられており、多くの科学者たちを魅了してきた。1974 年に、van Tamele らによる初のラセミ全合成が報告されて以降、95 に関する 20 例以上の合成法が文献として報告されており、天然物合成化学における金字塔分子の一つとなっている<sup>[54, 55]</sup>。一方で、生合成模倣型の変換を用いてストリクトシジンアグリコン (4) の誘導体からガイソシジン (95) を合成した例は未だ報告されていない。

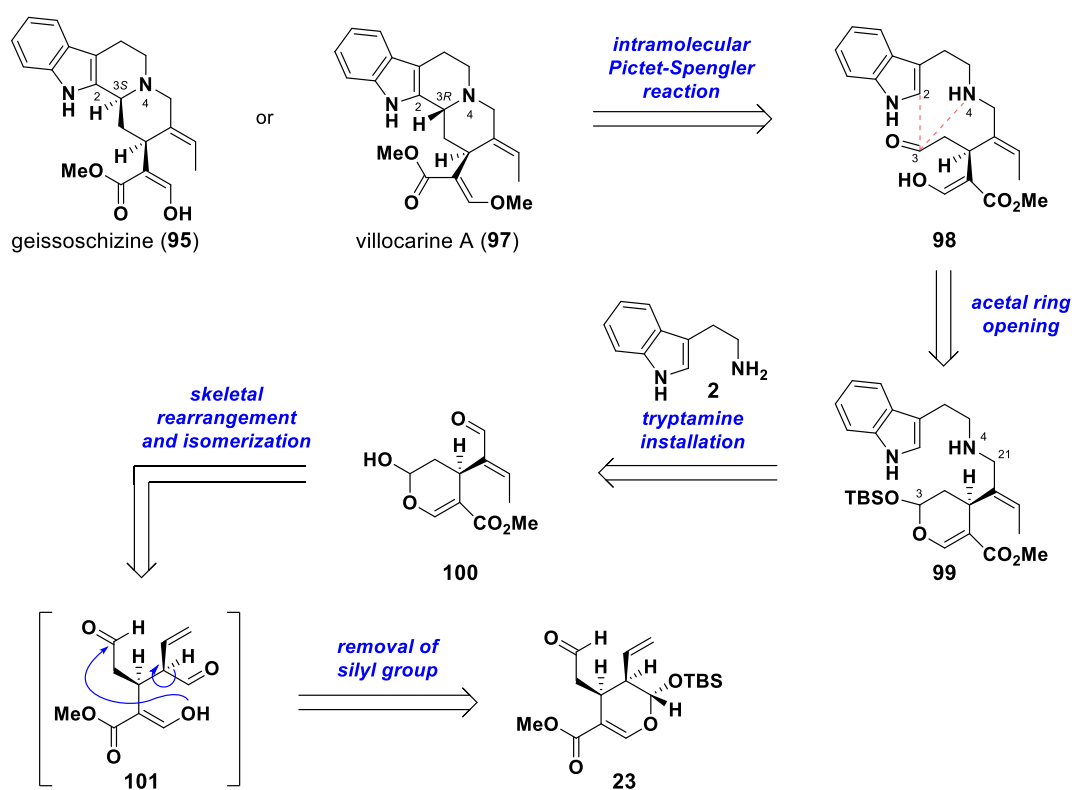
ところで、先述したように、95 はコリナンテイン型アルカロイドの一種であり、ストリクトシジンアグリコン (4) から生成する共通の共役イミニウムイオン中間体 33 を経由して生合成されると考えられる。すなわち、中間体 33 の 21 位イミニウム炭素が 1,2-還元されることにより 95 を生じる (Scheme 38)。しかしながら、本章第一節 第二項の実験結果が示すように、中間体 33 は迅速な oxa-Michael 環化によりヘテロヨヒンビン型アルカロイド骨格を形成するため、本変換の実現は極めて困難であることが予想される。そこで筆者は、生合成前駆体であるセコロガニン (1) あるいはストリクトシジンアグリコン (4) との構造関連性から、ガイソシジン関連アルカロイド類の代替生合成経路を提案するとともに、有機合成による実証を目的として全合成研究を開始した。



Scheme 38. Common biosynthetic pathway of geissoschizine and cathenamine.

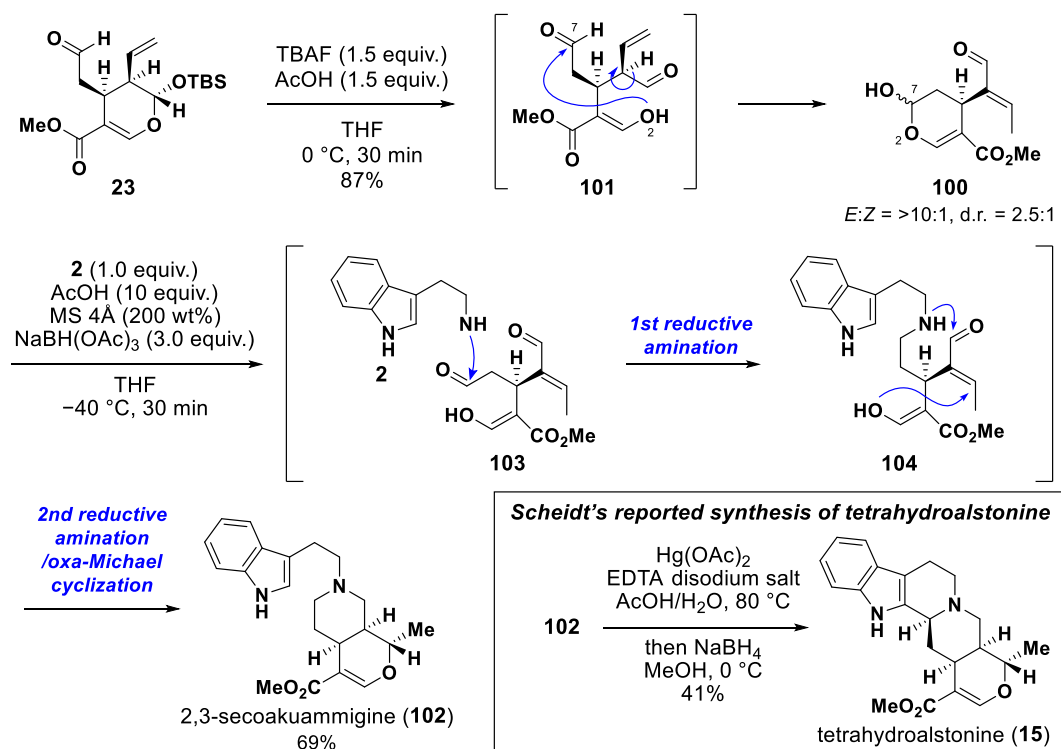
## 第一項 ビロカリン A の全合成

はじめに、セコロガニンアグリコンシリルエーテル **23** を経由するガイソシジン (**95**)あるいはビロカリン A (**97**)の逆合成解析を行った。概略を **Scheme 39** に示す。これらアルカロイドのキノリジジン環を合成終盤で一挙に構築するため、C2–C3 結合ならびに C3–N4 結合を切断することとし、アルデヒド **98** の分子内 Pictet-Spengler 反応を鍵反応として着想した。**98** のホルミル基は、化合物 **99** 中のシリル基の除去を引き金とする環状アセタールの開環反応により系内で露出させることができると考えた。**99** はセコロガニンアグリコンシリルエーテル **23** からシリル基の除去に続く環構造の再構築と、末端オレフィンの異性化により導かれる誘導体 **100** から、トリプタミン (**2**)の導入を経て合成できると考えられる。本経路を経ることにより、反応性の高い 17 位エノール水酸基は環状アセタール構造としてマスクされており(化合物 **99**、**100**)、oxa-Michael 環化によるヘテロヨビンビン型骨格の形成を回避できると期待した。



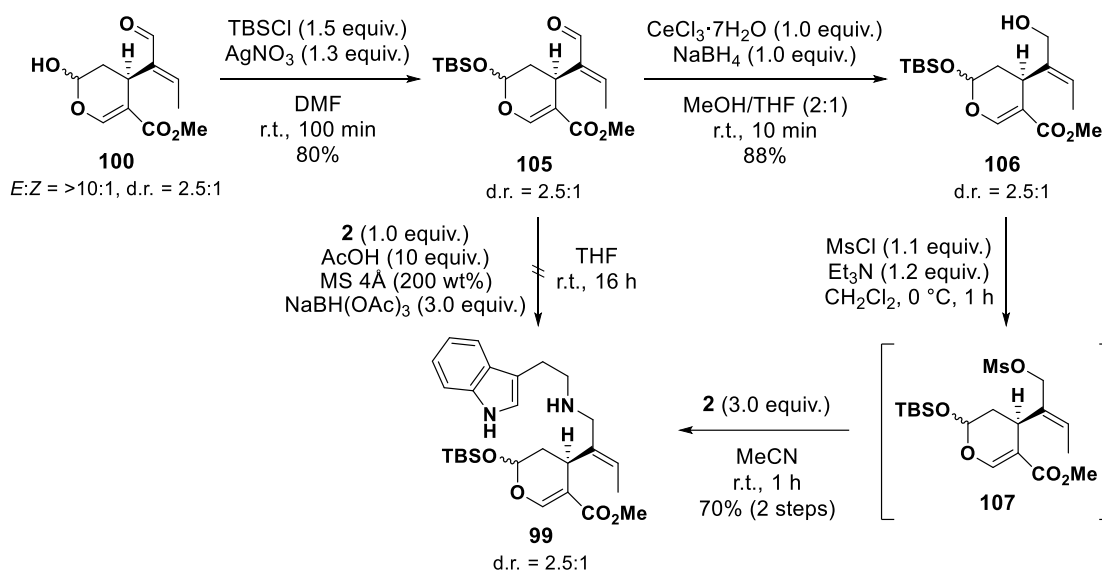
**Scheme 39.** Retrosynthetic analysis of geissoschizine or villocarine A.

**Scheme 39** の逆合成解析に従い、はじめにセコログニンアグリコンシリルエーテル **23** の骨格転位による誘導体 **100** の合成を試みた(**Scheme 40**)。誘導体 **100** は、1976 年に Tietze らによって、セコログニン (**1**)にグリコシド結合加水分解酵素である  $\beta$ -グリコシダーゼを作用させることにより初めて得られた化合物であり、彼らによりイソセコログニンアグリコンと命名されている<sup>[57]</sup>。我々はこの変換が **23** のシリル基の除去により再現できると考え、THF 溶媒中でそれぞれ 1.5 当量の TBAF と酢酸を供することで目的の変換を検討した。その結果、ヘミアセタール環の開環に伴いビスアルデヒド中間体 **101** が生成したのち、2 位エノール水酸基から 7 位アルデヒドへの環化と末端二重結合の内部オレフィンへの異性化が一挙に進行し、目的のイソセコログニンアグリコン (**100**)が収率 87%で得られた。この際、得られた **100** の内部オレフィンには、ガイソシジン類に共通の *E* 配置に完全に制御された(*E:Z* = >10:1, d.r. = 2.5:1)。続いて、**100** の  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを足がかりとして、トリプタミン (**2**)との還元的アミノ化反応により直接 **98** を得ようと試みた。しかし、所望の **98** は全く得られず、ヘテロヒンビン型の 2,3-セコアクアミギン (**102**)が 69%の収率で得られる結果となった。本条件では、ヘミアセタール型の **100** が開環してビスアルデヒド **103** となったのち、トリプタミン (**2**)との 2 度の還元的アミノ化反応と oxa-Michael 環化が進行したことで **102** が得られたと考察している。したがって、トリプタミン (**2**)の導入過程では、**100** のヘミアセタール構造を維持するために、水酸基を保護する必要があると示唆される。なお、2,3-セコアクアミギン (**102**)は、2015 年に Scheidt らにより報告されたテトラヒドロアルストニン (**15**)の全合成における合成前駆体であり、本結果により異なる経路での **15** の形式的全合成を達成したことになる<sup>[22]</sup>。



**Scheme 40.** Synthesis of 2,3-secoakuammigine and Scheidt's reported synthesis of tetrahydroalstonine.

**Scheme 40** の結果を受けて、イソセコログニンアグリコン (**100**)のヘミアセタール水酸基を保護する経路でトリプタミン (**2**)の導入を行うこととした(**Scheme 41**)。硝酸銀の存在下、TBSCl を作用させて **100** のヘミアセタール水酸基を TBS 保護し、保護体 **105** を得た(収率 80%、d.r. = 2.5:1)。続いて、還元的アミノ化反応によるトリプタミン (**2**)の導入を試みたものの、系が複雑化する結果となった。そこで、次にアルコール **106**を経由する  $S_N2$  反応により **2** を導入することとした。すなわち、アルデヒド **105** を Luche 還元条件に付すことで  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの 1,2-還元を行いアルコール **106** としたのち (収率 88%、d.r. = 2.5:1)、トリエチルアミン存在下で塩化メタンスルホニル(MsCl)を作用させることでメシル体 **107** を得た。**107** は精製することなく、脱水アセトニトリルに溶解したのち、3 当量のトリプタミン (**2**)を加えて  $S_N2$  反応による連結を行うことで、ガイソシジン類の合成前駆体 **99** の合成を完了した(2 段階収率 70%、d.r. = 2.5:1)。



**Scheme 41.** Preparation of key synthetic precursor **99**.

逆合成解析によって設定したガイソシジン類の合成前駆体 **99** を得ることができたので、シリル基の除去によるアルデヒド **98** の生成と分子内 Pictet-Spengler 反応によるキノリジジン環の構築に着手した(**Scheme 42**)。5 当量の酢酸存在下、THF 溶媒中のアセタール **99** に 0 °C で TBAF を作用させシリル基の除去を行ったところ、所望のキノリジジン誘導体ではなく、環状 *N,O*-アセタール構造を有する **108** が主要な生成物として得られることがわかった。これは、**98** から生じるイミニウムイオン中間体 **109** がインドールからの求核攻撃(すなわち Pictet-Spengler 反応)を起こすよりも速く、17位のエノール性水酸基を介して環化したためであると考えられる。**108** は極めて不安定であり、シリカゲルによる精製条件で分解してしまうことがわかったので、精製することなくジクロロメタンに溶解し、TFA で処理することで再度、イミニウムイオン中間体の生成と Pictet-Spengler 反応を促した。その結果、ビロカリン A (**97**)と同じ 3*R* 立体配置を有する 3-*epi*-ガイソシジン(**110**)が立体選択的に得られることがわかった。本変換において、イミニウムイオン中間体 **111** の 15 位炭素上の側鎖は、C19-C20 *E* オレフィンとの 1,3-アリル反発を避けるた

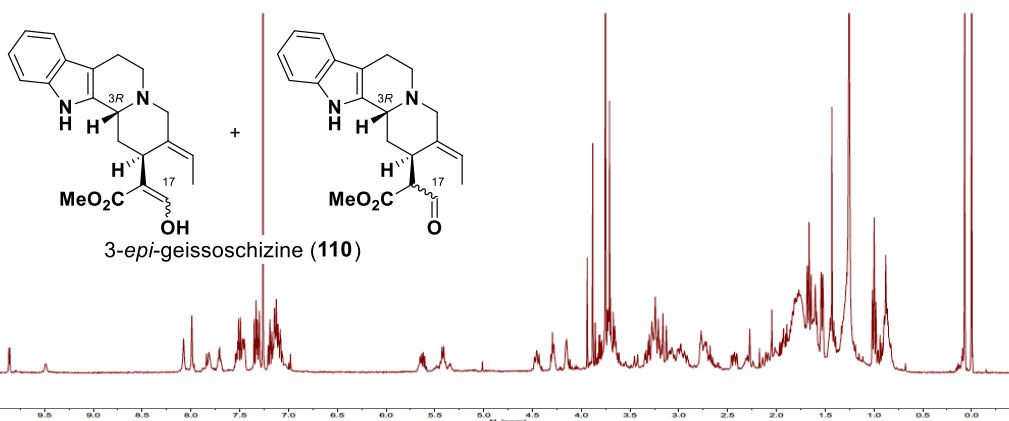
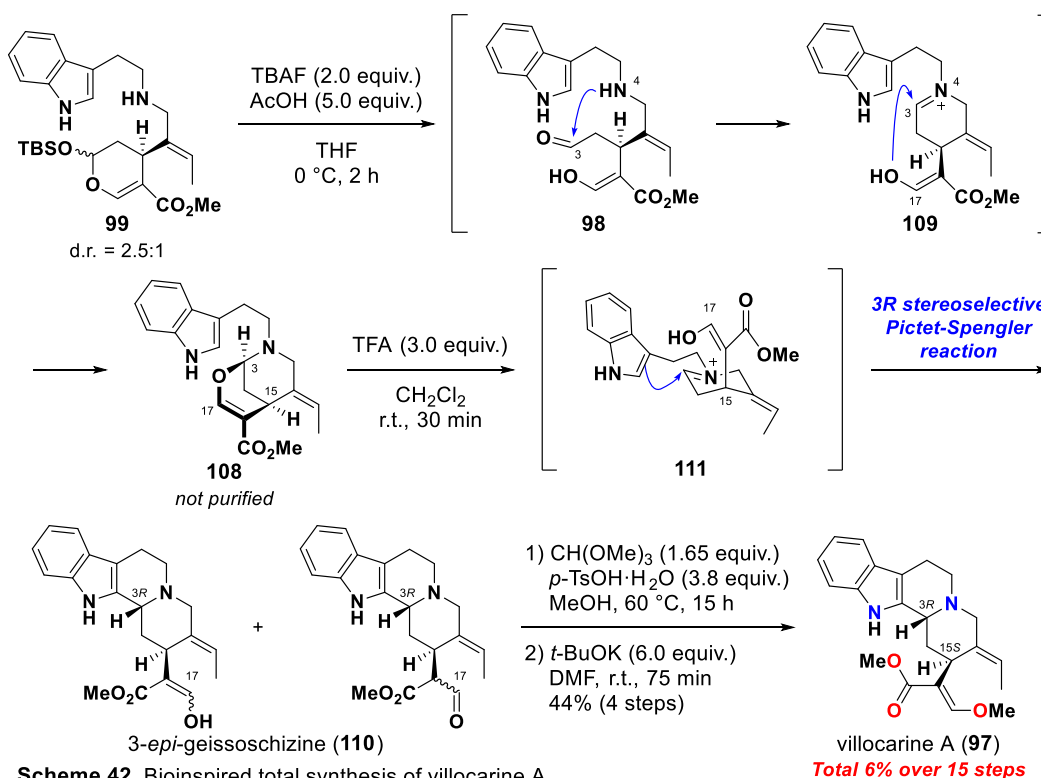
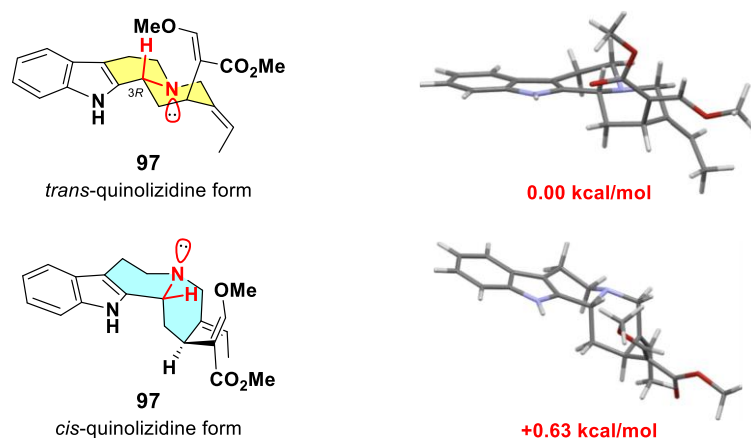


Figure 10.  $^1\text{H}$  NMR spectrum of a crude mixture of 3-epi-geissoschizine.

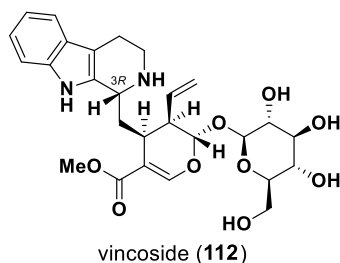
めに擬アキシアル位を占めていると予想される。そのため、インドール部位は 15 位側鎖とは逆の  $\alpha$  面から接近することで 3R 立体選択性が発現したものと考察した。今回得られた 3-epi-ガイソシジン (110) は、17 位炭素におけるケト・エノール互変異性体混合物として得られ、極めて複雑な  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを示した (Figure 10)。過去に Jokela と Lounasmaa らのグループによっても、合成した 110 が複雑な  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを示すことが報告されている<sup>[58]</sup>。110 は未だ天然からの単離報告がなされていないが、この複雑なスペクトルを示す構造的特性が、110 の探索と構造解析を困難にしている可能性が考えられる。続いて、合成した 3-epi-ガイソシジン (110) を天然物であるビロカリン A (97) へと誘導することでその構造を確かめることとした。得られた 110 の粗生成物をメタノール中、酸性条件に付して 17 位のジメトキシアセタール化を行ったのち、 $t\text{-BuOK}$  を用いて脱モノメタノール化することで  $\beta$ -メトキシアクリレート鎖の構築を行った。

その結果、 $3R$  立体配置を有するビロカリン A (**97**)が 4 工程収率 44%で得られ、その NMR スペクトルは天然物のものと良い一致を示した。旋光度のみ文献値と一致しなかったものの、単離文献で報告されていた CD スペクトルと波形が一致し、270 nm の吸収帯において負のコットン効果を示したことからビロカリン A (**97**)の絶対立体配置は $3R, 15S$ 配置であることを決定した。また、NOESY を含む各種二次元 NMR 解析ならびに、DFT 計算による最安定コンホメーション解析を行ったところ、 $3R$  立体配置を有するビロカリン A (**97**)は、 $3S$  立体配置を有するガイソジン (**95**)とは異なり、*trans*-キノリジジンをとることが示唆された(Figure 11, B3LYP/6-31G\*\*).



**Figure 11.** Computational comparison of total energy between *trans*- and *cis*-quinolizidine form of villocarine A (using B3LYP method).

以上のように、セコロガニン構造の環転位により生じるイソセコロガニンアグリコン (**100**)を経由して、分子内 Pictet-Spengler 反応によりキノリジジン構造を構築することで  $3R$  立体配置を有するビロカリン A (**97**)の全合成を達成した。これら  $3R$  立体配置を有する MTIAs は、ストリクトジジン (**3**)の 3 位エピマーであるビンコシド (**112**, Figure 12)から生合成されと考えられるが、イソセコロガニンアグリコン (**100**)を経由するような生合成経路も存在している可能性がある。本合成経路によるビロカリン A (**97**)の総収率は市販品の 3-トリメチルシリルプロピナールから総 15 工程で 6%であった。



**Figure 12.** Structure of vincoside.

## 第二項 アポガイソシジン及びガイソシジンの全合成

本節 第一項の実験結果より、中間体 **98** を用いた分子内 Pictet-Spengler 反応によるキノリジン構築戦略では、*trans* 配座のキノリジンが生成し、3*R* 立体配置を有する 3-*epi*-ガイソシジン (**110**) が得られることがわかった。したがって、3*S* 立体配置を有するガイソシジン (**95**) を選択的に得るためには、キノリジン構築時におけるコンホメーション制御も重要な要素であると考えられる。ここで、ガイソシジン関連アルカロイドの一つであるアポガイソシジン (**96**) の構造に着目した。**96** は、N1-C17 結合に伴いガイソシジン (**95**) に見られる 17 位エノール性水酸基が間接的にマスクされた構造を持つ。また、7 員環(*E* 環)の形成に伴いキノリジン環のコンホメーションは完全に固定されていると考えられる。実際に、**96** について分子動力学計算による配座探索を試みた結果、*trans*-キノリジン配座を持つ初期構造は算出されず、さらに **96** の最安定構造について計算を行ったところ、そのキノリジン構造は完全に *cis* 配座に固定されていることがわかった(Figure 13, ωB97-XD/6-31G\*\*). また、興味深いことに C7-C2-N1-C17 からなる結合二面角は、sp<sup>2</sup> 平面から大きくねじれた 157.2°であり、**96** の *E* 環が大きく歪んでいることが明らかとなった。実際に、開環誘導体であるガイソシジン (**95**) との全エネルギーの比較を行ったところ、**96** の方が 10.7 kcal/mol 不安定であった。以上の構造的関連性から、アポガイソシジン (**96**) を経由してその歪みを解消するように加水分解的に *E* 環の開環を行えば、ガイソシジン (**95**) を効率的に合成できると着想した。

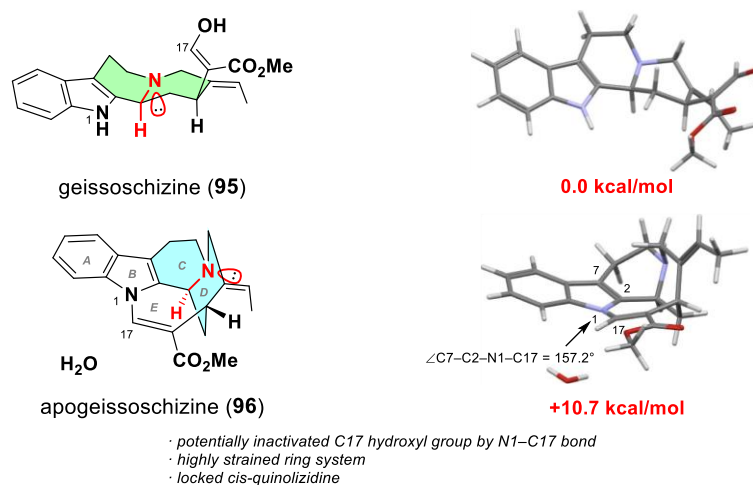
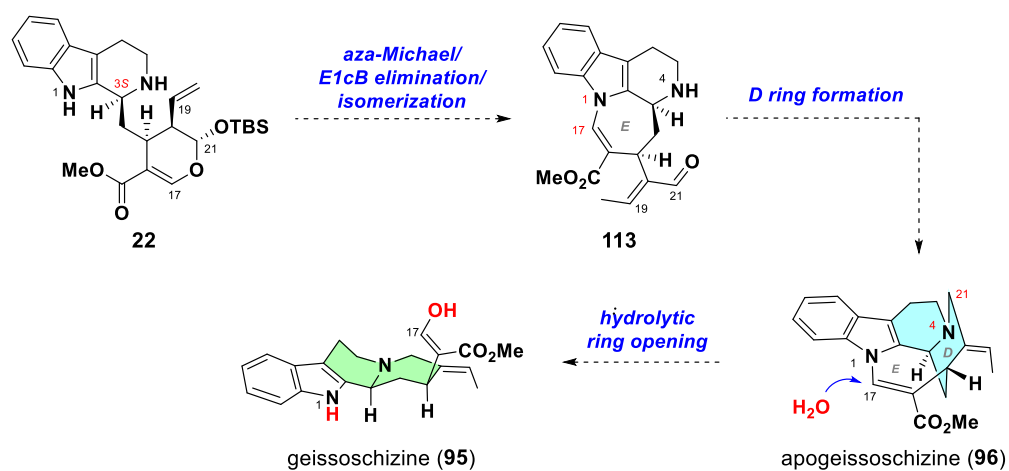


Figure 13. Computational structural analysis of geissoschizine and apogeissoschizine.

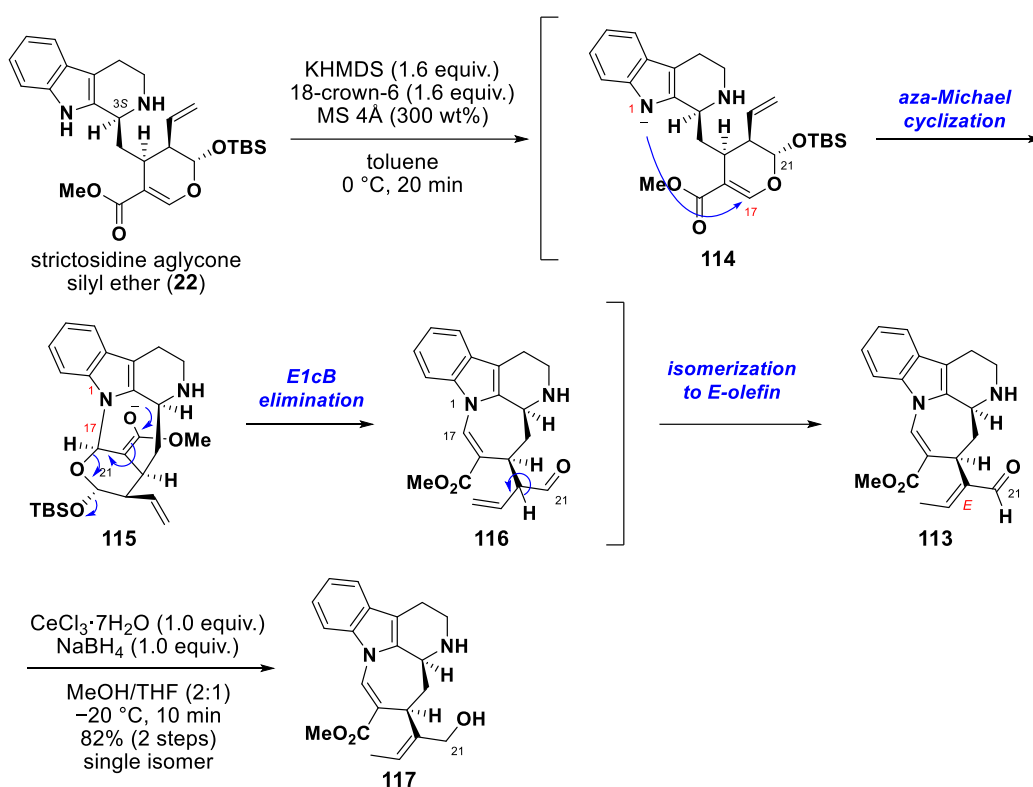
**Scheme 43** にアポガイソシジン (**96**)を経由するガイソシジン (**95**)の合成戦略を示す。3 位立体中心の構築という合成上の煩雑さを避けるため、あらかじめ 3*S* 立体中心を備えたストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** を出発原料として設定した。歪んだ 7 員環(*E* 環)の構築は合成初期に行うこととし、**22** を用いた連続的な分子内 aza-Michael 環化、シラノールの E1cB 脱離、オレフィンの異性化を鍵工程としてアカゲリン (**20**)に類似する **113** を得ることとした。**113** は N4-C21 結合形成による *D* 環構築により *cis*-キノリジジン構造を有するアポガイソシジン (**96**)へと導いたのち、**96** の歪み解消を駆動力とする加水分解様の開環反応に付すことでガイソシジン (**95**)が合成できると着想した。



**Scheme 43.** Synthetic strategy of geissoschizine via apogeissoschizine.



先述の合成戦略に従い、ストリクトジニアグリコンシリルエーテル **22** を用いた連続的な分子内 *aza-Michael* 環化、*E1cB* 脱離、オレフィンの異性化反応による **113** の合成検討を行った (Scheme 44)。トルエン中の **22** に、1.6 当量の 18-クラウン-6 と 300 wt% のモレキュラーシーブス 4Å を加えたのち、0 °C でカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) を 1.6 当量作用させた。その結果、インドール窒素(N1)選択的な脱プロトン化により **114** が生じたのち、1 位の窒素から 17 位炭素への *aza-Michael* 環化による **115** の生成と、*E1cB* 機構によるシラノールの脱離、生じた **116** の末端オレフィンの *E* 選択的な異性化が一挙に進行し、目的の **113** が単一の異性体として得られた。**113** はシリカゲルによる精製条件に不安定であったので、精製することなく Luche 還元条件に付し、アルコール **117** へと導いた。



Scheme 44. Preparation of alcohol **117**.

アルコール **117** から歪んだ縮環構造を有するアポガイソシジン (**96**) への変換は、極めて挑戦的であることが予想された。そこで、アリルアルコールのハロゲン化に続く、不可逆的な  $S_N2$  反応により N4–C21 結合形成を行うこととした(**Table 5**)。Entry 1 では MsCl を用いてアリルアルコールのクロロ化を試みたが、複雑な混合物を与える結果となった。続いて、entry 2 ではクロロ化剤を塩化チオニルに変更し反応を行ったところ、アリルアルコールのクロロ化は進行したもの、所望の 21 位クロロ化体 **118** と望みでない 19 位クロロ化体 **119** が分離できない混合物として得られた(**Figure 14**)。そこで、Meyers らのデプランチェーンの合成を参考とし(**Scheme 45**)、Appel 反応によるクロロ化を検討した(entry 3)<sup>[59]</sup>。その結果、目的のクロロ化体 **118** が主生成物として得られ、また、痕跡量のアポガイソシジン (**96**) の生成も確認できた。そこで、entry 4 では Appel クロロ化反応によりクロロ化体 **118** を得たのち、マイクロ波照射下で反応系を 120 °C に加熱することで分子内  $S_N2$  反応の促進を試みた。その結果、アポガイソシジン (**96**) を 2 段階収率 55% で得ることに成功し、初の全合成を達成した。合成した **96** の構造は、各種 2 次元 NMR を測定することで注意深く決定した。

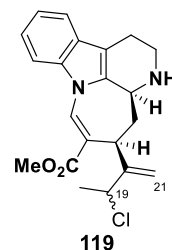
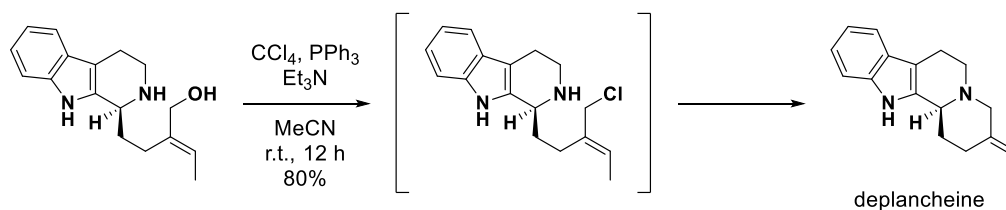
Figure 14. Structure of regioisomer **119**.

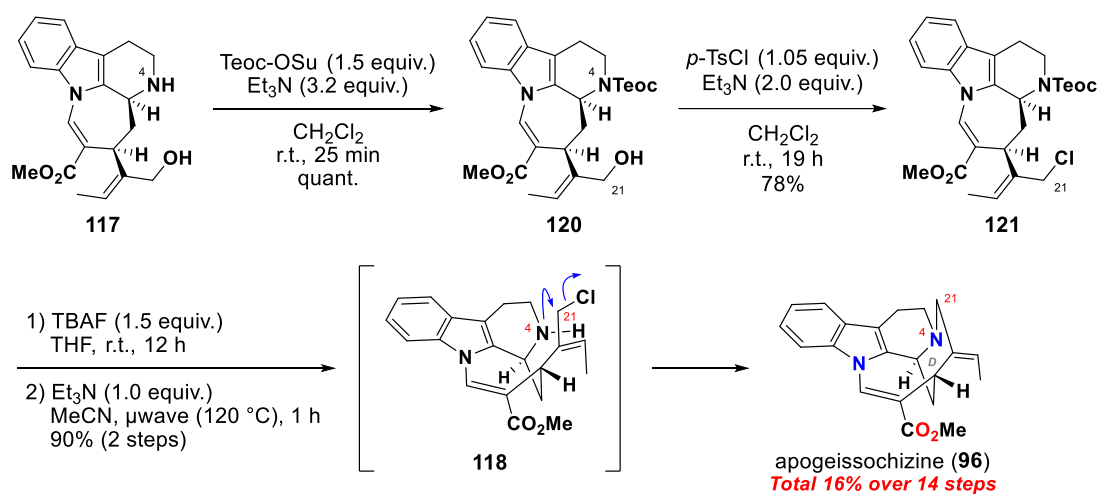
Table 5. Total synthesis of apogeissoschizine.

Entry	Conditions (equiv.)	Results
1	MsCl (1.1), Et <sub>3</sub> N (3.0), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t., 16 h	complex mixture
2	SOCl <sub>2</sub> (1.05), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t., 10 min	inseparable mixture of <b>118</b> / <b>119</b> (1:1.8)
3	CCl <sub>4</sub> (2.5), PPh <sub>3</sub> (2.0), Et <sub>3</sub> N (2.5), MeCM, r.t., 12 h	almost <b>118</b> (with trace amount of <b>96</b> )
4	CCl <sub>4</sub> (2.5), PPh <sub>3</sub> (2.0), Et <sub>3</sub> N (2.5), MeCM, r.t., 24 h then microwave irradiation (120 °C), 20 min	<b>96</b> ; 55% (2 steps)



Scheme 45. Meyers' reported total synthesis of deplancheine.

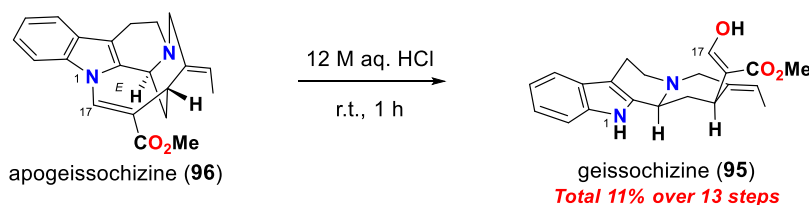
鍵となるアポガイソシジン (**96**)からガイソシジン (**95**)への変換を行う前に、より安定的で信頼性の高い **96** の供給法を確立するために、保護基を使用した別ルートの開拓を試みることとした (Scheme 46)。アルコール **117** の 2 級アミン窒素(N4)を *N*-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]スクシンイミド (Teoc-OSu)を用いて Teoc 保護し、定量的に保護体 **120** を得た。**120** は塩化 *p*-トルエンスルホニル (*p*-TsCl)とトリエチルアミンで処理することによってクロロ化体 **121** へと変換した(収率 78%)。その後、**121** を THF 溶媒中、TBAF で処理することによって Teoc 基を除去し **118** へと変換したのち、精製することなくアセトニトリル溶媒中でマイクロ波照射により 120 °C で 1 時間加熱することでアポガイソシジン (**96**)を 2 工程収率 90%で合成した。本経路により、**117** からアポガイソシジン (**96**)を再現良く合成することが可能となり、ガイソシジン (**96**)への変換に向けた基盤を整えることができた。



Scheme 46. Alternative synthetic route of apogeissoschizine using protecting group.

アポガイソシジン (**96**)を安定的に合成することに成功したので、続いて加水分解様の *E* 環の開環によるガイソシジン (**95**)への変換を試みた。濃塩酸を用いた同様の変換が 1960 年に Rapoport らのグループにより報告されていたものの、収率が 14%と低収率であった<sup>[51b]</sup>。そこで、彼らの条件を最適化することでガイソシジン (**95**)の効率的な合成を目指すこととした(Table 6)。検討の結果、アポガイソシジン (**96**)からガイソシジン (**95**)への変換においては、**96** の基質濃度が極めて重要であることが明らかとなった。すなわち、濃塩酸(12 M 水溶液)中における **96** の濃度を 0.1 M、0.025 M、0.01 M と低濃度にするにしたがって、**95** の収率が 51%から 88%まで向上した(entry 1~3)。また、高希釈条件であるほど原料の **96** の回収率も改善することがわかった。高希釈条件で収率が改善する詳細な要因については明らかにはなっていないが、entry 4 にて 0.025 M の希釈条件下、反応時間を 24 時間に伸ばしても entry 2 と生成比に変化が見られなかったことから、原料 **96** の酸性水溶液中での溶解性が大きく関わっていると考察される。

**Table 6.** Total synthesis of geissoschizine via hydrolytic ring opening of apogeissoschizine.



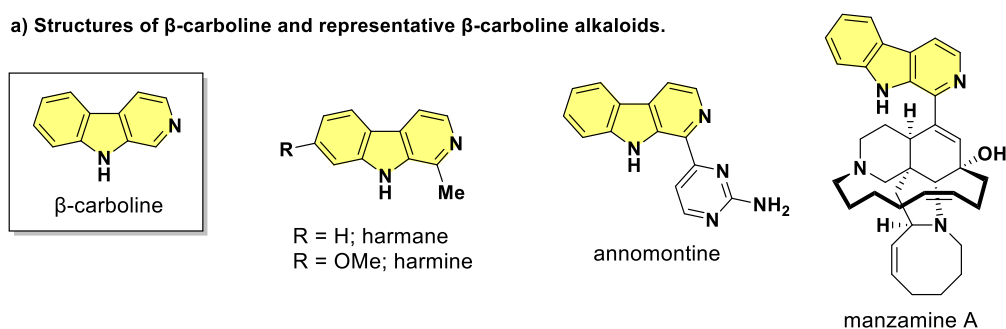
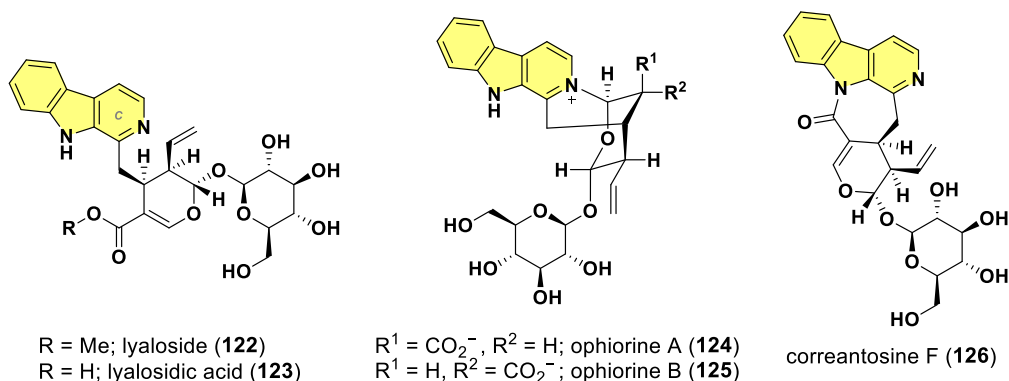
Entry	Substrate Concentration (M)	Results
1	0.1	<b>95</b> ; 51%, <b>96</b> ; 33%
2	0.025	<b>95</b> ; 77%, <b>96</b> ; 16%
3	0.01	<b>95</b> ; 88%, <b>96</b> ; 12%
4 <sup>a</sup>	0.025	same result as entry 2

<sup>a</sup> Reaction was carried out for 24 h.

以上をまとめると、ストリクトシジンアグリコンシリルエーテル **22** を用いた連続的な分子内 *aza*-Michael 環化/*E*1cB 脱離/オレフィンの異性化カスケードによる **113** の生成と、続く分子内 *S*<sub>N</sub>2 反応による *D* 環構築を経ることで、歪んだ環構造と固定された *cis*-キノリジンを有するアポガイソシジン (**96**)の初の全合成を達成した。アポガイソシジン (**96**)は高希釈条件にて濃塩酸で処理することで、*E* 環の歪みを解消するように加水分解的に開環し、ガイソシジン (**95**)へと高収率で導かれた。本合成経路における鍵中間体である **113** は天然からの単離報告は未だないものの、その構造は第一章 第一節 第四項で論じたアカゲリン (**20**)と極めて酷似している。そのため、**113** を経由してガイソシジン (**95**)が導かれる生合成経路も存在していると考えられる。上記、確立した合成法により、市販の 3-トリメチルシリルプロピナールからアポガイソシジン (**96**)を総工程数 12 工程、総収率 12%(保護基使用時は総工程数 14 工程、総収率 16%)で、ガイソシジン (**95**)を総工程数 13 工程、総収率 11%(保護基使用時は総工程数 15 工程、総収率 14%)でそれぞれ合成することに成功した。

第二章  $\beta$ -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の全合成

$\beta$ -カルボリンは、インドール構造とピリジン構造を有する複素環式芳香族化合物の一種であり、いくつかの生物活性天然物にも散見される重要な構造である(**Figure 15a**)。代表天然物の一つであるハルマンおよびハルミンは、様々な生物中に存在しており、モノアミン酸化酵素阻害薬として使用されている。パンレイシ科植物から単離されるアノモンチンは、 $\beta$ -カルボリンに 2-アミノピリジンが結合した構造を有し、抗寄生虫活性や、鎮痛作用、抗炎症作用、抗不安作用など多岐にわたる生物活性を示すことが知られている。また、海洋資源である海綿より見出されるマンザミン A は、抗腫瘍活性、抗菌活性、抗マalaria活性、抗 HIV 活性等の広範な生物活性を示し、複雑な縮環様式を示すことから重要な合成標的として注目されている。さらに、 $\beta$ -カルボリンは興味深い蛍光発光特性を有することから、有機分子材料の分野においても重要な構造体として位置付けられている<sup>[60, 61]</sup>。

a) Structures of  $\beta$ -carboline and representative  $\beta$ -carboline alkaloids.b)  $\beta$ -Carboline-type monoterpene indole alkaloid glycosides.**Figure 15.**  $\beta$ -Carboline and related natural products.

我々が合成標的としている植物由来アルカロイドであるモノテルペノイドインドールアルカロイド類の中にも、いくつかの  $\beta$ -カルボリン含有天然物が存在する(**Figure 15b**)。いくつかのアカネ科植物より見出されるリアロシド (**122**)<sup>[62]</sup>は、MTIAs の生合成中間体であるストリクトシジン (**3**) の C 環部が酸化された構造を有する。**122** のカルボン酸誘導体はリアロシディックアシッド (**123**)として知られ、ハルマン類や **122** と同様にモノアミン酸化酵素阻害作用と抗リーシュマニア作用を示すことが報告されている<sup>[62, 63]</sup>。1985 年に相見らにより、*Ophiorrhiza* 属植物から単離されたオフィオリン A (**124**)および B (**125**)は、ユニークな 2-オキサ-8-アザビシクロ[3.3.1]ノナン構

造を含む双性イオン分子であり、合成上極めて挑戦的な天然物である<sup>[64]</sup>。これら複雑天然物の構造は、Pizza らによる詳細な NMR 解析を通じて 1994 年に決定された<sup>[65]</sup>。2010 年には *Psychotria stachyoides* からコレアントシン F (126) が単離され、歪んだ 7 員環ラクタムを含む五環性構造を有することが明らかとなっている<sup>[66]</sup>。これら  $\beta$ -カルボリン型 MTIA 配糖体類は、興味深い構造と生物活性を有するにも関わらず、その全合成は報告されていない。そこで、これまでに確立した MTIAs の生合成樹形図に沿った合成法を、これら  $\beta$ -カルボリン型 MTIAs に適用することで集団的な合成を目指すこととした。

第一節  $\beta$ -カルボリン構造の構築とリアロシド、オフィオリン A 及び B の全合成

**Figure 15** に示した  $\beta$ -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の構造の関連性から、最も単純な構造を有するリアロシド (**122**) を最初の合成標的として設定することとした。先述の通り、リアロシド (**122**) は MTIAs の生合成中間体であるストリクトシジン (**3**) の C 環部が酸化した構造を有しているため、**3** の酸化反応により合成できると考え、以前合成を報告したストリクトシジンテトラアセタート (**14**)<sup>[11]</sup> からの変換を試みることにした (**Table 7**)。DDQ<sup>[67]</sup> や PIDA<sup>[68]</sup>、過マンガン酸カリウム<sup>[69]</sup> を用いた既知の  $\beta$ -カルボリン構築のための酸化反応では、いずれも複雑な混合物を与えた (entry 1~3)。より穏和な酸化剤として二酸化マンガン<sup>[79]</sup> を用いた検討も行ったところ、目的としていたリアロシドテトラアセタート (**127**) は得られたものの、収率は 11% と低収率に留まり、原料の **14** が 71% と多く回収される結果となった (entry 4)。また、本条件では二酸化マンガンの持つ Lewis 酸性により、分子内環化が進行したストリクトサミドテトラアセタート (**128**, **Figure 16**)<sup>[11]</sup> も収率 15% で得られた。以上の結果から、分子内に多数の反応性官能基を有するストリクトシジンテトラアセタート (**14**) の C 環部のみを選択的に酸化することは困難であると考え、異なる手法で  $\beta$ -カルボリン構造を構築することとした。

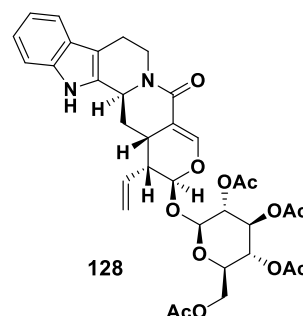
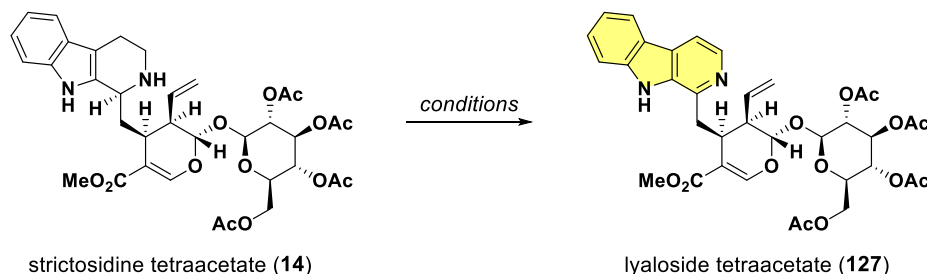


Figure 16. Strictosamide tetraacetate.

Table 7. Oxidation of strictosidine tetraacetate (**14**).

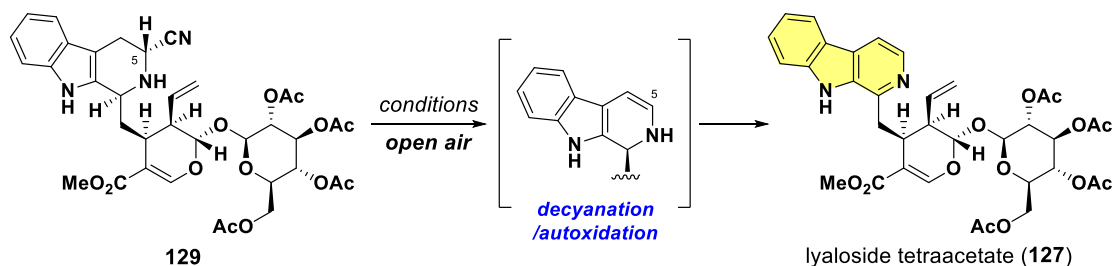
Entry <sup>a</sup>	Oxidant (equiv.)	Solvent	Temp.	Time	Results <sup>b</sup>
1	DDQ (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.	2 h	complex mixture
2	PIDA (2.0)	DMF	r.t.	1 h	complex mixture
3	KMnO <sub>4</sub> (2.0)	DMF	0 °C	1 h	complex mixture
4	MnO <sub>2</sub> (5.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.	24 h	<b>127</b> (11%), <b>128</b> (15%), <b>14</b> (71%)

<sup>a</sup> All reaction were carried out on a 0.030 mmol scale of **14**. <sup>b</sup> Isolated yield

続いて筆者は、(R)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)由来のシアノ基を脱離基として利用することを着想した。すなわち、**13** とセコログニンテトラアセタート (**12**)から Pictet-Spengler 反応により得られるストリクトシジン誘導体 **129** について、5 位シアノ基の脱離と続く芳香環化を駆動力とする自動酸化反応が一挙に進行すれば、目的の  $\beta$ -カルボリン構造を酸化剤を用いないより穏和な条件下で構築できると着想した(誘導体 **129** の合成は **Scheme 5** および参考文献 129 を参照)。上記の戦略に基づく各種条件検討の結果を **Table 8** に示した。**Scheme 5** および **Scheme 11** の結果より、ストリクトシジン誘導体中の 5 位のシアノ基は、メタノール溶媒下、それぞれ過剰の酢酸とシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理することで還元的に除去できることが明らかとなっている。この実験事実から、2 級アミン窒素の  $\alpha$  位に存在するシアノ基は、酸性条件下で容易に脱離すると想定される。そこで、entry 1 ではメタノール溶媒中、10 当量の酢酸存在下、室温にてシアノ基の脱離を試みたところ、所望の脱シアノ化と芳香環化を駆動力とする自動酸化が進行し、目的としていたリアロシドテトラアセタート (**127**)を収率 83%で得ることに成功した(反応時間 60 時間)。興味深いことに、溶媒をメタノールから非プロトン非極性溶媒のジクロロメタンに変更して entry 1 と同様の条件下で反応を行ったところ、反応は全く進行せず、原料の **129** が定量的に回収されるのみであった(entry 2)。

反応時間のさらなる短縮と収率の向上を目指して、entry 3~5 では銀塩の使用を試みた。最初に entry 3 にて、3 当量のトリフルオロメタンスルホン酸銀を用いて THF 溶媒中、室温で 20 時間反応を行ったところ、所望の反応が 55%収率で進行した。同様の条件下、銀塩をテトラフルオロホウ酸銀に変更すると収率は 73%にまで向上し(entry 4)、硝酸銀使用時には収率は 94%にまで向上することが明らかとなった(entry 5)。以上のようにして、シアノ基を有する **129** を經由することで穏和な条件にて所望の  $\beta$ -カルボリン構造を構築することに成功した。

**Table 8.** Synthesis of lyaloside tetraacetate via decyanation/autoxidation.



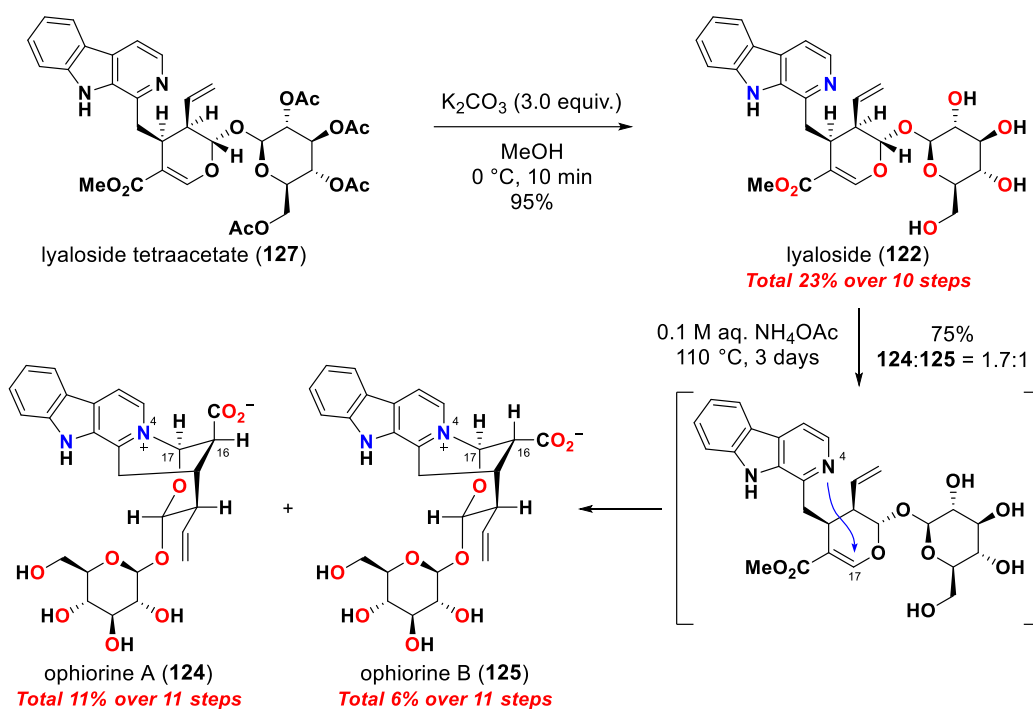
Entry <sup>a</sup>	Reagent (equiv.)	Solvent	Temp.	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>
1	AcOH (10)	MeOH	r.t.	60	83
2	AcOH (10)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.	72	no reaction
3	AgOTf (3)	THF	r.t.	20	55
4	AgBF <sub>4</sub> (3)	THF	r.t.	20	73
5	AgNO <sub>3</sub> (3)	THF	r.t.	20	94

<sup>a</sup> Reaction conditions: **129** (0.014 mmol) in solvent (0.14 mL) was stirred at room temperature under open air.

<sup>b</sup> Isolated yield.



所望の天然物前駆体 **127** を手に入れることができたので、続いて天然物への誘導化に着手した(Scheme 47)。リアロシドテトラアセタート (**127**)をメタノール溶媒中、炭酸カリウムで処理することによってグルコース鎖の4つのアセチル基を除去し、リアロシド (**122**)へと導いた(収率 95%)。合成した **122** の各種スペクトルは *Ophiorrhiza trichocarpon* より単離した天然物<sup>[62c]</sup>のものと良い一致を示した(実験項を参照)。続いて、バイオインスパイアード反応によるオフィオリン A (**124**)および B (**125**)への変換を試みた。これら天然物はリアロシド (**122**)の4位窒素から17位炭素への分子内 aza-Michael 環化とメキシカルボニル基の加水分解によって生合成されていると考えられる。そこで、植物の体内環境に近い弱酸性水溶液中での反応を再現することとした。すなわち、0.1 M の酢酸アンモニウム水溶液に **122** を溶解し、3 日間加熱還流を行った。その結果、目的のオフィオリン A (**124**)および B (**125**)が合計収率 75%で得られた。**124**と **125** は、サイズ排除カラムを使用したリサイクル HPLC により分離を行い、生成比が 1.7:1 であることを確認した。また、合成した **124**と **125** の構造は、*Ophiorrhiza japonica* より単離した天然物<sup>[64]</sup>とのスペクトルの比較を行うことで確認した(実験項を参照)。



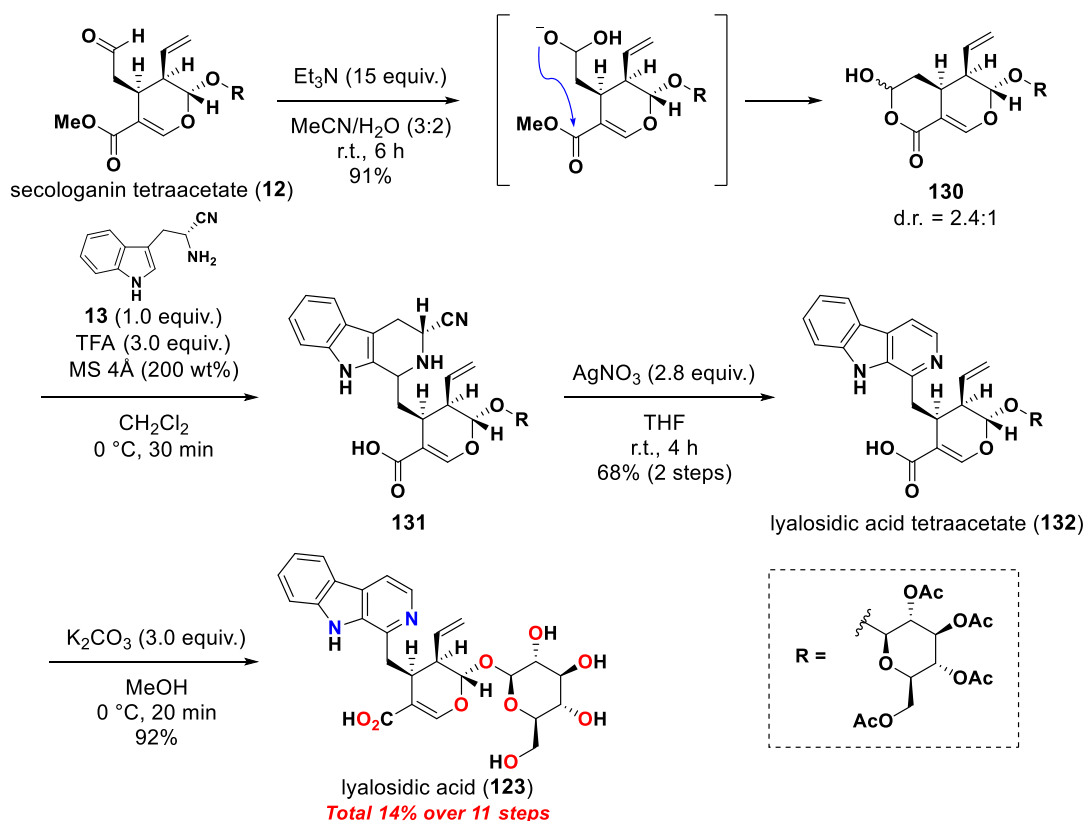
Scheme 47. Total syntheses of lyaloside and ophiorines A and B.

以上のように、シアノ基の脱離と自動酸化シーケンスによるβ-カルボリン構造の構築法を開発することで、市販の3-トリメチルシリルプロピナールを出発物質としてリアロシド (**122**、総工程数 10 工程、総収率 23%)の全合成を達成した。さらに **122** を用いた植物生合成を模倣するバイオインスパイアード反応により、オフィオリン A (**124**、総工程数 11 工程、総収率 11%)および B (**125**、総工程数 11 工程、総収率 6%)の全合成も達成した。これら3つのβ-カルボリン型 MTIA 配糖体類の全合成は初の例である。

## 第二節 リアロシディックアシッドの全合成及びバイオインスパイアード反応による

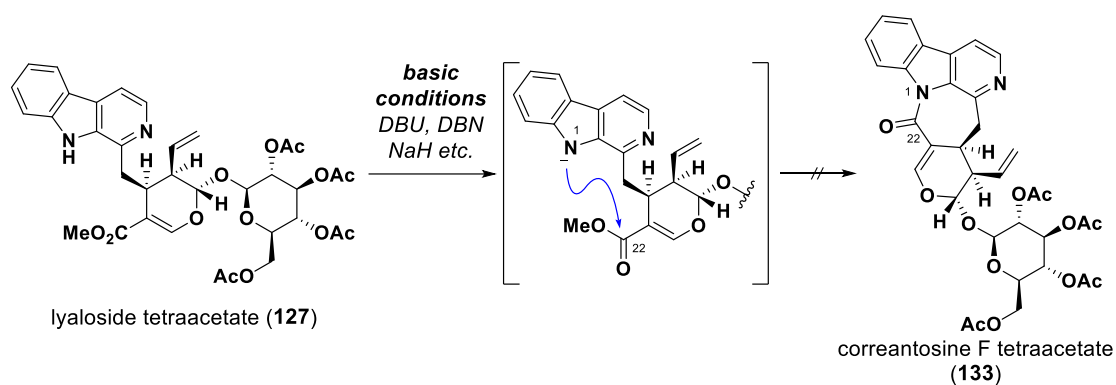
## コレアントシン F への変換

続いて、リアロシド (**122**)のカルボン酸誘導体であるリアロシディックアシッド (**123**)の合成に着手した。第一章 第一節 第四項において、ストリクトシジンの誘導体を用いてメキシカルボニル基をカルボン酸へと変換することは困難であったことから、セコログアニンの誘導体を経由してカルボン酸構造を構築したことを述べた。そこで、本節においてもセコログニン (**1**)のカルボン酸誘導体を経由してリアロシディックアシッド (**123**)の合成を試みることにした(Scheme 48)。セコログニンテトラアセタート (**12**)をアセトニトリル水溶液中、過剰のトリエチルアミンで処理したところ、糖鎖の 4 つのアセチル基は未反応のまま  $\beta$ -アクリレートのみが形式的に加水分解されたカルボン酸誘導体 **130** を得ることに成功した (収率 91%, d.r. = 2.4:1)。得られた **130** を、(*R*)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)を用いた Pictet-Spengler 反応条件に付し、5 位にシアノ基を有するテトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン誘導体 **131** を得たのち、硝酸銀を用いたシアノ基の除去と続く自動酸化による  $\beta$ -カルボリン構造の構築を行うことでリアロシディックアシッドテトラアセタート (**132**)を 2 段階収率 68%で合成した。その後、塩基性メタノール条件下で **132** のアセチル基を除去することで、リアロシディックアシッド (**123**)の全合成を達成した。合成した **123** は塩酸塩としたのち、*Ophiorrhiza japonica* より単離した天然物<sup>[62b]</sup>の塩酸塩と各種スペクトルを比較することで構造を確認した(実験項を参照)。



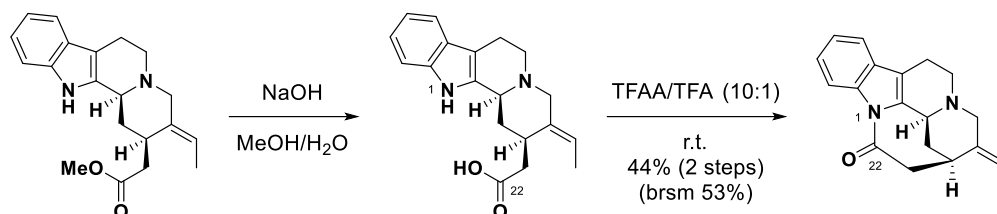
Scheme 48. Total synthesis of lyalosidic acid.

次に、コレアントシン F (**126**)の合成に着手した。構造的に **126** は、リアロシド (**122**)あるいはリアロシディックアシッド (**123**)の 1 位の窒素と 22 位炭素との結合形成により生合成されていると予想される。そこでまず、リアロシド (**122**)からの分子内エステル交換を介したラクタム化反応を推定生合成として提案し、誘導体 **127** を用いた条件検討を行った(**Scheme 49**)。しかしながら、DBU などの有機塩基や水素化ナトリウムなどの無機塩基、加熱条件などを検討したものの、所望のラクタム化は進行せず、グルコース鎖の脱アセチル化といった副反応が進行するのみであった。

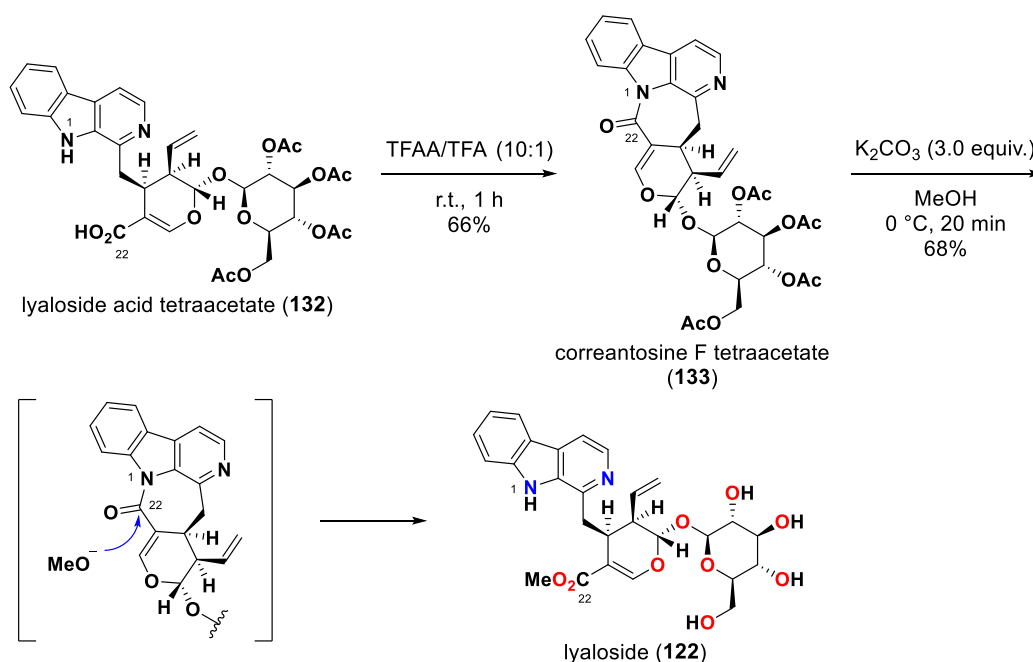


**Scheme 49.** Attempts for the lactamization of lyaloside tetraacetate.

そこで、原料をカルボン酸誘導体 **132** に変更し、カルボキシル基の活性化による脱水型の環化反応によりコレアントシン F 保護体 **133** の合成を試みることにした。以前、Vincent らは TFAA/TFA 系による強酸性条件下でカルボン酸を活性化させることで、MTIAs 誘導体の N1–C22 結合形成を伴う 7 員環ラクタムの構築が行えることを報告している(Scheme 50)<sup>[71]</sup>。筆者も本法にならない、リアロシディックアシッドテトラアセタート (**132**)を出発物質として TFAA/TFA (10:1)混合溶媒系にて、室温下で 1 時間反応を行った(Scheme 51)。その結果、所望の N1–C22 結合形成によるラクタム化が進行し、収率 66%でコレアントシン F テトラアセタート (**133**)を合成することができた。続いて、合成した **133** から塩基性メタノリシス条件によるグルコース鎖のアセチル基の除去により、天然物であるコレアントシン F (**126**)の合成を試みた。しかしながら、目的とするコレアントシン F (**126**)を単離することはできず、メタノールの付加を介して 7 員環ラクタムが開環することで、開環体であるリアロシド (**122**)が収率 68%で得られることがわかった。

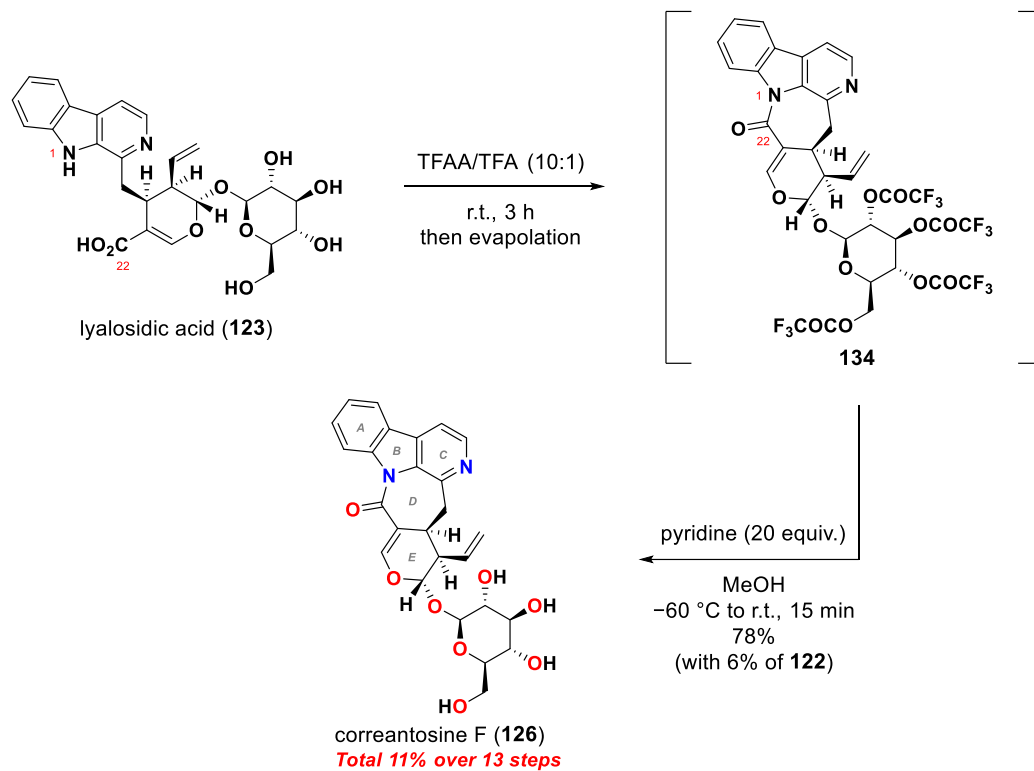


Scheme 50. Vincent's reported lactamization.

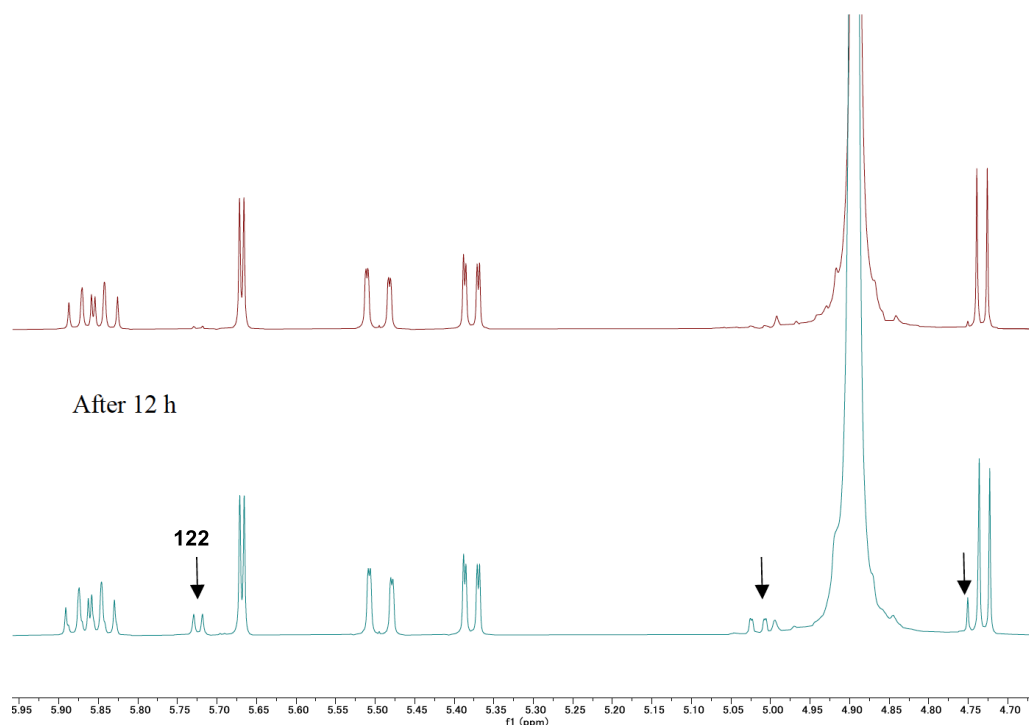


Scheme 51. Attempt for the synthesis of correantosine F.

コレアントシン F (126)が有する 6/5/6/7/6 からなる 5 環性構造は多数の  $sp^2$  原子から構成されているが、その中でも 7 員環ラクタム(D 環)は 2 つの  $sp^3$  混成炭素を含んでおり、極めて歪んだ構造を有している。先の実験事実からも、不安定な 7 員環ラクタムの存在下で糖鎖のアセチル基を除去することは極めて困難であると予想される。そこで、出発原料を天然物であるリアロシディックアシッド (123)に変更し、先の TFAA/TFA 系によるラクタム環の構築を検討することとした。この際、グルコース鎖の水酸基が系内でトリフルオロアセチル化されることが考えられるが、トリフルオロアセチル基は極めて穏和な条件で脱保護可能であると想定し、ラクタム環構築に続くワンポットでの脱保護を行うこととした(Scheme 52)。室温条件でリアロシディックアシッド (123)を TFAA/TFA (10:1)混合溶媒で 3 時間処理したのち、溶媒を減圧留去することでコレアントシン F のテトラキストリフルオロアセタート体 134 の粗生成物を得た。得られた粗生成物をワンポットで  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、メタノールと 20 当量のピリジンを用意深く加え、15 分かけて攪拌しながら室温に昇温することでグルコース鎖のトリフルオロアセチル基を除去した。以上の操作により、不安定な 7 員環ラクタムを損壊することなくグルコース鎖の一時的な保護・脱保護が実現し、目的としていたコレアントシン F (126)を収率 78%で合成することに成功した。本条件においても若干量のリアロシド (122)が回収されている(6%)。また、重メタノール溶媒を用いた  $^1\text{H}$  NMR 実験により、室温下でコレアントシン F (126)に重メタノールが付加することにより、徐々にリアロシド (122)に変換されることが明らかとなり、アルコール溶媒中での取り扱いに注意が必要である事がわかった(Figure 17)。



Scheme 52. The accomplishment of the synthesis of correantosine F.



**Figure 17.** Conversion to lyaloside (**122**) from correantosine F (**126**) in CD<sub>3</sub>OD (600 MHz).

以上のようにして、セコログニンのカルボン酸誘導体 **130** と(*R*)- $\alpha$ -シアノトリプタミン (**13**)を利用して Pictet-Spengler 反応/脱シアノ化/自動酸化シーケンスによる  $\beta$ -カルボリン構造の構築を行うことでリアロシド (**122**)のカルボン酸誘導体であるリアロシディックアシッド (**123**)の初の全合成を達成した(市販の 3-トリメチルシリルプロピナールより総工程数 11 工程、総収率 14%)。また、**123**を用いて TFAA/TFA 系による歪んだラクタム環の構築を行うことでコレアントシン F (**126**)の初の全合成も達成した(総工程数 13 工程、総収率 11%)。

## 結語

本研究では、医薬品の候補として位置付けられている植物由来の天然物であるモノテルペノイドインドールアルカロイド類を標的とし、植物中での樹形図様の生合成をフラスコ内で再現することで網羅的な全合成を試みた。

第一章では、ストリクトシジンアグリコン (4)より開始される生合成の再現を試みた。生合成におけるストリクトシジン (3)の糖鎖の開裂反応をシリル基の除去に置き換えることで、不安定中間体である 4 あるいはその誘導体を *in situ* で生成し、分子の構造に基づいたバイオインスパイアード反応による骨格変換を再現した。その結果、ヘテロヨヒンビン型[カテナミン (31)、テトラヒドロアルストニン (15)]、コリナンテイン型[ジヒドロコリナンテイン (16)、コリナンテイジン (36)、ミトラガイニン (71)、スペシオガイニン (72)、7-ヒドロキシミトラガイニン (73)、ガイソシジン (95)、アポガイソシジン (96)、ピロカルリン A (97)]、アカゲリン関連アルカロイド[アカゲリン (20)、ジヒドロシクロアカゲリン (44)]、ナウクレアオラル関連アルカロイド[ナウクレアオラル B (19)、ナウクレイジナール (59)、ナウクレオフィシン D (60)および III (61)、ナウクレフィリン (62)、ナウクレアミド A (63)および E (64)]といったさまざまな種別の天然物を計 19 種合成することに成功した。うち 8 種は世界初の合成報告例である。また、リアリン (21)に関連する構造をもつナサイクリン (28)や、ジヒドロシクロアカゲリン (44)の生合成前駆体として想定される 56、ナウクレイジナール (59)の非天然エピマー 68 などの擬似天然物類を合成することにも成功した。本戦略にて合成した上記の天然物は全て、市販品より 15 工程以下で導いた。

第二章では、 $\beta$ -カルボリン構造を有する配糖体型のモノテルペノイドインドールアルカロイド類の集団的な全合成を試みた。(R)-( $\alpha$ )-シアノトリプタミン (13)由来のシアノ基を脱離基として利用することで、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリンの芳香環化を駆動力とする自動酸化が進行し、極めて穏和な条件で $\beta$ -カルボリン構造を構築する手法を開発することに成功した。また、合成した $\beta$ -カルボリン誘導体を用い、生合成樹形図に沿ったバイオインスパイアード反応による分子変換を行うことで、リアロシド (122)、リアロシディックアシッド (123)、オフィオリン A (124)および B (125)、コレアントシン F (126)といった 5 種の $\beta$ -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の初の不斉全合成を達成した。

上記のように、生合成樹形図に沿って天然物を導くことで、同一の合成経路より計 24 種の天然物を導くことに成功し、本手法が医薬開発に向けた天然物創薬ライブラリーの構築において極めて有効な手段であることを示すことができた。現在、合成天然物の生物活性評価が進行中であり、今後、本研究を通して新たな医薬候補化合物が見出されることが期待される。

## 実験項

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.

$^1\text{H}$  NMR : JNM ECZ-400 (400 MHz); JEOL Ltd.

: JNM ECS-400 (400 MHz); JEOL Ltd

: JNM ECX-500 (500 MHz); JEOL Ltd.

: JNM ECZ-600 (600 MHz); JEOL Ltd.

$^{13}\text{C}$  NMR : JNM ECZ-400 (100 MHz); JEOL Ltd.

: JNM ECS-400 (100 MHz); JEOL Ltd.

: JNM ECZ-500 (125 MHz); JEOL Ltd.

: JNM ECZ-600 (150 MHz); JEOL Ltd.

$^1\text{H}$  NMR spectra are referenced from  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  7.26,  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta$  3.31,  $\text{D}_2\text{O}$ :  $\delta$  4.79,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $\delta$  2.50.

$^{13}\text{C}$  NMR spectra are referenced from  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.16,  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta$  49.00,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $\delta$  39.52.

Abbreviations of multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet

IR : FT/IR-4700; JASCO Corp.

Optical rotation : P-2200 (with a sodium lamp); JASCO Corp.

Melting Point : MP-500P; Yanaco Corp.

HRMS : AccuTOF LC-plus JMS-T100LP; JEOL Ltd.

X-ray : R-AXIS RAPID 191R (using filtered  $\text{Cu-K}\alpha$  radiation); Rigaku Corp.

HPLC analysis : MD-4017 (JASCO Corp.) using Daicel Chiralcel OD-H ( $0.46 \times 25$  cm).

Recycle HPLC : LC-9225 NEXT SERIES coupled with a UV-600 NEXT detector and RI-700 NEXT detector (Japan Analytical Industry Co.), using an Asahipak GS-510 20G column (500 x 20.0 mm i.d., Shodex Inc., Tokyo, Japan) and Asahipak GS-310 20G column (500 x 20.0 mm i.d., Shodex Inc., Tokyo, Japan).

$\text{SiO}_2$  (Flash) : Silica gel 60N (spherical, 40–50  $\mu\text{m}$ ); Kanto Chemical Co., Int.

(TLC) : Silica gel 60 F254 (0.25 mm thickness); Merck KGaA

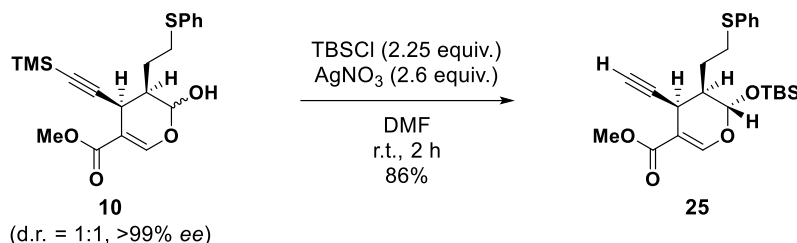
$\text{NH-SiO}_2$  (Flash) : Chromatorex NH (100–200 mesh); Fuji Silysia Chemical, Ltd.

(TLC) : Chromatorex NH; Fuji Silysia Chemical, Ltd.



## 第一章に関する実験

## 実験操作の部

TBS protection and TMS deprotection of compound **10**:

To a solution of two diastereomers of dihydropyran **10**<sup>[10]</sup> (2.55 g, 6.53 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (21.8 mL, 0.3 M), AgNO<sub>3</sub> (1.44 g, 8.49 mmol, 1.3 equiv.) and TBSCl (1.48 g, 9.79 mmol, 1.5 equiv.) were added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under an Ar atmosphere. To the resulting mixture, additional AgNO<sub>3</sub> (721 mg, 4.24 mmol, 0.65 equiv.) and TBSCl (738 mg, 4.90 mmol, 0.75 equiv.) were added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. To the resulting mixture, additional AgNO<sub>3</sub> (721 mg, 4.24 mmol, 0.65 equiv.) was added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of silica gel eluted with 20% EtOAc/*n*-hexane and the filtrate was added to water. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed three times each with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1.5% EtOAc/*n*-hexane) provided **25** (2.43 g, 5.62 mmol, 86%) as a colorless oil.

Compound **10**

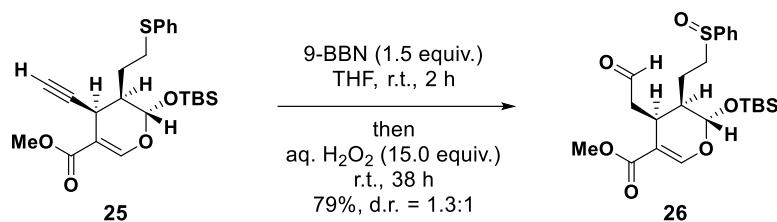
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 13.0, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.91 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.8, 153.8, 135.8, 130.0 (2C), 129.0 (2C), 126.4, 106.4, 97.1, 82.0, 72.0, 51.6, 39.7, 31.1, 27.0, 26.1, 25.7 (3C), 18.0, −4.1, −5.1.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>−1</sup>): 3270, 2950, 2930, 2891, 2858, 1712, 1638, 1584, 1483, 1470, 1462, 1438, 1401, 1368, 1308, 1260, 1205, 1171, 1152, 1105, 1050, 1024, 1006, 972, 948, 926, 890, 839, 795, 781, 768, 753, 740, 691, 675, 621.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 455.1688, found: 455.1700.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> −222.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**Hydroboration/oxidation of compound **25**:**

To a solution of alkyne **25** (250 mg, 0.578 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (2.9 mL, 0.2 M), 9-BBN (106 mg, 0.869 mmol, 1.5 equiv.) was added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (1 mL) and was stirred for an additional 10 min. To the resulting mixture, 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (590  $\mu$ L, 5.80 mmol, 10 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature under an Ar atmosphere. To the resulting mixture, an additional 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (295  $\mu$ L, 2.90 mmol, 5.0 equiv.) was added and stirred for 14 h at room temperature. After the addition of H<sub>2</sub>O (3 mL), the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30–50% EtOAc/*n*-hexane gradient) provided **26** as a diastereomer mixture at sulfoxide (213.3 mg, 0.457 mmol, 79%, d.r. = 1.3:1, colorless oil).

**Compound **26** (diastereomer mixture at sulfoxide; d.r. = 1.3:1)**

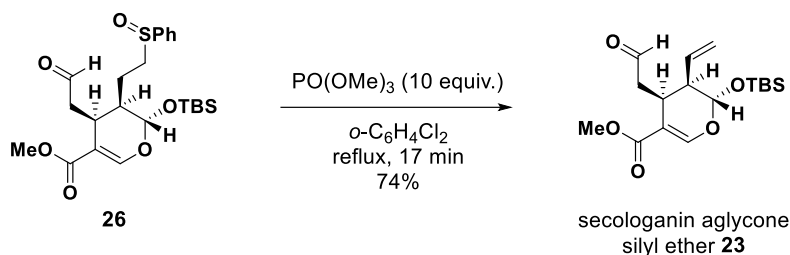
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.72 (br s, 1H), 9.66 (t,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 4H), 7.53–7.48 (m, 6H), 7.44 (br s, 2H), 5.01 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 5.00 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.22 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd,  $J$  = 13.2, 11.4, 4.8 Hz, 1H), 2.93 (ddd,  $J$  = 13.2, 10.8, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (ddd,  $J$  = 13.2, 10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.79 (ddd,  $J$  = 13.2, 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J$  = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 2.40–2.37 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.87–1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.12 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  200.5, 200.4, 167.3 (2C), 153.6 (2C), 143.4, 143.2, 131.3, 131.2, 129.4 (4C), 124.1 (4C), 108.5, 108.4, 96.0 (2C), 54.3, 53.9, 51.5 (2C), 45.3, 45.0, 41.3, 41.2, 27.5, 27.4, 25.8 (3C), 25.7 (3C), 19.6, 19.2, 18.0 (2C), –4.2 (2C), –5.1 (2C).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2953, 2931, 2893, 2857, 2729, 1701, 1631, 1467, 1440, 1405, 1388, 1310, 1281, 1254, 1165, 1100, 1040, 939, 889, 839, 782, 748, 691, 619.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>1</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 489.1743, found: 489.1768.

### Synthesis of secologanin aglycone silyl ether **23**:



To a solution of sulfoxide **26** (205 mg, 0.439 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichlorobenzene (43.9 mL, 0.01 M), trimethyl phosphate (505  $\mu\text{L}$ , 4.39 mmol, 10 equiv.) was added at room temperature. The resulting mixture was refluxed for 17 min under an Ar atmosphere. The resulting mixture was cooled at room temperature and directly filtered through a short plug of silica gel eluted with *n*-hexane–EtOAc gradient to remove 1,2-dichlorobenzene. The fraction containing **23** was collected and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by silica flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 3–5% EtOAc/*n*-hexane gradient) to afford secologanin aglycone silyl ether **23** (111.7 mg, 0.328 mmol, 74%) as a pale-yellow oil.

#### Secologanin aglycone silyl ether **23**

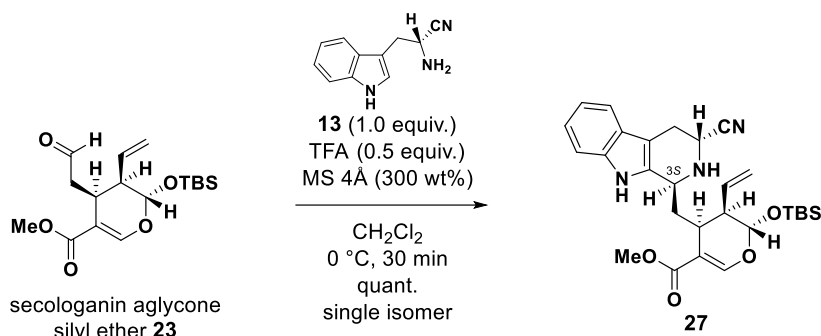
**$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.73 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.52 (dt,  $J = 17.0$ , 10.5 Hz, 1H), 5.22–5.18 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (dddd,  $J = 10.5$ , 7.5, 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J = 17.0$ , 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.59 (dt,  $J = 10.5$ , 5.0 Hz, 1H), 2.42 (ddd,  $J = 17.0$ , 7.5, 1.5 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.3, 167.4, 153.1, 133.8, 120.0, 107.8, 95.3, 51.3, 46.9, 44.4, 26.5, 25.6 (3C), 18.0, –4.4, –5.3.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 2930, 2897, 2858, 2716, 1704, 1627, 1472, 1463, 1438, 1388, 1362, 1280, 1254, 1171, 1142, 1119, 1075, 1047, 1004, 957, 927, 836, 798, 780, 767, 675, 642, 630, 621, 609.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_5\text{Si}]^+$ : 363.1604, found: 363.1626.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}}$  –99.5 (*c* 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

Diastereoselective Pictet-Spengler cyclization using (*R*)- $\alpha$ -cyanotryptamine:

To a solution of secologanin aglycone silyl ether **23** (92.0 mg, 0.270 mmol, 1.0 equiv.), (*R*)- $\alpha$ -cyanotryptamine<sup>[11]</sup> (**13**, 50.1 mg, 0.270 mmol, 1.0 equiv.) and powdered MS 4 Å (270 mg, 300 w/w%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.4 mL, 0.05 M), trifluoroacetic acid (TFA, 1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 135  $\mu$ L, 0.135 mmol, 0.5 equiv.) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The resulting mixture was filtered by a cotton plug with CHCl<sub>3</sub> and the filtrate was added to an excess amount of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 15% EtOAc/*n*-hexane) provided **27** (137.2 mg, 0.270 mmol, quantitative yield) as a white amorphous powder.

Compound 27

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.38 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (dt, *J* = 15.5, 11.5 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.18 (ddd, *J* = 15.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.04 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.01 (br d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.54 (td, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 1.93–1.82 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

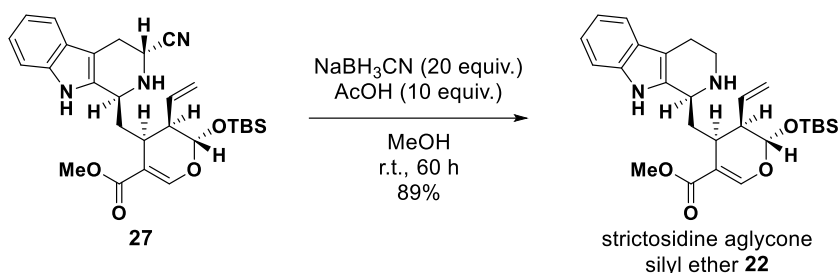
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.0, 154.2, 136.1, 134.4, 134.3, 127.1, 122.0, 119.8, 119.7, 119.6, 118.1, 111.1, 108.8, 105.2, 95.4, 52.1, 48.1, 47.5, 44.1, 37.5, 31.5, 26.1, 25.7 (3C), 18.1, –3.9, –5.0.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2951, 2932, 2901, 2853, 1686, 1629, 1458, 1441, 1380, 1302, 1281, 1255, 1218, 1168, 1138, 1098, 1023, 1005, 957, 925, 900, 873, 836, 773, 740, 687, 658, 625.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 508.2632, found: 508.2645.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> –258.0 (*c* 1.53, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 226, 274, 284, 290.

**Reductive decyanation for the synthesis of strictosidine aglycone silyl ether **22**:**

To a solution of **27** (520 mg, 1.02 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (5.1 mL, 0.2 M), acetic acid (AcOH, 293  $\mu$ L, 5.19 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (644 mg, 10.2 mmol, 10 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. To the resulting mixture, additional AcOH (293  $\mu$ L, 5.19 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (644 mg, 10.2 mmol, 10 equiv.) were added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 36 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were filtered through a short plug of amino silica gel (SiO<sub>2</sub>-NH) eluted with 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> to remove an excess amount of sodium cyanoborohydride. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/*n*-hexane then 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) provided strictosidine aglycone silyl ether **22** (441.3 mg, 0.914 mmol, 89%) as a white amorphous powder.

**Strictosidine aglycone silyl ether **22****

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.07 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd,  $J$  = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.79 (dt,  $J$  = 17.0, 10.5 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 5.25 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 4.13 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (dt,  $J$  = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J$  = 13.0, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.78 (dddd,  $J$  = 15.0, 8.5, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.71 (dddd,  $J$  = 15.0, 5.0, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.54 (td,  $J$  = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 1.91–1.83 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

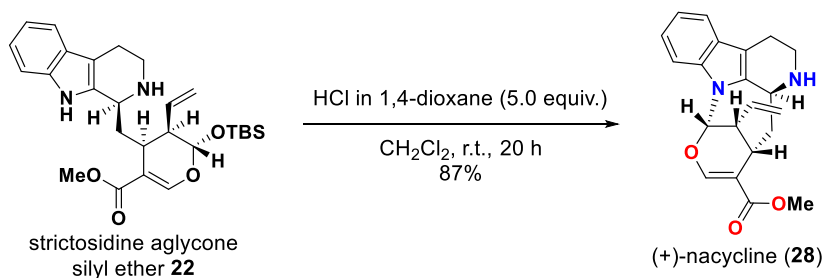
**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.7, 153.8, 136.9, 136.0, 134.6, 127.5, 121.4, 119.5, 119.2, 118.0, 111.1, 109.7, 108.4, 95.4, 52.4, 51.8, 48.2, 42.8, 38.0, 32.4, 25.7 (3C), 22.6, 18.1, –4.0, –5.0.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2931, 2896, 2852, 1701, 1631, 1435, 1385, 1304, 1254, 1168, 1093, 1008, 986, 956, 929, 897, 836, 795, 778, 739, 690, 676.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>: 483.2679, found: 483.2676.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -214.3$  ( $c$  1.37,  $\text{CHCl}_3$ ).

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 225, 280, 290.

**Synthesis of (+)-nacycline (28):**

To a solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (15.0 mg, 0.0311 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (207  $\mu\text{L}$ , 0.15 M), hydrogen chloride (4 M in 1,4-dioxane, 38.8  $\mu\text{L}$ , 0.155 mmol, 5.0 equiv) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (+)-nacycline (**28**, 9.5 mg, 0.027 mmol, 87%) as a pale-yellow amorphous powder. Although  $^1\text{H}$  NMR data of synthetic (+)-**28** showed good agreement with the reported one<sup>[15b]</sup>,  $^{13}\text{C}$  NMR data did not partially match, so its structure was carefully analyzed by 2D NMR.

**(+)-Nacycline (28)**

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see page 83.

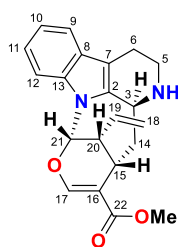
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3007, 2925, 2855, 1701, 1632, 1460, 1438, 1364, 1341, 1293, 1248, 1217, 1158, 1127, 1079, 1021, 989, 929, 883, 836, 739, 662, 608.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 351.1709, found: 351.1707.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +220.5$  ( $c$  0.80, MeOH) [lit.  $[\alpha]_{\text{D}} +220$ ].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23  $^{\circ}\text{C}$ )  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 308 (0), 281 (+6.12), 266 (+5.35), 243 (+15.24), 222 (0), 210 (−11.61).

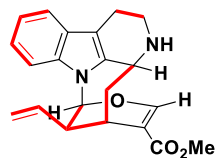
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 227, 272, 281, 292.



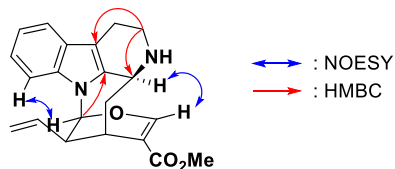
(+)-nacycline (**28**)

	experimental data <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[15b]</sup> <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	experimental data <sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[15b]</sup> <sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
2	-	-	135.6	135.4
3	4.13, br d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	4.13, m	51.2	52.3
5 <sub>α</sub>	3.38, ddd ( <i>J</i> = 12.6, 5.4, 1.8 Hz)	3.37, dd ( <i>J</i> = 13.0, 3.0 Hz)	43.5	48.9
5 <sub>β</sub>	2.94, ddd ( <i>J</i> = 12.6, 10.2, 4.8 Hz)	2.93, m		
6 <sub>α</sub>	2.78, ddd ( <i>J</i> = 15.0, 10.2, 5.4, 2.4 Hz)	2.77, m	22.8	22.0
6 <sub>β</sub>	2.71, ddt ( <i>J</i> = 15.0, 4.8, 1.8 Hz)	2.71, dd ( <i>J</i> = 13.5, 2.0 Hz)		
7	-	-	112.2	108.6
8	-	-	127.5	127.5
9	7.47, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	7.47, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	118.5	118.1
10	7.15, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.14, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	120.6	119.4
11	7.23, dd ( <i>J</i> = 8.4, 7.8 Hz)	7.23, t ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	122.6	120.5
12	7.35, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.35, d ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	108.6	not reported
13	-	-	137.5	136.2
14 <sub>α</sub>	2.19, dt ( <i>J</i> = 13.8, 4.8 Hz)	2.17, m	31.7	33.5
14 <sub>β</sub>	1.95, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 12.6, 1.8 Hz)	1.96, m		
15	3.17, m	3.17, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	31.9	20.3
16	-	-	108.4	107.7
17	7.69, s	7.68, s	153.9	154.5
18 <sub>E</sub>	5.19, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	5.18, d ( <i>J</i> = 17.0 Hz)	133.2	116.3
18 <sub>Z</sub>	5.08, d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	5.08, d ( <i>J</i> = 10.0 Hz)		
19	5.44, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.8, 8.4 Hz)	5.45, m	119.9	133.8
20	3.14, dt ( <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz)	3.14, d ( <i>J</i> = 5.5 Hz)	43.2	27.4
21	6.35, dd ( <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz)	6.35, d ( <i>J</i> = 3.0 Hz)	80.9	76.5
22	-	-	167.0	168.0
CO <sub>2</sub> Me	3.76, s (3H)	3.76, s (3H)	51.6	50.9

H-H COSY correlations

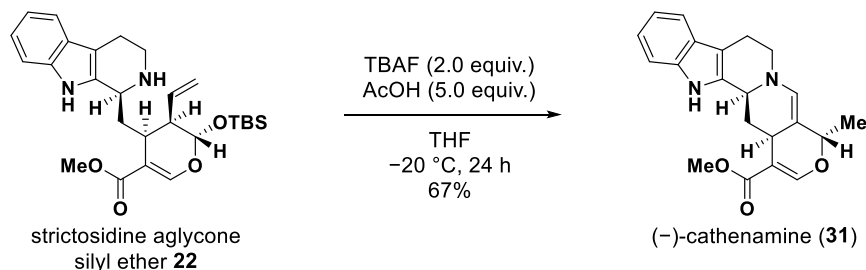


selected NOESY and HMBC correlations





**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-cathenamine (31):**



To a solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (20.0 mg, 0.0414 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (415  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (11.8  $\mu$ L, 0.206 mmol, 5.0 equiv.) and tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1.0 M in THF, 82.9  $\mu$ L, 0.829 mmol, 2.0 equiv.) were added at –20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at –20 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLTLC (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/*n*-hexane) to afford (–)-cathenamine (**31**, 10.0 mg, 0.0285 mmol, 67%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-cathenamine (**31**) were identical with reported data,<sup>[17, 72]</sup> and <sup>13</sup>C NMR was carefully assigned by 2D NMR.

**(–)-Cathenamine (31)**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 85.

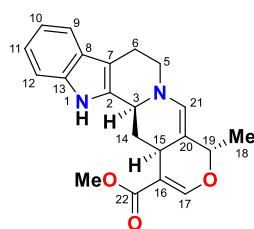
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2921, 2852, 1728, 1634, 1622, 1553, 1454, 1378, 1323, 1259, 1210, 1186, 1165, 1087, 1035, 800, 744, 617.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 351.1709, found: 351.1731.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> –89.7 (*c* 0.69, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –52].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 314 (0), 287 (+2.17), 279 (0), 266 (–9.02), 256 (0), 244 (+14.28), 233 (0), 221 (–23.91), 205 (–7.75).

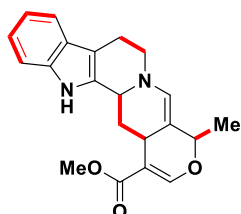
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 202, 223, 284, 291.



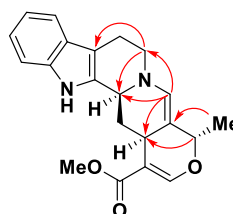
(-)-cathenamine (31)

	experimental data <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[72]</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	experimental data <sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	8.06, br s	7.98, br s	-
2	-	-	133.6
3	4.29, dd ( <i>J</i> = 12.0, 2.4 Hz)	4.30, dd ( <i>J</i> = 12, 3 Hz)	52.5
5 $\alpha$	3.33, ddd ( <i>J</i> = 11.4, 5.4, 1.8 Hz)	3.33, ddd ( <i>J</i> = 12, 6, 2 Hz)	49.4
5 $\beta$	3.26, td ( <i>J</i> = 11.4, 4.2 Hz)	3.28, dd ( <i>J</i> = 12, $\approx$ 5 Hz)	
6 $\alpha$	2.73, ddt ( <i>J</i> = 14.4, 4.2, 2.4 Hz)	2.73, br d ( <i>J</i> = 15, $\approx$ 2 Hz)	22.3
6 $\beta$	2.89, dddd ( <i>J</i> = 14.4, 10.2, 5.4, 1.8 Hz)	2.88, ddd ( <i>J</i> = 15, 6, 5 Hz)	
7	-	-	108.7
8	-	-	127.2
9	7.47, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.46 (not reported)	118.2
10	7.10, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.08 (not reported)	119.6
11	7.16, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.16 (not reported)	121.8
12	7.32, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.32 (not reported)	110.0
13	-	-	136.2
14 $\alpha$	3.20, ddd ( <i>J</i> = 12.0, 5.4, 3.0 Hz)	3.18, ddd ( <i>J</i> = 12, 5, 3 Hz)	33.7
14 $\beta$	1.45, ddd ( <i>J</i> = 12.0, 11.4 Hz)	1.46, ddd ( <i>J</i> = 12, 12, 12 Hz)	
15	3.53, dd ( <i>J</i> = 11.4, 5.4 Hz)	3.54, br dd ( <i>J</i> = 12, 5 Hz)	27.6
16	-	-	107.8
17	7.54, s	7.54, d ( <i>J</i> = < 0.5 Hz)	154.8
18	1.42, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	1.42, d ( <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)	20.6
19	4.63, q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	4.64, br q ( <i>J</i> = 6.5 Hz)	76.7
20	-	-	104.1
21	6.18, d ( <i>J</i> = 1.2 Hz)	6.18, dd ( <i>J</i> = < 0.5, < 0.3 Hz)	134.0
22	-	-	168.2
CO <sub>2</sub> Me	3.73, s (3H)	3.72, s (3H)	51.1

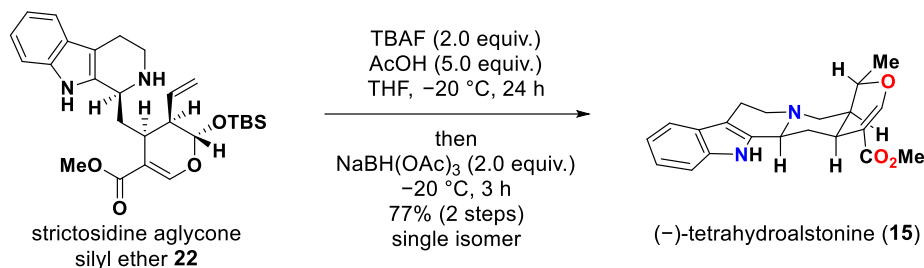
H-H COSY correlations



selected HMBC correlations



### Bioinspired transformation; synthesis of (–)-tetrahydroalstonine (**15**):



To a solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (20.0 mg, 0.0414 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (415  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (11.8  $\mu$ L, 0.206 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 82.9  $\mu$ L, 0.829 mmol, 2.0 equiv.) were added at –20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at –20 °C. To the resulting mixture, sodium triacetoxyborohydride (17.6 mg, 0.0830 mmol, 2.0 equiv.) was added at –20 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at –20 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 20% EtOAc/*n*-hexane) to afford (–)-tetrahydroalstonine (**15**, 11.2 mg, 0.0318 mmol, 77%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-tetrahydroalstonine (**15**) were identical with reported data,<sup>[22r, 73]</sup> and <sup>13</sup>C NMR was carefully assigned by 2D NMR.

#### (–)-Tetrahydroalstonine (**15**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 87.

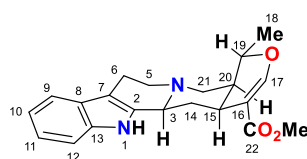
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 3398, 2950, 2800, 2747, 1704, 1620, 1442, 1315, 1280, 1206, 1184, 1151, 1121, 1082, 1031, 962, 932, 900, 854, 817, 772, 746, 673, 618.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 353.1865, found: 353.1888.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> –101.8 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –110].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 312 (0), 299 (0.72), 281 (0), 245 (–22.89), 234 (0), 228 (10.42), 221 (0), 214 (–4.65), 205 (0).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 201, 227, 283, 291.

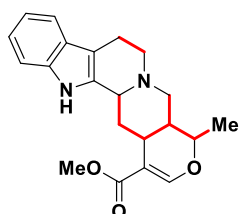


(-)-tetrahydroalstonine (**15**)

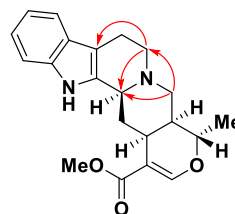
	experimental data	reported data <sup>[22r]</sup>	experimental data	reported data <sup>[22r]*</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.87, br s	7.79, br s	-	168.1
2	-	-	134.7	155.9
3	3.34, br d ( <i>J</i> = 12.0, 2.4 Hz)	3.36, dd ( <i>J</i> = 11.6, 2.4 Hz)	60.0	136.1
5 $\alpha$	2.56, dd ( <i>J</i> = 14.4, 10.2 Hz)	2.59–2.53, m	53.7	134.7
5 $\beta$	2.97–2.89, m	2.99–2.89, m		127.4
6 $\alpha$	2.69, m	2.79–2.67, m	21.9	121.6
6 $\beta$	2.97–2.89, m	2.99–2.89, m		119.6
7	-	-	108.2	118.2
8	-	-	127.4	119.6
9	7.46, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.45, d ( <i>J</i> = 7.7 Hz)	118.2	118.2
10	7.08, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.07, td ( <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz)	119.5	110.9
11	7.13, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.12, ddd ( <i>J</i> = 8.0, 7.1, 1.3 Hz)	121.5	109.7
12	7.27, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.28, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	110.9	108.3
13	-	-	136.2	72.6
14 $\alpha$	2.51, dt ( <i>J</i> = 12.0, 3.6 Hz)	2.52–2.47, m	34.4	60.0
14 $\beta$	1.54, q ( <i>J</i> = 12.0 Hz)	1.54, q ( <i>J</i> = 12.2 Hz)		56.5
15	2.77, dt ( <i>J</i> = 12.0, 3.6 Hz)	2.79–2.67, m	31.5	53.7
16	-	-	109.7	51.3
17	7.57, s	7.56, s	155.9	38.6
18	1.41, d ( <i>J</i> = 6.0 Hz, 3 H)	1.41, d ( <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)	18.7	34.4
19	4.50, dq ( <i>J</i> = 10.8, 6.0 Hz)	4.50, dq ( <i>J</i> = 10.3, 6.2 Hz)	72.6	31.5
20	1.70, m	1.70, d ( <i>J</i> = 10.6 Hz)	38.6	21.9
21 $\alpha$	2.73, dd ( <i>J</i> = 12.6, 4.2 Hz)	2.79–2.67, m	56.4	18.7
21 $\beta$	3.11, dd ( <i>J</i> = 12.6, 2.4 Hz)	3.11, dd ( <i>J</i> = 12.3, 2.0 Hz)		
22	-	-	168.2	
CO <sub>2</sub> Me	3.76, s (3H)	3.75, s (3H)	51.3	

\* <sup>13</sup>C NMR was not assigned.

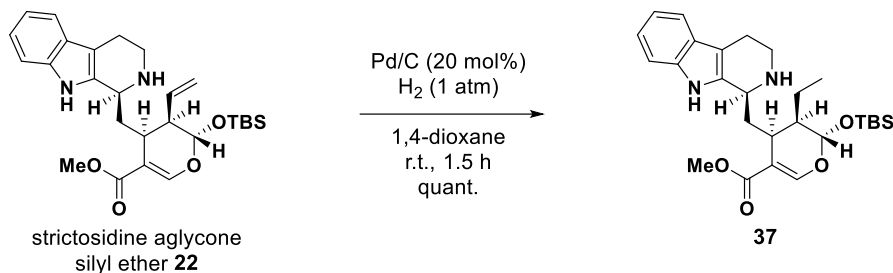
H–H COSY correlations



selected HMBC correlations



### Hydrogenation of strictosidine aglycone silyl ether **22**:



To a solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (52.0 mg, 0.110 mmol, 1.0 equiv.) in degassed 1,4-dioxane (1.1 mL, 0.1 M), 10% Pd/C (22.9 mg 0.0215 mmol, 20 mol%) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was purged with a stream of hydrogen and the reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature under a H<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of amino silica gel (SiO<sub>2</sub>-NH) eluted with 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> to afford **37** (52.2 mg, 0.110 mmol, quantitative yield) as a white amorphous powder.

#### Compound **37**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz), 5.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30 (dt, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.07 (dt, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 15.2, 6.4, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 13.6, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.52 (ddd, *J* = 13.6, 10.0, 4.0 Hz), 1.28 (m, 1H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.0, 154.4, 136.6, 135.9, 127.7, 121.5, 119.4, 118.2, 110.9, 110.3, 109.0, 97.3, 51.7, 50.4, 44.4, 42.0, 37.1, 28.1, 25.8, 22.6, 20.1, 18.1, 11.6, −4.0, −4.9.

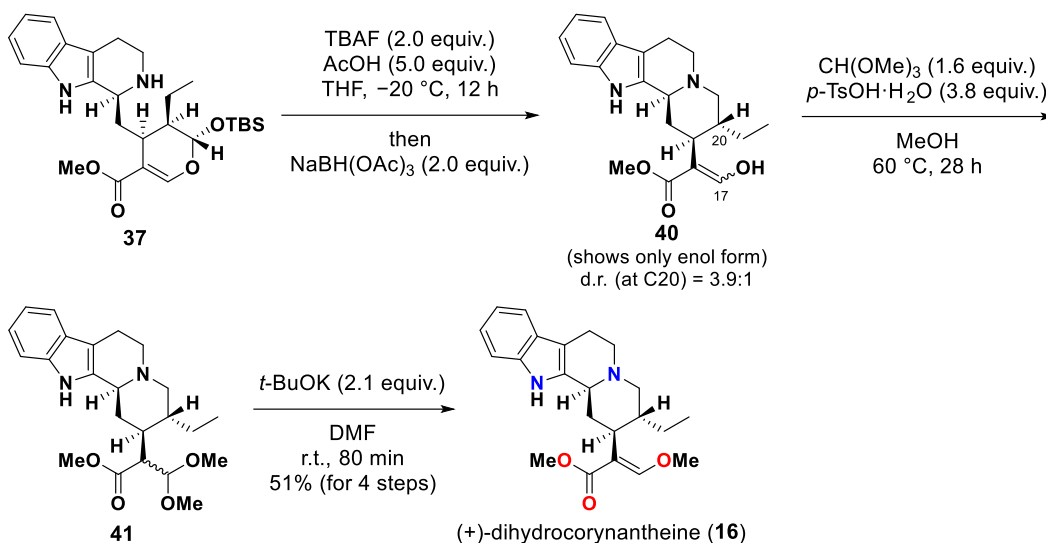
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>−1</sup>): 2932, 2891, 2853, 1701, 1632, 1433, 1386, 1312, 1273, 1253, 1167, 1139, 1095, 1007, 929, 836, 775, 738, 683, 617.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>: 485.2836, found: 485.2813.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> −213.2 (*c* 0.79, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 225, 283, 290.

### Bioinspired transformation; synthesis of (+)-dihydrocorynantheine (**16**):



To a solution of strictosidine aglycone derivative **37** (30.0 mg, 0.0619 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (620  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (17.7  $\mu$ L, 0.309 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 124  $\mu$ L, 0.124 mmol, 2.0 equiv.) were added at -20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at -20 °C. To the resulting mixture, sodium triacetoxyborohydride (26.2 mg, 0.124 mmol, 2.0 equiv.) was added at -20 °C. The reaction mixture was stirred for 5 h at -20 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by a short plug of silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluted with 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> to give 29.0 mg of a fraction containing the desired rearranged intermediate **40**. The latter was dissolved in MeOH (3.4 mL) to which added CH(OMe)<sub>3</sub> (11.2  $\mu$ L, 0.102 mmol, 1.6 equiv.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (44.7 mg, 0.235 mmol, 3.8 equiv.), and the mixture was stirred at 60 °C for 28 h. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to separate diastereomers and gave 17.2 mg of desired dimethoxyacetal intermediate **41** and 4.4 mg of its epimer (d.r. = 3.9:1). Desired intermediate **41** was dissolved in dry degassed DMF (430  $\mu$ L, 0.14 M) to which was added *t*-BuOK (14.3 mg, 0.128 mmol, 2.1 equiv.) at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 80 min at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted four times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to afford (+)-dihydrocorynantheine (**16**, 11.4 mg, 0.0309 mmol, 51%

over 4 steps) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (+)-dihydrocorynantheine (**16**) were identical to the reported data.<sup>[24m, 74]</sup>

(+)-Dihydrocorynantheine (**16**)

**<sup>1</sup>H** and **<sup>13</sup>C NMR** see page 91.

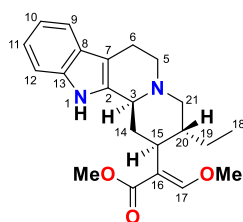
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2943, 2898, 2845, 2792, 1704, 1627, 1452, 1432, 1370, 1342, 1324, 1287, 1218, 1139, 1107, 1086, 999, 959, 911, 817, 770, 743, 687, 645, 634, 617.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 369.1886, found: 369.1910.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +29.4 (*c* 0.39, MeOH) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +25].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 315 (0), 273 (+3.85), 257 (+2.67), 236 (+13.81), 228 (0), 214 (−18.01).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 226, 283, 290.

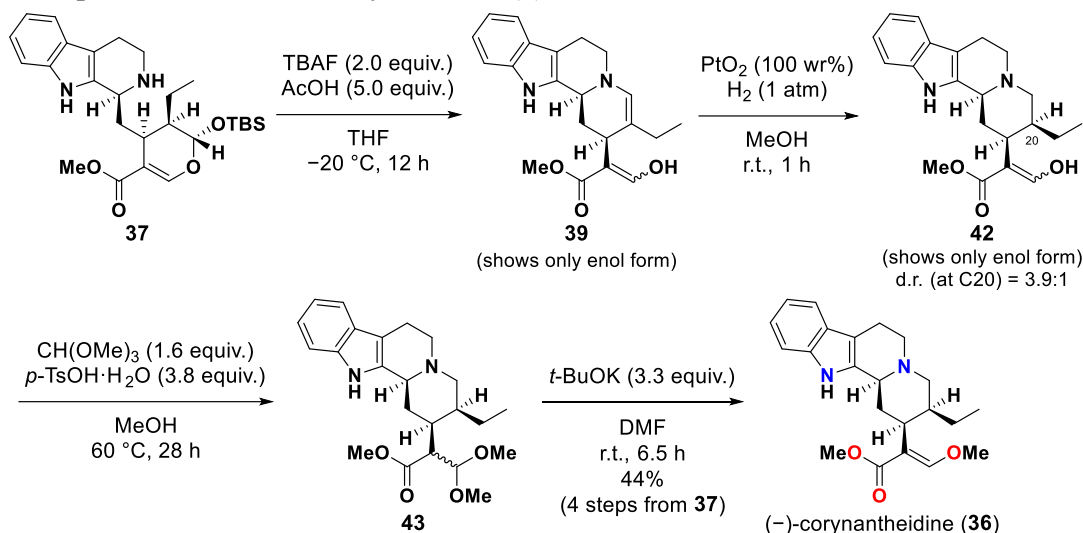


(+)-dihydrocorynantheine (**16**)

	experimental data <sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C)	reported data <sup>[74]</sup> <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , 55 °C)	experimental data <sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[24m]</sup> <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.70, br s	7.63, br s	-	-
2	-	-	135.2	135.3
3	3.29, br d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	3.26, d ( <i>J</i> = 11.6 Hz)	60.5	60.4
5 <sub>α</sub> 5 <sub>β</sub>	2.63, td ( <i>J</i> = 11.4, 4.2 Hz) 3.13, dd ( <i>J</i> = 11.4, 6.0 Hz)	2.61, dt ( <i>J</i> = 10.6, 4.3 Hz) 3.10, m	53.3	53.3
6 <sub>α</sub> 6 <sub>β</sub>	2.73, m 3.05, m	2.71, m 3.02, m	21.9	22.6
7	-	-	108.1	108.0
8	-	-	127.6	127.6
9	7.46, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.44, d ( <i>J</i> = 7.1 Hz)	118.2	118.3
10	7.07, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.07, dt ( <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz)	119.4	119.5
11	7.11, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.11, dt ( <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz)	121.3	121.4
12	7.26, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.24, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	110.8	111.0
13	-	-	136.1	136.3
14 <sub>α</sub> 14 <sub>β</sub>	1.95, br s 2.12, m	1.92, d ( <i>J</i> = 11.4 Hz) 2.10, q ( <i>J</i> = 11.4 Hz)	33.8	33.9
15	2.65, td ( <i>J</i> = 12.6, 3.0 Hz)	2.64, m	38.9	38.9
16	-	-	111.8	111.9
17	7.36, s	7.34, s	160.1	160.3
18	0.88, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	0.87, t ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	11.5	11.3
19 <sub>α</sub> 19 <sub>β</sub>	1.44, m 1.08, m	1.43, ddq ( <i>J</i> = 13.9, 7.6, 3.4 Hz) 1.06, dp ( <i>J</i> = 13.9, 7.6 Hz)	24.5	24.4
20	2.30, m	2.28, m	40.1	39.3
21 <sub>α</sub> 21 <sub>β</sub>	2.11, t ( <i>J</i> = 10.8 Hz) 3.17, dd ( <i>J</i> = 10.8, 3.6 Hz)	2.09, t ( <i>J</i> = 11.1 Hz) 3.14, dd ( <i>J</i> = 11.1, 3.9 Hz)	61.9	61.8
22	-	-	169.7	not detected
CO <sub>2</sub> Me	3.77, br s (3H)	3.76, s (3H)	51.7	51.5
OMe	3.71, br s (3H)	3.69, s (3H)	61.1	61.0



### Bioinspired transformation; synthesis of (–)-corynantheidine (**36**):



To a solution of strictosidine aglycone derivative **37** (30.0 mg, 0.0619 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (620  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (17.7  $\mu$ L, 0.309 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 124  $\mu$ L, 0.124 mmol, 2.0 equiv.) were added at –20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at –20 °C. The resulting mixture of **39** was directly filtered through a short plug of silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluted with 40% EtOAc/*n*-hexane. The residue was dissolved in degassed MeOH (3.1 mL, 0.02 M) to which PtO<sub>2</sub> (30.0 mg, 100 w/w%) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture of **42** was purged with a stream of hydrogen and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under a H<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was filtered with a Celite pad with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>). The resulting residue of **42** was dissolved in MeOH (3.4 mL, 0.018 M) to which added CH(OMe)<sub>3</sub> (11.2  $\mu$ L, 0.102 mmol, 1.6 equiv.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (44.7 mg, 0.235 mmol, 3.8 equiv.), and the mixture was stirred at 60 °C for 28 h. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to separate diastereomers, and gave 16.1 mg of desired dimethoxyacetal intermediate **43** with 4.2 mg of its epimer (d.r. = 3.9:1). Desired intermediate **43** was dissolved in dry degassed DMF (400  $\mu$ L, 0.15 M) to which was added *t*-BuOK (13.4 mg, 0.121 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. To the resulting mixture, additional *t*-BuOK (8.9 mg, 0.0804 mmol, 1.3 equiv.) at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted four times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced

pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to afford (–)-corynantheidine (**36**, 10.1 mg, 0.0274 mmol, 44% over 4 steps) as a yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-corynantheidine (**36**) were identical with reported data.<sup>[24m, 26o]</sup>

(–)-Corynantheidine (**36**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 94.

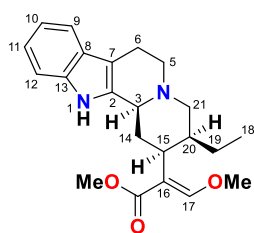
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 3368, 2937, 2845, 2789, 2744, 1686, 1641, 1545, 1452, 1438, 1372, 1342, 1316, 1274, 1239, 1146, 1109, 1076, 991, 902, 771, 739, 672, 617.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 369.1886, found: 369.1874.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> –107.4 (*c* 0.48, MeOH) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –181].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 312 (0), 280 (+0.81), 262 (0), 244 (–3.44), 230 (0), 212 (–5.41).

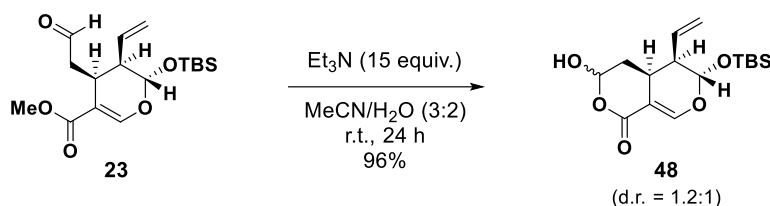
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 202, 227, 283, 291.



(-)-corynantheidine (**36**)

	experimental data	reported data <sup>[26o]</sup>	experimental data	reported data <sup>[26o]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.74, br s	7.72, br s	—	—
2	-	-	135.7	135.2
3	3.20, br d ( <i>J</i> = 12.0 Hz)	3.21–3.19, m	61.4	61.2
5 $\alpha$	2.61–2.52, m	2.71–2.48, m	53.6	53.5
5 $\beta$	3.07–2.95, m	3.08–2.95, m		
6 $\alpha$	2.70, m	2.71–2.48, m	22.0	21.9
6 $\beta$	3.07–2.95, m	3.08–2.95, m		
7	-	-	108.2	108.1
8	-	-	127.7	127.5
9	7.46, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	7.46, d ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	118.2	118.0
10	7.07, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.13–7.06, m	119.5	119.3
11	7.11, t ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	7.13–7.06, m	121.3	121.1
12	7.29, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	7.30, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	110.8	110.6
13	-	-	136.1	135.6
14 $\alpha$	1.84, dt ( <i>J</i> = 13.2, 2.4 Hz)	1.85–1.60, m	30.0	29.9
14 $\beta$	2.61–2.52, m	2.71–2.48, m		
15	3.07–2.95, m	3.08–2.95, m	40.8	40.7
16	-	-	111.6	111.5
17	7.44, s	7.44, s	160.7	160.5
18	0.87, t ( <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	0.87, t ( <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)	13.0	12.9
19 $\alpha$	1.78, m	1.85–1.60, m	19.2	19.1
19 $\beta$	1.21, m	1.85–1.60, m		
20	1.65, overlapped	1.85–1.60, m	40.1	39.9
21 $\alpha$	2.49, dd ( <i>J</i> = 12.0, 2.4 Hz)	2.71–2.48, m	57.9	57.8
21 $\beta$	3.07–2.95, m	3.08–2.95, m		
22	-	-	169.3	169.2
CO <sub>2</sub> Me	3.71, s (3H)	3.71, s (3H)	51.5	51.4
OMe	3.73, s (3H)	3.73, s (3H)	61.7	61.5

**Formal hydration; lactonization of secologanin aglycone silyl ether **23**:**



To a solution of secologanin aglycone silyl ether **23** (50.0 mg, 0.147 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (4.2 mL, 0.035 M), water (2.8 mL, 0.053 M) and triethylamine (307  $\mu\text{L}$ , 2.20 mmol, 15 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with 1 M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 30% EtOAc/*n*-hexane) provided **48** as a diastereomer mixture (46.2 mg, 0.142 mmol, 96%, d.r. = 1.2:1, colorless oil).

**Compound 48** (diastereomer mixture; d.r. = 1.2:1)

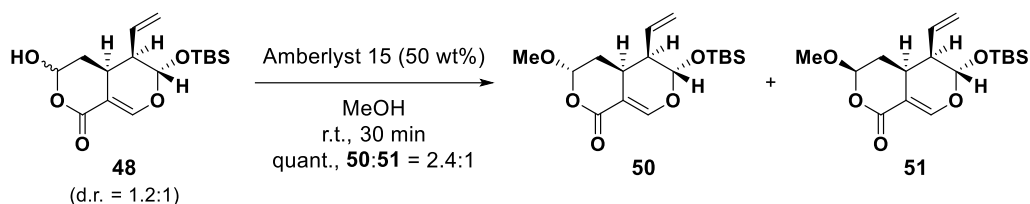
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 5.82 (br s, 1H), 5.51–5.42 (m, 2H), 5.29–5.21 (m, 6H), 4.61 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.46 (br s, 2H), 2.02 (br s, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H), 1.27 (br s, 1H), 0.89 (s, 18H), 0.15 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$  at 55  $^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  166.3 (2C), 153.9 (2C), 133.1 (2C), 120.4 (2C), 104.3 (2C), 96.2 (2C), 45.8 (2C), 29.8 (2C), 25.8 (6C), 18.1 (2C),  $-4.4$  (2C),  $-5.1$  (2C) (four carbon peaks were not observed).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3231, 2928, 2856, 1681, 1617, 1467, 1390, 1364, 1319, 1256, 1201, 1118, 1067, 1042, 1025, 993, 937, 899, 876, 832, 776, 755, 719, 687, 676, 634.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_5\text{Si}]^+$ : 349.1447, found: 349.1468.

### Methylation of compound **48** to determine its structure:



To a solution of **48** (40.0 mg, 0.123 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.5 mL, 0.05 M), Amberlyst 15 (20.0 mg, 50 wt%) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The resulting mixture was filtered through a Celite pad with  $\text{CHCl}_3$ . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc/*n*-hexane) to afford monomethyl acetal compound **50** (29.4 mg, 0.0863 mmol, 71%, columnar crystal) and **51** (12.3 mg, 0.0362 mmol, 29%, colorless oil). Compound **50** was recrystallized with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the structure was determined by X-ray crystallography (see page 97).

#### Compound **50**

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.45 (ddd,  $J = 16.8, 11.2, 10.0$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 5.26 (br t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 11.2, 1.6$  Hz, 1H), 5.21 (dd,  $J = 16.8, 1.2$  Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (tdd,  $J = 5.2, 13.6, 2.8$  Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 10.0, 5.2, 2.4$  Hz, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 13.6, 5.2, 2.4$  Hz, 1H), 1.69 (td,  $J = 13.6, 2.8$  Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.2, 153.3, 132.8, 120.4, 103.4, 101.5, 96.2, 56.8, 45.0, 29.4, 25.7 (3C), 21.5, 18.1, -4.4, -5.2.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2855, 1701, 1617, 1465, 1389, 1347, 1316, 1285, 1256, 1223, 1200, 1125, 1073, 1030, 992, 933, 917, 900, 837, 820, 778, 752, 715, 687, 673.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Na}_1\text{O}_5\text{Si}_1]^+$ : 363.1604, found: 363.1601.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}}$  -95.1 ( $c$  0.51,  $\text{CHCl}_3$ ).

**mp** ( $^{\circ}\text{C}$ ): 97–101.

#### Compound **51**

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.43 (ddd,  $J = 18.0, 11.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 10.0, 2.4$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 11.6, 2.0$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 18.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 (ddt,  $J = 13.2, 4.8, 2.8$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 9.6, 4.8, 2.0$  Hz, 1H), 1.94 (ddd,  $J = 13.2, 4.8, 2.4$  Hz, 1H), 1.58 (td,  $J = 13.2, 10.0$  Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

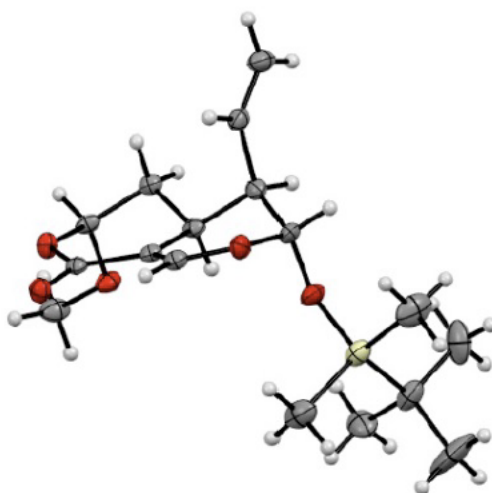
**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.3, 153.4, 132.1, 120.7, 103.4, 102.5, 96.0, 56.9, 45.2, 30.7, 25.7, 24.1, 18.0,  $-4.4$ ,  $-5.3$ .

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2932, 2887, 2857, 1712, 1623, 1468, 1399, 1366, 1316, 1253, 1196, 1153, 1127, 1082, 1038, 1016, 994, 920, 907, 861, 822, 780, 752, 671, 653, 620.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Na}_1\text{O}_5\text{Si}_1]^+$ : 363.1604, found: 363.1600.

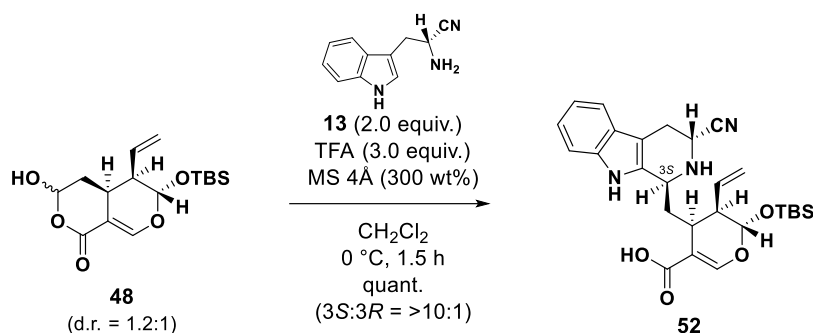
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -265.4$  ( $c$  1.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

Single Crystal X-ray Data of Compound **50**.



Empirical Formula	$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Si}$	Space Group	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$ (#19)
Formula Weight	340.49	Z value	12
Crystal Color, Habit	colorless, block	Dcalc	1.221 $\text{g}/\text{cm}^3$
Crystal Dimensions	0.450×0.100×0.050 mm	F000	2208
Crystal System	orthorhombic	$\mu(\text{CuK}\alpha)$	13.059 $\text{cm}^{-1}$
Lattice Type	Primitive	Residuals: R1 ( $I > 2.00\sigma(I)$ )	0.0554
Lattice Parameters	$a = 9.59050(17) \text{ \AA}$	Residuals: R (All reflections)	0.0642
	$b = 23.8008(4) \text{ \AA}$	Residuals: wR2 (All reflections)	0.1198
	$c = 24.3367(4) \text{ \AA}$	Goodness of Fit Indicator	1.027
	$V = 5555.11(17) \text{ \AA}^3$	CCDC	2102288

**Diastereoselective Pictet-Spengler cyclization using (*R*)-**13** and secologanin derivative **48**:**



To a solution of **48** (30.0 mg, 0.0919 mmol, 1.0 equiv.), (*R*)- $\alpha$ -cyanotryptamine (**13**, 34.0 mg, 0.184 mmol, 2.0 equiv.) and powdered MS 4Å (90 mg, 300 w/w%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.84 mL, 0.05 M), trifluoroacetic acid (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 276  $\mu$ L, 0.276 mmol, 3.0 equiv) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The resulting mixture was stirred for 1.5 h at 0 °C. The resulting mixture was filtered by a cotton plug with CHCl<sub>3</sub> and the filtrate was added to saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 40% EtOAc/*n*-hexane) to afford **52** (45.4 mg, 0.0920 mmol, quantitative yield, almost single isomer) as a white amorphous powder.

**Compound 52**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.33 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10–7.06 (m, 2H), 5.69 (ddd, *J* = 17.6, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.26–5.22 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.33 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 15.6, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 3.05–2.95 (m, 2H), 2.53 (td, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 13.6, 10.4, 4.0 Hz, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 13.6, 10.0, 3.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

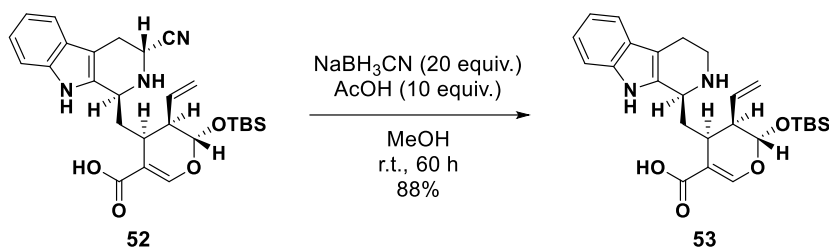
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  172.9, 155.8, 136.2, 134.4, 134.2, 127.1, 122.1, 120.0, 119.7, 119.6, 118.1, 111.1, 108.9, 105.2, 95.6, 48.2, 47.5, 43.6, 37.5, 31.4, 26.1, 25.7, 18.1, –3.9, –4.9.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2929, 2893, 2855, 1667, 1627, 1457, 1393, 1299, 1254, 1219, 1168, 1141, 1108, 1006, 920, 873, 835, 775, 740, 687, 618.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>: 494.2475, found: 494.2510.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> –241.1 (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 202, 226, 274, 283, 290.

**Reductive decyanation of compound **52**:**

To a solution of **52** (172.3 mg, 0.349 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (1.75 mL, 0.2 M), acetic acid (99.8  $\mu$ L, 1.75 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (219.3 mg, 3.49 mmol, 10 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. To the resulting mixture, additional acetic acid (99.8  $\mu$ L, 1.75 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (219.3 mg, 3.49 mmol, 10 equiv.) were added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 36 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5–10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) provided **53** (147.8 mg, 0.315 mmol, 88%) as a white amorphous powder.

**Compound **53****

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C):  $\delta$  7.35 (br d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (br d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.62 (ddd,  $J$  = 17.6, 10.4, 8.4 Hz, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.84 (br s, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.17 (br t,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C):  $\delta$  174.9, 151.0, 136.7, 135.5, 131.5, 126.7, 122.5, 119.8, 118.8, 118.4, 113.0, 111.9, 106.5, 94.6, 49.4, 47.3, 37.5, 35.6, 32.4, 25.8 (3C), 18.9, 18.1, -3.7, -4.6.

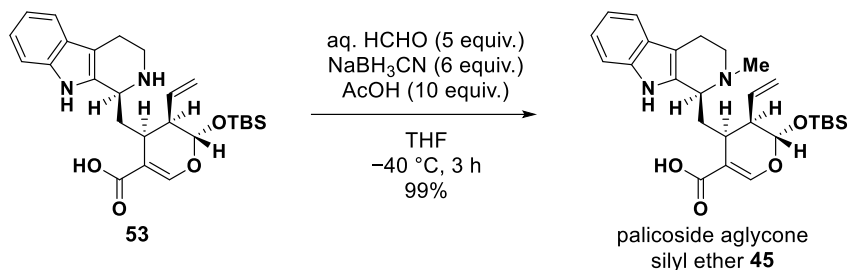
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2952, 2929, 2893, 2856, 1748, 1712, 1627, 1520, 1448, 1419, 1391, 1341, 1313, 1254, 1219, 1166, 1143, 1112, 1044, 994, 924, 858, 835, 773, 741, 675, 632.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>: 469.2523, found: 469.2524.

**$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$**  -222.9 ( $c$  1.14, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 201, 222, 272, 282, 290.



**N-methylation of compound 53:**

To a solution of **53** (140 mg, 0.299 mmol, 1.0 equiv.) in THF (6 mL, 0.05 M), 30% aqueous formaldehyde solution (183.4  $\mu$ L, 1.49 mmol, 5.0 equiv.), acetic acid (170.8  $\mu$ L, 2.99 mmol, 10 equiv.) and sodium cyanoborohydride (112.6 mg, 1.79 mmol, 6.0 equiv.) were added at -40 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 3 h at -40 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted five times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) provided palicoside aglycone silyl ether **45** (143.0 mg, 0.296 mmol, 99%) as a pale-yellow amorphous powder.

**Palicoside aglycone silyl ether 45**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, VT 55 °C):  $\delta$  9.59 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd,  $J$  = 17.6, 10.8, 8.8 Hz, 1H), 5.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.21 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.08 (br d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.66–2.64 (m, 2H), 2.54 (td,  $J$  = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.07 (ddd,  $J$  = 13.2, 9.6, 3.6 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, VT 55 °C):  $\delta$  172.0, 153.9, 136.9, 135.7, 126.8, 122.4, 120.0, 119.1, 118.2, 112.0, 111.1, 106.3, 95.1, 57.7, 49.3, 47.9, 36.7 (br), 33.5, 32.5, 29.9, 25.8, 18.1, 17.2, -3.7, -4.8.

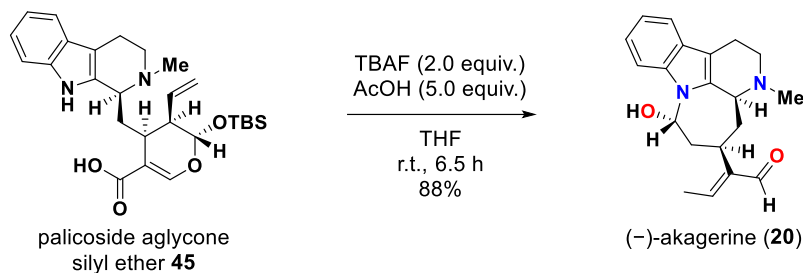
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2944, 2928, 2882, 2853, 1747, 1709, 1685, 1663, 1643, 1605, 1568, 1547, 1527, 1521, 1515, 1493, 1469, 1453, 1392, 1253, 1220, 1167, 1144, 1114, 1005, 930, 837, 773, 744, 653, 626.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 483.2679, found: 483.2656.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -135.5 ( $c$  1.15, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 221, 272, 282, 289.

### Bioinspired transformation; synthesis of (–)-akagerine (20):



To a solution of **45** (60.0 mg, 0.124 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (1.24 mL, 0.1 M), acetic acid (35.5  $\mu$ L, 0.622 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 249  $\mu$ L, 0.249 mmol, 2.0 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 6.5 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 7% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (–)-akagerine (**20**, 35.4 mg, 0.109 mmol, 88%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-akagerine (**20**) were identical to the reported data.<sup>[29e, 31]</sup>

#### (–)-Akagerine (**20**)

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see page 102.

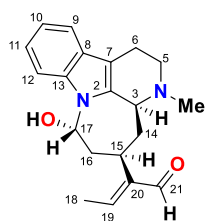
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2847, 2786, 2717, 1748, 1683, 1634, 1545, 1511, 1457, 1374, 1344, 1311, 1280, 1219, 1107, 1089, 1049, 1034, 1012, 980, 930, 890, 839, 814, 772, 740, 691, 646, 620.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 325.1916, found: 325.1945.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-11.7$  ( $c$  0.77, MeOH) [lit.  $[\alpha]_{\text{D}} -16.6$ ].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 305 (0), 273 (+1.32), 252 (0), 246 (–0.31), 244 (0), 234 (+4.53), 226 (0), 214 (–7.44).

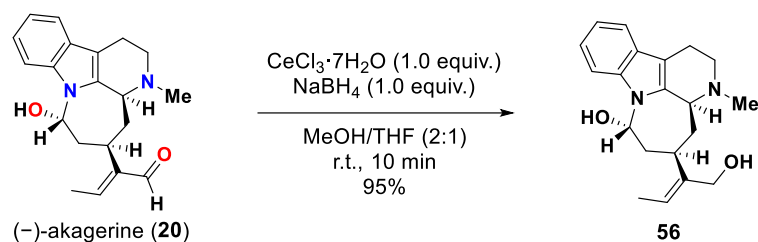
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 227, 276, 283, 292.



(-)-akagerine (**20**)

	experimental data	reported data <sup>[31]</sup>	experimental data	reported data <sup>[31]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
2	-	-	136.8	137.0
3	3.88, br d ( <i>J</i> = 13.5 Hz)	3.82, d ( <i>J</i> = 10.9 Hz)	60.9	60.8
5a	3.09, m	3.07, m	50.3	50.4
5b	2.82–2.74, m	2.78–2.72, m		
6a	2.82–2.74, m	2.78–2.72, m	19.7	19.8
6b	2.82–2.74, m	2.78–2.72, m		
7	-	-	108.8	108.8
8	-	-	126.9	126.7
9	7.49, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.48, d ( <i>J</i> = 7.7 Hz)	118.5	118.3
10	7.11, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.11, t ( <i>J</i> = 7.7 Hz)	119.6	119.4
11	7.19, t ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	7.18, t ( <i>J</i> = 8.2 Hz)	121.6	121.3
12	7.31, d ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	7.29, d ( <i>J</i> = 8.2 Hz)	108.5	108.3
13	-	-	136.2	136.0
14a	2.21, q ( <i>J</i> = 12.8 Hz)	2.19, q ( <i>J</i> = 12.8, 10.9 Hz)	36.3	36.3
14b	2.00, d ( <i>J</i> = 12.8 Hz)	1.99, d ( <i>J</i> = 12.8 Hz)		
15	3.67, br tq ( <i>J</i> = 12.8, 2.0 Hz)	3.66, t ( <i>J</i> = 11.7, 1.4 Hz)	29.2	29.1
16a	2.33, t ( <i>J</i> = 12.8 Hz)	2.33, t (not reported)	37.6	37.4
16b	2.10, m	2.09, m		
17	6.25, d ( <i>J</i> = 4.4 Hz)	6.24, d ( <i>J</i> = 3.7 Hz)	75.8	75.7
18	2.08, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	2.07, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	15.3	15.2
19	6.56, q ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	6.55, q ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	150.7	150.5
20	-	-	148.0	147.9
21	9.32, d ( <i>J</i> = 1.2 Hz)	9.31, d ( <i>J</i> = 1.4 Hz)	195.0	194.9
NMe	2.53, d ( <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H)	2.53, s (3H)	42.2	42.5

**Lucho reduction of (–)-akagerine (20):**



To a solution of (–)-akagerine (**20**, 5.0 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (93.4  $\mu\text{L}$ , 0.16 M), MeOH (186.6  $\mu\text{L}$ , 0.08 M),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5.7 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{NaBH}_4$  (0.6 mg, 0.015 mmol, 1.0 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford alcohol **56** (4.8 mg, 0.0147 mmol, 95%) as a pale-yellow amorphous powder.

**Compound 56**

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.47 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.81 (br d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.41 (br t,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (dt,  $J = 15.6, 6.6$  Hz, 1H), 2.72 (dt,  $J = 15.6, 4.8$  Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.41 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.07 (br d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.03 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.81 (t,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.69 (q,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.7, 137.1, 136.1, 126.7, 121.9, 121.5, 119.6, 118.4, 108.6, 108.5, 75.8, 65.5, 60.7, 50.6, 42.6, 39.0, 36.7, 31.3, 20.4, 13.2.

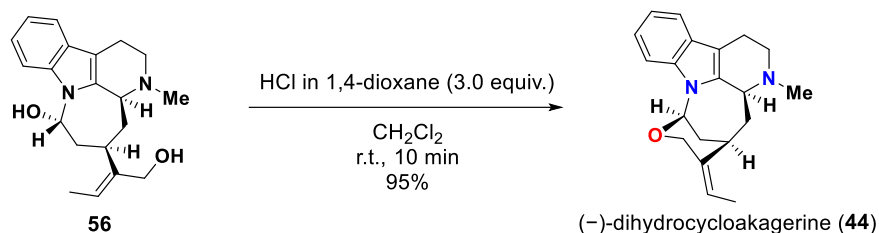
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3556, 3233, 2917, 2850, 2802, 1747, 1711, 1514, 1459, 1377, 1346, 1311, 1278, 1220, 1195, 1091, 1053, 1006, 889, 816, 771, 740, 664, 644.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 327.2073, found: 327.2102.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-7.3$  ( $c$  1.42, MeOH).

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23  $^{\circ}\text{C}$ )  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 304 (0), 271 (+1.66), 251 (0), 248 ( $-0.23$ ), 245 (0), 231 (+10.23), 222 (0), 209 ( $-11.29$ ).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 201, 227, 275, 283, 292.

**Synthesis of (–)-dihydrocycloakagerine (44):**

To a solution of alcohol **56** (10.0 mg, 0.0306 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (613  $\mu\text{L}$ , 0.05 M), hydrogen chloride (4 M in 1,4-dioxane, 23.0  $\mu\text{L}$ , 0.0919 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (–)-dihydrocycloakagerine (**44**, 9.0 mg, 0.292 mmol, 95%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-dihydrocycloakagerine (**44**) were identical to the reported data.<sup>[29i]</sup>

**(–)-Dihydrocycloakagerine (44)**

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see page 105.

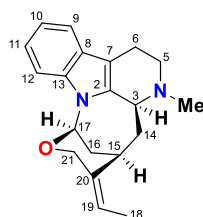
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2852, 1720, 1458, 1373, 1337, 1310, 1292, 1267, 1236, 1220, 1187, 1128, 1102, 1069, 1044, 970, 939, 849, 823, 809, 772, 741, 663, 644, 625.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}]^+$ : 309.1967, found: 309.1990.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  –268.5 ( $c$  0.84, MeOH) [lit.  $[\alpha]_{\text{D}}$  –239].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 333 (0), 313 (–0.65), 299 (0), 289 (+1.18), 281 (0), 257 (–2.23), 245 (0), 225 (–6.31).

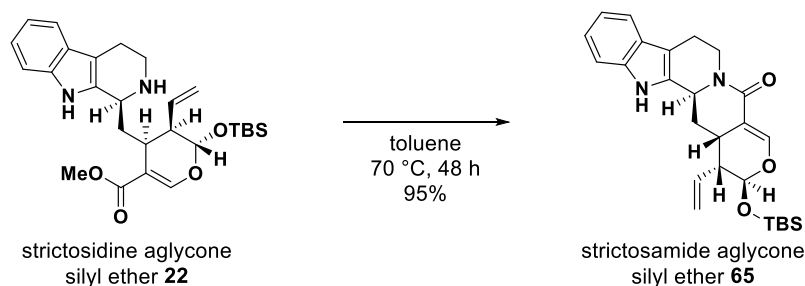
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 203, 227, 275, 282, 291.



(-)-dihydrocycloakagerine (**44**)

	experimental data	reported data <sup>[29]</sup>	experimental data	reported data <sup>[29]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
2	-	-	137.9	137.6
3	3.64, br d ( <i>J</i> = 12.4 Hz)	3.61, br d ( <i>J</i> = 12.5 Hz)	59.8	59.6
5a	3.16, m	3.17, m	53.0	52.8
5b	2.80–2.71, m	2.76, m		
6a	2.94, m	2.95, m	20.8	20.7
6b	2.80–2.71, m	2.76, m		
7	-	-	108.7	108.5
8	-	-	137.7	not detected
9	7.49, d ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	7.50, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	118.1	117.9
10	7.15, ddd ( <i>J</i> = 8.0, 7.6, 1.0 Hz)	7.16, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	122.1	121.9
11	7.22, ddd ( <i>J</i> = 8.0, 7.6, 1.0 Hz)	7.23, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	120.2	120.0
12	7.49, d ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	7.50, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	111.5	111.3
13	-	-	137.8	137.5
14a	2.60, ddd ( <i>J</i> = 14.4, 12.0, 2.8 Hz)	2.62, ddd ( <i>J</i> = 14.0, 11.0, 3.0 Hz)	30.8	30.7
14b	1.60, ddd ( <i>J</i> = 14.4, 12.4, 6.8 Hz)	1.62, ddd ( <i>J</i> = 14.0, 12.5, 6.5 Hz)		
15	3.33, m	3.34, m	26.5	26.4
16a	2.50, br d ( <i>J</i> = 14.4 Hz)	2.52, dd ( <i>J</i> = 14.5, 4.5 Hz)	34.2	34.0
16b	2.24, dt ( <i>J</i> = 14.4, 4.8 Hz)	2.25, dt ( <i>J</i> = 14.5, 4.5 Hz)		
17	6.03, br d ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	6.03, dd ( <i>J</i> = 4.5, 1.0 Hz)	80.7	80.5
18	1.67, dd ( <i>J</i> = 6.8, 1.6 Hz, 3H)	1.68, br d ( <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)	12.3	12.1
19	5.33, br q ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	5.33, br q ( <i>J</i> = 7.0 Hz)	118.6	118.4
20	-	-	127.2	127.0
21a	4.13, br d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	4.15, br d ( <i>J</i> = 13.0 Hz)	63.1	62.9
21b	3.71, d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	3.72, br d ( <i>J</i> = 13.0 Hz)		
NMe	2.54, s (3H)	2.55, s (3H)	42.5	42.4

### Lactamization of strictosidine aglycone silyl ether **22**:



A solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (150 mg, 0.311 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (6.2 mL, 0.05 M) was stirred for 48 h at 70 °C. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 100% CHCl<sub>3</sub>) provided strictosamide aglycone silyl ether **65** (133.0 mg, 0.295 mmol, 95%) as a yellow amorphous powder.

### Strictosamide aglycone silyl ether **65**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (br s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 5.64 (dt, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 12.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 2.97 (td, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 2.85 (dddd, *J* = 12.0, 7.2, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 10.0, 5.6, 1.6 Hz, 1H), 2.14–2.10 (m, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.7, 148.2, 136.1, 133.8, 133.2, 127.6, 122.1, 119.9, 118.4, 111.2, 110.9, 107.1, 95.3, 53.1, 46.5, 42.9, 29.8, 27.8, 25.7, 23.5, 21.2, 18.1, −4.3, −5.1.

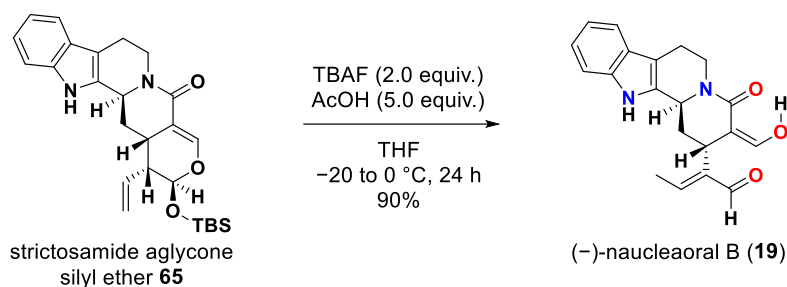
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>−1</sup>): 2932, 2849, 1652, 1581, 1457, 1427, 1343, 1307, 1273, 1251, 1219, 1191, 1164, 1098, 1018, 987, 957, 924, 880, 836, 822, 772, 739, 673, 664.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 451.2417, found: 451.2404.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> −87.9 (*c* 0.71, CHCl<sub>3</sub>).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 201, 225, 272, 283, 291.

### Bioinspired transformation; synthesis of (–)-naucleaoral B (19):



To a solution of strictosamide aglycone silyl ether **65** (10.0 mg, 0.0222 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (222  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (6.3  $\mu$ L, 0.11 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 44.4  $\mu$ L, 0.0444 mmol, 2.0 equiv.) were added at  $-20^{\circ}\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for an additional 12 h at  $0^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at  $0^{\circ}\text{C}$ . The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by a short plug of silica gel ( $\text{SiO}_2$ ) eluted with 40% EtOAc/*n*-hexane to afford (–)-naucleaoral B (**19**, 6.7 mg, 0.020 mmol, 90%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-naucleaoral B (**19**) were identical to the reported data.<sup>[33a]</sup> Then, the absolute configuration of reported naucleaoral B (**19**) was revised (biosynthesis also supported our configuration).

**(-)-Naucleaoral B (19)**

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR** see page 108.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3304, 2919, 2861, 2713, 1682, 1636, 1585, 1465, 1444, 1378, 1357, 1322, 1303, 1275, 1217, 1180, 1044, 991, 951, 906, 880, 828, 771, 742, 695, 654, 645.

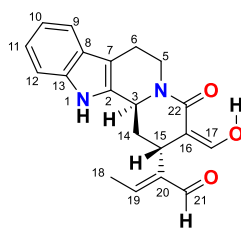
**HRMS** (ESI)  $[M+H]^+$ : Calculated for  $[C_{20}H_{21}N_2O_3]^+$ : 337.1552, found: 337.1551.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -79.1 \text{ (} c \text{ 0.76, MeOH) [lit. } [\alpha]_{\text{D}} -81].$$

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 312 (0), 282 (+3.91), 263 (0), 257 (−1.37), 234 (−22.10), 218 (+6.54), 209 (0), 202 (−2.40).

**UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm):** 225, 268, 282, 290.

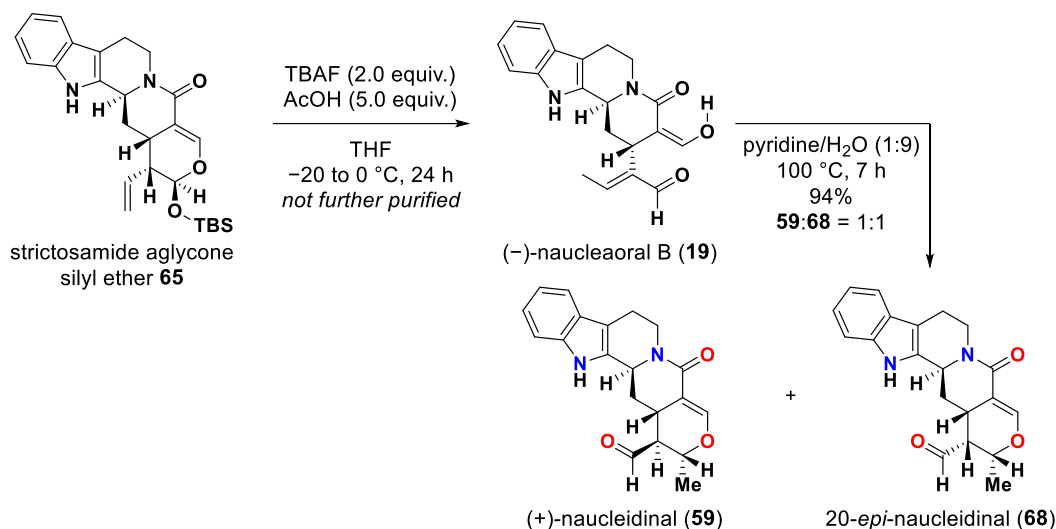




naucleaoral B (**19**)

	experimental data	reported data <sup>[33a]</sup>	experimental data	reported data <sup>[33a]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.85, s	7.95, s	-	-
2	-	-	132.2	132.0
3	4.58, dd ( <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz)	4.58, d ( <i>J</i> = 10.0 Hz)	50.4	50.3
5 $\alpha$ 5 $\beta$	2.95, td ( <i>J</i> = 10.4, 4.8 Hz) 5.17, m	2.91, m 5.17, m	39.4	39.2
6 $\alpha$ 6 $\beta$	2.84, m 2.90, m	2.84, m 2.90, m	21.2	21.0
7	-	-	110.1	110.0
8	-	-	127.0	126.7
9	7.51, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.51, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	118.5	118.3
10	7.13, dd ( <i>J</i> = 8.0, 6.8 Hz)	7.12, dd ( <i>J</i> = 7.6, 7.2 Hz)	120.1	119.9
11	7.18, dd (8.0, 6.8 Hz)	7.18, dd (7.6, 7.2 Hz)	122.5	122.3
12	7.30, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.31, d ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	111.1	111.0
13	-	-	136.4	136.2
14 $\alpha$ 14 $\beta$	1.98, m 2.34, dt ( <i>J</i> = 13.2, 2.8 Hz)	1.87, dt ( <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz) 2.34, dt ( <i>J</i> = 13.2, 3.0 Hz)	33.7	33.6
15	3.84, br t ( <i>J</i> = 4.0 Hz)	3.83, br s	30.9	30.7
16	-	-	101.3	101.1
17	6.96, d ( <i>J</i> = 10.4 Hz)	6.97, d ( <i>J</i> = 10.4 Hz)	160.5	160.3
18	2.03, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	2.03, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	15.3	15.0
19	6.77, q ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	6.78, q ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	153.3	153.2
20	-	-	145.9	145.6
21	9.40, s	9.39, s	195.3	195.2
22	-	-	169.7	169.5
OH	13.85, d ( <i>J</i> = 10.4 Hz)	13.80, d ( <i>J</i> = 10.4 Hz)		

### Bioinspired transformation; syntheses of (+)-naucleidinal (**59**) and its epimer **68**:



To a solution of strictosamide aglycone silyl ether **65** (10.0 mg, 0.0222 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (222  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (6.3  $\mu$ L, 0.11 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 44.4  $\mu$ L, 0.0444 mmol, 2.0 equiv.) were added at -20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at -20 °C. The resulting mixture was stirred for an additional 12 h at 0 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were dissolved in 10% aqueous pyridine solution (444  $\mu$ L, 0.05 M), and the resulting mixture was stirred for 7 h at 100 °C under an Ar atmosphere. The resulting mixture was diluted with CHCl<sub>3</sub>, and the aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLT (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc/*n*-hexane) to afford (+)-naucleidinal (**59**, 3.5 mg, 0.010 mmol, 47%) and its C20 epimer **68** (3.5 mg, 0.010 mmol, 47%) as yellow amorphous powder respectively. All spectral data of provided (+)-naucleidinal (**59**) were identical with reported data.<sup>[34a, 35]</sup>

#### (+)-Naucleidinal (**59**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 111.

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2917, 2849, 1718, 1648, 1578, 1449, 1429, 1348, 1306, 1281, 1221, 1184, 1043, 1005, 957, 909, 876, 832, 771, 746, 680, 663, 640, 623.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 337.1552, found: 337.1594.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +110.9 (*c* 0.25, EtOH) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +126 (EtOH)].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 317 (0), 268 (+15.47), 248 (+8.33), 233 (0), 221 (-10.16), 216 (-10.52).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 226, 283, 291.

**Compound 68**

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.89 (qd,  $J = 7.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 12.0, 5.4, 2.4$  Hz, 1H), 3.04 (td,  $J = 12.0, 4.2$  Hz, 1H), 2.75–2.65 (m, 4H), 1.84 (td,  $J = 12.0, 5.4$  Hz, 1H), 1.04 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.7, 164.5, 149.0, 136.1, 132.9, 127.8, 122.4, 120.1, 118.4, 111.6, 111.5, 106.9, 69.1, 53.9, 53.6, 43.5, 29.4, 23.0, 21.3, 16.1.

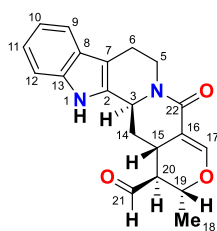
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2980, 2928, 2849, 1717, 1647, 1579, 1455, 1427, 1322, 1305, 1278, 1220, 1195, 1149, 1006, 956, 932, 913, 878, 829, 771, 746, 688, 626, 604.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ : 337.1552, found: 337.1564.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +24.7$  ( $c$  0.27, EtOH).

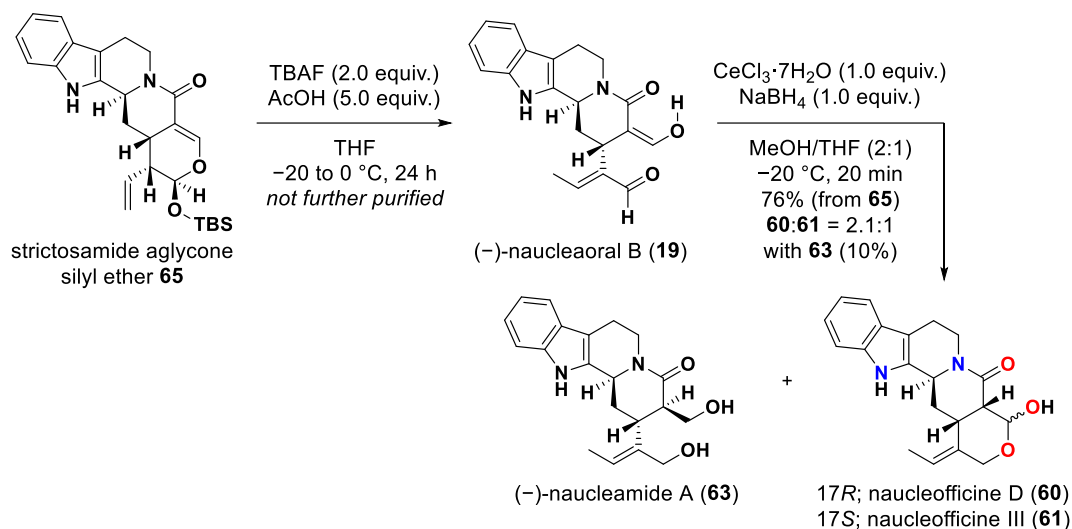
**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 314 (0), 269 (+15.06), 250 (+5.11), 237 (0), 223 (−14.60), 214 (−12.90).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 226, 258, 282, 290.



(+)-naucleidinal (**59**)

	experimental data	reported data <sup>[35]</sup>	experimental data	reported data <sup>[35]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	8.01, br s	7.93, br s	-	-
2	-	-	132.71	132.55
3	4.96, dd ( <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz)	4.96, dd ( <i>J</i> = 5.4, 2.0 Hz)	53.45	53.28
5a	5.08, m	5.08, m	43.51	43.34
5b	3.12–2.98, m	3.11–2.99, m		
6a	3.12–2.98, m	3.11–2.99, m	21.22	21.05
6b	2.76–2.64, m	2.66, m		
7	-	-	111.66	111.57
8	-	-	127.68	127.55
9	7.48, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.48, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	118.46	118.32
10	7.12, td ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.12, td ( <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz)	120.14	120.02
11	7.20, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.20, td ( <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz)	122.45	122.32
12	7.39, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.39, dd ( <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz)	111.48	111.32
13	-	-	136.08	135.94
14a	2.48, ddd ( <i>J</i> = 13.6, 3.2, 2.0 Hz)	2.47, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 3.6, 2.0 Hz)	29.52	29.39
14b	1.86, td ( <i>J</i> = 13.6, 5.6 Hz)	1.87, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 13.6, 5.4 Hz)		
15	2.76–2.64, m	2.73, m	27.62	27.47
16	-	-	107.91	107.77
17	7.51, d ( <i>J</i> = 1.2 Hz)	7.51, d ( <i>J</i> = 1.7 Hz)	150.79	150.62
18	1.47, d ( <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	1.47, d ( <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	19.50	19.35
19	3.90, dq ( <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz)	3.90, dq ( <i>J</i> = 10.0, 6.4 Hz)	71.65	71.50
20	2.34, td ( <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz)	2.34, ddd ( <i>J</i> = 10.3, 10.0, 2.5 Hz)	56.57	56.42
21	9.79, d ( <i>J</i> = 2.4 Hz)	9.79, d ( <i>J</i> = 2.5 Hz)	200.85	200.60
22	-	-	164.64	164.40

**Bioinspired transformation; syntheses of naucleofficines D (60) and III (61):**

To a solution of strictosamide aglycone silyl ether **65** (27.0 mg, 0.0599 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (600  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (17.1  $\mu$ L, 0.300 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 120  $\mu$ L, 0.120 mmol, 2.0 equiv.) were added at -20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at -20 °C. The resulting mixture was stirred for an additional 12 h at 0 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude materials in anhydrous THF (725  $\mu$ L, 0.083 M) and MeOH (363  $\mu$ L, 0.165 M), CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (22.3 mg, 0.0599 mmol, 1.0 equiv.) and NaBH<sub>4</sub> (2.3 mg, 0.060 mmol, 1.0 equiv.) were added at -20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min at -20 °C. The resulting mixture was quenched with 1 M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) provided an inseparable mixture of naucleofficines D (**60**) and III (**61**) as a pale-yellow amorphous powder (15.5 mg, 0.0458 mmol, 76%) with 2.0 mg of (-)-naucleamide (**63**, 0.0059 mmol, 10%, pale-yellow amorphous powder). <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectral data of provided naucleofficines D (**60**) and III (**61**) were identical to the reported data.<sup>[34d, 37a]</sup>

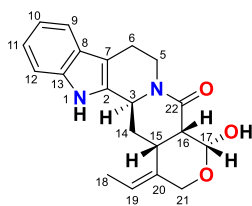
An inseparable mixture of naucleofficine D (**60**) and naucleofficine III (**61**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 113 and 114.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3277, 2921, 2857, 1747, 1712, 1606, 1472, 1448, 1360, 1322, 1267, 1220, 1159, 1138, 1079, 1038, 1022, 989, 910, 877, 816, 772, 740, 688, 645, 618.

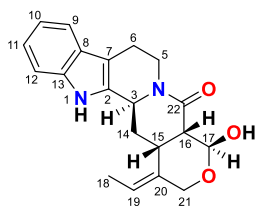
**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 361.1528, found: 361.1539.

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 204, 225, 283, 291.



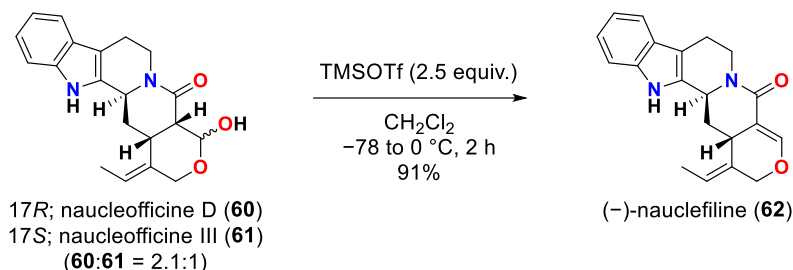
naucleofficine D (60)

	experimental data	reported data <sup>[34d]</sup>	experimental data	reported data <sup>[34d]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)
N1	11.05, s	11.05, s	-	-
2	-	-	134.9	134.9
3	5.05, d ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	5.05, d ( <i>J</i> = 5.7 Hz)	53.6	53.6
5a	4.78, dd ( <i>J</i> = 12.6, 5.4 Hz)	4.78, dd ( <i>J</i> = 12.4, 5.4 Hz)	42.3	42.3
5b	2.98, td ( <i>J</i> = 12.6, 4.8 Hz)	2.98, td ( <i>J</i> = 12.4, 4.5 Hz)		
6a	2.82–2.62, m	2.80, m	20.7	20.6
6b	2.60, dd ( <i>J</i> = 15.0, 3.6 Hz)	2.60, dd ( <i>J</i> = 15.0, 14.0 Hz)		
7	-	-	108.6	108.6
8	-	-	126.9	126.9
9	7.37, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.37, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	117.5	117.5
10	6.97, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.97, t ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	118.6	118.6
11	7.05, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.07, t ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	120.9	120.8
12	7.33, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.33, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	111.2	111.2
13	-	-	135.8	135.8
14a	2.94–2.88, m	2.92, td ( <i>J</i> = 13.6, 6.5 Hz)	26.9	26.8
14b	2.26, d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	2.26, d ( <i>J</i> = 12.0 Hz)		
15	2.82–2.62, m	2.72, m	28.3	28.3
16	2.42, t ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	2.42, dd ( <i>J</i> = 5.0 Hz)	46.3	46.3
17	5.31–5.28, m	5.29, t ( <i>J</i> = 4.3 Hz)	91.0	91.0
18	1.45, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	1.46, d ( <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)	11.5	11.5
19	5.40, q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	5.40, q ( <i>J</i> = 6.7 Hz)	119.5	119.5
20	-	-	134.8	134.8
21a	4.64, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	4.64, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	60.3	60.3
21b	3.67, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	3.67, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)		
22	-	-	168.0	168.0
OH	6.54, d ( <i>J</i> = 3.0 Hz)	6.55, d ( <i>J</i> = 3.5 Hz)	-	-



naucleofficine III (61)

	experimental data	reported data <sup>[37a]</sup>	experimental data	reported data <sup>[37a]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (100 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)
N1	11.03, br s	11.02, br s	-	-
2	-	-	135.2	135.2
3	4.89, t ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	4.89, d ( <i>J</i> = 5.7 Hz)	52.3	52.2
5a	4.76, dd ( <i>J</i> = 11.4, 5.4 Hz)	4.75, dd ( <i>J</i> = 12.5, 5.5 Hz)	41.1	41.1
5b	2.94–2.88, m	2.93, td ( <i>J</i> = 12.5, 4.4 Hz)		
6a	2.82–2.62, m	2.82–2.77, m	20.2	20.2
6b	2.82–2.62, m	2.62–2.58, m		
7	-	-	108.0	108.0
8	-	-	126.6	126.6
9	7.39, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.39, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	117.6	117.6
10	6.97, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.97, t ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	118.6	118.6
11	7.06, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.04, t ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	121.0	120.9
12	7.33, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.33, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	111.1	111.1
13	-	-	136.0	136.0
14a	2.94–2.88, m	2.92, td ( <i>J</i> = 13.5, 6.4 Hz)	28.4	28.2
14b	2.07, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 5.4, 3.6 Hz)	2.07, dt ( <i>J</i> = 13.7, 3.9 Hz)		
15	2.82–2.62, m	2.74–2.70, m	28.7	28.7
16	2.45, t ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	2.46, dd ( <i>J</i> = 5.9 Hz)	47.6	47.6
17	5.31–5.28, m	5.30, t ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	92.4	92.4
18	1.60, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	1.60, d ( <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)	12.5	11.5
19	5.44, q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	5.43, q ( <i>J</i> = 6.7 Hz)	119.9	119.9
20	-	-	134.5	134.5
21a	4.16, d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	4.16, d ( <i>J</i> = 13.0 Hz)	66.4	66.3
21b	4.03, d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	4.03, d ( <i>J</i> = 13.0 Hz)		
22	-	-	167.8	167.8
OH	6.33, d ( <i>J</i> = 3.6 Hz)	6.33, d ( <i>J</i> = 4.6 Hz)	-	-

**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-nauclefiline (62):**

To a solution of a mixture of naucleofficines D and III (**60** and **61**, 7.8 mg, 0.023 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (310 μL, 0.074 M), TMSOTf (8.3 μL, 0.046 mmol, 2.0 equiv.) was added at –78 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. To the resulting mixture, additional TMSOTf (2.1 μL, 0.012 mmol, 0.5 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to afford (–)-nauclefiline (**62**, 6.7 mg, 0.021 mmol, 91%) as a yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-nauclefiline (**62**) were identical with reported data except optical rotation.<sup>[38]</sup>

**(–)-Nauclefiline (62)**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 116.

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>–1</sup>): 3566, 3256, 2958, 2923, 2855, 2090, 1746, 1711, 1646, 1581, 1459, 1428, 1366, 1345, 1321, 1305, 1271, 1261, 1234, 1222, 1174, 1139, 1081, 1027, 984, 922, 905, 871, 799, 771, 736, 681, 654, 619.

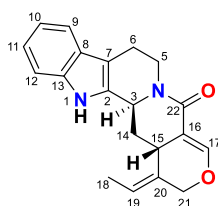
**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 321.1603, found: 321.1612.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> –29.7 (*c* 0.30, MeOH).

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 312 (0), 273 (+7.00), 254 (0), 243 (–2.81), 222 (–13.49), 210 (–10.57).

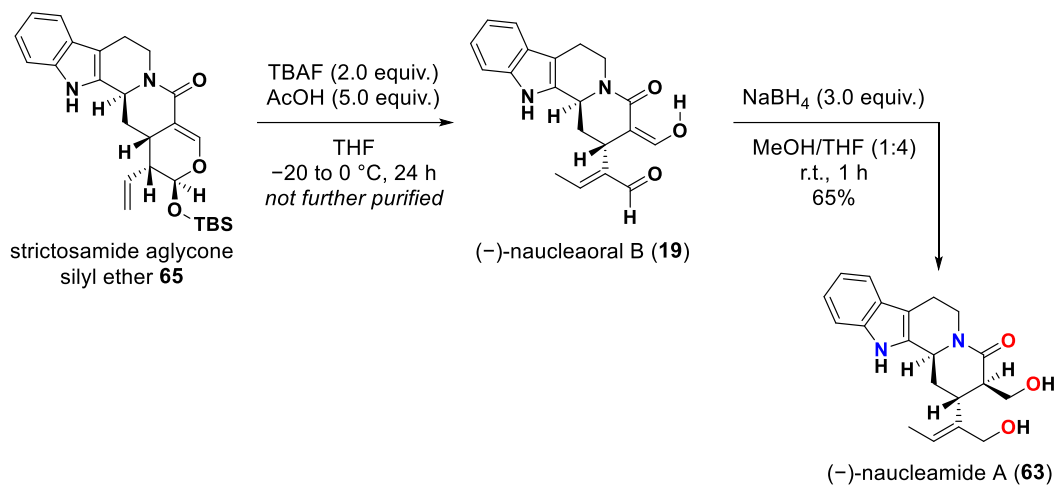
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 201, 226, 283, 291.





(-)-naucleifiline (**62**)

	experimental data	reported data <sup>[38b]</sup>	experimental data	reported data <sup>[38b]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)
N1	11.10, s	11.05, s	-	-
2	-	-	134.1	134.0
3	5.08, d ( <i>J</i> = 5.6 Hz)	5.07, d ( <i>J</i> = 5.7 Hz)	53.5	53.4
5a	4.83, dd ( <i>J</i> = 12.4, 5.2 Hz)	4.84, dd ( <i>J</i> = 12.3, 4.8 Hz)	41.7	41.7
5b	2.97, td ( <i>J</i> = 12.4, 4.4 Hz)	2.96, td ( <i>J</i> = 12.2, 4.4 Hz)		
6a	2.81–2.74, m	2.78, m	21.0	20.9
6b	2.69–2.60, m	2.65, m		
7	-	-	109.2	109.1
8	-	-	127.0	126.9
9	7.39, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.40, d ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	117.6	117.5
10	6.98, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	6.98, t ( <i>J</i> = 7.5 Hz)	118.7	118.6
11	7.07, t ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.06, t ( <i>J</i> = 8.1 Hz)	121.0	120.9
12	7.34, d ( <i>J</i> = 9.2 Hz)	7.36, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	111.2	111.2
13	-	-	135.9	135.9
14a	2.20, td ( <i>J</i> = 13.2, 6.8 Hz)	2.20, td ( <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz)	30.8	30.7
14b	2.69–2.60, m	2.65, m		
15	2.81–2.74, m	2.78, m	28.6	28.5
16	-	-	111.6	111.5
17	7.33, s	7.34, s	150.2	150.1
18	1.59, d ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	1.60, d ( <i>J</i> = 6.9 Hz)	13.0	12.9
19	5.66, q ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	5.65, q ( <i>J</i> = 6.9 Hz)	124.3	124.2
20	-	-	132.9	132.8
21a	4.35, d ( <i>J</i> = 11.6 Hz)	4.34, d ( <i>J</i> = 11.7 Hz)	69.6	69.5
21b	4.25, d ( <i>J</i> = 11.6 Hz)	4.24, d ( <i>J</i> = 11.7 Hz)		
22	-	-	163.7	163.7

**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-naucleamide A (63):**

To a solution of strictosamide aglycone silyl ether **65** (10.0 mg, 0.0222 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (222  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (6.3  $\mu$ L, 0.11 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (44.4  $\mu$ L, 0.444 mmol, 2.0 equiv.) were added at –20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 h at –20 °C. The resulting mixture was stirred for an additional 12 h at 0 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude materials in anhydrous THF (740  $\mu$ L, 0.03 M) and MeOH (185  $\mu$ L, 0.12 M), NaBH<sub>4</sub> (2.5 mg, 0.066 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) provided (–)-naucleamide A (**63**, 4.9 mg, 0.014 mmol, 65%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-naucleamide A (**63**) were identical with reported data.<sup>[39a]</sup>

**(–)-Naucleamide A (63)**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 118.

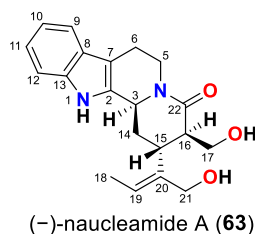
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 3210, 2915, 2883, 2857, 1748, 1606, 1577, 1452, 1430, 1344, 1303, 1265, 1221, 1158, 1073, 1044, 989, 972, 877, 815, 772, 739, 688, 645, 635, 620.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 363.1685, found: 353.1701.

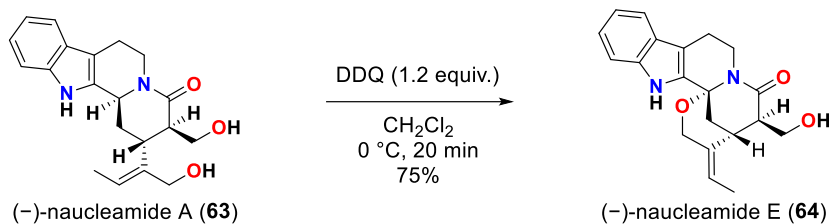
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> –116 (*c* 0.42, MeOH) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> –113].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 317 (0), 273 (+3.89), 245 (0), 240 (+0.88), 237 (0), 222 (–18.53), 209 (–4.20).

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm) 202, 225, 275, 282, 291.



	experimental data	reported data <sup>[39a]</sup>	experimental data	reported data <sup>[39a]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>1</sup> H NMR (500 or 600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (100 or 125 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
2	-	-	135.6	135.6
3	5.05, m	5.07, m	56.0	56.0
5a	4.97, ddd ( <i>J</i> = 12.0, 4.8, 1.8 Hz)	4.98, dd ( <i>J</i> = 12.2, 5.0 Hz)	44.7	44.7
5b	3.08, td ( <i>J</i> = 12.0, 4.2 Hz)	3.10, dt ( <i>J</i> = 12.2, 4.2 Hz)		
6a	3.04–2.98, m	3.02, m	22.9	22.9
6b	2.74, m	2.75, m		
7	-	-	111.2	111.2
8	-	-	129.3	129.3
9	7.44, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.44, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	119.5	119.5
10	7.03, ddd ( <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.2 Hz)	7.03, dd ( <i>J</i> = 7.9, 7.2 Hz)	120.8	120.8
11	7.11, ddd ( <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.2 Hz)	7.11, dd ( <i>J</i> = 8.1, 7.2 Hz)	123.2	123.2
12	7.35, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	7.34, d ( <i>J</i> = 8.1 Hz)	112.9	112.9
13	-	-	138.7	138.8
14a	2.58, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 11.4, 6.0 Hz)	2.60, ddd ( <i>J</i> = 14.1, 11.1, 5.9 Hz)	32.5	32.5
14b	2.41, dt ( <i>J</i> = 13.8, 3.6 Hz)	2.42, dt ( <i>J</i> = 14.1, 3.7 Hz)		
15	3.04–2.98, m	3.03, m	32.9	33.0
16	2.79, ddd ( <i>J</i> = 10.8, 5.4, 3.6 Hz)	2.81, ddd ( <i>J</i> = 10.6, 5.2, 3.8 Hz)	48.7	48.8
17a	3.91, dd ( <i>J</i> = 10.8, 3.6 Hz)	3.91, dd ( <i>J</i> = 11.0, 3.8 Hz)	62.9	62.9
17b	3.58, dd ( <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz)	3.59, dd ( <i>J</i> = 11.0, 5.2 Hz)		
18	1.59, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	1.60, d ( <i>J</i> = 6.9 Hz)	14.0	14.0
19	5.75, q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	5.75, q ( <i>J</i> = 6.9 Hz)	127.0	126.9
20	-	-	141.0	141.1
21a	4.14, s	4.15, s	66.0	64.8
21b	(2 H)	(2 H)		
22	-	-	175.0	175.0

**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-naucleamide E (64):**

Naucleamide E (**64**) was synthesized according to a previous report by Jia.<sup>[40]</sup> To a solution of (–)-naucleamide A (**63**, 6.0 mg, 0.018 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL, 0.06 M), DDQ (48 mg, 0.021 mmol, 1.2 equiv.) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0 °C. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  2:1:0.5) to afford (–)-naucleamide E (**64**, 4.5 mg, 0.013 mmol, 75%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (–)-naucleamide E (**64**) were identical with reported data.<sup>[39a]</sup>

(–)-Naucleamide E (**64**)

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see page 120.

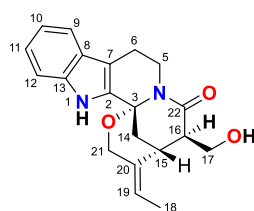
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2851, 1746, 1617, 1415, 1350, 1298, 1272, 1220, 1153, 1094, 1046, 1029, 1000, 964, 923, 856, 815, 772, 743, 689, 662, 619.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_3]^+$ : 361.1528, found: 361.1522.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  –48.5 ( $c$  0.51, MeOH) [lit.  $[\alpha]_{\text{D}}$  –40].

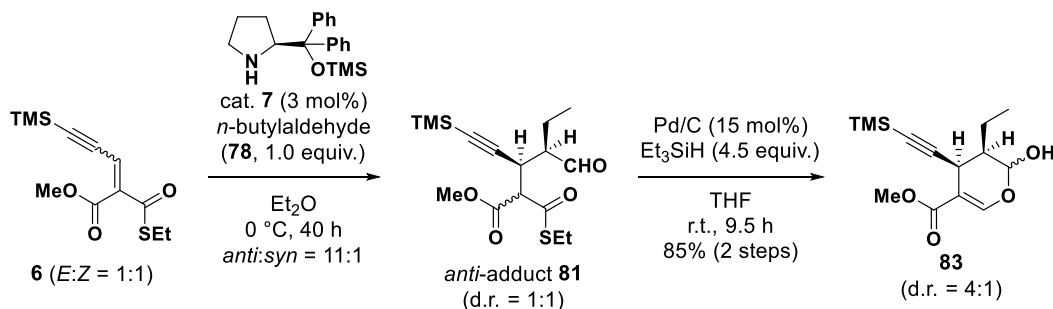
**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 278 (0), 232 (–15.01), 219 (0), 213 (+2.28), 207 (+1.25).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 201, 223, 275, 282, 291.

(-)-naucleamide E (**64**)

	experimental data	reported data <sup>[39a]</sup>	experimental data	reported data <sup>[39a]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>1</sup> H NMR (500 or 600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (100 or 125 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
2	-	-	134.6	135.0
3	-	-	84.4	84.2
5a	4.99, ddd ( <i>J</i> = 12.8, 5.2, 1.6 Hz)	4.99, ddd ( <i>J</i> = 12.8, 5.1, 1.4 Hz)	38.2	37.8
5b	3.14, ddd ( <i>J</i> = 12.8, 12.0, 4.0 Hz)	3.14, ddd ( <i>J</i> = 12.8, 12.2, 4.0 Hz)		
6a	2.88, ddd ( <i>J</i> = 15.6, 4.0, 1.2 Hz)	2.86, ddd ( <i>J</i> = 15.5, 4.0, 1.4 Hz)	23.0	22.7
6b	2.79, ddd ( <i>J</i> = 15.6, 12.0, 5.2 Hz)	2.77, ddd ( <i>J</i> = 15.5, 12.2, 5.1 Hz)		
7	-	-	111.7	111.1
8	-	-	127.9	127.7
9	7.51, dt ( <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz)	7.51, d ( <i>J</i> = 7.7 Hz)	120.4	120.2
10	7.05, ddd ( <i>J</i> = 7.6, 7.2, 1.2 Hz)	7.05, dd ( <i>J</i> = 7.7, 7.3 Hz)	120.9 or 121.0	120.7
11	7.16, ddd ( <i>J</i> = 8.0, 7.2, 1.2 Hz)	7.16, dd ( <i>J</i> = 8.1, 7.3 Hz)	124.2	124.0
12	7.37, dt ( <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz)	7.37, d ( <i>J</i> = 8.1 Hz)	113.3	113.0
13	-	-	139.0	138.6
14a	2.63, ddd ( <i>J</i> = 13.2, 3.6, 1.6 Hz)	2.63, dd ( <i>J</i> = 13.3, 4.7 Hz)	35.1	34.9
14b	2.30, dd ( <i>J</i> = 13.2, 2.8 Hz)	2.30, dd ( <i>J</i> = 13.3, 3.2 Hz)		
15	3.59, br t ( <i>J</i> = 3.2 Hz)	3.58, dd ( <i>J</i> = 4.7, 3.2)	30.7	30.5
16	2.57, dd ( <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz)	2.58, dd ( <i>J</i> = 8.7, 4.3 Hz)	52.7	52.5
17a	3.98, dd ( <i>J</i> = 11.2, 4.0 Hz)	3.98, dd ( <i>J</i> = 11.0, 4.3 Hz)	64.7	64.3
17b	3.84, dd ( <i>J</i> = 11.2, 8.8 Hz)	3.84, dd ( <i>J</i> = 11.0, 8.7 Hz)		
18	1.77, dd ( <i>J</i> = 6.8, 2.0 Hz)	1.77, d ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	13.0	12.7
19	5.54, q ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	5.54, q ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	120.9 or 121.0	120.7
20	-	-	138.0	137.1
21a	4.31, dt ( <i>J</i> = 13.6, 2.0 Hz)	4.30, d ( <i>J</i> = 13.7 Hz)	67.8	67.6
21b	4.16, d ( <i>J</i> = 13.6 Hz)	4.16, d ( <i>J</i> = 13.7 Hz)		
22	-	-	173.9	173.1

## Organocatalytic Michael reaction/Fukuyama reduction/spontaneous cyclization:



To a solution of an *E* and *Z* mixture of half thioester malonate derivative **6**<sup>[10]</sup> (500 mg, 1.85 mmol, 1.0 equiv.) and diphenylprolinol trimethyl silyl ether (18.0 mg, 0.0555 mmol, 0.03 equiv.) in Et<sub>2</sub>O (9.2 mL, 0.2 M), *n*-butylaldehyde (**78**, 167  $\mu$ L, 1.85 mmol, 1.0 equiv.) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 40 h at 0 °C. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure. Crude <sup>1</sup>H NMR revealed that *anti*-adduct **81** was the main product (diastereomer ratio of **81**; *anti:syn* = 11:1). The crude materials of **81** were solved to degassed THF (3.7 mL, 0.5 M), then 10% Pd/C (197 mg, 0.185 mmol, 0.10 equiv.) and Et<sub>3</sub>SiH (886  $\mu$ L, 5.55 mmol, 3.0 equiv.) were added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 4.5 h at room temperature whereafter an additional 10% Pd/C (98.4 mg, 0.0924 mmol, 0.05 equiv.) and Et<sub>3</sub>SiH (443  $\mu$ L, 2.77 mmol, 1.5 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. This was stirred for 5 h at room temperature before the addition of 1 M aqueous HCl (3.7 mL). The resulting mixture was stirred for a further 18 h at room temperature before filtration with a Celite pad eluted with EtOAc and partitioned between an EtOAc layer and an aqueous layer. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 5–20% EtOAc/*n*-hexane gradient) afforded two diastereomers of dihydropyran **83** (444.5 mg, 1.57 mmol, 85% over two steps, d.r. = 4:1) as a yellow waxy solid.

Compound **83** (diastereomer mixture; d.r. = 4:1)

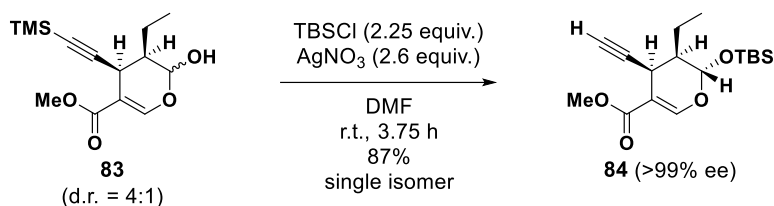
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 12.0, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.85–1.71 (m, 3H), 1.64–1.53 (m, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.14 (s, 9H), 0.12 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.9, 166.7, 153.3, 152.5, 107.2, 106.3, 104.0, 103.7, 97.1, 96.3, 90.1, 87.9, 51.7, 51.6, 42.2, 39.9, 26.8, 23.6, 21.6, 20.4, 11.4, 11.0, 0.17 (3C), 0.12 (3C).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3370, 2953, 1672, 1629, 1444, 1383, 1311, 1247, 1204, 1148, 1125, 1100, 1030, 1015, 981, 945, 908, 879, 835.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 305.1185, found: 305.1145.

**TBS protection and TMS deprotection of compound **83**:**



To a solution of two diastereomers of dihydropyran **83** (1.00 g, 3.54 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (11.8 mL, 0.3 M), AgNO<sub>3</sub> (782 mg, 4.60 mmol, 1.3 equiv.) and TBSCl (801 mg, 5.31 mmol, 1.5 equiv.) were added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under an Ar atmosphere. Additional AgNO<sub>3</sub> (391 mg, 2.30 mmol, 0.65 equiv.) and TBSCl (400 mg, 2.66 mmol, 0.75 equiv.) were then added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. Additional AgNO<sub>3</sub> (391 mg, 2.30 mmol, 0.65 equiv.) was then added under an Ar atmosphere and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluted with 20% EtOAc/*n*-hexane and the filtrate was added to saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed four times each with water and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 1% EtOAc/*n*-hexane) afforded **84** (1.0 g, 3.08 mmol, 87%) as a colorless oil. Enantiomeric excess was determined to be over 99% ee by HPLC analysis (Chiralcel OD-H column) (see page 123). Results for compound **84**: 1.5% *i*-PrOH/*n*-hexane, 0.500 mL/min; major enantiomer *t*<sub>R</sub> = 7.27 min, minor enantiomer *t*<sub>R</sub> = 8.30 min.

**Compound **84****

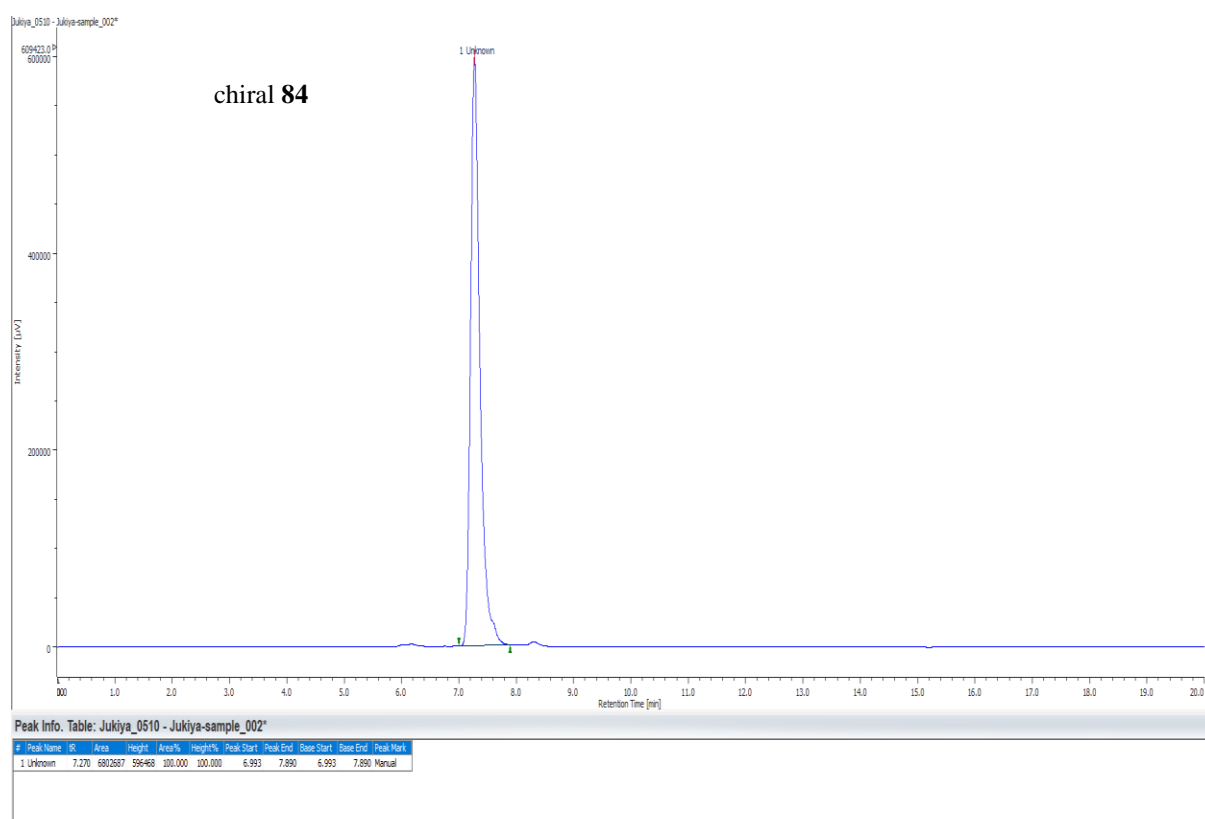
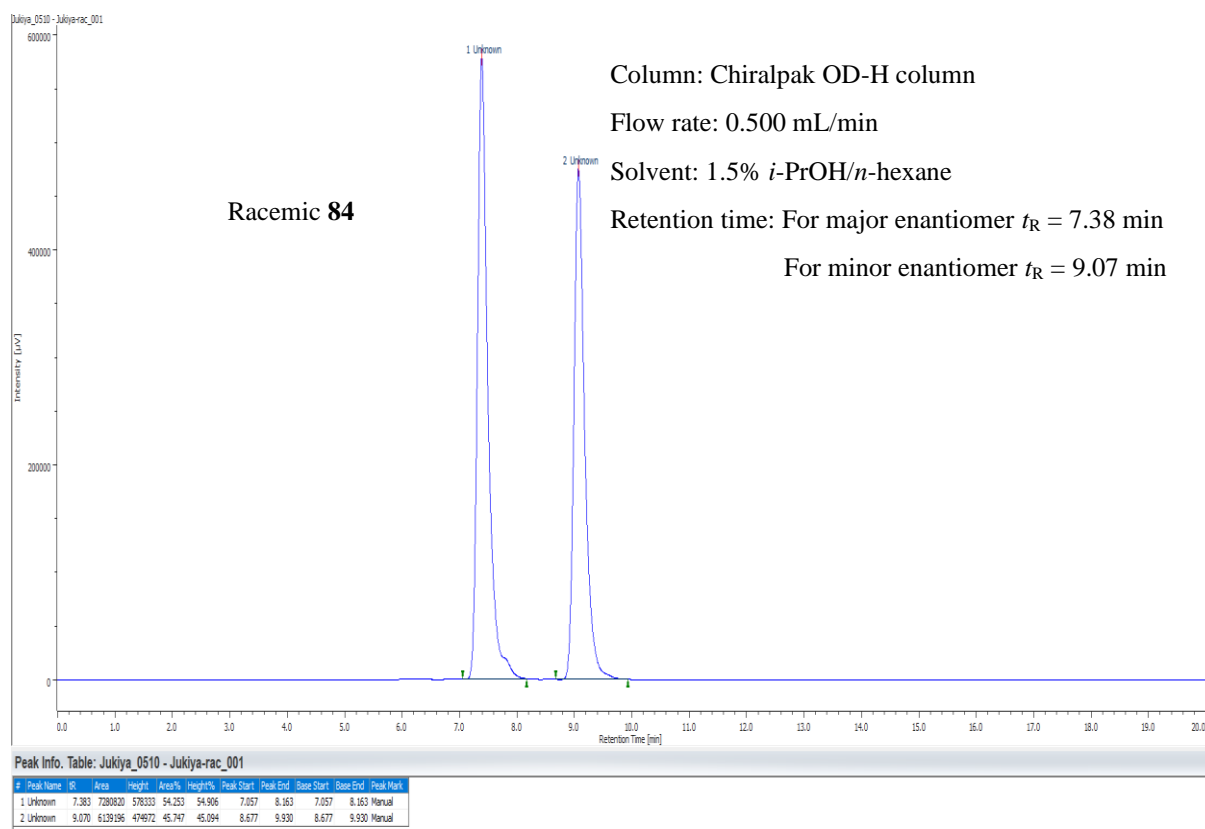
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.1, 153.9, 106.6, 97.6, 82.4, 71.4, 51.6, 42.5, 25.8, 20.3, 18.1, 11.1, -4.1, -5.1.

**IR** (ATR) *v*<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3315, 3269, 2954, 2931, 2883, 2858, 1714, 1639, 1462, 1437, 1392, 1298, 1254, 1228, 1167, 1130, 1088, 1001, 949, 924, 879, 837, 781, 764, 679, 663, 638, 617.

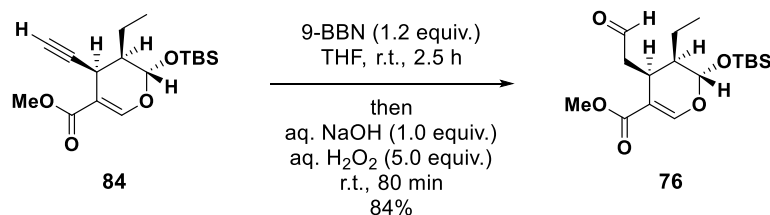
**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>Si]<sup>+</sup>: 347.1655, found: 347.1669.

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -235.6 (*c* 0.71, CHCl<sub>3</sub>).



Chiral HPLC chromatogram of **84**



**Synthesis of secologanin derivative 76:**

To a solution of alkyne **84** (1.00 g, 3.08 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (10.3 mL, 0.3 M), 9-BBN (1.0 M in THF solution, 7.40 mL, 3.70 mmol, 1.2 equiv.) was added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (1.0 mL) and then stirred for an additional 10 min. To the resulting mixture, 30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.57 mL, 15.4 mmol, 5.0 equiv.) and 1.0 M aqueous NaOH solution (3.08 mL, 3.08 mmol, 1.0 equiv.) were added at 0 °C. This reaction mixture was stirred for 80 min at room temperature under an Ar atmosphere. After the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography repeated three times (SiO<sub>2</sub>, 5–50% EtOAc/*n*-hexane gradient then 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) afforded secologanin derivative **76** (887 mg, 2.59 mmol, 84%) as a colorless oil.

**Secologanin derivative 76**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.76 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.30 (dt, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 2.48 (ddd, *J* = 15.2, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 15.2, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 1.74–1.59 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

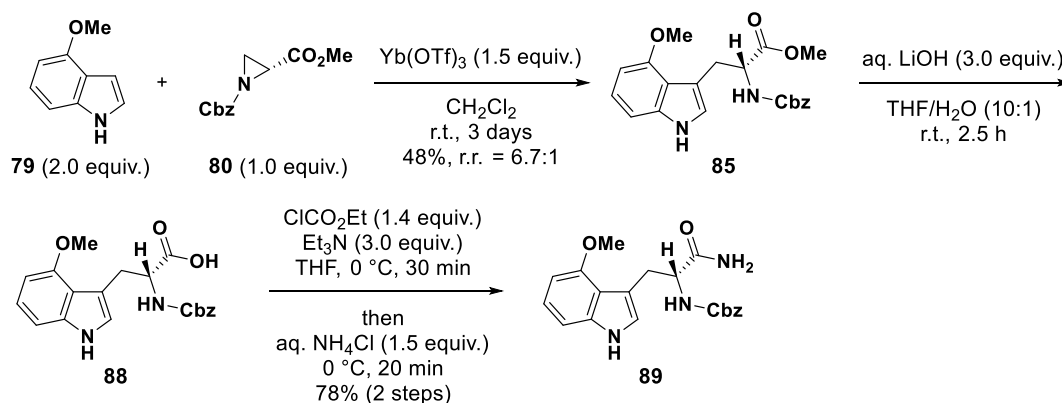
**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 201.6, 167.7, 154.0, 108.5, 96.4, 51.4, 45.1, 43.6, 26.8, 25.8, 19.3, 18.1, 11.5, –4.2, –5.1.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 2954, 2931, 2887, 2858, 1703, 1633, 1466, 1439, 1385, 1362, 1309, 1281, 1254, 1167, 1138, 1101, 1080, 1007, 918, 874, 837, 781, 675, 640.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>1</sub>]<sup>+</sup>: 365.1760, found: 365.1769.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> –141.1 (*c* 1.89, CHCl<sub>3</sub>).

**Coupling reaction of 4-methoxyindole (79) and aziridine 80:**



To a solution of known aziridine **80**<sup>[47]</sup> (1.00 g, 4.25 mmol, 1.0 equiv.) and 4-methoxyindole (**79**, 1.25 g, 8.5 mmol, 2.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL, 0.25 M),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (2.64 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv.) was added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature under an Ar atmosphere in the dark. To the resulting mixture, additional  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (1.32 g, 2.1 mmol, 0.5 equiv.) was added followed by stirring for a further 48 h at room temperature. The mixture was then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and the resulting mixture was filtered through a Celite pad eluted with  $\text{CHCl}_3$ . The filtrate was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 22–28%  $\text{EtOAc}/n\text{-hexane}$  gradient) provided an inseparable regioisomer mixture of **85** (780 mg, 2.04 mmol, r.r. = 6.7:1). To a solution of a mixture of **85** in aqueous THF ( $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  = 10:1, 34 mL, 0.06 M), 2 M aqueous  $\text{LiOH}$  (3.06 mL, 6.1 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature before quenching with 2 M aqueous  $\text{HCl}$  (pH 2). Brine was added to the resulting mixture and the aqueous layer was extracted three times with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Obtained crude materials were dissolved in anhydrous THF (40.8 mL, 0.05 M), then ethyl chloroformate (272  $\mu\text{L}$ , 2.9 mmol, 1.4 equiv.) and triethylamine (853  $\mu\text{L}$ , 6.12 mmol, 3.0 equiv.) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . To the resulting mixture was added 1.0 M aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3.06 mL, 3.06 mmol, 1.5 equiv.) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for an additional 20 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . It was then quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , and the aqueous layer was extracted three times with  $\text{EtOAc}$ . The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2–5%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  gradient) afforded amide **89** (607.5 mg, 1.65 mmol, 39% over three steps) as a white amorphous powder.

**Compound 89**

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  10.8 (br s, 1H), 7.34–7.19 (m, 5H), 7.03 (br s, 1H), 6.96–6.92 (m, 3H), 6.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.23 (dt,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (dt,  $J = 14.4, 3.6$  Hz, 1H), 2.98 (ddd,  $J = 14.4, 10.0, 3.2$  Hz, 1H).

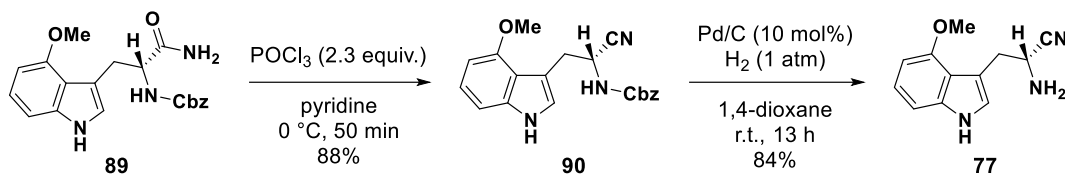
**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  174.2, 155.8, 154.1, 137.8, 137.1, 128.4, 127.7, 127.4, 122.2, 121.8, 117.0, 110.6, 105.0, 98.9, 65.2, 56.2, 55.1, 39.9, 39.8, 39.7, 39.5, 39.4, 39.2, 39.1, 29.3.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3448, 3338, 2945, 2480, 1674, 1620, 1589, 1525, 1502, 1423, 1356, 1313, 1257, 1153, 1095, 1039, 966, 910, 860, 775, 752, 735, 719, 694, 617.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_4]^+$ : 390.1430, found: 390.1435.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} +2.6$  ( $c$  0.31, MeOH).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 220, 265, 281, 291.

**Synthesis of (*R*)-4-methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**):**

To a solution of amide **89** (607.5 mg, 1.65 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous pyridine (11 mL, 0.15 M), phosphoryl chloride (355  $\mu\text{L}$ , 3.80 mmol, 2.3 equiv.) was added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 50 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . MeOH was added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to the resulting mixture and stirred for 10 min, followed by concentration under reduced pressure. The resulting mixture was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the organic layer was washed with 1 M aqueous NaOH three times, brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 1% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) gave a dehydrated compound **90** (510 mg, 1.46 mmol, 88%). To a solution of the dehydrated compound **90** (500 mg, 1.43 mmol, 1.0 equiv.) in degassed 1,4-dioxane (10.4 mL, 0.14 M), 10% Pd/C (152 mg, 0.143 mmol, 0.1 equiv.) was added at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was purged with a stream of hydrogen and the reaction mixture was stirred for 13 h at room temperature under a  $\text{H}_2$  atmosphere. The resulting mixture was filtered with a Celite pad eluted with  $\text{CHCl}_3$ . The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 60% EtOAc/*n*-hexane then 5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (*R*)-4-methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**, 260.0 mg, 1.21 mmol, 84%) as a pale-pink amorphous powder.

**(*R*)-4-Methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**)**

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.22 (br s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.52 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.18 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.93 (s, 3H), 3.33 (dd,  $J = 13.8, 7.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.27 (dd,  $J = 13.8, 7.2\text{ Hz}$ , 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.4, 138.2, 123.3, 122.6, 122.5, 117.0, 110.0, 104.9, 99.8, 55.3, 45.4, 33.6.

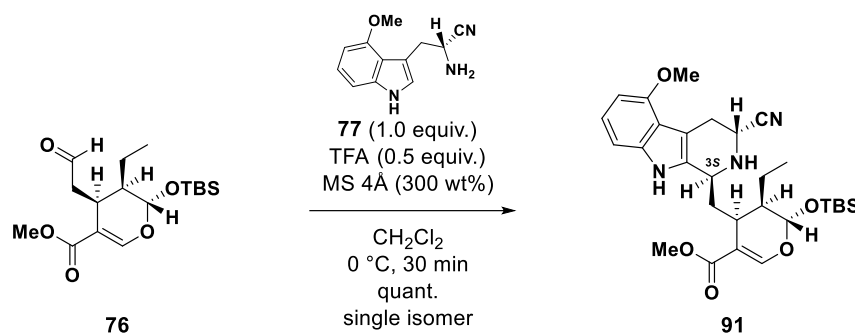
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3363, 3194, 2914, 1741, 1587, 1547, 1510, 1431, 1356, 1257, 1167, 1132, 1086, 1053, 955, 895, 852, 814, 683, 623.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}-\text{CN}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_1]^+$ : 189.1028, found: 189.1025.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-15.0$  ( $c$  1.96,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 220, 267, 281, 290.

**Diastereoselective Pictet-Spengler reaction using (*R*)-4-methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**) and secologanin aglycone derivative **76**:**



To a solution of secologanin derivative **76** (320 mg, 0.934 mmol, 1.0 equiv.), (*R*)-4-methoxy- $\alpha$ -cyanotryptamine (**77**, 201 mg, 0.934 mmol, 1.0 equiv.), and powdered MS 4Å (1 g, 300 w/w%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18.7 mL, 0.05 M), TFA (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 467  $\mu\text{L}$ , 0.467 mmol, 0.5 equiv.) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The resulting mixture was filtered through a cotton plug with  $\text{CHCl}_3$  and the filtrate was added to an excess amount of saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 15% EtOAc/*n*-hexane) afforded **91** (504.3 mg, 0.934 mmol, quantitative yield, single diastereomer) as a white amorphous powder.

**Compound 91**

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 4.2, 3.6$  Hz, 1H), 4.07 (ddd,  $J = 10.8, 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.35–3.29 (m, 2H), 2.97 (dt,  $J = 12.0, 4.2$  Hz, 1H), 1.79 (ddd,  $J = 12.6, 11.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.73–1.63 (m, 2H), 1.55 (td,  $J = 12.6, 2.4$  Hz, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

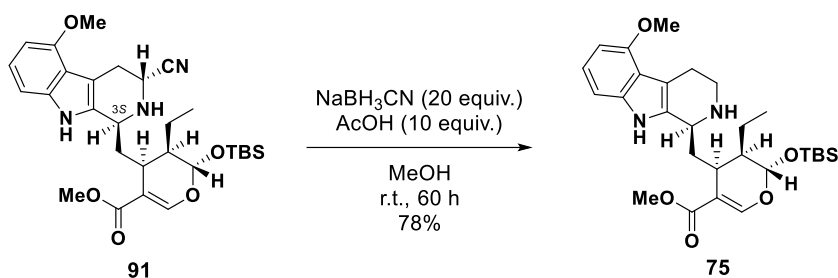
**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.3, 154.6, 154.4, 137.4, 132.4, 122.8, 120.0, 117.5, 109.0, 105.6, 104.3, 100.0, 97.2, 55.3, 52.2, 46.8, 44.4, 43.8, 36.9, 27.8, 26.9, 25.8, 20.2, 18.1, 11.1, –3.9, –4.9.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3328, 2928, 1688, 1630, 1572, 1509, 1463, 1437, 1384, 1357, 1312, 1279, 1254, 1207, 1167, 1137, 1102, 1029, 1018, 974, 938, 892, 871, 837.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}_1]^+$ : 540.2894, found: 540.2859.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  –230.1 ( $c$  0.85,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 225, 292.

**Reductive decyanation of compound **91**:**

Acetic acid (266  $\mu\text{L}$ , 4.63 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (582 mg, 9.26 mmol, 10 equiv.) were added to a solution of **91** (500 mg, 0.926 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.6 mL, 0.2 M) at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. To the resulting mixture, additional acetic acid (266  $\mu\text{L}$ , 4.63 mmol, 5.0 equiv.) and sodium cyanoborohydride (582 mg, 9.26 mmol, 10 equiv.) were added under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for a further 36 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at 0  $^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude materials were filtered through a short plug of amino silica gel ( $\text{SiO}_2\text{-NH}$ ), eluted with 5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ , to remove an excess amount of sodium cyanoborohydride. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 25% EtOAc/*n*-hexane then 20% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) afforded the 9-methoxystriectosidine derivative **75** (371.6 mg, 0.722 mmol, 78%, white amorphous powder) with 80.5 mg of starting material **91** (0.149 mmol, 16%).

**9-Methoxystriectosidine derivative **75****

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 4H), 1.92 (ddd,  $J = 13.8, 10.8, 3.6$  Hz, 1H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.52 (ddd,  $J = 13.8, 10.2, 3.6$  Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.3, 154.8, 154.6, 137.3, 133.6, 122.3, 117.5, 109.8, 108.6, 104.5, 99.9, 97.3, 55.4, 51.8, 50.5, 44.4, 42.1, 36.7, 28.0, 25.8, 24.2, 20.1, 18.1, 11.6, –4.0, –5.0.

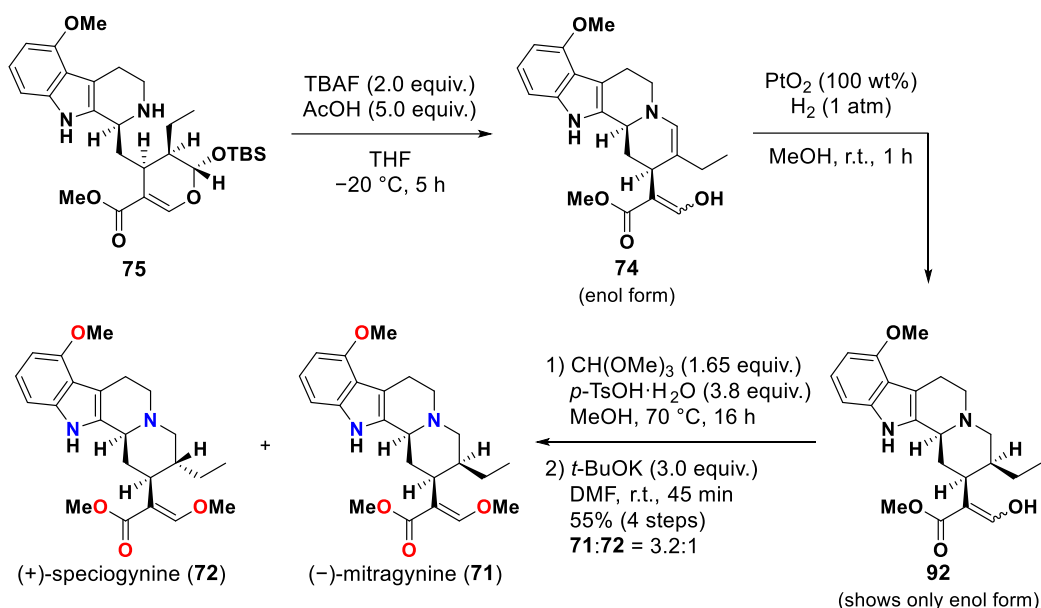
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2850, 1698, 1630, 1510, 1460, 1436, 1383, 1357, 1308, 1276, 1252, 1166, 1137, 1096, 1031, 1007, 975, 950, 927, 908, 872, 861, 836, 825.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_1]^+$ : 515.2941, found: 515.2955.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  –189.9 ( $c$  0.93,  $\text{CHCl}_3$ ).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 223, 292.

**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-mitragynine (71):**



To a solution of 9-methoxystictosidine derivative **75** (150 mg, 0.291 mmol, 1.0 equiv.) in degassed anhydrous THF (2.9 mL, 0.1 M), acetic acid (83.3  $\mu$ L, 1.46 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 583  $\mu$ L, 0.583 mmol, 2.0 equiv.) was added at –20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 h at –20 °C. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluted with 40% EtOAc/*n*-hexane. The residue of **74** was dissolved in degassed MeOH (14.6 mL, 0.02 M) to which added PtO<sub>2</sub> (150 mg, 100 wt%) at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was purged with a stream of hydrogen and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature under a H<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was filtered with a Celite pad with EtOAc, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue of **92** was dissolved in degassed MeOH (14.6 mL, 0.02 M) to which added CH(OMe)<sub>3</sub> (52.7  $\mu$ L, 0.481 mmol, 1.65 equiv.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (211 mg, 1.11 mmol, 3.8 equiv.), and the mixture was stirred at 70 °C for 16 h. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and was concentrated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude materials were dissolved in dry degassed DMF (5.8 mL, 0.05 M) to which added *t*-BuOK (98.1 mg, 0.874 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 45 min at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 25–45% EtOAc/*n*-hexane gradient then 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) afforded (–)-mitragynine (**71**, 48.7 mg, 0.122 mmol, 42% over four steps, yellow amorphous powder) and (+)-speciogynine (**72**, 15.2 mg, 0.0381 mmol, 13% over

four steps, yellow amorphous powder). All spectral data of the obtained (–)-mitragynine (**71**) and (+)-speciogynine (**72**) were identical to those of natural products. [75]

(–)-Mitragynine (**71**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 132.

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>–1</sup>): 3359, 2926, 1697, 1622, 1567, 1508, 1461, 1434, 1350, 1273, 1253, 1188, 1170, 1146, 1104, 1078, 1020, 977, 903, 885, 862.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 399.2284, found: 399.2291.

[ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> –103.1 (*c* 0.57, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> –126 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>)].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 320 (0), 291 (+2.27), 283 (+2.15), 273 (+2.45), 261 (0), 239 (–8.18), 229 (–7.33), 219 (–11.32), 206 (0).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 224, 292.

(+)-Speciogynine (**72**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 133.

**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>–1</sup>): 3363, 2931, 2846, 2796, 2736, 1699, 1633, 1568, 1508, 1460, 1434, 1355, 1335, 1317, 1276, 1252, 1222, 1187, 1144, 1102, 1013, 989, 915, 894, 862, 834, 810.

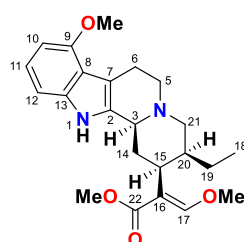
**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 399.2284, found: 399.2273.

[ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +17.0 (*c* 1.02, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +26.8 (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>)].

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 309 (0), 291 (2.93), 281 (3.56), 269 (4.47), 253 (3.36), 237 (9.55), 230 (0), 219 (–20.57), 203 (0).

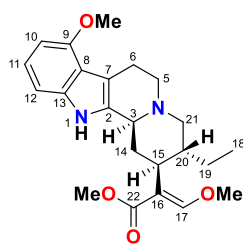
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 225, 291.





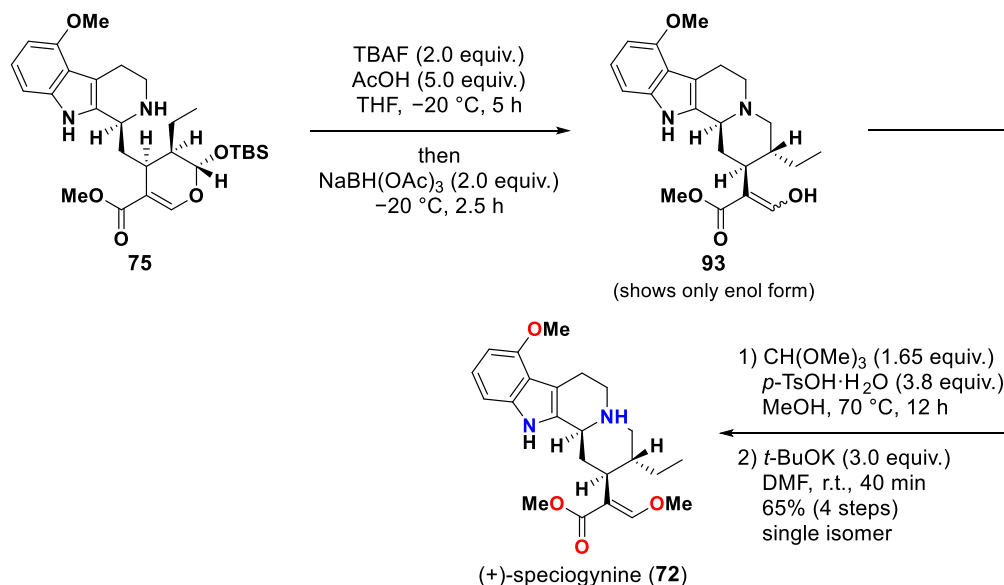
(-)-mitragynine (**71**)

	experimental data	reported data <sup>[75]</sup>	experimental data	reported data <sup>[75]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.71, br s	7.80, br s	-	-
2	-	-	133.7	133.7
3	3.18, br d ( <i>J</i> = 11.4 Hz)	3.13, br d ( <i>J</i> = 9.8 Hz)	61.4	61.2
5a	2.99–2.93, overlapped	2.95–2.89, overlapped	53.9	53.8
5b	2.57–2.45, overlapped	2.55–2.42, overlapped		
6a	3.13, m	3.09, m	24.0	23.9
6b	2.99–2.93, overlapped	2.95–2.89, overlapped		
7	-	-	108.0	107.9
8	-	-	117.8	117.7
9	-	-	154.7	154.5
10	6.45, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.44, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	99.9	99.8
11	6.99, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.98, dd ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	122.0	121.8
12	6.90, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.89, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	104.3	104.1
13	-	-	137.4	137.2
14a	2.57–2.45, overlapped	2.55–2.42, overlapped	30.0	30.0
14b	1.82–1.74, overlapped	1.80–1.73, overlapped		
15	3.06–3.02, overlapped	3.04–2.97, overlapped	40.0	39.9
16	-	-	111.6	111.5
17	7.43, s	7.42, s	160.7	160.5
18	0.87, t ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	0.86, dd ( <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)	13.0	12.9
19a	1.82–1.74, overlapped	1.80–1.73, overlapped	19.3	19.1
19b	1.20, m	1.19, m		
20	1.63, br d ( <i>J</i> = 11.4 Hz)	1.61, br d ( <i>J</i> = 11.3 Hz)	40.8	40.7
21a	3.06–3.02, overlapped	3.04–2.97, overlapped	57.8	57.8
21b	2.57–2.45, overlapped	2.55–2.42, overlapped		
22	-	-	169.4	169.2
9-OMe	3.87, s (3H)	3.87, s (3H)	55.5	55.3
17-OMe	3.73, s (3H)	3.71, s (3H)	61.7	61.5
22-OMe	3.71, s (3H)	3.70, s (3H)	51.5	51.3

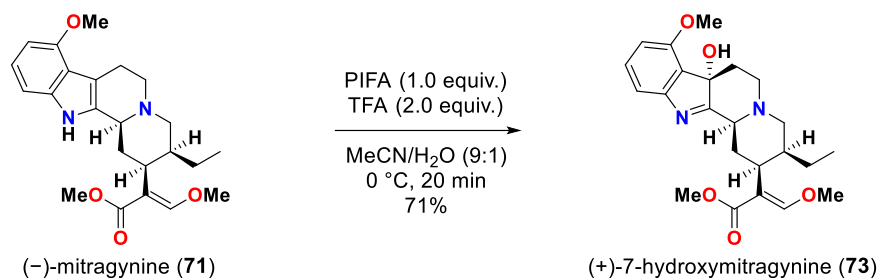


(+)-speciogynine (**72**)

	experimental data <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[75]</sup> <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	experimental data <sup>13</sup> C NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	reported data <sup>[75]</sup> <sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	7.73, br s	7.72, br s	-	-
2	-	-	133.2	133.2
3	3.24–3.14, overlapped	3.21, overlapped	60.5	60.4
5a	3.08, m	3.07, m	53.7	53.6
5b	2.58, td ( <i>J</i> = 11.6, 4.4 Hz)	2.57, ddd ( <i>J</i> = 11.4, 11.4, 4.4 Hz)		
6a	3.24–3.14, overlapped	3.21, overlapped	23.9	23.8
6b	3.00, dd ( <i>J</i> = 15.2, 4.4 Hz)	2.99, br d ( <i>J</i> = 15.9 Hz)		
7	-	-	107.9	107.8
8	-	-	117.7	117.6
9	-	-	154.6	154.5
10	6.45, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	6.45, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	99.8	99.7
11	6.99, t ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	6.99, dd ( <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz)	122.0	121.8
12	6.87, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	6.87, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	104.3	104.2
13	-	-	137.4	137.3
14a	1.96, br	1.96, br	33.8, br	33.8, br
14b	1.86, br	1.86, br		
15	2.27, br	2.26, br	38.9	38.8
16	-	-	111.7, br	111.7, br
17	7.36, br s	7.36, br s	160.1	159.9
18	0.86, t ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	0.86, dd ( <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz)	11.5, br	11.3, br
19a	1.43, br	1.43, br	24.5	24.4
19b	1.03, br	1.05, br		
20	2.61, overlapped	2.61, overlapped	40.1	40.0, br
21a	3.24–3.14, overlapped	3.15, dd ( <i>J</i> = 11.3, 3.4 Hz)	61.1	61.0
21b	2.06, t ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	2.05, br dd ( <i>J</i> = 11.3, 11.3 Hz)		
22	-	-	169.7, br	169.5, br
9-OMe	3.87, s (3H)	3.87, s (3H)	55.4	55.3
17-OMe	3.72, br s (3H)	3.72, br s (3H)	61.9, br	61.7, br
22-OMe	3.72, br s (3H)	3.72, br s (3H)	51.7, br	51.5, br

Bioinspired transformation; synthesis of (+)-speciogynine (**72**):

To a solution of 9-methoxystrictosidine derivative **75** (30.0 mg, 0.0583 mmol, 1.0 equiv.) in degassed anhydrous THF (580  $\mu\text{L}$ , 0.1 M), acetic acid (16.7  $\mu\text{L}$ , 0.291 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 117  $\mu\text{L}$ , 0.117 mmol, 2.0 equiv.) were added at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 h at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . To the resulting mixture, sodium triacetoxyborohydride (24.7 mg, 0.117 mmol, 2.0 equiv.) was added at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 2.5 h at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution, and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The resulting residue of **93** was dissolved in degassed MeOH (2.9 mL, 0.02 M), to which added  $\text{CH}(\text{OMe})_3$  (10.5  $\mu\text{L}$ , 0.0962 mmol, 1.65 equiv.) and  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (42.1 mg, 0.221 mmol, 3.8 equiv.), and then stirred at  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 12 h. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and then concentrated under reduced pressure. The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The crude materials were dissolved in dry degassed DMF (1.2 mL, 0.05 M) to which added  $t\text{-BuOK}$  (19.6 mg, 0.175 mmol, 3.0 equiv.) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 40 min at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with water and the aqueous layer was extracted five times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 45% EtOAc/*n*-hexane) afforded (+)-speciogynine (**72**, 15.2 mg, 0.0381 mmol, 65% over four steps).

**Synthesis of (+)-7-hydroxymitragynine (73):**

To a solution of freshly purified (-)-mitragynine (**71**, 30.0 mg, 0.0753 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (900  $\mu$ L, 0.08 M) and water (100  $\mu$ L, 0.75 M), TFA (11.5  $\mu$ L, 0.151 mmol, 2.0 equiv.) was added at 0 °C, and the reaction mixture was stirred for 5 min at 0 °C. PIFA (32.4 mg, 0.0753 mmol, 1.0 equiv.) was added to the stirred mixture at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0 °C, followed by quenching with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>-NH, 40% EtOAc/*n*-hexane) afforded (+)-7-hydroxymitragynine (**73**, 22.0 mg, 0.0531 mmol, 71%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of the obtained (+)-7-hydroxymitragynine (**73**) were identical to those of the natural product. <sup>[45a]</sup>

**(+)-7-Hydroxymitragynine (73)**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 136.

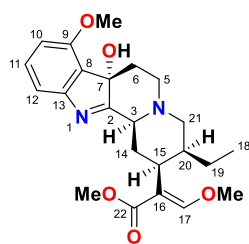
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3420, 2947, 2872, 2835, 2811, 2745, 1698, 1644, 1597, 1486, 1460, 1435, 1376, 1266, 1237, 1187, 1143, 1104, 1074, 1018, 989, 959, 935, 920, 870, 841.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 415.2233, found: 415.2256.

[ $\alpha$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> +62.5 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sup>23</sup><sub>D</sub> +47.9 (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>)].

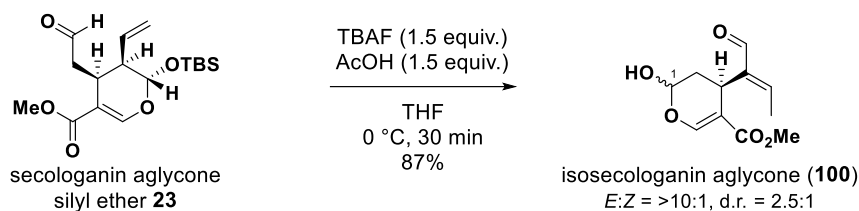
**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 344 (0), 305 (0.53), 282 (0), 258 (0.82), 243 (0), 229 (-1.13), 214 (0).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 220, 245, 307.



(+)-7-hydroxymitragynine (**73**)

	synthetic compound	natural compound <sup>[45a]</sup>	synthetic compound	natural compound <sup>[45a]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
N1	-	-	-	-
2	-	-	184.5	184.3
3	3.12, dd ( <i>J</i> = 10.8, 2.4 Hz)	3.12, dd ( <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz)	61.5	61.4
5a	2.85–2.76, m	2.84–2.75, m	50.1	50.0
5b	2.66–2.61, m	2.66–2.61, m		
6a	2.66–2.61, m	2.66–2.61, m	35.7	35.6
6b	1.74–1.63, m	1.73–1.60, m		
7	-	-	81.0	80.9
8	-	-	126.6	126.5
9	-	-	156.0	155.9
10	6.73, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	6.71, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	108.9	108.8
11	7.29, dd ( <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz)	7.27, dd ( <i>J</i> = 8.0, 8.0 Hz)	130.7	130.6
12	7.21, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.19, d ( <i>J</i> = 7.6 Hz)	114.2	114.1
13	-	-	155.0	155.0
14a	2.85–2.76, m	2.84–2.75, m	26.1	26.0
14b	1.88, dt ( <i>J</i> = 13.6, 3.0 Hz)	1.87, br d ( <i>J</i> = 13.7 Hz)		
15	3.01, ddd ( <i>J</i> = 13.6, 3.6, 3.6 Hz)	3.00, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 3.6, 3.6 Hz)	39.4	39.3
16	-	-	111.3	111.2
17	7.44, s	7.43, s	160.8	160.7
18	0.82, dd ( <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz)	0.82, dd ( <i>J</i> = 7.3, 7.3 Hz)	12.9	12.8
19a	1.74–1.63, m	1.73–1.60, m	19.0	18.9
19b	1.23, m	1.23, m		
20	1.62–1.57, m	1.61–1.57, m	40.5	40.4
21a	3.04, dd ( <i>J</i> = 11.6, 2.0 Hz)	3.03, dd ( <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz)	58.2	58.1
21b	2.48, dd ( <i>J</i> = 11.6, 2.8 Hz)	2.48, dd ( <i>J</i> = 11.2, 2.7 Hz)		
22	-	-	169.4	169.2
9-OMe	3.87, s (3H)	3.85, s (3H)	55.5	55.4
17-OMe	3.81, s (3H)	3.80, s (3H)	61.9	61.7
22-OMe	3.69, s (3H)	3.68, s (3H)	51.4	51.2

**Removal of TBS group in secologanin aglycone silyl ether **23**:**

To a solution of secologanin aglycone silyl ether **23** (100 mg, 0.294 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (3 mL, 0.1 M), acetic acid (AcOH, 25.2  $\mu\text{L}$ , 0.441 mmol, 1.5 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 441  $\mu\text{L}$ , 0.441 mmol, 1.5 equiv.) were added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 40% EtOAc/*n*-hexane) provided isosecologanin aglycone (**100**, 57.9 mg, 0.256 mmol, 87%,  $E:Z = >10:1$ , d.r. = 2.5:1) as a colorless oil.

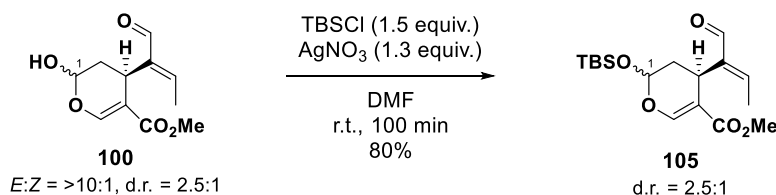
**Isosecologanin aglycone (**100**, diastereomer mixture at C1; d.r. = 2.5:1)**

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.62 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.46 (dd,  $J = 6.4, 4.0$  Hz, 1H), 5.36 (br d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.92–1.82 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  195.4, 195.1, 167.5, 167.3, 154.3, 153.3, 152.4 (2C), 144.4, 144.2, 107.5 (2C), 94.1, 92.3, 51.4, 51.3, 33.1, 32.0, 26.6, 24.6, 15.0, 14.9.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 2952, 2849, 2726, 1682, 1626, 1438, 1382, 1356, 1287, 1184, 1143, 1082, 913, 845.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NaO}_5]^+$ : 249.0739, found: 249.0734.

**TBS protection of isosecologanin aglycone (**100**):**

To a solution of two diastereomers of isosecologanin aglycone (**100**, 80.0 mg, 0.354 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (1.8 mL, 0.2 M), TBSCl (79.9 mg, 0.530 mmol, 1.5 equiv.) and AgNO<sub>3</sub> (78.1 mg, 0.460 mmol, 1.3 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 100 min at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of silica gel (SiO<sub>2</sub>) eluted with 40% EtOAc/*n*-hexane and the filtrate was added to saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted at once with EtOAc. The resulting organic layer was washed three times with water and then brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 12% EtOAc/*n*-hexane) afforded **105** (95.9 mg, 80%, 0.282 mmol, d.r. = 2.5:1) as a colorless oil.

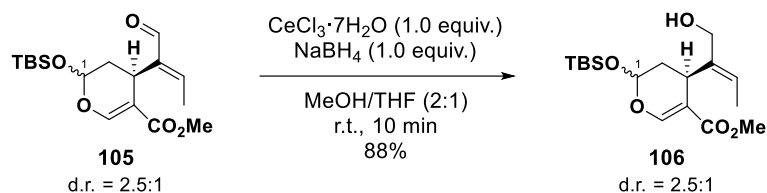
**Compound 105 (diastereomer mixture at C1; d.r. = 2.5:1)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (overlapped, 1H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.14 (s, 6H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.4, 194.1, 167.2, 166.9, 154.0, 152.5, 150.8 (2C), 145.0, 144.7, 108.4 (2C), 95.4, 92.4, 51.1, 51.0, 34.1, 33.3, 25.6 (6C), 24.1 (2C), 17.9 (2C), 14.7 (2C), −4.3, −4.5, −5.4 (2C).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>−1</sup>): 2952, 2932, 2889, 2857, 1709, 1689, 1630, 1467, 1438, 1402, 1386, 1362, 1287, 1255, 1186, 1155, 1127, 1079, 1006, 970, 950, 835.

**HRMS** (ESI) [M+Na]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>5</sub>Si]<sup>+</sup>: 363.1604, found: 363.1603.

**Luche reduction of compound **105**:**

To a solution of **105** (120 mg, 0.352 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.3 mL, 0.08 M) and THF (2.1 mL, 0.17 M),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (131 mg, 0.352 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{NaBH}_4$  (13.3 mg, 0.352 mmol, 1.0 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc/*n*-hexane) afforded alcohol **106** (105.9 mg, 0.309 mmol, 88%, d.r. = 2.5:1) as a colorless oil.

**Compound **106** (diastereomer mixture at C1; d.r. = 2.5:1)**

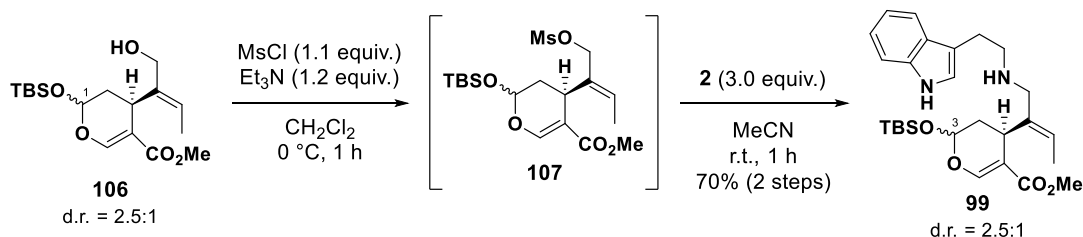
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.62 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.58 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.49 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J$  = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.04–3.93 (m, 4 H), 3.68–3.65 (m, 8H), 2.24 (br s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.92–1.89 (m, 3H), 1.69–1.66 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1 (2C), 154.2, 153.2, 140.5, 140.3, 124.5, 124.2, 108.8 (2C), 93.3, 92.9, 67.3, 59.6, 51.4 (2C), 35.2, 34.3, 27.7 (3C), 25.7 (3C), 18.1, 18.0, 13.4, 13.3, –4.3, –4.5, –5.3 (2C).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3423, 2952, 2931, 2892, 2858, 1710, 1628, 1467, 1437, 1389, 1283, 1256, 1184, 1153, 1129, 1081, 1001, 873, 942, 835.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{Na}_1\text{O}_5\text{Si}_1]^+$ : 365.1760, found: 365.1749.



**Mesylation/S<sub>N</sub>2 reaction of **106**:**

To a solution of **106** (105 mg, 0.307 mmol, 1.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL, 0.2 M),  $\text{Et}_3\text{N}$  (51.3  $\mu\text{L}$ , 0.368 mmol, 1.2 equiv.) and  $\text{MsCl}$  (26.1  $\mu\text{L}$ , 0.337 mmol, 1.1 equiv.) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution. The aqueous layer was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The resulting residue of mesylate **107** was dissolved in  $\text{MeCN}$  (3 mL, 0.1 M), then tryptamine (147 mg, 0.920 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. After filtration of the resulting solution, the residue was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 2–10%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  gradient) afforded **99** (104.4 mg, 0.215 mmol, 70% for 2 steps, d.r. = 2.5:1) as a white amorphous powder.

**Compound **99** (diastereomer mixture at C3; d.r. = 2.5:1)**

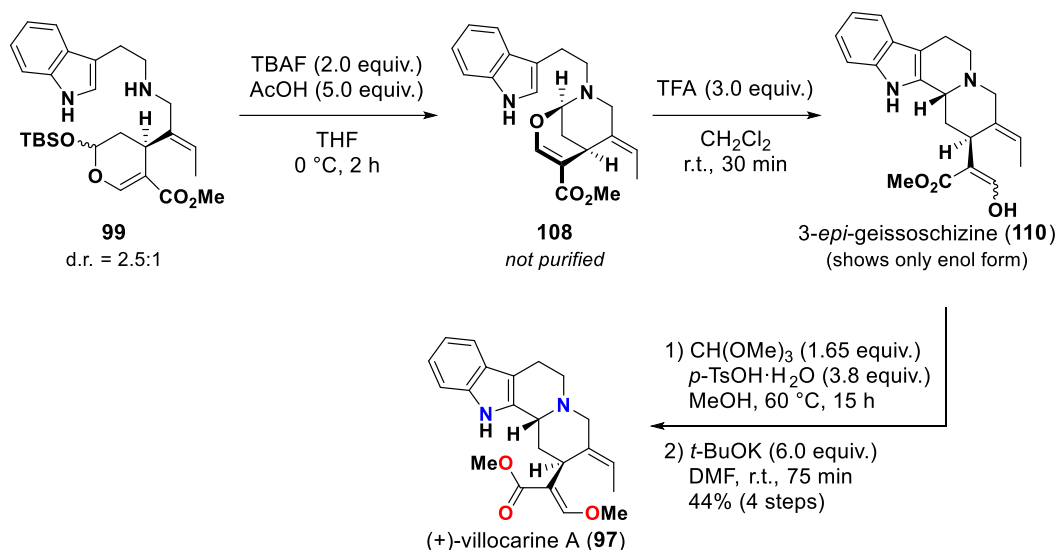
**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (br d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.18 (br t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.10 (br t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.48–5.44 (m, 3H), 5.23 (br d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 3.65–3.60 (m, 8H), 3.32 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 13.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.07 (d,  $J = 13.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.02–2.90 (m, 9H), 2.29 (m, 4H), 1.93–1.88 (m, 2H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.66–1.63 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.13–0.11 (m, 12H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.0, 167.7, 154.4, 153.4, 140.2, 138.5, 137.9, 136.5, 127.6, 127.5, 122.3, 122.2, 121.95, 121.85, 119.2 (2C), 119.0, 118.9, 113.8, 113.7, 112.5, 111.3, 108.6, 108.2, 93.5, 93.2, 58.2, 53.6, 51.3, 51.2, 49.5, 47.6, 34.9, 34.7, 34.1, 32.1, 29.8, 29.5, 28.9 (2C), 25.73 (3C), 25.67 (3C), 18.1, 18.0, 14.3, 13.1,  $-4.2$ ,  $-4.3$ ,  $-5.0$ ,  $-5.2$ .

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 2952, 2928, 2856, 1707, 1627, 1458, 1437, 1405, 1388, 1359, 1284, 1255, 1185, 1155, 1126, 1079, 1007, 966, 941, 835.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_1]^+$ : 485.2836, found: 485.2842.

**Bioinspired transformation; synthesis of (+)-villocarine A (97):**



To a solution of **99** (30.0 mg, 0.0619 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.05 M), AcOH (17.7  $\mu$ L, 0.309 mmol, 5.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 124  $\mu$ L, 0.124 mmol, 2.0 equiv.) were added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue of **108** was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL, 0.05 M) to which added TFA (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 186  $\mu$ L, 0.186 mmol, 3.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature before quenching with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The obtained product was a tautomeric mixture of 3-*epi*-geissoschizine (**110**), which exhibited complex <sup>1</sup>H NMR spectra (See **Figure 10** and reference 58). Thus, the resulting residue of 3-*epi*-geissoschizine (**110**) was dissolved in MeOH (3.1 mL, 0.02 M) to which added CH(OMe)<sub>3</sub> (11.2  $\mu$ L, 0.102 mmol, 1.65 equiv.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (44.7 mg, 0.235 mmol, 3.8 equiv.), then the mixture was stirred at 60 °C for 15 h. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The resulting residue of dimethoxy acetal was dissolved in dry degassed DMF (1.2 mL, 0.05 M) to which added *t*-BuOK (20.8 mg, 0.186 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. To the resulting mixture, additional *t*-BuOK (20.8 mg, 0.186 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted five times with

CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc) to afford (+)-villocarine A (**97**, 10.0 mg, 0.0273 mmol, 44% over 4 steps) as a yellow amorphous powder. All spectral data except for the optical rotation of provided (+)-villocarine (**97**) were identical to the reported data.<sup>[53]</sup>

(+)-Villocarine A (**97**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 143.

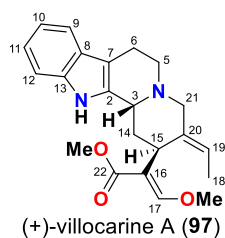
**IR** (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2920, 2849, 1700, 1628, 1556, 1436, 1370, 1330, 1238, 1143, 1094, 1011, 995, 956, 921.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 367.2022, found: 367.2025.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +64.6 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> -12 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>)].

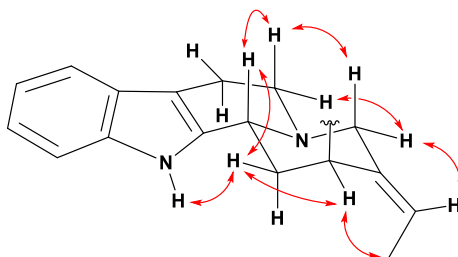
**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 313 (0), 297 (-1.04), 290 (-1.02), 270 (-2.19), 258 (0), 240 (7.33), 232 (0), 226 (-6.23), 219 (0), 205 (11.36).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 201, 208, 224, 243, 283, 290.

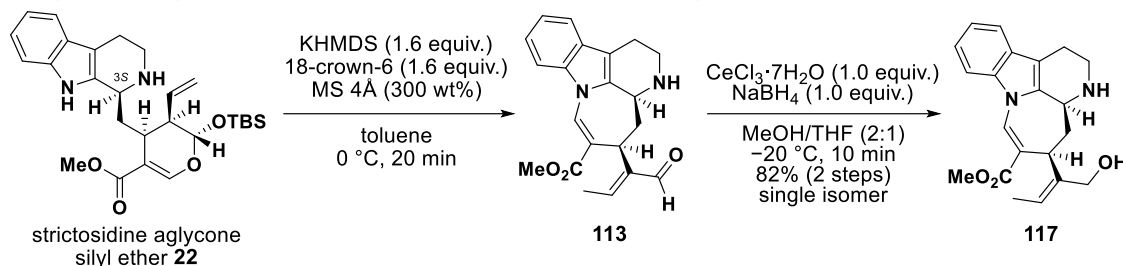


	experimental data	reported data <sup>[53]</sup>	experimental data	reported data <sup>[53]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)
N1	7.73, br s	7.71, s	-	-
2	-	-	134.6	134.8
3	3.61–3.56, m	3.69, dd ( <i>J</i> = 12.0, 2.0 Hz)	56.0	56.0
5 $\alpha$	3.09, ddd ( <i>J</i> = 11.4, 6.0, 1.2 Hz)	3.10, dd ( <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz)	52.4	52.5
5 $\beta$	2.63, td ( <i>J</i> = 11.4, 4.2 Hz)	2.65, ddd ( <i>J</i> = 11.0, 4.2 Hz)		
6 $\alpha$	3.01, dddd ( <i>J</i> = 15.0, 10.8, 6.0, 2.4 Hz)	3.00, m	21.3	21.4
6 $\beta$	2.73, ddt ( <i>J</i> = 15.0, 4.2, 1.2 Hz)	2.73, br d ( <i>J</i> = 15.0 Hz)		
7	-	-	108.5	108.3
8	-	-	127.4	127.3
9	7.46, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.45, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	118.2	118.0
10	7.07, ddd ( <i>J</i> = 7.8, 7.2, 1.2 Hz)	7.07, td ( <i>J</i> = 7.2, 1.0 Hz)	119.4	119.2
11	7.11, ddd ( <i>J</i> = 7.8, 7.2, 1.2 Hz)	7.11, td ( <i>J</i> = 7.2, 1.0 Hz)	121.4	121.1
12	7.28, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.28, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	110.9	110.7
13	-	-	136.3	136.0
14 $\alpha$	1.91, ddd ( <i>J</i> = 13.2, 12.0, 7.2 Hz)	1.90, ddd ( <i>J</i> = 13.4, 12.0, 7.2 Hz)	35.3	35.5
14 $\beta$	2.16, ddd ( <i>J</i> = 13.2, 2.4, 1.2 Hz)	2.19, br d ( <i>J</i> = 13.4 Hz)		
15	4.07, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	4.05, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	31.0	30.9
16	-	-	112.4	112.3
17	7.36, s	7.36, s	159.1	158.8
17-OMe	3.82, s (3H)	3.82, s (3H)	61.5	61.5
18	1.56, dd ( <i>J</i> = 6.6, 1.8 Hz)	1.55, dd ( <i>J</i> = 6.8, 1.7 Hz)	13.0	12.8
19	5.48, q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	5.45, q ( <i>J</i> = 6.8 Hz)	123.0	122.5
20	-	-	134.0	134.2
21 $\alpha$	3.35, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	3.35, br d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)	61.7	61.7
21 $\beta$	3.61–3.56, m	3.62, d ( <i>J</i> = 13.2 Hz)		
22	-	-	169.0	168.8
22-OMe	3.75, s (3H)	3.73, s (3H)	51.6	51.4

selected NOESY correlations



**Ring rearrangement/Luche reduction of strictosidine aglycone silyl ether **22**:**



To a solution of strictosidine aglycone silyl ether **22** (250 mg, 0.518 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (10.4 mL, 0.05 M), MS 4Å (750 mg, 300 w/w%) and 18-crown-6 (178.0 mg, 0.673 mmol, 1.3 equiv.) were added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 10 min at room temperature. KHMDS (0.5 M in toluene, 1.35 mL, 0.673 mmol, 1.3 equiv.) was added to the reaction mixture at 0 °C under an Ar atmosphere. After stirring the reaction mixture for 10 min at 0 °C, additional 18-crown-6 (41.1 mg, 0.155 mmol, 0.3 equiv.) and KHMDS (311 µL, 0.155 mmol, 0.3 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C before the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. After filtration of MS 4Å by a cotton plug eluted with EtOAc, the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure to obtain the crude mixture of **113**. To a solution of a crude mixture of **113** in MeOH (6.3 mL, 0.08 M) and THF (3.1 mL, 0.17 M), CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (193 mg, 0.518 mmol, 1.0 equiv.) and NaBH<sub>4</sub> (19.6 mg, 0.518 mmol, 1.0 equiv.) were added at -20 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 10 min at -20 °C under an Ar atmosphere. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography [SiO<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5:4.5:95)] afforded alcohol **117** (149.1 mg, 0.423 mmol, 82% for 2 steps, single isomer) as a pale-yellow amorphous powder.

**Compound **117****

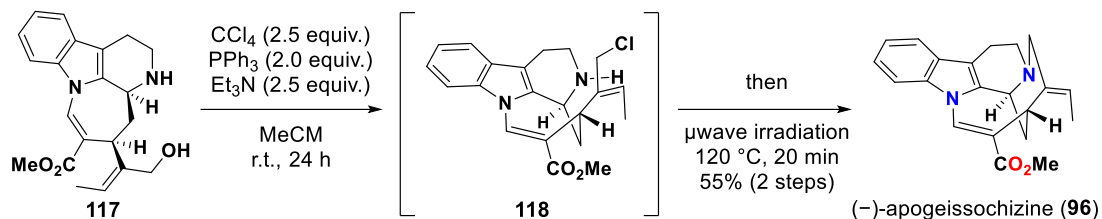
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.12 (dt, *J* = 12.0, 1.2 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (ddd, *J* = 12.8, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (ddd, *J* = 12.8, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 10.4, 12.0, 4.4 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.69 (ddt, *J* = 15.6, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.22–2.09 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.7, 142.0, 138.3, 136.9, 131.4, 128.6, 123.5, 123.2, 122.3, 118.8, 114.3, 113.4, 109.8, 67.9, 52.7, 52.2, 43.3, 39.3, 37.7, 22.4, 13.7.

**IR** (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3285, 2949, 2921, 2855, 1707, 1639, 1577, 1429, 1380, 1308, 1240, 1200, 1152, 1110, 1076, 1036, 998, 898, 822.

**HRMS** (ESI)  $[M+H]^+$ : Calculated for  $[C_{21}H_{25}N_2O_3]^+$ : 353.1865, found: 353.1880.

$[\alpha]^{25}_D -188.8$  (*c* 1.26,  $CHCl_3$ ).

**Synthesis of (–)-apogeissoschizine:**

To a solution of **117** (7.5 mg, 0.021 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous MeCN (425  $\mu\text{L}$ , 0.05 M),  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.4  $\mu\text{L}$ , 0.053 mmol, 2.5 equiv.),  $\text{CCl}_4$  (5.1  $\mu\text{L}$ , 0.053 mmol, 2.5 equiv.), and  $\text{PPh}_3$  (11.2 mg, 0.0426 mmol, 2.0 equiv.) were added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature under an Ar atmosphere and shading conditions. The reaction mixture was stirred for an additional 20 min at 120 °C under microwave irradiation condition. To the resulting mixture, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at room temperature, and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) afforded (–)-apogeissoschizine (**96**, 3.9 mg, 0.012 mmol, 55% for 2 steps) as a pale-yellow amorphous powder. The structure of (–)-apogeissoschizine (**96**) was determined by measuring the spectral data, including that of 2D NMR.

**(–)-Apogeissoschizine (96)**

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see page 147.

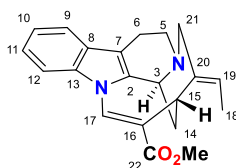
**IR (ATR)**  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2942, 2921, 2867, 2777, 1700, 1629, 1476, 1452, 1427, 1369, 1341, 1294, 1235, 1213, 1152, 1122, 1089, 1055, 1006, 965, 901, 868, 820.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ : 335.1760, found: 335.1759.

$[\alpha]_D^{26}$   $-317.0$  ( $c$  0.41, MeOH).

**CD** (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 372 (0), 326 ( $-39.40$ ), 296 (0), 290 (5.12), 285 (0), 274 ( $-24.83$ ), 259 (0), 253 (4.05), 247 (0), 239 ( $-8.79$ ), 233 (0), 206 (83.5).

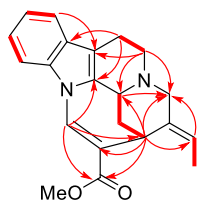
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 203, 223, 278, 323.



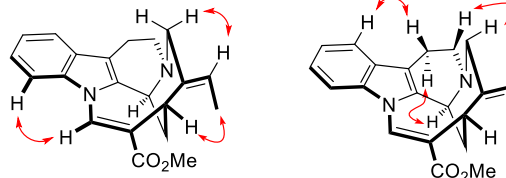
(-)-apogeissochizine (**96**)

	experimental data <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz)	reported data <sup>[76]</sup> <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)	experimental data <sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz)
2	-	-	140.5
3	4.10, br t ( <i>J</i> = 4.2 Hz)	4.04, br s	53.6
5 $\alpha$	3.61, ddd ( <i>J</i> = 13.2, 10.2, 2.4 Hz)		50.4
5 $\beta$	2.30, dt ( <i>J</i> = 13.2, 8.4 Hz)		
6 $\alpha$	2.63–2.58, m		20.5
6 $\beta$	3.12, ddd ( <i>J</i> = 16.2, 10.2, 2.4 Hz)		
7	-	-	116.8
8	-	-	128.1
9	7.51, d ( <i>J</i> = 7.2 Hz)		118.2
10	7.25, t ( <i>J</i> = 7.2 Hz)		122.6
11	7.28, dd ( <i>J</i> = 7.8, 7.2 Hz)		122.9
12	7.60, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)		111.3
13	-	-	138.7
14a	2.67, dt ( <i>J</i> = 13.8, 1.8 Hz)		32.2
14b	2.39, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 6.0, 4.2 Hz)		
15	4.35, d ( <i>J</i> = 6.0 Hz)	4.32, d	31.1
16	-	-	115.9
17	8.36, s	8.30, s	134.6
18	1.78, dd ( <i>J</i> = 7.2, 1.2 Hz)	1.76, d ( <i>J</i> = 7 Hz)	13.4
19	5.41, q ( <i>J</i> = 7.2 Hz)	5.36, q ( <i>J</i> = 7 Hz)	124.1
20	-	-	133.3
21 $\alpha$	2.65, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)		57.9
21 $\beta$	2.59, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)		
22	-	-	168.9
OMe	3.80, s (3H)	3.76, s (3H)	52.1

Selected COSY and HMBC correlations



Selected NOESY correlations

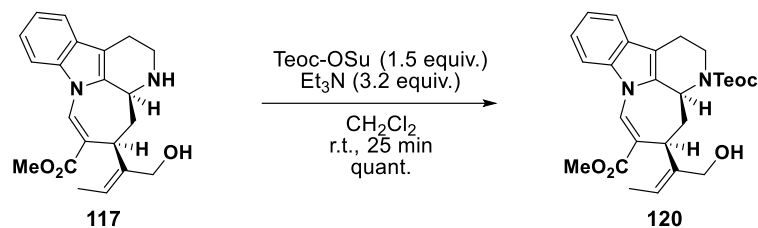


NOESY correlations suggest C-ring exists as boat form, and D-ring exists as chair form.



### Alternative synthetic pathway of (-)-apogeissoschizine (96)

### Teoc protection of alcohol 117:



To a solution of **117** (75.0 mg, 0.213 mmol, 1.0 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL, 0.2 M), Et<sub>3</sub>N (89.0 μL, 0.688 mmol, 3.2 equiv.) and *N*-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyloxy]succinimide (Teoc-OSu, 82.8 mg, 0.319 mmol, 1.5 equiv.) were added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 25 min at room temperature under an Ar atmosphere. To the resulting mixture, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at room temperature, and the aqueous layer was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/*n*-hexane) afforded **120** (105.7 mg, 0.213 mmol, quantitative yield) as a colorless amorphous powder.

### Compound 120

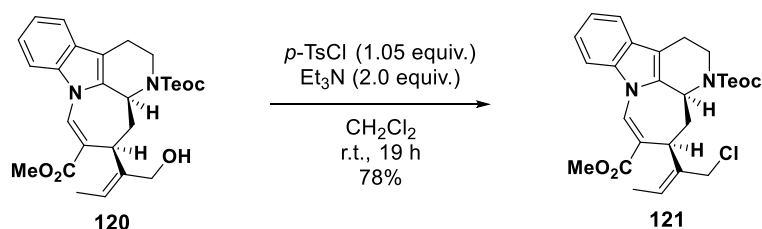
**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.34 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (br t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.32–4.23 (m, 2H), 4.06 (br s, 1H), 4.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.03 (br s, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.27 (br s, 2H), 1.68 (br s, 2H), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (br s, 2H), 0.07 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.3, 155.7, 141.4, 136.8, 136.2 (br), 130.8, 128.0, 123.6, 123.2, 122.3, 118.8, 115.1 (br), 112.2 (br), 109.9, 67.2, 64.2, 52.2, 50.6, 39.1 (br), 38.7, 37.2 (br), 21.7 (br), 18.1 (br), 13.5, −1.38 (3C)

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3460, 2952, 2902, 2864, 1810, 1787, 1740, 1695, 1641, 1578, 1430, 1380, 1328, 1304, 1234, 1205, 1151, 1088, 1067, 1042, 984, 937, 901, 857, 836.

**HRMS** (ESI)  $[M+Na]^+$ : Calculated for  $[C_{27}H_{36}N_2NaO_5Si]^+$ : 519.2291, found: 519.2283.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 68.0 \text{ (} c \text{ 0.72, CHCl}_3 \text{)}.$$

**Chlorination of alcohol **120**:**

To a solution of alcohol **120** (165 mg, 0.332 mmol, 1.0 equiv.) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (92.6  $\mu\text{L}$ , 0.664 mmol, 2.0 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (830  $\mu\text{L}$ , 0.4 M),  $p\text{-TsCl}$  (66.5 mg, 0.349 mmol, 1.05 equiv.) was added at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 19 h at room temperature under an Ar atmosphere. To the resulting mixture, saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution was added at room temperature, and the aqueous layer was extracted three times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 7%  $\text{EtOAc}/n\text{-hexane}$ ) afforded **121** (133.5 mg, 0.259 mmol, 78%) as a colorless amorphous powder.

**Compound **121****

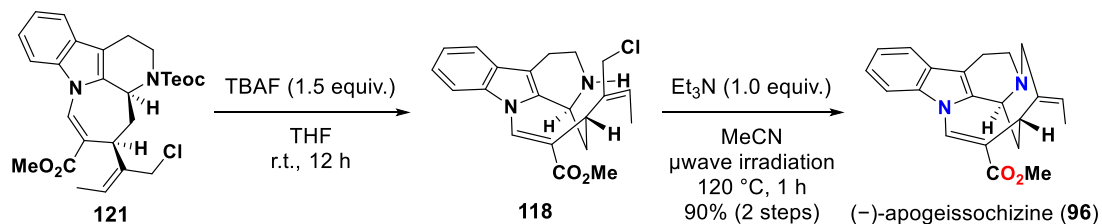
**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.35 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.50 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.68 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.33–4.08 (m, 4H), 3.97 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04 (br dt,  $J = 11.4$ , 6.0 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.40–2.35 (m, 2H), 1.86 (br s, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.9, 155.7, 138.1, 136.8, 136.3 (br), 131.2, 128.1, 128.0, 123.2, 122.3, 118.8, 114.7 (br), 112.5 (br), 110.0, 64.2, 52.1, 50.4, 39.5 (br), 39.0 (br), 37.8 (br), 29.8, 21.7 (br), 18.2 (br), 13.9,  $-1.4$  (3C).

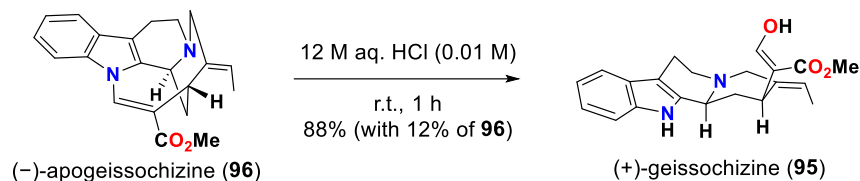
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2951, 2927, 2355, 1741, 1698, 1642, 1577, 1432, 1380, 1331, 1305, 1244, 1193, 1171, 1148, 1099, 1069, 1039, 975, 937, 901, 858, 835.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : Calculated for  $[\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_1]^+$ : 515.2133, found: 515.2145.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29.2$  ( $c$  1.53,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Teoc deprotection/cyclization:**

To a solution of **121** (40.0 mg, 0.0777 mmol, 1.0 equiv.) in THF (780  $\mu$ L, 0.1 M), TBAF (1.0 M in THF, 117  $\mu$ L, 0.117 mmol, 1.5 equiv.) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature under an Ar atmosphere. To the resulting mixture, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at room temperature, and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue of **118** was dissolved in MeCN (1.55 mL, 0.05 M) to which added Et<sub>3</sub>N (108  $\mu$ L, 0.777 mmol, 1.0 equiv.), then the mixture was stirred at 120 °C for 1 h under microwave irradiation condition. To the resulting mixture, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution was added at room temperature, and the aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) afforded **(-)-apogeissoschizine (96)**, 23.5 mg, 0.0703 mmol, 90% for 2 steps) as a pale-yellow amorphous powder.

**Bioinspired transformation; synthesis of (+)-geissoschizine (95):**

(-)-Apogeissoschizine (**96**, 21.0 mg, 0.0628 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 12 M aqueous HCl (6 mL, 0.01 M), and the resulting solution was allowed to stand for 1 hour at room temperature under an Ar atmosphere. The resulting mixture was added to an excess amount of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution at 0 °C, and the aqueous layer was extracted three times with CHCl<sub>3</sub>. The combined organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 80% EtOAc/*n*-hexane) afforded (+)-geissoschizine (**95**, 19.5 mg, 0.0553 mmol, 88%) and 2.5 mg of (-)-**96** as a pale-yellow amorphous powder respectively. All spectral data of the provided (+)-geissoschizine (**95**) were identical to the reported data.<sup>[55c, 77]</sup>

**(+)-Geissoschizine (95)**

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 152.

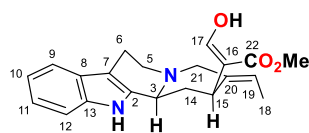
IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3339, 2918, 2851, 1741, 1645, 1469, 1451, 1433, 1408, 1378, 1338, 1324, 1303, 1281, 1236, 1182, 1115, 1084, 1059, 1006, 991, 964, 923, 892, 856, 837.

HRMS (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: Calculated for [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 353.1865, found: 353.1879.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> +104.1 (*c* 0.54, EtOH) [lit. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +109 (*c* 0.58)].

CD (0.3 mM, MeOH, 23 °C)  $\lambda$  (nm) ( $\Delta\epsilon$ ): 314 (0), 259 (14.81), 244 (12.27), 238 (13.33), 229 (0), 219 (-21.69).

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 203, 224, 269, 282, 290.



(+)-geissochizine (95)

	experimental data	reported data <sup>[77]</sup>	experimental data	reported data <sup>[77]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 600 MHz)	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 150 MHz)	<sup>13</sup> C NMR (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz)
N1	8.25, br s	7.91, br s	-	-
2	-	-	132.9	132.8
3	3.85, dd like ( <i>J</i> = 11.4, 6.0 Hz)	3.85, dd like ( <i>J</i> = 11.6, 6.2 Hz)	53.7	53.5
5 $\alpha$	2.72, ddd ( <i>J</i> = 11.4, 11.4, 3.6 Hz)	2.72, ddd ( <i>J</i> = 11.7, 11.7, 4.1 Hz)	50.6	50.5
5 $\beta$	3.22, dd ( <i>J</i> = 11.4, 5.4 Hz)	3.21, dd ( <i>J</i> = 11.7, 5.4 Hz)		
6 $\alpha$	3.07, dddd ( <i>J</i> = 15.6, 11.4, 5.4, 1.8 Hz)	3.07, dddd ( <i>J</i> = 15.6, 11.7, 5.4, 2.2 Hz)	20.5 (br)	20.4
6 $\beta$	2.83, dd ( <i>J</i> = 15.6, 3.6 Hz)	2.82, dd like ( <i>J</i> = 15.6, 4.1 Hz)		
7	-	-	107.7	107.7
8	-	-	126.6	126.5
9	7.48, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.48, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	118.4	118.3
10	7.11, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.11, td ( <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz)	119.9 (br)	119.7
11	7.16, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.16, td ( <i>J</i> = 8.0, 1.1 Hz)	122.2 (br)	122.1
12	7.30, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.31, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	111.1 (br)	110.9
13	-	-	136.6	136.5
14 $\alpha$	2.68, br td ( <i>J</i> = 13.8, 6.0 Hz)	2.65, ddd ( <i>J</i> = 13.7, 11.3, 6.2 Hz)	33.9	33.8
14 $\beta$	2.10, ddd ( <i>J</i> = 13.8, 11.4, 1.2 Hz)	2.10, ddd ( <i>J</i> = 13.7, 11.6, 1.5 Hz)		
15	4.51, d ( <i>J</i> = 11.4 Hz)	4.51, dd ( <i>J</i> = 11.3, 1.5 Hz)	27.8	27.7
16	-	-	108.2	108.2
17	7.89, s	7.85, s	161.7	161.2
18	1.82, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	1.82, dd ( <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz)	13.4 (br)	13.1
19	5.42, br q ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	5.41, br q ( <i>J</i> = 6.9 Hz)	122.0	121.8
20	-	-	133.3	133.2
21 $\alpha$	3.19, d ( <i>J</i> = 13.8 Hz)	3.18, d ( <i>J</i> = 13.4 Hz)	59.2	59.1
21 $\beta$	3.96, dt ( <i>J</i> = 13.8, 2.4 Hz)	3.96, dt ( <i>J</i> = 13.4, 2.4 Hz)		
22	-	-	170.7	170.4
OMe	3.71, s (3H)	3.69, s (3H)	51.3	51.2

## 計算科学の部

The geometry optimizations were carried out using the DFT method, where the  $\omega$ B97-XD (for **95** and **96**) and B3LYP (for **97**) functional were used for the exchange-correlation term. Analytical vibrational frequency computations at the optimized structure were then performed to confirm that the optimized structure was at an energy minimum. The 6-31G(d,p) basis sets were employed in these calculations. The calculations were performed using the Gaussian16 program.<sup>[78]</sup>

(+)-Geissoschizine (**95**)

Zero-point correction = 0.424927 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.447951

Thermal correction to Enthalpy = 0.448895

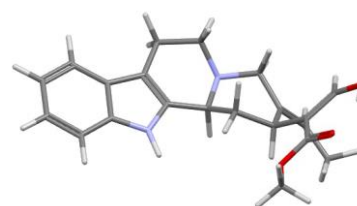
Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.371967

Sum of electronic and zero-point Energies = -1149.112198

Sum of electronic and thermal Energies = -1149.089173

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1149.088229.

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1149.165157



(+)-geissoschizine (**95**)

## Cartesian Coordinates

C	0.46730600	-0.75063600	-0.53219800
N	0.33285900	-2.13384300	-0.04146500
C	-0.58997200	0.17977600	0.08449800
C	-1.97771700	-0.20428100	-0.47860200
C	-2.02985400	-1.71566200	-0.67296800
C	-1.07034100	-2.49152600	0.19195000
C	1.12586300	-2.44980600	1.14378200
C	2.62491500	-2.31055200	0.88664700
C	2.87181200	-0.96684500	0.28468400
C	1.86948600	-0.28147500	-0.33024900
C	-3.11020700	0.34354000	0.37278900
C	-3.93079700	-0.45022200	1.11045200
C	-3.90571700	-1.68459000	-2.37535600
C	-2.85799000	-2.33096500	-1.52048800
O	-4.91067300	-0.04568600	1.89997900
C	-3.35574300	1.77918000	0.43359500
O	-4.21958100	2.31225200	1.13189500

O	-2.56411500	2.50665300	-0.36688500
C	4.04947700	-0.14669400	0.20999000
C	3.67942400	1.03685400	-0.47298900
N	2.34278500	0.93095400	-0.79119400
C	5.37037700	-0.29058700	0.65361800
C	6.27612500	0.72824500	0.40957000
C	5.88759900	1.89511200	-0.27193200
C	4.58779100	2.06671500	-0.72076100
C	-2.78938900	3.91624500	-0.34323800
H	0.27703100	-0.78095300	-1.61741400
H	-0.38100500	1.23007600	-0.13394100
H	-0.57011400	0.07434200	1.17574900
H	-2.05318200	0.26171700	-1.46874700
H	-1.34426900	-2.28818100	1.24764200
H	-1.19538700	-3.56954300	0.03932100
H	0.84563600	-1.81198000	2.00531100
H	0.88757000	-3.48153800	1.42357000
H	3.16721600	-2.42799500	1.83174900
H	2.96202500	-3.11092100	0.21695800
H	-3.82954000	-1.53154500	1.07893400
H	-4.90249300	-2.04538100	-2.09701800
H	-3.91317700	-0.59664800	-2.28222200
H	-3.75868600	-1.94145400	-3.43004100
H	-2.78943100	-3.41562000	-1.59786300
H	-4.92140700	0.94044900	1.84985600
H	1.80857900	1.61134900	-1.30217700
H	5.67750600	-1.18980800	1.17940500
H	7.30273100	0.62821200	0.74712000
H	6.61926900	2.67682000	-0.44978000
H	4.28952100	2.96889400	-1.24610000
H	-2.63007200	4.31473100	0.66084100
H	-2.06876400	4.33970700	-1.04128200
H	-3.80878700	4.14877400	-0.65793400

(-)-Apogeissoschizine (96)

Zero-point correction = 0.423245 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.447430

Thermal correction to Enthalpy = 0.448375

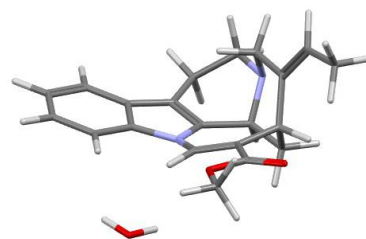
Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.369161

Sum of electronic and zero-point Energies = -1149.096760

Sum of electronic and thermal Energies = -1149.072575

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1149.071631

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1149.150845



(-)-apogeissoschizine (96)

## Cartesian Coordinates

C	1.96580900	-0.88659600	0.58047600
C	1.82799500	-1.82033800	-0.62113000
C	2.84954000	-2.17643000	-1.40547200
C	0.44724100	-2.38010100	-0.89704900
C	4.27735100	-1.72194300	-1.34896300
C	1.16974100	-1.45955100	1.75741100
C	-0.23431400	-1.86239300	1.34907900
C	-1.13309600	-0.78745500	0.80905900
N	-0.19111500	-2.91179800	0.31636200
C	-1.52404500	-3.48154900	0.06332700
C	-2.74717400	-2.58557700	0.47642400
C	-2.37372400	-1.14356800	0.38865700
C	-2.96951100	0.00576200	-0.23582300
C	-2.00426900	1.03402300	-0.18776900
N	-0.85322500	0.52984300	0.44315100
C	-4.21175000	0.25524100	-0.82881400
C	-4.46101000	1.50987200	-1.36067200
C	-3.48600500	2.51802600	-1.31299000
C	-2.24366100	2.29463800	-0.73517000
C	1.60792800	0.56579700	0.30679200
C	0.38782800	1.13380100	0.28283900
C	2.77077800	1.47645000	0.12547700
O	3.92639900	1.15596600	0.31834100
O	2.43303500	2.71439700	-0.27708500
C	3.51796400	3.62822300	-0.41436500



H	3.01618700	-0.86777400	0.87249300
H	2.63293800	-2.89053700	-2.20101000
H	-0.17990400	-1.60036600	-1.37104000
H	0.53252700	-3.19743400	-1.61828400
H	4.45109400	-0.92492400	-0.62532700
H	4.93643300	-2.56542900	-1.11169800
H	4.58887400	-1.34895500	-2.33115200
H	1.66972100	-2.36031500	2.12485200
H	1.13237400	-0.73417500	2.57659700
H	-0.72862500	-2.30064000	2.22527000
H	-1.59526300	-3.70528800	-1.00489900
H	-1.60655700	-4.43555800	0.59591100
H	-3.03795300	-2.84383000	1.50226400
H	-3.60803600	-2.81929300	-0.15651400
H	-4.96571200	-0.52483600	-0.86961600
H	-5.42038800	1.71865400	-1.82262100
H	-3.70162400	3.49096400	-1.74214900
H	-1.49734600	3.08051800	-0.71155600
H	0.31444800	2.19994200	0.11491100
H	3.07139600	4.56797600	-0.73601500
H	4.03650800	3.75856700	0.53811500
H	4.23234600	3.26848300	-1.15812100
O	-1.17298600	3.30027100	2.05758400
H	-1.00853400	2.41384400	2.39083300
H	-2.04780900	3.23102100	1.66350100

(+)-Villocarine A (97, *trans*-quinolizidine form)

Zero-point correction = 0.4446863 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.472097

Thermal correction to Enthalpy = 0.473041

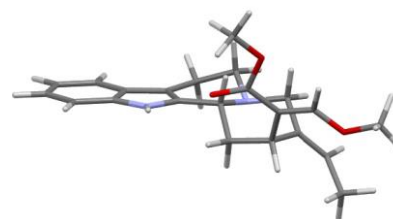
Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.390491

Sum of electronic and zero-point Energies = -1188.726171

Sum of electronic and thermal Energies = -1188.700937

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1188.699993

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1188.782543



(+) - villocarine A (97)

*trans*-quinolizidine

## Cartesian Coordinates

C	2.82264800	-1.03478700	0.48278300
C	2.46245000	-2.22854100	1.31713500
C	1.84901200	-0.22402600	-0.03616100
C	0.37599500	-0.40194900	0.14586400
N	0.11512400	-1.72442800	0.73438100
C	1.02308200	-2.05915100	1.83366600
C	4.08823200	-0.46137900	0.10627300
C	3.79802000	0.72134300	-0.63715700
N	2.42242200	0.83327800	-0.71909100
C	5.43167800	-0.80971900	0.32387100
C	6.43516600	0.00758200	-0.18408800
C	6.12506600	1.17282400	-0.91233700
C	4.80474600	1.54371700	-1.14908000
C	-0.42667300	-0.28028400	-1.16314900
C	-1.95000900	-0.36043000	-0.90241000
C	-2.18335800	-1.65541200	-0.12002400
C	-1.30223400	-1.81547800	1.10340800
C	-2.98574100	-2.65778300	-0.50199300
C	-3.89804800	-2.73869500	-1.69141900
C	-2.56795700	0.87207100	-0.21169800
C	-1.80881000	2.11399200	0.07972000
C	-3.89800500	0.94207700	0.03124600
O	-4.75377000	-0.03379500	-0.31937000
O	-0.75308000	2.45861600	-0.42790900
O	-2.43079300	2.90436000	1.00132400

C	-1.79324800	4.16487500	1.25369000
C	-6.11698700	0.16900400	0.05433300
H	-6.68110700	-0.65659600	-0.37976200
H	-6.23128300	0.15416600	1.14409300
H	3.14314100	-2.33280400	2.17176900
H	2.53394700	-3.15974700	0.73880000
H	0.03031400	0.39176500	0.83924400
H	1.00798700	-1.28878700	2.63071600
H	0.67288800	-2.99451400	2.28410300
H	1.90984400	1.62577500	-1.07384300
H	5.68327800	-1.70680200	0.88318800
H	7.47642800	-0.25425700	-0.01933300
H	6.92967000	1.79267600	-1.29712200
H	4.56631100	2.44164900	-1.71252800
H	-0.14912600	-1.12735800	-1.79828600
H	-0.17766900	0.64217700	-1.68472500
H	-2.44280900	-0.44991000	-1.87626900
H	-1.56407900	-1.04798000	1.86346800
H	-1.48050300	-2.79364700	1.56082100
H	-2.98356600	-3.55246600	0.12266500
H	-3.60501300	-3.57042000	-2.34501400
H	-3.91287300	-1.82541300	-2.28765600
H	-4.92877400	-2.94138700	-1.37324000
H	-4.33811700	1.81937300	0.49724900
H	-2.41540200	4.66303500	1.99746500
H	-1.73457200	4.76360100	0.34100300
H	-0.78228900	4.01554300	1.63996300
H	-6.49846900	1.11780100	-0.34099200

(+)-Villocarine A (97, *cis*-quinolizidine form)

Zero-point correction = 0.446 977 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy = 0.472362

Thermal correction to Enthalpy = 0.473306

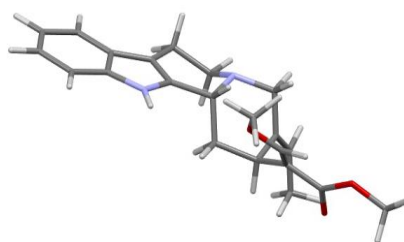
Thermal correction to Gibbs Free Energy = 0.390611

Sum of electronic and zero-point Energies = -1188.725062

Sum of electronic and thermal Energies = -1188.699677

Sum of electronic and thermal Enthalpies = -1188.698733

Sum of electronic and thermal Free Energies = -1188.781428



(+) - villocarine A (97)

*cis*-quinolizidine

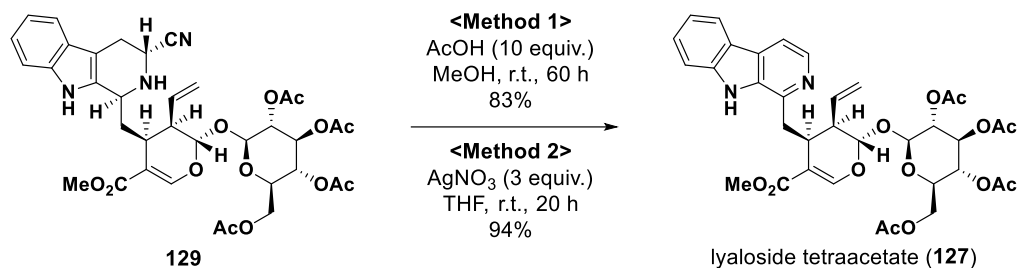
## Cartesian Coordinates

C	-2.91953400	-0.88265300	-0.44504300
C	-2.53485300	-2.21521500	-1.01560400
C	-1.98058400	0.08594200	-0.20857600
C	-0.50947700	-0.03805300	-0.46010800
N	-0.28249900	-1.24468700	-1.27670500
C	-1.02374300	-2.42909500	-0.82571300
C	-4.19408500	-0.33898600	-0.05360900
C	-3.94984500	0.98044400	0.42732300
N	-2.59091700	1.21246100	0.31988500
C	-5.51231200	-0.82427000	-0.05247700
C	-6.53540200	-0.00776900	0.41618600
C	-6.26987300	1.29288300	0.88707800
C	-4.97521900	1.80355500	0.89913200
C	0.29559200	-0.01232500	0.87292700
C	1.80020700	-0.35764600	0.72607200
C	1.91467100	-1.60065100	-0.15943900
C	1.15830900	-1.46378300	-1.46594500
C	2.49850600	-2.75893900	0.18017600
C	3.21416900	-3.13274500	1.44534300
C	2.72524800	0.76090400	0.23649500
C	4.17488900	0.47653600	0.42385600
C	2.43242000	1.99313700	-0.23034800
O	1.18714100	2.50410700	-0.37755000
O	4.61729700	-0.37003100	1.17720100
O	4.99172200	1.27176300	-0.32193400

C	6.39591900	1.07202200	-0.10299600
C	1.13421100	3.81680100	-0.94038900
H	0.07941000	4.08742000	-0.99730700
H	1.66158000	4.53846600	-0.30575200
H	-2.78020300	-2.26721800	-2.08525400
H	-3.08177600	-3.03066700	-0.52485100
H	-0.17532200	0.81200400	-1.06710500
H	-0.68720900	-3.27743500	-1.43137400
H	-0.82175100	-2.69253300	0.22727900
H	-2.11616400	2.05699600	0.59251700
H	-5.72939000	-1.82564200	-0.41411500
H	-7.55739700	-0.37548900	0.42030100
H	-7.08870600	1.90858100	1.24757500
H	-4.77169800	2.80696700	1.26347000
H	-0.13815600	-0.76044700	1.54540300
H	0.16954600	0.95971500	1.36016300
H	2.17172200	-0.60831200	1.72402100
H	1.54227200	-0.60388600	-2.03470900
H	1.29669900	-2.35288900	-2.08987000
H	2.44833200	-3.55931100	-0.56152400
H	2.73458200	-4.00414300	1.90993800
H	3.25530400	-2.32162500	2.17150400
H	4.24995200	-3.42057900	1.22800800
H	3.24121100	2.66397700	-0.50700200
H	6.68052200	0.04465700	-0.34179800
H	6.66155200	1.27540900	0.93768200
H	6.89942300	1.77259800	-0.76946800
H	1.56502200	3.83170300	-1.94777700

## 第二章に関する実験

## 実験操作の部

Decyanation/oxidation of compound **129****<Method 1>**

To a solution of **129**<sup>[11]</sup> (10.0 mg, 0.0138 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (138  $\mu$ L, 0.1 M), acetic acid (AcOH, 7.9  $\mu$ L, 0.138 mmol, 10 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 60 h at room temperature under air. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 65% AcOEt/*n*-hexane) to afford lyaloside tetraacetate (**127**, 8.0 mg, 0.012 mmol, 83%) as a pale-yellow amorphous powder.

**<Method 2>**

To a solution of **129** (10.0 mg, 0.0138 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (138  $\mu$ L, 0.1 M), AgNO<sub>3</sub> (7.0 mg, 0.0415 mmol, 3.0 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature under air. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of amino silica gel (SiO<sub>2</sub>-NH) eluted with 50% MeOH/CHCl<sub>3</sub> and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 65% AcOEt/*n*-hexane) to afford lyaloside tetraacetate (**127**, 9.0 mg, 0.013 mmol, 94%) as a pale-yellow amorphous powder.

Lyaloside tetraacetate (**127**)

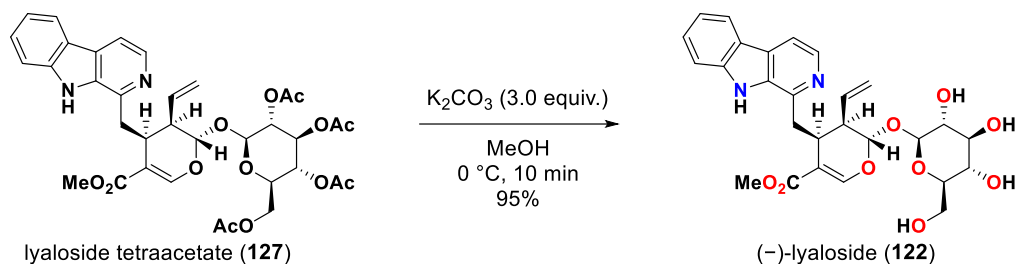
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.34 (br s, 1H), 8.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.82 (dt, *J* = 18.0, 10.5 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.103 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.097 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.90–4.87 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (ddd, *J* = 9.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.65 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.5, 11.0 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9, 170.3, 169.4, 169.0, 168.7, 152.1, 144.3, 140.5, 137.7, 134.7, 133.0, 128.6, 128.1, 121.8, 121.7, 120.6, 119.7, 113.4, 112.0, 110.9, 96.7, 96.5, 72.5, 72.2, 70.8, 68.1, 61.7, 52.0, 44.2, 35.7, 32.0, 20.9, 20.7 (2C), 20.5.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1751, 1708, 1683, 1628, 1564, 1502, 1432, 1369, 1320, 1254, 1220, 1163, 1078, 1057, 1038, 949, 938, 926, 871, 838, 822.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{13}]^+$ : 695.2452, found: 695.2436.

**$[\alpha]^{23}_{\text{D}}$**   $-63.5$  ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Synthesis of (-)-lyaloside (122):**

To a solution of lyaloside tetraacetate (**127**, 6.9 mg, 0.0099 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (100  $\mu\text{L}$ , 0.1 M),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.1 mg, 0.030 mmol, 3.0 equiv.) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 10 min at 0  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. The resulting mixture was directly charged on PTLT (SiO<sub>2</sub>) and purified (20% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (-)-lyaloside (**122**, 5.0 mg, 0.0095 mmol, 95%) as a pale-yellow amorphous powder. All spectral data of provided (-)-lyaloside (**122**) were identical to those of natural product which isolated from *Ophiorrhiza trichocarpon*.<sup>[62c]</sup>

**(-)-Lyaloside (122)**

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see pages 164 and 165.

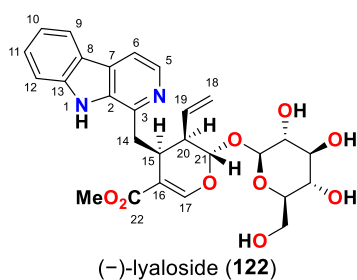
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3242, 2917, 2853, 2347, 2254, 1698, 1678, 1625, 1567, 1500, 1434, 1384, 1303, 1243, 1186, 1157, 1069, 1019, 947, 924, 896, 822.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_9]^+$ : 527.2030, found: 527.2044.

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -168.3$  ( $c$  0.50, MeOH) [natural product:  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -166.3$  ( $c$  1.13)].

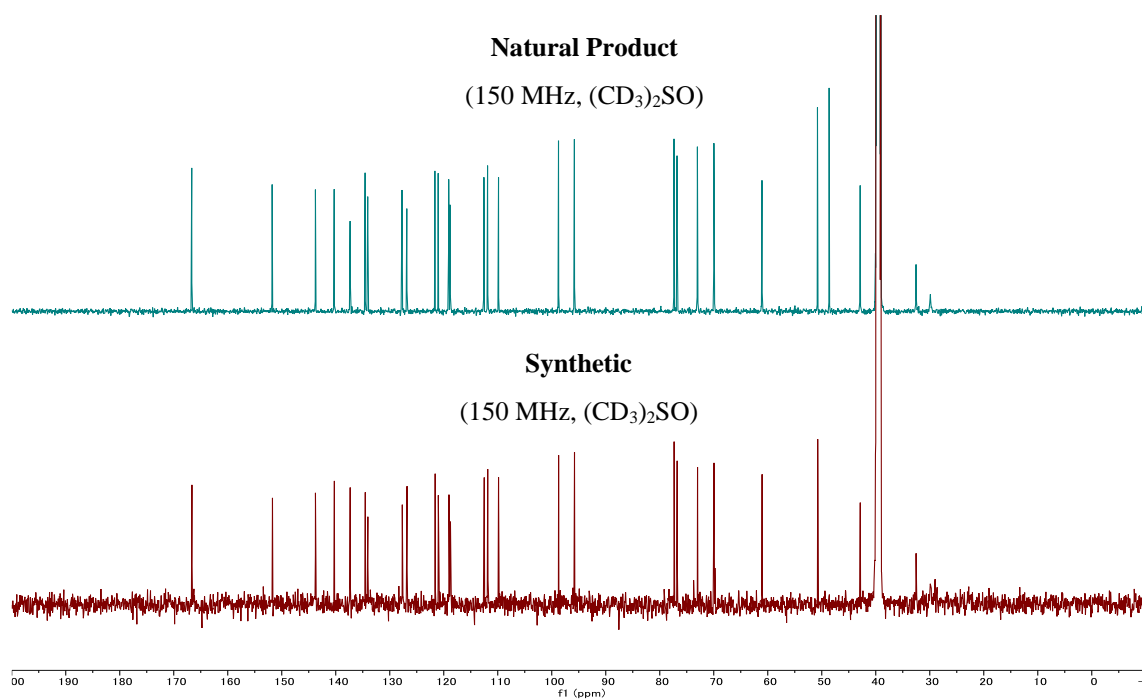
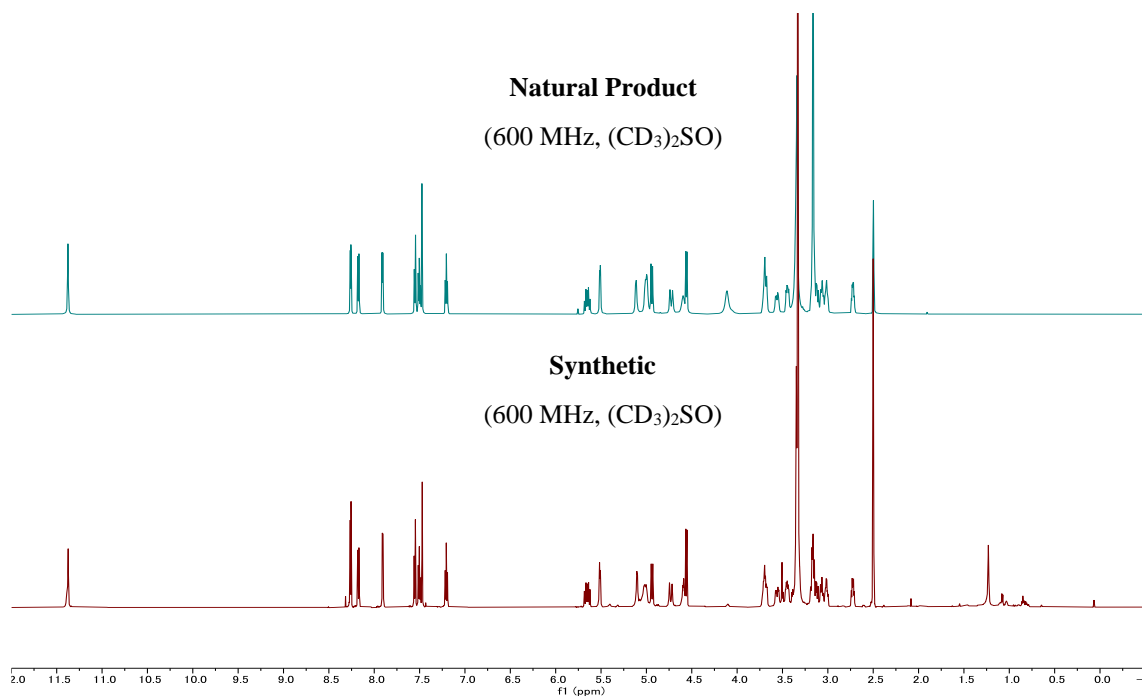
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 215, 236, 241, 251, 281, 289, 338, 350.

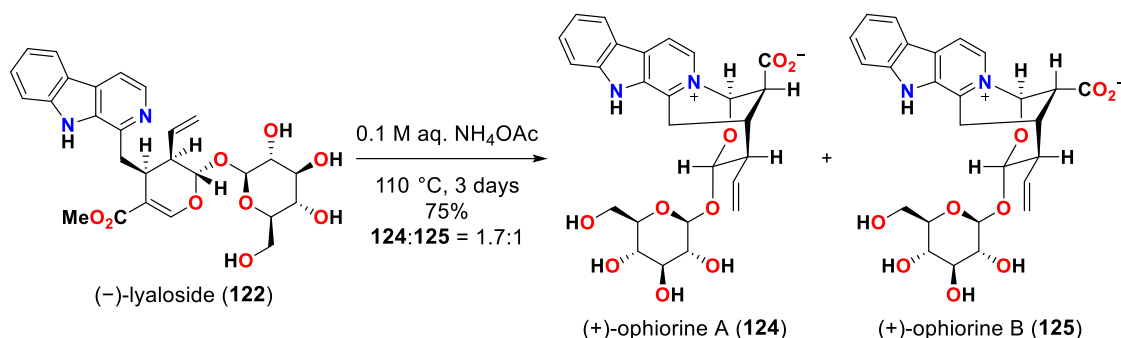




	experimental data	natural product <sup>[62c]</sup>	experimental data	natural product <sup>[62c]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO)
N1	11.37, s	11.38, s	-	-
2	-	-	134.1	134.1
3	-	-	143.8	143.8
5	8.26, d ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	8.26, dd ( <i>J</i> = 5.4, 1.2 Hz)	137.3	137.3
6	7.91, d ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	7.91, d ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	112.5	112.6
7	-	-	126.8	126.8
8	-	-	121.0	121.0
9	8.18, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	8.18, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	121.6	121.6
10	7.21, ddd ( <i>J</i> = 7.8, 7.2, 0.6 Hz)	7.21, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	119.0	119.1
11	7.50, ddd ( <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.2 Hz)	7.51, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	127.7	127.7
12	7.55, dt ( <i>J</i> = 8.4, 0.6 Hz)	7.55, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	111.9	111.9
13	-	-	140.3	140.3
14a	3.13, dd ( <i>J</i> = 14.4, 9.0 Hz)	3.13, dd ( <i>J</i> = 14.4, 9.6 Hz)	32.5	32.5
14b	3.54, dd ( <i>J</i> = 14.4, 5.4 Hz)	3.56, dd ( <i>J</i> = 14.4, 4.8 Hz)		
15	3.72–3.67, m	3.72–3.68, m	29.9 (br)	29.9 (br)
16	-	-	109.9	109.9
17	7.47, d ( <i>J</i> = 1.2 Hz)	7.48, s	151.7	151.8
18a	4.73, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	4.73, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	118.8	118.8
18b	4.94, dd ( <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz)	4.94, d ( <i>J</i> = 10.2 Hz)		
19	5.65, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.2, 9.0 Hz)	5.66, dt ( <i>J</i> = 17.4, 10.2 Hz)	134.5	134.6
20	2.72, dt ( <i>J</i> = 10.2, 4.8 Hz)	2.73, dt ( <i>J</i> = 10.2, 4.2 Hz)	42.9	42.9
21	5.51, d ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	5.51, d ( <i>J</i> = 4.2 Hz)	95.8	95.8
22	-	-	166.6	166.7
OMe	3.35, s (3H)	3.35, s (3H)	50.8	50.8
1'	4.56, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	4.56, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	98.7	98.7
2'	3.02, td ( <i>J</i> = 7.8, 4.8 Hz)	3.02, m	73.0	73.0
3'	3.19–3.15, m	3.17, m	77.3	77.4
4'	3.07, br t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	3.07, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	70.0	70.0
5'	3.19–3.15, m	3.17, m	76.8	76.8
6'a	3.45, m	3.45, dd ( <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz)	61.1	61.1
6'b	3.72–3.67, m	3.72–3.68, m		
OH2'	5.13, d ( <i>J</i> = 4.8 Hz)	5.12, d ( <i>J</i> = 3.0 Hz)	-	-
OH3'	5.02, m	5.02, m	-	-
OH4'	5.02, m	5.02, m	-	-
OH6'	4.59, m	4.60, br s	-	-

NMR comparison of synthetic lyaloside (**122**) and natural product.



**Bioinspired transformation; synthesis of (+)-ophiorines A (124) and B (125):**

(-)-Lyaloside (**122**, 20 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 0.1 M aqueous  $\text{NH}_4\text{OAc}$  solution (760  $\mu\text{L}$ , 0.05 M). After stirring the reaction mixture for 3 days at  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , the solvent and  $\text{NH}_4\text{OAc}$  were removed under reduced pressure. The resulting crude material was purified by size exclusion recycle HPLC (Asahipak GS-510 20G and Asahipak GS-310 20G MeOH, 5.0 mL/min,  $\lambda = 254\text{ nm}$ ) to afford (+)-ophiorine A (**124**, 9.1 mg, 0.019 mmol, 47%) and (+)-ophiorine B (**125**, 5.4 mg, 0.012 mmol, 28%) as pale-yellow amorphous powder respectively. All spectral data of provided (+)-ophiorine A (**124**) and (+)-ophiorine B (**125**) were identical to those of natural products isolated from *Ophiorrhiza japonica*.<sup>[64]</sup>

**(+)-Ophiorine A (124)**

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see pages 167 and 168.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3168, 1735, 1631, 1595, 1525, 1497, 1455, 1380, 1335, 1264, 1228, 1207, 1157, 1063, 1040, 987, 935, 899, 864, 824.

HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9]^+$ : 513.1873, found: 513.1852.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +71.0$  ( $c$  0.31, MeOH) [natural product:  $[\alpha]_{\text{D}} +51.0$ ].

UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 207, 217, 254, 301, 310, 372.

**(+)-Ophiorine B (125)**

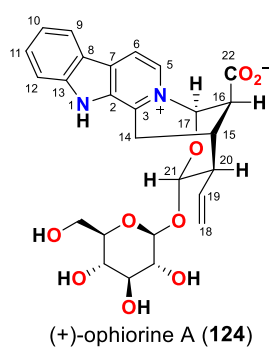
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see pages 169 and 170.

IR (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3133, 2919, 1735, 1629, 1597, 1529, 1504, 1451, 1387, 1335, 1263, 1225, 1069, 942, 899, 824.

HRMS (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9]^+$ : 513.1873, found: 513.1848.

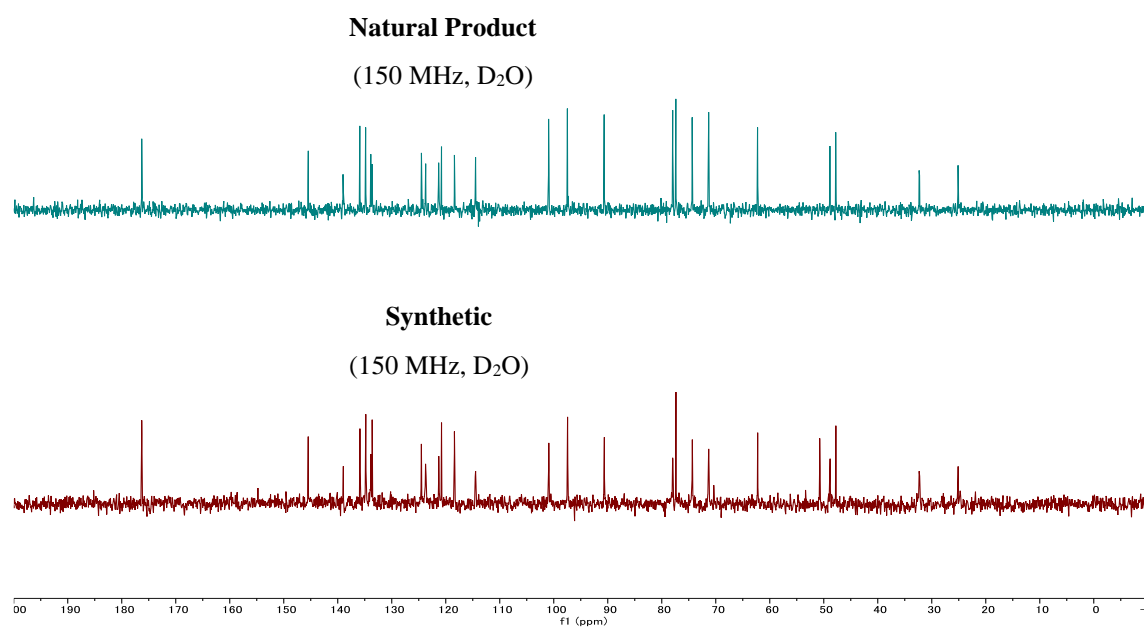
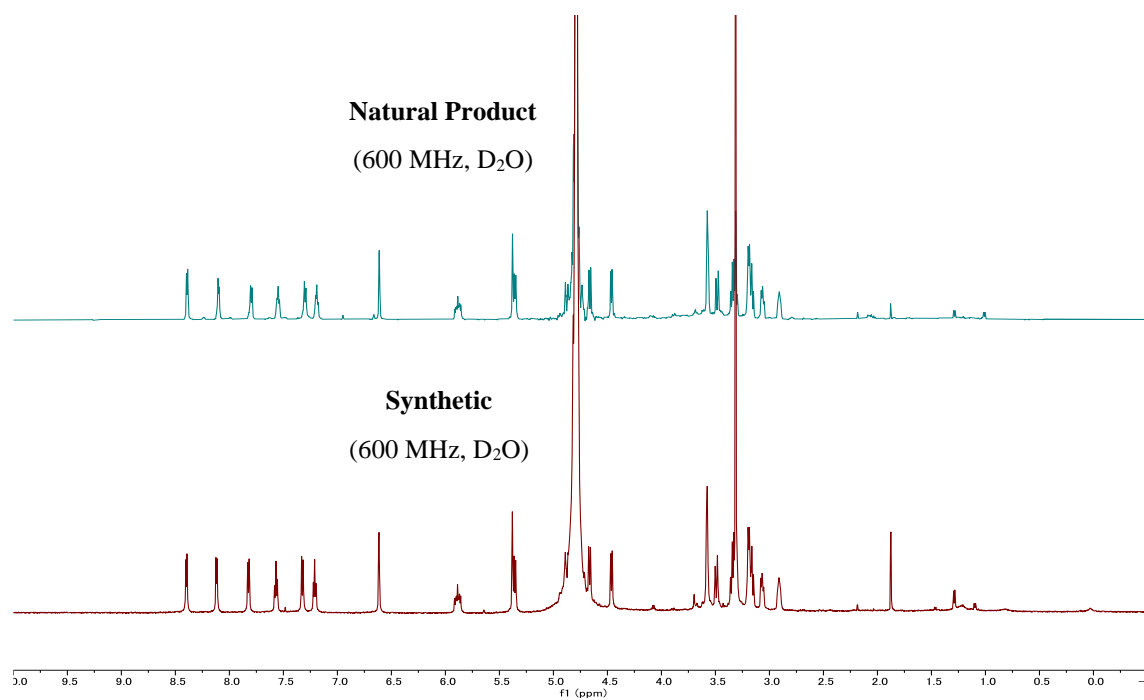
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +33.0$  ( $c$  0.41, MeOH) [natural product:  $[\alpha]_{\text{D}} +18.2$ ].

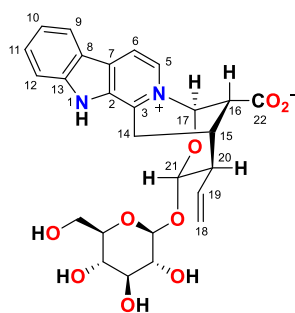
UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 208, 217, 254, 301, 310, 372.



	experimental report	natural product <sup>[64]</sup>	experimental report	natural product <sup>[64]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, D <sub>2</sub> O)
2	-	-	134.85	134.8
3	-	-	145.5	145.5
5	8.40, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	8.39, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	134.81	134.8
6	8.12, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	8.10, d ( <i>J</i> = 6.6 Hz)	118.4	118.4
7	-	-	139.0	139.0
8	-	-	120.8	120.8
9	7.82, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.80, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	124.5	124.5
10	7.21, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.19, t ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	123.7	123.7
11	7.57, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.55, t ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	133.6	133.6
12	7.32, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.30, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	114.5	114.5
13	-	-	133.9	133.9
14a 14b	3.58, br s (2H)	3.58, br s (2H)	25.1	25.1
15	3.20–3.15, m	3.20–3.15, m	32.3	32.3
16	3.49, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	3.48, d ( <i>J</i> = 12.6 Hz)	48.8	48.9
17	6.62, s	6.61, s	90.6	90.7
18a 18b	5.36, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz) 5.37, d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	5.36, d ( <i>J</i> = 16.8 Hz) 5.37, d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	121.3	121.3
19	5.89, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.8, 6.6 Hz)	5.89, ddd ( <i>J</i> = 16.8, 10.8, 6.6 Hz)	135.9	135.9
20	2.91, m	2.91, m	47.8	47.8
21	4.67, d ( <i>J</i> = 9.6 Hz)	4.66, d ( <i>J</i> = 9.6 Hz)	97.4	97.5
22	-	-	176.3	176.3
1'	4.46, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	4.46, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	100.9	101.0
2'	3.20–3.15, m	3.20–3.15, m	74.3	74.4
3'	3.36–3.31, m	3.36–3.30, m	77.4	77.4
4'	3.20–3.15, m	3.20–3.15, m	71.3	71.3
5'	3.07, m	3.06, m	78.0	78.0
6'a 6'b	3.36–3.31, m (2H)	3.36–3.30, m (2H)	62.2	62.3

NMR comparison of synthetic opiorine A (**124**) and natural product.

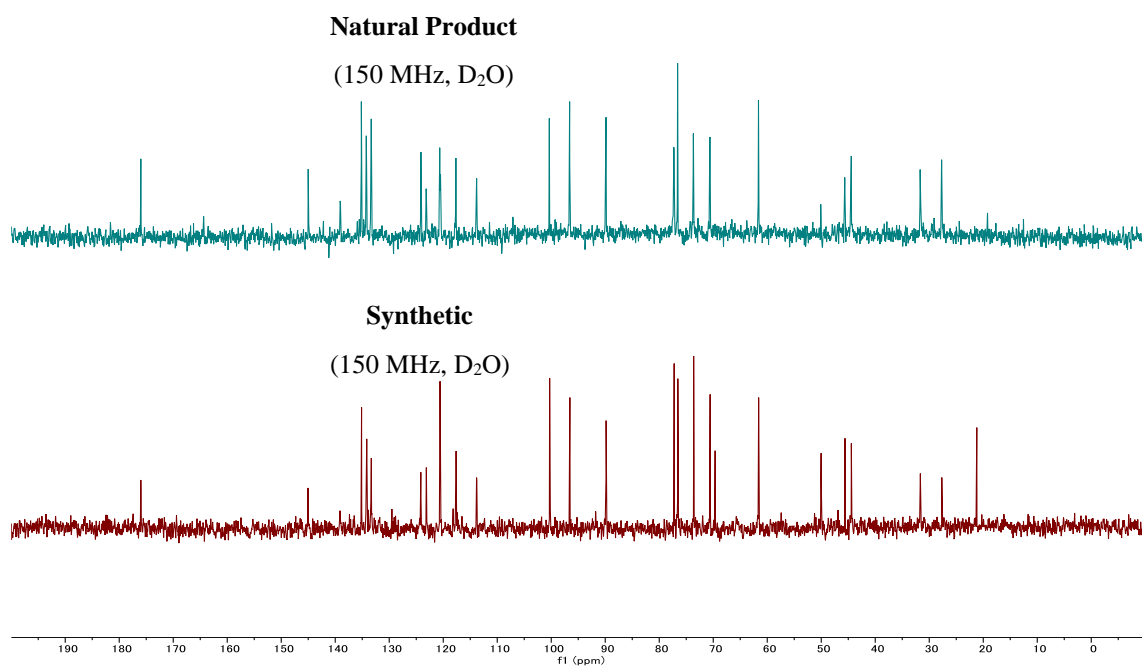
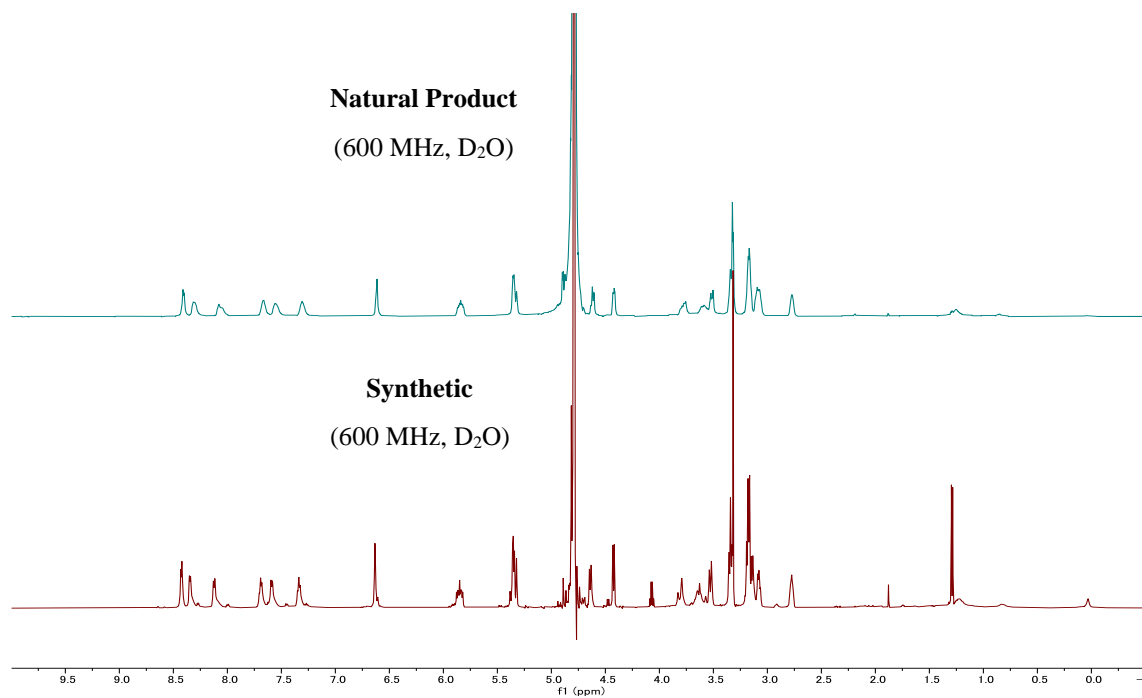




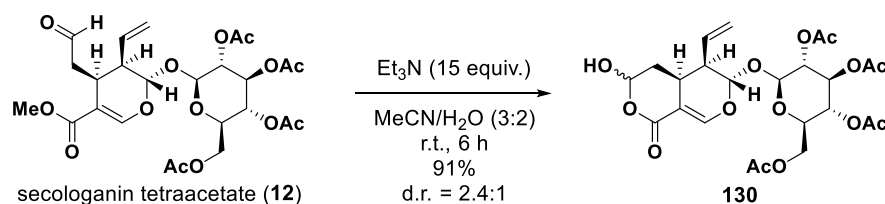
(+)-ophiorine B (**125**)

	experimental report	natural product <sup>[64]</sup>	experimental report	natural product <sup>[64]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, D <sub>2</sub> O)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, D <sub>2</sub> O)
2	-	-	135.1	135.2
3	-	-	145.0	145.0
5	8.43, d ( <i>J</i> = 6.0 Hz)	8.41, m	133.4	133.3
6	8.35, d ( <i>J</i> = 6.0 Hz)	8.30, m	117.6	117.7
7	-	-	139.1	139.1
8	-	-	120.6	120.5
9	8.12, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	8.06, m	124.1	124.1
10	7.34, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.31, m	123.1	123.2
11	7.69, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.66, m	133.3	133.3
12	7.59, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.55, m	113.8	113.8
13	-	-	134.2	134.2
14a	3.62, m	3.60, m	27.7	27.7
14b	3.81, m	3.78, m		
15	3.19–3.14, m	3.19–3.15, m	31.6	31.7
16	3.08, m	3.11–3.07, m	45.6	45.6
17	6.63, s	6.62, s	89.8	89.9
18a	5.34, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	5.36–5.32, m	120.6	120.6
18b	5.35, d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)	(2H)		
19	5.85, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.8, 6.0 Hz)	5.84, m	135.1	135.2
20	2.78, m	2.77, br s	44.4	44.4
21	4.64, d ( <i>J</i> = 10.2 Hz)	4.61, m	96.5	96.6
22	-	-	176.0	176.0
1'	4.42, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	4.42, m	100.3	100.4
2'	3.19–3.14, m	3.11–3.07, m	73.6	73.7
3'	3.35–3.32, m	3.34–3.32, m	76.6	76.6
4'	3.19–3.14, m	3.19–3.15, m	70.6	70.6
5'	3.19–3.14, m	3.11–3.07, m	77.2	77.3
6'a	3.35–3.32, m	3.34–3.32, m	61.6	61.6
6'b	3.53, d ( <i>J</i> = 11.4 Hz)	3.51, d ( <i>J</i> = 12.0 Hz)		

NMR comparison of synthetic ophiorine B (**125**) and natural product.



### Hydration of secologanin tetraacetate (**12**):



To a solution of secologanin tetraacetate<sup>[10]</sup> (**12**, 20.0 mg, 0.0359 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (1.03 mL, 0.035 M), water (697  $\mu$ L, 0.05 M) and triethylamine (75.3  $\mu$ L, 0.539 mmol, 15.0 equiv.) were added at room temperature under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 3% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) provided compound **130** as an inseparable diastereomer mixture (17.7 mg, 91%, 0.0326 mmol, d.r. = 2.4:1, white amorphous powder).

#### Compound **130** (d.r. = 2.4:1)

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.64 (br d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (dt,  $J$  = 17.4, 10.2 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 5.30–5.27 (m, 3H), 5.241 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.235 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.08 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (br t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 12.6, 4.8 Hz, 2H), 4.16–4.13 (m, 2H), 4.09 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.77–3.74 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (dd,  $J$  = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd,  $J$  = 9.6, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (ddd,  $J$  = 13.8, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 1.68 (td,  $J$  = 13.8, 2.4 Hz, 2H), 1.53 (td,  $J$  = 13.8, 9.6 Hz, 1H).

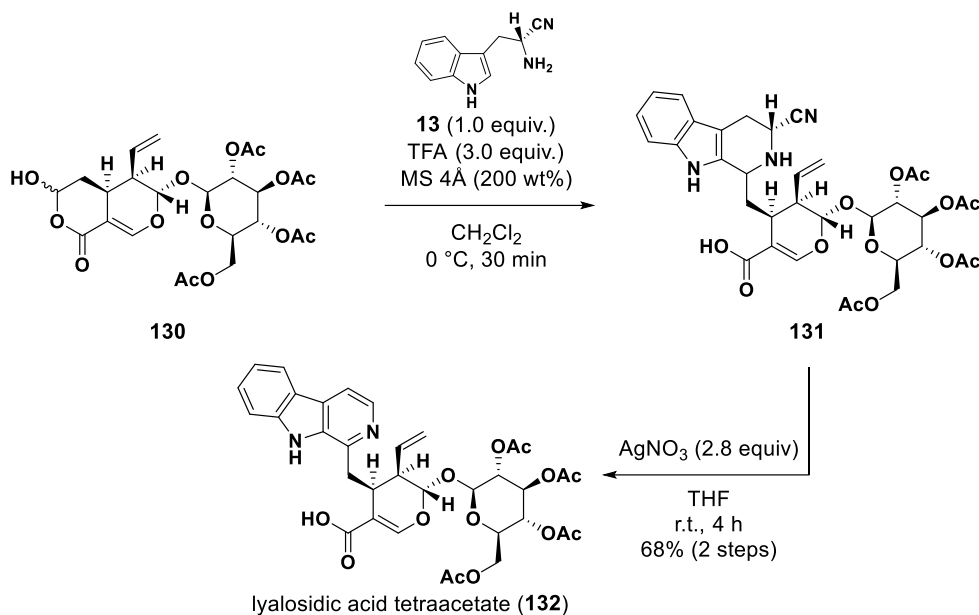
**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.8, 170.7, 170.24, 170.17, 169.8 (2C), 169.6 (2C), 164.7, 164.6, 151.9, 151.8, 131.2, 130.8, 121.7, 121.4, 105.4, 104.4, 97.1, 96.7, 96.3, 96.2, 95.6, 94.8, 72.5 (2C), 72.34, 72.30, 70.7, 70.6, 68.3, 68.2, 61.8 (2C), 42.1, 41.7, 31.7, 29.2, 24.3, 21.3, 20.9, 20.72 (3C), 20.65, 20.6, other two carbon peaks may be overlapped.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 11749, 1717, 1622, 1430, 1370, 1217, 1161, 1062, 1038, 995, 953, 903, 867, 845.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{Na}_1\text{O}_{14}]^+$ : 565.1533, found: 565.1541.



**Pictet–Spengler cyclization/decyanation/autoxidation:**



To a solution of **130** (40.0 mg, 0.0737 mmol, 1.0 equiv.), (*R*)- $\alpha$ -cyanotryptamine (**13**, 13.7 mg, 0.0737 mmol, 1.0 equiv.), and powdered MS 4Å (80 mg, 200 wt%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL, 0.05 M), trifluoroacetic acid (TFA, 17.0  $\mu\text{L}$ , 0.221 mmol, 3.0 equiv.) was added at 0 °C under an Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C. The resulting mixture was filtered by a cotton plug eluted with  $\text{CHCl}_3$  and the filtrate was neutralized with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The mixture was extracted five times with  $\text{CHCl}_3$ . The combined organic layer was washed with brine, and concentrated under reduced pressure. To a solution of the resulting crude mixture of **131** (10.0 mg, 0.0141 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (690  $\mu\text{L}$ , 0.02 M),  $\text{AgNO}_3$  (35.2 mg, 0.207 mmol, 2.8 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature under air. The resulting mixture was directly filtered through a celite pad eluted with 10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$  and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography ( $\text{SiO}_2$ , 5–10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$  gradient) provided lyalosidic acid tetraacetate (**132**, 34.1 mg, 0.0501 mmol, 68% for two steps) as a yellow amorphous powder.

**Lyalosidic acid tetraacetate (**132**)**

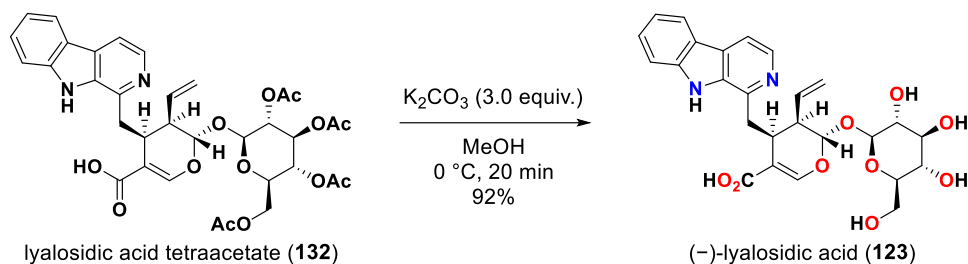
**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.57–7.45 (m, 3H), 7.24 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 5.21 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.04–4.91 (m, 6H), 4.26 (br dd,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 1H), 4.18 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.74 (br d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.3, 171.1, 170.2, 169.6 (2C), 149.8, 143.2, 142.2, 134.7, 133.2, 131.1, 130.5, 129.6, 129.0, 122.1, 120.8, 120.5, 120.4, 114.2, 112.7, 96.6, 96.4, 72.5, 72.2, 70.8, 68.4, 61.8, 44.3, 32.1, 29.5, 21.0, 20.72, 20.69 (2C).

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3016, 2921, 1632, 1547, 1504, 1437, 1371, 1320, 1218, 1167, 1065, 1040, 953, 904, 871, 824.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{13}]^+$ : 681.2296, found: 681.2325.

**$[\alpha]^{24}_{\text{D}}$**   $-99.7$  ( $c$  0.52,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Synthesis of (–)-lyalosidic acid (**123**):**

To a solution of lyalosidic acid tetraacetate (**132**, 27.5 mg, 0.0404 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (400  $\mu\text{L}$ , 0.1 M),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16.8 mg, 0.121 mmol, 3.0 equiv.) was added at 0  $^{\circ}\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 20 min at 0  $^{\circ}\text{C}$  under an Ar atmosphere. The resulting mixture was neutralized with 1.0 M aqueous HCl solution and then concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC ( $\text{SiO}_2$ , 30% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ ) to afford (–)-lyalosidic acid (**123**, 19.0 mg, 0.0371 mmol, 92%) as a pale yellow amorphous powder. The structure of (–)-**123** was determined as HCl salt by measuring the spectral data, including 2D NMR, and compared with those of natural **123**·HCl salt which isolated from *Ophiorrhiza japonica*<sup>[62b]</sup>

**(–)-Lyalosidic acid (**123**)**

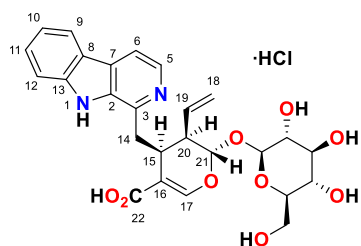
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR see pages 175 and 176.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3223, 2906, 1639, 1630, 1540, 1507, 1426, 1393, 1322, 1250, 1192, 1156, 1072, 1039, 951, 928, 903, 877, 822.

**HRMS** (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_9]^+$ : 513.1873, found: 513.1853.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  –142.4 ( $c$  0.63, MeOH) [natural product:  $[\alpha]_{\text{D}}$  –156.3].

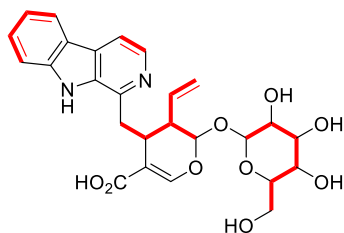
**UV** (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (nm): 209, 240, 249, 293, 305, 372.



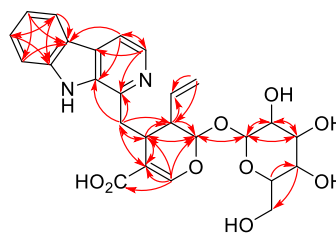
(-)-lyalosidic acid HCl salt (**123·HCl**)

	experimental data	natural product <sup>[62b]</sup>	experimental data	natural product <sup>[62b]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
2	-	-	135.9	135.8
3	-	-	141.5	141.4
5	8.32, dd ( <i>J</i> = 6.0, 1.2 Hz)	8.30, dd ( <i>J</i> = 6.0, 1.8 Hz)	129.6	129.6
6	8.52, dd ( <i>J</i> = 6.0, 1.2 Hz)	8.49, m	116.7	116.6
7	-	-	134.8	134.6
8	-	-	121.4	121.3
9	8.38, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	8.34, m	124.2	124.1
10	7.45, ddd ( <i>J</i> = 8.4, 7.8, 1.2 Hz)	7.43, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	123.0	122.9
11	7.79, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.77, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	133.0	133.0
12	7.77, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.74, t ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	113.8	113.8
13	-	-	145.2	145.1
14a 14b	3.65–3.63, m (2H)	3.61–3.60, m (2H)	33.3	33.2
15	3.57, td ( <i>J</i> = 7.8, 5.4 Hz)	3.52, m	35.9	35.9
16	-	-	109.1	109.1
17	7.64, s	7.62, s	155.6	155.6
18a 18b	5.22, d ( <i>J</i> = 10.2 Hz) 5.24, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	5.20, d ( <i>J</i> = 10.2 Hz) 5.22, d ( <i>J</i> = 17.4 Hz)	120.3	120.3
19	5.97, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.2, 8.4 Hz)	5.97, ddd ( <i>J</i> = 17.4, 10.2, 7.8 Hz)	135.0	135.0
20	2.74, td ( <i>J</i> = 8.4, 5.4 Hz)	2.72, m	45.4	45.4
21	5.94, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	5.95, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	97.1	97.1
22	-	-	170.0	170.0
1'	4.84, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	4.85, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	100.4	100.4
2'	3.25, dd ( <i>J</i> = 9.0, 7.8 Hz)	3.26, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	74.7	74.7
3'	3.43, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	3.45, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	78.0	78.0
4'	3.28, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	3.30, t ( <i>J</i> = 9.0 Hz)	71.7	71.7
5'	3.41, m	3.43, m	78.7	78.6
6'a 6'b	3.70, dd ( <i>J</i> = 12.0, 6.6 Hz) 3.99, dd ( <i>J</i> = 12.0, 2.4 Hz)	3.72, dd ( <i>J</i> = 12.0, 6.6 Hz) 4.00, dd ( <i>J</i> = 12.0, 1.8 Hz)	62.9	62.9

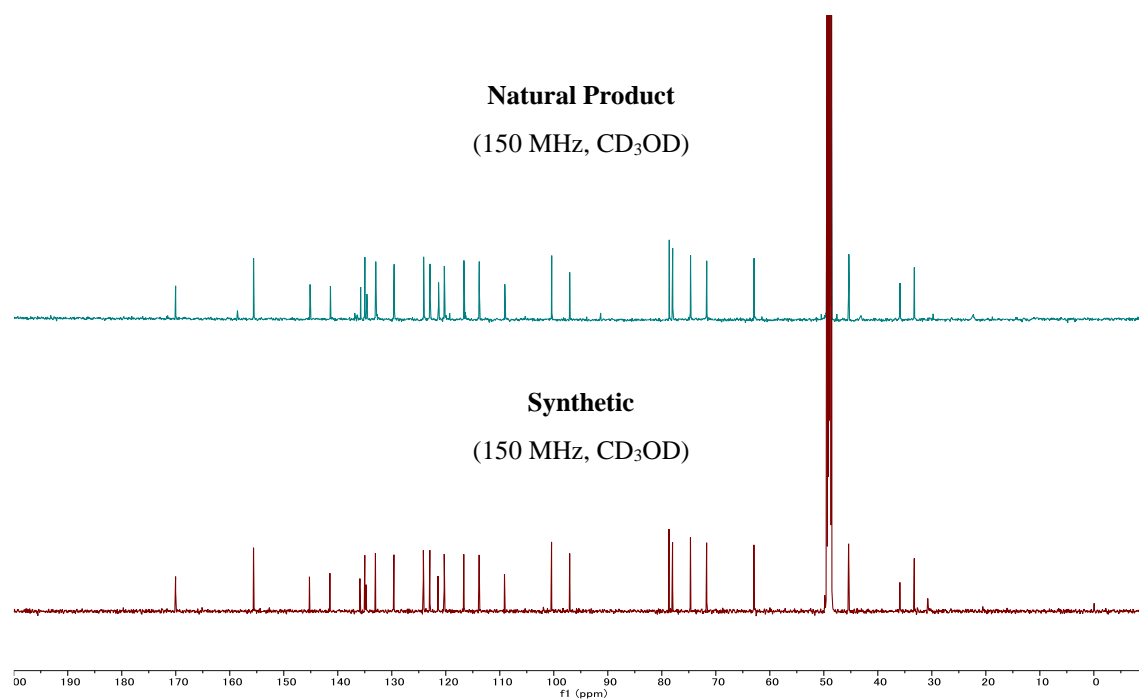
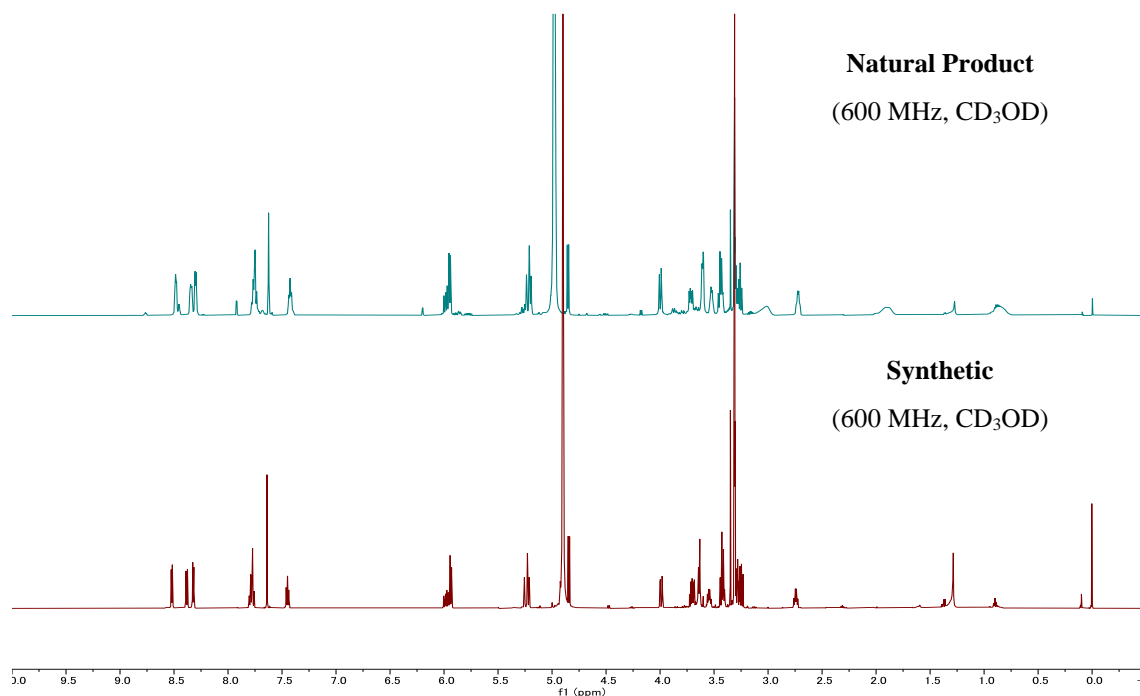
Observed H–H COSY correlations

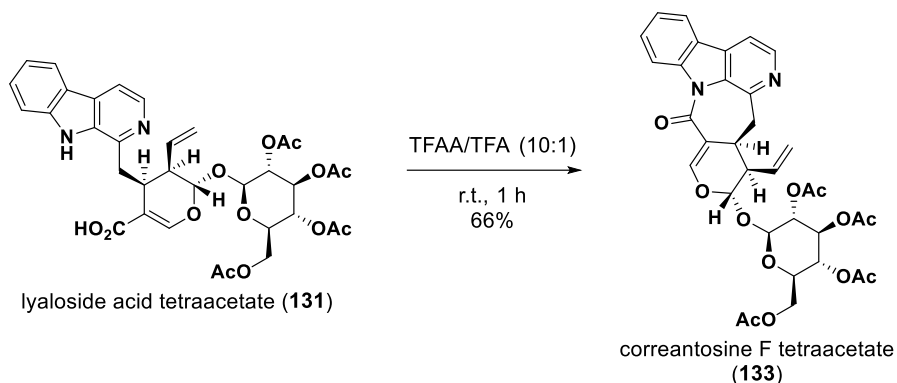


Observed HMBC correlations



NMR comparison of synthetic lyalosidic acid HCl salt (**123·HCl**) and HCl salt of natural product.



**Lactamization of lyalosidic acid tetraacetate (**131**):**

Lyalosidic acid tetraacetate (**131**, 5.0 mg, 0.0074 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in a mixture of TFAA (134  $\mu$ L, 0.055 M) and TFA (14.7  $\mu$ L, 0.5 M), and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature under an Ar atmosphere. After the removal of reagents under reduced pressure, water and AcOEt were added to the resulting residue, and the aqueous layer was extracted three times with AcOEt. The combined organic layer was washed with brine and concentrated under reduced pressure. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 50% AcOEt/*n*-hexane) afforded correantosine F tetraacetate (**133**, 3.2 mg, 0.0048 mmol, 66%) as a colorless amorphous powder.

**Correantosine F tetraacetate (**133**)**

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.44 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J$  = 7.6, 7.2, 0.4 Hz, 1H), 5.75 (dt,  $J$  = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.44 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J$  = 10.0, 0.8 Hz, 1H), 5.19 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.93 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J$  = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J$  = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (dd,  $J$  = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.74 (ddd,  $J$  = 9.6, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 3.26–3.11 (m, 3H), 2.85 (ddd,  $J$  = 9.6, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

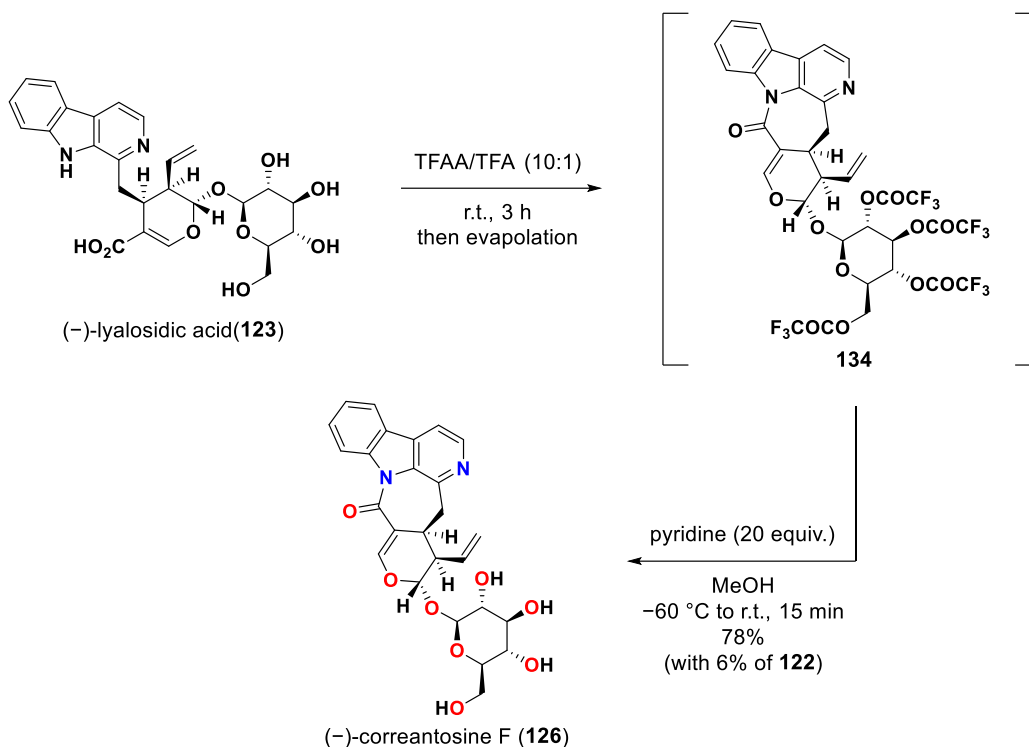
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.8, 170.2, 169.5, 169.0, 167.2, 153.4, 146.5, 142.5, 140.5, 132.7, 132.3, 131.5, 130.0, 124.4, 124.2, 121.6, 121.0, 118.4, 114.1, 113.2, 96.7, 96.2, 72.43, 72.36, 70.7, 68.1, 61.7, 44.9, 39.2, 29.0, 20.9, 20.7, 20.6, 20.2.

**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1744, 1668, 1587, 1444, 1412, 1368, 1332, 1307, 1254, 1224, 1165, 1129, 1068, 1037, 1012, 942, 913, 844, 824.

**HRMS** (ESI) [M+H]<sup>+</sup>: calculated for [C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>]<sup>+</sup>: 663.2190, found: 663.2193.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -90.3 (*c* 0.31, CHCl<sub>3</sub>).

**Bioinspired transformation; synthesis of (–)-correantosine F (126):**



(–)-Lyalosidic acid (**123**, 35.0 mg, 0.0683 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in a mixture of TFAA (1.18 mL, 0.058 M) and TFA (118  $\mu$ L, 0.58 M) at 0 °C under an Ar atmosphere, and the resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature under an argon atmosphere. After the removal of reagents under reduced pressure, pyridine (110  $\mu$ L, 1.37 mmol, 20 equiv.) and MeOH (1.3 mL, 0.05 M) were added to the resulting residue at –60 °C. The reaction mixture was warmed up to room temperature over 15 min. The resulting mixture was directly filtered through a short plug of amino silica gel (SiO<sub>2</sub>-NH) eluted with 30% MeOH/CHCl<sub>3</sub> and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude materials were purified by PTLC (SiO<sub>2</sub>, 15% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) to afford (–)-correantosine F (**126**, 26.4 mg, 0.0534 mmol, 78%, pale-yellow amorphous powder) with 2.3 mg of (–)-lyaloside (**122**, 6%). All spectral data of provided (–)-correantosine F (**126**) were identical with reported data.<sup>[66]</sup>

[Note] As shown in **Figure 17**, the synthesized correlantosine F (**126**) was gradually converted to lyaloside (**122**) by lactam ring opening in methanol, thus special care about moisture and alcohols was required in handling.

(–)-Correantosine F (**126**)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR see page 180.

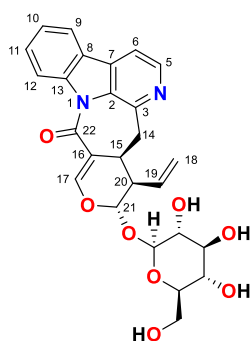
**IR** (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>–1</sup>): 3366, 2928, 1740, 1669, 1618, 1581, 1448, 1416, 1335, 1308, 1275, 1243, 1200, 1129, 1076, 1038, 916, 849, 824.

**HRMS** (ESI)  $[M+H]^+$ : calculated for  $[C_{26}H_{27}N_2O_8]^+$ : 495.1767, found: 495.1757.

$[\alpha]^{24}_D -171.7$  (*c* 0.50, MeOH).

**UV** (MeOH)  $\lambda_{\max}$  (nm): 206, 228, 275, 283, 319, 332.





(-)-correantoin F (126)

	experimental data	reported data <sup>[66]</sup>	experimental data	reported data <sup>[66]</sup>
	<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (150 MHz, CD <sub>3</sub> OD)	<sup>13</sup> C NMR (125 MHz, CD <sub>3</sub> OD)
2	-	-	134.2	134.4
3	-	-	147.8	148.1
5	8.18, d ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	8.25, d ( <i>J</i> = 5.0 Hz)	142.3	142.6
6	7.66, br d ( <i>J</i> = 5.4 Hz)	7.79, d ( <i>J</i> = 5.0 Hz)	114.3	114.5
7	-	-	133.7	134.0
8	-	-	125.0	125.2
9	8.11, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	8.14, d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	122.2	122.3
10	7.49, ddd ( <i>J</i> = 7.8, 7.2, 1.2 Hz)	7.49, dd ( <i>J</i> = 7.9, 7.7 Hz)	125.3	125.5
11	7.66, ddd ( <i>J</i> = 8.4, 7.2, 1.2 Hz)	7.65, dd ( <i>J</i> = 8.4, 7.7 Hz)	131.2	131.3
12	8.63, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	8.63, d ( <i>J</i> = 8.4 Hz)	119.6	119.7
13	-	-	142.2	142.3
14a	3.21–3.15, m	3.24, m	39.6	39.8
14b	3.21–3.15, m	3.23, m		
15	3.38–3.32, m	3.359, m	30.9	31.2
16	-	-	114.3	114.5
17	7.91, d ( <i>J</i> = 1.8 Hz)	7.90, s	155.8	155.9
18a	5.38, dd ( <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz)	5.32, d ( <i>J</i> = 10.4 Hz)	121.1	121.3
18b	5.50, dd ( <i>J</i> = 16.8, 1.2 Hz)	5.48, d ( <i>J</i> = 16.0 Hz)		
19	5.86, dt ( <i>J</i> = 16.8, 10.2 Hz)	5.88, m	133.9	134.1
20	2.86, ddd ( <i>J</i> = 9.0, 5.4, 3.0 Hz)	2.86, m	46.6	46.7
21	5.67, d ( <i>J</i> = 3.0 Hz)	5.67, d ( <i>J</i> = 2.7 Hz)	97.7	97.9
22	-	-	168.6	168.8
1'	4.73, d ( <i>J</i> = 7.8 Hz)	4.72, d ( <i>J</i> = 7.9 Hz)	99.9	100.1
2'	3.21–3.15, m	3.17, m	74.4	74.7
3'	3.38–3.32, m	3.35, m	77.7	77.9
4'	3.25, dd ( <i>J</i> = 10.2, 9.0 Hz)	3.23, m	71.6	71.7
5'	3.38–3.32, m	3.369, m	78.5	78.6
6'a	3.68, dd ( <i>J</i> = 12.0, 6.0 Hz)	3.66, dd ( <i>J</i> = 10.8, 5.9 Hz)	62.8	62.9
6'b	3.92, dd ( <i>J</i> = 12.0, 2.4 Hz)	3.91, d ( <i>J</i> = 10.8 Hz)		

## 参考文献

- [1] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, The International Natural Product Sciences Taskforce, C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2021**, *20*, 200–216.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [3] a) G. A. Cordell, *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*, Wiley-Interscience; New York: **1981**; b) S. W. Pelletier in *The Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 1 (Ed.: S. W. Pelletier), Wiley, New York, **1983**; c) *Indoles and Biogenetically Related Alkaloids* (Eds.: J. D. Phillipson, M. H. Zenk), Academic Press, London, **1980**; d) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles Part 4, The Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Ed.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1983**; e) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Supplement to Volume 25, Part 4, The Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Ed.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**; f) J. E. Saxton, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559–590; g) J. Leonard, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 319–338; h) G. A. Cordell, M. L. Quinn-Beattie, N. R. Farnsworth, *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 183–205; i) S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532–547; j) L. B. Pickens, Y. Tang, Y.-H. Chooi, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2011**, *2*, 211–236; k) V. Amirkia, M. Heinrich, *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, xlviii–liii.
- [4] a) C. A. Boros, E. R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1055–1147; b) C. A. Boros, E. R. Stermitz, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173–1246; c) J. Murata, J. Roepke, H. Gordon, V. D. Luca, *Plant Cell* **2008**, *20*, 524–542.
- [5] a) A. Geerlings, F. J. Redondo, A. Contin, J. Memelink, R. van der Heijden, R. Verpoorte, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *56*, 420–424; b) S. Chen, M. C. Galan, C. Coltharp, S. E. O'Connor, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1137–1141; c) M. C. Galan, E. McCoy, S. E. O'Connor, *Chem. Commun.* **2007**, 3249–3251; d) E. A. Loris, S. Panjikar, M. Ruppert, L. Barleben, M. Unger, H. Schgel, J. Stöckigt, *Chem. Biol.* **2007**, *14*, 979–985; e) J. J. Maresh, L.-A. Giddings, A. Friedrich, E. A. Loris, S. Panjikar, B. L. Trout, J. Stöckigt, B. Peters, S. E. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 710–723; f) L. Yang, H. Zou, H. Zhu, M. Ruppert, J. Gong, J. Stöckigt, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 860–870; g) F. Wu, H. Zhu, L. Sun, C. Rajendran, M. Wang, X. Ren, S. Panjikar, A. Cherkasov, H. Zou, J. Stöckigt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1498–1500; h) A. M. Ehrenworth, S. Sarria, P. Peralta-Yahya, *ACS Synth. Biol.* **2015**, *4*, 1295–1307; i) E.-M. Fischereder, D. Pressnitz, W. Kroutil, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 23–30; j) Y. Cai, H. Zhu, Z. Alperstein, W. Yu, A. Cherkasov, H. Zou, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 3086–3092; k) Y. Cai, N. Shao, H. Xie, Y. Futamura, S. Panjikar, H. Liu, H. Zhu, H. Osada, H. Zou, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 7443–7448; l) E. Eger, A. Simon, M. Sharma, S. Yang, W. B. Breukelaar, G. Grogan, K. N. Houk, W. Kroutil, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 792–800.

- [6] Biosynthetic study of monoterpenoid indole alkaloids using naturally occurring strictosidine, see: a) J. Stöckigt, H. P. Husson, C. Kan-Fan, M. H. Zenk, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 164–166; b) J. F. Treimer, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 227–231; c) J. Stöckigt, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 965–971; d) R. T. Brown, J. Leonard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 877–879; e) T. J. C. Luijendijk, A. Nowak, R. Verpoorte, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 1451–1456; f) I. Gerasimenko, Y. Sheludko, X. Ma, J. Stöckigt, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2204–2213; g) A. Stavrinides, E. C. Tatsis, E. Foureau, L. Caputi, F. Kellner, V. Courdavault, S. E. O'Connor, *Chem. Biol.* **2015**, *22*, 336–341.
- [7] Review of biomimetic synthesis of indole alkaloids, see: a) S. Michel, F. Tillequin, *Biomimetic Organic Synthesis* (Eds: E. Poupon, B. Nay), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 91–116; b) H. Takayama, S. Sakai, *The Alkaloids*, Vol. 50 (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, Inc., New York, **1998**, 415–452.
- [8] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762–768.
- [9] H. Mizoguchi, H. Oikawa, H. Oguri, *Nature Chem.* **2014**, *6*, 57–64.
- [10] K. Rakumitsu, J. Sakamoto, H. Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8996–9000.
- [11] J. Sakamoto, Y. Umeda, K. Rakumitsu, M. Sumimoto, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13414–13422.
- [12] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10825–10836.
- [13] S. Isoe, S. Katsumura, T. Okada, K. Yamamoto, T. Takemoto, H. Inaba, Q. Han, K. Nakatani, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5865–5868.
- [14] L. F. Tietze, H. Meier, H. Nutt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 253–260.
- [15] a) R. T. Brown, C. L. Chapple, A. G. Lashford, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 295–296; b) H.-B. Zou, H.-J. Zhu, L. Zhang, L.-Q. Yang, Y.-P. Yu, J. Stöckigt, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2400–2404.
- [16] a) J. L. Pousset, J. Levesque, A. Cavé, F. Picot, P. Potier, R. R. Paris, *Plantes Med. Phytother.* **1974**, *8*, 51–56; b) J. Levesque, J. L. Pousset, A. Cavé, A. Cavé, *C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1974**, *278*, 959–961; c) A. Jagora, J.-F. Gallard, M. A. Beniddir, P. L. Pogam, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 2617–2622.
- [17] a) H. P. Husson, C. Kan-Fan, T. Sevenet, J.-P. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *22*, 1889–1892; b) P. Heinsteins, G. Hoefle, J. Stöckigt, *Planta Med.* **1979**, *37*, 349–357; c) K. H. Pawelka, J. Stöckigt, *Z. Naturforsch.* **1986**, *41c*, 381–384.
- [18] a) J. Stöckigt, *The Alkaloids*, Vol. 47 (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, Inc., New York, **1995**, 115–172; b) R. Verpoorte, R. Van Der Heiden, P. R. H. Moreno, *The Alkaloids*, Vol. 49 (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, Inc., New York, **1997**, 221–299; c) T. M. Kutchan, *The Alkaloids*, Vol. 50 (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, Inc., New York, **1998**, 257–316.
- [19] S. Siddiqui, R. H. Siddiqui, *J. Indian Chem. Soc.* **1931**, *8*, 667–680.

- [20] a) F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5744–5745; b) G. H. Svoboda, *J. Am. Pharm. Assoc.* **1957**, *46*, 508–509; c) M. Shimizu, F. Uchimar, *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *6*, 324–325; d) M. B. Patel, J. Poisson, J. L. Pousset, J. M. Rowson, *J. Pharm. Pharmacol.* **1964**, *16*, 163–165; e) E. M. Maloney, N. R. Farnsworth, R. N. Blomster, D. J. Abraham, A. G. Sharkey, Jr. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1166–1168; f) K. C. Chan, *Phytochemistry* **1969**, *8*, 219–222; g) H. K. Kim, R. N. Blomster, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, *Econ. Bot.* **1970**, *24*, 42–46; h) L. Merlini, R. Mondelli, G. Nasini, M. Hesse, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2259–2279; i) J. D. Phillipson, S. R. Hemingway, *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1481–1487; j) M. S. Habib, W. E. Court, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 661–662; k) P. Timmins, W. E. Court, *Planta Med.* **1976**, *29*, 283–238; l) S. C. Dutta, S. K. Bhattacharya, A. B. Ray, *Planta Med.* **1976**, *30*, 86–89; m) B. A. Akinloye, W. E. Court, *Planta Med.* **1979**, *37*, 361–366; n) D. Ponglux, T. Supavita, R. Verpoorte, J. D. Phillipson, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2013–2016; o) C. Weiming, Y. Yaping, L. Xiaotian, *Planta Med.* **1983**, *49*, 62; p) J. D. Phillipson, N. Supavita, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1809–1813; q) D. Guillaume, A. M. Morfaux, B. Richard, G. Massiot, L. Le Men-Olivier, J. Pusset, T. Sevenet, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2407–2408; r) J. A. Martinez, C. Gomez, T. Santana, H. Velez, *Planta Med.* **1989**, *55*, 283–285; s) G. Laus, D. Brössner, K. Keplinger, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 855–860; t) Y. Sheludko, I. Gerasimenko, H. Kolshorn, J. Stöckigt, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1006–1010.
- [21] a) A. B. Kocalski, F. J. Marozzi, Jr., M. H. Malone, *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1202–1205; b) J. Roquebert, P. Demichel, *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *106*, 203–205; c) G.-J. Zhang, F. Hu, H. Jiang, L.-M. Dai, H.-B. Liao, N. Li, H.-S. Wang, Y.-M. Pan, D. Liang, *Phytochemistry* **2018**, *145*, 68–76.
- [22] Synthetic reports of cathenamine, tetrahydroalstonine and ajmalicine, see : (a) E. E. Van Tamelen, C. Placeway, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2594–2595; b) E. Winterfeldt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 552–552; c) E. E. Van Tamelen, C. Placeway, G. P. Schiemenz, I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7359–7371; d) J. Gutzwiller, G. Pizzolato, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5907–5908; e) E. Wenkert, C.-J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King, K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3645–3655; f) M. R. Uskokovic, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6742–6744; g) J. Gutzwiller, G. Pizzolato, M. R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1663–1671; h) T. Kametani, N. Kanaya, H. Hino, S.-P. Huang, M. Ihara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 3168–3175; i) S. F. Martin, B. Benage, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4863–4866; j) G. Massiot, T. Mulamba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 715–716; k) S. F. Martin, B. Benage, J. E. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5925–5927; l) P. Hölscher, H.-J. Knölker, E. Winterfeldt, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2705–2706; m) S. Hanessian, A. M. Faucher, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2947–2949; n) S. F. Martin, J. E. Hunter, B. Benage, L. S. Geraci, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6161–6171; o) Y. Hirai,

- T. Terada, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 517–524; p) M. Loegers, L. E. Overman, G. S. Welmaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139–9150; q) S. F. Martin, C. W. Clark, J. W. Corbett, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3236–3242; r) A. Younai, B.-S. Zeng, H. Y. Meltzer, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6900–6904.
- [23] a) E. Wenkert, B. Wickberg, C. L. Leicht, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 5037–5038; b) M. Shamma, J. M. Richey, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *16*, 2507–2512.
- [24] a) L. Marion, *The Alkaloids, Vol. II* (Eds.: R. H. F. Manske, H. L. Holmes), Academic Press, Inc., New York, **1952**, 369–498; b) J. E. Saxton, *The Alkaloids, Vol. VII* (Ed.: R. H. F. Manske), Academic Press, Inc., New York, **1960**, 1–199; c) A. H. Beckett, E. J. Shellard, J. D. Phillipson, C. M. Lee, *Planta Med.* **1966**, *14*, 277–288; d) E. J. Shellard, J. D. Phillipson, D. Gupta, *Planta Med.* **1969**, *17*, 51–58; e) L. Merlini, G. Nasini, R. E. Haddock, *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1525–1526; f) J. Haginiwa, S. Sakai, N. Aimi, E. Yamanaka, N. Shinma, *Yakugaku Zasshi* **1973**, *93*, 448–452; g) J. D. Phillipson, S. R. Hemingway, *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2621–2622; h) J. D. Phillipson, S. R. Hemingway, *J. Chromatogr.* **1975**, *105*, 163–178; i) J. D. Phillipson, S. R. Hemingway, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1855–1863; j) S. H. Goh, S. A. A. Junan, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 880–881; k) H. Kanatani, H. Kohda, K. Yamasaki, I. Hotta, Y. Nakata, T. Segawa, E. Yamanaka, N. Aimi, S. Sakai, *J. Pharm. Pharmacol.* **1985**, *37*, 401–404; l) G. Laus, D. Brössner, K. Keplinger, *Phytochemistry* **1997**, *45*, 855–860; m) D. Stærk, E. Lemmich, J. Christensen, A. Kharazmi, C. E. Olsen, J. W. Jaroszewski, *Planta Med.* **2000**, *66*, 531–536; n) M. Kitajima, K. Misawa, N. Kogure, I. M. Said, S. Horie, Y. Hatori, T. Murayama, H. Takayama, *J. Nat. Med.* **2006**, *60*, 28–35; o) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12–15; p) Y. Liu, H.-Y. Yu, H.-Z. Xu, J.-J. Liu, X.-G. Meng, M. Zhou, H.-L. Ruan, *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1841–1849.
- [25] a) P. Chang, Y. K. Koh, S. L. Geh, E. Soepadmo, S. H. Goh, A. K. Wong, *J. Ethnopharmacol.* **1989**, *25*, 213–215; b) Y. Ito, S. Yano, K. Watanabe, E. Yamanaka, N. Aimi, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1702–1706; c) H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, H. Inoue, M. Fujiwara, T. Mizuta, T. Yokota, S. Shigeta, K. Tokuhisa, Y. Hanasaki, K. Katsuura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3145–3148; d) H. Masumiya, T. Saitoh, Y. Tanaka, S. Horie, N. Aimi, H. Takayama, H. Tanaka, K. Shigenobu, *Life Sci.* **1999**, *65*, 2333–2341; e) F. Kong, Q. Ma, S. Huang, S. Yang, L. Fu, L. Zhou, H. Dai, Z. Yu, Y. Zhao, *Nat. Prod. Res.* **2017**, *31*, 1403–1408; f) S. H. Kamble, A. Sharma, T. I. King, E. C. Berthold, F. Leon, P. K. L. Meyer, S. R. R. Kanumuri, L. R. McMahon, C. R. McCurdy, B. A. Avery, *Toxicol. Lett.* **2020**, *319*, 148–154.
- [26] Synthetic reports of dihydrocorynantheine and corynantheidine, see : a) E. E. Van Tamelen, J. B. Hester, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3805; b) J. A. Weisbach, J. L. Kirkpatrick, K. R. Williams, E. L. Anderson, N. C. Yim, B. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3457–3463; c)

- E. Wenkert, K. G. Dave, R. G. Lewis, P. W. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6741–6745; d) C. Szantay, M. Barczai-Beke, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *11*, 1405–1407; e) C. Szantay, M. Barczai-Beke, *Chem. Ber.* **1969**, *12*, 3963–3973; f) E. E. Van Tamelen, J. B. Hester, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7342–7348; g) R. L. Beard, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2091–2096; h) M. Lounasmaa, R. Jokela, C. Laine, P. Hanhinen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8687–8688; i) L. F. Tietze, Y. F. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047; j) S. Yu, O. M. Berner, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7827–7828; k) M. Amat, A. G. Esque, C. Escolano, M. M. M. Santos, E. Molins, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211; l) Y. Li, T. Kobayashi, S. Katsumura, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4482–4484; m) K. Nagata, H. Ishikawa, A. Tanaka, M. Miyazaki, T. Kanemitsu, T. Itoh, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1791–1798; n) B. Herle, M. J. Wanner, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8907–8912; o) T. Mizuno, Y. Oonishi, M. Takimoto, Y. Sato, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2606–2609; p) M. J. Wanner, E. Claveau, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13680–13683; q) N. Ūdris, K. Jaudzems, G. Smits, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6927–6930.
- [27] R. T. Brown, C. L. Chapple, A. A. Charalambides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, *18*, 756–757.
- [28] H. Takayama, M. Maeda, S. Ohbayashi, M. Kitajima, S. Sakai, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9337–9340.
- [29] a) L. Angenot, O. Dideberg, L. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1357–1358; b) W. Rolfsen, L. Bohlin, S. K. Yeboah, M. Geevaratne, R. Verpoorte, *Planta Med.* **1978**, *34*, 264–273; c) J. U. Oguakwa, M. Nicoletti, I. Messana, C. Galeffi, G. B. Marini-Bettolo, *Atti Accad. Naz. Lincei, Not. scavi antich.* **1978**, *65*, 299–301; d) W. N. A. Rolfsen, A. A. Olaniyi, P. J. Hylands, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 97–102; e) J. U. Oguakwa, C. Galeffi, M. Nicoletti, I. Messana, M. Patamia, G. B. Marini-Bettolo, *Gazz. Chim. Ital.* **1980**, *110*, 97–100; f) G. B. Marini-Bettolo, I. Messana, M. Nicoletti, M. Patamia, C. Galeffi, *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 717–720; g) R. Verpoorte, F. T. Joosse, H. Groenink, A. B. Svendsen, *Planta Med.* **1981**, *42*, 32–36; h) J. Leclercq, M. C. De Pauw-Gillet, R. Bassleer, L. Angenot, *J. Ethnopharmacol.* **1986**, *15*, 305–316; i) G. Massiot, P. Thepenier, M. J. Jacquier, L. L. Men-Olivier, R. Verpoorte, C. Delaude, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2839–2846; j) C. W. Wright, D. H. Bray, M. J. O'Neill, D. C. Warhurst, J. D. Phillipson, J. Quetin-Leclercq, L. Angenot, *Planta Med.* **1991**, *57*, 337–340; k) P. Thongphasuk, R. Suttisri, R. Bavovada, R. Verpoorte, *Phytochemistry* **2003**, *64*, 897–901; l) D. Arbain, N. H. Lajis, D. P. Putra, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 969–976.
- [30] a) W. Benson, E. Winterfeldt, *Heterocycles* **1981**, *15*, 935–941; b) B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2506–2513; c) M.-L. Bennasar, J.-M. Jiménez, B. Vidal, B. A. Sufi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9605–9612.

- [31] V. Brandt, M. Tits, J. Penelle, M. Frederich, L. Angenot, *Phytochemistry* **2001**, *57*, 653–659.
- [32] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safine, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.
- [33] a) J. Sichaem, S. Surapinit, P.-P. Siripong, S. Khumkratok, J. Jong-aramruang, S. Tip-pyang, *Fitoterapia* **2010**, *81*, 830–833; b) S. Surapinita, J. Sichaem, S. Tip-pyang, *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*, 33–36.
- [34] a) F. Hotellier, P. Delaveau, J.-L. Pousset, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1884–1885; b) L. Mao, L. Xin, Y. Dequan, *Planta Med.* **1984**, *50*, 459–461; c) P. Abreu, A. Pereira, *Nat. Prod. Lett.* **2001**, *15*, 43–48; d) J. Sun, H. Lou, S. Dai, H. Xu, F. Zhao, K. Liu, *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1405–1410; e) Y.-J. Xu, K. Foubert, L. Dhooche, F. Lemiere, K. Cimanga, K. Mesia, S. Apers, L. Pieters, *Phytochem. Lett.* **2012**, *5*, 316–319; f) J. Sichaem, W. Worawalai, S. Tip-pyang, *Chem. Nat. Comp.* **2012**, *48*, 827–830; g) J. J. K. Bankeu, S. Madjouka, G. R. T. Feuya, Y. S. F. Fongang, S. Siddiqui, I. Ali, L. Mehreen, B. N. Lenta, S. Yousuf, D. T. Nounougoué, A. S. Ngouela, M. S. Ali, *Z. Naturforsch.* **2018**, *73*, 335–344; h) J. J. K. Bankeu, D. U. K. Kagho, Y. S. F. Fongang, R. M. K. Togheuo, B. M. Mba'ning, G. R. T. Feuya, F. B. Fekam, J. C. Tchouankeu, S. A. Ngouela, N. Sewald, B. N. Lenta, M. S. Ali, *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2580–2585.
- [35] H. Takayama, Y. Miyabe, T. Shito, M. Kitajima, N. Aimi, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2192–2194.
- [36] D.-L. Chena, G.-X. Maa, M.-J. Hea, Y.-Y. Liua, X.-B. Wang, X.-Q. Yang, *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99*, 742–746.
- [37] a) H.-Y. Wang, R.-X. Wang, Y.-X. Zhao, K. Liu, F.-L. Wang, J.-Y. Sun, *Chem. Biodivers.* **2015**, *12*, 1256–1262; b) S. Song, P. Liu, L. Wang, D. Li, H. Fan, D. Chen, F. Zhao, *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 2694–2697.
- [38] a) M. Lin, X. Liu, D.-Q. Yu, S.-Q. Dou, Y.-J. Zhang, Q.-M. Li, X. Liu, *Acta Pharm. Sin.* **1985**, *20*, 902–905; b) E. V. Donfack, B. N. Lenta, M. D. T. Kongue, Y. F. Fongang, S. Ngouela, E. Tsamo, B. Dittrich, H. Laatsch, *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 1159–1165.
- [39] a) H. Shigemori, T. Kagata, H. Ishiyama, F. Morah, A. Ohsaki, J. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 58–61; b) A. Ata, C. C. Udenigwe, W. Matochko, P. Holloway, M. O. Eze, P. N. Uzoegwu, *Nat. Prod. Commun.* **2009**, *4*, 1185–1188; c) Q. Li, Y. Zhang, B. Wu, H. Qu, *Eur. J. Mass Spectrom.* **2011**, *17*, 277–286; d) Q. Liu, A. Chen, Z. Jiang, Y. Ma, J. Tang, W. Xu, Y. Liu, Y. Fu, *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1833–1836; e) Y.-P. Liu, A.-H. Chen, R.-H. Li, H.-W. Yang, H.-N. Bao, L. Lai, K. Zong, Y.-H. Fu, *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 369–371.
- [40] L. Li, P. Aibibula, Q. Jia, Y. Jia, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2642–2645.
- [41] K. L. Jansen, C. J. Prast, *J. Ethnopharmacol.* **1988**, *23*, 115–119.
- [42] a) A. M. Backett, E. J. Shellard, A. N. Tackie, *Planta Med.* **1964**, *12*, 213–221; b) E. J. Shellard, P. J. Houghton, M. Resha, *Ibid.* **1978**, *33*, 223–227; c) P. J. Houghton, I. M. Said,

- Phytochemistry*, **1986**, 25, 2910–2912; d) P. J. Houghton, A. Latiff, I. M. Said, *Ibid.* **1991**, 30, 347–350; e) D. Ponglux, S. Wongseripipatana, H. Takayama, M. Kikuchi, M. Kurihara, M. Kitajima, N. Aimi, S. Sakai, *Planta Med.* **1994**, 60, 580–581.
- [43] S. Horie, L. T. Tamamoto, Y. Futagami, S. Yano, H. Takayama, S. Sakai, N. Aimi, D. Ponglux, J. Shan, P. K. T. Pang, K. Watanabe, *J. Traditional Med.* **1995**, 12, 366–367.
- [44] F. León, S. Obeng, M. Mottinelli, Y. Chen, T. I. King, E. C. Berthold, S. H. Kamble, L. F. Restrepo, A. Patel, L. R. Gamez-Jimenez, C. Lopera-Londoño, T. Hiranita, A. Sharma, A. J. Hampson, C. E. Canal, L. R. McMahon, C. R. McCurdy, *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 13510–13523.
- [45] a) H. Takayama, H. Ishikawa, M. Kurihara, M. Kitajima, N. Aimi, D. Ponglux, F. Koyama, K. Matsumoto, T. Moriyama, L. T. Yamamoto, K. Watanabe, T. Murayama, S. Horie, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1949–1956; b) K. Matsumoto, S. Horie, H. Ishikawa, H. Takayama, N. Aimi, D. Ponglux, K. Watanabe, *Life Sci.* **2004**, 74, 2143–2155; c) A. C. Krugel, M. M. Gassaway, A. Kapoor, A. Váradi, S. Majumdar, M. Filizola, J. A. Javitch, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6754–6764; d) A. Váradi, G. F. Marrone, T. C. Palmer, A. Narayan, M. R. Szabó, V. L. Rouzic, S. G. Grinnell, J. J. Subrath, E. Warner, S. Kalra, A. Hunkele, J. Pagirsky, S. O. Eans, J. M. Medina, J. Xu, Y.-X. Pan, A. Borics, G. W. Pasternak, J. P. McLaughlin, S. Majumdar, *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8381–8397; e) S. E. Hemby, S. McIntosh, F. Leon, S. J. Cutler, C. R. McCurdy, *Addict. Biol.* **2019**, 24, 874–885; f) S. Obeng, S. H. Kamble, M. E. Reeves, L. F. Restrepo, A. Patel, M. Behnke, N. J.-Y. Chear, S. Ramanathan, A. Sharma, F. León, T. Hiranita, B. A. Avery, L. R. McMahon, C. R. McCurdy, *J. Med. Chem.* **2019**, 63, 433–439; g) A. C. Kruegel, R. Uprety, S. G. Grinnell, C. Langreck, E. A. Pekarskaya, V. L. Rouzic, M. Ansonoff, M. M. Gassaway, J. E. Pintar, G. W. Pasternak, J. A. Javitch, S. Majumdar, D. Sames, *ACS Cent. Sci.* **2019**, 5, 992–1001; h) S. Chakraborty, R. Uprety, S. T. Slocum, T. Irie, V. L. Rouzic, X. Li, L. L. Wilson, B. Scouller, A. F. Alder, A. C. Kruegel, M. Ansonoff, A. Varadi, S. O. Eans, A. Hunkele, A. Allaoa, S. Kalra, J. Xu, Y. X. Pan, J. Pintar, B. M. Kivell, G. W. Pasternak, M. D. Cameron, J. P. McLaughlin, D. Sames, S. Majumdar, *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 16553–16572; i) S. Bhowmik, J. Galeta, V. Havel, M. Nelson, A. Faouzi, B. Bechand, M. Ansonoff, T. Fiala, A. Hunkele, A. C. Kruegel, J. E. Pintar, S. Majumdar, J. A. Javitch, D. Sames, *Nat. Commun.* **2021**, 12, 3858.
- [46] a) J. Ma, W. Yin, H. Zhou, J. M. Cook, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3491–3494; b) J. Ma, W. Yin, H. Zhou, X. Liao, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 264–273; c) X. Sun, D. Ma, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2158–2165; d) I. P. Kerschgens, E. Claveau, M. J. Wanner, S. Ingemann, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12243–12245; e) X. Pan, T. D. Bannister, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6124–6127.
- [47] B. S. Axelsson, K. J. O'Toole, P. A. Spencer, D. Q. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 807–815.



- [48] T. Fukuyama, S. C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050–7051.
- [49] I. Tirotta, N. L. Fifer, J. Eakins, C. A. Hutton, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 618–620.
- [50] H. Ishikawa, H. Takayama, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5637–5639.
- [51] a) H. Rapoport, T. P. Onak, N. A. Hughes, M. G. Reinecke, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1601–1604; b) H. Rapoport, R. J. Windgasson Jr., N. A. Hughes, T. P. Onak, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4404–4414; c) M.-M. Janot, *Tetrahedron* **1961**, *14*, 113–125; d) H. Mehri, M. Sciamama, T. Plat, T. Sevenet, J. Pusset, *Ann. Pharm. Fr.* **1984**, *42*, 145–148.
- [52] a) J. V. da Silva e Silva, H. P. C. Brigido, K. C. Oliveira de Albuquerque, J. M. Carvalho, J. F. Reis, L. V. Faria, M. R. Coelho-Ferreira, F. T. Silveira, A. da Silva Carneiro, S. Percário, A. M. do Rosário Marinho, M. F. Dolabela, *Molecules* **2019**, *24*, 785; b) B.-B. Shi, J. Chen, M.-F. Bao, Y. Zeng, X.-H. Cai, *Phytochemistry* **2019**, *166*, 112060.
- [53] H. Matsuo, R. Okamoto, K. Zaima, Y. Hirasawa, I. S. Ismail, N. H. Lajis, H. Morita, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4075–4079.
- [54] Racemic total synthesis of geissoschizine; a) K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura, E. E. van Tamelen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 908–909; b) B. Hachmeister, D. Thielke, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 3825–3836; c) E. Wenkert, Y. D. Vankar, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7971–7921; d) B. J. Banks, M. J. Calverley, P. D. Edwards, J. Harley-Mason, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1631–1634; e) S. F. Martin, B. Benage, J. E. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5925–5927; f) E. Wenkert, M. Guo, M. J. Pestchanker, Y. J. Shi, Y. D. Vankar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1166–1174; g) S. F. Martin, J. E. Hunter, B. Benage, L. S. Geraci, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6161–6171; h) M. Lounasmaa, R. Jokela, J. Miettinen, M. Halonen, *Heterocycles* **1992**, *34*, 1497–1502; i) M. Lounasmaa, R. Jokela, U. Anttila, P. Hanhinen, C. Laine, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6803–6810; j) S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804–9805; k) M.-L. Bennasar, J.-M. Jiménez, B. A. Sufi, J. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9105–9106; l) H. Takayama, F. Watanabe, M. Kitajima, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5307–5310; m) V. B. Birman, V. H. Rawal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7219–7222; n) M.-L. Bennasar, J.-M. Jiménez, B. Vidal, B. A. Sufi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9605–9612; o) M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010; p) R. S. Fornicola, K. Subburaj, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 615–617; q) B. J. English, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7869–7876.
- [55] Asymmetric total synthesis of geissoschizine; a) C. Bohlmann, R. Bohlmann, E. G. Rivera, C. Vogel, M. D. Manandhar, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1752–1763; b) L. E. Overman, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300–308; c) S. F. Martin, K. X. Chen, C. T. Eary, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 79–81; d) A. Deiters, K. Chen, C. T. Eary, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4541–4550; e) X. Wu, Y. Zhang, X. Dai, H. Fang, J. Chen, W. Cao, G. Zhao, *Synthesis* **2011**, *22*, 3675–3679; f) Y. Liu, Q. Wang, Y. Zhang, J. Huang, L. Nie, J. Chen,

- W. Cao, X. Wu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12009–12017; g) R. Eckermann, T. Gaich, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5749–5755; h) L. Li, P. Aibibula, Q. Jia, Y. Jia, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2642–2645; i) M. Jarret, A. Tap, C. Kouklovsky, E. Poupon, L. Evanno, G. Vincent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12294–12298; j) M. Jarret, A. Tap, V. Turpin, N. Denizot, C. Kouklovsky, E. Poupon, L. Evanno, G. Vincent, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6340–6351; k) L. Yuan, L. Chen, X. Yan, K. Gao X. Wang, *RSC Adv.* **2021**, 11, 7570–7574; l) L. Liang, S. Zhou, W. Zhang, R. Tong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 25135–25142.
- [56] Synthetic reports of apogeissoschizine; a) G. Rackur, M. Stahl, M. Walkowiak, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3817–3824; b) H. Takayama, M. Morikawa, M. Kitajima, S. Sakai, N. Aimi, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 7, 81–84; c) M.-L. Bannasar, E. Zulaica, B. A. Sufi, J. Bosch, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8601–8610; d) V. B. Birman, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1996**, 63, 9146–9147.
- [57] G. Kinast, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3640–3645.
- [58] B. Tirkkonen, J. Miettinen, J. Salo, R. Jokela, M. Lounasmaa, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3537–3556.
- [59] A. I. Meyers, T. Sohda, M. F. Loewe, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3108–3112.
- [60] Selected review of bioactive  $\beta$ -carboline alkaloids; F. Benny, S. Kumar, J. Jayan, M. A. Abdelgawad, M. M. Ghoneim, A. Kumar, A. Manoharan, R. Susan, S. T. Sudevan, B. Mathew, *Arch. Pharm.* **2023**, 356, e2300091.
- [61] Example of use of  $\beta$ -carboline as a fluorescent material; K. P. Ghiggino, P. F. Skilton, P. J. Thistlethwaite, *J. Photochem.* **1985**, 31, 113–121.
- [62] a) J. Levesque, J. L. Pousset, A. Cave, A. C. R. Seances Acad. Sci., Ser. C **1975**, 280, 593–595; b) N. Aimi, H. Murakami, T. Tsuyuki, T. Nishiyama, S. Sakai, J. Haginiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 3064–3066; c) M. Kitajima, S. Ohara, N. Kogure, D. Santiarworn, H. Takayama, *Tetrahedron* **2013**, 69, 9451–9456.
- [63] a) C. S. Passos, C. A. Simões-Pires, A. Nurisso, T. C. Soldi, L. Kato, C. M. A. de Oliveira, E. O. de Faria, L. Marcourt, C. Gottfried, P.-A. Carrupt, A. T. Henriques, *Phytochemistry* **2013**, 86, 8–20; b) P. C. dos Santos, T. C. Soldi, A. R. Torres, A. M. Anders, C. Simoes-Pires, L. Marcourt, C. Gottfried, A. T. Henriques, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, 28, 611–618; c) I. M. Barreto, P. O. L. Moreira, G. E. L. de Macedo, D. N. B. Maia, A. T. M. de Almeida, D. M. de Oliveira, B. B. Cota, *Rev. Bras. Farmacogn.* **2021**, 31, 709–714.
- [64] N. Aimi, T. Tsuyuki, H. Murakami, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5299–5302.
- [65] R. Aquino, L. Garofalo, N. de Tommasi, O. L. de Ugaz, C. Pizza, *Phytochemistry* **1994**, 37, 1471–1475.
- [66] A. A. T. Pimenta, R. Braz-Filho, P. G. Delprete, E. Bezerra de Souza, E. R. Silveira, M. A. S. Lima, *Biochem. Systemat. Ecol.* **2010**, 38, 846–849.

- [67] S. T. S. Chan, A. N. Pearce, M. J. Page, M. Kaiser, B. R. Copp, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1972–1079.
- [68] A. Kamal, Y. Tangella, K. L. Manasa, M. Sathish, V. Srinivasulu, J. Chetna, A. Alarifi, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8652–8662.
- [69] Z. Li, S. Chen, S. Zhu, J. Luo, Y. Zhang, Q. Weng, *Molecules* **2015**, *20*, 13941–13957.
- [70] S. Kumar, Y.-H. Wang, P.-J. Chen, Y.-C. Chang, H. K. Kashyap, Y.-C. Shen, H.-P. Yu, T.-L. Hwang, *Bioorg. Chem.* **2021**, *111*, 104846.
- [71] M. Jarret, A. Tap, C. Kouklovsky, E. Poupon, L. Evanno, G. Vincent, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12294–12298.
- [72] C. Kan-Fan, S.-K. Kan, M. Lounasmaa, H.-P. Husson, *Acta Chem. Scand.* **1981**, *B35*, 269–272.
- [73] a) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *11*, 1081–1084; b) M. Lounasmaa, S.-K. Kan, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1607–1611.
- [74] D. Stærk, P.-O. Norrby, J. W. Jaroszewski, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2217–2221.
- [75] M. Kitajima, K. Misawa, N. Kogure, I. M. Said, S. Horie, Y. Hatori, T. Murayama, H. Takayama, *J. Nat. Med.* **2006**, *60*, 28–35.
- [76] N. Aimi, E. Yamanaka, N. Shinma, M. Fujiu, J. Kurita, S. Sakai, J. Haginiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2067–2071.
- [77] H. Takayama, T. Watanabe, H. Seki, N. Aimi, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6831–6834.
- [78] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.

## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による

- 1) Jukiya Sakamoto, Hayato Ishikawa  
“Bioinspired Transformations Using Strictosidine Aglycones: Divergent Total Synthesis of Monoterpenoid Indole Alkaloids in the Early Stage of Biosynthesis”  
*Chemistry A European Journal* **2022**, 28, e202104052.
- 2) Jukiya Sakamoto, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa  
“Asymmetric Total Syntheses of Mitragynine, Speciogynine, and 7-Hydroxymitragynine”  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2022**, 70, 662–668.
- 3) Jukiya Sakamoto, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa  
“Total Syntheses of (+)-Villocarine A, (–)-Apogeissoschizine, and (+)-Geissoschizine”  
*Chemistry A European Journal* **2023**, e202300179.
- 4) Jukiya Sakamoto, Daiki Hiruma, Mariko Kitajima, Hayato Ishikawa  
“Collective Total Synthesis of  $\beta$ -Carboline-type Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycosides”  
*Synlett* **2023**, DOI: 10.1055/a-2053-1629

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、6 年間、指導教員として終始多大な御指導および御鞭撻を賜りました、石川 勇人 教授に深謝致します。

構造解析や論文添削をはじめ、本研究を進めるにあたり多大なご指導、ご鞭撻を賜りました、北島 満里子 准教授に心より御礼申し上げます。

同期として共に競い合い、艱難辛苦を乗り越えた安高 理裕 氏、今岡 聖 氏、日々の研究生生活の支えとなってくさいました小原 瑞稀 氏、中嶋 佑太 氏、山西 恭輔 氏、研究面以外にも日頃より慕っていただき、日々の研究室生活を充実したものにしてくださった千葉大学大学院薬学研究院 中分子化学研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

最後になりましたが、著者の 6 年間にわたる研究室生活を陰ながら見守り、理解し、支えてくださいました青木 楓 氏と、両親、祖父母に心より感謝申し上げます。

## 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)	薬学博士	山次 健三
副査	千葉大学大学院准教授	(薬学研究院)	薬学博士	荒井 秀