

博士論文

有用生理活性物質の探索を指向した 多環性アルカロイドの合成研究

金沢大学大学院自然科学研究科生命科学専攻
生理活性物質科学講座
学籍番号 1123032314
学生氏名 材木久晃
主任指導教員名 松尾淳一

目次

序論.....	1
本論.....	15
第一章 類縁体の合成を指向した <i>actinophyllic acid</i> の合成研究.....	15
第一節 渡環型ラジカル環化反応を用いた <i>actinophyllic acid</i> の合成研究	15
第二節 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TBAI}$ を用いたインドール側鎖の選択的な官能基化反応の開発と	25
<i>actinophyllic acid</i> 合成への適用	25
第二章 類縁体の合成を指向した <i>Lycopodium</i> アルカロイドの合成研究	36
第一節 (\pm) - <i>Serratine</i> , (\pm) - <i>lycoposerramine T</i> および (\pm) - <i>lycopoclavamine B</i> の全合成	36
第二節 多種の <i>Lycopodium</i> アルカロイドの網羅的不斉全合成.....	45
結論.....	59
謝辞.....	60
引用文献	61
実験の部.....	67

略語表

Δ	heat
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ac	acetyl
acac	acetylacetone
ACN	1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile)
AIBN	2, 2'-azobis(2-methylpropionitrile)
Alloc	allyloxycarbonyl group
aq	aqueous
BHT	dibutylhydroxytoluene
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	Butyl
calcd.	calculated
cat.	catalytic
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
Cbz	benzyloxycarbonyl
COSY	correlated spectroscopy
Cy	cyclohexyl
d.r.	diastereomeric ratio
DART	direct analysis in real time
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DEPT	distorsionless enhancement by polarization transfer
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine)
DMEAD	di-2-methoxyethyl azodicarboxylate
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ee	enantiomer excess
equiv.	equivalent
Et	ethyl

FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multi quantum correlation
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared spectroscopy
LDA	lithium diisopropyl amide
LiHDMS	lithium hexamethyldisilazide
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m.p.	melting point
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves; mass spectroscopy
MW	microwave
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
Phth	phthalimide
ppm	parts per million
Pr	propyl
rt	room temperature
SIRT1	sirtuin 1
<i>T</i>	time
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl

TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
Thx	hexyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane, trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

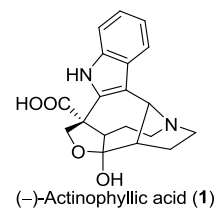
序論

生理活性物質は薬の成分となりうる化合物である。古来、医薬品は天然資源を経験的に活用しながら発展してきた。これは漢方医学における生薬の例をみても明らかであるし、それらの中から、有効成分の抽出および同定がされることによって、近代薬学へと発展してきたといえる。その中で含窒素天然化合物、すなわちアルカロイドは強力な薬理活性を有するものが多く、現在に至るまで、主要な研究対象であり続けてきた。例えばインドールアルカロイドには **strychnine** のような猛毒から **vinblastine** などの医薬品まで幅広く存在し、現在でも新しいタイプの構造を持つアルカロイドが新しく発見され続けている。その他にもアルカロイドには数多くの類縁体を有する一大ファミリーを形成しているものが知られており、その代表的なものがヒカゲノカズラ科の植物より単離される *Lycopodium* アルカロイドである。現在でもその種類を増やし続けおり、まだ詳細な薬理活性が不明なものが多く医薬品のリードとして潜在的な価値が高い。

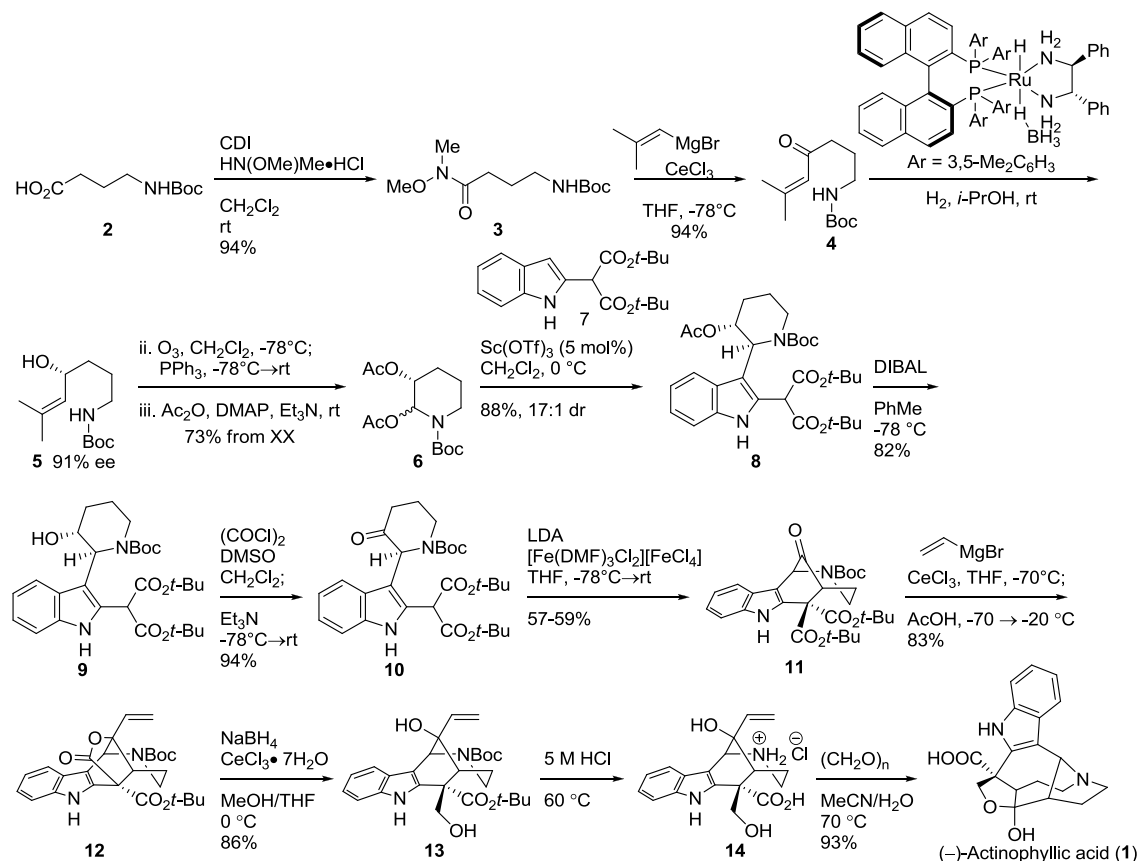
これらの天然物はその構造の複雑さから、非常に魅力的な合成の標的化合物であり、合成研究も活発に行われている。このような複雑な天然物を合成するためには既存の手法だけでは困難な場合が多く、古くから天然物の全合成は新規の合成反応の開発の場を提供してきた。また、天然のリード化合物から薬を創るためには、目的とする化合物を合成するだけではなく、活性や物性、動態などを薬としてより有用な方向へ改良していく必要がある。このような目的を達成するためには合成戦略の段階から誘導体化しやすい戦略や、簡便に誘導体へ導くことができる反応の開発が必要である。

本論文ではこのような潜在的な有用性を持つ多環性アルカロイドに焦点をあて、これらの類縁体の合成も可能な柔軟な合成経路を確立すべく合成研究を行った。具体的には新しいタイプのインドールアルカロイド **actinophyllic acid** と *Lycopodium* アルカロイドに焦点を当てて合成研究を行うこととした。以下にそれぞれの研究背景を概説するとともに著者の具体的な研究目的について述べる。

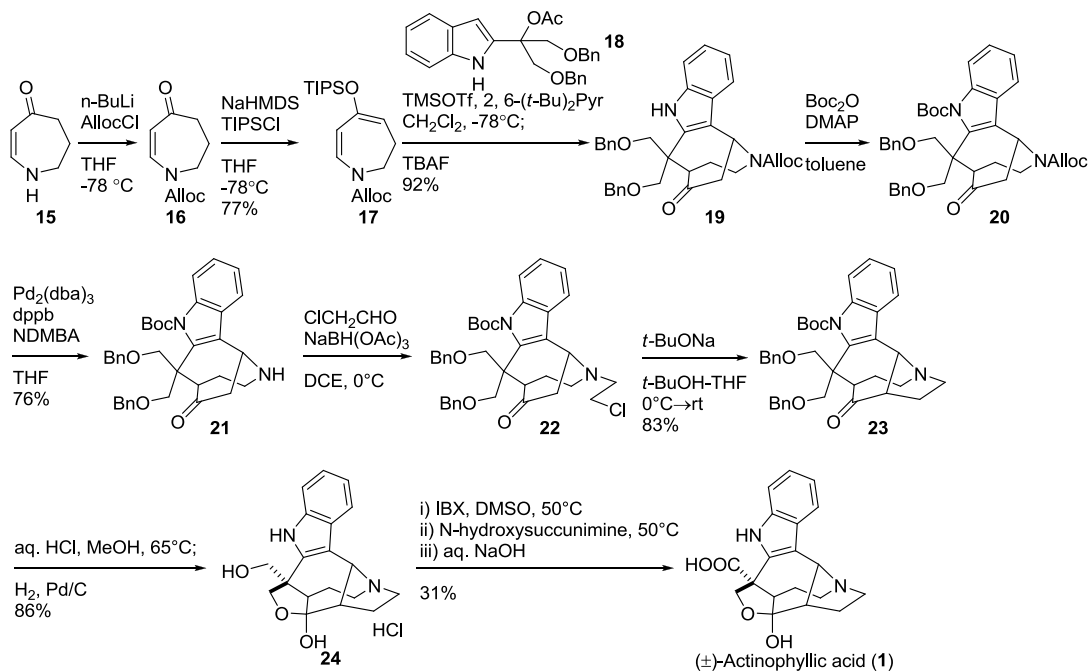
Actinophyllic acid (**1**) は 2005 年に Carroll らによってオーストラリア産の植物 *alstonia actinophylla* より単離されたインドールアルカロイドである。¹ その生理活性として活性型血栓溶解阻害因子 TAFIa に対する選択的な阻害作用が知られており ($IC_{50} = 0.84 \mu M$), 血栓溶解薬のリード化合物として注目されている。Actinophyllic acid (**1**) は他のアルカロイドにみられない高度に縮環した骨格を持っており、構造、生理活性ともに非常に興味深い化合物である。Actinophyllic acid (**1**) の合成研究はいくつかの研究グループによって行われているものの、その全合成例はこれまでに Overman らと Martin らのグループによって報告された 2 例のみである。²



Overman らは 2008 年に actinophyllic acid (**1**) のラセミ合成, 2010 年に不斉合成をそれぞれ報告している (Scheme 1).^{2a-b} すなわち, 化合物 **10** に対する $[Fe(DMF)_3Cl_2][FeCl_4]$ を用いた, 分子内での酸化的なカップリング⁵ により, ビシクロ [3.3.1] 骨格 **11** を構築し, その後, 化合物 **13** の生合成経路を模倣したイミニウムイオンによる aza-Cope/Mannich 反応⁴ を骨格形成に用いることで, 市販の γ -アミノ酪酸誘導体 **2** から 12 工程と効率的に (-)-actinophyllic acid (**1**) へと導いている。



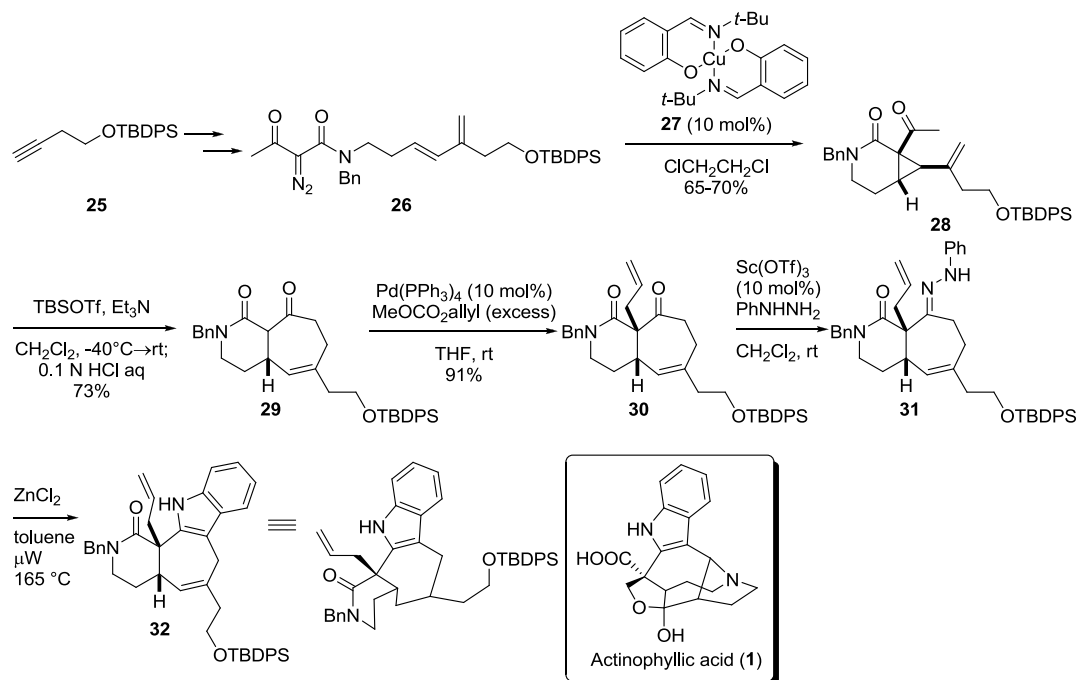
2013 年, Martin らは Lewis 酸を用いるカスケード型環化付加反応を鍵とした (±)-actinophyllic acid (**1**) の全合成を報告している (Scheme 2).^{2c} すなわち, Lewis 酸により, インドール誘導体 **18** の C2α 位に発生したカチオンが化合物 **17** のシリルエノールエーテル部分により捕捉され, 続く分子内での Mannich 型の環化付加反応により, アザビシクロ [3.3.2] 骨格を一举に構築した点が特徴的である. 得られた化合物 **20** は (±)-actinophyllic acid (**1**) の部分構造を持っており, (±)-actinophyllic acid (**1**) へと導くだけでなく, 類縁体の合成も行っている.



Scheme 2

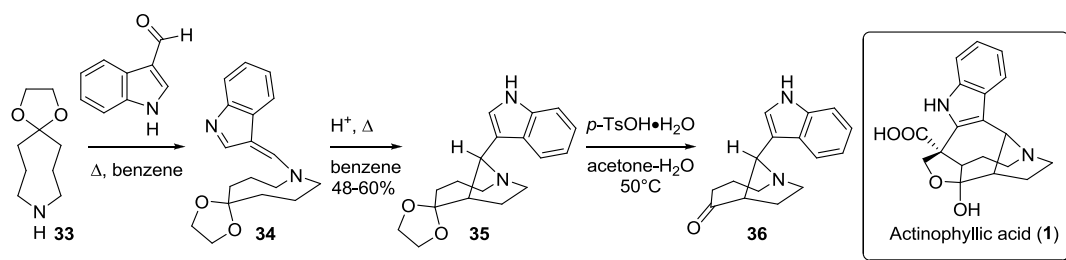
全合成に至ってはいないものの, actinophyllic acid の骨格構築に関する研究を以下に紹介する.

2009 年, Wood らは分子内シクロプロパン化, ジビニルシクロプロパン転位を鍵反応として用いることで actinophyllic acid の全ての炭素原子が導入された化合物 **32** の合成を報告している (Scheme 3).^{3a} すなわち, 化合物 **26** に対して銅触媒 **27** による分子内シクロプロパン化反応により, 化合物 **28** を選択的に得た. 化合物 **28** をシリルエノールエーテルへと変換し, 熱による [3,3] シグマトロピー転位により 7 員環を構築した. その後, アリル基とインドール部分導入し, actinophyllic acid (**1**) に必要な炭素原子が全て導入された化合物 **32** へと導いた. しかしながら actinophyllic acid (**1**) の特徴である高度な縮環構造の構築は未達成である.



Scheme 3

2013 年, Maldonado らは分子内 Mannich 反応による actinophyllic acid (**1**) の骨格の構築の検討について報告している (Scheme 4).^{4b} すなわち, アミン **33** と indole-3-carbaldehyde から得られたエナミン **34** を酸で処理することで分子内 Mannich 反応が進行し, 化合物 **36** が得られた. しかしながら, 化合物 **36** の立体化学は actinophyllic acid (**1**) とは逆であった.



Scheme 4

著者は actinophyllic acid (**1**) の複雑な縮環部分が生理活性に深く関わりを持つと考え, 誘導体の合成も視野に入れた独自の経路での合成が必要であると考えた. 具体的には縮環部分の炭素数や官能基を変えた類縁体の合成を想定した場合, 各成分を独立して導入できる自由度の高い合成戦略が有効であると考えられる.

第一章ではアシルラジカルによる渡環型の環化反応を基盤とした actinophyllic acid (**1**) の合成研究について述べる.

Lycopodium アルカロイドはヒカゲノカズラ科の植物より単離されるアルカロイドの総称であり、これまでに 300 種類以上が報告されている (Figure 1).⁶ これらの化合物の構造的特徴として、多様性に富んだ多環性の骨格を持つことが挙げられる。いくつかの *Lycopodium* アルカロイドは興味深い活性を示すことが確認されている。例えば, (-)-huperzine A,^{9f} (-)-lycoposerramine C^{9h} および (+)-sieboldine A^{9j} はアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性を示すことが知られている。特に (-)-huperzine A は高い AChE 阻害活性 ($IC_{50} = 0.082 \mu M$) を示すことから、現在、米国でアルツハイマー病への適用に関しての治験が行われている。他にも (-)-lycojapodine A⁹ⁿ には抗 HIV 活性を, (+)-lycojaponicum A^{9q} には LPS の炎症誘発因子の阻害活性を示すことがそれぞれ報告されている。このように *Lycopodium* アルカロイドは構造的特徴や薬理活性の点で興味を持たれており、活発に合成研究が行われている。⁷

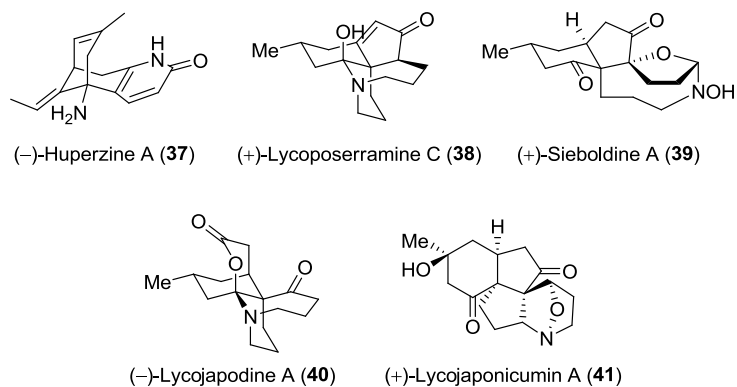
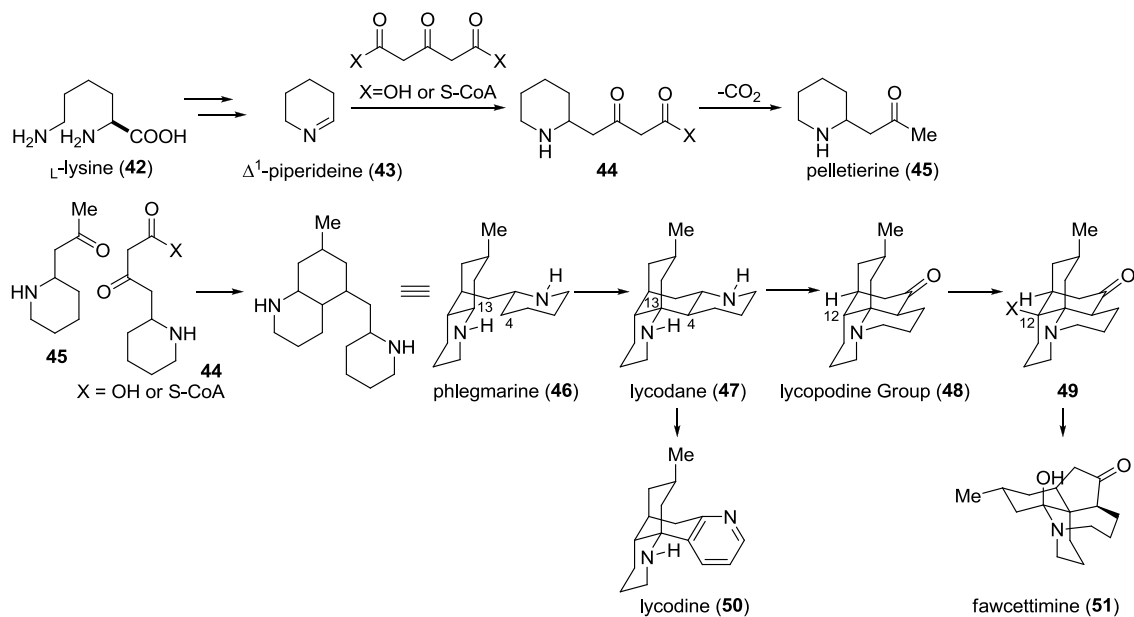


Figure 1

このように多様性のある構造を持つ *Lycopodium* アルカロイドの生合成経路は以下のように考
 察されている (Scheme 5).⁸ L-lysine (42) より誘導された pelletierine (45) と化合物 44 がカップリ
 ングし, phlegmarine (46) を与える. 次に phlegmarine (46) の C4 位と C13 位での結合が形成
 され, lycodane 型の骨格 (47) が形成される. Lycodane (47) のアミン部分が酸化および、転位す
 ることで lycopodine (48) を与える. 最後に lycopodine (48) の C12 位が酸化され, シクロヘキサ
 ノン部分が転位し, fawcettimine (51) へと変換される. Fawcettimine (51) がさらに酸化されていくこ
 とで他の fawcettimine 型の *Lycopodium* アルカロイドが合成されると考えられる. 今回の著者の
 合成標的となる化合物はこの fawcettimine 型の *Lycopodium* アルカロイドに該当する.



Scheme 5

これまで報告された *Lycopodium* アルカロイドは基本骨格とシクロヘキサン環の官能基について分類したものを以下に示す (Figure 2). C13 位の酸素官能基は全ての天然物に共通してみられる. その中で, これまで合成が報告されている *Lycopodium* アルカロイドの多くは fawcettimine (51) を始めとする C15 位に *S* 配置のメチル基のみが置換したものである. その理由として, 後述するように, このメチル基の立体化学を持つ出発物質の入手が容易であり, それを合成に活用できるためであると考えられる. 一方で, C15 位のメチル基の立体が逆のものや, さらに酸化度が高い天然物についての合成研究の例は限られており, 未知の天然物についても多く残されている. このように *Lycopodium* アルカロイドは構造上の高い多様性を持ち, 化合物ライブラリーとしての潜在的な価値が高いと考えられる. そのため, 創薬化学的にも, 天然物だけではなく, 未だ天然から単離されていない類縁体群についても合成する意義は高いと考えられる. そのためには将来的にはこれらの全ての化合物を網羅的に合成可能な一般性の高い合成戦略の設計が必要となる.

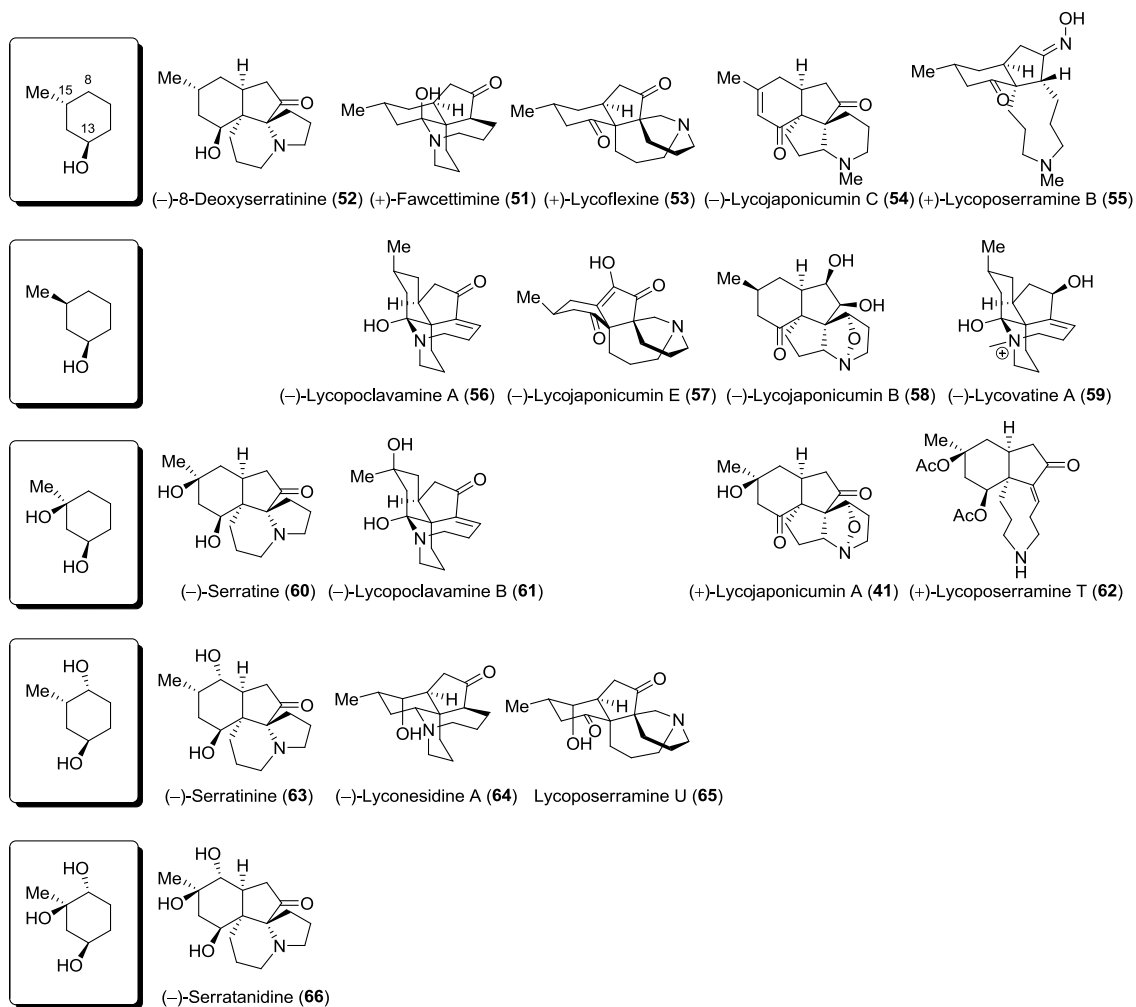
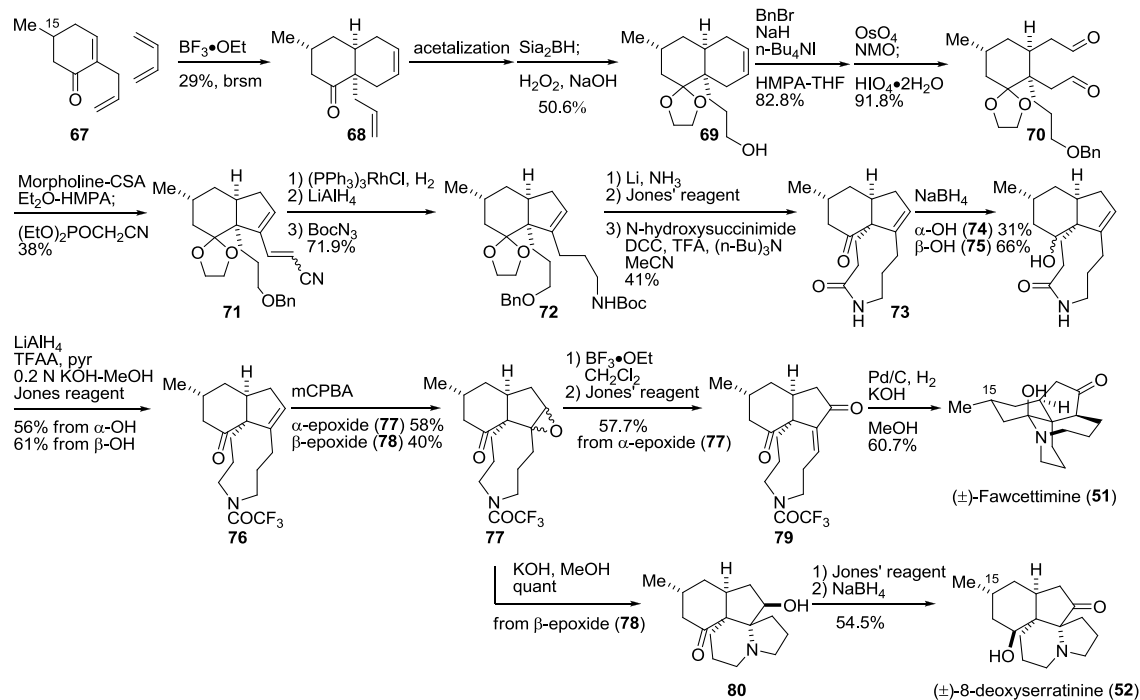


Figure 2

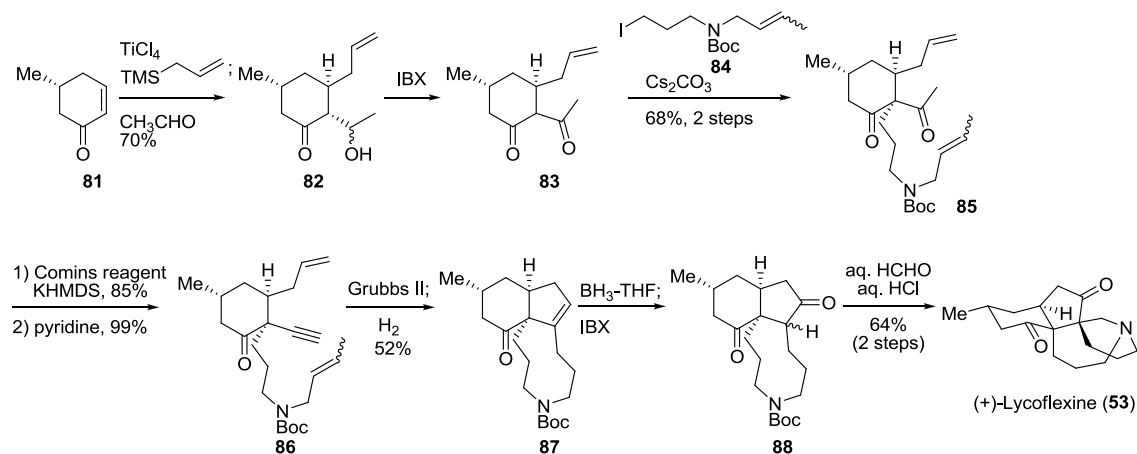
まずはこれらのメチル基を有する *Lycopodium* アルカロイドの中で、これまでに最も合成研究が行われてきた C15 位に S 配置のメチル基を有する *Lycopodium* アルカロイドの合成研究について紹介する.⁷ 本分類には fawcettimine (51) を始めとする最も多い種類の *Lycopodium* アルカロイドが属しており、これまでの活発な合成研究により、いくつかの骨格に関しては合成方法が確立されている. そのため、他の類縁体を合成する上で、これらの手法を応用することで、合成を効率化することができる.

Fawcettimine 型 *Lycopodium* アルカロイドの初期の合成研究は 1974 年、犬伏らによって報告されている (Scheme 6).^{10b} 出発物質であるシクロヘキセノン誘導体 67 とブタジエンとの Diels-Alder 反応は C15 位のメチル基の逆面から選択的に進行し、4 級炭素を含む 2 連続した立体中心の構築に成功した. 続いて、ジアルデヒド 70 の分子内での選択的なアルドール縮合により、5 員環部分を構築した. また、含窒素 9 員環部分は化合物 72 から高希釈条件での分子内ラクタム化により構築することができた. その後、3 環性の中間体 76 をエポキシ化することで、対応するエポキシド 77 および 78 をそれぞれ得た. 得られたエポキシドを用いてそれぞれ異なる天然物への誘導を行った. α -エポキシド 77 からは fawcettimine (51) が合成可能であり、一方で、 β -エポキシド 78 からは 8-deoxyserratinine (52) がそれぞれ合成可能であった. 本合成経路の C15 位のメチル基の立体を利用している点、3 環性の中間体 76 から複数の *Lycopodium* アルカロイドを合成している点などは後の *Lycopodium* アルカロイド合成においても頻繁に用いられる手法である. このように、本合成は 40 年以上前の合成研究にも関わらず、骨格構築および官能基導入の戦略は極めて合理的である. Fawcettimine (51), 8-deoxyserratinine (52) およびその類縁体についてはその後、多くの研究グループによって合成が行われている.¹⁰



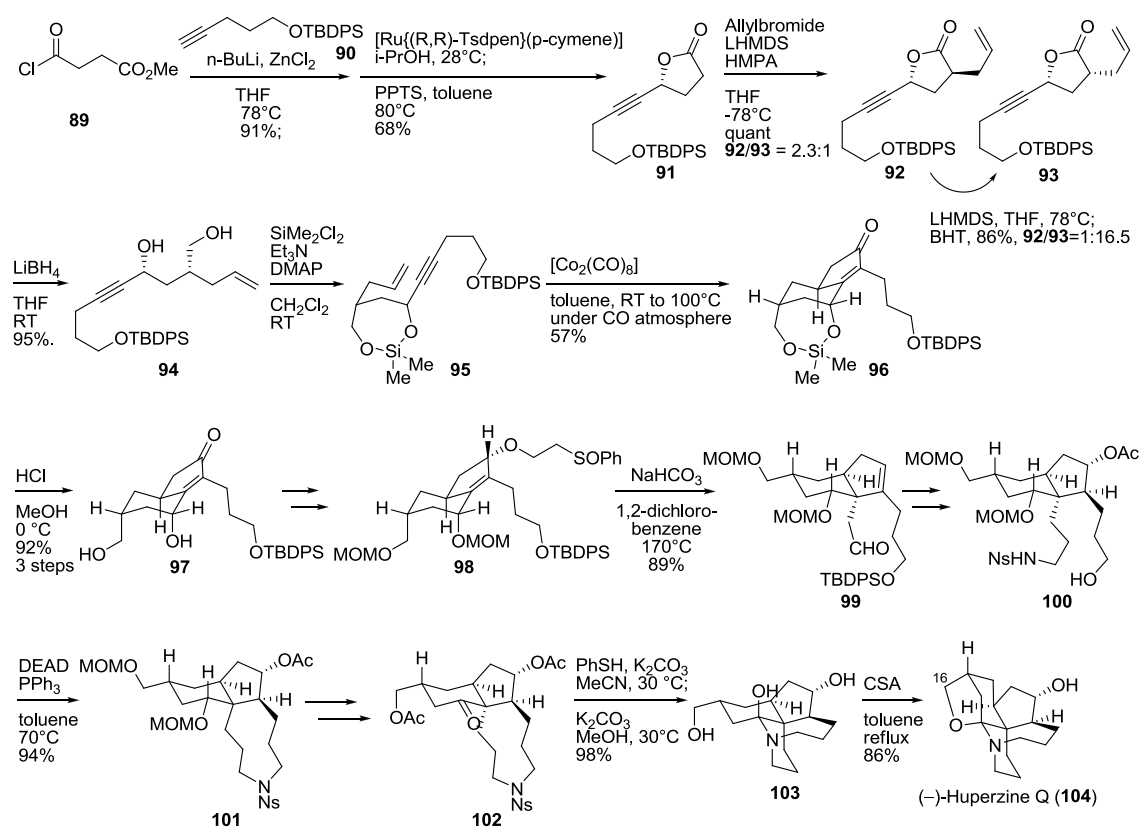
Scheme 6

2010 年, Mulzer らはタンデム型のエンインメタセシス-閉環メタセシス反応を用いた (+)-lycoflexine (**53**) の全合成を報告している (Scheme 7).^{10f} (*R*)-5-methyl-2-cyclohexene-1-one (**81**) に対して, 細見-櫻井反応, 続くアルドール反応をワンポットで行い, 側鎖部分を立体選択的に導入した. 続いて, 化合物 **85** に対し, 第 2 世代 Grubbs 触媒を作用させ, 分子内でタンデム型のエンインメタセシス-閉環メタセシス反応, 続く水素化により, 3 環性の骨格を一举に構築し, 犬伏らの合成中間体 **76** と等価な化合物 **87** を得た. 最後に, 化合物 **88** に対して酸性条件でホルムアルデヒドを作用させることで, Boc 基の除去と分子内での Mannich 反応が連続して進行し, (+)-lycoflexine (**53**) へと導いている. 本合成は出発物質である (*R*)-5-methyl-2-cyclohexene-1-one (**81**) から 8 工程と非常に短工程で (+)-lycoflexine (**53**) を合成している.



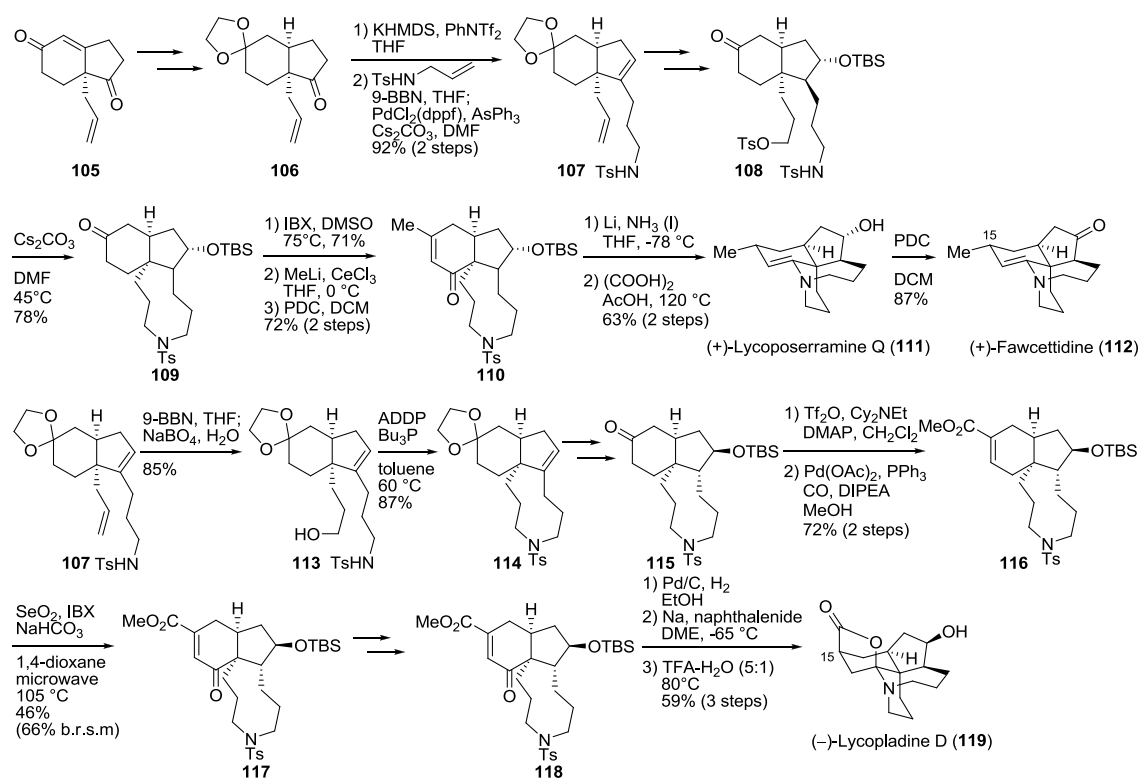
Scheme 7

2011 年, 高山らは Pauson-Khand 反応を用いてビシクロ [4.3.0] 骨格を構築し, C16 位に水酸基が導入された *Lycopodium* アルカロイド (–)-huperzine Q (**104**) の初の全合成を報告している (Scheme 8).^{10g} 化合物 **95** を Pauson-Khand 反応条件に付し, ビシクロ [4.3.0] 骨格が立体選択的に構築された化合物 **96** を得ることに成功した. 本反応においてシリル基はコンホメーションを固定することで, Pauson-Khand 反応を高い立体選択性で進行させる働きをしている. 続いて, 化合物 **98** からスルホキシドの脱離, 続く Claisen 転位により 4 級炭素を立体選択的に構築し, 化合物 **99** を得た. その後, 分子内での光延反応により, 含窒素 9 員環を構築し, 3 環性の化合物 **101** が得られた. 最後に, 化合物 **101** の酸化および保護基の除去により (–)-huperzine Q (**104**) へと導いている.



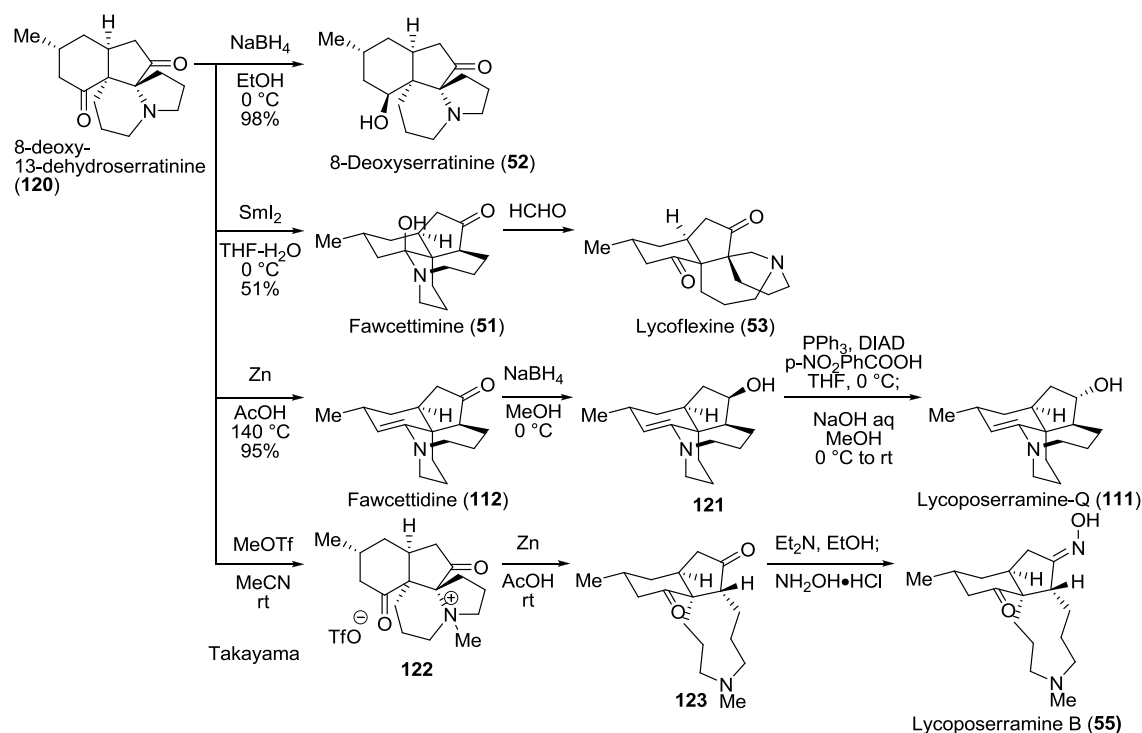
Scheme 8

2013 年, Zhao らは Hajos-Palish ケトン **105** から分岐的な経路で複数の *Lycopodium* アルカロイドの全合成を報告している (Scheme 9).^{10s} Hajos-Palish ケトン **105** から化合物 **106** へと導き, 化合物 **106** のケトン部分をトリフラート化し, 続く鈴木-宮浦カップリングで側鎖を導入し, 共通中間体である化合物 **107** を得た. 3 環性化合物 **110** を Birch 還元条件に付し, トシル基の除去および, エノン部分の立体選択的な還元を行い, C15 位が *S* 配置のメチル基の導入に成功した. その後, 酸処理することで, (+)-lycposerramine Q (**111**) へと導いた. さらに, (+)-lycposerramine Q (**111**) のアルコール部分を酸化することで, (+)-fawcettidine (**112**) の合成も可能であった. また, 共通中間体 **107** から他の *Lycopodium* アルカロイドも合成している. すなわち, 共通中間体 **107** から誘導した化合物 **115** のケトン部分をトリフラート化し, Pd 触媒でカルボニルオキシ化し, エステル部分を導入した. 続いて, 内部アルケンを接触還元し, C15 位が *S* 配置のエステルの導入に成功した. 最後に, 酸性条件にて分子内でアミナルを構築することで, (-)-lycpladine D (**119**) へと導いている. 本合成法は出発物質として, ビシクロ [4.3.0] 骨格を含み, C15 位が官能基化されておらず, さらに大量調製容易な不斉源である Hajos-Palish ケトンを用いることができるため, これまで困難だった C15 位の立体に関する類縁体の合成が簡便に行えるという利点がある.



Scheme 9

犬伏らが 8-deoxyserratinine (**52**) の合成中間体として用いた 8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) は 2013 年 に Yu らにより天然からも単離されている。^{9s} それに加え、他の *Lycopodium* アルカロイドの合成における有用な中間体として、これまでいくつかの合成例が報告されている。以下に 8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) から各 *Lycopodium* アルカロイドへの誘導について述べる (Scheme 10). 8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) に対して SmI_2 を作用させると、C-N 結合の開裂と、分子内でのヘミアミナルの形成により、fawcettimine (**51**) が得られる。さらに、fawcettimine (**51**) からは lycoflexine (**53**) へと誘導可能である。^{10o} 一方、8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) を酢酸中、Zn で還元、もしくは fawcettimine (**51**) を酸性条件での脱水により、fawcettidine (**112**) が得られる。さらに、fawcettidine (**112**) のケトン部分を NaBH_4 で還元し、生じたアルコールを光延反応で反転させることで lycoposerramine Q (**111**) が得られる。^{10q} また、8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) の窒素部分をメチル化し、Zn で C-N 結合を還元的に開裂させ、オキシムを形成させることで lycoposerramine B (**55**) が得られる。^{9k} このように 8-deoxy-13-dehydroserratinine (**120**) からは複数の類縁体を合成することができる。



Scheme 10

著者は *Lycopodium* アルカロイドの網羅的な合成法を確立させることで、これらの潜在的な生理活性についてのより深い知見を得ることにつながり、創薬化学の発展に寄与できるのではないかと考えた。まずはこれまでに合成例のない C15 位に水酸基を有する (±)-serratine (**60**), (±)-lycoposerramine T (**62**) および (±)-lycopoclavamine B (**61**) の合成に焦点をあて、その後、*Lycopodium* アルカロイドの不斉合成を含めた網羅的な全合成へと展開することを計画した。(-)-Serratine (**60**) は 1960 年代に犬伏らによって報告された C15 位に水酸基を有する *Lycopodium* アルカロイドである。また、その類縁化合物として 2009 年および 2011 年に高山らによって (+)-lycoposerramine T (**62**)⁹⁰, (-)-lycopoclavamine B (**61**)^{9p} が、2012 年には Yu らによって (+)-lycojaponicum A (**41**) が報告されている。^{9q}

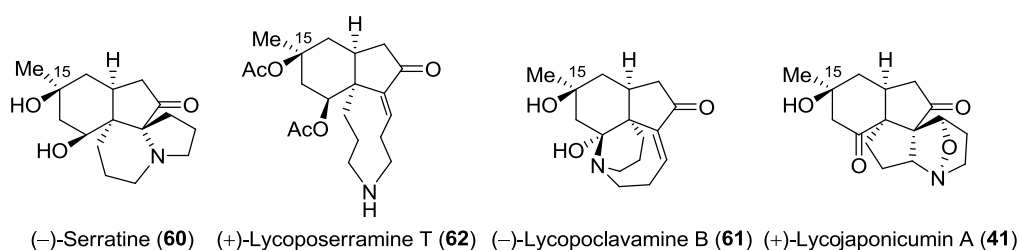
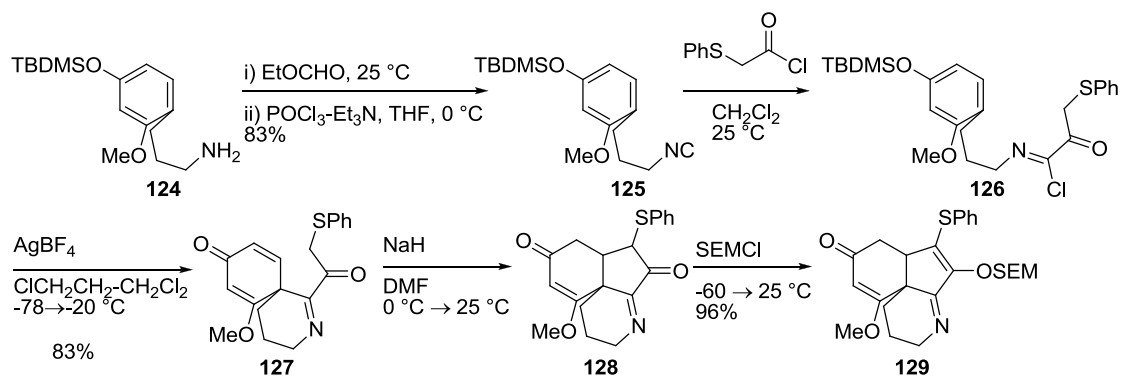


Figure 3

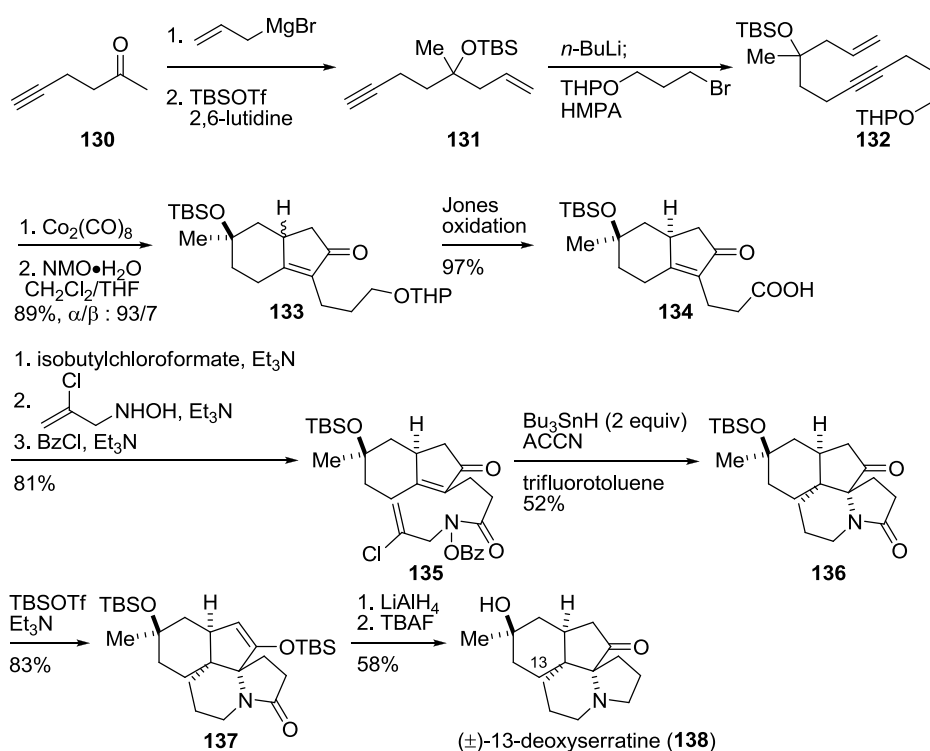
前述したように、fawcettimine およびその類縁体の合成は古くから報告されているが、serratine (**60**) およびその類縁体に関しての全合成の報告例は無い。まずはこれまで知られている serratine (**60**) の合成研究をいくつか紹介する。

1995 年、Livinghouse らはアシルニトリリウムイオンを用いた手法により serratine (**60**) の部分骨格を構築している (Scheme 11).^{11a} すなわち、イソニトリル **124** を酸塩化物でアシル化し、 α -ケトイミドイルクロリド **126** へと導いた。続いて AgBF_4 を作用させることでアシルニトリリウムイオンを発生させ、芳香環からの分子内での Friedel-Crafts 反応によりスピロ環が構築され、serratine (**60**) の部分骨格を持つ化合物 **129** を得た。



Scheme 11

2002 年, Zard らは分子内 Pauson-Khand 反応, アミジルラジカルを用いたカスケード型環化反応を鍵とした (±)-13-deoxyserratine (**138**) の合成を報告した (Scheme 12).^{11b} すなわち, 化合物 **132** から Pauson-Khand 反応によりビシクロ [4.3.0] 骨格を構築し, 化合物 **134** を得た. 続いて, ラジカル環化前駆体 **135** に対して, Bu₃SnH と ACN を用いたラジカル反応条件に付すことで, 生じたアミジルラジカルからの 5-*exo* および 6-*endo* 型の連続的ラジカル環化反応が進行し, serratine (**60**) の骨格の構築に成功した. 最後に, アミド部分を選択的に還元し, シリル基を除去することで, (±)-13-deoxyserratine (**138**) へと導いている. 本合成は 10 工程と効率的に (±)-13-deoxyserratine (**138**) の合成を行っているが, 実際の天然物である serratine (**60**) の合成には至っていない.



Scheme 12

Fawcettimine (**51**) およびその類縁体の合成において多くの場合, C15 位のメチル基の立体化学を出発原料に求めることが容易であり, それを起点として, その他の不斉点を構築している. 一方で, Serratine (**60**) とその類縁体のように C15 位周辺の立体的環境が変化した化合物を合成するためには C15 位の立体化学を出発原料に依存しない新規の合成経路の開発が必要となる.

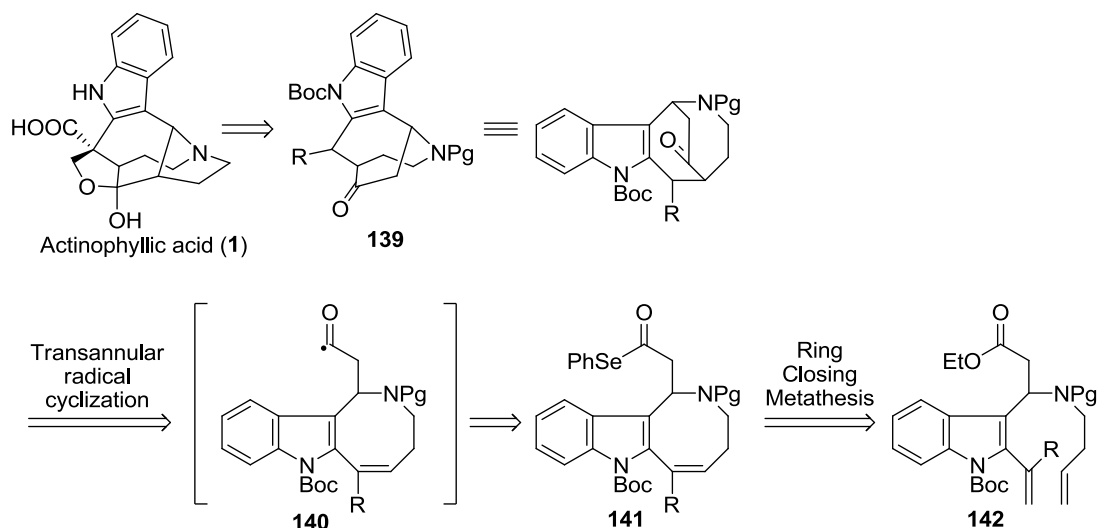
このように, 第2章では Diels-Alder 反応を基盤とした *Lycopodium* アルカロイドの網羅的な全合成について述べる.

本論

第一章 類縁体の合成を指向した actinophyllic acid の合成研究

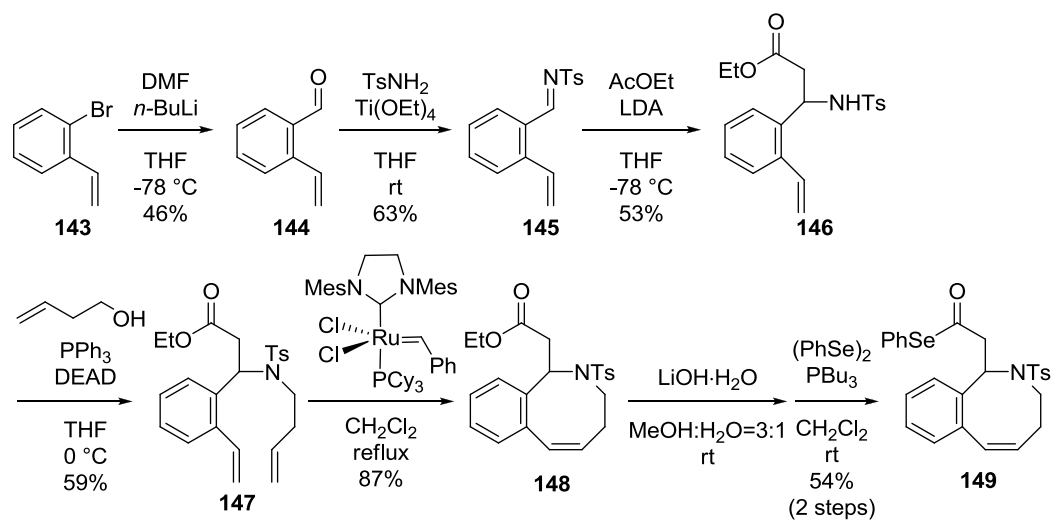
第一節 渡環型ラジカル環化反応を用いた actinophyllic acid の合成研究

以下に actinophyllic acid (**1**) の合成計画を示す (Scheme 13). まずはヘミケタール環とピロリジン環を合成終盤で構築することとすると、架橋構造を持つ化合物 **139** を想定することができる. 化合物 **139** はアシルラジカル **140** の渡環型環化反応によって、8 員環化合物 **141** から選択的に得られると考えた.^{12,13} 8 員環化合物 **141** は閉環メタセシス反応によってジエン **142** を経由して得られると考えられる.¹⁴ 本合成経路の特徴として、位置選択的なラジカル環化反応によって効率的にビシクロ骨格を構築できる点、それぞれの環を構成する成分を独立に導入することで誘導体化が容易である点、などが挙げられる.



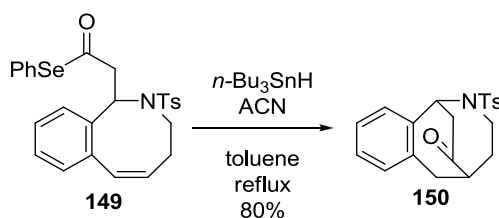
Scheme 13

まずはラジカル環化反応のモデル実験として、インドール部分をベンゼン環で置換した化合物 **149** を用いて検討を行った (Scheme 14). Chamberlin らの方法に従い、2-ブロモスチレン **143** からイミン **145** へと導いた.¹⁶ イミン **145** に対して酢酸エチルより調製したエノラートを付加させ、化合物 **146** を得た. 化合物 **146** のトシルアミド部分を光延反応でアルキル化し、化合物 **147** が得られた. 化合物 **147** から第 2 世代 Grubbs 触媒¹⁷を用いたオレフィンメタセシスにより、望みとする 8 員環化合物 **148** を収率 87% で得ることができた. 続いて、化合物 **148** のエステル部分を加水分解し、(PhSe)₂ と P(*n*-Bu)₃ を用いた方法でセレノエステルへと変換し、ラジカル環化前駆体 **149** へと導いた¹⁸.



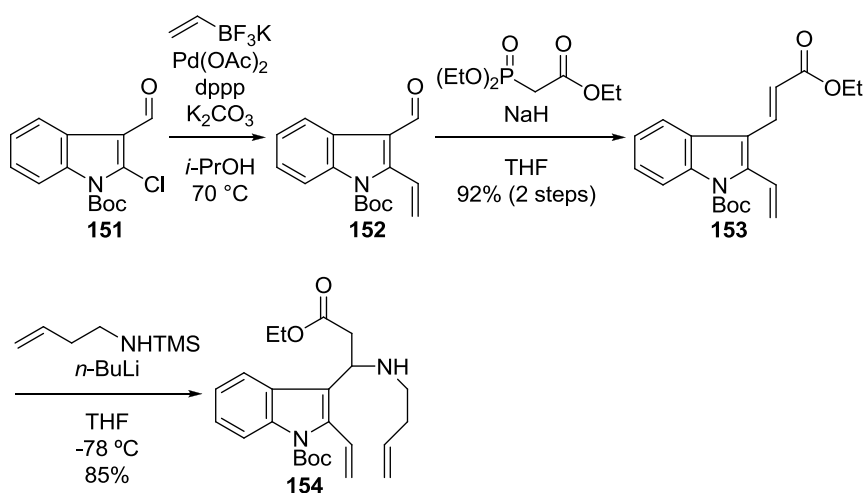
Scheme 14

環化前駆体 **149** が得られたので、渡環型ラジカル環化反応の検討を行った (Scheme 15). すなわち、環化前駆体 **149** に還流 toluene 中、ラジカル開始剤である ACN 存在下、 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ を作用させたところ、望みとするラジカル環化体 **150** が収率 80% で位置選択的に得られてきた. また、ラジカル環化反応において想定される副生物である還元体や、位置異性体は全く得られなかったことから、本反応は非常に効率よく進行していることがわかる. この理由として、一般的にアシルラジカルの環化反応においては熱力学的な支配を受けやすい傾向があることが知られており、熱力学的に安定なベンジルラジカルが発生する方向へ環化が進行したことが挙げられる.¹²



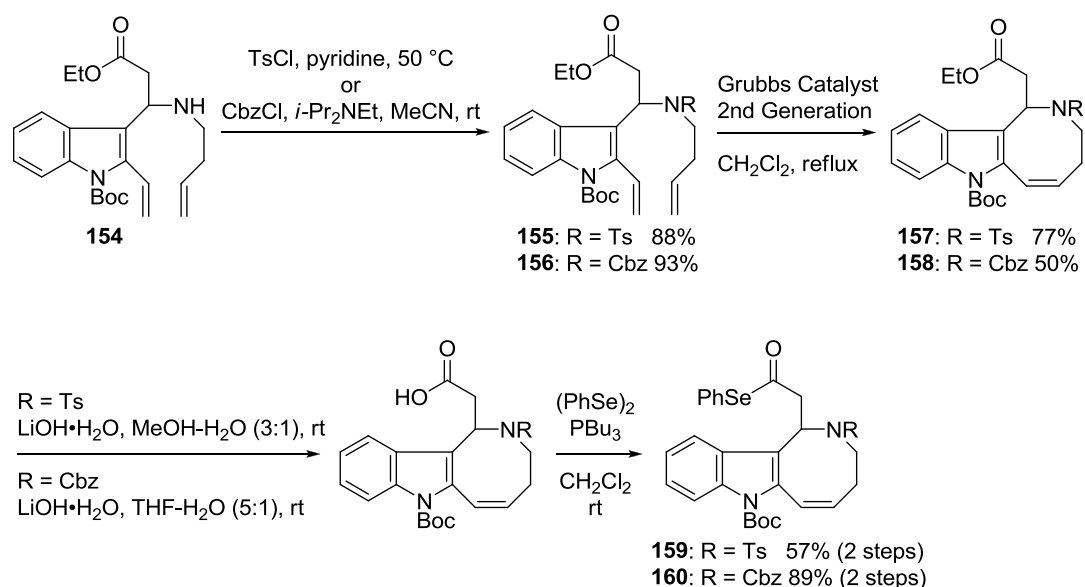
Scheme 15

モデル基質において渡環型ラジカル環化反応がアザビシクロ [3.3.2] 骨格の構築に有用な手段であることが判明した。そこで, actinophyllic acid (**1**) の基本骨格の構築を志向して, インドール骨格を持つ出発原料を用い, 渡環型ラジカル環化反応, およびその後の骨格構築について検討することとした (Scheme 16). インドール誘導体 **151**¹⁹ に対して鈴木-宮浦カップリング^{20,21} によりビニル基を導入し, 続いて Horner-Wadsworth-Emmons 反応により不飽和エステルを導入することで化合物 **153** を得た。化合物 **153** にホモアリルアミン誘導体を Michael 付加させ β-アミノエステル **154** を得ることができた。²² このような, Aza-Michael 付加反応は富岡らにより不斉化が報告されているため, 本法を応用することで将来的には合成経路の不斉化も可能であると考えられる。²³



Scheme 16

得られた β -アミノエステル **154** から、閉環メタセシスによる 8 員環の構築を行い、ラジカル環化前駆体への誘導を行った (Scheme 17). 化合物 **154** のアミン部分をトシル基または Cbz 基で保護し、閉環メタセシス前駆体である化合物 **155** および **156** をそれぞれ得た. 次に化合物 **155** および **156** を用いてオレフィンメタセシスの検討を行った. トシル基で保護された化合物 **155** では環化体 **157** が収率 77% で得られた. 一方で, Cbz 基で保護された化合物 **156** においては, 反応性の低下がみられ, 50% と中程度の収率にとどまった. 反応性が変化した理由として, 保護基がトシル基から Cbz 基へとかわり, 窒素の混成軌道が sp^3 から sp^2 にかわったことによるコンホメーションの変化の他に, 保護基の配位能が上がり, 閉環メタセシスの反応中間体である Ru 錯体を安定化したことなどが挙げられる. 得られた 8 員環化合物 **157** および **158** のエステル部分をセレノエステルへと変換し, ラジカル環化前駆体 **159** および **160** へとそれぞれ導いた.



Scheme 17

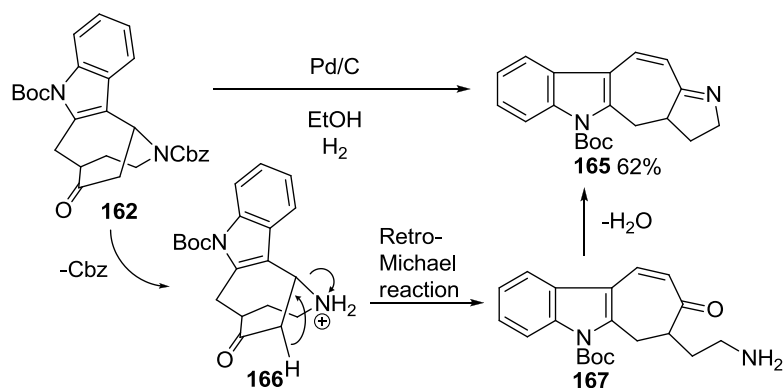
インドールを導入した基質においてラジカル環化前駆体 **159** および **160** を得ることができたので、ラジカル環化の検討を行った (Table 1). 本基質では単純な還元的環化反応に加え、環化後に生じたラジカルをヒドリド以外で捕捉することで官能基の導入ができると考え検討した. 通常条件である Bu_3SnH を用いた条件では、モデル実験同様、良好な収率で環化体 **161** および環化体 **162** をそれぞれ得ることができた (Entries 1 and 2). 反応系内に TsCN やアリルスズを添加することで、アリル基やシアノ基を導入を試みたが、望みとする化合物は得られなかった (Entries 3 and 4). 環化後に生じるラジカルが立体的に嵩高いことに加え、インドールの α 位と安定な位置に存在するため、反応性が低下していると考えられる. このように、ラジカル環化と同時に官能基を導入することは困難であることがわかったため、まずはピロリジン環を構築し、actinophyllic acid (**1**) の基本骨格の構築について検討した.

Entry	Pg	Conditions	Product (%)
1	Ts	Bu_3SnH , ACN, toluene, reflux	161 (75)
2	Cbz	Bu_3SnH , ACN, toluene, reflux	162 (85)
3	Cbz	TsCN , $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, toluene, hv	-
4	Cbz	$\text{Bu}_3\text{SnAllyl}$, ACN, toluene, reflux	-

161: Pg=Ts, R=H
162: Pg=Cbz, R=H
163: Pg=Cbz, R=CN
164: Pg=Cbz, R=Allyl

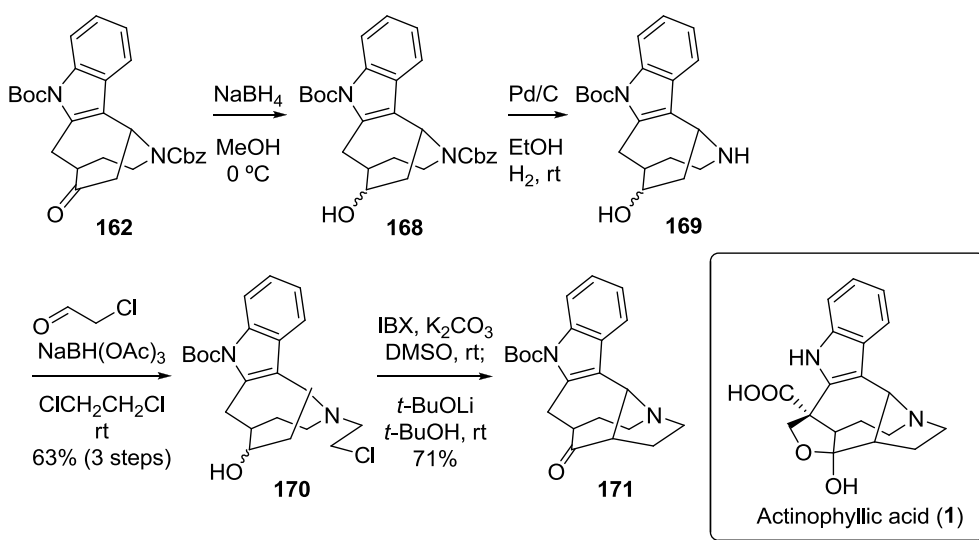
Table 1

ピロリジン環の構築は窒素上の保護基を除去し、生じた 2 級アミンをアルキル化した後、塩基性条件でエノラートの分子内アルキル化反応を行うことで達成可能であると考えられる. そこで保護基の除去を行った (Scheme 18). まずは、化合物 **161** のトシル基の除去を試みたが、どのような条件を用いても複雑な混合物を与えるのみで、目的とする 2 級アミンを得ることはできなかった. 次に接触還元条件で化合物 **162** の Cbz 基の除去を試みたところ、目的とする 2 級アミン **166** は得られず、かわりに 8 員環部分が開裂し、生じた 1 級アミン **167** が分子内のケトンへと付加することで生じたイミン **165** が得られた. 詳細な原因は不明であるが Pd/C 中の微量の酸などにより 2 級アミンが脱離基として活性化され、隣接するケトンの関与により脱離することで化合物 **165** を与えたと考えられる.



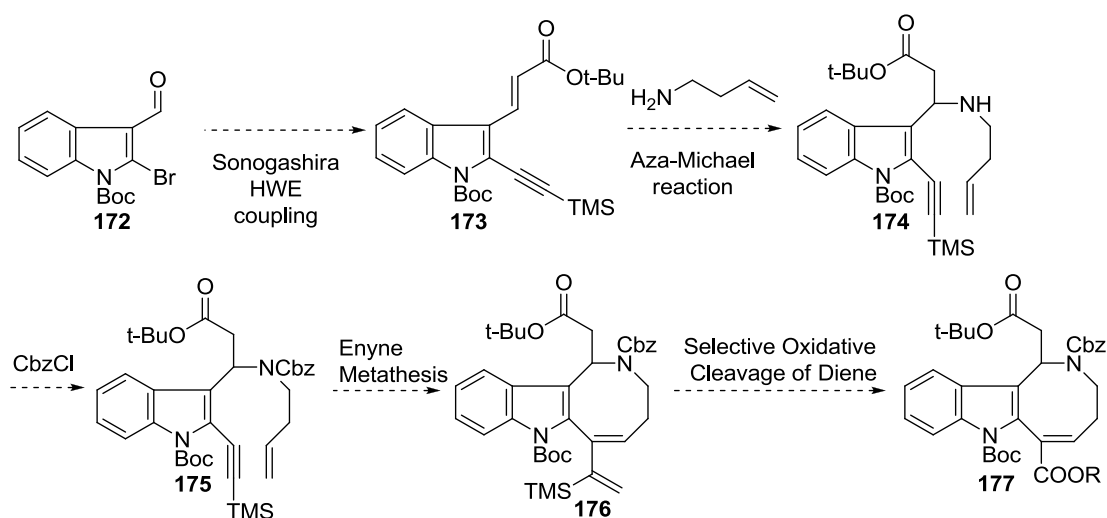
Scheme 18

このような開環はケトンの関与が必要であると考えられたため、ケトン還元してアルコールとした後に、続く変換を行うこととした (Scheme 19). 化合物 **162** を NaBH₄ で還元し、アルコール **168** を得た. 化合物 **168** の Cbz 基を接触還元により除去することで、今回は 8 員環の開裂を伴うことなく化合物 **169** を得ることができた. 生じたアミン部分はクロロアセトアルデヒドを用いた還元的アルキル化反応により、化合物 **170** へと導いた. 化合物 **170** のアルコール部分は IBX で収率良く酸化することが可能であったものの、生じたケトン体は不安定であったため、単離することなく続く環化を行うこととした. すなわち、化合物 **170** を酸化後、同一容器内で *t*-BuOH と *t*-BuOLi を加えることで、分子内アルキル化によりピロリジン環が構築され、actinophyllic acid (**1**) の主要な骨格を持つ化合物 **171** を合成することに成功した.



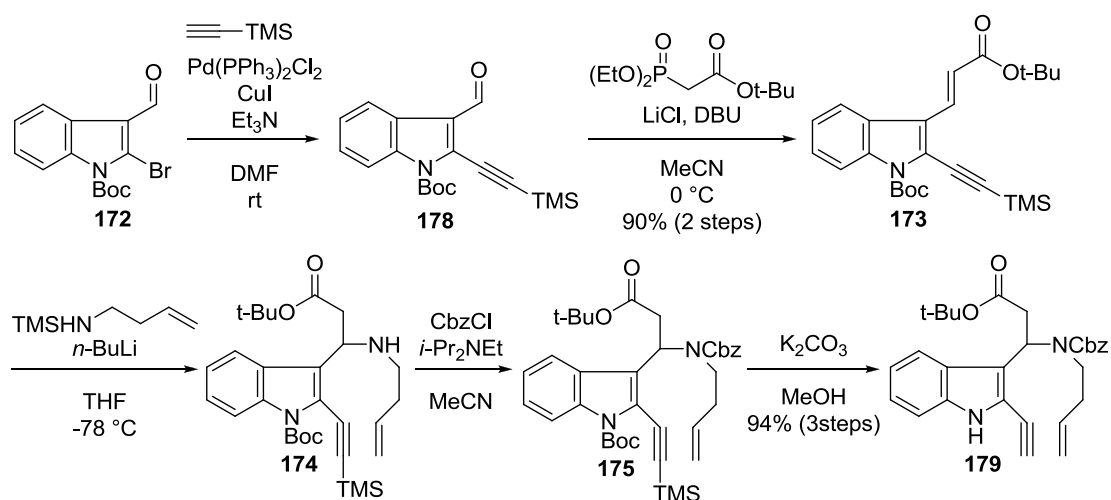
Scheme 19

Actinophyllic acid (**1**) の骨格部分の構築に成功したので、残る課題は側鎖の官能基を導入のみである。これを解決するためには、ラジカル環化以前から側鎖の導入された基質が必要であると考えられる。側鎖が導入された新たなラジカル環化前駆体の合成計画を以下に示す (Scheme 20). インドール誘導体 **172** を菌頭反応, Horner-Wadsworth-Emmons 反応により側鎖を伸長する. 生じた α,β -不飽和エステル **173** にホモアリルアミンを付加させ, β -アミノエステル **174** を得る. 得られた2級アミンを Cbz で保護する. 得られた化合物 **175** に対して, エンインメタセシスで 8 員環とジエン部分を構築する. 最後に化合物 **176** のジエン部分の末端アルケンのみを酸化的に開裂させることでエステル等価体 **177** へと導く.



Scheme 20

エンインメタセシス前駆体の合成を以下に示す (Scheme 21). インドール誘導体 **172** の臭素部分と TMS アセチレンとの菌頭カップリングにより化合物 **178** を得た.²⁴ 続いて, 化合物 **178** のアルデヒド部分に対して Horner-Wadsworth-Emmons 反応の Roush-正宗法により α,β -不飽和エステル **173** を構築した.²⁵ α,β -不飽和エステル **173** に対し Aza-Michael 付加反応によりホモアリルアミンを導入し, 付加体 **174** を得た. 付加体 **174** の 2 級アミンを Cbz で保護し, エンインメタセシス前駆体 **175** へと導いた. また反応性を比較するために, MeOH 中 K_2CO_3 を作用させることで TMS 基と Boc 基の除去体 **179** も合成した.



Scheme 21

環化前駆体 **175** が得られたので、エンインメタセシスの検討を行った (Table 2).²⁶ 環化前駆体 **175** に対し、還流 CH_2Cl_2 中、アルゴン雰囲気下、第 2 世代 Grubbs 触媒を作用させたところ、目的とする環化体 **180** は全く得られなかった。環化体 **180** が得られなかった原因として、アルキン周辺の Boc 基などの官能基が目的とする環化体 **180** においてアリル歪みを生じるため、環化自体が不利になったためである考えられる。そこで、アリル歪みの原因となるこれらの官能基の除去した基質で検討した。すなわち、TMS 基と Boc 基を除去した基質 **179** を用いたところ、目的とする *exo* 環化体 **181** が収率 30% で得られた。また、反応をアルゴンのかわりにエチレン雰囲気下で行うことで収率が改善することがわかった。

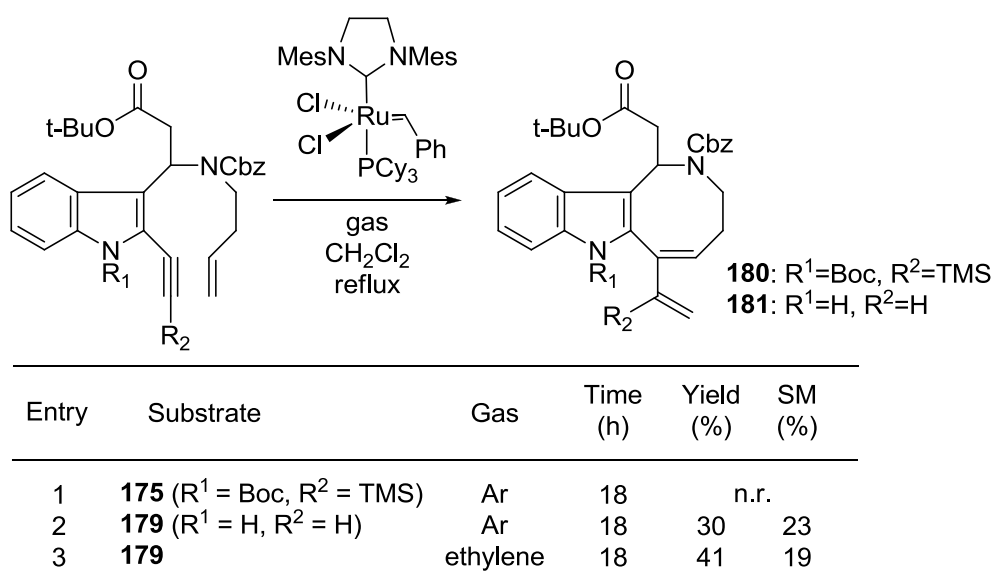
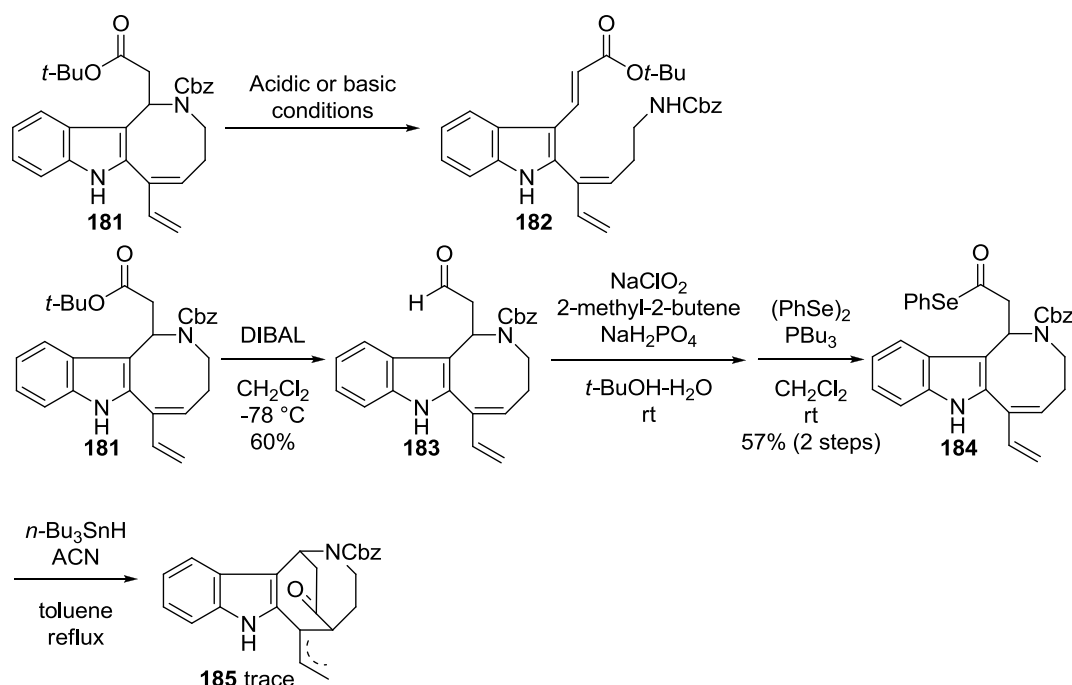


Table 2

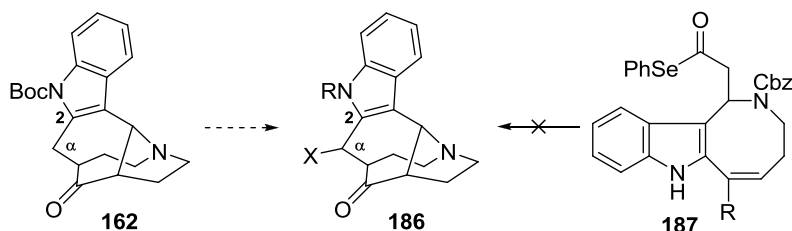
エンインメタセシスの反応条件に改善の余地はあるものの、目的とする環化体 **181** が得られたため、次のラジカル環化反応までの検討を行った (Scheme 22). 環化体 **181** のエステル部分をカルボン酸へと変換するため、酸もしくはアルカリで処理したものの、目的とするカルボン酸は得られず、8 員環部分が開環した化合物 **182** が得られた. 原因として、Boc 基を除去したことで、インドール窒素の電子供与性が高くなり、歪んだ 8 員環部分が開環しやすくなったためであると考えられる. 酸塩基性条件での加水分解は困難であったため、より緩和な条件でのセレノエステル **184** の合成を検討した. すなわち、化合物 **181** のエステル部分を DIBAL で還元し、アルデヒド **183** を得た. アルデヒド **183** を Pinnick 酸化によりカルボン酸へと導き、続くセレノエステルへの変換により、ラジカル環化前駆体 **184** を得ることができた. ラジカル環化前駆体 **184** を還流 toluene 中、ACN 存在下、*n*-BuSnH を作用させるラジカル反応条件に付したところ、痕跡量の環化体 **185** が得られるのみであった. この理由として加熱条件で 8 員環部分が容易に開環してしまうためであると考えられる. この副反応は上記と同様にインドール窒素が無保護であることによって起こると考えられたため、インドール窒素は Boc 基などの電子求引基で保護することで 8 員環の安定化を図る必要がある. しかし一方で、保護基と側鎖のエチレン部分とがアリル歪みにより立体的に相互作用するため、両者の共存は困難であると考えられる. このようにエンインメタセシスを用いて、側鎖をあらかじめ導入した状態でアザビシクロ [3.3.2] 骨格を構築することは困難であることが明らかとなった.



Scheme 22

第二節 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{TBAI}$ を用いたインドール側鎖の選択的な官能基化反応の開発と *actinophyllic acid* 合成への適用

前節では *actinophyllic acid* (**1**) のアルケンメタセシス, 渡環型ラジカル環化反応, 分子内アルキル化による, ピロリジン骨格の構築により, *actinophyllic acid* (**1**) の中心骨格の構築法を確立した。しかしながら, 本合成戦略ではあらかじめインドールの 2α 位置換基を導入することに難があることも判明した。前節の合成経路を応用して *actinophyllic acid* (**1**) の全合成を行うためにはインドールの 2α 位にカルボン酸等価体を導入する必要がある。そこで, すでに合成に成功した化合物 **162** の 2α 位に直接官能基を導入することができれば, この問題を解決できるばかりではなく, 本合成戦略をより効率的なものにできると考えた。本節ではインドール 2α 位の新規のアセトキシ化反応の開発とその合成への適用について述べる。



Scheme 23

インドールの 2α 位が官能基化された天然物の例として *actinophyllic acid* (**1**) 以外では *vinblastine* (**188**) が挙げられる。²⁸ より単純な化合物の例として, 2α 位がカルボン酸等価体であるアミドによって置換した SIRT1 inhibitor III (**189**), IV (**190**) が挙げられる。²⁹ このように有用な化合物の簡便な合成法を提供するという点においても 2α 位への新規の官能基化反応の開発は極めて意義深いといえる。しかしながら, 汎用性の高いインドール側鎖への直接的官能基化反応はそれほど多くは知られていない。

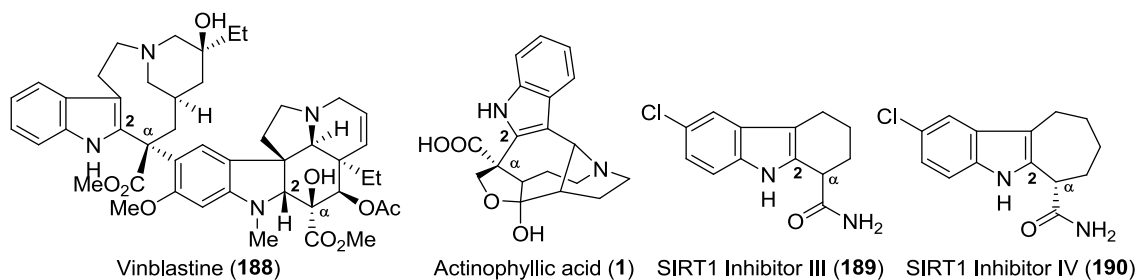
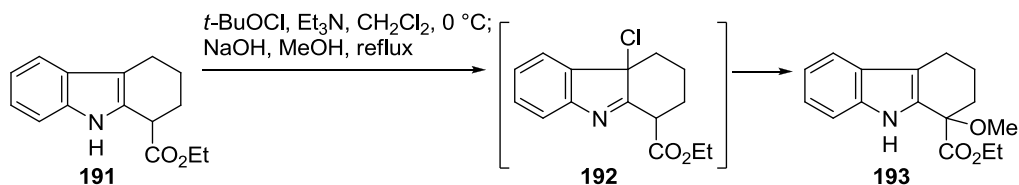


Figure 4

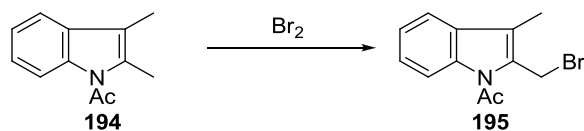
これまで知られているインドールの 2 α 位を官能基化する代表的な方法をいくつか紹介する.³⁰

1976 年 Owllen らはテトラヒドラカルバゾール誘導体 **191** に *t*-BuOCl を作用させることでクロロインドレニン **192** が発生し、そこに求核剤が置換するという官能基の導入法を報告している.^{30a} この手法は vinblastine (**188**) など複雑な天然物の全合成にも利用されている。



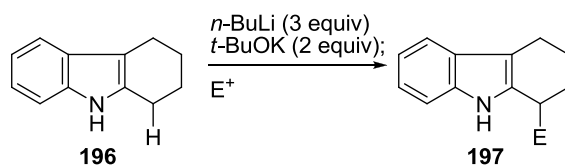
Scheme 24

1985 年, Dmitrienko らは 1,2-ジアルキルインドール **194** に対して臭素を作用させて, 2 α 位に臭素が導入されることを報告している.^{30b}



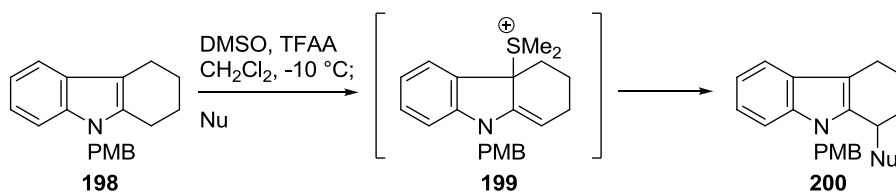
Scheme 25

1999 年, Inagaki らは 2,3-ジアルキルインドールの 2 α 位を Schlosser 塩基で脱プロトン化し, 生じたアニオンを種々の求電子剤で官能基化する方法を報告している.³⁰ⁱ



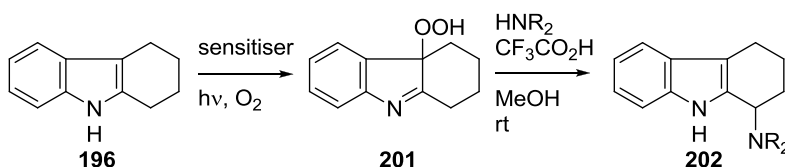
Scheme 26

2011 年, 川崎らはテトラヒドロカルバゾール誘導体 **198** に対して, DMSO, TFAA から系内で調製したチオニウム種を作用させる方法で, インドールの 2 α 位に任意の求核剤を付加させる手法を報告している.^{31a}



Scheme 27

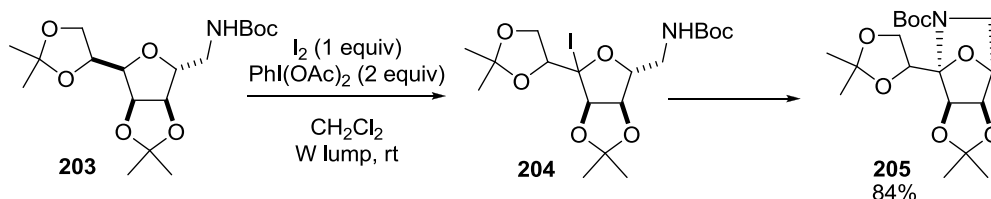
2013 年, Klussmann らはテトラヒドロカルバゾール誘導体を 1 重項酸素により酸化して得られる過酸化物 **201** を酸性条件にてアニリン誘導体で置換できることを報告している.^{31c}



Scheme 28

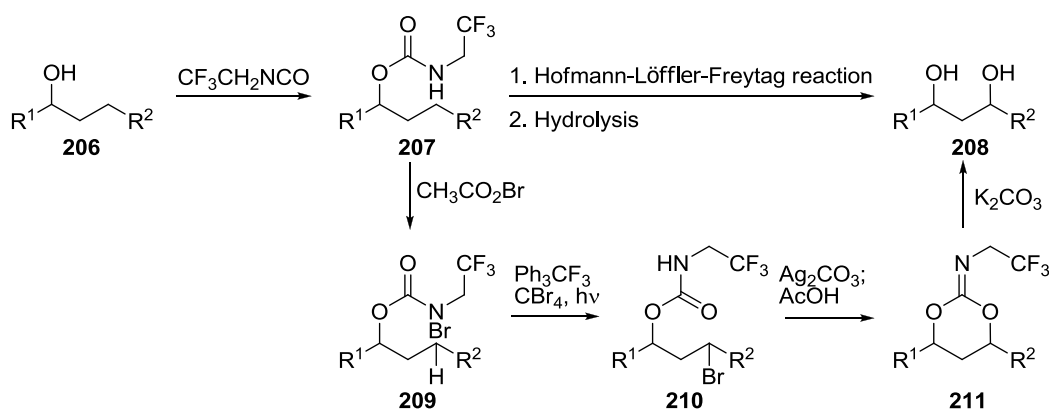
他にも, 酸化剤として I₂O₅,^{30c} SeO₂^{30d} および Pb(OAc)₄^{30f} などを用いる類似の方法が知られている. 上記の通り, ほとんどの反応において強力な酸化剤でインドールを活性化させることで目的の変換を達成している. これらの方法の問題点として, 基質の適用範囲が限られていることが挙げられる. 例えば, 多くの場合, インドール窒素が無保護, もしくはアルキル基などで置換した反応性の高いインドールでしか反応は進行せず, インドール窒素上がカルベマート系保護基などの電子求引基で保護したインドールに対してはより過酷な反応条件を必要とする. 天然物の全合成においては, その反応性を抑えるためインドールの窒素原子は早い段階で保護されることが多い. 前述した著者の actinophyllic acid (**1**) の合成研究においてもインドール窒素上の保護基を除去した場合, 8 員環部分の開裂による分解が起こるため, 窒素をカルバマートなどで保護してインドールの電子密度を下げる必要がある. そのため, 強力かつ緩和な条件で不活性なインドールの側鎖を直接官能基化する手法が必要となる.

これまで反応性が低いと考えられていた C-H 結合を切断し、官能基化する反応が近年活発に開発されている。³³ その手法として金属触媒、カルベン、ラジカルなど多岐にわたる。その中でもラジカル反応は立体障害の影響を受けにくく、高い反応性を示すことから、この分野では多用されている。例えば、Suárez らは Boc 基で保護されたアミン **203** をヨウ素と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ³⁶ から系内で調製される AcOI ³⁸ でヨウ素化し、続いて光照射することでヘテロ原子のラジカルを発生させる方法を報告している。^{34a} このようなヘテロ原子のラジカルは反応性が高いため、1,5-水素移動により、近傍の C-H 結合を官能基化することができる。



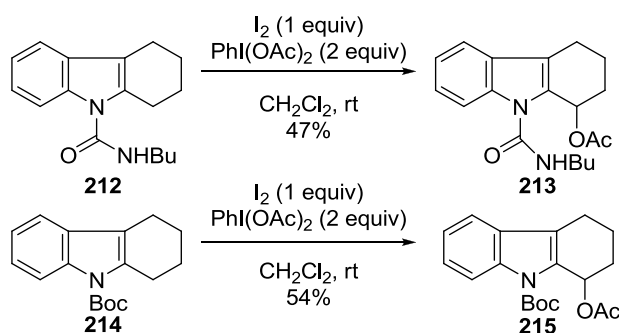
Scheme 29

2008 年、Baran らは Hofmann-Löffler-Freytag 反応を応用した 1,3-ジオールの合成法について報告している。^{34d} まず、アルコール **206** に対してイソシアネートを作用させることで、カルバマート **207** へと導いた。続いて、カルバマート **207** の窒素部分に対して $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Br}$ を用いて臭素化し、光照射することで窒素上にラジカルを発生させ、1,6-水素移動、続く環化、加水分解により、対応する 1,3-ジオール **208** を得ている。



Scheme 30

著者はこれらの方法をインドールに応用することで、不活性化されたインドールの C2 α 位に対して選択的に官能基が導入できるのではないかと考えた (Scheme 31). 実際に、テトラヒドロカルバゾールより誘導されるウレア化合物 **212** に対して, Suárez 条件に付したところ, 予想に反して, 室温下, 光照射することなく, 目的とした C2 α にアセトキシ基が導入された化合物 **213** が得られた. 目的とする反応が進行することは判明したものの, 通常 Suárez 条件におけるヘテロ原子-ヨウ素結合の切断には光照射もしくは加熱が必要である. そこで, 本反応が, 1,5-水素移動を経由したラジカル反応であるかを確認するためにインドール窒素上の保護基を活性部位であるウレアではなく, Boc 基で保護されたテトラヒドロカルバゾール誘導体 **214** を用いて再度検討を行った. その結果, 同様に C2 α 位がアセトキシ化された化合物 **215** が得られることが分かった. このことから, 本反応が分子内でのラジカルの 1,5-水素移動によるものではなく, 別の機構で進行していることが推定された. 本反応はこれまで反応性が低いとされていたカルバマートなどの電子求引基で保護されたインドールを室温, 弱酸条件という緩和な条件で選択的に官能基化できたという点から置換したインドールを合成する上で有用であると考え, 詳細な検討をおこなった.



Scheme 31

まずは反応条件の最適化を行った (Table 3). テトラヒドロカルバゾール誘導体 **214** をモデル基質に設定して、室温, CH_2Cl_2 中, 0.75 当量のヨウ素と 1.5 当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を作用させたところ, アセトキシ化体 **215** が収率 38% で得られた (Entry 1). ヨウ素と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ が本反応において必須であるかを確認するために対照実験を行ったところ, どちらか一方を用いない場合には反応は全く進行しなくなったことから, 本反応はヨウ素と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ が共に必須であることがわかった (Entries 2 and 3). これはヨウ素と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ が反応して生じる AcOI が本反応の活性種であることを示している.³⁷ また, AcOI が反応した後にヨウ化物イオンから再生すると考えられるため, ヨウ素は触媒量で十分であったこともこれを支持している (Entry 4). 次に反応溶媒に関しては *toluene* 中では同程度, 酢酸中では 73% と高い収率でアセトキシ化体 **215** が得られた (Entry 5). ここまで, ヨウ素源として最も単純なヨウ素単体を用いていたが, より扱いやすいヨウ素源である TBAI を用いて検討を行ったところ, ヨウ素単体と同程度の収率で目的物が得られることがわかった (Entry 5). 続いて温度についての検討を行った. 溶媒として酢酸を用いた場合, 融点の問題 ($\text{mp} = 16.7^\circ\text{C}$) から, これ以上温度を下げることは困難であるため, CH_2Cl_2 と 1:1 の混合溶媒中で検討を行った. 0°C では収率の向上が見られ, 収率 83% でアセトキシ化体 **215** が得られることがわかった (Entry 8). -20°C では反応速度の明らかな低下がみられ, 反応時間を 12 時間に延長したものの, 原料の消失には至らなかった (Entry 9). 温度の影響に関しては本基質では 10% 前後の差であったが, インドールの 5 位に塩素原子の導入された基質 **216** においては顕著であった (Entries 11-13). 以上の検討から Entry 8 の条件を最適条件として基質に関する検討を行った.

214: R = H
 216: R = Cl

215: R = H
 217: R = Cl

entry	R	[I] (eq)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%) ^a
1	H	I_2 (0.75)	CH_2Cl_2	rt	2	38
2	H	- (0)	CH_2Cl_2	rt	24	0
3 ^b	H	I_2 (0.75)	CH_2Cl_2	rt	24	0
4	H	I_2 (0.1)	CH_2Cl_2	rt	3	50
5	H	I_2 (0.1)	AcOH	rt	3	73
6	H	TBAI (0.2)	AcOH	rt	1	78
7	H	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	rt	0.5	74
8	H	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	0	2	83
9	H	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	-20	18	50
10	Cl	TBAI (0.2)	AcOH	rt	24	49
11	Cl	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	rt	7	64
12	Cl	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	0	3	85
13	Cl	TBAI (0.2)	CH_2Cl_2 -AcOH (1:1)	-20	16	-

^aIsolated yield. ^bWithout $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

Table 3

最適な反応条件を見出すことができたため、次に本反応の適用範囲についての検討を行った (Figure 5). インドール 6 位の官能基には電子求引基である Cl, 電子供与基である MeO 基ともに良好な収率でアセトキシ化体を与えた. また, インドール窒素上の保護基に関してはトシル基でも同等の収率でアセトキシ化体 **219** を得た. 一方で, ベンジル基で保護したインドールでは収率の低下がみられた. インドール窒素の電子供与性によって生成物が不安定になるためであると考えられる. 続いて 2,3 位の側鎖部分についての検討を行った. 5 員環を用いた場合, 対応するアセトキシ化体 **221** が得られたものの, アセチル基が除去されたアルコール **222** も得られた. 6 員環から 5 員環へと変更したことで, 基質の平面性が上がり, Boc 基との相互作用が強くなったために分解されたと考えられる. なお, 7 員環の場合はこのような問題はなく, アセトキシ化体 **223** が収率 68% で得られた. 次にテトラヒドロカルバゾール部分に側鎖を導入し, 本反応の立体的な影響について検討した. テトラヒドロカルバゾールの 3 位にフェニル基を導入した場合, フェニル基と逆の面からアセトキシが導入された化合物 **224** が選択的に得られた. 一方, 2 α 位にメチル基が導入された基質では反応部位が変化し, 3 α 位にメチル基と逆側からアセトキシ基が導入された化合物 **225** が得られた. 鎖状の置換基を持つインドール誘導体においては 2,3-ジメチルでは 2 α 側に, 2-エチル-3-メチルでは 3 α 側に選択的にアセトキシが導入された (2 α :3 α = 20:80). これは 6 員環化合物で 2 α にメチル基を導入した際に選択性が逆転したことで類似の現象であると考えられる. 側鎖をさらに伸長させた 3-エチル-2-プロピルでは選択性は低下した (2 α :3 α = 30:70). 1,2 位でラクタムを形成した化合物においても選択的に 2 α 位がアセトキシ化された化合物 **231** および **232** が得られることがわかった. このように本反応は立体の影響を受けるものの, 緩和な条件でインドールの 2 α もしくは 3 α 位に選択的にアセトキシ基を導入できる手法であることを明らかにした.

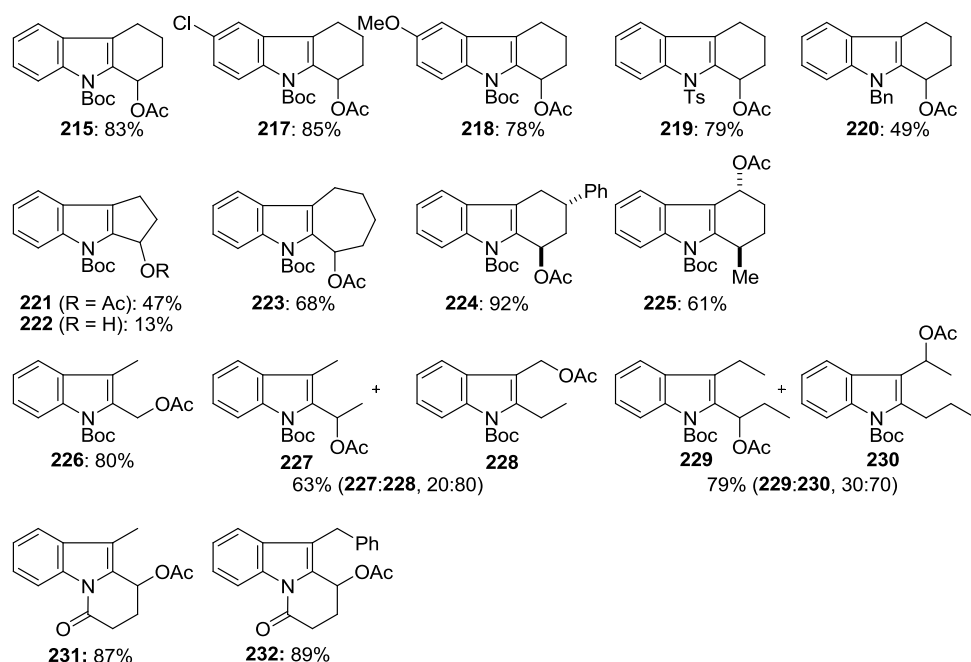


Figure 5

本反応で導入したアセトキシ基は Lewis 酸で処理することで容易に脱離し、カチオンを発生させることができる.⁴⁰ そこで、アセトキシ基の官能基変換について検討した (Figure 6). アセトキシ化体 **215** を $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, CH_2Cl_2 中、求核剤存在下、Lewis 酸である TMSOTf を作用させることで、置換反応が進行し、各種の置換体が得られた. この方法により、アジドや, TsNH_2 などの窒素原子、メチル基やシアノ基などの 1 炭素増炭、アリルシランやシリルエノールエーテルによる側鎖の伸長、アニソールやインドールなどの電子豊富な芳香環とのカップリングが可能であった. さらに、本アセトキシ化反応は本来の反応部位である 2α 位が官能基化されている場合には反応部位が 3α 位に変化するという性質がある. この性質を利用することで先に 2α 位に官能基を導入した後に、 3α 位に官能基を導入することも可能である. すなわち、先に 2α 位をアセトキシ化し、単離することなく Me_2Zn でメチル基へ置換し、化合物 **234** を収率 87% で得た. さらに化合物 **234** の 3α 位をアセトキシ化し、単離することなくアリルシランでアリル基へ置換することで化合物 **240** が収率 82% で得られた. なお、これらの側鎖の相対配置に関しては *trans* 体のみが選択的に得られることがわかった.

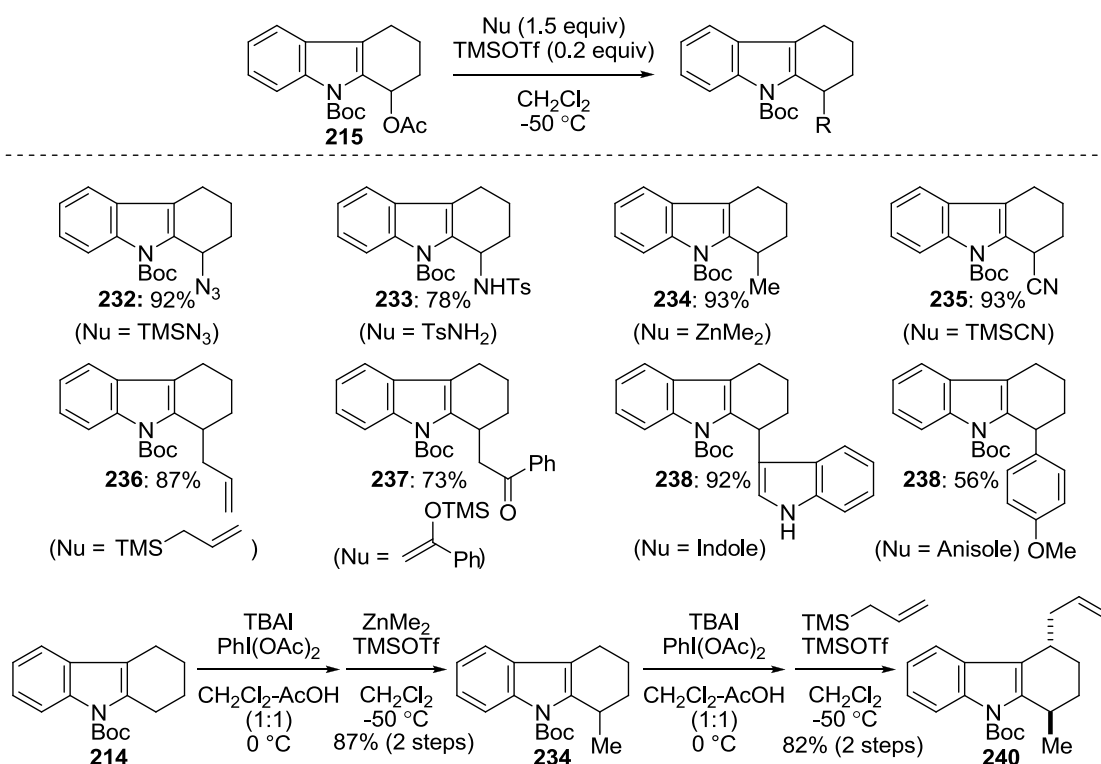


Figure 6

本反応の反応機構に関する検討を行った (Figure 7). 反応の活性種はヨウ素と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ により生じた、次亜ヨウ素酸アセチル (AcOI) であると考えられる.³⁷ 次亜ヨウ素酸アセチルの反応として ① O-I 結合の開裂により生じたカルボキシルラジカル分子間での水素引き抜き、② カチオンの活性種を経由する求電子的な機構が想定される. 本反応が次亜ヨウ素酸アセチルから生じたカルボキシルラジカルによる分子間での C-H 引き抜きを経由した機構であった場合、最も結合エネルギーが低い C-H 結合が切断され、官能基化されると予想される. しかしながら、基質の適用範囲の検討において、分子内にベンジル位などの反応性が高い C-H 結合があるにもかかわらず、インドールの 2α 位を選択的に官能基化している例があることから、本反応が分子間でのラジカル機構で進行している可能性は低いと考えられる. ② のカチオンの機構に関しては次亜ヨウ素酸アセチルが強力なカチオン性のヨウ素化剤として働くこと、他にも類似のカチオンを経由した反応が報告されていることから可能性が高いと考えられる. 次に、本反応系に他の求核剤である TsNH_2 を共存させたところ、アセトキシ化体とともに TsNH_2 で置換された化合物 **242** が得られた (Eq 1). このことからアセトキシ基への置換の段階は分子間で求核的に進行していると考えられる. また、本反応で得られたアセトキシ化体 **224** を重酢酸中で放置したところ、重酢酸との交換は確認されなかった (Eq 2). このことから、酢酸の付加は不可逆的に進行していると考えられる. 同位体効果について検討を行った (Eq 3). 化合物 **224** をアセトキシ化反応条件に付したところ、**245** と **215** がそれぞれ 85:15 の比率で得られ、その $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ の値は 5.7 であり、分子内での同位体効果が観測された. このことから、本反応の選択性には水素の引き抜きの段階が大きく関わっていると考えられる.

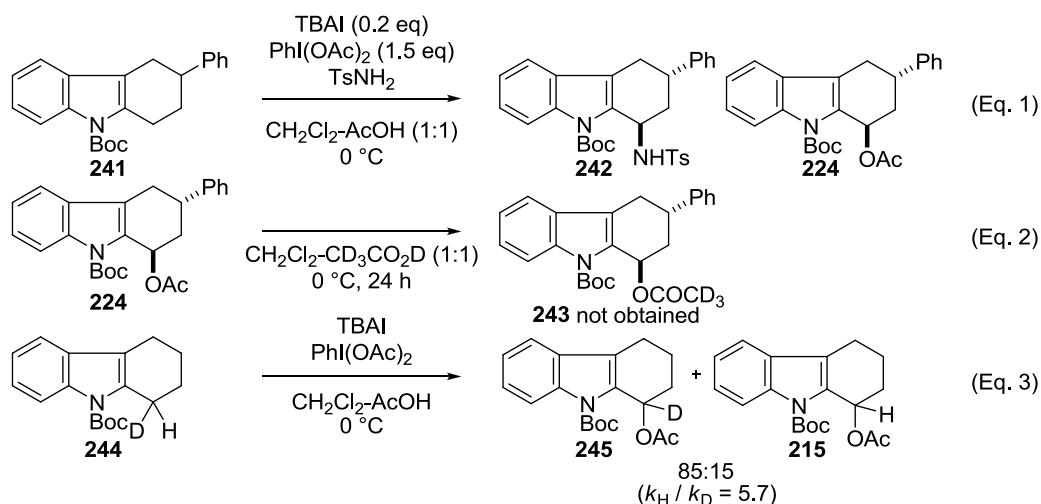
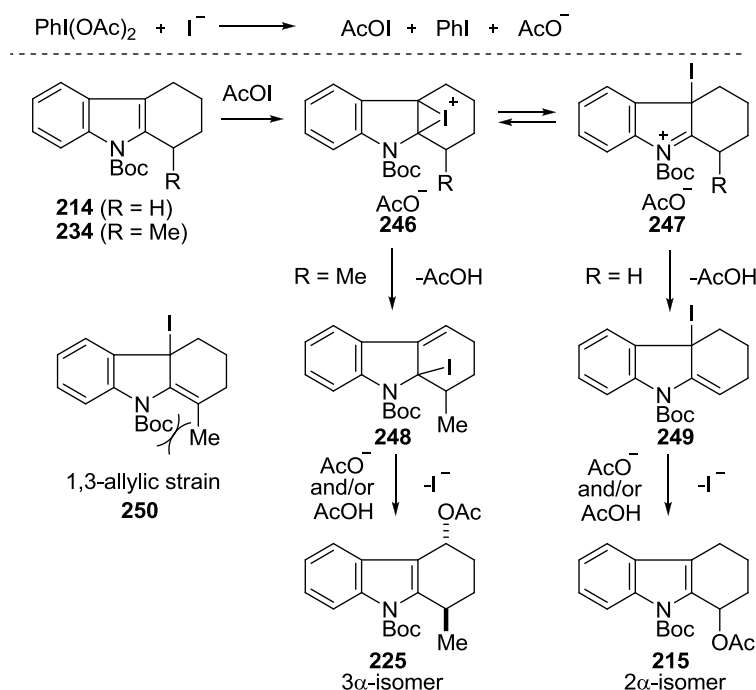


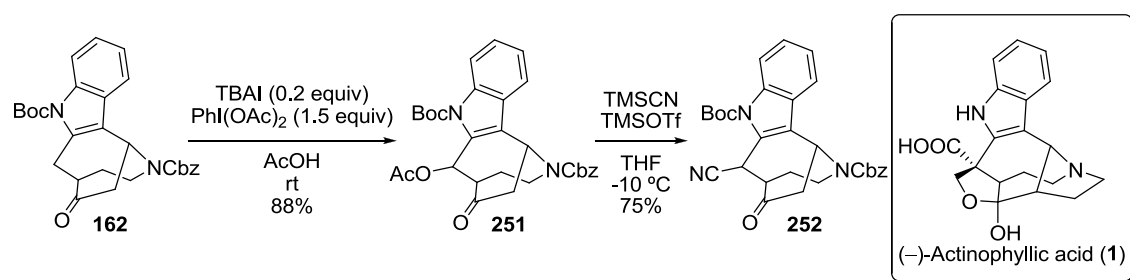
Figure 7

これらの事実から、本反応の機構を考察した (Scheme 32). すなわち、ヨウ化物イオンと $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ とが反応し、活性種である AcOI が発生する.³⁷ 続いて AcOI がインドールの C2-3 位を活性化し、ヨードニウム中間体 **246** を発生させる. ヨードニウム中間体 **246** から脱プロトン化により中間体 **247** を与える. この際、脱プロトンされる位置によって生成物が決定される. 通常はインドール窒素からの電子供与により、イミニウムイオン構造 **247** が想定できるため、 2α の脱プロトン化が有利である. なお、 2α にあらかじめ置換基が存在する化合物 **234** の場合、脱プロトン化により生じる中間体 **250** が隣接する Boc 基との 1,3-アリル歪みにより不安定となるため、脱プロトン化は 3α で進行する. 2,3 位が鎖状のアルキルで置換された化合物に関しても同様に 2 位がエチル基以上であると 1,3-アリル歪みの影響を受けるため、選択性が低下したと考えられる. 生じた中間体 **249** は芳香化することで、より安定な構造を取ることができるため、本化合物のヨウ素部分は非常に強力な脱離能を有している. そのため、ヨウ素に対して酢酸が $\text{S}_\text{N}1$ もしくは $\text{S}_\text{N}2$ 型の機構によって置換することで、アセトキシ化体 **215** を与える. 脱離したヨウ化物イオンは $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ によって再酸化され、活性種である AcOI を再生する.



Scheme 32

本反応を当初の目的通り actinophyllic acid (**1**) の合成へ適用した (Scheme 33). すなわち, ラジカル環化によって得られた化合物 **162** に対して本反応条件に付した結果, 望みとする位置が選択的にアセトキシ化された化合物 **251** を収率 88% で得ることに成功した. さらに化合物 **251** のアセトキシ基を Lewis 酸性条件で TMSCN を作用させることで, actinophyllic acid (**1**) のカルボン酸部分の合成等価体であるシアノ基で置換された化合物 **252** を収率 75% で得ることができた. 今後, 本化合物のシアノ基のカルボン酸への変換, ピロリジン環の構築を行うことで actinophyllic acid (**1**) へと変換できると考えられる. これらの変換は現在検討中である.



Scheme 33

第二章 類縁体の合成を指向した *Lycopodium* アルカロイドの合成研究

第一節 (±)-Serratine, (±)-lycoposerramine T および (±)-lycopoclavamine B の全合成

最初に著者は (±)-serratine (**60**), (±)-lycoposerramine T (**62**) および (±)-lycopoclavamine B (**61**) に注目し, その合成計画を立案した (Figure 8). これらの天然物は共通の骨格を持っている. そのため, これらの化合物はすべて共通の中間体 **253** から合成できると考えた. 共通中間体 **253** の含窒素 9 員環部分はケトン足を足がかりとして側鎖を導入後, ノシルアミドからの分子内光延反応により構築できると考えた. 残りのビシクロ [4.3.0] 骨格は Diels-Alder 反応によりジアステレオ選択的に構築できると考えた.

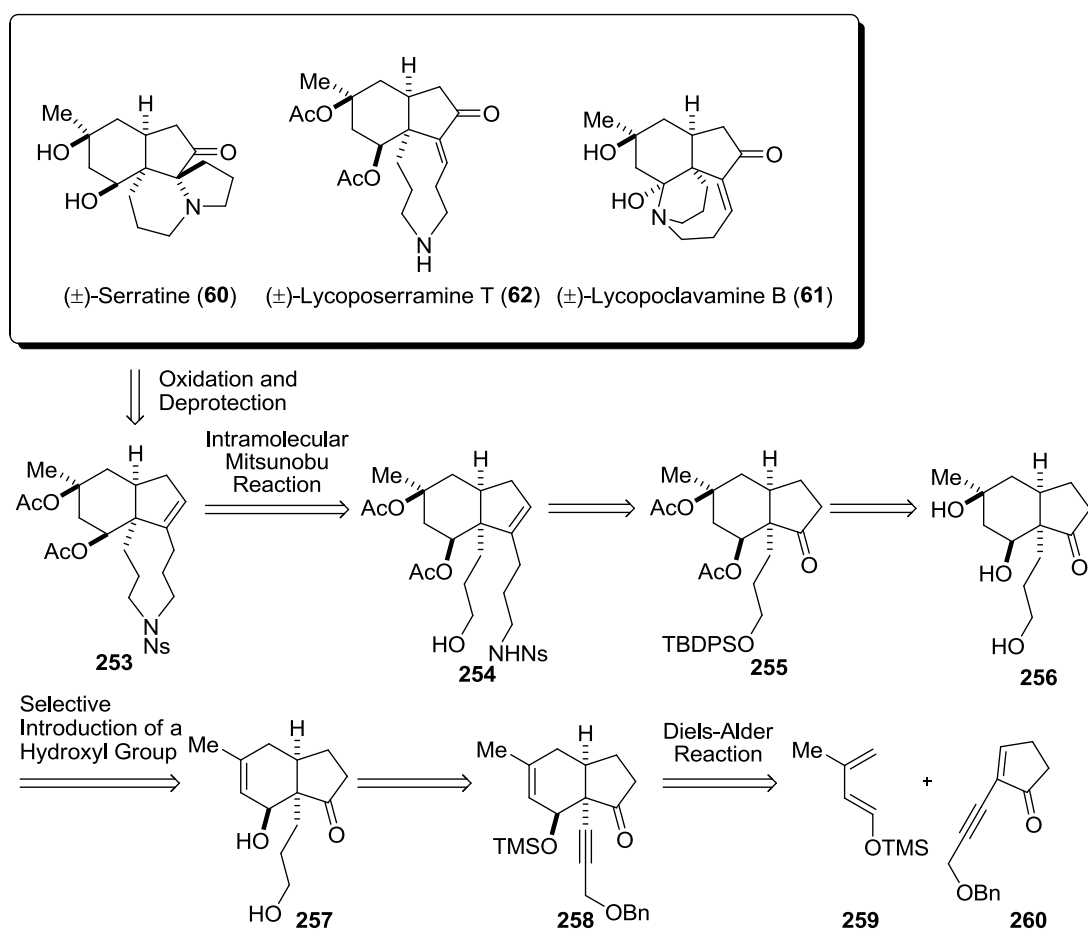
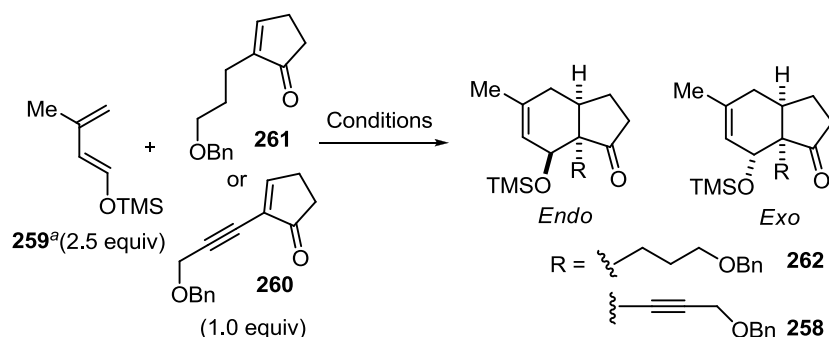


Figure 8

まずはビシクロ [4.3.0] 骨格を構築するために Diels-Alder 反応の検討を行った (Table 4). ジエン **259**⁴¹ とジエノフィルとして 2-アルキルシクロペンテノン **261** を用いたところ, 加熱条件, Lewis 酸を用いた条件いずれの場合も望みの付加体 **262** はほとんど得られなかった (Entries 1 and 2). この原因として, ジエノフィルの 2 位をアルキル基で置換したことで, 立体障害が大きくなり, 反応性が低下したためであると考えられる. Danishefsky らはジエノフィル側の置換基をアルカンのかわりにアルキンとすることでジエノフィルの LUMO が低下し, 反応性が向上することを報告している.⁴² 本手法を参考にしてアルキンで置換したジエノフィル **260** を用いて検討することとした. なお, 化合物 **260** はシクロペンテノンをヨウ素化した後に,⁴³ 対応するアルキンとの菌頭反応により合成している. 化合物 **260** とジエン **259** とを toluene 中, 90 °C に加熱すると, 目的とする *endo* 付加体 **262** が収率 69% で得られるとともに, *exo* 体も 7% 副生することがわかった (Entry 3). このように, 単純な加熱条件では反応時間がかかり, その間に基質の分解が想定されたため, マイクロ波照射条件にて検討した.⁴⁴ その結果, 190 °C まで加熱することで反応時間の大幅な短縮に成功し, 収率にも改善がみられた (Entry 4). しかしながら, 本反応条件ではスケールアップの際に若干の収率低下がみられた. さらなる検討の結果, 本反応は無溶媒で加熱するという条件にて *endo* 付加体 **258** が再現性良く収率 70% で得られることがわかった (Entry 5). 本反応によりビシクロ [4.3.0] 骨格の構築とこれらの 4 級炭素を含む 3 連続した立体中心の導入に成功した.



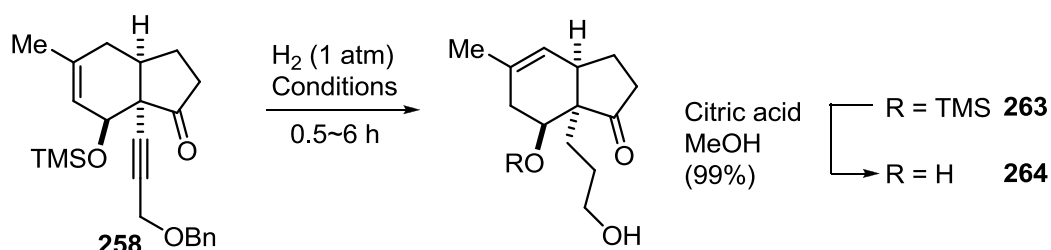
Entry	Dienophile	Conditions	Yield (%)	
			<i>Endo</i>	<i>Exo</i>
1	261	BHT, xylene, 140 °C, 96 h	trace	
2	261	ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 30 min	decomposed	
3 ^b	260	toluene, 90 °C, 40 h	69	7
4	260	MW, toluene, 190 °C, 20 min	75	11
5	260	neat, 80 °C, 24 h	70	7

^a90% geometrical purity (E/Z, 90:10). ^bOn a milligram scale (40-100 mg).

^c2.0 equiv of **259** were used.

Table 4

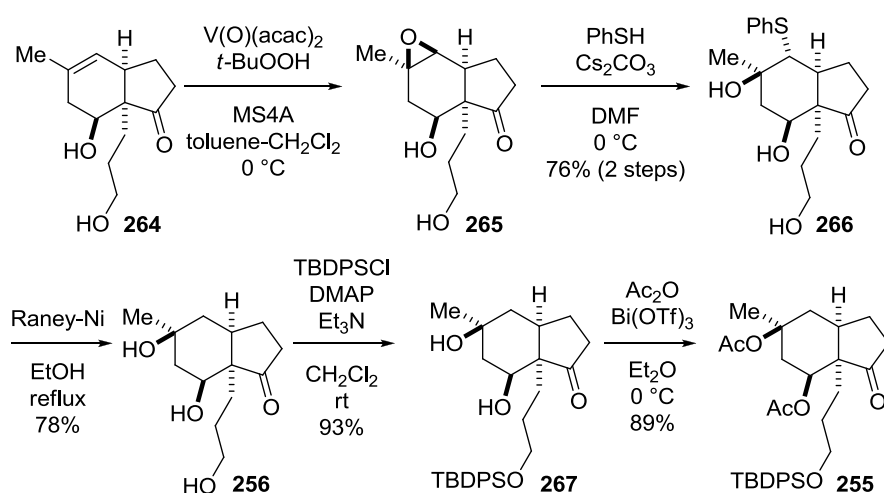
化合物 **258** が得られたので、続いてアルキンの還元およびベンジル基の除去について検討した (Table 5). 化合物 **258** を水素雰囲気下, MeOH-AcOH の混合溶媒中, Pd/C を用いた接触還元条件に付したところ, アルキンがアルカンまで還元されると同時に, ベンジル基および TMS 基が除去され, さらにアルケンが異性化した化合物 **264** が得られた (Entry 1). アルケンの異性化は想定外であったが, 今後の変換においても支障は無いと考えられたため, 本化合物を用いて今後の変換を行うこととした. 一方で, 本反応はアルケンを残した状態で停止させる必要があり, 過剰還元により収率が低下するなど再現性に問題があった. さらに反応条件について検討した結果, *i*-PrOH 中, Pearlman 触媒を用いた条件にて TMS 基が保持された化合物 **263** と除去された化合物 **264** がそれぞれ再現性良く得られた (Entry 3). 化合物 **263** と化合物 **264** は分離することなく, クエン酸で処理することで TMS の除去体である化合物 **264** に収束させることに成功した.



Entry	Conditions	Yield (%)	
		263	264
1	10% Pd/C, MeOH-AcOH (5:1)	—	3~68
2	Pd(OH) ₂ /C, EtOH	—	43
3	Pd(OH) ₂ /C, <i>i</i> PrOH	62	17
4	Pd(OH) ₂ /C, <i>t</i> BuOH	54	—

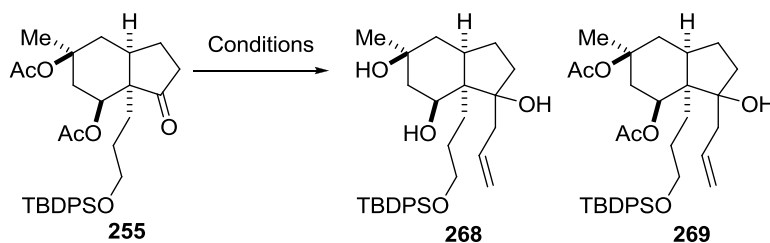
Table 5

ビシクロ [4.3.0] 骨格の構築に成功したため、次に水酸基の導入について検討を行った (Scheme 34). 化合物 **264** を Sharpless らのエポキシ化反応条件に付し、アルケン部分に 2 級水酸基と同じ面から選択的にエポキシドを導入した.⁴⁶ 続いて、化合物 **265** に対して PhSH を付加させ、化合物 **266** が得た. 本基質は塩基性条件下で若干、不安定であり、室温以上では、レトロアルドール反応に由来するとみられる 2 級水酸基のエピメリ化が観察された. 得られた化合物 **266** のフェニルチオ基を Raney Ni で除去し、serratine (**60**) などに必要な C15 位水酸基の導入された化合物 **256** を得ることに成功した. 1 級水酸基を TBDPS 化し、残る水酸基をアセチル化することで、化合物 **255** へと導いた.⁴⁷



Scheme 34

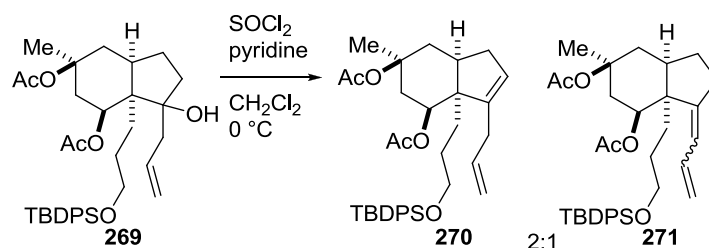
水酸基の立体選択的な導入に成功したので、含窒素 9 員環を構築するためにカルボニルへのアルキル基の導入についての検討を行った (Table 6). 化合物 **255** のケトン部分は 4 級炭素の隣に位置するため反応性が低いのに加え、アセチル基などの Grignard 試薬などの求核剤に対して不安定な官能基を含んでいることから、アルキル化は困難であることが予想された. 事実, Grignard 試薬ではケトンのアリル化は進行したものの、脱アセチル化が避けられなかった (Entry 1). しかしながら、反応系内に Lewis 酸として $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ を共存させたところ、目的とするアリル化体 **269** が中程度の収率で得られることがわかった (Entry 2). $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ は過剰の Grignard 試薬や付加後に生じるアルコキシドを捕捉することでアセチル基の脱離を防いでいると考えられる. また、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ のかわりに $\text{B}(\text{OMe})_3$ を用いた場合も同等の収率で付加体 **269** を得ることができた (Entry 3). さらに収率の改善を目指し、求核種の検討を行った. Lewis 酸性存在下で、アリルシラン、アリルスズ、アリルボランなどの求核剤を作用させたが、反応性が低いためかアリル化体 **269** は得られなかった. 一方で、 AlCl_3 と AllylMgCl から系内で調製したアリルアルミニウム試薬を用いた場合はアセチル基を損なうことなく良好な収率でアリル化体 **269** が得られることがわかった. しかし、この方法は操作が煩雑であるという欠点があったため、金属アルミから直接アリルアルミニウム試薬を調整することとした. 高井らの In 金属を触媒量用いる条件にて調製したアリルアルミニウム試薬を用いたところ、同等の収率でアリル化体 **269** を得た (Entry 4).⁴⁸ さらに温度を最適化することで定量的な収率でアリル化体 **269** を得ることに成功した (Entry 5).



Entry	Conditions	Product (%)
1	AllylMgCl , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	268
2	AllylMgCl , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	269 (77)
3	AllylMgCl , $\text{B}(\text{OMe})_3$, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	269 (75)
4	AllylBr , Al, In, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	269 (86)
5	AllylBr , Al, In, THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	269 (quant)

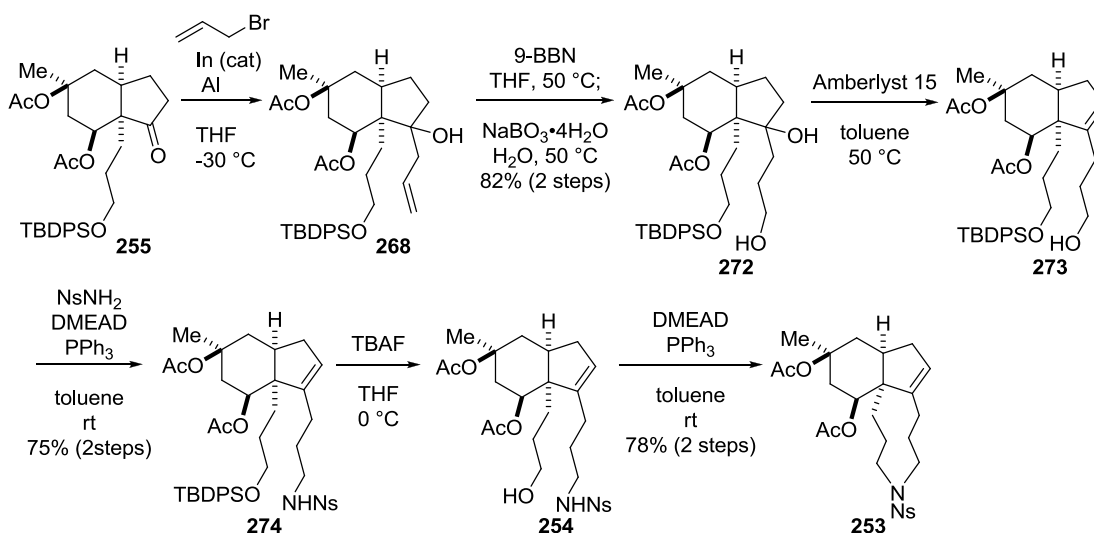
Table 6

アリル化体 **269** が得られたので、次に生じたアルコール部分の脱水をおこなった (Scheme 35). 目的化合物を合成するためには 5 員環内で選択的に脱水させる必要がある. このような変換は Yang らによる (-)-8-deoxyserratinine (**52**) の全合成において SOCl_2 を用いることで達成されている.^{10h} この方法を参考に, 化合物 **269** に対してピリジン存在下, SOCl_2 を作用させたものの, 予想に反して目的とする脱水体 **270** と環の外側での脱水体 **271** が 2:1 の比率で得られた. 脱水体 **271** が得られる理由として, 末端アルケンとの共役による安定化が寄与していると考えられる.



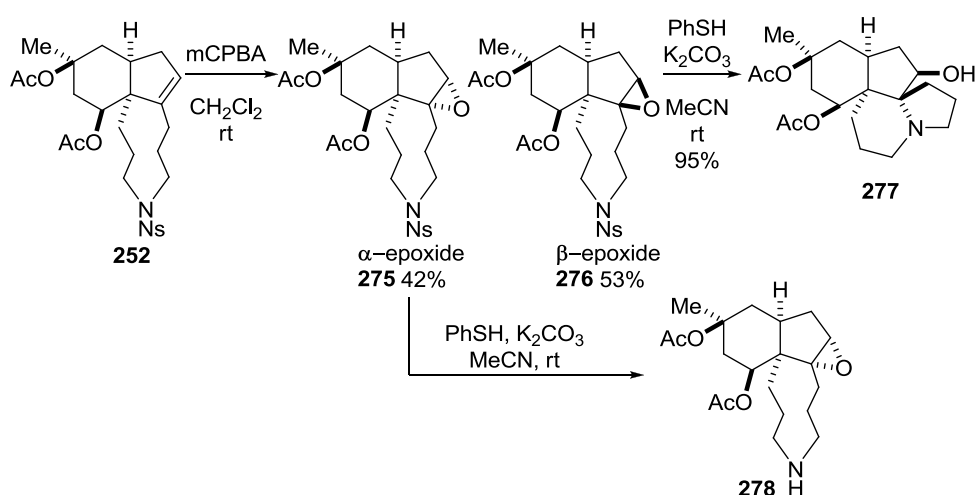
Scheme 35

そこで, 先に末端アルケンを官能基化することで脱水反応の選択性が改善すると考え, 検討をおこなった (Scheme 36). 末端アルケンを 9-BBN でヒドロホウ素化し, 続く酸化により, ジオール **272** へと変換した. また, ケトン **255** のアリル化およびヒドロホウ素化, 酸化を続けて行うことで 2 工程, 収率 82% にてジオール **272** を得ることができた. 得られたジオール **272** に酸触媒 Amberlyst 15 を作用させることで, 3 級アルコールが脱水され, 内部アルケン **273** を選択的に得ることに成功した. 化合物 **273** のアルコール部分に NsNH_2 を光延反応により導入し, 対応する置換体 **274** を得た.⁵¹ その後, TBDPS 基を TBAF で除去し, 環化前駆体 **254** へと導き, 分子内光延反応により含窒素 9 員環を構築し, 化合物 **253** を得た.



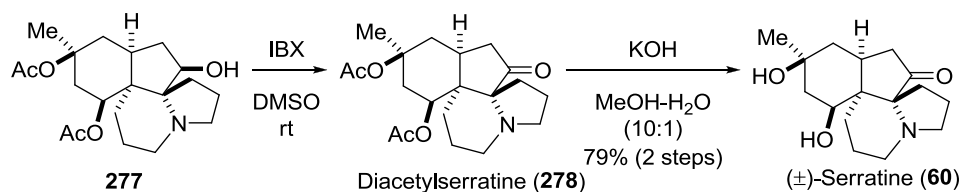
Scheme 36

これまでの検討で, *Lycopodium* アルカロイドの基本骨格である 3 環性の骨格の構築に成功したので, 本化合物を用いてそれぞれの天然物への誘導を行った (Scheme 37). 本中間体は犬伏らの (±)-fawcettimine (51) の全合成に用いられたものと類似の構造を持つことから, 犬伏らの合成経路を参考に合成を行うこととした. すなわち, *m*CPBA を用いて化合物 253 のアルケン部分をエポキシ化したところ, α -エポキシド 275 と β -エポキシド 276 をそれぞれ収率 42%, 53% で得た. (±)-Serratine (60) の合成には β -エポキシド 276 が必要であり, 一方で (±)-lycoposerramine T (62), (±)-lycopoclavamine B (61) の合成にはエポキシドの立体化学に関係なく合成できると考えられた. まずは β -エポキシド 276 を用いて (±)-serratine (60) の合成を行うこととした. β -エポキシド 276 に対して塩基性条件下, PhSH を作用させたところ, ノシル基が除去され, 生じた 2 級アミンがエポキシドへ付加し, 4 環性化合物 277 が収率 95% で得られた. 一方で, α -エポキシド 275 を同様の条件で処理した場合, エポキシドへの付加は起こらず, ノシル基が除去されたアミン 278 が得られるのみであった.



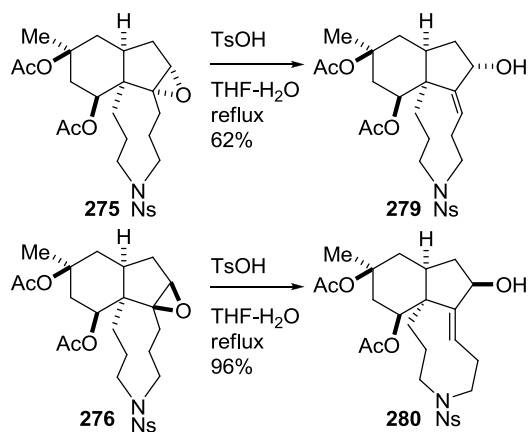
Scheme 37

β -エポキシド 276 から得られた 2 級アルコール 277 を IBX で酸化し diacetylserratine 278 へと導き, アセチル基をアルカリ性条件で除去することで, (±)-serratine (60) を収率 79% で得ることに成功した. 得られた (±)-serratine (60) の各種スペクトルデータは文献値と非常に良い一致を示した.^{9m}



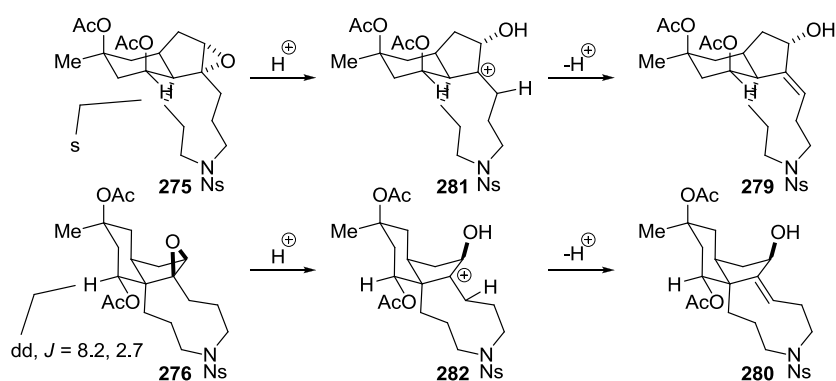
Scheme 38

次に (±)-lycoposerramine T (**62**), (±)-lycopoclavamine B (**61**) の合成をそれぞれ行った. それぞれのエポキシドに対して酸で処理したところ, エポキシドが多置換側から選択的に開環し, アリルアルコールが得られた. 生じたアルケンの立体は α -エポキシド **275** からは *E* 体のみであったのに対し, β -エポキシド **276** からは *Z* 体のみであった.



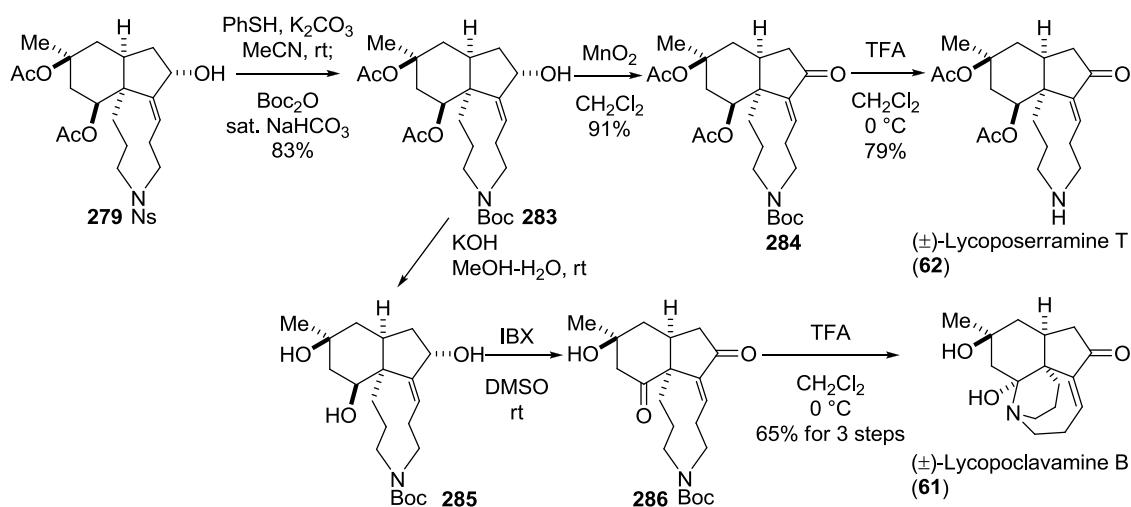
Scheme 39

このような立体選択性を示した理由として次のように考察した (Scheme 40). この反応の機構は酸でエポキシドが開環することでカルボカチオン発生し, 脱プロトン化してアリルアルコールが得られたものと考えられる. そのため, 発生したカルボカチオンのコンホメーションは生成物のアルケンの立体に大きな影響を与えるといえる. エポキシドの立体により含窒素 9 員環の縮環が *cis* と *trans* で変化するため, 分子全体が異なるコンホメーションを取ったものと考えられる. 実際, シクロヘキサン環のコンホメーションは 2 級アセトキシ基の α 位のプロトンのカップリング定数から異なることを示しており, 分子全体が大きく変化していると考えられる. 目的とする天然物のアルケンは *E* 体であるため, まずは α -エポキシド **275** から得られる化合物 **279** を用いて合成を行うこととした.



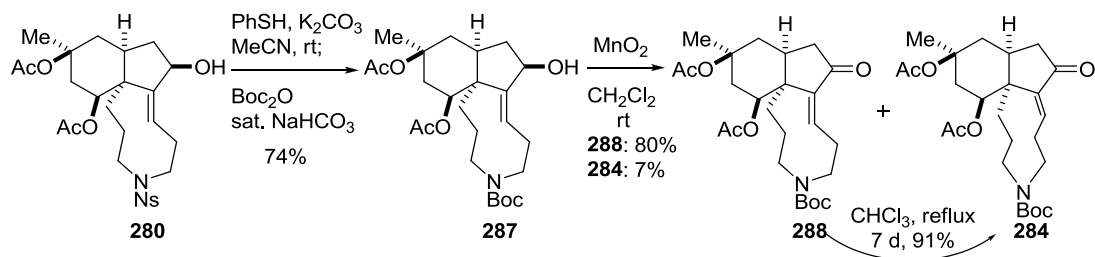
Scheme 40

標的化合物中に α,β -不飽和ケトンが含まれており、最終工程でノシル基を除去する際に、チオレートによる除去条件において望まぬ副反応が予想されたため、窒素上の保護基を Boc 基へと変換した。その後、アリルアルコール部分を MnO_2 で酸化し、TFA で Boc 基を除去することで、(±)-lycposerramine T (**62**) へと導くことができた。化合物 **283** のアセチル基を除去し、2 つの 2 級アルコールを両方とも IBX で酸化し、ケトン **286** へと導き、最後に Boc 基を除去することで、生じたアミンが分子内でヘミアミナルを形成し、(±)-lycoclavamine B (**61**) が得られた。環化の立体に関しては逆からの環化を想定した際に、ケトンの孤立電子対とエノンの末端のアルキル鎖がアリル歪みにより相互作用することから、このような立体で環化したと考えられる。これらの化合物のスペクトルデータについても文献値と非常に良い一致を示すことを確認した。



Scheme 41

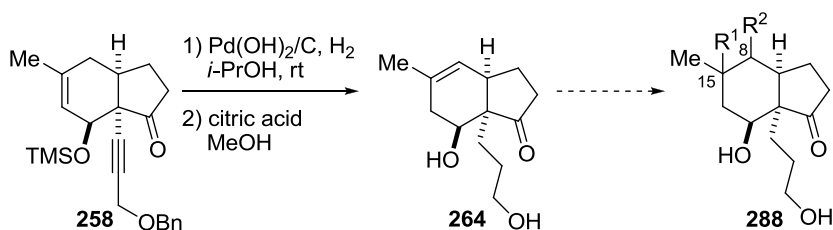
また、*Z*-アルケン **280** を用いた天然物への誘導について検討した (Scheme 42)。まずは窒素上の保護基を Boc 基へと変換し、アリルアルコール部分を MnO_2 で酸化したところ、エノン **288** に加え、エノン部分が異性化した化合物 **284** がそれぞれ収率 80%、7% で得られることがわかった。このような異性化は痕跡量の酸により起こっていると考えられたため、化合物 **288** の異性化について検討した。結果的に、 CHCl_3 中で還流することで、異性化した化合物 **284** が収率 91% で得られた。化合物 **284** (±)-lycposerramine T (**62**) の合成中間体であるため、本化合物に関しては両方のエポキシドから合成できることがわかった。(±)-lycoclavamine B (**61**) についても類似の異性化により合成できると考えられる。



Scheme 42

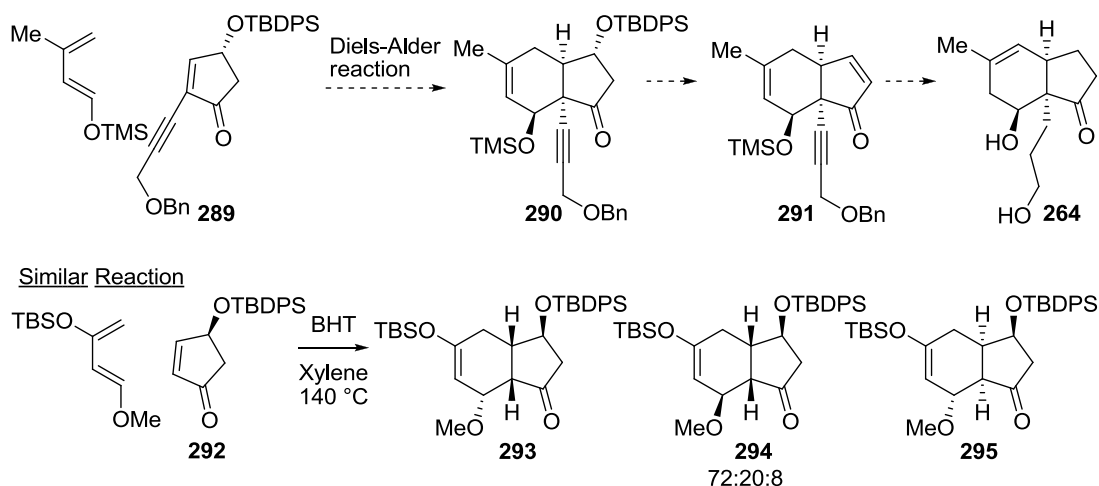
第二節 多種の *Lycopodium* アルカロイドの網羅的不斉全合成

前節では (±)-serratine (**60**), (±)-lycoposerramine T (**62**) および (±)-lycopocalvamine B (**61**) の初の全合成を達成した. 前節の合成経路において, 接触還元で得られた化合物 **258** はアルケン部分を足がかりとして種々官能基の導入が可能であると考えられるため, *Lycopodium* アルカロイドの網羅的な全合成への展開ができると考えられる (Scheme 43). 官能基の導入後, 前節で確立した経路で骨格を構築することで, 官能基と骨格という 2 つの要素から多様な *Lycopodium* アルカロイドの合成が可能となる. 本節では本合成経路の不斉化とその他の類縁体合成への展開について述べる.



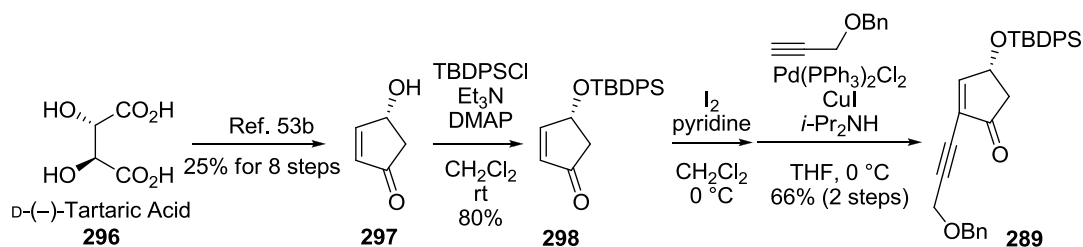
Scheme 43

以下に新たな合成計画を示す (Scheme 44). 前述の合成経路を用いて不斉合成を達成するためには Diels-Alder 反応を不斉化する必要がある. その方法としてキラルな側鎖を導入したシクロペンテノン誘導体 **289** をジエノフィルとして用いたジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を採用した. キラルなシクロペンテノン誘導体 **292** はプロスタグランジンの合成などで用いられている中間体であるため, 本手法は信頼性が高いと考えられる.^{52,53}



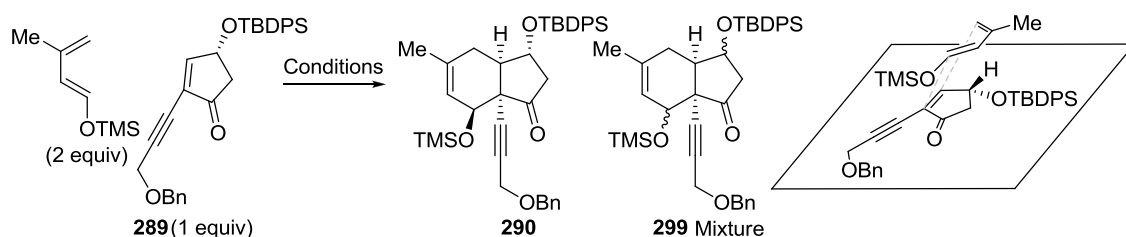
Scheme 44

キラルな 4-hydroxycyclopent-2-enone (**297**) は文献既知の方法で D-酒石酸 (**296**) から合成した (Scheme 45).^{53b} 本化合物を TBDPS 基で保護し、続いてヨウ素化、および菌頭カップリングでアルキン部分を導入し、Diels-Alder 反応に必要なジェノフィル **289** へと導いた。



Scheme 45

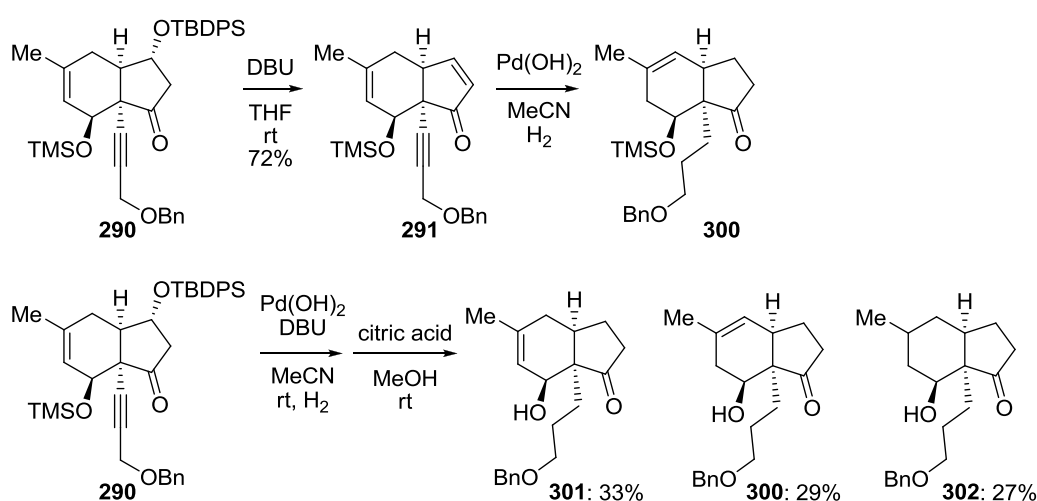
得られた ジェノフィル **289** を用いて、Diels-Alder 反応の検討を行った (Table 7). マイクロ波照射条件で 190 °C に加熱したところ、30 分で反応は完結し、望みとする付加体 **290** とその他の立体化学を持つとみられる化合物 **299** の混合物がそれぞれ得られた (Entry 1). これらの化合物はカラムクロマトグラフィーにより分離することが可能であった。収率が低い結果となったのは加熱により TBDPSO 基が脱離していることが原因であると考えられた。そこで、反応温度を 150 °C に下げたところ、原料の消失には至らなかったが、収率、選択性の改善がみられた (Entry 2). 反応温度を詳細に検討した結果、時間はかかるものの、室温でも反応は進行することがわかった (Entry 3). そこで無溶媒条件で反応を行ったところ、反応は 24 時間で完結し、望みの付加体 **290** を収率 87%, その他の混合物 **299** を収率 13% で得た (Entry 4). 本反応はシロキシ基を避ける面から *endo* で進行したと考えられる。これらのことより、シロキシ基は立体的な効果だけではなく、その誘起効果によりジェノフィル側の LOMO のエネルギーを低下させることで反応性を上昇させていると考えられる。



Entry	Conditions	Yield (%)		
		290	299	SM
1	toluene (0.1 M), MW, 190 °C, 30 min	37	19	-
2	toluene (0.1 M), MW, 150 °C, 30 min	54	11	14
3	toluene (0.1 M), rt, 24 h	5	-	84
4	neat, rt, 24 h	87	13	-

Table 7

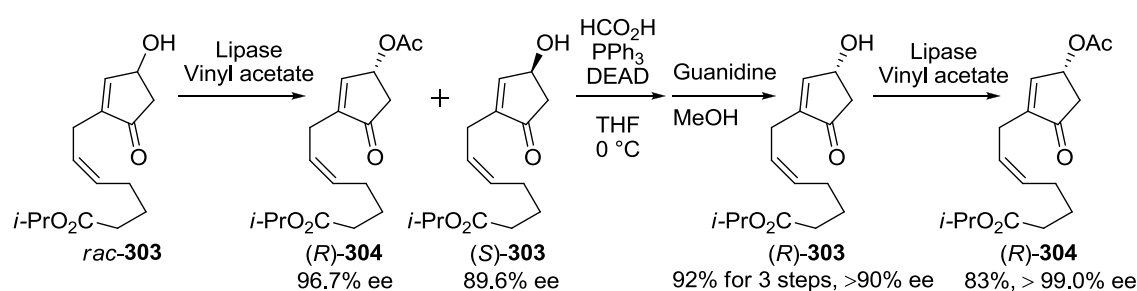
望みとする付加体 **290** を合成することができたため、シロキシ基の除去を行い、前回の全合成における合成中間体への誘導を行った (Scheme 46). 付加体 **290** に DBU を作用させ、シロキシ基が脱離したエノン **291** を得た. 化合物 **291** を MeCN 中で接触還元することで、アルキンとシクロペンテノンが還元され、アルケンが異性化した化合物 **300** が得られることを確認した. また, DBU 存在下, 接触還元を行うことで, 脱離と還元を同時に行うことも可能であった. この際, シクロペンテノンとアルキンは還元されるものの, 内部アルケンに関しては, 異性化と還元が競合し, 最適化の余地を残しているものの, アルケンが異性化していない化合物 **301**, 異性化した化合物 **300** およびアルケンが還元された化合物 **302** がそれぞれ収率 33%, 29%, 27% で得られた.



Scheme 46

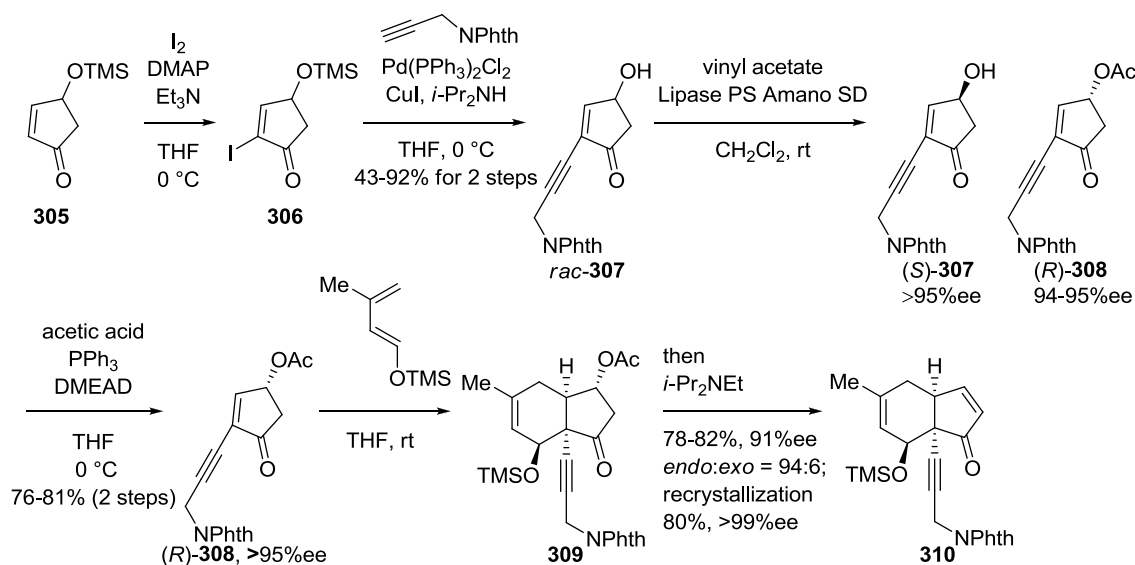
Diels-Alder 反応が首尾よく進行することを確認したので, これらの合成経路のスケールアップを行い, *Lycopodium* アルカロイドの不斉合成に着手することとした. しかしながら, 出発物質であるキラルな 4-hydroxycyclopent-2-enone (**297**) を合成するためには非天然型の酒石酸 (**296**) から 4 回のカラムクロマトグラフィーを含む合計 8 工程が必要であり, 十分な量のシクロペンテノン誘導体 (**289**) を合成するためには非効率である. 一方で, ラセミ体の 4-hydroxycyclopent-2-enone はフルフリルアルコールから 1 工程で簡便かつ大量に合成可能である.⁵⁷ そこで本化合物を光学分割することでキラルな シクロペンテノン誘導体を合成することとした.

Henschke らは 2 位がアルキル化されたシクロペンテン誘導体 *rac*-**303** をリパーゼで光学分割し、続く光延反応により、未反応のアルコール (*S*)-**303** を反転し、エステル部分を加水分解することで、ラセミ体のシクロペンテン誘導体 *rac*-**303** から 3 工程で収率 92%, >90% ee の不斉化を達成している (Scheme 47). なお、リパーゼ単独では選択性が不十分であったため、化合物 (*R*)-**303** を再度リパーゼで光学分割することで、ほぼ純粋な光学純度で化合物 (*R*)-**304** を得ている. 著者は本手法を応用することでキラルなジエノフィルが合成可能であると考えた. しかしながら、本例のように光学分割を二度も行うことは合成工程を煩雑にしてしまう. そこで、再結晶により簡便に光学純度を高めることとした. 再結晶を行うためには結晶性の高い官能基が必要になるため、これまで使用していたジエノフィル側の *O*-ベンジル基を *N*-フタロイル基へ変更することとした.



Scheme 47

リパーゼを用いた光学分割とジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応によるキラルなビスクロ [4.3.0] 骨格の構築についての検討を行った (Scheme 48). 文献既知のシクロペンテンオン誘導体 **305** をヨウ素化し, 続く菌頭反応により光学分割の前駆体 *rac*-**307** を得た.⁵⁸ 化合物 *rac*-**307** の光学分割は室温, CH₂Cl₂ 中, 酵素として Lipase PS Amano SD, アシル基供与体として酢酸ビニルを用いる条件が最も高い反応性, 選択性を示し, 未反応の化合物 (*S*)-**307** が >95%ee, アシル化体 (*R*)-**308** が 94-95%ee で得られた. これらの化合物の絶対配置は, 前述の方法と同じであると予測されるが, 後述するように最終的には既存の天然物まで誘導することで決定している. これらの化合物を分離することなく, 光延反応で未反応の化合物 (*S*)-**307** のアルコール部分を反転させることでアシル化体 (*R*)-**308** を化合物 *rac*-**307** から収率 76-81%, >95%ee で得ることができた. 得られたアシル化体 (*R*)-**308** を用いて Diels-Alder 反応の検討を行った. 化合物 (*R*)-**308** は結晶性を高めるために導入したフタロイル基により溶解性が低下しており, 無溶媒条件では, 不均一系となったため, 溶媒として THF を用いて均一系で反応を行うこととした. その結果, 反応は室温, 4 日で完結し, 付加体 **309** を与えた. しかしながら, *exo* 体やアセトキシ基の脱離体 **310** との分離困難な混合物として得られてきたため, まずはこれらの化合物を脱離体 **310** へと収束させることとした. すなわち, 反応完結後, 溶媒とジエンを減圧下で除去し, 続いて CH₂Cl₂ と *i*-Pr₂NEt を加えることで, アセトキシが脱離した化合物 **310** が収率 78-82%, *endo*-*exo* 比 94:6 の固体で得られた. なお, 化合物 **310** の光学純度は 91%ee であった. 本化合物を再結晶することで, *endo* 体 **310** のみをほぼ純粋なエナンチオマー (>99%ee) として単離することに成功した.



Scheme 48

得られた化合物 **310** を用いて接触還元を検討を行った (Table 8). *i*-PrOH 中, Pearlman 触媒を用いる条件では長い反応時間を必要とし, 系内が複雑化した. この場合もフタロイル基を導入することで, 溶解性が低下したためであると考えられる. MeOH を用いた場合も, 同様に系内は複雑化した. Pearlman 触媒では先に TMS 基が外れることで, 系内の複雑化に影響を与えたと考えられたため, より緩和な条件で行うこととした.⁵⁴ すなわち, MeOH 中, Pd/C を用いて接触還元を行ったところ, シクロペンテン酮とアルキン部分が還元された後に, 内部アルケンが異性化または還元されることを確認した. 反応後, 酸で処理することで, TMS 基が除去された化合物 **311**, 化合物 **312**, および化合物 **313** がそれぞれ得られた. なお, これらの化合物はカラムクロマトグラフィーにより分離可能であった. また, 接触還元の反応時間を調整することで, それぞれの化合物について中程度の選択性で得ることに成功している. これらの化合物の選択的な合成については現在検討中である. 還元体 **313** の立体選択性に関しては convex 面から水素添加が進行したと考える説明がつく.

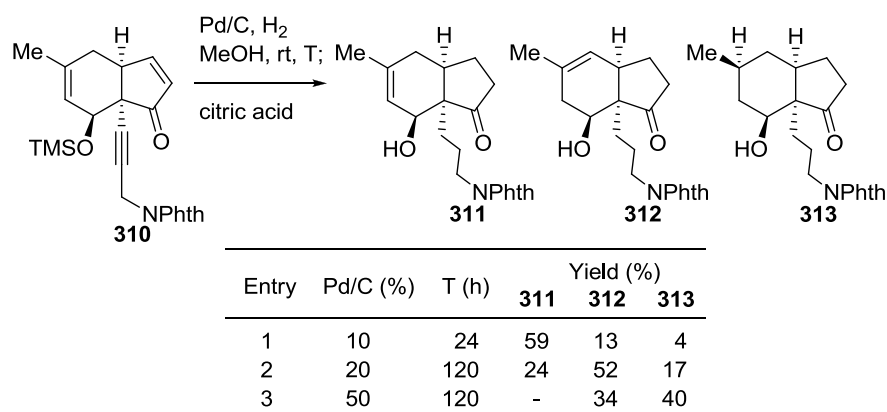
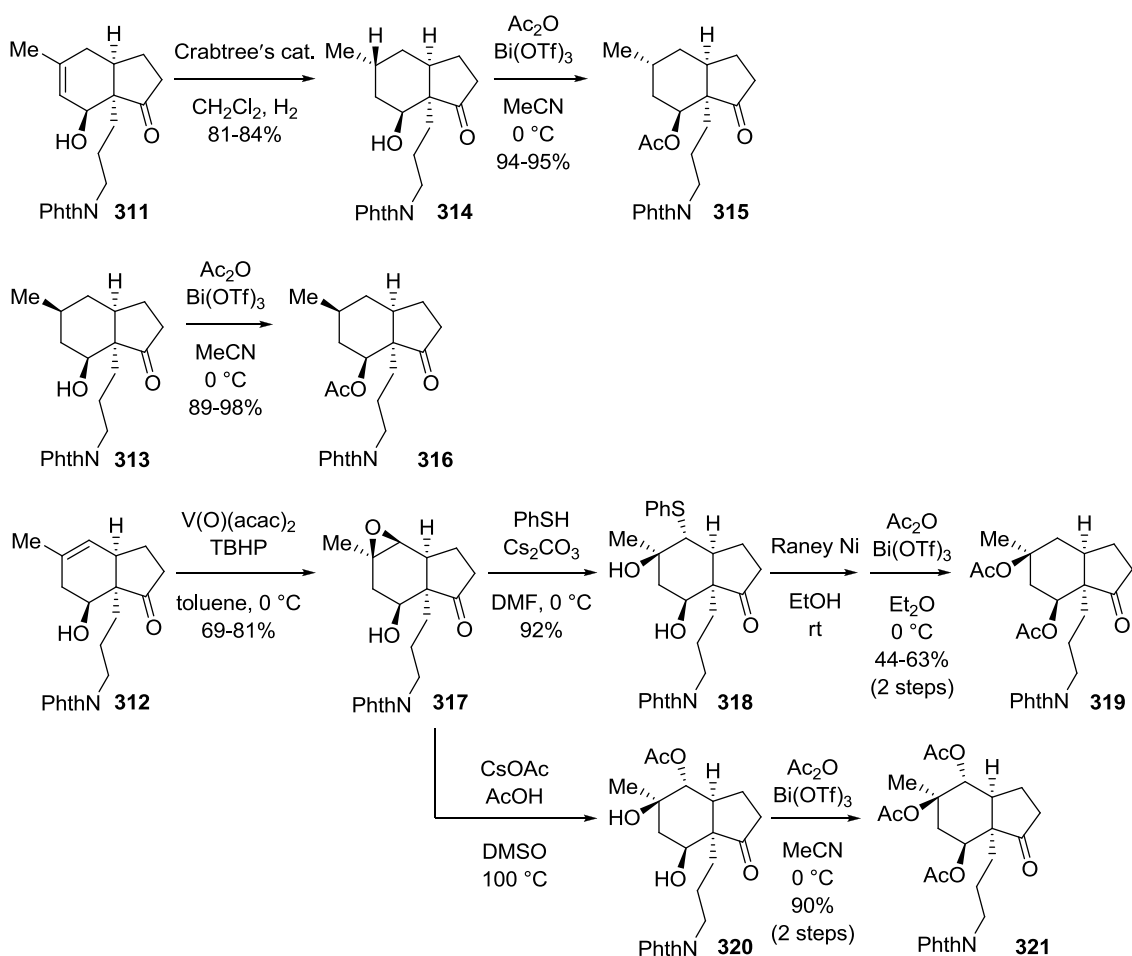


Table 8

接触還元で得られた化合物を用いて各種官能基の導入を行った (Scheme 49). 化合物 **311** に対して, Crabtree 触媒を用いた水素化条件に付すことにより, アルケン部分が水酸基と同じ面から選択的に還元された化合物 **314** を得た.⁵⁹ 次いで, 化合物 **314** のアルコール部分をアセチル化して化合物 **315** を得た. 本化合物は (+)-fawcettimine などのこれまで多く合成されてきた *Lycopodium* アルカロイドと同じ立体化学のメチル基を有している. 続いて, 化合物 **313** のアルコールをアセチル化して, 化合物 **316** へと導くことで, 2 種類の C15 位のメチル基の立体を持つ合成中間体を得ることに成功した. 続に, 酸素官能基の導入を行った. ラセミ体での合成経路の場合と同様にエポキシドを導入した後に, PhSH を付加させ, 続いて Raney Ni での脱硫後, 水酸基をアセチル化することで化合物 **319** を得た. また, エポキシド **317** に対してさらに酸素官能基を導入することで (-)-serratanidine (**66**) へと誘導可能な中間体が合成可能であった. すなわち, 求核剤として酢酸セシウムを作用させると, アセトキシ基が選択的に導入された化合物 **320** を得ることができた. 化合物 **320** のアルコールをアセチル化し, 化合物 **321** へと導いた. これにより合計で 4 種類の官能基が立体選択的に導入された合成中間体を得ることに成功した.



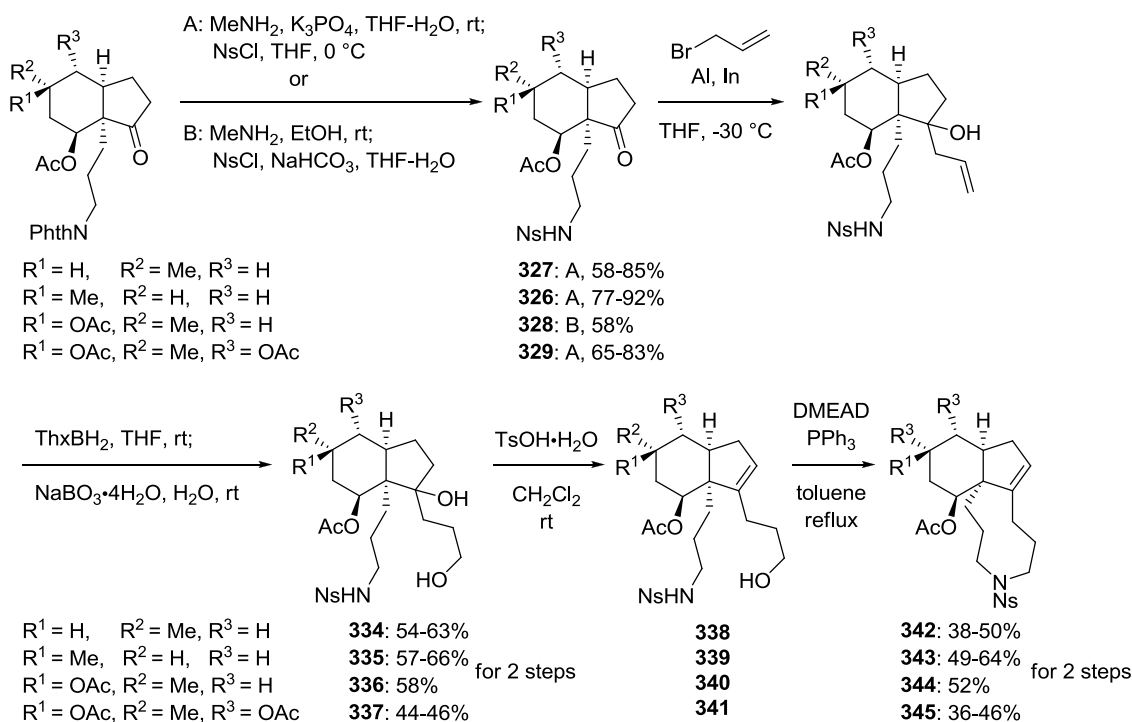
Scheme 49

官能基の立体選択的に導入することに成功したので、次に含窒素 9 員環の構築に向けた検討を行った (Table 9). フタロイル基の除去に定法であるヒドラジンを用いた条件を試みたところ、フタロイル基の除去には成功したものの、分子内のケトンへのヒドラジンの付加が進行し、ヒドラゾン **322** が得られた (Entry 1). 90 °C, エチレンジアミンを作用させる条件では、この場合もフタロイル基は除去されるものの、生じたアミンがケトンへと付加し、環状イミン **324** が得られた (Entry 2). より求核性の高い MeNH₂ を用いることで室温にてフタロイル基の除去には成功したものの、その後の単離操作で環状イミン **324** の形成を確認した (Entry 3). フタロイル基を除去して生じるアミンの単離は困難ではあったため、ワンポットで続くノシル化をおこなった. フタロイル基を除去した反応混合物を減圧下で系内の溶媒と MeNH₂ を除去した. 再度、溶媒を加え、NsCl と塩基を加えると、アミンがノシル化された化合物 **326** を収率 92% で得ることができた (Entry 4). しかしながら、C15 位のメチル基の立体が逆の基質 **315** では、ノシル化体 **327** の収率は 58% にまで低下した (Entry 5). これについてはフタロイル基を除去することで生じるアミンのイミン形成が促進されていることが TLC より確認された. そこで、イミン形成を防ぐため、添加剤について検討した. 添加剤として K₂CO₃ を加えたところ、目的物は得られず、アセチル基の除去を伴ったと見られる化合物が得られた (Entry 6). EtOH 中ではアセチル基が除去されることがわかったため、THF 中で反応を行ったものの、収率に変化はみられなかった (Entry 7). 最終的に K₃PO₄ を添加することで収率 85% にて目的とするノシル化体 **327** を得ることに成功した (Entry 8).

Entry	Conditions	Product (%)
1	316 NH ₂ NH ₂ •H ₂ O, EtOH, rt	322
2	316 ethylenediamine, Butanol, 90 °C	324
3	316 MeNH ₂ , EtOH, rt; NMR	324
4	316 MeNH ₂ , EtOH, rt; NsCl, NaHCO ₃ , THF-H ₂ O	326 (92)
5	315 MeNH ₂ , EtOH, rt; NsCl, NaHCO ₃ , THF-H ₂ O	327 (58)
6	315 MeNH ₂ , K ₂ CO ₃ , EtOH, rt; NsCl, THF-H ₂ O, 0 °C	-
7	315 MeNH ₂ , K ₂ CO ₃ , THF-H ₂ O, rt; NsCl, THF-H ₂ O, 0 °C	327 (51)
8	315 MeNH ₂ , K ₃ PO ₄ , THF-H ₂ O, rt; NsCl, THF-H ₂ O, 0 °C	327 (85)

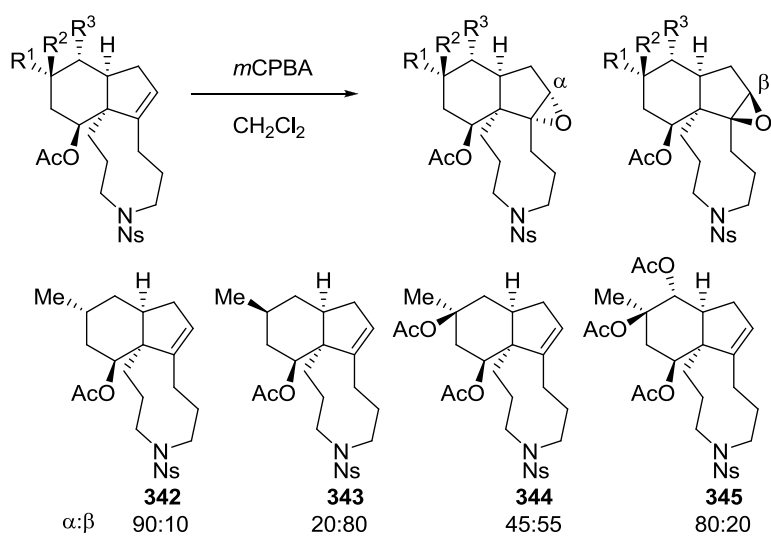
Table 9

各種官能基化した基質を用いて、含窒素 9 員環の構築についての検討を行った (Scheme 50). フタロイル基からノシル基への変換は最適条件では他の基質においても良好な収率で進行した. 次に化合物 **327-329** のケトンをアリル化した. 生じた末端アルケンをヒドロホウ素化, 酸化することでジオール **334-337** を得た. 最後に 3 級アルコールの脱水と分子内光延反応により含窒素 9 員環を構築した. これらの操作はいずれの官能基化された中間体においても同様に進行した. しかしながら, 収率に改善の余地を残しており, 現在, 反応条件についてさらなる検討を行っている. 以上の検討により 4 種類の共通中間体 **342-345** を合成することに成功した.



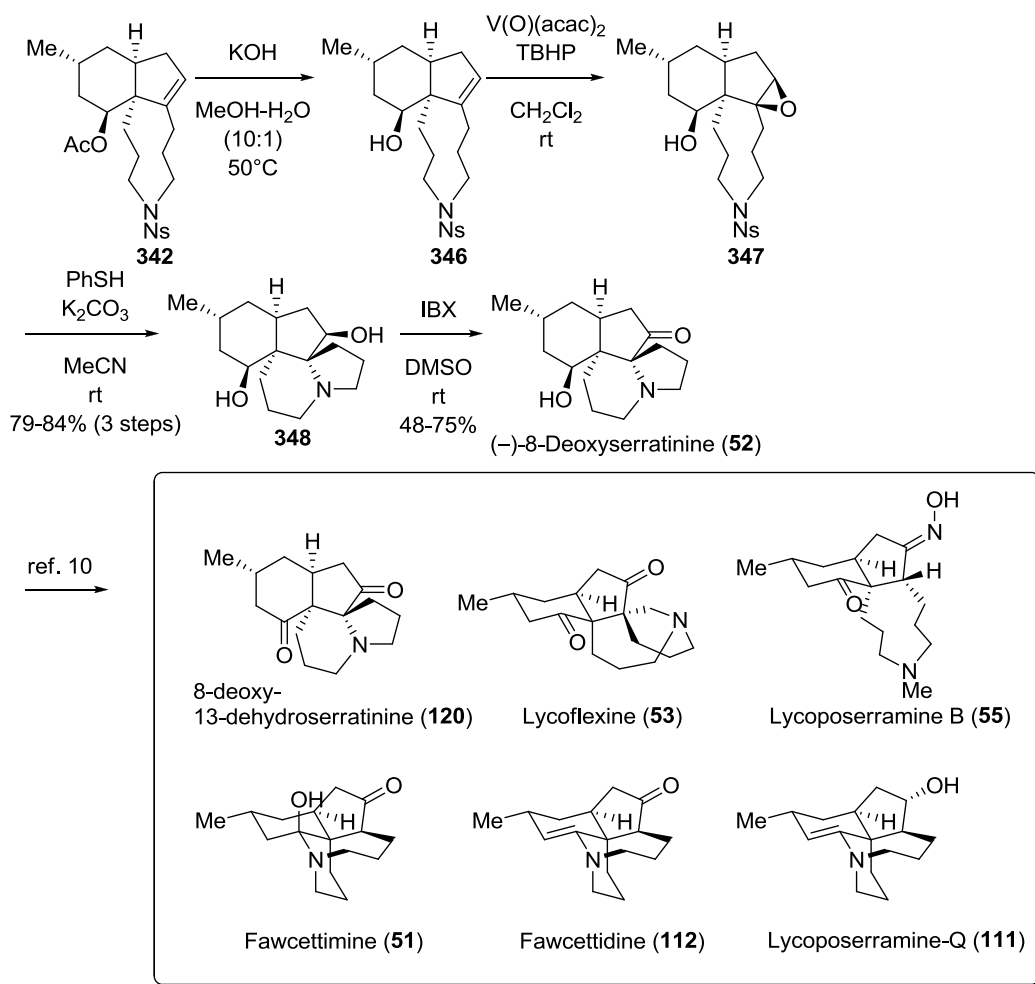
Scheme 50

各種の共通中間体が得られたので、これらを用いてそれぞれの官能基が導入された *Lycopodium* アルカロイドの合成について検討した。それぞれの共通中間体に対して、*m*CPBA でエポキシ化を行ったところ、その $\alpha:\beta$ の比率は化合物 **342** では 90:10、化合物 **343** では 20:80、化合物 **344** では 45:55、化合物 **345** では 80:20 であり、シクロヘキサン環の官能基の影響を大きく受けることが判明した (Scheme 51)。現段階では天然物の合成が目的であり、必要な選択性に関しても基質によって異なる。そのため、本反応からは個別に検討を行い、それぞれの天然物へと導くこととした。



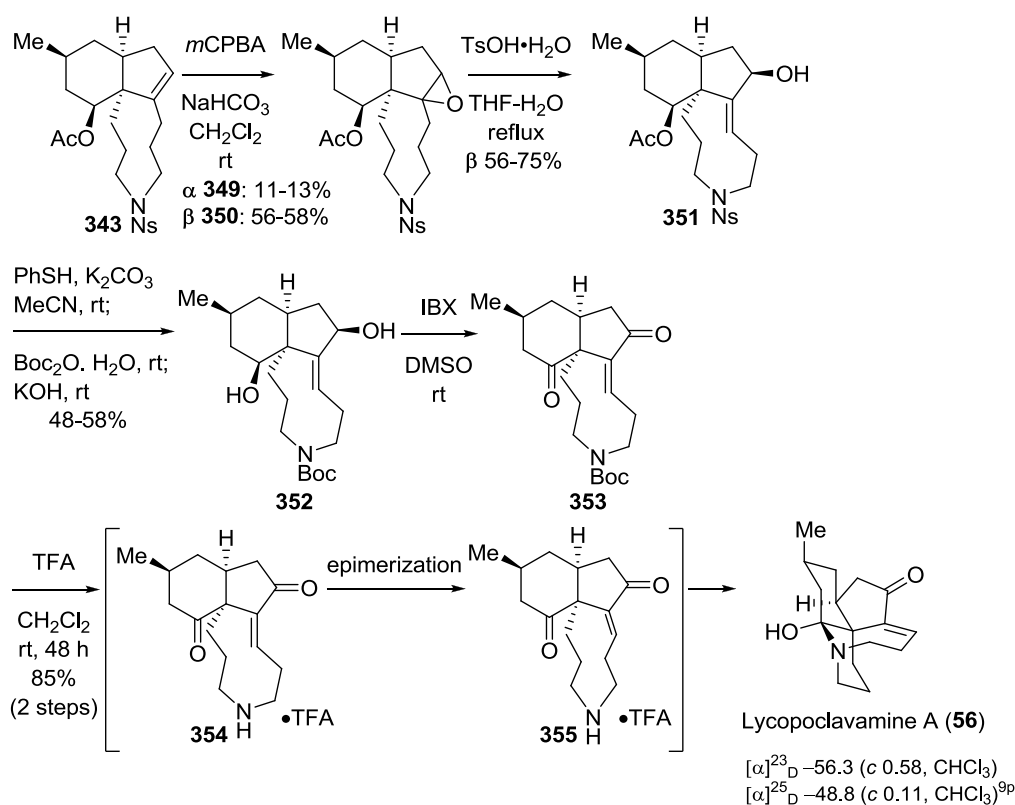
Scheme 51

まずは化合物 **342** を用いて (-)-8-deoxyserratinine (**52**) への誘導を行った (Scheme 52). 化合物 **342** のアセチル基を除去し, 化合物 **346** を得た. 続いて, 化合物 **346** を Sharpless 条件にて, 水酸基と同じ面からエポキシドを導入した. 化合物 **347** を PhSH で処理することで, 生じたアミンがエポキシドへと付加し, 化合物 **348** を得た. 化合物 **347** を IBX 酸化の条件に付したところ, シクロペンタノール部分のみが選択的に酸化され, (-)-8-deoxyserratinine (**52**) が得られた. 本化合物の旋光度の符号を含む各種スペクトルデータの文献値との一致を確認した.^{9c} また, (-)-8-deoxyserratinine (**52**) はこれまでに不斉合成が多数報告されており, その絶対配置も確定している. そのため, 合成した本化合物だけではなく, 他の合成中間体についても絶対配置を確認することができた. なお, (-)-8-deoxyserratinine (**52**) からはこれまでに 6 種類の *Lycopodium* アルカロイドへの誘導が報告されているため, これらの形式合成も達成したことになる.



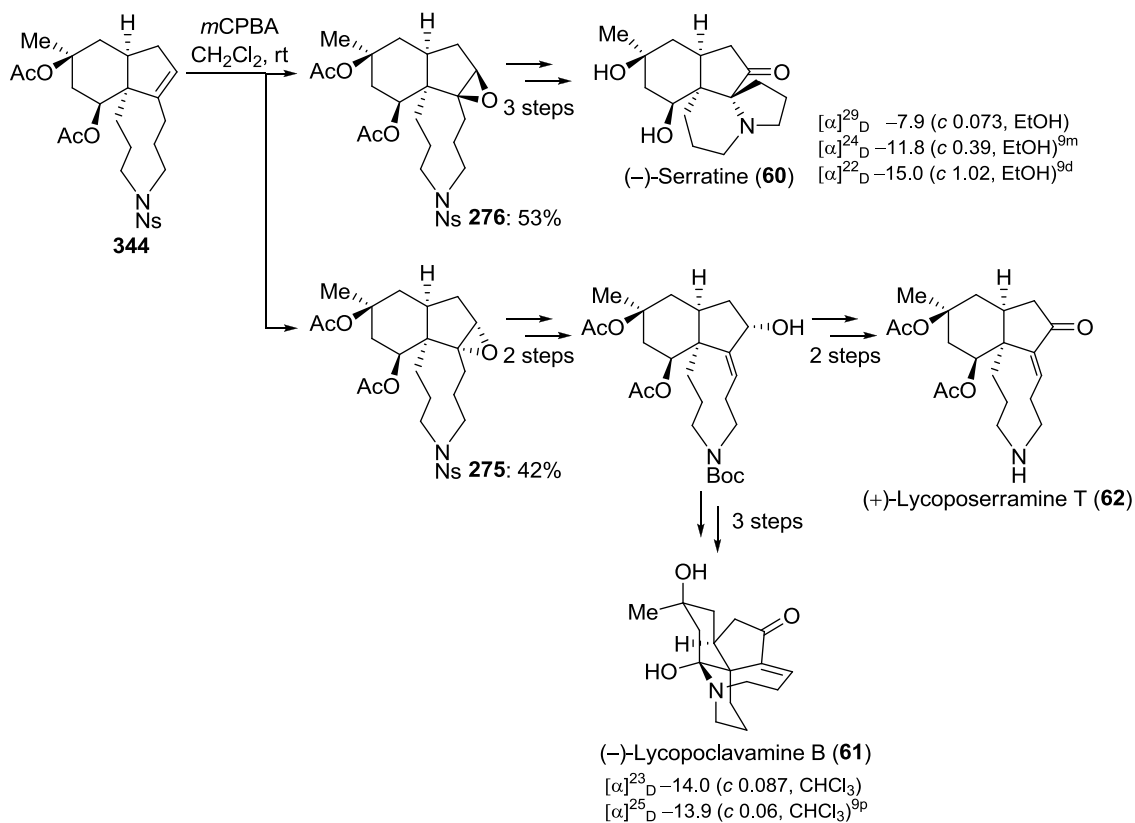
Scheme 52

続いて、化合物 **343** から (-)-lycopoclavamine A (**56**) への合成をおこなった (Scheme 53). 化合物 **343** に *m*CPBA を作用させたところ、これまでとは異なり β -エポキシド **350** が主生成物として得られてきた. β -エポキシド **350** が主生成物として得られたため、本化合物から天然物へと導くこととした. β -エポキシド **350** を酸で処理することで、アリルアルコール **351** を得た. なお、アルケン部分の立体は (\pm)-lycoposerramine T (**62**) を合成したときと同様 *Z* 体であり、(-)-lycopoclavamine A (**56**) に必要なものとは逆であった. しかしながら、将来的にアルコール部分を酸化することで、アルケンは異性化が可能であることが予想されたため、このまま合成を進めることとした. 化合物 **341** のアセチル基を除去し、続いて、ノシル基を Boc 基へと交換した. 最後に 2 つの 2 級アルコールを IBX で酸化し、TFA を作用させたところ、Boc 基が除去された後、さらに室温で 48 時間攪拌することで、アルケンの異性化および、ヘミアミナルの形成が進行し、(-)-lycoposerramine A (**56**) が得られた. 本化合物の各種スペクトルデータは文献値と良い一致を示した.^{9p}



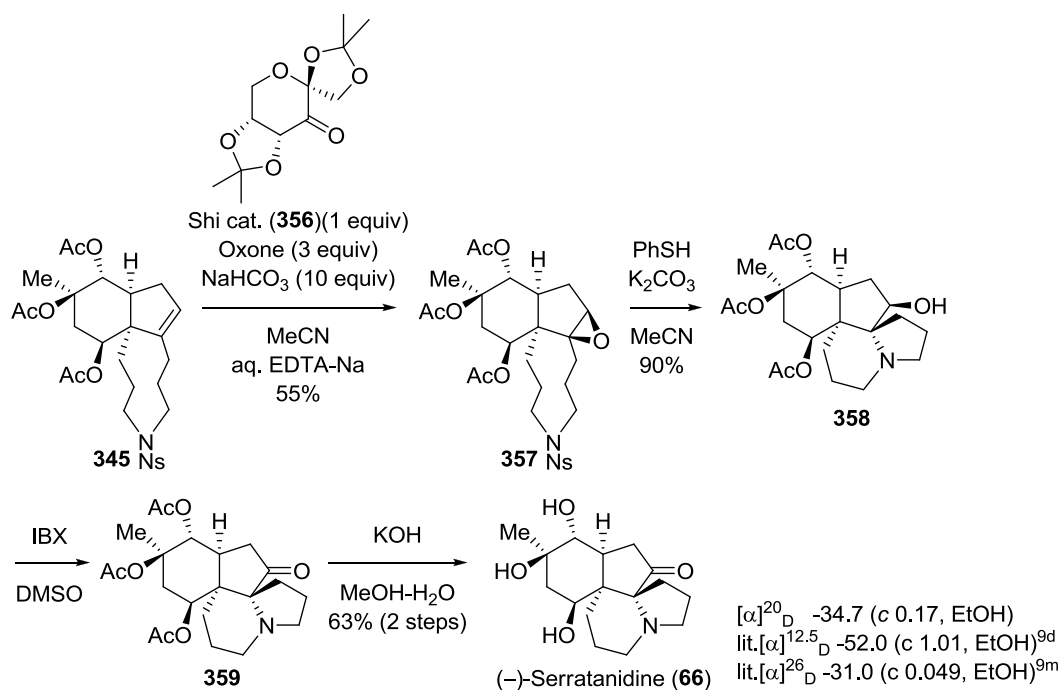
Scheme 53

続いて, (-)-serratine (**60**), (+)-lycoposerramine T (**62**) および (-)-lycopoclavamine B (**61**) の合成を行った (Scheme 54). 合成についてはラセミ体と同じ手法で行った. その結果, 合成した (-)-serratine および (-)-lycopoclavamine B の旋光度の符号は文献値との一致を確認した.^{9d,m,p} これにより, (-)-serratine および (-)-lycopoclavamine B の絶対配置を決定することができた. (+)-lycoposerramine T (**62**) の絶対配置の決定に関しては現在, 検討中である.



Scheme 54

最後に (-)-serratanidine (**66**) の合成を行った (Scheme 55). 化合物 **345** に対して Yang らの方法を参考に Shi 不斉エポキシ化反応条件に付すことで, β -エポキシド **357** を選択的に得ることができた.⁶⁰ β -エポキシド **357** のノシル基を除去することで, 環化した化合物 **358** が収率 90% で得られた. 生じたアルコールを IBX で酸化し, 続いてアセチル基を除去することで, (-)-serratanidine (**66**) を収率 63% で得ることに成功した. 合成した (-)-serratanidine (**66**) の各種スペクトルデータおよび旋光度は文献のものと良い一致を示し, (-)-serratanidine (**66**) の絶対配置についても決定することができた.^{9m}



Scheme 55

結論

以上をまとめると、著者は類縁体の合成を指向した *actinophyllic acid* および *Lycopodium* アルカロイドの合成研究を行い、以下の結果を得た。

1. Aza-Michael 反応、閉環メタセシス、渡環型ラジカル環化反応を用いることで、*actinophyllic acid* の中心骨格の構築に成功した。特に、渡環型ラジカル環化反応はアザビシクロ骨格の構築に有用な手法であることを示した。*Actinophyllic acid* の側鎖の官能基を導入する過程で、TBAI と $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いたインドール側鎖を官能基化できる反応を見出した。本反応はこれまで反応性が低いと考えられていたインドールに対しても緩和な条件にて側鎖にアセトキシ基を選択的に導入可能であった。導入したアセトキシ基は続く置換反応により、任意の官能基へと変換可能であったことから、インドールの側鎖に対する任意の官能基の導入法を確立できた。さらに、本反応を *actinophyllic acid* の合成研究へ応用し、*actinophyllic acid* のカルボン酸部分の等価体であるシアノ基を選択的に導入することに成功した。
2. Diels-Alder 反応を基盤とした 3 環性の共通中間体を用いた合成戦略により、(±)-*serratine*, (±)-*lycoposerramine T* および (±)-*lycopoclavamine B* の初の全合成を達成した。さらに、本合成経路を改良し、不斉化することで、(-)-*serratine*, および (-)-*lycopoclavamine B* だけではなく、その他の類縁体である (-)-*serratanidine* および (-)-*lycopoclavamine A* の合計 4 種の *Lycopodium* アルカロイドの初の全合成を達成した。また、(-)-8-deoxyserratinine を合成することで、本化合物の類縁体 6 種類の形式全合成も達成した。

今回、著者が行った研究は標的化合物を合成し、その後、類縁化合物へと展開することで、さらなる発展が期待できる。*Actinophyllic acid* の合成研究では各骨格成分を独立に導入することで、多くの類縁体が合成可能になると考えられる。さらに、その合成過程で見出すことができたインドール側鎖のアセトキシ化反応は複雑な基質にも適用可能な広い適用範囲を持つことから、*actinophyllic acid* だけではなく、他の含インドール化合物へ官能基を導入する際に有用な手法であるといえる。*Lycopodium* アルカロイドの合成研究についてはこれまで合成例の無い類縁体の合成を網羅的に行うことが可能となった。今後、この成果を応用することで、有用な生理活性を持つ含窒素多環性化合物についての探索が進展すると考えられる。

謝辞

はじめに、機能性分子設計学に研究室に所属して以来、終始懇意なる御指導を賜り、素晴らしい研究環境を提供してくださいました恩師石橋弘行名誉教授に心から感謝申致します。

また、本研究の遂行に際し、高度な専門知識をもって様々な御助言、御指導を賜りました松尾淳一准教授に深く感謝します。

研究室の配属当初からこれまでに、実験操作から実験結果の解釈に至るまでの幅広い議論を通して、研究の進め方について御指導頂きました谷口剛史助教に深く感謝します。

本研究の遂行に協力していただいた西出洋志修士、後藤直也修士、西端亜紗美さん、八田喬史くんに感謝致します。

機能性分子設計学研究室で共に研鑽した河野瑞貴博士、木内貴彬修士、廣瀬大祐修士、いつも激励をくださいました卒業生の方々に感謝し致します。

精密分子構築学研究室の向智里教授、稲垣冬彦准教授、生物有機化学研究室の国嶋崇隆教授、北村正典准教授には本論文の副査として有益な討論を戴きました。深く感謝致します。

千葉大学の高山廣光教授には天然物のスペクトルを提供してくださいましたことに深く感謝致します。

NMR 測定に関する広範な情報を御指導してくださいました金沢大学機器分析センターの藤江哲夫博士に深く感謝します。

また、質量分析と元素分析を測定していただきました金沢大学機器分析センターの王生麻里さんに深く感謝します。

最後に、生まれてからこれまでの間、物心両面から支えとなり、非常に寛容な気持ちで見守り続けてくれた両親をはじめ家族全員に心から感謝致します。

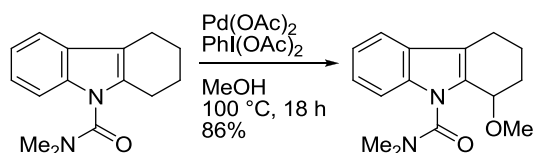
引用文献

- (1) (a) Carroll, A. R.; Hyde, E.; Smith, J.; Quinn, R. J.; Guymer, G.; Forster, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1096-1099. Recently, absolute configuration of natural actinophyllic acid was determined by Berova and co-workers, see: (b) Taniguchi, T.; Martin, C. L.; Monde, K.; Nakanishi, K.; Berova, N.; Overman, L. E. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 430-432.
- (2) (a) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568-7569. (b) Martin, C. L.; Overman, L. E.; Rohde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4894-4906. (c) Granger, B. A.; Jewett, I. T.; Butler, J. D.; Hua, B. H.; Knezevic, C. E.; Parkinson, E. I.; Hergenrother, P. J.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135* (35), 12984-12986.
- (3) (a) Vaswani, R. G.; Day, J. J.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532-4535. (b) Galicia, I. Z.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 2180-2182.
- (4) Overman, L. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6432-6446.
- (5) (a) Tobinaga, S.; Kotani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 309-310, (b) Frazier, R. H.; Harlow, R. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5408-5411.
- (6) Recent reviews of the *Lycopodium* alkaloids: (a) Ma, X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752-772. (b) Kobayashi, J.; Morita, H. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, 2005; Vol. *61*, pp 1-57. (c) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H. *Heterocycles* **2009**, *77*, 679-729. (d) Kitajima, M.; Takayama, H. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *309*, 1-31.
- (7) Review of Synthesis: Murphy, R. A.; Sarpong, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *20*, 42-56.
- (8) (a) Castillo, M.; Gupta, R. N.; Ho, Y. K.; Maclean, D. B.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1074-1075. (b) Castillo, M.; Gupta, R. N.; Ho, Y. K.; Maclean, D. B.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2911-2918. (c) Ho, Y. K.; Gupta, R. N.; Maclean, D. B.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 3352-3361. (d) Braekman, J. -C.; Gupta, R. N.; Maclean, D. B.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 2951-2602. (e) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3020-3021.
- (9) (a) Burnell, R. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3091-3093. (b) Inubushi, Y.; Ishii, H.; Yasui, B.; Hashimoto, M.; Harayama, T. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1537-1549. (c) Inubushi, Y.; Ishii, H.; Yasui, B.; Harayama, T.; Hosokawa, M.; Nishino, R.; Nakahara, Y. *Yakugaku Zasshi* **1967**, *87*, 1394-1404 (written in Japanese). (d) Inubushi, Y.; Harayama, T.; Akatsu, M.; Ishii, H.; Nakahara, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2463-2470. (e) Ayer, W. A.; Fukazawa, Y.; Singer, P. P.; Altenkirk, B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5045-5058. (f) Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837-839. (h) Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8307-8311. (i) Hirasawa, Y.; Morita, H. ; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5483. (j)

- Hirasawa, Y.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3991–3993. (k) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 658–663. (l) Kubota, T.; Sunaura, T.; Morita, H.; Mikami, Y.; Hoshino, T.; Obara, Y.; Nakahara, N.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **2006**, *69*, 469–474. (m) Katakawa, K.; Nozoe, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Hosokawa, M.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1024–1028. (n) He, J.; Chen, X.-Q.; Li, M.-M.; Zhao, Y.; Xu, G.; Cheng, X.; Peng, L.-Y.; Xie, M.-J.; Zheng, Y.-T.; Wang, Y.-P.; Zhao, Q.-S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1397. (o) Katakawa, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 445–452. (p) Katakawa, K.; Mito, H.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Arisawa, M.; Takayama, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6561–6567. (q) Wang, X.-J.; Zhang, G.-J.; Zhuang, P. Y.; Zhang, Y.; Yu, S.-S.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.; Yuan, Y.-H.; Chen, N.-H.; Ma, S.-g.; Qu, J.; Li, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2614–2617. (r) Wang, X.-J.; Liu, Y. B.; Li, L.; Yu, S. S.; Lv, H. M.; Ma, S. G.; Bao, X. Q.; Zhang, D.; Qu, J.; Li, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5688–5691. (s) Wang, X.-J.; Li, L.; Yu, S.-S.; Ma, S.-G.; Qu, J.; Liu, Y.-B.; Li, Y.; Wang, Y.; Tang, W. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 74–81.
- (10)(a) Harayama, T.; Ohtani, M.; Oki, M.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1511–1515. (b) Harayama, T.; Takatani, M.; Inubushi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4307–4310. (c) Heathcock, C. H.; Smith, K. M.; Blumenkopf, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5022–5024. (d) Linghu, X.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671–7673. (e) Otsuka, Y.; Inagaki, F.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3420–3426. (f) Ramharter, J.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338–14339. (g) Nakayama, A.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8025–8028. (h) Yang, Y.-R.; Shen, L.; Huang, J.-Z.; Xu, T.; Wei, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3684–3690. (i) Nakayama, A.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Synlett* **2012**, 2014–2024. (j) Lin, H.-Y.; Causey, R.; Garcia, G. E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7143–7156. (k) Pan, G.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801–4811. (l) Saha, M.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 736–739. (m) Shimada, N.; Abe, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11824–11826. (n) Canham, S. M.; France, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9–34. (o) Li, H.; Wang, X.; Hong, B.; Lei, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 800–821. (p) Nishimura, T.; Unni, A. K.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3243–3247. (q) Itoh, N.; Iwata, T.; Sugihara, H.; Inagaki, F.; Mukai, C. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 8665–8672. (r) Huo, S. H.; Tu, Y. Q.; Liu, L.; Zhang, F. M.; Wang, S. H.; Zhang, X. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11373–11376. (s) Zeng, C.; Zheng, C.; Zhao, J.; Zhao, G.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5846–5849. (t) Xu, K.; Cheng, B.; Li, Y.; Xu, T.; Yu, C.; Zhang, J.; Ma, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 196–199.

- (11)(a) Luedtke, G.; Livinghouse, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2369-2371.
 (b) Cassayre, J.; Gagosz, F.; Zard, S. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783-1785.
- (12) Reviews on acyl radicals: (a) Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2070. (b) Schiesser, C. H.; Wille, U.; Matsubara, H.; Ryu, I. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 303-313.
- (13) Examples of transannular acyl radical cyclizations: (a) Quirante, J.; Vila, X.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2323-2328. (b) Bennasar, M.-L.; Roca, T.; Garcí'a-Dí'az, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9033-9039.
- (14) Dowd and co-workers have reported the synthesis of a bicyclo-[3.3.2] compound using a transannular radical reaction: (a) Dowd, P.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10084-10085. (b) Dowd, P.; Zhang, W.; Geib, S. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3435-3454.
- (15) An examples of the similar strategy: (a) Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé D.; Roca, T.; García-Díaz, D.; Alonso, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8359-8368. (b) Bennasar, M.-L.; Sole, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2042-2045.
- (16) Qiu, X.-L.; Zhu, J.; Wu, G.; Lee, W.-H.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2018.
- (17) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- (18) Masamune, S.; Hayase, Y.; Schilling, W.; Chan, W. K.; Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756-6758.
- (19) Konopelski, J. P.; Hottenroth, J. M.; Oltra, H. M.; Véliz, E. A.; Yang, Z.-C. *Synlett* **1995**, 609-611. Compound **6** also seems to be commercially available from some suppliers.
- (20) (a) Miyaoura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49-56.
- (21) Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 288 - 325
- (22) Michael Add: Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173-4180.
- (23) Examples of asymmetric aza-Michael reactions: (a) Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2886-2887. (b) Doi, H.; Sakai, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Commun.* **2004**, 1850-1851.
- (24) Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
- (25) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfled, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183-2186.
- (26) Diver, S. T.; Giessert, A. J.; *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1317-1382.
- (27) Reviews: (a) Ban, Y.; Murakami, Y.; Iwasawa, Y.; Tsuchiya, M.; Takano, N. *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 231-308. (b) Seigler, D. S. *Plant Secondary Metabolism*; Springer, 2001; Chapters 34 and 35, pp 628-667. (c) Hibino, S.; Choshi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 148-180. (d) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497.
- (28) Recent reviews: (a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920. (b) Taber, D.

- F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210.
- (29) Napper, A. D.; Hixon, J.; McDonagh, T.; Keavey, K.; Pons, J.-F.; Barker, J.; Yau, W. T.; Amouzegh, P.; Flegg, A.; Hamelin, E.; Thomas, R. J.; Kates, M.; Jones, S.; Navia, M. A.; Saunders, J. O.; DiStefano, P. S.; Curtis, R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8045-8054.
- (30) Representative examples: (a) Owellen, R. J.; Hartke, C. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 102-104. (b) Vice, S. F.; Copeland, C. R.; Forsey, S. P.; Dmitrienko, G. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5253-5256. (c) Yoshida, K.; Goto, J.; Ban, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4700-4704. (d) Jones, A. W.; Wahyuningsih, T. D.; Pchalek, K.; Kumar, N.; Black, D. StC. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10490-10500. (e) Itahara, T.; Ouya, H.; Kozono, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3861-3864. (f) Kametani, T.; Takahashi, K.; Kigawa, Y.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 28-31. (g) Ikeda, M.; Tabusa, F.; Nishimura, Y.; Kwon, S.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2347-2350. (h) Downie, I. M.; Earle, M. J.; Heaney, H.; Shuhaibar, K. F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4015-4034. (i) Naruse, Y.; Ito, Y.; Inagaki, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 639-640.
- (31) A recent report of direct α -functionalization of indoles: (a) Higuchi, K.; Tayu, M.; Kawasaki, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6728-6730. (b) Tayu, M.; Higuchi, K.; Inaba, M.; Kawsaki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 496-502. (c) Gulzar, N.; Klussmann, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4516-4520.
- (32) *Chem. Commun.* 2013, Accepted Manuscript, DOI: 10.1039/C3CC48545E.
- ジメチルカルバモイル基で保護されたテトラヒドラカルバゾール誘導体に対して、C-H 活性化による選択的なメトキシ基の導入が報告されている。



- (33) Recent reviews: (a) Duncton, M. A. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135-1161. (b) Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826-839. (c) Tomin, A.; Bag, S.; Török, B. Catalytic C-H Bond Activation Reactions. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*; Zhang, W.; Cue, B., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ.; pp 69-98.
- (34)(a) Suwarez Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1953-1956. Reviews: (b) Suárez, E.; Rodríguez, M. S. β -Fragmentation of Alkoxy Radicals: Synthetic Applications. In *Radicals in Organic Synthesis* Vol. 2; Renaud, P.; Sibi, M. P., Eds.; WILEY-VCH, Weinheim, 2001; Vol.2, pp 440-454. (c) Togo, H.; Katohgi, M. *Synlett* **2001**, 565-581. (d) Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247-7249.

- (35) Recent reviews: (a) Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656-3665. (b) Silva, Jr., L. F.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722-1754. (c) Yusubov, M. S.; Zadankin, V. V. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 247-272.
- (36) Examples of benzylic C-H oxidation using a hypervalent iodine: (a) Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Fujioka, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7365-7368. (b) Yusubov, M. S.; Zagulyaeva, A. A.; Zhdankin, V. V. *Chem-Eur. J.* **2009**, *15*, 11091-11094.
- (37) Courtneidge, J. L.; Luszyk, J.; Pagé, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1003-1006.
- (38) Recent examples of oxidative functionalization of double bonds using AcOI: (a) Gottam, H.; Vinod, T. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 974-977. (b) Zhong, W.; Yang, J.; Meng, X.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9997-10004. (c) Kim, H. J.; Cho, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1424-1427.
- (39) Recent examples of α -functionalization of carbonyl compounds using PhI(OAc)₂/TBAI: (a) Fan, R.; Sun, Y.; Ye, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5174-5177. (b) Lu, S.-C.; Zheng, P.-R.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7711-7717.
- (40) Fu, T.-h.; Bonaparte, A.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3253-3257.
- (41) Colvin, E. W.; Thom, I. G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3137-3146.
- (42) Min, S.-J.; Jones, G. O.; Houk, K. N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10078-10079.
- (43) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917-918.
- (44) Reviews on microwave in organic synthesis: (a) Kappe, C. Oliver, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284. (b) Kappe, C. Oliver; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *52*, 1088-1094.
- (45)(a) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7407-7410.
(b) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6189-6195.
- (46) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.
- (47) Orita, A.; Tanahashi, C.; Kakuda, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8926-8934.
- (48) Takai, K.; Ikawa, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1727-1729.
- (49) A review on reactions using Amberlyst 15: Pal, R.; Sarkar, T.; Khasnobis, S. *Arkivoc* **2012**, 570-609.
- (50) Review: Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353-359 and references therein.
- (51) Sugimura, T.; Hagiya, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 566-567.
- (52)(a) Saibal, D.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3286-3337. (b) Suzuki, M.; Yanagisawa, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4718-4726. (c) Pudukulathan, Z.; Manna, S.; Hwang, S.-W.; Khanapure, S. P.; Lawson, J. A.; FitzGerald, G. A.; Rokach, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11953-11961.

- (53)(a) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717–6725. (b) Khanapure, S. P.; Najafi, N.; Manna, S.; Yang, J.-J.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7548-7551. (c) Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1983-2004. (d) Kitamura, L.; Manabe, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* 1987, 4719-4720. (e) Zhao, Y.; Rodrigo, J.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Nature*, **2006**, *443*, 67-70.
- (54) Ikawa, T.; Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* 2004, *60*, 6901-6911.
- (55) Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y. *Chirality* **2005**, *17*, 1-15.
- (56)(a) Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J. -J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2655-2662. (b) Henschke, J. P.; Liu, Y.; Huang, X.; Chen, Y.; Meng, D.; Xia, L.; Wei, X.; Xie, A.; Li, D.; Huang, Q.; Sun, T.; Wang, J.; Gu, X.; Huang, X.; Wang, L.; Xiao, J.; Qiu, S. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1905-1916.
- (57)(a) Nanni, M.; Ta-machi, H.; Moriyama-shi Japanese Patent Disclosure Bulletin #57-62236, April 15, **1982**. (b) Ulbrich, K.; Kreitmeier, K.; Reiser, O. *Synlett*, **2010**, *13*, 2037-2040.
- (58) Krüger, G.; Harde, C.; Bohlmann, F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6027-6030.
- (59) Crabtree, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-337.
- (60) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496.

実験の部

General methods: All reactions are performed in oven-dried glassware under nitrogen atmosphere. All reagents purchased commercially were used without further purification. All solvents were used after dried by distillation from appropriate dehydrating reagents such as calcium hydride, sodium/benzophenone, or molecular sieves. Deuterated chloroform was passed through an alumina column before used for NMR analysis of synthesized natural products. IR spectra were recorded on Horiba IR-710 FT/IR spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM ECA600 (600 MHz and 150 MHz, respectively) spectrometers. Chemical shifts (δ) are quoted relative to tetramethylsilane (^1H NMR) and the residual signals of chloroform (^{13}C NMR). Silica gel column chromatography was carried out on silica gel 60N (Kanto Kagaku Co., Ltd., spherical, neutral, 63-210 μm) unless otherwise noted. Mass spectra were recorded on JEOL JMS-T100TD (direct analysis in real time, DART) or JEOL JMS-700 spectrometers (fast atom bombardment, FAB). A microwave reaction was conducted using Biotage[®] Initiator.

Ester **153**:

A mixture of **151** (10.0 g, 35.8 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (7.19 g, 53.7 mmol), palladium acetate (80.4 mg, 0.358 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (148 mg, 0.358 mmol), and potassium carbonate (7.42 g, 53.7 mmol) in *i*-PrOH (360 mL) was heated at 70 °C for 4 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. The mixture was concentrated under reduced pressure to give a crude material of alkene **152**.

To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 2.15 g, 53.7 mmol) in THF (180 mL) was added dropwise a triethyl phosphonoacetate (12.0 g, 53.7 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 15 min at room temperature, a solution of crude alkene **7** in THF (60 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 40:1) to give **153** (11.2 g, 92%) as colorless crystals, mp 65-66 °C (MeOH-H₂O); ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.69 (s, 9H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 17.5, 1.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 17.5, 11.3 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 28.2, 60.3, 85.1, 115.8, 118.2, 120.3, 122.8, 123.7, 125.6, 127.1, 128.0, 136.1, 137.6, 141.4, 150.0, 167.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1628, 1730, 1739; HRMS (DART+) calcd for C₂₀H₂₄NO₄ [MH]⁺ 342.17053, found 342.16941.

Amine 154:

To a stirred solution of *N*-trimethylsilyl-3-butenylamine (2.52 g, 17.6 mmol) in THF (90 mL) was added dropwise *n*-BuLi (1.67 M in hexane solution, 29.4 mL, 17.6 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 15 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, solution of **8** (3.00 g, 8.79 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred for 3 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted with Et_2O , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) to give **154** (3.07 g, 85%) as a yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 1.78 (brs, 1H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 15.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 15.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 17.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 (ddt, $J = 17.2, 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 17.8, 11.6$ Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 28.2, 34.2, 41.3, 46.5, 51.5, 60.5, 84.1, 115.4, 116.0, 118.8, 120.2, 120.8, 124.4, 124.3, 128.0, 128.8, 135.73, 135.76, 136.6, 150.4, 172.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1720, 1728, 2983; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{MH}]^+$ 413.24403, found 413.24360.

Diene 156:

To a stirred solution of **154** (3.07 g, 7.44 mmol) and *i*-Pr₂NEt (1.45 g, 11.2 mmol) in MeCN (37 mL) was added CbzCl (1.52 g, 8.93 mmol) at room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO_3 solution and extracted with Et_2O , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 8:1) to give **156** (3.77 g, 93%) as a yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (br, 3H), 1.66 (s, 9H), 2.02 (br, 1H), 2.21 (br, 1H), 3.14 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.97 (br, 2H), 4.76 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.18 (br, 2H), 5.31 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 5.46-5.53 (m, 2H), 5.83 (br, 1H), 6.89 (br, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H), 7.78 (br, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 28.1, 33.6, 38.3, 44.9, 21.0, 60.4, 67.0, 84.5, 115.5, 116.3, 120.0, 120.1, 122.9, 124.37, 124.42, 127.9, 128.26, 128.31, 128.4, 128.6, 135.1, 135.6, 136.7, 137.7, 150.0, 155.1, 170.5; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1691, 1731; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$ 547.28081, found 547.27873.

Compound 158:

A mixture of solution of **156** (50.0 mg, 0.0915 mmol) and Grubbs 2nd generation catalyst (1.6 mg, 0.00183 mmol) in CH_2Cl_2 (9.1 mL) was heated for 12 h at reflux. The reaction mixture was concentrated and purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) to give **158** (23.6 mg,

50%) as a colorless oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.19 (m, 3H), 1.66 (s, 9H), 2.19 (br, 1H), 2.55 (br, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 4.11 (br, 2H), 5.09 (br, 2H), 5.98 (br, 1H), 6.64-8.08 (m, 11H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 14.05, 14.09, 28.2, 29.1, 36.2, 36.9, 60.7, 60.8, 67.4, 84.2, 84.3, 115.3, 115.4, 118.8, 122.6, 122.8, 124.1, 124.5, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.0, 135.7, 136.4, 136.6, 150.3, 150.4, 156.3, 170.5; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1697, 1728; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{MH}]^+$ 519.24951, found 519.24984.

Selenoester 160:

To a stirred solution of **158** (767 mg, 1.48 mmol) in THF- H_2O (5:1, 15 mL) was added $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (186 mg, 4.44 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was allowed warm up to room temperature and stirred for 24 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted with Et_2O , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . The mixture was concentrated under reduced pressure to give a crude material of the corresponding carboxylic acid.

To a stirred solution of the crude carboxylic acid and diphenyl diselenide (554 mg, 1.78 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added tributylphosphine (360 mg, 1.78 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at same temperature. The reaction mixture was concentrated and purified by silica gel chromatography (hexane/ AcOEt , 5:1) to afford **160** (824 mg, 89%) as a colorless foam; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 9H), 2.19 (br, 1H), 2.53 (br, 1H), 3.20-3.51 (m, 2H), 4.21 (br, 1H), 5.09 (br, 1H), 5.97 (br, 2H), 6.29 (br, 0.5H), 6.67 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 0.5H), 6.86 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 0.5H), 7.06 (br, 0.5H), 7.23-7.46 (m, 15H), 8.07 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 29.2, 47.9, 67.2, 67.5, 84.2, 84.3, 115.3, 115.4, 118.21, 118.23, 122.7, 122.8, 122.9, 124.1, 124.3, 124.6, 125.8, 126.0, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 131.4, 132.8, 135.67, 135.71, 135.72, 135.73, 135.75, 136.2, 136.5, 150.2, 150.3, 156.0, 197.3; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1699, 1728; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{Se}$ $[\text{MH}]^+$ 631.17112, found 631.16946.

Ketone 162:

To a refluxed solution of **160** (3.95 g, 6.27 mmol) in toluene (630 mL) was added a solution of tributyltin hydride (2.74 g, 9.41 mmol) and 1,1'-azobis(cyclohexanecarbonitrile) (306 mg, 1.25 mmol) in toluene (630 mL). After heating for 3 h, The reaction mixture was concentrated and purified by silica gel chromatography (hexane/ AcOEt , 4:1) to give **162** (2.51 g, 85%) as a colorless foam; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.69 (s, 9H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 3H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 0.55H), 4.27 (d, $J = 14.4\text{Hz}$, 0.45H), 5.13 (d, $J = 12\text{Hz}$, 0.55H), 5.15 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 0.55H), 5.2 (d, $J = 12\text{Hz}$, 0.45H), 5.26 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 0.45H), 5.82 (br, 0.45H), 6.01 (br, 0.55H), 7.17 (dd, $J = 7.4$, 7.4Hz, 0.45H),

7.27-7.45 (m, 7H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.55H), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 28.3, 30.5, 30.91, 30.97, 31.04, 39.8, 39.9, 44.1, 49.42, 49.43, 50, 50.3, 67.6, 67.8, 84.67, 84.73, 115.46, 115.53, 115.6, 117.31, 117.32, 117.89, 117.9, 123, 123.1, 124.56, 124.59, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 135.32, 135.34, 136.4, 136.5, 137.69, 137.71, 150.4, 150.5, 154.9, 155.3, 212.3, 212.6; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1697, 1728; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{MH}]^+$ 475.22330, found 475.22451.

Imine 165:

To a solution of **162** (50.0 mg, 0.105 mmol) in EtOH (1 mL) was added palladium on carbon (10% wt., 5.0 mg, 0.00470 mmol). The resulting suspension was vigorously stirred under atmosphere of H_2 (balloon) for 1 h at room temperature. The mixture was then filtered through Celite™, concentrated under reduced pressure and purified by silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1) to give **165** (20.8 mg, 62%) as a yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (s, 9H), 1.76 (dd, $J = 12.7, 9.3$ Hz, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 17.2, 13.1$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 19.9, 9.6$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J = 16.5, 8.2, 8.2$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 16.2, 9.3$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 17.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 28.4, 30.4, 32.1, 47.0, 58.2, 84.8, 115.4, 116.9, 117.3, 123.2, 124.3, 127.5, 128.6, 135.3, 139.8, 150.4, 175.8; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1313, 1458, 1562, 1727; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 323.17595, found 323.17914.

Amine 170:

To a solution of **162** (200 mg, 0.421 mmol) in EtOH (4.2 mL) was added sodium borohydride (15.9 mg 0.421 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . The mixture was concentrated under reduced pressure to give a crude material of alcohol **162**.

To a solution of alcohol in EtOH (4.2 mL) was added palladium on carbon (10% wt., 20 mg, 0.0188 mmol). The resulting suspension was vigorously stirred under atmosphere of H_2 (balloon) for 2 h at room temperature. The mixture was then filtered through Celite™, and concentrated under reduced pressure to give a crude material of amine **168**.

To a solution of crude amine **168** in 1, 2-dichloroethane (4.2 mL) and a solution of chloroacetaldehyde (ca. 40% in water, 0.138 mL, 0.842 mmol) was added sodium triacetoxyborohydride (178 mg, 0.842 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 min at same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO_3 solution and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . The mixture was

concentrated, and the residue was purified with silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:5) to give **170** (106 mg, 63%, as a mixture of two diastereomers) as a colorless foam.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (br, 9.5H), 1.80-1.84 (m, 0.5H), 1.90-2.00 (m, 1.5H), 2.08 (d, $J = 14.4\text{ Hz}$, 0.5H), 2.27 (dd, $J = 15.1, 7.6\text{ Hz}$, 0.5H), 2.32-2.36 (m, 0.5H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.52-2.74 (m, $J = 3.5\text{ Hz}$, 3.5H), 2.83-2.93 (m, 1.5H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.41 (dd, $J = 18.9, 5.8\text{ Hz}$, 0.5H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 18.9, 5.5\text{ Hz}$, 0.5H), 3.97 (br, 0.5H), 4.20 (br, 0.5H), 4.26 (d, $J = 6.5\text{ Hz}$, 0.5H), 4.32 (br, 0.5H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 0.5H), 7.41 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 0.5H), 7.74 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 27.1, 28.3, 29.1, 30.7, 33.1, 39.4, 40.8, 42.4, 42.5, 43.2, 43.8, 47.8, 48.6, 53.8, 54.2, 58.9, 59.3, 71.9, 72.5, 84.0, 84.1, 114.1, 115.0, 115.4, 115.5, 117.1, 117.2, 122.66, 122.74, 123.3, 123.7, 130.0, 130.3, 135.2, 135.5, 137.8, 138.8, 150.67, 150.73; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1728; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 405.19449, found 405.19268.

Core of actinophyllic acid (**171**):

To a stirred mixture of **170** (279 mg, 0.689 mmol) and K_2CO_3 (190 mg, 1.38 mmol) in DMSO (7 mL) was added IBX (579 mg, 2.07 mmol) and stirred for 30 min at room temperature. To this mixture was added a solution of *t*-BuOLi (276 mg, 3.45 mmol) in *t*-BuOH (7 mL) at 0 °C, and the mixture stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution and extracted with AcOEt. After drying with Na_2SO_4 , solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified with silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1) to afford **171** (171 mg, 71%) as a yellow oil; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.64 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 2.13-2.19 (m, 1H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 14.8\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (br, 1H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.29-3.41 (m, 4H), 3.69 (dd, $J = 18.9, 6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 28.2, 30.0, 31.1, 33.5, 48.4, 48.5, 52.8, 58.3, 58.8, 84.4, 113.7, 115.4, 117.6, 122.9, 124.2, 129.7, 135.3, 137.8, 150.5, 214.0; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1728; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 367.20217, found 367.20330.

Typical procedure for direct acetoxylation:***tert*-Butyl 1-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (215):**

To a stirred solution of indole **214** (54.3 mg, 0.200 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) was added PhI(OAc)₂ (96.6 mg, 0.300 mmol) and Bu₄NI (14.8 mg, 0.0400 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of Na₂SO₃ and extracted with CH₂Cl₂, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) to give **215** (54.5 mg, 83%) as colorless crystals, mp 94-95 °C (hexane).; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.86 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 16.2, 10.0, 6.2 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.90 (br, 2H), 1.65 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 150.0, 136.3, 131.3, 128.6, 125.1, 122.5, 121.6, 118.7, 115.9, 83.8, 66.0, 29.5, 28.2, 21.3, 21.0, 17.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1735, 1456, 1371, 1248; HRMS (DART+) calcd for C₁₉H₂₃NO₄ [M]⁺ 329.1627, found 329.1635.

***tert*-Butyl 1-acetoxy-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (217):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl-6-chloro-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (61.2 mg, 0.200 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (96.6 mg, 0.300 mmol) and Bu₄NI (14.8 mg, 0.0400 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 3 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **3** (61.6 mg, 85%) as colorless crystals, mp 132.0-132.5 °C (hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 16.5, 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.84-1.97 (m, 3H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 149.6, 134.6, 132.7, 129.8, 128.1, 125.1, 120.9, 118.3, 116.9, 84.3, 65.7, 29.3, 28.1, 21.2, 20.8, 17.5; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1743, 1720, 1448, 1367; HRMS (FAB+) calcd for C₁₉H₂₂ClNO₄ [M]⁺ 363.1237, found 363.1243.

***tert*-Butyl 1-acetoxy-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (218):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (60.3 mg, 0.200 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (96.6 mg, 0.300 mmol) and Bu₄NI (14.8 mg, 0.0400 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 5 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) gave **218** (55.6 mg, 78%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.91-7.26 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 16.2, 10.0, 6.2 Hz, 1H), 2.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 3H), 1.64 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 155.7, 149.8, 131.9, 130.9, 129.3, 121.3, 116.7, 113.6, 101.2, 83.6, 65.9, 55.6, 29.4, 28.2, 21.3, 21.0, 17.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1738, 1614, 1479, 1394;

HRMS (FAB+) calcd for C₂₀H₂₅NO₅ [M]⁺ 359.1733, found 359.1726.

1-Acetoxy-9-tosyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (219):

Using the typical procedure, 9-tosyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (50.0 mg, 0.154 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (74.1 mg, 0.230 mmol) and Bu₄NI (11.4 mg, 0.0308 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 1.5 mL) for 4 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 3:1) gave **219** (46.5 mg, 79%) as colorless crystals, mp 132.5-134.0 °C (hexane); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 2.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.85-1.91 (br, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 144.5, 136.5, 136.2, 131.7, 129.7, 129.0, 126.4, 125.6, 123.5, 123.3, 119.1, 114.7, 64.5, 29.7, 21.5, 21.2, 21.1, 17.1; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1734, 1454, 1369, 1255; HRMS (FAB+) calcd for C₂₁H₂₁NO₄S [M]⁺ 383.1191, found 383.1195.

1-Acetoxy-9-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (220):

Using the typical procedure, 9-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole (51.0 mg, 0.195 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (92.4 mg, 0.287 mmol) and Bu₄NI (14.4 mg, 0.0390 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 0.5 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) gave **6** (30.5 mg, 49%) as a colorless oil. **220** was relatively unstable. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 5H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 15.8, 8.9 Hz, 1H), 2.11 (br, 1H), 1.94-1.99 (m, 3H), 1.60 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 137.8, 137.3, 131.5, 128.5, 127.1, 126.4, 125.9, 122.8, 119.3, 119.1, 114.6, 109.6, 63.4, 46.3, 30.1, 20.9, 20.6, 18.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1727, 1716, 1454, 1371; HRMS (FAB+) calcd for C₂₁H₂₁NO₂ [M]⁺ 319.1572, found 319.1569.

***tert*-Butyl 3-acetoxy-2,3-dihydrocyclopenta[*b*]indole-4(1*H*)-carboxylate (221),**

***tert*-butyl 3-hydroxy-2,3-dihydrocyclopenta[*b*]indole-4(1*H*)-carboxylate (222):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl 2,3-dihydrocyclopenta[*b*]indole-4(1*H*)-carboxylate (50.0 mg, 0.194 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (93.7 mg, 0.291 mmol) and Bu₄NI (14.3 mg, 0.0388 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 1 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) gave **221** (28.9 mg, 47%) and **222** (7.2 mg, 13%) as a colorless oil, respectively;

221: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 149.2, 141.1,

139.1, 130.7, 125.5, 124.9, 122.8, 119.7, 116.2, 83.4, 74.3, 36.6, 28.2, 22.4, 21.3; IR (CHCl₃, cm⁻¹); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₁NO₄ [M]⁺ 315.1471, found 315.1466.

222: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (br, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.68 (ddd, *J* = 14.1, 8.6, 5.2 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 16.8, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.62 (s, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 127.2, 126.4, 124.18, 124.17, 122.9, 119.7, 115.91, 115.90, 84.7, 70.5, 36.6, 28.2, 22.4; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1709, 1371; HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₁₉NO₃ [M]⁺ 273.1365, found 273.1376.

***tert*-Butyl 6-acetoxy-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indole-5(6*H*)-carboxylate (223):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl 7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indole-5(6*H*)-carboxylate (57.1 mg, 0.200 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (96.6 mg, 0.300 mmol) and Bu₄NI (14.8 mg, 0.0400 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 4 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **9** (46.4 mg, 68%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.40-2.44 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93-2.02 (m, 3H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.68 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 150.3, 135.5, 135.0, 129.1, 125.2, 124.7, 122.3, 118.5, 115.4, 84.0, 69.1, 29.4, 28.2, 26.9, 23.5, 22.7, 21.1; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1735, 1455, 1371, 1247; HRMS (FAB+) calcd for C₂₀H₂₅NO₄ [M]⁺ 343.1784, found 343.1780.

***tert*-Butyl 1-acetoxy-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (224):**

Using the typical procedure, indole **241** (100 mg, 0.288 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (139 mg, 0.432 mmol) and Bu₄NI (21.3 mg, 0.0576 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 3 mL) for 1 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **224** (107 mg, 68%, *trans*:*cis*=82:18) as a white solid.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, for a mixture of *trans* and *cis* isomers) δ 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, for *trans*), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, for *cis*), 7.20-7.48 (m, 7H, for *trans* and 7H, for *cis*), 6.55 (s, 1H, for *trans*), 6.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, for *cis*), 3.26-3.30 (m, 1H, for *trans* and 1H, for *cis*), 3.16 (dd, *J* = 15.5, 4.1 Hz, 1H, for *trans*), 3.04 (dd, *J* = 16.5, 5.2 Hz, 1H, for *cis*), 2.93 (ddd, *J* = 16.2, 9.3, 2.1 Hz, 1H, for *cis*), 2.77-2.80 (m, 1H, for *cis*), 2.69 (dd, *J* = 16.2, 11.7 Hz, 1H, for *trans*), 2.53 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, for *trans*), 2.28 (td, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 1H, for *trans*), 2.11-2.13 (m, 1H, for *cis*), 2.07 (s, 3H, for *trans*), 1.91 (s, 3H, for *cis*), 1.67 (s, 9H, for *trans*), 1.65 (s, 9H, for *cis*); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃, for a mixture of *trans* and *cis* isomers) δ 170.2, 149.9, 145.0, 136.6, 131.8, 131.0, 128.6, 128.5, 128.23, 128.20, 127.0, 126.6, 126.5, 125.3, 125.0, 122.7, 121.4, 118.7, 118.6, 116.0, 115.5, 84.0, 83.8, 68.2, 66.2, 38.7, 37.1, 36.2, 35.5, 29.8, 28.6, 28.2, 28.1, 21.3, 21.0; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1736, 1456, 1371, 1211; HRMS (FAB+) calcd for C₂₅H₂₇NO₄ [M]⁺ 405.1940, found 405.1945.

***tert*-Butyl 4-acetoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (225):**

Using the typical procedure, indole **234** (50.0 mg, 0.175 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (84.6 mg, 0.263 mmol) and Bu_4NI (12.9 mg, 0.0350 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 1.8 mL) for 4 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **225** (36.7 mg, 61%, *trans*:*cis*=91:9) as a colorless oil. The stereochemistry was speculated by the coupling constant of the proton of C4 and the nOe experiment [The identification was ensured by 2D NMR (COSY, HMQC)].; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , for a mixture of *trans* and *cis* isomers; only characteristic peaks are described for *cis* isomer) δ 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, for *trans*), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H, for *trans*), 7.20-7.28 (m, 2H, for *trans*), 6.24 (s, 1H, for *trans*), 6.19 (t, J = 6.2 Hz, 1H, for *cis*), 3.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H, for *trans*), 3.54 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 1H, for *cis*), 2.34-2.39 (m, 1H, for *cis*), 2.29 (t, J = 15.8 Hz, 1H, for *trans*), 2.20-2.23 (m, 1H, for *cis*), 2.12 (t, J = 14.4 Hz, 1H, for *trans*), 2.05 (s, 3H, for *trans*), 1.97 (d, J = 14.8 Hz, 1H, for *trans*), 1.69 (s, 9H, for *trans*), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H, for *cis*), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H, for *trans*); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , for a mixture of *trans* and *cis* isomers; only characteristic peaks are described for *cis* isomer) δ 170.8, 150.1, 144.2, 136.2, 128.0, 127.7, 124.0, 123.9, 122.9, 122.8, 118.7, 118.2, 115.8, 115.5, 114.8, 113.7, 83.9, 67.7, 64.1, 28.8, 28.6, 28.2, 28.1, 26.0, 25.6, 24.2, 23.9, 21.4, 20.6, 19.4; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1735, 1722, 1456, 1371; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 343.1784, found 343.1782.

***tert*-Butyl 2-(acetoxymethyl)-3-methyl-2,3-dimethylindole-1-carboxylate (226):**

Using the typical procedure, indole *tert*-butyl 2,3-dimethylindole-1-carboxylate (50.0 mg, 0.204 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (96.6 mg, 0.306 mmol) and Bu_4NI (15.1 mg, 0.0408 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 2 mL) for 3 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 8:1) gave **226** (49.6 mg, 80%) as a colorless oil. A minor impurity detected by ^1H NMR analysis might be a regioisomer, but it was difficult to identify it due to very small peaks.

226: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.66 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 150.0, 136.3, 129.6, 129.2, 125.2, 122.5, 119.6, 119.0, 115.6, 83.7, 57.5, 28.1, 21.0, 8.7; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1372, 1456, 1371, 1351; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 303.1471, found 303.1467.

226': ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (br, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 130.5, 128.8, 122.1, 119.1, 118.8, 110.7, 109.6, 65.5, 57.8, 8.4.

***tert*-Butyl 2-(1-acetoxyethyl)-3-methyl-1*H*-indole-1-carboxylate (227),**

***tert*-butyl 3-(acetoxymethyl)-2-ethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (228):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl 3-ethyl-2-propyl-indole-1-carboxylate (51.9 mg, 0.200 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (96.6 mg, 0.300 mmol) and Bu_4NI (14.8 mg, 0.0400 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 2 mL) for 3 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1)

gave a mixture of **227** and **228** (39.6 mg, 63%, **227**:**228**=18:82) as a yellow oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , for a mixture of **227** and **228**) δ 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, for **228**), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, for **227**), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H for **228**), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, for **227**), 7.22-7.28 (m, 2H, for **227** and 2H, for **228**), 6.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, for **227**), 5.27 (s, 2H, for **228**), 3.13 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, for **228**), 2.38 (s, 3H, for **227**), 2.05 (s, 3H, for **227** and 3H, for **228**), 1.69 (s, 9H+9H, for **227** and **228**), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, for **228**); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , for a mixture of **227** and **228**; several peaks of **227** are obscure) δ 171.1, 150.1, 143.0, 135.9, 129.0, 124.4, 123.8, 122.8, 118.24, 118.17, 115.6, 115.4, 112.7, 84.0, 56.8, 28.5, 28.2, 28.1, 21.0, 20.4, 20.1, 15.1; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1737, 1477, 1394, 1205; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 317.1627, found 317.1629.

***tert*-Butyl 2-(1-acetoxypropyl)-3-ethyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**229**),**

***tert*-butyl 3-(1-acetoxyethyl)-2-propyl-1*H*-indole-1-carboxylate (**230**):**

Using the typical procedure, *tert*-butyl 2-ethyl-3-methylindole-1-carboxylate (50 mg, 0.174 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (84.1 mg, 0.261 mmol) and Bu_4NI (12.9 mg, 0.0348 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 1.8 mL) for 4 h at room temperature. Since compound **16** was relatively unstable, after work-up, yield (79%, **229**:**230**=30:70) was determined by ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) analysis of the crude product (internal standard: mesitylene). A mixture of **229** and **16** were partially isolated for identification.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , for a mixture of **229** and **230**) δ 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, for **230**), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, for **229**), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, for **230**), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, for **229**), 7.20-7.28 (m, 2H, for **229** and 2H, for **230**), 6.68 (dd, $J = 8.6$, 6.2 Hz, 1H, for **229**), 6.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, for **230**), 3.10 (ddd, $J = 14.1$, 9.6, 5.5 Hz, 1H, for **230**), 3.02 (ddd, $J = 15.8$, 9.6, 5.8 Hz, 1H, for **16**), 2.84-2.96 (m, 2H, for **229**), 2.03-2.07 (m, 5H, for **229** and 3H, for **230**), 1.67-1.70 (m, 9H, for **229** and 13H, for **230**), 1.57 (br, 1H, for **230**), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, for **229**), 1.00-1.01 (m, 3H, for **229** and 3H for **16**); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3 , for a mixture of **229** and **230**; several peaks of **229** were obscure) δ 170.4, 150.4, 138.1, 136.3, 127.4, 124.3, 123.4, 122.4, 119.7, 118.2, 115.7, 83.8, 66.6, 28.6, 28.3, 28.2, 23.6, 21.2, 21.1, 17.8, 14.8, 14.0, 10.4; IR (CHCl_3 , cm^{-1}); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 345.1940, found 345.1944.

10-Methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl acetate (231**):**

Using the typical procedure, 10-methyl-8,9-dihydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (50.0 mg, 0.251 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (121 mg, 0.376 mmol) and Bu_4NI (18.5 mg, 0.0502 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 2.5 mL) for 2 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) gave **231** (56.5 mg, 87%) as a colorless amorphous.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.10 (ddd, $J = 18.6$, 13.4, 5.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.5$, 2.4 Hz, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 168.3, 134.6, 130.24, 130.20,

126.0, 123.9, 119.0, 117.4, 116.6, 61.5, 29.1, 26.9, 21.1, 8.6; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1376, 1701, 1458, 1371; HRMS (FAB+) calcd for C₁₅H₁₅NO₃ [M]⁺ 257.1052, found 257.1047.

10-Benzyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl acetate (232):

Using the typical procedure, 10-benzyl-8,9-dihydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (51.8 mg, 0.188 mmol) was treated with PhI(OAc)₂ (90.8 mg, 0.282 mmol) and Bu₄NI (13.9 mg, 0.0376 mmol) in CH₂Cl₂-AcOH (1:1, 2 mL) for 5 h. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **232** (55.6 mg, 89%) as yellow needles, mp 104-105 °C (hexane).; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 17.5, 13.7, 5.2 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.7, 13.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 168.3, 139.3, 134.8, 131.2, 129.5, 128.4, 128.1, 126.2, 125.9, 124.1, 119.9, 119.6, 116.6, 61.4, 29.6, 29.1, 26.8, 20.9; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1735, 1704, 1456, 1373; HRMS (FAB+) calcd for C₂₁H₁₉NO₃ [M]⁺ 333.1365, found 333.1368.

***tert*-Butyl 1-azido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (232):**

Typical procedure for substitution reactions of 215:

To a stirred solution of **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) and trimethylsilylazide (26.3 mg, 0.228 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added TMSOTf (6.8 mg, 0.0304 mmol) at -50 °C, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) to give **232** (43.5 mg, 92%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.5, 5.2 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 16.5, 10.7, 5.8 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.90-1.97 (m, 3H), 1.71 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 136.2, 131.1, 128.6, 125.1, 122.7, 120.7, 118.7, 115.9, 84.2, 54.6, 30.5, 28.2, 20.8, 17.5; IR (CHCl₃, cm⁻¹) 2100, 1724; HRMS (FAB+) calcd for C₁₇H₂₀N₄O₂ [M]⁺ 312.1586, found 312.1592.

***tert*-Butyl 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (234):**

Using the typical procedure, **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) was treated with dimethylzinc (1M solution in hexane, 0.23 mL, 0.228 mmol) and TMSOTf (56.7 mg, 0.228 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL). After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 20:1) gave **234** (39.4 mg, 93%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.56 (br, 1H), 2.71 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 16.5, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.28 (d, *J* =

6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 150.4, 140.3, 136.1, 129.7, 123.4, 122.3, 117.6, 115.9, 115.6, 83.1, 31.1, 28.5, 28.2, 21.2, 21.0, 17.8; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1720, 1456, 1363, 1143; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{MH}]^+$ 286.1807, found 286.1801.

***tert*-Butyl 1-cyano-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (235):**

Using the typical procedure, **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) was treated with trimethylsilylcyanide (22.6 mg, 0.228 mmol) and TMSOTf (6.8 mg, 0.0304 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) gave **235** (41.8 mg, 93%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.82 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 3H), 1.73 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 149.9, 136.0, 128.5, 126.9, 125.1, 122.8, 120.5, 119.5, 118.4, 115.8, 84.9, 28.1, 28.1, 27.9, 20.4, 19.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 2241, 1728, 1456, 1350; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{MH}]^+$ 297.1603, found 297.1596.

***tert*-Butyl 1-allyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (236):**

Using the typical procedure, **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) was treated with allyltrimethylsilane (26.1 mg, 0.228 mmol) and TMSOTf (6.8 mg, 0.0304 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 20:1) gave **236** (41.1 mg, 87%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 5.83-5.91 (m, 1H), 5.04-5.10 (m, 2H), 3.52 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.15 (dd, J = 22.7, 10.3 Hz, 1H), 1.98 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.80 (br, 2H), 1.68 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 138.9, 137.3, 136.1, 129.7, 123.5, 122.3, 117.7, 116.6, 116.2, 115.6, 83.3, 38.6, 33.1, 28.3, 26.3, 21.0, 17.5; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1732, 1720, 1458, 1365; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{MH}]^+$ 312.1964, found 312.1957.

***tert*-Butyl 1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (237):**

Using the typical procedure, **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) was treated with 1-phenyl-1-trimethylsilyloxyethylene (43.8 mg, 0.228 mmol) and TMSOTf (6.8 mg, 0.0304 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) for 15 min. After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) gave **237** (43.1 mg, 73%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (ddd, J = 16.2, 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.96 (br, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.59 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 198.8, 150.4, 137.9, 137.2, 136.1, 132.9, 129.5, 128.6, 128.0, 123.8, 122.5, 117.7, 117.4, 115.7, 83.7, 42.8, 29.7, 28.2, 27.7, 21.0, 17.7; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1728, 1685, 1458, 1363; HRMS (DART+) calcd for

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{MH}]^+$ 390.2069, found 390.2050.

***tert*-Butyl 1-(indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (**238**)**

Using the typical procedure, **215** (50.0 mg, 0.152 mmol) was treated with indole (26.7 mg, 0.228 mmol) and TMSOTf (6.8 mg, 0.0304 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL). After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 20:1) gave **238** (53.3 mg, 91%) as colorless crystals, mp 170.0-171.0 °C (hexane); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.31, (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 15.8, 11.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.29 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 136.6, 136.5, 135.7, 129.4, 126.1, 123.8, 122.4, 122.3, 121.8, 120.3, 119.1, 119.0, 117.84, 117.77, 115.3, 111.2, 83.0, 32.4, 30.3, 27.5, 21.2, 18.1; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1716, 1458, 1365, 1332; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 386.1994, found 386.2001.

Synthesis of **240:**

To a stirred solution of **214** (100 mg, 0.368 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 3.7 mL) was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (178 mg, 0.552 mmol) and Bu_4NI (27.2 mg, 0.0736 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of Na_2SO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure to give crude **215**.

To a stirred solution of crude **215** and dimethylzinc (1.0 M solution in hexane, 0.55 mL, 0.552 mmol) in CH_2Cl_2 (3.7 mL) was added TMSOTf (123 mg, 0.552 mmol) at -50 °, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 20:1) to give **234** (91.1 mg, 87%) as a colorless oil.

To a stirred solution of **234** (39.4 mg, 0.138 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 1.4 mL) was added $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (66.7 mg, 0.207 mmol) and Bu_4NI (10.2 mg, 0.0276 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a 10% aqueous solution of Na_2SO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure to give crude **225**.

To a stirred solution of crude **225** and allyltrimethylsilane (47.3 mg, 0.414 mmol) in CH_2Cl_2 (0.14 mL) was added TMSOTf (18.4 mg, 0.0276 mmol) at -50 °C, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 .

After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 20:1) to give **240** (36.7 mg, 82%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 5.90-5.97 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 2H), 3.57 (dt, $J = 18.6, 5.8$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.57 (br d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.08-2.20 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.59 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 150.4, 140.3, 137.7, 136.4, 129.0, 123.4, 122.3, 119.2, 118.0, 116.1, 115.8, 83.3, 38.4, 31.1, 28.4, 28.2, 26.0, 20.8, 20.4; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) 1720, 1456, 1363, 1327; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ $[\text{M}]^+$ 325.2042, found 325.2044.

1-Deuterated butyl 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-9-carboxylate (**244**):

To a stirred solution of **215** (162 mg, 0.490 mmol) and Bu_3SnD (266 mg, 0.735 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added TMSOTf (21.8 mg, 0.0980 mmol) at -50°C , and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 9:1) to give **244** (74.8 mg, 56%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 2.96 (br, **1H**, CHD), 2.63 (br, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.81-1.86 (m, 2H), 1.65 (s, 9H). MS (DART) ($[\text{MH}]^+$, rel intensity, %): 273 (100).

Isotope-labeling experiment using **244**:

Using the typical procedure, indole **244** (49.5 mg, 0.182 mmol) was treated with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (87.8 mg, 0.273 mmol) and Bu_4NI (13.4 mg, 0.0364 mmol) in CH_2Cl_2 -AcOH (1:1, 2 mL). After work-up, silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) gave a mixture of **245** and **215** (34.0 mg, 57%, **245**:**215**=85:15) as colorless crystals.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (s, **0.15H**, $\text{CD}(\text{H})\text{OAc}$).

MS (DART) ($[\text{M}-\text{OAc}]^+$ and related peaks, rel intensity, %): 270 (20.1), 271 (100), 272 (17.3). [**2**:

MS (DART) ($[\text{M}-\text{OAc}]^+$ and related peaks, rel intensity, %): 269 (45.0), 270 (100), 271 (20.0)]

2-Alkynylcyclopentenone **260**:

To a stirred solution of 2-iodo-2-cyclopentenone (15.9 g, 76.6 mmol), benzyl propargyl ether¹ (22.4 g, 153 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (2.69 g, 2.41 mmol) and copper (I) iodide (1.46 g, 7.66 mmol) in THF (380 mL) was added diisopropylethylamine (23.3 g, 230 mmol) at 0 °C and stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a 3% solution of HCl and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with a saturated Na₂S₂O₃ and brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 4:1) to give **260** (17.1 g, 98%) as a colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.33–7.38 (m, 4H), 7.28–7.30 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.70–2.72 (m, 2H), 2.46–2.47 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 165.8, 137.2, 129.5, 128.3, 128.0, 127.8, 91.8, 77.1, 71.6, 57.7, 33.8, 27.2; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{max} 2358, 1714; HRMS (FAB+) calcd for C₁₅H₁₅O₂ [MH]⁺ 227.1072, found 227.1067.

Diels-Alder adducts *endo*-**258** and *exo*-**258**:

Table 4, entry 3

To a solution of **260** (2.40 g, 10.6 mmol) in toluene (75 mL) was added 1-trimethylsilyloxy-3-methylbuta-1,3-diene (**259**) (4.14 g, 26.2 mmol). The mixture was heated for 40 h at 90 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) to give *endo*-**258** (2.82 g, 69%, the first elute) and *exo*-**258** (279 mg, 7%, the second elute) as a colorless oil, respectively.

Table 4, entry 4

To a solution of **260** (45.3 mg, 0.200 mmol) in toluene (0.4 mL) was added 1-trimethylsilyloxy-3-methylbuta-1,3-diene (**259**) (78.2 mg, 0.500 mmol). The mixture was heated in the microwave at 190 °C for 20 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) to give *endo*-**258** (57.5 mg, 75%, the first elute) and *exo*-**258** (8.3 mg, 11%, the second elute) as a colorless oil, respectively.

Table 4, entry 5

The mixture of **260** (2.42 g, 10.69 mmol) and 1-trimethylsilyloxy-3-methylbuta-1,3-diene (**259**) (2.51 g, 16.04 mmol) was heated for 24 h at 80 °C. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 10:1) to give *endo*-**258** (2.86 g, 70%) and *exo*-**258** (278 mg, 7%) as a colorless oil, respectively.

endo-**258**:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.26–7.34 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (s,

2H), 2.47–2.52 (m, 2H), 2.31 (dd, $J = 18.9, 8.9$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J = 18.6, 8.9$ Hz, 1H), 2.07–2.14 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 1.84 (dd, $J = 7.6, 19.2$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 213.8, 137.2, 134.3, 127.9, 127.8, 127.4, 120.2, 85.8, 78.8, 70.6, 68.9, 57.0, 50.3, 40.1, 38.1, 29.6, 25.5, 23.6, -0.3 ; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 1745; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{MH}]^+$ 383.2042, found 383.2036.

exo-258:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.36 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.66 (dt, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.37–2.47 (m, 3H), 2.17–2.23 (m, 1H), 1.68–1.74 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 211.3, 137.6, 134.5, 128.3, 128.2, 127.7, 122.7, 84.3, 80.6, 71.0, 64.9, 57.6, 54.3, 39.8, 34.4, 30.6, 25.4, 23.4, 0.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 1747; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{MH}]^+$ 383.2042, found 383.2036.

Diol 264:

To a solution of *endo*-**258** (5.00 g, 13.1 mmol) in *i*-PrOH (130 mL) was added Pearlman's catalyst (20%, 500 mg) at room temperature and vigorously stirred for 5 h under a hydrogen atmosphere (balloon). The reaction mixture was filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (50 mL) and added citric acid (7.00 g, 33.3 mmol), and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. The reaction mixture was neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **264** (2.58 g, 88%) as a colorless oil.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.28 (s, 1H), 3.87 (br, 1H), 3.63–3.70 (m, 2H), 3.18 (br, 1H), 2.79 (br, 1H), 2.24–2.31 (m, 3H), 2.12–2.19 (m, 1H), 1.93 (dd, $J = 17.0, 9.3$ Hz, 1H), 1.72–1.80 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.51–1.58 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 226.5, 132.8, 123.8, 69.1, 62.9, 54.0, 41.4, 36.7, 36.6, 27.13, 27.08, 26.3, 23.5; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 3429, 1716; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{MH}]^+$ 225.1491, found 225.1489..

Triol 266:

To a stirred suspension of **264** (2.00 g, 8.91 mmol) and activated MS4A (4.00 g) in toluene- CH_2Cl_2 (5:1, 90 mL) was added *tert*-butyl hydroperoxide (5.5 M in decane, 4.9 mL, 26.7 mmol) and vanadyl acetylacetonate (118 mg, 0.446 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, filtered through CeliteTM, and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure gave crude epoxide **265**. The crude **265** was dissolved in DMF (9 mL), and thiophenol (1.96 g, 17.8 mmol) and cesium carbonate (5.80 g, 17.8 mmol) were added to this solution at 0 °C. After the mixture was stirred for 4 h at the same

temperature, it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:5) to give **266** (2.37 g, 76%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.81 (t-like, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.69–3.70 (m, 1H), 3.62–3.66 (m, 1H), 2.81 (br, 1H), 2.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 19.2, 8.9 Hz, 1H), 2.21–2.29 (m, 3H), 1.94–2.10 (m, 3H), 1.88 (br, 1H), 1.61–1.65 (m, 3H), 1.49–1.52 (m, 1H), 1.23 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 223.9, 136.6, 130.5, 129.3, 127.0, 71.6, 69.1, 63.6, 62.4, 57.1, 45.7, 45.0, 33.8, 26.72, 26.66, 23.1, 21.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{max} 3485, 1718; HRMS (FAB+) calcd for C₁₉H₂₇O₄S [MH]⁺ 351.1630, found 351.1637.

Triol **256**:

To stirred solution of **266** (4.09 g, 11.1 mmol) in EtOH (55 mL) was added an excess of Raney Ni (W-2) at room temperature, and the mixture was refluxed for 3 h under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered through Celite™ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to give **256** (2.21 g, 78%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 19.6, 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.23–2.29 (m, 2H), 2.06–2.12 (m, 2H), 1.99 (ddt, *J* = 12.9, 8.9, 6.2 Hz, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 13.4, 3.8, 1.4 Hz, 1H), 1.75 (ddd, *J* = 14.1, 6.2, 1.2, 1H), 1.69 (dd, *J* = 13.4, 8.1, 1H), 1.48–1.66 (m, 6H), 1.24 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 224.4, 72.2, 70.6, 62.8, 54.6, 43.0, 40.1, 37.1, 36.7, 28.7, 27.6, 27.3, 24.9; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{max} 3458, 1720; HRMS (FAB+) calcd for C₁₃H₂₃O₄ [MH]⁺ 243.1596, found 243.1598.

Diol **267**:

To a stirred solution of **256** (240 mg, 0.991 mmol) and triethylamine (151 mg, 1.49 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added TBDPSCl (300 mg, 1.09 mmol) and DMAP (6.1 mg, 0.0496 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **267** (442 mg, 93%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.64 (m, 4H), 7.42 (t-like, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t-like, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (td, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.63–3.67 (m, 2H), 2.39 (br, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 19.6, 8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.18–2.23 (m, 2H), 2.04 (ddt, *J* = 12.7, 9.3, 6.5 Hz, 1H), 1.93 (ddt, *J* = 13.1, 8.9, 6.5 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 13.4, 2.7 Hz, 1H), 1.78 (br, 1H), 1.60–1.72 (m, 3H), 1.44–1.53 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 224.4, 135.5, 133.75, 133.73, 129.6, 127.6, 72.2, 70.4, 63.7, 54.5, 43.1, 40.2, 37.0, 36.7, 28.6, 27.6,

27.2, 26.8, 24.8, 19.1; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1730; HRMS (FAB+) calcd for C₂₉H₄₁O₄Si [MH]⁺ 481.2774, found 481.2771.

Diacetate **255**:

To a stirred solution of **267** (1.38 g 2.88 mmol) in Et₂O (10 mL) was added acetic anhydride (1.47 g, 14.4 mmol) and bismuth(III) trifluoromethanesulfonate (94.5 mg, 0.144 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) to give **255** (1.44 g, 89%) as a colorless oil.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 4H), 7.43 (t-like, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t-like, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.94 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.64 (dt, *J* = 10.0, 5.8 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 15.5, 4.1 Hz, 1H), 2.29–2.33 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 3H), 2.10 (dd, *J* = 18.2, 8.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (dd, *J* = 16.2, 6.5, 1H), 1.58–1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.30–1.36 (m, 1H), 1.04 (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 219.6, 170.1, 169.2, 135.51, 135.49, 133.71, 133.67, 129.6, 127.6, 79.0, 73.2, 63.6, 52.3, 38.4, 36.7, 35.5, 34.8, 28.9, 27.4, 26.8, 26.1, 24.7, 22.8, 21.1, 19.1; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1739; HRMS (FAB+) calcd for C₃₃H₄₅O₆Si [MH]⁺ 565.2985, found 565.2988.

Diol **272**:

To a stirred solution of allyl bromide (1.06 g, 8.78 mmol) in THF (10 mL) were added aluminium powder (237 mg, 8.78 mmol) and indium powder (48.2 mg, 0.420 mmol) at room temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was added to a solution of **255** (1.24 g, 2.20 mmol) in THF (10 mL) at –30 °C and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. Removal of solvent under reduced pressure gave crude alcohol **268**. After the crude **268** was dissolved in THF (21 mL), 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M in THF, 12.6 mL, 6.30 mmol) was added at 50 °C, and the mixture was stirred for 6 h at the same temperature. After water and NaBO₃·3H₂O were added, the mixture was further stirred for 1 h at 50 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **272** (1.12 g, 82%, single isomer) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.63–7.66 (m, 4H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.36–7.39 (m, 4H), 5.22 (dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.68–3.71 (m, 2H), 3.58–3.65 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98–2.00 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.81–1.88 (m, 6H), 1.58–1.66 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.42–1.49 (m,

1H), 1.34 (td, $J = 13.7, 1.8$ Hz, 1H), 1.13 (td, $J = 13.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 169.7, 135.5, 133.9, 133.8, 129.6, 127.61, 127.59, 88.3, 81.7, 72.6, 64.2, 63.5, 52.0, 39.9, 39.7, 39.6, 37.4, 35.9, 29.3, 27.6, 27.5, 27.1, 26.8, 23.0, 22.5, 21.1, 19.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 2360, 1734, 1718; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{MH}]^+$ 625.3561, found 625.3575.

Sulfonylamide **274**:

To a stirred solution of **272** (480 mg, 0.768 mmol) in toluene (8 mL) was added Amberlyst® 15 (48 mg) at 50 °C, and the suspension was stirred for 9 h at the same temperature. The reaction mixture was filtered through Celite™ and concentrated under reduced pressure to give crude alcohol **273**. After the crude **273** was dissolved in toluene (8 mL), triphenylphosphine (302 mg, 1.15 mmol), 2-nitrobenzenesulfonamide (233 mg, 1.15 mmol) and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate (269 mg, 1.15 mmol) were added to this solution at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with toluene. The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **274** (454 mg, 75%) as a colorless amorphous.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J = 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.69–7.71 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H), 5.39 (s, 1H), 5.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.57–3.63 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.34–2.39 (m, 1H), 2.26–2.29 (m, 1H), 2.01–2.05 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.82–1.91 (m, 5H), 1.70–1.75 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.34–1.41 (m, 3H), 1.25–1.29 (m, 1H), 1.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.11, 170.10, 148.1, 135.53, 135.52, 133.8, 133.7, 133.5, 132.7, 131.1, 129.6, 127.6, 125.4, 125.1, 80.8, 73.4, 63.9, 55.0, 43.9, 38.9, 38.6, 37.4, 36.9, 31.5, 28.1, 27.3, 26.8, 25.4, 24.9, 22.6, 21.3, 19.2; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 1733, 1716, 1542, 1373; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_9\text{SSi}$ $[\text{MH}]^+$ 791.3398, found 791.3414.

Azocine **253**:

To a stirred solution of **274** (350 mg, 0.443 mmol) in THF (5 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (1 M in THF, 0.89 mL, 0.886 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl solution and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . After the solvent was removed under reduced pressure, crude alcohol **254** was obtained. To a solution of the crude **254** in toluene (44 mL) were added triphenylphosphine (139 mg, 0.532 mmol) and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate (125 mg, 0.532 mmol) at room temperature, and the

mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with toluene. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **253** (183 mg, 78%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.81 (dd, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.22–3.25 (m, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 14.8, 11.7, 4.8 Hz, 1H), 2.86 (dt, *J* = 13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 2.11–2.27 (m, 4H), 2.02–2.05 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96–1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.82 (dd, *J* = 15.5, 2.4 Hz, 1H), 1.75–1.77 (m, 2H), 1.61–1.69 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.43–1.45 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.12, 170.08, 148.7, 142.9, 133.4, 131.1, 130.9, 130.6, 127.6, 123.7, 81.1, 74.3, 57.0, 50.8, 45.2, 39.0, 38.7, 38.2, 37.4, 30.7, 28.2, 26.2, 22.5, 22.3, 21.3, 20.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{max} 1726, 1549, 1373, 1263; HRMS (FAB+) calcd for C₂₆H₃₅N₂O₈S [MH]⁺ 535.2114, found 535.2119.

Epoxides **275** and **276**:

To a stirred solution of **252** (369 mg, 0.690 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added *m*-chloroperoxybenzoic acid (75 %, 318 mg, 1.38 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of Na₂S₂O₃ and saturated solution of NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **276** (197 mg, 52%, the second elute) and **275** (161 mg, 42%, the first elute) as a colorless amorphous, respectively.

276:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 7.90, 1.4 Hz, 1H), 7.67–7.73 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.31 (br-d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.13 (br, 1H), 3.05 (br-d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01–2.09 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (br, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.7, 3.1 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 16.2, 3.8 Hz, 1H), 1.69–1.73 (m, 4H), 1.59–1.65 (m, 1H), 1.50–1.55 (m, 1H), 1.50 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.1, 148.7, 133.7, 131.3, 130.9, 130.6, 123.9, 81.1, 75.0, 69.9, 61.9, 50.9, 49.5, 46.8, 44.0, 39.3, 38.0, 34.6, 34.0, 25.6, 25.2, 23.6, 22.4, 21.3, 20.8; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{max} 2360, 1724, 1590, 1373; HRMS (FAB+) calcd for C₂₆H₃₅N₂O₉S [MH]⁺ 551.2063, found 551.2059.

275:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.66–7.72 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.55 (br-t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35 (br-d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.26 (br-t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.97 (br-d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.90 (dt, *J* = 16.2, 2.7 Hz, 1H), 2.32 (d, *J* =

15.8 Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.14–2.18 (m, 2H), 2.04 (br, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.80–1.88 (m, 2H), 1.74–1.76 (m, 2H), 1.54–1.63 (m, 3H), 1.46–1.49 (m, 2H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 169.2, 148.9, 133.5, 131.1, 130.8, 130.6, 123.8, 78.9, 74.0, 66.9, 61.9, 51.1, 46.6, 45.6, 33.0, 32.6, 31.0, 27.2, 26.0, 25.1, 23.0, 21.2, 20.7, 18.7; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 1735, 1728, 1548, 1373; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 551.2063, found 551.2052.

Tetracyclic system **277**:

To a stirred solution of **276** (95.0 mg, 0.173 mmol) and thiophenol (38.1 mg, 0.346 mmol) in MeCN (2 mL) was added potassium carbonate (47.8 mg, 0.346 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 5 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:2) to give **277** (59.6 mg, 95%) as a colorless amorphous.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (s, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.06 (br, 1H), 2.87 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.67 (br, 2H), 2.52 (br, 2H), 2.35 (dd, $J = 21.0, 15.1$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.09–2.14 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.62–1.65 (m, 5H), 1.50–1.56 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 168.9, 79.35, 79.25, 78.2, 76.3, 52.3, 50.6, 45.5, 39.7, 35.2, 33.7, 32.9, 28.3, 27.5, 23.1, 21.7, 21.4, 20.9, 20.8; IR (CHCl_3 , cm^{-1}) ν_{max} 1728, 1371; HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ $[\text{MH}]^+$ 366.2280, found 366.2277.

Serratine (**60**):

To a stirred solution of **277** (75.9 mg, 0.208 mmol) in DMSO (2.1 mL) was added IBX (116 mg, 0.416 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure gave crude diacethylserratine (**278**). To a solution of the crude **278** in $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (10:1, 2.1 mL) was added KOH (11.7 mg, 1.04 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CHCl_3 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10:1) to give serratine (**60**) (45.6 mg, 79%) as a colorless amorphous.; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (br-d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.63 (br, 1H), 3.02 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 21.1, 9.5$ Hz, 1H), 2.87 (br, 1H), 2.79 (dd, $J = 19.2, 10.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.60–2.95 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.07–2.11 (m, 1H), 1.84–1.95 (m, 5H), 1.74–1.77 (m, 3H), 1.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (td, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 214.9, 76.8, 75.1, 72.0, 52.5, 50.2, 45.1, 39.3, 37.9, 35.2, 32.5, 30.9, 25.1, 21.4, 21.0,

20.8; IR ν_{\max} (CHCl₃, cm⁻¹) 2929, 1735; HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₂₆NO₃ [MH]⁺ 280.1913, found 280.1912.

Allyl alcohol 279:

To a stirred solution of **275** (60.0 mg, 0.109 mmol) in THF-H₂O (10:1, 1 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (4.1 mg, 0.0218 mmol), and the mixture was refluxed for 15 h. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:5) to give **279** (37.0 mg, 62%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.65–7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 3.43 (br, 1H), 3.30 (br, 1H), 2.91–2.94 (m, 2H), 2.67–2.74 (m, 1H), 2.51 (dt, *J* = 13.6, 5.8 Hz, 1H), 2.41 (td, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.16–2.21 (m, 3H), 1.99 (br, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.85–1.95 (m, 3H), 1.68 (dd, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 15.3, 6.43 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 16.0, 3.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.3, 151.6, 148.0, 133.5, 132.3, 131.5, 131.2, 125.8, 124.1, 78.1, 75.5, 74.1, 51.0, 48.8, 48.6, 38.3, 37.6, 34.3, 33.1, 28.6, 27.2, 25.3, 23.0, 21.3; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1727, 1687, 1546, 1373, 1265; HRMS (FAB+) calcd for C₂₆H₃₅N₂O₉S [MH]⁺ 551.2063, found 551.2055.

Allyl alcohol 283:

To a stirred solution of **279** (37.0 mg, 0.0672 mmol) in MeCN (0.6 mL) were added thiophenol (14.8 mg, 0.134 mmol) and potassium carbonate (74.4 mg, 0.538 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 6 h at the same temperature. Successively, a saturated solution of NaHCO₃ and di-*tert*-butyl dicarbonate (44.0 mg, 0.202 mmol) were added, and the resultant mixture was stirred for 10 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **283** (26.0 mg, 83%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.66–5.69 (m, 1H), 5.30 (br, 0.4H), 5.27 (br, 0.6H), 4.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.48–3.66 (m, 3H), 2.85–3.01 (m, 2H), 2.54–2.60 (m, 1H), 2.46–2.51 (m, 1H), 2.38–2.43 (m, 1H), 2.16–2.21 (m, 1H), 2.08–2.11 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.89 and 1.88 (both s, total 3H), 1.85–1.93 (m, 2H), 1.68–1.74 (m, 1H), 1.54–1.66 (m, 5H), 1.48 and 1.47 (both s, total 3H), 1.47 and 1.44 (both s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.18, 170.16, 169.32, 169.26, 155.9, 155.4, 126.7, 126.5, 79.6, 79.4, 78.3, 78.2, 75.8, 75.7, 74.4, 74.2, 48.5, 48.4, 46.5, 45.8, 38.1, 37.9, 37.8, 37.3, 34.4, 34.2, 33.1, 33.0, 29.4, 29.1, 28.52, 28.47, 27.21, 27.17, 23.7, 23.6, 23.0, 22.4, 21.3; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1728, 1675; HRMS (FAB+) calcd

for $C_{25}H_{40}NO_7$ $[MH]^+$ 466.2805, found 466.2808.

(E)-Enone 284:

To a stirred solution of **283** (5.7 mg, 0.0122 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added activated manganese dioxide (57 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was filtered through Celite™ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **284** (5.1 mg, 91%) as a colorless amorphous.; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 0.4H), 6.71 (dd, J = 12.4, 6.9 Hz, 0.6H), 5.37–5.39 (m, 1H), 4.00 (br, J = 10.8 Hz, 0.4H), 3.58 (br-d, J = 11.7 Hz, 0.6H), 3.24–3.36 (m, 1.6H), 3.00–3.12 (m, 3.4H), 2.63–2.73 (m, 1H), 2.24–2.38 (m, 4H), 1.98–2.04 (m, 2H), 1.961 and 1.957 (both s, total 3H), 1.84–1.88 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.68–1.71 (m, 2H), 1.53 and 1.52 (both s, 3H), 1.46–1.49 (m, 1H), 1.45 and 1.43 (both s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 205.42, 205.37, 170.1, 170.0, 169.4, 169.2, 155.5, 155.1, 141.6, 141.3, 137.6, 136.5, 79.8, 79.6, 78.40, 78.37, 74.6, 74.5, 47.3, 46.6, 45.4, 44.7, 41.5, 41.3, 33.5, 33.4, 33.3, 32.7, 32.5, 29.53, 29.51, 28.5, 28.4, 27.2, 22.94, 22.91, 22.1, 20.88, 20.85; IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) ν_{max} 1731, 1718, 1681; HRMS (FAB+) calcd for $C_{25}H_{38}NO_7$ $[MH]^+$ 464.2648, found 464.2650.

Lycoposerramine T (62):

To a stirred solution of **268** (5.2 mg, 0.0112 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added trifluoroacetic acid (0.5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was neutralized with a saturated solution of $NaHCO_3$ and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 . After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography ($CHCl_3$ /MeOH, 1:2) to give lycoposerramine T (**62**) (3.2 mg, 79%) as a colorless oil.; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.01–3.05 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 13.9, 10.0, 3.1 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 2.71 (qd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 2.66 (dt, J = 14.3, 5.0 Hz, 1H), 2.27–2.38 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.85–1.90 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.69–1.73 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.35–1.40 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 205.8, 170.1, 169.4, 141.4, 138.4, 78.5, 74.6, 47.3, 47.1, 46.7, 41.3, 33.6, 33.4, 32.6, 31.1, 29.8, 27.3, 26.5, 22.9, 20.9; IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) ν_{max} 1732, 1720, 1259; HRMS (DART+) calcd for $C_{20}H_{30}NO_5$ $[MH]^+$ 364.2124, found 364.2120.

Lycopoclavamine B (61):

To a stirred solution of **283** (19.1 mg, 0.0410 mmol) in MeOH- H_2O (10:1, 0.4 mL) was added KOH (11.5 mg, 0.205 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction mixture was neutralized with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 . Removal of the solvent under reduced

pressure gave crude triol **285**. To a solution of the crude **285** in DMSO (0.4 mL) was added IBX (57.4 mg, 0.205 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 h at the room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to give crude diketone **286**. After the crude **286** was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), trifluoroacetic acid (1 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CHCl₃-MeOH (5:1). The organic layer was dried with Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by amino silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd., CHROMATOREX® NH-DM1020) chromatography (CHCl₃/MeOH, 10:1) to give lycopoclavamine B (**61**) (7.4 mg, 65%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (td, *J* = 13.9, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (ddd, *J* = 16.3, 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.7, 6.2 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.31–2.34 (m, 1H), 2.27 (td, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 13.6, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.53–1.70 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.11 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 140.6, 136.6, 85.4, 71.4, 53.2, 46.8, 46.7, 46.0, 45.6, 42.7, 36.1, 29.8, 29.6, 29.1, 22.7; IR (CHCl₃, cm⁻¹) *v*_{max} 1718, 1645; HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₂₄NO₃ [MH]⁺ 278.1756, found 278.1753.

Allyl alcohol **287**:

To a stirred solution of **280** (101.2 mg, 0.184 mmol) in MeCN (1.8 mL) were added thiophenol (40.6 mg, 0.368 mmol) and potassium carbonate (76.1 mg, 0.551 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 6 h at the same temperature. Successively, a saturated solution of NaHCO₃ and di-*tert*-butyl dicarbonate (120 mg, 0.551 mmol) were added, and the mixture was stirred for 10 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **287** (63.1 mg, 74%) as a colorless amorphous.; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.39 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.45H), 5.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 0.55H), 5.09–5.11 (m, 1H), 4.50–4.54 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 0.45H), 3.93–3.96 (m, 0.55H), 3.91 (dd, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 0.55H), 3.80 (dd, *J* = 14.4, 8.6 Hz, 0.45H), 2.81–2.91 (m, 1H), 2.69 (dd, *J* = 15.1, 4.8 Hz, 0.55H), 2.62 (dd, *J* = 14.8, 5.7 Hz, 0.45H), 2.51–2.59 (m, 1H), 2.46 (dd, *J* = 14.8, 6.2 Hz, 0.45H), 2.39 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 0.55H), 2.13–2.24 (m, 3H), 2.01 and 2.00 (both s, total 3H), 1.97 and 1.96 (both s, total 3H), 1.65–1.99 (m, 7H), 1.46–1.58 (m, 2H), 1.52 and 1.51 (both s, total 3H), 1.48 and 1.45 (both s, total 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.14, 170.11, 169.9, 169.7, 155.4, 155.3, 150.4, 149.8, 126.9, 126.5, 79.5, 79.4, 79.20, 79.18, 74.9, 72.5, 72.0, 55.7, 55.1, 51.9, 51.3, 51.1, 50.8, 40.2, 39.8, 39.7, 39.5, 37.9, 37.1,

37.0, 36.8, 35.5, 35.2, 29.5, 29.1, 28.4, 28.3, 25.7, 25.4, 24.4, 22.71, 22.66, 21.4; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1728, 1680; HRMS (FAB+) calcd for C₂₅H₄₀NO₇ [MH]⁺ 466.2805, found 466.2812.

(Z)-Enone 288:

To a stirred solution of **287** (66.3 mg, 0.142 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 mL) was added activated manganese dioxide (663 mg) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. The reaction mixture was filtered through Celite™ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **288** (52.3 mg, 80%) and **284** (4.3 mg, 7%) as a colorless amorphous, respectively.

288: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 0.4H), 6.26 (dd, *J* = 11.2, 6.2 Hz, 0.6H), 5.10–5.14 (m, 1H), 3.80–3.86 (m, 0.6H), 3.68–3.73 (m, 0.4H), 3.65 (dt, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 0.6H), 3.56 (dt, *J* = 13.4, 6.0 Hz, 0.4H), 3.31 (br, 0.6H), 3.21 (br, 0.6H), 2.90–2.92 (m, 1.4H), 2.77 (br, 0.4H), 2.68 (dd, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 0.4H), 2.65 (dd, *J* = 13.4, 7.4 Hz, 0.6H), 2.38–2.43 (m, 0.4H), 2.25–2.29 (m, 0.6H), 2.06–2.19 (m, 5H), 2.06 and 2.03 (both s, total 3H), 1.93 (s, 3H), 1.71–1.82 (m, 3H), 1.63 and 1.60 (both s, total 3H), 1.51–1.64 (m, 1H), 1.45 and 1.43 (both s, total 9H), 1.40–1.50 (m, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 207.0, 206.6, 170.0, 169.77, 169.75, 155.5, 155.1, 142.8, 142.3, 139.5, 138.0, 80.3, 80.2, 79.5, 79.3, 76.4, 75.8, 54.0, 53.9, 51.5, 50.9, 49.5, 48.2, 44.1, 43.9, 40.7, 39.9, 39.7, 37.6, 37.2, 36.7, 36.1, 28.5, 28.1, 28.0, 27.8, 27.0, 26.2, 24.3, 23.8, 23.1, 22.4, 22.3, 21.29, 21.25, 21.2; IR (CHCl₃, cm⁻¹) ν_{\max} 1727, 1714, 1679; HRMS (FAB+) calcd for C₂₅H₃₈NO₇ [MH]⁺ 464.2648, found 464.2655.

Isomerization of 288 to 284

A solution of **288** (52.3 mg, 0.113 mmol) in CHCl₃ (1.1 mL) was refluxed for 7 days. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **284** (47.4 mg, 91%).

Alcohol *rac*-307:

To a stirred solution of 4-trimethylsiloxy-cyclopent-2-enone **305** (1.00 g, 5.87 mmol), Et₃N (1.19 g, 11.7 mmol) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (DMAP, 143 mg, 1.17 mmol) in THF (12 mL) was added dropwise a solution of iodine (2.24 g, 8.81 mmol) in THF (12 mL) over 1 h at 0 °C. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of Na₂S₂O₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave crude 2-iodo-4-trimethylsiloxy-cyclopent-2-enone **306**.

To a stirred solution of crude **306**, *N*-propargylphthalimide (1.63 g, 8.81 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (82.4 mg, 0.117 mmol) and copper(I) iodide (22.4 mg, 0.117 mmol) in THF (12 mL) was added diisopropylamine (3.56 g, 35.2 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. After acetic acid (2.11 g, 35.2 mmol) and MeOH were added to the reaction mixture, stirring was continued for 30 min at same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **307** (1.22 g, 78%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction was also carried out on larger scale. The reaction on 3.90 g scale gave **307** in better yield (92%), whereas the reaction on 26.9 g scale gave lower yield (43%) of **307**. Thus, reproducibility of the procedure was somewhat modest because the reaction might be sensitive to stirring, temperature and the addition rate of reagents. Although we did not optimize the reactions on decagram scale, controlling them carefully would be important to reproduce the good yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.88 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.75 (2H, dd, *J* = 5.3, 2.9 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.01 (1H, s), 4.66 (2H, s), 2.85 (1H, dd, *J* = 18.7, 6.4 Hz), 2.44 (1H, br s), 2.34 ppm (1H, dd, *J* = 18.7, 2.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=167.0, 163.6, 134.3, 131.9, 130.1, 123.6, 91.3, 73.1, 68.5, 43.9, 27.8 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=3594, 3475, 3027, 1774, 1720 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺): calcd for C₁₆H₁₂NO₄ [MH]⁺ 282.0766, found 282.0764.

Kinetic resolution of alcohol *rac*-307 (Synthesis of acetate **308):**

To a stirred suspension of **307** (1.00 g, 3.55 mmol) and lipase PS Amano SD (300 mg) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added vinylacetate (949 mg, 10.7 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 72 h at the same temperature. The reaction mixture was filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure gave a crude mixture of (*S*)-**307** (>95% ee) and (*R*)-**308** (95% ee). (*S*)-**307** and (*R*)-**308** were isolated from the small sample and analyzed by HPLC.

The crude mixture of (*S*)-**307** and (*R*)-**308** were dissolved in THF (18 mL), and di-2-methoxyethyl azodicarboxylate (DMEAD[®], 499 mg, 2.13 mmol) and acetic acid (213 mg, 3.55 mmol) were added to this solution. A solution of triphenylphosphine (PPh₃, 559 mg, 2.13 mmol) in THF (5 mL) was

added dropwise to the mixture over 2 h at 0 °C. The reaction mixture was diluted with water extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give (*R*)-**308** (864 mg, 76% yield, >95% ee) as a yellow oil. [Note: The reaction on 9.05g scale gave (*R*)-**308** in 81% yield (>95% ee; (*S*)-**307**: >95% ee, (*R*)-**308**: 94% ee in the resolution step).]

HPLC: The enantiomeric excess value of the product was analyzed CHIRALCEL OJ-H column, EtOH/MeOH = 1:1 (0.5 mL/min), (*R*)-**307**, *t_R*=8.4 min; (*S*)-**307**, *t_R*=9.3 min, (*R*)-**308**, *t_R*=19.3 min; (*S*)-**308**, *t_R*=29.2 min; ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.89 (2H, dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz), 7.76 (2H, dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.81–5.80 (1H, m), 4.68 (2H, s), 2.90 (1H, dd, *J* = 18.9, 6.5 Hz), 2.39 (1H, dd, *J* = 18.9, 1.9 Hz), 2.08 ppm (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=200.2, 170.2, 166.8, 159.2, 134.3, 131.9, 123.6, 92.3, 72.8, 69.9, 40.6, 27.8, 20.8 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1772, 1724 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₁₈H₁₄NO₅ [MH]⁺ 324.0872, found 324.0873; [α]_D²⁴ = +77.5 (*c* = 0.99, CHCl₃).

Bicyclo[4.3.0] compound **310**:

To a solution of (*R*)-**308** (9.38 g, 29.0 mmol) in THF (30 mL) was added 1-(trimethylsilyloxy)-3-methylbutadiene (*E:Z*, ca. 90:10, 9.07 g, 58.0 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 96 h at same temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL) and added *i*-Pr₂NEt (5.62 g, 43.5 mmol) and stirred for 24 h at same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 5:1) to give **310** (9.44 g, 78% yield, 91% ee, as a mixture of *endo/exo*; 94:6) as a colorless solid. Recrystallization (hexane/AcOEt, 5:1) gave highly pure **310** (7.48 g, 80%, >99% ee: minor enantiomer not detected) as colorless needles, mp 133–134 °C. [Note: Reactions on 614 mg and 3.13 g scale were also carries out, and **310** was obtained in 82% and 79% yield, respectively (stereoselectivity was almost same). The product was further purified by recrystallization likewise. Replacement of the solvent (THF → CH₂Cl₂) was not required on these scales. However, the elimination reaction tended to be slower on larger scale, and the reaction in CH₂Cl₂ was faster. Therefore, replacement of the solvent was recommended in the reaction on a large scale.]

HPLC: The ee of the product was analyzed CHIRALCEL OJ-H column, hexane/MeOH = 50:1 (0.5 mL/min), (–)-**310**, *t_R*=28.3 min; (+)-**310**, *t_R*=29.9 min; ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.86 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.73 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.43 (1H, dd, *J* = 5.8, 2.4 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz), 5.69–5.69 (1H, m), 4.46 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.43 (2H, s), 3.21 (1H, tt, *J* = 7.9, 2.3 Hz), 2.27–2.19 (2H, m), 1.75 (3H, s), 0.01 ppm (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=167.0, 164.9, 138.6, 134.0, 133.2, 132.0, 125.0, 123.4, 83.6, 75.0, 71.4, 51.5, 48.7, 30.7, 27.5, 23.2, –0.06 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1774,

1720 cm^{-1} ; HRMS (DART+): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{MH}]^+$ 420.1549, found 420.1596; $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +145.3$ ($c = 0.50$, CHCl_3).

Hydrogenation of **310**:

Typical procedure under a hydrogen stream (1 atm) (Table 8, entry 2): To a solution of **310** (2.82 g, 6.72 mmol) in MeOH (70 mL) was added 10% Pd/C (564 mg) and the mixture was vigorously stirred for 120 h under a hydrogen stream. Citric acid (1.29 g, 6.72 mmol) was then added, and the mixture was further stirred for 6 h at room temperature. After the reaction mixture was filtered through Celite[®], the filtrate was neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 3:1) to give **311** (562 mg, 24%, the third elute) as colorless needles, **312** (1.22 g, 52%, the second elute) as colorless prisms, and **313** (390 mg, 17%, the first elute) as a colorless amorphous.

Reactions shown entries 1 and 3 were performed on 200 mg scale.

Allyl alcohol **311**:

Mp: 113–114 °C (hexane/AcOEt); ^1H -NMR (CDCl_3): δ =7.84 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 7.71 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 5.54 (1H, s), 3.90 (1H, br s), 3.66–3.61 (2H, m), 2.34–2.31 (2H, m), 2.23 (1H, dd, $J = 17.9, 7.6$ Hz), 2.17 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.12 (1H, dt, $J = 19.2, 8.9$ Hz), 2.00–1.85 (3H, m), 1.73 (4H, s), 1.67–1.64 (2H, m), 1.53–1.49 (1H, m), 1.46–1.42 ppm (1H, m); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =222.5, 168.3, 135.6, 133.9, 132.0, 123.2, 121.5, 69.6, 53.4, 38.7, 38.2, 36.1, 31.1, 30.1, 26.3, 23.9, 23.7 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1712 cm^{-1} ; HRMS (FAB+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{MH}]^+$ 354.1705, found 354.1704; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +64.2$ ($c = 0.37$, CHCl_3).

Homoallyl alcohol **312**:

Mp: 112–113 °C (hexane/AcOEt); ^1H -NMR (CDCl_3): δ =7.84 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 5.26 (1H, s), 3.81 (1H, ddd, $J = 10.3, 9.3, 5.2$ Hz), 3.74–3.65 (2H, m), 3.03 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 2.75 (1H, br), 2.26–2.23 (3H, m), 2.13–2.06 (1H, m), 1.90–1.88 (2H, m), 1.79–1.71 (2H, m), 1.68–1.63 (1H, m), 1.65 (3H, s), 1.49 ppm (1H, td, $J = 12.8, 4.0$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =225.8, 168.3, 133.9, 132.5, 132.0, 123.5, 123.2, 69.1, 53.8, 41.3, 38.1, 36.8, 36.5, 28.2, 26.3, 23.4, 23.3 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1772, 1712, 1398 cm^{-1} ; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4$ $[\text{MNa}]^+$ 376.1525, found 376.1524; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +61.3$ ($c = 0.95$, CHCl_3).

Alcohol **313**:

^1H -NMR (CDCl_3): δ =7.84 (2H, dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 3.96 (1H, d, $J =$

11.0 Hz), 3.76–3.66 (2H, m), 3.60 (1H, td, $J = 11.5, 4.7$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 19.8, 9.6$ Hz), 2.29 (1H, dt, $J = 20.3, 9.3$ Hz), 2.12–2.02 (2H, m), 1.99–1.91 (2H, m), 1.81–1.77 (2H, m), 1.66–1.64 (1H, m), 1.56 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.4, 1.5$ Hz), 1.43–1.33 (2H, m), 0.90 (1H, dt, $J = 12.4, 12.0$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.64 ppm (1H, dt, $J = 13.4, 12.4$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =225.0, 168.3, 133.9, 132.0, 123.2, 71.5, 55.7, 41.8, 39.6, 38.4, 38.1, 34.2, 29.5, 27.2, 23.8, 23.1, 22.0 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1772, 1712 cm^{-1} ; HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ $[\text{MNa}]^+$ 378.1681, found 378.1676; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -5.3$ ($c = 0.52$, CHCl_3).

Alcohol **314**:

To a solution of **311** (717 mg, 2.03 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added Crabtree's catalyst ($\text{Ir}(\text{cod})(\text{PCy}_3)(\text{Py})\text{PF}_6$, 16.3 mg, 0.0203 mmol), and the mixture was stirred for 6 h at room temperature under a hydrogen atmosphere. After the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **314** (577 mg, 81%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 50.0 mg scale was also performed and gave a similar yield (84%).]

^1H -NMR (CDCl_3): δ =7.84 (2H, dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz), 7.72 (2H, dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 3.65–3.61 (2H, m), 2.33–2.31 (2H, m), 2.11–2.03 (4H, m), 1.84–1.81 (1H, m), 1.68–1.56 (4H, m), 1.48–1.45 (2H, m), 1.35–1.24 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =224.6, 168.3, 133.9, 132.0, 123.0, 72.9, 53.7, 39.5, 38.6, 38.2, 37.4, 33.7, 29.3, 25.0, 24.1, 21.5, 21.0; IR (CHCl_3): ν_{max} =3606, 3448, 1772, 1712 cm^{-1} ; HRMS (DART+): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{MH}]^+$ 356.1862, found 356.1901; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +4.5$ ($c = 0.84$, CHCl_3).

Acetate **315**:

To a stirred solution of **314** (544 mg 1.53 mmol) in MeCN (7.5 mL) were added acetic anhydride (Ac_2O , 312 mg, 3.06 mmol) and bismuth(III) trifluoromethanesulfonate ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$, 50.2 mg, 0.0765 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO_3 solution and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **315** (575 mg, 95%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 42.0 mg scale was also performed and gave a similar yield (96%). In addition, we could apply a one-pot procedure to the reaction on a large scale to supply the material rapidly: After completion of hydrogenation of **311** (2.08 g scale), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and treated with Ac_2O and $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ using the above procedure. After work-up and purification, **315** was

obtained in ca. 90% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.84 (2H, dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz), 4.85 (1H, s), 3.68–3.59 (2H, m), 2.33–2.30 (2H, m), 2.11–2.05 (2H, m), 1.93 (3H, s), 1.89–1.78 (3H, m), 1.70–1.65 (3H, m), 1.46–1.43 (2H, m), 1.28 (1H, td, *J* = 13.7, 5.5 Hz), 1.18 (1H, ddd, *J* = 14.6, 12.5, 2.4 Hz), 0.91 ppm (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=221.0, 169.0, 168.2, 133.9, 131.9, 123.1, 75.9, 51.7, 39.6, 38.0, 37.6, 34.8, 33.2, 29.3, 24.7, 24.1, 21.9, 21.2, 20.6 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1772, 1739, 1712, 1398, 1242 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₃H₂₈NO₅ [MH]⁺ 398.1967, found 398.1961; [α]_D²⁶ = +11.5 (*c* = 0.73, CHCl₃).

Acetate **316**:

To a stirred solution of **313** (320 mg 0.900 mmol) in MeCN (4.5 mL) were added Ac₂O (184 mg, 1.80 mmol) and Bi(OTf)₃ (29.5 mg, 0.0450 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **316** (317 mg, 89%) as colorless needles. [Note: The reaction on 1.12 g scale was also performed and gave **316** in 98% yield.]

Mp: 121–122 °C (hexane/AcOEt); ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.84 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 4.92 (1H, dd, *J* = 10.9, 4.4 Hz), 3.66 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.35 (1H, ddd, *J* = 19.4, 10.1, 2.6 Hz), 2.27 (1H, dt, *J* = 19.4, 8.9 Hz), 2.17–2.05 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.79–1.67 (4H, m), 1.58–1.41 (4H, m), 1.12 (1H, dt, *J* = 12.5, 11.3 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.76 ppm (1H, dt, *J* = 13.6, 12.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=217.0, 170.8, 168.2, 133.9, 132.0, 123.2, 72.5, 55.4, 39.7, 37.9, 37.8, 36.2, 34.4, 29.3, 27.6, 23.8, 22.7, 21.9, 21.0 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1772, 1736, 1712, 1398, 1248 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₃H₂₈NO₅ [MH]⁺ 398.1967, found 398.1961; [α]_D²⁷ = -14.3 (*c* = 0.11, CHCl₃).

Epoxide **317**:

To a stirred suspension of **312** (67.4 mg, 0.191 mmol) and activated molecular sieves 4A (MS4A, 100 mg) in toluene (2 mL) were added *tert*-butyl hydroperoxide (*t*BuOOH, 5.5 M in decane, 0.069 mL, 0.382 mmol) and vanadyl(IV) acetylacetonate (V(O)(acac)₂, 2.5 mg, 0.00955 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 6 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of Na₂S₂O₃, and filtered through Celite®. The filtrate was extracted with Et₂O, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **317** (57.1 mg, 81%) as a colorless amorphous. [Note: Reactions on 256 mg and 1.30 g scale were also performed gave **317** in 69% and 77% yield, respectively.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.84 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.73 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 3.74 (1H, dt, *J* = 10.8, 3.6 Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.67–3.57 (2H, m), 3.28 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.66 (1H, ddd, *J* = 10.2, 8.4, 4.8 Hz), 2.42 (1H, ddd, *J* = 18.5, 8.7, 1.6 Hz), 2.22–2.20 (1H, m), 2.15–1.95 (4H, m), 1.71–1.67 (1H, m), 1.52–1.43 (2H, m), 1.42 (3H, s), 1.24–1.22 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=220.9, 168.2, 133.9, 131.8, 123.1, 72.4, 61.0, 60.3, 51.8, 38.6, 38.1, 37.9, 31.8, 31.7, 23.4, 23.2, 22.8 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1773, 1739, 1712 cm⁻¹; HRMS (DART+): calcd for C₂₁H₂₄NO₅ [MH]⁺ 370.1655, found 370.1660; [α]_D²⁸ = +8.2 (*c* = 0.64, CHCl₃).

Diol 318:

To a stirred solution of **317** (1.05 g, 2.83 mmol) in DMF (6 mL) were added thiophenol (PhSH, 624 mg, 5.66 mmol) and cesium carbonate (Cs₂CO₃, 1.84 g, 5.66 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 8 h at the same temperature, it was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **318** (1.24 g, 92%) as a colorless amorphous.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.85 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.46–7.44 (2H, m), 7.29–7.27 (3H, m), 7.21 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.79–3.66 (3H, m), 2.78 (1H, s), 2.75 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 2.34–2.31 (1H, m), 2.25–2.20 (3H, m), 2.02–1.99 (3H, m), 1.80–1.74 (2H, m), 1.60 (1H, t, *J* = 12.5 Hz), 1.45–1.41 (1H, m), 1.20 ppm (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=223.4, 168.3, 136.6, 134.0, 131.9, 130.4, 129.3, 127.0, 123.3, 71.5, 69.0, 63.5, 57.0, 45.7, 44.9, 37.8, 33.8, 27.5, 23.1, 22.9, 21.8 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=3487, 3014, 1772, 1712, 1672, 1398 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₇H₃₀NO₅S [MH]⁺ 480.1845, found 480.1853; [α]_D¹⁷ = -31.1 (*c* = 0.78, CHCl₃).

Diacetate 319:

To stirred solution of **318** (50.0 mg, 0.104 mmol) in EtOH (2 mL) was added an excess of Raney Nickel (W-2) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 h under a hydrogen atmosphere at same temperature. After the reaction mixture was filtered through Celite™, the filtrate was concentrated under reduced to give crude diol.

Crude diol was dissolved in MeCN (2 mL), and Ac₂O (31.9 mg, 0.312 mmol) and Bi(OTf)₃ (3.4 mg, 0.00520 mmol) were added to this solution at 0 °C. After the mixture was stirred for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **319** (27.2 mg, 58%) as a colorless amorphous. [Note: Reaction on 17.0

mg, 79.3 mg and 930 mg scale gave **319** in 56%, 63% and 44% yield, respectively.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.84 (2H, dd, *J* = 5.3, 3.1 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.3, 3.0 Hz), 4.95 (1H, app. t, *J* = 3.4 Hz), 3.66–3.63 (2H, m), 2.69 (1H, dd, *J* = 15.4, 3.7 Hz), 2.34–2.21 (4H, m), 2.14–2.09 (1H, m), 1.98–1.97 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.77 (1H, dd, *J* = 14.1, 4.6 Hz), 1.71–1.59 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.43–1.42 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=219.2, 170.0, 169.2, 168.3, 134.0, 132.0, 123.3, 78.9, 73.0, 52.3, 38.5, 37.9, 36.8, 35.5, 34.8, 29.8, 26.2, 24.7, 23.8, 22.8, 21.0 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1739, 1712, 1398, 1255 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₅H₃₀NO₇ [MH]⁺ 456.2022, found 456.2005; [α]_D¹⁶ = +21.5 (c 0.67, CHCl₃).

Triacetate **321**:

To a stirred solution of **317** (184 mg, 0.498 mmol) in DMSO (6 mL) were added cesium acetate (CsOAc, 191 mg, 0.498 mmol) and acetic acid (59.8 mg, 0.996 mmol), and the mixture was heated at 100 °C for 24 h. The mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. Removal of solvent under reduced pressure gave crude diol.

After crude diol was dissolved in MeCN (5 mL), Ac₂O (152 mg, 1.49 mmol) and Bi(OTf)₃ (16.3 mg, 0.0249 mmol) were added to the solution at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 2:1) to give **321** (229 mg, 90%) as a colorless amorphous.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.83 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 5.03 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 3.67 (1H, ddd, *J* = 13.7, 7.9, 6.9 Hz), 3.57 (1H, ddd, *J* = 13.4, 8.6, 5.5 Hz), 2.88 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.3 Hz), 2.44–2.41 (1H, m), 2.39–2.35 (1H, m), 2.30–2.23 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.11–2.05 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.96 (1H, dd, *J* = 15.8, 3.1 Hz), 1.90 (3H, s), 1.81–1.76 (1H, m), 1.60–1.55 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.43–1.35 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=217.9, 169.8, 169.3, 168.9, 168.1, 134.0, 131.9, 123.2, 79.4, 72.7, 72.6, 51.9, 41.3, 38.3, 37.8, 31.0, 30.8, 24.0, 22.8, 22.6, 21.9, 20.87, 20.85 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1770, 1741, 1712, 1398, 1234 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₇H₃₂NO₉ [MH]⁺ 514.2077, found 514.2081; [α]_D²⁷ = -15.3 (c = 1.21, CHCl₃).

Nosylamide **327**:

Procedure with K₃PO₄: To a stirred solution of **315** (50.0 mg, 0.126 mmol) in THF (1.3 mL) were added K₃PO₄ (54.8 mg, 0.252 mmol) and methylamine (ca. 12 M in H₂O, 0.13 mL, 1.56 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (important!). The residue was dissolved in THF-H₂O (10:1,

1.3 mL), and 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (NsCl, 55.8 mg, 0.252 mmol) was added to this solution at 0 °C. After the mixture was stirred for 10 h at the same temperature, it was diluted with water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **327** (48.0 mg, 85%) as a colorless amorphous. [Note: Reactions on 372 mg and 2.20 g scale were also performed, and 67% and 66% yield of **327** were obtained. Production of the corresponding cyclic imine was observed when the solvent was removed after removal the phthaloyl group of **315**. Therefore, careful and rapid evaporation was required. Probably, the yield of **327** decreased in the reaction on a large scale because a longer time was needed for concentration.]

Procedure without K₃PO₄: To a stirred solution of **315** (44.8 mg, 0.113 mmol) in EtOH (2 mL) was methylamine (ca. 12 M in H₂O, 0.10 mL, 1.13 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The solvent was removed under reduced pressure at 0 °C (important!). The residue was dissolved in THF (1 mL), and a saturated solution of NaHCO₃ (1 mL) and NsCl (55.8 mg, 0.252 mmol) was added to this solution at 0 °C. The mixture was then stirred until completion of the starting material (within 10 h) at the same temperature. After work-up and purification gave **327** (32.4 mg, 58%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ=8.12–8.11 (1H, m), 7.87–7.86 (1H, m), 7.77–7.74 (2H, m), 5.36 (1H, t, *J* = 5.9 Hz), 4.79 (1H, s), 3.07–3.04 (2H, m), 2.33 (1H, dd, *J* = 18.4, 7.6 Hz), 2.25–2.21 (1H, m), 2.11–2.05 (2H, m), 1.94 (3H, s), 1.86–1.82 (2H, m), 1.77 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 1.71 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 1.58–1.55 (2H, m), 1.44 (1H, dd, *J* = 11.6, 9.2 Hz), 1.26–1.22 (2H, m), 1.13–1.09 (1H, m), 0.91 ppm (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=221.5, 169.1, 148.0, 133.61, 133.55, 132.8, 131.0, 125.4, 75.7, 51.7, 44.0, 39.6, 37.8, 34.8, 33.1, 29.1, 25.2, 24.7, 22.0, 21.3 20.6 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1739, 1543, 1241 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺): calcd for C₂₁H₂₉N₂O₇S [MH]⁺ 453.1695, found 453.1703; [α]_D²⁴ = +37.1 (*c* = 0.85, CHCl₃).

Diol **334**

To a stirred solution of allyl bromide (398 mg, 3.29 mmol) in THF (5.5 mL) were added aluminium powder (88.8 mg, 3.29 mmol) and indium powder (3.1 mg, 0.274 mmol) at room temperature and stirred for 1 h. This mixture was added to a solution of **327** (248 mg, 0.548 mmol) in THF (5.5 mL) at –30 °C and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with a solution of Rochelle salt and filtered through Celite®. The filtrate was extracted with AcOEt, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave crude alcohol.

To a stirred solution of 2,3-dimethyl-2-butene (231 mg, 2.74 mmol) in THF (5.5 mL) was added borane tetrahydrofuran complex (0.95 M in THF, 2.3 mL, 2.19 mmol) at 0 °C temperature, and the

mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was added to a solution of crude alcohol in THF (5.5 mL) at 0 °C, the resultant mixture was stirred for 6 h at room temperature. After water (5.5 mL) and NaBO₃·4H₂O (849 mg, 5.48 mmol) were added, the mixture was further stirred for 48 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl solution and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to give **334** (150 mg, 54%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 1.02 g scale was also performed, and **334** was obtained in 63% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=8.13–8.12 (1H, m), 7.85–7.84 (1H, m), 7.75–7.73 (2H, m), 5.66 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 5.17 (1H, s), 3.76 (1H, dt, *J* = 10.7, 4.8 Hz), 3.65 (1H, ddd, *J* = 10.3, 8.6, 3.8 Hz), 3.10–3.06 (2H, m), 2.45 (1H, br s), 2.07 (3H, s), 2.00–1.97 (1H, m), 1.91–1.80 (3H, m), 1.76–1.66 (7H, m), 1.56–1.53 (5H, m), 1.37–1.34 (1H, m), 1.22–1.19 (2H, m), 0.89 ppm (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.6, 148.3, 133.8, 133.5, 132.8, 131.0, 125.3, 85.2, 71.9, 63.0, 49.7, 44.4, 42.2, 37.3, 34.9, 34.9, 33.2, 29.5, 26.4, 26.2, 24.0, 22.1, 21.9, 21.3 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1716, 1543, 1363 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₄H₃₇N₂O₈S [MH]⁺ 513.2271, found 513.2258; [α]_D²³ = +29.6 (*c* = 0.46, CHCl₃).

Azonane **342**:

Procedure using *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (TsOH·H₂O): To a stirred solution of **334** (321 mg, 0.626 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added TsOH·H₂O (23.8 mg, 0.125 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ solution and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave crude **338**.

After this material was dissolved in toluene (60 mL), PPh₃ (246 mg, 0.939 mmol) and DMEAD[®] (220 mg, 0.939 mmol) were added to this solution under reflux, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 4:1) to give **342** (138 mg, 47%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on a similar scale (359 mg) was repeated, and **342** was obtained in 38% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.90 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 7.71–7.66 (2H, m), 7.55 (1H, dd, *J* = 7.2, 1.7 Hz), 5.68 (1H, s), 4.85 (1H, dd, *J* = 4.6, 2.6 Hz), 3.51 (1H, td, *J* = 12.5, 4.0 Hz), 3.30 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.0 Hz), 2.97 (1H, ddd, *J* = 14.8, 12.0, 4.8 Hz), 2.79 (1H, dt, *J* = 12.7, 3.6 Hz), 2.21–2.16 (5H, m), 1.98 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 1.95 (3H, s), 1.83–1.80 (1H, m), 1.66–1.58 (7H, m), 1.23–1.19 (2H, m), 0.90 ppm (3H, d, *J* = 6.5 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=169.9, 148.7, 144.6, 133.4, 131.1, 130.8, 130.7, 129.2, 123.7, 74.4, 54.3, 50.2, 44.5, 39.0, 36.9, 34.3, 33.5, 28.8, 26.3, 22.3, 21.5, 21.44, 21.37,

21.0 ppm; IR (CHCl₃): ν_{\max} =1716, 1549, 1373, 1257 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺): calcd for C₂₄H₃₃N₂O₆S [MH]⁺ 477.2059, found 477.2055; [α]_D²² = -41.8 (*c* = 1.08, CHCl₃).

Nosylamide **326**:

According to the procedure for the reaction of **315**, **316** (1.12 g, 2.82 mmol) was treated with K₃PO₄ (1.20 g, 5.64 mmol) and methylamine (ca. 12 M in H₂O, 3 mL, 36.0 mmol) in THF-H₂O (10:1, 30 mL) (reaction time: 2 h), and the work-up of the reaction mixture gave the crude material.

This material was treated with NsCl (937 mg, 4.23 mmol) in THF-H₂O (10:1, 30 mL) (reaction time: 2h). After the work-up, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 3:2) to give **326** (980 mg, 77%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 139 mg scale gave **326** in 84% yield. When the procedure without K₃PO₄ was used, **326** was obtained in 92% yield (42.3 mg scale).]

¹H-NMR (CDCl₃): δ =8.12–8.11 (1H, m), 7.86–7.86 (1H, m), 7.75–7.74 (2H, m), 5.32 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.95 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz), 3.07–3.05 (2H, m), 2.32–2.29 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.10–2.05 (1H, m), 1.78 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 1.70 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 1.60–1.53 (4H, m), 1.48–1.44 (2H, m), 1.15 (1H, q, *J* = 11.6 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.79 ppm (1H, q, *J* = 12.6 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =216.9, 171.3, 148.1, 133.6, 132.7, 131.0, 125.4, 72.3, 55.3, 43.8, 39.7, 37.7, 36.3, 34.5, 29.3, 27.2, 23.8, 23.7, 22.0, 21.3 ppm; IR (CHCl₃): ν_{\max} =1736, 1543, 1362, 1248 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺): calcd for C₂₁H₂₈N₂O₇S [MH]⁺ 453.1695, found 453.1686; [α]_D²⁶ = -5.0 (*c* = 0.48, CHCl₃).

Diol **335**:

According to the procedure for the reaction of **327**, a solution of **326** (100 mg, 0.221 mmol) in THF (3 mL) was treated with the reagent prepared from allyl bromide (133 mg, 0.221 mmol), aluminium powder (17.9 mg, 0.663 mmol) and indium powder (1.3 mg, 0.0110 mmol) in THF (3 mL) (reaction time: 4 h). The work-up of the reaction mixture gave crude alcohol.

A solution of crude alcohol in THF (3 mL) was treated with a solution of hexylborane prepared from 2,3-dimethyl-2-butene (92.6 mg, 1.10 mmol) and borane tetrahydrofuran complex (1 M in THF, 0.88 mL, 0.88 mmol) in THF (3 mL) (reaction time: 2 h). After treatment of the reaction mixture with NaBO₃·4H₂O (849 mg, 5.48 mmol) for 12 h and the work-up, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to give **335** (65.2 mg, 57%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 759 mg scale gave **335** in 66% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ =8.13 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz), 7.86 (1H, dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz), 7.75–7.74 (2H, m), 5.38 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 5.16 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.2 Hz), 3.72–3.64 (2H, m), 3.10–3.04 (2H, m), 2.10 (3H, s), 1.89–1.83 (6H, m), 1.74–1.59 (7H, m), 1.52–1.29 (6H, m), 1.10–1.07 (1H, m), 0.91 ppm (3H, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =170.8, 148.1, 133.6, 133.5, 132.7, 131.2, 125.3, 88.0, 75.0, 63.5, 52.6, 44.3, 42.9, 38.7, 38.5, 37.6, 35.9, 30.0, 29.6, 27.6, 27.5, 24.4, 21.9, 21.3 ppm; IR

(CHCl₃): ν_{\max} =1726, 1543, 1363, 1244 cm⁻¹; HRMS (FAB+) calcd for C₂₄H₃₇N₂O₈S [MH]⁺ 513.2271, found 513.2261; $[\alpha]_{\text{D}}^{17}$ = -10.6 (*c* = 0.64, CHCl₃).

Azonane 343:

According to the procedure of the reaction of **334**, **335** (364 mg, 0.710 mmol) was treated with TsOH·H₂O (27.0 mg, 0.142 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) (reaction time: 12 h). After work-up, crude **339** was obtained.

339 was treated with PPh₃ (281 mg, 1.07 mmol) and DMEAD[®] (249 mg, 1.07 mmol) in toluene (70 mL) (reaction time: 1 h). After concentration, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 4:1) to give **343** (164 mg, 49%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 176 mg scale gave **343** in 64% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ =7.88 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.70–7.65 (2H, m), 7.55 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.61 (1H, s), 4.93 (1H, t, *J* = 4.3 Hz), 3.39 (1H, td, *J* = 12.5, 2.6 Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 14.8, 3.4 Hz), 3.08–3.03 (1H, m), 2.86 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 2.57 (1H, dd, *J* = 16.2, 8.2 Hz), 2.33–2.28 (1H, m), 2.23–2.18 (1H, m), 2.04–1.94 (3H, m), 1.99 (3H, s), 1.89 (1H, d, *J* = 16.5 Hz), 1.72–1.65 (6H, m), 1.52–1.50 (1H, m), 1.23–1.20 (2H, m), 0.91 ppm (3H, d, *J* = 6.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =170.1, 148.7, 143.2, 133.4, 131.1, 131.0, 130.6, 127.6, 123.7, 75.9, 56.8, 50.9, 45.3, 41.6, 39.8, 38.1, 34.3, 30.9, 28.0, 26.3, 23.4, 22.0, 21.5, 21.2 ppm; IR (CHCl₃): ν_{\max} =1716, 1549 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₄H₃₃N₂O₆S [MH]⁺ 477.2059, found 477.2064; $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ = -36.5 (*c* = 1.63, CHCl₃).

Nosylamide 328:

According to the procedure (without K₃PO₄) for the reaction of **315**, **319** (20 mg, 0.0439 mmol) was treated with methylamine (ca. 12 M in H₂O, 0.1 mL, 1.20 mmol) in EtOH (1 mL) (reaction time: 4 h). The work-up of the reaction mixture gave the crude material.

This material was treated with a saturated solution of NaHCO₃ (1 mL) and NsCl (9.7 mg, 0.0878 mmol) in THF (1 mL) (reaction time: 10 h). After the work-up, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **328** (12.9 mg, 58%) as a colorless amorphous. [Note: A more amount of **328** (252 mg, 21%) was prepared from **318** (1.13 g scale) in three steps without purification of **319**].

¹H-NMR (CDCl₃): δ =8.13–8.10 (1H, m), 7.87–7.86 (1H, m), 7.77–7.76 (2H, m), 5.39 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.91 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 3.08–3.04 (2H, m), 2.72 (1H, ddd, *J* = 15.5, 4.1, 1.4 Hz), 2.33–2.25 (4H, m), 2.10 (1H, dd, *J* = 18.0, 9.0 Hz), 1.99–1.97 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.73 (1H, dd, *J* = 14.8, 5.8 Hz), 1.58–1.56 (3H, m), 1.51 (3H, s), 1.44 (1H, dd, *J* = 12.0, 9.3 Hz), 1.34–1.33 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ =219.7, 170.0, 169.2, 148.0, 133.7, 133.4, 132.8, 131.0, 125.4, 78.7, 72.8, 52.1, 43.8, 38.6, 36.9, 35.2, 34.4, 29.5, 26.3, 24.8, 24.6, 22.8, 21.1 ppm; IR (CHCl₃): ν_{\max} =1739, 1543, 1371, 1254 cm⁻¹; HRMS (FAB+) calcd for C₂₃H₃₁N₂O₉S [MH]⁺ 511.1750, found

511.1743; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +30.6$ ($c = 0.59$, CHCl_3).

Diol **336**:

According to the procedure for the reaction of **327**, a solution of **328** (50 mg, 0.0979 mmol) in THF (1 mL) was treated with the reagent prepared from allyl bromide (59.3 mg, 0.490 mmol), aluminium powder (7.9 mg, 0.294 mmol) and indium powder (0.6 mg, 0.0049 mmol) in THF (1 mL) (reaction time: 5 h). The work-up of the reaction mixture gave crude alcohol.

A solution of crude alcohol in THF (1 mL) was treated with a solution of hexylborane prepared from 2,3-dimethyl-2-butene (41.2 mg, 0.490 mmol) and borane tetrahydrofuran complex (1 M in THF, 0.39 mL, 0.392 mmol) in THF (1 mL) (reaction time: 2 h). After treatment of the reaction mixture with $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (151 mg, 0.979 mmol) for 12 h and the work-up, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to give **336** (32.2 mg, 58%) as a colorless amorphous.

^1H -NMR (CDCl_3): δ =8.14–8.13 (1H, m), 7.86–7.85 (1H, m), 7.76–7.74 (2H, m), 5.40 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J = 11.9, 6.0$ Hz), 3.73–3.72 (1H, m), 3.67–3.66 (1H, m), 3.11–3.08 (2H, m), 2.43 (1H, t, $J = 11.9$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 2.20–2.17 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.96–1.93 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.89–1.72 (5H, m), 1.70–1.48 (7H, m), 1.47 (3H, s), 1.35–1.32 (1H, m), 1.13–1.08 ppm (1H, m); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =170.5, 170.3, 148.0, 133.7, 133.5, 132.7, 131.1, 125.2, 88.1, 81.5, 72.0, 63.2, 52.2, 44.1, 39.8, 39.6, 39.5, 37.3, 35.7, 29.6, 29.5, 27.3, 24.1, 22.9, 22.5, 21.2 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1724, 1543, 1363, 1232 cm^{-1} ; HRMS (FAB+): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S} [\text{MH}]^+$ 571.2325, found 571.2313; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -1.9$ ($c = 1.02$, CHCl_3).

Azonane **344**:

According to the procedure for the reaction of **334**, **366** (32.2 mg, 0.0583 mmol) was treated with $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.2 mg, 0.012 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) (reaction time: 2 h). After the work-up, crude **340** was obtained.

340 was treated with PPh_3 (22.9 mg, 0.0875 mmol) and DMEAD[®] (20.5 mg, 0.0875 mmol) in toluene (6 mL) (reaction time: 1 h). After concentration, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **344** (16.2 mg, 52%) as a colorless amorphous.

Physical data were accorded with those of the racemic compound.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -8.1$ ($c = 0.30$, CHCl_3).

Nosylamide **329**:

According to the procedure for the reaction of **315**, **321** (20.0 mg, 0.0389 mmol) was treated with K_3PO_4 (20.0 mg, 0.0942 mmol) and methylamine (ca. 12 M in H_2O , 0.2 mL, 2.4 mmol) in THF- H_2O (10:1, 2 mL) (reaction time: 3 h), and the work-up of the reaction mixture gave the crude material.

This material was treated with NsCl (17.2 mg, 0.0778 mmol) in THF-H₂O (10:1, 2 mL) (reaction time: 2 h). After the work-up, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **329** (18.2 mg, 83%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 164 mg and 176 mg scale gave **329** in 83% and 65% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=8.10 (1H, dd, *J* = 6.2, 3.1 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz), 7.76 (2H, dd, *J* = 5.6, 3.7 Hz), 5.36 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 5.00 (1H, t, *J* = 3.9 Hz), 3.08–2.99 (2H, m), 2.87 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.5 Hz), 2.38–2.36 (2H, m), 2.27–2.26 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.11–2.07 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.64–1.57 (4H, m), 1.48 (3H, s), 1.28–1.26 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=218.3, 169.9, 169.4, 169.0, 148.1, 133.7, 133.4, 132.8, 131.0, 125.5, 79.5, 72.7, 72.3, 52.0, 43.7, 41.6, 38.3, 30.94, 30.88, 25.2, 22.8, 22.7, 21.8, 21.04, 20.97 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1741, 1542, 1369, 1232 cm⁻¹; HRMS (FAB+) calcd for C₂₅H₃₃N₂O₁₁S [MH]⁺ 569.1805, found 569.1821; [α]_D²⁸ = -5.4 (*c* = 0.38, CHCl₃).

Diol **337**:

According to the procedure for the reaction of **327**, a solution of **329** (150 mg, 0.264 mmol) in THF (2.6 mL) was treated with the reagent prepared from allyl bromide (182 mg, 3.29 mmol), aluminium powder (42.6 mg, 1.58 mmol) and indium powder (1.5 mg, 0.0132 mmol) in THF (2.6 mL) (reaction time: 3 h). The work-up of the reaction mixture gave crude alcohol.

A solution of crude alcohol in THF (3 mL) was treated with a solution of hexylborane prepared from 2,3-dimethyl-2-butene (231 mg, 2.74 mmol) and borane tetrahydrofuran complex (0.95 M in THF, 2.3 mL, 2.19 mmol) in THF (3 mL) (reaction time: 3 h). After treatment of the reaction mixture with NaBO₃·4H₂O (406 mg, 2.64 mmol) for 24 h and the work-up, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (AcOEt) to give **337** (75.0 mg, 46%) as a colorless amorphous. [Note: When the reaction on a similar scale (176 mg) was repeated, **337** was obtained in 44% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=8.14–8.13 (1H, m), 7.86–7.85 (1H, m), 7.76–7.75 (2H, m), 5.72 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 5.53 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 5.17 (1H, dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz), 3.72 (1H, dt, *J* = 10.3, 5.8 Hz), 3.65–3.63 (1H, m), 3.12–3.08 (2H, m), 2.90 (1H, br s), 2.74 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.0 Hz), 2.33 (1H, br s), 2.10 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.95 (1H, dd, *J* = 10.8, 8.1 Hz), 1.90 (3H, s), 1.88–1.87 (3H, m), 1.82–1.78 (1H, m), 1.64–1.52 (6H, m), 1.47 (3H, s), 1.34–1.30 (1H, m), 1.07 ppm (1H, td, *J* = 13.1, 4.8 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.9, 170.6, 170.1, 148.0, 133.5, 132.7, 131.0, 125.2, 87.7, 82.3, 76.7, 70.4, 63.2, 53.9, 43.9, 43.6, 38.0, 37.3, 34.6, 29.2, 27.3, 24.1, 23.4, 22.3, 21.1, 21.0, 17.4 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1730, 1543, 1369, 1238 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₈H₄₁N₂O₁₂S [MH]⁺ 629.2380, found 629.2376; [α]_D²⁴ = -11.6 (*c* = 0.75, CHCl₃).

Azonane **345**:

According to the procedure for the reaction of **334**, **337** (85.8 mg, 0.136 mmol) was treated with

TsOH·H₂O (5.2 mg, 0.027 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) (reaction time: 12 h). After the work-up, crude **341** was obtained.

341 was treated with PPh₃ (53.5 mg, 0.204) and DMEAD[®] (47.8 mg, 0.204 mmol) in toluene (14 mL) (reaction time: 1 h). After concentration, the resultant residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **345** (37.6 mg, 46%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction (75.0 mg scale) with Amberlyst[®] 15 was tested, and **345** was obtained in 36% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.89 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz), 7.71–7.66 (2H, m), 7.56 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 5.63 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 5.46 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.94 (1H, dd, *J* = 4.9, 3.4 Hz), 3.44 (1H, td, *J* = 12.7, 3.9 Hz), 3.26 (1H, dd, *J* = 14.9, 4.0 Hz), 3.03–2.98 (1H, m), 2.83 (1H, dt, *J* = 12.9, 3.4 Hz), 2.64 (1H, dd, *J* = 15.8, 5.0 Hz), 2.51–2.49 (1H, m), 2.33–2.28 (1H, m), 2.22–2.15 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.06–2.05 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.92 (3H, s), 1.78 (1H, dt, *J* = 14.5, 4.3 Hz), 1.74–1.71 (2H, m), 1.66–1.61 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.47–1.42 ppm (1H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.1, 169.9, 169.6, 148.7, 143.1, 133.5, 131.2, 130.8, 130.7, 127.3, 123.8, 81.3, 76.0, 73.0, 57.1, 50.4, 44.8, 43.2, 35.76, 35.73, 29.9, 28.2, 22.4, 22.0, 21.34, 21.28, 21.1, 20.8 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1732, 1549, 1373, 1240 cm⁻¹; HRMS (FAB+) calcd for C₂₈H₃₇N₂O₁₀S [MH]⁺ 593.2169, found 593.2183; [α]_D²²= −34.0 (*c* = 0.98, CHCl₃).

Diol **348**:

To a solution of **342** (15.0 mg, 0.0315 mmol) in MeOH-H₂O (10:1, 1 mL) was added KOH (17.7 mg, 0.315 mmol), and the mixture was heated for 24 h at 50 °C. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with CHCl₃. The organic layer was dried with Na₂SO₄, and removal of the solvent under reduced pressure gave crude alcohol **346**.

After the crude material of **346** was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), activated MS4A (30.0 mg), V(O)(acac)₂ (1.7 mg, 0.00630 mmol) and *t*BuOOH (5.5 M in decane, 0.013 mL, 0.158 mmol) were added to this solution at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the room temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of Na₂S₂O₃ and filtered through Celite[®]. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂, and the organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure gave crude epoxide **347**.

After the crude material of **347** was dissolved in MeCN (1 mL), PhSH (6.9 mg, 0.0630 mmol) and K₂CO₃ (8.7 mg, 0.0630 mmol) were added to this solution at room temperature, and the mixture was stirred for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CHCl₃. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (CHCl₃/MeOH, 1:2) to give **348** (6.6 mg, 79%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 136 mg scale gave **348** in 84% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=4.01 (1H, br s), 3.68 (1H, br s), 3.61 (1H, s), 3.16 (1H, br s), 2.66–2.63 (2H,

m), 2.52–2.51 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 21.7, 8.9$ Hz), 2.33 (1H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.11 (1H, br s), 2.04 (1H, br s), 1.93–1.91 (1H, m), 1.77–1.67 (5H, m), 1.54–1.46 (5H, m), 1.22 (1H, td, $J = 13.1, 4.9$ Hz), 1.01 (1H, td, $J = 13.2, 3.8$ Hz), 0.91 ppm (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ =79.7, 78.0, 75.2, 52.6, 51.1, 45.8, 39.9, 39.3, 36.3, 32.1, 27.3, 22.2, 21.4, 21.1, 20.6, 20.0 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =2951, 2360 cm^{-1} ; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{MH}]^+$ 266.2120, found 266.2134; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -3.2$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

(–)-8-Deoxyserratinine:

To a stirred solution of **348** (10.0 mg, 0.0377 mmol) in DMSO (0.5 mL) was added 2-iodoxybenzoic acid (IBX, 52.8 mg, 0.0754 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with hexane-AcOEt (1:1). The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 50:1) to give (–)-8-deoxyserratinine (7.4 mg, 75%) as a white solid. [Note: The reaction on 6.6 mg scale gave (–)-8-deoxyserratinine in 43% yield. An experimental error could not be ignored due to the reaction on small scale. For instance, loss in the extraction or purification step was possible because 8-deoxyserratinine was a highly polar compound.]

^1H -NMR (CD_3OD): δ =3.51 (1H, s), 2.95 (1H, dt, $J = 12.0, 9.3$ Hz), 2.86 (1H, td, $J = 10.6, 4.9$ Hz), 2.70 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.65 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.6, 1.4$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 18.7, 11.2$ Hz), 2.35–2.31 (2H, m), 2.15–2.12 (1H, m), 2.02–2.00 (2H, m), 1.89–1.79 (4H, m), 1.62–1.54 (3H, m), 1.35–1.31 (3H, m), 1.13–1.11 (1H, m), 0.91 ppm (3H, d, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C -NMR (CD_3OD): δ =218.1, 78.8, 74.5, 53.4, 51.2, 45.9, 39.9, 39.0, 34.1, 33.0, 25.8, 22.8, 22.5, 21.8, 21.5, 21.0 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =3622, 3448, 2950, 2925, 1734, 1458 cm^{-1} ; HRMS (DART+) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{MH}]^+$ 264.1964, found 264.1943; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -10.2$ ($c = 0.58$, EtOH).

Epoxydation of **343** (Synthesis of epoxide **350**):

To a stirred solution of **343** (13.9 mg, 0.0282 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added *m*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA, 75 %, 13.0 mg, 0.0564 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and a saturated solution of NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **350** (8.0 mg, 58%, the second elute) and **349** (2.4 mg, 13%, the first elute) as a colorless amorphous, respectively. [Note: The reaction on 111 mg scale gave **350** and **349** in 56% and 11% yield, respectively.]

Epoxide **350**:

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.90 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.73–7.68 (2H, m), 7.58 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.86–4.84 (1H, m), 3.54 (1H, s), 3.33–3.30 (2H, m), 3.14–3.07 (1H, m), 3.01 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 2.79 (1H, t, *J* = 13.8 Hz), 2.16–2.12 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.05–2.01 (2H, m), 1.86–1.46 (11H, m), 1.17 (1H, q, *J* = 12.1 Hz), 0.88 ppm (3H, d, *J* = 5.8 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.7, 148.6, 133.6, 131.3, 131.1, 130.5, 123.8, 80.6, 69.7, 62.0, 51.1, 48.9, 46.8, 43.5, 42.3, 36.3, 36.0, 34.4, 29.8, 26.1, 25.6, 22.0, 21.3, 21.1 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1728, 1549, 1373, 1250 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₄H₃₃N₂O₇S [MH]⁺ 493.2008, found 493.2009; [α]_D¹⁹ = -24.1 (*c* = 1.28, CHCl₃).

Epoxide 349:

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.90 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.70–7.65 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.16 (1H, s), 3.53–3.49 (1H, m), 3.38 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 3.28–3.26 (1H, m), 3.18–3.16 (2H, m), 2.17–2.11 (3H, m), 2.01 (3H, s), 1.99–1.97 (2H, m), 1.80–1.66 (9H, m), 1.45 (1H, dd, *J* = 15.6, 4.3 Hz), 1.33–1.32 (1H, m), 1.00 ppm (3H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=169.8, 148.8, 133.4, 131.4, 131.2, 130.5, 123.9, 74.9, 68.0, 63.7, 51.8, 48.7, 46.9, 36.2, 36.0, 32.7, 28.3, 25.6, 24.2, 23.5, 22.7, 21.6, 20.5 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=1730, 1549, 1373, 1248 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₄H₃₃N₂O₇S [MH]⁺ 493.2008, found 493.2009; [α]_D¹⁸ = -24.6 (*c* 0.75, CHCl₃).

Allyl alcohol 351:

To a stirred solution of **350** (8.4 mg, 0.0171 mmol) in THF-H₂O (10:1, 2 mL) was added TsOH·H₂O (3.3 mg, 0.0171 mmol), and the mixture was refluxed for 5 h. After cooling, the reaction mixture was quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:2) to give **351** (6.3 mg, 75%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 64.1 mg gave **351** in 56% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.83 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz), 7.70–7.67 (2H, m), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz), 5.87 (1H, ddd, *J* = 12.0, 4.8, 1.4 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 5.05 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 3.93 (1H, ddd, *J* = 14.3, 4.3, 2.5 Hz), 3.50 (1H, t, *J* = 12.3 Hz), 2.97 (1H, qd, *J* = 12.0, 4.6 Hz), 2.73 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 2.67 (1H, ddd, *J* = 14.4, 11.7, 3.1 Hz), 2.40 (1H, dt, *J* = 14.1, 6.9 Hz), 2.37–2.34 (1H, m), 2.10–2.05 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.80–1.73 (3H, m), 1.69–1.52 (5H, m), 1.48 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 1.42 (1H, dt, *J* = 13.1, 12.2 Hz), 1.34 (1H, dt, *J* = 12.2, 10.8 Hz), 0.91 ppm (3H, d, *J* = 6.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=170.3, 150.7, 148.7, 133.4, 131.9, 131.4, 129.8, 125.1, 124.0, 80.0, 72.8, 55.3, 53.4, 52.1, 45.0, 39.3, 39.2, 38.9, 36.7, 31.0, 29.7, 24.6, 22.1, 21.6 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=3602, 1732, 1547, 1373, 1248 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₂₄H₃₂N₂O₇SN_a [MNa]⁺ 515.1828, found 515.1824; [α]_D²¹ = +40.7 (*c* = 1.21, CHCl₃).

Diol 352:

To a stirred solution of **351** (35.9 mg, 0.0729 mmol) in MeCN (1 mL) were added PhSH (16.1 mg, 0.146 mmol) and K₂CO₃ (20.2 mg, 0.146 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 h at the same temperature. Water (1 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O, 63.6 mg, 0.292 mmol) were added to the reaction mixture, and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. Successively, KOH (81.8 mg, 1.46 mmol) and MeOH (3 mL) was added at 50 °C, and the mixture was stirred for 12 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:1) to give **352** (12.7 mg, 48%) as a colorless amorphous. [Note: The reaction on 6.3 mg gave **352** in 58% yield.]

¹H-NMR (CDCl₃): δ=5.66 (0.45H, dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz), 5.54 (0.55H, dd, *J* = 12.2, 3.1 Hz), 4.59 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 4.01–3.77 (3H, m), 2.99–2.95 (1H, m), 2.53 (1.55H, m), 2.40 (0.45H, dd, *J* = 14.3, 6.7 Hz), 2.27–2.23 (1H, m), 2.19–2.16 (1H, m), 2.06 (1H, br s), 1.93–1.36 (12H, m), 1.48 (4.95H, s), 1.46 (4.05H, s), 0.96 and 0.95 ppm (total 3H, both d, *J* = 6.0 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=155.9, 155.6, 152.1, 151.2, 126.4, 125.7, 79.4, 79.3, 76.3, 76.0, 73.2, 72.9, 55.7, 55.2, 53.7, 53.4, 51.7, 51.2, 42.8, 42.7, 42.3, 42.2, 41.9, 41.4, 38.0, 37.8, 37.7, 37.1, 29.5, 28.9, 28.5, 28.4, 27.8, 27.2, 26.1, 24.6, 23.4, 23.1 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=3602, 3431, 1678, 1367, 1161 cm⁻¹; HRMS (FAB⁺): calcd for C₂₁H₃₅NO₄Na [MNa]⁺ 388.2464, found 388.2457; [α]_D¹⁹ = +68.3 (*c* = 0.85, CHCl₃).

(-)-Lycopoclavamine A:

To a stirred solution of **352** (12.7 mg, 0.0347 mmol) in DMSO (1 mL) was added IBX (48.6 mg, 0.174 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄, and removal of the solvent under reduced pressure gave crude diketone **353**.

After this crude material was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), trifluoroacetic acid (TFA, 0.25 mL) was added to this solution at room temperature, and the mixture was stirred for 48 h at the same temperature. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by amino-silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd., CHROMATOREX[®] NH-DM1020) chromatography (CHCl₃/MeOH, 40:1) to give (-)-lycopoclavamine A (7.7 mg, 85%) as a colorless amorphous.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=6.92 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz), 3.74 (1H, td, *J* = 14.0, 4.4 Hz), 3.51 (1H, ddd, *J* = 15.4, 12.3, 4.7 Hz), 2.93 (1H, dd, *J* = 15.4, 6.7 Hz), 2.79 (1H, ddd, *J* = 19.5, 12.2, 6.6 Hz), 2.72 (1H, dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 17.8, 6.6 Hz), 2.33–2.23 (2H, m), 2.17 (1H, br s), 2.15–2.07 (2H, m), 1.91 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 1.91 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 1.73–1.64 (2H, m), 1.58–1.56 (1H, m), 1.52–1.49 (1H, m), 1.35 (1H, dt, *J* = 12.7, 2.3 Hz), 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.55 ppm (1H, dt, *J* = 13.7, 12.4 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=206.6, 141.3, 136.1, 84.9, 53.3, 46.5, 45.9,

43.1, 42.8, 40.4, 37.2, 30.3, 29.7, 27.2, 22.9, 22.2 ppm; IR (CHCl₃): ν_{\max} =3573, 1716, 1641 cm⁻¹; HRMS (FAB+): calcd for C₁₆H₂₄NO₂ [MH]⁺ 262.1807, found 262.1812; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = -56.5 (*c* = 0.58, CHCl₃).

Below compounds were synthesized from **344** according to the same procedures as the racemic synthesis. Each optical rotation data is shown.

276

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ = +0.1 (*c* = 0.56, CHCl₃).

275

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ = -18.8 (*c* = 0.53, CHCl₃).

277

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$ = +26.4 (*c* = 0.19, CHCl₃).

(-)-Serratine

$[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ = -7.9 (*c* = 0.073, EtOH).

279

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ = +71.1 (*c* = 0.28, CHCl₃).

280

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ = +24.1 (*c* = 0.31, CHCl₃).

(-)-lycopoclavamine B

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = -14.0 (*c* = 0.087, CHCl₃).

Epoxide 357:

To a stirred suspension of **345** (16.1 mg, 0.0272 mmol), Shi's epoxidation catalyst (7.0 mg, 0.0272 mmol), NaHCO₃ (22.9 mg, 0.272 mmol) and a solution of disodium dihydrogen ethylenediaminetetraacetate (Na₂(EDTA), 4 × 10⁻⁴ M, 0.5 mL) in MeCN (0.5 mL) was added Oxone[®] (50.2 mg, 0.0816 mmol) at the room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a 10% solution of Na₂S₂O₃ and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/AcOEt, 1:5) to give **357** (9.1 mg, 55%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =7.91 (1H, dd, J = 7.9, 1.4 Hz), 7.72 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.68 (1H, td, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.02 (1H, dd, J = 12.5, 4.3 Hz), 3.59 (1H, s), 3.31–3.24 (2H, m), 3.16–3.11 (1H, br), 3.06 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.72 (1H, ddd, J = 16.2, 11.9, 2.1 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 12.0, 4.5 Hz), 2.33 (1H, t, J = 12.2 Hz), 2.14 (3H, s), 2.09–1.98 (3H, m), 2.07 (3H, s), 1.91–1.90 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.76–1.65 (5H, m), 1.52 ppm (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ =170.3, 170.1, 169.9, 148.7, 133.7, 131.3, 131.1, 130.7, 123.9, 82.0, 80.2, 75.7, 68.9, 61.7, 51.1, 50.9, 47.3, 45.5, 35.8, 35.7, 31.0, 29.7, 26.0, 25.8, 22.3, 21.2, 21.1, 18.2 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1736, 1549, 1371, 1238 cm^{-1} ; HRMS (FAB+): calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 609.2118, found 609.2135; $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ = -41.8 (c = 0.61, CHCl_3).

Alcohol 358:

To a solution of **357** (9.1 mg, 0.0149 mmol) in MeCN (1 mL) were added PhSH (3.3 mg, 0.0298 mmol) and K_2CO_3 (4.1 mg, 0.0298 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CHCl_3 . The organic layer was washed with brine, and dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 1:1) to give **358** (5.7 mg, 90%) as a colorless amorphous.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =5.22 (1H, s), 4.86 (1H, s), 3.70 (1H, br s), 3.07–3.04 (2H, m), 2.71–2.65 (4H, m), 2.36 (1H, td, J = 11.6, 2.5 Hz), 2.13–2.03 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.96 (1H, dd, J = 16.5, 3.1 Hz), 1.93–1.91 (1H, m), 1.64–1.60 (4H, m), 1.52–1.50 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.21 ppm (1H, td, J = 13.2, 3.9 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ =169.5, 169.1, 168.8, 80.0, 78.5, 78.3, 75.8, 72.5, 52.3, 50.6, 45.4, 40.5, 38.1, 30.2, 30.1, 23.1, 22.6, 21.6, 21.5, 21.0, 20.8, 20.6 ppm; IR (CHCl_3): ν_{max} =1734, 1371, 1234 cm^{-1} ; HRMS (FAB+): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ $[\text{MH}]^+$ 424.2355, found 424.2340; $[\alpha]_{\text{D}}^{18}$ = -9.9 (c = 0.47, CHCl_3).

(-)-Serratanidine:

To a stirred solution of **358** (5.7 mg, 0.0135 mmol) in DMSO (0.5 mL) was added IBX (7.6 mg, 0.0270 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and extracted with Et_2O . The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure gave crude ketone **359**.

After **359** was dissolved in MeOH- H_2O (10:1, 1 mL), KOH (7.6 mg, 0.135 mmol) was added to the solution at room temperature, and the mixture was heated for 1 h at 50 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with CHCl_3 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by silica

gel chromatography (CHCl₃/MeOH, 10:1) to give (–)-serratanidine (2.5 mg, 63%) as a colorless solid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ=4.05 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.4 Hz), 3.59 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 3.15–3.14 (1H, m), 3.07–3.05 (1H, m), 2.91 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 2.66 (1H, br t, *J* = 12.0 Hz), 2.56 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 2.48 (2H, br d, *J* = 5.7 Hz), 2.22 (1H, dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz), 2.13–2.09 (1H, m), 1.91–1.85 (4H, m), 1.77–1.73 (1H, m), 1.70 (1H, d, *J* = 13.9 Hz), 1.64 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 1.37 (1H, td, *J* = 14.0, 3.6 Hz), 1.19 ppm (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ=217.5, 79.1, 75.9, 74.9, 72.4, 50.0, 46.9, 45.7, 43.4, 42.6, 39.9, 37.9, 31.0, 22.6, 19.5, 19.3 ppm; IR (CHCl₃): ν_{max}=3593, 3398, 1736 cm^{–1}; HRMS (DART+): calcd for C₁₆H₂₆NO₄ [MH]⁺ 296.1862, found 296.1883; [α]_D²⁰ = –34.7 (*c* = 0.17, CHCl₃).