

博士論文

リゼルグ酸の合成研究

菅野 廉太郎

Abbreviations

Ac	acetyl	Et	ethyl
aq	aqueous	evap.	evaporation
Ar	aryl	HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
Ax	auxiliary		
Bn	benzyl	HMPA	hexamethylphosphoric triamide
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl	HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
Bu	butyl		
Bz	benzoyl	HPLC	high performance liquid chromatography
<i>ca.</i>	circa		
calcd	calculated	HRMS	high resolution mass spectra
Cbz	benzyloxycarbonyl	<i>i</i>	iso
CSA	(<i>S</i>)-(+)-10-camphorsulfonic acid	IR	infrared
		LDA	lithium diisopropylamide
DART	direct analysis on real time	LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	liq	liquid
		Ln	ligand
DEAD	diethyl azodicarboxylate	<i>m</i>	meta
decomp.	decomposed, decomposition	M	molar
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate	<i>m</i> CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid
DIBAL	diisobutylaluminium hydride	Me	methyl
DMAD	dimethyl acetylenedicarboxylate	mp	melting point
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine	MS	molecular sieves
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	Ms	mesyl, methanesulfonyl
DMP	Dess-Martin Periodinane	<i>n</i>	normal
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea	N	normality
DMSO	dimethyl sulfoxide	NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)-propane	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
		NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
dr	diastereomeric ratio	NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
ee	enantiomeric excess	NMR	nuclear magnetic resonance
<i>ent</i> -	enantiomer-	nOe	nuclear Overhauser effect
eq.	equivalent(s)	<i>p</i>	para
ESI	electrospray ionization	Pd/C	palladium on carbon

PEG	polyethylene glycol	<i>t</i>	tertiary
PG	protective group	TBAF	tetra- <i>n</i> -butyl ammonium fluoride
Ph	phenyl	TBAI	tetra- <i>n</i> -butyl ammonium iodide
pH	potential hydrogen	TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
Piv	pivaloyl	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
PMP	4-methoxyphenyl	temp.	temperature
<i>p</i> -Ns	4-nitrobenzenesulfonyl	Tf	trifluoromethanesulfonyl
PPTS	pyridinium- <i>p</i> -toluenesulfonate	TFA	trifluoroacetic acid
Pr	propyl	THF	tetrahydrofuran
psi	pounds per square inch	TIPS	triisopropylsilyl
Py	pyridine	TLC	thin layer chromatography
quant.	quantitative	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> - tetramethylethylenediamine
R	alkyl	TMS	trimethylsilyl
RCM	ring closing metathesis	Ts	tosyl, <i>p</i> -toluenesulfonyl
rt	room temperature	wt.	weight
<i>s</i>	secondary	xs.	excess
SM	starting material		

目次

Abbreviations

第 1 章 序論

1-1 背景	2
1-2 生合成経路	4
1-3 生物活性と薬理活性	6
1-4 過去の合成例	10
1-5 近年の合成経路における課題	23
1-6 本学修士課程での合成研究	24
1-7 本研究の目的	26

第 2 章 合成研究

2-1 三員環の開環反応による側鎖の導入と D 環構築の検討	29
2-2 新規合成戦略に基づいた C 環構築の検討	36
2-3 鍵反応に用いる環化反応前駆体の最適化の検討	43
2-4 環化反応前駆体である <i>trans</i> -アジリジン誘導体の改良合成	60
2-5 四環性骨格の構築とリゼルグ酸への変換	77
2-6 天然のリゼルグ酸の合成	83
2-7 総括	85
2-8 本研究のもたらす可能性	87

Experimental Section	89
----------------------	----

Spectral Data	127
---------------	-----

References	179
------------	-----

謝辞	184
----	-----

第 1 章

序論

1-1 背景¹

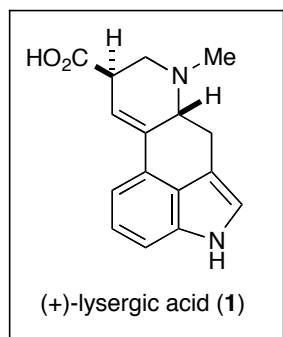


Figure 1. Structure of (+)-lysergic acid

菌類は優れた生理活性物質を生産する生物資源として注目を集めている。そのうちの一つである麦角菌が産生するアミド、ペプチド類は麦角アルカロイドと総称され、多彩な生物活性を示すことが知られている。麦角菌 (*Claviceps purpurea*) は子囊菌の一種であり、ライ麦などのイネ科の植物に寄生し、麦角 (ergot) と呼ばれる菌核を生じる。麦角と人間との関わりは古く中世にまで遡り、当時のヨーロッパでは人間や家畜が麦角に汚染された食物や牧草を摂取することによる麦角中毒がしばしば流行した。とりわけ人間の中毒症状は、致死性の高い痙攣性の症状や四肢の壊疽による黒変、脱落を伴う壊疽性の症状であった。その一方で、中世より以前に麦角は陣痛促進薬として産科領域で利用されてきた。

上述のように人間との関わりの深い麦角であるが、麦角の成分が研究され、実際に麦角アルカロイドが抽出単離されるようになったのは 19 世紀後半以降のことである。麦角アルカロイドは一般的に 3 種類以上のアミノ酸の集まったペプチド型アルカロイドであり、その構造決定は麦角アルカロイドの加水分解により得られた断片を検出することによって行われた。これら麦角アルカロイドに共通して含まれているのがリゼルグ酸 (1) である (Figure 1)。リゼルグ酸自体の単離²は 1934 年に Craig らによって、構造決定³は 1954 年に Stoll らによってそれぞれ行われ、リゼルグ酸がインドール部位と二つの不斉炭素を含むテトラヒドロピリジン部位とが結合した四環性縮環骨格 (エルゴリン骨格) を有していること、リゼルグ酸のカルボン酸部位とペプチドのアミン末端とが縮合して種々の麦角アルカロイドを形成していることが分かった。その例として、エ

エルゴタミン (2) は、リゼルグ酸とアラニン、フェニルアラニン、プロリンの 3 つのアミノ酸から成る環状ペプチドとが縮合したアミド誘導体であり、エルゴメトリン (3) は、リゼルグ酸とプロパノールアミンとのアミド誘導体である (Figure 2)。

麦角アルカロイド類の生物活性の多彩さゆえに、その評価は現在に至るまで盛んに行われてきた。エルゴタミンは交感神経の遮断作用を有し、子宮平滑筋の収縮や瞳孔の収縮、血圧降下などを示す。臨床適用としては甲状腺ホルモン拮抗薬や偏頭痛薬として広く用いられている。エルゴメトリンは子宮筋収縮作用を有しており、陣痛促進や分娩後の出血抑制薬として臨床応用されている。リゼルグ酸のジエチルアミド (LSD, 4) は研究途上において人工的に合成されたアミド誘導体であり、偶然の機会から精神病様の症状を引き起こす作用があることが発見された。一時期精神病治療薬としての応用が図られたが、強力な催幻覚や激しい精神分裂症状をもたらすことなどが分かり、現在では WHO によって麻薬に指定され、一般の使用は禁止されている。

主要な麦角アルカロイドは、すべて左旋性のリゼルグ酸のアミド誘導体を基本構造としている。リゼルグ酸はカルボニル α 位の異性化により比較的容易に右旋性のイソリゼルグ酸 (5) に変換され、イソリゼルグ酸のアミド誘導体がもはや薬理活性を示さない点は興味深い。

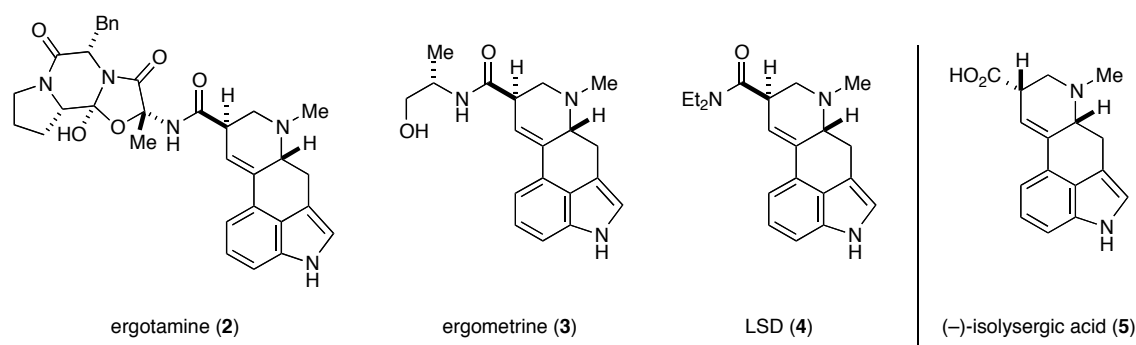


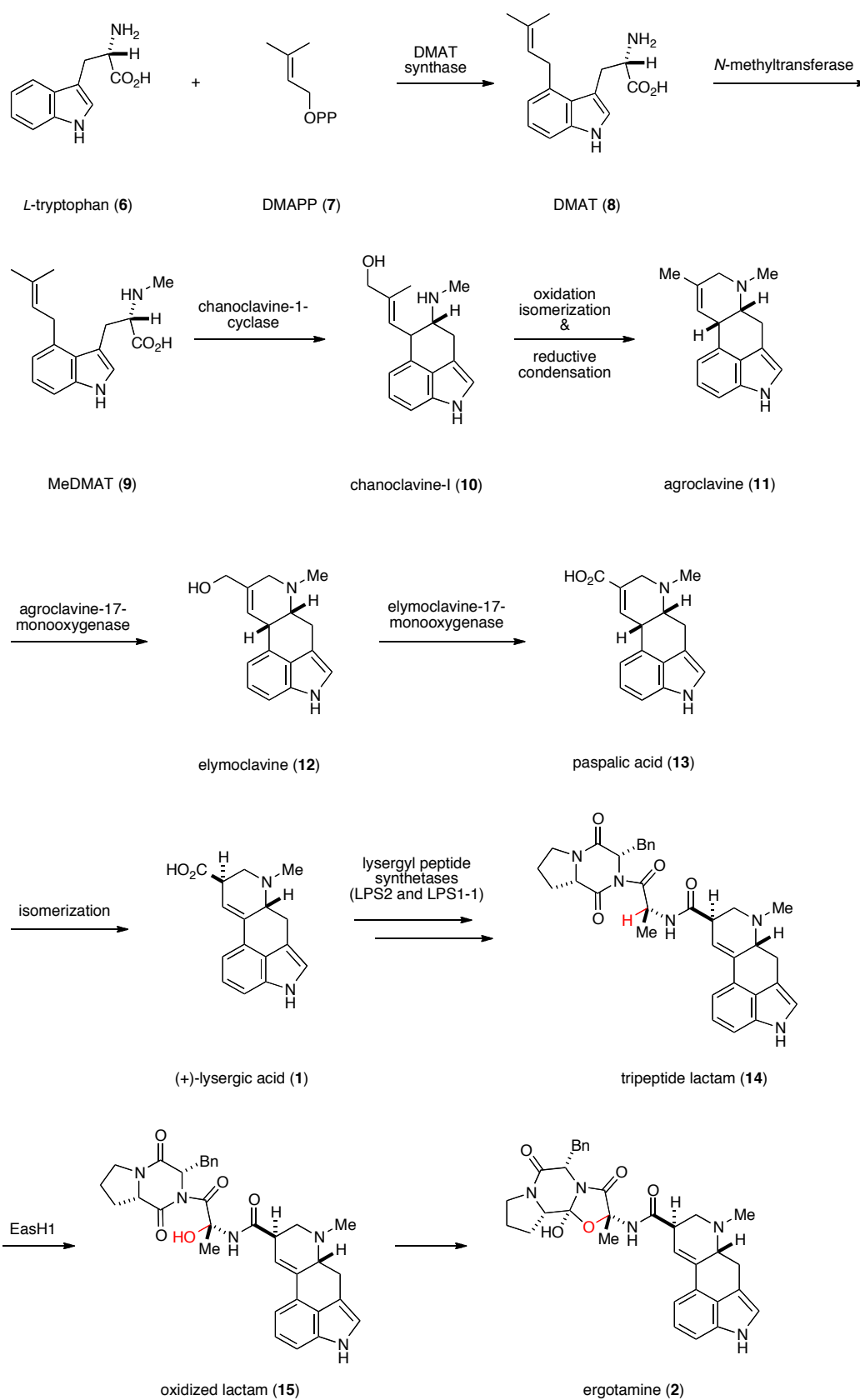
Figure 2. A variety of ergot alkaloids and their derivatives

1-2 生合成経路⁴

リゼルグ酸 (1) とその誘導体の一つであるエルゴタミン (2) の生合成経路の概要について以下に示す (Scheme 1)。種々の酵素実験および前駆体投与実験から、*L*-トリプトファン (6) が生合成経路の出発物質であることが知られている。まず、*L*-トリプトファン (6) とテルペノイドの生合成中間体であるジメチルアリルニリン酸 (DMAPP, 7) とが DMAT synthase を触媒として縮合することで、インドール 4 位がプレニル化されたジメチルアリルトリプトファン (DMAT, 8) が生成する。次に、*N*-methyltransferase により窒素原子がメチル化されて MeDMAT (9) へと変換される。この段階において、リゼルグ酸の有する全ての炭素原子の導入が完了している。続いて、MeDMAT (9) が chanoclavine-1-cyclase により脱炭酸を起こしつつ、酸化的に C 環が形成され、chanoclavine- I (10) へと変換される。その後、酸化反応と二重結合の異性化、還元的な環形成による D 環の形成を経てエルゴリン骨格を備えた agroclavine (11) が生成する。続いて、agroclavine (11) のアリル位のメチル基が P-450 関連の酸化酵素である agroclavine-17-monooxygenase により酸化を受けることで、elymoclavine (12) が生成する。さらに、elymoclavine (12) が elymoclavine-17-monooxygenase により更なる酸化を受けて、paspalic acid (13) へと変換される。paspalic acid はリゼルグ酸の二重結合の位置異性体であり、生体内で自発的に異性化しリゼルグ酸となる。種々の麦角アルカロイドは、リゼルグ酸のカルボン酸部位とペプチドのアミン末端とが縮合することで生合成されるとされている。中でもエルゴタミンは、導入されたペプチド部位が酸化を受ける点で他の麦角アルカロイドと異なっている。

以下、エルゴタミンの生合成経路についてさらに述べる。まず、リゼルグ酸とアラニン、フェニルアラニン、プロリンの 3 つのアミノ酸から成る環状ペプチドとが LPS2 および LPS1-1 の二つの酵素反応により縮合し、ラクタム (14) を与える。次にラクタムの赤で示した炭素-水素結合が EasH1 により酸化を受けてラクタム (15) となり、水酸基が近傍のアミドに環化することでエルゴタミンが生合成されることが考えられている。

Scheme 1. Biosynthetic pathways of lysergic acid and ergotamine



1-3 生物活性と薬理活性⁵

前述の通り、リゼルグ酸を中心骨格とする麦角アルカロイドおよびその誘導体は多彩な生物活性、薬理活性を有していることが知られている。それらは主に6つあり、末梢の平滑筋への直接的な作用として(1)血管収縮、(2)子宮収縮、神経伝達物質を介した作用として(3)アドレナリン阻害、(4)セロトニン拮抗、中枢神経系への興奮作用として(5)嘔吐や高血糖、抑制作用として(6)徐脈や血管運動の阻害など、に分けられる (Figure 3)。

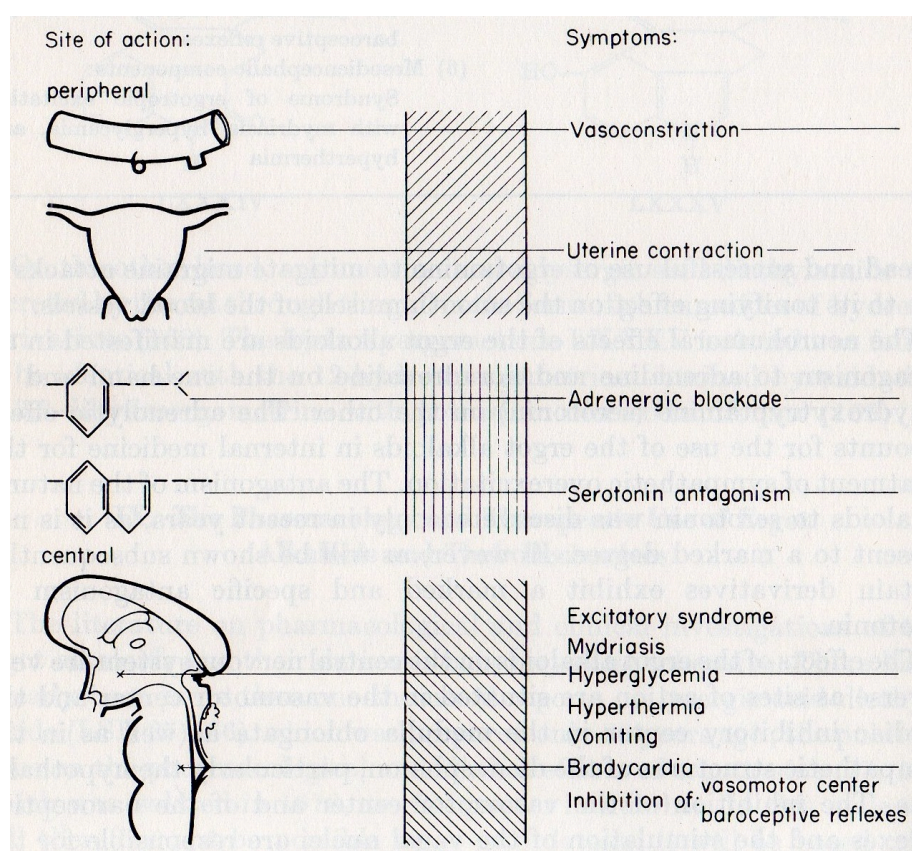


Figure 3. Activity spectra of ergot alkaloids

(Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L. Ed.; Academic Press: New York, 1965, Vol. 8, Chapter 21. The Ergot alkaloids, pp 774. より転載)

また麦角アルカロイドおよびその誘導体の生物活性と薬理活性は、以下の 5 つの矢印で示した位置の構造によって大きく変化することが知られている。具体的には、1 位の窒素原子上の置換基、2 位の置換基、6 位の窒素原子上の置換基、9,10 位の二重結合の有無、そして結合しているペプチド鎖である (Figure 4)。

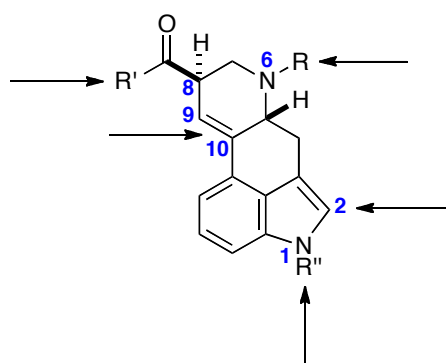


Figure 4. Structural diversity of ergot alkaloids

相対的な投与量を縦座標に、先程の生物活性と薬理活性のスペクトル (1) から (6) を左から右へ横座標にプロットし、構造が異なる化合物間で比較したものが以下の図である (Figure 5)。ペプチド部位の構造の違い、9,10 位の二重結合の有無によって化合物の活性スペクトルが大きく変化しているのが分かる。エルゴタミン (2) は幅広い活性スペクトルを有している。エルゴメトリン (3) は、子宮平滑筋への作用が顕著である一方、アドレナリン阻害作用と中枢神経系への抑制作用は弱い。エルゴタミンの 9,10 位の二重結合を還元した 9,10-ジヒドロエルゴタミン (16) のスペクトルはエルゴタミンのそれとは大きく異なり、血管収縮や子宮収縮作用が減じられる一方で、アドレナリン阻害作用と中枢神経系への抑制作用が強くなっている。リゼルグ酸のジエチルアミド (LSD, 4) は、エルゴメトリンと比較すると子宮収縮作用が大きく減じられているが、セロトニン拮抗作用や中枢神経系への興奮作用は維持されている。これにより、多幸感や精神異常性の発現がもたらされると言われている。

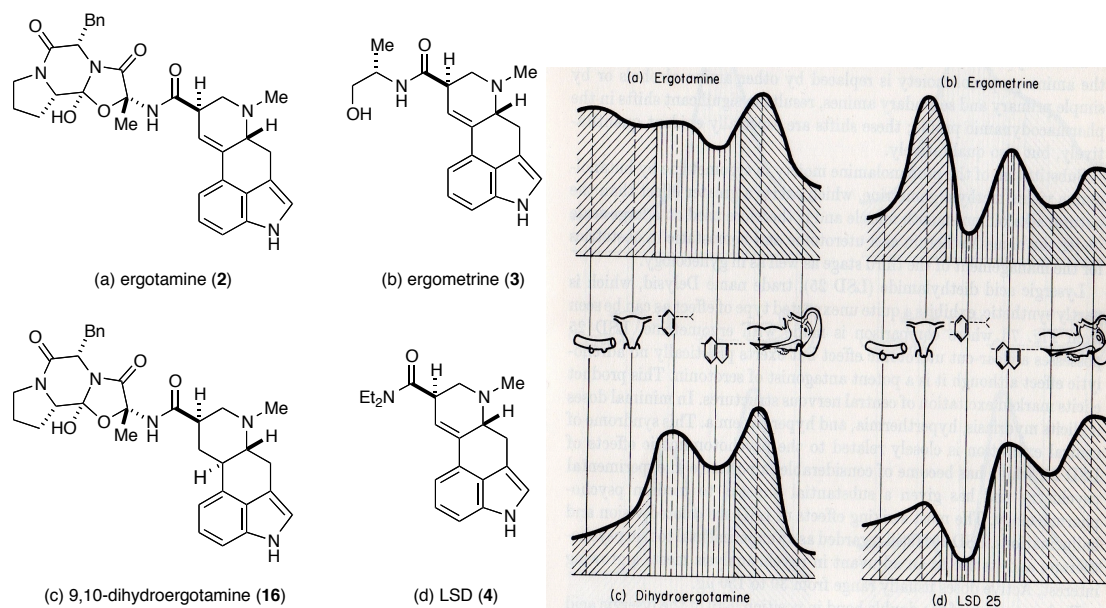


Figure 5. Comprehensive diagrams showing quantitative differences of activity of various ergot alkaloids

(右図: Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L. Ed.; Academic Press: New York, 1965, Vol. 8, Chapter 21. The Ergot alkaloids, pp 775. より転載)

また 1 位の窒素原子や 2 位に置換基を導入すると薬理活性が大きく変化し、作用部位への特異性が向上する例が多い (Figure 6)。2-Br-LSD (17) は LSD と同等のセロトニン拮抗作用を示すが、その他の作用はほとんど現れなくなる。2-Br-エルゴタミン (18) はアドレナリン阻害作用が顕著に現れる一方で、末梢への作用が大幅に減じられる。2 位の臭素化と 9,10 位の二重結合の還元を行った 2-Br-9,10-デヒドロハイデルジン (19) はアドレナリン阻害作用や中枢神経系への抑制作用が顕著になっている。1 位の窒素原子のメチル化によりセロトニン拮抗作用が大幅に向上することが知られており、1-メチルリゼルグ酸のブタノールアミド (23) も同様の挙動を示している。

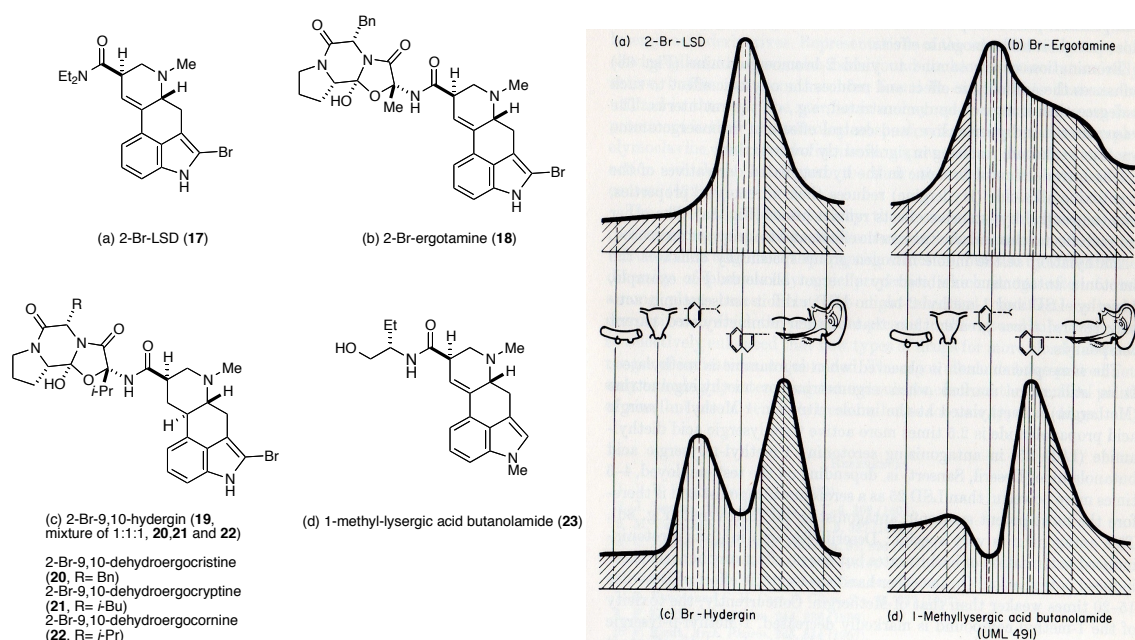


Figure 6. Comprehensive diagrams showing the activity of ergot substances made by substitutions in the indole nucleus

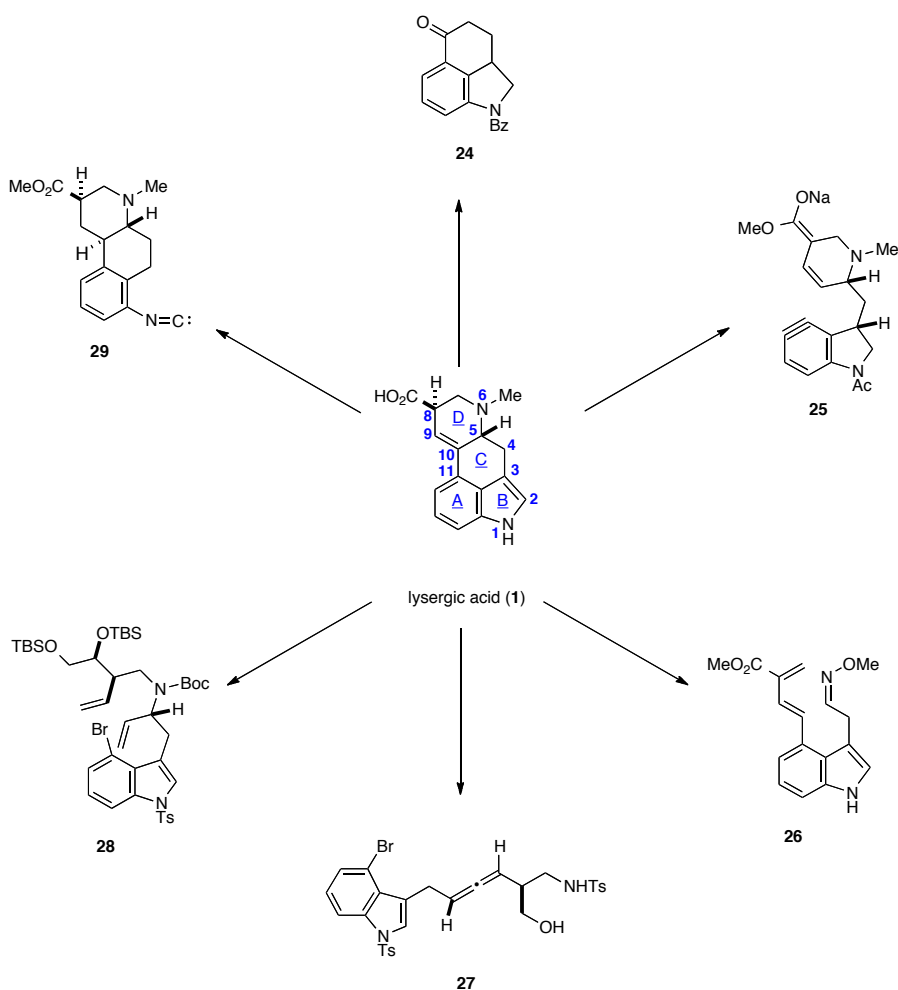
(右図: Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L. Ed.; Academic Press: New York, 1965, Vol. 8, Chapter 21. The Ergot alkaloids, pp 777. より転載)

このように、ペプチドの種類やリゼルグ酸の四環性骨格部位への修飾により活性スペクトルが大きく変化する点は、麦角アルカロイドが「薬理活性化合物の宝庫」と言われている所以である。

1-4 過去の合成例

リゼルグ酸 (**1**) の四環性骨格 (エルゴリン骨格) の構築法は現在までに多くの報告がなされている⁶⁻²¹。それらを、形成する炭素-炭素結合の位置の違いにより分類した (Scheme 2)。三環性ケトン **24** から D 環を構築する合成経路 (Woodward)、ベンザイン **25** を経由して C 環を構築する合成経路 (Julia)、**26** のジエンとオキシムエーテル部位でのイミノ Diels-Alder 反応 (Oppolzer)、アレン **27** に対してパラジウム触媒を用いたアミノパラデーション (大野、藤井) により C, D 環を一挙に構築する合成経路、ジエン **28** の閉環メタセシス反応により C 環を構築した後分子内 Heck 反応により D 環を構築する合成経路、イソニトリル **29** を足掛かりとして合成の終盤に B 環を構築する合成経路 (Haeffliger) の 5 つを紹介する。

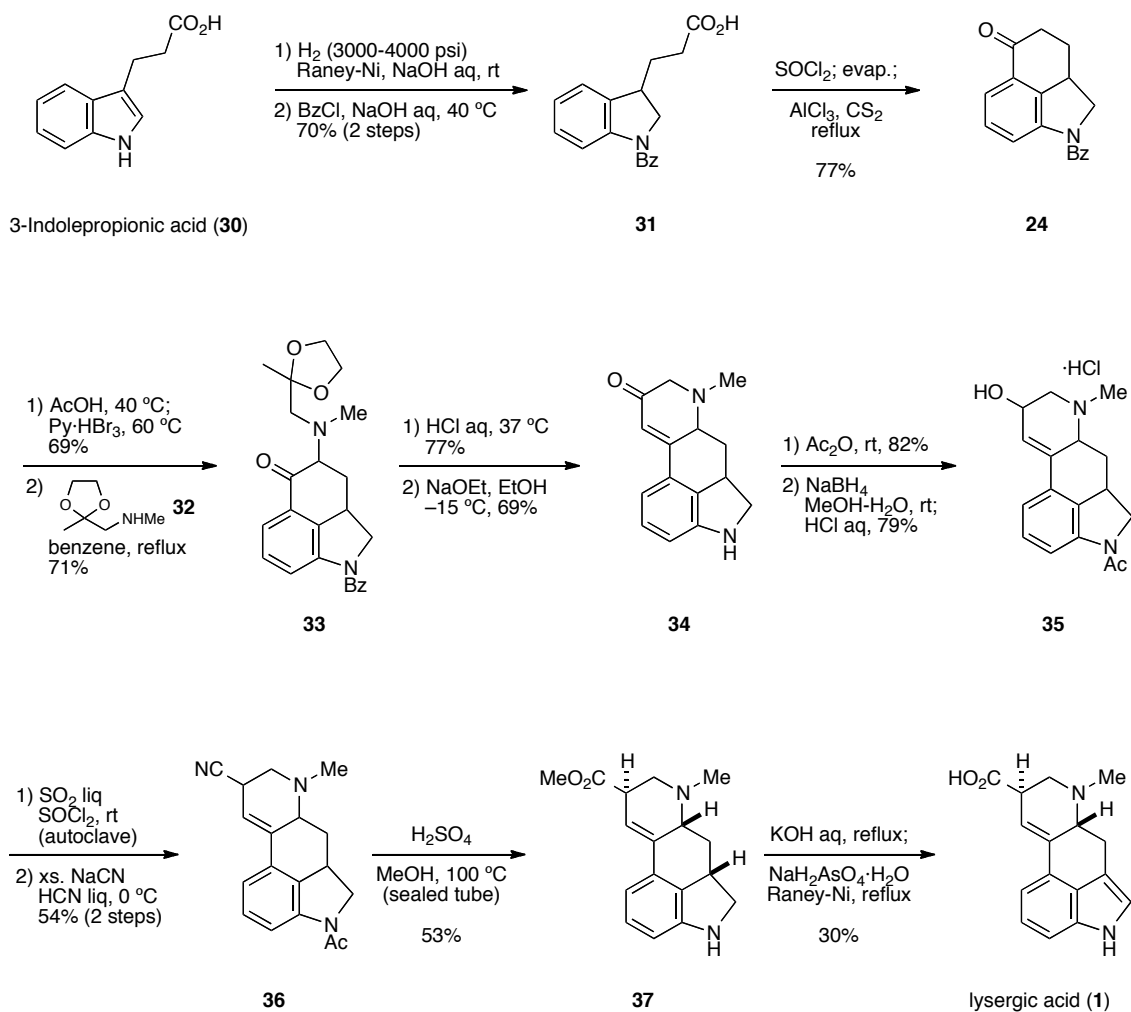
Scheme 2. Synthetic approaches for the ergoline skeleton



1-4-1 Woodward らの合成⁶

Woodward らは 1954 年にリゼルグ酸の初の全合成を達成している (Scheme 3)。出発原料として 3-インドールプロピオン酸 (**30**) を用い、インドリンへと還元した後、窒素原子をベンゾイル基で保護することでインドリンプロピオン酸誘導体 **31** を合成している。**31** を酸塩化物へと変換した後、二硫化炭素中塩化アルミニウムを作用させることで Friedel-Crafts アシル化反応が進行し、三環性ケトン **24** を得ている。続いて酢酸中ピリジニウムトリブロミドを作用させることでケトン α 位を臭素化した後、メチルアミノアセトンエチレンケタール (**32**) を用いて置換反応を行い、窒素原子と D 環の構築に必要な三炭素ユニットを導入し、アミノケトン **33** を得ている。酸性条件下ケタール部位の加水分解とベンゾイル基の除去を行った後、ナトリウムエトキシドを作用させることでメチルケトンからの分子内アルドール反応と脱水が進行し、 α,β -不飽和ケトン **34** を合成している。この段階でリゼルグ酸の有する四環性骨格の構築を完了しており、カルボン酸に相当する一炭素ユニットはニトリルとして導入している。すなわち、窒素原子をアセチル基で保護した後、水素化ホウ素ナトリウムでケトンを還元することでアルコール **35** へと変換している。続いて塩化チオニルを作用させてアリルクロリドとし、シアノ化することで **36** を得ている。最後に **36** のニトリル部位の加溶媒分解とインドリンの窒素原子上のベンゾイル基の除去を行ってメチルエステル **37** へと変換した後、メチルエステル部位の加水分解とインドリンのインドールへの酸化を行うことでラセミ体でのリゼルグ酸の全合成を達成している。

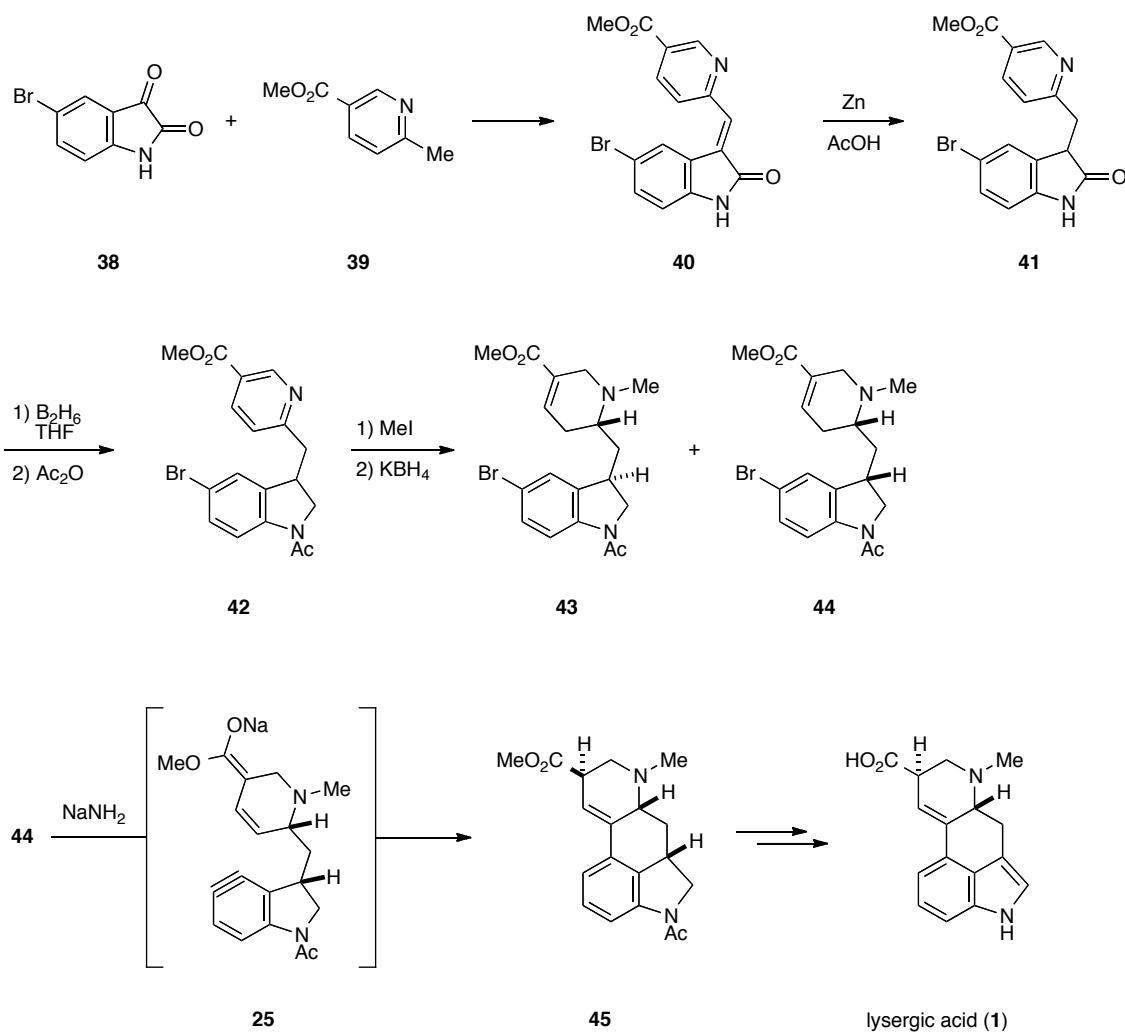
Scheme 3. Woodward's synthesis



1-4-2 Julia らの合成⁷

Julia らは強塩基性条件下生じるベンザインに対するジェノラートの付加を鍵反応とした C 環の構築を行っている (Scheme 4)。5-ブロモイサチン (**38**) と 5-メチルニコチン酸メチル (**39**) とを縮合した後、**40** のピリジン環と共役したエノンの二重結合部位を亜鉛で還元することでオキシインドール **41** を得ている。続いて、ジボランを用いた **41** のラクタム部位の還元とインドリンの窒素原子の保護を行ってインドリン誘導体 **42** を合成している。**42** のピリジン部位を、ピリジニウム塩を経由した還元反応の条件に付すことにより、3 位の立体配置の異なる α,β -不飽和エステルの異性体 **43** と **44** を得ている。所望の立体化学を有する **44** に対してナトリウムアミドを作用させることでエノラートとベンザインを有する **25** が生成し、ジェノラートからベンザインへの環化付加が進行し四環性化合物 **45** を合成している。最後に、Woodward らの手法に従ってリゼルグ酸の全合成を達成している。

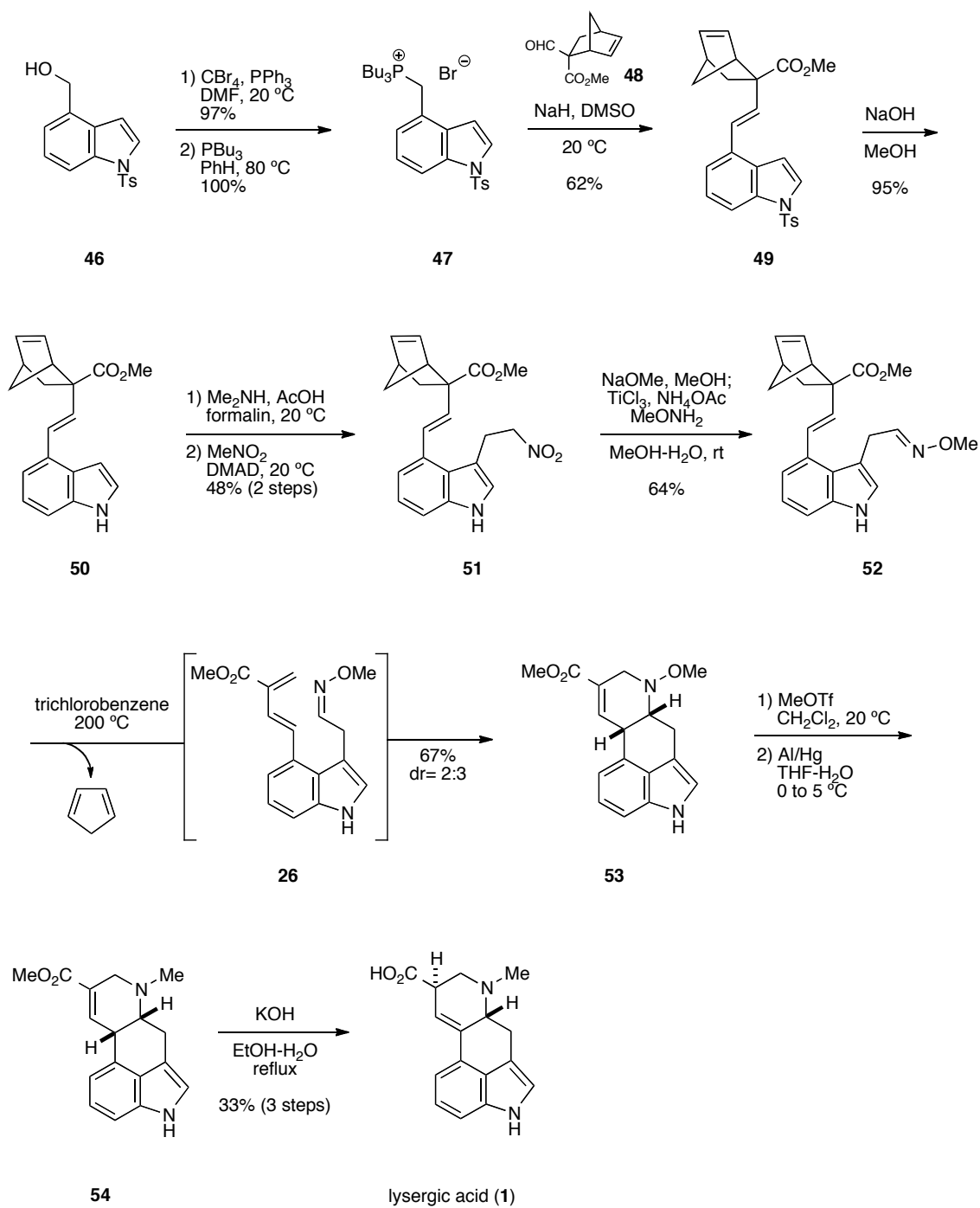
Scheme 4. Julia's synthesis



1-4-3 Oppolzer らの合成⁹

Oppolzer らは分子内 Diels-Alder 反応を用いて、C、D 環を一挙に構築する合成経路を報告している (Scheme 5)。ノルボルネンを含むアルデヒド **48** と、インドールを有するアルコール **46** より調製した Wittig 試薬 **47** を反応させ、**49** を合成している。インドールの脱保護とグラミンを経由したインドール 3 位への側鎖の導入を行い、ニトロ化合物 **51** へと変換している。続いて **51** に対して三塩化チタン存在下ニトロ基を対応するイミン等価体へと還元した後に、メトキシアミンを作用させることでオキシムエーテル部位の形成を行い、環化前駆体 **52** を合成している。**52** をトリクロロベンゼン中加熱することで逆 Diels-Alder 反応が進行して、シクロペンタジエンの脱離を伴い **26** が生成する。**26** がイミノ Diels-Alder 反応を起こすことで C、D 環を一挙に構築することに成功しており、ジアステレオマーの混合物として四環性化合物 **53** を得ている。続いて、アミン窒素原子のメチル化を行い、アルミニウムアマルガムを用いて第四級アンモニウム塩の窒素-酸素結合の還元的な切断を行って methyl paspalate (**54**) へと変換している。最後に、塩基性条件下二重結合の異性化と加水分解を行うことでリゼルグ酸の全合成を達成している。

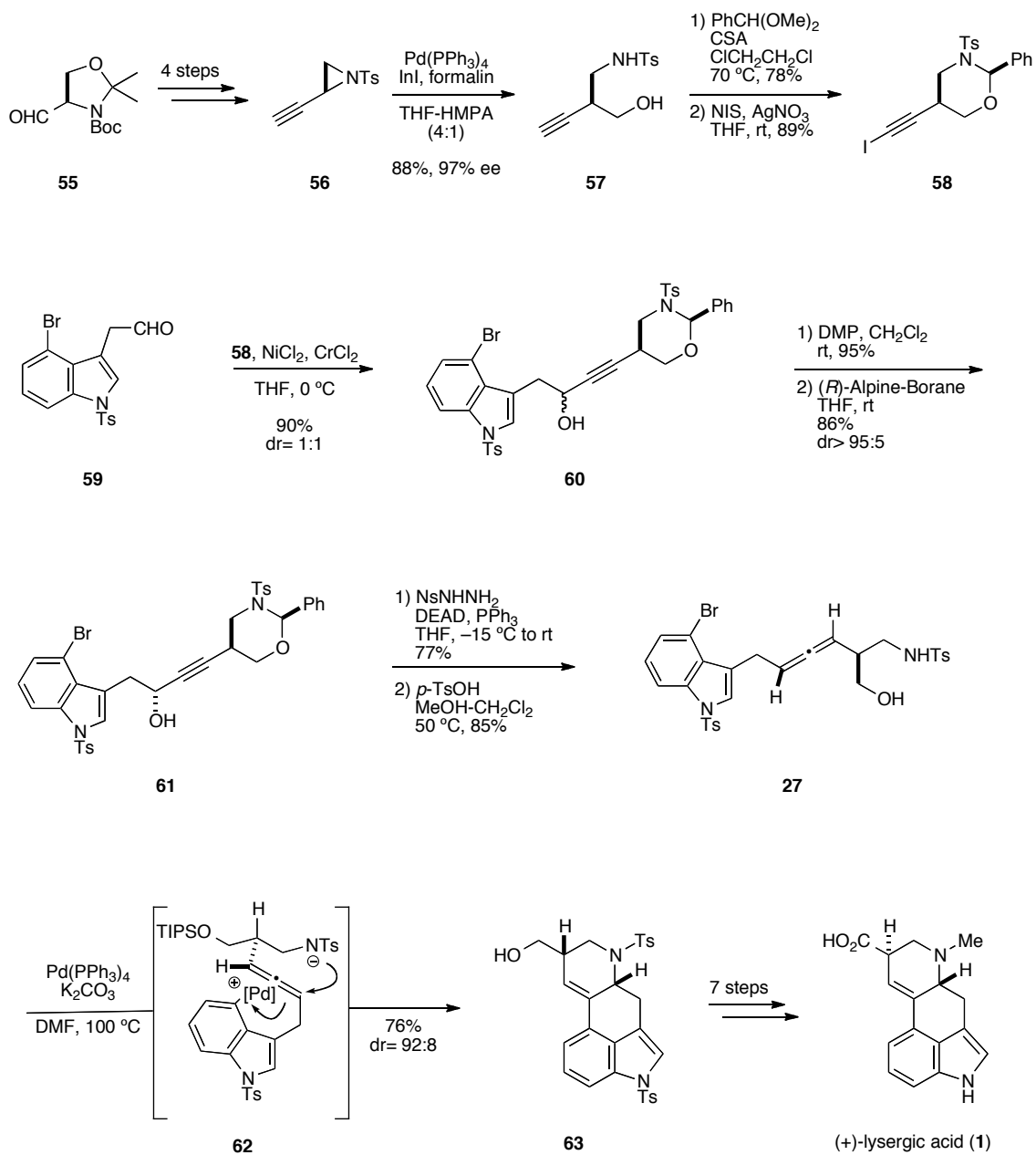
Scheme 5. Oppolzer's synthesis



1-4-4 大野、藤井らの合成¹⁷

大野、藤井らは、キラルなアレン **27** に対してパラジウム触媒を用いたアミノパラデーションを鍵反応として C、D 環を一挙に構築する光学活性リゼルグ酸の合成を報告している (Scheme 6)。Garner アルデヒド (**55**) を出発原料として、アルキニルアジリジン **56** から調製したアレニルインジウム種を用いる還元的カップリング反応により高エナンチオ選択的にアミノアルコール **57** を得ている。続いてヘミアミナルエーテルとしての保護、末端アルキンのヨウ素化を行うことでヨードアルキン **58** を合成している。次に、アルデヒド **59** とヨードアルキン **58** とを野崎-檜山-岸反応によってカップリングすることによってプロパルギルアルコール **60** を得ている。続いてアルコールの酸化とアルピンボランを用いた不斉還元を行うことで良好なジアステレオ比にて **61** を得た後、Myers らが報告しているアレン合成法を用いてアレンへの変換、脱保護を行うことで環化前駆体 **27** を合成している。**27** に対してパラジウム触媒を作用させたところ、酸化的付加と引き続くアミノパラデーションが括弧内 **62** のような遷移状態を経ることで進行し、C、D 環を有する四環性化合物 **63** へと高立体選択的に変換することに成功している。その後 7 工程の変換を経て、光学活性リゼルグ酸の合成を達成している。

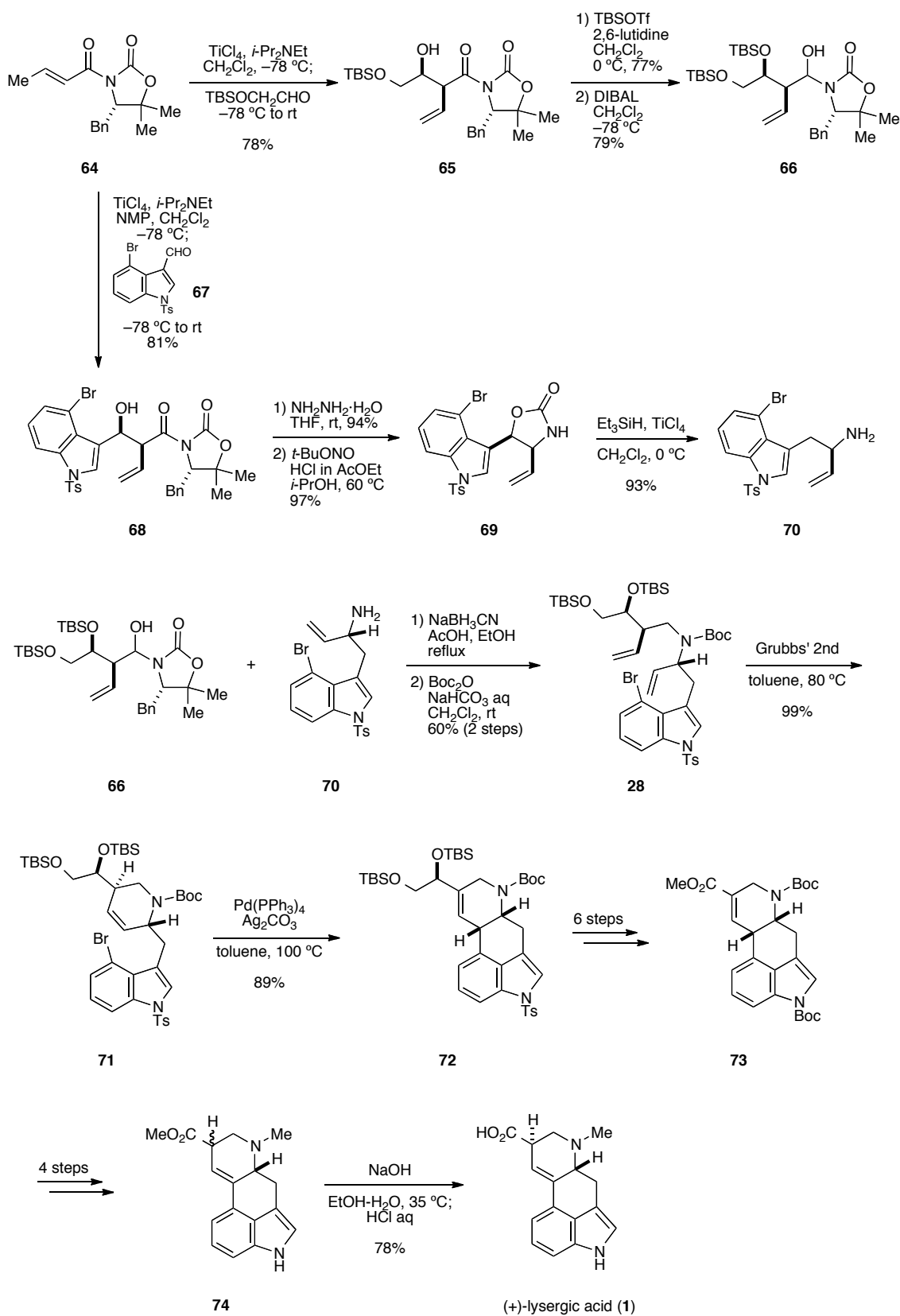
Scheme 6. Ohho's synthesis



1-4-5 福山らの合成²⁰

福山らは、アルデヒド等価体 **66** とインドールを有するアリルアミンユニット **70** とを還元的縮合反応により連結して **28** とした後、閉環メタセシス反応による C 環の構築と分子内 Heck 反応による D 環の構築を順次行い四環性骨格を構築している (Scheme 7)。まず、クロトンイミド **64** を共通の出発原料として両ユニットの合成をそれぞれ行っている。**64** を Evans アルドール反応の条件に付すことで炭素鎖の導入を行い、生じた第二級水酸基の保護とイミドの還元を行うことでアミナール **66** を得ている。一方、**64** に対して文献既知のインドールアルデヒド **67** を作用させてアルドール反応成績体 **68** としている。**68** を、アシルヒドラジドを経由して対応する酸アジドへと変換した後、Curtius 転位により生じたイソシアナートを近傍の水酸基で捕捉することにより、オキサゾリジノン **69** へと変換している。次に、**69** を還元条件に付すことでアリルアミン **70** へと導いている。**66** と **70** とを還元的に縮合し、生じた第二級アミンを Boc 基で保護して閉環メタセシス反応前駆体 **28** を合成している。閉環メタセシス反応と続く **71** に対する分子内 Heck 反応はいずれも良好な収率にて進行し、四環性化合物 **72** へと導いている。6 工程を経てインドール窒素原子上の保護基の掛け替えとメチルエステルへの変換を行って **73** とした後、さらに 4 工程を経てリゼルグ酸メチルエステルとそのエピマーの混合物 **74** へと変換している。最後に、加水分解を行って光学活性リゼルグ酸の全合成を達成している。

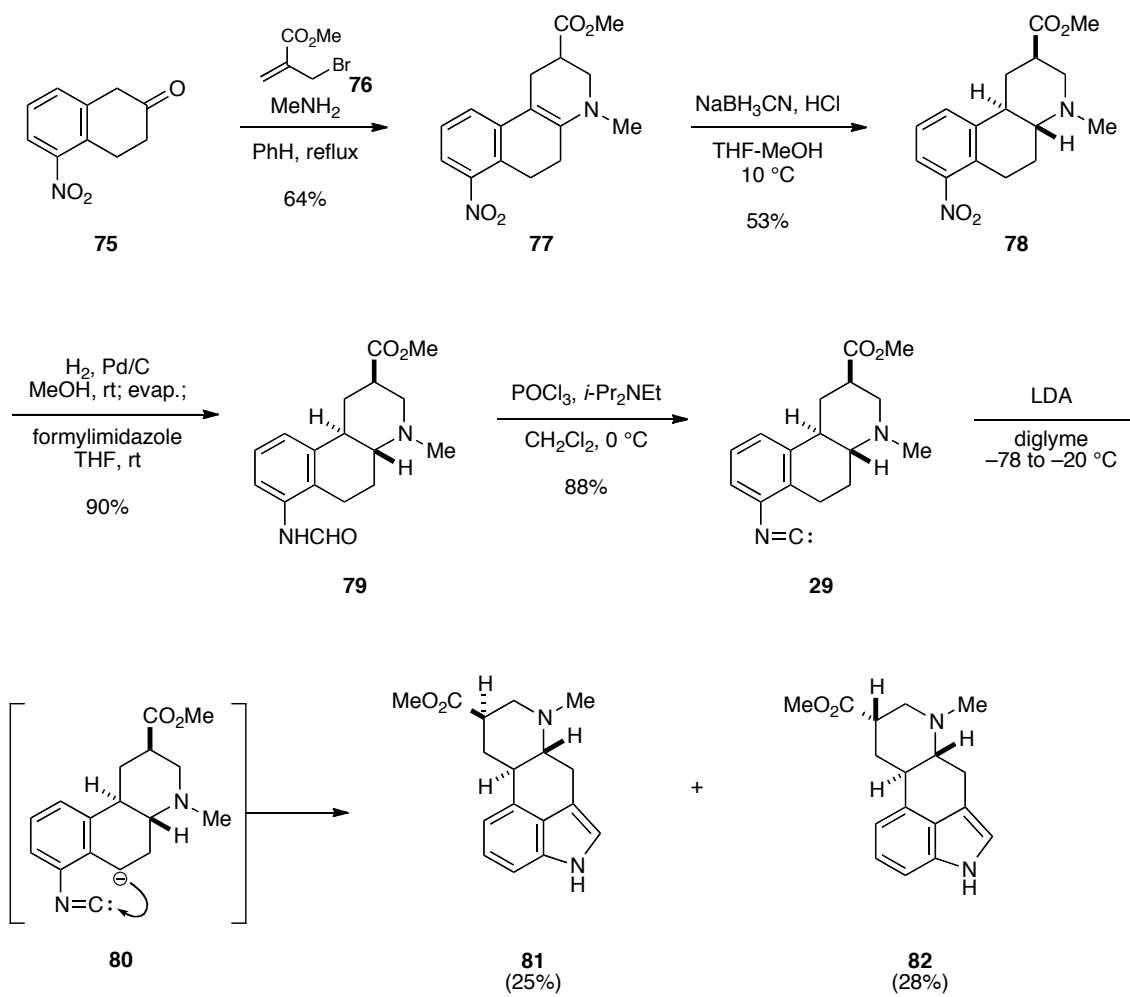
Scheme 7. Fukuyama's synthesis



1-4-6 Haefliger らの合成²¹

Haefliger らは、ベンジルアニオンのイソニトリルへの付加反応により B 環のインドール部位を構築する手法を報告している (Scheme 8)。本合成は 9,10-ジヒドロリゼルグ酸メチルエステルの合成であるが、骨格構築法の興味深さから取り上げることとした。出発原料である 5-ニトロ-2-テトラロン (**75**) を対応するエナミンへと変換し、2-ブロモメチルアクリル酸メチル (**76**) を作用させることで窒素原子上でのアルキル化と α,β -不飽和エステルへのマイケル付加が進行し、三環性化合物 **77** を得ている。**77** のエナミン部位を、酸性条件下シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することで縮環部位の水素原子が *trans* の関係にある **78** を主生成物として得ることに成功している。続いて、ニトロベンゼン部位をアニリンへと還元し、ホルミル化によりホルムアニリド **79** へと変換している。**79** のホルムアミド部位をオキシ塩化リンによる脱水反応により、対応するイソニトリル **29** としている。**29** に対してリチウムジイソプロピルアミドを作用させると、括弧内 **80** で示したように生じたベンジルアニオンが近傍のイソニトリルの炭素原子へ付加反応を起こしてインドールが形成される。このようにして 9,10-ジヒドロリゼルグ酸メチルエステルをエステル α 位の異性体混合物 **81** と **82** として得ることに成功している。

Scheme 8. Haeffliger's synthesis



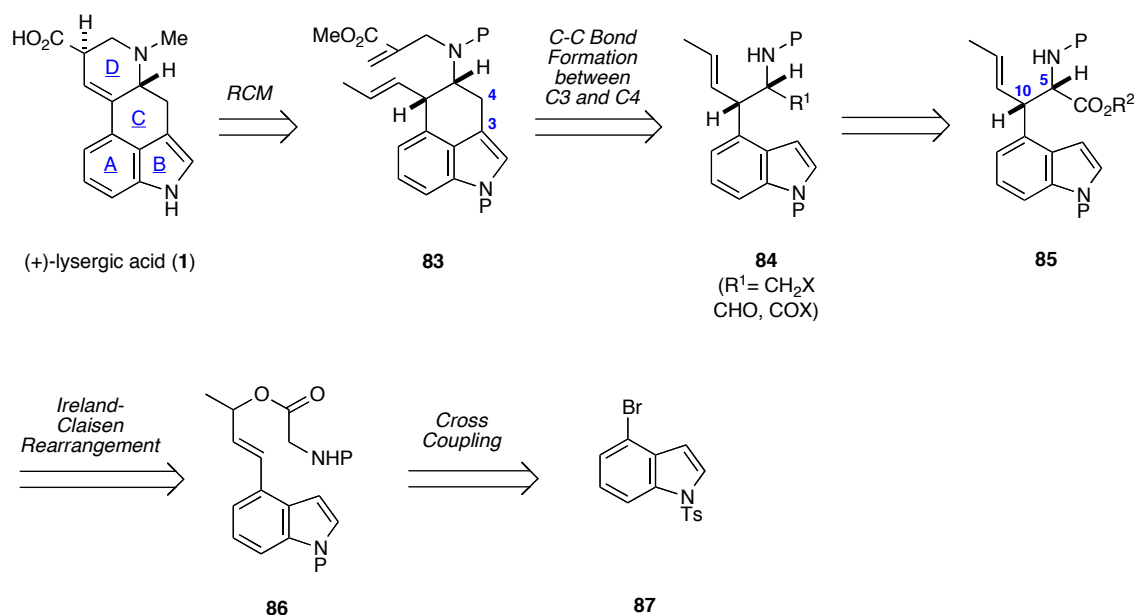
1-5 近年の合成経路における課題

1-4 で紹介した以外にも、現在までにリゼルグ酸の合成研究は多く報告されているが、いくつかの課題がある。報告されている合成経路の中には途中の変換工程の収率や選択性が十分ではないものがあるほか、ラセミ体で確立された合成経路を光学活性体の合成へと応用することが難しいという問題点を抱えているものもある。また、近年になって光学活性体の合成も報告されているが不斉中心の制御に改善の余地を残している。それらは分子内 Heck 反応によって C 環を構築しているが、そのような合成戦略では Heck 反応の際にパラジウム種が β -水素脱離するように 8 位の立体化学を制御する必要がある。リゼルグ酸の有する 5 位と 8 位の 2 つの不斉中心を同時に制御しながら四環性骨格を構築する経路を確立することが不斉合成を行う上で肝要な点であるが、現状ではそれぞれ独立に制御している点に課題が残されている。

1-6 本学修士課程での合成研究

そこで筆者は本学修士課程において、以上の課題の克服と新たな骨格構築法の確立を目指し、3位と4位との炭素-炭素結合形成反応を用いてC環の構築を行う合成計画を立てた (Scheme 9)。D環は α,β -不飽和エステル部位を有するジエン **83** の閉環メタセシス反応により構築することを計画した。この計画の下では、8位の立体化学の制御という課題を克服できる。C環を3位と4位の間での分子内炭素-炭素結合形成により構築することを考えると、脱離基もしくはカルボニル基を有する化合物 **84** がその前駆体として設定できる。**84** はアミノエステル **85** から誘導可能で、**85** の有する5位と10位の立体化学はグリシネート **86** に対して Ireland-Claisen 転位反応²²を行うことで効率的に制御できると考えた。**86** はクロスカップリング反応を用いることにより4-ブロモインドール誘導体 **87** から合成することとした。

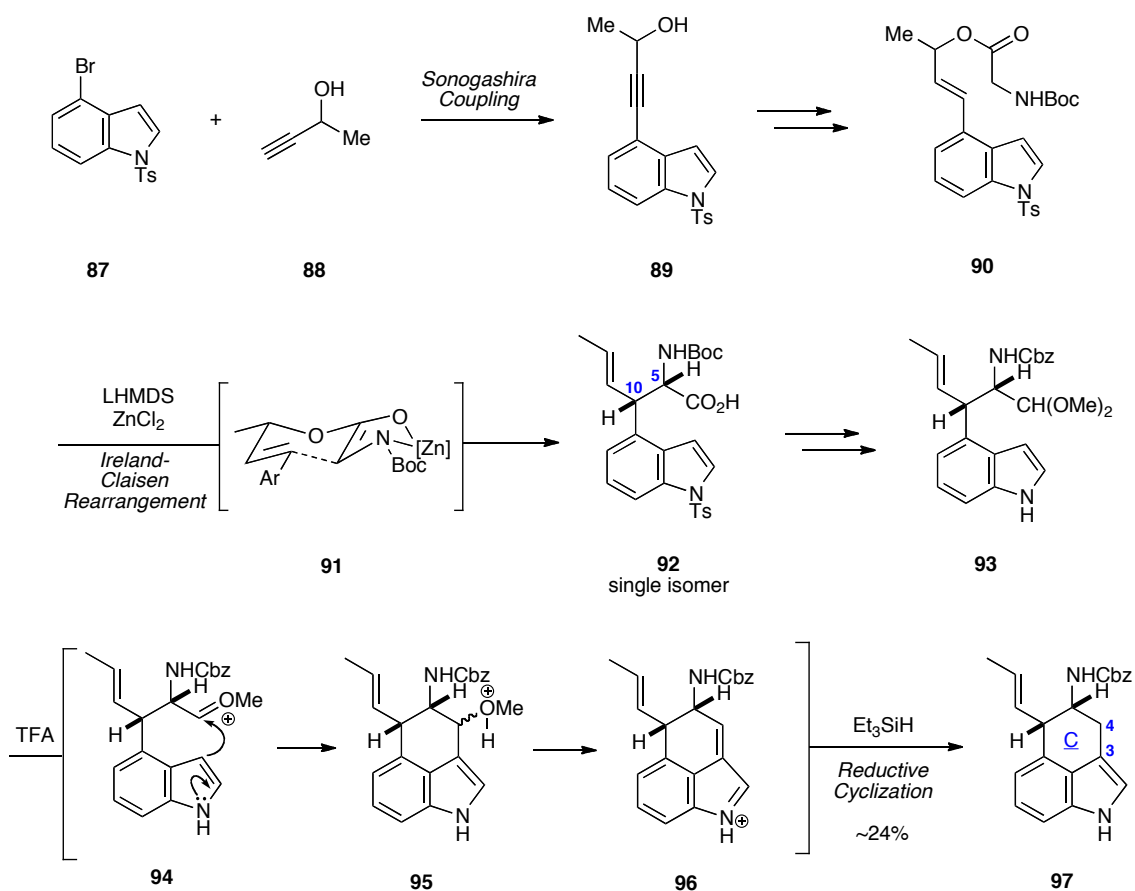
Scheme 9. Retrosynthetic analysis



本学修士課程での成果を以下に示す (Scheme 10)。4-ブロモインドール誘導体 **87** と 3-ブチン-2-オール (**88**) とを菌頭カップリング反応により連結して **89** を得た後、アルキン部位の部分還元とグリシン誘導体の縮合を行ってグリシネート **90** を合成した。続いて、塩化亜鉛とリチウムビス (トリメチルシリル) アミ

ドを作用させると、括弧内 **91** で示した遷移状態を経て Ireland-Claisen 転位反応が進行することで、単一の異性体としてカルボン酸 **92** を得、5 位と 10 位の立体化学を制御することに成功した。その後、保護基の変更とカルボン酸部位の変換を行ってジメチルアセタール **93** を得た。続いて、鍵となる 3 位と 4 位間での炭素-炭素結合形成反応の検討を行った。**93** に対してトリフルオロ酢酸とトリエチルシランを作用させることで、炭素-炭素結合が形成され三環性化合物 **97** が得られることが分かった。具体的には、**93** を酸性条件下に付すことで生じたオキソカルベニウムカチオン中間体 **94** が近傍のインドール 3 位からの付加反応によって捕捉され **95** となり、さらにメタノールが脱離したイミニウムカチオン種 **96** がトリエチルシランによって還元を受けることにより三環性化合物 **97** が得られたと考えられる。本反応の反応条件を種々検討したものの、収率の向上には至らず本合成経路を断念することとした。

Scheme 10. Attempted C-C bond formation between C3 and C4



1-7 本研究の目的

前述の通り、近年報告されている光学活性リゼルグ酸の合成研究では分子内 Heck 反応の際に 8 位の立体化学の制御が必須である点が課題となっていた。その一方、制御すべき 8 位の立体化学は合成の終盤に構築することができるため、不斉合成では 5 位の立体化学のみを制御すれば良い。しかし実際はジアステレオマーの混合物のまま合成を進めることは好ましくない。そこで、比較的離れた 5 位と 8 位の立体化学の制御を、連続する 5 位と 10 位の立体化学の制御に置き換えることで合成を容易にすることを考案し、その戦略のもと、本学修士課程で合成研究に取り組んだ。その成果として Ireland-Claisen 転位により 5 位と 10 位の立体化学を同時に制御できることが示されたが、3 位と 4 位間での炭素-炭素結合形成反応は実現困難であることも分かった。上記の立体化学の制御に関する考え方とこれまでに得た知見をもとに、従来の課題を克服しつつ新たな骨格構築法を確立することを目的とし、本学博士課程においても引き続いてリゼルグ酸の合成研究を行うこととした。

第 2 章

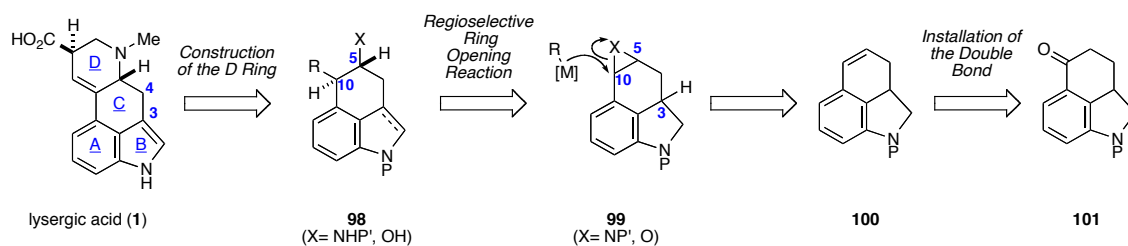
合成研究

2-1 三員環の開環反応による側鎖の導入と D 環構築の検討

前述の本学修士課程における合成研究の結果から、3 位と 4 位間での炭素-炭素結合形成により、C 環を構築することは困難であることが分かった。そこで、新たな合成経路にてリゼルグ酸 (**1**) を合成する計画を立てた。

リゼルグ酸の逆合成解析を以下に示す (Scheme 11)。D 環構築の前駆体として必要な炭素鎖が導入された化合物 **98** を設定した。アジリジンもしくはエポキシドを有する化合物 **99** に対して有機金属試薬を作用させ 10 位における位置選択的な開環反応を起こすことができれば、**98** が得られると考えた。**99** は **100** から合成することとすると、その前駆体としてあらかじめ A、B、C 環を有する三環性ケトン **101** を設定することができる。

Scheme 11. Introduction of the requisite side chains for constructing the D ring

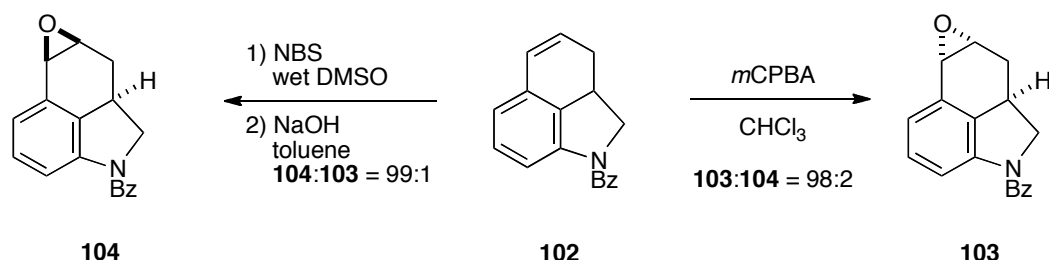


有機金属試薬を用いたアジリジンもしくはエポキシドの位置選択的な開環反応を行う際に、3 位の立体化学に起因する化合物 **99** の立体構造が重要になると考えられる。すなわち、反応剤が三環性骨格の **convex** 面から接近する方が有利と考えられるため、3 位と 5 位、10 位の相対立体化学を適切に制御する必要がある。

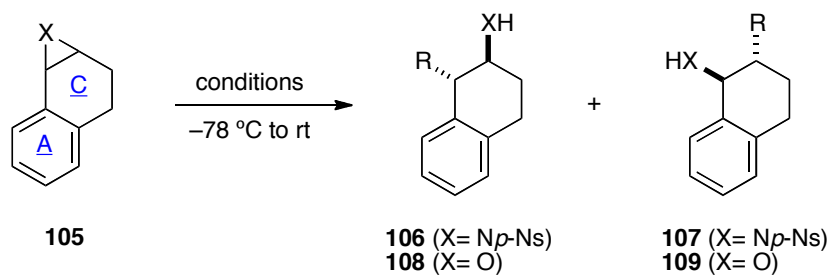
Martinelli らは三環性化合物 **102** のオレフィン部位に対して *m*-クロロ過安息香酸を作用させると、立体選択的なエポキシ化が進行して **103** が得られることを報告している²³ (Scheme 12)。一方、オレフィン部位に対してブロモヒドリン化を行った後、塩基性条件に付すことで **103** とは逆の立体化学を有するエポキシド **104** を立体選択的に合成できるとも述べている。この知見によれば、三環性化合物 **102** の構造上の特性を活かして立体選択的にアジリジンおよびエポキシドを導入することが可能になると考えられる。これらの知見をもとに、まずはモデル基質を用いて有機金属試薬によるアジリジンもしくはエポキシドの位置

選択的な開環反応とその後の D 環構築の検討を行うこととした。

Scheme 12. Diastereoselectivity in ergoline synthesis: A face selective epoxidation

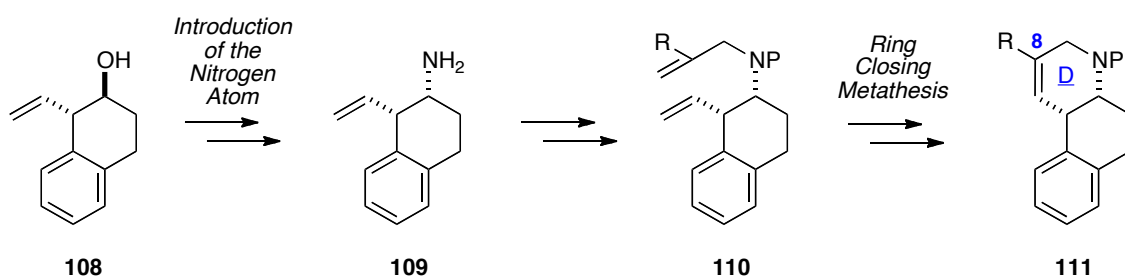


まず位置選択的な開環反応の実現可能性を探るべく、モデル基質を用いた検討を開始した。モデル基質としてあらかじめ A、C 環を備えた二環性化合物 **105** を選択した。**105** に対して種々の有機金属試薬を作用させ、ベンジル位での位置選択的な開環反応を試みた (Table 1)。entry 1 と 2 ではアジリジンを反応基質として選択した。entry 1 ではアルミニウムアセチリド²⁴を作用させたが原料 **105** と、二種類の開環体 **106** と **107** の三種類の混合物を与えた。entry 2 においてチタニウムアセチリド²⁵を作用させたところ、ベンジル位での開環体 **106** とその位置異性体 **107** とがおよそ 1.5:1 の比で得られた。アジリジンの開環反応における位置選択性の制御は困難であったことから、entry 3 以降はエポキシドを反応基質として用いることとした。entry 3 でエポキシド部位の活性化を目的として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を添加し、リチウムアセチリドの付加反応を行ったが反応系の複雑化が観測された。entry 4 では、entry 2 と同様にチタニウムアセチリドを作用させたが良い結果は得られなかった。開環反応の反応性と選択性の向上を目的として、entry 5 と 6 ではビニル Grignard 試薬を用いた。entry 5 でビニルマグネシウムクロリドを用いた際の位置選択性は **108:109**= 2:1 程度であったが、entry 6 において柔らかい求核剤であるビニル銅試薬を用いることでベンジル位での開環体 **108** のみを 72%の収率にて得ることに成功した。

Table 1. Regioselective ring opening reaction

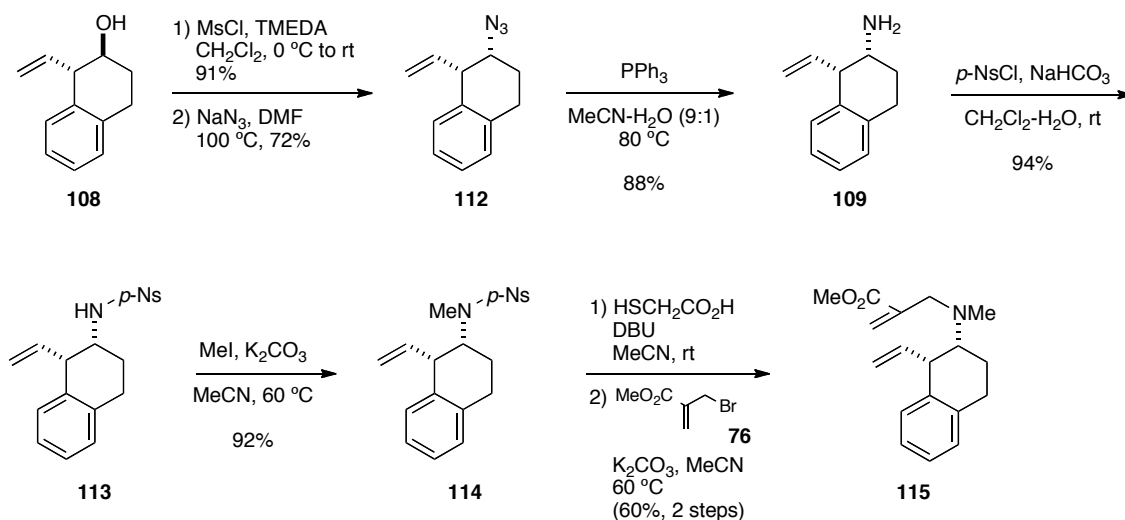
entry	X	conditions	result
1	N <i>p</i> -Ns	PMPOCH ₂ C≡C-H, <i>n</i> -BuLi, AlMe ₂ Cl, CH ₂ Cl ₂	105+106+107
2	N <i>p</i> -Ns	PMPOCH ₂ C≡C-H, <i>n</i> -BuLi, Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl, THF	106 (44%), 107 (28%)
3	O	PMPOCH ₂ C≡C-H, <i>n</i> -BuLi, BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	complex mixture
4	O	PMPOCH ₂ C≡C-H, <i>n</i> -BuLi, Ti(O <i>i</i> -Pr) ₃ Cl, THF	108+109 (low yield)
5	O	CH ₂ =CHMgCl, Et ₂ O	108:109 = 2:1
6	O	CH ₂ =CHMgCl, CuCN, Et ₂ O	108 (72%)

得られたベンジル位での開環体 **108** を用いて D 環構築の検討を行うこととした。その計画を以下に示す (Scheme 13)。 **108** の水酸基に対して立体反転を伴った窒素原子の導入を行い、アミン **109** を得る。 **109** の窒素原子上でのアルキル化を行ってジエン化合物 **110** へ変換した後、閉環メタセシス反応を用いて D 環の構築を行い、 **111** を得るという計画である。この合成経路では 8 位の立体化学を制御する必要がない点で、従来の合成の課題を克服できるものと考えた。

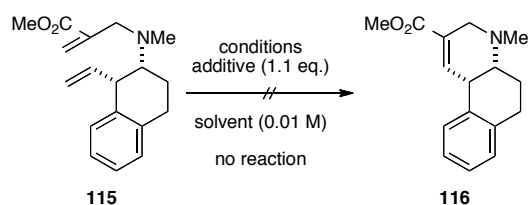
Scheme 13. Construction of the D ring by RCM

先の計画に従って基質の合成を行った (Scheme 14)。まず、**108** の水酸基に Ms 基を導入²⁶ し、求核置換反応によりアジド化合物 **112** へ変換した。続いて、Staudinger 反応により **112** から誘導したアミン **109** に *p*-Ns 基を導入してノシルアミド **113** とした。窒素原子のメチル化と *p*-Ns 基の除去、2-ブロモメチルアクリル酸メチル (**76**) によるアルキル化を順次行い、閉環メタセシス前駆体 **115** を得ることができた。

Scheme 14. Synthesis of the precursor of RCM

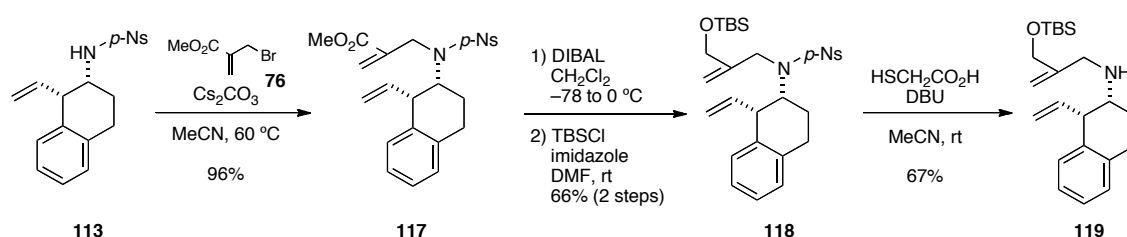


続いて、Grubbs 第二世代もしくは Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒を用いて閉環メタセシス反応の検討を行った (Table 2)。第三級アミンの非共有電子対を保護する目的で、添加剤として基質 **115** に対して 1.1 当量のプロトン酸もしくはルイス酸²⁷ を用いた。溶媒としてトルエンやジクロロメタンを用いて加熱条件下で反応を行ったが、entry 1 から 6 のいずれの反応条件においても原料の **115** を回収する結果となった。この原因が第三級アミンと電子不足な二置換オレフィンの二点にあると考え、閉環メタセシス前駆体の改良を行うこととした。

Table 2. Unsuccessful RCM

entry	catalyst	additive	temp.	solvent
1	Grubbs 2nd	TsOH·H ₂ O	80 °C	toluene
2	Hoveyda-Grubbs 2nd	TsOH·H ₂ O	100 °C	toluene
3	Grubbs 2nd	AcOH	80 °C	toluene
4	Grubbs 2nd	AcOH	reflux	CH ₂ Cl ₂
5	Grubbs 2nd	BF ₃ ·OEt ₂	reflux	CH ₂ Cl ₂

基質のエステル部位を対応するアルコール誘導体へと変換することとした (Scheme 15)。先程のノシルアミド **113** に対して、2-ブロモメチルアクリル酸メチル (**76**) によるアルキル化とエステルの還元、生じた水酸基の TBS 基による保護を順次行って **118** を得た。次に、*p*-Ns 基を除去して第二級アミン **119** とした。

Scheme 15. Modification of the substrate

119 の窒素原子に保護基を導入して閉環メタセシス反応の検討を行った (Table 3)。entry 1 では窒素原子に Ac 基を導入して閉環メタセシス反応を行ったが、反応は進行しなかった。entry 2 では Boc 誘導体を用いたが、Boc 基の除去が進行した。entry 3 では窒素原子にカルボメトキシ基を導入した後、同様の反応条件に付したが環化体 **120** を質量分析にて確認したのみで単離には至らなかった。

Table 3. Attempted RCM of *N*-acylated dienes

119

1) protection

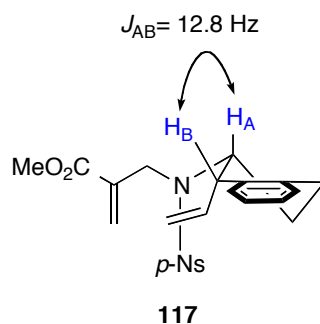
2) Hoveyda-Grubbs 2nd
toluene (0.01 M)
60 to 100 °C

→

120

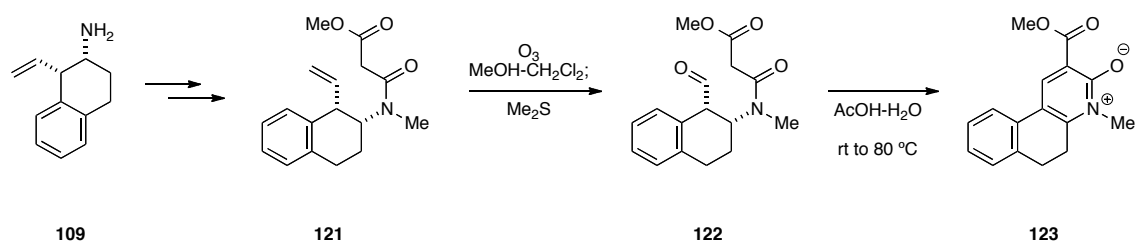
entry	P	result
1	Ac	119
2	Boc	removal of Boc group
3	CO ₂ Me	120 (trace)

窒素原子上の置換基と二置換オレフィン部位の電子密度の変更を施して閉環メタセシス反応の検討を行ってきたが、所望の反応は進行しなかった。この原因は反応点である末端オレフィン周辺の立体障害によるものと考察した。先程の中間体 **117** の側鎖の付け根のプロトン同士のカップリング定数 ($J_{AB} = 12.8$ Hz) から、**117** はより小さい置換基であるビニル基が擬アキシアル位を占める立体配座をとっていることが示唆された (Figure 7)。このことから、反応の開始点である末端オレフィン部位は、近傍の芳香環と側鎖により大きく遮蔽されていると考えられる。

**Figure 7.** Conformation of **117**

筆者は、D 環を構築する他の手法として、**122** を用いた分子内アルドール反応を検討したが、芳香環化が進行した化合物 **123** が得られた (Scheme 16)。そこで、D 環の構築法を含めて新たな合成経路を計画することとした。

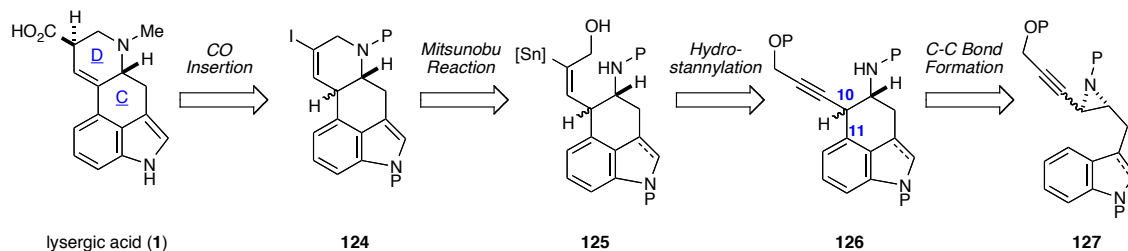
Scheme 16. Unsuccessful intramolecular aldol reaction



2-2 新規合成戦略に基づいた C 環構築の検討

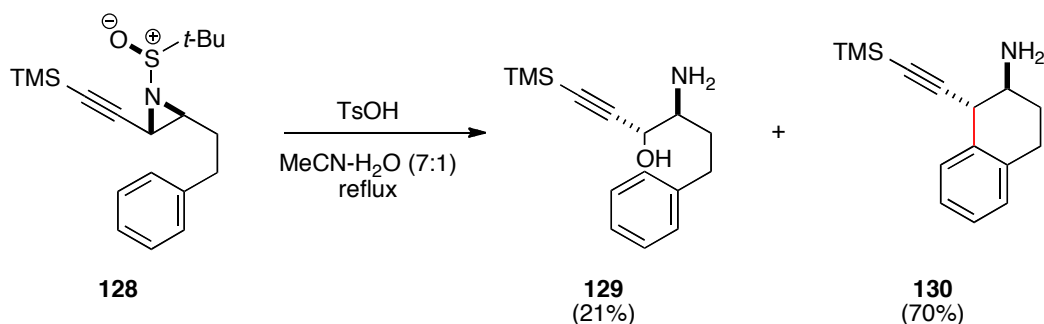
新たな逆合成解析を以下に示す (Scheme 17)。リゼルグ酸 (**1**) の有するカルボン酸部位の導入にあたっては、合成の終盤でのアルケニルヨード **124** への一酸化炭素挿入反応が有効であると考えた。D 環はアリルアルコール誘導体 **125** を用いた分子内光延反応により構築可能である。一酸化炭素挿入反応の足掛かりとなるスズ原子は **126** のプロパルギルアルコール部位への位置選択的なヒドロスタニル化反応により導入することを計画した。C 環の炭素-炭素結合を 10 位と 11 位にて切断し、近傍にアルキンを有するアジリジン誘導体 **127** を活性化することによる炭素-炭素結合形成を鍵反応として設定した。そこで、本反応の反応条件の探索と環化反応が進行するアジリジン誘導体 **127** の探索、の二点が必要だと考えた。最初に、モデル基質を用いて本反応の実現可能性を確かめることとした。

Scheme 17. New retrosynthetic analysis of lysergic acid



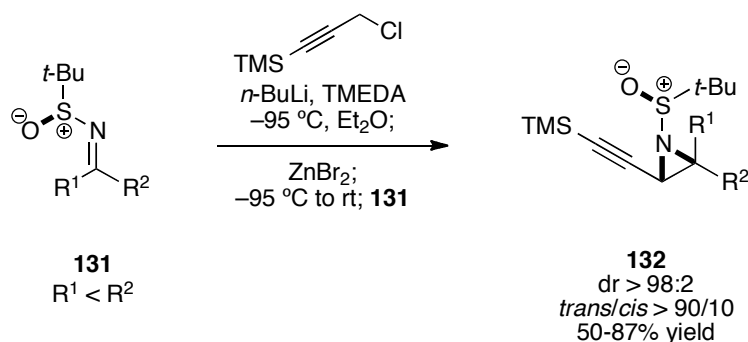
鍵反応の実現可能性を検討するにあたり、筆者は Ferreira らが報告している以下の反応に着目した²⁸ (Scheme 18)。Ferreira らは **128** のスルフィニルアジリジン部位の水による開環反応によってアミノアルコールを得る検討を行ったところ、アミノアルコール誘導体 **129** に加えて芳香環からの電子供与により炭素-炭素結合が生成された二環性化合物 **130** が得られたと報告している。筆者は **130** の生成に着目し、水の共存しない反応系で二環性化合物 **130** のみを得られる条件の検討を行うこととした。

Scheme 18. Acid-promoted cyclization with the *N*-sulfinyl aziridine



モデル基質となる *trans*-*N*-スルフィニルアジリジンの合成法も Ferreira らによって報告されている²⁹ (Scheme 19)。キラルなスルフィンイミド **131** に対して、プロパルギルクロリドと *n*-ブチルリチウム、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン、臭化亜鉛から調製されるアレニル亜鉛試薬を作用させることで、ジアステレオ選択的な *trans*-*N*-スルフィニルアジリジン **132** が合成できるというものである。

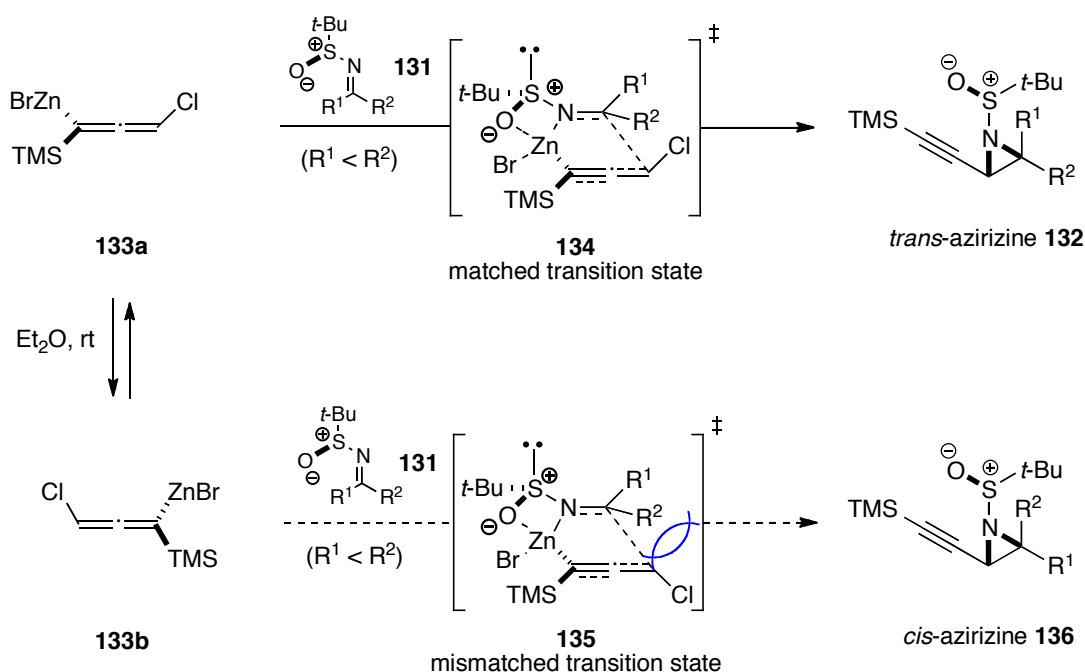
Scheme 19. Diastereoselective *trans*-*N*-sulfinyl aziridines



この反応の選択性は以下のように説明される²⁹ (Scheme 20)。プロパルギルクロリドと *n*-ブチルリチウム、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン、臭化亜鉛から調製したアレニル亜鉛試薬 **133** は室温において **133a** と **133b** の平衡状態にある。この反応系にキラルなスルフィンイミド **131** を作用させると、アレニル亜鉛試薬 **133a** または **133b** が嵩高い *t*-ブチル基を避けるように紙面手前側から接近する。この段階で、生成するアジリジンのジアステレオ選択性が発現する。加えて、より嵩高い R² と塩素原子の立体障害が少なくなるようにアレニル

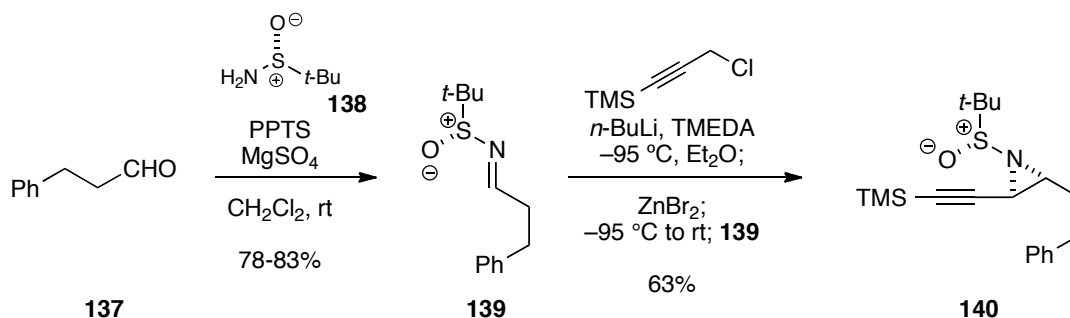
亜鉛試薬が接近することによって、生成するアジリジンの *trans* と *cis* の選択性が発現する。それらを踏まえると、遷移状態として **133a** の場合は **134**、**133b** の場合は **135** がそれぞれ考えられる。二つの遷移状態のうち、より嵩高い R^2 と塩素原子の立体障害が少なくなり、かつ亜鉛原子に対して近傍の酸素原子と窒素原子の非共有電子対が配位することで安定化を受けることができる遷移状態 **134** から優先的に反応が進行し、*trans*-アジリジン **132** が得られる。一方、遷移状態 **135** からの反応は置換基 R^2 と塩素原子の立体障害が大きくなることからエネルギー的に不利な反応となる。本反応は平衡の原理に従っており、**133a** から反応が進行して生成する *trans*-アジリジン **132** が良好な収率かつ高選択的に得られる。

Scheme 20. Diastereoselectivity in the aziridine synthesis



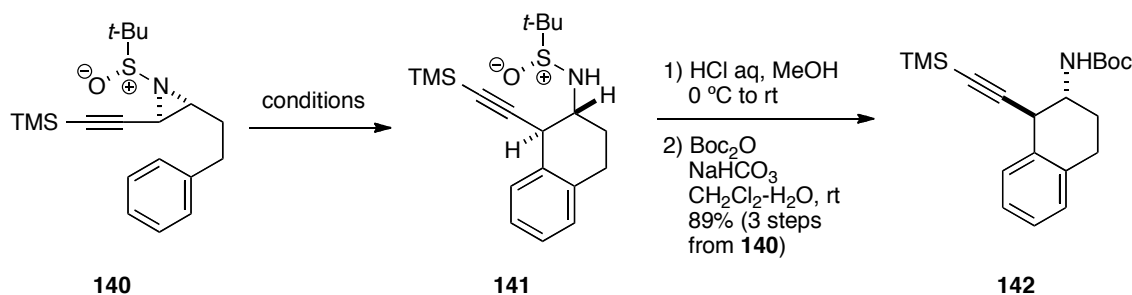
まず、反応条件の最適化を行うために基質の合成を開始した (Scheme 21)。3-フェニルプロピオンアルデヒド (**137**) と (*R*)-*t*-ブチルスルフィンアミド (**138**) とを脱水縮合してスルフィンイミド **139** とした。**139** に対して前述のアジリジン合成法を適用することで、所望の *trans*-*N*-スルフィニルアジリジン **140** が 63% の収率にて得られた。

Scheme 21. Synthesis of the model compound



trans-*N*-スルフィニルアジリジン **140** を用いて、水が共存しない反応系での環化反応の条件検討を行った (Table 4)。entry 1 と 2 では、プロトン酸であるトリル酸やカンファースルホン酸を用いて加熱条件下反応を行ったが、二環性化合物 **141** の収率は 20%程度で原料の残存が観測された。entry 3 においてルイス酸である三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いたところ、室温程度でも反応が円滑に進行し、二環性化合物 **141** が得られた。また、続くスルフィンアミド部位の除去と Boc 基の導入を含めて 3 段階 89%の収率で **142** へ変換することもできた。以後、entry 3 の条件を最適条件として今後の検討を行うこととした。

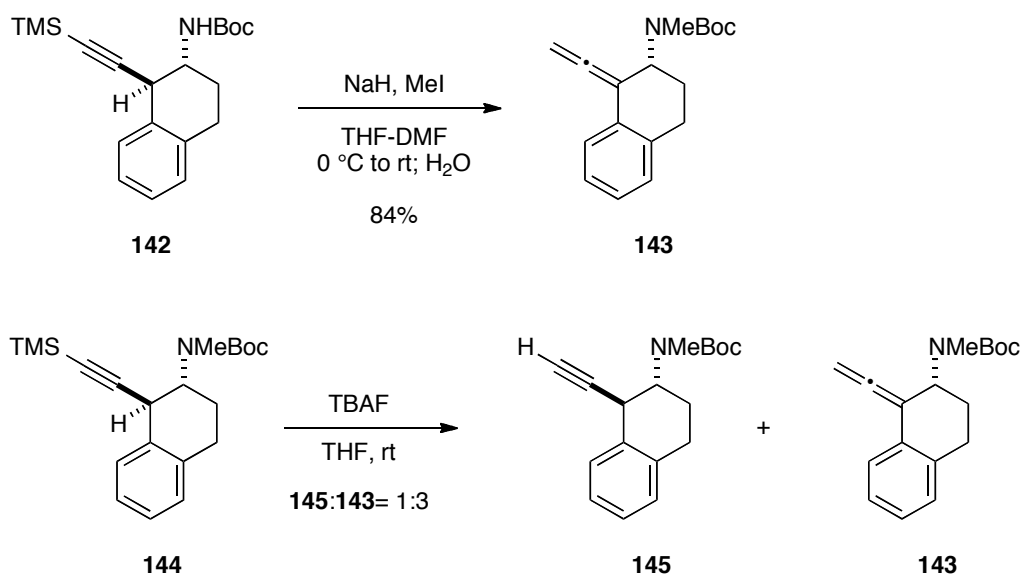
Table 4. Investigations on C-C bond formation



entry	conditions	yield of 141
1	TsOH, MeCN, reflux	~20% (140 remained)
2	CSA, MeCN, reflux	~20% (140 remained)
3	BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C to rt	61%

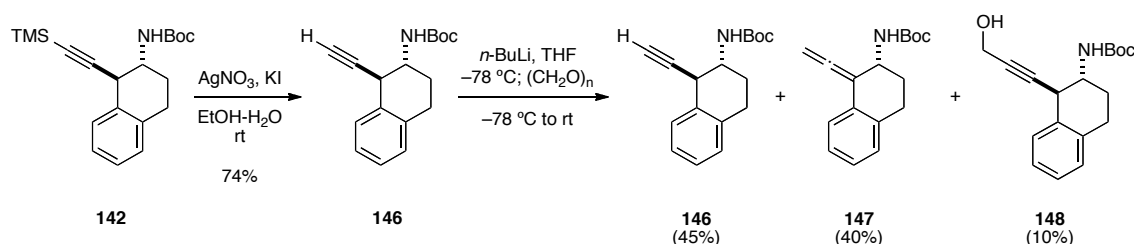
trans-*N*-スルフィニルアジリジン合成法をリゼルグ酸の合成に応用することを念頭に、さらにD環の構築に必要な側鎖の導入についても検討した (Scheme 22)。まず、塩基性条件下先程の化合物 **142** の窒素原子上にメチル基を導入すると同時に、後処理にて水を加えることでアルコキシドを生成させ TMS 基を除去する検討を行った。すると、アレン **143** が良好な収率で得られることが分かった。窒素原子をメチル化した化合物 **144** に対してテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドを作用させた場合にも、やはりアレン **143** が主生成物として得られた。このことから、ベンジル位のプロトンの酸性度が高いことが示唆され、酸性もしくは中性条件下での TMS 基の除去条件を検討することとした。

Scheme 22. Unexpected allene formation



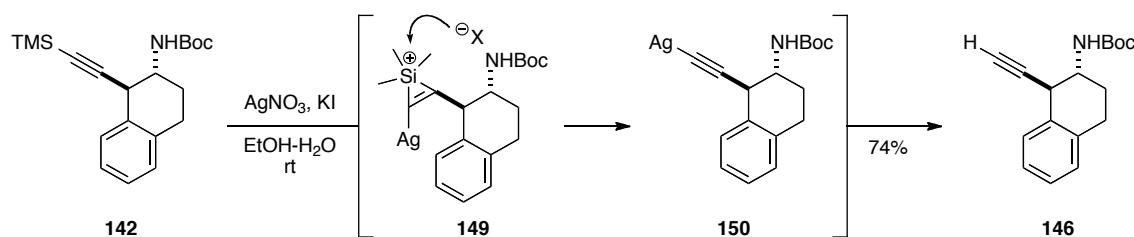
検討の結果、エタノールと水の混合溶媒中硝酸銀とヨウ化カリウムを作用させることで TMS 基が除去できることが分かった³⁰ (Scheme 23)。得られたアルキン **146** の増炭反応を行ったが、塩基性条件下では前述の異性化が進行したアレン **147** が得られ、目的のプロパルギルアルコール **148** は低収率にとどまる結果となった。

Scheme 23. Unsuccessful homologation at the terminal alkyne moiety



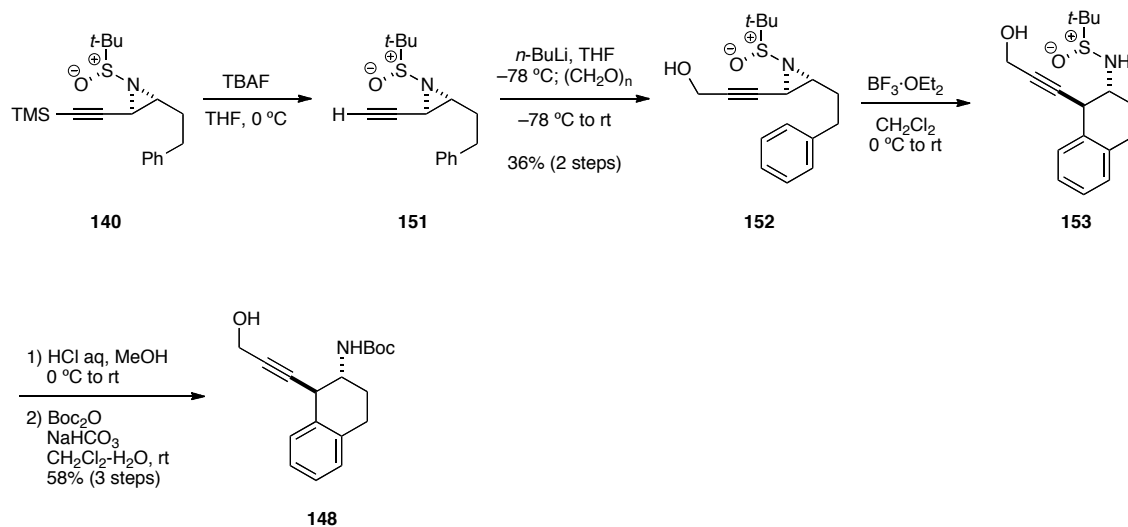
TMS 基の除去の反応機構は次のように考えられる (Scheme 24)。まず、**142** のアルキン部位と銀が反応してケイ素カチオン中間体 **149** が生じる。系中の求核剤により TMS 基が除去され、銀アセチリド **150** を経て生成物 **146** へ至ると考えられる。

Scheme 24. Assumed reaction mechanism of the removal of TMS group



先程の異性化の問題を解決すべく、アジリジン部位を導入した直後に増炭反応を行うこととした (Scheme 25)。化合物 **140** の TMS 基をテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドで除去した後、増炭反応を行い、2 段階 36%の収率でプロパルギルアルコール **152** を得た。**152** に対して環化反応の条件を適用したところ、反応は円滑に進行し以後の変換を含めて3段階58%の収率にて二環性化合物 **148** が得られることが分かった。プロパルギルアルコール部位の構築に収率面での課題があるものの、この課題についてはアジリジン形成よりも前に必要な側鎖を導入することにより解決できるものと考えた。

Scheme 25. Attempted homologation prior to the cyclization reaction

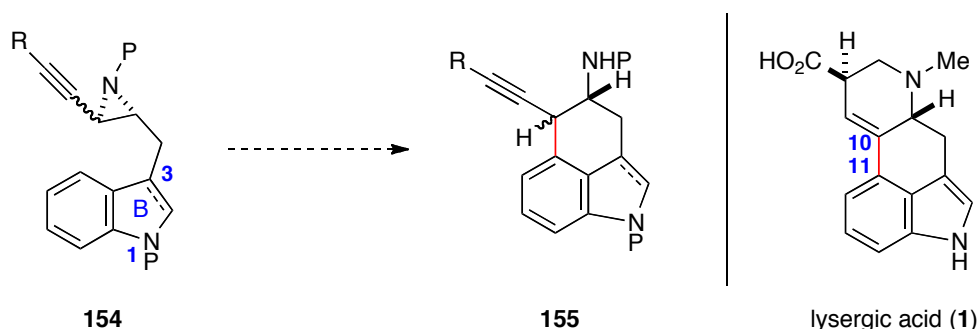


モデル検討の結果から、ルイス酸を用いたアジリジンの活性化を引き金とした炭素-炭素結合形成反応の実現可能性を確認することができた。続いてこの反応をリゼルグ酸の合成へと応用すべく、環化反応に用いる基質の最適化に取り組むこととした。

2-3 鍵反応に用いる環化反応前駆体の最適化の検討

モデル基質と比較して、リゼルグ酸の合成における環化反応の反応基質となるアジリジン誘導体 **154** は 3 位に置換基を有している点、1 位窒素原子が存在する点で異なっている (Scheme 26)。前者は環化反応に影響し得る要素と考えられる。後者については、窒素原子が存在することで芳香環が電子豊富になるため、環化反応が有利に働くことが予想される。また、モデル基質の検討では *trans*-アジリジンのみを用いていたが、今回は *cis*-アジリジンが反応基質となり得るのかについても検討を行うこととした。なお、アジリジンの窒素原子の置換基にはスルホニル基を用いることとした。スルホニルアジリジンのルイス酸による開環反応は報告例があり³¹、スルフィニルアジリジンと同様にアジリジン部位の開環反応を実行できるものと考えた。

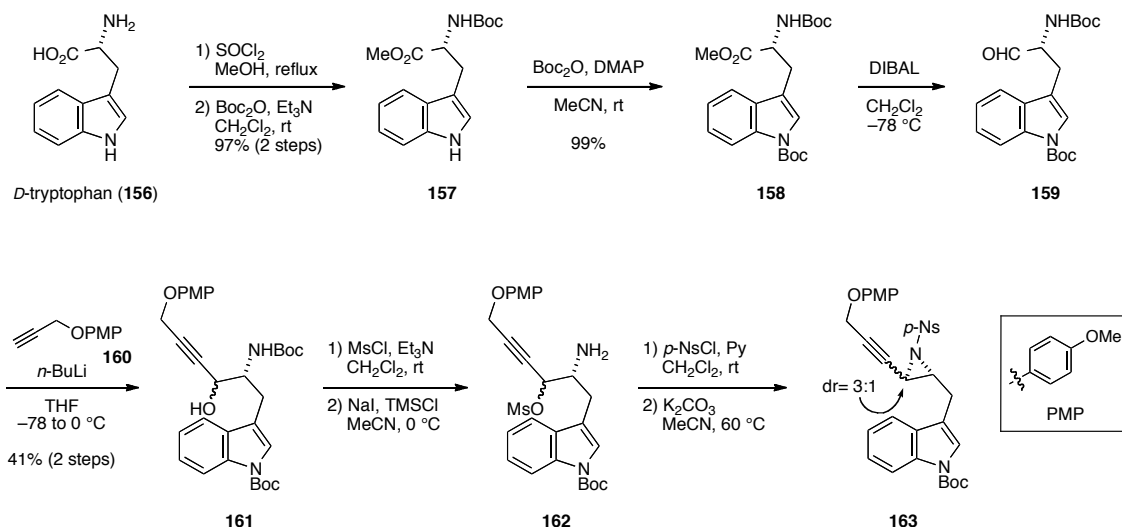
Scheme 26. Toward construction of the C10-C11 bond



まず、インドールを有するアジリジンを合成した (Scheme 27)。出発物質である *D*-トリプトファン (**156**) のメチルエステル化とアミン窒素原子の Boc 基による保護を行い、トリプトファン誘導体 **157** を得た。さらに、インドール窒素原子も Boc 基にて保護し、**158** とした。続いて、水素化ジイソブチルアルミニウムによるエステル部位の半還元を行ってアルデヒド **159** とした後、続けて PMP 基で保護されたプロパルギルエーテル誘導体 **160** のアセチリドを作用させることで付加反応成績体 **161** をジアステレオマーの混合物として得た。これ以降ジアステレオマーの分離は困難であったため、混合物のまま合成を進めることとした。**161** の第二級水酸基に Ms 基を導入した後、系中でトリメチルシリルエーテルを調製する条件にてアミン窒素原子上の Boc 基を選択的に除去しアミン

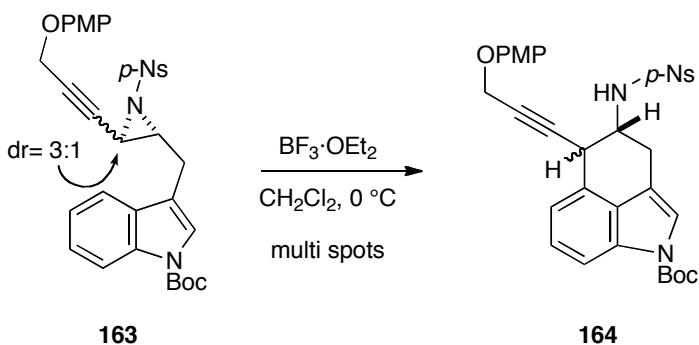
162 を得た。**162** の窒素原子に *p*-Ns 基を導入し、続いて塩基性条件下置換反応によって所望のアジリジン **163** を *trans* と *cis* の異性体混合物として合成した。

Scheme 27. Synthesis of the indole derivative



得られたアジリジン **163** を環化反応の条件に付したが、反応系の複雑化が観測された (Scheme 28)。分子モデルでの考察から、これが 3 位の sp^2 炭素によるもので、反応点同士が接近しづらく、アジリジンの σ^* 軌道と芳香環の π 軌道の電子的な重なりが悪いことが原因として考えられる。さらに、活性化されたアジリジン部位に対して、インドール 3 位からの求核付加反応が進行することにより基質の損壊が起こっている可能性も考えられた。そこで、3 位を sp^3 炭素にすることでこの問題を解決できるものと考え、新たな基質としてインドリン誘導体を用いることとした。

Scheme 28. Unsuccessful cyclization with the indole derivative 163



インドリン部位を有する基質 **165** を用いる場合、アジリジンの *trans* と *cis* の異性体およびインドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学から生じる異性体間で環化反応の反応性に差があるのかという点について検討する必要がある (Figure 8)。

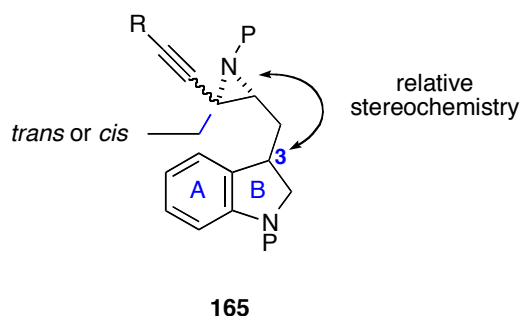


Figure 8. Important points to be considered for the cyclization reaction

続いて、3 位炭素が sp^3 、すなわちインドリン部位を有する反応基質の合成を行うこととした。アジリジンの *trans* と *cis* の異性体およびインドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学から生じる異性体は以下の四種類である (Figure 9)。*trans*-アジリジン **166** と **167** は 3 位炭素の立体化学が異なるジアステレオマーであり、*cis*-アジリジン **168** と **169** は 3 位炭素の立体化学が異なるジアステレオマーである。これら四種類の異性体の環化反応に対する反応性の差を検証することとした。

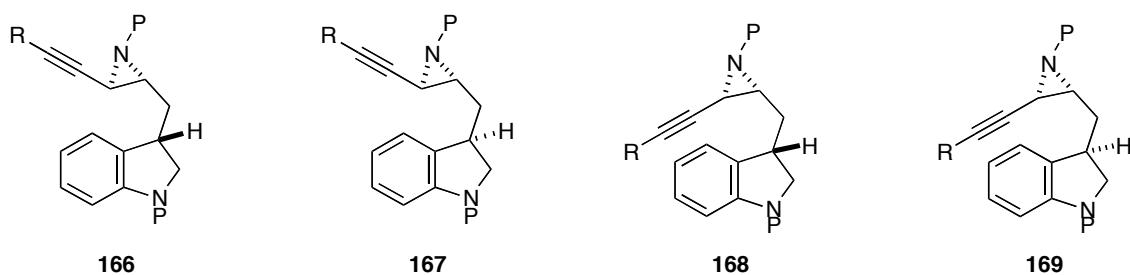
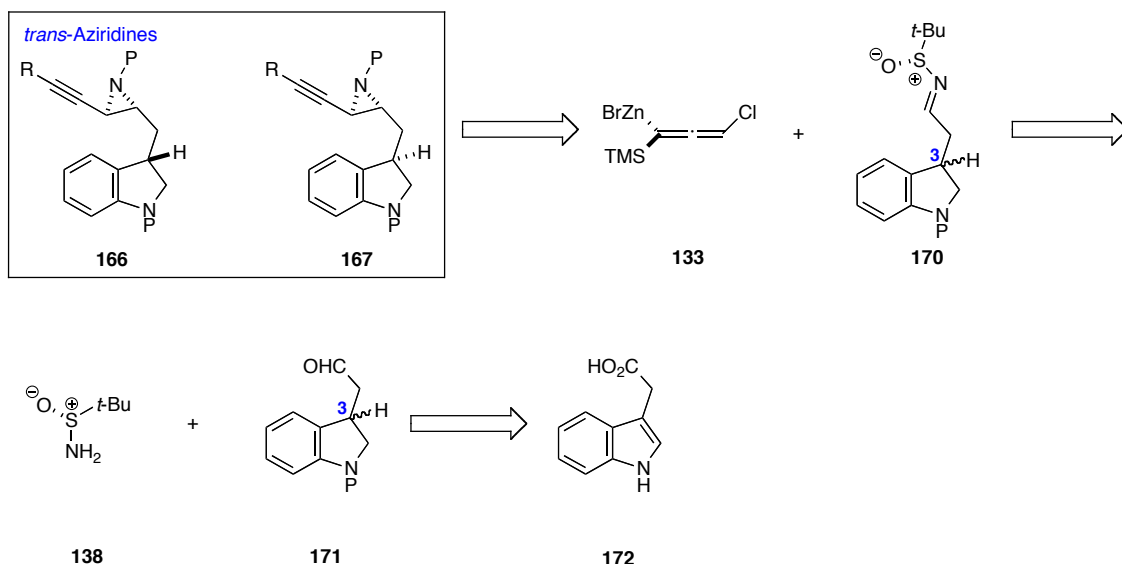


Figure 9. Four possible candidates for the cyclization reaction

trans-アジリジンと *cis*-アジリジンの合成について以降で述べる。まず、*trans*-アジリジンの合成と環化反応の結果から述べる。

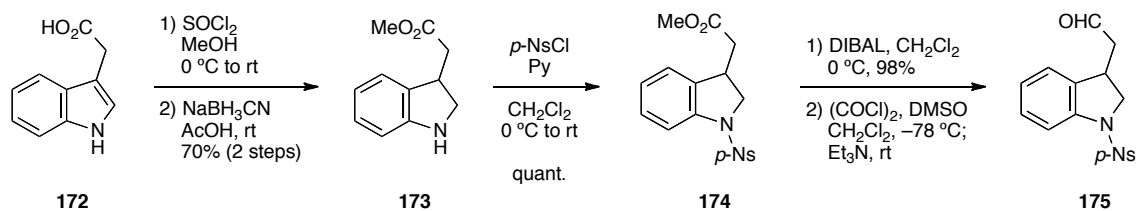
その合成計画を示す (Scheme 29)。 *trans*-アジリジン **166** と **167** の調製に関して、モデル基質の合成と同様に、スルフィンイミド **170** に対するアレニル亜鉛試薬 **133** の付加によるジアステレオ選択的な *trans*-*N*-スルフィニルアジリジン合成法を適用することとした。**171** は 3-インドール酢酸 (**172**) のインドール部位の還元反応とスルフィンアミドとの縮合反応を経て合成できると考えた。なお、インドール部位の還元反応により生じる 3 位炭素に由来するジアステレオマーの分離については、分離が容易な段階で行うこととした。

Scheme 29. Synthetic plans of *trans*- aziridines



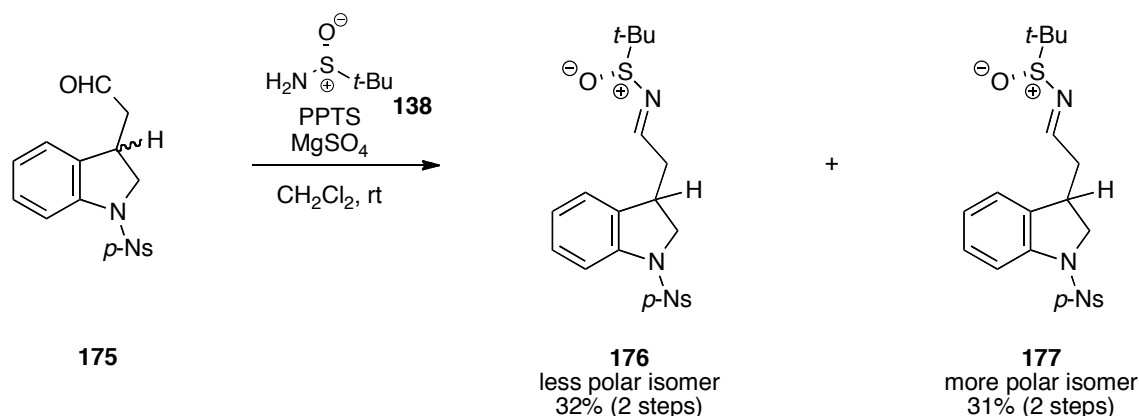
上記合成計画に従い、アジリジンの合成を開始した (Scheme 30)。3-インドール酢酸 (**172**) のメチルエステル化とインドール部位の還元反応を行うことで、インドリン誘導体 **173** を得た。**173** のインドリン窒素原子に *p*-Ns 基を導入して **174** とした後、2 段階を経てエステルを対応するアルデヒドとし、**175** を得た。

Scheme 30. Synthesis of the aldehyde



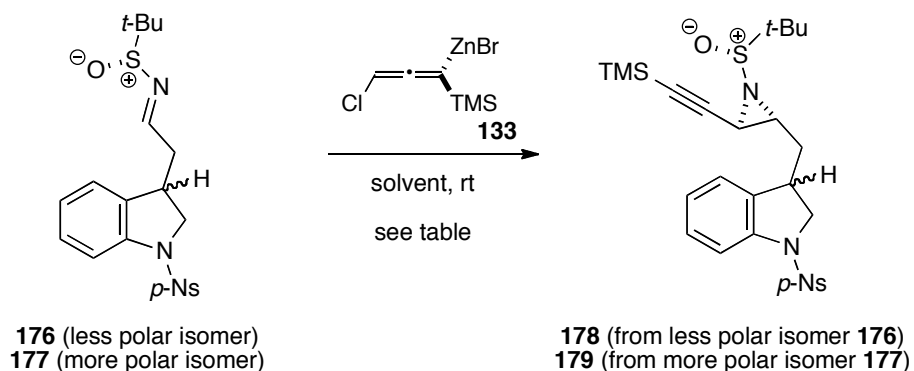
アルデヒド **175** と(*R*)-*t*-ブチルスルフィンアミド (**138**) との脱水縮合により、スルフィニルイミンのジアステレオマーを得た (Scheme 31)。得られたジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離が可能であり、低極性化合物 **176** と高極性化合物 **177** を得ることができた。この段階では 3 位の立体配置の決定には至っていない。

Scheme 31. Successful separation of two diastereomers



低極性化合物 **176** と高極性化合物 **177** に対して、アレニル亜鉛試薬 **133** を作用させた (Table 5)。entry 1 と 2 において、基質のスルフィニルイミン **176** と **177** のジエチルエーテルに対する溶解性が乏しく、得られる *trans*-アジリジン **178** と **179** の収率は低収率にとどまった。entry 3 において、基質の溶解性を向上させる目的でテトラヒドロフランを共溶媒として用いたが、反応系の複雑化が観測された。低収率ながらも得られた *trans*-アジリジンを用いて次の反応を行った。

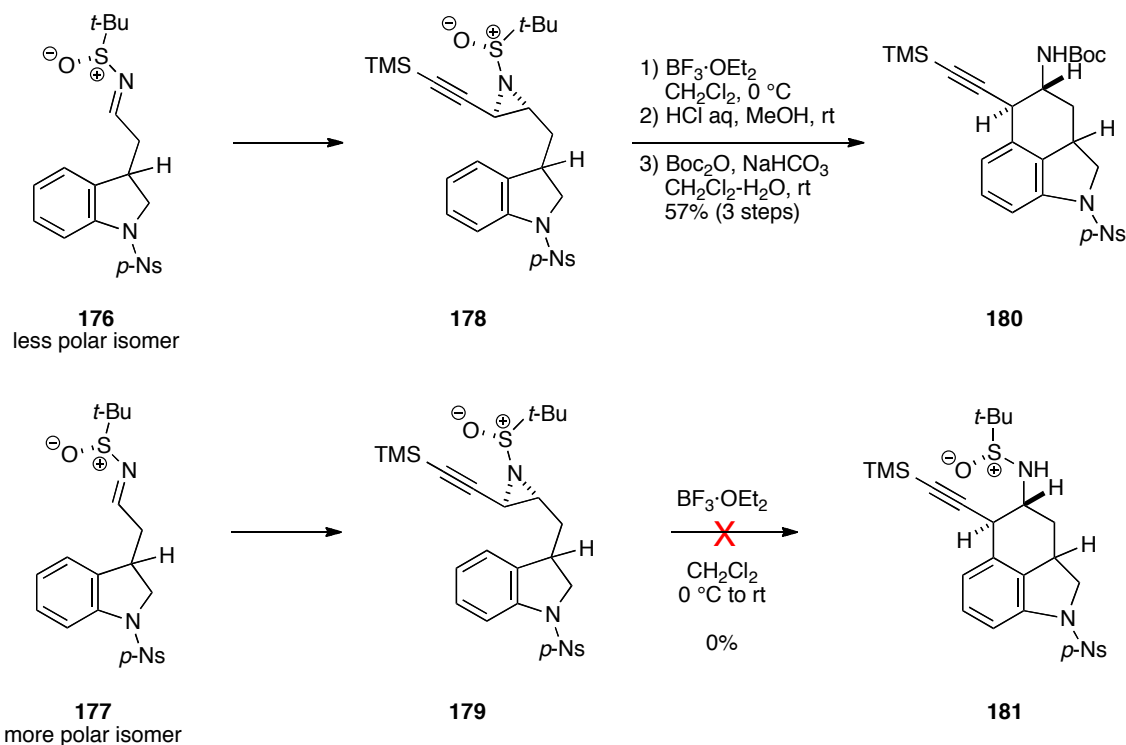
Table 5. Synthesis of the *trans*-*N*-sulfinyl aziridines



entry	isomer	solvent	result
1	176	Et ₂ O	176 (32%), 178 (26%)
2	177	Et ₂ O	177 (15%), 179 (9%)
3	176	Et ₂ O-THF	complex mixture

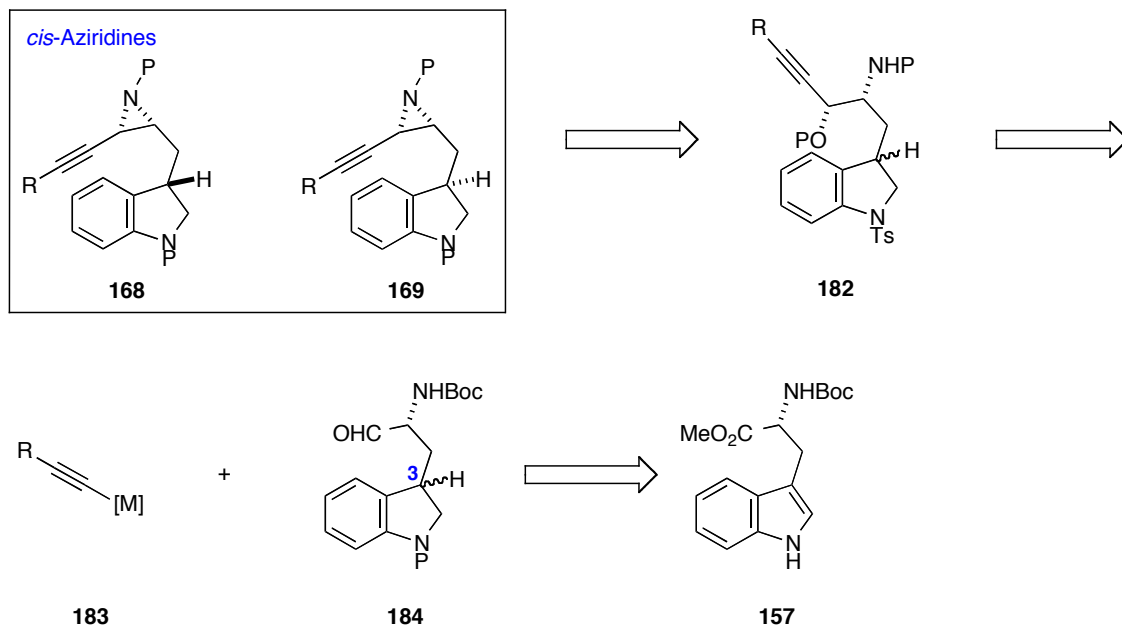
3位の絶対立体化学が異なる *trans*-アジリジン誘導体 **178** と **179** を合成することができたので、これら二つの化合物間での環化反応の反応性を調べた (Scheme 32)。低極性化合物 **176** から誘導した *trans*-アジリジン **178** を用いて環化反応を行ったところ、0 °C においても環化反応が円滑に進行し、以後の変換を含めて3段階 57%の収率にて三環性化合物 **180** が得られた。一方、高極性化合物 **177** から誘導した *trans*-アジリジン **179** を用いて環化反応を行ったところ、三環性化合物 **181** は全く得られないという結果になった。

Scheme 32. The result of the cyclization reaction with the *trans*-aziridines



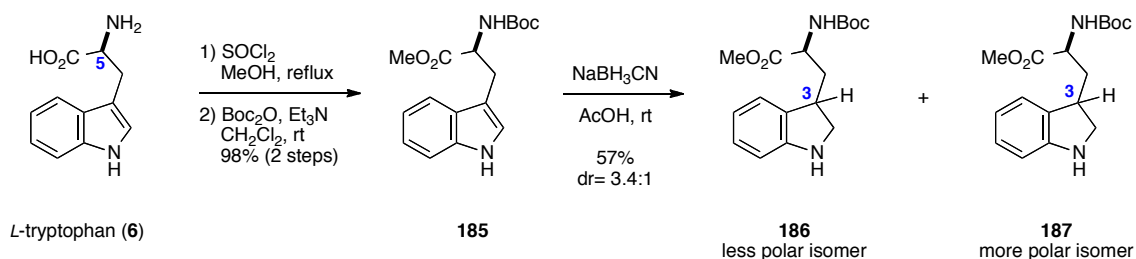
続いて、*cis*-アジリジンの合成計画を示す (Scheme 33)。*cis*-アジリジン **168** と **169** のアジリジン部位の立体化学はアルデヒド **184** に対する金属アセチリド **183** のジアステレオ選択的な付加反応により構築することとした。**184** は、トリプトファン誘導体 **157** のインドール部位の還元反応とエステル部位の還元反応を経て合成できるものと考えた。なお、*trans*-アジリジンの合成と同様に、インドール部位の還元反応により生じる 3 位炭素に由来するジアステレオマーの分離については、分離が容易な段階で行うこととした。

Scheme 33. Synthetic plans of *cis*-aziridines



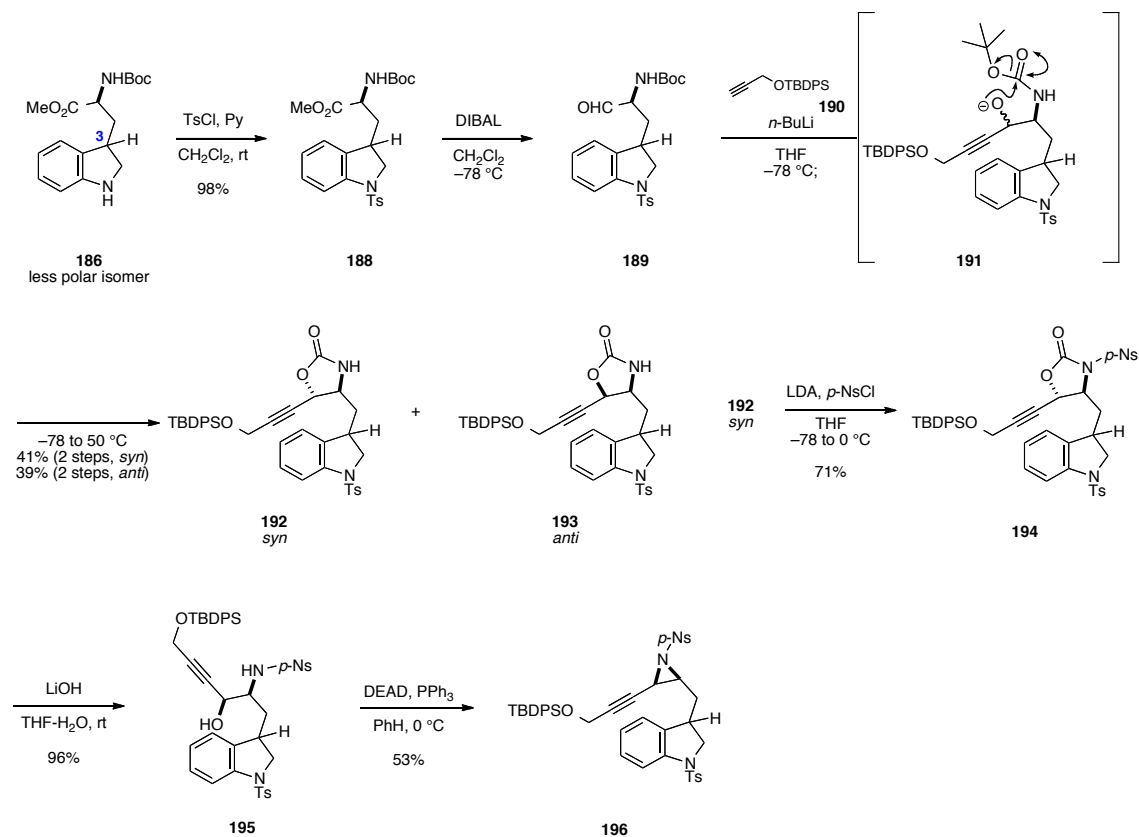
容易に入手可能な *L*-トリプトファン (**6**) を出発原料として *cis*-アジリジンの合成を行った (Scheme 34)。**6** から誘導される *cis*-アジリジンは、天然のリゼルグ酸とは 5 位の絶対立体化学が逆になる。しかし環化反応においては、3 位のインドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学の違いを検証すれば良いので、絶対立体化学の違いについてはここでは問題としない。まず、**6** のメチルエステル化とアミン窒素原子の Boc 基による保護を行い、トリプトファン誘導体 **185** を得た。続いて、**185** に対して酢酸溶媒中シアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させることでインドール部位の還元反応を行った³²。得られたインドリン誘導体のジアステレオマーはカラムクロマトグラフィーによる分離が可能であり、低極性化合物 **186** と高極性化合物 **187** を得ることができた。この段階では 3 位の立体配置の決定には至っていない。

Scheme 34. Successful separation of two diastereomers



得られたジアステレオマーのうち、まず低極性化合物 **186** を用いて以降の反応を行った (Scheme 35)。まず、**186** のインドリン窒素原子に Ts 基を導入して **188** とした後、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてエステル部位の半還元を行ってアルデヒド **189** を得た。**189** に対して金属アセチリドの *syn* 選択的な付加反応の検討を行った。しかしながら、本付加反応のジアステレオ選択性の向上は困難であることが分かった。そこで、**189** に対して低温下プロパルギルエーテル誘導体 **190** から生じさせたリチウムアセチリドを作用させた後、50 °C まで加温した。すると、付加反応により生じたアルコキシド **191** が近傍のカーバメートへ環化し、*syn* 体 **192** と *anti* 体 **193** の二種類のオキサゾリジノンを与えることが分かった。これら二つのオキサゾリジノンはカラムクロマトグラフィーにて容易に分離することができた。*syn* 体 **192** と *anti* 体 **193** の立体化学の決定は、オキサゾリジノンの窒素原子と酸素原子の両α位のプロトン同士のカップリング定数を比較することによって行っている³³。ここでは *cis*-アジリジン合成すべく、*syn* 体 **192** を用いて以降の反応を行った。**192** のカーバメート部位の活性化と窒素原子の保護を目的として *p*-Ns 基を導入した。塩基性条件下、**194** の活性化されたカーバメート部位の加水分解を行ってアミノアルコール誘導体 **195** とし、続いてノシルアミド部位を用いた分子内光延反応により、*cis*-アジリジン誘導体 **196** を合成することができた。

Scheme 35. Synthesis of the *cis*-aziridine from the less polar isomer



*なお、金属アセチリドのアルデヒドへの *syn* 選択的な付加反応に関して、以下のような検討も行った。プロパルギルエーテル誘導体 **160** から生じさせた金属アセチリドのキレート作用を利用したアルデヒド **189** への *syn* 選択的な付加反応 (Table 6) や、基質の絶対立体化学が異なるアルデヒド **199** を用いた同様の付加反応 (Table 7) も試みたが、*syn* 選択性は満足のいくものではなかった。

Table 6. Diastereoselective addition of the acetylide toward the aldehyde (1)

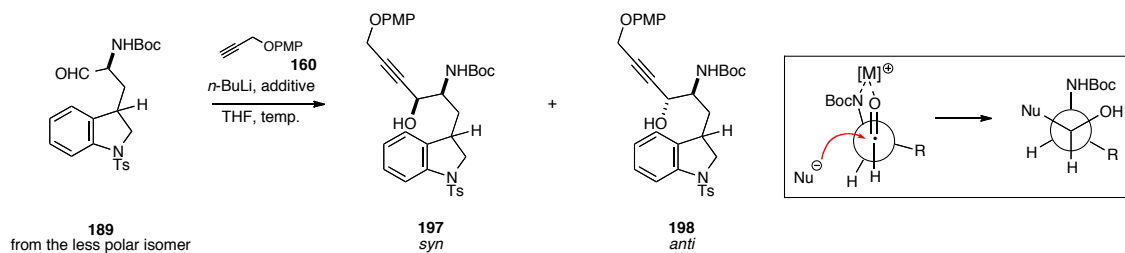
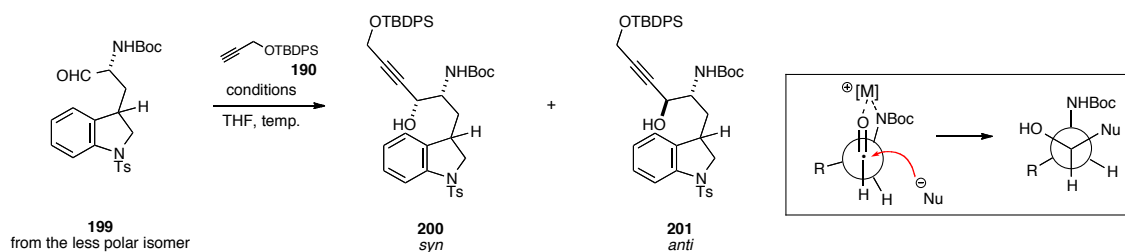
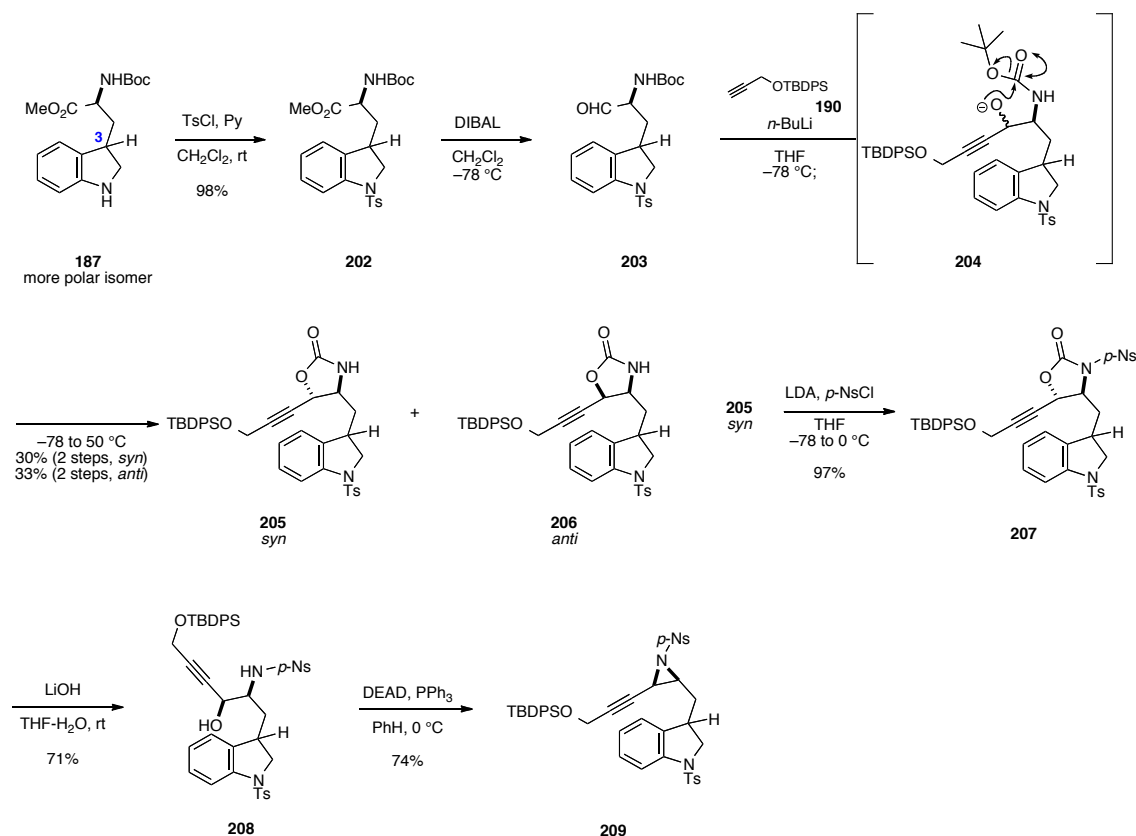


Table 7. Diastereoselective addition of the acetylide toward the aldehyde (2)



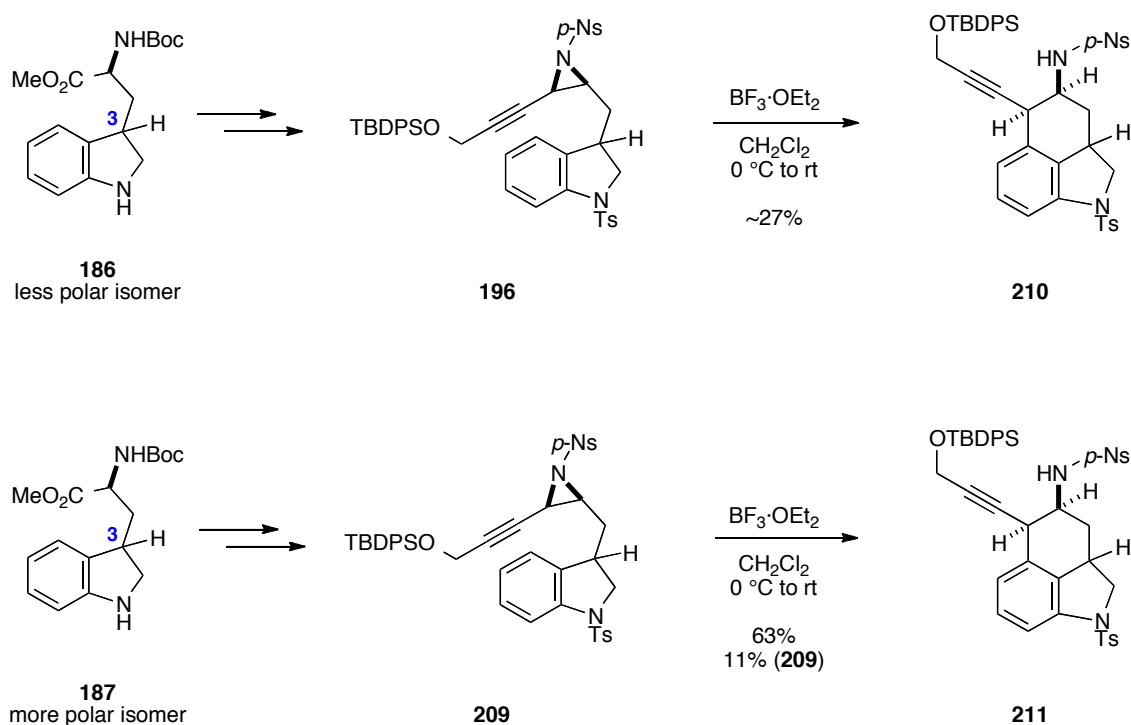
3位の立体化学の異なる *cis*-アジリジン合成すべく、Scheme 34 にて得られたジアステレオマーのうち、高極性化合物 **187** を用いて同様の反応を行った (Scheme 36)。

Scheme 36. Synthesis of the *cis*-aziridine from the more polar isomer



3位の絶対立体化学が異なる *cis*-アジリジン誘導体 **196** と **209** を合成することができたので、これら二つの化合物間での環化反応の反応性を調べた (Scheme 37)。低極性化合物 **186** から誘導した *cis*-アジリジン **196** を用いて環化反応を行ったところ、得られた三環性化合物 **210** の収率は 27%程度であった。一方、高極性化合物 **187** から誘導した *cis*-アジリジン **209** を用いて環化反応を行ったところ、得られた三環性化合物 **211** の収率は 63%であったが、未反応のアジリジン **209** の残存が観測された。

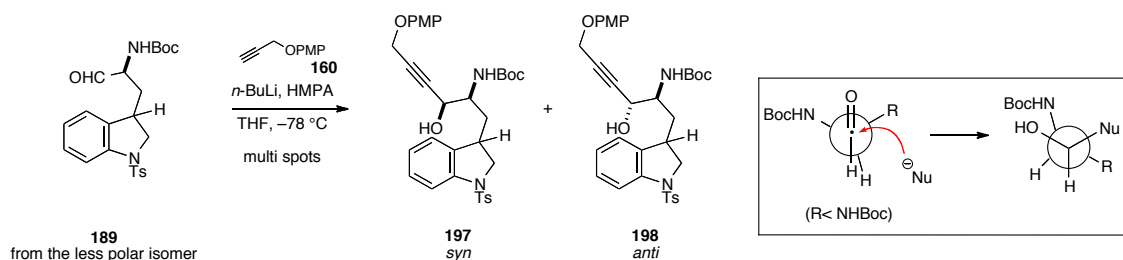
Scheme 37. The result of the cyclization reaction with the *cis*-aziridines



これらの検討から、インドリン 3 位の立体化学に関しては未決定ではあるものの、*trans*-アジリジンを合成すれば良いことは分かった。しかし、現状の *trans*-スルフィニルアジリジンの合成には収率面での大きな課題を残している上、あらかじめヒドロキシメチル基が導入された基質を調製する必要もある。そこで、これまでに確立した合成経路に則って *trans*-アジリジンを得ることを考え、金属アセチリドのアルデヒドへの *anti* 選択的な付加反応の検討を行った。

そこで、先程の中間体であるアルデヒド **189** に対して、ヘキサメチルリン酸トリアミド存在下プロパルギルエーテル誘導体 **160** から生じさせたアセチリドの *anti* 選択的な付加反応を試みた (Scheme 38)。ヘキサメチルリン酸トリアミドは、金属のキレート作用を解離させることで Felkin-Anh モデルに従う *anti* 選択的な付加反応を優先させる添加剤として知られている³⁴が、今回は反応系の複雑化が観測された。

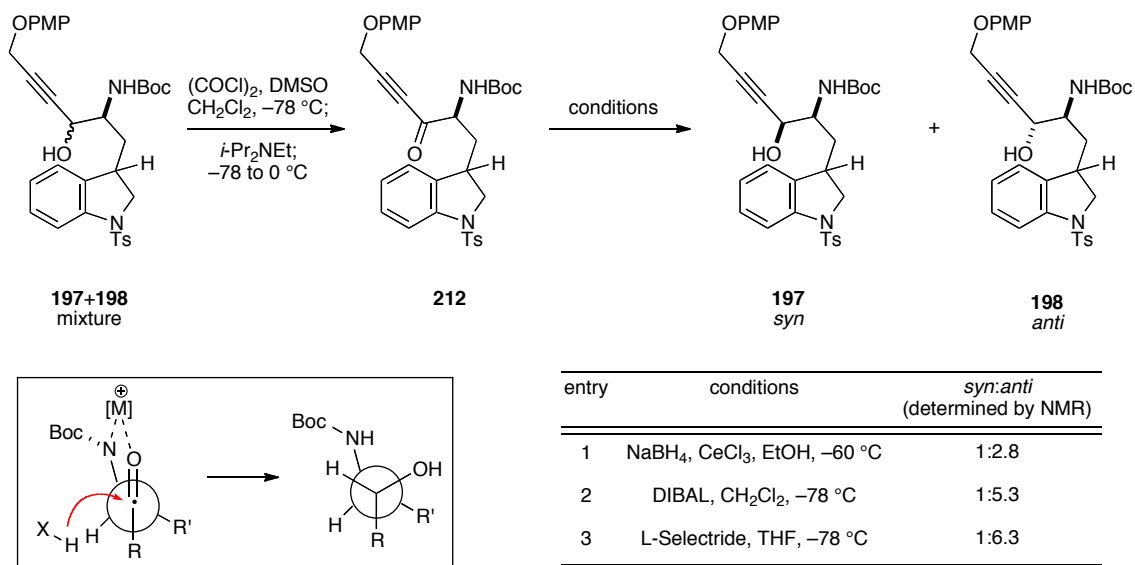
Scheme 38. *anti*-Selective nucleophilic addition of the acetylide



そこで、次に金属のキレート作用を用いたジアステレオ選択的な還元反応³⁵も試みた (Table 8)。すなわち、付加体のジアステレオマーの混合物 **197** と **198** を Swern 酸化の条件に付すことで対応するケトン **212** へ変換し、種々の還元反応を検討した。entry 1 において、塩化セリウム存在下水素化ホウ素ナトリウムを作用させたが、ジアステレオ選択性は *syn:anti*= 1:2.8 程度であった。entry 2 において水素化ジイソブチルアルミニウムを用いた際には、選択性は 1:5.3 に改善した。最終的に entry 3 において、水素化トリ (*s*-ブチル) ホウ素リチウムを用いることで選択性を 1:6.3 にまで向上させることができた。この際、枠内に示しているように近傍の窒素原子とカルボニル酸素原子との間での金属によるキレート作用が働き、還元剤が立体障害の少ない側から接近することでジアステレオ選択性が発現している。

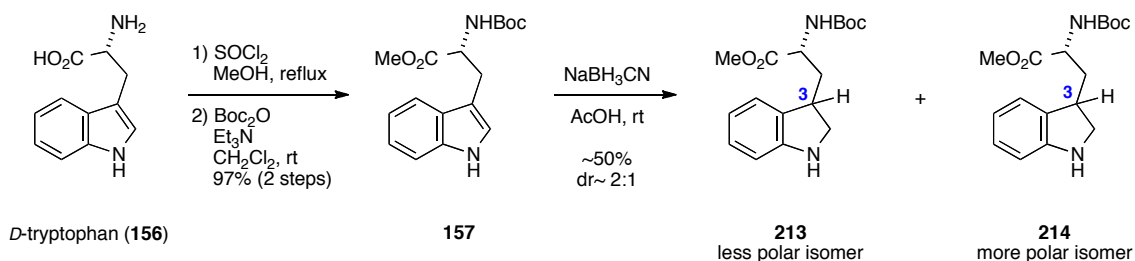
これらの検討から、*trans*-アジリジンの合成に必要な水酸基の立体化学は水素化トリ (*s*-ブチル) ホウ素リチウムを用いたケトンの還元反応により構築することとした。

Table 8. Diastereoselective reduction of the ketone by chelation control



上記の知見をふまえて、*trans*-アジリジン誘導体を合成した (Scheme 39)。D-トリプトファン (**156**) を出発原料として、インドール部位の還元反応インドリンのジアステレオマー**213** と **214** を得た。

Scheme 39. Reduction of the indole moiety

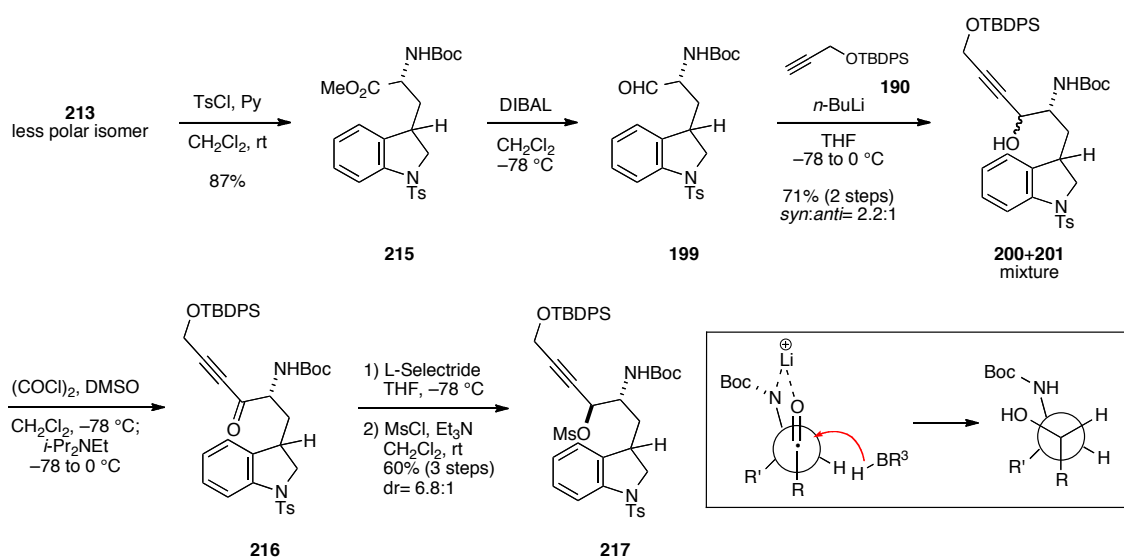


二種類のジアステレオマーのうち、*低極性化合物 **213** を用いて以降の反応を行った (Scheme 40)。**213** のインドリン窒素原子に Ts 基を導入後、エステル部位の半還元によりアルデヒド **199** とした。**199** に対して、低温下プロパルギルエーテル誘導体 **190** から生じさせたアセチリドを作用させ、*syn:anti*= 2.2:1 にて付加体の混合物 **200** と **201** を得た。混合物 **200** と **201** のアルコール部位を Swern 酸化により対応するケトン **216** へ誘導した後、水素化トリ (*s*-ブチル) ホウ素リチウムによるケトン部位の還元反応を行った。続いて、水酸基に Ms 基を導入した後にジアステレオマーの分離を行い、主生成物である *anti* 体 **217** を 3 段階 60%

の収率、dr= 6.8:1 にて得ることができた。なお、この *anti* 体 **217** は、*cis*-アジリジンの合成経路の中間体である *anti* 体 **193** から誘導したものと同一の相対立体化学を有する化合物であることを確認している (Scheme 35 参照)。

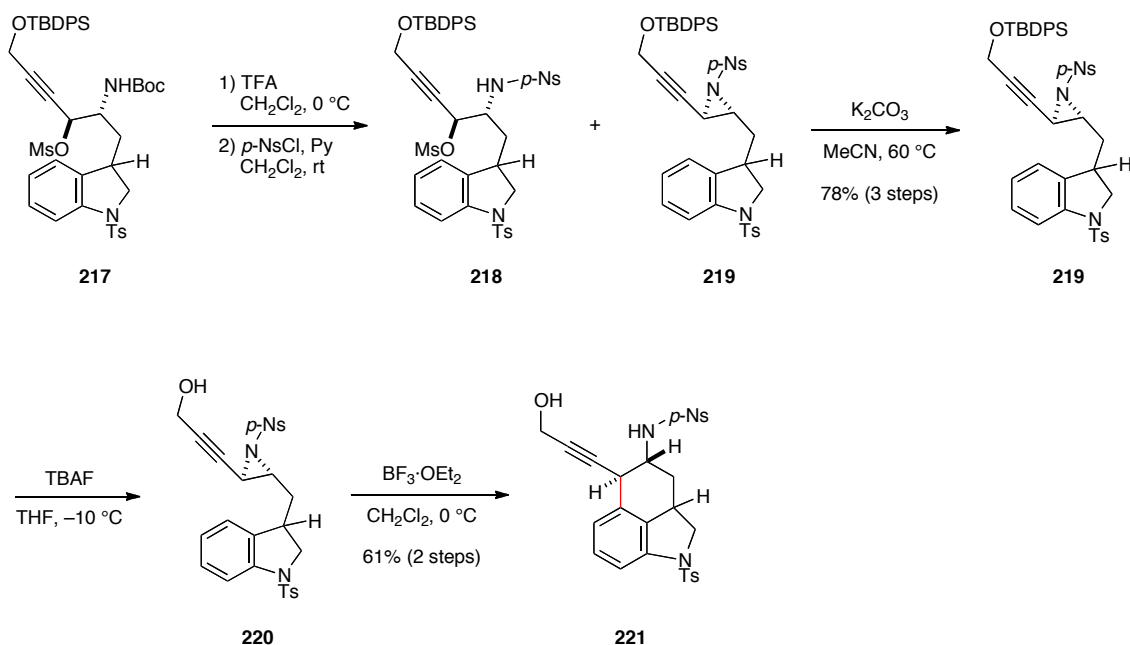
*どちらのジアステレオマーが環化反応の進行する異性体へと誘導できるかは明らかではなかったため、ひとまず低極性化合物 **213** を用いた。なお、高極性化合物 **214** を用いた検討は行っていない。

Scheme 40. Successful diastereoselective reduction of the ketone



続く工程はアジリジン部位の構築と炭素-炭素結合形成反応である (Scheme 41)。酸性条件下 **217** の Boc 基を除去し、生じた第一級アミンに対して *p*-Ns 基の導入を行ったところ、生成物はノシルアミド **218** とアジリジン **219** との混合物であった。これらを混合物のまま塩基性条件に付すことで、アジリジン **219** へ収束させた。低温下 **219** の TBDPS 基をテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドにより除去してプロパルギルアルコール **220** とした。**220** に対して 0 °C にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を作用させたところ、環化反応が速やかに進行して三環性化合物 **221** が得られることが分かった。なお、この合成経路では TBDPS 基を除去した後に環化反応を行っている。環化後に TBDPS 基の除去を行った場合、プロパルギル部位がアレンへ異性化することが懸念されたためである (Scheme 22 参照)。

Scheme 41. Installation of the aziridine moiety and the construction of the C ring



本合成経路での検討によって環化反応の実現可能性を確認することができたが、課題としてインドール部位の還元反応によるインドリン 3 位の立体化学の導入工程が挙げられる。本反応の収率およびジアステレオ選択性 (50%, dr= 2:1、Scheme 39 参照) は満足いくものではない。そこで、インドリン 3 位の立体化学を制御する手法を検討すべきであると考え、*trans*-アジリジンへの誘導方法も含めて合成計画を練り直すこととした。

2-4 環化反応前駆体である *trans*-アジリジン誘導体の改良合成

2-3 において、*trans*-アジリジン **166**、**167** と *cis*-アジリジン **168**、**169** の四種類のジアステレオマーに対して環化反応の検討を行ってきた。そこで筆者は環化反応を実行する反応基質が次の三条件を備えるべきであることを見出した。

- ① A、B 環がインドリンである反応基質から環化反応が円滑に進行したことから、「**A、B 環がインドリンであること**」。
- ② *trans*-アジリジンからの環化反応が円滑に進行したことから、「***trans*-アジリジンを有していること**」。
- ③ インドリン部位とアジリジンの立体化学から生じる二つのジアステレオマーのうち、片方のジアステレオマーからのみ環化反応が進行したことから、「**インドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学を制御すべきである**」。

条件③に関しては、二つのジアステレオマー**166** と **167** のうち、どちらが環化反応の進行する異性体であるかは明らかになっていない (Figure 10)。これまで得られてきた中間体の立体化学について、X 線結晶構造解析や NMR による決定が困難であったことから、合成経路を確立する過程で相対立体化学および絶対立体化学の決定を目指すこととした。ひとまず **166** を選択し、その合成を行うこととした。

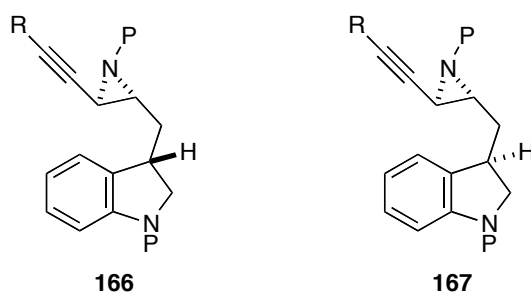
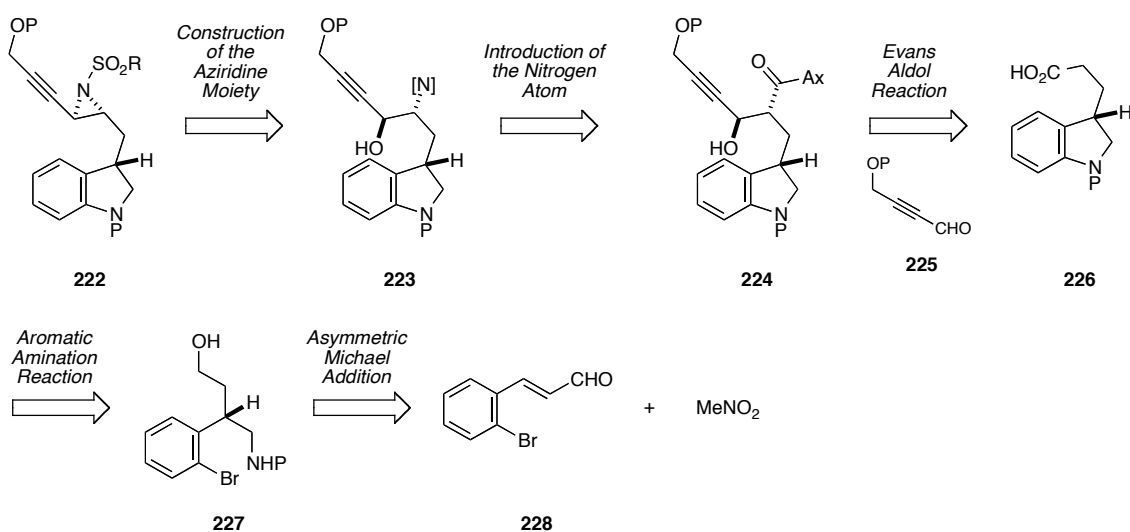


Figure 10. Two possible candidates for the cyclization reaction

2-3 での結果と課題をふまえ、インドリン 3 位とアジリジン部位の立体化学を制御して **222** に至る新たな合成経路を考案した (Scheme 42)。アジリジン環は **223** のアミノアルコール部位を用いて構築し、窒素原子は **224** のカルボニル部位に対して適切な転位反応を施すことで導入することとした。*trans*-アジリジン形成に必要な立体化学は、インドリンプロピオン酸誘導体 **226** から合成可能な *N*-

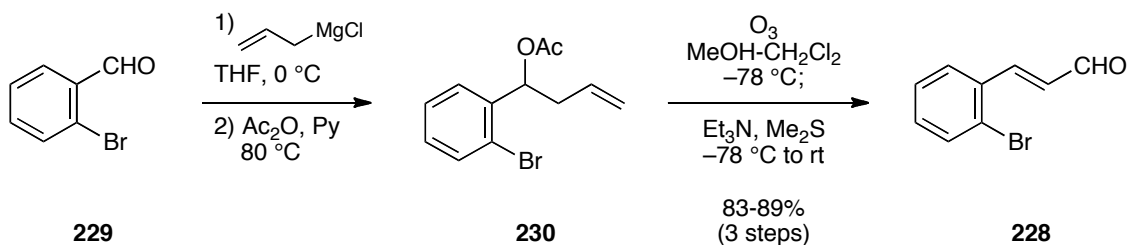
アシルオキサゾリジノンとアルデヒドユニット **225** との *syn* 選択的な Evans アルドール反応を適用すれば効率よく制御できると考えた。まず、**226** のインドリン部位は福山らによって報告されている芳香族アミノ化反応³⁶が適用できると考えた。インドリン 3 位の立体化学は、 α,β -不飽和アルデヒド **228** に対するニトロメタンの不斉 Michael 付加反応³⁷により構築することを計画した。

Scheme 42. Retrosynthetic analysis toward the *trans*-aziridine derivative



まず、不斉 Michael 付加反応の検討に用いる α,β -不飽和アルデヒド **228** を以下の方法で合成した (Scheme 43)。2-ブロモベンズアルデヒド (**229**) にアリルマグネシウムクロリドを作用させ、生じた水酸基を Ac 化して **230** とした。続いて **230** の末端二重結合部位のオゾンによる酸化開裂と、塩基処理を施すことでアセテートの E1cB 脱離を伴い α,β -不飽和アルデヒド **228** へ変換した。

Scheme 43. Synthesis of the α,β -unsaturated aldehyde



インドリン 3 位の立体化学の構築について、林らにより報告されている有機触媒 **231** を用いた α,β -不飽和アルデヒド **228** へのニトロメタンの不斉 Michael 付加反応³⁷を検討した (Table 9)。entry 1 において文献に報告されているメタノールを溶媒として用いたところ、原料 **228** の残存と、原料に由来する **233** とメタノール付加体 **234** が副生する結果となった。そこで entry 2 から entry 4 では、非プロトン性溶媒であるアセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドを溶媒として反応を行ったが、未反応の α,β -不飽和アルデヒド **228** が還元されて生成した **233** が相当量観測された。entry 5 と entry 6 では、メタノールと比較して嵩高いエタノールとイソプロピルアルコールを用いたところ、**233** と **234** の副生が抑制された。続く還元反応により目的のアルコール **232** を中程度の収率にて得ることができた。なお、鏡像異性体過剰率については各溶媒間で大きな差はなかった。

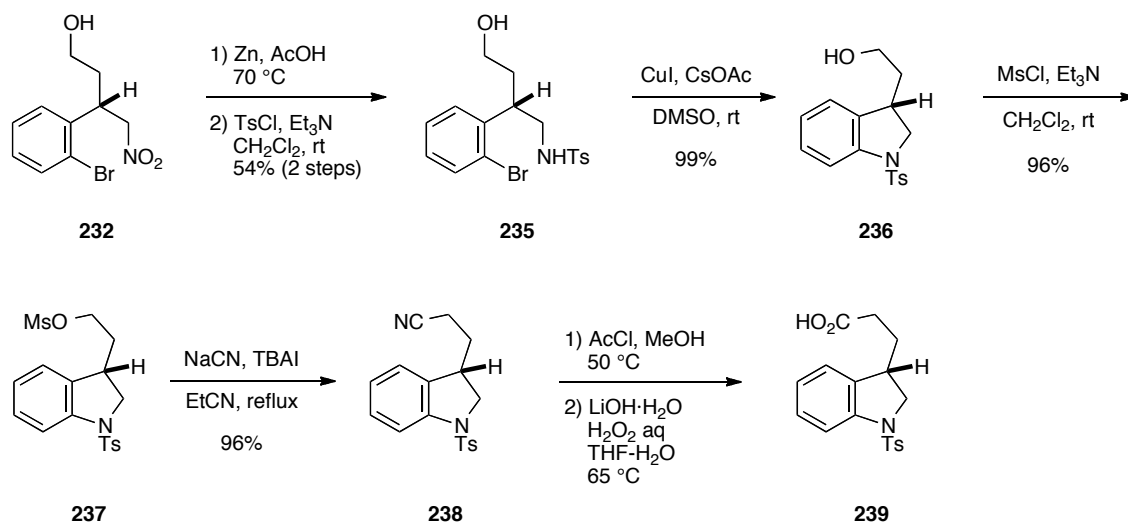
Table 9. Asymmetric Michael addition of nitromethane

228		232	233	234
entry	solvent	result (2 steps)	% ee of 232	
1	MeOH	232 (35%), 233 (12%), 234 (11%), 228	95	
2	MeCN	232 (19%), 233 (46%), 228	88	
3	CH ₂ Cl ₂	232 (25%), 233 (27%), 228	91	
4	DMF	232 (16%), 233 (32%), 228	84	
5	EtOH	232 (52%)	90	
6	<i>i</i> -PrOH	232 (44%)	90	

得られた **232** を用いて更なる変換を検討した (Scheme 44)。まず、酸性条件下亜鉛を用いたニトロ基の還元を行い、生じた第一級アミンに Ts 基を導入してスルホンアミド **235** を得た。続いてヨウ化銅と酢酸セシウムを用いた芳香族アミノ化反応³⁶を適用することで、インドリン誘導体 **236** をほぼ定量的に得ることができた。**236** の水酸基を、メシレート **237** を経由した置換反応によりニトリ

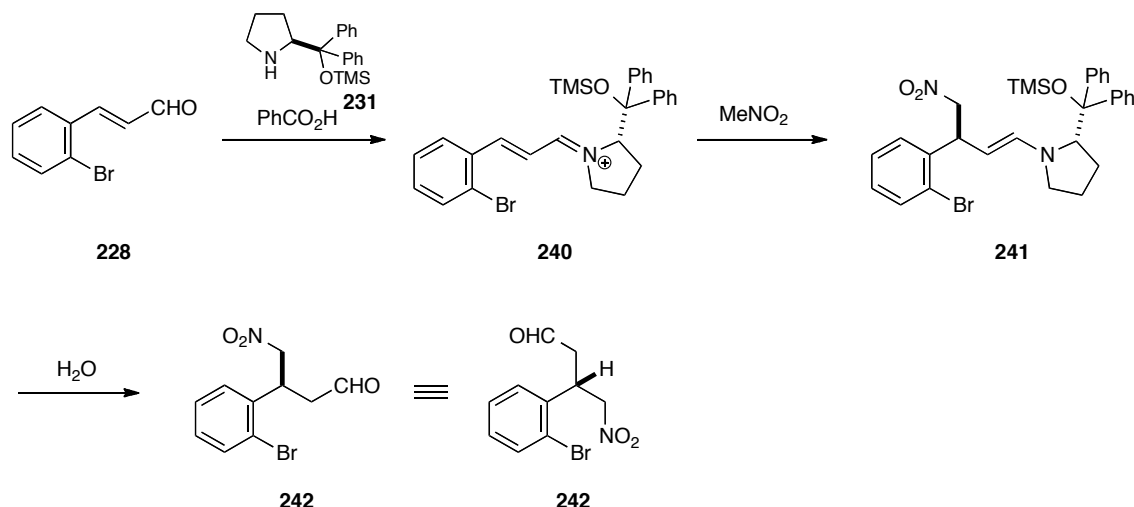
ル **238** へ変換し、最後にニトリル部位をメチルエステル経由で加水分解することで所望のインドリンプロピオン酸誘導体 **239** を得ることができた。しかし大量合成において、最初の不斉マイケル付加反応の際に原料が残存するなど、再現性がとれないことが分かり本合成経路を断念した。

Scheme 44. Synthesis of the indoline propionic acid derivative



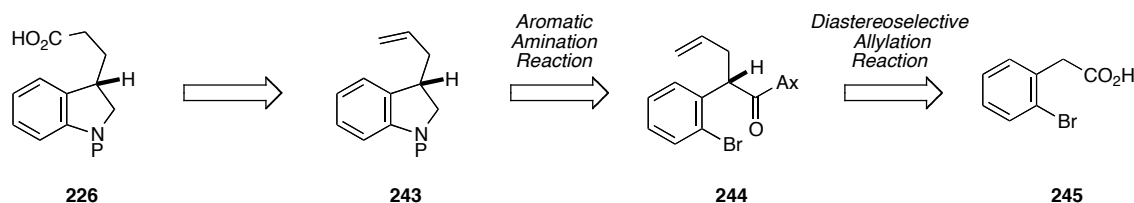
不斉 Michael 付加反応の不斉発現機構は以下のようにになっている (Scheme 45)。酸性条件下 α,β -不飽和アルデヒド **228** とピロリジン部位を有する有機触媒 **231** との脱水縮合により、下に示す幾何異性を有するイミニウムカチオン種 **240** が生成する。ニトロメタンの付加は **240** の側鎖を避けるように紙面手前側より起こることで、ベンジル位の不斉点が導入される。続いて、加水分解により有機触媒 **231** が再生し、アルデヒド **242** が得られる。

Scheme 45. Enantioselectivity of Michael addition of nitromethane



新たな戦略を以下に示す (Scheme 46)。226 のカルボン酸部位は 243 のオレフィン部位の変換により導入できる。243 のインドリン部位は窒素原子の導入と芳香族アミノ化反応を経て構築することを考えた。インドリン 3 位の立体化学を構築する戦略として、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的なアリル化反応を採用することとし、244 は 2-ブロモフェニル酢酸 (245) から合成することを計画した。

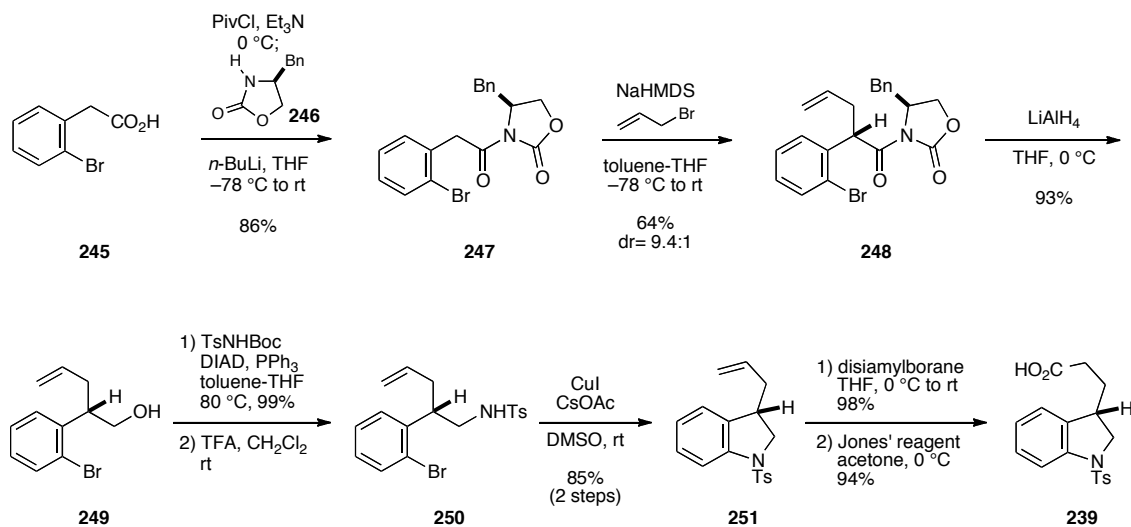
Scheme 46. Modified Synthetic plans of the indoline propionic acid derivative



2-ブロモフェニル酢酸 (245) と (*S*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (246) との縮合反応により、*N*-アシルオキサゾリジノン 247 を得た (Scheme 47)。塩基としてナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドを用いたジアステレオ選択的なアリル化反応³⁸は円滑に進行し、64%の収率、dr= 9.4:1 にて所望のアリル化体 248 を得ることができた。還元的条件の下、インドリン 3 位の不斉点の導入に用いた不斉補助基の除去を行い、アルコール 249 へ変換した。続いて、*N*-Boc トシルアミドを用いた分子間光延反応により窒素原子の導入を行った後、酸性

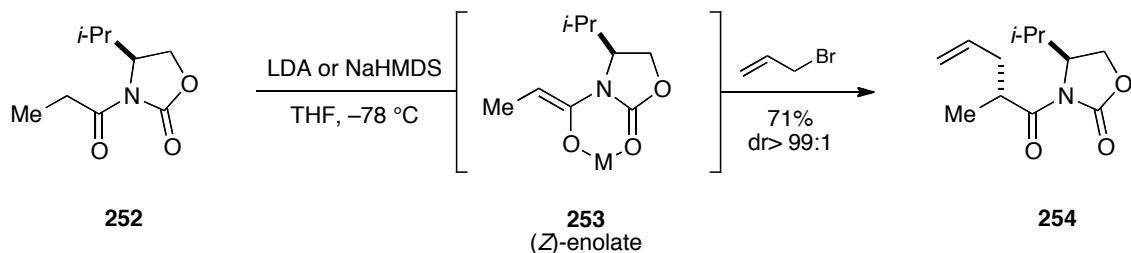
条件下 Boc 基を除去してスルホンアミド誘導体 **250** とした。先程と同様の条件にてインドリン部位を構築した。インドリン **251** のオレフィン部位はヒドロホウ素化反応と続く Jones 酸化により対応するカルボン酸へ変換し、目的のインドリンプロピオン酸誘導体 **239** を得ることに成功した。なお、本合成経路は 25 g 程度の大量合成に十分耐え得るものであることを確認している。

Scheme 47. Synthesis of the indoline propionic acid derivative



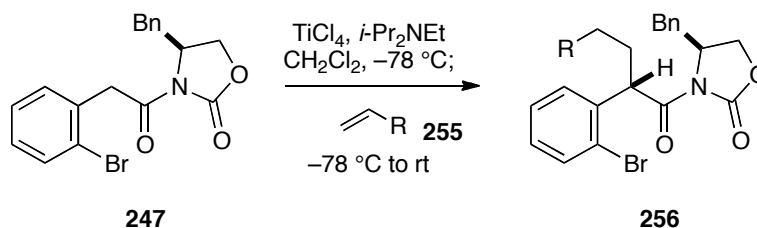
ジアステレオ選択的なアリル化反応については以下のような報告がある³⁹ (Scheme 48)。N-アシルオキサゾリジノン **252** に対して低温下リチウムジイソプロピルアミドもしくはナトリウムビス (トリメチルシリル) アミドを作用させると (Z)-エノラート **253** が選択的に生成することが知られている。続いてアリルブロミドを作用させると、側鎖のイソプロピル基を避ける側から求電子剤が接近することでアリル化体 **254** が高ジアステレオ選択的 (dr > 99:1) に得られる。筆者はこの知見を参考にしてアリル化反応を行った。

Scheme 48. The precedent of the diastereoselective allylation reaction



また筆者は合成経路の短工程化を目指して、様々なアクリル酸誘導体 **255** の Michael 付加反応⁴⁰についても検討を行ったが、満足のいく結果は得られなかった (Table 10)。

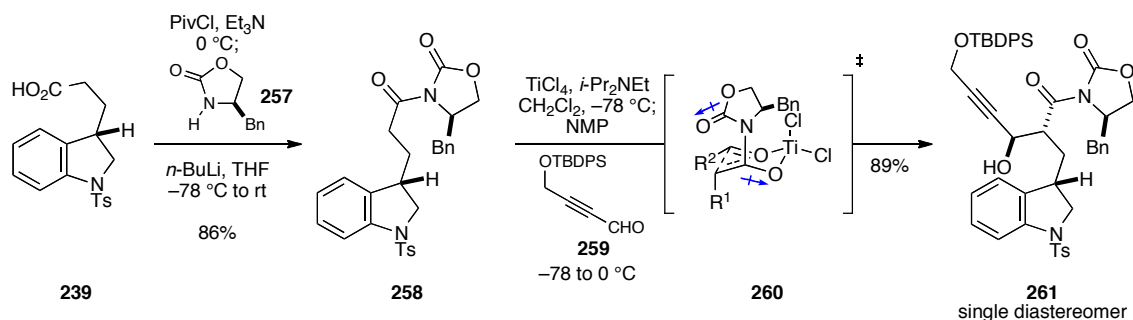
Table 10. Unsuccessful introduction of a variety of acrylate derivative



entry	R	result
1	CO ₂ <i>t</i> -Bu	no reaction
2	CO ₂ Me	no reaction
3	CO ₂ CH ₂ CF ₃	no reaction
4	CHO	247:256 = 1:1, byproducts

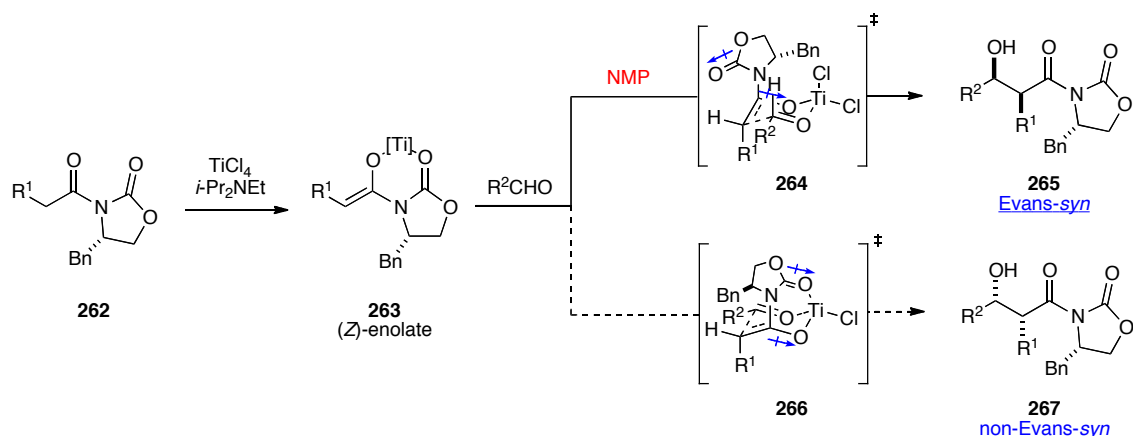
インドリンプロピオン酸誘導体 **239** を用いて Evans アルドール反応の検討を行った (Scheme 49)。 **239** と (*R*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (**257**) との縮合反応により、*N*-アシルオキサゾリジノン **258** を得た。続いて、アルデヒドユニット **259** とのチタニウムエノラートを經由する Evans アルドール反応を行った。Evans アルドール反応ではホウ素エノラートを用いることが一般的であるが、ここではより安価な四塩化チタンを用いたアルドール反応の検討を優先した。本アルドール反応の検討においては Crimmins らの報告を参考にし、添加剤として *N*-メチルピロリドンを用いた⁴¹。本反応条件では、*N*-アシルオキサゾリジノン部位の二つのカルボニルの双極子モーメントが逆方向 (青矢印) であり、かつ側鎖同士の立体反発が最も少ない遷移状態 **260** を経てアルドール反応が進行し、良好な収率、単一のジアステレオマーにてアルドール反応成績体 **261** が得られることを見出した。

Scheme 49. Diastereoselective Evans Aldol reaction



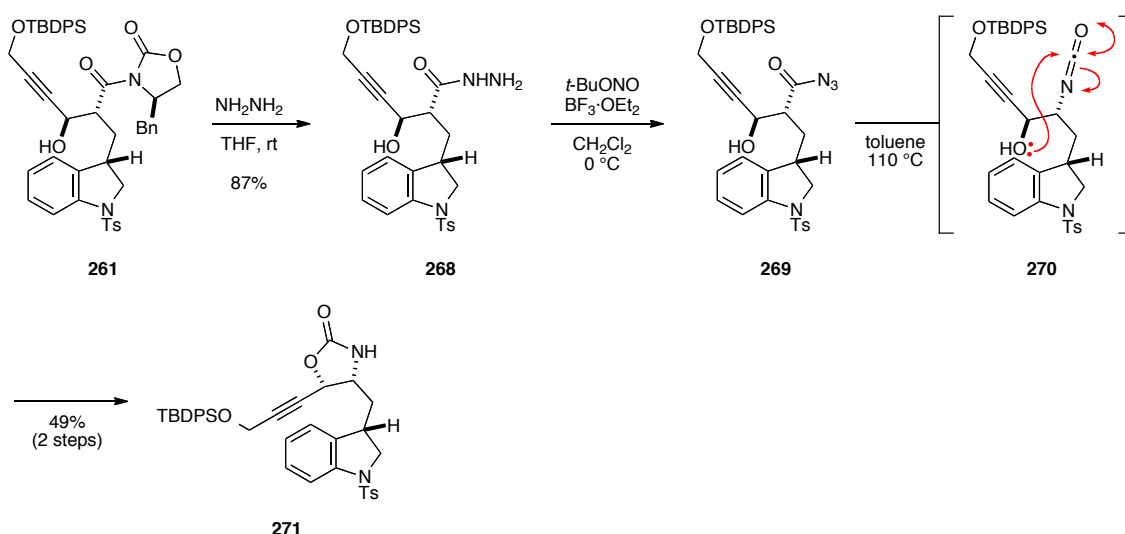
Crimmins らはチタニウムエノラートを経由するアルドール反応について以下のような報告をしている⁴¹ (Scheme 50)。N-アシルオキサゾリジノン **262** に四塩化チタンと *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを作用させると (*Z*)-エノラート **263** を生成することが知られている。次いでアルデヒドを作用させると、一般的には N-アシルオキサゾリジノン部位の二つのカルボニルの双極子モーメントが逆方向（青矢印）であり、かつ側鎖同士の立体反発が最も少ない遷移状態 **264** を経てアルドール反応が進行し、Evans-*syn* 体 **265** が得られる。しかしチタニウムエノラートを経由するアルドール反応では、オキサゾリジノン部位の酸素原子がチタンに配位することで安定化される遷移状態 **266** から反応が進行し、non-Evans-*syn* 体 **267** を副生することが知られている。そこで、N-メチルピロリドンを添加すると酸素原子とチタンの結合が解離して遷移状態 **266** が不安定化され、Evans-*syn* 体 **265** をジアステレオ選択的に得ることができる。筆者はこの知見を参考にして Evans アルドール反応を行った。

Scheme 50. non-Evans type aldol reaction via the titanium enolate



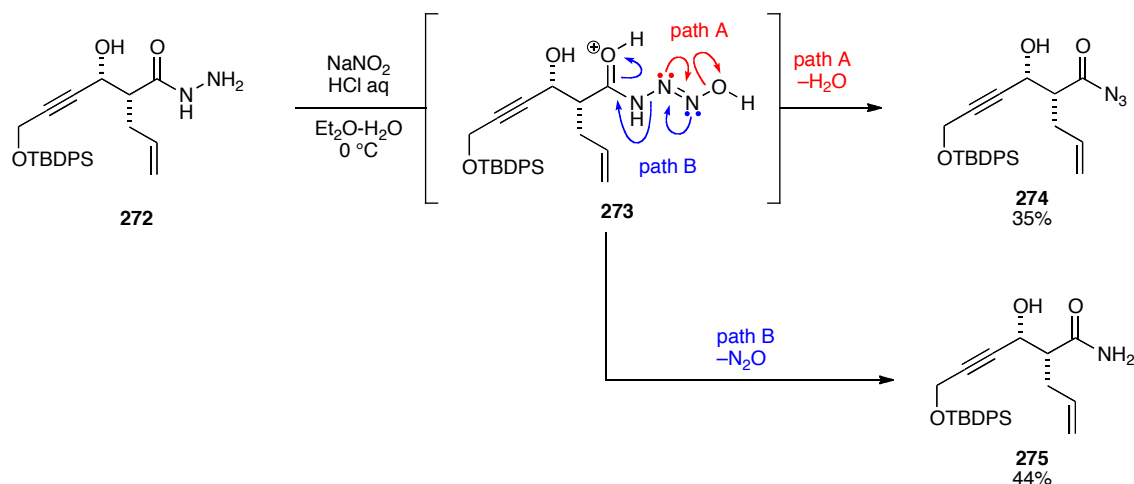
次なる課題は転位反応による窒素原子の導入である (Scheme 51)。得られたアルドール反応成績体 **261** の *N*-アシルオキサゾリジノン部位を加ヒドラジン分解により対応するアシルヒドラジド **268** とした後、亜硝酸 *t*-ブチルと三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体によるニトロソ化と脱水反応により酸アジド **269** へ変換した。**269** をトルエン中加熱条件に付すことで Curtius 転位が進行し、生じたイソシアナート **270** が近傍の水酸基で捕捉されることによりオキサゾリジノン **271** を中程度の収率にて得た。

Scheme 51. Synthesis of the oxazolidinone



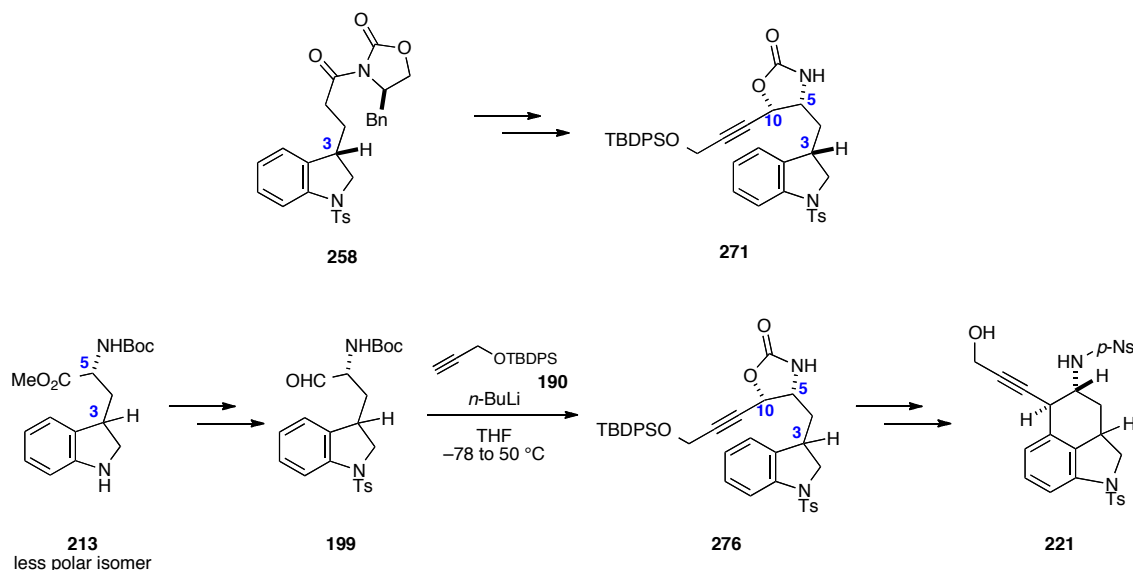
アシルヒドラジドから酸アジドへの変換の際、アシルヒドラジド **272** を用いて亜硝酸ナトリウムと塩酸を添加する反応条件を適用したところ、目的の酸アジド **274** に加えてアミド **275** が副生することが分かった (Scheme 52)。このような反応例が以前に報告されている⁴²。中間体 **273** から赤矢印で示すように水の脱離が進行すれば酸アジド **274** が得られるが、一方青矢印で示すように一酸化二窒素が脱離すると、アミド **275** へ変換される。**275** の副生を抑制すべくルイス酸を用いた反応条件を採用したところ、酸アジド **274** のみを得ることが分かった (Scheme 51 参照)。

Scheme 52. Undesired formation of the amide



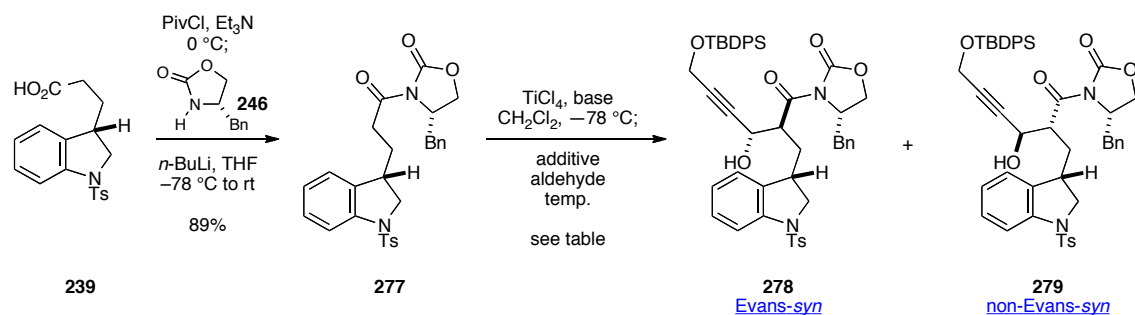
ここで、以前合成した中間体との NMR の比較により相対立体化学の確認を行うため、以前の合成中間体からオキサゾリジノン **276** を合成した (Scheme 53)。なお、*D*-トリプトファン由来の低極性化合物 **213** から出発すると環化反応が進行し、三環性化合物 **221** が得られることは既に確認している (Scheme 39-41 参照)。それぞれ合成した **271** と **276** の NMR を比較したところ、この二つの NMR は一致しなかった。化合物 **271** の 3 位の立体化学はジアステレオ選択的なアリル化反応により、5 位と 10 位の立体化学は *syn* 選択的な Evans アルドール反応によりそれぞれ導入した。一方、化合物 **276** の 3 位の立体化学は未決定であり、5 位の立体化学は *D*-トリプトファン由来で、かつ 5 位と 10 位との関係は *syn* であることが分かっている。これらのことから、二つの化合物はインドリン 3 位の立体配置の異なるジアステレオマーであることが示唆された。環化反応が進行する異性体を合成するために、*S* 体の不斉補助基を用いてアルドール反応を行い先の検討を行うこととした。

Scheme 53. No coincident NMR spectrum between **271** and **276**



S体の不斉補助基 **246** を導入した *N*-アシルオキサゾリジノン **277** を用い、Evans アルドール反応の検討を行った (Table 11)。entry 1 において、添加剤を用いない条件では、望まない non-Evans-*syn* 体 **279** を主生成物として与えた。そこで entry 2 では、*N*-メチルピロリドンを追加したところ、所望の Evans-*syn* 体 **278** が中程度の収率にて得られたものの、相当量の原料 **277** の残存が観測された。entry 3 において、塩基を *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミンに変更したが、顕著な効果は見られなかった。entry 4-6 では、*N*-メチルピロリドンと同様の性質を持つ *N,N'*-ジメチルプロピレン尿素やジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミドを追加剤として検討を行った。entry 4 と 5 で *N,N'*-ジメチルプロピレン尿素とジメチルスルホキシドを用いた場合には Evans-*syn* 体 **278**、non-Evans-*syn* 体 **279**、原料 **277** の三種類が得られる結果となった。一方、entry 6 においてヘキサメチルリン酸トリアミドを用いた場合、所望の Evans-*syn* 体 **278** のみを 81%の収率、単一のジアステレオマーにて得られることを見出した。なお、ヘキサメチルリン酸トリアミドを追加する条件では 0 °C において反応が完結することも分かった。

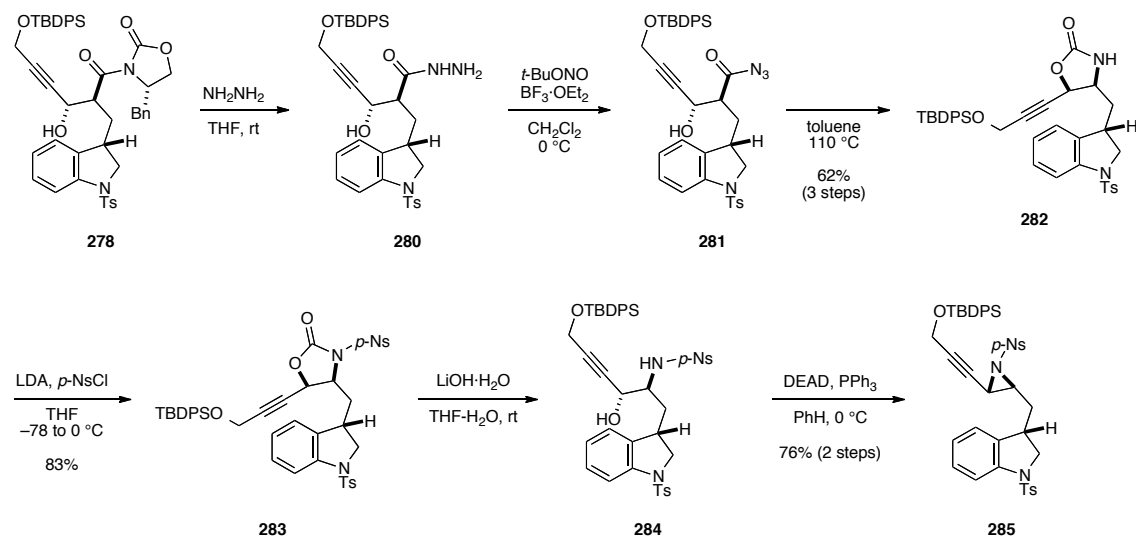
Table 11. Investigations on the aldol reaction



entry	base	additive	temp.	result
1	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	—	-78 to 0 °C	279 (77%, major)
2	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	NMP	-78 °C to rt	278 (54%), 277 (~36%)
3	TMEDA	NMP	-78 °C to rt	278 (26%), 277 (~57%)
4	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	DMPU	-78 °C to rt	278 (38%), 279 (19%), 277 (~39%)
5	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	DMSO	-78 °C to rt	278 (29%), 279 (17%), 277 (~42%)
6	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	HMPA	-78 to 0 °C	278 (81%)

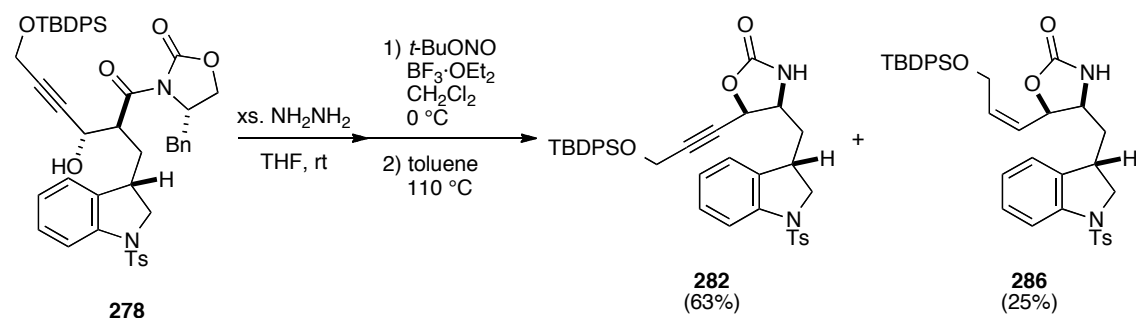
所望のアルドール反応成績体 **278** が得られたので、先の変換を行った (Scheme 54)。先程と同様にアシルヒドラジド **280** を経由した酸アジド **281** への変換と Curtius 転位によって、オキサゾリジノン **282** を 3 段階 62% の収率にて得ることに成功した。続いて、**282** のオキサゾリジノン部位の活性化と窒素原子の保護を目的として *p*-Ns 基を導入した。塩基性条件下、**283** の活性化されたカーバメート部位の加水分解を行ってアミノアルコール誘導体 **284** へ変換した。続いて、**284** のノシルアミド部位を用いた分子内光延反応により、所望の *trans*-アジリジン誘導体 **285** を良好な収率にて合成することができた。

Scheme 54. Installation of the aziridine moiety



この段階でアルドール反応成績体 **278** が *syn* 体であることを次のように確認している (Scheme 55)。アシルヒドラジド **280** への変換において大過剰のヒドラジンで処理し以後の変換を行った場合に、ジイミドによるアルキンの部分還元が進行したオキサゾリジノン **286** が副生することが分かった。

Scheme 55. Side reaction: Partial reduction of the alkyne moiety



副生成物であるオキサゾリジノン **286** の nOe を測定したところ、青矢印で示した相関が観測された (Figure 11)。この事実から側鎖同士は *cis* の関係にあり、アルドール反応成績体 **278** が *syn* 体であることを確認した。

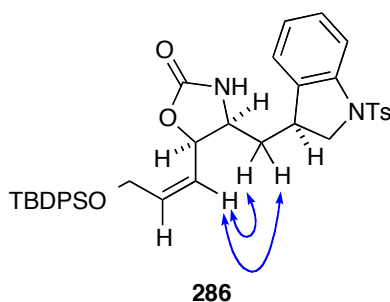
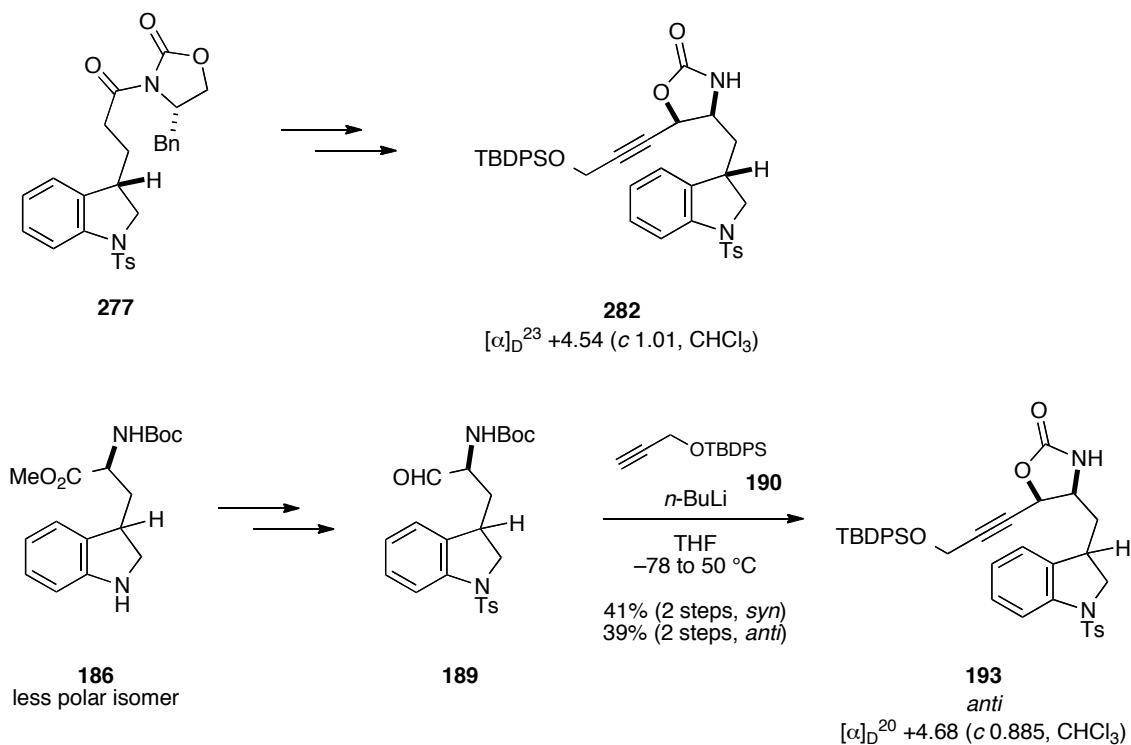


Figure 11. nOe correlation of the oxazolidinone **286**

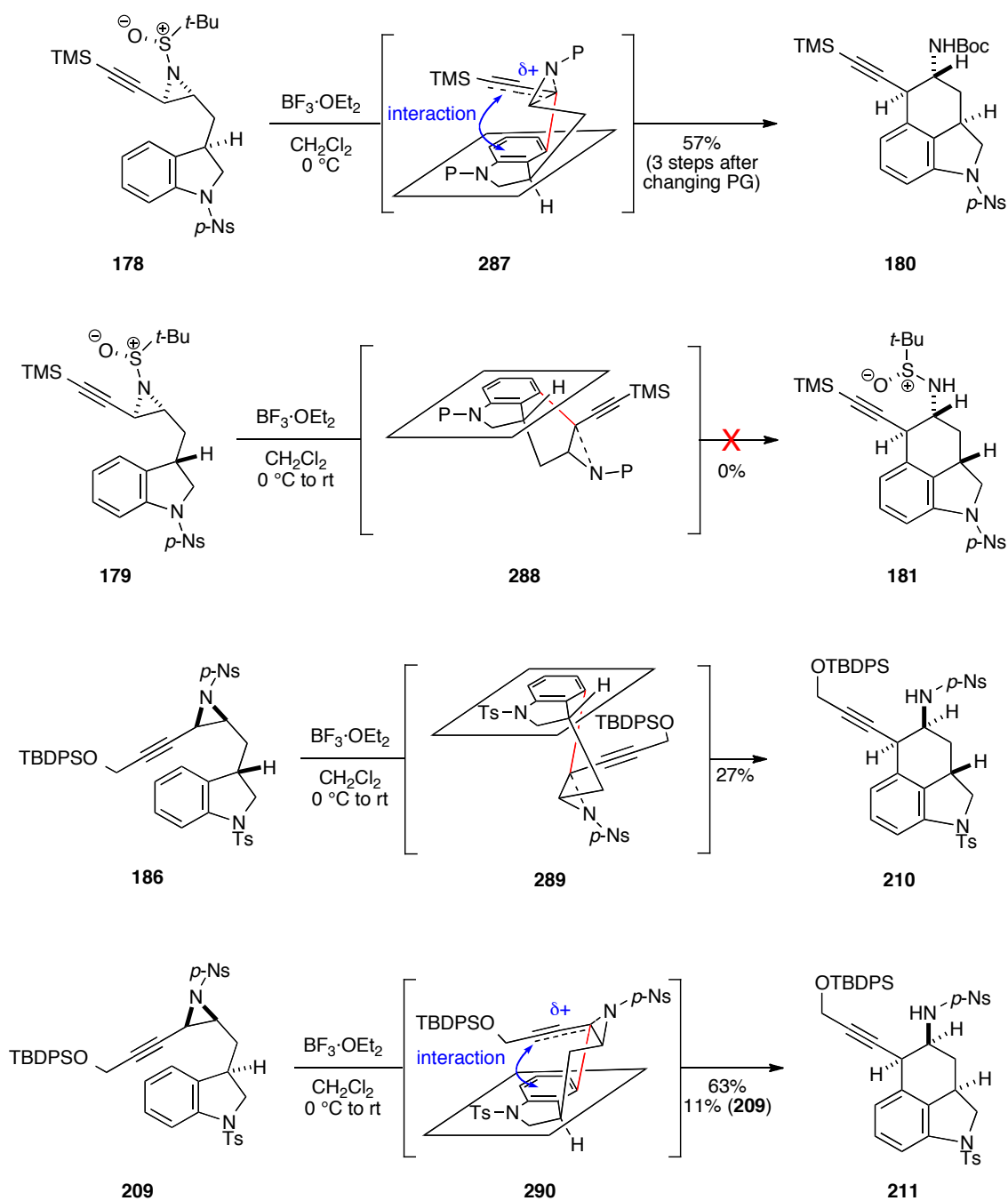
今回合成したオキサゾリジノン **282** の NMR と旋光度を以前合成した化合物と比較することにより、相対立体化学と絶対立体化学の確認を行った (Scheme 56)。すなわち、以前の合成経路の中間体であるオキサゾリジノン **193** との比較を行った。二つの化合物は NMR が一致しており、旋光度も良い一致を示したことからこれら二つの化合物 **282** と **193** は相対立体化学、絶対立体化学ともに全く同一の化合物であることが分かった。この段階で、5 位の絶対立体化学に関して天然のリゼルグ酸のそれとは逆であることが明らかになったが、骨格構築法の確立を優先して先の検討へ進むこととした。

Scheme 56. Determination of the absolute stereochemistry



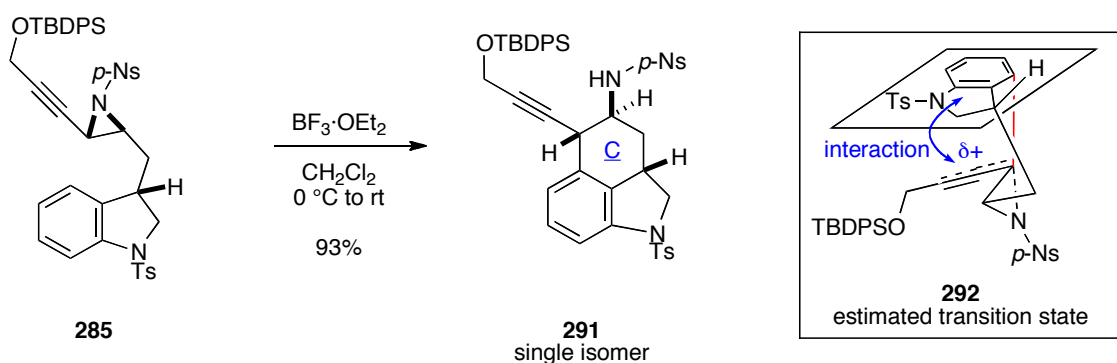
この段階で、四種類のジアステレオマーの絶対立体配置を含む全ての不斉点の立体化学が全て明らかになったので、環化反応の結果についてまとめておく (Scheme 57)。 *trans*-アジリジン **178** と *cis*-アジリジン **209** とを比較した場合、変換効率の高さから *trans*-アジリジンが環化反応に適した基質と言える。インドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学に関して、*trans*-アジリジンの遷移状態 **287** と **288**、*cis*-アジリジンの遷移状態 **289** と **290** を比較した場合、いずれも芳香環部位とアルキン部位が近傍に位置する **287** と **290** から反応が進行することが分かる。

Scheme 57. Transition state of four diastereomers



得られた *trans*-アジリジン誘導体 **285** に対して鍵反応である炭素-炭素結合形成反応の条件に付した (Scheme 58)。**285** に対して三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を作作用させたところ、三環性化合物 **291** が 93%、かつ単一の異性体として得られた。右に示してあるように、芳香環部位とカチオン種との間での電子的な相互作用による遷移状態 **292** の安定化が本反応の進行に大きく寄与しているものと考察している。類似のカチオン- π 相互作用について、ピリジニウム塩と芳香環とのカチオン- π 相互作用が報告されている⁴³。

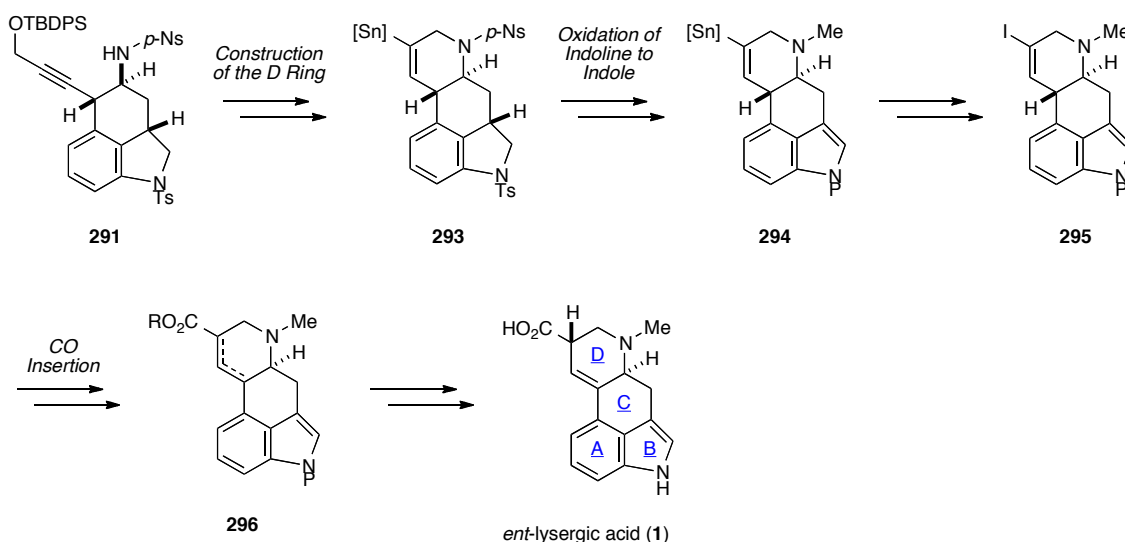
Scheme 58. Crucial C-C bond formation



2-5 四環性骨格の構築とリゼルグ酸への変換

得られた三環性化合物 **291** からリゼルグ酸 (**1**) の合成に向けて、残された変換工程を以下に示す (Scheme 59)。まず、**291** のプロパルギルアルコール部位の変換と D 環の構築、次に四環性化合物 **293** のインドリン部位の酸化によるインドール誘導体 **294** への変換、そしてアルケニルヨージド **295** に対する一酸化炭素の挿入反応によるカルボン酸等価体の導入である。最後に **296** のエステル部位の加水分解とインドール窒素原子上の保護基の除去を行えば、リゼルグ酸が得られるという計画である。これらの変換工程について以降に示す。

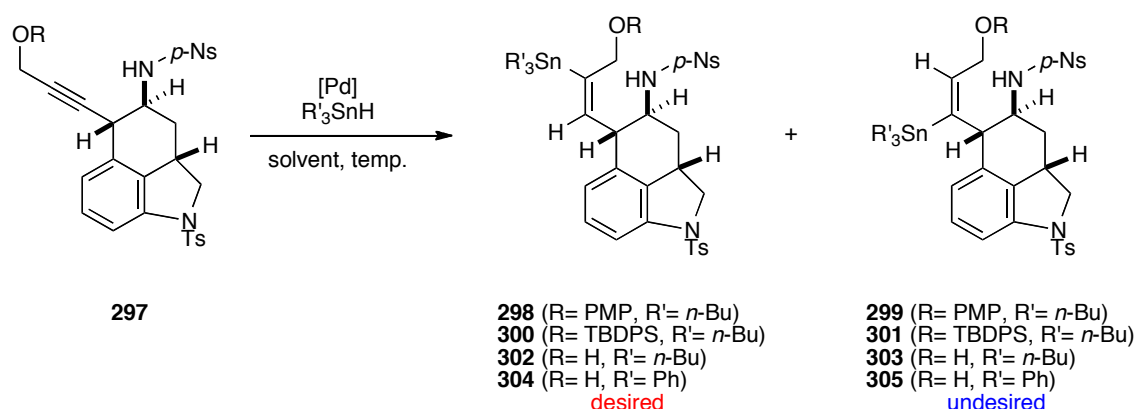
Scheme 59. Tasks to be remained



まず、プロパルギルアルコール誘導体 **297** に対する位置選択的なヒドロスタニル化反応^{44,45}について検討した結果を示す (Table 12)。プロパルギルアルコール部位の置換基、スズ試薬、パラジウム触媒、溶媒と温度について検討を行った。entry 1 ではプロパルギルアルコール部位に PMP 基が導入された基質に対して、ベンゼン溶媒中テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムと水素化トリ-*n*-ブチルスズを作用させた。反応は室温程度で進行し中程度の収率で **298** と **299** の位置異性体の混合物を得たが、その選択性は **298:299**= 3:1 であり十分なものではなかった。entry 2 ではプロパルギルアルコール部位の置換基を TBDPS 基に変更したが、位置選択性 (**300:301**= 3:1) に変化は無く収率の低下が見られる

のみであった。一方、entry 3 ではプロパルギルアルコール ($R = H$) を用いて同様の反応を行った。反応の完結に加温が必要であり所望の **302** の収率は 20%程度であったが、**303** の生成は観測されなかった。そこで、プロパルギルアルコール ($R = H$) を基質として検討を行った結果、entry 4 に示すようにテトラヒドロフラン溶媒中ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドを用いると所望の **302** が 60%の収率にて得られることが分かった。位置異性体 **303** の収率は 9.0%程度であり位置選択性の向上も見られた。entry 5 では更なる位置選択性の向上を目指してより嵩高いスズ試薬である水素化トリフェニルスズを用いたが、原料の残存が観測された。entry 4 の条件を最適条件として次の検討に移ることとした。

Table 12. Regioselective hydrostannylation of the alkyne moiety

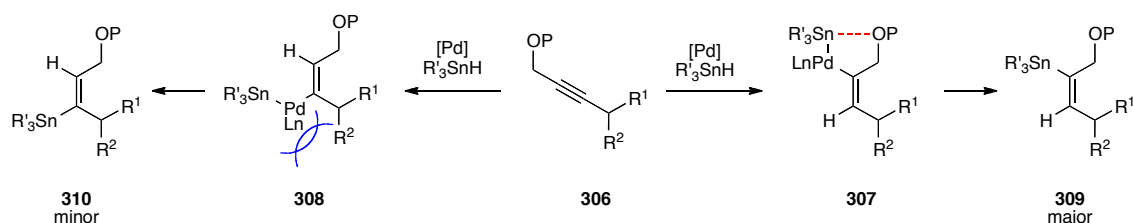


entry	R	R'	[Pd], solvent, temp.	result
1	PMP	<i>n</i> -Bu	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhH, rt	64%, 298:299 = 3:1
2	TBDPS	<i>n</i> -Bu	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhH, rt	38%, 300:301 = 3:1
3	H	<i>n</i> -Bu	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhH, rt to reflux	302 (~20%)
4	H	<i>n</i> -Bu	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, THF, rt	302 (60%), 303 (9.0%)
5	H	Ph	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, THF, rt	304 (52%), 305 (10%)

プロパルギルアルコール部位のヒドロスタニル化反応の位置選択性について以下のように説明される⁴⁴ (Scheme 60)。位置選択性を決定する因子は、①側鎖とパラジウム種の立体障害と②スズ原子と酸素原子との相互作用、の二点である。まず①について、プロパルギルアルコール誘導体 **306** へのヒドロパラデー

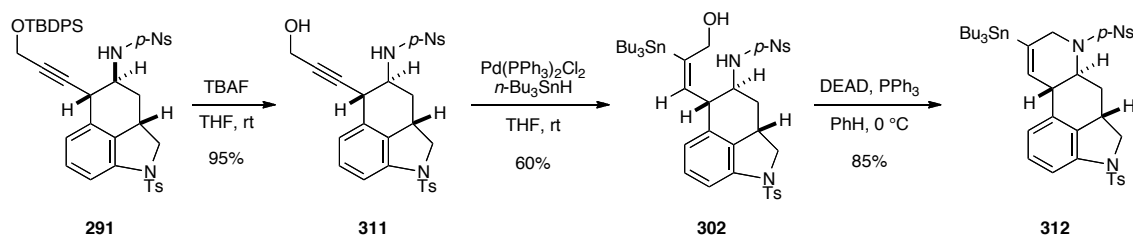
シヨンの段階を考える。**307** と **308** のうち、置換基 R^1 、 R^2 とパラジウム種との立体障害の少ない **307** から優先的に反応が進行して **309** が主生成物として得られる。次に②について、**307** に示したようにスズ原子と酸素原子との間での相互作用が位置選択性の発現する要因の一つであると考えられている。Table 12 の entry 1 や 2 の結果を考えると、プロパルギルアルコール部位に置換基がある場合、相互作用が減じられ、さらに置換基との立体障害も大きくなるために選択性の低下が観測されたと解釈できる。

Scheme 60. Regioselectivity of the hydrostannylation reaction



ヒドロスタニル化の検討結果を踏まえ、以下の経路を採用した (Scheme 61)。まず、**291** の TBDPS 基を除去してプロパルギルアルコール **311** とした後、先程の条件を適用し 60%の収率にて所望のアリルアルコール **302** を得た。**302** のノシリアミド部位を用いた分子内光延反応により、四環性化合物 **312** を良好な収率にて得ることに成功した。

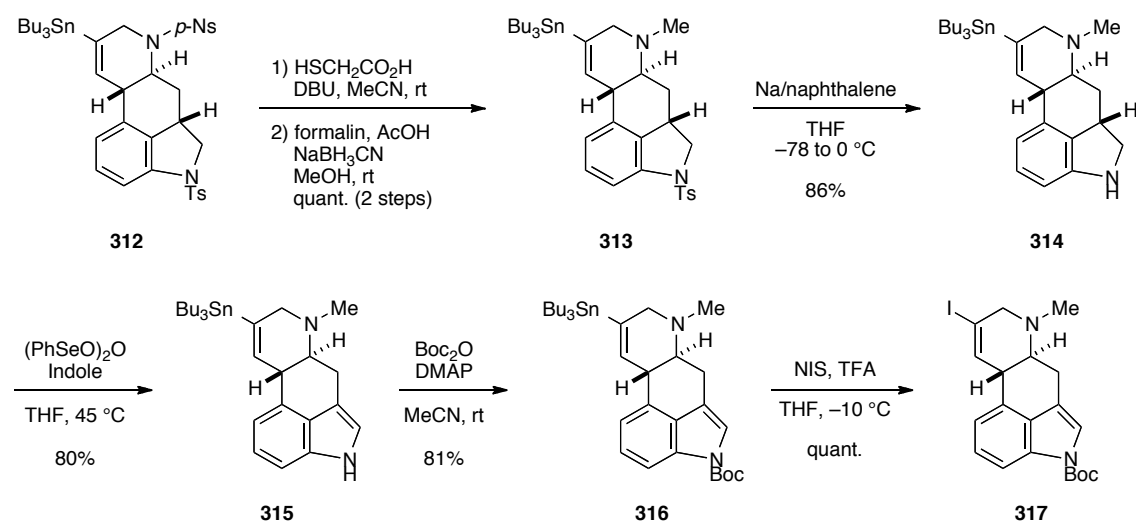
Scheme 61. Successful construction of the D ring



インドール部位の導入に先立ち、アミン窒素原子上の置換基の変換を行った (Scheme 62)。**312** に対して 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン存在下チオグリコール酸を作用させることでアミン窒素原子上の p -Ns 基を除去し、生じた第二級アミン部位の還元的なメチル化を行って第三級アミン **313** とした。次

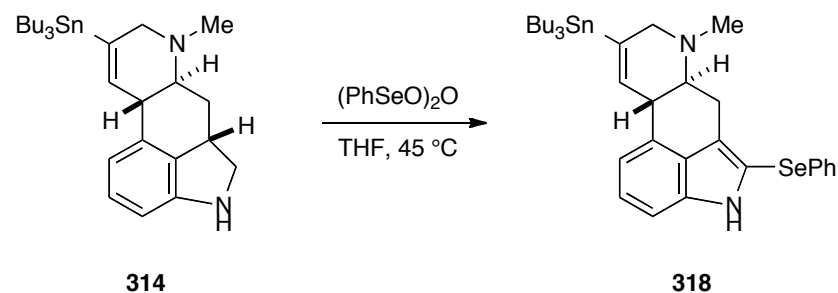
に、**313** のインドリン窒素原子上の Ts 基を還元的に除去し、得られたインドリン誘導体 **314** に対して、ベンゼンセレニン酸無水物を作用させることでインドリン部位を円滑にインドールへと酸化し、インドール **315** を得ることに成功した。なお、インドールは酸化反応の際に副生するベンゼンセレニン酸の捕捉剤として添加している。続いて、**315** のインドール窒素原子を Boc 基にて保護し、インドール誘導体 **316** へ変換した。**316** に対してトリフルオロ酢酸による第三級アミンの保護を行うと同時に、*N*-ヨードスクシンイミドを作用させることで、アルケニルスズ部位を対応するアルケニルヨージド **317** へ定量的に変換することができた。

Scheme 62. Oxidation of the indoline to the indole



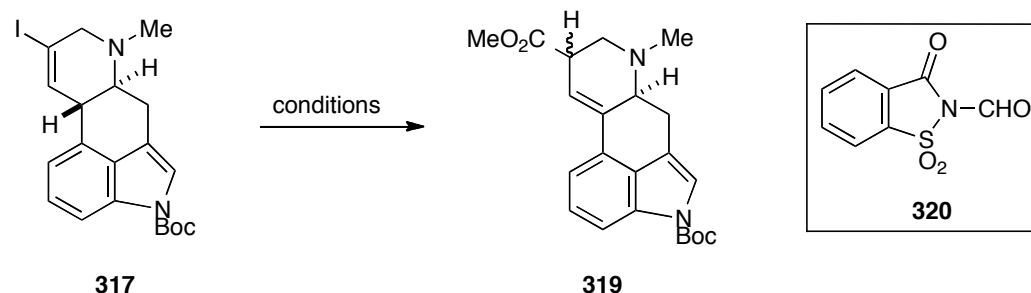
インドール部位の導入の際に試薬としてインドールを加えない場合、インドール 2 位がベンゼンセレニン酸により更に酸化された化合物 **318** が得られる (Scheme 63)。

Scheme 63. Over-oxidation at the 2-position of the indole



アルケニルヨージド **317** に対して一酸化炭素挿入反応を試みた (Table 13)。entry 1 において、加圧条件下酢酸パラジウムを用いた挿入反応を行ったが目的物の収量は低収率にとどまった。ここで得られた **319** は、二重結合の異性化が進行した β,γ -不飽和エステルのジアステレオマーの混合物であることが分かった。entry 2 では、真鍋らにより報告されている、一酸化炭素源として *N*-ホルミルサッカリン (**320**) を用いる反応条件⁴⁶を検討したが、反応系の複雑化が観測された。検討の結果、entry 3 で示したように常圧の一酸化炭素雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムとトリエチルアミンを添加し、*N,N*-ジメチルホルムアミドとメタノールの混合溶媒中 75 °C で反応を行うことにより、反応が円滑に進行し、所望の β,γ -不飽和エステルのジアステレオマーの混合物 **319** が得られることを見出した。

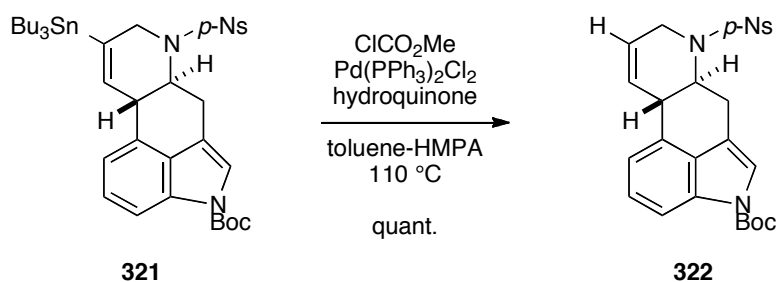
Table 13. Attempted CO insertion reaction



entry	conditions	result
1	CO (400 psi), Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , Et ₃ N, DMF-MeOH, 90 °C	32%, dr= 2:1
2	320 , Pd(OAc) ₂ , dppp, Na ₂ CO ₃ , DMF, 80 °C; Et ₃ N, MeOH, 70 °C	multi spots
3	CO (1 atm), Pd(PPh ₃) ₄ , Et ₃ N, DMF-MeOH, 75 °C	71%, dr= 1.8:1

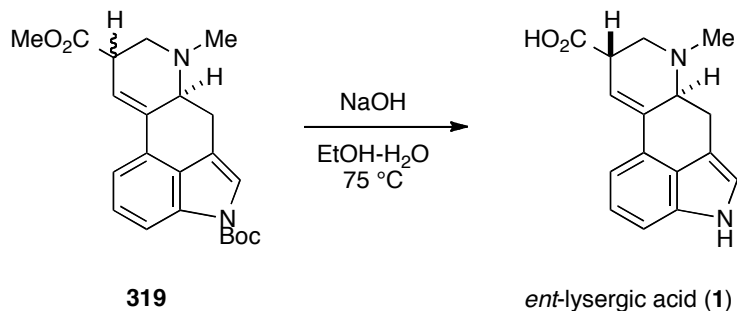
筆者はアルケニルスズ化合物 **321** から直接カルボン酸等価体を導入する反応⁴⁷についても検討を行ったが、水素化された化合物 **322** が定量的に得られる結果となった (Scheme 64)。

Scheme 64. Unsuccessful introduction of the carboxylic acid equivalent



得られた **319** を塩基性条件に付し、エステル部位の加水分解とカルボニル α 位の異性化、Boc 基の除去を一挙に行うことでリゼルグ酸 (**1**) の全合成を達成した (Scheme 65)。本反応条件は Boc 基の除去に過酷な加熱条件を要するために、収率が低下したと考えられる。リゼルグ酸への変換については、天然のリゼルグ酸の合成において検討を行うこととした。

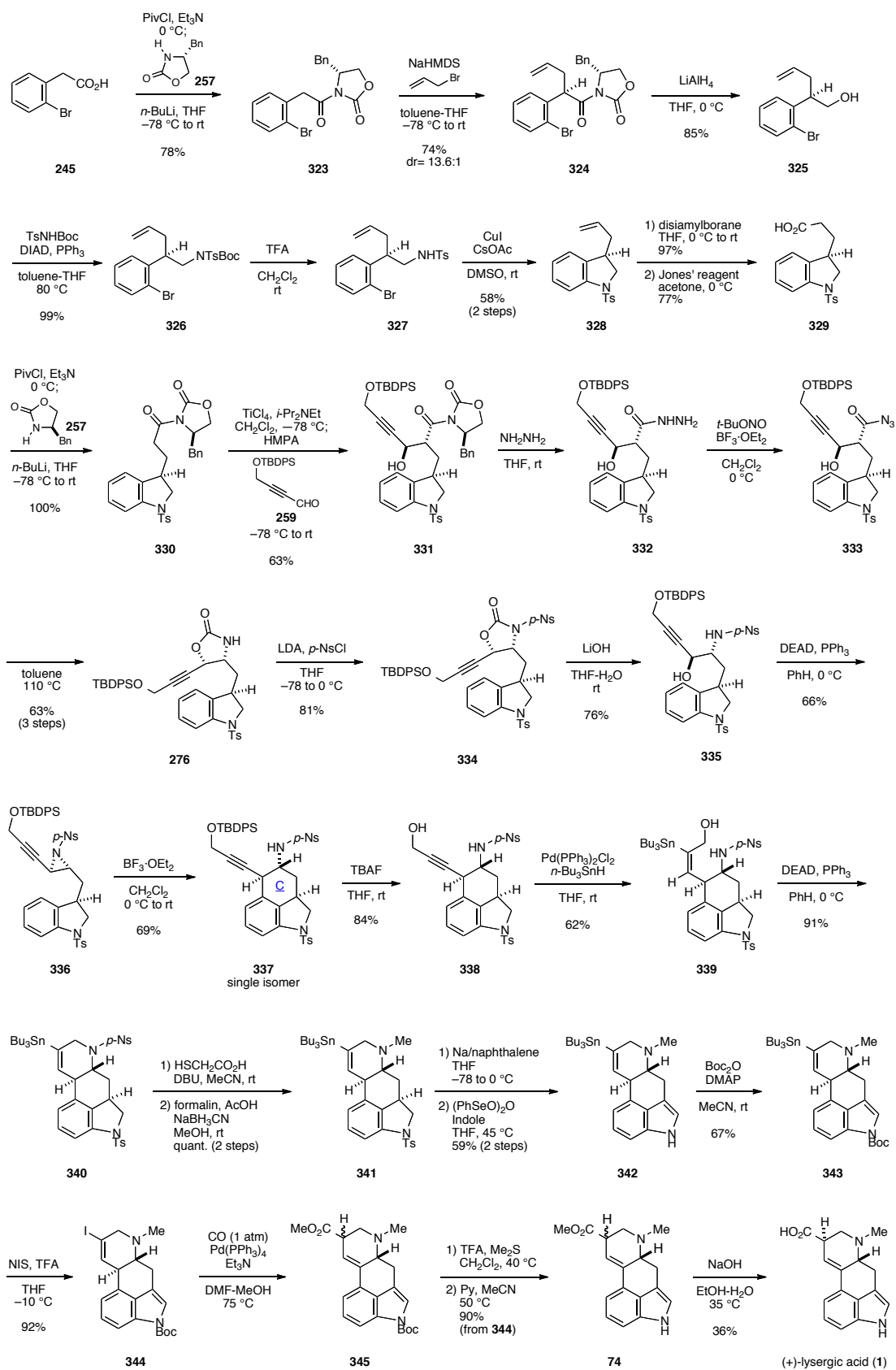
Scheme 65. Total synthesis of *ent*-lysergic acid



2-6 天然のリゼルグ酸の合成

(*R*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (**257**) を用い、確立した合成経路に倣って天然のリゼルグ酸の合成を行った (Scheme 66)。345 の有する Boc 基の除去について検討を行った。その結果、345 に対してトリフルオロ酢酸を作用させ試薬と溶媒を留去した後にピリジンを作用させることで、良好な収率にてリゼルグ酸メチルエステル **74** を得ることに成功した。最後に、塩基性条件下加水分解を行うことにより、天然のリゼルグ酸 (**1**) の全合成を達成した。

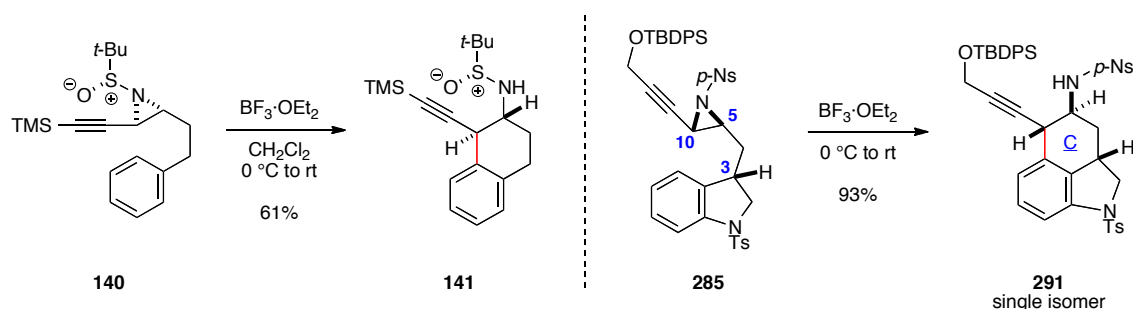
Scheme 66. Synthesis of (+)-lysergic acid



2-7 総括

筆者は本学博士課程においてリゼルグ酸の有する四環性骨格の新規構築法の確立に向けて研究を行った。まず、アジリジン部位の活性化による炭素-炭素結合形成反応を本合成の鍵反応として設定し、モデル基質 **140** を用いて反応条件の最適化を行った (Scheme 67)。その結果、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いる反応条件を見出した。次に、本反応をリゼルグ酸の合成に応用する際の環化反応前駆体であるアジリジン誘導体の備えるべき立体化学について検証を行った。その結果、3、5、10 位の立体化学を適切に制御したアジリジン誘導体 **285** からのみ環化反応が円滑に進行することが分かった。

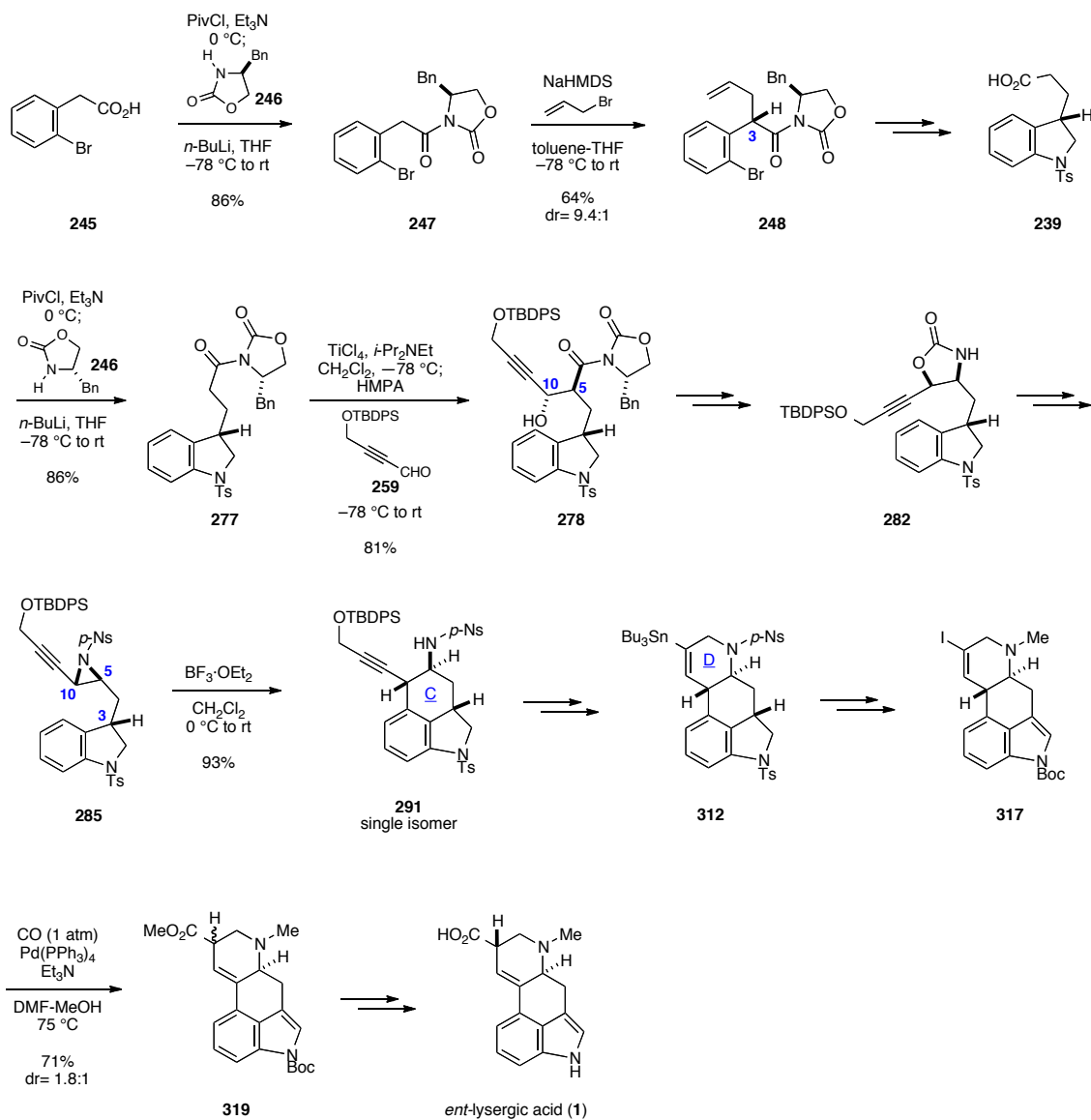
Scheme 67. Optimization of the reaction conditions and the aziridine derivative



上記の知見をもとに、3、5、10 位の立体化学を適切に制御したアジリジン誘導体 **285** の合成と四環性骨格の構築法の確立に成功した (Scheme 68)。S 体の不斉補助基を有する N-アシルオキサゾリジノン **247** のベンジル位でのジアステレオ選択的なアリル化により、3 位の不斉点を導入した。次に、S 体の不斉補助基を有する N-アシルオキサゾリジノン **277** とアルデヒドユニット **259** との *syn* 選択的なエバンスアルドール反応により、5、10 位の立体化学を備えたアルドール反応成績体 **278** を合成した。続いて窒素原子の導入を行い、オキサゾリジノン **282** を得た後、アジリジン環の形成によりアジリジン誘導体 **285** へ変換した。**285** に対して上記の鍵反応を適用して三環性化合物 **291** へ導いた。**291** のプロパルギルアルコール部位の変換と光延反応による D 環の構築を順次行って四環性化合物 **312** とし、その後の変換を経てアルケニルヨード **317** を合成した。合成の終盤に一酸化炭素挿入反応を適用して一炭素ユニットを導入し、 β,γ -不飽和エステルのジアステレオマーの混合物 **319** へ変換した。最後に保護基の除去と加水

分解により、リゼルグ酸の合成を達成した。また、確立した合成経路に従って天然のリゼルグ酸の合成も達成した (Scheme 66 参照)。

Scheme 68. Construction of tetracyclic skeleton of lysergic acid

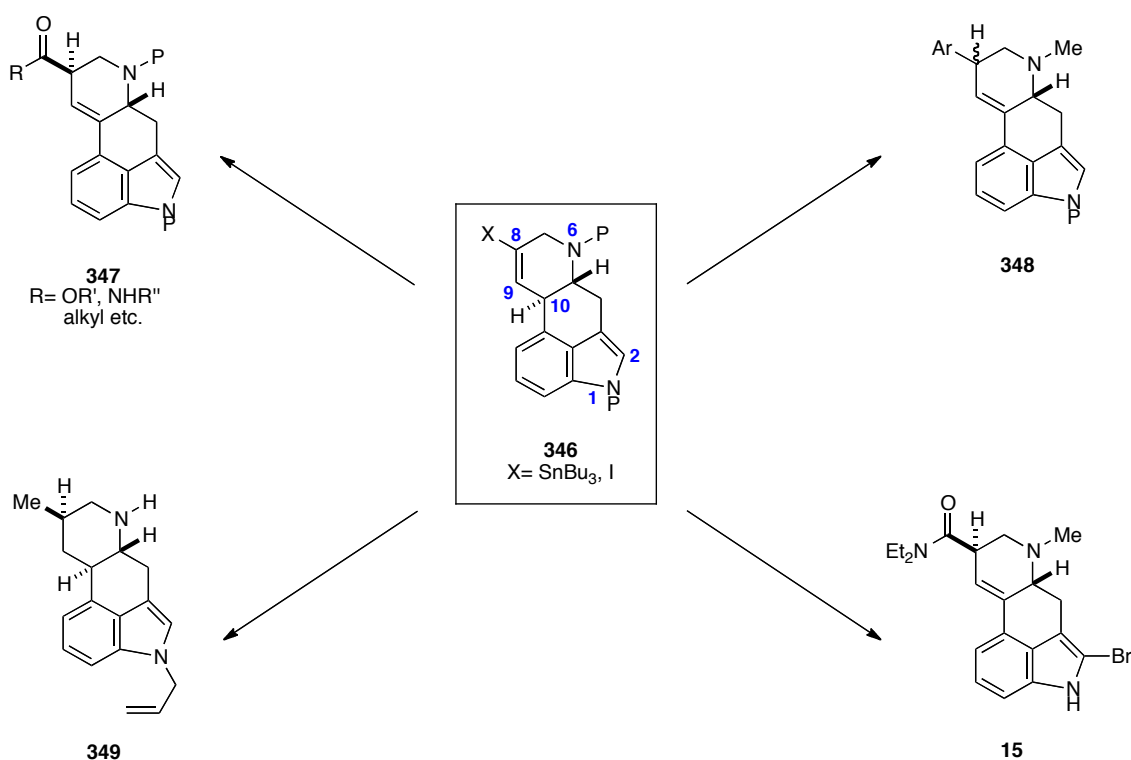


2-8 本研究のもたらす可能性

筆者は本合成経路において、合成の終盤に一酸化炭素挿入反応を適用することによりカルボン酸等価体が導入できることを見出している。この成果により、これまで天然物からの化学変換が困難であった麦角アルカロイド誘導体の合成へ展開できることが期待される。その一例を以下に示す (Scheme 69)。本合成経路の合成中間体 **346** は一酸化炭素挿入反応によりエステルやアミド、ケトン **347** へ容易に変換可能である。カップリング反応を用いれば芳香環やヘテロ環を有する化合物 **348**⁴⁸ を合成することも可能である。また、一酸化炭素挿入反応と 2 位への臭素原子の導入を組み合わせれば 2-Br-LSD (**17**) が、1 位のアルキル化とカップリング反応によるメチル基の導入、6 位窒素原子の変換、9、10 位二重結合の還元により **349** が、それぞれ得られる。

このように合成中間体 **346** は、麦角アルカロイド類の薬理活性に関わる部位 (序論 1-3 参照) を修飾できることから、新たな医薬品創製へとつながる可能性を秘めていると言える。

Scheme 69. Derivatization from the common intermediate **346**



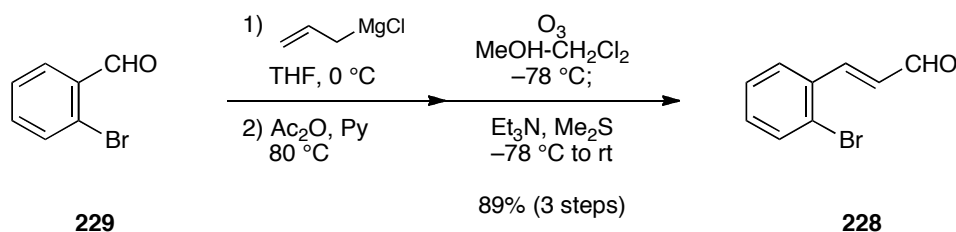
Experimental Section

Technical notes

Nuclear magnetic resonance (^1H NMR (500, 400 MHz) and ^{13}C NMR (125, 100 MHz)) spectra were determined on JEOL-ECX500 and JEOL-ECS400 instrument. Chemical shifts for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) downfields from tetramethylsilane (d), chloroform in deuteriochloroform, or methanol in methanol- d_4 as the internal standard. Coupling constants are in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Chemical shifts for ^{13}C NMR were reported in ppm relative to the centerline of a triplet at 77.0 ppm for deuteriochloroform. Infrared spectra (IR) were recorded on JASCO FT/IR-4100 and FT/IR 410 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer, and are reported in wavenumbers (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer and JEOL JMS-T100LP AccuTOF LC-plus either in positive electrospray ionization (ESI) method using TFA Na as the internal standard or positive direct analysis on real time (DART) method using PEG as the internal standard. Melting points (mp) were measured on a Yamato Micro Melting Point Apparatus MP-21.

All non-aqueous reactions were carried out under an inert atmosphere of argon in oven-dried glassware unless otherwise noted. Dehydrated diethyl ether, tetrahydrofuran, methylene chloride and toluene were obtained by passing commercially available pre-dried, oxygen-free formulations through activated alumina columns. Dehydrated *N,N*-dimethylformamide was purchased from Kanto Chemicals Co., Inc. and stored over activated MS4A. Dehydrated methanol, ethanol and acetonitrile were also purchased from Kanto Chemicals Co., Inc. and stored over activated MS3A. All other reagents were commercially available and used without further purification. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated analytical plates, 0.25 mm thick, silica gel 60F₂₅₄. Preparative flash chromatography was performed using Silica Gel 60 (spherical, 40-100 μm) purchased from Kanto Chemical Co., Inc.

α,β -unsaturated aldehyde **228**



To a solution of 2-bromobenzaldehyde (**229**, 15.04 g, 81.28 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added allylmagnesium chloride (2.0 M in tetrahydrofuran, 49 mL, 98 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and the resulting mixture was extracted with diethyl ether three times. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was dissolved in acetic anhydride (50 mL) and pyridine (100 mL) at room temperature. The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 hour and cooled to room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used for the next step without purification.

Ozone was bubbled into a solution of the residue in dichloromethane (200 mL) and methanol (40 mL) at -78 °C. After completion of the reaction, argon was bubbled into the reaction mixture to remove remaining ozone. Dimethyl sulfide (8.90 mL, 122 mmol) and triethylamine (28.0 mL, 122 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring overnight, the mixture was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (5 to 10% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **228** (15.19 g, 89% (3 steps)) as a off-white solid.

mp: 46-48 °C (decomp.);

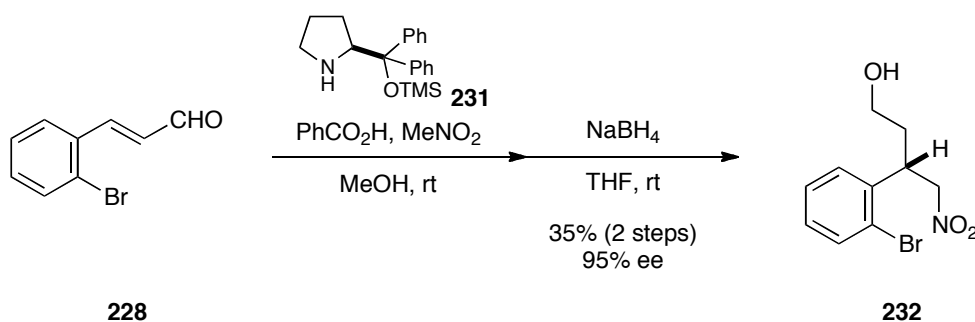
IR (film) 2808, 2735, 1682, 976 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 16.0, 7.3 Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 193.4 (CH), 150.3 (CH), 133.7 (C), 133.6 (CH), 132.0 (CH), 130.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 125.6 (C);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrONa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 232.9578, found 232.9588.

alcohol **232**



To a solution of α,β -unsaturated aldehyde **228** (415 mg, 1.96 mmol), (S)-(-)- α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilyl ether (**231**, 63.8 mg, 0.196 mmol) and benzoic acid (47.8 mg, 0.392 mmol) in methanol (4.0 mL) was added nitromethane (0.321 mL, 5.88 mmol) at room temperature. After stirring for 8 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the resultant mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the residue in tetrahydrofuran (5.0 mL) was added sodium borohydride (149 mg, 3.92 mmol) at room temperature. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with 1 N hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 30% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **232** (187 mg, 35% (2 steps)) as a off-yellow oil. The enantiomeric excess of **232** was determined to be 95% ee by HPLC. (DAICEL-CHIRALCEL-AD-H, hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate = 1.0 ml/min, t_s = 37.00 min, t_R = 41.24 min)

$[\alpha]_D^{23.1}$ 1.73° (*c* 1.18, CHCl₃);

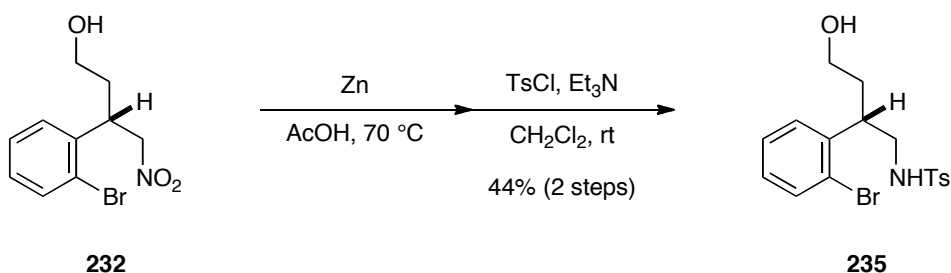
IR (film) 2360, 2341, 1550, 1378, 1023 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.30 (tt, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.58 (br s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (C), 133.5 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 124.8 (C), 78.9 (CH₂), 59.6 (CH₂), 39.5 (CH), 34.8 (CH₂);

HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂BrNNaO₃ (M+Na)⁺: 295.9898, found 295.9896.

sulfonamide **235**



To a solution of alcohol **232** (9.2 mg, 0.034 mmol) in acetic acid (0.40 mL) was added zinc powder (22 mg, 0.34 mmol) at room temperature. After stirring at 70 °C for 30 minutes, the reaction mixture was filtrated and the filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the residue in dichloromethane (0.40 mL) were added triethylamine (14.3 μL, 0.101 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (6.5 mg, 0.034 mmol) at room temperature. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with preparative thin layer column chromatography (45% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **235** (6.2 mg, 44% (2 steps)) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.7}$ 18.9° (*c* 1.07, CHCl₃);

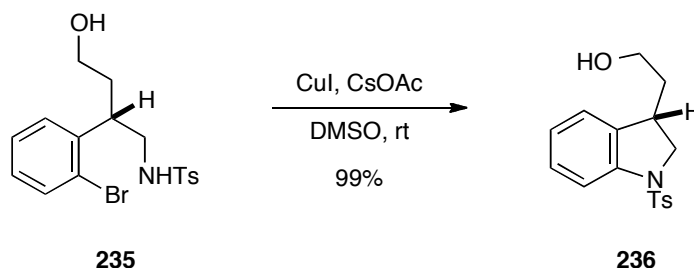
IR (film) 2926, 2879, 1597, 1470, 1437, 1323, 1157, 1092, 1022, 754 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 4.50 (dd, *J* = 6.9, 6.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.24 (ddd, *J* = 16.3, 6.0, 5.5 Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 16.3, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.44 (br s, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (C), 140.5 (C), 136.6 (C), 132.9 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 125.0 (C), 60.1 (CH₂), 47.1 (CH₂), 40.5 (CH), 35.3 (CH₂), 21.3 (CH₃);

HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₀BrNNaO₃S (M+Na)⁺: 420.0245, found 420.0249.

indoline derivative **236**



To a solution of sulfonamide **235** (2.89 g, 7.25 mmol) in dimethyl sulfoxide (40 mL) were added copper iodide (1.80 g, 9.42 mmol) and cesium acetate (4.18 g, 21.7 mmol) and the reaction mixture was degassed with three freeze-thaw cycles. After stirring at room temperature for 6 hours, the mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (30 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **236** (2.29 g, 99%) as a brown oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.4} -3.70^{\circ}$ (*c* 1.05, CHCl_3);

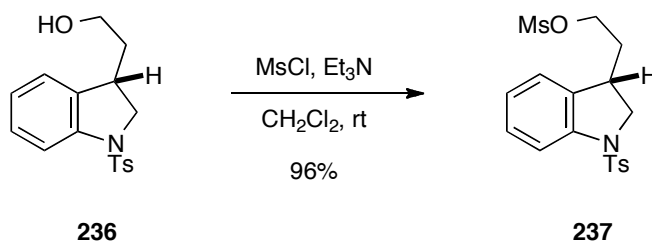
IR (film) 2931, 2879, 1597, 1477, 1458, 1350, 1165, 1090, 1050 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.4, 7.3 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.5, 9.2 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.33 (dddd, *J* = 9.2, 5.7, 5.0, 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (dtd, *J* = 13.8, 6.9, 5.0 Hz, 1H), 1.64 (br s, 1H), 1.55 (m, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C), 141.5 (C), 135.1 (C), 133.7 (C), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 123.6 (CH), 114.6 (CH), 60.3 (CH_2), 55.7 (CH_2), 37.2 (CH_2), 36.9 (CH), 21.4 (CH_3);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$: 340.0983, found 340.0985.

mesylate **237**



To a solution of indoline derivative **236** (2.29 g, 7.21 mmol) in dichloromethane (40 mL) were added triethylamine (2.21 mL, 15.9 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.611 mL, 7.93 mmol) at room temperature. After stirring for 10 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (25 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **237** (2.73 g, 96%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.3} -5.07^{\circ}$ (*c* 1.15, CHCl_3);

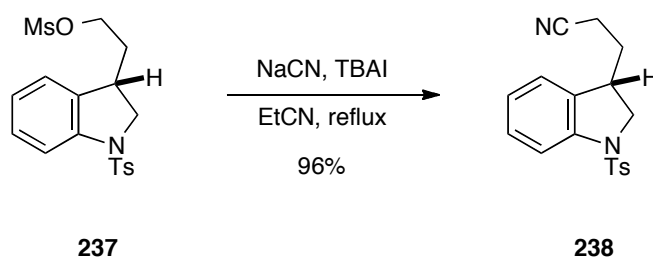
IR (film) 3027, 2938, 1597, 1478, 1459, 1351, 1168 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.29 (dddd, J = 8.9, 5.9, 5.9, 5.0 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.96 (dtd, J = 14.6, 6.4, 5.9 Hz, 1H), 1.72 (dtd, J = 14.6, 6.4, 5.9 Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.3 (C), 141.5 (C), 133.6 (C), 133.5 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 114.8 (CH), 67.0 (CH_2), 55.1 (CH_2), 37.4 (CH_3), 36.4 (CH), 34.0 (CH_2), 21.4 (CH_3);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 418.0758, found 418.0757.

nitride **238**



To a solution of mesylate **237** (2.73 g, 6.90 mmol) in propionitrile (25 mL) were added sodium cyanide (1.35 g, 27.6 mmol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (1.27 g, 3.45 mmol) at room temperature. After stirring at 110 °C for 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (20 to 40% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **238** (2.17 g, 96%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.8}$ 10.4° (c 1.22, CHCl_3);

IR (film) 2246, 1597, 1477, 1353, 1166, 756 cm^{-1} ;

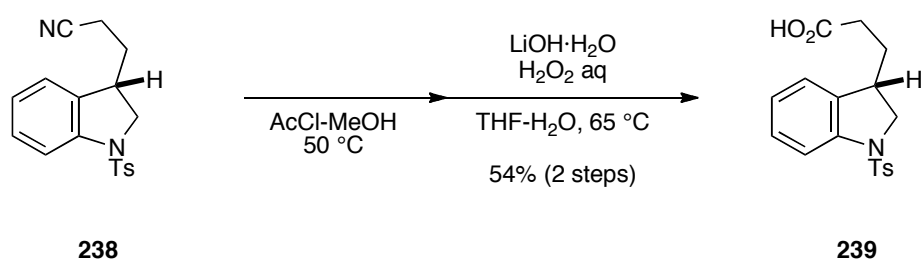
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.65 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.26 (dddd, J =

8.7, 7.2, 5.0, 5.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.81 (dtd, $J = 14.0, 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 1.61 (dtd, $J = 14.0, 7.7, 7.2$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (C), 141.5 (C), 133.4 (C), 132.9 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 123.8 (CH), 118.7 (C), 114.4 (CH), 54.6 (CH_2), 38.6 (CH), 30.2 (CH_2), 21.4 (CH_3), 14.4 (CH_2);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 349.0986, found 349.0975.

indoline-3-propionic acid **239**



To a solution of nitrile **238** (2.17 g, 6.64 mmol) in methanol (20 mL) at room temperature was added acetyl chloride (8.0 mL). After stirring at 50 °C for 1 hour, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the residue in tetrahydrofuran (12 mL) and water (4.0 mL) were added lithium hydroxide monohydrate (836 mg, 19.9 mmol) and aqueous hydrogen peroxide (30 wt. %, 1 mL) at room temperature. After stirring at 65 °C for 1.5 hours, the reaction mixture was cooled to 0 °C. Then, 1 N hydrochloric acid solution was added carefully to adjust water phases to pH=1. The mixture was extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the pure title compound **239** (1.23 g, 54% (2 steps)) was obtained as a off-white solid.

mp: 115-118 °C (decomp.);

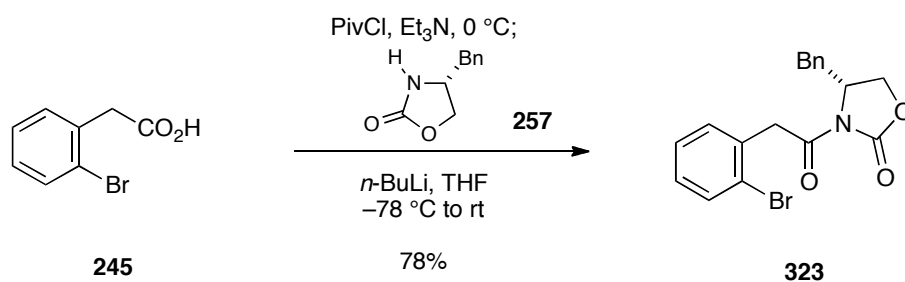
$[\alpha]_{\text{D}}^{22.5}$ 20.9° (c 1.10, CHCl_3);

IR (film) 3028, 2927, 1707, 1597, 1477, 1458, 1352, 1166 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.62 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz,

1H), 6.99 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 10.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.17 (dddd, $J = 9.2, 7.8, 5.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.85 (dtd, $J = 13.3, 7.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.57 (dtd, $J = 13.3, 7.8, 7.8$ Hz, 1H);
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.7 (C), 144.2 (C), 141.6 (C), 134.1 (C), 133.6 (C), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 114.8 (CH), 55.0 (CH_2), 38.9 (CH), 30.8 (CH_2), 29.3 (CH_2), 21.4 (CH_3);
 HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}-\text{H}$) $^+$: 344.0956, found 344.0951.

***N*-acyloxazolidinone 323**



To a solution of 2-bromophenylacetic acid (**245**, 25.22 g, 117.2 mmol) in tetrahydrofuran (250 mL) were added triethylamine (17.96 mL, 128.2 mmol) and pivaloyl chloride (15.84 mL, 128.9 mmol) at 0 °C. After forming white suspension, the reaction mixture was cooled to -78 °C. In the other reaction flask, *n*-butyllithium (2.66 M in hexane, 50.7 mL, 134.8 mmol) was added to a solution of (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone (**257**, 23.88 g, 134.8 mmol) in tetrahydrofuran (220 mL) at -78 °C and then the reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C, which was added to the white suspended solution via cannular for 20 minutes at -78 °C. After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (10 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **323** (34.15 g, 78%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{22.3} -45.2^\circ$ (c 1.01, CHCl_3);

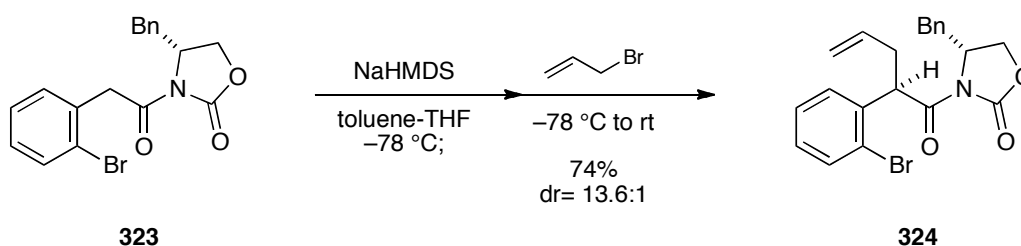
IR (film) 1778, 1702, 1391, 1364, 1198, 1051, 1027, 748, 702 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.17 (m, 8H), 4.70 (m, 1H), 4.49 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9 (C), 153.5 (C), 135.1 (C), 134.0 (C), 132.7 (CH), 131.8 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (C), 66.4 (CH_2), 55.4 (CH), 43.1 (CH_2), 37.8 (CH_2);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 396.0211, found 396.0247.

allylated compound **324**



To a solution of *N*-acyloxazolidinone **323** (12.33 g, 32.94 mmol) in toluene (75 mL) and tetrahydrofuran (150 mL) was added sodium hexamethyldisilazide (0.6 M in toluene, 72.0 mL, 42.8 mmol) at -78°C . The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 hour and then allyl bromide (13.92 mL, 164.5 mmol) was added. After stirring at ambient temperature for 4 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (5 to 35% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **324** (10.09 g, 74%, dr= 13.6:1) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{22.4} -83.8^\circ$ (c 1.08, CHCl_3);

IR (film) 1781, 1697, 1385, 1208, 1051, 1023, 750, 701 cm^{-1} ;

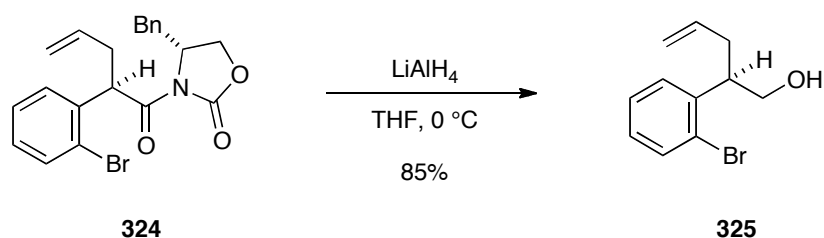
major isomer

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 7H), 7.12 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.68 (dddd, J = 10.1, 7.3, 3.7, 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 13.3, 10.1 Hz, 1H), 2.61 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.7 (C), 152.6 (C), 137.7 (C), 135.2 (C), 134.9 (CH), 133.2 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (C), 117.5 (CH_2), 65.9 (CH_2), 55.8 (CH), 48.4 (CH), 37.9 (CH_2), 36.8 (CH_2);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 436.0524, found 436.0563.

alcohol **325**



To a suspension of lithium aluminum hydride (2.64 g, 69.6 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added a solution of allylated compound **324** (19.2 g, 46.4 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) at 0 °C using a dropping funnel. After stirring at 0 °C for 30 minutes, the reaction mixture was diluted with tetrahydrofuran (400 mL). To the reaction mixture were added water (2.64 mL), 15% aqueous sodium hydroxide (2.64 mL) and water (7.92 mL) at 0 °C successively. After stirring at room temperature for 40 minutes, the reaction mixture was then filtered through a Celite® pad and the filter cake was washed with ethyl acetate. The resulting filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (10 to 45% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **325** (9.49 g, 85%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22.6}$ 2.15° (*c* 1.02, CHCl₃);

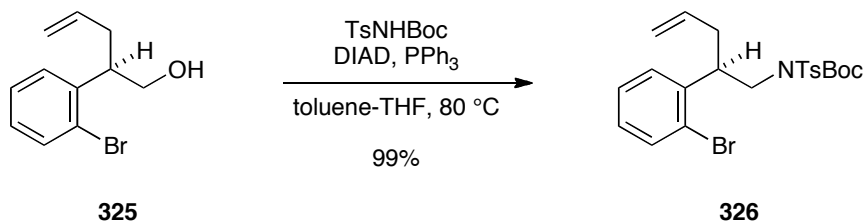
IR (film) 1470, 1437, 1051, 1023, 752 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*= 7.5, 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*= 8.0, 7.5 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.04 (d, *J*= 16.9 Hz, 1H), 4.98 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 3.79 (d, *J*= 6.3 Hz, 2H), 3.51 (dddd, *J*= 13.1, 6.9, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J*= 14.4, 6.9, 6.3 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J*= 14.4, 13.1, 6.3 Hz, 1H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C), 135.8 (CH), 133.0 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (C), 116.6 (CH₂), 65.3 (CH₂), 45.7 (CH), 35.7 (CH₂);

HRMS (DART) calcd for C₁₁H₁₄BrO (M+H)⁺: 241.0228, found 241.0243.

N-Boc-*p*-toluenesulfonamide derivative **326**



To a solution of alcohol **325** (9.49 g, 39.3 mmol), *N*-(*t*-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamide (12.8 g, 47.1 mmol) and triphenylphosphine (12.4 g, 47.1 mmol) in toluene (200 mL) and tetrahydrofuran (50 mL) was added diisopropyl azodicarboxylate (*ca.* 1.9 M in toluene, 25 mL, 48 mmol) at room temperature. After stirring at 80 °C for 2 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 30% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **326** (19.2 g, 99%) as a brown oil.

$[\alpha]_D^{23.1}$ 12.7° (*c* 1.05, CHCl₃);

IR (film) 1729, 1353, 1285, 1155, 1087, 674 cm⁻¹;

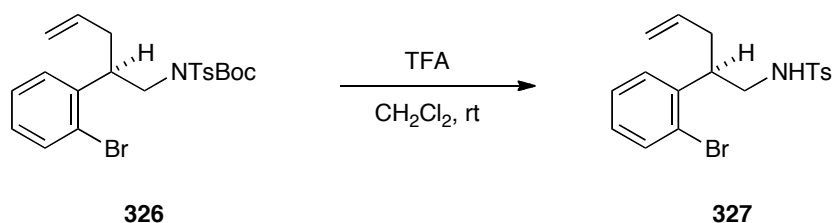
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1H), 5.67 (dddd, $J = 17.4, 10.5, 6.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.31 (s, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.9 (C), 150.9 (C), 143.8 (CH), 140.8 (C), 137.2 (C), 135.2 (CH), 132.8 (CH), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (C), 116.8 (CH_2), 84.2 (C), 74.3 (CH), 50.5 (CH_2), 37.6 (CH_2), 27.8 (CH_3), 21.5 (CH_3);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 516.0820, found 516.0867.

sulfonamide **327**



To a solution of *N*-Boc-*p*-toluenesulfonamide derivative **326** (19.2 g, 38.8 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added trifluoroacetic acid (100 mL) at room temperature. After stirring for 1 hour, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The excess trifluoroacetic acid was removed azeotropically with toluene, giving the title compound **327** (15.1 g) as a brown oil, which was used in the next reaction without purification.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.4} -6.07^\circ$ (c 1.13, CHCl_3);

IR (film) 3273, 1683, 1437, 1327, 1159, 1088, 813, 754, 667 cm^{-1} ;

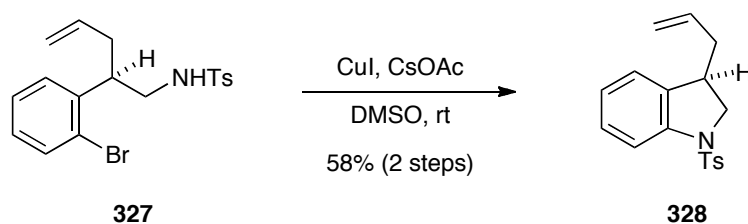
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 7.8$ Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 5.60 (dddd, $J = 17.4, 9.2, 6.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.41 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 13.3, 6.9, 6.4$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 13.3, 7.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 5H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.2 (C), 139.8 (C), 136.6 (C), 134.7 (CH), 133.1 (CH),

129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 125.3 (C), 117.3 (CH₂), 46.2 (CH₂), 42.9 (CH), 36.7 (CH₂), 21.4 (CH₃);

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₂₀BrNNaO₂S (M+Na)⁺: 416.0295, found 416.0276.

indoline 328



To a solution of sulfonamide **327** (15.1 g, < 38.8 mmol) in dimethyl sulfoxide (300 mL) were added copper iodide (12.0 g, 58.2 mmol) and cesium acetate (25.0 g, 116 mmol) and the reaction mixture was degassed with three freeze-thaw cycles. After stirring at room temperature overnight, the mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 12.5% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **328** (7.12 g, 58% (2 steps)) as a brown oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.2} -9.78^{\circ}$ (*c* 1.11, CHCl₃);

IR (film) 1597, 1477, 1459, 1354, 1167, 1090, 1048, 754, 665 cm⁻¹;

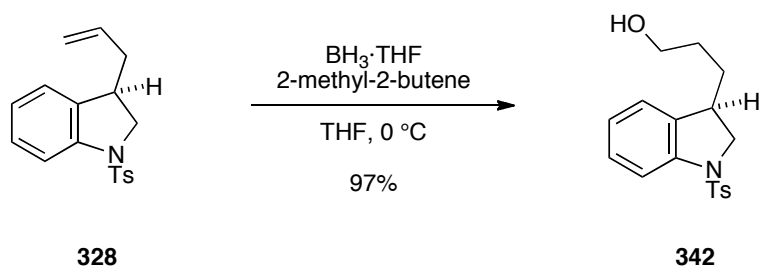
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.69 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.5, 7.4 Hz, 1H), 5.68 (dddd, *J* = 17.3, 9.8, 7.5, 6.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.26 (dddd, *J* = 8.0, 6.9, 6.3, 5.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.00 (m, 1H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C), 141.7 (C), 134.8 (CH), 134.7 (C), 133.9 (C), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 123.5 (CH), 117.4 (CH₂), 114.8 (CH),

54.7 (CH₂), 39.2 (CH), 39.0 (CH₂), 21.5 (CH₃);

HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₉NNaO₂S (M+Na)⁺: 336.1034, found 336.1021.

alcohol **342**



To a solution of 2-methyl-2-butene (27.54 mL, 259.2 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added borane tetrahydrofuran complex solution (1.0 M in tetrahydrofuran, 129.6 mL, 129.6 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 30 minutes, a solution of indoline **328** (13.55 g, 43.20 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added at 0 °C using a dropping funnel. After stirring at 0 °C for 1 hour, 15% aqueous sodium hydroxide (142 mL, 518 mmol) and aqueous hydrogen peroxide (30 wt. %, 71.0 g, 518 mmol) were added successively at 0 °C. After stirring at 0 °C for 20 minutes, saturated aqueous sodium thiosulfate (200 mL) was added at 0 °C and the solution was partitioned between ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (20 to 80% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **342** (13.87 g, 97%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{23.5} -13.7^\circ$ (*c* 1.00, CHCl₃);

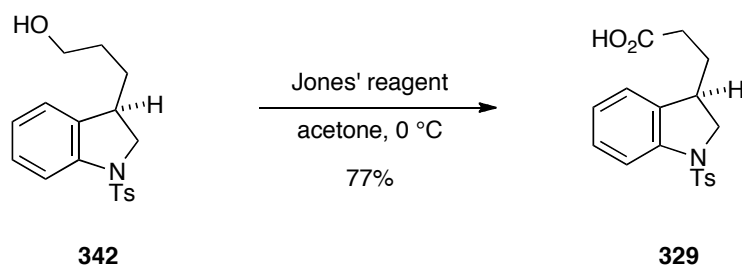
IR (film) 1597, 1477, 1458, 1351, 1166, 1089, 1051, 754, 665 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.3, 9.3 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 3H), 3.12 (dddd, *J* = 10.3, 9.3, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.37 (m, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C), 141.6 (C), 135.2 (C), 133.8 (C), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (CH), 114.7 (CH), 62.5 (CH_2), 55.4 (CH_2), 39.7 (CH), 30.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 21.4 (CH_3);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 354.1139, found 354.1135.

indoline-3-propionic acid **329**



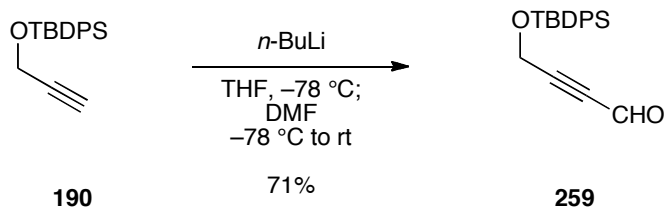
To a solution of alcohol **342** (13.87 g, 41.84 mmol) in acetone (300 mL) was added Jones' reagent (2.5 M, 42 mL, 104.5 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 1 hour, isopropyl alcohol (9.58 mL, 125 mmol) was added. After stirring at room temperature for 30 minutes, the reaction mixture was then filtered through a Celite® pad and the filter cake was washed with acetone. The resulting filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (20 to 100% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **329** (11.10 g, 77%) as a off-white solid.

mp: 115-118 °C (decomp.);

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.1} -19.5^\circ$ (c 1.01, CHCl_3);

Other spectrum data were in good accordance with indoline-3-propionic acid **239**.

aldehyde 259



To a solution of **190** (422 mg, 1.43 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added *n*-butyllithium (1.58 M in hexane, 0.981 mL, 1.57 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes, *N,N*-dimethylformamide (0.242 mL, 3.14 mmol) was added and then the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was quenched with 10% aqueous sodium dihydrogenphosphate solution and extracted with diethyl ether three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* with care of water bath temperature kept below $30\text{ }^\circ\text{C}$ and the residue was purified by flash column chromatography on neutral silica gel (2.5 to 5% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **259** (328 mg, 71%) as a pale yellow oil.

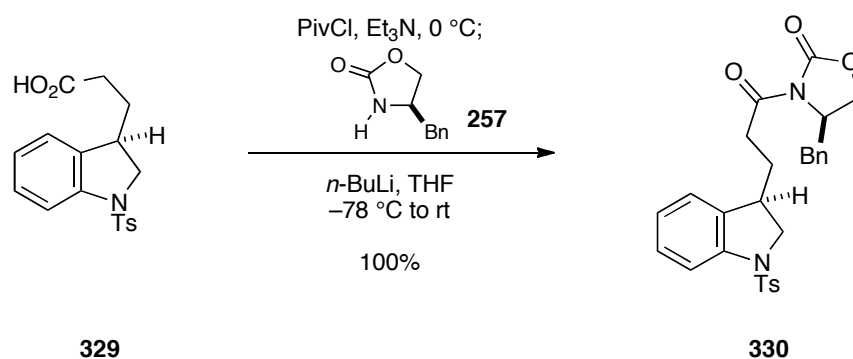
IR (film) 2931, 2857, 1673, 1125, 1113, 1083 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 4.50 (s, 2H), 1.09 (s, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.3 (CH), 135.5 (CH), 132.2 (C), 130.0 (CH), 127.8 (CH), 94.6 (C), 84.4 (C), 52.3 (CH_2), 26.5 (CH_3), 19.1 (C);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{Si}$ ($\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}$) $^+$: 377.1548, found 377.1543.

N-acyloxazolidinone **330**



To a solution of indoline-3-propionic acid **329** (11.10 g, 32.13 mmol) in tetrahydrofuran (150 mL) were added triethylamine (4.92 mL, 35.3 mmol) and pivaloyl chloride (4.14 mL, 33.7 mmol) at 0 °C. After forming white suspension, the reaction mixture was cooled to -78 °C. In the other reaction flask, *n*-butyllithium (2.66 M in hexane, 14.5 mL, 38.5 mmol) was added to a solution of (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone (**257**, 6.83 g, 38.5 mmol) in tetrahydrofuran (150 mL) at -78 °C and then the reaction mixture was allowed to warm up to 0 °C, which was added to the white suspended solution via cannular for 20 minutes at -78 °C. After stirring at room temperature for 3 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (20 to 70% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **330** (16.24 g, 100%) as a pale yellow oil.

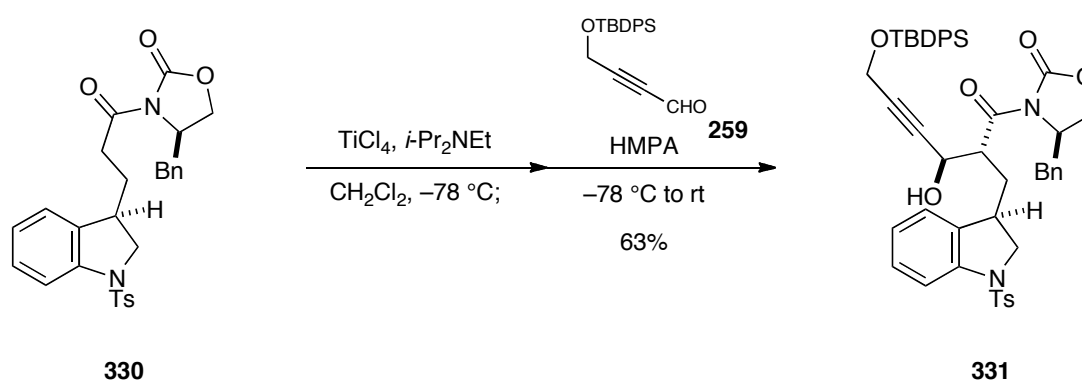
$[\alpha]_{\text{D}}^{23.5} -40.8^{\circ}$ (*c* 1.02, CHCl₃);

IR (film) 3027, 2923, 1779, 1698, 1477, 1388, 1352, 1166, 754 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33-7.16 (m, 8H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 4.63 (dddd, *J* = 9.6, 9.6, 9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.1, 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.1, 9.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 13.8, 9.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.59 (m, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C), 153.3 (C), 144.1 (C), 141.6 (C), 135.0 (C), 134.5 (C), 133.6 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 124.5 (CH), 123.6 (CH), 114.7 (CH), 66.2 (CH_2), 55.3 (CH_2), 55.0 (CH), 39.2 (CH), 37.8 (CH_2), 33.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 21.4 (CH_3);
 HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 527.1616, found 527.1613.

aldol adduct **331**



To a solution of *N*-acyloxazolidinone **330** (16.24 g, 32.13 mmol) in dichloromethane (150 mL) were added titanium chloride (1.0 M in dichloromethane, 35.3 mL, 35.3 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (13.9 mL, 80.2 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, which formed dark purple solution. After stirring at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 40 minutes, hexamethylphosphoric triamide (8.42 mL, 48.1 mmol) and aldehyde **259** (12.5 g, 38.5 mmol) in dichloromethane (100 mL) were successively added to the reaction mixture and then the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature. After stirring for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and saturated aqueous sodium chloride solution successively. Then, the organic layers were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (5 to 25% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **331** (16.73 g, 63%) as a brown oil.

$[\alpha]_D^{23.5} -24.5^\circ$ (c 0.970, CHCl_3);

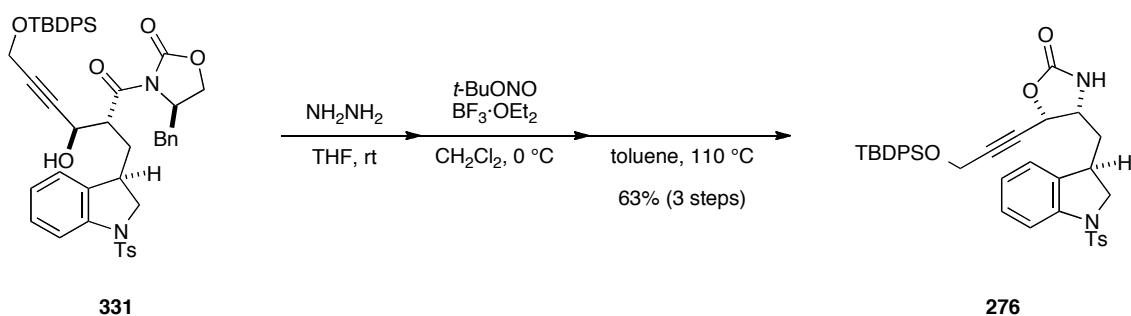
IR (film) 3497, 2930, 2857, 1779, 1696, 1598, 1478, 1389, 1352, 1167, 1109, 760 cm^{-1} ;
major isomer

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.64 (m, 7H), 7.40-7.33 (m, 6H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 5H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 10.9, 9.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.9, 6.3 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (ddd, J = 13.8, 10.3, 4.0 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 13.8, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.5 (C), 153.3 (C), 143.9 (C), 141.5 (C), 135.5 (CH), 135.4 (CH), 134.9 (C), 134.8 (C), 133.7 (C), 132.8 (C), 132.7 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 114.7 (CH), 85.1 (C), 82.7 (C), 66.2 (CH_2), 63.6 (CH), 55.7 (CH_2), 55.6 (CH), 52.4 (CH_2), 46.7 (CH), 38.0 (CH_2), 38.0 (CH), 33.5 (CH_2), 26.6 (CH_3), 21.4 (CH_3), 19.0 (C);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 849.3005, found 849.3028.

oxazolidinone **276**



To a solution of aldol adduct **331** (16.73 g, 20.22 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added hydrazine anhydrous (4.52 mL, 151 mmol) at room temperature. After stirring for 2 hours, the reaction mixture was quenched with 1 N hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo*

and the resultant residue was used for the next step without further purification.

To a solution of the residue in dichloromethane (200 mL) were added *t*-butyl nitrite (2.90 mL, 24.2 mmol) and boron trifluoride diethyl ether complex (3.00 mL, 24.2 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was filtered through flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 45% ethyl acetate in hexane) to remove (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone. The combined organic phases were concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used in the next reaction without further purification.

The residue was dissolved with toluene (200 mL) and then the reaction mixture was heated at 110 °C for 50 minutes. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (20 to 70% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **276** (8.50 g, 63% (3 steps)) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{22.8} -4.43^\circ$ (*c* 1.01, CHCl₃);

IR (film) 2930, 2857, 1757, 1476, 1355, 1167, 1110, 1090, 754 cm⁻¹;

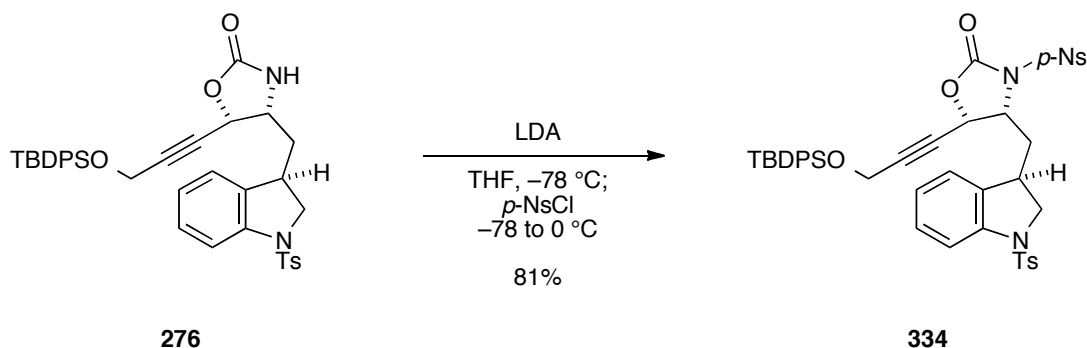
major isomer

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.61 (m, 7H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.99 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*= 7.8, 7.3 Hz, 1H), 5.21 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.00 (dd, *J*= 10.1, 9.6 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J*= 10.1, 8.2, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J*= 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.91 (ddd, *J*= 14.2, 5.5, 4.6 Hz, 1H), 1.58 (ddd, *J*= 14.2, 10.1, 3.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C), 144.3 (C), 141.3 (C), 135.4 (CH), 134.1 (C), 133.3 (C), 132.5 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CH), 114.7 (CH), 89.4 (C), 76.8 (C), 70.0 (CH), 54.8 (CH₂), 52.5 (CH), 52.3 (CH₂), 36.9 (CH₂), 36.4 (CH), 26.5 (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.0 (C);

HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₄₀N₂NaO₅Si (M+Na)⁺: 687.2342, found 687.2316.

N-*p*-nitrobenzenesulfonyl-oxazolidinone **334**



To a solution of oxazolidinone **276** (8.50 g, 12.7 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) was added lithium diisopropylamide (0.870 M in hexane and tetrahydrofuran, 32.2 mL, 28.1 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 20 minutes, 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (6.23 g, 28.1 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added to the reaction mixture. After stirring at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **334** (8.83 g, 81%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.4} -10.1^{\circ}$ (c 1.10, CHCl_3);

IR (film) 2931, 2857, 1787, 1534, 1349, 1169, 1107, 1090 cm^{-1} ;

major isomer

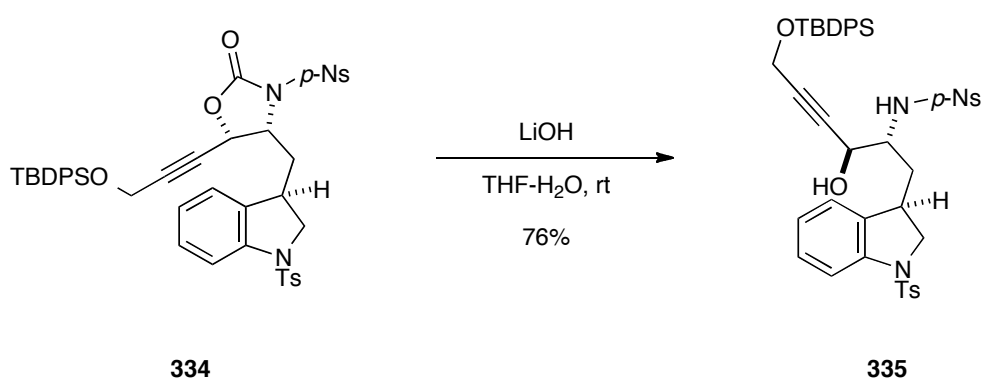
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.22 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.62-7.60 (m, 4H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (ddd, $J = 8.6, 8.0, 7.5\text{ Hz}$, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (dd, $J = 10.9, 9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.9, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 3.39 (dddd, $J = 9.1, 8.6, 5.1, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 2H), 0.98 (s, 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151.1 (C), 150.4 (C), 144.3 (C), 142.4 (C), 141.5 (C), 135.4 (CH), 135.4 (CH), 134.4 (C), 133.3 (C), 132.3 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH),

128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 123.9 (CH), 114.8 (CH), 92.0 (C), 74.8 (C), 69.9 (CH), 58.3 (CH), 55.3 (CH₂), 52.2 (CH₂), 36.4 (CH₂), 36.3 (CH), 26.4 (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.0 (C);

HRMS (ESI) calcd for C₄₄H₄₃N₃NaO₉S₂Si (M+Na)⁺: 872.2107, found 872.2101.

amino alcohol **335**



To a solution of *N*-*p*-nitrobenzenesulfonyl-oxazolidinone **334** (8.83 g, 10.3 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) and water (50 mL) was added lithium hydroxide (746 mg, 31.1 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (20 to 70% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **335** (6.54 g, 76%) as a bright yellow oil.

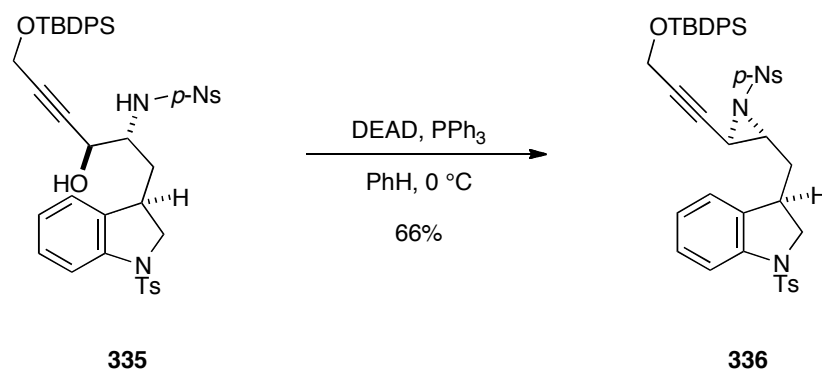
$[\alpha]_{\text{D}}^{23.7}$ 13.1° (*c* 1.12, CHCl₃);

IR (film) 2931, 2857, 1531, 1348, 1164, 1109, 1090, 755 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.68-7.59 (m, 7H), 7.42-7.31 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.01 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.89 (dd, *J*= 11.0, 9.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*= 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (br s, 1H), 1.60 (ddd, *J*= 14.2, 11.4, 3.2 Hz, 1H), 1.39 (ddd, *J*= 14.2, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.9 (C), 146.4 (C), 144.3 (C), 141.5 (C), 135.5 (CH), 135.4 (CH), 134.6 (C), 133.5 (C), 132.8 (C), 132.7 (C), 130.0 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 115.0 (CH), 86.9 (C), 81.0 (C), 64.5 (CH), 56.3 (CH), 55.0 (CH_2), 52.3 (CH_2), 36.3 (CH_2), 36.2 (CH), 26.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 19.0 (C);
 HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 846.2315, found 846.2345.

aziridine **336**



To a solution of amino alcohol **335** (6.52 g, 7.91 mmol) and triphenylphosphine (2.49 g, 9.49 mmol) in benzene (50 mL) was added diethyl azodicarboxylate (2.2 M in toluene, 4.3 mL, 9.5 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 20 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 20% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **336** (4.22 g, 66%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.9} -31.2^\circ$ (c 1.14, CHCl_3);

IR (film) 2931, 2857, 1599, 1533, 1476, 1349, 1309, 1167, 1109, 1089 cm^{-1} ;

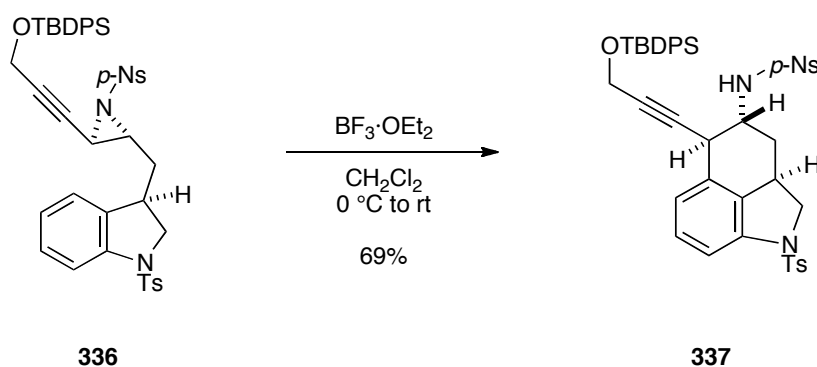
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.69 (m, 6H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 10.9, 9.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 1H), 3.22 (dddd, J = 10.9, 10.3, 5.1, 4.0 Hz, 1H),

3.05–3.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.83 (ddd, $J = 14.3, 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.66 (ddd, $J = 14.2, 10.3, 5.8$ Hz, 1H), 1.02 (s, 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.5 (C), 144.3 (C), 144.3 (C), 141.4 (C), 135.5 (CH), 135.5 (CH), 133.6 (C), 133.4 (C), 132.6 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 124.2 (CH), 124.2 (CH), 123.8 (CH), 114.9 (CH), 85.4 (C), 76.7 (C), 54.5 (CH_2), 52.6 (CH_2), 46.3 (CH), 38.0 (CH), 36.4 (CH), 35.3 (CH_2), 26.6 (CH_3), 21.5 (CH_3), 19.1 (C);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 828.2209, found 828.2201.

tricyclic compound **337**



To a solution of aziridine **336** (4.22 g, 5.23 mmol) in dichloromethane (40 mL) was added boron trifluoride diethyl ether complex (1.42 mL, 11.5 mmol) at 0 °C. After stirring at room temperature for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10% to 50% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **337** (2.93 g, 69%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.6} -79.7^\circ$ (c 1.00, CHCl_3);

IR (film) 3273, 2930, 2857, 1595, 1531, 1449, 1349, 1165, 1088, 739, 703 cm^{-1} ;

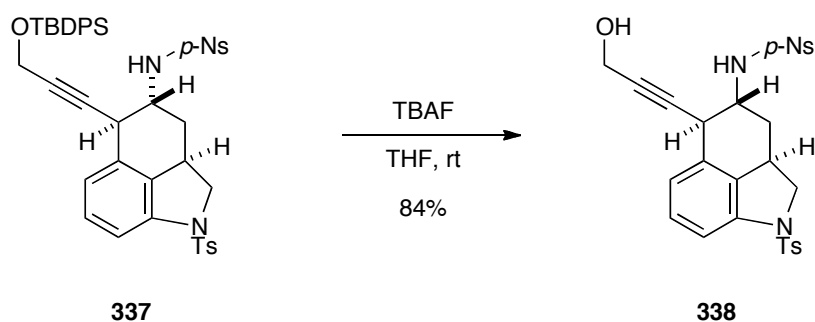
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.39–7.24 (m, 9H), 7.08 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz,

1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 11.5, 11.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 11.5, 9.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.01 (s, 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 150.0 (C), 146.0 (C), 144.5 (C), 140.4 (C), 135.4 (CH), 133.4 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 130.7 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (C), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 124.4 (CH), 122.9 (CH), 112.4 (CH), 83.6 (C), 82.6 (C), 57.9 (CH_2), 54.4 (CH), 52.6 (CH_2), 35.2 (CH), 31.4 (CH), 29.3 (CH_2), 26.5 (CH_3), 21.5 (CH_3), 19.0 (C);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 828.2209, found 828.2202.

propargyl alcohol **338**



To a solution of tricyclic compound **337** (2.93 g, 3.63 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added tetra-*n*-butylammonium fluoride (1.0 M in tetrahydrofuran, 18.1 mL, 18.1 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 70% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **338** (1.73 g, 84%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24.2} -74.2^\circ$ (c 1.17, CHCl_3);

IR (film) 2920, 1599, 1530, 1450, 1349, 1309, 1163, 1092 cm^{-1} ;

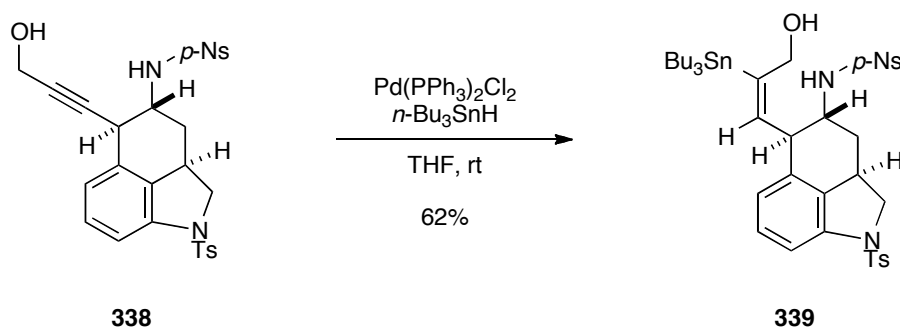
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.0, 7.5

Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (dd, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (ddd, $J = 13.0, 4.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.57 (ddd, $J = 13.0, 11.5, 3.5$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 151.3 (C), 148.0 (C), 145.9 (C), 141.8 (C), 134.7 (C), 133.0 (C), 132.0 (C), 130.9 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 125.4 (CH), 124.2 (CH), 113.8 (CH), 84.9 (C), 83.4 (C), 59.2 (CH_2), 55.8 (CH), 50.6 (CH_2), 36.0 (CH), 32.7 (CH), 30.8 (CH_2), 21.5 (CH_3);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 590.1031, found 590.1044.

allyl alcohol 339



To a solution of propargyl alcohol **338** (1.73 g, 3.04 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (428 mg, 0.608 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) was added tri-*n*-butyltin hydride (0.965 mL, 3.64 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (0 to 30% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **339** (1.62 g, 62%) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21.8} -74.6^\circ$ (c 0.982, CHCl_3);

IR (film) 2954, 2923, 2869, 1598, 1531, 1449, 1348, 1307, 1163, 1092 cm^{-1} ;

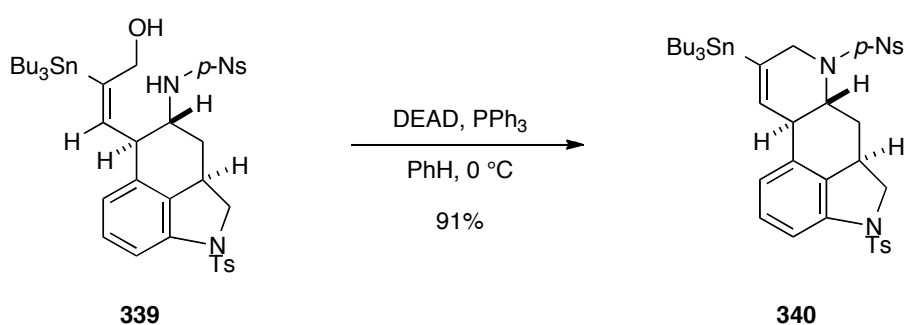
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d,

$J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.0$, 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 3H), 3.61 (dd, $J = 9.2$, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (dddd, $J = 6.3$, 4.9, 4.3, 4.1 Hz, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (ddd, $J = 12.6$, 4.9, 4.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.27-1.19 (m, 6H), 0.88-0.75 (m, 15H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.9 (C), 148.3 (C), 146.4 (C), 144.3 (C), 140.4 (C), 138.7 (CH), 134.2 (C), 133.6 (C), 130.3 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 124.3 (CH), 122.4 (CH), 112.1 (CH), 63.0 (CH_2), 57.9 (CH_2), 54.4 (CH), 43.1 (CH), 31.6 (CH_2), 30.6 (CH), 29.0 (CH_2), 27.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 13.6 (CH_3), 10.0 (CH_2);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}_2\text{Sn}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 882.2244, found 882.2225.

tetracyclic compound **340**



To a solution of allyl alcohol **339** (1.62 g, 1.88 mmol) and triphenylphosphine (594 mg, 2.26 mmol) in benzene (20 mL) was added diethyl azodicarboxylate (2.2 M in toluene, 1.0 mL, 2.2 mmol) at 0 °C. After stirring at 0 °C for 30 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 15% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **340** (1.45 g, 91%) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{21.4} -79.4^\circ$ (c 1.28, CHCl_3);

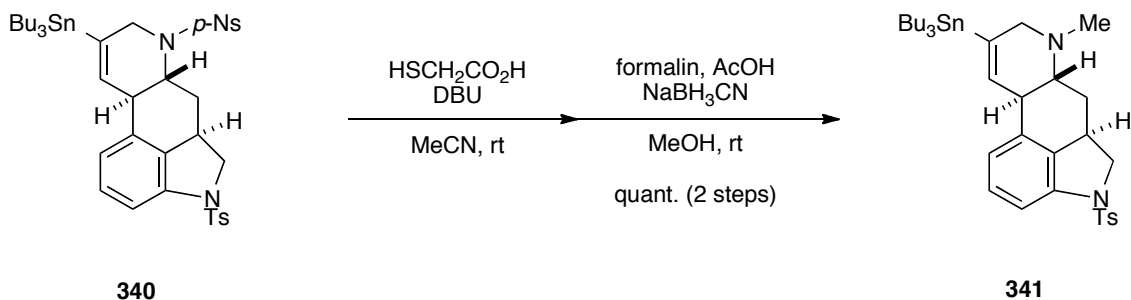
IR (film) 2954, 2924, 2851, 1597, 1530, 1453, 1349, 1162, 1094 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 3.15 (ddd, $J = 10.5, 10.1, 9.2$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.9, 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.78 (ddd, $J = 13.9, 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 1.52-1.44 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 6H), 0.96-0.80 (m, 15H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.7 (C), 147.6 (C), 144.2 (C), 141.3 (C), 140.4 (C), 136.0 (C), 135.0 (CH), 133.8 (C), 131.2 (C), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 124.2 (CH), 117.9 (CH), 112.8 (CH), 59.4 (CH), 58.7 (CH_2), 52.6 (CH_2), 40.0 (CH), 32.7 (CH), 30.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 27.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 13.6 (CH_3), 9.42 (CH_2);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}_2\text{Sn}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 864.2138, found 882.2141.

tertiary amine **341**



To a solution of tetracyclic compound **340** (1.45 g, 1.72 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (2.56 mL, 17.2 mmol) in acetonitrile (25 mL) was added thioglycolic acid (794 mg, 8.62 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 45 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used in the next reaction without further purification.

To a solution of the residue, formalin (2.0 mL) and acetic acid (2.0 mL) in methanol (17.5 mL) was added sodium cyanoborohydride (1.08 g, 17.2 mmol) at room temperature. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on silica gel (1 to 3% methanol in chloroform) to give the title compound **341** (1.35 g, 114% (2 steps, including thioglycolic acid)) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{22.8} -122.1^\circ$ (*c* 1.11, CHCl₃);

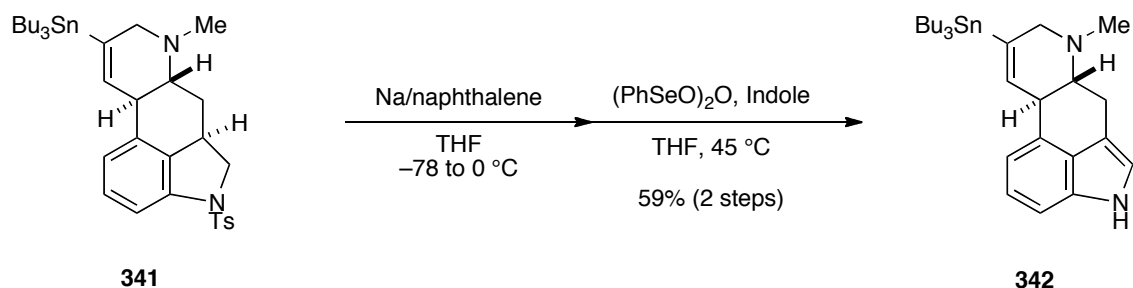
IR (film) 2954, 2924, 2868, 2850, 1595, 1453, 1356, 1166, 1094 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 6H), 1.34-1.27 (m, 6H), 0.93-0.83 (m, 15H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C), 139.9 (C), 139.5 (C), 137.6 (C), 133.6 (C), 132.3 (CH), 131.2 (C), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 118.7 (C, thioglycolic acid), 117.7 (CH), 112.2 (CH), 62.5 (CH), 61.2 (CH₂), 59.4 (CH₂), 47.9 (CH₂, thioglycolic acid), 40.4 (CH), 40.4 (CH₃), 31.9 (CH), 29.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 27.1 (CH₂), 21.2 (CH₃), 13.3 (CH₃), 8.91 (CH₂);

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₅₁N₂O₂SSn (M+H)⁺: 671.2693, found 671.2682.

indole 342



To a solution of tertiary amine **341** (1.35 g, <1.72 mmol) in tetrahydrofuran (14 mL) was added lithium naphthalenide* (1.00 M in tetrahydrofuran, 8.60 mL, 8.60 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and then the reaction mixture was allowed to warm up to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was used in the next reaction without further purification.

To a solution of the residue and indole (665 mg, 5.67 mmol) in tetrahydrofuran (17 mL) was added benzeneseleninic acid anhydride (681 mg, 1.89 mmol) at room temperature. After stirring at $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 hour, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 100% ethyl acetate in hexane and then 10% methanol in ethyl acetate) to give the title compound **342** (521 mg, 59% (2 steps)) as a brown oil, which was contaminated with impurities.

* 1.0 M solution of sodium naphthalenide in tetrahydrofuran was prepared as follows: To a solution of naphthalene (1.10 g, 8.60 mmol) in tetrahydrofuran (8.6 mL) was added sodium cube (198 mg, 8.60 mmol) at room temperature. The solution was sonicated for 45 min at room temperature. The deep green solution was used in this reaction.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.6} -117.8^{\circ}$ (*c* 0.985, CHCl_3);

IR (film) 2954, 2924, 2869, 2848, 2360, 2339, 1597, 1454, 1375, 1349 cm^{-1} ;

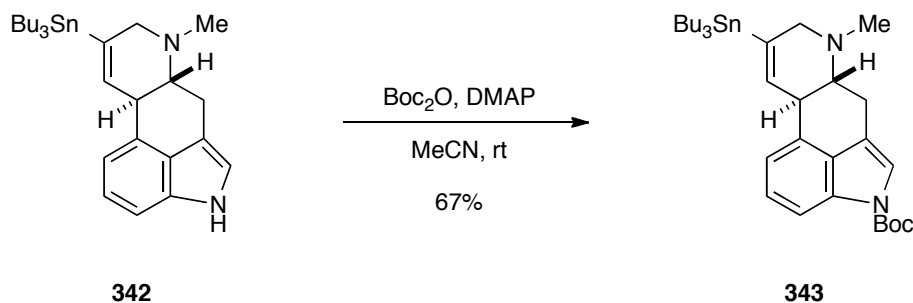
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H), 7.73 (d, 0.25H, impurity), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.91 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.61 (d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1H), 3.36 (dd, $J=14.2, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1H), 2.86 (dd, $J=14.2, 12.4\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (m, 0.84H, impurity), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 15H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C), 133.9 (CH), 133.5 (C), 131.9 (C), 129.6 (C, impurity), 126.2 (C), 122.6 (CH), 118.0 (CH), 112.4 (CH), 111.5 (C), 108.6 (CH), 63.5 (CH), 62.1 (CH_2), 41.9 (CH), 40.2 (CH_3), 29.0 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 13.6

(CH₃), 9.00 (CH₂);

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₄₃N₂Sn (M+H)⁺: 515.2448, found 515.2444.

indole derivative **343**



To a solution of indole **342** (521 mg, 1.01 mmol) and *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (12.4 mg, 0.101 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added di-*t*-butyl dicarbonate (288 mg, 1.31 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour, the solvent was removed under reduced pressure. The resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 15% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **343** (414 mg, 67%) as a brown oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.0} -75.8^\circ$ (*c* 0.981, CHCl₃);

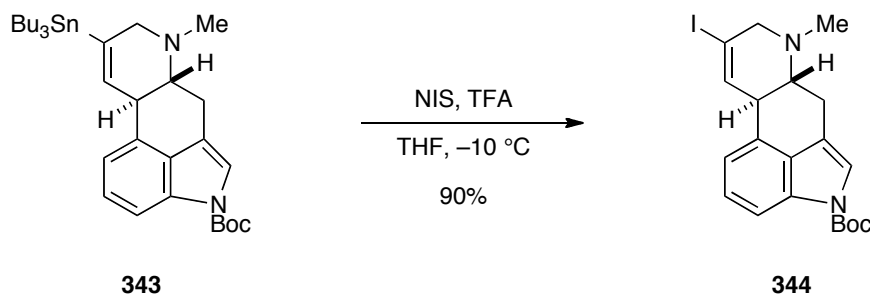
IR (film) 2954, 2924, 2851, 2765, 1730, 1438, 1391, 1359, 1298, 1283, 1155 cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (br s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 14.4, 3.5 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 9.5, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.39-1.26 (m, 6H), 1.04-0.86 (m, 15H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 150.0 (C), 139.0 (C), 133.2 (CH), 132.6 (C), 128.6 (2C, overlapped), 124.9 (CH), 119.2 (CH), 116.8 (C), 116.3 (CH), 112.7 (CH), 83.0 (C), 63.2 (CH), 62.3 (CH₂), 42.0 (CH), 40.6 (CH₃), 29.0 (CH₂), 28.0 (CH₃), 27.3 (CH₂), 26.4 (CH₂), 13.7 (CH₃), 8.99 (CH₂);

HRMS (ESI) calcd for C₃₂H₅₁N₂O₂Sn (M+H)⁺: 615.2972, found 615.2990.

alkenyl iodide **344**



To a solution of indole derivative **343** (408 mg, 0.665 mmol) in tetrahydrofuran (6.5 mL) was added trifluoroacetic acid (61.5 μ L, 0.798 mmol) and *N*-iodosuccinimide (180 mg, 0.798 mmol) at -10 °C. After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (10 to 20% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **344** (271 mg, 90%) as a brown oil.

$[\alpha]_D^{21.6} -151.7^\circ$ (*c* 0.81, CHCl_3);

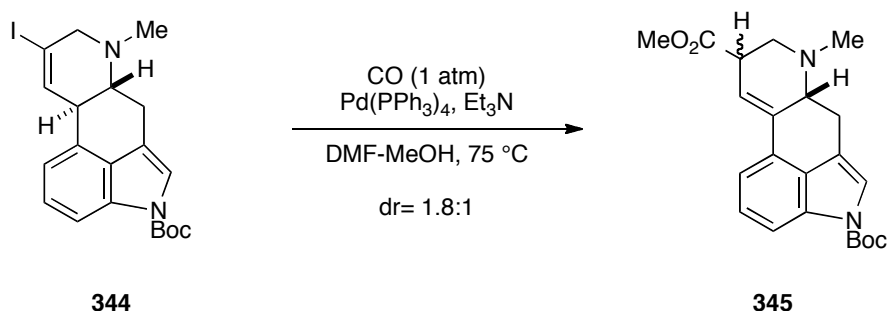
IR (film) 2975, 2926, 2849, 1729, 1437, 1391, 1354, 1297, 1283, 1257, 1156 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (br s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 12.8, 11.9$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.7, 12.8$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.68 (s, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 149.8 (C), 134.5 (CH), 133.2 (C), 130.7 (C), 128.2 (C), 125.0 (CH), 119.4 (CH), 116.5 (CH), 116.2 (C), 113.2 (CH), 94.8 (C), 83.3 (C), 66.1 (CH_2), 61.2 (CH), 42.3 (CH), 38.5 (CH_3), 28.1 (CH_3), 27.8 (CH_2 , Bu_3SnX), 26.7 (CH_2 , Bu_3SnX), 26.2 (CH_2), 17.4 (CH_2 , Bu_3SnX), 13.5 (CH_3 , Bu_3SnX);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{IN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 451.0882, found 451.0889.

β,γ -unsaturated ester **345**



To a solution of alkenyl iodide **344** (270 mg, 0.601 mmol) and triethylamine (0.251 mL, 1.80 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3.0 mL) and methanol (3.0 mL) was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (139 mg, 0.120 mmol) at room temperature. The reaction system was substituted with the atmospheric carbon monoxide and then heated at 75 °C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous sodium chloride solution and extracted with diethyl ether three times. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtrated. The resultant filtrate was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was purified with flash column chromatography on neutral silica gel (5 to 40% ethyl acetate in hexane) to give the title compound **345** (118 mg, dr= 1.8:1, including PPh₃) as a brown oil.

IR (film) 2954, 2852, 2798, 1729, 1442, 1393, 1057, 910, 854 cm⁻¹;

major isomer

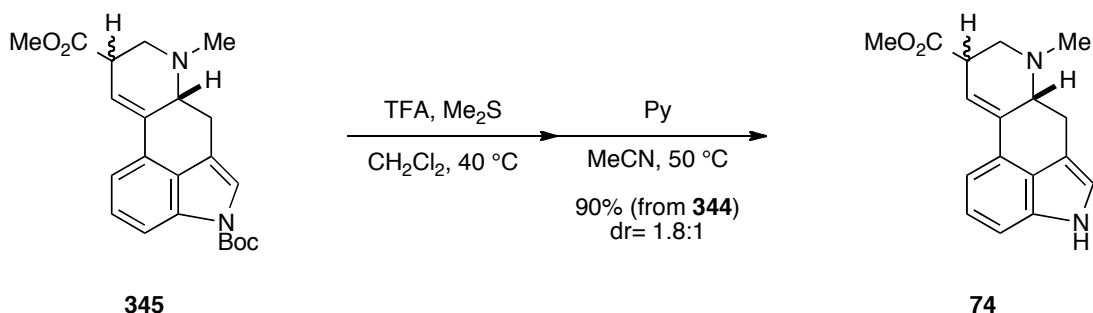
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.41 (dd, *J*= 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.63 (s, 9H);

minor isomer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 1.63 (s, 9H);

HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₆N₂NaO₄ (M+Na)⁺: 405.1790, found 405.1797.

methyl lysergate and methyl isolysergate **74**



To a solution of a mixture of β,γ -unsaturated ester **345** (6.5 mg, 0.017 mmol) in dichloromethane (0.15 mL) and dimethyl sulfide (15 μL) was added trifluoroacetic acid (60 μL) at room temperature. After stirring for 1 hour at 40 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was diluted with toluene (1 mL). The solvents were removed under reduced pressure and the resultant residue was used in the next reaction without any purification.

To a solution of the residue in acetonitrile (0.15 mL) was added pyridine (30 μL) at room temperature. After stirring at 50 $^\circ\text{C}$ for 20 minutes, the solvent was removed under reduced pressure and the resultant residue was purified with thin layer column chromatography on silica gel (7.5% methanol in chloroform) to give the title compound **74** (4.3 mg, 90%, dr= 1.8:1) as a brown oil.

IR (film) 2950, 2850, 2799, 1732, 1558, 1540, 1507, 1455, 1435, 1068, 1057, 749 cm^{-1} ;

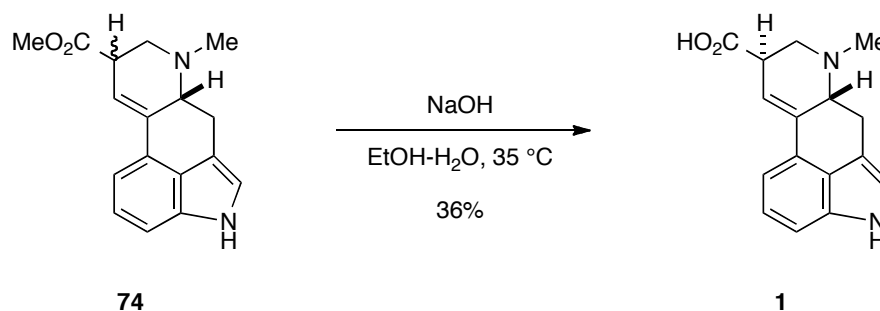
^1H NMR spectra of **74** was in good accordance with those reported by Ohno¹⁷

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) of major isomer δ 7.92 (br s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.62 (s, 3H);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) of minor isomer δ 7.92 (br s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 14.8, 5.2 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.57 (s, 3H);

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 283.1446, found 283.1460.

lysergic acid (**1**)



To solution of diastereomixture of methyl lysergate and isolysergate **74** (8.3 mg, 0.0293 mmol) in ethanol (0.30 mL) was added 1N aqueous sodium hydroxide (0.30 mL). The reaction mixture was stirred at 35 °C for 2 hours. 1 N hydrochloric acid solution was used to carefully adjust the pH to 6 and stirred at 0 °C for 2 hours while a solid material was formed. The precipitate was filtered off and washed with cold water and acetone to give lysergic acid (**1**, 2.8 mg, 36%) as a pale red-brown solid.

$[\alpha]_D^{20.9}$ 46.1° (*c* 0.14, methanol);

IR (film) 3243, 3207, 2921, 2850, 1597, 1455, 1375 cm⁻¹;

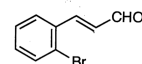
¹H NMR (400 MHz, C₅D₅N) δ 11.71 (br s, 1H), 7.45 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*= 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, *J*= 14.6, 5.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J*= 14.6, 5.0 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.52 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, C₅D₅N) δ 175.1 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 128.9 (C), 127.3 (C), 123.3 (CH), 120.1 (CH), 119.8 (CH), 112.2 (CH), 110.5 (C), 110.5 (CH), 63.8 (CH), 56.0 (CH₂), 43.9 (CH₃), 43.3 (CH), 27.9 (CH₂);

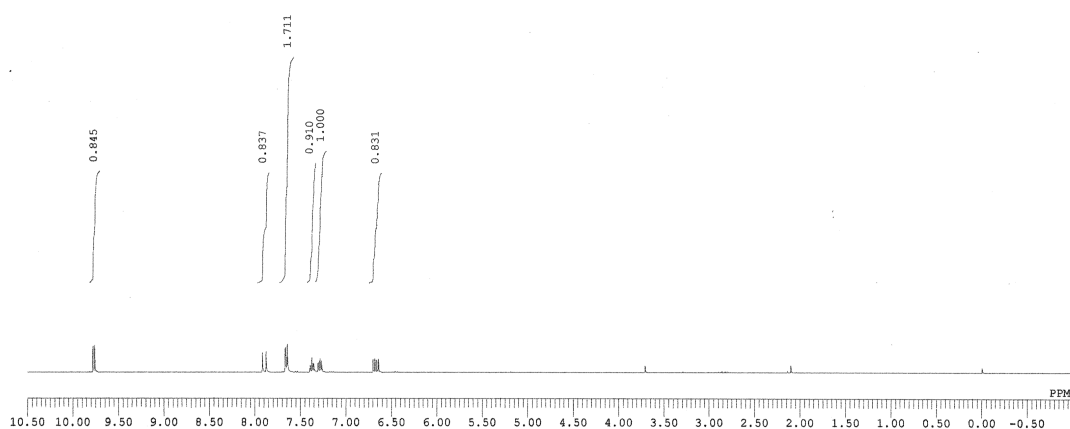
HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₆N₂NaO₂ (M+Na)⁺: 291.1109, found 291.1111.

Spectral Data

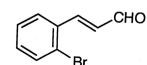
DFILE rk12043_non-data-1-1.als
 COMMT
 DATIM 03-03-2015 09:00:55
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jsp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 36



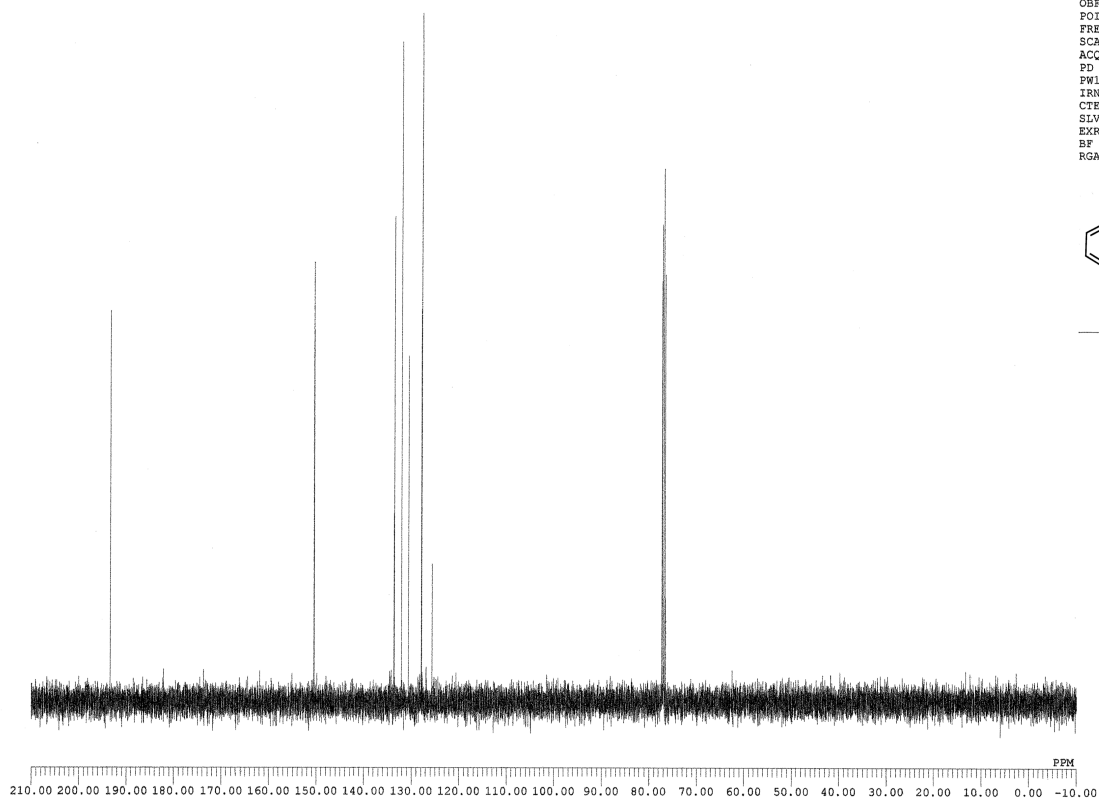
228



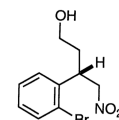
DFILE rk12043_bcm-1-1.als
 COMMT
 DATIM 03-03-2015 09:01:45
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 45
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



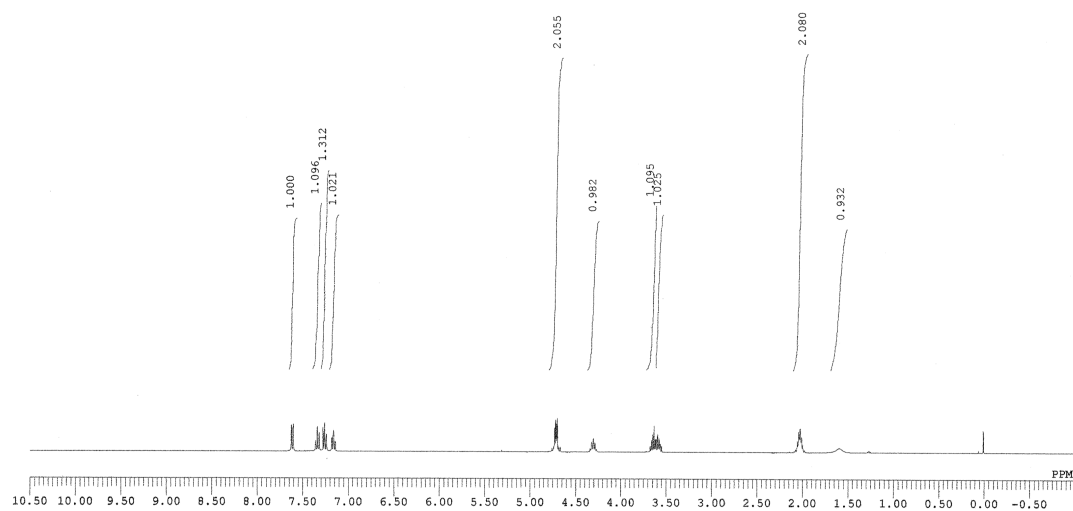
228



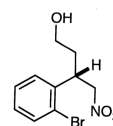
DFILE rkl2046-b_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 06-02-2015 11:25:58
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 5
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 38



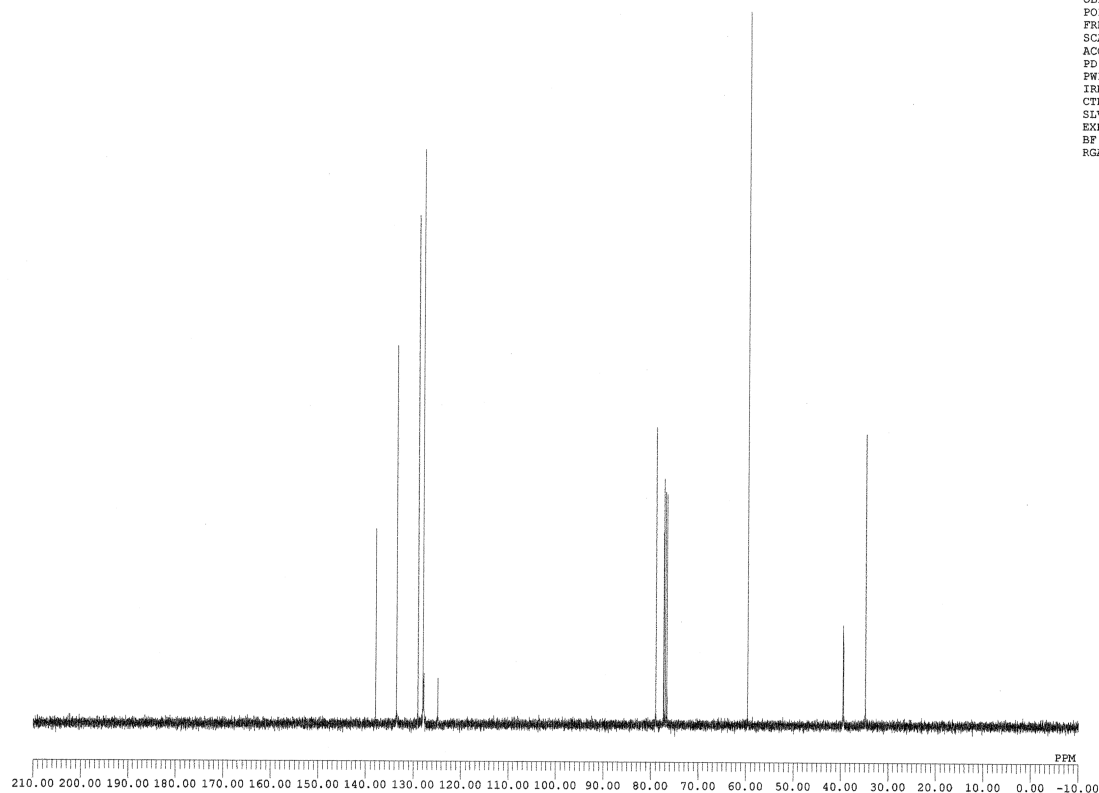
232



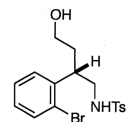
DFILE rkl2046-b_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 07-02-2015 16:06:57
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.96 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



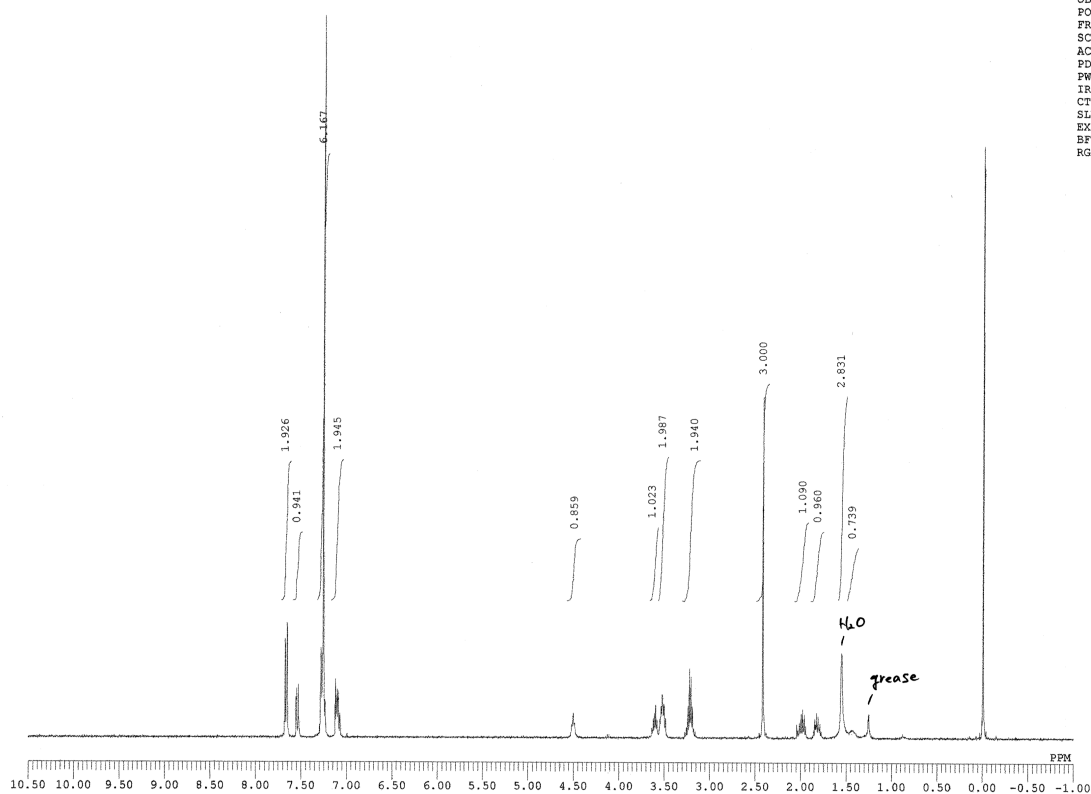
232



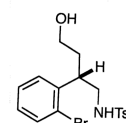
DFILE rkl1351_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 20-12-2014 16:01:44
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse_jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 3
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



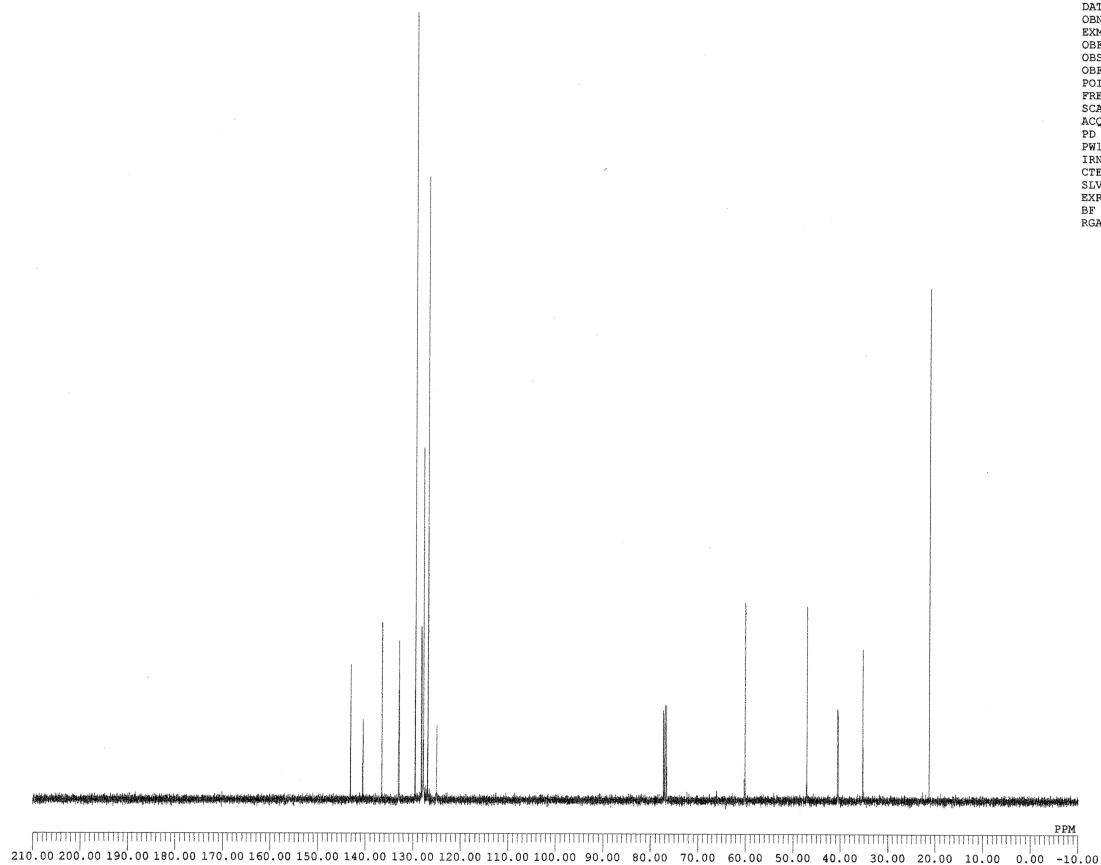
235



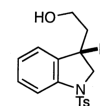
DFILE rkl2050_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 09-02-2015 19:42:58
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



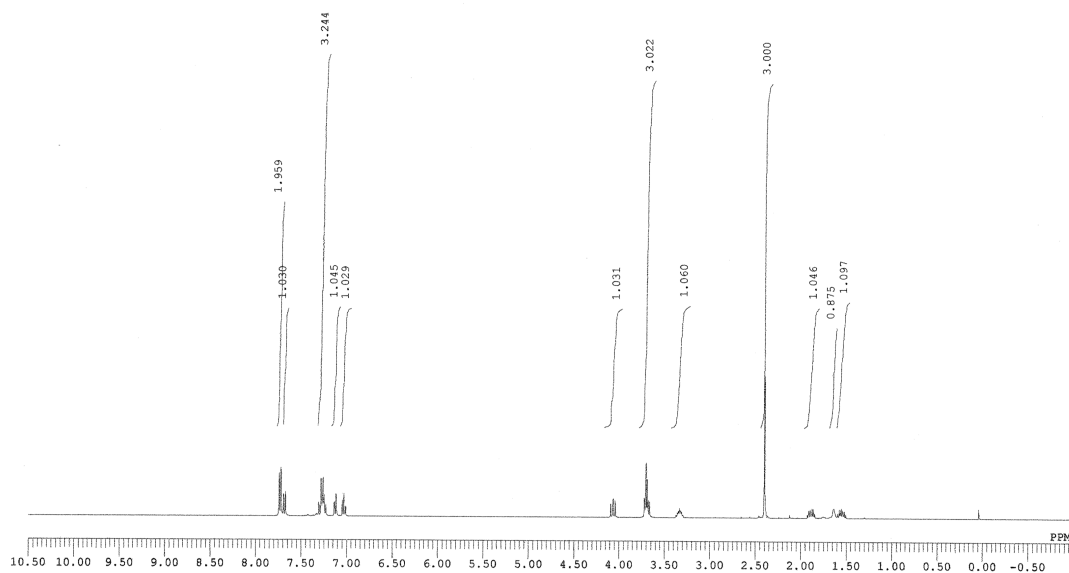
235



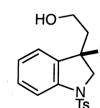
DFILE rk12051_non-data-1-1.als
 COMMT
 DATIM 10-02-2015 20:34:40
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jpg
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 6
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



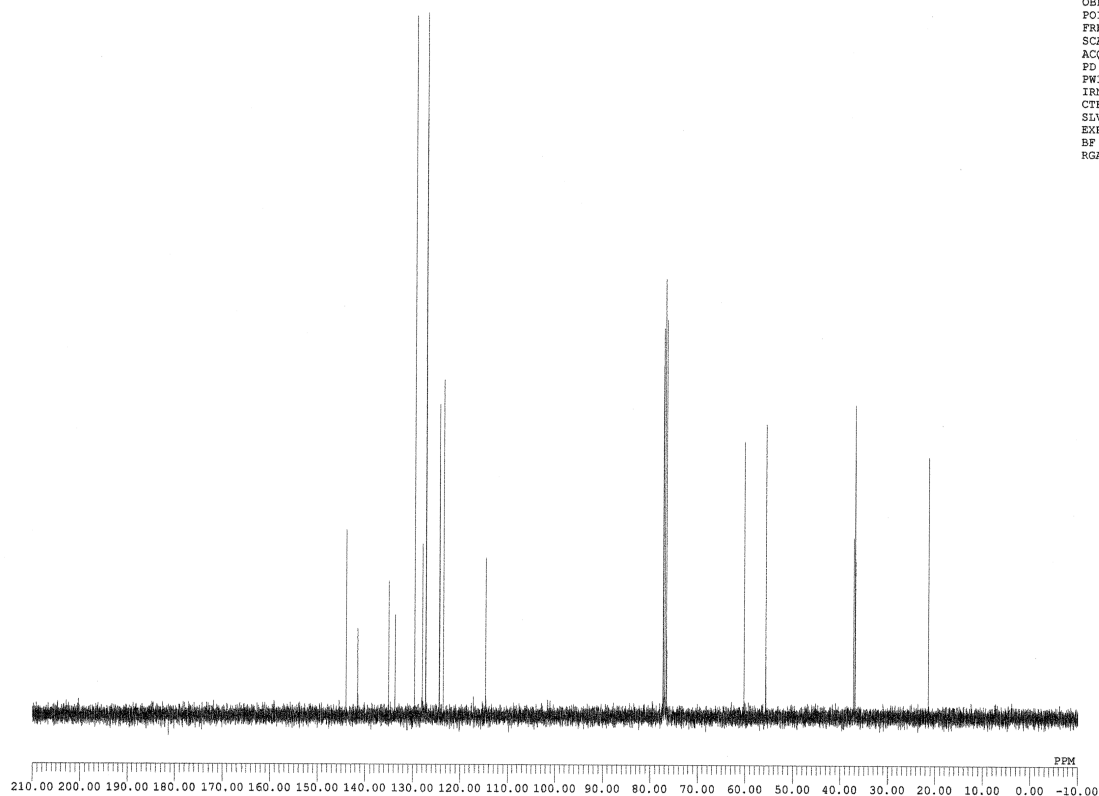
236



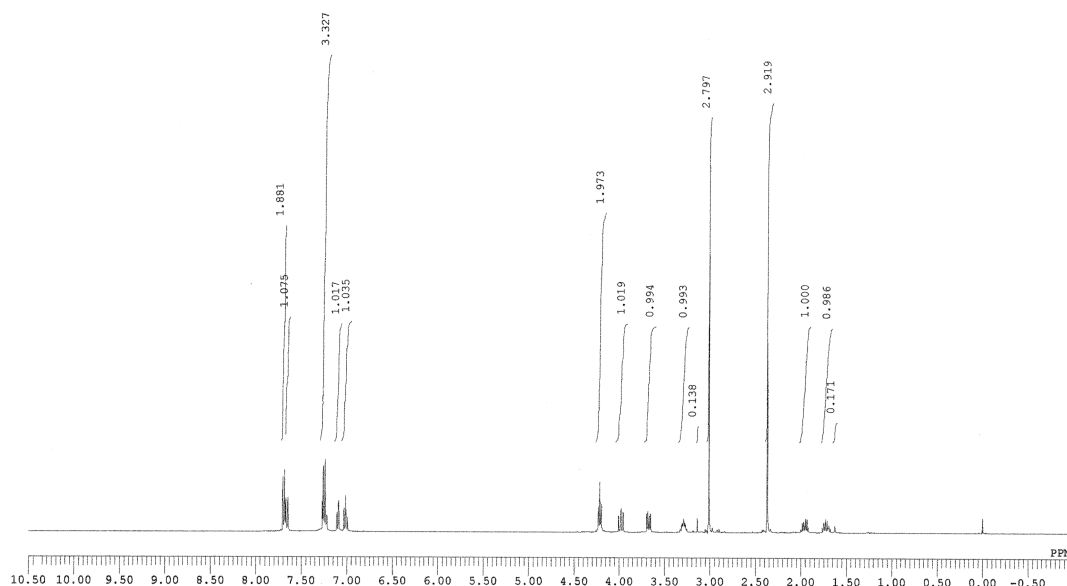
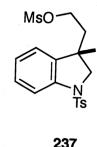
DFILE rk12051_bcm-1-1.als
 COMMT
 DATIM 10-02-2015 20:53:19
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.96 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



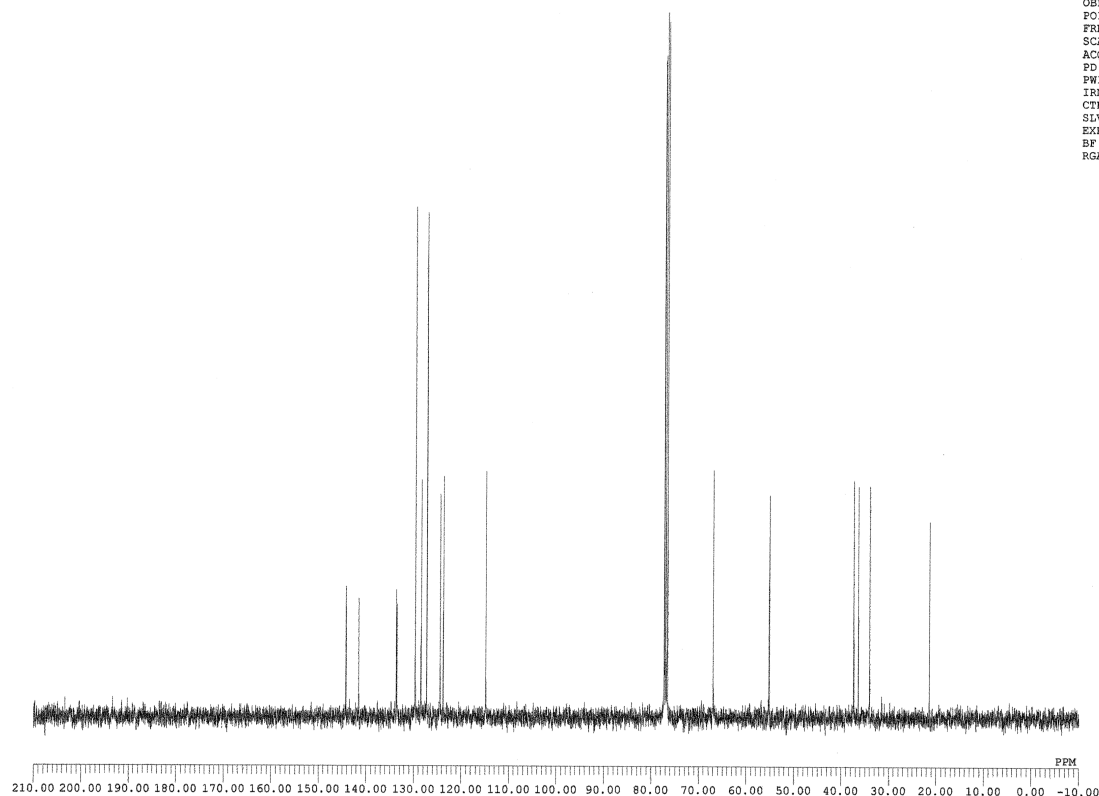
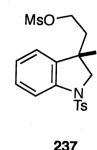
236



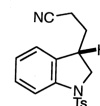
DFILE rkl2056_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 11-02-2015 12:54:59
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse_jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 5
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 32



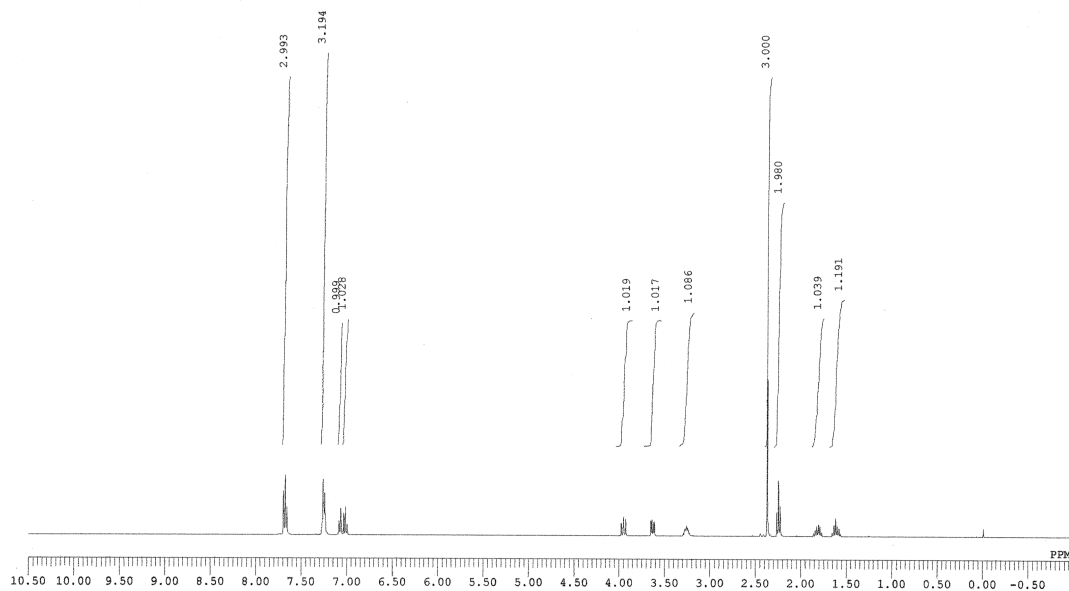
DFILE rkl2056_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 11-02-2015 13:03:52
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 97
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 2.00 Hz
 RGAIN 50



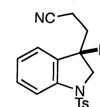
DFILE rk12059_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 11-02-2015 19:26:41
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



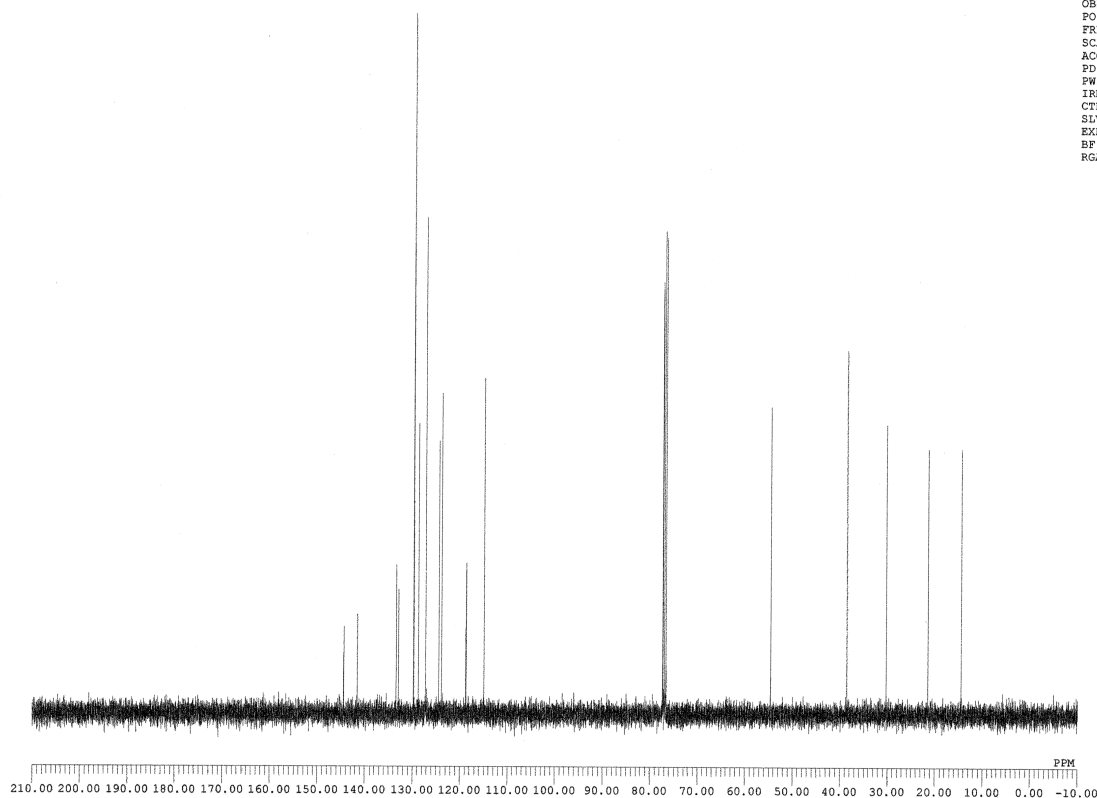
238



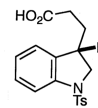
DFILE rk12059_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 11-02-2015 19:33:27
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 68
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



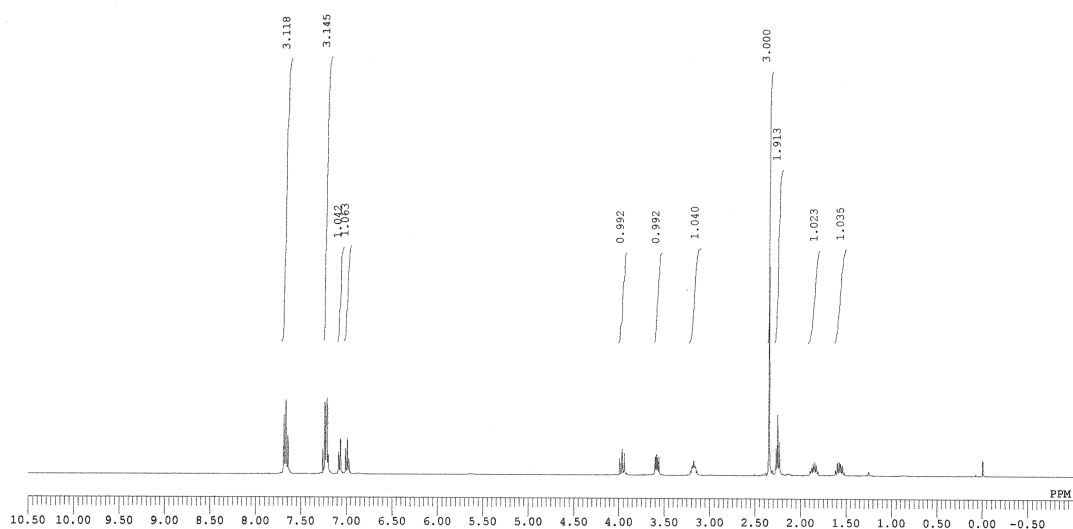
238



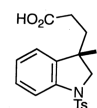
DFILE rk12066-cr_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 17-02-2015 08:43:45
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 3
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 32



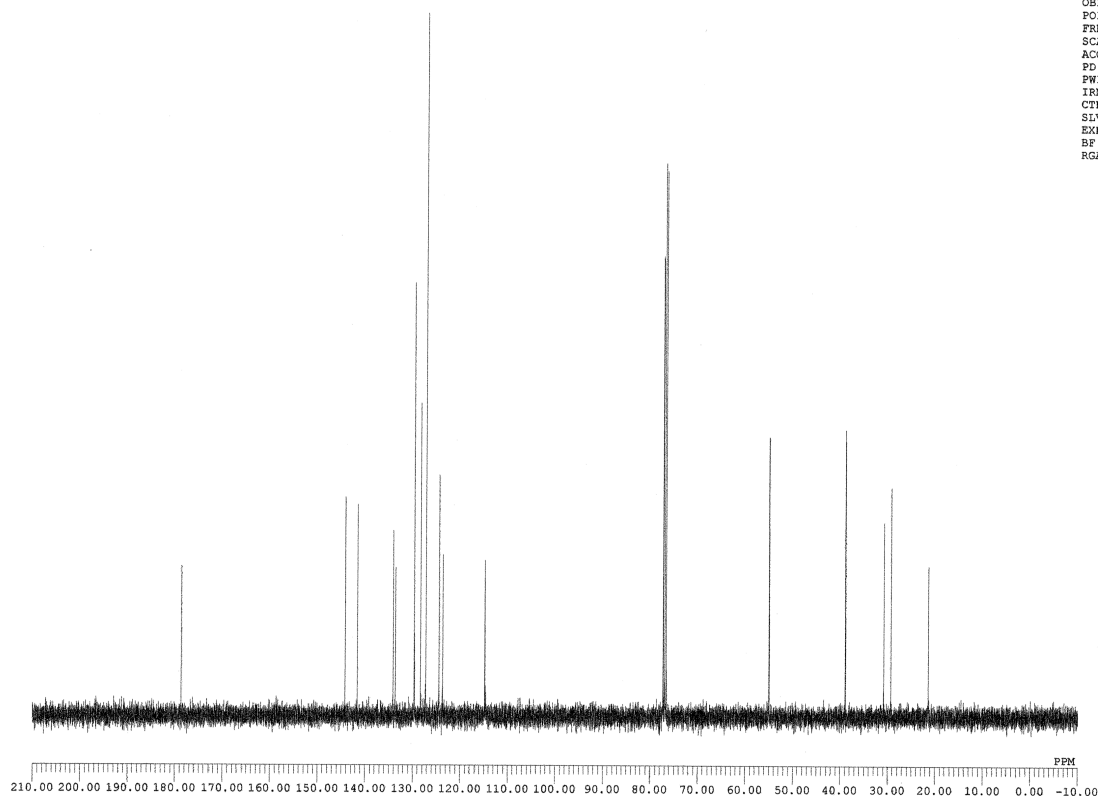
239



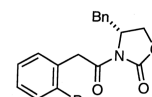
DFILE rk12066-cr_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 17-02-2015 08:44:27
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



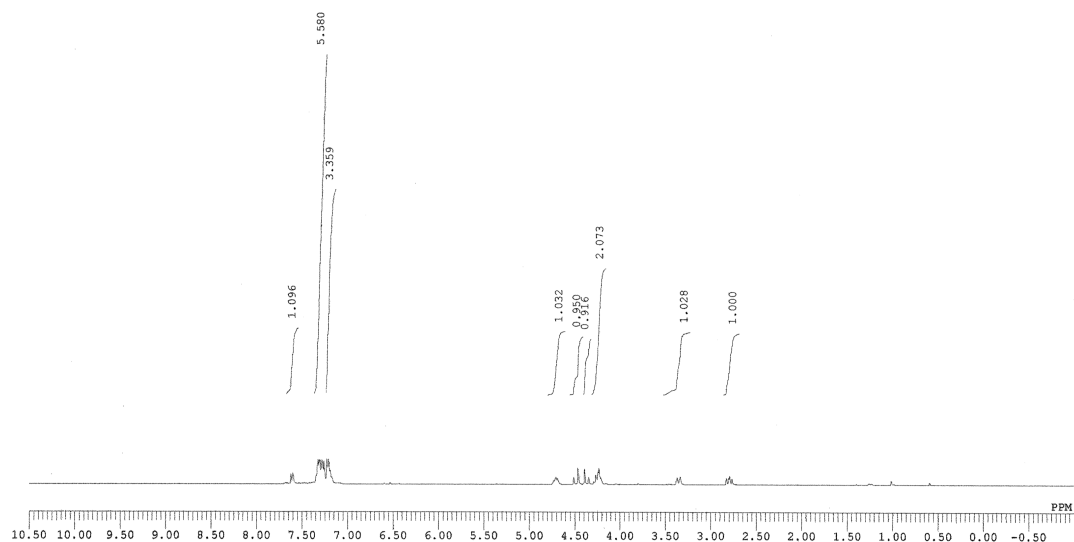
239



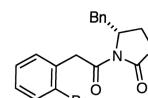
DFILE rk12390-1-1.als
 COMNT
 DATIM 17-11-2015 17:55:04
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.1 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 34



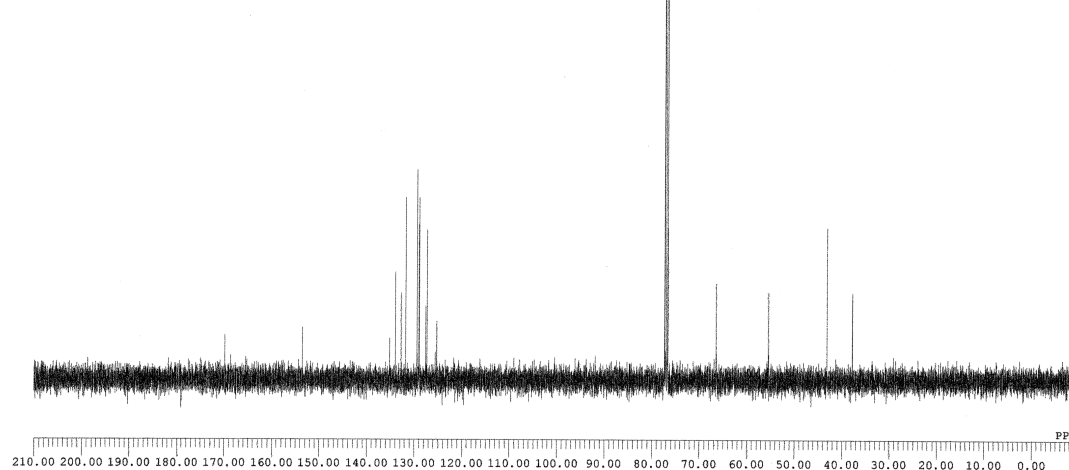
323



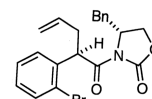
DFILE rk12390-carbon-1.als
 COMNT
 DATIM 17-11-2015 17:57:00
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 159
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



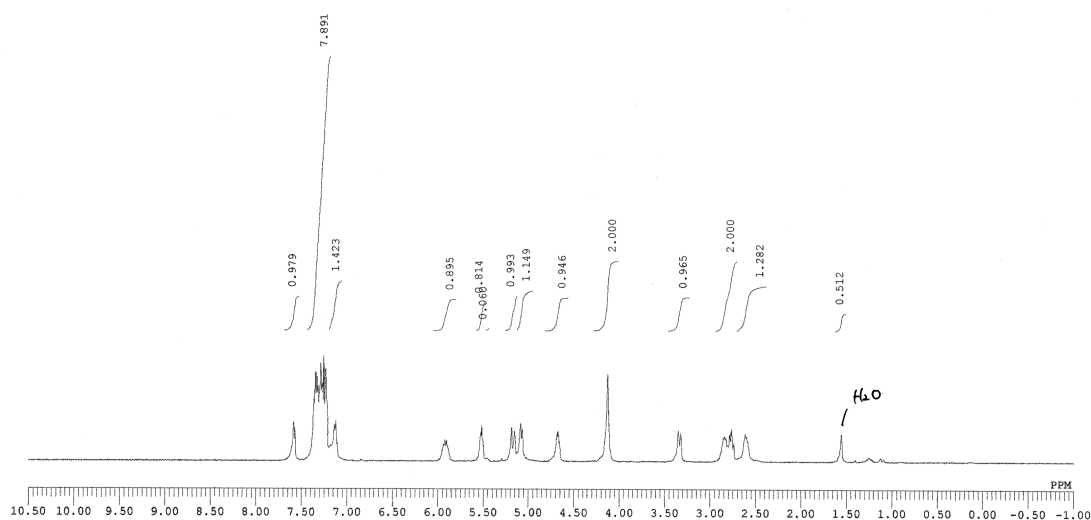
323



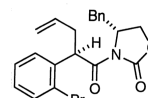
DFILE rk13001-1-1.als
 COMMT rk13001
 DATIM 2015-11-26 18:18:31
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 FWH 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 28



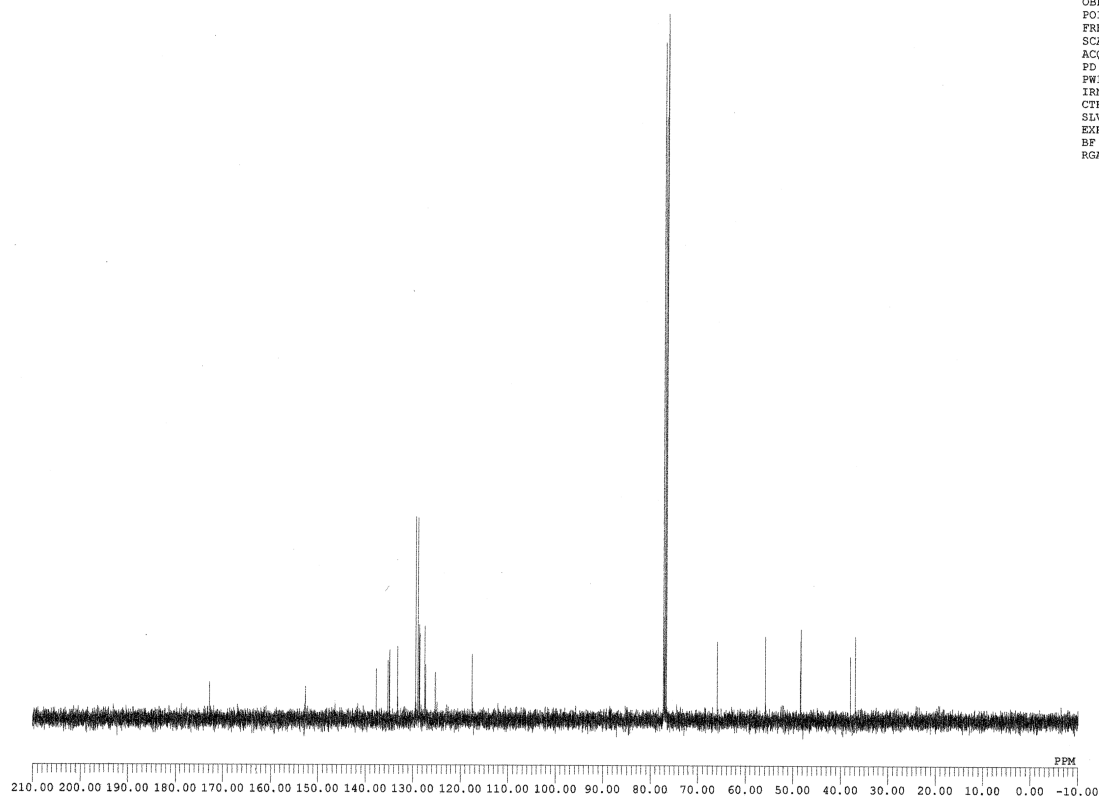
324



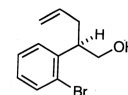
DFILE rk13001-carbon-1-1.als
 COMMT rk13001-carbon
 DATIM 2015-11-26 18:23:32
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 258
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 FWH 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 29.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



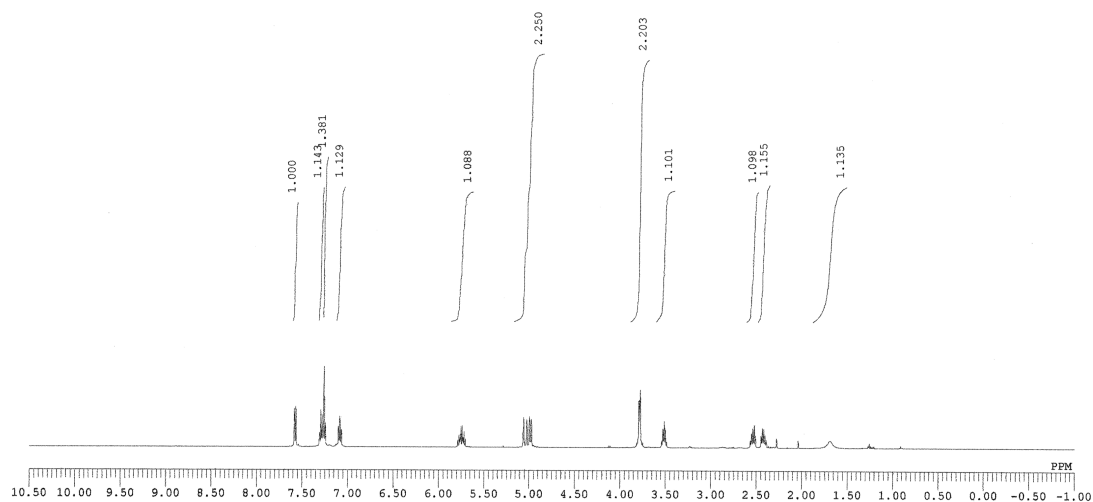
324



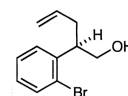
DFILE rkl3008-2-1-1.als
 COMNT rkl3008-2
 DATIM 2015-12-07 13:59:54
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 22



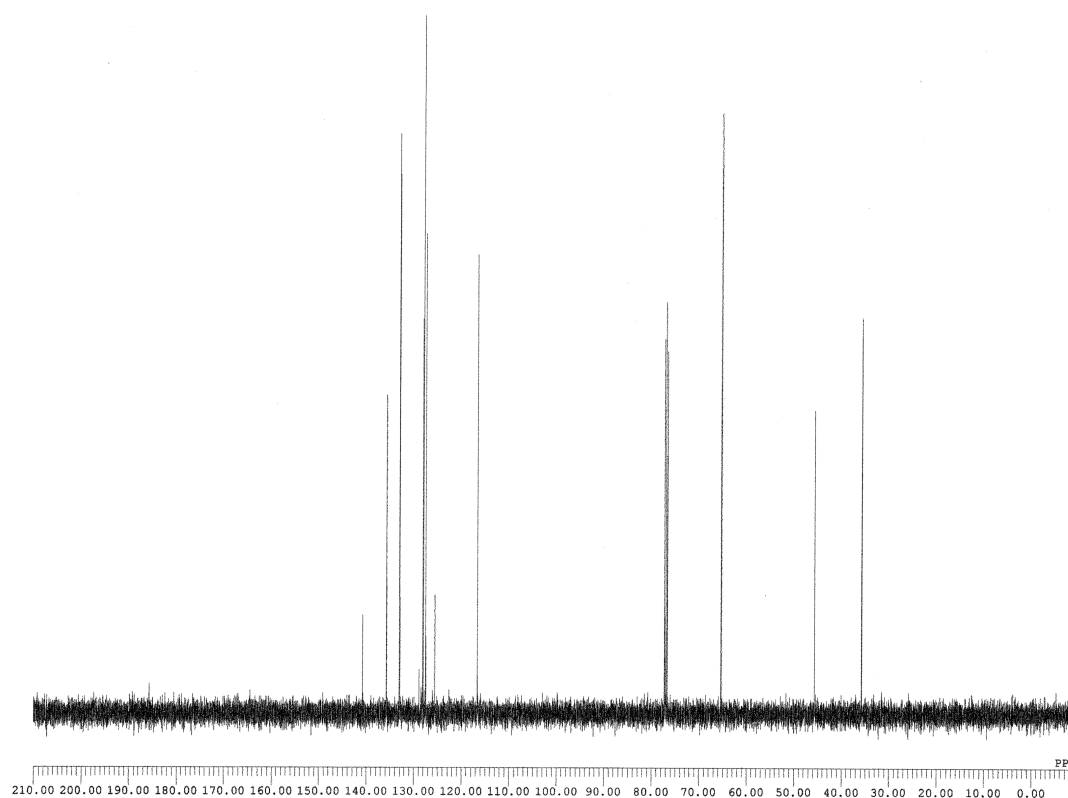
325



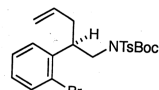
DFILE rkl3008-2-bcm-1-1.als
 COMNT rkl3008-2-bcm
 DATIM 2015-12-07 14:00:57
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 23
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 30.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



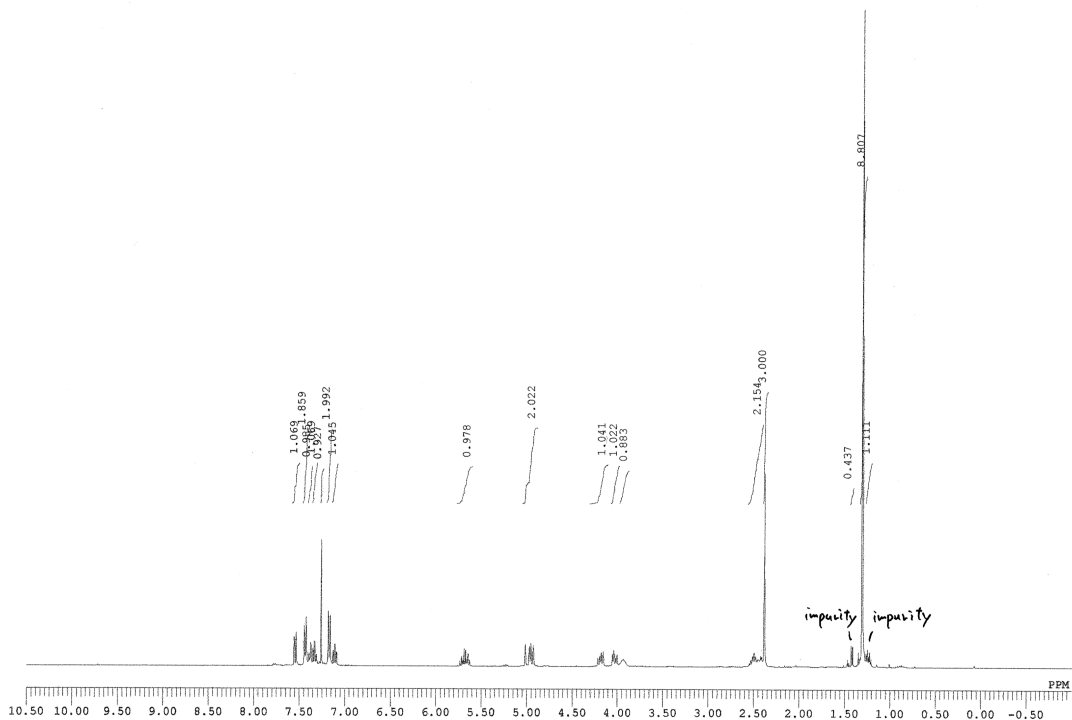
325



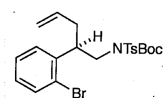
DFILE rk13009-2-1-1.als
 COMNT rk13009-2
 DATIM 07-12-2015 18:32:51
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5682.35 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 FWH 4.99 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 19.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.10 Hz
 RGAIN 22



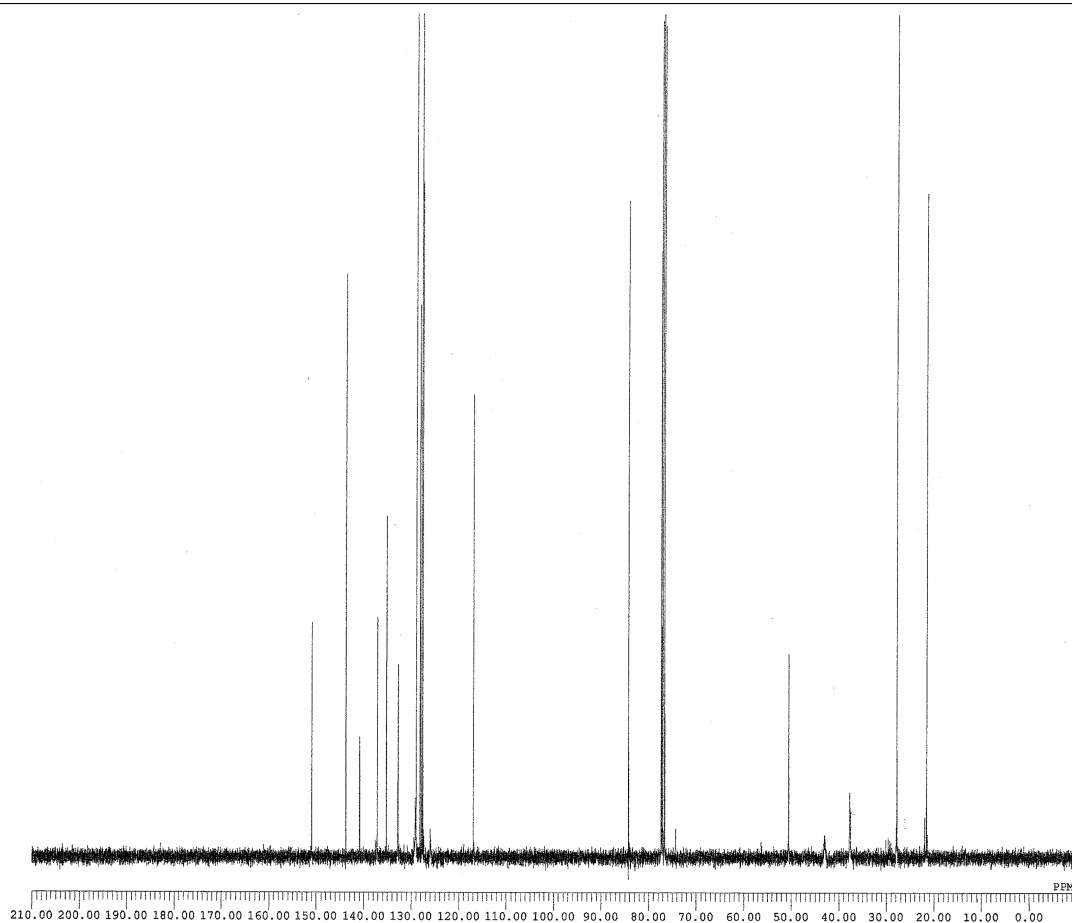
326



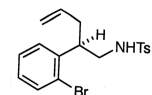
DFILE rk13009-2-bcm-1-1.als
 COMNT rk13009-2-bcm
 DATIM 07-12-2015 18:34:23
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFQ 99.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 549
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 FWH 3.16 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 20.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



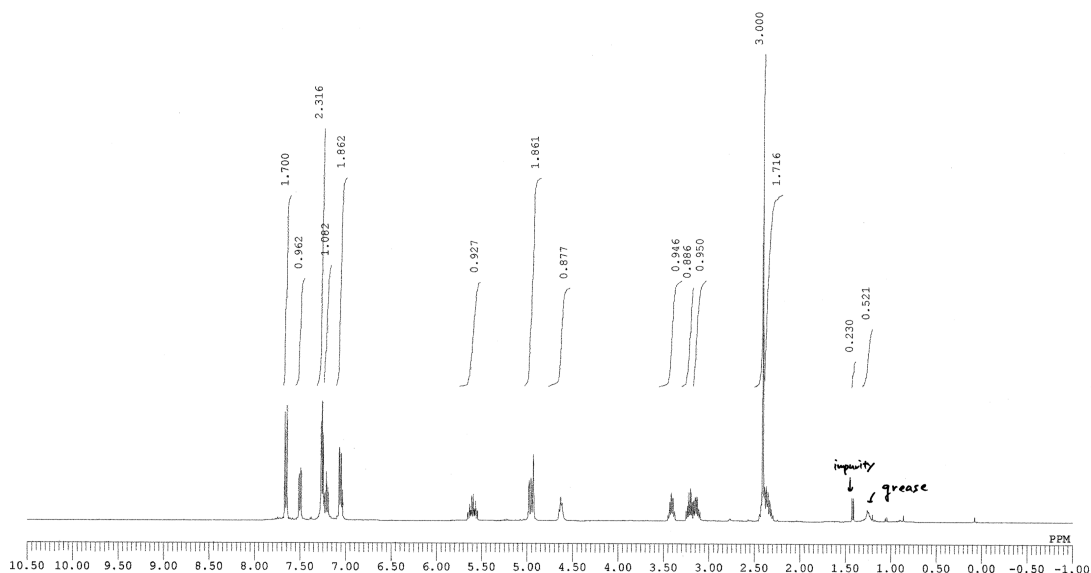
326



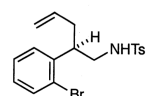
DFILE rk13010-cr-1-1.als
 COMNT rk13010-cr
 DATIM 08-12-2015 12:53:19
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 3
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 22



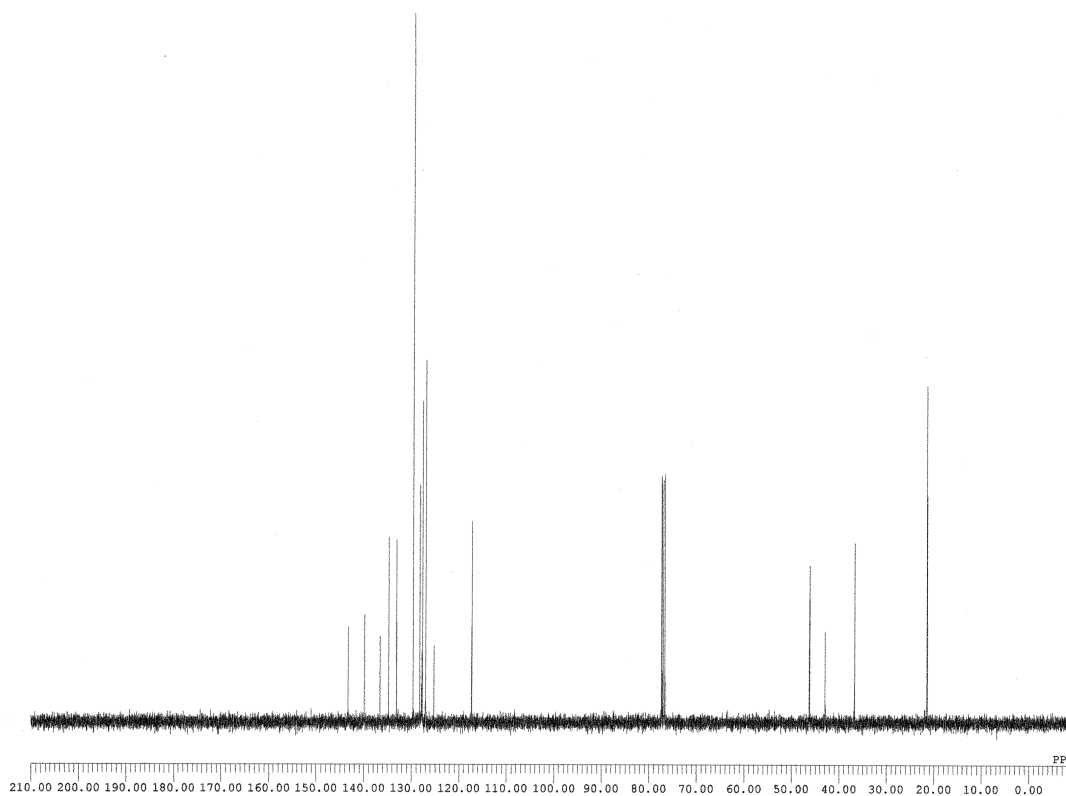
327



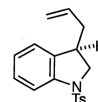
DFILE rk13010-cr-bcm-1-1.als
 COMNT rk13010-cr-bcm
 DATIM 08-12-2015 12:54:16
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 76
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



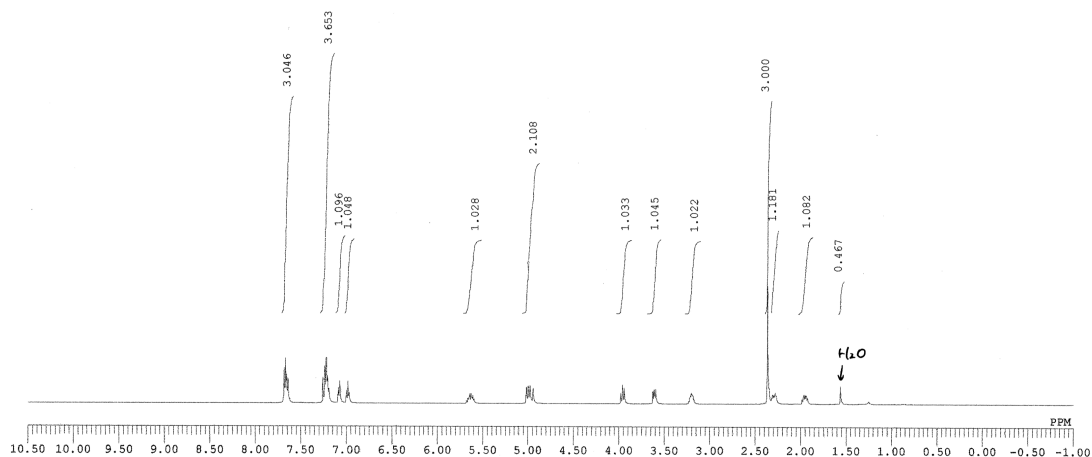
327



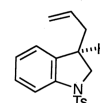
DFILE rk13011-1-1.als
 COMMT rk13011
 DATIM 2015-12-09 13:57:47
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.4 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 7.26 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 28



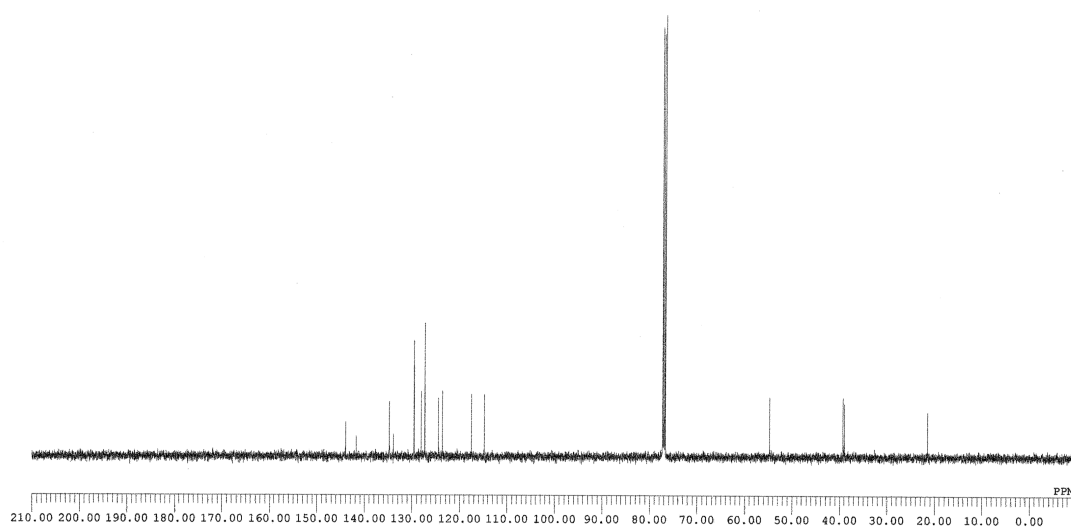
328



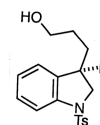
DFILE rk13011-bcm-1-1.als
 COMMT rk13011-bcm
 DATIM 2015-12-09 13:58:49
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 201
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 28.7 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 60



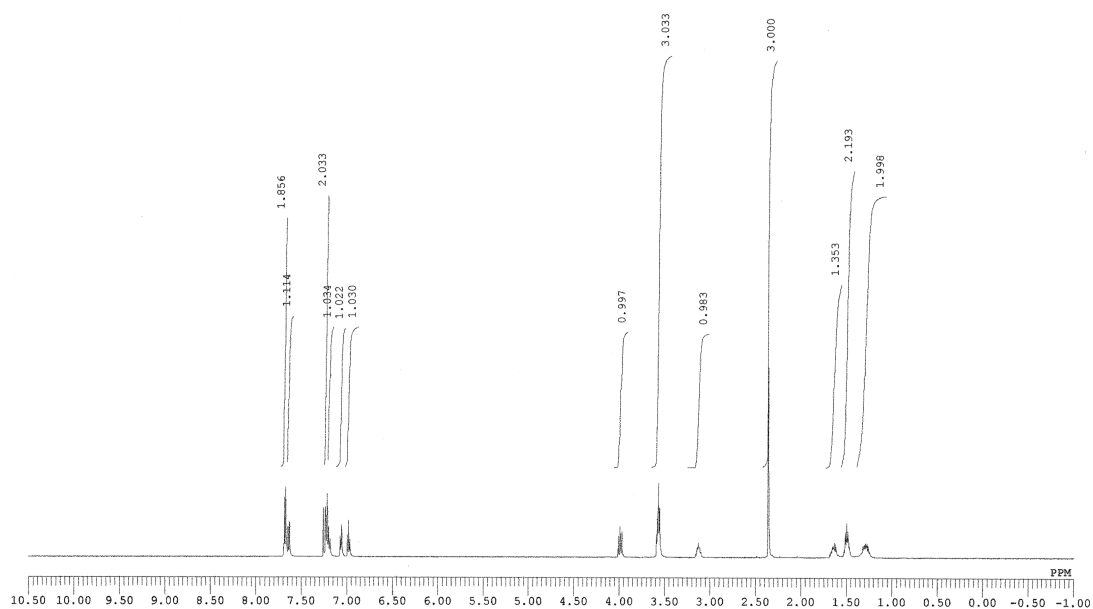
328



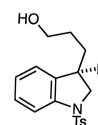
DFILE rk13012-1-1.als
 COMNT rk13012
 DATIM 2015-12-14 18:02:52
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 3
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 FWH 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



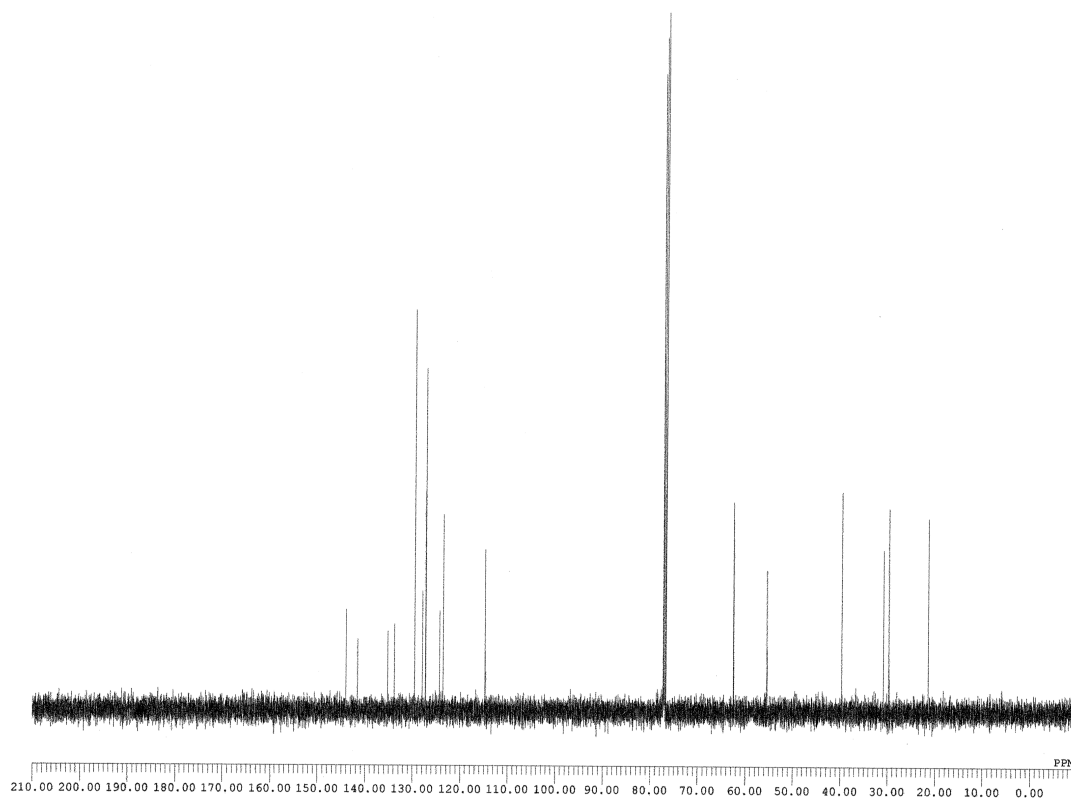
342



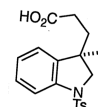
DFILE rk13012-bcm-1-1.als
 COMNT rk13012-bcm
 DATIM 2015-12-14 18:03:49
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 102
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 FWH 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 25.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



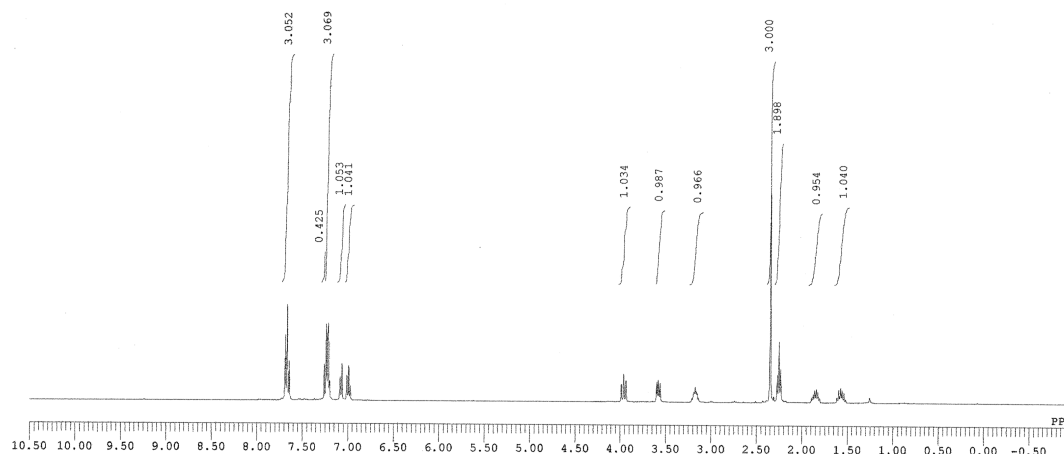
342



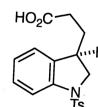
DFILE rk13013-1-1.als
 COMNT rk13013
 DATIM 15-12-2015 17:34:44
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFREQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 FW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



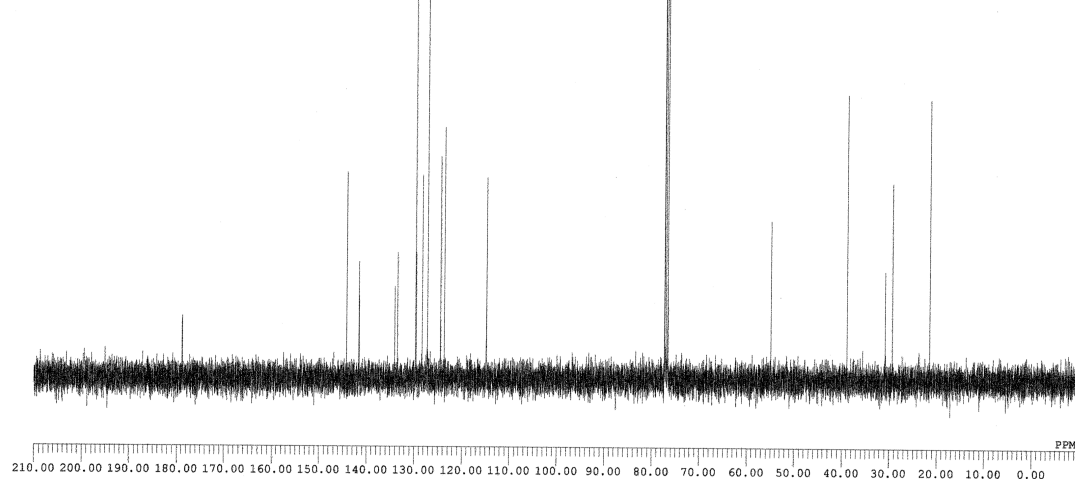
329



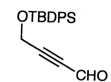
DFILE rk13013-bcm-1-1.als
 COMNT rk13013-bcm
 DATIM 15-12-2015 17:35:45
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFREQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 64
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 FW1 3.16 usec
 IRNUC 13C
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



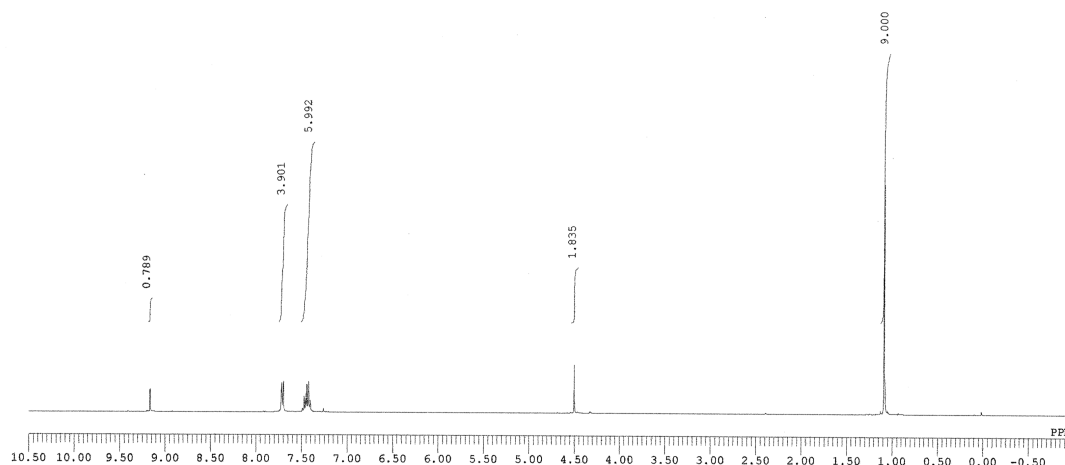
329



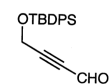
DFILE rkl1333-b_non-data-1-1.als
 COMNT
 DATIM 17-02-2015 11:15:01
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse.jxp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 7
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 26



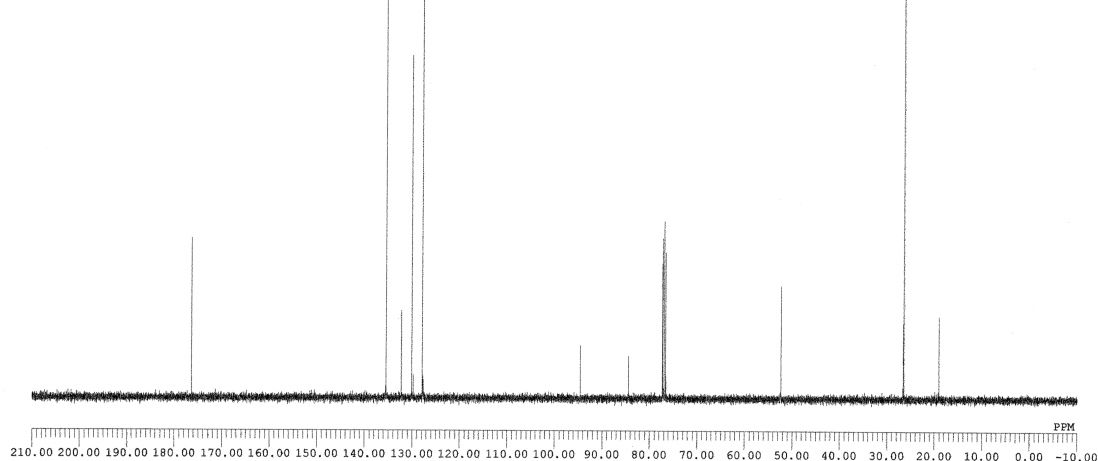
259



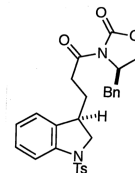
DFILE rkl1333-b_bcm-1-1.als
 COMNT
 DATIM 17-02-2015 11:16:13
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 26214
 FREQU 25125.63 Hz
 SCANS 89
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



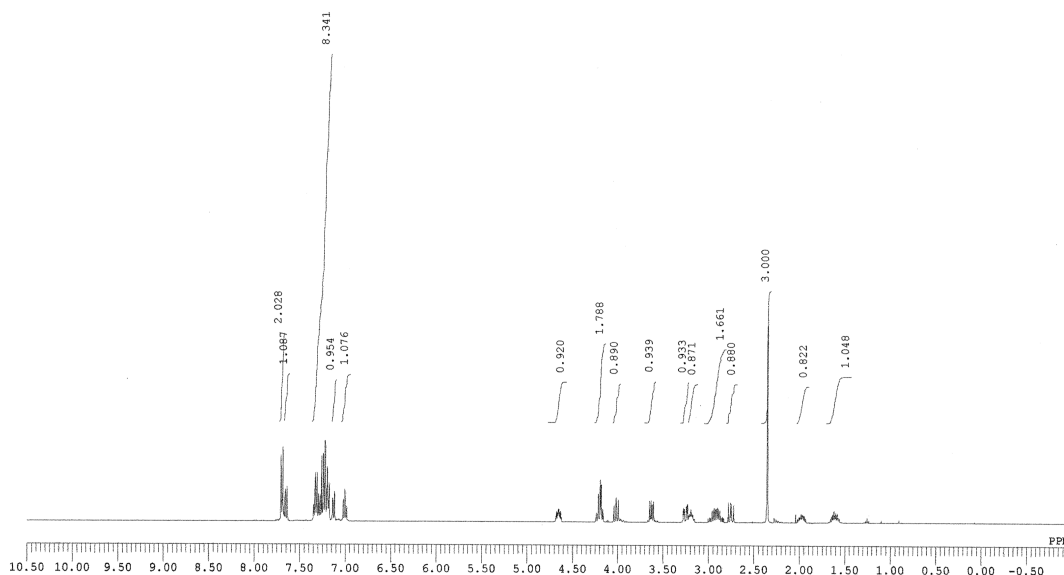
259



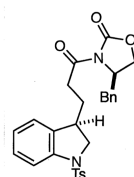
DFILE rk13014-1-1.als
 COMNT rk13014
 DATIM 17-12-2015 17:40:12
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 19.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BP 0.12 Hz
 RGAIN 28



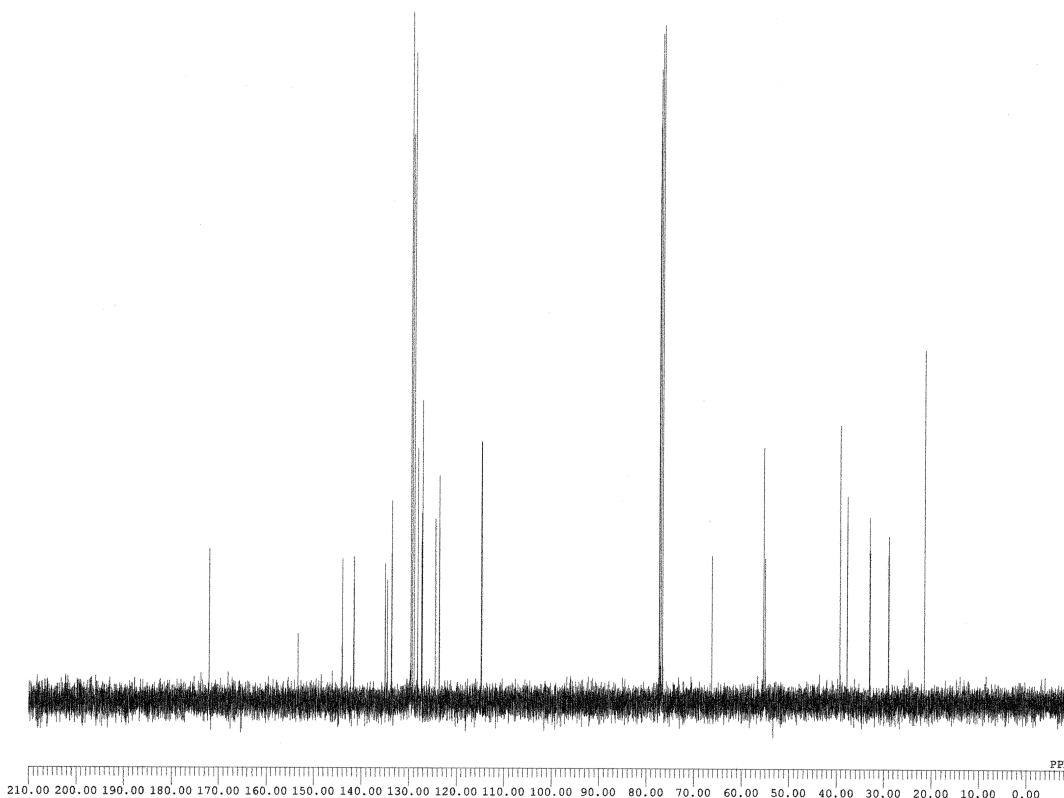
330



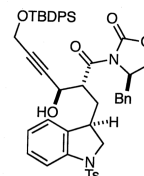
DFILE rk13014-bcm-1-1.als
 COMNT rk13014-bcm
 DATIM 17-12-2015 17:41:43
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 99.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 64
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 20.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BP 0.12 Hz
 RGAIN 60



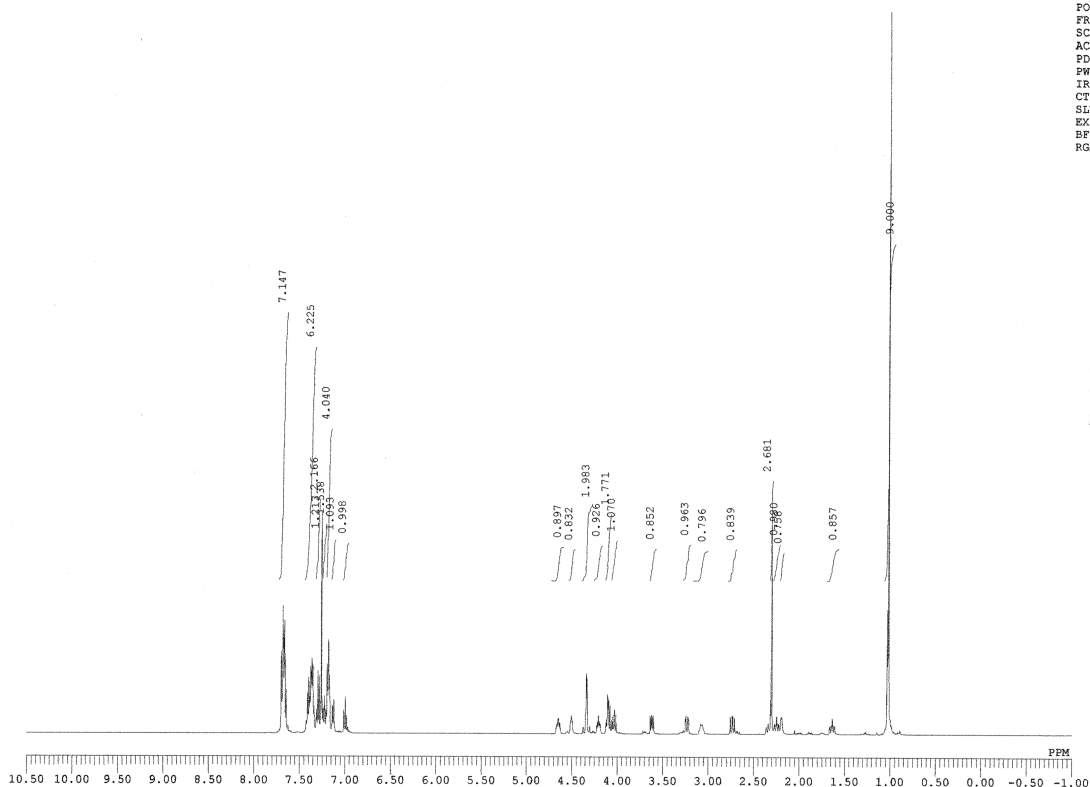
330



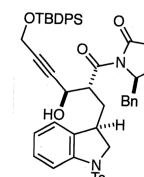
DFILE rk13017-2-1-1.als
 COMNT rk13017-2
 DATIM 2015-12-22 20:49:48
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 7
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 33.1 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 24



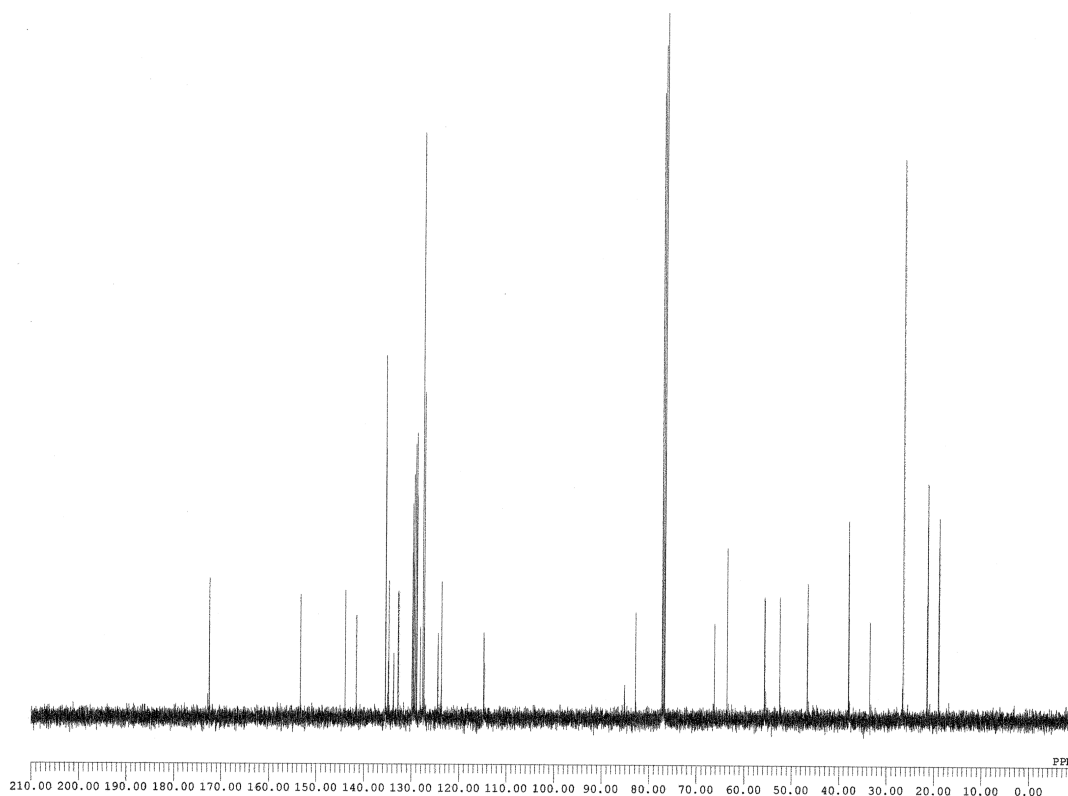
331



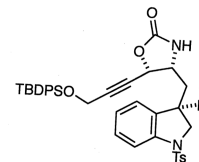
DFILE rk13017-2-bcm-1-1.als
 COMNT rk13017-2-bcm
 DATIM 2015-12-22 20:51:11
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 148
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 TRNUC 13C
 CTEMP 32.0 c
 SLVNT CDCL3
 EKREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



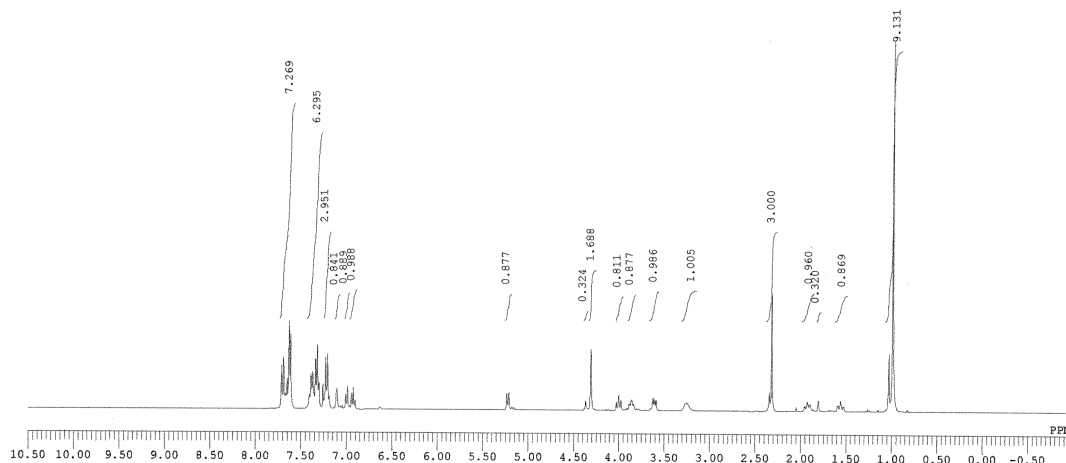
331



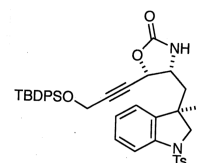
DFILE rkl3020-1-1.als
 COMNT rkl3020
 DATIM 24-12-2015 21:09:35
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFREQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 FWI 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 24



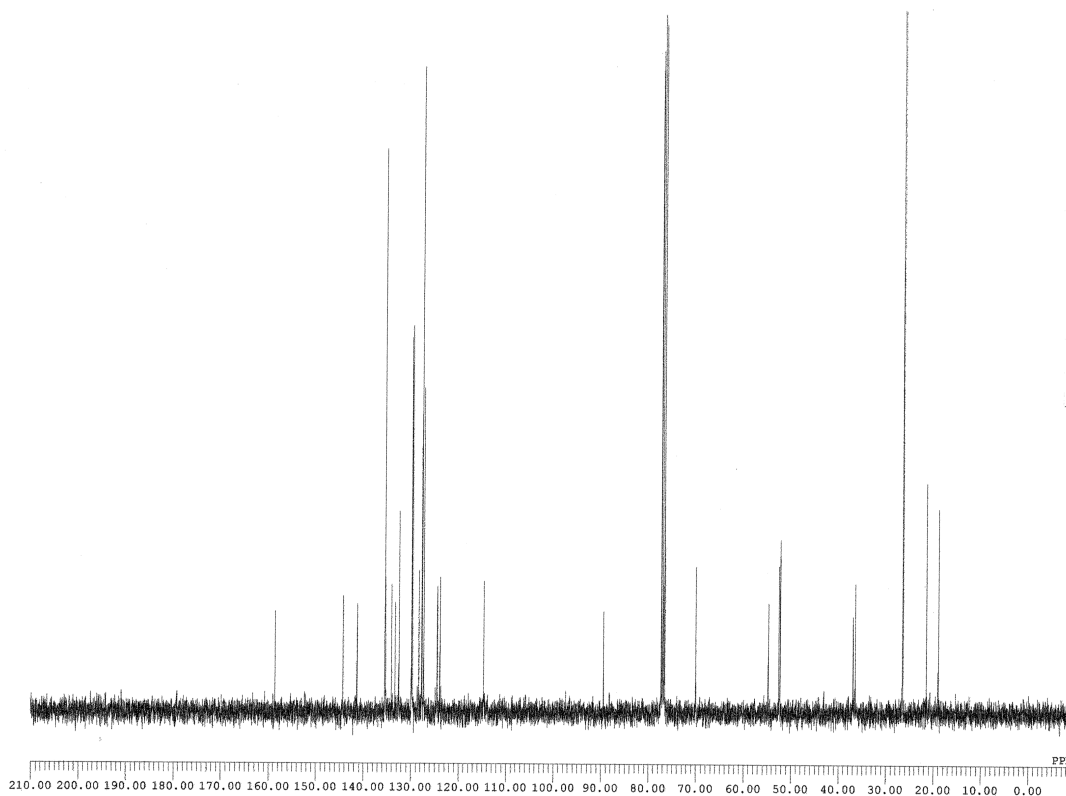
276



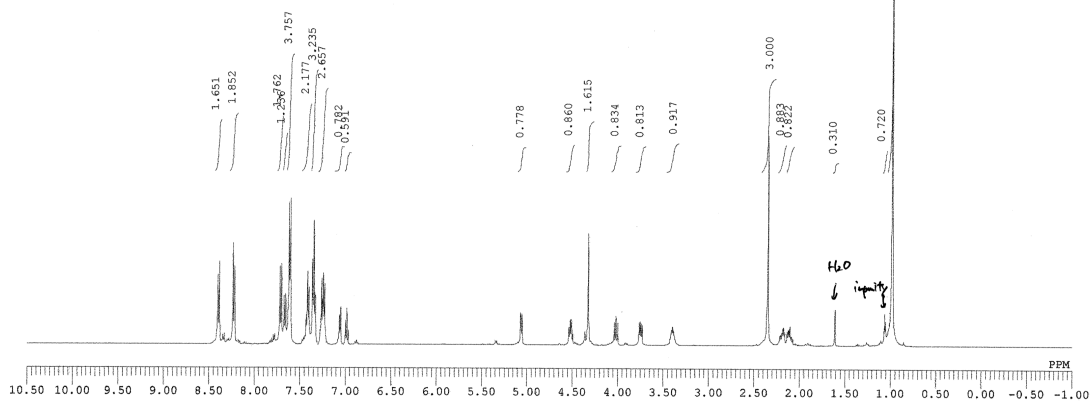
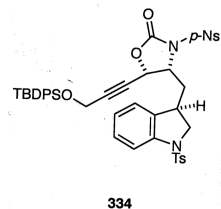
DFILE rkl3020-bcm-1-1.als
 COMNT rkl3020-bcm
 DATIM 24-12-2015 21:11:11
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFREQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 74
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 FWI 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 60



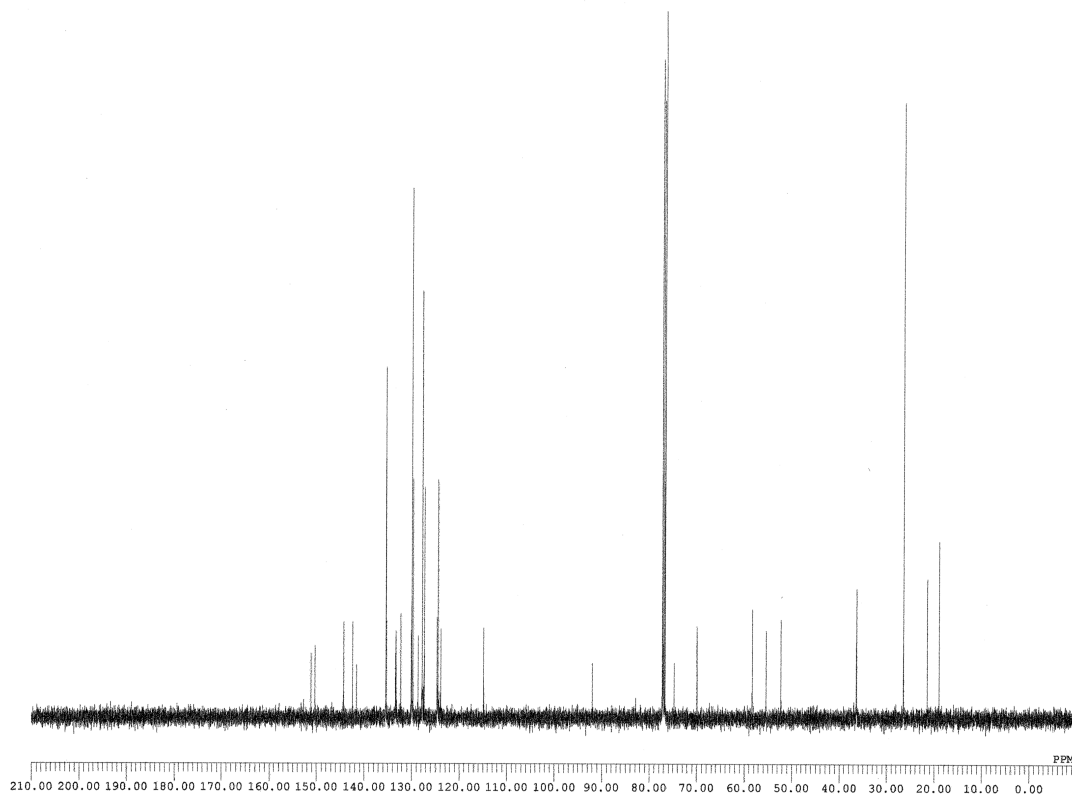
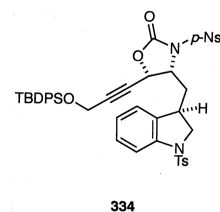
276



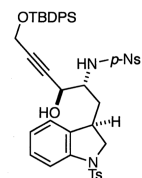
DFILE rkl3021-2-1-1.als
 COMNT rkl3021-2
 DATIM 2015-12-25 13:22:23
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 7
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 32.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 26



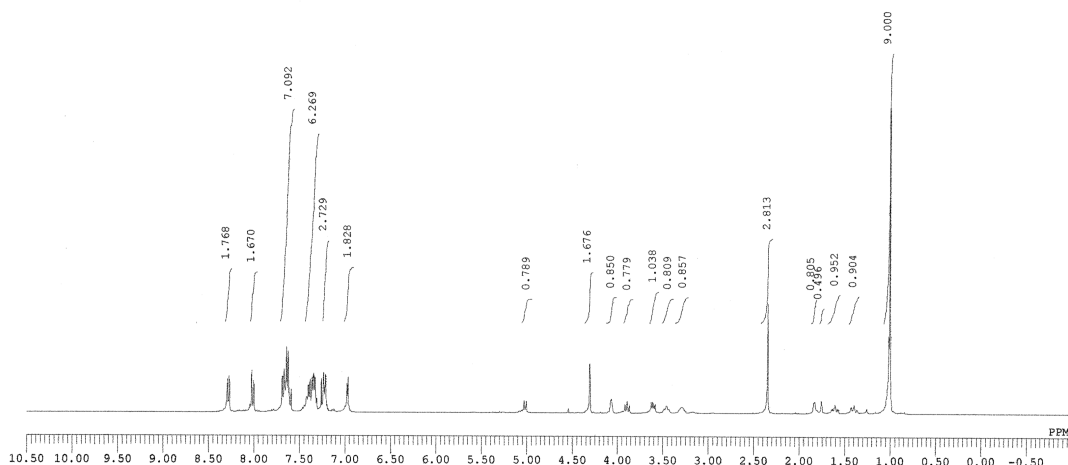
DFILE rkl3021-2-bcm-1-1.als
 COMNT rkl3021-2-bcm
 DATIM 2015-12-25 13:23:52
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 258
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 32.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



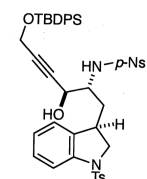
DFILE rkl3022-2-1-1.als
 COMNT rkl3022-2
 DATIM 25-12-2015 18:50:50
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 5
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 19.7 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



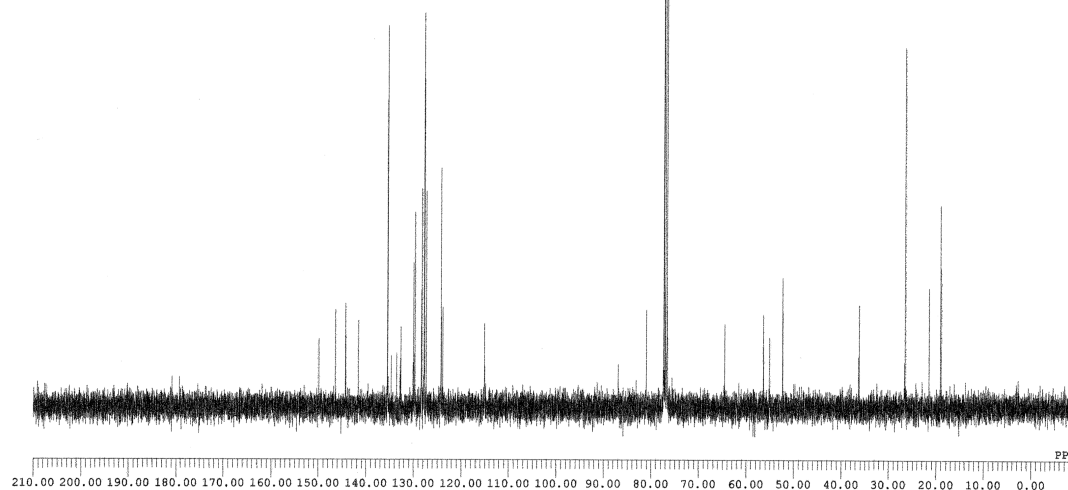
335



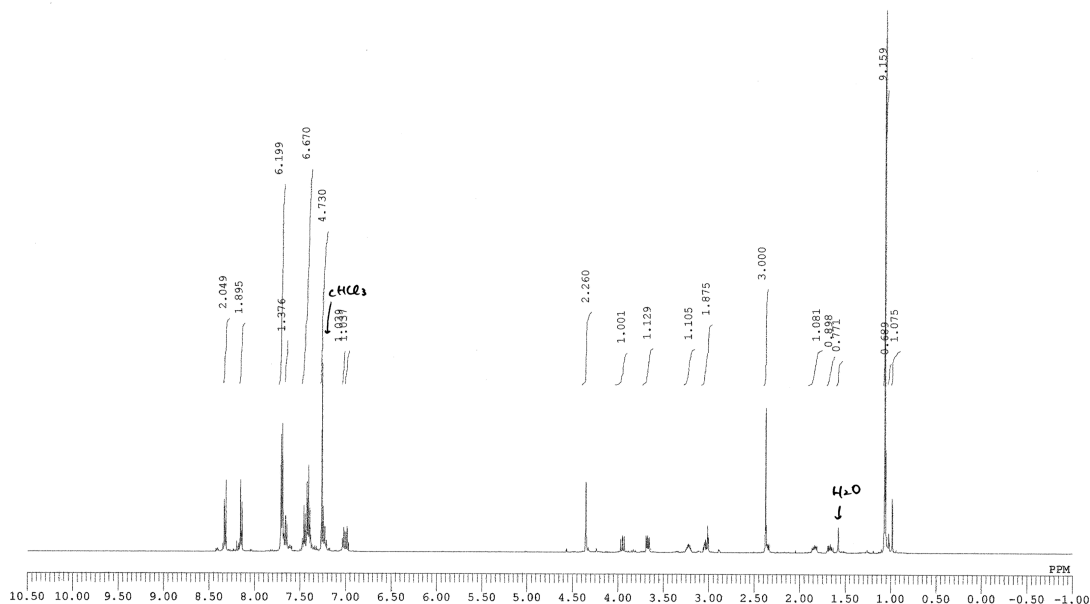
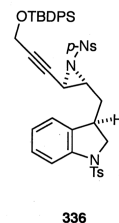
DFILE rkl3022-2-bcm-1-1.als
 COMNT rkl3022-2-bcm
 DATIM 25-12-2015 18:53:13
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 256
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



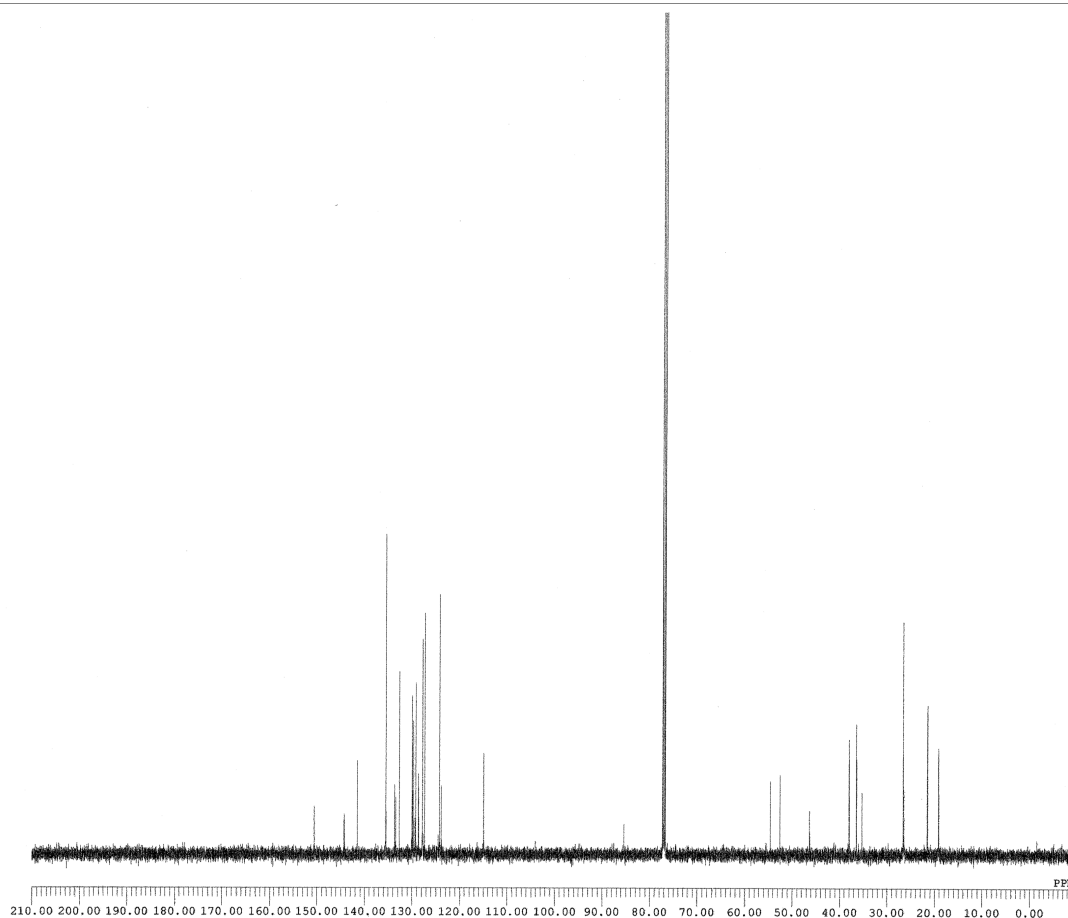
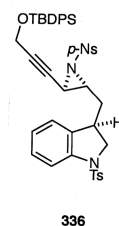
335



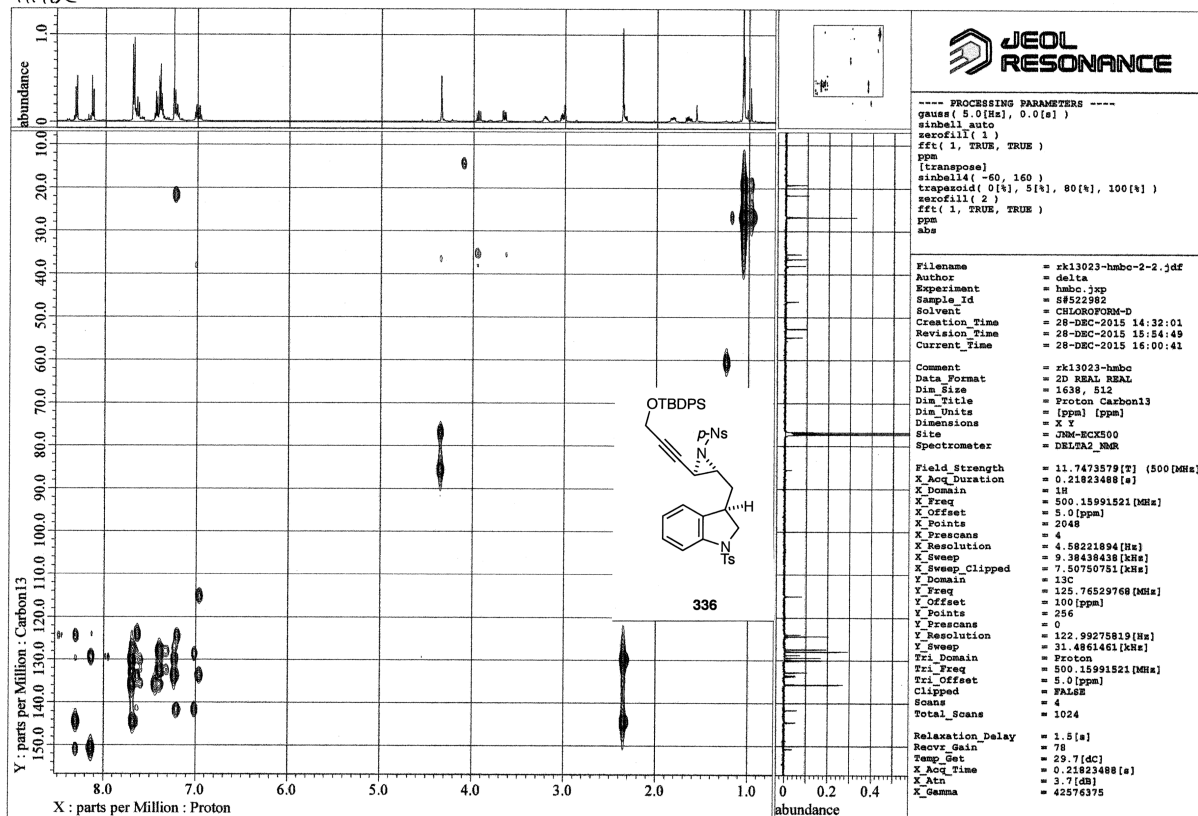
DFILE rk13023-1-1.als
 COMNT rk13023
 DATIM 28-12-2015 12:01:41
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 32.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



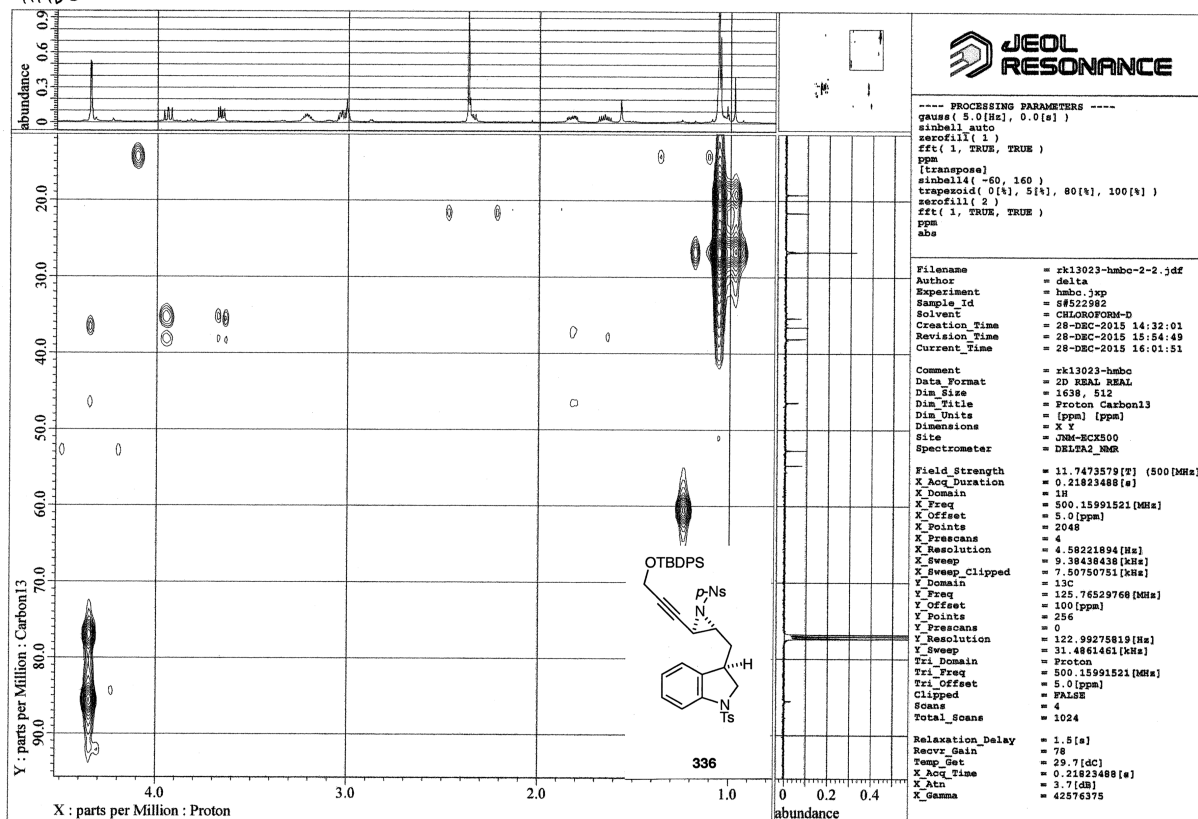
DFILE rk13023-bcm-1-1.als
 COMNT rk13023-bcm
 DATIM 28-12-2015 12:03:10
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 868
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



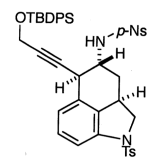
HMBC



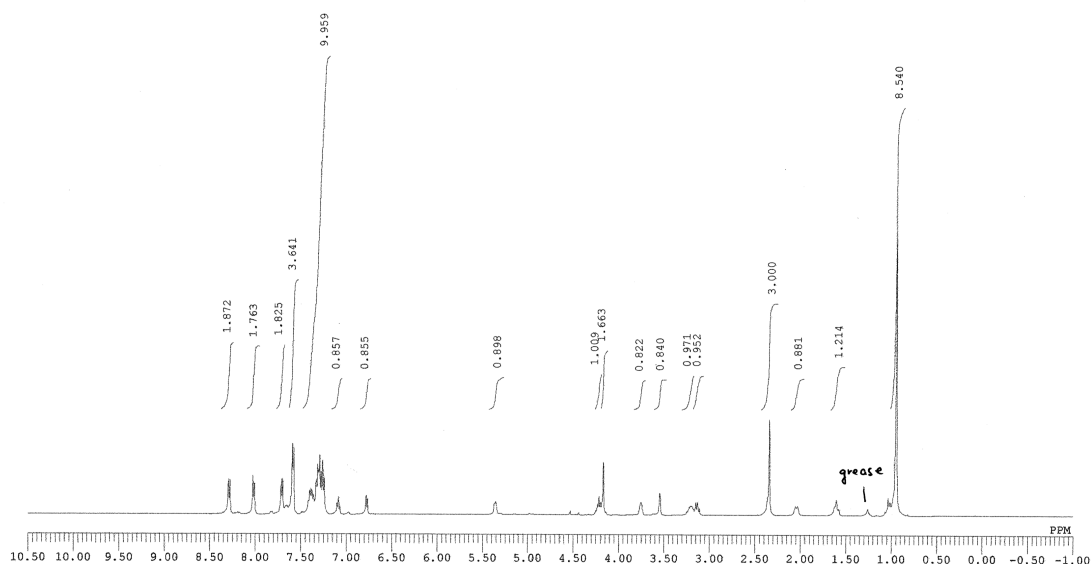
HMBC



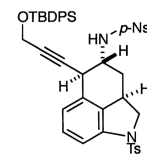
DFILE rk13024-1-1.als
 COMNT rk13024
 DATIM 2015-12-28 21:01:11
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 33.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 30



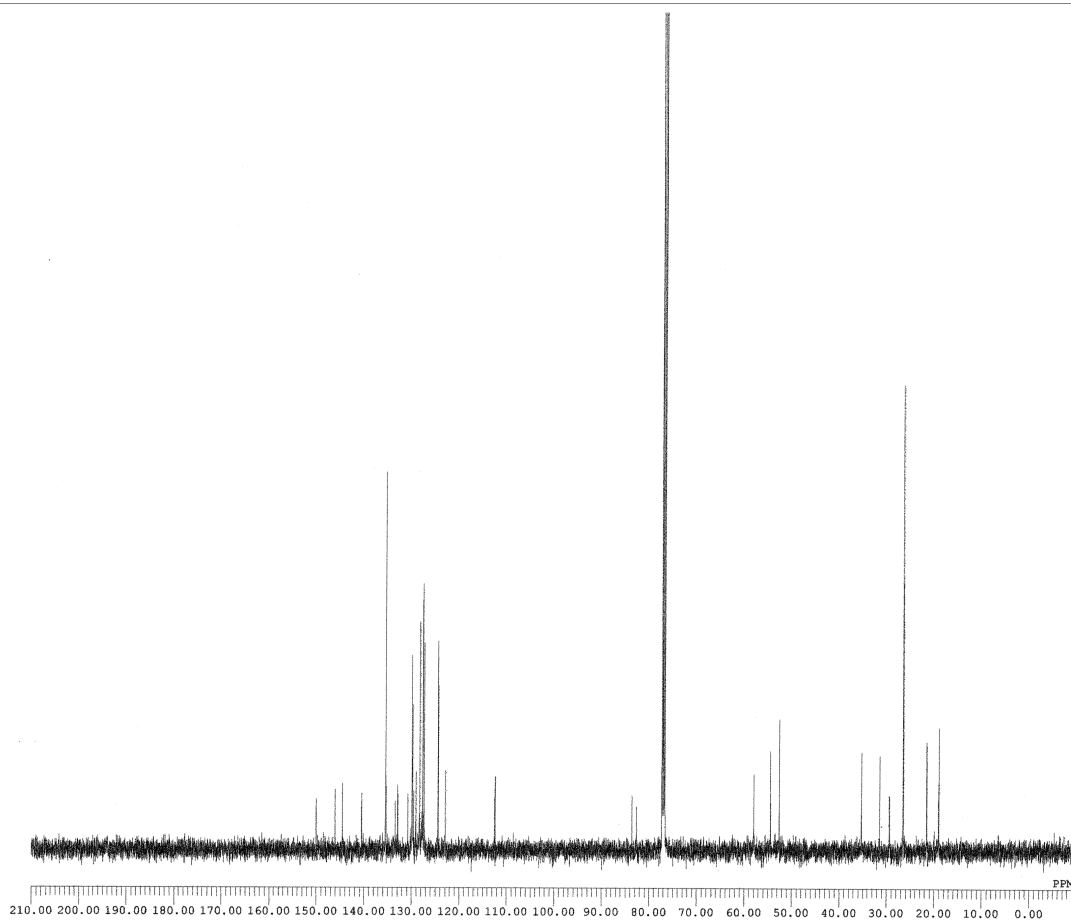
337



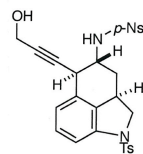
DFILE rk13024-bcm-1-1.als
 COMNT rk13024-bcm
 DATIM 2015-12-28 21:03:08
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 405
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 13C
 CTEMP 33.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 60



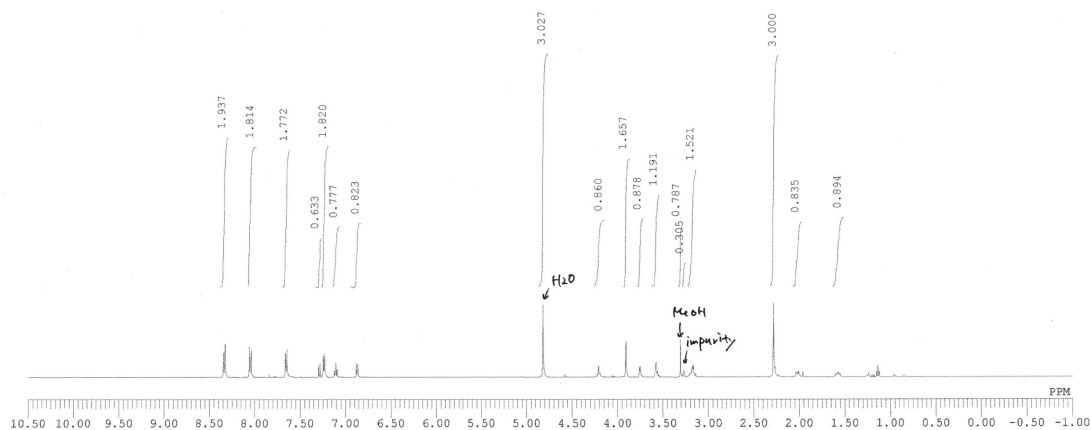
337



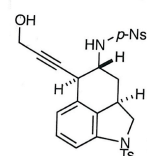
DFILE rk13025-4-1-1.jdf
 COMMT rk13025-4
 DATIM 2016-01-10 10:49:22
 OBNUC 1H
 EKMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSST 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 16384
 FREQU 9384.38 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 32.9 c
 SLVNT CD3OD
 EXREF 3.31 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 24



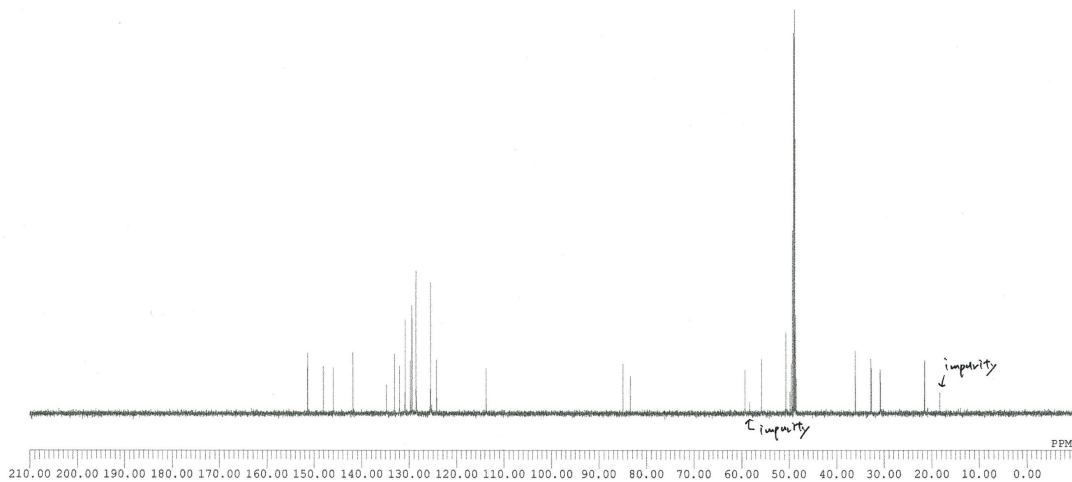
338



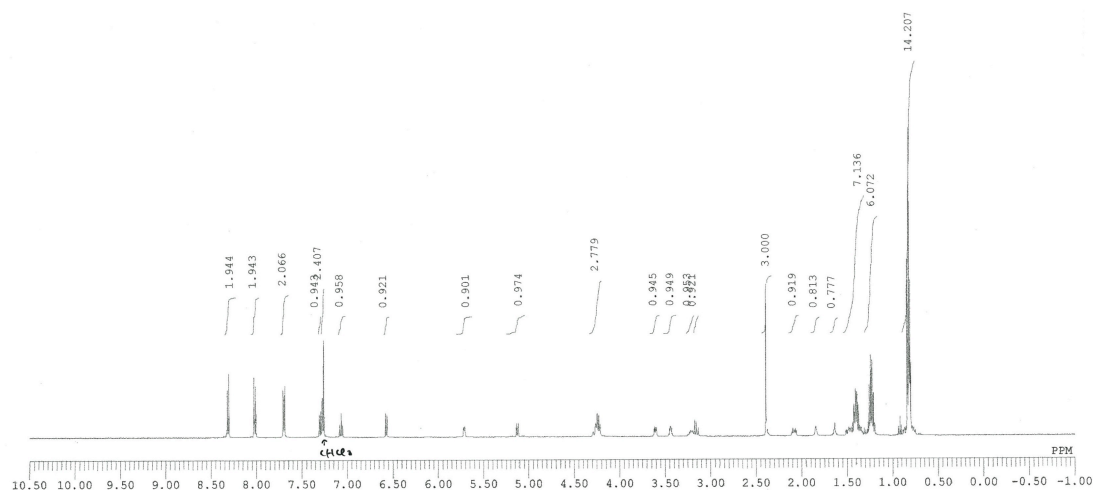
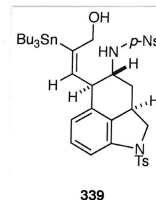
DFILE rk13025-4-bcm-1-1.als
 COMMT rk13025-4-bcm
 DATIM 2016-01-10 10:50:52
 OBNUC 13C
 EKMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSST 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.94 Hz
 SCANS 241
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 13C
 CTEMP 33.3 c
 SLVNT CD3OD
 EXREF 49.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



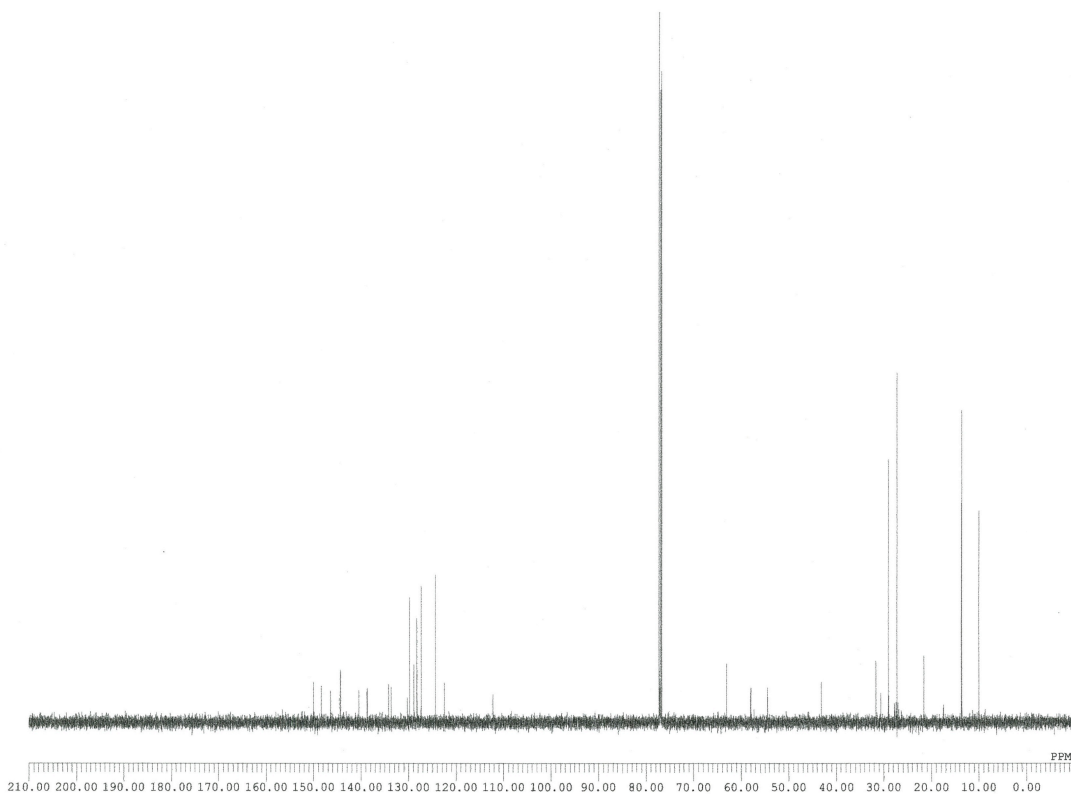
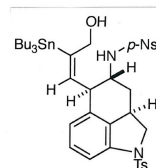
338



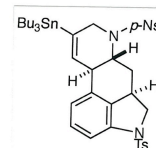
DFILE rkl3026-1-1.als
 COMNT rkl3026
 DATIM 2016-01-12 14:57:41
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 FW1 5.55 usec
 TRNUC 1H
 CTEMP 26.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 30



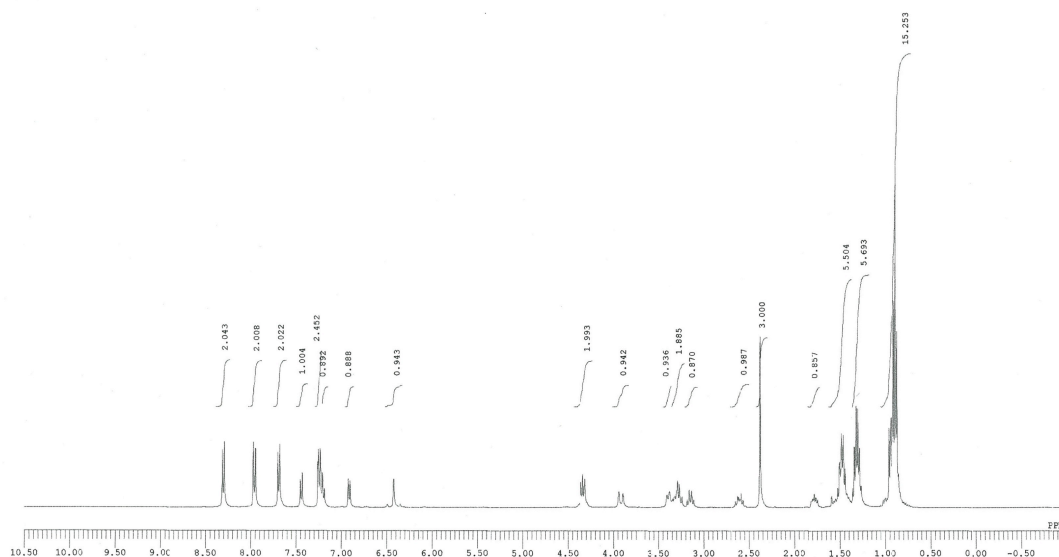
DFILE rkl3026-bcm-1-1.jdf
 COMNT rkl3026-bcm
 DATIM 2016-01-12 14:59:11
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 32767
 FREQU 39308.18 Hz
 SCANS 245
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 FW1 3.40 usec
 TRNUC 13C
 CTEMP 26.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



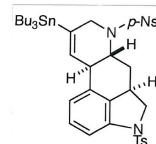
DFILE rk13027-1-1.jdf
 COMNT rk13027
 DATIM 13-01-2016 12:43:28
 ORNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 ORFREQ 391.78 MHz
 ORSET 8.51 kHz
 ORPIN 3.34 Hz
 POINT 16384
 FREQU 7352.94 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 19.8 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 28



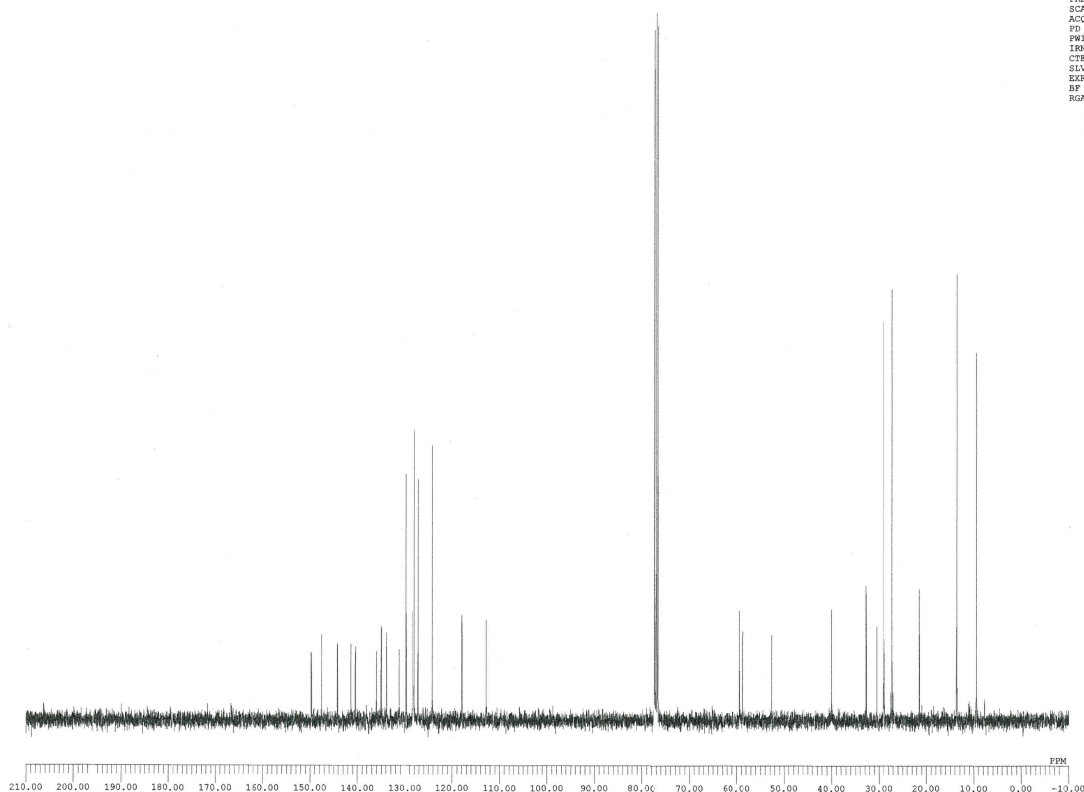
340



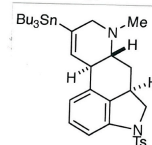
DFILE rk13027-bcm-1-1.jdf
 COMNT rk13027-bcm
 DATIM 13-01-2016 12:44:59
 ORNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 ORFREQ 98.52 MHz
 ORSET 4.64 kHz
 ORPIN 8.74 Hz
 POINT 32767
 FREQU 30788.18 Hz
 SCANS 172
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW 3.16 usec
 IRNUC 13C
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 60



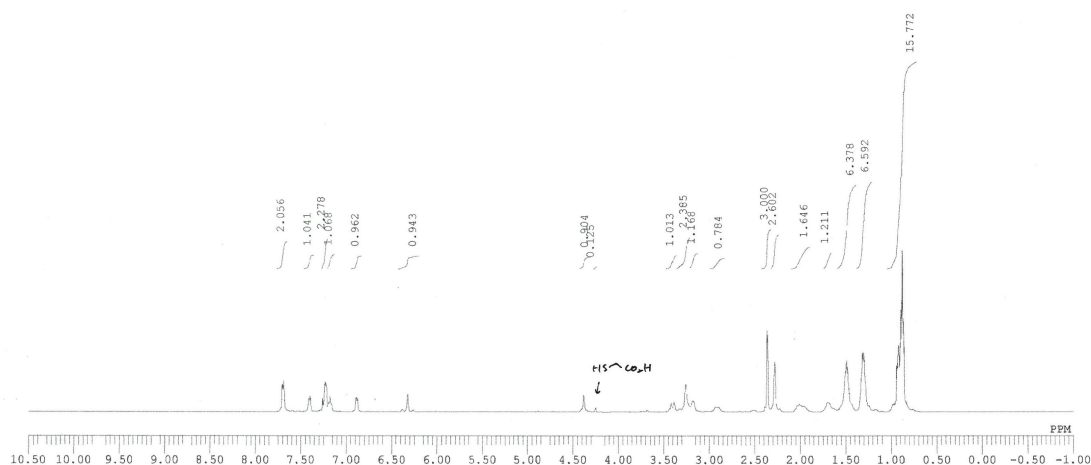
340



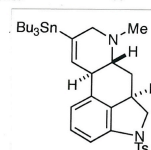
DFILE rk13029-1-1.als
 COMMT rk13029
 DATIM 2016-01-13 18:49:54
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 FW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 32.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 26



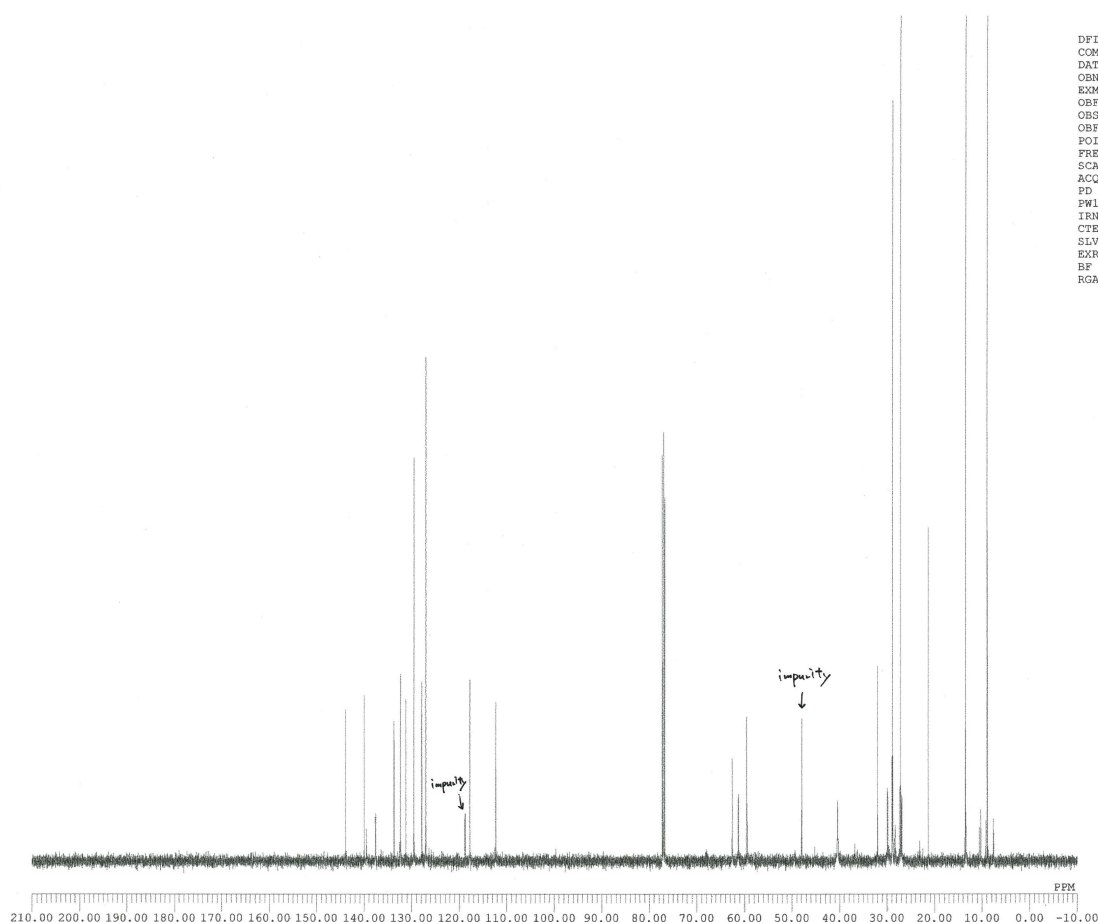
341

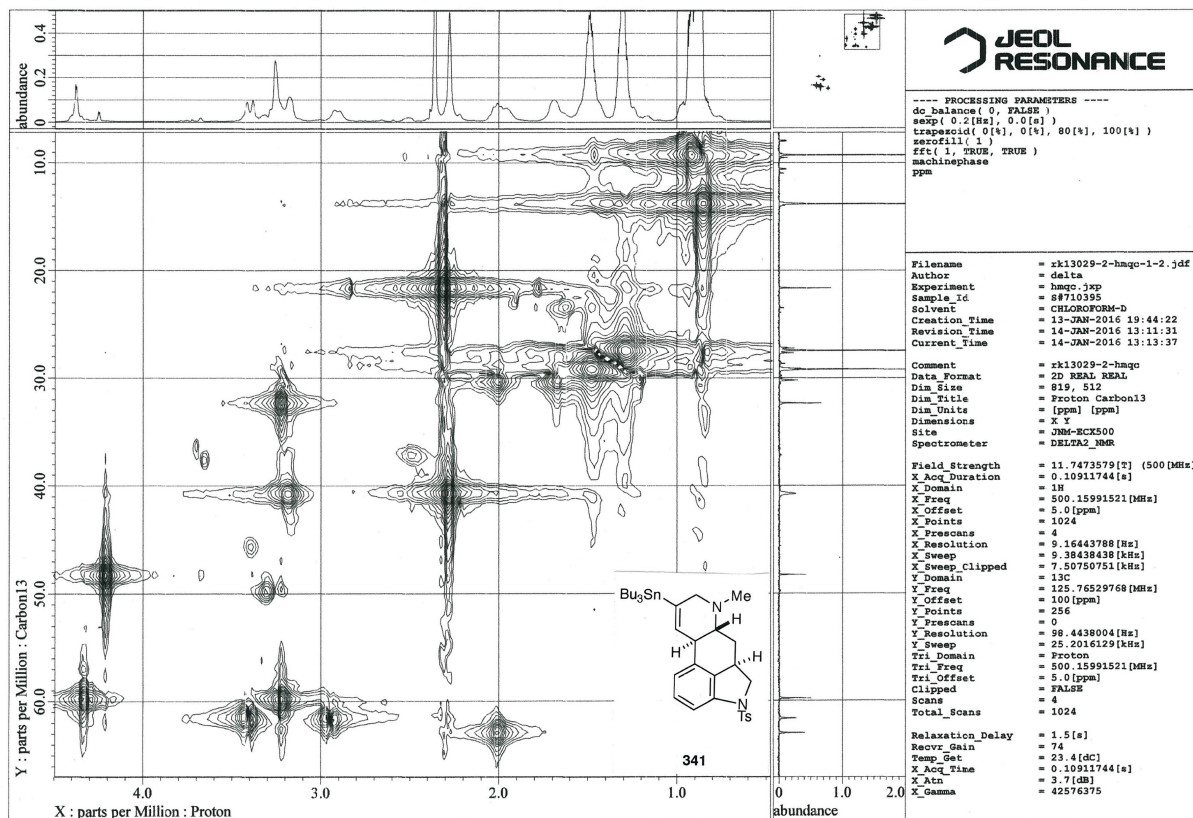
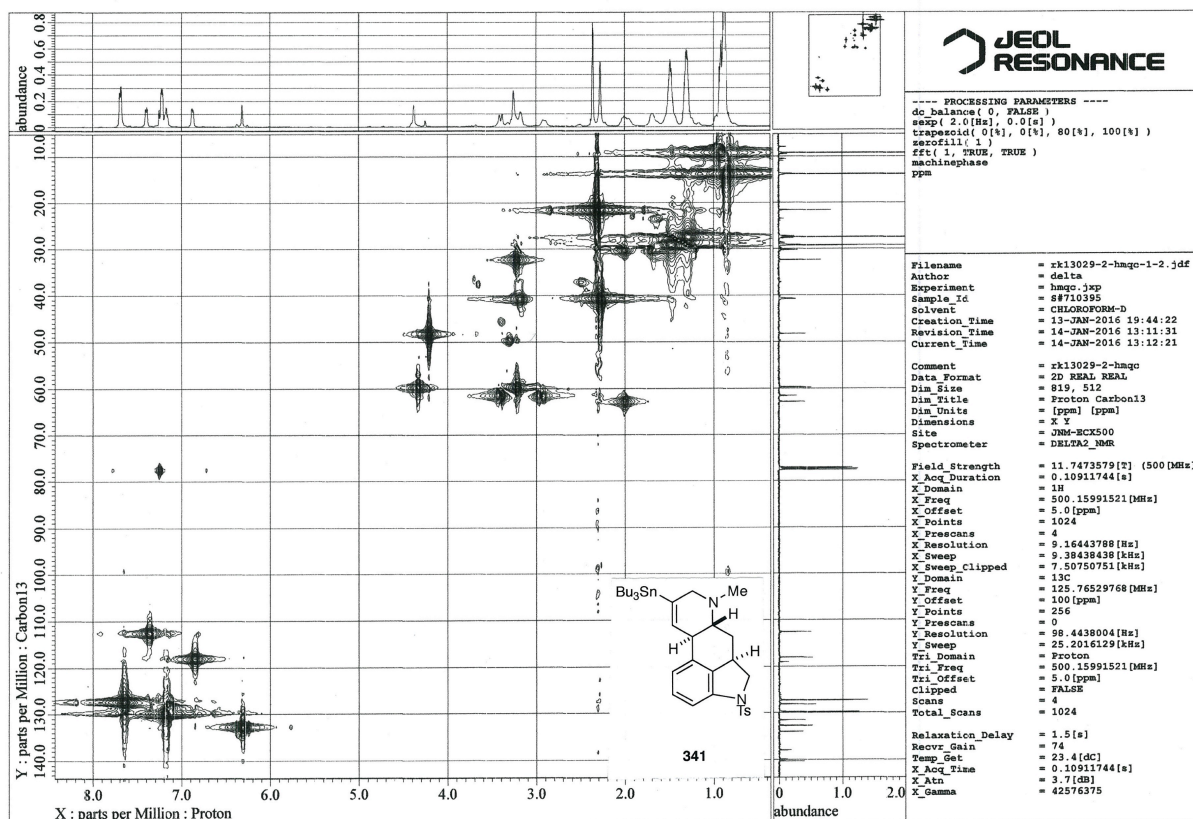


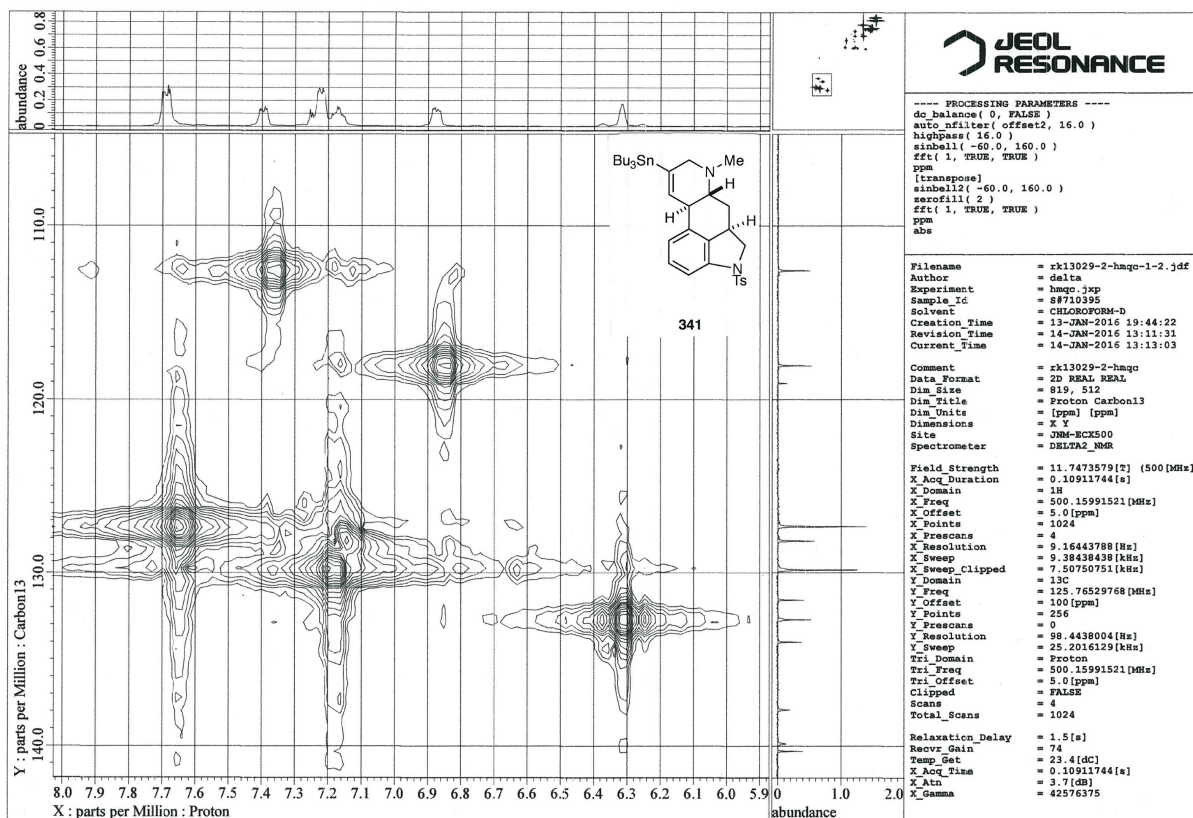
DFILE rk13029-2-bcm-1-1.als
 COMMT rk13029-2-bcm
 DATIM 2016-01-13 19:20:51
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 26214
 FREQU 31446.54 Hz
 SCANS 129
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 FW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 30.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60

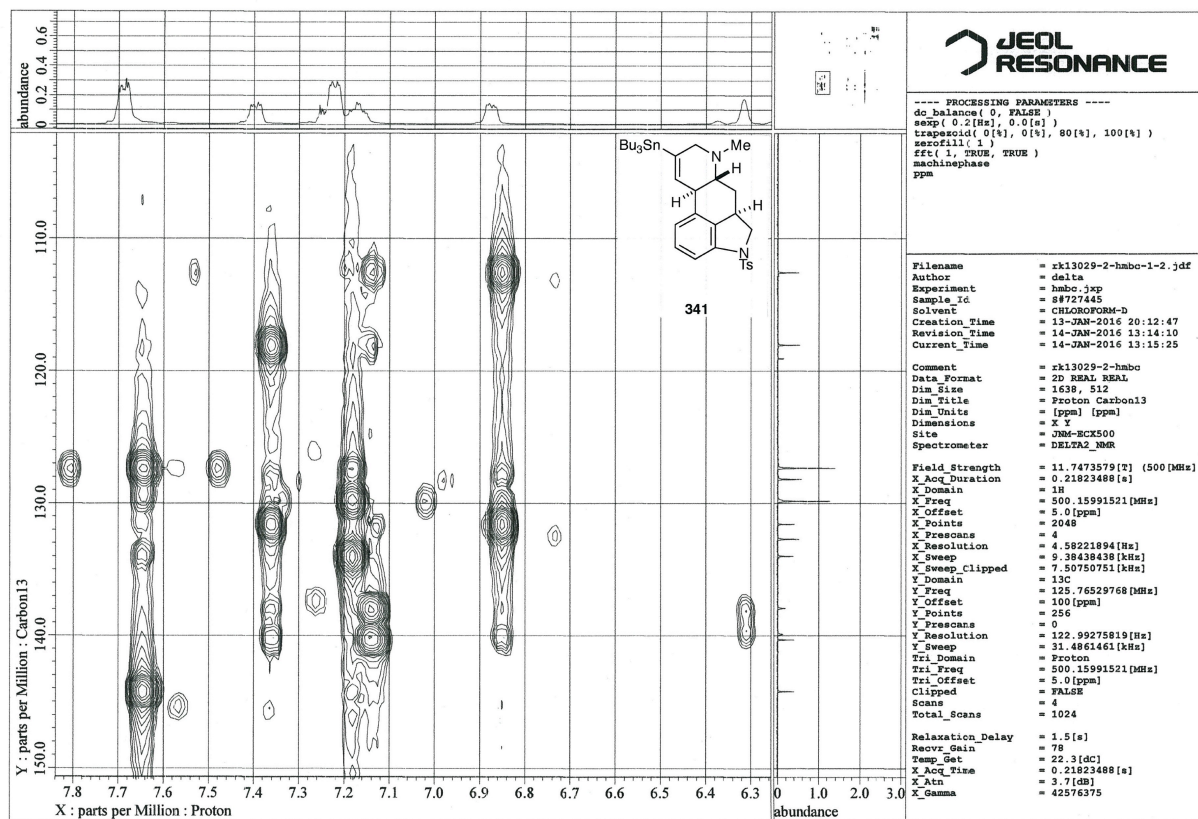


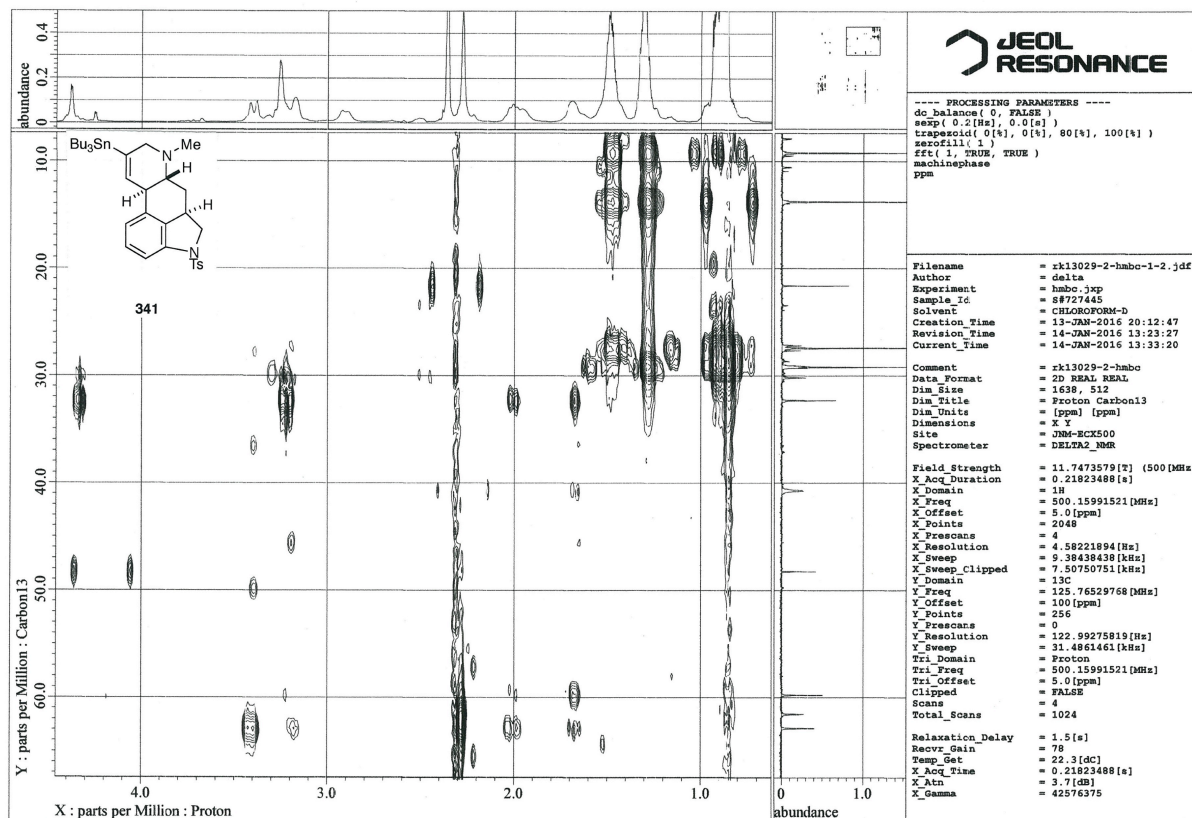
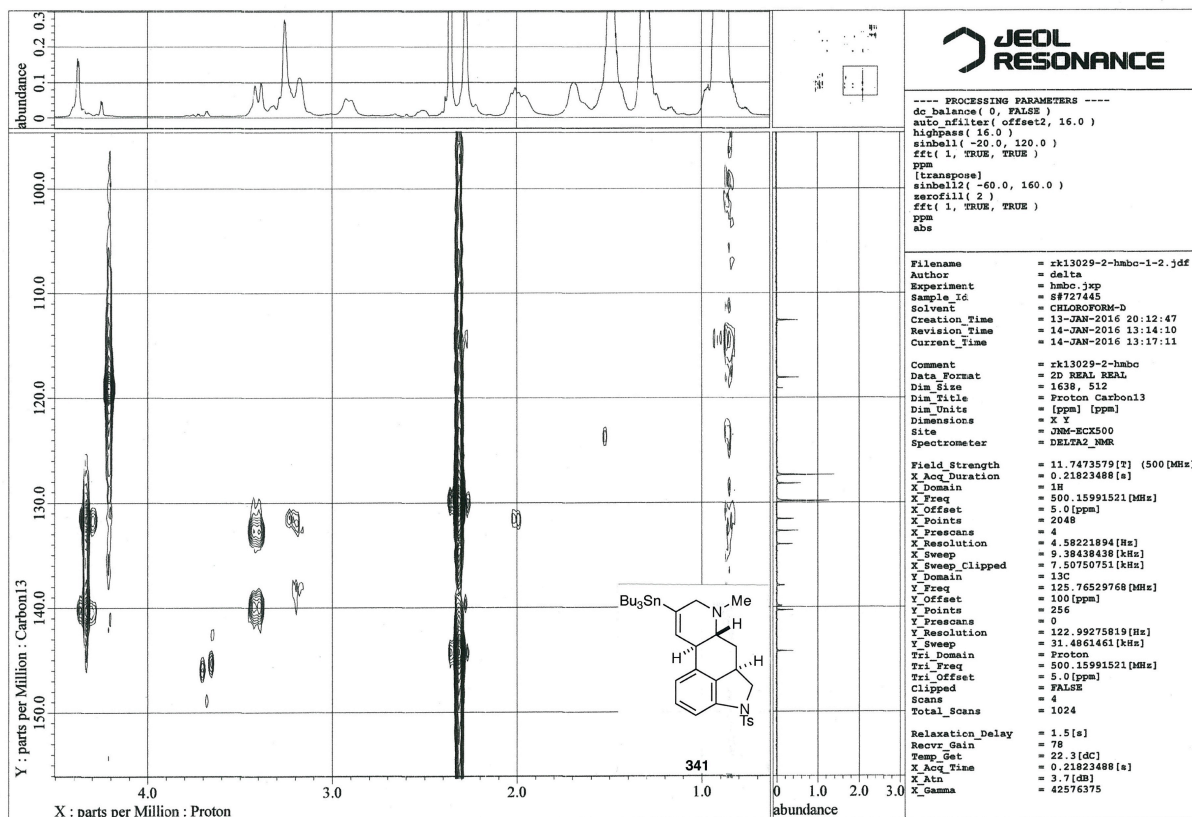
341



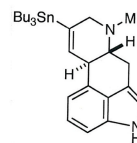




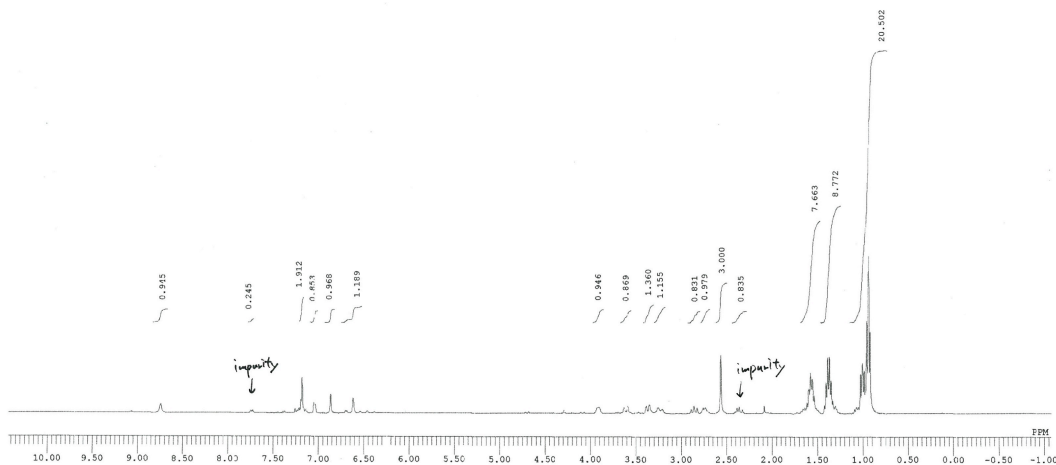




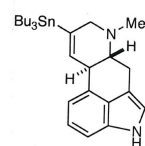
DFILE rk13034-1-1-jdf
 COMMT rk13034
 DATIM 15-01-2016 18:18:17
 CNUC 1H
 EXMOD proton-jxp
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSET 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 16384
 FREQU 7352.94 Hz
 SCANS 2.2282 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.99 usec
 FW1
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 16



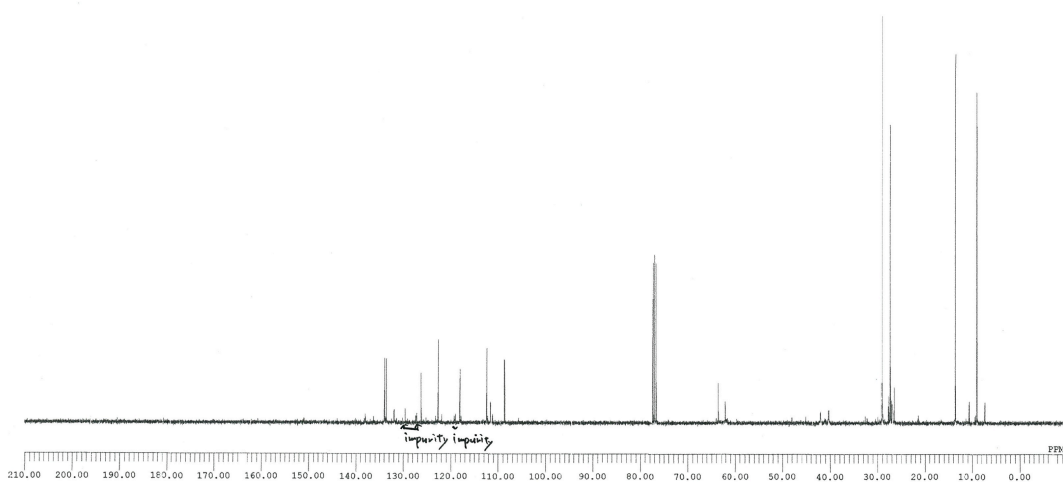
342



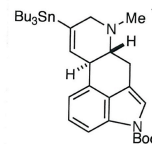
DFILE rk13034-bcm-1-1-als
 COMMT rk13034-bcm
 DATIM 15-01-2016 18:19:48
 CNUC 13C
 EXMOD carbon-jxp
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSET 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 338
 ACQTM 1.0483 sec
 PD 2.0000 sec
 FW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



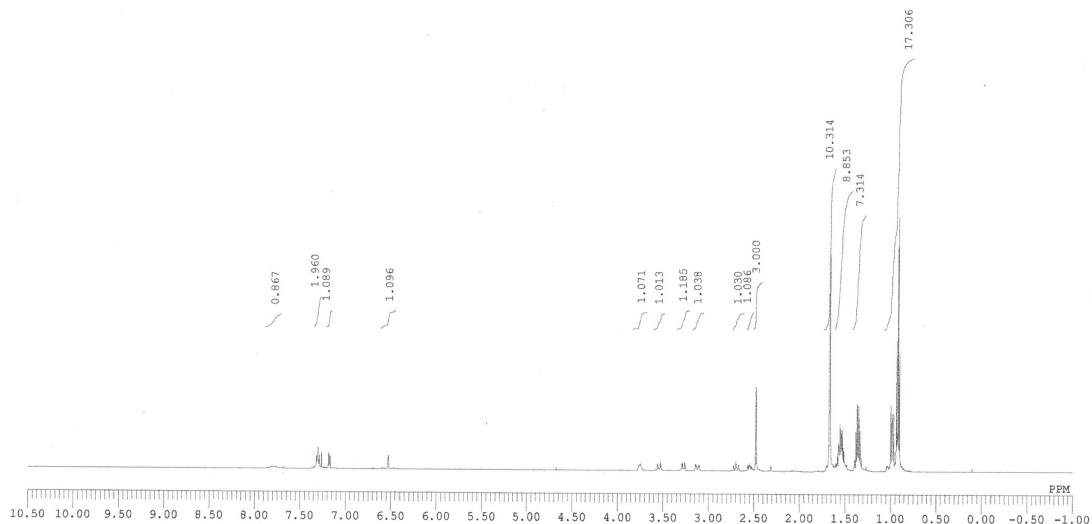
342



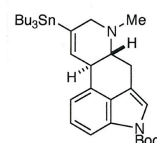
DFILE rk13037-1-1.a1s
 COMMT rk13037
 DATIM 2016-01-18 17:23:29
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 13107
 FREQU 7507.51 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 26.5 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 18



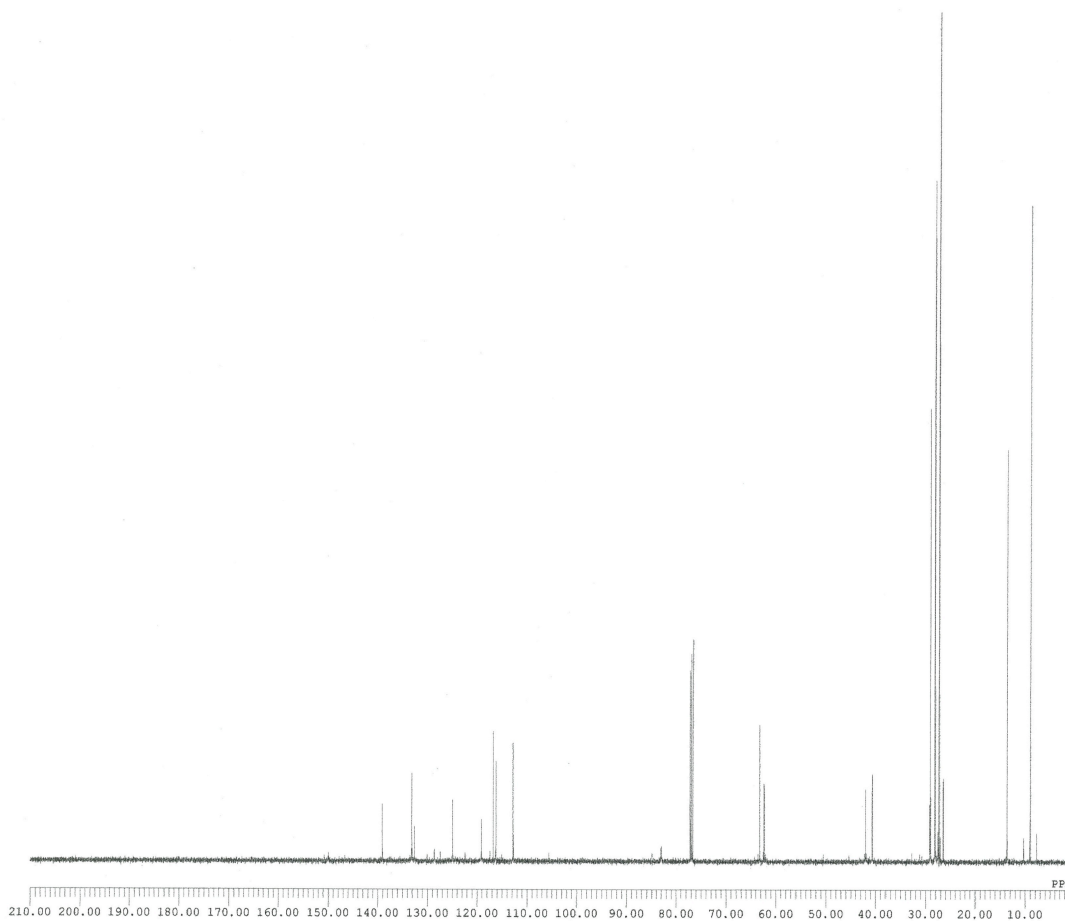
343

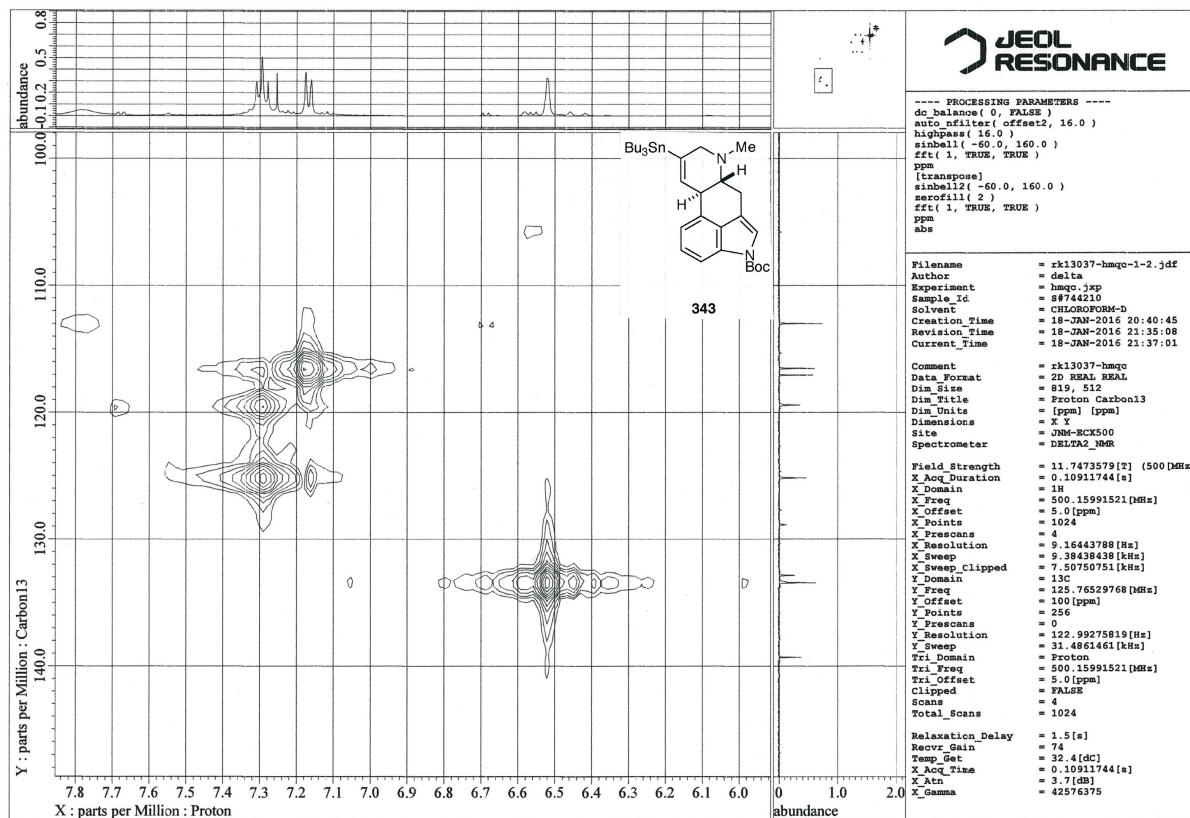
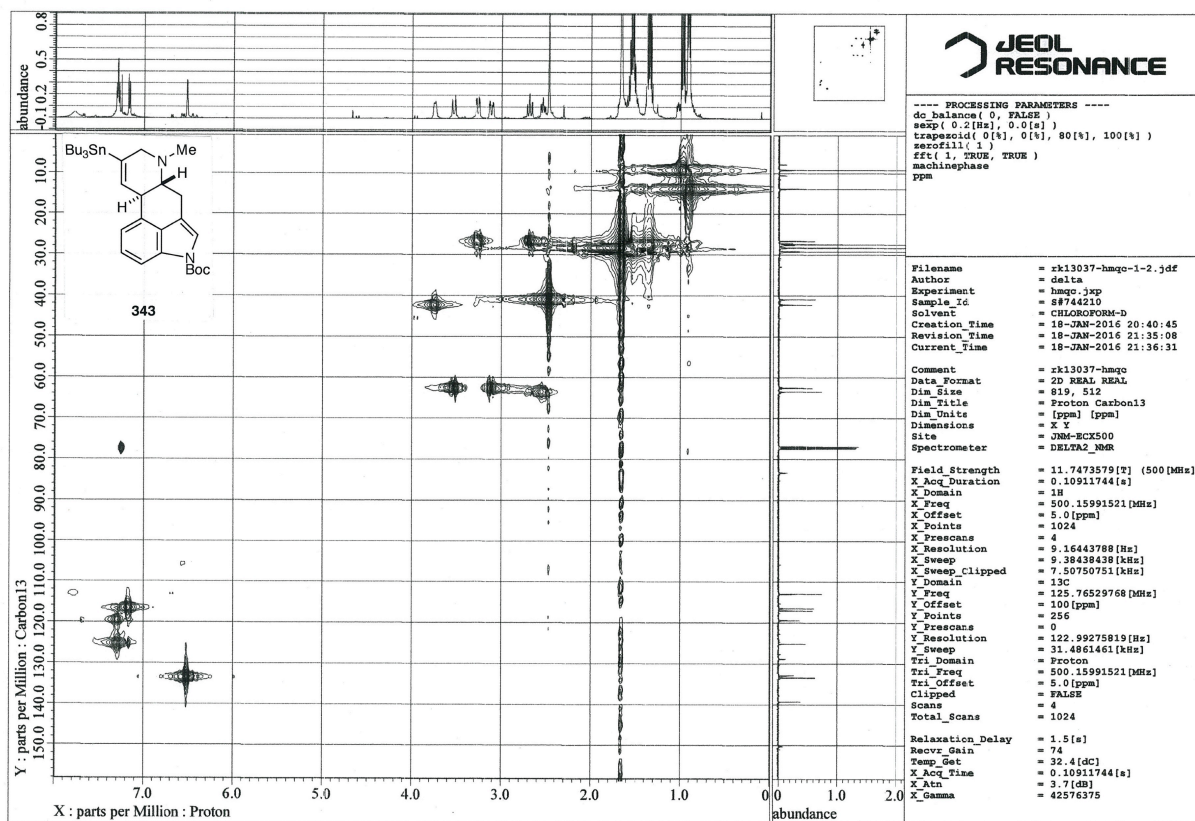


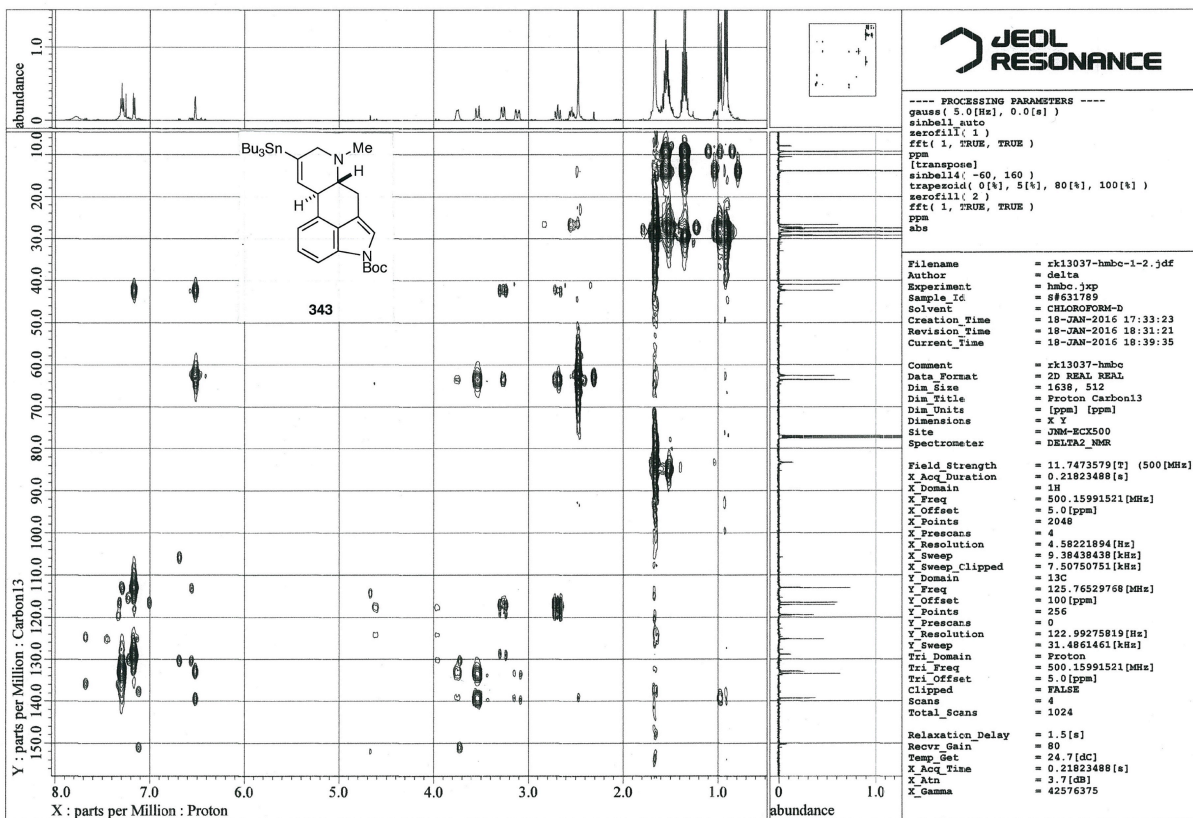
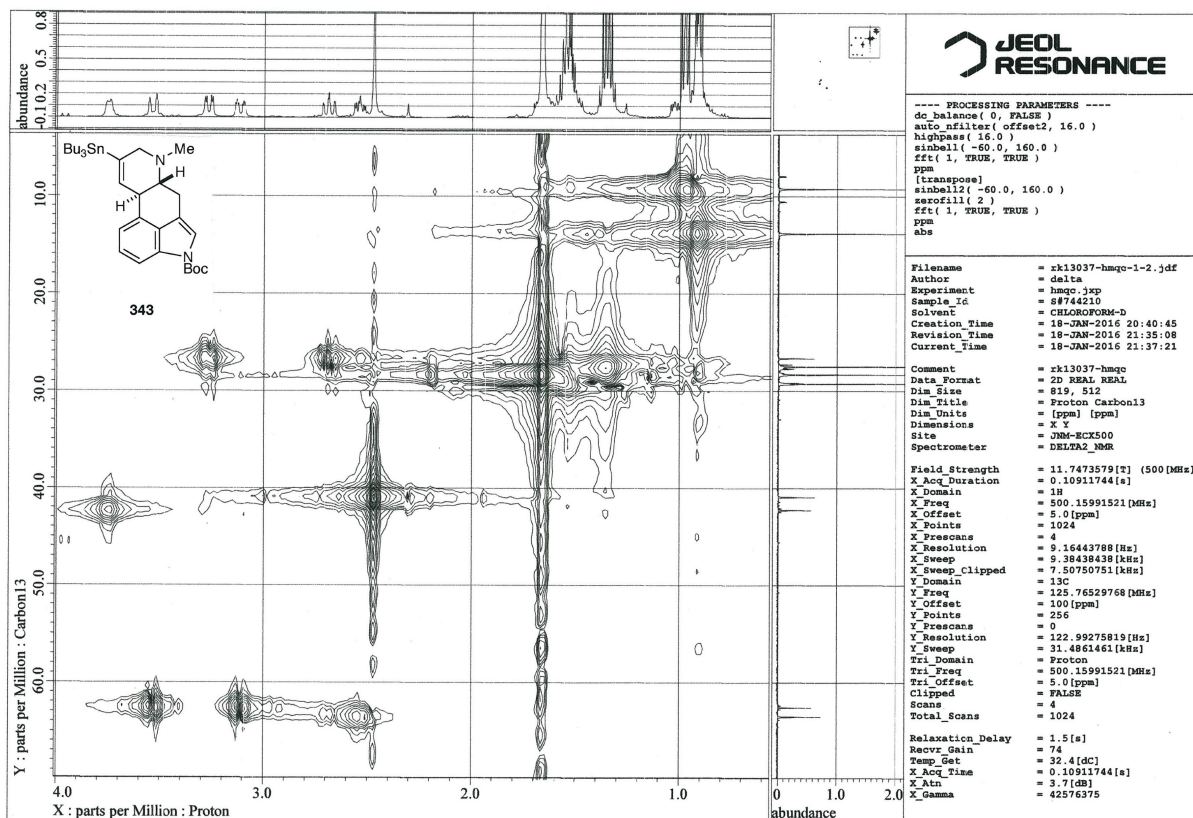
DFILE rk13037-bcm-1-1.jdf
 COMMT rk13037-bcm
 DATIM 2016-01-18 17:24:32
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 32767
 FREQU 39308.18 Hz
 SCANS 171
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 13C
 CTEMP 25.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60

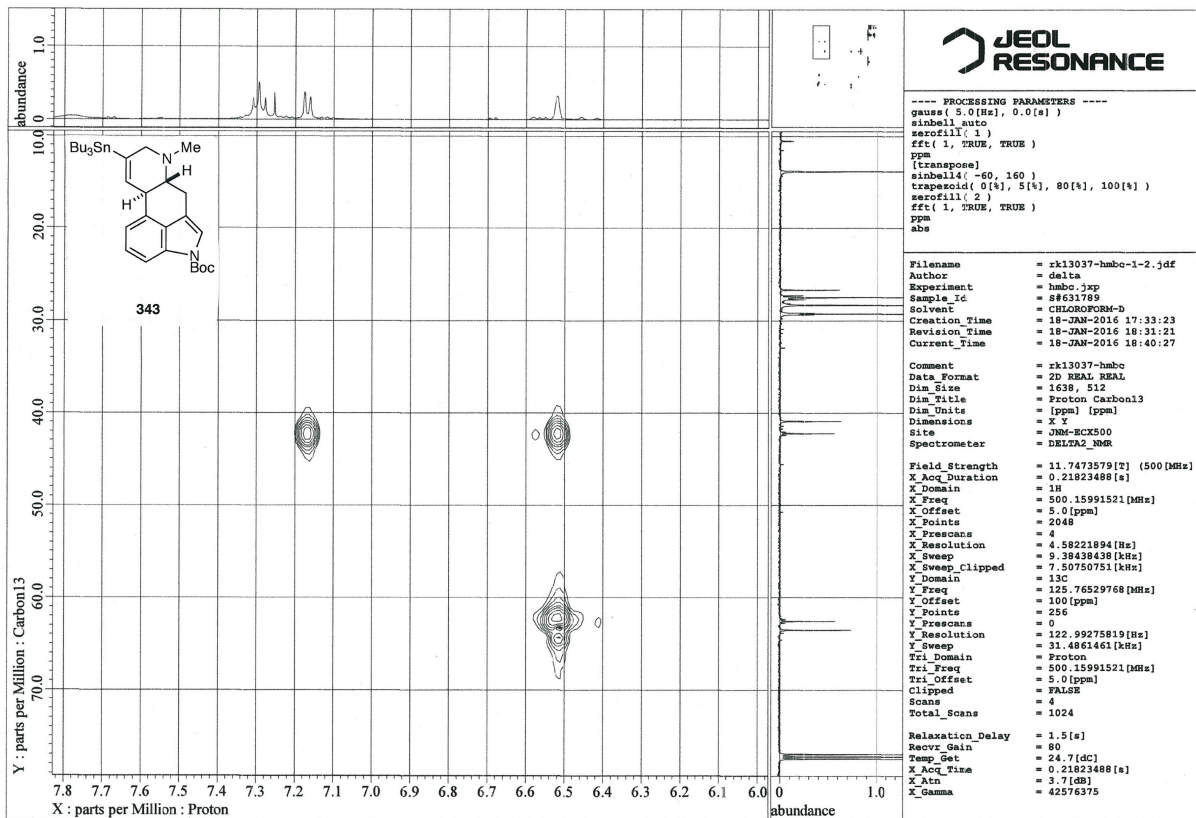
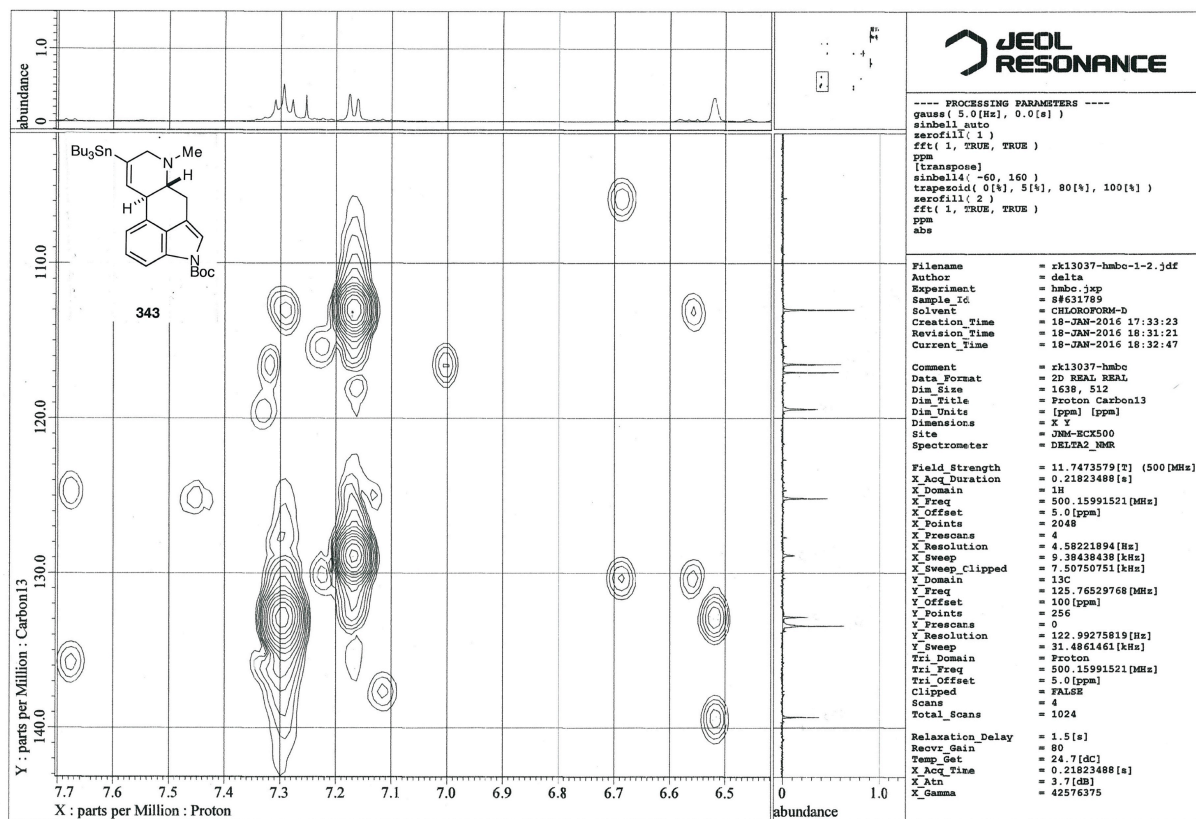


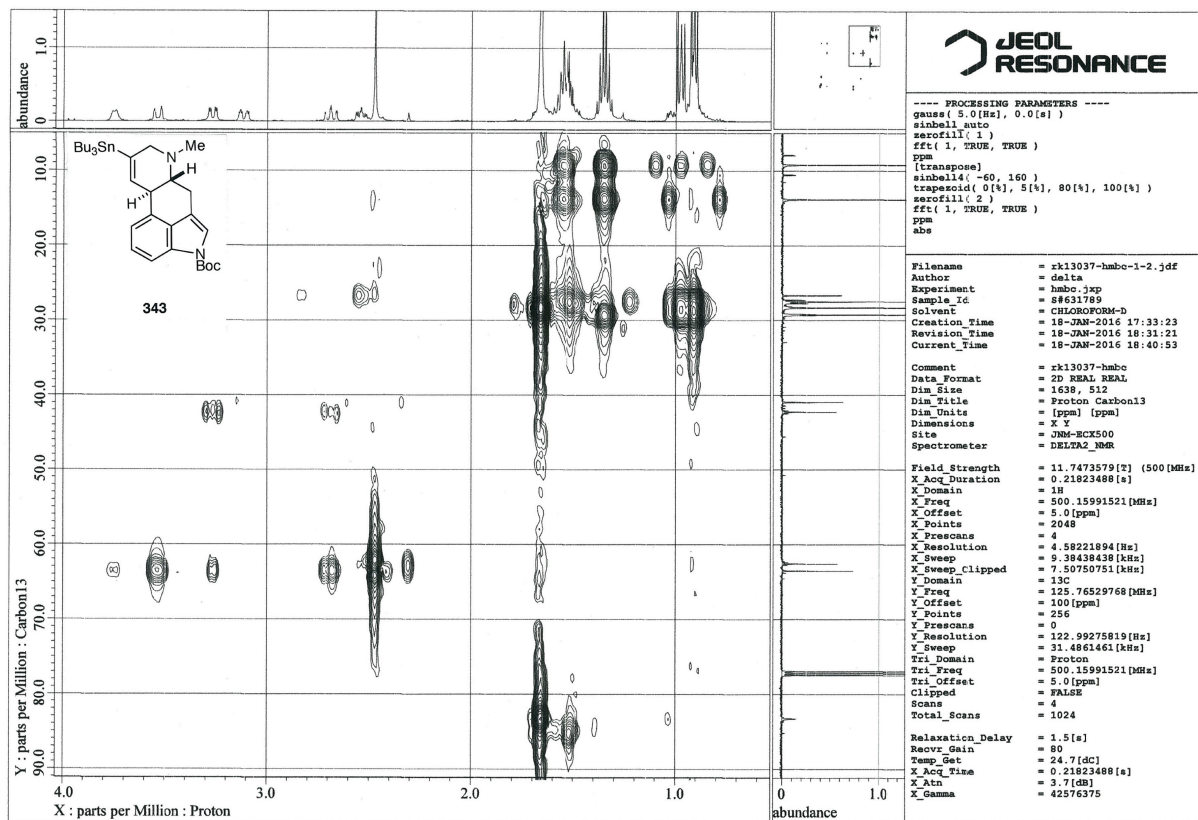
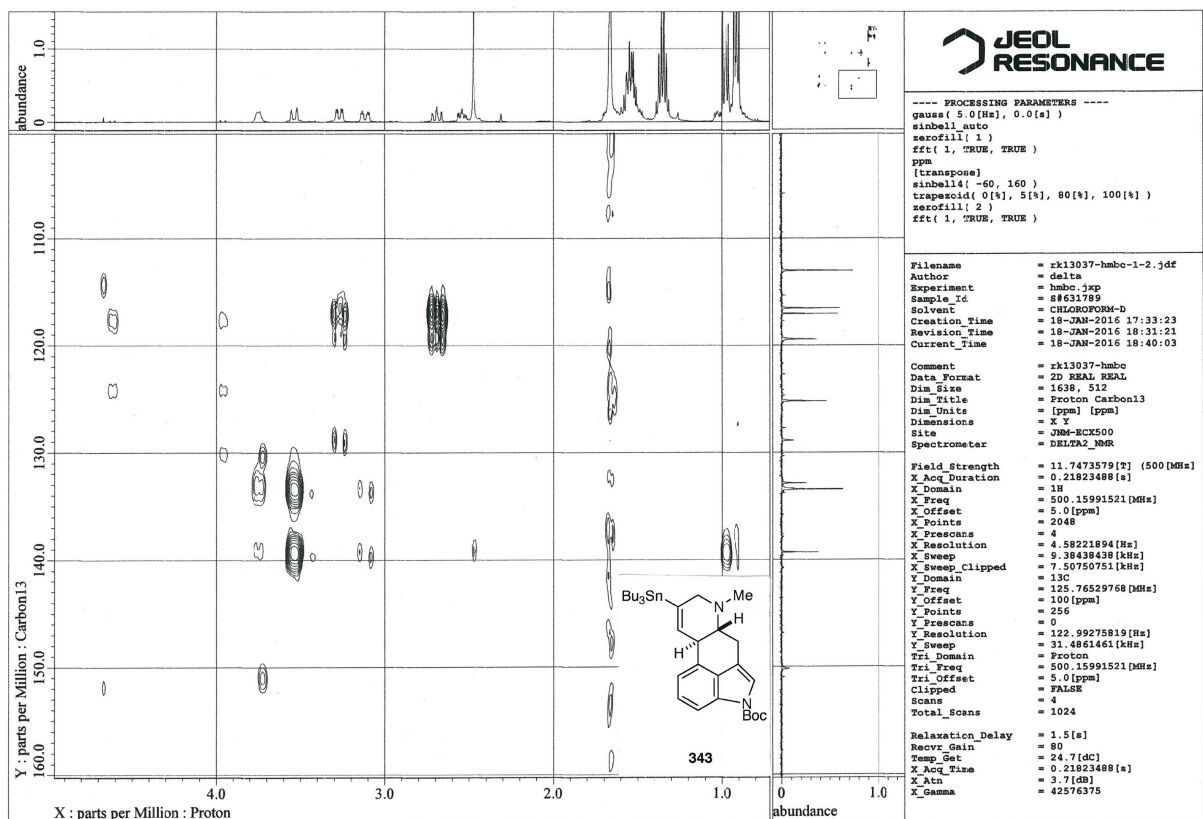
343



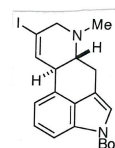




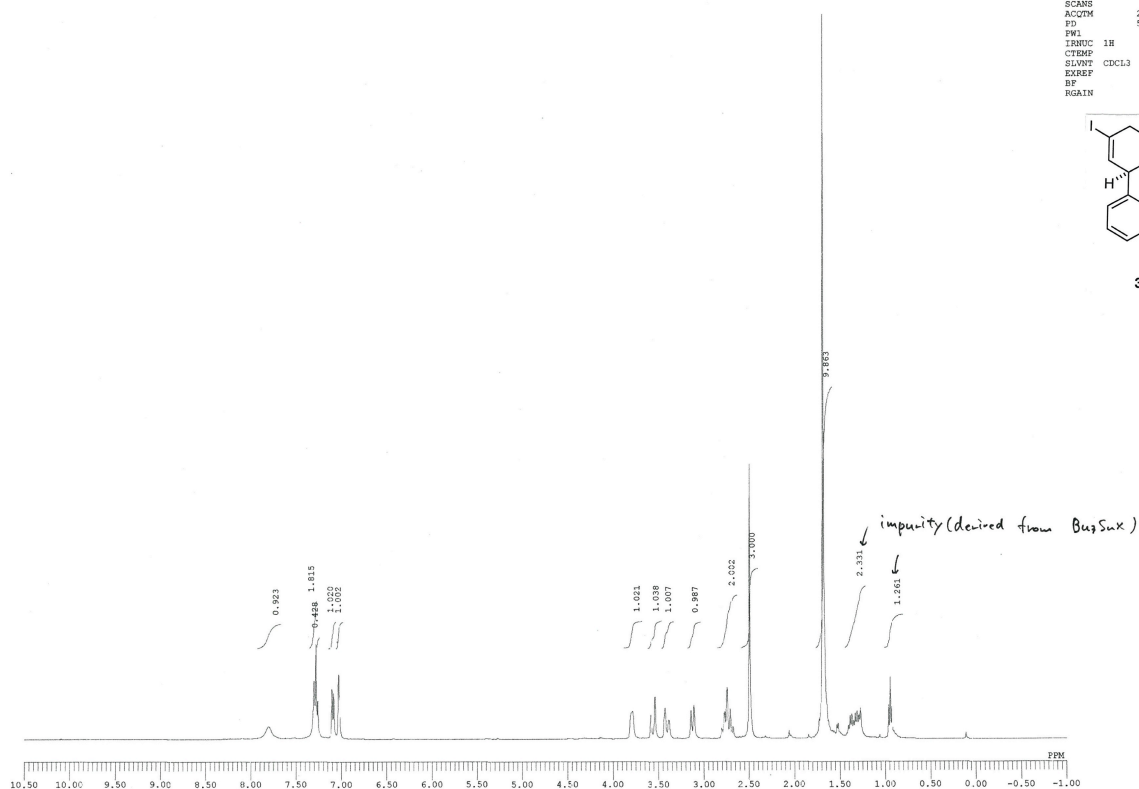




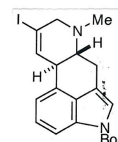
DFILE rk13039-2-1-1.als
 COMMT rk13039-2
 DATIM 20-01-2016 10:53:01
 ORNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 ORFQ 391.78 MHz
 ORSET 8.51 kHz
 ORFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQ 5682.35 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 FW1 4.99 usec
 IFRUC 1H
 CTEMP 19.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 18



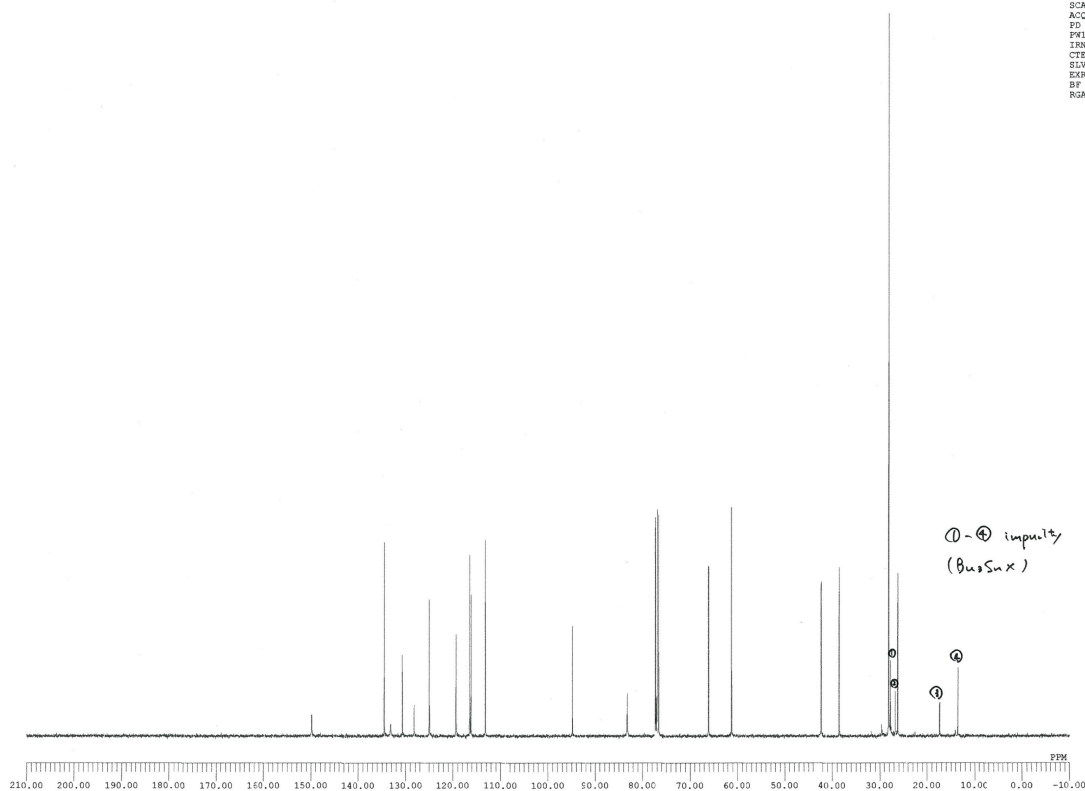
344



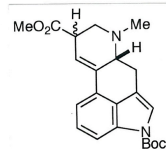
DFILE rk13039-2-bcm-1-1.jdf
 COMMT rk13039-2-bcm
 DATIM 20-01-2016 10:56:23
 ORNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 ORFQ 98.52 MHz
 ORSET 4.64 kHz
 ORFIN 8.74 Hz
 POINT 32767
 FREQ 30786.18 Hz
 SCANS 502
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 FW1 3.16 usec
 IFRUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.20 Hz
 RGAIN 60



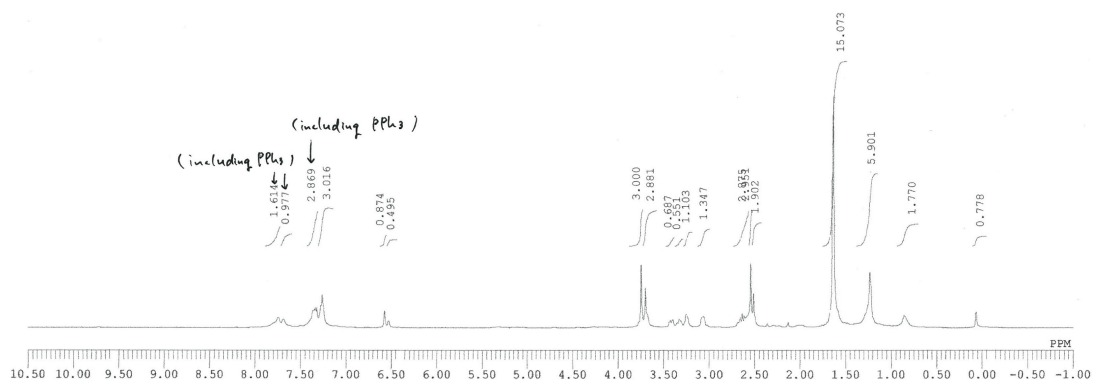
344



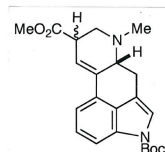
DFILE rk13040-2-1-1.jdf
 COMNT rk13040-2
 DATIM 2016-01-21 13:32:53
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 500.16 MHz
 OBSET 2.41 KHz
 OBFIN 6.01 Hz
 POINT 16384
 FREQU 9384.38 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 1.7459 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 5.55 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.6 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 20



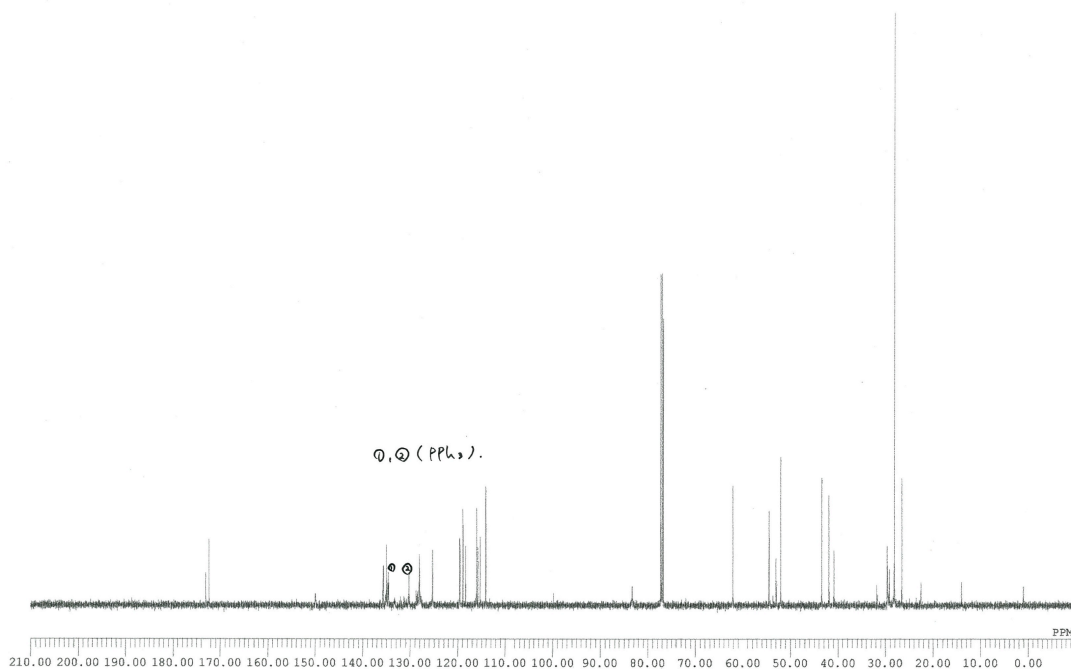
345



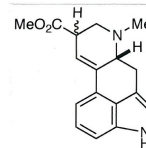
DFILE rk13040-2-bcm-1-1.jdf
 COMNT rk13040-2-bcm
 DATIM 2016-01-21 13:34:30
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 125.77 MHz
 OBSET 7.87 KHz
 OBFIN 4.21 Hz
 POINT 32767
 FREQU 39308.18 Hz
 SCANS 434
 ACQTM 0.8336 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.40 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.8 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60



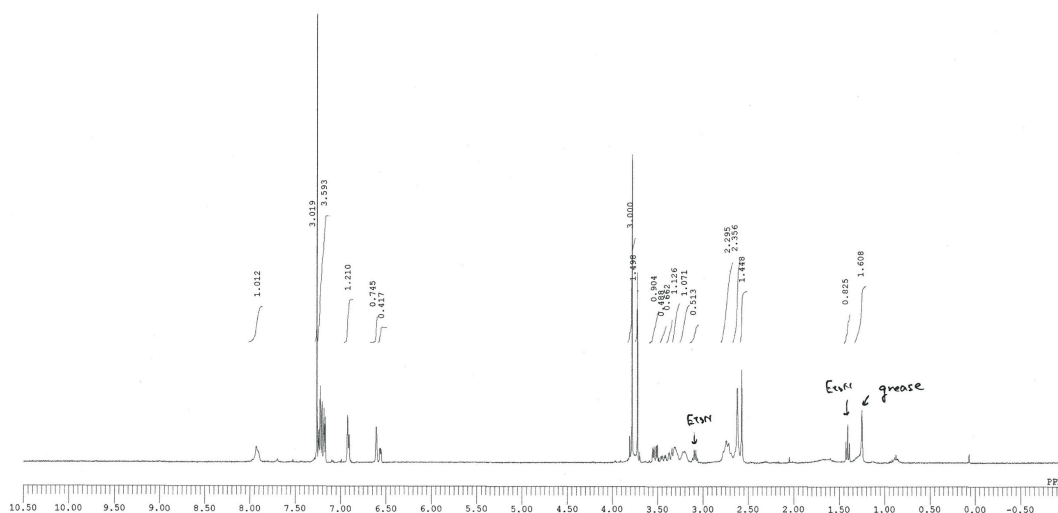
345



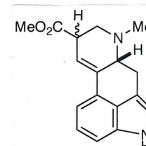
DFILE rkl3041-1-1.als
 COMNT rkl3041
 DATIM 21-01-2016 20:15:42
 ORNUC 1H
 EXMOD proton.jpg
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSST 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 11
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 44



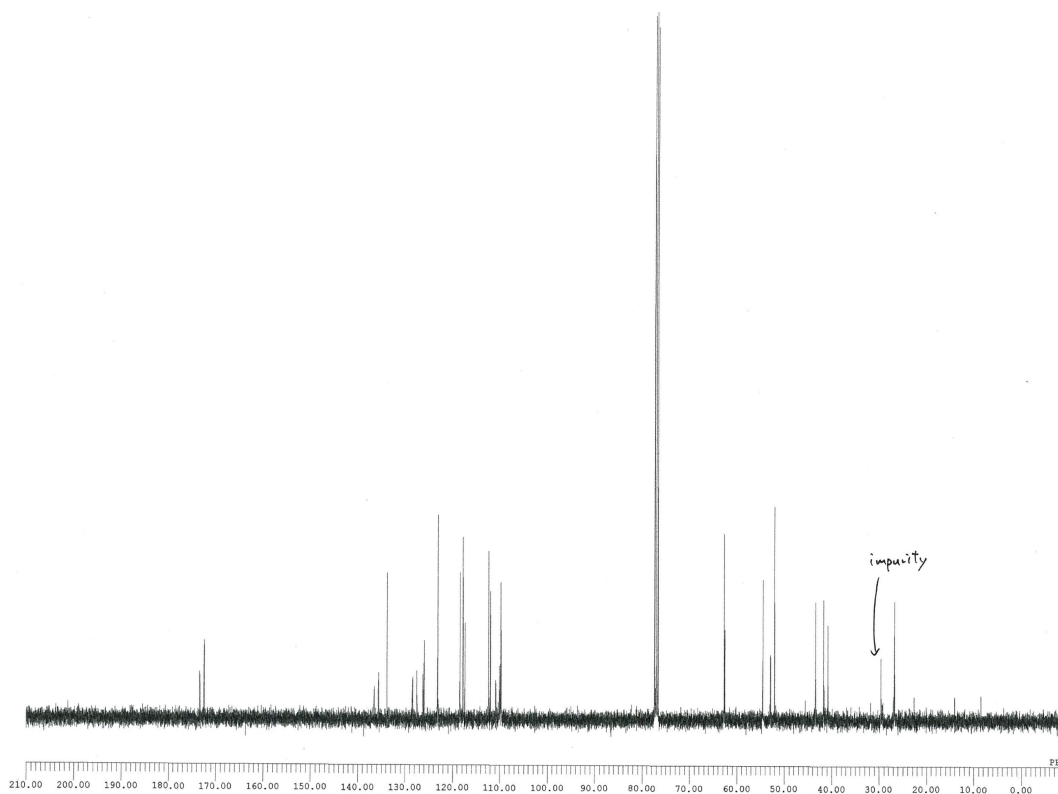
74

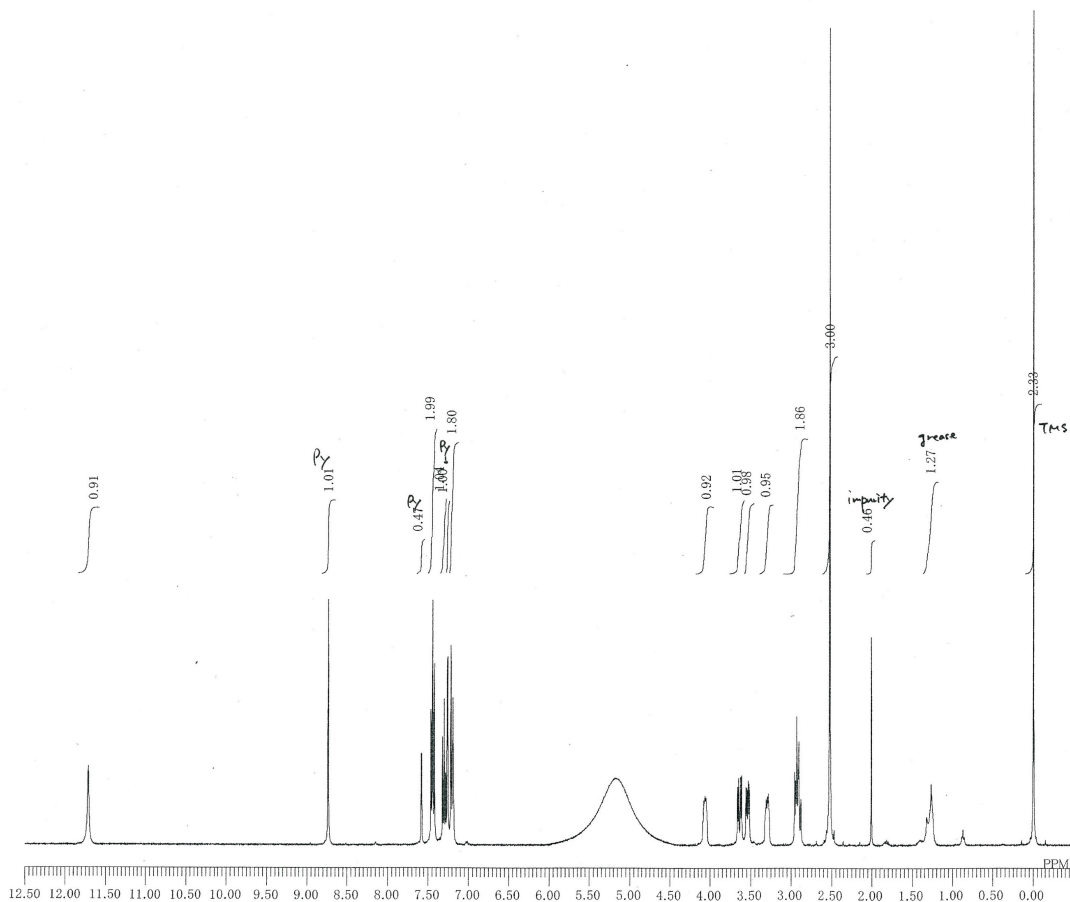


DFILE data24-1-1.jdf
 COMNT data24
 DATIM 28-01-2016 16:43:08
 ORNUC 13C
 EXMOD carbon.jpg
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSST 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 32767
 FREQU 30788.18 Hz
 SCANS 490
 ACQTM 1.0645 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60

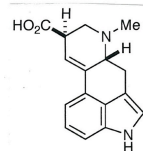


74

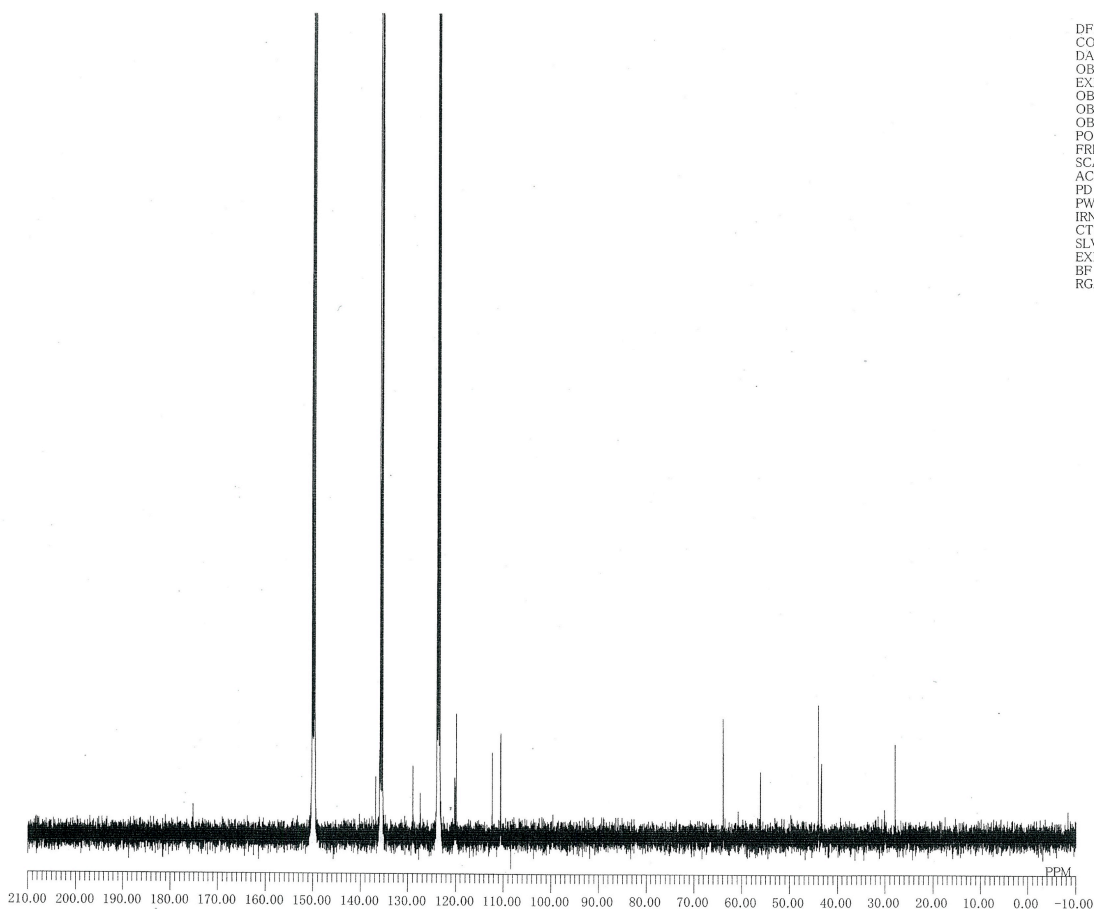




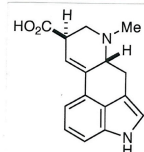
DFILE rk13056-cr_non-data-1-1.als
 COMNT 08-02-2016 20:41:48
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jpg
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 13107
 POINT 6002.40 Hz
 FREQU 32
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 5.01 usec
 PW1 1H
 IRNUC 21.3 c
 CTEMP C5D5N
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 46
 RGAIN



(+)-lysergic acid (1)

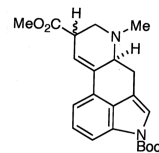


DFILE rk-data25-bcm_bcm-1-1.als
 COMNT 09-02-2016 16:02:16
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 26214
 POINT 25125.63 Hz
 FREQU 429
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 21.2 c
 CTEMP C5D5N
 SLVNT 27.90 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN

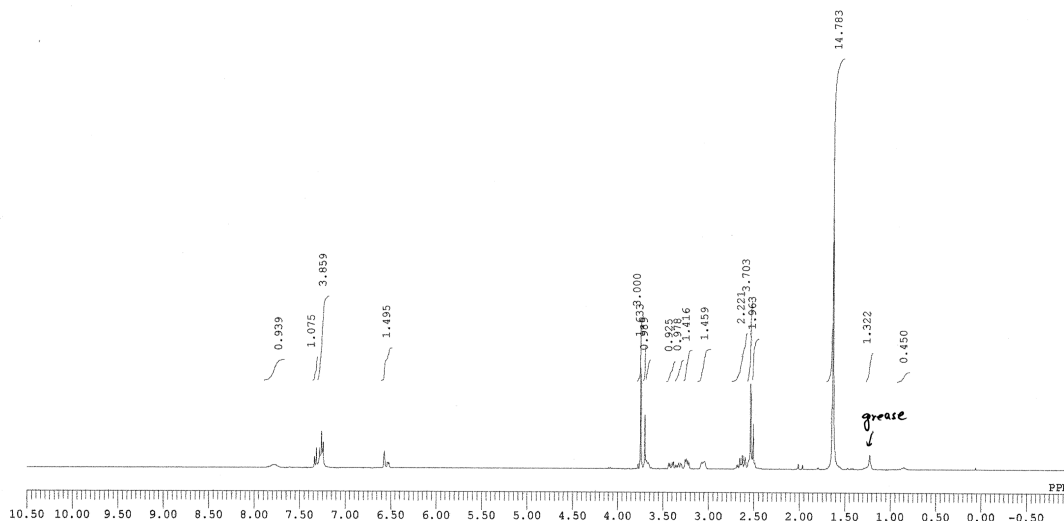


(+)-lysergic acid (1)

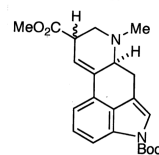
DFILE rk12332-1-1.als
 COMNT rk12332
 DATIM 06-10-2015 14:37:15
 OBNUC 1H
 EXMOD proton.jxp
 OBFRQ 391.78 MHz
 OBSST 8.51 KHz
 OBFIN 3.34 Hz
 POINT 13107
 FREQU 5882.35 Hz
 SCANS 4
 ACQTM 2.2282 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.99 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 20



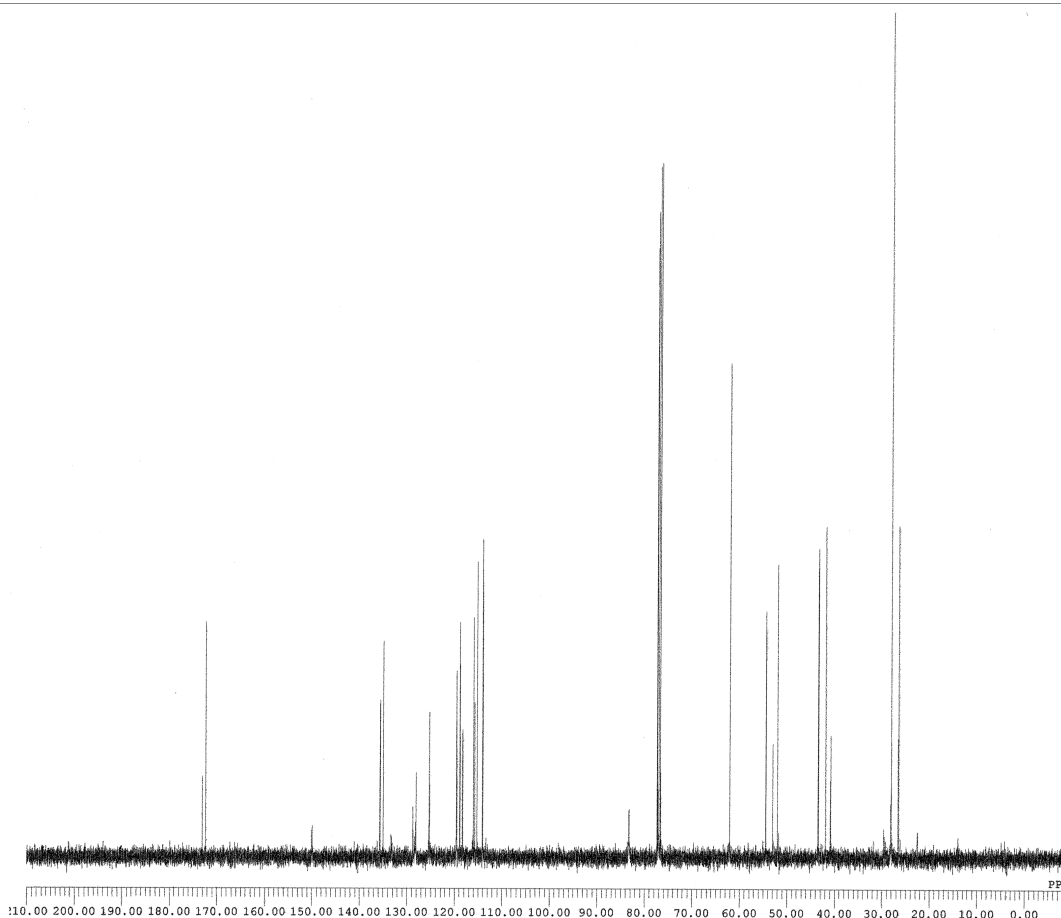
319

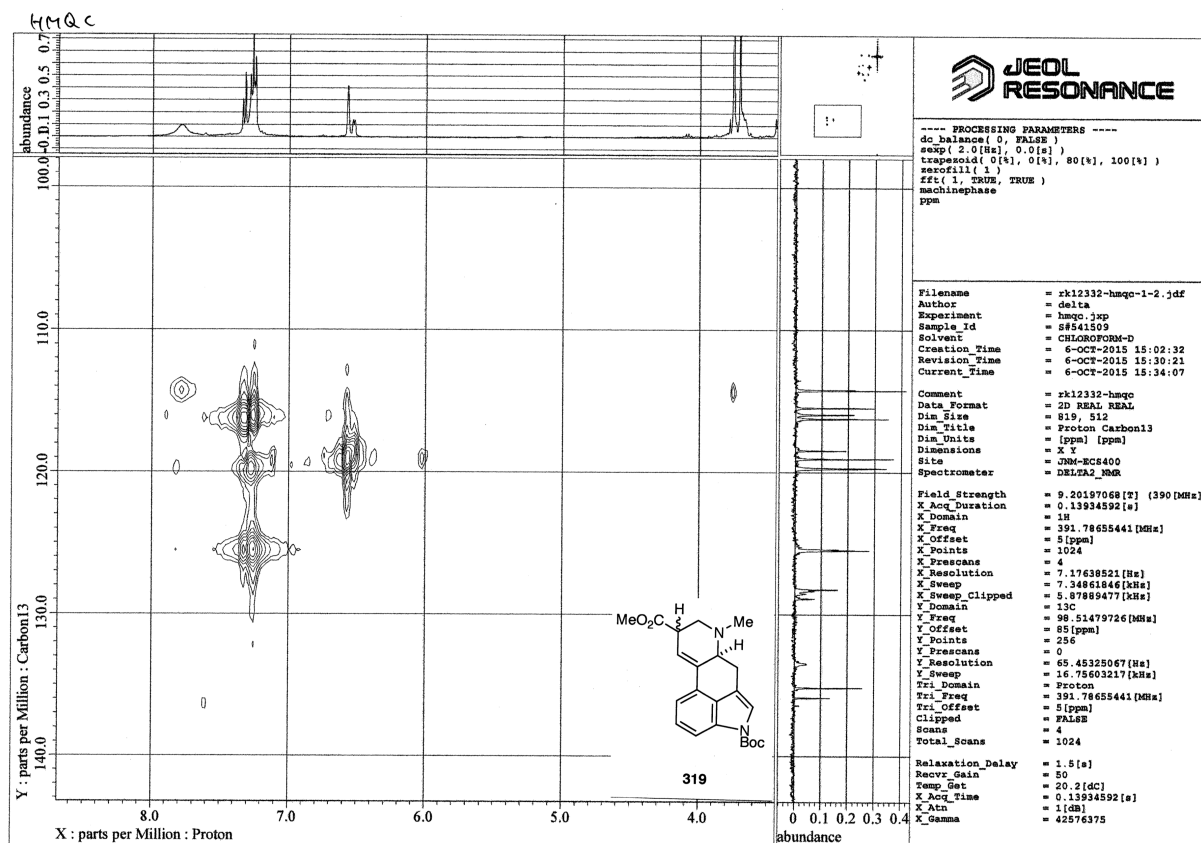
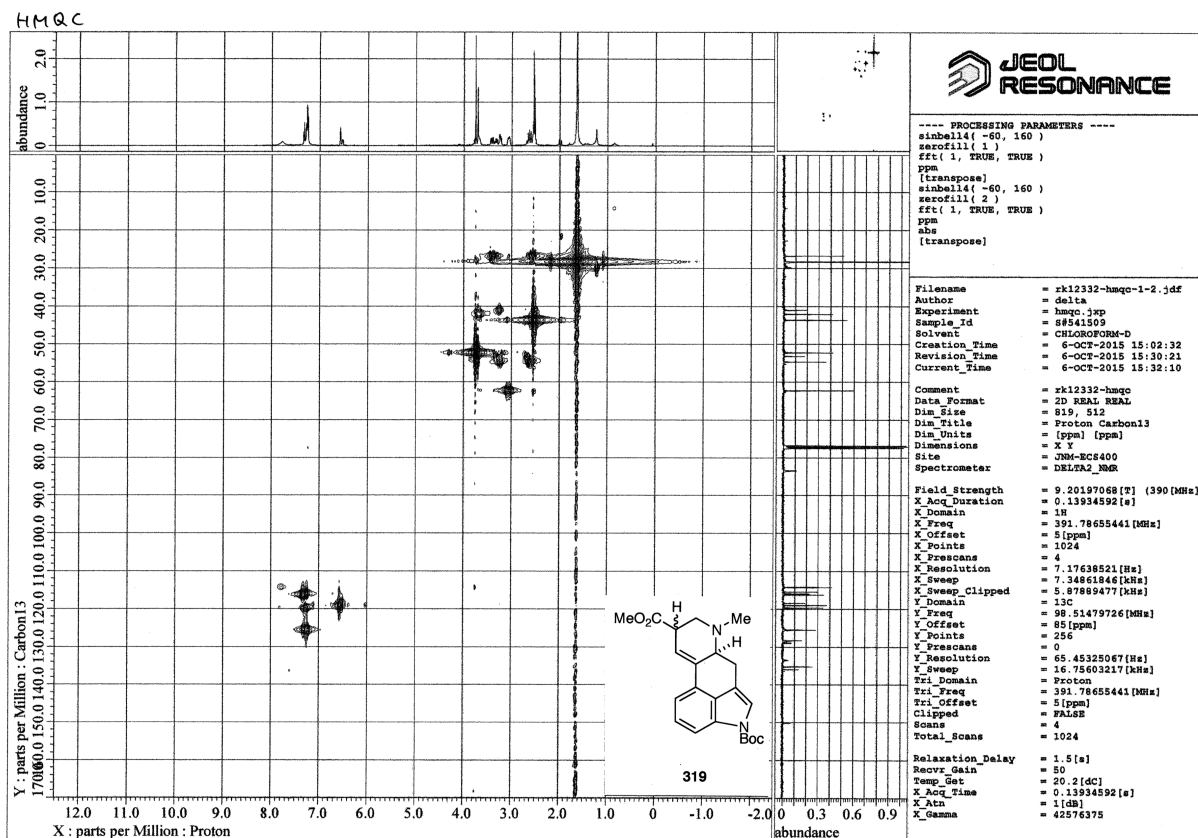


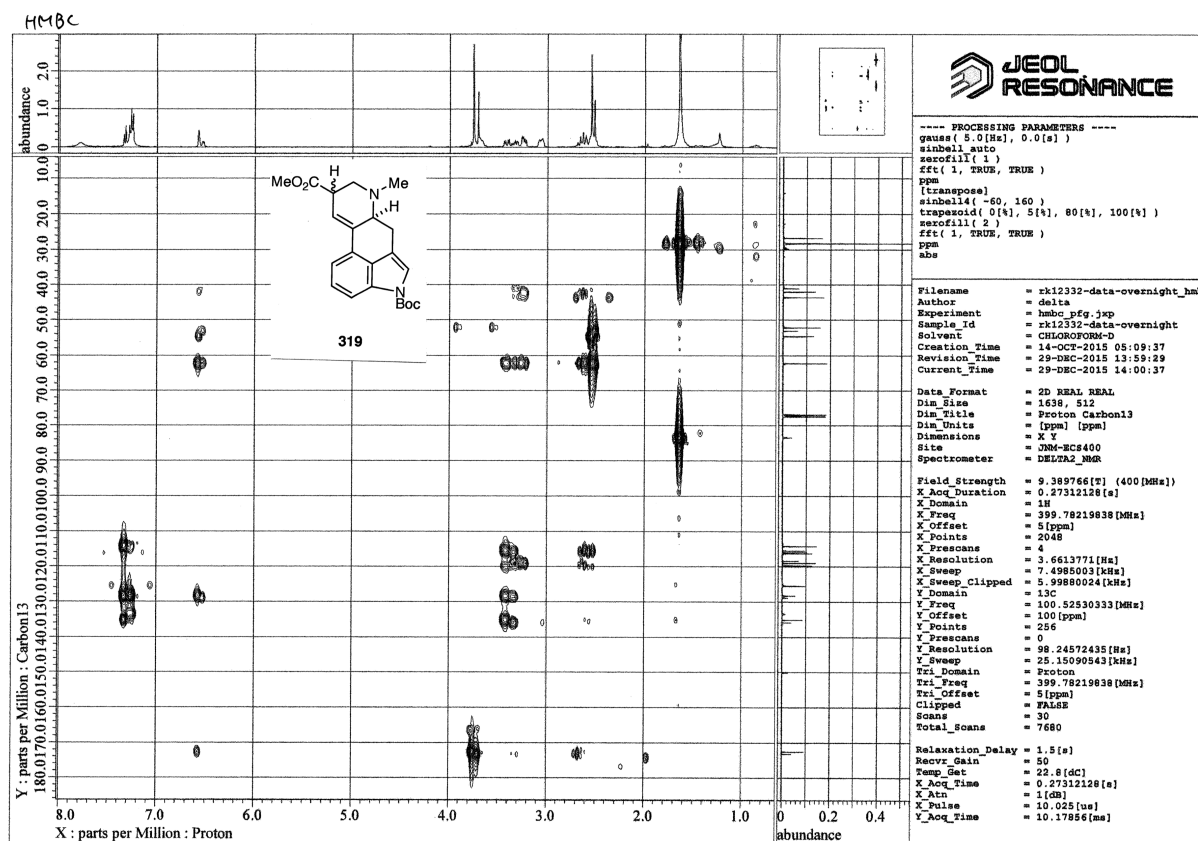
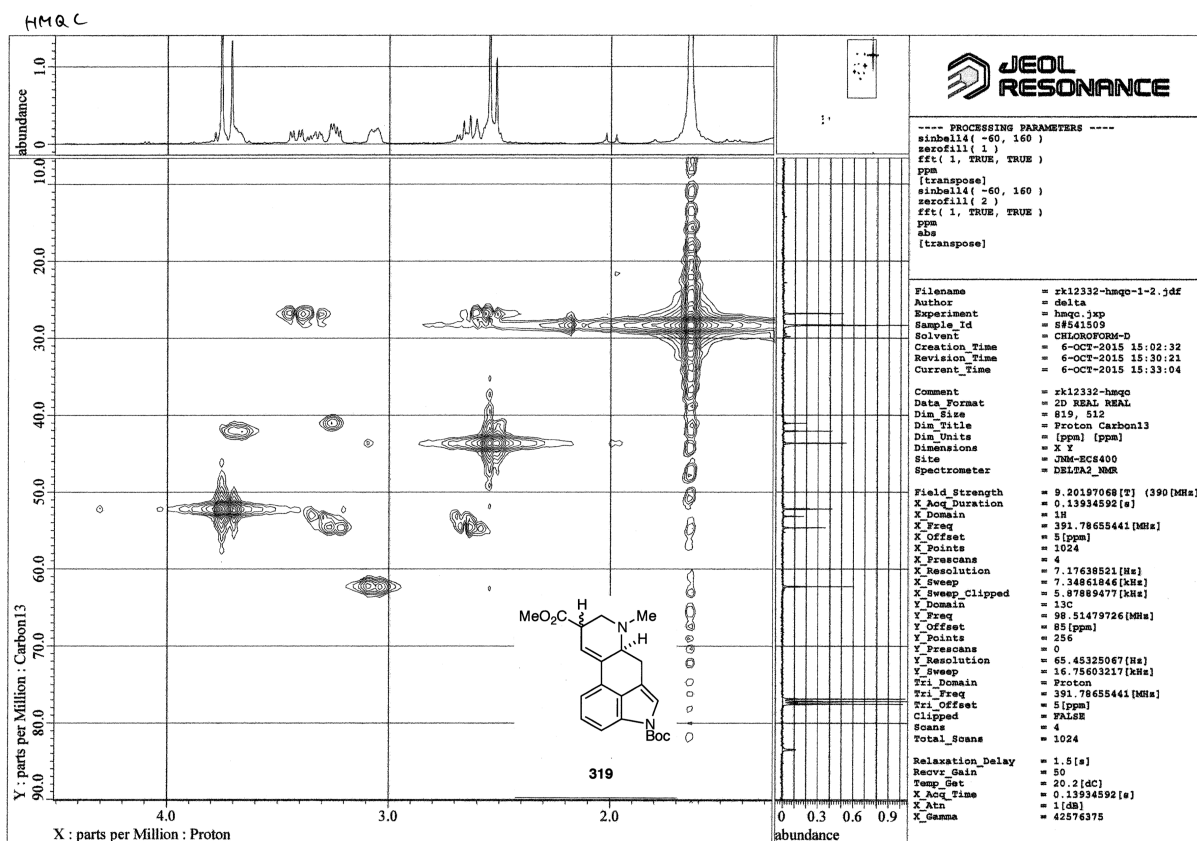
DFILE rk12332-bcm-1-1.als
 COMNT rk12332-carbon
 DATIM 06-10-2015 14:47:36
 OBNUC 13C
 EXMOD carbon.jxp
 OBFRQ 98.52 MHz
 OBSST 4.64 KHz
 OBFIN 8.74 Hz
 POINT 26214
 FREQU 24630.54 Hz
 SCANS 280
 ACQTM 1.0643 sec
 PD 2.0000 sec
 PW1 3.16 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 20.4 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 60

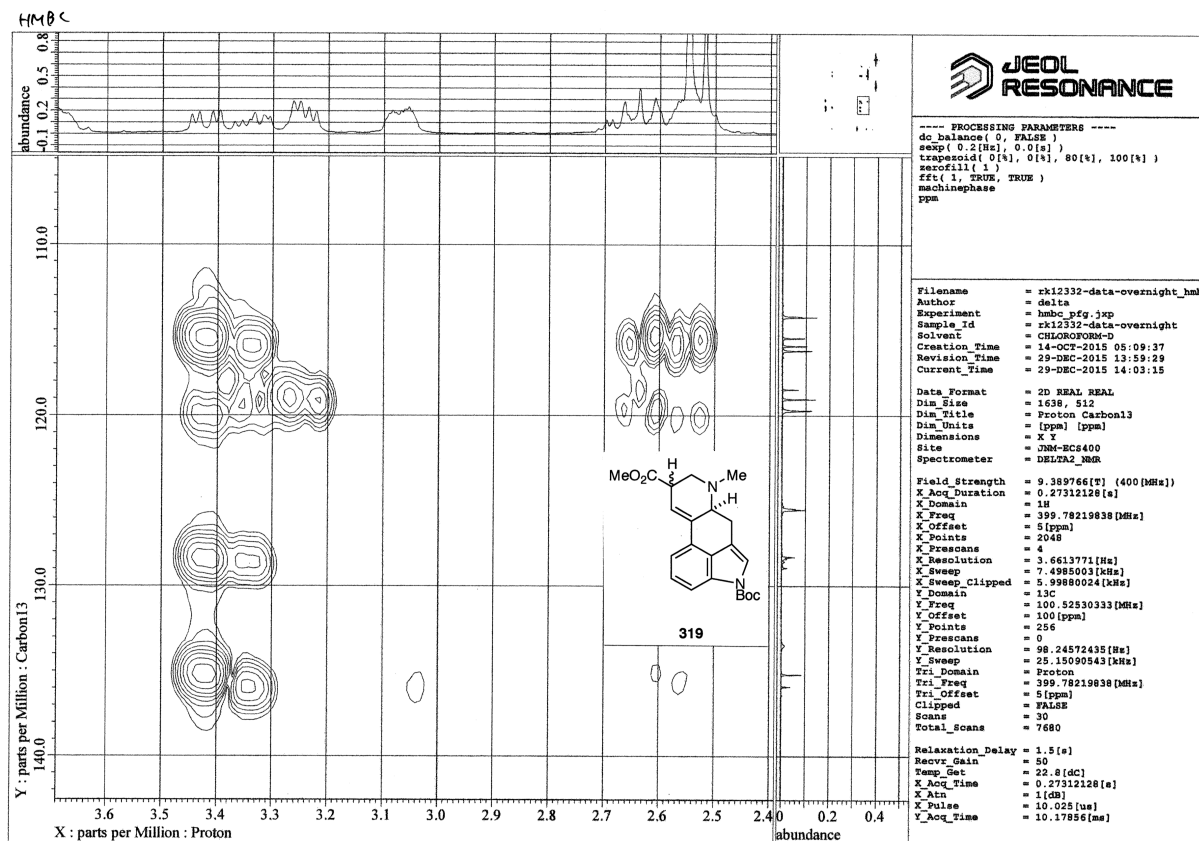
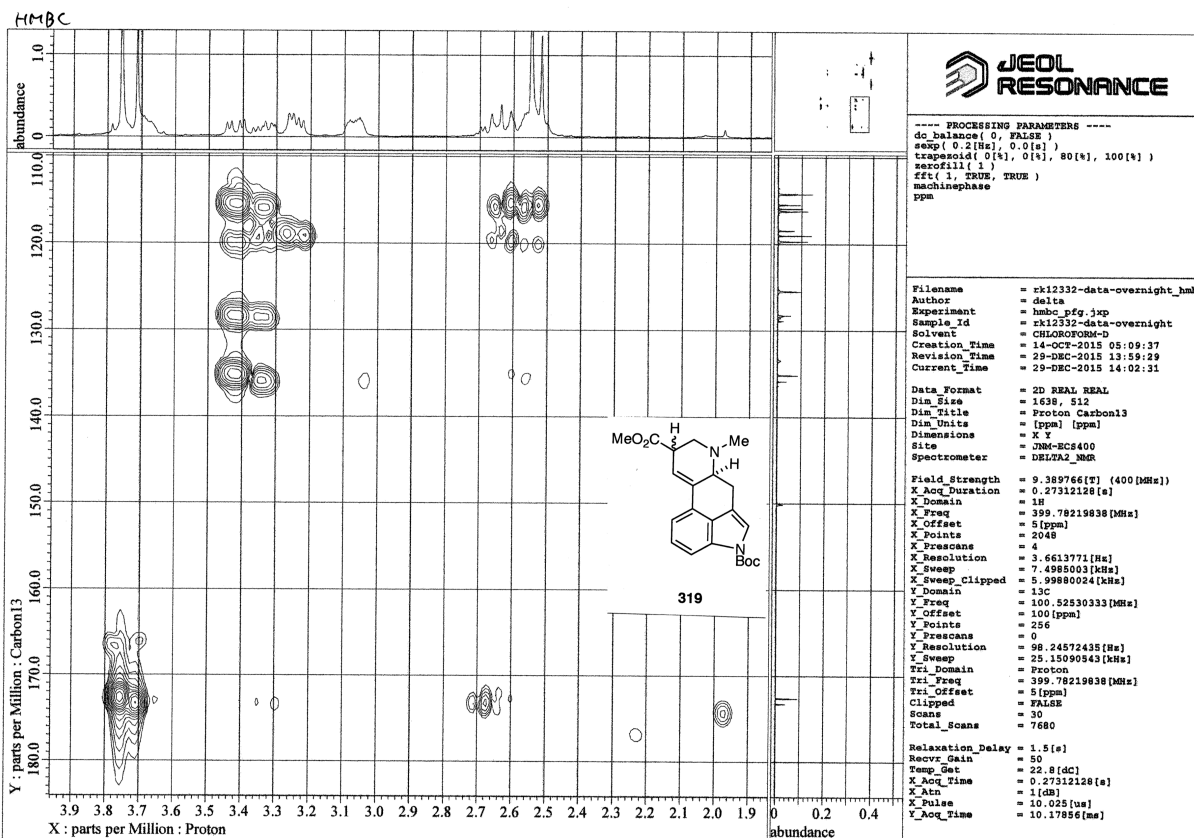


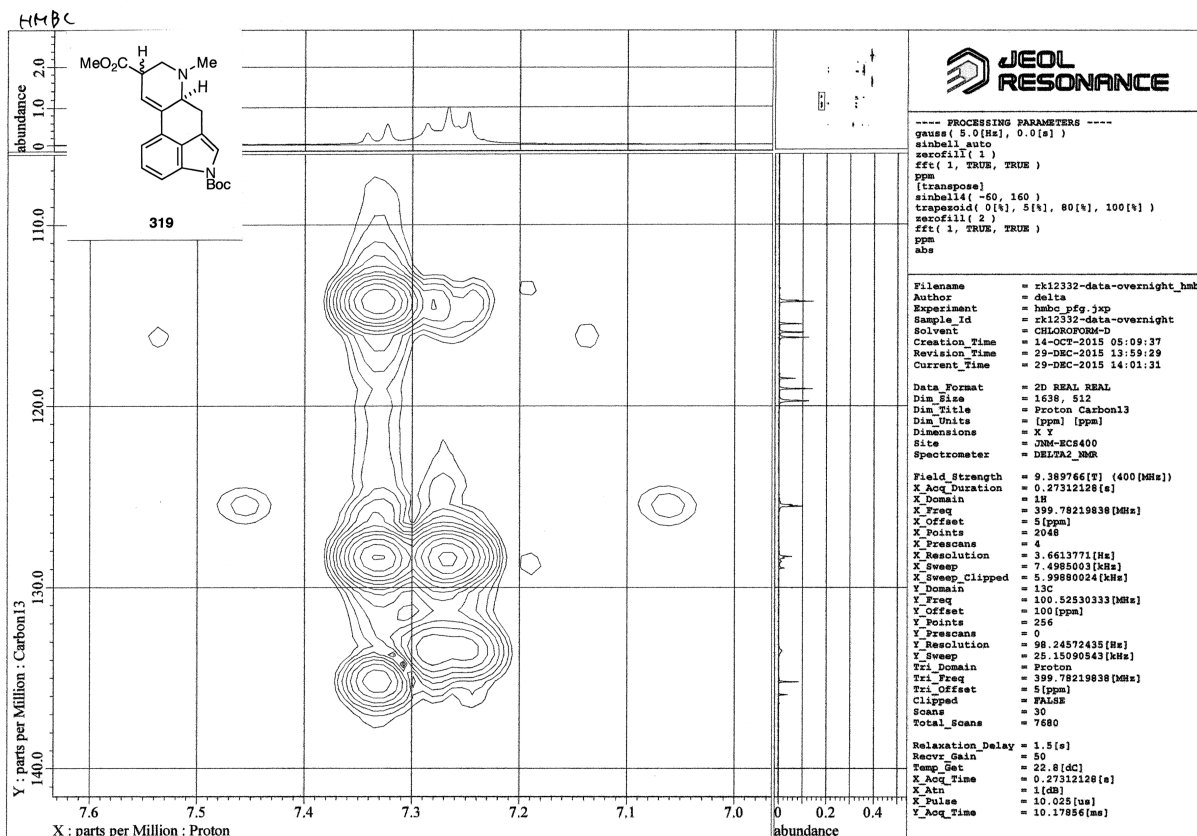
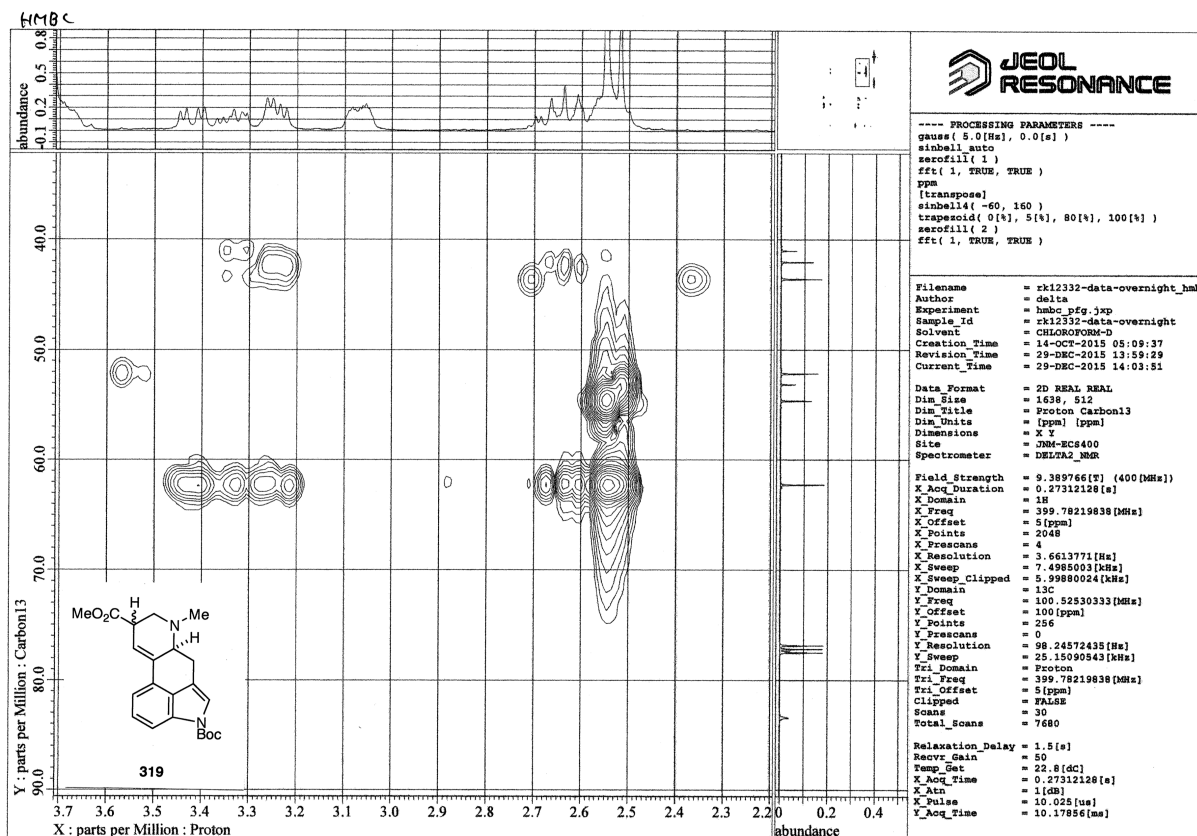
319



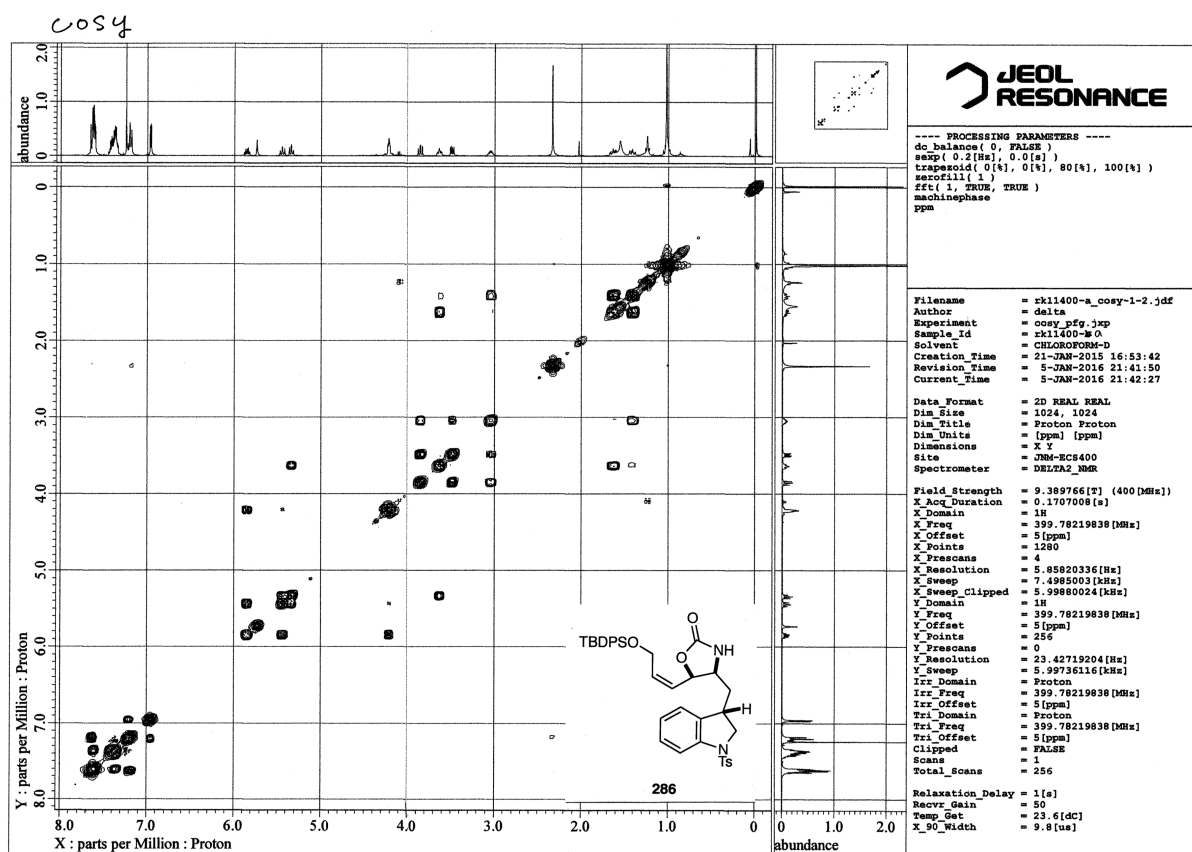
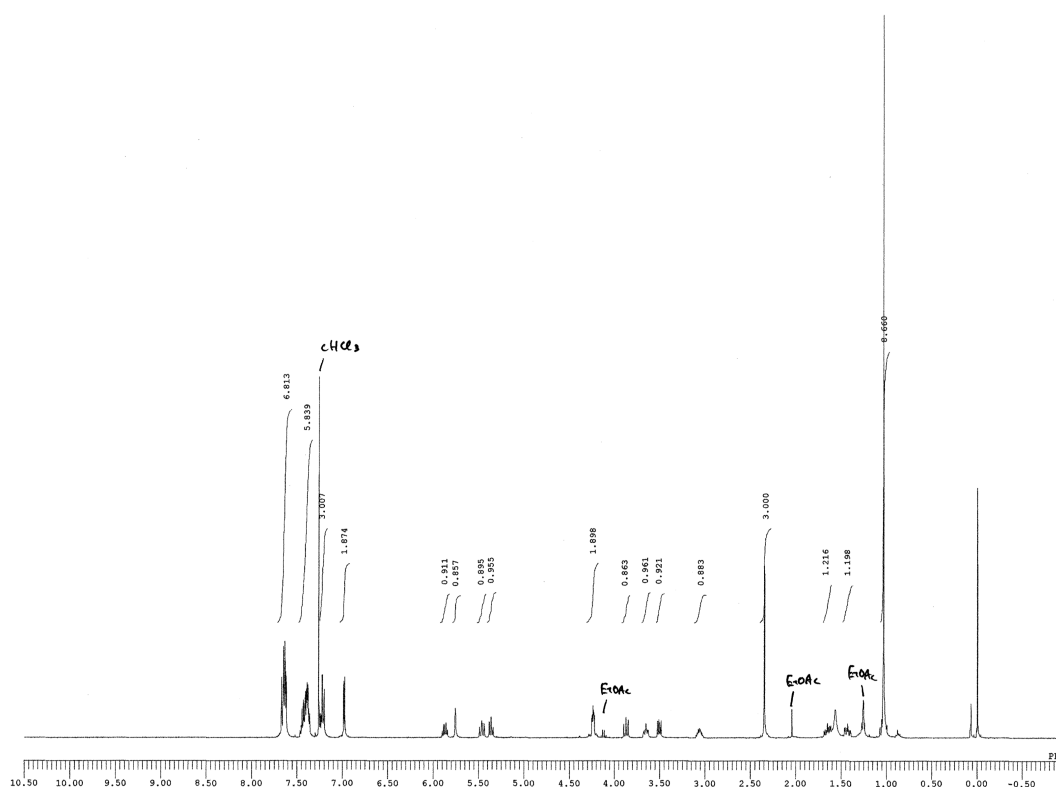
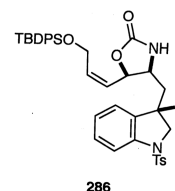


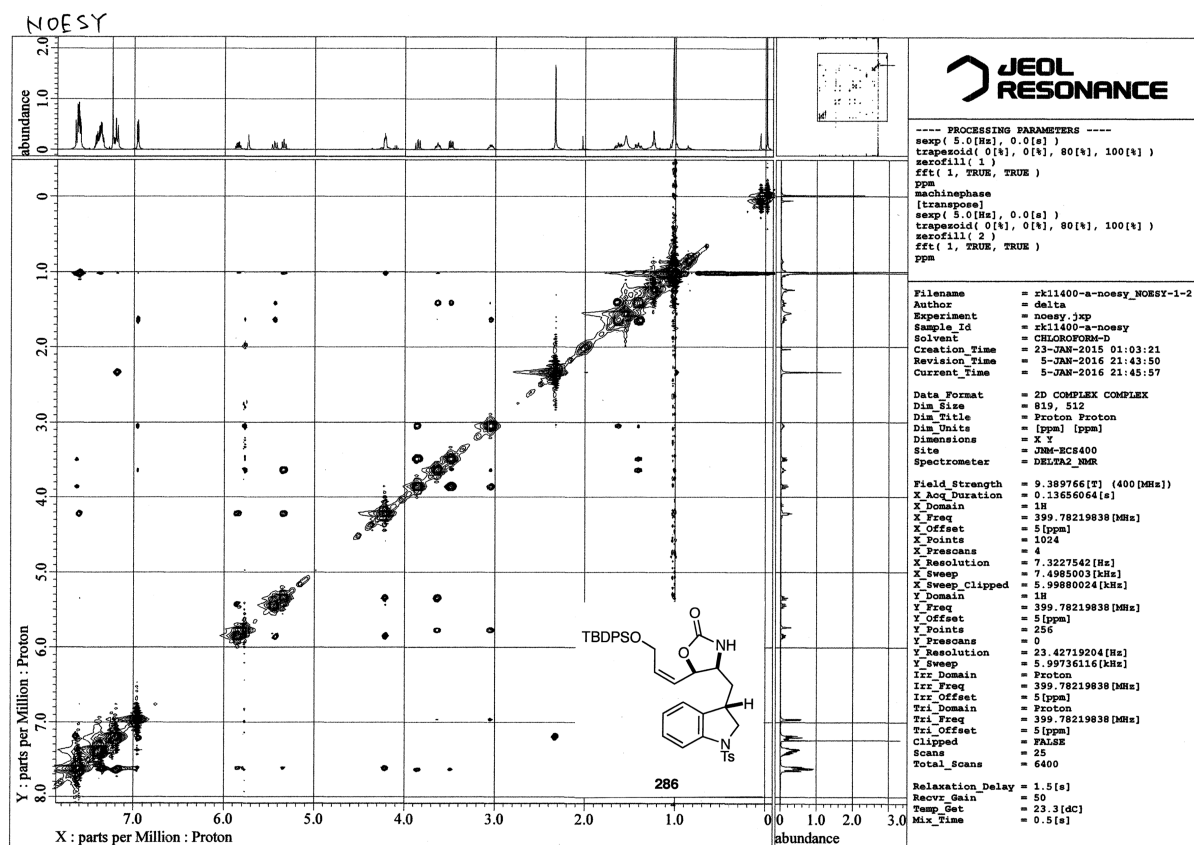
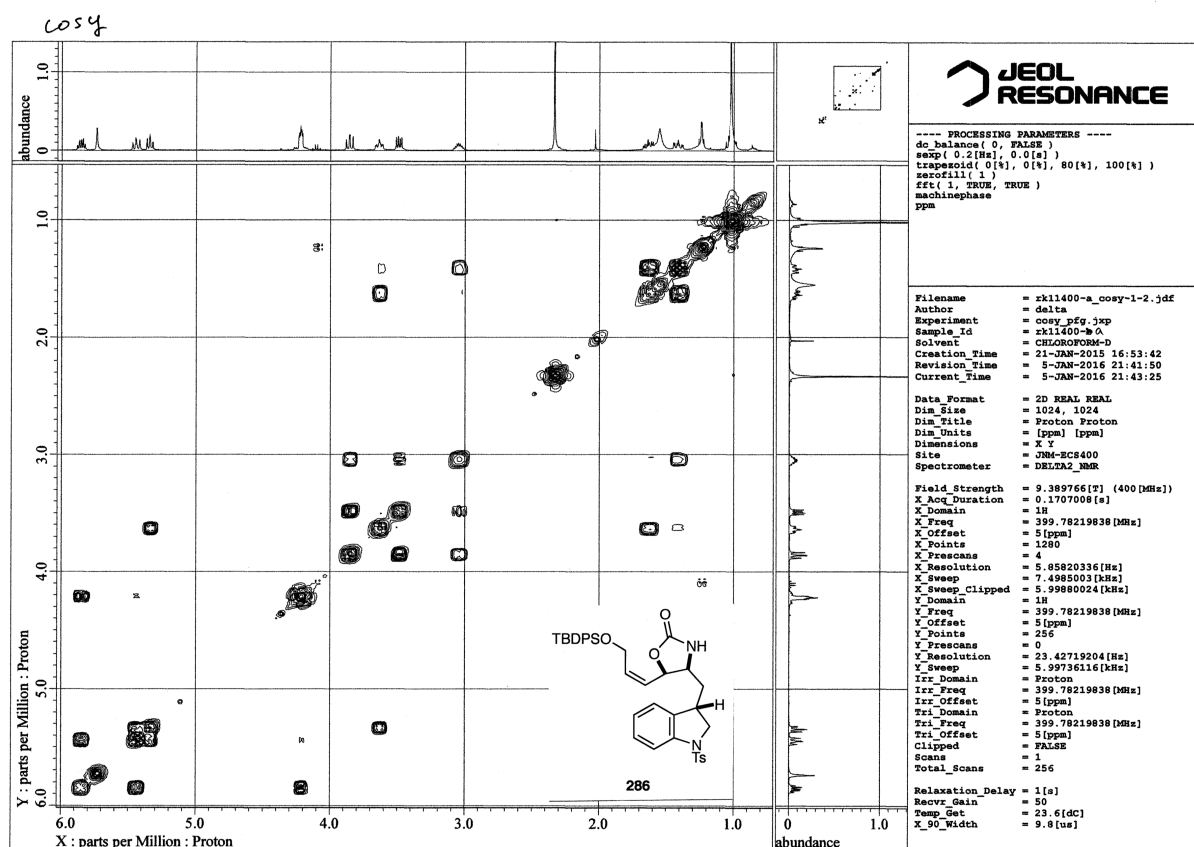




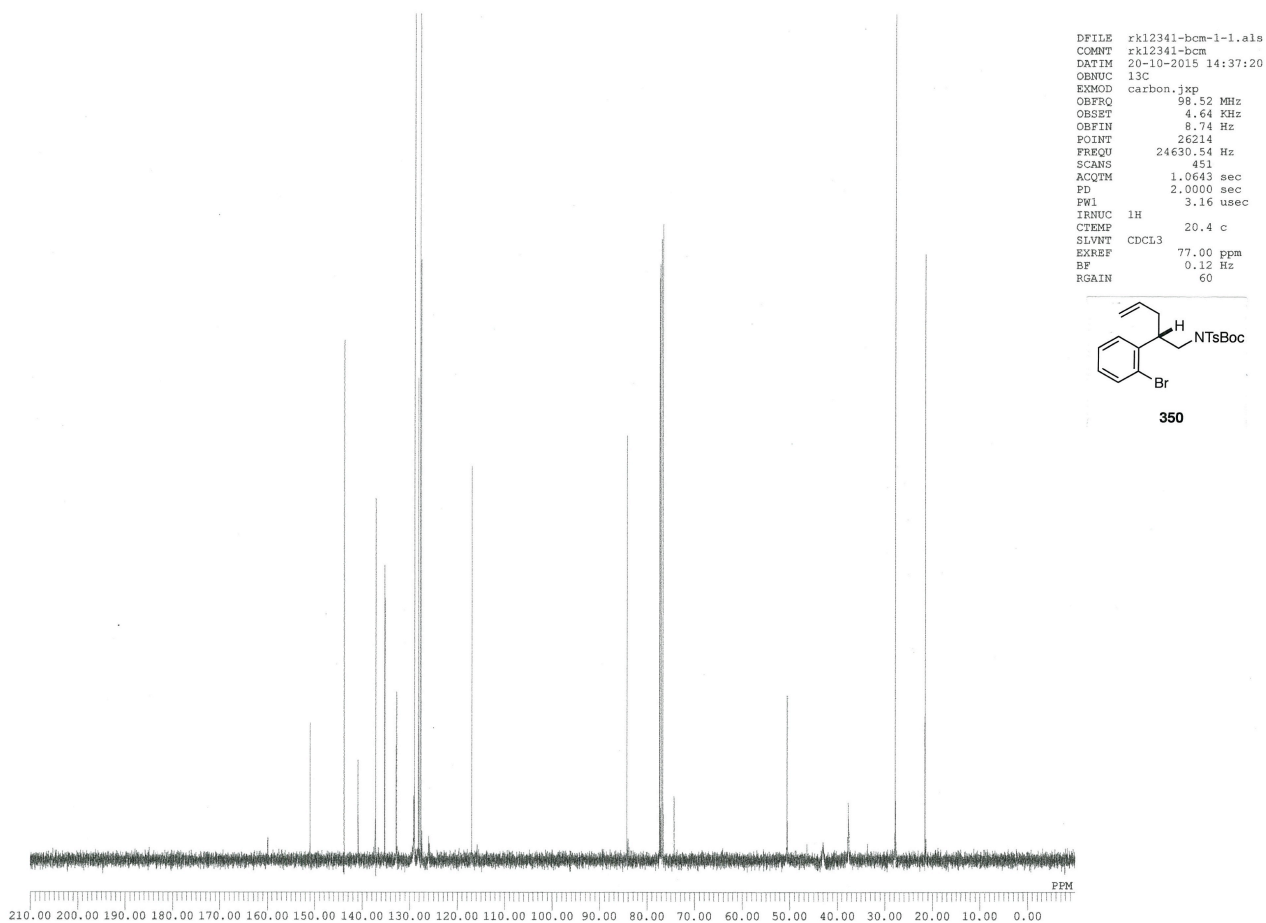
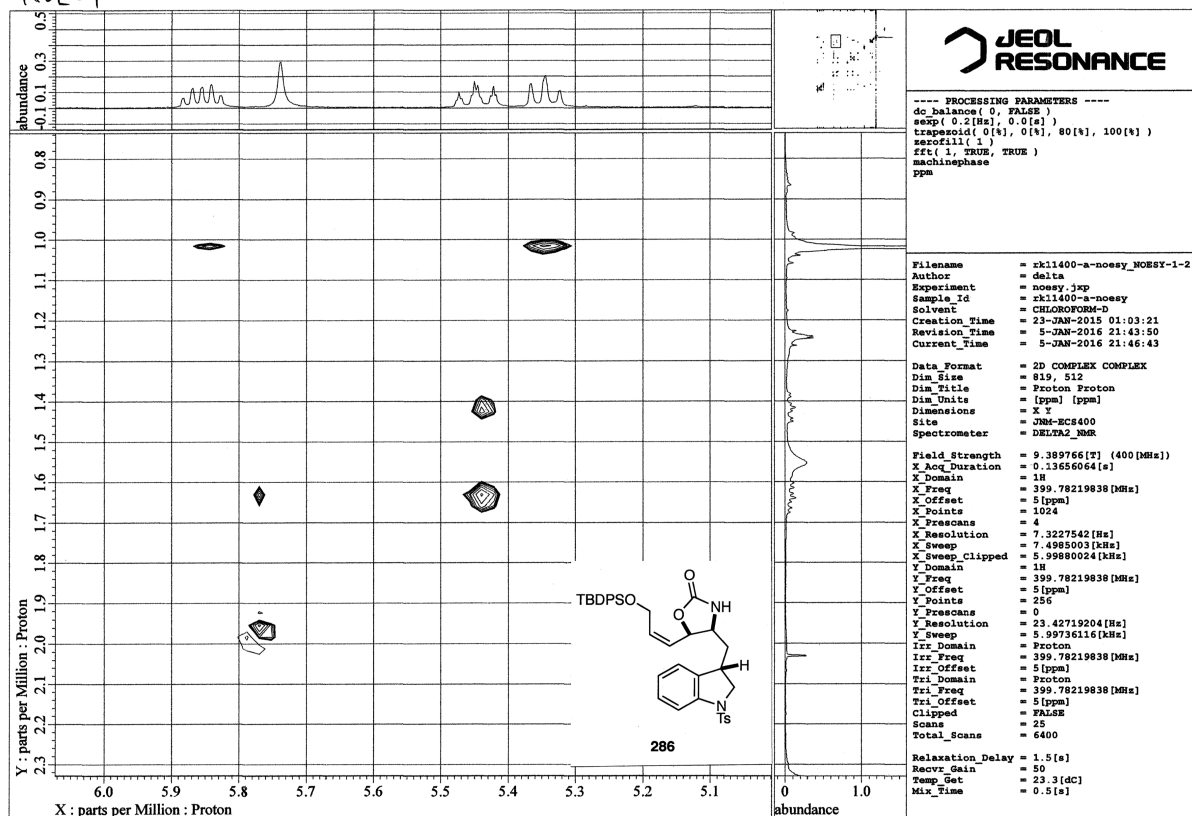


DFILE rkl1400-a_non-data-1-1.als
 CNAME
 DATIM 21-01-2015 16:52:23
 ORNUC 1H
 EXMCO single_pulse.jxp
 ORFRO 399.78 MHz
 ORSET 4.19 kHz
 ORTHI 7.29 Hz
 POINT 13107
 FREQU 6002.40 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 TRMUC 1H
 CTRM 23.5 c
 SILVM CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 RF 0.12 Hz
 RGAIN 44





NOESY



References

1. (a) Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L. Ed.; Academic Press: New York, 1965, Vol. 8, pp 725-783. (b) Stadler, P. A.; Stutz, P. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L., Ed.; Academic Press: New York, 1975, Vol. 15, pp 1-40. (c) Ninomiya, I.; Kiguchi, T. In *the Alkaloids*; Brossi, A. Ed.; Academic Press: San Diego, CA, 1990, Vol. 38, pp 1-156. (d) Gröger, D.; Floss, H. G. In *the Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, 1998, Vol. 50, pp 171-218. (e) 山崎幹夫, 相見則郎, アルカロイドの生化学, 医歯薬出版, 1984, pp 194-200.
2. Jacobs, W. A.; Craig, L. C. *J. Biol. Chem.* **1934**, *104*, 547-551.
3. Stoll, A.; Petrzilka, T.; Rutschmann, J.; Hofmann, A.; Günthard, H. H. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2039-2057.
4. (a) For a recent review, see: Tudzynski, P.; Correia, T.; Keller, U. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *57*, 593-605. (b) Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. In *the Alkaloids*; Cordell G. A. Ed.; Academic Press: San Diego, CA, 2006, Vol. 63, pp 45-86. (c) Gerhards, N.; Neubauer, L.; Tudzynski, P.; Li, S-M.; *Toxins* **2014**, *6*, 3281-3295.
5. Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L. Ed.; Academic Press: New York, 1965, Vol. 8, pp 725-783.
6. (a) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5256-5257. (b) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Morrison, D. E.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087-3114.
7. Julia, M.; Goffic, F. L.; Igolen, J.; Baillarge, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1569-1571.
8. (a) Armstrong, V. W.; Coulton; Ramage, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4311-4312. (b) Ramage, R.; Armstrong, V. W.; Coulton, S. *Tetrahedron Suppl.* **1981**, *37*, 157-164.
9. Oppolzer, W.; Francotte, E.; Bättig, K. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 478-481.
10. (a) Kiguchi, T.; Hashimoto, C.; Naito, T.; Ninomiya, I. *Heterocycles* **1982**, 2279-2282. (b) Ninomiya, I.; Hashimoto, C.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 941-948.
11. (a) Rebek, J., Jr.; Tai, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 859-860. (b) Rebek, J., Jr.; Tai, D. F.; Shue, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1813-1819.

12. (a) Kurihara, T.; Terada, T.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 442-443.
(b) Kurihara, T.; Terada, T.; Harusawa, S.; Yoneda, R. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4793-4802.
13. Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117-3120.
14. (a) Hendrickson, J. B.; Wang, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3-5. (b) Bekkam, M.; Mo, H.; Nichols, D. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 296-298.
15. (a) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gacs-Baitz, E.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993-6000. (b) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Dornyei, G.; Szentirmay, É.; Szántay, C. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1344-1356.
16. (a) Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7826-7834. (b) Liu, Q.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4810-4813.
17. (a) Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5239-5242. (b) Inuki, S.; Iwata, A.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2072-2083.
18. Kurokawa, T.; Isomura, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2009**, 775-778.
19. Inoue, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2009**, *79*, 373-378.
20. Umezaki, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4230-4233.
21. Haefliger, W. E. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1942-1951.
22. Quirin, C.; Kazmaier, U. *Synthesis* **2009**, 1725-1731.
23. Leanna, M. R.; Martinelli, M. J.; Varie, D. L.; Kress, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3935-3938.
24. Bertolini, F.; Woodward, S.; Crotti, S.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4515-4518.
25. Krause, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1315-1320.
26. Yoshida, Y.; Shimonishi, K.; Sakakura, Y.; Okada, S.; Aso, N.; Tanabe, Y. *Synthesis* **1999**, 1633-1636.
27. Toma, T. Ph.D. Dissertation, University of Tokyo, **2012**.
28. Palais, L.; Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2006**, 1039-1042.
29. Chemla, F.; Ferreira, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8244-8250.
30. Schmidt, H. M.; Arens, J. F. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1967**, *86*, 1138-1142.
31. Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5011-5014.

32. Baran, P. S.; Guerrero, C. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5628-5629.
33. Cainelli, G.; Panunzio, M.; Contento, M.; Giacomini, D.; Mezzina, E.; Giovagnoli, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3809-3826.
34. (a) Bandyopadhyay, A.; Pahari, A. K.; Chattopadhyay, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6036-6039. (b) Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4478-4481.
35. Dondoni, A.; Perrone, D.; Turturici, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5557-5564.
36. Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231-234.
37. Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307-5309.
38. Chakraborty, T. K.; Ghosh, A. *Synlett* **2002**, 2039-2040.
39. Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
40. Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750-5752.
41. (a) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883-7884. (b) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894-902.
42. (a) Honzl, J.; Rudinger, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 2333-2344. (b) Umezaki, S. Ph.D. Dissertation, University of Tokyo, **2012**.
43. Yamada, S.; Morita, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184-8185.
44. (a) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867. (b) Betzer, J-F.; Delaloge, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768-7780. (c) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1087-1089. (d) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3868-3874.
45. Synthetic applications of regioselective hydrostannylation of propargyl alcohols, see: Kulagowski, J. J.; Curtis, N. R.; Swain, C. J.; Williams, B. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 667-670.
46. (a) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611-8615. (b) Konishi, H.; Manabe, K. *Synlett* **2014**, 1971-1986. (c) 小西英之, 眞鍋敬, 有機合成化学協会誌, 有機合成化学協会, **2015**, *73*, 911-922.
47. (a) Balas, L.; Jousseume, B.; Shin, H.; Verlhac, J-B.; Wallian, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 366-368. (b) Jousseume, B.; Kwon, H.; Verlhac, J-B.; Denat, F.; Dubac, J. *Synlett* **1993**, 117-118.

48. Bach, N. J.; Kornfeld, E. C.; Dorman, D. E. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1105-1107.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました 名古屋大学大学院創薬科学研究科 福山 透 特任教授に深甚なる謝意を申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました 東京大学大学院薬学系研究科 金井 求 教授に深甚なる謝意を申し上げます。

副査として有益なる御助言、御討論を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 井上 将行 教授、内山 真伸 教授、占部 大介 講師、東京大学 分子細胞生物学研究所 石川 稔 准教授に深謝致します。

本研究を遂行するにあたり、多くの懇切な御討論、御指導、本論文の詳細な査読を行って頂きました名古屋大学大学院創薬科学研究科 横島 聡 准教授に心より感謝申し上げます。

本研究の礎を築くとともに、多くの有益な御助言を頂きました黒川 利樹 博士、磯村 峰孝 博士、井上 暢 博士に深く感謝致します。

本研究の礎を築くとともに、研究室配属当初より多大な御指導、御鞭撻を賜りました 宇部興産株式会社 梅崎 智 博士に深く感謝致します。

本研究において、活発に討論して頂き、また様々な面で力となって頂いた名古屋大学大学院創薬科学研究科天然物科学分野の皆様、ならびに東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の皆様に深く感謝致します。

長年にわたる学生生活において、お世話になりました友人、先輩、後輩ならびに関係者の皆様に深く感謝致します。

最後になりましたが、筆者を常に温かく見守ってくださった、両親、姉に心から感謝致します。

平成 28 年 3 月
菅野 廉太郎

