

博士論文

スピロインドリノン部位を有する
ゲルセミウム属アルカロイドの合成研究

原田 堯明

博士論文

スピロインドリノン部位を有する
ゲルセミウム属アルカロイドの合成研究



東京大学大学院薬学系研究科
薬科学専攻 有機反応化学教室

原田 堯明

Abbreviations

Ac	acetyl	Me	methyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)	min	minute(s)
aq.	aqueous	MOM	methoxymethyl
Ar	aryl	Ms	mesyl, methanesulfonyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl	MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)-phenylacetic acid
Bn	benzyl	MW	microwave
Bu	butyl	<i>n</i>	normal
Bz	benzoyl	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Cbz	benzyloxycarbonyl	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
d	day(s)	NMR	nuclear magnetic resonance
dba	dibenzylideneacetone	<i>o</i>	ortho
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	<i>p</i>	para
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	Ph	phenyl
DCE	1,2-dichloroethane	Piv	pivaloyl
decomp	decomposition	PMP	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide	Pr	propyl
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine	quant	quantitative yield
DME	1,2-dimethoxyethane	R	alkyl
DMEAD	bis(2-methoxyethyl)azodicarboxylate	rt	room temperature
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	rxn	reaction
DMSO	dimethyl sulfoxide	SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
dr	diastereomeric ratio	<i>t</i>	tertiary
ee	enantiomeric excess	TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
eq	equivalent	TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
<i>ent</i>	enantiomer	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Et	ethyl	temp.	temperature
h	hour(s)	TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidiniloxy
HRMS	high resolution mass spectroscopy		free radical
HPLC	high-performance liquid chromatography	THP	2-tetrahydropyranyl
<i>i</i>	iso	Tf	trifluoromethanesulfonyl
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid	TFA	trifluoroacetic acid
IR	infrared	TFAA	trifluoroacetic anhydride
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide	THF	tetrahydrofuran
LDA	lithium diisopropylamide	TIPS	triisopropylsilyl
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide	TLC	thin layer chromatography
<i>m</i>	meta	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
<i>m</i> CPBA	3-chloroperbenzoic acid	TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
MAD	methylaluminum bis(2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-methylphenoxide)	TMS	trimethylsilyl
		Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
		Ts	tosyl, <i>p</i> -toluenesulfonyl

目次

Abbreviations

第1章 序論

1-1	ゲルセミウム属アルカロイドについて	2
1-2	生理活性	3
1-3	生合成経路	4
1-4	過去のスピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドの合成研究	6
1-5	所属研究室における合成研究	17

第2章 本論

2-1	研究目的	20
2-2	逆合成解析	21
2-3	修士課程における成果	21
2-4	ゲルセミン型化合物の合成計画	24
2-5	C6-C20結合の形成	25
2-6	C15-C20結合の形成	32
2-7	ゲルセミン型化合物の合成に向けて残る課題	36
2-8	C14位における脱酸素化	37
2-9	C20位第四級炭素構築の検討	41
2-10	C5-N結合の形成の検討	44
2-11	今後の計画	46
2-12	総括	48

Experimental Section	50
----------------------	----

Spectral data	68
---------------	----

References	86
------------	----

第一章

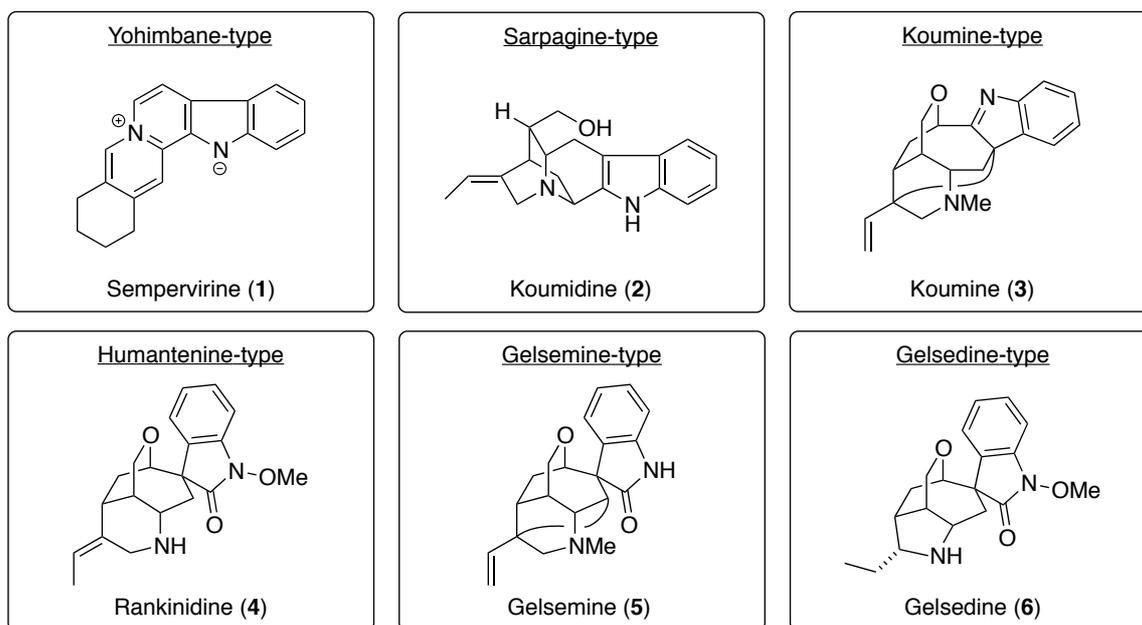
序論

1-1. ゲルセミウム属アルカロイドについて

マチン科 (Loganiaceae) ゲルセミウム属植物には、中国南部から東南アジアに分布している *Gelsemium elegans* Benth.、アメリカ合衆国南東部からグアテマラ北部に分布している *Gelsemium sempervirens* Ait. と *Gelsemium rankinii* Small の三種が知られている¹。本属植物は有毒植物であり、特に *G. elegans* は猛毒を持つことで有名である。中毒の主な症状は呼吸麻痺であり、軽度であれば呼吸困難、重度の場合は呼吸停止で死に至ると報告されており^{1c}、実際に自殺や他殺に用いられた例も多く報告されている^{2,3}。本属植物は薬として用いられていた歴史もあり、その生理活性成分の解明は多くの科学者の興味を惹きつけ、これまでに七十を超える化合物が単離されてきた^{4,5}。

ゲルセミウム属植物に含有されるインドールアルカロイドの特徴として、通常のモノテルペノイドインドールアルカロイドより高度に酸化され、複雑に縮環した構造を有するものが多いことが挙げられる。それらは構造上の特徴から大きくヨヒンバン型、サルパギン型、コウミン型、フマンテニン型、ゲルセミン型、ゲルセジン型の六つのグループに分類されている⁴ (Figure 1)。

Figure 1. Six Types of Gelsemium Alkaloids



1-2. 生理活性

先述の通り、本属植物は古くから薬として用いられてきた。

中国において胡蔓藤や鉤吻として知られている *G. elegans* は中国最古の薬物書である神農本草経にも「鉤吻」の名でその記載がある⁶。鎮痛薬や抗けいれん薬として用いられており、皮膚潰瘍治療薬やリウマチ治療に利用される。わが国でも奈良時代に中国から渡来したと考えられる「冶葛（やかつ）」（*G. elegans* の根部）を薬として利用していたことが相見らの研究により明らかとなっている⁷。臨床的な報告だけでなく、生理活性に関する研究も行われており⁸、その鎮痛作用は科学的に証明されている⁹。さらに、がん細胞に対する細胞毒性についての研究も行われており、*G. elegans* の葉の抽出液がヒト卵巣ガン細胞 CaOV-3 に対する細胞毒性を有することなどが報告されている¹⁰。抽出液についてのみならず化合物レベルの活性評価も行われている。*G. elegans* から単離されたいくつかのゲルセジン型化合物に関して、ラット肝ガン細胞 H4-II-E-C3、ヒト扁平上皮ガン細胞 A431、ヒト胃ガン細胞 AZ521、ヒト乳ガン細胞 MCF7、ヒト子宮頸ガン細胞 Hela の 5 種の腫瘍細胞に対する細胞毒性についての活性評価が行われており、中にはシスプラチンを上回る活性を示すものもあることが報告されている^{11,12}。

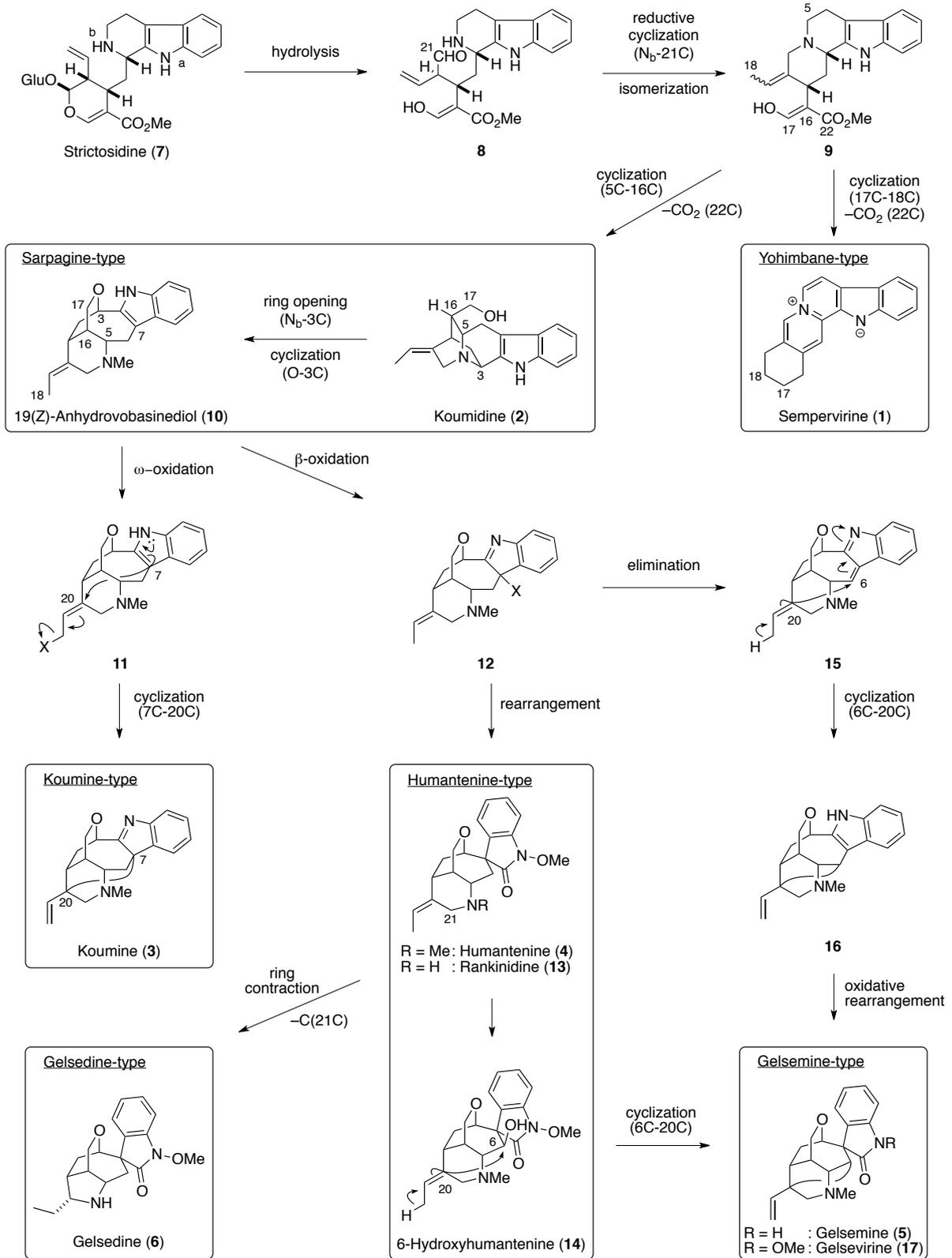
また、ジャスミンに類似した芳香を有する花をつけ、カロライナジャスミンやイエロージャスミンの名で広く知られている *G. sempervirens* も *G. elegans* と同様に鎮痛作用や抗けいれん作用を示し¹⁶、しばしば顔面神経痛の治療に用いられ、肋間神経痛や座骨神経痛にも外用される。また、ぜんそく、百日咳や偏頭痛の治療薬としての用例がある。19 世紀の半ばからアメリカを中心として日常的に使用されるようになり、米国薬局方（1863-1926）や英国医薬品集にも収載されていた歴史を持つ。

以上の通り、ゲルセミウム属アルカロイドが実際に医薬品として用いられてきた歴史や、その鎮痛作用、抗炎症作用や抗腫瘍作用が科学的に認められている点は本化合物群の新規医薬品のリード化合物としての高い可能性を感じさせる。

1-3. 生合成経路

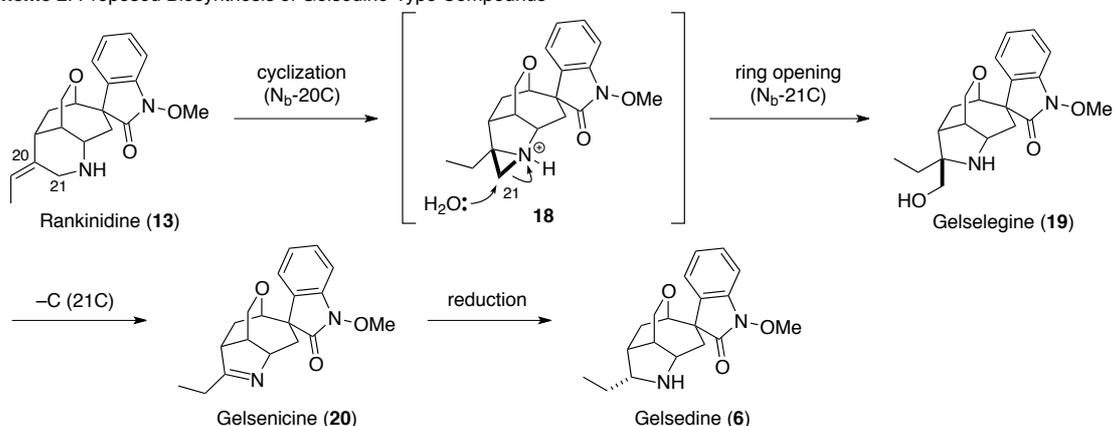
ゲルセミウム属アルカロイドの生合成は以下のように推定されている¹³⁻¹⁵ (Scheme 1)。

Scheme 1. Proposed Biosynthesis



トリプタミンとセコログニンの縮合によって得られるストリクトシジン **7** から、グルコースが加水分解されてアルデヒド **8** となり、二重結合の異性化および N_b (インドール窒素原子を N_a とし、もう一方の窒素原子を N_b とする。) と 21 位アルデヒドの環化が進行した後に還元によってピペリジン環を構築し、**9** のような中間体に至ると考えられている。**9** より C17 位と C18 位の間で結合が生成し、脱炭酸による 22 位炭素の解離が起これば、19-(Z)-アンヒドロボバシンジオール (**10**) が生成する。19-(Z)-アンヒドロボバシンジオール (**10**) において ω 酸化 (C18 位の酸化) が進行した後に環化反応が進行することでコウミン型のコウミン (**3**) が生成する。一方で 19-(Z)-アンヒドロボバシンジオール (**10**) の β 酸化 (C7 位の酸化)、転位を経てインドリノン部位が構築されるとフマンテニン型の骨格が形成される。また、**10** において β 酸化が進行した後に、C6-C7 位間に二重結合が生成して **15** となった後、C6 位に対して C19-C20 位の二重結合からの環化および酸化的転位によりインドリノンの構築が進行するとゲルセミン型の骨格が形成されると考えられる。また、ゲルセミン型の骨格を形成する経路にはフマンテニン型の 6-ヒドロキシフマンテニン (**14**) から C6 位と C20 位での閉環が起こればというものも考えられている¹⁶。ゲルセジン型の骨格についてはフマンテニン型の 21 位炭素原子が欠損する形で環縮小が進行することにより形成されると考えられている。こちらの 21 位炭素原子が欠損する経路については、21 位炭素原子が保持されたままでピペリジン環が縮小した構造をもつアルカロイド、ゲルセレギン (**19**) が単離された¹⁷ ことより、以下のように考察されている (Scheme 2)。フマンテニン型のランキニジン (**13**) において、N_b から C20 位への求核攻撃が起こればアジリジニウムイオン **18** が生成し、C21 位へ水が求核攻撃することによりゲルセレギン (**19**) が生成する。さらに 21 位炭素の酸化的開裂を経てゲルセニシン (**20**) となり、続く還元によりゲルセジン (**6**) となると考えられている。

Scheme 2. Proposed Biosynthesis of Gelsedine-Type Compounds



1-4. 過去のスピロインドリノン部位を有する ゲルセミウム属アルカロイドの合成研究

1-4-1. ゲルセジン型化合物の合成研究

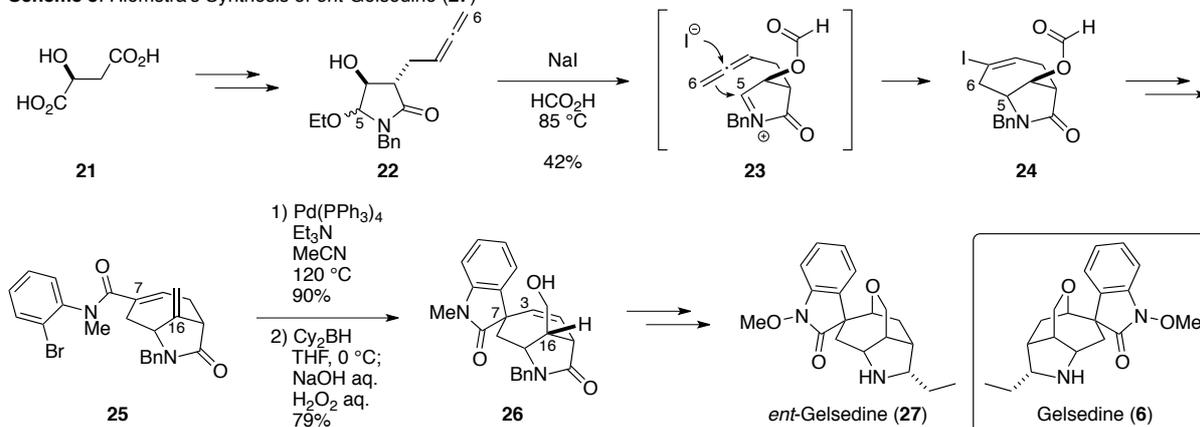
現在までに、ゲルセジン型化合物の合成例は少なく、全合成例は Hiemstra らによる *ent*-ゲルセジンの合成¹⁸ および Carreira によるゲルセモキソニンのラセミ体における合成¹⁹のみである。また、半合成の例としては高山らによるフマンテニン型化合物からゲルセジン型化合物への変換が報告されている^{15,20,21}。

1-4-1-1. Hiemstra らによる *ent*-ゲルセジン (27) の合成 (光学活性体、2000)

2000年にゲルセジン型化合物の初の合成が Hiemstra らによって達成された¹⁸(Scheme 3)。初めにピロリジン環を構築し、それを誘導化することで *ent*-ゲルセジン (27) の合成を行っている。

(*S*)-リンゴ酸 (21) を原料として五段階の変換の後に得られるアレン 22 はヨウ化ナトリウム存在下、ギ酸中での加熱処理により、23 のような中間体を経て環化が進行し、中程度の収率で C5-C6 結合が形成された二環性化合物 24 に変換されている。その後、Heck 反応を用いることで C7 位第四級炭素の立体選択的な構築が行われ、ヒドロホウ素化によって C16 位の立体化学の制御が行われることでスピロインドリノン 26 が合成されている。最後に C3-O 結合の形成が行われることでテトラヒドロピラン環が構築され、合成が完了している。

Scheme 3. Hiemstra's Synthesis of *ent*-Gelsedine (27)

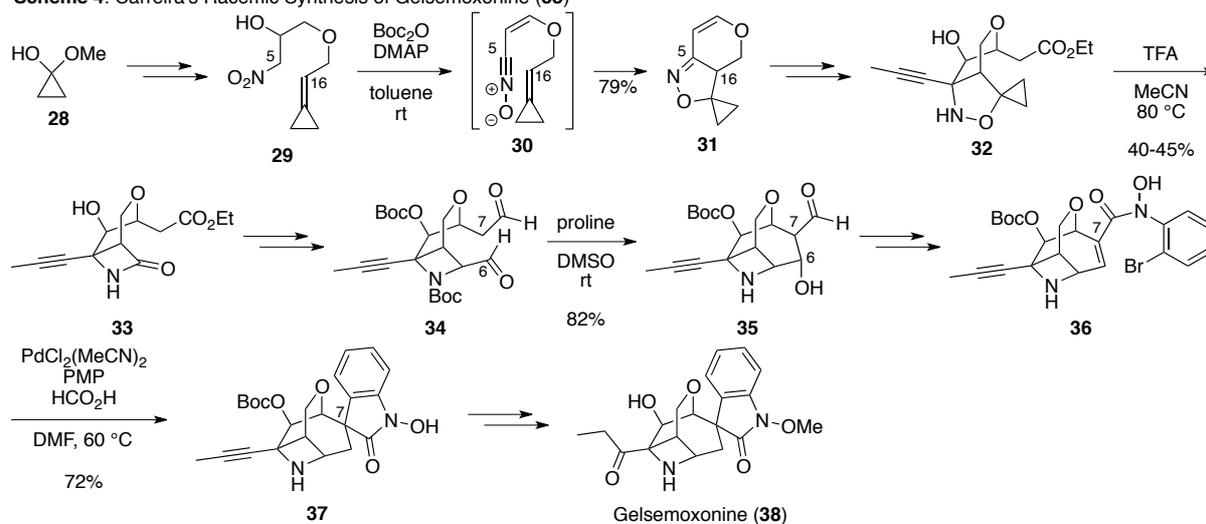


1-4-1-2. Carreira らによるゲルセモキソニン (38) の合成 (ラセミ体, 2013)

2013 年に Carreira らによってラセミ体におけるゲルセモキソニン (38) の全合成が報告された¹⁹ (Scheme 4)。合成の序盤にアゼチジン環を構築する興味深い合成経路である。

出発原料であるシクロプロパノンヘミアセタール 28 はアルコール 29 へ変換されている。続く反応において、29 より生じたニトリルオキシド 30 において分子内 1,3-双極子付加環化反応が進行し、C5-C16 結合が形成されたジヒドロピラン 31 が合成されている。その後、31 は立体選択的な酸素官能基の導入やアルキンユニットの導入が行われ、アルコール 32 へ変換されている。イソキサゾリジン 32 は酸性条件下で環縮小が進行し、β-ラクタム 33 へ変換されている²²。続いて、33 より導かれたジアルデヒド 34 はアルドール反応の条件下、閉環反応が進行することによって C6-C7 結合の形成が進行し、三環性化合物 35 に導かれている。次に、アニリンとの縮合によって合成されたブロモアニリド 36 は還元的ヘック反応の条件下において立体選択的な C7 位スピロ第四級炭素の構築が進行し、スピロインドリノン 37 に変換されることで炭素骨格の形成が完了している。最後に、アルキン部位の変換等が行われることで全合成が達成されている。

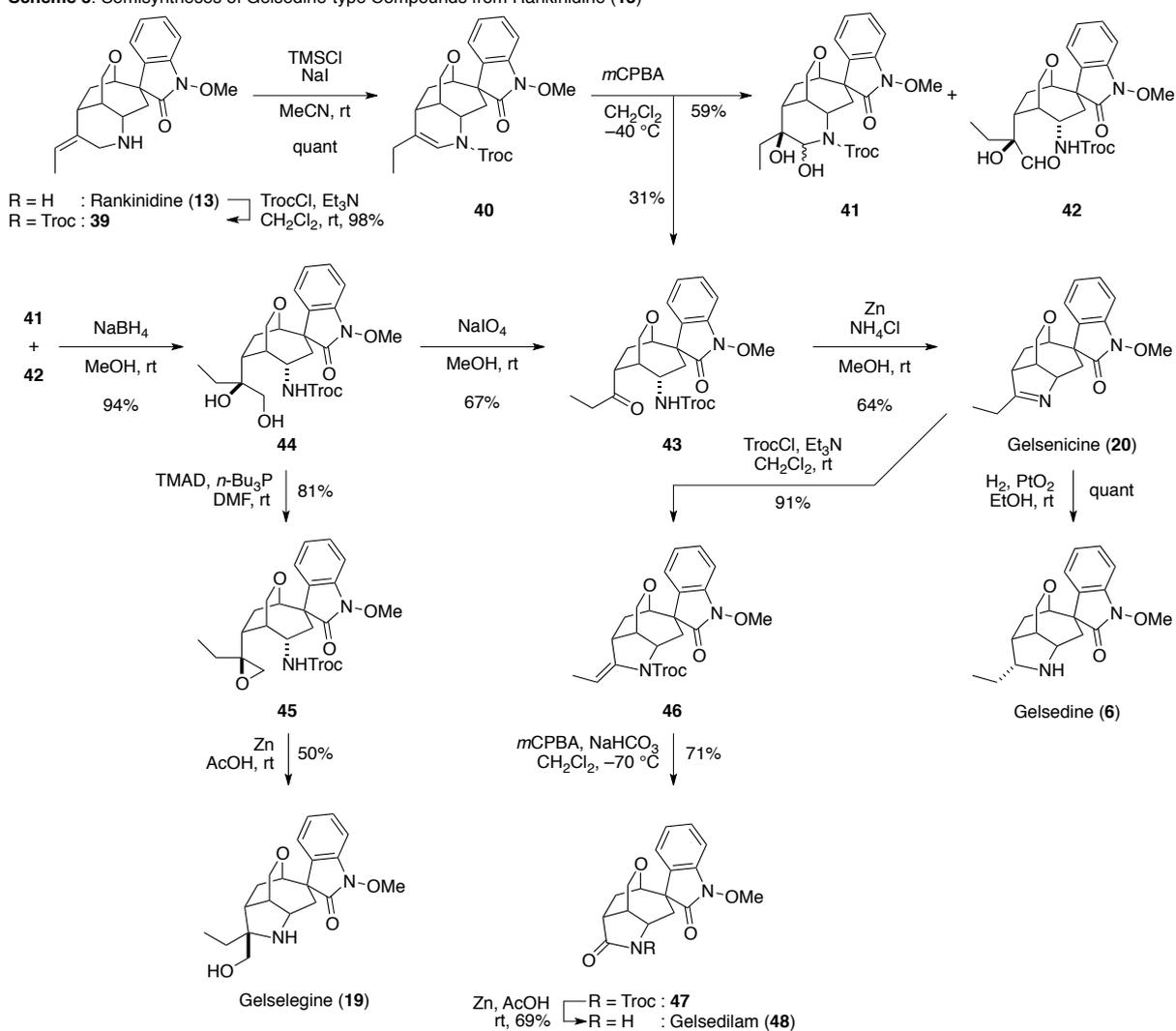
Scheme 4. Carreira's Racemic Synthesis of Gelsemoxonine (38)



1-4-1-3. 高山らによるフマンテニン型化合物からゲルセジン型化合物への変換

高山らによってランキニジン (13) から広くゲルセジン型化合物への変換が報告されている^{15,20,21} (Scheme 5)。ランキニジン (13) からゲルセニシン (20) への変換は C20-C21 結合の酸化的な開裂によって行われており、ここからゲルセジン (6) への変換にはアダムス触媒を用いた水素添加反応が用いられている。また、ゲルセレギン (19) への変換はエポキシドに対する一級アミンからの環化を用いることで達成されている。ゲルセニシン (20) からゲルセジラム (48) への変換も酸化的開裂が用いられている。この報告を見る限り、中心骨格を構築した後に合成終盤において種々の反応により官能基変換が可能であることがうかがえる。

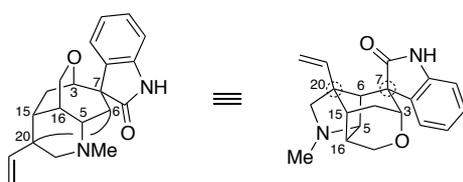
Scheme 5. Semisyntheses of Gelsedine-type Compounds from Rankinidine (13)



1-4-2. ゲルセミン型化合物の合成研究

ゲルセミン型化合物であるゲルセミン (5) の構造式を以下に示した (Figure 2)。共通骨格に着目した場合、左の構造式で表される。また、右のような構造式にて表すことも可能である。ゲルセミン (5) は C7, C20 の二つの第四級炭素を含む C3, C7, C6, C5, C16, C15, C20 の七つの連続する不斉点を有していることと、スピロインドリノン部位を有する複雑に縮環した四環性骨格が構造的な特徴として挙げられる。その興味深い構造は多くの合成化学者の興味を惹きつけ、現在までにラセミ体の合成および光学活性体の合成を合わせて所属研究室を含む七つのグループがその全合成を報告している²³。以下、各合成経路について結合形成を中心に説明する。

Figure 2. Structure of Gelsemine (5)

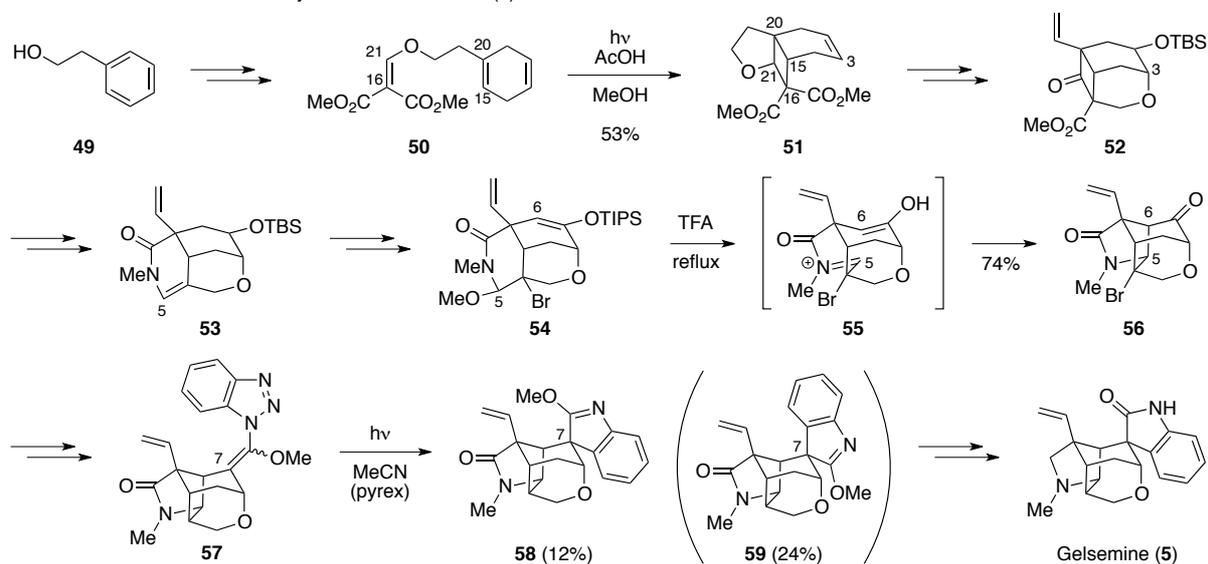


1-4-2-1. Johnson らによる合成 (ラセミ体, 1994)

Johnson らによって、1994年にラセミ体における全合成が報告された^{23a,b}。ゲルセミンの有するシクロヘキサン環をベンゼン環より導き、それを基軸として四環性骨格を構築する合成経路である。

出発原料である2-フェニルエタノール(49)は二段階の変換により四環性骨格に必要な炭素原子を全て有するトリエン50に変換されている。続いて、トリエン50は光を用いた分子内[2+2]環化付加反応によって三環性化合物51に変換されている。この段階にてC20-C21およびC15-C16結合形成が行われ、C20位第四級炭素の構築が達成されている。その後、51はビニル部位の構築の後に、オレフィン部位の活用によって二つのエステルを区別した変換が行われ、C3-O結合が形成されたテトラヒドロフラン52に導かれている。そして、52はメチルアミンによるシクロブタノンの開環などの変換を経て、N-C5結合が形成された三環性化合物53に変換されている。さらに数段階の変換によって合成された54は酸性条件下、分子内Mannich反応が進行することでC5-C6結合の形成が進行し、ゲルセミン(5)に特徴的な四環性骨格を有する56に変換されている。次に、ブロモ基の除去およびベンゾトリアゾールとの縮合によって合成された57が光反応の条件においてC7位スピロ第四級炭素を有する58へ変換されている。この際、58とその立体異性体59の生成比は1:2となっており、望みでない立体化学を有する59が望みの58より多く得られる結果となっている。最後に、イミド酸エステルの加水分解に引き続くラクタムの還元によりゲルセミン(5)の合成に成功している。

Scheme 6. Johnson's Racemic Synthesis of Gelsemine (5)

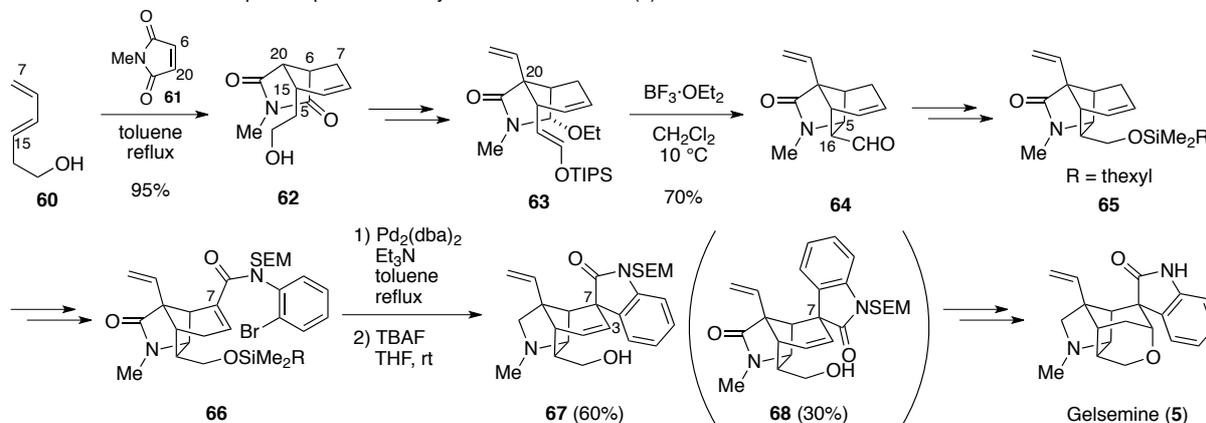


1-4-2-2. Hiemstra と Speckamp らによる合成 (ラセミ体、1994、光学活性体 (形式)、1999)

Hiemstra と Speckamp らによって、Johnson と同時期にラセミ体における全合成が報告された (Scheme 7) ^{23c,d}。また、後の 1999 年に中間体 **65** の不斉合成が報告されている (Scheme 8) ^{23e}。Diels-Alder 反応によってゲルセミン (**5**) の中心となる四環性骨格のうちシクロヘキサン環とピロリジン環からなる二環性骨格を構築し、順次変換を行うことで全合成を達成している。

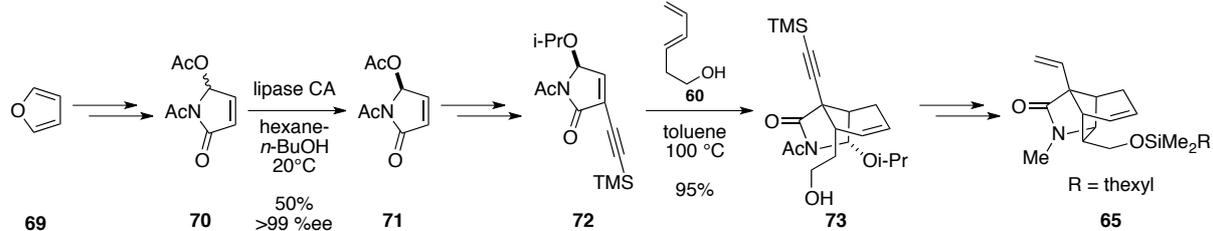
3,5-ヘキサジエノール (**60**) は *N*-メチルマレイミド (**61**) との Diels-Alder 反応によって、C6-C7 および C15-C20 結合形成が行われた二環性化合物 **62** に変換されている。その後、選択的な C5 位カルボニルの還元が続いて C20 位のアルキル化などの変換が行われることで C20 位第四級炭素が構築され、**63** に変換されている。**63** はルイス酸を作用させることでアシルイミニウムイオンとなった際に、分子内 Mannich 反応が進行することで C5-C16 の結合形成が進行し、アルデヒド **64** に導かれている。さらに、**64** はアルデヒド部位の変換によって **65** に変換された後、カップリングによってプロモアニリド **66** に変換されている。**66** は Heck 反応の条件にて C7 位スピロ第四級炭素の構築が進行し、シリル基の除去によってインドリノン **67** に変換されている。この際、Heck 反応における目的物 **67** と立体異性体 **68** の生成比は 2:1 にとどまっている。最後に、C3-O 結合形成によるテトラヒドロピラン環の構築、ラクタムの還元等の変換が行われ、ゲルセミン (**5**) の合成が達成されている。

Scheme 7. Hiemstra and Speckamp's Racemic Synthesis of Gelsemine (**5**)



1999年に報告された中間体 **65** の不斉合成の合成戦略はラセミ体のものと同じである。出発原料であるフラン (**69**) より合成されたラセミ体のピロリノン **70** を用いた酵素反応によって、光学的に純粋な *S* 体のピロリノン **71** が合成されている。カップリングによって合成されたエンイン **72** は 3,5-ヘキサジエノール (**60**) との面選択的な Diels-Alder 反応によって光学活性な二環性化合物 **73** に変換されている。**73** は分子内 Mannich 反応を活用することでラセミ体合成における中間体である三環性化合物 **65** へ変換されている。

Scheme 8. Hiemstra and Speckamp's Asymmetric Approach to Gelsemine (5)

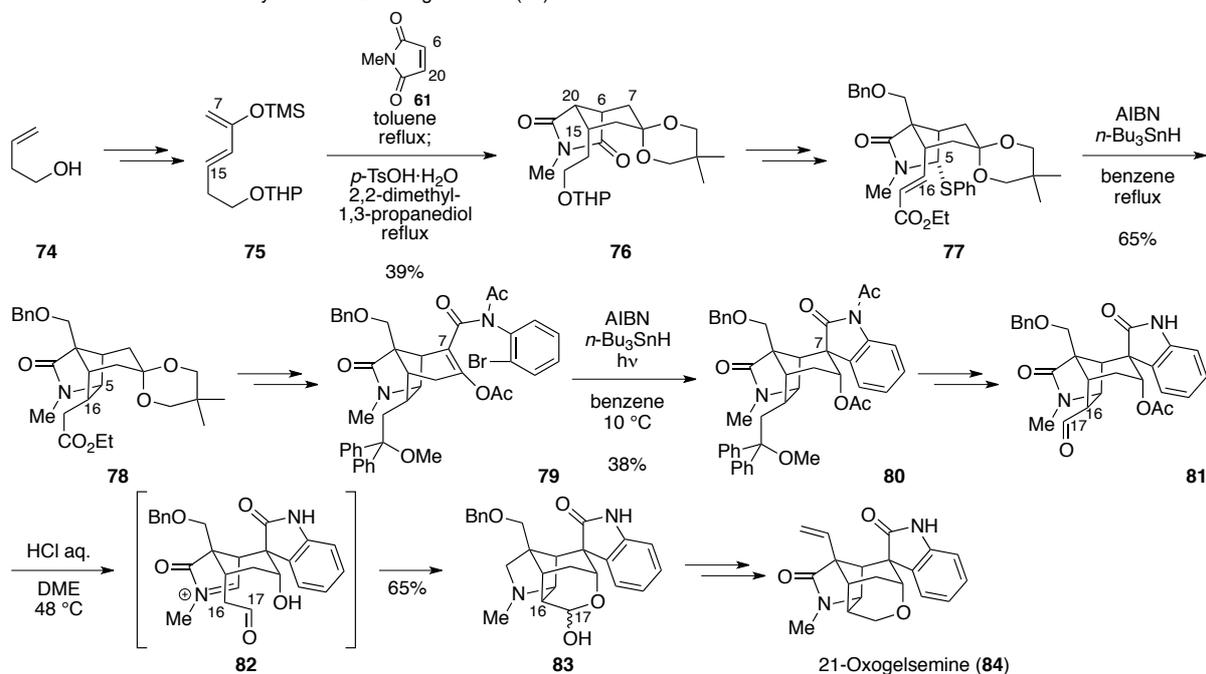


1-4-2-3. Hart による合成 (ラセミ体 (形式)、1994)

Hart とも Johnson、Speckamp らの半年後にラセミ体における形式全合成を報告している^{23f,g}。Speckamp らと環形成の順序は同じであり、初めにシクロヘキサン環とピロリジン環の縮環した二環性化合物を合成した後に、順次環構築を行うことで全合成を達成している。

出発原料である 3-ブテノール (74) より合成されたジエン 75 は *N*-メチルマレイミド (61) との Diels-Alder 反応によって C6-C7 および C15-C20 結合の形成が進行した後に、ケタール化が行われ、二環性化合物 76 に変換されている。その後、76 より合成された 77 はラジカル反応の条件下、C5-C16 結合の形成が進行することで三環性化合物 78 に変換されている。さらに、シクロヘキサン環上における変換によってブロモアニリド 79 へ導かれている。79 は本合成二度目のラジカル反応条件の下で C7 位スピロ第四級炭素の構築が進行し、インドリノン 80 に変換されている。このラジカル反応において、目的物 80 と C7 位の立体化学が異なる生成物の生成比は 3.5:1 にとどまっている。続く変換によって合成されたアルデヒド 81 は酸性条件下において、逆 Mannich 反応および Mannich 反応が進行した後にラクトール形成が進行することで、C16 位の立体化学の制御および C17-O 結合形成が行われ、テトラヒドロピラン環の構築された四環性化合物 83 に変換されている。最後に、ビニル部位の構築等の変換によって Johnson や Speckamp らの合成中間体である 21-オキソゲルセミン (84) に導かれ、形式全合成が達成されている。

Scheme 9. Hart's Racemic Synthesis of 21-Oxogelsemine (84)

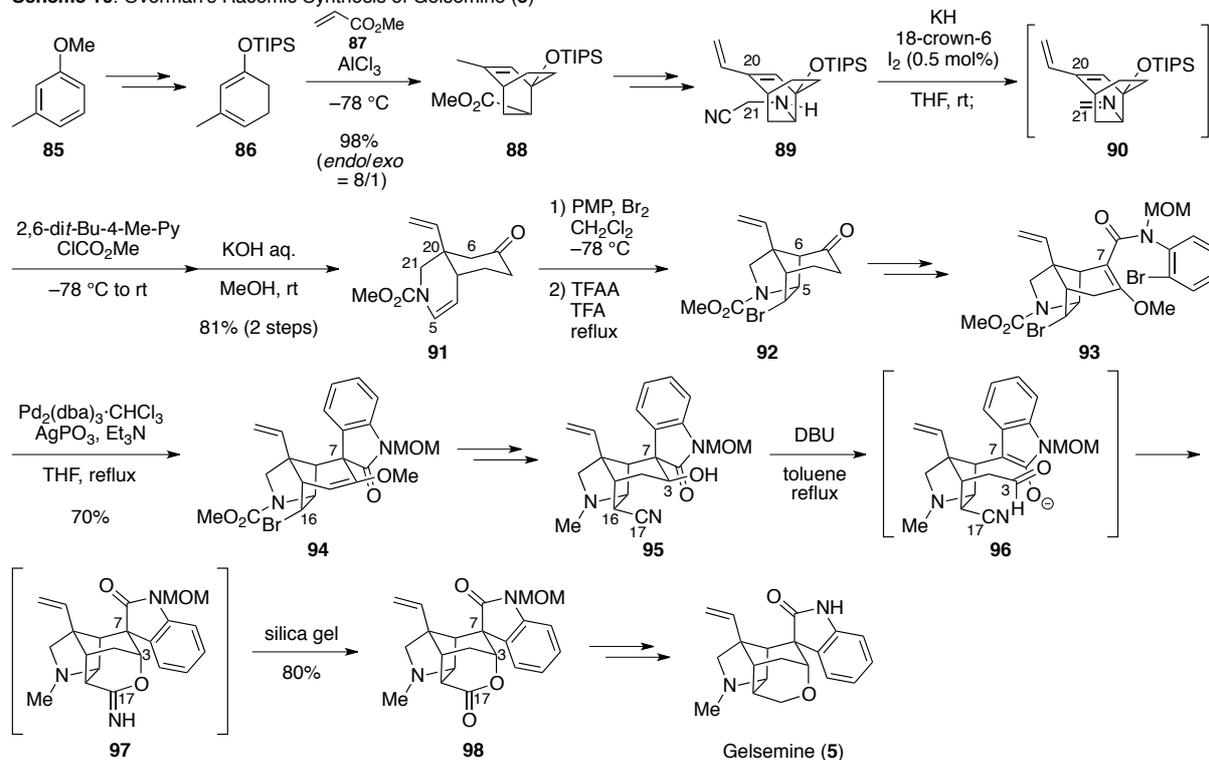


1-4-2-4. Overman らによる合成 (ラセミ体, 1999)

Overman らによって 1999 年にラセミ体における合成が報告された^{23k-m}。アザ Cope 転位反応に続く Mannich 反応によって三環性骨格を構築し、合成終盤に C7 位の立体化学の制御とテトラヒドロピラン環の構築を一挙に行うことで全合成を達成している。

m-メチルアニソール (88) より合成されたジエン 89 はルイス酸存在下アクリル酸メチル (87) との Diels-Alder 反応によって二環性化合物 88 に変換されている。その後、88 はビニル部位の構築および Curtius 転位反応を用いた窒素官能基の導入が行われることでアミノニトリル 89 に変換されている。アミノニトリル 89 は塩基性条件下にてイミン 90 に変換され、アザ Cope 転位反応が進行することで C20-C21 結合の形成、C20 位第四級炭素の構築が行われる。さらに、メチルカルバモイル化とシリルエノールエーテルの分解が行われることでケトン 91 に変換されている。その後、91 は Mannich 反応によって C5-C6 結合が形成された三環性化合物 92 に変換されている。次に、92 はカップリング反応によりブロモアニリド 93 に変換され、Heck 反応によってインドリノン 94 に導かれている。この際、主生成物として得られた 94 の C7 位スピロ第四級炭素は目的のものと異なる立体化学となっていたため、さらなる変換によって C16 位に炭素鎖の伸長が行われ、95 に変換されている。95 は塩基性条件において逆アルドール反応とアルドール反応が進行した後に環化が進行することで環状イミド酸エステル 97 に変換され、酸性条件の後処理によってラクトン 98 に変換されている。この段階において C7 位スピロ第四級炭素の立体化学および C3 位の立体化学の制御が行われ、C17-O 結合が形成されている。最後に、ラクトンの還元等によって全合成が達成されている。

Scheme 10. Overman's Racemic Synthesis of Gelsemine (5)

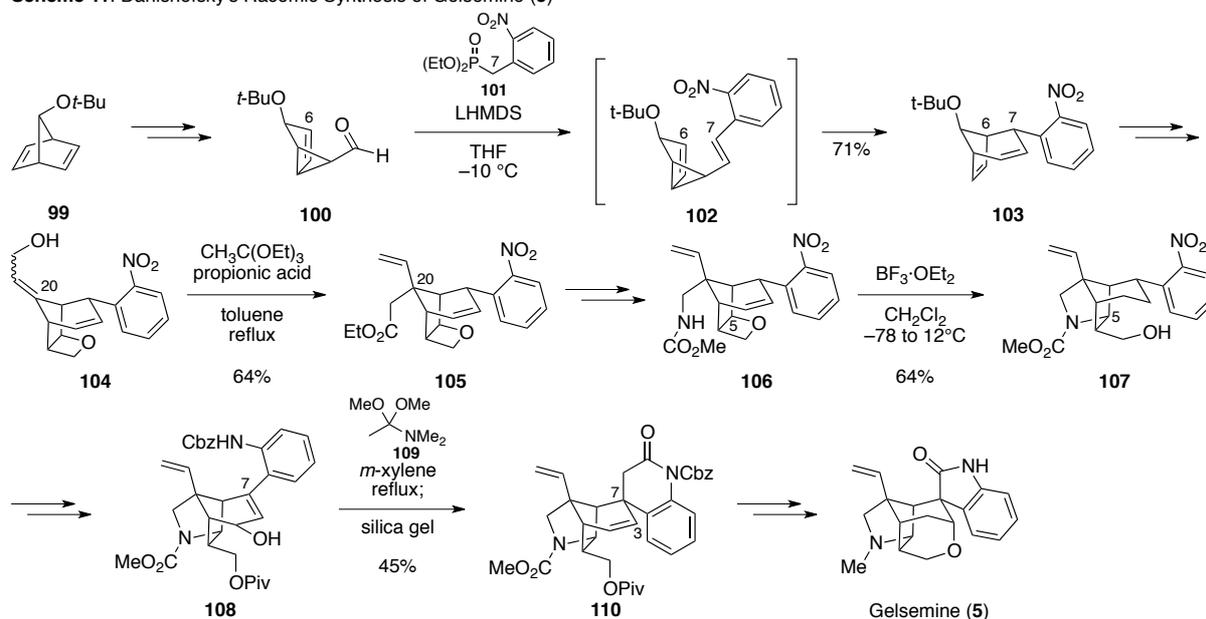


1-4-2-5. Danishefsky らによる合成 (ラセミ体, 2002)

Danishefsky らによって 2002 年にラセミ体における合成が報告された^{23n,0}。1996 年に報告された所属研究室の合成と同じくジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位反応によってゲルセミン (5) のシクロヘキサン環とシクロペンタン環に相当する二環性骨格を構築し、その後に順次環構築を行い、全合成を達成している。

出発原料である 7-tert-ブトキシノルボルナジエン (99) は、Meinwald 転位反応を活用することでアルデヒド 100 に変換されている。アルデヒド 100 はホスホン酸エステル 101 を塩基性条件下作用させることで生成したジビニルシクロプロパン 102 において転位反応が進行することで、C6-C7 結合が形成されたシクロヘプタジエン 103 に変換されている。さらにオキセタンの構築などが行われ、三環性化合物 104 に変換されている。104 は Johnson-Claisen 転位反応の条件に付すことで立体選択的な反応が進行し、C20 位第四級炭素を有するエステル 105 に変換されている。105 は Curtius 転位反応によって窒素官能基の導入が行われて 106 に変換された後に、ルイス酸の作用によってオキセタンの開環を伴う C5-N 結合形成が進行し、ピロリジン環を有するアルコール 107 に変換されている。その後、107 はシクロヘキサン環上における変換によってアリルアルコール 108 に変換される。108 は Eschenmoser-Claisen 転位反応の条件において C7 位第四級炭素の立体選択的な構築が進行し、酸性処理によってジヒドロキノロン 110 へ導かれている。ジヒドロキノロンのインドリンへの環縮小、C3-O 結合形成によるテトラヒドロピラン環の構築等によってゲルセミン (5) の全合成が達成されている。

Scheme 11. Danishefsky's Racemic Synthesis of Gelsemine (5)

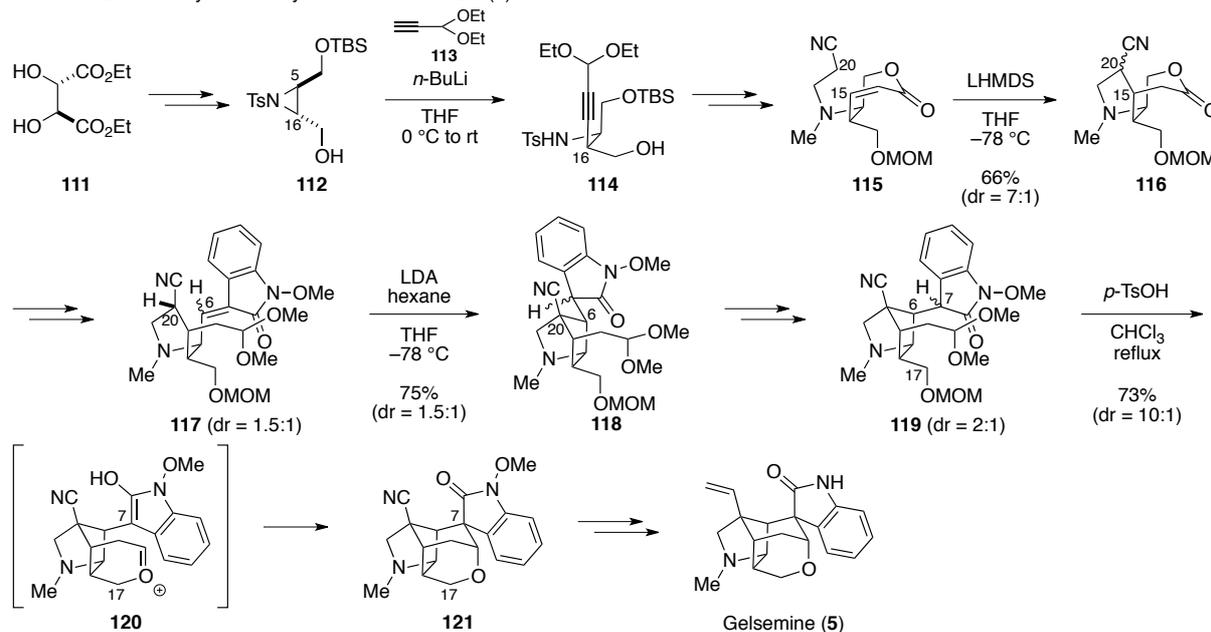


1-4-2-6. Qin による合成 (光学活性体、2012)

Qin らによって 2012 年に光学活性体の全合成が報告された^{23p}。この合成は Overman らと同様に合成の終盤において C7 位立体化学の制御とテトラヒドロピラン環の構築を行っている。

出発原料である *D*-酒石酸ジエチル (111) は C5 位において望む立体化学を有する光学的に純粋なアジリジン 112 に変換されている。113 より調製したリチウムアセチリドの付加によって C16 位の不斉点の構築が行われ、アミド 114 に変換されている。114 より数段階の変換を経て合成されたラクトン 115 は強塩基の作用によって C15-C20 結合の形成が進行し、二環性化合物 116 に変換されている。続いて、116 は *N*-メトキシインドリノンとの縮合によって 117 に変換され、強塩基性条件にて C6-C20 結合の形成が進行することでピロリジン 118 に変換されている。次に、118 に対する酸化還元反応によって導かれた、C6 位において望む立体化学を有する 119 は酸性条件下、C7 位の立体化学の制御および C17-O 結合の形成によるテトラヒドロピラン環の構築が一挙に進行し、スピロインドリノン部位を有する四環性化合物 121 に導かれている。最後に、ビニル部位の構築等が行われることでゲルセミン (5) の不斉全合成が達成されている。

Scheme 12. Qin's Asymmetric Synthesis of Gelsemine (5)

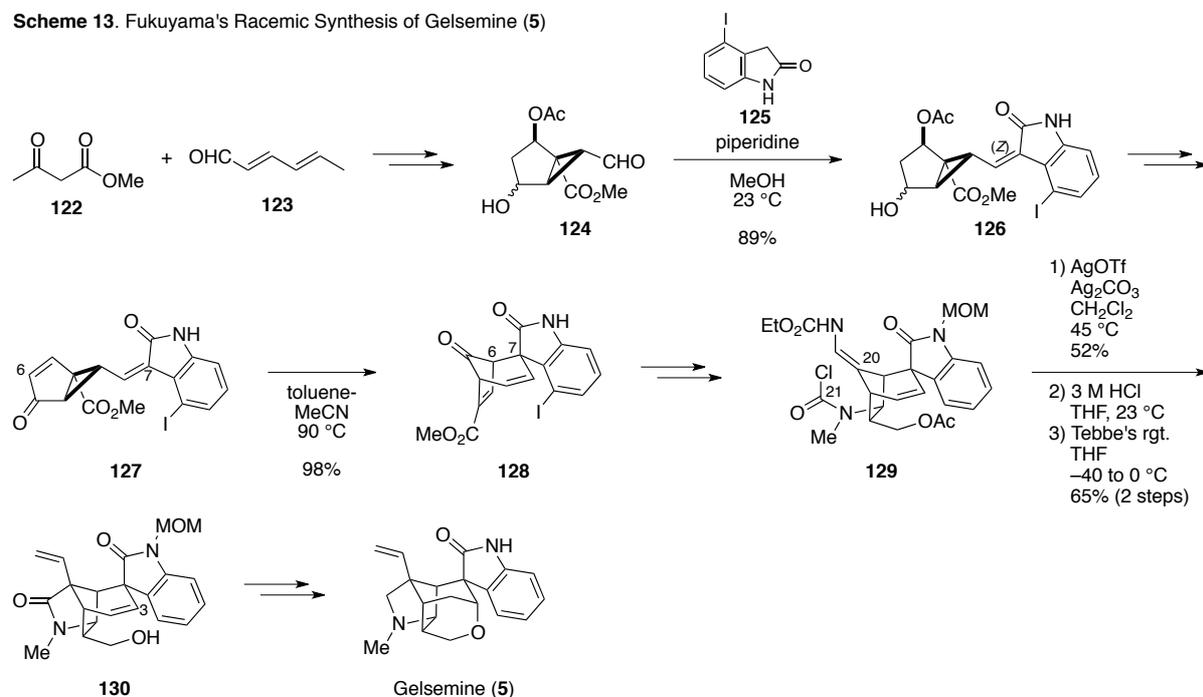


1-5. 所属研究室における合成研究

所属研究室ではゲルセミン型の化合物であるゲルセミン (**5**) について、1996年にラセミ体^{23h,i} (Scheme 13)、2000年に光学活性体^{23j} (Scheme 14)における全合成を報告している。1996年当時に報告されていた3例のラセミ体合成はいずれも独自の方法を用いて巧みに複雑な構造を構築していたが、ゲルセミン (**5**) の特徴であるスピロインドリノン部位の選択的な構築に課題を残していた。所属研究室における合成は鍵反応としてジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位反応²⁴を用いることで立体選択的なスピロインドリノンの構築を行い、同時にシクロヘキサン環とシクロペンタン環の縮環した二環性骨格の立体選択的な合成に成功している。

アセト酢酸メチル (**122**) とソルブアルデヒド (**123**) より八段階を経て合成されたアルデヒド **124** は4位に立体障害の大きなヨウ素原子を導入したインドリノン **125** とのクネベナーゲル縮合によって、熱力学的に安定な *Z* 体の二重結合を有するビニルシクロプロパン **126** に変換されている。さらに二段階を経て合成されたジビニルシクロプロパン **127** はトルエン-アセトニトリルを溶媒とした加熱条件において、ジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン反応を起こし、C6-C7結合の形成および立体選択的なスピロインドリノン部位の構築が進行することでスピロインドリノン **128** に変換されている。その後、C20-C21結合形成によりピロリジン環が、C3-O結合の形成によりテトラヒドロピラン環が順次構築されることでゲルセミン (**5**) の全合成が達成されている。

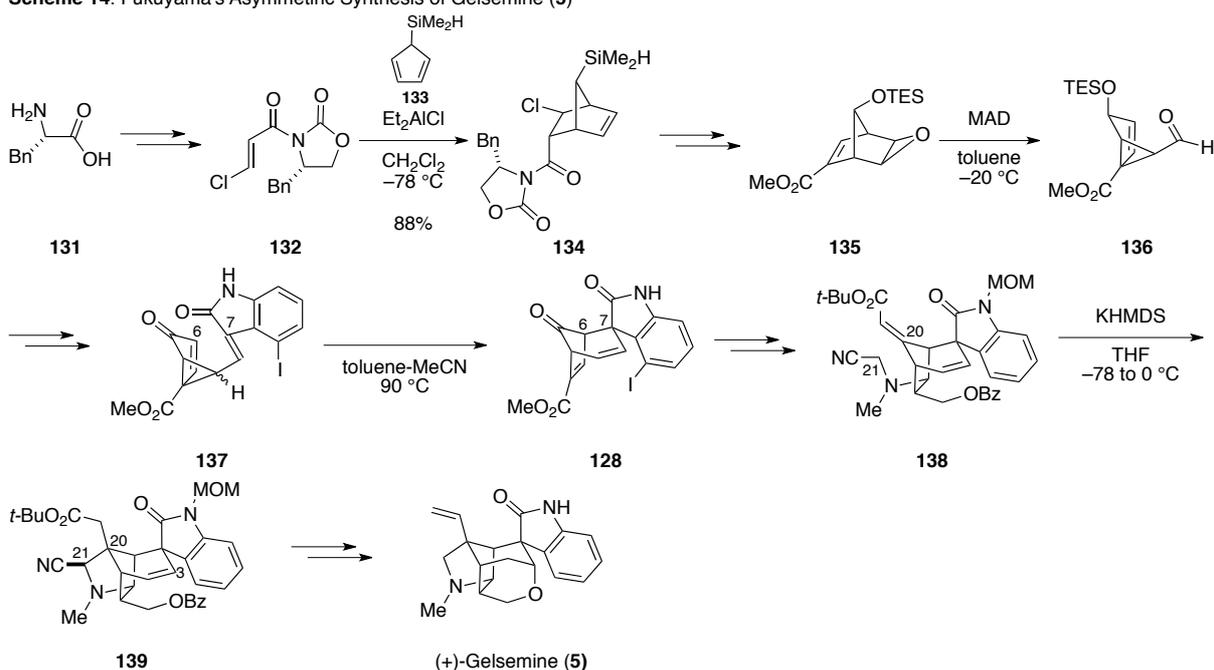
Scheme 13. Fukuyama's Racemic Synthesis of Gelsemine (**5**)



2000年の光学活性体の合成の際も鍵反応としてジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位反応を用いており、この報告がゲルセミン (**5**) の不斉全合成における最初の例となっている。これより、二重結合の立体化学を構築の困難なスピロインドリノン骨格へと転写することの可能なジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位がスピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドの中心骨格構築の有用な手段であることがうかがえる。

初めに、*L*-フェニルアラニン (**131**) を出発原料として合成したオキサゾリジノン **132** はシクロペンタジエン **133** との Diels-Alder 反応によって、光学活性体の二環性化合物 **134** に変換されている。続いて、**134** は Meinwald 転位反応によってシクロプロパン **135** に変換された後にインドリノンとの縮合によって **137** に変換されている。**137** は加熱することで転位反応が進行し、C6-C7 結合の形成された二環性化合物 **128** に導かれている。次に、数段階の変換により合成されたアミノニトリル **138** は強塩基を作用させることで C20-C21 結合形成が進行し、ピロリジン環が構築された **139** に変換されている。最後に、C3-O 結合の形成によるテトラヒドロピラン環の構築によってゲルセミン (**5**) の不斉全合成が達成されている。

Scheme 14. Fukuyama's Asymmetric Synthesis of Gelsemine (**5**)



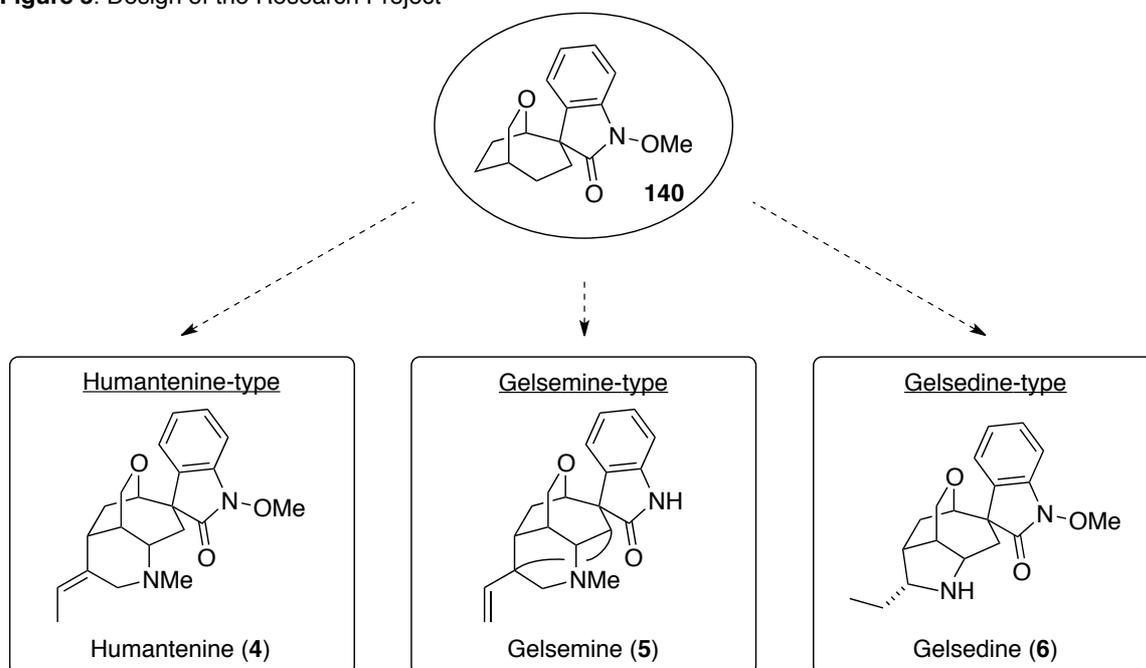
第二章

本論

2-1. 研究目的

今回、筆者はゲルセミウム属アルカロイドのうち、スピロインドリノン部位を有する、フマンテニン型・ゲルセミン型・ゲルセジン型化合物に共通な構造 **140** に着目した。**140** の構造を有する生合成中間体とは異なった鍵中間体を共通のプラットフォームとすることで、同属化合物の網羅的な合成を生合成経路より効率的に行うことが可能ではないかと考えた (Figure 3)。興味深い薬理活性が報告されているにも関わらず、研究開始時点においてゲルセジン型の化合物の合成例は Hiemstra らによる *ent*-ゲルセジンの一例にとどまっていたため、筆者はこれらゲルセジン型化合物を網羅的に合成することを第一の目的とし、最終的には、共通の中間体を用いて生合成的にゲルセジン型化合物と近縁なフマンテニン型、ゲルセミン型化合物も合成し、これら天然物の構造を基軸としたライブラリーの構築を行うことを研究の目的とした。

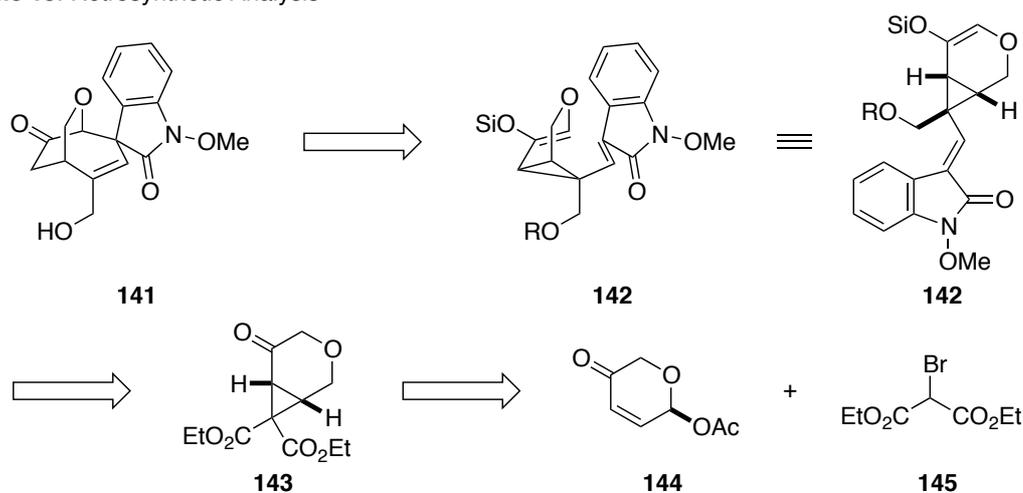
Figure 3. Design of the Research Project



2-2. 逆合成解析

スピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドの合成中間体として設定した標的化合物群の共通骨格を有するアリルアルコール **141** の逆合成解析を以下に示す (Scheme 15)。 **141** の七員環炭素骨格はジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位を用いて構築することとすると、**142** へ逆合成できる。**142** はケトジエステル **143** より合成できると考え、シクロプロパン **143** の原料としては文献既知のエノン **144** とブロモマロン酸ジエチル (**145**) を設定した。

Scheme 15. Retrosynthetic Analysis

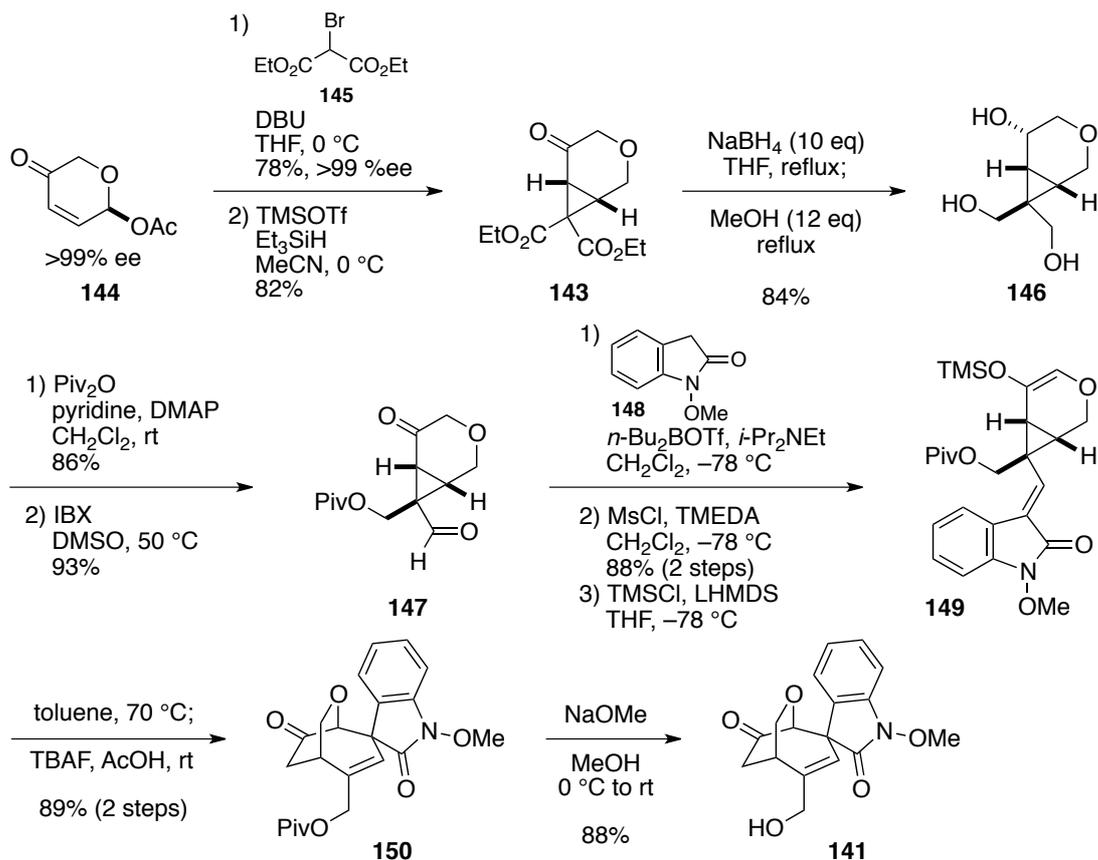


2-3. 修士課程における成果

筆者は修士課程において標的化合物群合成の鍵中間体に設定した **141** の立体選択的な合成に成功した (Scheme 16)。

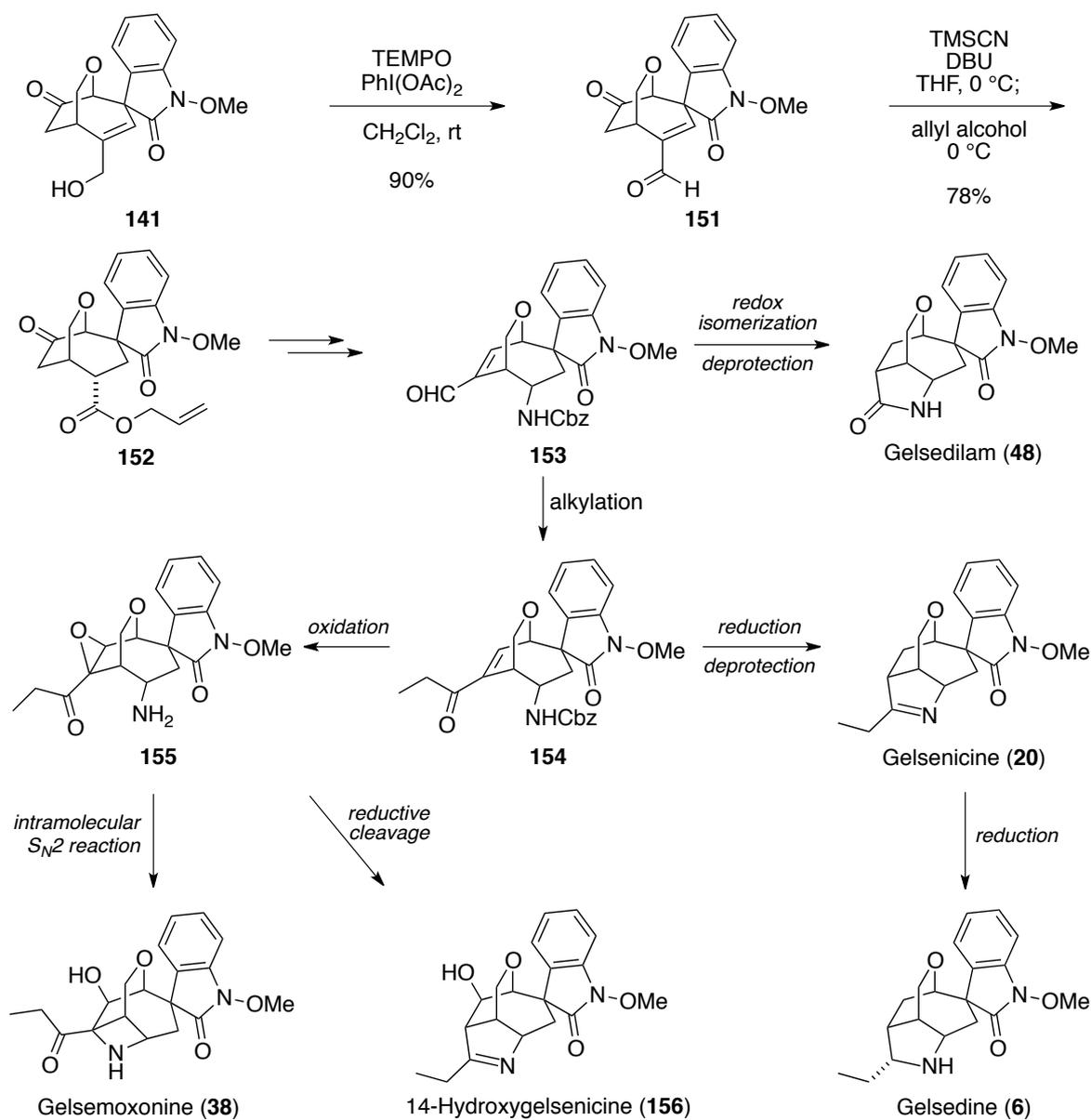
光学活性なエノン **144** に対し、 α 面からの立体選択的なブロモマロン酸ジエチル (**145**) の付加、続くシクロプロパン化が進行することで単一の異性体として得たシクロプロパンのアセトキシ基を除去してケトジエステル **143** に変換した。その後、収合還元²⁵を行い、得られたトリオール **146** のコンベックス面に存在する第一級水酸基を選択的にピバロイル基で保護した後に、残る二つの水酸基を IBX によって酸化することでアルデヒド **147** とした。*N*-メトキシインドリノン (**148**)²⁶ と **147** のアルドール縮合により得られたビニルシクロプロパンのケトンシリルエノールエーテルに変換することで転位反応前駆体であるジビニルシクロプロパン **149** へ導いた。次に、鍵反応であるジビニルシクロプロパン-シクロヘプタジエン転位反応を行った。ジビニルシクロプロパン **149** を加熱条件に付したところ転位反応は速やかに進行し、ワンポットで TMS 基を除去することでケトン **150** とした。その後、ピバロイル基の除去を行うことで鍵中間体であるアリルアルコール **141** へ変換することに成功した。

Scheme 16. Synthesis of the Key Intermediate



この鍵中間体を用いて多様なゲルセジン型化合物の合成に取り組み、実際に五つの天然物の合成に成功した (Scheme 17)。鍵中間体 **141** を酸化し、 α,β -不飽和アルデヒド **151** に変換した後、分子内レッドクス反応²⁷を用いることでシリルエノールエーテルを経由してアリルエステル **152** を合成した。**152** は Curtius 転位反応によって窒素官能基を導入し、ケトン α 位のアルキル化を行うことでアルデヒド **153** に変換した。こちらを分岐点として酸化や還元等の種々の変換を行うことでインドールアルカロイドには珍しいアゼチジンを有するゲルセモキソニン (**38**)²⁸をはじめとするゲルセジン型化合物五種の全合成を達成した。

Scheme 17. Synthesis of Gelsedine-type Compounds

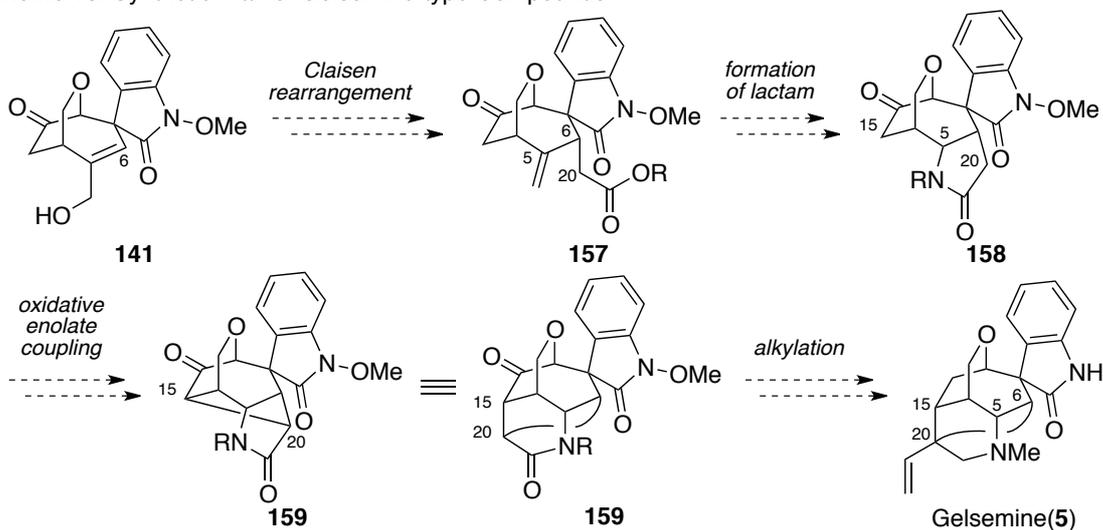


修士課程においては標的化合物群の共通骨格を有するアリルアルコール **141** がゲルセジン型化合物の合成に適用可能であることを示すことができた。そこで博士課程においては同様な共通骨格を有しながら、さらに複雑な縮環様式を有するゲルセミン型化合物の合成研究に取り組むこととした。

2-4. ゲルセミン型化合物の合成計画

以下に示すような合成計画により、ゲルセミン型化合物が合成可能であると考えた (Scheme 18)。鍵中間体からゲルセミン型化合物を合成するために達成すべき課題は骨格構築に大きく関わる C6-C20、C15-C20 結合をはじめとする C20 位に関わる結合形成および C5 位への窒素官能基の導入である。まず、鍵中間体 **141** を Claisen 転位反応の条件に付すことで C6-C20 位間の結合形成を行い、オレフィン **157** に導く。続いて、C5-N 結合を形成することでラクタムを合成し、ジカルボニル化合物 **158** へ変換する。ジカルボニル化合物 **158** はケトンとラクタムの α 位同士をエノラートの酸化的なカップリングなどにより結合させることで C15-C20 結合の形成を行い、**159** に導く。次に C20 位のアルキル化を行うことで炭素-炭素結合形成を完了し、最後に酸素原子の除去などの変換を行うことにより、ゲルセミン型化合物を合成することができると考えた。

Scheme 18. Synthetic Plan of Gelsemine-type Compounds

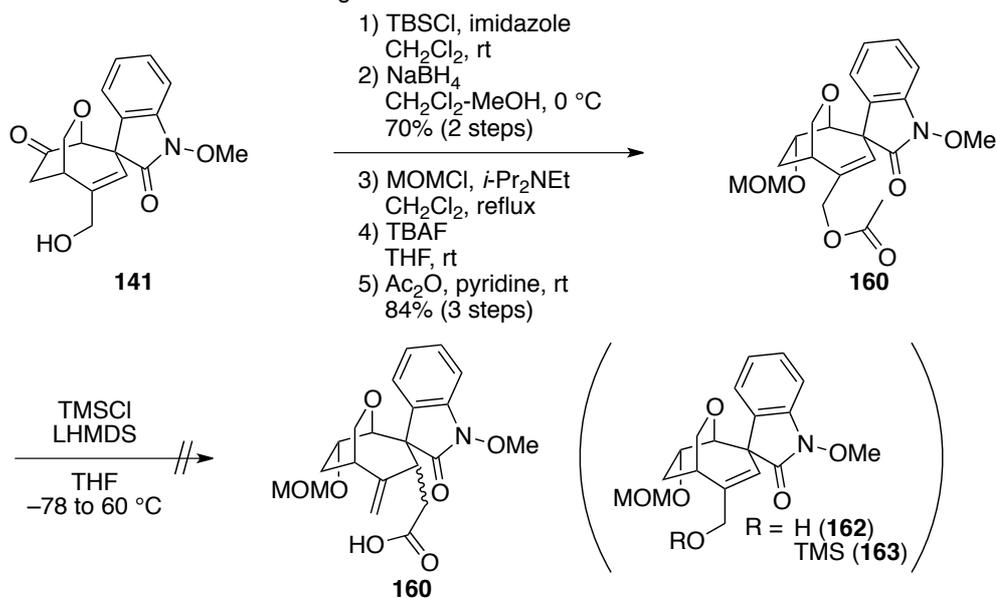


2-5. C6-C20 結合の形成

C6-C20 結合の形成を行うために合成計画に従い、Claisen 転位反応の検討を行った。

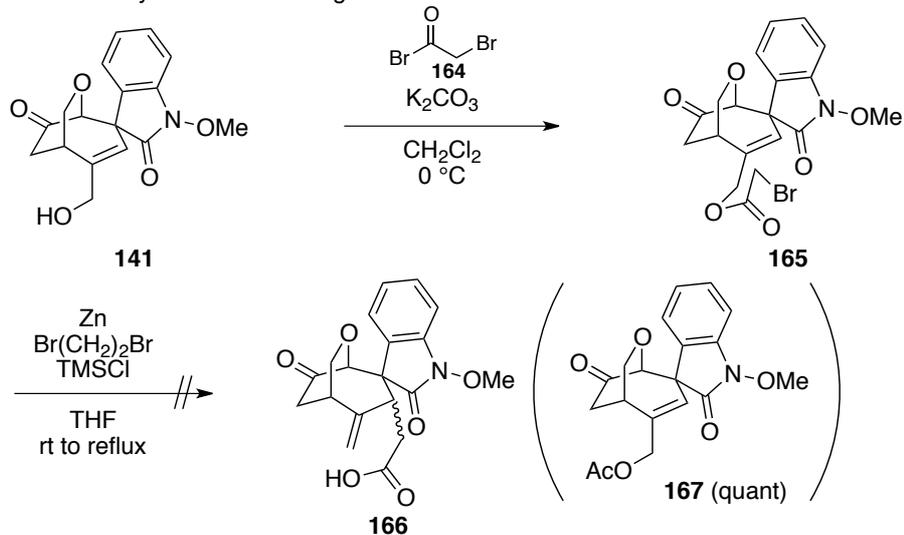
はじめに Ireland-Claisen 転位反応²⁹の検討を行った (Scheme 19)。アリルアルコール **141** より五段階の変換にて酢酸エステル **160** を合成した。**160** を Ireland-Claisen 転位反応の条件に付したが、転位成績体 **161** は全く得られず、アリルアルコール **162** またはトリメチルシリルエーテル **163** が得られるのみであった。

Scheme 19. Ireland-Claisen Rearrangement



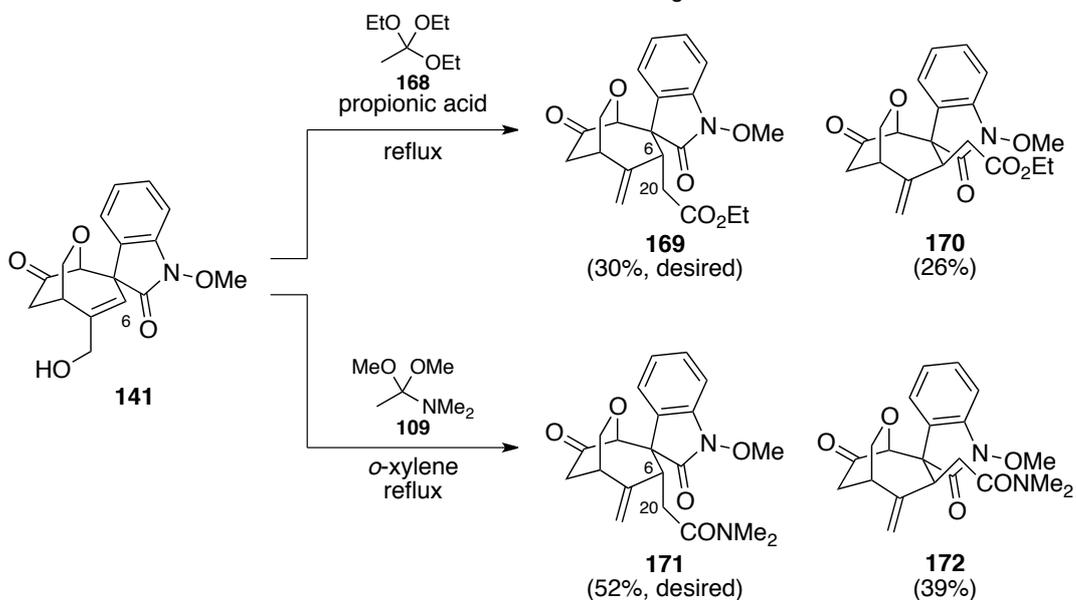
次に、Reformatsky-Claisen 転位反応³⁰の検討を行った (Scheme 20)。アリルアルコール **141** をブromoアセチル化してブromo酢酸エステル **165** に変換した。**165** に亜鉛を作用させたが、目的とする転位成績体 **166** は全く得られず、脱ブromo化が進行した酢酸エステル **167** が定量的に得られる結果となった。

Scheme 20. Reformatsky-Claisen Rearrangement



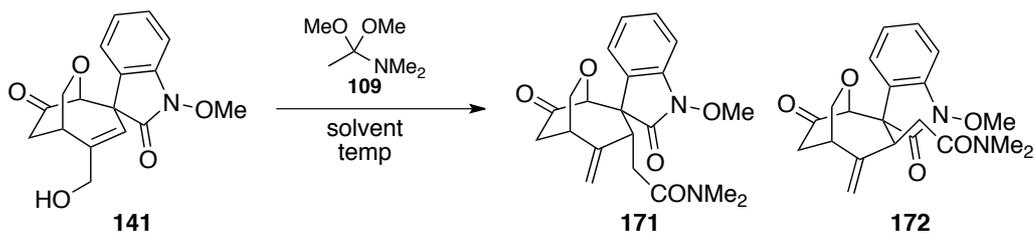
先の二つの反応条件においては原料と活性種が不可逆な関係であるために、活性種において反応点同士が接近できない場合に反応が進行しないことが考えられた。そこで原料と活性種が可逆な関係にある転位条件の検討を行うこととし、Johnson–Claisen 転位反応の条件³¹および Eschenmoser–Claisen 転位反応の条件³²を検討した (Scheme 21)。アリルアルコール **141** を Johnson–Claisen 転位反応の条件に付したところ、目的の C6–C20 結合を形成した転位成績体 **169** と **170** が 1.1:1 の生成比にて得られた。同時に Eschenmoser–Claisen 転位反応の条件も検討したところ、こちらの条件においても転位成績体 **171** と **172** を 1.3:1 の生成比にて得ることができた。いずれの条件においても C6 位について望みの立体化学を有するジアステレオマーが主生成物として得られたものの、もう一方のジアステレオマーも同程度得られており、転位反応における面選択性が発現しているとはいえない。そこで転位反応における選択性の向上を目指した検討を行うことにした。以後、収率および選択性の観点から Eschenmoser–Claisen 転位反応の条件にて検討を行った。

Scheme 21. Johnson-Claisen and Eschenmoser-Claisen Rearrangement



選択性向上を目指し、溶媒の検討を行った (Scheme 22)。試薬を溶媒量用いる条件 (エントリー 1) においては反応系が複雑化する結果となった。溶媒としてジグリム (エントリー 2)、ピリジン (エントリー 3) や *N,N*-ジメチルアセトアミド (エントリー 4) を検討したが、いずれの条件においても反応系は複雑化した。また、*N,N*-ジメチルアセトアミドを溶媒としてマイクロ波を用いて高温で反応させた場合には (エントリー 5)、N–O 結合の開裂が進行するのみで転位成績体は全く得られなかった。

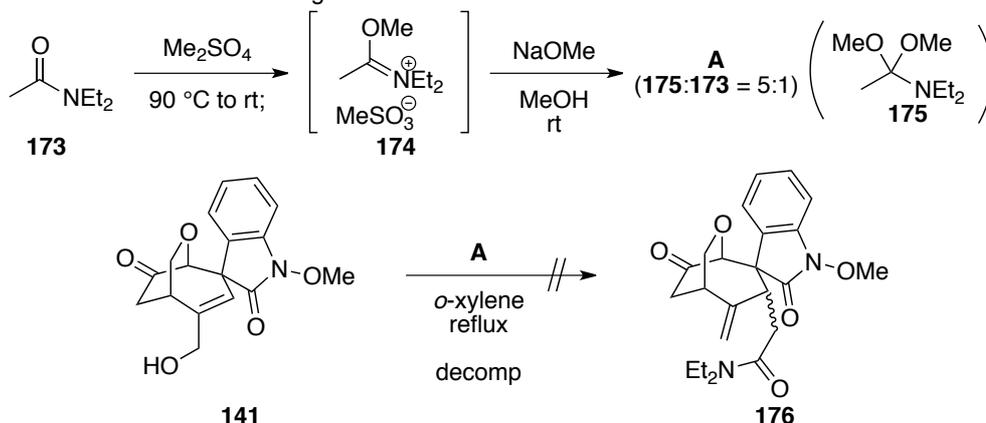
Scheme 22. Solvent Effect



entry	solvent	temp	result
1	————	140 °C	complex mixture (including 171)
2	diglyme	140 °C	complex mixture (including 171)
3	pyridine	140 °C	complex mixture (including 171)
4	DMA	140 °C	complex mixture (including 171)
5	DMA	210 °C (MW)	N-O cleaved.

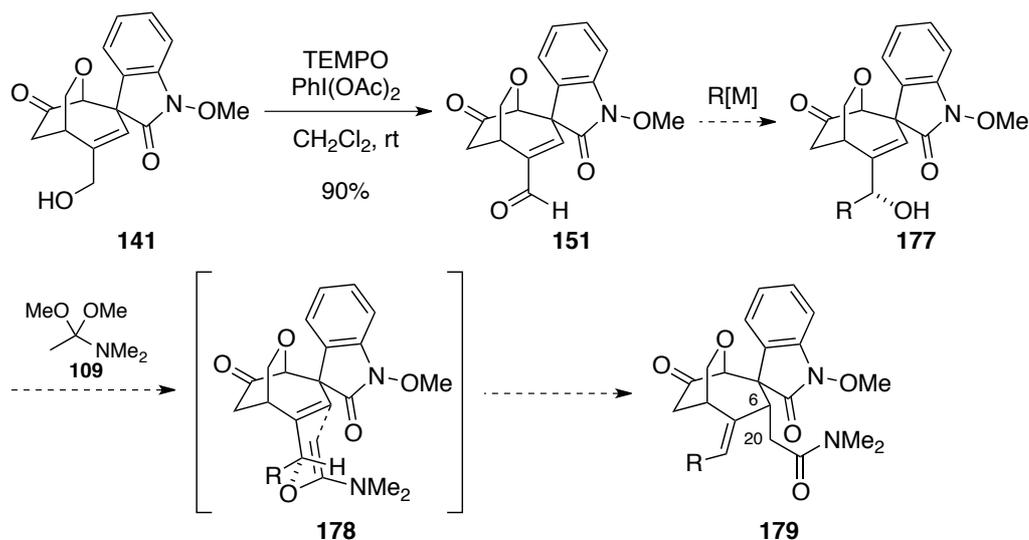
次に、試薬のかさ高さが選択性に影響することを期待し、窒素原子上の置換基が異なる試薬を調製して検討を行った (Scheme 23)。N,N-ジエチルアセトアミド (**173**) をジメチルアセタール化することで **175** を **173** との混合物として調製した。調製した溶液 **A** を試薬として用いて転位反応を検討したが、原料が損壊するのみで転位成績体 **176** は全く得られなかった。

Scheme 23. Modification of the Reagent



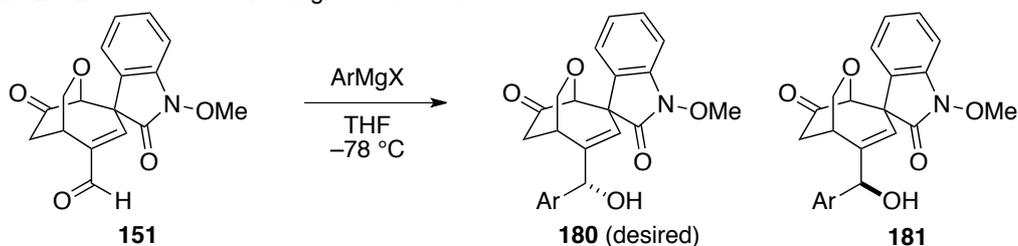
そこで、立体選択的な Claisen 転位反応の新たな計画を立案した (Scheme 24)。鍵中間体であるアリルアルコール **141** は TEMPO を用いて酸化することで α,β -不飽和アルデヒド **151** に変換することができる。 α,β -不飽和アルデヒド **151** に対して有機金属試薬を付加させ、**177** のような立体化学を有するアリルアルコールが得られるならば、Claisen 転位反応は導入した置換基が擬エカトリアル位を占めるような六員環遷移状態 **178** を経て進行すると考えられるため、望む立体化学を有する転位成績体 **179** が得られると考えられる。

Scheme 24. Plan for the Stereoselective Claisen Rearrangement



立体選択的な Claisen 転位反応の基質を合成すべく、アルデヒドに対する有機金属試薬の付加について検討を行った (Scheme 25)。まず、フェニルマグネシウムクロリドをテトラヒドロフラン中作用させたところ (エントリー 1)、5.2:1 の選択比にて、望むジアステレオマーを主生成物として得ることができた。次に、フェニルマグネシウムブロミドを作用させたが (エントリー 2)、選択比の大きな変化は見られなかった。試薬の持つ立体的なかさ高さが付加の選択性に影響することを期待し、ベンゼン環に置換基を有する Grignard 試薬を用いたが (エントリー 3、4)、いずれの場合も選択比の向上は見られなかった。なお、アルコール **181** の立体化学は Mosher 法を用いることで決定した (Experimental Section 参照)。

Scheme 25. Diastereoselective Grignard Reaction



entry	ArMgX	180 : 181 (yield)
1	PhMgCl	5.2 : 1 (87%)
2	PhMgBr	4.5 : 1
3	<i>o</i> -tolylMgBr	4.0 : 1
4	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ MgBr	3.3 : 1

付加反応における立体選択性について以下のように考察した (Figure 4, 5)。アルデヒド **151** は三つのカルボニル基を有している。すなわち、ケトン、アルデヒドとインドリノンのカルボニル基である。この中でインドリノンのカルボニル基はアミドのカルボニルであり、窒素原子からの電子供与のために他の二つと比較した際に最も配位能が高いと考えられる。そこで、インドリノンのカルボニル酸素原子が Grignard 試薬のマグネシウムに対して配位した後

に、近傍に存在するアルデヒドがマグネシウムに配位し、付加が進行すると考えた。その際、基質がマグネシウムに配位した構造として **182** と **183** が考えられる (Figure 4)。 **182** と **183** を比較すると、 **183** においてはマグネシウム上の置換基と基質 **151** の二重結合部位の水素原子との立体反発が大きいと考えられることから **182** の遷移状態より付加反応が進行したと考えた。さらに、 **182** についてマグネシウム上の置換基の配置として **184** と **185** が考えられる (Figure 5, Ar = Ph, X = Cl の場合)。分子模型を用いて **184** と **185** を比較した結果として **184** の方が、反応点がより接近した遷移状態となっているため、 **185** の遷移状態から付加反応が優先して進行し、 **180** が主生成物として得られたのではないかと考えている。

Figure 4. Possible Explanation for the Diastereoselectivity - Coordination

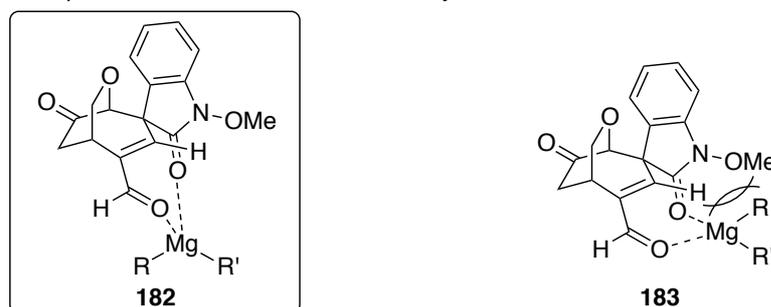
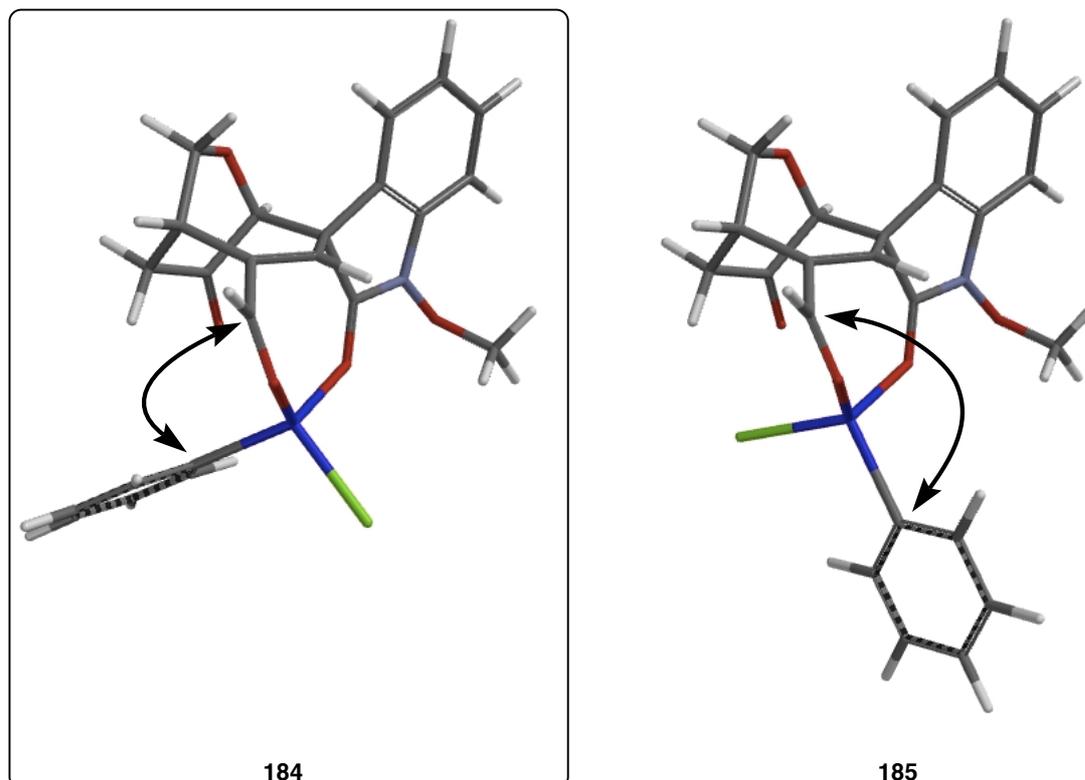


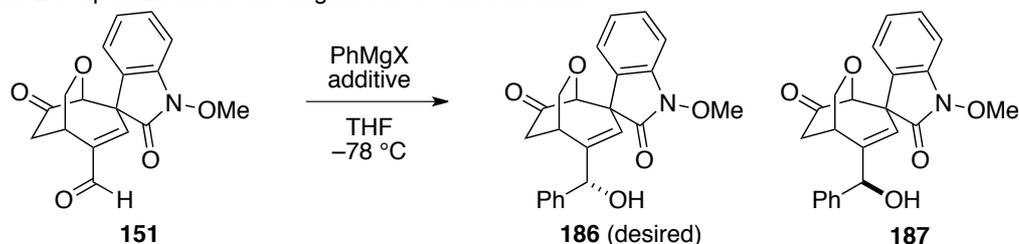
Figure 5. Possible Explanation for the Diastereoselectivity with Molecular Model



先の検討結果より、付加反応はフェニル Grignard 試薬を用いることとし、大量化の検討を行った (Scheme 26)。フェニルマグネシウムブロミドを用いて 400 mg スケールにて付加の検討を行った際 (エントリー 1)、選択性の若干の低下に加え、収率が中程度に留まる結果とな

った。Grignard 試薬の塩基性によって基質が一部損壊しているものと考え、添加剤として塩化ランタン³⁴を用いた検討を行ったところ(エントリー2)、狙い通り収率の向上が見られた。先の検討にてフェニルマグネシウムブロミドより良好な選択比にて目的物を与えていたフェニルマグネシウムクロリドを用いて検討を行ったが(エントリー3)、収率および選択比ともに同程度であった。

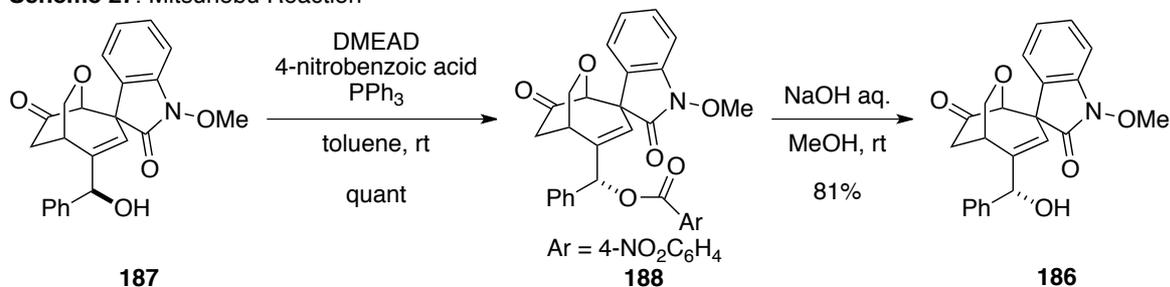
Scheme 26. Optimization of the Grignard Reaction Condition



entry	X	additive	186 : 187 (yield, scale)
1	Br	—	3.7 : 1 (56%, 400 mg)
2	Br	$\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$	3.6 : 1 (88%, 100 mg)
3	Cl	$\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$	3.6 : 1 (82%, 500 mg)

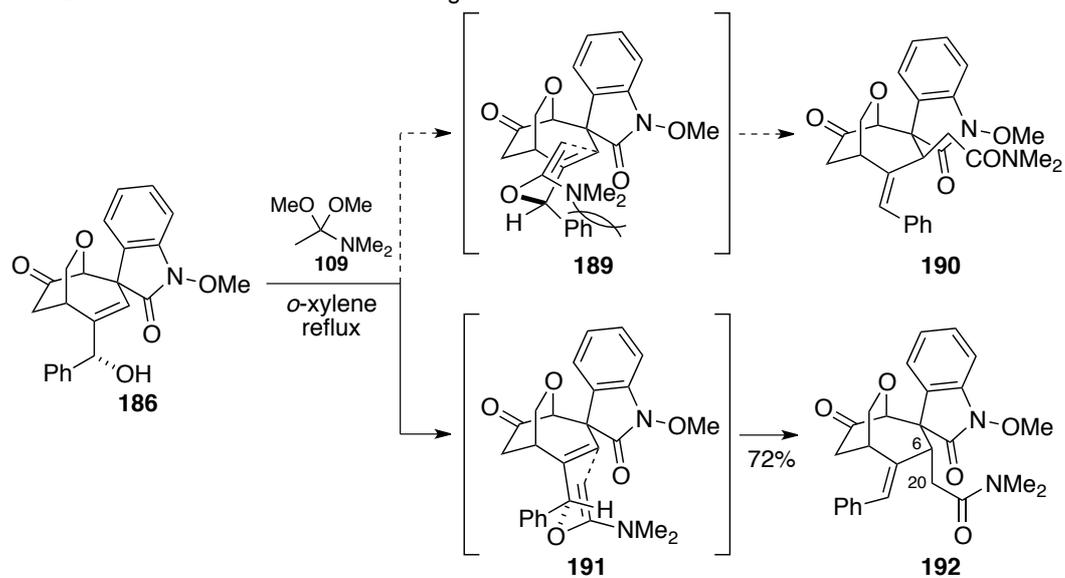
また、大量化に際して望みでないジアステレオマー**187**も多く得られたため、望みのジアステレオマー**186**に変換する検討を行った(Scheme 27)。検討の結果、DMEAD³⁵を用いた光延反応によって立体化学の反転を行ってエステル**188**に変換した後、エステルの加水分解を行うことで望みのジアステレオマー**186**に変換することができることを見出した。

Scheme 27. Mitsunobu Reaction



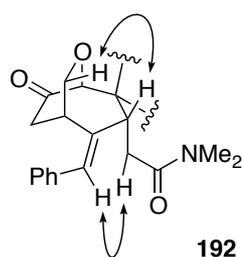
付加反応によって得られたアルコール**186**をEschenmoser-Claisen転位反応の条件に付したところ、計画通り下段のブラケット内に示した遷移状態**191**を経て生じたと考えられる望みの立体化学を有する転位成績体**192**が単一のジアステレオマーとして得られた(Scheme 28)。Claisen転位反応によって生じ得るもう一方のジアステレオマー**190**へ至る遷移状態は上段のブラケット内の六員環遷移状態**189**となるが、こちらにおいてはジメチルアミノ基とフェニル基の立体反発が大きく、下段の遷移状態**191**と比較して不安定であるため、転位成績体として望みのジアステレオマー**192**が得られたと考えている。これにより、立体選択的なC6位への置換基の導入に成功しC6-C20結合の形成を実現することができたので、次はC15-C20結合の形成に取り組むことにした。

Scheme 28. Stereoselective Claisen Rearrangement



転位成績体 **192** の二重結合の幾何異性および C6 位の立体化学については二次元 nOe の測定により、以下の矢印に示す水素原子間で相関が観測されたことから決定した (Figure 6)。

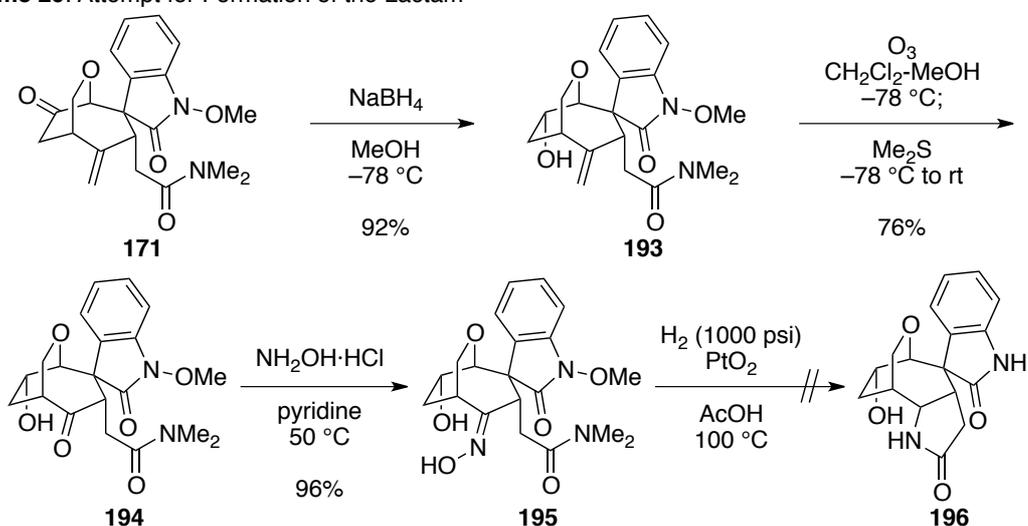
Figure 6. Structure Determination by 2D-nOe



2-6. C15-C20 結合の形成

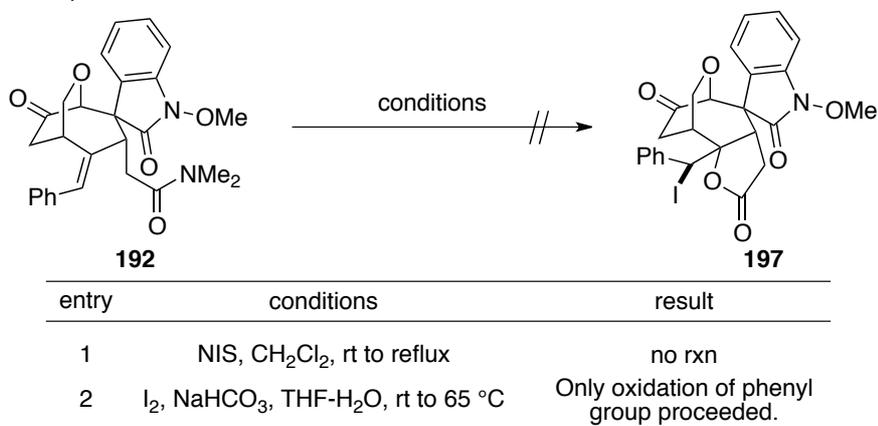
C15-C20 結合の形成はエノラートの酸化的カップリング反応によって合成することとし、酸化的カップリング前駆体の調製を目指した変換を行った。まず、酸化的カップリング前駆体として、合成計画に従ってラクタムの合成を目指した (Scheme 29)。171 を用いて検討を行った。ケトンの還元を行うことでアルコール 193 に変換し、オゾンを経由してケトン 194 に変換した。ケトン 194 と反応するアミンを探索した結果、ヒドロキシルアミンが反応することを見出し、オキシム 195 に変換することができた。オキシム 195 を Adams 触媒存在下、高圧水素雰囲気条件にて酢酸中で加熱したが、N-O 結合の開裂が進行した後に基質が損壊する結果となってしまう、目的とするラクタムを合成することはできなかった。

Scheme 29. Attempt for Formation of the Lactam



そこで、酸化的カップリングの前駆体をラクタムからラクトンに変更することとし、ラクトンを目指した変換を検討した。はじめにヨードラクトン化の検討を行った (Scheme 30)。しかしながら、*N*-ヨードスクシンイミドを用いる条件 (エントリー 1) では原料は全く反応せず、ヨウ素を用いる条件 (エントリー 2) ではフェニル基のヨウ素化が観測されただけで

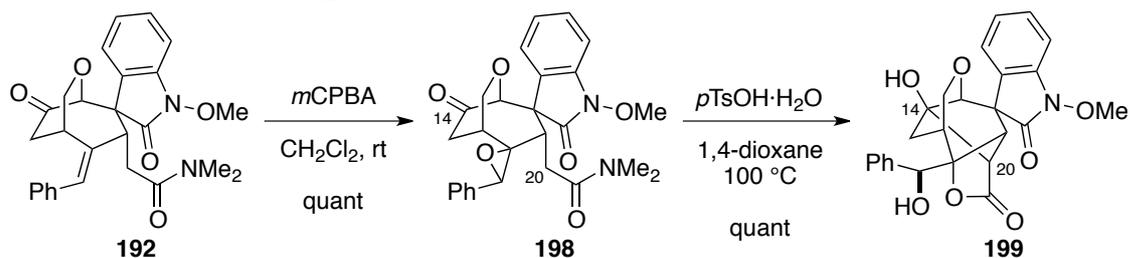
Scheme 30. Attempted Iodolactonization



目的のラクトン **197** は全く得られなかった。

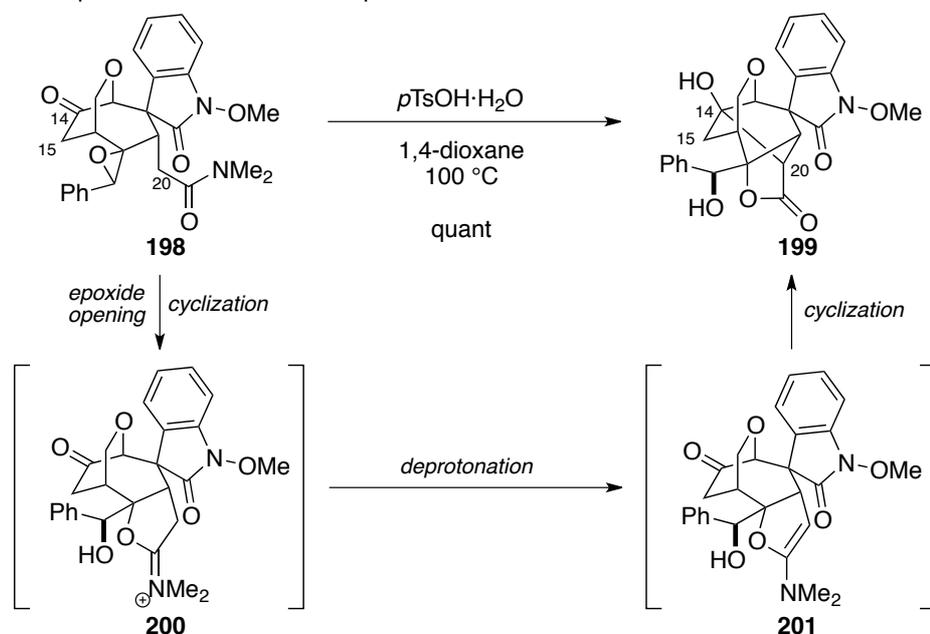
次に、二段階の変換にてラクトンを合成する検討を行った (Scheme 31)。スチレン **192** にメタクロロ過安息香酸を作用させることで立体選択的なエポキシ化を行い、エポキシド **198** に変換した。エポキシド **198** を酸性条件に付すことでアミド酸素原子からの5-エキソ環化が進行すれば目的のラクトンが合成できると考え、酸性条件の検討を行った。その結果、パラトルエンスルホン酸を用いた際に驚くべきことに、C14-C20 結合が形成されたラクトン **199** が得られた。

Scheme 31. Formation of the Lactone



当初想定していたラクトン形成に加え、C14-C20 結合の形成が進行した理由について以下のように考察した (Scheme 32)。エポキシド **198** は酸性条件に付すことでアミド酸素原子からの5-エキソ環化が進行してエポキシドが開環し、イミニウムカチオン **200** となる。ここで加水分解が進行すれば想定していたラクトンとなるが、実際には脱プロトン化が進行し、エナミン **201** となる。エナミン **201** が分子内に存在するケトンに求核付加を起こすことで C14-C20 結合が形成され、アルコール **199** が得られたと考えた。

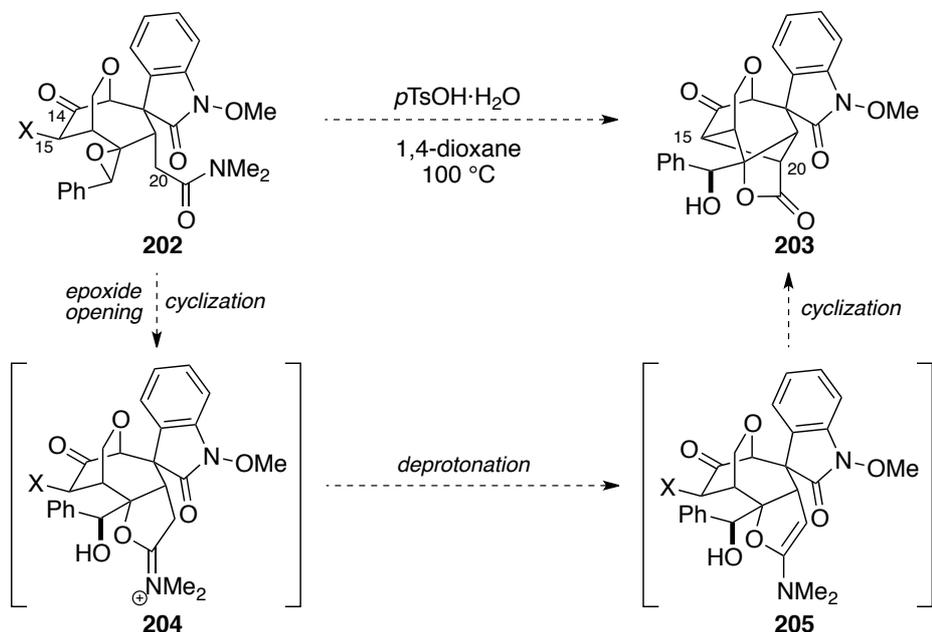
Scheme 32. Proposed Mechanism of Unexpected C14-C20 Bond Formation



そこで、C15-C20 結合をエノラートの酸化的カップリングでなく、先の環化反応で生じるエナミンの反応性を活用することで形成する計画を立案した (Scheme 33)。すなわち、C15

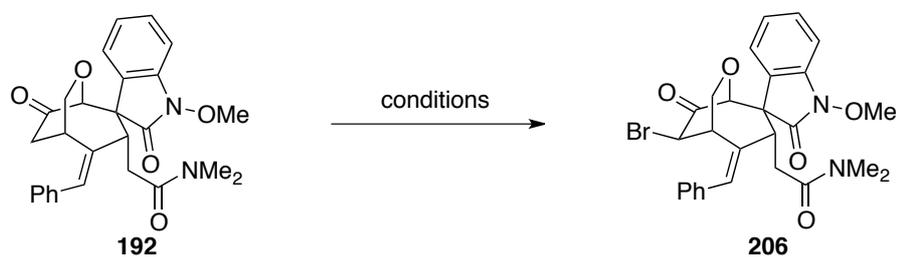
位に脱離基を有するエポキシド **202** を同様の酸性条件に付すことで、イミニウムカチオン **204** を経由してエナミン **205** となり、エナミン **205** において環化反応が進行するならば、目的とする C15-C20 結合を形成することができるのではないかと考えた。

Scheme 33. Plan for C15-C20 Bond Formation



C15 位に脱離基としてブロモ基を有する基質の合成に取り組んだ (Scheme 34)。系中でシリルエノールエーテルを発生させた後に臭素を作用させたところ (エントリー 1)、構造不明物の副生が見られた。そこで、一度シリルエノールエーテルを単離し、*N*-ブロモスクシンイミドを作用させたところ (エントリー 2)、目的とするブロミド **206** を良好な収率にて得ることができた。段階数の削減を目的として他のブロモ化を検討したところ、二価の臭化銅を用いる反応条件³⁶にて (エントリー 3)、定量的にブロミド **206** に変換することができることを見出した。

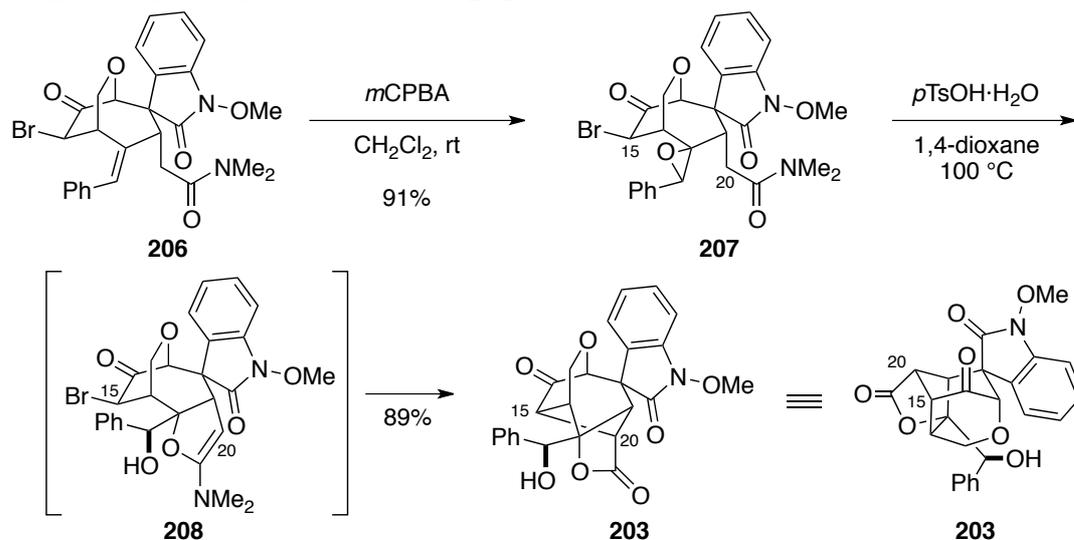
Scheme 34. Bromination



entry	conditions	result
1	LHMDS, TMSCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; Br_2 , CCl_4 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$	206 (59%) + unidentified compound
2	1) LHMDS, TMSCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2) NBS, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$	206 (85%)
3	CuBr_2 , THF, reflux	206 (quant)

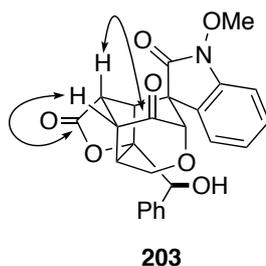
C15 位に脱離基を導入することができたので、C15-C20 結合の形成に向けさらなる変換を行った (Scheme 35)。ブロミド **206** を立体選択的にエポキシ化することでブロモエポキシド **207** を合成した。ブロモエポキシド **207** は先と同様の酸性条件に付したところ、一度目の環化反応が進行して生じたエナミン **208** において狙い通り二度目の環化反応が進行し、ラクトン **199** が良好な収率にて得られた。これにより、ブロモエポキシド **207** よりわずか一段階の変換にてゲルセミン型化合物に特徴的なスピロインドリノン部位を有する四環性骨格を構築することに成功した。

Scheme 35. Successful Formation of C15-C20 Bond



また、環化反応によって得られたラクトン **203** の C15-C20 結合の形成は HMBC の測定によって以下の矢印に示す炭素-水素原子間の相関が見られたことにより確認した (Figure 7)。

Figure 7. Confirmation of the C15-C20 Bond Formation

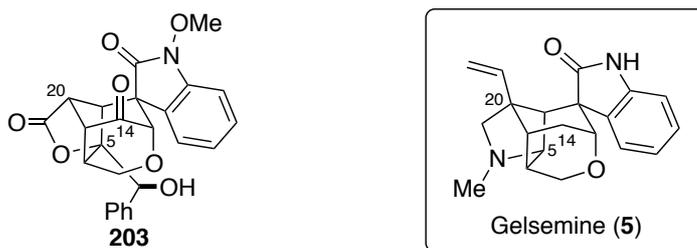


2-7. ゲルセミン型化合物の合成に向けて残る課題

以上の変換により、ゲルセミン型化合物の複雑に縮環した炭素骨格を構築することができたので、一度合成した中間体 **203** とゲルセミン (**5**) の構造式を比較し、残る課題を整理する (Figure 8)。ゲルセミン型化合物の合成に向けて残された課題は以下の三つである。

- ① C 1 4 位における脱酸素化
- ② C 2 0 位第四級炭素の構築
- ③ C 5-N 結合の形成

Figure 8. Intermediate **203** and Gelsemine (**5**)

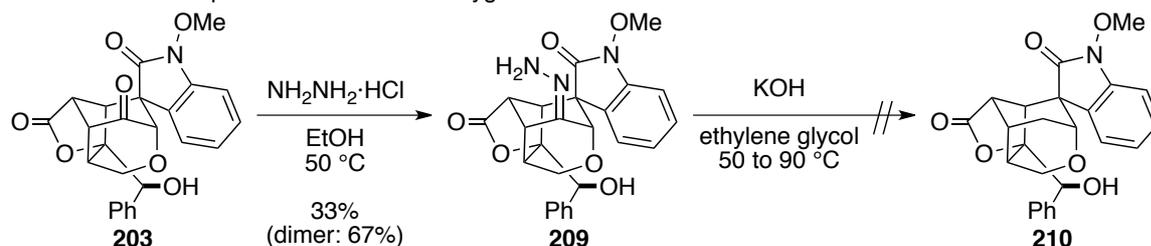


2-8. C14位における脱酸素化

まず、C14位における脱酸素化の検討を行った。

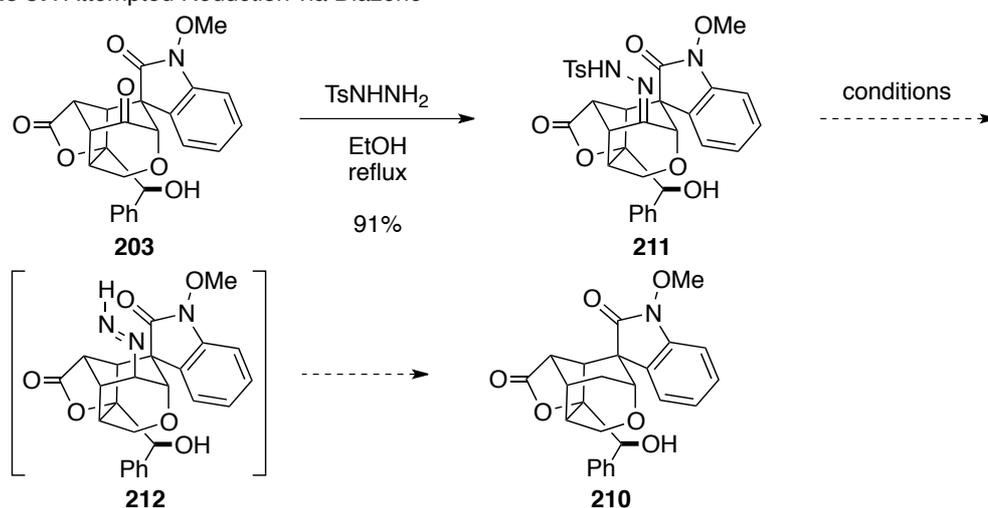
最初に Wolff-Kishner 還元³⁷の検討を行った (Scheme 36)。ケトン **203** をヒドラジンと反応させたところヒドラゾン **209** が低収率ながら得られた。この際、主な副生成物は二量体であった。得られたヒドラゾン **209** を塩基性条件に付したが、目的とする脱酸素体 **210** は一切得られず、基質が損壊する結果となった。

Scheme 36. Attempted Wolff-Kishner Deoxygenation



ヒドラジンとの反応において二量体が多く生成したことから脱酸素化における強塩基性条件にて基質が損壊したことをふまえ、次に、温和な反応条件にて脱酸素化を行うことができるジアゼンを経由した還元³⁸の検討を行った (Scheme 37)。ケトン **203** はトシルヒドラジドを作用させることでトシルヒドラゾン **211** に変換することができた。トシルヒドラゾンのイミン部位を還元するとスルフィン酸の脱離を伴ってジアゼンとなり、窒素の脱離を伴ってメチレンへ至るという報告を参考にトシルヒドラゾンの還元を検討した。トシルヒドラゾン **211** に対し、水素化ホウ素ナトリウム (エントリー1)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

Scheme 37. Attempted Reduction via Diazene

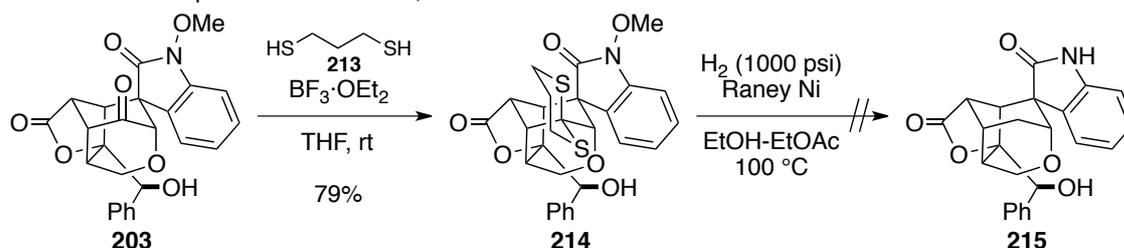


entry	conditions	result
1	NaBH_4 , EtOH, rt to reflux	decomp
2	$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, 1,4-dioxane, rt to 100 °C	no rxn
3	catecholborane, DCE, rt	no rxn

(エントリー 2) やカテコールボラン (エントリー 3) などの様々な還元剤を作用させたが、目的とする脱酸素体 **210** は全く得られなかった。

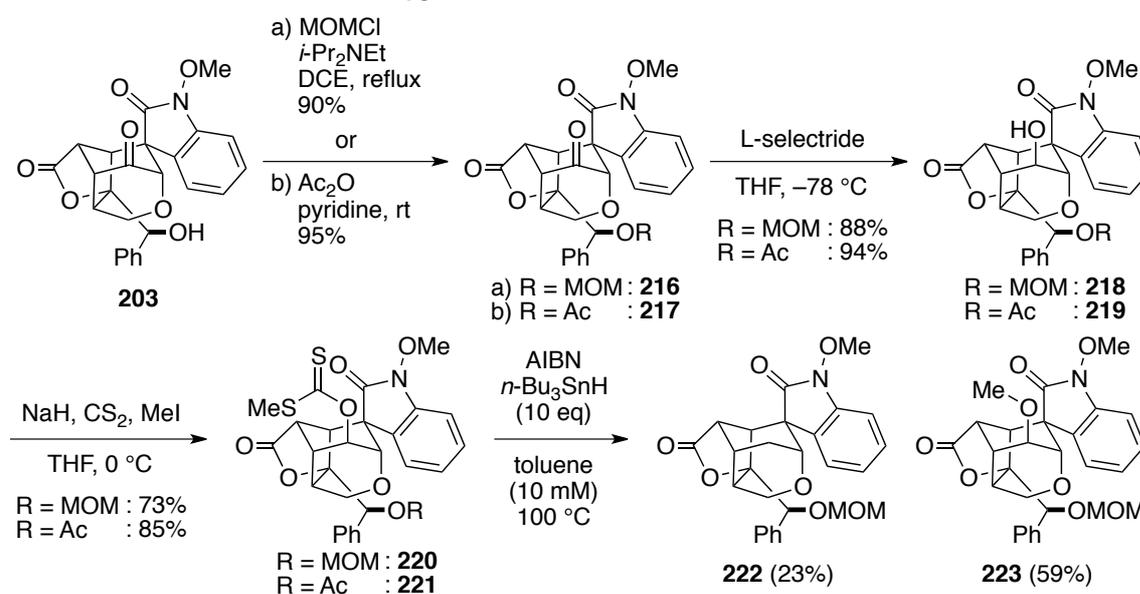
次に、ジチアンを経由した還元について検討した (Scheme 38)。ケトン **203** に 1,3-プロパンジチオール (**213**) を作用させ、ジチアン **214** を合成した。ジチアン **214** を高圧水素雰囲気下、Raney ニッケルを用いて還元することを試みたが、100 mg スケールにおいて N-O 結合の開裂は進行するものの目的の脱酸素体 **215** は全く得られなかった。

Scheme 38. Attempted Reduction via 1,3-Dithiane



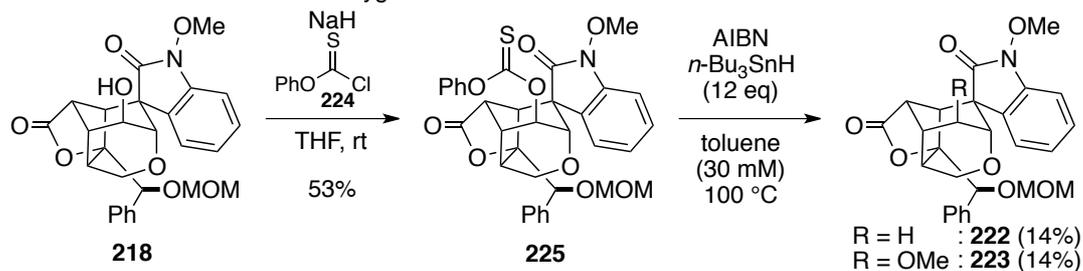
以上の検討より、ケトン **203** から二段階の変換にて脱酸素化を行うことは困難であると判断し、四段階の変換にて脱酸素体へ導くことができる可能性のある Barton-McCombie 脱酸素化³⁹の検討を行った (Scheme 42)。203 の第二級水酸基を MOM 基にて保護したメトキシメチルエーテル **216** とアセチル基にて保護した酢酸エステル **217** の二種類を合成した。216 と 217 は L-セレクトリドを用いて還元することで、それぞれアルコール **218** と **219** に変換することができた。続いて、それぞれキサントゲン酸エステル **220** と **221** に変換した。次の脱酸素化の検討はメトキシメチルエーテル **220** を用いて行った。10 mM の濃度にてトルエン中、ラジカル開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル、水素源としてトリブチルスズヒドリドを用いるラジカル反応の条件に付したところ、低収率ながら目的の脱酸素体 **222** を得ることができた。この際、主な副生成物はメチルエーテル **223** であった。

Scheme 39. Barton-McCombie Deoxygenation

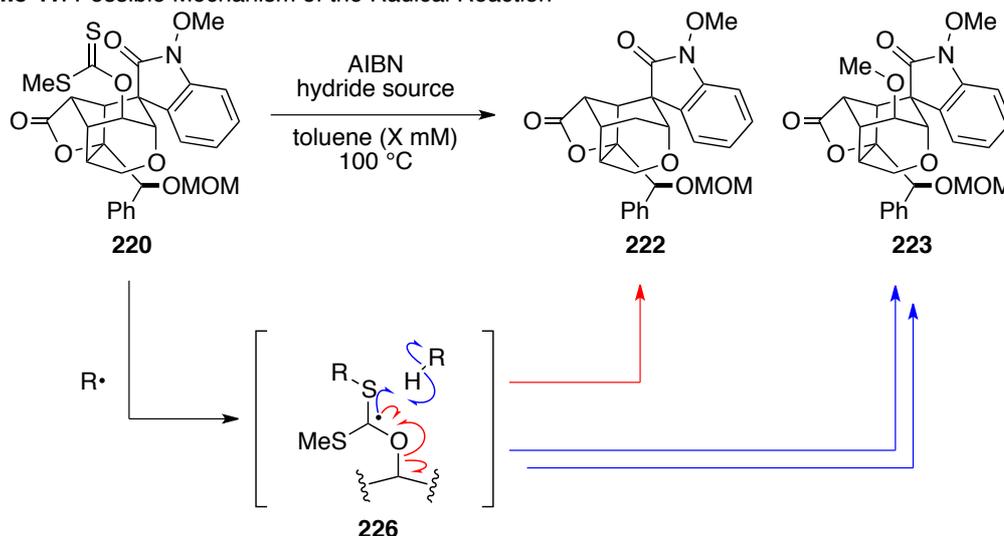


また、以下の実験結果 (Scheme 40) より、メチルエーテルの炭素原子はカルボニルの炭素由来であると考え、Scheme 39 のラジカル反応において **222** とメチルエーテル **223** の生成機構を以下のように考察した (Scheme 41)。まず、系中で発生したラジカル種がチオカルボニル基と反応し、ブラケット内に示したようなラジカル種 **226** が生成する。こちらのラジカル種が赤矢印で示したように C-O 結合の開裂が進行した後に水素源と反応することで目的物に至る。一方で、青矢印で示したように分子間で水素源と反応し、さらに同様の分子間による還元反応が繰り返し起こるとメチルエーテル **223** に至ると考えられる。

Scheme 40. Barton-McCombie Deoxygenation with Thionocarbonate

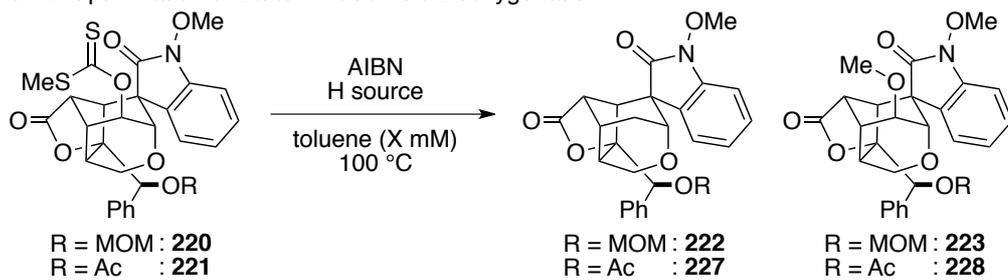


Scheme 41. Possible Mechanism of the Radical Reaction



想定しているメチルエーテル **223** の生成機構にもとづいて反応条件の最適化を行った (Scheme 42)。Scheme 39 の結果をエントリー 1 に示した。メチルエーテル **223** は分子間反応によって生成するため、分子間反応を抑制すべくさらなる低濃度で反応を行ったが (エントリー 2)、依然としてメチルエーテル **223** の副生が多く見られた。そこで、トリブチルスズヒドライドより水素供与能の低いトリストリメチルシリルシラン⁴⁰を用いたところ (エントリー 3)、メチルエーテル **223** の副生を抑制しつつ、目的の脱酸素体 **222** を良好な収率にて得ることができた。ベンジルアルコールの保護基が MOM 基でなくアセチル基の場合にも (エントリー 4)、トリストリメチルシリルシランを用いる条件は良好な収率にて脱酸素体 **227** を与えた。これにより、C14 位における脱酸素化の方法を確立することができた。

Scheme 42. Optimization of Barton-McCombie Deoxygenation



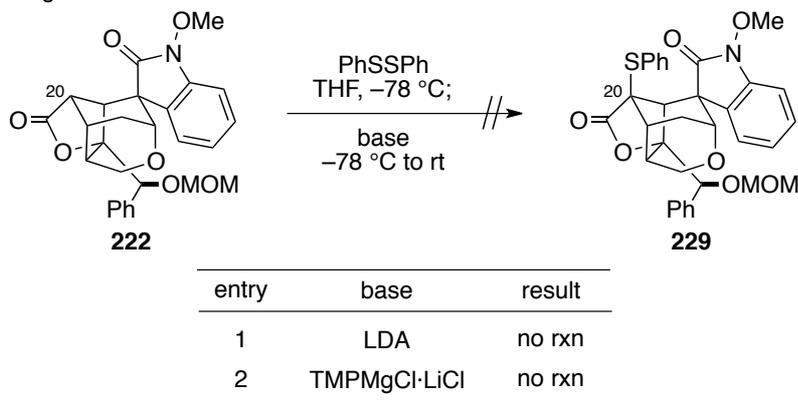
entry	R	H source	X (mM)	result
1	MOM	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (10 eq)	10	222 (23%) 223 (59%)
2	MOM	<i>n</i> -Bu ₃ SnH (10 eq)	4.2	222 : 223 = 1 : 1.0
3	MOM	(TMS) ₃ SiH (5.0 eq)	10	222 (76%) 223 (trace)
4	Ac	(TMS) ₃ SiH (5.0 eq)	10	227 (88%) 228 (trace)

2-9. C20位第四級炭素構築の検討

2-7. に示したゲルセミン型化合物の合成に向けて残る三つの課題のうち一つを達成できたので残りの二つのうち C20 位第四級炭素の構築に取り組んだ。

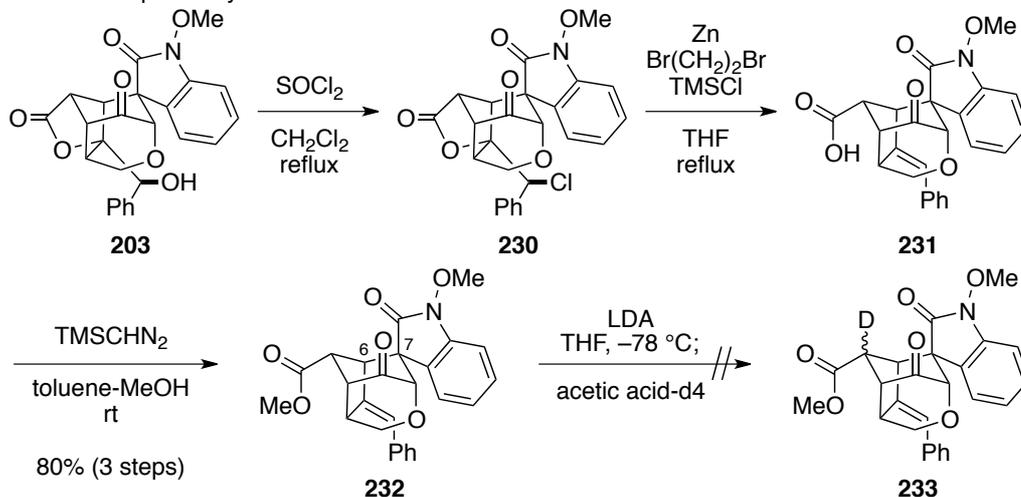
四環性化合物 **222** のラクトンの α 位においてアルキル化を行うことができれば C20 位第四級炭素が構築できると考え、検討を行った (Scheme 43)。橋頭位アニオン⁴¹の系中における生成を確認する目的でジフェニルジスルフィド存在下、LDA (エントリー1) や Knochel-Hauser 塩基 (エントリー2) を作用させたが、いずれの場合においてもスルフェニル化は進行せず、橋頭位アニオンの生成を確認することはできなかった。

Scheme 43. Bridgehead anion was not confirmed.



橋頭位にアニオンを生成させることは困難であると考え、ラクトンを開環した後にアルキル化を行う検討を行った (Scheme 44)。ベンジルアルコール **203** を用いて検討を行った。**203** に塩化チオニルを作用させてベンジルクロリド **230** に変換した後に、亜鉛を作用させることで還元的に開環を行い、カルボン酸 **231** に変換した。カルボン酸 **231** を対応するメチルエステル **232** に変換し、アルキル化に向けて重水素化実験を行った。しかしながら、メチルエステル **232** に LDA を作用させたところ、基質が損壊してしまう結果となった。完全な構造決定

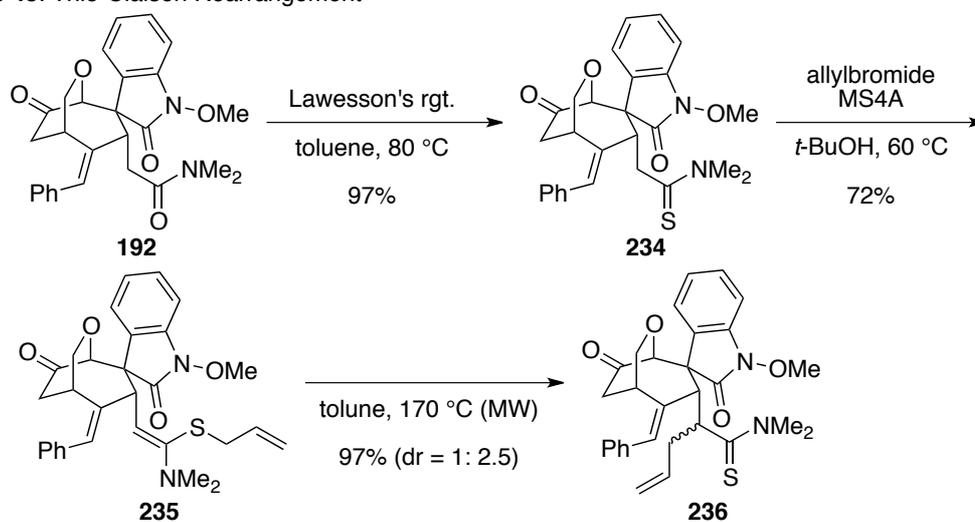
Scheme 44. Attempted Alkylation with Ester



にはいたっていないが、逆 Michael 反応が進行した結果 C6-C7 結合が開裂した化合物が得られたと考えている。

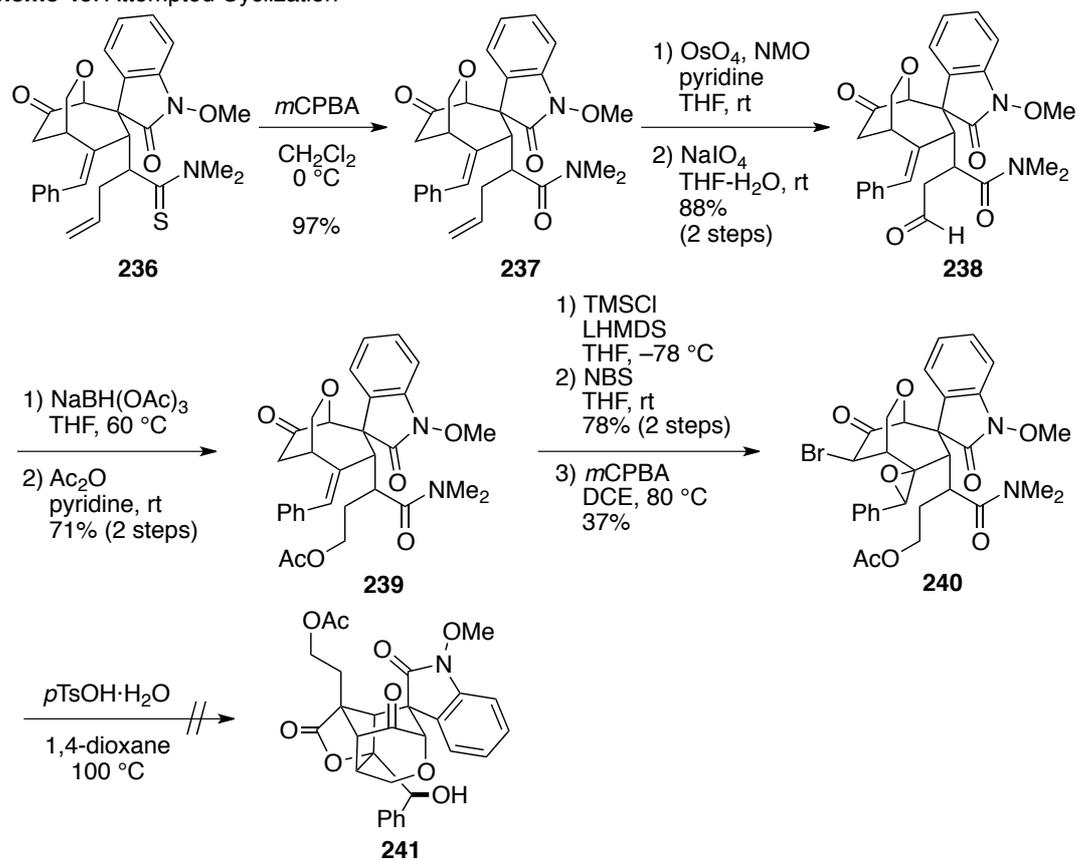
そこで、C20 位のアルキル化を行った後に C15-C20 結合を形成することで C20 位第四級炭素を構築する計画を立て、検討を行った (Scheme 45)。アミド **192** は強塩基を作用させると損壊してしまう結果となったが、チオ Claisen 転位反応⁴²を用いることで C20 位のアルキル化を行うことができることを見出した。アミド **192** をチオアミド **234** に変換した後にアリルブロミド存在下加熱することでエナミン **235** となった。得られたエナミン **235** を、マイクロ波を用いて加熱することで速やかにチオ Claisen 転位反応が進行し、C20 位にアルキル基が導入された **236** に変換することができた。

Scheme 45. Thio-Claisen Rearrangement



C20 位のアルキル化を行うことができたので、C20 位に置換基を有する基質において環化反応が進行し、C15-C20 結合形成を行うことが可能かどうかを検討した (Scheme 46)。チオアミド **236** はメタクロロ過安息香酸を作用させることでアミド **237** に変換することができた。続いて、四酸化オスミウムを作用させることで一置換二重結合選択的に酸化した後に、過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることでアルデヒド **238** に変換した。アルデヒド **238** は還元し、アセチル化を行うことで酢酸エステル **239** に変換し、続く三段階の変換によって環化反応前駆体となるブロモエポキシド **240** を合成した。得られたブロモエポキシド **240** を酸性条件下加熱したが、目的物 **241** は全く得られず、原料を定量的に回収した。

Scheme 46. Attempted Cyclization

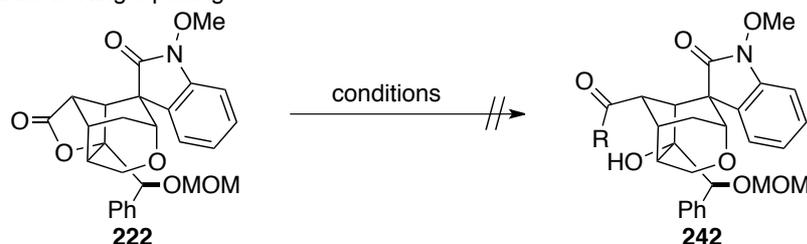


2-10. C5-N 結合の形成の検討

C20 位第四級炭素の構築の検討と平行して C5-N 結合の形成についても検討を行った。

初めに、ラクトンの開環の検討を行った (Scheme 47)。アンモニア (エントリー 1)、ナトリウムメトキシド (エントリー 2) や水酸化リチウム (エントリー 3) を作用させたが、いずれの条件においてもアルコール **242** を単離することはできなかった。

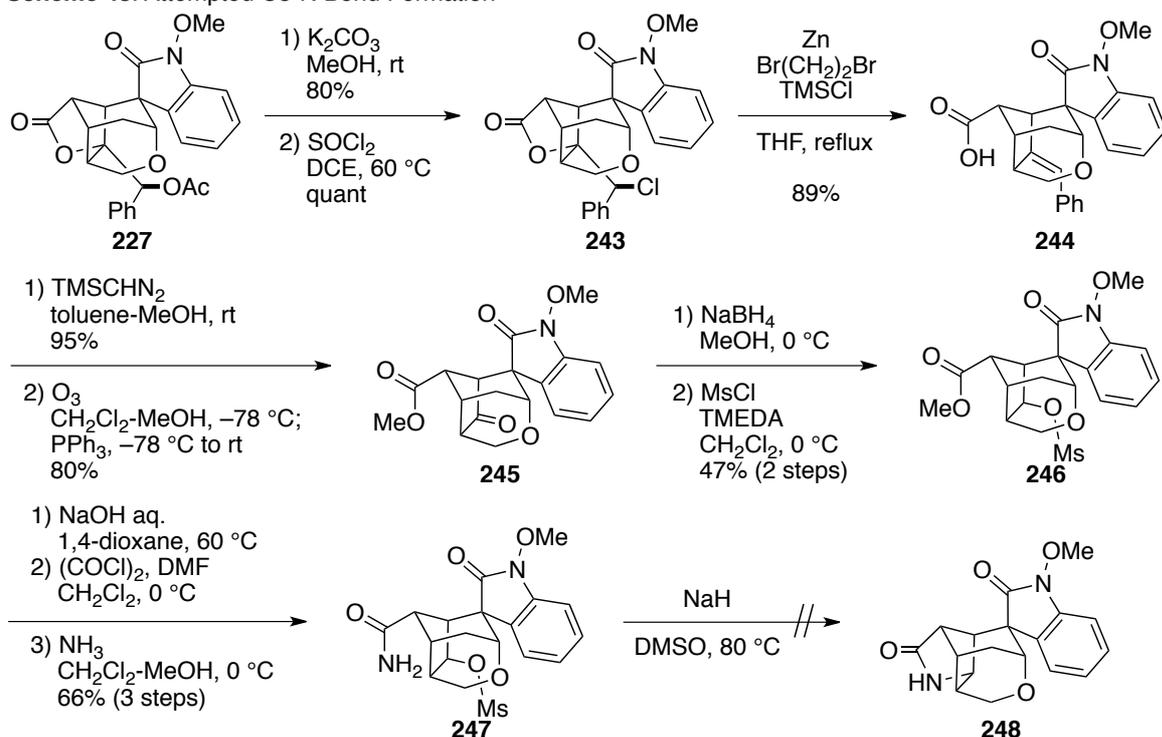
Scheme 47. Failure in Ring Opening



entry	conditions	result
1	NH ₃ , 1,4-dioxane, 100 °C	no rxn
2	NaOMe, MeOH, reflux	no rxn
3	LiOH aq, THF, reflux	no rxn

そこで、還元的なラクトンの開環を行い、C5-N 結合の形成を検討した (Scheme 48)。酢酸エステル **227** のアセチル基を除去した後に塩化チオニルを作用させることでベンジルクロリド **243** に変換した。ベンジルクロリド **243** に対して亜鉛を作用させることでラクトンの開環を行い、カルボン酸 **244** に変換した。カルボン酸 **244** を対応するメチルエステルに変換した後にオゾンを用いることでケトン **245** を合成した。ケトン **245** は水素化ホウ素ナトリウム

Scheme 48. Attempted C5-N Bond Formation



ムを作用させることで立体選択的な還元が進行し、メシル化することでスルホン酸エステル **246** に変換した。さらなる三段階の変換によって合成したアミド **247** を用いて C5-N 結合の形成を検討したが、基質が損壊する結果となってしまった。

2-1 1. 今後の計画

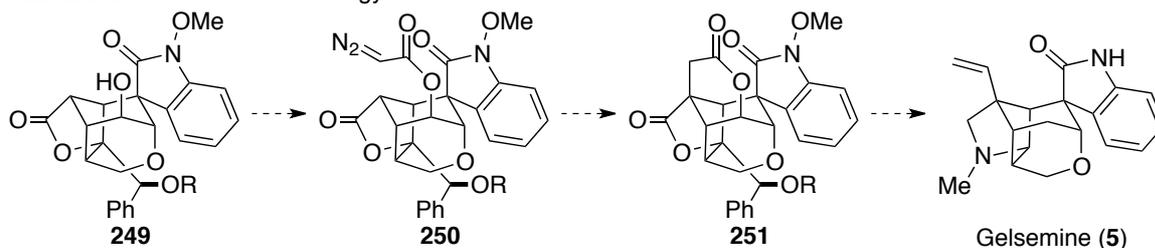
ゲルセミン型化合物の合成に向けて残る課題は以下の二つである。

- a) C20 位第四級炭素の構築
- b) C5-N 結合の形成

a), b)の順に合成を行う計画と b), a)の順に合成を行う計画を立案した。

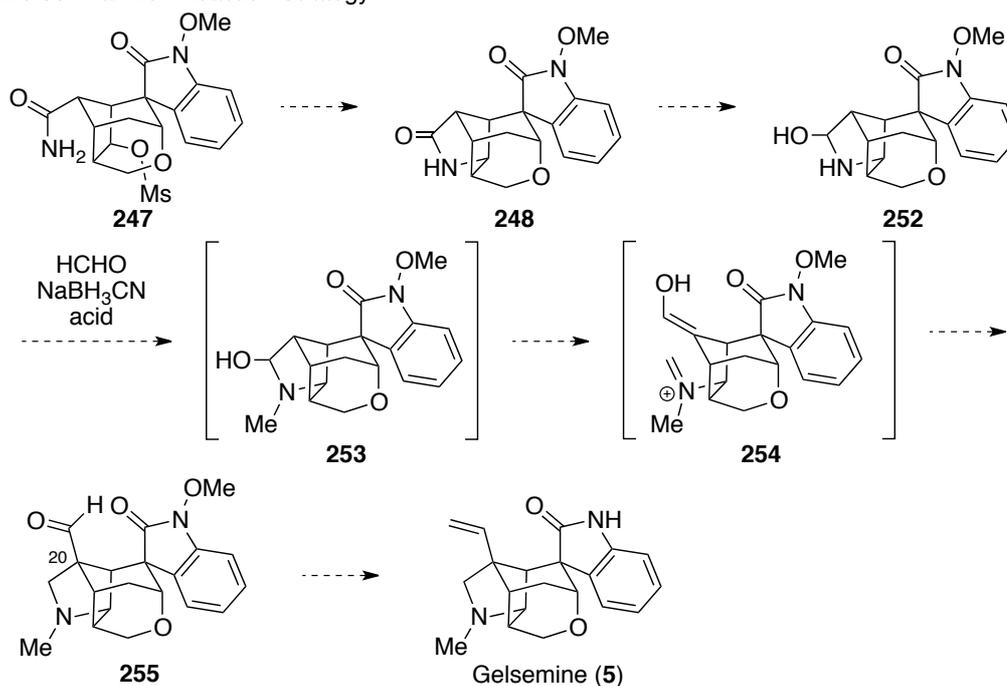
まず、a), b)の順に合成を行う計画を示す (Scheme 49)。C20 位のアルキル化に際して強塩基を用いると逆 Michael 反応によって基質が損壊してしまうという知見と、C15-C20 結合形成に用いた環化反応が C20 位に置換基を有する場合には進行しないという実験事実より、環化反応後にアルキル化を行う以下の計画を考えた。すなわち、アルコール **249** を活用し、C-H 挿入反応を用いて C20 位第四級炭素を構築する計画である。まず、アルコール **249** をジアゾ酢酸エステル **250** に変換する⁴³。この化合物において望みの C-H 挿入反応⁴⁴が進行するならばビスラクトン **251** が得られる。五員環ラクトンと六員環ラクトンの反応性の違いを利用した変換を行うことでゲルセミン型化合物の合成が可能であると考えている。

Scheme 49. C-H Insertion Strategy



次に、b), a)の順で合成を行う計画を示す (Scheme 50)。C5-N 結合を形成した後に、分子内

Scheme 50. Mannich Reaction Strategy

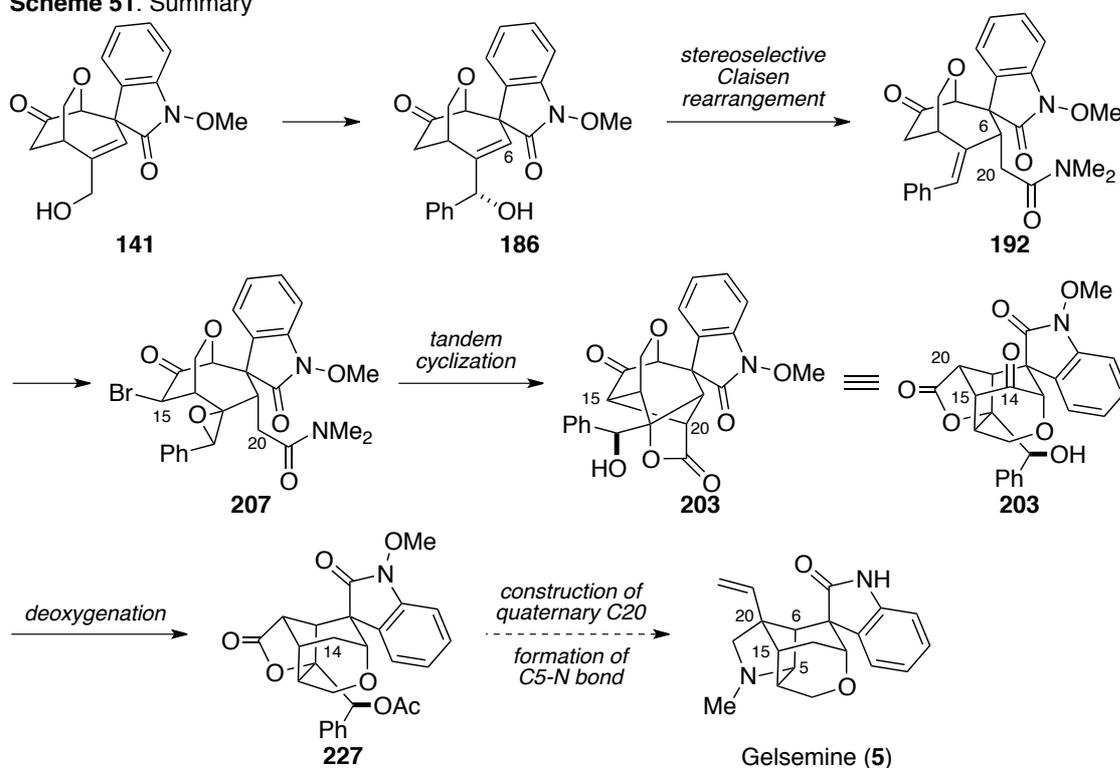


Mannich 反応を活用することで C20 位第四級炭素構築を行う計画である。まず、アミド **247** をラクタム **248** に変換した後に還元を行うことでヘミアミナール **252** を合成する。ヘミアミナール **252** に対し、還元剤存在下ホルムアルデヒドを酸性条件にて作用させることで窒素原子のメチル化が進行して **253** となり、さらにイミニウムカチオン **254** となった際に分子内 Mannich 反応が進行すればアルデヒド **255** となり、C20 位第四級炭素の構築を行うことができると考えた。**255** はアルデヒド部位を変換することによりゲルセミン型化合物へ導くことが可能であると考えた。

2-1 2. 総括

以上、筆者は本学博士課程においてスピロインドリノン部位を有するゲルセミウム属アルカロイドのうちゲルセミン型化合物の合成研究に取り組んだ。標的化合物群の共通骨格を有する鍵中間体 **141** より、分子内反応を活用することでゲルセミン型化合物の複雑な中心骨格の構築に成功した。すなわち、立体選択的な Claisen 転位反応によって C6-C20 位間の結合形成を行い、タンデム環化反応によって C15-C20 位間の結合形成を行うことでスピロインドリノン部位を有する四環性骨格を構築した。さらに、C14 位において脱酸素化を行う方法論を確立し、C5-N 結合の形成によるピロリジン環の構築と C20 位第四級炭素の構築を行うことでゲルセミン型化合物の合成を行うことができると考えている。

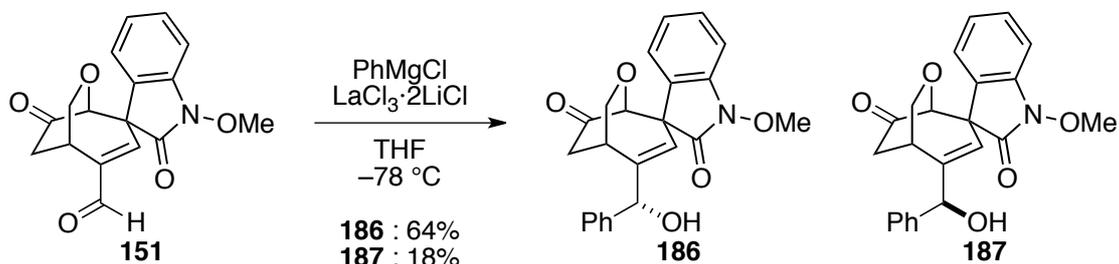
Scheme 51. Summary



Experimental Section

General Remarks: Nuclear magnetic resonance (^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz)) spectra were determined on a JEOL-ECS400 instrument unless otherwise noted. Chemical shifts for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) downfields from tetramethylsilane (d) as the internal standard or relative to the singlet at 7.26 ppm for residual chloroform, and 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 center line of a triplet at 77.0 ppm for deuteriochloroform. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4100 Fourier Transform Infrared Spectrophotometer and were reported in wavenumbers (cm^{-1}). High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a JEOL JMS-T100LP AccuTOF LC-plus either in positive electrospray ionization (ESI) method, using sodium trifluoroacetate as the internal standard. Optical rotations were measured on JASCO P-2200 Polarimeter at room temperature using the sodium D line. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated analytical plates, 0.25 mm thick, silica gel 60 F₂₅₄. Preparative TLC separations were performed on Merck analytical plates (0.25 or 0.50 mm thick) precoated with silica gel 60 F₂₅₄ unless otherwise noted. Flash chromatography separations were performed on KANTO CHEMICAL Silica Gel 60 (spherical, 40-100 mesh) unless otherwise noted. Reagents were commercial grades and were used without any purification. Dehydrated tetrahydrofuran, toluene, and dichloromethane were purchased from Kanto Chemicals Co., Inc., and were purified using a Glass Contour Solvent System. Dehydrated methanol was purchased from Kanto Chemicals Co., Inc.. All reactions sensitive to oxygen or moisture were conducted under an argon atmosphere. All other reagents were commercially available and used without further purification.

(1*S*,3'*S*,5*S*)-2-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl)-1'-methoxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indoline]-2',9-dione (**186**) and (1*S*,3'*S*,5*S*)-2-((*R*)-hydroxy(phenyl)methyl)-1'-methoxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indoline]-2',9-dione (**187**)



To a stirred solution of **151** (506 mg, 1.61 mmol) in THF (12.0 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ was added dropwise freshly-prepared solution of $\text{PhMgCl/LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}^*$ (0.46 M solution in THF, 6.30 mL, 2.90 mmol). After stirred for 2.5 h, the reaction mixture was quenched with HCl aq. (0.2M, 25 mL) and EtOAc (15 mL) was added. The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (10 mL) twice. The combined organic extract was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by MPLC (*n*-hexane/EtOAc) to afford **186** (406 mg, 1.04 mmol, 64%) as a pale yellow foam and **187** (111 mg, 0.283 mmol, 18%) as a pale yellow foam.

186

$[\alpha]_D^{23} -1.4$ ($c = 1.25$, CHCl_3);

IR (film, cm^{-1}) 3434, 1740, 1464;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.44 (m, 7H), 7.16 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.72-2.83 (m, 3H), 2.58 (dd, $J = 19.7, 6.0$ Hz, 1H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.1 (C), 169.4 (C), 150.8 (C), 140.2 (C), 139.2 (C), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (C), 126.21 (CH), 126.17 (CH), 123.6 (CH), 121.5 (CH), 107.7 (CH), 81.6 (CH), 77.7 (CH), 70.8 (CH_2), 63.9 (CH_3), 57.3 (C), 43.5 (CH_2), 30.6 (CH);

HRMS (ESI+) 414.1316 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 414.1317).

* $\text{PhMgCl/LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.46 M in THF) was prepared by stirring PhMgCl (2.0 M solution in THF, 1.5 mL) and $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.6 M solution in THF, 5.0 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for an hour.

187

$[\alpha]_D^{24} -31.7$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

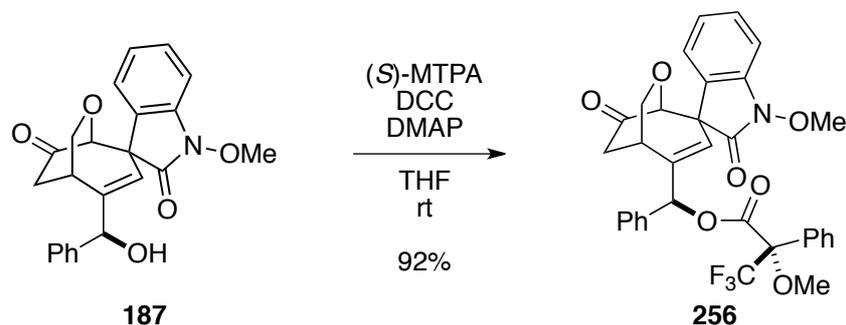
IR (film, cm^{-1}) 3853, 1740, 1464;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.44 (m, 7H), 7.16 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 203.7 (C), 169.3 (C), 150.8 (C), 139.9 (C), 139.3 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (C), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 123.5 (CH), 121.0 (CH), 107.7 (CH), 81.5 (CH), 77.5 (CH), 70.6 (CH_2), 63.8 (CH_3), 57.3 (C), 43.1 (CH_2), 31.0 (CH);

HRMS (ESI+) 414.1305 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 414.1317).

(S)-(S)-((1S,3'S,5S)-1'-methoxy-2',9-dioxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indolin]-2-yl)(phenyl)methyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (256)



To a stirred solution of **187** (2.3 mg, 5.9 μmol) and (*S*)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid ((*S*)-MTPA, 4.1 mg, 18 μmol) in THF (300 μL) at room temperature was added DCC (4.3 mg, 21 μmol) and DMAP (0.3 mg, 3.0 μmol). After stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (1.5 mL) and EtOAc (1.5 mL) was added. The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (1.5 mL) three times. The combined organic extract was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to afford **256** (3.3 mg, 5.4 μmol , 92%) as a colorless oil.

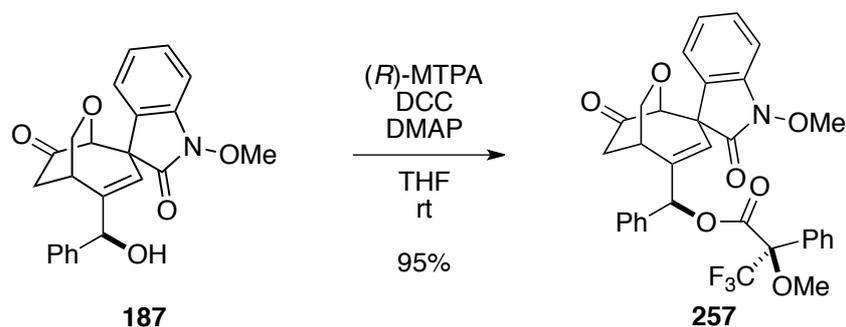
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.46 (m, 9H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.16 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.75 (br-s, 1H), 2.42-2.47 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.8 (C), 168.6 (C), 165.0 (C), 145.9 (C), 139.4 (C), 135.3 (C), 131.7 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (C), 126.1 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 107.9 (CH), 85.0 (C, determined by HMBC), 81.3 (CH_3), 80.5 (CH_3), 70.1 (CH_2), 63.9 (CH_3), 57.3 (C), 55.4 (CH_3), 43.1 (CH_2), 31.3 (CH)

peak of $\text{C}(\text{CF}_3)$ was not observed;

HRMS (ESI+) 630.1711 (calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NNaO}_7$ 630.1716).

(R)-(S)-((1S,3'S,5S)-1'-methoxy-2',9-dioxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indolin]-2-yl)(phenyl)methyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (257)



To a stirred solution of **187** (2.3 mg, 5.9 μmol) and (*R*)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid ((*R*)-MTPA, 4.1 mg, 19 μmol) in THF (300 μL) at room temperature was added DCC (4.3 mg, 21 μmol) and DMAP (0.3 mg, 3.0 μmol). After stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with H_2O (1.5 mL) and EtOAc (1.5 mL) was added. The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (1.5 mL) three times. The combined organic extract was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to afford **257** (3.3 mg, 5.4 μmol , 95%) as a colorless oil.

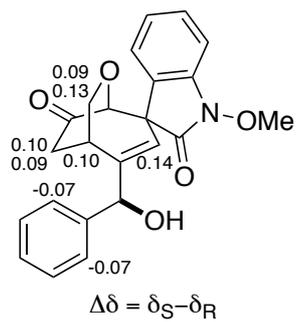
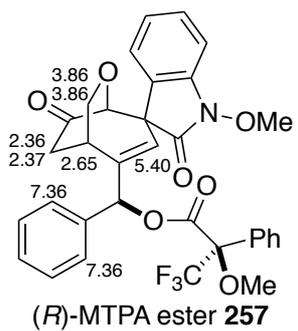
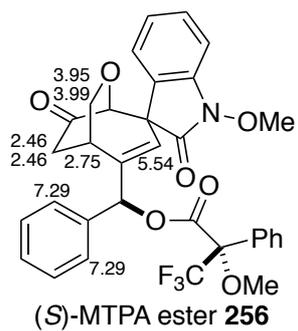
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32-7.43 (m, 9H), 7.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (br-s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.65 (br-s, 1H), 2.34-2.38 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.8 (C), 168.5 (C), 165.2 (C), 145.7 (C), 139.3 (C), 135.4 (C), 132.0 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 126.23 (C), 126.17 (CH), 125.5 (CH), 123.6 (CH), 107.8 (CH), 84.6 (C, determined by HMBC), 81.3 (CH_3), 80.1 (CH_3), 69.9 (CH_2), 63.8 (CH_3), 57.3 (C), 55.6 (CH_3), 43.0 (CH_2), 31.1 (CH)

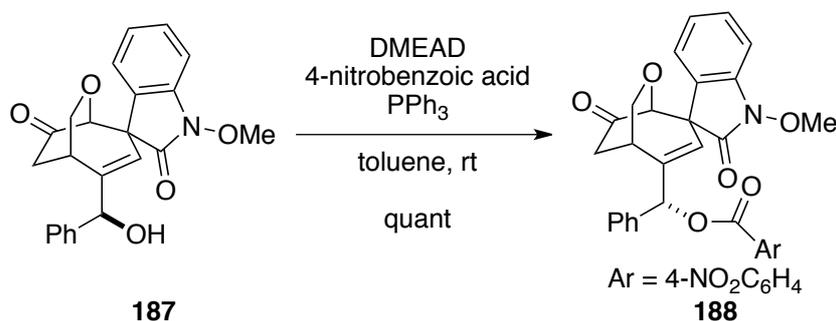
peak of $\text{C}(\text{CF}_3)$ was not observed;

HRMS (ESI+) 630.1741 (calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NNaO}_7$ 630.1716).

$\Delta\delta$ values obtained for MTPA ester of **187** ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$)



(S)-((1S,3'S,5S)-1'-methoxy-2',9-dioxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indolin]-2-yl)(phenyl)methyl 4-nitrobenzoate (188)



To a stirred solution of **187** (105 mg, 0.268 mmol), PPh₃ (106 mg, 0.404 mmol) and 4-nitrobenzoic acid (67.2 mg, 0.402 mmol) in THF (2.7 mL) at room temperature was added DMEAD (94.2 mg, 0.402 mmol). After stirred for 10 min, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The crude compound was added H₂O (3 mL) and toluene (3 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with toluene (1 mL) four times. The combined organic extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to afford **188** (145 mg, 0.268 mmol, 100%) as a pale yellow foam.

$[\alpha]_D^{24} -103.3$ ($c = 1.10$, CHCl₃);

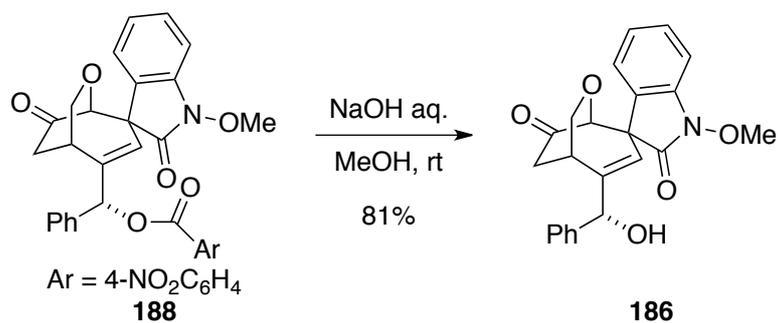
IR (film, cm⁻¹) 1740, 1729, 1613, 1528, 1268;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32-7.51 (m, 7H), 7.13 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.79 (br-d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.54-2.57 (m, 2H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.9 (C), 169.0 (C), 163.1 (C), 150.7 (C), 146.0 (C), 139.3 (C), 135.7 (C), 134.8 (C), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (C), 126.1 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 121.8 (CH), 107.8 (CH), 81.5 (CH), 79.3 (CH), 70.2 (CH₂), 64.0 (CH₃), 57.3 (C), 42.7 (CH₂), 32.6 (CH);

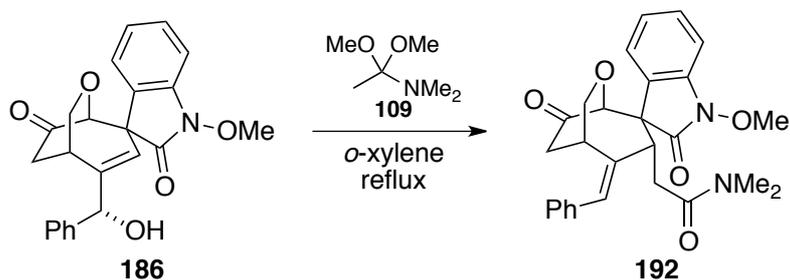
HRMS (ESI+) 563.1428 (calcd for C₃₀H₂₄N₂NaO₈ 563.1430).

(1*S*,3'*S*,5*S*)-2-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl)-1'-methoxy-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]non[2]ene-4,3'-indoline]-2',9-dione (186)



To a stirred solution of **188** (140 mg, 1.61 mmol) in MeOH (1.2 mL) and CH₂Cl₂ (0.60 mL) was added NaOH aq. (1M, 1.2 mL) at room temperature. After stirred for 1.5 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by MPLC (*n*-hexane/EtOAc) to afford **186** (82.4 mg, 0.211 mmol, 81%) as a pale yellow foam.

**2-((1*S*,3*R*,3'*S*,5*S*,*Z*)-2-benzylidene-1'-methoxy-2',9-dioxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]nonane-4,3'-in
dolin]-3-yl)-*N,N*-dimethylacetamide (**192**)**



To a stirred solution of **186** (483 mg, 1.23 mmol) in *o*-xylene (12.3 mL) was added *N,N*-dimethylacetamide dimethyl acetal (541 μ L, 3.70 mmol) at room temperature. After stirred for 1.5 h at 140 $^{\circ}$ C, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford **192** (411 mg, 0.892 mmol, 72%) as a pale yellow foam.

$[\alpha]_D^{23} -70.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

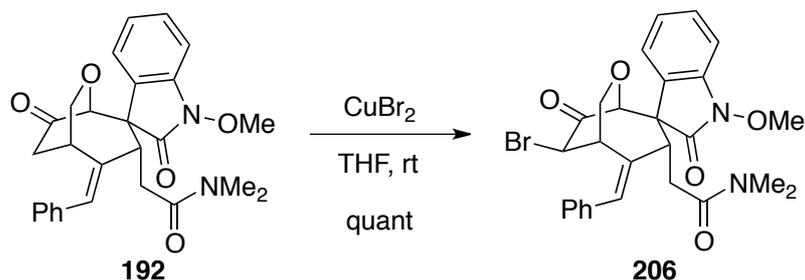
IR (film, cm^{-1}) 1733, 1723, 1647, 1616, 1464;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.16 (ddd, $J = 7.8, 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.27 (br-d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.64 (br-s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (dd, $J = 16.0, 10.5$ Hz, 1H), 2.63 (br-d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 18.8, 4.6$ Hz, 1H), 1.61 (dd, $J = 16.0, 2.3$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.6 (C), 169.8 (C), 168.4 (C), 139.6 (C), 139.0 (C), 137.4 (C), 128.85 (CH), 128.83 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 107.1 (CH), 83.6 (CH), 67.3 (CH_2), 64.0 (CH_3), 57.9 (C), 41.74 (CH), 41.70 (CH_2), 37.0 (CH_3), 35.6 (CH_3), 32.3 (CH), 30.1 (CH_2);

HRMS (ESI+) 483.1908 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 483.1896).

2-((1*S*,3*R*,3'*S*,5*S*,8*R*,*Z*)-2-benzylidene-8-bromo-1'-methoxy-2',9-dioxo-6-oxaspiro[bicyclo[3.2.2]nonane-4,3'-indolin]-3-yl)-*N,N*-dimethylacetamide (206)



To a stirred solution of **192** (404 mg, 0.877 mmol) in THF (8.8 mL) was added CuBr₂ (588 mg, 2.63 mmol) at room temperature. After refluxing for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/MeOH = 80/1) to afford **206** (473 mg, 0.892 mmol, 100%) as a pale yellow foam.

$[\alpha]_D^{24} -22.3$ ($c = 1.00$, CHCl₃);

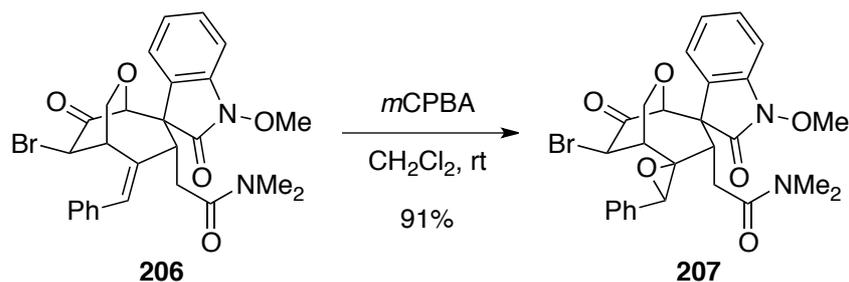
IR (film, cm⁻¹) 1742, 1721, 1649, 1617, 1465;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.30 (br-d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 3.77 (br-s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 16.0, 10.1$ Hz, 1H), 1.64 (dd, $J = 16.0, 2.8$ Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (C), 169.5 (C), 168.0 (C), 138.9 (C), 137.0 (C), 136.3 (C), 130.6 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 124.3 (CH), 123.9 (CH), 107.4 (CH), 81.9 (CH), 64.1 (CH₃), 62.6 (CH₂), 58.4 (C), 46.0 (CH), 41.6 (CH), 41.4 (CH), 37.0 (CH₃), 35.7 (CH₃), 30.1 (CH₂);

HRMS (ESI+) 561.0988 (calcd for C₂₇H₂₇BrN₂NaO₅ 561.1001).

Bromoepoxide (207)



To a stirred solution of **206** (468 mg, 0.868 mmol) in CH_2Cl_2 (8.8 mL) was added *m*CPBA (77%, 295 mg, 1.32 mmol) at room temperature. After stirred for 2.5 d, the reaction mixture was quenched with saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq. (5 mL), saturated NaHCO_3 (5 mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) four times. The combined organic extract were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford **207** (438 mg, 0.788 mmol, 91%) as a white foam.

$[\alpha]_D^{23} -29.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3);

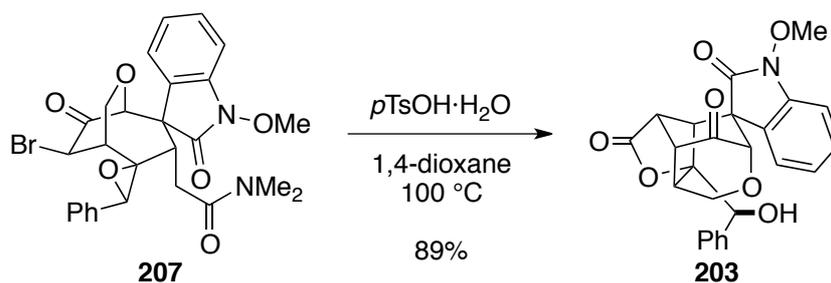
IR (film, cm^{-1}) 1742, 1717, 1643, 1619, 1466;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.61 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 6.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.25 (br-s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 (br-s, 1H), 2.14 (dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 200.2 (C), 169.9 (C), 169.1 (C), 138.5 (C), 133.8 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (C), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CH), 107.3 (CH), 82.1 (CH), 64.6 (C), 64.3 (CH₃), 61.9 (CH₂), 59.6 (CH), 58.0 (C), 44.4 (CH), 42.9 (CH), 39.6 (CH), 37.0 (CH₃), 35.7 (CH₃), 26.4 (CH₂);

HRMS (ESI+) 577.0930 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_6$ 577.0950).

(3*R*,3*aS*,3'*S*,5*S*,9*R*)-8a-((*S*)-hydroxy(phenyl)methyl)-1'-methoxy-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-2*H*-spiro[3,8,5-(epiethane[1,1,2]triylo)furo[2,3-*d*]oxepine-4,3'-indoline]-2,2',10(5*H*,7*H*)-trione (199)



To a stirred solution of **207** (430 mg, 0.774 mmol) in 1,4-dioxane (7.7 mL) was added $p\text{TsOH}$ (400 mg, 2.32 mmol) at room temperature. After stirred for 30 min at $100\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO_3 aq. (5 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (n -hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford **199** (307 mg, 0.686 mmol, 89%) as a pale yellow foam.

$[\alpha]_D^{25}$ 1.6 ($c = 1.20$, CHCl_3);

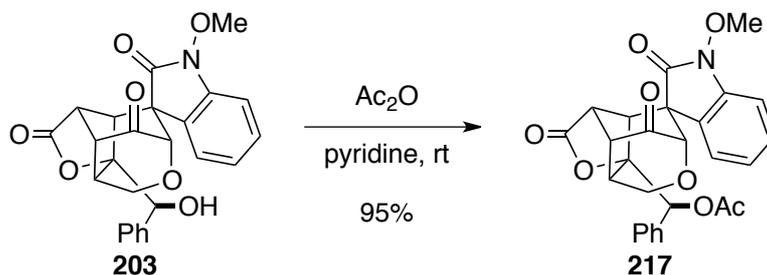
IR (film, cm^{-1}) 3502, 2360, 1791, 1752, 1718, 1617, 1461;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.26, (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.05-7.22 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.25 (br-s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 202.4 (C), 171.1 (C), 171.0 (C), 140.3 (C), 138.1 (C), 130.3 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 124.5 (C), 123.2 (CH), 108.5 (CH), 97.4 (C), 76.8 (CH), 70.6 (CH), 63.7 (CH_3), 61.2 (CH_2), 54.0 (C), 51.5 (CH), 48.4 (CH), 48.2 (CH), 48.0 (CH);

HRMS (ESI+) 470.1205 (calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7$ 470.1216).

(1S)-((3R,3aS,3'S,5S,9R)-1'-methoxy-2,2',10-trioxo-3,3a,5,7,8,8a-hexahydro-2H-spiro[3,8,5-(epiet hane[1,1,2]triyloxy)furo[2,3-d]oxepine-4,3'-indolin]-8a-yl)(phenyl)methyl acetate (217)



To a stirred solution of **199** (300 mg, 0.670 mmol) in pyridine (3.4 mL) was added acetic anhydride (3.4 mL) at room temperature. After stirred for 30 min, toluene was added and was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to afford **217** (313 mg, 0.639 mmol, 95%) as a pale yellow foam.

$[\alpha]_D^{24}$ 30.8 ($c = 1.25$, CHCl_3);

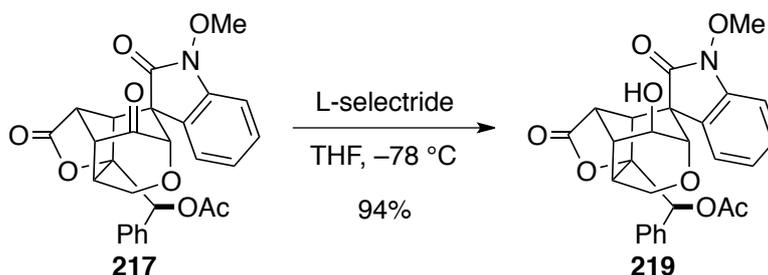
IR (film, cm^{-1}) 1795, 1751, 1463;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.01 (br-s, 1H), 3.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.31 (br-s, 1H), 2.17 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8 (C), 170.72 (C), 170.66 (C), 169.7 (C), 140.3 (C), 134.6 (C), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 124.1 (C), 123.7 (CH), 108.5 (CH), 95.7 (C), 76.8 (CH), 71.1 (CH), 63.7 (CH_3), 60.6 (CH_2), 53.9 (C), 51.7 (CH), 48.21 (CH), 48.17 (CH), 48.0 (CH), 20.9 (CH_3);

HRMS (ESI+) 512.1306 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NNaO}_8$ 512.1321).

(1S)-((3S,3aS,3'S,5S,9R,10S)-10-hydroxy-1'-methoxy-2,2'-dioxo-3,3a,5,7,8,8a-hexahydro-2H-spiro[3,8,5-(epiethane[1,1,2]triylo)furo[2,3-d]oxepine-4,3'-indolin]-8a-yl)(phenyl)methyl acetate (219)



To a stirred solution of **217** (308 mg, 0.627 mmol) in THF (3.1 mL) was added L-selectride (1M solution in THF, 752 μL , 0.752 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirred for 15 min, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aq. (5 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 3/1 to 2/1) to afford **219** (289 mg, 0.588 mmol, 94%) as a white foam.

$[\alpha]_D^{22}$ 34.2 ($c = 1.00$, CHCl_3);

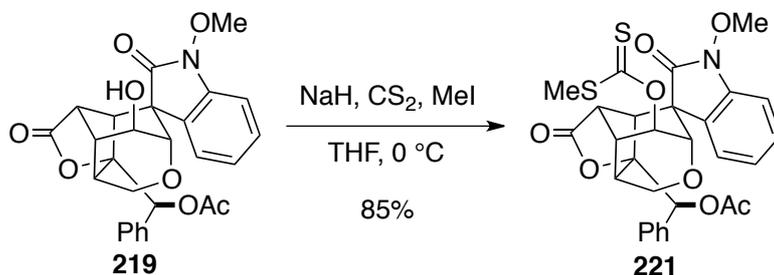
IR (film, cm^{-1}) 3350, 1792, 1742, 1698, 1616, 1462;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.52 (ddd, $J = 11.9, 5.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.02 (br-s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.71 (br-s, 1H), 2.95 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.88 (br-d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (br-s, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.3 (C), 173.1 (C), 169.8 (C), 140.0 (C), 134.9 (C), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 125.6 (C), 124.3 (CH), 108.5 (CH), 96.3 (C), 70.7 (CH), 70.5 (CH), 67.0 (CH), 63.8 (CH_3), 57.8 (CH_2), 54.0 (C), 51.6 (CH), 44.0 (CH), 41.6 (CH), 38.3 (CH), 20.9 (CH_3);

HRMS (ESI+) 514.1496 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NNaO}_8$ 514.1478).

(1*S*)-((3*S*,3*aS*,3'*S*,5*S*,9*R*,10*S*)-1'-methoxy-10-(((methylthio)carbonothioyl)oxy)-2,2'-dioxo-3,3*a*,5,7,8,8*a*-hexahydro-2*H*-spiro[3,8,5-(epiethane[1,1,2]tricyl)furo[2,3-*d*]oxepine-4,3'-indolin]-8*a*-yl)(phenyl)methyl acetate (221**)**



To a stirred solution of **219** (52.5 mg, 0.107 mmol) in THF (1.1 mL) was added NaH (50%, 25.5 mg, 0.531 mmol), carbon disulfide (32.1 μL , 0.531 mmol) and methyl iodide (33.1 μL , 0.531 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl aq. (3 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The two phases were partitioned and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 mL) three times. The combined organic extract were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to afford **221** (53.0 mg, 91.1 μmol , 85%) as a white foam.

$[\alpha]_D^{22}$ 88.2 ($c = 1.00$, CHCl_3);

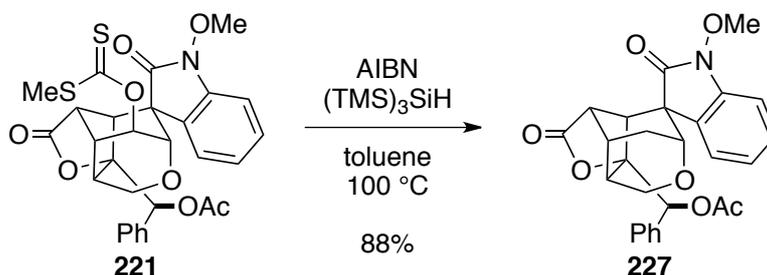
IR (film, cm^{-1}) 1793, 1736, 1615, 1464;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.00-7.17 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 2H), 6.22 (dd, $J = 5.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 12.4, 3.7$ Hz, 1H), 4.11 (br-s, 1H), 4.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J = 9.2, 1.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 215.0 (C), 173.1 (C), 169.80 (C), 169.75 (C), 140.4 (C), 134.8 (C), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 124.1 (C), 123.3 (CH), 107.8 (CH), 96.0 (C), 75.3 (CH), 70.5 (CH), 67.4 (CH), 63.5 (CH_3), 58.2 (CH_2), 52.2 (C), 51.1 (CH), 44.3 (CH), 42.3 (CH), 35.3 (CH), 20.9 (CH_3), 18.9 (CH_3);

HRMS (ESI+) 604.1069 (calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NNaO}_8\text{S}_2$ 604.1076).

(1*S*)-((3*S*,3*aS*,3'*S*,5*R*,9*R*)-1'-methoxy-2,2'-dioxo-3,3*a*,5,7,8,8*a*-hexahydro-2*H*-spiro[3,8,5-(epiethane[1,1,2]triylo)furo[2,3-*d*]oxepine-4,3'-indolin]-8*a*-yl)(phenyl)methyl acetate (227)



To a stirred solution of **221** (53.0 mg, 91.1 μmol) and AIBN (7.5 mg, 45.7 μmol) in toluene (9.1 mL) was added tris(trimethylsilyl)silane (140 μL , 0.454 mmol) at room temperature. After stirred for 30 min at 100 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-hexane/EtOAc = 4/1 to 3/1) to afford **227** (38.3 mg, 80.5 μmol , 88%) as a white foam.

$[\alpha]_D^{22}$ 39.8 ($c = 1.05$, CHCl_3);

IR (film, cm^{-1}) 1791, 1739, 1725, 1616, 1463;

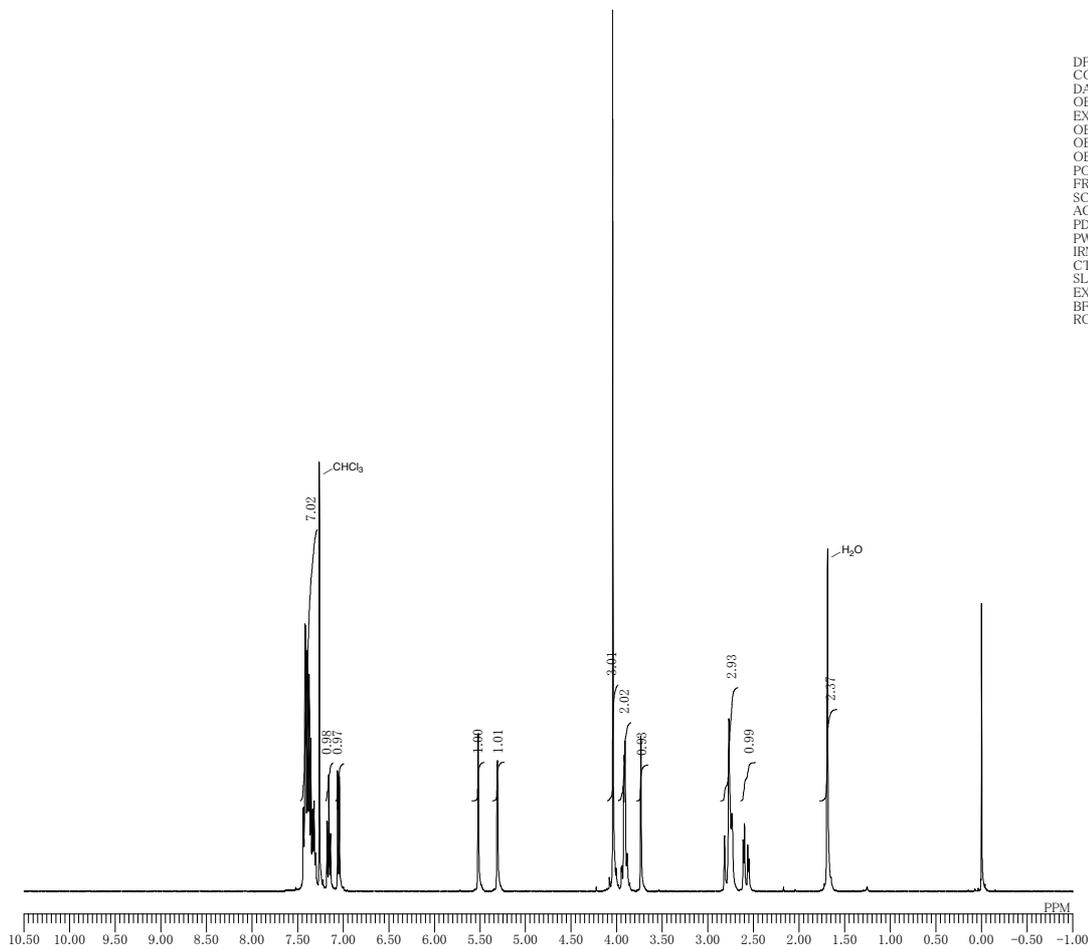
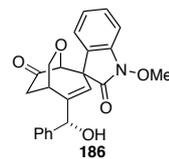
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.03 (br-s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.62 (br-s, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (br-s, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (m, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C), 172.2 (C), 169.8 (C), 140.2 (C), 135.2 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.2 (C), 123.4 (CH), 107.9 (CH), 96.3 (C), 71.2 (CH), 69.8 (CH), 63.6 (CH₃), 58.0 (CH₂), 52.1 (CH), 51.9 (C), 46.7 (CH), 43.9 (CH), 30.4 (CH), 24.7 (CH₂), 20.9 (CH₃);

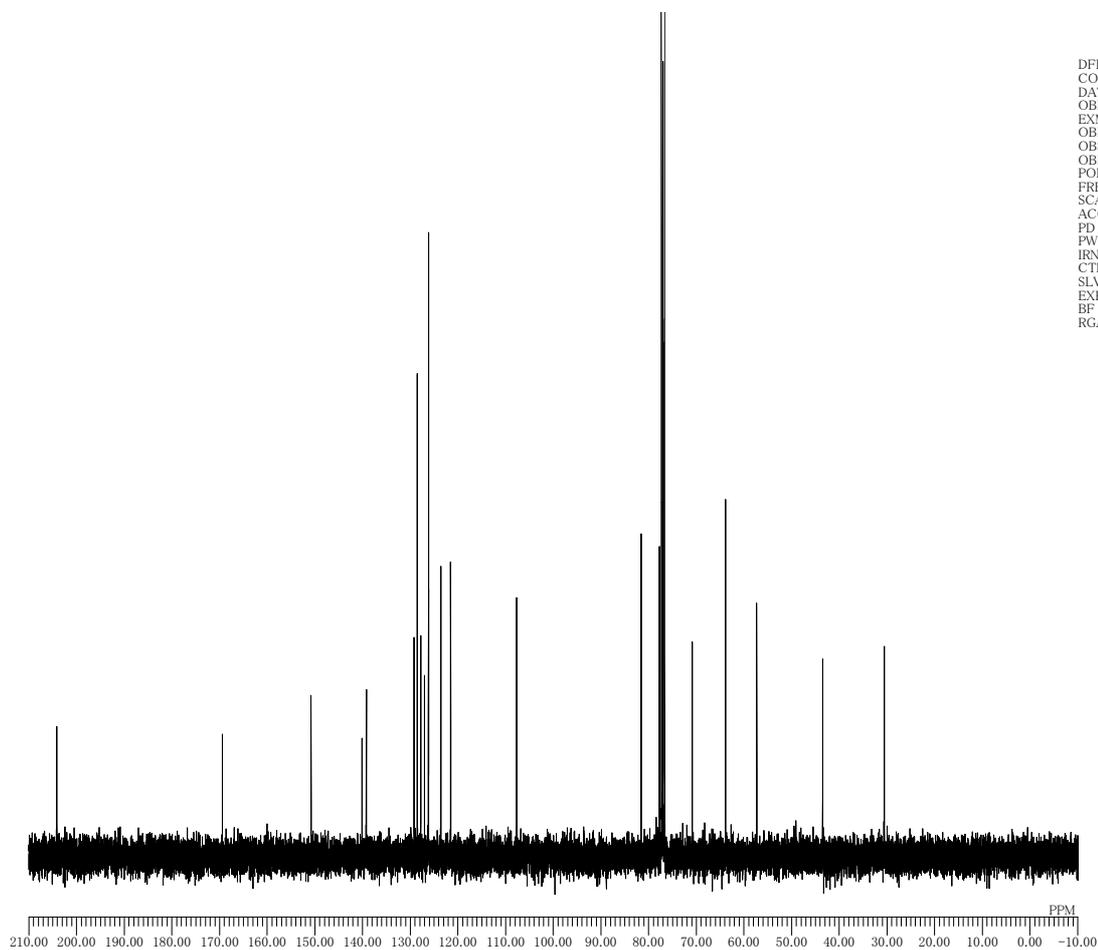
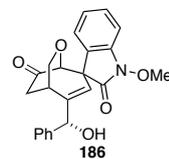
HRMS (ESI⁺) 498.1543 (calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NNaO}_7$ 498.1529).

Spectral Data

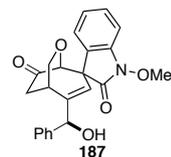
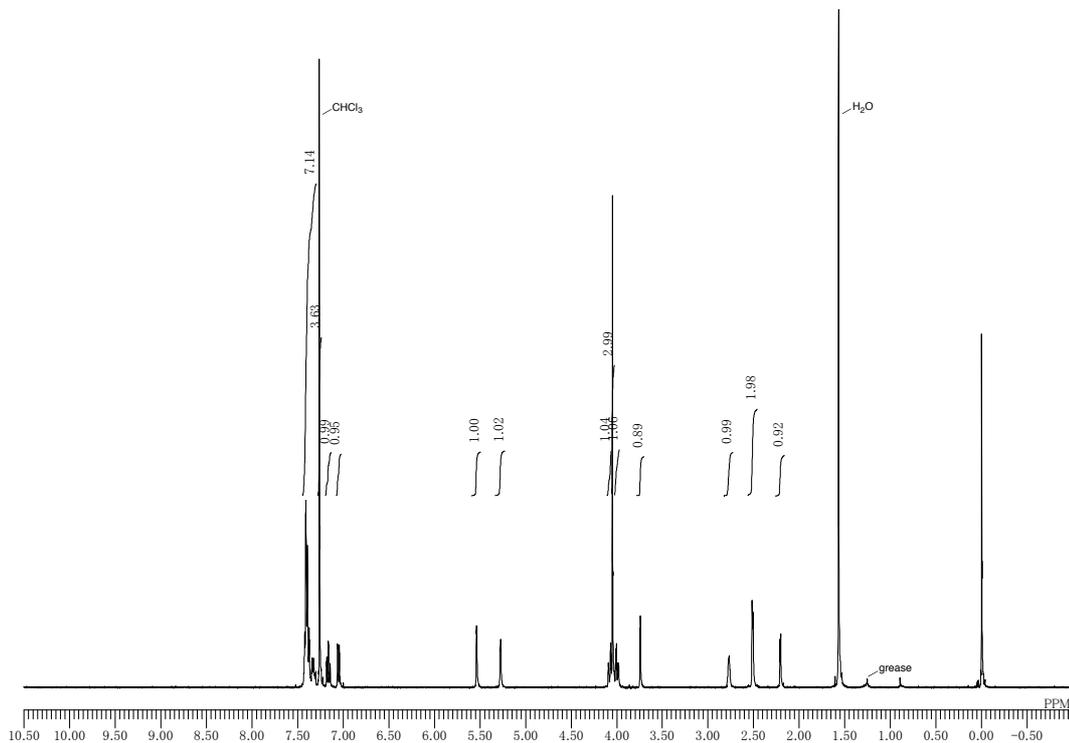
DFILE th05155p_non-data-1-1.jdf
 COMNT 04-12-2014 14:42:01
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.1 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF BF 0.30 Hz
 RGAIN 44



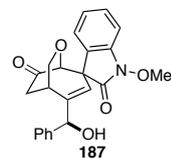
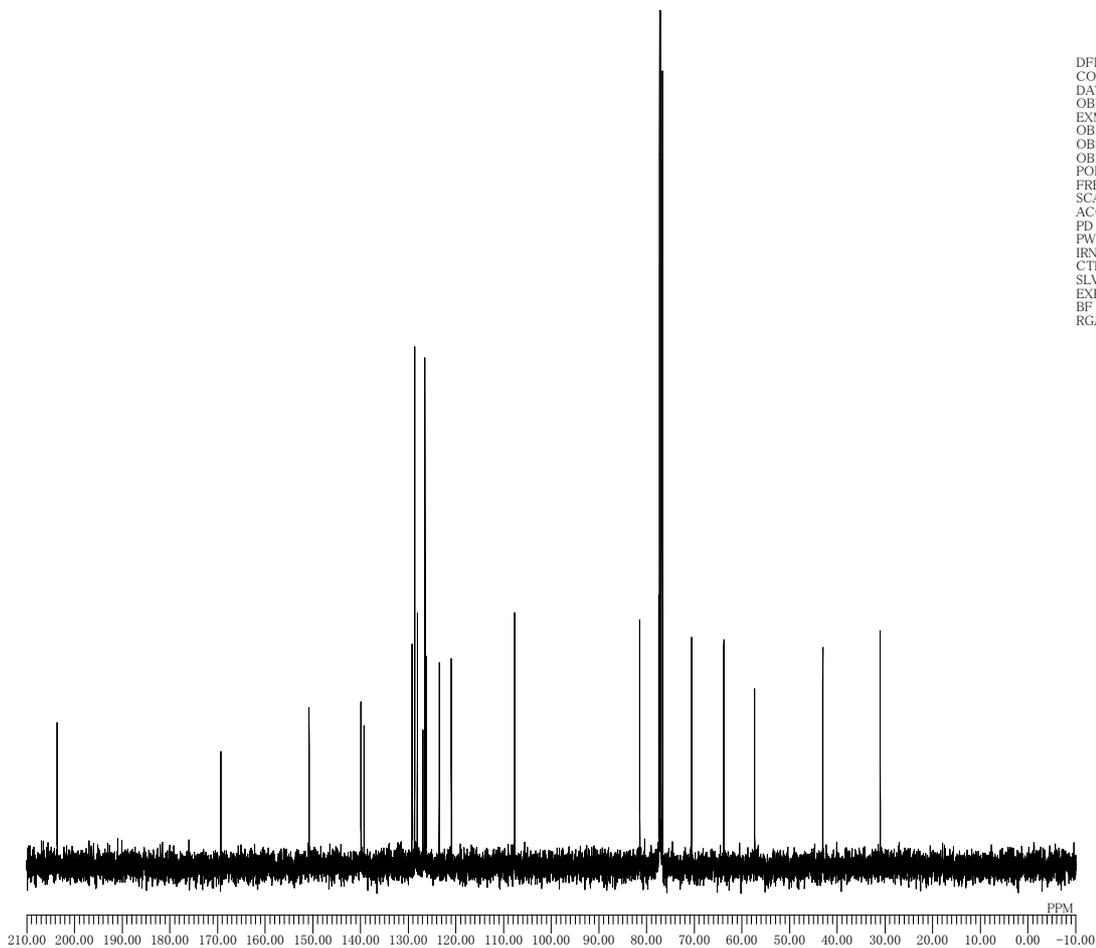
DFILE th05155p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT 04-12-2014 11:45:29
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.3 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF BF 0.30 Hz
 RGAIN 50



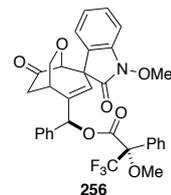
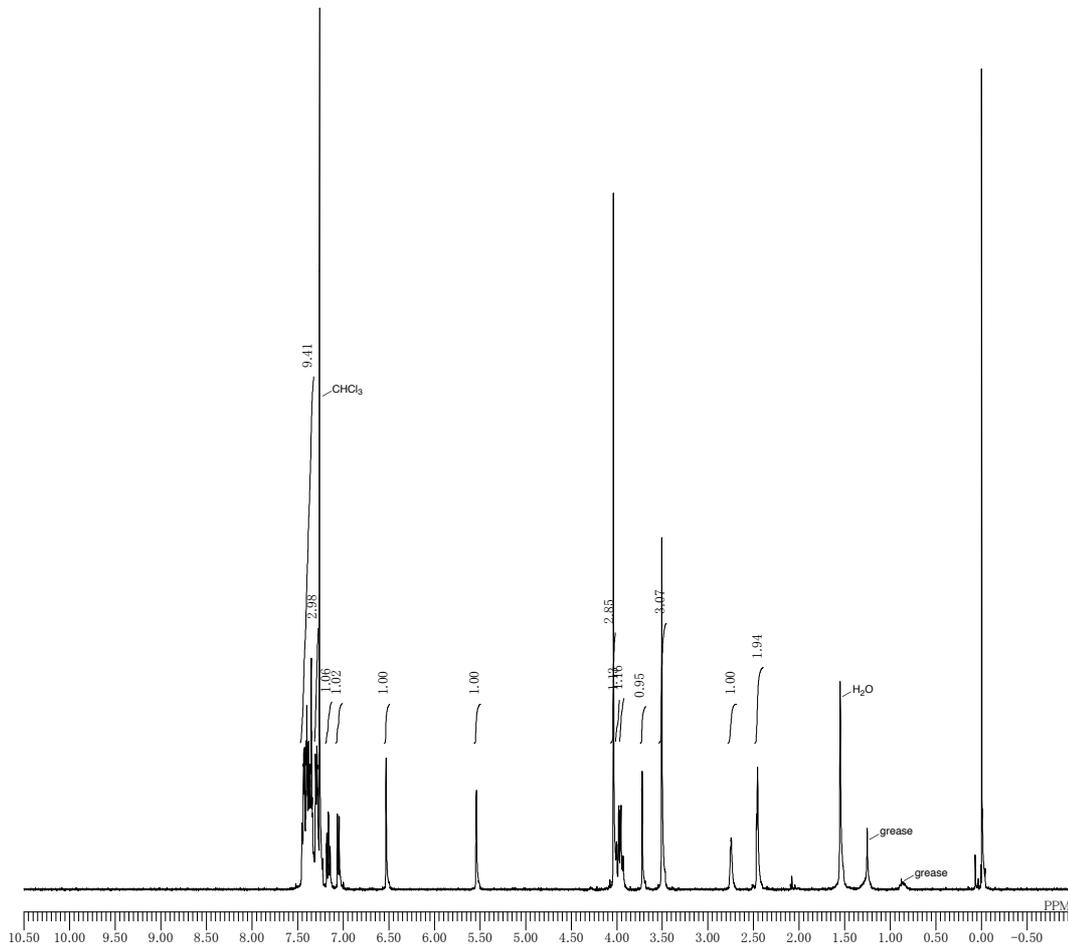
DFILE th05155d_non-data-2-1.jdf
 COMINT 04-12-2014 19:30:55
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.2 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



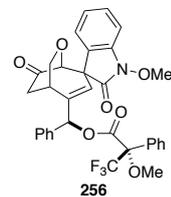
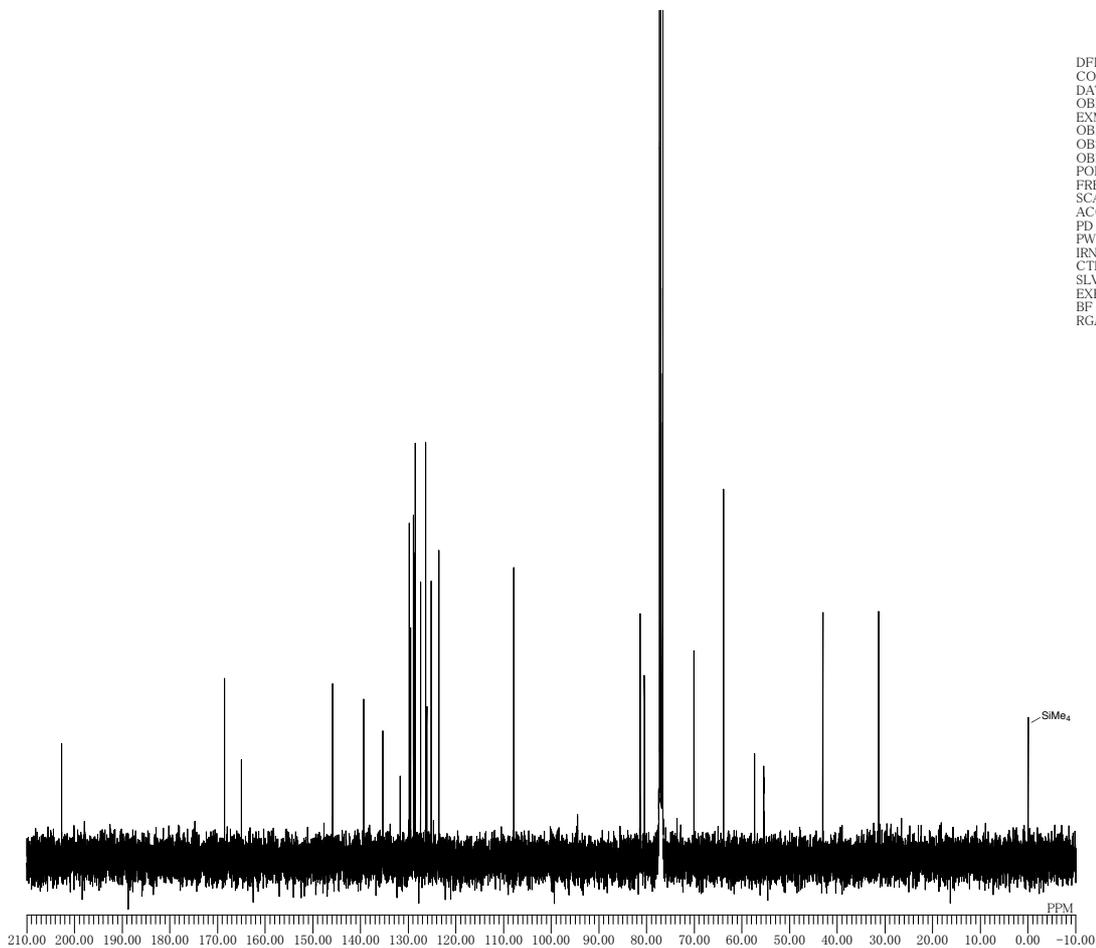
DFILE th05155d13C_bcm-1-1.jdf
 COMINT 04-12-2014 12:05:20
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.4 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF BF 1.00 Hz
 RGAIN 50



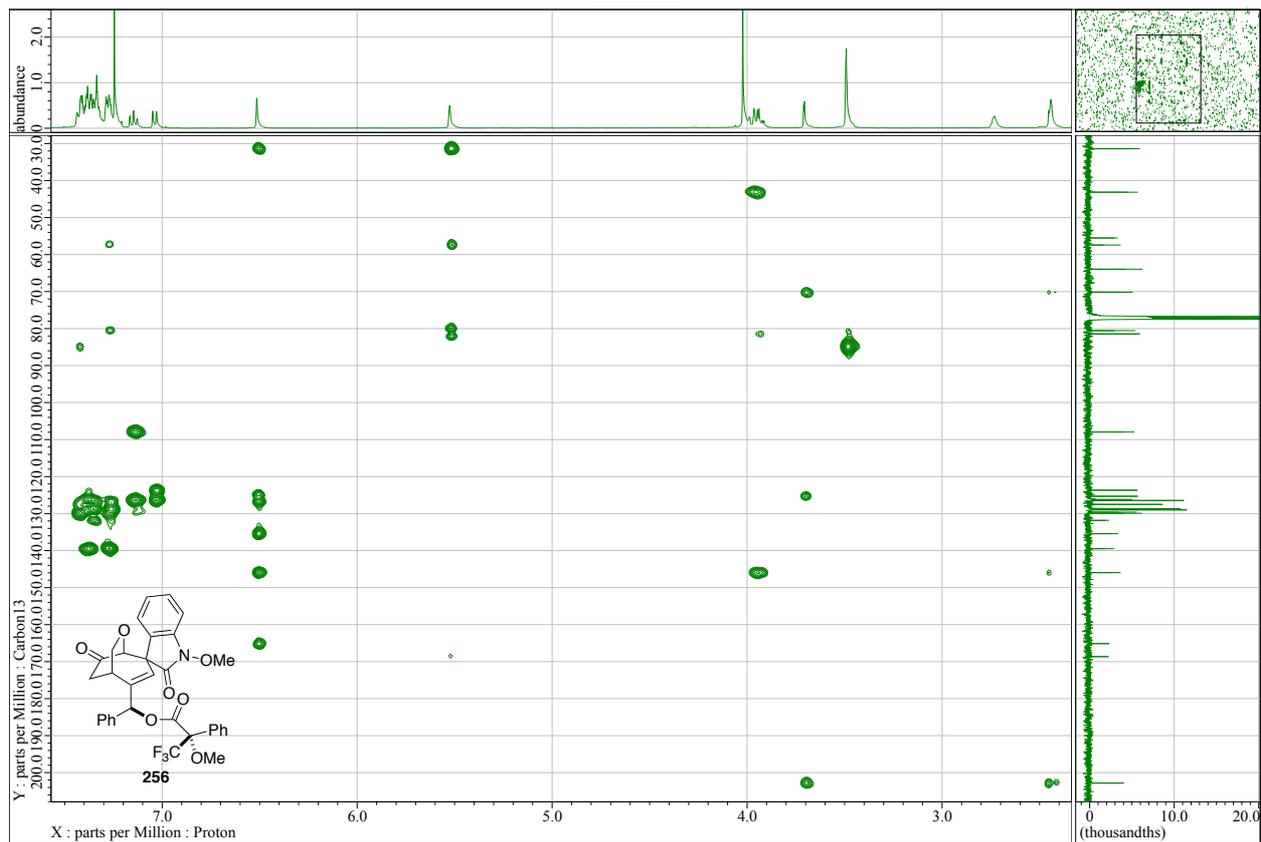
DFILE th05188p-non-data-1-1.jdf
 COMINT 04-02-2015 13:32:35
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jpg
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.1 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



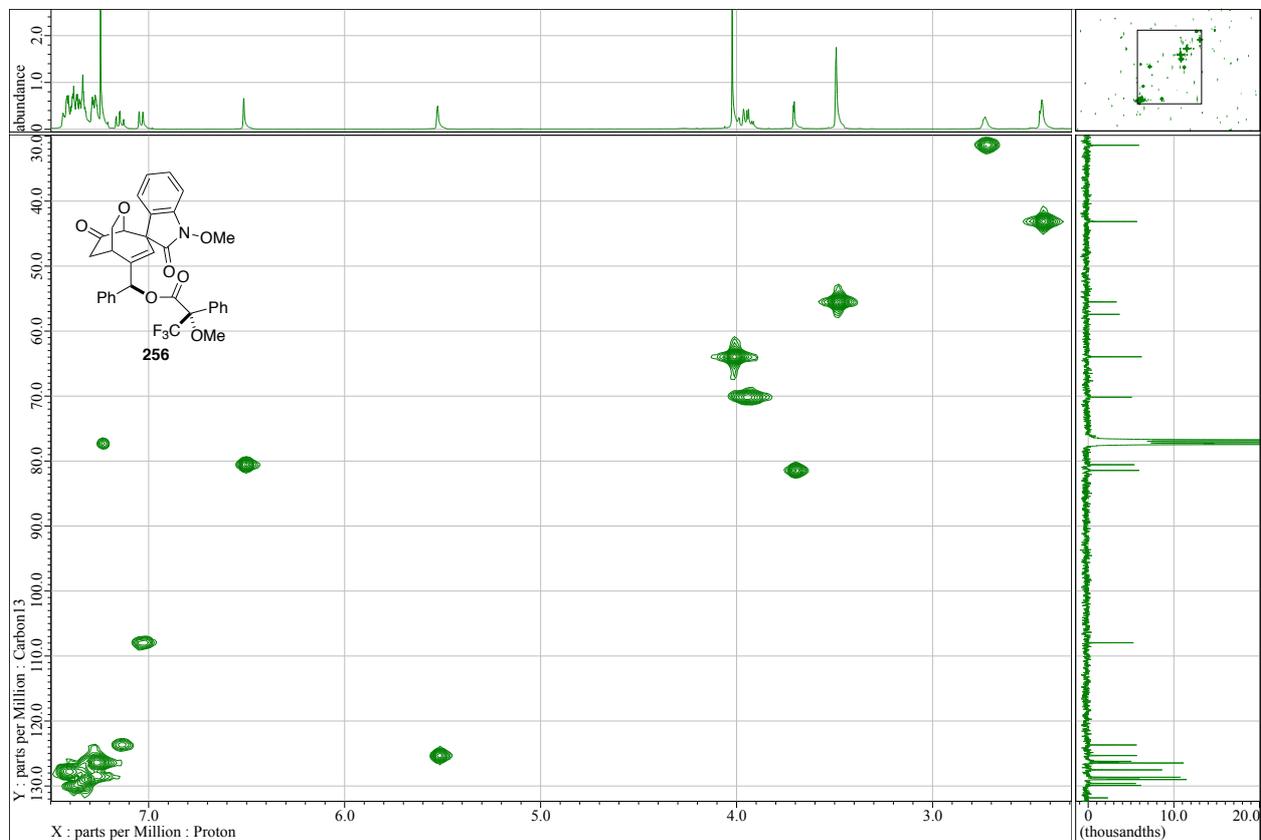
DFILE th05188p-overnight_bcm-1-1.jdf
 COMINT 05-02-2015 02:32:52
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 9000
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.3 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



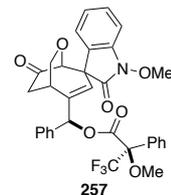
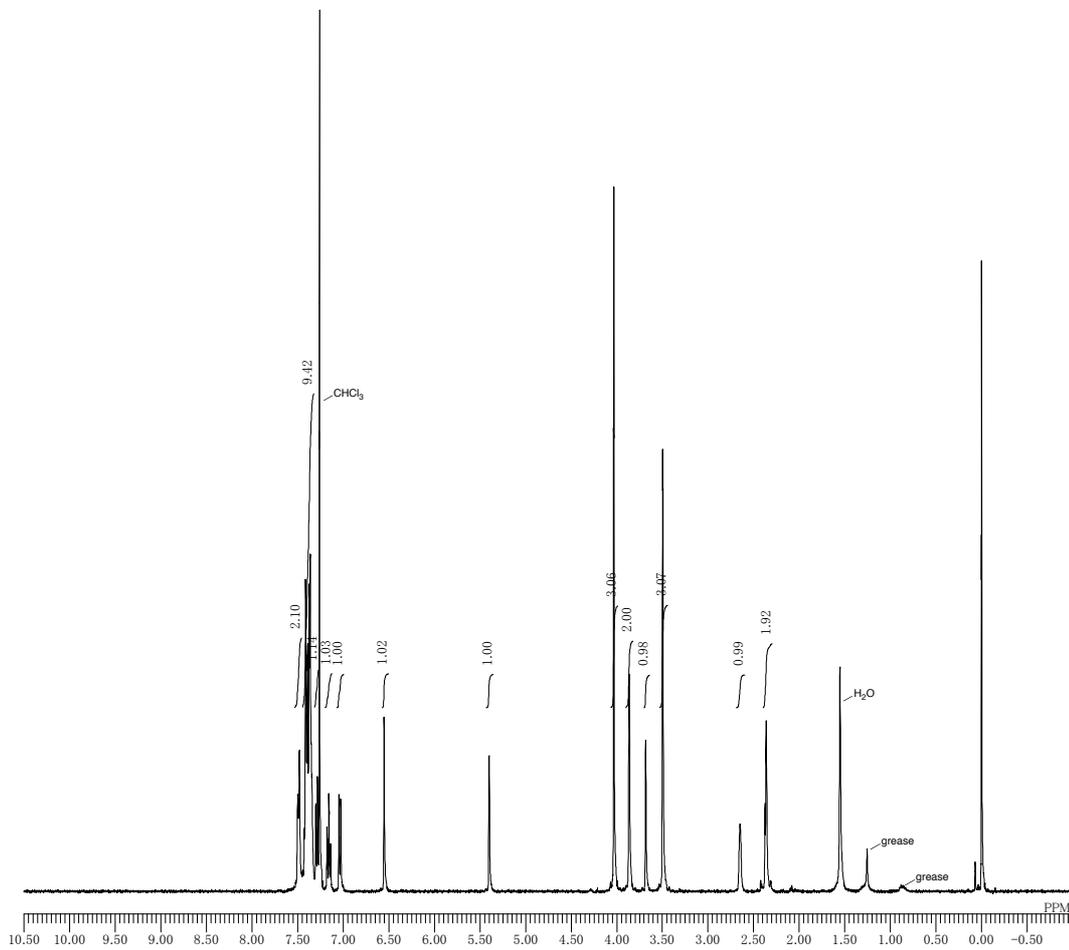
HMBC



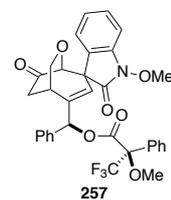
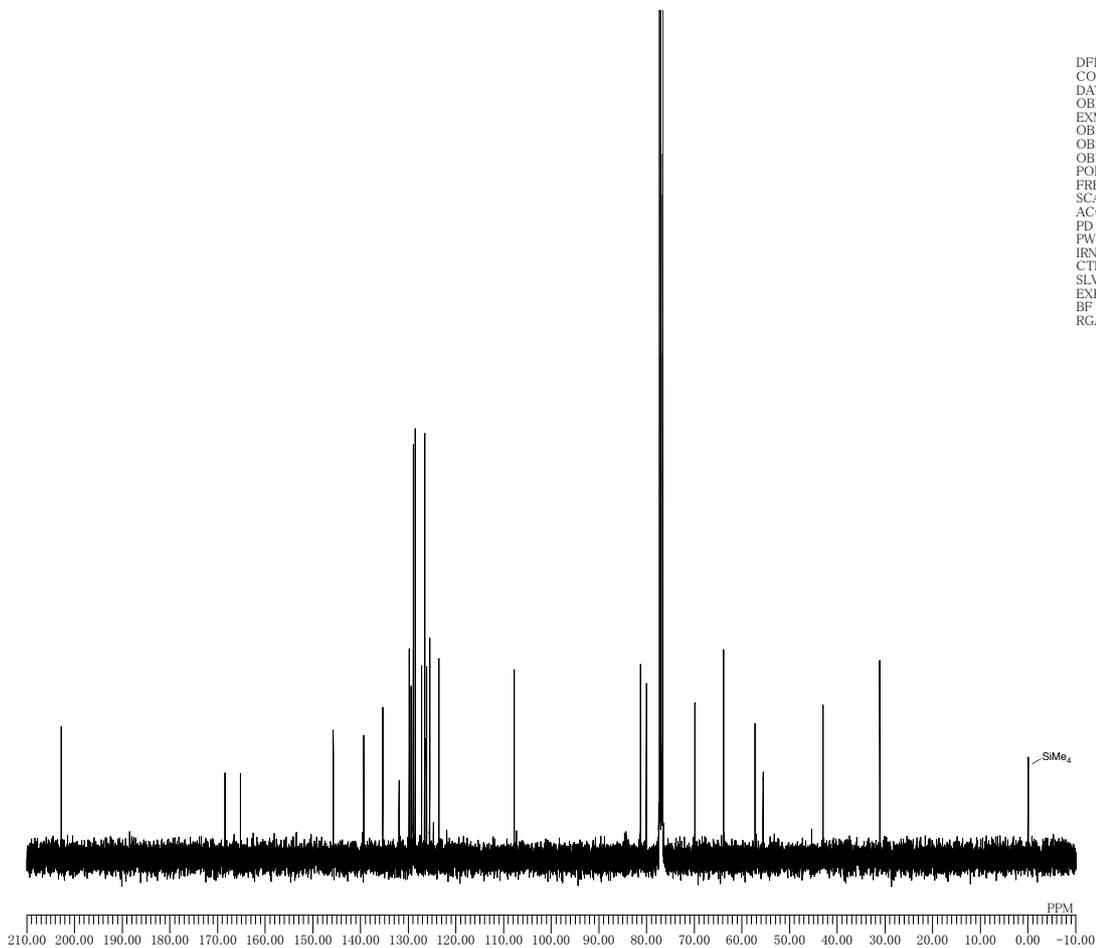
HMQC



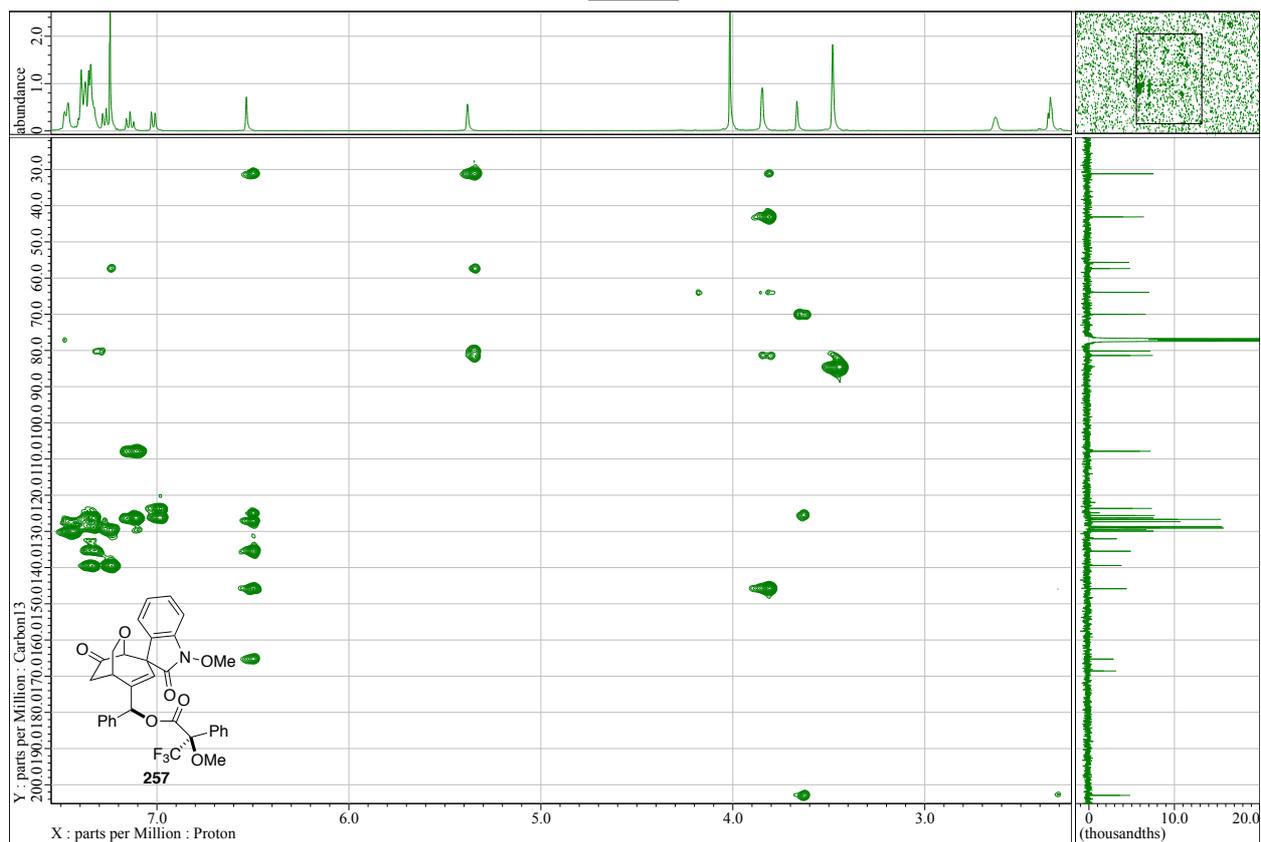
DFILE th05189p_non-data-1-1.jdf
 COMINT 04-02-2015 13:35:33
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.1 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



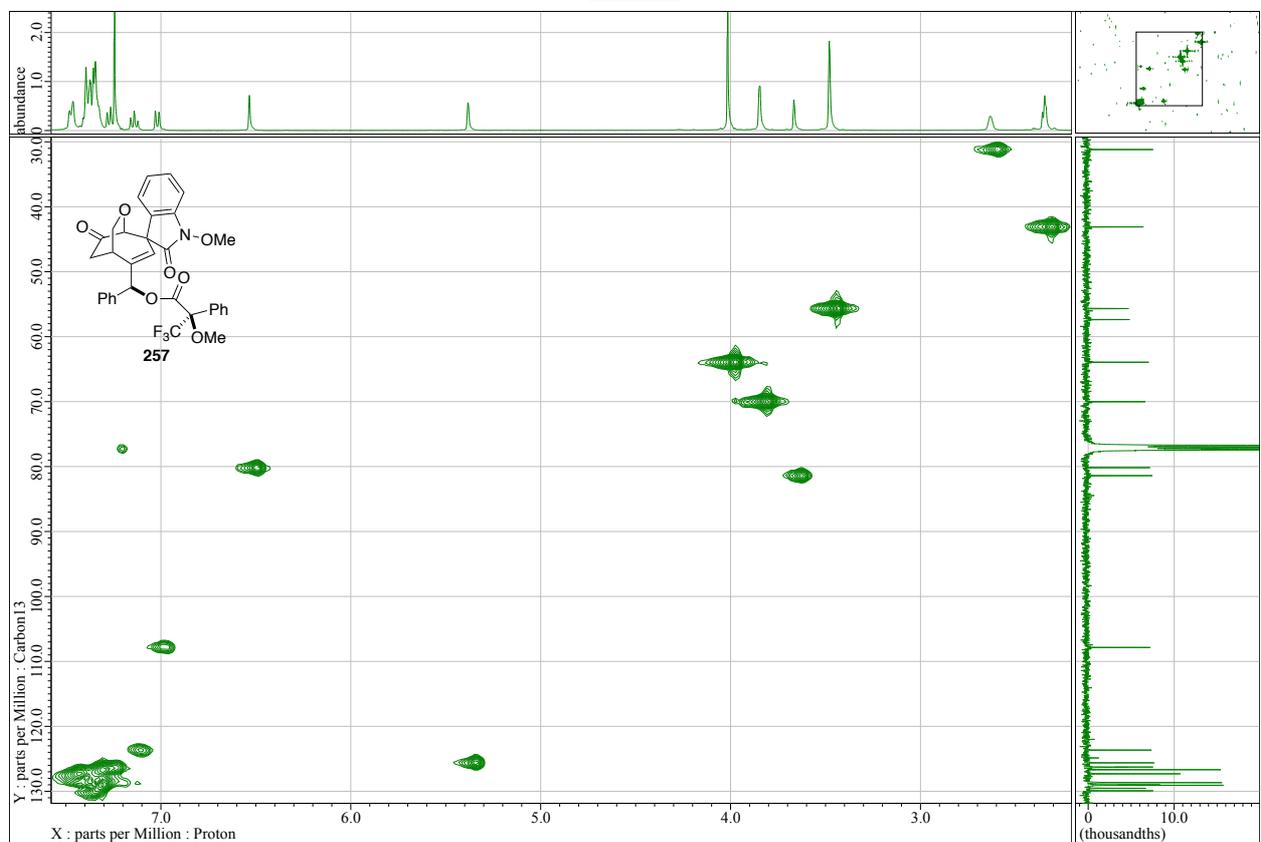
DFILE th05189p_overnight_bcm-1-1.jdf
 COMINT 07-02-2015 05:49:16
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 9000
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.3 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



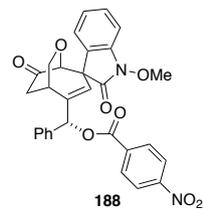
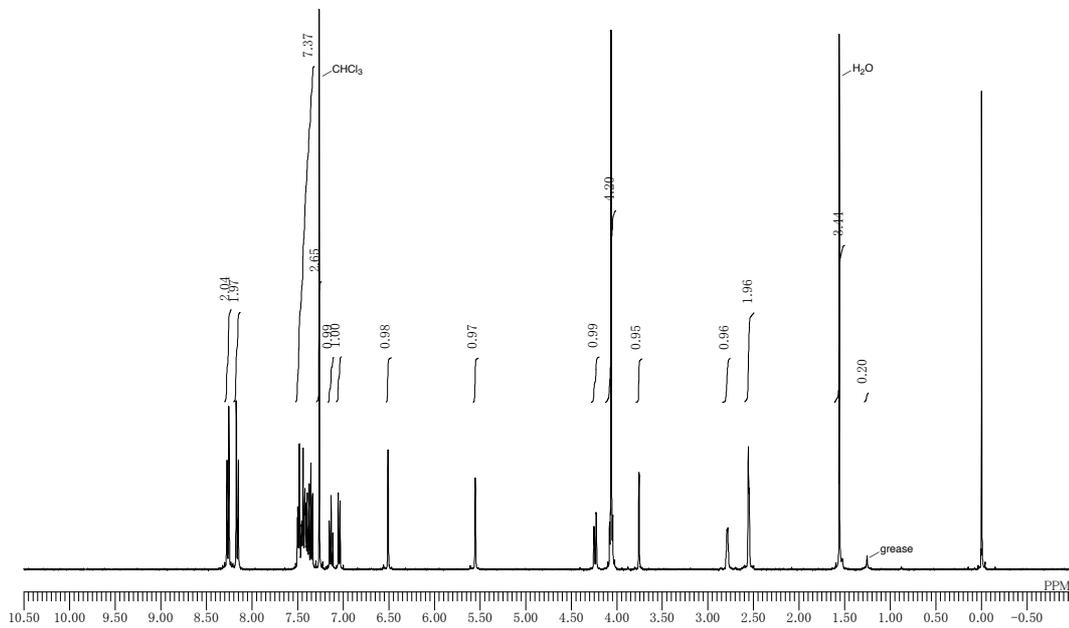
HMBC



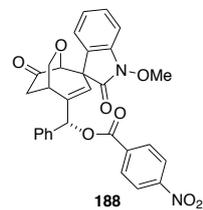
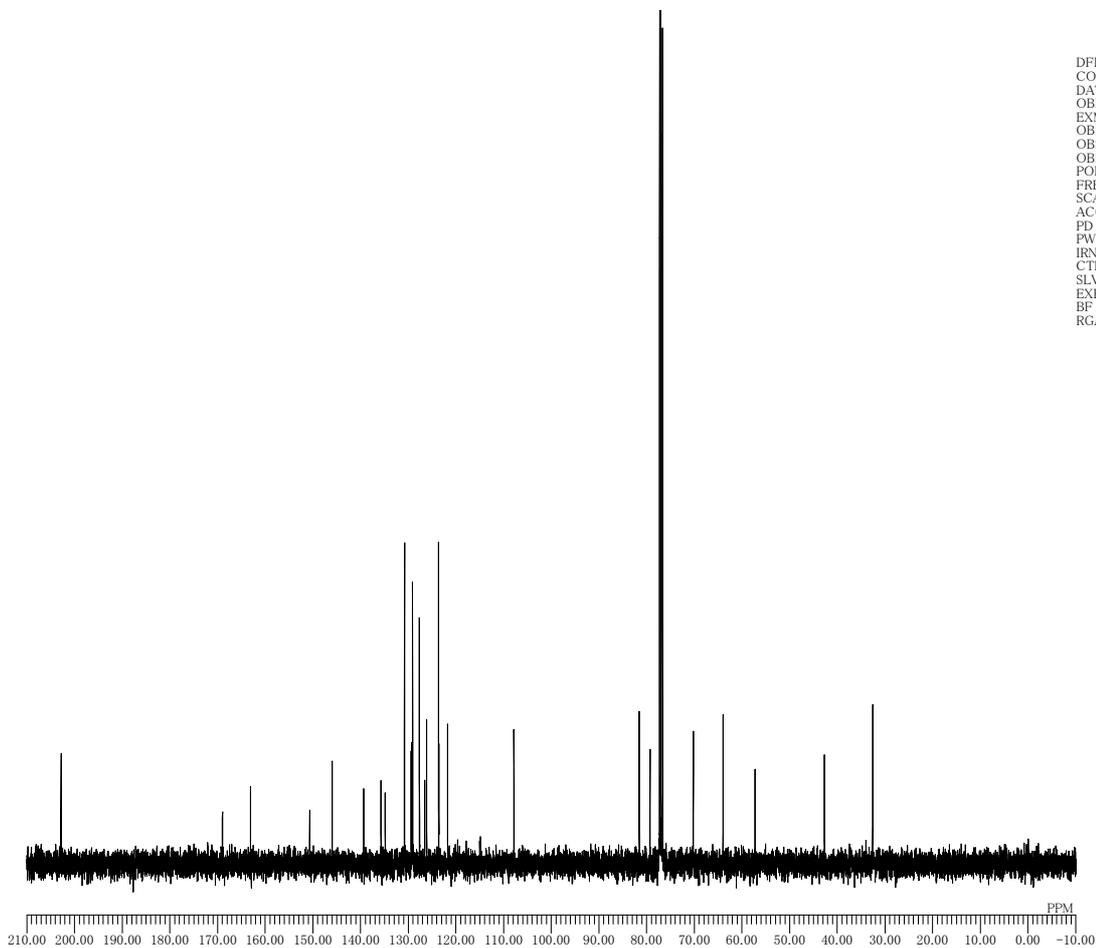
HMQC



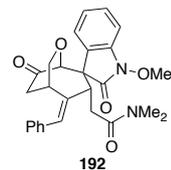
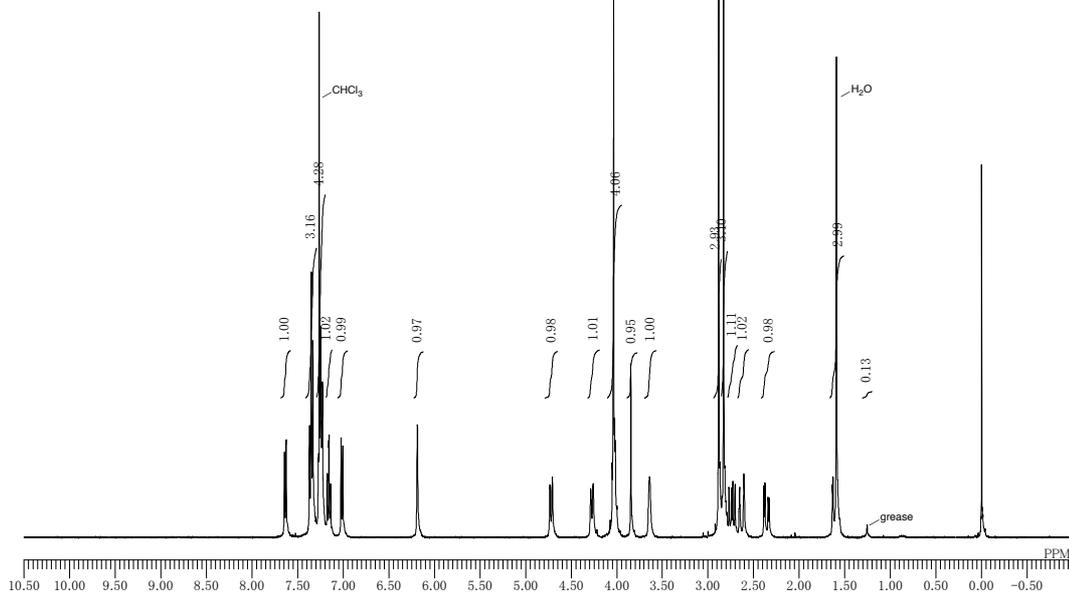
DFILE th05156p_non-data-1-1.jdf
 COMNT 08-12-2014 14:45:07
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 22.5 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



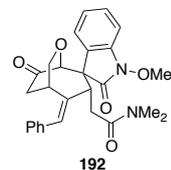
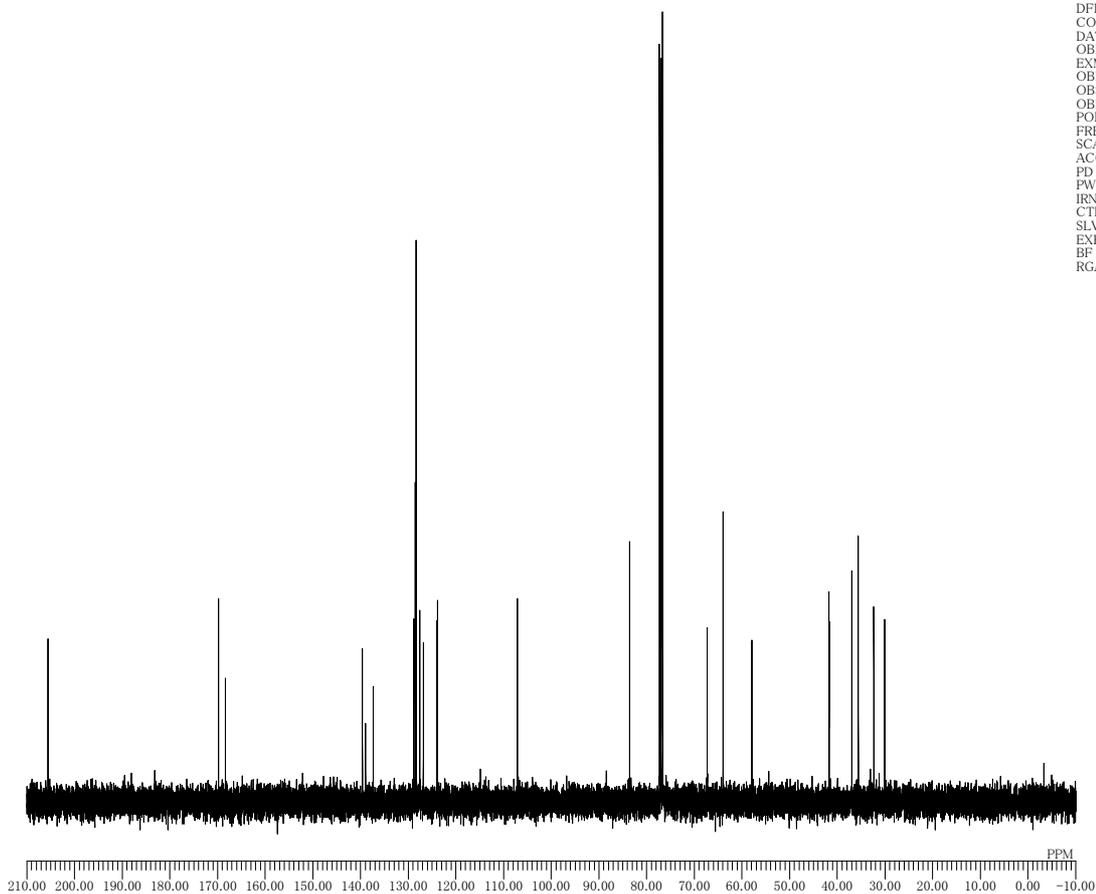
DFILE th05156p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT 05-12-2014 00:08:47
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.0 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT
 EXREF 77.00 ppm
 BF 1.00 Hz
 RGAIN 50



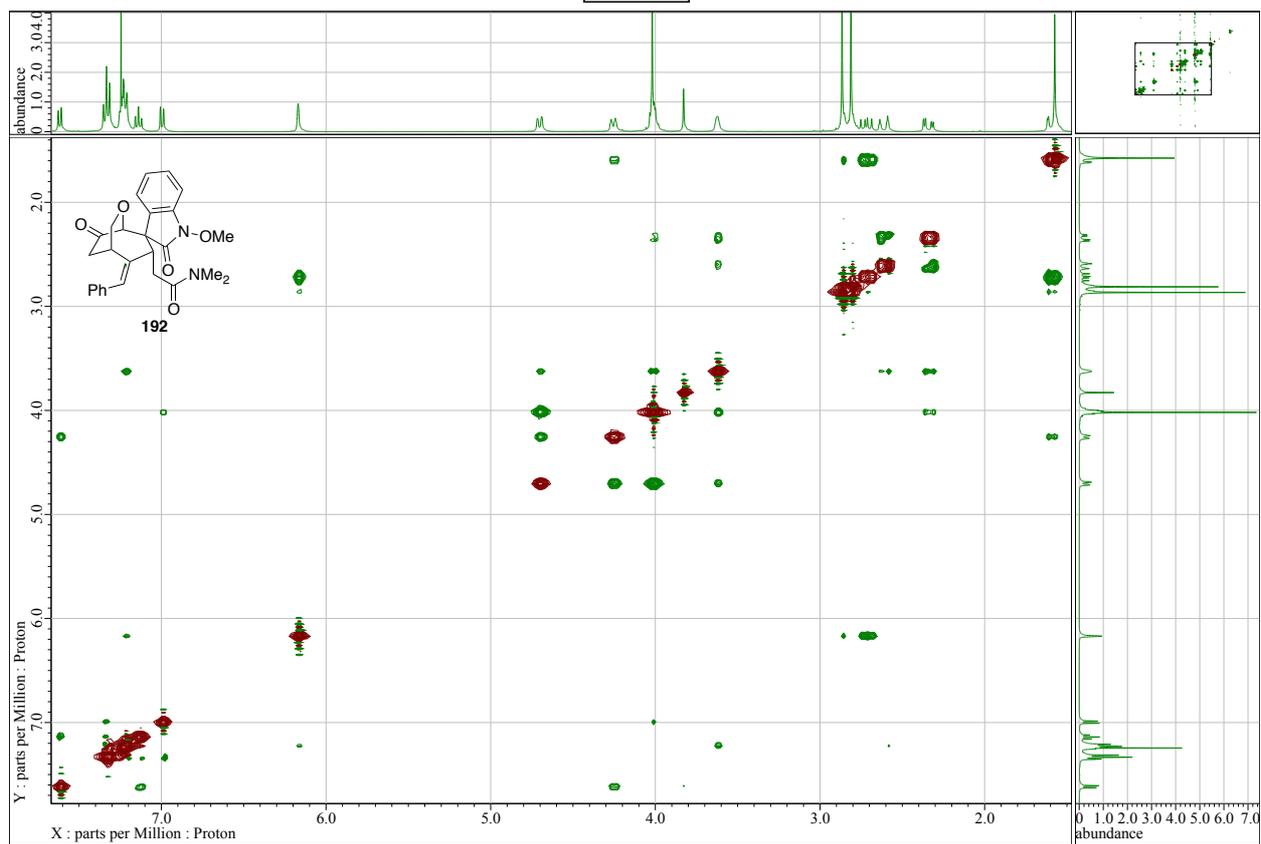
DFILE th05158p1H_non-data-1-1.jdf
 COMNT 11-12-2014 18:42:31
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 24.0 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



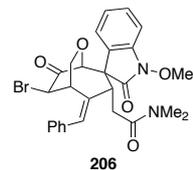
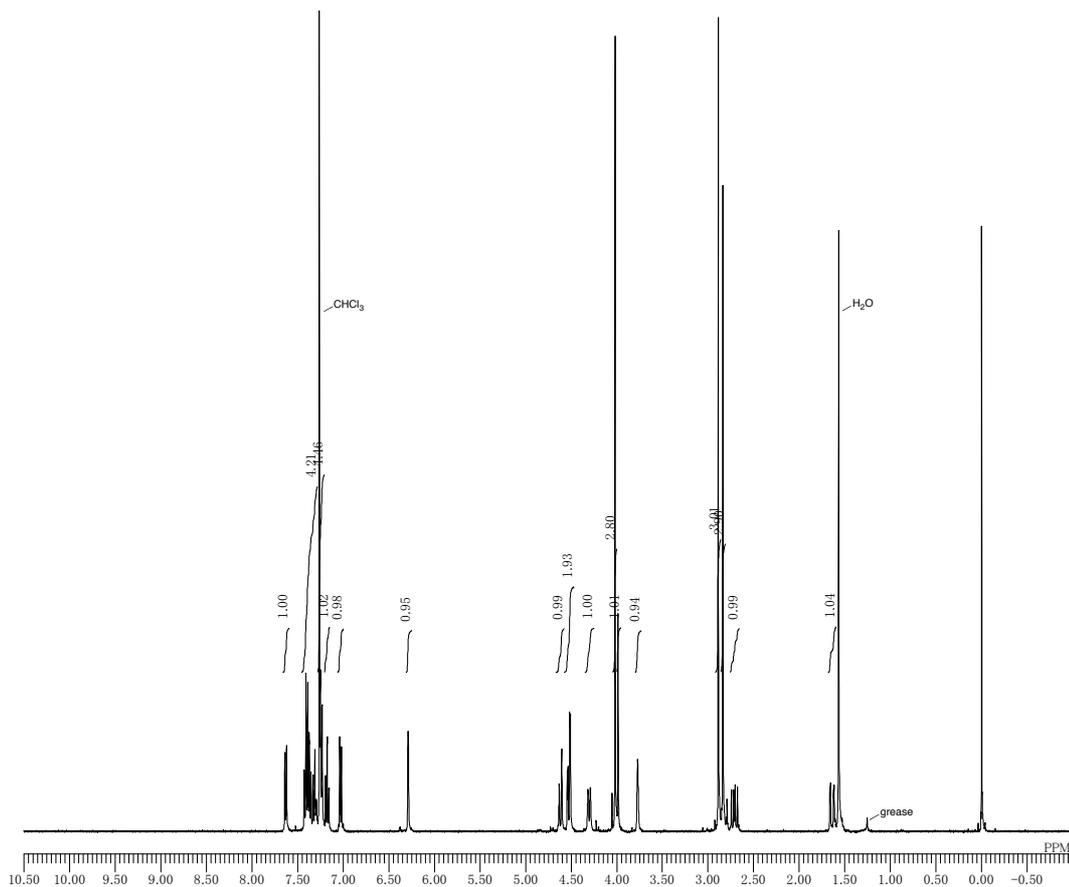
DFILE th05158p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT 11-12-2014 18:15:34
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 24.2 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 0.30 Hz
 BF 50
 RGAIN



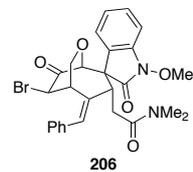
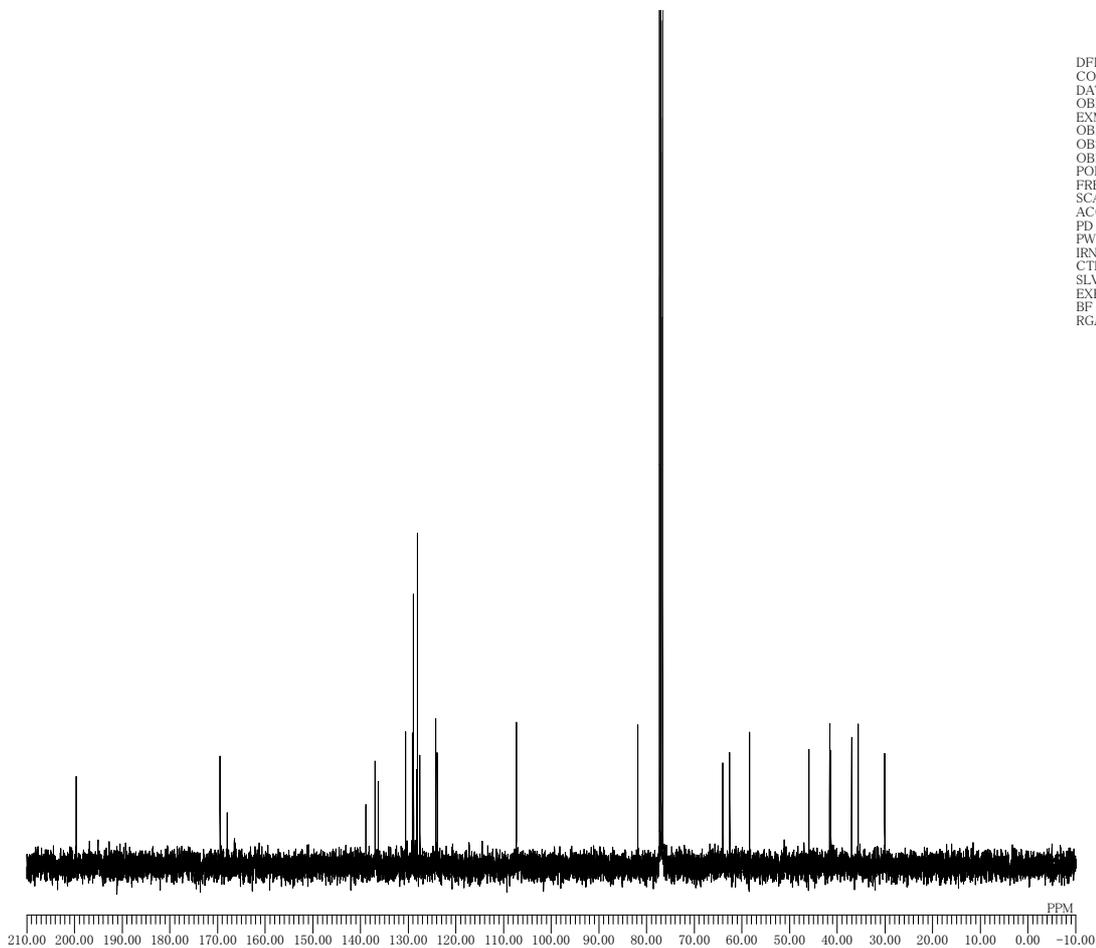
NOESY



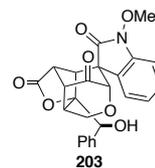
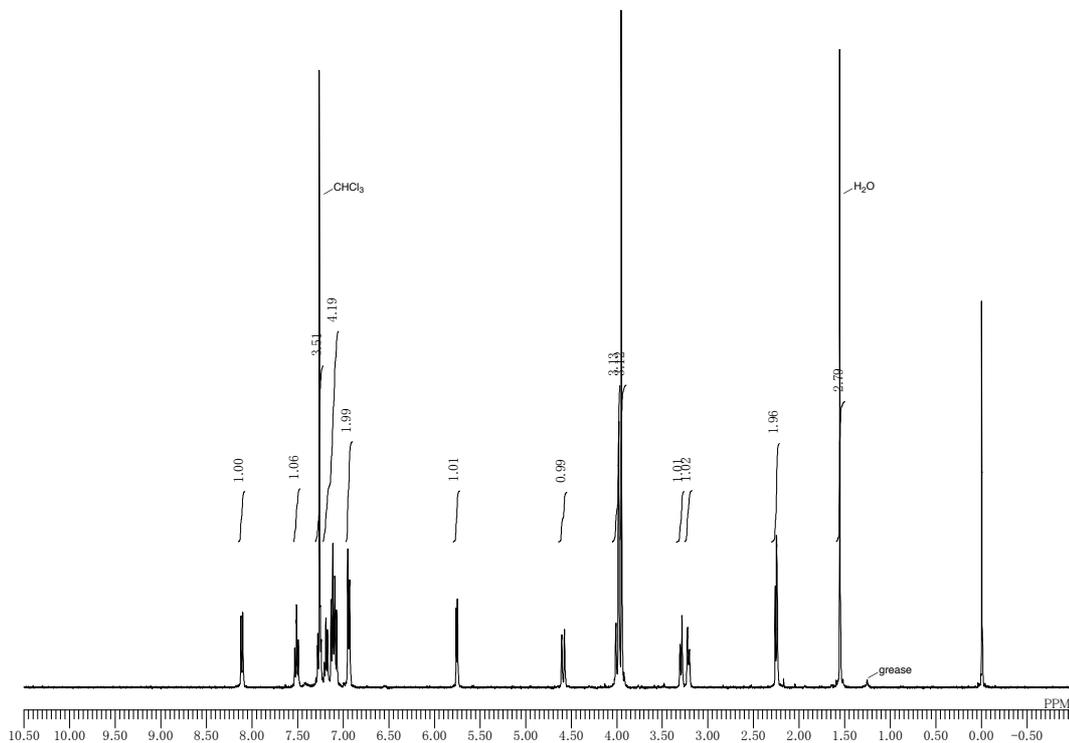
DFILE th05159p1H_non-data-1-1.jdf
 COMNT 13-12-2014 18:46:58
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.5 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



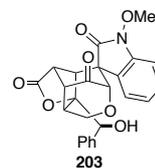
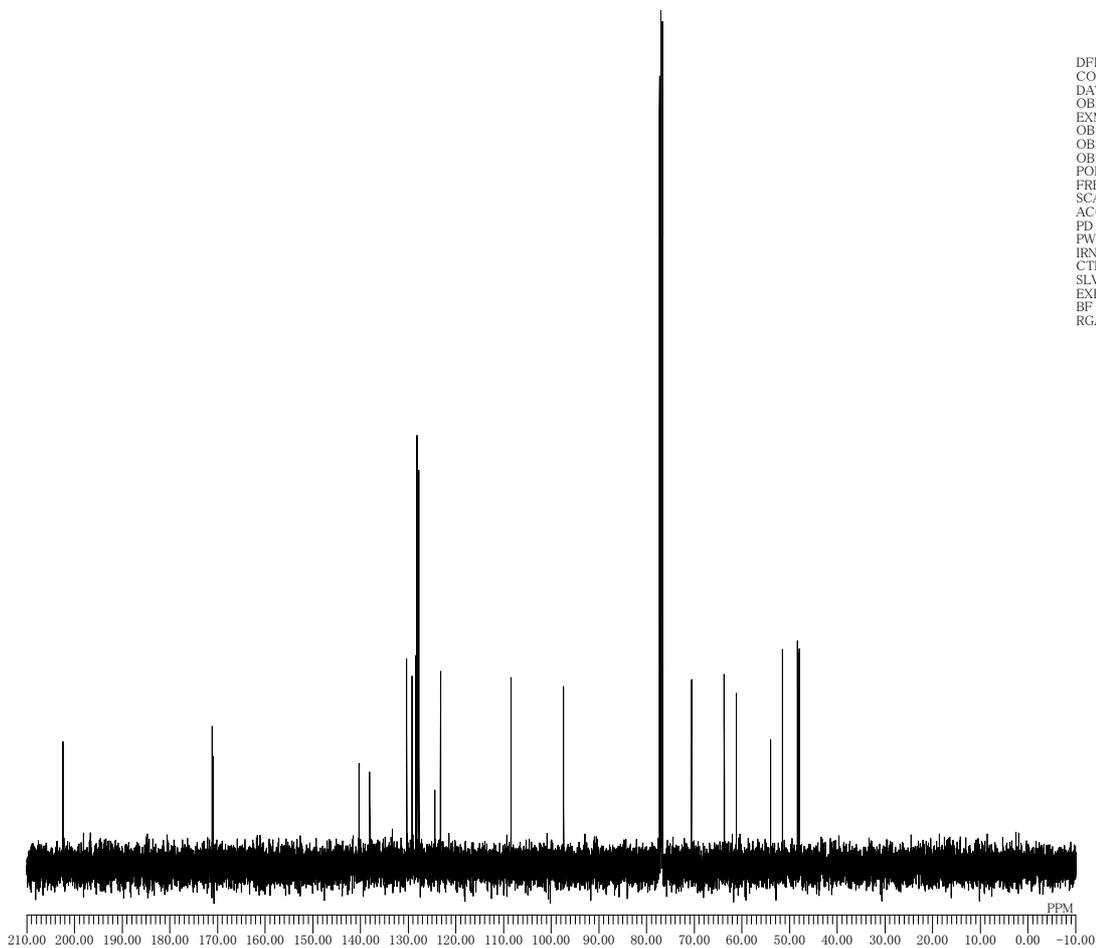
DFILE th05159p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT 13-12-2014 11:55:37
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.5 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 1.00 Hz
 BF 50
 RGAIN



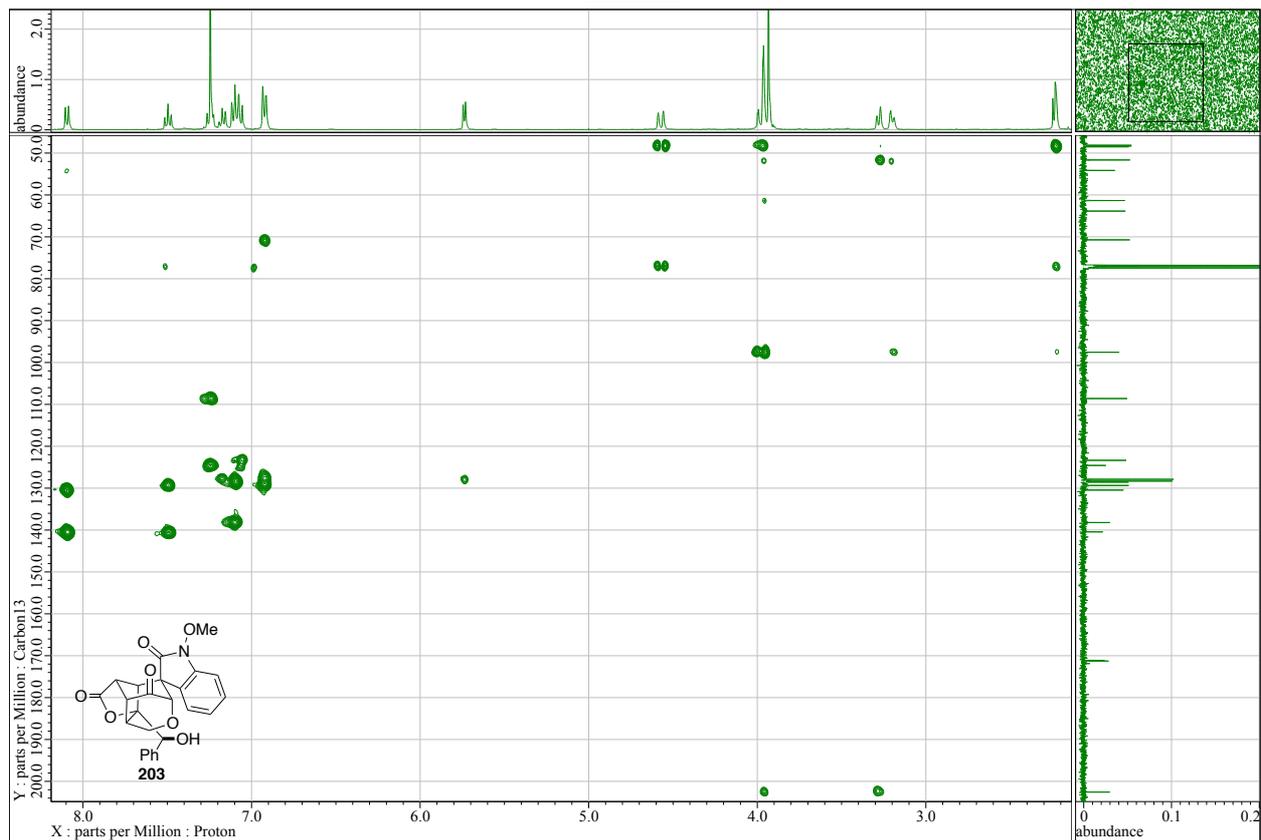
DFILE th05161p_non-data-1-1.jdf
 COMNT 18-12-2014 16:13:43
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 22.6 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



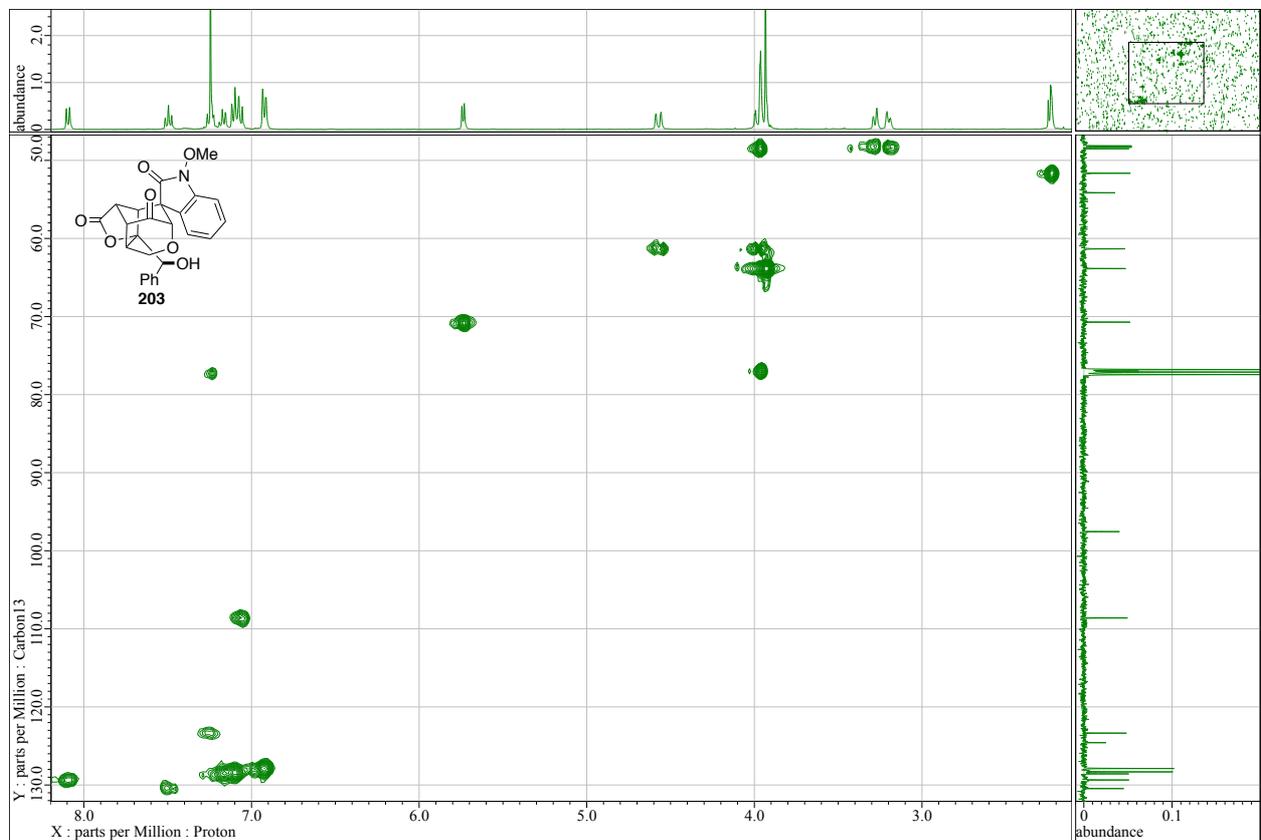
DFILE th05161p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT 18-12-2014 11:48:40
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 22.7 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 0.30 Hz
 BF 50
 RGAIN



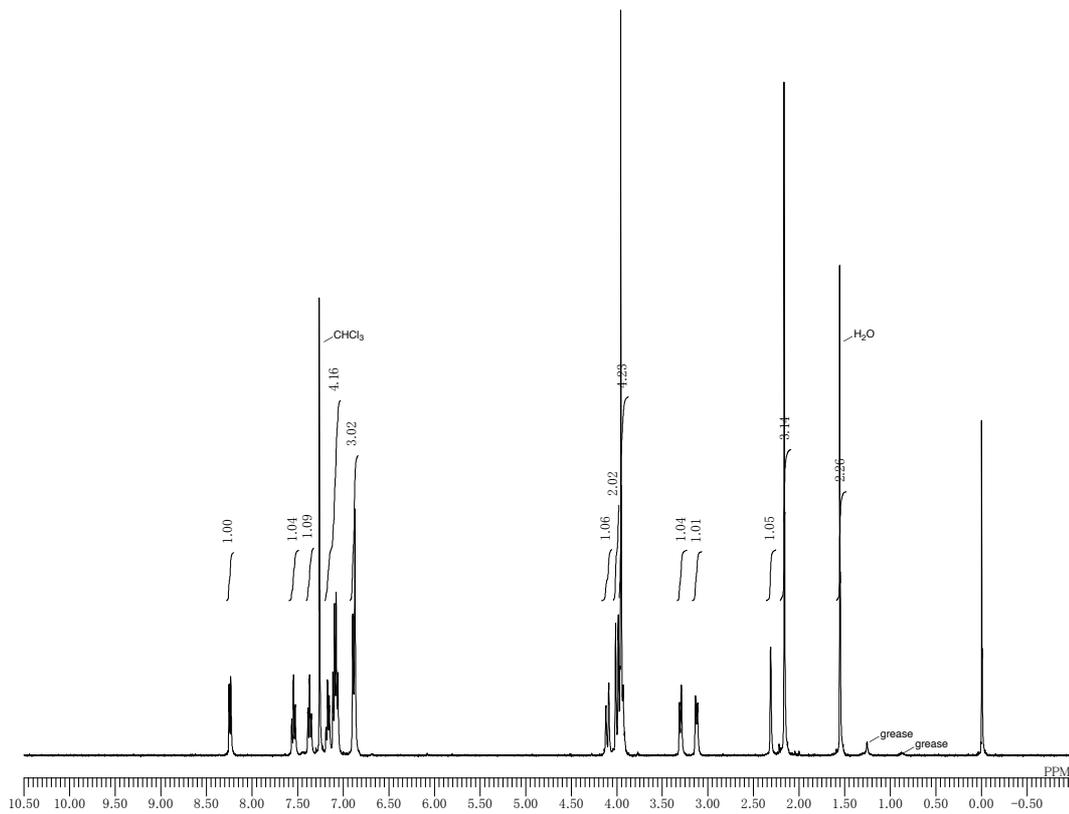
HMBC



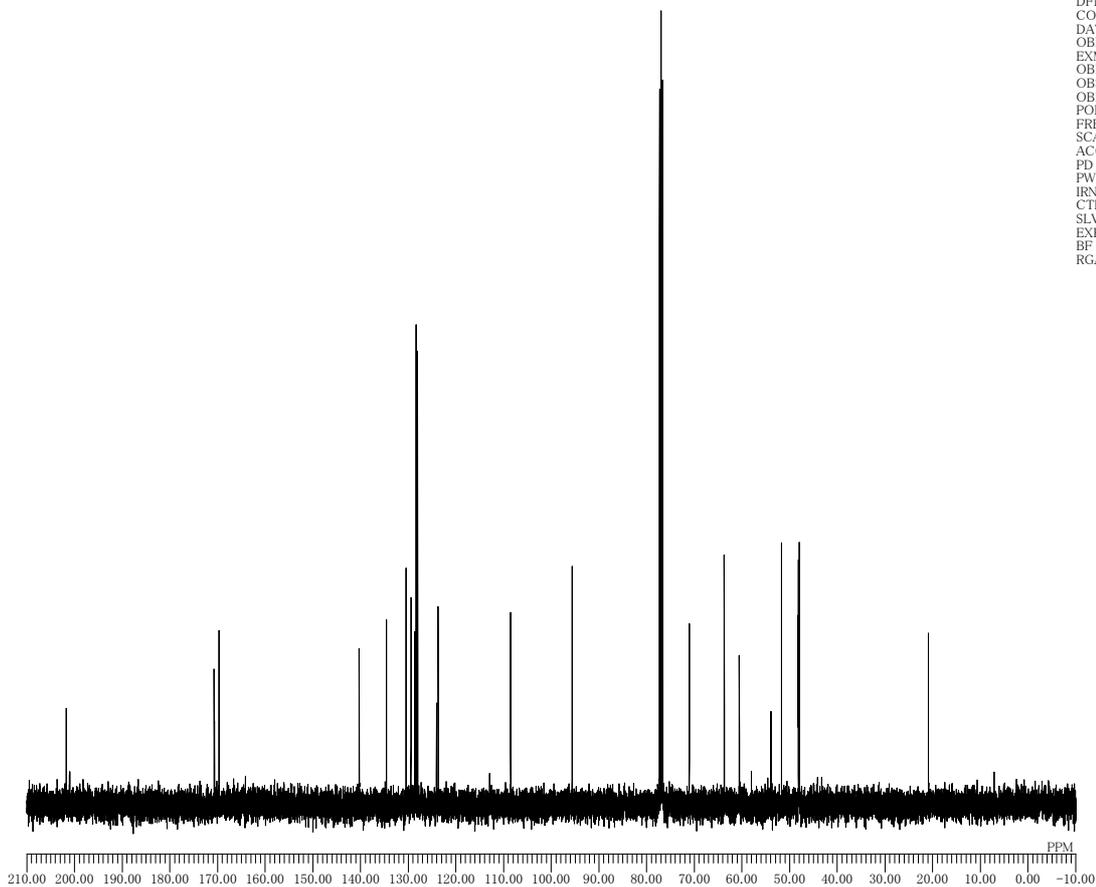
HMQC



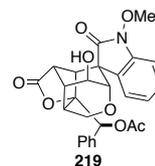
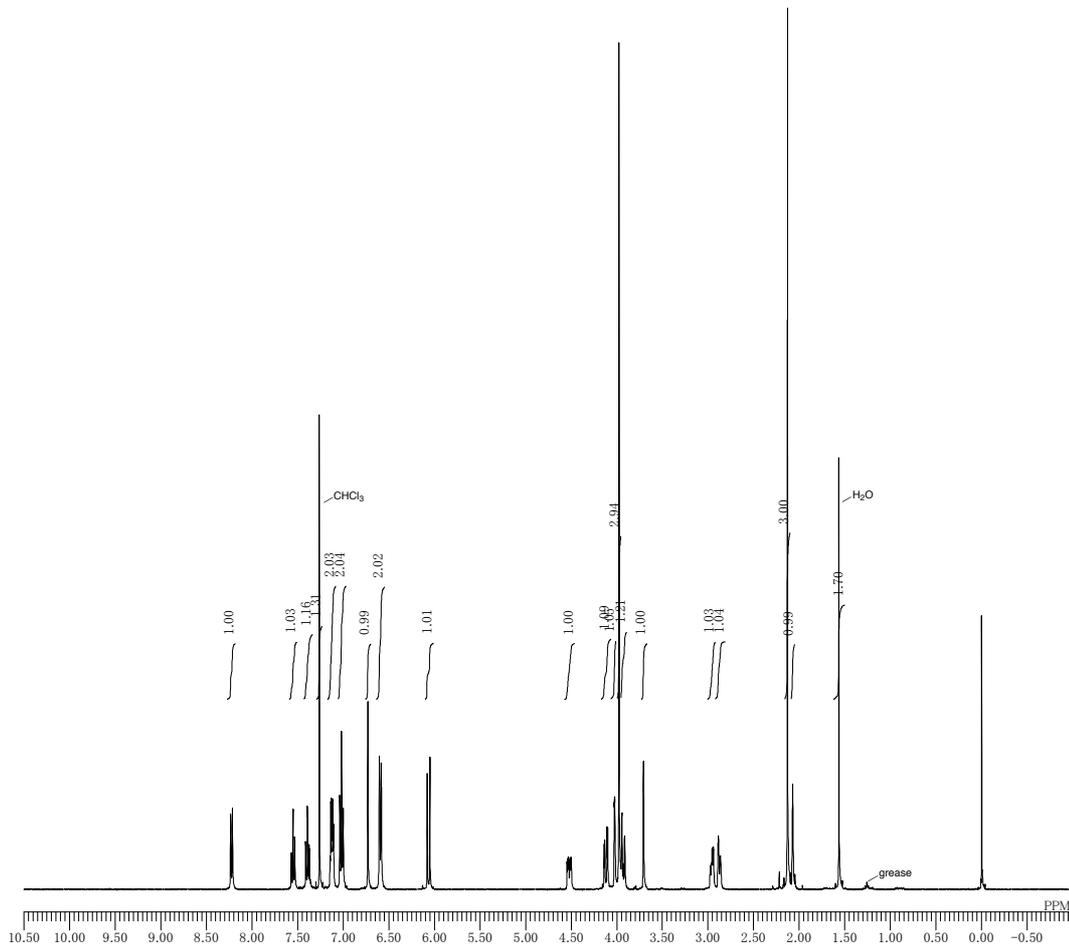
DFILE th05162p_non-data-1-1.jdf
 COMINT 19-12-2014 12:42:17
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 22.8 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



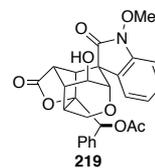
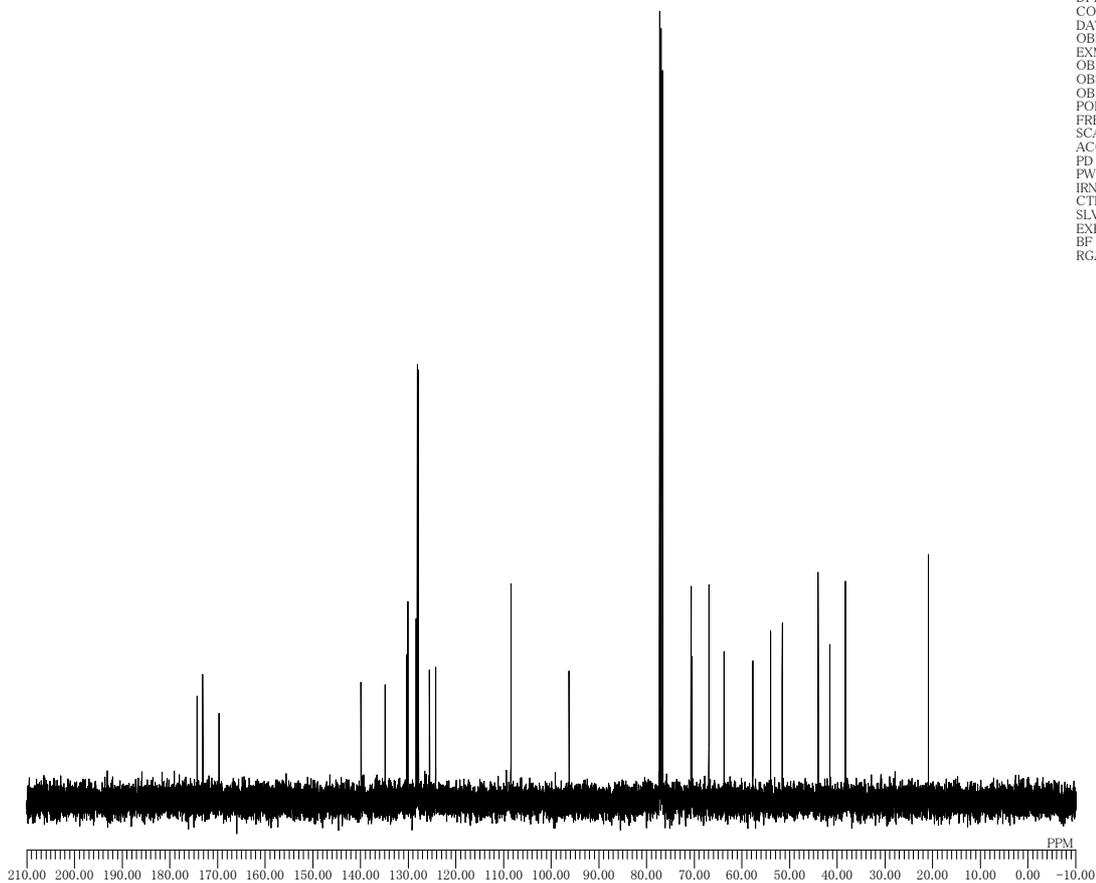
DFILE th05103p13C_bcm-1-1.jdf
 COMINT 24-10-2014 15:16:41
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 25.6 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 0.30 Hz
 BF 50
 RGAIN



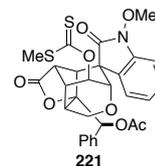
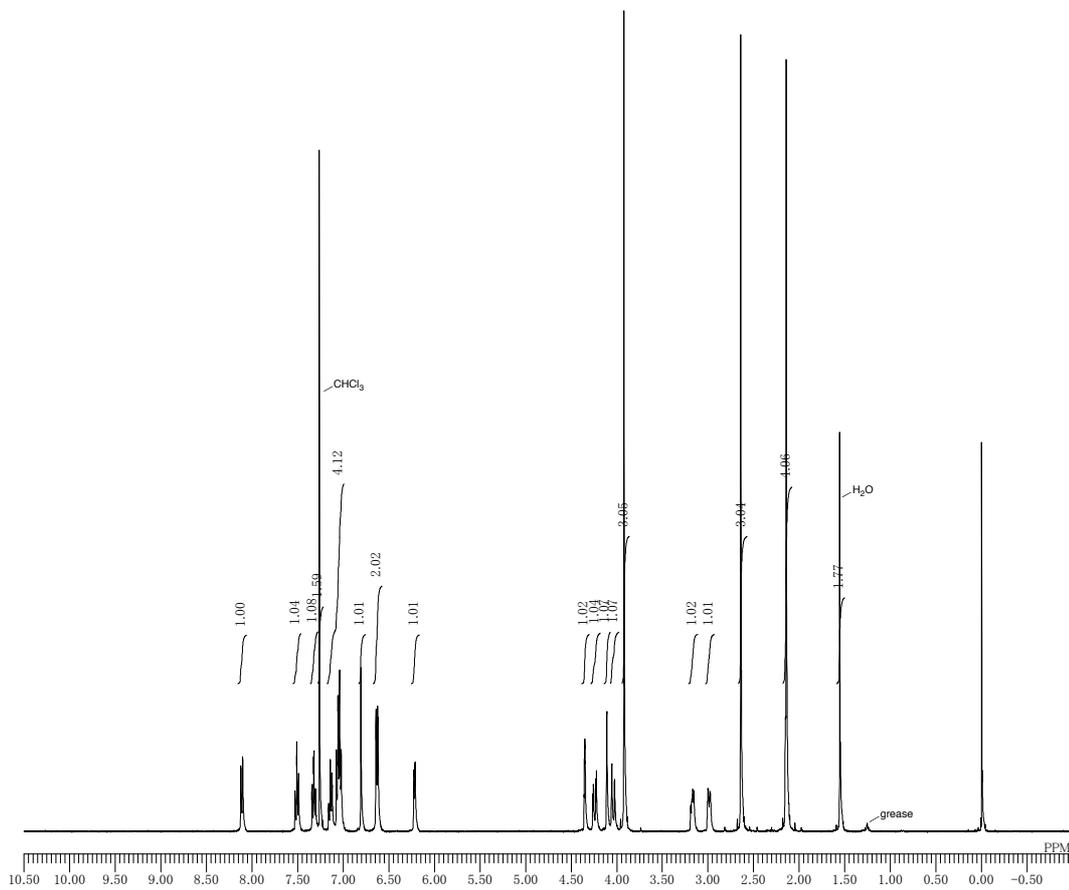
DFILE th05163p1H_non-data-1-1.jdf
 COMNT
 DATIM 20-12-2014 14:46:09
 OBNUC 1H
 EXMOD single_pulse_xp
 OBFRQ 399.78 MHz
 OBSET 4.19 KHz
 OBFIN 7.29 Hz
 POINT 16384
 FREQU 7503.00 Hz
 SCANS 8
 ACQTM 2.1837 sec
 PD 5.0000 sec
 PW1 4.90 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



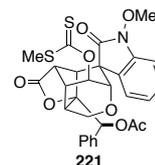
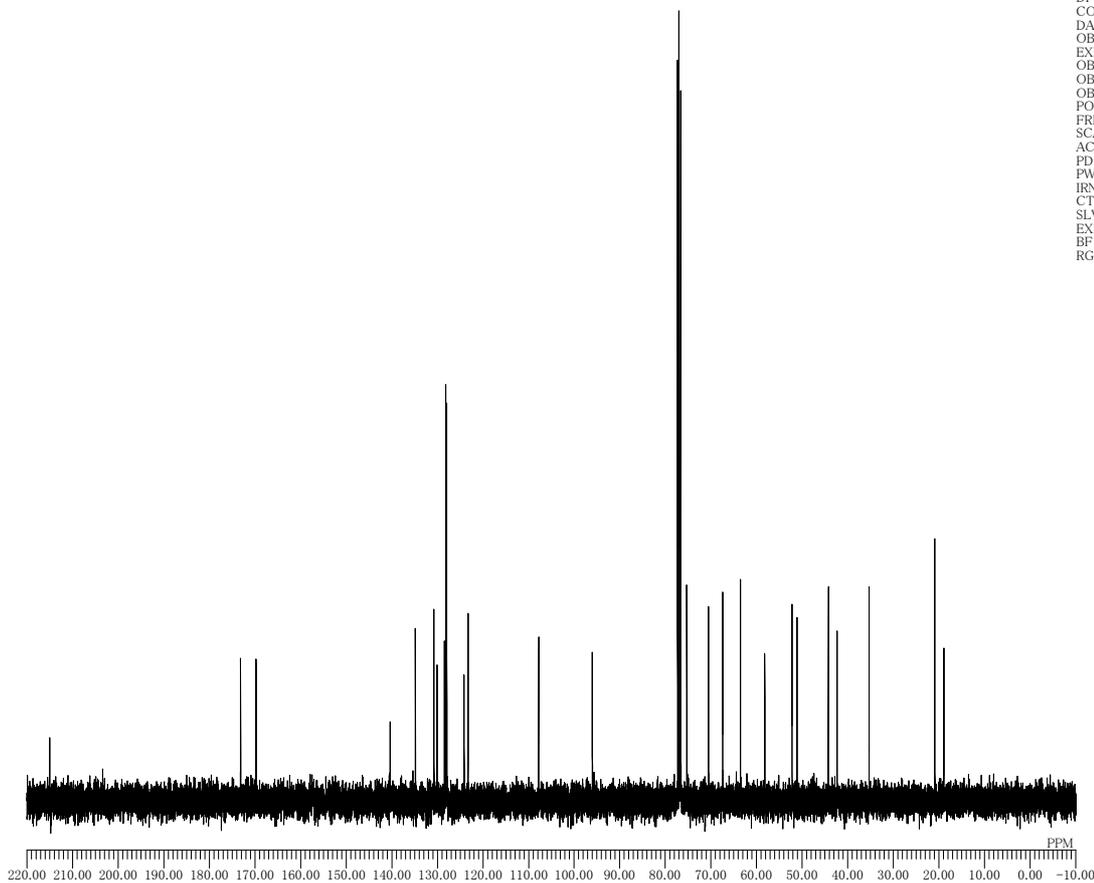
DFILE th05163p13C_bcm-1-1.jdf
 COMNT
 DATIM 20-12-2014 14:56:56
 OBNUC 13C
 EXMOD single_pulse_dec
 OBFRQ 100.53 MHz
 OBSET 5.35 KHz
 OBFIN 5.86 Hz
 POINT 32767
 FREQU 31407.04 Hz
 SCANS 128
 ACQTM 1.0433 sec
 PD 1.5000 sec
 PW1 2.87 usec
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.30 Hz
 RGAIN 50



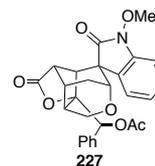
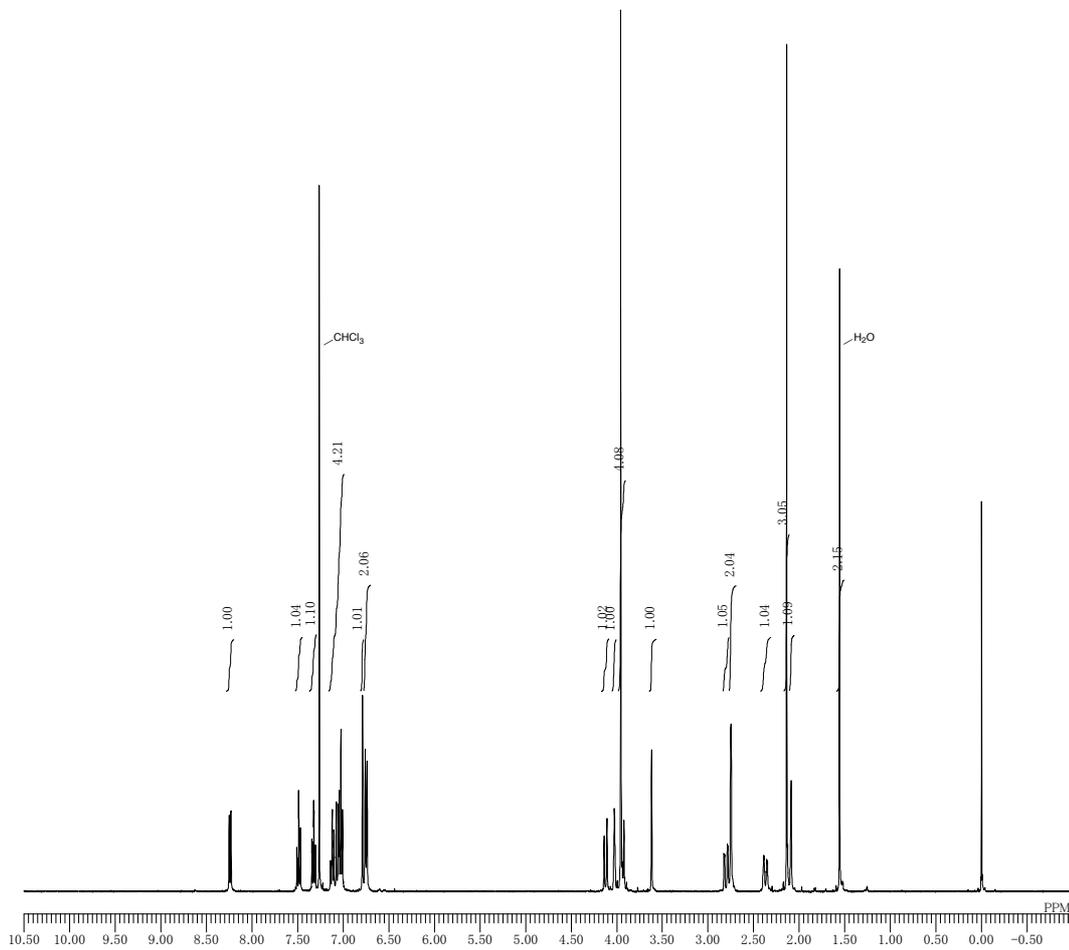
DFILE th05164p1H_non-data-1-1.jdf
 COMINT 22-12-2014 14:11:21
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse.jxp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC 22.9 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 0.00 ppm
 EXREF 0.12 Hz
 BF 50
 RGAIN



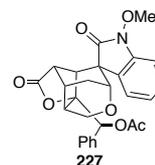
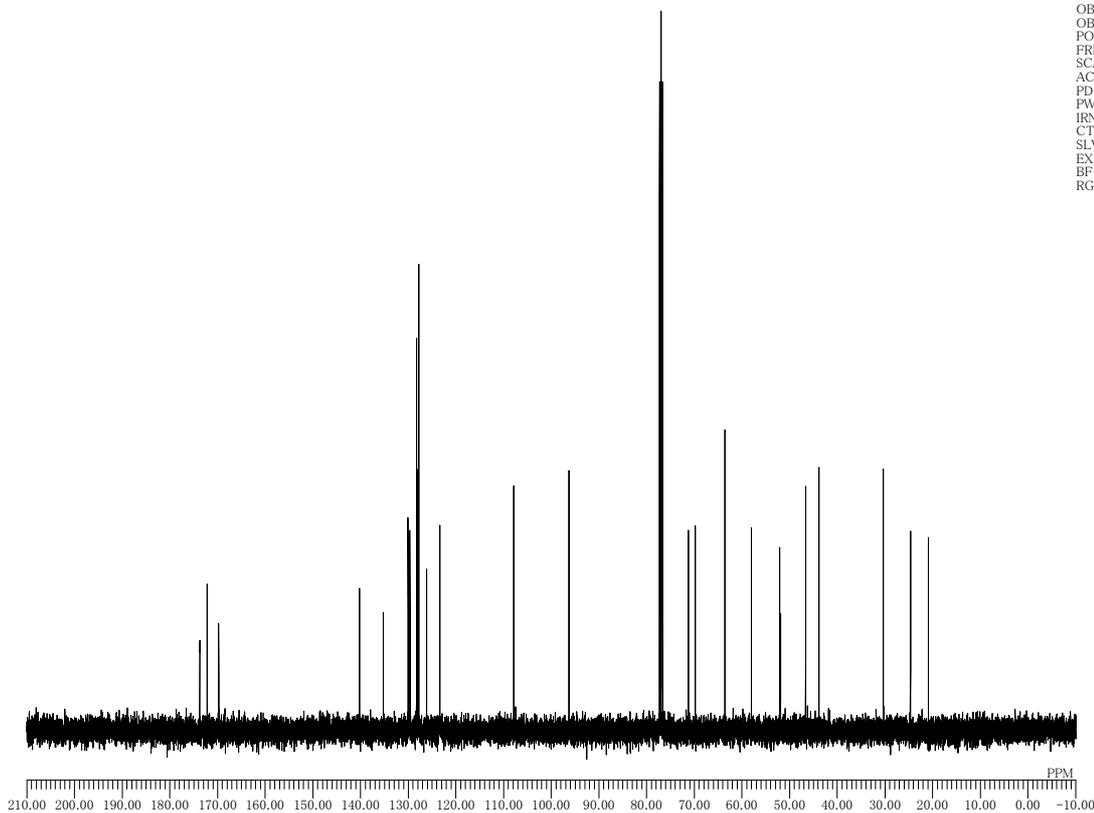
DFILE th05164p13C_bcm-1-1.jdf
 COMINT 22-12-2014 14:29:45
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse.dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC 23.2 c
 CTEMP CDCL3
 SLVNT 77.00 ppm
 EXREF 0.30 Hz
 BF 50
 RGAIN



DFILE th05165p1H_non-data-1-1.jdf
 COMINT 23-12-2014 15:19:58
 DATIM 1H
 OBNUC single_pulse_xp
 EXMOD 399.78 MHz
 OBFRQ 4.19 KHz
 OBSET 7.29 Hz
 OBFIN 16384
 POINT 7503.00 Hz
 FREQU 8
 SCANS 2.1837 sec
 ACQTM 5.0000 sec
 PD 4.90 usec
 PW1 1H
 IRNUC CDCL3
 CTEMP 23.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 50



DFILE th05165p13C_bcm-1-1.jdf
 COMINT 22-12-2014 22:25:10
 DATIM 13C
 OBNUC single_pulse_dec
 EXMOD 100.53 MHz
 OBFRQ 5.35 KHz
 OBSET 5.86 Hz
 OBFIN 32767
 POINT 31407.04 Hz
 FREQU 128
 SCANS 1.0433 sec
 ACQTM 1.5000 sec
 PD 2.87 usec
 PW1 1H
 IRNUC CDCL3
 CTEMP 23.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 77.00 ppm
 BF 0.30 Hz
 RGAIN 50



References

- 1) For reviews of Gelsemium alkaloids, see: (a) Saxton, J. E. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1965**; Vol. 8, pp 93–117; (b) Bindra, J. S. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1973**; Vol. 14, pp. 83–121; (c) Liu, Z.-J.; Lu, R.-R. In *The Alkaloids*; Brossi, R.-R., Ed.; Academic Press: San Diego, **1988**; pp. 83–140; (d) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **9**, 393 (1992); (e) Takayama, H.; Sakai, S. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1997**; Vol. 49, pp. 1–78.
- 2) Bell, J.; Lond, L. R. C. P.; Eng., M. R. C. S. *Lancet* **1908**, *171*, 717.
- 3) Zhang, Y.-G.; Huang, G.-Z. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **1988**, *9*, 313.
- 4) Kitajima, M. *J. Nat. Med.* **2007**, *61*, 14.
- 5) Yamada, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 166.
- 6) 中薬大辞典 第二卷; 上海科学技術出版社, 小学館 編集; 小学館: 東京, **1985**, pp. 753-755.
- 7) Kitajima, M.; Arai, Y.; Takayama, H.; Aimi, N. *Proc. Japan Acad.*, Ser B. **1998**, *74*, 159.
- 8) Dutt, V.; Thakur, S.; Dhar, V. J.; Sharma, A. *Pharmacogn. Rev.* **2010**, *4*, 185.
- 9) Rujjanawate, C.; Kanjanapothi, D.; Panthong, A. *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *89*, 91.
- 10) Wahab, K. A.; Ahmad, F. B.; Din, L. B.; Hung, C. S.; Lian, M. S. *Trop. Biomed.* **2004**, *21*, 139.
- 11) Kogure, N. Ph.D. Dissertation, Chiba University (2008)
- 12) Kitajima, M.; Nakamura, T.; Kogure, N.; Ogawa, M.; Mitsuno, Y.; Ono, K.; Yano, S.; Aimi, N.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 715.
- 13) Ponglux, D.; Wongseripipatana, S.; Subhadhirasakul, S.; Takayama, H.; Yokota, M.; Ogata, K.; Phisalaphong, C.; Aimi, N., Takayama, H., Sakai, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5075.
- 14) Kitajima, M.; Takayama, H.; Sakai, S. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1*, **1994**, 1573
- 15) Takayama, H.; Tominaga, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4381.
- 16) Kitajima, M.; Kobayashi, H.; Kogure, K.; Takayama, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987.
- 17) Lin, L. Z.; Cordell, G. A.; Ni, C. Z.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3013.
- 18) Beyersbergen van Henegouwen, W. G.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317.
- 19) Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8500.
- 20) Yamada, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3341.
- 21) Kogure, N.; Ishii, N.; Kitajima, M.; Wongseripipatana, S.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3085.
- 22) Diethelm, S.; Schoenebeck, F.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 960.
- 23) (a) Sheikh, Z.; Steel, R.; Tasker, A.; Johnson, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 763. (b) Dutton, J.; Steel, R.; Tasker, A.; Popsavin, V.; Johnson, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**,

765. (c) Newcombe, N. J.; Ya, F.; Vijn, R. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 767. (d) Speckamp, W. N.; Newcombe, N. J.; Hiemstra, H.; Ya, F.; Vijn, R. J.; Koot, W.-J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2163. (e) Dijkink, J.; Cintrat, J.-C.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5919. (f) Kuzmich, D.; Wu, S. C.; Ha, D.-C.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6943. (g) Atarashi, S.; Choi, J.-K.; Ha, D.-C.; Hart, D. J.; Kuzmich, D.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Wu, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6226. (h) Fukuyama, T.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7426. (i) Fukuyama, T.; Liu, G. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 501. (j) Yokoshima, S.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4073. (k) Madin, A.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2934. (l) Madin, A.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18054. (m) Earley, W. G.; Jacobsen, J. E.; Madin, A.; Meier, G. P.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18046. (n) Lin, H.; Ng, F.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 549. (o) Ng, F. W.; Lin, H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9812. (p) Zhou, X.; Xiao, T.; Iwama, Y.; Qin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4909.
- 24) (a) For a review, see: Hudlicky, T.; Fan, R.; Reed, J. W.; Gadamasetti, K. G. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: New York City, 1992; Vol. 41, p 1; (b) Piers, E.; Jung, G. L.; Moss, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3959; (c) Fleming, A.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 167.
- 25) Soai, K.; Oyamada, H.; Takase, M.; Ookawa, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 1948.
- 26) (a) Kikugawa, Y.; Shimada, M. *Chem. Lett.* **1987**, 1771; (b) Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293.
- 27) (a) Kaise, H.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 727. (b) Kawabata, H.; Hayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5645; (c) Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 537; (d) Krepski, L. R.; Jensen, K. M.; Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K.; Lynch, L. E. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 617.
- 28) Shimokawa, J.; Harada, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17634.
- 29) (a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897. (b) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.
- 30) Baldwin, J. E.; Walker, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 117.
- 31) Johnson, W. S.; Werthemann, L.; Bartlett, W. R.; Brockson, T. J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- 32) (a) Wick, A. E.; Felix, D.; Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2425. (b) Wick,

- A. E.; Felix, D.; Gschwend-Steen, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1030.
- 33) (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512. (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- 34) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 497-500.
- 35) Sugimura, T.; Hagiya, K. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 566.
- 36) King, L. C.; Ostrum, G. K. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3459.
- 37) (a) Kishner, N. J. *Russ. Phys. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582. (b) Wolff, L. *Liebigs Ann.* **1912**, *394*, 86.
- 38) (a) Hutchins, R. O.; Milewski, C. A.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3662. (b) Kabalka, G. W.; Baker Jr., J. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1834. (c) Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2299.
- 39) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, *16*, 1574.
- 40) Chatgililoglu, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641.
- 41) Shiina, Y.; Tomata, Y.; Miyashita, M.; Tanino, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 835.
- 42) Tamaru, Y.; Harada, T.; Nishi, S.; Mizutani, M.; Hioki, T.; Yoshida, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7806.
- 43) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195.
- 44) (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. In *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley-Interscience: New York, **1998**. (b) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なる御指導、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。

本論文の主査として貴重な御指摘、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 教授に深謝いたします。

本論文の副査として貴重な御指摘、御討論を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 大和田 智彦 教授、内山 真伸 教授、尾谷 優子 講師、占部 大介 講師に深謝いたします。

終始有益なる御助言、御指導を賜りました名古屋大学大学院創薬科学研究科 横島 聡 准教授に深く感謝申し上げます。

実験技術の基礎、研究に対する姿勢の御指導および懇切な御討論に加え、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 下川 淳 助教に深く感謝申し上げます。

実験技術ならびに有機化学の基礎から指導して頂き、研究室に配属された当初から常に適切な御助言を頂きました 山川 貴之 博士に心より感謝申し上げます。

本研究の遂行において、様々な面で御協力頂きました東京大学大学院薬学系研究科 天然物合成化学教室の関係者の皆様、名古屋大学大学院創薬科学研究科 天然物化学分野の皆様に感謝申し上げます。

最後に、研究生活に理解を示し、惜しみない愛情を注いでくれた両親、祖父母、姉に心より感謝します。

平成 27 年 3 月
原田 堯明