

N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素
構築法の開発およびマダンガミン類の合成研究

2015 年度

柳田 悠太

学位論文 博士（理学）

N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素
構築法の開発およびマダンガミン類の合成研究

2015 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

柳田 悠太

目次

はじめに.....	III
略語表.....	IV
緒論	
第一章 アミド基への求核付加反応による多置換アミンの構築.....	2
第一節 アミド基への求核付加反応について.....	2
第二節 アミド基の活性化段階を経る求核付加反応.....	4
第三節 アミド基の <i>In Situ</i> 活性化を利用した求核付加反応.....	8
第四節 アミド基への直接的求核付加反応.....	11
第五節 当研究室における <i>N</i> -アルコキシアミド基に対する求核付加反応.....	12
第二章 マダンガミン類.....	16
第一節 単離・構造・生物活性および生合成仮説.....	16
第二節 マダンガミン類の合成研究.....	18
第一項 ABC 環の合成例.....	18
第二項 大環状アミン D・E 環の合成例.....	21
第三項 マダンガミン D の全合成.....	22
本論	
第一章 <i>N</i> -アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発.....	26
第一節 研究背景および概略.....	26
第二節 <i>N</i> -アルコキシアミドの合成.....	28
第三節 含窒素四置換炭素の構築 (アリル化).....	30
第四節 含窒素四置換炭素の構築 (シアノ化).....	32
第五節 考察.....	34
第一項 収率.....	34
第二項 立体選択性.....	35
第六節 第一章のまとめ.....	38

第二章 マダンガミン類の合成研究	39
第一節 合成計画	39
第二節 マダンガミン類 A 環部の構築	40
第三節 マダンガミン類 B 環部の構築	46
第一項 Heck 反応による B 環部の構築	46
第二項 ルテニウム触媒を用いる B 環部の構築	48
第三項 パラジウム触媒を用いる B 環部の構築	52
第四節 マダンガミン類 C 環部の構築	56
第五節 マダンガミン類共通骨格の合成	61
第一項 ビニル基の変換	61
第二項 分子内アレニル化によるアレンの合成	62
第六節 マダンガミン C の全合成	65
第七節 第二章のまとめ	69
総括	73
実験編	77
参考文献	165
謝辞	169

はじめに

近年、有機合成化学において合成ターゲットの複雑化が顕著になっている。このような流れの中で、複雑な天然物を如何に効率的に合成するかという点が重要になっている。

特に、これまで構築が困難であった構造を 1 工程で構築可能な反応の開発は、天然物合成の短工程化に大きく貢献できる可能性を秘めている。本研究では、天然物に多く見られる含窒素四置換炭素構造に着目し、これを 1 工程で構築する方法論の開発に取り組んだ。その結果、*N*-アルコキシアミド基の性質を利用し、様々なラクタムや炭素求核剤の組み合わせで含窒素四置換炭素の構築に成功した。

その他に、複雑天然物の合成において重要な点として、効率的なルート設計が挙げられる。効率的なルートの開拓は、構造類縁体への迅速なアクセスを可能にし、非天然型化合物への誘導化や構造活性相関研究の発展など、医薬品分野への貢献も大きく期待できる。このような中で、本研究ではマダンガミン類の構造に着目し、これらの網羅的合成計画を立案した。マダンガミン類の共通骨格を合成終盤で構築することで、共通骨格から各マダンガミンの迅速な合成が可能となる。実際にマダンガミン類の共通骨格を合成し、そこからマダンガミン C の全合成を達成した。

本論文では、以下にこれらの内容について詳述する。

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azo bisisobutyronitrile
aq	aqueous
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
AZADOL	2-hydroxy-2-azaadamantane
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
<i>c</i>	cyclo
cat.	catalytic
Cbz	benzyloxycarbonyl
CMPI	2-chloro-1-methylpyridinium iodide
Cp	cyclopentadienyl
CSA	camphorsulfonic acid
Cy	cyclohexyl
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethyl azodicarboxylate
decomp.	decomposition
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl azide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomeric ratio
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-methylpyridine
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (ethyl dimethylaminopropyl carbodiimide)
Et	ethyl
eq.	equivalent

HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
Hex	hexyl
HMPA	hexamethylphosphoramide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HRMS	high resolution mass spectroscopy
h ν	irradiation with light
<i>i</i>	iso
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared (spectrum)
<i>m</i>	meta
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
<i>n</i>	normal
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
PDBBA	potassium diisobutyl- <i>t</i> -butoxyaluminium hydride
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
Py	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
SDBBA	sodium diisobutyl- <i>t</i> -butoxyaluminium hydride
SES	2-[(trimethylsilyl)ethyl]sulfonyl
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride

TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl free radical
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluenesulfonyl)
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane

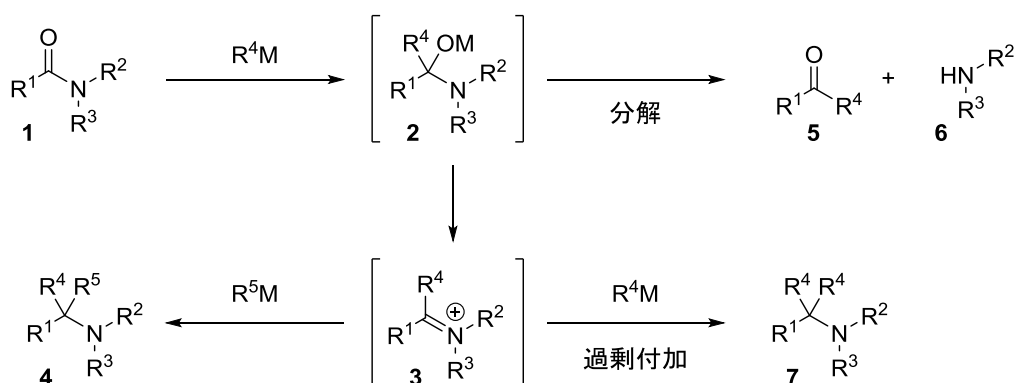
緒論

第一章 アミド基への求核付加反応による多置換アミンの構築

第一節 アミド基への求核付加反応について

アミド基は、医薬品分野や化学繊維分野などにおいて重要な役割を果たす官能基である。そのため、様々なアミド基構築法がこれまでに開発されており、その信頼性は非常に高い。その一方で、生じたアミド基への求核付加反応の開発はあまり進んでおらず、より実用的な反応の開発が課題となっている。

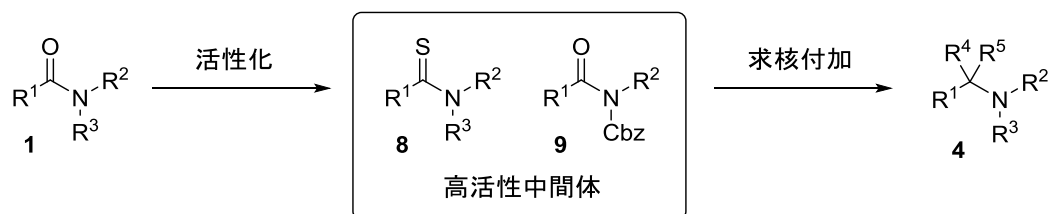
アミド **1** に対し、1つ目の求核剤 R^4M を作用させると *N,O*-アセタール中間体 **2** を経由してイミニウムイオン **3** が生じる (スキーム 1)。これに対し2つ目の求核剤が付加すれば多置換アミン **4** が得られる。しかしこの求核付加反応を実現するためには解決すべき2つの問題点がある。1つ目は、アミドカルボニル基の求電子性の低さである。アミドカルボニル基は、窒素原子の共鳴効果により、エステルやアルデヒドに比べ求電子性が極端に低いことが知られている。そのため、アミド **1** への求核付加の際には強力な求核剤を用いたり、アミド基の求電子性を増すために活性化する工夫が必要となる。2つ目は、*N,O*-アセタール **2** の不安定性である。**2** は容易に分解し、ケトン **5** とアミン **6** が生成してしまう。2つ目の問題点はイミニウムイオン **3** の反応性である。**3** は反応性が高く、系中に存在する過剰の R^4M と反応し、**7** を生成する懸念がある。アミド基への求核付加反応の際には、これらの副反応をいかにして抑制するかが課題となる。もし、実用的な求核付加反応が開発できれば、容易に入手可能なアミド基より各置換アミンが一挙に構築できるため、優れた生物活性アルカロイド合成法になる。



Scheme 1. Nucleophilic addition to amide carbonyl groups and its inherent problems

アミド基の低い求電子性を解決するため、アミド **1** をより反応性の高い化合物である **8** や **9** へと変換して活性化した後、求核付加反応を用いる手法が複数報告されている (スキーム 2)。しかし、

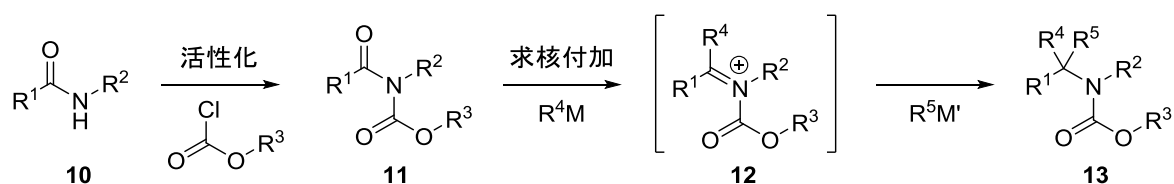
これらの手法では、アミド基の活性化段階が必要となり、アミド基から多置換アミンへの変換に 2 工程以上必要となる。また、用いることのできる求核剤に限りがあるなど反応としての実用性にも乏しい。そこで、アミド基に対して 1 工程にて様々な求核剤を付加し、多様な多置換アミンを合成可能な手法の開発が望まれている。



Scheme 2. Conventional methods of nucleophilic addition to amides

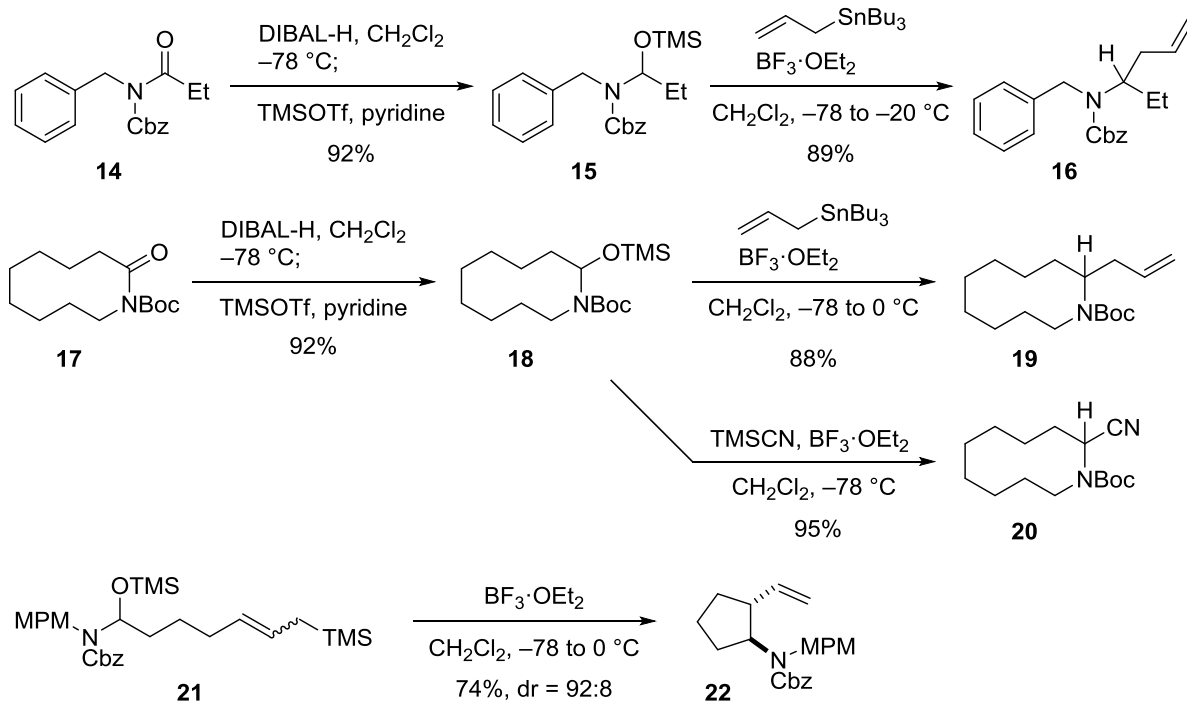
第二節 アミド基の活性化段階を経る求核付加反応¹

アミド基の活性化方法として、アミド基をカルバメート化する手法が報告されている。アミド **10** をカルバメート化して得られるアシルカルバメート **11** のアミドカルボニル基は通常のアミド基に比べ求電子性が高くなっている（スキーム 3）。これは、カルバメート基の電子求引性により、アミド基の炭素-窒素結合の二重結合性が低下するためである。また、1つ目の求核剤 R^4M の付加により生じるアシルイミニウムイオン **12** はカルバメート基の電子求引性のため通常のものより求電子力が高い。これに対し2つ目の求核剤 R^5M' が付加すれば多置換アミン **13** が得られる。



Scheme 3. Nucleophilic addition to amides via acyl carbamates

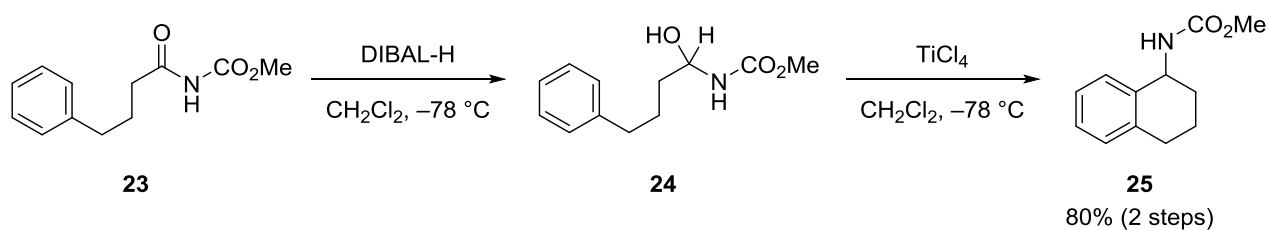
Suh らは、アシルカルバメート **14** に対する段階的な求核付加反応の開発に成功した（スキーム 4）²。**14** に対し DIBAL-H を作用させ、生じたアセタールを TMS でトラップし **15** とした。これに対し、 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在下アリルトリブチルスズを添加するとアリル化が進行し、**16** を収率良く得た。本反応は、マクロラクタム **17** に対しても適用でき、アリル化体 **19** を収率良く得ている。また、2つ目の求核剤に TMSCN を用いるとシアノ化が進行し、**20** が合成できた。さらに、本手法は分子内反応に応用可能であり、**21** の分子内アリル化により **22** を得た。



Scheme 4. Nucleophilic addition to amides via acyl carbamates (Suh)

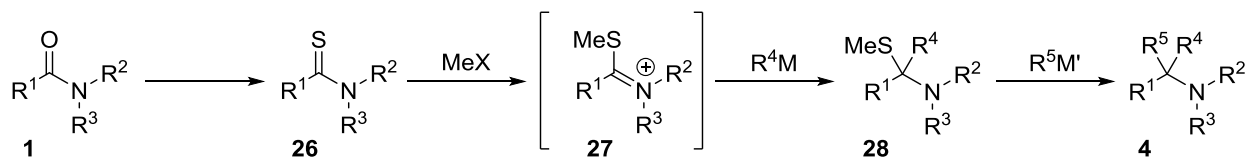
DeNinno らは、アシルカルバメート **23** を DIBAL-H で還元して *N,O*-ヘミアミナル **24** とした後、TiCl₄ で処理し Pictet-Spengler 反応により **25** を収率良く得た (スキーム 5)³。

このように、アミドからアシルカルバメートへの変換により収率良く求核付加反応を達成している。しかし、これらの手法では、1 つ目の求核剤は DIBAL-H によるヒドリド付加に限られており、反応の汎用性があまり高くないことが課題として挙げられる。



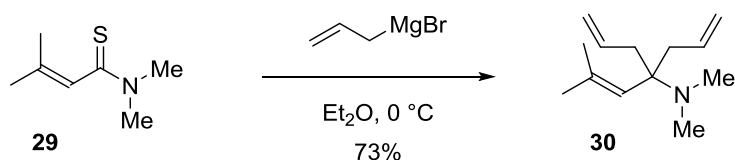
Scheme 5. Nucleophilic addition to amides via acyl carbamates (DeNinno)

アミド基の活性化法として、アミドをチオアミドへと変換する手法が報告されている。アミド **1** は Lawesson 試薬等で 1 工程にてチオアミド **26** へと変換できる (スキーム 6)。これに対しメチル化剤を作用させると、求電子性の高いチオイミニウムイオン **27** が生成する。**27** に対し求核剤 R^4M を加えると *N,S*-アセタール **28** となり、2 つ目の求核剤 R^5M' を添加すると多置換アミン **4** が得られる。



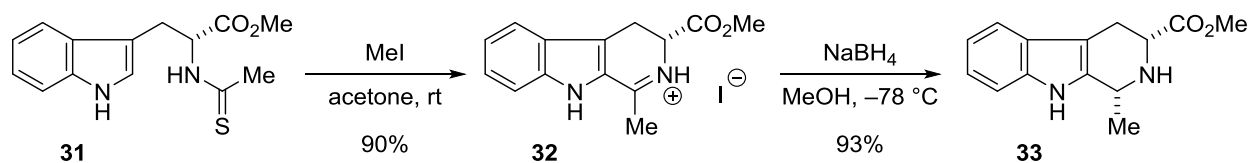
Scheme 6. Nucleophilic addition to amides via thioamides

吉田らは、チオアミド **29** に対し、2 等量の Grignard 試薬を作用させ、2 つのアリル基が付加した **30** を合成した (スキーム 7) ⁴。本反応では有機金属試薬の選択が重要であり、Grignard 試薬の代わりに有機リチウム試薬では 1,4 付加が優先的に進行する。



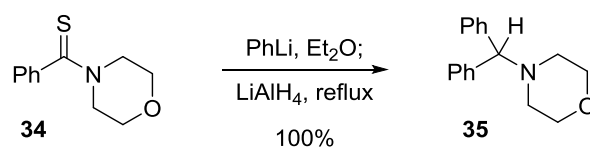
Scheme 7. Nucleophilic addition to amides via thioamides (Yoshida)

石田らは、チオアミドを有するインドール **31** に対し MeI を作用させ、Bischler-Napieralski 反応による環化にてイミニウムイオン **32** とした後、これを還元して **33** を得た (スキーム 8) ⁵。吉田らの手法が同一の求核剤を 2 つ付加したのに対し、こちらの手法では 2 つの異なる求核剤を付加できる。



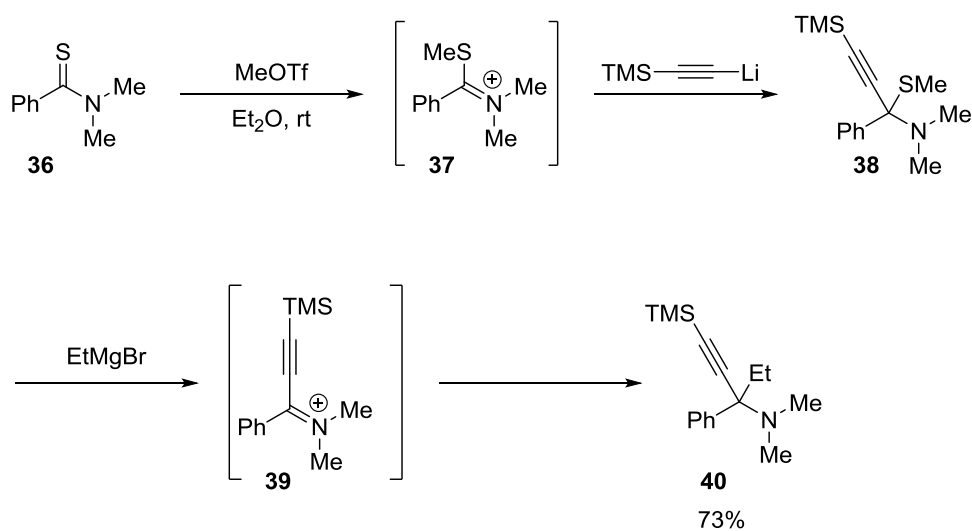
Scheme 8. Nucleophilic addition to amides via thioamides (Ishida)

細見らは、チオアミド **34** に対し PhLi を付加し、続いて $LiAlH_4$ で処理するとアミン **35** を収率良く得た (スキーム 9) ⁶。



Scheme 9. Nucleophilic addition to amides via thioamides (Hosomi)

村井らは、チオアミド **36** より、ワンポットにて含窒素四置換炭素を有する **40** を合成した (スキーム 10) ⁷。 **36** に対し MeOTf を作用させると生じるチオイミニウムイオン **37** に 1 つ目の求核剤としてリチウムアセチリドを付加すると *N,S*-アセタール **38** が生じる。 **38** に対し EtMgBr を加えると試薬のルイス酸性でイミニウムイオン **39** が生じ、これに対する求核付加反応が進行して **40** を得た。本反応では、1 つ目の求核剤を有機リチウム試薬、2 つ目の求核剤を有機マグネシウム試薬とした時のみ反応が進行した。



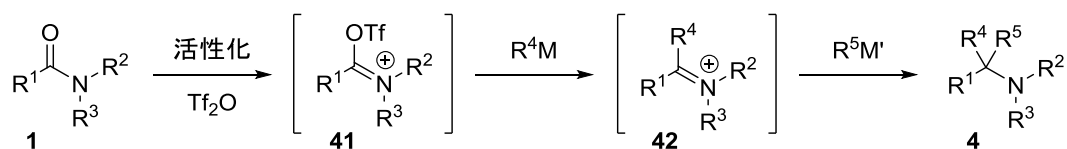
Scheme 10. Nucleophilic addition to amides via thioamides (Murai)

このように、活性化したアミド基に対する求核付加反応は様々な手法が開発されている。しかし、活性化のための工程数増加や、それに伴う収率の低下が懸念される。

第三節 アミド基の In Situ 活性化を利用した求核付加反応

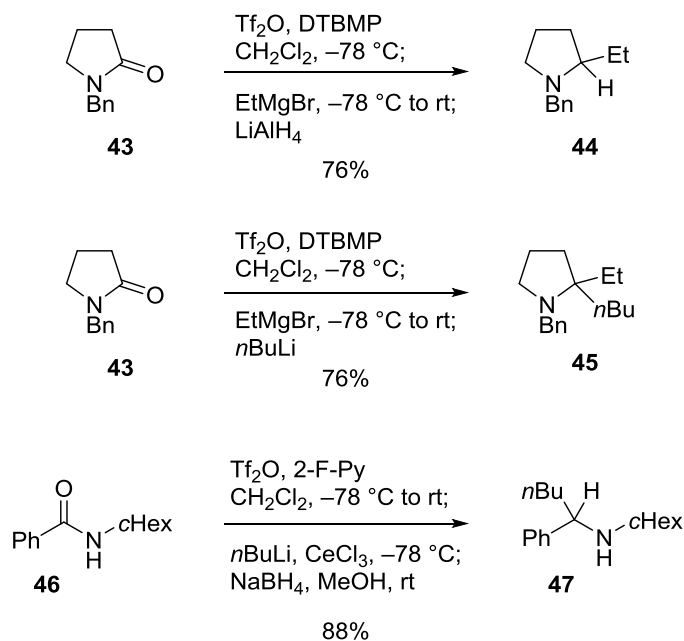
アミド基の活性化段階による工程数の増加という問題点を解決するため、In Situ にて活性化する方法が報告されている。アミド **1** を $\text{ Tf}_2\text{O}$ で処理し、イミニウムトリフラート **41** とする (スキーム 11)。

41 に対し 2 つの求核剤 R^4M と $\text{R}^5\text{M}'$ を順次加えると **42** を経由してアミン **4** となる。



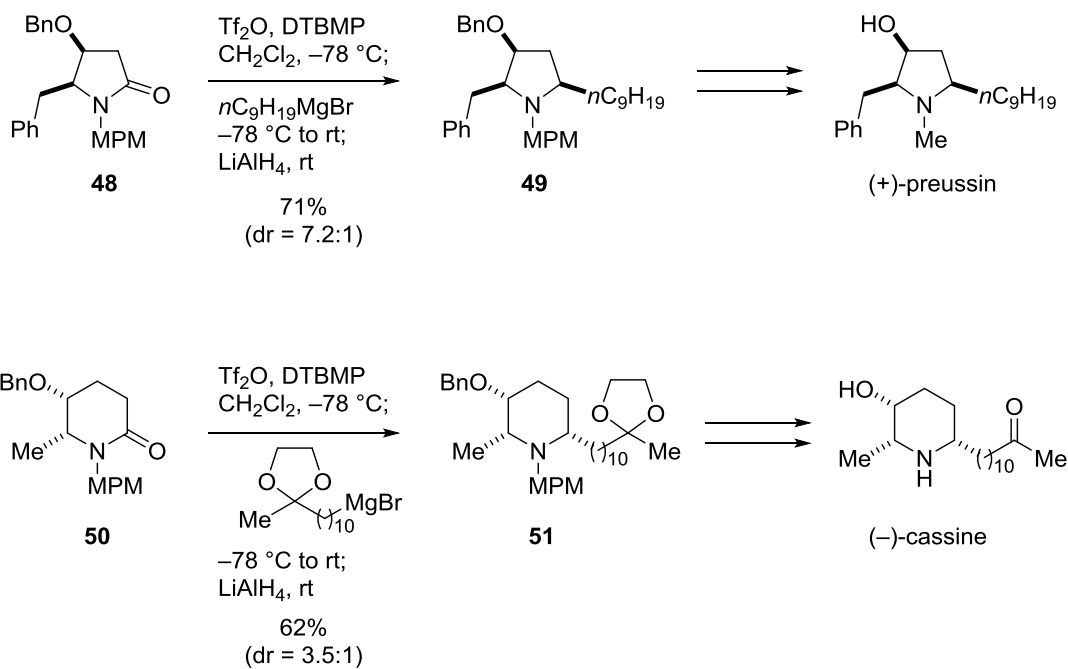
Scheme 11. Nucleophilic addition to amides via iminium triflates

Huang らは、種々のアミドに対する In Situ 活性化を用いる求核付加反応を報告している (スキーム 12) ⁸。ラクタム **43** を、 $\text{ Tf}_2\text{O}$ と DTBMP で処理した後、Grignard 試薬ならびに LiAlH_4 を順次作用させ、アミン **44** を合成した。また、2 つ目の求核剤を炭素求核剤へと拡張し、含窒素四置換炭素の構築に成功している (**43**→**45**)。また、本手法は鎖状アミドに対しても適用可能であった (**46**→**47**)。



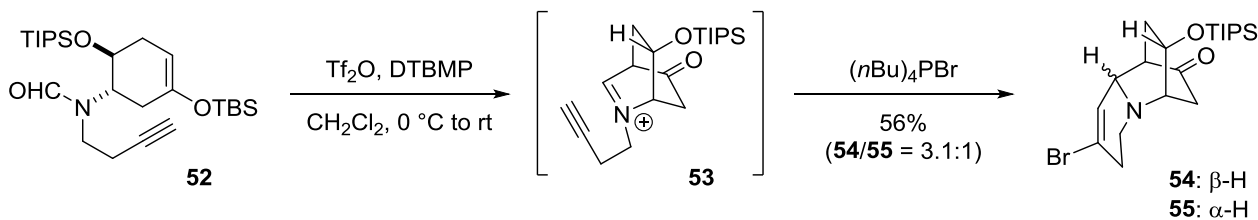
Scheme 12. Nucleophilic addition to amides via iminium triflates (Huang)

Huang らは本手法を全合成へと応用した (スキーム 13) ^{8b}。5 員環ラクタム **48** に対し、立体選択的求核付加反応にて **49** とした。 **49** より (+)-preussin を合成した。また、6 員環ラクタム **50** に対する求核付加反応も立体選択的に進行し **51** を与えた。 **51** より (-)-cassine の全合成を達成した。



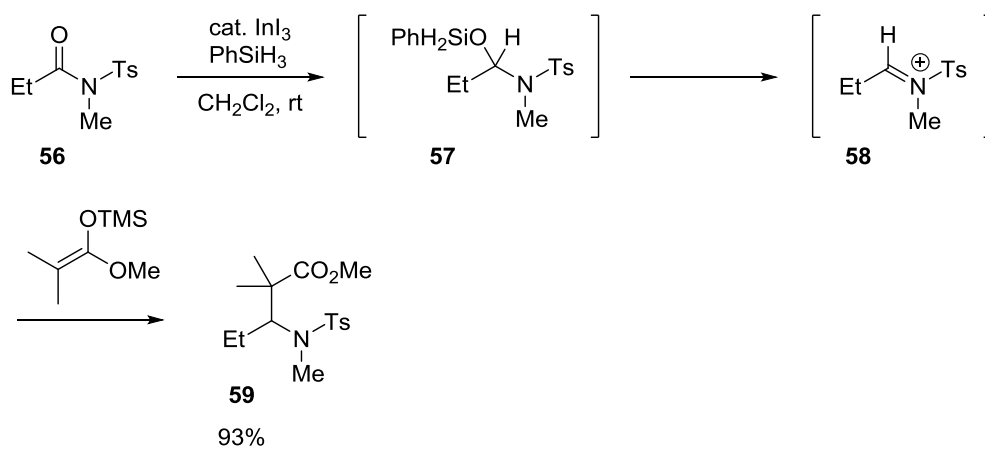
Scheme 13. Application to synthesis of natural products

Bélanger らは、ホルムアミド **52** に対し同様の条件で処理しイミニウムイオン **53** とした後、 $(n\text{Bu})_4\text{PBr}$ を加える事で複雑な三環性骨格 **54** 及び **55** の合成に成功した (スキーム 14) ⁹。



Scheme 14. Nucleophilic addition to amides via iminium triflates (Bélanger)

馬場らは、 InI_3 とシラン誘導体を用いた *In Situ* 活性化によるアミド基への求核付加反応を報告した (スキーム 15) ¹⁰。アミド **56** を触媒量の InI_3 とフェニルシランで処理すると触媒により活性化されたアミドカルボニル基にヒドロシリル化が進行し、*N,O*-アセタール **57** が生じる。**57** のシロキシの脱離にてイミニウムイオン **58** が生じ、これに対するシリルケテンアセタールの求核付加にてアミン **59** を得た。

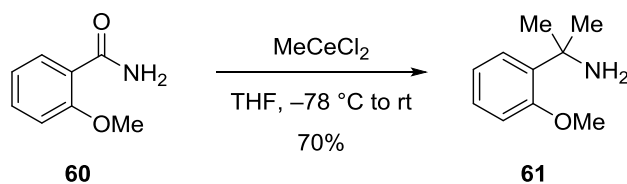


Scheme 15. Nucleophilic addition to amides using InI_3 and hydrosilane

第四節 アミド基への直接的求核付加反応

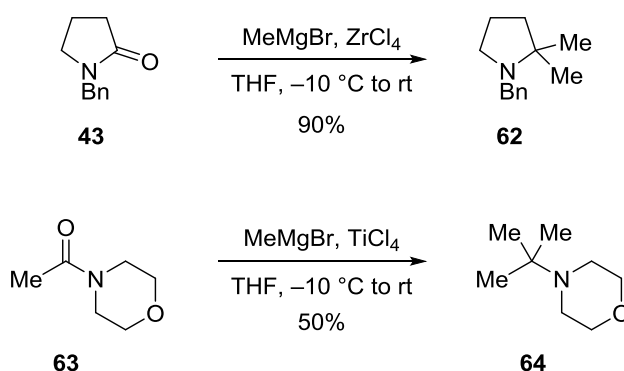
活性化段階のないアミド基に対する直接的な求核付加反応は、適用可能な基質が限られている点や同一の 2 つの求核剤しか導入できないなど課題は多いものの、幾つかの例が報告されている。本反応の鍵は、酸素親和性の高い金属試薬を用いることである。

Calderwood らは、一級アミド **60** に対し過剰量の有機セリウム試薬を作用させ、アミン **61** を合成した (スキーム 16) ¹¹。



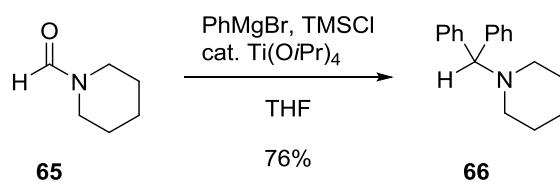
Scheme 16. Direct nucleophilic addition to amides (Calderwood)

また、Denton らは、ラクタム **43** に対し Grignard 試薬と ZrCl_4 を作用させ、直接的な求核付加反応に成功した (スキーム 17、**43**→**62**)。また、鎖状アミドに対する求核付加反応は TiCl_4 を用いて達成した (**63**→**64**) ¹²。



Scheme 17. Direct nucleophilic addition to amides (Denton)

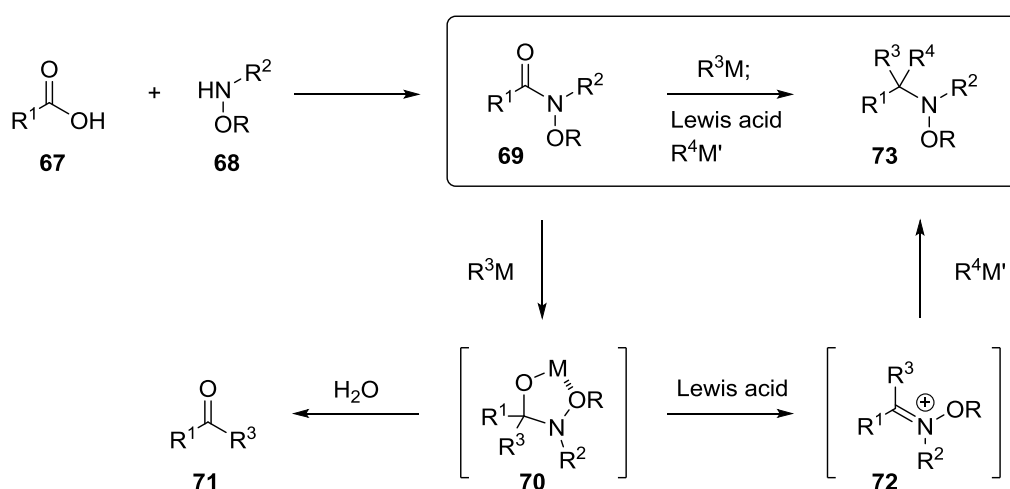
de Meijere らは、ホルムアミド **65** に対し TMSCl と触媒量の $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ 存在下 Grignard 試薬を連続的に付加し、アミン **66** を得ている (スキーム 18) ¹³。



Scheme 18. Direct nucleophilic addition to amides (de Meijere)

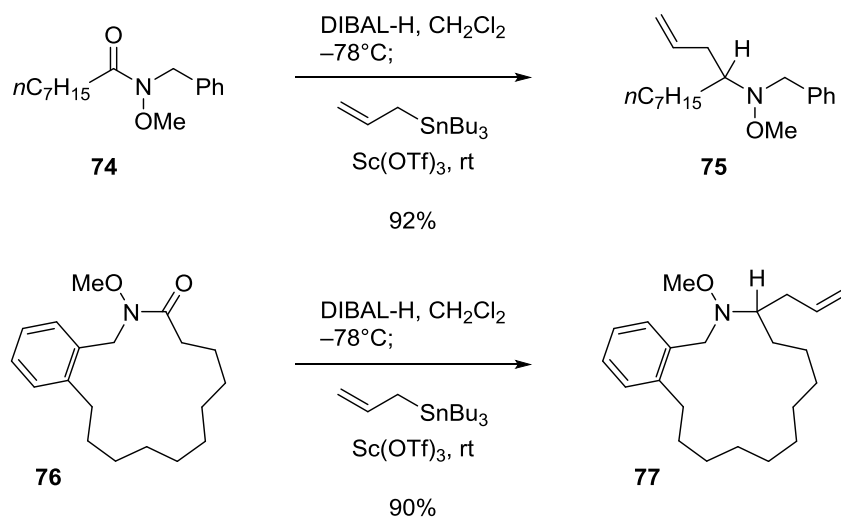
第五節 当研究室における *N*-アルコキシアミド基に対する求核付加反応

当研究室では、*N*-アルコキシアミド基の性質に着目し、これに対する連続的求核付加反応を開発している (スキーム 19)¹⁴。*N*-アルコキシアミド **69** は、対応するカルボン酸 **67** とアミン **68** との縮合により容易に合成可能である。**69** は、アルコキシ基の効果によりアミドカルボニル基の求電子力が通常のアミド基よりも高い。**69** に対し、求核剤 R^3M を作用させるとキレート中間体 **70** を与える。**70** を加水分解すれば Weinreb ケトン合成となり、ケトン **71** が合成できる。また、キレート中間体 **70** は安定であるため、求核剤の過剰付加は進行しない。**70** にルイス酸と 2 つ目の求核剤 R^4M' を加えるとオキシイミニウムイオン **72** を経由して求核付加反応が進行し、多置換アミン **73** が得られる。



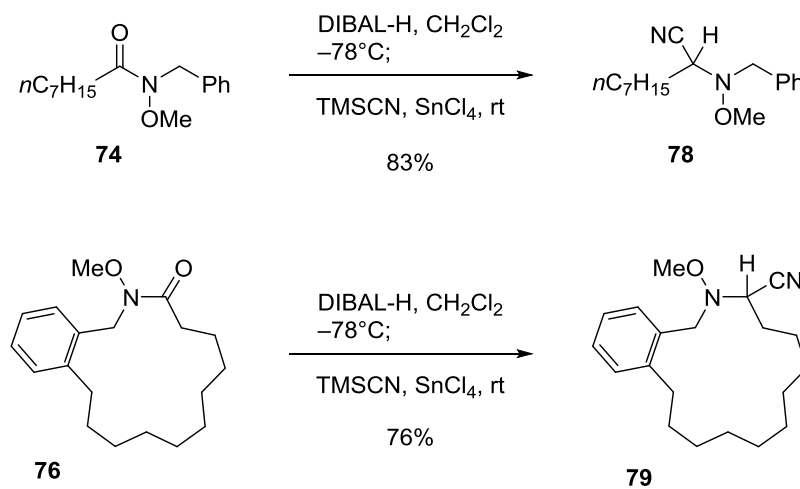
Scheme 19. Nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides

本反応の特徴として、高い基質一般性が挙げられる (スキーム 20)。1 つ目の求核剤を DIBAL-H、2 つ目の求核剤をアリルスズとした結果、鎖状アミドだけでなく (**74**→**75**)、マクロラクタムに対しても収率良く反応が進行した (**76**→**77**)。



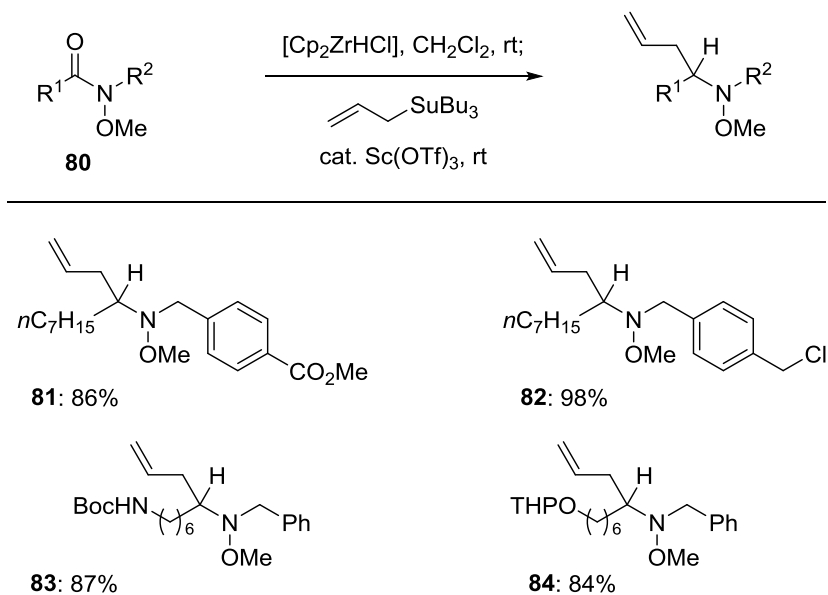
Scheme 20. Nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides (allylation)

また、2つ目の求核剤を TMS-CN としたシアノ化についても鎖状アミド **74**、マクロラクタム **76** に対して収率良く進行する（スキーム 21）。



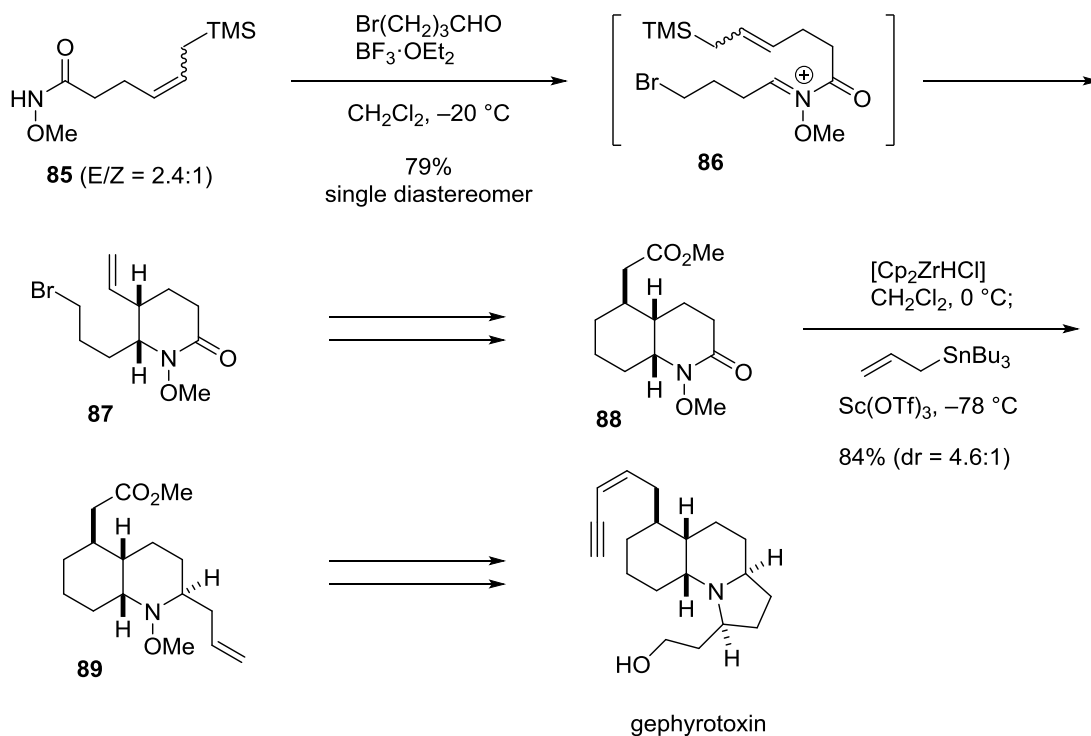
Scheme 21. Nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides (cyanation)

このように、本反応は高い基質一般性を有するが、DIBAL-H を 1 つ目の求核剤としているため、共存可能な官能基は限られている。そこで、Schwartz 試薬 ([Cp₂ZrHCl]) を用いた官能基選択的な求核付加反応を開発している（スキーム 22）。様々な官能基を有する *N*-アルコキシアミドに対し、Schwartz 試薬で還元した後、アリルスズと触媒量の Sc(OTf)₃ を作用させると、共存する官能基を損なうことなくアミド選択的にアリル化が進行し、対応するアミン **81~84** を収率良く与えた。



Scheme 22. Amide-selective nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides

本反応の高い有用性は、ゲフィロトキシンの効率的な全合成を可能にした（スキーム 23）。*N*-アルコキシアミド **85** とアルデヒドをルイス酸存在下縮合させると、アシルイミニウムイオン中間体 **86** を経由してピリドン **87** が生成した。種々の工程にて **88** とした後、Schwartz 試薬を用いた還元、続くアリル化にてメチルエステル基を損なうことなく高収率・高立体選択的に **89** を得た。**89** より数工程にてゲフィロトキシンの全合成を達成している。



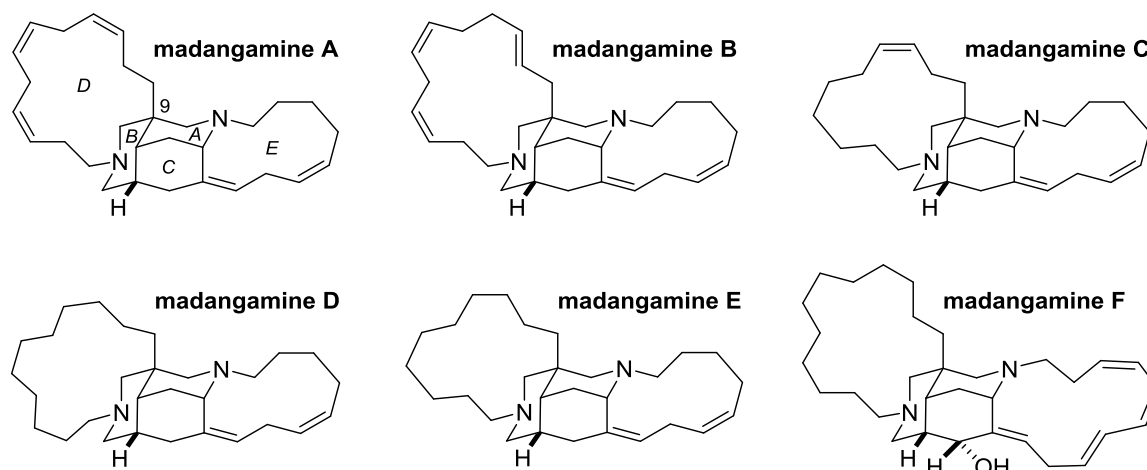
Scheme 23. Total synthesis of gephyrotoxin

このように、*N*-アルコキシアミド基に対する求核付加反応は非常に有用な反応であることが示された。しかし、1つ目の求核剤が DIBAL-H や Schwartz 試薬によるヒドリド付加に限られている。ヒドリドのみでなく、様々な炭素求核剤が付加できるようになればさらに有用な反応になる。

第二章 マダンガミン類

第一節 単離・構造・生物活性および生合成仮説

マダンガミン A は 1994 年、カナダの Andersen とその共同研究者らによってパプアニューギニア近海に生息する海綿、*Xestospongia ingens* より単離・構造決定された (スキーム 24) ^{15a}。マダンガミン B-E は 1998 年に同研究者らにより、同生物から単離・構造決定されている ^{15b}。マダンガミン F は 2007 年に、ブラジルの Berlinck とその共同研究者らによって海綿、*Pachychalina alcaloidifera* より単離・構造決定された ^{15c}。マダンガミン類の構造的な特徴として、3 つの 6 員環が全てイス型配座で縮環した特異なジアザトリシクロドデカン骨格 ABC 環を共通骨格として有している。また、マダンガミン A-E はスキップジエンを有する大環状アミン部 E 環も共通骨格であり、D 環のみが異なっている。

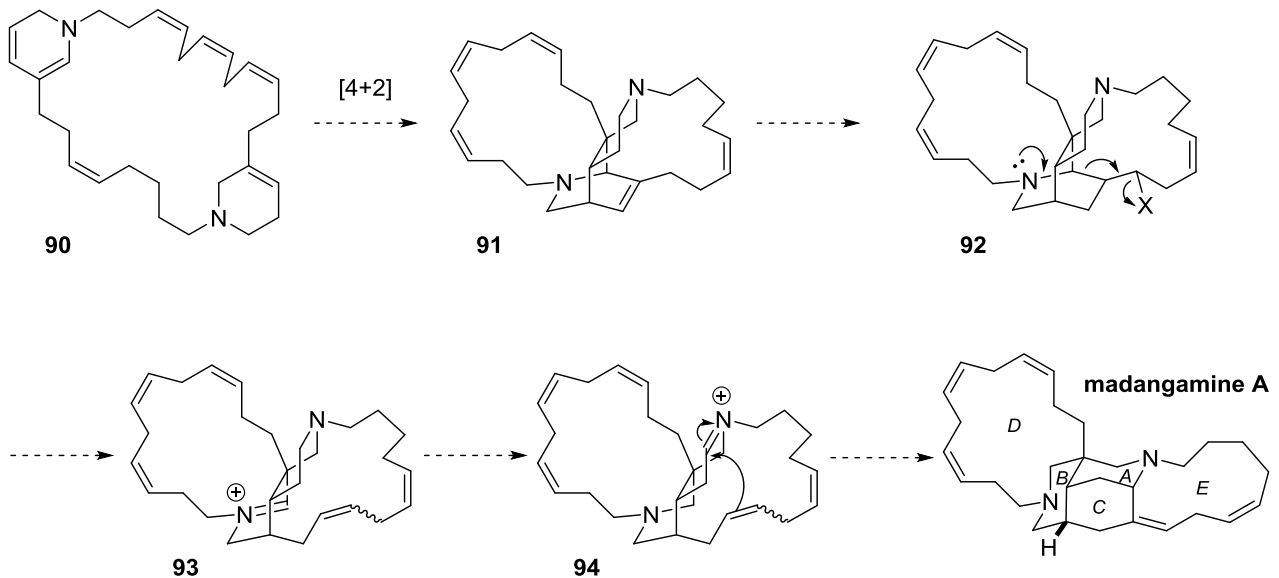


Scheme 24. Madangamine alkaloids

幾つかのマダンガミン類について、生物活性が報告されている。マダンガミン A はマウス白血病 P388 細胞・ヒト肺癌 A549 細胞・ヒト脳腫瘍 U373 細胞・ヒト乳癌 MCF-7 細胞に対する細胞毒活性を有する ^{15a}。マダンガミン D はヒト大腸癌 HT29 細胞・ヒト膵臓癌 PSN1 細胞に対する細胞毒活性を有する一方、マダンガミン A に見られた A549 細胞への細胞毒活性は見られなかった ¹⁶。また、マダンガミン F は中枢神経系癌 SF295 細胞・ヒト乳癌 MDA-MB435 細胞・ヒト大腸癌 HCT8 細胞・ヒト白血病 HL60 細胞に対する細胞毒活性が報告されている。マダンガミン A と D の生物活性が異なることから、D 環の構造と生物活性の間には相関があることが示唆される。さらに、残るマダン

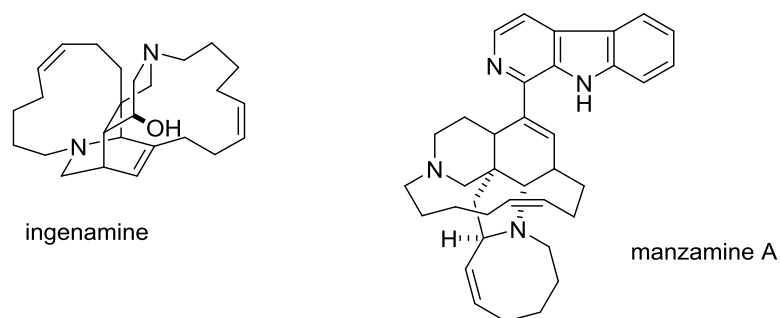
ガミン B・C・E についても他とは異なる生物活性を有することが期待される。

マダンガミン類の生合成経路として、3-アルキルピリジン誘導体を経由する経路が推定されている (スキーム 25) ^{15a}。3-アルキルピリジン誘導体 **90** より分子内[4+2]付加環化反応にて **91** が生成する。アリル位の官能基化による **92** の生成、続く開裂にて 4 環性イミニウムイオン中間体 **93** となる。次に redox 反応によるイミニウムイオンの移動が起こって **94** となり、これに対する分子内環化でマダンガミンが生成するというものである。ただし、現在までに中間体の存在は確認されていない。



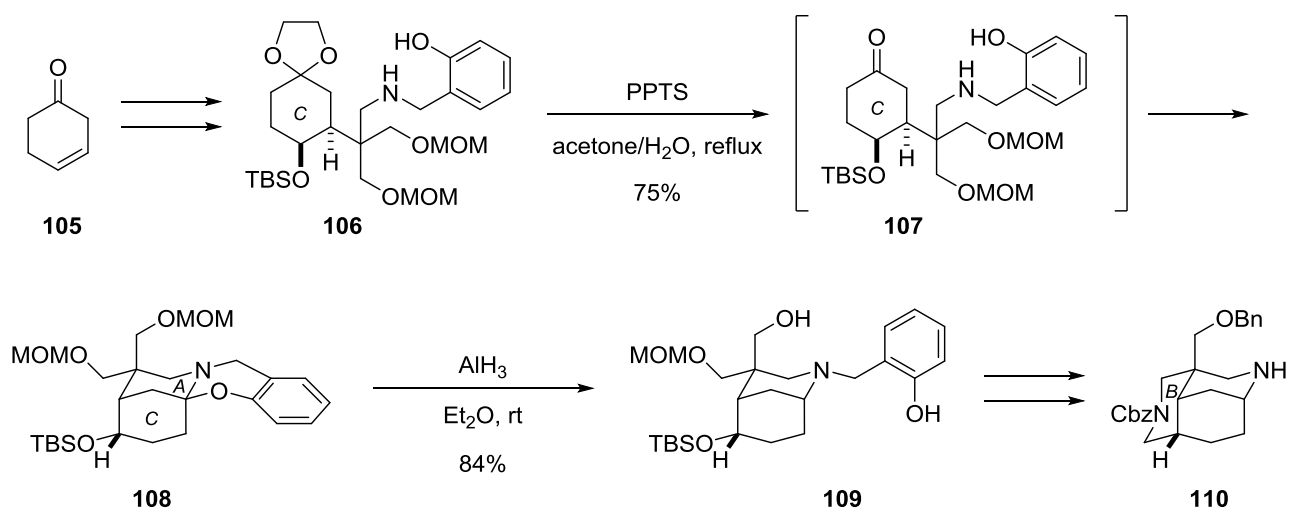
Scheme 25. Proposed biosynthesis for madangamine A

他にも、3-アルキルピリジン誘導体を中間体とする生合成経路が提唱されている天然物として、インゲナミンやマンザミン A 等が挙げられる (スキーム 26)。



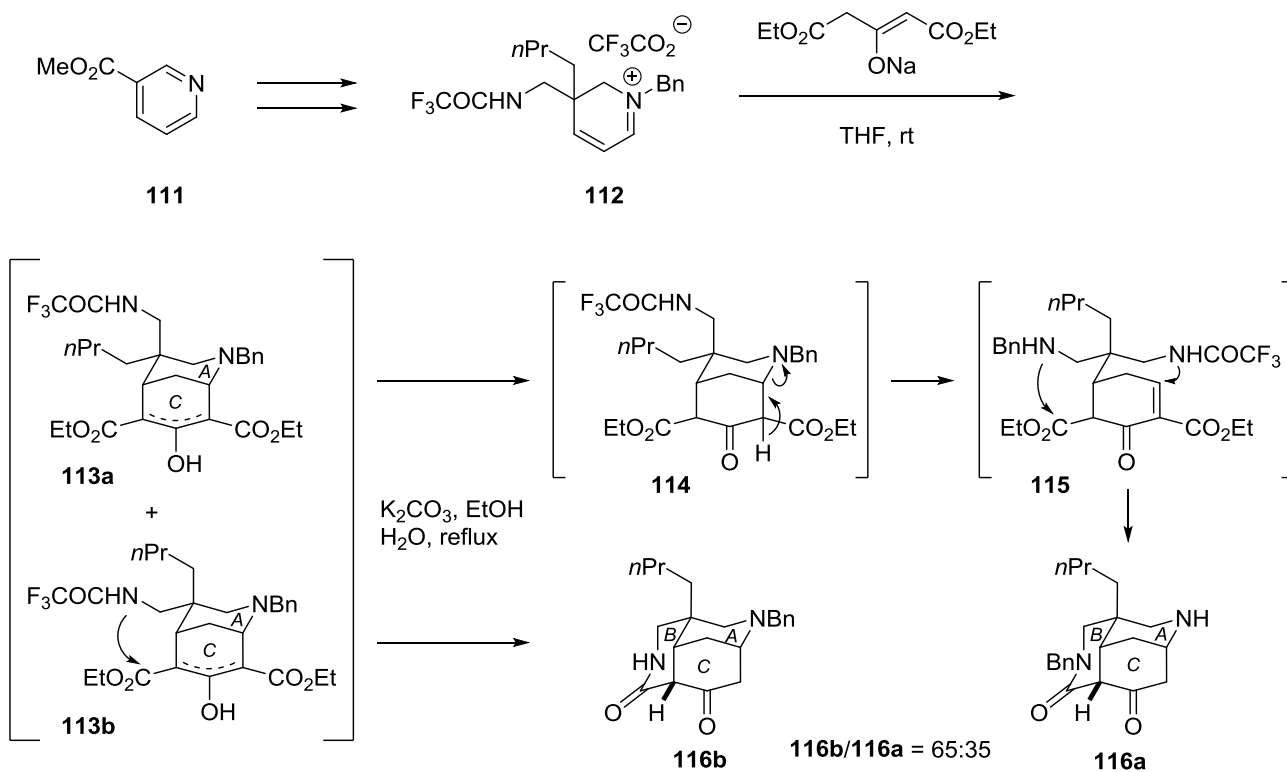
Scheme 26. Representative natural products biosynthesized from 3-alkylpyridine

樹林らは、分子内 *N,O*-アセタール化を経由した還元反応を鍵反応とする ABC 環の合成を報告している (スキーム 28)¹⁸。シクロヘキサノン **105** より誘導したケタール **106** を PPTS で処理すると、アセタールの除去によるケトン **107** の生成と、**107** に対する分子内 *N,O*-アセタール化にて AC 環構造 **108** とした。**108** を AlH_3 で処理すると *N,O*-アセタールの還元的な開環にて **109** が生成した。その後、分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応にて B 環を構築し 3 環性骨格 **110** とした。



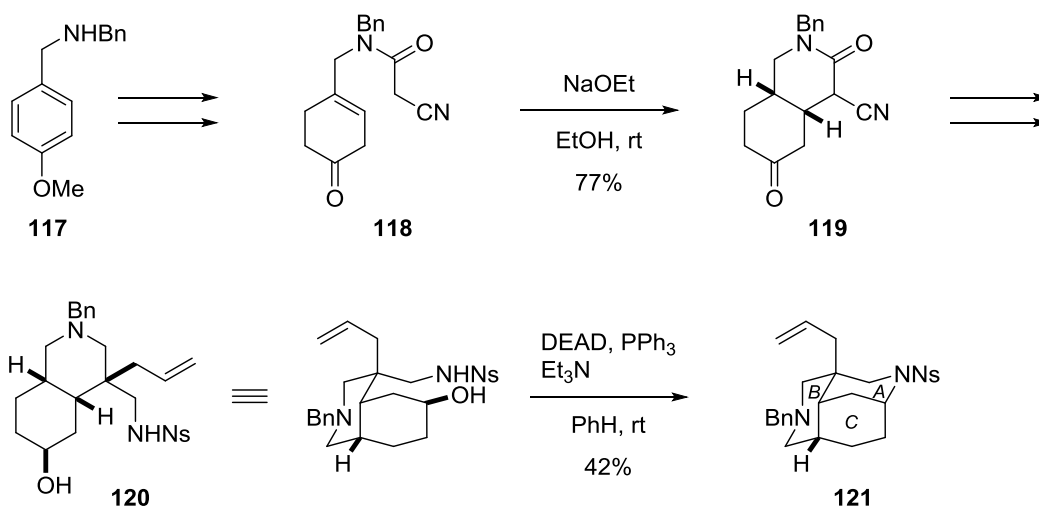
Scheme 28. Construction of the ABC-ring (Kibayashi)

Marazano らは、ジエチルアセトンジカルボキシレートのジヒドロピリジニウムイオンへの付加を鍵反応とする ABC 環の新規構築法を報告した (スキーム 29)¹⁹。ピリジン **111** より合成したジヒドロピリジニウム塩 **112** に対し、ナトリウムエノラートを作用させると付加反応が進行し、四級炭素の立体化学が異なる 2 つの化合物 **113a**・**113b** が生成した。これをさらに K_2CO_3 で処理すると、**113b** は直接環化反応が起こり三環性骨格 **116b** が、**113a** は A 環が一度開環した後に環の巻き直しが進行し **116a** を与えた。



Scheme 29. Construction of the ABC-ring (Marazano)

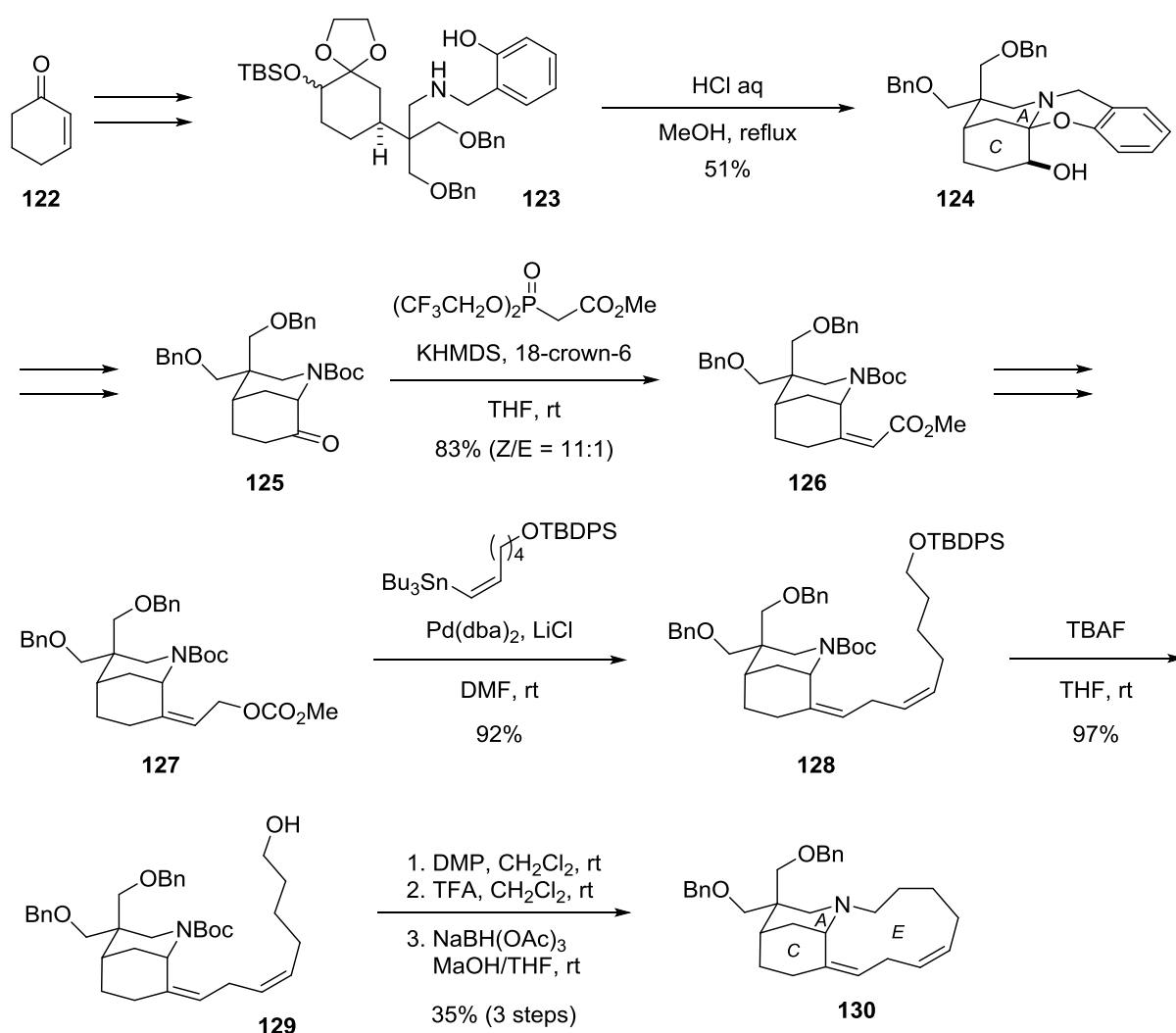
Bonjoch らは、分子内光延反応を利用した ABC 環の構築を報告した (スキーム 30)²⁰。ベンジルアミン誘導体 **117** からシクロヘキセノン **118** とし、これを NaOEt で処理するとエノンへの異性化続くシアノアセトアミド部位の 1,4 付加が進行し、二環性骨格 **119** が得られた。**119** から数工程にてノシルアミドを有するアルコール **120** へと誘導した。**120** の分子内光延反応により、三環性骨格 **121** が得られた。



Scheme 30. Construction of the ABC-ring (Bonjoch)

第二項 大環状アミン D・E 環の合成例

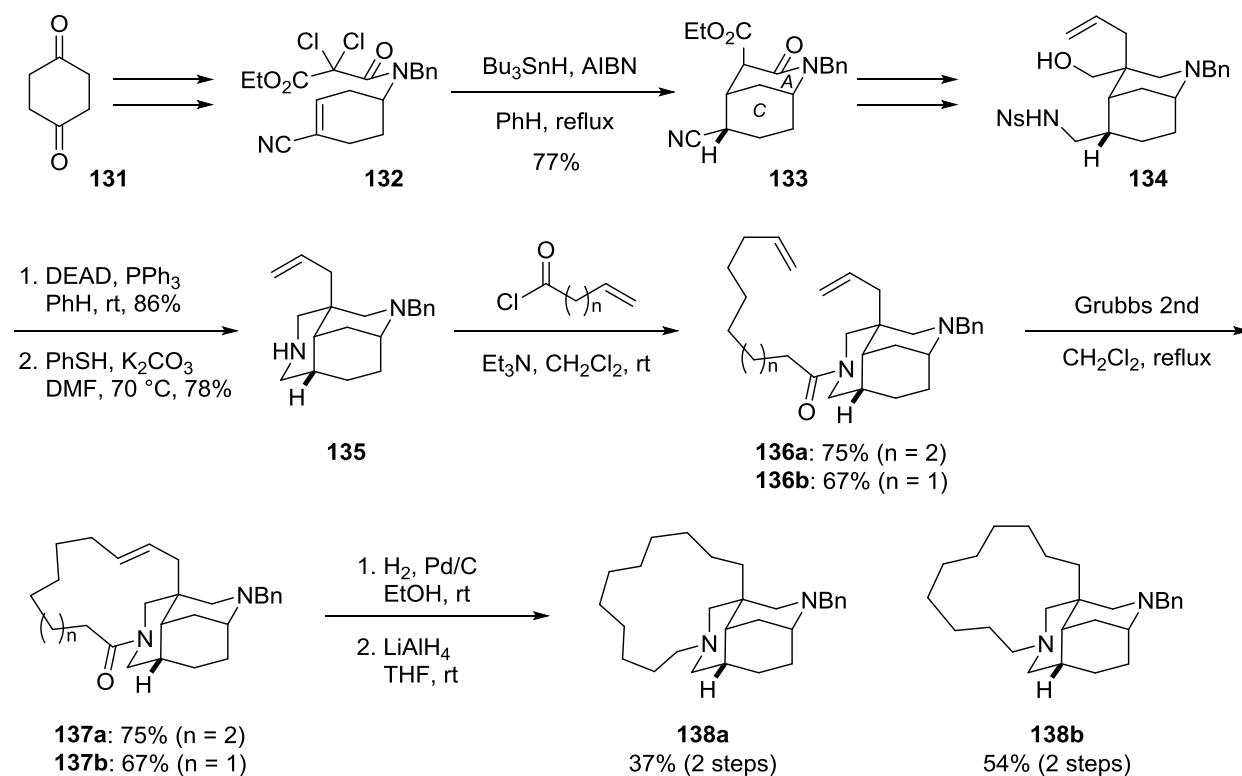
ABC 環ほど例は多くないものの、大環状アミン D・E 環の合成例も報告されている。山崎・樹林らは、マダンガミン類の E 環の初の合成を報告した (スキーム 31)^{18b}。シクロヘキセノン **122** よりアセタール **123** とした後、分子内 *N,O*-アセタール化にて AC 環を有する **124** を合成した。**124** から数工程にてケトン **125** とし、**125** に対する Still-Gennari 法による Horner-Wadsworth-Emmons オレフィン化にて高選択的に *Z* オレフィンを導入し **126** とした。これをカーボネート **127** へと誘導し、*Z* 体のビニルスズとの Stille カップリングにてスキップジエンを有するアルコール **128** を得た。TBDPS 基を除去してアルコール **129** とした後、還元的アミノ化により大環状アミンを構築し、マダンガミン類 ACE 環 **130** の構築に成功した。



Scheme 31. Construction of the ACE-ring (Kibayashi)

Diaba, Bonjoch らは、マダンガミン D および E の ABCD 環の合成を報告した (スキーム 32)^{20b}。ジケトン **131** から得られる **132** を Bu_3SnH および AIBN で処理するとラジカル環化反応が進行し、

AC 環 **133** を得た。**133** を **134** とした後、分子内光延反応続く脱ノシル基にて B 環を構築し三環性骨格 **135** を得た。その後 *N*-アシル化と閉環メタセシス、水素添加、アミドの還元にてマダンガミン D・E に相当する ABCD 環 **138a**, **138b** の構築に成功した。

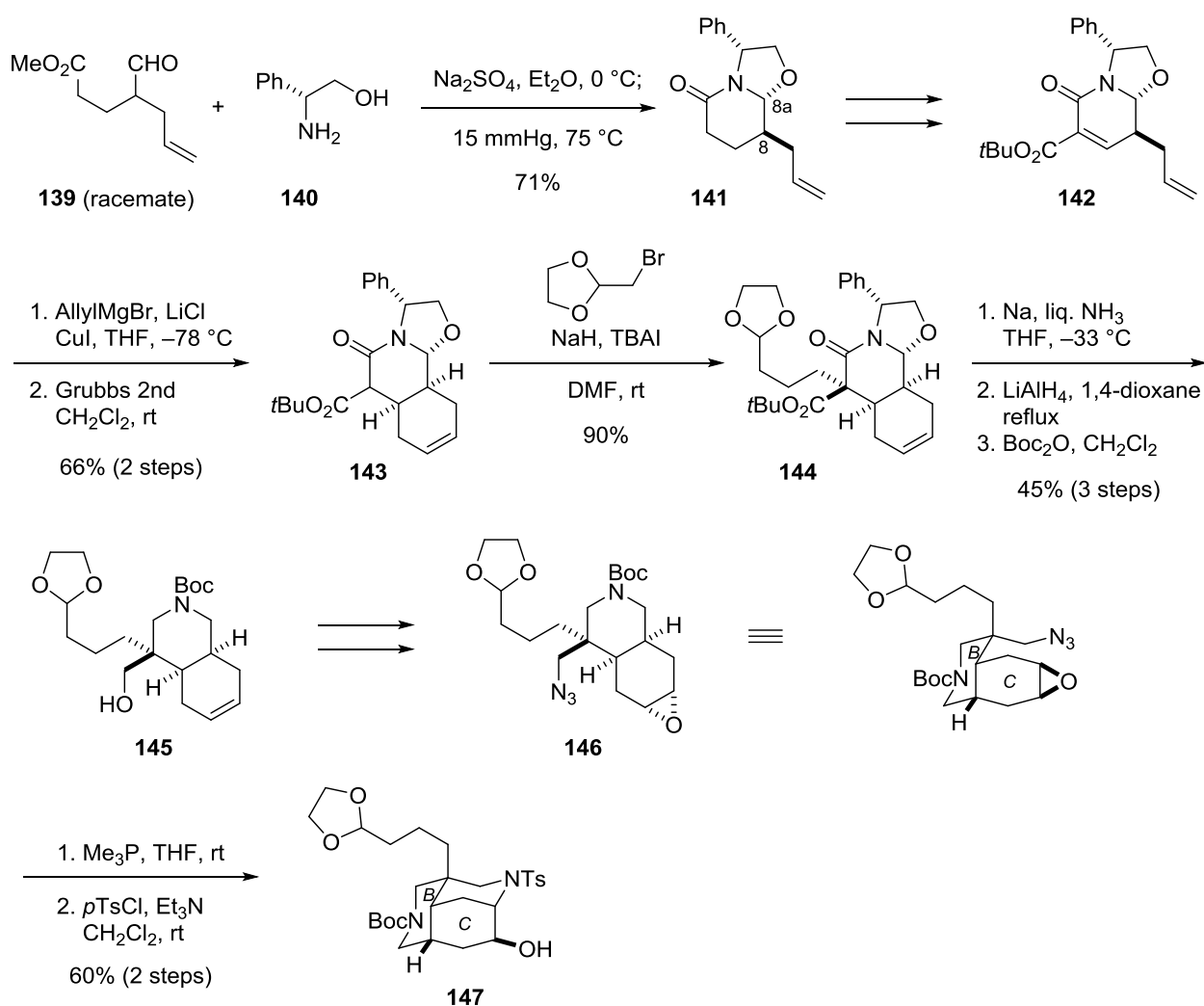


Scheme 32. Construction of the ABCD-ring (Diaba, Bonjoch)

第三項 マダンガミン D の全合成

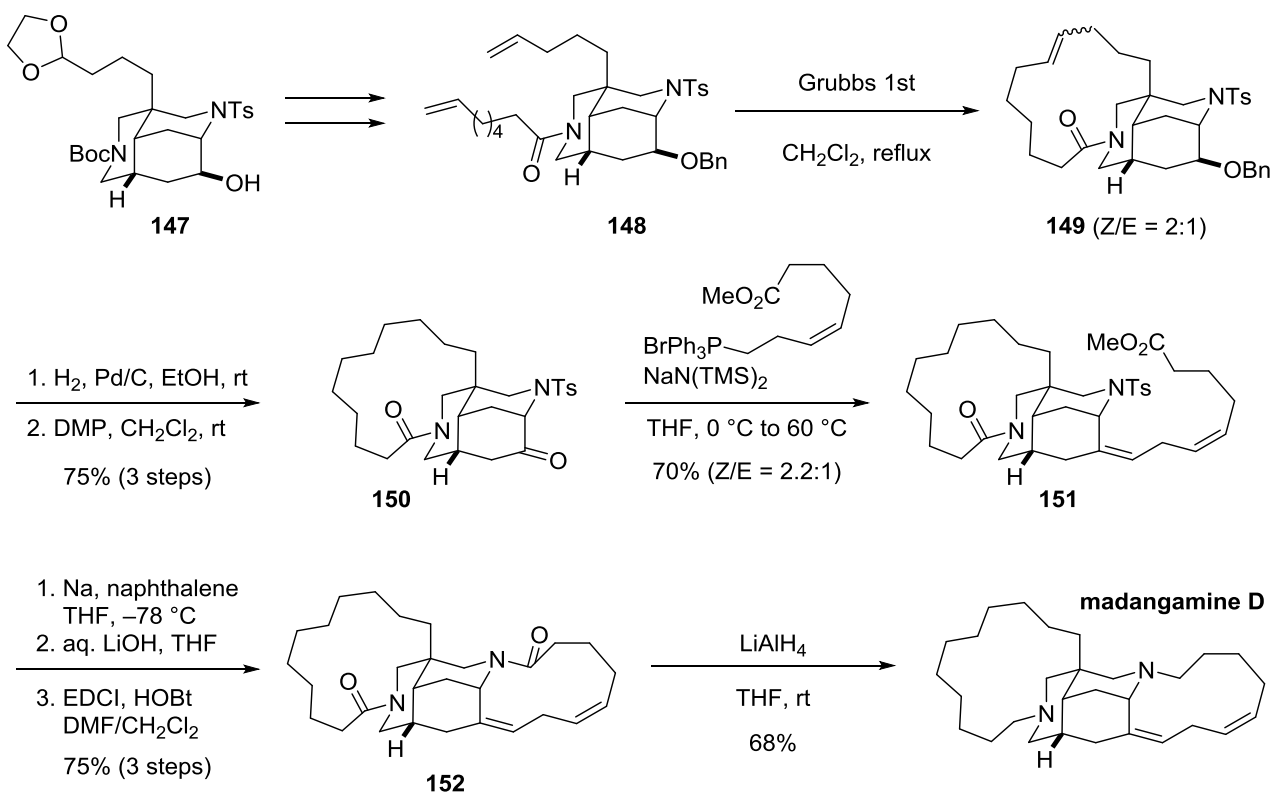
マダンガミン類のうち、全合成が達成されているのは 2014 年に Amat, Bosch らによって報告されたマダンガミン D のみである。ここでは、Amat, Bosch らの合成研究を紹介する¹⁶。

Amat, Bosch らは ABC 環の構築にあたり、フェニルグリシノールを用いたエナンチオ選択的デカヒドロイソキノリン骨格構築法に着目した (スキーム 33)。アクリル酸メチルより合成可能なラセミ体 **139** と光学活性なフェニルグリシノール **140** を Na₂SO₄ 存在下反応させると立体選択的な環化反応が進行し、ラクタム **141** が得られる。**141** にオレフィンとエステルを導入してエノン **142** とし、アリル基の立体選択的な 1,4-付加と続く閉環メタセシス反応にて二環性骨格 **143** を得た。更に、立体選択的なアルキル化にて四級炭素を構築し、**144** とした。**144** のフェニルグリシノール部位は、Birch 還元と LiAlH₄ による還元で除去可能であった。得られた **145** を数工程にてアジド化およびエポキシ化し、**146** を得た。**146** を Staudinger 反応の条件で処理するとエポキシドの開環を伴う環化が進行した。続いて二級アミンをトシル化し、ABC 三環性骨格 **147** が合成できた。



Scheme 33. Construction of the ABC-ring (Amat, Bosch)

2つの大環状アミン部DE環の構築は閉環メタセシス反応およびマクロラクタム化にて達成された (スキーム 34)。147 より数工程にて D 環構築に必要なアルキル鎖を導入した 148 とし、第 1 世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応により、D 環を有する 149 を E/Z 混合物として与えた。続いて、水素添加にてオレフィンの還元と Bn 基の除去を同時に行い、生じた水酸基を Dess-Martin 酸化し、ケトン 150 とした。150 と別途調製したホスホニウム塩との Wittig 反応は E/Z 選択性が低いものの、マダンガミン D の全ての炭素を導入した 151 が得られた。Ts 基の除去、メチルエステルの加水分解の後、マクロラクタム化の条件で処理すると E 環が構築され、5 環性骨格 152 が生成した。最後に 2つのアミド基を同時に還元し、マダンガミン D の全合成を達成した。



Scheme 34. Total synthesis of madangamine D

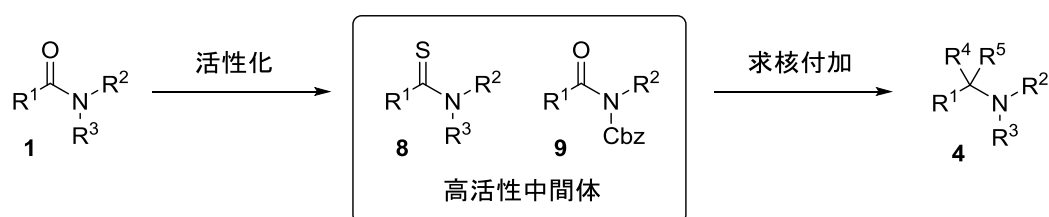
このように、キラルなデカヒドロイソキノリン骨格の構築を鍵とし、マダンガミン D の初の全合成を達成し、生物活性を明らかにした。一方、本合成では D 環を全合成の中盤で構築しているため、D 環のみが異なるマダンガミン類の網羅的全合成への展開は困難が予想される。

本論

第一章 *N*-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発

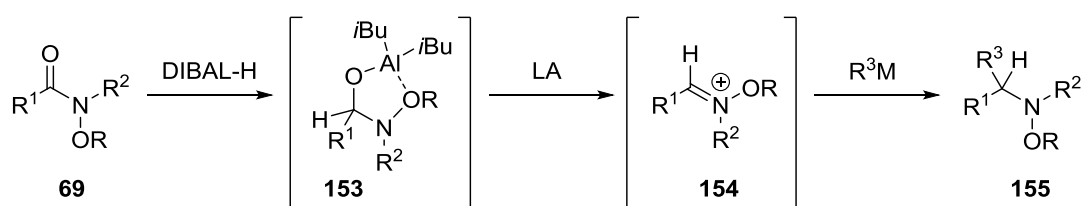
第一節 研究背景および概略

緒論第一章で述べたように、アミド基に対する求核付加反応では、アミド基 **1** を高活性な中間体 (**8, 9**) へと変換した後に求核付加反応を用いて多置換アミン **4** とする段階的な方法が一般的である (スキーム 35)。この活性化段階を経ずに様々な求核剤を付加できる反応が開発できれば汎用性の高い反応となりうる。



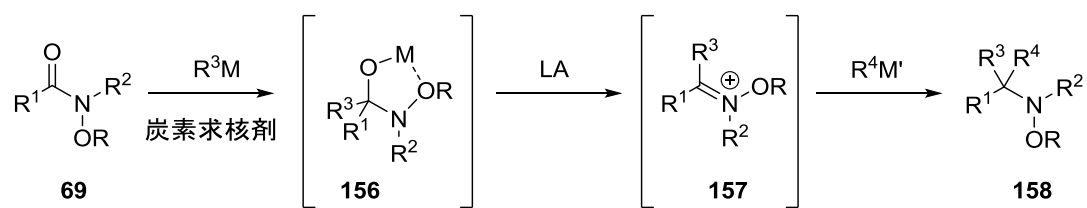
Scheme 35. Conventional methods of nucleophilic addition to amides

当研究室では、活性化段階を経ないアミド基への求核付加反応として *N*-アルコキシアミド **69** に着目した (スキーム 36)。*N*-アルコキシアミド **69** を DIBAL-H で還元すると五員環キレート中間体 **153** を形成する。これをルイス酸で処理するとイミニウムイオン **154** を経由して 2 つ目の求核剤が付加し、ワンポットにて α -置換アミン **155** を与える。



Scheme 36. Nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides using DIBAL-H

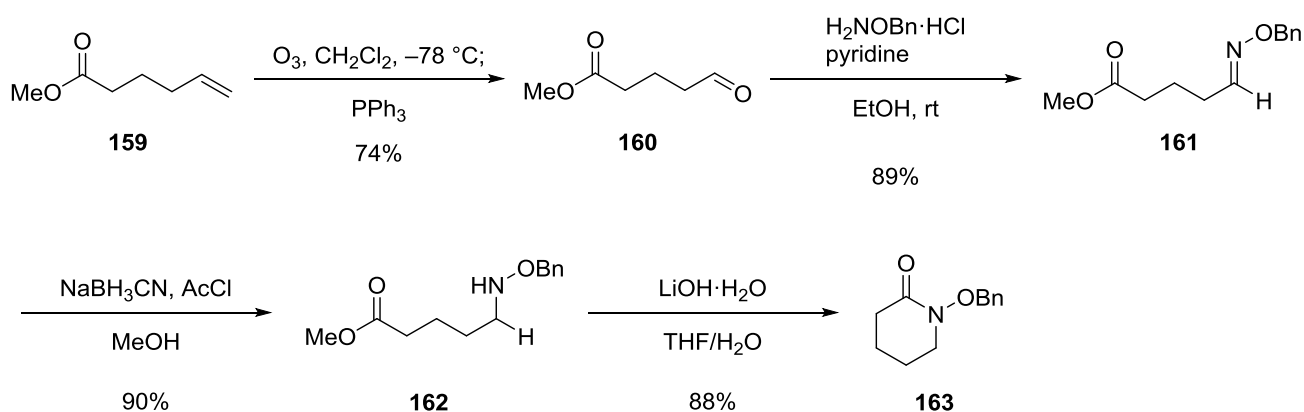
本反応は活性化段階を経ずに脂肪族・芳香族を問わず様々なアミド基に対して適用可能な汎用性の高い反応である。しかし、1 つ目の求核剤として DIBAL-H によるヒドリドしか付加できないという問題点が挙げられる。1 つ目の求核剤として炭素求核剤が利用可能になればワンポットで含窒素四置換炭素の構築が可能になる (スキーム 37、**69**→**158**)。含窒素四置換炭素は、様々な生物活性アルカロイドに見られる重要な構造であることから、炭素求核剤の付加が可能になれば本反応の汎用性がさらに向上すると考え、研究に着手した。



Scheme 37. Construction of α -trisubstituted amines from *N*-alkoxyamides

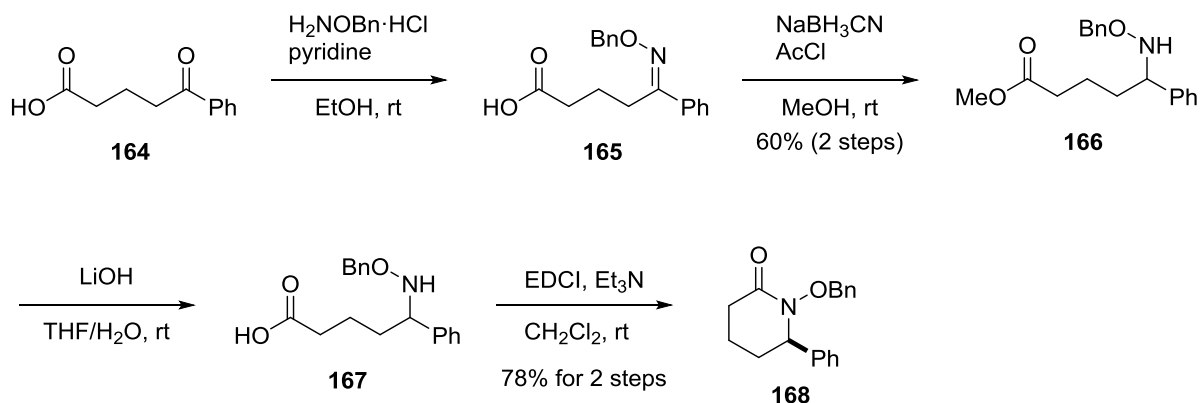
第二節 *N*-アルコキシアミドの合成

初めに、各種 *N*-アルコキシラクタムを合成した。アルコキシ基は、基質の揮発を防ぐ目的から分子量の大きいベンジルオキシ基を採用した。まず、置換基のない 6 員環ベンジルオキシラクタム **163** を合成した (スキーム 38) ²¹。メチル 5-ヘキサノエート **159** をオゾン分解にてアルデヒド **160** とした後、*O*-ベンジルヒドロキシルアミンを作用させ、オキシムエーテル **161** とした。オキシムエーテルを還元してアミン **162** とした後、水酸化リチウムで処理したところ、環化反応が進行し、*N*-ベンジルオキシラクタム **163** が高収率にて得られた。



Scheme 38. Preparation of *N*-benzyloxylactam **163**

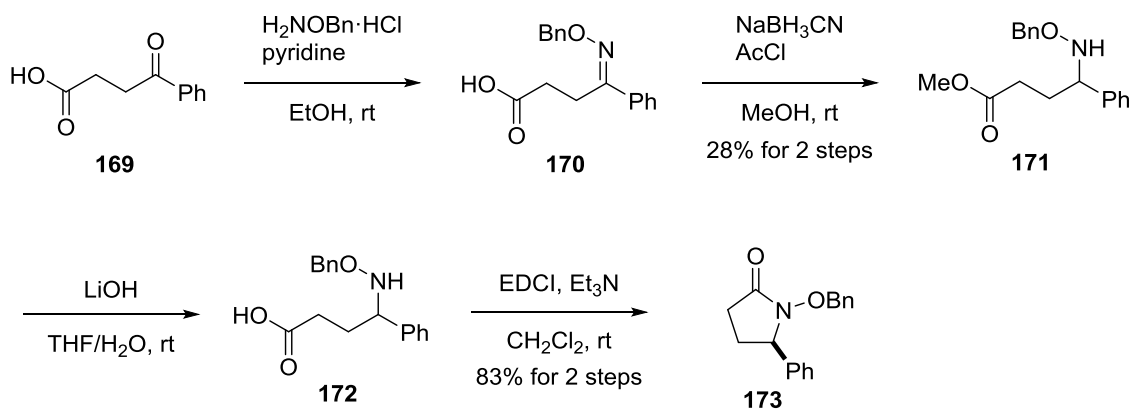
次に、フェニル基を置換基として有する *N*-ベンジルオキシラクタム **168** を合成した (スキーム 39)。4-ベンゾイル酪酸 **164** に対し、オキシムエーテル化して **165** とし、これを還元してアミン **166** とした。**166** を加水分解してカルボン酸 **167** とし、縮合反応にてラクタム **168** を合成した。



Scheme 39. Preparation of *N*-benzyloxylactam **168**

また、同様の手順にて 3-ベンゾイルプロピオン酸 **169** よりフェニル基を有する 5 員環ラクタム

173 を合成した (スキーム 40)。

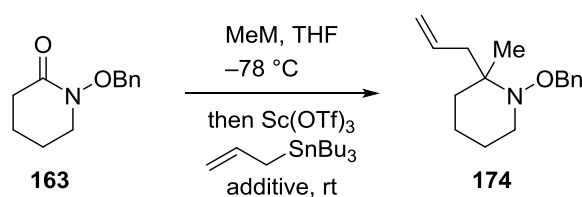


Scheme 40. Preparation of *N*-benzyloxylactam **173**

第三節 含窒素四置換炭素の構築 (アリル化)

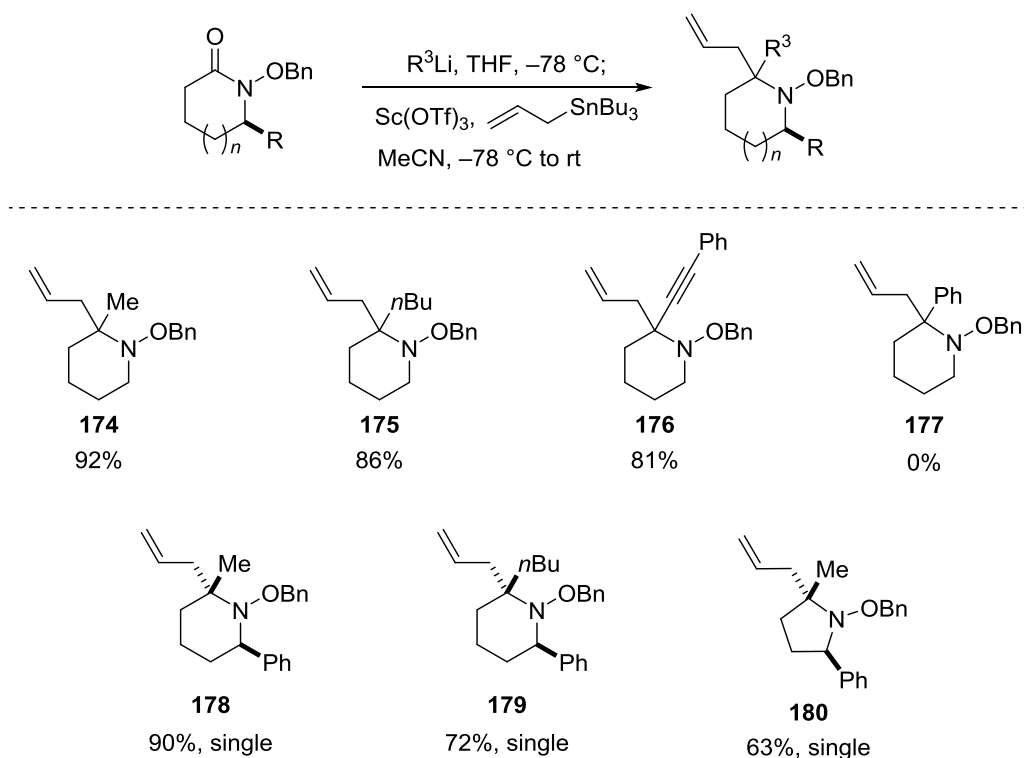
合成した *N*-ベンジルオキシラクタム **163** に対して連続的求核付加反応を試みた (表 1)。1 つ目の炭素求核剤として各種有機金属試薬を付加し、その後ルイス酸とアリルスズを添加し、含窒素四置換炭素を構築した。ルイス酸については、当研究室の過去の研究において、アリル化に最適とされる $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を用いることとした。1 つ目の有機金属試薬として有機アルミニウム試薬を用いた際には求核付加反応がほとんど進行せず、望む化合物 **174** は得られたものの、5%と非常に低収率であった (エントリー1)。Grignard 試薬を用いた際には、収率は若干向上した (エントリー2)。次に、有機リチウム試薬を用いたところ、収率が 47%と大幅に向上した (エントリー3)。さらに、2 つ目の求核剤を入れる直前にアセトニトリルを添加したところ、収率の大幅な向上が見られた (エントリー4)。

Table 1. Optimization of the synthesis of α -trisubstituted amine



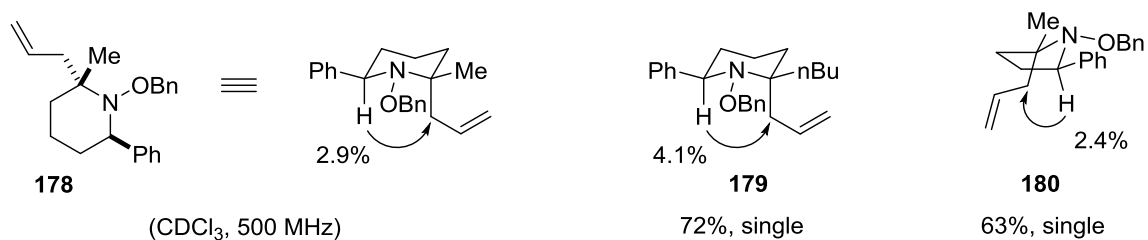
entry	MeM	additive	yield
1	Me_3Al	--	5%
2	MeMgBr	--	12%
3	MeLi	--	47%
4	MeLi	MeCN	92%

得られた最適条件を元に、種々の基質・求核剤による含窒素四置換炭素の構築を検討した (スキーム 41)。その結果、1 つ目の求核剤は MeLi のみならず $n\text{BuLi}$ を用いても収率良く反応が進行した (**174**, **175**)。また、フェニルアセチリドを用いた際にも収率良く含窒素四置換炭素が構築できた (**176**)。一方で、フェニルリチウムを用いた際には望む化合物 **177** は全く得ることができなかった。また、置換基としてフェニル基を有する立体障害の大きなラクタムに対する求核付加反応も 5 員環・6 員環を問わず、収率良く進行した (**178**~**180**)。興味深いことに反応は完全な立体選択性で進行し、望む化合物を単一異性体として与えた。



Scheme 41. Substrate scope for the synthesis of α -trisubstituted amines (allylation)

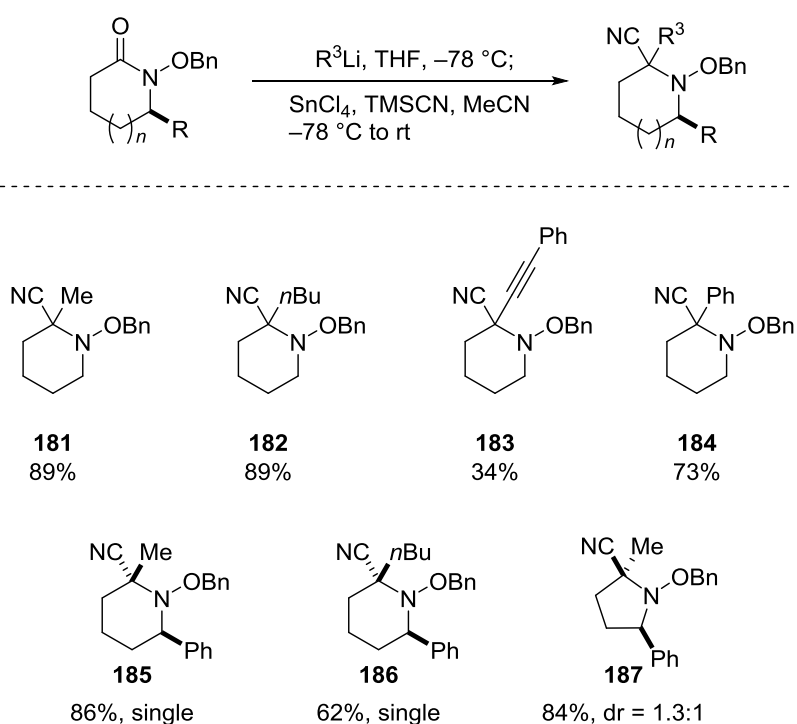
化合物 **178**~**180** の立体化学は NOE 実験により決定した (スキーム 42)。各化合物のベンジル位プロトンと、アリル位プロトンとの相関により、立体化学を決定した。



Scheme 42. Determination of the stereostructure

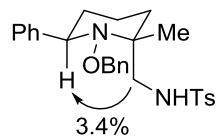
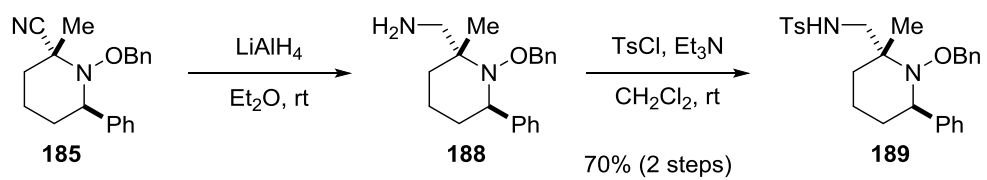
第四節 含窒素四置換炭素の構築 (シアノ化)

続いて、2つ目の求核剤を TMS-CN としたシアノ化について検討した (スキーム 43)。その結果、アリル化と同様にメチル基やブチル基の求核付加に成功した (**181**, **182**)。しかし、フェニルアセチリドの付加はアリル化に比べ低収率であった (**183**)。一方で、アリル化の際には 0% であったフェニルリチウムの付加反応がシアノ化の際には良好な収率で進行することがわかった (**184**)。また、フェニル基を有するラクタムに対する付加も収率良く進行した (**185, 186**)。フェニル基を有するラクタムのうち、6員環ラクタムについては立体選択的に反応が進行した。一方で、5員環ラクタムに対する反応では立体選択性がほぼ発現しないという結果となった (**187**)。



Scheme 43. Substrate scope for the synthesis of α -trisubstituted amines (cyanation)

立体決定はそのままの状態では困難であったため、以下のように誘導化した後に決定した (スキーム 44)。**185** のシアノ基を $LiAlH_4$ で還元して一級アミン **188** とした後、これをトシル化してトシルアミド **189** とした。**189** のベンジル位プロトンとスルホンアミド α 位との NOE 相関により立体化学を決定した。他の生成物についても同様の手法にて立体化学を決定した。



189 ((CD₃)₂CO, 500 MHz)

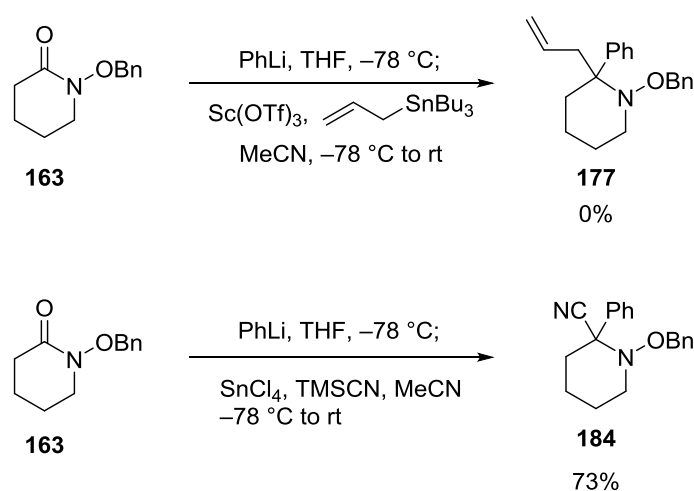
Scheme 44. Determination of the stereostructure

第五節 考察

第三節・四節で述べた通り、*N*-アルコキシアミド基に対し 1 つ目の求核剤として有機リチウム試薬を、2 つ目の求核剤としてアリルスズや TMSCN を用い、連続的な求核付加反応による含窒素四置換炭素の構築に成功した。本節では、収率ならびに立体選択性に関して考察する。

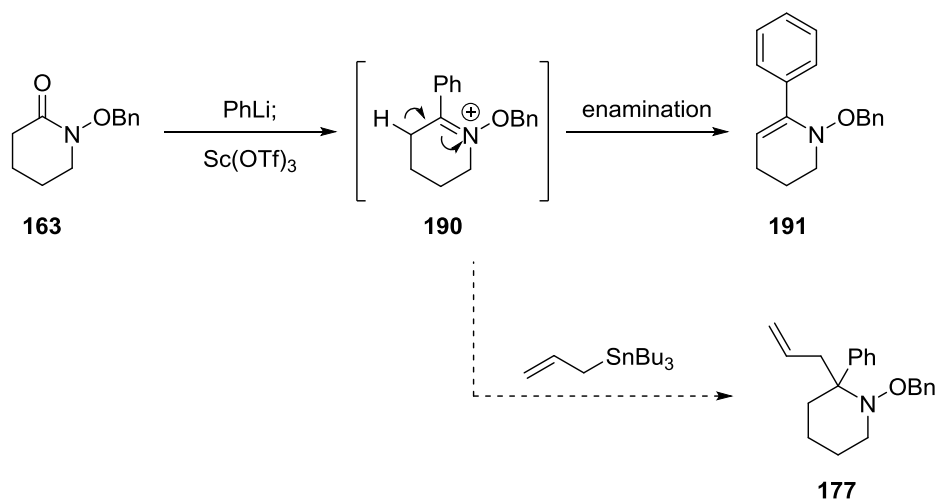
第一項 収率

どの基質、求核剤の組み合わせにおいても概ね良い収率で反応が進行した。しかし、同じ基質でも求核剤の種類によって結果が大きく異なるものがあった (スキーム 45)。この理由について次のように考察した。



Scheme 45. Results of nucleophilic addition to *N*-benzyloxylactam **163** using PhLi

1 つ目の求核剤が PhLi の場合を例に説明する。本反応では副生成物として、エナミン **191** が得られた (スキーム 46)。これは、次のようにして生成したと考えた。PhLi が付加した後に Sc(OTf)₃ を添加するとイミニウムイオン **190** が生じる。これに対しアリルスズが付加すれば望む **177** が生成する。しかし、付加が進行する前に脱プロトン化が進行すればエナミン **191** が生じる。2 つ目の求核剤のアリルスズは大きな求核剤であるため、立体反発によって求核付加が遅くなり、脱プロトン化が優先したと考えた。一方で、比較的小さな求核剤である TMSCN を用いるシアノ化では 73% の収率で反応が進行している (スキーム 45、下段)。これは、脱プロトン化よりも求核付加反応が優先した結果であると考えた。PhLi の時に脱プロトン化が進行しやすい原因として、**191** のエナミンがフェニル基との共役によって安定化され、他の有機リチウム試薬を用いた時よりも生成しやすい点が挙げられる。

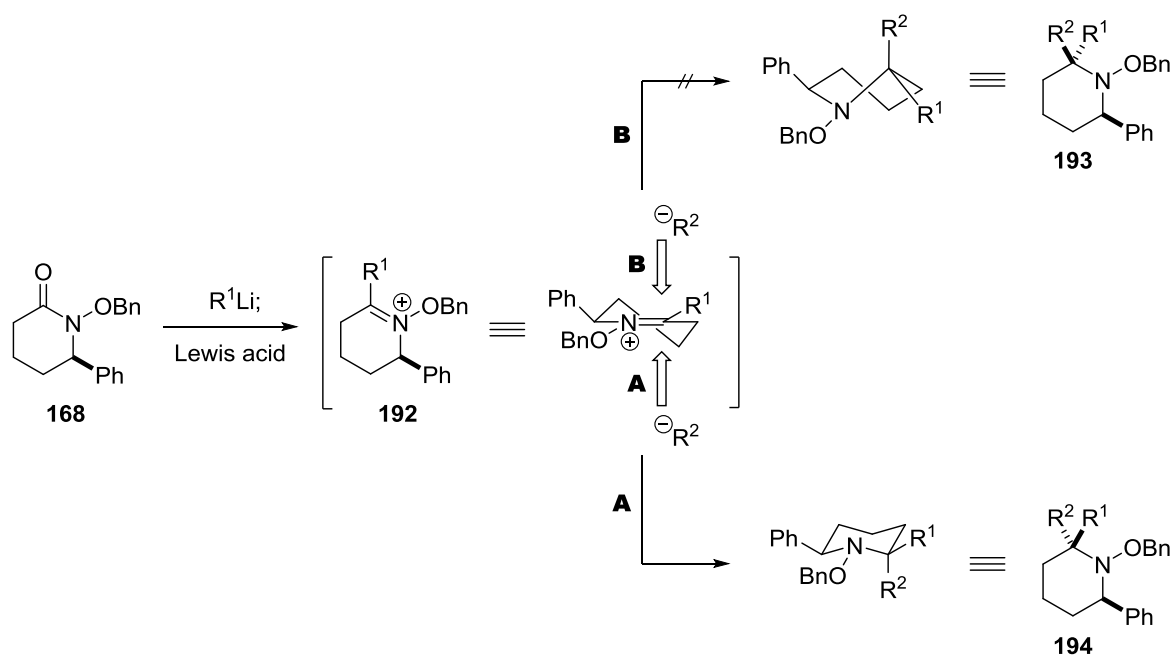


Scheme 46. Mechanistic rationale for nucleophilic addition to six-membered *N*-benzyloxylactam **163**

第二項 立体選択性

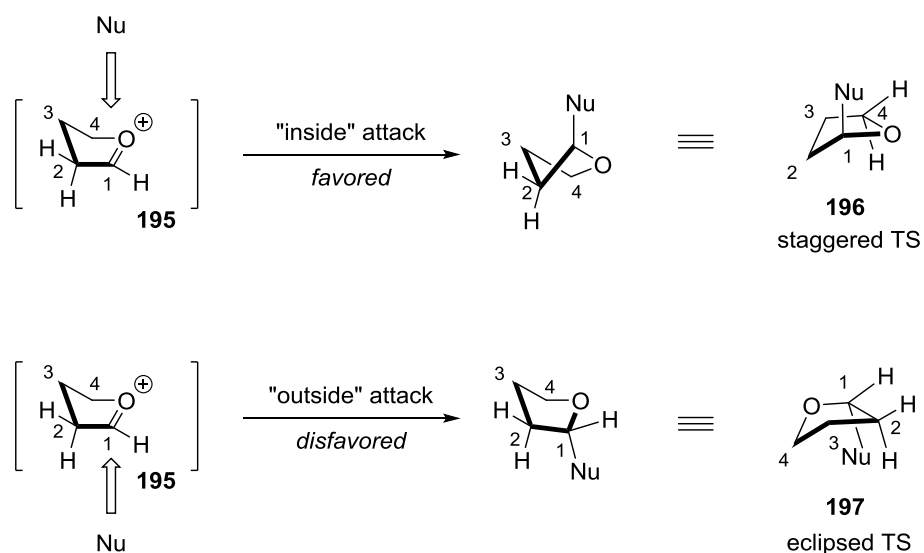
フェニル基を有する *N*-ベンジルオキシラクタムに対する求核付加反応は、環の大きさにより異なる立体選択性が発現した。この理由について考察した。

まず、6員環ラクタムについて考察する。6員環ラクタムでは、すべての求核剤で立体選択的に反応が進行し、生成物を単一異性体として与えた (31 ページ、スキーム 41、**178-180**)。ラクタム **168** に対し求核剤とルイス酸を作用させるとイミニウムイオン **192** が生じる (スキーム 47)。**192** はフェニル基が擬エカトリアル位を占めるような配座を取る。2つ目の求核剤の付加は、**A** と **B** の2通りが考えられる。しかし、**B** からの付加は立体電子効果により不利となるため **193** は生じない。そのため、立体電子効果的に有利となる **A** からの付加が優先し、**194** が選択的に得られたと考えられる。



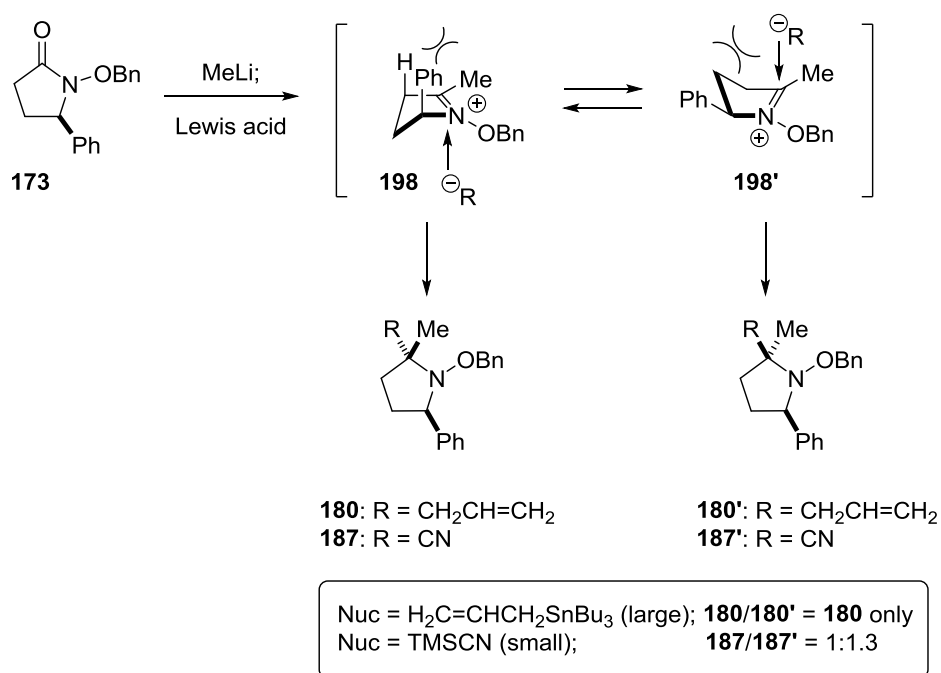
Scheme 47. Stereoselectivity of six-membered lactam

次に5員環ラクタムの選択性について考える。5員環ラクタムでは、2つ目の求核剤がアリルスズの際は高立体選択的に反応が進行したのに対し、TMSCNの時は立体選択性はほとんど発現しなかった。この違いを、Woerpelモデルに従い推測する²²。Woerpelは、5員環オキソカルベニウムイオンに対する求核付加反応について研究し、その立体選択性を次のように考察した(スキーム48)。オキソカルベニウムイオン**195**に対する求核付加反応は、面の違いにより「インサイドアタック」と「アウトサイドアタック」の2通りが考えられる。インサイドアタックでは遷移状態**196**の全ての炭素がスタaggerド型となる配座が取れるため、立体電子効果的に有利である。一方でアウトサイドアタックでは、遷移状態**197**は全てエクリプス型となる配座を取るため立体電子効果的に不利である。このことから、Woerpelは、5員環オキソカルベニウムイオンに対する求核付加反応はインサイドアタックが優先するというモデルを提唱した。



Scheme 48. Woerpel's model for stereoselective nucleophilic addition to five-membered ring oxocabenium ion

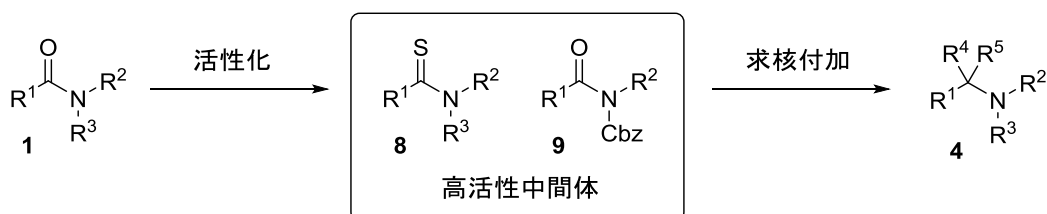
この Woerpel の提唱モデルを基に我々の基質における立体選択性を考察する (スキーム 49)。5員環イミニウムイオン中間体 **198** は、**198'**との平衡にある。まずアリル化について考える。求核剤であるアリルスズは大きい求核剤であるため **198'**のフェニル基との間に大きな立体反発が生じる。そこで、**198** の遷移状態から Woerpel モデルに従い求核付加が優先的に進行し、**180** が単一異性体にて得られた。一方で、TMSCN は小さな求核剤であるため、**198** のみでなく **198'** に対しても求核付加が進行する。その結果、**187** と共に **187'**が生じ、選択性が低下したと推測した。



Scheme 49. Mechanistic rationale for nucleophilic addition to five-membered *N*-benzyloxylactam **173**

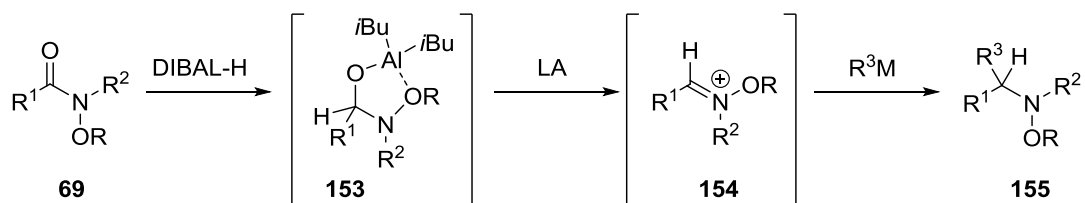
第六節 第一章のまとめ

第一章では、*N*-ベンジルオキシラクタムを用いた含窒素四置換炭素の構築について述べた。アミドのカルボニル基はケトンやエステルに比べ求電子性が低い。そのため、アミド基に対する求核付加反応では、アミド基を高活性中間体に変換した後に求核付加を行うことが一般的であった（スキーム 50）。この手法では、アミド基の活性化段階が必要であり、工程数の増加やそれに伴う収率の低下が問題となっていた。



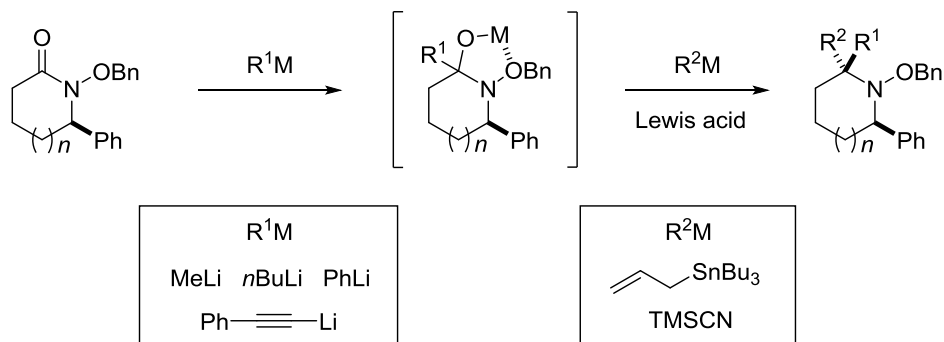
Scheme 50. Conventional method of nucleophilic addition to amides

これを解決する手法として、当研究室では *N*-アルコキシアミド基を利用した求核付加反応を開発した（スキーム 51）。本手法は、アミド基の活性化段階を経ることなくアミドカルボニル基に 2 つの異なる求核剤を導入できる。しかし、1 つ目の求核剤は DIBAL-H によるヒドリドに限られていた。



Scheme 51. Nucleophilic addition to *N*-alkoxyamides using DIBAL-H

そこで、本研究では 1 つ目の求核剤を炭素求核剤へと拡張する含窒素四置換炭素の新規構築法を開発した（スキーム 52）。*N*-ベンジルオキシラクタムに対して有機リチウム試薬を付加し、ルイス酸と 2 つ目の求核剤を添加すると、含窒素四置換炭素が構築できた。1 つ目の求核剤には、アルキル基やフェニル基等が利用可能であった。

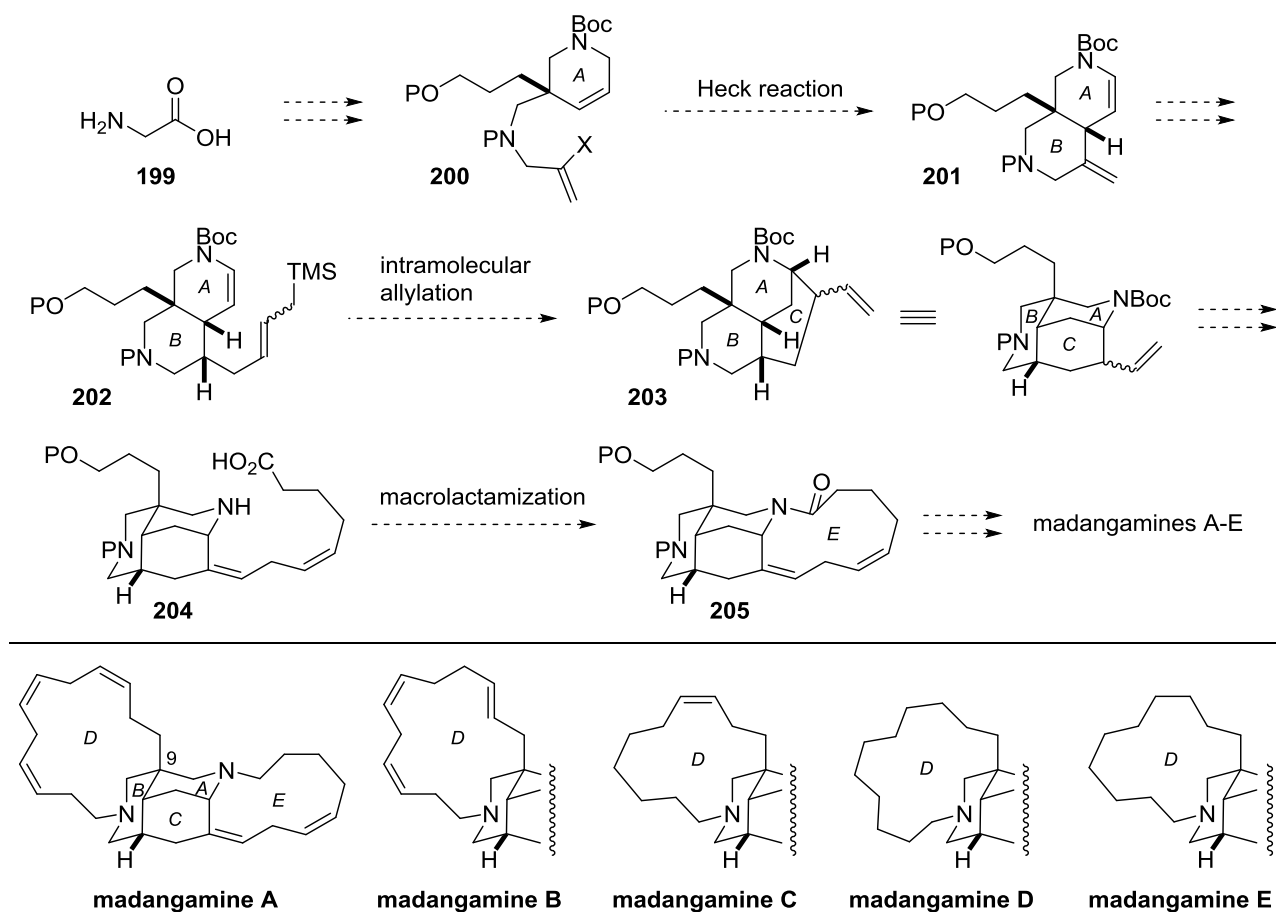


Scheme 52. Construction of α -trisubstituted amines from *N*-benzyloxylactams

第二章 マダンガミン類の合成研究

第一節 合成計画

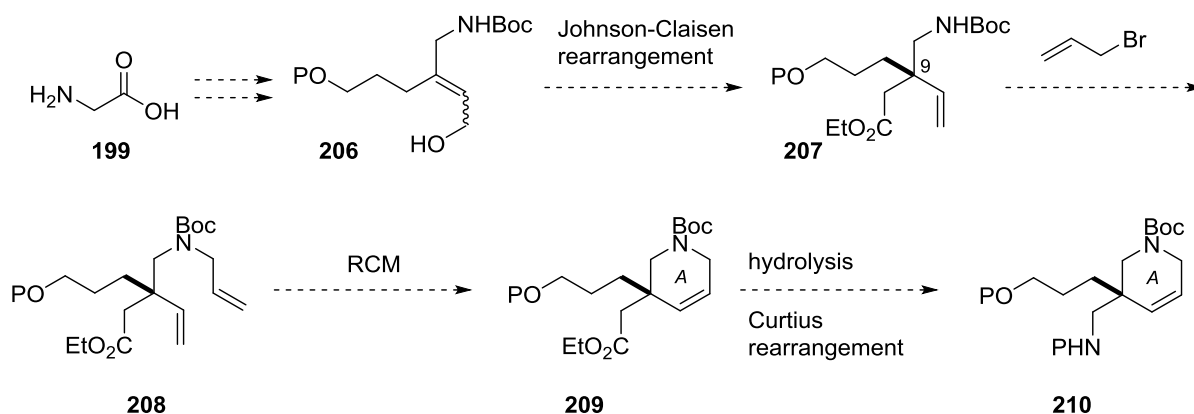
マダンガミン類の全合成を困難としている点は、複雑な三環性骨格 ABC 環の構築と、三置換 Z オレフィンを含むスキップジエンを有する大環状アミン E 環の構築である。本研究では、マダンガミン類の網羅的全合成を指向し、マダンガミン類の共通骨格を構築した後に各マダンガミン類を合成する計画を立案した (スキーム 53)。また、特に複雑な三環性骨格 ABC は、比較的構築が容易であると考えられるシスデカリン骨格 AB 環を構築した後に C 環を構築する。安価に入手可能なグリシン **199** を出発原料とし、アルケニルハライド **200** の分子内 Heck 反応にてシスデカリン骨格を有する AB 環 **201** が合成できると考えた。C 環は、分子内アリル化にて構築することとした。**201** に対してアリルシランを導入して **202** とする。**202** を酸で処理すると、エナミンから生じるイミニウムイオンに対する分子内アリル化が進行して C 環が構築され、三環性骨格 **203** が得られるものとした。ここから炭素鎖を伸長してカルボン酸 **204** とし、マクロラクタム化にて E 環を構築すればマダンガミン類の四環性共通骨格 **205** となる。**205** より D 環を構築しマダンガミン類を網羅的に全合成する。



Scheme 53. Synthetic plan for unified total synthesis of madangamines

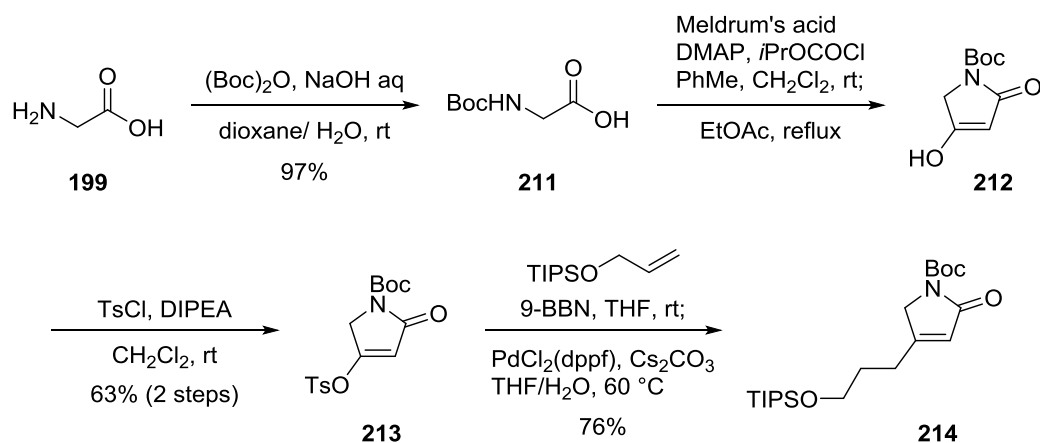
第二節 マダンガミン類 A 環部の構築

A 環の構築における合成上の課題は、9 位四級炭素の構築と 2 つの窒素原子の導入である。まず、1 つ目の窒素源を有するグリシンを出発原料とした。9 位四級炭素は、グリシン **199** より合成するアリルアルコール **206** に対する Johnson-Claisen 転位にて構築できるものとした (スキーム 54)。207 に対するアリル化にて **208** とした後、閉環メタセシス反応にて A 環を有する **209** とする。209 の加水分解と続く Curtius 転位にて 2 つ目の窒素原子を導入し **210** が得られるものとした。



Scheme 54. Synthetic plan for the A-ring

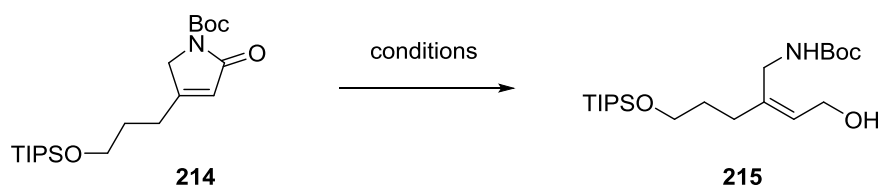
まず、アリルアルコールの合成を行った (スキーム 55)²³。グリシン **199** を Boc グリシン **211** とし、 Meldrum 酸との縮合と続く熱分解にて環化反応が進行し 5 員環ラクタム **212** とした。212 をトシル化して **213** とした後、アリルアルコール誘導体との鈴木・宮浦カップリングにより、収率 76% で望むカップリング体 **214** を与えた。



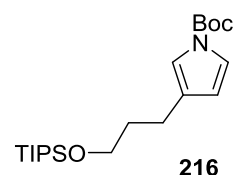
Scheme 55. Suzuki-Miyaura coupling

続いて、**214** の還元的な開環反応によるアリルアルコールの合成を検討した (表 2)。Luche 還元条件や DIBAL-H による還元ではいずれも望む **215** は得られず、ほぼ原料を回収するのみであった。少量生成した化合物を精査したところ、ピロール **216** であった。この結果から、ラクタムの開環によるアリルアルコールの合成は困難であると考えた。

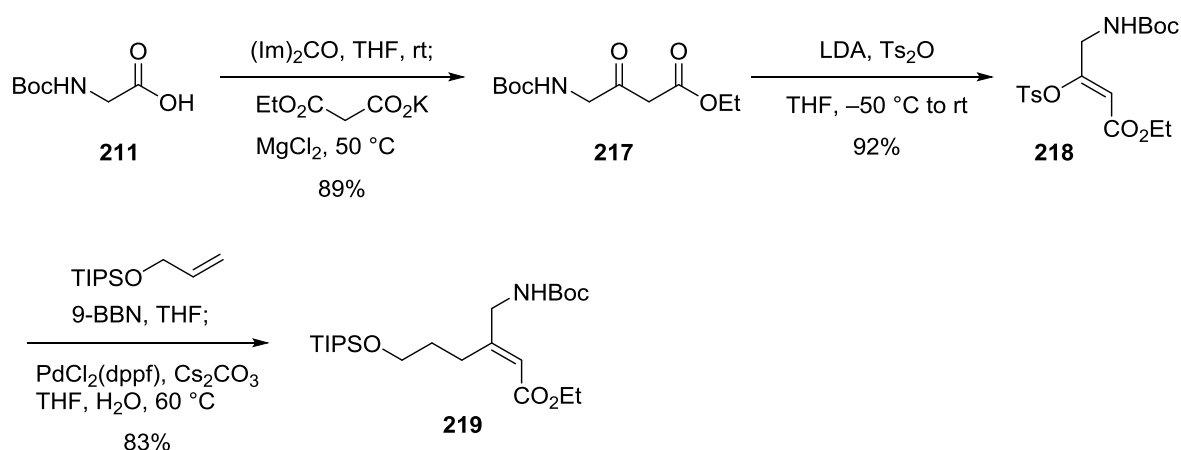
Table 2. Attempted synthesis of allyl alcohol **215**



entry	conditions	yield
1	CeCl ₃ ·7H ₂ O, NaBH ₄ , MeOH, 0 °C	0%
2	DIBAL-H, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	0%



次に、鎖状化合物を経由したアリルアルコールの合成を試みた (スキーム 56)。Boc グリシン **211** を既知工程にて β-ケトエステル **217** を経由してトシラート **218** とした²⁴。**218** とアリルアルコール誘導体との鈴木・宮浦カップリングは良好な収率で進行し **219** を与えた。

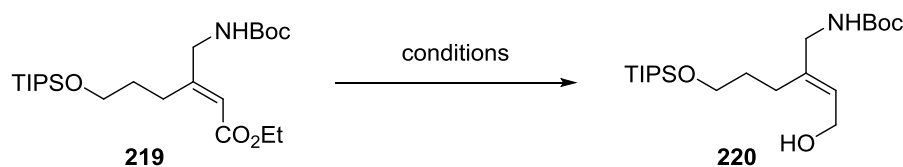


Scheme 56. Suzuki-Miyaura coupling

続いて、**219** の還元によるアリルアルコール **220** の合成を試みた (表 3)。LiAlH₄ による還元では再現性の良い結果が得られなかった (エントリー1)。DIBAL-H による還元では、反応は進行したものの、低収率であった (エントリー2)。この原因について、DIBAL-H が基質の窒素原子に配位する

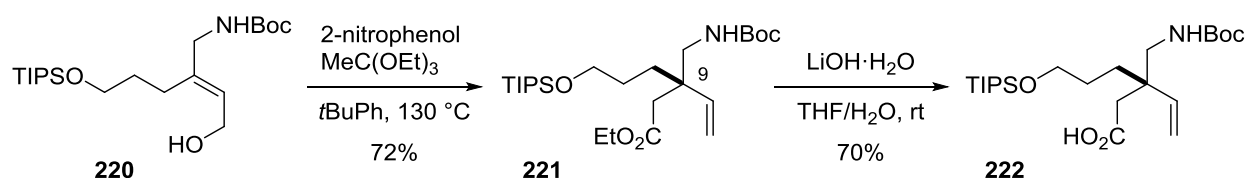
ことで 1,4-還元が競合しているためと考えた。そこで森分らの報告に従い、BF₃·OEt₂ 共存下 DIBAL-H で還元すると収率良く反応が進行し、94%で望むアリルアルコール **220** を得た (エントリー3)²⁵。

Table 3. Synthesis of allyl alcohol **220**



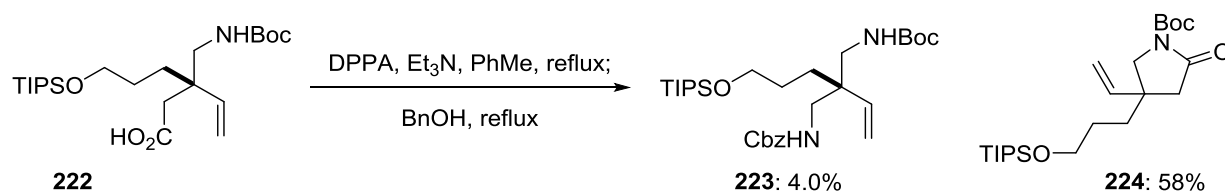
entry	conditions	yield
1	LiAlH ₄ , Et ₂ O, rt	no reproducibility
2	DIBAL-H, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	32%
3	DIBAL-H, BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	94%

アリルアルコール **220** が得られたので、Johnson-Claisen 転位による四級炭素の構築を試みた (スキーム 57)。**220** を *t*BuPh 中オルトエステル・酸と共に加熱すると転位反応が進行し、マダンガミン類の 9 位四級炭素を有する **221** が 72%で合成できた。生じたエステルは水酸化リチウムにて加水分解し、カルボン酸 **222** へと誘導した。



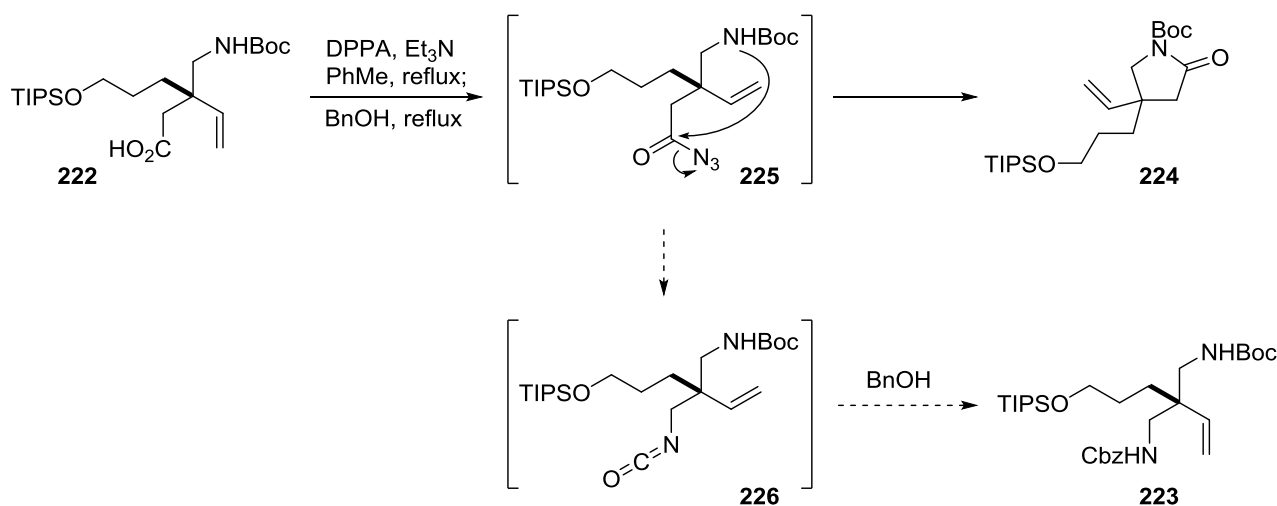
Scheme 57. Johnson-Claisen rearrangement

カルボン酸が得られたので、Curtius 転位による窒素原子の導入を試みた (スキーム 58)。**222** を DPPA で処理して加熱し、さらにベンジルアルコールを加えた。すると、望むカルバメート **223** はほとんど得られず、副生成物としてラクタム **224** が中程度の収率で得られた。



Scheme 58. Curtius rearrangement

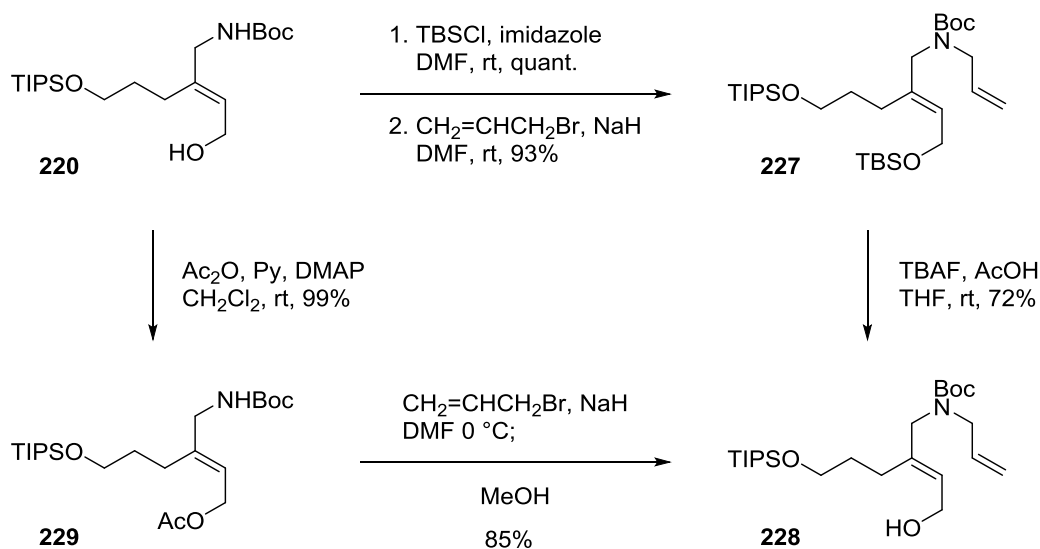
224 が生成した理由を次のように推定した (スキーム 59)。Curtius 転位では、カルボン酸に DPPA を作用させるとアシルアジド中間体 **225** が生じる。これが転位するとイソシアネート **226** を経由して望むカルバメート **223** が得られる。しかし、**225** は求核力の高い窒素原子を分子内に有しているため、転位する前に環化反応が進行し、**224** が生成したと考えられる。



Scheme 59. Plausible mechanism for formation of undesired lactam **224**

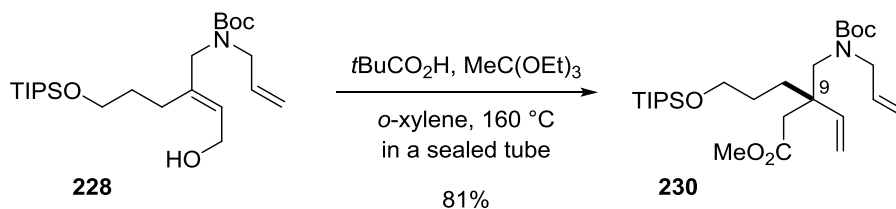
この問題点を解決するため、あらかじめ窒素原子にアリル基を導入した基質を合成し、これに対する Curtius 転位を試みることにした。

まず、基質へのアリル基の導入を検討した (スキーム 60)。アリルアルコール **220** を TBS 化した後、アリル化し、**227** を得た。**227** の選択的な TBS 基の除去は、TBAF と酢酸で処理して達成した。しかし、アリル基の導入に 3 工程かかる点と TIPS 基と TBS 基の完全な区別化が困難なことから、収率の向上が見込まれないため新たなルートを検討した。その結果、**220** をアセチル化した **229** に対し、アリル化した後にメタノールを加えると、ワンポットにてアリル化と脱保護に成功した。工程数は 3 工程から 2 工程へと短縮され、再現性よく高収率にて **228** が合成できた。



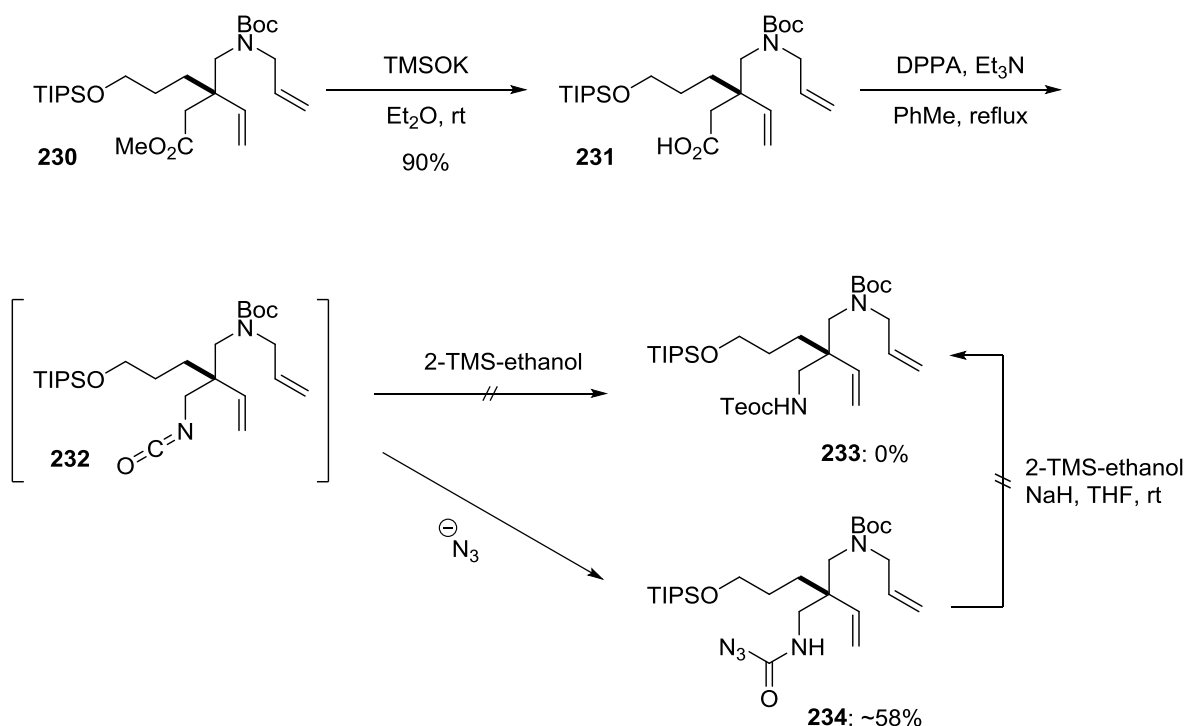
Scheme 60. Introduction of the *N*-allyl group

N-アリル化されたアリルアルコール **228** が合成できたので、Johnson-Claisen 転位による四級炭素の構築を試みた (スキーム 61)。オルトキシレン溶媒中、ピバル酸とオルトエステルと加熱したところ、転位が速やかに進行し、収率 81%にて四級炭素を有する **230** を得た。



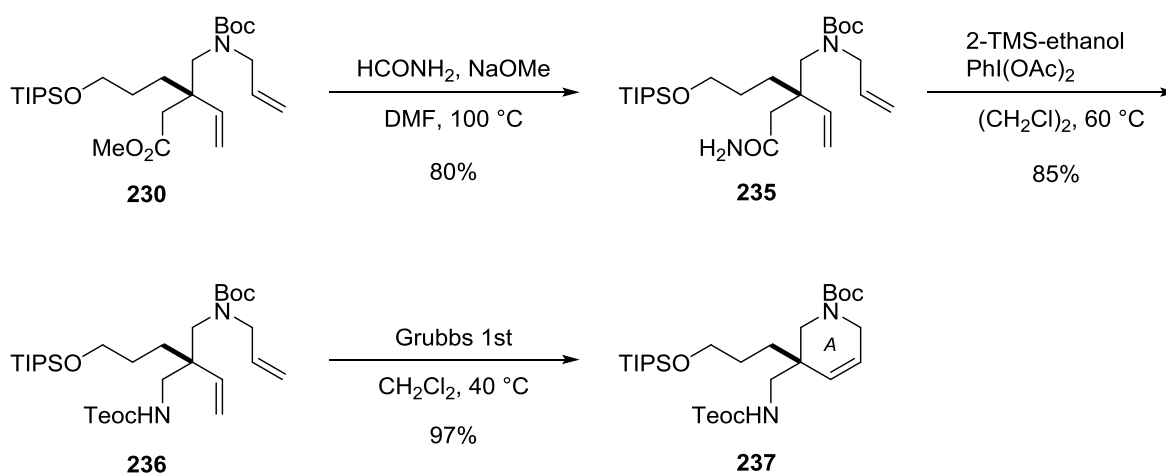
Scheme 61. Johnson-Claisen rearrangement

続いて Curtius 転位による窒素原子の導入を試みた (スキーム 62)。**230** のメチルエステルを TMSOK を用いてカルボン酸 **231** とした。これを Curtius 転位の条件で処理し、カルバメートの構築を試みた。その結果、望む **233** は得られず、カルバモイルアジド **234** が中程度の収率で得られた。これは、転位により生じたイソシアネート **232** に対し、アルコールではなく DPPA より生じるアジ化物イオンが付加したため生じたと考えられる。この **234** に対し、対応するアルコキシドを用いて **233** への変換を試みたが、反応は進行しなかった。



Scheme 62. Curtius rearrangement

そこで、本基質では Curtius 転位は困難であると考え、類似の反応であり、アジ化物イオンの生じない Hofmann 転位を用いるカルバメートの構築を試みた (スキーム 63)。メチルエステル **230** をホルムアミド、NaOMe を用いて 1 工程にて一級アミド **235** とした²⁶。これを、アルコール存在下 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ で処理したところ Hofmann 転位が進行し、望むカルバメート **236** を収率 80% で得た。**236** に対し、第 1 世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応で、マダンガミン類の A 環 **237** の合成を達成した。

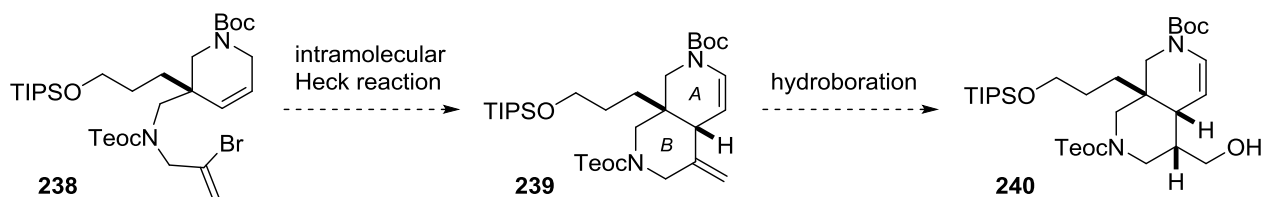


Scheme 63. Hofmann rearrangement

第三節 マダンガミン類 B 環部の構築

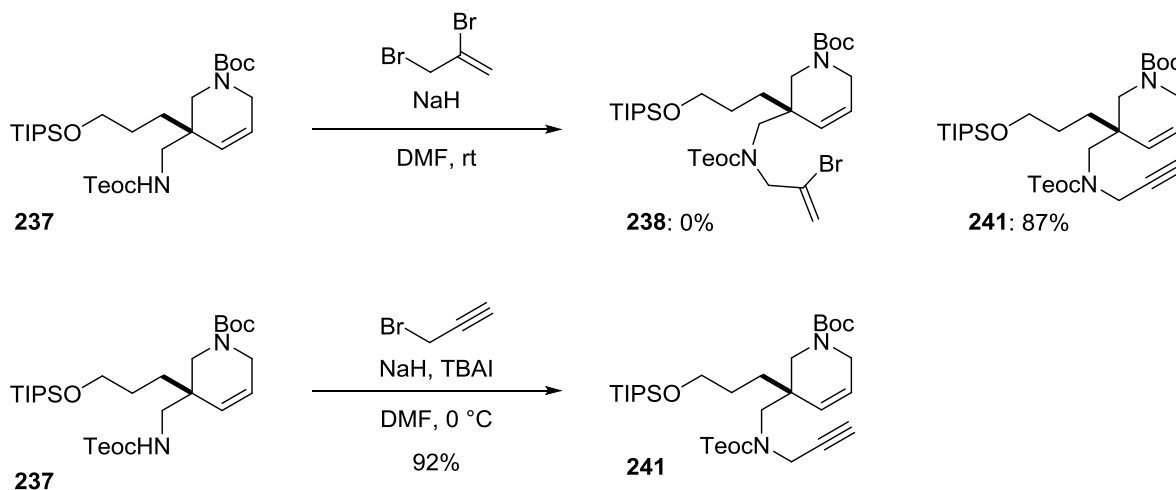
第一項 Heck 反応による B 環部の構築

次の課題は、B 環の環化によるシスデカリン骨格の構築である (スキーム 64)。シスデカリン骨格 **239** は、ブロモアルケン **238** に対する分子内 Heck 反応にて構築できるものとした。続いて、**239** に対する位置および立体選択的なヒドロホウ素化で B 環の全ての立体化学を構築した **240** が得られると考えた。



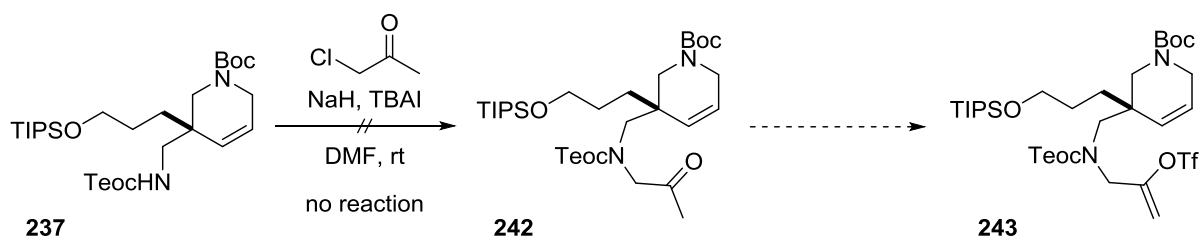
Scheme 64. Synthetic plan for the cis-fused AB-ring

まず、Heck 反応に必要なブロモアルケンの導入を試みた (スキーム 65)。**237** に対し 2,3-ジブromoプロペンを用いてブロモアルケン **238** を合成しようとした。しかし、望む **238** は全く得られず末端アルキン **241** が収率良く得られた。また、**237** に対しプロパルギルブロミドを用いるアルキンの直接導入は 92%と高収率で進行した。



Scheme 65. Attempted synthesis of the alkenyl bromide

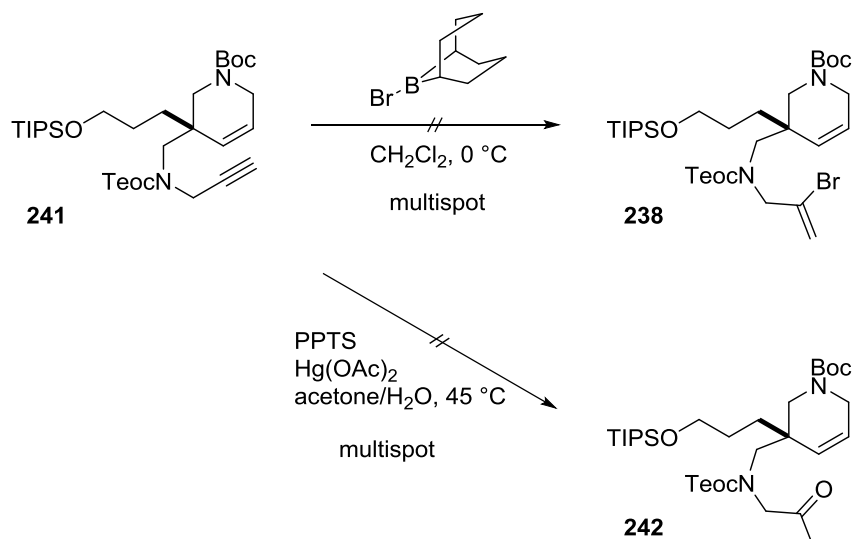
次に、**237** に対しクロロアセトンを作用させ、Heck 反応の基質 **243** への誘導を試みた (スキーム 66)。しかし、反応は進行せず、望む **242** は得られなかった。



Scheme 66. Attempted synthesis of enol triflate **243**

また、得られたアルキン **241** から **238** への誘導を試みた (スキーム 67)。 **241** を *B*-Br-9-BBN で処理し、ブロモホウ素化を行った。しかし、望む **238** を得ることはできなかった。試薬自体のルイス酸性や、試薬が分解して生じる HBr により基質が分解したと思われる。

241 に対する水和反応を用いたケトン **242** の合成も試みた。しかし、ルイス酸性により保護基が外れるなどの副反応が競合したと思われる化合物が多数生成し、望む **242** は得られなかった。



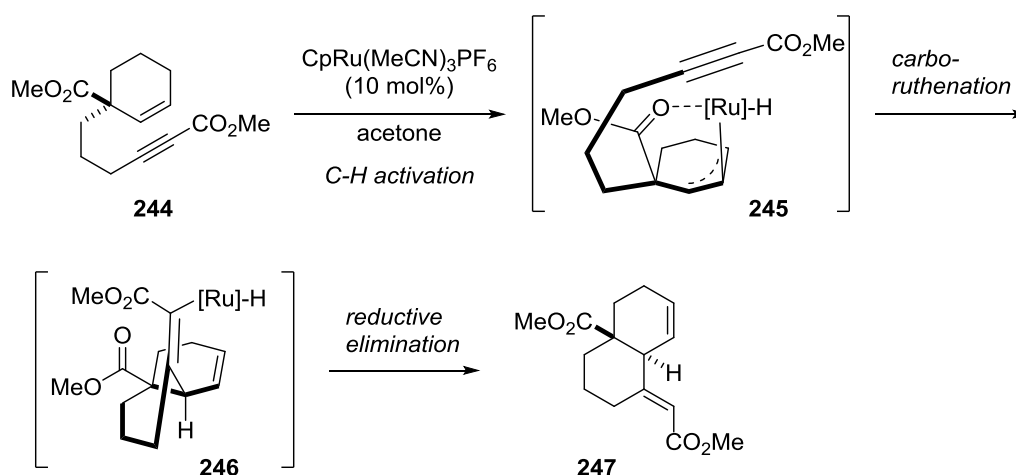
Scheme 67. Attempted transformation of alkyne **241**

このように、いずれの方法においても Heck 反応基質の合成は困難であった。反応が進行しない原因として、近傍に存在する四級炭素の影響による立体障害の増加が挙げられる。そのため、アルキンのような立体障害の小さな分子のみが導入できたと考えられる。

以上の結果から、Heck 反応による B 環の構築は困難であると考え断念した。そこで、Heck 反応に代わり、アルキンが導入できた **241** を用いた環化反応について検討することとした。

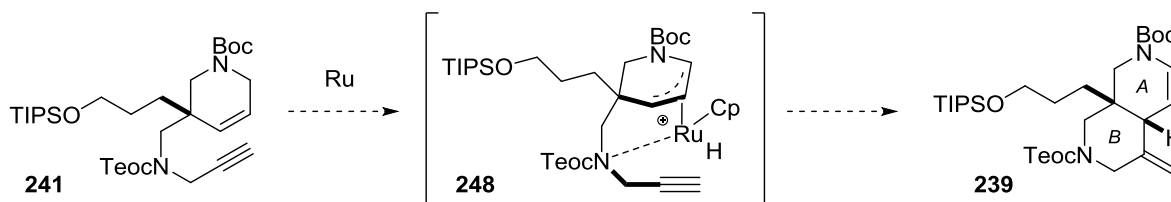
第二項 ルテニウム触媒を用いる B 環部の構築

新規 B 環構築法として、Trost によって報告されている環化異性化反応に着目した (スキーム 68)²⁷。これは、エンイン **244** をルテニウム触媒で処理すると環化反応とオレフィンの異性化が進行し二環性骨格 **247** を与えるものである。本反応の第一段階であるアリル位 C-H 結合への酸化的付加は、置換基の配位が重要である。**244** では、エステル基の配位を受けて **245** の立体化学で C-H 活性化が起こる。その後アルキンへの挿入、続く還元的脱離にて **247** が生成する。エステル基との配位により本基質ではトランス縮環体が立体選択的に得られる。



Scheme 68. *Trans*-selective ruthenium-catalyzed cycloisomerization by Trost

この環化異性化反応をエンイン **241** に適用すれば、次のようにしてシス縮環体 **239** が得られると考えた (スキーム 69)。すなわち、**241** への C-H 結合への酸化的付加は基質に存在するカルバメートの配位により α 面から進行する。その後、環化反応が起これば望むシス配座を有する **239** が得られるものとした。

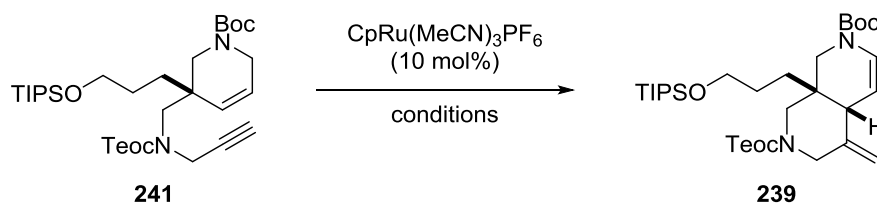


Scheme 69. Plan for the construction of *cis*-bicyclic system **239**

実際に、ルテニウム触媒を用いて環化異性化反応を検討した (表 4)。溶媒を DMF とした時には、望む化合物は得られず、基質が分解した (エントリー 1)。そこで、溶媒をアセトンとしたところ、

反応が進行し、低収率ではあるものの **239** が得られた (エントリー2)。この時、分子間反応が進行したと思われる二量体や三量体が質量分析にて検出された。そこで、反応溶液の濃度を 1/10 にして反応を試みた (エントリー3)。その結果、分子間反応が抑えられ、**239** の収率が大幅に向上した。

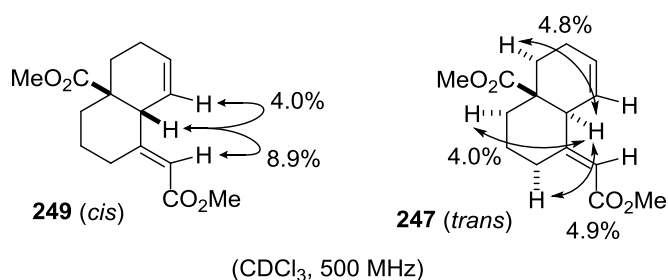
Table 4. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization



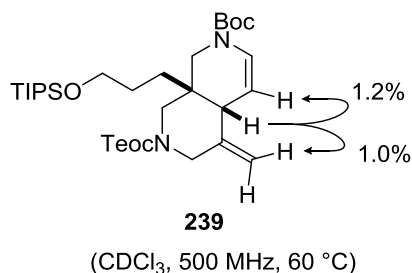
entry	conditions	yield
1	DMF (0.02 M), 80 °C	multispot
2	acetone (0.05 M), rt	15%
3	acetone (0.005 M), rt	82%

生成物の立体化学は、以下のようにして決定した (スキーム 70)。Trost は、シス・トランス縮環体 **249**・**247** をそれぞれ合成し、NOESY 実験を行った。その結果、**249** は縮環部のプロトンとオレフィンプロトンとの相関が観測された。一方で、**247** では、1,3-ジアキシアルの関係にあるプロトン同士の相関が観測された。この結果を踏まえ **239** に対し NOE 実験を行った。その結果、縮環部のプロトンとオレフィンプロトンとの相関が観測されたため、生成物は望むシス縮環体であると推定した。

Trost's work

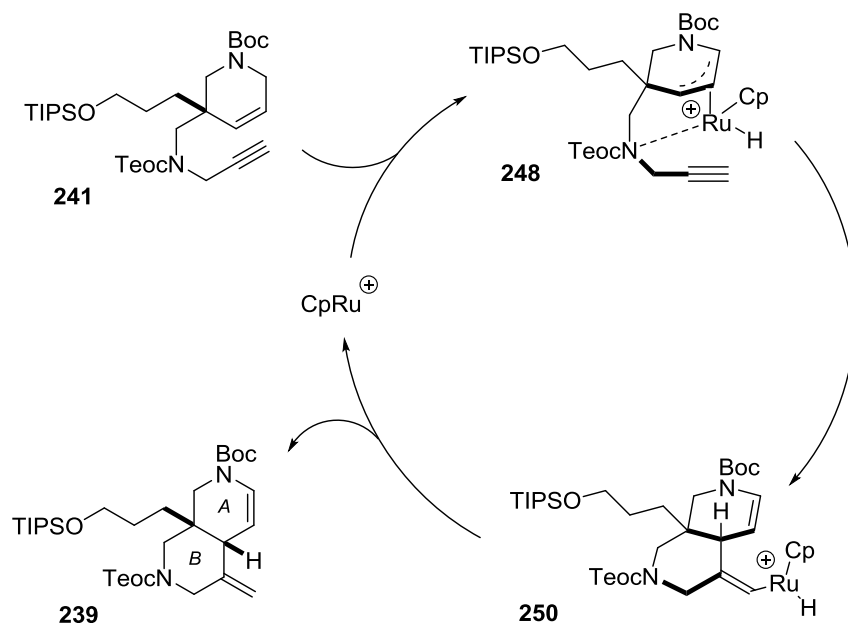


Madangamines



Scheme 70. Determination of the stereostructure

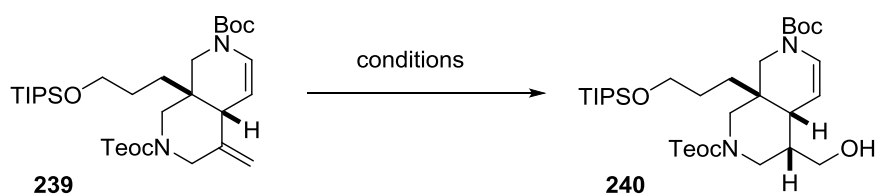
Trost らが提唱する反応機構とマダンガミンにおける実験結果を踏まえ、反応機構を以下のように推定した (スキーム 71)。まず、ルテニウム触媒が基質のアリル位の C-H 結合に対し酸化的付加し、 π -アリルルテニウム錯体 **248** を形成する。この時、ルテニウムが B 環窒素原子と配位するため、反応面が 1 つに決まると考えられる。その後、アルキンへの挿入にて **250** が生成し、最後に還元的脱離にて望む **239** が得られたと考えている。



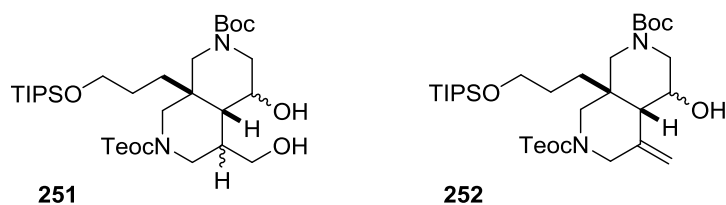
Scheme 71. Plausible mechanism for ruthenium-catalyzed cycloisomerization

環化異性化による AB 二環性骨格 **239** の合成に成功した。しかし、本環化体は次に示すように C 環部環化基質であるアリルシランへの変換が困難であることがわかった。**239** に対するヒドロホウ素化と続く酸化による水酸基の導入を試みた (表 5)。ホウ素試薬として 9-BBN とボラン THF 錯体の 2 種類を用いてオレフィンに付加し、酸化を行ったところ望むアルコール **246** は全く得られなかった (エントリー 1,2)。副生成物として、2 つのオレフィンにホウ素試薬が付加したと思われるジオール **251** やエナミン由来のオレフィンのみが選択的に反応した **252** と思われる化合物が得られた。ホウ素試薬は電子豊富なオレフィンとの反応が優先するため、エナミン由来のオレフィンとの反応が優先したと考えられる。

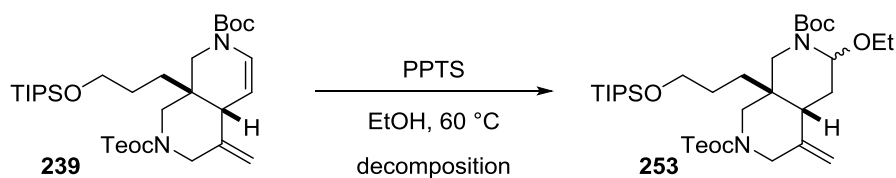
Table 5. Attempted hydroboration-oxidation of **239**



entry	conditions	yield
1	9-BBN, THF, rt; NaBO ₃ ·4H ₂ O, H ₂ O	0%
2	BH ₃ ·THF, THF, rt; NaBO ₃ ·4H ₂ O, H ₂ O	0%



そこで、エナミンが反応しないようエナミンを *N,O*-アセタールとして保護することとした (スキーム 72)。**239** を PPTS、エタノールで処理して *N,O*-アセタール化を試みた。*N,O*-アセタール **253** と思われる化合物は生成したものの不安定であり、単離できなかった。

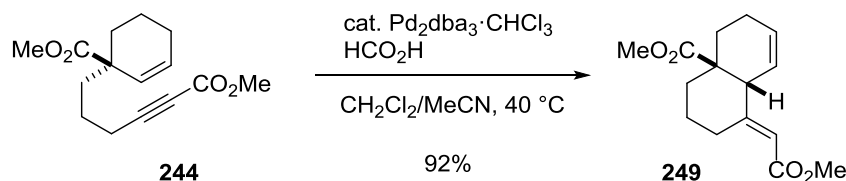


Scheme 72. Attempted formation of *N,O*-acetal **253**

以上の結果から、ヒドロホウ素化を用いた **240** の合成は困難であると考えた。そこで、新たな B 環の構築法および増炭法を検討することとした。

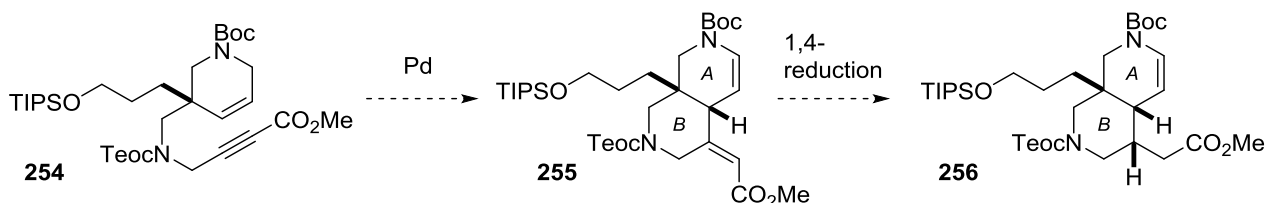
第三項 パラジウム触媒を用いる B 環の構築

Trost は、ルテニウム触媒による環化異性化反応と相補的な反応として、パラジウム触媒を用いた環化異性化反応を報告している (スキーム 73)²⁷。本反応では、官能基とのキレーションを経由しないため、生成物がシス縮環体 **249** となる。



Scheme 73. *Cis*-selective palladium-catalyzed cycloisomerization by Trost

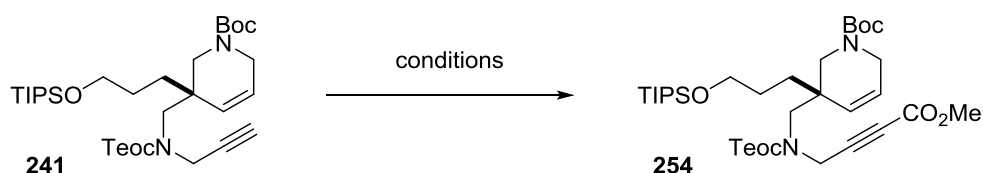
これを利用した新たな合成計画を立案した (スキーム 74)。アルキンにエステル基を導入した **254** に対する環化異性化反応にてシス縮環体 **255** が得られるものとした。その後 1,4-還元にて B 環の全ての立体化学を構築した **256** とする。



Scheme 74. New strategy for synthesis of the B-ring

まず、**254** の合成を検討した (表 6)。*n*BuLi と Mander 試薬²⁸を用いると、**254** は得られたものの中程度の収率であった (エントリー1)。そこで、辻らの条件に従い、**241** を一酸化炭素雰囲気下触媒量のパラジウムで処理すると、良好な収率でエステルを導入した **254** を得た²⁹。

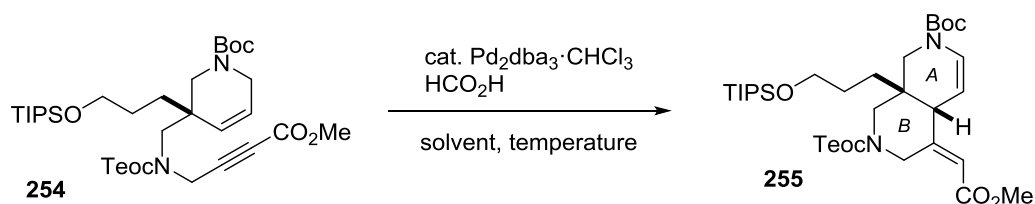
Table 6. Methoxycarbonylation of **241**



entry	conditions	yield
1	<i>n</i> BuLi, THF, -78 °C; NCCO ₂ Me, -40 °C	62%
2	CO, NaOAc, cat. PdCl ₂ , CuCl ₂ , MeOH, 0 °C	80%

254 が得られたので、環化異性化反応による 255 の合成を試みた (表 7)。Trost らと同様の条件であるジクロロエタン/アセトニトリル混合溶媒中ギ酸とパラジウム触媒を用いる条件では、46%と中程度の収率であった (エントリー1)。本反応は、酸性条件であるために反応中に基質の分解が進行したと考えられる。そこで、酸性度を抑えるためにより低極性な溶媒であるトルエンを用いたところ、収率は 71%と大幅に向上した (エントリー2)。しかし、反応の完結までに 2 時間程かかり、基質や生成物が分解した。そこで、反応の温度を 40 °C から 60 °C としたところ、反応は 1 時間で完結し、収率を 84%まで向上できた (エントリー3)。

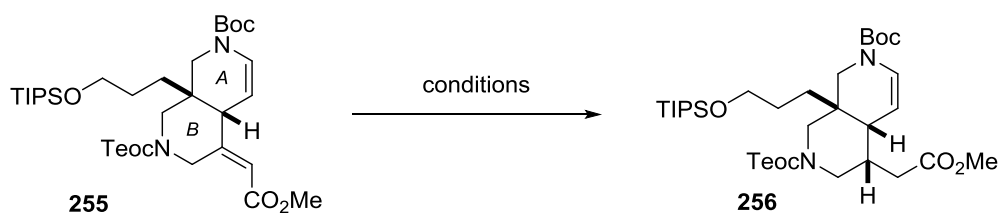
Table 7. Palladium-catalyzed cycloisomerization



entry	solvent	temperature	time	yield
1	(CH ₂ Cl) ₂ /MeCN	40 °C	2 h	46%
2	PhMe/MeCN	40 °C	2 h	71%
3	PhMe/MeCN	60 °C	1 h	84%

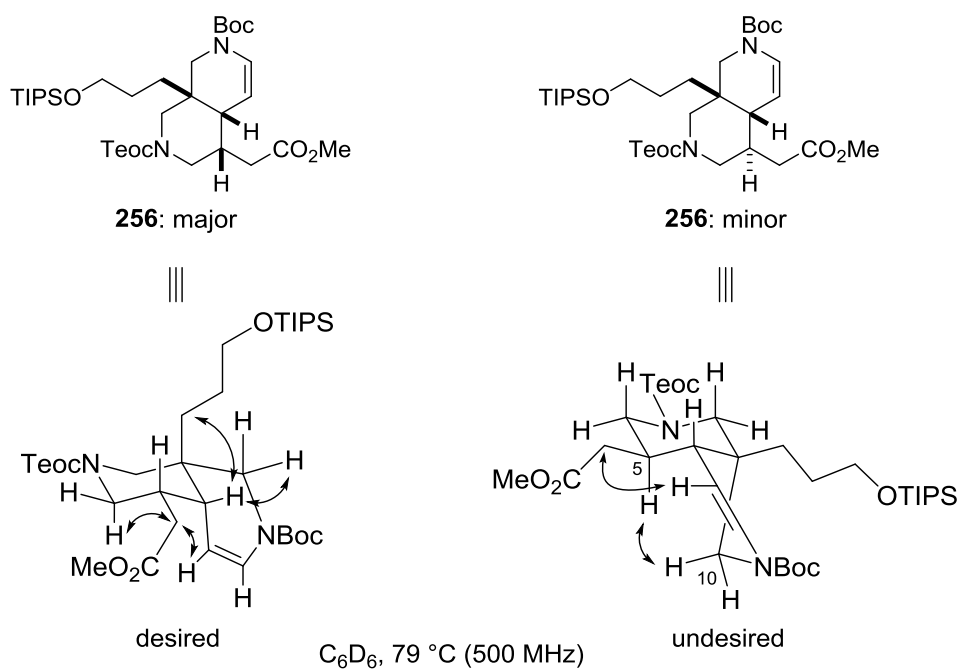
続いて、立体選択的な 1,4-還元を行った (表 8)。Striker 試薬を用いた際には反応は進行しなかった (エントリー1)³⁰。続いて鈴木らの報告に従い、水素化ホウ素ナトリウムと NiCl₂ を用いる還元を試みたところ、反応は進行したが収率およびジアステレオマー比は共に低かった (エントリー2)³¹。そこで、成定らの報告に従い、水素化ホウ素ナトリウムと 1 価の塩化銅を用いる 1,4-還元を試みたところ、望む 253 を高収率かつ高立体選択的に得た (エントリー3)³²。これにより、マダンガミン類の B 環に存在する全ての不斉炭素の構築に成功した。

Table 8. Stereoselective 1,4-reduction of **255**



entry	conditions	yield
1	$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$, PhSiH_3 , THF, rt	no reaction
2	NaBH_4 , $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0 °C	64% (dr = 2.5:1)
3	NaBH_4 , CuCl, MeOH, -20 °C	92% (dr = 12:1)

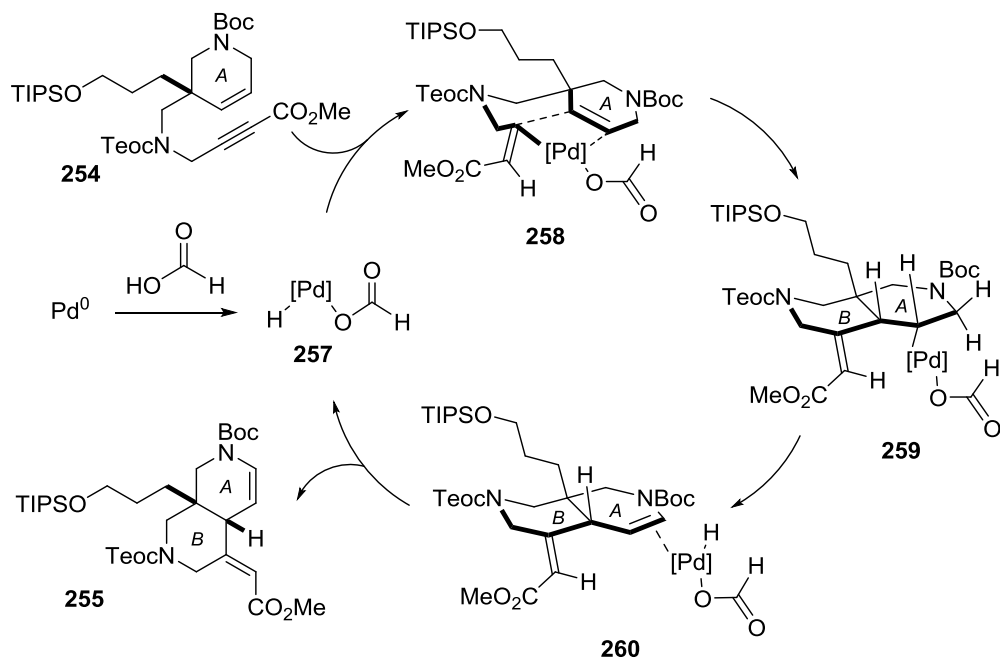
生成物の立体化学は、NOESY 実験により決定した (スキーム 75)。NOESY 実験を行ったところ、図に矢印にて示した相関が観測された。この結果から、1,4-還元体の各立体化学を決定した。また、AB 環はシス縮環していることもこの結果より確認できた。



Scheme 75. Stereochemical determination of **256**

得られた結果と Trost の提唱反応機構により、パラジウム触媒を用いた環化異性化反応のメカニズムを以下のように推定した (スキーム 76)。まず、0 価のパラジウムとギ酸からパラジウムヒドリド種 **257** が生じる。これが **254** のアルキンに付加しアルケニルパラジウム **258** が生成する。続いて A 環のオレフィンへの挿入にて二環性骨格 **259** が生成する。最後に β -ヒドリド脱離が起こり、**260** を

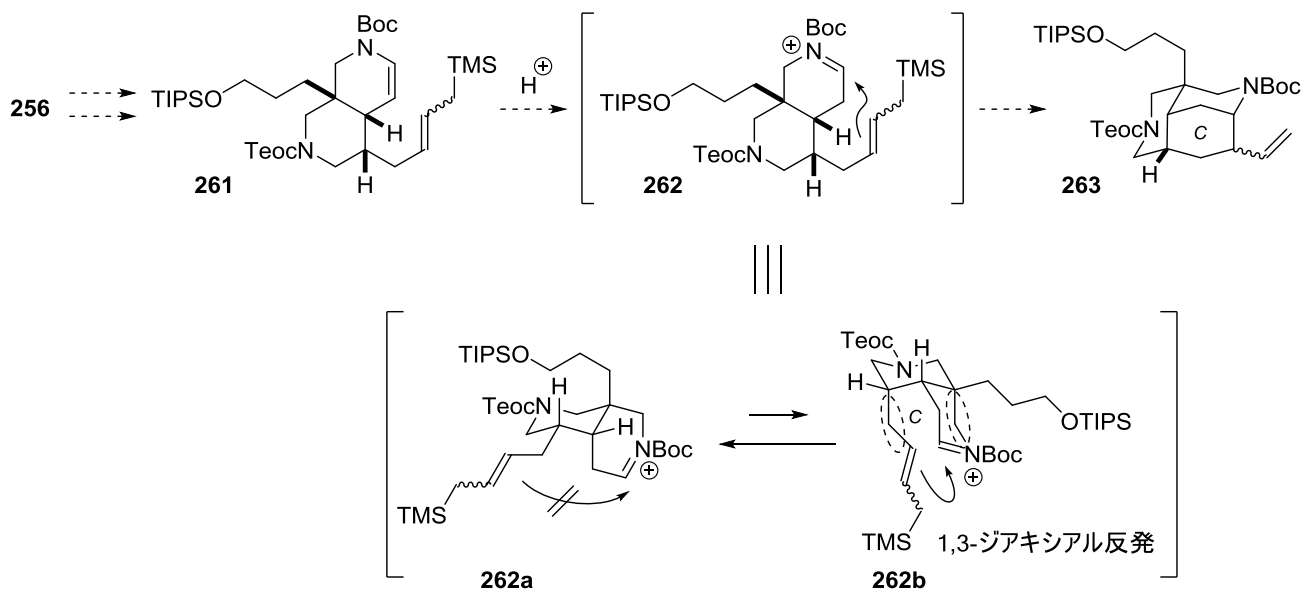
經由して触媒の再生と共に望む化合物 **255** が得られたと考えている。



Scheme 76. Plausible mechanism for palladium-catalyzed cycloisomerization

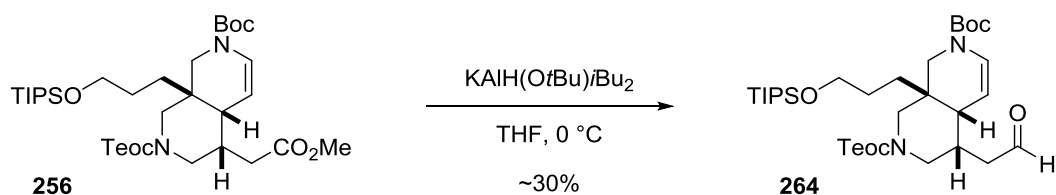
第四節 マダンガミン類 C 環部の構築

シス縮環した AB 環 **256** が合成できたので、C 環の構築を検討した。C 環はエナミンに対する分子内アリル化にて構築するものとした (スキーム 77)。すなわち、**256** より誘導したアリルシラン **261** をプロトン酸で処理するとイミニウムイオン **262** が生じる。これに対し分子内アリル化が進行すれば C 環が構築され **263** が得られる。しかし、**262** はアリルシランがエクソトリアル位にある **262a** が最安定配座であると考えられる。この配座では、反応点同士の距離が遠く、環化反応は進行しない。環化するためには、**262a** が配座変換し **262b** となる必要がある。しかし、**262b** では、アリルシランと A 環との間に大きな 1,3-ジアキシャル反発が生じることが予想される。この大きなエネルギー障壁を乗り越えて環化を実現するために、立体障害の比較的小さなアリルシランと求電子力の高いアシルイミニウムイオンを用いる計画を立てた。



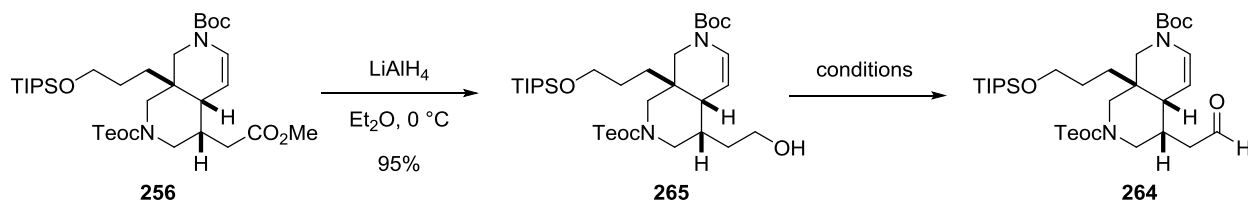
Scheme 77. Inherent issue in the formation of the C-ring

まず、C 環環化基質であるアリルシラン **261** を合成した (スキーム 78)。An 等によって報告されている PDBBA ($KAlH(OtBu)_2$)を用いて **256** から 1 工程でのアルデヒド **264** の合成を試みた³³。その結果、望むアルデヒドは 30%程度しか得られなかった。残りは、原料が回収される一方で、**256** が過剰還元された一級アルコールであった。このことから、アルデヒドへの直接変換は断念した。



Scheme 78. Synthesis of aldehyde **264**

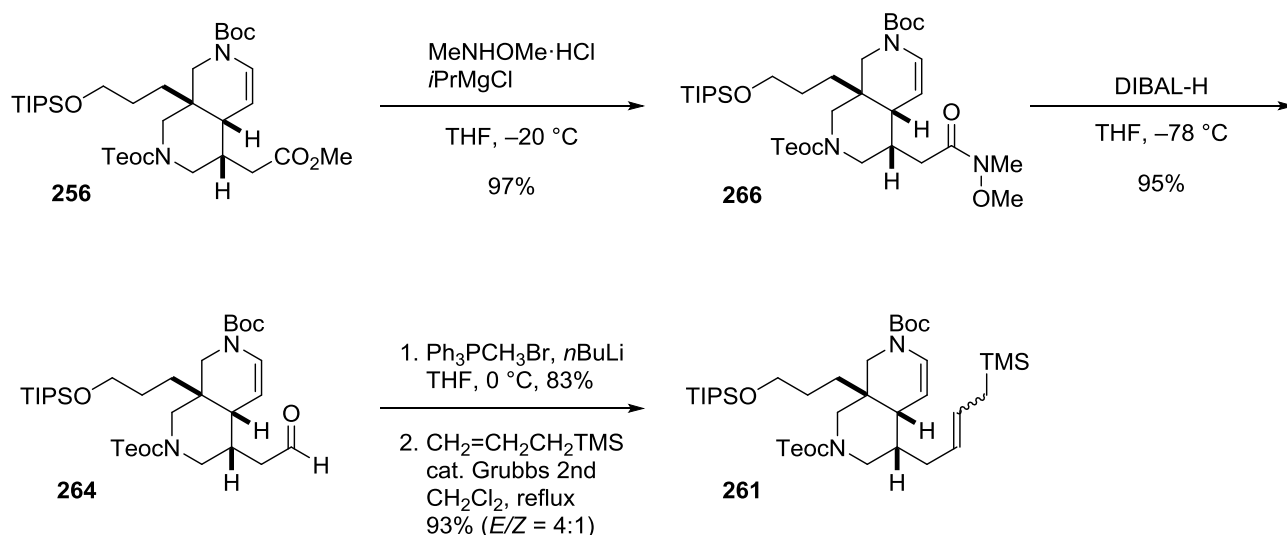
そこで、エステルを1度アルコールへと還元し、酸化にてアルデヒド **264** とするルートを検討した (スキーム 79)。エステル **256** を水素化アルミニウムリチウムにてアルコール **265** へと還元した。続いて、**265** の酸化を検討した。TEMPO 酸化では、望むアルデヒド **264** は得られたものの、低収率であった (エントリー1)。IBX 酸化や Swern 酸化、Ley 酸化では中程度の収率となった (エントリー2-4)。また、**265** が不安定であるため、いずれの酸化においても再現性に難があった。



entry	conditions	yield
1	TEMPO, PhI(OAc) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , rt	43%
2	IBX, DMSO, rt	72%
3	(COCl) ₂ , DMSO, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C; Et ₃ N, rt	77%
4	TPAP, NMO, MS4A, CH ₂ Cl ₂ , rt	84%

Scheme 79. Synthesis of aldehyde **264** via alcohol **265**

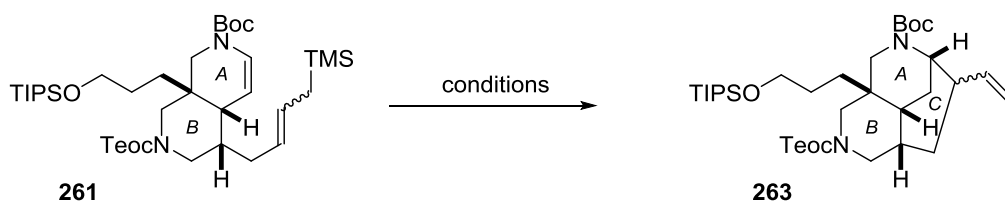
この問題点を解決するため、アルコール **265** を経由しないアルデヒド **264** の合成を試みた (スキーム 80)。**256** をメトキシメチルアミンを用いて Weinreb アミド **266** へと変換し、これを DIBAL-H で還元するとアルデヒド **264** が得られた³⁴。2つの工程はいずれも高収率にて進行し、不安定化合物を経由しないため高再現性を示した。続いて、**264** を Wittig 反応にて末端オレフィンとした後、アリルシランとの第2世代 Grubbs 触媒を用いたクロスメタセシス反応にて、*E/Z* 比 4:1 で望むアリルシラン **261** を得た。



Scheme 80. Preparation of allylsilane **261**

アリルシラン **261** が得られたので、分子内アリル化による C 環の構築を試みた (表 9)。まず、トルエン中、PPTS を作用させ加熱したところ、反応は進行せずに原料を回収した (エントリー1)。そこで、PPTS よりも強い酸である CSA を用いた。しかし、原料の回収や基質の分解が進行するのみで望む **263** は得られなかった (エントリー2,3)。更に強い酸である TFA や TfOH を用いた際には、低温でも基質の分解が進行した (エントリー4,5)。

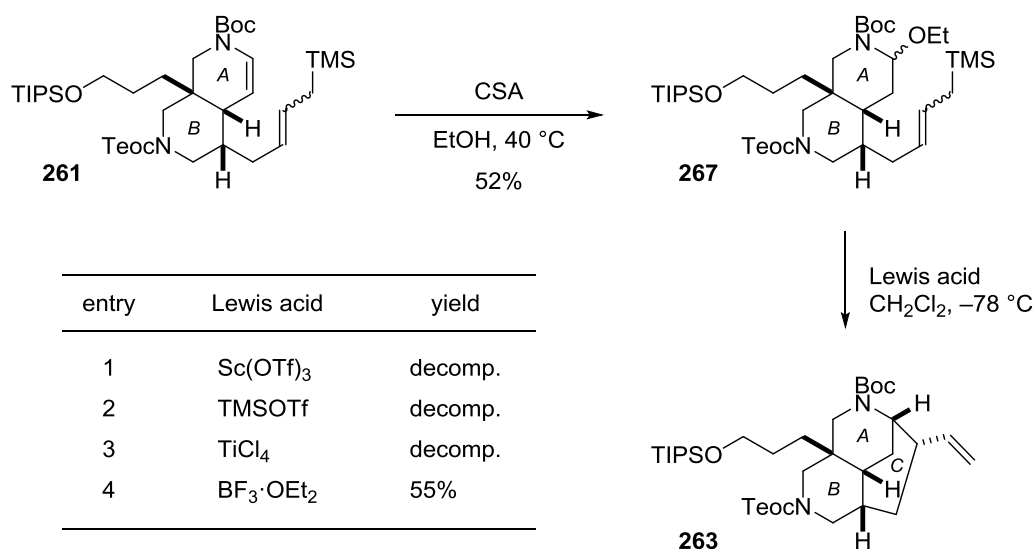
Table 9. Attempted intramolecular allylation



entry	conditions	result
1	PPTS, PhMe, 110 °C	no reaction
2	CSA, PhMe, 110 °C	decomp.
3	CSA, MeCN, 80 °C	no reaction
4	TFA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	decomp.
5	TfOH, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	decomp.

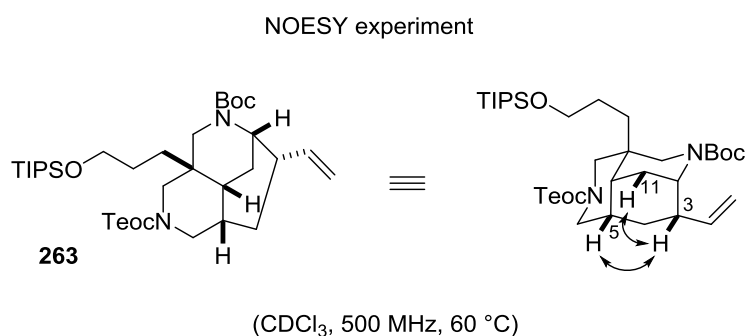
そこで、一度エナミン等価体である *N,O*-アセタールを経由する環化について検討した (スキーム 81)。**261** をエタノール中 CSA を加え加熱すると中程度の収率で *N,O*-アセタール化が進行し **267** を

与えた。得られた **267** に対し、様々なルイス酸を用いて C 環の構築を検討した。ジクロロメタン溶液中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて各種ルイス酸を加えた。その結果、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ や TMSOTf 、 TiCl_4 では化合物の分解が見られ、**263** は得られなかった (エントリー1-3)。しかし、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ を用いた時のみ反応が進行し、望む **263** を収率 55%で単一異性体として得ることができた。



Scheme 81. Intramolecular allylation via *N,O*-acetal **267**

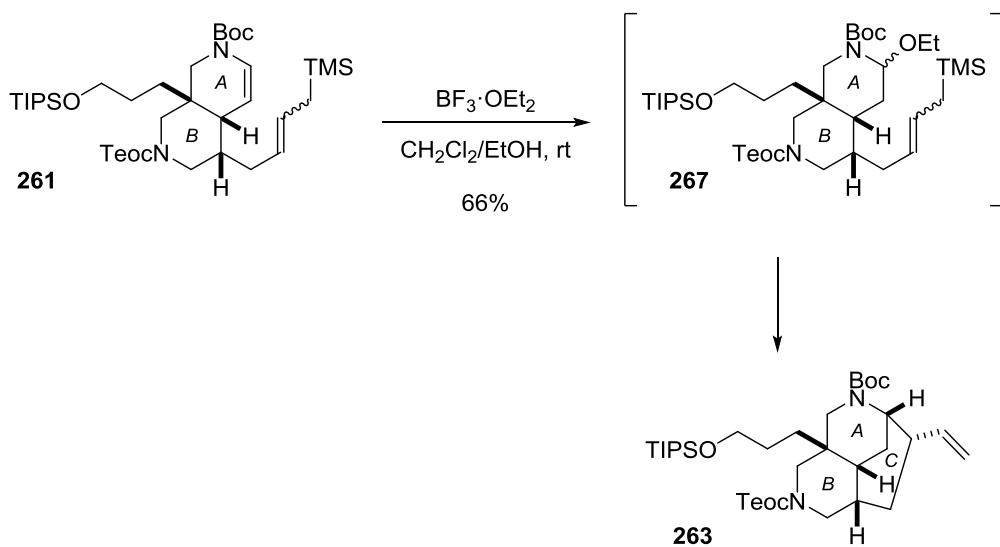
生成物の立体化学は NOESY 実験により決定した (スキーム 82)。NOESY 実験を行うと、3 位プロトンと 1,3-ジアキシアルの関係にある 5 位・11 位プロトンとの相関が観測された。この結果から、**263** のビニル基の立体化学が決定された。



Scheme 82. Stereochemical determination of ABC-ring **263**

環化反応にはエナミンではなく *N,O*-アセタールが効果的であるという知見が得られた。しかし、不安定な *N,O*-アセタールを単離する分子内アリル化による C 環の構築は中間体の安定性から *N,O*-アセタール化と環化反応ともに中程度の収率のため、全合成への展開が困難であった。そこで、こ

れまでの知見を元に、*N,O*-アセタールを単離しないエナミンからの直接環化を試みた(スキーム 83)。**261** に対し、ジクロロメタンとエタノール混合溶媒中 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、環化反応が進行し、1 工程にて三環性骨格 **263** が収率 66% で得られた。TLC による観察から、反応は *N,O*-アセタール **267** を経由して進行していることが示唆された。収率は **267** を単離する場合と比べ、2 工程 29% から 1 工程 66% と大幅に改善された。

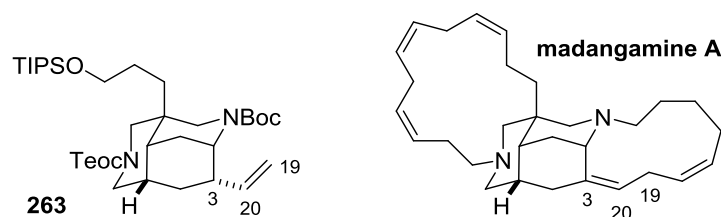


Scheme 83. One-pot cyclization of the C-ring

第五節 マダンガミン類共通骨格の合成

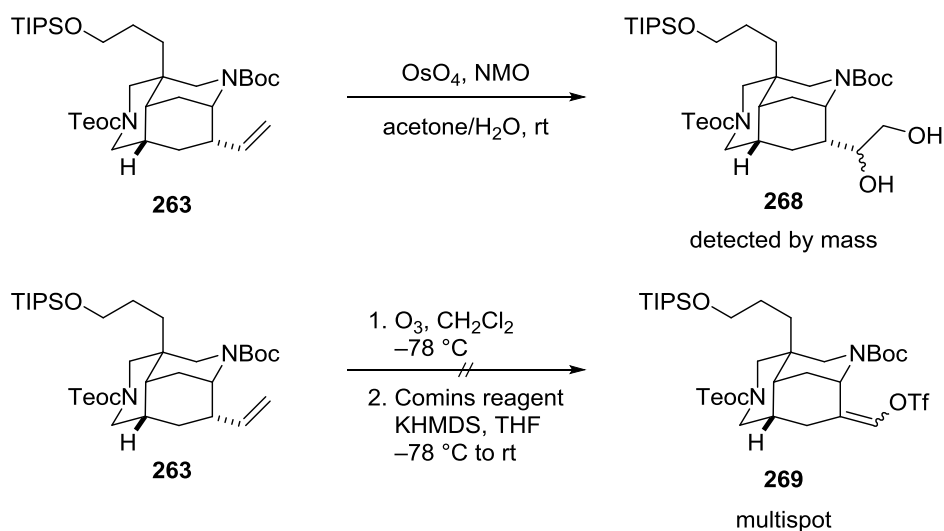
第一項 ビニル基の変換

合成した ABC 三環性骨格 **263** とマダンガミン類では、E 環部の二重結合の位置が異なっている (スキーム 84)。そこで、**263** の二重結合の位置をマダンガミン類の二重結合の位置と対応させるための官能基変換を試みた。



Scheme 84. Comparison of **263** and madangamines

263 への四酸化オスmiumを用いたジヒドロキシ化は、ジオールのジアステレオ混合物 **268** を非常に低収率にて与えるのみであった (スキーム 85)。**263** をオゾン分解にてアルデヒドとした後、Comins 試薬³⁵を用いてエノールトリフラート化を試みたが望む **269** は得られなかった。

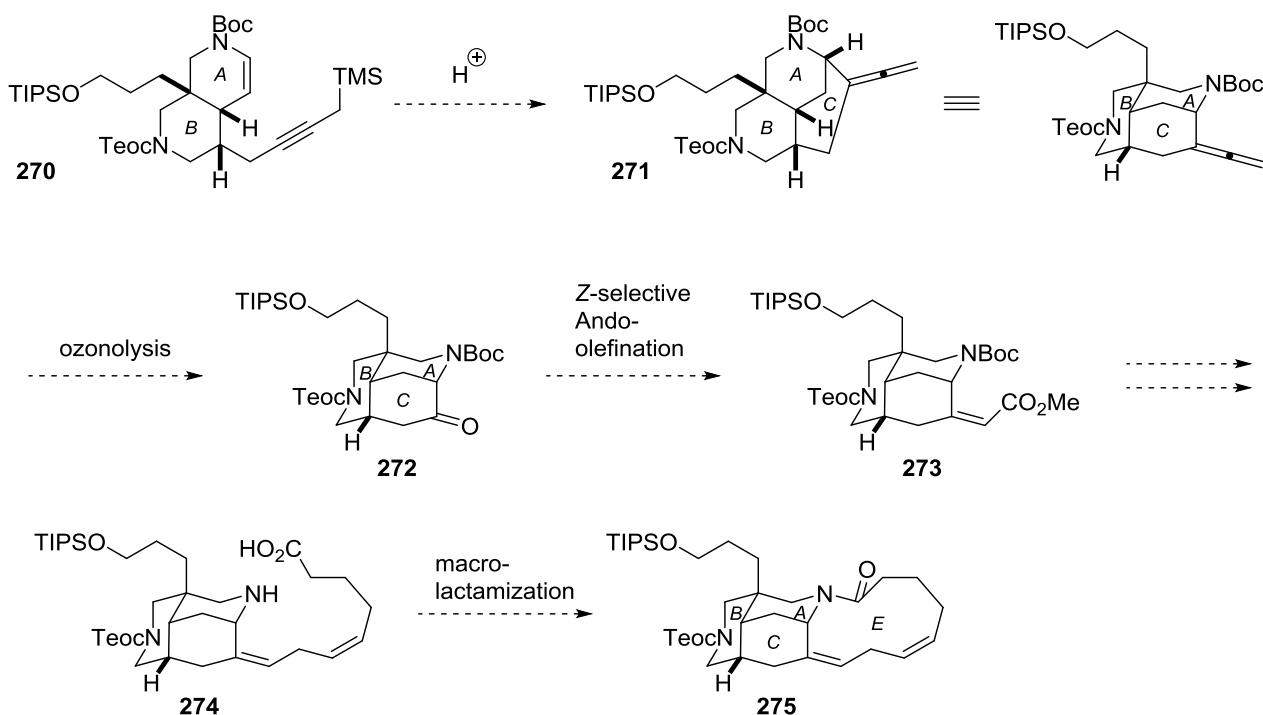


Scheme 85. Attempted transformation of the terminal olefin of **263**

このように、分子内アリル化では、環化後のビニル基の変換が困難であった。新たに導入する二重結合は Z 体であり、**263** からの構築は工程数の増加など困難が予想される。そこで、より簡便な Z オレフィン構築法を用いる新規合成計画を立案した。

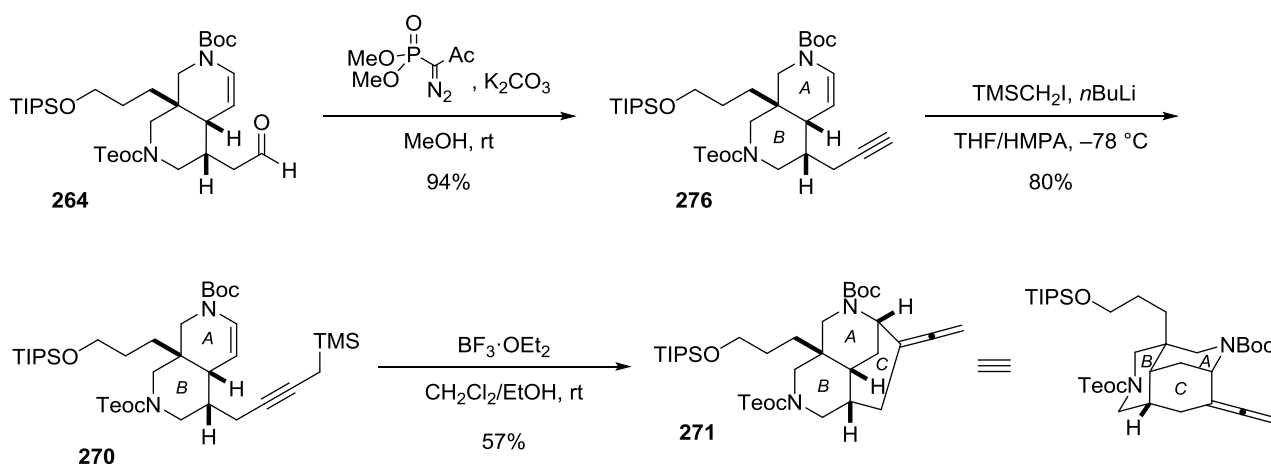
第二項 分子内アレニル化によるアレンの合成

ABC 三環性骨格の構築にあたり、アリルシランではなく、プロパルギルシランを用いる環化を計画した (スキーム 86)。プロパルギルシラン **270** を酸で処理すると分子内アレニル化が進行してアレン **271** を与える。**271** をオゾン分解にてケトン **272** とした後、Z 選択的な安藤オレフィン化にて Z 選択的に **273** が得られると考えた。その後、増炭を経て **274** へと誘導し、マクロラクタム化にて共通骨格 **275** を得る。



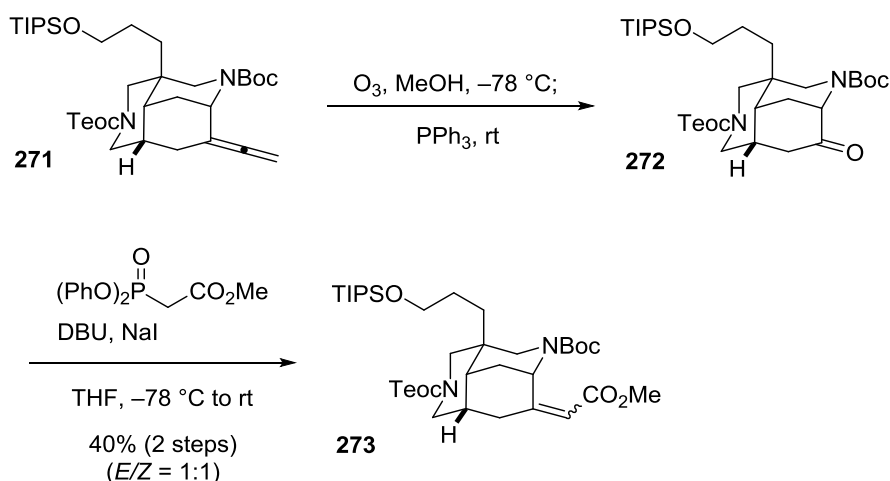
Scheme 86. New strategy for the macrocyclic E-ring

まず、アレン **271** の合成を行った (スキーム 87)。アルデヒド **264** を大平-Bestman 試薬³⁶を用いて末端アルキン **276** とした。**276** のアルキル化にてプロパルギルシラン **270** を得た。**270** にジクロロメタンとエタノール混合溶媒中 BF₃·OEt₂ を作用させたところ、収率 57%にてアレン **271** が得られた。



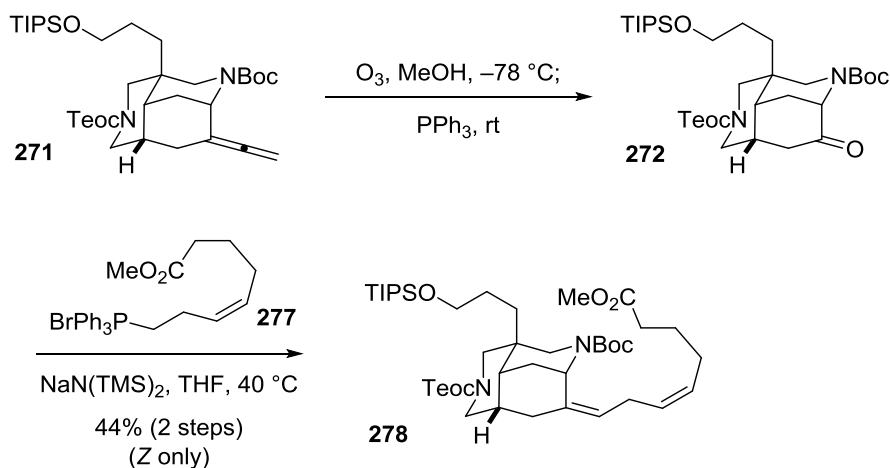
Scheme 87. Intramolecular allenylation of propargyl silane **270**

アレン **271** が合成できたので E 環を構築し、マダンガミン類の共通骨格である ABCE 四環性骨格の合成を試みた (スキーム 88)。**271** をオゾン分解にてケトン **272** とした後、**272** に対して安藤オレフィン化を行った³⁷。その結果、望む **273** は得られたものの、*E/Z* = 1:1 という結果であった。



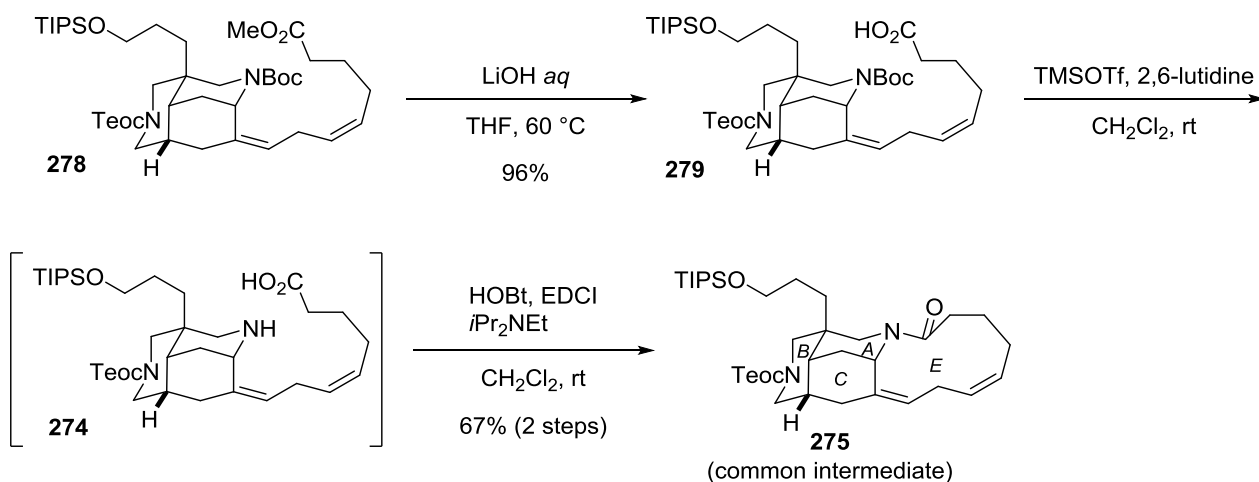
Scheme 88. Ando olefination

そこで安藤オレフィン化ではなく、不安定イリド **277** との Wittig 反応を試みた (スキーム 89)^{16e}。その結果、2 工程収率 44%にて望む *Z* 体 **278** を単一異性体にて得た。以上、E 環の構築に必要な全ての炭素鎖の導入に成功した。



Scheme 89. Wittig reaction

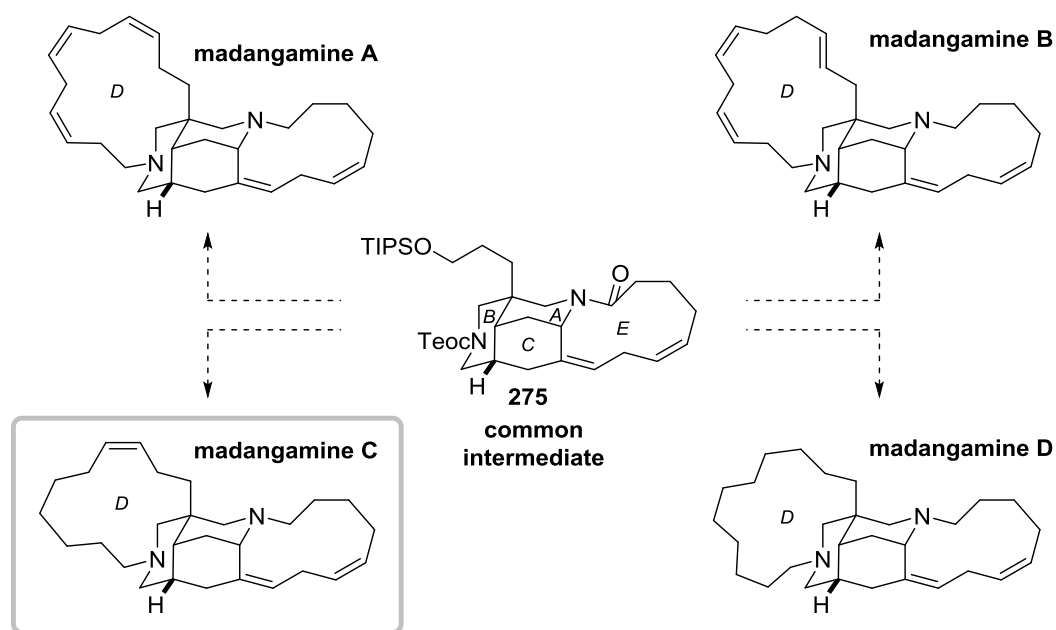
炭素鎖の導入に成功したので 11 員環である E 環の構築を検討した (スキーム 90)。Wittig 生成物 **278** を水酸化リチウム水溶液で加水分解してカルボン酸 **279** を高収率にて得た。続いてこれを TMSOTf と 2,6-lutidine を用いた Boc 基の除去によりアミン **274** とし、HOBt、EDCI を作用させるとマクロラクタム化が進行し、四環性骨格 **275** が高収率にて得られた。これにより、マダンガミン類の共通骨格 ABCE 環の構築を完了した。



Scheme 90. Synthesis of common intermediate **275** for madangamine alkaloids

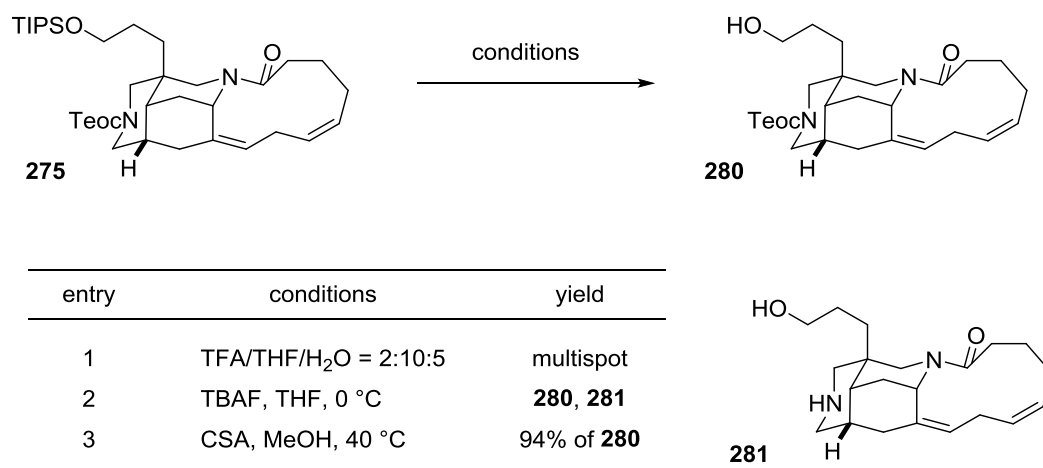
第六節 マダンガミン C の全合成

マダンガミン類の共通骨格 **275** を合成したため、様々な D 環部を合成の終盤に構築するマダンガミン類の網羅的全合成が可能となった (スキーム 91)。本研究では、これらマダンガミン類のうち、未だ全合成例が報告されていないマダンガミン C の全合成を試みた。

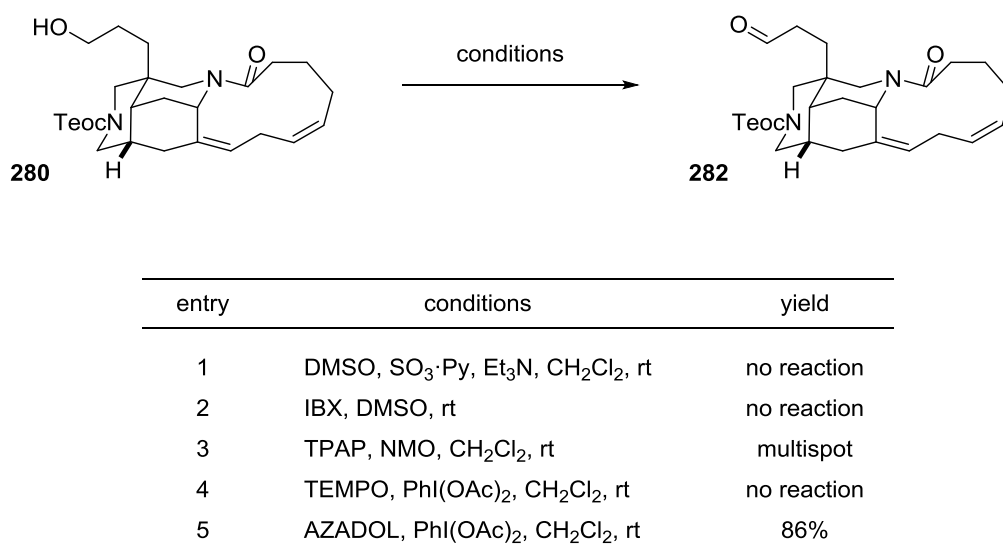


Scheme 91. Unified total synthesis of madangamines

まず、**275** の TIPS 基の選択的な除去を検討した (表 10)。THF/水混合溶媒中、溶媒量の TFA を作用させると、複数の化合物が生成し、望む **280** は得られなかった (エントリー1)。TBAF を用いた際には保護基の区別化が困難であり、**280** の他に Teoc 基も除去された **281** が生成した (エントリー2)。そこで、メタノール溶媒中 CSA で処理し加熱すると、TIPS 基の選択的な除去が速やかに進行し、望む一級アルコール **280** が収率 94% で得られた (エントリー3)。

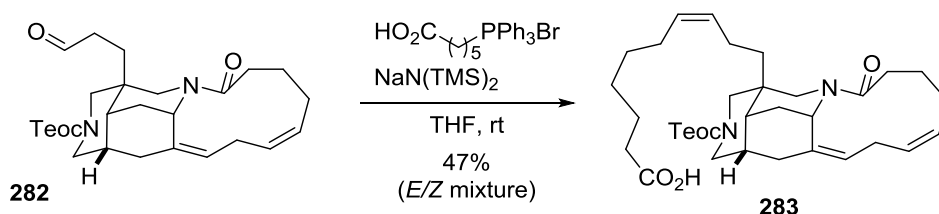
Table 10. Selective cleavage of the TIPS group

続いて、生成した一級アルコールの酸化を検討した（表 11）。Parikh-Doering 酸化や IBX 酸化では反応が進行せずに原料回収となった（エントリー1,2）。次に、Ley 酸化を試みたが **280** が消費される前に TLC が多点化し、**282** は得られなかった（エントリー4）。そこで、ニトロキシラジカルを用いる酸化剤について検討した。TEMPO を用いた酸化では、反応は進行せず原料を回収した（エントリー4）。そこで、岩淵等によって報告されている AZADO による酸化を試みた（エントリー5）³⁸。その結果、反応は良好な収率で進行し、望むアルデヒド **282** を高収率にて与えた。

Table 11. Oxidation of the primary alcohol

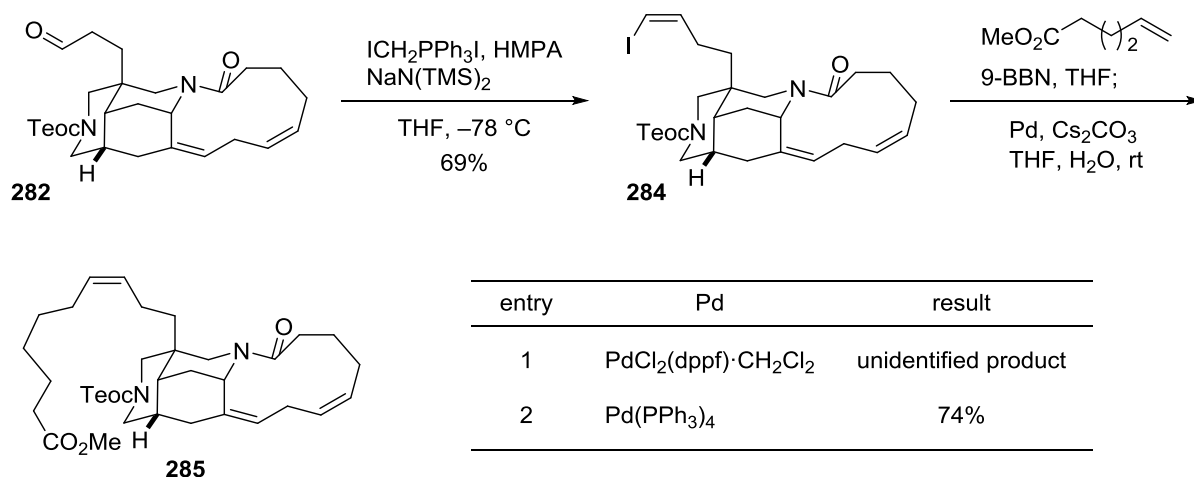
アルデヒド **282** が得られたので、Wittig 反応による増炭反応を試みた（スキーム 92）。アルデヒド

282 に対し、別途調製した既知のホスホニウム塩と $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ を作用させたところ Wittig 反応が進行し、マダンガミン C の D 環の炭素が全て導入された **283** を得た。しかし、47%と中程度の収率であり、分離不可能な幾何異性体の混合物として得られた。そのため、**283** は得られたもののこの先へ進めるのは困難であると判断し、別のルートによる **283** の合成を試みた。



Scheme 92. Attempted Wittig reaction

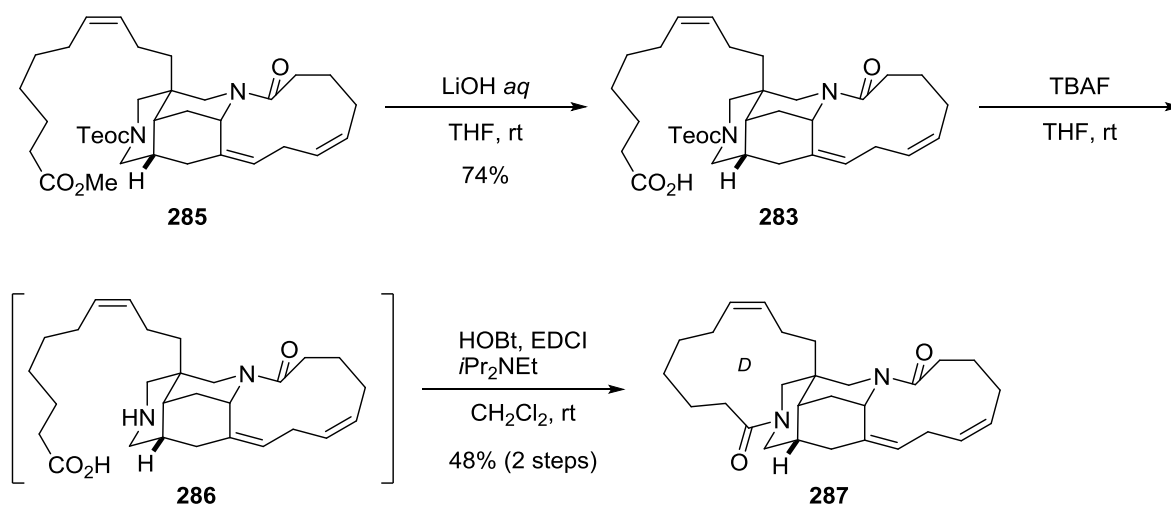
新規合成ルートとして、Wittig 反応ではなく鈴木・宮浦カップリングにて幾何選択的に増炭するルートを検討した (スキーム 93)。アルデヒド **282** に対し、Wittig 反応にてヨードオレフィン **284** を Z 選択的に得た。次に、**284** と市販の 5-ヘキセン酸メチルとの鈴木・宮浦カップリングを試みた。 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いた際には、望む生成物 **285** は得られず構造不明物を与えた (エントリー1)。そこで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いたところ、望むカップリング体 **285** を収率 74%で得た (エントリー2)。これにより、マダンガミン C の D 環の構築に必要な全ての炭素鎖の導入に成功した。



Scheme 93. Suzuki-Miyaura coupling

炭素鎖の導入に成功したので、マクロラクタム化による 13 員環である D 環の構築を検討した (スキーム 94)。カップリング体 **285** を加水分解してカルボン酸 **283** を得た。TBAF にて Teoc 基を除去し、ワンポットにてマクロラクタム化を行うと、D 環が構築された五環性骨格 **287** を 2 工程収率 48%

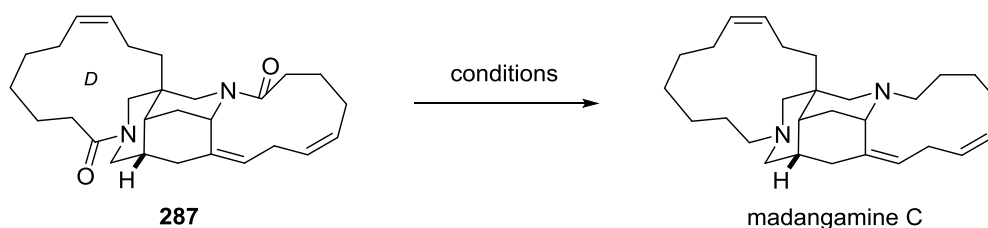
にて与えた。



Scheme 94. Construction of the D-ring

マダンガミン C の全合成に向けた最後の課題は、2つのアミド基の同時還元である (表 12)。まず、Vaska 錯体を用いて還元を試みたところ、望むマダンガミン C は得られなかった (エントリー1)。そこで、固体の LiAlH_4 による還元を試みたが反応系は多点化してしまい、マダンガミン C は得られなかった (エントリー2)。固体の LiAlH_4 は分解による不純物も多く、溶解性もあまり良くなかった。そこで、 LiAlH_4 の THF 溶液を用いて還元したところ、還元反応が進行し、マダンガミン C の全合成を達成した (エントリー3)。生成物の不安定さにより 18%と低収率ではあったものの、合成したマダンガミン C の $^1\text{H NMR}$ は天然物と良い一致を示した。

Table 12. Completion of the total synthesis of madangamine C

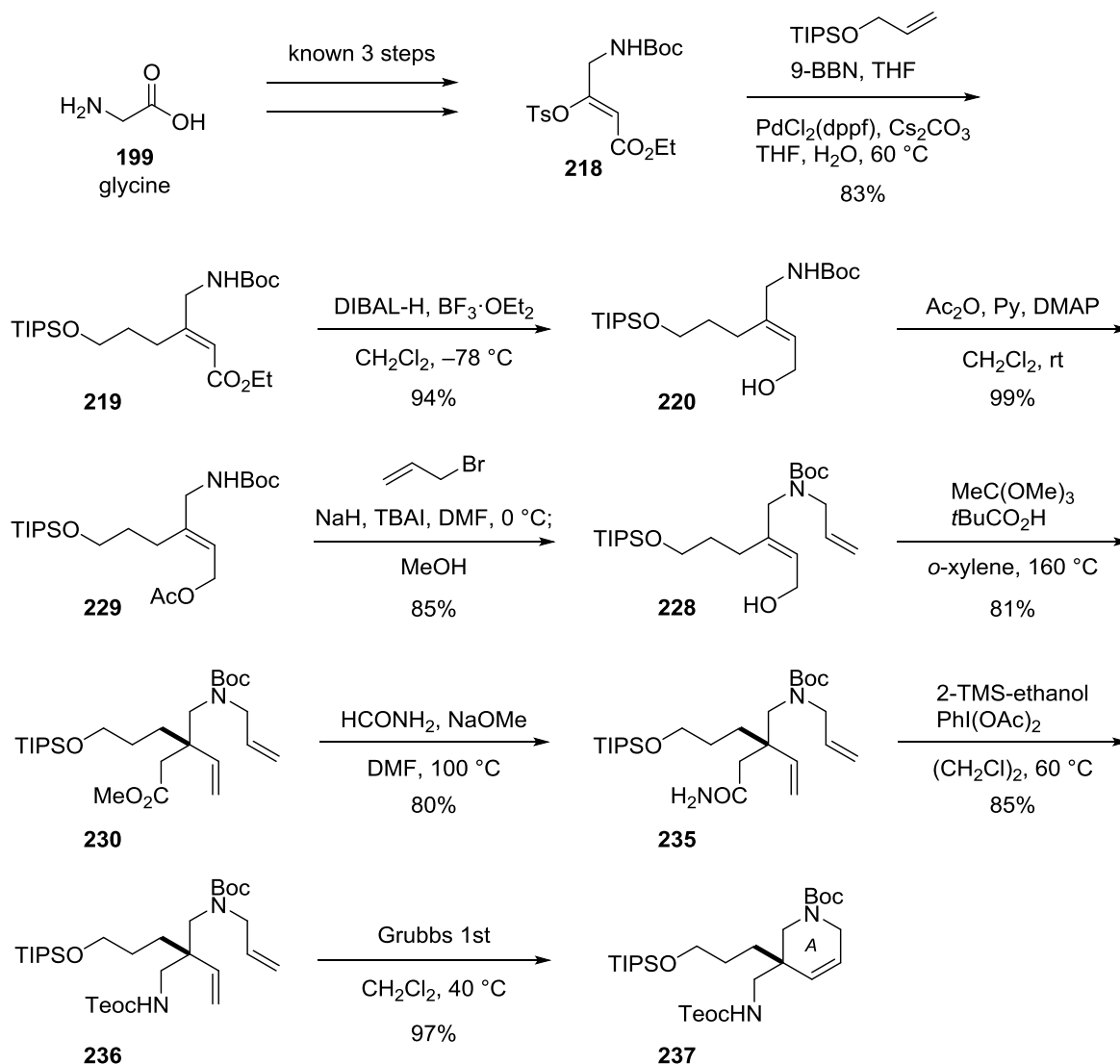


entry	conditions	result
1	$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (20 mol%), $(\text{Me}_2\text{HSi})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , rt; TFA	multispot
2	LiAlH_4 (solid), Et_2O , rt	multispot
3	LiAlH_4 (THF solution), Et_2O , rt	18%

第七節 第二章のまとめ

以下に二章をまとめた。

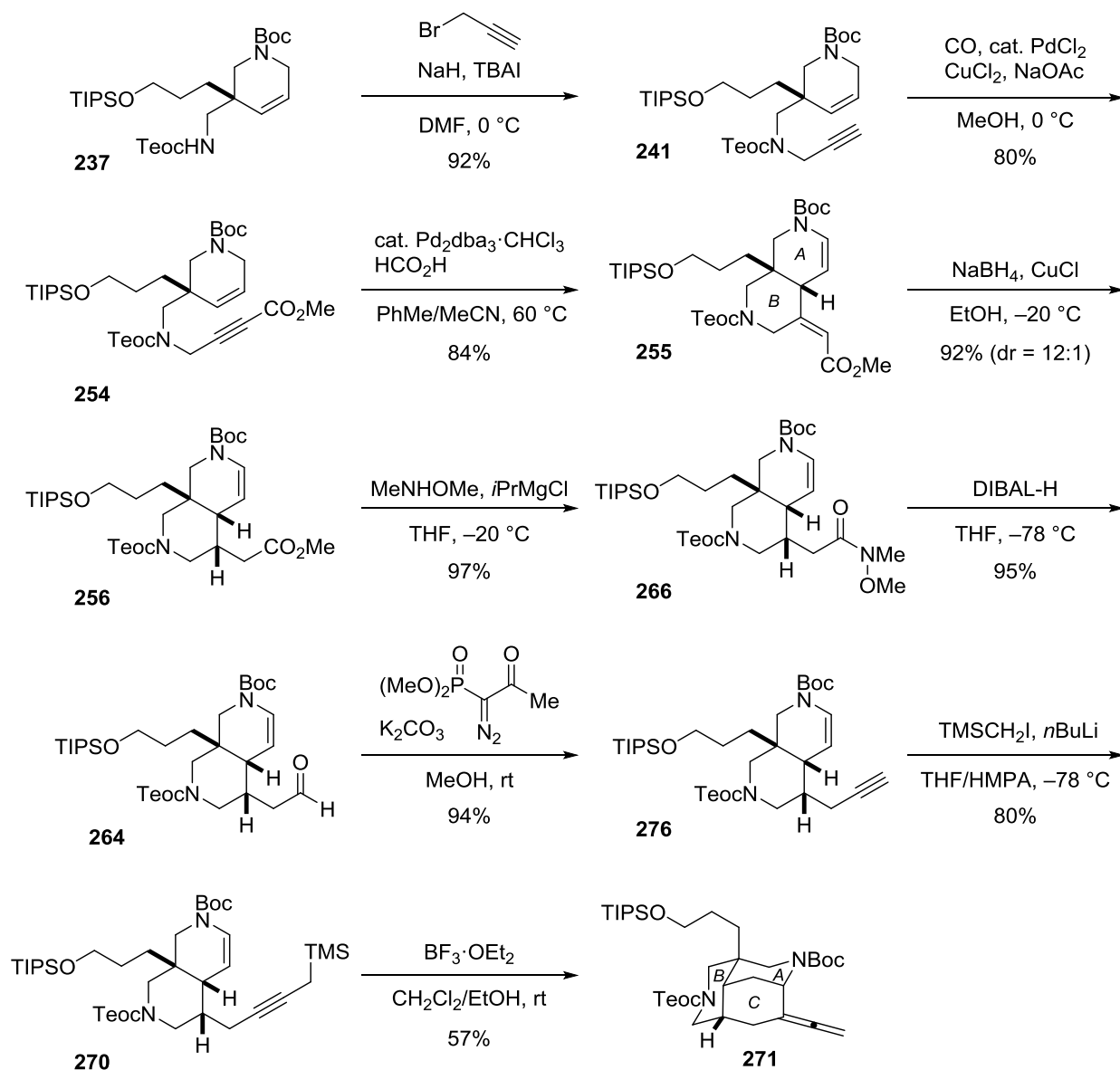
まず A 環を構築した (スキーム 95)。グリシン **199** を出発原料とし、既知の 3 工程にてトシラート **218** とした。続いて、アリルアルコール **228** の Johnson-Claisen 転位にてマダンガミン類の 9 位四級炭素を構築した。その後、Hofmann 転位による B 環窒素原子の導入と閉環メタセシスにて A 環 **237** を合成した。



Scheme 95. Construction of the A-ring

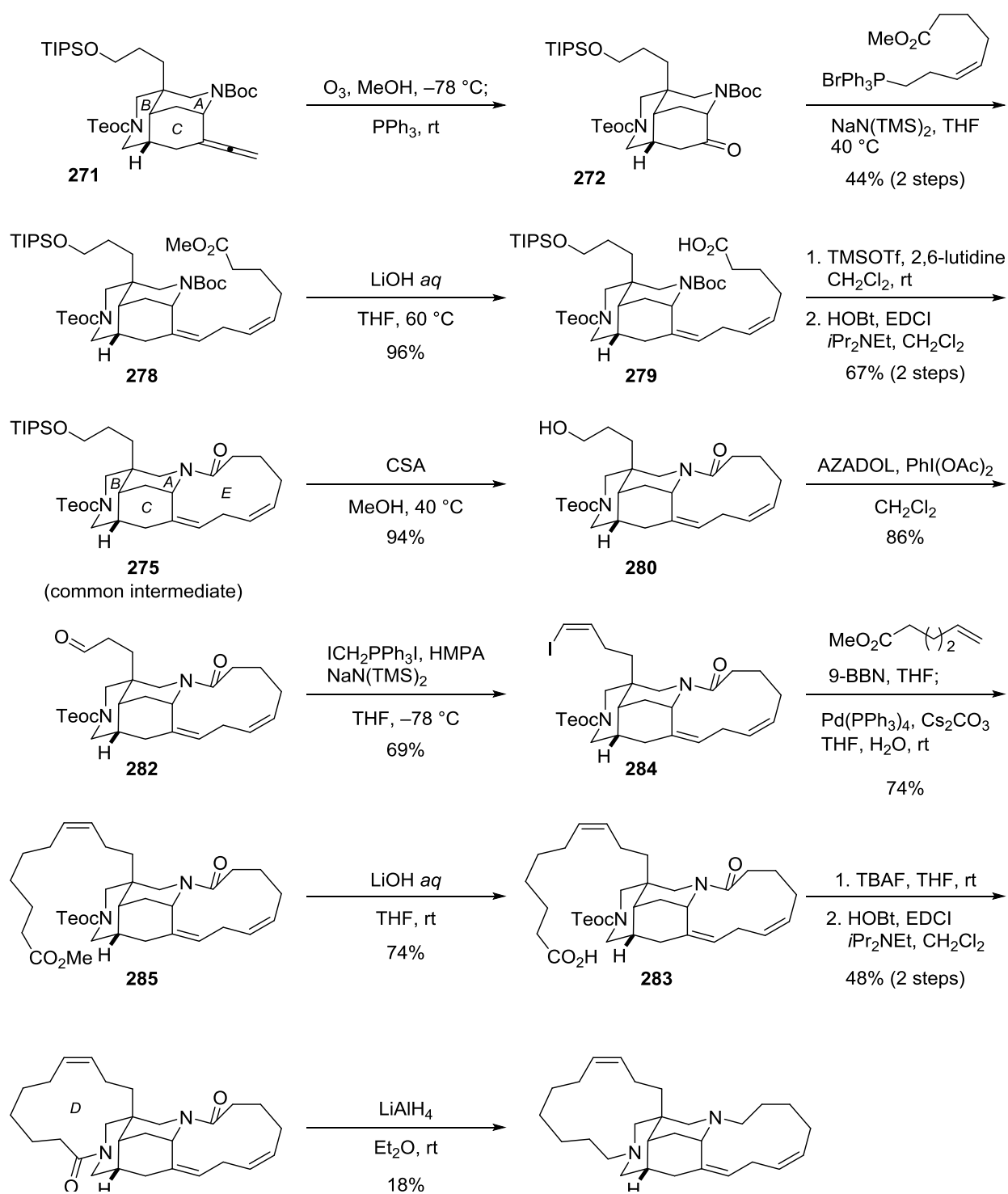
次に BC 環を構築し、マダンガミン類の ABC 三環性骨格を構築した (スキーム 96)。得られた **237** より 2 工程でエンイン **254** とした。その後、**254** に対するパラジウム触媒を用いた環化異性化反応でシス縮環した AB 環 **255** の合成に成功した。**255** から種々の工程にてプロパルギルシラン **270** とした。

270 を酸で処理すると分子内アレン化が進行し、ABC 三環性骨格 271 が構築できた。



Scheme 96. Construction of the ABC-ring

アレン 271 より、マダンガミン類共通骨格の構築およびマダンガミン C の全合成を達成した (スキーム 97)。271 のオゾン分解と続く Z 選択的な Wittig 反応にて E 環に対応する炭素鎖を導入し 278 とした。その後、マクロラクタム化にて E 環を構築し、マダンガミン類の ABCE 共通骨格 275 の構築に成功した。275 より鈴木・宮浦カップリングによる増炭とマクロラクタム化にて D 環を構築し 287 を得た。最後に 287 のアミド基を還元し、マダンガミン C の全合成を達成した。



Scheme 97. Total synthesis of madangamine C

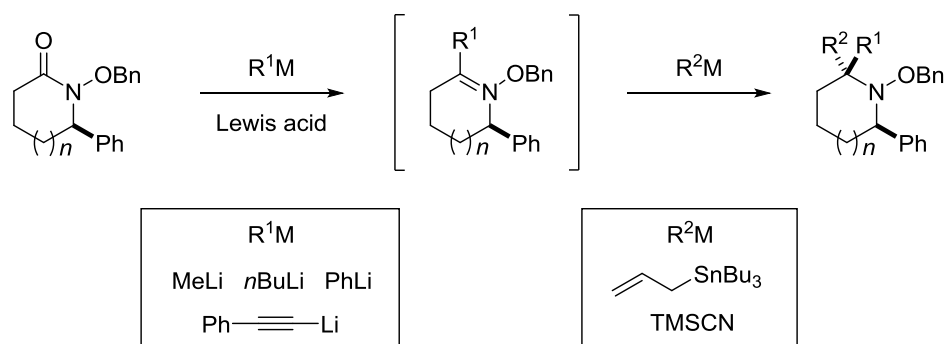
以上、既知化合物 **218** より 28 工程にてマダンガミン C を全合成した。

総括

本研究では、*N*-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発に成功した。また、海洋性アルカロイドであるマダンガミン C の全合成を達成した。

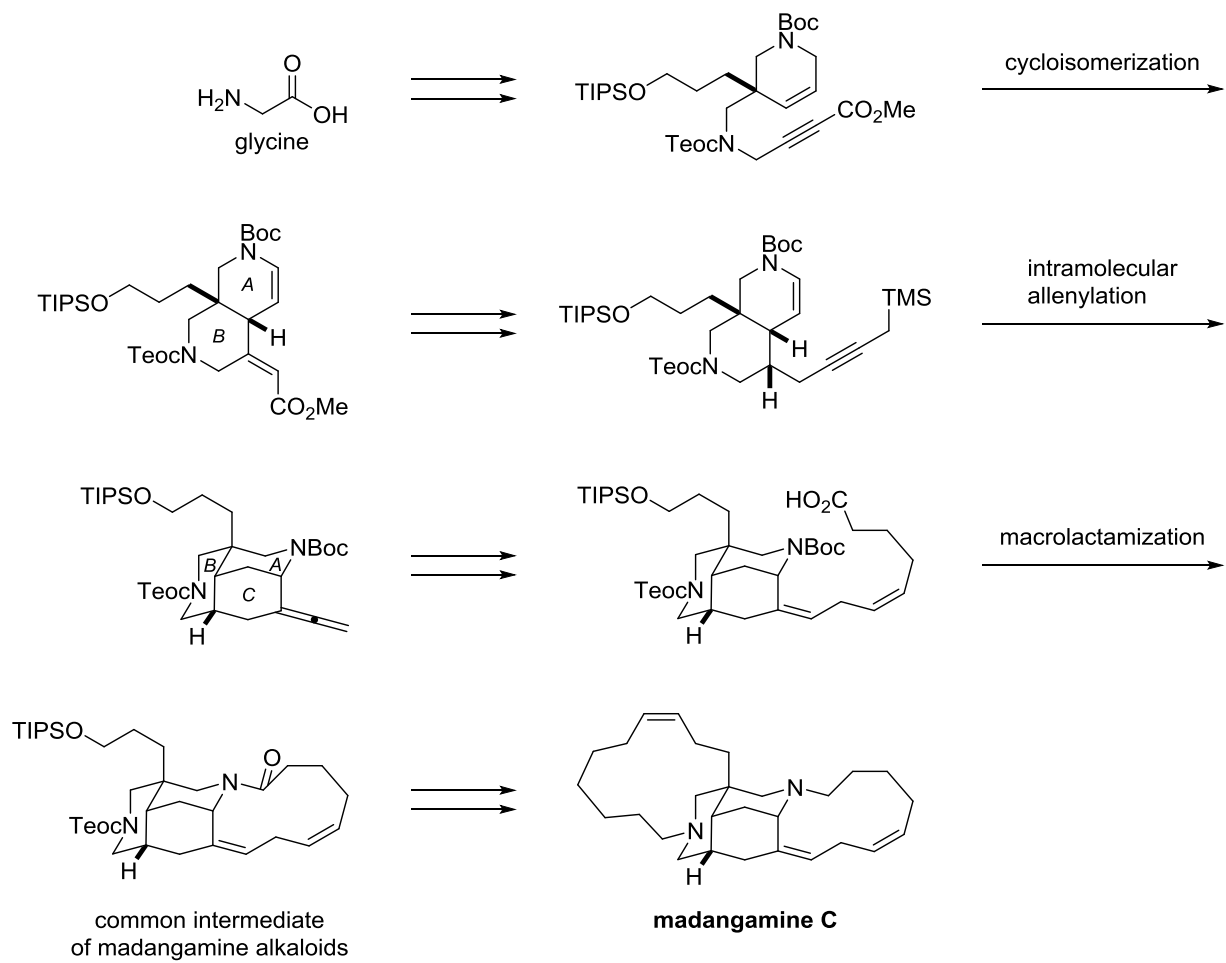
N-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発

N-アルコキシアミドに対して有機リチウム試薬を付加し、ルイス酸を添加するとイミニウムイオンが生じる。これに対し更に求核剤を添加し、含窒素四置換炭素を構築した。本反応では、異なる2つの求核剤をワンポットで付加できた。



マダンガミン類の合成研究

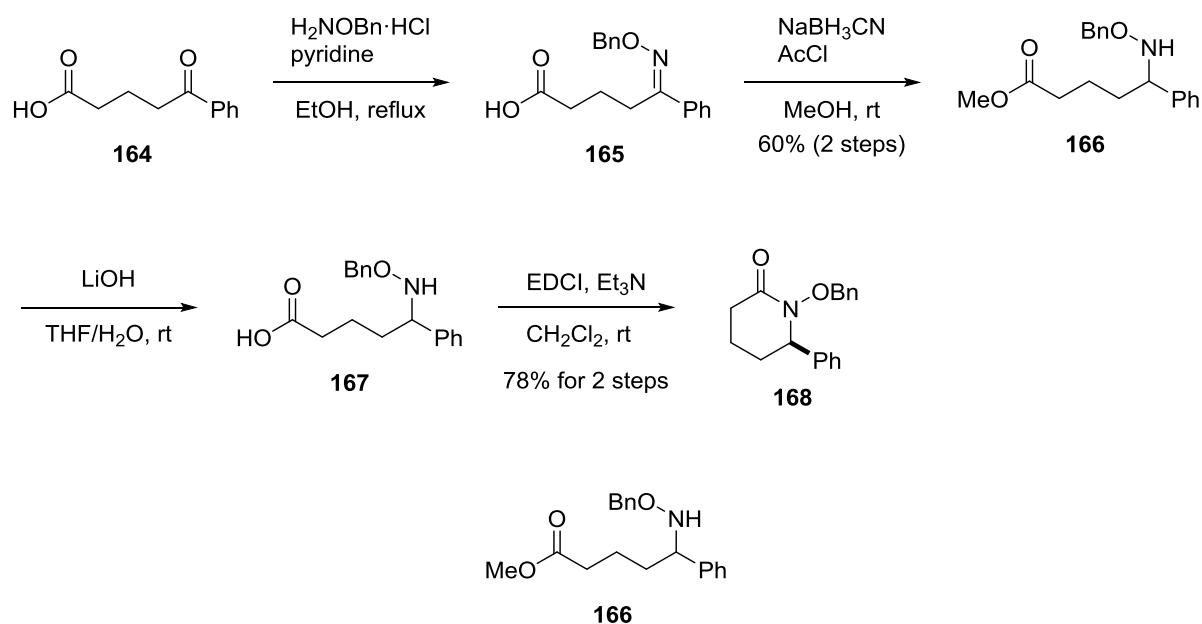
マダンガミン類の網羅的全合成を志向したマダンガミン類共通骨格の構築およびマダンガミン C の全合成を達成した。グリシンを出発原料として得られるエンインに対する環化異性化反応にて、シスデカリン骨格 AB 環を構築した。ここからプロパルギルシランへと誘導し、分子内アレニル化による C 環を構築した。更に増炭を行った後、マクロラクタム化にて E 環を構築し、マダンガミン類の共通骨格の構築に成功した。更にここから残る環を構築し、マダンガミン C の全合成を達成した。



実験編

General Details. Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. DMF was distilled from CaH₂. Pyridine was distilled from sodium hydroxide. All distilled solvents, CH₂Cl₂, (CH₂Cl)₂, Et₂O, PhMe, THF, *o*-xylene, MeCN, MeOH and EtOH were dried over activated 3Å molecular sieves. Commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck 60 F₂₅₄ precoated silica gel plates, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in *p*-anisaldehyde solution or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 63–210 or 40–50 mesh, KANTO CHEMICAL CO., INC.). ¹H NMR spectra were recorded at 500 MHz and ¹³C NMR spectra at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometers. Chemical shifts are reported in ppm with reference to solvent signals [¹H NMR: CDCl₃ (7.26), C₆D₆ (7.16); ¹³C NMR: CDCl₃ (77.16)]. Signal patterns are indicated as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet. MPLC was performed on Yamazen, YFLC AI-580. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra were measured with Waters, LCT Premier XE (ESI-TOF). Melting points were measured with a Mitamura-Riken microhot stage.

Synthesis of 1-(benzyloxy)-6-phenylpiperidin-2-one (**168**)

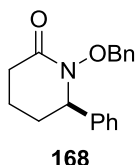


Methyl 5-((benzyloxy)amino)-5-phenylpentanoate (**166**)

o-Benzyloxyamine hydrochloride (1.87 g, 11.7 mmol) was added to a solution of 4-benzoylbutyric acid **164** (2.04 g, 10.6 mmol), pyridine (1.9 mL, 23 mmol) and EtOH (35 mL) at room temperature. The solution was refluxed for 5 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was directly used in the next reaction without further purification. For an analytical sample, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:3) to afford pure **165**: white crystals, mp 72.0–73.0 °C; IR 3062, 3032, 2932, 2877, 1708, 1455, 1243, 1020, 930, 766, 737, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68–7.61 (m, 2H), 7.43–7.25 (m, 8H), 5.22 (s, 2H), 2.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.88 (tt, $J = 7.7, 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 179.4 (C), 157.9 (C), 138.1 (C), 135.4 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 76.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.5 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3^+$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 298.1443, found 298.1441.

Acetyl chloride (11 mL, 159 mmol) was added dropwise to MeOH (20 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and stirred for 30 min. The resulting HCl in MeOH was added to a solution of the crude **165** and MeOH (33 mL) at 0 °C. Sodium cyanoborohydride (2.00 g, 31.8 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 15 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (40 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:20 to 1:10) to give 2.00 g of **166** (60% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 2950, 2864, 1737, 1454, 1206, 1159, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.20 (m, 10H), 5.65 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H),

4.56 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.29 (ddd, $J = 16.5, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 16.5, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 1.84 (dddd, $J = 12.9, 10.4, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.66 (dddd, $J = 10.4, 8.0, 5.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.64–1.43 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C), 141.4 (C), 137.9 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.84 (CH), 127.82 (CH), 127.7 (CH), 76.8 (CH_2), 65.6 (CH), 51.6 (CH_3), 34.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 21.6 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N Na O}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 336.1576, found 336.1576.

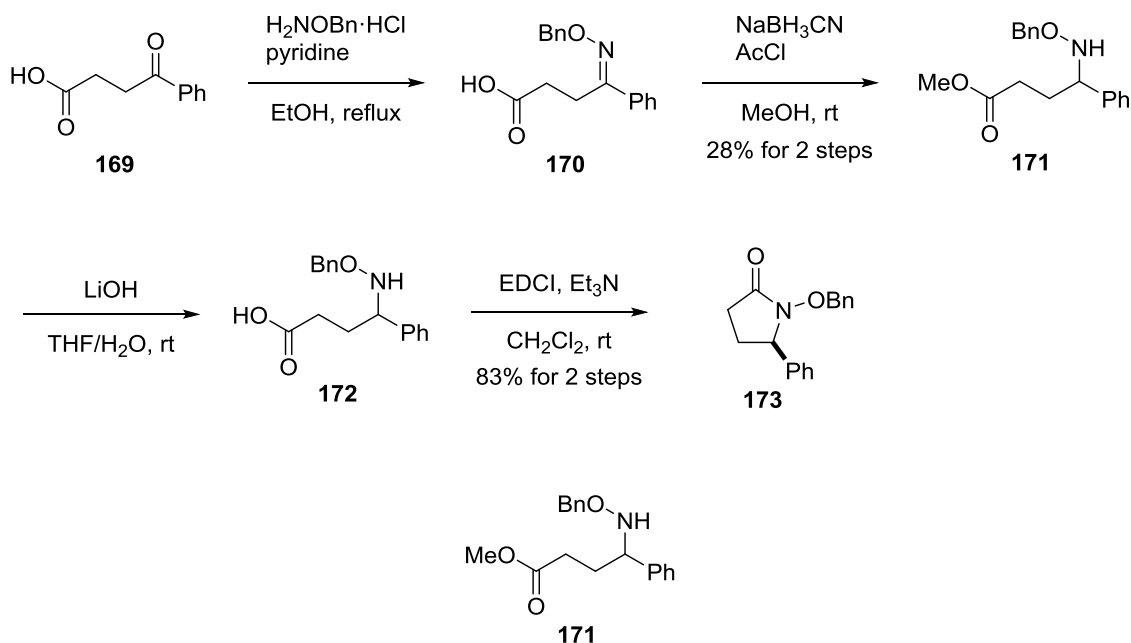


Preparation of 1-(Benzyloxy)-6-phenylpiperidin-2-one (**168**)

Lithium hydroxide monohydrate (1.34 g, 31.9 mmol) was added to a solution of **166** (2.00 g, 6.38 mmol), THF (43 mL) and H_2O (21 mL) at room temperature. The solution was maintained for 5.5 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (5x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (80 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was directly used in the next reaction without further purification.

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (1.22 g, 6.38 mmol) was added to a solution of the crude **167**, Et_3N (0.89 mL, 6.4 mmol) and CH_2Cl_2 (32 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 day at room temperature, and quenched with H_2O (30 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:20 to 1:10) to give 1.41 g of **168** (78% for 2 steps): white crystals, mp 89.0–90.0 °C; IR (film) 3031, 2952, 2875, 1668, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.26 (m, 8H), 7.18–7.15 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 17.2, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.56 (dddd, $J = 17.2, 7.5, 6.0, 0.9$ Hz, 1H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 168.8 (C), 140.4 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.0 (CH), 76.4 (CH_2), 65.7 (CH), 33.6 (CH_2), 33.0 (CH_2), 18.4 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 609.4119, found 609.4130.

Synthesis of 1-(Benzyloxy)-5-phenylpyrrolidin-2-one (173)

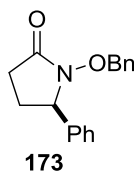


Preparation of methyl 4-((benzyloxy)amino)-4-phenylbutanoate (171)

o-Benzyloxyamine hydrochloride (1.96 g, 12.3 mmol) was added to a solution of 3-benzoyl propionic acid **169** (2.00 g, 11.2 mmol), pyridine (2.0 mL, 25 mmol) and EtOH (37 mL) at room temperature. The solution was refluxed for 14 h, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was directly used in the next reaction without further purification. For an analytical sample, the crude **170** was filtered through a pad of silica gel and then purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250×20 mm, UV 254 nm, EtOAc/hexane 1:14, 10 mL/min, T_R = 17.0 min) to afford pure **170**: a colorless oil; IR (film) 3062, 3032, 2927, 2877, 1710, 1453, 1023, 761, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.60 (m, 2H), 7.44–7.28 (m, 8H), 5.24 (s, 2H), 3.12–3.06 (m, 2H), 2.67–2.59 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 179.0 (C), 156.9 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 76.5 (CH₂), 30.7 (CH₂), 22.3 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₁₇H₁₈NO₃⁺ (M+H)⁺ 284.1287, found 284.1287.

Acetyl chloride (12 mL, 170 mmol) was added dropwise to MeOH (20 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and stirred for 30 min. The resulting HCl in MeOH was added to a solution of the crude **170** and MeOH (33 mL) at 0 °C. Sodium cyanoborohydride (2.11 g, 33.6 mmol) was then added to this mixture at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 18 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:60 to 1:10) to give 0.884 g of **171** (28% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3030, 2951, 1737, 1454, 1169, 751, 700 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.25 (m, 10H), 5.66 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H),

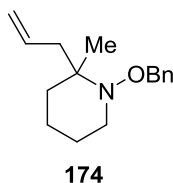
4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.30–2.14 (m, 3H), 2.02–1.91 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.8 (C), 140.8 (C), 137.9 (C), 128.63 (CH), 128.60 (CH), 128.4 (CH), 127.90 (CH), 127.86 (CH), 127.8 (CH), 76.9 (CH_2), 65.1 (CH), 51.7 (CH_3), 30.8 (CH_2), 29.0 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N Na O}_3^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 322.1419, found 322.1416.



1-(Benzyloxy)-5-phenylpyrrolidin-2-one (173)

Lithium hydroxide monohydrate (621 mg, 14.8 mmol) was added to a solution of **171** (884 mg, 2.95 mmol), THF (20 mL) and H_2O (10 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 day at room temperature, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (5x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was directly used in the next reaction without further purification.

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (1.22 g, 6.38 mmol) was added to a solution of the crude **172**, Et_3N (0.41 mL, 3.0 mmol) and CH_2Cl_2 (15 mL) at room temperature. The solution was maintained for 19 h at room temperature, and quenched with H_2O (20 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give 0.656 g of **173** (83% for 2 steps): white crystals, mp 78.0–79.0 °C; IR (film) 3032, 2950, 2880, 1717, 1456, 1369, 1053, 1033, 753, 700 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41–7.24 (m, 8H), 7.22–7.18 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.56–2.48 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.1 (C), 139.8 (C), 135.3 (C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 77.4 (CH_2), 62.8 (CH), 27.3 (CH_2), 25.8 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 268.1338, found 268.1338.

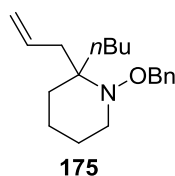


[General procedure A: Synthesis of α -trisubstituted amines through the allylation]

2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-methylpiperidine (174)

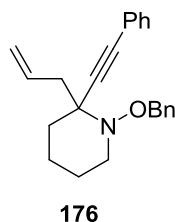
Methylolithium (1.07 M in Et_2O , 0.18 mL, 0.19 mmol) was added dropwise to a solution of **163** (30.6 mg, 149 μmol) and THF (1.5 mL, freshly distilled from sodium/benzophenone) at -78 °C. The solution was

maintained for 10 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then MeCN (0.50 mL), allyltributyltin (0.14 mL, 0.45 mmol) and $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (95.5 mg, 0.194 mmol) were added to the solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (3.0 mL) and extracted with EtOAc/hexane = 1:1 (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:40) to give 21.6 mg of **174** (92%): a colorless oil; IR (film) 2936, 2853, 1453, 1369, 911 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 7.37–7.24 (m, 5H), 5.97–5.83 (m, 1H), 5.09–5.01 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.09–2.79 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 12.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.72–1.26 (m, 6H), 1.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , mixture of two lotamers) δ 138.0 (C), 135.5 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 117.1 (CH_2), 75.5 (CH_2), 75.1 (CH_2), 61.2 (C), 49.5 (CH_2), 48.9 (CH_2), 46.1 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 19.8 (CH_2), 19.8 (CH_2), 14.5 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 246.1858, found 246.1860.



2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-butylpiperidine (**175**)

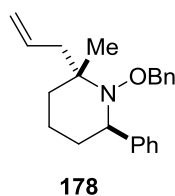
Following the general procedure A using $n\text{-BuLi}$ (1.67 M in hexane, 0.15 mL, 0.24 mmol), **163** (33.3 mg, 0.162 mmol) was converted to **175** (40.0 mg, 86%): a colorless oil; IR (film) 2934, 2858, 1453, 1028, 909 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 7.36–7.23 (m, 5H), 6.03–5.87 (m, 1H), 5.07–5.00 (m, 2H), 4.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.08–2.97 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 1H), 1.71–1.53 (m, 4H), 1.51–1.26 (m, 8H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 138.5 (C), 136.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 116.4 (CH_2), 74.8 (CH_2), 63.2 (C), 48.8 (CH_2), 44.0–32.0 (CH_2 x2, broad), 31.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.8 (CH_2), 23.8 (CH_2), 19.7 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 288.2327, found 288.2328.



2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-(phenylethynyl)piperidine (**176**)

$n\text{-Butyllithium}$ (1.67 M in hexane, 0.21 mL, 0.35 mmol) was added dropwise to a solution of phenylacetylene (38 μL , 0.35 mmol) and THF (0.75 mL, freshly distilled from sodium/benzophenone) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was maintained for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and was then added to a solution of **163** (30.7 mg, 0.150 mmol) and THF (0.75 mL) via cannula at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the solution was maintained for 10 minutes at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, MeCN

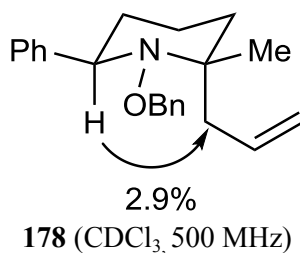
(0.50 mL), allyltributyltin (0.14 mL, 0.45 mmol) and Sc(OTf)₃ (96.2 mg, 0.195 mmol) were added to the solution at -78 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (3 mL) and extracted with EtOAc/hexane 1:3 (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane = 1:40) to give 40.3 mg of **176** (81%): a colorless oil; IR (film) 2939, 2853, 1490, 1442, 1364, 1294, 1027, 913, 755, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.24 (m, 10H), 6.05 (dddd, *J* = 16.9, 9.2, 8.0, 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.11–3.02 (m, 2H), 2.93 (dd, *J* = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 1.92–1.47 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.9 (C), 134.6 (CH), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 123.7 (C), 117.7 (CH₂), 89.2 (C), 87.5 (C), 75.4 (CH₂), 64.0 (C), 52.2 (CH₂), 44.3 (CH₂), 36.7 (CH₂), 25.8 (CH₂), 21.0 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₂₃H₂₆NO⁺ (M+H)⁺ 332.2014, found 332.2018.

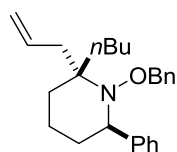


2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-methyl-6-phenylpiperidine (**178**)

Following the general procedure A, **168** (70.0 mg, 0.249 mmol) was converted to **178** (71.8 mg, 90%): a colorless oil; IR (film) 2936, 2868, 1454, 1368, 1027, 911, 748, 698cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.45 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 3H), 7.20–7.11 (m, 3H), 6.78–6.68 (m, 2H), 5.81 (dddd, *J* = 17.2, 9.5, 6.9, 6.6 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.05–3.93 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 1.90–1.43 (m, 6H), 1.33 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C), 137.1 (C), 135.7 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 117.1 (CH₂), 77.8 (CH₂), 65.1 (CH), 63.0 (C), 35.3 (CH₂), 35.1 (CH₂), 33.0 (CH₂), 27.6 (CH₃), 19.7 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₂₂H₂₈NO⁺ (M+H)⁺ 322.2171, found 322.2173.

NOE experiment for **178**



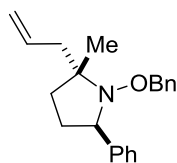
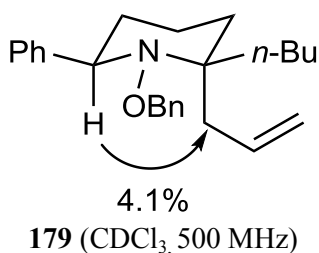


179

2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-butyl-6-phenylpiperidine (**179**)

Following the general procedure A using *n*-BuLi (1.59 M in hexane, 0.13 mL, 0.21 mmol), **168** (45.0 mg, 0.160 mmol) was converted to **179** (42.0 mg, 72%): a colorless oil; IR (film) 2939, 2870, 1454, 1261, 1096, 1026, 911, 804, 749, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62–7.42 (m, 2H), 7.38–7.25 (m, 3H), 7.21–7.10 (m, 3H), 6.75–6.64 (m, 2H), 5.92–5.77 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.07–3.96 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 12.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.88–1.23 (m, 12H), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.4 (C), 137.2 (C), 136.1 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 117.0 (CH_2), 77.0 (CH_2), 65.6 (CH), 64.9 (C), 37.2 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.7 (CH_2), 19.4 (CH_2), 14.6 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 364.2640, found 364.2642.

NOE experiment for **179**



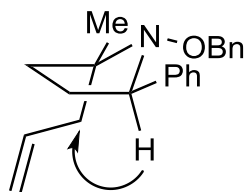
180

2-Allyl-1-(benzyloxy)-2-methyl-5-phenylpyrrolidine (**180**)

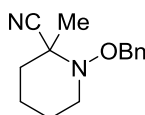
Following the general procedure A, **173** (42.8 mg, 0.160 mmol) was converted to **180** (30.9 mg, 63%): a colorless oil; IR (film) 2969, 2872, 1454, 1368, 1028, 911, 752, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.61–7.56 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.28–7.22 (m, 3H), 7.18–7.08 (m, 3H), 5.91 (dddd, $J = 16.0, 11.2, 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.16 (dddd, $J = 11.2, 2.6, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (dddd, $J = 16.0, 2.6, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.5, 7.7$ Hz, 1H), 2.74 (dddd, $J = 13.5, 7.2, 1.2, 1.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.41 (dddd, $J = 13.5, 8.0, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 1.97 (dddd, $J = 12.6, 9.5, 9.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J = 12.0, 9.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.67 (dddd, $J = 12.6, 10.3, 7.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.58 (dddd, $J = 12.0, 10.3, 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 144.5 (C), 137.7 (C), 136.1 (CH), 128.7 (CH), 128.29 (CH),

128.26 (CH), 128.21 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 117.4 (CH₂), 77.9 (CH₂), 67.9 (CH), 66.4 (C), 37.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 25.8 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₁H₂₆NO⁺ (M+H)⁺ 308.2014, found 308.2013.

NOE experiment for **180**



2.4%
180 (C₆D₆, 500 MHz)

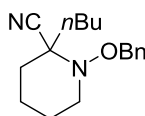


181

[General procedure B: Synthesis of α -trisubstituted amines through the cyanation]

1-(Benzyloxy)-2-methylpiperidine-2-carbonitrile (**181**)

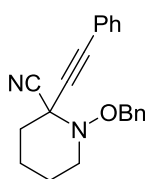
Methylolithium (1.07 M in Et₂O, 0.18 mL, 0.19 mmol) was added dropwise to a solution of **163** (30.5 mg, 0.149 mmol) and THF (1.5 mL) at -78 °C. The solution was maintained for several minutes at -78 °C, and then MeCN (0.50 mL), TMS-CN (32 μ L, 0.45 mmol) and SnCl₄ (23 μ L, 0.19 mmol) were added to the solution at -78 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (3.0 mL) and extracted with EtOAc/hexane = 1:1 (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1:20 to 1:10) to give 29.3 mg of **181** (85%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2852, 1454, 1369, 1026, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 4.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.22–3.10 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 11.2, 11.2, 2.6 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 10.3, 2.6, 2.6 Hz, 1H), 1.78–1.68 (m, 1H), 1.64–1.50 (m, 7H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.0 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 119.5 (C), 76.0 (CH₂), 62.3 (C), 53.2 (CH₂), 37.4 (CH₂), 25.4 (CH₃), 25.2 (CH₂), 21.1 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₁₄H₁₉N₂O⁺ (M+H)⁺ 231.1497, found 231.1498.



182

1-(Benzyloxy)-2-butylpiperidine-2-carbonitrile (**182**)

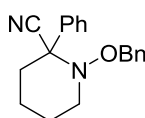
Following the general procedure B using *n*-BuLi (1.67 M in hexane, 0.16 mL, 0.27 mmol), **163** (33.0 mg, 0.160 mmol) was converted to **182** (38.9 mg, 89%): a colorless oil; IR (film) 2957, 2868, 1455, 1365, 1022, 751, 698 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.28 (m, 5H), 4.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.22–3.14 (m, 1H), 2.84 (ddd, $J = 10.3, 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.2, 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.04–1.97 (m, 1H), 1.78–1.18 (m, 10H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 137.0 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 119.1 (C), 75.7 (CH_2), 66.6 (C), 53.2 (CH_2), 37.0 (CH_2), 34.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.0 (CH_2), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 273.1967, found 273.1971.



183

1-(Benzyloxy)-2-(phenylethynyl)piperidine-2-carbonitrile (**183**)

n-Butyllithium (1.67 M in hexane, 0.18 mL, 0.30 mmol) was added dropwise to a solution of phenylacetylene (33 μL , 0.30 mmol) and THF (0.75 mL, freshly distilled from sodium/benzophenone) at -78 $^\circ\text{C}$. The solution was maintained for 15 min at -78 $^\circ\text{C}$, and was then added to a solution of **163** (30.6 mg, 0.149 mmol) and THF (0.75 mL) via cannula at -78 $^\circ\text{C}$. After the solution was maintained for 20 minutes at -78 $^\circ\text{C}$, MeCN (0.50 mL), TMSCN (32 μL , 0.45 mmol) and SnCl_4 (23 μL , 0.19 mmol) were added to the solution at -78 $^\circ\text{C}$. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 1 day. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (3 mL) and extracted with EtOAc/hexane 1:1 (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane = 1:10) to give 16.1 mg of **183** (34%): a colorless oil; IR (film) 2949, 2935, 2858, 2236, 1491, 1444, 1146, 1022, 756, 692 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.38–7.25 (m, 6H), 5.09–4.86 (m, 2H), 3.30–2.76 (m, 2H), 2.45–2.05 (m, 2H), 1.80–1.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , mixture of two rotamers, signals of the major rotamer are reported) δ 136.9 (C), 132.0 (CH), 129.3 (C), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 121.6 (C), 84.8 (C), 84.0 (C), 76.8 (CH_2), 60.1 (C), 53.1 (CH_2), 37.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 20.2 (CH_2); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 317.1654, found 317.1658.

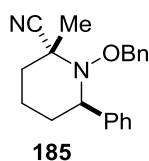


184

1-(Benzyloxy)-2-phenylpiperidine-2-carbonitrile (**184**)

Preparation of PhLi in Et₂O: Bromobenzene (0.32 mL, 3.1 mmol) was added to a mixture of Lithium wire (3.2 mm diam., 42.9 mg, 6.18 mmol) and Et₂O (1.6 mL, freshly distilled from LiAlH₄) at room temperature. The mixture was stirred for 30 min with ultrasound, and then centrifugalized for 40 min. The supernatant of the mixture was used in the next reaction. Concentrations of PhLi in Et₂O was determined as 0.8 M by reported method^[1].

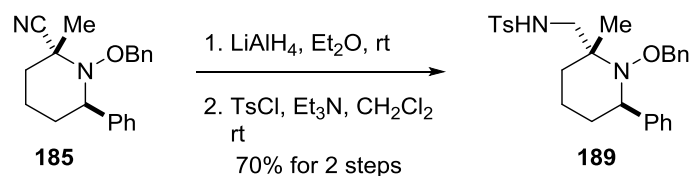
Following the general procedure B using PhLi (0.8 M in Et₂O, 0.28 mL, 0.22 mmol), **163** (30.2 mg, 0.147 mmol) was converted to **184** (31.3 mg, 73%): brown crystals, mp 97.0–98.0 °C; IR (film) 2928, 2853, 1449, 1017, 755, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.73 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 3H), 7.23–7.17 (m, 3H), 6.95–6.90 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 11.5, 3.4, 2.3 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 3.2 Hz, 1H), 2.11–2.01 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C), 136.7 (C), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 117.6 (C), 75.4 (CH₂), 71.7 (C), 53.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 25.2 (CH₂), 21.4 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₁₉H₂₁N₂O⁺ (M+H)⁺ 293.1654, found 293.1658.



1-(Benzyloxy)-2-methyl-6-phenylpiperidine-2-carbonitrile (**185**)

Following the general procedure B using 1.7 equivalent of MeLi, **168** (45.0 mg, 0.16 mmol) was converted to **185** (42.3 mg, 86%): white crystals, mp 124.0–125.0 °C; IR (film) 2945, 2871, 1456, 1241, 1033 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.45 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 3H), 7.21–7.14 (m, 3H), 6.81–6.74 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.96–3.91 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.92–1.72 (m, 5H), 1.70 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (C), 136.0 (C), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 119.9 (C), 78.1 (CH₂), 69.3 (CH), 63.8 (C), 37.6 (CH₂), 34.0 (CH₂), 26.1 (CH₃), 21.4 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₂₀H₂₂N₂NaO⁺ (M+Na)⁺ 329.1630, found 329.1627.

Stereochemical determination of **185**



^[1] M. F. Lipton, C. M. Sorensen, A. C. Sadler, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *186*, 155–158.

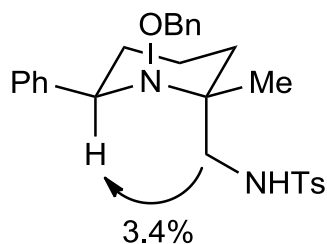
[General procedure C: Stereochemical determination of **185**]

N-((1-(Benzyloxy)-2-methyl-6-phenylpiperidin-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**189**)

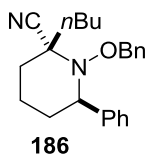
Lithium aluminium hydride (42.1 mg, 1.11 mmol) was added to a solution of **185** (9.2 mg, 30 μ mol) and Et₂O (3.7 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h at room temperature, quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (5.0 mL), stirred for 1 h, and extracted with CHCl₃ (3x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. A column containing Dowex-50 Wx8 (200–400 mesh, 4.0 g) was charged with the residue. After elution with 1 M aqueous NaOH, the collected solution was extracted with CHCl₃ (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated to give the amine, which was directly used in the next reaction without further purification.

p-Toluenesulfonyl chloride (21.2 mg, 0.111 mmol) was added to a solution of the crude amine, Et₃N (77 μ L, 0.56 mmol) and CH₂Cl₂ (3.7 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h at room temperature, quenched with H₂O (5.0 mL), and extracted with EtOAc (2x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:7 to 1:3) to give 36.4 mg of **189** (9.7 mg, 70% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3286, 2926, 2872, 2854, 1454, 1326, 1162, 1094, 1071, 700, 551 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49–7.25 (m, 7H), 7.21–7.12 (m, 3H), 6.77–6.67 (m, 2H), 6.24 (dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 4.50–4.22 (m, 1H), 3.96–3.72 (m, 2H), 3.46–3.33 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.01–1.25 (m, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C), 142.7 (C), 137.3 (C), 136.1 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 78.3 (CH₂), 66.0 (CH), 61.9 (C), 44.5 (CH₂), 37.5 (CH₂), 34.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 19.7 (CH₂); HRMS (ESI), calcd for C₂₇H₃₃N₂O₃S⁺ (M+H)⁺ 465.2212, found 465.2209.

NOE experiment for **189**



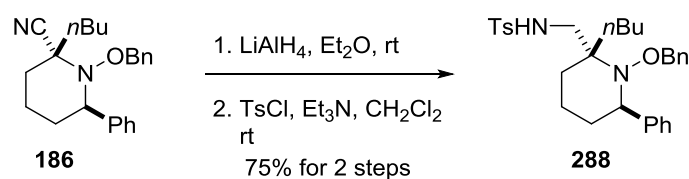
189 ((CD₃)₂CO, 500 MHz)



1-(Benzyloxy)-2-butyl-6-phenylpiperidine-2-carbonitrile (**186**)

Following the general procedure B using *n*-BuLi (1.59 M in hexane, 0.13 mL, 0.21 mmol), **168** (45.0 mg, 0.16 mmol) was converted to **186** (34.7 mg, 62%): a colorless oil; IR (film) 2958, 2872, 1699, 1456, 761, 698, 669 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.44 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 3H), 7.21–7.13 (m, 3H), 6.80–6.72 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.25–2.07 (m, 2H), 1.92–1.70 (m, 6H), 1.59–1.47 (m, 2H), 1.43–1.35 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.7 (C), 136.0 (C), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.92 (CH), 127.90 (CH), 119.5 (C), 77.8 (CH_2), 69.4 (CH), 68.1 (C), 37.4 (CH_2), 34.1 (CH_2), 33.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 21.2 (CH_2), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 349.2280, found 349.2285.

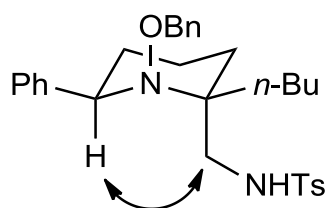
Stereochemical determination of **186**



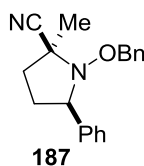
N-((1-(Benzyloxy)-2-butyl-6-phenylpiperidin-2-yl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**186**)

Following the general procedure C, **186** (21.3 mg, 61.1 μmol) was converted to **288** (23.1 mg, 75% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3293, 2952, 2871, 1454, 1329, 1162, 699, 548 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.70–7.63 (m, 2H), 7.45–7.27 (m, 7H), 7.22–7.16 (m, 3H), 6.76–6.68 (m, 2H), 6.15–6.08 (m, 1H), 4.35–4.26 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 12.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.35–3.26 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.86–1.27 (m, 12H), 0.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 143.1 (C), 143.0 (C), 137.1 (C), 136.0 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 78.1 (CH_2), 66.2 (CH), 64.0 (C), 44.0 (CH_2), 36.6 (CH_2), 34.9 (CH_2), 34.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 23.6 (CH_2), 21.7 (CH_3), 19.4 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 507.2681, found 507.2683.

NOESY experiment for **288**



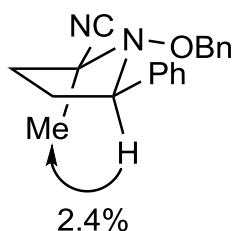
288 ((CD₃)₂CO, 500 MHz)



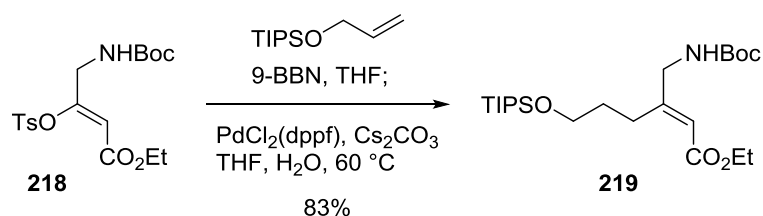
1-(Benzyloxy)-2-methyl-5-phenylpyrrolidine-2-carbonitrile (**187**)

Following the general procedure B using 1.7 equivalent of MeLi, **173** (42.8 mg, 0.160 mmol) was converted to **187** (39.2 mg, 84%, dr = 1.3:1). For analytical samples, the diastereomeric mixture was purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5. 250x20 mm, EtOAc/hexane 1/14, **major product**: T_R = 16.0 min, **minor product**: T_R = 18.0 min) to afford pure products: **major product**: a colorless oil; IR (film) 2923, 2877, 2854, 2240, 1454, 1376, 1028, 750, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.44 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 3H), 7.05–7.00 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 12.9, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 2.20 (dddd, *J* = 12.9, 9.5, 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.05 (ddd, *J* = 12.9, 9.5, 5.7 Hz, 1H), 1.91 (dddd, *J* = 12.9, 10.6, 8.9, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (C), 136.4 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 123.4 (C), 77.8 (CH₂), 67.6 (CH), 60.3 (C), 34.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 19.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₉H₂₁N₂O⁺ (M+H)⁺ 293.1654, found 293.1650.; **minor product**: a colorless oil; IR (film) 2924, 2853, 1455, 1368, 1026, 753, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42–7.29 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 3H), 7.09–7.02 (m, 2H), 4.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.30–4.23 (m, 1H), 2.44–2.25 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.52 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.4 (C), 136.8 (C), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.33 (CH), 128.25 (CH), 128.07 (CH), 128.05 (CH), 120.5 (C), 77.8 (CH₂), 69.5 (CH), 64.3 (C), 33.7 (CH₂), 28.1 (CH₂), 23.7 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₁₉H₂₁N₂O⁺ (M+H)⁺ 293.1654, found 293.1655.

NOE experiment for **187 (major)**



187 (major) (CDCl₃, 500 MHz)

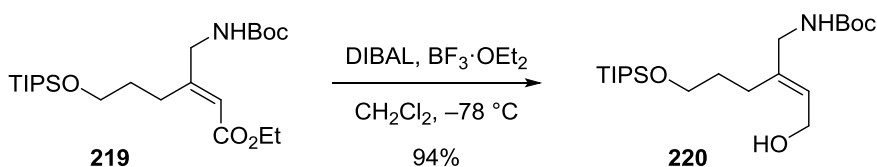


Unsaturated ester (219)

9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M solution in THF, 23 mL, 12 mmol) was added to a solution of (allyloxy)triisopropylsilane^[2] (1.62 g, 7.56 mmol) and THF (3.8 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 1 h at room temperature, and quenched with H₂O (1.6 mL, 91 mmol). This solution was added to a mixture of Cs₂CO₃ (4.93 g, 15.1 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (247 mg, 302 μmol). A solution of tosylate **218**^[3] (3.02 g, 7.56 mmol), H₂O (1.9 mL) and THF (19 mL) was then added to the resulting mixture. The mixture was allowed to warm to 60 °C, and stirred for 1 h. After cooling to 0 °C, the mixture was quenched with NaBO₃·4H₂O (3.49 g, 22.7 mmol) and H₂O (19 mL) at 0 °C, stirred for 1 h at room temperature, and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:9 to 1:4) to give unsaturated ethyl ester **219** (2.77 g, 83%): a colorless oil; IR (film) 3368, 2943, 2867, 1719, 1517, 1463, 1367, 1247, 1178, 1105, 882, 681 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.77 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.75 (tt, *J* = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14–1.05 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (C), 159.8 (C), 155.8 (C), 114.7 (CH), 79.9 (C), 63.4 (CH₂), 59.8 (CH₂), 46.3 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.5 (CH₃), 27.4 (CH₂), 18.1 (CH₃), 14.4 (CH₃), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for C₂₃H₄₅NO₅SiNa⁺ (M+Na)⁺ 466.2965, found 466.2962.

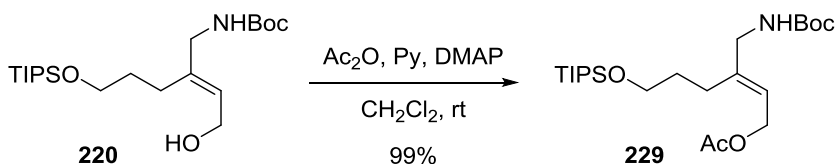
^[2] Iwasaki, M.; Hayashi, S.; Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4463–4469.

^[3] Baxter, J. M.; Steinhuebel, D.; Palucki, M.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 215–218.



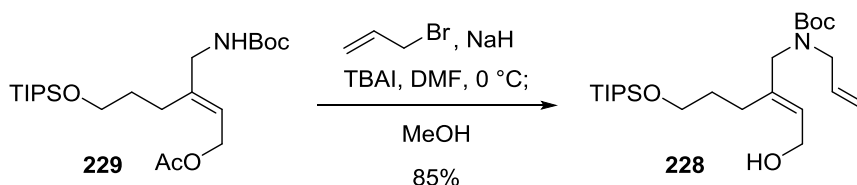
Allylic alcohol (**220**)

Boron trifluoride diethylether complex (3.0 mL, 25 mmol) was added to a solution of unsaturated ethyl ester **219** (9.99 g, 22.5 mmol) and CH_2Cl_2 (45 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After maintaining for 30 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, diisobutylaluminium hydride (1.0 M in hexane, 68 mL, 68 mmol) was added dropwise to the solution. This solution was quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (50 mL), allowed to warm to room temperature, stirred for 3 h at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/4) to give allylic alcohol **220** (8.50 g, 94%): a colorless oil; IR (film) 3350, 2942, 2866, 1696, 1514, 1463, 1271, 1172, 1106, 882, 681 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.65 (tt, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14–1.02 (m, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.0 (C), 140.0 (C), 125.2 (CH), 79.5 (C), 62.4 (CH_2), 58.6 (CH_2), 45.5 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.5 (CH_3), 25.0 (CH_2), 18.1 (CH_3), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{43}\text{NO}_4\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 424.2859, found 424.2861.



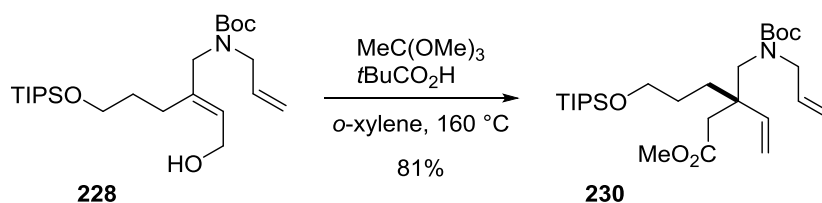
Allylic acetate (**229**)

Acetic anhydride (5.8 mL, 61 mmol) was added to a solution of allylic alcohol **220** (12.3 mg, 30.6 μmol), pyridine (5.0 mL, 61 mmol), *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (374 mg, 3.06 mmol) and CH_2Cl_2 (102 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. This solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 1 h at room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/6) to give allylic acetate **229** (13.5 g, 99%): a colorless oil; IR (film) 3367, 2943, 2867, 1742, 1719, 1510, 1463, 1367, 1235, 1171, 1106, 882, 681 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^\circ\text{C}$) δ 5.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.53 (brs, 1H), 3.73 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.65 (tt, $J = 7.8, 6.1$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.14–1.05 (m, 21H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0 (C), 155.9 (C), 142.8 (C), 119.6 (CH), 79.5 (C), 62.8 (CH_2), 60.8 (CH_2), 45.6 (CH_2), 32.0 (CH_2), 28.5 (CH_3), 25.6 (CH_2), 21.1 (CH_3), 18.1 (CH_3), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{SiNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 466.2965, found 466.2965.



Allylic alcohol (**228**)

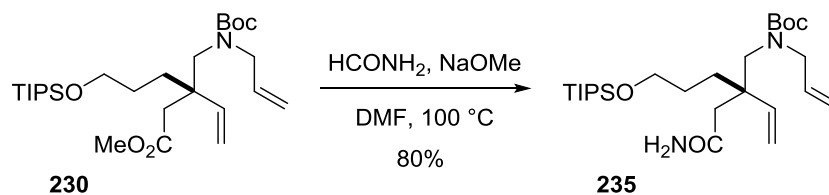
Sodium hydride (2.3 g, 61 mmol) was added to a solution of allylic acetate **229** (9.00 g, 20.3 mmol), allyl bromide (2.1 mL, 24 mmol), tetrabutylammonium iodide (750 mg, 2.03 mmol) and DMF (100 mL) at 0 °C. After maintaining for 2 h at this temperature, methanol (51 mL) was added to the solution. This solution was maintained at 0 °C for 30 min, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (80 mL), and extracted with EtOAc/hexane = 1/3 (3x 80 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/9) to give allylic alcohol **228** (7.62 g, 85%): a colorless oil; IR (film) 3435, 2943, 2866, 1698, 1460, 1411, 1247, 1171, 1106, 882, 681 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.77 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 5.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.12 (dt, *J* = 10.3, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J* = 16.9, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (brs, 2H), 3.77 (brs, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70–1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15–1.05 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 155.7 (C), 138.6 (C), 134.0 (CH), 126.3 (CH), 116.5 (CH₂), 79.8 (C), 62.9 (CH₂), 58.9 (CH₂), 51.1 (CH₂), 48.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.5 (CH₃), 25.0 (CH₂), 18.1 (CH₃), 12.3 (CH); HRMS (ESI), calcd for C₂₄H₄₇NO₄SiNa⁺ (M+Na)⁺ 464.3172, found 464.3167.



Methyl ester (**230**)

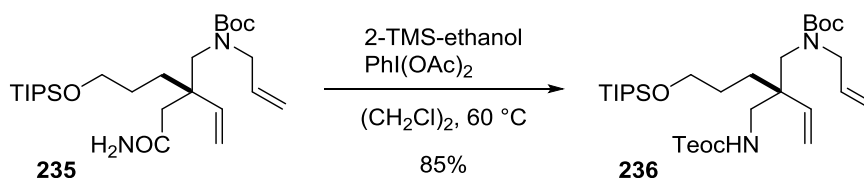
A sealed tube was charged with allylic alcohol **228** (2.22 g, 5.03 mmol), pivalic acid (51.1 mg, 0.503 mmol), trimethyl orthoacetate (3.2 mL, 25 mmol) and *o*-xylene (50 mL). The solution was heated to 160 °C, and maintained for 8 h at this temperature. After cooling to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/29 to 1/7) to give methyl ester **230** (2.04 g, 81%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2866, 1739, 1699, 1462, 1405, 1248, 1171, 1104, 883, 681 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.87 (dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.2 Hz, 1H), 5.12–5.03 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.98 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.45 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.70–1.62 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.13–1.04 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 172.3 (C), 172.3 (C), 156.7 (C), 156.4 (C), 143.8 (CH), 143.8 (CH), 134.2 (CH), 133.8 (CH), 116.0 (CH₂), 115.8 (CH₂), 113.4 (CH₂), 113.4 (CH₂), 80.1 (C), 79.5 (C), 63.9 (CH₂), 63.9 (CH₂), 53.6 (CH₂), 53.6 (CH₂), 51.9 (CH₂), 51.9 (CH₂), 51.3 (CH₃), 51.3 (CH₃),

44.2 (C), 44.2 (C), 38.0 (CH₂), 38.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 27.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 12.1 (CH), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for C₂₇H₅₁NO₅SiNa⁺ (M+Na)⁺ 520.3434, found 520.3428.



Primary amide (**235**)

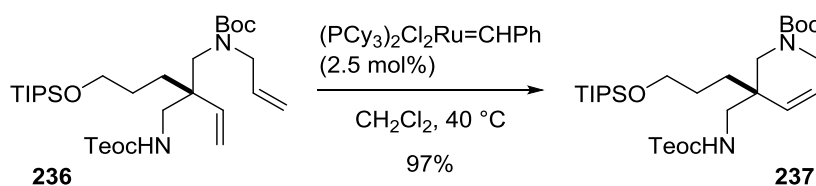
Sodium methoxide (543 mg, 5.03 mmol) was added to a solution of methyl ester **230** (1.00 g, 2.01 mmol), formamide (1.2 mL, 30 mmol) and DMF (4.0 mL) at room temperature. The solution was heated to 100 °C, and maintained for 19 h. After cooling to 0 °C, the solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/5) to give primary amide **235** (774 mg, 80%): a colorless oil; IR (film) 3344, 3192, 3082, 2943, 2866, 1675, 1464, 1406, 1249, 1163, 1102, 915, 882, 680 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 7.67 (brs, 1H), 5.84 (dd, *J* = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.5 Hz, 1H), 5.26 (brs, 1H), 5.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 16.4, 5.5 Hz, 1H), 3.80–3.68 (m, 1H), 3.67–3.56 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13–1.03 (m, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (C), 157.8 (C), 143.8 (CH), 133.7 (CH), 116.2 (CH₂), 114.3 (CH₂), 80.5 (C), 63.8 (CH₂), 53.5 (CH₂), 52.5 (CH₂), 44.1 (C), 40.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 28.4 (CH₃), 27.4 (CH₂), 18.2 (CH₃), 12.1 (CH); HRMS (ESI), calcd for C₂₆H₅₁N₂O₄Si⁺ (M+H)⁺ 483.3618, found 483.3614.



2-(Trimethylsilyl)ethyl carbamate (**236**)

(Diacetoxyiodo)benzene (4.28 g, 13.3 mmol) was added to a solution of primary amide **235** (5.83 g, 12.1 mmol), 2-trimethylsilyl ethanol (8.7 mL, 60 mmol) and (CH₂Cl)₂ (120 mL) at room temperature. The solution was heated to 60 °C, and maintained for 12 h at 60 °C. After cooling to room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/44 to 1/34) to give 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate **236** (6.14 g, 85%): a colorless oil; IR (film) 3368, 2945, 2866, 1723, 1684, 1517, 1464, 1411, 1250,

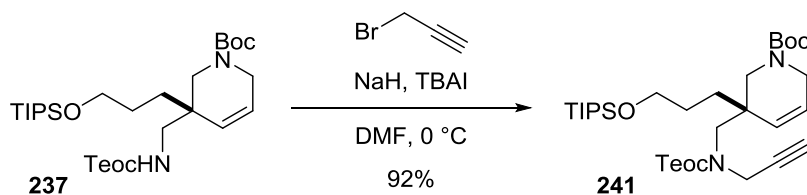
1159, 1103, 883, 837, 682 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 6.26 (brs, 1H), 5.77–5.67 (m, 1H), 5.72 (dd, $J = 18.1, 11.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.10 (ddt, $J = 10.4, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.05 (ddt, $J = 17.2, 1.4, 1.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.90–3.80 (m, 1H), 3.76 (dddd, $J = 16.1, 5.2, 1.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.69 (dt, $J = 9.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.16–3.03 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.68–1.31 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.12–1.03 (m, 21H), 0.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 157.4 (C), 157.4 (C), 142.6 (CH), 133.7 (CH), 116.1 (CH_2), 114.8 (CH_2), 80.3 (C), 63.9 (CH_2), 62.6 (CH_2), 51.9 (CH_2), 51.8 (CH_2), 45.5 (C), 42.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 28.4 (CH_3), 27.1 (CH_2), 18.2 (CH_3), 17.8 (CH_2), 12.1 (CH), –1.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{63}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 599.4276, found 599.4269.



Tetrahydropyridine (237)

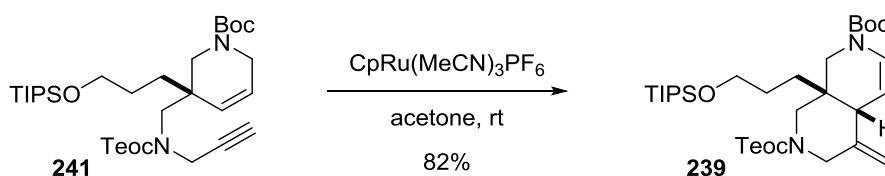
A solution of 2-(trimethylsilyl)ethyl carbamate **236** (7.26 g, 12.1 mmol) and CH_2Cl_2 (242 mL) was heated to reflux, and maintained for 2 h at that temperature for deoxygenation. The Grubbs 1st generation catalyst (249 mg, 0.303 mmol) was then added to the solution at 40 $^\circ\text{C}$, maintained for 3 h at 40 $^\circ\text{C}$, and cooled to room temperature. This solution was quenched with a solution of potassium 2-isocyanoacetate^[4] (376 mg, 3.03 mmol) and MeOH (10 mL) at room temperature, maintained for 1 h, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/9 to 1/5) to give tetrahydropyridine **237** (5.76 g, 97%): a colorless oil; IR (film) 3350, 2945, 2866, 1724, 1701, 1518, 1425, 1249, 1104, 860, 837, 681 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 5.72 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H), 3.55 (brs, 1H), 3.27 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.02–2.92 (m, 1H), 1.64–1.45 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45–1.39 (m, 2H), 1.14–1.01 (m, 21H), 0.98 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 0.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 1:1 mixture of rotamers) δ 157.1 (C), 157.1 (C), 155.4 (C), 154.7 (C), 131.7 (CH), 131.0 (CH), 126.0 (CH), 125.3 (CH), 80.2 (C), 80.0 (C), 63.9 (CH_2), 63.9 (CH_2), 63.1 (CH_2), 62.9 (CH_2), 47.5 (CH_2), 46.4 (CH_2), 46.2 (CH_2), 46.2 (CH_2), 44.1 (CH_2), 43.1 (CH_2), 40.1 (C), 40.1 (C), 31.3 (CH_2), 31.2 (CH_2), 28.5 (CH_3), 28.5 (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.3 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.2 (CH_3), 17.8 (CH_2), 17.8 (CH_2), 12.1 (CH), 12.1 (CH), –1.4 (CH_3), –1.4 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 571.3963, found 571.3991.

^[4] Galan, B. R.; Kalbarczyk, K. P.; Szczepankiewicz, S.; Keister, J. B.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1203–1206.



Eneyne (**241**)

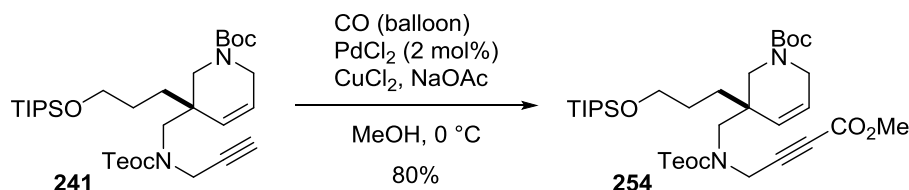
Sodium hydride (580 mg, 15 mmol) was added to a solution of tetrahydropyridine **237** (5.76 g, 10.1 mmol), propargyl bromide (1.1 mL, 15 mmol), tetrabutylammonium iodide (373 mg, 1.01 mmol) and DMF (100 mL) at 0 °C. This solution was maintained at this temperature for 4 h, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), and extracted with EtOAc/hexane = 1/3 (3x 50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/29 to 1/12) to give 5.67 g of eneyne **241** (92%): a colorless oil; IR (film) 3313, 2945, 2866, 1702, 1418, 1249, 1175, 1147, 1105, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.74–5.66 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.10 (brs, 2H), 3.92–3.78 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.48–3.36 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.33–3.24 (m, 1H), 2.17 (brs, 1H), 1.64–1.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.14–1.00 (m, 23H), 0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 157.1 (C), 157.1 (C), 155.3 (C), 155.2 (C), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 125.1 (CH), 124.6 (CH), 80.2–79.2 (C x4), 72.2–71.3 (CH x2), 64.3 (CH₂), 64.3 (CH₂), 63.9 (CH₂), 63.9 (CH₂), 52.8 (CH₂), 52.1 (CH₂), 48.0 (CH₂), 46.8 (CH₂), 43.7 (CH₂), 42.9 (CH₂), 41.2–40.4 (C x2), 38.4 (CH₂), 38.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 28.6 (CH₃), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 17.9 (CH₂), 17.8 (CH₂), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH₃), -1.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₂H₆₁N₂O₅Si₂⁺ (M+H)⁺ 609.4119, found 609.4130.



Exo-olefin (**239**)

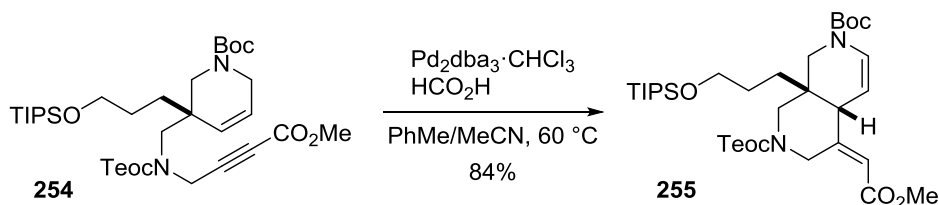
Tris(acetonitrile)cyclopentadienylruthenium hexafluorophosphate (1.0 mg, 23.3 μmol) was added to a solution of eneyne **241** (10.7 mg, 17.6 μmol) in acetone (4.7 mL). The solution was maintained for 6 h, concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/9) to give exo-olefin **239** (11.6 mg, 82%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2866, 1707, 1464, 1432, 1367, 1250, 1168, 1108, 860, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 7.03–6.67 (m, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 4.77–4.49 (m, 1H), 4.23–4.03 (m, 3H), 3.81–3.32 (m, 3H), 3.65 (ddd, *J* = 15.5, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 15.5, 9.5, 5.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.10 (brs, 1H), 2.65 (brs, 1H), 1.64–1.33 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.13–0.97 (m, 23H), 0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 155.9 (C), 152.7 (C), 143.9 (C), 126.0 (CH), 113.4 (CH₂), 105.6 (CH), 81.2 (C), 64.0 (CH₂), 63.7 (CH₂), 48.4 (CH₂), 47.5–46.0 (CH₂ x2), 44.8 (CH), 35.9

(C), 31.7 (CH₂), 28.5 (CH₃), 26.9 (CH₂), 18.21 (CH₃), 18.16 (CH₂), 12.3 (CH), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₂H₆₁N₂O₅Si₂⁺ (M+H)⁺ 609.4119, found 609.4117.



Methyl ynoate (254)

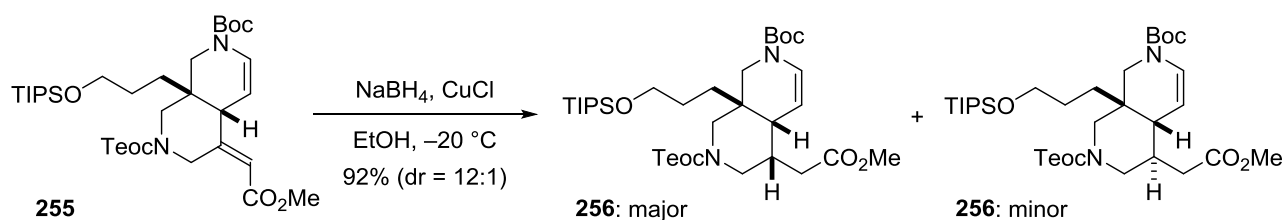
A flask containing PdCl₂ (7.8 mg, 44 μmol), CuCl₂ (739 mg, 5.50 mmol), NaOAc (542 mg, 6.60 mmol) and MeOH (10 mL) was fitted with a septa and a balloon of carbon monoxide gas. A solution of enyne **241** (1.34 g, 2.20 mmol) and MeOH (10 mL) was added to the mixture via cannula at 0 °C. This mixture was stirred at 0 °C for 12 h, quenched with saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH = 9/1 (10 mL), and extracted with EtOAc/hexane = 1/4 (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/29 to 1/19) to give 1.17 g of methyl ynoate **254** (80%): a colorless oil; IR (film) 2945, 2866, 2239, 1702, 1462, 1423, 1250, 1175, 1104, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.76–5.69 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28–4.17 (m, 4H), 3.94–3.86 (m, 1H), 3.84–3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.56–3.32 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.24 (brs, 1H), 1.62–1.45 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.13–1.00 (m, 23H), 0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 156.9 (C), 156.9 (C), 155.4 (C), 155.2 (C), 153.8 (C), 153.8 (C), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 84.3 (C), 83.8 (C), 80.1 (C), 80.1 (C), 64.7 (CH₂), 64.7 (CH₂), 63.9 (CH₂), 63.9 (CH₂), 52.8 (CH₃), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₂), 52.7 (CH₂), 48.0 (CH₂), 46.7 (CH₂), 43.7 (CH₂), 43.0 (CH₂), 40.9 (C), 40.6 (C), 38.6 (CH₂), 38.5 (CH₂), 32.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.6 (CH₃), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₂), 27.4 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 18.0 (CH₂), 17.9 (CH₂), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH₃), -1.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₄H₆₃N₂O₇Si₂⁺ (M+H)⁺ 667.4174, found 667.4173.



Unsaturated methyl ester (255)

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform adduct (11.0 mg, 10.4 μmol) was added to a solution of methyl ynoate **254** (348 mg, 0.522 mmol), HCO₂H (99 μL, 2.6 mmol) and PhMe/MeCN = 49 (52 mL). The solution was heated to 60 °C, maintained for 1 h, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) at room temperature, and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography

(EtOAc/hexane 1/19) to give unsaturated methyl ester **255** (293 mg, 84%): a colorless oil; IR (film) 2947, 2866, 1708, 1649, 1369, 1249, 1167, 1107, 858, 838 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 7.07–6.77 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.01 (brs, 1H), 4.56 (brs, 1H), 4.40–4.11 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.84–3.56 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.66 (brs, 1H), 1.68–1.36 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.12–0.99 (m, 23H), 0.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 1:1 mixture of rotamers) δ 166.1 (C), 166.1 (C), 156.6 (C), 156.4 (C), 155.9 (C), 155.9 (C), 152.7 (C), 152.2 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 118.4 (CH), 118.0 (CH), 103.3 (CH), 103.3 (CH), 81.5 (C), 81.5 (C), 63.9 (CH₂), 63.9 (CH₂), 63.7 (CH₂), 63.7 (CH₂), 51.4 (CH₃), 51.4 (CH₃), 46.7 (CH₂), 46.3 (CH₂), 46.0 (CH), 45.6 (CH), 44.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 37.4 (C), 37.2 (C), 32.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.3 (CH₃), 28.3 (CH₃), 26.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 18.0 (CH₂), 17.9 (CH₂), 12.0 (CH), 12.0 (CH), –1.4 (CH₃), –1.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 689.3993, found 689.3984.

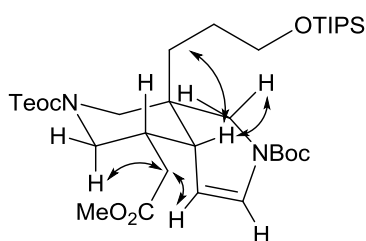


Methyl ester (**256**)

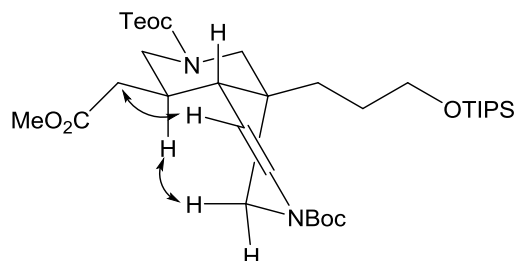
Copper (I) chloride (15.0 mg, 0.156 mmol) and NaBH_4 (5.9 mg, 0.16 mmol) were added to a solution of unsaturated methyl ester **255** (104 mg, 0.156 mmol) and EtOH (1.6 mL) at -20 $^\circ\text{C}$. Copper (I) chloride (15.0 mg, 0.156 mmol) and NaBH_4 (5.9 mg, 0.16 mmol) were added to the mixture every 15 min until TLC analysis indicated the complete consumption of unsaturated methyl ester **255** (total: CuCl 8.0 equiv., NaBH_4 8.0 equiv.). The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (1.0 mL), and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was filtered through a pad of silica gel (EtOAc /hexane 1/19). Two diastereomers were then separated by MPLC (Yamazen Ultra Pack Column D, 50×300 mm, EtOAc /hexane 9:91 to 30:70, 45 mL/min, **256**: major: $T_R = 38.0$ min, **256**: minor: $T_R = 42.0$ min) to afford methyl esters **256**: major (88.0 mg, 85%) and **256**: minor (6.8 mg, 7%). **256**: major: a colorless oil; IR (film) 2946, 2865, 1742, 1703, 1652, 1436, 1367, 1250, 1168, 1110 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 79 $^\circ\text{C}$) δ 7.20–6.90 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.12–3.96 (m, 1H), 3.94–3.72 (m, 1H), 3.63–3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.52–2.40 (m, 2H), 2.23 (brs, 1H), 2.06 (dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 15.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.65–1.49 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.17–1.05 (m, 21H), 1.02–0.95 (m, 2H), –0.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 1:1 mixture of rotamers) δ 172.4 (C), 172.2 (C), 156.0 (C), 156.0 (C), 152.9 (C), 152.4 (C), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 101.8 (CH), 101.4 (CH), 81.3 (C), 81.3 (C), 63.8 (CH₂), 63.7 (CH₂), 63.7 (CH₂), 63.6 (CH₂), 51.9 (CH₃), 51.9 (CH₃), 48.9 (CH₂), 47.9 (CH₂), 45.5 (CH₂), 45.1 (CH₂), 44.2 (CH₂), 43.9 (CH₂), 38.2 (CH), 37.5 (CH), 35.2 (CH₂), 35.0 (CH₂), 34.0 (C), 34.0 (C), 31.7 (CH), 31.4 (CH), 30.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 26.4 (CH₂), 26.4 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.2 (CH₃), 17.9

(CH₂), 17.9 (CH₂), 12.1 (CH), 12.1 (CH), -1.4 (CH₃), -1.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₄H₆₄N₂O₇Si₂Na⁺ (M+Na)⁺ 691.4150, found 691.4172.; **256**: minor: a colorless oil; IR (film) 2947, 2866, 1741, 1705, 1649, 1369, 1249, 1173, 1136, 1110 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆, 79 °C) δ 7.20–6.85 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.41–4.33 (m, 1H), 4.31 (td, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 4.26 (td, *J* = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.00–3.75 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.28 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 11.2 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 14.6, 3.4 Hz, 1H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.62–1.46 (m, 2H), 1.44–1.38 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.36–1.17 (m, 2H), 1.15–1.03 (m, 21H), 1.01–0.95 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 172.6 (C), 172.6 (C), 155.6 (C), 155.6 (C), 153.0 (C), 152.4 (C), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 104.2 (CH), 103.7 (CH), 81.1 (C), 81.1 (C), 63.8 (CH₂), 63.8 (CH₂), 63.7 (CH₂), 63.7 (CH₂), 51.8 (CH₃), 51.8 (CH₃), 50.5 (CH₂), 50.5 (CH₂), 48.5 (CH₂), 48.3 (CH₂), 44.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 42.0 (CH), 41.8 (CH), 38.5 (CH), 38.5 (CH), 36.0 (CH₂), 35.8 (CH₂), 34.4 (C), 34.3 (C), 32.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 26.8 (CH₂), 26.7 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 17.9 (CH₂), 17.9 (CH₂), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.3 (CH₃), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₄H₆₅N₂O₇Si₂⁺ (M+H)⁺ 669.4330, found 669.4363.

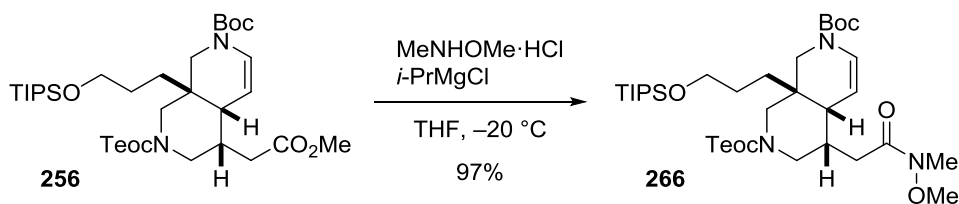
NOESY experiment for **256**: major and **256**: minor



256: major (C₆D₆, 500 MHz, 79 °C)



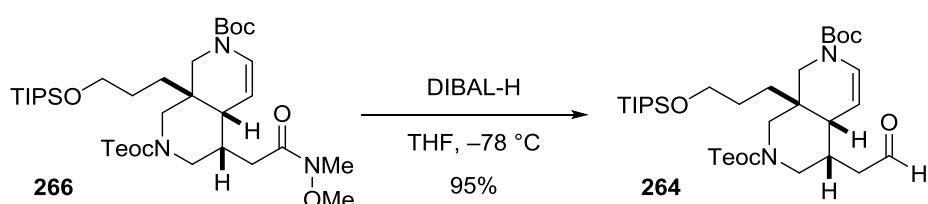
256: minor (C₆D₆, 500 MHz, 79 °C)



Weinreb amide (**266**)

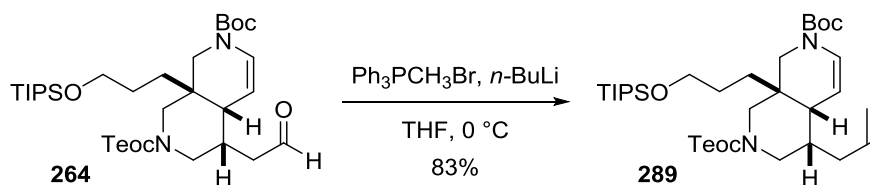
Isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 3.3 mL, 6.5 mmol) was added to a mixture of methyl ester **256** (1.09 g, 1.63 mmol), MeNHOMe·HCl (319 mg, 3.26 mmol) and THF (20 mL) at -20 °C. The mixture was stirred for 15 min, and quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/3) to give Weinreb amide **266** (1.11 g, 97%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2866, 1703, 1670, 1367, 1250, 1170, 1110

cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 7.02–6.72 (m, 1H), 4.69 (brs, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.94–3.84 (m, 1H), 3.84–3.50 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09–2.91 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.60–2.42 (m, 3H), 2.41–2.30 (m, 2H), 1.63–1.46 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.13–1.03 (m, 21H), 1.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of rotamers) δ 172.5 (C), 172.2 (C), 156.1 (C), 156.1 (C), 153.0 (C), 152.5 (C), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 102.4 (CH), 102.1 (CH), 81.2 (C), 81.2 (C), 63.9 (CH₂), 63.6 (CH₂), 63.6 (CH₂), 63.6 (CH₂), 61.4 (CH₃), 61.4 (CH₃), 49.0 (CH₂), 47.9 (CH₂), 45.4 (CH₂), 45.2 (CH₂), 44.4 (CH₂), 44.3 (CH₂), 38.8–37.0 (CH x2), 34.1 (C), 34.0 (C), 32.8–32.0 (CH₃ x2, CH₂ x2), 31.0 (CH), 30.9 (CH), 30.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 26.5 (CH₂), 26.5 (CH₂), 18.1 (CH₃), 18.1 (CH₃), 17.9 (CH₂), 17.9 (CH₂), 12.0 (CH), 12.0 (CH), -1.4 (CH₃), -1.4 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₅H₆₈N₃O₇Si₂⁺ (M+H)⁺ 698.4596, found 698.4590.



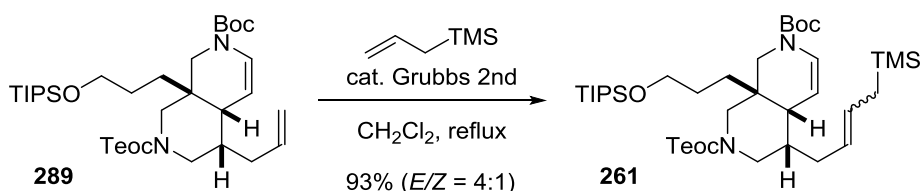
Aldehyde (**264**)

Diisobutylaluminium hydride (1.0 M in hexane, 710 μL, 0.71 mmol) was added to a solution of Weinreb amide **266** (165 mg, 0.237 mmol) and THF (7.9 mL) at -78 °C. This solution was maintained at this temperature for 1 h, and quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (5.0 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/4) to give aldehyde **264** (145 mg, 95%): a colorless oil; IR (film) 2945, 2866, 2723, 1703, 1367, 1250, 1169, 1111, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 9.79 (s, 1H), 7.02–6.72 (m, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.91–3.77 (m, 1H), 3.75–3.55 (m, 4H), 3.09–2.94 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 16.6, 6.9 Hz, 1H), 2.32 (brs, 1H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.51–1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.14–1.03 (m, 21H), 1.00 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 200.0 (CH), 156.1 (C), 152.7 (C), 127.4 (CH), 101.4 (CH), 81.4 (C), 63.82 (CH₂), 63.78 (CH₂), 49.3–47.5 (CH₂, broad), 45.7 (CH₂), 44.5 (CH₂), 44.3 (CH₂), 38.5 (CH), 34.3 (C), 31.1 (CH₂), 29.5 (CH), 28.5 (CH₃), 26.6 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.1 (CH₂), 12.3 (CH), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₃H₆₃N₂O₆Si₂⁺ (M+H)⁺ 639.4225, found 639.4222.



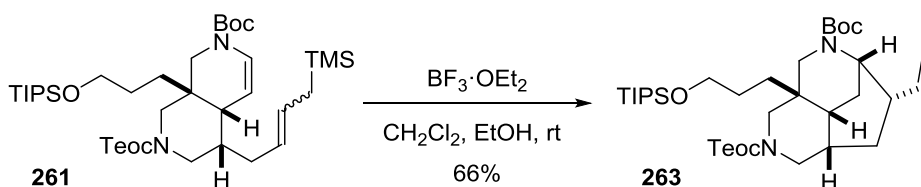
Terminal olefin (**289**)

n-Butyllithium (1.6 M in hexane, 0.38 mL, 0.62 mmol) was added dropwise to a solution of Ph₃PCH₃Br (245 mg, 0.686 mmol) and THF (5.6 mL) at 0 °C. After stirring at 15 min at 0 °C, a solution of aldehyde **264** (219 mg, 0.343 mmol) and THF (3.0 mL) was added to the suspension of the ylide via cannula at 0 °C. The mixture was stirred for 10 min, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5.0 mL), and allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/19) to give terminal olefin **289** (181 mg, 83%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2865, 1703, 1650, 1366, 1250, 1169, 1109 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 7.01–6.69 (m, 1H), 5.77 (dddd, *J* = 16.9, 10.3, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.00–3.50 (m, 5H), 2.97 (brs, 1H), 2.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H), 2.29 (brs, 1H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.63–1.42 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.14–1.03 (m, 21H), 1.02–0.96 (m, 2H), 0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 156.2 (C), 152.8 (C), 135.9 (CH), 126.8 (CH), 116.9 (CH₂), 102.1 (CH), 81.2 (C), 64.0 (CH₂), 63.6 (CH₂), 50.0–47.8 (CH₂, broad), 45.7 (CH₂), 44.4 (CH₂), 38.1 (CH), 34.7 (CH₂), 34.5 (CH), 34.2 (C), 30.9 (CH₂), 28.5 (CH₃), 26.7 (CH₂), 18.2 (CH₃), 18.1 (CH₂), 12.3 (CH), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₃₄H₆₄N₂O₅Si₂Na⁺ (M+Na)⁺ 659.4252, found 659.4261.



Allylsilane (**261**)

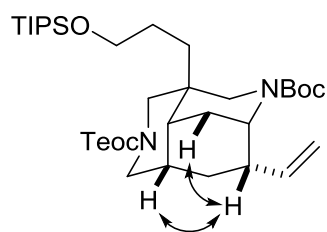
A solution of terminal olefin **289** (181 mg, 0.284 mmol), allyltrimethylsilane (0.45 mL, 2.8 mmol) and CH₂Cl₂ (240 mL) was heated to reflux. After stirring for 2 h, Grubbs 2nd catalyst (24.2 mg, 28.4 μmol) was added to the resulting solution. The solution was stirred for 4 h at this temperature. After cooling to room temperature, a solution of potassium 2-isocyanoacetate (17.6 mg) and MeOH (1.0 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/24) to give a mixture of *E/Z* isomers **261** (181 mg, 93%, *E/Z* = 4.0:1): a colorless oil; IR (film) 2950, 2866, 1704, 1651, 1366, 1249, 1169, 1109, 857, 840 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C, a 4:1 mixture of *E/Z* isomers, signals of the *E* isomer were reported) δ 7.00–6.68 (m, 1H), 5.46 (dt, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 5.19 (dt, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.97–3.58 (m, 5H), 2.95 (brs, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 12.9, 12.3 Hz, 1H), 2.29 (brs, 1H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.89 (brs, 1H), 1.60–1.40 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.02–0.96 (m, 2H), 0.04 (s, 9H), 0.00 (s, 9H); HRMS (ESI), calcd for C₃₈H₇₅N₂O₅Si₃⁺ (M+H)⁺ 723.4984, found 723.4950.



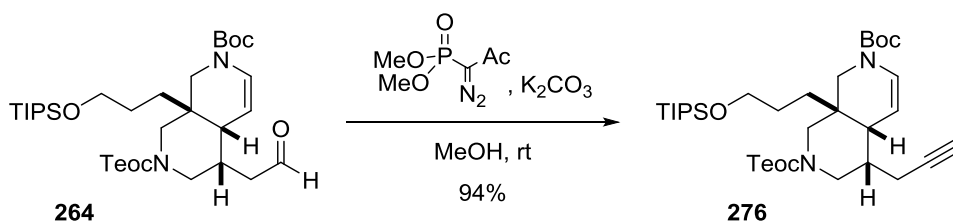
Diazatricyclic core (**263**)

Boron trifluoride diethylether complex (21 μL , 55 μmol) was added to a solution of allylsilane **261** (40.0 mg, 55.3 μmol), CH_2Cl_2 (5.3 mL) and EtOH (0.28 mL) at room temperature. The solution was maintained for 19 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (3x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc /hexane 1/5) to give diazatricyclic core **263** (23.7 mg, 66%): a colorless oil; IR (film) 2945, 2866, 1693, 1414, 1251, 1176, 1139, 838 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$, 1:1 mixture of rotamers) δ 5.85 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1/2H), 5.79 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1/2H), 5.02 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.3$ Hz, 1/2H), 4.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1/2H), 4.43 (brs, 1/2H), 4.28–4.11 (m, 5/2H), 4.03 (brs, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.75–3.58 (m, 3H), 3.10 (d, $J = 14.3$ Hz, 1/2H), 3.05 (d, $J = 14.3$ Hz, 1/2H), 2.91–2.81 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1/2H), 2.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1/2H), 2.47–2.31 (m, 1H), 2.11–2.04 (m, 1H), 1.99–1.88 (m, 1H), 1.78–1.58 (m, 3H), 1.56–1.34 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.12–1.04 (m, 21H), 1.01 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 0.06 (s, 9/2H), 0.05 (s, 9/2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$, 1:1 mixture of rotamers) δ 156.95 (C), 156.88 (C), 156.1 (C), 156.0 (C), 141.0 (CH), 140.6 (CH), 114.2 (CH₂), 114.0 (CH₂), 79.5 (C), 79.4 (C), 64.1 (CH₂), 64.0 (CH₂), 63.8 (CH₂), 63.8 (CH₂), 51.1 (CH₂), 51.1 (CH₂), 49.5 (CH₂), 49.4 (CH₂), 48.5 (CH), 47.9 (CH₂), 47.7 (CH₂), 47.1 (CH), 45.3 (CH), 44.1 (CH), 35.7 (CH), 35.3 (C), 35.0 (C), 34.9 (CH), 34.8 (CH), 34.7 (CH), 33.1 (CH₂), 32.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.64 (CH₃), 28.59 (CH₃), 27.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 18.21 (CH₃), 18.21 (CH₃), 18.16 (CH₂), 18.16 (CH₂), 12.3 (CH), 12.3 (CH), -1.3 (CH₃), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 673.4408, found 673.4406.

NOESY experiment for **263**

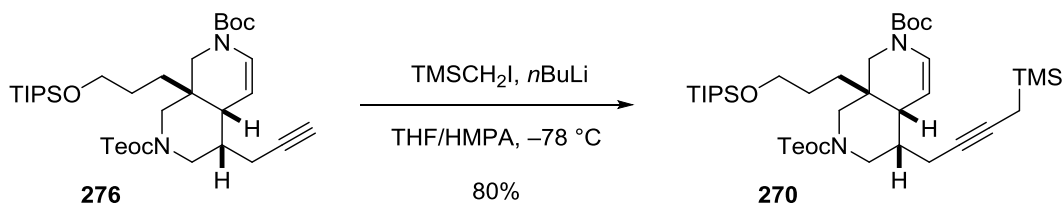


263 (CDCl_3 , 500 MHz, 60 $^\circ\text{C}$)



Alkyne (**276**)

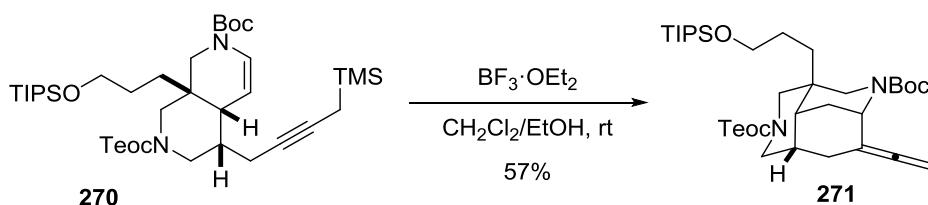
Potassium carbonate (453 mg, 3.28 mmol) was added to a solution of aldehyde **264** (1.05 g, 1.64 mmol), Ohira-Bestmann reagent (473 mg, 2.46 mmol) and MeOH (16 mL) at room temperature. The solution was maintained for 3 h, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{hexane}$ 1/9) to give alkyne **276** (977 mg, 94%): a colorless oil; IR (film) 3074, 2894, 1704, 1465, 1366, 1169, 1111, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 7.01–6.67 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.17 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.99 (brs, 1H), 3.90–3.50 (m, 4H), 3.08–2.92 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.53–2.40 (m, 2H), 2.28–2.07 (m, 3H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.14–0.97 (m, 23H), 0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 156.1 (C), 152.7 (C), 127.1 (CH), 101.5 (CH), 81.4 (C), 81.2 (C), 70.2 (CH), 63.9 (CH_2), 63.6 (CH_2), 48.3 (CH_2), 45.6 (CH_2), 44.2 (CH_2), 37.8 (CH), 34.3 (C), 34.2 (CH), 30.8 (CH_2), 28.5 (CH_3), 26.6 (CH_2), 19.9 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.1 (CH_2), 12.3 (CH), -1.3 (CH_3); HRMS (ESI),



Propargyl silane (**270**)

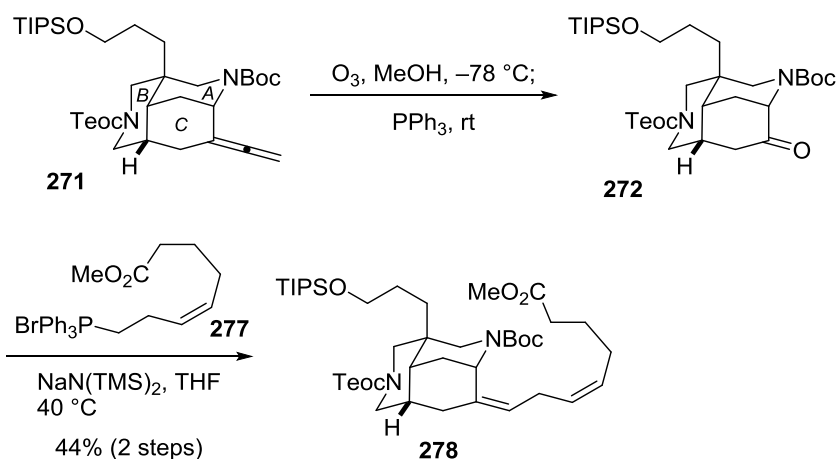
n -Butyllithium (1.6 M in hexane, 0.59 mL, 0.96 mmol) was added dropwise to a solution of alkyne **276** (582 mg, 0.917 mmol) and THF (8.0 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. After stirring at 15 min at -78 $^\circ\text{C}$, HMPA (1.2 mL) and TMSCH_2I (0.16 mL, 1.10 mmol) were added to the solution at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 20 min, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{EtOAc}/\text{hexane}$ 1/9) to give propargylsilane **270** (530 mg, 80%): a colorless oil; IR (film) 2953, 2866, 1705, 1345, 1250, 1170, 854 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 7.01–6.67 (m, 1H), 4.80–4.60 (m, 1H), 4.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.05–3.54 (m, 5H), 3.05–2.90 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.52–2.36 (m, 4H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.16–2.00 (m, 2H),

1.60–1.45 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.14–0.97 (m, 23H), 0.10 (s, 9H), 0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 156.2 (C), 152.8 (C), 126.8 (CH), 102.4 (CH), 81.2 (C), 79.6 (C), 75.5 (C), 64.0 (CH_2), 63.6 (CH_2), 48.5 (CH_2), 45.6 (CH_2), 44.5 (CH_2), 38.0 (CH), 34.6 (CH), 34.3 (C), 30.9 (CH_2), 28.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 20.5 (CH_2), 18.22 (CH_3), 18.19 (CH_2), 12.3 (CH), 7.28 (CH_2), -1.33 (CH_3), -1.84 (CH_3)



Allene (**271**)

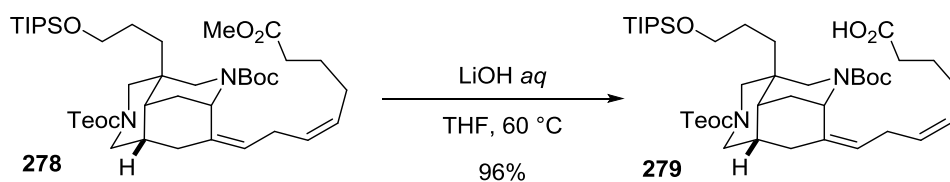
Boron trifluoride diethylether complex (2.6 μL , 21 μmol) was added to a solution of propargylsilane **270** (15.0 mg, 20.8 μmol), CH_2Cl_2 (1.9 mL) and EtOH (0.21 mL) at room temperature. The solution was maintained for 2 h, quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (5.0 mL), and extracted with EtOAc (2x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/19) to give diazatricyclic core **271** (7.7 mg, 57%): a colorless oil; IR (film) 2945, 2865, 1696, 1279, 1174, 1105, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 5.00–4.55 (m, 3H), 4.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.10–3.98 (m, 1H), 3.90–3.77 (m, 1H), 3.90–3.77 (m, 1H), 3.73–3.57 (m, 3H), 3.23–3.07 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.68–2.50 (m, 2H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.18–2.12 (m, 1H), 2.00 (brs, 1H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.60–1.36 (m, 13H), 1.15–0.82 (m, 23H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 205.5 (C), 156.8 (C), 155.7 (C), 99.6 (C), 79.7 (C), 77.4 (CH), 74.0 (CH_2), 63.94 (CH_2), 63.88 (CH_2), 51.1 (CH_2), 49.1 (CH_2), 48.5 (C), 47.4 (CH_2), 35.2 (CH), 34.8 (CH), 33.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.6 (CH_3), 27.0 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.1 (CH_2), 12.3 (CH), -1.3 (CH_3)



Skipped diene (278)

Ozone gas was bubbled to a solution of allene **271** (102 mg, 0.157 mmol) and MeOH (5.2 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was maintained for 0.5 h, quenched with PPh_3 (41.2 mg, 0.157 mmol). The solution was warmed to room temperature, evaporated. The residue was filtered through a pad of silica gel. The ketone **272** was directly used in the next reaction without further purification.

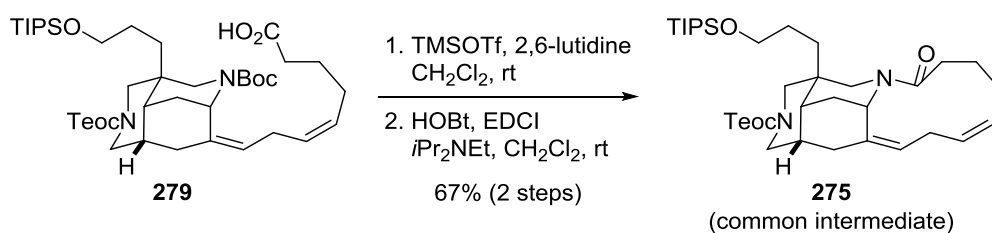
Sodium hexamethyldisilamide (1.0 M in THF, 63 μL , 63 μmol) was added dropwise to a solution of known phosphonium salt **277** (33.4 mg, 67.2 μmol) and THF (1.0 mL) at room temperature. After stirring at 15 min at room temperature, a solution of ketone **272** (13.4 mg, 21.0 μmol) and THF (1.0 mL) was added to the suspension of the ylide via cannula at room temperature. The mixture was stirred for 4 h at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/9) to give skipped diene **278** (8.5 mg, 44% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 2946, 2866, 1741, 1692, 1436, 1250, 1131, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 5.40–5.30 (m, 2H), 5.22–4.92 (m, 2H), 4.19 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.73–3.58 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 3.04–2.95 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H), 2.65–2.50 (m, 2H), 2.34–2.22 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.18–2.08 (m, 3H), 1.93 (brs, 1H), 1.75–1.63 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.14–0.97 (m, 26H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ 174.1 (C), 156.8 (C), 155.4 (C), 136.4 (C), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 125.0 (CH), 124.1 (CH), 79.5 (C), 64.0 (CH_2), 63.8 (CH_2), 51.4 (CH_3), 51.1 (CH_2), 49.1 (CH_2), 47.3 (CH_2), 44.3 (C), 36.3 (CH), 36.0 (CH), 35.4 (CH_2), 33.7 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.7 (CH_3), 27.0 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.1 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.1 (CH_2), 12.3 (CH), -1.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 799.5089, found 799.5090.



Carboxylic acid (279)

Lithium hydroxide solution (1.0 M in H_2O , 0.77 mL) was added to a solution of **278** (4.5 mg, 5.79 μmol) and THF (0.39 mL) at room temperature. The solution was maintained for 6 h at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/3) to give carboxylic acid **279** (4.2 mg, 83%): a colorless oil; IR (film) 2944, 2866, 1691, 1415, 1250, 1132, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 ,

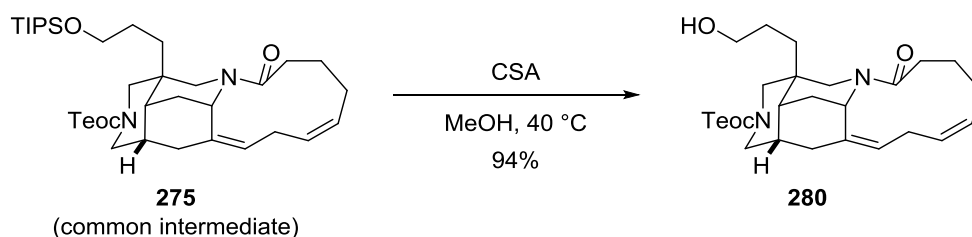
60 °C) δ 5.43–5.28 (m, 2H), 5.22–4.92 (m, 2H), 4.28–4.12 (m, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.86 (brs, 1H), 3.77–3.57 (m, 3H), 3.18–3.07 (m, 1H), 3.05–2.78 (m, 1H), 2.68–2.50 (m, 2H), 2.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.94 (brs, 1H), 1.76–1.63 (m, 3H), 1.60–1.28 (m, 16H), 1.12–0.88 (m, 25H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 177.4 (C), 156.9 (C), 155.4 (C), 136.2 (C), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 125.4 (CH), 124.2 (CH), 79.8 (C), 64.0 (CH_2), 63.9 (CH_2), 51.2 (CH_2), 49.2 (CH_2), 47.4 (CH_2), 44.5 (C), 36.2 (CH), 35.9 (CH), 35.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 32.8 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.7 (CH_3), 27.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 24.9 (CH_2), 18.2 (CH_3), 18.1 (CH_2), 12.3 (CH), -1.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 785.4932, found 785.4937.



Common intermediate of madangamine alkaloids (**275**)

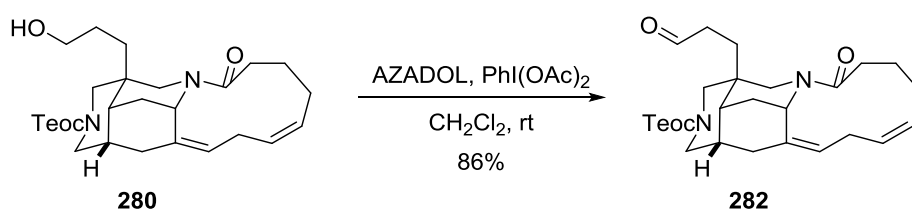
Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (155 mg, 0.486 mmol) was added to a solution of carboxylic acid **279** (124 mg, 0.162 mmol), 2,6-lutidine (114 μL , 0.972 mmol) and CH_2Cl_2 (3.2 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h, quenched with Et_3N (0.28 mL), and concentrated. The crude amine was directly used in the next reaction without further purification.

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (155 mg, 0.81 mmol) was added to a solution of the crude amine, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.28 mL, 1.62 mmol) HOBt (110 mg, 0.810 mmol) and CH_2Cl_2 (160 mL) at room temperature. The solution was maintained for 19 h at room temperature, and quenched with H_2O (10 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc /hexane 1/4) to give lactam **275** (70.7 mg, 67% for 2 steps): a colorless oil; IR (film) 2944, 2865, 1697, 1633, 1438, 1249, 1103, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.53 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 5.28 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.28–4.10 (m, 3H), 4.00 (brs, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.67 (brs, 1H), 3.63–3.53 (m, 1H), 3.18–3.05 (m, 1H), 2.98–2.78 (m, 2H), 2.75–2.38 (m, 4H), 2.35–1.92 (m, 4H), 1.88–1.65 (m, 2H), 1.50–1.35 (m, 6H), 1.11–0.88 (m, 23H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 173.5 (C), 156.8 (C), 137.2 (C), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 125.5 (CH), 63.91 (CH_2), 63.86 (CH_2), 50.4 (CH_2), 49.1 (CH_2), 48.1 (CH), 45.2 (CH_2), 36.3 (C), 35.8 (CH), 35.2 (CH), 35.1 (CH_2), 34.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 30.6 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.8 (CH_2), 18.19 (CH_3), 18.15 (CH_2), 12.3 (CH), -1.3 (CH_3); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 645.4483, found 645.4487.



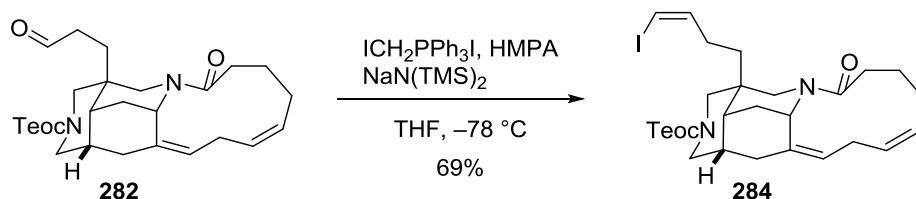
Alcohol (**280**)

Camphorsulfonic acid (72.0 mg, 0.310 mmol) was added to a solution of lactam **275** (99.9 mg, 0.155 mmol) and MeOH (3.1 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h at 40 °C, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (10 mL), and extracted with EtOAc (3x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/EtOAc 1/19) to give alcohol **280** (71.3 mg, 94%): a colorless oil; IR (film) 2950, 2921, 1693, 1613, 1438, 1249, 1059, 839 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (brs, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.26 (brs, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.40–4.12 (m, 3H), 4.10–3.80 (m, 2H), 3.63 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.9, 9.5, 9.5 Hz, 1H), 2.92–2.77 (m, 2H), 2.75–2.44 (m, 4H), 2.33–1.95 (m, 6H), 1.87–1.53 (m, 6H), 1.52–1.36 (m, 2H), 1.15 (brs, 1H), 1.02 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 173.8 (C), 156.8 (C), 136.8 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 63.9 (CH₂), 62.9 (CH₂), 50.9 (CH₂), 49.2 (CH₂), 48.4 (CH), 43.5 (CH₂), 37.1 (CH), 36.8 (C), 34.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.8 (CH₂), 30.6 (CH₂), 27.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.7 (CH₂), 18.2 (CH₂), -1.3 (CH₃); HRMS (ESI), calcd for C₂₇H₄₅N₂O₄Si⁺ (M+H)⁺ 489.3149, found 489.3153.



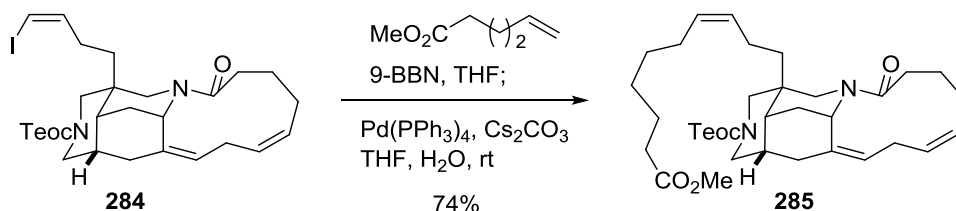
Aldehyde (**282**)

Iodobenzene diacetate (44.1 mg, 0.137 mmol) was added to a solution of alcohol **280** (55.6 mg, 0.114 mmol), AZADOL (1.7 mg, 11.4 μmol) and CH₂Cl₂ (3.8 mL) at room temperature. The solution was maintained for 6 h, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL), and extracted with EtOAc (3x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 3/1) to give aldehyde **282** (47.8 mg, 86%): a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 5.62 (brs, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.24 (brs, 1H), 5.00 (brs, 1H), 4.33–3.78 (m, 3H), 3.20–3.07 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 2H), 2.74–2.30 (m, 5H), 2.28–2.08 (m, 3H), 2.07–1.92 (m, 2H), 1.91–1.75 (m, 2H), 1.45–1.20 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.05 (s, 9H)



Iodoalkene (**284**)

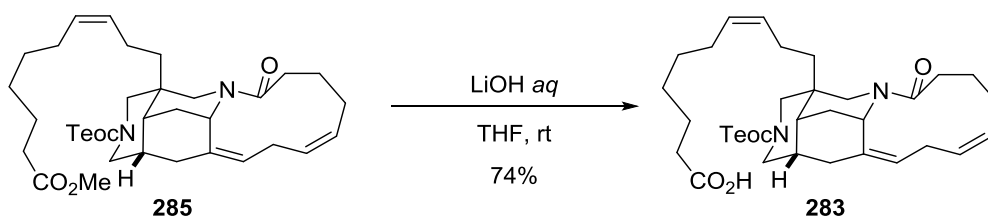
Sodium hexamethyldisilamide (1.0 M in THF, 0.11 mL, 0.108 mmol) was added dropwise to a solution of $\text{ICH}_2\text{PPh}_3\text{I}$ (63.1 mg, 0.119 mmol) and THF (2.6 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring at 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, HMPA (38 μL , 0.22 mmol), a solution of aldehyde **282** (17.5 mg, 36.0 μmol) and THF (1.0 mL) was added to the suspension of the ylide via cannula at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 15 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (3.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/3 to 1/1) to give iodoalkene **284** (15.2 mg, 69%): a colorless oil; IR (film) 2948, 2918, 1693, 1628, 1441, 1248, 840 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 13.8, 7.3$ Hz, 1H), 5.58 (brs, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.30–3.78 (m, 5H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.93–2.61 (m, 4H), 2.60–2.38 (m, 3H), 2.32–1.93 (m, 7H), 1.88–1.70 (m, 2H), 1.55–1.20 (m, 4H), 1.08–0.95 (m, 2H), 0.04 (s, 9H); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3\text{SiIna}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 633.1985, found 633.1985.



Methyl ester (**285**)

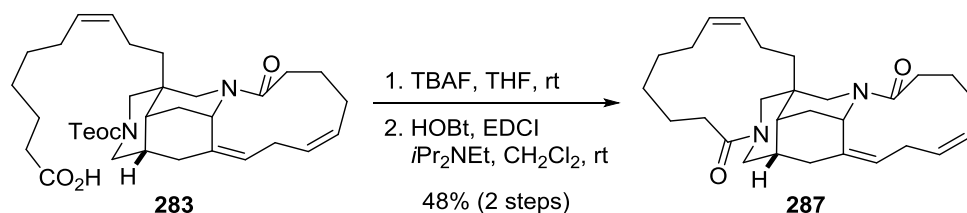
9-Borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M solution in THF, 98 μL , 49 μmol) was added to a solution of methyl 5-hexenoate (42 mg, 33.8 μmol) and THF (7.1 mL) at room temperature. The solution was maintained for 3 h at room temperature, and quenched with H_2O (7.1 μL , 0.405 mmol). This solution was added to a mixture of Cs_2CO_3 (8.2 mg, 25.2 μmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.5 mg, 1.26 μmol). A solution of iodoalkene **284** (7.7 mg, 12.6 μmol), H_2O (0.13 mL) and THF (1.3 mL) was then added to the resulting mixture. The mixture was stirred for 3 h at room temperature. After cooling to $0\text{ }^\circ\text{C}$, the mixture was quenched with $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5.8 mg, 37.8 μmol) and H_2O (1.3 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, stirred for 1 h at room temperature, and extracted with EtOAc (2x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/3) to give methyl ester **285** (5.7

mg, 74%): a colorless oil; IR (film) 2948, 2926, 1738, 1695, 1631, 1437, 1249, 859, 839 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (brs, 1H), 5.50–5.12 (m, 4H), 4.98 (brs, 1H), 4.33–3.75 (m, 5H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.22–3.08 (m, 1H), 2.92–2.38 (m, 6H), 2.38–1.86 (m, 8H), 1.85–1.53 (m, 4H), 1.48–1.17 (m, 10H), 1.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 0.05 (s, 9H); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 613.4037, found 613.4037.



Carboxylic acid (**283**)

Lithium hydroxide solution (1.0 M in H_2O , 0.44 mL) was added to a solution of methyl ester **285** (4.0 mg, 6.53 μmol) and THF (0.87 mL) at room temperature. The solution was maintained for 7 h at room temperature, and quenched with saturated aqueous NH_4Cl (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/1) to give carboxylic acid **283** (2.9 mg, 74%): a colorless oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.59 (brs, 1H), 5.55–5.12 (m, 4H), 4.99 (brs, 1H), 4.33–3.80 (m, 5H), 3.28–3.08 (m, 1H), 2.92–2.40 (m, 6H), 2.38–1.88 (m, 8H), 1.85–1.55 (m, 4H), 1.54–1.10 (m, 10H), 1.02 (brs, 1H), 0.05 (s, 9H); HRMS (ESI), calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}^+$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 599.3880, found 599.3878.

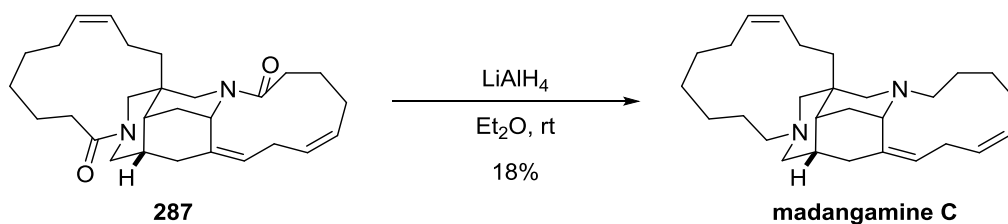


Bislactam (**287**)

Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M solution in THF, 20 μL , 20 μmol) was added to a solution of carboxylic acid **283** (6.0 mg, 10.0 μmol) and THF (1.0 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h, and concentrated. The crude amine was directly used in the next reaction without further purification.

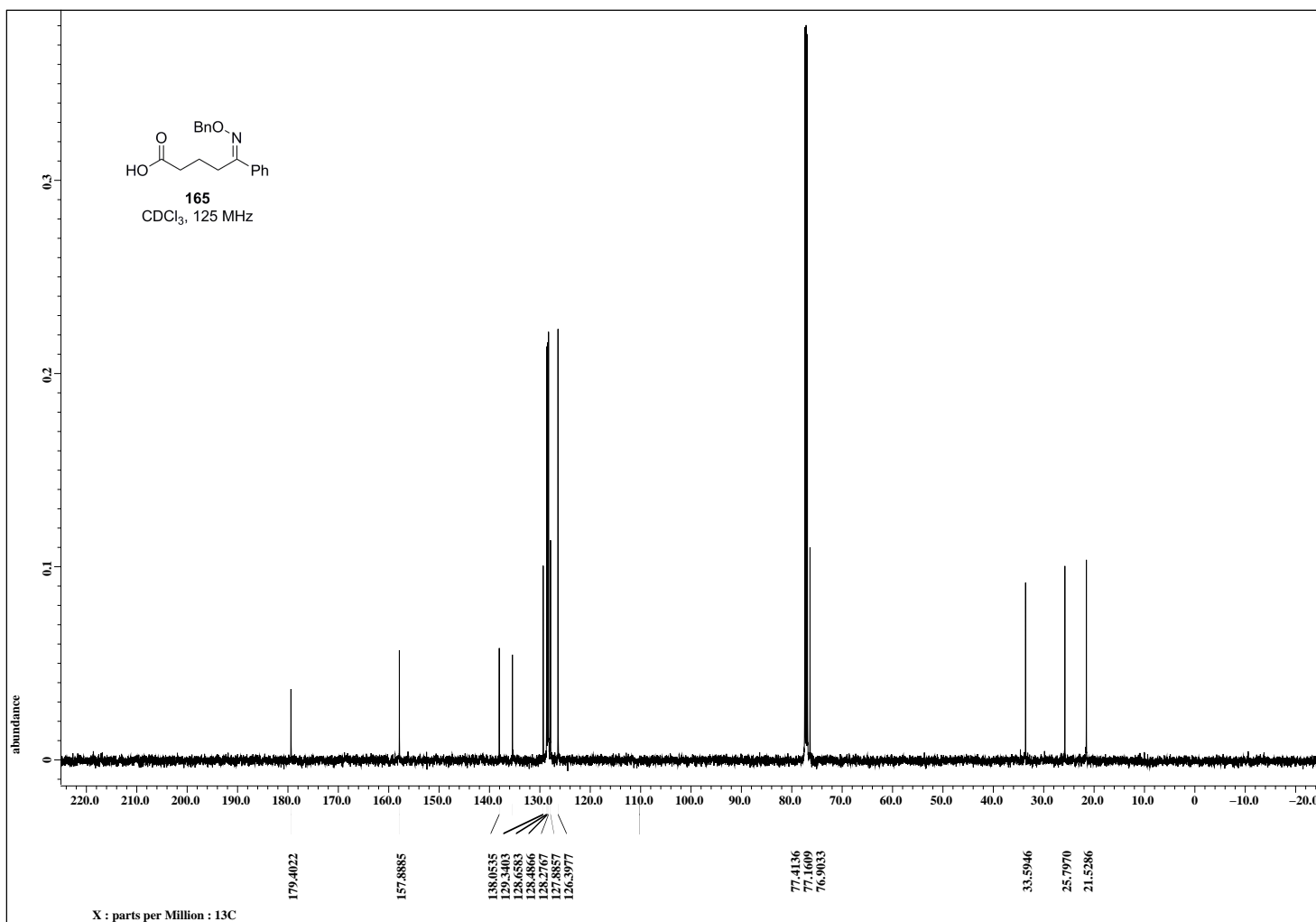
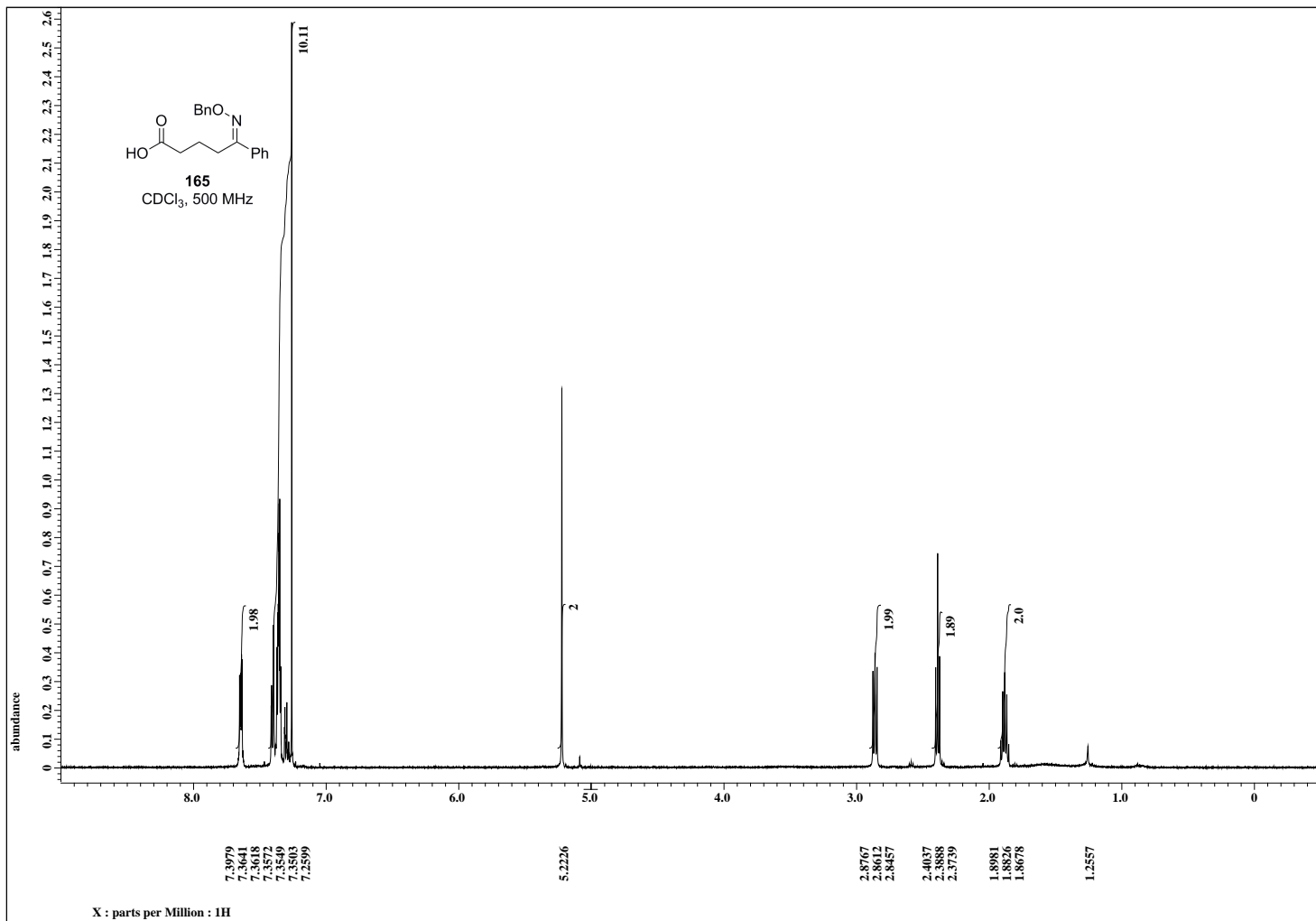
1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (19.2 mg, 0.100 mmol) was added to a solution of the crude amine, *iPr*₂NEt (34 μL , 0.20 mmol) HOBt (13.6 mg, 0.100 mmol) and CH_2Cl_2 (10 mL)

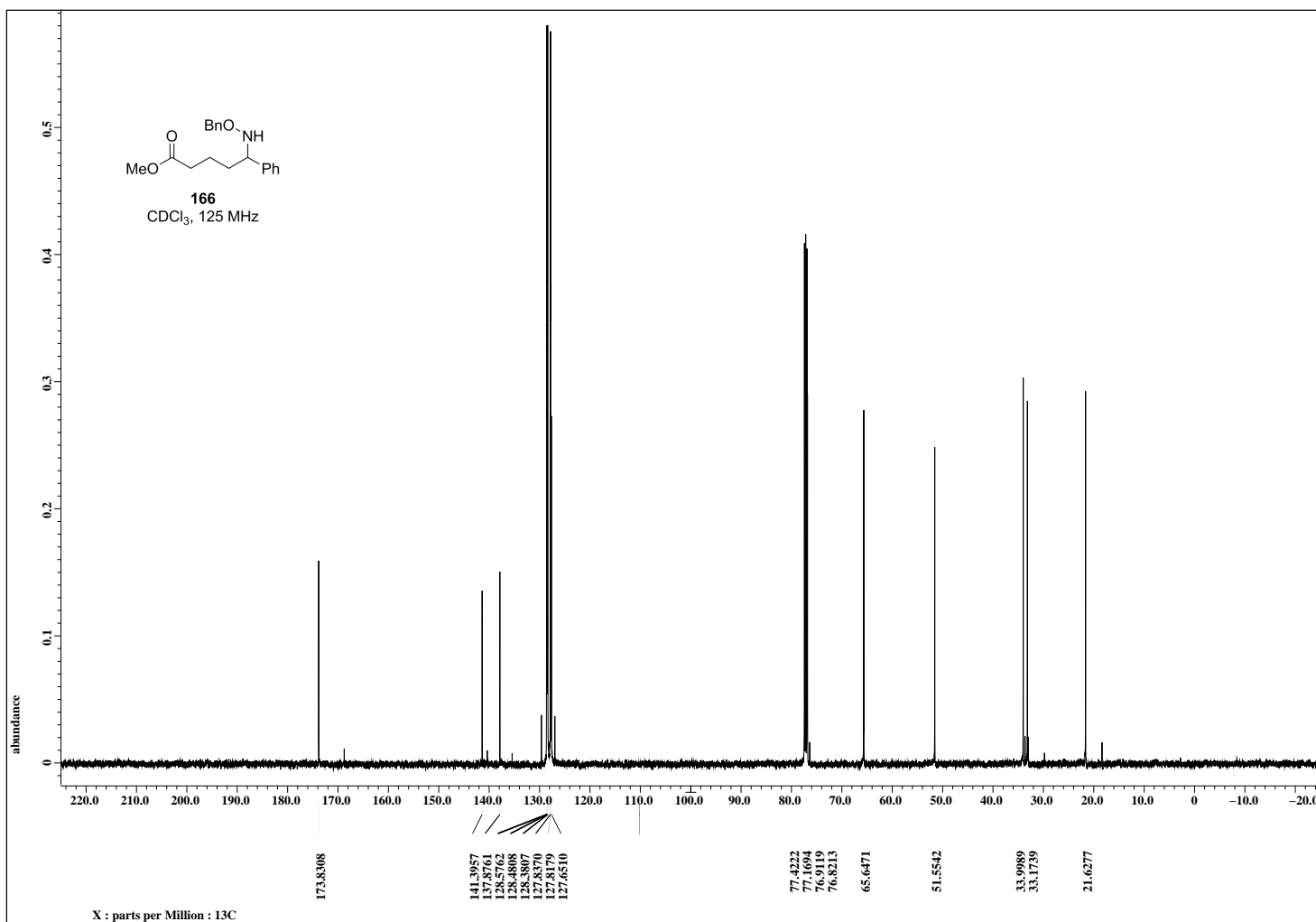
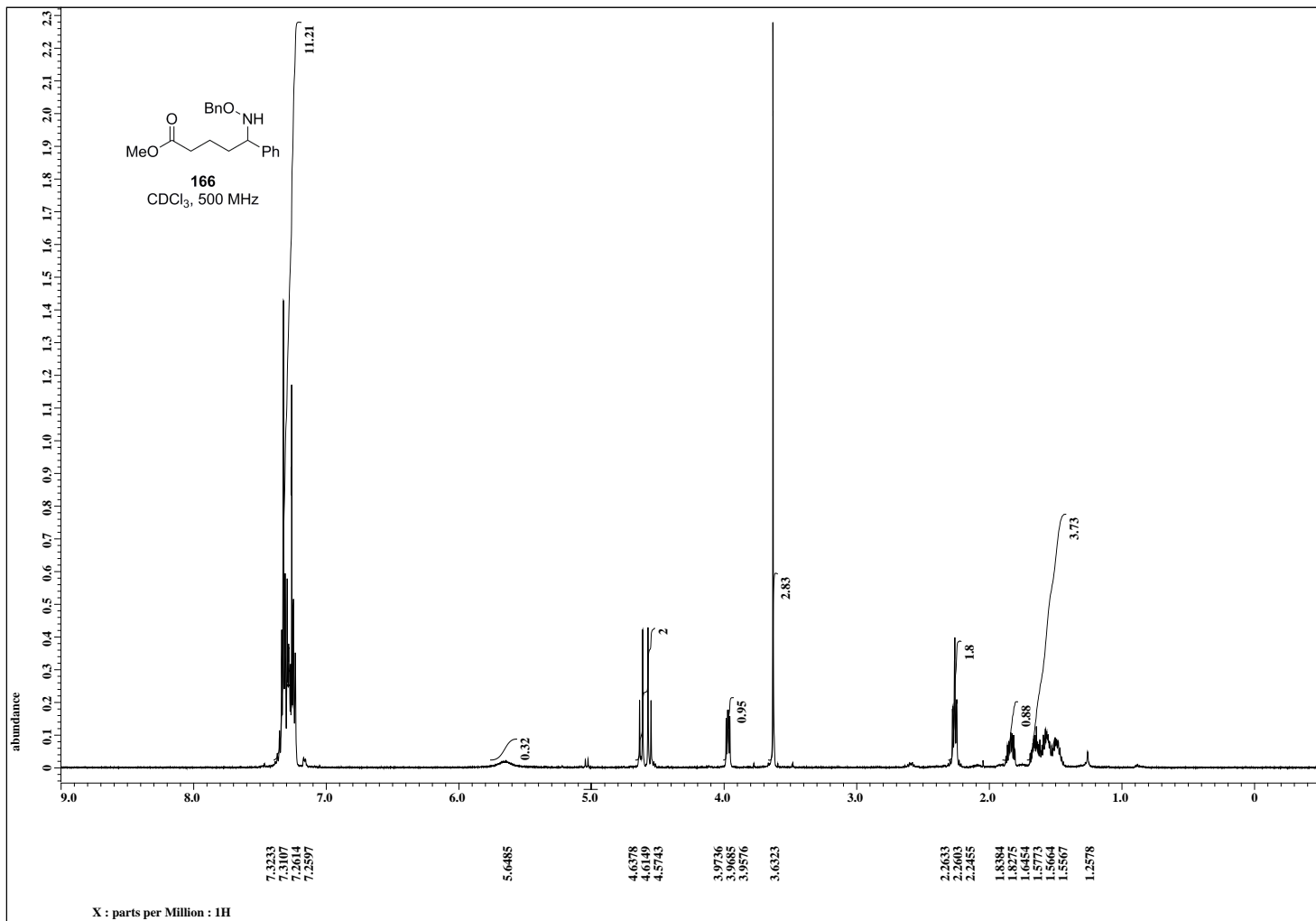
at room temperature. The solution was maintained for 10 h at room temperature, and quenched with H₂O (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2x 5.0 mL). The combined organic extracts were washed with brine (5.0 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1/3) to give bislactam **287** (2.1 mg, 48% for 2 steps): a colorless oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66–5.55 (m, 1H), 5.54–5.46 (m, 1H), 5.44–5.30 (m, 2H), 5.27–5.17 (m, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.22–3.10 (m, 1H), 2.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.76–2.65 (m, 2H), 2.55–2.18 (m, 9H), 2.17–1.50 (m, 20H), 1.46–1.10 (m, 10H); HRMS (ESI), calcd for C₂₈H₄₁N₂O₂⁺ (M+H)⁺ 437.3168, found 437.3167.

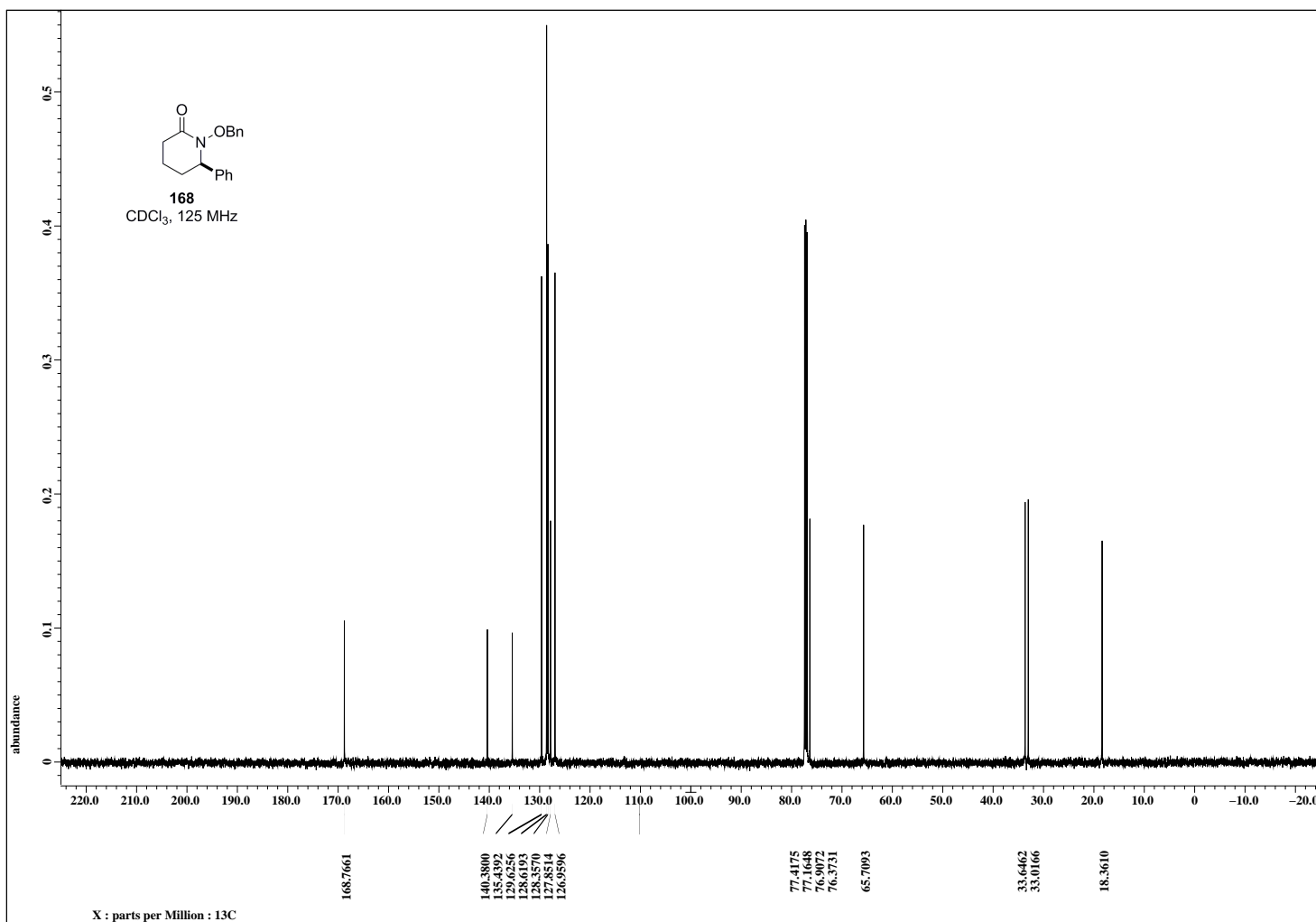
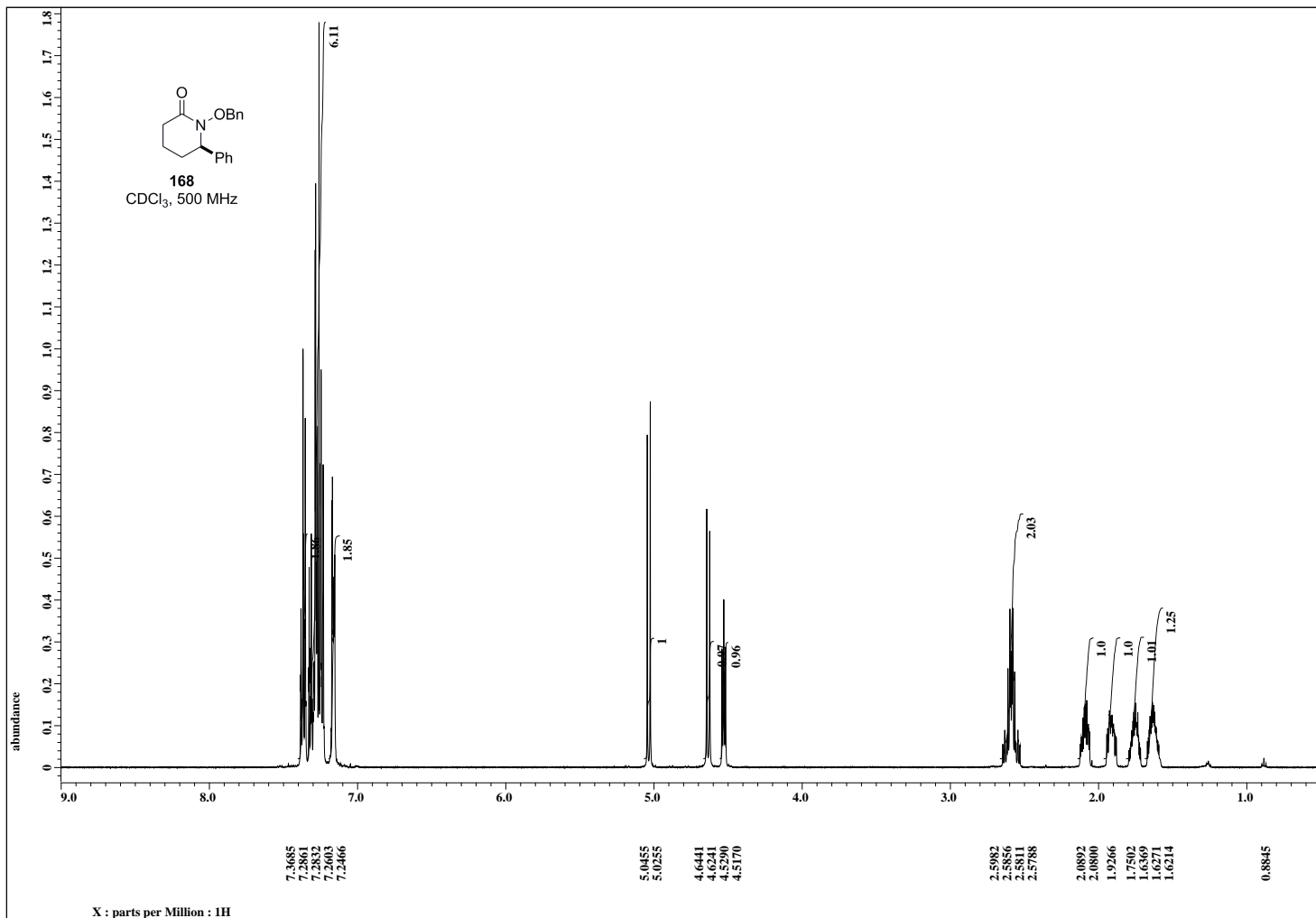


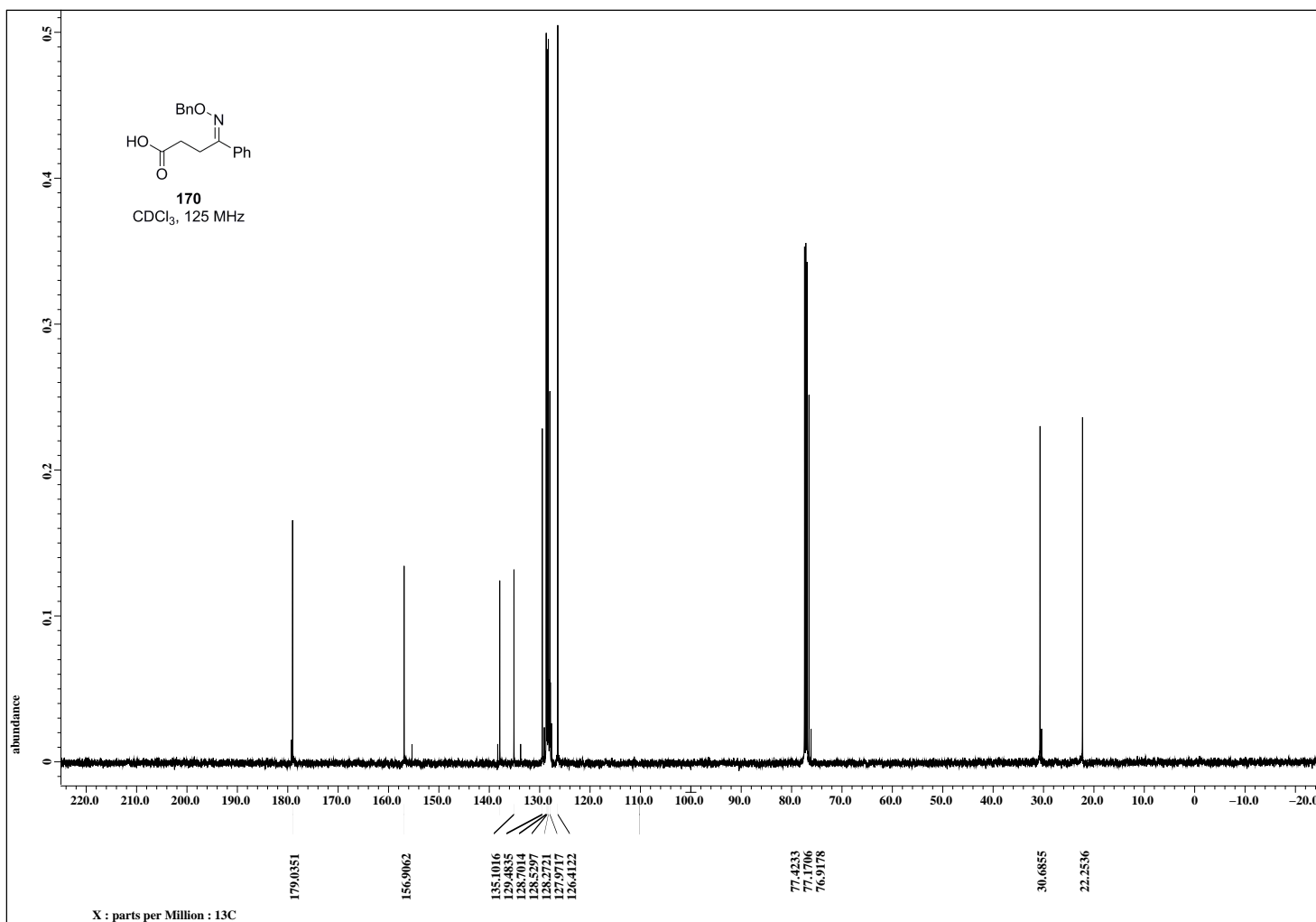
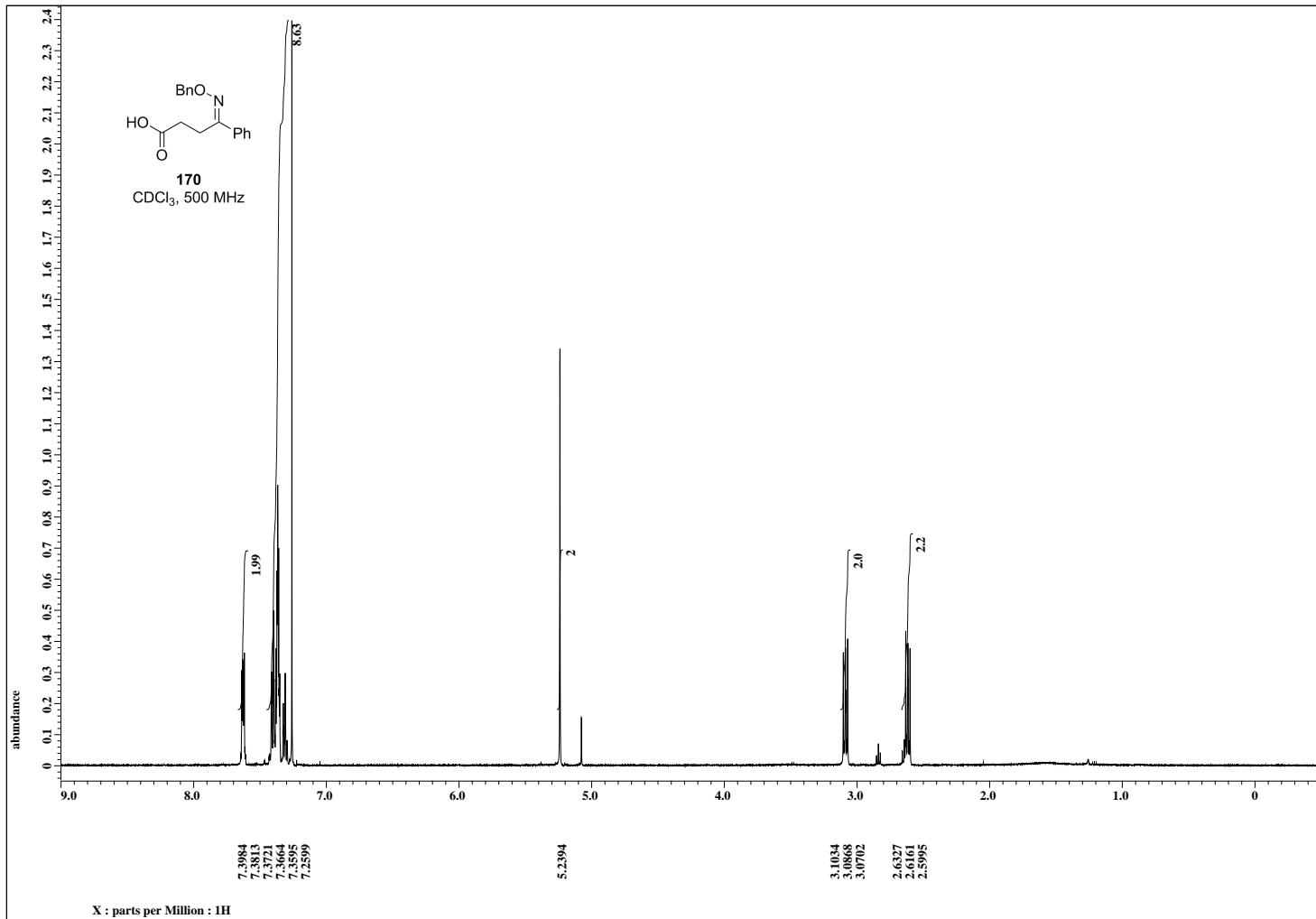
Madangamine C

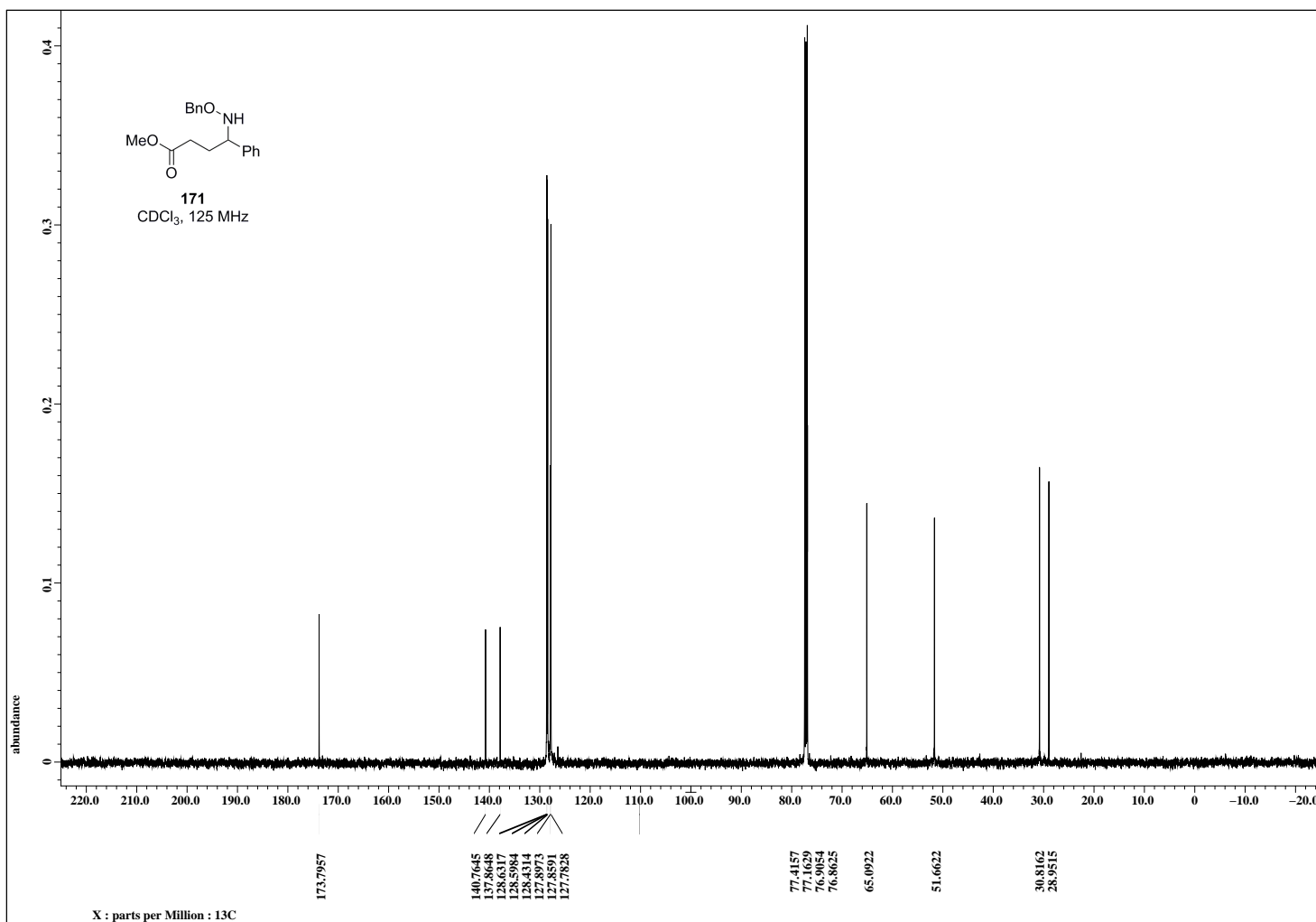
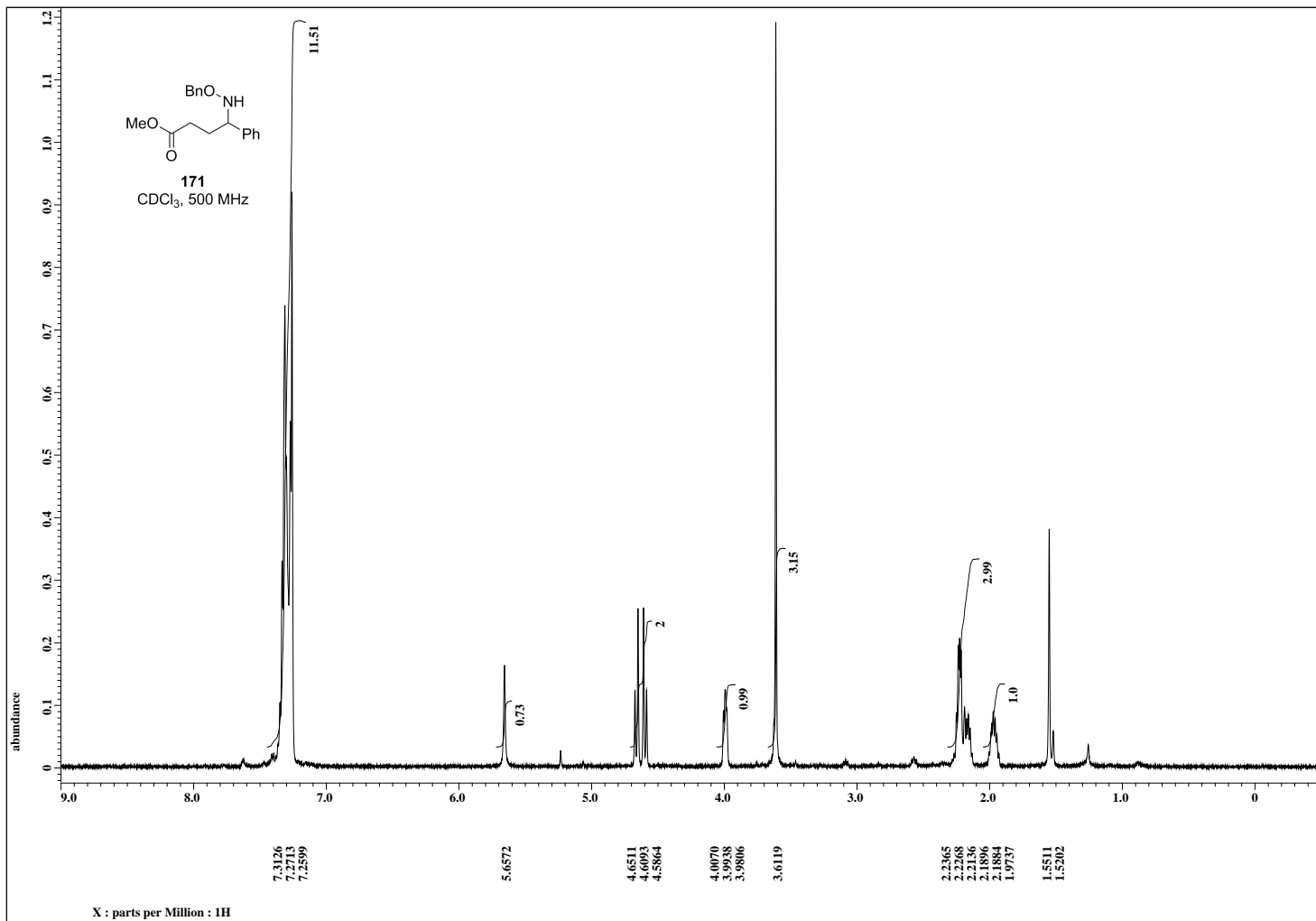
Lithium aluminium hydride (1.0 M solution in THF, 25 μL, 25 μmol) was added to a solution of bislactam **287** (1.1 mg, 2.5 μmol) and Et₂O (0.84 mL) at room temperature. The solution was maintained for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate, stirred for 1 h, and extracted with EtOAc (2x 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (*i*Pr₂NH/Et₂O/hexane 0.1/25/75) to give madangamine C (48%, internal standard: mesitylene): a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 65 °C) δ 5.50–5.35 (m, 3H), 5.23–5.13 (m, 2H), 3.72 (brs, 1H), 3.44–3.30 (m, 2H), 3.18–3.10 (m, 1H), 2.88–2.80 (m, 1H), 2.76–2.55 (m, 4H), 2.40–2.20 (m, 12H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.75–1.07 (m, 15H), 0.85–0.95 (m, 1H); HRMS (ESI), calcd for C₂₈H₄₅N₂⁺ (M+H)⁺ 409.3583, found 409.3585.

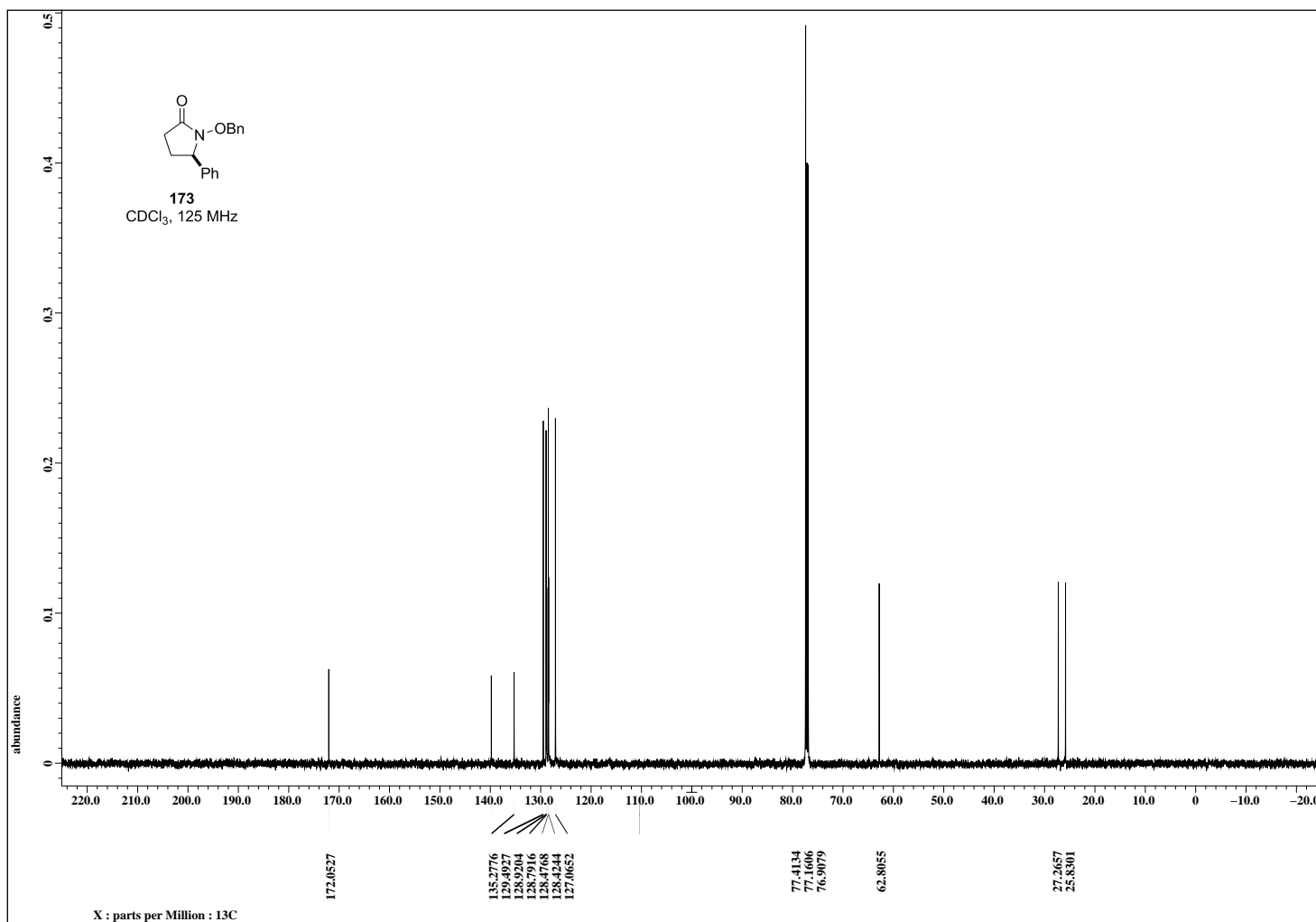
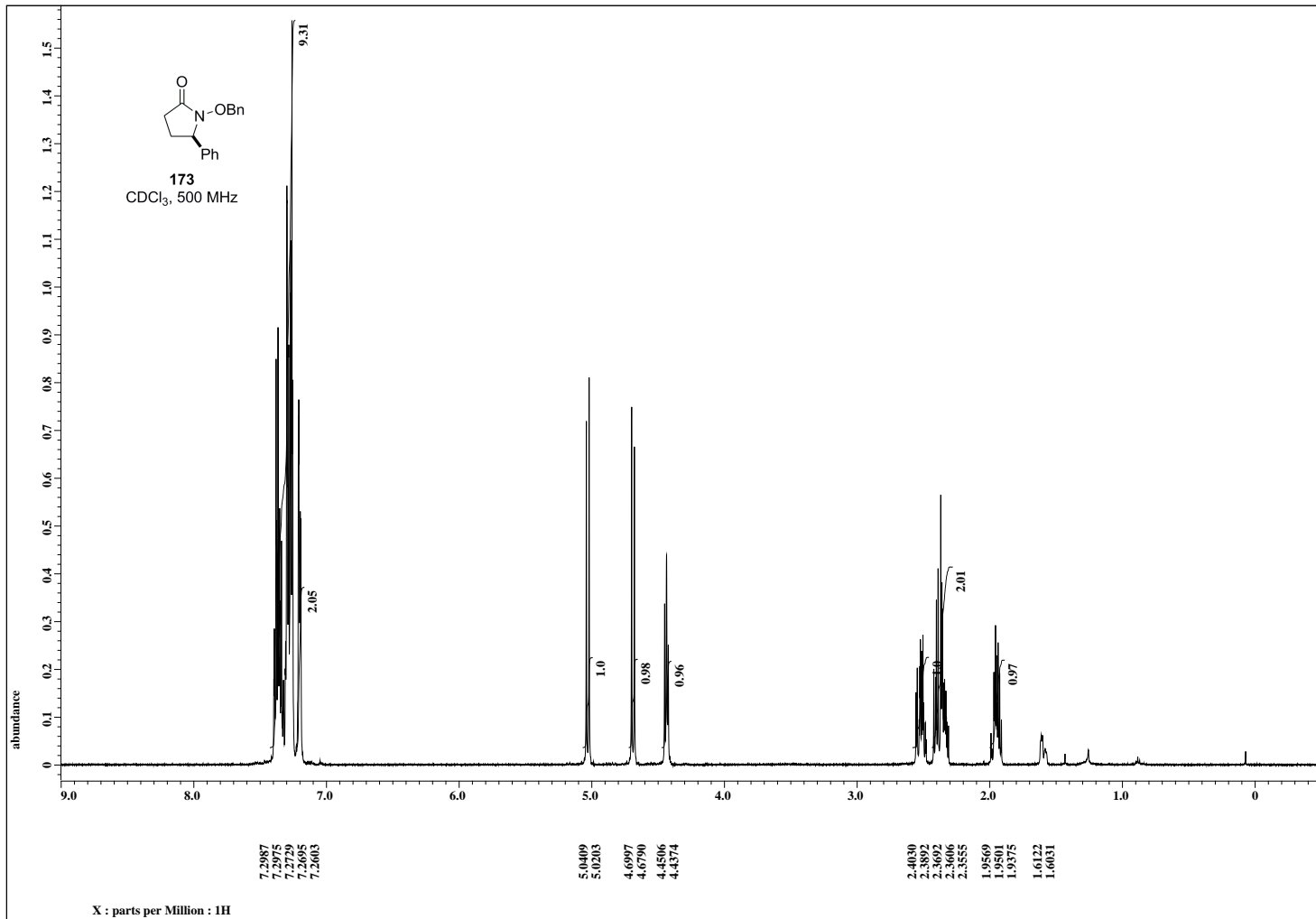


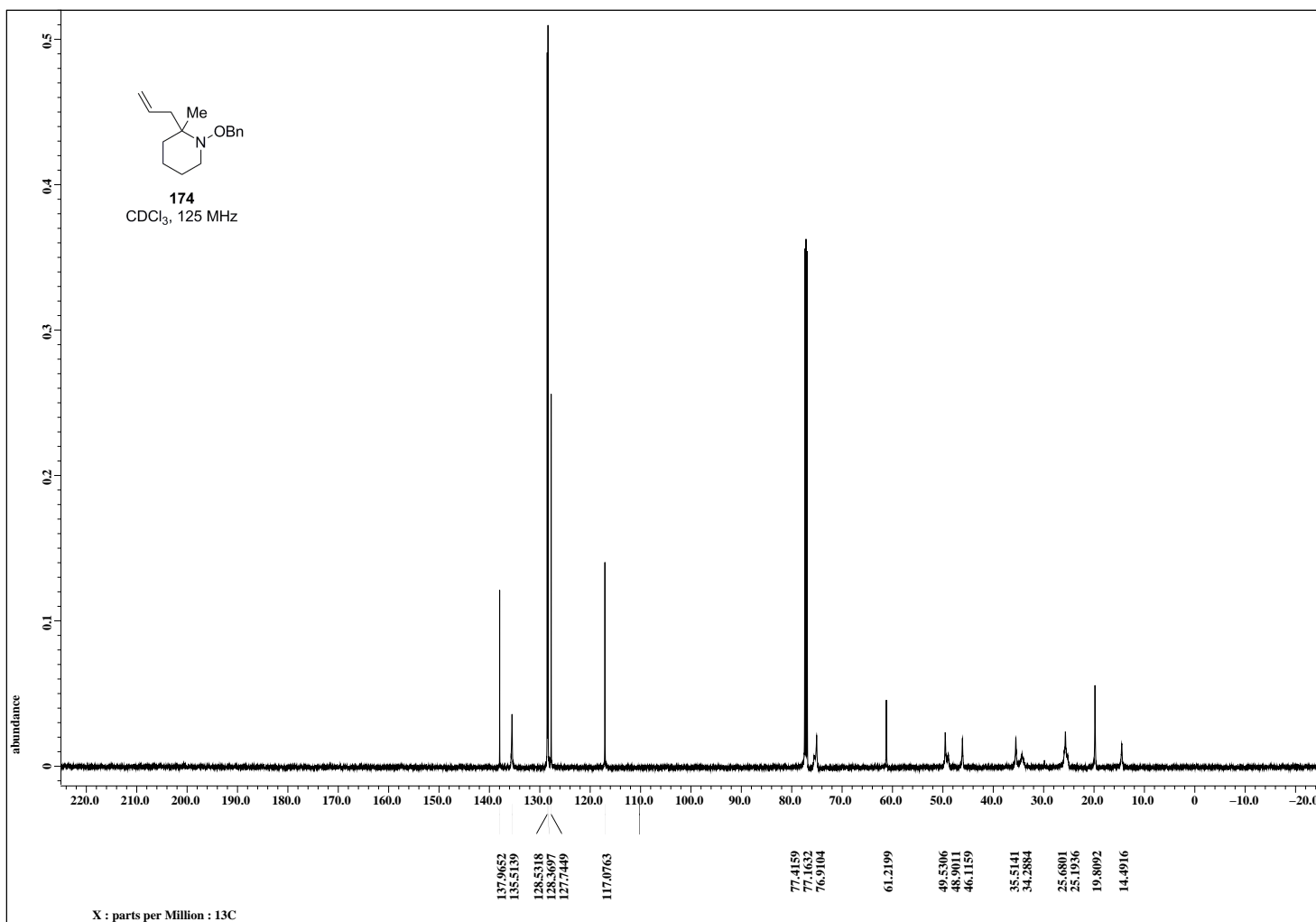
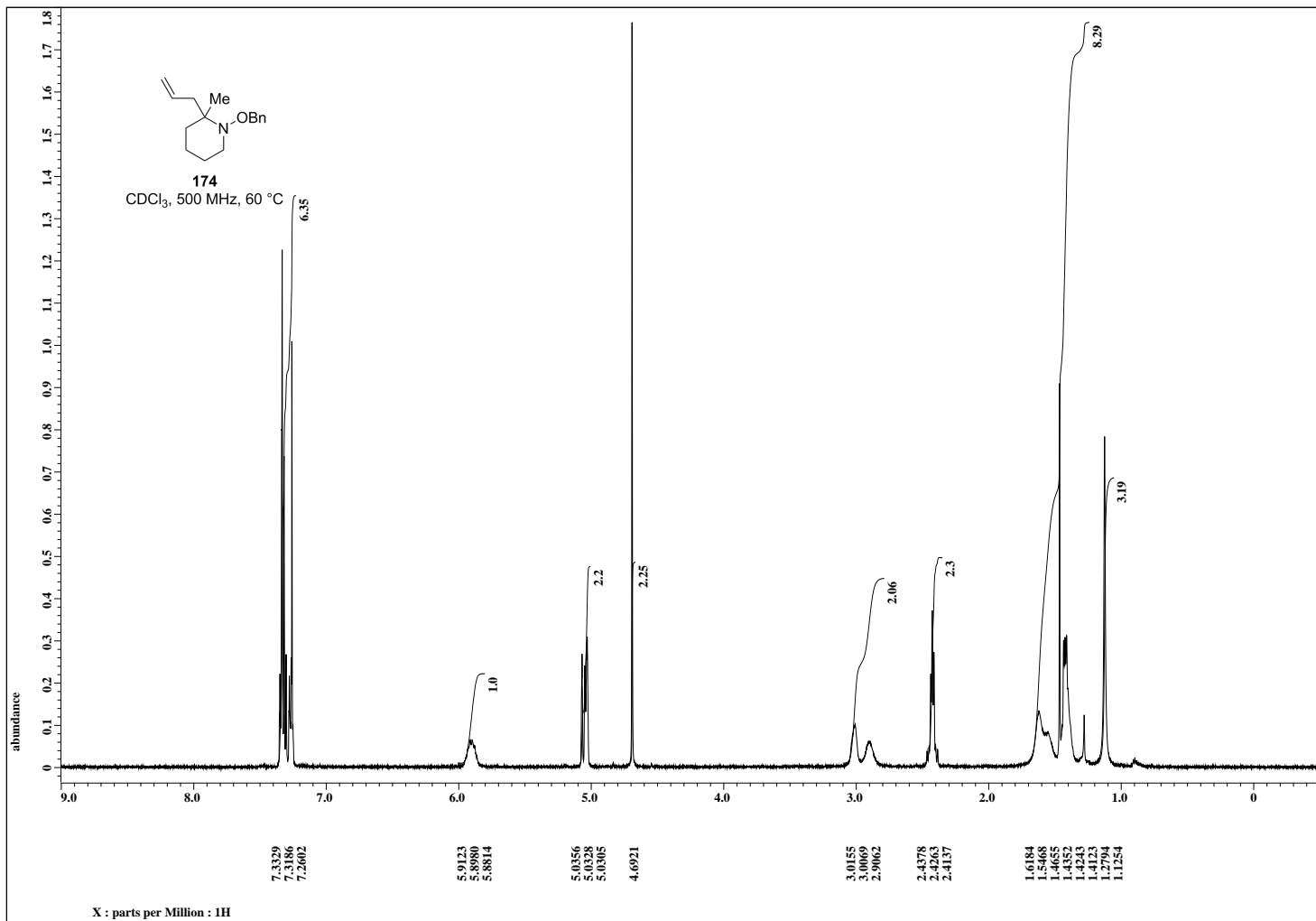


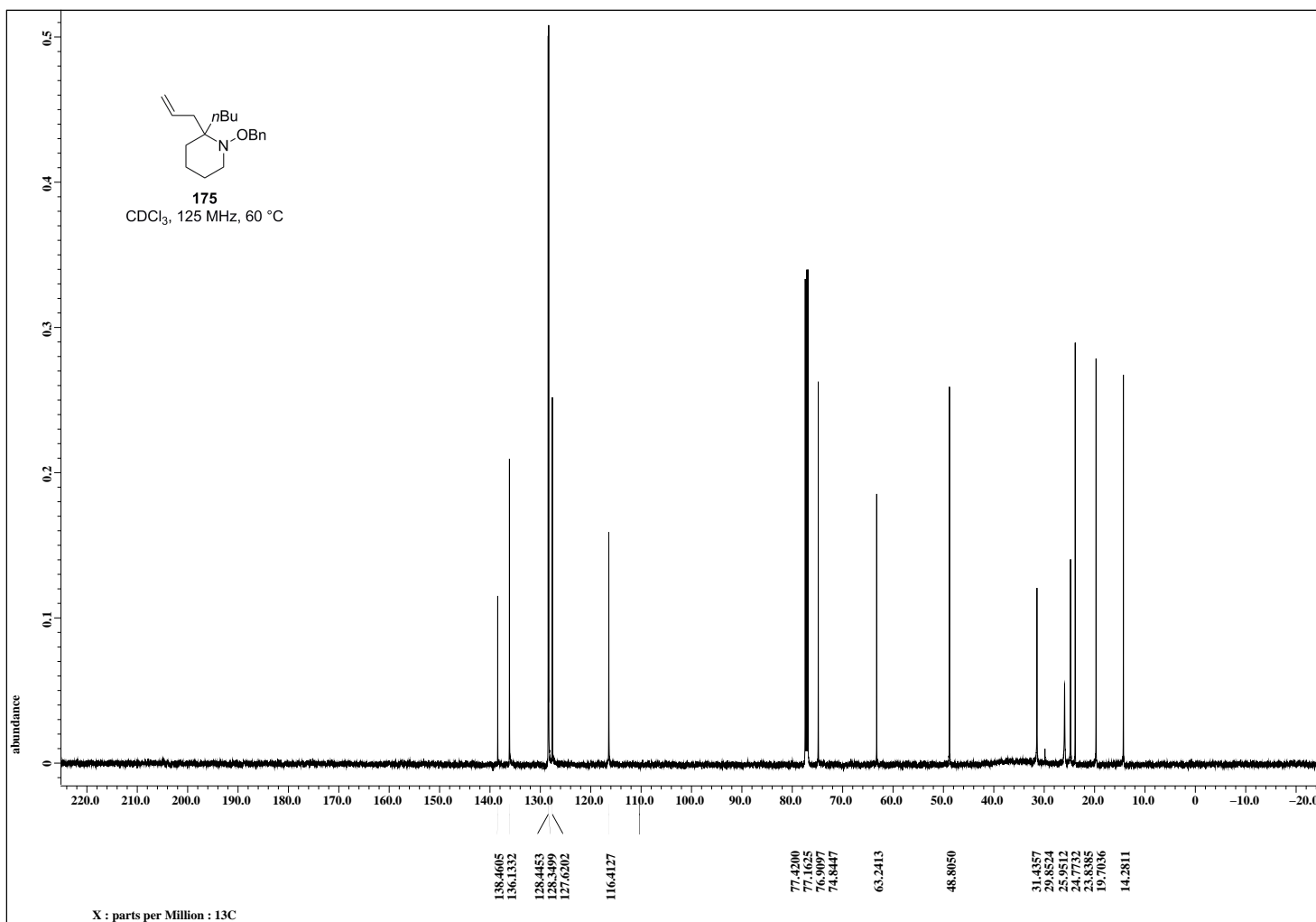
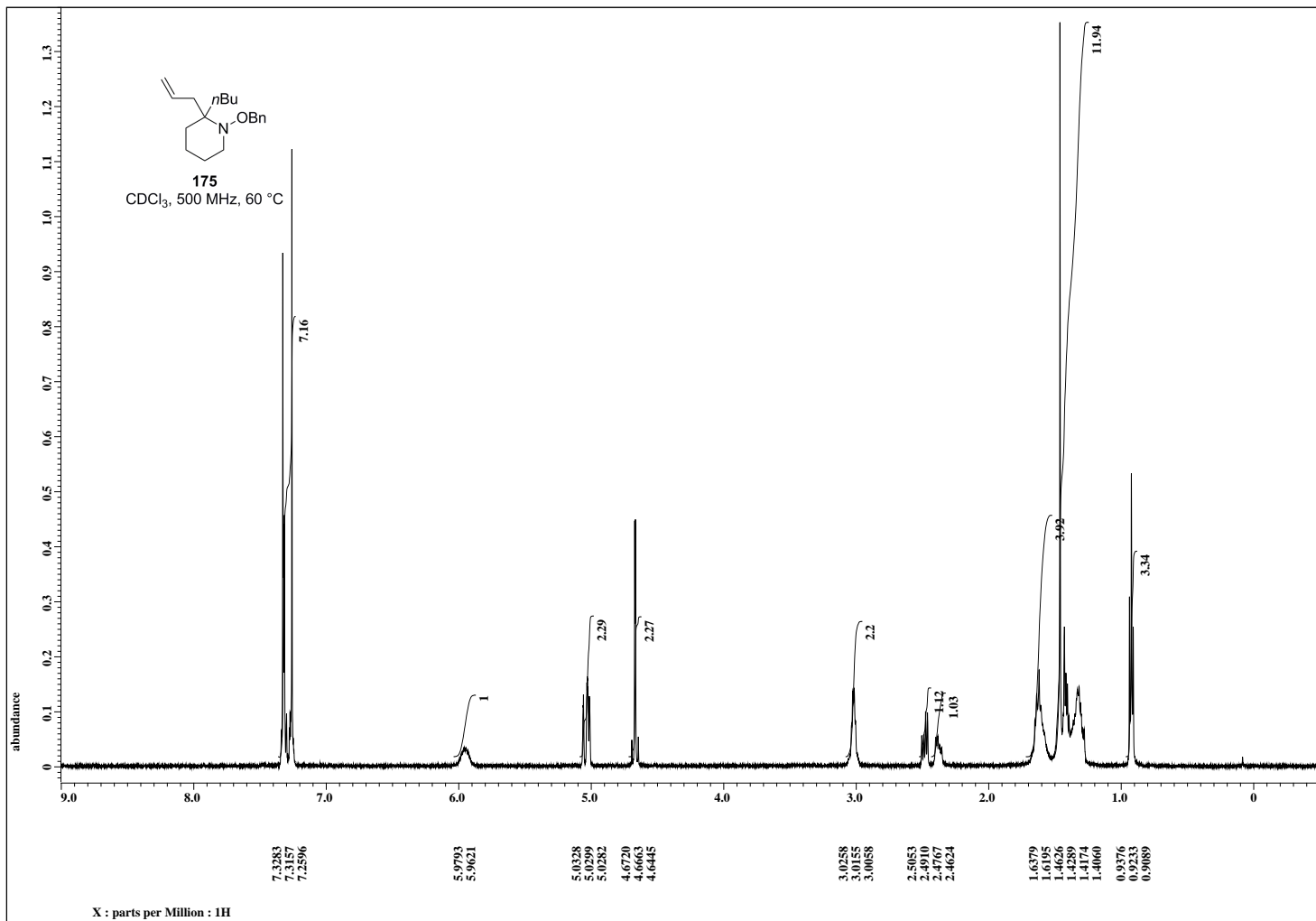


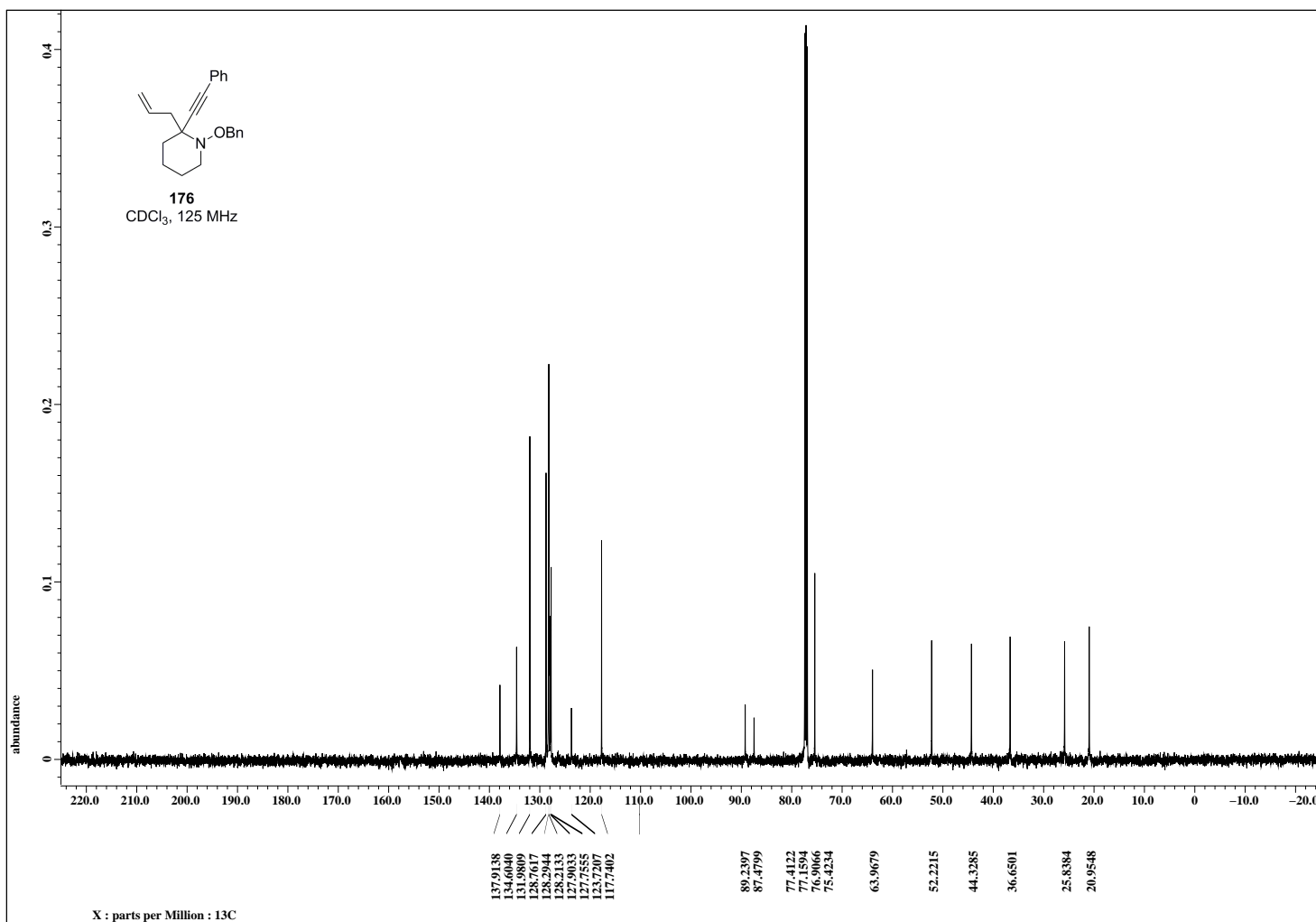
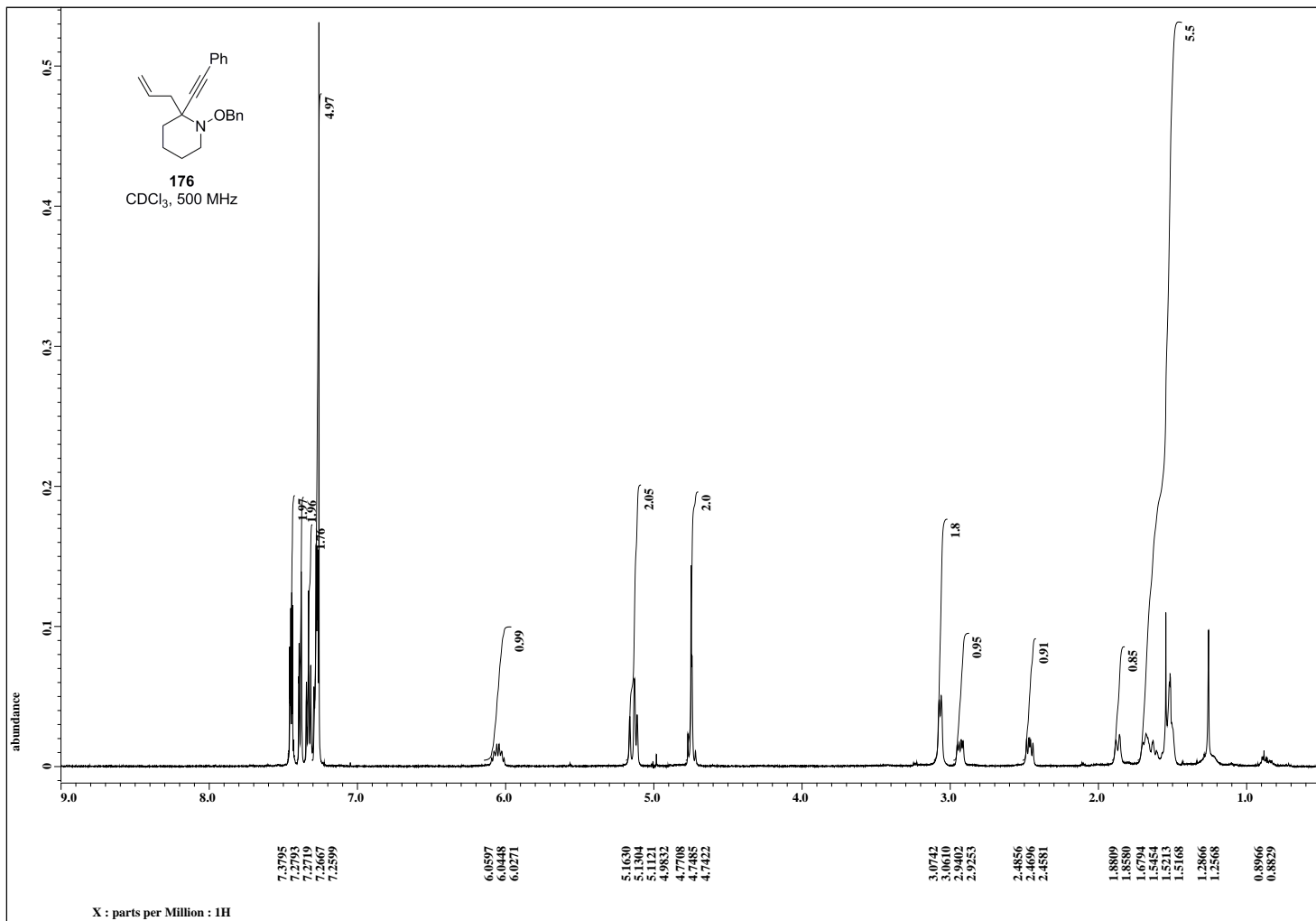


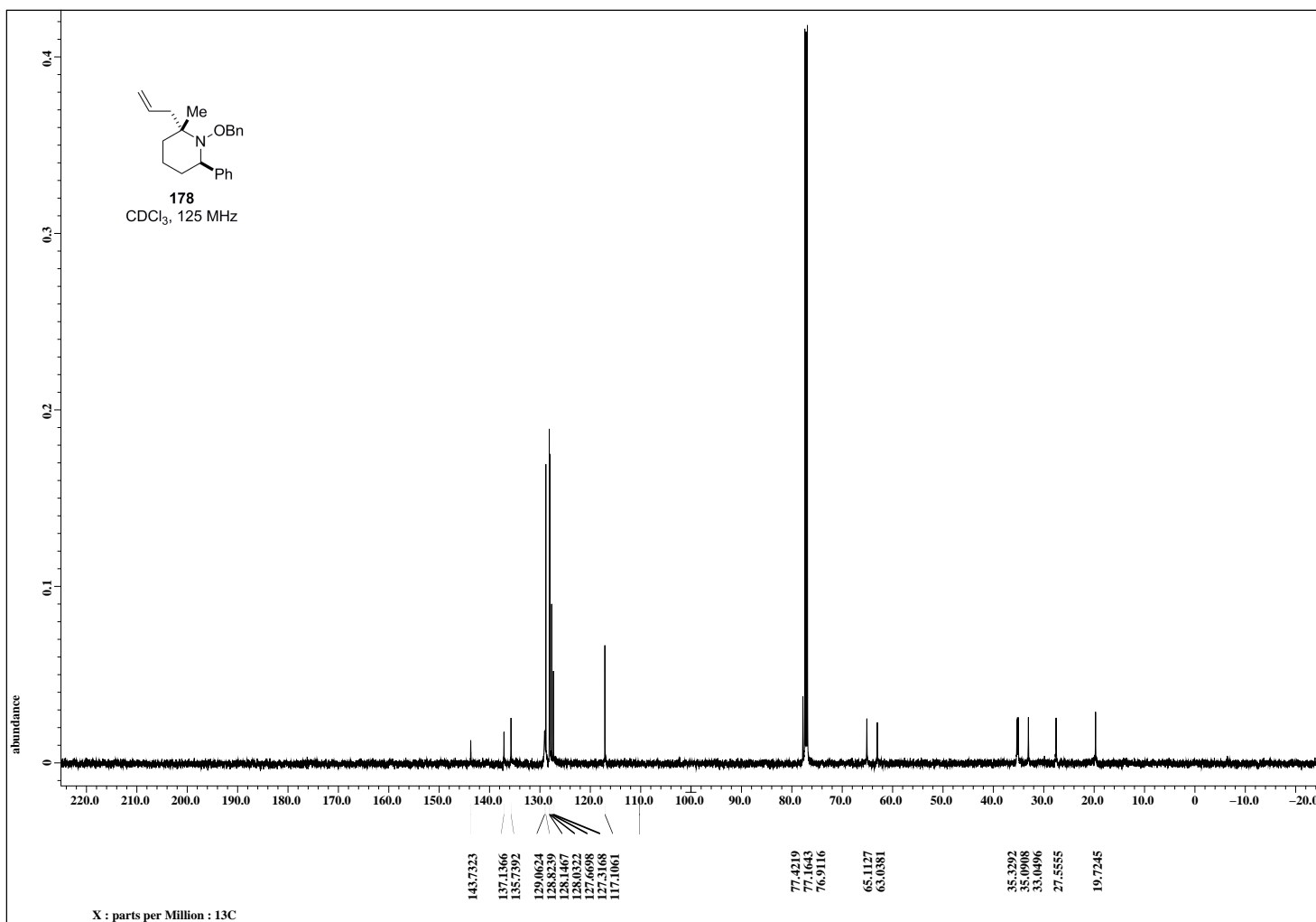
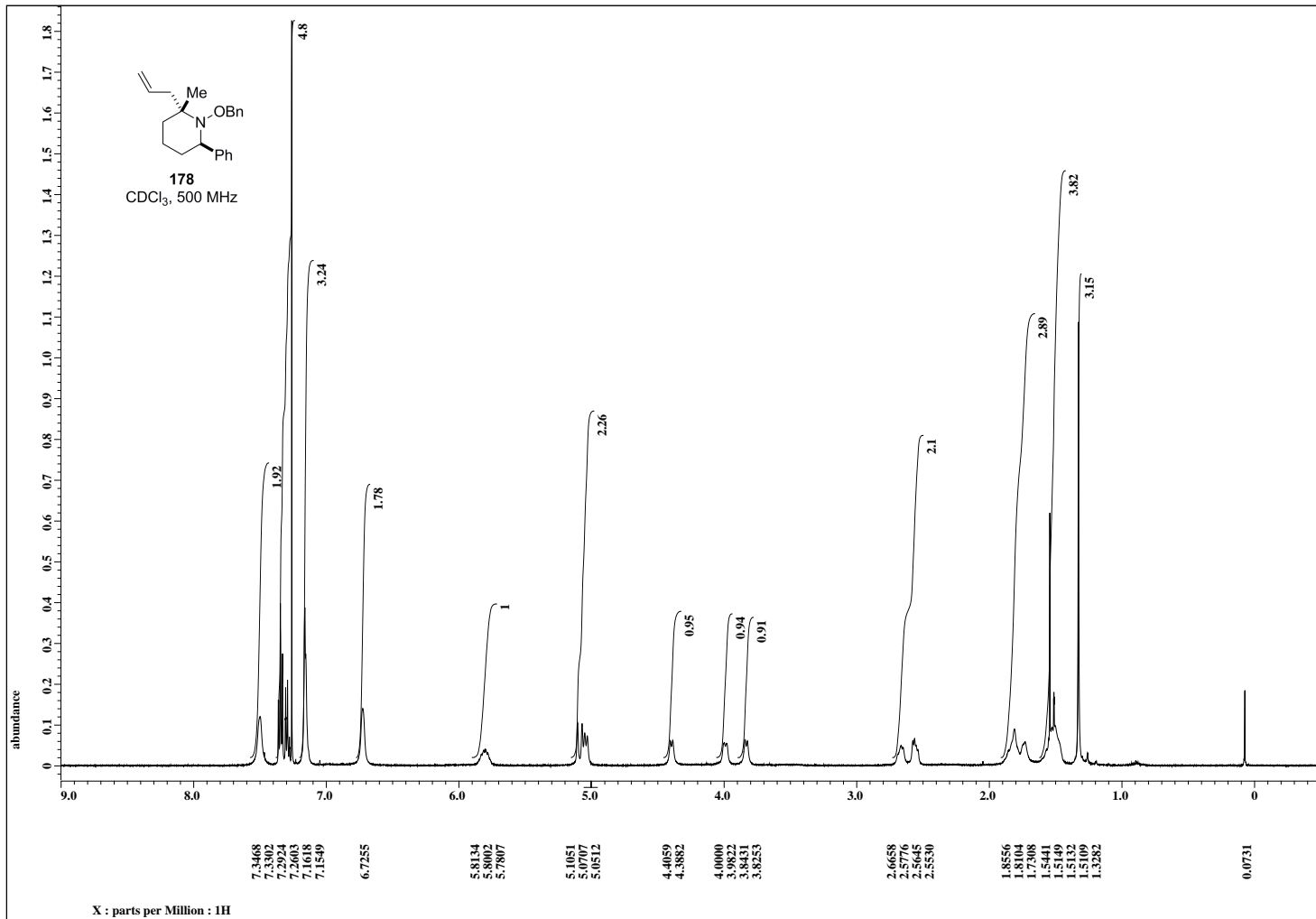


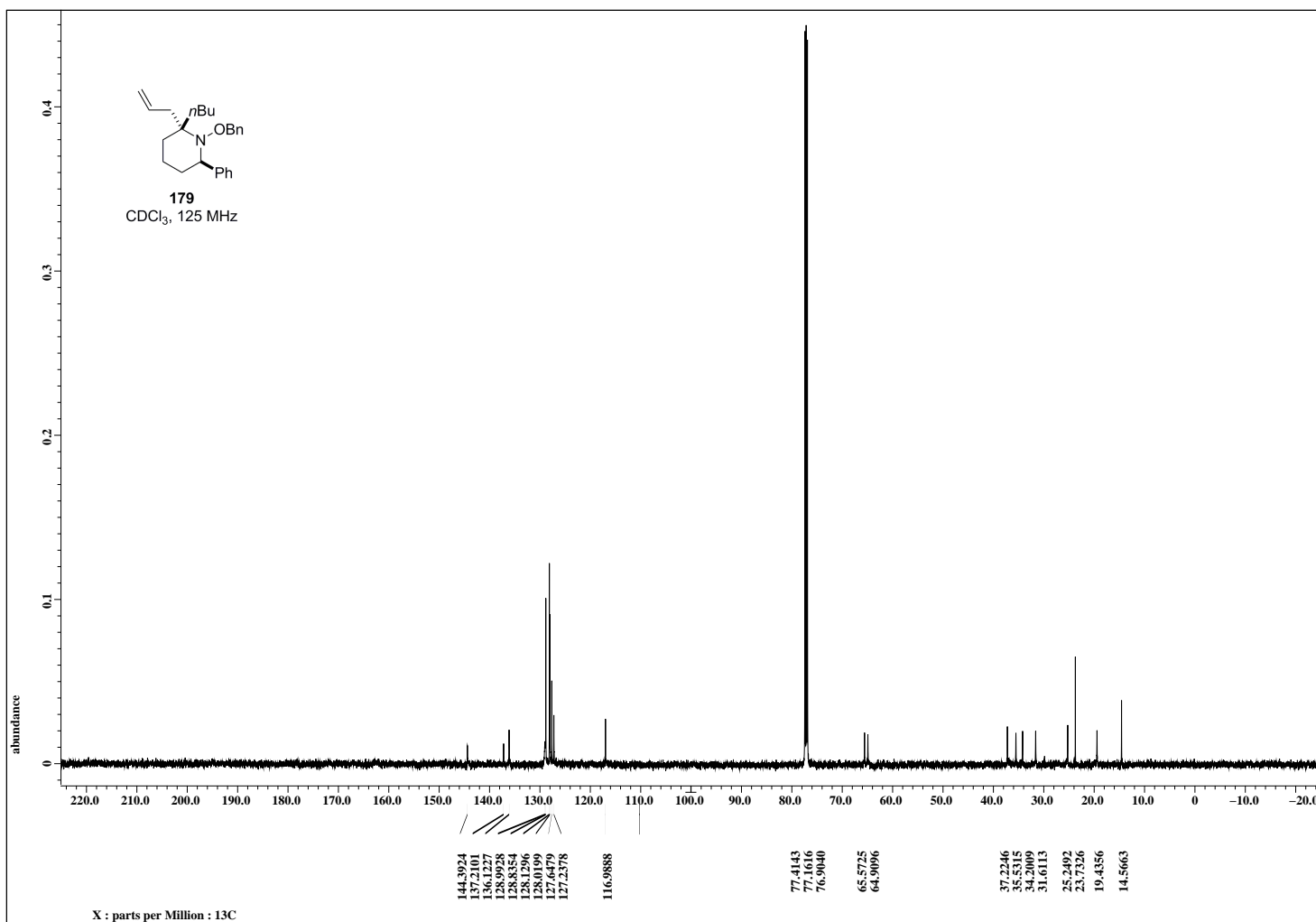
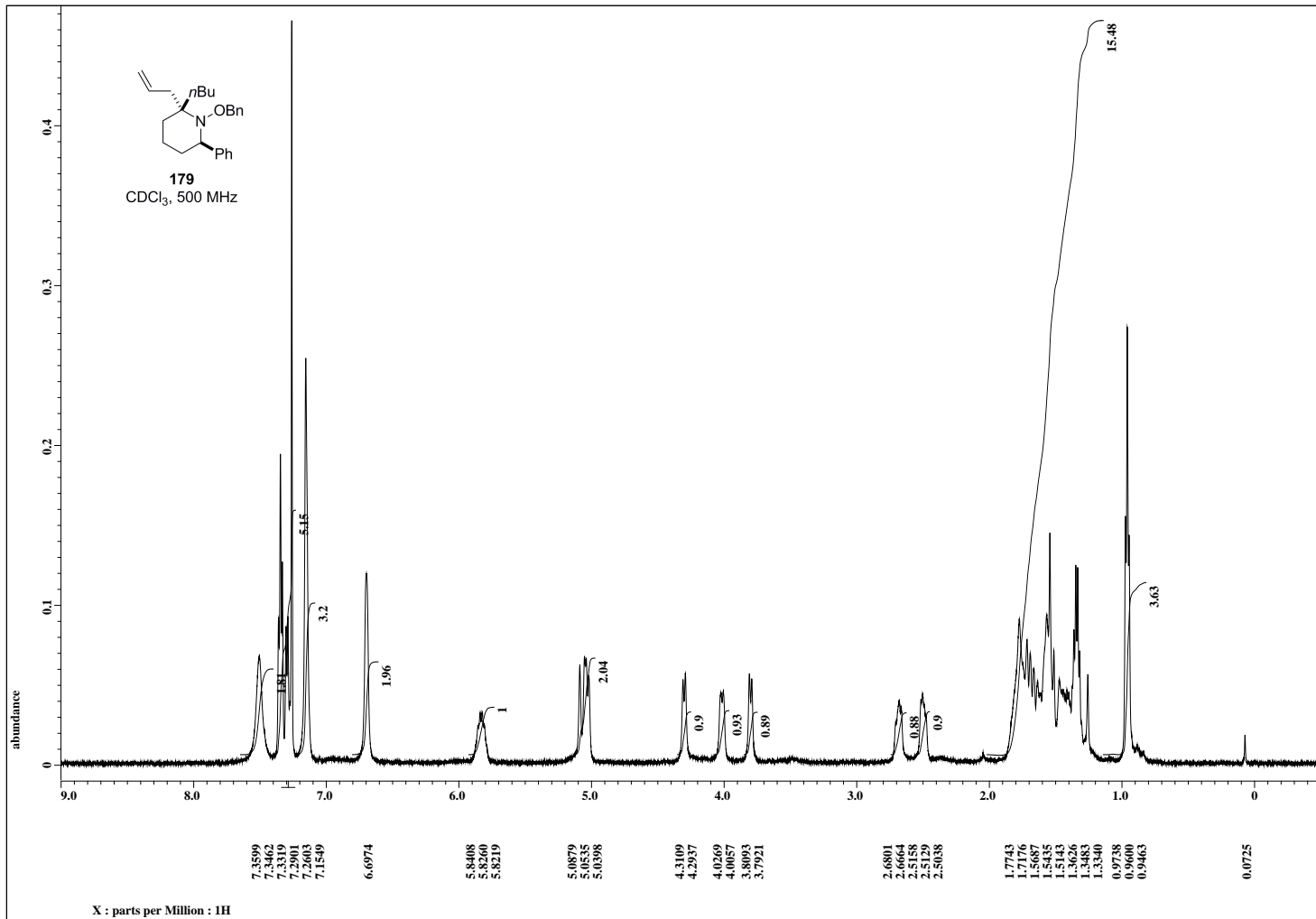


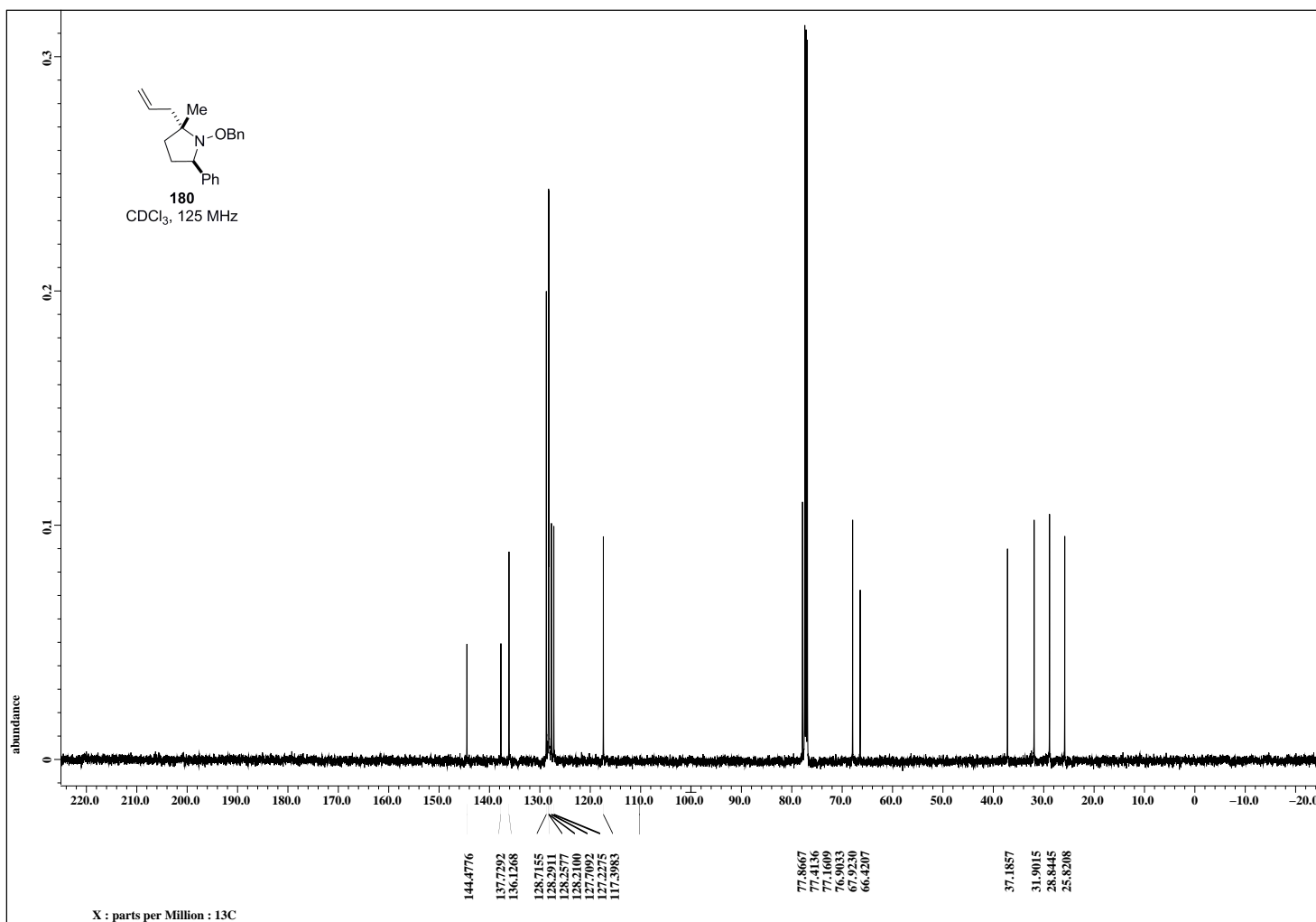
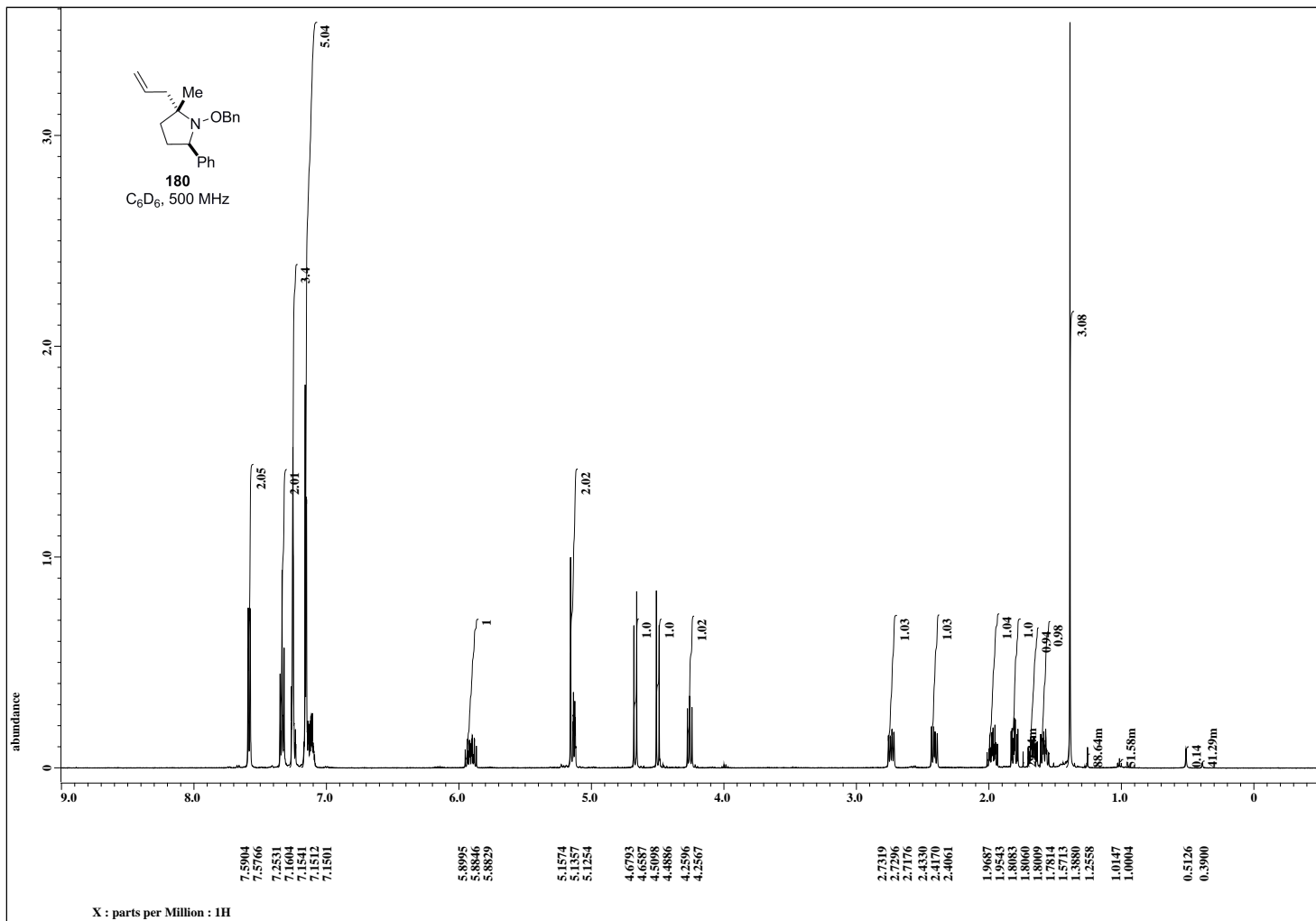


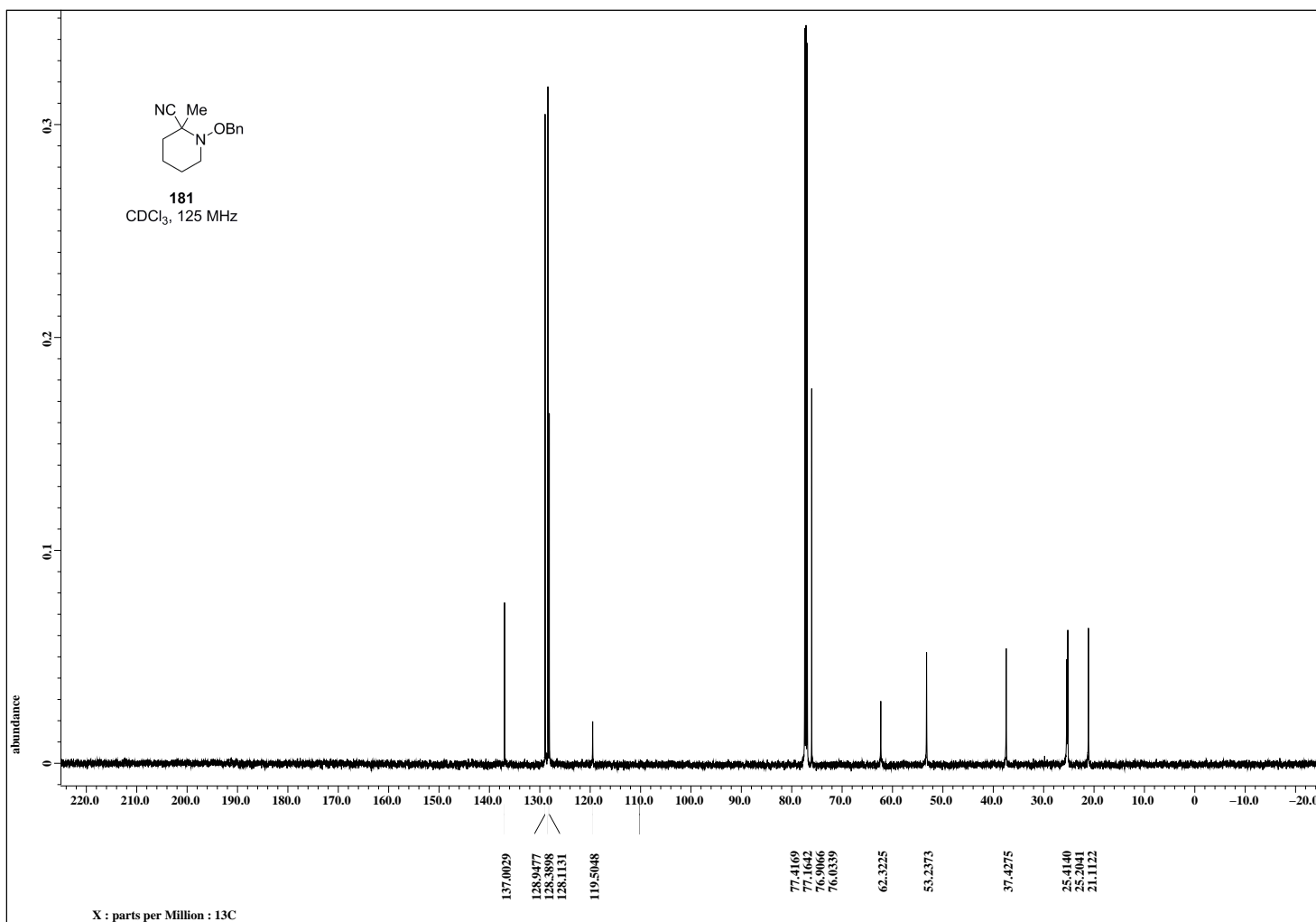
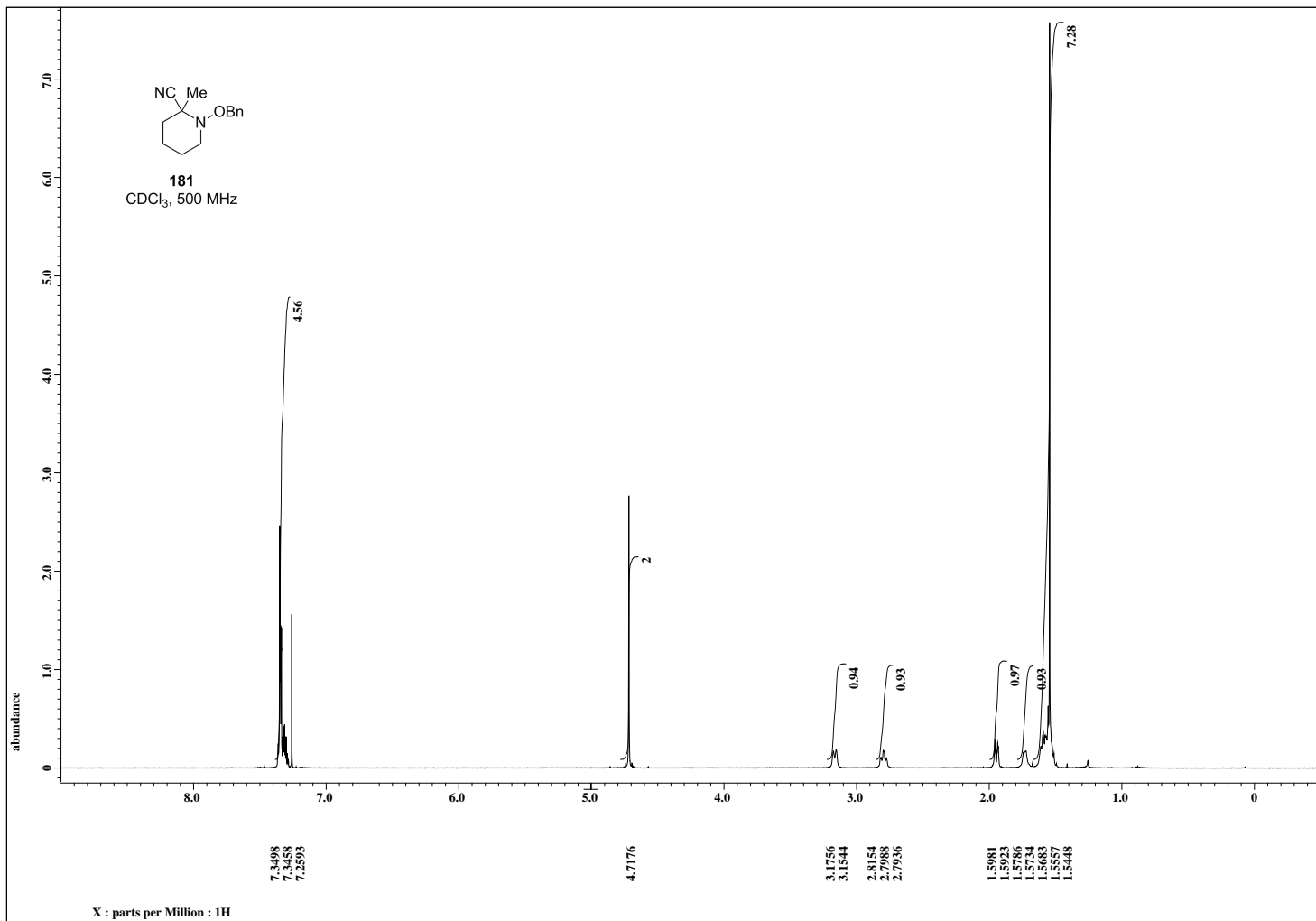


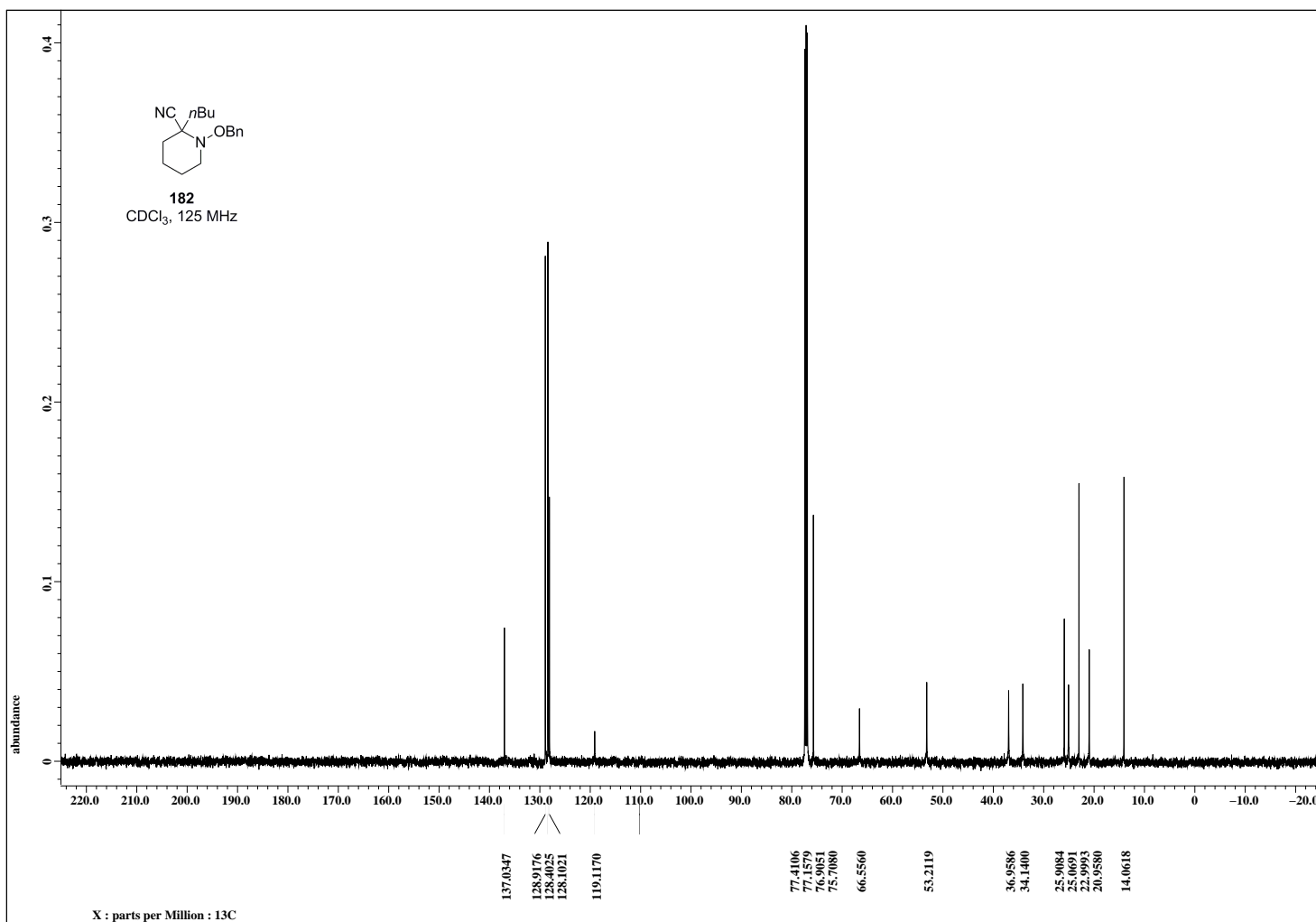
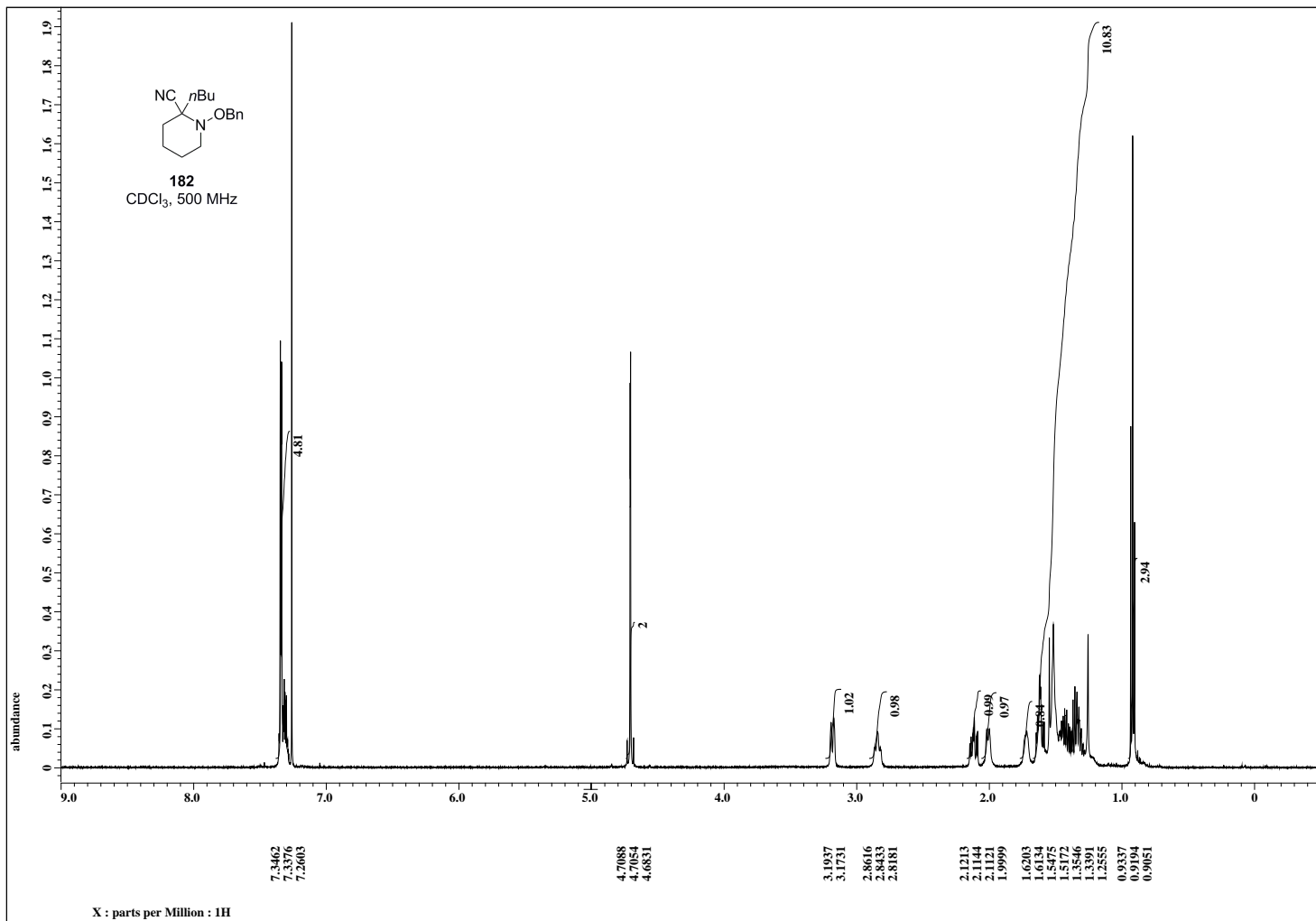


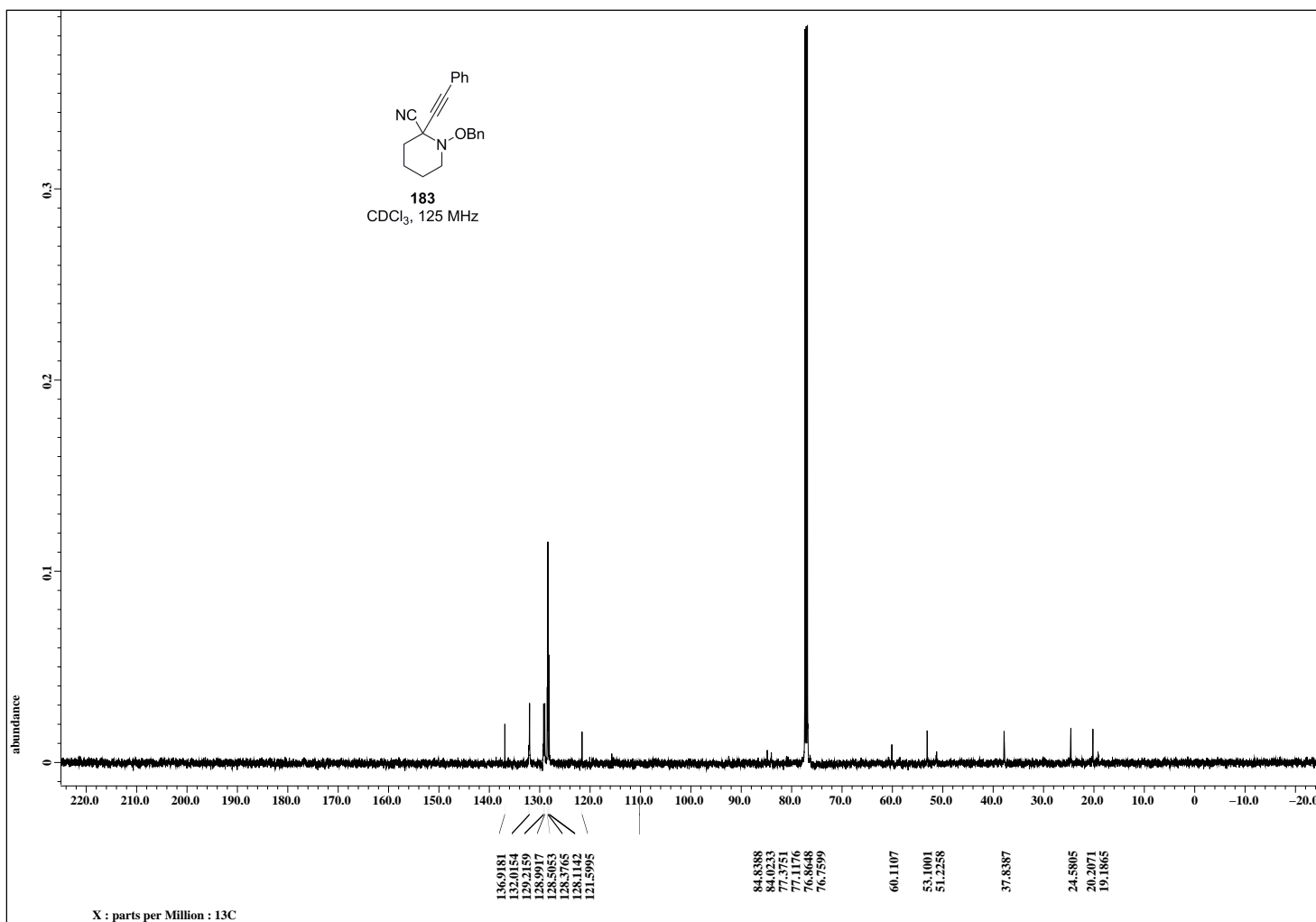
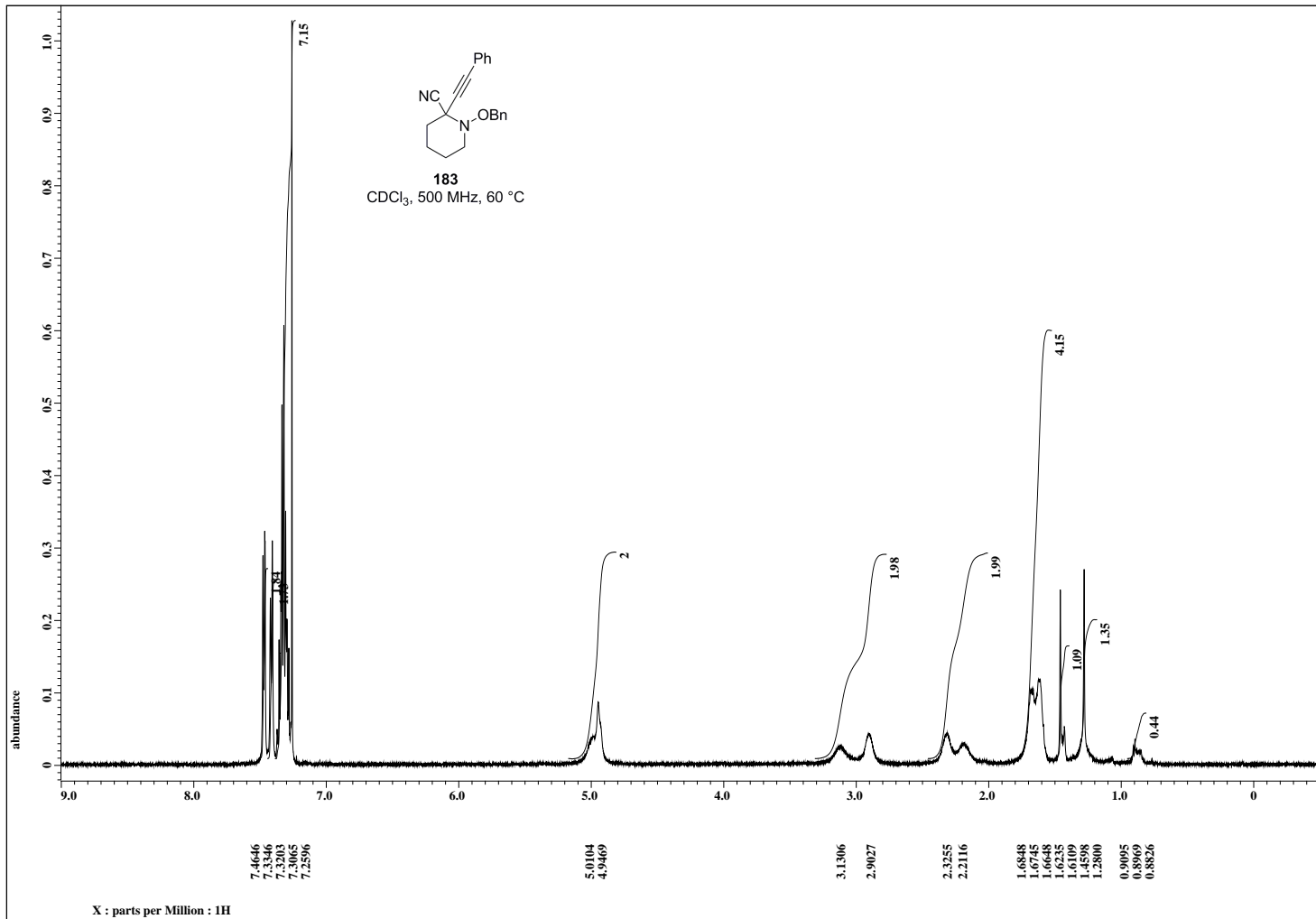


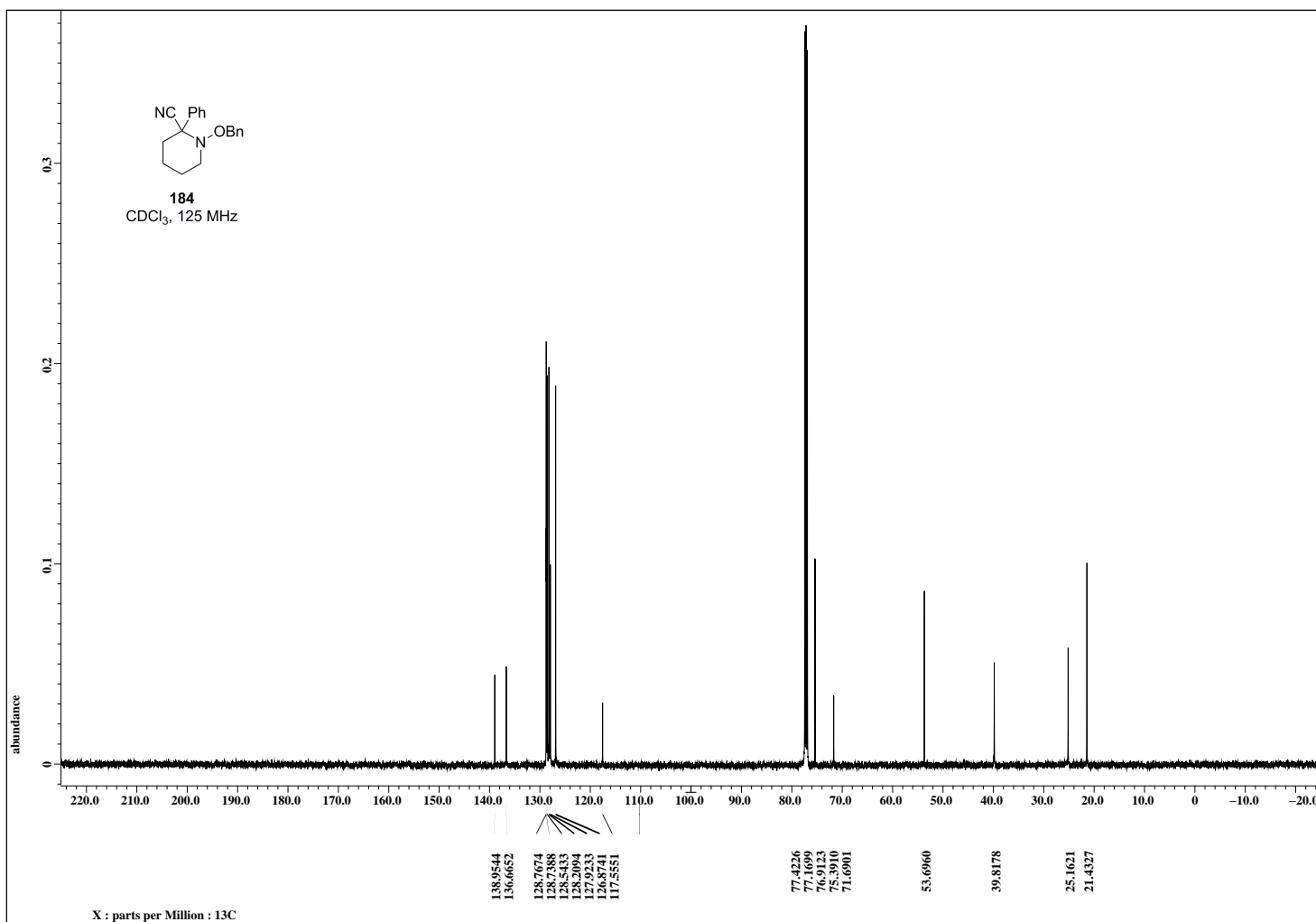
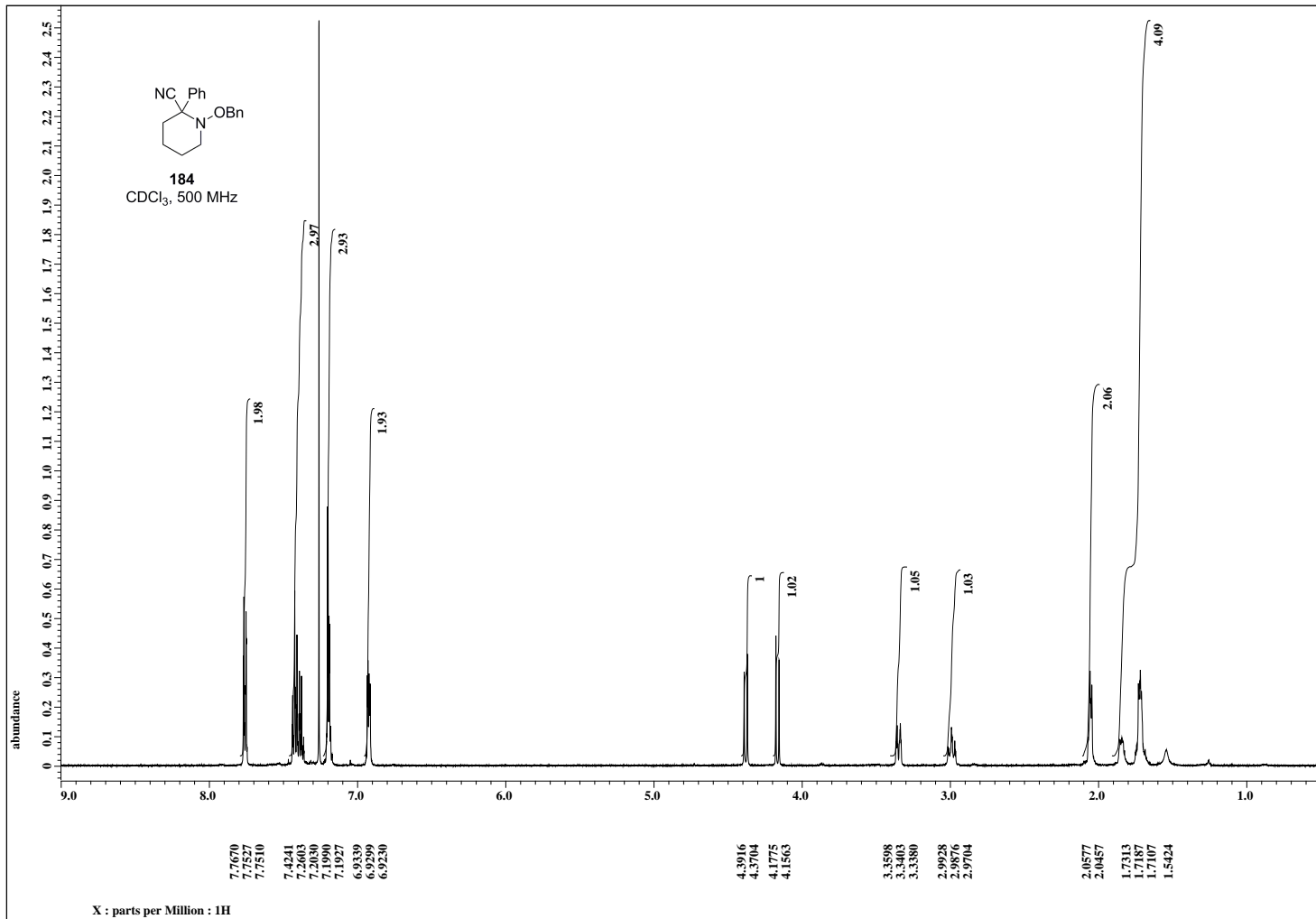


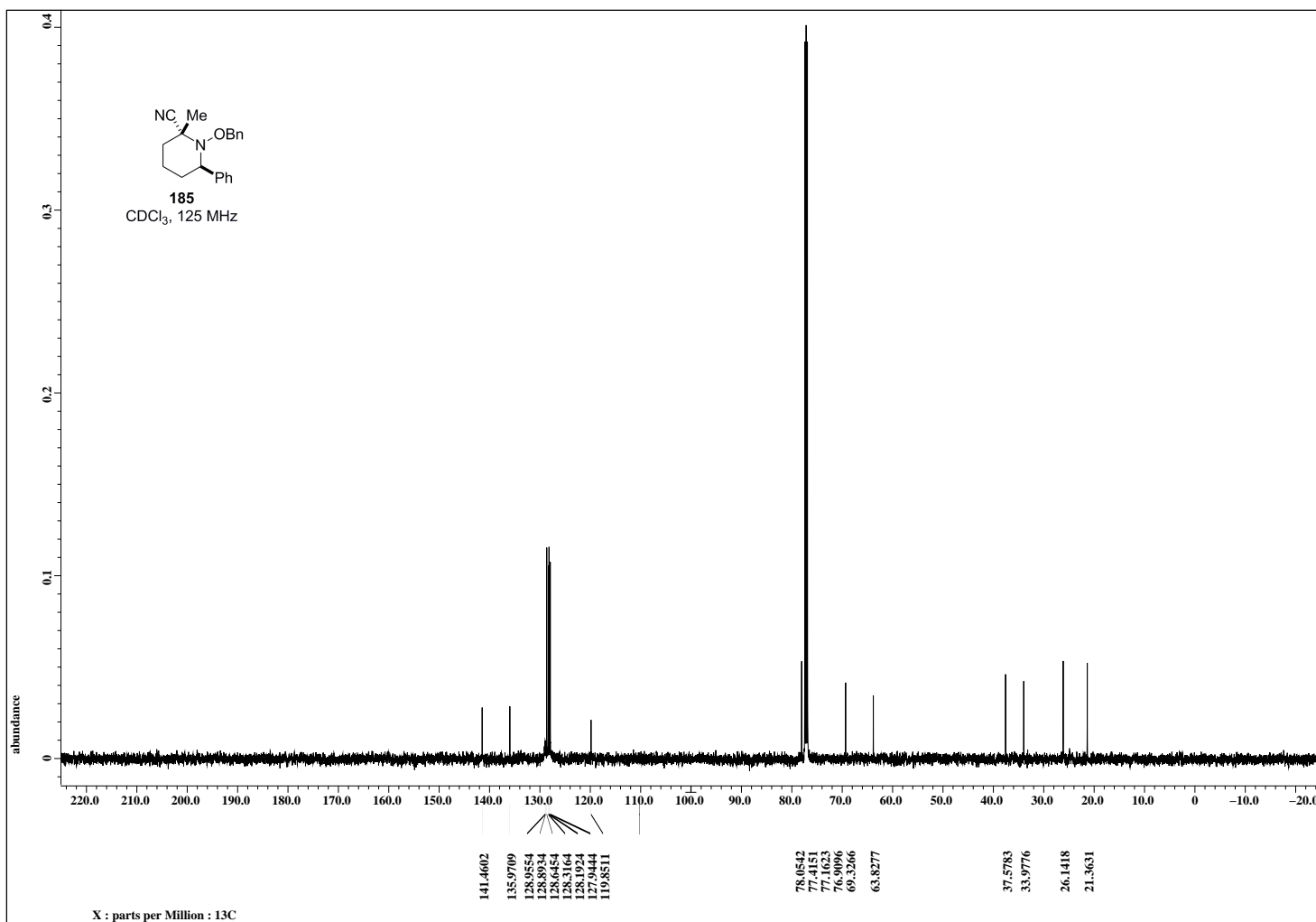
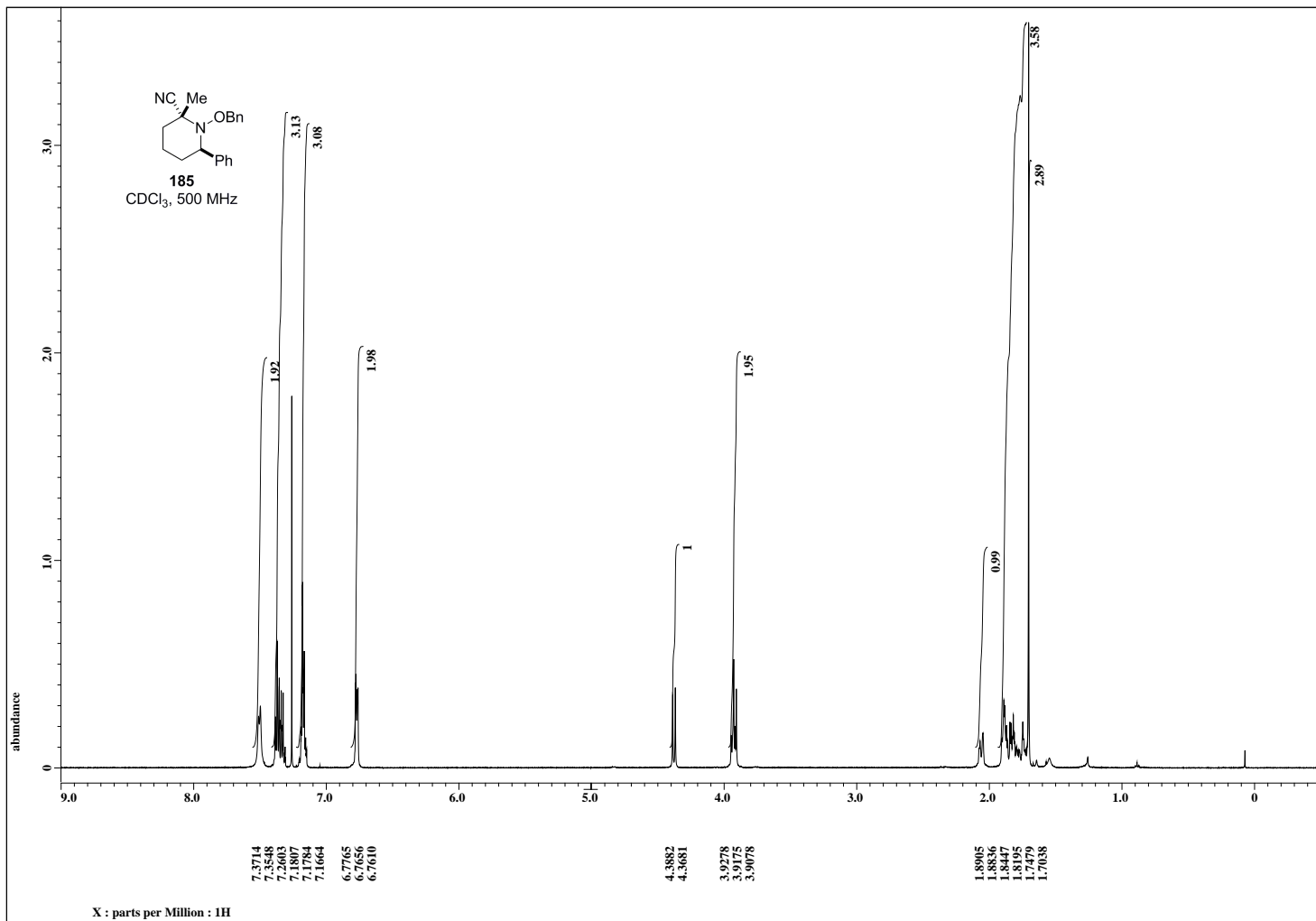


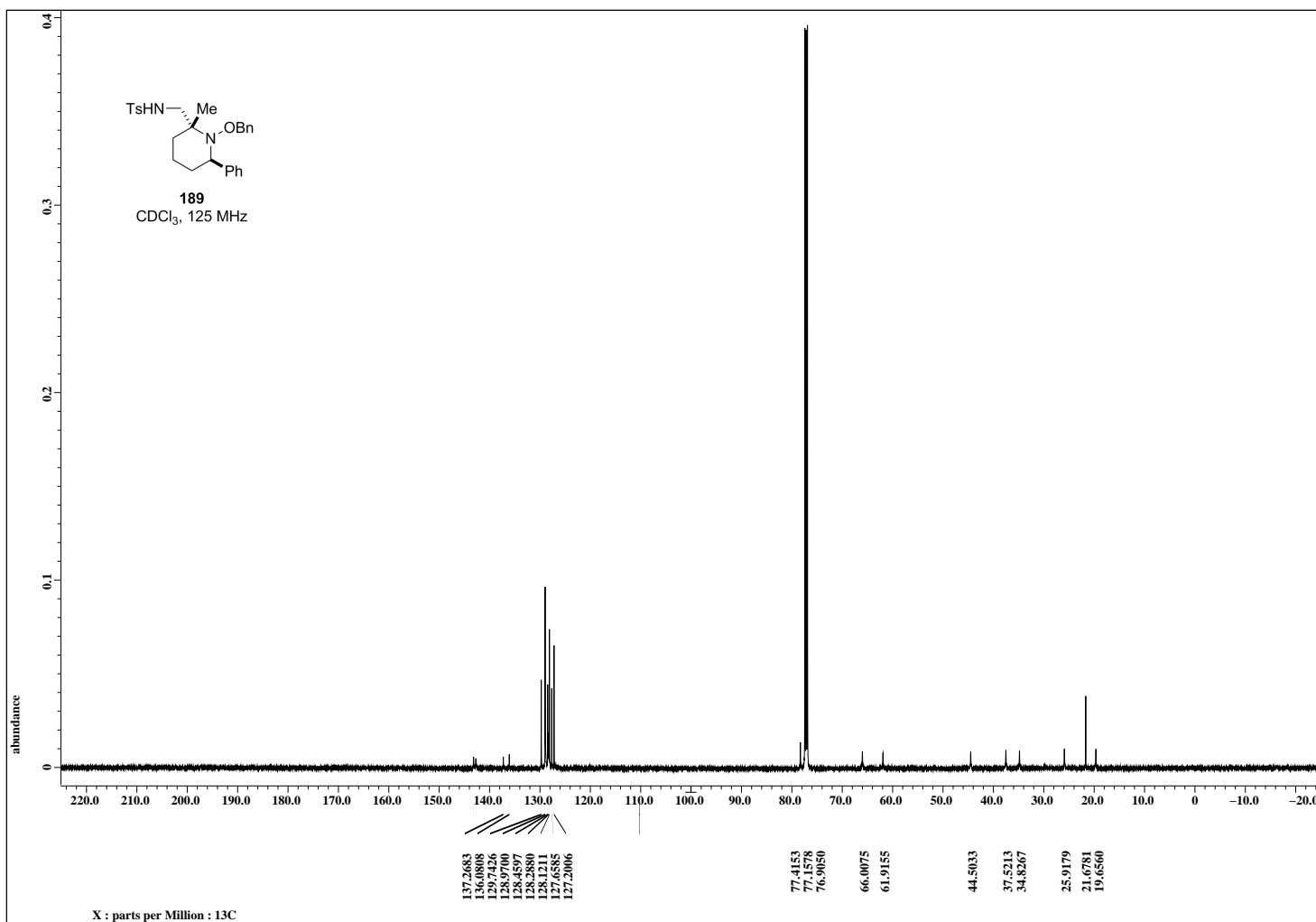
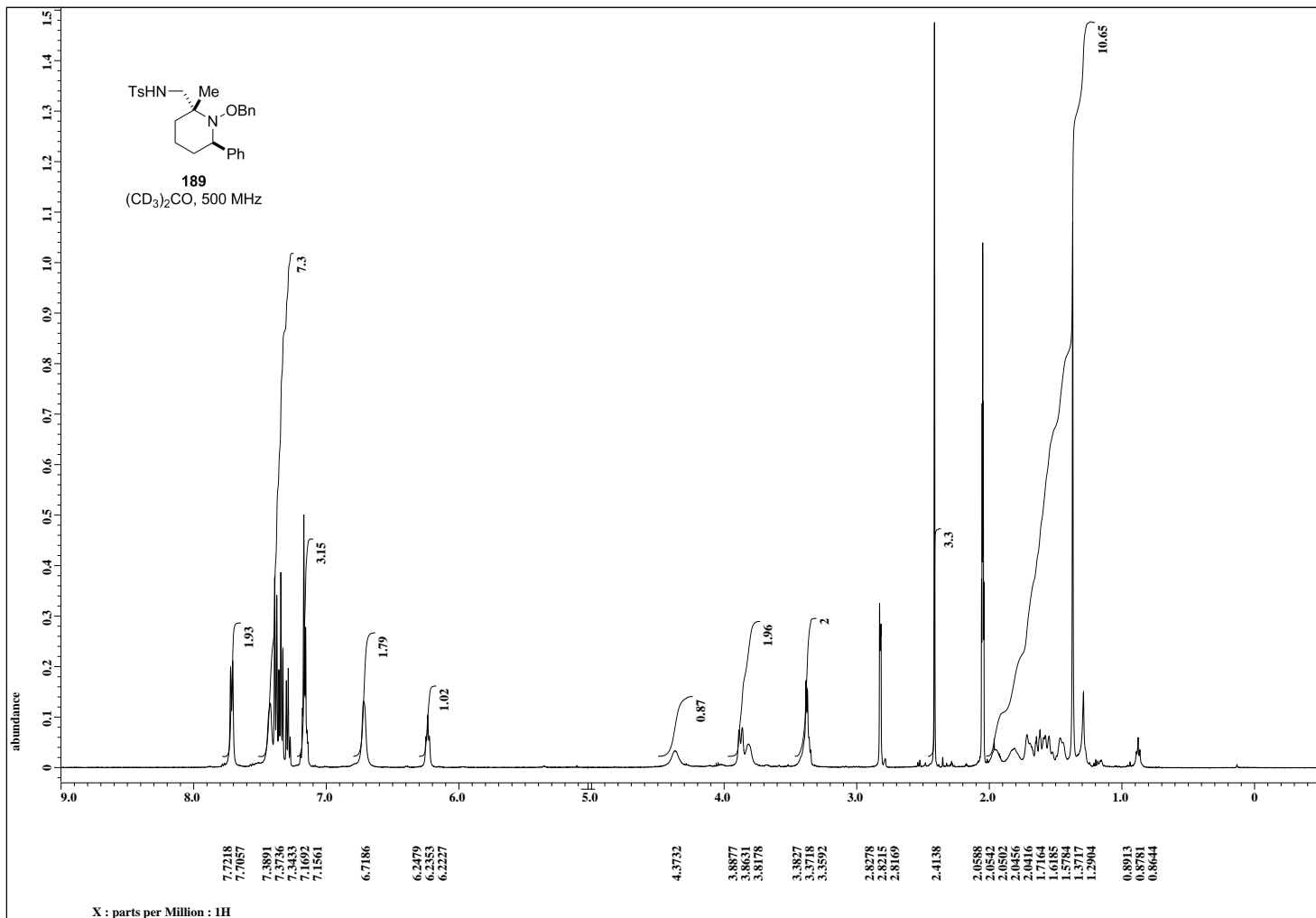


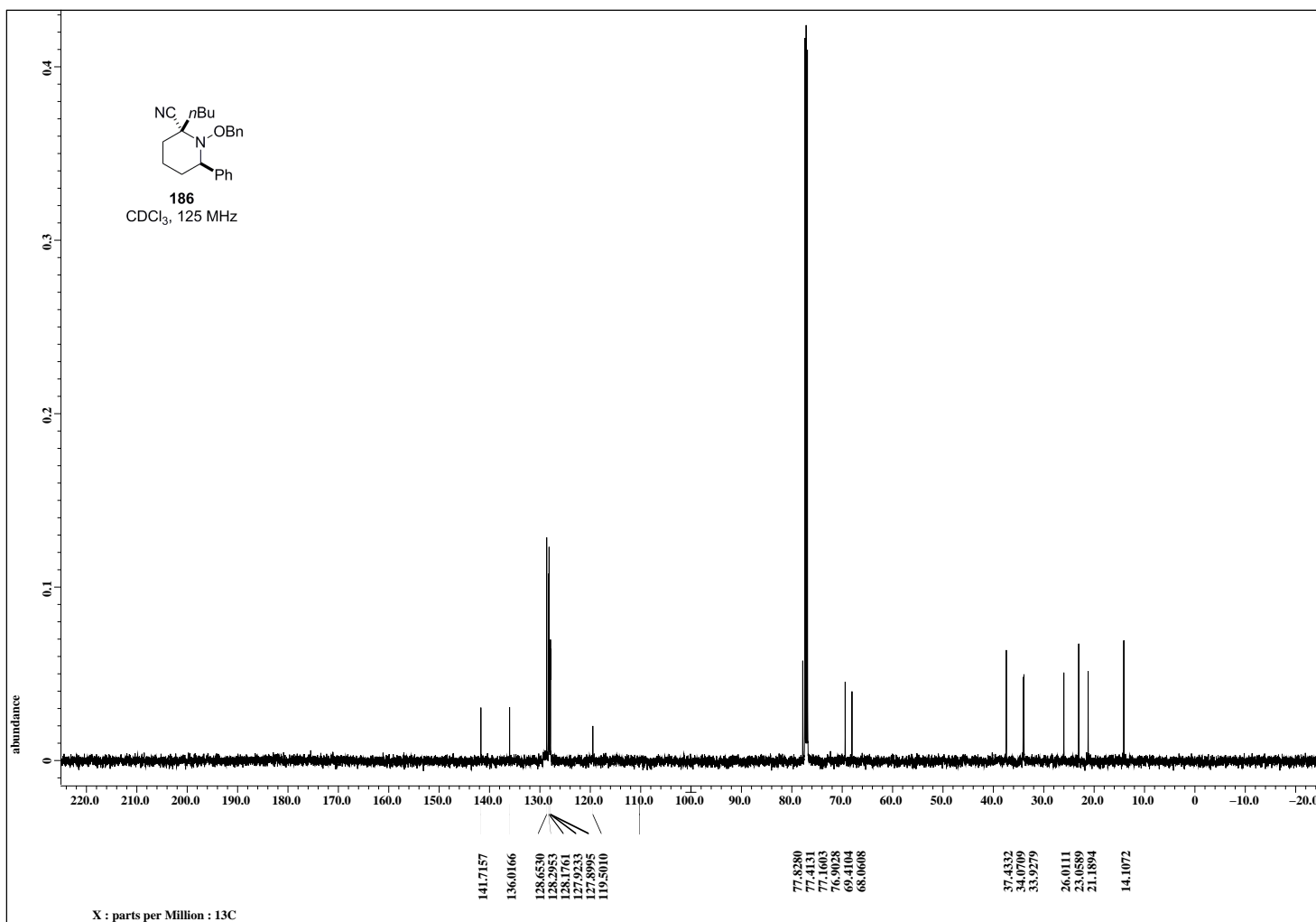
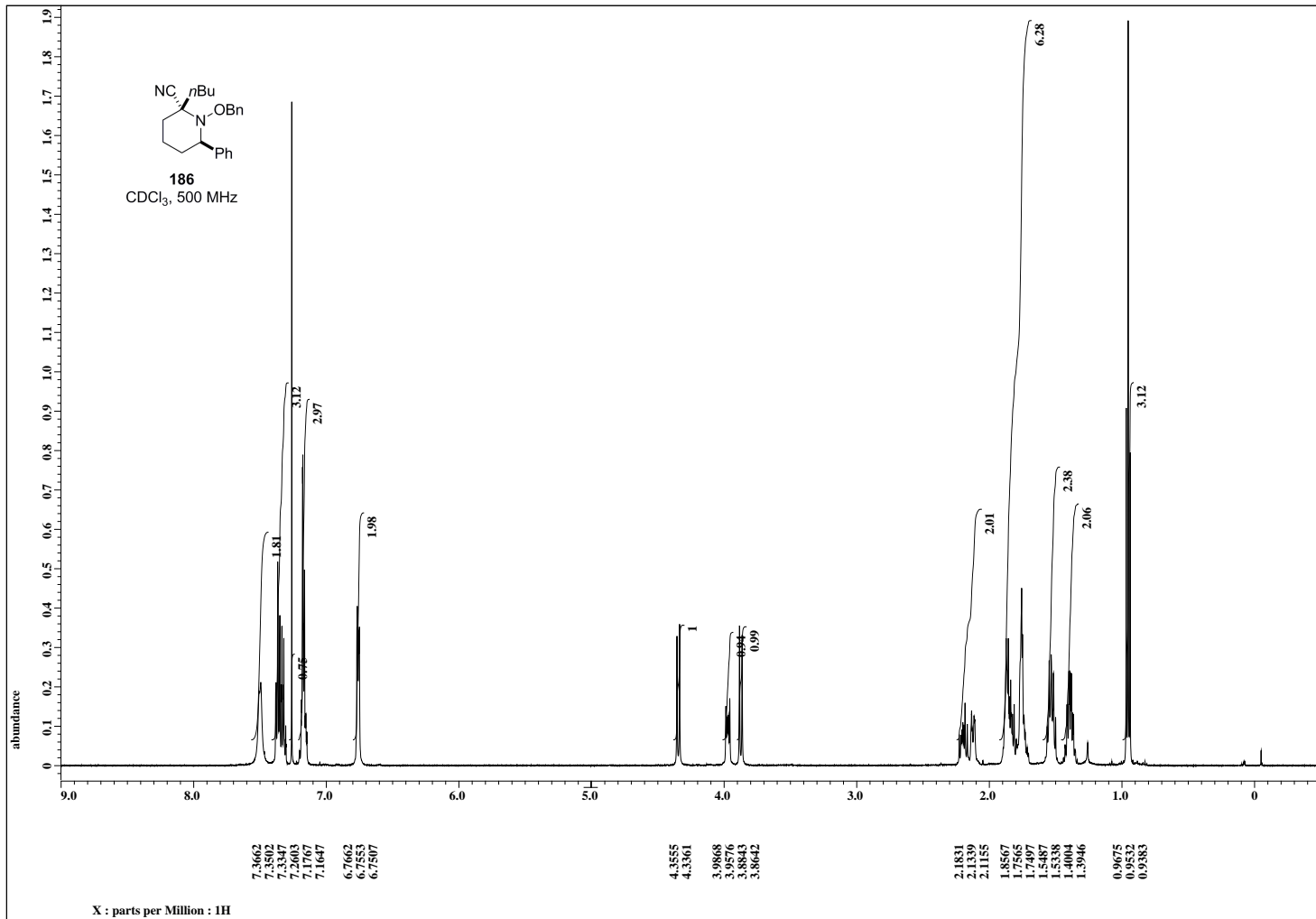


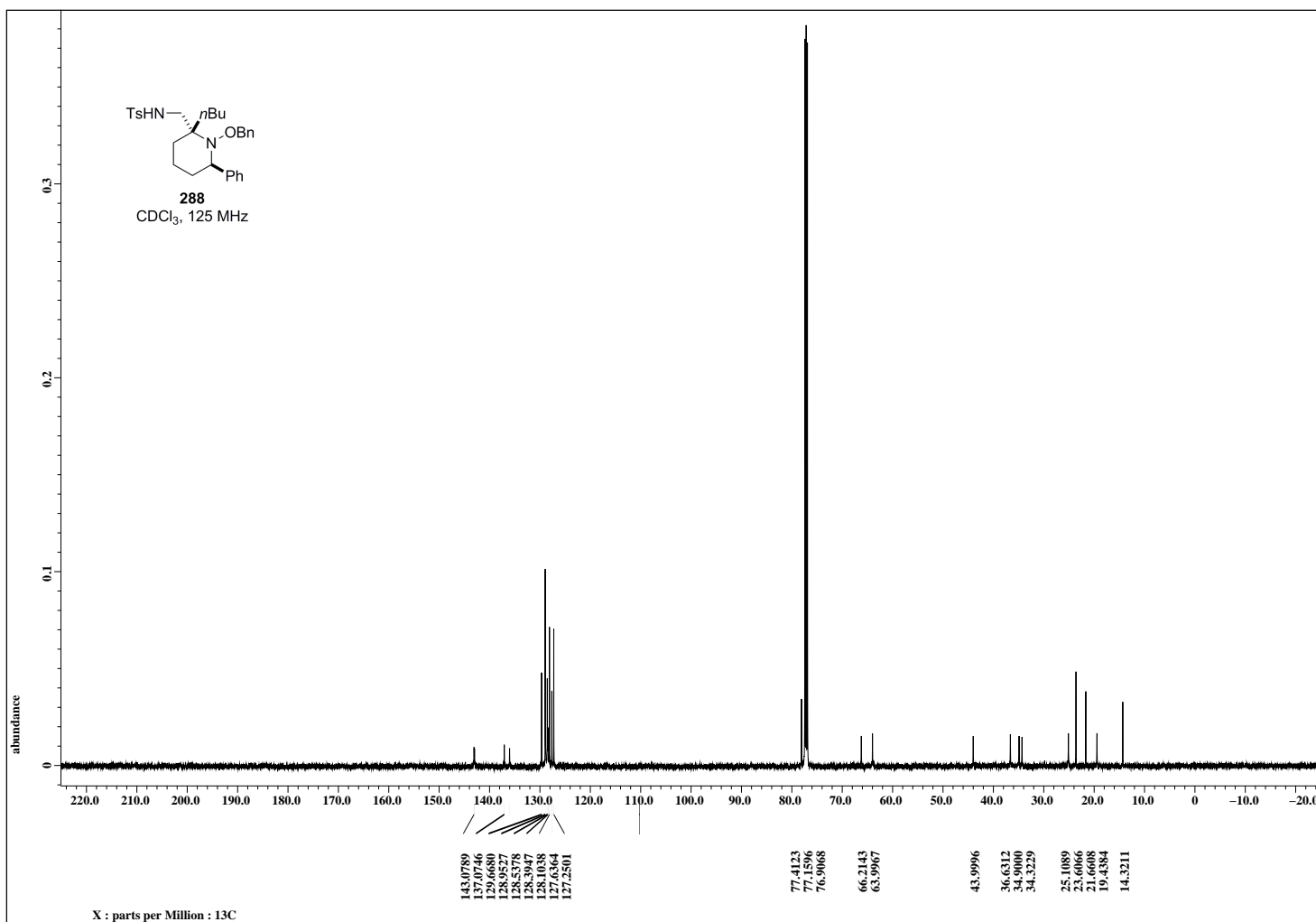
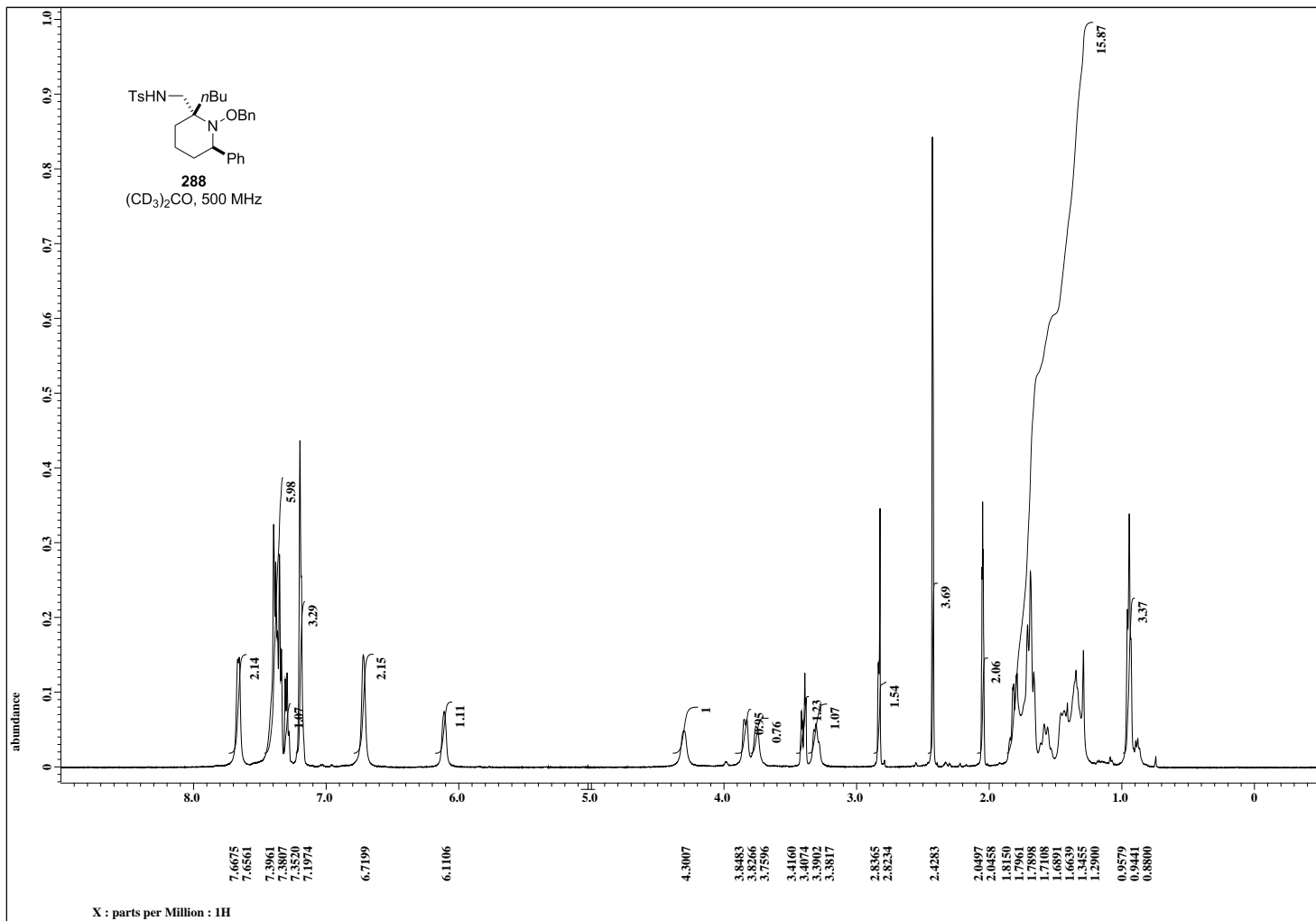


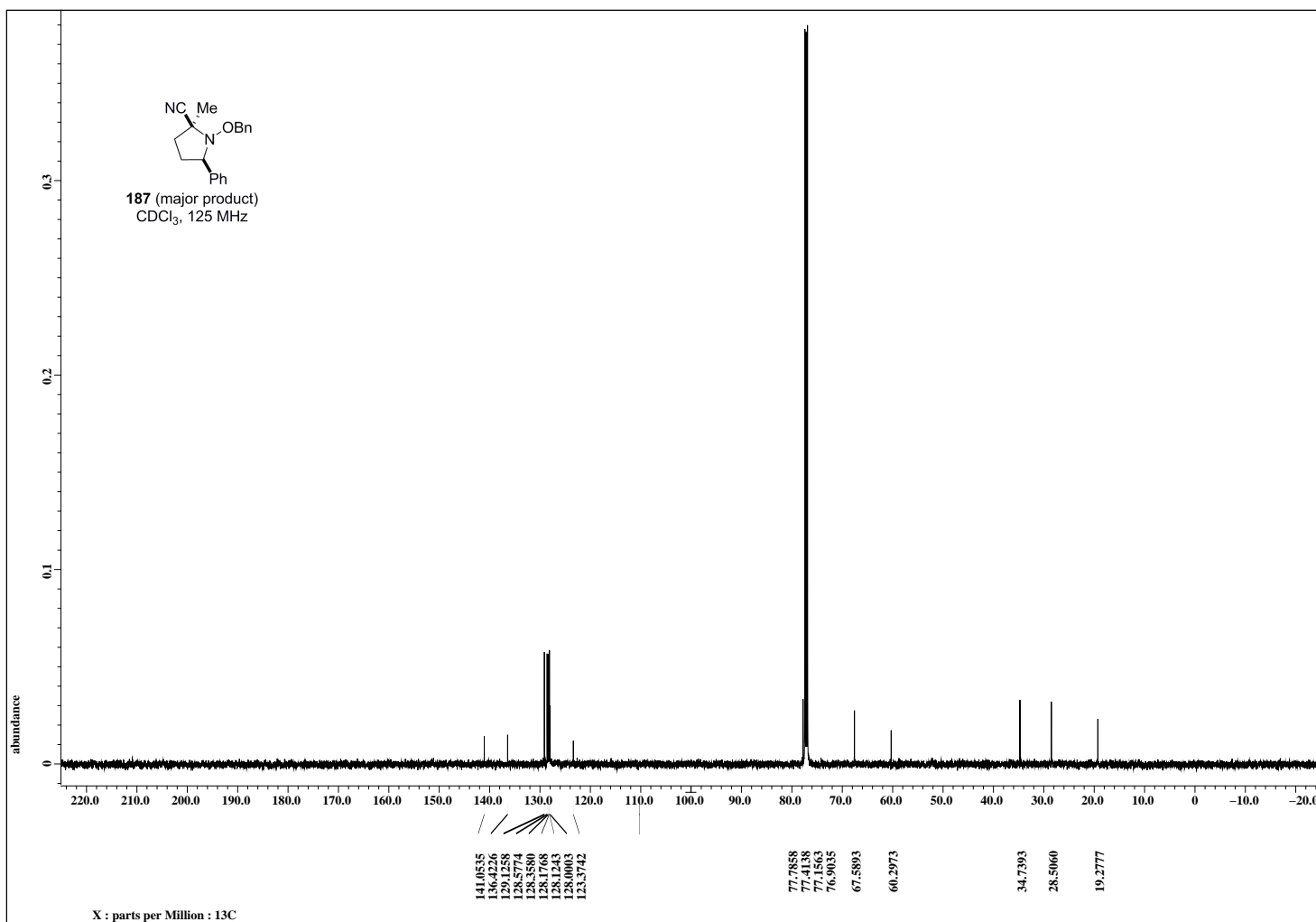
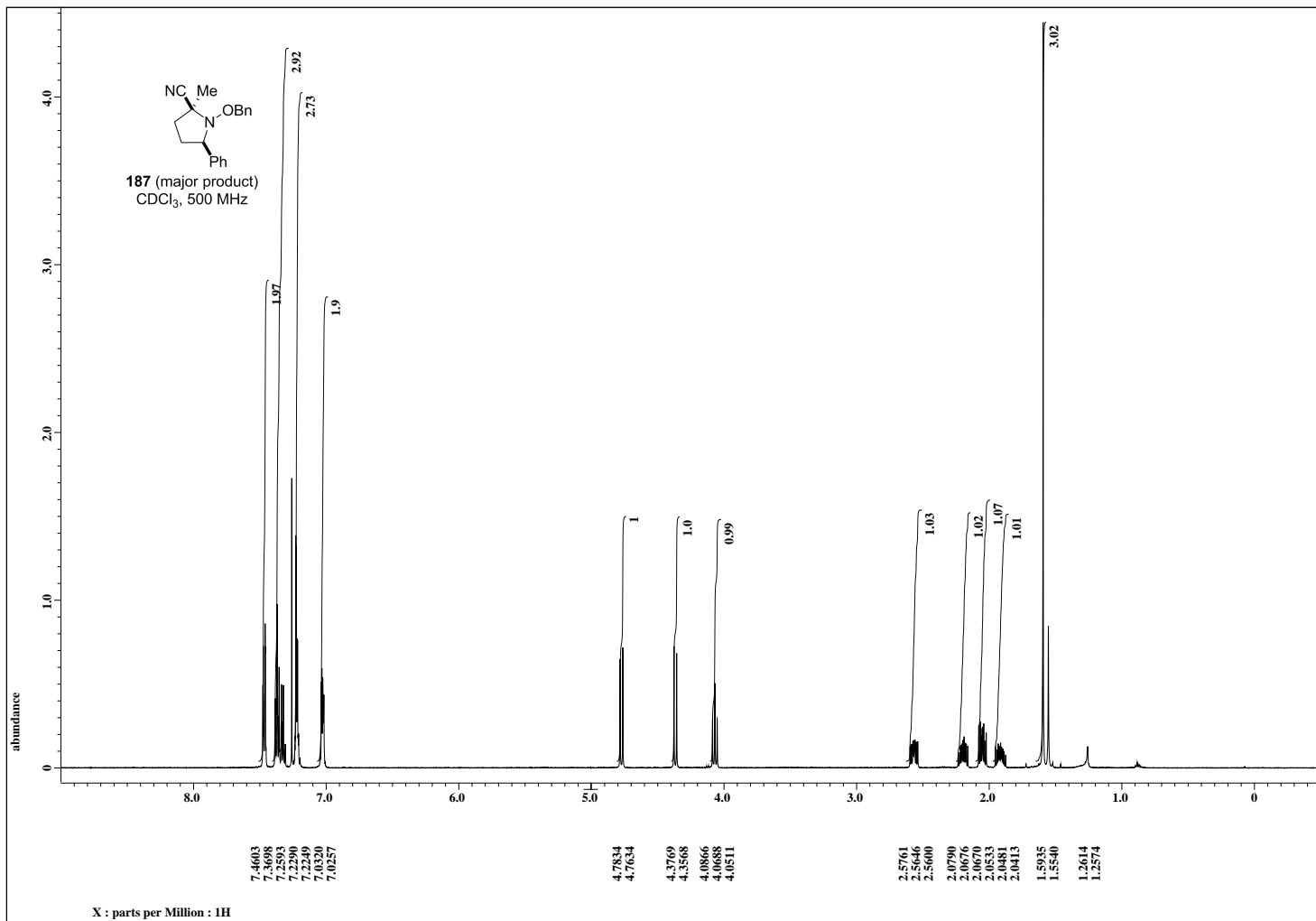


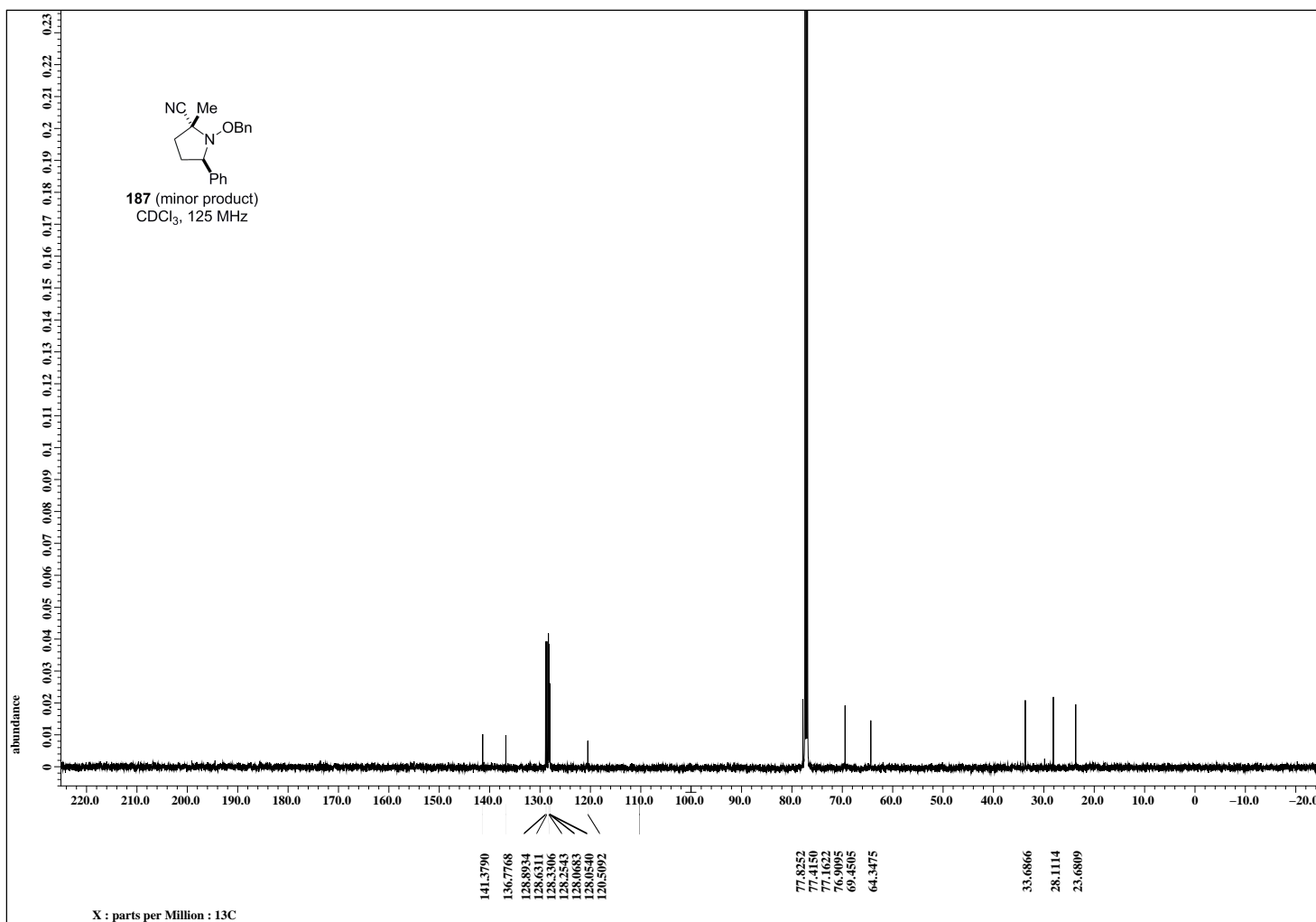
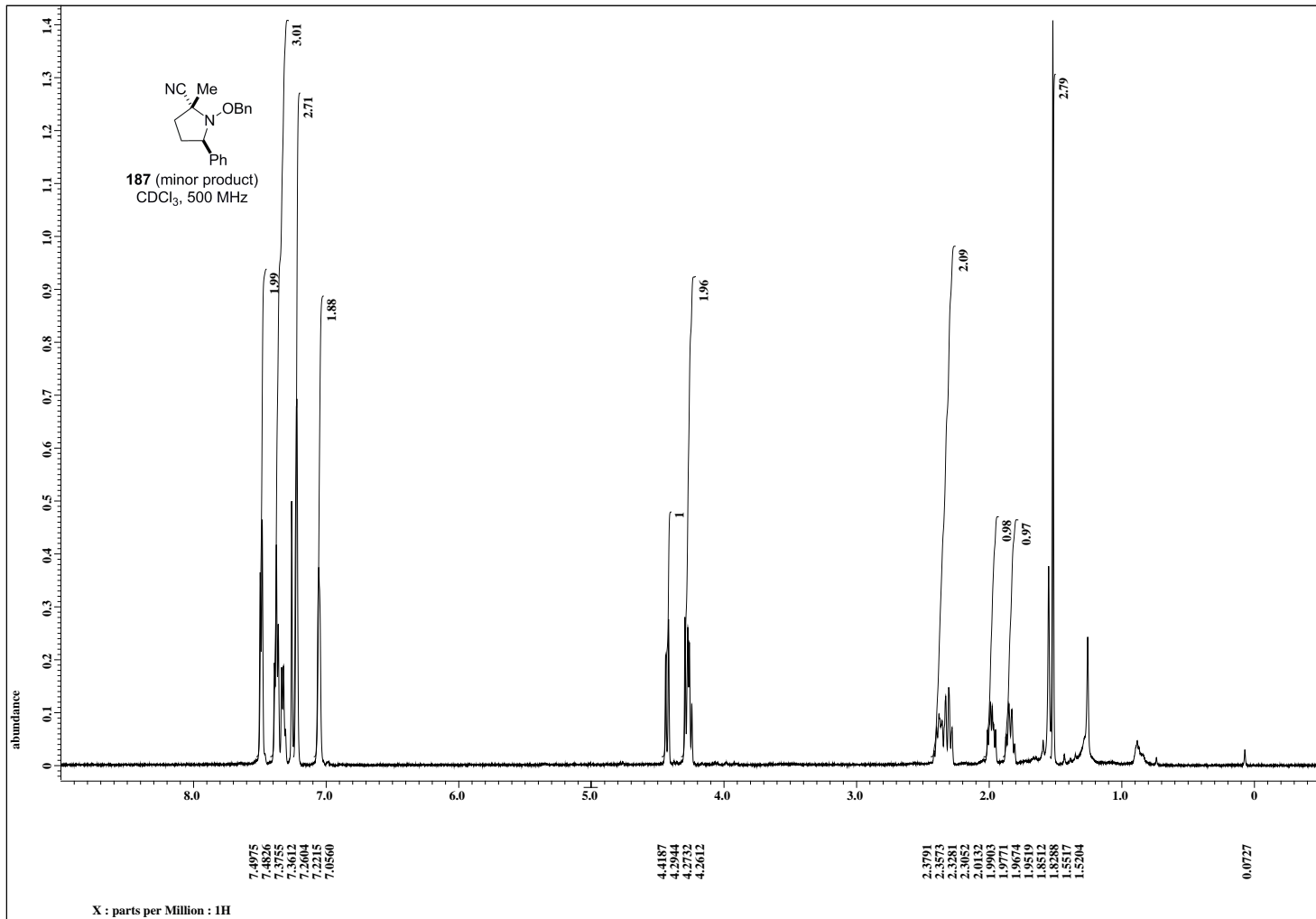


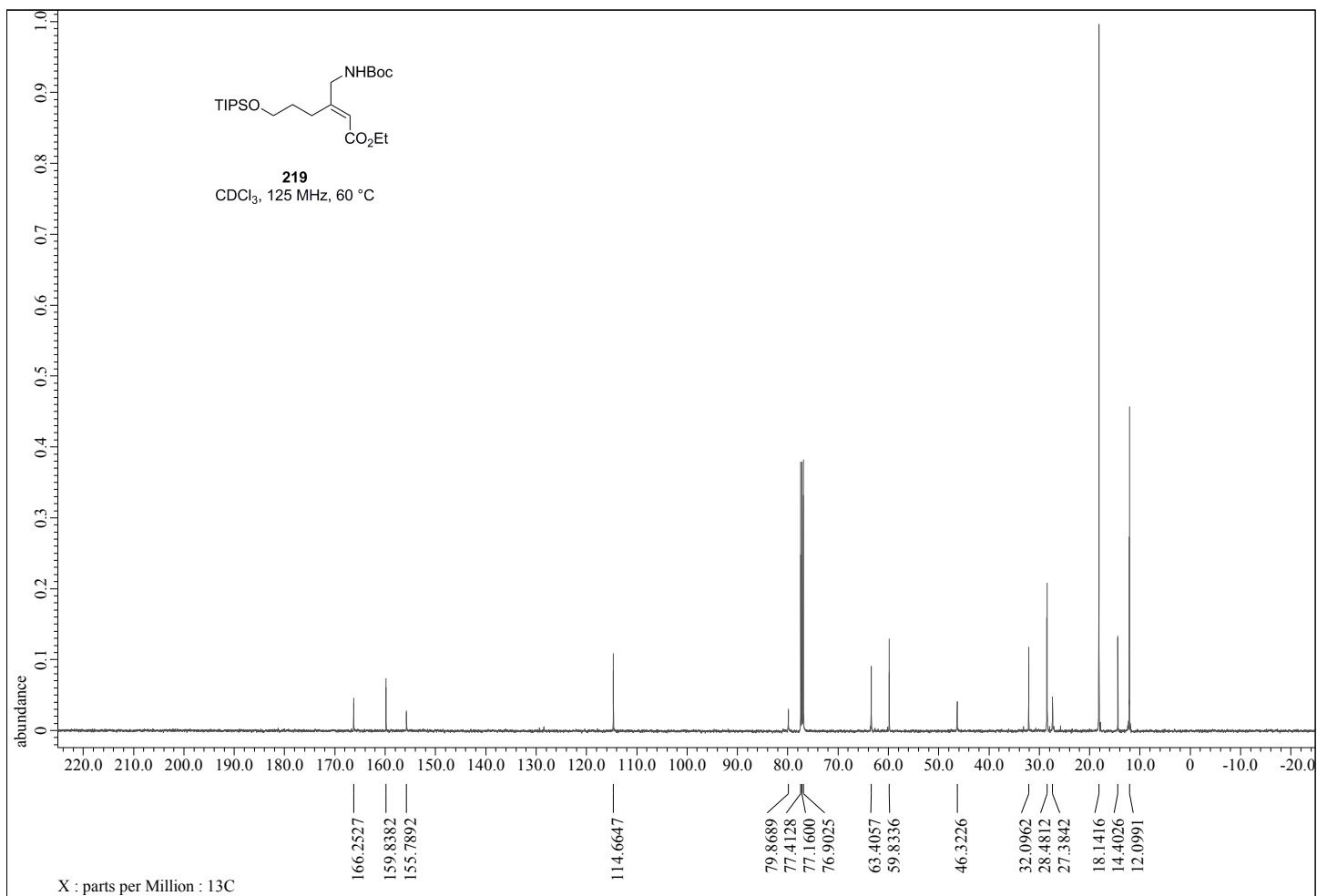
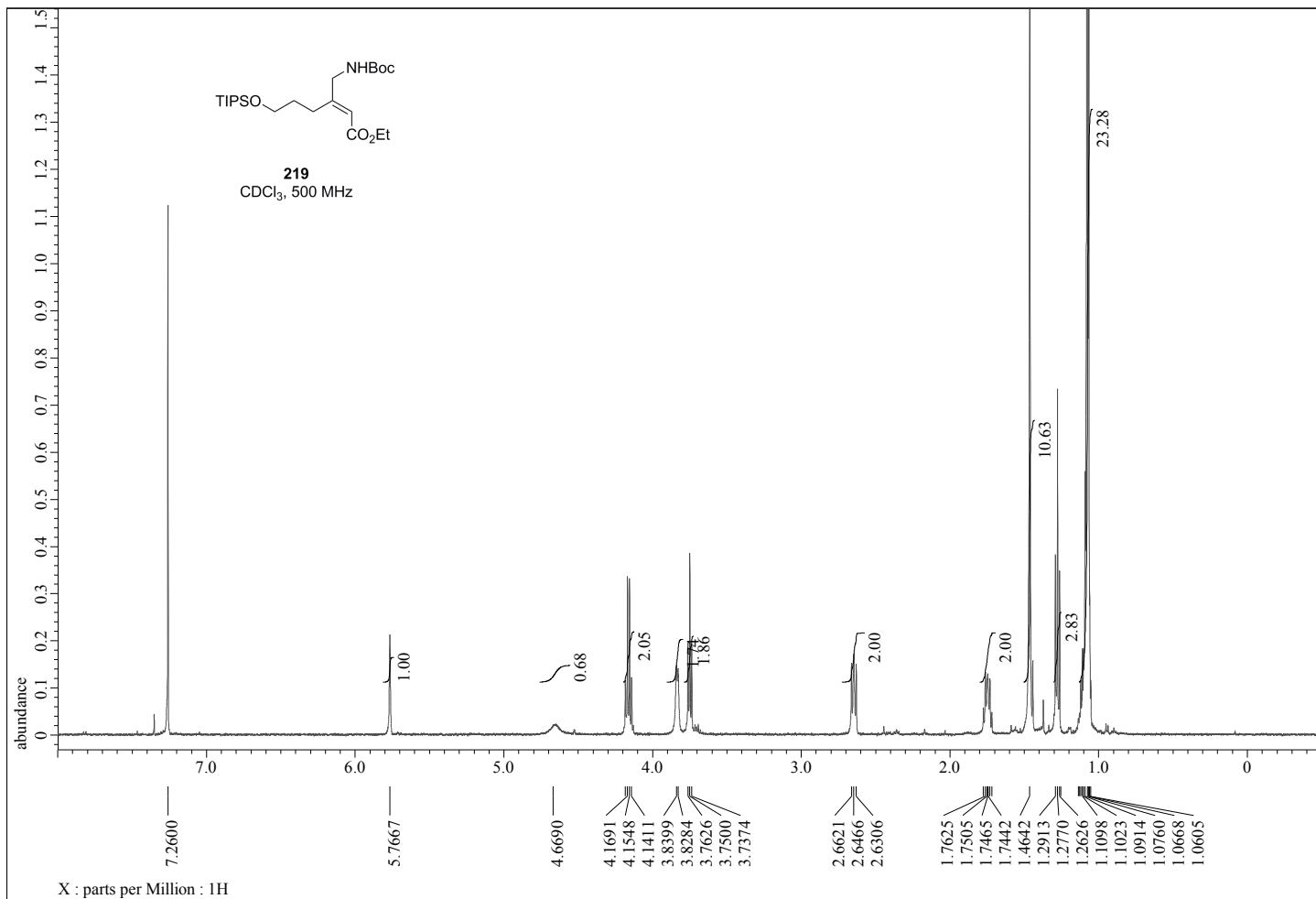


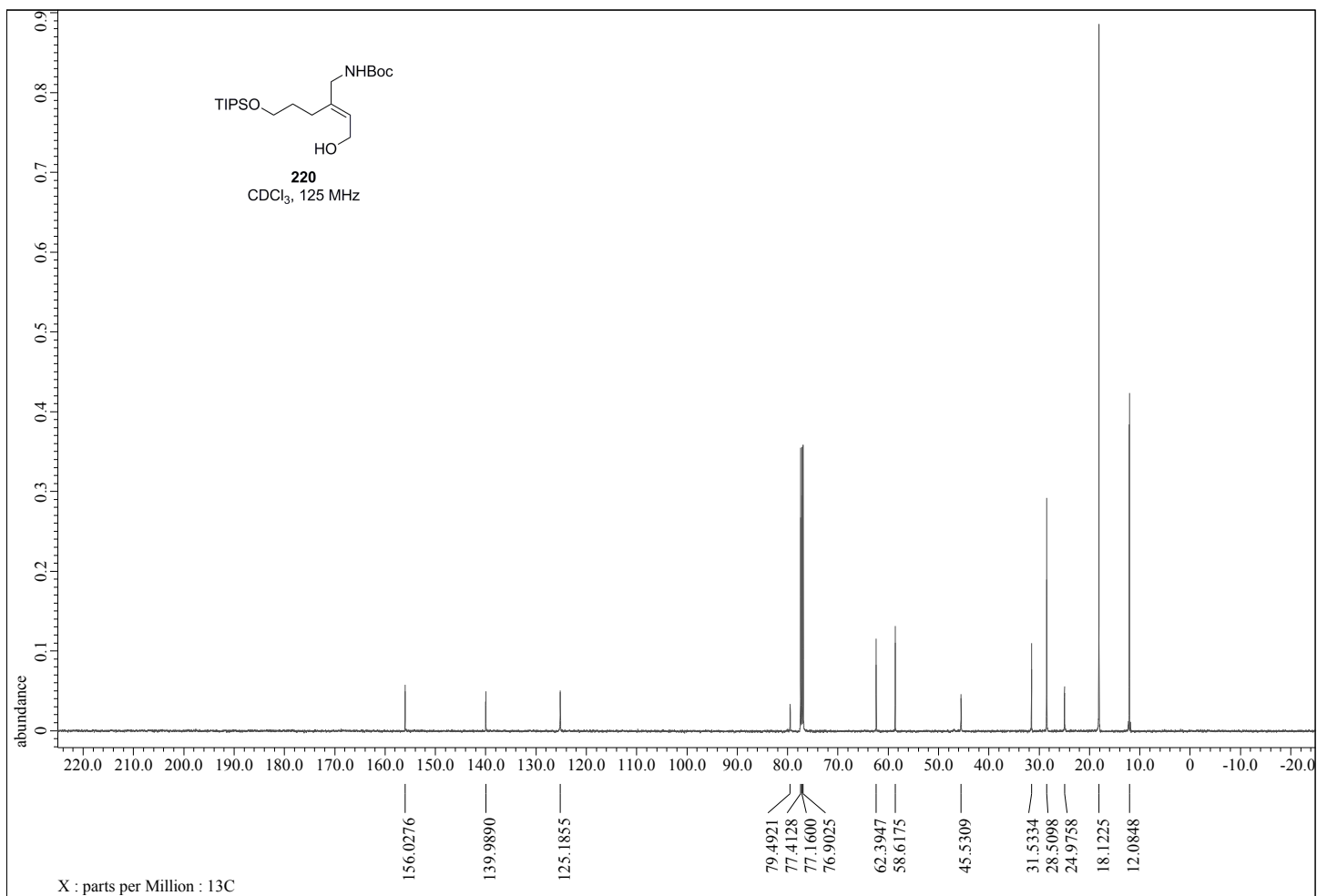
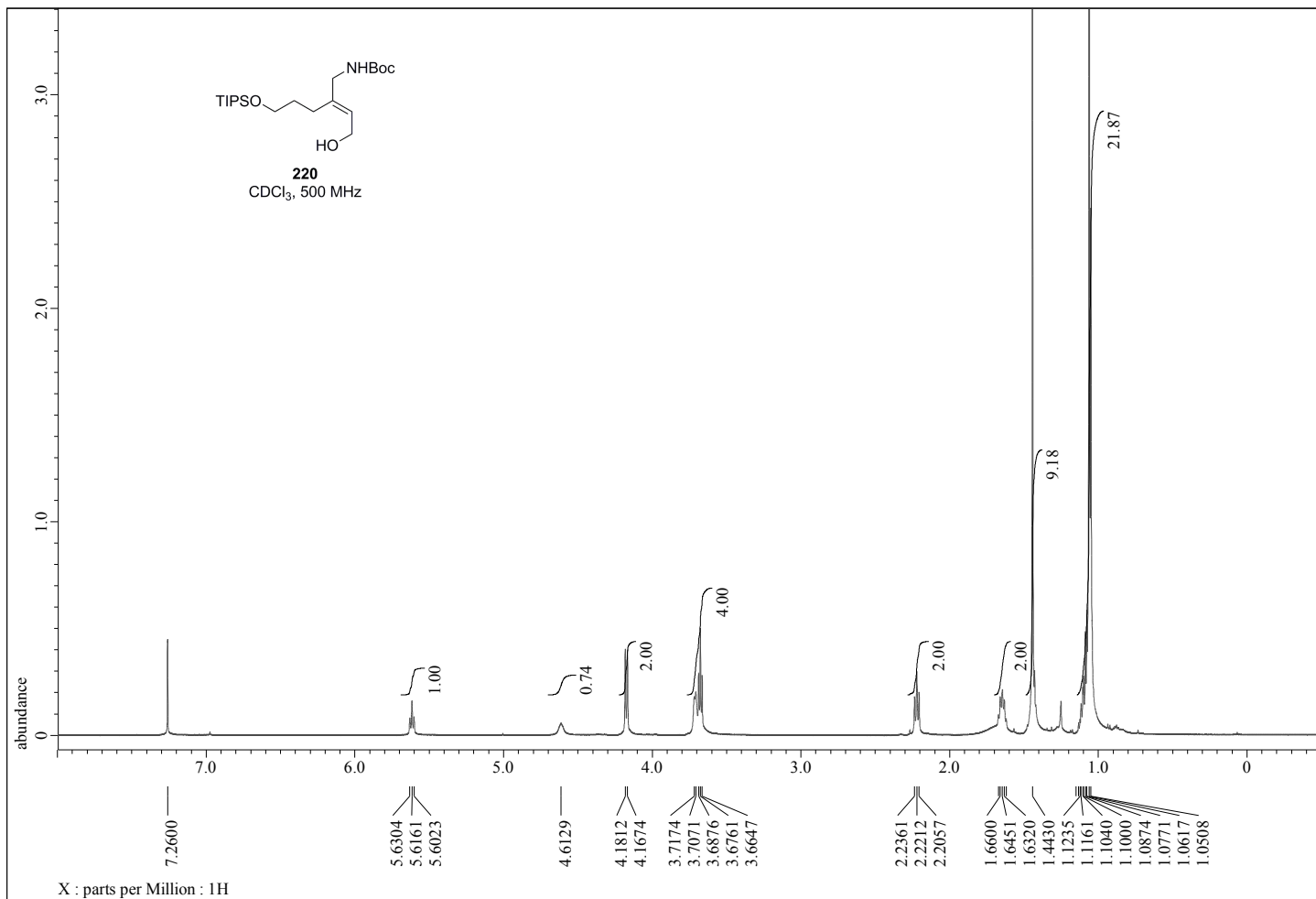


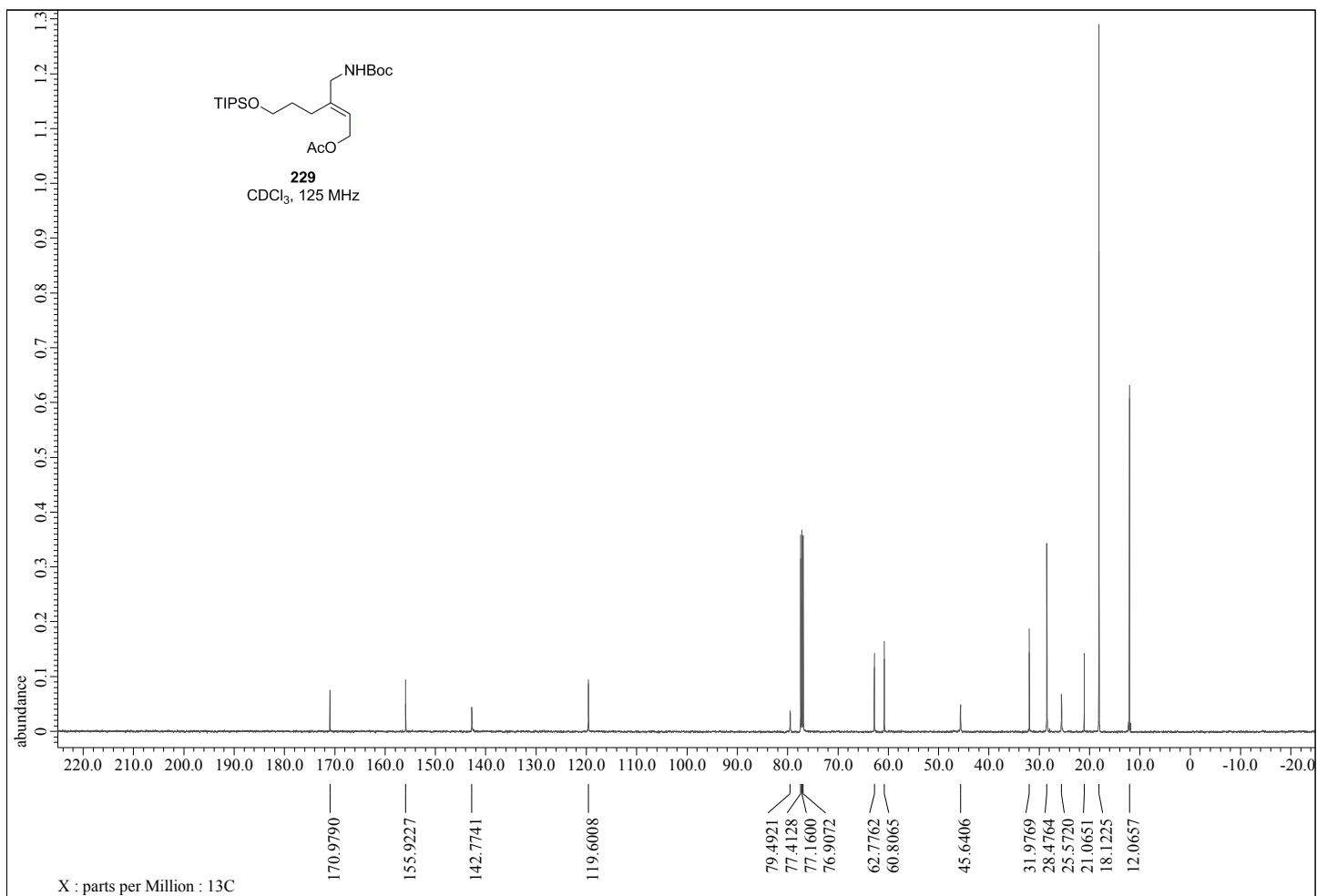
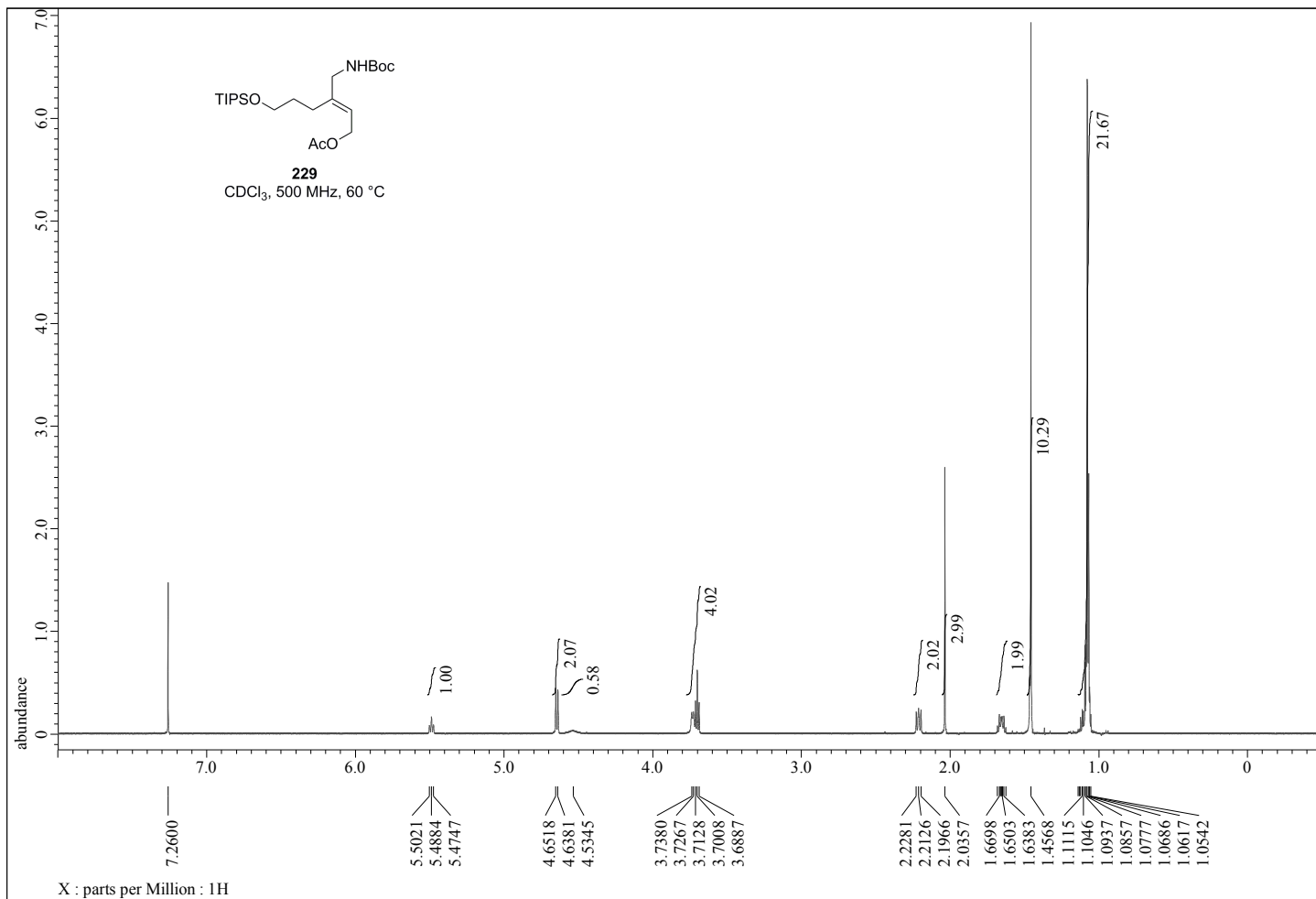


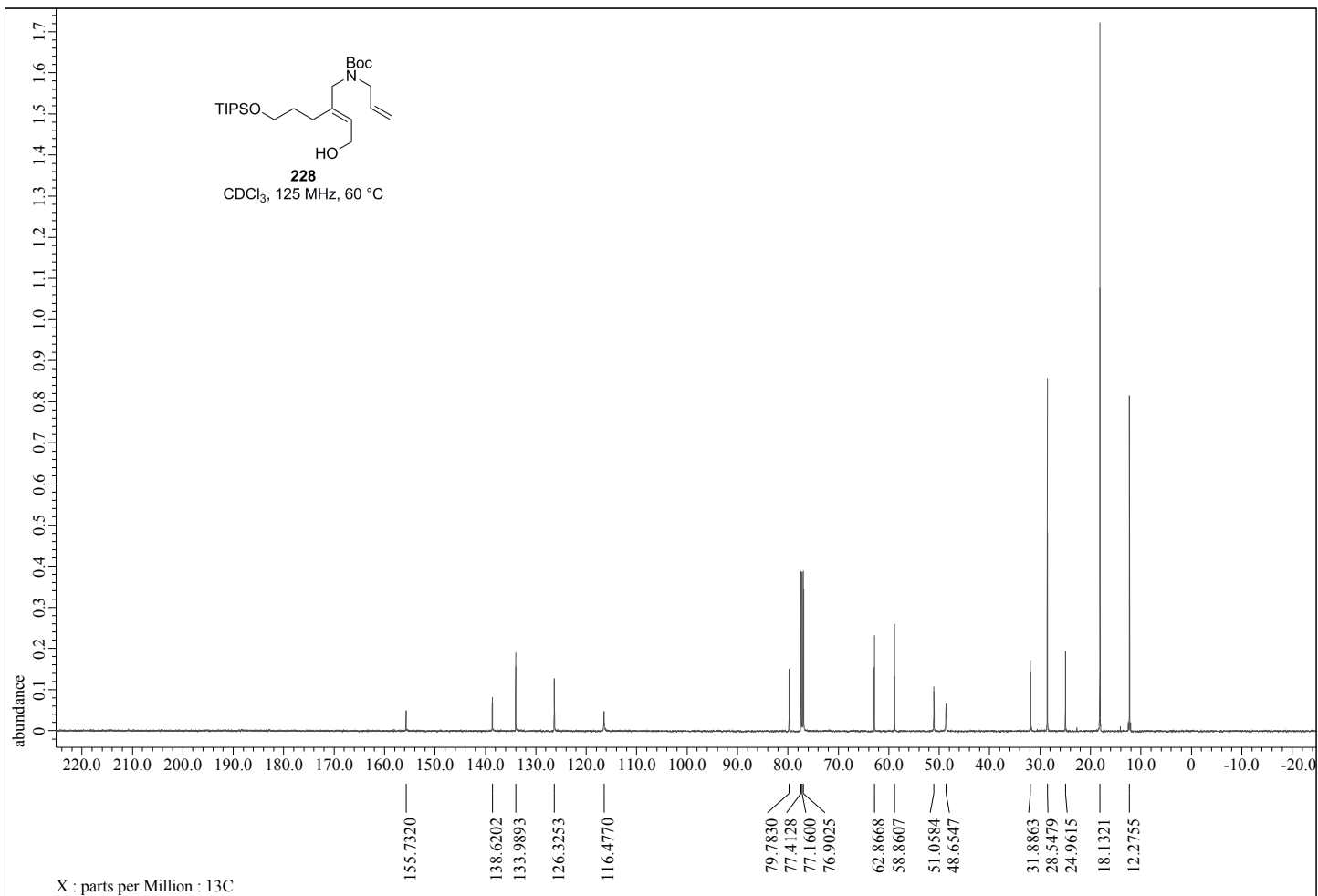
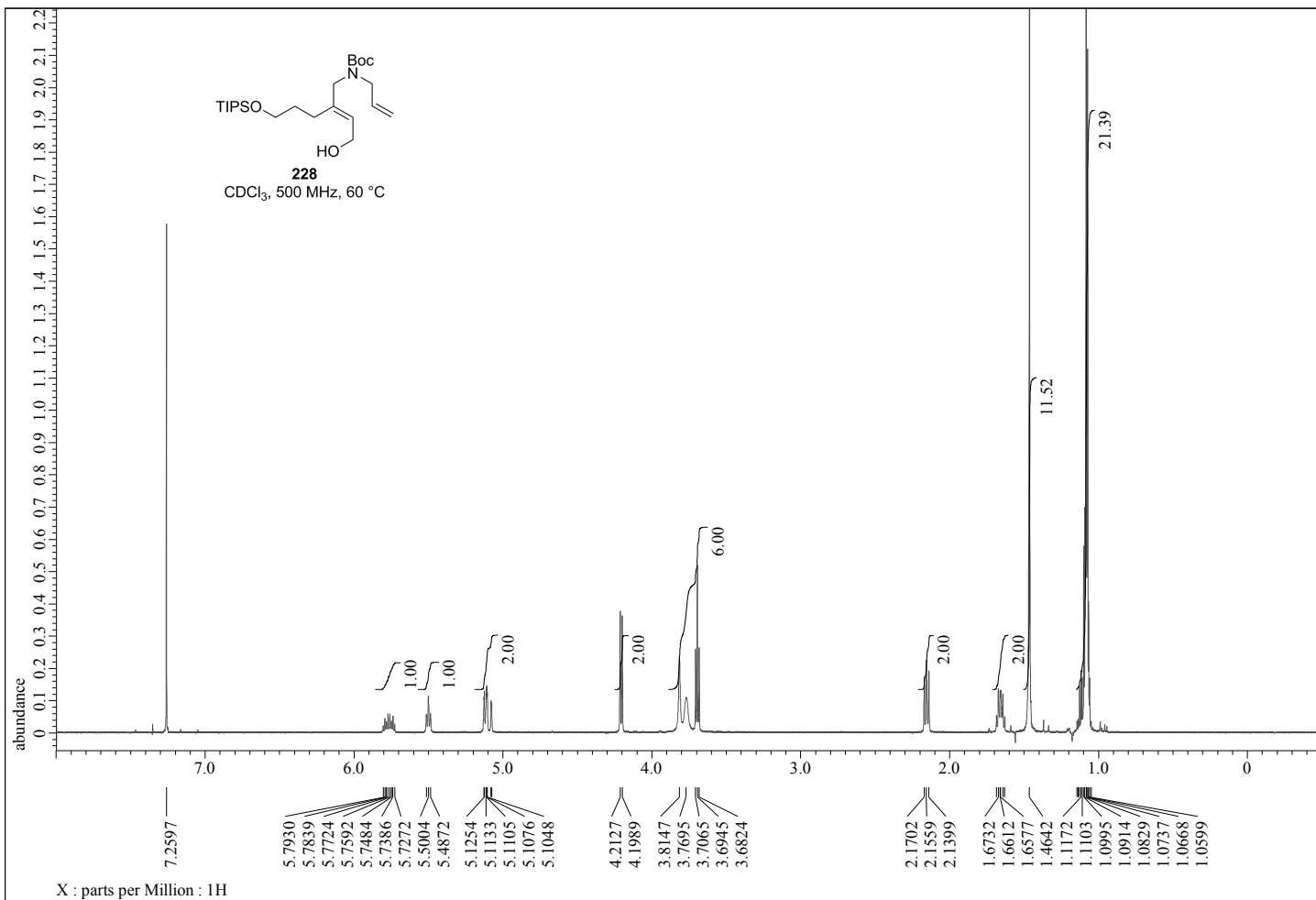


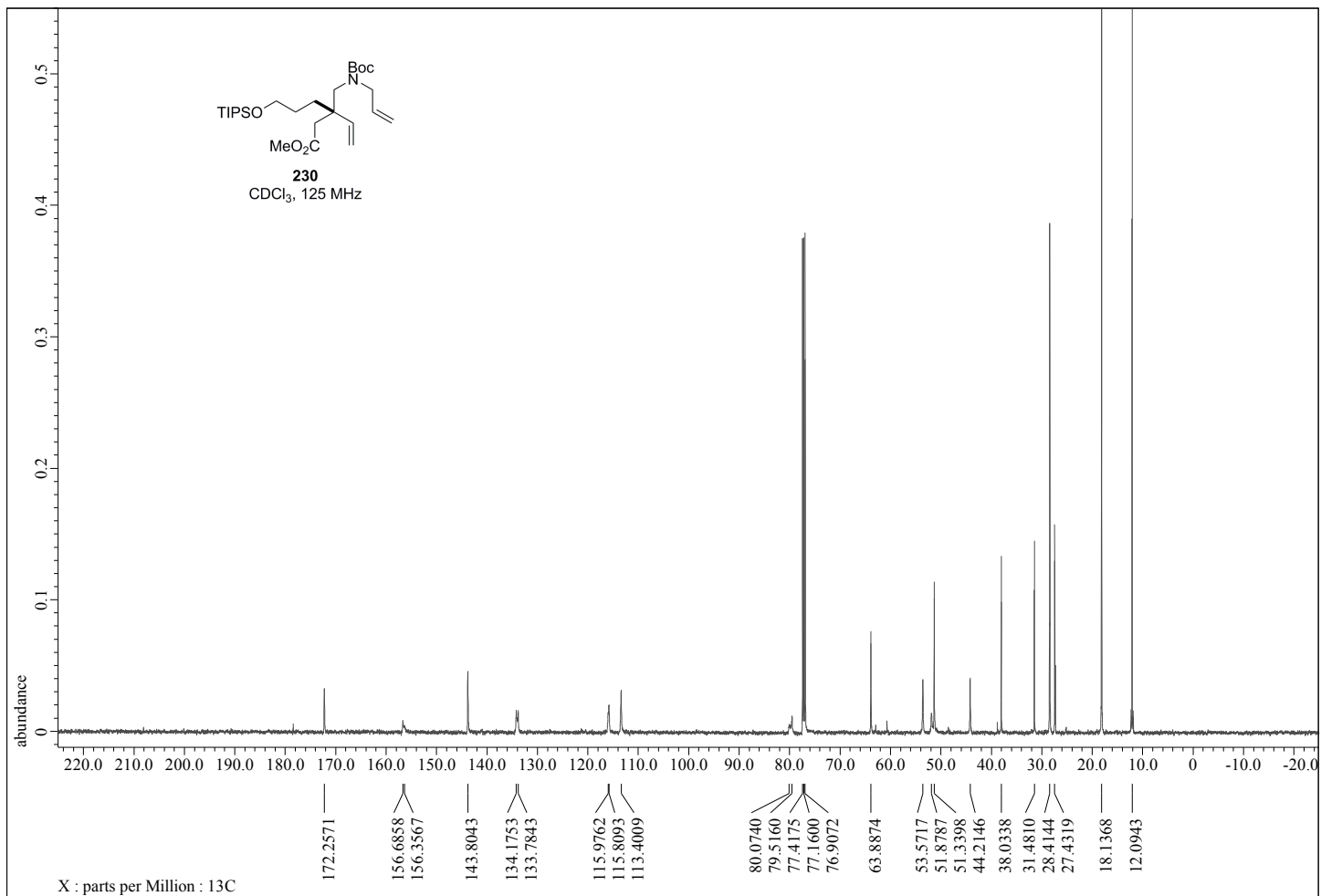
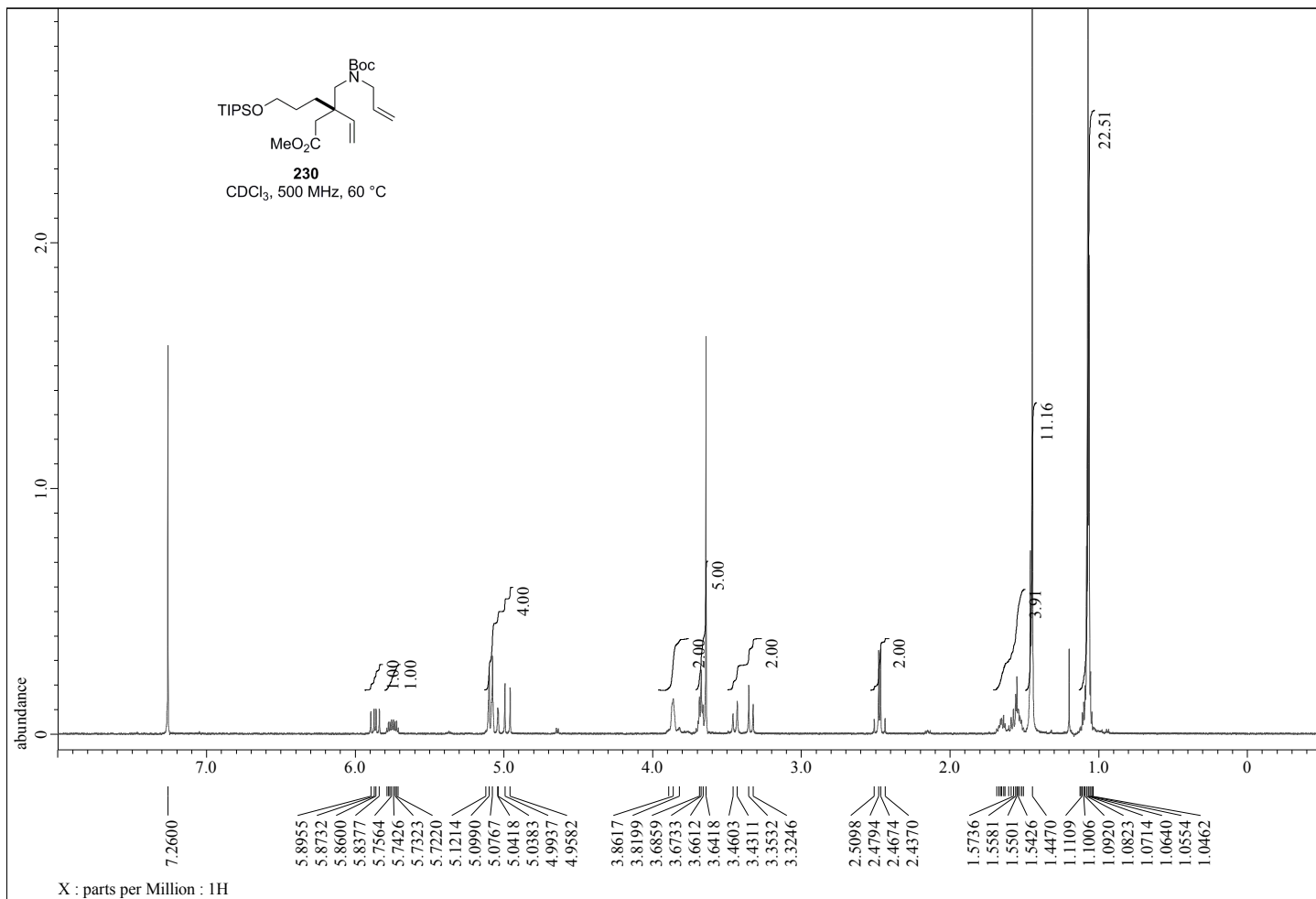


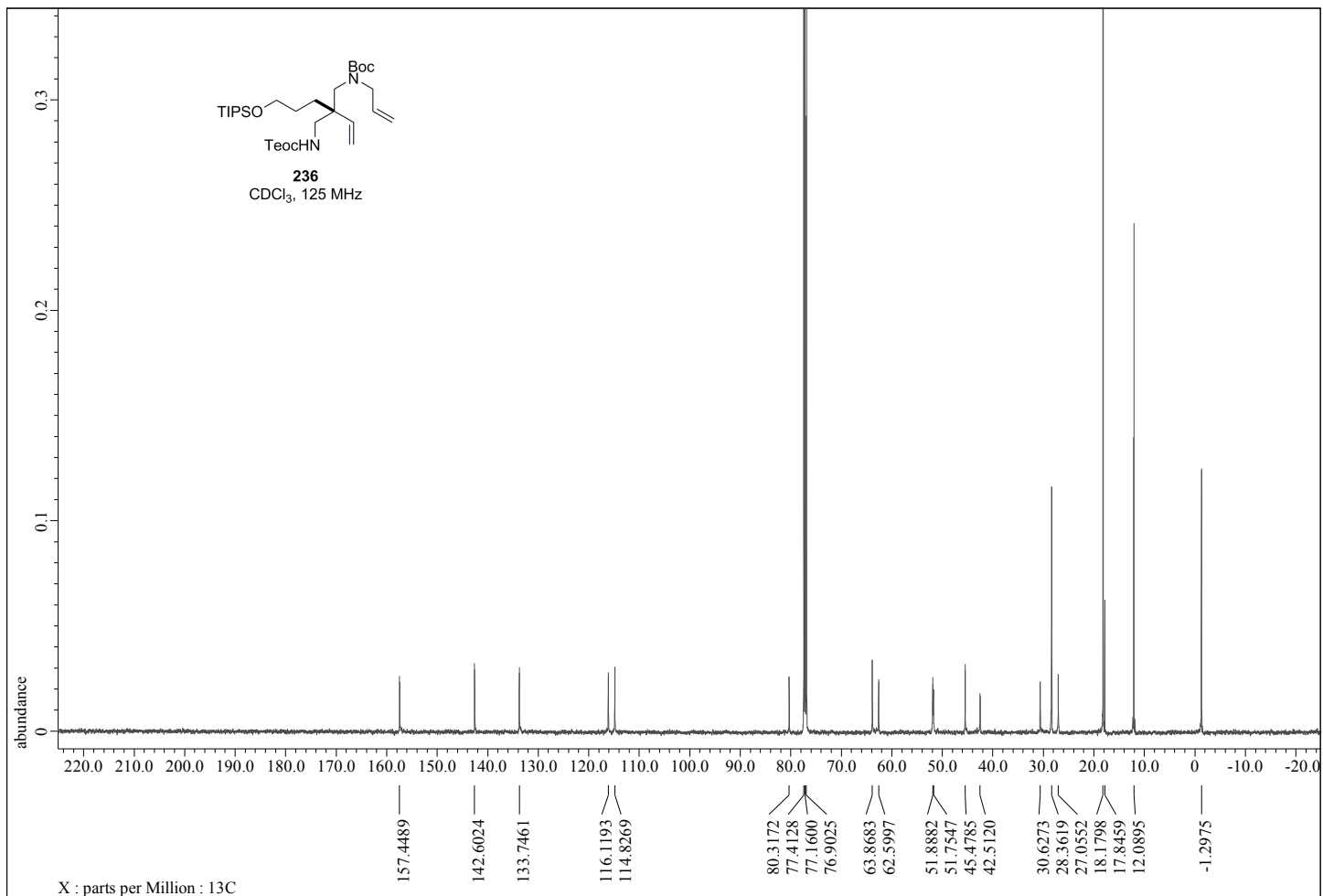
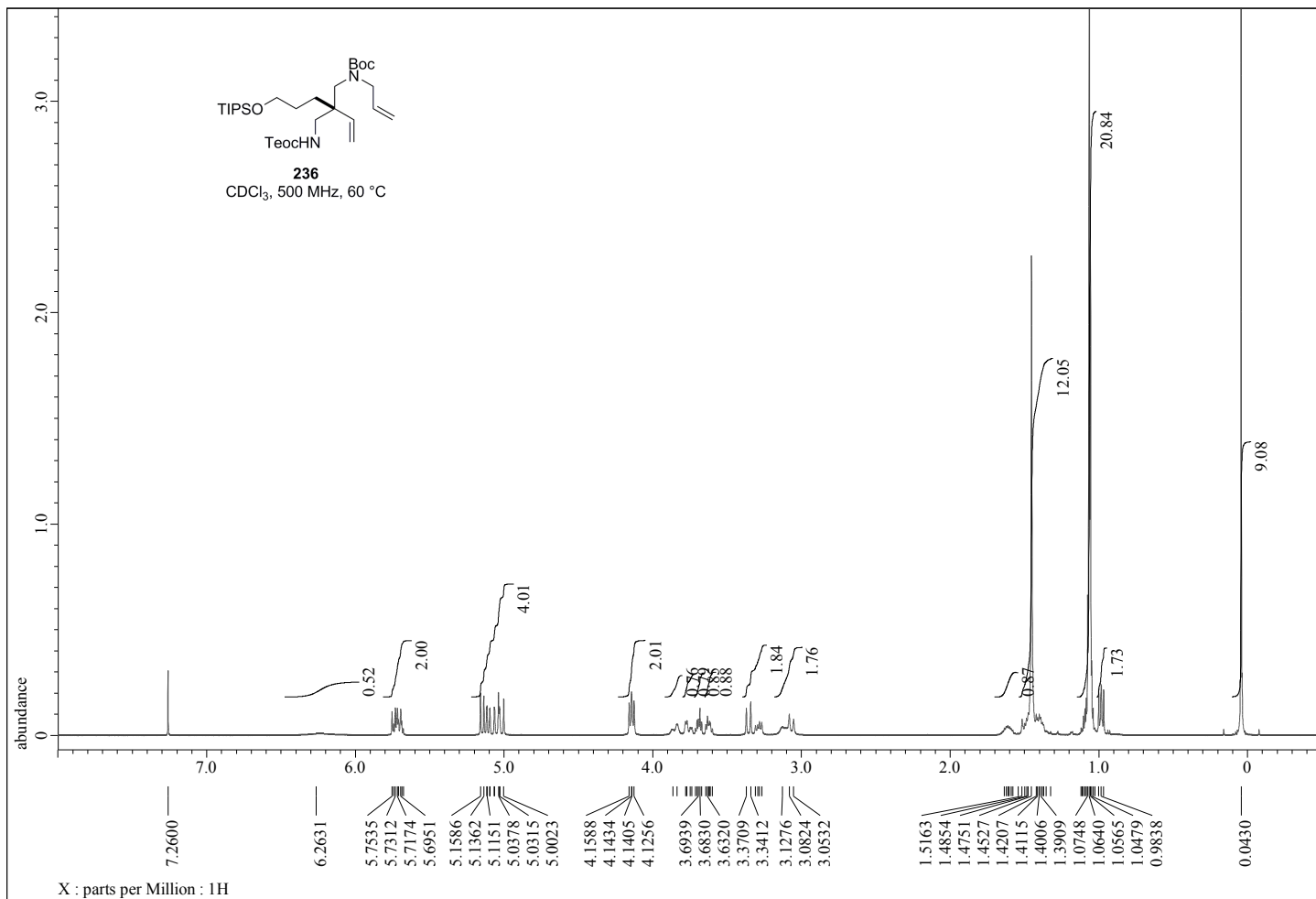


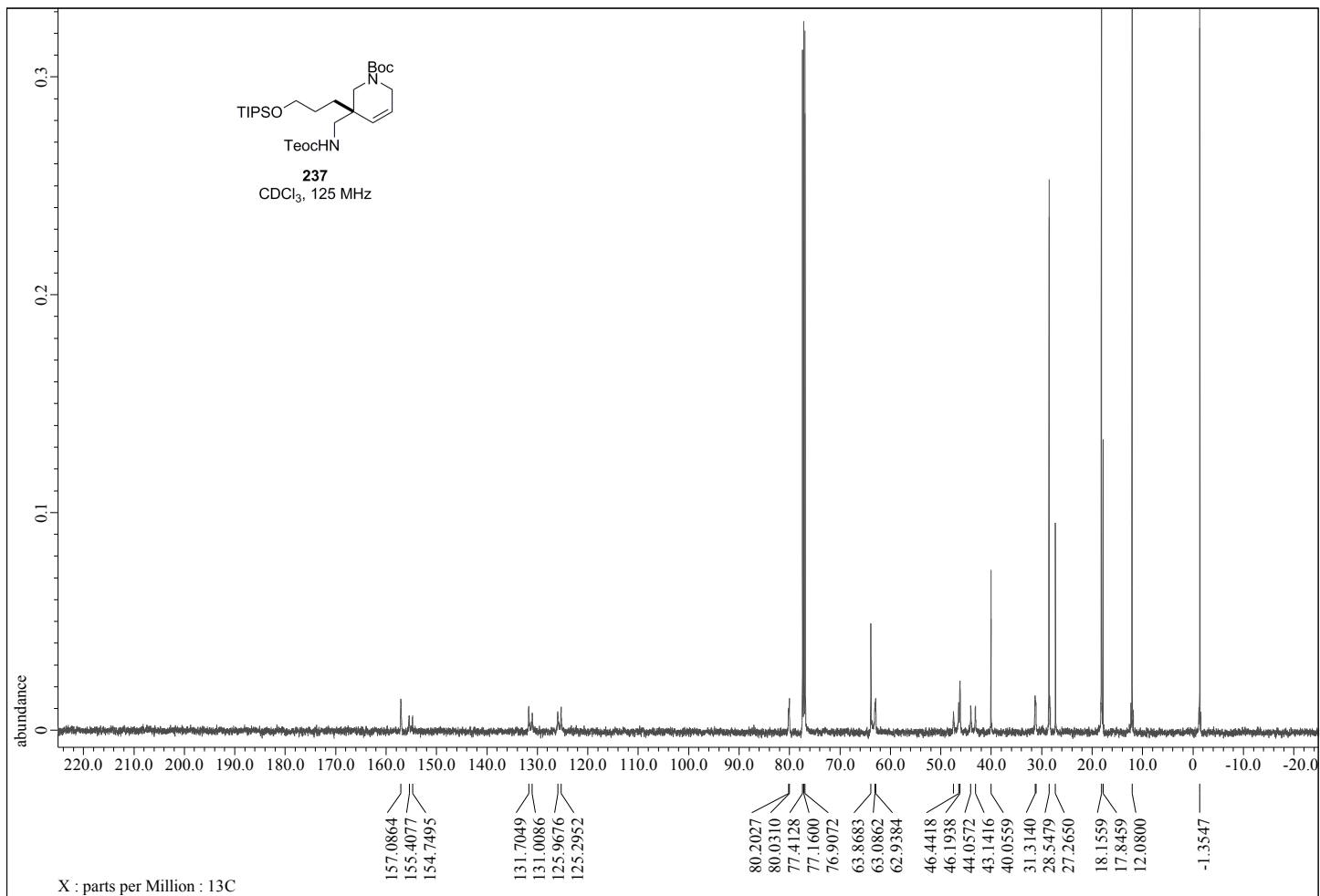
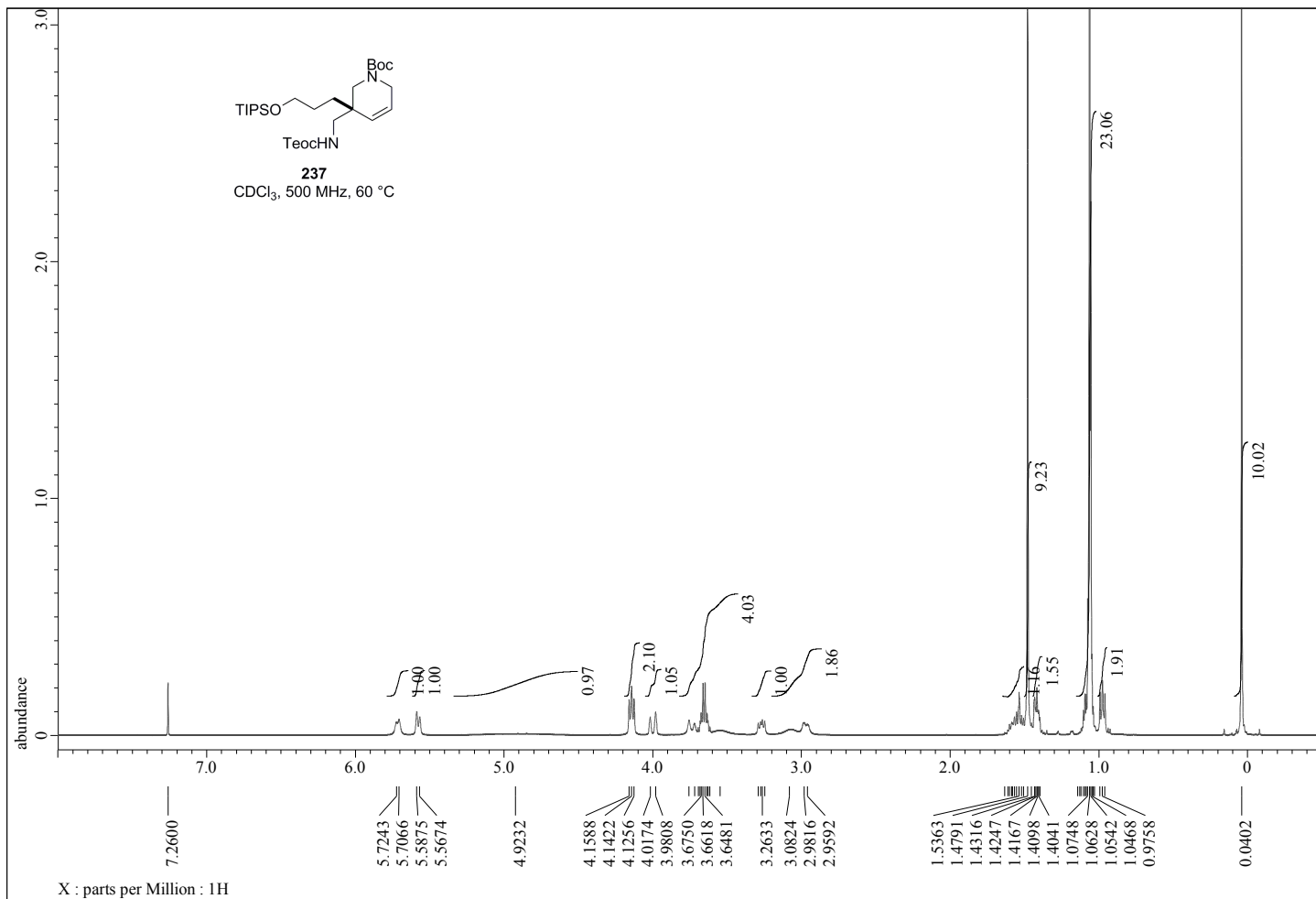


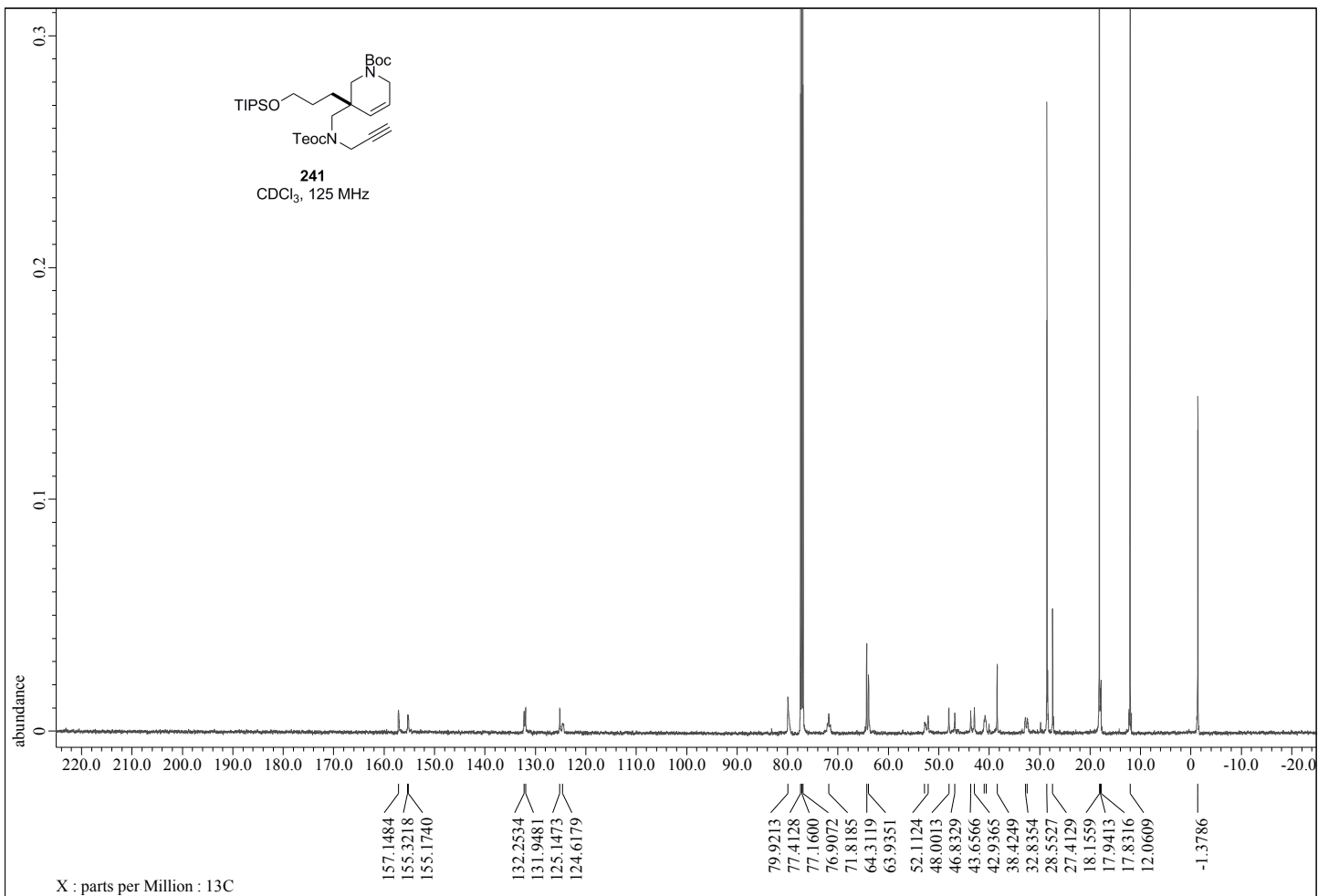
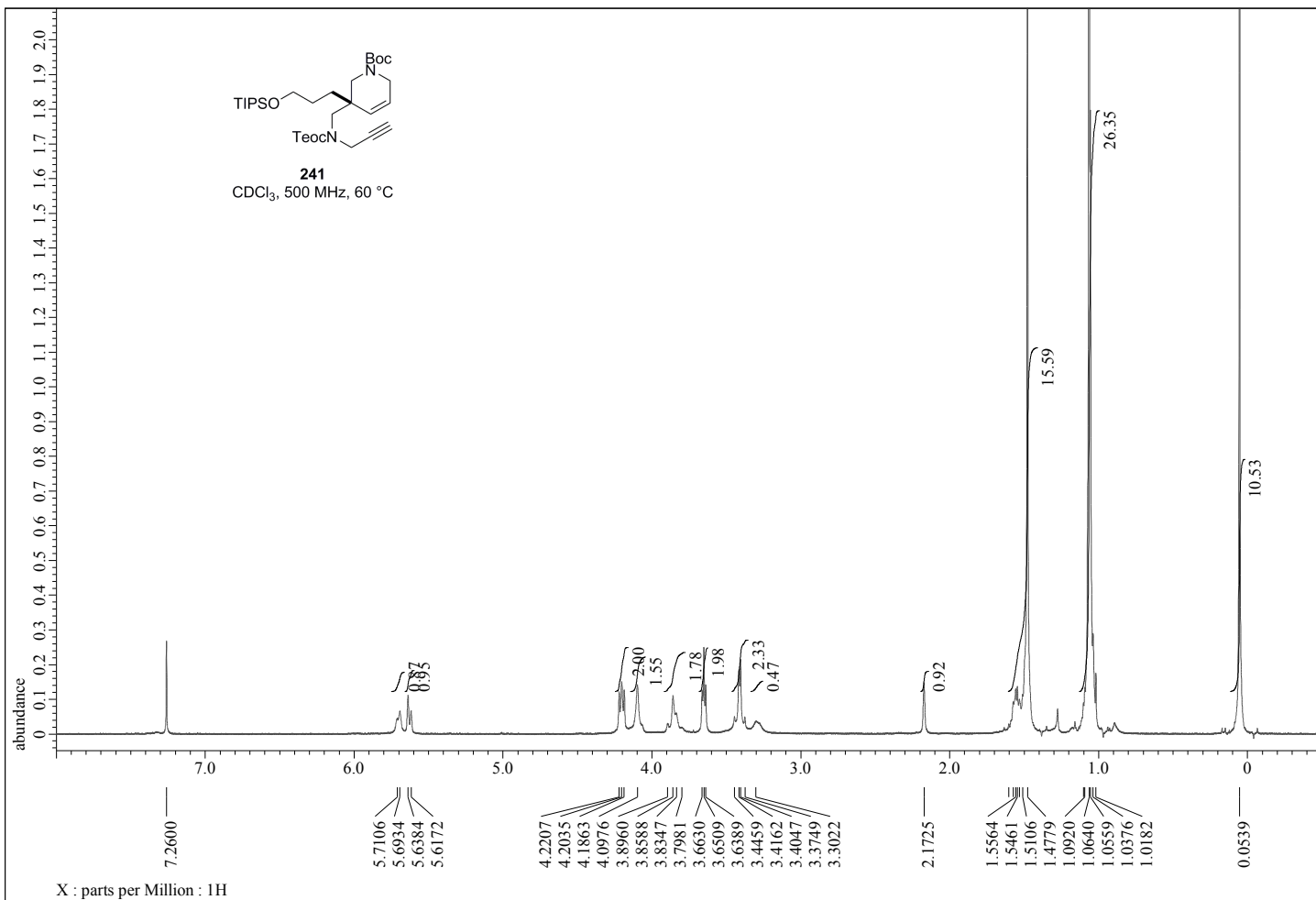


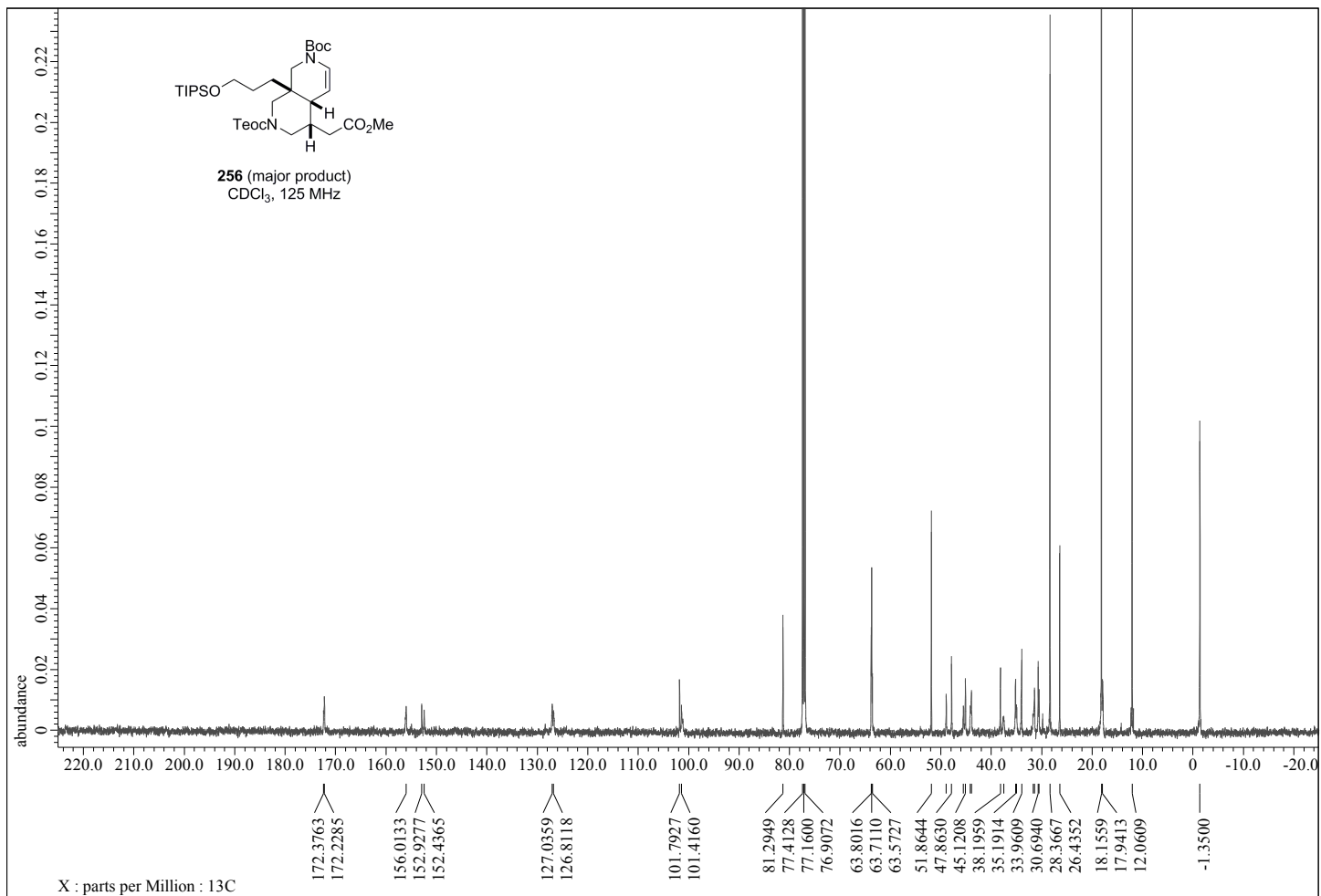
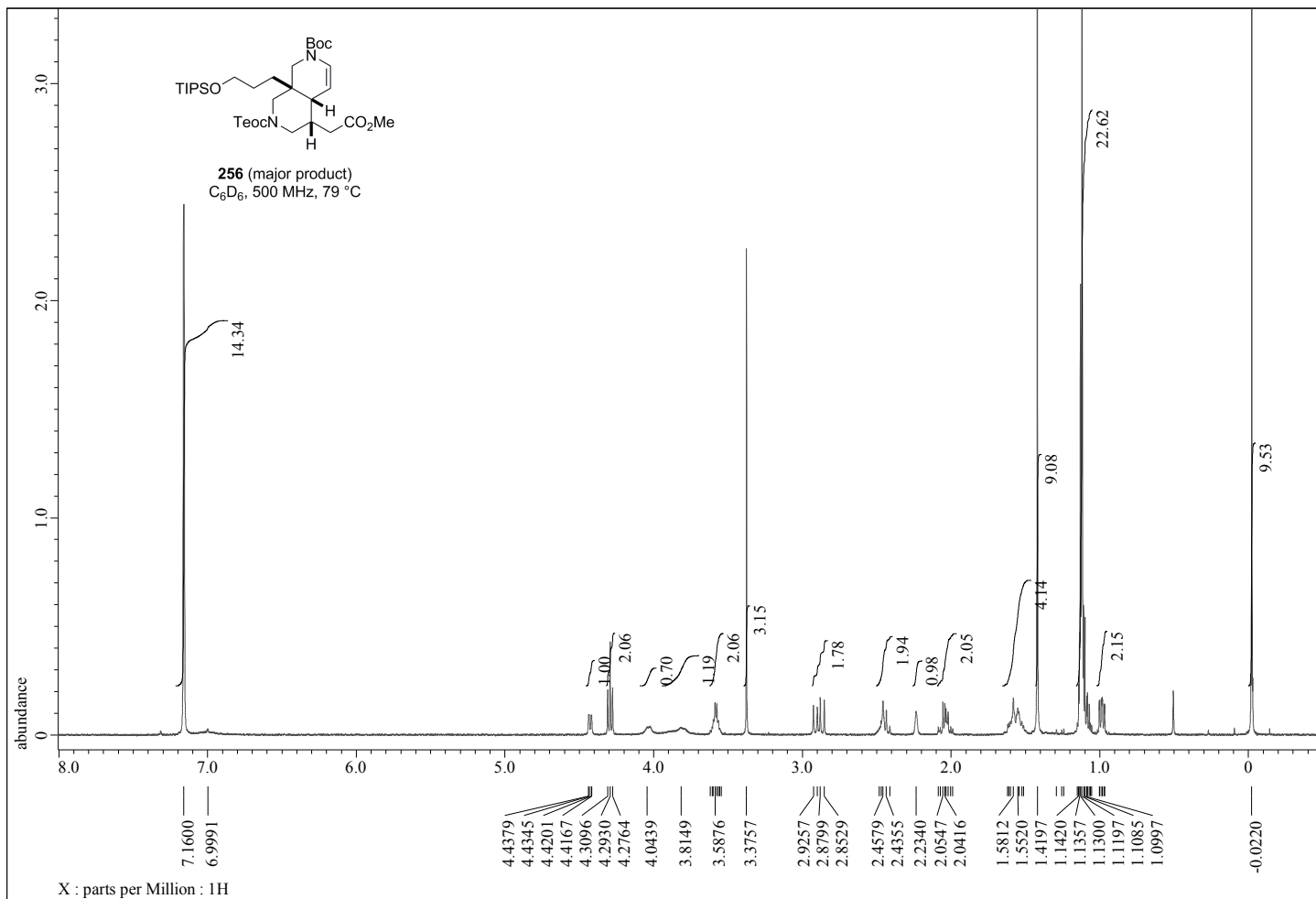


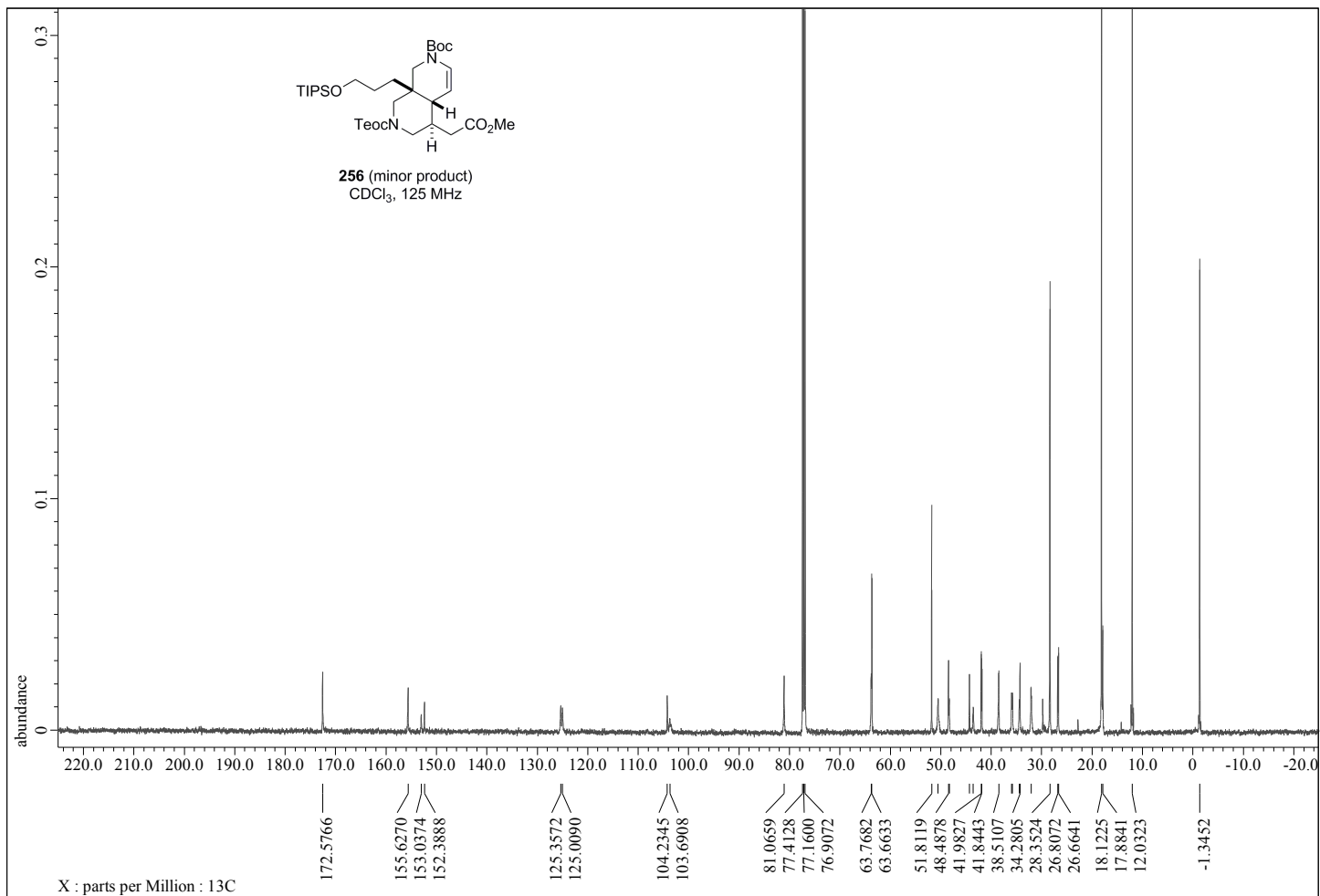
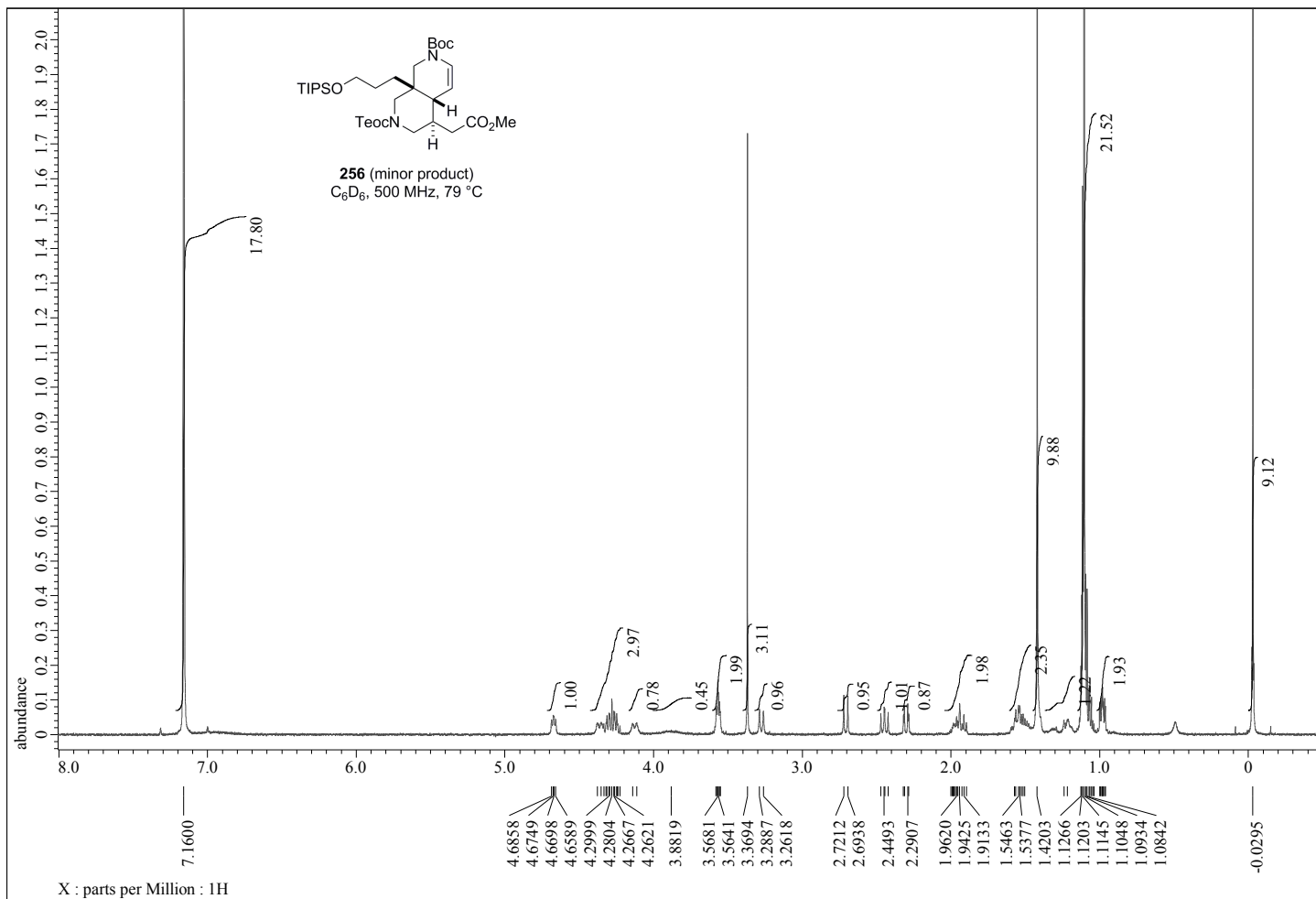


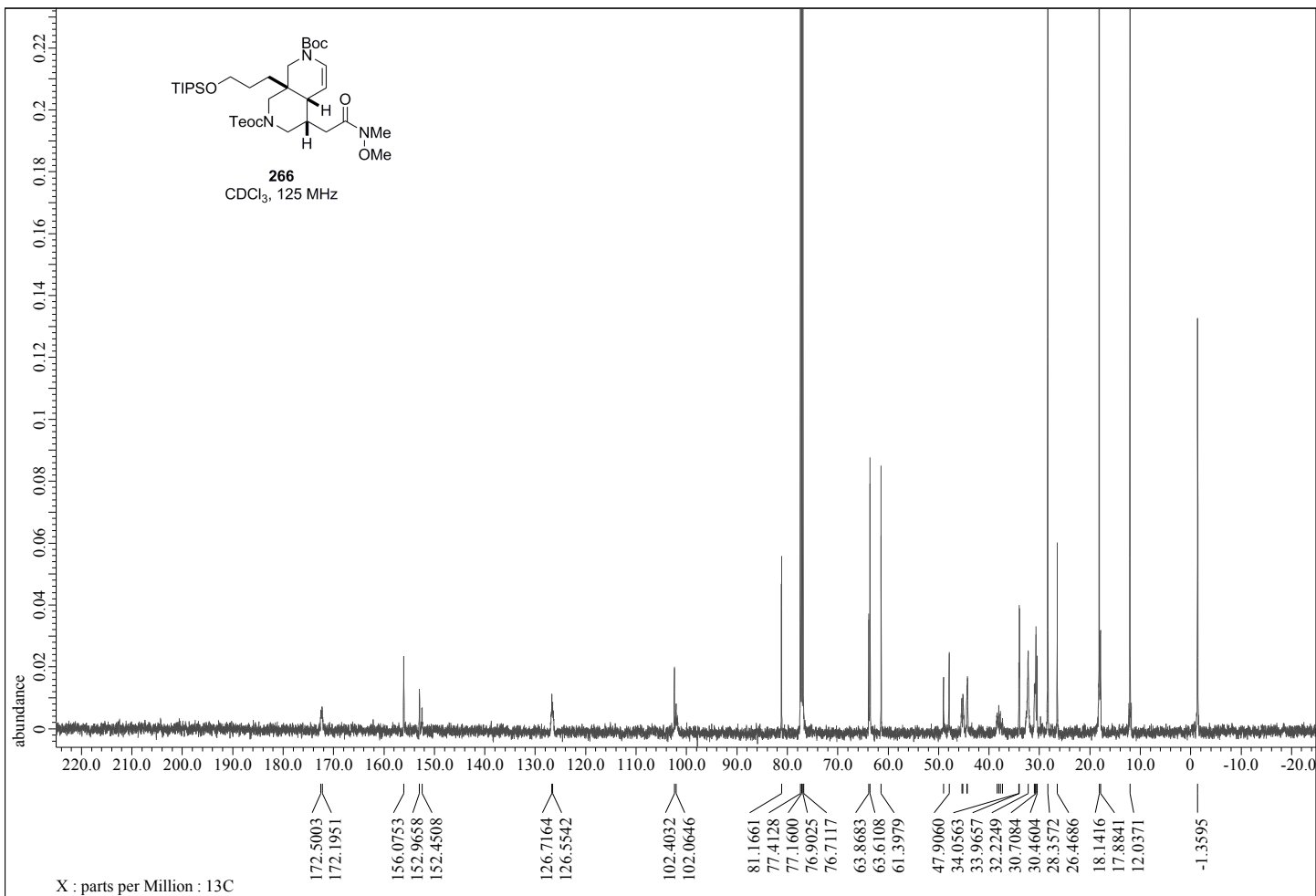
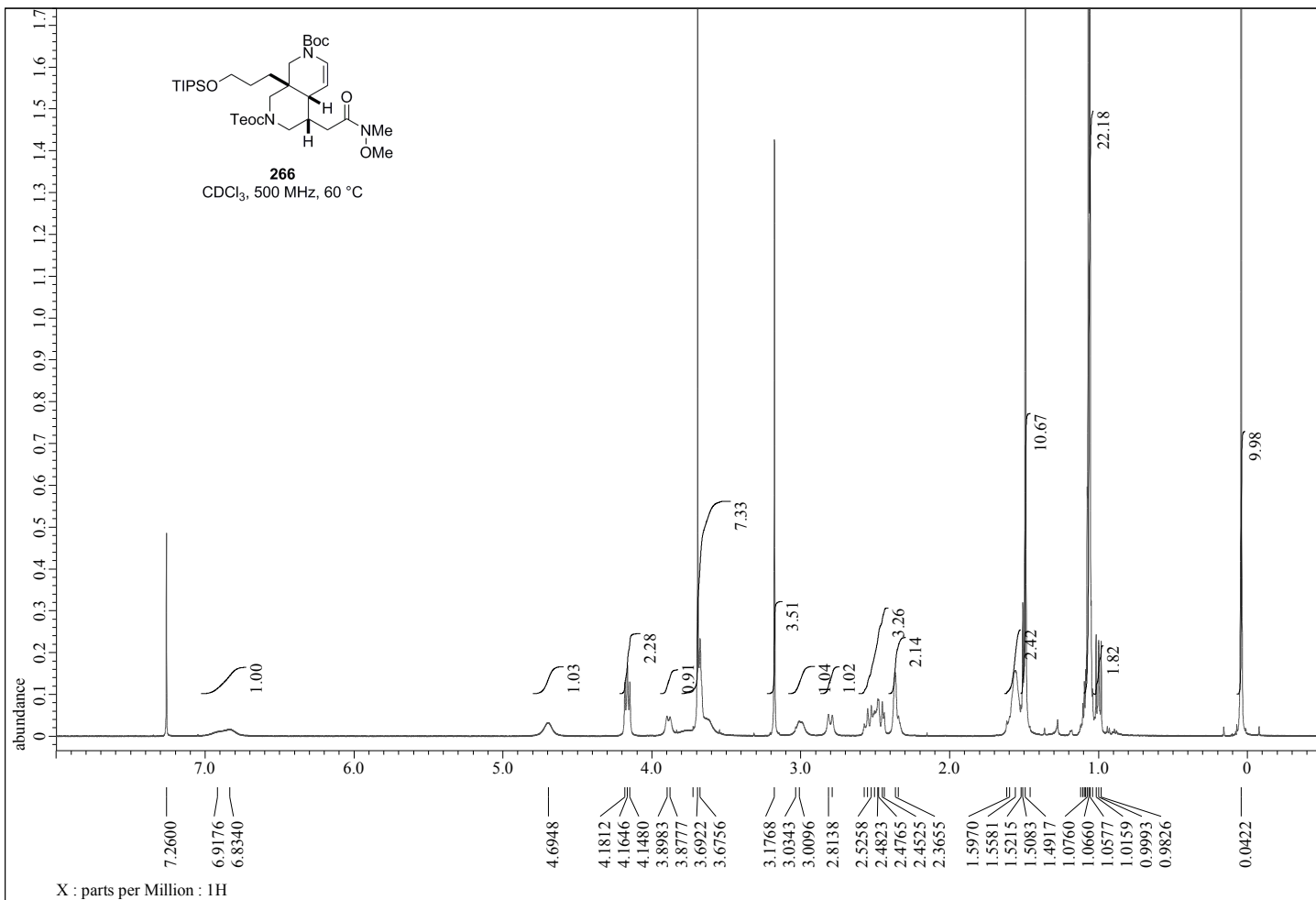


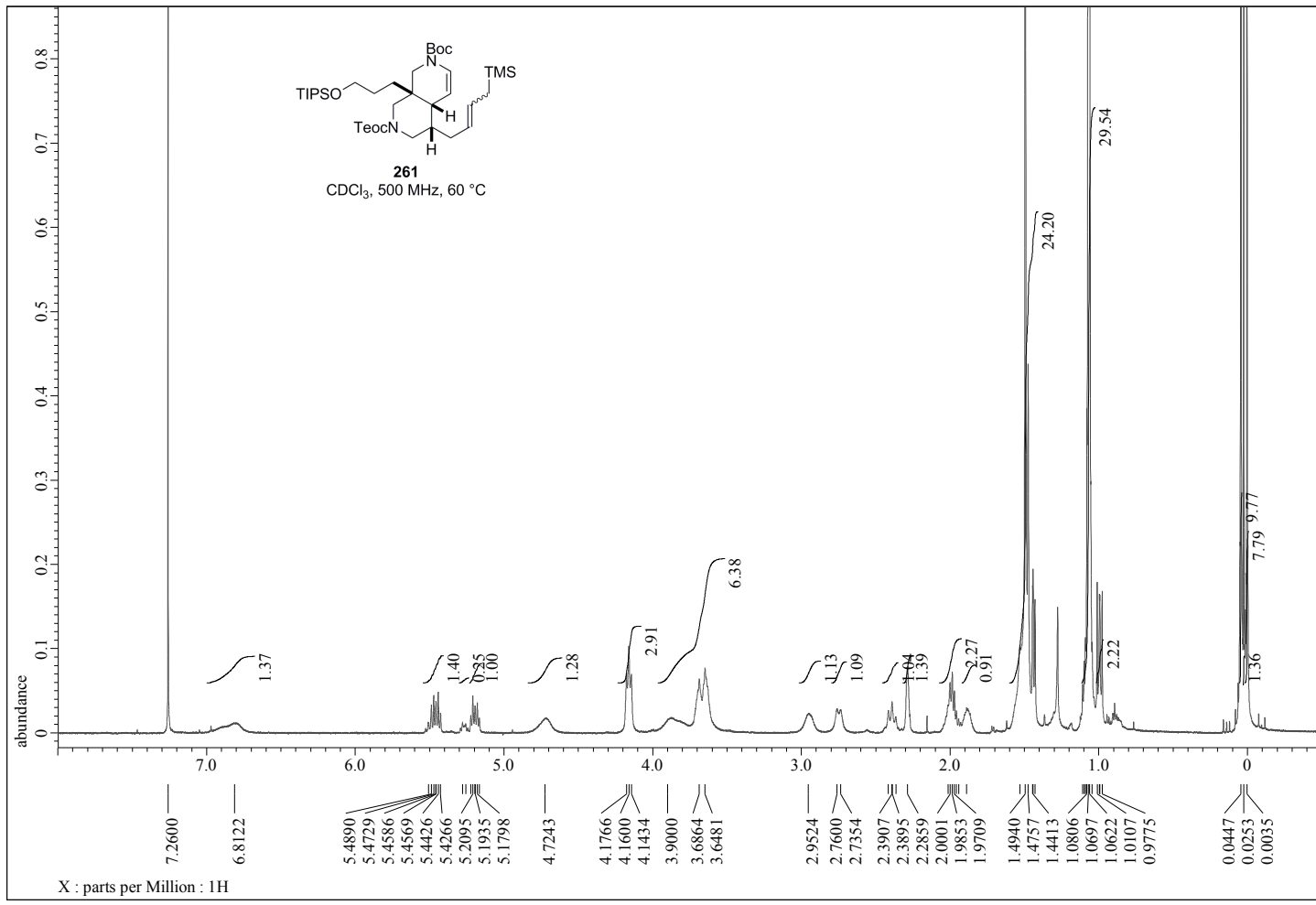


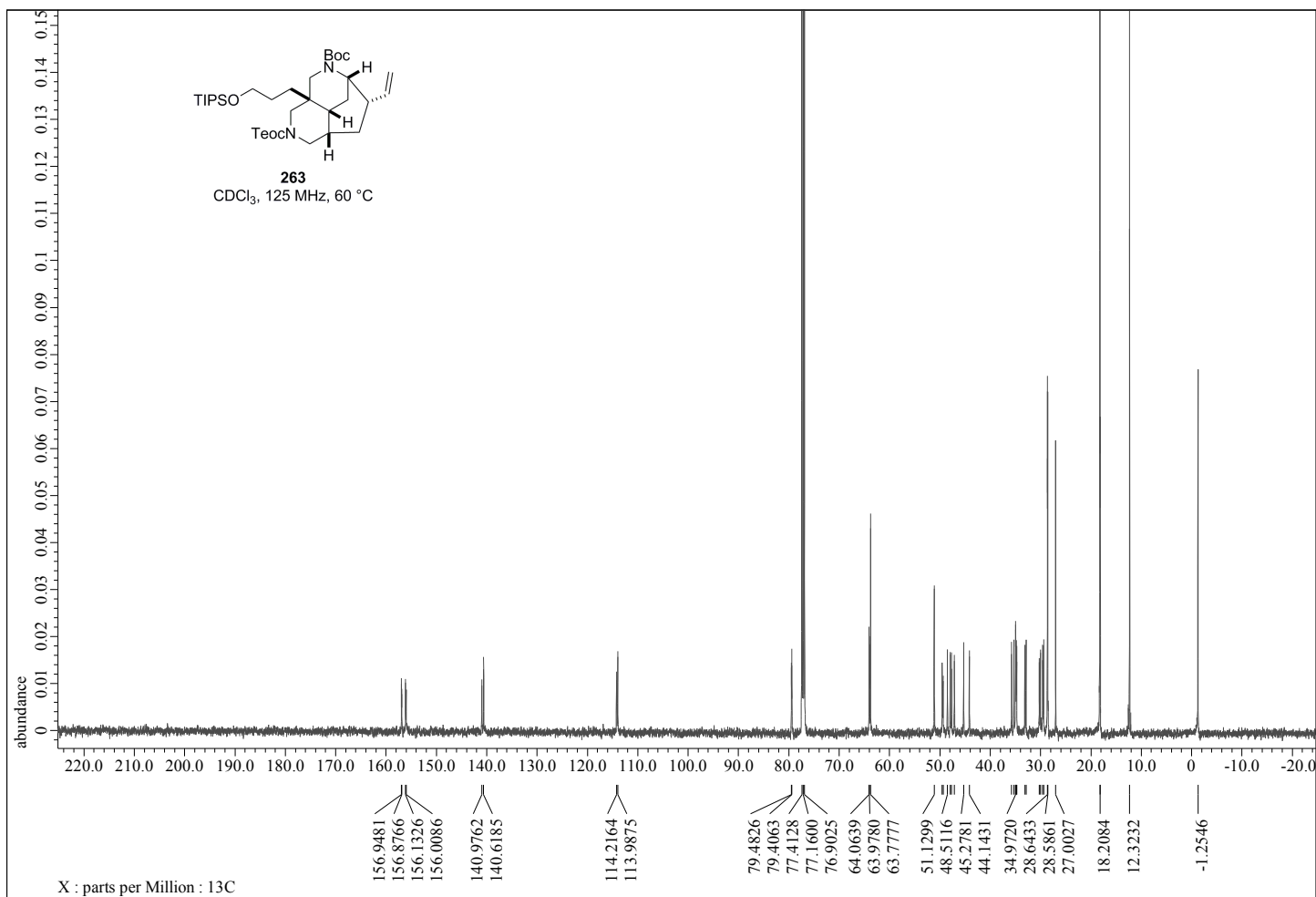
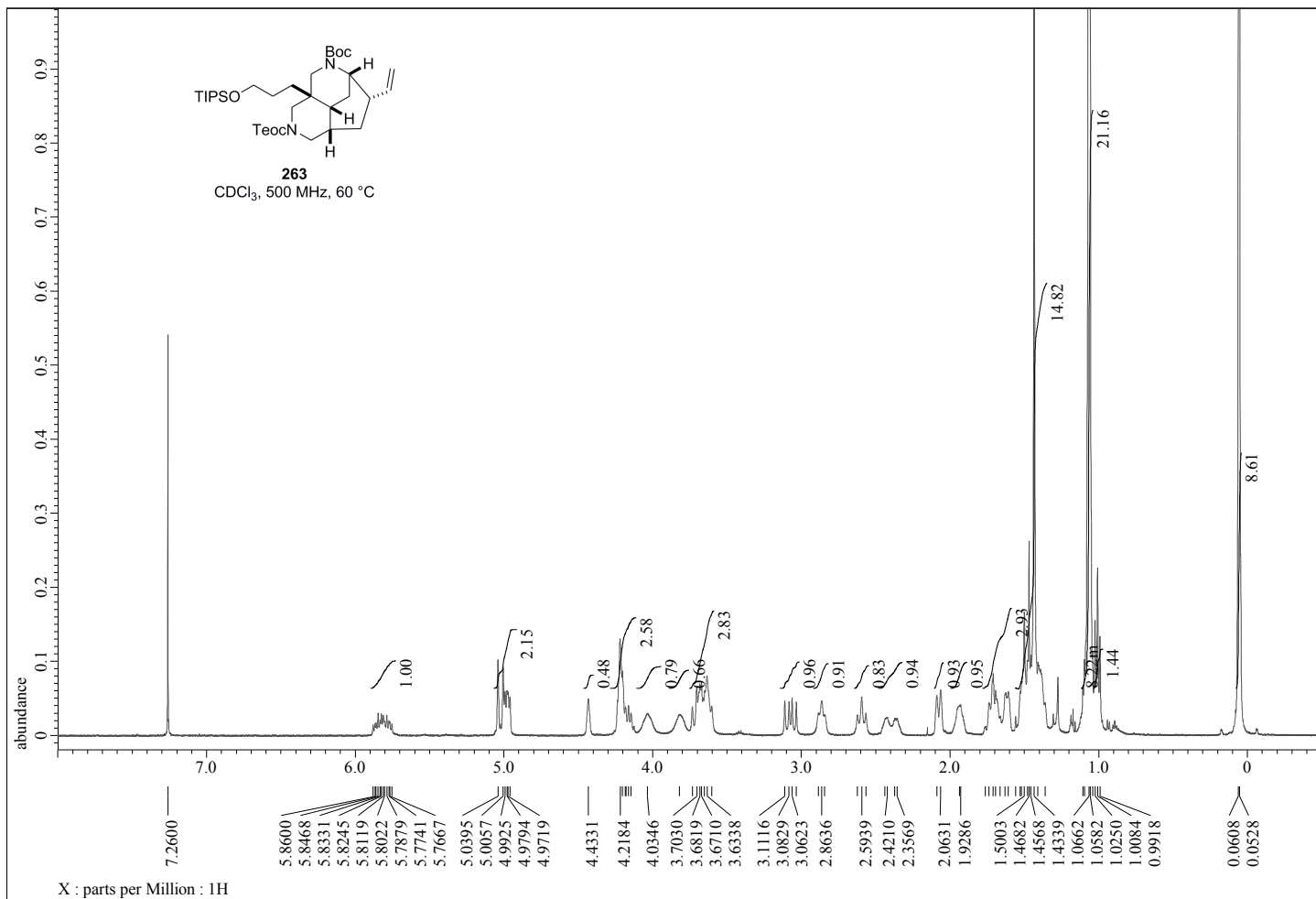


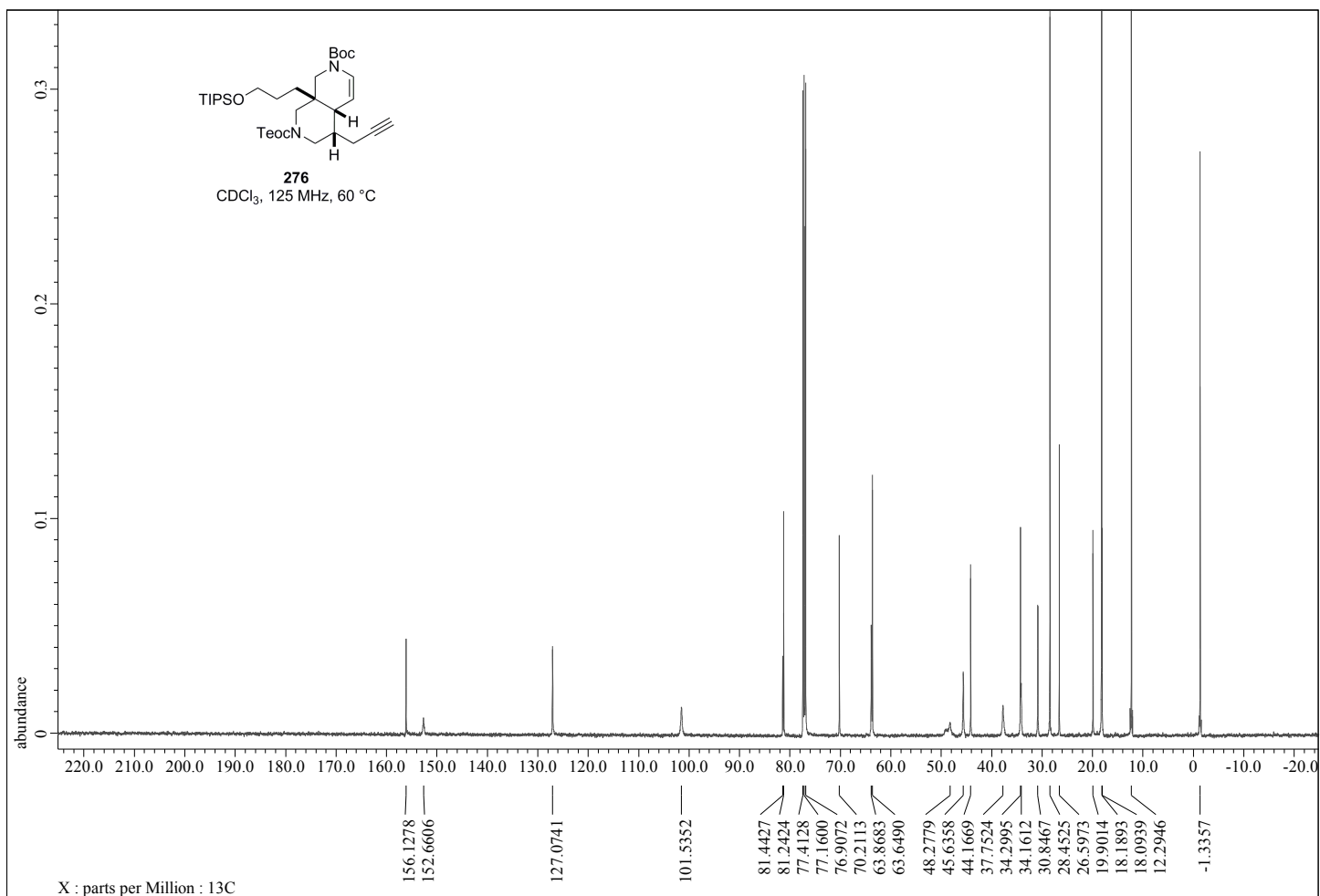
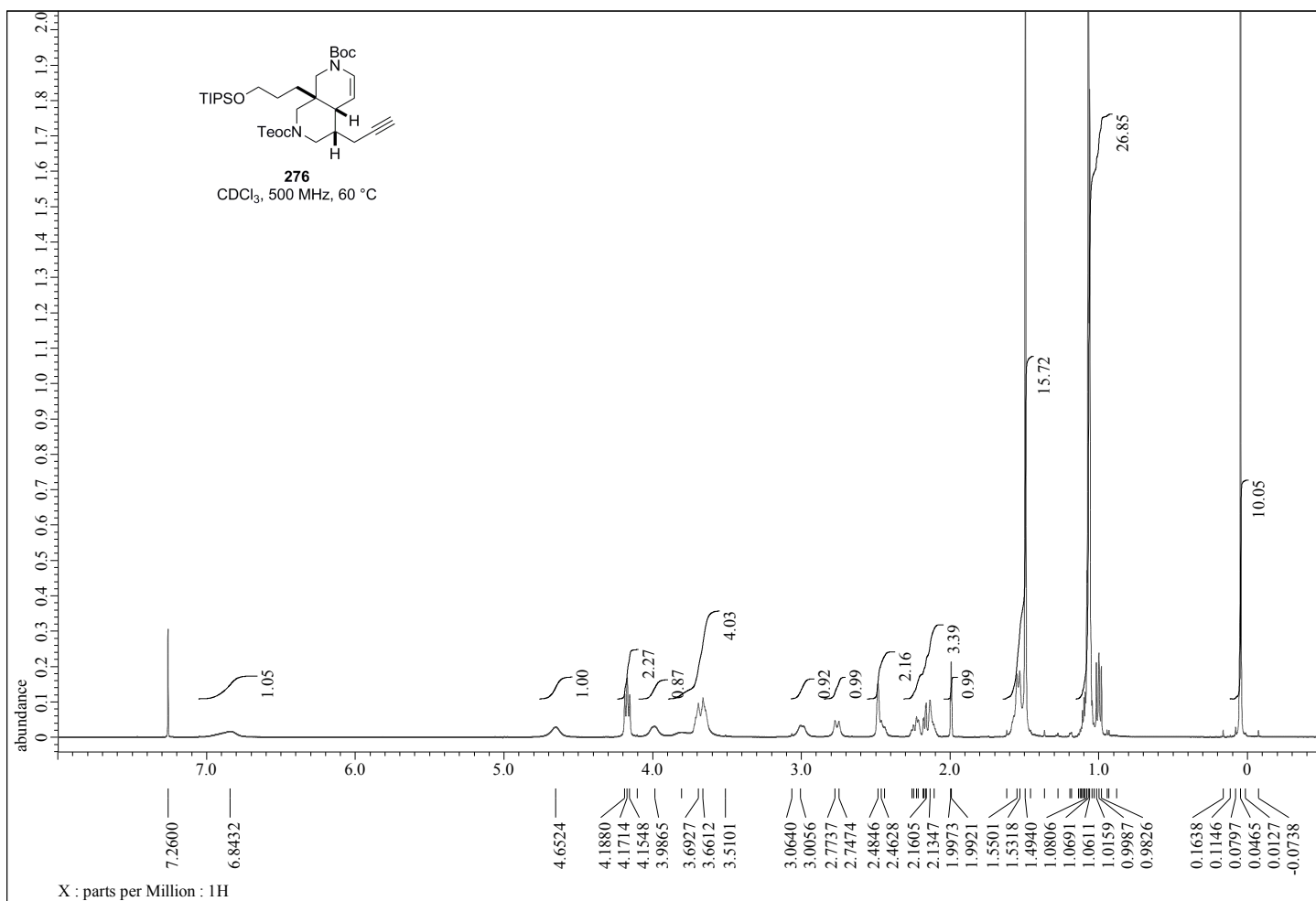


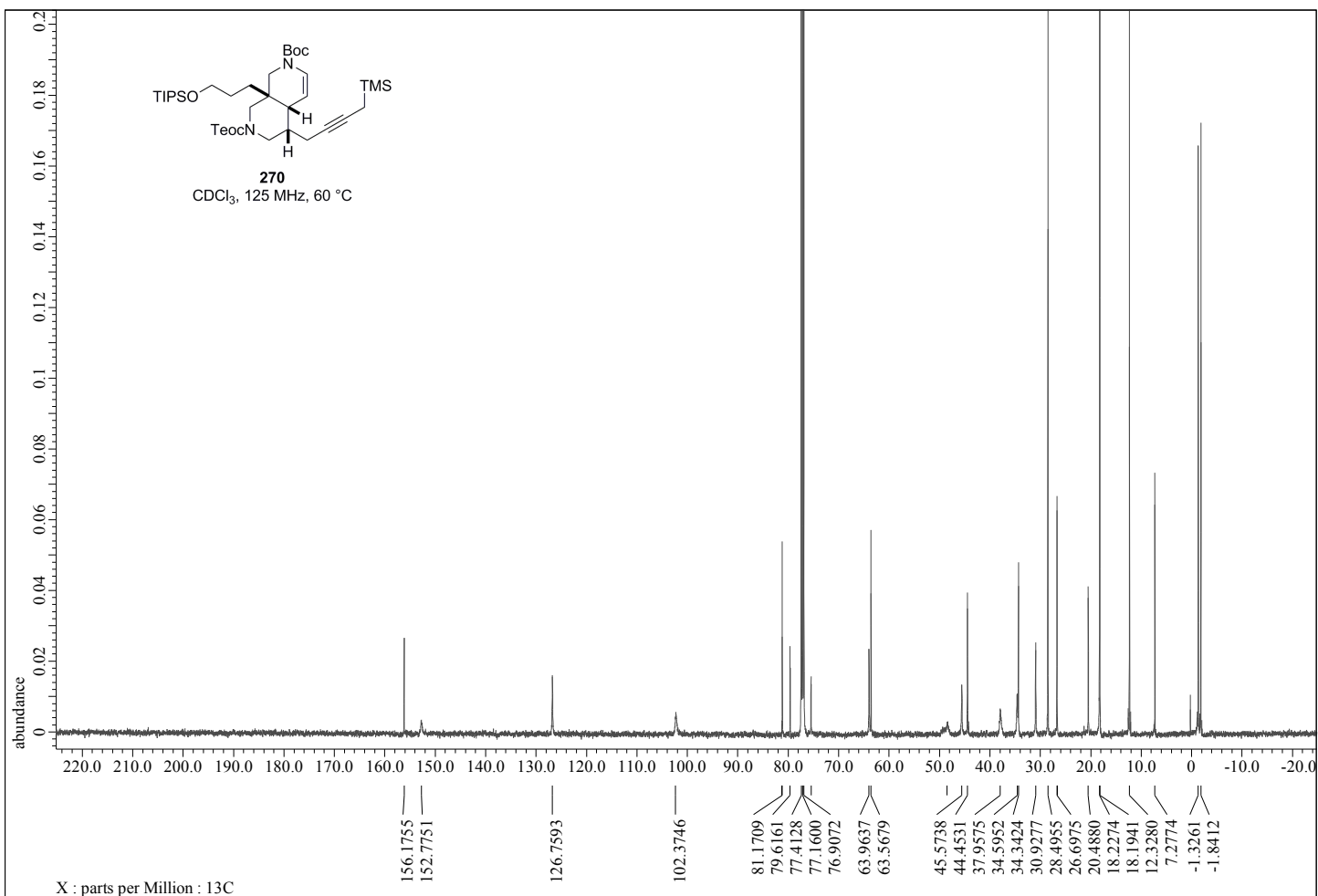
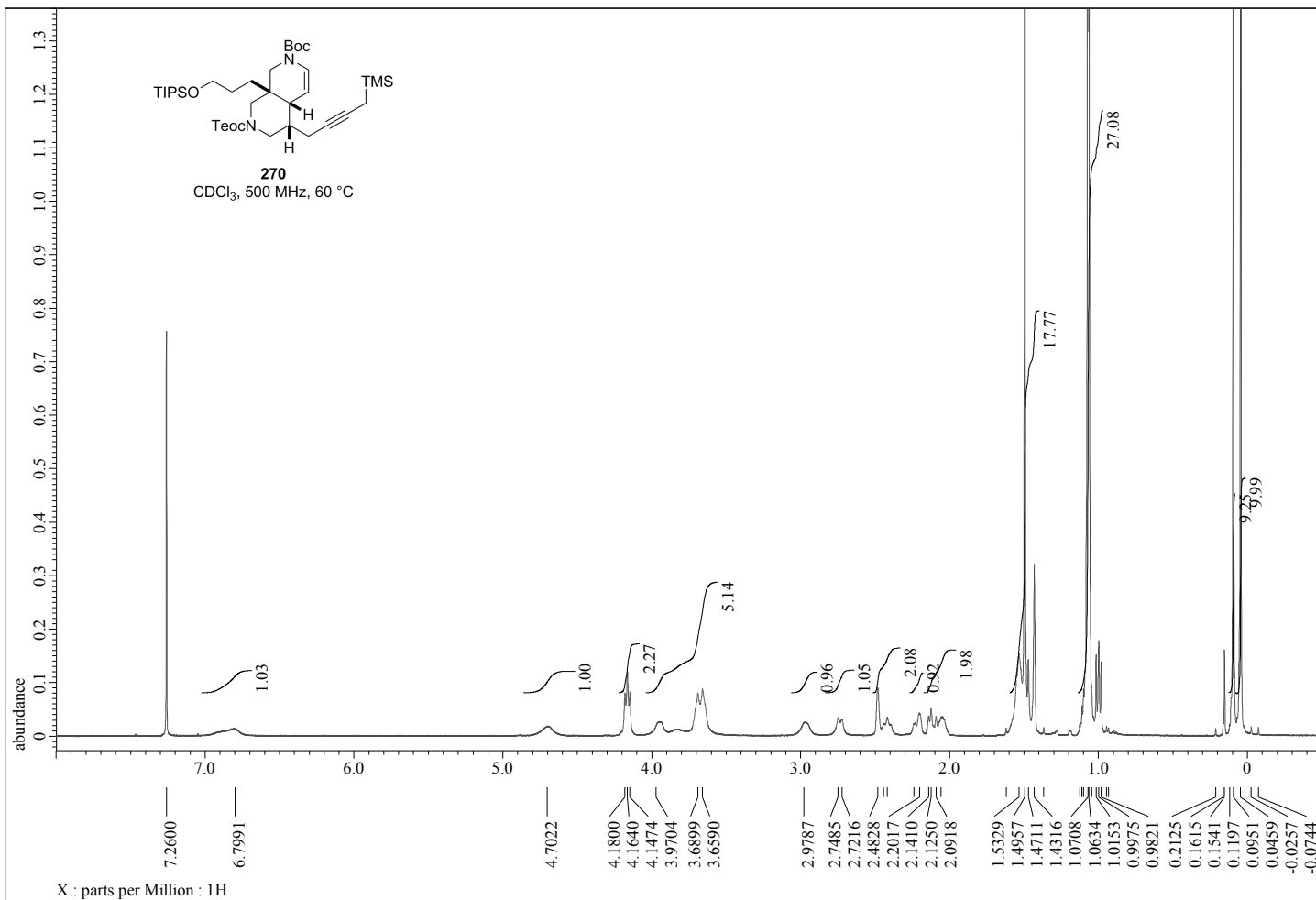


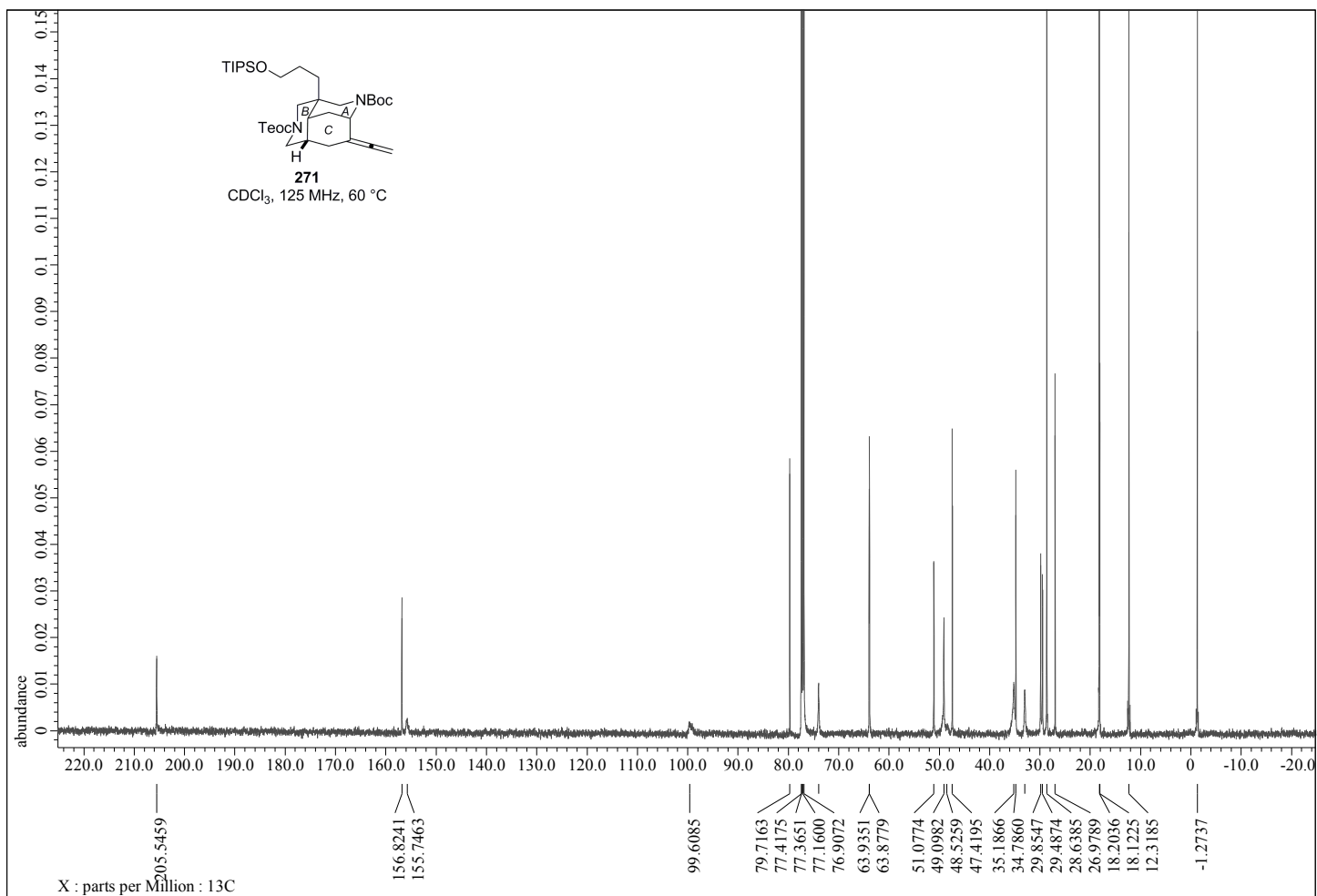
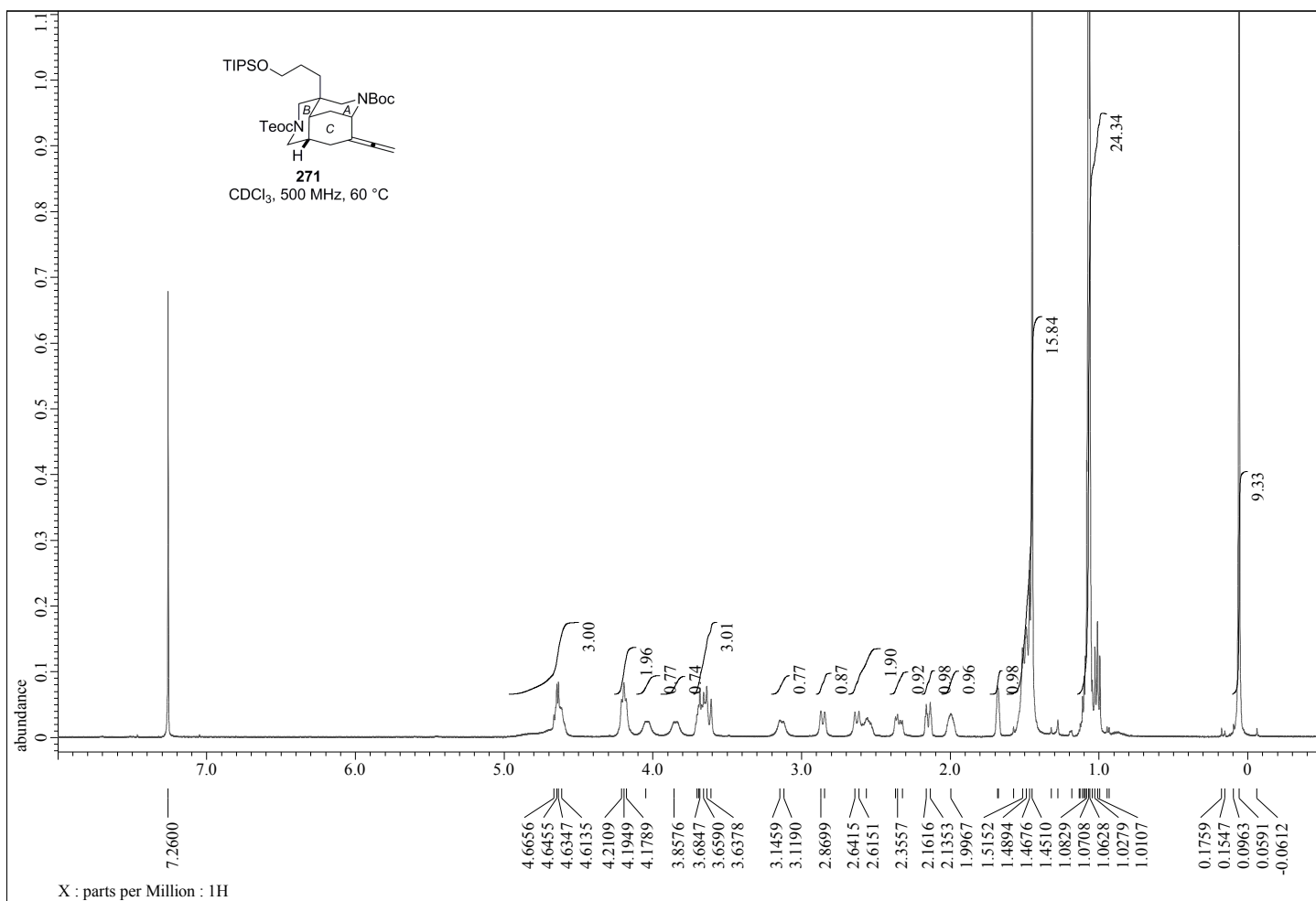


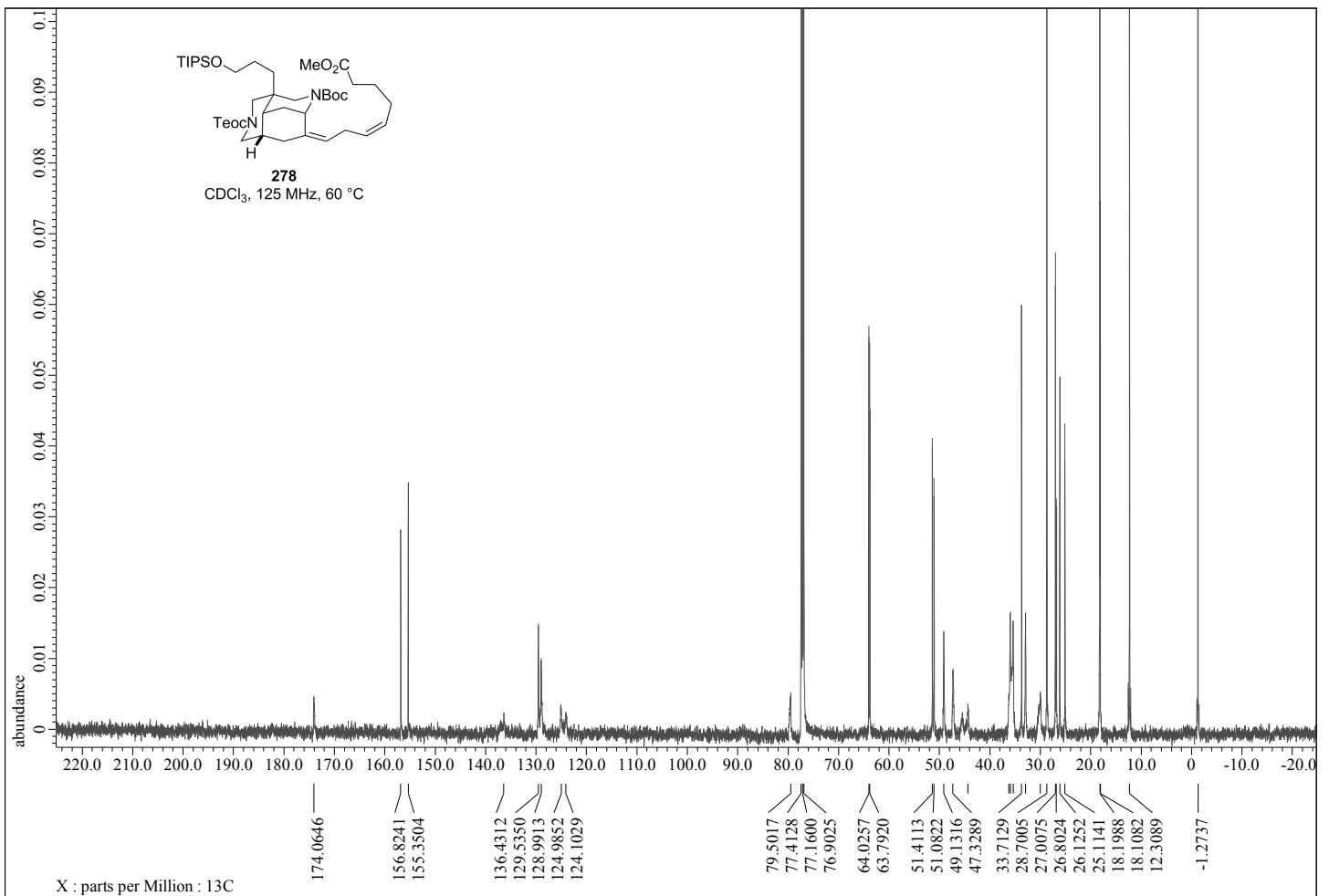
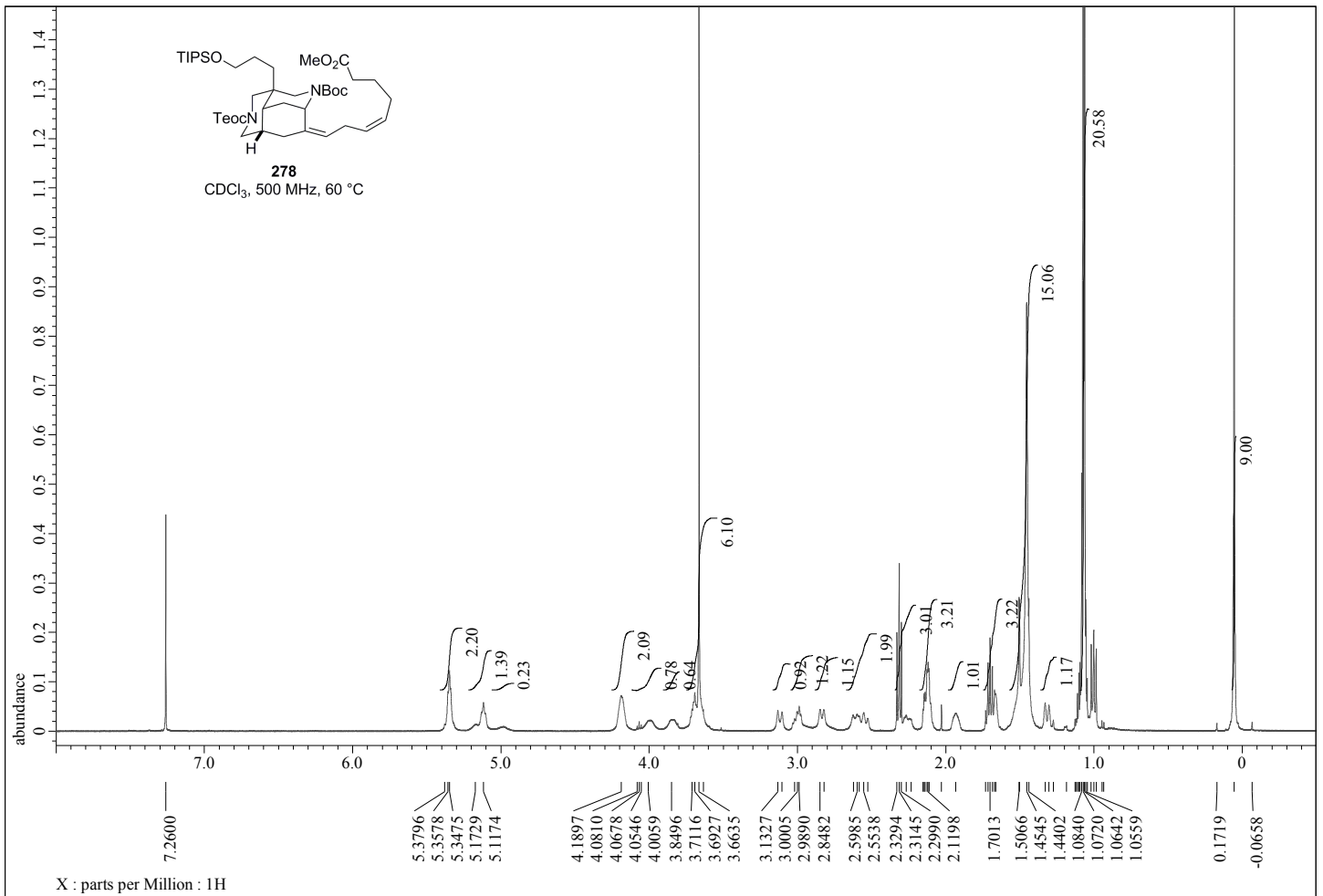


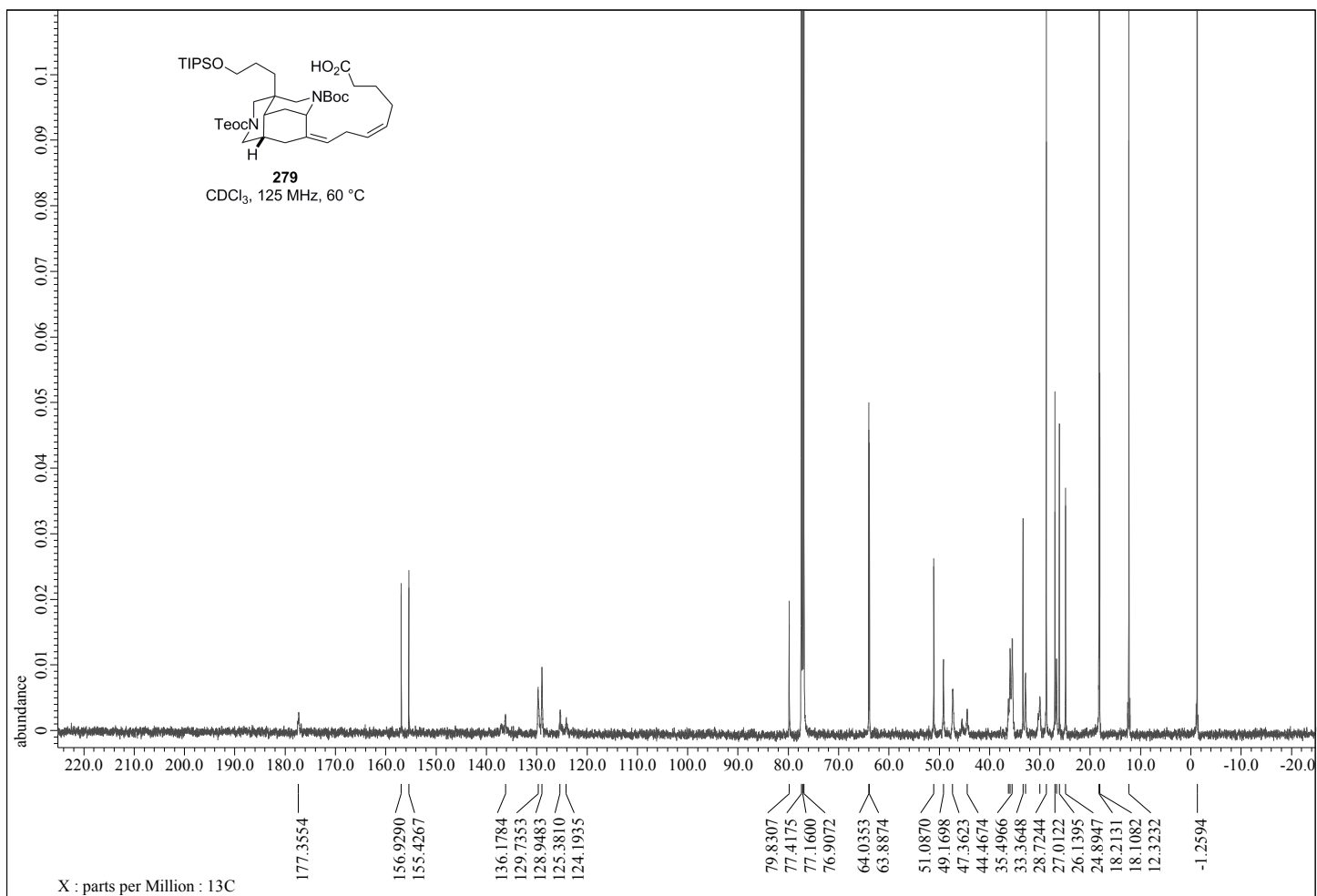
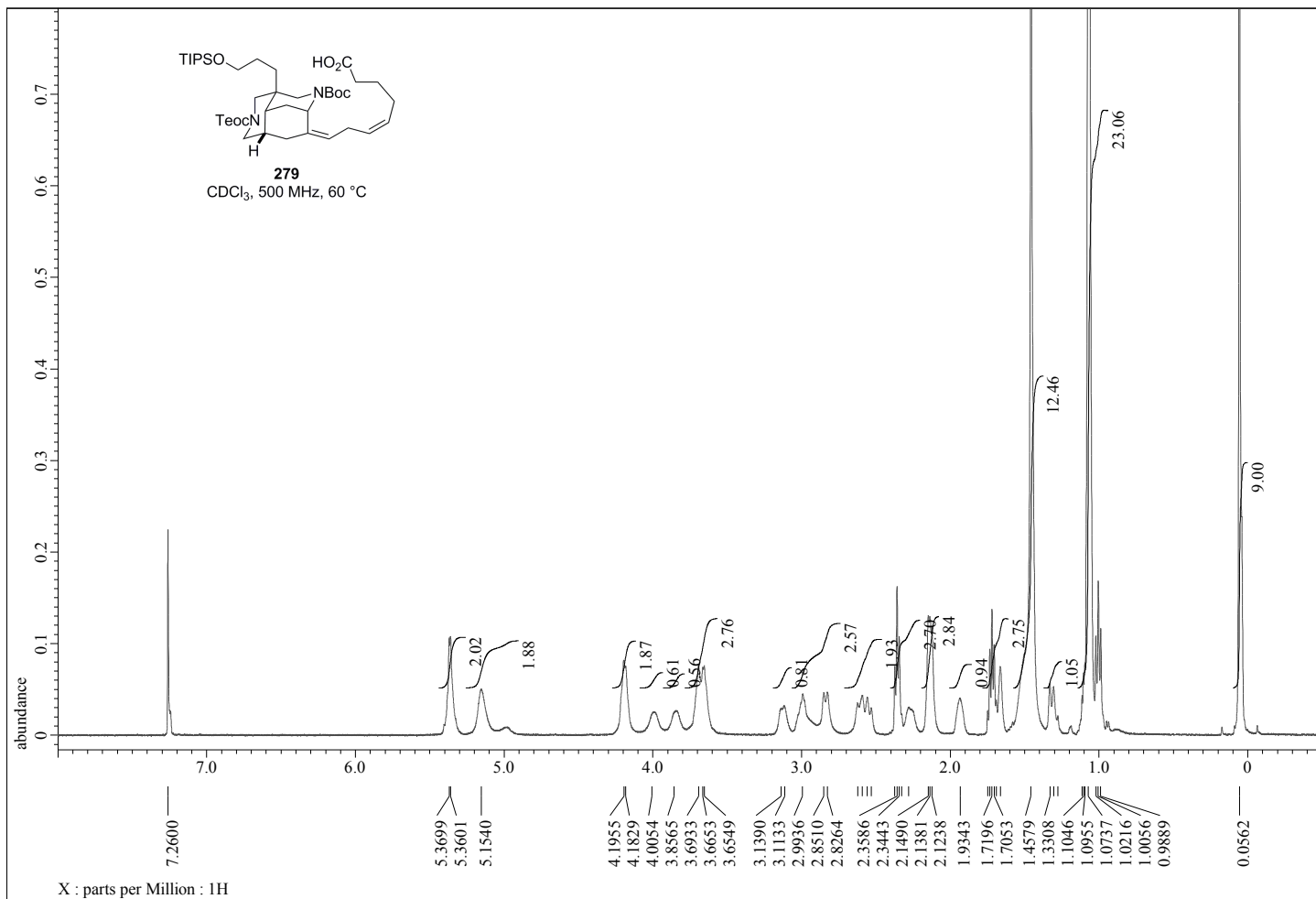


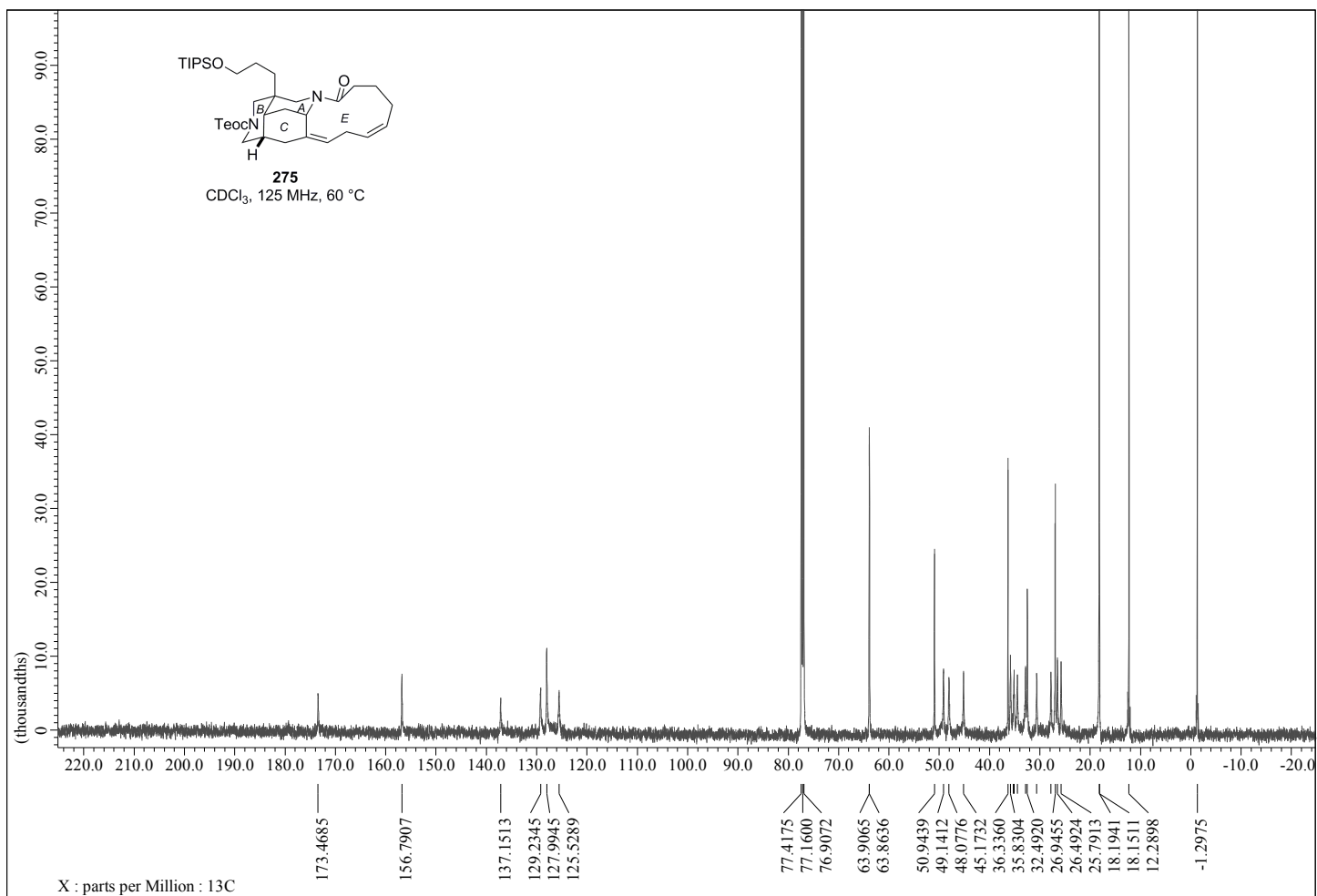
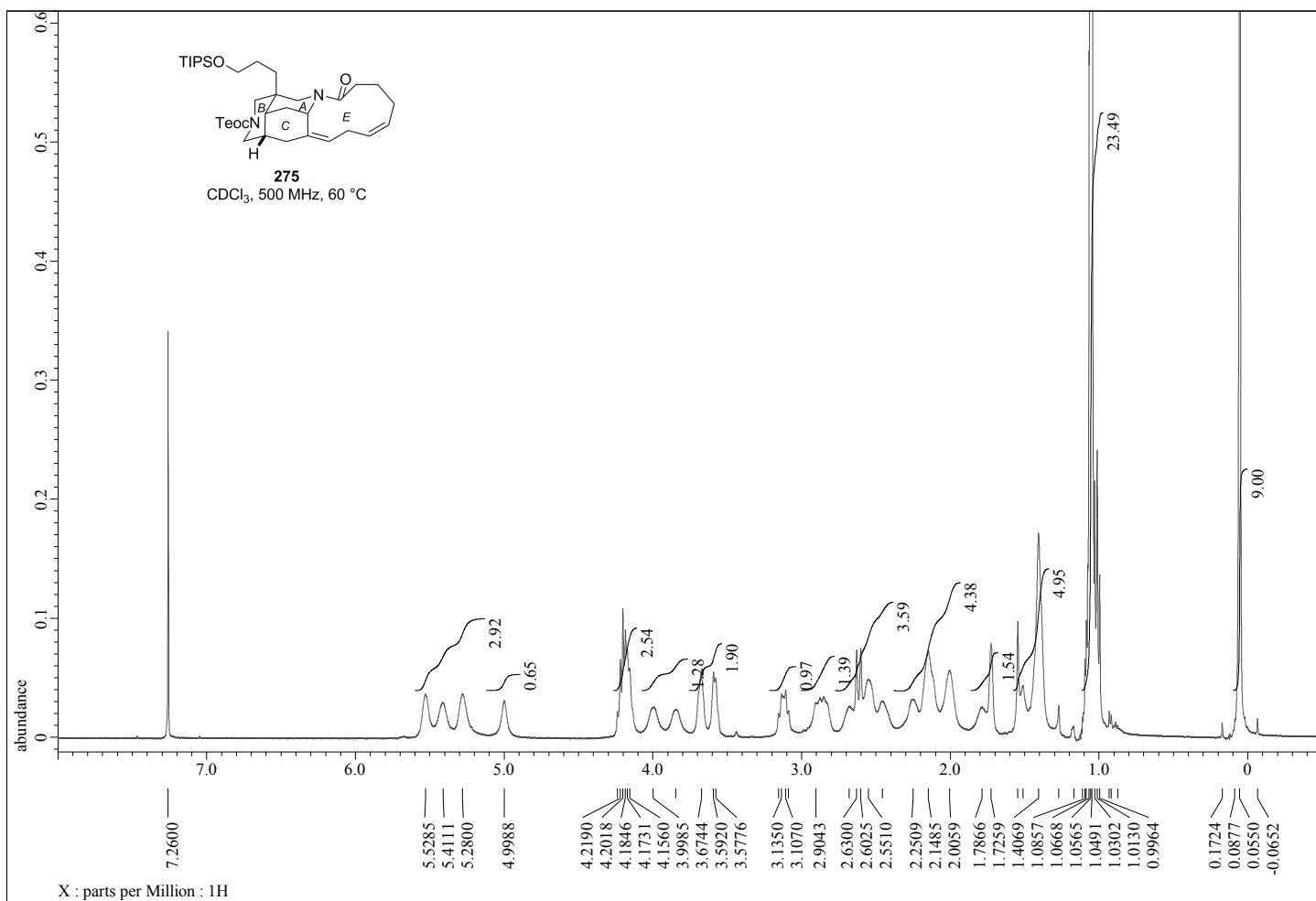


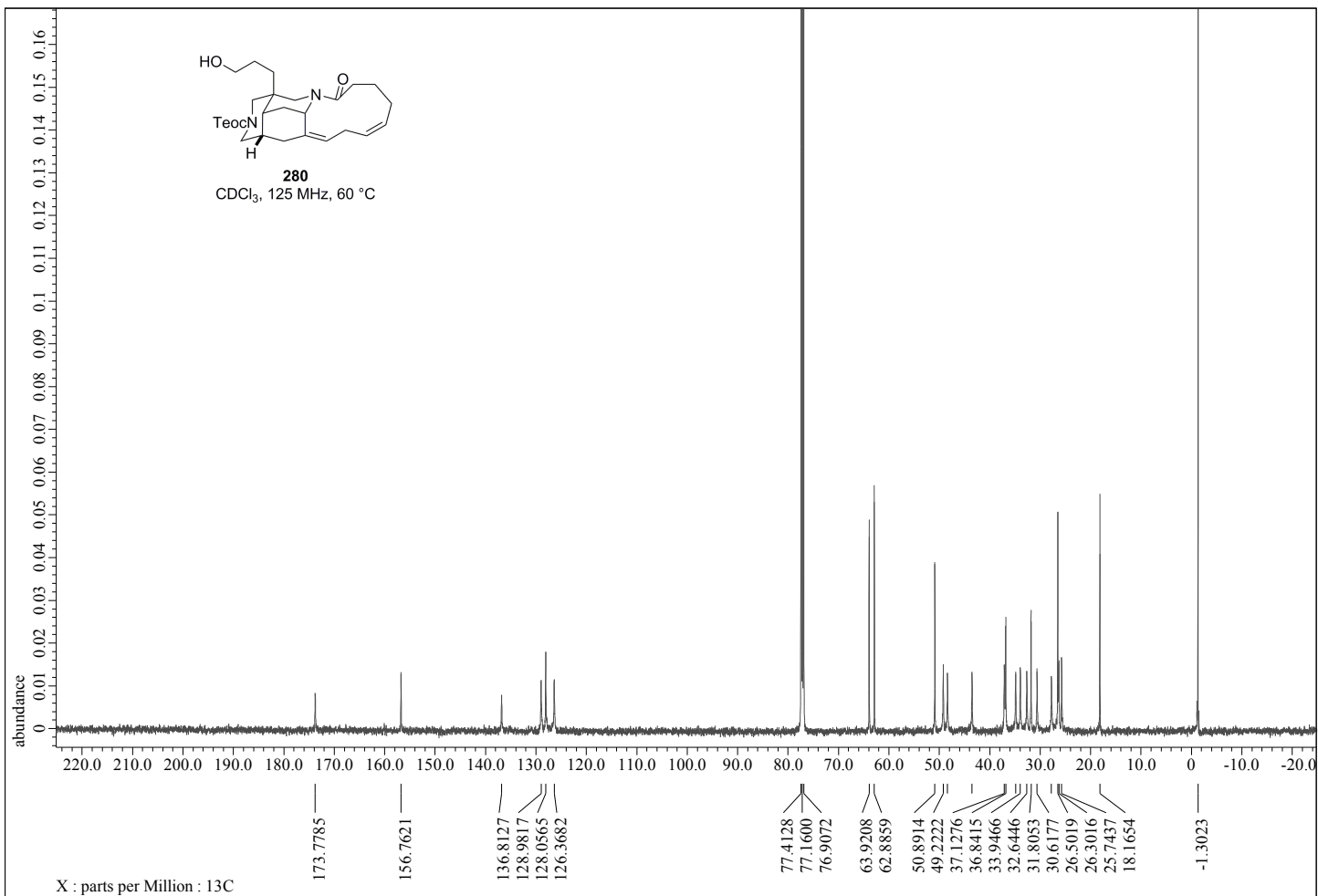
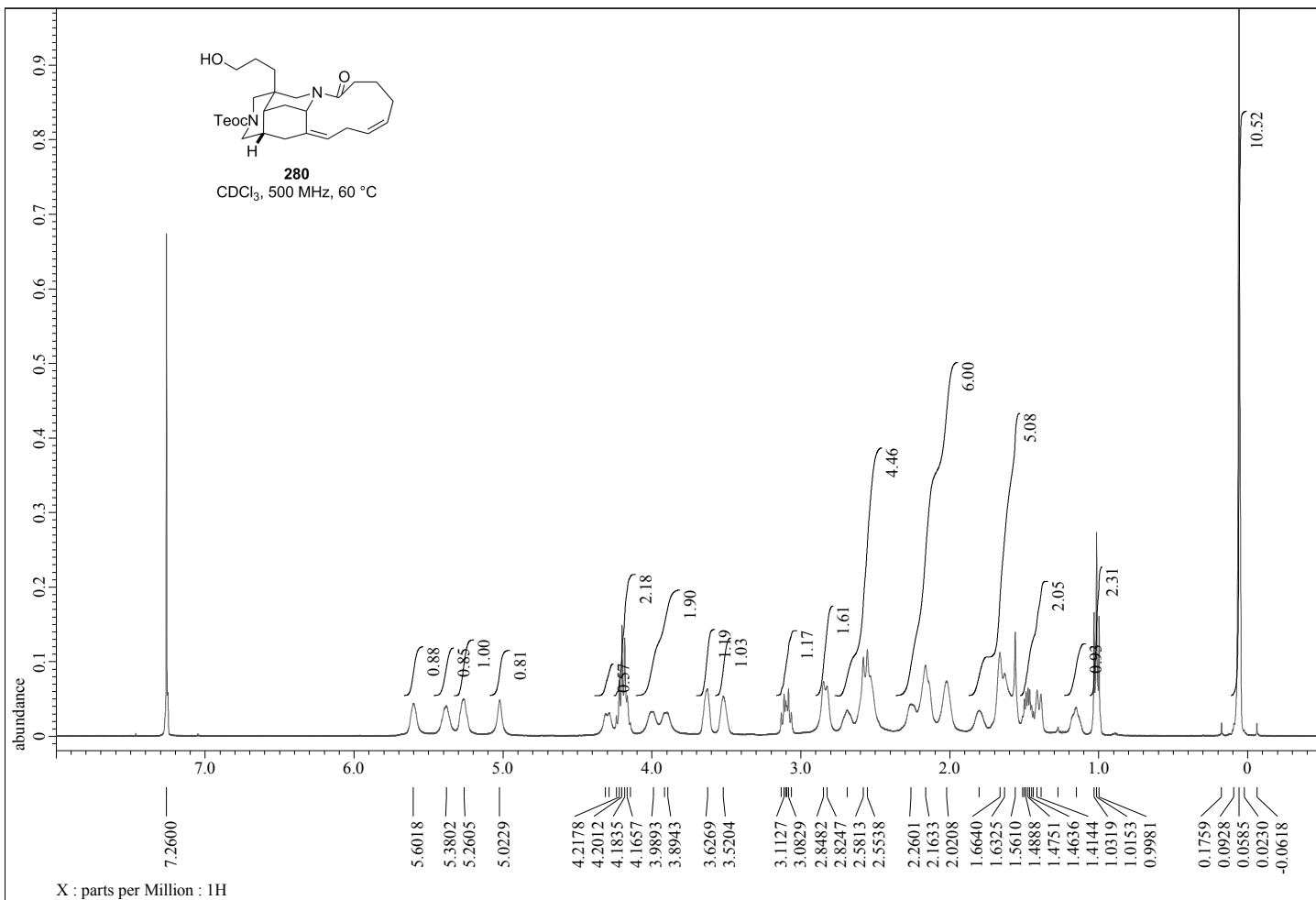


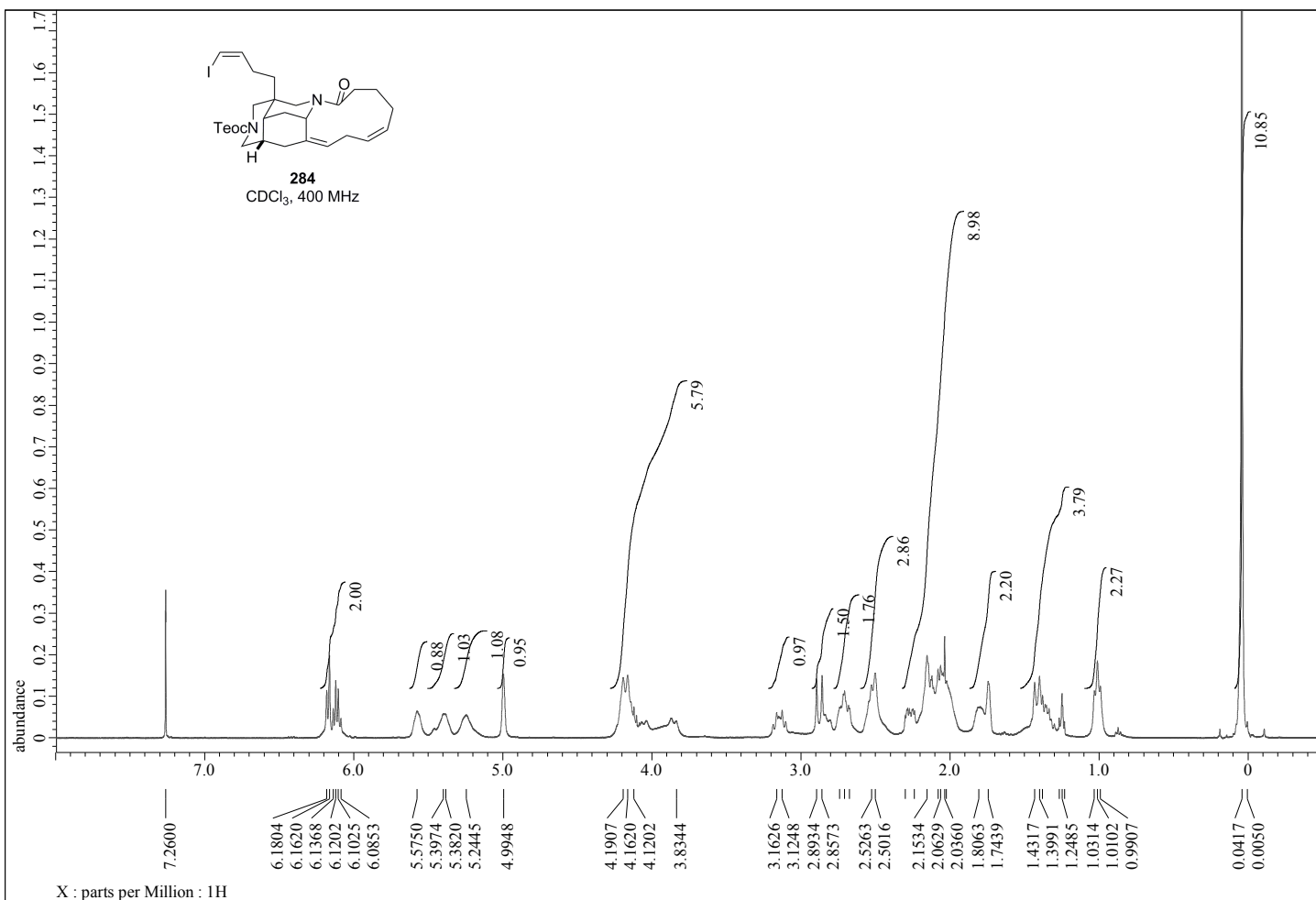
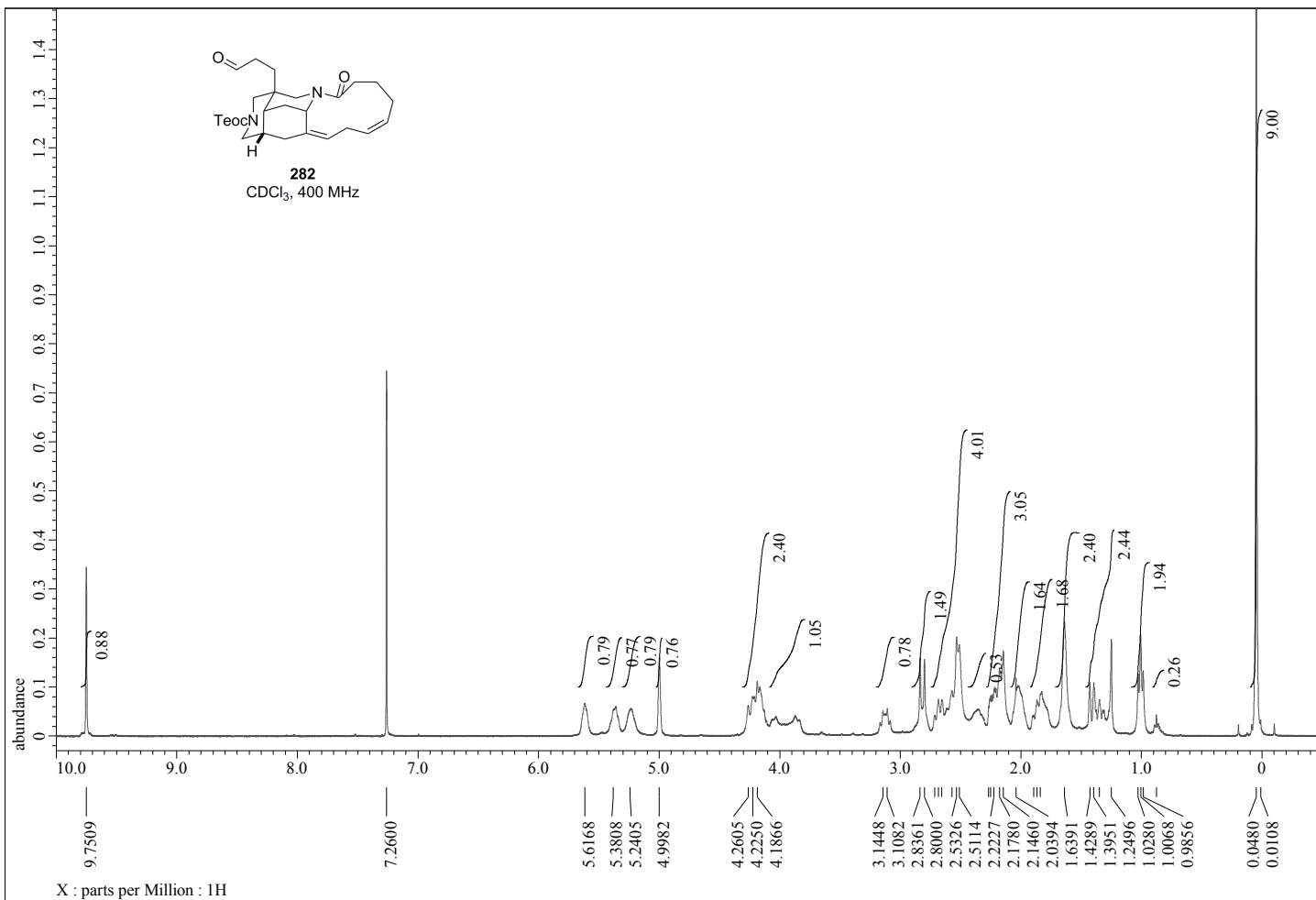


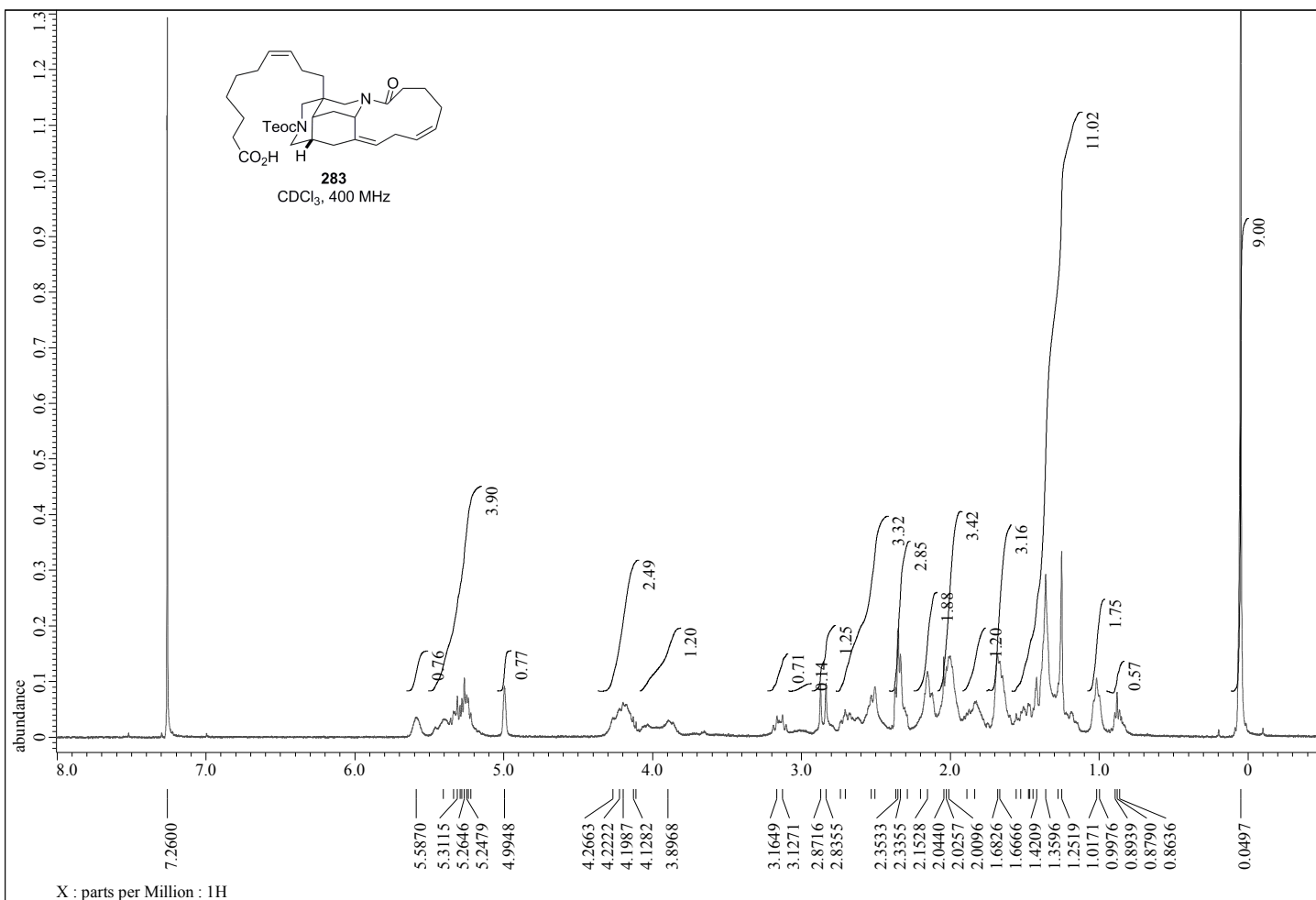
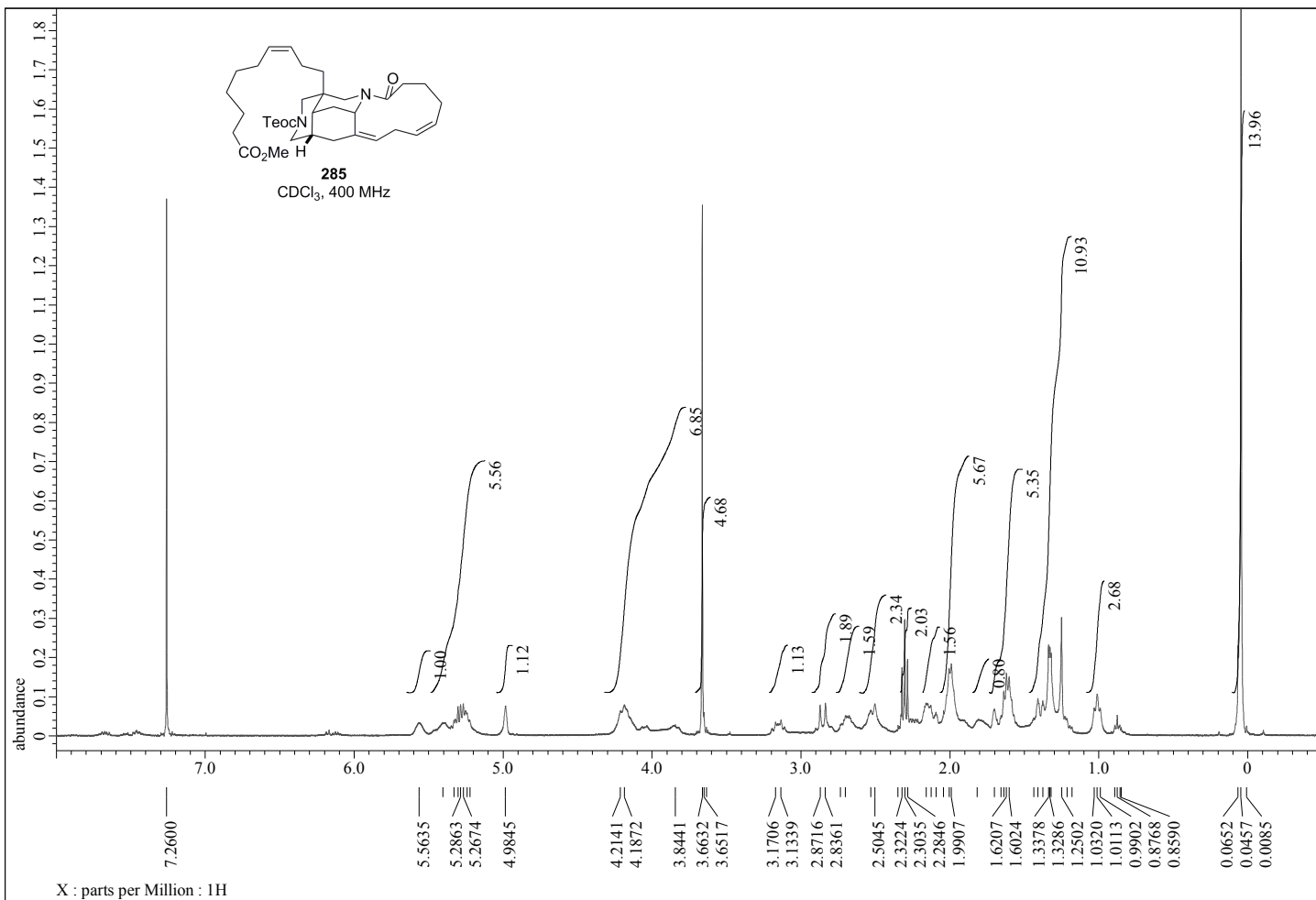


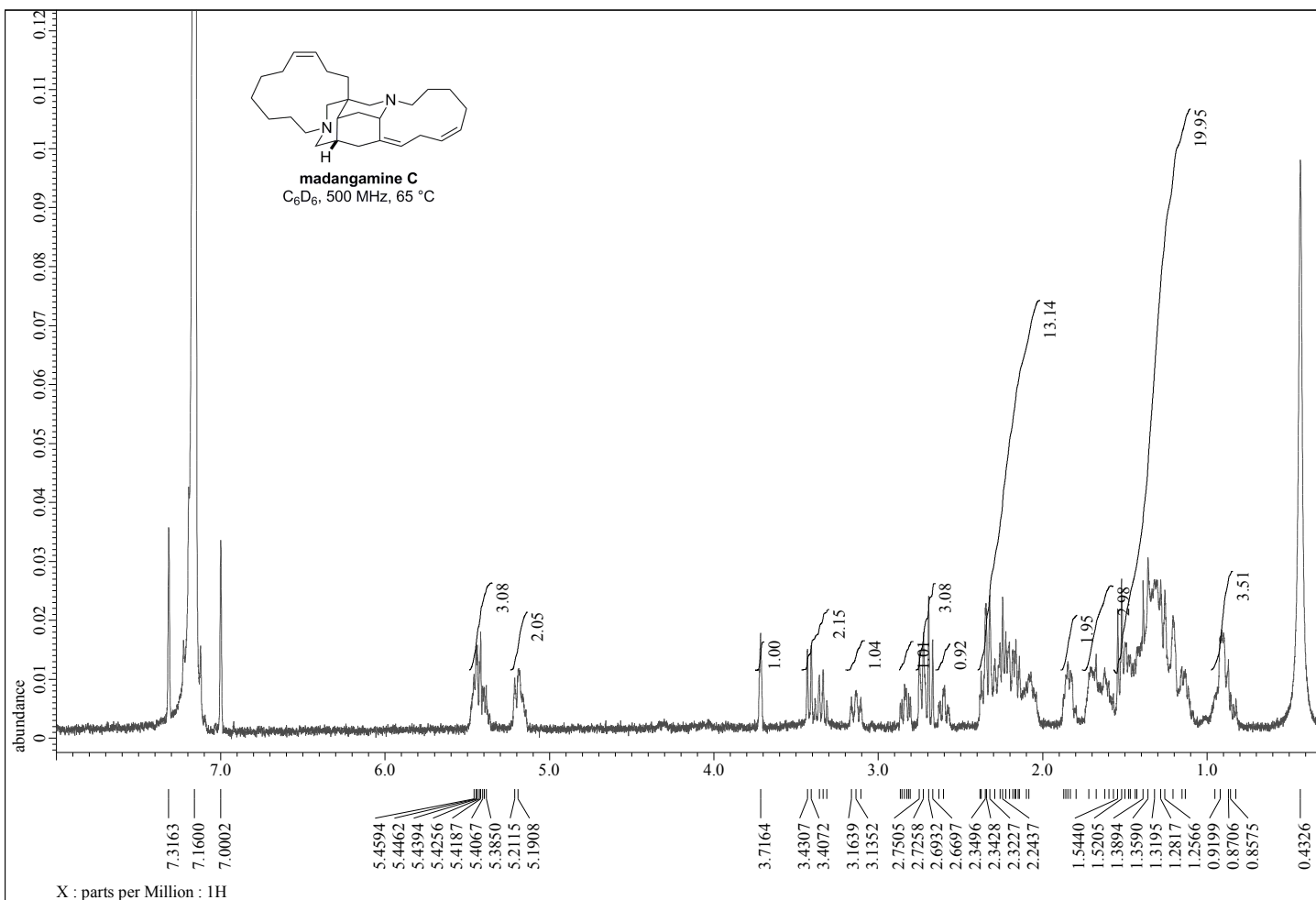
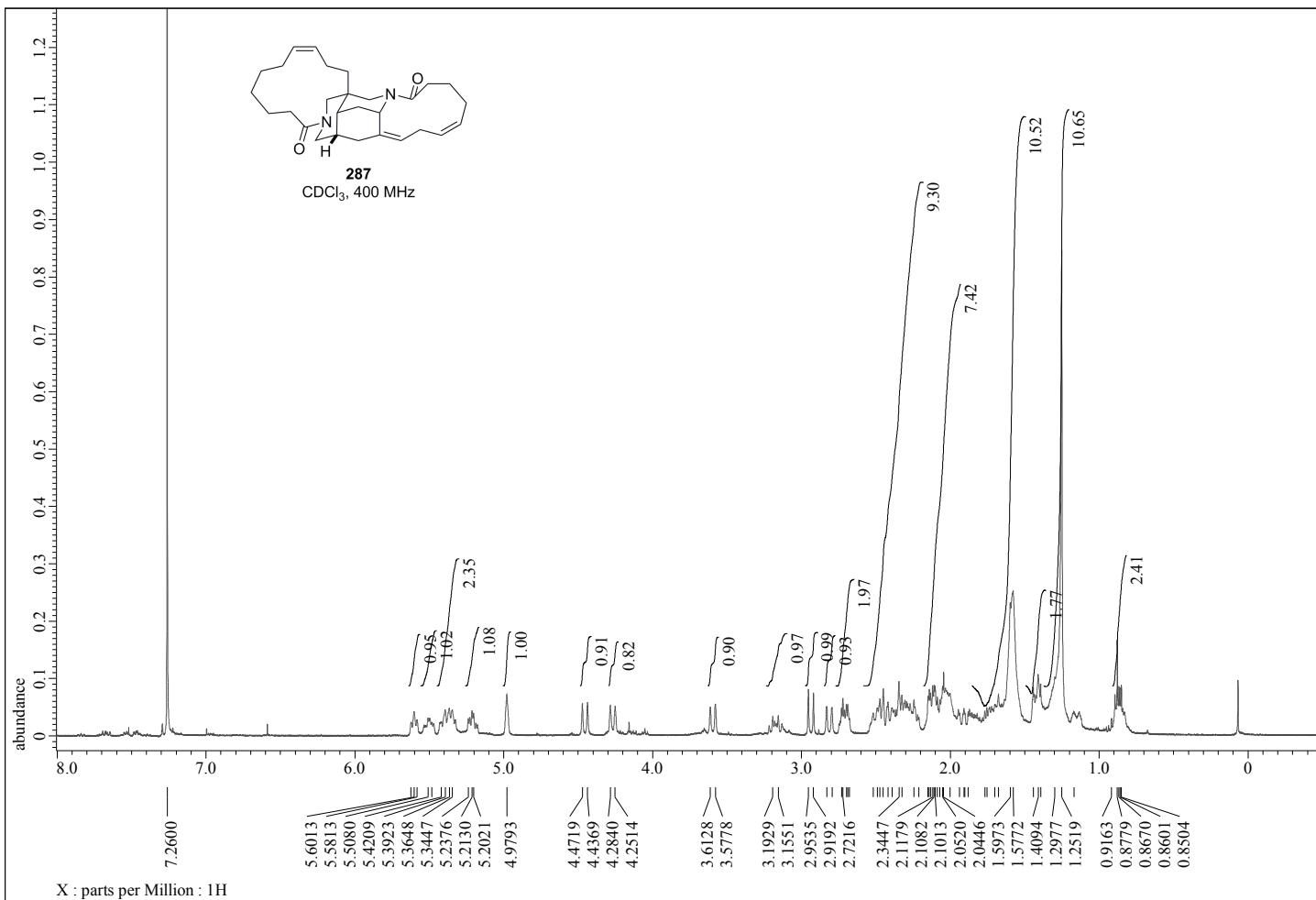












参考文献

- ¹ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 96–101.
- ² (a) Suh, Y.-G.; Shin, D.-Y.; Jung, J.-K.; Kim, S.-H. *Chem. Commun.* **2002**, 1064–1065. (b) Suh, Y.-G.; Kim, S.-H.; Jung, J.-K.; Shin, D.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3165–3167. (c) Jung, J.-W.; Shin, D.-Y.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 573–575.
- ³ (a) DeNinno, M.P.; Eller, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6545–6548. (b) DeNinno, M.P.; Eller, C.; Etienne, J. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6988–6993.
- ⁴ Tamaru, Y.; Harada, T.; Nishi, S.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *29*, 5771–5774.
- ⁵ Ishida, A.; Nakamura, T.; Irie, K.; Oh-ishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3237–3249.
- ⁶ (a) Tominaga, Y.; Kohra, S.; Hosomi, A.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1529–1532. (b) Tominaga, Y.; Matsuoka, Y.; Hayashida, H.; Kohra, S.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5771–5774.
- ⁷ (a) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5968–5969. (b) Murai, T.; Asai, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 780–781.
- ⁸ (a) Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037–3040. (b) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12792–12796.
- ⁹ (a) Larouche-Gauthier, R.; Bélanger, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4501–4504. (b) Bélanger, G.; O'Brien, G.; Larouche-Gauthier, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4268–4271.
- ¹⁰ Inamoto, Y.; Koga, Y.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3452–3455.
- ¹¹ Calderwood, D. J.; Davies, R. V.; Rafferty, P.; Twigger, H. L.; Whelan, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1241–1244.
- ¹² Denton, S. M.; Wood, A. *Synlett*, **1999**, 55–56.
- ¹³ Tomashenko, O.; Sokolov, V.; Tomashevskiy, A.; Buchholz, H. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5107–5111.
- ¹⁴ (a) Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369–6372. (b) Kurosaki, Y.; Shirokane, K.; Oishi, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2098–2101. (c) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512–516. (d) Yoritake, M.; Meguro, T.; Matsuo, N.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8210–8216. (e) Sato, T.; Chida, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3147–3150.
- ¹⁵ (a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007–6008. (b) Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267–271. (c) de Oliveira, J. H. H. L.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538–543.
- ¹⁶ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Casamitjana, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3653–3656. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9438–9441. (c) Proto, S.; Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Romagnoli, F.; Mancinelli, A.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3916–3919. (d) Amat, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3149–3151. (e) Ballette, R.; Pérez,

- M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202–6205.
- ¹⁷ Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1920–1921.
- ¹⁸ (a) Yamazaki, N.; Kusanagi, T.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6509–6512. (b) Yoshimura, Y.; Inoue, J.; Yamazaki, N.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3489–3492. (c) Yoshimura, Y.; Kusanagi, T.; Kibayashi, C.; Yamazaki, N.; Aoyagi, S. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1329–1354.
- ¹⁹ Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2437–2440.
- ²⁰ (a) Quirante, J.; Paloma, L.; Diaba, F.; Vila, X.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 768–771. (b) Diaba, F.; Pujol-Grau, C.; Martínez-Laporta, A.; Fernández, I.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 568–571.
- ²¹ Drouin, A.; Winter, D. K.; Pichette, S.; Aubert-Nicol, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 164–169.
- ²² (a) Larsen, L. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208–12209. (b) Smith, D. M.; Woerpel, K. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063–2066.
- ²³ Hamilakis, S.; Kontonassios, D.; Sandris, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 825–829.
- ²⁴ Baxter, J. M.; Steinhuebel, D.; Palucki, M.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 215–218.
- ²⁵ Moriwake, T.; Hamano, S.; Miki, D.; Saito, S.; Torii, S. *Chem. Lett.*, **1986**, *15*, 815–818.
- ²⁶ (a) Allred, E. L.; Hurwitz, M. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2376–2381. (b) Ramirez, A.; Mudryk, B.; Rossano, L.; Tummala, S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 775–779.
- ²⁷ (a) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255–4267. (b) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268–4278. (c) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625–6633. (d) Trost, B. M.; Ferreira, E. M.; Gutierrez, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16176–16177. (e) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206–9218.
- ²⁸ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425–5428.
- ²⁹ (a) Tsuji, J.; Takahashi, M.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 849–850. (b) Izawa, Y.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2033–2045.
- ³⁰ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- ³¹ Satoh, T.; Nanba, K.; Suzuki, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 817–820.
- ³² Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5308–5313.
- ³³ Chae, M. J.; Song, J. I.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2517–2518.
- ³⁴ Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- ³⁵ Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302.
- ³⁶ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521–522. (c) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59–62.
- ³⁷ (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411–8416. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815–6821.
- ³⁸ (a) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412–8413. (b) Shibuya, M.; Sato, T.; Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739–1741. (c) Yamakoshi, H.; Shibuya, M.; Tomizawa, Masaki.; Osada, Y.; Katoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 980–983. (d)

Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagashima, N.; Iwabuchi, Y. *Synthesis* **2011**, 3418–3425. (e) Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236–3240.

謝辞

本研究は、慶應義塾大学理工学部 千田憲孝教授の下で行われたものであります。研究の遂行に際し頂いた数々のご指導ご鞭撻に心から感謝し、御礼申し上げます。千田先生に進学を勧めて頂いたおかげで非常に濃い研究室生活を送ることができました。また、日々の激励やアドバイスは研究の大きな励みになりました。

本論文の執筆にあたり多くのご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 中田雅也教授、高尾賢一准教授、末永聖武教授に感謝致します。

本研究の遂行、学会発表ならびに論文の執筆において、数多くの御指導を頂きました佐藤隆章専任講師に感謝致します。佐藤先生の厳しくも温かい御指導やアドバイスのおかげでここまで来ることができました。

共同研究者である中村斐有君、松尾直哉君、黒須靖弘君、そして須藤貴弘君に感謝致します。彼らの熱意とアイデアが全て揃って本研究を纏めることができました。また、研究室配属から1年の間、マンツーマンで研究をご指導して下さった白兼研史博士を始め、諸先輩方、同期の皆様、そして後輩の皆に深く感謝致します。

最後に、私が博士課程進学を決断できたのも家族の精神的・経済的支えがあったからでした。祖母、両親、妹、そして弟に心から感謝致します。