

動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成と Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発

2024 年度

栗原 悠熙

学位論文 博士（理学）

動的結晶化による
Keramaphidin 類の全合成と
Manadomanzamine 類の
大員環骨格構築法の開発

2024 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

栗原 悠熙

目次

略語表	II
緒論	1
第一章 Manzamine 類の単離・構造・生物活性および生合成仮説	2
第二章 Keramaphidin 類の合成研究	9
第一節 これまでの合成例	9
第二節 動的結晶化	18
第三章 Manadomanzamine 類の合成研究	23
第一節 これまでの合成例	23
第二節 Manzamine 類の大員環構築	25
本論	33
第一章 動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成	34
第一節 合成計画	34
第二節 三環性骨格の構築	36
第一項 Diels-Alder 反応の基質合成	36
第二項 動的結晶化による位置選択的 Diels-Alder 反応	40
第三節 二方向同時合成	50
第四節 大員環構築と全合成	61
第五節 結言	74
第二章 Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発	76
第一節 合成計画	76
第二節 10 員環マクロラクタムの合成	77
第三節 11 員環マクロラクタムの合成	79
第四節 結言	81
結論	82
実験編	84
Chapter 1 Total Synthesis of Keramaphidin Alkaloids	87
Chapter 2 Construction of Macrolactams of Manadomanzamine Alkaloids	101
参考文献	178
謝辞	182

略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
aq.	aqueous
Ar	aryl
BDP	1,2-bis(diphenylphosphino)benzene
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
Bu	butyl
cat.	catalyst
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CMPI	2-chloro-1-methylpyridinium iodide
COD	1,5-cyclooctadiene
COE	cyclooctene
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomeric ratio
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
ee	enantiomeric excess
<i>ent</i>	enantiomeric
equiv	equivalent
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
Et	ethyl
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylene]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate
HBTU	1-[bis(dimethylamino)methylene]-1 <i>H</i> -benzotriazolium 3-oxide hexafluorophosphate
HIV	human immunodeficiency virus
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole

HOBt	1-hydroxybenzotriazole
<i>i</i>	iso
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L.A.	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LLS	longest linear sequence
L-Selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
<i>m</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MHz	megahertz
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieve
<i>n</i>	normal
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
Nuc.	nucleophile
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
P	protecting group
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
PMB	<i>para</i> -methoxylbenzyl
PMHS	poly(methylhydrosiloxane)
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant.	quantitative
R	alkyl group
rt	room temperature
solv.	solvent
<i>sp.</i>	<i>species</i>
<i>t</i>	tertiary
TBAB	tetrabutylammonium bromide

TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TCDI	1,1'-thiocarbonyldiimidazole
temp.	temperature
Teoc	2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
tol	tolyl
Tris	tris(hydroxymethyl)aminomethane
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane

緒論

第一章 Manzamine 類の単離・構造・生物活性および生合成仮説

Manzamine 類は、manzamine A (**1**)に代表される海洋性アルカロイド群であり、数多くの類縁体の単離が報告されている (Figure 1)。海綿動物が二次代謝産物として産生する、これらのアルカロイドは、多様な分子骨格を有しているが、どの類縁体にも共通して 2 つの大環状アミン構造がみられる。

Manzamine 類は、多様な分子骨格に由来して様々な生物活性が報告されている。Manzamine A (**1**)は、マラリア原虫に対する強い増殖阻害活性¹をはじめとして、抗菌活性²、抗炎症活性³、細胞毒性⁴など広範な生物活性が報告されている。Manzamine B (**2**)は単離の際に、マウス白血病細胞株 P388 に対する細胞毒性が報告された⁵。Keramaphidin B (**3**)は、マウス白血病細胞株 P388、KB ヒト表皮癌細胞に対する細胞毒性を示し^{6a}、ingenamine (**4**)はマウス白血病細胞株 P388 に対する細胞毒性^{7a}が、xestocyclamine A (**6**)はプロテインキナーゼ C ϵ への阻害活性が報告された^{8a}。また、manadomanzamine 類(**7, 8**)に共通して、ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) と結核菌に対する増殖阻害活性が知られている⁹。Manzamine A (**1**)のマラリア原虫に対する増殖阻害活性は、抗マラリア薬として利用される chlorquine や artemisinin を凌ぐ高活性であることから、精力的に構造活性相関研究が行われてきた¹⁻³。しかし、他の manzamine 類に関しては、天然からの供給量が少ないこともあり、詳細な生物活性評価が行われていない。そのため、生物活性における中心骨格と大環状アミン構造の影響は未解明であり、化学合成での効率的な供給が望まれている。

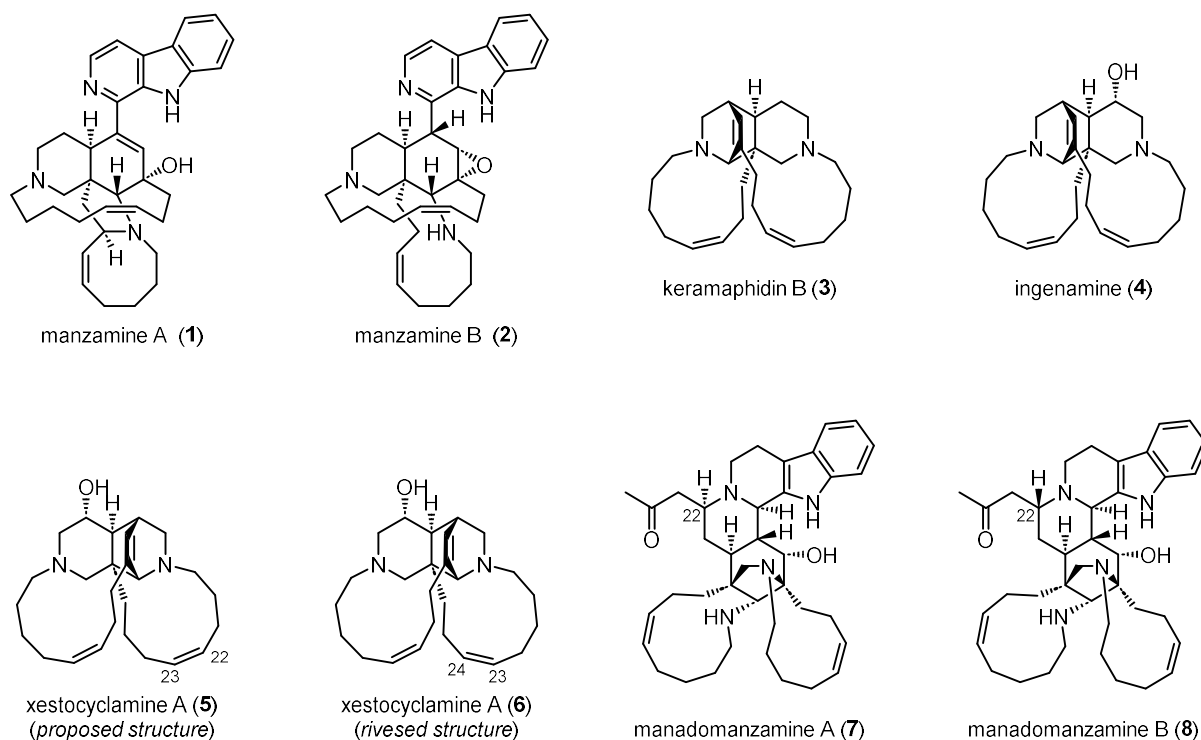


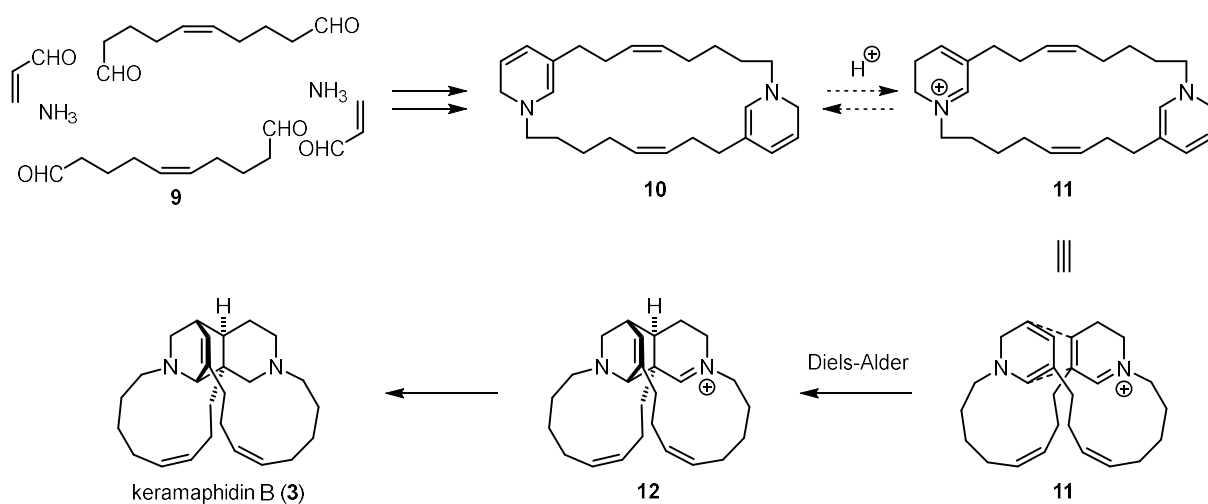
Figure 1. Manzamine 類の例

Manzamine 類の単離は、1986 年の比嘉らの報告⁴に端を発する。彼らは、沖縄県の万座毛に生息する海綿：*Haliclona* sp.より β -カルボリン構造を有する八環性アルカロイド manzamine A (1)を単離し、翌年には同じ海綿から manzamine B (2)の単離を報告した⁵。

Keramaphidin B (3)は、1994 年に小林らによって、沖縄県の慶良間諸島に生息する海綿：*Amphimedon* sp.から単離・構造決定された⁶。この単離の際に、keramaphidin B は、(+)-3:(-)-3 < 20:1 の混合物として得られ、相対配置はラセミ結晶の X 線結晶構造解析により決定された。絶対配置に関しては、改良 Mosher 法により決定された。なお、keramaphidin B (3)は、manzamine A (1)や manzamine B (2)の生合成前駆体として考えられている^{10,11}。同年、Andersen らは、パプアニューギニアのマダン近海に生息する海綿：*Xestospongia ingens* から ingenamine (4)の単離を報告しており、翌年には同じ海綿から(+)-keramaphidin B ((+)-3)の単離を報告した⁷。これらに先駆け、Crews らは 1993 年に *Xestospongia ingens* から $\Delta^{22,23}$ オレフィンをも有する xestocyclamine A (5)の単離を報告した⁸。しかし、近年の Fürstner らの全合成研究によって、xestocyclamine A は、 $\Delta^{23,24}$ オレフィンをも有する 6、すなわち ingenamine (4)のエナンチオマーの可能性が高いと構造訂正された¹²。

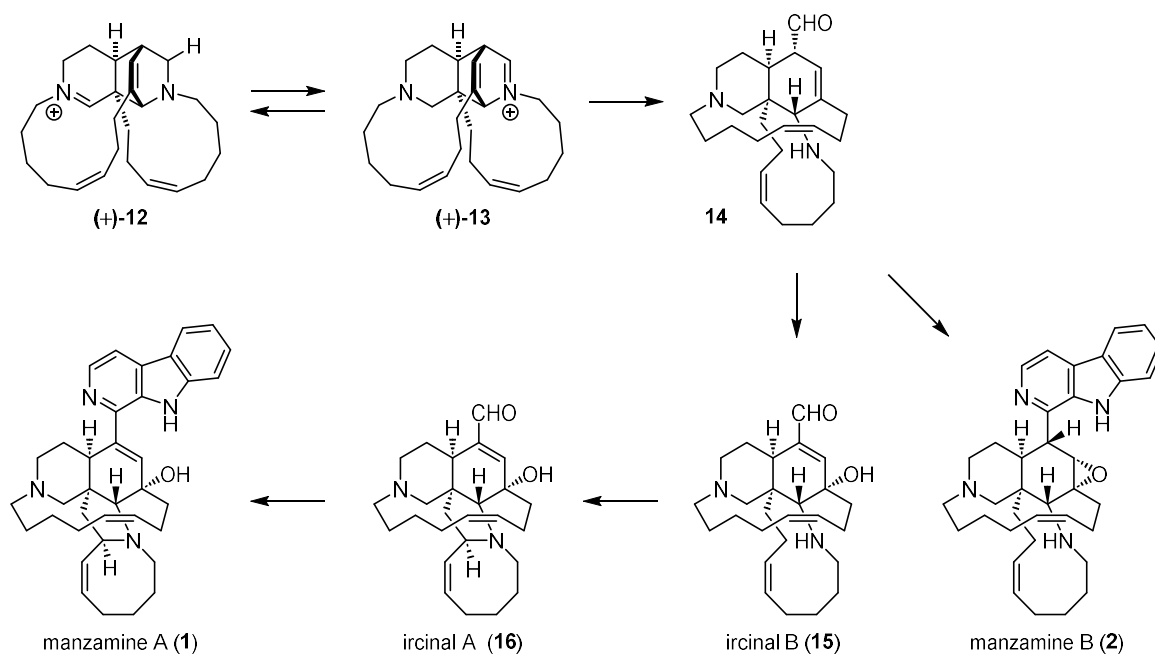
Manadomanzamine A (7)および manadomanzamine B (8)は、2003 年に Hamann らによってインドネシアのマナド湾に生息する海綿：*Acanthostrongylophora ingens* から単離・構造決定され、それぞれ C22 位の立体化学が異なる⁹。

Manzamine 類の生合成に関して、Baldwin らは、ジヒドロピリジニウムイオン **11** の環化反応による骨格構築を提唱した (Scheme 1) ^{10a}。アンモニアとアクロレイン、C10 ユニットのジアルデヒド **9** の縮合、還元を經由してジヒドロピリジン **10** となる。**10** のプロトン平衡により生じるジヒドロピリジニウムイオン **11** の分子内 Diels-Alder 反応にて五環性のイミニウムイオン **12** へ変換される。その後、**12** の還元にて keramaphidin B (**3**) が得られる。本骨格構築の鍵となる Diels-Alder 反応に関わる生合成酵素は現在まで発見されていないが、keramaphidin B (**3**) が (+)-**3**:(-)-**3** < 20:1 の混合物として単離されたこと、ingenamine (**4**) のエナンチオマーである xestocyclamine A (**6**) が同一の海綿から単離されたことを踏まえ、ラセミ体で骨格構築されと考えられている ¹¹。



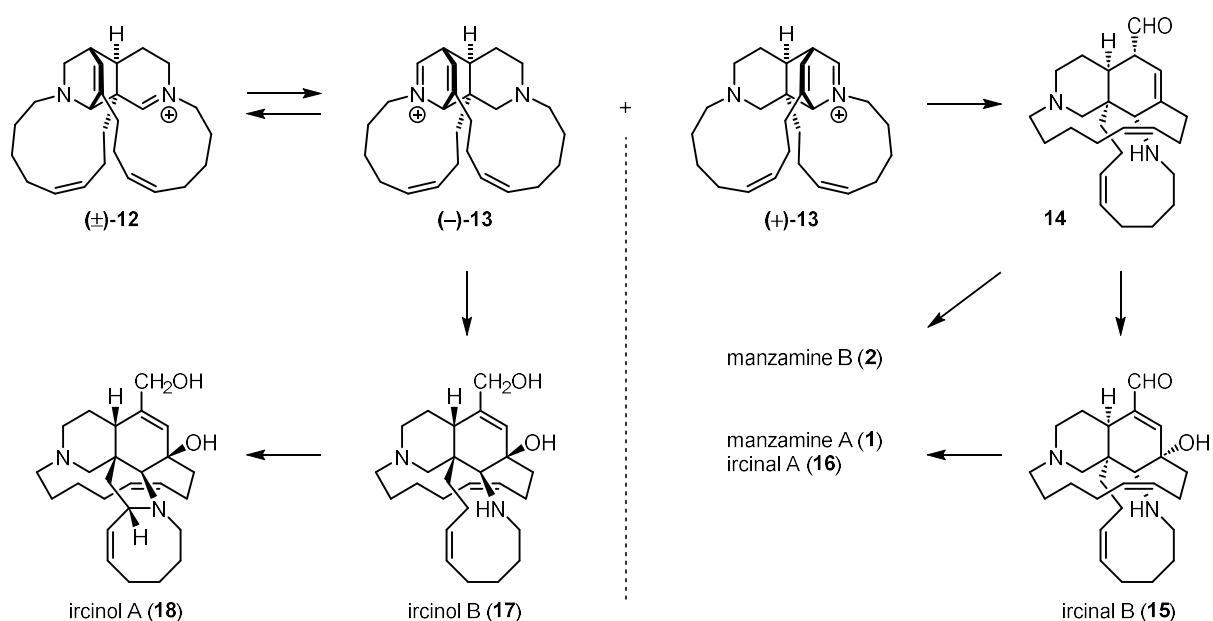
Scheme 1. Baldwin らによる keramaphidin B (3)の生合成仮説

また Baldwin らは、manzamine A (**1**)および manzamine B (**2**)の生合成を次のように提唱した (Scheme 2) ¹⁰。まず、Diels-Alder 反応にて合成された五環性のイミニウムイオン(+)-**12** のヒドリド転位によって(+)-**13** が生じる。この(+)-**13** の水和にて中心骨格が変換された **14** となり、**14** の酸化にて ircinal B (**15**)へ、アリル位酸化と環化を経て ircinal A (**16**)へ変換される。Manzamine A (**1**), manzamine B (**2**)は、ircinal A (**16**)もしくは **14** とトリプトファンとの縮合にて生合成されるとしている。



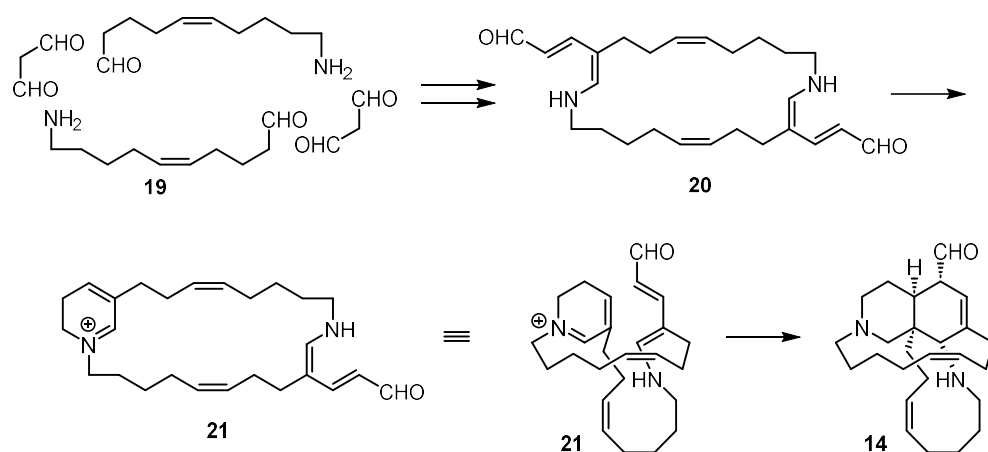
Scheme 2. Baldwin らによる manzamine 類の生合成仮説

Manzamine 類の絶対立体配置には、興味深い知見がある。代表的な manzamine 類のうち、manzamine A (1), manzamine B (2), ircinal A (16), ircinal B (15)は同一の絶対立体配置で単離されたのに対し、ircinol A (18), ircinol B (17)は、逆の絶対立体配置で単離された^{4,5,13}。このことと、Baldwin らの生合成仮説を踏まえ、小林らは、これらの生合成を次のように考察した (Scheme 3)¹¹。すなわち、(±)-13 の水和の際に、不斉環境が認識され、(-)-13 からは ircinol B (17)が、(+)-13 からはアルデヒド 14 が生合成されるというものである。その後、ircinol B (17)は、アリル位酸化と環化を経て ircinol A (18)へ変換される。14 からは、Scheme 2 に従って、manzamine A (1)や manzamine B (2)が生合成される。



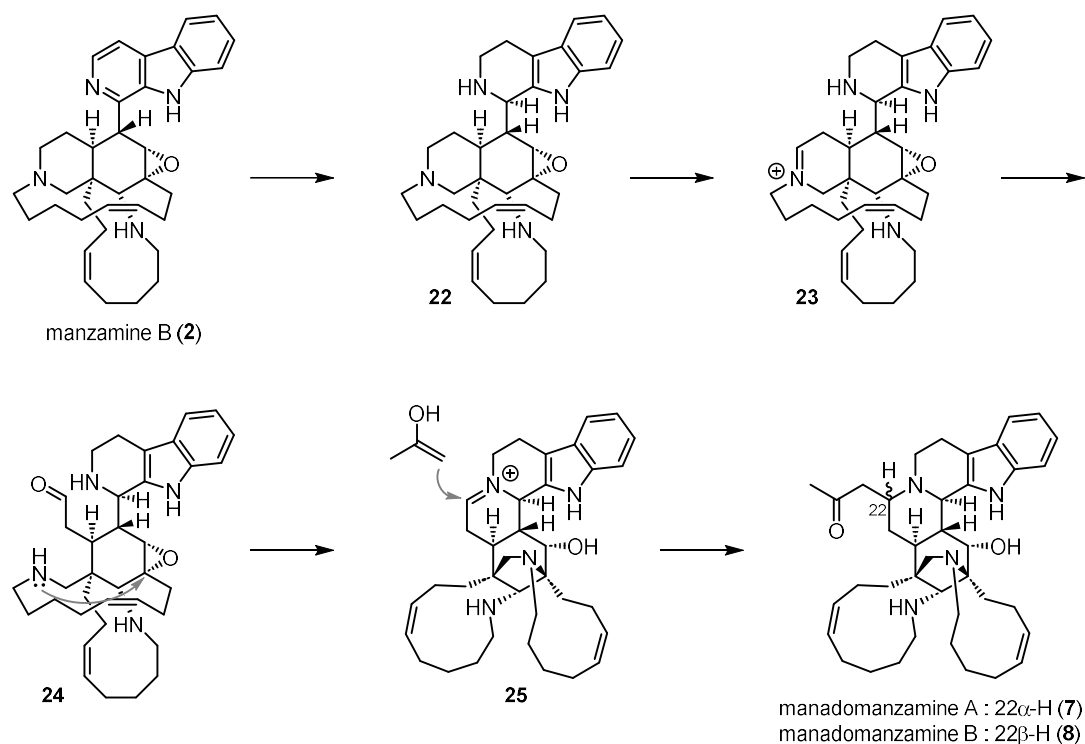
Scheme 3. 小林らによる manzamine 類の生合成仮説

Baldwin らのジヒドロピリジニウムイオンの環化反応による骨格構築に対し、Marazano らは Zincke アルデヒド **21** の分子内 Diels-Alder 反応を経由した生合成仮説を提唱した (Scheme 4)¹⁴。C3 ユニットの出発原料に関して、Baldwin らはアクロレインを利用したが、Marazano らは脂肪酸から生合成されるマロンジアルデヒドを用いた。マロンジアルデヒドとアミノアルデヒド **19** の縮合により **20** が生じる。**20** の一方の Zincke アルデヒドが縮合と還元を経て、ジヒドロピリジニウムイオン **21** となり、分子内 Diels-Alder 反応にて **14** が生成するとしている。



Scheme 4. Marazano らによる manzamine 類の生合成仮説

Manadomanzamine 類 (7, 8) の生合成は、単離を報告した Hamann らによって、manzamine B (2) を経由する経路が提唱された (Scheme 5) ⁹。Manzamine B (2) の β -カルボリン環の還元により生じた 22 の第三級アミンが酸化されると、イミニウムイオン 23 となる。この 23 が水和されてアルデヒド 24 が生成した後、第二級アミンのエポキシドへの求核攻撃による環化とイミン形成にて、25 が生じる。最後に、25 のイミニウムイオンにアセトンが付加して manadomanzamine A (7) と manadomanzamine B (8) が生合成される。



Scheme 5. Hamann らによる manadomanzamine 類 (7, 8) の生合成仮説

第二章 Keramaphidin 類の合成研究

第一節 これまでの合成例

Keramaphidin 類の全合成には、大きく分けて 2 つの課題がある (Figure 2)。1 つ目は「中心の三環性骨格の構築」、2 つ目は「Z 体オレフィンを含む 2 つの大環状アミン構造の構築」である。これまで様々なアプローチにより、中心の三環性骨格の構築が試みられてきたが、骨格構築に成功した例はわずか 2 例のみである。ここでは、これまでに報告された keramaphidin 類の合成例を紹介する。

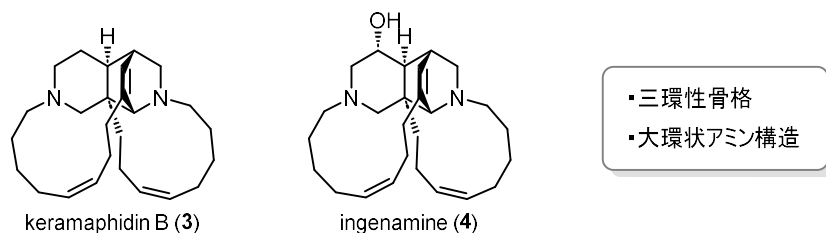
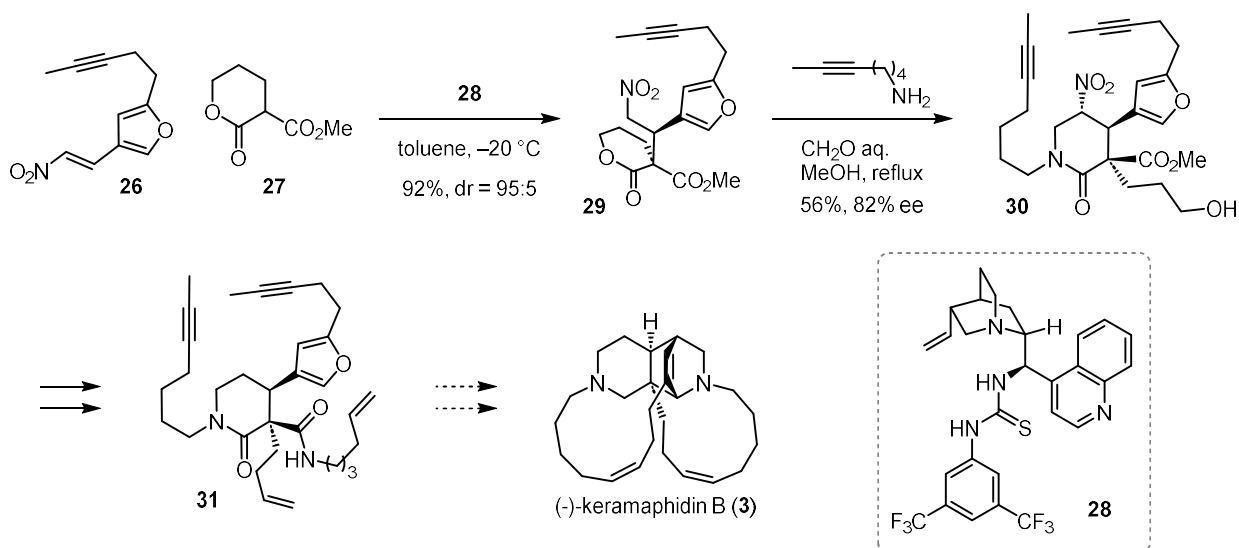


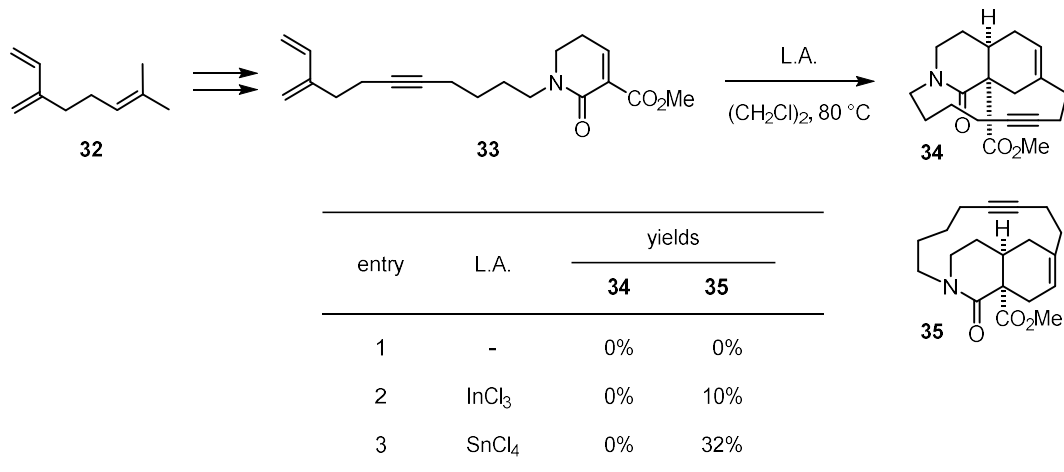
Figure 2. Keramaphidin 類の合成上の課題

Dixon らは、(-)-keramaphidin B (3) の全合成に向けて、キラルな **31** を合成した (Scheme 6)¹⁵。彼らはニトロオレフィン **26** とラクトン **27** のシンコニン誘導体 **28** を用いた不斉 Michael 付加反応により、高エナンチオ選択的に **29** を合成した。**29** は、5-ヘプテン-1-アミンとホルムアルデヒドとともに加熱すると、ラクトンの開環とニトロ-Mannich 反応によるラクタム形成が連続的に進行し、**30** を与えた (82% ee)。続く数工程の誘導にて keramaphidin B (3) の全炭素を導入した **31** へ導いた。



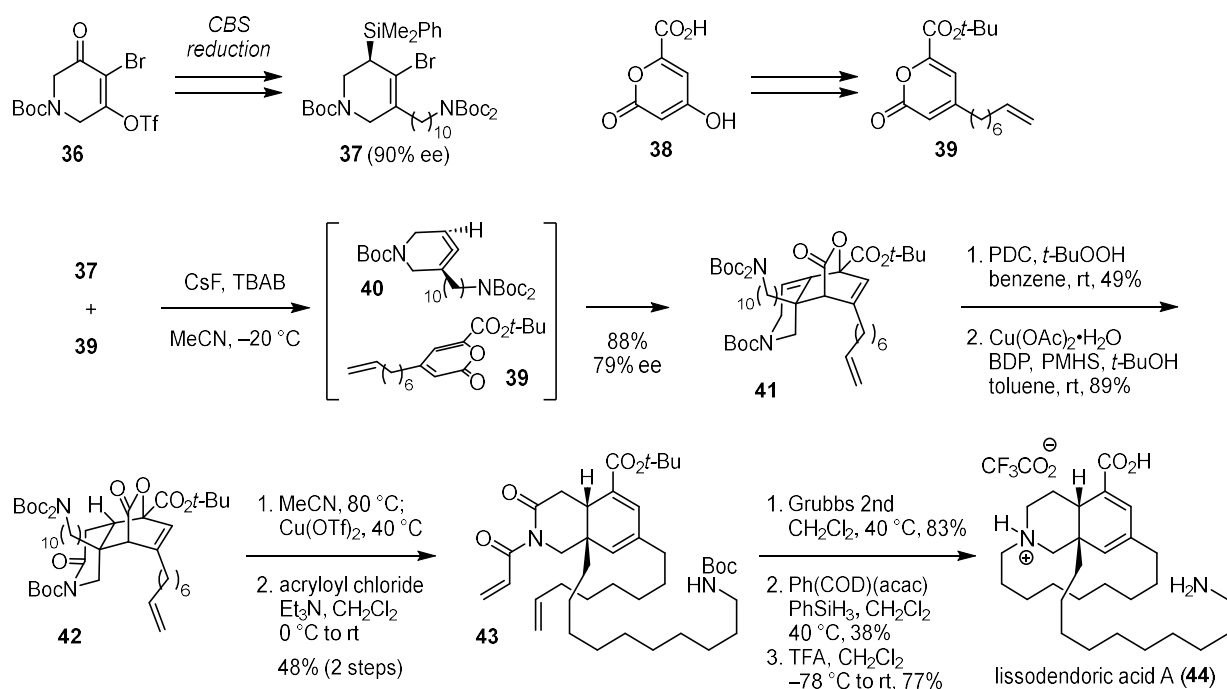
Scheme 6. Dixon らによる (-)-keramaphidin B (3) の合成研究

中田らは、Baldwinらの提唱した生合成仮説（Scheme 1）に倣い、分子内 Diels-Alder 反応による *keramaphidin B* (**3**)の中心骨格の構築を目指した（Scheme 7）¹⁶。ミルセン **32** から合成したジヒドロピリドン **33** は、Lewis 酸を添加して加熱すると、分子内 Diels-Alder 反応が進行した。しかし、望む環化体 **34** は得られず、位置異性体 **35** のみが生じた。



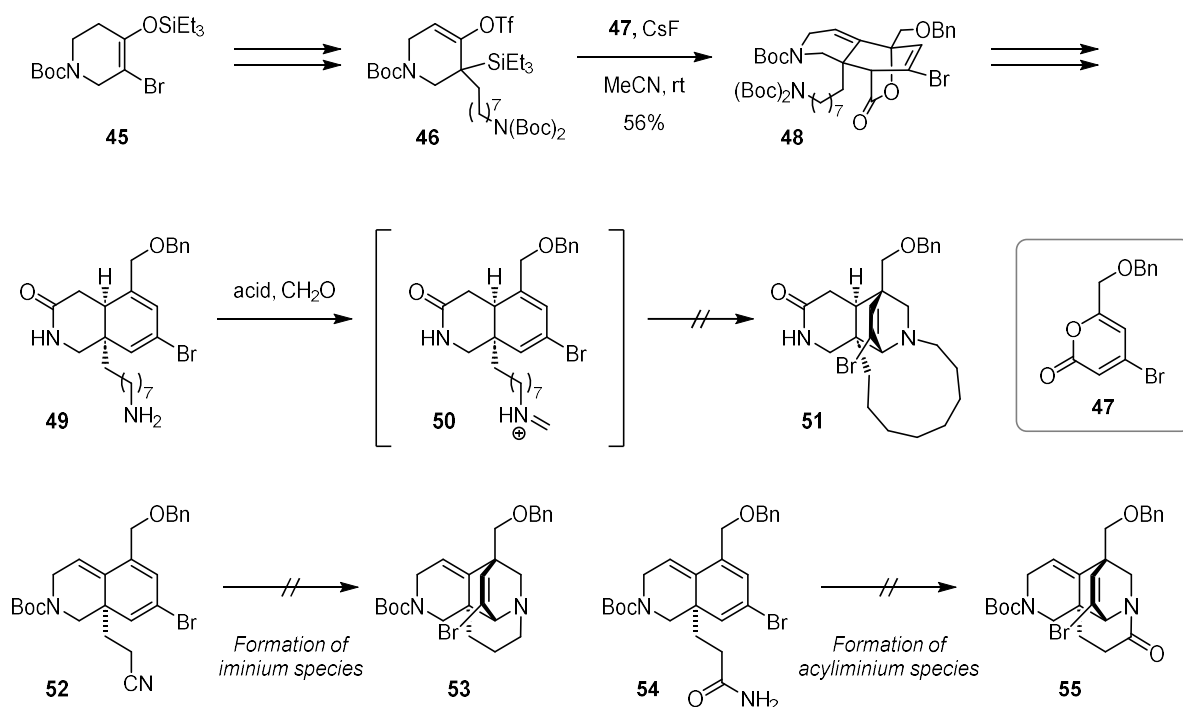
Scheme 7. 中田らによる分子内 Diels-Alder 反応の検討

Garg らは、環状アレンの Diels-Alder 反応を利用した lissodendoric acid A (**44**)の全合成を達成した (Scheme 8) ^{17a}。市販のビニルトリフラート **36** から CBS 還元を含む変換にてシリル基とブロモ基を有する **37** を、ヒドロキシピロン **38** からピロン **39** をそれぞれ合成した。**37** と **39** の MeCN 溶液を CsF で処理すると、環状アレン **40** が生じ、**39** との Diels-Alder 反応によって三環性化合物 **41** を与えた。この際、**37** の不斉情報が転写された (90% ee→79% ee)。次に、窒素原子の α 位の酸化と銅ヒドリドを用いた立体選択的な 1,4-還元にて **42** とした。**42** に対し、脱炭酸、Cu(OTf)₂ を用いた Boc 基の選択的除去、アシル化にて **43** へと変換した。最後に、閉環メタセシス反応と還元、保護基の除去を経て lissodendoric acid A (**44**)が合成された。



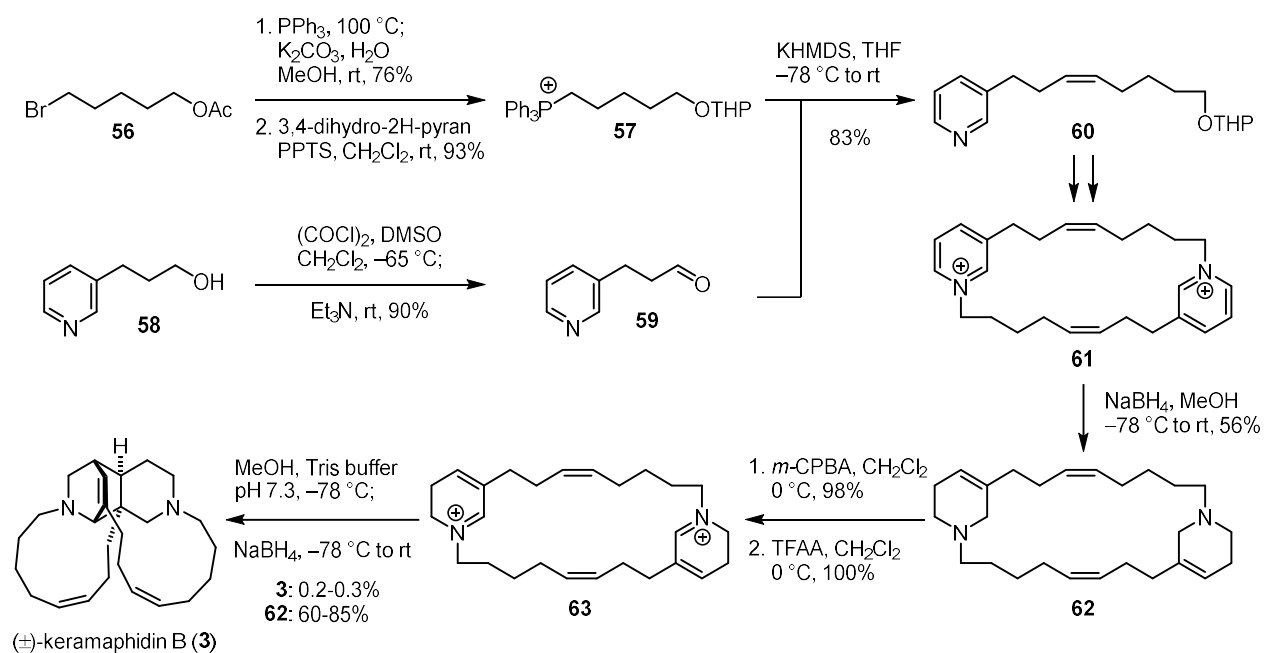
Scheme 8. Garg らによる lissodendoric acid A (**44**)の全合成

また、Garg らは、環状アレンの Diels-Alder 反応を応用した **keramaphidin B (3)** の合成を目指し、アザビシクロ骨格の構築を検討した (Scheme 9) ^{17b}。既知の **45**^{17a} から合成したビニルトリフラート **46** を、既知のピロン **47**^{17a} とともに、CsF で処理すると、環状アレンを経由した Diels-Alder 反応が進行し、**48** が得られた。**48** は、lissodendoric acid A (**44**) の全合成 (Scheme 8) の際と同様の変換を経て、ジエン **49** へ誘導された。この **49** とホルムアルデヒドにて発生させた **50** のイミニウムイオンをジエノフィルとし、分子内 Diels-Alder 反応によるアザビシクロ骨格の構築を目指したが、三環性化合物 **51** は得られなかった。彼らは、本反応では大員環の構築が困難と判断し、6 員環が形成できる炭素鎖長に変更した **52** や **54** を用いて検討した。しかし、**52**, **54** から発生させた (アシル) イミニウムイオンを用いても、期待した三環性化合物 **53** や **55** の合成には至らなかった。



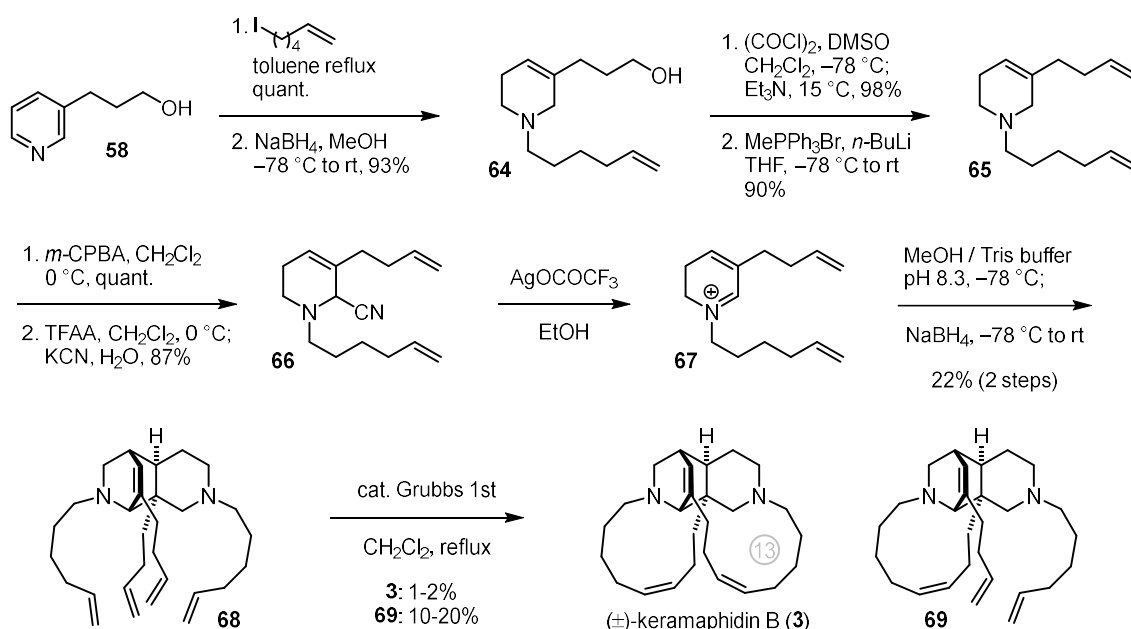
Scheme 9. Garg らによる (アシル) イミニウムイオンの
Diels-Alder 反応による **keramaphidin** 類の三環性骨格構築の試み

Baldwin らは、自身の提唱した生合成仮説 (Scheme 1) に則った(±)-keramaphidin B (**3**)の全合成を報告した (Scheme 10) ^{18b,18c}。5-ブロモペンチルアセテート **56** から誘導したホスホニウム塩 **57** と、3-ピリジンプロパノール **58** の酸化で得られるアルデヒド **59** の Wittig 反応にて、Z 体オレフィン **60** を合成した。この **60** を数工程の変換にて二量体 **61** とした後、還元してテトラヒドロピリジン **62** を得た。**62** は Polonovski 反応の条件下にて酸化され、ジヒドロピリジニウムイオン **63** 与えた。この **63** を低温下において MeOH/Tris buffer 溶媒中で攪拌すると、分子内 Diels-Alder 反応が進行し、NaBH₄ 還元を経て、(±)-keramaphidin B (**3**)が合成された。しかし、本反応の収率は 0.3%と低く、**63** が還元された **62** が主に得られた。これは、**63** のプロトン平衡により生じるジヒドロピリジン (ジエン) が非常に不安定な化学種であることが原因とされている。



Scheme 10. Baldwin らによる(±)-keramaphidin B (**3**) の生合成模倣合成

Baldwin らは、分子間反応による同様の Diels-Alder 反応を試みており、(±)-keramaphidin B (**3**)へ導いた (Scheme 11) ^{18a,18c}。3-ピリジンプロパノール **58** から炭素鎖の導入と還元を経てテトラヒドロピリジン **64** とした後、アルコールの酸化と Wittig 反応にて **65** へ導いた。**65** の Polonovski 反応を経て得られるアミノニトリル **66** を、トリフルオロ酢酸銀で処理すると、ジヒドロピリジニウムイオン **67** へと変換された。この **67** は、MeOH/Tris buffer の条件下で分子間 Diels-Alder 反応が進行し、還元処理にて環化体 **68** が収率 22%で得られた。最後に、閉環メタセシス反応にて (±)-keramaphidin B (**3**)の全合成を達成した。しかし、一度の環化で反応が停止した **69** が主に得られ、**69** を再度同条件にかけても基質が分解するのみだった。Diels-Alder 反応は、分子内反応 (Scheme 10, **63**→**3**) に比べて、収率が向上したこと、分子内の場合は反応点同士が接近し難い配座をとっていると推測される。また本合成から、閉環メタセシス反応での 13 員環の構築は、立体配座的に非常に困難であると伺える。

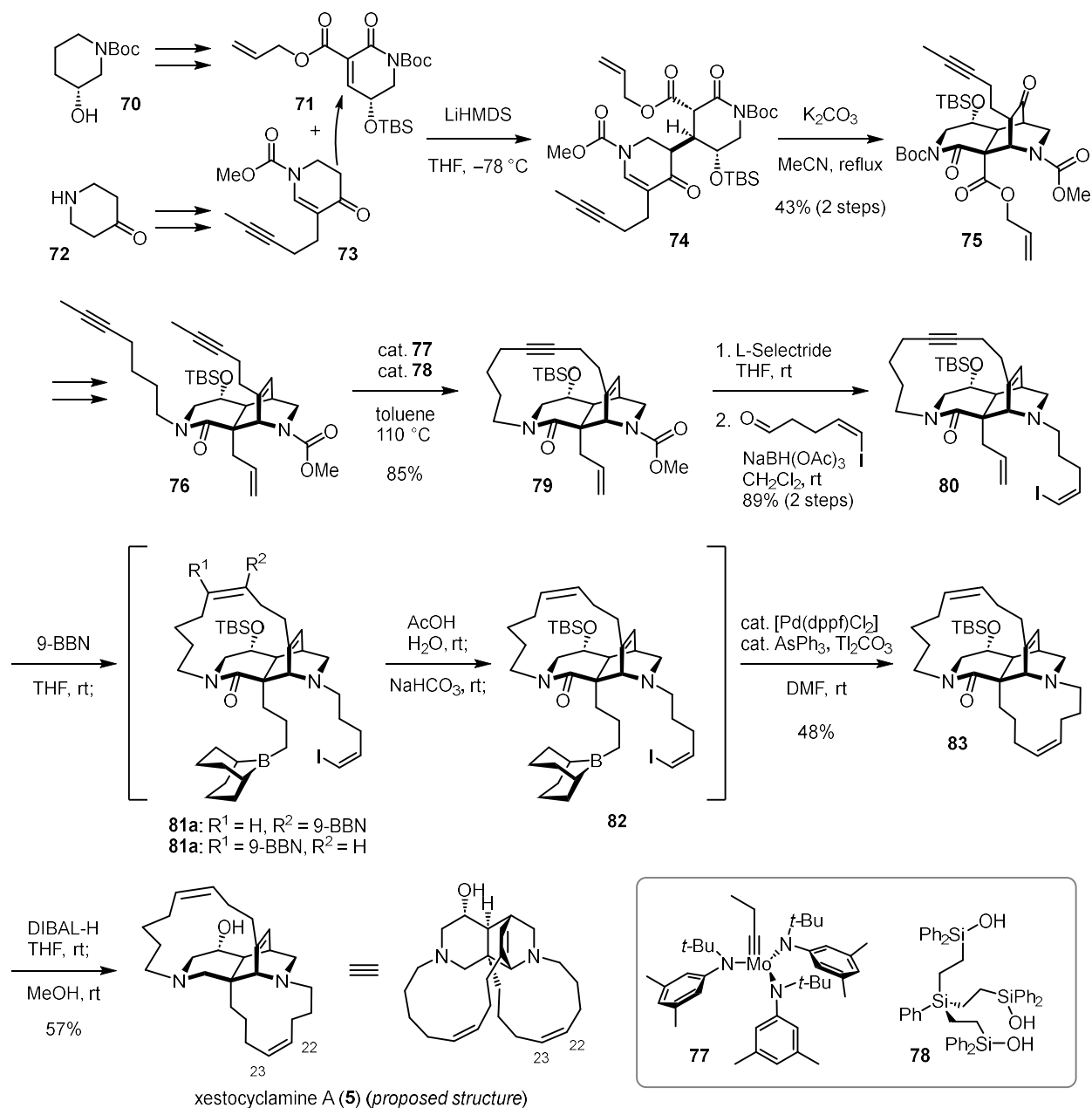


Scheme 11. Baldwin らによる分子間 Diels-Alder 反応を経由した (±)-keramaphidin B (**3**) の全合成

Fürstner らは、xestocyclamine A (**6**)の不斉全合成を達成した。Xestocyclamine A は当初 Crews らにより、大員環上のオレフィンの位置が異なる **5** の構造として報告されていた ⁸。しかし、Fürstner らは、xestocyclamine A (**6**)の全合成にて、提唱されていた **5** ではなく、ingenamine (**4**)のエンアンチオマー**6**であると構造訂正した (Schemes 12, 13) ¹²。

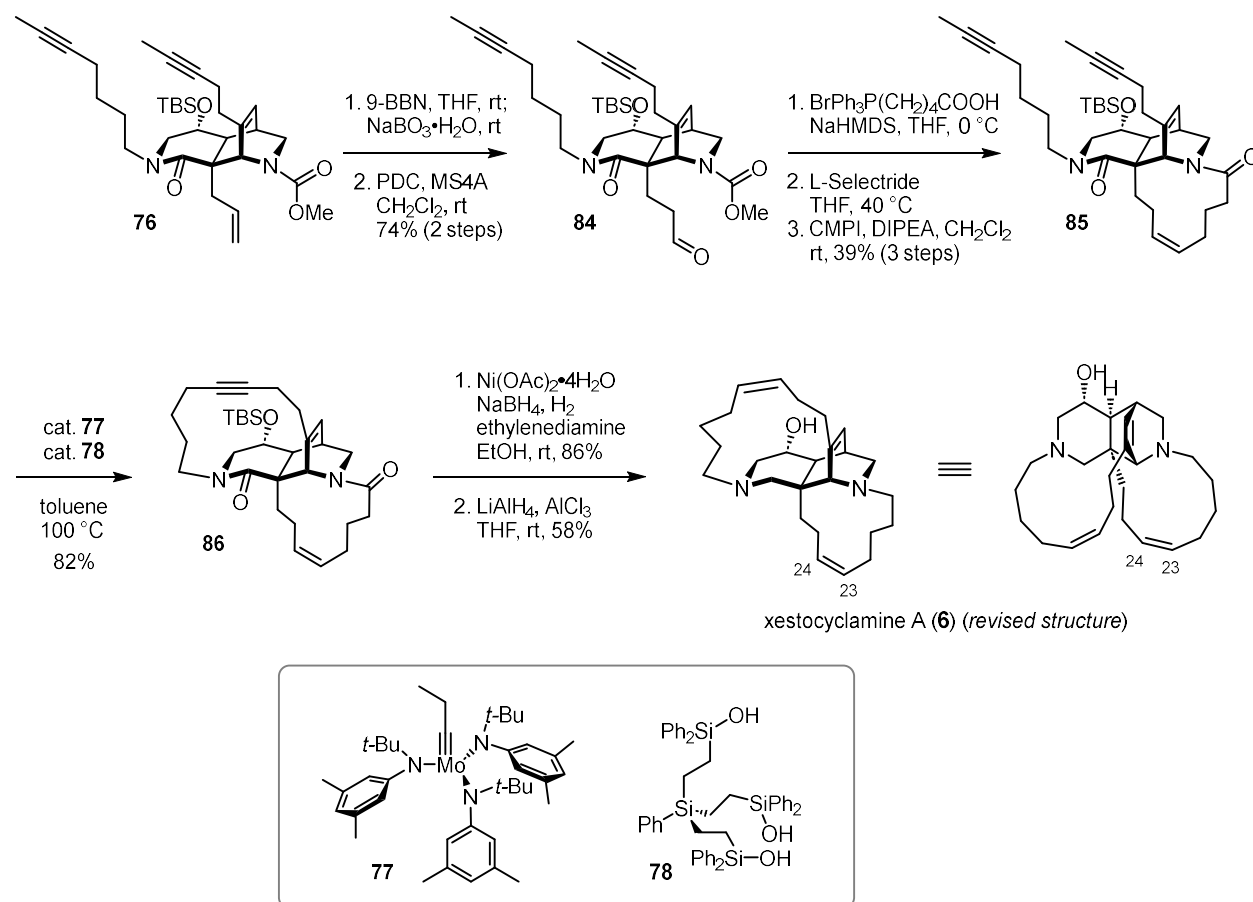
まず、提唱構造 **5** の合成を記す (Scheme 12)。4-ピペリドン **72** から誘導可能な **73** を LiHMDS で処理した後、キラルな 3-ヒドロキシピペリドン **70** を官能基化して得られる **71** を加えると、Michael 付加反応が進行し、**74** を与えた。この **74** を K_2CO_3 とともに MeCN 溶媒中で加熱すると、分子内での Michael 付加反応が進行し、三環性骨格 **75** が得られた。数工程の変換にてジアルキ

ン **76** へ誘導した後、Fürstner 自身らが開発したアルキンメタセシス触媒 **77** と **78** を用いた、閉環メタセシス反応により、マクロ環化体 **79** を合成した。次いで、**79** のカルバート保護基の除去、還元的アミノ化にて炭素鎖を導入し、**80** とした。この **80** を 9-BBN で処理すると、アルケンのヒドロホウ素化およびアルキンの非位置選択的なヒドロホウ素化が進行し、**81** を位置異性体の混合物として与えた。そのままワンポット反応にて、酢酸を用いてビニルボランをプロトン化して **82** とした。酢酸を NaHCO₃ でクエンチした後、ワンポット反応での鈴木宮浦カップリングにてビスマクロ環化体 **83** を合成した。最後に、アミド基の還元、TBS 基の除去にて、**5** へ導いた。しかし、この **5** と単離の際に報告された xestocyclamine A の ¹H および ¹³C の NMR チャートが一致しなかった。



Scheme 12. Fürstner らによる xestocyclamine A の提唱構造 **5** の合成

Fürstner らは、 $\Delta^{23,24}$ オレフィンを有する **6**、すなわち ingenamine (**4**) のエナンチオマーが正しい構造だと仮定し、**6** を合成した (Scheme 13)。**5** の合成中間体 **76** のアルケンのヒドロホウ素化と酸化を経て得られるアルデヒド **84** の Wittig 反応にて *Z* 体オレフィンを構築した後、向山試薬 (CMPI) を用いてマクロラクタム **85** を合成した。次いで **5** の合成の際と同様に、アルキンメタセシス反応にて **86** へ誘導し、ホウ化ニッケルを用いたアルキンの半還元と、 LiAlH_4 によるアミド基の還元により **6** の全合成を達成した。合成した **6** は、ingenamine (**4**) の単離時の ^1H , ^{13}C の NMR チャートと一致した上、0.4 等量の TFA 存在下では xestocyclamine A の単離報告の NMR チャートをよく再現した。このことから Fürstner らは、xestocyclamine A は ingenamine (**4**) のエナンチオマーであり、構造は **6** であると結論付けた。



Scheme 13. Fürstner らによる xestocyclamine A (**6**) の構造訂正と全合成

$\text{ent-70} \xrightarrow{\text{cat. 90, MS5A, toluene, reflux}} \text{91}$ (83%)

$\text{91} \xrightarrow{\begin{array}{l} 1. \text{L-Selectride, THF, } 40^\circ\text{C, 91\%} \\ 2. \text{Cl-C(=O)-CH=CH}_2, \text{Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C to rt, 71\%} \end{array}} \text{92}$

$\text{92} \xrightarrow{\text{cat. Grubbs 1st, toluene, } 100^\circ\text{C}} \text{ent-86}$ (97%, $E/Z = 60:40$)

$\text{ent-86} \xrightarrow{\begin{array}{l} 1. \text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O, NaBH}_4, \text{H}_2, \text{ethylenediamine, EtOH, rt, 86\%} \\ 2. \text{LiAlH}_4, \text{AlCl}_3, \text{THF, rt, 58\%} \end{array}} \text{ingenamine (4)}$

$\text{92} \xrightarrow{\begin{array}{l} 1. \text{cat. Grubbs 1st, (CH}_2\text{Cl)}_2, \text{reflux, 83\%, } E/Z = 50:50 \\ 2. \text{Ni(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O, NaBH}_4, \text{H}_2, \text{ethylenediamine, EtOH, rt, 89\%} \\ 3. \text{DIBAL-H, Et}_2\text{O, rt, 38\%} \end{array}} \text{keramaphidin B (3)}$

Reagents: **73** (substituted cyclohexanone), **90** (molybdenum complex)

17

第二節 動的結晶化

天然物の全合成を含む有機合成化学において、選択性制御は非常に重要な課題である。望まない選択性は、目的物が低収率となるだけでなく、異性体同士は化学的性質が似通ることから精製を煩雑にする傾向がある。特に、或る化合物の量的供給を目的に化学合成する場合、選択性の高さは不可欠である。

前提として、選択性は速度論支配または熱力学支配のいずれかに従う。例えば、化合物 **A** を原料として、遷移状態 **X** または **Y** を経由して、生成物 **B** もしくはその異性体 **B'** を与える反応を考える (Figure 3)。速度論支配では、非平衡の反応において遷移状態の安定性に依存した選択性が発現する。すなわち、遷移状態 **X** が **Y** よりも安定であれば、生成物 **B** が主生成物となる。一方、熱力学支配では、平衡反応において化合物の安定性によって選択性が決まる。生成物 **B** が **A**, **B'** よりも安定な場合、**B** が主生成物である。

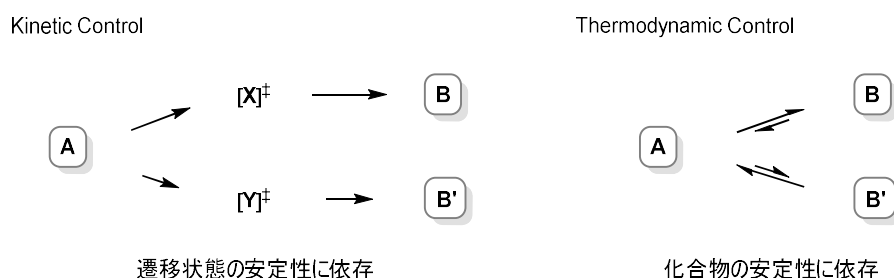


Figure 3. 速度論支配と熱力学支配

この速度論支配と熱力学支配を駆使して、従来の選択性とは逆の選択性が発現する反応など、今日までに数多くの有用な化学反応が開発されてきた。これらの反応は、従来の手法では困難な合成経路を実現し、効率的な分子の合成や複雑骨格の構築を可能にした。

これにより、合成標的となる分子構造は複雑化の一途を辿っている。しかし、分子構造の複雑化に伴い、均一溶液中での速度論支配・熱力学支配のいずれの手法を用いても、期待する選択性が発現しない事例が、かつてより多く見受けられるようになった。

選択性制御の問題を解決する方法の 1 つとして、動的結晶化が知られている²⁰。動的結晶化は、平衡条件下において、化合物同士の結晶性・溶解性の差を利用して、ジアステレオマー・エナンチオマーの変換や選択性を制御する手法である。結晶化合物を扱うため、特に工業プロセスにおいて利用されることが多い。例えば、平衡反応において、化合物 **B** が **A**, **B'** よりも低い溶解性を有する場合、反応の進行に伴って **B** の結晶が選択的に析出する (Figure 4)。本手法は、溶液中での遷移状態や化合物の安定性ではなく、化合物の結晶性・溶解性に依存した選択性が発現するため、均一系では成し得ない選択性が期待できるという利点がある。また、得られる結晶の純度にもよるが、反応系の濾別のみで精製が完了する点が工業プロセスでの評価の高さにつながっている。

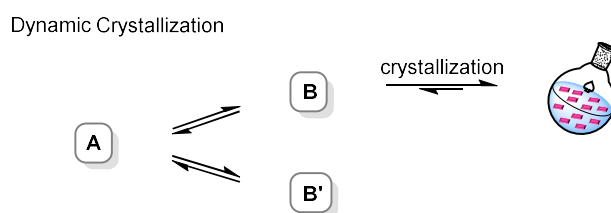
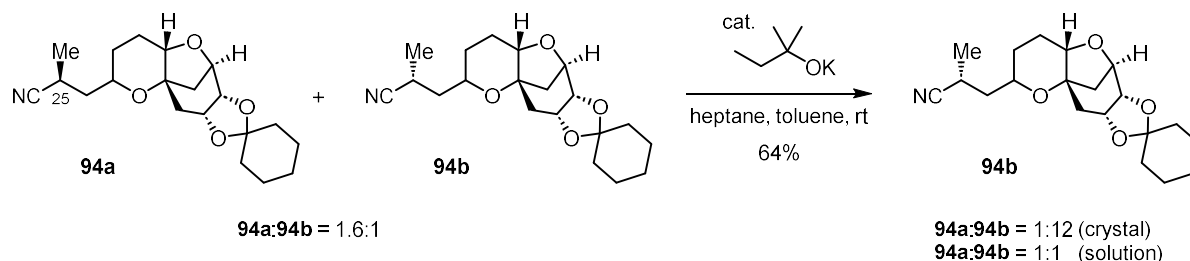


Figure 4. 動的結晶化

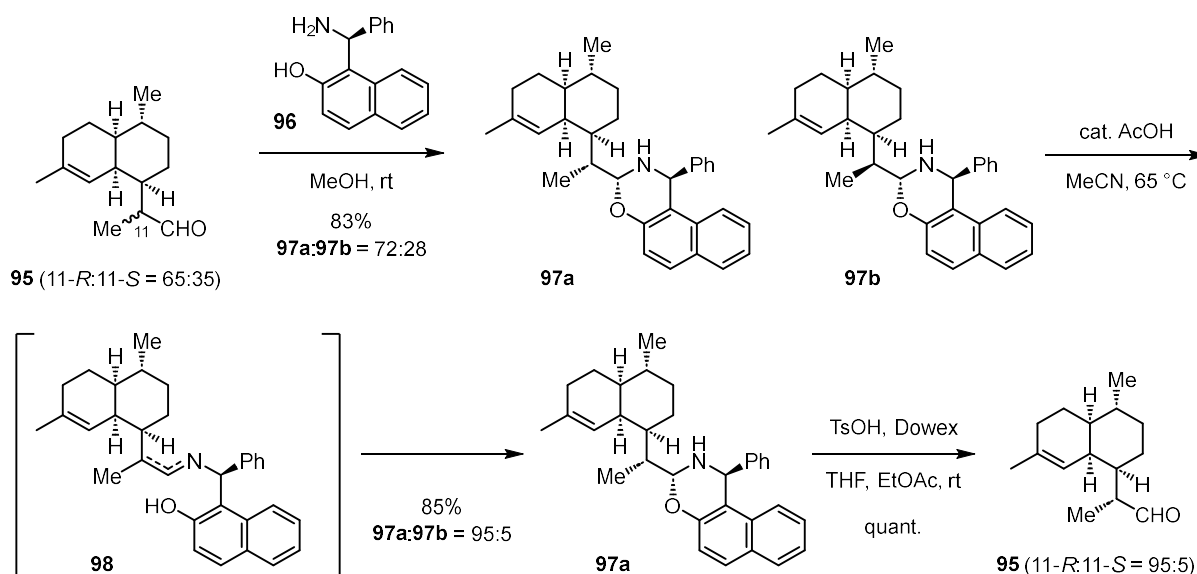
既存の動的結晶化の研究例の多くは、異性化、特にジアステレオマーの変換に用いられてきた。ここで、天然物合成における動的結晶化を用いたジアステレオマー変換の例を紹介する。

Zhang らは、halichondrin B の誘導体であり、乳がんの治療薬として 2010 年に承認された halaven の合成研究において、 α -メチルニトリルの異性化を動的結晶化にて達成した (Scheme 15)²¹。合成した **94** は、C25 位の立体化学の異なる **94a**: **94b** = 1.6:1 の混合物であり、望みでない **94a** が主成分であった。しかし、再結晶により、**94a**: **94b** < 1:20 の結晶が得られたことに着目し、動的結晶化を試みた。**94a**: **94b** = 1.6:1 の混合物を、ヘプタンとトルエンの混合溶媒中にて触媒量の塩基で処理すると、ニトリル α 位の異性化が進行し、64%の収率で **94a**: **94b** = 1:12 の結晶が得られたと報告した。この際、溶液は **94a**: **94b** = 1:1 であった。



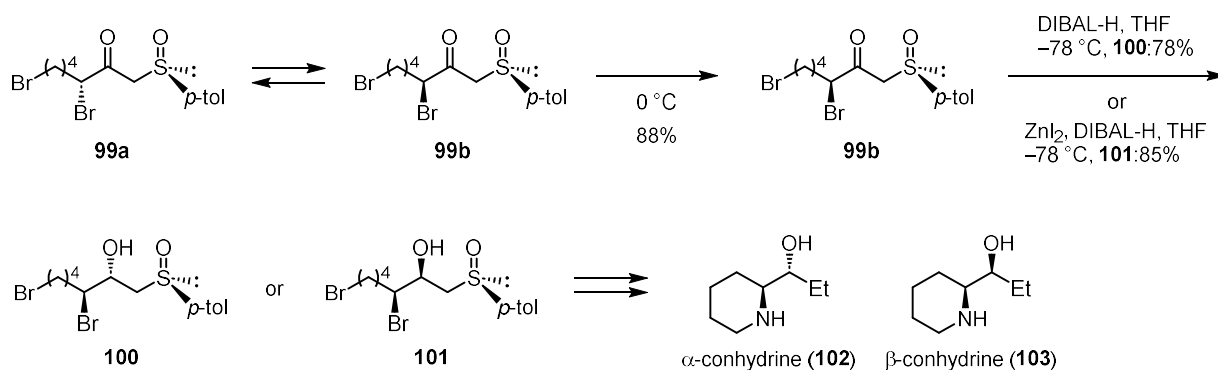
Scheme 15. Zhang らによる動的結晶化の利用

Cossy らは、マラリアの治療薬である artemisinin の合成中間体である dihydroartemisinic aldehyde (**95**)の Betti 塩基を用いた動的結晶化による異性化を報告した (Scheme 16)²²。合成した dihydroartemisinic aldehyde (**95**)は、C11 位の立体異性体の混合物であった。そこで、Betti 塩基を用いた異性化²³に着目した。**95**と Betti 塩基 **96**を縮合すると、環状 *N,O*-アセタール **97a**: **97b** = 72:28 の混合物が得られた。こちらを触媒量の酢酸とともに加熱すると、環状 *N,O*-アセタールの開環により生じるイミン **98**を経由した異性化が進行し、**97a** が主成分となる結晶が得られた。**97a** は、加水分解により純粋な dihydroartemisinic aldehyde (**95**)へと導かれた。



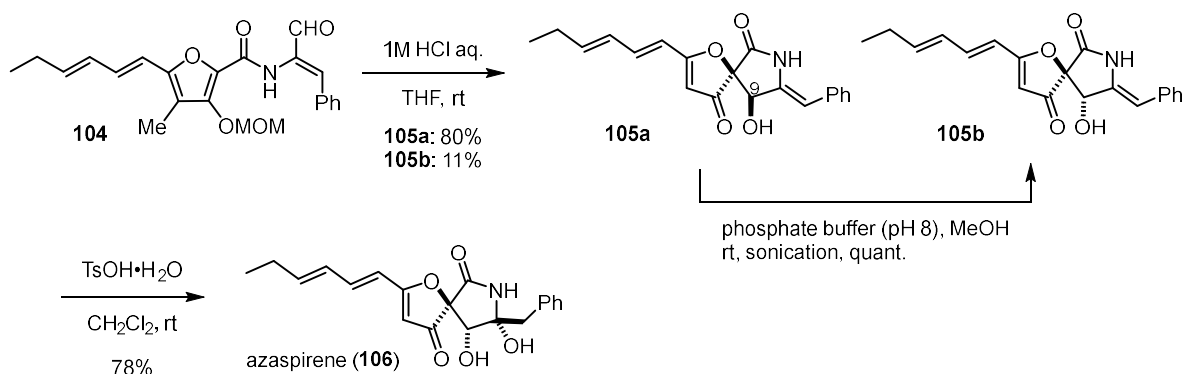
Scheme 16. Cossy らによる動的結晶化の利用

Salom-Roig らは、 α -conhydrine (**102**)と β -conhydrine (**103**)の合成において、動的結晶化による α -ブロモケトンの異性化を達成した (Scheme 17) ²⁴。合成した **99** のケトン α 位は、容易に異性化し、**99a** と **99b** の混合物であった。しかし、**99b** の結晶性が高く、混合物を 0 °C で静置すると、**99b** の白色結晶が 88% の収率で回収された。その後、DIBAL-H 還元、もしくは Zn のキレートを利用した DIBAL-H 還元により、**100** および **101** をそれぞれ合成し、 α -conhydrine (**102**)と β -conhydrine (**103**)へ導いた。



Scheme 17. Salom-Roig らによる動的結晶化の利用

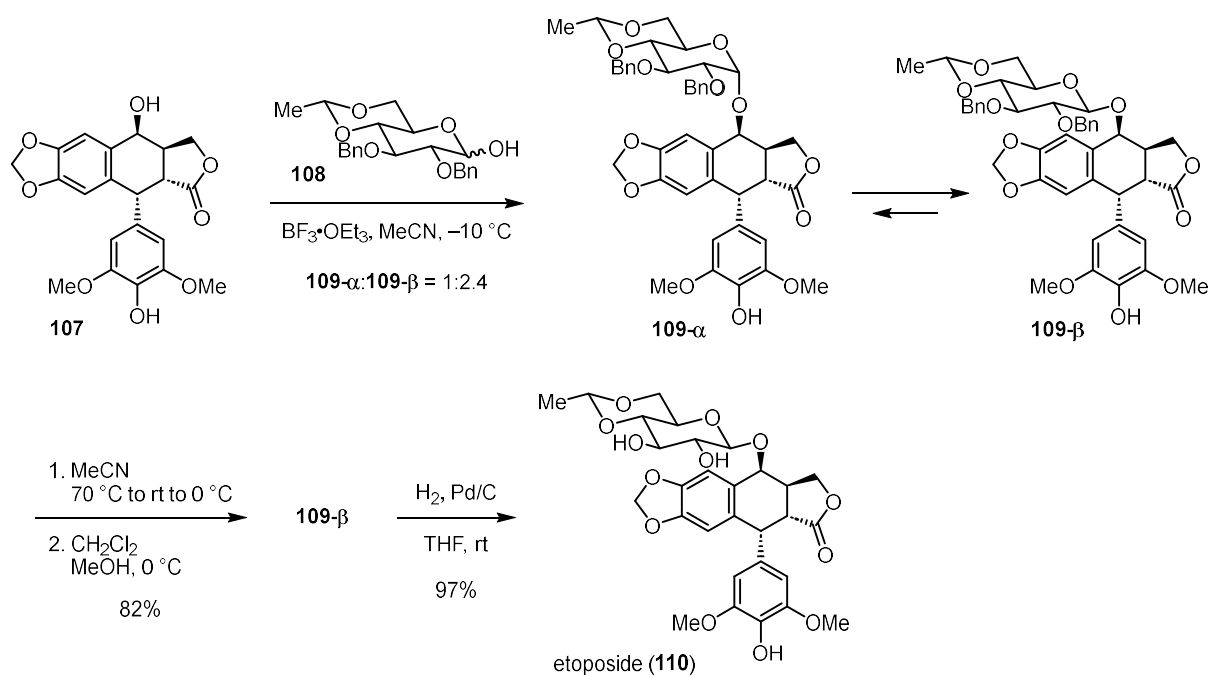
鹿又らは、azaspirene (**106**)の合成に動的結晶化を利用した (Scheme 18) ²⁵。フラン **104** を塩酸で処理すると、分子内アルドール反応が進行し、C9 位の立体異性体 **105a** と **105b** をそれぞれ収率 80%, 11%にて与えた。しかし、主生成物 **105a** は、azaspirene (**106**)とは異なる立体化学を有していた。そこで **105a** の異性化と **105b** の結晶性に着目し、リン酸緩衝液中にて超音波処理をしたところ、純粋な **105b** の結晶が定量的に得られた。最後に、**105b** の水和にて azaspirene (**106**)を全合成した。



Scheme 18. 鹿又らによる動的結晶化の利用

このように工業プロセスのみならず、天然物合成にも利用される動的結晶化であるが、多くの例は、異性化（ジアステレオマーの変換）に適用される。そのため、化合物を合成する工程と異性化の工程の 2 工程を要するという点で課題が残る。この課題の解決には、化合物の合成と異性化を一挙に行える基質・反応の設計が必要となる。

分子間反応と異性化を同時に実現した例として、Dillon らの etoposide (**110**)の合成がある。彼らは、天然物 podophyllotoxin の誘導体であり、抗がん剤として上市されている etoposide (**110**)の合成において、糖アノマー位の立体化学を動的結晶化にて制御可能だと報告した (Scheme 19)²⁶。Podophyllotoxin 誘導体 **107** と糖 **108** は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理するとグリコシル化反応が進行し、反応開始 10 分後に、**109- α** と **109- β** の混合物を与えた (**109- α** :**109- β** = 1:2.4)。得られた混合物は、一部が結晶化しており、その結晶は **109- α** :**109- β** = 5:95 の混合物であった。そこで、反応時間を 5 時間へと延長し、二度の再結晶操作を経ると、純粋な **109- β** が収率 82% で得られた。彼らは、**109- α** と **109- β** の間の平衡を確認しており、**109- α** から結晶状態が安定な **109- β** へと平衡が偏ったと考えられる。**109- β** からは Bn 基の除去にて etoposide (**110**)へ導いた。



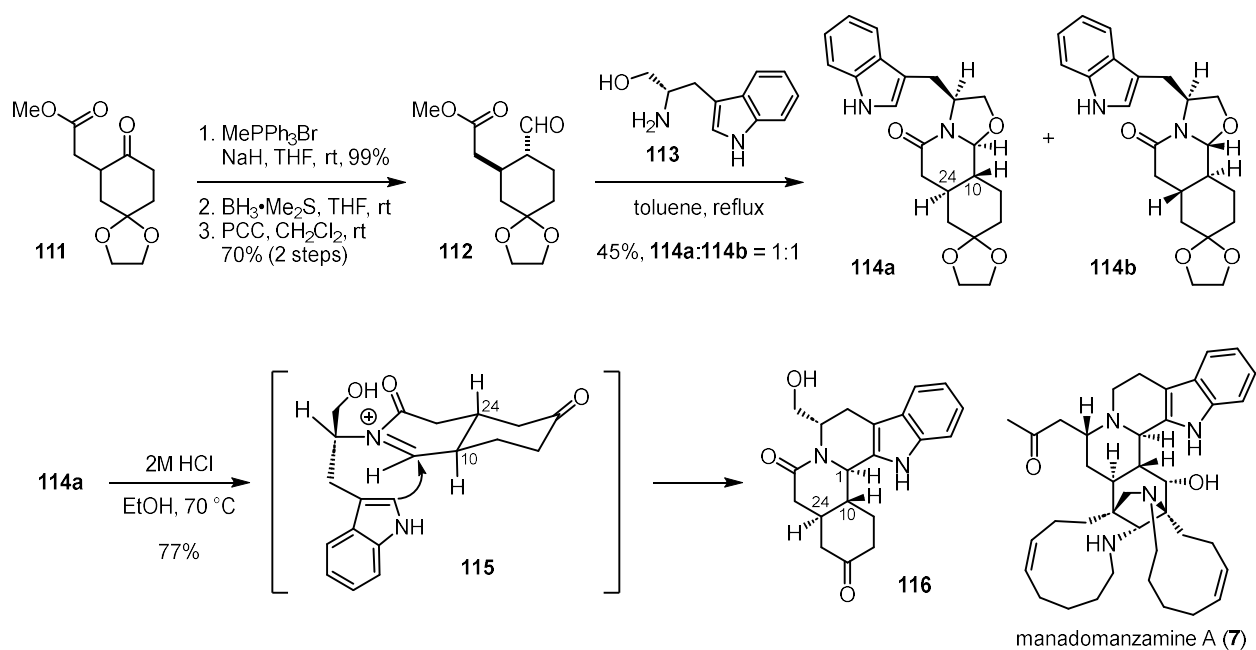
Scheme 19. Dillon らによる動的結晶化の利用

第三章 Manadomanzamine 類の合成研究

第一節 これまでの合成例

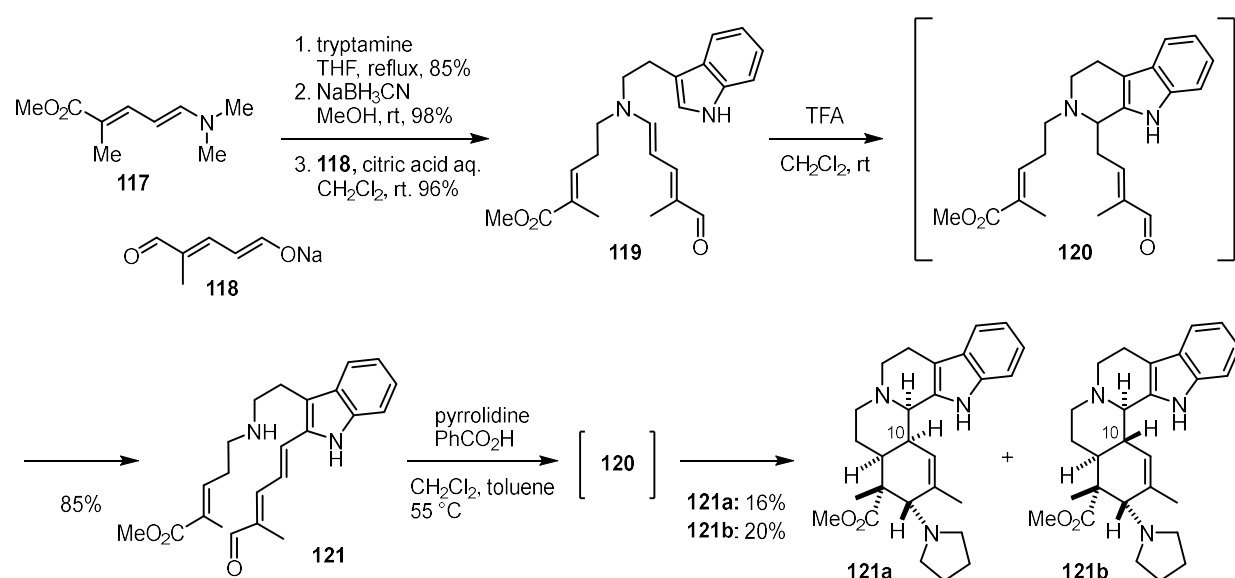
Manadomanzamine 類の全合成は現在まで達成されていないが、二例の合成研究が報告されている。

Allin らは 2009 年、manadomanzamine 類のインドール環を含む五環性骨格の構築を報告した (Scheme 20) ²⁷。ケトエステル **111** から 3 工程で変換可能なラセミ体の **112** を、*L*-トリプトファンノール **113** とともにトルエン溶媒中にて Dean-Stark 条件下で加熱すると、環状 *N,O*-アセタール **114a** と **114b** を分離可能なジアステレオ混合物として与えた。**114a** を HCl で処理すると、環状 *N,O*-アセタールが開環し、アシルイミニウムイオン **115** のような遷移状態を経由した Pictet-Spengler 反応が進行して、単一の立体異性体として **116** が得られた。



Scheme 20. Allin らによる manadomanzamine 類の合成研究

Delpech と Poupon らは、Marazano らの提唱するマロンジアルデヒドとアミノアルデヒドを用いた manzamine 類の生合成仮説 (Scheme 4) に基づいた合成経路にて、Allin らと同様に五環性骨格を構築した (Scheme 21) ²⁸。ジエナミン **117** に対して過剰量のトリプタミンを用いたアミン交換の後、還元、アルデヒド **118** とのエナミン形成にて **119** とした。**119** を TFA で処理すると、Pictet-Spengler 反応が進行し、中間体 **120** を経由して、第二級アミン **121** が得られた。次いで **121** を、ピロリジン、安息香酸存在下で加熱すると、aza-Michael 付加反応にて、再度中間体 **120** となった後、分子内 Diels-Alder 反応が進行した。この際、望む立体を有する **121a** が収率 16%、C10 位の立体異性体である **121b** が 20%で得られた。



Scheme 21. Delpech と Poupon らによる manadomanzamine 類の合成研究

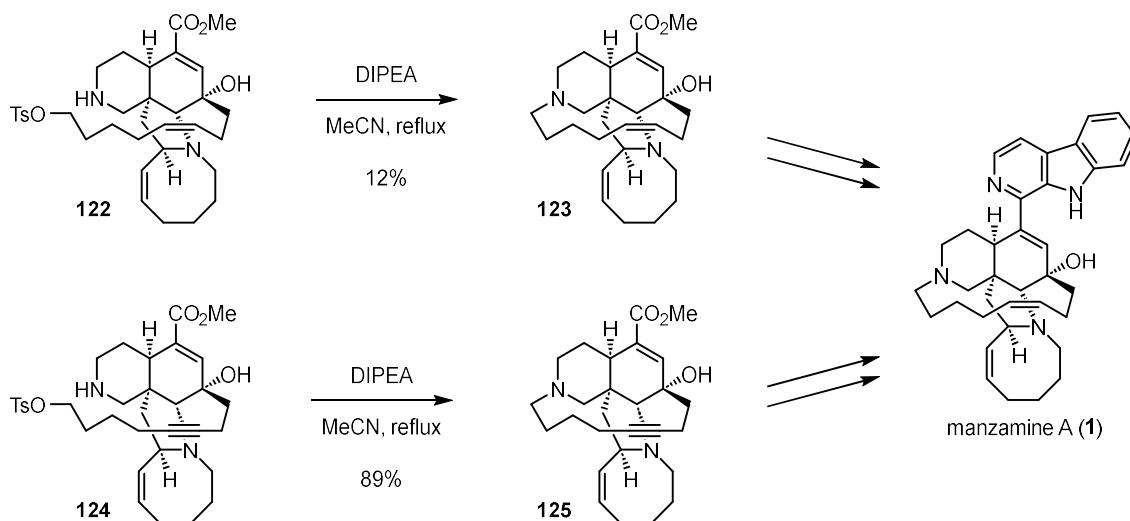
以上のように、manadomanzamine 類のインドール環を含む五環性骨格の合成法は報告されているが、大環状アミン構造の構築に関する知見は全くない。

第二節 Manzamine 類の大員環構築

Manzamine 類の合成において、「Z 体オレフィン」を有する 2 つの大環状アミン構造」を如何に構築するかは大きな課題である。これまでの合成例では、大きく分けて 3 つの手法が採用された。すなわち、N-アルキル化反応、閉環メタセシス反応、縮合反応によるマクロラクタム化である。そこで、大員環構築のみに焦点を絞って、これら反応を紹介する。

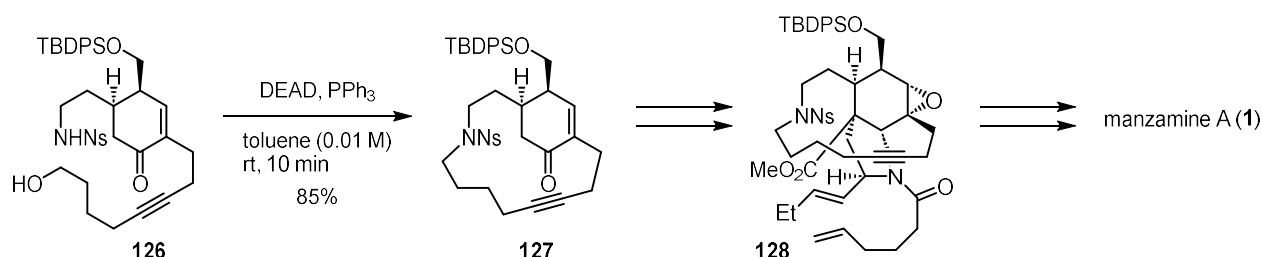
Manzamine A (**1**)の全合成において、最初に用いられた大員環構築法は、N-アルキル化反応である。そこで、manzamine 類の合成におけるアルキル化反応での大員環構築例を紹介する。

Manzamine A (**1**)の最初の全合成である Winkler らの合成では、第二級アミンのアルキル化にて大員環が構築された (Scheme 22) ²⁹。トシラート **122** を DIPEA とともに MeCN 中で加熱すると、環化体 **123** が収率 12%で得られた。対して、炭素鎖上のアルケンをアルキンとした **124** では、同条件において、収率 89%で環化体 **125** が合成された。このことから、炭素鎖の空間的な長さを含む、求核部位と脱離部位の立体配座が環化に大きな影響を与えることが伺える。



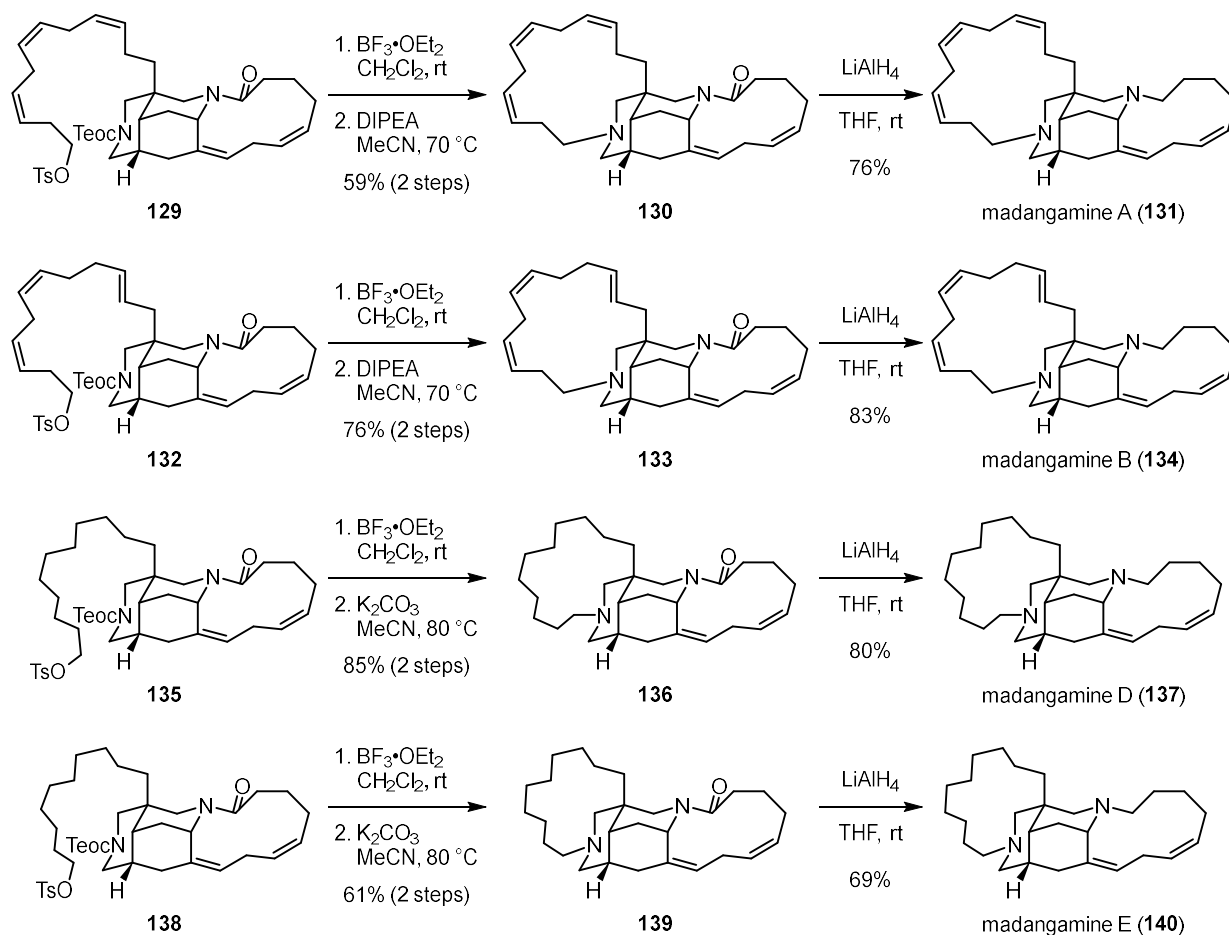
Scheme 22. Winkler らによるアルキル化反応での大員環構築

福山らは、自身の開発した Ns 基を用いた光延反応を manzamine A (**1**)の全合成に応用した (Scheme 23) ³⁰。Ns アミド **126** を DEAD と PPh₃ で処理すると、15 員環化合物 **127** が収率 85%で合成できた。本反応は、高希釈を必要とせず、室温で 10 分間という非常に穏和な条件にてマクロ環化が達成された。



Scheme 23. 福山らによる Ns 基を用いた光延反応での大員環構築

千田・佐藤らは、madangamine A (**131**), B (**134**), D (**137**), E (**140**)の全合成においてアルキル化反応による大員環構築を達成した (Scheme 24) ³¹。それぞれ合成したトシラート **129**, **132**, **135**, **138** の Teoc 基を除去して得られる第二級アミンを、塩基性条件下にて MeCN 溶媒中で加熱すると、マクロ環化体 **130**, **133**, **136**, **139** が得られた。いずれも中程度もしくは高い収率にてアルキル化反応が進行した。これらは、マクロラクタムの還元を経て、天然物へ誘導された。

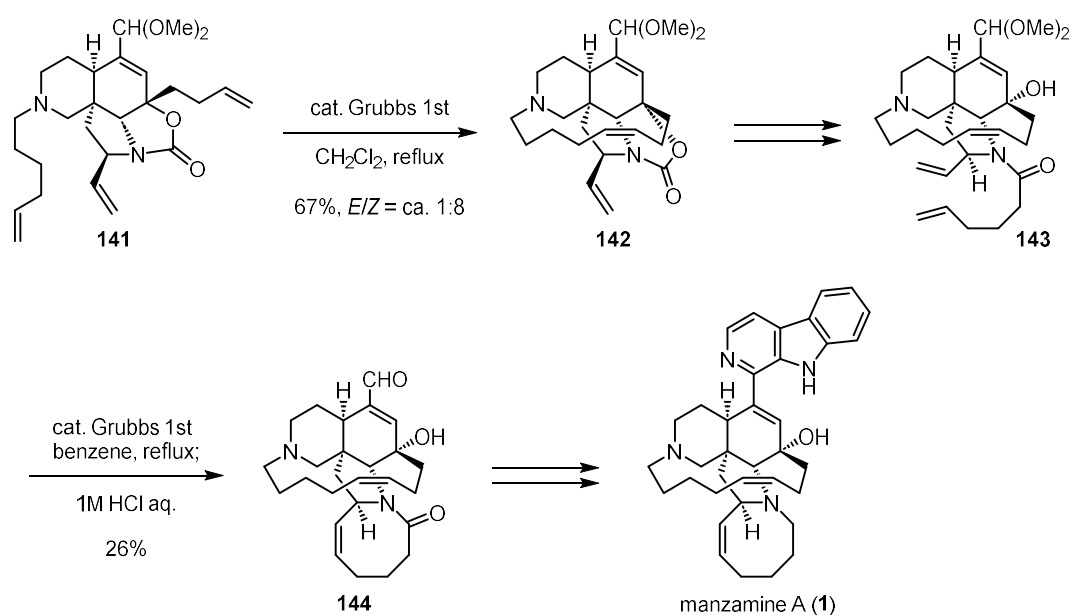


Scheme 24. 千田・佐藤らによるアルキル化反応での大員環構築

以上のように、*N*-アルキル化反応による大員環構築は、求核種の発生法や脱離基など、反応性の制御方法が豊富にあり、中程度以上の収率にて環化可能な場合が多い。しかし、構築する大員環の環員数や、立体配座による求核部位と脱離部位の空間的な配置に、反応性が大きく影響される。

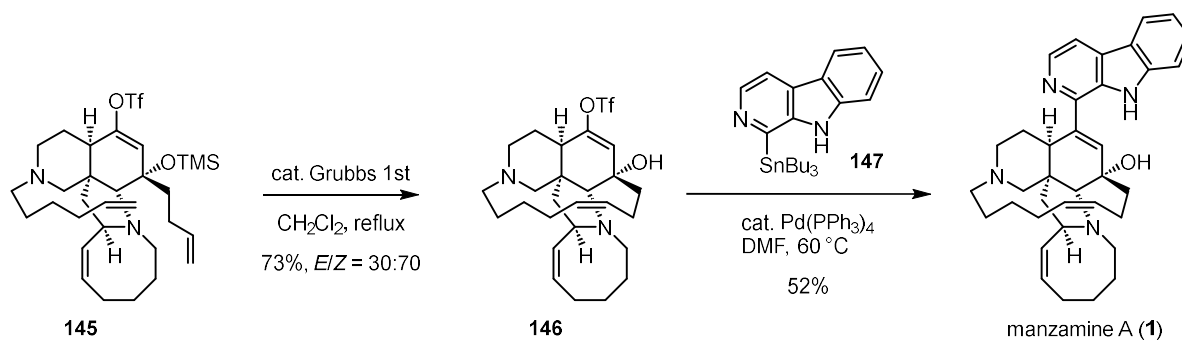
Manzamine 類だけでなく、大員環構築に頻用される反応が、閉環メタセシス反応である。閉環メタセシス反応では、一般的に保護を必要としないオレフィンが反応点となる。そのため、保護基の着脱の工程が削減できるという大きな利点がある。ここで、manzamine 類の大員環構築における閉環メタセシス反応の利用例を紹介する。

Martin らは、manzamine A (**1**)の全合成において、閉環メタセシス反応による大員環構築を報告した (Scheme 25) ³²。彼らは、合成した四環性化合物 **141** を Grubbs の第一世代触媒で処理して、マクロ環化体 **142** へと導いた。本反応では、中程度の立体選択性にてオレフィンが形成された ($E/Z = \text{ca. } 1:8$)。その後、**143** へと変換した後、8 員環に関しても閉環メタセシス反応を利用して **144** を合成したが、低収率に留まった。



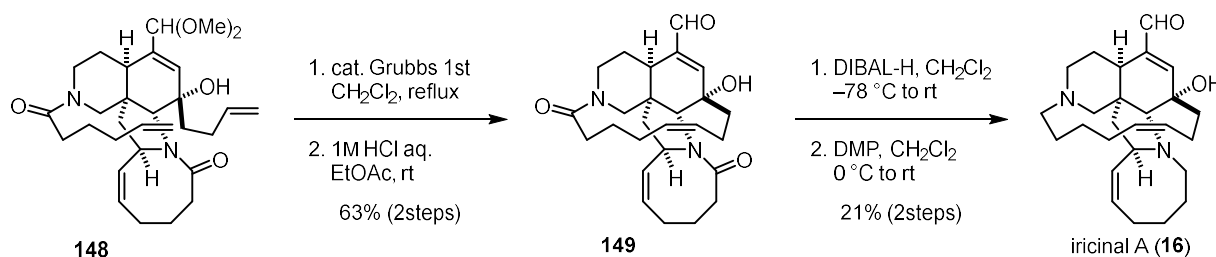
Scheme 25. Martin らによる閉環メタセシス反応を用いた大員環構築

Dixon らは、合成終盤に閉環メタセシス反応にて manzamine A (**1**)の大員環を構築した (Scheme 26) ³³。合成した **145** と Grubbs の第一世代触媒の CH₂Cl₂溶液を加熱還流すると、マクロ環化体 **146** が収率 73%で得られた。本反応の立体選択性は、*E/Z* = 30:70 とわずかに目的の *Z* 体オレフィンが優勢であった。**146** は、有機スズ試薬 **147** との Migita-Kosugi-Stille カップリングにて manzamine A (**1**)へ誘導された。



Scheme 26. Dixon らによる閉環メタセシス反応を用いた大員環構築

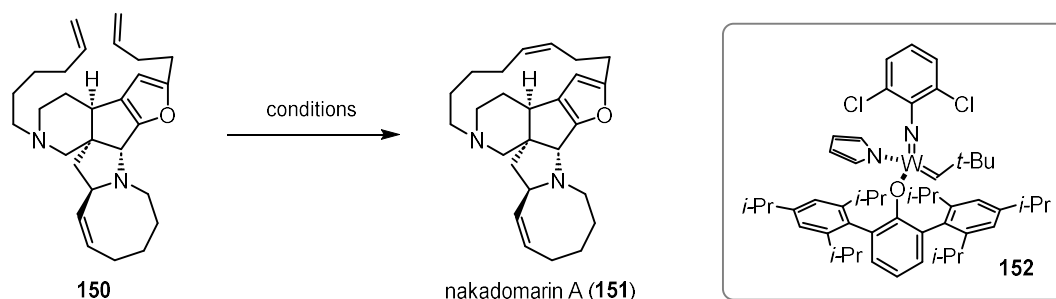
西田らは、manzamine A (**1**)の形式合成 (ircinal A (**16**)の全合成) において閉環メタセシス反応による大員環構築を達成した (Scheme 27) ³⁴。2つの末端オレフィンを含む **148** から Grubbs の第一世代触媒を用いた環化と加水分解にてマクロ環化体 **149** を合成した。この際の立体選択性に関しては報告されていない。その後は、還元と酸化を経て ircinal A (**16**)を全合成した。



Scheme 27. 西田らによる閉環メタセシス反応を用いた大員環構築

Keramaphidin B (**3**)の合成においても、利用された閉環メタセシス反応であるが、この頻用の理由としては 2 つ考えられる。第一に、反応に対する信頼性の高さが影響している。第二に、多くの manzamine は大員環上にオレフィン有しており、マクロ環化とオレフィンの構築が一挙に行えるという点である。この利点の反面、大員環上のオレフィンの立体選択的な構築が非常に困難という難点がある。メタセシス反応は可逆反応であり、通常は熱力学支配に基づいた生成物が得られる。Hoveyda らは環状アルケンの熱力学的な安定性を計算した³⁵。そこでは、10 員環までの環員数では *Z* 体が、それ以上では *E* 体が熱力学的には安定だとされている。これまで、*Z* 体選択的なメタセシス触媒も開発されてきた³⁶が、選択性向上のためには反応性の低下が避けられず、適用困難な場合が存在する。そのため、未だ manzamine 類の合成において、閉環メタセシス反応でのオレフィンの立体選択的な構築は大きな課題となっている。そこで、閉環メタセシス反応を特徴的に利用した manzamine 類の合成を紹介する。

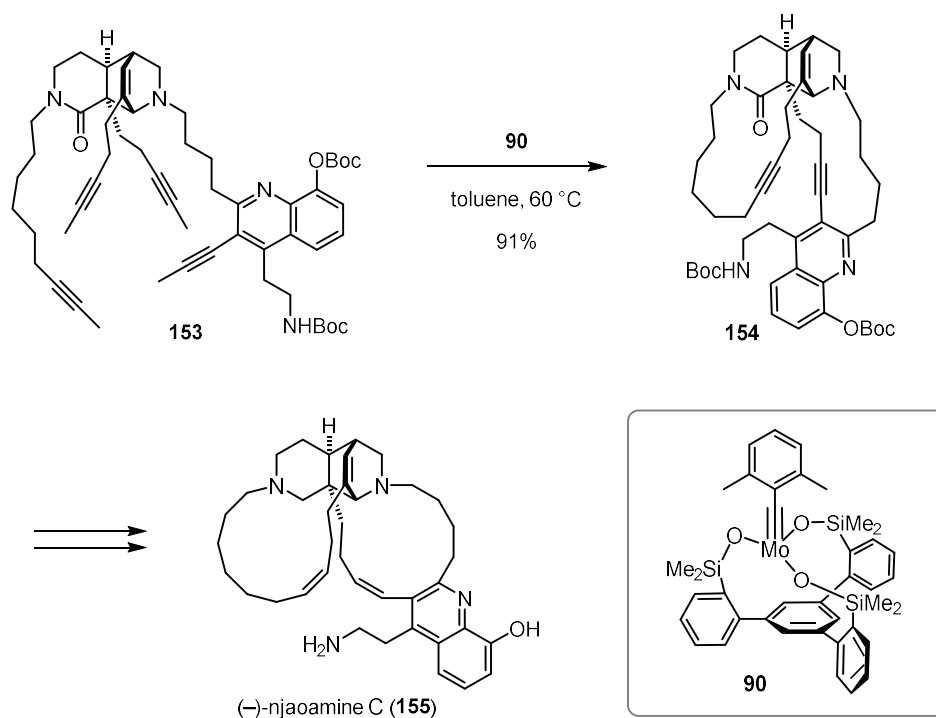
Hoveyda らは、Dixon らの nakadomarin A (**151**) の合成中間体に対して、自身の開発した W 触媒を用いた *Z* 体選択的なメタセシス反応を報告した (Scheme 28)^{36a}。Dixon らは、合成した **150** に対する Grubbs の第一世代触媒を用いた閉環メタセシス反応にて、nakadomarin A (**151**) を合成した³⁷ (entry 1)。この際、*E* 体オレフィンの生成が優勢であった (*E/Z* = 60:40)。しかし、CSA を添加し、第三級アミンをプロトン化すると、選択性が逆転した (*E/Z* = 37:63, entry 2)。対して Hoveyda らは、**150** を減圧条件下にて W 触媒 **152** で処理すると、収率を損なわずに立体選択性が飛躍した (*E/Z* = 6:94) と報告した。(entry 3)。



entry	metathesis cat.	conditions	yields	<i>E/Z</i>
1	Grubbs 1st	CH ₂ Cl ₂ , reflux	-	60:40
2	Grubbs 1st	CSA, CH ₂ Cl ₂ , reflux	62%	37:63
3	152	toluene, rt, 1.0 torr	63%	6:94

Scheme 28. Dixon らと Hoveyda らの *Z* 体選択的な閉環メタセシス反応

Fürstner らは、自身の開発した Mo 触媒を用いたダブル閉環アルキンメタセシス反応による njaoamine C (**155**)の全合成を報告した (Scheme 29) ³⁸。テトラアルキン **153** を Mo 触媒 **90** とともにトルエン溶媒中で 60 °C に加熱すると、所望のビスマクロ環化体 **154** が収率 91% で得られた。その後、アルキンの半還元を含む数工程の誘導を経て、njaoamine C (**155**)の全合成を達成した。

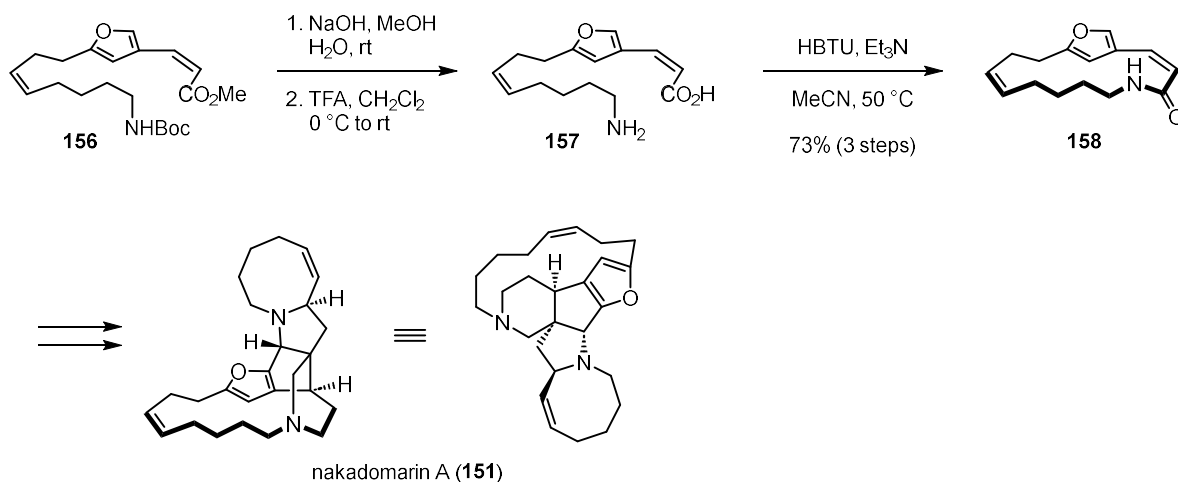


Scheme 29. Fürstner らによるダブル閉環アルキンメタセシス反応

これまで manzamine 類の大員環構築において閉環メタセシス反応は多用されてきたが、このように効果的に利用した例は限られている。閉環メタセシス反応は、非常に強力な手法とはなるものの、利用方法は吟味する必要があるといえる。

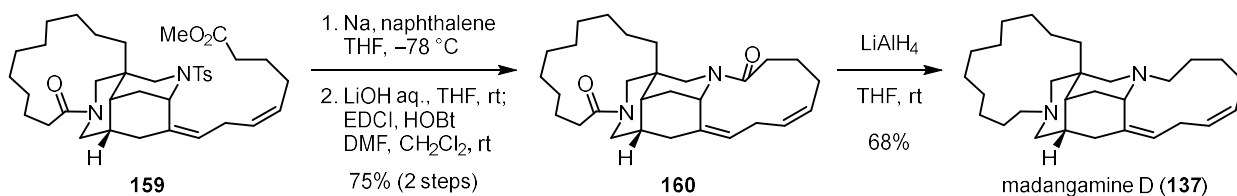
一般的な大員環構築において、閉環メタセシス反応の次点としてよく利用される反応が、縮合反応によるマクロラクトン化・マクロラクタム化である。これまで多種多様な縮合剤が開発されており、反応基質に適した反応条件の精査が容易である。特に、大環状ペプチドの合成に欠かせない反応である。ここでは、マクロラクタム化を用いた manzamine 類の大員環構築例を紹介する。

Evans らは、nakadomarin A (**151**) の大員環をマクロラクタム化にて構築した (Scheme 30) ³⁹。合成した **156** のエステルの加水分解、Boc 基の除去によりアミノ酸 **157** とした。**157** は HBTU と Et₃N とともに 50 °C に加熱すると、マクロラクタム化が進行し、**158** が合成された。



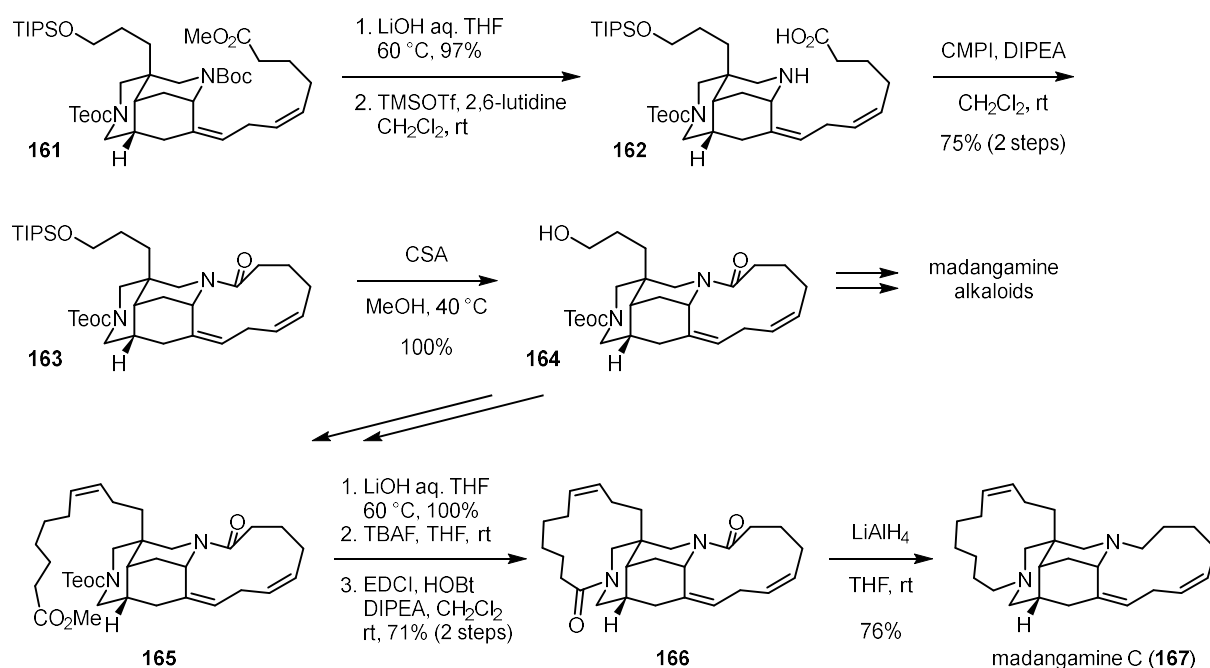
Scheme 30. Evans らによるマクロラクタム化での大員環構築

Amat らは、madangamine D (**137**) の全合成において、合成終盤でのマクロラクタム化を報告した (Scheme 31) ⁴⁰。彼らは四環性化合物 **159** の Ts 基の除去とエステルの加水分解の後に、EDCI と HOBt を用いた縮合条件にてマクロラクタム **160** を合成した。**160** は LiAlH₄ 還元により、magangamine D (**137**) へ変換された。



Scheme 31. Amat らによるマクロラクタム化での大員環構築

千田・佐藤らは、madangamine類の網羅的合成の際に、共通中間体 **164** と madangamine C (**167**) の大員環をマクロラクタム化にて構築した (Scheme 32) ³¹。合成した **161** のエステルの加水分解と Boc 基の除去を経てアミノ酸 **162** とした。**162** は、向山試薬 (CMPI) で処理すると、マクロラクタム **163** を与えた。彼らは、**163** の TIPS 基を除去した **164** を共通中間体として madangamine 類へと誘導した。その中でも madangamine C (**167**) の 2 つ目の大員環は、**165** から誘導されたアミノ酸のマクロラクタム化 (**165**→**166**) にて構築された。



Scheme 32. 千田・佐藤らによるマクロラクタム化での大員環構築

このように、マクロラクタム化を用いた大員環構築は、高収率にて所望の環化体を与えることが多く、有用な反応といえる。しかし、その前駆体にはアミンとカルボン酸の保護体を用いる必要があり、保護基の着脱という点で工程数の増加が避けられない。

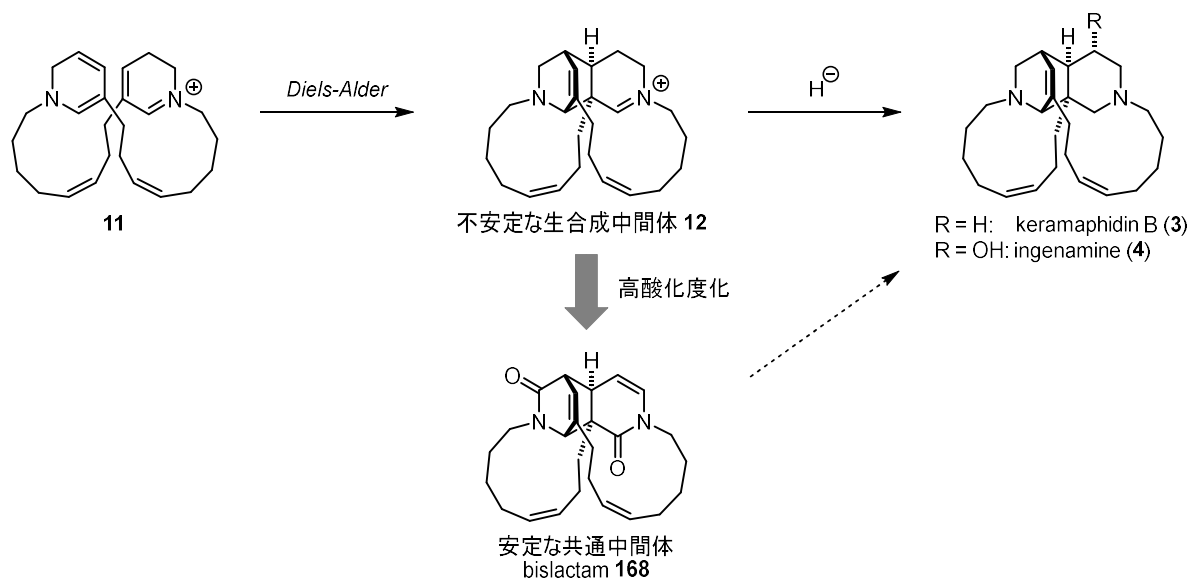
本論

第一章 動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成

第一節 合成計画

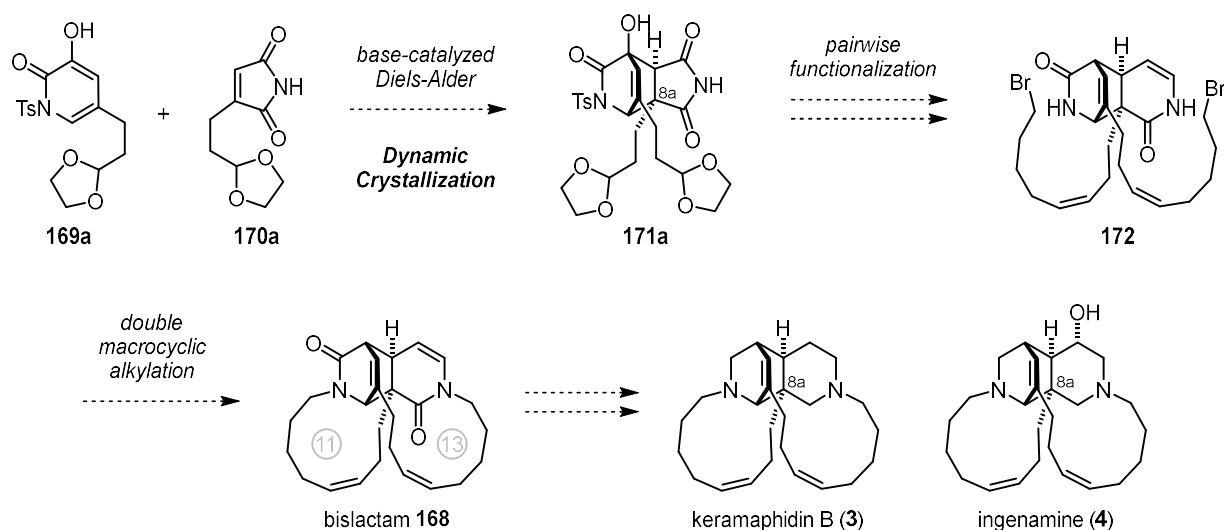
Keramaphidin 類の全合成には、「三環性の中心骨格の構築」、「Z 体オレフィンを含む 2 つの大環状アミン構造の構築」という 2 つの課題の解決が必須である。

Baldwin らの生合成仮説 (Scheme 1) ¹⁰では、**11** の分子内 Diels-Alder 反応にて五環性イミニウムイオン **12** が生じた後、ヒドリド還元を経て keramaphidin 類が生合成されるとしている。しかし、**12** はイミニウムイオンを有しており、非常に不安定で有機合成化学上での取り扱いが、極めて困難である。本課題を解決するため、「生合成中間体の高酸化度化」を考案した (Scheme 33)。すなわち、生合成中間体の不安定性の要因となる窒素原子周辺にカルボニル基を導入してアミド基とした、ビスラクタム中間体 **168** を設計した。これにより、1) 合成上の各化合物が安定に取り扱い可能になる。また、**168** のエナミド基は、ingenamine (**4**)に見られるヒドロキシ基を容易に導入でき、2) 官能基化の足掛かりとなり、keramaphidin 類の迅速合成が可能だと考えた。



Scheme 33. 共通中間体の設計

ビスラクタム中間体 **168** の迅速合成を目指し、1) 三環性骨格の構築 (**169a**+**170a**→**171a**)、2) 二方向同時合成 (**171a**→**172**)、3) 2 つの大環状アミン構造の構築 (**172**→**168**) を経る合成計画を立案した (Scheme 34)。1 つ目の課題である「三環性の中心骨格」は、ヒドロキシピリドン **169a** の Diels-Alder 反応にて構築する。本反応では、C8a 位の第四級炭素を構築しながら、位置選択性を制御しなければならない。そこで、反応性を高めるため、ヒドロキシピリドン **169a** とマレイミド **170a** を基質とした塩基触媒による Diels-Alder 反応⁴¹を計画した。詳細は第二節で述べるが、本 Diels-Alder 反応は、均一溶液中での速度論支配・熱力学支配のどちらの手法を用いても、期待した位置選択性は発現しなかった。最終的に、化合物の結晶性に着目した「動的結晶化」にて位置選択性を制御する手法を立案した。ビスラクタム中間体 **168** の大員環は、環員数こそ異なるものの、同一の炭素鎖長を有している。そこで、Diels-Alder 環化体 **171a** から、二方向同時に側鎖を官能基化すれば、迅速的にジブロミド **172** が合成できると考えた。2 つ目の課題である「2 つの大環状アミン構造」は、ダブル大環状アルキル化にて構築する。すなわち、アルキル化にて 2 つの大員環を一挙に構築し、ビスラクタム中間体 **168** を合成する。最後に、共通中間体 **168** から酸化度を調整し、keramaphidin 類を合成する計画である。

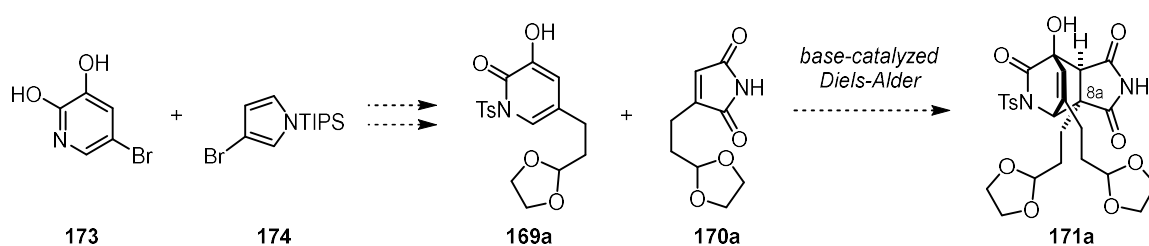


Scheme 34. ビスラクタム中間体 **168** の合成計画

第二節 三環性骨格の構築

第一項 Diels-Alder 反応の基質合成

Keramaphidin 類の三環性骨格の構築における課題は、C8a 位の第四級炭素を構築しながら、Diels-Alder 反応の立体選択性・位置選択性を如何に制御するかである。そこで、ヒドロキシピリドン **169a** の塩基触媒による Diels-Alder 反応⁴¹に着目した (Scheme 35)。まず、ブロモピリジオール **173** からジエンであるヒドロキシピリドン **169a** を、ブロモピロール **174** からジエノフィルであるマレイミド **170a** を合成する。ヒドロキシピリドン **169a** は、塩基によりヒドロキシ基が活性化され、Diels-Alder 反応が促進される。この活性化により、構築が困難な第四級炭素を含む三環性骨格 **171a** が合成できると考えた。



Scheme 35. 三環性骨格の合成計画

まず、ヒドロキシピリドン **169a** の合成に向けて、根岸カップリングによるアセタール部位の導入を検討した (Table 1)。購入可能なブロモピリジンジオール **173** の 2 つのヒドロキシ基を TIPS エーテルへと変換し、**175** とした。この際、**175** は精製時のシリカゲルの酸性により、TIPS 基が除去されたため、塩基性アルミナにて単離した。Ni(PPh₃)₂Cl₂⁴² を触媒として DMF 溶媒中、40 °C の条件下で **175** と有機亜鉛試薬 **176a** の根岸カップリングを試みたが、原料 **175** が 97% で回収されるのみで反応は一切進行しなかった (entry 1)。触媒を Pd(PPh₃)₄ に変更したところ、所望の **177** が生成したものの、還元体 **178** の生成とともに原料 **175** が回収され、低収率となった (entry 2)。反応の促進を狙い、反応温度を 80 °C とすると、原料の消失が確認でき、**177** (48%) とともに **178** (23%) が生じた (entry 3)。還元体 **178** の生成は、β-ヒドリド脱離によるものだと考え、還元的脱離の促進を目的に PdCl₂(dppf) を用いると、**178** の生成を完全に抑制し、**177** が収率 95% にて合成できた (entry 4)。なお、**177** はシリカゲルで精製すると、望む片方の TIPS 基のみが除去された **179** として単離できた。

Table 1. 根岸カップリングの検討

Reaction scheme showing the synthesis of **179** from **173** and **175**.

173 reacts with TIPSCl and imidazole in DMF at room temperature (rt) to form **175** in 90% yield.

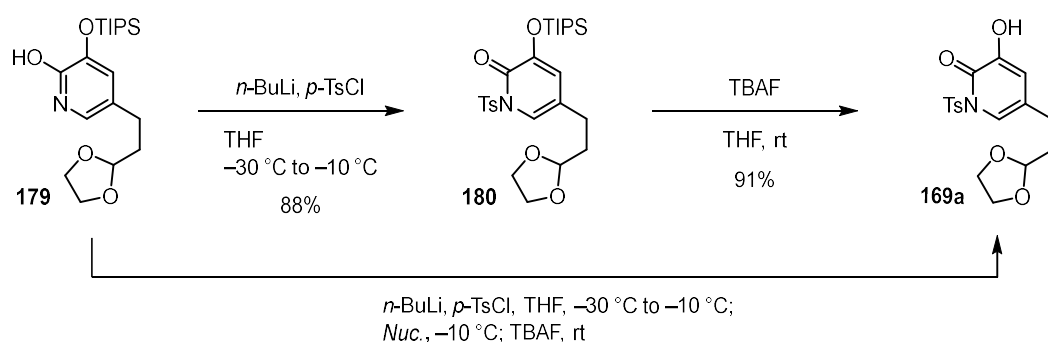
175 reacts with **176a** (a zinc bromide reagent) in the presence of catalyst **[M]** (5 mol%) in DMF at temperature (temp.) to form a mixture of **177** and **178**.

177 is purified by silica gel to yield **179**.

entry	[M]	temp.	NMR yields ^a			yields of 179
			177	178	175	
1	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	40 °C	-	-	97%	-
2	Pd(PPh ₃) ₄	40 °C	13%	15%	54%	14%
3	Pd(PPh ₃) ₄	80 °C	48%	23%	-	46%
4	PdCl ₂ (dppf)	80 °C	95%	-	-	89%

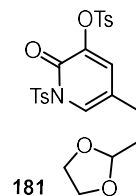
^aYields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard.

得られた **179** からヒドロキシピリドン **169a** を合成した (Scheme 36)。**179** の窒素原子に Ts 基を導入して **180** とした後、TBAF により TIPS 基を除去して、所望の **169a** へ導いた。ここで、短工程合成を目指し、ワンポット化を試みた。**179** を同様の条件下で Ts 化した後、そのまま TBAF を加えると、ヒドロキシピリドン **169a** が収率 50% で得られた (entry 1)。しかし、この際にヒドロキシ基が Ts 化された **181** も生じた。さらに、**181** は **169a** との分離が困難であった。**181** の生成には、*p*-TsCl の残存が要因となる。そこで、*p*-TsCl の捕捉を目的に求核剤を検討した。Ts 化の後、EtOH を添加して攪拌してから TBAF を加えると、期待通り **181** の生成は減少した (entry 2)。より求核力の強い Me₂NH を用いると、完全に **181** の生成を抑制でき、収率 83% にて **169a** を単離できた (entry 3)。これにより、ジエンであるヒドロキシピリドン **169a** をわずか 3 工程で合成できた。



entry	Nuc.	NMR yields ^a	
		169a	181
1	none	50%	22%
2	EtOH	74%	15%
3	Me ₂ NH	89% (83% ^b)	-

^aYields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. ^bIsolated yield.



Scheme 36. ヒドロキシピリドン **169a** の合成

次に、マレイミド **170a** の合成を目指し、アセタール部位の導入を検討した (Table 2)。購入可能なブロモピロール **174** に対する根岸カップリングの条件は、痕跡量のカップリング体 **182** を得るのみであった (entry 1)。Grignard 試薬 **176b** を用いて熊田カップリングを試みたが、反応は一切進行しなかった (entry 2)。ピロールの電子密度の高さにより、これらのカップリング反応は困難だと判断し、アルキル化での導入を試みた (entry 3)。ブロモピロール **174** を *n*-BuLi にてリチオ化した後、アルキルブロミド **176c** を加えると、収率 39% で所望の **182** が合成できた。また、本条件はワンポット反応にて TBAF を添加すると、TIPS 基の除去されたピロール **183** へ誘導可能であった (entry 4)。

Table 2. ピロールに対するアセタール部位導入の検討

entry	condition	176: X =	yields	
			182	183
1	PdCl ₂ (dppf), DMF, 80 °C	176a: X = ZnBr	trace	-
2	PdCl ₂ (dppf), THF, 60 °C	176b: X = MgBr	no reaction	
3	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C; 176c, rt	176c: X = Br	39%	-
4	<i>n</i> -BuLi, THF, -78 °C; 176c, rt; TBAF, rt	176c: X = Br	-	40%

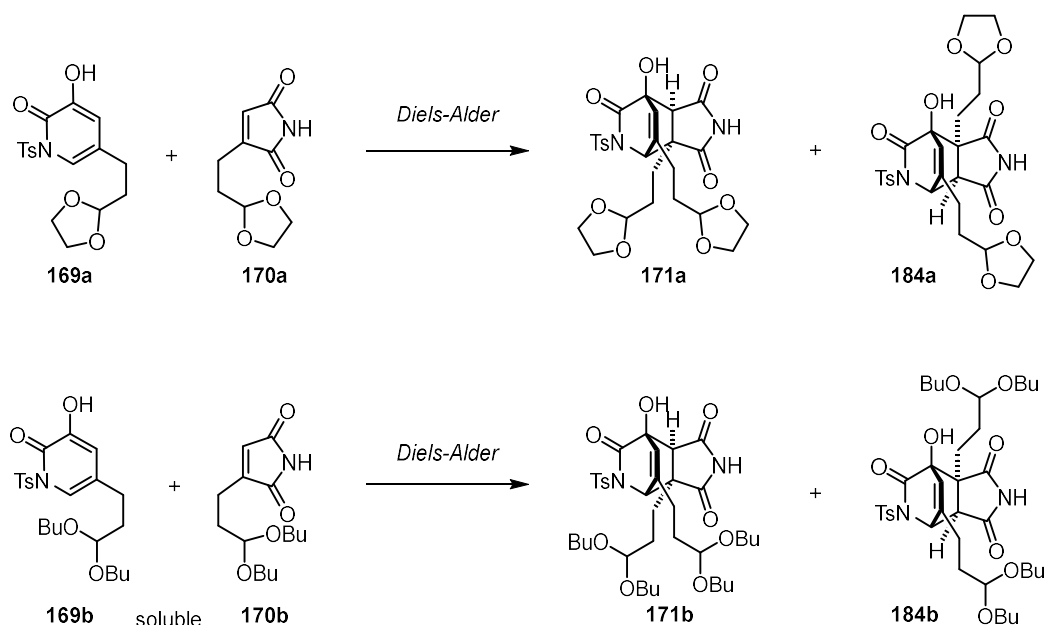
ピロール **183** からマレイミド **170a** への酸化を検討した (Table 3)。ピロールの酸化は、PCC を用いた条件が報告されており⁴³、この条件は所望のマレイミド **170a** を収率 36% で与えた (entry 1)。ピロールは酸や光条件下で重合することが知られている。そこで、PCC の酸性によって重合する可能性を考慮し、塩基として酢酸ナトリウムを加えると、わずかながら収率が向上した (entry 2)。中性条件と言われている PDC で酸化すると、収率が大幅に向上し、72% で **170a** が合成できた (entry 3)。しかし、本条件はスケールアップに伴い、収率が顕著に低下した。そこで、塩基としてピリジンを追加したところ、安定した収率でマレイミド **170a** が合成可能になった (entry 4)。以上、市販原料から、わずか 2 工程の変換にて、所望のジェノフィルであるマレイミド **170a** が供給可能になった。

Table 3. ピロールの酸化の検討

entry	[Cr]	base	yields
1	PCC	none	36%
2	PCC	NaOAc	46%
3	PDC	none	43-72%
4	PDC	pyridine	67%

第二項 動的結晶化による位置選択的 Diels-Alder 反応

ジエン **169a** およびジエノフィル **170a** が合成できたので、Diels-Alder 反応による三環性骨格の構築を目指した。最終的には環状アセタールをもつ **169a**, **170a** の結晶性を利用した動的結晶化で位置選択性を制御したが、本反応の反応機構を理解するため、溶解性の高いジブチルアセタール **169b**, **170b** を用いて詳細に検討した (Scheme 37, Table 4)。

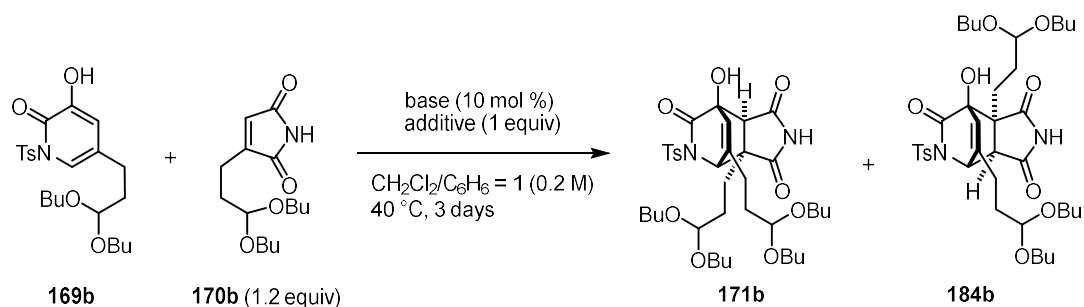


Scheme 37. 環状アセタール **169a**, **170a** とジブチルアセタール **169b**, **170b** の Diels-Alder 反応

ヒドロキシピリドン **169b** とマレイミド **170b** を、 CH_2Cl_2 とベンゼンの混合溶媒中にて DMAP とともに 40°C に加熱すると、目的の環化体 **171b** と位置異性体 **184b** を、それぞれ収率 5%, 14% で与えた。(Table 4, entry 1) この時、*exo* 付加体の生成は確認されなかった。反応は *endo* 選択的に進行したが、反応性は不十分であり、原料 **169b**, **170b** が収率 50%以上で回収された。そこで、より強い塩基として、 Et_3N や DBU を試みたが、収率の改善には至らなかった (entries 2, 3)。塩基による反応性の変化が見られなかったため、穏和な条件である DMAP を採用し、次に添加剤を検討した。LiCl を加えると、反応性が大幅に向上し、目的の **169b** と位置異性体 **170b** が、それぞれ収率 39%, 20% で得られた (entry 4)。塩の添加により、反応性の向上が期待できると考え、NaCl, KCl を添加したが、これらの塩は本反応に影響を及ぼさないとわかった (entries 5, 6)。Entries 4–6 から、リチウムカチオンの効果が伺えたため、LiBr や LiI を検討したところ、それぞれ目的物 **171b** を収率 31%, 26% で与えた (entries 7, 8)。リチウムカチオンの反応性への影響は確認できたが、収率は低下した。そこで、添加剤は LiCl として、再度塩基を検討した。 Et_3N と DBU を試したが、DMAP の際と同程度の結果を得るのみであり、塩基の種類による影響は大きくなかった (entries 9, 10)。また、塩基を添加せず、LiCl のみとともに加熱した場合は、原料である **169b** ならびに **170b** を回収したため、塩基は本反応に必要不可欠であるとわかった (entry 11)。塩基とリチウムカチオンが重要であったため、塩基性のリチウム塩である Li_2CO_3 を試み

たが、反応は一切進行しなかった (entry12)。また、強塩基である LDA では、基質が分解し、**169b–171b**, **184b** は確認されなかった (entry 13)。以上の検討から、本反応の最適条件を、DMAP, LiCl とした。また、本条件ではマレイミド **170b** の脱プロトン化が想定されるが、弱塩基を用いた脱プロトン化は平衡条件であり、ヒドロキシピリドン **169b** が活性化された際に、Diels-Alder 反応が進行すると推定した。

Table 4. Diels-Alder 反応による三環性化合物 **171b** の合成の検討

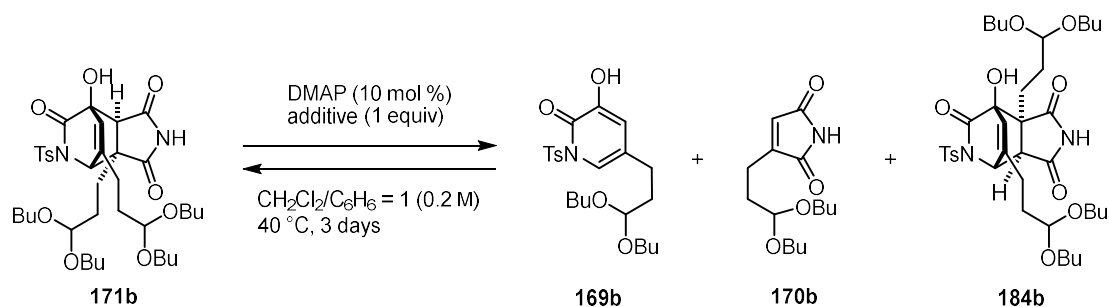


entry	base	additive	NMR yields ^a			
			171b	184b	169b	170b
1	DMAP	none	5%	14%	55%	68%
2	Et_3N	none	1%	4%	91%	82%
3	DBU	none	3%	6%	61%	53%
4	DMAP	LiCl	39%	20%	8%	22%
5	DMAP	NaCl	3%	10%	75%	97%
6	DMAP	KCl	2%	9%	70%	101%
7	DMAP	LiBr	31%	16%	10%	42%
8	DMAP	Lil	26%	12%	7%	48%
9	Et_3N	LiCl	36%	18%	7%	27%
10	DBU	LiCl	33%	16%	10%	30%
11	none	LiCl	0%	0%	83%	92%
12	Li_2CO_3	none	0%	0%	85%	95%
13 ^b	LDA	none	0%	0%	0%	0%

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard. ^bTHF was used instead of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6$

次に、本 Diels-Alder 反応の可逆性について調査した (Table 5)。単離した **171b** を CH_2Cl_2 とベンゼンの混合溶媒中にて DMAP とともに加熱したところ、**171b** が回収された (entry 1)。このことから、本条件下では非可逆反応だといえる。一方、DMAP と LiCl を添加した場合、ヒドロキシピリドン **169b** やマレイミド **170b**、位置異性体 **184b** の生成が確認できた (entry 2)。すなわち、本反応は LiCl の添加により、非可逆な反応が可逆へと変化すると判明した。また、NaCl, KCl の添加を試みると、逆反応は一切進行しなかった (entries 3, 4)。

Table 5. 三環性化合物 **171b** の *retro*-Diels-Alder 反応の調査

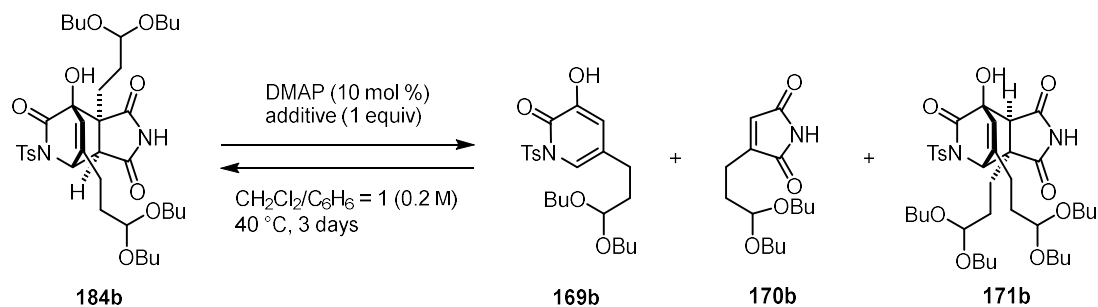


entry	additive	NMR yields ^a			
		171b	169b	170b	184b
1	none	98%	0%	0%	0%
2	LiCl	38%	12%	24%	15%
3	NaCl	91%	0%	0%	0%
4	KCl	93%	0%	0%	0%

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.

位置異性体 **184b** に関しても同様に逆反応を調査した (Table 6)。単離した **184b** を CH_2Cl_2 とベンゼンの混合溶媒中にて DMAP とともに加熱すると、**184b** が回収された (entry 1)。対して、DMAP と LiCl を添加した場合は、**169b** や **170b** および目的物 **171b** が生成した (entry 2)。NaCl, KCl の添加では、逆反応は進行せず、**184b** のみが回収された (entries 3, 4)。

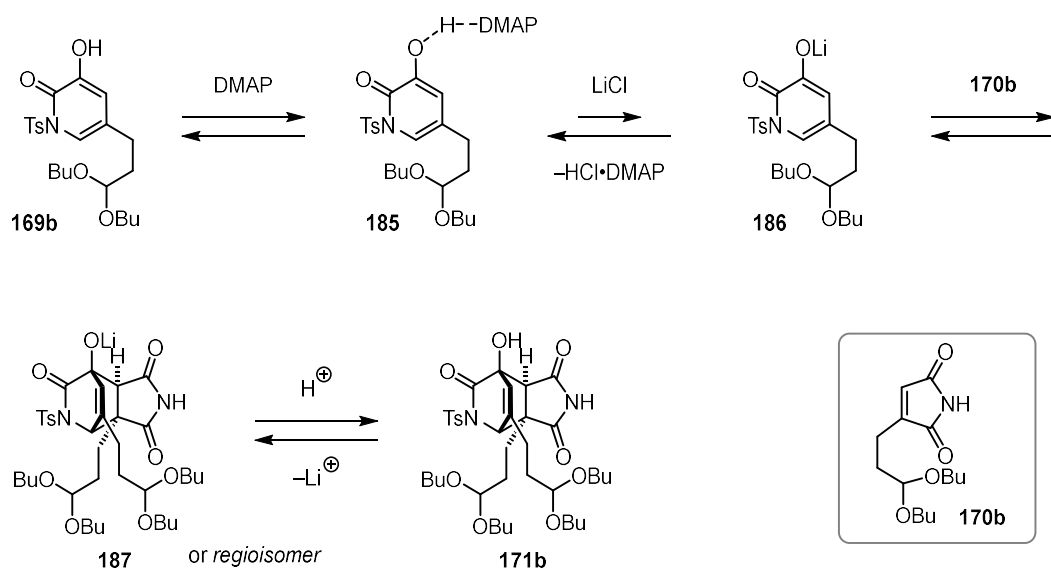
Table 6. 位置異性体 **184b** の *retro*-Diels-Alder 反応の調査



entry	additive	NMR yields ^a			
		184b	169b	170b	171b
1	none	97%	0%	0%	0%
2	LiCl	11%	11%	22%	27%
3	NaCl	92%	0%	0%	0%
4	KCl	95%	0%	0%	0%

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.

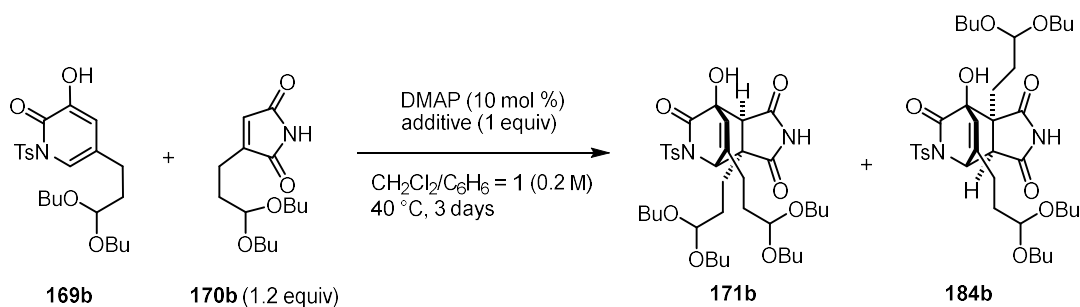
本反応における LiCl の効果は、Horner-Wadsworth-Emmons 反応の Roush-正宗条件⁴⁴を参考に考察した (Scheme 38)。まず、塩基である DMAP がヒドロキシピリドン **169b** のヒドロキシ基を活性化した **185** が生じる⁴⁵。この **185** の一部が、LiCl とのカチオン交換にてリチウムアルコキシド **186** へと変換され、より高活性な化学種となる。これにより、Diels-Alder 反応が促進され、環化体 **187** となった後、プロトン化にて目的の **171b** が生成すると考えている。逆反応に関しても同様に、**171b** の第三級アルコールの DMAP による活性化と LiCl とのカチオン交換によって進行していると推測する。位置異性体 **184b** に関しても同様である。LDA を用いた場合、**186** が生成する可能性はあるものの、マレイミド **170b** が塩基に弱く、基質が分解したと考える。



Scheme 38. LiCl の推定効果

ここまでの検討結果をまとめる (Table 7)。溶解性の高いジブチルアセタール **169b**, **170b** の溶液中での Diels-Alder 反応は、LiCl 非存在下では、非可逆反応であり、速度論支配に基づいた選択性が発現した (entry 1)。対して、LiCl 存在下では、可逆反応となり、選択性は熱力学支配に基づく (entry 2)。しかし、本反応の位置選択性は、速度論支配では **171b**:**184b** = 0.4:1、熱力学支配では **171b**:**184b** = 2.0:1 と、どちらの手法を用いても十分な結果が得られなかった。

Table 7. 均一溶液中での Diels-Alder 反応のまとめ

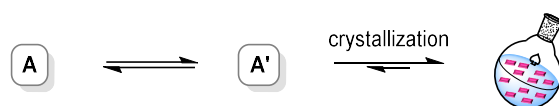


entry	additive	NMR yields ^a				regio selectivity 171b : 184b	comments
		171b	184b	169b	170b		
1	none	5%	14%	55%	68%	0.4:1	kinetic
2	LiCl	39%	20%	8%	22%	2.0:1	thermodynamic

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.

均一溶液中での Diels-Alder 反応による三環性骨格の構築は、速度論支配、熱力学支配のどちらの条件下でも、期待した選択性が発現しなかった。そこで、環状アセタールをもつ基質の結晶性に注目した。すなわち、結晶性の高い基質に対して適用可能性のある「動的結晶化²⁰」を検討した。緒論で述べたように動的結晶化は、これまでの研究例では望まないジアステレオマーの異性化反応に利用されてきた (Figure 5A)。そのため、化合物の合成と異性化の 2 工程を経る必要があった。一方、本反応では、溶液中での 2 分子反応と結晶化を同時に実現しながら、位置選択性を制御する (Figure 5B)。すなわち、化合物 **A** と **B** から生成物 **C** と **D** が得られる平衡反応に結晶化を組み合わせ、動的結晶化により目的物 **C** を選択的に合成する。この選択性制御の実現には、目的物 **C** が他の化合物 **A**, **B**, **D** や試薬など溶液中の全ての化合物の中で、最も溶解度の低い結晶でなければならない。

A) Isomerization (previous research)



B) Two-component reaction (this work)

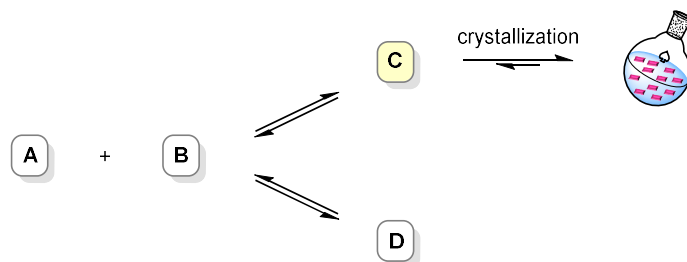
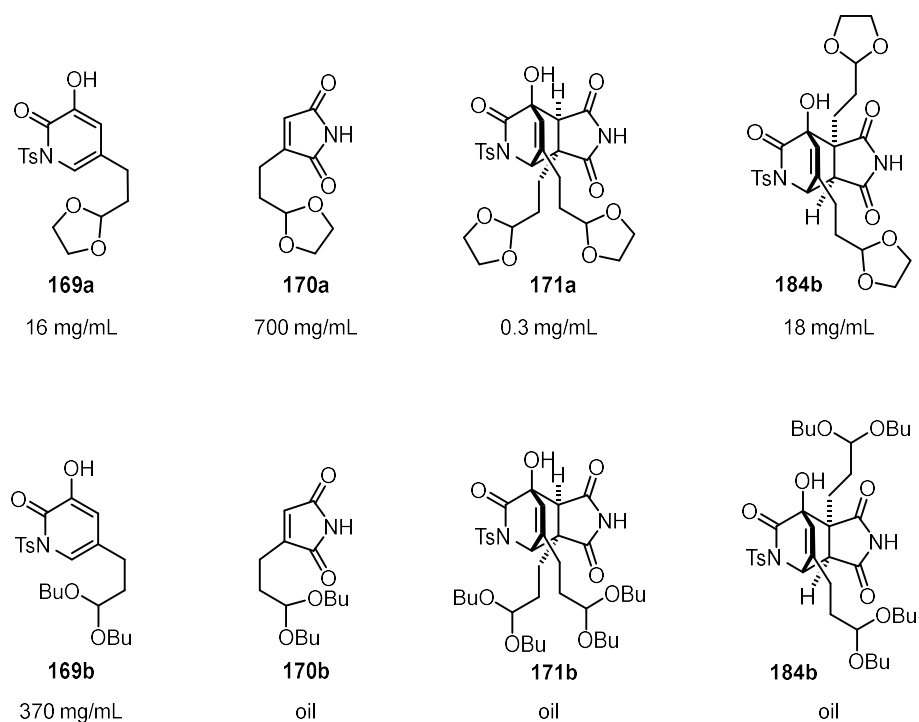


Figure 5. 動的結晶化による選択性制御

そこで、関連する化合物の溶解度を測定した (Figure 6)。ここでの溶解度は、室温条件下で反応溶媒 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6 = 1$) に対する値である。環状アセタールを有する基質 **169a–171a**, **184a** とジブチルアセタール **169b–171b**, **184b** では、溶解性に顕著な差が表れた。ジブチルアセタールは **170b**, **171b**, **184b** が油状化合物であるのに対し、**169b** は結晶であった。一方、環状アセタールでは **169a–171a**, **184a** の全てが結晶であった。その中でも、目的の環化体 **171a** が 0.3 mg/mL と最も溶解性が低く、他の化合物に比べて 50 倍以上も溶けにくいと判明した。これにより、動的結晶化による位置選択性制御の実現可能性が示唆された。

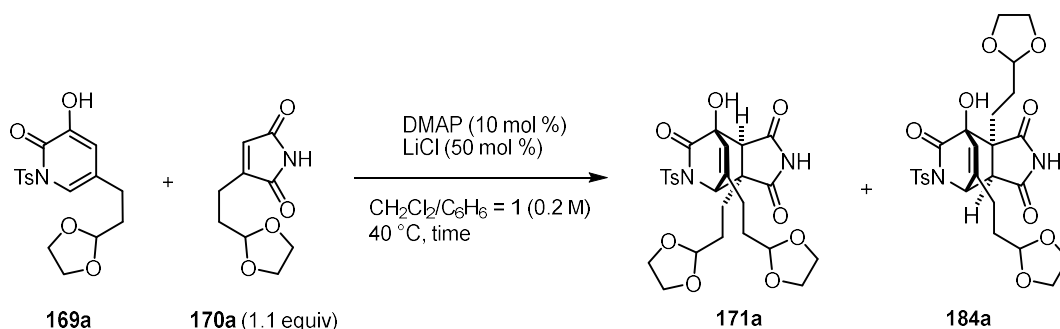


Solubility in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6 = 1$ at room temperature.

Figure 6. Diels-Alder 反応の関連化合物の溶解度

動的結晶化による三環性骨格の構築の位置選択性制御を目指し、環状アセタール **169a**, **170a** を用いた Diels-Alder 反応を検討した。**169a** と **170a** を CH_2Cl_2 とベンゼンの混合溶媒中にて、触媒量の DMAP, LiCl とともに 40°C に加熱した。(Table 8)。1 日で反応を停止した場合は、目的の環化体 **171a** が収率 13%、位置異性体 **184a** が 25%で得られ、その位置選択性は **171a**:**184a** = 0.5:1 であった (entry 1)。2 日間、3 日間、4 日間と加熱する時間を伸ばすと、**184a** の収率は減少しながら **171a** の収率が増加し、その位置選択性は 2.9:1, 10.0:1, 18.9:1 と著しく向上した (entries 2–4)。また、反応時間を増加するにつれて、**171a** の白色結晶の沈殿が確認できた。なお、本化合物の立体配置は、X 線結晶構造解析にて決定した (Figure 7)。

Table 8. 動的結晶化による三環性化合物 **171a** の合成の検討



entry	time	NMR yields ^a				171a : 184a
		171a	184a	169a	170a	
1	1 day	13%	25%	47%	65%	0.5:1
2	2 days	52%	18%	11%	40%	2.9:1
3	3 days	69%	7%	6%	32%	10.0:1
4	4 days	71%	4%	5%	31%	18.9:1

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.
171a (0.03 mmol scale)

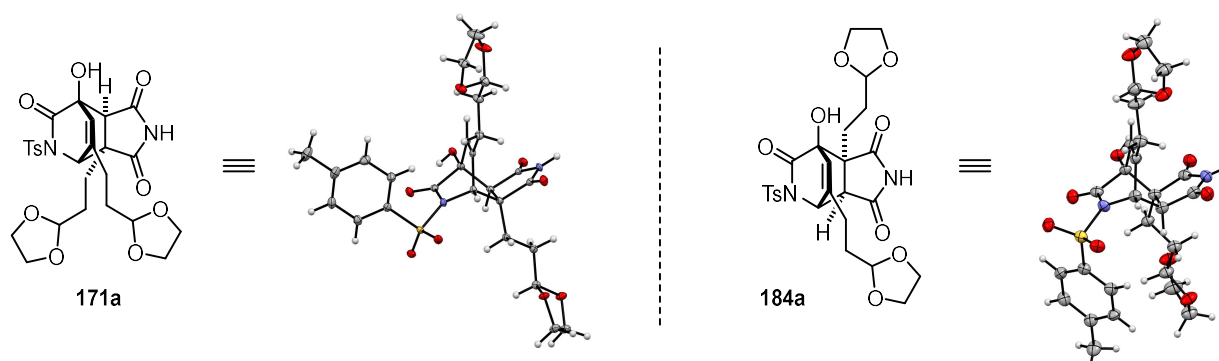
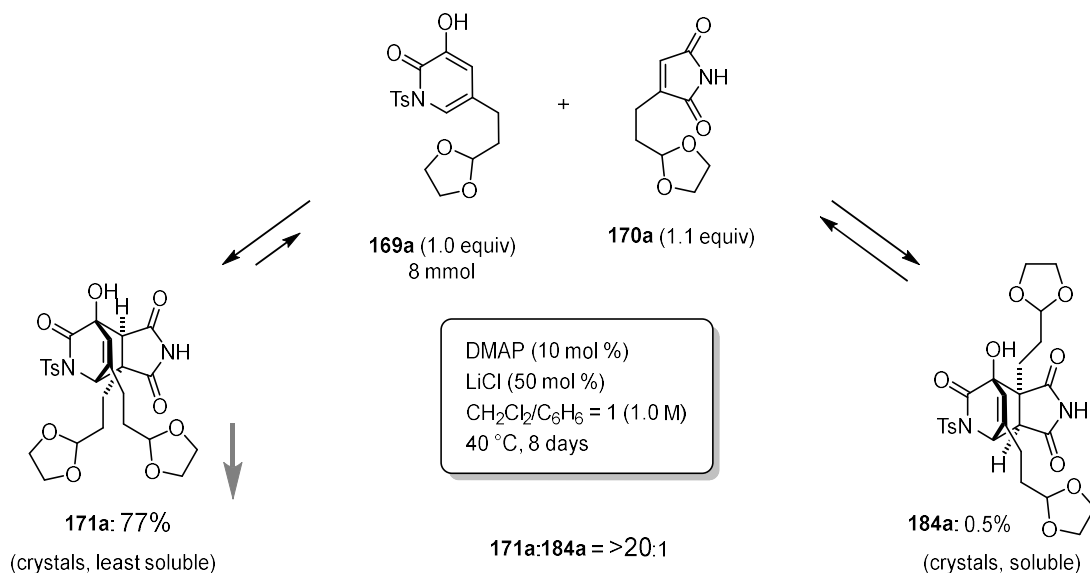


Figure 7. Diels-Alder 環化体 **171a** および **184a** の X 線結晶構造解析

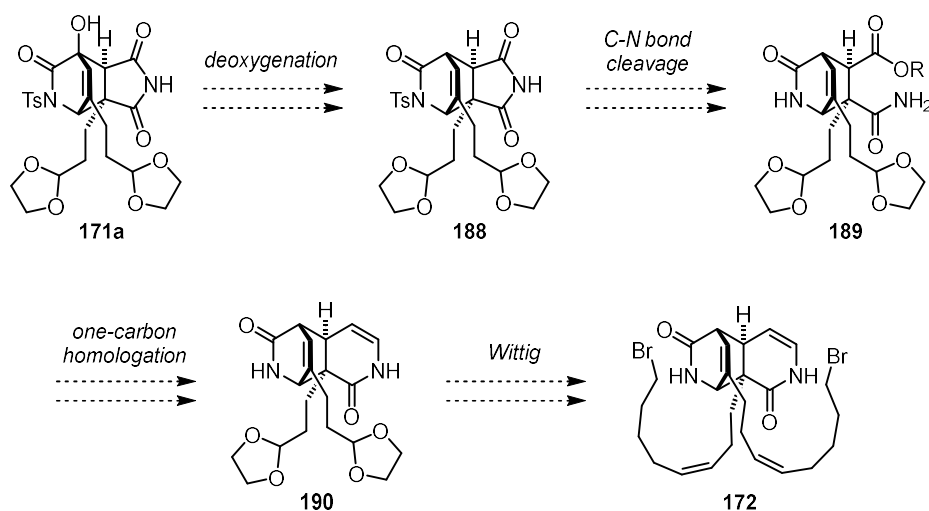
本反応はスケールアップが容易であった (Scheme 39)。8 mmol スケールでは、反応濃度を 1.0 M と高めた上で 8 日間加熱すると、濾別をみの精製にて収率 77% で所望の三環性化合物 **171a** が単離できた。このように、容易な精製法を実現しつつ、位置選択性の完全な制御を達成し、三環性化合物 **171a** の効率的な供給法を確立した。



Scheme 39. 動的結晶化による位置選択的 Diels-Alder 反応

第三節 二方向同時合成

三環性化合物 **171a** が合成できたので、ダブル大環状アルキル化の基質となるジブロミド **172** の合成を目指した。ジブロミド **172** の合成には、3つの課題の克服が必須である。「橋頭位の第三級アルコールの脱酸素化」と「5員環イミドの6員環ラクタムへの環拡大」、「2つのZ体オレフィンの立体選択的な構築」である。これら課題の解決に向け、次の合成計画を立てた (Scheme 40)。まず、Diels-Alder環化体 **171a** の第三級アルコールを脱酸素化して、**188** へ導く。次いで、イミド基の加水分解などで **189** とした後、一炭素の伸長と再環化を経て、6員環ラクタム **190** を形成する。最後に、Z体オレフィンの立体選択的な構築に対して、信頼性の高い Wittig 反応を用いる。この Wittig 反応による炭素鎖の伸長と、その後の官能基変換を二方向同時に行えば、短工程にてジブロミド **172** を合成できると考えた。



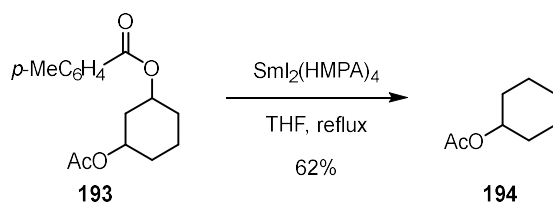
Scheme 40. ジブロミド **172** の合成計画

初めに Diels-Alder 環化体の脱酸素化を検討した。まず、Barton-McCombie 条件を試みようとしたが、キサントレート **191a** が合成できなかった (entry 1)。これは、**171a** を強塩基で脱プロトン化すると、生じたアルコキシドから *retro*-Aldol 反応を起因とした基質の分解が進行したためと推測している。そこで、弱塩基性条件下で導入可能なチオカルボニルイミダゾレート **191b**、フェニルチオカーボネート **191c** を合成した (entries 2, 3)。しかし、得られた **191b**, **191c** を AIBN と水素化トリブチルスズとともに 100 °C に加熱すると、所望の脱酸素化体 **188** は得られず、基質が分解した。基質が高温条件に耐えられないと考え、Et₃B と酸素を用いて、室温でラジカルを発生させたところ、脱酸素化ではなく、フェニルチオカーボネートと Ts 基が除去されたアルコール **192** が得られた (entry 4)。

Table 9. 第三級アルコールの脱酸素化の検討

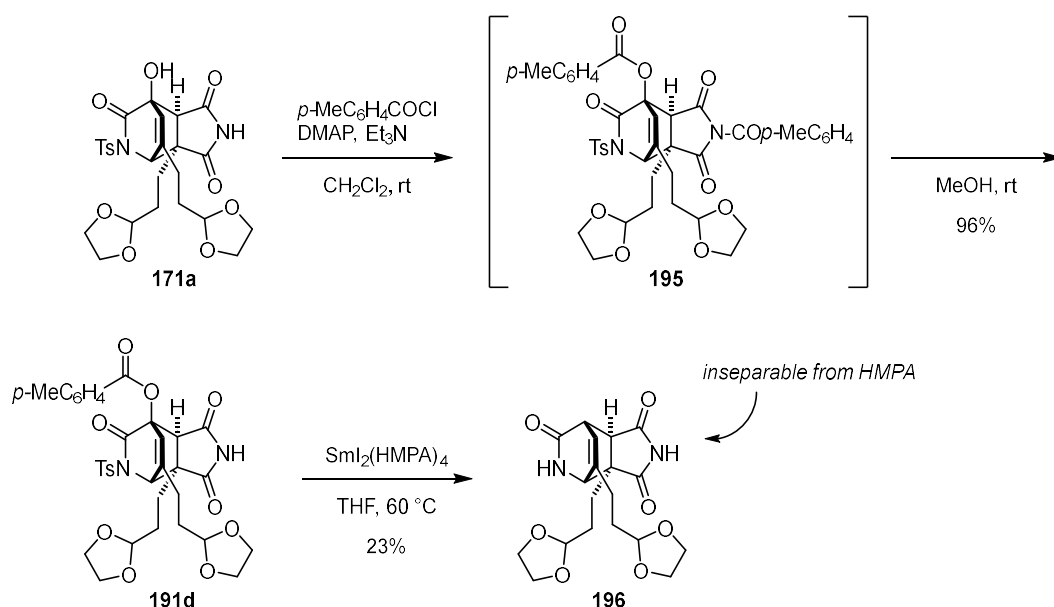
entry	191a-c: P =	reaction 1.		reaction 2.	
		conditions	yields	conditions	yields
1	(191a)	NaH, CS ₂ THF, rt; MeI, rt	decomposed	-	
2	(191b)	TCDI, DMAP Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , rt;	41%	AIBN, <i>n</i> -Bu ₃ SnH toluene, 100 °C	decomposed
3	(191c)	PhCO(S)Cl DMAP, Et ₃ N CH ₂ Cl ₂ , rt;	51%	AIBN, <i>n</i> -Bu ₃ SnH toluene, 100 °C	decomposed
4	(191c)			Et ₃ B, O ₂ , <i>n</i> -Bu ₃ SnH toluene, rt	192 : 80%

Barton-McCombie 条件では脱酸素化は困難だと考え、Markó らの SmI_2 を用いた一電子還元条件に着目した。彼らは、HMPA を添加した SmI_2 にて、*p*-toluoyl エステル **193** を還元すると、脱酸素化体 **194** が得られたと報告した (Scheme 41) ⁴⁶。



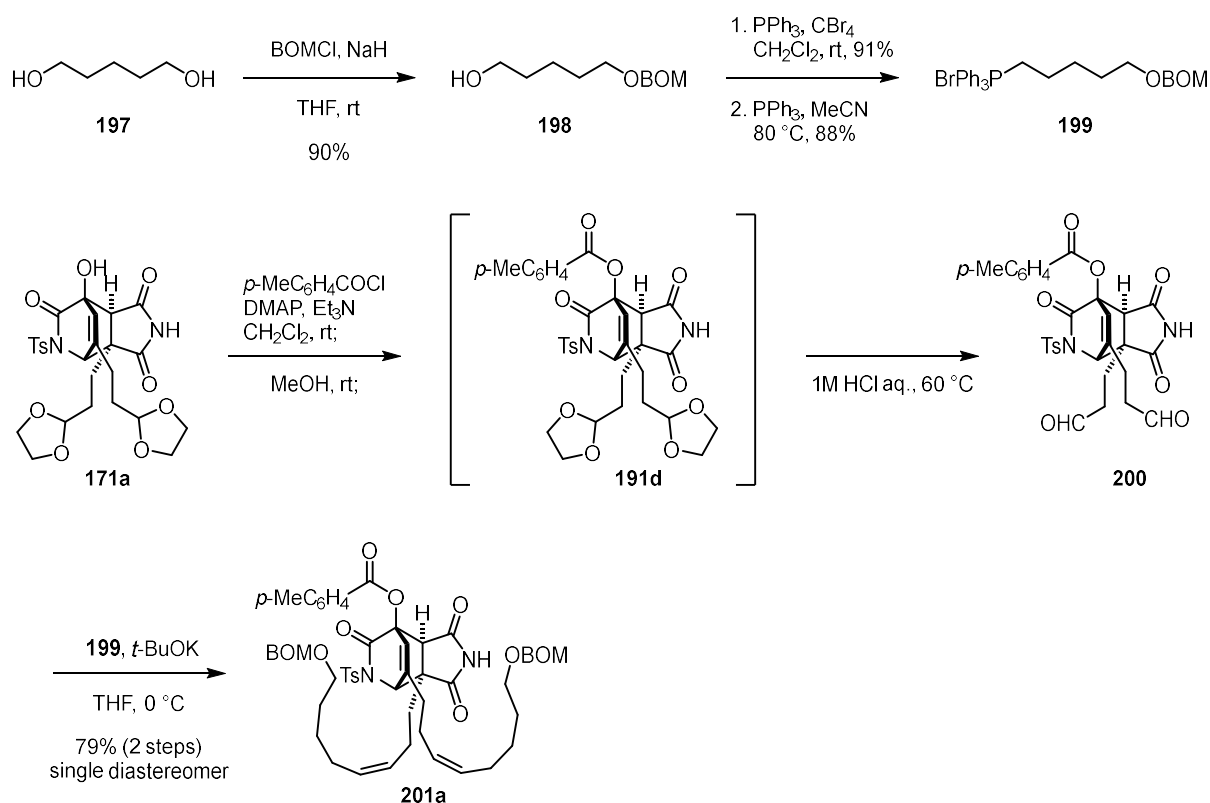
Scheme 41. Markó らによる脱酸素化反応

Markó らの条件を今回の基質に適用した (Scheme 42)。第三級アルコール **171a** に *p*-toluoyl 基を導入して **191d** とした。この際、イミド基の窒素原子も *p*-toluoyl 化された **195** が生成した。そこで、求核剤として試薬量の MeOH を添加したところ、イミド基のみが脱保護され、目的の **191d** が合成できた。この **191d** を、HMPA を添加した SmI_2 とともに 60 °C で処理すると、Ts 基の除去と共に脱酸素化が進行し、目的物 **196** が収率 23%と低収率ながらも得られた。目的の脱酸素化体 **196** は合成できたものの、低収率であるだけでなく、HMPA と **196** の分離が困難という問題が生じた。



Scheme 42. 脱酸素化体 **196** の合成

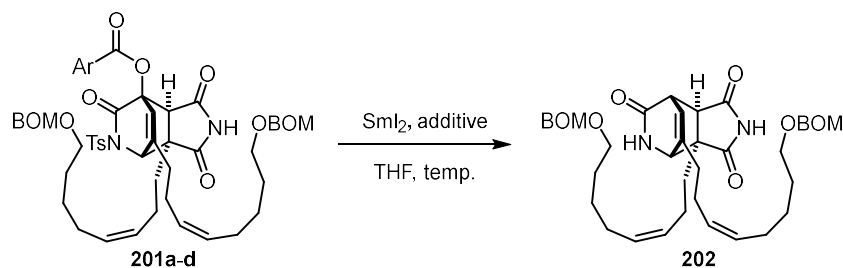
そこで、Wittig 反応にて側鎖を導入した基質ならば、極性が低くなり、HMPA との分離が容易になると考えた (Scheme 43)。まず、Wittig 反応の試薬となるホスホニウム塩 **199** を合成した。1,5-ペンタンジオール **197** から既知のアルコール **198** へ変換した⁴⁷。**198** の臭素化の後、PPh₃ とともに加熱して、ホスホニウム塩 **199** とした。Diels-Alder 環化体 **171a** は、第三級アルコールとイミド基へ *p*-toluoyl 化した後、MeOH を加えて **191d** とした。その後、ワンポット反応で塩酸を用いた加水分解によりジアルデヒド **200** へと導いた。**200** に対し、ホスホニウム塩 **199** から調製した不安定イリドで処理すると、2つのアルデヒドで同時に Wittig 反応が進行し、*Z* 体オレフィン **201a** が単一の立体異性体として合成できた。



Scheme 43. エステル **201a** の合成

得られた **201a** に対し、Markó らの反応条件を基盤とし、条件最適化を試みた (Table 10)。60 °C に加熱した **201a** の THF 溶液に、HMPA を添加した SmI₂ を加えると、目的の脱酸素化体 **202** が収率 25%、Ts 基のみが除去された **203** が 10%、Ts 基と *p*-toluoyl 基が除去されたアルコール **204** が 37% で得られた (entry 1)。そこで、アルコール **204** の生成抑制を目指し、還元するエステルの芳香環上の置換基を *o*-Me, *m*-Me, H と変更したが、目的の **202** の収率は低下した (entries 2–4)。SmI₂ への添加剤を LiCl や Et₃N へと変更すると、エステルの還元反応性が低下し、**203** が主に得られた (entries 5, 6)。溶媒を沸点の高い 1,4-dioxane へと変更し、100 °C に加熱すると、**204** をわずかながらに抑制しながら、脱酸素化体 **202** が収率 34% で得られた (entry 7)。窒素原子上のプロトンが収率低下の原因だと考え、0.8 等量の NaH で処理した後に SmI₂ を加えると、単離収率 43% にて脱酸素化体 **202** が合成できた (entry 8)。なお、合成した **202** は、HMPA と容易に分離可能であった。

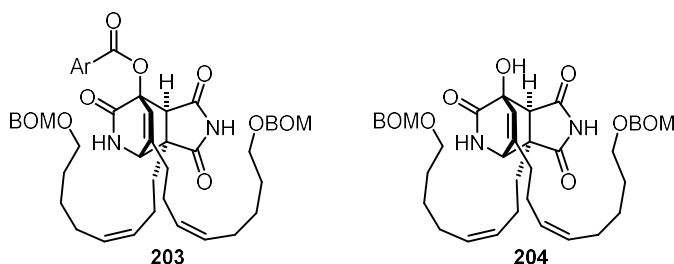
Table 10. SmI₂ を用いた第三級アルコールの脱酸素化の検討



entry	additive	temp.	Ar	NMR yields ^a		
				202	203	204
1	HMPA	60 °C	201a : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	25%	10%	37%
2	HMPA	60 °C	201b : <i>o</i> -MeC ₆ H ₄	17%	31%	48%
3	HMPA	60 °C	201c : <i>m</i> -MeC ₆ H ₄	15%	29%	42%
4	HMPA	60 °C	201d : Ph	11%	3%	21%
5	LiCl	60 °C	201a : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	0%	90%	0%
6	Et ₃ N	60 °C	201a : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	21%	68%	5%
7	HMPA	100 °C ^b	201a : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	34%	12%	31%
8	NaH, HMPA ^c	100 °C ^b	201a : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	47% (43% ^d)	7%	13%

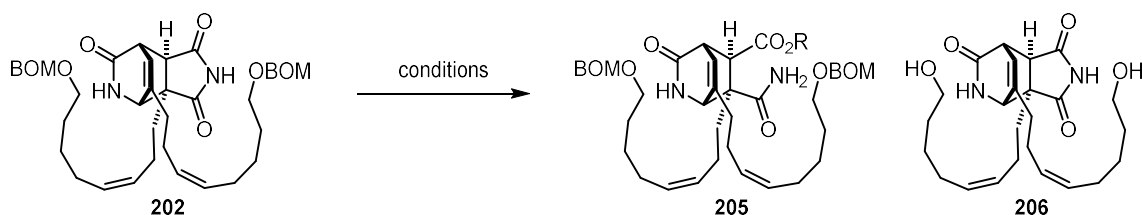
^aYields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. ^b1,4-dioxane was used instead of THF.

^cNaH (0.8 equiv), 1,4-dioxane, rt; then, SmI₂(HMPA)₄, 100 °C. ^dIsolated yield.



「橋頭位の第三級アルコールの脱酸素化」と「2つのZ体オレフィンの立体選択的な構築」を達成したため、「5員環イミドの6員環ラクタムへの環拡大」に着手した。まず、加溶媒分解によるイミド基の開環を検討した (Table 11)。塩基性条件として、**202** を NaOMe もしくは KOH とともに 60 °C まで加熱したが、反応は一切進行せず、原料のみを回収した (entries 1, 2)。また 80 °C に加熱した場合は、基質の分解が確認された (entry 3)。酸性条件下でも開環することはなく、BOM 基が除去された **206** が得られた (entry 4)。

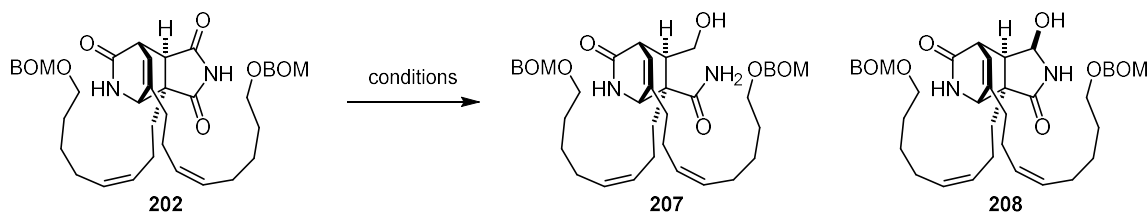
Table 11. 5員環イミドの加溶媒分解による開環の検討



entry	conditons	results
1	NaOMe, MeOH, rt to 60 °C	no reaction
2	5M KOH aq., THF, rt to 60 °C	no reaction
3	5M KOH aq., THF, 80 °C	decomposed
4	4M HCl in MeOH, rt to 60 °C	206 : 54%

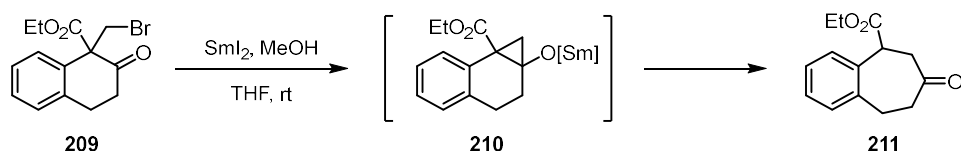
続いて、還元条件によるアルコール **207** の合成を検討した (Table 12)。しかし、NaBH₄ では **202** は還元されなかった (entry 1)。還元力が高く、アミド基をアルコールに変換できる LiBHEt₃ を用いた際は、**202** は還元されるものの、ヘミアミナール **208** から開環しなかった (entry 2)。また、**208** に種々の条件を適用するも、アルデヒドを含む開環体は確認できなかった。ここで、**202** からのイミド基の開環は困難と判断した。

Table 12. 5員環イミドの還元による開環の検討



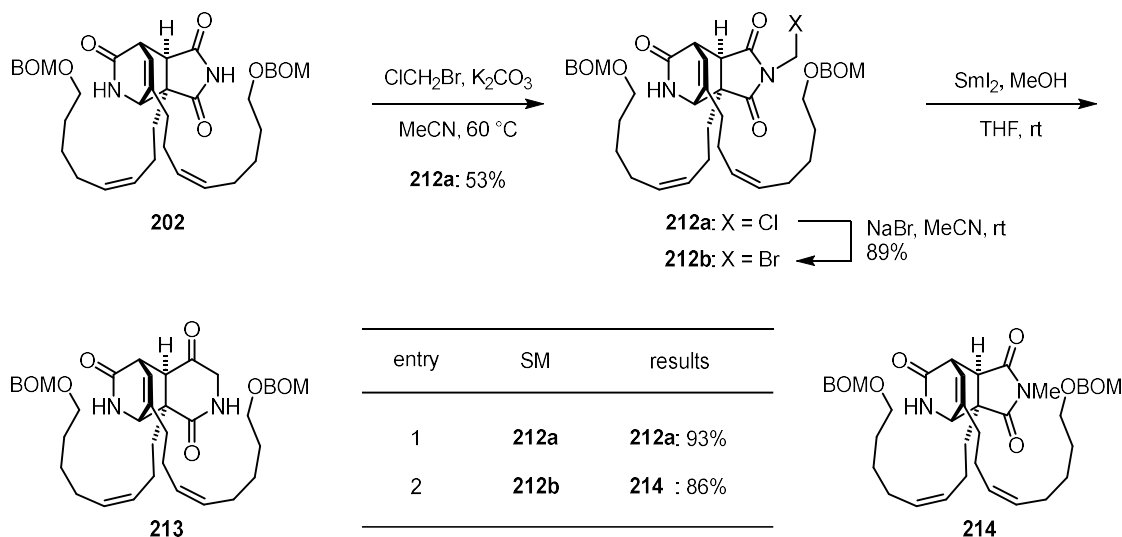
entry	conditons	results
1	NaBH ₄ , MeOH, rt to 60 °C	no reaction
2	LiBHEt ₃ , THF, -20 °C to rt	208 : 95%

イミド基の開環が困難な要因として、5員環イミドの歪みが小さく、開環に大きなエネルギーを必要とするためだと推測した。そこで、歪みの大きなシクロプロパンを経由した環拡大反応に着目した。長谷川らは、 α -ブロモメチル- β -ケトエステル **209** を SmI_2 で還元すると、環拡大した **211** が得られたと報告した (Scheme 44)⁴⁸。彼らは、本反応ではアルキルサマリウム種が生じた後、ケトンへの付加が進行してシクロプロパン **210** となった後、歪みを解消するように環拡大すると反応機構を推定した。



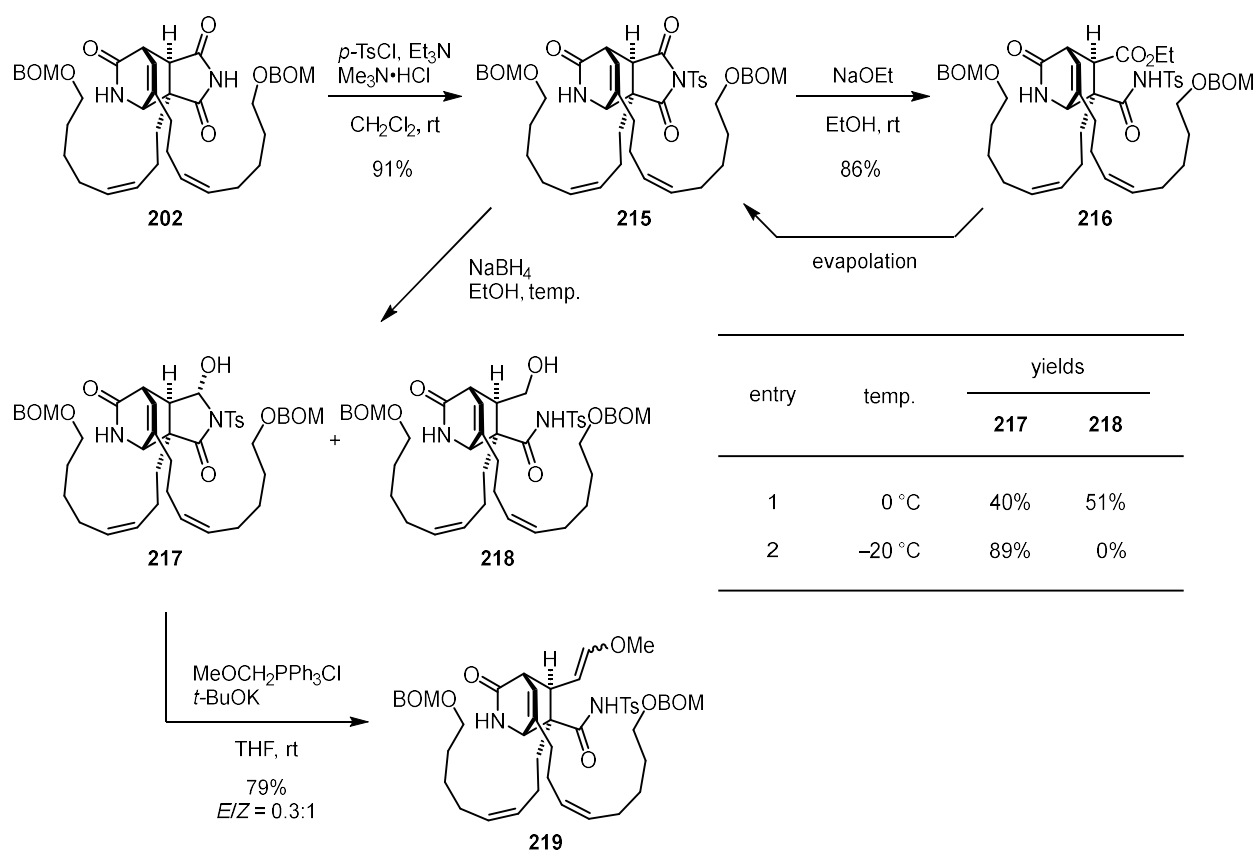
Scheme 44. 長谷川らによる α -ブロモメチル- β -ケトエステルの環拡大反応

そこで、本条件による環拡大を試みた (Scheme 45)。**202** からブロモクロロメタンに対するアルキル化にて、アルキルクロリド **212a** を合成した。**212a** は NaBr を用いると、アルキルブロミド **212b** へ変換可能であった。**212a** または **212b** に対し、 SmI_2 を用いた環拡大による **213** の合成を試みた。クロリド **212a** からは、反応の進行が確認できなかった (entry 1)。ブロミド **212b** を用いた場合は、ブロミドの還元は進行したものの、環拡大した **213** は得られず、メチル体 **214** が収率 86% で得られた。アルキルサマリウム種のイミドカルボニルへの付加が進行しなかったと考えられる。以上により、長谷川らの手法はイミド基には適用困難と判断した。



Scheme 45. α -ハロメチル- β -ケトエステル **213** の合成と環拡大の検討

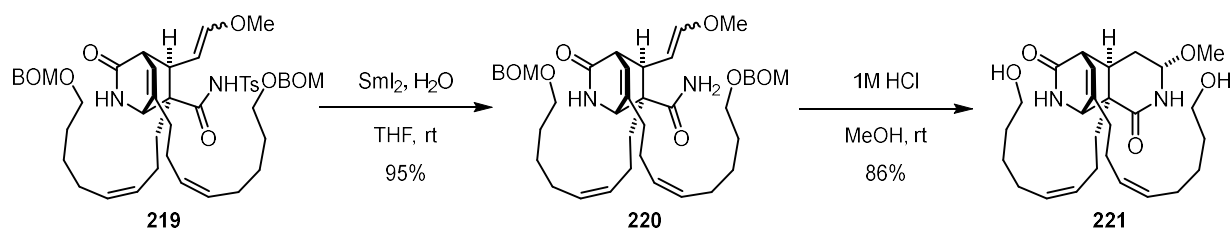
次に、イミド基の窒素原子に電子求引基を導入すれば、脱離能が上がるため、C-N 結合が切断し易くなり、本課題が解決できると考えた (Scheme 46)。田辺らの手法⁴⁹を用い、**202** のイミド基を位置選択的に Ts 化して **215** とした。この **215** を NaOEt で処理すると、期待通り 5 員環が開環したエチルエステル **216** の生成が ¹H NMR で確認できた。しかし、**216** は濃縮操作により徐々に **215** へ再環化した。そこで、**215** を NaBH₄ で還元し、環状ヘミアミナール **217** とした。この際、反応温度が 0 °C では、環状ヘミアミナールの開環により生じたアルデヒドへの還元が進行し、アルコール **218** が生成した (entry 1)。一方、-20 °C では環状ヘミアミナール **217** が高収率にて合成できた (entry 2)。中間体 **217** の平衡で生じるアルデヒドを利用すれば、環拡大に必要な一炭素を導入しつつ、再環化を防げると考えた。実際に、**217** は Wittig 反応にて、一炭素が伸長されたエノールエーテル **219** へ収率 86% で誘導可能であった。



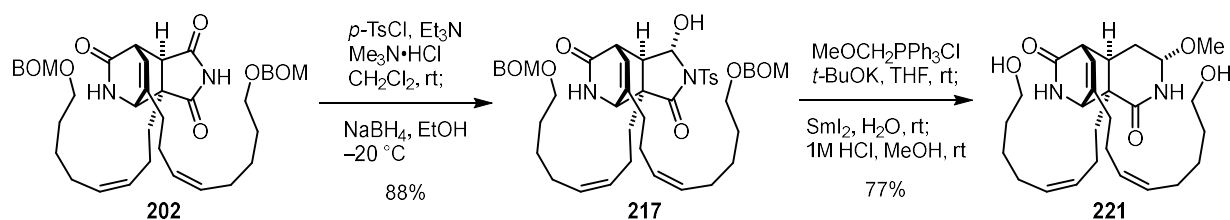
Scheme 46. イミド基の開環と一炭素の伸長によるエノールエーテル **219** の合成

エノールエーテル **219** を 6 員環ラクタム **221** へ変換した (Scheme 47A)。**219** の Ts 基を、水を添加した SmI_2 で除去して第一級アミド **220** へ誘導した。得られた **220** を MeOH 溶液中の HCl で処理すると、エノールエーテルの活性化、続く分子内環化による 6 員環ラクタムの形成と、BOM 基の除去が一挙に進行し、*N,O*-アセタール **221** を与えた。脱酸素化体 **202** 以降の確立した反応条件は、試薬を順次加えていくことで、ワンポット化に成功した (Scheme 47B)。**202** を Ts 化した後、ワンポット反応で溶媒量の EtOH を加え、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ において NaBH_4 で還元すると、ヘミアミナール **217** が収率 88% で合成できた。**217** を Wittig 反応で増炭した後、 SmI_2 と水を加えて攪拌し、最後に HCl を添加すると、6 員環ラクタム **221** が収率 77% で得られた。

(A)



(B)



Scheme 47. 6 員環ラクタム **221** の合成

ヘミアミナール **217** および *N,O*-アセタール **221** の相対立体配置は、NOESY 実験により決定した (Figure 8)。

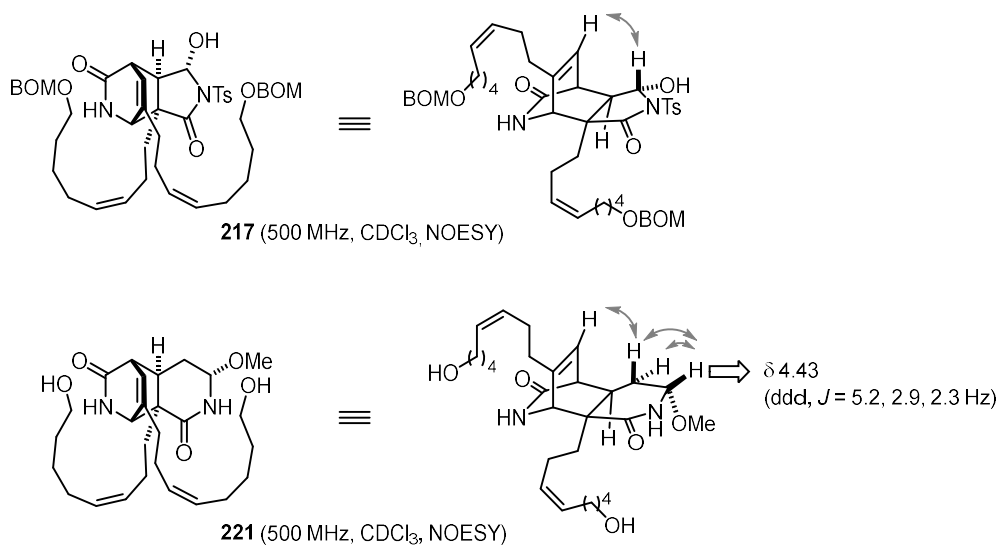


Figure 8. ヘミアミナール **217** と *N,O*-アセタール **221** の立体決定

側鎖を *n*-Pr 基に簡略化した **217-I**, **217-II**, **221-I**, **221-II** の DFT 計算より、**217**, **221** は熱力学的に単一異性体として得られたと考察した (Figure 9)。**217-I**, **217-II** を比較すると、**217-I** の方が安定であった (0 kcal/mol vs 2.9 kcal/mol)。このことから、**217** ではヘミアミナールの開裂により生じるアルデヒドを経由した異性化反応が存在し、熱力学的に安定な **217** が得られると考えた。また、**221-I**, **221-II** の比較では、**221-I** が安定であった (0 kcal/mol vs 1.4 kcal/mol)。**221** の *N,O*-アセタールは、酸によるアシルイミニウムイオンの生成を介した異性化反応により、安定な **221** が得られたと考察した。

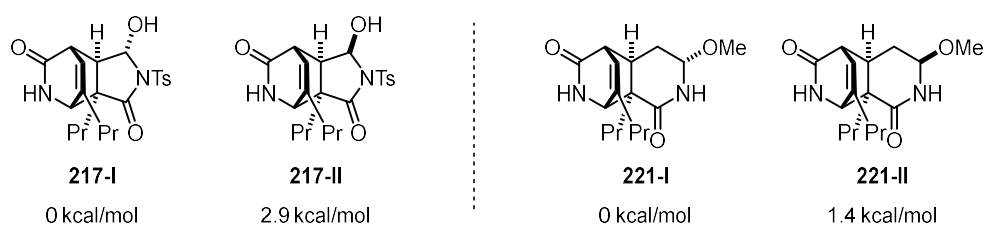
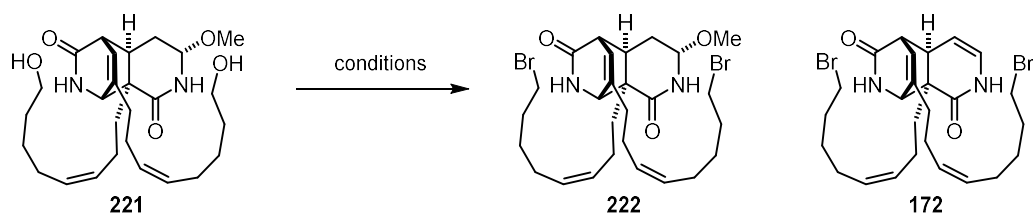


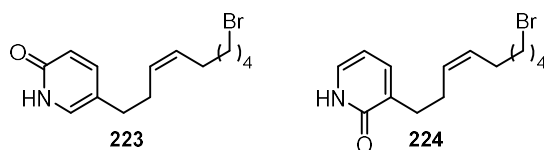
Figure 9. ヘミアミナール **217-I**, **217-II** と *N,O*-アセタール **221-I**, **221-II** の熱力学的安定性

最後に、第一級アルコールの臭素化と MeOH の脱離によるジブロミド **172** の合成を検討した (Table 13)。まず、臭素化を目指し、Ms 化した後に LiBr での臭素化を試みたが、ジオール **221** を回収した (entry 1)。Appel 反応を試みると、臭素化による **222** の生成とともに MeOH の脱離が進行したエナミド **172** が得られた (entry 2)。MeOH の脱離は、反応系内にて HBr が生じて進行したと推察している。また、副生成物として、2 種類のピリドン **223** と **224** が確認できた。このことから、臭素化の反応速度が遅く、先にエナミド骨格が生じると、酸により **223** と **224** に分解すると考えた。そこで、イミダゾールを添加した弱塩基性条件下で臭素化した後、TFA を加えて短時間にてエナミド化すると、**172** の収率が向上した。(entry 3)。また、溶媒をジクロロエタンへと変更し、40 °C にて 1 分間でエナミド化すると、さらに収率が向上して 51% で **172** が合成できた (entry 4)。以上のように、ダブル大環状アルキル化の基質となるジブロミド **172** の合成経路を確立した。

Table 13. ジブロミド **172** の合成の検討

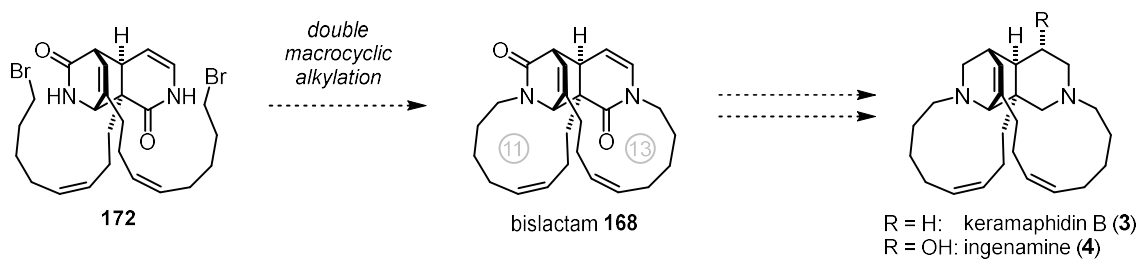


entry	conditions	yields of 172
1	MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , rt; LiBr, acetone, rt	no reaction
2	PPh ₃ , CBr ₄ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 18 h	29%
3	PPh ₃ , CBr ₄ , imidazole, CH ₂ Cl ₂ , rt; TFA, rt, 1 h	38%
4	PPh ₃ , CBr ₄ , imidazole, (CH ₂ Cl) ₂ , 40 °C; TFA, 40 °C, 1 min	51%



第四節 大員環構築と全合成

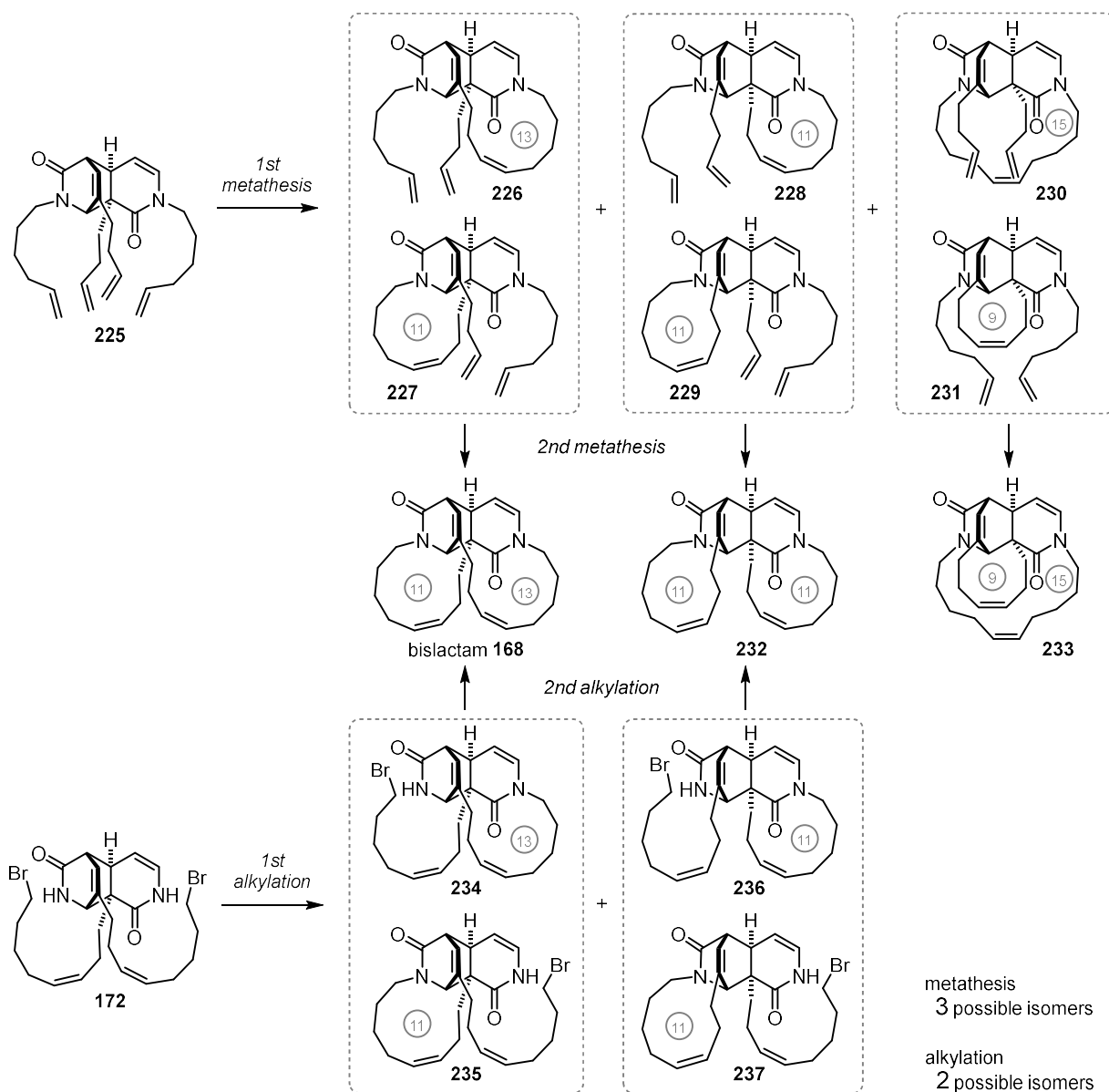
ジブロミド **172** が合成できたので、共通中間体として設計したビスラクタム **168** および keramaphidin B (**3**)、ingenamine (**4**)の合成に着手した (Scheme 48)。ジブロミド **172** はアルキル化条件にて、2つのマクロ環化が一挙に進行し、ビスラクタム **168** を与えると計画した。**168** から、アミド基とエナミド基を同時に還元して keramaphidin B (**3**)を、エナミド基の酸化を経た還元にて ingenamine (**4**)を全合成する。



Scheme 48. ビスラクタム中間体 **168** および keramaphidin B (**3**)、ingenamine (**4**)の合成計画

一般に、マクロ環化の堅牢な手法としては、閉環メタセシス反応がある。緒論で述べたように、実際に manzamine 類の合成では、多くの場合で閉環メタセシス反応が利用されている。しかし、アルケンメタセシス反応では収率やオレフィンの立体選択性の制御に課題が残り、アルキンメタセシス反応では半還元の工程を必要とする。そのため、より効率的な大員環構築の手法が求められる。

ビスラクタム中間体 **168** の合成におけるアルキル化反応と閉環メタセシス反応を比較すると、生じ得る異性体の数という点で、アルキル化反応が有利である (Scheme 49)。すなわち、テトラオレフィン **225** を用いた閉環メタセシス反応では、一度目の環化で **226–231** の 6 つの中間体が生じる可能性があり、二度目の環化で **226, 227** からは目的のビスラクタム **168** が、**228, 229** からは位置異性体 **232** が、**230, 231** からは位置異性体 **233** が生成する。これにより、**225** の閉環メタセシス反応では、**168, 232, 233** の 3 つの異性体が生じる可能性がある。また、これらに加えてオレフィンの立体異性体も生じ得る。これに対して、ジブロミド **172** のアルキル化反応では、一度目の環化で **234–237** の 4 つの中間体が生じた後、二度目の環化にて **234, 235** からは **168** が、**236, 237** からは **232** が得られる。つまり、**172** のアルキル化反応では **168** と **232** の 2 つの異性体が考えられる。このように、生じ得る異性体はアルキル化反応の方が少ない。閉環メタセシス反応は、環化体を得られる可能性は高いが、目的物を選択的に与え得るという点において、アルキル化反応が有利だと考えた。



Scheme 49. ビスラクタム中間体 **168** の合成における閉環メタセシス反応とアルキル化反応

位置選択性 (**168:232**) は、環員数に着目して制御可能だと考えた。すなわち、目的のビスラクタム **168** のみが 13 員環を有していることに注目した。Illuminati と Mandolini は、単純なカルボン酸の分子内アルキルブロミドへのアルキル化反応による環化速度は、環員数に依存すると報告した (Figure 10) ⁵⁰。この報告によると、8 員環以降は、環員数の増加に伴い、環化速度が上昇する。中でも 13 員環は、11 員環に比べて 4 倍ほど速い。この環化速度の差に関して、第二級アミドのアルキル化でも同じことが言えるのであれば、**234–237** の中で唯一の 13 員環マクロラクタム **234** が優先的に生成し、選択的にビスラクタム **168** が合成できると考えた。

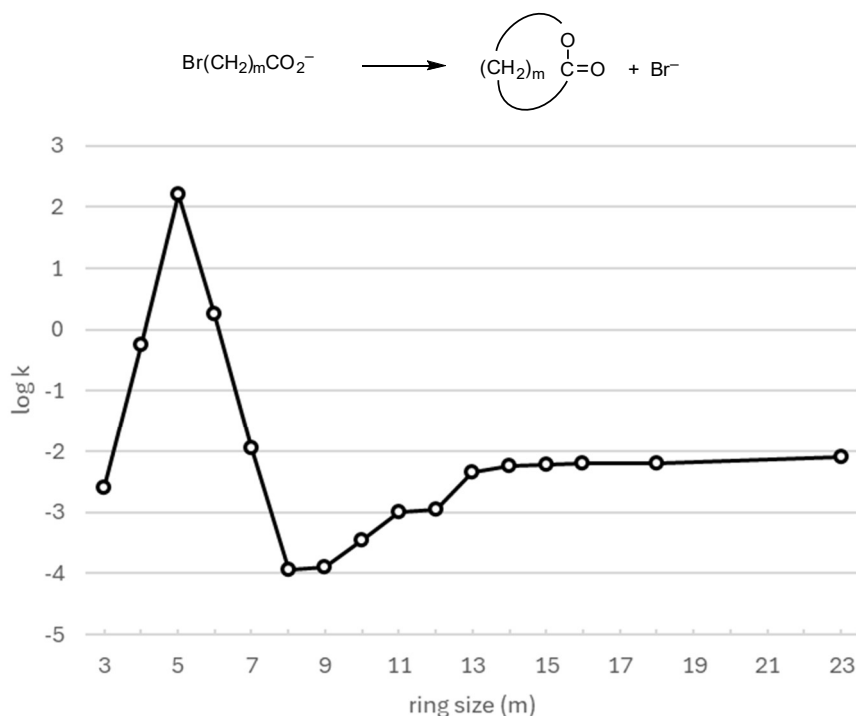
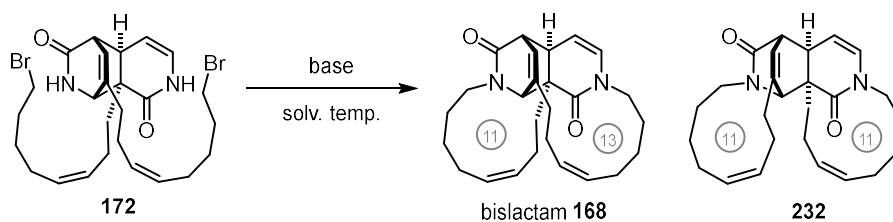


Figure 10. Illuminati と Mandolini によるアルキル化反応によるマクロラクトン形成における環員数と反応速度の調査

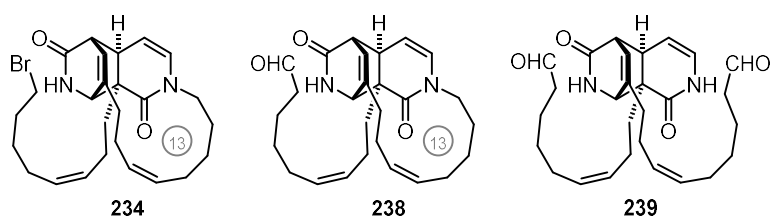
ビスラクトム **168** の位置選択的な合成を期待し、ダブル大環状アルキル化を検討した (Table 14)。マクロ環化の実現に向けた高い障壁として、反応点同士の接近確率の低さが挙げられる。そのため、接近までの時間が確保できるような長寿命かつ高活性な化学種が、マクロ環化には求められる。アミドアニオンは、適度な安定性と反応性を有すると考え、塩基条件を検討した。ジブロミド **172** を Cs_2CO_3 存在下、MeCN 溶媒中で $60\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱すると、一度の環化のみ進行した 13 員環マクロラクトム **234** が収率 50% で得られた (entry 1)。期待通りに、11 員環よりも 13 員環の環化が速いと確認できた。 $60\text{ }^\circ\text{C}$ で一度目の環化を確認後、 $80\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温すると二度目の環化が進行して、目的のビスラクトム **168** が収率 22% で合成できた (entry 2)。反応性の向上を狙い、より高極性の DMF を溶媒としたところ、低温でも反応が進行し、 $40\text{ }^\circ\text{C}$ から $60\text{ }^\circ\text{C}$ の昇温にて、単離収率 35% で **168** が、NMR 収率 5% で位置異性体 **232** が生成した (entry 3)。さらに高極性である DMSO を用いて室温から $60\text{ }^\circ\text{C}$ へ昇温すると、収率が向上した (entry 4)。本条件は、 C_2CO_3 を加えて室温での攪拌後、再度 Cs_2CO_3 を添加してから加熱すると、わずかながら収率の向上が確認でき、**168** が 46% で得られた (entry 5)。また、段階的な昇温をせずに、初めから $60\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱した場合は、若干の収率の低下がみられた (entry 6)。アルキルブロミドのアルキルヨージドへの変換を目的に、TBAI を添加すると、位置選択性が著しく低下した (**168**:**232** = 2.0:1, entry 7)。続いて、塩基を検討した。 K_2CO_3 を用いた場合は、一度目の環化後、Kornblum 酸化が進行したアルデヒド **238** が生じ、ビスラクトム **168** は確認できなかった (entry 8)。有機塩基として DIPEA を用いた際は、原料 **172** とジアルデヒド **239** が生じ、環化は確認できなかった (entry 9)。より強い塩基である DBU では、基質が分解するのみであった (entry 10)。これらの結果から、DMSO 溶媒中、無機塩基である Cs_2CO_3 が本反応には最適であった。DMSO 溶媒は、反応性向上のみならず、 Cs_2CO_3 の溶解性へも影響し、反応の進行を促していると推測した。また K_2CO_3 では、Kornblum 酸化が進行したことから、アミドアニオンのカウンターカチオンがカリウムよりもセシウムの方が、求核性が高く、セシウム塩が最適となると考察した。

Table 14. ダブル大環状アルキル化の検討

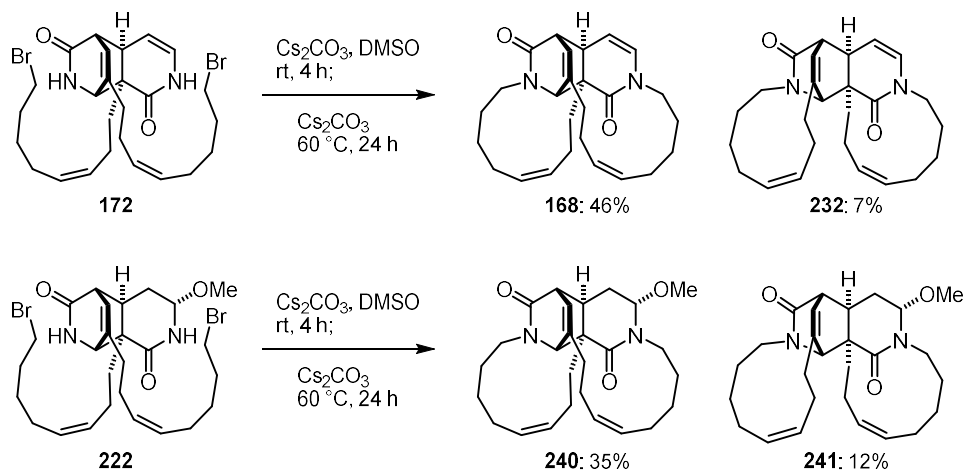


entry	base	solv.	temp.	NMR yields ^a	
				168	232
1	Cs ₂ CO ₃	MeCN	60 °C	234 : 50%	
2	Cs ₂ CO ₃	MeCN	60 °C to 80 °C	22%	trace
3	Cs ₂ CO ₃	DMF	40 °C to 60 °C	39% (35% ^b)	5%
4	Cs ₂ CO ₃	DMSO	rt to 60 °C	38% (44% ^b)	5%
5 ^c	Cs ₂ CO ₃	DMSO	rt to 60 °C	46% ^b	7% ^b
6	Cs ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	40% ^b	7% ^b
7 ^d	Cs ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	41%	21%
8	K ₂ CO ₃	DMSO	60 °C	238 : 16%	
9	DIPEA	DMSO	60 °C	172 : 13%, 239 : 36%	
10	DBU	DMSO	60 °C	decomposed	

^aYields were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. ^bIsolated yield. ^cCs₂CO₃, DMSO, rt; Cs₂CO₃, 60 °C. ^dWith TBAI.



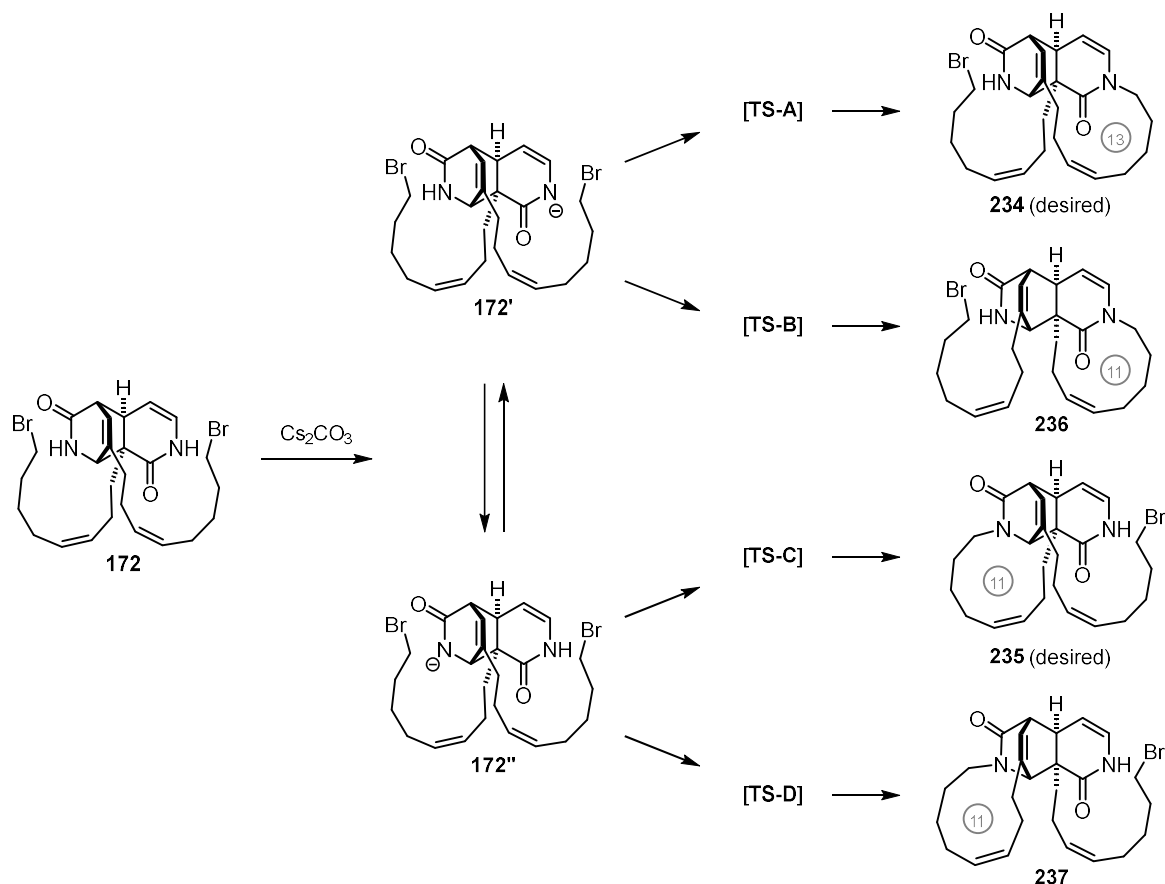
本環化反応の位置選択性は、環員数のみならず、エナミド基が重要であるとわかった (Scheme 50)。エナミド **172** の場合は、目的の環化体 **168** が収率 46%、位置異性体 **232** が 7% であったのに対し、*N,O*-アセタール **222** では、目的の環化体 **240** が収率 35%、位置異性体 **241** が 12% で得られ、目的物の収率ならびに位置選択性が低下した。



Scheme 50. *N,O*-アセタール **222** でのダブル大環状アルキル化

ダブル大環状アルキル化の位置選択性に関して、共同研究者による DFT 計算の結果を用いて考察した (Figures 11–14)。

まず、位置選択性発現に大きく影響を与える一度目のアルキル化では、4 つの中間体が考えられる (Scheme 51)。ジブロミド **172** を Cs_2CO_3 で処理すると、エナミドアニオン **172'** もしくはアミドアニオン **172''** が生じる。**172'**からは、目的の環化体へ誘導可能な **234** もしくは位置異性体 **236** が、**TS-A** または **TS-B** を経由して得られる。一方、**172''**からは、**TS-C** もしくは **TS-D** を経由し、目的の **235** または位置異性体 **237** が与えられる。



Scheme 51. 一度目のアルキル化で想定される中間体

そこで、DMSO 溶媒中における一度目のアルキル化について計算した (Figures 11, 12)。まず、エナミドアニオン **172'** とアミドアニオン **172''** の安定性を比較すると、**172'** の方が安定であった。本計算では、カウンターカチオンを考慮していないため、定量性はないが、エネルギー差は比較的小さく、**172'** と **172''** は平衡反応で存在しているといえる。また、生成物 **234**, **236**, **235**, **237** は、原系 **172'**, **172''** より大きく安定化している発エルゴン反応であり、逆反応の進行は否定できる。以上の結果より、本反応は Curtin-Hammett の原理に従い、遷移状態の安定性のみで位置選択性が議論可能と考えた。計算結果によると、エナミドアニオン **172'** から目的の N7-C19 結合を形成する遷移状態 (TS-A) が 13.7 kcal/mol と、他の中間体を与える遷移状態 (TS-B, TS-C, TS-D) に比べて、最も反応障壁が低い。すなわち、速度論的に **234** が主生成物として得られることが示唆された。これは、MeCN 溶媒中での環化において、**234** が選択的に得られた実験事実 (Table 14, entry 1) を支持する結果となった。

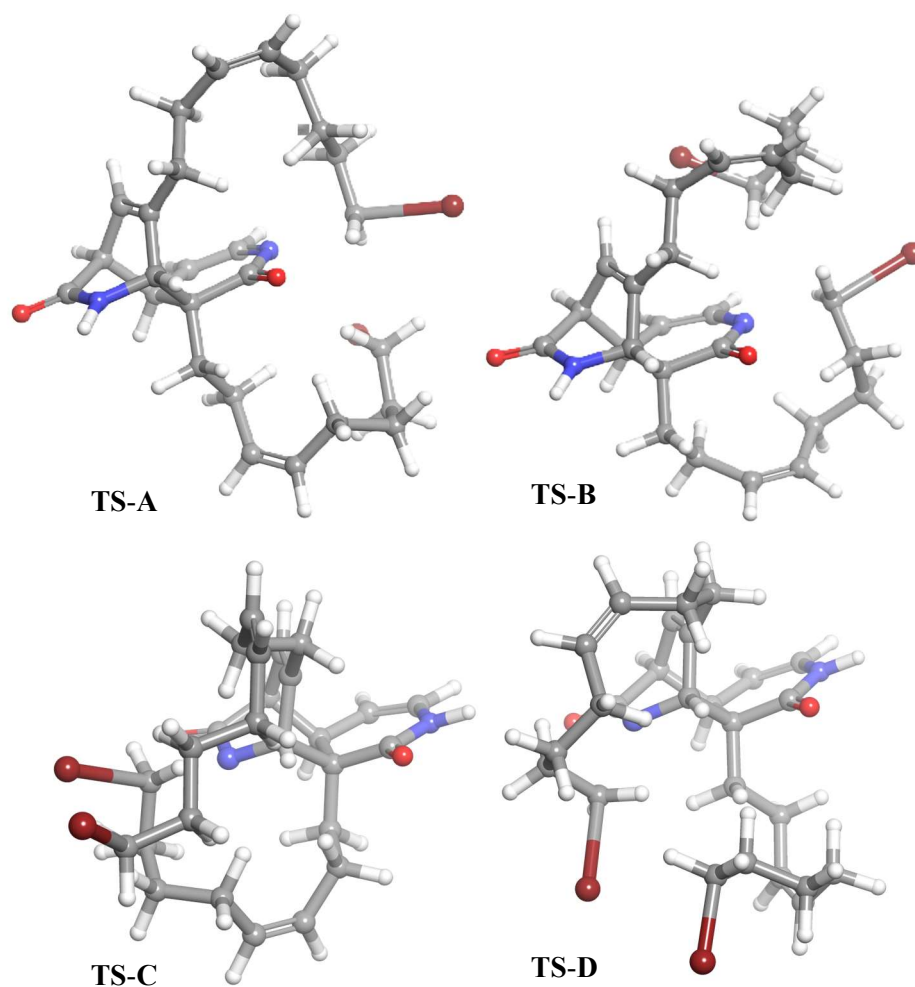
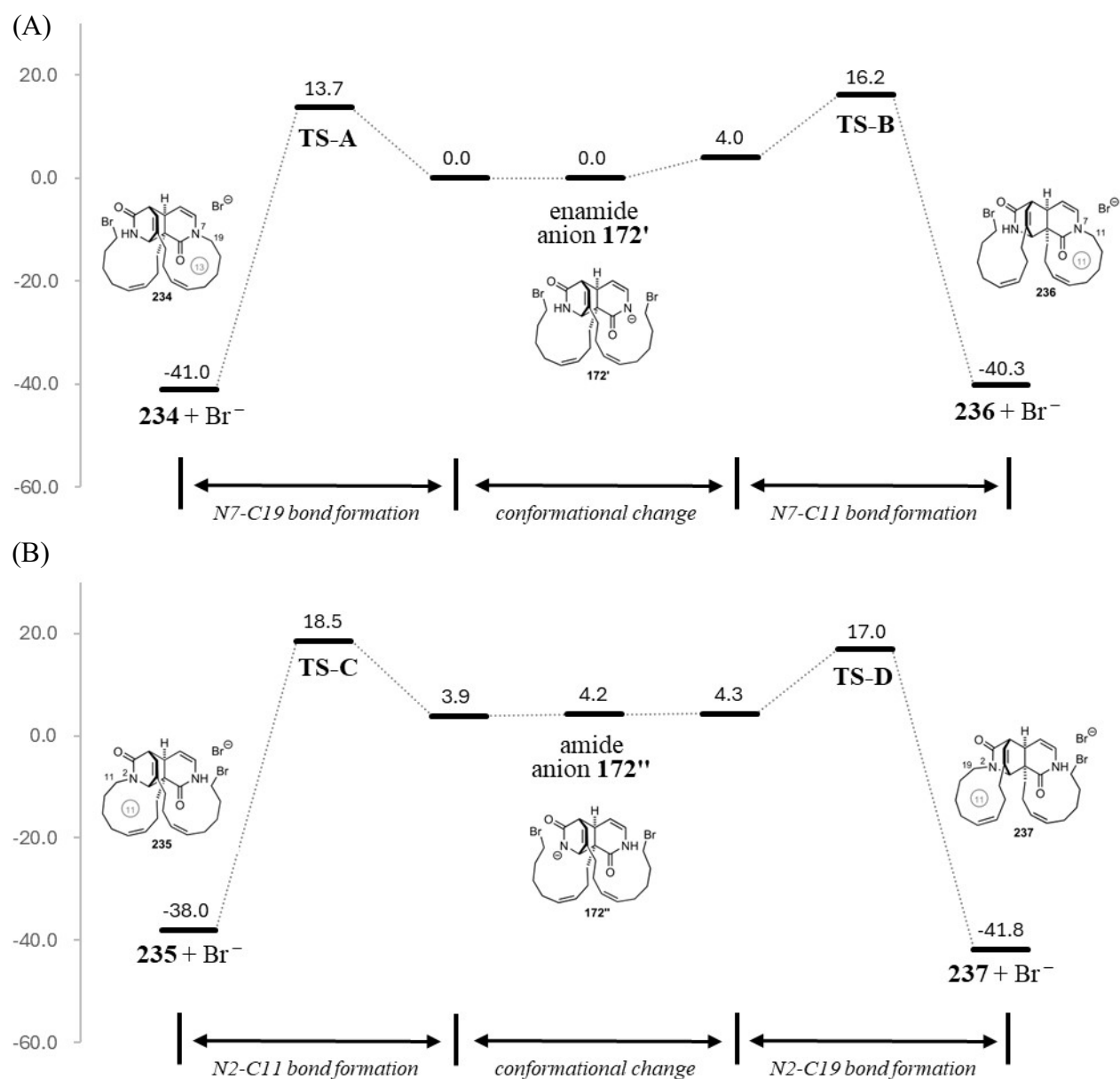


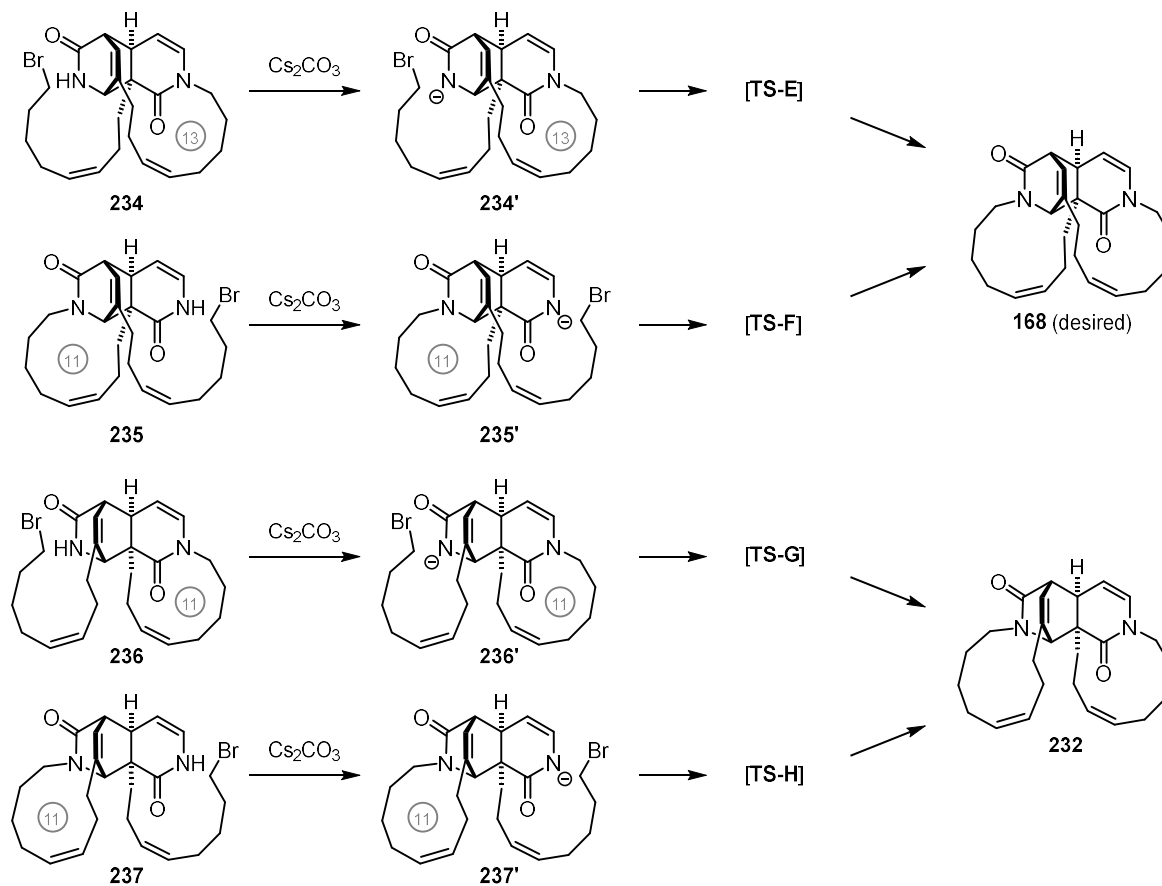
Figure 11. TS-A, TS-B, TS-C, TS-D の最安定配座



The indicators and values on both sides of each transition state are conformations that are connected to the transition state by IRC calculations. The energy value of enamide anion **172'** was used as a reference ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol) in the diagram in (A) and (B).

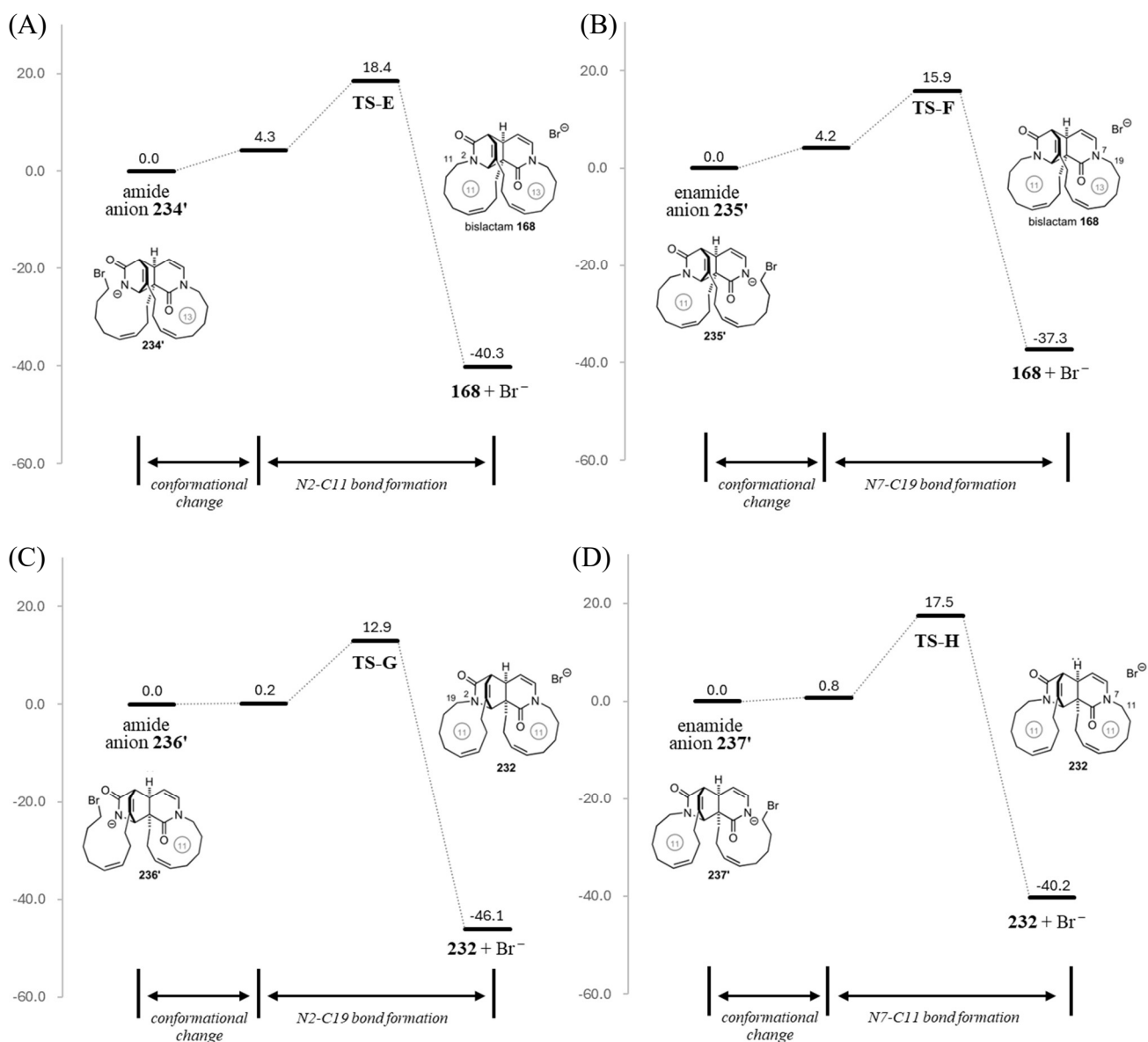
Figure 12. エナミドアニオン(A)およびアミドアニオン(B)の
一度目のアルキル化におけるエネルギーダイアグラム

二度目のアルキル化では、中間体 **234–237** の脱プロトン化を経て、目的のビスラクタム **168** または位置異性体 **232** が生じる。すなわち、中間体のアニオン **234'**, **235'**からは、**TS-E**, **TS-F** を経由して、**168** が得られる (Scheme 52)。一方、**236'**, **237'**からは、**TS-G**, **TS-H** を経て、**232** が生成する。



Scheme 52. 二度目のアルキル化で想定される中間体

二度目のアルキル化に関しても、想定される中間体のアニオン **234'**–**237'** から、同様に DFT 計算を行った (Figures 13, 14)。どの中間体からも、十分に反応が進行し得るエネルギー障壁 (< 20 kcal/mol) と、逆反応が進行しない生成系の安定化が確認できた。すなわち、すべての中間体から二度目のアルキル化は速度論的に進行可能であり、一度目のアルキル化で位置選択性が発現すると推察した。



The indicators and values on both sides of each transition state are conformations that are connected to the transition state by IRC calculations. The energy value of amide anion **234'** was used as a reference ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol) in the diagram in (A), and the energy value of enamide anion **235'** was used as a reference ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol) in the diagram in (B), and the energy value of amide anion **236'** was used as a reference ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol) in the diagram in (C), and the energy value of enamide anion **237'** was used as a reference ($\Delta G = 0.0$ kcal/mol) in the diagram in (D).

Figure 13. ビスラクタム **168** (A, B)および 位置異性体 **232** (C, D)の合成における
二度目のアルキル化のエネルギーダイアグラム

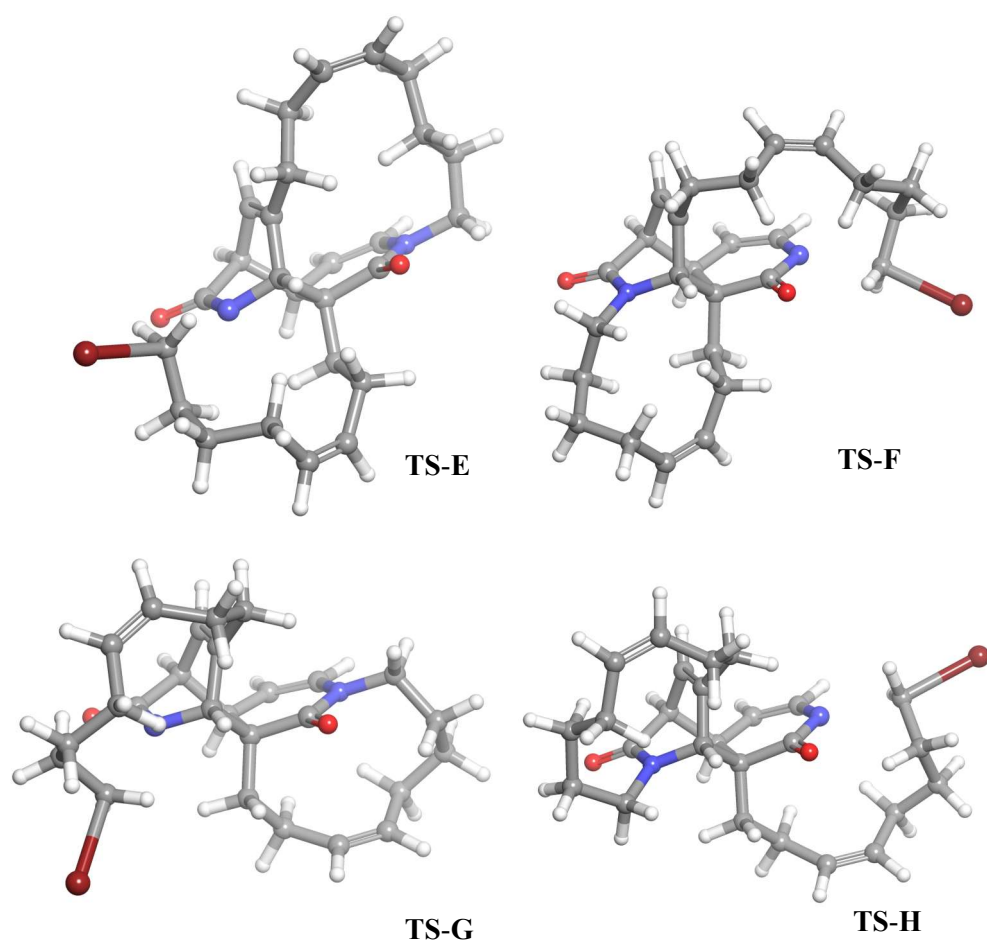
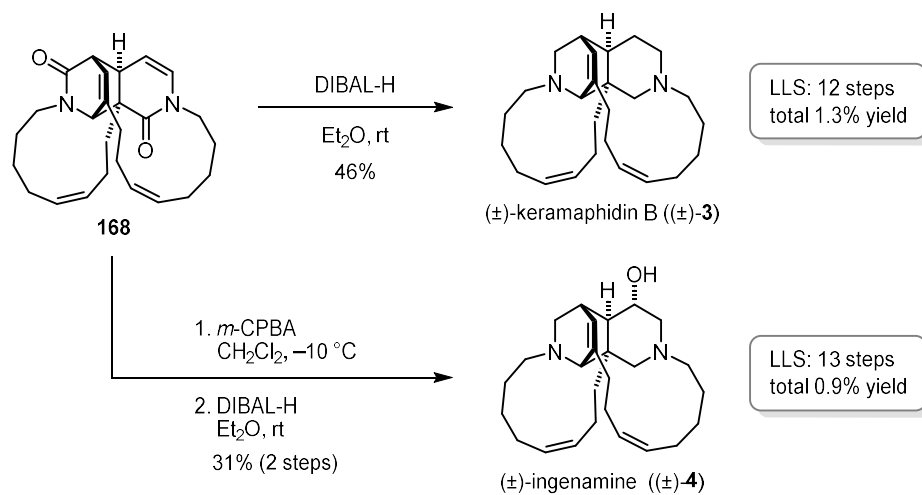


Figure 14. TS-E, TS-F, TS-G, TS-H の最安定配座

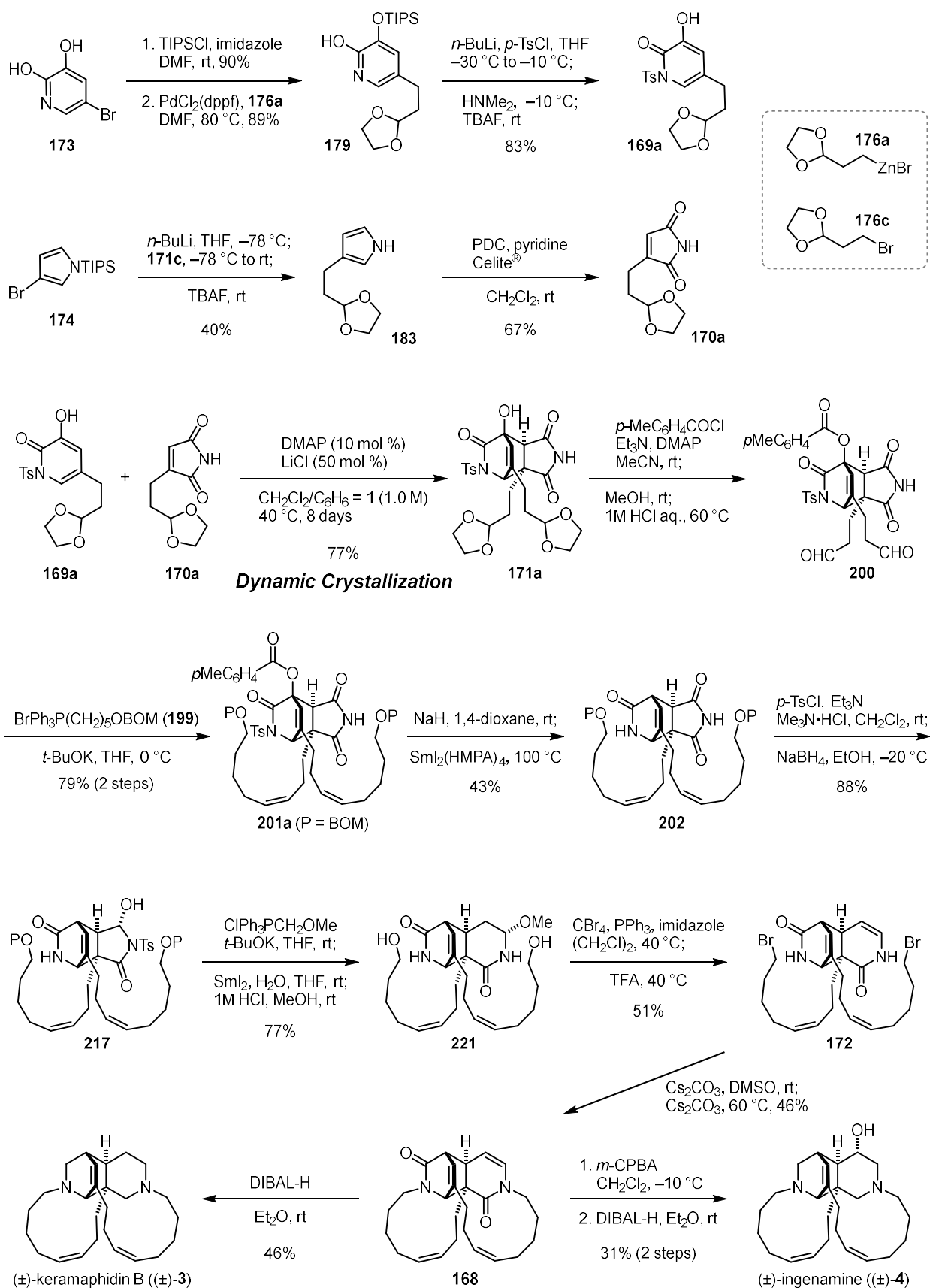
ビスラクトム中間体 **168** が合成できたので、最後に酸化度を調整して、天然物へ誘導した (Scheme 53)。 **168** のアミド基とエナミド基を DIBAL-H にて一挙に還元して、keramaphidin B (**3**) を最長 12 工程、総収率 1.3% にて全合成した。また、 **168** のエナミド基を *m*-CPBA にて位置選択的に酸化した後、DIBAL-H にて処理して、ingenamine (**4**) の全合成を最長 13 工程、総収率 0.9% にて達成した。



Scheme 53. Keramaphidin B (**3**) と ingenamine (**4**) の全合成

第五節 結言

本章では、keramaphidin B (**3**)と ingenamine (**4**)の全合成を達成した (Scheme 54)。本合成は、Diels-Alder 反応による三環性骨格の構築とダブル大環状アルキル化による 2 つの大環状アミン構造の構築を軸としている。Diels-Alder 反応の原料となるジエン・ジエノフィルには、それぞれ購入可能なピリジンジオール **173**、ブロモピロール **174** から 3 工程、2 工程にて誘導したヒドロキシピリドン **169a** とマレイミド **170a** を用いた。本 Diels-Alder 反応は、溶液中での安定性に依存する速度論支配、熱力学支配のいずれの条件を用いても、期待した位置選択性が発現しなかった。そこで、LiCl による反応の可逆性と化合物の結晶性に着目した「動的結晶化」にて選択性を制御し、三環性化合物 **171a** を合成した。その後、Wittig 反応での *Z* 体選択的なオレフィンの構築 (**200**→**201a**)、SmI₂ を使用した脱酸素化反応 (**201a**→**202**)、5 員環イミドの環拡大 (**202**→**217**→**221**)、二方向同時での官能基変換 (**217**→**221**→**172**) を経て、ジブロミド **172** を合成した。この **172** は、塩基として Cs₂CO₃ を加え、DMSO 溶媒中にて、室温から 60 °C へと段階的に加熱すると、ダブル大環状アルキル化が進行し、ビスラクタム中間体 **168** を与えた。最後に、**168** の酸化度を整えて、最長 12 工程で keramaphidin B (**3**)を、最長 13 工程で ingenamine (**4**)を全合成した。



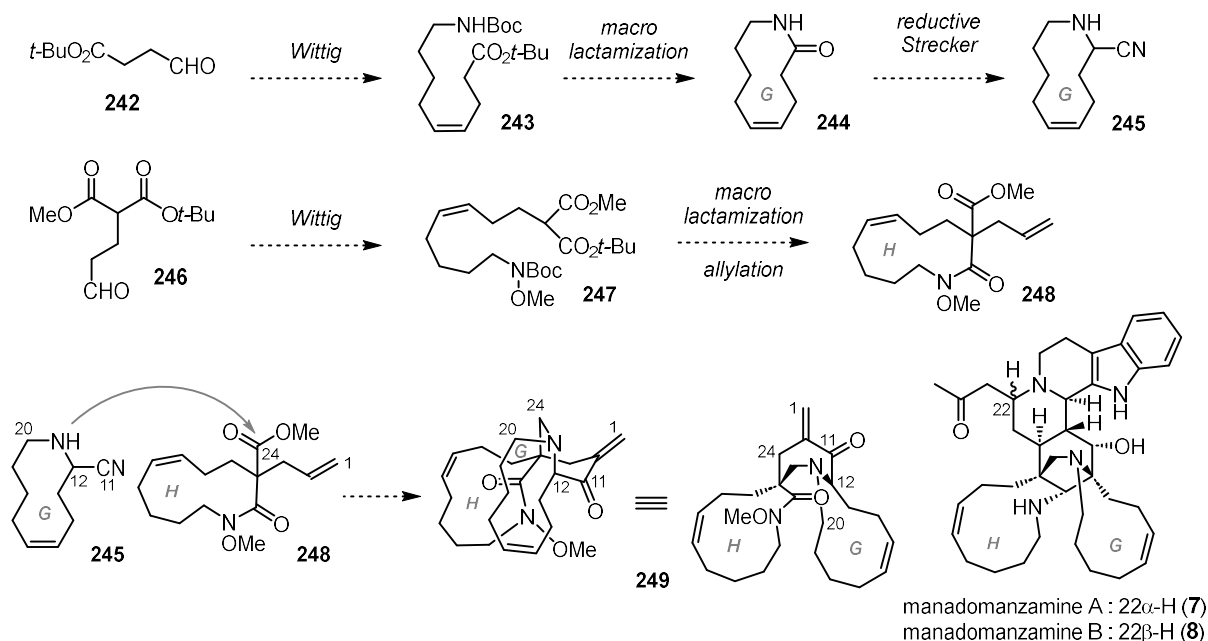
Scheme 54. Keramaphidin B (**3**) と ingenamine (**4**) の全合成

第二章 Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発

第一節 合成計画

緒論で述べたように、これまでの manzamine 類の大員環構築の多くの例は、閉環メタセシス反応に頼ってきた。しかし、閉環メタセシス反応ではオレフィンの立体選択的な構築は極めて困難であり、特に *Z* 体オレフィンを含む大員環を 2 つ有する manadomanzamine 類の合成への適用は、リスクの高い手法といえる。また、manadomanzamine 類の中心骨格の構築法は検討されてきたのに対し、大員環の構築はこれまで一例も報告されていない。そのため、1) オレフィンの立体選択性を完全に制御し、2) 効率的に大員環を構築できる手法の開発を目的とした。

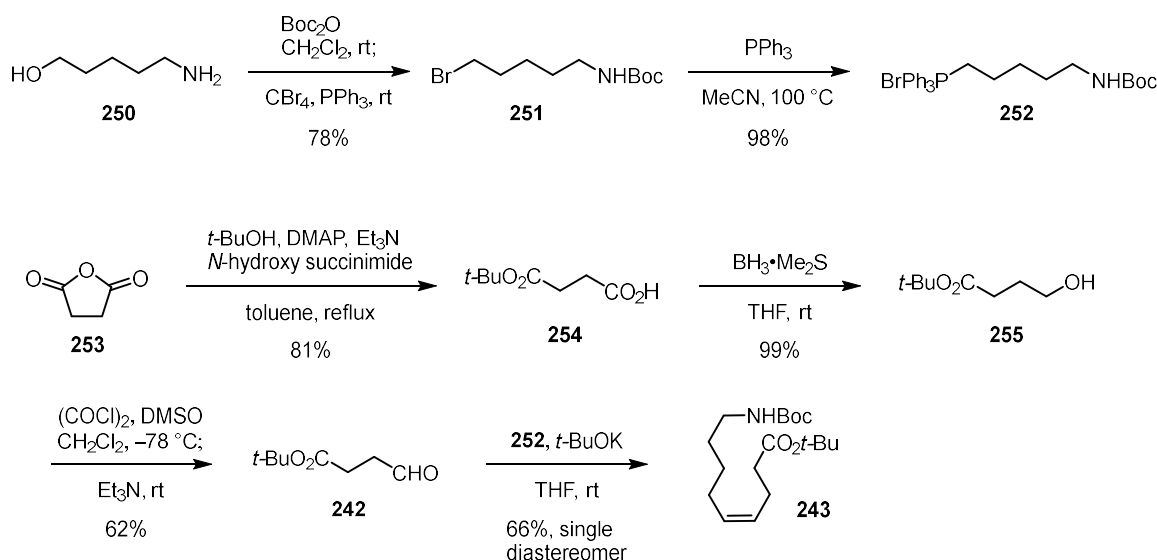
そこで、manadomanzamine A (7) と manadomanzamine B (8) の全合成を見据えた 2 つの大員環の立体選択的な合成計画を立案した (Scheme 55)。まず、オレフィンの立体選択的構築は、不安定イリドの Wittig 反応を利用する。本反応は、keramaphidin 類の全合成の際に、*Z* 体オレフィンを構築する強力な手法であった。続いて、大員環は、信頼性の高い縮合反応を用いたマクロラクタム化にて構築する。本反応は、大環状ペプチドなどに広く利用されており、大員環構築の強力な手法として知られている。この Wittig 反応とマクロラクタム化反応の 2 つの反応の組み合わせで、2 つの大員環、すなわち G 環部に相当する 10 員環マクロラクタム **245** と H 環部に相当する 11 員環マクロラクタム **248** を合成する。具体的には、アルデヒド **242** および **246** の Wittig 反応にて、立体選択的に *Z* 体オレフィン **243**, **247** とする。その後、マクロラクタム化にて **244** および **248** へ変換する。合成した **244** は、当研究室で開発された Ir 触媒を用いたアミド基に対する還元的 Strecker 反応^{51a}にて、アミノニトリル **245** とした後、**245** と **248** のカップリングにて **249** へ誘導すれば、manadomanzamine 類が合成可能だと考えた。



Scheme 55. Manadomanzamine 類の大員環の合成計画

第二節 10 員環マクロラクタムの合成

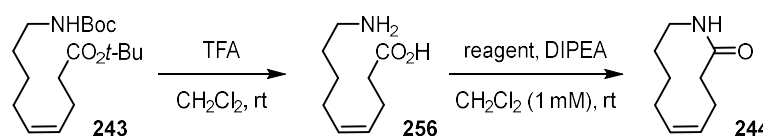
G 環部に相当する 10 員環マクロラクタムの合成に着手した。まず、マクロラクタムの前駆体となる **243** を合成した (Scheme 56)。Z 体オレフィン構築の鍵となる Wittig 反応の試薬、ホスホニウム塩 **252** は、次のように合成した。購入可能な 5-アミノペンタノール **250** を原料として、第一級アミンを Boc 基で保護した後、ワンポット反応で四臭化炭素と PPh_3 を加えると、Appel 反応によりブロミド **251**⁵² が得られた。**251** は、 PPh_3 とともに MeCN 溶媒中で 100 °C に加熱して、所望のホスホニウム塩 **252** へと変換した。続いて、無水コハク酸 **253** を既知の 3 工程⁵³ にてアルデヒド **242** へ誘導した。**253** を DMAP、*t*-BuOH とともに加熱すると、開環したカルボン酸 **254** が収率 81% で得られた。次いで **254** のボラン還元にてアルコール **255** を経由し、Swern 酸化によって **242** へ変換した。その後、アルデヒド **242** とホスホニウム塩 **252** を用いた Wittig 反応により、マクロラクタムの前駆体 **243** を収率 66% にて合成した。この際、単一の立体異性体として Z 体オレフィンが得られ、高立体選択性を実現した。



Scheme 56. マクロラクタム前駆体 **243** の合成

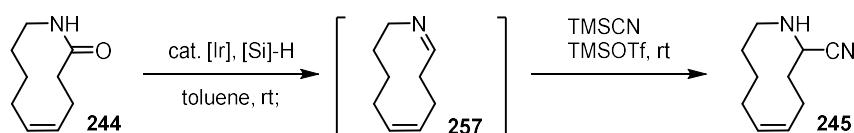
得られた **243** からマクロラクタム化を検討した (Table 15)。**243** を TFA で処理すると、Boc 基と *t*-Bu 基が除去され、アミノ酸 **256** へと変換された。**256** に対して、塩基として DIPEA を用いて、様々な縮合剤を検討した。高希釈条件下 (1 mM) で、向山試薬 (CMPI) とともに攪拌すると、マクロラクタム **244** が合成できたが、収率は 15%と低かった (entry 1)。HOAt または HOBt を、EDCI とともに用いる条件では、収率の向上は見られなかった (entries 2, 3)。また、これら 3つの条件は、再現性が低いという課題を抱えていた。一方、HATU を用いた際には **244** が収率 29%で得られ、再現性と収率向上を実現した (entry 4)。そこで、entry 4 を最適条件として合成を進めた。

Table 15. マクロラクタム化の検討

			entry	reagent	yields (2 steps)
			1	CMPI	15%
			2	HOAt, EDCI	14%
			3	HOBt, EDCI	13%
			4	HATU	29%

次に、還元的 Strecker 反応を検討した (Table 16)。第二級アミド **244** を Ir 触媒とシラン還元剤で処理すると、イミン **257** が生じる。生じた **257** に、ワンポット反応で Lewis 酸である TMSOTf を添加すると対応するイミニウムイオンが生じ、TMSCN の付加によりアミノニトリル **245** が合成できる。実際に、永島らが開発した Vaska 錯体 ($\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$) と TMDs ($(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$) を用いる条件^{51b,54}で還元的 Strecker 反応を試みると、収率 30%でアミノニトリル **245** が生成した (entry 1)。一方、Brookhart らによって報告された条件^{51a,55}である $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ と Et_2SiH_2 を用いたヒドロシリル化では、収率 60%でアミノニトリル **245** が得られ、大幅に反応性が向上した。(entry 2)。合成した **245** は不安定であり、シリカゲルクロマトグラフィーを用いた単離収率は低下したものの、G 環部に相当する所望の 10 員環マクロラクタムの合成に成功した。

Table 16. 還元的 Strecker 反応の検討



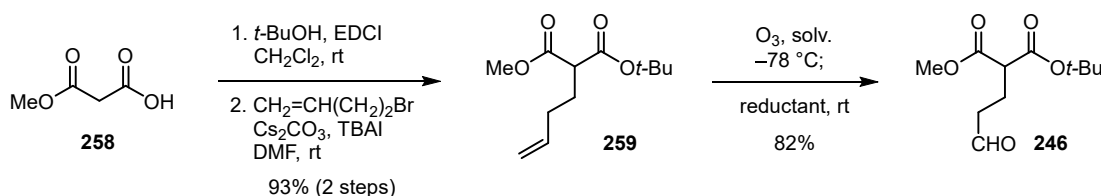
entry	[Ir], [Si]-H	NMR yields ^a	isolated yields
1	$\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$	30%	8%
2	$[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$, Et_2SiH_2	60%	33%

^aYields were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.

第三節 11 員環マクロラクタムの合成

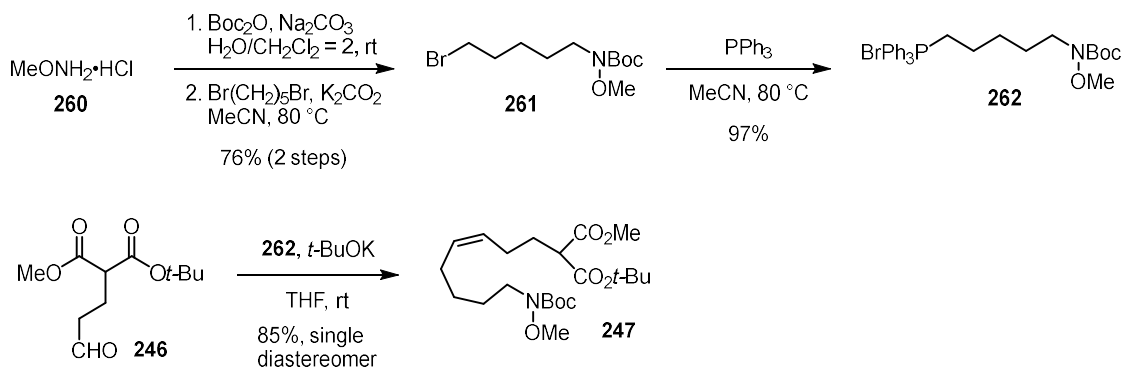
H 環部に相当する 11 員環マクロラクタムの合成に着手した。まず、Z 体オレフィン **247** の合成に向け、アルデヒド **246** を合成した (Table 17)。カルボン酸 **258** と *t*-BuOH を縮合して *t*-Bu エステルとした後、活性メチレンのアルキル化にて末端オレフィン **259** を 2 工程収率 93% にて合成した。得られた **259** を CH₂Cl₂ 溶媒中にてオゾン分解した後、還元剤として Et₃N を加えると、収率 40% にてアルデヒド **246** が得られた (entry 1)。収率の向上を目的に、還元剤を検討した。しかし、Me₂S や PPh₃ では収率に大きな変化は見られなかった (entries 2, 3)。そこで、溶媒に MeOH を用いる条件を試みると、収率 82% で目的のアルデヒド **246** が得られ、大幅な向上に成功した (entry 4)。

Table 17. オゾン分解によるアルデヒド **246** の合成検討



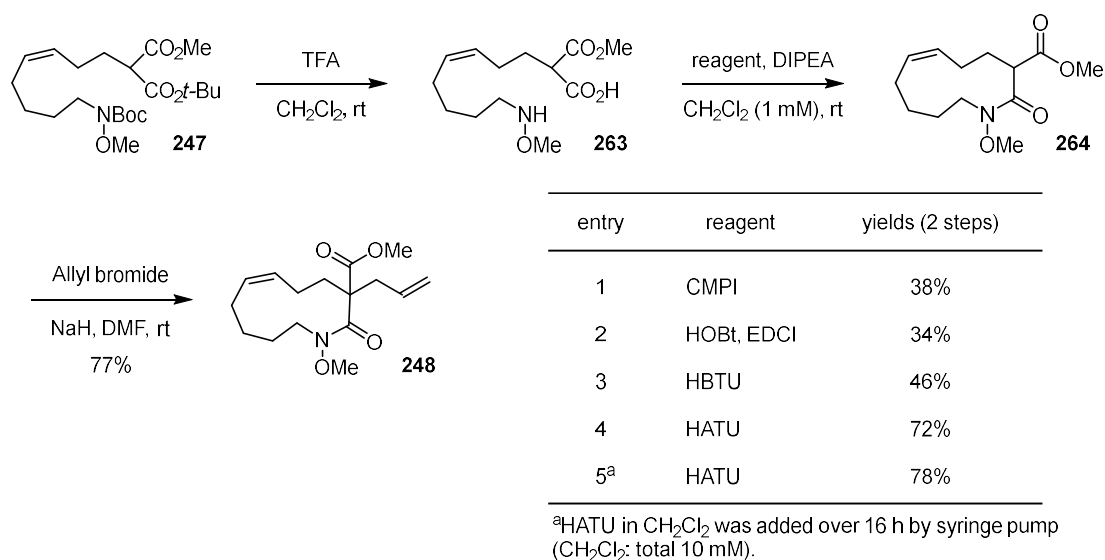
entry	solv.	reductant	yields
1	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	40%
2	CH ₂ Cl ₂	Me ₂ S	46%
3	CH ₂ Cl ₂	PPh ₃	40%
4	CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 2	PPh ₃	82%

アルデヒド **246** が合成できたので、マクロラクタム前駆体となる Z 体オレフィン **247** の合成に着手した (Scheme 57)。N-メトキシアミン塩酸塩 **260** を原料に、Boc 化とアルキル化を経てブロミド **261** とした。**261** を PPh₃ とともに加熱すると、ホスホニウム塩 **262** が得られた。**262** を用いたアルデヒド **246** に対する Wittig 反応は、単一の立体異性体として Z 体オレフィンを与え、高立体選択的にマクロラクタム前駆体 **247** が合成できた。



Scheme 57. マクロラクタム前駆体 **247** の合成

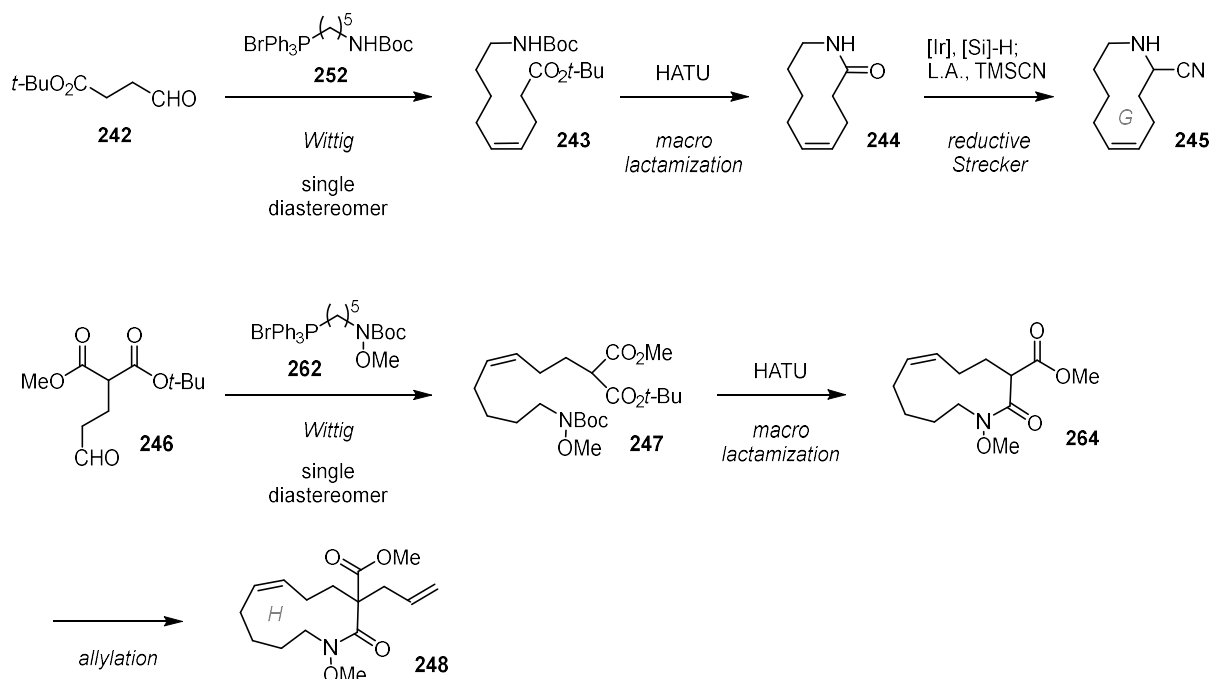
次いで、**247** からマクロラクタム化を検討した (Scheme 58)。**247** を TFA で処理すると、Boc 基と *t*-Bu 基が一挙に除去でき、*N*-メトキシアミノ酸 **263** が得られた。一般に、*N*-メトキシアミンは、対応するアミンに比べて求核性が低いため、反応性の低さが問題となる。向山試薬 (CMPI) を用いた高希釈条件 (1 mM) では、収率 38% にてマクロラクタム化が進行し、**264** を与えた (entry 1)。HOBt と EDCI の条件では、わずかに収率が低下した (entry 2)。HBTU を用いると、収率が向上し、46% で **264** が得られた (entry 3)。より反応性の高い HATU を用いた場合に最も良い結果を与え、収率 72% でマクロラクタム化が進行した (entry 4)。本条件では、シリンジポンプを利用して HATU を 16 時間かけて滴下すると、10 mM の比較的高い濃度でも二量体や多量体の形成を伴わずに、収率 78% でマクロラクタム **264** が得られた。最後に、活性メチレンのアリル化を経て、11 員環マクロラクタム **248** を合成した。



Scheme 58. マクロラクタム化の検討と 11 員環マクロラクタム **248** の合成

第四節 結言

本章では、manadomanzamine 類の大員環の短工程合成を達成した (Scheme 59)。これまでの manzamine 類の大員環構築で多用されてきた閉環メタセシス反応を用いない点が、本合成の特徴である。閉環メタセシス反応を利用する場合、先行研究の豊富さ・反応性の高さから、環化反応そのものの信頼性は高いものの、オレフィンの立体選択性が低いという課題が生じていた。そこで本合成では、1) 不安定イリドを用いた Wittig 反応による高選択的な *Z* 体オレフィンの構築と、2) 大環状ペプチドなどの環化に多用され、信頼性の高い縮合反応によるマクロラクタム化の 2 つを鍵として大員環を構築した。アルデヒド **242**, **246** に対して、ホスホニウム塩 **252**, **262** に由来する不安定イリドを用いると単一の立体異性体として *Z* 体オレフィン **243**, **247** が合成できた。**243**, **247** は、酸にて保護基を一挙に除去した後、HATU を用いた縮合条件にて、マクロラクタム **244**, **264** へ誘導可能であった。最後に、各種官能基化により G 環部に相当する 10 員環マクロラクタム **245** ならびに、H 環部に相当する 11 員環マクロラクタム **248** の合成を達成した。

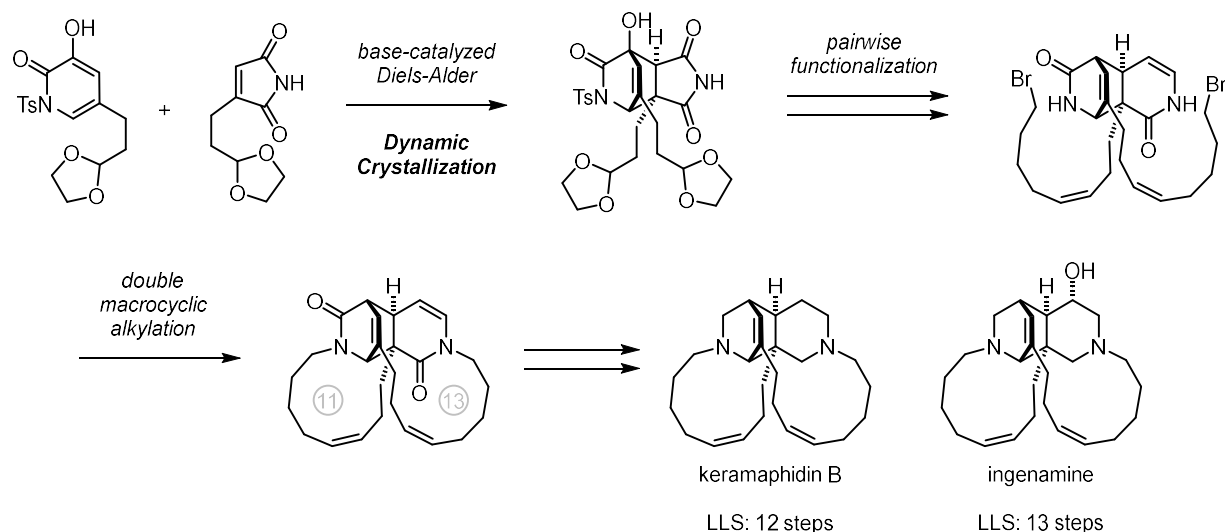


Scheme 59. Manadomanzamine 類の大員環構築

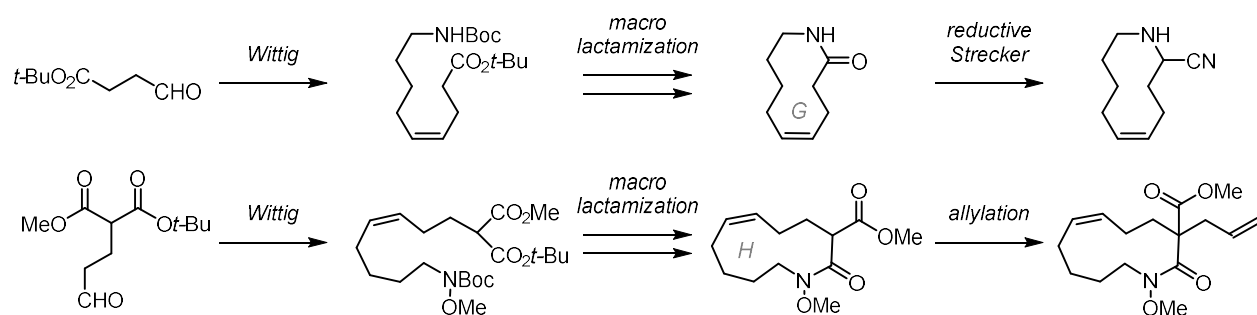
結論

本論文では、keramaphidin 型骨格の迅速的な構築法と manzamine 類の特徴的な大環状アミン構造の効率的な合成法を確立した。

第一章では、keramaphidin B と ingenamine の全合成を達成した。購入可能な原料から合成したヒドロキシピリドンとマレイミドは、触媒量の塩基存在下にて Diels-Alder 反応が進行し、三環性化合物を与えた。しかし、均一系での本反応は、熱力学支配・速度論支配のどちらの条件下でも、低収率な上に位置選択性が低かった。そこで、反応の可逆性と化合物の結晶性に着目した「動的結晶化」を試みた。この動的結晶化にて、選択性制御の課題を解決し、高収率かつ簡便な精製操作にて、三環性骨格を供給可能にした。その後、天然物の大員環の炭素鎖長に着目した二方向同時合成にて短工程でジブロミドを合成し、ダブル大環状アルキル化にて 2 つの大環状アミン構造の構築を一挙に達成した。最後に、酸化度の調整を経て、keramaphidin B を最長 12 工程で、ingenamine を最長 13 工程にて全合成した。



第二章では、manadomanzamine 類の 2 つの大環状アミン構造を縮合反応にて構築した。合成容易なアルデヒドから Wittig 反応にて立体選択的に *Z* 体オレフィンを構築した後、マクロラクタム化にて、manadomanzamine 類の G 環部および H 環部に相当する大員環を合成した。その後、G 環部は還元的 Strecker 反応にてアミノニトリルへ、H 環部はアリル化にて第四級炭素を構築した。



実験編

Table of Contents

A. Experimental Procedures: 86–105

A-1. Chapter 1: Total Synthesis of Keramaphidin Alkaloids: 87–100

A-2. Chapter 2: Construction of Macrolactams of Manadomanzamine Alkaloids: 101–105

B. Comparison of Spectral Data with Synthetic Samples: 106–114

C. Computational Details: 115–142

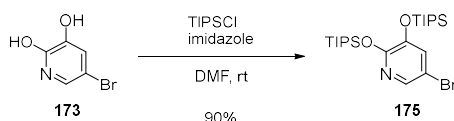
D. Copies of ^1H and ^{13}C NMR Spectra of New Compounds: 143–177

A. Experimental Procedures

General Details. Reactions were performed in oven-dried glassware fitted with rubber septa under an argon atmosphere. DMF and MeOH were distilled from CaSO₄. Pyridine was distilled from sodium hydroxide. Hexamethylphosphoric triamide was distilled from CaO. DMF, MeOH, pyridine, benzene, CH₂Cl₂, MeCN, (CH₂Cl)₂ and EtOH were dried over activated 3 Å molecular sieves. THF (dehydrated, stabilizer free) and Et₂O (dehydrated, stabilizer free) were purchased from KANTO CHEMICAL CO., INC. 1,4-dioxane (super dehydrated) and DMSO (super dehydrated) were purchased from FUJIFILM WAKO CHEMICAL CO., INC. Other commercial reagents were used without further purification. Thin-layer chromatography was performed on Merck TLC silica gel 60 F₂₅₄, which were visualized by exposure to UV (254 nm) or stained by submersion in ethanolic ninhydrin or ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating on a hot plate. Flash column chromatography was performed on silica gel (Silica Gel 60 N; 40–50 µm, KANTO CHEMICAL CO., INC. or CHROMATOREX® PSQ100B; 100 µm, FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.). Preparative thin-layer chromatography was performed on Merck PLC silica gel 60 F₂₅₄. For basic products, basified Preparative thin-layer chromatography was used [Preparation: PLC was pre-developed with Et₃N/hexane 1:9, and dried]. ¹H NMR spectra were recorded at 500 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer, 400 MHz with JEOL ECZ-400 spectrometer. ¹³C NMR spectra were recorded at 125 MHz with JEOL ECA-500 spectrometer, 100 MHz with JEOL ECZ-400 spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm with reference to solvent signals [¹H NMR: CDCl₃ (7.26 ppm), C₆D₆ (7.16 ppm), CD₃OD (3.31 ppm), (CD₃)₂SO (2.50 ppm); ¹³C NMR: CDCl₃ (77.16 ppm), C₆D₆ (128.06 ppm), CD₃OD (49.00 ppm), (CD₃)₂SO (39.52 ppm)]. Signal patterns are indicated as brs, broad peak; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; sep, septet; m, multiplet. Infrared spectra were recorded using a BRUKER ALPHA FT-IR spectrometer. Mass spectra (ESI-TOF) were measured with Waters, LCT Premier XE or Bruker, timsTOF, and micrOTOF-QII. Optical rotations were measured with a JASCO P-2100 polarimeter. Melting points were measured with a Yanaco MODEL MP-S3.

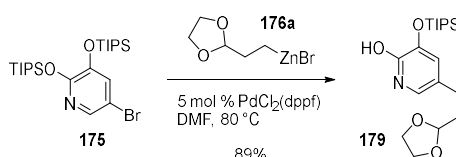
Chapter 1 Total Synthesis of Keramaphidin Alkaloids

1-1. Synthesis of the Pyridone and Maleimide Fragments



5-Bromo-2,3-bis((triisopropylsilyl)oxy)pyridine (**175**)

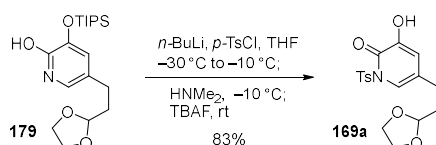
Triisopropylsilyl chloride (15 mL, 70 mmol) was added to a mixture of 5-bromo-2,3-pyridinediol (6.00 g, 31.6 mmol), imidazole (6.45 g, 94.8 mmol) and DMF (63 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 2 h at room temperature. The resulting solution was cooled to 0 °C, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (40 mL), and extracted with hexane (3x 60 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by basic alumina column chromatography (hexane) to give pyridine **175** (14.3 g, 90%): a colorless oil; IR (film) 2946, 2868, 1565, 1465, 1407, 1297, 1191, 942, 884, 774, 679 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.39 (sep, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.28 (sep, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H), 1.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (C), 141.7 (C), 138.5 (CH), 129.0 (CH), 110.4 (C), 18.2 (CH₃), 18.0 (CH₃), 12.9 (CH), 12.8 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₄₅BrNO₂Si₂ 502.2167; found 502.2180.



5-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)pyridin-2-ol (**179**)

Zinc (6.77 g, 104 mmol) was dried at 80 °C for 1 h under reduced pressure. 2-(2-Bromoethyl)-1,3-dioxolane (8.2 mL, 69 mmol) was added to a mixture of zinc, iodine (876 mg, 3.45 mmol) and DMF (100 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 h at 80 °C to give organozinc reagent **176a**.

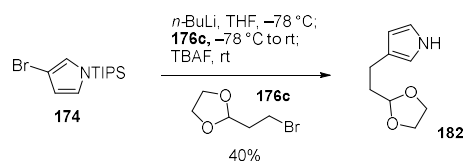
The supernatant of the mixture of organozinc reagent **176a** was added to a solution of pyridine **175** (13.9 g, 27.6 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) (1.13 g, 1.38 mmol) and DMF (38 mL) at room temperature. After stirring for 6 h at 80 °C, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (70 mL) at 0 °C, and extracted with EtOAc/hexane 1:9 (3x 150 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was loaded onto silica gel column chromatography, and maintained for 18 h at room temperature to cleave one of the two TIPS groups. The product was then eluted with EtOAc/hexane (1:2 to 3:1) to give pyridinol **179** (8.95 g, 89%): a white solid; mp 108.2–109.5 °C; IR (film) 3140, 2945, 2866, 1657, 1628, 1564, 1464, 1298, 1140, 1004, 882, 682 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (brd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 2.50–2.44 (m, 2H), 1.83–1.89 (m, 2H), 1.32 (sep, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 160.7 (C), 146.3 (C), 125.6 (CH), 123.5 (CH), 119.5 (C), 103.6 (CH), 65.1 (CH₂), 34.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 18.2 (CH₃), 13.4 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₃₄NO₄Si 368.2252; found 368.2256.



5-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-1-tosylpyridin-2(1H)-one (**169a**)

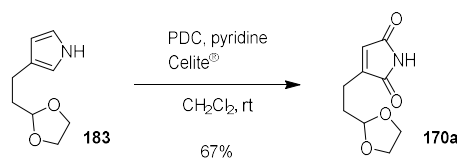
n-Butyllithium (2.7 M in hexane, 12 mL, 31 mmol) was added to a solution of pyridinol **179** (8.90 g, 24.2 mmol) and THF (81 mL) at -30 °C. After the solution was maintained for 15 min at -30 °C, a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (6.46 g, 33.9 mmol) and THF (10 mL) was added at -30 °C. The solution was

warm to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 2 h. Dimethylamine (2.0 M in THF, 12 mL, 24 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 31 mL, 31 mmol) were added to the solution. The solution was maintained for 1 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (200 mL), and extracted with CHCl_3 (4x 400 mL). The combined organic extracts were 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 hydroxypyridone **169a** (7.36 g, 83%): a white solid; mp $192.8\text{--}194.3\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (film) 3291, 1663, 1630, 1381, 1183, 1138, 809, 675, 580 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (dddd, $J = 2.1, 2.1, 0.9, 0.2\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.91 (t, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.93–3.85 (m, 2H), 2.56–2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.94–1.88 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (C), 146.7 (C), 146.6 (C), 133.3 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 120.4 (C), 118.1 (CH), 116.5 (CH), 103.4 (CH), 65.2 (CH_2), 34.1 (CH_2), 26.9 (CH_2), 22.0 (CH_3); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{S}$ 366.1006; found 366.1007.



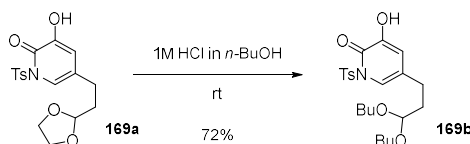
3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-1H-pyrrole (**183**)

n-Butyllithium (2.7 M in hexane, 18 mL, 49 mmol) was added to a solution of 3-bromo-1-(triisopropylsilyl)pyrrole **174** (12.4 g, 41.1 mmol) and THF (82 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the solution was maintained for 15 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane **176c** (7.3 mL, 62 mmol) was added to the solution at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 17 h at room temperature. Tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in THF, 49 mL, 49 mmol) was added to the solution. The solution was maintained for 20 min at room temperature, quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL), and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:8 to 1:5) to give pyrrole **183** (2.77 g, 40%): a colorless oil; IR (film) 3384, 2950, 2926, 2884, 1433, 1132, 1062, 1028, 939, 913, 890, 746 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (brs, 1H), 6.72 (ddd, $J = 2.6, 2.6, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.11 (ddd, $J = 2.6, 2.6, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (t, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.03–3.95 (m, 2H), 3.91–3.83 (m, 2H), 2.67–2.61 (m, 2H), 1.99–1.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 123.4 (C), 117.9 (CH), 115.1 (CH), 108.7 (CH), 104.4 (CH), 65.0 (CH_2), 35.4 (CH_2), 21.6 (CH_2); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ 190.0838; found 190.0841.



3-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (**170a**)

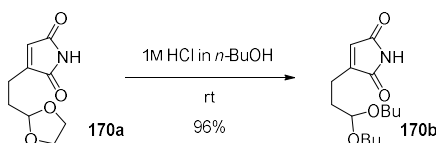
Pyridinium dichromate (23.2 g, 61.5 mmol) was added to a mixture of pyrrole **183** (3.43 g, 20.5 mmol), pyridine (5.0 mL, 62 mmol), Celite® (17.2 g, 500 wt %) and CH_2Cl_2 (210 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 18 h at room temperature, filtrated through a pad of Celite®, washed with EtOAc, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:3 to 1:1) to maleimide **170a** (2.70 g, 67%): a yellow solid; mp $55.4\text{--}56.0\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (film) 3246, 2890, 1719, 1349, 1138, 1087, 1031, 943, 892 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (brs, 1H), 6.30 (td, $J = 1.7, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (t, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H), 4.00–3.91 (m, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 2.55 (td, $J = 7.7, 1.7\text{ Hz}$, 2H), 2.01–1.95 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (C), 171.0 (C), 150.7 (C), 127.5 (CH), 103.2 (CH), 65.2 (CH_2), 31.0 (CH_2), 19.6 (CH_2); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 198.0761; found 198.0763.



5-(3,3-Dibutoxypropyl)-3-hydroxy-1-tosylpyridin-2(1H)-one (**169b**)

Acetyl chloride (2.2 mL, 30 mmol) was added to *n*-BuOH (30 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 10 min at room temperature. The concentration of the solution was estimated as 1.0 M.

The solution of hydrogen chloride in *n*-BuOH (1.0 M, 11 mL, 11 mmol) was added to hydroxypyridone **169a** (411 mg, 1.12 mmol) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 3 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:5) to give hydroxypyridone **169b** (363 mg, 72%): a white solid; mp 107.6–108.9 °C; IR (film) 3278, 2960, 2933, 2871, 1664, 1630, 1382, 1193, 1141, 1086, 1054, 808, 677, 582 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48–7.46 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.44 (brs, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.60 (dt, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dt, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 2H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.88–1.82 (m, 2H), 1.59–1.53 (m, 4H), 1.40 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (C), 146.70 (C), 146.65 (C), 133.4 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 120.6 (C), 118.0 (CH), 116.5 (CH), 102.1 (CH), 65.9 (CH₂), 33.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.0 (CH₃), 19.6 (CH₂), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₄NO₆S 452.2101; found 452.2099.

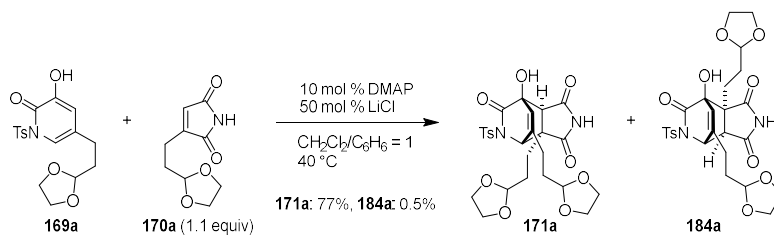


3-(3,3-Dibutoxypropyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (**170b**)

Acetyl chloride (2.2 mL, 30 mmol) was added to *n*-BuOH (30 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 10 min at room temperature. The concentration of the solution was estimated as 1.0 M.

The solution of hydrogen chloride in *n*-BuOH (1.0 M, 11 mL, 11 mmol) was added to maleimide **170a** (224 mg, 1.14 mmol) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, maintained for 30 min at room temperature, and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:10 to 1:5) to give maleimide **170b** (310 mg, 96%): a colorless oil; IR (film) 3250, 2959, 2934, 2873, 1721, 1346, 1123, 1072, 1047, 914, 865, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (brs, 1H), 6.29 (td, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 2H), 3.42 (dt, *J* = 9.2, 6.6 Hz, 2H), 2.50 (td, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 1.94–1.88 (m, 2H), 1.55 (tt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.37 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C), 170.6 (C), 150.9 (C), 127.5 (CH), 102.2 (CH), 66.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.1 (CH₂), 21.0 (CH₂), 19.5 (CH₂), 14.0 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₅NO₄Na 306.1676; found 306.1671.

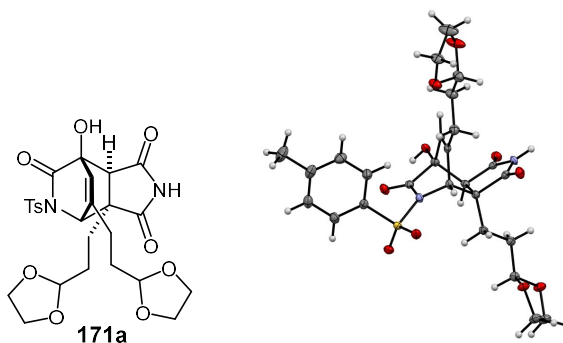
1-2. Base-catalyzed Diels-Alder Reaction



(3a*R*,4*R*,7*R*,7a*S*)-3a,5-Bis(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-7-hydroxy-9-tosyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-1,3,8(2*H*)-trione (**171a**)

Lithium chloride (174 mg, 4.11 mmol) was added to a mixture of hydroxypyridone **169a** (3.00 g, 8.21 mmol), maleimide **170a** (1.78 g, 9.03 mmol), 4-dimethylaminopyridine (100 mg, 821 μmol), CH_2Cl_2 (4.1 mL) and benzene (4.1 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 500 rpm for 8 days at 40°C . The resulting mixture was diluted with EtOH (50 mL), and filtrated. The solid was washed with EtOH (50 mL) to give tricyclic *endo*-product **171a** (3.57 g, 77%). The filtrate was concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc), and concentrated. The residue was purified by HPLC (PEGASIL Silica 120-5, 250 $\times$ 20 mm, UV 254 nm, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 80:1, 10.0 mL/min, $T_R = 20.3$ min) to regioisomer **184a** (23.4 mg, 0.5%). **Tricyclic *endo*-product 171a**: a white solid; mp $255.5\text{--}256.3^\circ\text{C}$; IR (film) 3212, 3110, 2974, 2939, 2887, 1781, 1740, 1718, 1440, 1344, 1174, 1094, 973, 777, 569 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.6 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.56 (brs, 1H), 5.78 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 4H), 3.81–3.73 (m, 4H), 2.76 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 1.87 (td, $J = 12.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.71 (td, $J = 12.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.70–1.43 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 177.9 (C), 173.5 (C), 169.9 (C), 145.7 (C), 143.8 (C), 134.4 (C), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 102.6 (CH), 102.5 (CH), 78.4 (C), 64.4 (CH_2), 64.4 (CH_2), 59.8 (CH), 55.8 (C), 49.7 (CH), 30.3 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 21.1 (CH_3); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ 563.1694; found 563.1706. **Regioisomer 184a**: a white solid; mp $83.2\text{--}84.1^\circ\text{C}$; IR (film) 3229, 2957, 2889, 1722, 1669, 1626, 1369, 1190, 1175, 1141, 1090, 756, 669, 585, 548 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (brs, 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.89 (td, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.99–3.75 (m, 8H), 3.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29–2.20 (m, 3H), 1.75–1.70 (m, 2H), 1.50 (dddd, $J = 13.5, 11.2, 4.3, 4.3$ Hz, 1H), 1.38 (dddd, $J = 13.5, 11.5, 4.3, 4.3$ Hz, 1H), 0.87 (ddd, $J = 13.8, 11.2, 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.0 (C), 172.9 (C), 170.1 (C), 146.2 (C), 143.8 (C), 134.9 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 103.11 (CH), 103.09 (CH), 79.9 (C), 65.2 (CH_2), 65.1 (CH_2), 65.1 (CH_2), 65.0 (CH_2), 56.0 (CH), 53.9 (C), 51.7 (CH), 30.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 21.9 (CH_3); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ 563.1694; found 563.1722.

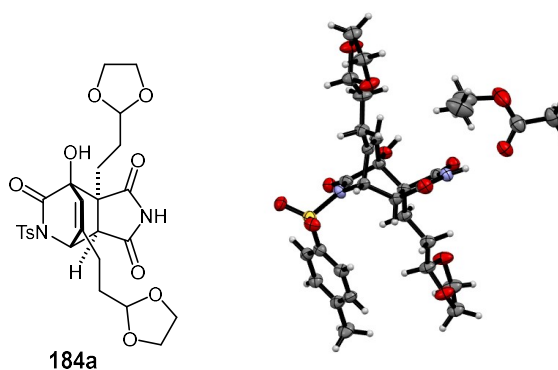
X-ray Crystallographic Analysis of 171a



The colorless crystals were obtained from DMF solution under EtOH-saturated atmosphere -saturated atmosphere by slow evaporation at ambient temperature. The crystallographic data of lactam **171a** was deposited with Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication no. CCDC-2331678. Copies of the data can be obtained free of charge via CCDC Website.

Crystal data: $C_{26}H_{30}N_2O_{10}S$, MW 562.58, monoclinic, $P 1 2_1/c 1$, $T = 90$ K, $a = 12.3655(4)$ Å, $b = 23.4604(7)$ Å, $c = 8.7796(3)$ Å, $V = 2538.40(14)$ Å³, $Z = 4$, calculated density 1.472 gcm⁻³, 4501 unique reflections, 3621 ($I > 2\sigma(I)$), $R_1 = 0.0352$, $wR_2 = 0.0741$.

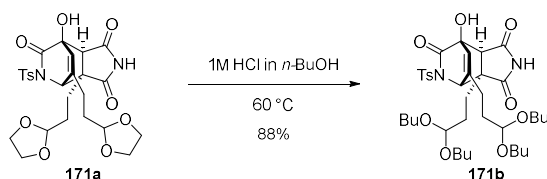
X-ray Crystallographic Analysis of 184a



The colorless crystals were obtained from EtOAc solution by slow evaporation at 5 °C. The crystallographic data of lactam **184a** as an EtOAc adduct was deposited with Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary publication no. CCDC-2331679. Copies of the data can be obtained free of charge via CCDC Website.

Crystal data: $C_{30}H_{38}N_2O_{12}S$, MW 650.68, triclinic, $P -1$, $T = 90$ K, $a = 11.3889(7)$ Å, $b = 11.5321(7)$ Å, $c = 13.5911(8)$ Å, $V = 1539.34(16)$ Å³, $Z = 2$, calculated density 1.404 gcm⁻³, 5415 unique reflections, 3291 ($I > 2\sigma(I)$), $R_1 = 0.0920$, $wR_2 = 0.02244$.

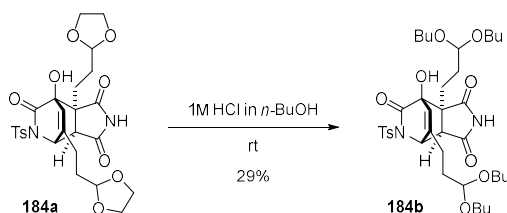
Synthesis of authentic Diels-Alder products **171b** and **184b** from structurally confirmed **171a** and **184a**



(3a*R*,4*R*,7*R*,7a*S*)-3a,5-Bis(3,3-dibutoxypropyl)-7-hydroxy-9-tosyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-1,3,8(2*H*)-trione (**171b**)

Acetyl chloride (2.2 mL, 30 mmol) was added to *n*-BuOH (30 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 10 min at room temperature. The concentration of the solution was estimated as 1.0 M.

The solution of hydrogen chloride in *n*-BuOH (1.0 M, 3.2 mL, 3.2 mmol) was added to tricyclic *endo*-product **171a** (178 mg, 316 μmol) at room temperature. The mixture was heated to 60 °C, maintained for 7 h at 60 °C, and cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5 to 1:2) to give tricyclic *endo*-product **171b** (205 mg, 88%): a colorless oil; IR (film) 3435, 3207, 3072, 2959, 2934, 2872, 1722, 1350, 1174, 1118, 669, 583, 549 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (brs, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.79 (dt, *J* = 2.0, 1.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.59–3.49 (m, 4H), 3.43–3.33 (m, 4H), 2.69 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.21–2.16 (m, 2H), 2.10 (td, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.80 (td, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.54 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.53 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.38 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 1.36 (qt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C), 172.9 (C), 170.0 (C), 146.2 (C), 145.3 (C), 134.5 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 127.1 (CH), 102.3 (CH), 102.0 (CH), 77.9 (C), 66.7 (CH₂), 65.9 (CH₂), 65.7 (CH₂), 65.6 (CH₂), 60.7 (CH), 56.9 (C), 51.2 (CH), 32.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 21.9 (CH₃), 19.59 (CH₂), 19.56 (CH₂), 19.53 (CH₂), 19.53 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.1 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₃₈H₅₈N₂O₁₀SNa 757.3704; found 757.3712.



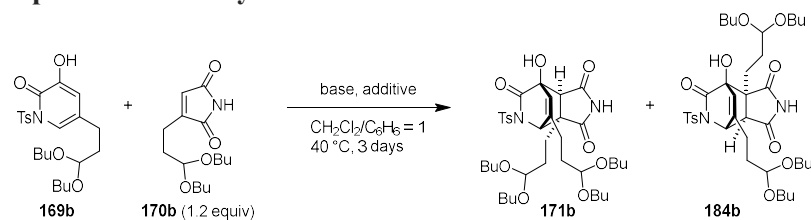
(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-5,7a-Bis(3,3-dibutoxypropyl)-7-hydroxy-9-tosyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-1,3,8(2*H*)-trione (**184b**)

Acetyl chloride (2.2 mL, 30 mmol) was added to *n*-BuOH (30 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 10 min at room temperature. The concentration of the solution was estimated as 1.0 M.

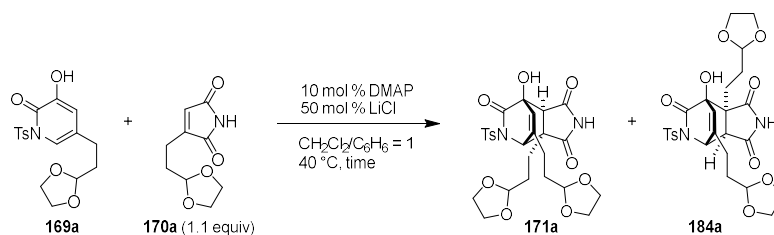
The solution of hydrogen chloride in *n*-BuOH (1.0 M, 3.2 mL, 3.2 mmol) was added to regioisomer **184a** (180 mg, 319 μmol) at room temperature. The solution was maintained for 6 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:5 to 1:2) to give regioisomer **184b** (67.2 mg, 29%): a colorless oil; IR (film) 3216, 3070, 2958, 2933, 2872, 1721, 1357, 1189, 1175, 1118, 1088, 744, 671, 582, 548 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (brs, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.85 (d, *J* =

2.0 Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.58–3.43 (m, 4H), 3.41–3.29 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (td, $J = 12.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.18 (td, $J = 8.9, 1.4$ Hz, 2H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.58–1.30 (m, 18H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.91–0.86 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.7 (C), 172.5 (C), 170.2 (C), 146.2 (C), 144.1 (C), 135.0 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 102.1 (CH), 102.0 (CH), 79.9 (C), 66.4 (CH_2), 66.0 (CH_2), 65.8 (CH_2), 65.3 (CH_2), 56.1 (CH), 53.9 (C), 51.7 (CH), 32.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.6 (CH_2), 25.5 (CH_2), 21.9 (CH_3), 19.59 (CH_2), 19.56 (CH_2), 19.52 (CH_2), 19.52 (CH_2), 14.1 (CH_3), 14.1 (CH_3), 14.1 (CH_3); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{SNa}$ 757.3704; found 757.3696.

Procedure for the optimization study

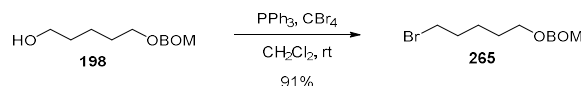


Additive (30 μmol) was added to a solution of hydroxypyridone **169b** (30 μmol), maleimide **170b** (36 μmol), base (3.0 μmol), CH_2Cl_2 (80 μL) and benzene (80 μL) at room temperature. The solution was stirred at 500 rpm for 3 days at 40 °C, and filtrated through a pad of silica gel (EtOAc), and concentrated. The yields of tricyclic *endo*-product **171b**, regioisomer **184b**, hydroxypyridone **169b** and maleimide **170b** were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.



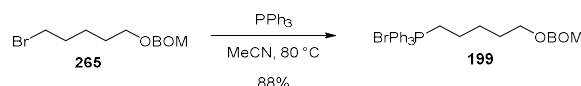
Lithium chloride (15 μmol) was added to a mixture of hydroxypyridone **169a** (30 μmol), maleimide **170a** (33 μmol), 4-dimethylaminopyridine (3.0 μmol), CH_2Cl_2 (80 μL) and benzene (80 μL) at room temperature. The mixture was stirred at 500 rpm for 1 to 4 days at 40 °C, and filtrated through a pad of silica gel (CH_2Cl_2 and EtOAc), and concentrated. The yields of tricyclic *endo*-product **171a**, regioisomer **184a**, hydroxypyridone **169a** and maleimide **170a** were determined by ^1H NMR using mesitylene as an internal standard.

1-3. Total Synthesis of Keramaphidin B and Ingenamine



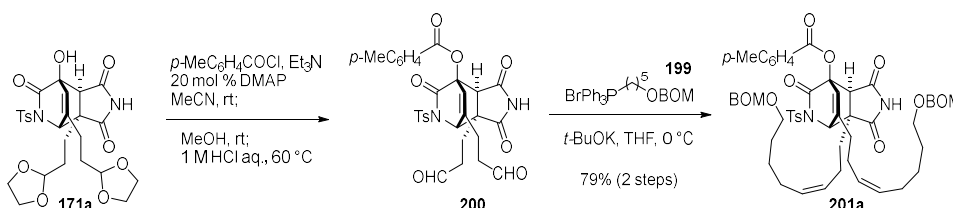
(((5-Bromopentyl)oxy)methoxy)methylbenzene (265)

Carbon tetrabromide (26.1 g, 78.6 mmol) was added to a solution of 5-((benzyloxy)methoxy)pentan-1-ol **198**⁴⁷ (14.7 g, 65.5 mmol), triphenylphosphine (21.0 g, 79.9 mmol) and CH₂Cl₂ (66 mL) at 0 °C. The solution was maintained for 5 min at 0 °C, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:100 to 1:7) to give bromide **265** (17.1 g, 91%): a colorless oil; IR (film) 2938, 2869, 1454, 1379, 1155, 1113, 1043, 1027, 741, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.27 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.90 (tt, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 2H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.56–1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 94.8 (CH₂), 69.5 (CH₂), 67.8 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 25.1 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₃H₁₉BrO₂Na 309.0461; found 309.0471.



(5-((Benzyloxy)methoxy)pentyl)triphenylphosphonium bromide (199)

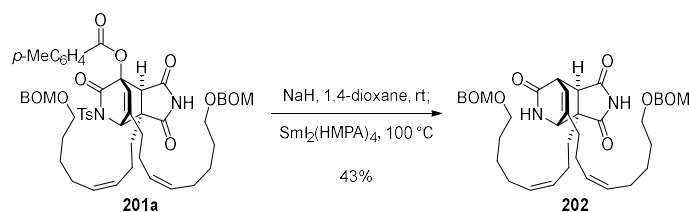
Triphenylphosphine (34.0 g, 129 mmol) was added to a solution of bromide **265** (16.9 g, 58.8 mmol) and MeCN (24 mL) at room temperature. The solution was heated to 80 °C, maintained for 19 h at 80 °C, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl₃ 1:200 to 1:10) to give phosphonium salt **199** (28.4 g, 88%): a colorless oil; IR (film) 3055, 2936, 2867, 1438, 1113, 1041, 747, 724, 692, 534, 509 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89–7.82 (m, 6H), 7.80–7.75 (m, 3H), 7.71–7.66 (m, 6H), 7.35–7.23 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.92–3.84 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.6 (C), 134.8 (d, *J* = 3.0 Hz, CH), 133.3 (d, *J* = 9.6 Hz, CH), 130.3 (d, *J* = 12.6 Hz, CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 117.9 (d, *J* = 85.8 Hz, C), 94.3 (CH₂), 69.0 (CH₂), 67.3 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.9 (d, *J* = 16.2 Hz, CH₂), 22.4 (d, *J* = 50.4 Hz, CH₂), 22.1 (d, *J* = 3.6 Hz, CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M–Br]⁺ calcd for C₃₁H₃₄O₂P 469.2291; found 469.2299.



(3a*R*,4*R*,7*R*,7a*S*)-3a,5-Bis((*Z*)-8-((benzyloxy)methoxy)oct-3-en-1-yl)-1,3,8-trioxo-9-tosyl-1,2,3,3a,4,7a-hexahydro-7*H*-4,7-(epiminomethano)isoindol-7-yl 4-methylbenzoate (201a)

p-Toluoyl chloride (1.1 mL, 8.1 mmol) was added to a mixture of tricyclic *endo*-product **171a** (1.82 g, 3.24 mmol), triethylamine (1.4 mL, 9.7 mmol), 4-dimethylaminopyridine (79.2 mg, 648 μmol) and MeCN (32 mL) at room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, MeOH (660 μL, 16 mmol) was added to the mixture at room temperature. After stirring for 15 min at room temperature, aqueous HCl (1 M, 64 mL) was added to the solution at room temperature. The solution was heated to 60 °C, maintained for 3 h at 60 °C, and extracted with CHCl₃ (3x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:3 to EtOAc) to give dialdehyde **200**, which was immediately used in the next step without further purification.

Potassium *tert*-butoxide (2.33 g, 20.7 mmol) was added to a solution of phosphonium salt **199** (11.8 g, 21.4 mmol) and THF (50 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 15 min at room temperature, and cooled to 0 °C. A solution of dialdehyde **200** and THF (15 mL) was added to the mixture of the ylide at 0 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), and extracted with EtOAc (3x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:8 to 1:3) to give *Z*-olefin **201a** (2.48 g, 79%, 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3246, 3173, 2926, 2859, 1730, 1371, 1346, 1271, 1175, 1110, 1090, 1042, 815, 744 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 8.35 (brs, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37–7.26 (m, 12H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.07 (brs, 1H), 5.48–5.37 (m, 2H), 5.33–5.23 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.751 (s, 2H), 4.748 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31–1.98 (m, 12H), 1.82 (brs, 1H), 1.66–1.56 (m, 4H), 1.48–1.39 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, (CD₃)₂SO, 100 °C) δ 176.8 (C), 172.3 (C), 164.1 (C), 163.2 (C), 145.3 (C), 143.8 (C), 143.1 (C), 137.90 (C), 137.87 (C), 134.2 (C), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.41 (CH), 127.35 (CH), 127.2 (CH), 127.00 (CH), 126.97 (CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (C), 124.3 (CH), 94.0 (CH₂), 94.0 (CH₂), 81.4 (C), 68.4 (CH₂), 68.4 (CH₂), 67.0 (CH₂), 67.0 (CH₂), 60.3 (CH), 55.0 (C), 46.9 (CH), 33.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.44 (CH₂), 28.42 (CH₂), 26.04 (CH₂), 25.96 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.5 (CH₂), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₅₆H₆₄N₂O₁₁SNa 995.4123; found 995.4112.

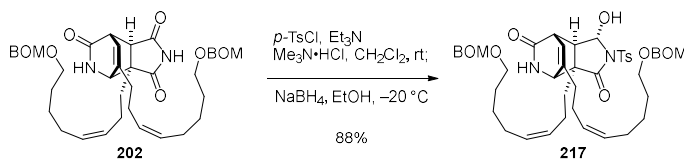


(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*R*)-3a,5-Bis((*Z*)-8-((benzyloxy)methoxy)oct-3-en-1-yl)-2-tosyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-1,3,8(2*H*)-trione (202**)**

A solution of 1,2-diiodoethane (8.05 g, 28.6 mmol) and Et₂O (50 mL) was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (2x 50 mL), and H₂O (4x 50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated. In a glove box, the resulting 1,2-diiodoethane and samarium (8.60 g, 57.2 mmol) were dissolved in THF (190 mL). The mixture was stirred for 1 day at room temperature. The concentration of the SmI₂ solution was determined as 0.1 M by titration with 2-heptanone.⁵⁶

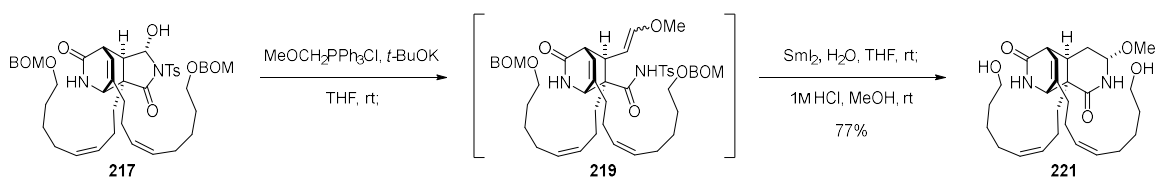
In a glove box, hexamethylphosphoric triamide (1.2 mL, 7.1 mmol) was added to a solution of SmI₂ (0.1 M in THF, 18 mL, 1.8 mmol). Meanwhile, in a glove box, sodium hydride (63 wt %, 13.4 mg, 353 μmol) was added to a solution of *Z*-olefin **201a** (429 mg, 441 μmol) and 1,4-dioxane (15 mL) at room temperature. The two flasks were removed from the glove box, and heated to 100 °C. The supernatant of the red purple mixture of SmI₂(HMPA)₄ was added dropwise to the solution of *Z*-olefin **201a** at 100 °C by syringe. The resulting mixture was stirred for 5 min at 100 °C, cooled to room temperature, quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (10 mL) and saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (20 mL), and extracted with EtOAc (3x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 5:1), and MPLC (Yamazen Ultra Pack Column B, 26×300 mm, *i*PrOH/hexane 4:96 to 8:92, 20 mL/min, 210 nm, T_R = 66 min) to give tricyclic compound **202** (130 mg, 43%): a colorless oil; IR (film) 3199, 3065, 3007, 2936, 2866, 1720, 1691, 1454, 1188, 1159, 1111, 1043, 739, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (brs, 1H), 7.39–7.26 (m, 10H), 6.74 (brs, 1H), 5.93 (dddd, *J* = 5.7, 1.7, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.44–5.33 (m, 2H), 5.33–5.24 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.91 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 5.7, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 3.61–3.56 (m, 4H), 2.88 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.24–1.94 (m, 11H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.64–1.53 (m, 4H), 1.49–1.35 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.2 (C), 175.6 (C), 174.4 (C), 148.3 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 131.6 (CH), 130.8 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.12

(CH), 128.08 (CH), 127.91 (CH), 127.87 (CH), 127.7 (CH), 121.8 (CH), 94.7 (CH₂), 94.5 (CH₂), 69.49 (CH₂), 69.45 (CH₂), 67.91 (CH₂), 67.86 (CH₂), 58.6 (CH), 57.6 (C), 47.6 (CH), 46.1 (CH), 34.5 (CH₂), 33.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.0 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 24.4 (CH₂), 23.0 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₄₁H₅₃N₂O₇ 685.3847; found 685.3842.



(1*S*,3*aR*,4*R*,7*S*,7*aR*)-3*a*,5-Bis((*Z*)-8-((benzyloxy)methoxy)oct-3-en-1-yl)-1-hydroxy-2-tosyl-1,2,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-3*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-3,8-dione (217)

p-Toluenesulfonyl chloride (266 mg, 1.39 mmol) was added to a solution of tricyclic compound **202** (478 mg, 697 μmol), triethylamine (290 μL, 2.1 mmol), trimethylamine hydrochloride (66.6 mg, 697 μmol) and CH₂Cl₂ (7.0 mL) at room temperature. After the solution was maintained for 10 min at room temperature, the solution was cooled to -20 °C. Ethanol (7.0 mL) and sodium borohydride (264 mg, 6.97 mmol) were added to the solution at -20 °C. The mixture was stirred for 1 h at -20 °C, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3x 30 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:2 to 2:1) to give hemiaminal **217** (516 mg, 88%): a colorless oil; IR (film) 3277, 2936, 2866, 1731, 1684, 1496, 1454, 1363, 1204, 1172, 1112, 1044, 742, 700, 669, 580 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37–7.27 (m, 12H), 6.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 1H), 5.37–5.29 (m, 2H), 5.27 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 5.27–5.21 (m, 1H), 5.14–5.07 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.45 (ddd, *J* = 6.0, 2.3, 2.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (brd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 5H), 1.88–1.64 (m, 5H), 1.61–1.54 (m, 5H), 1.45–1.35 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (C), 172.9 (C), 149.6 (C), 145.8 (C), 138.04 (C), 138.02 (C), 134.9 (C), 130.9 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 120.9 (CH), 94.7 (CH₂), 94.7 (CH₂), 84.8 (CH), 69.5 (CH₂), 69.5 (CH₂), 68.03 (CH₂), 68.00 (CH₂), 59.3 (CH), 59.1 (C), 47.3 (CH), 46.6 (CH), 36.1 (CH₂), 32.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 24.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 21.8 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₄₈H₆₁N₂O₉S 841.4092; found 841.4104.



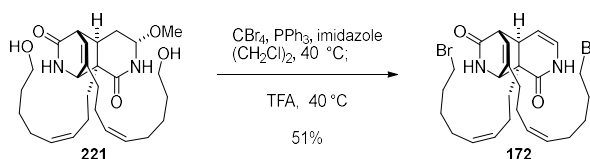
(3*S*,4*aR*,5*S*,7*R*,8*R*,8*aR*)-7,8*a*-Bis((*Z*)-8-hydroxyoct-3-en-1-yl)-3-methoxyoctahydro-8,5-(epiminomethano)isoquinoline-1,10(2*H*)-dione (221)

A solution of 1,2-diiodoethane (8.05 g, 28.6 mmol) and Et₂O (50 mL) was washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ (2x 50 mL), and H₂O (4x 50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄, and concentrated. In a glove box, the resulting 1,2-diiodoethane and samarium (8.60 g, 57.2 mmol) were dissolved in THF (190 mL). The mixture was stirred for 1 day at room temperature. The concentration of the SmI₂ solution was determined as 0.1 M by titration with 2-heptanone.⁵⁶

Acetyl chloride (5.6 mL, 79 mmol) was added to MeOH (79 mL) at 0 °C. The solution was allowed to warm to room temperature, and maintained for 10 min at room temperature. The concentration of the solution was estimated as 1.0 M.

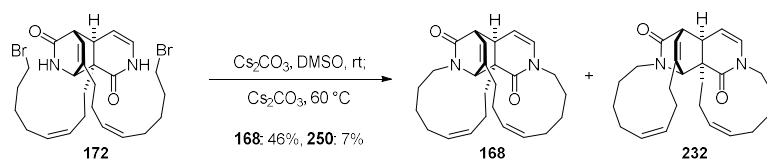
In a glove box, potassium *tert*-butoxide (527 mg, 4.70 mmol) was added to a mixture of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (1.79 g, 5.22 mmol) and THF (40 mL) at room

temperature. The mixture was stirred for 15 min at room temperature to give the dark red ylide. The supernatant of the ylide was added dropwise to the solution of hemiaminal **217** (439 mg, 522 μ L) and THF (5.2 mL) by syringe at room temperature until the solution remained a dark red color (Total volume of the ylide solution: 12 mL). After maintaining for 30 min at room temperature, the flask was removed from the glove box. Water (1.9 mL, 110 mmol) and SmI₂ (0.1 M in THF, 27 mL, 2.7 mmol) were added to the solution at room temperature. After maintaining for 40 min at room temperature, HCl (1.0 M in MeOH, 85 mL, 85 mmol) was added to the solution at room temperature. The solution was maintained for 4.5 h at room temperature, and was added to saturated aqueous NaHCO₃ (200 mL). Saturated aqueous Na₂S₂O₃ (50 mL) and saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (50 mL) were added to the resulting mixture. The mixture was stirred vigorously for 1 h at room temperature, and extracted with CH₂Cl₂ (4x 200 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc to MeOH/EtOAc 1:20) to give *N,O*-acetal **221** (192 mg, 77%): a colorless oil; IR (film) 3255, 2932, 2859, 1666, 1438, 1294, 1074, 792, 712 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H) NH, 5.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.44–5.29 (m, 4H), 4.43 (ddd, *J* = 5.2, 2.9, 2.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.69–3.56 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (brs, 1H), 3.07 (dt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.36–2.28 (m, 2H), 2.28–1.91 (m, 11H), 1.86 (brs, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 14.0, 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.60–1.49 (m, 4H), 1.44–1.33 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 177.4 (C), 174.4 (C), 149.7 (C), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 123.7 (CH), 82.5 (CH), 62.6 (CH₂), 62.2 (CH₂), 56.1 (CH), 54.7 (CH₃), 52.9 (C), 48.9 (CH), 40.5 (CH), 39.5 (CH₂), 34.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.82 (CH₂), 25.76 (CH₂), 25.0 (CH₂), 22.7 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₄₃N₂O₅ 475.3166; found 475.3189.



(4a*R*,5*S*,8*R*,8a*R*)-7,8a-Bis((*Z*)-8-bromooct-3-en-1-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-8,5-(epiminomethano)isoquinoline-1,10(2*H*)-dione (172**)**

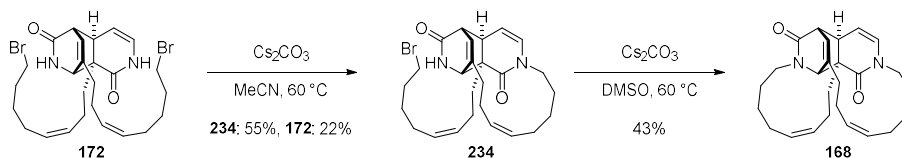
Carbon tetrabromide (424 mg, 1.28 mmol) was added to a solution of *N,O*-acetal **221** (121 mg, 256 μ mol), imidazole (261 mg, 3.84 mmol), PPh₃ (335 mg, 1.28 mmol) and (CH₂Cl)₂ (51 mL) at room temperature. The solution was warmed to 40 °C, and maintained for 1 h at 40 °C. Trifluoroacetic acid (2.6 mL, 34 mmol) was added to the solution at 40 °C. The solution was maintained for 1 min at 40 °C, quickly cooled to 0 °C, and quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL) at 0 °C (Cf: The longer reaction time under acidic conditions caused the decomposition). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc) and MPLC (Yamazen Ultra Pack Column A, 11x300 mm, EtOAc/hexane 42:58 to 63:37, 15 mL/min, T_R = 19 min) to give enamide **172** (73.3 mg, 51%): a colorless oil; IR (film) 3218, 2932, 2856, 1656, 1451, 1249, 1220, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (dddd, *J* = 6.0, 2.0, 2.0, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 5.41–5.27 (m, 4H), 4.91 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (ddd, *J* = 6.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.23–1.97 (m, 11H), 1.89–1.81 (m, 4H), 1.58–1.44 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C), 170.5 (C), 148.7 (C), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 123.9 (CH), 123.0 (CH), 106.1 (CH), 61.2 (CH), 53.9 (C), 50.2 (CH), 42.7 (CH), 41.9 (CH₂), 34.00 (CH₂), 33.96 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.39 (CH₂), 32.36 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.3 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₃₇Br₂N₂O₂ 567.1216; found 567.1224.



Bislactam (168)

In a glove box, cesium carbonate (101 mg, 309 μmol) was added to a solution of enamide **172** (58.7 mg, 103 μmol) and DMSO (100 mL) at room temperature. After stirring for 4 h at room temperature, cesium carbonate (101 mg, 309 μmol) was added to the mixture. The flask was removed from the glove box. The mixture was heated to 60 $^{\circ}\text{C}$, stirred for 24 h at 60 $^{\circ}\text{C}$, and cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$, and extracted with Et_2O (5x 150 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc) and MPLC (Yamazen Ultra Pack Column A, 11x300 mm, EtOAc /hexane 50:50 to 65:35, 15 mL/min, **168**: T_R = 19 min, **232**: T_R = 21 min) to give bislactam **168** (19.1 mg, 46%) and regioisomer **232** (2.9 mg, 7%). **Bislactam 168**: a white solid; mp 193.2–194.0 $^{\circ}\text{C}$; IR (film) 3005, 2929, 2856, 1670, 1644, 1466, 1419, 1399, 1363, 1242, 1222, 752, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dddd, J = 6.3, 2.0, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 5.65–5.55 (m, 3H), 5.37 (ddd, J = 10.6, 10.6, 6.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.11 (ddd, J = 13.5, 10.9, 2.6 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 14.0, 8.6, 8.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 14.0, 8.6, 8.0 Hz, 1H), 2.70–2.63 (m, 2H), 2.59–2.44 (m, 2H), 2.40 (ddd, J = 4.3, 2.0, 1.7 Hz, 1H), 2.28–2.10 (m, 3H), 2.05–1.90 (m, 5H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.41–1.21 (m, 5H), 1.12–1.02 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.9 (C), 168.5 (C), 149.0 (C), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 123.7 (CH), 105.6 (CH), 67.7 (CH), 52.6 (C), 50.8 (CH), 47.7 (CH_2), 46.5 (CH_2), 46.3 (CH), 41.6 (CH_2), 34.2 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.45 (CH_2), 27.42 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.8 (CH_2), 24.6 (CH_2), 23.4 (CH_2), 23.3 (CH_2); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ 407.2693; found 407.2690. **Regioisomer 232**: a white solid; mp 185.0–185.3 $^{\circ}\text{C}$; IR (film) 3000, 2917, 2853, 1643, 1453, 1396, 1366, 1278, 1258, 1235, 1156, 755, 723, 706, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (ddd, J = 6.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.48–5.39 (m, 2H), 5.38–5.31 (m, 1H), 5.19–5.12 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 13.8, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J = 13.8, 6.6, 4.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 13.8, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.58–2.46 (m, 4H), 2.34 (ddd, J = 14.9, 12.0, 8.9 Hz, 1H), 2.27–1.44 (m, 15H), 1.31–1.24 (m, 1H), 1.21–1.11 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.0 (C), 168.8 (C), 148.3 (C), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 126.5 (CH), 106.7 (CH), 67.7 (CH), 55.9 (C), 52.6 (CH_2), 50.8 (CH), 48.3 (CH_2), 44.6 (CH), 41.8 (CH_2), 33.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.9 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.3 (CH_2); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ 407.2693; found 407.2689.

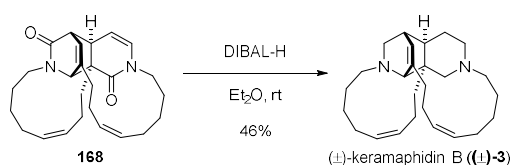
Stepwise synthesis of bislactam 168



In a glove box, cesium carbonate (15.3 mg, 47.1 μmol) was added to a solution of enamide **172** (8.9 mg, 15.7 μmol) and MeCN (16 mL) at room temperature. The flask was removed from the glove box. After stirring for 4 h at 60 $^{\circ}\text{C}$, the mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (10 mL) at 0 $^{\circ}\text{C}$, and extracted with EtOAc (2x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc /hexane 1:1) to give singly cyclized product **234** (4.2 mg, 55%), along with recovery of enamide **172** (2.0 mg, 22%). **Singly cyclized product 234**: a colorless oil; IR (film) 3241, 3010, 2929, 2859, 1685, 1647, 1452, 1414, 1398, 1240, 1220, 913, 773, 742, 720 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.13 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.64–5.57 (m, 2H), 5.37–5.29 (m, 2H), 4.92 (dd, J

= 8.0, 4.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 13.8, 10.9, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (ddd, J = 6.3, 2.0, 2.0 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.8, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 4.3, 2.0, 1.4 Hz, 1H), 2.56–2.47 (m, 1H), 2.23–1.80 (m, 12H), 1.70–1.62 (m, 1H), 1.54–1.43 (m, 3H), 1.42–1.33 (m, 1H), 1.31–1.22 (m, 1H), 1.14–1.03 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 176.3 (C), 169.3 (C), 149.4 (C), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 122.5 (CH), 106.4 (CH), 62.3 (CH), 54.2 (C), 50.1 (CH), 46.7 (CH_2), 43.0 (CH), 42.8 (CH_2), 33.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.4 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.3 (CH_2); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 487.1955; found 487.1954.

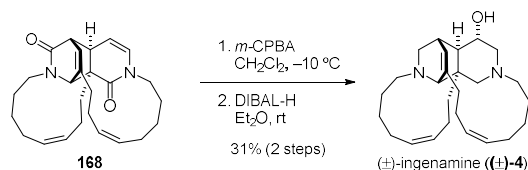
In a glove box, cesium carbonate (16.0 mg, 49.2 μmol) was added to a solution of singly cyclized product **234** (8.0 mg, 16.4 μmol) and DMSO (16 mL) at room temperature. The flask was removed from the glove box. After stirring for 24 h at 60 $^\circ\text{C}$, the mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) at 0 $^\circ\text{C}$, and extracted with Et_2O (4x 100 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by preparative thin-layer chromatography (EtOAc /hexane 1:1) to give bislactam **168** (2.9 mg, 43%), which was identical to the product by the above one-pot procedure.



Keramaphidin B (3)

Diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in hexane, 2.0 mL, 2.0 mmol) was added to a solution of bislactam **168** (6.3 mg, 16 μmol) and Et_2O (2.0 mL) at room temperature. After maintaining for 4 days at room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (5.0 mL), stirred for 40 min at room temperature, and extracted with CH_2Cl_2 (3x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by basified preparative thin-layer chromatography (EtOAc /hexane 1:1) to give (±)-keramaphidin B ((±)-3) (2.7 mg, 46%): a white solid; mp 121.5–122.9 $^\circ\text{C}$; [For racemic natural sample, lit. mp 131–132 $^\circ\text{C}^{6a}$]; IR (film) 3004, 2923, 2851, 1460, 1437, 1350, 1281, 1219, 1153, 1110, 913, 772, 743, 723, 671 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 10.3, 9.5, 6.3 Hz, 1H), 5.65 (ddd, J = 10.3, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.23 (dddd, J = 10.9, 10.9, 2.8, 2.8 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (td, J = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 2.68 (brdd, J = 11.8, 11.8 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 12.3, 4.6, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.95 (brd, J = 15.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, J = 12.3, 12.3, 7.7 Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (dddd, J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.6 Hz, 1H), 0.89 (ddd, J = 12.9, 5.7, 2.3 Hz, 1H); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 5.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.24 (dddd, J = 10.9, 10.9, 2.9, 2.9 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 14.3, 7.2, 6.6 Hz, 1H), 2.98 (ddd, J = 12.6, 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 13.5, 12.9, 2.3 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 12.9, 4.0, 2.9 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 12.3, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (brd, J = 10.9 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.18 (dddd, J = 13.5, 13.5, 12.3, 4.0 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J = 12.3, 5.4, 2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 141.8 (C), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 122.7 (CH), 64.4 (CH), 56.2 (CH_2), 54.2 (CH_2), 53.7 (CH_2), 50.7 (CH_2), 47.4 (CH_2), 45.2 (C), 43.5 (CH), 41.6 (CH_2), 38.0 (CH), 37.1 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.2 (CH_2), 21.1 (CH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 143.0 (C), 133.3 (CH), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 131.3 (CH), 124.5 (CH), 65.1 (CH), 57.0 (CH_2), 55.2 (CH_2), 54.5 (CH_2), 50.9 (CH_2),

49.6 (CH₂), 45.6 (C), 44.7 (CH), 42.2 (CH₂), 39.0 (CH), 37.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 27.5 (CH₂) 27.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 23.8 (CH₂), 21.7 (CH₂), 21.3 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₄₁N₂ 381.3264; found 381.3262.



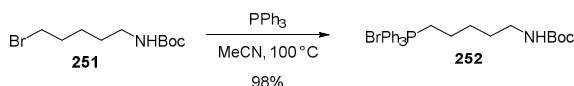
Ingenamine (4)

Preparation of a stock solution of *m*-chloroperoxybenzoic acid in CH₂Cl₂ (50 mM): *m*-Chloroperoxybenzoic acid (70 wt %, 35.3 mg, 143 μmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (3.0 mL) at room temperature.

m-Chloroperoxybenzoic acid (50 mM in CH₂Cl₂, 0.5 mL, 25 μmol) was added to a solution of bislactam **168** (9.5 mg, 23 μmol) and CH₂Cl₂ (4.7 mL) at −10 °C. After maintaining for 23 h at −10 °C, the solution was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₄ (5.0 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (5.0 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (4x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was dissolved in Et₂O (2.0 mL). Diisobutylaluminum hydride (1.0 M solution in hexane, 2.0 mL, 2.0 mmol) was added to the solution at room temperature. After maintaining for 4 days at room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous (+)-potassium sodium tartrate (5.0 mL) at 0 °C, stirred for 30 min at room temperature, and extracted with CH₂Cl₂ (4x 20 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by basified preparative thin-layer chromatography (EtOAc/hexane 2:1) to give (±)-ingenamine ((±)-4) (2.9 mg, 31%): a white solid; mp 153.5–155.2 °C; [For chiral synthetic sample, (−)-4: lit. mp 142.4–143.6 °C¹²]; IR (film) 3375, 2920, 2850, 1456, 1435, 1351, 1279, 1218, 1107, 1047, 771, 721, 668 cm^{−1}; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 5.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.23 (dddd, *J* = 10.6, 10.6, 2.9, 2.9 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 11.7, 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.16 (brs, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 13.5, 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 12.6, 12.6, 5.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.73 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 0.70 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 143.7 (C), 133.2 (CH), 132.6 (CH), 132.4 (CH), 131.4 (CH), 124.0 (CH), 69.2 (CH), 65.1 (CH), 56.8 (CH₂), 55.1 (CH₂), 54.5 (CH₂), 54.3 (CH₂), 53.1 (CH), 51.4 (CH₂), 46.8 (C), 42.9 (CH₂), 37.9 (CH₂), 35.3 (CH), 27.7 (CH₂), 27.5 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.6 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₆H₄₁N₂O 397.3213; found 397.3209.

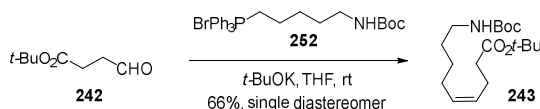
Chapter 2 Construction of Macrolactams of Manadomanzamine Alkaloids

2-1. Synthesis of Ten-Membered G-ring in Manadomanzamines



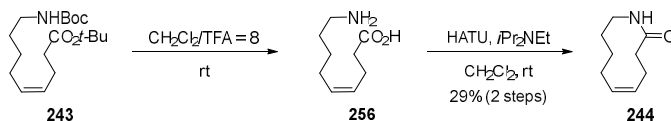
tert-Butyl (5-(bromotriphenyl-λ⁵-phosphaneyl)pentyl)carbamate (**252**)

Triphenylphosphine (15.0 g, 57.0 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (5-bromopentyl) carbamate **251**⁵² (6.05 g, 22.7 mmol) and MeCN (11 mL) at room temperature. The solution was heated to 100 °C, maintained for 19 h at 100 °C, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl₃ 1:200 to 1:10) to give phosphonium salt **252** (11.7 g, 98%): a white amorphous solid; IR (film) 3407, 2975, 2921, 2864, 1693, 1519, 1439, 1172, 1113, 772, 748, 724, 691, 531 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.81 (m, 6H), 7.80–7.76 (m, 3H), 7.71–7.66 (m, 6H), 5.04 (brs, 1H), 3.84–3.78 (m, 2H), 3.05 (td, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 2H), 1.73–1.60 (m, 4H), 1.55 (tt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C), 135.1 (CH, d, *J* = 3.0 Hz), 133.8 (CH d, *J* = 10.1 Hz), 130.6 (CH, d, *J* = 12.5 Hz), 118.5 (C, d, *J* = 85.8 Hz), 78.9 (C), 39.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.6 (CH₃), 27.4 (CH₂, d, *J* = 16.2 Hz), 22.8 (CH₂, d, *J* = 49.8 Hz), 22.2 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M–Br]⁺ calcd for C₂₈H₃₅NO₂P⁺ 448.2405; found 448.2422.



tert-Butyl (*Z*)-9-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)non-4-enoate (**243**)

Potassium *tert*-butoxide (2.32 g, 20.7 mmol) was added to a solution of phosphonium salt **252** (11.7 g, 22.1 mmol) and THF (60 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of *tert*-butyl 4-oxobutanoate **242**⁵³ (2.52 g, 15.9 mmol) and THF (20 mL) was added to the mixture of the ylide. The resulting mixture was stirred for 15 min at room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (40 mL), extracted with EtOAc/hexane 1:3 (2x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:20 to 1:12) to give *Z*-olefin **243** (3.43 g, 66%): a colorless oil; IR (film) 3370, 2978, 2932, 1716, 1521, 1366, 1250, 1172, 1152 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.42–5.29 (m, 2H), 4.54 (brs, 1H), 3.11 (td, *J* = 6.3, 5.7 Hz, 2H), 2.33–2.27 (m, 2H), 2.26–2.22 (m, 2H), 2.06 (dt, *J* = 7.2, 6.9 Hz, 2H), 1.50–1.41 (m, 2H), 1.44 (s, 18H), 1.40–1.33 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.8 (C), 156.1 (C), 130.7 (CH), 128.3 (CH), 80.3 (C), 79.2 (C), 40.6 (CH₂), 35.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 28.6 (CH₃), 28.3 (CH₃), 26.94 (CH₂), 26.90 (CH₂), 23.1 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₃₄NO₄⁺ 328.2488; found 328.2502.

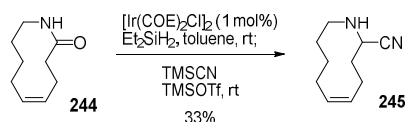


(*Z*)-3,4,7,8,9,10-Hexahydroazecin-2(1*H*)-one (**244**)

Trifluoroacetic acid (1.3 mL) was added to a solution of *Z*-olefin **243** (83.6 mg, 255 μmol) and CH₂Cl₂ (11 mL) at room temperature. After maintaining for 2 h at room temperature, toluene (30 mL) was added to the solution. The solution was concentrated to give amino acid **256**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Diisopropylethylamine (220 mL, 1.3 mmol) was added to a solution of amino acid **256**, HATU (485 mg, 1.28 mmol) and CH₂Cl₂ (130 mL) at room temperature. The solution was maintained for 21 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:2 to 2:1), and purified by preparative layer chromatography (EtOAc/hexane 3:1) to give 11.3 mg of ten-membered macrolactam **244** (29%, 2 steps): a white solid; mp

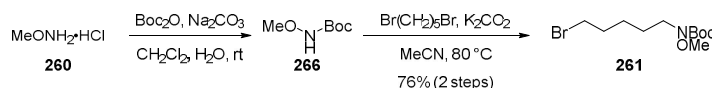
113.2–113.8 °C; IR (film) 3314, 2912, 2850, 1645, 1549, 1434, 1289, 744, 715 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 5.60–5.51 (m, 2H), 5.29 (brs, 1H), 3.31 (td, *J* = 6.0, 4.4 Hz, 2H), 2.36–2.30 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 4H), 1.71–1.65 (m, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 172.7 (C), 135.0 (CH), 127.2 (CH), 40.5 (CH₂), 36.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 24.1 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₉H₁₆NO⁺ 154.1232; found 154.1226.



(Z)-1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydroazecine-2-carbonitrile (245)

In a glove box, diethylsilane (7.6 μL, 59 μmol) was added to a solution of ten-membered macrolactam **244** (4.5 mg, 29 μmol), [Ir(COE)₂Cl]₂ (0.3 mg, 0.3 μmol) and toluene (2.9 mL, deoxidized, purchased from FUJIFILM WAKO CHEMICAL CO.) at room temperature. The reaction vessel was removed from the glove box. After maintaining for 1 h at room temperature, trimethylsilyl cyanide (18 μL, 150 μmol) and trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (5.8 μL, 32 μmol) were added to the solution at room temperature. The solution was maintained for 1 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL), extracted with Et₂O (2x 15 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The yield was determined as 60% by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. The residue was filtrated through a pad of silica gel (Et₂O/hexane 1:10), and purified by preparative layer chromatography (Et₂O/hexane 1:3) to give 1.6 mg of amino nitrile **245** (33%): a colorless oil; IR (film) 3341, 2922, 2852, 1728, 1449, 1261, 710 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 5.26–5.19 (m, 1H), 4.92 (dddd, *J* = 11.2, 11.2, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 2.84 (dddd, *J* = 12.9, 12.9, 12.9, 4.6 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.32 (dddd, *J* = 12.3, 12.3, 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 13.2, 13.2, 2.3 Hz, 1H), 1.70–1.63 (m, 1H), 1.48–1.10 (m, 6H), 0.86–0.80 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 133.7 (CH), 126.4 (CH), 121.7 (C), 47.6 (CH₂), 43.1 (CH), 30.6 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 21.8 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₀H₁₇N₂⁺ 165.1392; found 165.1393.

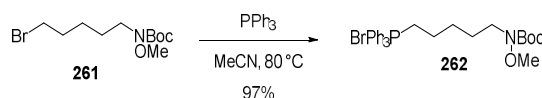
2-2. Synthesis of Eleven-Membered H-ring in Manadomanzamines



tert-Butyl (5-bromopentyl)(methoxy)carbamate (**261**)

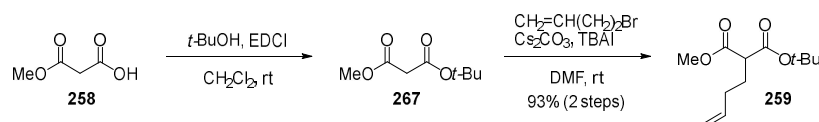
Di-*tert*-butyl dicarbonate (8.7 mL, 36 mmol) was added to a mixture of *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (3.00 g, 35.9 mmol), sodium carbonate (3.99 g, 35.9 mmol), water (40 mL) and CH₂Cl₂ (20 mL) at room temperature. After stirring for 26 h at room temperature, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x 40 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated to give *tert*-butyl methoxycarbamate **266**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Potassium carbonate (19.2 g, 139 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl methoxycarbamate **266**, 1,5-dibromopentane (14 mL, 100 mmol) and MeCN (70 mL) at room temperature. After stirring for 7 h at 80 °C, the resulting mixture was quenched with H₂O (30 mL), extracted with EtOAc (2x 50 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:30) to give *tert*-butyl (5-bromopentyl) (methoxy)carbamate **261** (8.08 g, 76%, 2 steps): a colorless oil; IR (film) 2976, 2936, 1702, 1367, 1250, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.88 (tt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.63 (tt, *J* = 7.7, 6.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.50–1.42 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C), 81.3 (C), 62.4 (CH₃), 48.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 28.5 (CH₃), 26.4 (CH₂), 25.5 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [2M+H]⁺ calcd for C₂₂H₄₅BrN₂O₆⁺ 591.1644; found 591.1672.



tert-Butyl (5-(bromotriphenyl-λ5-phosphaneyl)pentyl)(methoxy)carbamate (**262**)

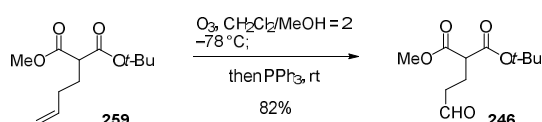
Triphenylphosphine (17.9 g, 68.3 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl (5-bromopentyl) (methoxy)carbamate **261** (8.04 g, 27.1 mmol) and MeCN (14 mL) at room temperature. The solution was heated to 80 °C, maintained for 20 h at 80 °C, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (MeOH/CHCl₃ 1:200 to 1:10) to give phosphonium salt **262** (14.8 g, 97%): a white amorphous solid; IR (film) 3403, 2978, 2935, 2867, 1698, 1439, 1367, 1157, 1113, 725 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 1:1 mixture of two rotamers) δ 7.84–7.73 (m, 9H), 7.70–7.63 (m, 6H), 3.80–3.69 (m, 2H), 3.58 (s, 3/2H), 3.57 (s, 3/2H), 3.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2/2H), 3.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2/2H), 1.70–1.53 (m, 6H), 1.43 (s, 9/2H), 1.42 (s, 9/2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (C), 156.2 (C), 135.1 (CH), 135.1 (CH), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 118.33 (C, *d*, *J* = 85.3 Hz), 118.29 (C, *d*, *J* = 85.3 Hz), 81.2 (C), 81.2 (C), 62.2 (CH₃), 62.2 (CH₃), 48.2 (CH₂), 48.2 (CH₂), 28.4 (CH₃), 28.4 (CH₃), 27.5 (CH₂, *d*, *J* = 16.8 Hz), 27.5 (CH₂, *d*, *J* = 16.8 Hz), 26.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 22.8 (CH₂, *d*, *J* = 49.8 Hz), 22.8 (CH₂, *d*, *J* = 49.8 Hz), 22.4 (CH₂), 22.4 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M-Br]⁺ calcd for C₂₉H₃₇NO₃P⁺ 478.2511; found 478.2532.



1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 2-(but-3-en-1-yl)malonate (**259**)

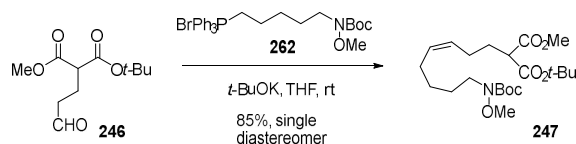
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride (EDCI: 8.37 g, 43.7 mmol) was added to a solution of monomethyl malonate **258** (4.69 g, 39.7 mmol), *tert*-butyl alcohol (4.7 mL, 50 mmol) and CH₂Cl₂ (100 mL) at room temperature. After maintained for 30 min at room temperature, the solution was quenched with H₂O (50 mL) at 0 °C, extracted with CH₂Cl₂ (2x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated to give *tert*-butyl methyl malonate **267**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

Cesium carbonate (19.4 g, 59.6 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl methyl malonate **267**, 4-bromo-1-butene (4.4 mL, 44 mmol), tetrabutylammonium iodide (2.93 g, 7.94 mmol) and DMF (130 mL) at room temperature. After stirring for 4 h at room temperature, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), extracted with EtOAc/hexane 1:6 (2x 60 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to EtOAc/hexane 1:20) to give olefin **259** (8.42 g, 93%, 2 steps): a colorless oil; IR (film) 2980, 1751, 1732, 1255, 1147, 913 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 5.06–4.98 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.12–2.06 (m, 2H), 1.95 (dt, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C), 168.6 (C), 137.1 (CH), 116.0 (CH₂), 81.9 (C), 52.4 (CH₃), 52.2 (CH), 31.4 (C), 28.03 (CH₃), 28.01 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₂₀O₄Na⁺ 251.1259; found 251.1255.



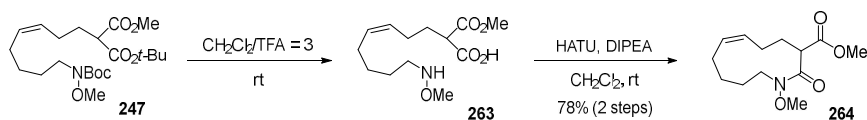
1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 2-(3-oxopropyl)malonate (**246**)

A two-neck flask was charged with olefin **259** (5.17 g, 22.6 mmol), CH₂Cl₂ (130 mL) and MeOH (63 mL). The solution was cooled to –78 °C. Ozone was bubbled through the solution for 1.5 h until the solution remained a pale blue. After argon was bubbled through the solution for 15 min until the solution became colorless, triphenylphosphine (8.91 g, 33.9 mmol) was added to the solution. The solution was warmed to room temperature, and maintained for 1 h at room temperature. Toluene (50 mL) was added to the solution, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:15 to 1:10) to give aldehyde **246** (4.24 g, 82%): a colorless oil; IR (film) 2980, 1728, 1370, 1254, 1148, 844 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 2.17 (td, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 200.9 (CH), 169.9 (C), 168.1 (C), 82.4 (C), 52.6 (CH₃), 51.7 (CH), 41.2 (CH₂), 28.0 (CH₃), 21.2 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₈O₅Na⁺ 253.1052; found 253.1059.



1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (*Z*)-2-(8-((*tert*-butoxycarbonyl)(methoxy)amino)oct-3-en-1-yl) malonate (**247**)

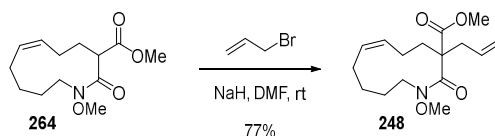
Potassium *tert*-butoxide (2.89 g, 25.8 mmol) was added to a solution of phosphonium salt **262** (14.8 g, 26.5 mmol) and THF (72 mL) at room temperature. After stirring for 5 min, a solution of aldehyde **246** (4.20 g, 18.2 mmol) and THF (20 mL) was added to the mixture of the ylide. After stirring for 15 min at room temperature, the mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (40 mL), extracted with EtOAc/hexane 1:5 (2x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:40 to 1:10) to give *Z*-olefin **247** (6.68 g, 85%): a colorless oil; IR (film) 2978, 2936, 1731, 1368, 1253, 1158 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (dt, *J* = 10.9, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 10.9, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.06 (dt, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 2.02 (dt, *J* = 7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.90 (dt, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.62–1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (tt, *J* = 7.7, 7.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.4 (C), 168.7 (C), 156.5 (C), 131.1 (CH), 128.3 (CH), 81.9 (C), 81.2 (C), 62.3 (CH₃), 52.4 (CH₃), 52.4 (CH), 49.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.5 (CH₃), 28.0 (CH₃), 27.0 (CH₂), 26.93 (CH₂), 26.91 (CH₂), 25.1 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₄₀NO₇⁺ 430.2805; found 430.2793.



Methyl (*Z*)-1-methoxy-2-oxoazacycloundec-6-ene-3-carboxylate (**264**)

Trifluoroacetic acid (3.8 mL) was added to a solution of *Z*-olefin **248** (1.31 g, 3.05 mmol) and CH₂Cl₂ (11 mL) at room temperature. After maintaining for 2 h at room temperature, toluene (30 mL) was added to the solution. The solution was concentrated to give *N*-methoxyamino acid **263**, which was immediately used in the next reaction without further purification.

A solution of *N*-methoxyamino acid **263** and CH₂Cl₂ (10 mL) was added to the solution of HATU (2.32 g, 6.10 mmol), diisopropylethylamine (2.1 mL, 12 mmol) and CH₂Cl₂ (310 mL) via a syringe pump over 16 h at room temperature. After maintaining for 1 h at room temperature, the solution was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane 1:15 to 1:3) to give eleven-membered macrolactam **264** (608 mg, 78%, 2 steps): a colorless oil; IR (film) 3001, 2944, 2856, 1747, 1656, 1452, 1225, 1169 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 5.36 (dt, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 4.09 (ddd, *J* = 14.3, 6.9, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 14.3, 8.6 Hz, 1H), 2.47–2.27 (m, 3H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.78–1.67 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) δ 170.7 (C), 168.3 (C), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 60.6 (CH₃), 51.7 (CH₃), 46.6 (CH), 44.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 27.6 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.9 (CH₂), 22.2 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₂NO₄⁺ 256.1549; found 256.1548.



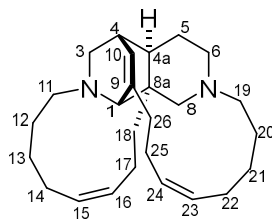
Methyl (*Z*)-3-allyl-1-methoxy-2-oxoazacycloundec-6-ene-3-carboxylate (**248**)

Sodium hydride (24 mg, 63 wt% in mineral oil, 630 μmol) was added to a solution of eleven-membered macrolactam **264** (53.2 mg, 208 μmol) and DMF (1.0 mL) at room temperature. After stirring for 30 min, allyl bromide (53 μL, 630 μmol) was added to the mixture at room temperature. The mixture was stirred for 1 h at room temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL), extracted with EtOAc/hexane 1:5 (2x 10 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was filtrated through a pad of silica gel (EtOAc/hexane 1:1), and purified by preparative layer chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give 47.0 mg of macrolactam H-ring **248** (77%): a colorless oil; IR (film) 3006, 2946, 2871, 1744, 1723, 1650, 1462, 1441, 1408, 1209, 1136, 988 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (dddd, *J* = 16.9, 10.0, 8.0, 7.2 Hz, 1H), 5.54 (dt, *J* = 10.9, 5.4 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 5.10–5.03 (m, 2H), 4.31 (ddd, *J* = 14.9, 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.35 (ddd, *J* = 14.9, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 2.66–2.55 (m, 2H), 2.25–2.21 (m, 2H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.83–1.67 (m, 4H), 1.64–1.48 (m, 2H), 1.43–1.33 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (C), 169.8 (C), 132.9 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 118.7 (CH₂), 59.4 (CH₃), 57.0 (C), 51.7 (CH₃), 40.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 27.3 (CH₂), 23.6 (CH₂), 22.9 (CH₂), 19.5 (CH₂); HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₆NO₄⁺ 296.1862; found 296.1859.

B. Comparison of Spectral Data with Synthetic Samples

Comparison of ^1H NMR of Keramaphidin B in CDCl_3

(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}

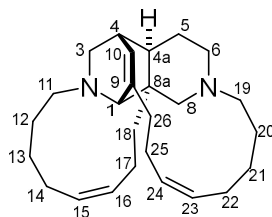


	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample ¹⁹	Baldwin's synthetic sample ^{18c}	natural sample (Kobayashi) ^{6a}
Proton	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)	^1H NMR (? MHz*, CDCl_3)
10	5.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)	5.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	5.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	5.81 (br d, $J = 6.3$ ss Hz, 1H)
15	5.70 (ddd, $J = 10.3, 9.5, 6.3$ Hz, 1H)	5.70 (td, $J = 10.4, 9.7, 6.3$ Hz, 1H)	5.76 (br dd, $J = 10, 5.5$ Hz, 1H)	5.69 (ddd, $J = 13.6, 10.1, 6.3$ Hz, 1H)
16	5.65 (ddd, $J = 10.3, 10.3, 4.9$ Hz, 1H)	5.64 (td, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 1H)	5.66 (ddd, $J = 13.5, 10, 5$ Hz, 1H)	5.64 (ddd, $J = 13.6, 10.1, 5.2$ Hz, 1H)
24	5.35 (m, 1H)	5.35 (m, 1H)	5.41 (brt, $J = 10.5$ Hz, 1H)	5.36 (brd, $J = 10.8$ Hz, 1H)
23	5.23 (dddd, $J = 10.9, 10.9, 2.8, 2.8$ Hz, 1H)	5.23 (tt, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H)	5.29 (brt, $J = 11$ Hz, 1H)	5.24 (brd, $J = 10.8$ Hz, 1H)
19	3.06 (m, 1H)	3.05 (br s, 1H)	3.52–3.48 (m, 1H)	3.07 (m, 1H)
1	3.01 (brs, 1H)	3.01 (s, 1H)	3.39 (t, $J = 13.5$ Hz, 1H)	3.01 (s, 1H)
11	2.88 (td, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H)	2.88 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H)	3.10 (s, 1H)	2.91 (dd, $J = 20.7, 9.7$ Hz, 1H)
3	2.85 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H)	2.85 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H)	2.91–2.84 (m, 1H)	2.86 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H)
6	2.68 (brdd, $J = 11.8, 11.8$ Hz, 1H)	2.67 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H)	2.68 (ddd, $J = 13.5, 7.5, 2.5$ Hz, 1H)	2.75 (m, 1H)
6	2.61 (ddd, $J = 12.3, 4.6, 3.4$ Hz, 1H)	2.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H)	2.91–2.84 (m, 3H)	2.63 (dt, $J = 12.3, 3.6$ Hz, 1H)
14	2.35 (m, 1H)	2.34 (m, 1H)		2.35 (m, 1H)
26	2.31 (m, 1H)	2.32 (m, 1H)		2.33 (m, 1H)
25	2.27 (m, 1H)	2.28 (m, 1H)		2.29 (m, 1H)
17	2.27 (m, 1H)	2.28 (m, 1H)	2.46–2.02 (m, 13H)	2.27 (m, 1H)
26	2.24 (m, 1H)	2.23 (m, 1H)		2.25 (m, 1H)
11	2.22 (m, 1H)	2.22 (m, 1H)		2.23 (m, 1H)
4	2.21 (m, 1H)	2.20 (m, 1H)		2.22 (m, 1H)
19	2.16 (m, 1H)	2.16 (m, 1H)		2.24 (m, 1H)
22	2.16 (m, 1H)	2.16 (m, 1H)		2.14 (m, 1H)
8	2.12 (m, 1H)	2.12 (m, 1H)		2.23 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)
25	2.10 (m, 1H)	2.10 (m, 1H)		2.12 (m, 1H)

8	2.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H)	2.07 (m, 1H)		2.08 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H)
22	1.95 (brd, $J = 15.2$ Hz, 1H)	1.95 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H)		1.96 (brd, $J = 15.2$ Hz, 1H)
18	1.86 (ddd, $J = 12.3, 12.3, 7.7$ Hz, 1H)	1.86 (td, $J = 12.1, 7.6$ Hz, 1H)		1.88 (dt, $J = 12.3, 7.6$ Hz, 1H)
17	1.73 (m, 1H)	1.73 (brs, 1H)		1.78 (m, 1H)
3	1.63 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H)	1.64 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H)	1.78–1.40 (m, 11H)	1.64 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H)
18	1.62 (m, 1H)	1.62 (m, 1H)		1.61 (m, 1H)
13	1.58 (m, 1H)	1.58 (m, 1H)		1.58 (m, 1H)
14	1.58 (m, 1H)	1.58 (m, 1H)		1.57 (m, 1H)
20	1.55 (m, 1H)	1.54 (m, 1H)		1.55 (m, 1H)
13	1.50 (m, 1H)	1.49 (m, 1H)		1.46 (m, 1H)
21	1.47 (m, 1H)	1.46 (m, 1H)		1.48 (m, 1H)
12	1.44 (m, 1H)	1.45 (m, 1H)		1.45 (m, 1H)
5	1.30 (m, 1H)	1.30 (m, 1H)		1.36 (m, 1H)
20	1.30 (m, 1H)	1.30 (m, 1H)		1.34 (m, 1H)
21	1.29 (m, 1H)	1.29 (m, 1H)		1.32 (m, 1H)
12	1.25 (m, 1H)	1.25 (m, 1H)	1.30–1.11 (m, 2H)	1.24 (m, 1H)
5	1.15 (dddd, $J = 12.9, 12.9, 12.9, 4.6$ Hz, 1H)	1.16 (qd, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H)		1.17 (ddd, $J = 13.0, 8.7, 4.4$ Hz, 1H)
4a	0.89 (ddd, $J = 12.9, 5.7, 2.3$ Hz, 1H)	0.91 (m, 1H)	1.09–1.01 (m, 1H)	0.93 (ddd, $J = 11.6, 5.6, 1.9$ Hz, 1H)

*MHz was not reported.

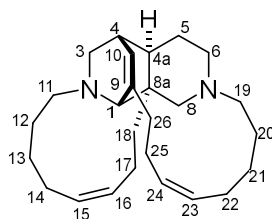
Comparison of ^1H NMR of Keramaphidin B in CD_3OD
(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}



	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample¹⁹	Baldwin's synthetic sample^{18c}	natural sample (Andersen)^{7b}
Proton	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD)	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD)	^1H NMR (750 MHz, CD_3OD , 50 °C)	^1H NMR (500 MHz, CD_3OD)
10	5.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	5.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)	5.86 (d, $J = 6$ Hz, 1H)	5.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H)
15	5.65 (m, 1H)	5.65 (m, 1H)	5.66–5.60 (m, 2H)	5.65 (m, 1H)
16	5.64 (m, 1H)	5.64 (m, 1H)		5.65 (m, 1H)
24	5.38 (m, 1H)	5.38 (m, 1H)	5.38 (pseudo t, $J = 10$ Hz, 1H)	5.41 (m, 1H)
23	5.24 (dddd, $J = 10.9, 10.9, 2.9, 2.9$ Hz, 1H)	5.24 (tt, $J = 10.8, 2.7$ Hz, 1H)	5.25 (pseudo t, $J = 10.5$ Hz, 1H)	5.28 (tt, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 1H)
1	3.12 (brd, $J = 0.9$ Hz, 1H)	3.12 (d, 1H)	3.11 (s, 1H)	3.18 (brs, 1H)
19	3.07 (ddd, $J = 14.3, 7.2, 6.6$ Hz, 1H)	3.06 (ddd, $J = 13.8, 8.2, 6.8$ Hz, 1H)	3.06–3.03 (m, 1H)	3.24 (dt, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H)
11	2.98 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 5.2$ Hz, 1H)	2.98 (td, $J = 12.6, 5.0$ Hz, 1H)	2.95 (td, $J = 12.5, 5$ Hz, 1H)	2.99 (td, $J = 12.5, 5.2$ Hz, 1H)
3	2.87 (dd, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H)	2.87 (dd, $J = 9.1, 2.0$ Hz, 1H)	2.87 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H)	2.89 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H)
6	2.77 (ddd, $J = 13.5, 12.9, 2.3$ Hz, 1H)	2.76 (td, $J = 13.8, 13.0, 2.7$ Hz, 1H)	2.78 (br t, $J = 13$ Hz, 1H)	2.97 (td, $J = 13.5, 2.6$ Hz, 1H)
6	2.69 (ddd, $J = 12.9, 4.0, 2.9$ Hz, 1H)	2.68 (dt, $J = 12.9, 4.1, 2.8$ Hz, 1H)	2.71–2.69 (m, 1H)	2.88 (m, 1H)
14	2.42 (m, 1H)	2.42 (m, 1H)	2.42–2.30 (m, 7H)	2.41 (m, 1H)
25	2.36 (m, 1H)	2.36 (m, 1H)		2.35 (m, 1H)
26	2.36 (m, 1H)	2.35 (m, 1H)		2.38 (m, 1H)
17	2.36 (m, 1H)	2.35 (m, 1H)		2.38 (m, 1H)
8	2.35 (m, 1H)	2.34 (m, 1H)		2.70 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)
26	2.30 (m, 1H)	2.29 (ddd, $J = 10.8, 6.1, 1.5$ Hz, 1H)		2.31 (m, 1H)
4	2.25 (m, 1H)	2.25 (m, 1H)		2.30 (m, 1H)
19	2.25 (m, 1H)	2.24 (m, 1H)	2.28–2.20 (m, 2H)	2.52 (ddd, $J = 13.5, 7.5, 2.5$ Hz, 1H)
22	2.24 (m, 1H)	2.22 (m, 1H)		2.26
11	2.21 (ddd, $J = 12.3, 5.2, 1.2$ Hz, 1H)	2.21 (m, 1H)	2.20 (ddd, $J = 12.5, 5.5, 1.5$ Hz, 1H)	2.21 (ddd, $J = 12.5, 5.2, 1.2$ Hz, 1H)
25	2.20 (m, 1H)	2.09 (m, 1H)	2.12–2.09 (m, 1H)	2.11 (m, 1H)

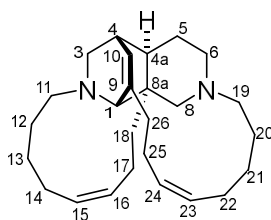
8	2.04 (brd, $J = 10.9$ Hz, 1H)	2.09 (m, 1H)	2.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H)	2.16 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)
22	1.98 (m, 1H)	1.98 (m, 1H)	1.99 (brd, $J = 13$ Hz, 1H)	2.02 (brd, $J = 15.2$ Hz, 1H)
18	1.78 (m, 1H)	1.77 (m, 1H)	1.76–1.69 (m, 3H)	1.75 (m, 1H)
17	1.76 (m, 1H)	1.75 (m, 1H)		1.76 (m, 1H)
18	1.70 (m, 1H)	1.67 (m, 1H)		1.75 (m, 1H)
3	1.67 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H)	1.67 (m, 1H)	1.67 (dd, $J = 9, 2.5$ Hz, 1H)	1.68 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H)
20	1.62 (m, 1H)	1.61 (m, 1H)	1.76–1.69 (m, 2H)	1.73 (m, 1H)
13	1.59 (m, 1H)	1.58 (m, 1H)	1.63–1.42 (m, 8H)	1.61 (m, 1H)
14	1.56 (m, 1H)	1.55 (m, 1H)		1.56 (m, 1H)
13	1.53 (m, 1H)	1.52 (m, 1H)		1.50 (m, 1H)
21	1.48 (m, 1H)	1.49 (m, 1H)		1.52 (m, 1H)
12	1.48 (m, 1H)	1.48 (m, 1H)		1.53 (m, 1H)
20	1.46 (m, 1H)	1.44 (m, 1H)		1.49 (m, 1H)
5	1.37 (m, 1H)	1.36 (pd, $J = 13.5, 3.2, 2.8, 2.0$ Hz, 1H)		1.50 (m, 1H)
21	1.35 (m, 1H)	1.35 (m, 1H)		1.44 (m, 1H)
12	1.27 (m, 1H)	1.27 (m, 1H)	1.40–1.36 (m, 1H)	1.27 (m, 1H)
5	1.18 (dddd, $J = 13.5, 13.5, 12.3, 4.0$ Hz, 1H)	1.20 (tdd, $J = 13.7, 12.4, 4.1$ Hz, 1H)	1.21 (qd, $J = 14, 4$ Hz, 1H)	1.23 (qd, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H)
4a	0.91 (ddd, $J = 12.3, 5.4, 2.3$ Hz, 1H)	0.90 (ddd, $J = 12.4, 5.8, 2.4$ Hz, 1H)	0.93 (ddd, $J = 12, 4.5, 1.5$ Hz, 1H)	0.98 (ddd, $J = 12.5, 5.5, 2.1$ Hz, 1H)

Comparison of ^{13}C NMR of Keramaphidin B in CDCl_3
(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}



	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample¹⁹	natural sample (Kobayashi)^{6a}
Carbon	^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3)	^{13}C NMR (? MHz*, CDCl_3)
9	141.8	141.7	141.8
24	132.2	132.0	132.0
23	131.7	131.5	131.5
16	131.3	131.2	131.2
15	131.0	130.9	130.9
10	122.7	122.5	122.6
1	64.4	64.3	64.3
19	56.2	56.2	56.2
11	54.2	54.0	54.1
3	53.7	53.6	53.6
8	50.7	50.7	50.8
6	47.4	47.4	47.4
8a	45.2	45.2	45.1
4a	43.5	43.4	43.3
18	41.6	41.6	41.6
4	38.0	37.9	38.0
26	37.1	37.0	37.0
5	27.8	27.8	27.6
21	27.3	27.3	27.2
13	26.6	26.4	25.6
12	26.2	26.1	26.1
25	25.7	25.5	25.6
22	25.0	24.9	25.0
14	23.0	22.9	22.9
20	21.2	21.2	21.1
17	21.1	21.0	21.0

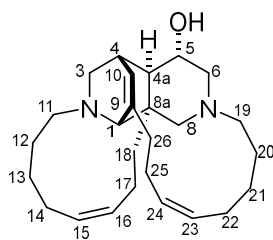
Comparison of ^{13}C NMR of Keramaphidin B in CD_3OD
(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}



	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample ¹⁹	Baldwin's synthetic sample ^{18c}	natural sample (Andersen) ^{7b}
Carbon	¹³ C NMR (125 MHz, CD ₃ OD)	¹³ C NMR (150 MHz, CD ₃ OD)	¹³ C NMR (190 MHz, CD ₃ OD)	¹³ C NMR (125 MHz, CD ₃ OD)
9	143.0	143.0	142.9	142.8
24	133.3	133.3	133.3	133.4
23	132.6	132.6	132.60	132.8
16	132.5	132.4	132.59	132.6
15	131.3	131.5	131.3	131.0
10	124.5	124.3	124.5	125.0
1	65.1	65.3	65.0	64.6
19	57.0	57.1	57.0	56.9
11	55.2	55.2	55.2	55.1
3	54.5	54.6	54.5	54.3
8	50.9	51.0	50.9	50.8
6	49.6	48.5	48.8	48.8
8a	45.6	45.9	-	45.0
4a	44.7	44.9	44.7	44.1
18	42.2	42.3	42.1	41.8
4	39.0	39.1	39.0	38.8
26	37.9	37.9	37.8	37.6
5	27.7	28.0	-	27.5
21	27.5	27.7	-	27.1
13	27.5	27.5	27.5	27.1
12	27.1	27.2	27.1	26.8
25	26.5	26.6	26.5	26.5
22	26.1	26.1	26.1	26.1
14	23.8	23.8	23.8	23.8
17	21.7	21.8	21.7	21.6
20	21.3	21.5	21.3	20.9

Comparison of ¹H NMR of Ingenamine

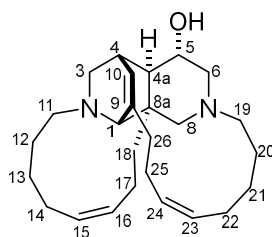
(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}



	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample ¹²	natural sample ^{7b}
Proton	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD)	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD)
10	5.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H)	5.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	5.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)
15	5.64 (m, 1H)	5.69–5.63 (m, 1H)	5.63 (m, 1H)
16	5.64 (m, 1H)	5.69–5.63 (m, 1H)	5.63 (m, 1H)
24	5.37 (m, 1H)	5.40–5.36 (m, 1H)	5.36 (m, 1H)
23	5.23 (dddd, $J = 10.6, 10.6, 2.9, 2.9$ Hz, 1H)	5.26–5.21 (m, 1H)	5.22 (tt, $J = 10.8, 2.9$ Hz, 1H)
5	3.28 (ddd, $J = 11.7, 10.3, 4.6$ Hz, 1H)	3.31–3.25 (m, 1H)	3.27 (ddd, $J = 11.8, 10.1, 4.8$ Hz, 1H)
1	3.16 (brs, 1H)	3.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H)	3.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)
19	3.07 (ddd, $J = 13.5, 7.7, 5.2$ Hz, 1H)	3.07–3.03 (m, 1H)	3.04 (ddd, $J = 14.1, 8.2, 6.1$ Hz, 1H)
11	2.99 (ddd, $J = 12.6, 12.6, 5.2$ Hz, 1H)	3.00 (dt, $J = 12.7, 5.1$ Hz, 1H)	2.97 (td, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H)
3	2.85 (dd, $J = 9.4, 2.0$ Hz, 1H)	2.85 (dd, $J = 9.3, 2.0$ Hz, 1H)	2.84 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H)
4	2.65 (m, 1H)	2.66–2.64 (m, 1H)	2.64 (m, 1H)
6	2.63 (dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, 1H)	2.63–2.60 (m, 1H)	2.61 (dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H)
6	2.48 (dd, $J = 12.0, 12.0$ Hz, 1H)	2.47 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H)	2.46 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H)
14	2.42 (m, 1H)	2.43–2.38 (m, 1H)	2.41 (m, 1H)
26	2.35 (m, 1H)	2.36–2.33 (m, 1H)	2.35 (m, 1H)
17	2.34 (m, 1H)	2.35–2.34 (m, 1H)	2.34 (m, 1H)
25	2.31 (m, 1H)	2.35–2.28 (m, 1H)	2.31 (m, 1H)
26	2.30 (m, 1H)	2.29–2.27 (m, 1H)	2.28 (m, 1H)
8	2.29 (m, 1H)	2.24 (dd, $J = 5.4, 1.2$ Hz, 1H)	2.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)
11	2.23 (m, 1H)	2.22–2.18 (m, 1H)	2.21
19	2.21 (m, 1H)	2.20–2.17 (m, 1H)	2.19
22	2.19 (m, 1H)	2.20–2.16 (m, 1H)	2.18
25	2.08 (m, 1H)	2.09–2.03 (m, 1H)	2.08 (m, 1H)
8	1.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)	1.99–1.95 (m, 1H)	1.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)
22	1.96 (m, 1H)	1.97–1.94 (m, 1H)	1.95 (m, 1H)
18	1.82 (m, 1H)	1.83–1.79 (m, 1H)	1.82 (m, 1H)

17	1.75 (m, 1H)	1.74–1.72 (m, 1H)	1.73 (m, 1H)
18	1.73 (m, 1H)	1.73–1.70 (m, 1H)	1.71 (m, 1H)
3	1.73 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H)	1.75–1.73 (m, 1H)	1.71 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H)
20	1.65 (m, 1H)	1.65–1.61 (m, 1H)	1.64 (m, 1H)
13	1.59 (m, 1H)	1.61–1.55 (m, 1H)	1.58 (m, 1H)
14	1.55 (m, 1H)	1.56–1.51 (m, 1H)	1.54 (m, 1H)
12	1.53 (m, 1H)	1.54–1.46 (m, 1H)	1.48 (m, 1H)
13	1.52 (m, 1H)	1.53–1.51 (m, 1H)	1.50 (m, 1H)
21	1.50 (m, 1H)	1.52–1.46 (m, 1H)	1.48 (m, 1H)
21	1.48 (m, 1H)	1.36–1.33 (m, 1H)	1.34 (m, 1H)
20	1.36 (m, 1H)	1.35–1.31 (m, 1H)	1.35 (m, 1H)
12	1.28 (m, 1H)	1.28–1.23 (m, 1H)	1.27 (m, 1H)
4a	0.70 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H)	0.70 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H)	0.69 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H)

Comparison of ^{13}C NMR of Ingenamine
(Numbering scheme adopted from keramaphidin B reported by Kobayashi et al.)^{6a}



	our synthetic sample	Fürstner's synthetic sample¹²	natural sample^{7b}
Carbon	^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD)	^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD)	^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD)
9	143.7	143.8	143.8
24	133.2	133.2	133.1
15	132.6	132.6	132.6
23	132.4	132.4	132.4
16	131.4	131.4	131.4
10	124.0	123.9	124.0
5	69.2	69.3	69.3
1	65.1	65.2	65.2
19	56.8	56.9	56.9
11	55.1	55.2	55.2
3	54.5	54.6	54.7
6	54.3	54.3	54.3
4a	53.1	53.1	53.1
8	51.4	51.4	51.5
8a	46.8	46.9	46.9
18	42.9	42.9	42.9
26	37.9	37.9	37.9
4	35.3	35.3	35.2
13	27.7	27.7	27.7
12	27.5	27.6	27.1
25	27.1	27.1	26.5
22	26.5	26.5	26.0
21	25.9	25.9	25.7
14	23.8	23.8	23.8
20	21.9	22.0	22.1
17	21.6	21.6	21.6

C. Computational Details

Structural Optimization of hemiaminal and *N,O*-acetal.

The Macromodel module of the Schrödinger suite⁵⁷ was used for Monte Carlo conformational analyses of model compounds. The structure was minimized using the OPLS3e force field. The resulting conformers with a relative energy within 25 kJ/mol of the global minima were then used as the input structures for further geometry optimization. The Gaussian 16⁵⁸ module of Schrödinger was used to perform B3LYP hybrid density functional theory (DFT) geometry optimization calculations using the 6-31+G(d) basis set. To compare energetics, we also carried out single-point energy calculations for the lowest energy structures using ω B97Xd/6-31+G(d).

217-I

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -1738.585061

Zero-point correction (a.u.) = 0.487769

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.516058

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.517002

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.429878

C -0.84136500 -0.57624200 -0.87491800
 C -2.04759300 0.29140900 -0.55592200
 C -2.21846400 0.19565600 0.98011200
 C -1.28780200 -0.92705300 1.47271900
 N -0.50212500 -1.27007000 0.27491400
 C -1.70713700 1.78069000 -0.88276500
 N -2.78114000 2.58385600 -0.31011900
 C -2.89602000 2.57242400 1.05112000
 C -1.88137400 1.57376500 1.62166300
 C -0.50628800 1.99696600 1.14393400
 C -0.39604200 2.11501400 -0.18152900
 O -3.68463600 3.23302900 1.69739300
 O -2.04672300 -1.99265900 1.94036600
 O -0.26483700 -0.64264000 -1.93899800
 C -3.25868700 -0.20323900 -1.36146500
 C -3.58608900 -1.68750500 -1.17550200
 C -4.85770700 -2.08366600 -1.92260800
 C 0.81381100 2.47320500 -0.98932300
 C 2.07963500 2.72203300 -0.17491800
 C 3.25573100 3.14315400 -1.05174200
 S 0.74399700 -2.40920100 0.36058500
 O 0.65743800 -2.88769600 1.73786200
 O 0.62439700 -3.31443600 -0.75893500
 C 2.22592400 -1.45215300 0.19193600
 C 2.69832800 -1.14540300 -1.08141400
 C 3.87193400 -0.41163700 -1.19549500
 C 4.57601500 0.01275600 -0.06469600
 C 4.07111200 -0.30668700 1.19939100
 C 2.89886900 -1.03889200 1.33825000
 C 5.86811000 0.77410500 -0.20382000
 H -3.23853900 -0.08724200 1.25011900
 H -0.59065600 -0.57572200 2.24362900
 H -1.66076600 1.93600100 -1.96189800
 H -3.30439400 3.25364500 -0.85154800
 H -1.98227700 1.54314200 2.70671500
 H 0.29971000 2.17714900 1.84701600
 H -1.42292500 -2.66083000 2.26514200
 H -3.06186000 -0.01178000 -2.42442700
 H -4.12164800 0.41125900 -1.07588200
 H -3.69216700 -1.92302100 -0.11027500
 H -2.74686700 -2.29433700 -1.53817300

H -5.07149100 -3.14950500 -1.79735700
 H -5.72329600 -1.52163100 -1.55329900
 H -4.76306500 -1.88451700 -2.99629600
 H 0.57818100 3.36441900 -1.59107800
 H 0.99320200 1.66622800 -1.71449800
 H 2.33657300 1.80883200 0.37549100
 H 1.88547000 3.50015100 0.57425600
 H 4.16223600 3.28867000 -0.45524500
 H 3.47008100 2.38109300 -1.80946400
 H 3.04332300 4.08322900 -1.57364600
 H 2.14984500 -1.47279200 -1.95684700
 H 4.25181400 -0.16886800 -2.18407000
 H 4.60701500 0.01564400 2.08789700
 H 2.51824200 -1.30636800 2.31805900
 H 6.72243100 0.08723500 -0.18688600
 H 5.90509800 1.32761800 -1.14619000
 H 6.00111600 1.48603400 0.61626200

217-II

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -1738.583079

Zero-point correction (a.u.) = 0.487847

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.516053

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.516997

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.430104

C	0.84124800	-0.65685400	-0.83131800
C	-2.09943000	0.15373500	-0.56836900
C	-2.29184300	0.10898500	0.96814600
C	-1.36409000	-1.00330000	1.50322900
N	-0.49820200	-1.30472300	0.34174100
C	-1.83977700	1.64490900	-0.95618900
N	-2.95053800	2.40839500	-0.39739400
C	3.02248500	2.45809300	0.96857200
C	-1.96797000	1.51473500	1.55828300
C	-0.61869700	1.96932400	1.04059600
C	-0.53556700	2.06150700	-0.28819000
O	-3.80916200	3.13224000	1.60340200
O	-0.65023400	-0.57321900	2.61335800
O	-0.24749200	-0.73875400	-1.88530200
C	-3.26281600	-0.44635900	-1.37107800
C	-3.56373900	-1.91637500	-1.06755400
C	-4.73714100	-2.43996100	-1.89334800
C	0.64844000	2.43573500	-1.12762600
C	1.91837700	2.74438100	-0.34076600
C	3.07706500	3.14650600	-1.24914900
H	-3.32526100	-0.13826300	1.22511900
S	0.77624800	-2.41055800	0.45370400
O	0.72749400	-2.84113200	1.84894300
O	0.66628100	-3.37205600	-0.62044900
C	2.22262100	-1.41714900	0.21142400
C	2.70488100	-1.21535600	-1.07845000
C	3.84928800	-0.44676200	-1.24778300
C	4.51579100	0.11295500	-0.15403200
C	4.00020900	-0.10159600	1.12781300
C	2.85454300	-0.86208600	1.32031800
C	5.77862500	0.90996400	-0.34983900
H	-1.93087800	-1.91040300	1.74104800
H	-1.81802100	1.76093700	-2.04121700
H	-3.45698800	3.08956900	-0.94145100
H	-2.04263200	1.51727700	2.64308100
H	0.19241600	2.17287600	1.72936500
H	-0.16911300	-1.34820300	2.94259100
H	-3.02322100	-0.34669000	-2.43751500
H	-4.15264200	0.16587600	-1.17822800
H	-3.79101500	-2.04087300	-0.00037800
H	-2.67510700	-2.52721500	-1.27137200

H	-4.94015800	-3.49144600	-1.66868700
H	-5.64941700	-1.86852000	-1.68788300
H	-4.52635300	-2.36068300	-2.96557700
H	0.37733800	3.30282400	-1.74967600
H	0.84341100	1.61461200	-1.83242200
H	2.19836900	1.86085900	0.24500900
H	1.71742700	3.54957200	0.37734500
H	3.98459000	3.34478700	-0.66940900
H	3.30380500	2.34961100	-1.96668800
H	2.83875400	4.05223700	-1.81866900
H	2.18445800	-1.64670400	-1.92511000
H	4.23484700	-0.28253600	-2.25022800
H	4.50313600	0.33175300	1.98780200
H	2.46042800	-1.03161400	2.31583700
H	6.65675200	0.25492700	-0.30661600
H	5.78603700	1.41159200	-1.32162900
H	5.89493100	1.67025000	0.42809200

221-I

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -998.382469

Zero-point correction (a.u.) = 0.424862

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.446620

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.447564

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.373957

H	-3.47070800	0.37440700	1.53784500
H	-2.47112900	-1.06150100	1.60234100
H	-3.61372500	-1.93963300	-0.46395900
H	-4.62244100	-0.49932100	-0.51437000
H	-5.84769500	-2.39197300	0.57064200
H	-4.57172000	-2.53632400	1.79074400
H	-5.58696800	-1.08822600	1.73915000

C	0.49730800	-1.13208000	0.80445500
C	0.50921200	0.27852900	0.22119200
C	0.54952100	0.32940400	-1.34687700
C	0.69926400	-1.04159300	-2.01125600
C	1.66711500	-1.92774100	-1.24639100
N	1.18412600	-2.08722600	0.10859200
C	-0.80689100	1.00082300	0.65893100
N	-0.76604800	2.34932600	0.10505800
C	-0.70762200	2.45664800	-1.25310000
C	-0.74049900	1.04937700	-1.85742800
C	-1.93871600	0.31201000	-1.30106900
C	-1.98289800	0.26341800	0.03184800
O	-0.60593500	3.49754900	-1.87529700
O	2.94165800	-1.33808400	-1.32197400
O	-0.03014100	-1.39436900	1.87687400
C	3.94875800	-2.07326300	-0.66854800
H	1.41336800	0.93392500	-1.63908800
C	1.76635700	0.99743500	0.77761500
C	1.86792300	1.13666100	2.29681000
C	3.19700600	1.76836200	2.70905600
C	-3.00284800	-0.39758000	0.90758300
C	-4.08693700	-1.17456500	0.16514600
C	-5.08012600	-1.83599800	1.11847800
H	1.05085800	-0.92199700	-3.04011900
H	-0.26641900	-1.55818900	-2.03688400
H	1.70924500	-2.93605200	-1.68599000
H	1.19458100	-2.99800600	0.54558400
H	-0.88503300	1.04694600	1.74410200
H	-0.66803600	3.17130900	0.67961200
H	-0.73890100	1.13091000	-2.94507300
H	-2.67788500	-0.13390600	-1.95817900
H	4.89157400	-1.55848900	-0.86030800
H	3.77637900	-2.11874200	0.41499700
H	4.01400800	-3.09977100	-1.06200600
H	1.79547700	1.99663900	0.32509700
H	2.64465600	0.46388300	0.39533900
H	1.75369300	0.16007300	2.77840800
H	1.04438100	1.75782200	2.67178600
H	3.26196400	1.88302600	3.79572600
H	4.04175500	1.14909100	2.38564800
H	3.32195300	2.75955600	2.25791200

221-II

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -998.377368

Zero-point correction (a.u.) = 0.424618

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.446468

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.447412

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.373553

H	1.52807000	-1.23253400	-2.50383100
H	2.30967400	-2.56655000	-1.63983200
H	3.48116700	0.23386300	-2.09342500
H	3.94512000	-1.23302500	-2.93232000
H	5.59800000	-0.72193100	-1.13968500
H	4.31159700	-0.71633700	0.08050700
H	4.74539600	-2.22178900	-0.73789900

C	-1.02684900	0.06706100	-1.20616700
C	-0.29994500	0.56131000	0.04444700
C	-0.59042200	-0.29457100	1.32689800
C	-1.64464900	-1.38293800	1.11760400
C	-2.80158400	-0.86043000	0.28809000
N	-2.28580900	-0.41224300	-1.00579300
C	1.23819400	0.47744400	-0.21313800
N	1.90596100	0.96559300	0.98982200
C	1.66929400	0.28102900	2.14587400
C	0.75370800	-0.90848100	1.83477300
C	1.36161000	-1.70060700	0.69941900
C	1.60982200	-0.98753000	-0.39996500
O	2.08351600	0.59105800	3.24724400
O	-3.72772100	-1.88522300	0.09035200
O	-0.54933100	0.17674700	-2.32837000
C	-5.02179100	-1.43828700	-0.25544600
H	-0.96102800	0.38276100	2.10585300
C	-0.75759100	2.02073000	0.29648600
C	-0.44492700	3.03368600	-0.80574900
C	-1.05427500	4.40128900	-0.50086100
C	2.21202300	-1.47434100	-1.68188700
C	3.58908700	-0.85152400	-1.96800800
C	4.62076500	-1.14177300	-0.88004000
H	-2.02111600	-1.73869300	2.08146000
H	-1.21978100	-2.23749600	0.57923400
H	-3.29075400	-0.01463300	0.80090500
H	-2.73485500	-0.78334600	-1.83291800
H	1.52182200	1.08698100	-1.06904300
H	2.41732000	1.83365100	1.01470300
H	0.60032500	-1.48672700	2.74661000
H	1.56690000	-2.76239700	0.79438700
H	-5.43616200	-0.78044900	0.52130100
H	-5.03488000	-0.89907500	-1.21319400
H	-5.64751400	-2.32769800	-0.34387700
H	-0.29819800	2.35723200	1.23447300
H	-1.84219800	2.01046700	0.47565500
H	-0.80829000	2.66737300	-1.77147000
H	0.64210500	3.14191700	-0.91009100
H	-0.80600600	5.12779500	-1.28088600
H	-2.14675700	4.33918500	-0.43687200
H	-0.68755700	4.79493800	0.45425800

Calculation of Transition States of Double Macrocyclic Alkylation and Intermediates

To obtain the transition states (**TS-A**, **TS-B**, **TS-C**, **TS-D**, **TS-E**, **TS-F**, **TS-G** and **TS-H**), we employed a protocol that provides various conformational isomers of transition states. The first step in obtaining **TS-A** was a conformational search of **234**. The low-energy conformational set of **234** was obtained by the Monte Carlo Multiple Minimum (MCMM) method using the OPLS4 force field.⁵⁹ Each of the obtained conformations was optimized using GFN2-xTB.⁶⁰ The resulting **234** conformers were converted to the conformationally equivalent **172'** structures through the transformation of bond information and subsequent force field minimization.⁶¹ These pairs of **234** and **172'** geometries were used to search for the minimum energy path using the nudged elastic band⁶² (NEB) method and estimate the transition states. With the roughly predicted transition state geometries, saddle point searches were performed at the ω B97Xd/6-31G(d) level of theory. Vibrational frequency and IRC calculations were performed on the converged structures at the same level of theory to confirm that they were expected transition states for the formation of the C–N bond. A single-point calculation was then performed at the ω B97Xd/6-311+G(d,p) level of theory with the solvation effect by PCM(DMSO) model. The same sequence was repeated with **172'** as the starting structure. The above protocol yielded 55 conformers of **TS-A** in the transition state, which were assigned numbers in decreasing order of Gibbs free energy. The most stable conformer was labeled “**TS-A-#001**”. A similar protocol for searching for transition states was applied to **TS-B**, **TS-C**, **TS-D**, **TS-E**, **TS-F**, **TS-G** and **TS-H** yielding 52, 47, 15, 34, 55, 41 and 25 transition states, respectively. To obtain the energy of **172'**, **172''**, **234'**, **235'**, **236'** and **237'** GFN2-xTB-optimized conformers of **172'**, **172''**, **234'**, **235'**, **236'** and **237'** obtained in the above protocol were optimized at the ω B97Xd/6-31G(d) level of theory. Then, vibrational frequency calculations confirmed no imaginary frequencies, and single-point calculations were performed at the ω B97Xd/6-311+G(d,p) level of theory with the solvation effect by PCM(DMSO) model. The conformations with the lowest Gibbs free energy were designated **172'**, **172''**, **234'**, **235'**, **236'** and **237'**, respectively.

172'

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.23184837

Zero-point correction (a.u.) = 0.578659

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.610157

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.611101

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.514403

C -1.12250 -3.49270 0.49030

N -1.50100 -2.17430 0.69930

C -0.72610 -1.23070 0.17640

C 0.63700 -1.54640 -0.50740

C 0.88360 -3.03750 -0.89140

C -0.08900 -3.96190 -0.23110

C 0.64690 -0.74910 -1.85160

N 1.88440 -1.05230 -2.56910

C 2.08810 -2.34350 -2.91790

C 0.89030 -3.17310 -2.46440

H 1.90080 -3.31220 -0.57460

C 1.75010 -1.02680 0.42180

O -1.03000 -0.00830 0.22070

C -0.37090 -2.54100 -3.00700

C -0.51810 -1.25410 -2.68790

O 3.09970 -2.77960 -3.46360

C 1.86660 -1.79260 1.75040

C 2.74230 -1.05770 2.72680

C 2.43390 -0.70290 3.97750

C 1.14860 -0.98770 4.71380

C 0.14150 0.17460 4.65010

C -0.39730 0.38810 3.23990

C -1.45780 1.45570 3.09740

Br -0.77940 3.25070 3.57680

C -1.68550 -0.36590 -2.99210

C -1.28500 0.94700 -3.69740

C -2.42320 1.93530 -3.76500

C -2.77500 2.74690 -2.76390

C -2.07610 2.82630 -1.43130

C -1.03660 3.95600 -1.38310

C -0.28120 4.02640 -0.05570

C 0.57250 2.81310 0.27300

Br 2.01020 2.55940 -1.06290

H -1.78200 -4.21660 0.97570

H 0.07160 -5.03330 -0.32700

H 0.61100 0.31750 -1.65520

H 2.61850 -0.36570 -2.66110

H 1.02800 -4.21280 -2.76490

H 1.56410 0.03270 0.62680

H 2.71120 -1.07900 -0.10810

H -1.09120 -3.11620 -3.58130

H 0.86780 -1.95200 2.16570

H 2.28670 -2.78920 1.55620

H 3.72080 -0.76630 2.34100

H 3.17090 -0.12680 4.53810

H 1.38490 -1.19080 5.76520

H 0.66860 -1.89280 4.32340

H 0.61810 1.09660 5.00750

H -0.69130 -0.03700 5.33400

H -0.86520 -0.53440 2.87010

H 0.42140 0.60370 2.54680

H -2.30910 1.30170 3.76140

H -1.78630 1.52720 2.06130

H -2.42020 -0.90730 -3.60020

H -2.17080 -0.11040 -2.04260

H -0.44000 1.39850 -3.16380

H -0.92460 0.71790 -4.70680

H -3.00050 1.96050 -4.68840

H -3.61120 3.42980 -2.91470

H -1.59520 1.87220 -1.19210

H -2.81820 2.99970 -0.64000

H -0.31820 3.82160 -2.20150

H -1.53290 4.91830 -1.55900

H 0.34530 4.92570 -0.03080

H -0.99460 4.11570 0.77540

H 0.02640 1.86490 0.27100

H 1.09440 2.93750 1.22100

TS-A

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -6420.20971387

Zero-point correction (a.u.) = 0.577810

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.608981

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.609925

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.514099

C -0.51760 0.17400 2.20760

N -0.04400 0.63090 0.98980

C 0.02060 -0.19690 -0.04810

C -0.42600 -1.68370 0.06420

C -1.11840 -2.09170 1.40280

C -1.01340 -1.04370 2.46760

C -1.49060 -1.92130 -1.06600

N -1.96170 -3.30200 -0.97320

C -2.57340 -3.66240 0.17960

C -2.62440 -2.45760 1.11150

H -0.64990 -3.01700 1.76740

C 0.81170 -2.55160 -0.21980

O 0.46150 0.16340 -1.16610

C -3.25390 -1.29590 0.37690

C -2.66320 -0.99800 -0.78210

O -2.97550 -4.79280 0.44260

C 1.94360 -2.39610 0.80940

C 3.22530 -3.03480 0.33240

C 4.07700 -2.49630 -0.54530

C 3.95760 -1.14150 -1.19250

C 4.98250 -0.13280 -0.63790

C 4.78620 0.17300 0.85200

C 3.54780 1.01940 1.08990

Br 3.03190 0.99230 2.98780

C -2.97250 0.12320 -1.72740

C -3.95910 1.15820 -1.17080

C -4.07710 2.37200 -2.05140

C -3.56280 3.57490 -1.77830

C -2.77300 3.91070 -0.53530

C -1.33940 3.36240 -0.58840

C -0.63140 3.38220 0.76050

C 0.72290 2.72470 0.68030

Br 2.13000 4.53650 0.14180

H -0.45490 0.91530 3.00530

H -1.36130 -1.29180 3.46700

H -1.04650 -1.75530 -2.04670

H -1.72930 -3.99390 -1.66960

H -3.14230 -2.72710 2.03280

H 1.19390 -2.27660 -1.20770

H 0.51090 -3.60570 -0.26980

H -4.09480 -0.75760 0.80110

H 2.10090 -1.33320 1.02230

H 1.64200 -2.84630 1.76190

H 3.44320 -4.03180 0.71380

H 4.96740 -3.06550 -0.81580

H 2.94170 -0.74350 -1.09000

H 4.13550 -1.24860 -2.27040

H 4.92960 0.79520 -1.22140

H 5.99360 -0.53410 -0.78000

H 5.66210 0.69400 1.25300

H 4.69550 -0.77250 1.39780

H 2.66380 0.64940 0.57110

H 3.68740 2.07200 0.83860

H -2.02430 0.61260 -1.98360

H -3.35330 -0.29190 -2.67220

H -4.94380 0.68700 -1.05220

H -3.62470 1.44610 -0.16810

H -4.60190 2.22930 -2.99610

H -3.68650 4.36920 -2.51320

H -3.27400 3.49490 0.34900

H -2.74750 4.99670 -0.38840

H -1.35650 2.32420 -0.93320

H -0.74600 3.92750 -1.31890

H -0.52550 4.40270 1.14080

H -1.22680 2.83330 1.49840

H 1.02600 2.21970 -0.22170

H 1.27530 2.52450 1.58450

TS-B

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -6420.20568570

Zero-point correction (a.u.) = 0.577873

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.608929

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.609873

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.514112

C 0.65410 -1.31880 1.19620

N -0.11330 -0.19780 0.92760

C 0.47810 0.91710 0.49900

C 2.02050 1.00410 0.34920

C 2.79160 -0.35320 0.41560

C 1.96600 -1.47130 0.96960

C 2.29000 1.58030 -1.08410

N 3.73390 1.60470 -1.31100

C 4.37780 0.41440 -1.30100

C 3.36780 -0.68990 -1.01180

H 3.66590 -0.21580 1.06820

C 2.54230 1.97530 1.42350

O -0.16360 1.95020 0.21040

C 2.24230 -0.59160 -2.01850

C 1.66120 0.60870 -2.07300

O 5.58740 0.26350 -1.45390

C 2.25230 1.51950 2.87810

C 1.19650 2.35130 3.55290

C 0.05050 1.96060 4.11540

C -0.54470 0.58060 4.20560

C -2.04130 0.60010 3.85140

C -2.32400 0.91930 2.37970

C -2.30160 -0.28690 1.47950

Br -4.50480 -1.09310 1.68990

C 0.46450 1.03950 -2.86560

C -0.16940 -0.05220 -3.73720

C -1.51790 0.37180 -4.26300

C -2.67750 0.13710 -3.64230

C -2.80890 -0.63950 -2.35740

C -3.05310 -2.13650 -2.61410

C -2.93790 -3.00580 -1.36160

C -1.56200 -3.01720 -0.72050

Br -0.15880 -3.68360 -1.93740

H 0.08890 -2.14730 1.62760

H 2.45730 -2.41260 1.20020

H 1.89280 2.59040 -1.17110

H 4.24550 2.46790 -1.41420

H 3.87070 -1.65780 -1.00980

H 2.09100 2.95900 1.25100

H 3.62230 2.09090 1.27540

H 1.93370 -1.45850 -2.59230

H 1.98670 0.45790 2.89840

H 3.17480 1.61250 3.46630

H 1.42970 3.41720 3.59190

H -0.56200 2.73890 4.57610

H -0.43980 0.21230 5.23620

H -0.01260 -0.12120 3.55680

H -2.53410 1.35140 4.48170

H -2.50390 -0.36160 4.10680

H -1.58630 1.62370 1.98160

H -3.30090 1.39800 2.27220

H -1.94530 -1.24110 1.83110

H -2.42350 -0.15580 0.41800

H -0.27810 1.41190 -2.14810

H 0.73240 1.90660 -3.48680

H 0.50080 -0.29220 -4.57160

H -0.26530 -0.97040 -3.14770

H -1.52570 0.93650 -5.19470

H -3.60160 0.48780 -4.10030

H -3.63390 -0.24240 -1.75190

H -1.89900 -0.50750 -1.76050

H -4.04980 -2.26950 -3.05110

H -2.33520 -2.49310 -3.36240

H -3.62080 -2.63520 -0.58340

H -3.23840 -4.03350 -1.59460

H -1.52120 -3.68110 0.14220

H -1.21320 -2.02690 -0.43250

234 + Br⁻

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.29940666

Zero-point correction (a.u.) = 0.582035

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.613311

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.614256

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.516657

C -0.49250 0.25730 2.19970

N -0.04030 0.70980 0.94850

C -0.00190 -0.11000 -0.14050

C -0.40880 -1.58890 0.00810

C -1.05850 -2.00860 1.36130

C -0.95820 -0.96650 2.42840

C -1.49080 -1.87710 -1.10080

N -1.89470 -3.27330 -0.97090

C -2.49270 -3.63310 0.19030

C -2.55630 -2.41640 1.11130

H -0.55170 -2.91310 1.72120

C 0.85760 -2.41610 -0.29400

O 0.38430 0.28980 -1.23860

C -3.24450 -1.29140 0.37250

C -2.69970 -0.99990 -0.81080

O -2.87740 -4.76290 0.46890

C 1.99030 -2.25010 0.73170

C 3.26920 -2.89230 0.25260

C 4.15710 -2.33320 -0.57450

C 4.09000 -0.94790 -1.16070

C 5.11270 0.01540 -0.52510

C 4.88510 0.24250 0.97480

C 3.64470 1.08280 1.22490

Br 3.02150 0.89330 3.08130

C -3.12620 0.04010 -1.80350

C -4.16170 1.04270 -1.26440

C -4.24100 2.28830 -2.10530

C -3.67900 3.46000 -1.79140

C -2.87350 3.73190 -0.53950

C -1.54410 2.96560 -0.52200

C -0.74610 3.11060 0.76880

C 0.40250 2.10730 0.84930

Br 2.90780 4.68210 0.20590

H -0.41670 1.00170 2.98410

H -1.28010 -1.22880 3.43090

H -1.07220 -1.71160 -2.09270

H -1.69800 -3.95600 -1.68710

H -3.04320 -2.69010 2.04750

H 1.22630 -2.12180 -1.28180

H 0.57510 -3.47330 -0.35540

H -4.11090 -0.79560 0.79620

H 2.15080 -1.18800 0.94330

H 1.69520 -2.69780 1.68730

H 3.45060 -3.91190 0.58970

H 5.04020 -2.91190 -0.84740

H 3.07770 -0.53690 -1.07710

H 4.30270 -1.00870 -2.23530

H 5.08380 0.97420 -1.05800

H 6.12120 -0.39200 -0.66640

H 5.75400 0.73700 1.42160

H 4.77900 -0.73050 1.46680

H 2.79560 0.76220 0.62300

H 3.78860 2.15320 1.06640

H -2.23140 0.57500 -2.14460

H -3.51920 -0.46220 -2.69890

H -5.14310 0.55500 -1.21570

H -3.89430 1.30740 -0.23550

H -4.77170 2.19970 -3.05300

H -3.77840 4.28230 -2.49830

H -3.45230 3.44490 0.34970

H -2.68310 4.80710 -0.44640

H -1.75580 1.90520 -0.66800

H -0.92510 3.27180 -1.37490

H -0.30450 4.11140 0.84490

H -1.40870 2.98130 1.63620

H 1.03870 2.19450 -0.03040

H 1.02610 2.31450 1.72170

236 + Br⁻

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.29887719

Zero-point correction (a.u.) = 0.581996

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.613139

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.614083

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.517274

C 0.40830 -1.13230 1.31160

N -0.20780 0.10050 1.04490

C 0.49440 1.17450 0.58680

C 2.01250 1.05720 0.39200

C 2.62650 -0.37460 0.50320

C 1.69120 -1.39180 1.07470

C 2.27590 1.52540 -1.08730

N 3.70600 1.41100 -1.34720

C 4.24690 0.17110 -1.27770

C 3.15160 -0.82480 -0.90960

H 3.50480 -0.32000 1.15920

C 2.69770 2.02020 1.38350

O -0.06500 2.23450 0.31450

C 2.01510 -0.68180 -1.89590

C 1.53190 0.55800 -1.99940

O 5.43160 -0.09530 -1.44550

C 2.45660 1.69010 2.87430

C 1.32570 2.46920 3.49150

C 0.21780 2.00550 4.07340

C -0.23970 0.57940 4.20130

C -1.71850 0.41480 3.79700

C -2.11430 1.00510 2.43920

C -1.65890 0.22830 1.20760

Br -5.03120 -1.22430 1.20500

C 0.34790 1.03430 -2.78760

C -0.30310 -0.03050 -3.68130

C -1.66230 0.40160 -4.17070

C -2.80920 0.10060 -3.55490

C -2.90410 -0.75190 -2.31590

C -3.06410 -2.24560 -2.65020

C -2.90160 -3.16380 -1.43750

C -1.51290 -3.16500 -0.82580

Br -0.13510 -3.81590 -2.07980

H -0.25670 -1.87010 1.74640

H 2.08190 -2.37620 1.30990

H 1.96550 2.56080 -1.21890

H 4.28500 2.22060 -1.51140

H 3.56890 -1.83100 -0.86440

H 2.36260 3.04240 1.17410

H 3.77100 1.98730 1.16890

H 1.62720 -1.54980 -2.41550

H 2.31290 0.61230 3.00700

H 3.36970 1.94150 3.42870

H 1.46860 3.55060 3.47150

H -0.46950 2.74160 4.49490

H -0.14280 0.25910 5.24840

H 0.39970 -0.08830 3.61820

H -2.33230 0.90690 4.56300

H -1.98730 -0.64940 3.82870

H -1.76340 2.03920 2.36270

H -3.20840 1.02260 2.37600

H -2.08800 -0.77700 1.23270

H -2.04930 0.71810 0.31160

H -0.39670 1.41500 -2.07510

H 0.63950 1.90440 -3.39230

H 0.35560 -0.24280 -4.53180

H -0.39160 -0.96780 -3.12240

H -1.68850 1.02140 -5.06610

H -3.74620 0.45630 -3.98190

H -3.74400 -0.43850 -1.68480

H -2.00400 -0.60540 -1.70780

H -4.05390 -2.41090 -3.09160

H -2.33140 -2.52680 -3.41680

H -3.58450 -2.83870 -0.63930

H -3.17440 -4.19060 -1.70620

H -1.44300 -3.82900 0.03470

H -1.16690 -2.17160 -0.54450

172”

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.22444898

Zero-point correction (a.u.) = 0.578830

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.610287

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.611231

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.513758

C 2.15120 1.38810 -3.80390
 N 0.93070 0.72080 -3.62580
 C 0.47150 0.25600 -2.43430
 C 1.30820 0.49740 -1.18040
 C 2.55840 1.41300 -1.35570
 C 2.93480 1.70240 -2.77670
 C 0.36430 1.24810 -0.15550
 N 1.08590 1.47850 1.08650
 C 2.11500 2.29160 0.91360
 C 2.30280 2.74450 -0.55380
 H 3.41350 0.92020 -0.87430
 C 1.67580 -0.88240 -0.60230
 O -0.60240 -0.34850 -2.38440
 C 1.00430 3.34160 -1.02930
 C -0.05050 2.54490 -0.83310
 O 2.92500 2.66730 1.79810
 C 2.39850 -1.82350 -1.58060
 C 2.41740 -3.24470 -1.07180
 C 1.40530 -4.11160 -1.17440
 C 0.06560 -3.87060 -1.82260
 C -1.10860 -4.29880 -0.92390
 C -1.21660 -3.50200 0.37740
 C -1.68430 -2.06740 0.21750
 Br -3.61170 -1.92540 -0.17620
 C -1.45690 2.80590 -1.30310
 C -2.56980 2.35150 -0.33960
 C -2.48450 2.98490 1.02190
 C -2.38620 2.33540 2.18420
 C -2.32890 0.83540 2.34130
 C -2.30800 0.34000 3.78920
 C -1.01920 0.64600 4.55870
 C 0.27290 0.18790 3.90220
 Br 0.24430 -1.73770 3.42640
 H 2.39400 1.60950 -4.83640
 H 0.34830 0.52770 -4.42870
 H 3.87300 2.21540 -2.96460
 H -0.49310 0.60200 0.03580
 H 3.15880 3.41620 -0.65040
 H 2.27610 -0.72600 0.29910
 H 0.75810 -1.37280 -0.27100
 H 0.95750 4.31770 -1.50660

H 1.89750 -1.79350 -2.55570
 H 3.42190 -1.47010 -1.75190
 H 3.32080 -3.56760 -0.55600
 H 1.53650 -5.10680 -0.74570
 H -0.04850 -2.82040 -2.11220
 H 0.00890 -4.45620 -2.75110
 H -0.99510 -5.36190 -0.67720
 H -2.04760 -4.20630 -1.48410
 H -0.22700 -3.44630 0.85310
 H -1.87280 -4.01560 1.08880
 H -1.22010 -1.53830 -0.61470
 H -1.54500 -1.51070 1.14170
 H -1.56730 3.87770 -1.51490
 H -1.61850 2.28390 -2.25710
 H -3.53180 2.61810 -0.79980
 H -2.56410 1.25880 -0.26290
 H -2.50370 4.07560 1.03390
 H -2.33330 2.92480 3.10050
 H -1.42840 0.46900 1.83540
 H -3.17530 0.36510 1.82450
 H -3.15350 0.76900 4.34180
 H -2.45780 -0.74600 3.78650
 H -0.90750 1.73240 4.68710
 H -1.09730 0.22100 5.56630
 H 1.11880 0.28290 4.58330
 H 0.49930 0.68320 2.94830

TS-C

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -6420.19911416

Zero-point correction (a.u.) = 0.577330

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.608792

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.609737

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.511147

C -5.33370 0.06480 1.09780

N -4.34740 0.83900 1.72230

C -3.00520 0.64780 1.57750

C -2.53070 -0.61040 0.85250

C -3.61820 -1.37570 0.02600

C -5.03010 -0.96110 0.30810

C -1.44050 -0.16860 -0.19560

N -0.94630 -1.35190 -0.88000

C -1.87140 -1.91950 -1.64490

C -3.26410 -1.25720 -1.49590

H -3.53660 -2.44150 0.27750

C -1.93120 -1.59500 1.88360

O -2.21300 1.46230 2.04670

C -3.10650 0.20220 -1.83910

C -2.12590 0.79560 -1.15560

O -1.69770 -2.90040 -2.40170

C -0.77160 -1.07970 2.75830

C 0.17210 -2.19940 3.09840

C 1.38990 -2.39640 2.58630

C 2.13580 -1.53230 1.60410

C 2.68040 -2.32030 0.40160

C 1.63340 -2.68690 -0.65530

C 1.20290 -1.54990 -1.55180

Br 3.13770 -1.16250 -2.80830

C -1.61710 2.19530 -1.30780

C -0.26110 2.19950 -2.04700

C 0.39870 3.54950 -2.06510

C 1.40020 3.92650 -1.26650

C 2.06710 3.06220 -0.22690

C 3.28150 2.30330 -0.77970

C 3.99970 1.50690 0.30750

C 5.15950 0.66870 -0.19360

Br 6.63850 1.78230 -0.87830

H -6.34960 0.37290 1.31520

H -4.61770 1.68000 2.21300

H -5.83130 -1.53080 -0.15230

H -0.61260 0.32450 0.32190

H -4.00610 -1.77700 -2.10550

H -2.73900 -1.98140 2.51880

H -1.56520 -2.43600 1.28660

H -3.72120 0.69160 -2.58980

H -0.23980 -0.27870 2.24350

H -1.16830 -0.63120 3.67640

H -0.20920 -2.94160 3.80080

H 1.94100 -3.28020 2.91300

H 1.51190 -0.70240 1.25230

H 2.99010 -1.07880 2.12710

H 3.14650 -3.24300 0.76930

H 3.47520 -1.74560 -0.08520

H 0.72620 -3.06010 -0.17190

H 2.01470 -3.49150 -1.29160

H 1.20840 -0.53210 -1.19550

H 0.64540 -1.77230 -2.44490

H -2.33770 2.81640 -1.85370

H -1.47820 2.64380 -0.31580

H 0.40010 1.46480 -1.57590

H -0.42480 1.84890 -3.07340

H -0.00080 4.27050 -2.77820

H 1.80460 4.93200 -1.38090

H 1.35490 2.34060 0.19360

H 2.39290 3.69380 0.60950

H 2.95840 1.61480 -1.57210

H 3.98080 3.01200 -1.24050

H 4.33780 2.17230 1.11140

H 3.28960 0.80210 0.76100

H 4.86750 0.04060 -1.03600

H 5.60600 0.06410 0.59500

TS-D

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -6420.20367353

Zero-point correction (a.u.) = 0.577436

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.608513

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.609457

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.513264

C 3.28870 3.18130 0.77960

N 3.45750 1.88280 0.27910

C 2.45950 0.96630 0.15520

C 1.04780 1.36780 0.57630

C 0.83520 2.85800 0.98560

C 2.09580 3.65570 1.12720

C 0.12490 1.12270 -0.68360

N -1.25060 1.41170 -0.32800

C -1.43640 2.67330 0.02960

C -0.14220 3.51520 -0.05950

H 0.31410 2.87730 1.95220

C 0.61630 0.40430 1.69420

O 2.69710 -0.15880 -0.28310

C 0.45590 3.33400 -1.43060

C 0.62120 2.05490 -1.77670

O -2.50570 3.17230 0.44960

C 1.53910 0.36060 2.91980

C 1.07980 -0.69360 3.89820

C 1.27520 -2.00810 3.76430

C 2.01410 -2.70610 2.65280

C 1.16220 -3.78480 1.96330

C -0.01250 -3.21010 1.17460

C -0.88860 -4.23570 0.48300

Br -1.77540 -5.44240 1.76540

C 1.25740 1.54190 -3.03690

C 0.46460 0.41080 -3.71900

C -0.95790 0.78970 -4.02010

C -2.06080 0.16110 -3.60720

C -2.14610 -1.07960 -2.75270

C -3.45110 -1.16510 -1.95110

C -3.60990 -0.08990 -0.87520

C -2.66170 -0.23020 0.29250

Br -3.60580 -2.01730 1.43870

H 4.20680 3.75070 0.86280

H 4.37810 1.57510 -0.00190

H 2.02110 4.66780 1.51260

H 0.21680 0.07050 -0.96530

H -0.33820 4.55690 0.20360

H -0.39940 0.67210 2.00260

H 0.56130 -0.60120 1.27210

H 0.74210 4.17960 -2.05080

H 2.56640 0.15140 2.59710

H 1.56140 1.34200 3.40790

H 0.50580 -0.34420 4.75550

H 0.85990 -2.67070 4.52540

H 2.37270 -1.98960 1.90460

H 2.90370 -3.19480 3.07370

H 0.78240 -4.48380 2.71930

H 1.79980 -4.36870 1.28730

H 0.37410 -2.56030 0.37530

H -0.64460 -2.58330 1.81400

H -0.32830 -4.89210 -0.18340

H -1.71080 -3.75770 -0.04780

H 1.38960 2.37730 -3.73660

H 2.26220 1.15820 -2.80970

H 0.97840 0.15510 -4.65590

H 0.50180 -0.48990 -3.09830

H -1.07730 1.67830 -4.64180

H -3.02240 0.56390 -3.93070

H -1.28710 -1.14060 -2.07440

H -2.08410 -1.96790 -3.39760

H -4.29630 -1.08870 -2.64740

H -3.52600 -2.14930 -1.47420

H -3.43820 0.90060 -1.30140

H -4.63360 -0.10420 -0.48880

H -2.76870 0.43430 1.13330

H -1.73130 -0.76660 0.20130

235 + Br⁻

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.29623866

Zero-point correction (a.u.) = 0.582585

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.613758

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.614702

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.518267

C -4.41640 0.76830 1.51050

N -3.21300 1.44690 1.73960

C -1.98790 1.00590 1.35210

C -1.87930 -0.39800 0.75460

C -3.23220 -1.09000 0.36890

C -4.46040 -0.40100 0.87980

C -1.07800 -0.24590 -0.58550

N -0.94440 -1.57670 -1.18250

C -2.10660 -2.15270 -1.56750

C -3.28730 -1.25990 -1.19180

H -3.22350 -2.10270 0.79140

C -1.13550 -1.30090 1.77160

O -0.99270 1.71070 1.50060

C -3.06530 0.09650 -1.82030

C -1.89500 0.65350 -1.50550

O -2.19660 -3.24560 -2.12260

C 0.32550 -0.94760 2.10070

C 1.04510 -2.12540 2.69920

C 2.02390 -2.82960 2.12100

C 2.64320 -2.59710 0.76810

C 2.15410 -3.58340 -0.31090

C 0.66350 -3.44340 -0.63930

C 0.34960 -2.18470 -1.46800

Br 3.46090 -0.24970 -2.15210

C -1.41180 2.02210 -1.88710

C -0.01290 2.03110 -2.53820

C 0.55080 3.42460 -2.69680

C 1.11200 4.13660 -1.71440

C 1.27710 3.65990 -0.29330

C 2.57350 2.86850 -0.05920

C 2.54080 2.11760 1.27350

C 3.61150 1.05310 1.39980

Br 5.42660 1.83240 1.48140

H -5.29510 1.27470 1.89080

H -3.23700 2.37150 2.14710

H -5.41760 -0.88880 0.72880

H -0.08630 0.15660 -0.39430

H -4.21750 -1.74050 -1.49610

H -1.72710 -1.34210 2.69550

H -1.16180 -2.31200 1.35540

H -3.81840 0.56130 -2.44870

H 0.84620 -0.63040 1.19470

H 0.35320 -0.09280 2.78480

H 0.69590 -2.44110 3.68300

H 2.41570 -3.68850 2.66760

H 2.47170 -1.57660 0.41490

H 3.73240 -2.69980 0.85590

H 2.35630 -4.61030 0.01910

H 2.74930 -3.41330 -1.21680

H 0.10080 -3.41630 0.29860

H 0.31080 -4.32660 -1.18100

H 1.11250 -1.41730 -1.31520

H 0.38430 -2.43330 -2.53480

H -2.13910 2.48890 -2.56130

H -1.38010 2.64250 -0.98300

H 0.68140 1.42210 -1.94680

H -0.07670 1.54250 -3.51700

H 0.48090 3.87060 -3.68800

H 1.49700 5.12870 -1.94910

H 0.43790 3.01460 -0.01400

H 1.24310 4.51770 0.39060

H 2.70430 2.13440 -0.86280

H 3.44350 3.53610 -0.09870

H 2.58610 2.81120 2.12260

H 1.57940 1.59150 1.35380

H 3.63920 0.41090 0.51750

H 3.51570 0.46060 2.30970

237 + Br⁻

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -6420.30126898

Zero-point correction (a.u.) = 0.581771

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.612945

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.613889

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.517282

C 3.33630 2.27250 0.80640

N 3.23780 0.98050 0.27720

C 2.07140 0.31840 0.05080

C 0.76180 0.98170 0.49670

C 0.86810 2.49010 0.88990

C 2.26150 2.99520 1.10620

C -0.21330 0.91030 -0.73670

N -1.45630 1.59620 -0.37200

C -1.33430 2.91120 -0.08540

C 0.12150 3.34280 -0.20120

H 0.31210 2.63430 1.82550

C 0.18920 0.12980 1.64710

O 2.07840 -0.79200 -0.47270

C 0.63910 2.95120 -1.56570

C 0.46390 1.66340 -1.87010

O -2.25900 3.63700 0.27920

C 1.10000 0.04180 2.88010

C 0.49240 -0.83080 3.94290

C 0.97120 -1.98860 4.40590

C 2.24000 -2.68400 3.98870

C 1.99110 -3.87200 3.04400

C 1.34050 -3.44950 1.72920

C 1.27020 -4.52580 0.66790

Br 0.14770 -6.05050 1.23720

C 0.93360 0.95550 -3.10680

C -0.16730 0.14610 -3.81660

C -1.30580 1.00890 -4.28510

C -2.60620 0.85340 -4.02490

C -3.25190 -0.21600 -3.18840

C -4.31180 0.34200 -2.22690

C -3.79320 1.42210 -1.27410

C -2.74680 0.92880 -0.24870

Br -1.57410 -2.72910 -0.82910

H 4.35130 2.62220 0.95080

H 4.07800 0.49620 -0.00720

H 2.38560 3.99210 1.51580

H -0.43650 -0.13160 -0.96680

H 0.20550 4.40820 0.01490

H -0.77640 0.56330 1.93710

H -0.01650 -0.87400 1.26160

H 1.12090 3.67490 -2.21590

H 2.08220 -0.34030 2.58350

H 1.26530 1.05080 3.28270

H -0.45810 -0.47420 4.34190

H 0.37810 -2.52030 5.15080

H 2.92870 -1.98470 3.50180

H 2.75340 -3.05240 4.88560

H 1.35800 -4.61680 3.54240

H 2.95150 -4.36290 2.83780

H 1.90730 -2.62240 1.27780

H 0.33070 -3.06410 1.90420

H 2.24150 -4.96440 0.43700

H 0.77740 -4.15100 -0.22860

H 1.35880 1.69270 -3.79920

H 1.74210 0.26510 -2.83380

H 0.29240 -0.34190 -4.68720

H -0.51530 -0.66130 -3.16340

H -1.00920 1.84930 -4.91540

H -3.29750 1.57560 -4.46460

H -2.50980 -0.78750 -2.62240

H -3.74720 -0.93970 -3.85250

H -5.14040 0.76490 -2.81130

H -4.73290 -0.49060 -1.64790

H -3.35210 2.23520 -1.86010

H -4.64260 1.85900 -0.73810

H -3.11690 1.10040 0.76860

H -2.56540 -0.14500 -0.35040

234'

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.43257752

Zero-point correction (a.u.) = 0.567435

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.595824

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.596768

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.507500

C 0.28640 0.61900 -2.28960

N 0.27250 1.64020 -1.32300

C 0.09760 1.37490 0.00990

C -0.20370 -0.06000 0.45930

C -0.05720 -1.17700 -0.61350

C 0.13690 -0.67070 -2.00550

C 0.81620 -0.44470 1.61620

N 0.48070 -1.77050 2.13060

C 0.62690 -2.69270 1.19810

C 1.09600 -2.14380 -0.17200

H -0.97160 -1.78080 -0.60840

C -1.63010 -0.03620 1.04620

O 0.13540 2.27980 0.84360

C 2.34090 -1.32620 0.03650

C 2.20560 -0.40610 0.99590

O 0.36740 -3.92340 1.31820

C -2.75030 0.27630 0.04240

C -4.07990 0.34790 0.74140

C -5.10590 -0.50270 0.65220

C -5.21490 -1.74790 -0.18470

C -5.22180 -3.02890 0.67070

C -3.88870 -3.32540 1.36270

C -2.75230 -3.68840 0.42530

Br -3.08140 -5.40540 -0.49770

C 3.22370 0.58830 1.47340

C 4.45670 0.72650 0.56150

C 5.22600 1.99280 0.82260

C 5.17330 3.09420 0.06640

C 4.33630 3.25340 -1.18440

C 2.83160 3.27140 -0.88210

C 1.94000 3.32080 -2.11920

C 0.47690 3.01420 -1.78610

H 0.42470 0.97800 -3.30400

H 0.15880 -1.39280 -2.81640

H 0.71970 0.29720 2.41530

H 1.21270 -2.95130 -0.89860

H -1.65780 0.70380 1.85470

H -1.80330 -1.01500 1.50380

H 3.24150 -1.49350 -0.54750

H -2.54820 1.24250 -0.44110

H -2.76210 -0.47280 -0.75670

H -4.18190 1.18760 1.43030

H -5.97870 -0.30310 1.27580

H -4.41540 -1.79720 -0.93180

H -6.15530 -1.71150 -0.74940

H -6.00340 -2.93980 1.43500

H -5.49620 -3.88250 0.03950

H -4.01750 -4.12610 2.09910

H -3.56320 -2.43510 1.91830

H -2.63860 -2.97130 -0.38710

H -1.78910 -3.82420 0.92340

H 2.72930 1.56310 1.57280

H 3.54210 0.32480 2.49290

H 4.12350 0.70160 -0.48200

H 5.10730 -0.14630 0.70010

H 5.84090 2.00830 1.72250

H 5.75140 3.96180 0.38130

H 4.62150 4.17380 -1.70720

H 4.54060 2.42870 -1.88160

H 2.58170 2.36760 -0.32410

H 2.59450 4.11300 -0.21900

H 1.98950 4.30720 -2.59690

H 2.29750 2.59500 -2.86300

H 0.11800 3.67530 -0.99640

H -0.15350 3.16420 -2.66890

TS-E	H	-1.13940	2.32240	4.39970
number of imaginary frequencies = 1	H	0.48650	4.02110	4.37700
Electronic energy (a.u.) = -3845.40387801	H	0.83290	5.03590	2.06570
Zero-point correction (a.u.) = 0.566682	H	0.87800	3.42470	1.36170
Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.594651	H	3.14910	4.58210	1.87060
Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.595595	H	2.78960	4.32810	3.56990
Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.508114	H	2.51980	1.79200	2.90850
	H	4.13630	2.46910	3.05630
	H	4.13890	1.17420	0.95360
C -1.71630 -2.95800 0.70620	H	2.95750	2.40430	0.22810
N -2.27420 -1.75190 0.24910	H	-0.42920	0.41500	-2.31710
C -1.59340 -0.56450 0.32100	H	1.23930	0.73720	-2.71260
C -0.26490 -0.50670 1.08410	H	0.05390	-2.04520	-3.13570
C 0.39020 -1.87650 1.44770	H	1.50330	-1.37530	-3.86570
C -0.50760 -3.05460 1.25050	H	0.14120	0.05490	-5.39040
C 0.79440 0.23450 0.16990	H	-2.08090	-0.62550	-5.85850
N 2.04500 0.34050 0.90740	H	-3.31900	-2.28190	-4.67640
C 2.60940 -0.83900 1.12920	H	-1.84600	-2.94380	-3.98700
C 1.73530 -2.02140 0.65740	H	-1.82170	-1.12610	-2.27790
H 0.66260 -1.84810 2.51140	H	-3.32140	-0.48570	-2.90550
C -0.49300 0.27750 2.39950	H	-4.53040	-2.52000	-2.20350
O -2.05450 0.45580 -0.18960	H	-3.01770	-3.33910	-1.83010
C 1.44930 -1.82210 -0.80810	H	-3.99340	-0.80620	-0.40360
C 0.95040 -0.61480 -1.08700	H	-4.22780	-2.45200	0.20280
O 3.71680 -1.03100 1.68310				
C -1.07180 1.69880 2.28210				
C -0.65380 2.54810 3.44940				
C 0.27530 3.50770 3.43690				
C 1.10060 3.99060 2.27320				
C 2.60960 3.92840 2.56380				
C 3.21080 2.52110 2.47500				
C 3.52090 2.04720 1.07540				
Br 5.33710 3.44720 0.50680				
C 0.54890 -0.06990 -2.42660				
C 0.48380 -1.12520 -3.54660				
C -0.33100 -0.66890 -4.72620				
C -1.58480 -1.05280 -4.98820				
C -2.40100 -2.00810 -4.14360				
C -2.75010 -1.41300 -2.77290				
C -3.50750 -2.35540 -1.84220				
C -3.58080 -1.81580 -0.40990				
H -2.36530 -3.81790 0.57800				
H -0.15570 -4.02830 1.57760				
H 0.43230 1.23490 -0.07890				
H 2.21600 -2.97480 0.88740				
H 0.49560 0.34550 2.86440				
H -1.11910 -0.32710 3.06930				
H 1.65160 -2.59950 -1.53860				
H -0.74550 2.15570 1.34710				
H -2.16490 1.65180 2.22550				

168 + Br⁻-#001

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.50261223

Zero-point correction (a.u.) = 0.571381

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.599296

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.600240

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.513351

C -1.64120 -2.88800 0.64470

N -2.22680 -1.69690 0.18280

C -1.56760 -0.50110 0.23030

C -0.23920 -0.41080 0.99350

C 0.43570 -1.76180 1.39820

C -0.43060 -2.96110 1.18820

C 0.78560 0.30930 0.04440

N 2.04680 0.45400 0.77520

C 2.66170 -0.71060 1.08800

C 1.80380 -1.89650 0.64330

H 0.67610 -1.71490 2.46800

C -0.49690 0.40160 2.28940

O -2.03210 0.51110 -0.29090

C 1.53680 -1.75480 -0.83640

C 0.99870 -0.58130 -1.17220

O 3.74160 -0.80150 1.66720

C -0.90650 1.87800 2.15280

C -0.68210 2.60490 3.45160

C 0.23520 3.54710 3.69290

C 1.23520 4.13080 2.72720

C 2.65530 3.55350 2.90000

C 2.76550 2.05950 2.58070

C 2.63390 1.75550 1.07930

Br 5.88940 3.73410 0.47400

C 0.58590 -0.10310 -2.53290

C 0.53250 -1.21180 -3.59960

C -0.27400 -0.80850 -4.80440

C -1.52640 -1.20170 -5.05790

C -2.35120 -2.11860 -4.18010

C -2.70910 -1.46830 -2.83710

C -3.47200 -2.37540 -1.87640

C -3.54070 -1.79130 -0.46220

H -2.27070 -3.76230 0.52050

H -0.05890 -3.92540 1.51910

H 0.42150 1.29390 -0.24120

H 2.30510 -2.82630 0.91340

H 0.43140 0.35620 2.86540

H -1.24410 -0.13670 2.88740

H 1.77380 -2.55470 -1.52920

H -0.33080 2.35650 1.35750

H -1.95710 1.94270 1.85190

H -1.31490 2.28490 4.28040

H 0.30040 3.93640 4.70960

H 1.28550 5.21480 2.88800

H 0.90170 3.99680 1.69240

H 3.35710 4.10720 2.26380

H 2.97610 3.71720 3.93680

H 1.99250 1.52100 3.13710

H 3.72680 1.67470 2.93250

H 3.61880 1.84040 0.60820

H 1.99500 2.49840 0.59530

H -0.39800 0.37310 -2.44230

H 1.26590 0.69810 -2.85530

H 0.10190 -2.11320 -3.14950

H 1.55500 -1.47210 -3.89980

H 0.20510 -0.11630 -5.49640

H -2.01390 -0.81320 -5.95080

H -3.26600 -2.41170 -4.70760

H -1.79970 -3.04830 -3.98130

H -1.78250 -1.16450 -2.34820

H -3.27780 -0.54600 -3.00870

H -4.49650 -2.54400 -2.23000

H -2.98940 -3.36170 -1.83500

H -3.96040 -0.78500 -0.48320

H -4.17610 -2.41210 0.17730

235'

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.43123513

Zero-point correction (a.u.) = 0.567474

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.596074

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.597018

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.507600

C 2.03420 0.29130 -4.14000

N 1.44660 -0.86840 -3.66090

C 1.05400 -0.87800 -2.39290

C 1.32860 0.30330 -1.40960

C 1.81100 1.63170 -2.06790

C 2.22060 1.45610 -3.49670

C -0.05080 0.62370 -0.74080

N 0.10920 1.75200 0.18670

C 0.46280 2.92190 -0.41120

C 0.68210 2.71120 -1.90530

H 2.67040 2.02020 -1.50900

C 2.34570 -0.25970 -0.37820

O 0.46100 -1.86470 -1.88210

C -0.60630 2.14380 -2.46240

C -1.01240 1.03030 -1.85030

O 0.59200 3.99670 0.17380

C 3.09710 0.75320 0.51340

C 3.46190 0.15670 1.84170

C 3.02540 0.57030 3.03440

C 2.08310 1.71000 3.32300

C 0.66910 1.20910 3.66640

C -0.10480 0.65970 2.46330

C -0.57500 1.74200 1.47120

C -2.21440 0.19180 -2.15770

C -3.24190 0.21890 -1.00530

C -4.29190 -0.84820 -1.13720

C -4.38580 -1.93580 -0.36640

C -3.45250 -2.27590 0.77150

C -2.12140 -2.86130 0.27830

C -1.09340 -3.02660 1.39510

C 0.27580 -3.43550 0.88670

Br 0.27280 -5.28190 0.17990

H 2.36990 0.21450 -5.17760

H 2.68860 2.29740 -4.00270

H -0.39480 -0.24730 -0.18370

H 0.97880 3.65630 -2.36230

H 1.80430 -0.96820 0.25710

H 3.08810 -0.85960 -0.91990

H -1.12020 2.61090 -3.29700

H 2.48740 1.64190 0.67180

H 4.01000 1.08140 -0.00060

H 4.12190 -0.71120 1.80780

H 3.34410 0.01110 3.91520

H 2.46930 2.27680 4.17940

H 2.02670 2.41490 2.48580

H 0.74730 0.42570 4.43110

H 0.09330 2.02700 4.11840

H -0.98500 0.12190 2.83330

H 0.51410 -0.08210 1.94450

H -1.65110 1.62610 1.28100

H -0.43310 2.73930 1.89470

H -1.87920 -0.84090 -2.31290

H -2.68750 0.52950 -3.08730

H -3.70790 1.21250 -0.97750

H -2.70970 0.09790 -0.05560

H -5.00310 -0.72220 -1.95370

H -5.16960 -2.65910 -0.58710

H -3.93670 -2.98930 1.44890

H -3.24290 -1.37990 1.37120

H -2.30040 -3.82850 -0.20760

H -1.68970 -2.20750 -0.48810

H -1.44780 -3.72680 2.16160

H -0.95250 -2.05800 1.89580

H 0.58170 -2.82400 0.03390

H 1.03270 -3.43830 1.67050

TS-F

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -3845.40757682

Zero-point correction (a.u.) = 0.566608

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.594393

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.595338

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.509345

C 2.69310 1.52850 -0.05270

N 1.87620 1.10560 -1.08410

C 0.84410 0.30720 -0.83030

C 0.62060 -0.29990 0.57770

C 1.51180 0.28150 1.72770

C 2.57060 1.22270 1.24660

C -0.86080 -0.03750 1.00700

N -1.06660 -0.69640 2.30940

C -0.32920 -0.18820 3.32440

C 0.58400 0.92800 2.81240

H 2.01090 -0.56010 2.22950

C 0.92230 -1.81840 0.48040

O 0.03410 -0.04170 -1.72230

C -0.30430 1.95620 2.15410

C -1.09130 1.45780 1.20000

O -0.37860 -0.58260 4.48960

C -0.00080 -2.69300 -0.38550

C 0.16260 -4.14740 -0.03750

C -0.74410 -4.93850 0.54560

C -2.14510 -4.57140 0.96470

C -2.27520 -4.30130 2.47840

C -1.46460 -3.09680 2.96680

C -2.05260 -1.74770 2.51900

C -2.18720 2.18700 0.47610

C -1.87560 2.57830 -0.97680

C -0.85750 3.68300 -1.07950

C -0.03300 3.88950 -2.10770

C 0.04640 3.04590 -3.35400

C 1.36600 3.21080 -4.11490

C 2.58370 2.65810 -3.37290

C 2.56950 1.15650 -3.21590

Br 3.20610 0.47330 -5.37500

H 3.49970 2.18990 -0.37600

H 3.26650 1.62890 1.97610

H -1.55250 -0.45840 0.28000

H 1.17190 1.32190 3.64280

H 1.96020 -1.93230 0.13850

H 0.90530 -2.21120 1.50200

H -0.32640 2.98890 2.48930

H 0.22150 -2.51910 -1.44250

H -1.04120 -2.39330 -0.24270

H 1.14320 -4.57300 -0.25610

H -0.44930 -5.96290 0.77660

H -2.50440 -3.70310 0.40180

H -2.81900 -5.39760 0.70650

H -3.33660 -4.16210 2.72360

H -1.94620 -5.19400 3.02480

H -0.44210 -3.18940 2.59030

H -1.39360 -3.10670 4.05780

H -2.58670 -1.86150 1.57200

H -2.78940 -1.40680 3.25650

H -2.43950 3.09330 1.04150

H -3.08390 1.55310 0.48510

H -2.81510 2.91120 -1.44230

H -1.54060 1.69570 -1.53090

H -0.83470 4.38760 -0.24630

H 0.62960 4.75640 -2.07030

H -0.77780 3.32090 -4.02890

H -0.10460 1.99260 -3.08910

H 1.29660 2.70800 -5.08660

H 1.53410 4.27610 -4.32140

H 2.63690 3.09640 -2.37140

H 3.50230 2.94540 -3.89270

H 3.42600 0.66430 -2.78410

H 1.65400 0.59160 -3.28470

168 + Br⁻-#002

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.49718263

Zero-point correction (a.u.) = 0.571306

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.599037

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.599981

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.514141

C 2.78460 1.54340 0.00490

N 2.01960 1.04500 -1.06290

C 0.87140 0.33980 -0.84530

C 0.62600 -0.24350 0.55190

C 1.47100 0.34420 1.72680

C 2.54040 1.28900 1.28670

C -0.87410 -0.02960 0.94470

N -1.08020 -0.70990 2.23280

C -0.38770 -0.18180 3.27100

C 0.50550 0.96650 2.78630

H 1.97510 -0.49050 2.23210

C 0.97780 -1.75420 0.43600

O 0.09090 0.06220 -1.75330

C -0.39790 1.97230 2.11460

C -1.15570 1.45540 1.14650

O -0.45450 -0.58000 4.43120

C 0.11270 -2.63340 -0.48270

C 0.30000 -4.08790 -0.14510

C -0.60380 -4.90250 0.40850

C -2.02250 -4.57240 0.79630

C -2.19940 -4.34270 2.31180

C -1.43470 -3.12920 2.85010

C -2.04600 -1.78730 2.41150

C -2.27440 2.14860 0.42370

C -1.95980 2.58140 -1.01560

C -0.94060 3.68700 -1.07210

C -0.06090 3.90070 -2.05220

C 0.11750 3.05920 -3.28730

C 1.53430 3.12980 -3.86240

C 2.63440 2.70310 -2.88680

C 2.55030 1.23780 -2.41860

Br 1.18430 -0.38440 -5.78130

H 3.60530 2.18090 -0.30440

H 3.17560 1.73560 2.04490

H -1.53590 -0.46550 0.19890

H 1.06390 1.36990 3.63160

H 2.03200 -1.83420 0.13940

H 0.92450 -2.15790 1.45070

H -0.46130 2.99910 2.46060

H 0.37680 -2.44560 -1.52840

H -0.94010 -2.36140 -0.38050

H 1.29440 -4.48900 -0.34460

H -0.29200 -5.92260 0.63560

H -2.38460 -3.69850 0.24400

H -2.67140 -5.40540 0.49970

H -3.27000 -4.23660 2.53120

H -1.86130 -5.23910 2.84620

H -0.39880 -3.18940 2.50440

H -1.39670 -3.16190 3.94230

H -2.56150 -1.89920 1.45420

H -2.80110 -1.47140 3.14040

H -2.56870 3.03310 1.00200

H -3.14370 1.47810 0.41100

H -2.89680 2.93370 -1.47040

H -1.63250 1.71750 -1.60170

H -0.97330 4.39730 -0.24430

H 0.58220 4.77960 -1.97720

H -0.58700 3.39440 -4.06260

H -0.13590 2.01540 -3.07290

H 1.58140 2.48850 -4.75070

H 1.74270 4.15740 -4.19040

H 2.63540 3.36910 -2.01480

H 3.60320 2.84870 -3.37780

H 3.55340 0.79670 -2.41610

H 1.93840 0.64640 -3.10220

236'

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.42669501

Zero-point correction (a.u.) = 0.567302

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.595708

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.596652

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.505824

C -4.08430 0.09810 -0.28540

C -2.85320 -1.71280 0.86710

N -2.88560 -0.39010 0.39490

C -1.81850 0.45610 0.52920

C -0.55360 -0.02800 1.24210

C -0.48190 -1.54870 1.57460

C -1.78290 -2.26960 1.42590

C 0.65660 0.24200 0.25010

N 1.90940 -0.16070 0.87920

C 1.93940 -1.46690 1.09470

C 0.63720 -2.20150 0.68710

H -0.15210 -1.65800 2.61660

C -0.37180 0.81710 2.51860

O -1.87260 1.59990 0.07630

C 0.33990 -1.87790 -0.75200

C 0.34430 -0.56700 -1.00280

O 2.88080 -2.11530 1.62070

C -1.47950 0.64650 3.58370

C -2.54860 1.70460 3.52430

C -3.85880 1.55460 3.31710

C -4.61050 0.28860 3.01380

C -5.57000 0.46180 1.81960

C -4.95350 1.04510 0.54210

C 0.09950 0.11100 -2.31620

C 1.41270 0.58910 -2.98160

C 2.16310 -0.53780 -3.63670

C 3.21630 -1.20170 -3.15290

C 3.92000 -0.96140 -1.84630

C 5.28710 -0.28370 -2.02590

C 5.16150 1.15970 -2.50930

C 6.48400 1.87960 -2.69170

Br 7.55810 1.09620 -4.15110

H -3.76570 0.60990 -1.19770

H -4.66590 -0.77890 -0.58530

H -3.78990 -2.24650 0.74730

H -1.84400 -3.30020 1.76270

H 0.68190 1.31400 0.02950

H 0.71080 -3.27190 0.89380

H 0.59910 0.52920 2.93200

H -0.29410 1.87380 2.23600

H 0.14100 -2.64720 -1.49390

H -1.91470 -0.35670 3.52000

H -1.01430 0.71000 4.57640

H -2.18170 2.71750 3.69870

H -4.47610 2.45500 3.34180

H -3.92020 -0.54020 2.83890

H -5.21670 0.00640 3.88660

H -6.04570 -0.50300 1.59740

H -6.37840 1.13490 2.13400

H -4.36390 1.93430 0.78580

H -5.76560 1.37560 -0.11780

H -0.42630 -0.56340 -3.00450

H -0.55110 0.97870 -2.15040

H 2.03170 1.09450 -2.23210

H 1.16740 1.33780 -3.74520

H 1.76270 -0.85320 -4.60150

H 3.63960 -1.99680 -3.76960

H 4.07170 -1.92760 -1.34870

H 3.29800 -0.37760 -1.15960

H 5.82470 -0.29600 -1.06870

H 5.89720 -0.85420 -2.73850

H 4.58810 1.19740 -3.44250

H 4.59410 1.73980 -1.76740

H 7.12060 1.81310 -1.80910

H 6.35270 2.92320 -2.97410

TS-G

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -3845.40966075

Zero-point correction (a.u.) = 0.566949

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.594548

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.595492

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.509247

C -3.46280 -1.13300 1.56170

C -2.21130 -2.48780 -0.08840

N -2.25200 -1.38510 0.78060

C -1.20460 -0.51400 0.89870

C 0.07420 -0.75560 0.09200

C 0.01070 -1.86820 -0.99810

C -1.19300 -2.74890 -0.90260

C 0.35890 0.59130 -0.68970

N 1.57330 0.45020 -1.47220

C 1.48650 -0.48710 -2.40210

C 0.11160 -1.19030 -2.41250

H 0.90200 -2.50170 -0.89660

C 1.22780 -1.02540 1.07880

O -1.28840 0.46690 1.63720

C -0.96080 -0.13710 -2.50780

C -0.84830 0.82430 -1.58810

O 2.40410 -0.84410 -3.17840

C 1.07620 -2.30590 1.93060

C 0.48310 -2.06400 3.29290

C -0.63790 -2.56750 3.81390

C -1.65320 -3.45460 3.14900

C -3.09270 -2.95380 3.38230

C -3.35350 -1.48020 3.04610

C -1.77760 1.98680 -1.39580

C -1.05310 3.34540 -1.34040

C -0.19660 3.59760 -2.54880

C 1.11450 3.84700 -2.56080

C 2.03320 3.95470 -1.36910

C 3.49500 3.63660 -1.70650

C 3.75700 2.17550 -2.07290

C 3.63250 1.21580 -0.91300

Br 5.62690 1.57690 0.21170

H -3.71190 -0.07330 1.45850

H -4.27080 -1.70840 1.09980

H -3.08680 -3.12540 -0.03270

H -1.24440 -3.62390 -1.54320

H 0.48760 1.39130 0.04390

H 0.06500 -1.94380 -3.20170

H 2.13810 -1.08480 0.47430

H 1.34330 -0.15610 1.73740

H -1.74790 -0.18080 -3.25620

H 0.50490 -3.06080 1.37960

H 2.07500 -2.73600 2.08220

H 1.07990 -1.40630 3.92700

H -0.87960 -2.29190 4.84240

H -1.44510 -3.55080 2.08050

H -1.58340 -4.46810 3.56930

H -3.79070 -3.59270 2.82490

H -3.32970 -3.09750 4.44460

H -2.57690 -0.85240 3.49400

H -4.30450 -1.18070 3.50440

H -2.51570 1.99430 -2.20830

H -2.33400 1.86070 -0.45690

H -0.45550 3.40480 -0.42550

H -1.81370 4.13420 -1.26020

H -0.72140 3.55930 -3.50460

H 1.58900 4.01850 -3.52880

H 1.68800 3.29970 -0.56130

H 1.98920 4.97860 -0.97090

H 3.80990 4.27180 -2.54470

H 4.13320 3.90220 -0.85530

H 3.05430 1.83690 -2.83720

H 4.76200 2.07390 -2.49380

H 3.84530 0.17340 -1.08080

H 3.06560 1.46880 -0.03230

232 + Br⁻-#001

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.50821895

Zero-point correction (a.u.) = 0.571264

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.598971

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.599915

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.513820

C -3.33880 -1.13140 1.63480

C -2.14360 -2.49940 -0.04380

N -2.14130 -1.40820 0.83810

C -1.08570 -0.54520 0.93100

C 0.18020 -0.80660 0.09840

C 0.04920 -1.88940 -1.01760

C -1.16000 -2.75860 -0.89910

C 0.49320 0.54990 -0.64180

N 1.65460 0.33750 -1.51130

C 1.48990 -0.57530 -2.49400

C 0.09460 -1.17930 -2.42030

H 0.93470 -2.53640 -0.97050

C 1.34600 -1.13850 1.05390

O -1.14600 0.43780 1.66460

C -0.92070 -0.06040 -2.43310

C -0.72190 0.87040 -1.49740

O 2.36440 -0.91220 -3.29200

C 1.15250 -2.41240 1.90450

C 0.60130 -2.14270 3.27880

C -0.51700 -2.61640 3.83190

C -1.56810 -3.48620 3.20090

C -2.98860 -2.94790 3.46260

C -3.21790 -1.47100 3.11950

C -1.59520 2.05430 -1.20290

C -0.83080 3.38900 -1.13410

C -0.16590 3.74110 -2.43550

C 1.11840 4.04560 -2.63700

C 2.21840 4.10170 -1.61380

C 3.50480 3.40950 -2.08810

C 3.32110 1.94340 -2.48850

C 2.93910 1.00130 -1.32390

Br 2.19760 2.83250 2.02280

H -3.57090 -0.06840 1.52660

H -4.16060 -1.69640 1.18560

H -3.02190 -3.13010 0.03530

H -1.23770 -3.62400 -1.54890

H 0.73670 1.32010 0.08980

H -0.03400 -1.90330 -3.22560

H 2.23650 -1.25440 0.42590

H 1.53270 -0.27330 1.70060

H -1.74070 -0.04950 -3.14450

H 0.53730 -3.14080 1.36500

H 2.13430 -2.88590 2.03370

H 1.23000 -1.49350 3.89000

H -0.72630 -2.32710 4.86360

H -1.38790 -3.59940 2.12880

H -1.51170 -4.49650 3.63030

H -3.71540 -3.57290 2.92680

H -3.20480 -3.07610 4.53120

H -2.42220 -0.85870 3.55480

H -4.15600 -1.14580 3.58630

H -2.38310 2.11480 -1.96420

H -2.09030 1.89500 -0.23650

H -0.11020 3.36170 -0.30960

H -1.55750 4.17310 -0.88020

H -0.83290 3.74760 -3.29960

H 1.42440 4.28920 -3.65680

H 1.90250 3.67250 -0.65790

H 2.45970 5.15470 -1.40580

H 3.90980 3.95610 -2.95070

H 4.25710 3.48390 -1.29180

H 2.54750 1.87750 -3.26070

H 4.24620 1.58450 -2.95230

H 3.70470 0.22520 -1.21030

H 2.88540 1.54370 -0.37560

237'

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.43629952

Zero-point correction (a.u.) = 0.567046

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.595651

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.596595

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.505924

C 0.53110 3.62700 0.35130

N 1.19500 2.62200 1.03700

C 0.82390 1.36940 0.80150

C -0.33140 0.99830 -0.17620

C -0.91730 2.16660 -1.02810

C -0.42560 3.50780 -0.58540

C 0.26670 -0.02980 -1.19510

N -0.78820 -0.41720 -2.13980

C -1.29580 0.59350 -2.88290

C -0.59210 1.89880 -2.54980

H -2.01460 2.13970 -0.94900

C -1.42940 0.31410 0.65770

O 1.36420 0.38560 1.37550

C 0.89750 1.69760 -2.67550

C 1.37470 0.68580 -1.94950

O -2.24110 0.47140 -3.66440

C -1.94980 1.18920 1.80930

C -2.83560 0.43270 2.76730

C -2.40240 -0.41590 3.70410

C -0.96910 -0.77380 4.00130

C -0.47330 -0.16750 5.32630

C -0.23720 1.34280 5.25120

C 0.96370 1.75680 4.41790

Br 2.66170 1.18100 5.25750

C 2.82180 0.34190 -1.75340

C 3.15190 -1.14480 -1.96970

C 2.76860 -1.63370 -3.33750

C 1.92100 -2.62200 -3.63210

C 1.14310 -3.47630 -2.66680

C -0.27480 -3.79000 -3.16150

C -1.15560 -2.56110 -3.40270

C -1.43960 -1.71770 -2.14090

H 0.85270 4.63270 0.63420

H -0.85620 4.39250 -1.04890

H 0.61130 -0.91520 -0.66370

H -0.98570 2.69890 -3.17840

H -2.26600 0.03050 0.00560

H -1.01940 -0.61010 1.07660

H 1.51320 2.36680 -3.26910

H -1.08930 1.60150 2.34830

H -2.49250 2.04930 1.40060

H -3.91020 0.58080 2.66510

H -3.14270 -0.90190 4.34160

H -0.30540 -0.46910 3.18420

H -0.89280 -1.86670 4.07180

H -1.20660 -0.37540 6.11530

H 0.45900 -0.66000 5.62800

H -1.11590 1.82360 4.79790

H -0.13650 1.76080 6.25900

H 1.00390 1.31130 3.42200

H 1.05300 2.83880 4.33660

H 3.10960 0.60980 -0.72860

H 3.42570 0.95860 -2.43080

H 2.67380 -1.74340 -1.18830

H 4.23360 -1.27450 -1.83070

H 3.24720 -1.10700 -4.16440

H 1.76420 -2.86010 -4.68570

H 1.67030 -4.42880 -2.51590

H 1.09510 -3.00120 -1.68060

H -0.20500 -4.35960 -4.09760

H -0.76490 -4.45020 -2.43410

H -2.10770 -2.89550 -3.82930

H -0.69190 -1.91400 -4.15460

H -1.11830 -2.24570 -1.23790

H -2.51760 -1.54980 -2.04560

TS-H

number of imaginary frequencies = 1

Electronic energy (a.u.) = -3845.41159044

Zero-point correction (a.u.) = 0.567079

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.594871

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.595815

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) =
0.509146

C 0.02480 -1.39260 2.66840

N 0.13780 -0.03280 2.43600

C 0.35860 0.40550 1.19770

C 0.57040 -0.58080 0.01650

C 0.26500 -2.08500 0.30610

C 0.06080 -2.37660 1.75860

C -0.43390 -0.13940 -1.10570

N -0.26390 -1.04190 -2.25320

C -0.52070 -2.34670 -2.00310

C -0.97380 -2.52710 -0.56380

H 1.11280 -2.68470 -0.05560

C 2.01950 -0.41430 -0.47560

O 0.41000 1.62150 0.91050

C -2.10840 -1.57560 -0.27110

C -1.83580 -0.29530 -0.53170

O -0.35130 -3.26130 -2.81040

C 3.08540 -0.74670 0.60140

C 3.81700 0.47170 1.09210

C 3.94890 0.92090 2.34190

C 3.38450 0.35680 3.61820

C 2.77630 1.46250 4.49620

C 1.46260 2.03030 3.95050

C 0.25820 1.20640 4.32010

Br -0.11970 1.93080 6.54200

C -2.66560 0.88490 -0.10790

C -2.97650 1.93060 -1.19620

C -3.98890 1.47180 -2.21030

C -3.75540 1.07380 -3.46300

C -2.41100 0.91590 -4.11200

C -2.13260 -0.56060 -4.43430

C -0.66550 -0.87120 -4.72470

C 0.27250 -0.60470 -3.53450

H -0.11700 -1.64930 3.72030

H -0.05730 -3.41250 2.06530

H -0.20950 0.87900 -1.41870

H -1.21840 -3.57520 -0.38750

H 2.15870 -1.06330 -1.34790

H 2.15350 0.61680 -0.82120

H -3.02800 -1.92070 0.19180

H 2.62690 -1.28880 1.43480

H 3.82620 -1.43040 0.16660

H 4.30980 1.04270 0.30290

H 4.54700 1.82420 2.48150

H 4.19570 -0.12560 4.18230

H 2.63520 -0.41430 3.41190

H 2.60450 1.08850 5.51280

H 3.50850 2.27480 4.58880

H 1.30130 3.04690 4.31960

H 1.48450 2.09130 2.85700

H -0.72570 1.52140 4.01580

H 0.36620 0.20380 4.69850

H -2.11730 1.39640 0.69330

H -3.60360 0.51900 0.32800

H -2.04360 2.24430 -1.67580

H -3.37050 2.82200 -0.69250

H -5.02070 1.46480 -1.85700

H -4.60690 0.76700 -4.07190

H -2.35670 1.50390 -5.03840

H -1.62950 1.30360 -3.45200

H -2.45850 -1.17060 -3.58390

H -2.74590 -0.86850 -5.29020

H -0.30620 -0.27470 -5.57320

H -0.57940 -1.92360 -5.00710

H 0.48210 0.46360 -3.44040

H 1.23290 -1.10260 -3.71680

232 + Br⁻-#002

number of imaginary frequencies = 0

Electronic energy (a.u.) = -3845.50877256

Zero-point correction (a.u.) = 0.572125

Thermal correction to Energy (a.u.) = 0.599684

Thermal correction to Enthalpy (a.u.) = 0.600628

Thermal correction to Gibbs Free Energy (a.u.) = 0.514319

C 0.16950 -1.00240 2.79610

N 0.33420 0.33000 2.37820

C 0.55190 0.66270 1.07710

C 0.66830 -0.44780 0.02290

C 0.31290 -1.89520 0.48450

C 0.16070 -2.04010 1.96390

C -0.38570 -0.07260 -1.08740

N -0.31160 -1.09210 -2.13870

C -0.60970 -2.35250 -1.74130

C -0.98820 -2.36410 -0.26820

H 1.11540 -2.56800 0.15570

C 2.09350 -0.40550 -0.56660

O 0.63610 1.83690 0.71930

C -2.06460 -1.33710 -0.01580

C -1.75810 -0.10440 -0.42540

O -0.52750 -3.35060 -2.45390

C 3.21910 -0.70670 0.44950

C 3.84850 0.52520 1.04280

C 3.91730 0.88420 2.32640

C 3.31740 0.19580 3.52040

C 2.56840 1.18270 4.43740

C 1.53240 2.07890 3.74660

C 0.21330 1.40500 3.36920

Br -0.21240 -0.77520 6.59280

C -2.52660 1.14740 -0.10140

C -2.86510 2.06990 -1.28860

C -3.94800 1.53290 -2.18450

C -3.80060 0.99270 -3.39620

C -2.50280 0.72290 -4.10050

C -2.27880 -0.78840 -4.26730

C -0.83710 -1.17370 -4.59300

C 0.16840 -0.81080 -3.48670

H 0.05850 -1.11420 3.87190

H 0.02880 -3.03820 2.36940

H -0.13780 0.89830 -1.51420

H -1.26260 -3.37640 0.02890

H 2.12790 -1.14470 -1.37390

H 2.26190 0.57530 -1.02570

H -2.97110 -1.59290 0.52360

H 2.85220 -1.37810 1.23320

H 4.00890 -1.25990 -0.07440

H 4.32530 1.17840 0.31030

H 4.45210 1.80760 2.55760

H 4.11950 -0.26610 4.11370

H 2.65810 -0.61960 3.21190

H 2.08150 0.62410 5.24650

H 3.31480 1.83740 4.90700

H 1.27060 2.89600 4.43100

H 1.96530 2.54370 2.85490

H -0.47340 2.15390 2.96350

H -0.24170 0.96670 4.26170

H -1.92770 1.73230 0.60850

H -3.44930 0.86670 0.42050

H -1.95240 2.29170 -1.85120

H -3.20200 3.02730 -0.87290

H -4.95590 1.59730 -1.77320

H -4.69480 0.64750 -3.91670

H -2.49240 1.20050 -5.08950

H -1.67290 1.16010 -3.53740

H -2.57600 -1.29030 -3.33930

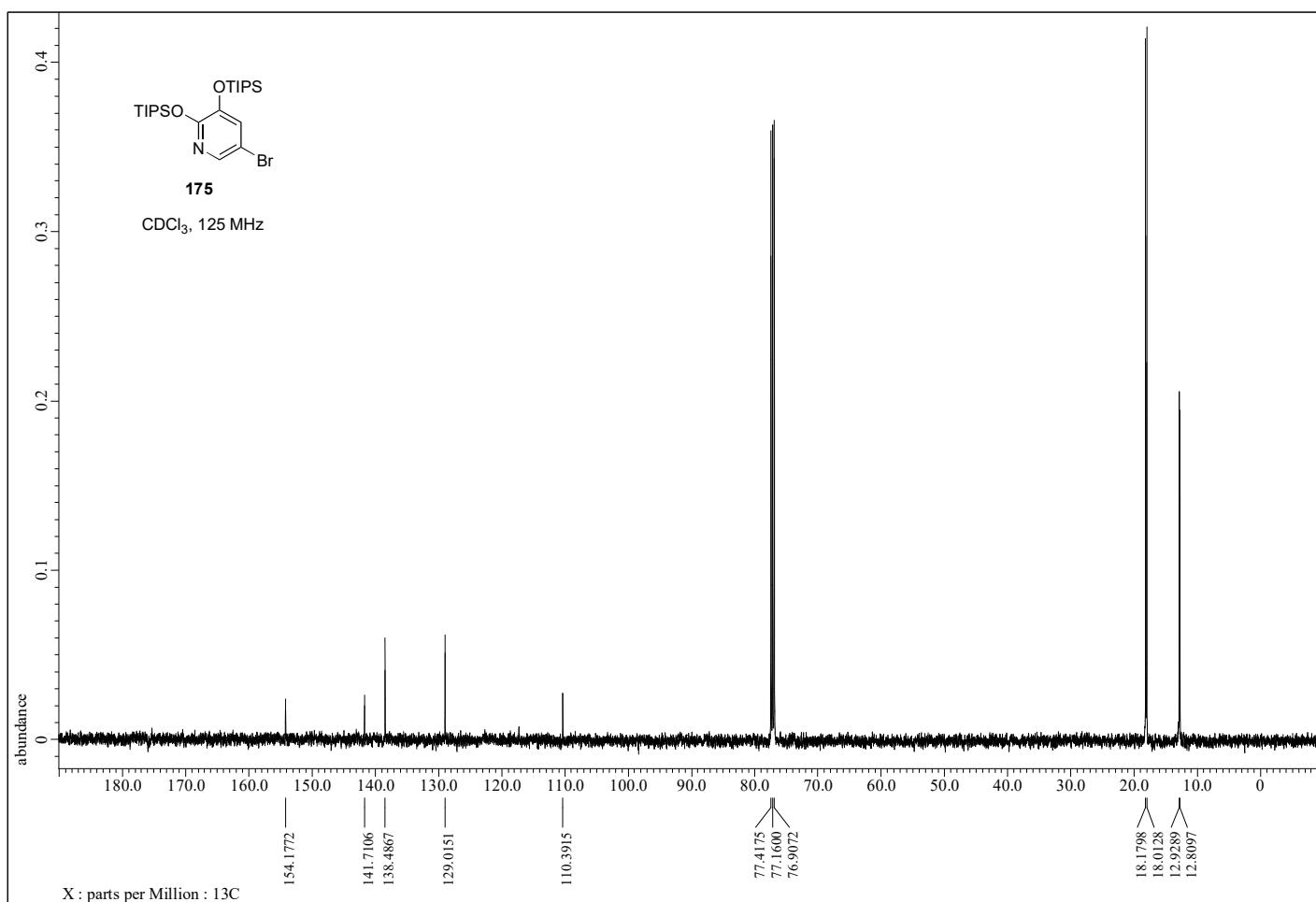
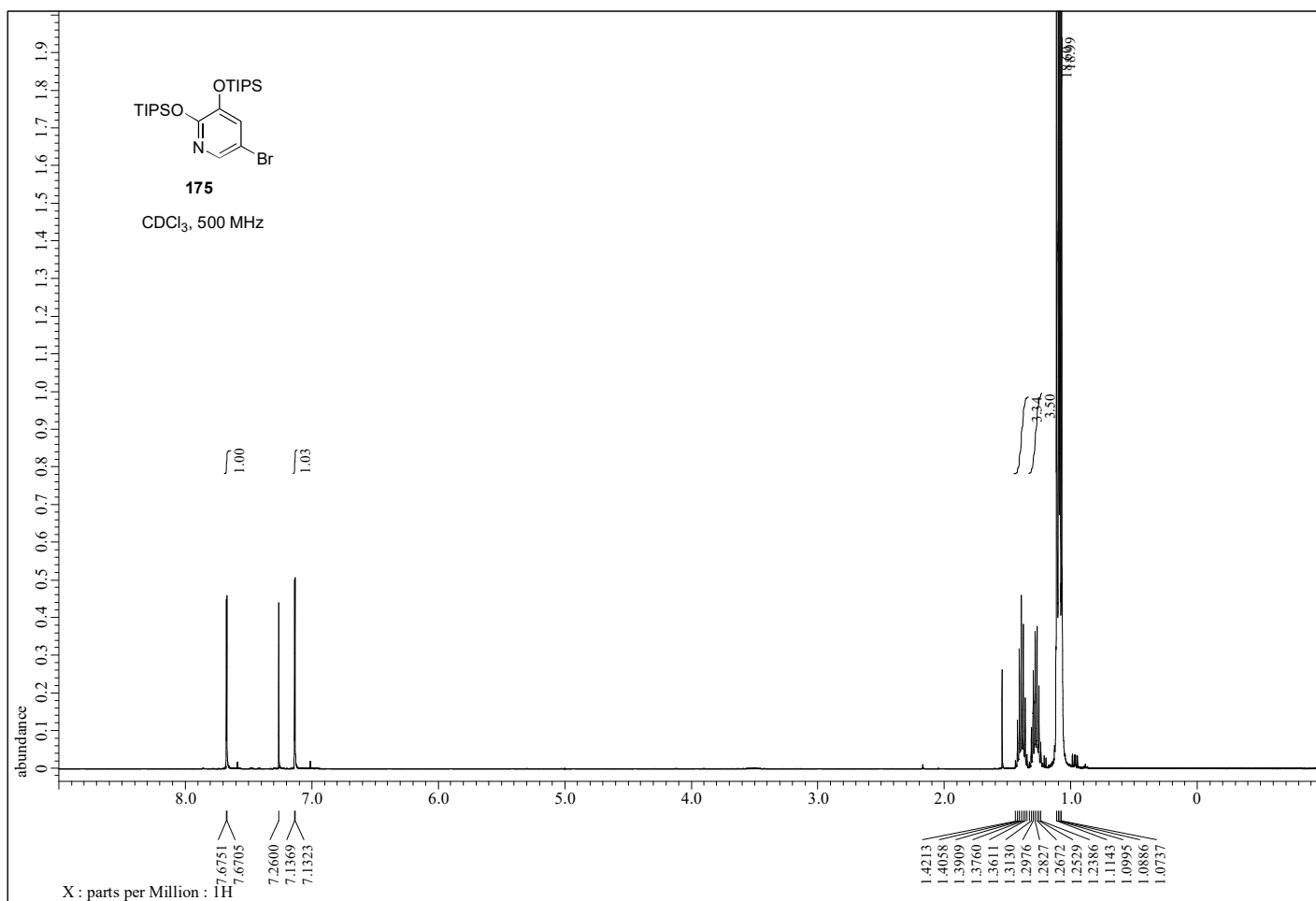
H -2.94280 -1.17070 -5.05200

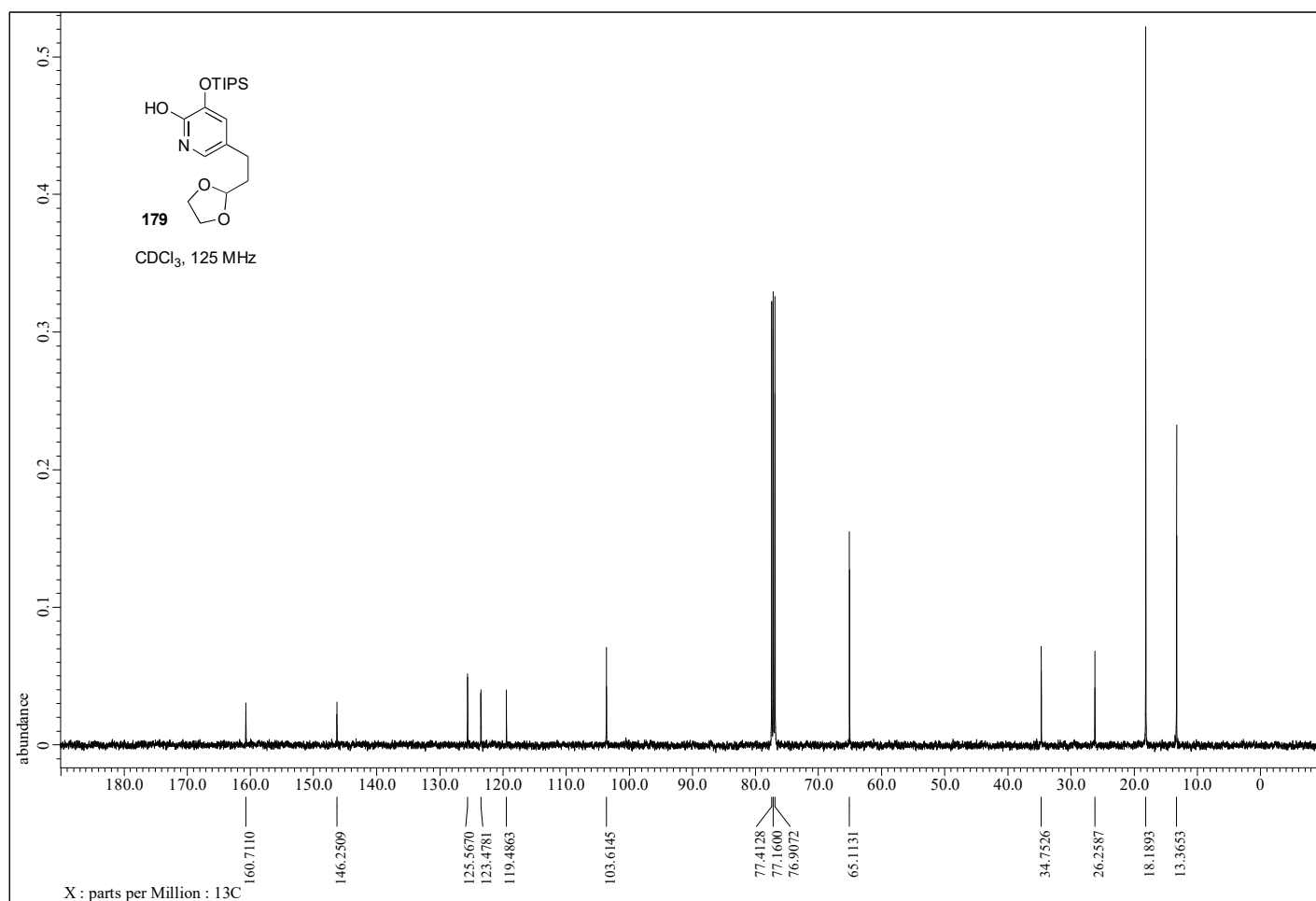
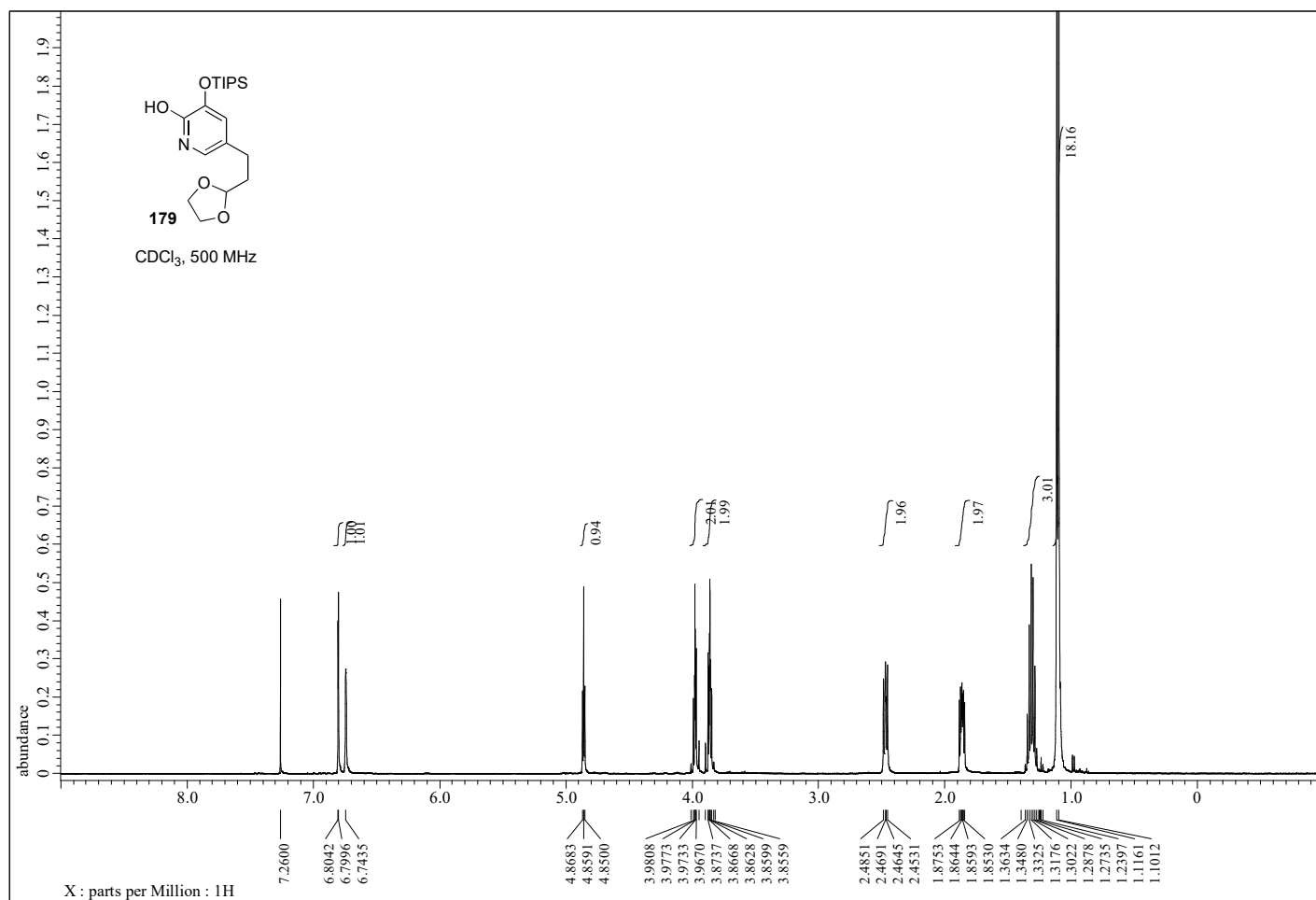
H -0.50620 -0.68090 -5.51600

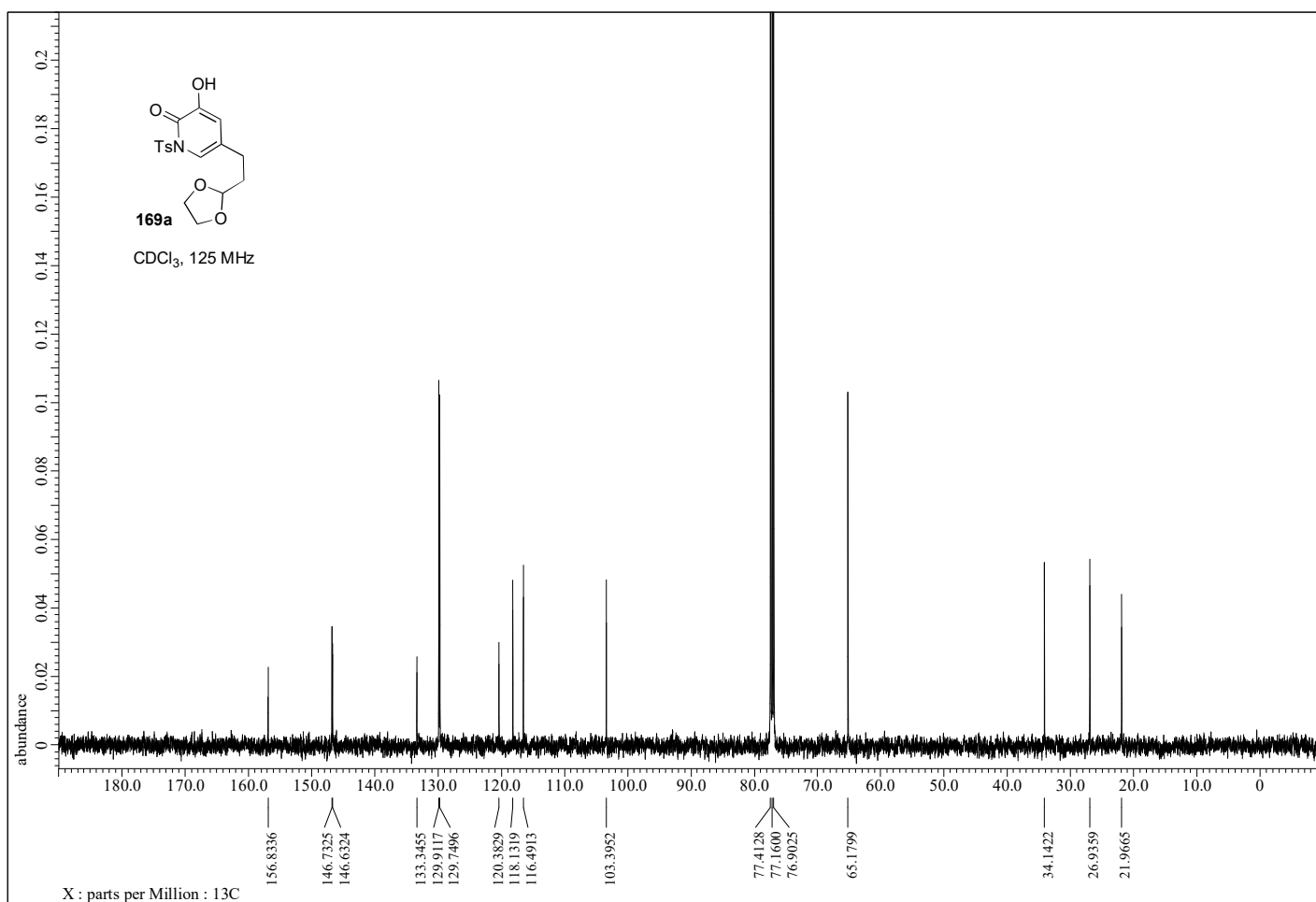
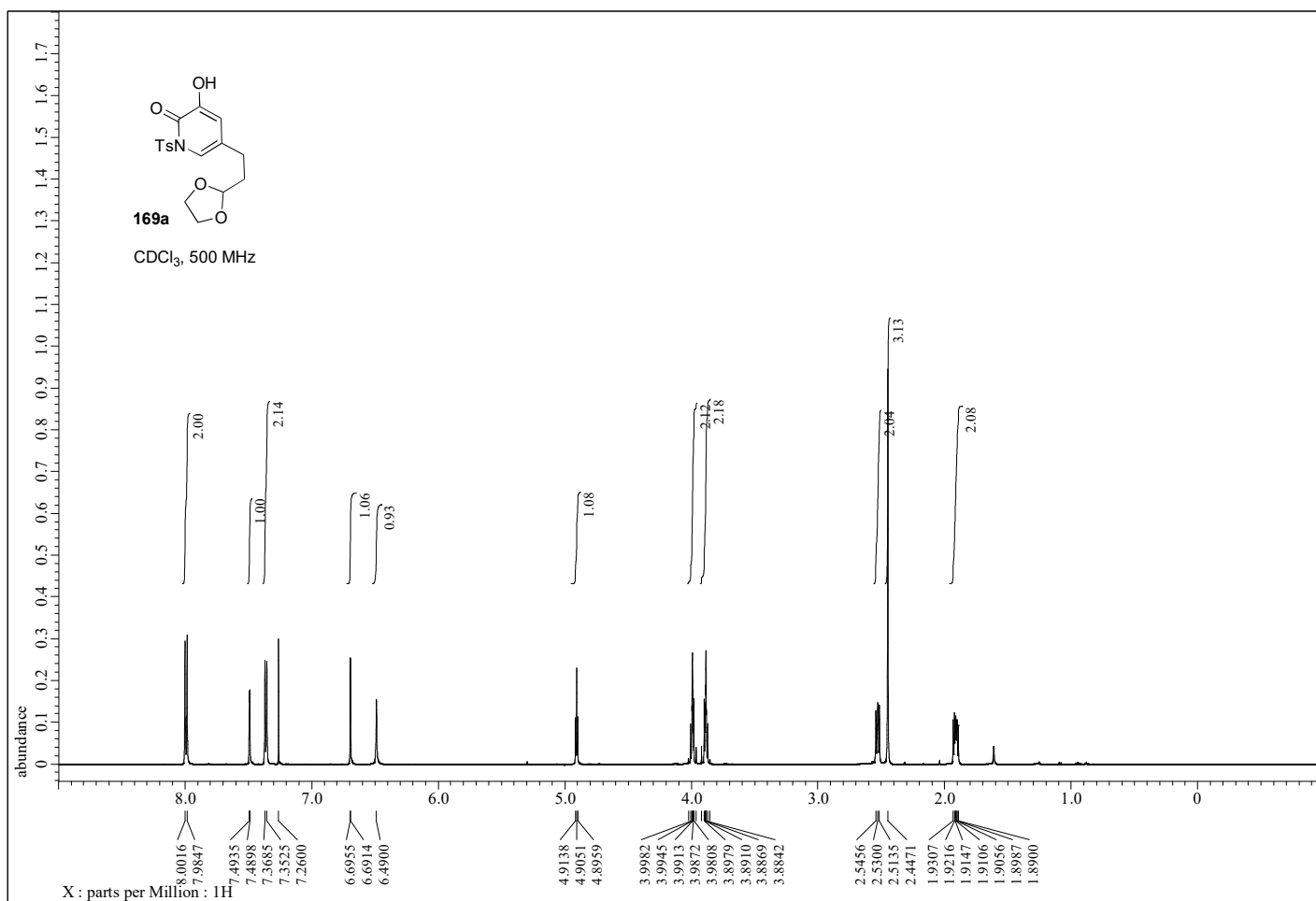
H -0.79170 -2.25180 -4.76590

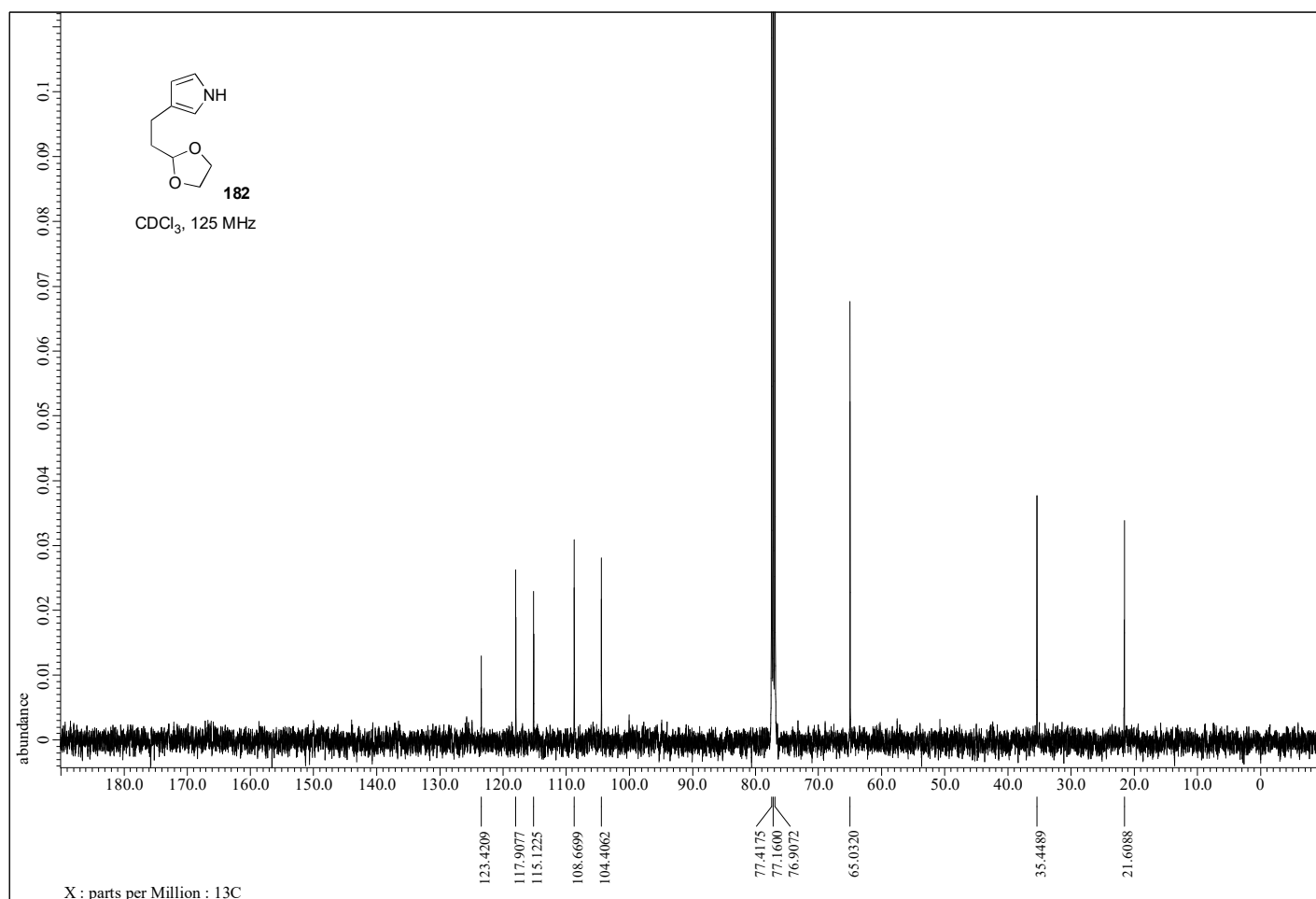
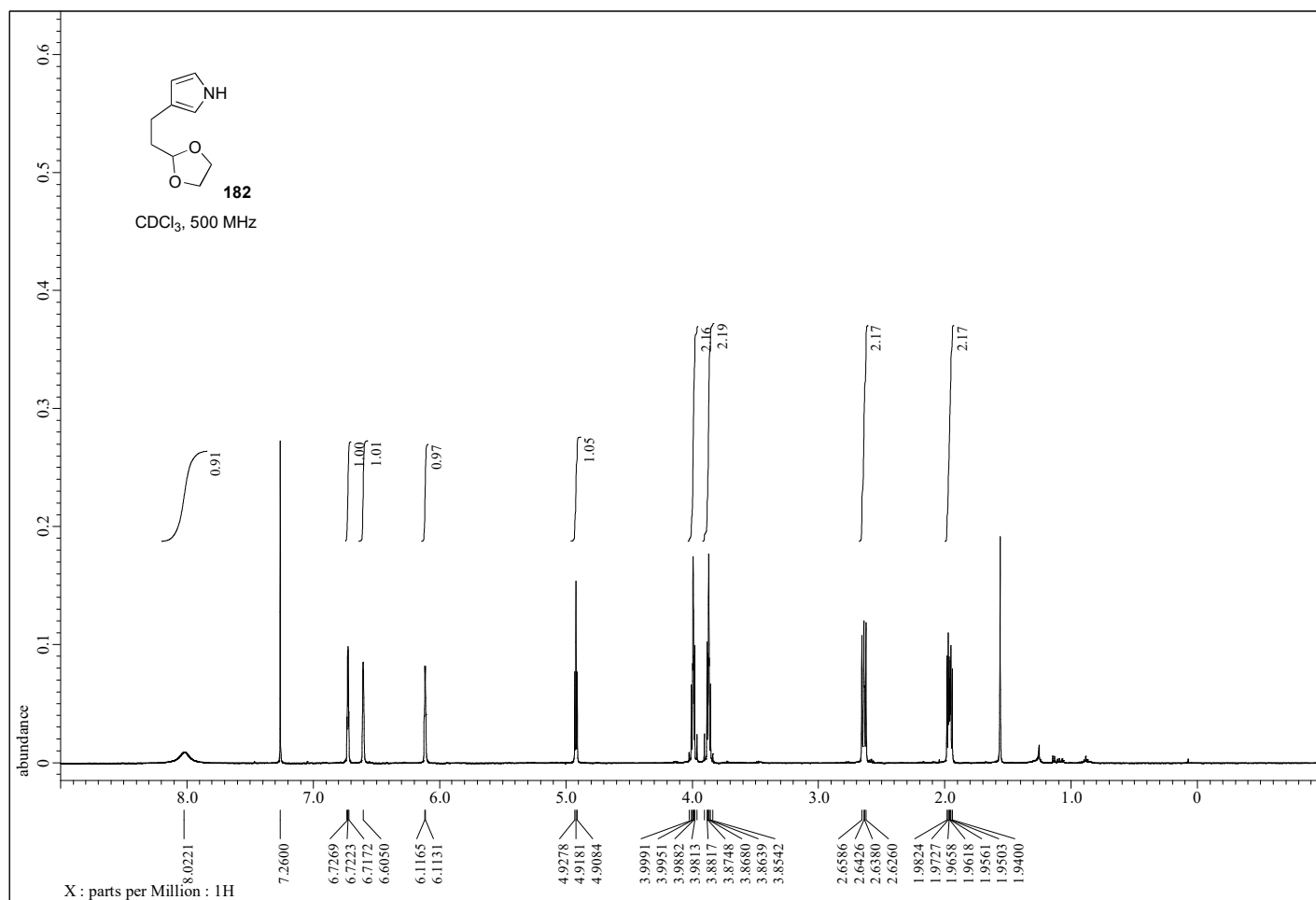
H 0.40980 0.25420 -3.51880

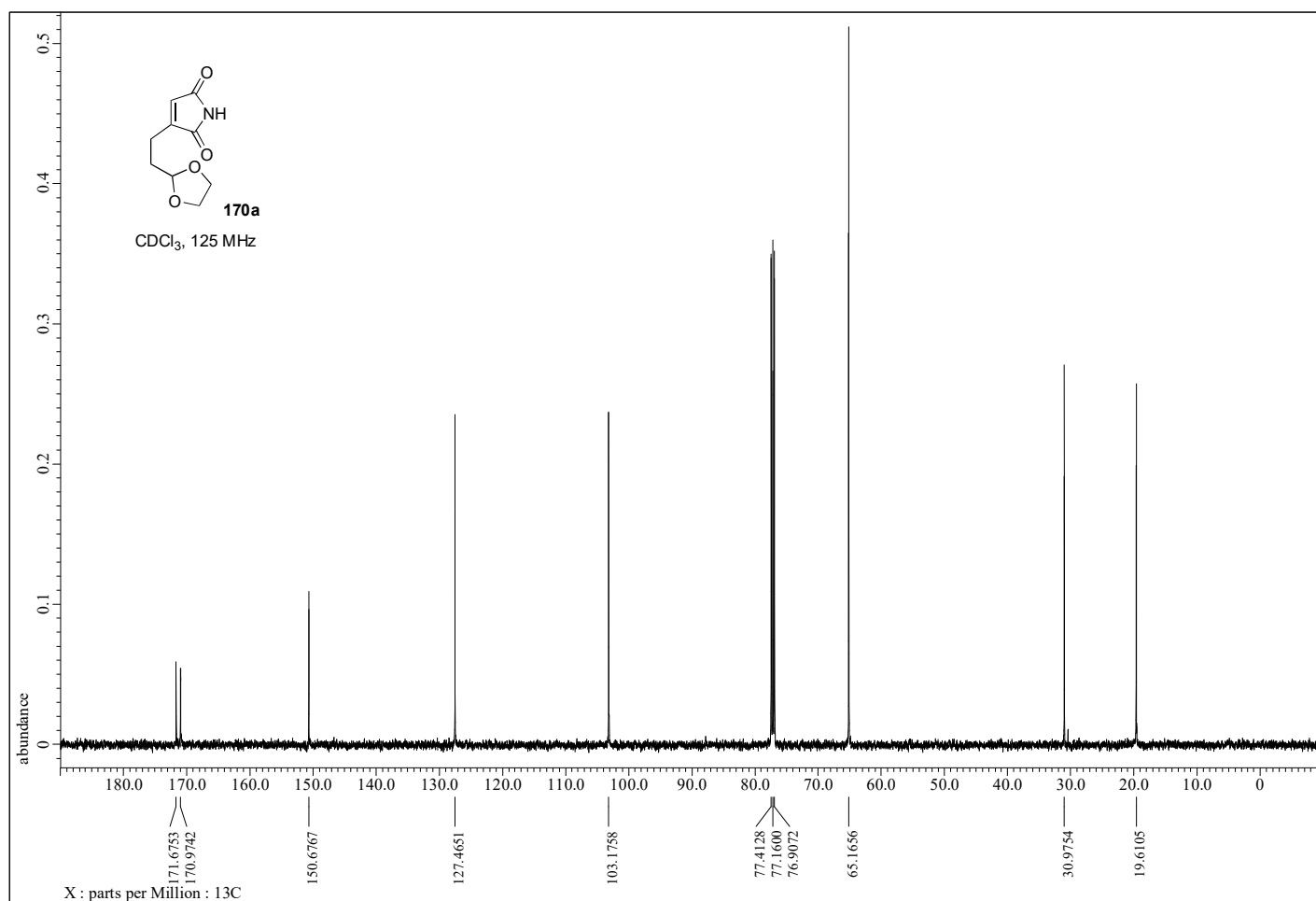
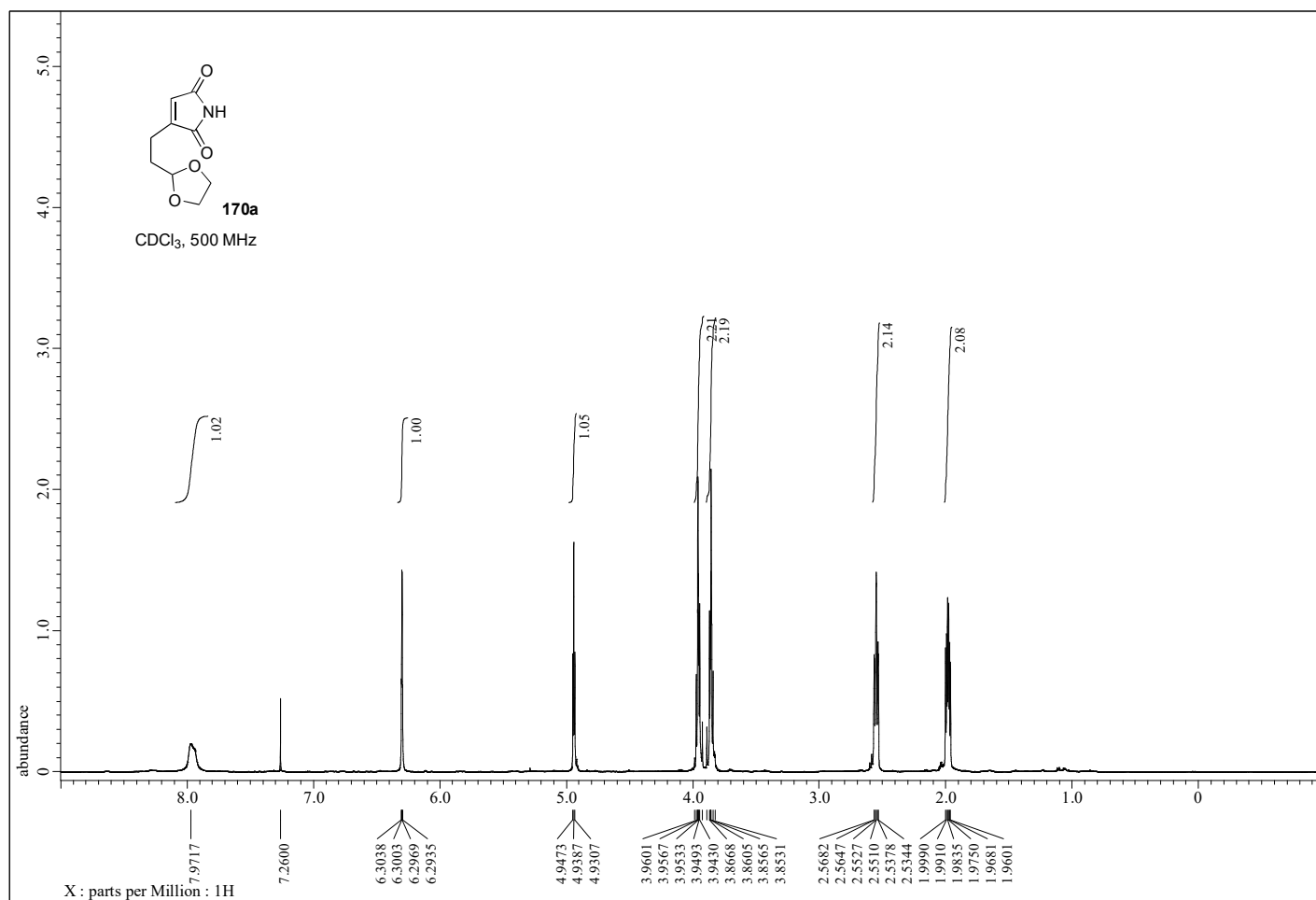
H 1.10480 -1.35500 -3.66000

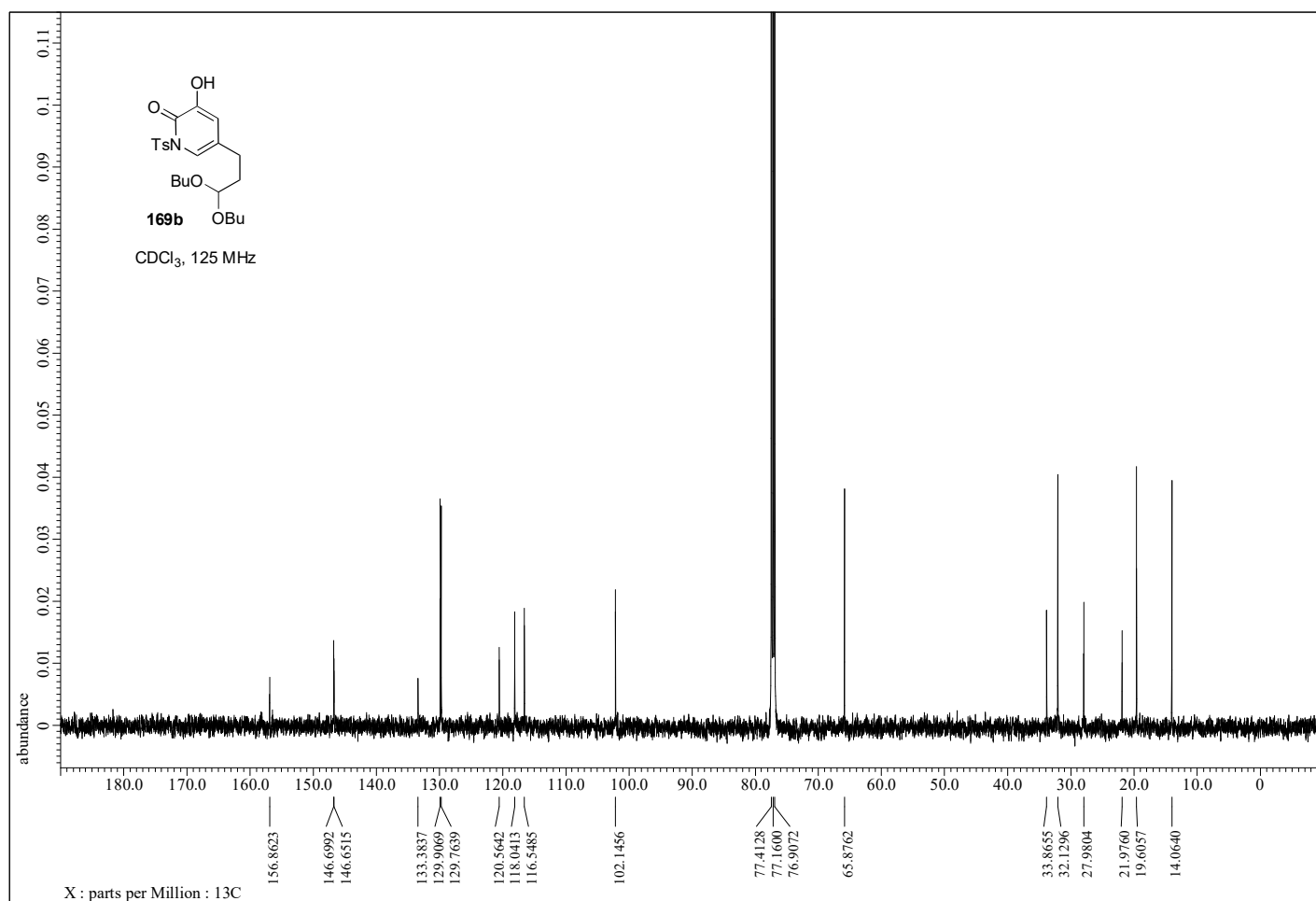
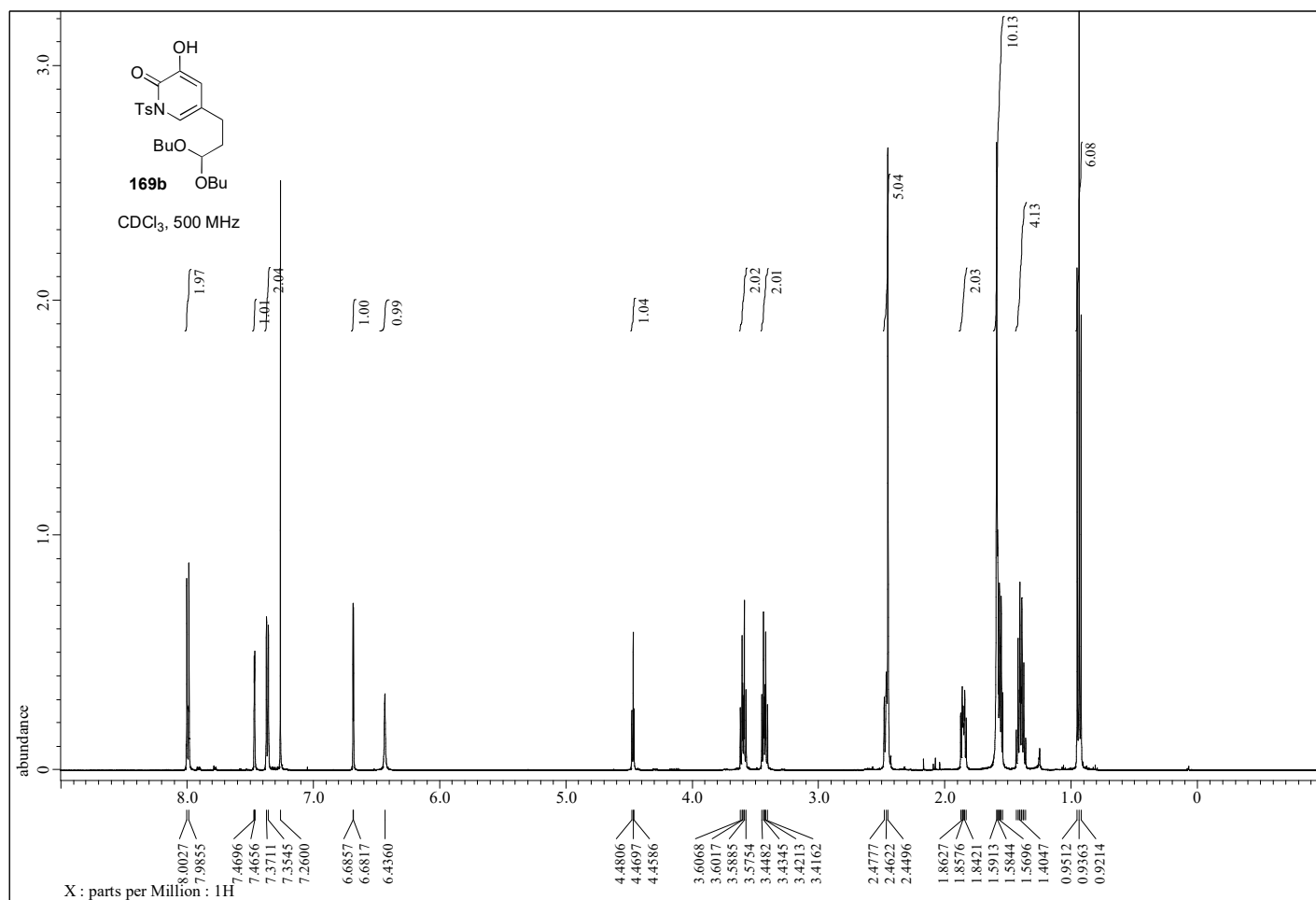


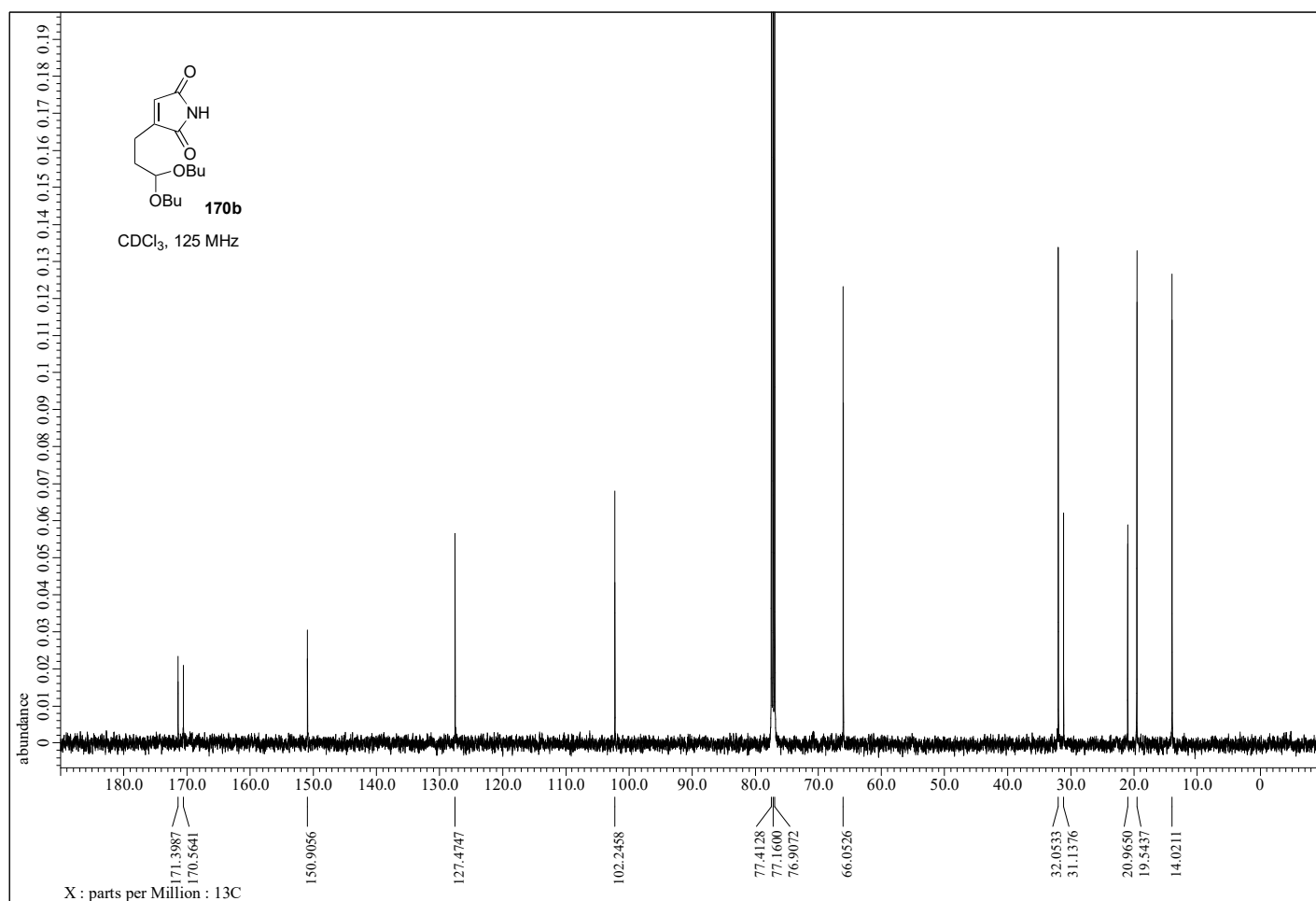
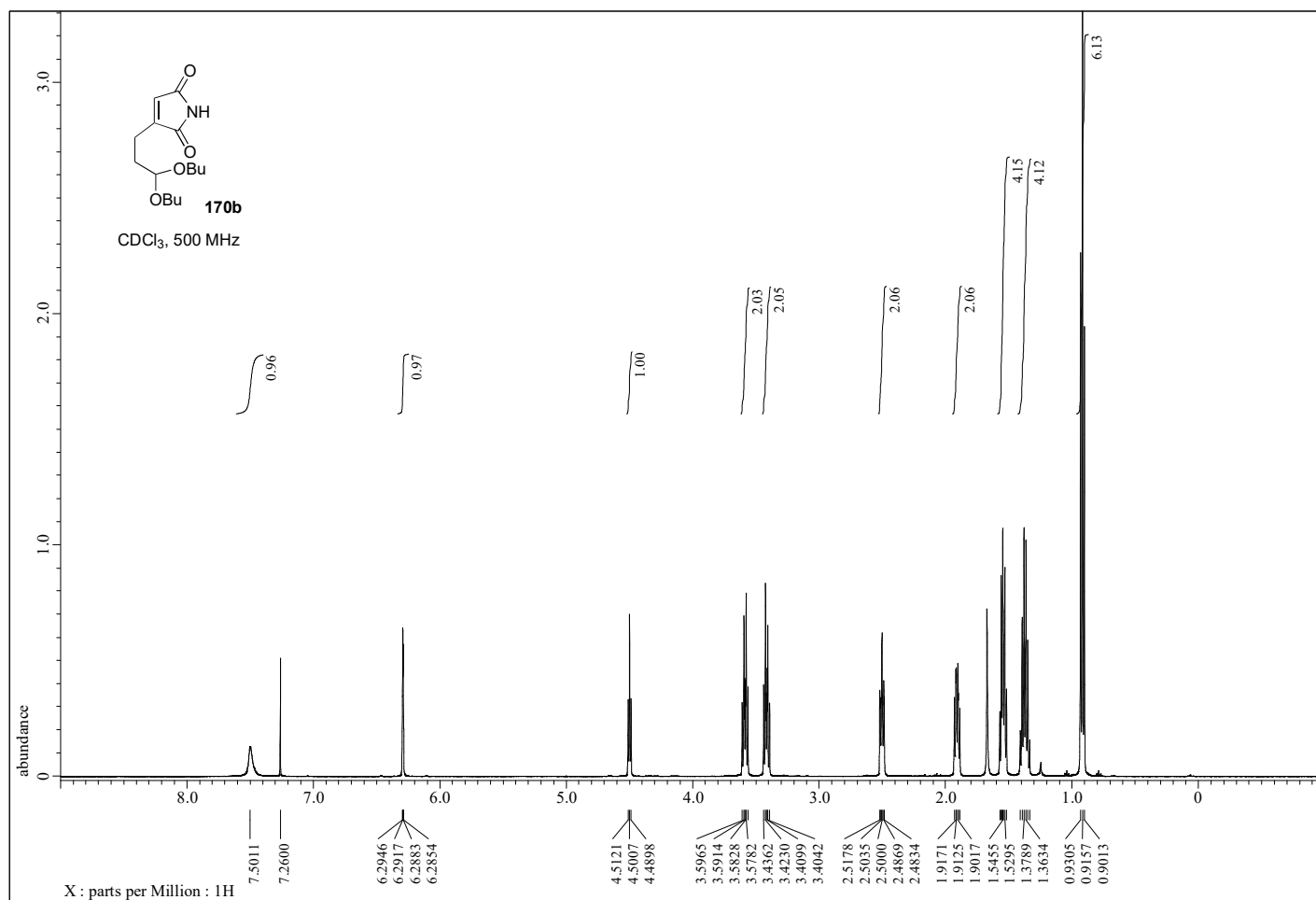


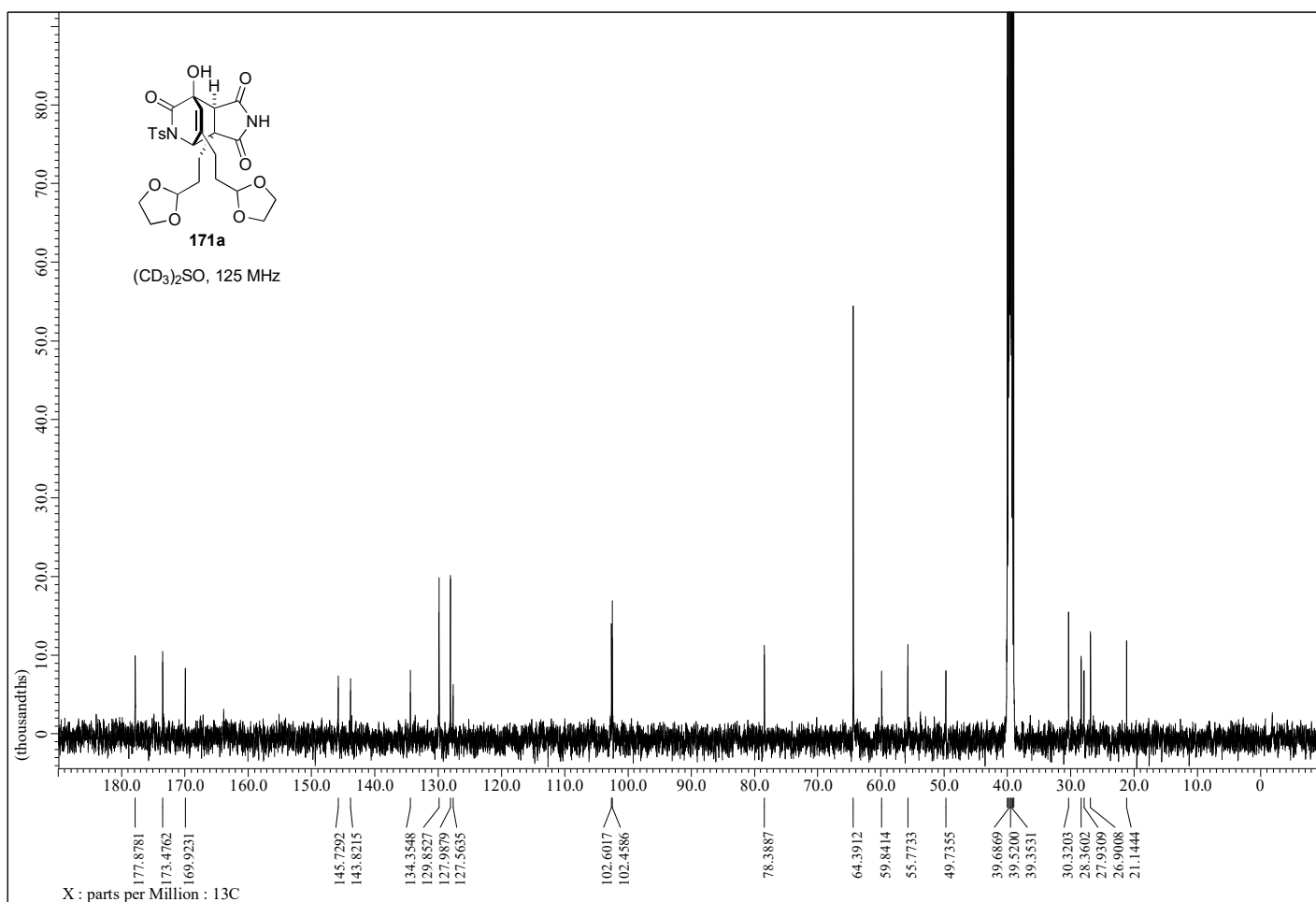
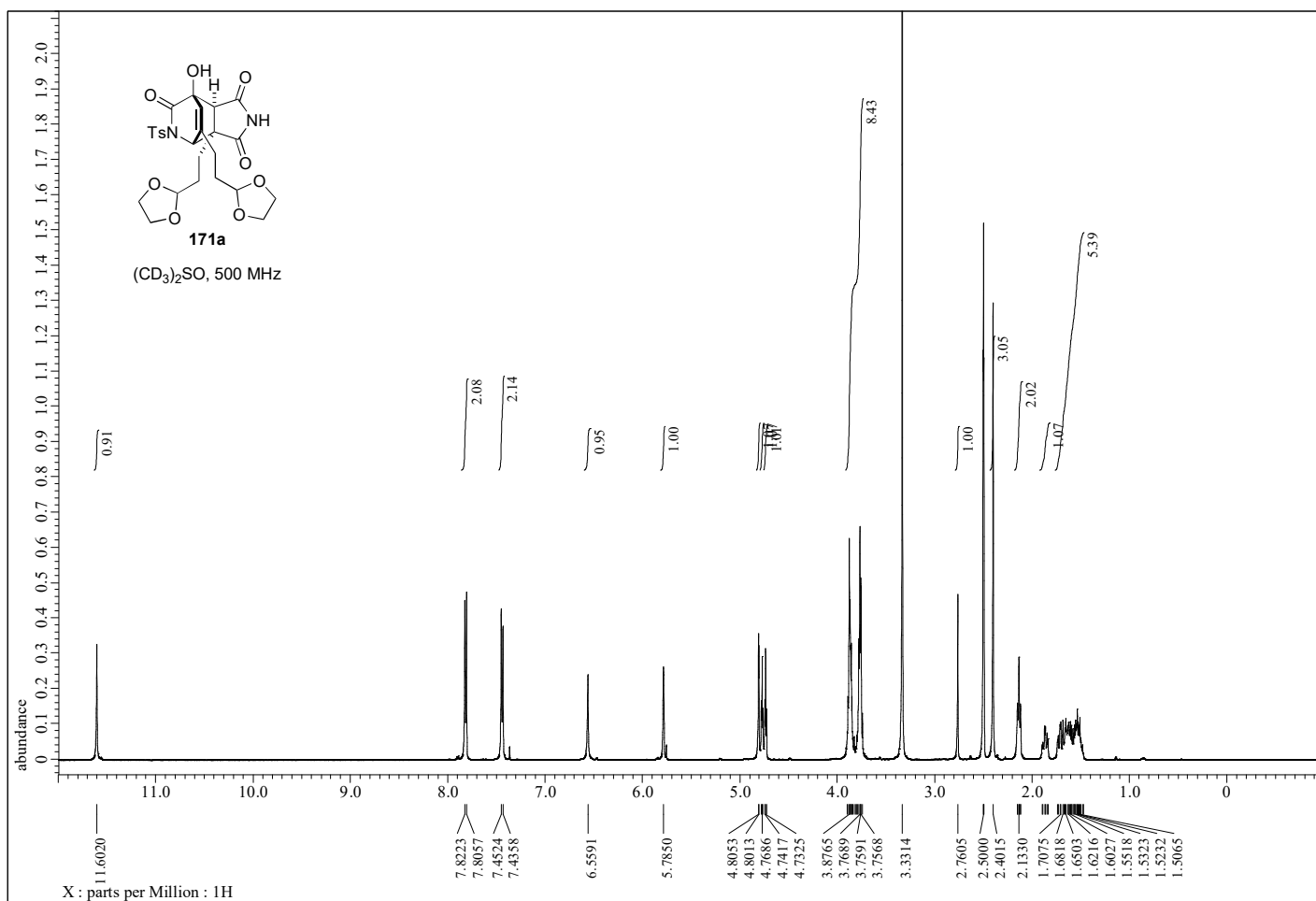


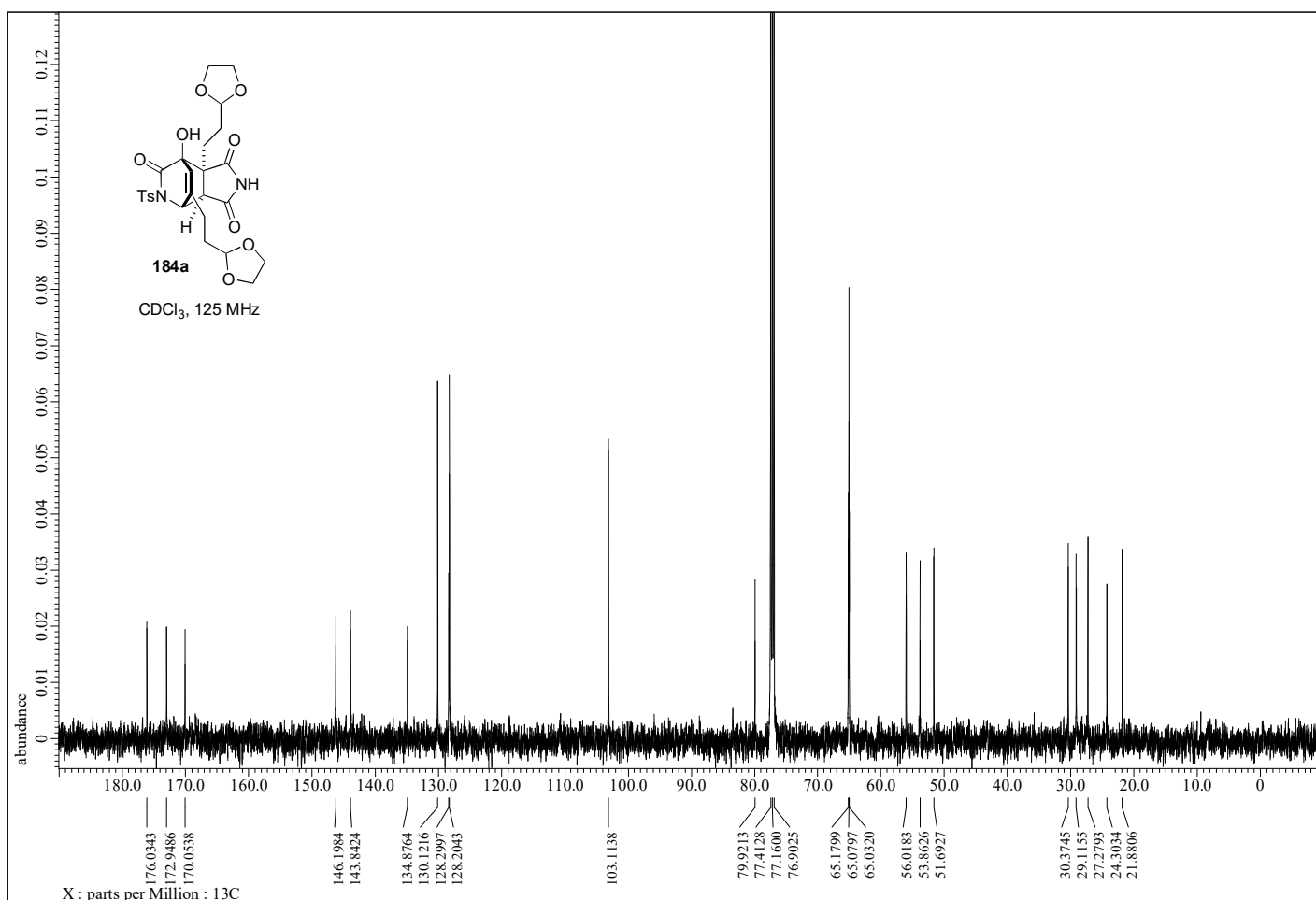
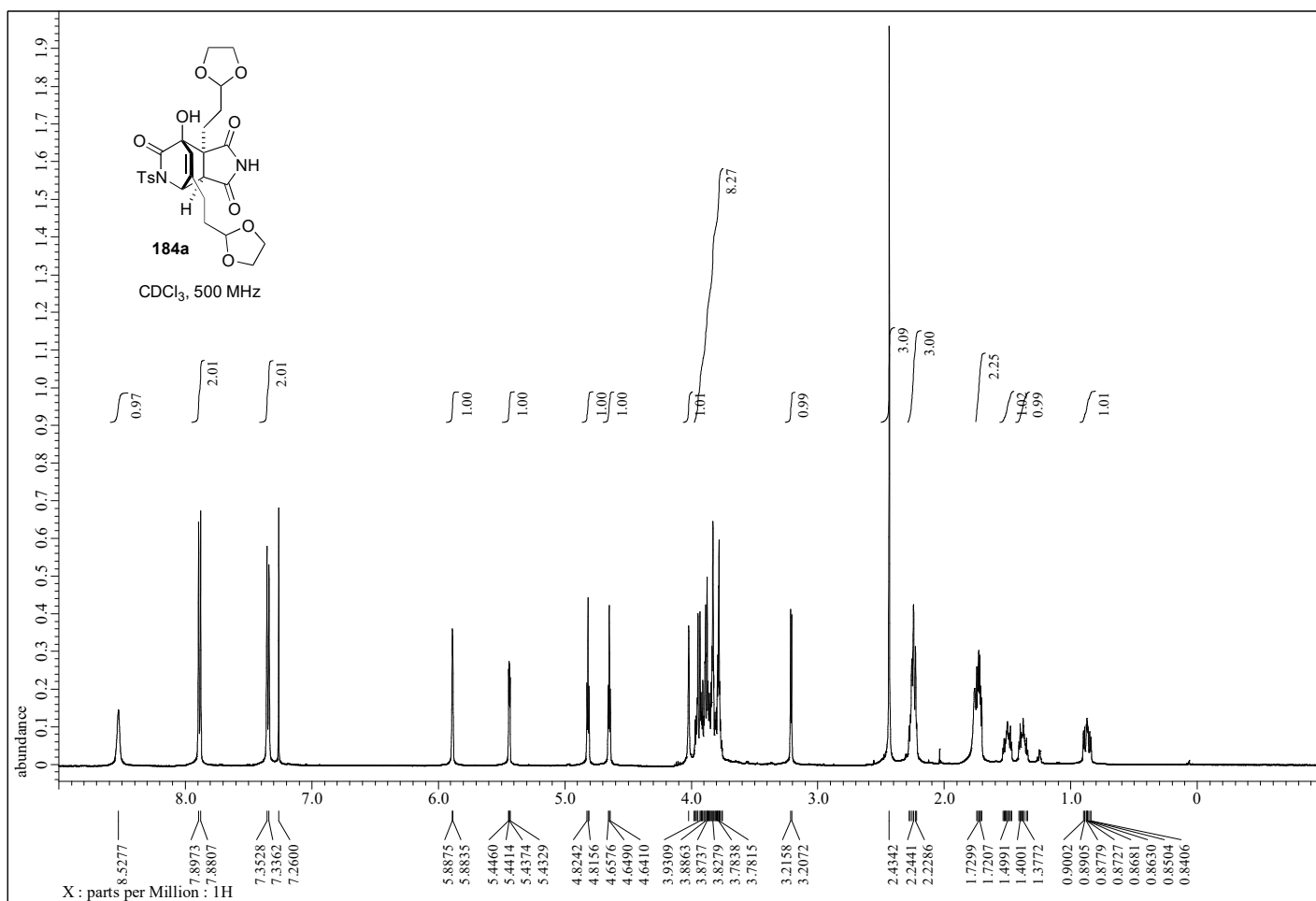


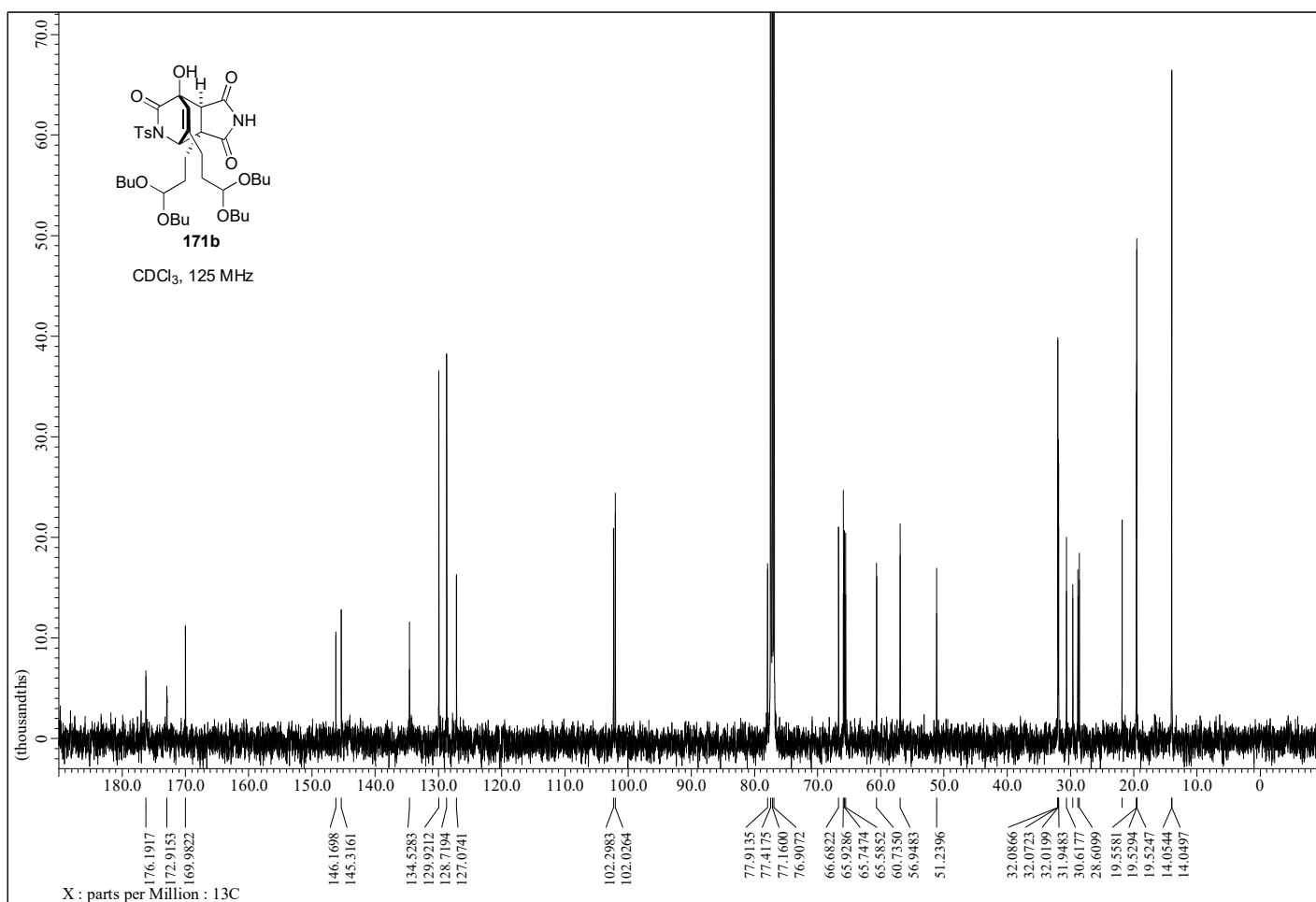
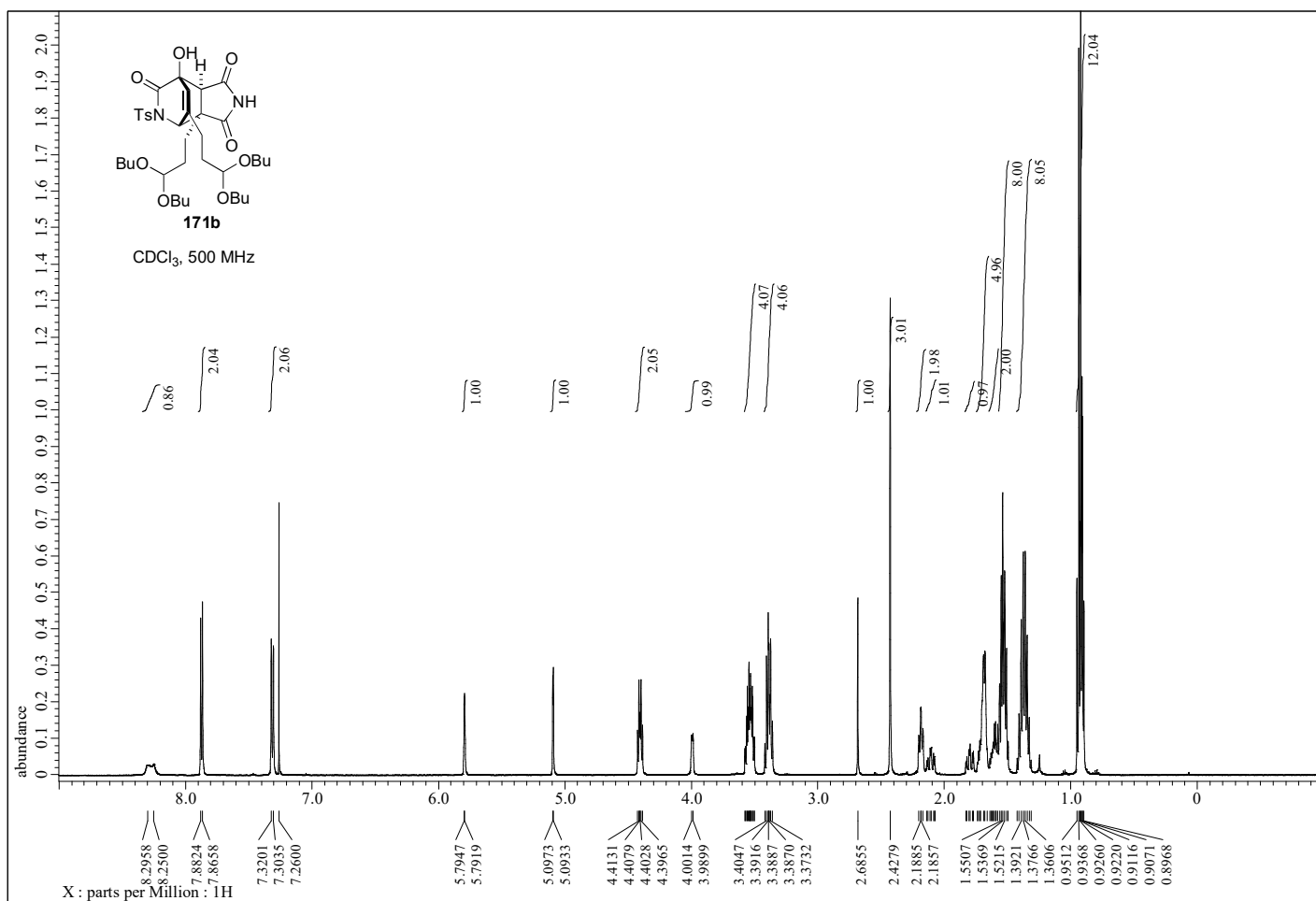


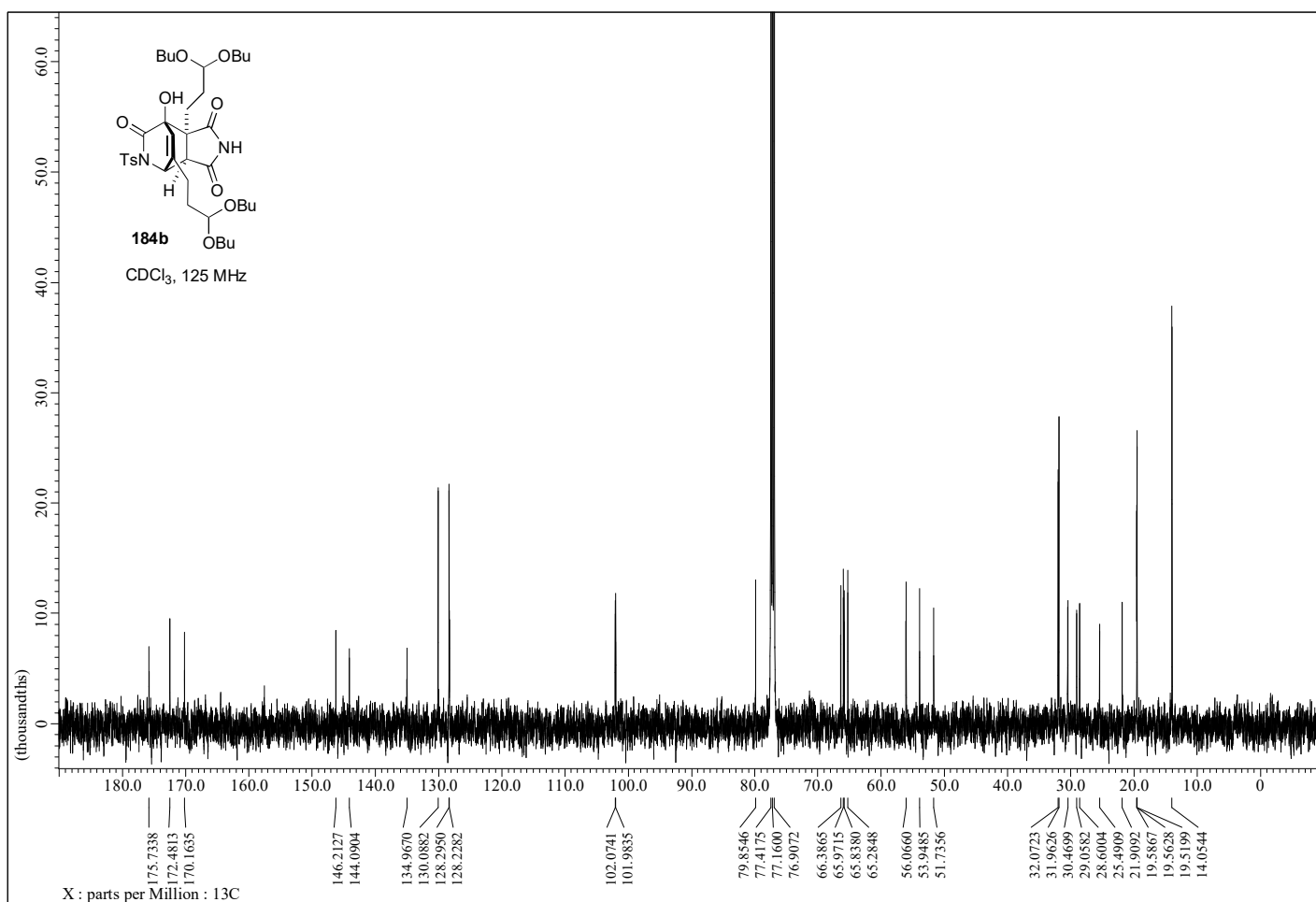
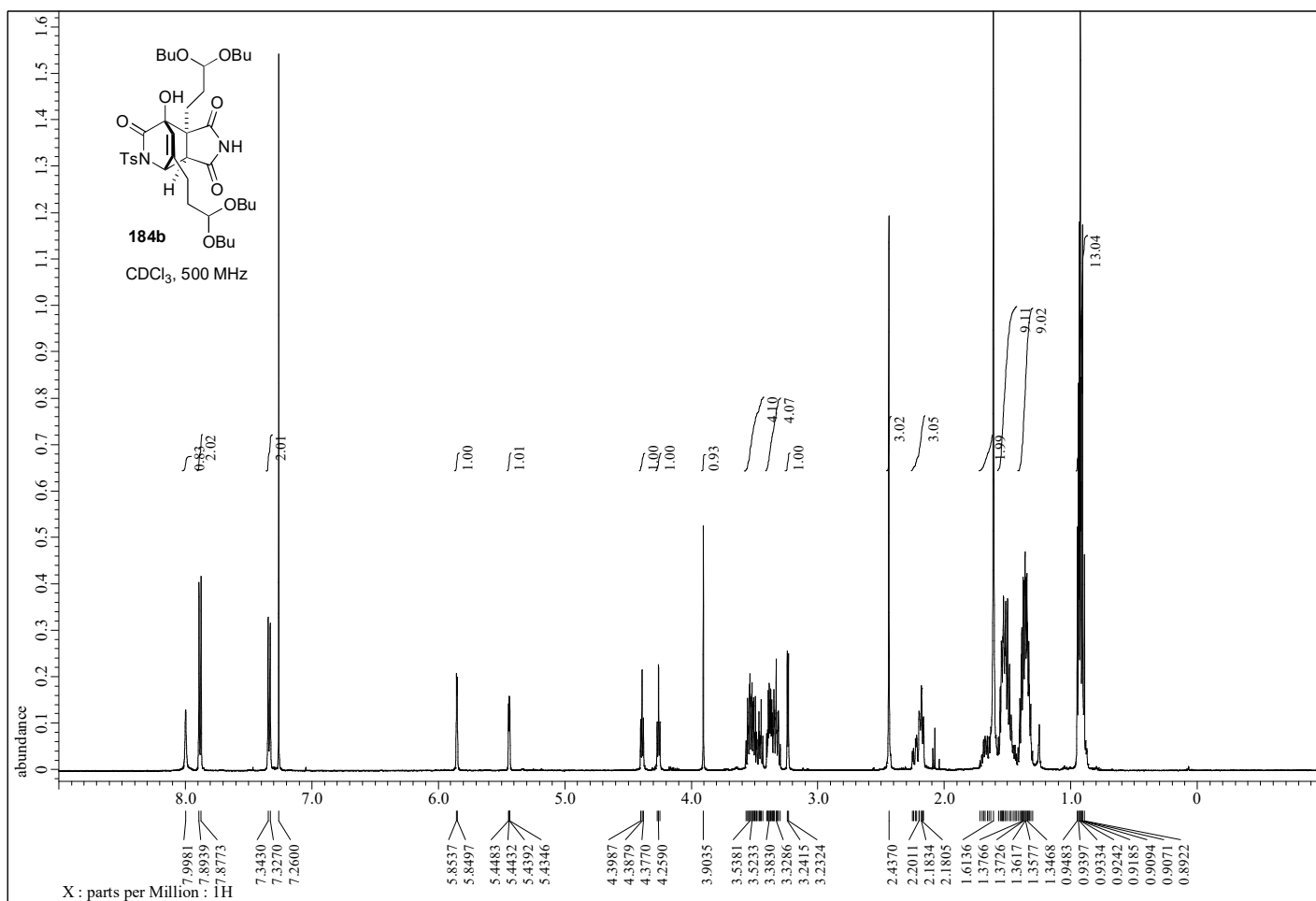


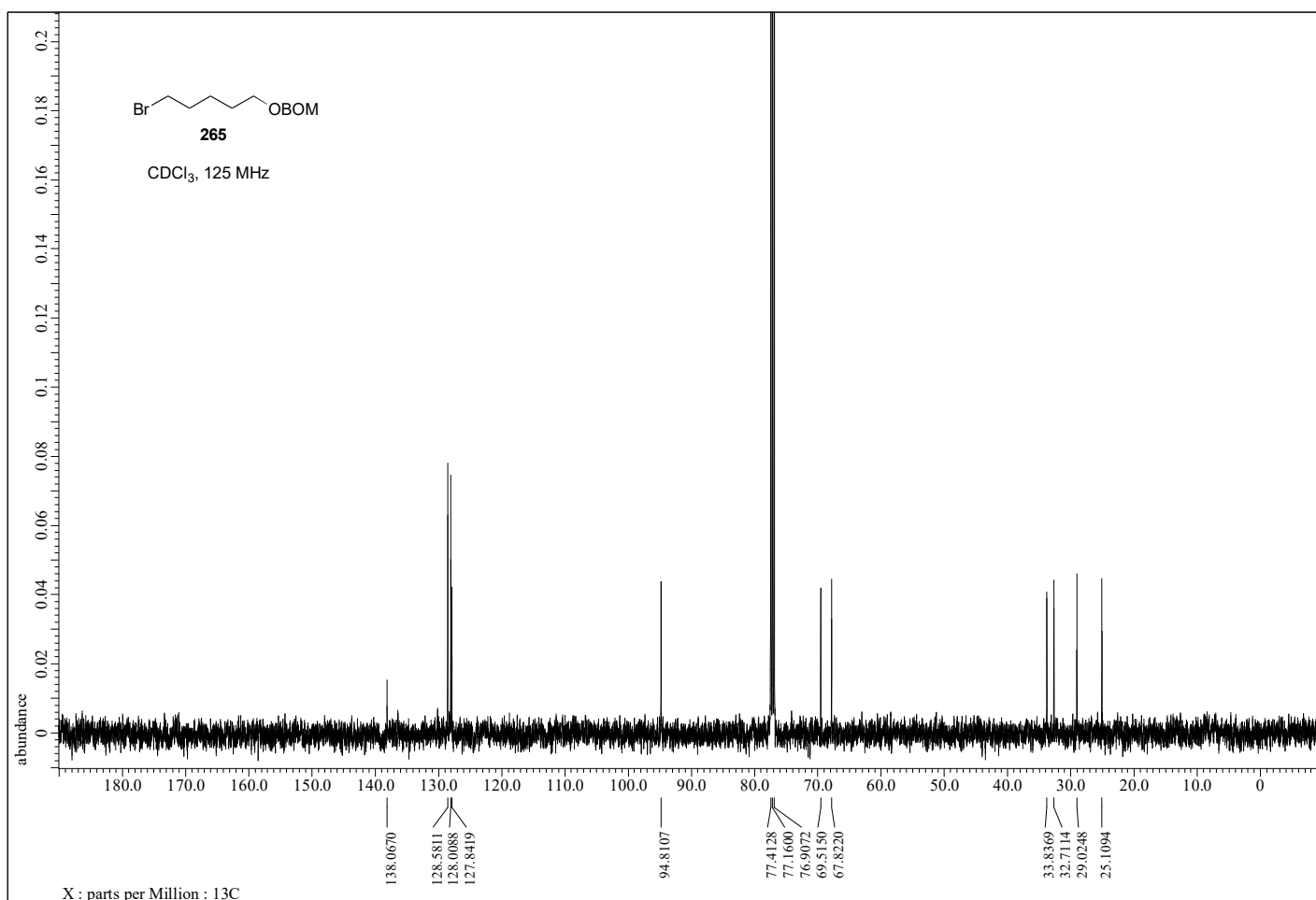
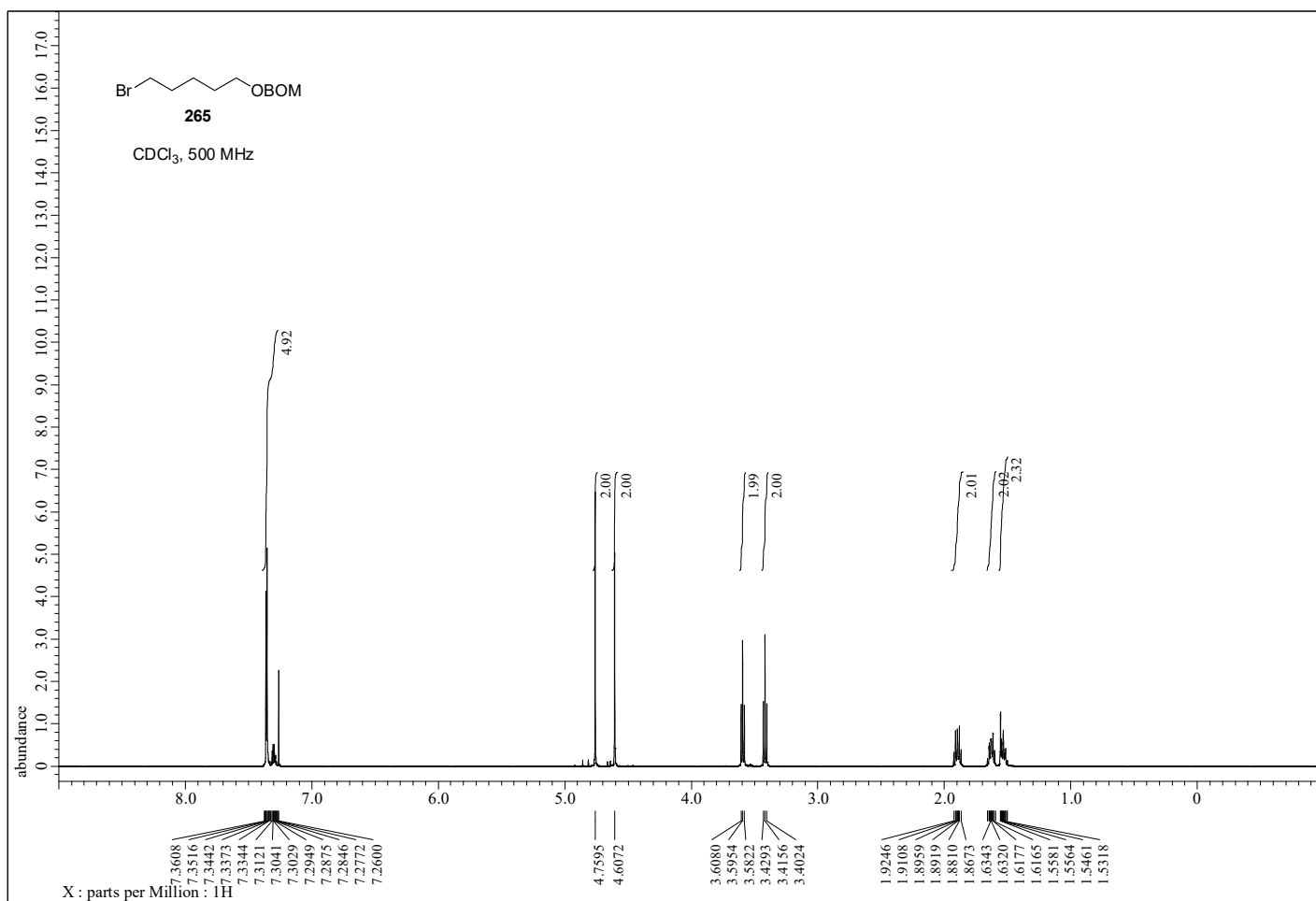


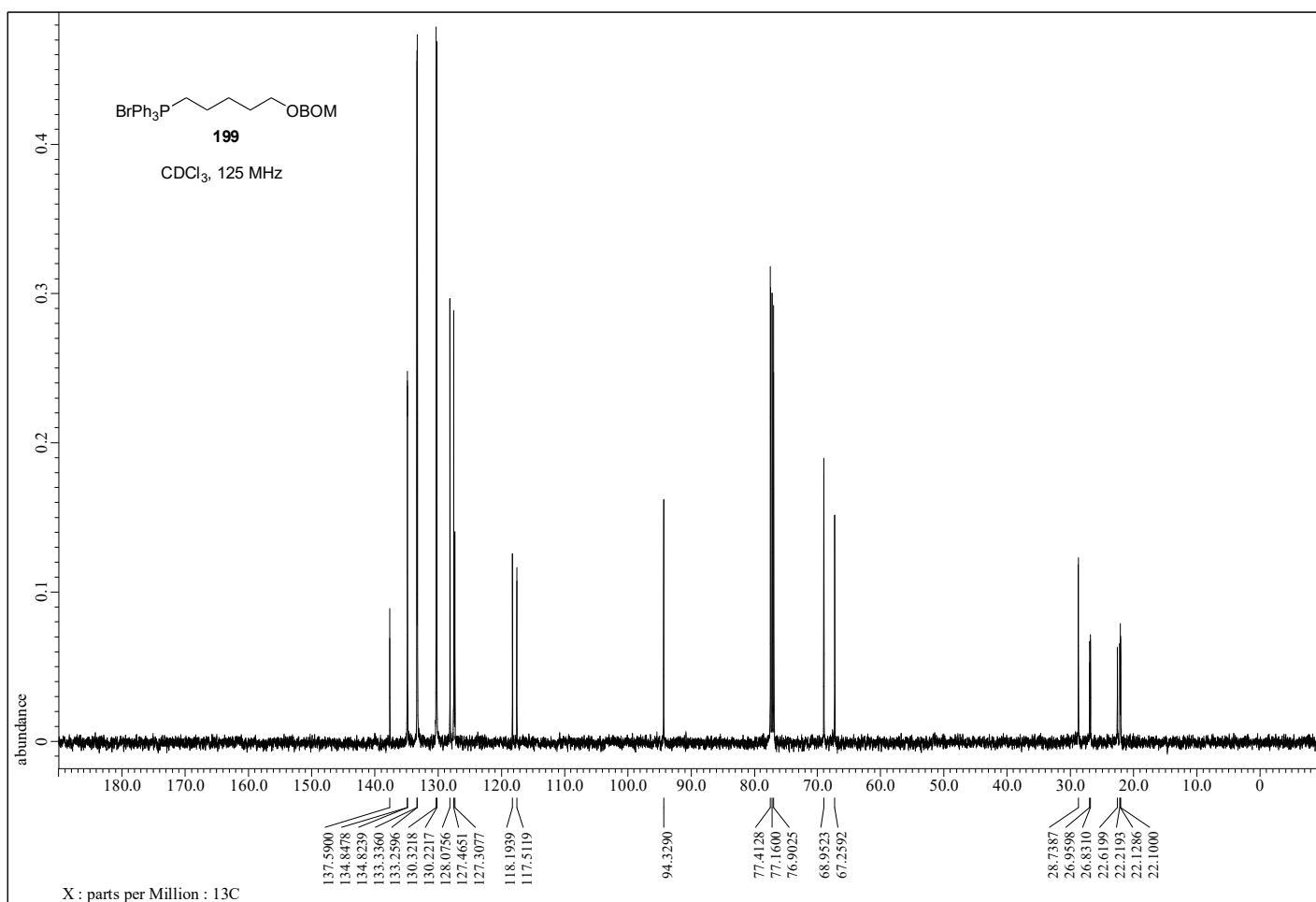
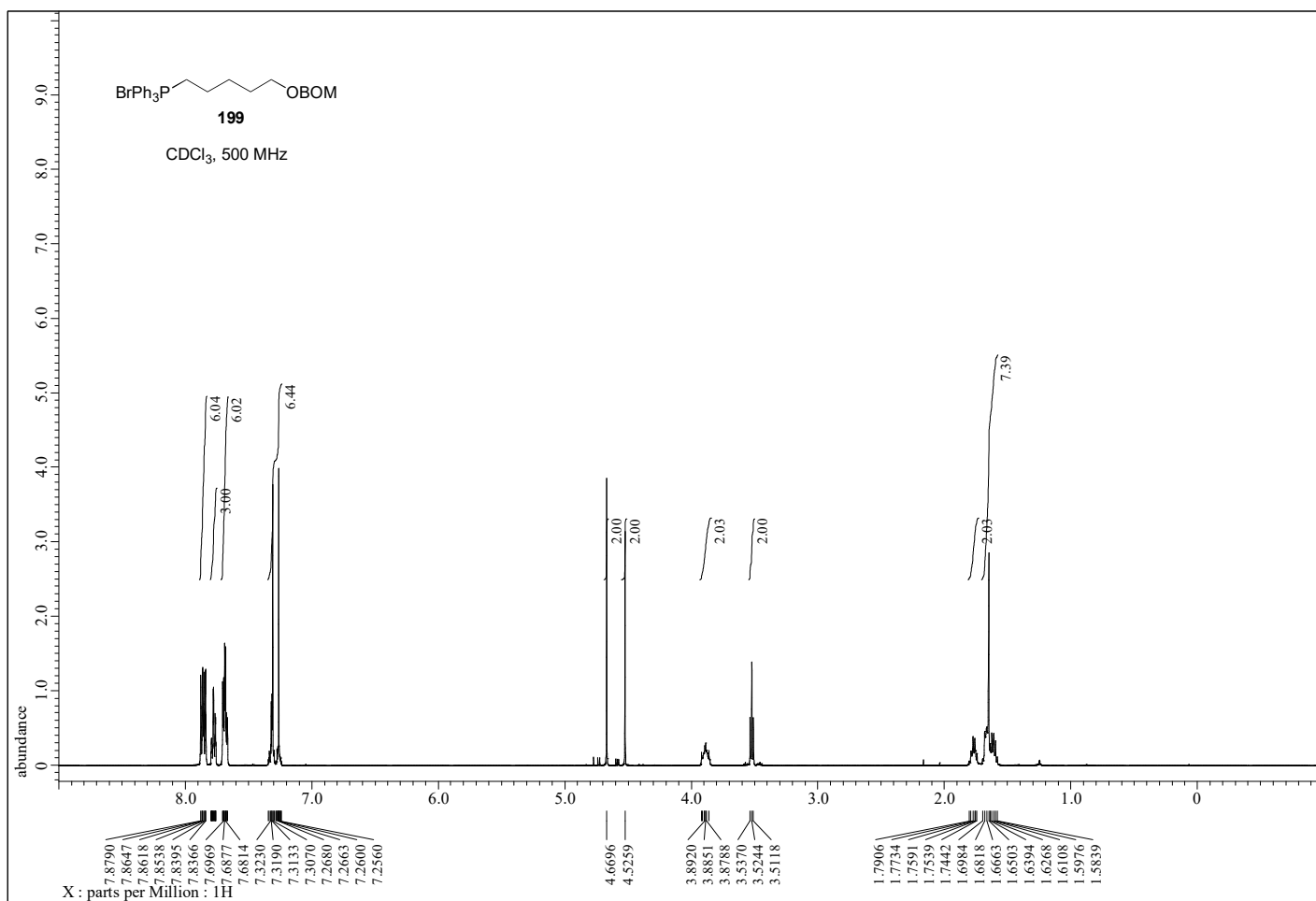


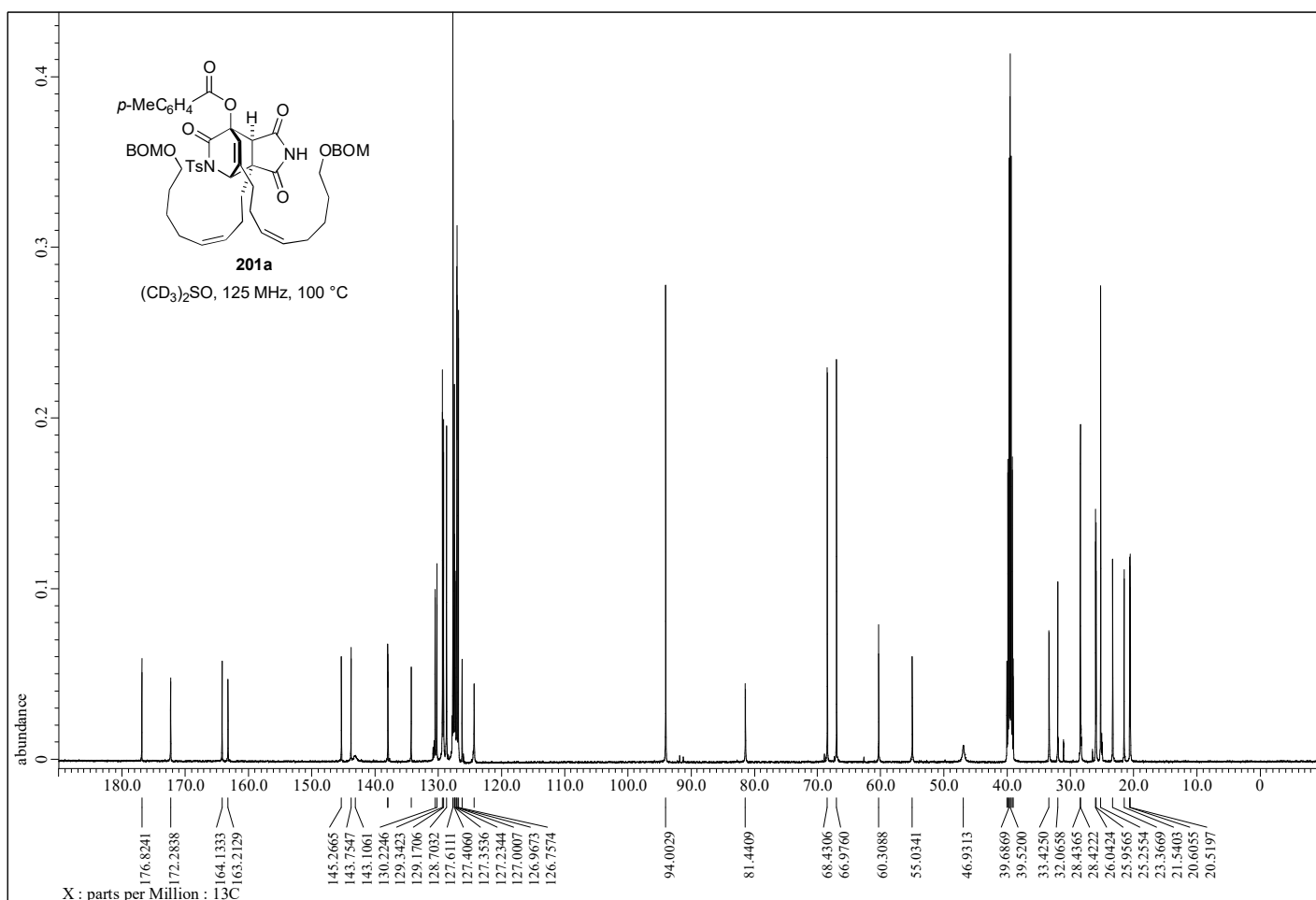
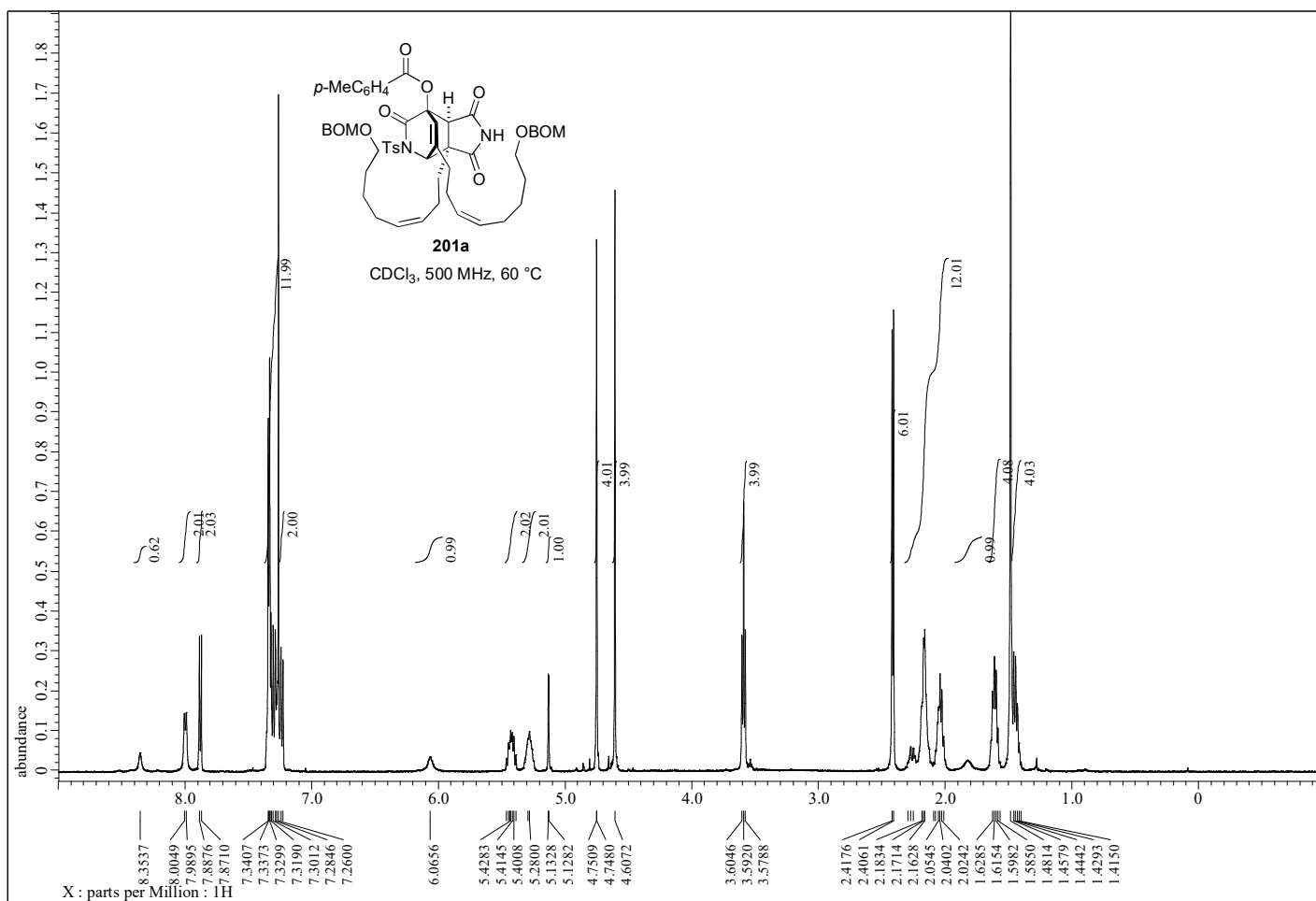


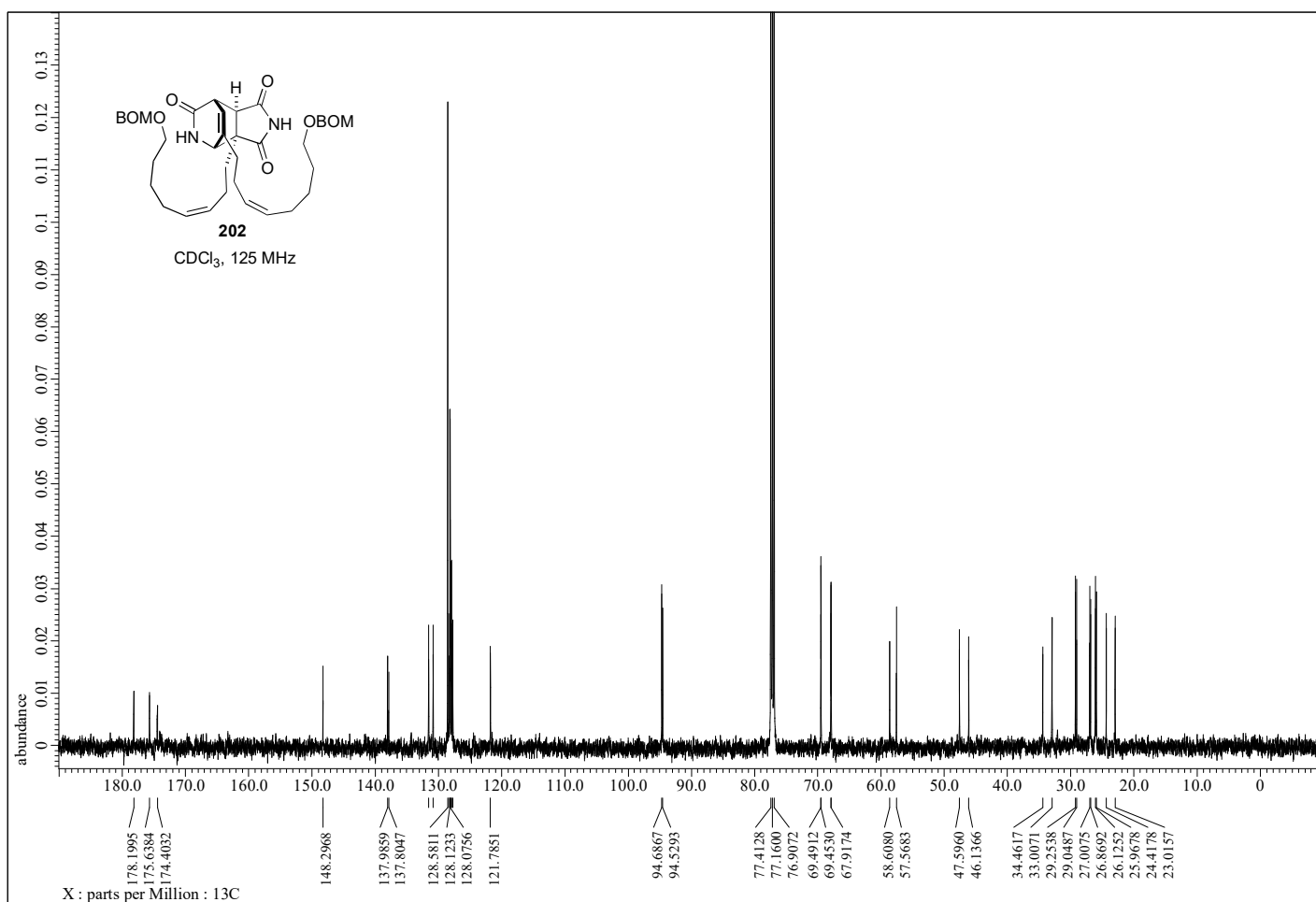
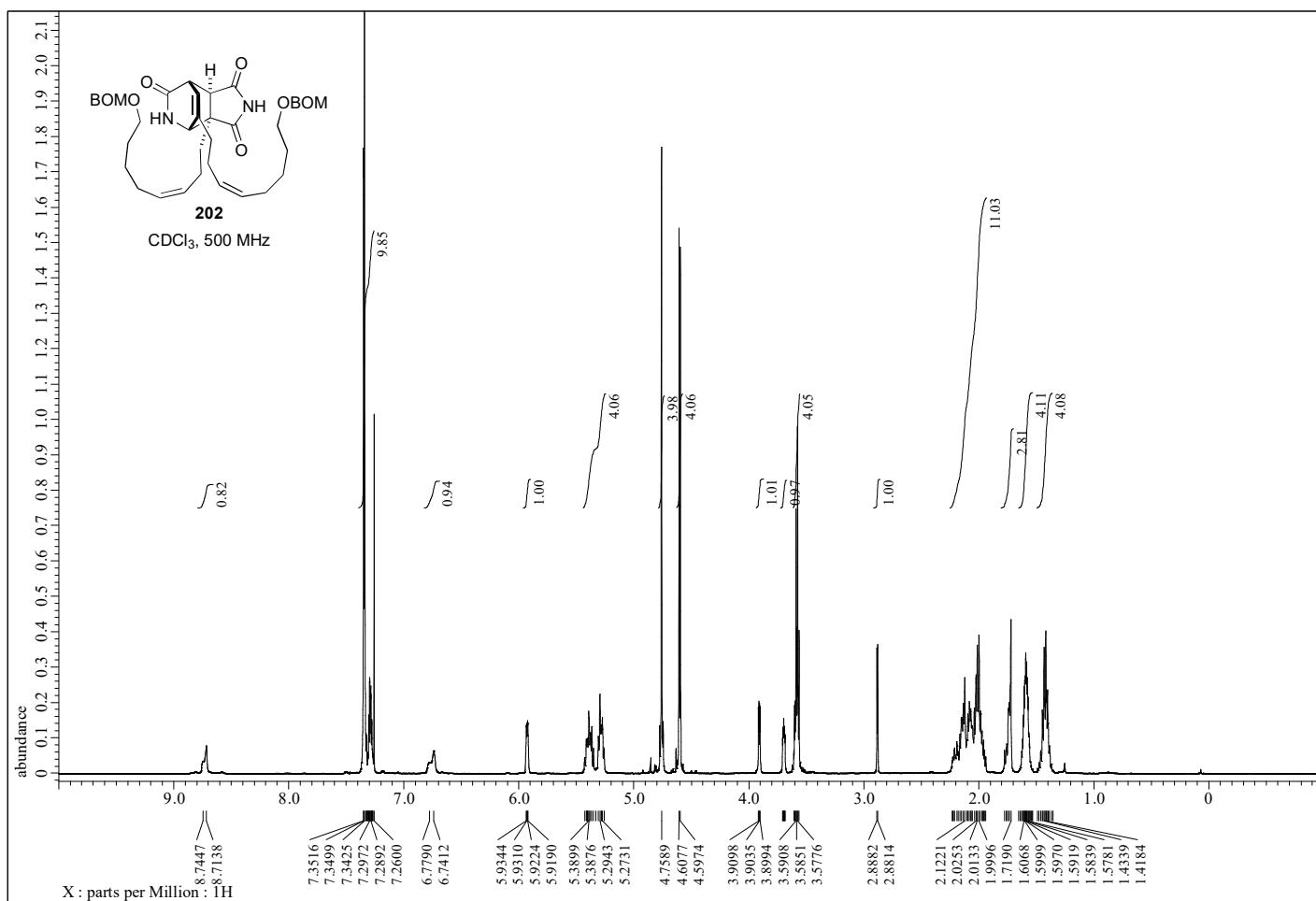


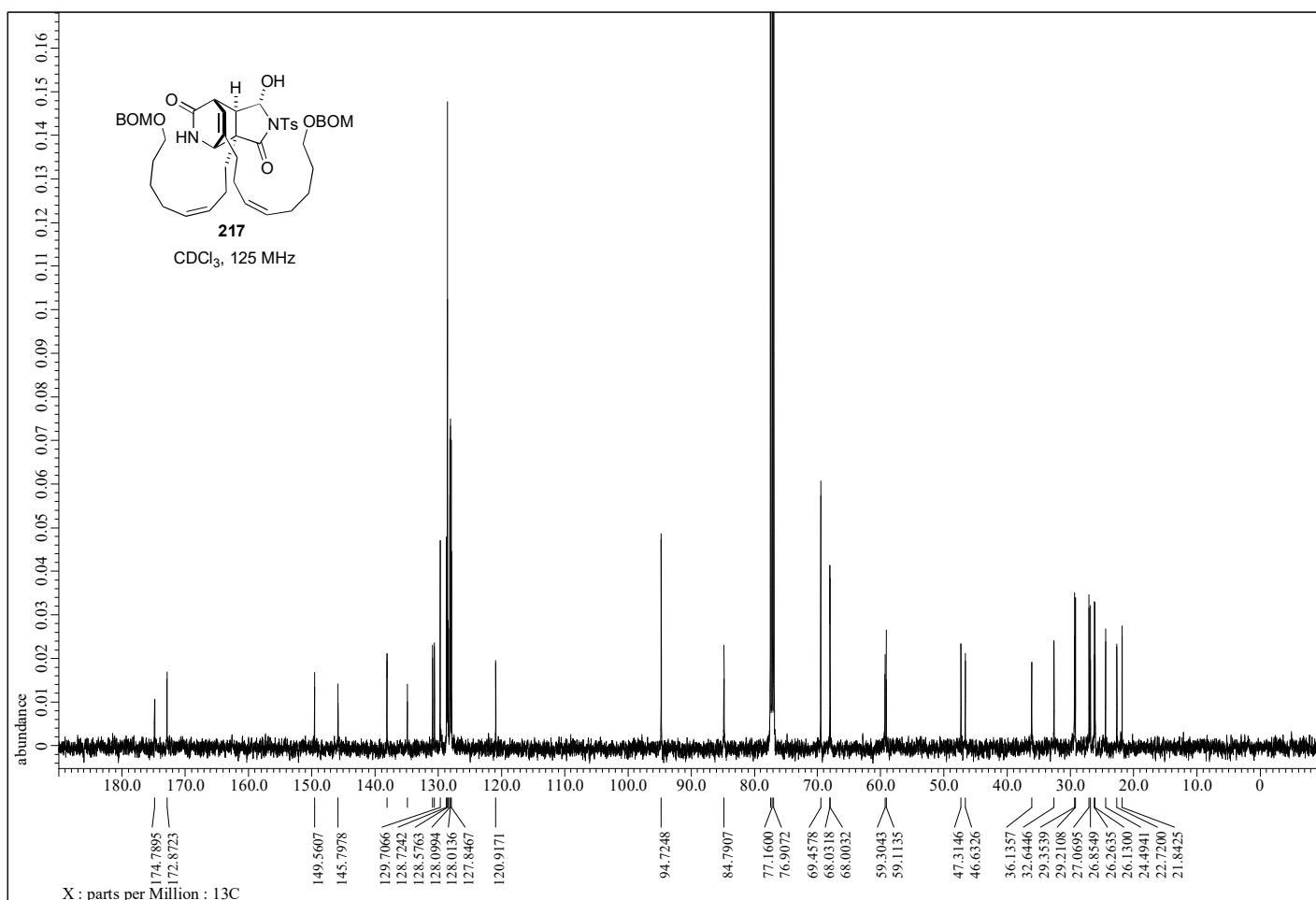
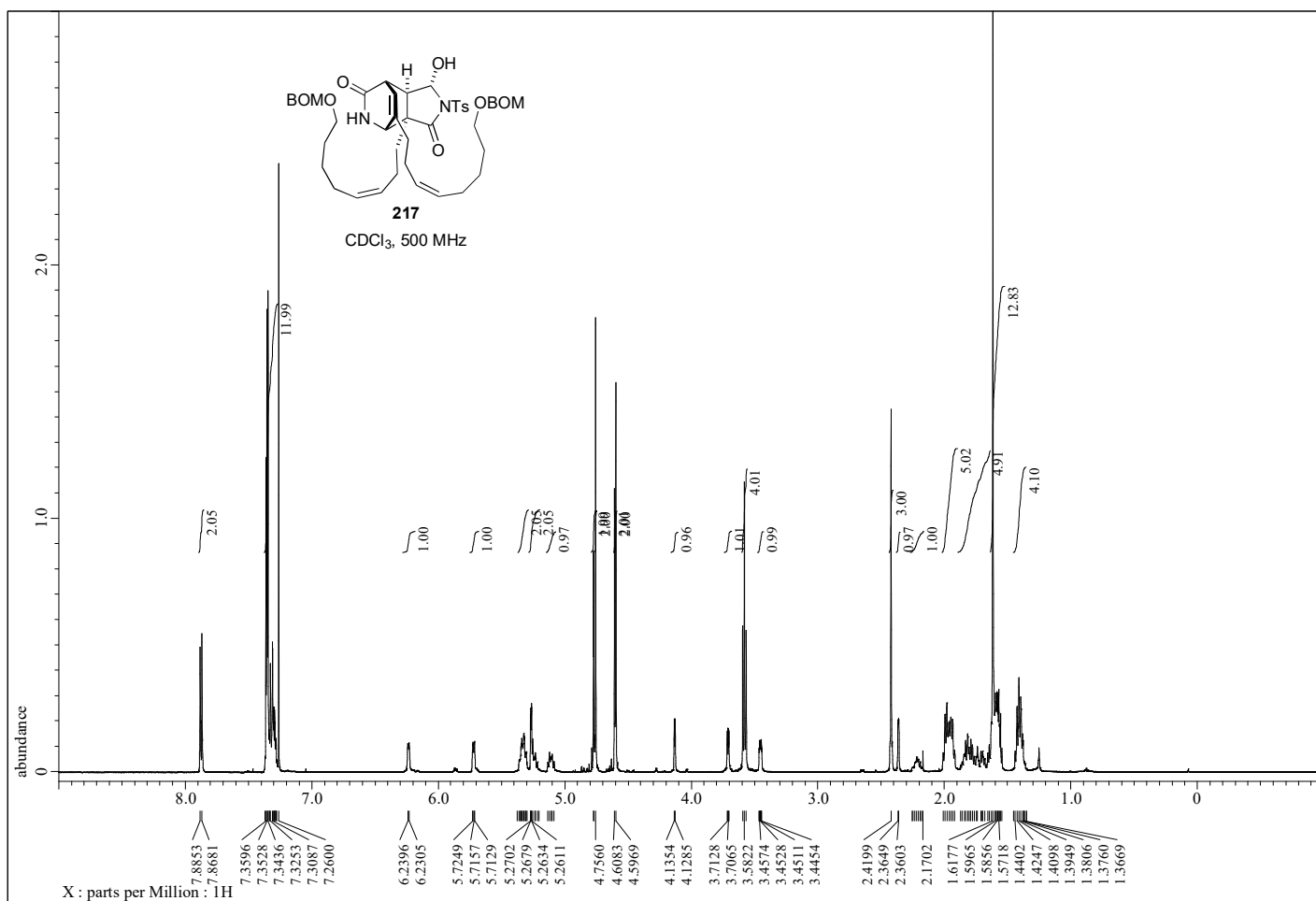


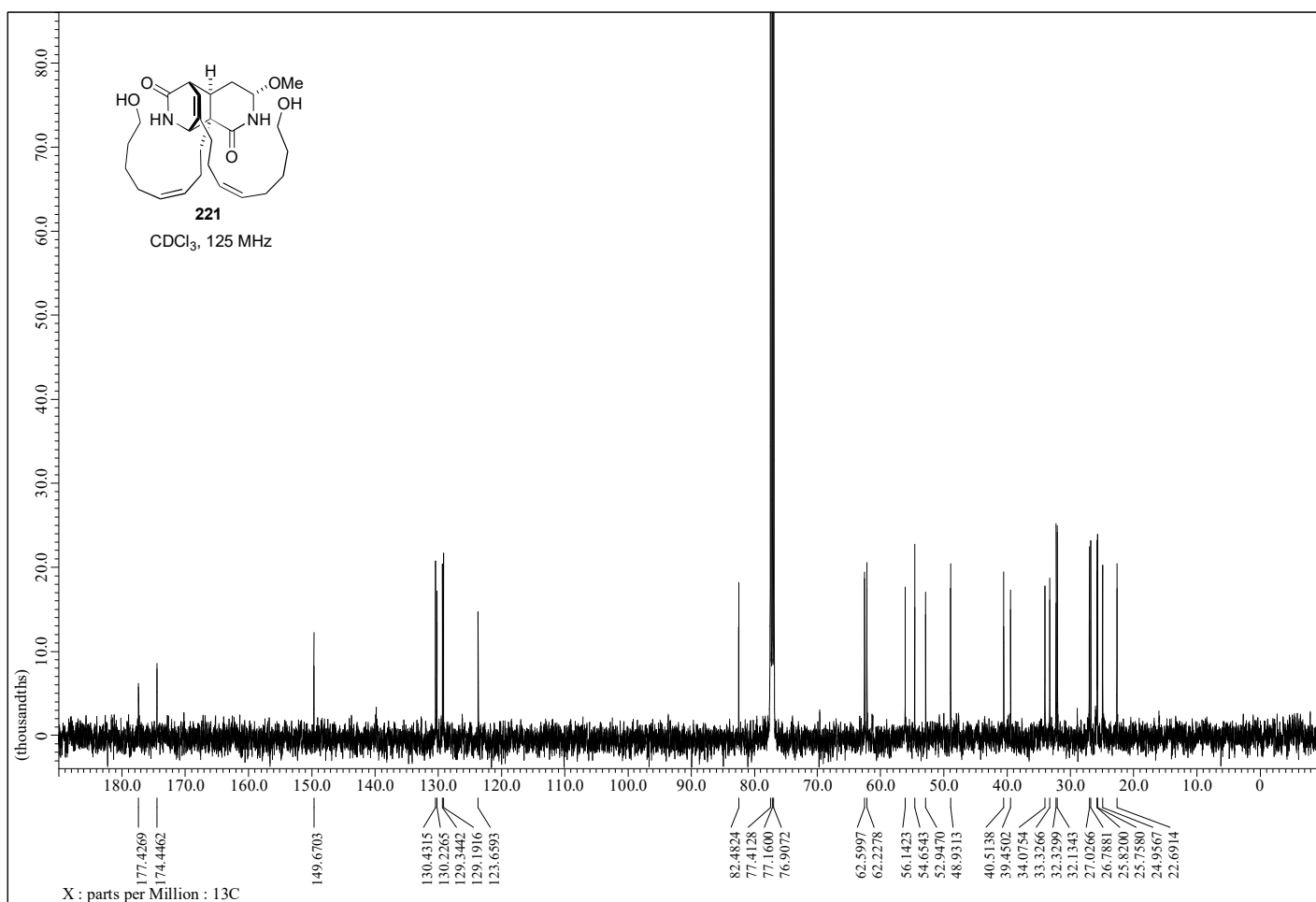
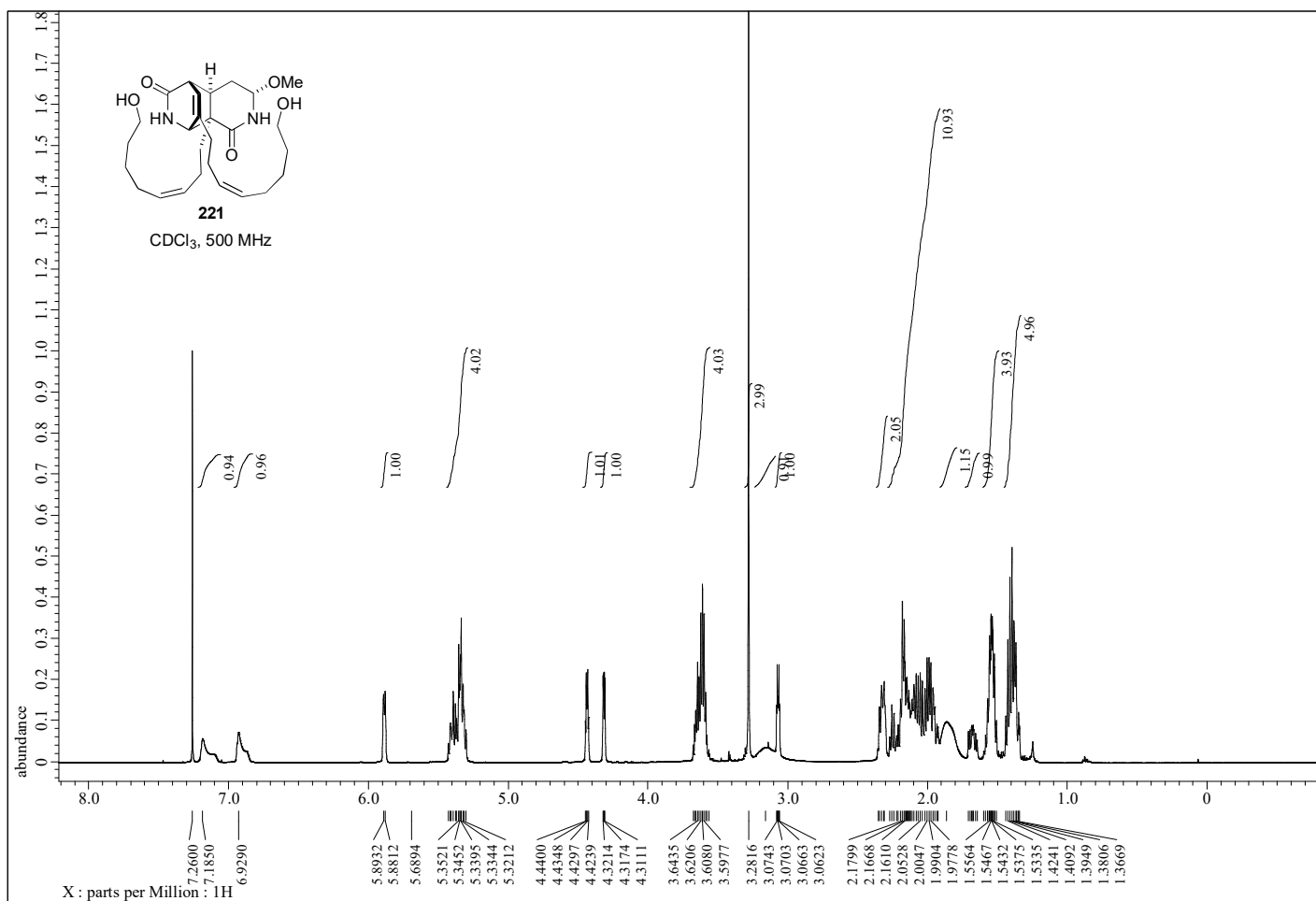


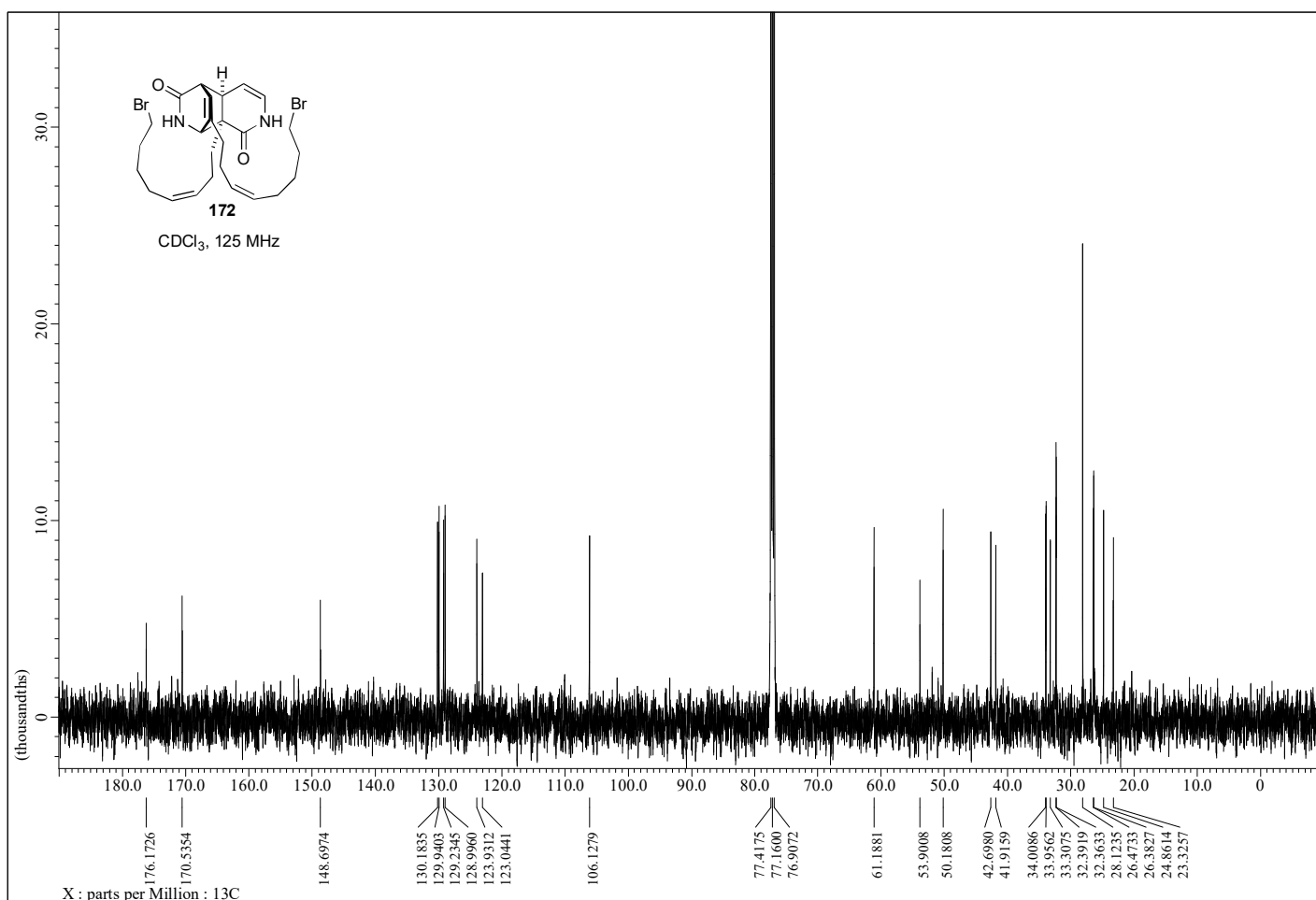
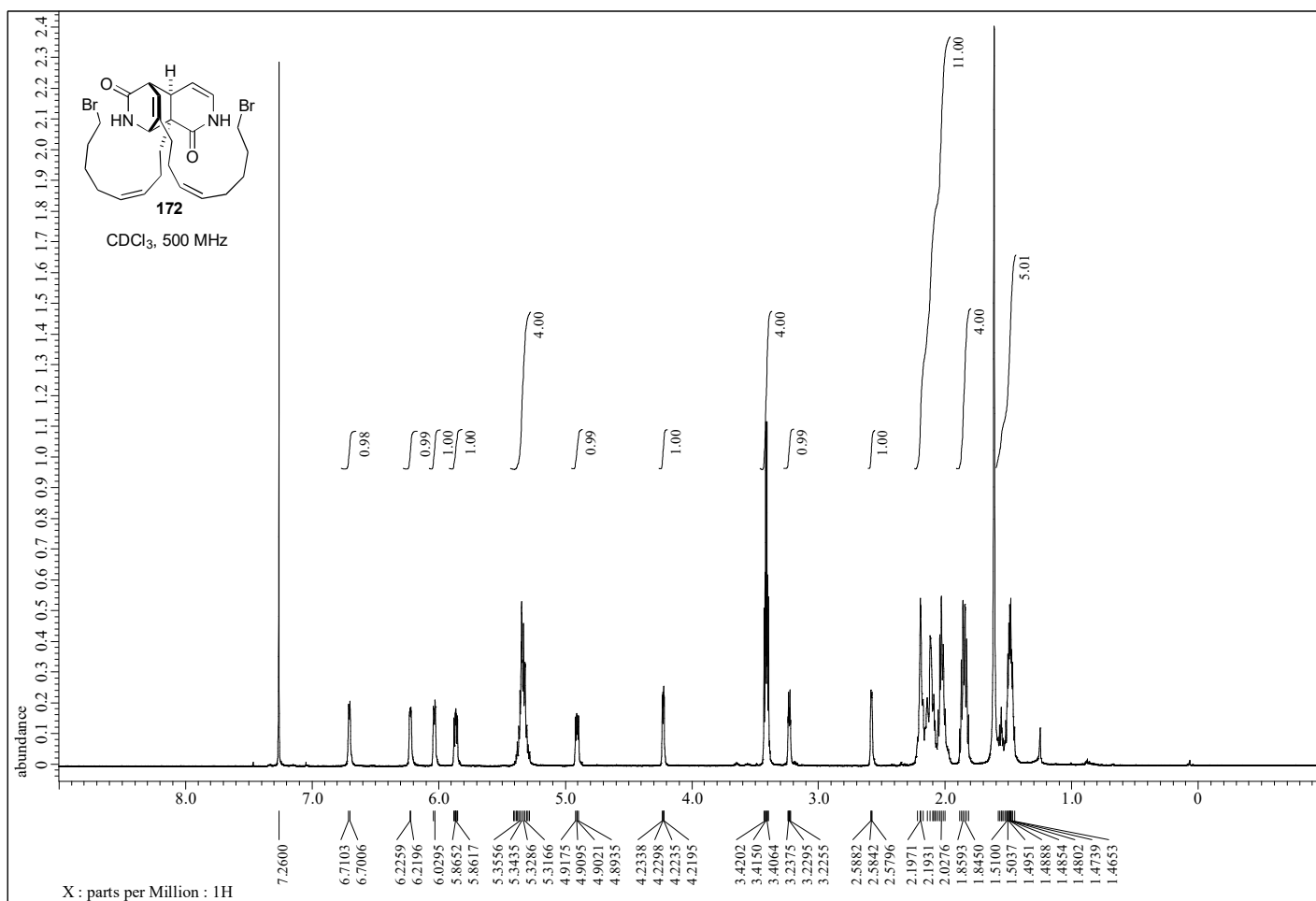


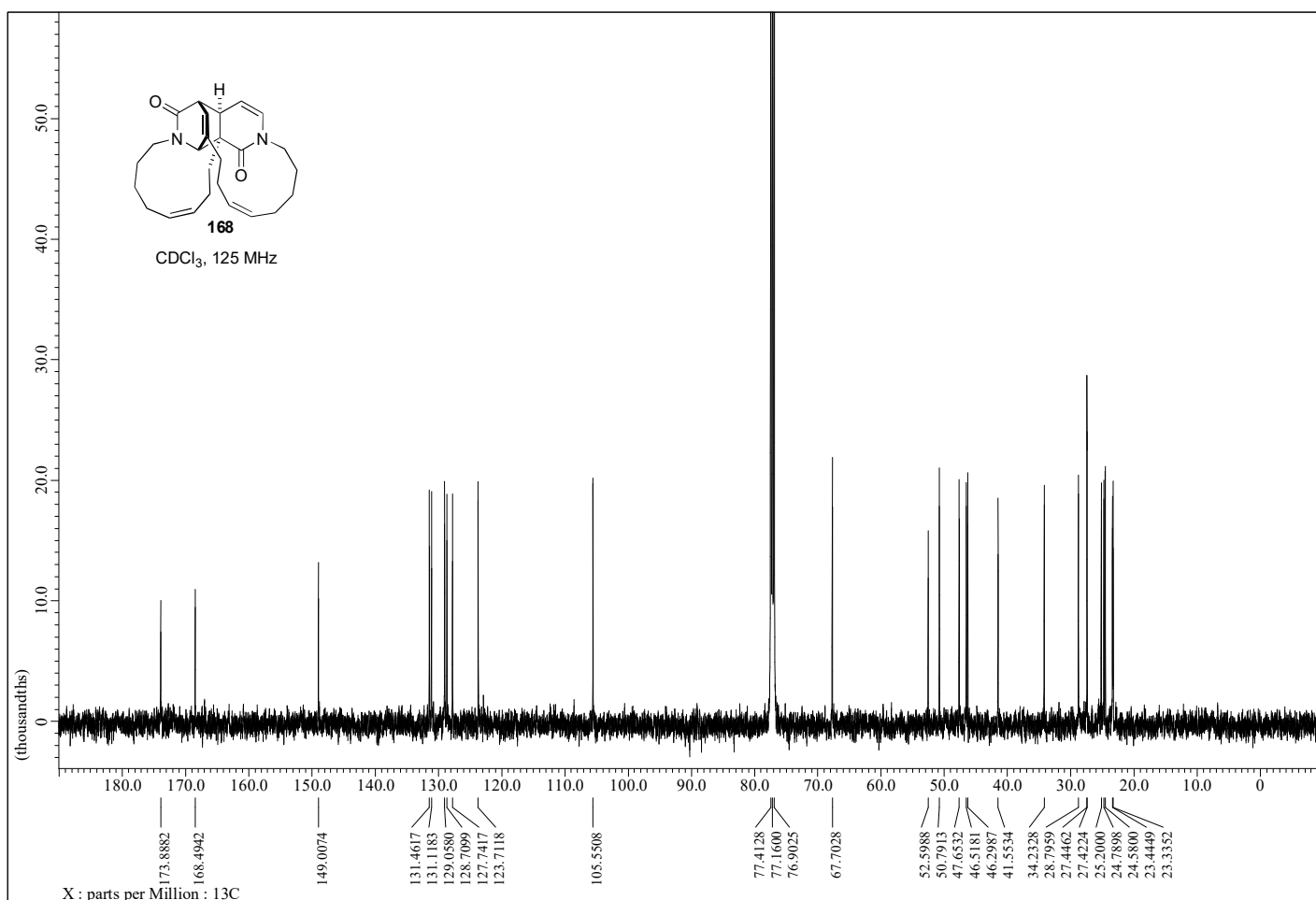
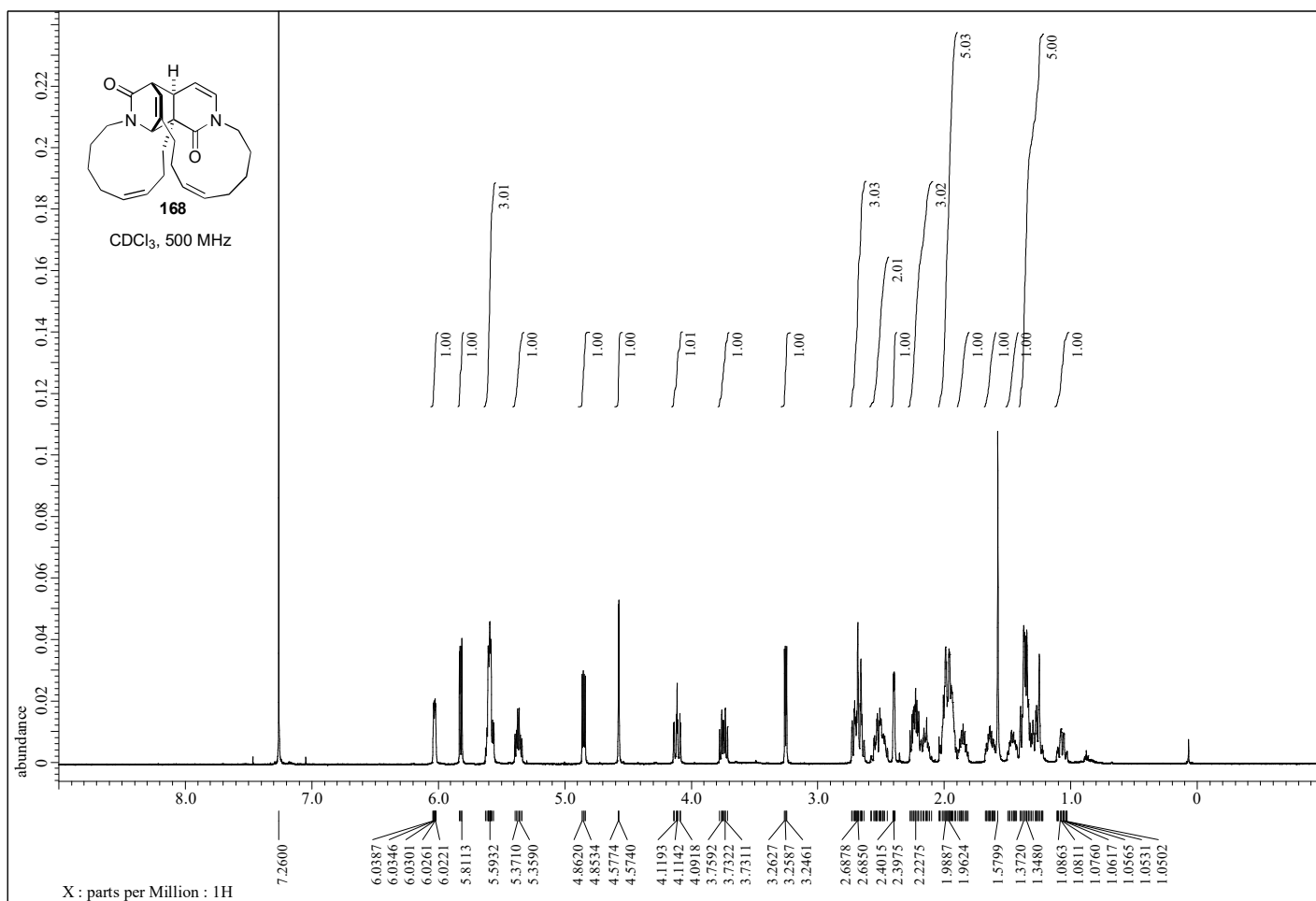


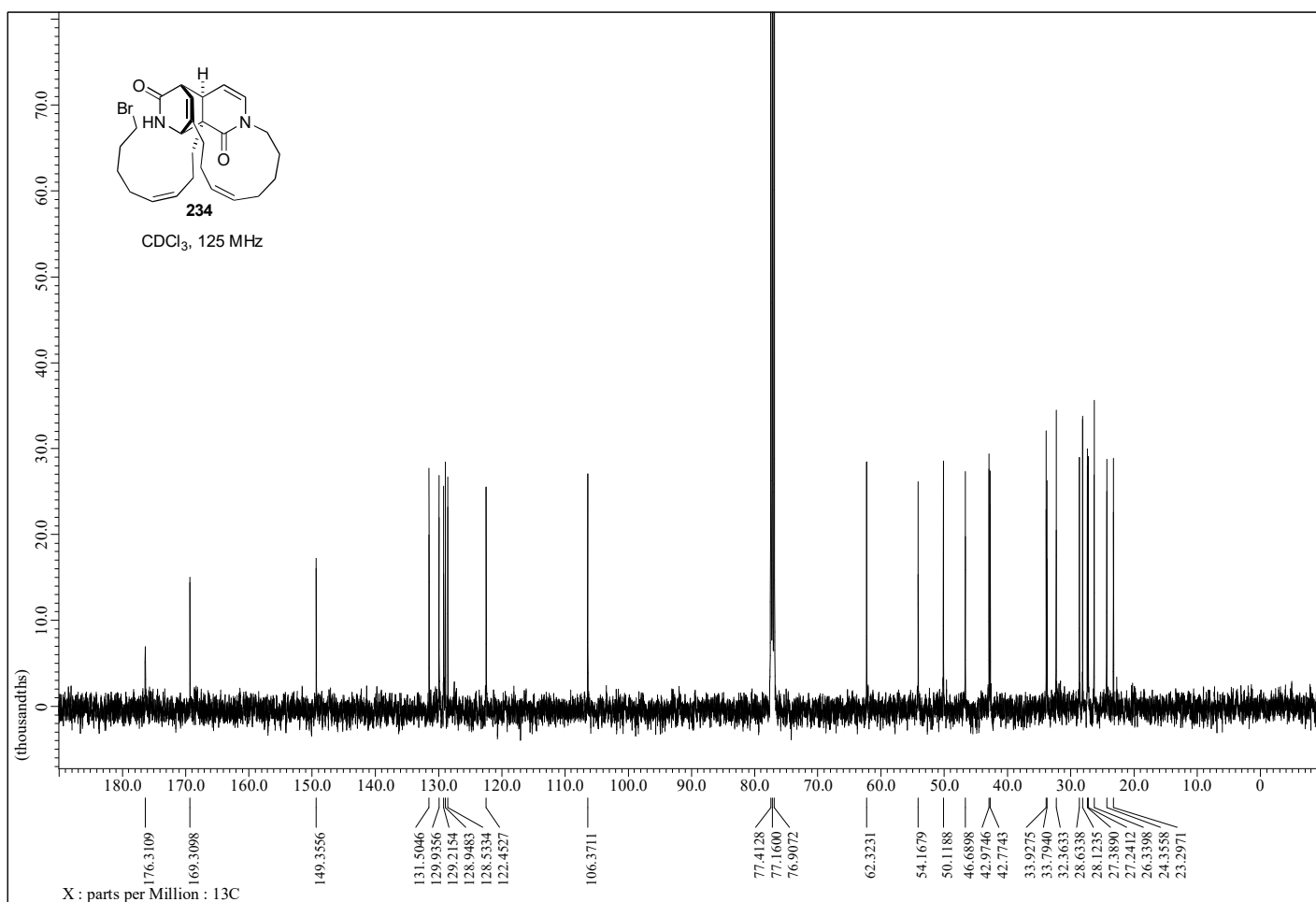
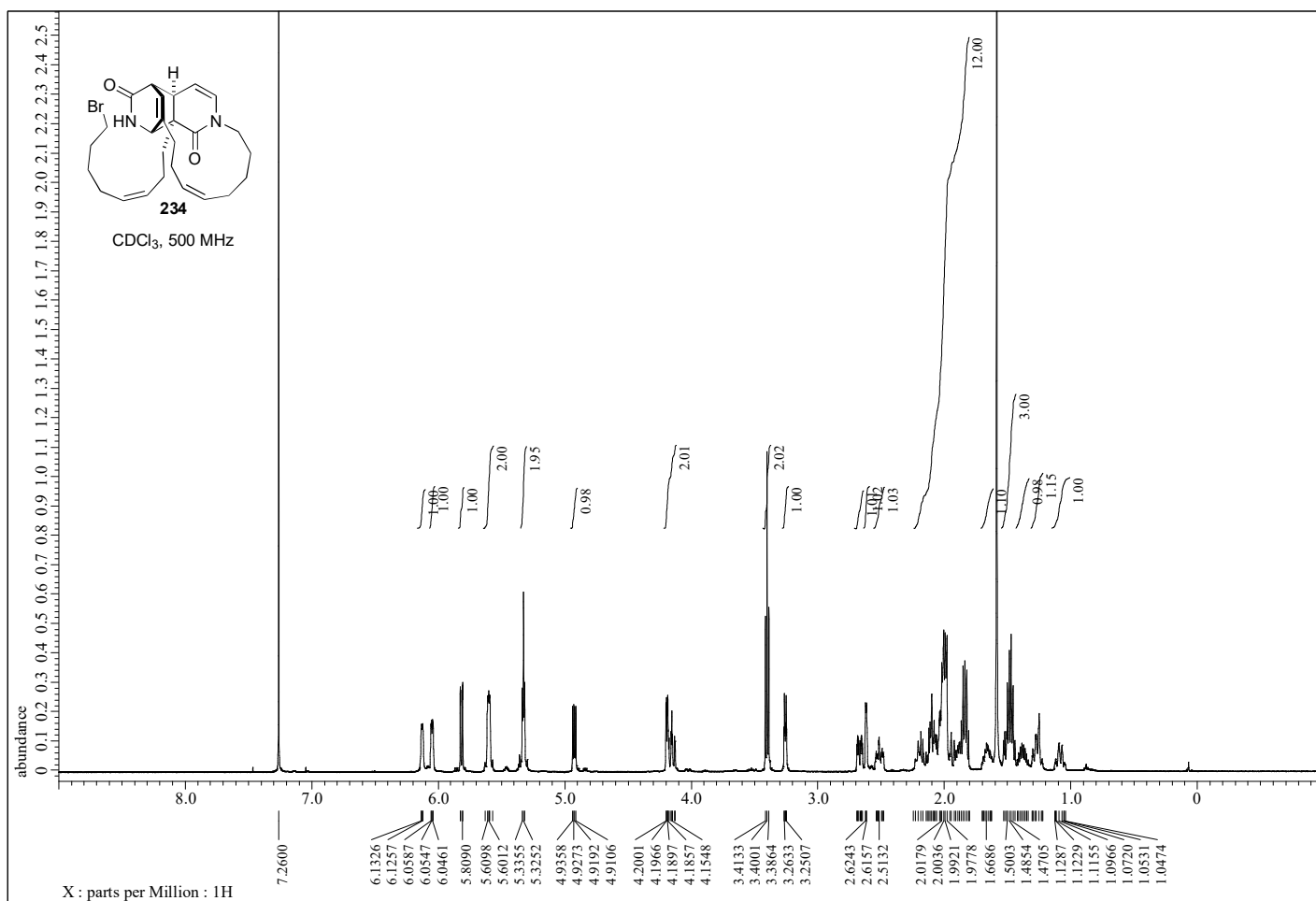


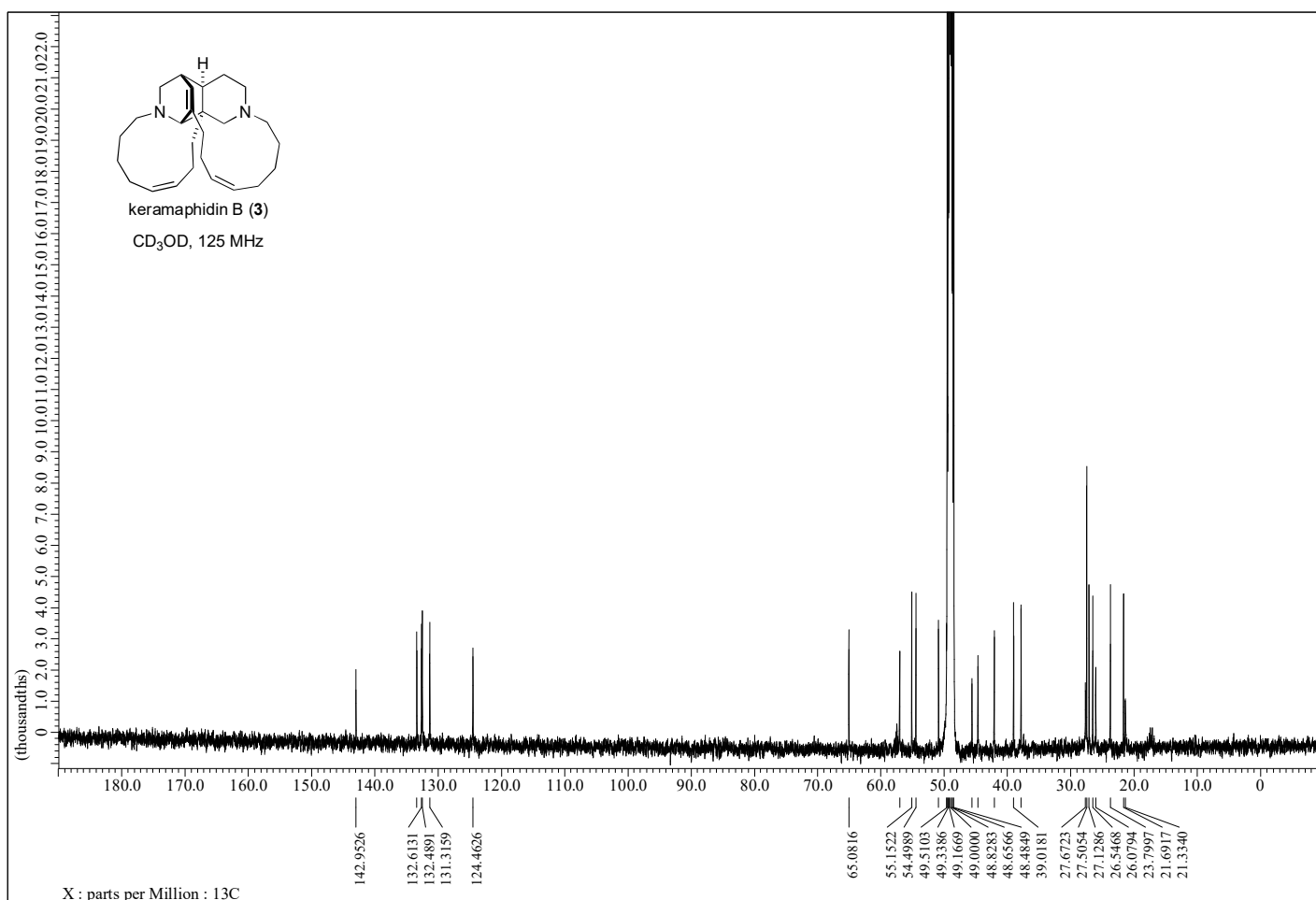
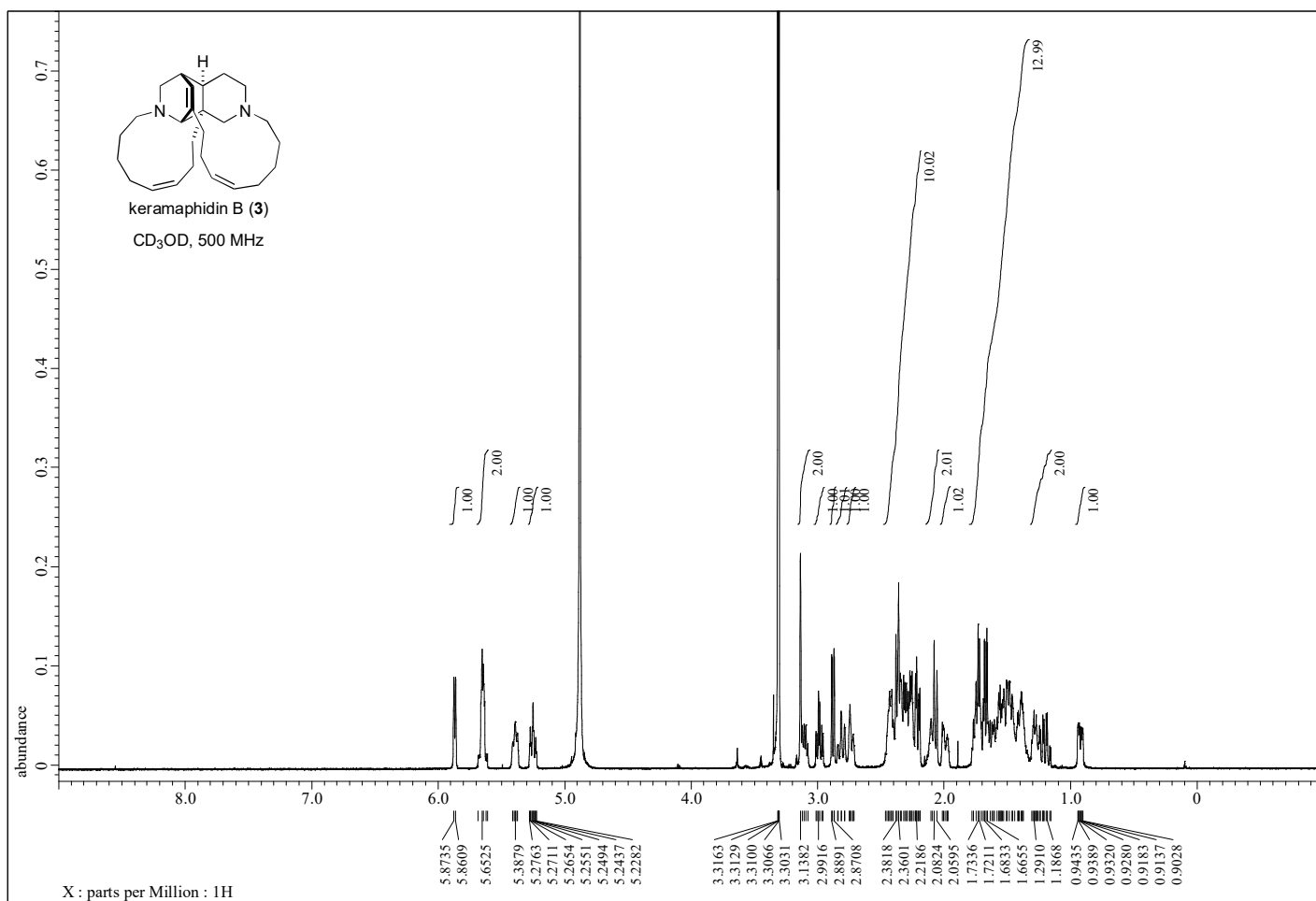


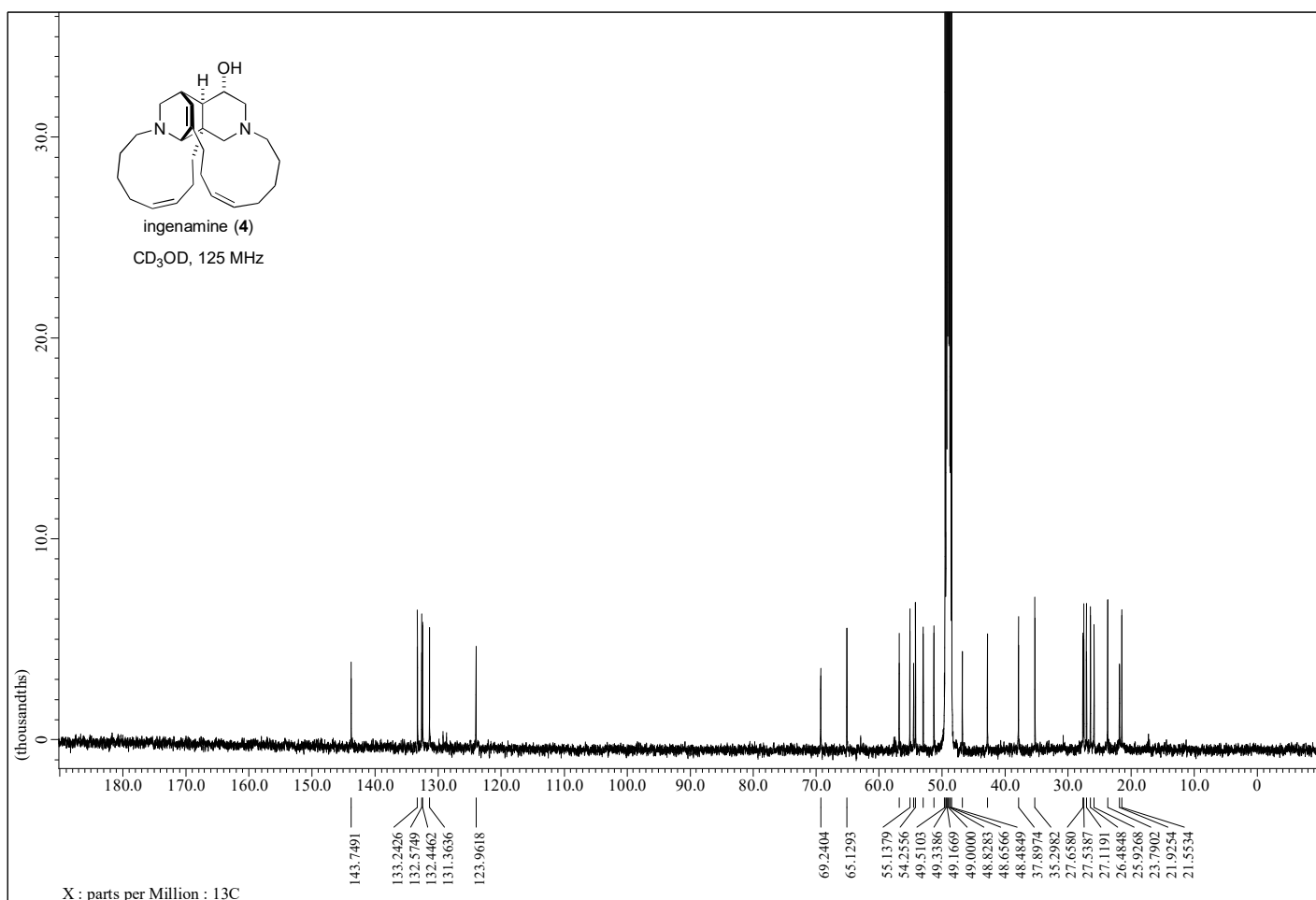
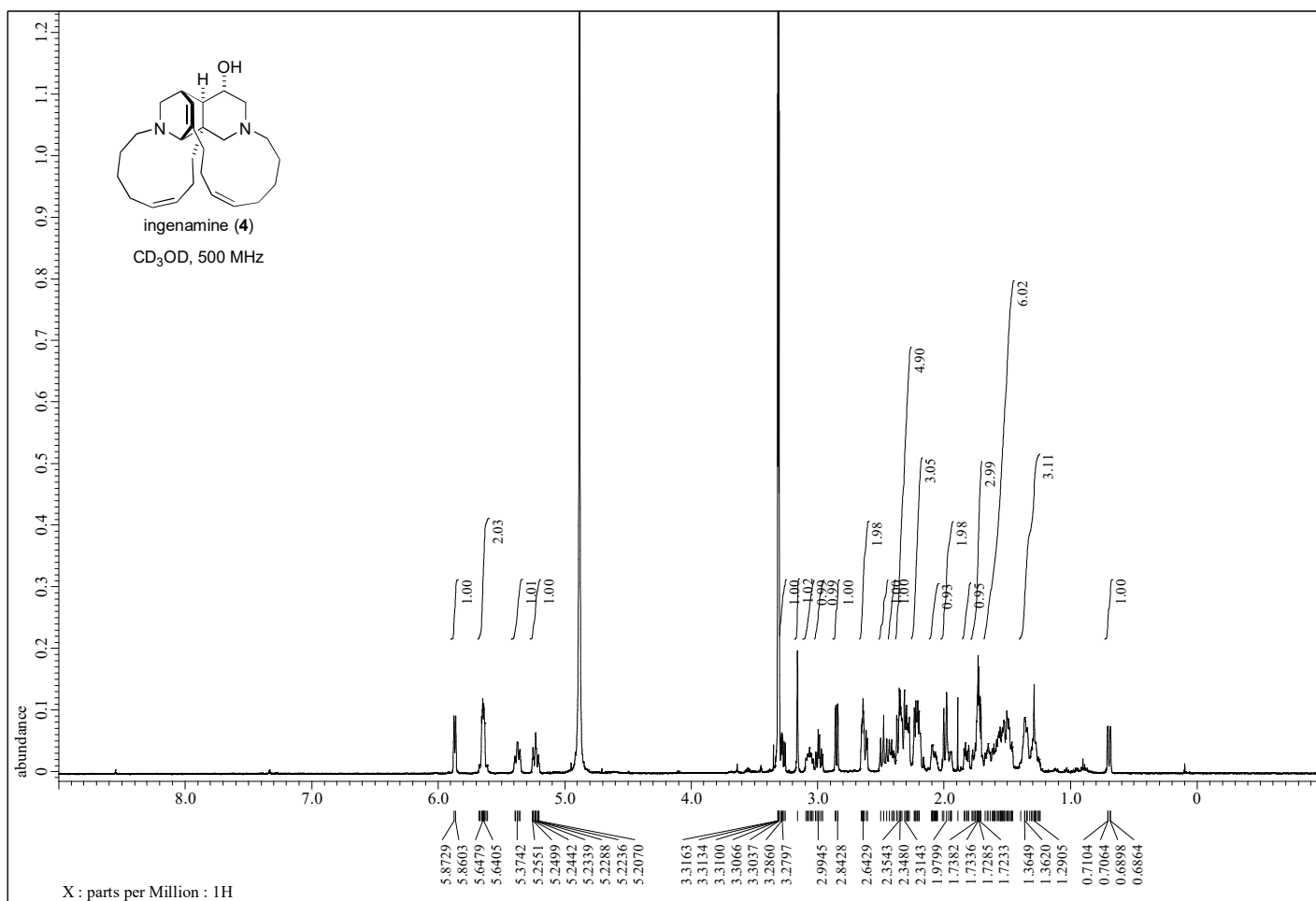


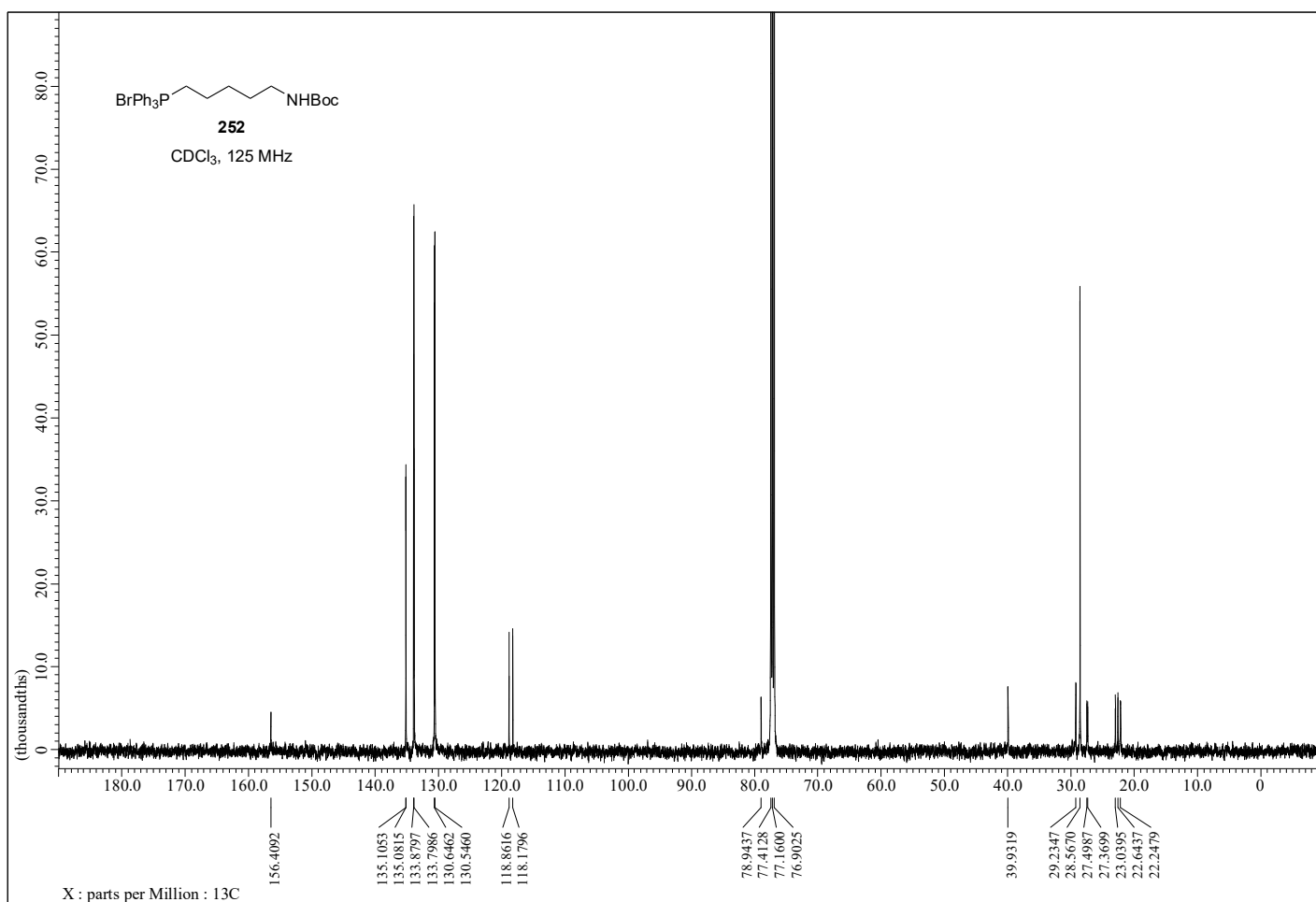
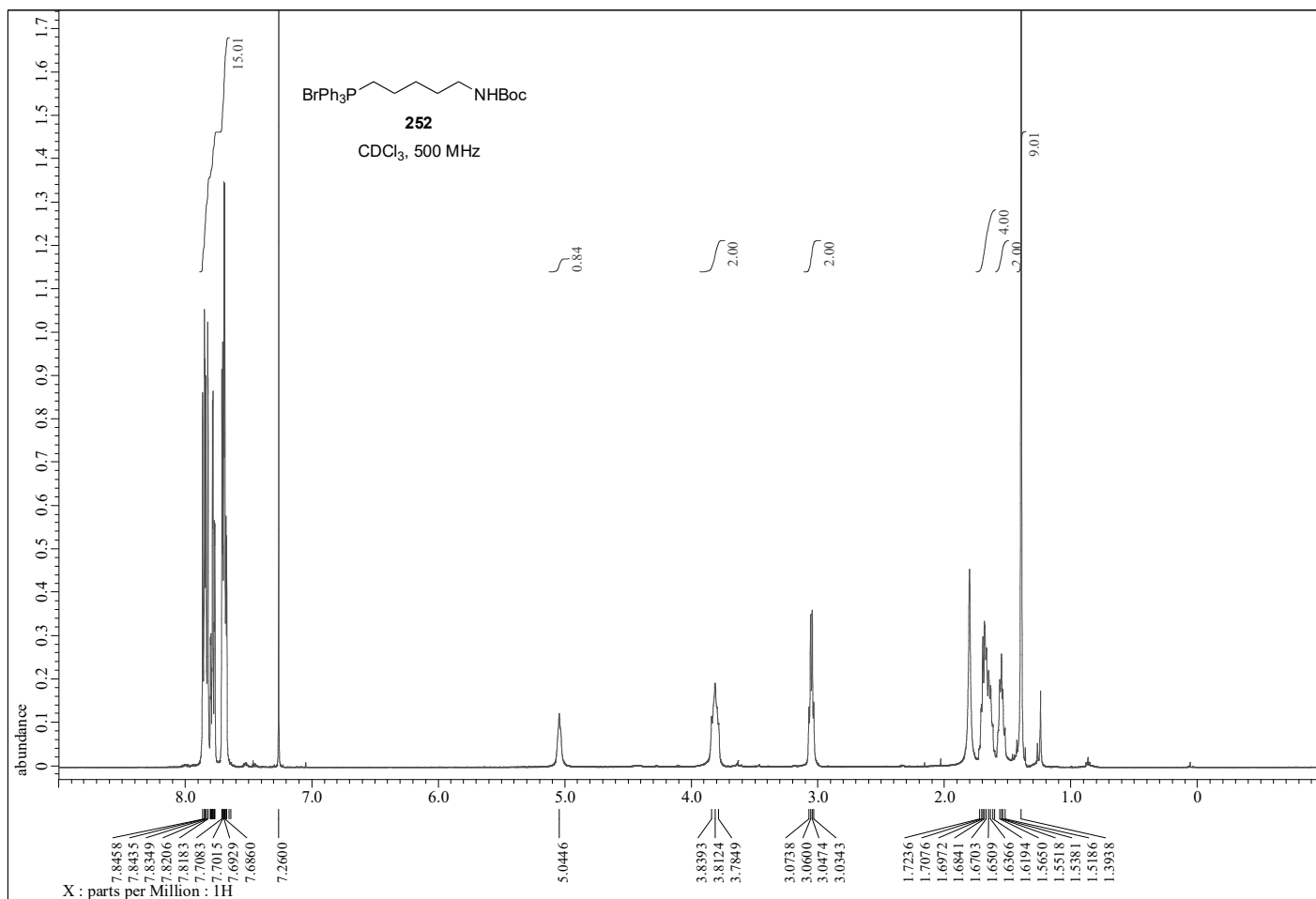


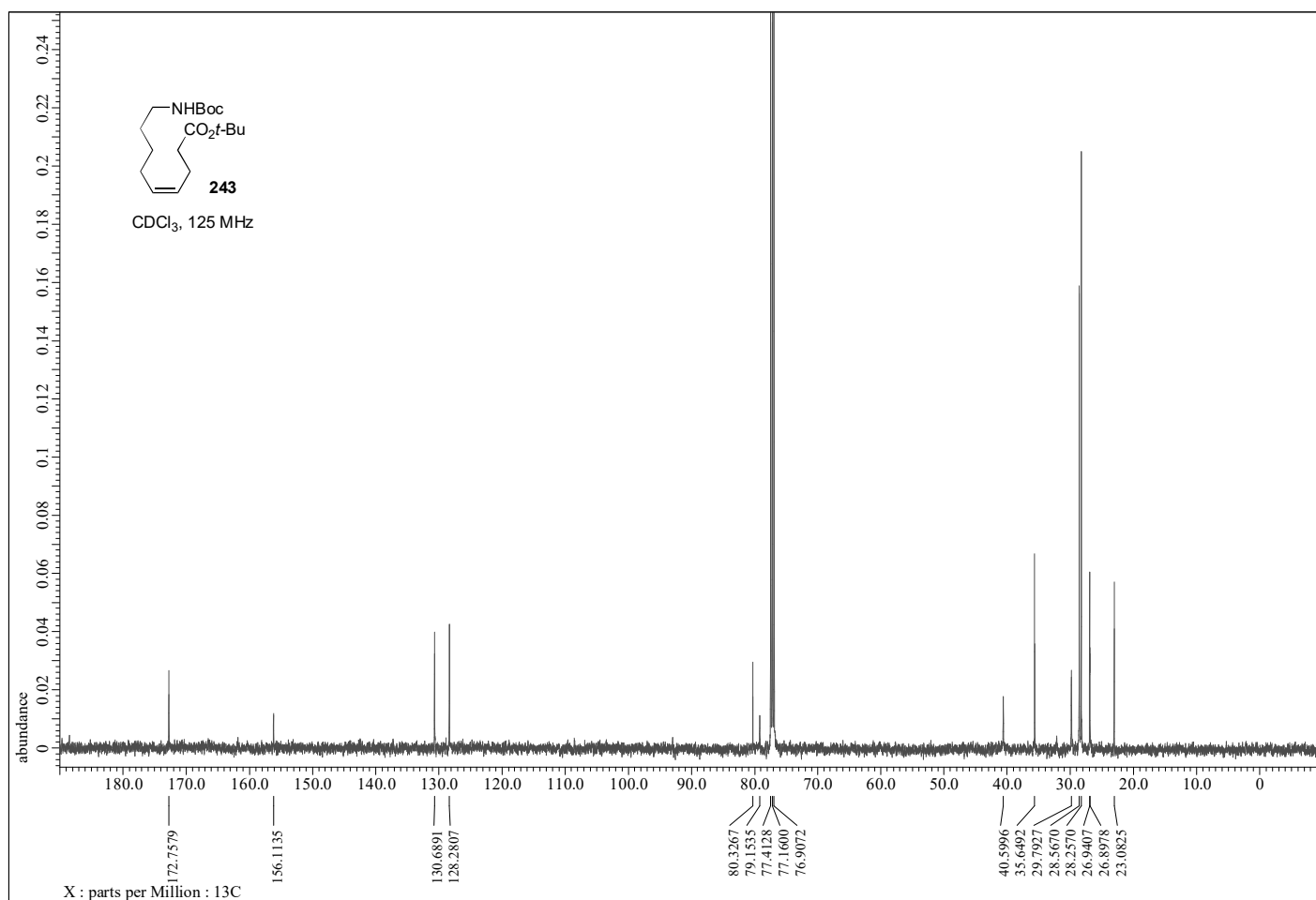
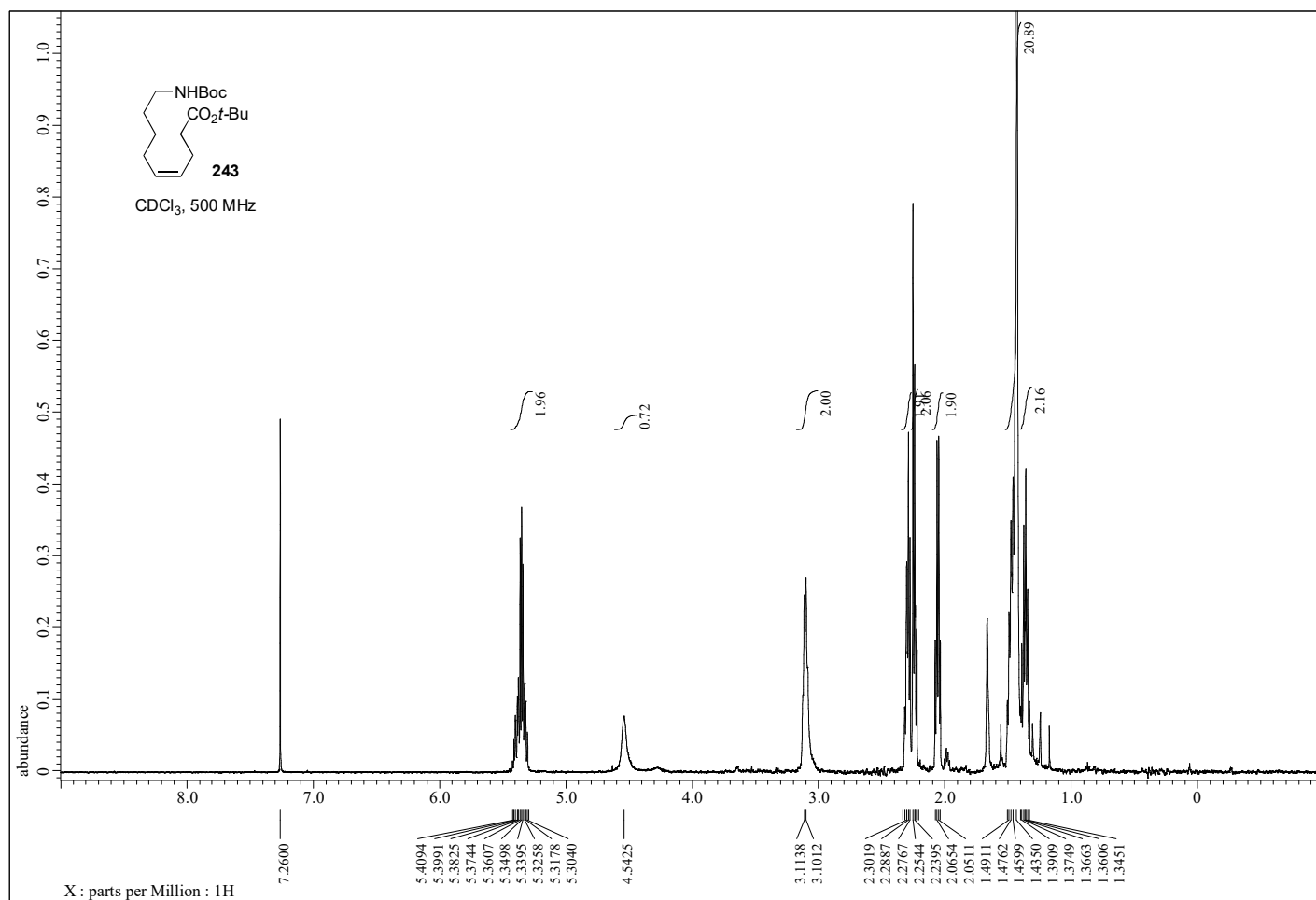


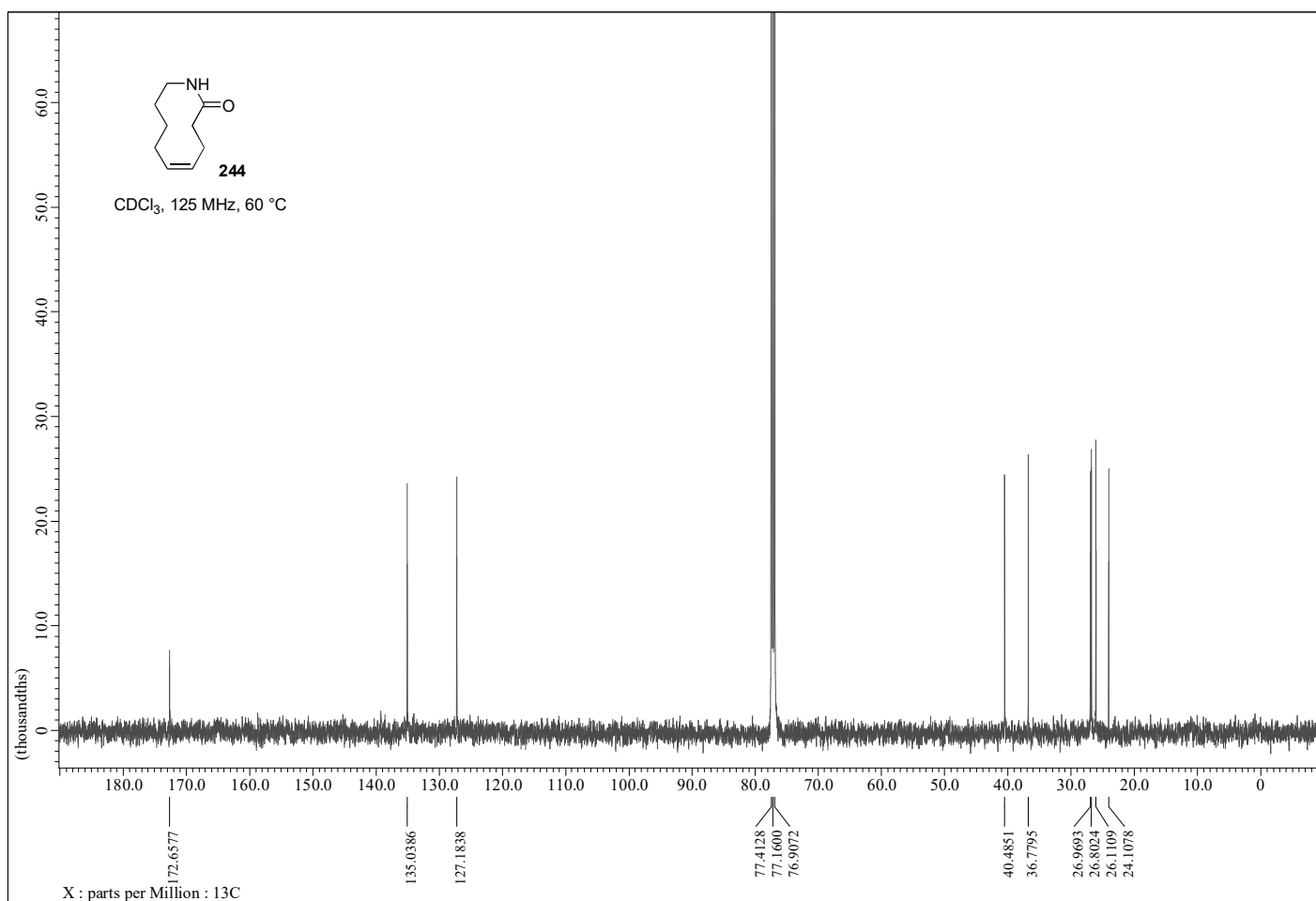
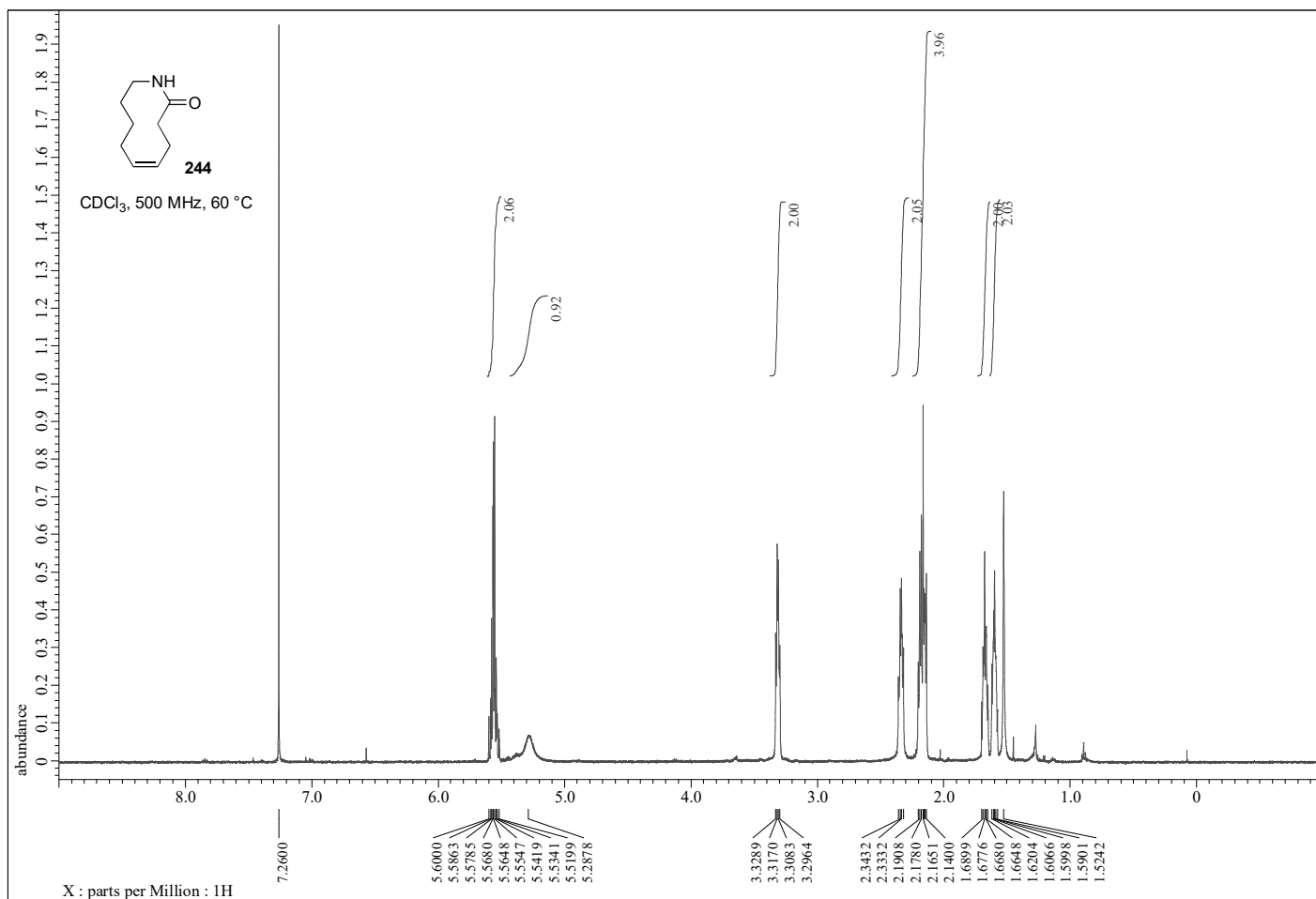


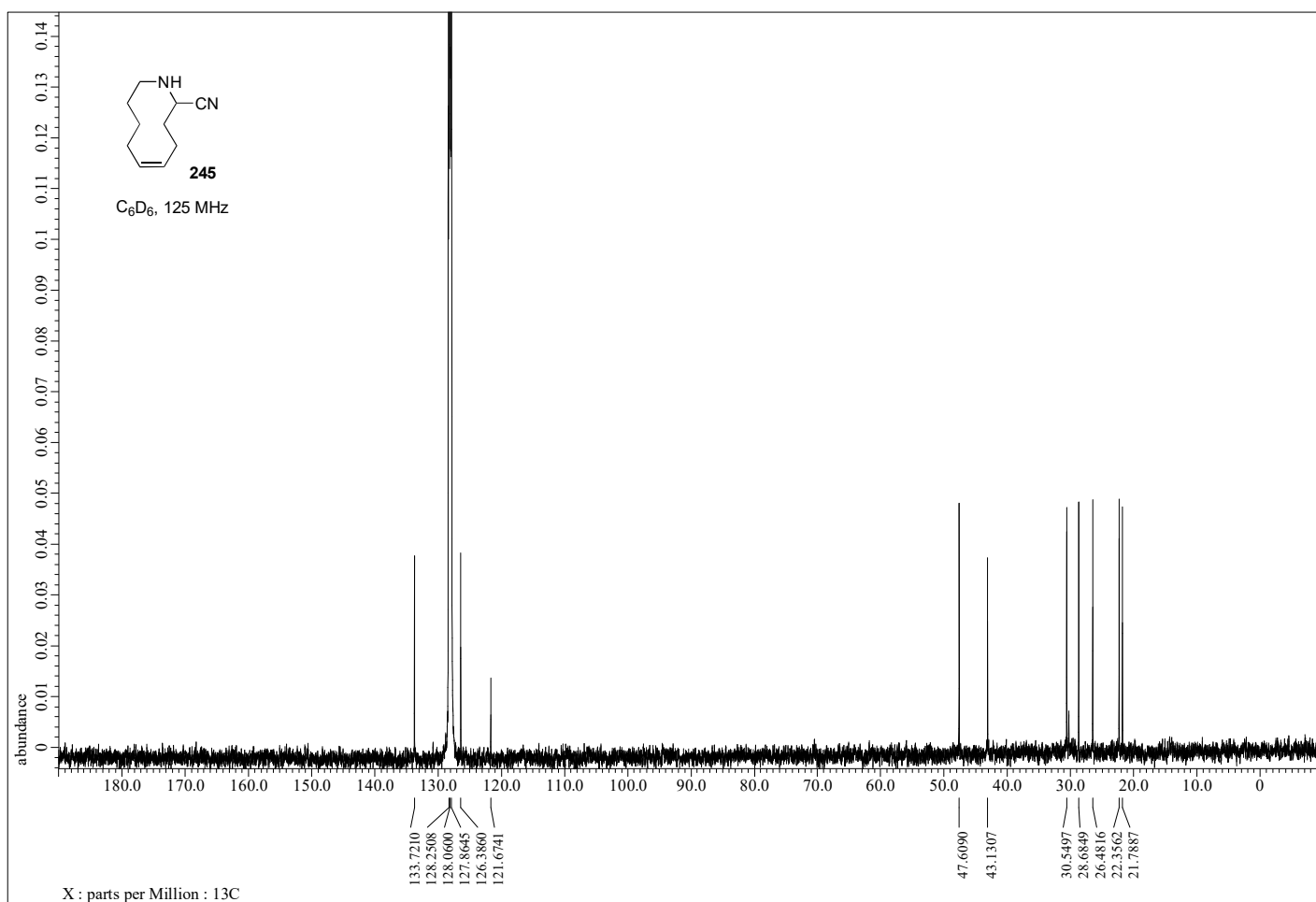
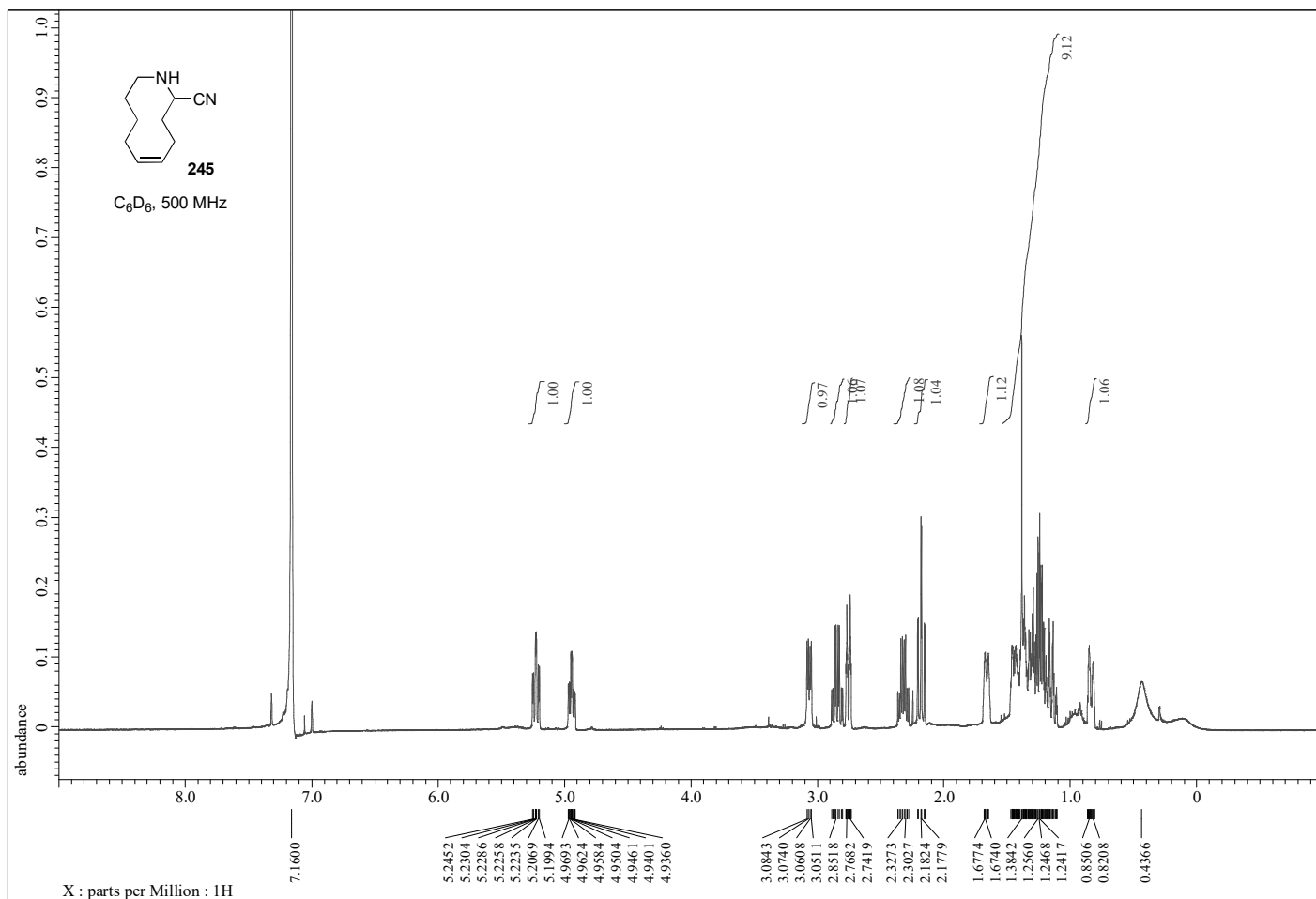


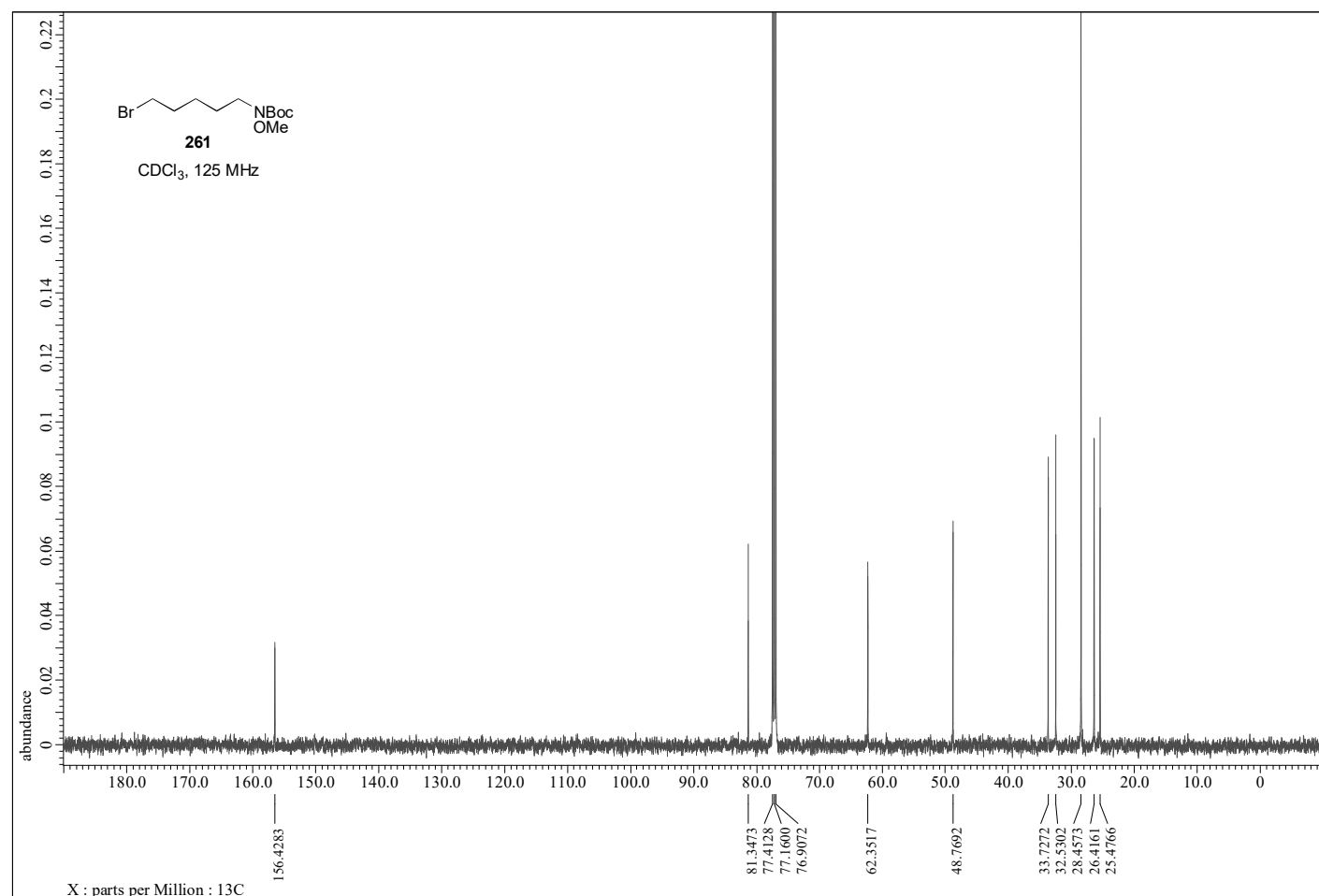
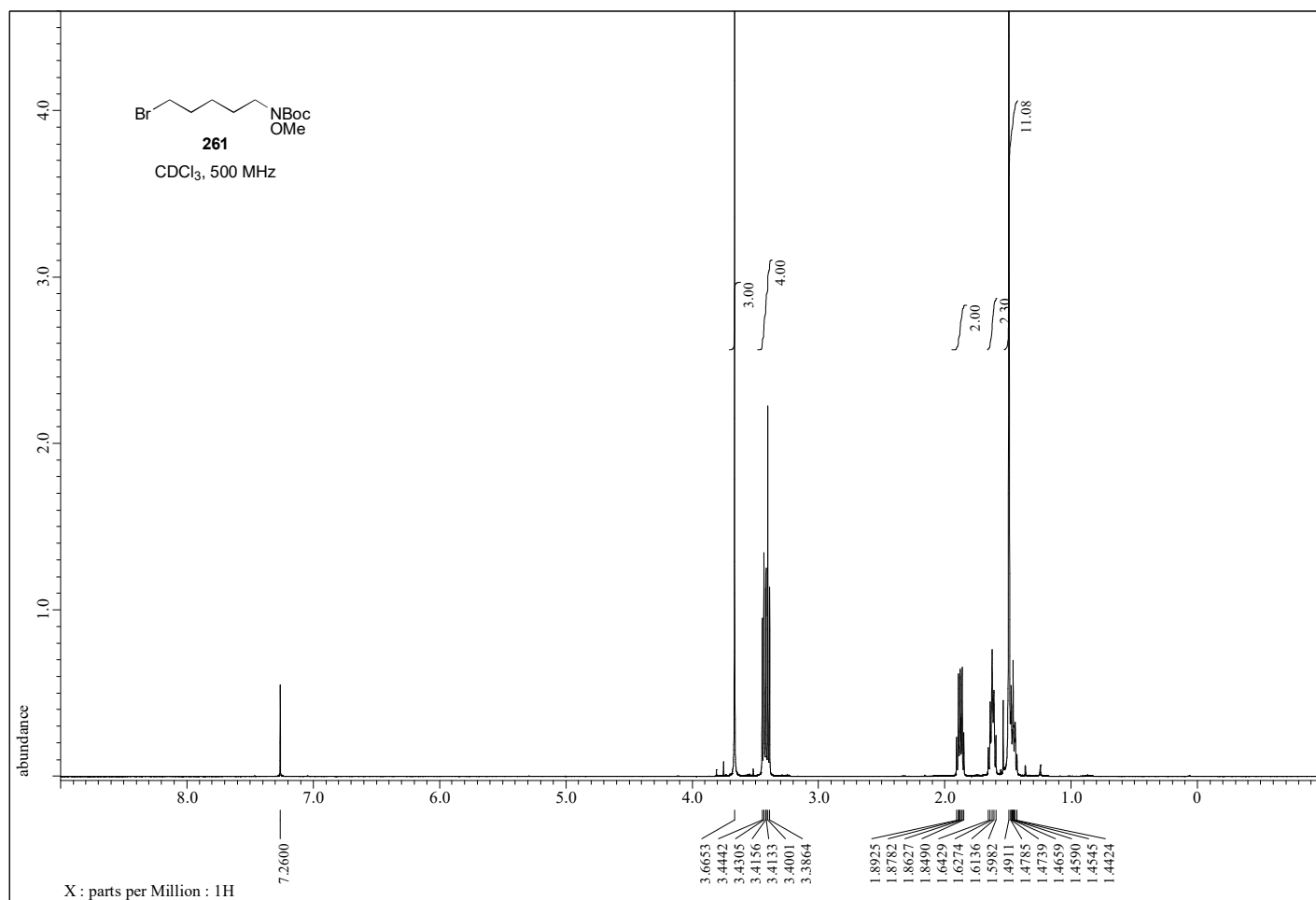


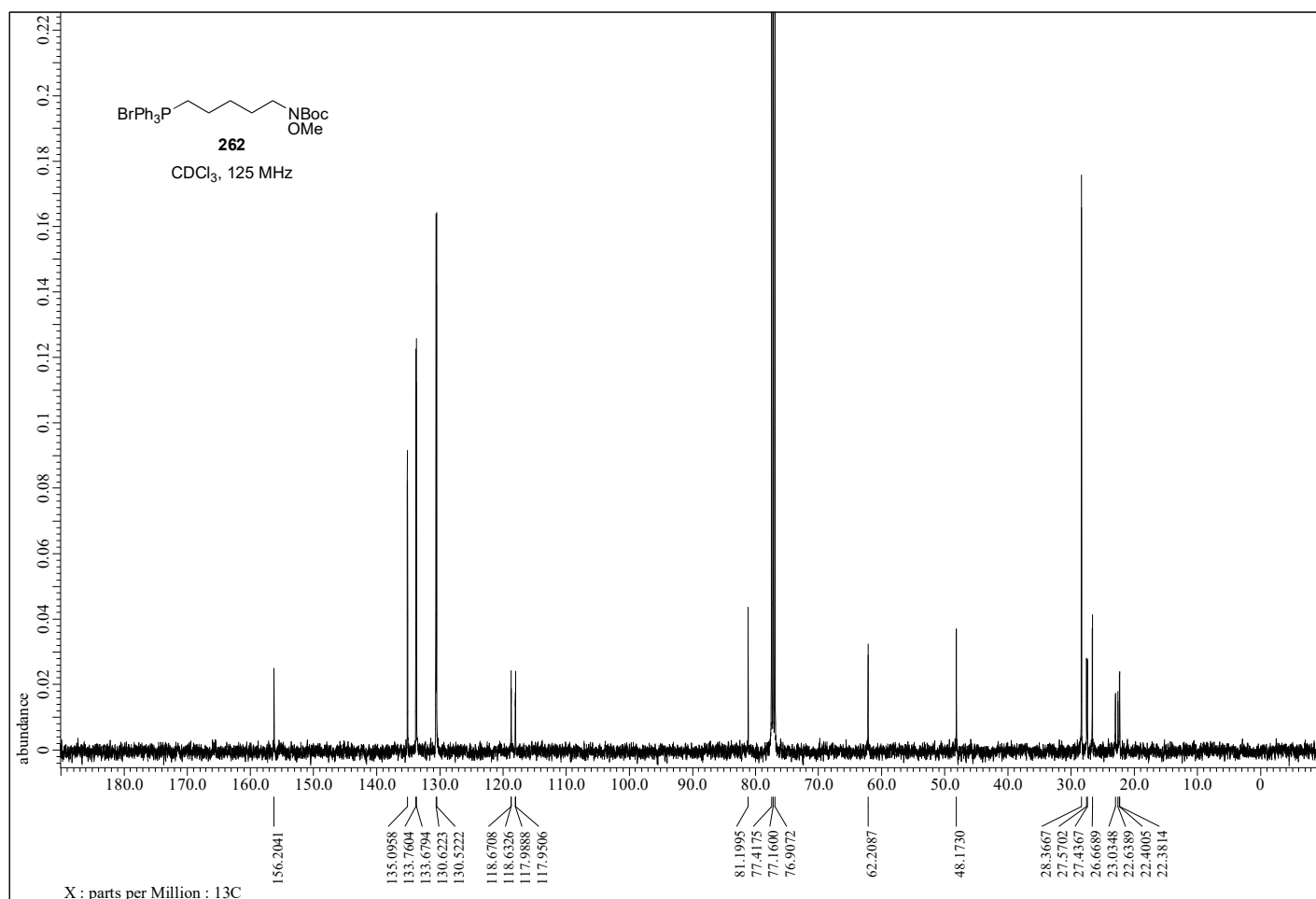
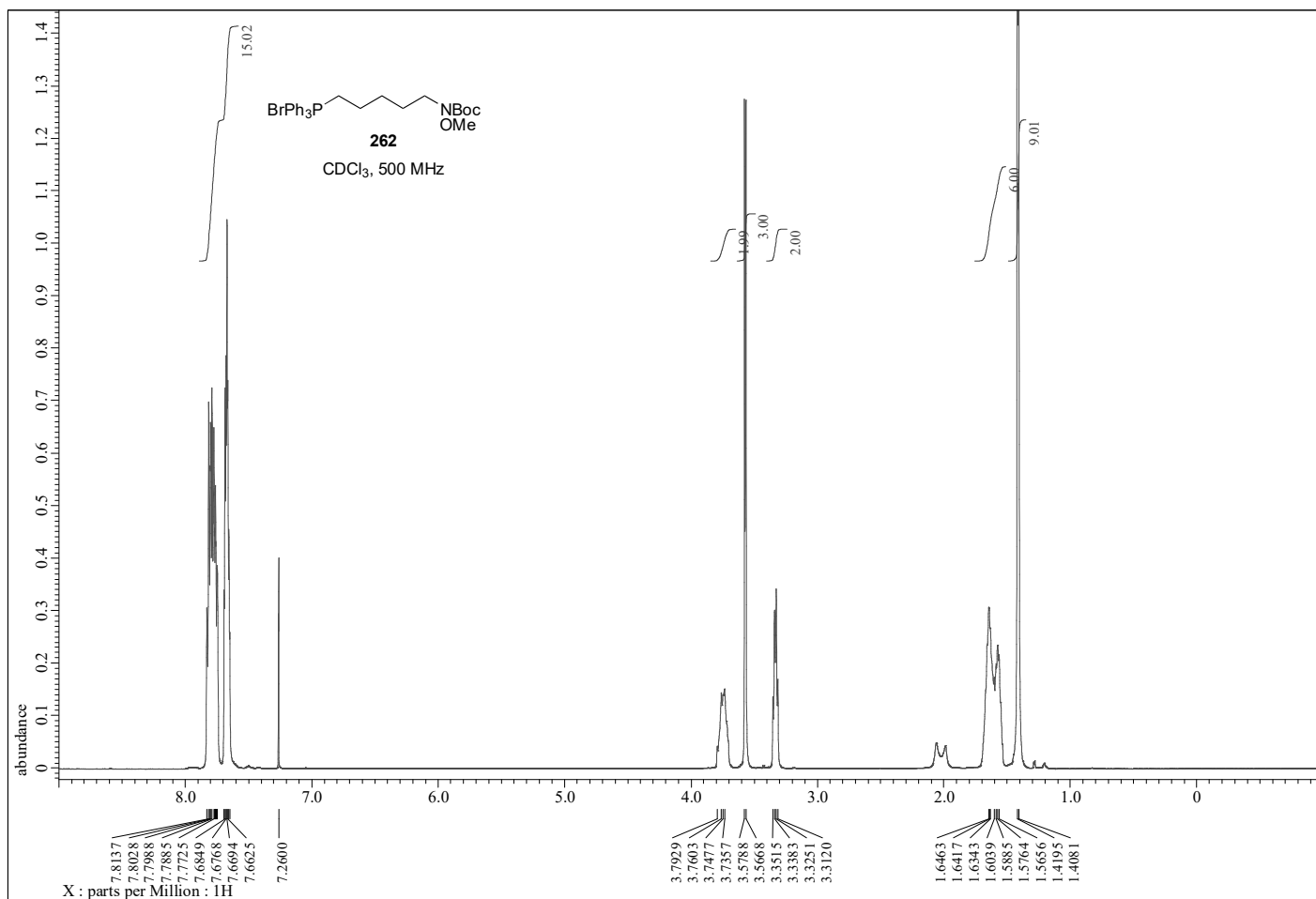


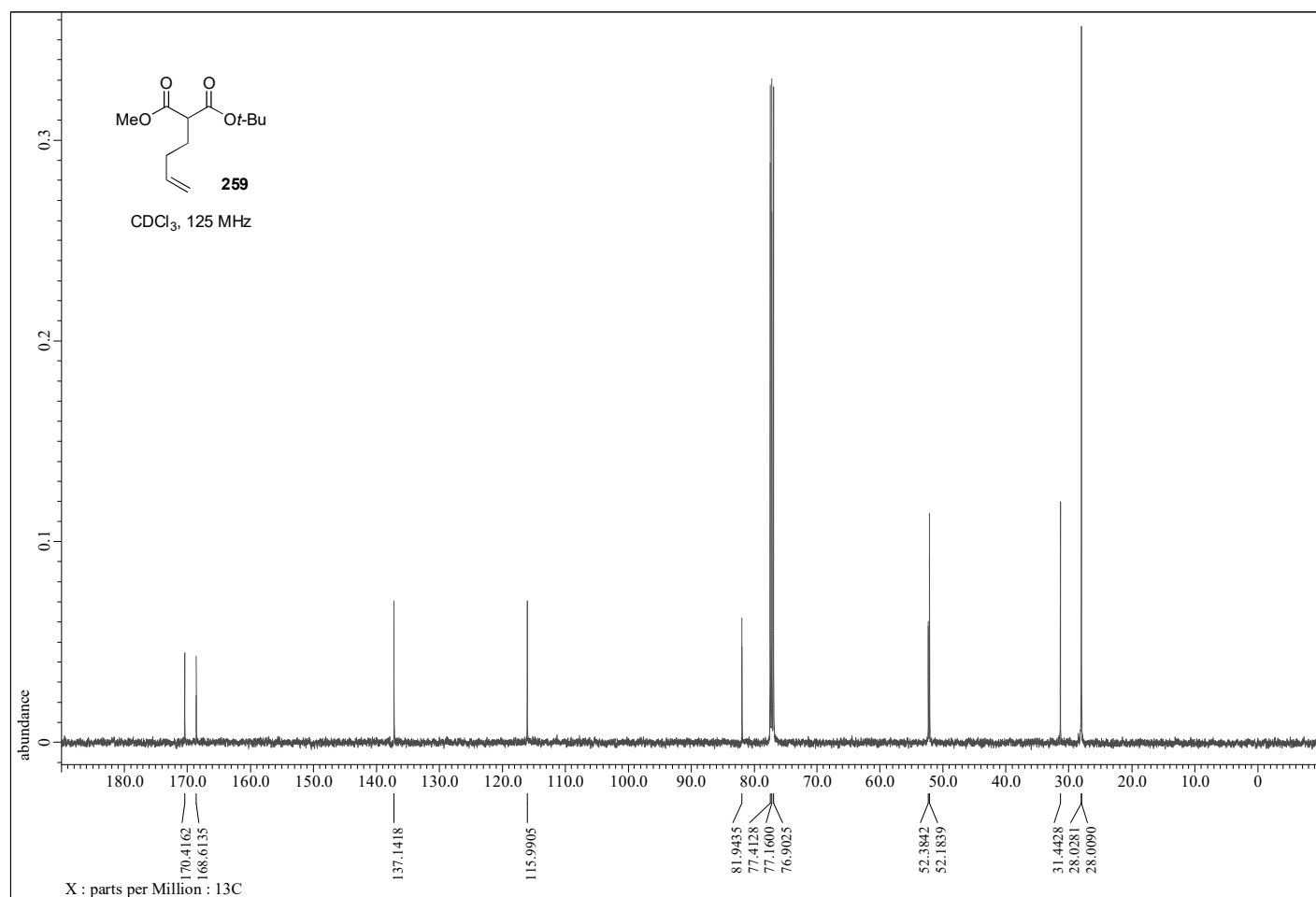
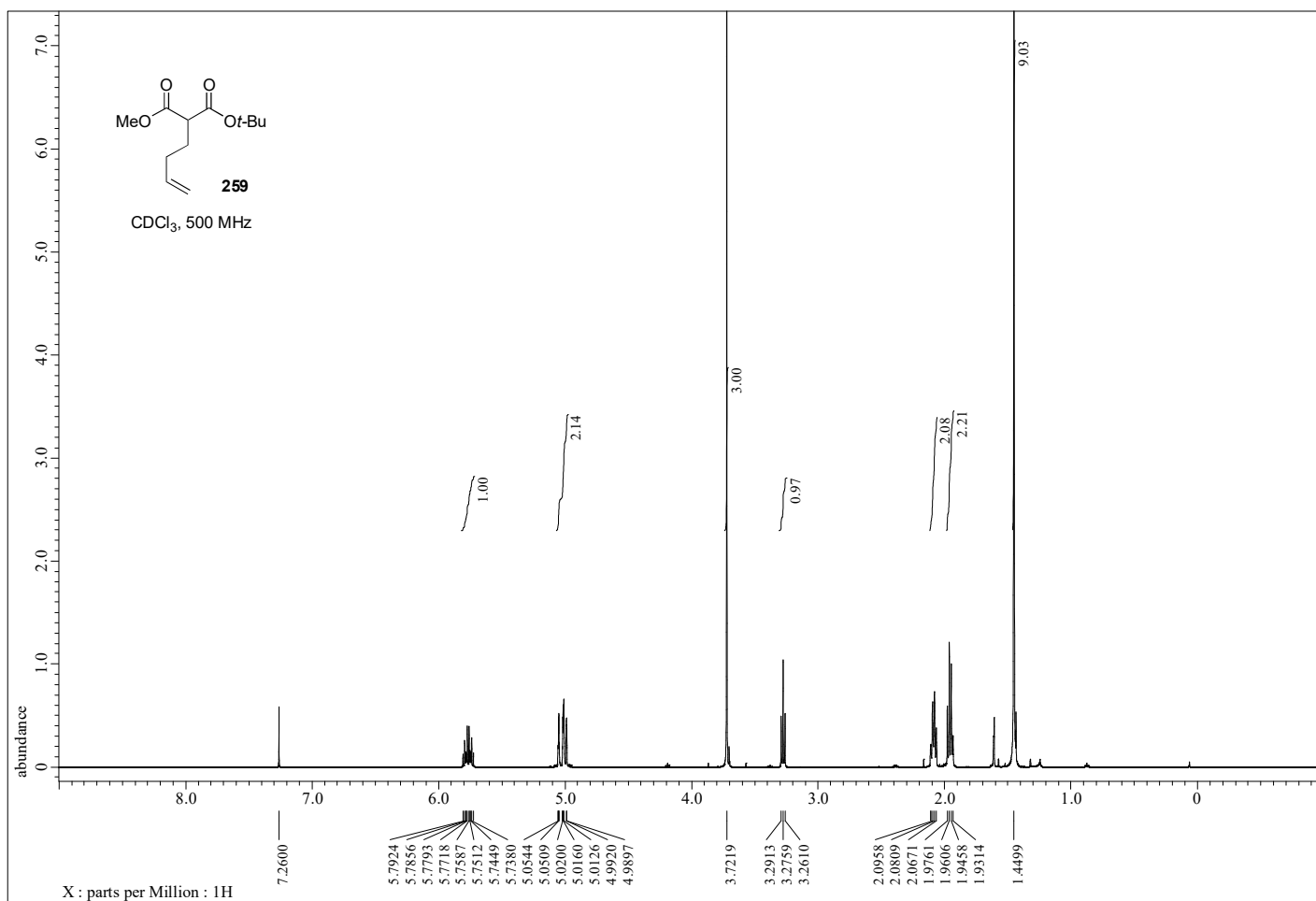


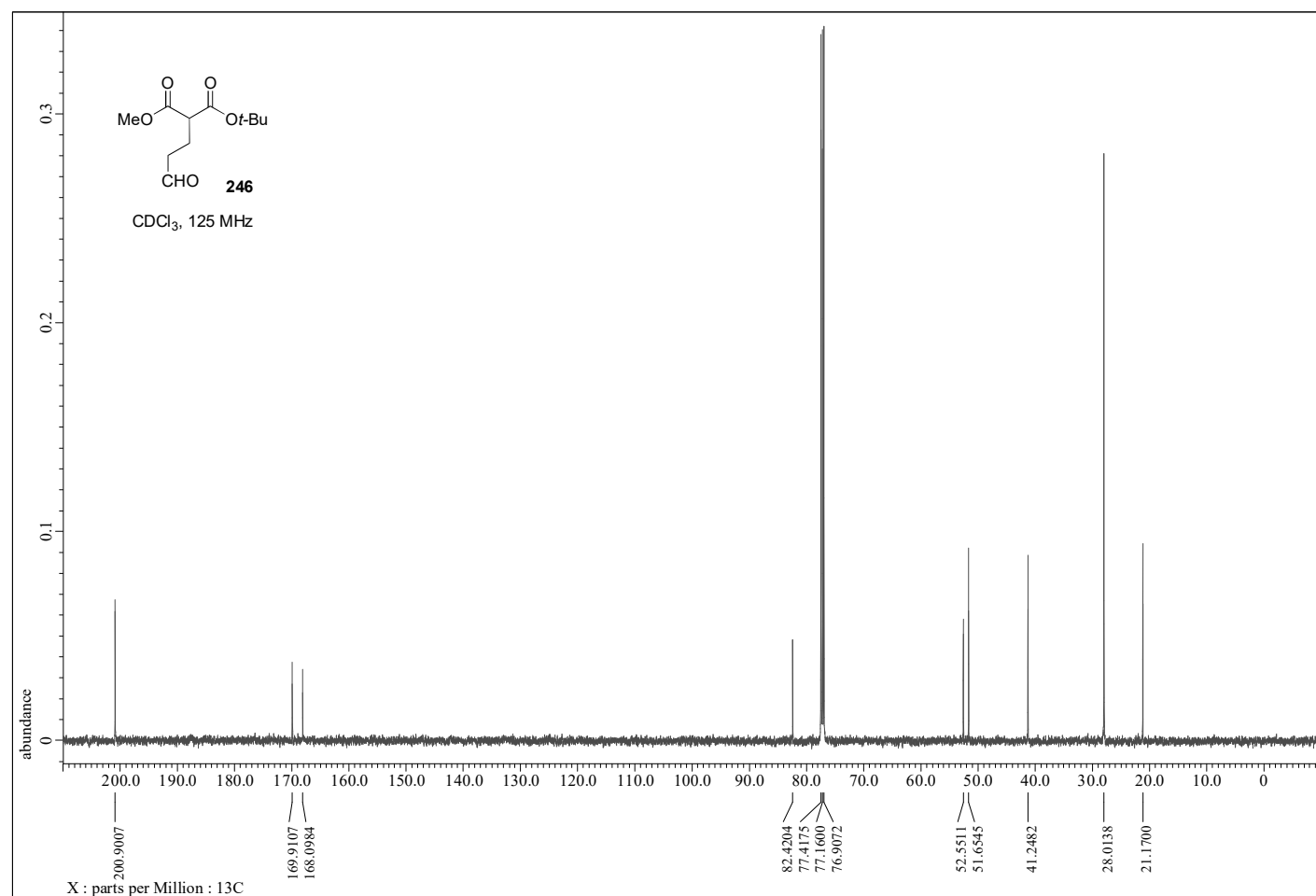
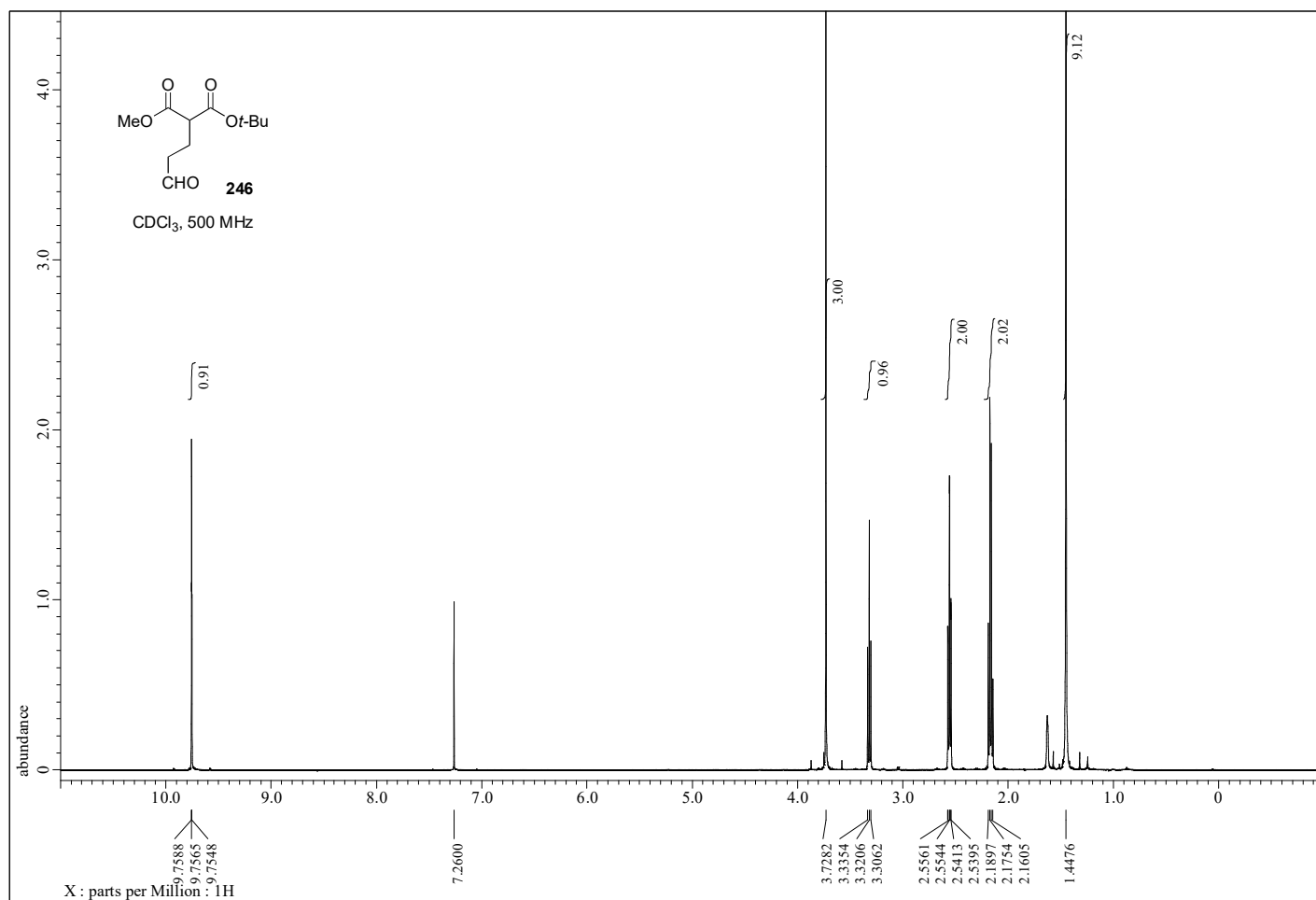


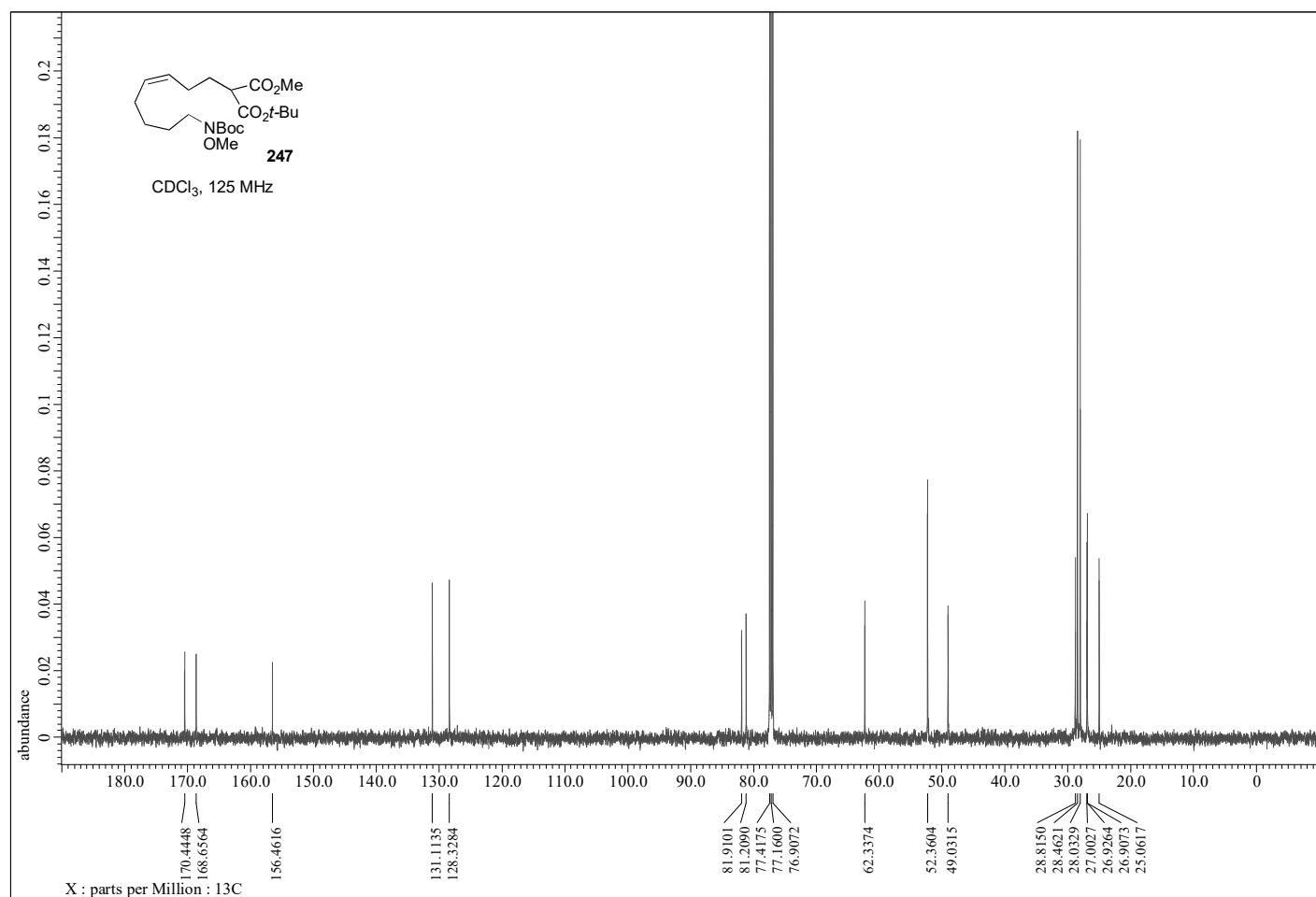
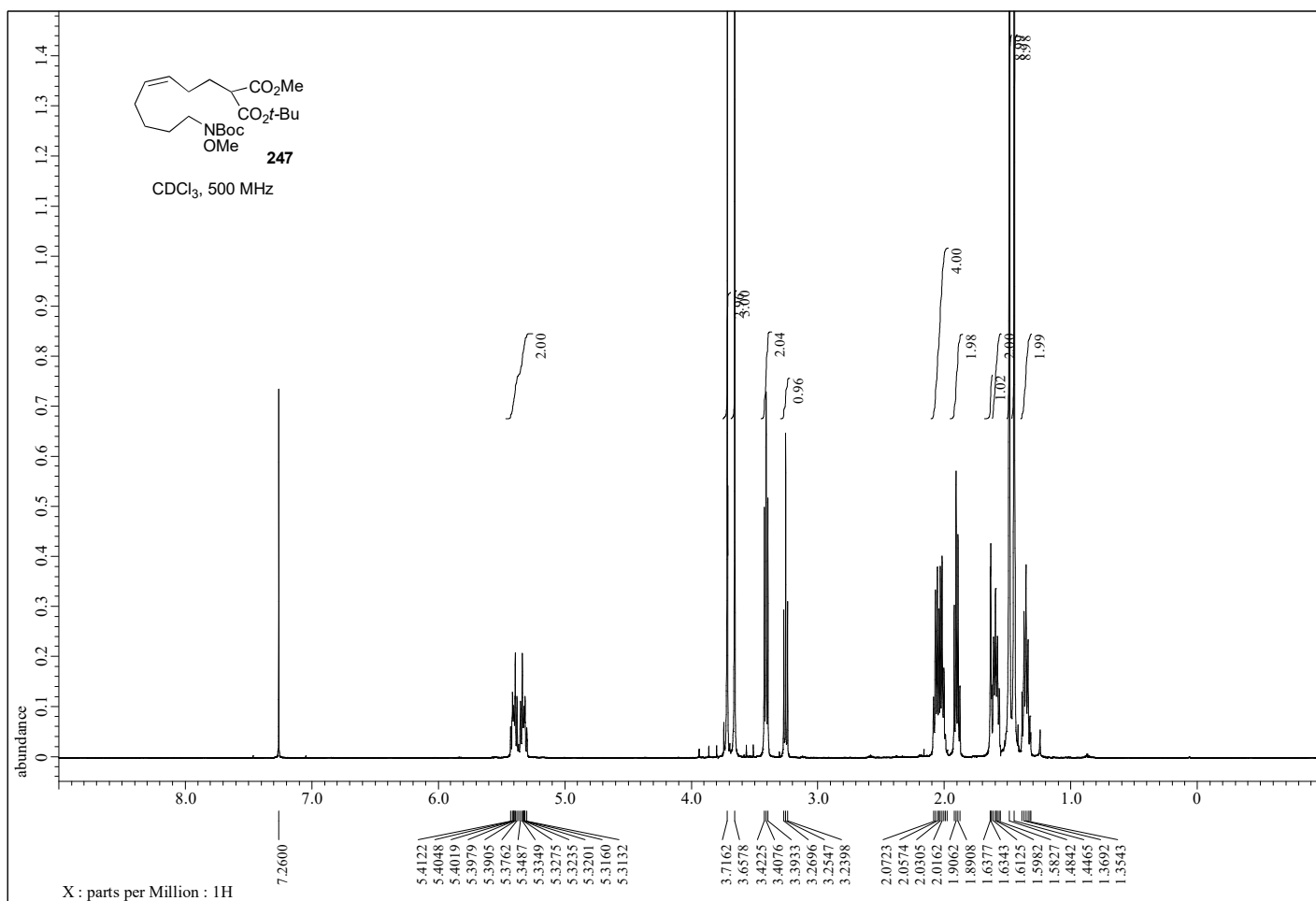


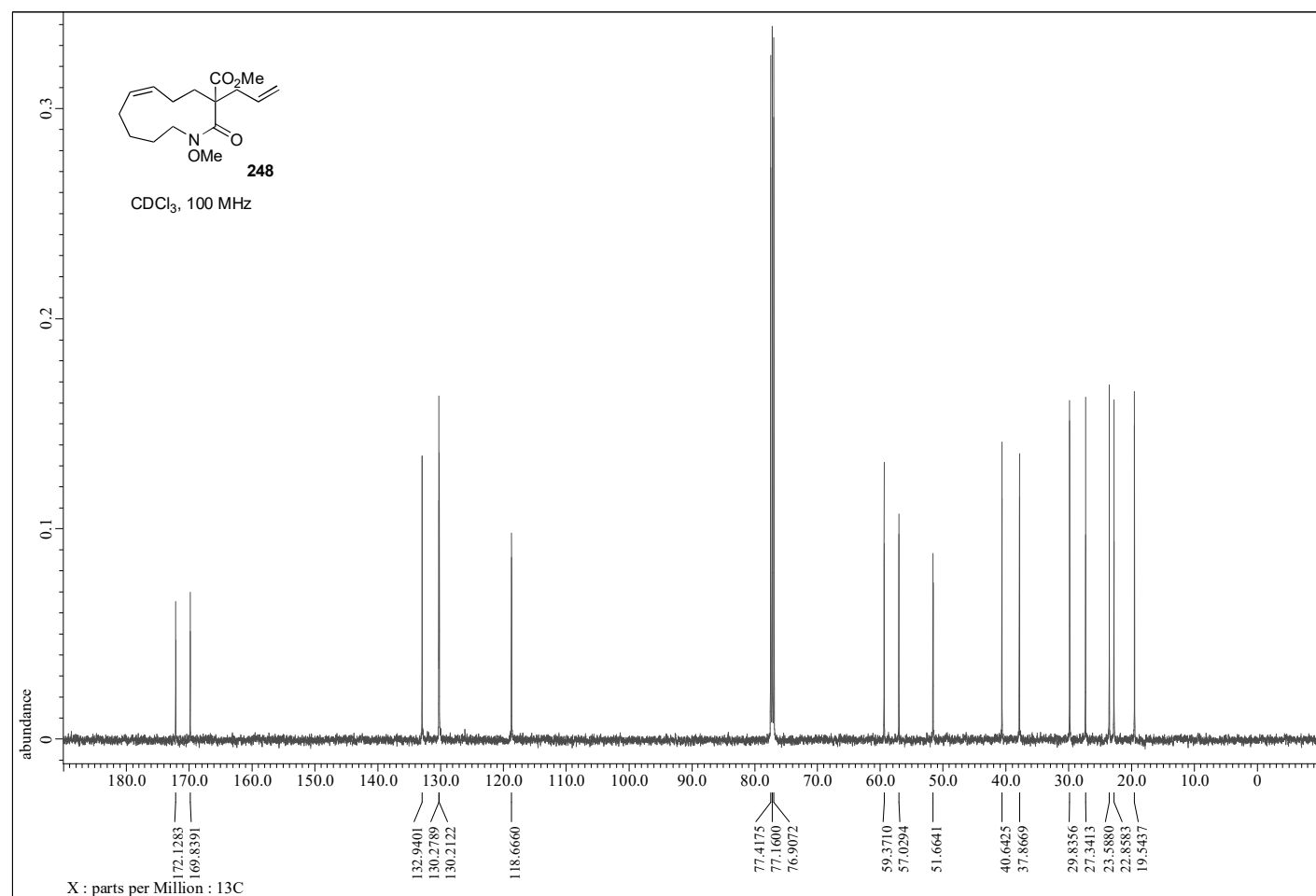
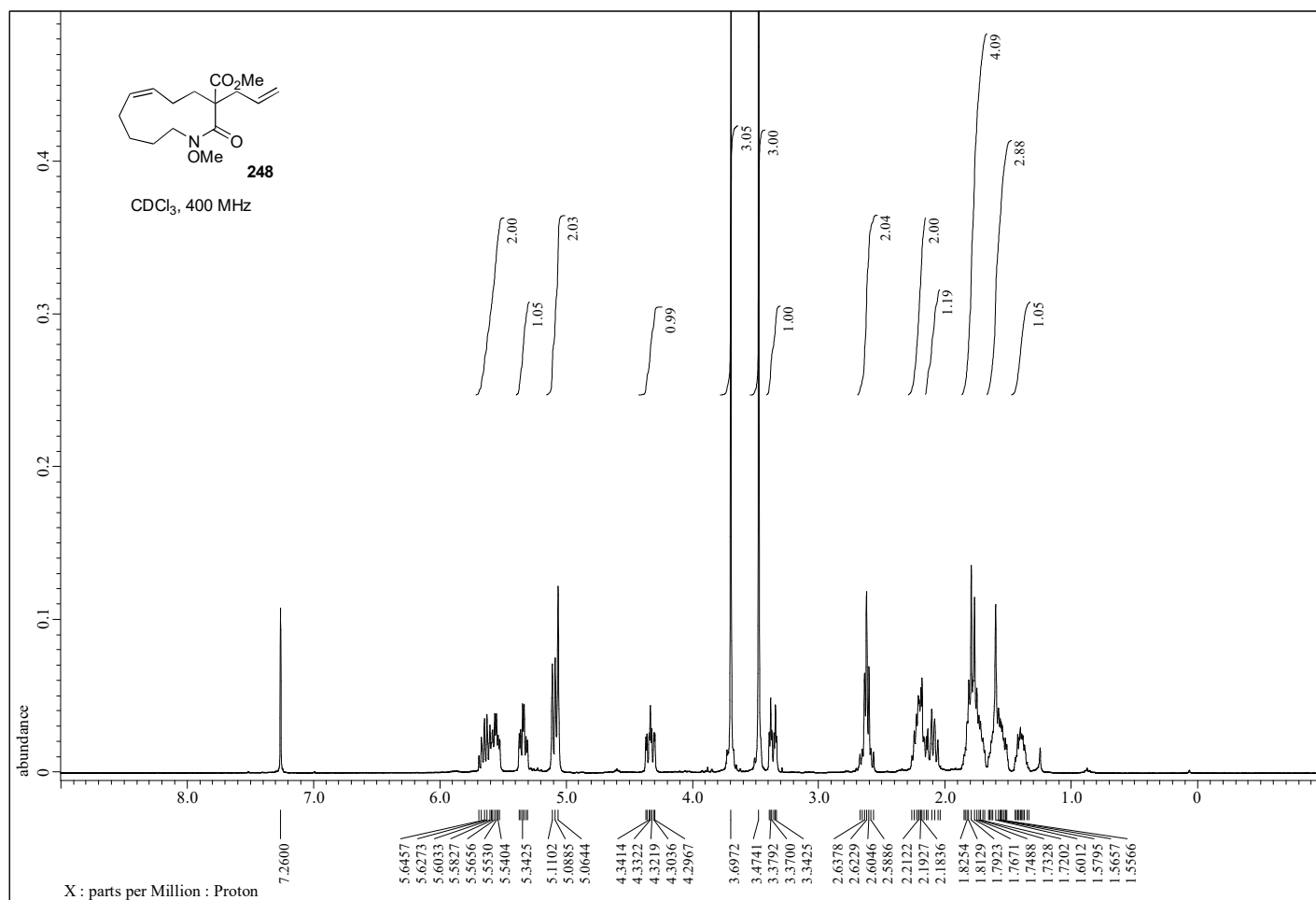












参考文献

- (1) (a) Ang, K. K. H.; Holmes, M. J.; Higa, T.; Hamann, M. T.; Kara, U. A. K. In Vivo Antimalarial Activity of the Beta-Carboline Alkaloid Manzamine A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 1645–1649. (b) El Sayed, K. A.; Kelly, M.; Kara, U. A. K.; Ang, K. K. H.; Katsuyama, I.; Dunbar, D. C.; Khan, A. A.; Hamann, M. T. New Manzamine Alkaloids with Potent Activity against Infectious Diseases. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1804–1808. (c) Winkler, J. D.; Londregan, A. T.; Hamann, M. T. Antimalarial Activity of a New Family of Analogues of Manzamine A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2591–2594. (d) Winkler, J. D.; Londregan, A. T.; Ragains, J. R.; Hamann, M. T. Synthesis and Biological Evaluation of Manzamine Analogues. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3407–3409. (e) Winkler, J. D.; Londregan, A. T.; Hamann, M. T. Synthetic Modification of Manzamine A via Grubbs Metathesis. Novel Structures with Enhanced Antibacterial and Antiprotozoal Properties. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4467–4469.
- (2) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. Keramamine-A and -B, novel antimicrobial alkaloids from the Okinawan marine sponge *Pellina* sp. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 621–624.
- (3) Edrada, R. A.; Proksch, P.; Wray, V.; Witte, L.; Müller, W. E. G.; Van Soest, R. W. M. Four New Bioactive Manzamine-Type Alkaloids from the Philippine Marine Sponge *Xestospongia ashmorica*. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1056–1060.
- (4) Sakai, R.; Higa, T. Manzamine A, a Novel Antitumor Alkaloid from a Sponge. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404–6405.
- (5) Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T. Manzamine B and C, Two Novel Alkaloids from The Sponge *Haliclona* sp. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493–5496.
- (6) (a) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, K.; Adachi, T. Keramaphidin B, a novel pentacyclic alkaloid from a marine sponge *Amphimedon* sp.: A plausible biogenetic precursor of manzamine alkaloids. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4383–4386. (b) Tsuda, M.; Inaba, K.; Kawasaki, N.; Honma, K.; Kobayashi, J. Chiral resolution of (±)-keramaphidin B and isolation of manzamine L, a new β -carboline alkaloid from a sponge *Amphimedon* sp. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2319–2324. (c) Kobayashi, J.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. Absolute Stereochemistry of Keramaphidin B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8203–8204.
- (7) (a) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. Ingenamine, a novel pentacyclic alkaloid from the marine sponge *Xestospongia ingens*. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1643–1646. (b) Kong, F.; Andersen, R. J. Ingenamine Alkaloids Isolated from the Sponge *Xestospongia Ingens*: Structures and Absolute Configurations. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895–2906.
- (8) (a) Rodríguez, J.; Peters, B. M.; Kurz, L.; Schatzman, R. C.; McCarley, D.; Lou, L.; Crews, P. An alkaloid protein kinase C inhibitor, xestocyclamine A, from the marine sponge *Xestospongia* sp. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10436–10437. (b) Rodríguez, J.; Crews, P. Revised structure of xestocyclamine A and description of a new analogue. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4719–4722.
- (9) Peng, J.; Hu, J-F.; Kazi, B. A.; Li, Z.; Avery, M.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. Manadomanzamines A and B: A Novel Alkaloid Ring System with Potent Activity against Mycobacteria and HIV-1. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13382–13386.
- (10) (a) Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. On the Biosynthesis of Manzamines. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059–2062. (b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Whitehead, R. C. A Biomimetic Approach to the Manzamine Alkaloids; Model Studies. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7829–7832.
- (11) Tsuda, M.; Kobayashi, J. Structures and Biogenesis of Manzamines and Related Alkaloids. *Heterocycles* **1997**, *46*, 765–796.
- (12) Meng, Z.; Fürstner, A. Total Synthesis Provides Strong Evidence: Xestocyclamine A is the Enantiomer of Ingenamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11703–11708.
- (13) (a) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. Ircinals A and B from the Okinawan Marine Sponge *Ircinia* sp.: Plausible Biogenetic Precursors of Manzamine Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480–2483. (b) Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Kobayashi, J. Ircinols A and B, First Antipodes of Manzamine-Related Alkaloids from an Okinawan Marine Sponge. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7957–7960.
- (14) (a) Kaiser, A.; Billot, X.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, C. B. Selective Entry to the Dimeric or Oligomeric Pyridinium Sponge Macrocycles via Aminopentadienal Derivatives. Possible Biogenetic Relevance with Manzamine Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026–8034. (b) Jakubowicz, K.; Abdeljelil, K. B.; Herdemann, M.; Martin, M. T.; Gateau-Olesker, A.; Mourabit, A. A.; Marazano, C.; Das, B. C.; Reactions of Aminopentadienal Derivatives with 5,6-Dihydropyridinium Salts as an Approach to Manzamine Alkaloids Based upon Biogenetic Considerations. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381–7387. (c) Sanchez-Salvatori, M. del R.; Lopez-Giral, A.; Abdeljelil, K. B.; Marazano, C. 3-Substituted pentadienals derivatives from condensation of imines anions to malonaldehyde equivalents. A C–C–C + C–C + N type

- entry to 3-alkyl substituted pyridinium salts. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5503–5506. (d) Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Nuhant, P.; Bénéchie, M.; Marazano, C. Further Insight from Model Experiments into a Possible Scenario Concerning the Origin of Manzamine Alkaloids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5418–5421.
- (15) Jakubec, P.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. Towards the total synthesis of keramaphidin B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1096–1100.
- (16) Shimoda, H.; Shibata, T.; Sekine, D.; Nakada, M. Synthetic Studies on Keramaphidin B: Formation of a macrocyclic ring by intramolecular Diels-Alder reaction. *Heterocycles* **2020**, *100*, 3–11.
- (17) (a) Ippoliti, F. M.; Adamson, N. J.; Wonilowicz, L. G.; Nasrallah, D. J.; Darzi, E. R.; Donaldson, J. S.; Garg, N. K. Total synthesis of lissodendoric acid A via stereospecific trapping of a strained cyclic allene. *Science* **2023**, *379*, 261–265. (b) Mehta, M. M.; Gonzalez, J. A. M.; Bachman, J. L.; Garg, N. K. Cyclic Allene Approach to the Manzamine Alkaloid Keramaphidin B. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5553–5557.
- (18) (a) Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. An Approach to the Manzamine Alkaloids Modelled on a Biogenetic Theory. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271–2290. (b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. Investigations into the Manzamine Alkaloid Biosynthetic Hypothesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661–2663. (c) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. Studies on the Biomimetic Synthesis of the Manzamine Alkaloids. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161.
- (19) Meng, Z.; Spohr, S. M.; Tobegen, S.; Fares, C.; Fürstner, A. A Unified Approach to Polycyclic Alkaloids of the Ingenamine Estate: Total Syntheses of Keramaphidin B, Ingenamine, and Nominal Njaoamine I. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14402–14414.
- (20) Dynamic crystallization approach has been used in industrial process. For a selected review, see: (a) Brands, K. M. J.; Davies, A. J. Crystallization-Induced Diastereomer Transformations. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2711–2733. Kolarovič, A.; Jakubec, P. State of the Art in Crystallization-Induced Diastereomer Transformations. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4110–4158. For selected examples on synthesis of natural products and natural product-like compounds using dynamic diastereoselective or enantioselective crystallization, see: (c) Rapoport, H.; Lavigne, J. B. The Mutarotation of Isocolchicine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2455–2459. (d) Openshaw, H. T.; Whittaker, N. The Synthesis of Emetine and Related Compounds. Part V. A Stereochemically Favourable Synthesis of Emetine. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1461–1471. (e) Shieh, W.-C.; Carlson, J. A. Asymmetric Transformation of Either Enantiomer of Narwedine via Total Spontaneous Resolution Process, a Concise Solution to the Synthesis of (–)-Galanthamine. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5463–5465.
- (21) Belanger, F.; Chase, C. E.; Endo, A.; Fang, F. G.; Li, J.; Mathieu, S. R.; Wilcoxon, A. Z.; Zhang, H. Stereoselective Synthesis of the Halaven C14–C26 Fragment from D-Quinic Acid: Crystallization-Induced Diastereoselective Transformation of an α -Methyl Nitrile. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5108–5111.
- (22) Zanetti, A.; Chaumont-Olive, P.; Schwertz, G.; Oliveira, M. N. de; Fernandez, M. A. G.; Amara, Z.; Cossy, J. Crystallization-Induced Diastereoisomer Transformation of Dihydroartemisinic Aldehyde with the Betti Base. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 850–855.
- (23) Szatmari, I.; Martinek, T. A.; Lazar, L.; Fulop, F. Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1H-naphth[1,2-*e*][1,3]oxazines. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877–2884.
- (24) Grenet, E.; Géant, P.-Y.; Salom-Roig, X. J. Crystallization-Induced Diastereomer Transformation of α -Bromo α' -Sulfinyl Ketones. Diastereodivergent Synthesis of (+)- α -Conhydrine and (–)- β -Conhydrine. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8539–8542.
- (25) Hirasawa, S.; Kurashima, T.; Hasegawa, T.; Souma, K.; Kanomata, N. Total Synthesis of ($\pm$)-Azaspirorene via Crystallization-induced Diastereomer Transformation. *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 985–988.
- (26) Silverberg, L. J.; Kelly, S.; Vemishetti, P.; Vipond, D. H.; Gibson, F. S.; Harrison, B.; Spector, R.; Dillon, J. L. A Crystallization-Induced Stereoselective Glycosidation Reaction in the Synthesis of the Anticancer Drug Etoposide. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3281–3283.
- (27) (a) Allin, S. M.; Duffy, L. J.; Page, P. C. B.; McKee, V.; McKenzie, M. J. Towards a total synthesis of the manadomanzamine alkaloids: the first asymmetric construction of the pentacyclic indole core. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4711–4714. (b) Allin, S. M.; Duffy, L. J.; Towler, J. M. R.; Page, P. C. B.; Elsegood, M. R. J.; Saha, B. Facile asymmetric construction of a functionalized dodecahydrobenz[a]indolo[3,2-*h*]quinolizine template. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10230–10234.
- (28) Yan, L.-H.; Nuhant, P.; Sinigaglia, I.; Fromentin, Y.; Marazano, C.; Delpech, B.; Poupon, E. Synthesis of the Indolic Pentacyclic Core of Manadomanzamine A Following Biogenetically Based Strategies. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1147–1157.
- (29) (a) Winkler, J. D.; Axten, J.; Hammach, A. H.; Kwak, Y.-S.; Lengweiler, U.; Lucero, M. J.; Houk, K. N. Stereoselective Synthesis of the Tetracydic Core of Manzamine via the Vinylogous Amide

- Photocycloaddition Cascade. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045–7056. (b) Winkler, J. D.; Axten, J. M. The First Total Syntheses of Ircinol A, Ircinal A, and Manzamines A and D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6425–6426.
- (30) Toma, Y.; Kita, Y.; Fukuyama, T. Total Synthesis of (+)-Manzamine A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10233–10235.
- (31) (a) Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Sato, T.; Chida, N. Unified Total Synthesis of Madangamines A, C, and E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2952–2955. (b) Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Miura, K.; Simizu, S.; Sato, T.; Chida, N. Unified Total Synthesis of Madangamine Alkaloids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 545–571.
- (32) (a) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. Enantioselective Total Syntheses of Ircinal A and Related Manzamine Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866–867. (b) Humphrey, J. M.; Liao, Y.; Ali, A.; Rein, T.; Wong, Y.-L.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Martin, S. F. Enantioselective Total Syntheses of Manzamine A and Related Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584–8592.
- (33) Jakubec, P.; Hawkins, A.; Felzmann, W.; Dixon, D. J. Total Synthesis of Manzamine A and Related Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17482–17485.
- (34) Tokumaru, K.; Ohfusa, T.; Arai, S.; Nishida, A. Furan-iminium cation cyclization (FIC) in a total synthesis of manzamine alkaloids. *The Journal of Antibiotics* **2016**, *69*, 340–343.
- (35) Zhang, H.; Yu, E. C.; Torker, S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Preparation of Macrocyclic Z-Enoates and (E,Z)- or (Z,E)-Dienoates through Catalytic Stereoselective Ring-Closing Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16493–16496.
- (36) (a) Yu, M.; Wang, C.; Kyle, A. F.; Jakubec, P.; Dixon, D. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Synthesis of macrocyclic natural products by catalyst-controlled stereoselective ring-closing metathesis. *Nature* **2011**, *479*, 88–93. (b) Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. Stereoselective Access to Z and E Macrocycles by Ruthenium-Catalyzed Z-Selective Ring-Closing Metathesis and Ethenolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94–97. (c) Mangold, S. L.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. Z-Selective Olefin Metathesis on Peptides: Investigation of Side Chain Influence, Preorganization, and Guidelines in Substrate Selection. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12469–12478. (d) Ahmed, T. S.; Grubbs, R. H. A Highly Efficient Synthesis of Z-Macrocycles Using Stereoretentive, Ruthenium-Based Metathesis Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11213–11216. (e) Werrel, S.; Walker, J. C. L.; Donohoe, T. J. Application of catalytic Z-selective olefin metathesis in natural product synthesis. *Tetrahedron, Lett.* **2015**, *56*, 5261–5268.
- (37) Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. Total Synthesis of (–)-Nakadomarin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16632–16633.
- (38) Varlet, T.; Portmann, S.; Fürstner, A. Total Synthesis of Njaoamine C by Concurrent Macrocyclic Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 21197–21202.
- (39) Bonazzi, S.; Cheng, B.; Wzorek, J. S.; Evans, D. A. Total Synthesis of (–)-Nakadomarin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9338–9341.
- (40) Ballette, R.; Prez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. Total Synthesis of (+)-Madangamine D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202–6205.
- (41) For base-catalyzed Diels-Alder reaction of 3-hydroxy-2-pyridones, see: (a) Okamura, H.; Nagaike, H.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. A base-catalyzed Diels-Alder reaction of N-tosyl-3-hydroxy-2-pyridone. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8317–8321. (b) Kipassa, N. T.; Okamura, H.; Kina, K.; Hamada, T.; Iwagawa, T. Efficient Short Step Synthesis of Corey's Tamiflu Intermediate. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 815–816.
- (42) Placzek, M.; LaBeaume, P.; Harris, L.; Ng, P.; Daniels, M.; Kallmerten, A.; Jones, G. B. Microwave accelerated three-component fluoroalkylations: expeditious routes to fluoropharmaceuticals and PET ligands. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 332–335.
- (43) Hungerford, N. L.; Armitt, D. J.; Banwell, M. G. Syntheses of Showdomycin and its Anomer Using N-(Triisopropylsilyl)pyrrole as a Synthetic Equivalent for the Maleimide C3-Anion. *Synthesis* **2003**, 1837–1843.
- (44) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essenfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. Horner-Wadsworth-Emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for basesensitive compounds. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- (45) Y. Song, H. T. Eveline, V. Pascal, B. F. Matthias, A. H. Trevor. How Bases Catalyze Diels-Alder Reactions. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203121.
- (46) Lam, K.; Markó, I. E. Using Toluates as Simple and Versatile Radical Precursors. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2773–2776.
- (47) Hashimoto, H.; Ueda, Y.; Takasu, K.; Kawabata, T. Catalytic Substrate-Selective Silylation of Primary Alcohols via Remote Functional-Group Discrimination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114118.
- (48) Hasegawa, E.; Kitazume, T.; Suzuki, K.; Tosaka, E. First example of samarium diiodide-promoted sequential cyclization and ring-expansion reactions of α -bromomethyl cyclic β -keto esters to homologated γ -keto esters. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4059–4062.

- (49) Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. Practical and Efficient Methods for Sulfonylation of Alcohols Using Ts(Ms)Cl/Et₃N and Catalytic Me₃N·HCl as Combined Base: Promising Alternative to Traditional Pyridine. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2183–2192.
- (50) Illuminati, G.; Mandolini, L. Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95–102.
- (51) (a) Takahashi, Y.; Yoshii, R.; Sato, T.; Chida, N. Iridium-Catalyzed Reductive Nucleophilic Addition to Secondary Amides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5705–5708. (b) Takahashi, Y.; Sato, T.; Chida, N. Iridium-catalyzed Reductive Nucleophilic Addition to Tertiary Amides. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1138–1141.
- (52) Lv, W.; Zhang, G.; Barinka, C.; Eubanks, J. H.; Kozikowski, A. P. Design and Synthesis of Mercaptoacetamides as Potent, Selective, and Brain Permeable Histone Deacetylase 6 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 510–515.
- (53) Wünsch, M.; Schröder, D.; Fröhr, T.; Teichmann, L.; Hedwig, S.; Janson, N.; Belu, C.; Simon, J.; Heidemeyer, S.; Holtkamp, P.; Rudlof, J.; Klemme, L.; Hinzmann, A.; Neumann, B.; Stammler, H. G.; Sewald, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2428–2441.
- (54) Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. Highly Efficient Synthesis of Aldenamines from Carboxamides by Iridium-Catalyzed Silane-Reduction/Dehydration under Mild Conditions. *Chem. Commun.* **2009**, 1574–1576.
- (55) Cheng, C.; Brookhart, M. Iridium-Catalyzed Reduction of Secondary Amides to Secondary Amines and Imines by Diethylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304–11307.
- (56) Dahlén, A.; Hilmersson, G. Microwave-Assisted Generation of Lanthanide(II) Halides in THF and Simple Quantitative Determination. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020–3024.
- (57) *MacroModel*, version 11.3; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2014.
- (58) Gaussian 16, revision C.01.
- (59) *Schrödinger Release 2021–2: MacroModel*; Schrödinger, LLC: New York, NY, 2021.
- (60) (a) Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P. A robust and accurate tight-binding quantum chemical method for structures, vibrational frequencies, and noncovalent interactions of large molecular systems parametrized for all spd-block elements ($Z = 1–86$). *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 1989–2009. (b) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. GFN2-xTB—An accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652–1671. (c) Bannwarth, C.; Caldeweyher, E.; Ehlert, S.; Hansen, A.; Pracht, P.; Seibert, J.; Spicher, S.; Grimme, S. Extended tight-binding quantum chemistry methods. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2020**, *11*, No. e01493.
- (61) Zimmerman, P. M. Automated discovery of chemically reasonable elementary reaction steps. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1385–1392.
- (62) Henkelman, G.; Uberuaga, B. P.; Jónsson, H. A climbing image nudged elastic band method for finding saddle points and minimum energy paths. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 9901–9904.

謝辞

本研究は、著者が慶應義塾大学大学院理工学研究科後期博士課程在学中に、同大学理工学部佐藤隆章准教授の指導のもとに行ったものであります。本研究の遂行にあたり多大なご指導ご鞭撻をいただいたことに心より感謝するとともに、厚く御礼申し上げます。佐藤隆章准教授には、研究室配属時から研究のディスカッションや学会発表、論文執筆など様々な場面でご指導を賜りました。特に、配属当初から自分の考えで進められるような研究テーマを与えてくださったことに深く感謝申し上げます。また、学部生と前期博士課程在学期間に、大変お世話になりました千田憲孝教授にも感謝申し上げます。千田教授には、研究活動に集中できる環境を作ってください、御退職されるまで日々激励やご助言を賜りました。御退職後も、千田教授のお言葉を思い出しながら研究に邁進してきました。常に研究の活力を頂く存在でいて下さったこと、心より感謝申し上げます。また、後期博士課程よりお世話になった岡村俊孝助教にも感謝申し上げます。岡村助教には、行き詰った反応などに関してディスカッションやご助言を賜り、研究の遂行にお力添えいただきました。

本論文の執筆にあたり、副査として多くのご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 高尾賢一教授、河内卓彌准教授、高橋大介准教授に深く感謝申し上げます。

Keramaphidin 類の合成において、鍵反応としたダブル大環状アルキル化の DFT 計算や有益なご助言を頂きました、富山県立大学工学部 占部大介教授、深谷圭介講師に厚く御礼申し上げます。

また、共同研究者である大石毅博士、瀧川晋作さん、東篤志さん、安福悠さん、野口嵩史君、沖田采音さん、八木みのりさん、吉村晶君に感謝申し上げます。また、日々のディスカッションにて多大なご助言を頂きました、博士課程の先輩である加藤（片原）聖矢博士、高橋芳人博士、長島義之博士、奥山優也博士、相田泰毅博士、番匠祥奈博士、大六野（飯山）翔太博士、杉山靖和博士に感謝申し上げます。そして、お世話になった先輩、同期、後輩の皆様に感謝申し上げます。

研究活動費の一部は笹川科学研究助成、潮田記念基金、JST SPRING からの助成を受けております。

最後に、経済的・精神的に支えてくれた家族に心より感謝いたします。