

インドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成

北里大学大学院感染制御科学府

感染制御科学専攻 創薬科学履修コース

生物有機化学

DI-12001

松 下 哲 也

平成 26 年度

目次

	項
略語表	v
論文要旨	vii
I 序論	1
I -1. Neoxaline	
I -1-1. Neoxaline の発見	2
I -1-2. Neoxaline の構造、生物活性	2
I -1-3. Neoxaline の細胞周期阻害活性について	3
I -2. Neoxaline 類縁体	
I -2-1. Oxaline	4
I -2-2. <i>epi</i> -Neoxaline	4
I -2-3. Meleagrin 類	5
I -2-4. Glandicoline 類	6
I -3. Nexaline 類の推定生合成経路	7
I -4. Noxaline 類の立体化学	
I -4-1. Oxaline (2)の絶対立体構造の決定までの経緯	9
I -4-2. Neoxaline (1)の 2 位、3 位の立体化学の決定	9
I -4-3. Neoxaline (1)の 9 位の立体化学の推定	10
I -5. 研究目的	11
I -6. Neoxaline を全合成する上での課題	11
I -7. リバースプレニル基の導入について	12
I -7-1. 不斉配位子を用いた Pd 触媒による立体選択的な リバースプレニル基の導入	13

I-7-2. 不斉配位子を用いた Ir 触媒による立体選択的な リバースプレニル基の導入	13
I-7-3. 不斉クライゼン反応を含めたドミノ反応による立体選択的な リバースプレニル基の構築と全合成への適用	14
I-7-4. トリプトファンの不斉を利用した立体選択的な リバースプレニル基の導入と全合成への適用	14
I-8. 所属研究室におけるこれまでの Neoxaline の全合成研究	
I-8-1. 前任者の立体選択的なリバースプレニル基の導入	16
I-8-2. 前任者のインドリンスピロアミナール骨格の構築	16
I-8-3. 前任者の合成経路における課題	17
References	18
II 本論	21
II-1. Neoxaline の逆合成解析	22
II-2. 立体選択的なリバースプレニル化フロインドリンの合成	
II-2-1. イミデート 15 の合成	25
II-2-2. リバースプレニル基の導入	26
II-2-3. 立体の確認	28
II-3. 環化前駆体となるインドリン 22 の合成	
II-3-1. α -ヒドロキシアミド部分の構築の戦略-1	29
II-3-2. <i>N,O</i> -アセタールの還元的開裂	30
II-3-3. ニトリルの導入と加水分解の検討	32
II-3-4. α -ヒドロキシアミド部分の構築戦略-2	33
II-3-5. イソシアニドの付加の検討	34
II-3-6. 環化前駆体 40 の合成	37
II-4. インドリンスピロアミナール骨格の構築	
II-4-1. インドリンスピロアミナール骨格の構築の戦略	39
II-4-2. 環状アミナール体 45 の合成	40
II-4-3. 環状ニトロシロン(9R)- 46 の合成	41
II-4-4. 5 員環化の検討	42

II-4-5. インドリンスピロアミナル骨格構築における 反応工程数の効率化	46
II-4-6. 9 <i>S</i> 体でのインドリンスピロアミナル骨格構築の検討	49
II-4-7. 環状ニトロン体 47 の 5 員環化の考察	50
II-5. デヒドロヒスチジン部の構築	
II-5-1. 選択的な <i>O</i> -メチル化、または TBS 化の検討	53
II-5-2. スピロアミナル体 63d の重水素化の検討	55
II-5-3. ホスホネートの構築	57
II-5-4. HWE 反応によるデヒドロヒスチジン部構築の検討	58
II-5-5. デヒドロヒスチジン部の新規合成戦略	60
II-5-6. アルドール反応によるイミダゾールユニットの導入	61
II-5-7. 81 の脱水反応の検討	62
II-5-8. 幾何選択性の考察	63
II-6. Neoxaline の全合成	
II-6-1. <i>Z</i> -デヒドロヒスチジン体 83 からの Neoxaline の全合成戦略	64
II-6-2. <i>N</i> -メトキシ 85 の合成	65
II-6-3. <i>Z</i> -Neoxaline の合成	65
II-6-4. Roquefortine C の光異性化反応について	68
II-6-5. <i>Z</i> -デヒドロヒスチジンの光異性化	69
II-6-6. 光異性化反応における収率の改善	71
II-6-7. 合成品と天然物の機器データの比較	72
II-7. Neoxaline の第一世代合成のまとめ	74
II-8. デヒドロヒスチジン部の構築法の改善	
II-8-1. 第一世代合成の問題点	76
II-8-2. <i>E</i> 選択的なデヒドロヒスチジンの構築	76
II-8-3. 幾何選択性の考察	78
II-8-4. <i>O</i> -Boc 体の合成	79
II-8-4. <i>N</i> -メトキシ体 100 の合成	80
II-8-5. デヒドロヒスチジン部位の構築法のまとめ	81
II-9. Neoxaline の全合成-2	83

II-10. Neoxaline 類縁体の全合成	
II-10-1. 類縁体の合成戦略	85
II-10-2. Meleagrín A の全合成	86
II-10-3. 合成した Meleagrín A と天然 Meleagrín A との比較	87
II-10-4. Oxaline の全合成	88
II-10-5. 天然物 Oxaline (103)と合成品との機器データの比較	89
II-10. Neoxaline とその合成中間体の活性評価	91
III 総括	93
References	98
IV 実験の部	103
V 謝辞	258

略語表

Ac	Acetyl
Alloc	Allyloxycarbonyl
aq.	aqueous
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
cat.	Catalytic amount
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Circular dichroism
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	Diisobutylaluminium hydride
DIPEA	Diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	Dimethyl sulfoxide
<i>dr</i>	Diastereomeric ratio
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	Enantiomeric excess
Et	Ethyl
EWG	Electron withdrawing group
h	Hour
HL-60	Human promyelocytic leukemia cells
HRMS	High resolution mass spectrometry
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	2-Iodoxybenzoic acid
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration
IR	Infrared ray
KHMDS	Potassium hexamethyldisilazide
LA	Lewis acid
LC	Liquid chromatography
LDA	Lithium diisopropylamide
LiHMDS	Lithium hexamethyldisilazide
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chloroperoxybenzoic acid

Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Mass Spectrometry
Ms	Methansulfonyl
<i>n</i>	<i>normal</i>
<i>Nat.</i>	Naturally occurring
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
<i>p</i>	<i>para</i>
PCR	Polymerase chain reaction
PG	Protecting group
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PSP	Phenylselenylphthalimide
quant.	quantitative
rt	Room temperature
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SM	Starting material
<i>Syn.</i>	Synthetic
<i>t, tert</i>	<i>tertiary</i>
TASF	Tris-(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluoromethanesulfonyl
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolet

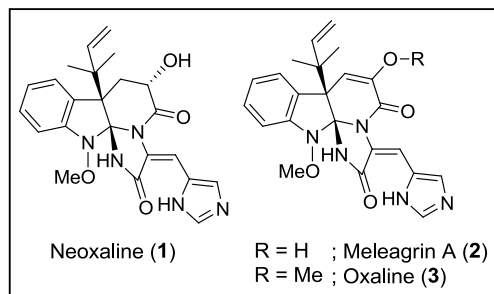
インドリンスピロアミナール骨格を有する天然物の全合成

感染制御科学専攻・生物有機化学

DI-12001 松下 哲也

【背景・目的】

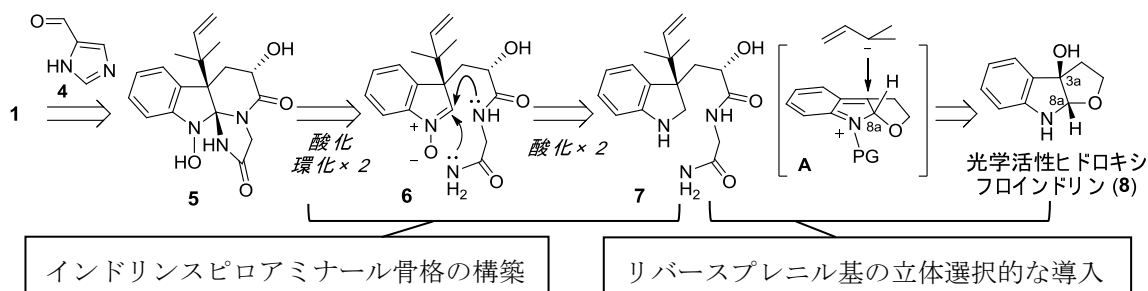
Neoxaline (1)は、北里研究所において真菌 *Aspergillus japonicus* Fg-551 株の培養液より単離されたインドールアルカロイドであり、類例のないインドリンスピロアミナール骨格、橋頭位4級炭素上のリバースプレニル基と *E*-デヒドロヒスチジンが高度に密集した特異な構造を有する。1 はチューブリン重合阻害による細胞周期阻害活性を示すことが報告されているが、特異な骨格が生物活性にどのように影響するのかは未調査である。1 を筆頭としたインドリンスピロアミナール骨格を有した天然物の全合成例は無く、1 や類縁体の Meleagrins A (2)の絶対立体構造も決定されていない。筆者は1 の特異な骨格とその活性に興味を持ち、未決定である Neoxaline 類の絶対立体構造の決定を目的に1 の全合成研究に取り組み、1 と類縁体である2、及び Oxaline (3)の初の不斉全合成を達成した (Ideguchi, T. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12568.)。以下に概要を示す。



【方法・結果】

1. 逆合成解析

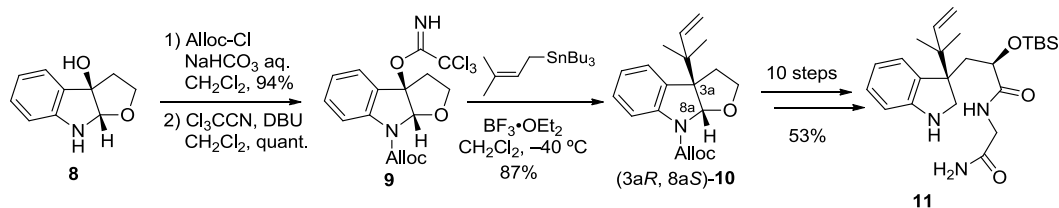
Neoxaline 類特有の骨格であるインドリンスピロアミナール骨格の構築例は所属研究室が報告した一例に限られ (Sunazuka, T. *et al.*, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 941.)、アミナール構造を含む本骨格の化学的な性質も未知である。また、一般的にリバースプレニル基のような嵩高い官能基をインドリン橋頭位へ導入し、二連続4級炭素を立体選択的に構築することは容易ではない。以上のことから、インドリンスピロアミナール骨格の構築法、リバースプレニル基の立体選択的な導入法の確立を本研究の課題とし、合成戦略を立てた (Scheme 1)。インドリンスピロアミナール骨格は求電子性の高いニトロンを経由した三回の酸化と二回の閉環反応により、効率的に構築できると発想した。リバースプレニル基の立体選択的な導入は、所属研究室が報告した光学活性 3a-ヒドロキシフロインドリン (8)を用いた手法を応用することで達成できると考えた。所属研究室では8の不斉を利用し、フロインドリンの橋頭位への立体選択的なアリル基の導入に成功している。本手法を参考に、8に対し、遷移状態Aを経由してリバースプレニル基を導入することができれば、望みの不斉を構築可能と考えた。1の全合成はスピロアミナール体5を合成した後、アルデヒド4とのアルドール縮合により達成できると考えた。



Scheme 1 Neoxaline の合成戦略

2. 立体選択的なリバースプレニル基の導入

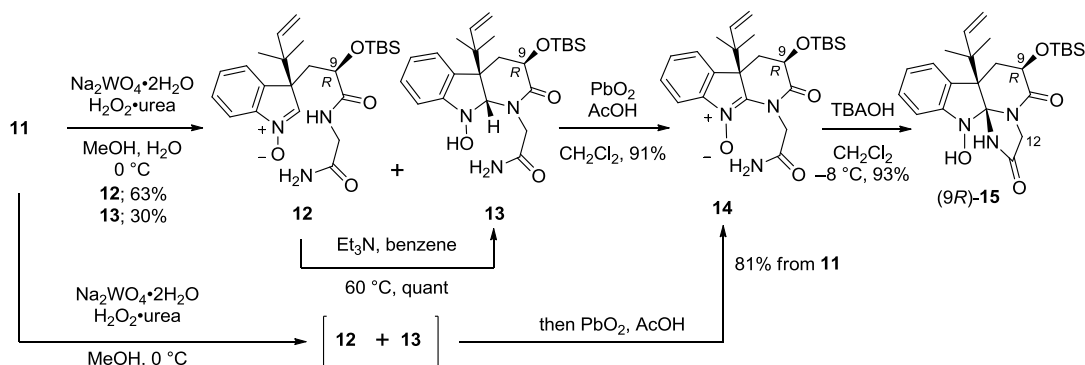
まず、確立した手法により合成した光学活性な **4** の第二級アミンを Alloc で保護した後、水酸基を脱離能が高いトリクロロアセトイミデートへ変換し **9** へ導いた (Scheme 2)。得られた **8** に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、プレニルすず試薬を作用させたところ、期待通り立体選択的にリバースプレニル基が導入されたフロインドリン体 **10** を単一の立体異性体として高収率で得た。続く *N,O*-アセタールの還元的開裂を含む種々官能基変換により **10** から 10 工程、収率 53% で環化前駆体となる **11** を合成した。



Scheme 2 リバースプレニル基の立体選択的な導入

3. インドリンスピロアミナル骨格の構築

タングステン酸ナトリウムと過酸化水素ウレアを用いた条件にてインドリン **11** を酸化し、ニトロソ **12** と環化体 **13** を得た (Scheme 3)。**12** は Et_3N 存在下、ベンゼン中で加熱することで **13** へと導くことができ、**13** は PbO_2 により環状ニトロソ体 **14** へ酸化できた。最後の五員環化は **14** を TBAOH で処理することで達成し、インドリンスピロアミナル体 (*9R*)-**15** を単一の立体異性体として得た。酸化と環化を

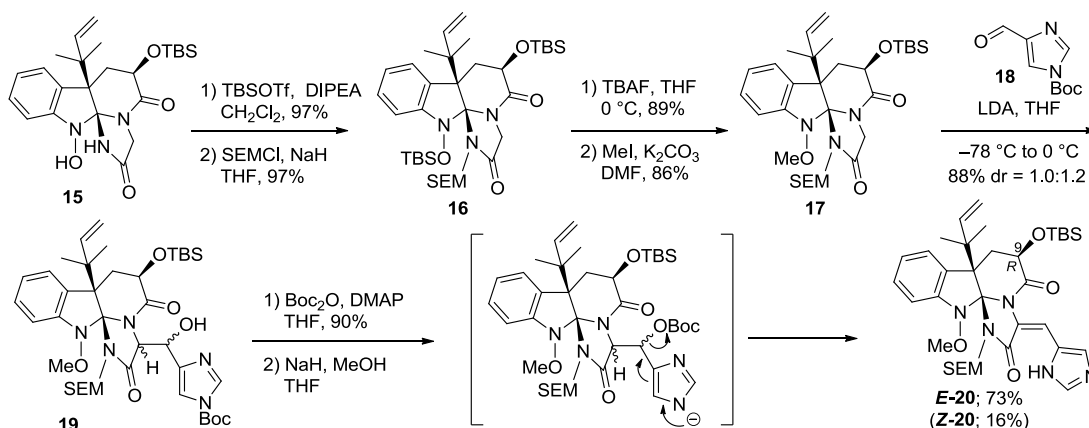


Scheme 3 インドリンスピロアミナル骨格の構築

段階的に行い、**11** から 4 工程で鍵骨格を構築したが、後の検討で酸化、環化を同一反応系内で連続的に行うことで本工程を短縮することに成功した。即ち **11** の酸化処理の後、 PbO_2 と酢酸を加えたところ、**12** の環化と **13** の酸化が進行し、1 工程で **14** を合成できた。これにより、**11** から 2 工程で(9*R*)-**15** を合成することができた。しかし、天然物と同じ立体を有する(9*S*)-**15** は構築出来なかったため、後の工程にて 9 位の水酸基をエピメリ化させることとした。

4. *E*-デヒドロヒスチジンの構築

合成した **15** の水酸基の選択的なメチル化はアミドのメチル化が競合して困難であった為、水酸基を TBS 基、アミドを SEM 基でそれぞれ保護して **16** とした (Scheme 4)。続いて TBAF を 0 °C で作用させ、アミンヒドロオキサイド部の TBS 基を選択的に除去し、続くメチル化により *N*-メトキシ体 **17** を合成した。アルデヒド **18** と **17** とのアルドール反応は、望みの **19** を 2 種のジアステレオ混合物 (*dr* = 1.0 : 1.2) として与えた。続いて水酸基の脱離による *E*-デヒドロヒスチジンの構築を検討した。アルドール付加体 **19** の α 位の脱プロトン化に起因する脱水条件では、望まない *Z* 幾何異性体を与えるのみだったが、イミダゾール基からの電子の移動に伴う水酸基部分の脱離によってのみ、所望の *E*-**20** を合成できた。即ち水酸基に脱離基として Boc 基を導入した後、MeONa を用いてイミダゾール上の Boc 基を除去すると脱炭酸反応が進行し、高い *E* 選択性でデヒドロヒスチジン部を構築できた。

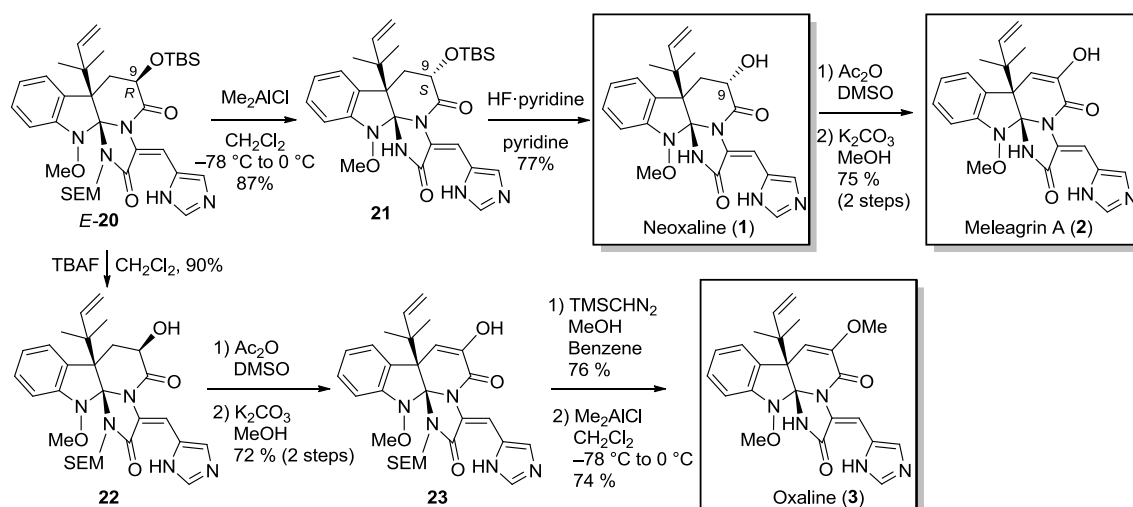


Scheme 4 *E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築

5. Neoxaline (**1**)、Meleagrins A (**2**)、Oxaline (**3**)の全合成

Neoxaline を全合成すべく *E*-**20** の脱保護と 9 位の立体反転を行った (Scheme 5)。 *E*-**20** の 9 位の立体化学は Me_2AlCl を用いて SEM 基を除去した際に *S* 体へ変換することができた。最後に **21** の 9 位水酸基の TBS 基を HF·pyridine で除去することで **1** の初の全合成を達成した。また、合成した **1** の水酸基を DMSO と Ac_2O を用いた条件にて酸化し、続く脱アセチル化により **2** の初の全合成を達成した。**3** の全合成は中間体 *E*-**20** から TBS 基の除去と、生じた水酸基の酸化に続く脱アセチル化により **23** を得た後、水酸基のメチル化と SEM 基の除去により達成した。合成した Neoxaline

類は天然物の各種 NMR スペクトル、または X 線結晶構造と比旋光度との比較によりその構造を確認し、未決定であった **1** と **2** の絶対立体構造を Scheme 5 に示すように決定した。



Scheme 5 Neoxaline、Meleagrins A、Oxaline の全合成

6. 合成した Neoxaline と合成中間体の活性評価

合成した **1**、および合成中間体の抗菌、抗マラリア、抗トリパノソーマ活性試験を行った。インドリンスピロアミナル骨格を有した **1**、**24** は 3 つの活性試験において活性を示さなかったが、合成中間体 **25**、**26**、**27** に高い抗トリパノソーマ活性が見出された。最も強い活性を示した **27** は毒性も低いことから、抗トリパノソーマ薬の新規リード化合物と期待できる。(Table 1)。

Table 1. 合成した **1**、及び合成中間体の抗トリパノソーマ活性

	Neoxaline (1)				
IC50 (μg/ml)		Z-Neoxaline (24)	25	26	27
Anti-tryp activity (<i>T. b. b.</i> GUTat 3.1)	>12.5	>12.5	11.90	7.03	0.21
Cytotoxicity (MRC-5)	28.24	<0.1	34.51	56.00	>100

【総括】

筆者は光学活性 3a-ヒドロキシフロインドリンの不斉を利用した立体選択的なりバースプレニル基の導入、ニトロンを経由したインドリンスピロアミナル骨格の構築、*E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築を鍵に Neoxaline (**1**)と類縁体の Meleagrins A (**2**)及び Oxaline (**3**)の初の不斉全合成を達成し、**1** と **2** の絶対立体構造を決定した。活性評価の結果、合成した **1** は抗トリパノソーマ活性を示さなかったものの、強力な抗トリパノソーマ活性と低毒性を有した合成中間体 **27** が見出された。

I 序論

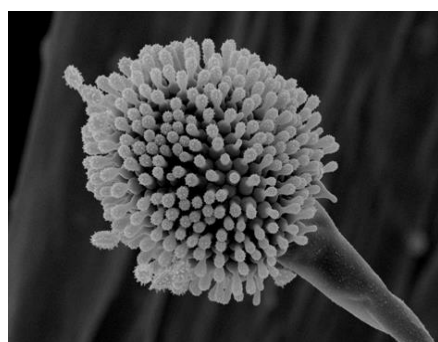
I -1. Neoxaline

I -1-1. Neoxaline の発見

これまでに、微生物、植物を問わず天然からは人類の英知を超えた構造を持つ有機化合物が数多く単離されており、その構造多様性と生物活性から天然物は医薬品シーズの宝庫とされ、日々、探索研究が行なわれてきた。通常、天然由来の生物活性物質の探索は、標的となる生物活性の評価を指標とする。しかし、この方法では標的とした活性以外の有用な生物活性を有する新規天然物を見落とす可能性がある。そこで北里研究所の大村らは、まず微生物の培養液中から新規な構造の化合物を十分に確保し、その後で網羅的に生物活性を評価するというコンセプトの下、ドラージェンドルフ呈色試薬を用いたケミカルスクリーニングを行い、構造的に興味深い 10 種類あまりの新規含窒素天然物を発見した¹⁾。Neoxaline (1)は上記スクリーニングにて *Aspergillus japonicus* Fg-551 株の培養液中より単離されたインドールアルカロイドである^{1a)}。

I -1-2. Neoxaline の構造、生物活性

単離された Neoxaline (1)は詳細な NMR スペクトル解析の結果、インドリンの 2 位の炭素に三つの窒素原子が置換されたインドリンスピロアミナルという他に類例を見ない骨格を有し、さらにこの骨格と橋頭位の 1,1-ジメチルアリル基 (リバースプレニル基)、(E)-デヒドロヒスチジンが高度に密集した構造であることが決定された²⁾ (Figure 1)。1 は発見当時、中枢神経興奮作用を有することが報告されているのみであり、詳細な生物活性については不明であった。しかし、北里生命科学研究所において



Aspergillus japonicus Fg-551

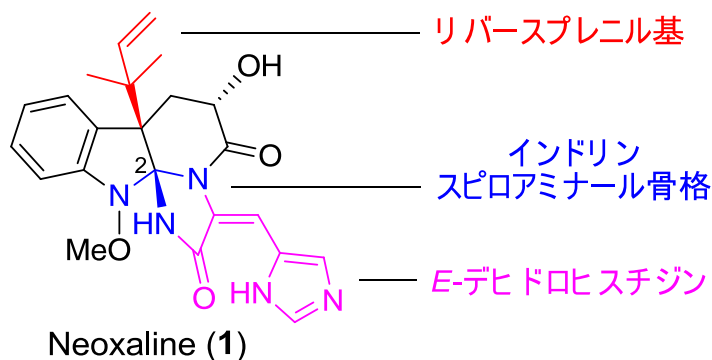


Figure 1. Producer and structure of Neoxaline (1)

新規抗がん剤の創製を目的に細胞周期に影響を及ぼす微生物二次代謝産物のスクリーニングを行った結果、**1**が細胞周期阻害活性を有していることがわかった³⁾ (Jurkat cell; IC₅₀ = 43.7 μM)。また、近年北里生命科学研究所の熱帯病評価センターで行った活性評価から**1**が抗トリパノソーマ活性を有していることが判明した。

I -1-3. Neoxaline の細胞周期阻害活性について

現在臨床応用されている抗がん剤の中にはタキソイド化合物やビンカアルカロイドなど微小管に作用し有糸分裂を阻害することで細胞周期を M 期で停止させる化合物がある⁴⁾。また、マイトマイシン、アドリアマイシンは G₁ 期で、ブレオマイシンは G₂ 期で細胞周期を停止させることで抗腫瘍活性を示す⁴⁾。このような背景から細胞周期に影響を及ぼす Neoxaline (**1**)は抗がん剤の候補化合物となる可能性がある。そこで、所属研究所では Flow cytometer を用い、**1**がどの細胞周期に作用しているかを解析した³⁾ (Figure 2)。細胞周期の G₁ 期は DNA 合成の準備期間であり最も DNA 量が少ない細胞時期である (DNA count; 200)。S 期では母細胞の DNA 複製期間であるため、DNA 量は様々となる (DNA count; 200-400)。G₂/M 期は複製したそれぞれの姉妹染色体を娘細胞に均等に分配して細胞分裂を起こす期間であるため、DNA 量は G₁ 期の二倍となる (DNA count; 400)。無処理の Jurkat cell では DNA 量の多い G₂/M 期の細胞に比べ、G₁ 期の細胞数が多くなっているのに対し、**1**で処理した細胞では濃度の上昇と共に G₂/M 期の細胞が増えている。また、**1**の細胞周期阻害活性は G₂ チェックポイント阻害剤 CBP501 の影響を受けなかったことから、G₂ 期での阻害作用ではないことが明らかとなった。以上の結果から **1**は Jurkat 細胞の細胞周期において M 期での停止を導くことが明らかとなった。

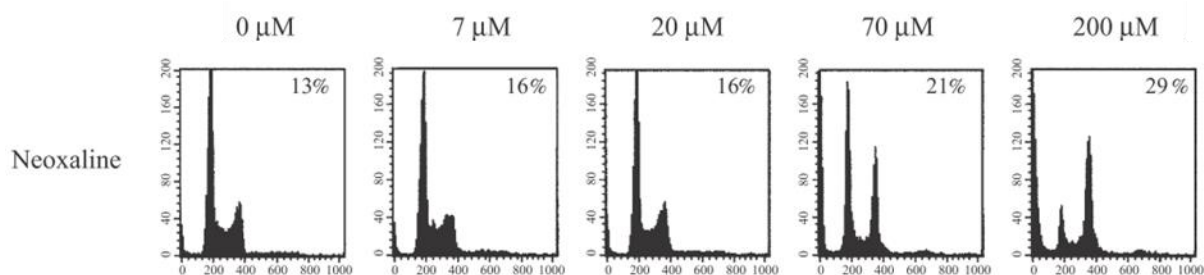


Figure 2. Effects of Neoxaline on cell cycle progression. Jurkat cells were incubated in 96-well plates with neoxaline at the indicated concentrations for 20 h

I -2. Neoxaline 類縁体

現在までに Neoxaline 類縁天然物として Oxaline、*epi*-Neoxaline、Meleagrין 類、Glandicoline 類が報告されている。以下にその詳細を記す。

I -2-1. Oxaline

Neoxaline 類として初めて見出された天然物は、1970 年に真菌 *Penicillium oxalicum* の培養液中から単離された Oxaline (**2**)であり⁶⁾、北里研究所でも *Penicillium* Sp. Fg-234 株からの単離を報告している²⁾ (**Figure 3**)。2 は Neoxaline (**1**)の酸化とメチル化により、9 位水酸基部分がメチルエノールエーテルとなった構造を有する。その構造は単離された当時は不明であったが、1974 年、X 線結晶構造解析により相対立体構造が明らかとなった⁷⁾。また、2012 年、Zhu らが行った 2 の X 線結晶構造解析により絶対立体構造が決定された⁸⁾。2 は 1 と同様の作用機序による細胞周期阻害活性 (IC₅₀; 8.7 μg/mL) を有する³⁾。さらに抗菌活性の標的タンパクである FabI (Bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase)の抑制作用 (IC₅₀ = 38.7 μM)が見出され⁹⁾、新規抗菌薬の候補化合物となる可能性が生まれた。

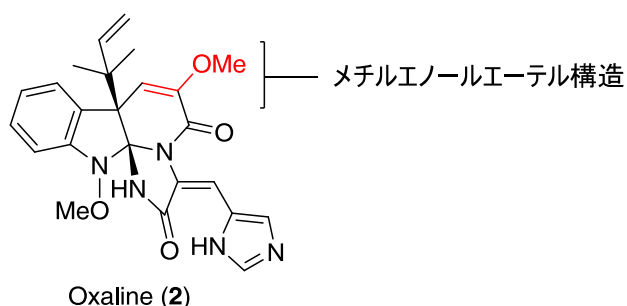


Figure 3. Structure of Oxaline (**2**)

I -2-2. *epi*-Neoxaline

epi-Neoxaline (**3**)は2006年に Overy らによって *Penicillium tulipae* から単離された類縁体であり¹⁰⁾、生物活性を調査した報告はない (**Figure 4**)。その¹H-NMR スペクトルは Neoxaline (**1**)のデータと酷似していたが、比旋光度、CD スペクトルの差異から 1 の9位のエピ体であると考えられた。また、Overy らは 3 の NOESY スペクトルを測定し、メトキシのメチル基と9位のプロトンの相関を確認しており、このことから 3 は **Figure 4** に示すような相対立体構造であると推定される。

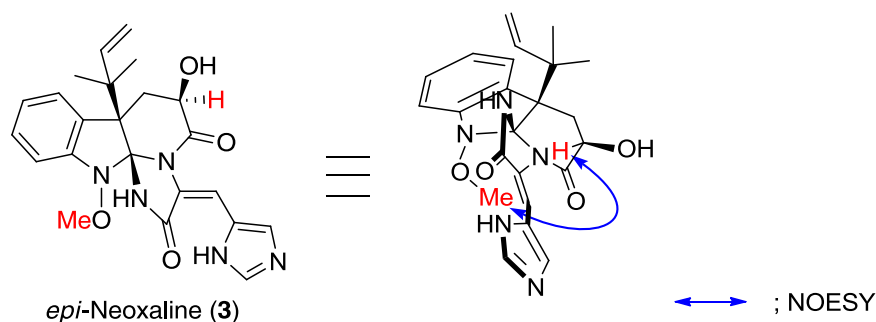


Figure 4. Structure and NOESY spectrum of *epi*-Neoxaline (3)

I -2-3. Meleagrins 類

Meleagrins A (4)は *Penicillium meleagrinum* をはじめ、*P. chrysogenum*、*P. radicicola*、*P. tulipae*、*P. albocoremium* など様々な *Penicillium* 属から生産されるインドールアルカロイドである¹¹⁾。その構造は、1984年に4から誘導した9-*O*-*p*-ブロモベンゾイル化体のX線結晶構造解析によって決定されており¹²⁾、Neoxaline (1)の水酸基が酸化されたエノール性水酸基を有する (Figure 5)。生物活性としてOxaline (2)と同様に細胞毒性¹³⁾やFabI抑制活性⁹⁾を有することから、抗がん剤、または抗菌薬の候補物質となる可能性が期待される。Meleagrins B-E (5-8)はGuらによって*Penicillium sp.* F23-2株から4と共に単離された類縁体であり、4のイミダゾール部が官能基化された構造を持つ^{13b)}。Guらは4および5がHL-60細胞株に対し、それぞれ $IC_{50} = 7.4 \mu M$ 、 $IC_{50} = 6.7 \mu M$ で細胞毒性を示すことを報告した。さらにGuらはFlow cytometerを用いて細胞毒性の作用機序を解析している。その結果から、4の細胞毒性は1と同様の細胞周期阻害活性によるものであり、5の細胞毒性はHL-60細胞に対するアポトーシス誘発作用に起因するものであると判明した。またQianらは4がフジツボの幼生の付着を阻害することを報告している¹⁴⁾ ($EC_{50} = 1.10 \mu g/mL$)。フジツボは船舶や、魚網、原子力発電所の給水装置に付着することで多大な経済的損失をもたらす海洋汚損生物として知られる。このような背景から、4は上記の被害を未然に防ぐ海洋生物付着防止剤の候補物質としても期待される。

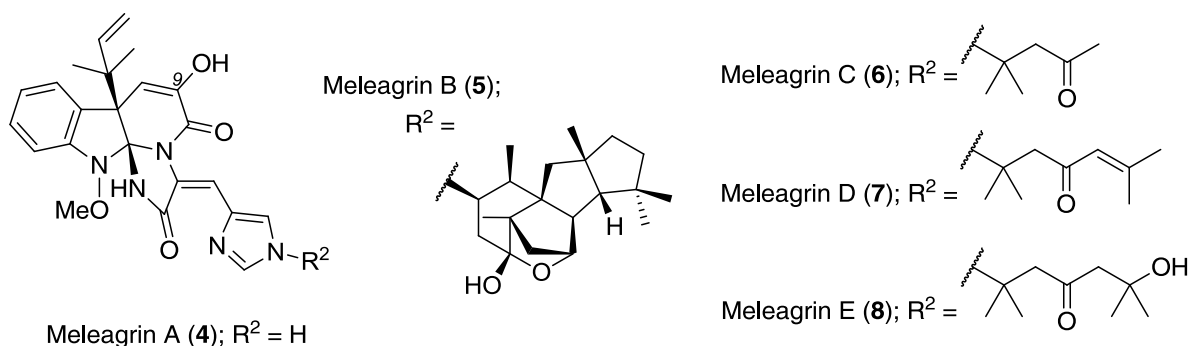


Figure 5. Structure of Meleagrins group (4-8)

I -2-4. Glandicoline 類

Glandicoline A (**9**)および B (**10**)は 1994 年、Kozlovsky らによって *Penicillium glandicola* から単離された類縁体である¹⁵⁾。**9** の構造は Meleagrins A (**4**)を脱メトキシ化したものであり、**10** は **4** を脱メチル化した構造を有する (Figure 6)。**9**、および **10** の生物活性の報告は少なく、黄色ブドウ球菌に対してそれぞれ、 $IC_{50} = 64 \mu\text{g/mL}$ 、 $IC_{50} = 100 \mu\text{g/mL}$ で抗菌活性を示すことが報告されているのみである^{15b)}。

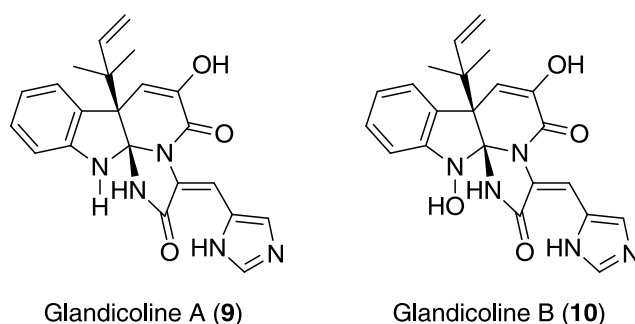
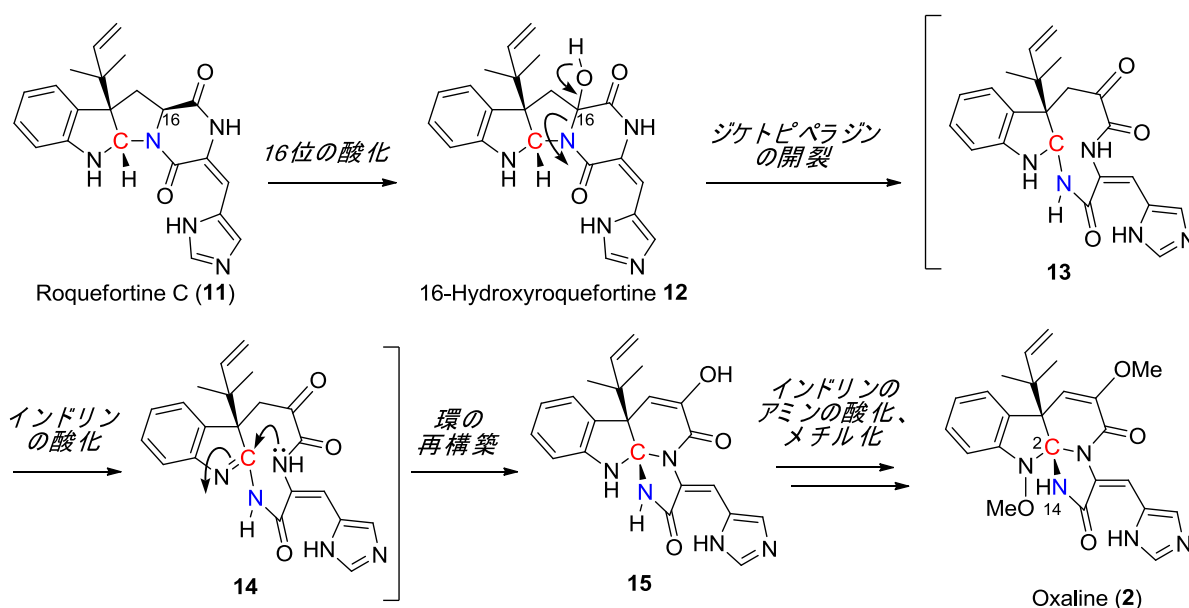


Figure 6. Structure of Glandicoline group (**9**, **10**)

以上に示したように、これまでに Neoxaline を含めた計 10 種のインドリンスピロアミナル骨格を有した天然アルカロイドが発見されている。報告されている生物活性をみると、それぞれ抗菌活性、細胞毒性を有しているが、Nexaline (**1**)は抗菌活性を持たないことから、これら天然物群の構造活性相関に興味を持たれる。また、多くの Neoxaline 類縁体が真菌の *Penicillium* 属より単離されていることに対し、**1** は *Aspergillus* 属から単離された唯一の化合物であり、生合成的な観点からも非常に興味深い化合物である。次項に、現在までに推定されている Neoxaline 類の生合成経路について述べる。

I -3. Nexaline 類の推定生合成経路

P. Oxalicum による ^{13}C 、および ^{15}N で標識した Roquefortine C (**11**)の変換実験から、Oxaline (**2**)は天然物 **11** を経由し、生合成されることがわかっている¹⁶⁾ (Scheme 1)。また、16-Hydroxyroquefortine (**12**)が**11**と共に*P. crustosum*から単離されていることから、その生合成機構は**11**の16位の酸化に続くジケトピペラジン部分の開裂とインドリン部分の酸化に続く環の再構築を経てインドリンスピロアミナル骨格が構築され、最後にインドリン**15**のアミンの酸化、アミンヒドロオキサイドと水酸基のメチル化により**2**が生合成されると推定される。



Scheme 1. Predict biosynthetic pathway of Oxaline (**2**) (C = ^{13}C , N = ^{15}N)

また Driessen らは、DNA マイクロアレイ法による *Penicillium chrysogenum* の生合成遺伝子解析を行い、Mereagrins A (**4**)、および Roquefortine 類の生合成に関与する遺伝子クラスターを報告した¹⁷⁾。論文では roqA (Pc21g15480)、roqR (Pc21g15470)、roqM (Pc21g15460)、roqO (Pc21g15450)、roqN (Pc21g15440)、roqD (Pc21g15430)、roqT (Pc21g15420)が Roquefortine/Meleagrins 生合成系に何らかの形で関与しており、**Figure 7** に示すような配列で存在すると述べられている。

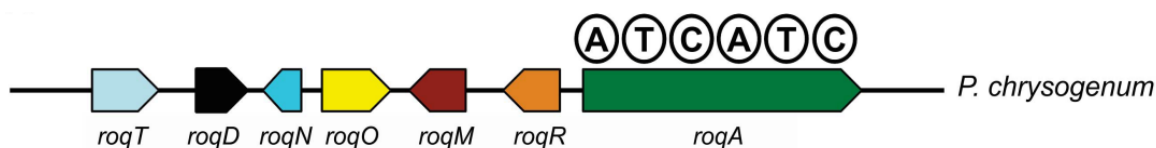
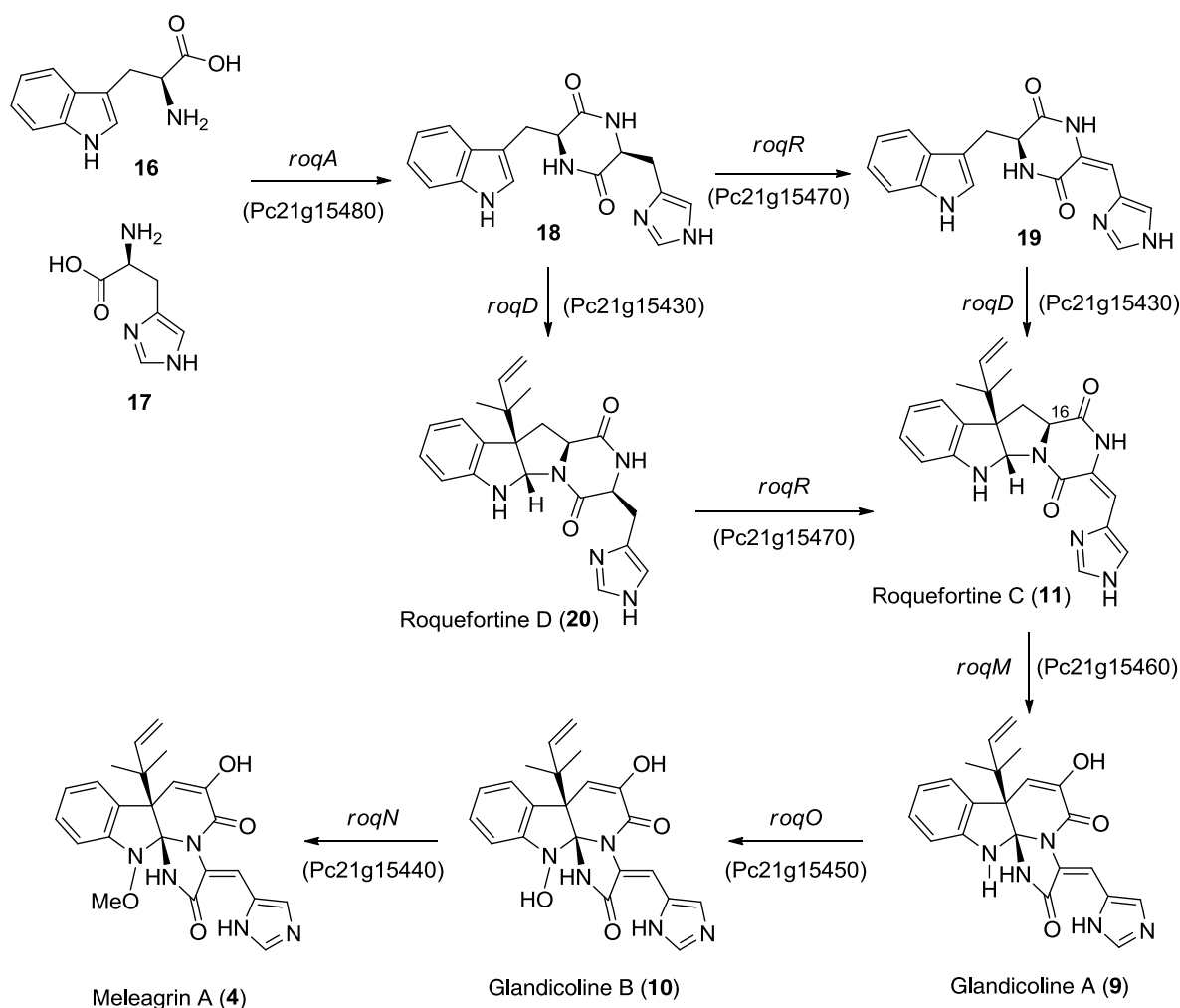


Figure 7. Roquefortine/meleagrins biosynthetic gene cluster

さらに **Driessen** らは生合成遺伝子の欠損株を培養し、Roquefortine/Meleagrins 生合成関連物質の生産を観察することで、それぞれの遺伝子がどの生合成工程に参与しているかを報告している。その報告では、まず *roqA* によりヒスチジン **16** とトリプトファン **17** からジケトピペラジン体 **18** が合成される。続いて、*roqD* の関与によりリバーズプレニル基が導入され、Roquefortine D (**20**) が生成される。また同時に **18** は *roqR* の働きでデヒドロヒスチジン体 **19** へと酸化される。枝分かれした **19** と **20** は、*roqD*、或いは *roqR* によりそれぞれプレニル化、酸化され、Roquefortine C (**11**) に収束する。*roqM* は **11** の Glandicoline A (**9**) への変換に参与しているとされ、上述したように 16 位の酸化を起点とした反応を辿ると推測される。**9** は *roqO* により酸化されて Glandicoline B (**10**) になり、続く *roqN* の働きによる水酸基のメチル化で Meleagrins A (**4**) が生合成されると考えられている。なお、*roqT* の欠損株では生産物質に有意な差は確認できず、*roqT* は生合成とは別の役割があるとし、別途調査を行う必要があると述べられている。



Scheme 2. Proposed roquefortine/meleagrins biosynthetic pathway.

I -4. Noxaline 類の立体化学

I -4-1. Oxaline (2)の絶対立体構造の決定までの経緯

生合成中間体である Roquefortine C (11)の絶対立体構造は不斉全合成により決定されており¹⁸⁾、生合成経路から Oxaline (2)の3位の立体は保持されると考えられる (Figure 8)。この為、2の絶対立体構造は2*S*, 3*R*と推定されていた。この推定は2012年のZhuらのX線結晶構造解析による絶対立体構造の決定より正かったことが証明されている⁸⁾。

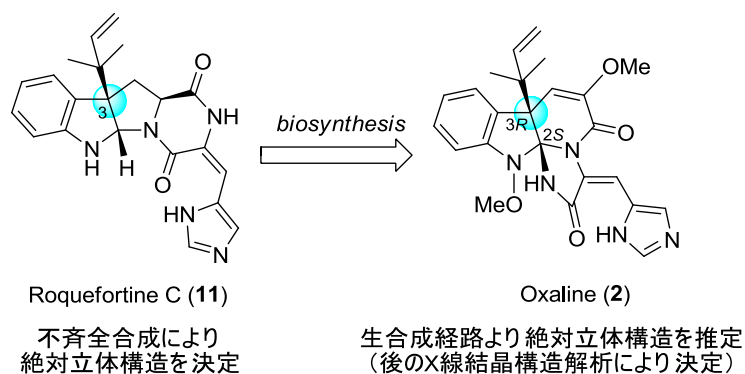
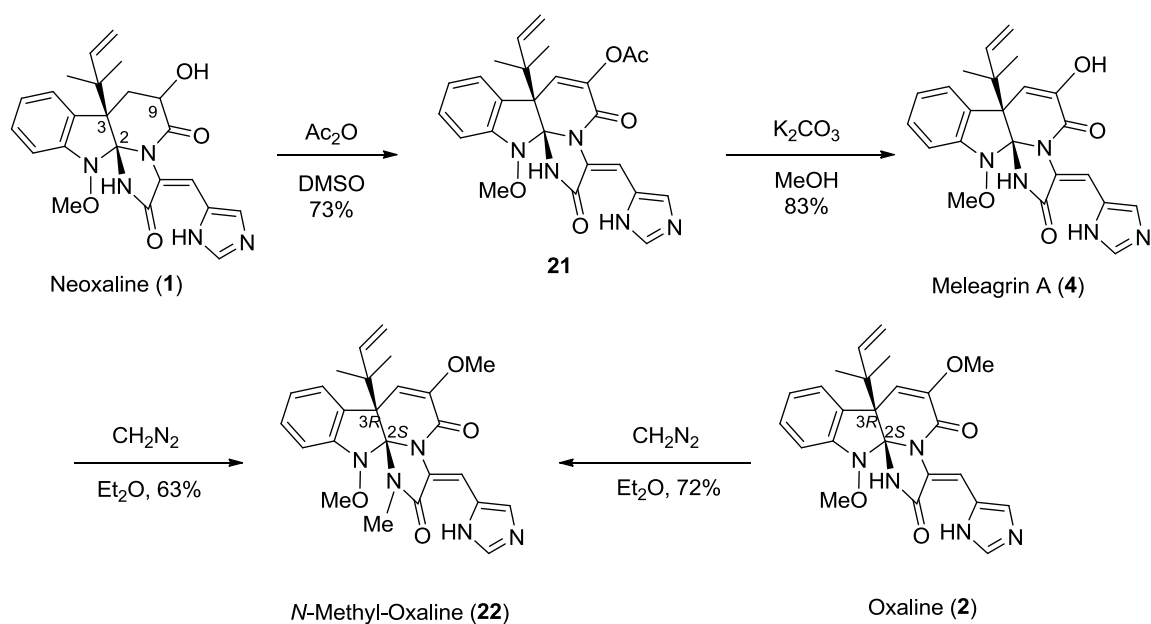


Figure 8. Stereochemistry of Roquefortine C (11) and Oxaline (2)

I -4-2. Neoxaline (1)の2位、3位の立体化学の決定

所属研究室では Oxaline (2)と Neoxaline (1)からそれぞれ共通誘導体となる *N*-メチル-Oxaline 22 を合成し、各種機器データを比較している²⁾ (Scheme 3)。即ち 1 の9位水酸基の酸化によりエノールアセテート 21 へ導き、続く脱アセチル化で Meleagrin A (4) を合成した。得られた 4 を CH_2N_2 で処理することで *N*-メチル-Oxaline (22) とした。また、22 は 2 に対し、 CH_2N_2 を用いたメチル化を行うことでも合成できた。それぞれの天然物から導いた誘導体 22 のスペクトルデータは完全に一致したことから、1 の2位、3位の立体化学は 2 と同じであることがわかり、2*S*, 3*R* と決定している。



Scheme 3. Synthesis of *N*-methyl-Oxaline (22)

I-4-3. Neoxaline (1)の9位の立体化学の推定

Neoxaline (1)の単離以降、9位の立体化学の予測は困難であったが、2007年に *epi*-Neoxaline (3)の単離が報告された¹⁰⁾。その報告では、NOESY相関より3の9位水酸基の立体を *R* 配置と推定している。このことから1の立体化学を *9S* と考えた (Figure 9)。

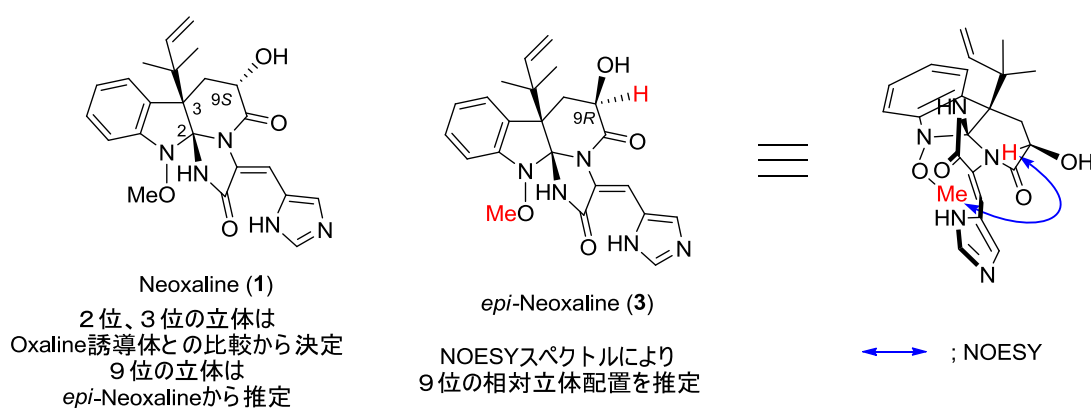


Figure 9. Proposed stereochemistry at C9 position of Neoxaline (1)

I-5. 研究目的

Neoxaline (**1**)をはじめとした特異なインドリンスピロアミナール骨格を有する計 10 種の天然物の全合成の報告はこれまでになく、骨格の構築法すら確立されていないことから、その合成法は有機化学的に興味深い。また、天然物から単離された Neoxaline 類は抗がん活性や抗菌活性を持つ事が報告されているが、インドリンスピロアミナール骨格がどのように生物活性に影響しているかは不明であり、より詳細な構造活性相関の調査には全合成的手法による誘導体合成が不可欠である。以上のような背景から、筆者の所属する研究室では Neoxaline 類の全合成を達成し、絶対立体構造を決定することを、生物学的、また有機化学的に意義のあるものと位置づけ、Neoxaline 類の全合成研究に取り組んだ。

I-6. Neoxaline を全合成する上での課題

Neoxaline (**1**)の全合成戦略を立てる上で特に重要となるのが、如何にして特異なインドリンスピロアミナール骨格を構築するかである (**Figure 10**)。これまでに Neoxaline 類特有の骨格であるインドリンスピロアミナール骨格の構築例はなく、アミナール構造を含む本骨格の化学的な性質は未知である為、独自の合成ルートを開発する必要がある。次に問題となる点が、(*E*)-デヒドロヒスチジン部の構築である。一般的にデヒドロアミノ酸を合成する場合、熱力学的に安定な *Z* 体が得られる為、*E* 選択的なデヒドロアミノ酸の合成にはしばしば困難が伴う。3 つ目の課題はリバーズプレニル基の立体選択的な導入である。Neoxaline (**1**)のリバーズプレニル基はインドリンの橋頭位に存在しており、混み込んだ 4 級炭素同士の結合を含んでいる。この為、リバーズプレニル基の導入はもとより、高い立体選択性の発現にも困難が伴うと予想される。しかし、リバーズプレニル基を立体選択的に導入した報告は複数あり、中には **1** の全合成にも応用可能な手法もある。次項にこれまでに報告されているリバーズプレニル基の導入法について述べる。

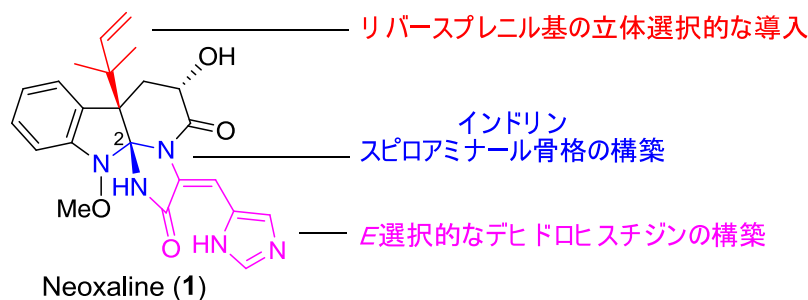


Figure 10. Key points for total synthesis of Neoxaline

I-7. リバースプレニル基の導入について

インドリン骨格の3位4級炭素にリバースプレニル基を持つ天然物は Neoxaline 類以外にも数多く単離されており、上述した Roquefortine 類に加え、Amauromine (23)、Ardeemin (24)、Flustramines A (25)、Aszonalenin (26)、Notoamide C (27)、Brevicompanine B (28) などがある¹⁹⁾ (Figure 11)。先にも述べた通り、一般的に二連続4級炭素を立体選択的に構築することは容易ではないことから、インドリン骨格の3位への立体選択的なリバースプレニル基の導入は、これら天然物の全合成における難所となっている。そのような理由から、これまでに様々な研究室から立体選択的なリバースプレニル基の導入法が競って報告されてきた。以下にその一部を紹介する。

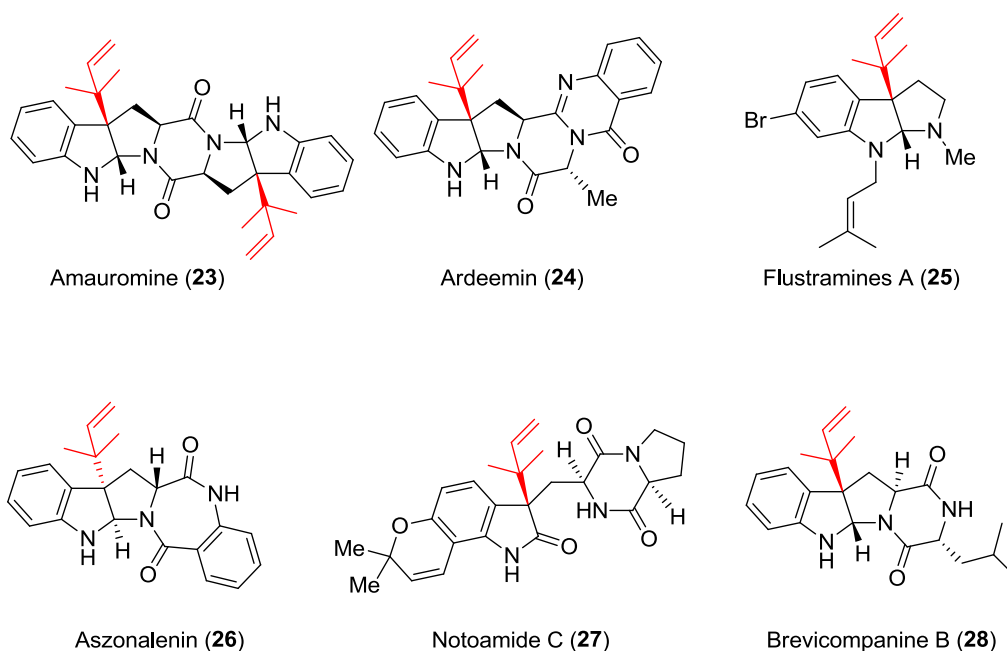
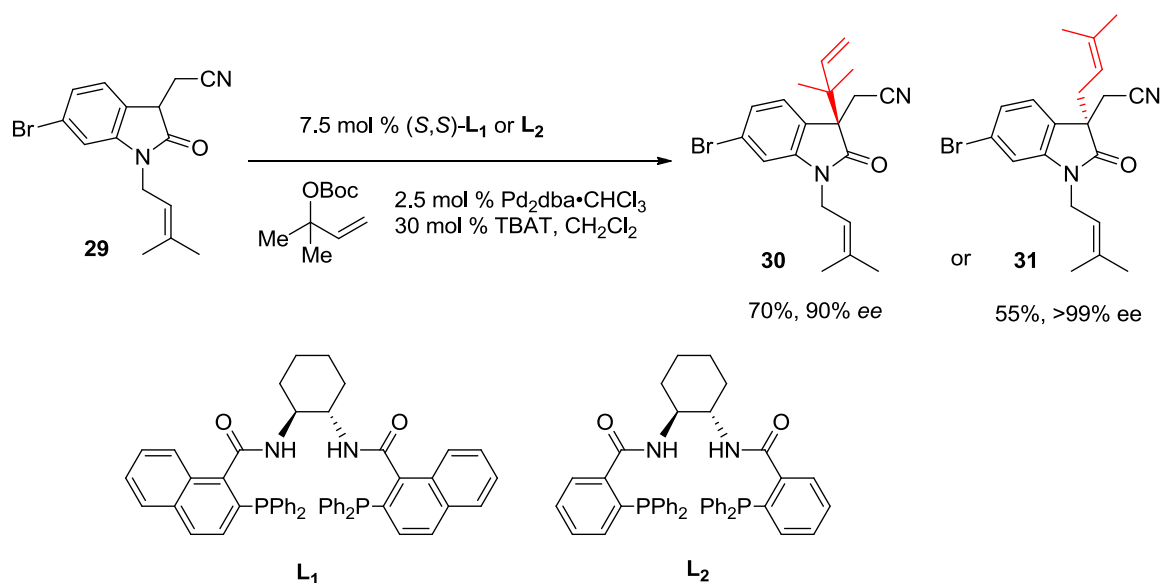


Figure 11. Natural products possessing reverse prenyl group at C3 position of indoline

I-7-1. 不斉配位子を用いた Pd 触媒による立体選択的なリバースプレニル基の導入

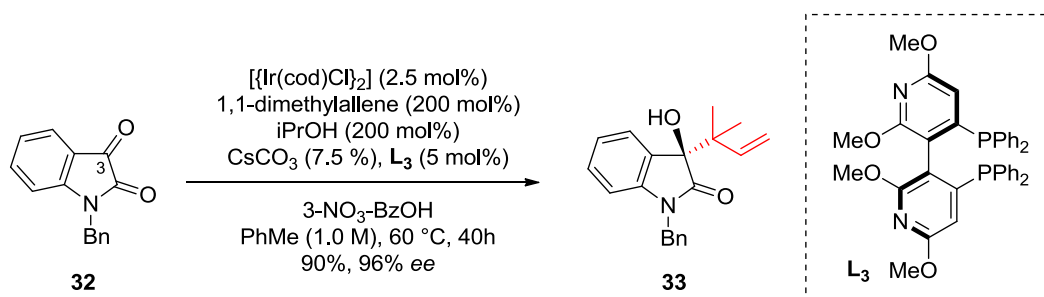
Trost らは不斉配位子 L_1 と Pd 試薬を用いて、不斉 π -アリル Pd 錯体を経由した立体選択的なリバースプレニル基の導入法を報告した²⁰⁾ (Scheme 4)。本手法では配位子により位置選択性を制御することが可能であり、立体障害が小さい L_2 を用いることで、プレニル基を立体選択的に導入できる。



Scheme 4. Trost's method for stereoselective introduction of reverse prenyl group

I-7-2. 不斉配位子を用いた Ir 触媒による立体選択的なリバースプレニル基の導入

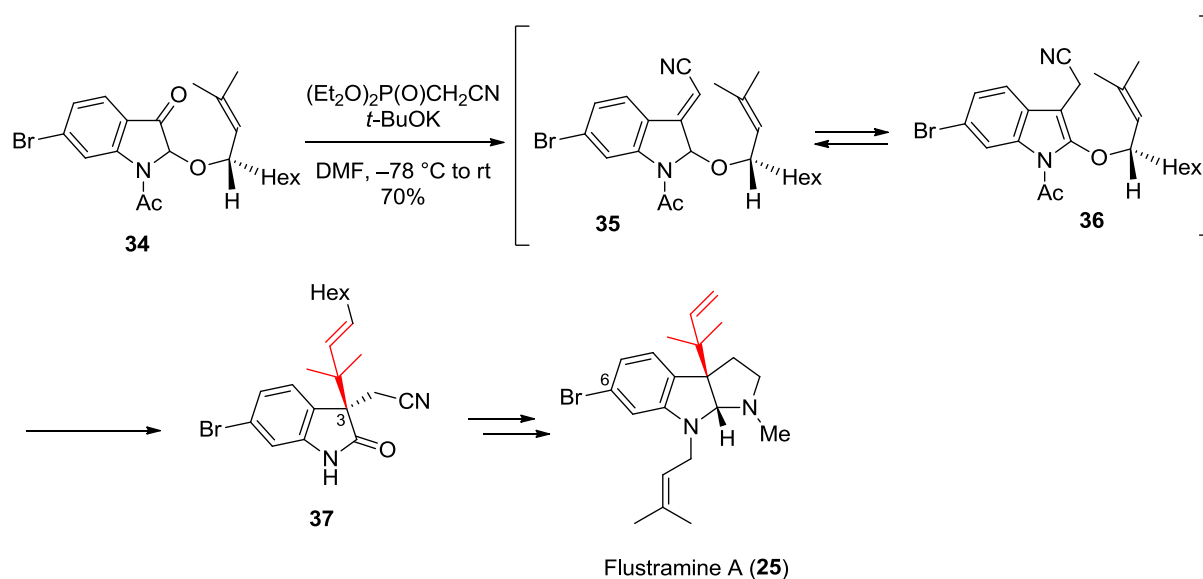
Krische らは不斉配位子 L_3 と Ir 試薬を用いて、3-カルボニル-2-オキシインドール **32** の 3 位に立体選択的にリバースプレニル基を導入し、不斉 4 級炭素を構築している²¹⁾ (Scheme 5)。本手法では 1,1-ジメチルアレンの代わりにアリルアセテートを用いることで、アリル基やクロチル基の立体選択的な導入も可能としている。



Scheme 5. Krische's method for stereoselective introduction of reverse prenyl group

I-7-3. 不斉クライゼン反応を含めたドミノ反応による立体選択的なリバースプレニル基の構築と全合成への適用

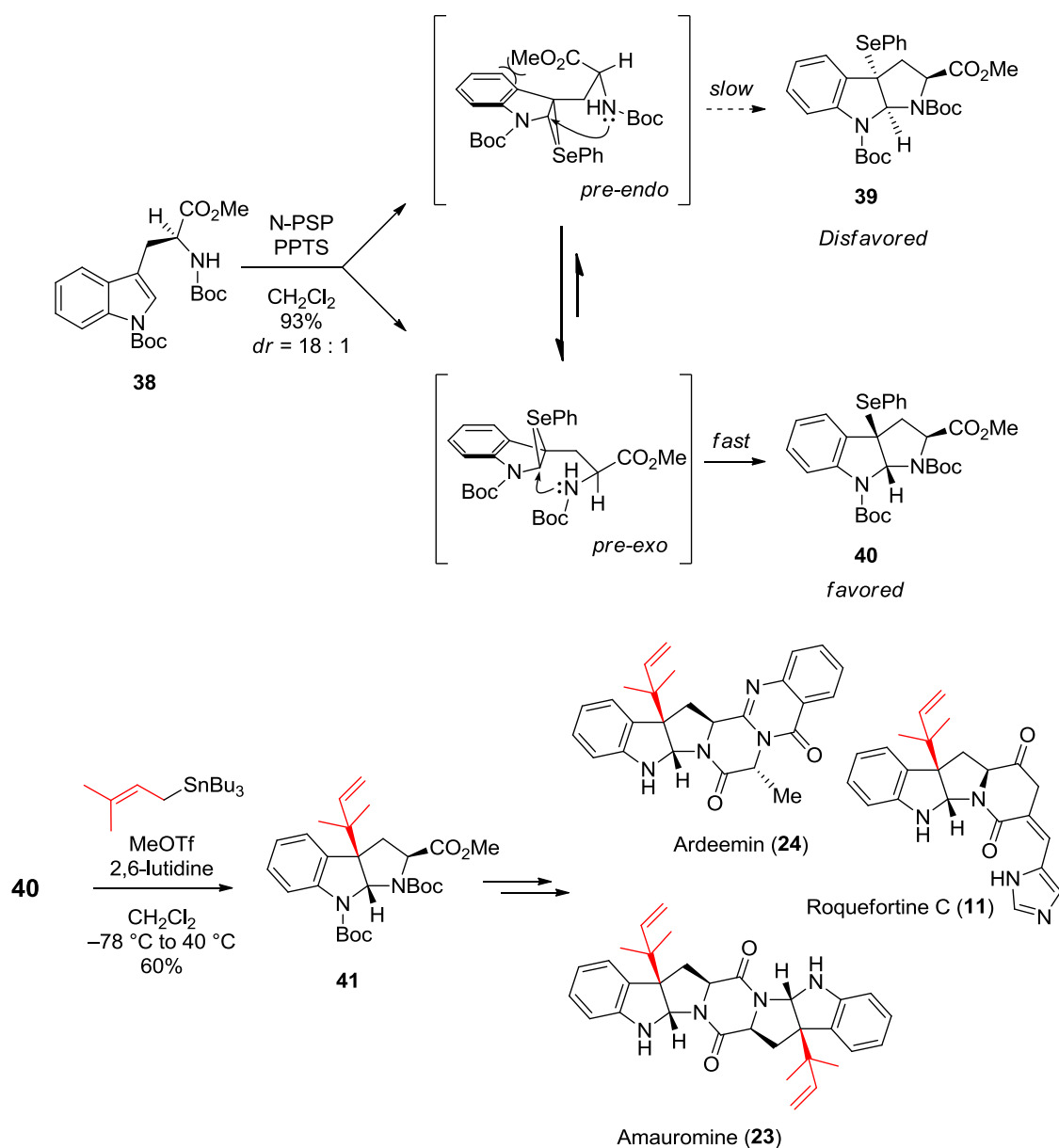
川崎らは、カルボニルのオレフィン化／オレフィンの異性化／不斉クライゼン転位のドミノ反応を用いたオキシインドールの3位不斉4級炭素の構築法を報告している²²⁾。具体的には光学活性なインドリン **34** のカルボニルとシアノメチルホスホネートとの HWE 反応によりオレフィンを構築し、その異性化に続く不斉クライゼン転位によりオキシインドールの3位に立体選択的にリバースプレニル基を導入している。また、本手法により Flustramine A (**25**)の全合成が達成された (Scheme 6)。



Scheme 6. Kawasaki's method for stereoselective introduction of reverse prenyl group and total synthesis of Flustramine A (**25**)

I-7-4. トリプトファンの不斉を利用した立体選択的なリバースプレニル基の導入と全合成への適用

Danishefsky らは光学活性な L-トリプトファン誘導体 **38** に対し、PPTS 存在下、N-PSP を作用させ、より安定な pre-exo 体において環化させることで橋頭位に PhSe 基を立体選択的に導入している²³⁾ (Scheme 7)。彼らは主生成物として得られた PhSe 体 **40** に対し、ルイス酸存在下、プレニルすず試薬を作用させることで、インドリン2位の不斉を利用し立体選択的にリバースプレニル基を導入できることを報告した。さらに Danishefsky、Joullie らによって本手法を用いた Adreemin (**24**)、Roquefortin C (**11**)、Amauromine (**23**)の不斉全合成が達成された^{18), 23a)}。



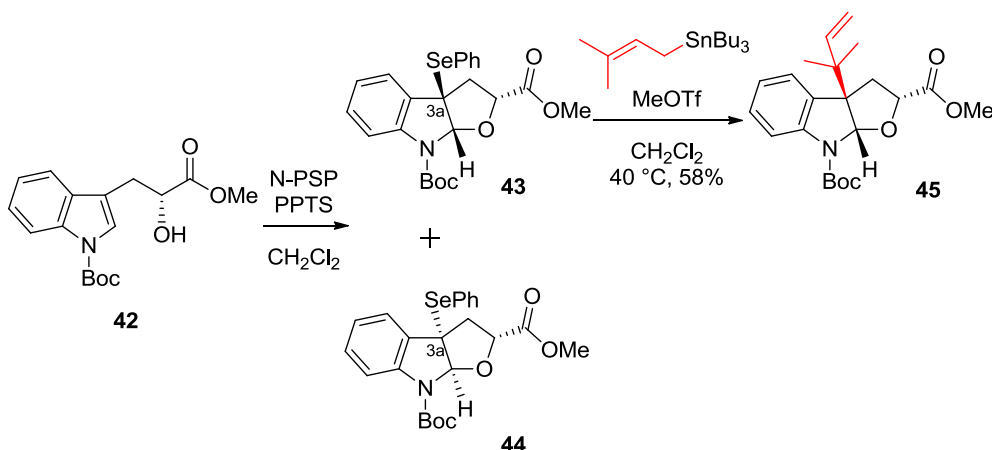
Scheme 7. Danishefsky's method for stereoselective introduction of reverse prenyl group and total synthesis of Ardeemin (**24**), Roquefortine C (**11**), and Amauromine (**23**)

以上のように、金属配位子や原料の不斉を巧みに利用したリバースプレニル基の立体選択的な導入法が報告されている。前任者はこれらの中でも、天然物の不斉全合成に広く利用された実績を持つ、Danishefsky らの手法を Neoxaline (**1**)の全合成研究に応用した²⁴⁾。次項に前任者が行った **1** の全合成研究の概略を記す。

I-8. 所属研究室におけるこれまでの Neoxaline の全合成研究

I-8-1. 前任者の立体選択的なリバーズプレニル基の導入

前任者は別途調製した光学活性なインドール乳酸メチルエステルに対し、Danishefsky らの報告を参考に、 CH_2Cl_2 中、PPTS 存在下、*N*-PSP を作用させ、3a-フェニルセレニルフロインドリン **43** を合成した (Scheme 8)。しかしながら、インドリンの 3a 位の立体選択性は発現せず、所望の **43** とそのジアステレオマーである **44** が 1 : 1 の生成比で得られる結果となっている。最終的に二つのジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーで分離した後、所望の立体化学を有する **43** に対し、 CH_2Cl_2 中、MeOTf、2,6-lutidine 存在下、プレニルトリブチルすずを作用させることで、3a 位の立体を保持しつつリバーズプレニル基を導入し、中程度の収率で **45** を得ている。

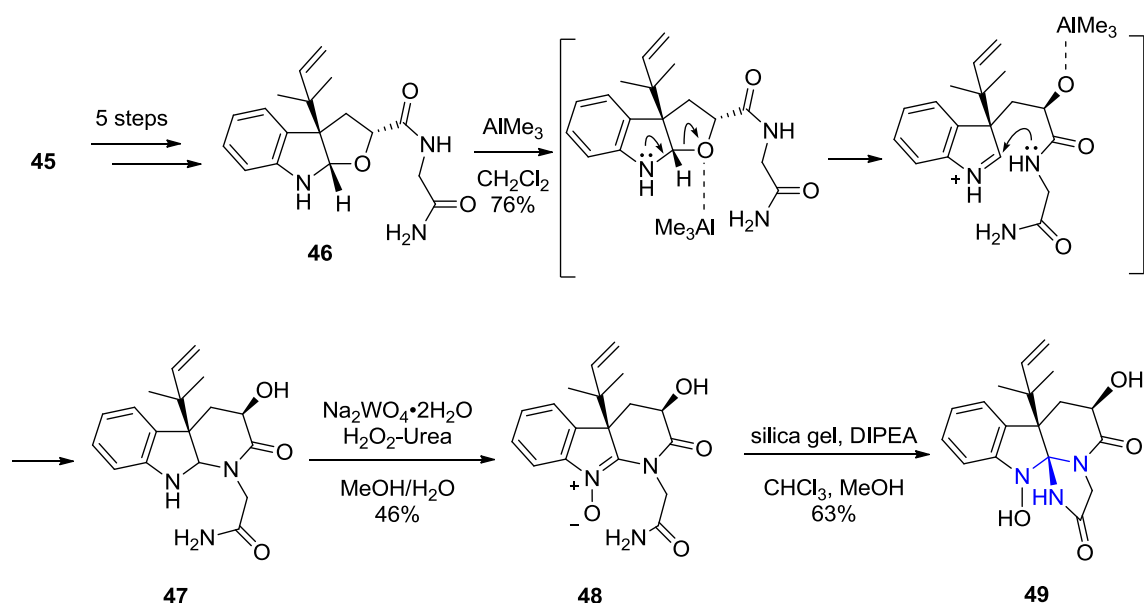


Scheme 8. Stereoselective introduction of reverse prenyl group in previous synthetic study of Neoxaline (**1**)

I-8-2. 前任者のインドリンスピロアミナル骨格の構築

上述で得た **45** から 5 工程で **46** へと変換した後、得られた **46** に対し、 CH_2Cl_2 中、 Me_3Al を作用させることで、*N,O*-アセタールの開裂に続く近傍のアミドからの求核攻撃により環を再構築し、アミナル **47** とした (Scheme 9)。続いてアミナル **47** のタングステン酸ナトリウムを用いた酸化によりニトロン **48** を合成した後、**48** を CHCl_3 、 MeOH の混合溶媒中、DIPEA とシリカゲルで処理することで 5 員環化させ、インドリ

ンスピロアミナル骨格を有する **49** の合成を達成している。



Scheme 9. Construction of indoline spiroaminal framework in previous synthetic study of Neoxaline (**1**)

I -8-3. 前任者の合成経路における課題

以上のように、Neoxaline (**1**)の全合成における鍵工程の内、リバースプレニル基の導入とインドリンスピロアミナル骨格の構築は達成された。**1**の全合成達成まで、残る課題は *E* 選択的なデヒドロヒスチジン部の導入のみである。しかし、前任者の合成経路では、フェニルセレンを用いたインドリン橋頭位の不斉構築におけるジアステレオ選択性が無く、また、リバースプレニル基の導入や、ニトロンの構築、五員環化の収率が低い為、インドリンスピロアミナル体 **49** の量的供給に課題を残していた。そこで筆者はこの課題を解決可能な合成戦略を新たに設定し Neoxaline の全合成研究に着手した。

Reference

- 1) (a) Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R.; Tei, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 781.
(b) Ōmura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.
(c) Ōmura, S.; Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 786.
(d) Ōmura, S.; Tanaka, H.; Awaya, J.; Narimatsu, Y.; Konda, Y.; Hata, T. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 899.
(e) Onda, M.; Konda, Y.; Narimatsu, Y.; Tanaka, H.; Awaya, J.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2916.
(f) Ōmura, S.; Suzuki, Y.; Kitao, C.; Takahashi, Y.; Konda, Y. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 609.
(g) Ōmura, S.; Iwai, Y.; Suzuki, Y.; Awaya, J.; Konda, Y.; Onda, M. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 797.
(h) Iwai, Y.; Hirano, A.; Awaya, J.; Matsuo, S.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 375.
(i) Ōmura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Awaya, J.; Suzuki, Y.; Matsumoto, K. *Agric. Boil. Chem.* **1977**, *41*, 1827.
- 2) Konda, Y.; Onda, M.; Hirano, A.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2987.
- 3) Koizumi, Y.; Arai, M.; Tomoda, H.; Ōmura, S. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1693*, 47.
- 4) 西條 長宏 編、抗悪性腫瘍薬ハンドブック、中外医学社、**2000**.
- 5) 原著 ; Roland, T. S. M. D.; Handbook of Cancer Chemotherapy. 日本語訳 ; 古江 尚、仁井谷 久暢、塚越 茂 訳、癌化学療法ハンドブック、**1985**.
- 6) Steyn, P. S. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 51.
- 7) Nagel, D. W.; Pachler, K. G. R.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Gafner, G.; Kruger, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 1021.
- 8) Qu, P.; Wu, Z. -Y.; Zhu, W. -M. *Acta Cryst.* **2012**, *68*, 1626.
- 9) Zheng, C. J.; Sohn, M. -J.; Lee, S.; Kim, W. G. *Plos One* **2013**, *8*, e78922.

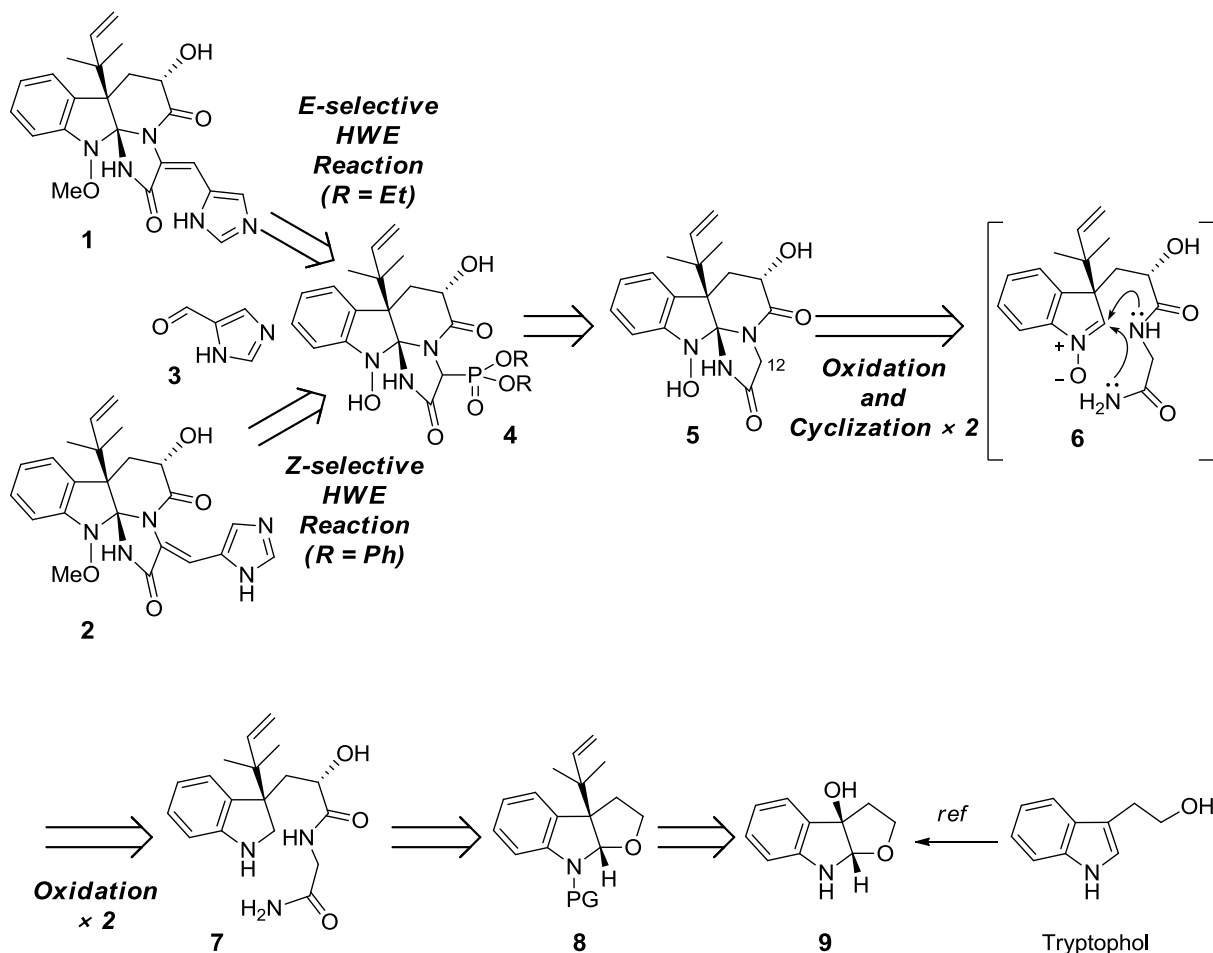
- 10) Overy, D. P.; Phipps, R. K.; Frydenvang, K.; Larsen, T. O. *Biochem. Syst. Ecol.* **2006**, *34*, 345.
- 11) (a) Nozawa, K.; Nakajima, S. *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 374.
(b) Overy, D. P.; Nielsen, K. F.; Smedsgaard, J. *J. Chem. Ecol.* **2005**, *31*, 2373.
- 12) Kawai, K.; Nozawa, K.; Nakajima, S.; Iitaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 94.
- 13) (a) Du, L.; Li, D.; Zhu, T.; Cai, S.; Wang, F.; Xiao, X.; Gu, Q. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1033.
(b) Du, L.; Feng, T.; Zhao, B.; Li, D.; Cai, S.; Zhu, T.; Wang, F.; Xiao, X.; Gu, Q. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 165.
- 14) Han, Z.; Sun, J.; Zhang, Y.; He, F.; Xu, Y.; Matsumura, K.; He, L. -S.; Qiu, J. -W.; Qi, S. -H.; Qian, P. -Y. *J. Proteome Res.* **2013**, *12*, 2090.
- 15) (a) Kozlovsky, A. G.; Vinokurova, N. G.; Reshetilova, T. A.; Sakharovsky, V. G.; Baskunov, B. P. *Prikl. Biokhim. I Mikrobiol.* **1994**, *30*, 410.
(b) Koolen, H. H.; Soares, E. R.; Silva, F. M.; Almeida, R. A.; Souza, A. D. *Quim. Nova*, **2012**, *35*, 771.
- 16) Steyn, P. S.; Vlegaar, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 560.
- 17) Ali, H.; Ries, M. I.; Nijland, J. G.; Lankhorst, P. P.; Hankemeier, T.; Bovenberg, R. A.; Vreeken, R. J.; Driessen, A. J. *PLoS One* **2013** *8*, e65328.
- 18) Shangguan, N.; Hehre, W. J.; Ohlinger, W. S.; Beavers, M. P.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6281.
- 19) (a) Takase, S.; Kawai, Y.; Uchida, I.; Tanaka, H.; Aoki, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3037.
(b) Hochlowski, J. E.; Mullally, M. M.; Spanton, S. G.; Whittern, D. N.; Hill, P.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 380.
(c) Carlé J. S.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4012.
(d) Kimura, Y.; Hamasaki, T.; Nakajima, H.; Isogai, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 225.
(e) Kato, H.; Yoshida, T.; Tokue, T.; Nojiri, Y.; Hirota, H.; Ohta, T.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2254

- (f) Kusano, M.; Sotoma, G.; Koshino, H.; Uzawa, J.; Chijimatsu, M.; Fujioka, S.; Kawano, T.; Kimura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 2823.
- 20) Trost, B. M.; Malhotra, S.; Chan, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7328.
- 21) Itoh, J.; Han, S. B.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313.
- 22) Kawasaki, T.; Shinada, M.; Kamimura, D.; Ohzono, M.; Ogawa, A. *Chem. Commun.* **2006**, 420.
- 23) (a) Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953.
(b) Marsden, S. P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11143.
- 24) Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Tsuchiya, S.; Hirose, T.; Mori, R.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 941.

II 本論

II-1. Neoxaline の逆合成解析

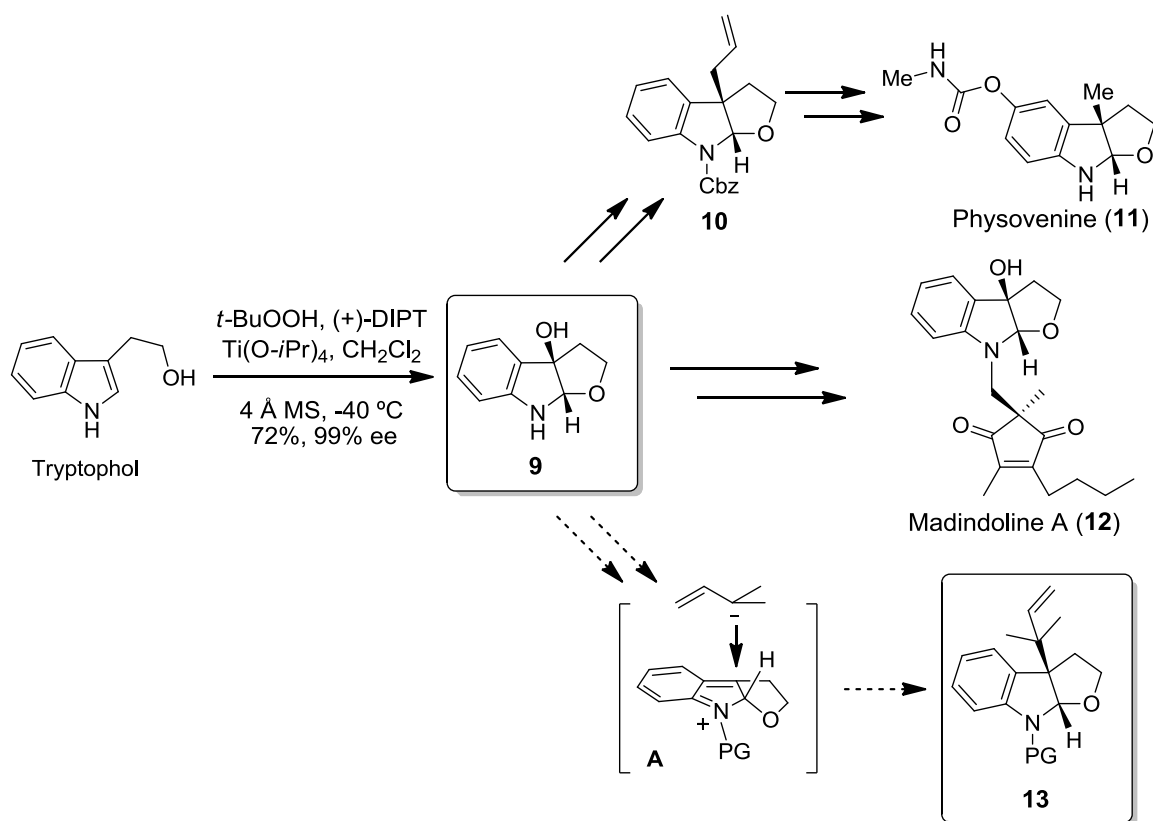
再設定した逆合成解析を示す (Scheme 1)。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of Neoxaline

Neoxaline の全合成は最終段階でインドリンスピロアミナル体 **5** の 12 位にイミダゾリルメチリデニルを *E* 選択的に導入し、デヒドロヒスチジン部を構築することで達成できると考えた。一般的にデヒドロアミノ酸を合成する場合、熱力学的に不安定な *E* の幾何異性体の構築は容易でないといわれる。そこで、**5** への選択的な (*E*)-デヒドロヒスチジン部の構築にはアルデヒド **3** とホスホネート **4** との Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応を想定した^{1), 2)}。一般的に HWE 反応によるデヒドロアミノ酸合成の幾何選択性はホスホネートの置換基 **R** によって制御でき、**R = Ph** の時に *E* 体の^{2a-d)}、**R = Et** の時に *Z* 体のデヒドロアミノ酸が得られる^{2a), 2e-h)}。Neoxaline の合成の場合、デヒドロ

ヒスチジン部に2級アミドがあるため、アミン側が大きな置換基として認識され、結果、R = Etの時に所望の*E*体が得られると考えた。Neoxaline類の天然型、非天然型の幾何異性体を自由に作り分けられる合成経路とすることで、デヒドロアミノ酸の幾何異性が活性にどう影響するかを調査できると期待した。ホスホネート**4**は**5**から調製することとし、鍵となるインドリンスピロアミナル骨格の構築では、前任者の手法³⁾を参考に、ニトロンの求電子性を利用した、より効率的な合成戦略を立てた。即ち、本骨格は前駆体**7**から三回の酸化と二回の環化を経て構築できるものと考え、一つの反応系で酸化と環化を連続的に行うことで**7**から1工程で**5**を合成できる可能性がある。前駆体**7**はインドリン**8**から合成できると想定した。前任者の合成経路にて課題となっていた橋頭位への立体選択的なリバースプレニル基の導入は、光学活性3a-ヒドロキシフロインドリン(**9**)^{4a)}の不斉を利用することで達成できると期待した。所属研究室では過去に**9**をビルディングブロックとすることでマジンドリンA(**12**)とフィゾベニン(**11**)の不斉全合成を報告している⁴⁾(Scheme 2)。特に**11**の全合成では、光学活性体**9**の不斉を利用して完全な立体選択性でアシル基をフロインドリンの橋頭位へ導入しており、筆者は本手法を立体選択的なリバースプレニル基の導入に応用できると考えた。即ち、(-)-3aヒドロキシフロインドリン**9**の水酸基を脱離基とし、遷



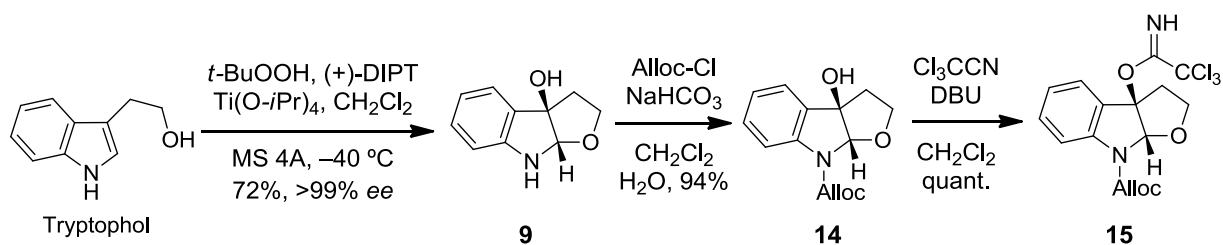
Scheme 2. Application of 3a-hydroxyfuroindoline (**9**) and strategy for stereoselective introduction of the reverse prenyl group

移状態 **A** を経由すれば、立体障害の少ないコンベックス面から官能基の求核付加が進行し立体選択的に所望の **13** を与えると考え、**9** を Neoxaline 全合成の出発原料に選定した。光学活性体 **9** は所属研究室が報告した、シャープレスの不斉エポキシ化⁵⁾ を応用した不斉酸化条件を用いることで市販のトリプトフォールから1工程で合成できる。

II-2. 立体選択的なリバーズプレニル化フロインドリンの合成

II-2-1. イミデート **15** の合成

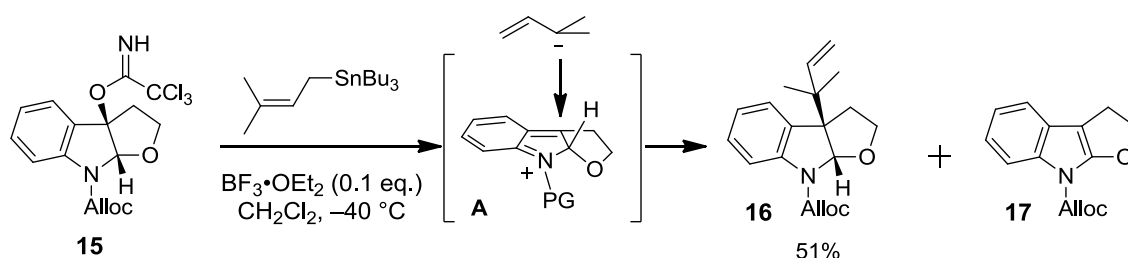
鍵となるフロインドリンは所属研究室で既に開発された手法⁴⁾により市販のトリプトフォールから1工程、>99% eeの選択性で得た (Scheme 3)。得られたフロインドリン **9** の第三級アルコールは後にルイス酸を用いて脱離させることを想定し、フロインドリン部の *N,O*-アセタールの開裂を防ぐ為、アミンにカーバメート系保護基を導入することとした。保護基には穏和な中性条件で除去できる Alloc 基を選択し、**9** の第二級アミンに対し CH_2Cl_2 と sat. NaHCO_3 aq. の混合溶媒中、Alloc-Cl を作用させることで、*N*-Alloc 体 **14** を収率 94% で合成した。続いて、得られた **14** の第三級アルコールに脱離基となる電子求引性の高いトリクロロアセトイミデートを導入した。トリクロロアセトイミデートはシュミットグリコシル化反応⁶⁾ に用いられる脱離基であり、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などのルイス酸存在下での脱離能は十分に高いと考えられ、塩基性条件下で簡便に水酸基に導入することができる。イミデートの導入は **14** を CH_2Cl_2 中、触媒量の DBU 存在下、トリクロロアセトニトリルで処理することで達成し、イミデート体 **15** を定量的に得た。



Scheme 3. Synthesis of imidate (**15**)

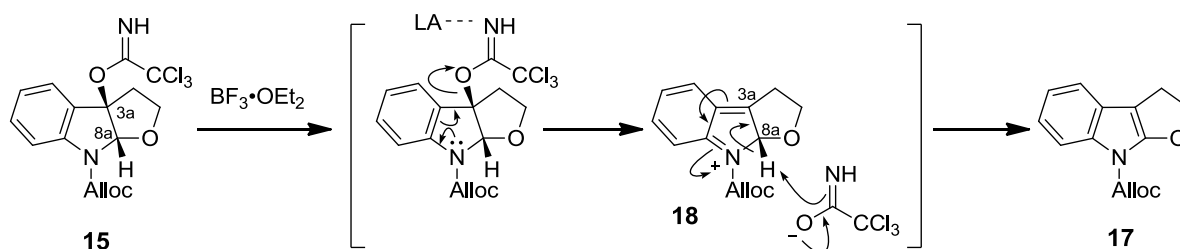
II-2-2. リバースプレニル基の導入

得られた **15** に対し、リバースプレニル基の立体選択的な導入を検討した (**Scheme 4**)。前任者に倣い、求核剤にはプレニルトリブチルすずを用い、ルイス酸には $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を選択した。即ち、**15** に対し、 CH_2Cl_2 中、プレニルトリブチルすず存在下、 -40°C にて触媒量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、リバースプレニル基が導入された **16** を単一のジアステレオマーとして得た。このことから求核付加は、当初の想定通り遷移状態 **A** を経由し、立体の空いているコンベックス面から進行したと考えられた。しかし、所望の **16** の収率は中程度であり、副生成物としてインドール **17** が得られた。



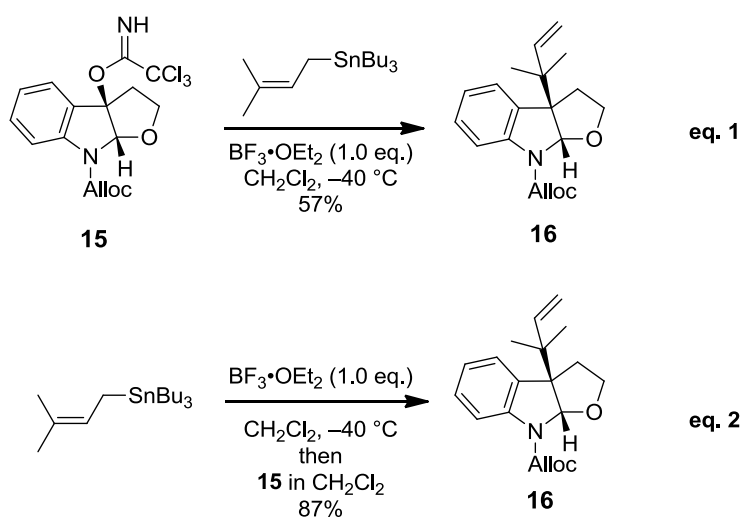
Scheme 4. Stereoselective introduction of the reverse prenyl group

副生物 **17** が得られる推定反応機構を示す (**Scheme 5**)。まず、**15** のイミデートがルイス酸によって活性化され、アミンからの電子の移動を伴って脱離し、イミニウムカチオン中間体 **18** を与える。この後、すず試薬が **18** の 3a 位に付加する前に脱離したイミデートが 8a 位のプロトンを引き抜くことで、副生成物 **17** が得られたと推定した。



Scheme 5. The proposed mechanism of unexpected reaction

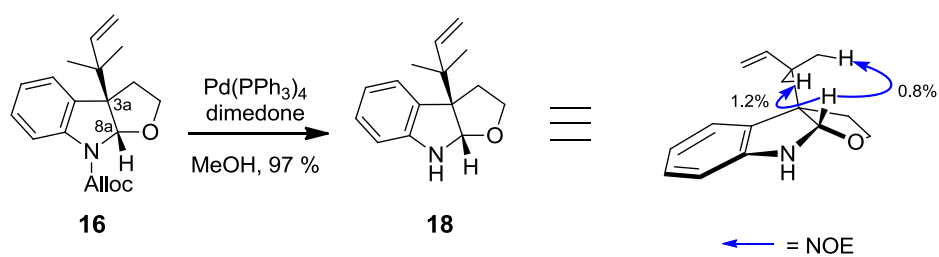
そこで、脱離したイミデートの脱プロトン能を抑えるため、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 1 当量用いてリバースprenyl基の導入を試みた (Scheme 6)。15 に対し、 CH_2Cl_2 中、prenylトリブチルすず存在下、 -40°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 1 当量加えたところ、16 の収率は 57% とわずかに改善した (eq. 1)。本条件では $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下している間に副反応が進行していることが懸念された為、実験手順を入れ替え、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ とすず試薬の CH_2Cl_2 溶液中に、 -40°C にて反応基質 15 の CH_2Cl_2 溶液を滴下する操作を行ったところ、収率は 87% まで向上した (eq. 2)。



Scheme 6. Improvement of reaction condition for introduction of reverse prenyl group

II-2-3. 立体の確認

合成した **16** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでは 8a 位のピークがブロードしていた為、Alloc 基を除去して得たフロインドリン **18** の NOE を測定した (Scheme 7)。その結果、8a 位のプロトンとリバーズプレニル基のメチル基のプロトンの相関を確認でき、3a 位と 8a 位の立体化学を決定した。

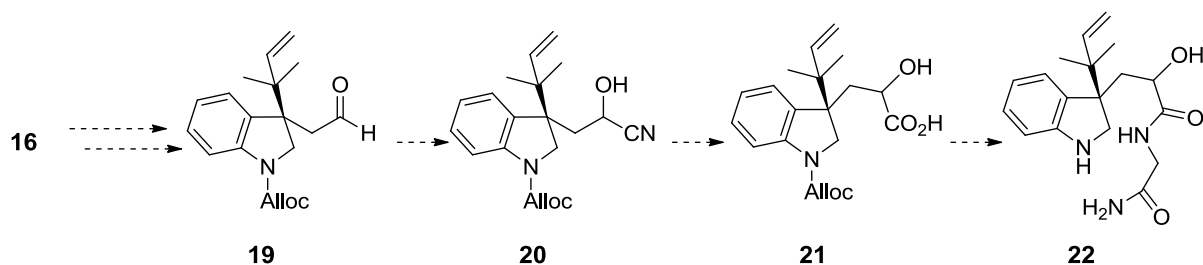


Scheme 7. Removal of the Alloc group and NOE correlation of **18**

II-3. 環化前駆体となるインドリン **22** の合成

II-3-1. α -ヒドロキシアミド部分の構築の戦略-1

続いて環化前駆体となる、適した位置に三つ窒素原子を有したインドリン **22** の合成に着手した。目的の **22** の α -ヒドロキシアミド部分は、**16** から N,O-アセタールの開裂と生じたアルコールの酸化により調製するアルデヒド **19** に対してニトリルを導入した後、ニトリル **20** の加水分解に続くグリシンユニットの縮合により合成できると考えた (Scheme 8)。

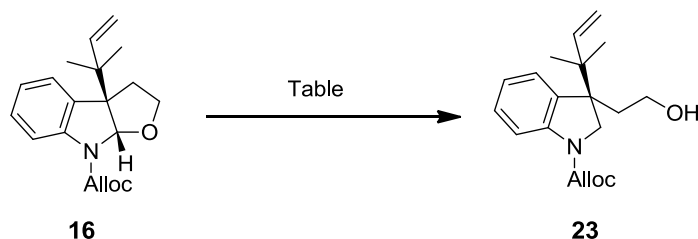


Scheme 8. Synthetic strategy of α -hydroxyamide **22**

II-3-2. *N,O*-アセタールの還元的開裂

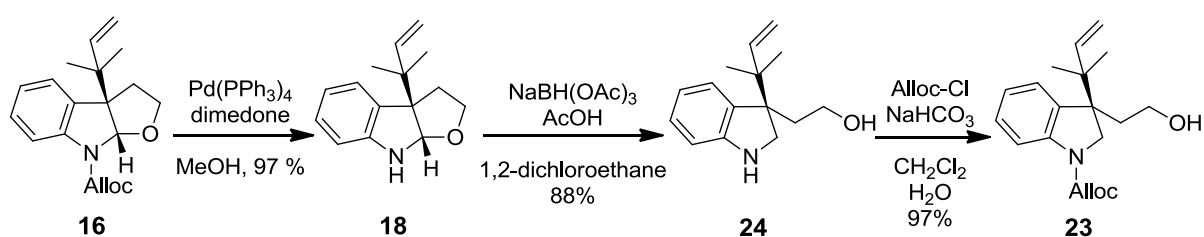
前項で合成したフロインドリン体 **16** をインドリンエタノール骨格へ変換する為、*N,O*-アセタール部分の還元的開裂を検討した (Table 1)。1,2-Dichloroethane 中の **16** に対して、酢酸存在下、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ⁷⁾ を作用させたが、原料が回収されるのみだった (Entry 1)。続いて、より強いプロトン酸である TFA 存在下、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を作用させたが、同じく原料が回収されるのみであった (Entry 2)。また、TFA 存在下、**16** に対して還元剤である Et_3SiH を作用させたが、本条件でも反応は進行しなかった (Entry 3)。次に、**16** に対し、 CH_2Cl_2 中、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下で、 Et_3SiH を作用させたが⁸⁾、原料が回収されるのみであった (Entry 4)。続いて、より強いルイス酸である、 TiCl_4 、または TMSOTf 存在下での還元条件⁹⁾を検討したが、 -78°C の低温条件でも基質が分解し、多数の副生成物を与える結果となった (Entry 5、6)。Entry 6 の TMSOTf を用いた反応条件では、反応系中で生じたトリフルオロメタンスルホン酸が副反応を起こしている可能性があった為、2,6-lutidine を添加した条件も検討したが、同様の結果が得られた。また、**16** に対し、 CH_2Cl_2 中、 -78°C にて、ルイス酸性を有する還元剤である DIBAL を作用させたが、多数の副生成物を与えるのみであった。

Table 1. Attempts for reductive cleavage of *N,O*-acetal



Entry	Condition	Result
1	AcOH, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-dichloroethane	No reaction
2	TFA, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2	No reaction
3	TFA, Et_3SiH , CH_2Cl_2	No reaction
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , -78°C to rt	No reaction
5	TiCl_4 , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , -78°C	Multi spots
6	TMSOTf , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , -78°C	Multi spots
7	TMSOTf , Et_3SiH , 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , -78°C	Multi spots
8	DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C	Multi spots

目的のアルコール体を得られない原因として、第二級アミンの保護基である Alloc 基が電子求引性を有している為、*N,O*-アセタールが開裂していないことが考えられた。そこで、Alloc 基を除去した後、*N,O*-アセタールの還元的開裂を試みた (Scheme 9)。即ち **16** に対し、MeOH 中、Dimedone 存在下、Pd(PPh₃)₄ を作用させることで、Alloc 基を除去し、**18** を得た。続いて **18** を 1,2-dichloroethane 中、酢酸存在下、NaBH(OAc)₃ で処理することで、還元的に *N,O*-アセタールが開裂されたインドリン **24** を収率 88% で合成できた。最後に第二級アミンを前述と同様の条件を用いて再び Alloc 基で保護することで所望の **23** を合成した。

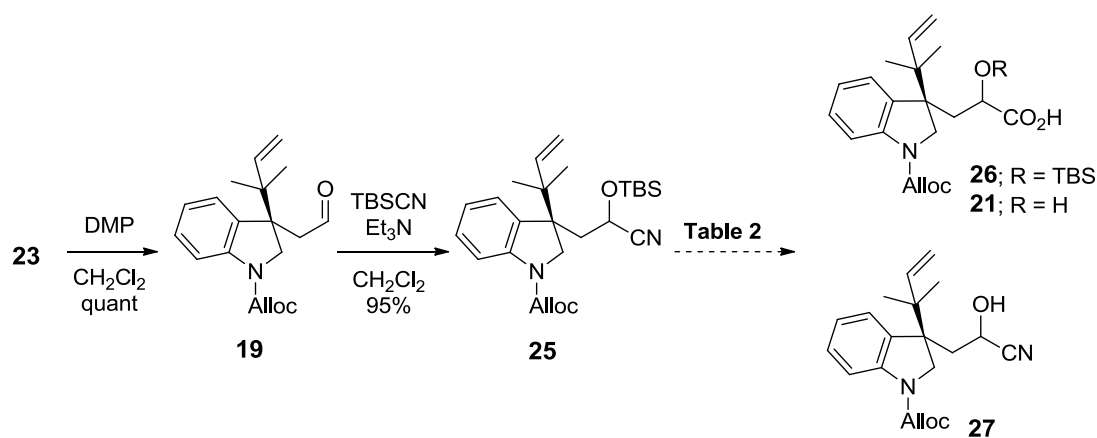


Scheme 9. Synthesis of alcohol **23**

II-3-3. ニトリルの導入と加水分解の検討

合成したアルコール **23** を CH_2Cl_2 中、DMP 試薬¹⁰⁾ を作用させることでアルデヒド **19** へ変換した後、THF 中、 Et_3N 存在下で、TBSCN を作用させたところ¹¹⁾、単一の立体異性体としてニトリル体 **25** を得た (Table 2)。続いて塩基性条件でのニトリルの加水分解を検討した。Entry 1~3 にて、**25** に対し、MeOH 溶媒中、 H_2O 存在下、LiOH、KOH、または NaOH をそれぞれ作用させたが、反応は進行せず原料が回収されるのみであった。また、NaOH を用いて $60\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱して加水分解を試みたが、基質の分解が起こり、目的の **26** は得られなかった。続いて、酸性条件下でのニトリルの加水分解を検討した。**25** に対し、MeOH 中、6 N HCl を作用させたが、TBS 基の脱離と基質の分解により、所望の **26**、或いは **21** は得られなかった。また、MeOH 溶媒中、 H_2O 存在下で TFA を作用させたが、脱 TBS 体 **27** が得られるのみでニトリル部分の変換は確認されなかった。さらに、TFA 存在下、 $60\text{ }^\circ\text{C}$ で加水分解を試みたが、基質の分解が起きるのみであった。以上の検討からニトリルの加水分解は困難であると判断し、新たな α -ヒドロキシアミド部構築の戦略を立てることとした。

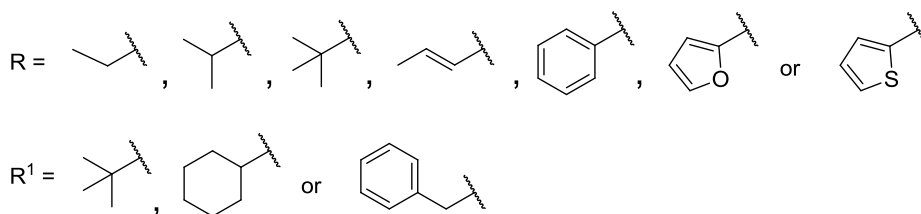
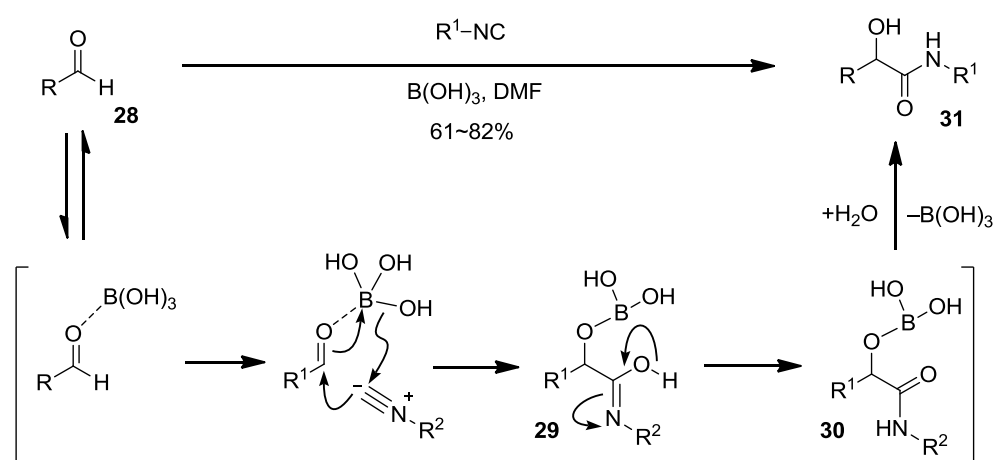
Table 2. Introduction of nitrile and attempts for hydrolysis of nitrile



Entry	Condition	Result
1	LiOH, H_2O , MeOH	No reaction
2	KOH, H_2O , MeOH	No reaction
3	NaOH, H_2O , MeOH	No reaction
4	NaOH, H_2O , MeOH, $60\text{ }^\circ\text{C}$	Decomposed
5	6N HCl, MeOH	27 ; 47% (single diastereomer)
6	TFA, H_2O , MeOH	27 ; 85% (single diastereomer)
7	TFA, H_2O , MeOH, $60\text{ }^\circ\text{C}$	Decomposed

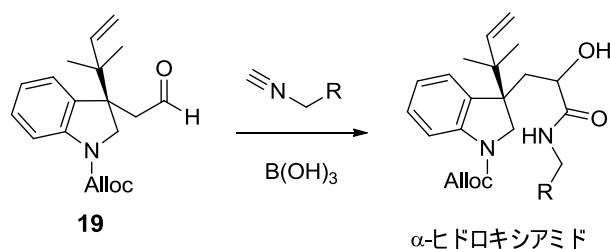
II-3-4. α -ヒドロキシアミド部分の構築戦略-2

Meredy らはアルデヒドに対し、ホウ酸存在下、イソシアニドを作用させることで効率的にパッセリーニタイプの反応が進行し、 α -ヒドロキシアミドが得られることを報告している¹²⁾ (Scheme 10)。その推定反応機構では、まず、アルデヒド **28** がホウ酸により活性化され、次いでイソシアニドのアルデヒドへの求核付加とホウ素原子上の水酸基の転位によりイミド酸 **29** となった後、異性化によりアミド体 **30** となる。そして反応終了時に水を加えることでホウ酸が脱離し、生成物 **31** を与えると推定される¹³⁾。



Scheme 10. Boric acid-mediated addition of isocyanoacetate

以上の報告を参考にアルデヒド **19** から直接 α -ヒドロキシアミド体を構築することとした (Scheme 11)。



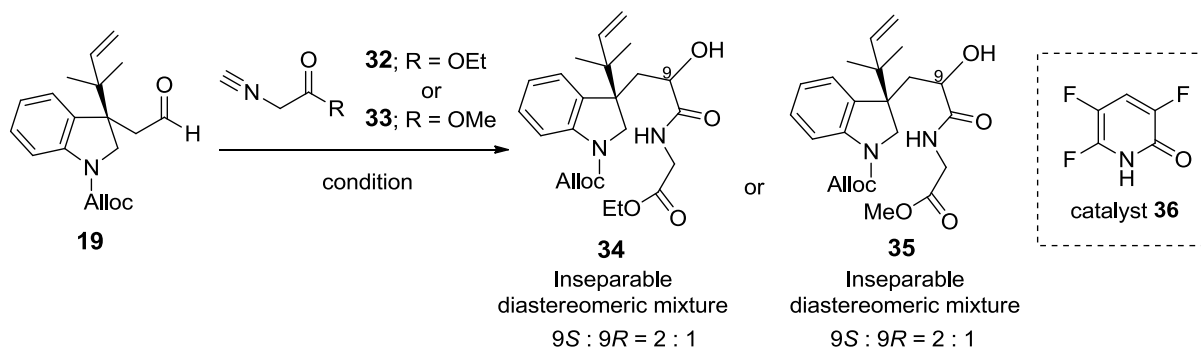
Scheme 11. Strategy for synthesis of α -hydroxyamide

II-3-5. イソシアニドの付加の検討

新たな戦略に基づき、アルデヒド **19** へのイソシアニドの付加反応を検討した (Table 3)。検討には、エチルエステルを有したイソシアニド **32**、あるいはメチルエステルを有したイソシアニド **33** を用いた。まず、論文記載の手法に則り、**19** に対し、DMF 溶媒中、ホウ酸 (1.0 eq.) 存在下、室温にてイソシアニド **32** を作用させたところ、原料回収と共に目的の α -ヒドロキシアミド体 **34** を低収率ながら得た (Entry 1)。次に、反応温度を 50 °C まで昇温させたところ、**34** の収率がわずかに向上した (Entry 2)。また、イソシアニド **32** を 8 当量、ホウ酸を 4.0 当量用いた加熱条件下で付加反応を試みたところ、**34** の収率が 70% へと改善できた (Entry 3)。さらに Entry 3 と同様に、4 当量のホウ酸存在下、50 °C にてメチルエステルを有したイソシアニド **33** を **19** に作用させたところ、高収率で α -ヒドロキシアミド体 **35** を合成できた (Entry 4)。なお、Entry 3、4 の収率の差はエステルの置換基ではなく、調製したイソシアニドの純度の影響によるものと考えられた。

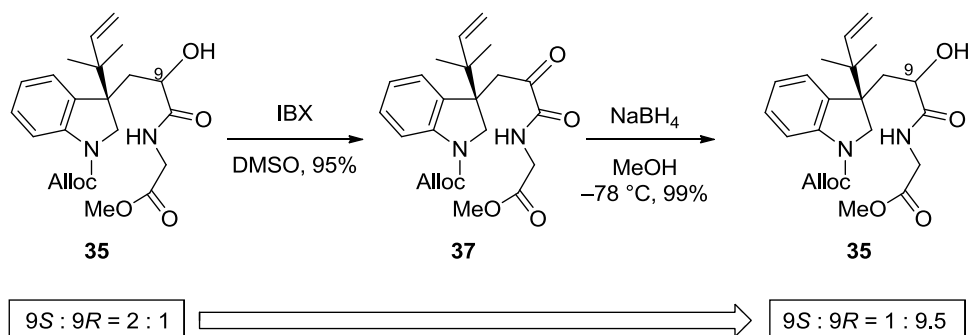
Entry 1~4 の検討において **34** および **35** は 9*S*:9*R* = 2:1 のジアステレオ混合物として得られた。後述するが、主生成物として得られた 9*S* 体ではインドリンスピロアミナル骨格を構築できなかった為、立体選択性を検討した。まず TFA を用いたパッセリーニ反応¹⁴⁾にてイソシアニドの付加を試みたが、基質が分解するのみであった。続いて、Alcaide らの報告¹⁵⁾を参考に CH₂Cl₂ 溶媒中、**19** に対し、PhP(OH)₂ 及び H₂O 存在下、イソシアニドを作用させたところ、収率 40% で **34** を得たが、9*S*:9*R* = 2.6:1 のジアステレオ比であった。次に添田らの報告¹³⁾を基に、**19** の CH₂Cl₂ 溶媒中、H₂O と触媒量の Ph₂BOH 存在下、イソシアニドを作用させたところ、収率 24%、ジアステレオ比 9*S*:9*R* = 3.3:1 で **34** を得た (Entry 5)。続いて、筆者の所属研究室で見出された 3,5,6-トリフルオロ-2-ピリドン **36** を触媒として用いる条件¹⁶⁾を検討した。Benzene 中の **19** に対し、触媒量の **36** と H₂O 存在下、イソシアニドを作用させたところ、室温で反応が進行し、所望の **34** を収率 74%、ジアステレオ混合比 9*S*:9*R* = 2.5:1 で得た。

Table 3. Introduction of isocyanide



Entry	Isocyanide	Condition	Result
1	R = OEt (1.0 eq.)	B(OH) ₃ (1.0 eq.), DMF, rt	8% (SM; 78%) $9S : 9R = 2 : 1$
2	R = OEt (1.0 eq.)	B(OH) ₃ (1.0 eq.), DMF, 50 °C	18% (SM; 60%) $9S : 9R = 2 : 1$
3	R = OEt (8.0 eq.)	B(OH) ₃ (4.0 eq.), DMF, 50 °C	70% $9S : 9R = 2 : 1$
4	R = OMe (7.5 eq.)	B(OH) ₃ (4.0 eq.), DMF, 50 °C	91% $9S : 9R = 2 : 1$
5	R = OEt (1.5 eq.)	TFA (2.0 eq.), pyridine (4.0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , rt	Decomp.
6	R = OEt (1.1 eq.)	PhP(OH) ₂ (0.1 eq.), H ₂ O (1.0 eq.) CH ₂ Cl ₂ , rt	40% (SM; 44%) $9S : 9R = 2.6 : 1$
7	R = OEt (7.5 eq.)	Ph ₂ BOH (0.05 eq.), H ₂ O (1.0 eq.) CH ₂ Cl ₂ , rt	24% (SM; 55%) $9S : 9R = 3.3 : 1$
8	R = OEt (2.0 eq.)	catalyst 36 (0.2 eq.), H ₂ O (2.0 eq.), Benzene, rt	75% $9S : 9R = 2.5 : 1$

イソシアニド付加の立体選択性の改善は困難であった為、**35** の 9 位水酸基を IBX 酸化¹⁷⁾ によりケトンへ酸化し、MeOH 中、-78 °C にて NaBH₄ で還元することで $9S : 9R = 1 : 9.5$ のジアステレオ比へ改善できた (**Scheme 12**)。二つのジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィーでの分離が困難だったため、混合物のまま次の反応に用いた。



Scheme 12. Conversion of diastereomeric ratio

還元立体選択性について、次のように考察した (Figure 1)。ケトン体 **37** の遷移状態は側鎖部分が嵩高いインドリンとリバースプレニル基を避けるような **37A**、**37B** が考えられた。ヒドリド還元は立体障害を避けるようにインドリン部分の手前から進行し、**37A** の遷移状態は **9R** 体を、**37B** の遷移状態は **9S** を与えると考えられる。**37B** ではアミド部分とリバースプレニル基との間に立体障害があるため、**37A** を経由した還元が優先し **9R** 体が優先して得られたと考察した。

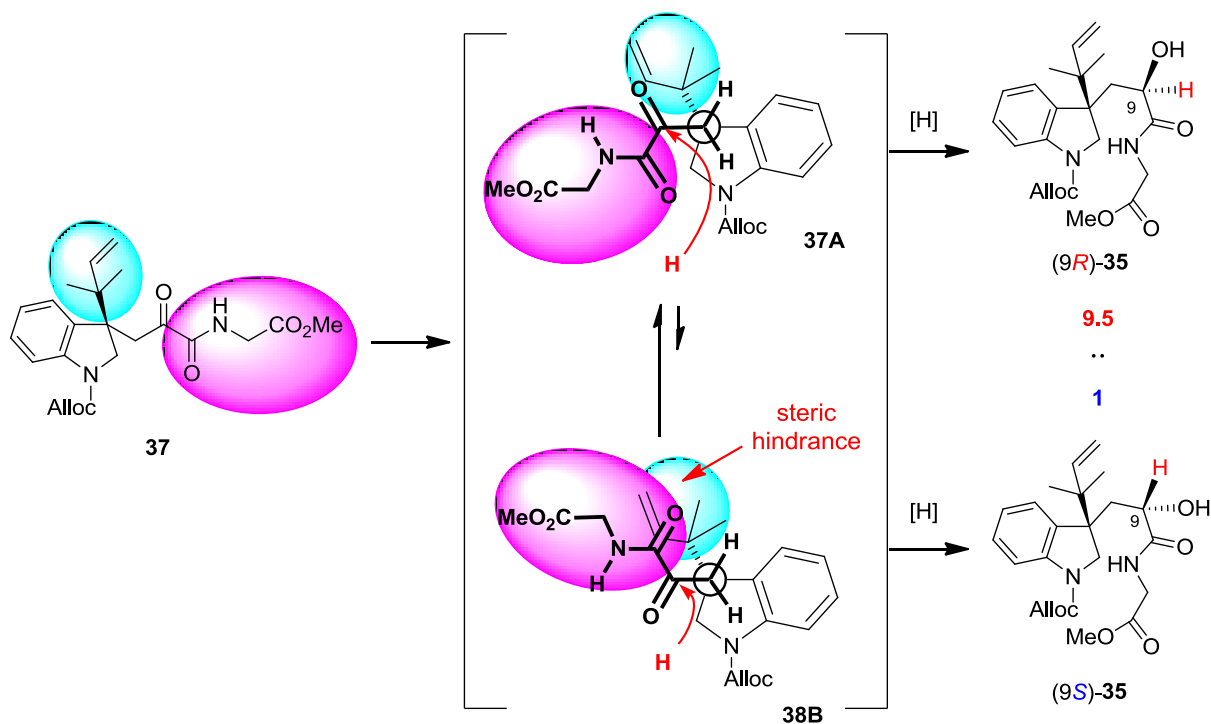
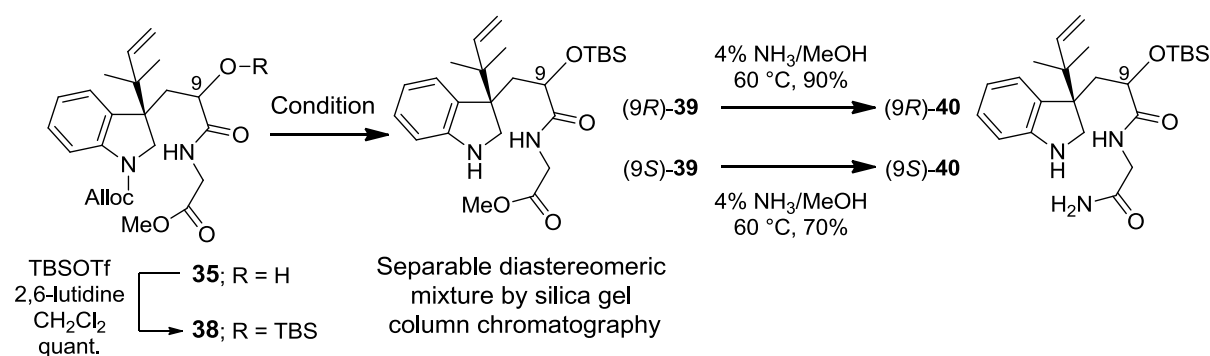


Figure 1. Discussion for stereoselectivity of hydride reduction

II-3-6. 環化前駆体 **40** の合成

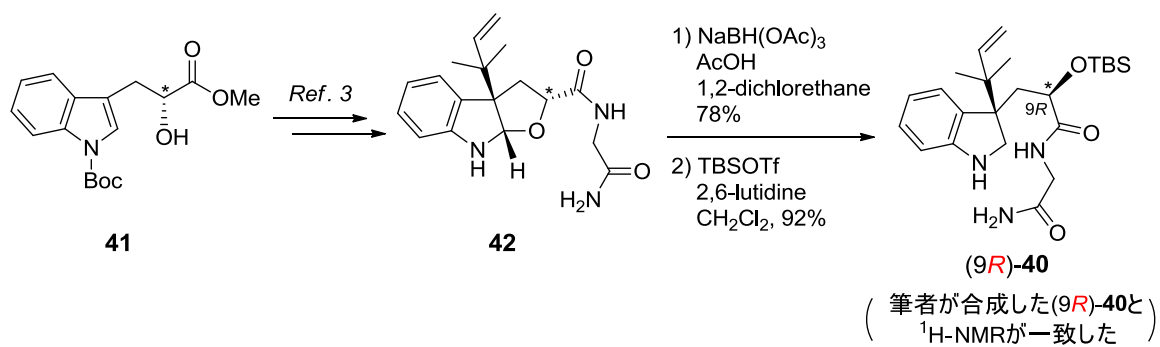
合成したジアステレオ混合物の **35** に対し、 CH_2Cl_2 中、2,6-lutidine 存在下、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ で TBSOTf を作用させ、第二級水酸基に TBS 基を導入し、**38** を定量的に合成した (Table 4)。続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて Alloc 基の除去を検討した。反応系中で生じる π -アリル Pd 錯体のスカベンジャーとして dimedone、或いは NaBH_4 を用いる条件¹⁸⁾ では、所望の **39** は得られたものの、その収率は満足のいくものではなかった (Entry 1, 2)。そこで、より求核性の高い *N,N*-ジメチルバルビツール酸¹⁹⁾ をスカベンジャーに用いたところ、高収率で目的の **39** を得ることができた。**39** の二つの立体異性体はシリカゲルクロマトグラフィーで単離でき、収率は (9*S*)-**39** が 8%、(9*R*)-**39** が 83%であった。最後に、(9*R*)-**39** 及び(9*S*)-**39** を 4%アンモニア/MeOH 溶液中で $60\text{ }^\circ\text{C}$ に加熱することでメチルエステル部位をアミドへ変換し、三つの窒素原子を有した環化前駆体(9*R*)-**40**、(9*S*)-**40** をそれぞれ収率 90%、70%で得た。

Table 4. Removal of Alloc group and synthesis of amide **40**



Entry	Condition	Result
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, dimedone, MeOH	15%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt	24%
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,3-dimethylbarbituric acid	91%

なお、合成した(9*R*)-**40**、(9*S*)-**40**の水酸基の立体は、市販のインドール乳酸³⁾から導いた既知化合物との¹H-NMRの比較により決定した (Scheme 13)。

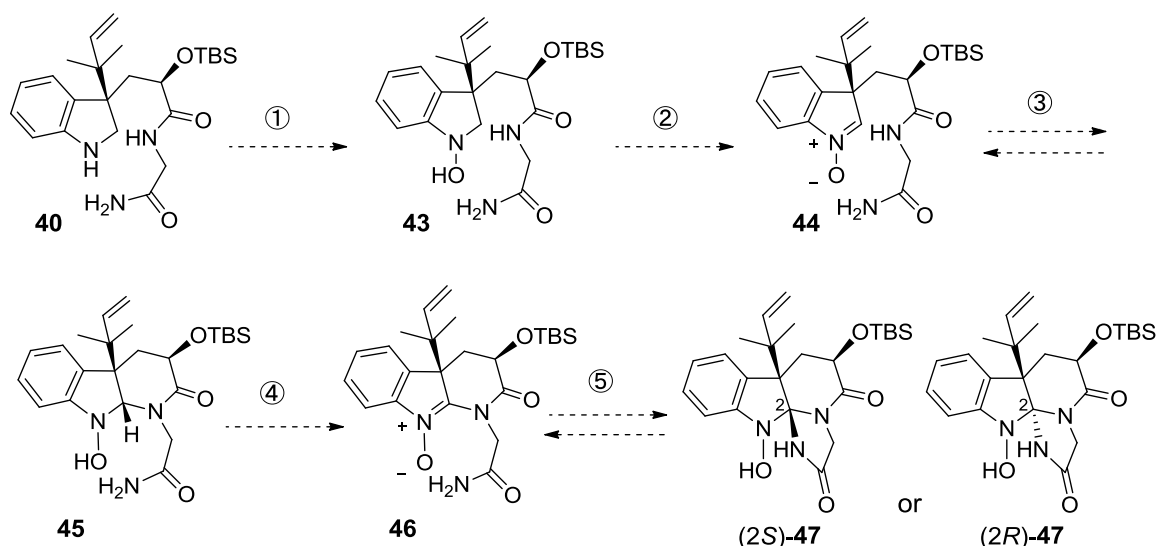


Scheme 13. Assignment of stereochemistry of C9 position

II-4 インドリンスピロアミナル骨格の構築

II-4-1. インドリンスピロアミナル骨格の構築の戦略

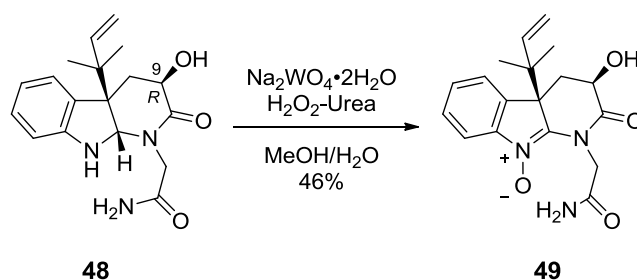
鍵となるインドリンスピロアミナル骨格構築の戦略を示す (Scheme 14)。インドリンスピロアミナル骨格は合成した **40** から、①アミンヒドロオキシド **43** への酸化、②ニトロン **44** への酸化、③アミナル **45** への 6 員環化、④環状ニトロン **46** への酸化、⑤インドリンスピロアミナル体 **47** への 5 員環化を経由して合成できると考えた。この反応工程は 3 回の酸化反応と 2 回の環化反応から構成されており、一つの反応系内で **47** を合成することが可能である。しかし、検討を行なう上で、考え得る生成物が **43**、**44**、**45**、**46**、(2*R*)-**47**、(2*S*)-**47** と 5 つあり、また、環化段階③、⑤に平衡が存在すると予想されるため、反応のモニタリングが困難であると懸念された。そこで、まず段階的な **47** の合成法を確立し、その条件を基に 1 工程での合成を試みることにした。また、⑤の環化ではインドリンの 2 位に不斉中心ができる。リバーズプレニル基に対して、*trans* となる立体化学を有する(2*R*)-**47** は、その三次元構造における環の歪が強く、熱力学的に不安定であり、2 位の不斉は望みの *S* が得られると考えた。



Scheme 14. Synthetic strategy of indoline spiroaminal framework

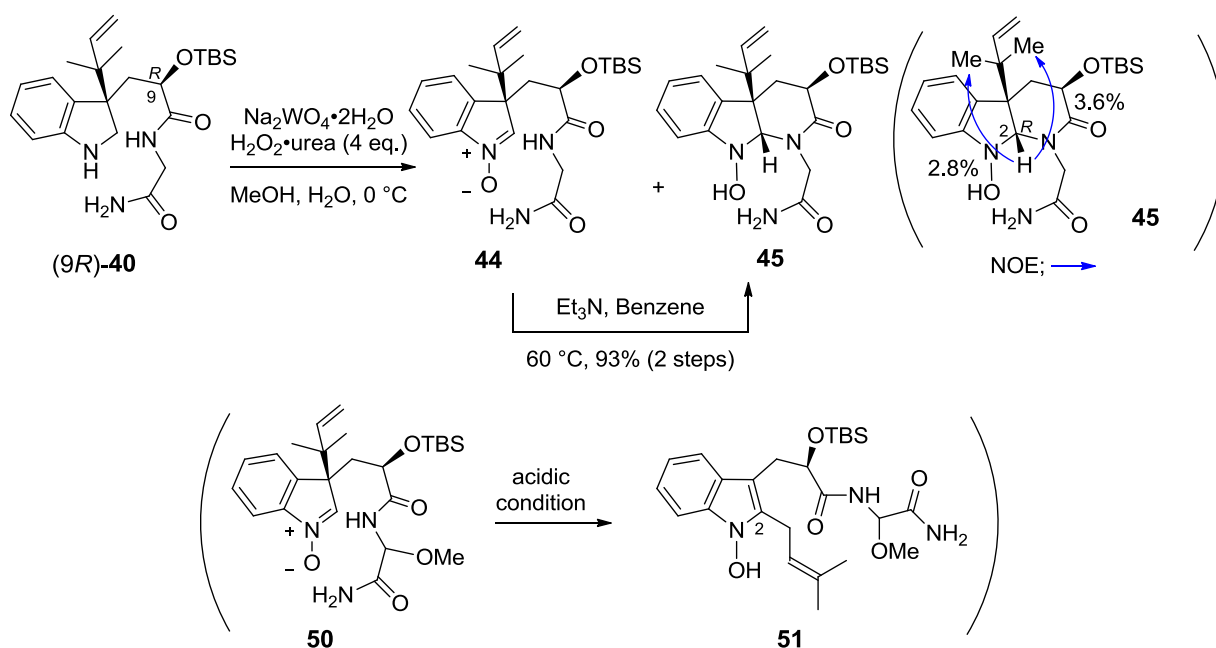
II-4-2. 環状アミナル体 **45** の合成

まず Neoxaline の 9 位の立体とは異なる $9R$ の立体を有した基質($9R$)-**40** を用いて、第二級アミンの酸化を試みた。前任者は先行研究にて、村橋らの報告した、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{Urea}$ を用いた酸化条件²⁰⁾にてニトロン **49** を構築していた為 (**Scheme 15**)、この結果を基に、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を用いた酸化条件を検討した (**Scheme 16**)。



Scheme 15. Previous condition of oxidation

($9R$)-**40** に対して、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶媒中、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 存在下で、 $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{urea}$ (4 eq.) を 0°C で作用させたところ、反応開始から 1 時間で原料が消失し、アミンヒドロオキシドがさらに酸化されたニトロン **44** とその環化体 **45** が 2 : 1 の比で得られた。ニトロン **44** の環化は酸性条件、または塩基性条件にて達成できると考えられる。しかし、別途合成ルートにて調製した α -メトキシ体 **50** を酸性条件に付すと、リバーズプレニル基の 3,3-シグマトロピー転位によりインドリンの 2 位がプレニル化された **51** が得られることがわかっていた。そこで、**44** と **45** の混合物を Benzene 中、 Et_3N 存在下で 60°C に加熱したところ環化体 **45** が 2 工程、93% で得られた。環化体 **45** は単一の異性体であり、2 位のプロトンと、二つのメチル基の NOE 相関を確認できたことから 2 位の立体化学は R と決定した。

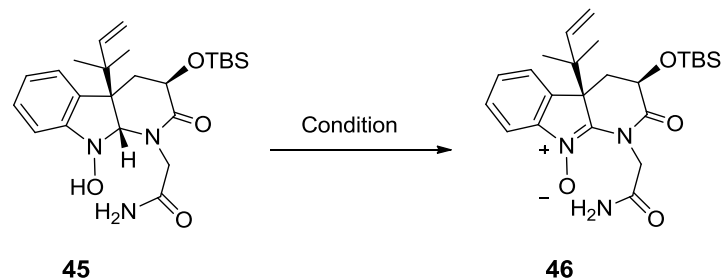


Scheme 16. Synthesis of cyclic amination **45**

II-4-3. 環状ニトロソ(9R)-46の合成

続いて、**45**の酸化を検討した (Table 5)。酸化剤として $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ を選択し、 CH_2Cl_2 溶媒中で **45** との反応を試みたところ、環状ニトロソ体 **46** を高収率で合成することが出来た (Entry 1)。しかし、本反応は再現性が乏しく、製造ロットが異なる $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ を用いると収率が著しく低下する結果となった。また、古いロットの試薬を用いた方が良好な収率であったことから、ニトロソへの酸化には $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ の分解物が関与していると推測された。アミンヒドロオキシドは PbO_2 を作用させるとニトロキシラジカルへの酸化を経てニトロソへ変換されることが報告されている²¹⁾。このことから $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ の分解物を PbO_2 と予測し、(9R)-**46** に対する酸化剤として用いたところ、予想通り所望の酸化が進行し、収率 85% で環状ニトロソ体 (9R)-**46** を合成出来た (Entry 2)。しかし、反応速度は再現できず反応完結まで 8 時間を要した。そこで $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ の分解により PbO_2 と共に生じる AcOH も反応に関与している可能性を考慮し、 PbO_2 を用いる酸化条件に AcOH を加えたところ、反応は加速され 10 分で反応が完結し、再現良く、かつ高収率でニトロソ **46** へ導ける条件を確立できた (Entry 3)。

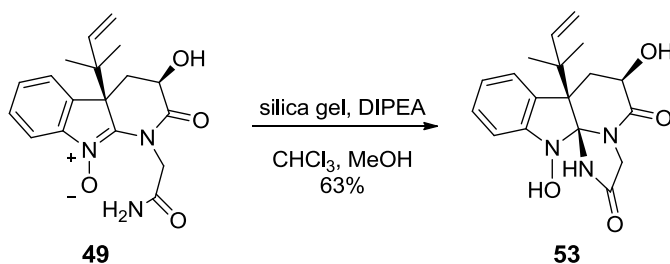
Table 5. Attempt for oxidation of **45**



Entry	Condition	Reaction time	Result
1	Pb(OAc) ₄ , CH ₂ Cl ₂	30 min	12~96%
2	PbO ₂ , CH ₂ Cl ₂	8 h	85%
3	PbO ₂ , AcOH, CH ₂ Cl ₂	10 min	91%

II-4-4. 5 員環化の検討

前任者は、9 位の無保護の水酸基を持つ環状ニトロン体 **49** に対し、CHCl₃/MeOH 中、silica gel 存在下、DIPEA を作用させることで 5 員環化を達成し、インドリンスピロアミナル骨格を構築している³⁾ (Scheme 17)。

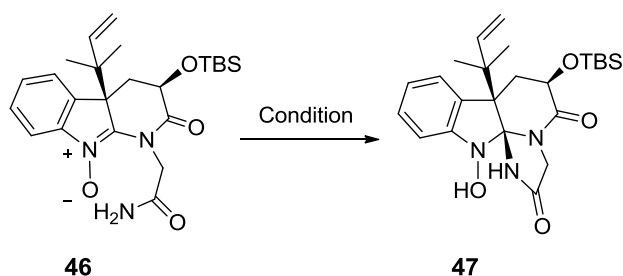


Scheme 17. Previous cyclization condition of **49**

そこで筆者も、この条件を参考にインドリンスピロアミナル骨格構築の検討に取り掛かった。以下に **46** の 5 員環化の検討の結果を示す (Table 6)。まず、前任者が報告した条件を参考に、**46** に対して CHCl₃/MeOH の混合溶媒中、DIPEA とシリカゲルを加えたが、反応は進行せず、原料が回収されるのみであった (Entry 1)。次に無機塩基を用いた条件を検討した (Entry 2~4)。塩基性の弱い K₂CO₃ と Cs₂CO₃、塩基性の強

い NaH を用いてそれぞれ検討したが、いずれも反応が進行しないか、複雑な混合物を与えるのみであった。また、有機塩基である DBU、TBD を用いた環化も試みたが、どちらの条件でも化合物が分解し、複雑な混合物を与える結果となった (Entry 5, 6)。

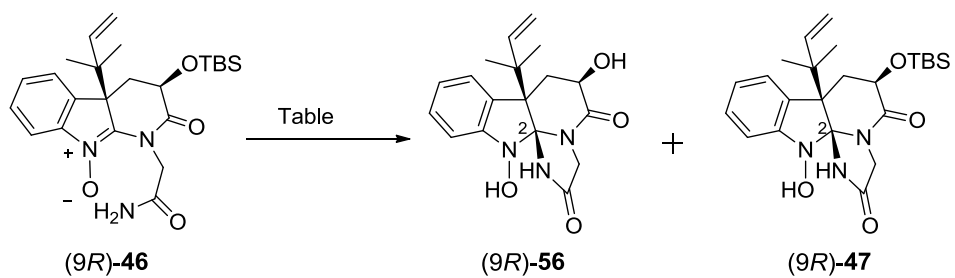
Table 6. Attempt for cyclization of nitron 46



Entry	Condition	Result
1	silica gel, DIPEA, CHCl ₃ , MeOH	No reaction
2	K ₂ CO ₃ , DMF	No reaction
3	Cs ₂ CO ₃ , DMF	No reaction
4	NaH, THF, 0 °C	Complex mixture
5	DBU, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Multi spots
6	TBD, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Multi spots

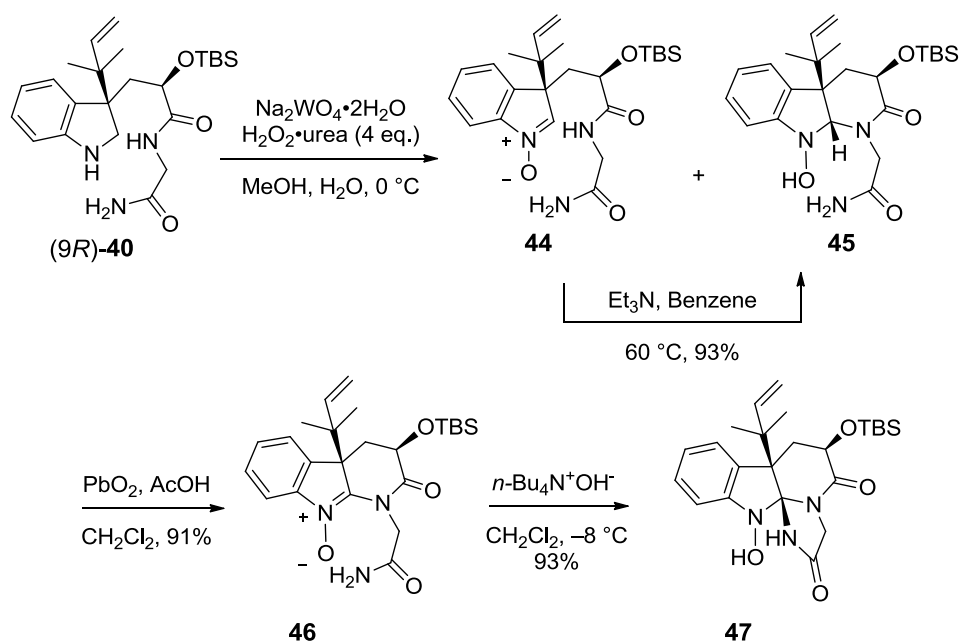
環化が進行しない原因として嵩高い TBS 基の立体障害が考えられた。そこで 9 位水酸基の脱保護の後、Scheme 17 に示した前任者の条件を用いて 5 員環化を行うこととした (Table 7)。TBS 基を除去する目的で 46 に対し、CH₂Cl₂ 中、TBAF を作用させたところ、興味深いことに TBS 基の除去を伴って環化した 56 と TBS 基が脱保護されずに環化したインドリンスピロアミナル体 47 をそれぞれ 42%、55% で得た。TBS 基を有した 47 が得られたことから、TBS 基の除去は環化に必須ではないことが分かった。また、インドリンスピロアミナル 56 は前任者の報告値と一致し、その立体化学を決定した。TBAF を用いることで環化が進行したことから、反応系中で生じた *n*-Bu₄N⁺OH⁻ が塩基として環化に寄与したと考えられた。そこで、46 に対し CH₂Cl₂ 中、*n*-Bu₄N⁺OH⁻ の MeOH 溶液を滴下したところ、収率 62% で 47 を得ることが出来た。最終的に、本反応を -8 °C の条件にて行うことで収率を 93% まで改善できた。なお、5 員環化は全て立体選択的に進行し、(9*R*)-47 は単一の立体異性体として得られた。

Table 7. Cyclization of nitrone **46**



Entry	Condition	Result
1	TBAF, THF	56 ; 42%, (9R)-47 ; 55%
2	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, CH_2Cl_2	(9R)-47 ; 62%
3	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, CH_2Cl_2 , $-8\text{ }^\circ\text{C}$	(9R)-47 ; 93%

段階的なインドリンスピロアミナル骨格構築についてまとめる (Scheme 18)。前駆体である(9*R*)-**40**を、 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{urea}$ を用いる条件にて酸化することでニトロン**44**と環状アミナル体(9*R*)-**45**の混合物を得た。得られた混合物を Et_3N 存在下、Benzene中で 60°C に加熱することで**44**の環化を進行させ、2工程、収率93%で**45**を得た。続く AcOH 存在下での PbO_2 を用いた酸化により**45**を環状ニトロン体**46**へ変換した後、 $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$ を塩基として作用させ、5員環化させることでインドリンスピロアミナル骨格構築を達成した。

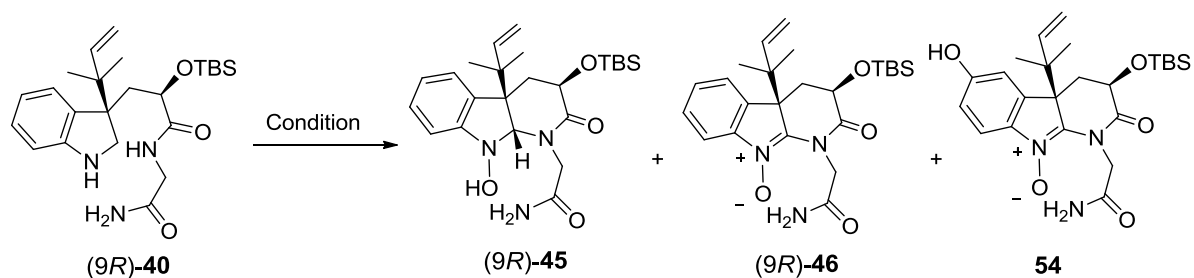


Scheme 18. Synthesis of indoline spiroaminal **47**

II-4-5. インドリンスピロアミナル骨格構築における反応工程数の効率化

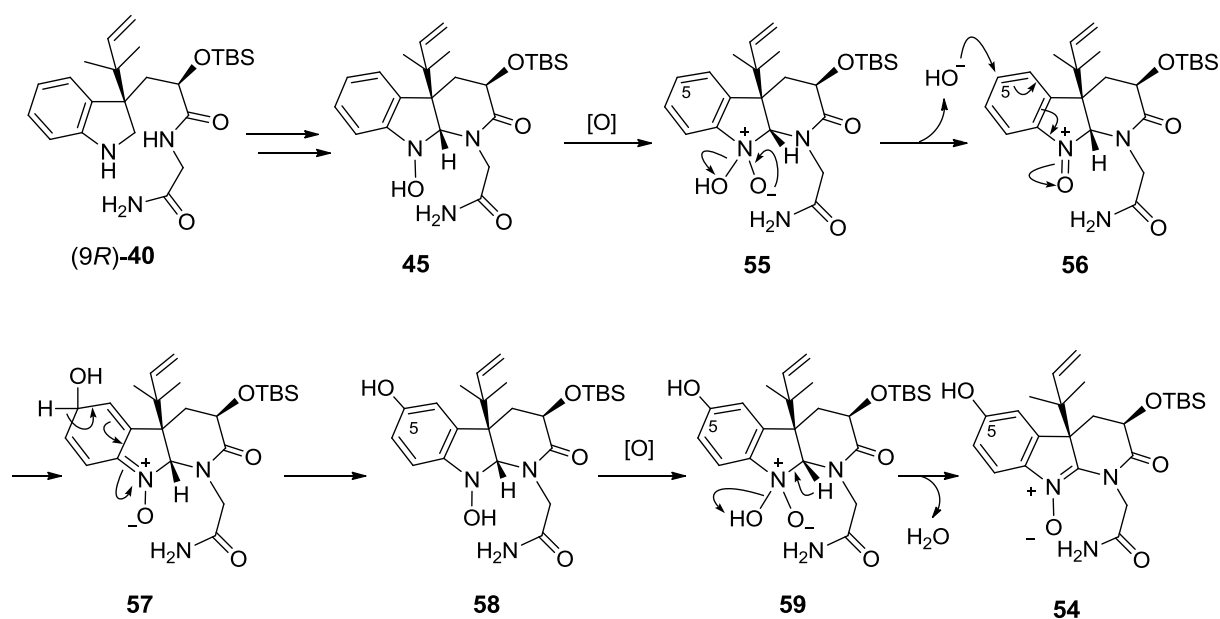
ニトロンへの酸化と続く環化反応により、(9*R*)-**40** から 4 工程、収率 79% でインドリンスピロアミナル骨格を構築できた。さらに、戦略に示したように、一つの反応系内で酸化反応と環化反応を連続的に行えば、1 工程でインドリンスピロアミナル骨格のより効率的な構築法を確立すべく検討を行なった (Table 8)。まず、環化前駆体(9*R*)-**40** に対し、MeOH/H₂O 溶媒中、Na₂WO₄•2H₂O 存在下で、10 当量の H₂O₂•urea を 0 °C にて 14 時間作用させたところ、環状アミナル体 **45** とさらに酸化が進行した環状ニトロン体 **46** がそれぞれ収率 68%、15% で得られた。また、副生成物としてインドールの 5 位が酸化された **54** が得られた (Entry 1)。続いて、Na₂WO₄•2H₂O 存在下で酸化剤に H₂O₂ 水溶液を用いた酸化条件を試みたところ、**45** が 72%、**46** が 9%、副生成物 **54** が trace で得られ、Entry 1 とほぼ同様の結果となった。また、ニトロンの合成法として村橋ら、及び Goti らの報告^{22), 23)}を参考にタングステン以外の金属試薬である SeO₂、または MeReO₃ を用いた酸化条件も検討したが、基質の分解による複雑な混合物を与えるのみであった。

Table 8. Oxidation condition of amide (9*R*)-**40**



Entry	Condition	Result
1	Na ₂ WO ₄ •2H ₂ O (1.0 eq), H ₂ O ₂ •urea (10 eq.) MeOH, H ₂ O, 0 °C, 14 h	(9 <i>R</i>)- 45 ; 68%, (9 <i>R</i>)- 46 15%, 54 ; 7%
2	Na ₂ WO ₄ •2H ₂ O (1.0 eq), 30% H ₂ O ₂ aq. (10 eq.) MeOH, 0 °C, 14 h	(9 <i>R</i>)- 45 ; 72%, (9 <i>R</i>)- 46 ; 9%, 54 ; trace
3	SeO ₂ (1.0 eq), H ₂ O ₂ •urea (10 eq.) MeOH, 0 °C, 1 h	multi spots
4	MeReO ₃ (1.0 eq), H ₂ O ₂ •urea (10 eq.) MeOH, 0 °C, 1 h	multi spots

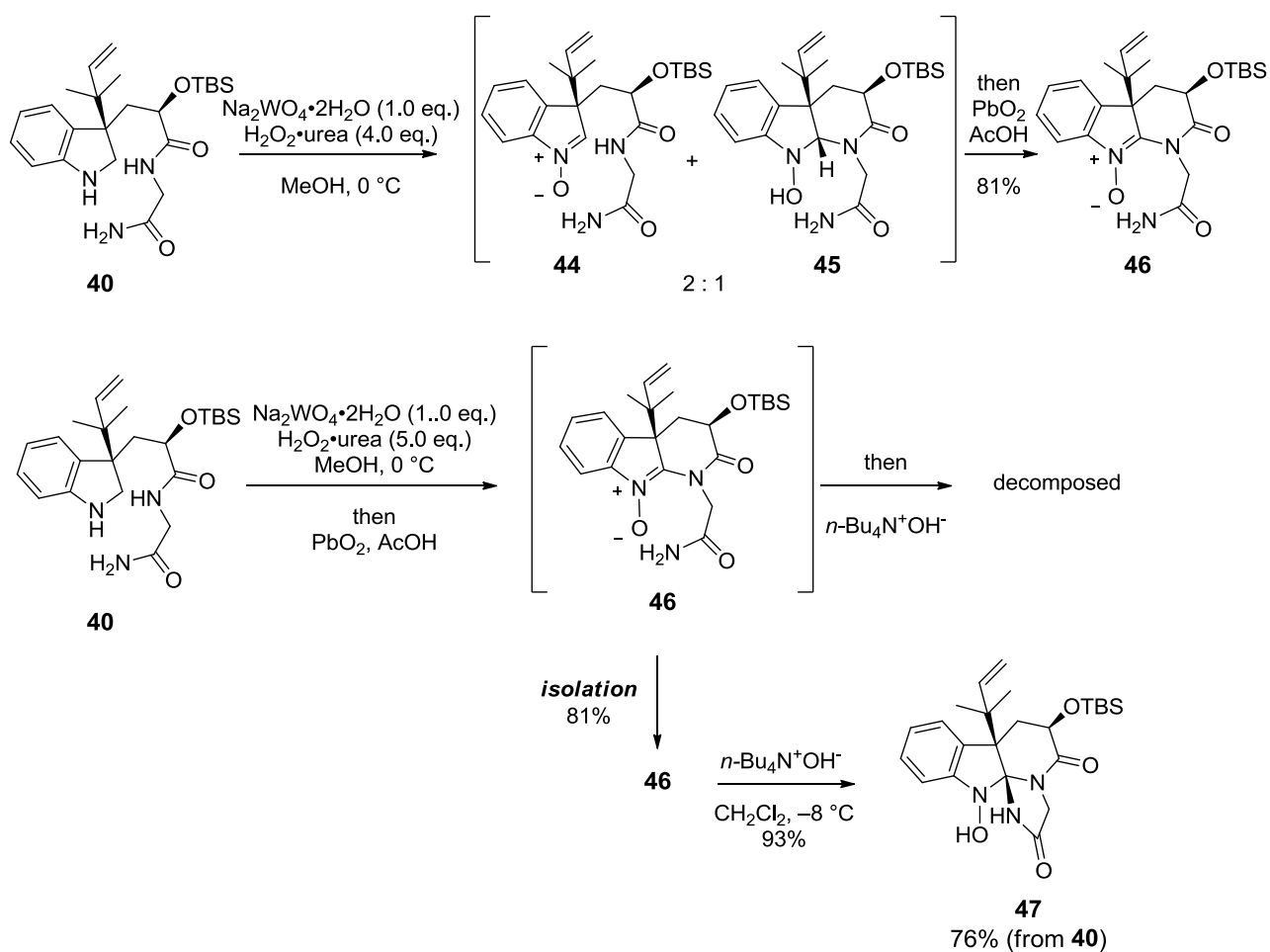
Entry 1, 2 において、副生成物 **54** が得られる反応機構を推定した (Scheme 19)。まず、原料(9*R*)-**40** の酸化と環化により環状アミナル **45** が生成される。続いて、反応系中の酸化剤によりインドリンのアミンがさらに酸化され **55** となった後、ヒドロキシル基の脱離と生じた水酸化物アニオンの 5 位への付加が進行し、**57** が生成される。**57** は再芳香環化を伴うプロトンシフトにより **58** となった後、再び酸化され、副生成物 **54** が得られたと考えた。



Scheme 19. Proposed mechanism for synthesis of byproduct **54**

結果として、Na₂WO₄•2H₂O を用いる酸化条件が最も収率良く酸化、環化反応を進行させることが分かった。しかし、環状アミナル **45** の酸化速度は遅く、また環状ニトロン **46** の環化は進行しなかった。さらに反応を長時間続けると副生成物として **54** が得られることから、1 工程で環状ニトロン体 **46** やインドリンスピロアミナル体 **47** を合成する場合、目的生成物の収率の低下も懸念された。そこで筆者は、**40** に対し MeOH 中、0 °C にて Na₂WO₄•2H₂O と H₂O₂•Urea を作用させ、ニトロン **44** と環化体 **45** の生成を確認した後、反応系中に PbO₂ と AcOH を加えたところ、ニトロン **44** の環化と、続く環状ニトロン体 **46** への酸化が速やかに進行し、**47** を収率 81% で合成することができた (Scheme 20)。一方、本条件で環状ニトロン体 **46** の生成を確認後、反応系中に *n*-Bu₄N⁺OH⁻ を添加することでインドリンスピロアミナル体 **47** の 1 ポツ

ト合成が達成できると期待したが、複雑な混合物を与えるのみだった。

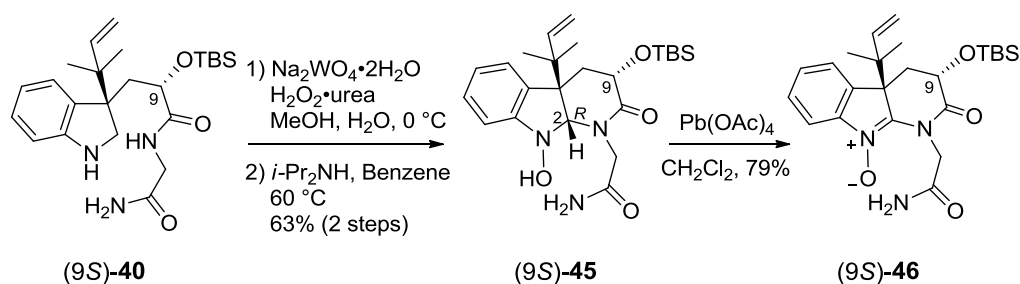


Scheme 20. One-pot synthesis of nitrone **46**

以上のように、筆者はインドリン **44** から環状ニトロン体 **46** まで一挙に反応を進めることに成功し、インドリンスピロアミナール骨格の構築工程を 2 工程削減できた。

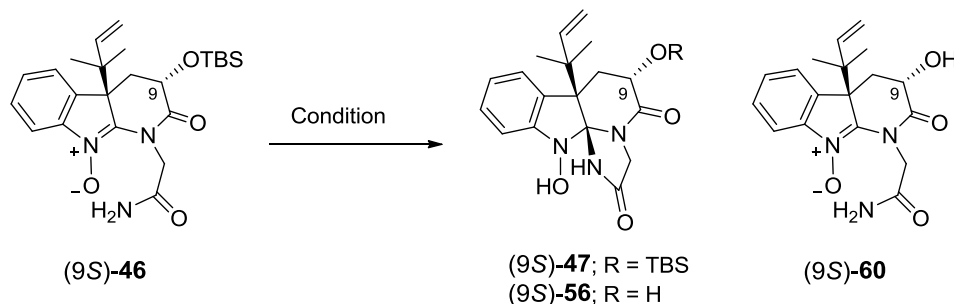
II-4-6. 9S 体でのインドリンスピロアミナル骨格構築の検討

前項で確立した条件に従い、Neoxaline と同じ 9 位の立体化学を有するインドリン (9S)-40 を用いてインドリンスピロアミナル骨格の構築を試みた (Scheme 21)。(9S)-40 に対し、MeOH/H₂O 溶媒中、Na₂WO₄·2H₂O 存在下、0 °C にて H₂O₂·urea を作用させたところ、TLC にてニトロンの生成を確認した。反応処理後、(9R)-44 の環化と同様に未精製のまま得られた混合物を Et₃N 存在下、Benzene 中で加熱したが本条件では環化が進行しなかった。そこで Et₃N よりも塩基性の強い *i*-Pr₂NH を用いて Benzene 中で加熱したところ、環化が進行し、環状アミナル体 (9S)-45 を収率 63% (2 steps) で単一の異性体として得た。なお、(9S)-45 の 2 位の立体化学は (9R)-45 の知見から *R* と推定した。続く環状ニترون体への酸化は、CH₂Cl₂ 中、Pb(OAc)₄ を作用させることで達成でき、(9S)-46 を収率 79% で合成出来た。



Scheme 21 Synthesis of nitron (9S)-46

続いて、環状ニترون体 (9S)-46 を用いてインドリンスピロアミナル骨格の構築を検討した (Table 9)。まず、9R 体で確立した条件に基づき、(9S)-46 に対し、CH₂Cl₂ 中、-8 °C にて *n*-Bu₄N⁺OH⁻ を作用させたが、期待に反して、(9S)-47 は得られず、複雑な混合物を与えるのみだった。また、前任者が報告した条件に従い、CHCl₃ と MeOH の混合溶媒中、silica gel 存在下で DIPEA を作用させたが、原料が回収されるのみだった。さらに、(9S)-46 に対し、THF 中で TBAF を作用させることで、9R 体の場合と同様に TBS 基の脱離を伴った環化が進行すると期待したが、TBS 基が脱離した (9S)-60 が収率 32% で得られるのみで、環化が進行した (9S)-47、(9S)-56 は得られなかった。

Table 9. Attempts for synthesis of (9*S*)-**47** or (9*S*)-**56**

Entry	Condition	Result
1	$n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, CH_2Cl_2 , $-8\text{ }^\circ\text{C}$	Complex mixture
2	silica gel, DIPEA, CHCl_3 , MeOH	No reaction
3	TBAF, THF	(9 <i>S</i>)- 60 ; 32%

II-4-7. 環状ニトロロン体 **47** の 5 員環化の考察

以上のようにインドリンスピロアミナール骨格構築の最終段階において、(9*R*)-**46** は環化し、(9*S*)-**46** は環化しなかった。(9*R*)-**46** および(9*S*)-**46** の 5 員環化について計算化学を用いた考察を示す (Figure 2) モデル基質として TBS 基とリバースプレニル基を *t*-Bu 基に置き換えた環状ニトロロン体 **46'** およびインドリンスピロアミナール体 **47'** に対して DFT-B3LYP/3-21G²⁴) を使用し、計算を行った。5 員環化反応には、環状ニトロロン体とインドリンスピロアミナール体との平衡があると予測される。9*R* 体における 3 つのモデル基質では、(2*S*, 9*R*)-**47'** が熱力学的に最も安定な構造であり、(2*R*, 9*R*)-**47'** が最も不安定な構造であると判明した。この結果より、5 員環化における平衡は 2*S* のインドリンスピロアミナール体に収束すると考えられ、実際の実験においても熱力学的に安定な (2*S*, 9*R*)-**47'** が選択的に得られている。また、9*S* 体の場合も 9*R* 体と同様に橋頭位の *t*-Bu 基に対して *cis* の立体配置を有する (9*S*, 2*S*)-**47'** が最も安定な構造であるとわかり、ニトロロンより熱力学的に安定なインドリンスピロアミナール体 (2*S*, 9*S*)-**47'** に収束すると予想される。しかし、実際の実験では予測と異なる結果が得られた。そのため、(9*S*)-**46'** から (2*S*, 9*S*)-**47'** にかけて存在するエネルギー障壁が本平衡を妨げていると考えられる。そこで、ニトロロン (9*R*)-**46'** および (9*S*)-**46'** の最安定三次元構造を計算し、9 位水酸基の立体の差異が、5 員環化に与える影響を考察することとした。

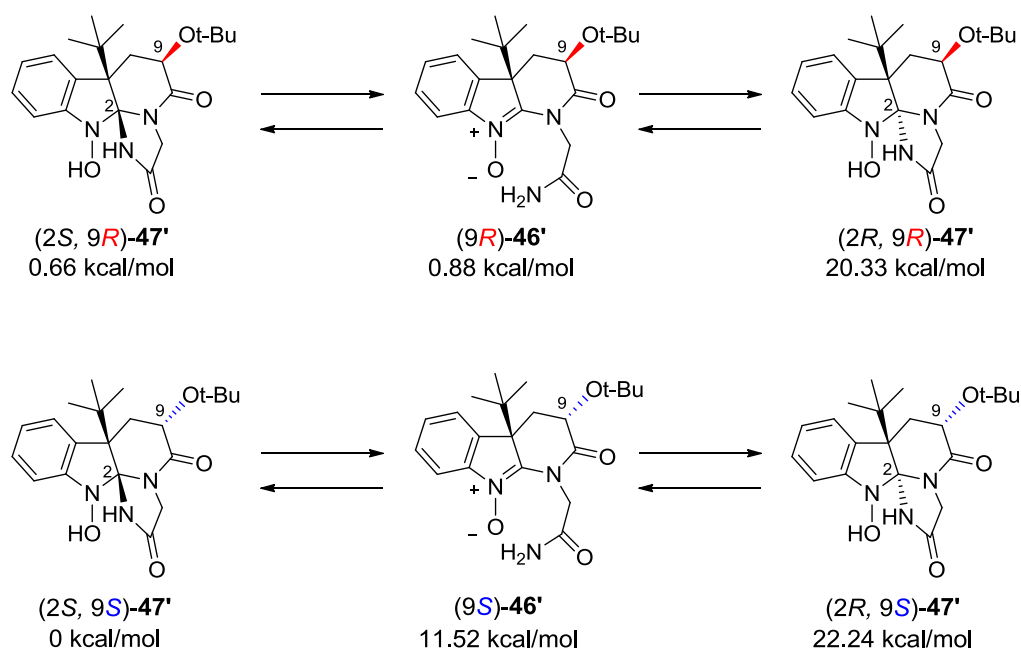


Figure 2. Equilibrium between nitron and indoline spiroaminal compound calculated by DFT-B3LYP/3-21G

上述と同様の計算より算出された (9R)-46' と (9S)-46' の推定安定配座を示す (Figure 3)。 (9R)-46' の安定配座では δ -ラクタム部分が二つの *t*-Bu 基の反発により図のような船型配座を形成することが分かる。この時、グリシンアミド部分がニトロンの上側に位置する状態になり、末端アミドは容易にニロン部分に接近できる状態となる。この為、(9R)-46' に対し塩基を用いると望みの環化が進行し、インドリンスピロアミナル骨格を構築することができたと推定した。一方、(9S)-46' の安定配座では *t*-Bu 基同士の立体反発がない為、 δ -ラクタム部分は 9 位の *t*-ブトキシ部分がエカトリアル位となるような 6 員環配座となっている。この場合、グリシンアミド部分はニトロンの下側に位置する状態になり、結果として末端アミドは環の上側からニロンに接近できなくなると予想された。なお、上述の通り、橋頭位の *t*-Bu 基に対し、*trans* となる 5 員環形成はその生成物の熱力学的不安定性故に進行しないと推定した。

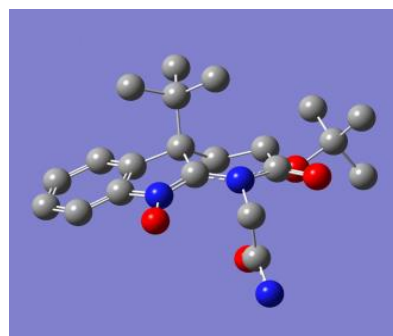
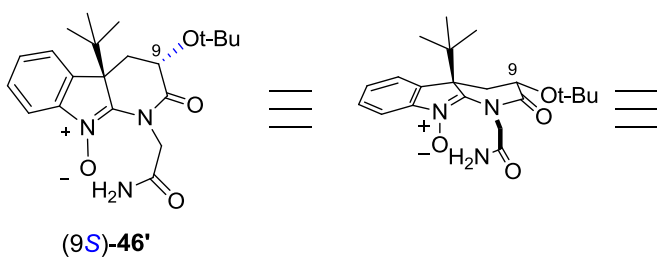
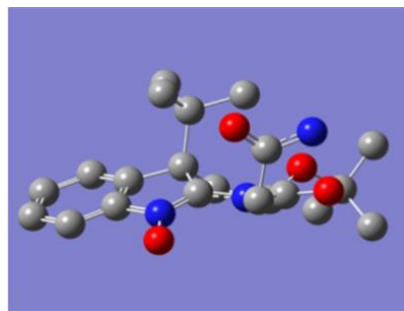
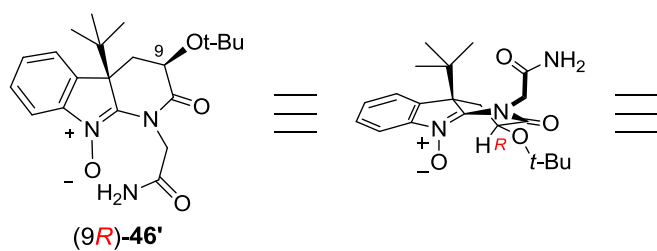


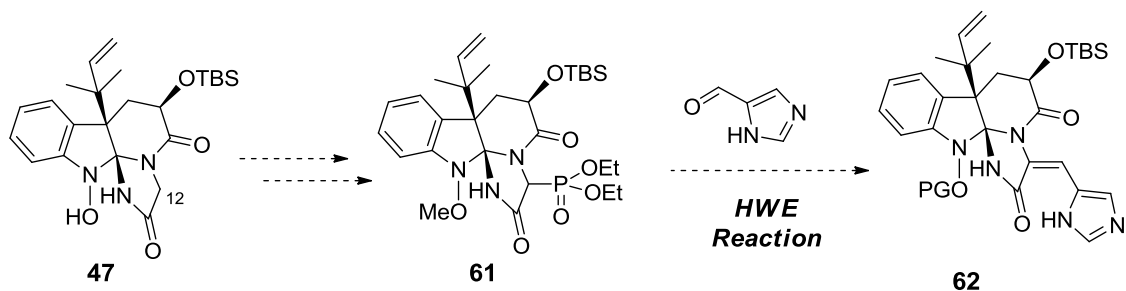
Figure 3. Calculated most stable conformation of (9R)-46' and (9S)-46'

以上の計算結果をまとめると、9S の立体を有するインドリンスピロアミナル体 (2S, 9S)-47' はニトロン(9S)-46' と比較して熱力学的に安定であるとわかった。しかし速度論的な観点から考察すると、(9S)-46' が 5 員環構築に不利なコンホメーションを形成しているため、筆者が行った反応条件では環化が進行しなかったと考えられる。

結果として、天然 Neoxaline (1) とは逆の、望まない 9R の立体を有する 47' のみ得られた為、後に 9 位水酸基の立体化学を反転させることとし、次のデヒドロヒスチジン部の構築に取り組んだ。

II-5. デヒドロヒスチジン部の構築

Neoxaline のデヒドロヒスチジン部分は戦略通り、**47** の 12 位にホスホネートを導入した後、HWE 反応により構築することとした (Scheme 22)。



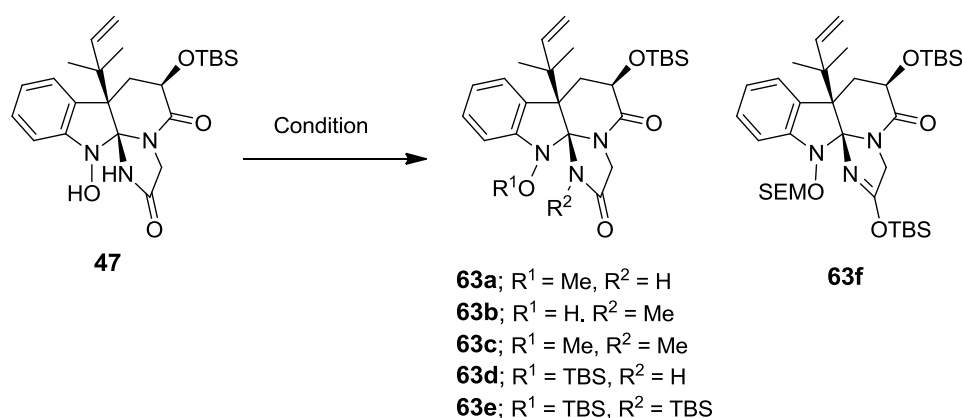
Scheme 22. Strategy for Construction of *E*-dehydrohistidine

II-5-1. 選択的な *O*-メチル化、または TBS 化の検討

先述の通り、インドリンスピロアミナル骨格にはニトロンとの平衡があると考えられ、また酸性度の高い水酸基はホスホネート導入の際に悪影響を与えることが懸念される。そこで、予めアミンヒドロオキシド部分の水酸基にメチル基を導入することとした (Table 10)。まず、**47** に対し、THF 溶媒中、DIPEA 存在下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてメチル化剤である MeOTf を作用させたところ、徐々に化合物が分解し、複雑な混合物を与えた (Entry 1)。また、THF 溶媒中、DIPEA 存在下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて Meerwein 試薬 ($\text{Me}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$)²⁵⁾ を作用させたが、この場合も Entry 1 と同様の結果を与えた (Entry 2)。求電子性の高いメチル化剤では基質が分解し、所望のメトキシ体が得られなかったため、より穏和なメチル化剤である MeI を用いて検討を行なった。即ち、THF 溶媒中、NaH 存在下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて MeI を作用させた。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ では、反応が確認できなかったため、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで徐々に昇温したところ、目的の *O*-メチル体 **63a** が trace、*N*-メチル体 **63b** が 42%、水酸基とアミドがメチル化された *N,O*-ジメチル体 **63c** が 30% で得られた (Entry 3)。MeI を用いることで水酸基にメチル基を導入できることがわかったため、次にメチル化の官能基選択性を改善すべく、塩基を中心に検討を行なった。DMF 溶媒中、**47** に対し K_2CO_3 存在下で MeI を作用させる条件では、所望の **63a** は得られたものの、その収率は 9% と低く、他に *N,O*-ジメチル体 **63c** が 40% で得られ、残りは原料回収となった (Entry 4)。また、THF 溶媒中、**47** に対し *t*-BuOK 存在下で MeI を作用

させたところ、**63a** が 10%、**63c** が 45% で得られ、原料が 24% で回収された。次に有機塩基である DBU、TBD を用いたメチル化を検討したが、これらの塩基を用いた条件では化合物が分解し、複雑な混合物を与えるのみであった (Entry 6、7)。以上の結果から、選択的な *O*-メチル化は困難と判断し、先に水酸基に保護基を導入することとした。官能基選択的な保護基導入の戦略として、酸素原子との結合能が高いシリル基を用いることを考えた。即ち水酸基とアミドにシリル基を導入し、親和性の弱いアミド基選択的に脱シリル化することとした。 CH_2Cl_2 溶媒中、**47** に対し、DIPEA 存在下で TBSOTf を作用させたところ、TLC 上で水酸基のみがシリル化されたモノシリル体 **63d** および、TBS 基がふたつ導入されたビスシリル体が確認された。ビスシリル体は水酸基及びアミドが TBS 化された **63e**、または **63f** が考えられる。本反応を sat. NaHCO_3 aq. で後処理したところ、アミド上のシリル基の脱離が進行し、結果的に所望のモノシリル体を収率 98% で合成することが出来た (Entry 8)。

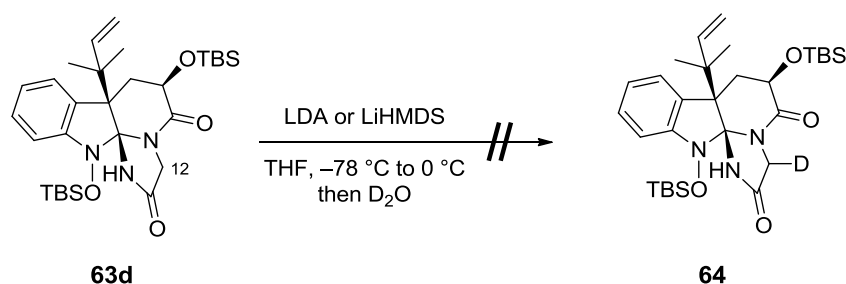
Table 10 Attempts for selective methylation or silylation of hydroxy group.



Entry	Condition	Result
1	MeOTf, DIPEA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	complex mixture
2	Me_3OBF_4 , DIPEA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$	complex mixture
3	MeI, NaH, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to $0\text{ }^\circ\text{C}$	63a ; trace, 63b ; 42%, 63c ; 30%
4	MeI, K_2CO_3 , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$	63a ; 9%, 63c ; 40%, SM; 34%
5	MeI, <i>t</i> -BuOK, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$	63a ; 10%, 63c ; 45%, SM; 24%
6	MeI, DBU, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$	complex mixture
7	MeI, TBD, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$	complex mixture
8	TBSOTf, DIPEA, CH_2Cl_2 , 98%	63d ; 98%

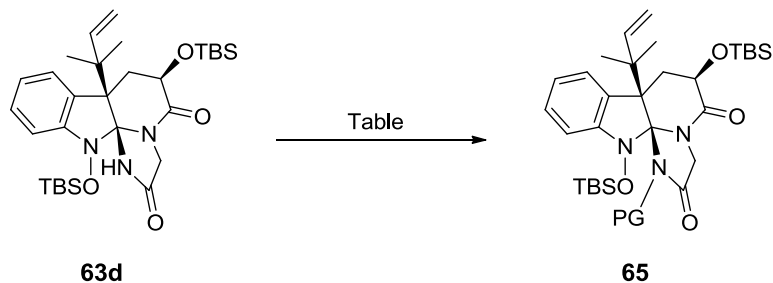
II-5-2. スピロアминаール体 **63d** の重水素化の検討

12 位へのホスホネートの導入に先立ち、**63d** に対して重水素化実験を行った。(Scheme 23)。合成した **63d** に対し、THF 溶液中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて LDA、または LiHMDS を滴下し、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温した後、 D_2O を加えて反応を停止させた。しかし、回収した化合物の 12 位への重水素化は確認できなかった。



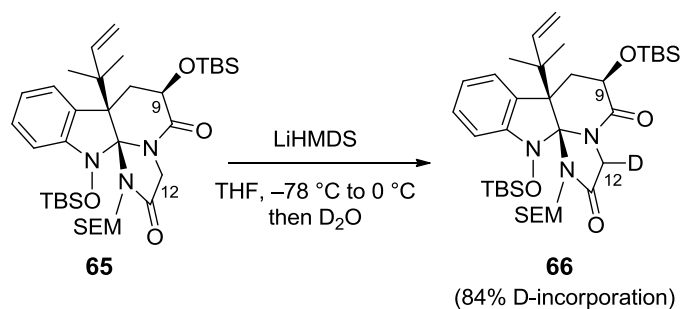
Scheme 23. Attempt for Deuteration of **63d**

この原因として、12 位の脱プロトンよりも、アミドの脱プロトンが優先しており、12 位の脱プロトン化が阻害されたことが考えられた。また、原料の回収率も低く、アミドの脱プロトン化に伴う副反応が予想された。そこで筆者は、アミドへの保護基の導入に取り組んだ (Table 11)。まず、 CH_2Cl_2 溶媒中、**63d** に対し、 Et_3N 、および DMAP 存在下で Alloc-Cl を作用させたが、反応は進行せず原料が回収された (Entry 1)。同様に、Boc 基、Cbz 基の導入も検討したが、目的物は得られず、原料が回収される結果となった (Entry 2, 3)。続いて Ac 基を導入すべく、MeCN 溶媒中、**63d** に対し、pyridine 存在下、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて AcCl を作用させたが、基質の分解を招くのみであった (Entry 4)。次に、THF 溶媒中、NaH 存在下、BnCl を作用させたが、この条件でも複雑な混合物が得られる結果となった (Entry 5)。Entry 1~5 において、目的のアミド保護体が得られない原因として、リバースプレニル基の立体障害により、嵩高い反応試薬がアミドに接近できないことが考えられた。そこで反応点の立体障害が小さい SEM-Cl を選択し、アミドの保護を試みた²⁶⁾。**63d** の THF 溶液中、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて NaH と SEM-Cl を作用させたところ、所望のアミド保護体 **65** を 97% と高収率で合成することができた (Entry 6)。なお、**47** への、アミド選択的な SEM 基の導入は水酸基の SEM 化の競合により、困難であった。

Table 11. Protection of amid

Entry	Condition	Result
1	Alloc-Cl, DMAP, Et ₃ N CH ₂ Cl ₂	No reaction
2	Boc ₂ O, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	No reaction
3	Cbz-Cl, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	No reaction
4	AcCl, pyridine, MeCN, 0 °C	complex mixture
5	BnCl, NaH, THF, 0 °C	complex mixture
6	SEM-Cl, NaH, THF, 0 °C	65 ; PG = SEM; 97 %

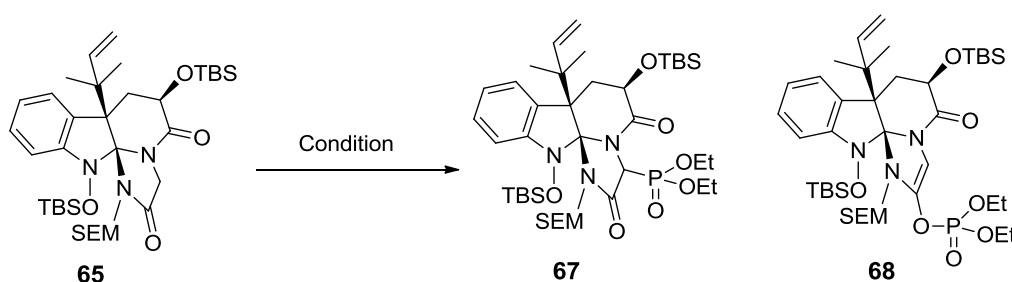
得られた **65** を用いて重水素化実験を行った (Scheme 24)。 **65** の THF 溶液中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて LiHMDS を滴下し、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温した後、 D_2O を用いて反応を停止したところ、12 位が重水素化された化合物 **66** が 84% の D 化率で得られた。またこの時、9 位が重水素化された生成物は確認されず、9 位は本条件においては脱プロトン化されないことがわかった。この結果よりホスホネートの調製には **65** を用いることとした。

**Scheme 24.** Deuteration of **65**

II-5-3. ホスホネートの構築

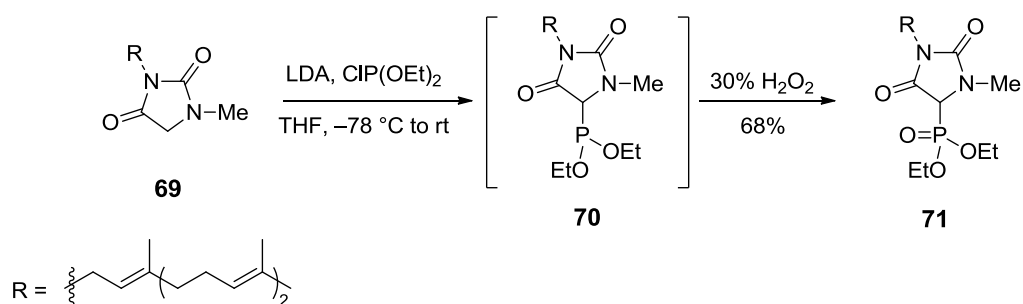
合成した **65** を用いて、ホスホネート **67** の合成を検討した (Table 12)。まず、**65** に対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて、THF 溶媒中、LiHMDS を加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温した後、 ClP(O)(OEt)_2 を作用させたが、エノラートの酸素原子にホスホネートが導入された **68** のみが得られた (Entry 1)。次に塩基として、LDA、KHMDS を用いたが、Entry 1 と同様の結果を与えるのみであった (Entry 2、3)。

Table 12. Attempts for synthesis of phosphonate **67**



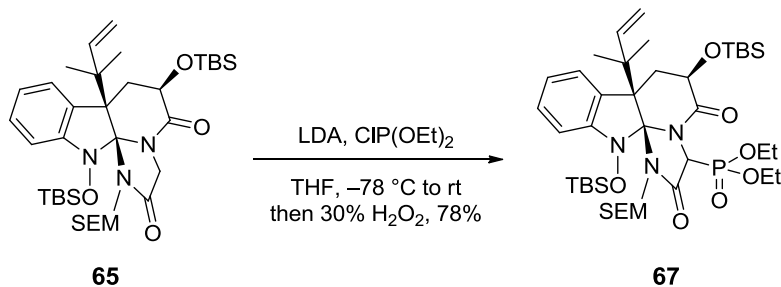
Entry	Condition	67	68
1	LiHMDS, ClP(O)(OEt)_2 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt	0 %	75 %
2	LDA, ClP(O)(OEt)_2 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt	0 %	72 %
3	KHMDS, ClP(O)(OEt)_2 , THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt	0 %	55 %

求電子剤として ClP(O)(OEt)_2 を用いた条件では、選択的に **68** が得られる結果となった。そこで Wiemer らの手法²⁷⁾ を参考にホスホネートを構築することとした。彼らは求電子剤に ClP(OEt)_2 を用いてアミドの α 位にホスファイトを導入し、続く酸化によるホスホネートへの変換を報告している (Scheme 25)。



Scheme 25. Wiemer's method to construct a phosphonate

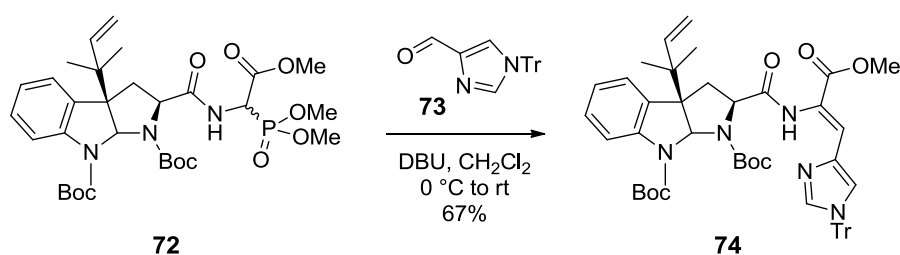
Wiemer らと同様の条件下、THF 溶媒中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で **65** に LDA を作用させ、室温まで昇温した後、 $\text{CIP}(\text{OEt})_2$ を加え、原料の消失後、過酸化水素水で処理したところ、所望のホスホネート **67** を単一のジアステレオマーとして合成できた (Scheme 26)。



Scheme 26. Synthesis of phosphonate **67**

II-5-4. HWE 反応によるデヒドロヒスチジン部構築の検討

HWE 反応を用いたデヒドロヒスチジンの構築は Joullie らが *Iso-Roquefortine C* の全合成にて検討している²⁸⁾ (Scheme 27)。

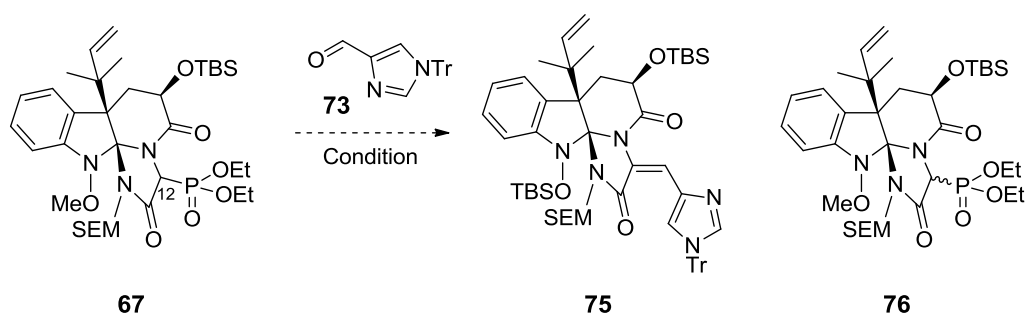


Scheme 27. Joullie's method to construct a dehydrohistidine

この際、アルデヒドとしてイミダゾールが Tr 基で保護されたイミダゾリルアルデヒド **73**²⁹⁾ が用いられていた為、筆者も同様に **73** を用い、ホスホネート **67** との HWE 反応を検討した (Table 13)。まず、Schmidt らの報告^{2c)} に従い Li 塩存在下での HWE 反応を試みた。即ち **67** に対し、MeCN 溶媒中、LiCl 存在下で DIPEA を作用させ、アルデヒド **73** を加えたが、反応は進行せず、原料が回収されるのみであった (Entry 1)。そこで、より強い塩基である DBU を用いたが、本条件でも反応は進行しなかった^{2a-c)}

(Entry 2)。次に、LiCl、または NaI 共存下で、DBU を用いたところ^{2a-c), 30)}、**67** の 12 位のエピメリ化が確認できたものの、所望のデヒドロヒスチジン体は得られなかった (Entry 3, 4)。続いて、THF 溶媒中、NaI 存在下で -78 °C にて NaH を作用させたが^{2a-c)}、**67** のエピメリ化が確認できるのみで HWE 反応は進行しなかった (Entry 5)。

Table 13. Study of HWE reaction

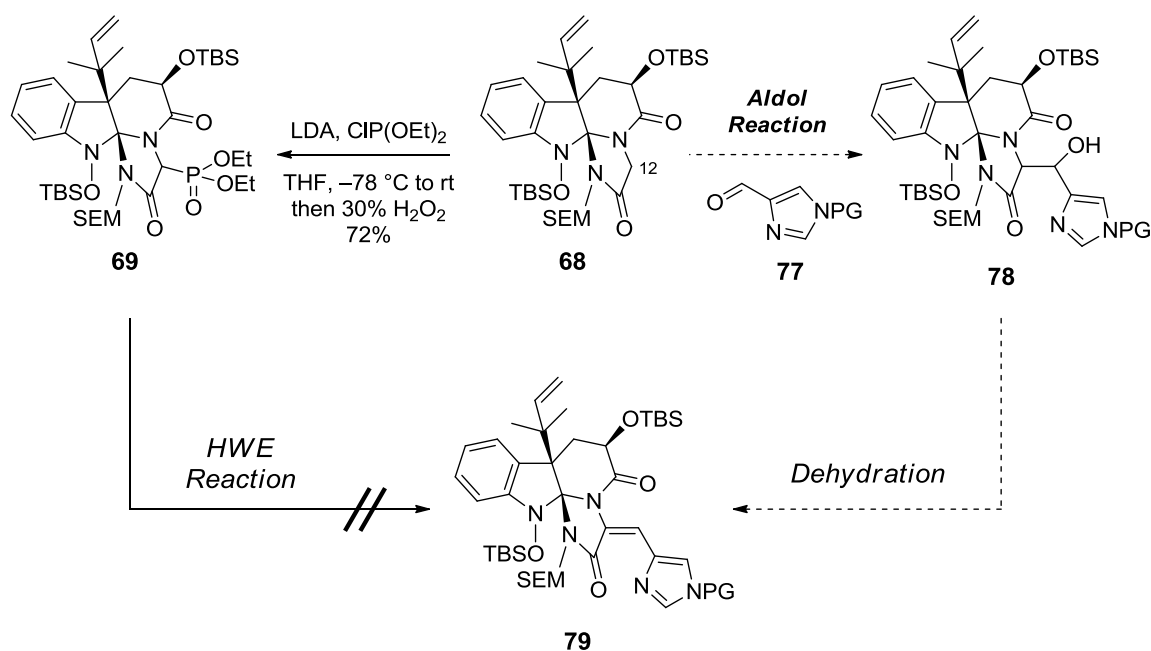


Entry	Condition	Result
1	DIPEA, LiCl, MeCN, rt	No reaction
2	DBU, MeCN, 0 °C to rt	No reaction
3	DBU, LiCl, MeCN, 0 °C to rt	Epimerization
4	DBU, NaI, MeCN, 0 °C to rt	Epimerization
5	NaH, NaI, THF, -78 °C to rt	Epimerization

以上のようにホスホネート **67** に対し種々HWE 反応の条件を検討したが、どの条件においても所望のデヒドロヒスチジン体は得られなかった。しかし、検討の Entry 3~5 において、基質のエピメリ化が確認できることから、12 位の脱プロトンによるエノラート形成は問題なく進行していると判断できる。このことから HWE 反応が進行しない原因は、ホスホネート **67** が嵩高く、立体障害によりアルデヒド **73** が **67** の 12 位に接近できないことにありと推定した。

II-5-5. デヒドロヒスチジンの新規合成戦略

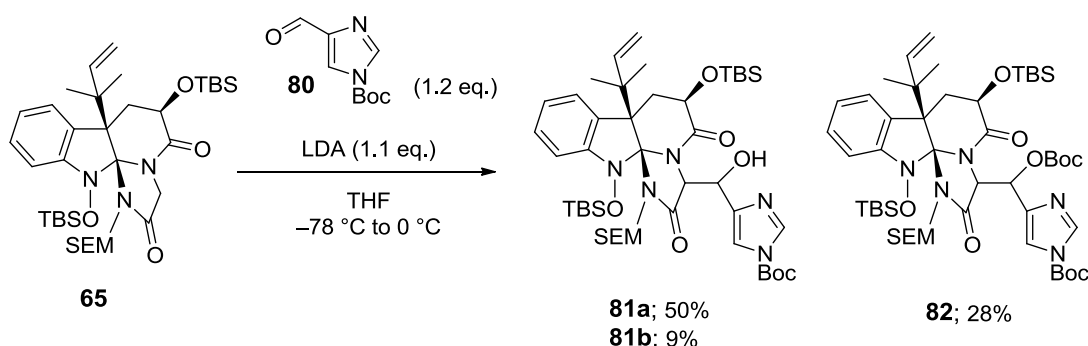
デヒドロヒスチジン部を構築するには至らなかったものの、ホスホネート部は構築出来たことから、インドリンスピロアミナル体の 12 位に何らかの官能基を導入することは可能と考えられる。そこで、筆者は **65** とアルデヒド **77** とのアルドール反応により、イミダゾール基を導入した後、脱水反応を行うことでデヒドロヒスチジン部分を構築することとした (**Scheme 28**)。



Scheme 28. Second strategy for construction of dehydrohistidine

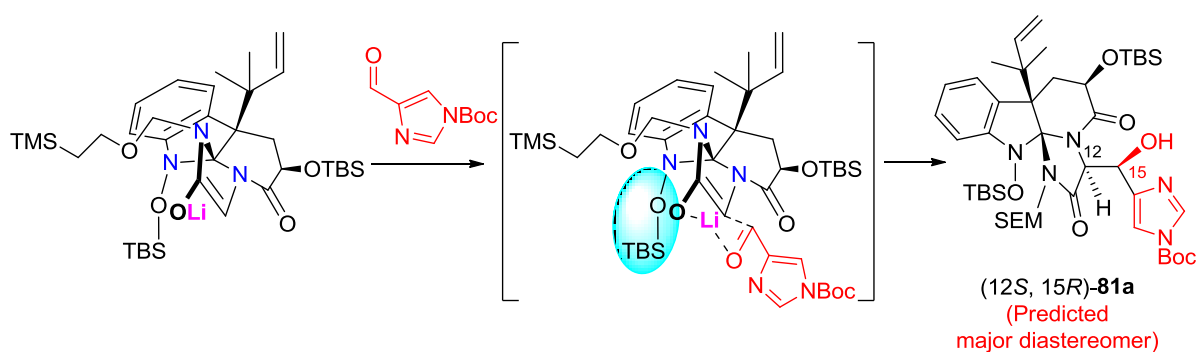
II-5-6. アルドール反応によるイミダゾールユニットの導入

新たな戦略に従い、**65** とアルデヒド **80**³¹⁾ とのアルドール反応を検討した (**Scheme 29**)。 **65** に対し、THF 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて LDA を 1.1 当量加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温した後、アルデヒド **80** を 1.2 当量加えたところ望みの反応が進行し、アルドール付加体が 2 種のジアステレオマーとしてそれぞれ **81a**; 50%、**81b**; 9% で得た。また、副生成物として水酸基に Boc 基が導入された **82** が単一の異性体として収率 28% で得られた。なお、**82** の立体化学は **81a** と同じであることを確認した (後述)。



Scheme 29. Aldol reaction to introduce a imidazole unit

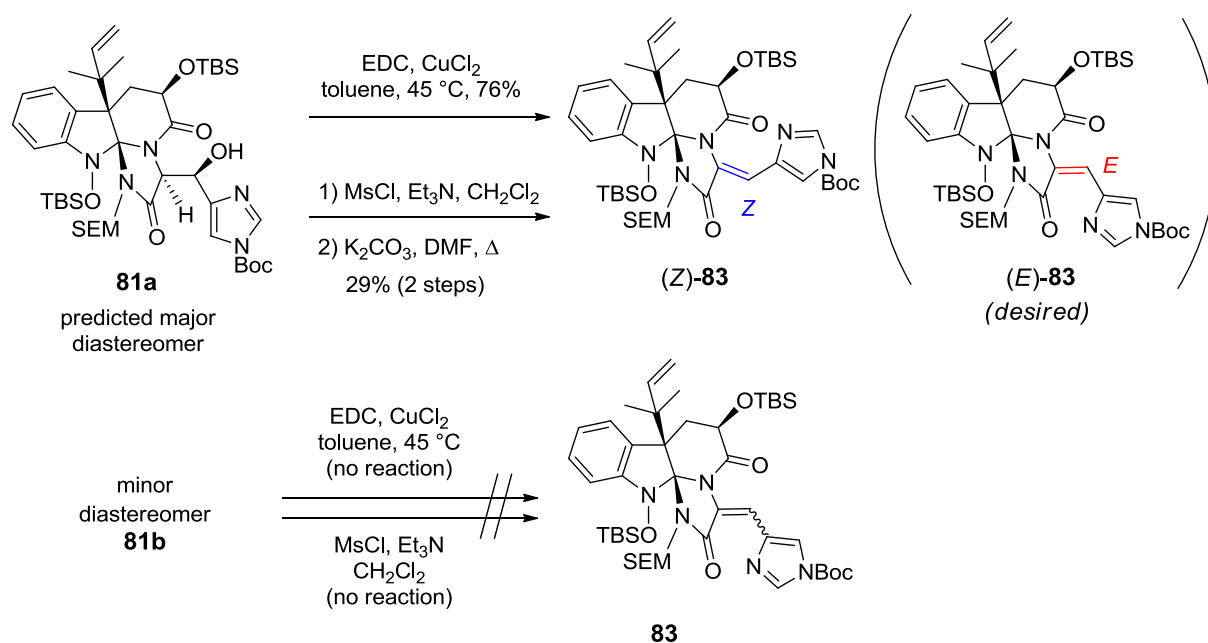
アルドール反応の立体選択性については **Scheme 30** のように考察し、主生成物である **81a** の立体配置を予測した。即ち、リチウムエノラート面に対し、嵩高い *N*-*O*-TBS 基の反対からアルデヒドが接近し、六員環遷移状態を経ることで立体選択性が生じ、 $12S$ 、 $15R$ の立体配置を有した **81a** が主生成物として得られたと予測した。



Scheme 30. Discussion for stereoselectivity of aldol reaction

II-5-7. 81 の脱水反応の検討

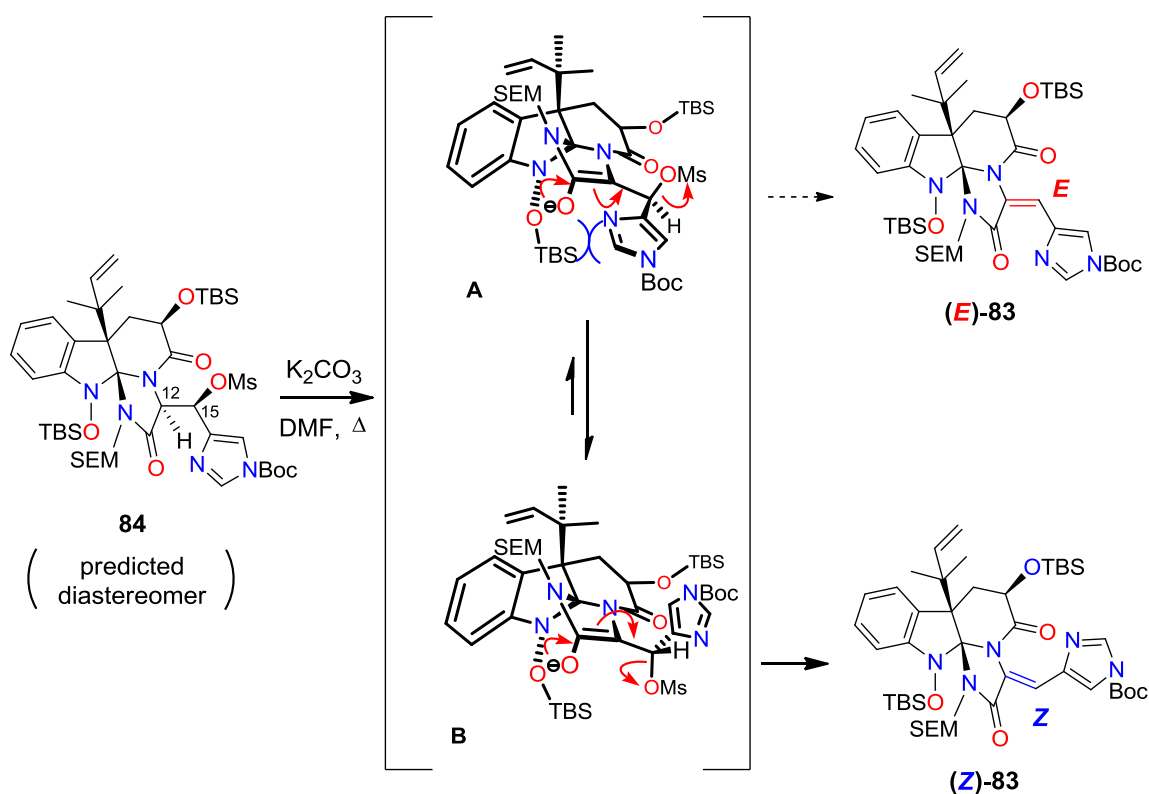
次に **81a** の脱水反応による (*E*)-デヒドロヒスチジンの構築を検討した (Scheme 31)。 **81a** の 12 位、15 位の立体配置はそれぞれ *S*, *R* であると予測したことから、水酸基の *syn* 脱離が (*Z*)-デヒドロヒスチジン体を与え、*anti* 脱離が (*E*)-デヒドロヒスチジン与えらるゝと考えた。 **81a** に対し、Sai らが報告した EDC と CuCl₂ を用いた水酸基の *syn* 脱離³¹⁾ を試みたところ、*Z* の幾何異性を有したデヒドロヒスチジン体 (*Z*)-**83** が収率 76% で得られた。このことから、予想通り、アルドール付加体が 12*S*, 15*R* 配置の立体化学を有することが示唆された。なお、生成物 **83** の幾何異性は最終生成物まで導き、天然 Neoxaline との比較により決定した。続いて水酸基の E2 反応による *anti* 脱離を試みた。 **81a** に対し、CH₂Cl₂ 溶液中、Et₃N 存在下、MsCl を作用させることで水酸基に脱離基となる Ms 基を導入した。Ms 化体は未精製のまま、DMF 溶媒中で K₂CO₃ を添加し、加熱したところ脱メシラート反応は進行したが、予想に反し、*Z* の幾何異性を有した (*Z*)-**83** のみが得られた。また、アルドール付加体のマイナージアステレオマーを用いて、同様の反応条件による水酸基の *syn* 脱離、または Ms 化を試みたが、両反応とも進行しなかった。



Scheme 31. Dehydration reaction of aldol adduct **81**

II-5-8. 幾何選択性の考察

脱メシラートの脱離反応における立体選択性について、以下に考察した (**Scheme 32**)。筆者は本反応が E2 反応ではなく、エノラートを経由する E1cB 反応の機構で脱メシレートが進行したと考察した。E1cB 機構では中間体として、メシレート部分がエノラート面に対し、上側で脱離する A と、メシレート部分がエノラートの下側で脱離する B が存在すると考えられる。望みの E 体を与える中間体 A ではイミダゾール部分はエノラートに対し、下側に位置することとなり、イミダゾール部分とエノラートの酸素原子、及び N-O-TBS 基との間に立体障害が存在すると考えられた。対して、中間体 B ではイミダゾール部分がエノラートの上側に位置しており、立体障害となるものが確認できなかった。このことから中間体 B を経由した脱離が優先し、結果的に (Z)-デヒドロヒスチジン体が選択的に得られたと考察した。

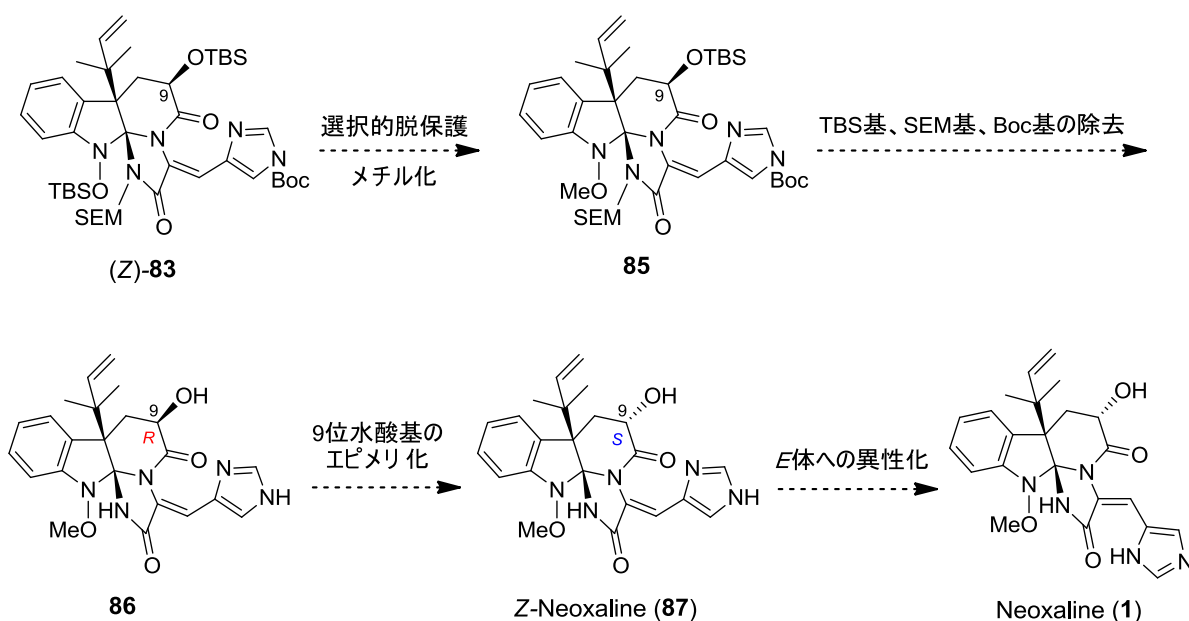


Scheme 32. Geometric selectivity in *anti* elimination of mesylate

II-6. Neoxaline の全合成

II-6-1. (Z)-デヒドロヒスチジン体 **83** からの Neoxaline の全合成戦略

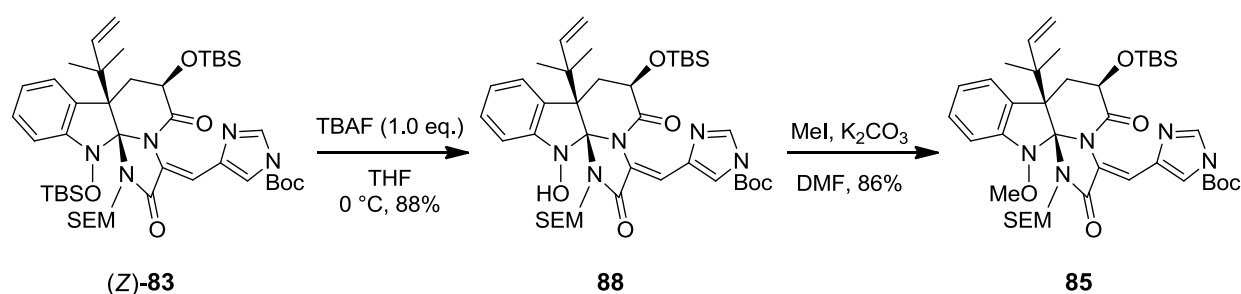
これまでの検討により、水酸基部分の *anti* 脱離、*syn* 脱離の両条件においても非天然型の幾何異性体を有する (Z)-デヒドロヒスチジン体のみが得られた。後述するが、Neoxaline と同様にデヒドロヒスチジンを有する Roquefortin C は、光照射により共役オレフィン部が異性化することが分かっている為^{28), 33)}、合成最終段階で Z 体を光異性化させ、(E)-デヒドロヒスチジンを構築することとした。また、(Z)-**83** は天然 Neoxaline の 9 位エピマー体であるため、その立体を反転させる必要がある。筆者は (Z)-**83** のアミンヒドロオキサイドの選択的脱保護とメチル化、残る三つの保護基の除去と 9 位水酸基のエピメリ化、(Z)-デヒドロヒスチジンの E-体への異性化による Neoxaline の全合成を計画した (Scheme 33)。



Scheme 33. Synthetic strategy of Neoxaline (**1**) from (Z)-**85**

II-6-2. *N*-メトキシ **85** の合成

Neoxaline の *N*-メトキシ部分の構築には、*N*-*O*-TBS 部分の選択的な脱保護が必要となる。(Z)-**83** に対し、THF 中、0 °C にて 1 当量の TBAF を作用させたところ、選択的に *N*-*O*-TBS 基の脱保護が進行した (Scheme 34)。得られた **88** の水酸基を DMF 中、K₂CO₃ 存在下、MeI を作用させることで水酸基をメチル化し、*N*-メトキシ体 **85** を収率 86% で合成できた。

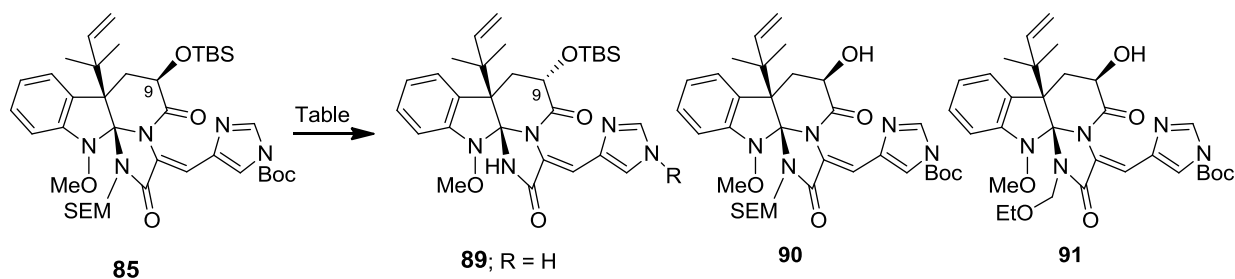


Scheme 34. Synthesis of *N*-methoxide **85**

II-6-3. *Z*-Neoxaline の合成

次に、フッ化物イオンによる SEM 基の除去を試みた (Table 14)。それぞれ TBAF、CsF、TASF を用いて検討したが、室温では 9 位水酸基の TBS 基が除去されるのみであった (Entry 1~3)。そこで、TBAF 存在下で、60 °C まで加熱したところ、脱 TBS 体 **90** が 32%、TBS 基と SEM 基の末端 TMS 部分の脱離体 **91** が 8% で得られた (Entry 4)。また、加熱した反応条件では化合物の分解が確認できたことから、SEM 基の脱離に伴って生じたホルムアルデヒドが副反応を起こしたと考え、補足剤としてエチレンジアミンを共存させて反応を行ったが、複雑な混合物を与えるのみであった (Entry 5)。フッ化物イオンによる SEM 基の除去は困難であった為、ルイス酸を用いた脱保護条件を検討した^{26), 34)}。まず、**85** に対し、MeNO₂ と Et₂O の混合溶液中、MgBr₂ を作用させたが、原料が回収されるのみであった。そこで、より強いルイス酸である Me₃Al を用いた反応を試みた。**85** の CH₂Cl₂ 溶液中-78 °C にて Me₃Al を加え、室温まで昇温させたところ、Boc 基と SEM 基の脱離が進行し、**89** を収率 71% で得ることが出来た。また、本反応では、9 位シロキシ基の立体配置 (*R* 配置) は Me₃Al による脱 SEM 化の過程で *S* 配置への完全なエピメリ化が進行し、望みの 9*S* の立体化学を有する **89** を合成できた。

Table 14. Removal of SEM group



Entry	Condition	Result
1	TBAF, THF, rt	91 ; 92%
2	CsF, THF, rt	91 ; 64%
3	TASF, THF, rt	91 ; 68 %
4	TBAF, THF, 60 °C	90 ; 32%, 91 ; 8%
5	TBAF, ethylenediamine, THF, 60 °C	Complex mixture
6	MgBr ₂ •Et ₂ O, MeNO ₂ , Et ₂ O	No reaction
7	Me ₃ Al, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C to rt	89 ; 71%

9位水酸基のエピメリ化は **85** の **89** の ROESY スペクトル解析により確認した。**85** の ROESY スペクトルではメトキシ部のメチル基と9位のプロトン同士の相関が観測された (**Figure 3**)。これは9*R*の立体を持つ天然物 *epi*-Neoxaline にも観測される相関である³⁵⁾。一方、9位の立体がエピメリ化した **89** の ROESY スペクトルではメトキシ

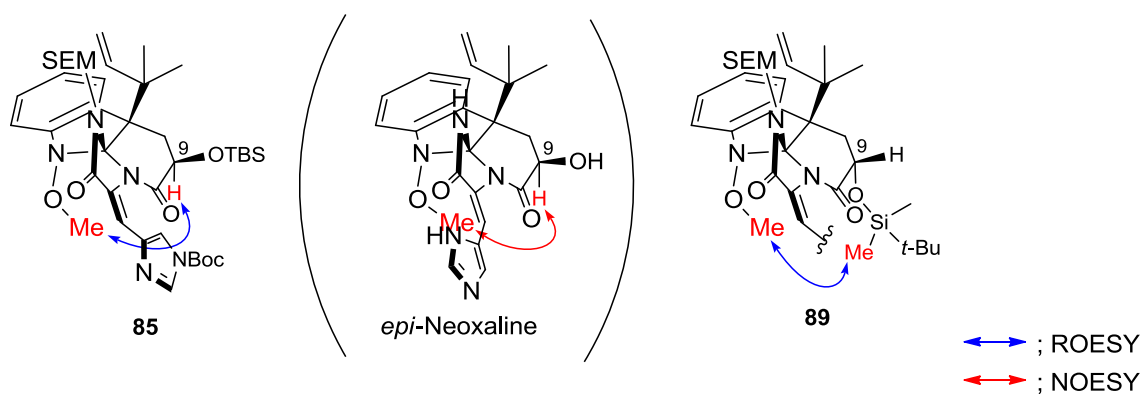
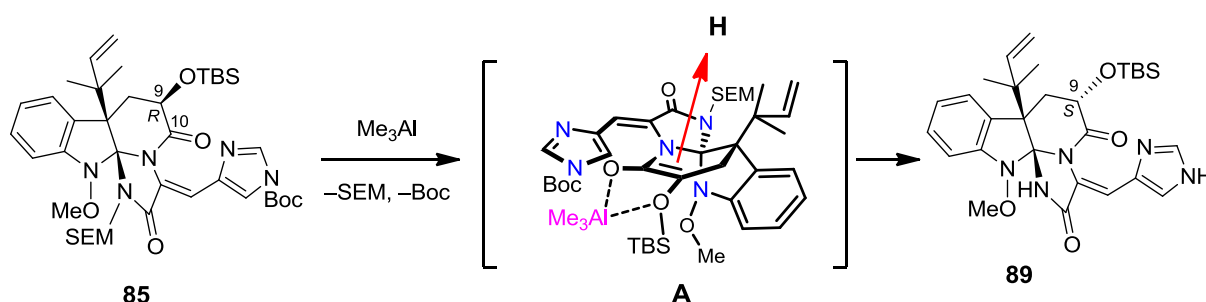


Figure 4. ROESY correlation of **85** and **89** / NOESY correlation of *epi*-Neoxaline

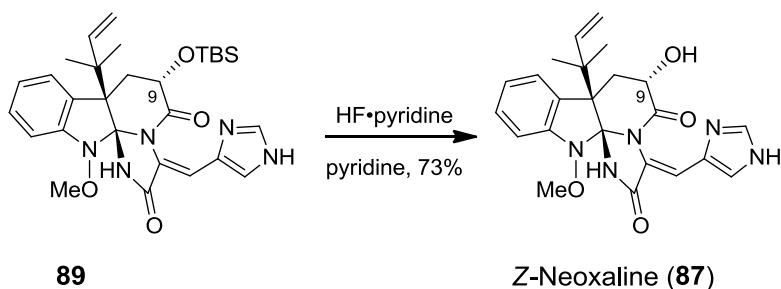
と 9 位のプロトン間での相関は確認できず、代わりにメトキシと TBS 基のメチル基との間に ROESY 相関を確認できた。以上の情報から、 Me_3Al 処理により 9 位水酸基の立体化学が *R* から *S* へとエピメリ化したことが示唆され、実際に **89** から 9*S* の立体配置を有する Neoxaline の全合成を達成している（後述）。

続いてエピメリ化の機構について考察した (Scheme 35)。まず、 Me_3Al の作用により、10 位のカルボニルが活性化され、エノラート中間体 A が形成される。後処理の際、インドリン部分、特に *N*-メトキシ部分が立体障害となっている為、立体的に空いているエノラートの上側からのプロトン化が進行し、9*S* 体が選択的に得られたと考察した。



Scheme 35. Discussion of stereoselectivity of epimerization by Me_3Al

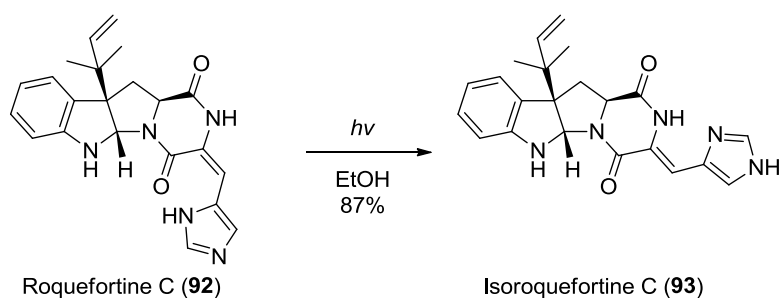
次に 9 位水酸基の TBS 基を $\text{HF}\cdot\text{pyridine}$ を用いて除去し、収率 73%で Neoxaline の幾何異性体である (*Z*)-Neoxaline (**87**)を合成した (Scheme 36)。続いて、(*Z*)-デヒドロヒスチジン部の異性化反応を検討した。



Scheme 36. Synthesis of (*Z*)-Neoxaline (**87**)

II-6-4. Roquefortine C の光異性化反応について

Roquefortine C は Neoxaline の推定生合成中間体であり、(E)-デヒドロヒスチジンを有する。Scott らは Roquefortine C (92) に対し光照射を行うことで共役オレフィンを異性化できることを報告しており、非天然型の幾何異性を有した Isoroquefortine C (93) を合成している³³⁾ (Scheme 37)。



Scheme 37. Photoisomerization of Roquefortine C (92)

また、Joullie らは、Roquefortine C および Isoroquefortine C のエネルギー差を、Hartree/Fock 法³⁶⁾、および T1 法³⁷⁾ により算出しており、Z 配置の Isoroquefortine C のエネルギーの方が低いことを述べている³³⁾ (Table 15)。

Table 15. Relative Energies for Roquefortine (92) and Isoroquefortine C (93)³³⁾

Isomer	Relative energies I^a	Relative energies I^b
Roquefortine C	17 kJ/mol	15 kJ/mol
Isoroquefortine	0 kJ/mol	0 kJ/mol

a; Calculated by the Hartree/Fock Method with the 6-31G* Basis Set

b; Calculated by the T1 Method

このことから光異性化の高い Z 選択性は、非天然型である Isoroquefortine C が天然の Roquefortine C よりも熱力学的に安定であることに起因していると考えられる。

一方、Neoxaline (1) の三次元構造では、イミダゾール部が 13 位のカルボニル酸素に近接し、(Z)-Neoxaline (87) ではイミダゾール部が 10 位のカルボニル酸素に近接する (Figure 5)。Z 体におけるイミダゾール部と酸素原子との距離が E 体の場合よりも近く、

より強い立体反発が存在すると考えられた。このことから、Neoxaline の場合、非天然型の Z 体より、天然の E 体のほうが安定と考えられ、Neoxaline (1)におけるデヒドロヒスチジンの異性化反応では E 体を選択的に与えると期待し、実際の実験に取り組んだ。

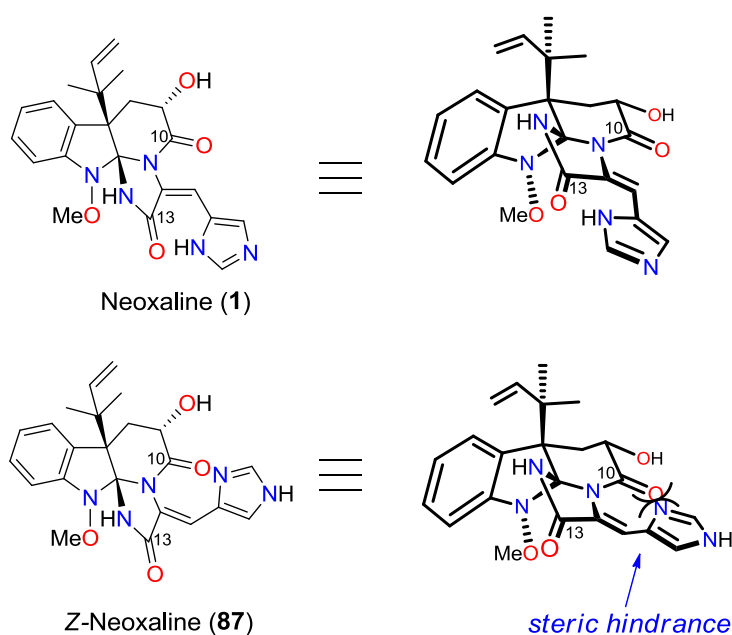
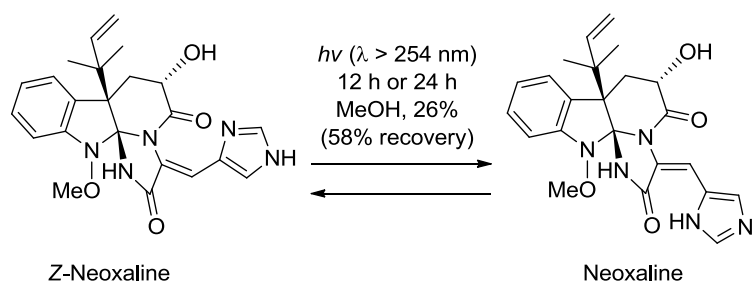


Figure 5. Proposed tridimensional structure of Neoxaline (1) and (Z)-Neoxaline (87)

II-6-5. (Z)-デヒドロヒスチジンの光異性化

Scott らに倣い、(E)-デヒドロヒスチジンを構築すべく、(Z)-Neoxaline (87)の光異性化反応を試みた (Scheme 38)。(Z)-Neoxaline (87)の MeOH 溶液に対し、100W 水銀ランプ ($\lambda > 254 \text{ nm}$)を用いて光照射を 12 時間行ったところ、目的の Neoxaline (1)を収率 26%で合成することができた。また、収率 58%で原料 87 を回収した為、Neoxaline (1)の収率を向上すべく、光照射を 24 時間行ったが、Neoxaline (1)と原料の収率に変化はなかった。さらに、Neoxaline (1)の MeOH 溶液に対して光照射を行ったところ、(Z)-Neoxaline (87)の生成が確認できたことから、この光照射下におけるデヒドロヒスチジンの異性化には平衡が存在することが判明した。



Scheme 38. Photoisomerization of (Z)-Neoxaline

非天然型である (Z)-Neoxaline (**87**) が主生成物として回収されたことについて (Z)-Neoxaline (**87**) と Neoxaline (**1**) の UV 吸収波長とその吸光度から考察した (**Figure 6**)。

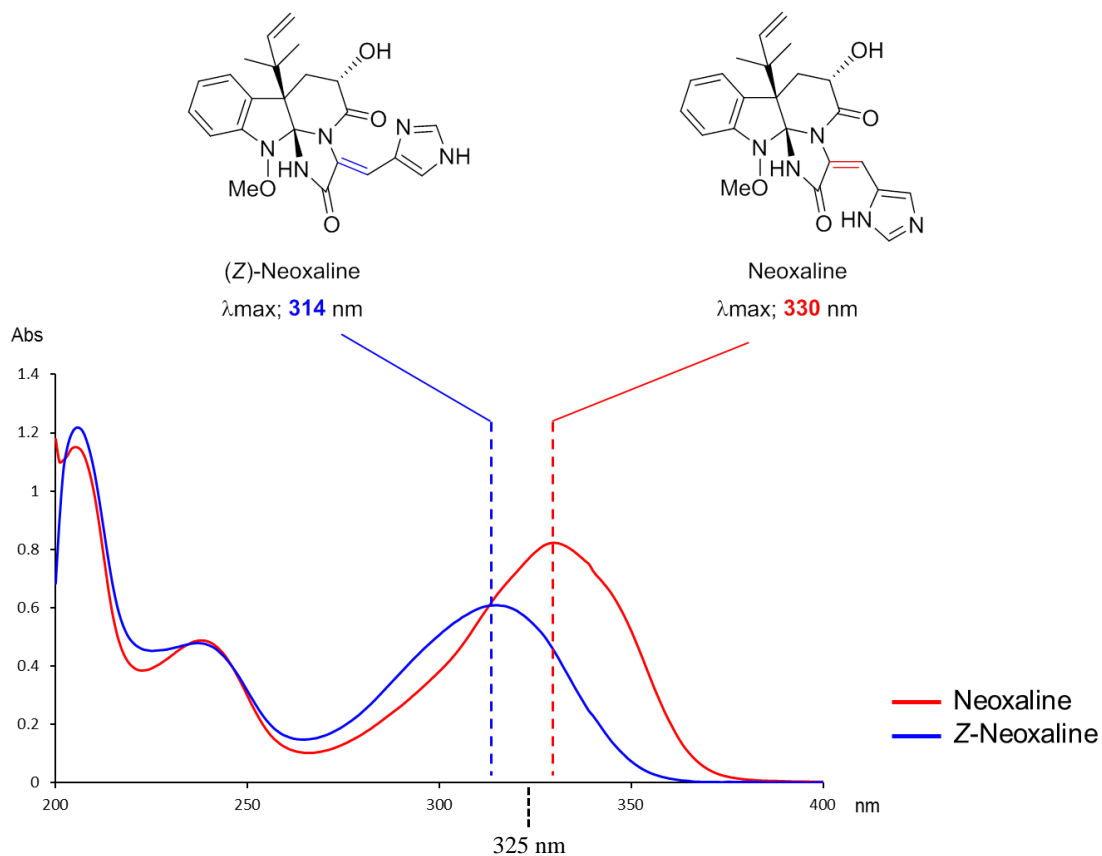


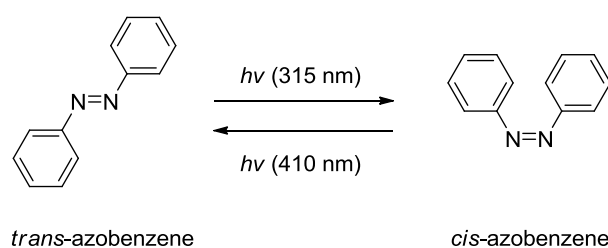
Figure 6. UV-absorption spectrum of Neoxaline (**1**) and (Z)-Neoxaline (**87**)

(Z)-Neoxaline (**87**) と Neoxaline (**1**) の UV 吸収波長を測定したところ、極大吸収波長は (Z)-Neoxaline (**87**) が 314 nm、Neoxaline (**1**) が 330 nm であった。また、*E* 体である

Neoxaline (**1**)の吸収領域、吸光度は共に *Z* 体より大きいことから、(*Z*)-デヒドロヒスチジンよりも、(*E*)-デヒドロヒスチジンの方が 254 nm 以上の光によって励起されやすいことが分かった。このことから、光異性化反応の実験において **1** の収率が低い原因は *Z* 体と *E* 体の励起されやすさの差に起因するものであると示唆された。

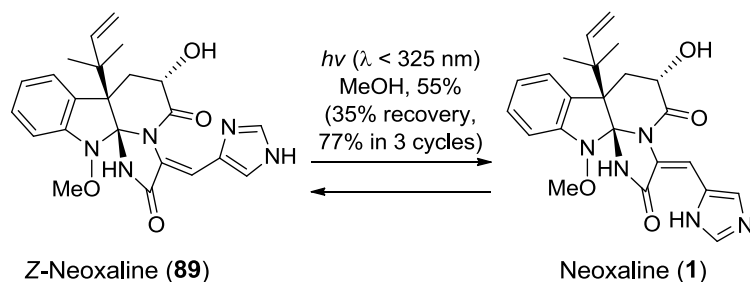
II-6-6. 光異性化反応における収率の改善

アゾベンゼンの光異性化反応で知られているように、光異性化における平衡は、*cis* 体、*trans* 体の吸収スペクトルの差を利用し、照射する光の波長を選択することで制御できる³⁸⁾ (Scheme 39)。



Scheme 39. Photoisomerization of azobenzene

そこで筆者は、照射光の波長を調節し、*E* オレフィンの励起を抑えることができれば、異性化反応の平衡が Neoxaline へ偏ると考え、UV カットフィルターを用いて光反応を試みた (Scheme 40)。(*Z*)-Neoxaline (**87**)に対し、MeOH 中、325 nm 以上の UV 波長を遮断するフィルターを通して 100W 水銀ランプの光を照射したところ、Neoxaline (**1**)が 55%、(*Z*)-Neoxaline (**87**)が回収率 35%で得られ、期待通り異性化反応の収率を上げることに成功した。また、本反応を 3 回繰り返すことで、収率 77%で Neoxaline (**1**)を得ることができた。合成した Neoxaline (**1**)と天然 Neoxaline の各種スペクトルデータの一致を確認し (次に詳細を記す)、筆者は標的の天然物 Neoxaline の初の全合成を総工程数 24 工程、総収率 2.7%で達成した。



Scheme 40. Photoisomerization of (*Z*)-Neoxaline using *hν*-cutfilter

II-6-7. 合成品と天然物の機器データの比較

合成した Neoxaline (**1**)の $^1\text{H-NMR}$ は天然物のデータと良い一致を示した (Figure 7, 8)。また、合成品の $^{13}\text{C-NMR}$ 、融点、IR スペクトルも天然物の機器データと一致したが、比旋光度においては、測定中に値が大きく変動し (+2.1~+36.5)、再現性のある数値を導けなかった。一方、北里研究所から報告された論文では Neoxaline (**1**)の比旋光度は CHCl_3 中で $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16.1$ と記されていた³⁹⁾。Neoxaline (**1**)は塩基性官能基であるイミダゾールを有することから、酸の影響を強く受け、溶媒のロットにより大きく値がバラつくことが予想された。そこで 1.0% AcOH/ CHCl_3 を溶媒として用い、合成した Neoxaline (**1**)の比旋光度を測定したところ、数値の変動もなく安定して比旋光度を測定することができることがわかった[synthetic Neoxaline; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +78.7$ ($c = 0.02$)]。得られた数値を天然物のものと比較するため、Neoxaline の生産期である *Aspergillus japonicus* Fg-551 を再び培養し、天然 Neoxaline を得た後、比旋光度を測定したところ、二つの測定値は良い一致を示した [naturally occurring Neoxaline; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +78.3$ ($c = 0.02$)]。また、LC-CD スペクトルでも天然物と合成品は良い一致を示した (Figure 9)。これらの結果から、Neoxaline の絶対立体構造を 2*S*、3*R*、9*S* と決定できた。

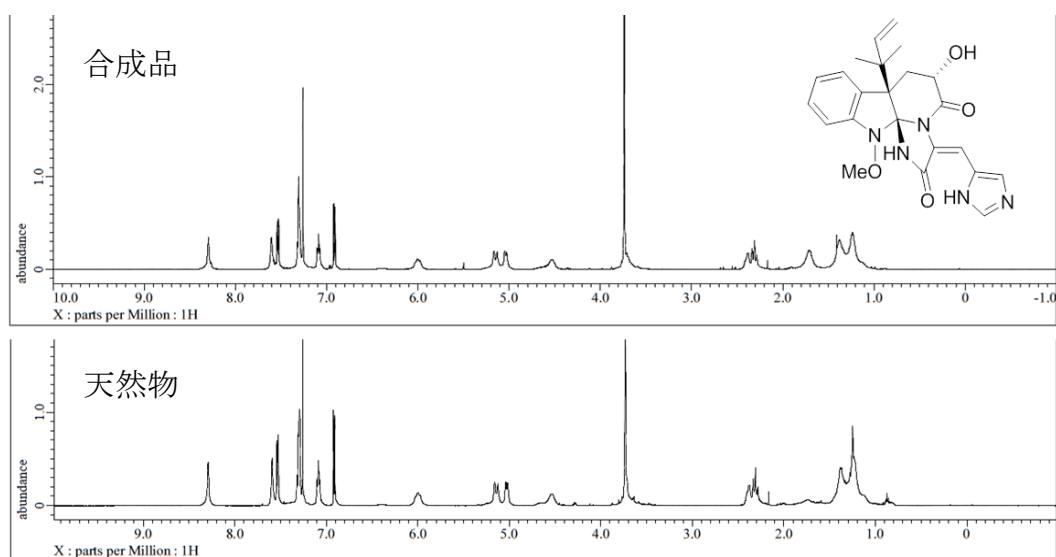


Figure 7. $^1\text{H-NMR}$ spectra of Nat. Neoxaline (**1**) and Syn. **1**

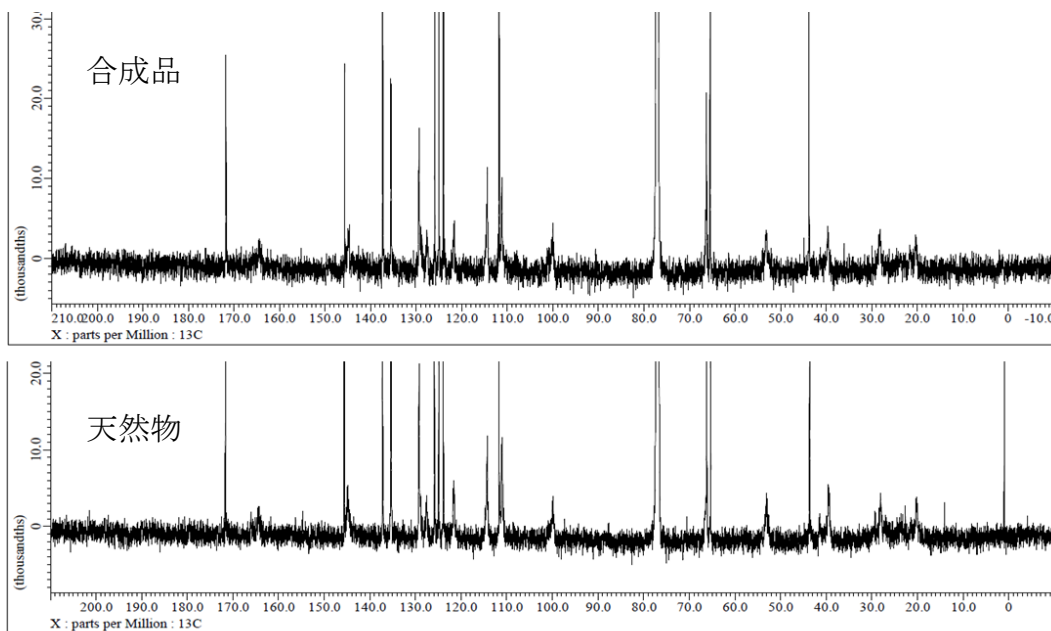
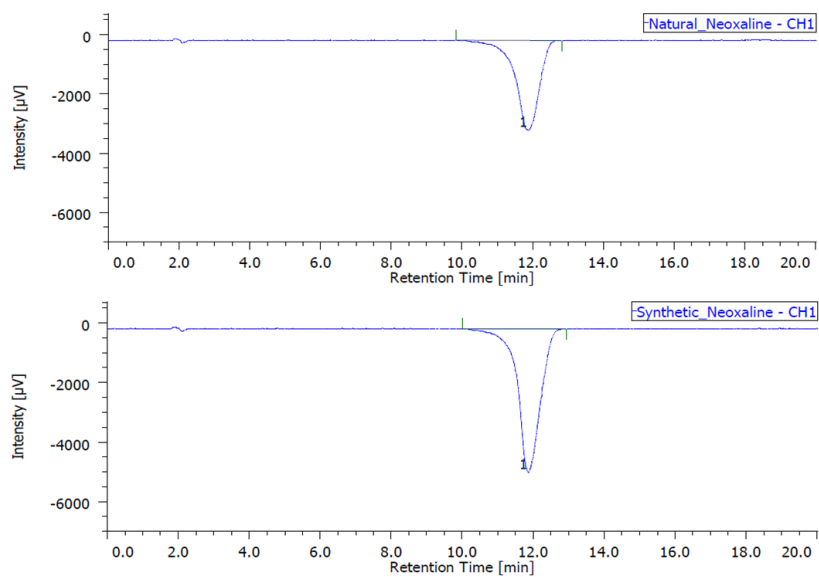


Figure 8. ^{13}C -NMR spectra of Nat. Neoxaline (**1**) and Syn. **1**



Condition; 24% MeCN/H₂O (0.1% TFA)
 Column; Develosil ODS-HG-5
 (Nomura Chemical Co., Ltd., 4.6 mm I.D. × 150 mm L)
 Flow rate; 1.0 mL/min
 CD detect; 250nm
 Temperature; 40 °C

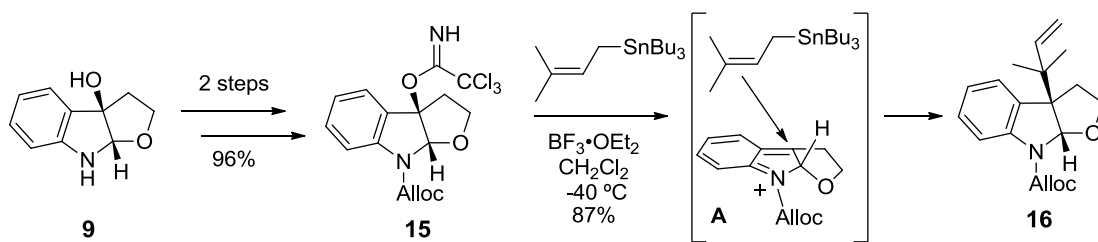
Figure 9. LC-CD spectra of Nat. Neoxaline (**1**) and Syn. (**1**)

II-7. Neoxaline の第一世代合成のまとめ

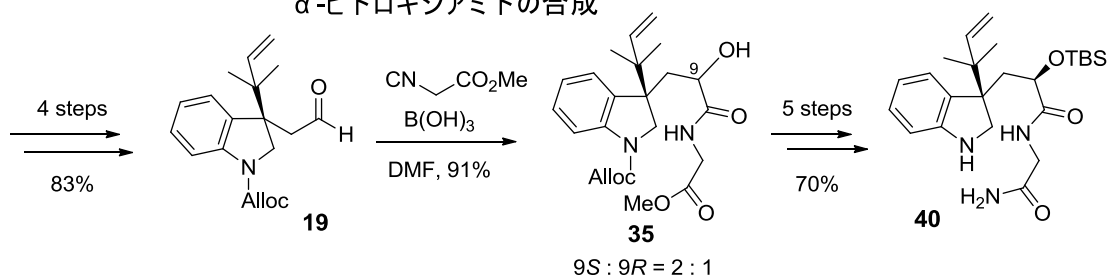
以下に Neoxaline (**1**)の第一世代合成をまとめる (Scheme 41)。

所属研究室で合成法が確立された光学活性フロインドリン **9** を出発原料とし、2 工程で得られるイミデート **15** に対し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、プレニルトリブチルすずを作用させることで遷移状態 **A** を経由してリバースプレニル基を立体選択的に導入し、単一の異性体として **16** を合成した。続く 4 工程、収率 83% で **16** から誘導したアルデヒド **19** に対し、ホウ酸存在下でのイソシアニドの付加反応により、 α -ヒドロキシアミド **35** を合成した。合成した **35** から種々官能基変換により 5 工程、収率 70% で環化前駆体 **40** へ導いた。インドリンスピロアミナール骨格の構築は求電子性が高いニトロロンへの酸化を経由した環化を利用し、2 ポットで達成した。即ち、**40** を $\text{NaWO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ および $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{urea}$ を用いた酸化条件に附し、ニトロロンと環化体 **45** の生成を確認した後、 PbO_2 と AcOH を加えることで環化と **45** の酸化を進行させ、環状ニトロロン体 **46** を 1 ポットで合成した。インドリンスピロアミナール体 **47** は **46** に対し $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$ を作用させることで、合成できた。2 工程で **47** のアミンヒドロオキサイドとアミドをそれぞれ保護した後、アルデヒド **80** とのアルドール反応と、続く EDC を用いた脱水反応により、(Z)-デヒドロヒスチジン体 **83** を合成した。得られた **83** に対して 4 つの保護基の除去、ヒドロキシアミン部位の *O*-メチル化と 9 位水酸基のエピメリ化を行うことで非天然型の幾何異性を有する (Z)-Neoxaline (**87**) を合成した。最後に UV カットフィルターを用いた光照射反応により、(Z)-デヒドロヒスチジンを異性化させることで Neoxaline (**1**) の初の不斉全合成を達成した。合成した Neoxaline (**1**) の各種機器データは天然物のものと良い一致を示し、Neoxaline (**1**) の絶対立体構造を Scheme 41 に示すように、2*S*, 3*R*, 9*S* と決定した。

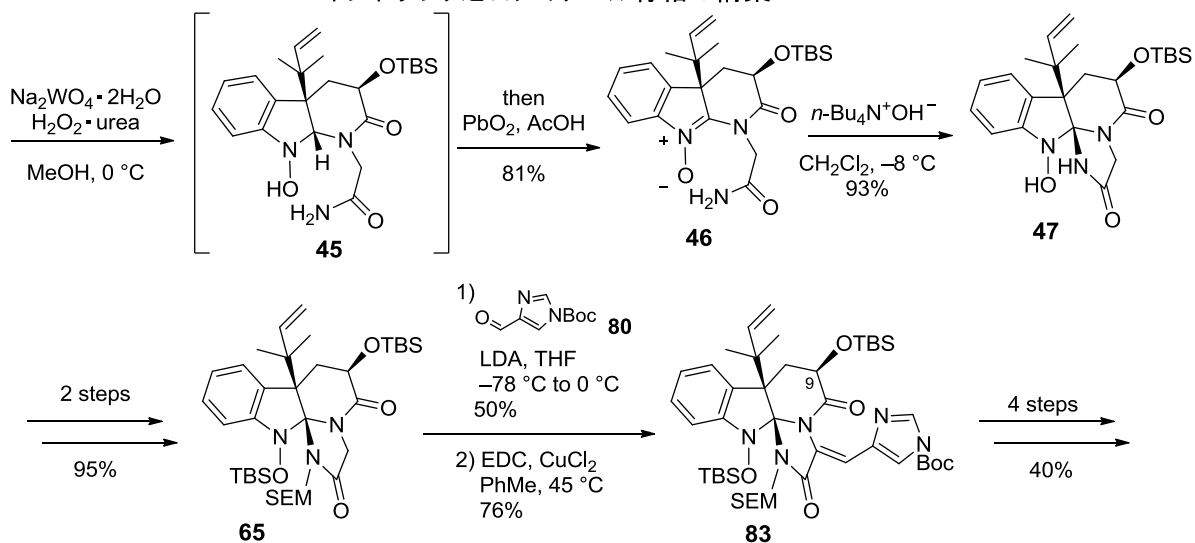
立体選択的なりバースプレニル基の導入



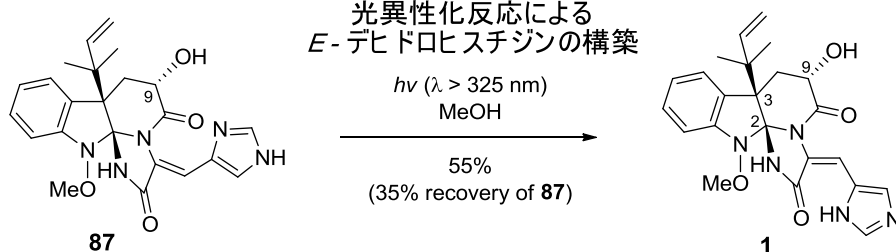
イソシアニドの付加による
 α -ヒドロキシアミドの合成



ニトロンを利用した効率的な
インドリンスピロアミナル骨格の構築



光異性化反応による
 E -デヒドロヒスチジンの構築



Scheme 41. First generation of total synthesis of Neoxaline (1)

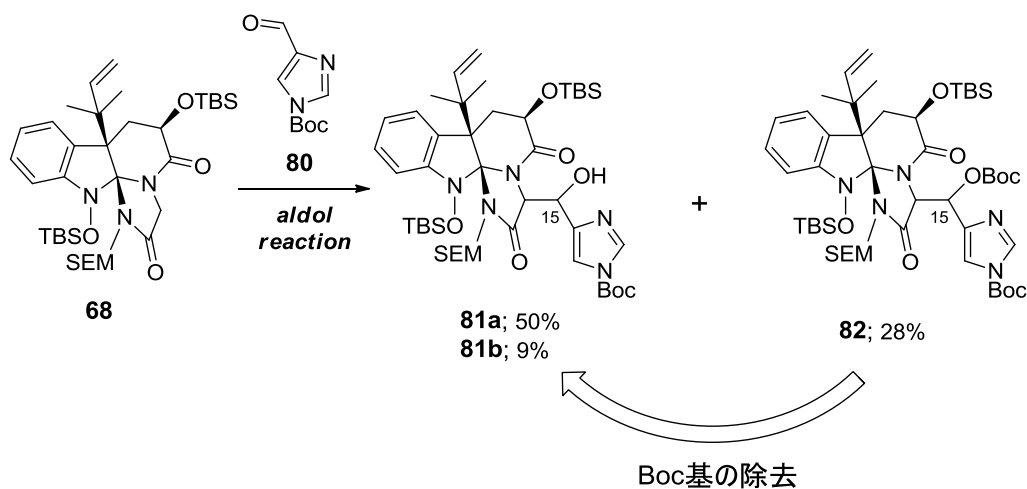
II-8. デヒドロヒスチジン部の構築法の改善

II-8-1. 第一世代合成の問題点

Neoxaline (**1**)の初の不斉全合成は達成されたが、その最終工程の光異性化反応の収率は中程度であり、5 mg 以上のスケールで光反応を行うと収率がさらに低下する。また、アルドール反応によるイミダゾールユニット導入の収率も満足いくものではなく、Neoxaline の類縁体や誘導体合成へ展開するには、より効率的な(*E*)-デヒドロヒスチジン体の供給法が必要であった。そこで筆者は、アルドール反応で得られた **81** の脱水反応による *E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築条件をさらに検討することとした。

II-8-2. *E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築

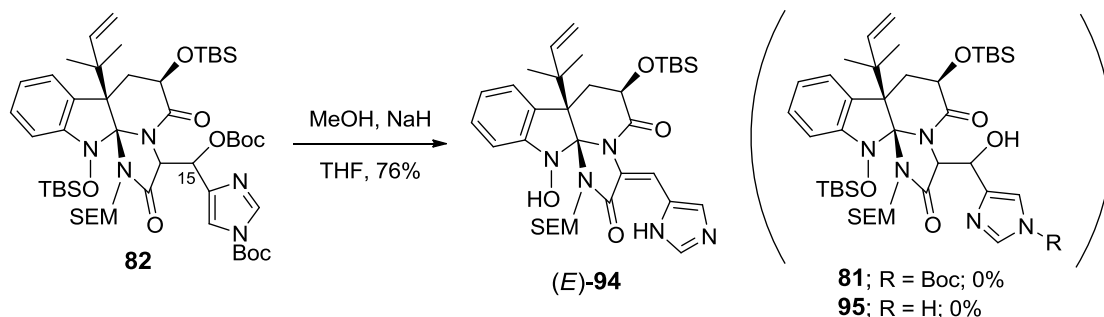
アルドール反応において副生成物として得られた *O*-Boc 体 **82** の Boc 基を除去し、アルドール付加体の回収を試みた (Scheme 42)。



Scheme 42. Hydroxy selective removal of Boc group of and recovery of aldol adduct **82**

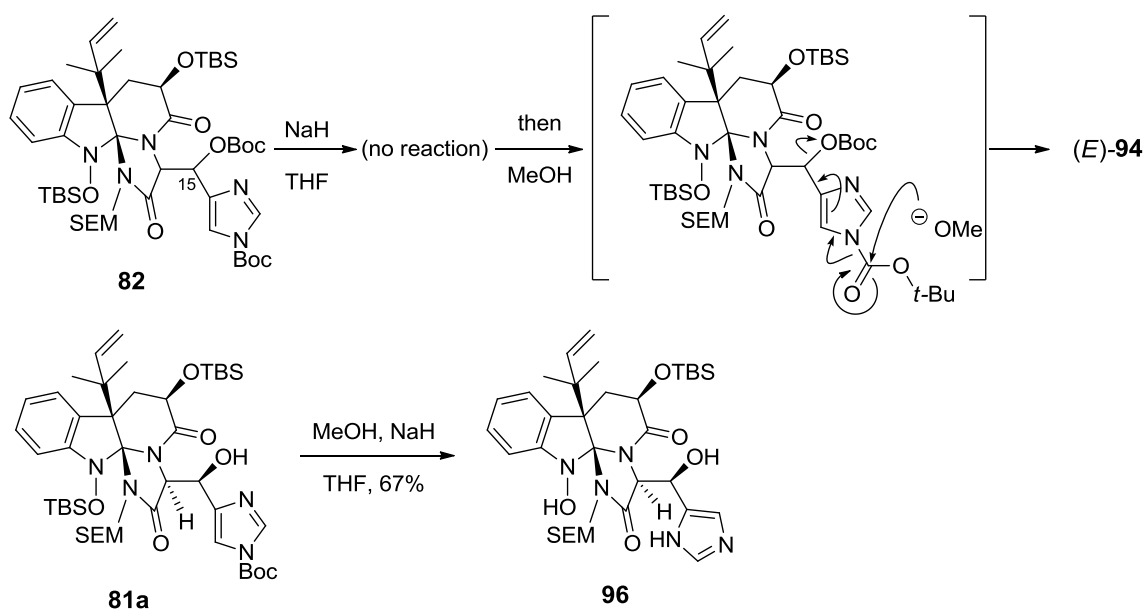
通常 Boc 基は酸性条件で除去できるが、**82** の二つの TBS 基や SEM 基が反応する可能性があった為、Boc 基を加溶媒分解により除去することとし、THF 溶媒中、**82** に対して、MeONa を作用させた (Scheme 43)。しかし、予想していたアルコール体 **81**、または **95** は得られず、イミダゾール上の Boc 基とヒドロキシアミン部位の TBS 基の

除去と共に *O*-Boc 部の脱離が進行し、*E* の幾何異性を有したデヒドロヒスチジン体 (*E*)-94 が収率 76% で得られた。



Scheme 43. Synthesis of dehydrohistidine (*E*)-94

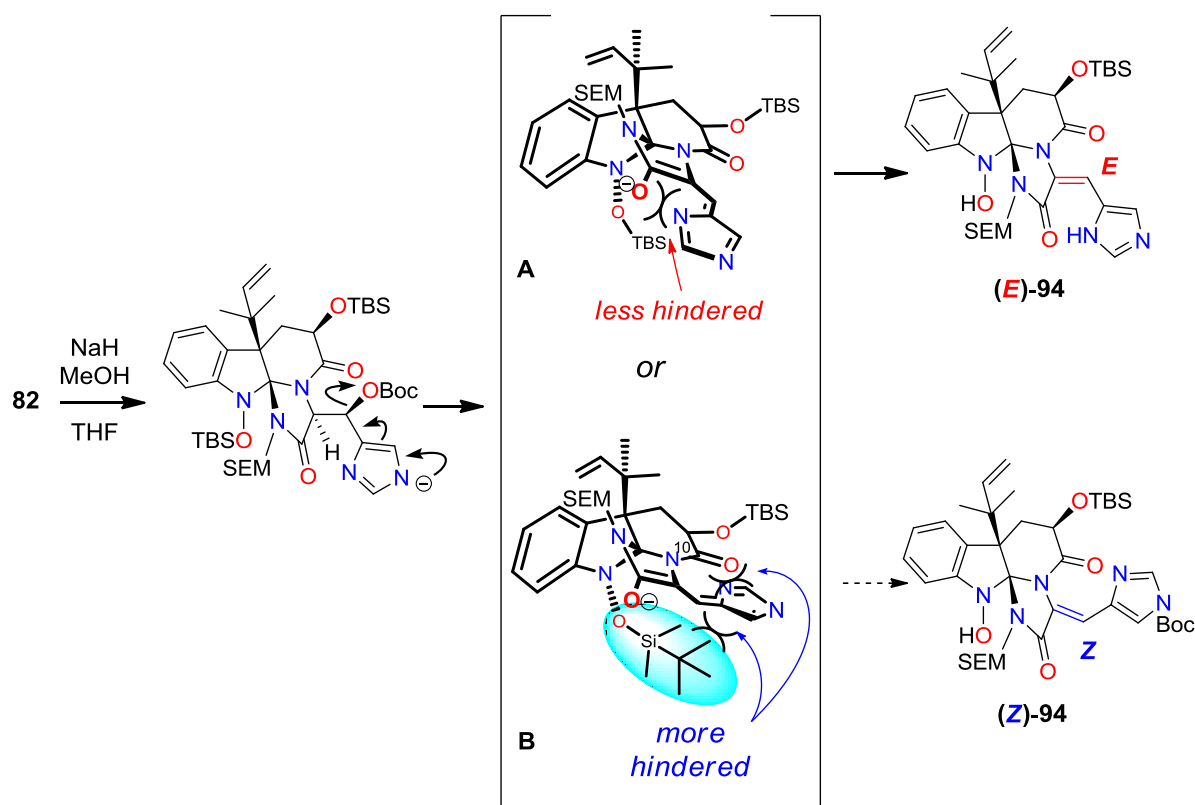
この脱炭酸は、THF 溶媒中で **82** に対し、NaH を作用させるだけでは進行せず、MeOH を添加することで進行した (**Scheme 44**)。このことから、本反応では NaOMe の求核反応によるアミンの脱保護に伴って電子が移動し、脱炭酸反応が起きたものと予想した。なお、アルドール付加体 **81a** に対し本脱離条件を試したが、アミンの Boc 基とヒドロキシアミン部位の TBS 基が脱離した **96** が得られるのみであった。よって、本条件での水酸基部分の脱離には Boc 基のような脱離能を有する電子求引基の導入が不可欠であるとわかった。



Scheme 44. Proposed mechanism of removal of *O*-Boc group

II-8-3. 幾何選択性の考察

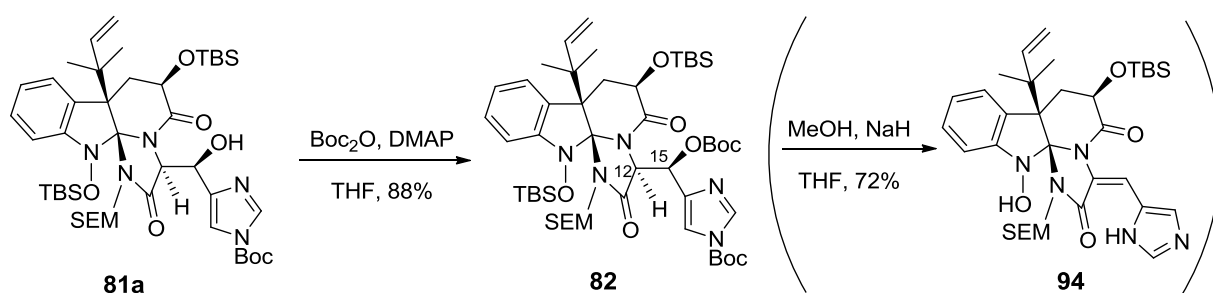
イミダゾール上の Boc 基の脱保護を経る *E* 選択的脱離反応について考察した (Scheme 45)。先に記した E1cB 脱離の結果 (Scheme 30)から、この反応においてもカーボネートの脱離の後、 α 位の脱プロトンによりエノラート中間体を経由していると考えられる。即ち、考え得る中間体のコンホメーションは Scheme 46 に示す **A** と **B** となる。**A**、**B** はその共役系の為、エノラートからイミダゾールにかけて、平面に近い構造を形成すると考えられる。望みの(*E*)-デヒドロヒスチジン体を与える中間体 **A** ではエノラートの酸素原子とイミダゾール部分との立体障害が示唆された。一方、*Z* 体を与える中間体 **B** においては、イミダゾール部分が奥に存在するカルボニル酸素に下側から接近するように平面構造が形成されたと考えられる。この時、イミダゾール部分と 10 位のカルボニル酸素原子、およびエノラートの下側に存在する嵩高い TBS 基との間に中間体 **A** よりも大きな立体障害が存在すると考えられた。この立体障害の差により、実際の実験結果において(*E*)-デヒドロヒスチジンが優先的に得られたと考察した。



Scheme 45. Discussion for geometric selectivity

II-8-4. *O*-Boc 体の合成

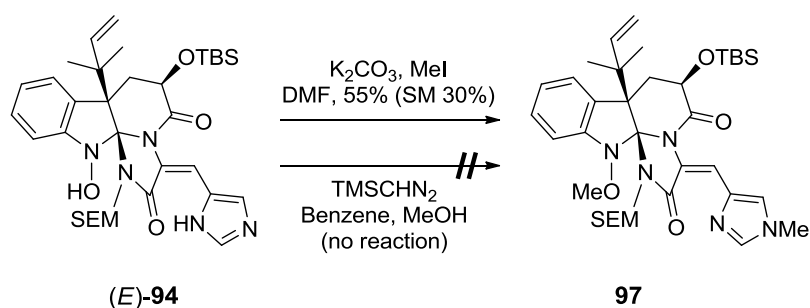
O-Boc 体 **82** はアルドール反応により得られたアルコール **81a** に対し、THF 溶媒中、DMAP 存在下で、 Boc_2O を作用させることで得られた (Scheme 46)。アルドール反応の副生成物として得られる **82** と **81a** から導いた **82** は $^1\text{H-NMR}$ が完全に一致したことから (12*S*, 15*R*) の立体を有していると示唆された。また、上記の様な機構で脱離反応が進行するのであれば、アルドール付加体で生じる 2 つの立体化学は消失する為、マイナー成分である立体異性体も利用でき、デヒドロヒスチジン体の収率は向上するはずである。そこで、アルドール反応のマイナージアステレオマーである **81b** の水酸基に対しても Boc 基の導入を試みたが、反応は進行しなかった。



Scheme 46. Synthesis of *O*-Boc **82**

II-8-4. *N*-メトキシ体 **100** の合成

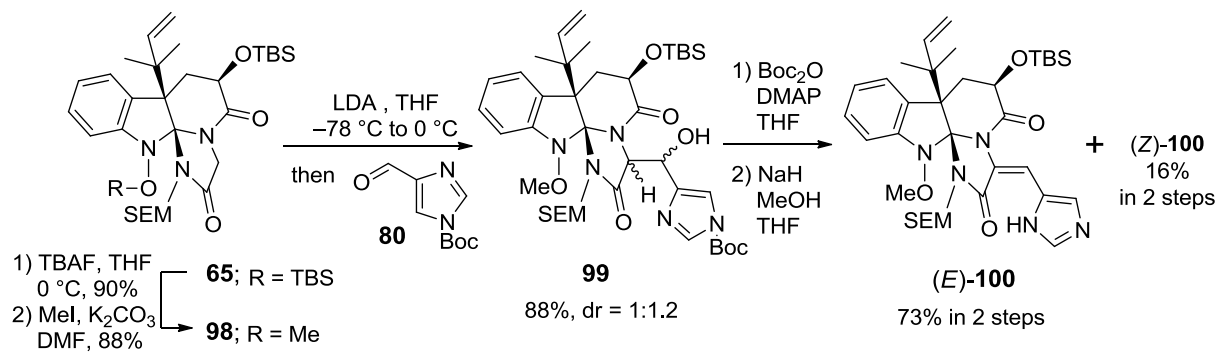
次に合成した(*E*)-**94** のヒドロキシアミン部位の選択的な *O*-メチル化を検討した (Scheme 47)。(*E*)-**94** に対し、DMF 溶媒中、 K_2CO_3 存在下、MeI を作用させたが、原料回収と共にヒドロキシアミン部位とイミダゾール上の窒素が *N,O*-ジメチル化された **97** が収率 55% で得られ、水酸基選択的にメチル化された生成物は確認できなかった。また、 $TMSCHN_2$ を用いた条件では、反応が進行せず、原料が回収されるのみであった。



Scheme 47. Attempt for selective *O*-methylation

以上のように(*E*)-**94** の *O*-メチル化では、イミダゾール部位のメチル化が競合した為、イミダゾールユニットを導入する前段階でメチル基を導入することとした (Scheme 48)。即ち **88** の合成と同様にインドリンスピロアミナル体 **65** に対し、THF 中、 $0^\circ C$ にて TBAF を作用させることでヒドロキシアミン部位の TBS 基を選択的に除去した後、 K_2CO_3 と MeI を用いたメチル化により *N*-メトキシ体 **98** を合成した。次に合成した **98** とアルデヒド **80** とのアルドール反応を試みた。**98** に対し、THF 溶媒中、 $-78^\circ C$ にて LDA を作用させ、 $0^\circ C$ まで昇温した後、アルデヒド **80** を加えたところ、所望の付加体 **99** が 1.0 : 1.2 のジアステレオ混合物として得られた。なお、*N,O*-TBS 体 **65** を用いたアルドール反応ではジアステレオ比が 5.6 : 1 であり、TBS 基が Me 基に変わったことで大きなジアステレオ選択性の変化をもたらした。また、**65** を用いたアルドール反応の副生成物である *O*-Boc 体は本反応では得られなかった。幸いなことに、混合物 **99** は、 Boc_2O 処理により、両ジアステレオマーとも *O*-Boc 化することができた。得られた *O*-Boc 体を先に確立した(*E*)-デヒドロヒスチジンの構築条件に附したところ、(*E*)-デヒドロヒスチジン体 (*E*)-**100** が収率 73%、(*Z*)-デヒドロヒスチジン体 (*Z*)-**100** が 16% でそれぞれ合成でき、両ジアステレオマーを利用したことで収率を改善できた。*N,O*-TBS 体 **65** 用いた反応では(*E*)-デヒドロヒスチジン体のみ得られていたが、イミダ

ゾール部分との立体障害となっていた TBS 基が Me 基に置き換わったために、脱炭酸反応における幾何選択性にも変化が生じることとなった。

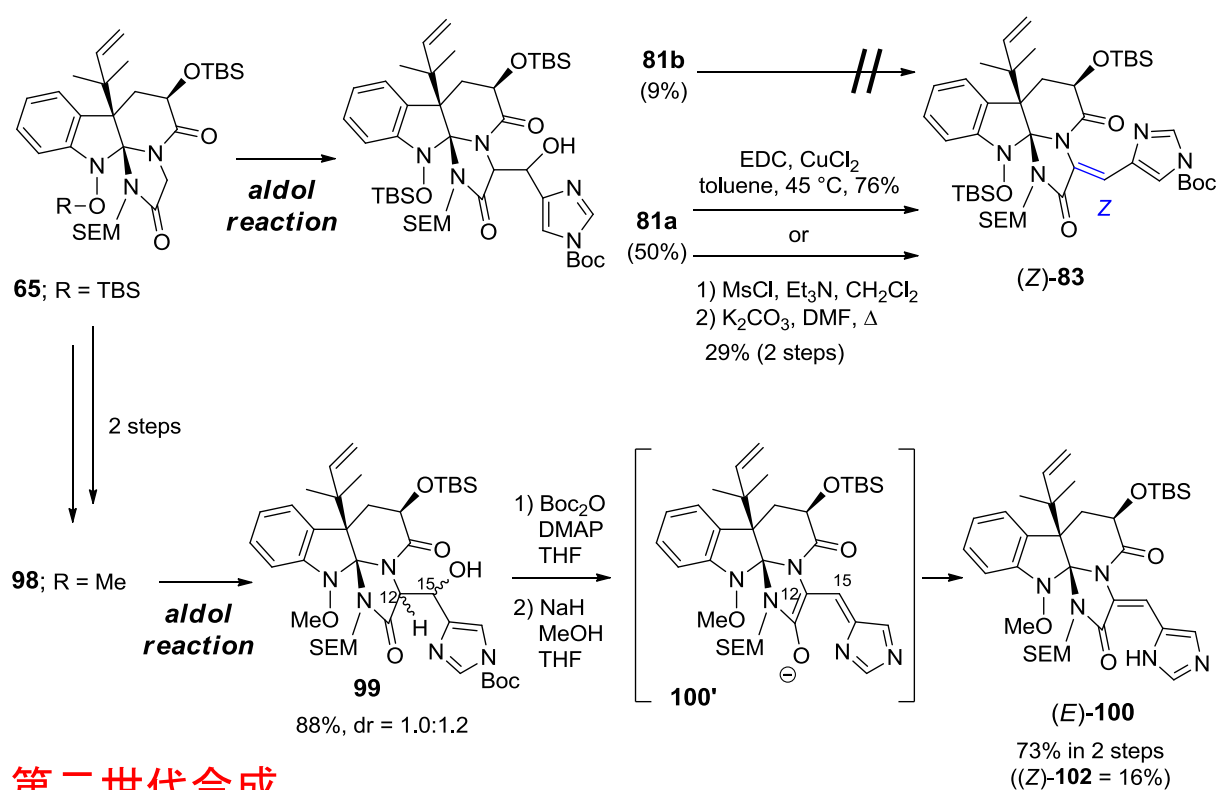


Scheme 48. Synthesis of *N*-methoxide **100**

II-8-5. デヒドロヒスチジン部位の構築法のまとめ

以下に第一世代と第二世代のデヒドロヒスチジン部の構築についてまとめる (**Scheme 49**)。第一世代合成でのアルドール反応の収率は中程度で、また、得られる二つのジアステレオマーの内、デヒドロヒスチジン体へ変換できたのは **81a** のみであった。**81a** の 12 位の脱プロトン化に起因する EDC を用いた脱水、メシラートの脱離では望まない *Z* 体を得られた。一方、第二世代合成では **65** の *N*-*O*-TBS 部分を *N*-メトキシに置き換えた **98** を基質とし、アルドール反応を行った。アルドール付加体 **99** は高収率で 1.0 : 1.2 のジアステレオ混合物として得られ、続く Boc 基の導入と塩基処理により *E* 選択的にデヒドロヒスチジン部を構築できた。本条件の利点は、直接 *E* 体を合成できるだけでなく、中間体 **100'** を経由する際に 12 位と 15 位の立体が消失するため、アルドール反応における立体選択性を無視できることである。

第一世代合成



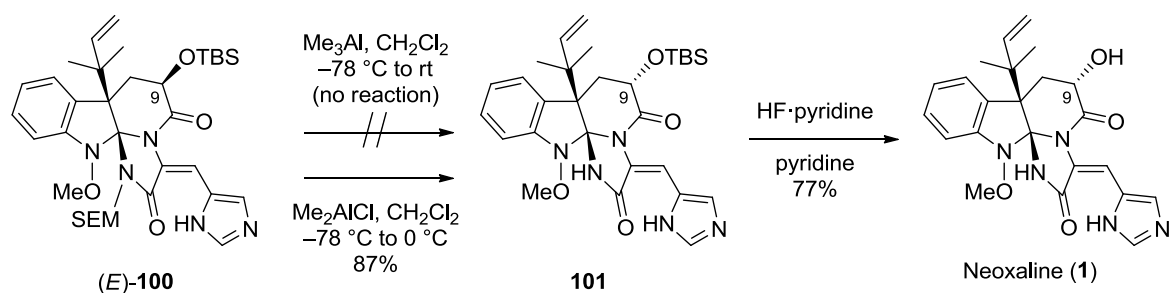
第二世代合成

Scheme 49. Summary of construction of *E*-dehydrohistidine moiety

II-9. Neoxaline の全合成-2

得られた(*E*)-**100** を用いて Neoxaline (**1**)の全合成を試みた (Scheme 50)。まず、SEM 基を除去すべく、CH₂Cl₂ 中、(*E*)-**100** に対して第一世代の条件と同様に Me₃Al を作用させたが、原料が回収されるのみだった。そこでより強いルイス酸である Me₂AlCl を選択し、CH₂Cl₂ 中で作用させたところ、以前と同様に 9 位水酸基のエピメリ化を伴って SEM 基が脱離し、**101** を収率 87% で合成できた。最後に 9 位水酸基の TBS 基を HF・pyridine を用いて収率 77% で除去し、Neoxaline の全合成を達成した。

アルドール反応の収率が改善し、*E* 選択的なデヒドロヒスチジンの構築法が確立したことにより、基質の量的供給が可能になり、最終的に Neoxaline を 300mg スケールで合成することに成功した。



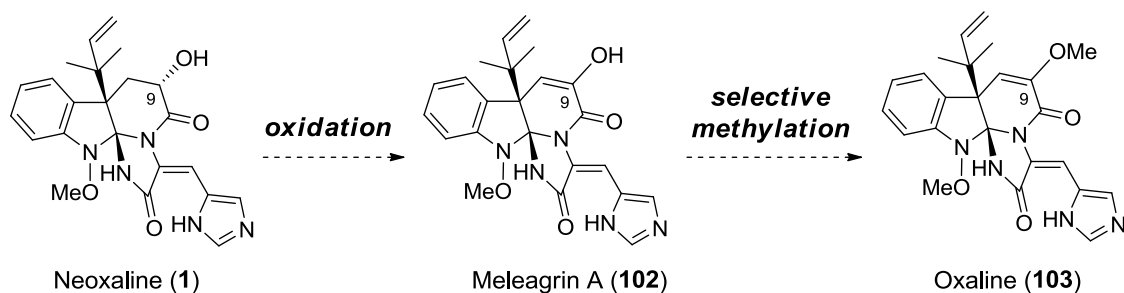
Scheme 50. Total synthesis of Neoxaline (**1**)

II-10. Neoxaline 類縁体の全合成

上記までの結果により Neoxaline の効率的な不斉全合成を達成し、その絶対立体構造も明らかとした。また、合成経路の改善により Neoxaline の量的供給も可能となった。そこで、Neoxaline (**1**)の類縁体である Meleagrins A (**102**)、Oxaline (**103**)の全合成に着手した。なお、Neoxaline 類縁体の全合成の報告はまだ無く、Oxaline (**103**)を除き、その絶対立体構造も未決定である。

II-10-1. 類縁体の合成戦略

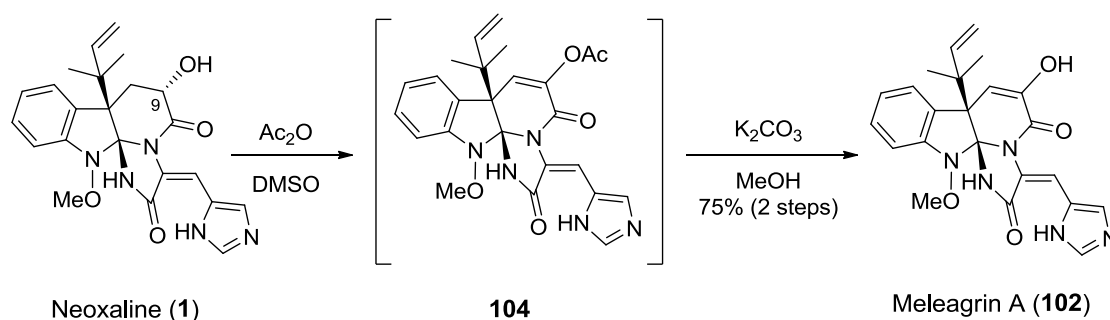
Neoxaline 類縁体である Meleagrins A (**102**)は Neoxaline (**1**)の 9 位水酸基を酸化することで合成できると考え、Oxaline (**103**)は Meleagrins A (**102**)の 9 位水酸基選択的なメチル化により合成できると考えた (Scheme 51)。



Scheme 51. Synthetic strategy for Neoxaline analogs

II-10-2. Meleagrins A の全合成

北里研究所の今田らは天然の Neoxaline の誘導化にて 9 位水酸基を Albright-Goldman の酸化条件⁴⁰⁾を用いて酸化している^{39b)}。その報告に倣い、DMSO 中、合成品の Neoxaline (1) に対し Ac₂O を作用させ、アセチル体 104 とし、未精製のまま K₂CO₃ と MeOH を作用させることで Ac 基を除去し、2 工程、収率 75% で Meleagrins A (102) の初の全合成を達成した (Scheme 52)。



Scheme 52. Total synthesis of Meleagrins A (102)

II-10-3. 合成した Meleagrins A と天然 Meleagrins A との比較

合成した Meleagrins A と ¹H-NMR スペクトルと天然 Meleagrins A の報告値⁴¹⁾とを比較したところ、デヒドロヒスチジン部分の 15 位、18 位、20 位のケミカルシフト値に僅かな差異が認められた。しかし、Neoxaline の場合と同様に、Meleagrins A は多くの窒素原子、塩基性を有するイミダゾール部を含んでいる為、測定重溶媒の pH が、ケミカルシフト値に影響を与えている可能性があった。そこで、Enzo Life Science, Inc. から販売されている天然 Meleagrins A を購入し、合成品、天然物の ¹H および ¹³C-NMR をそれぞれ重ピリジン溶媒中で測定したところ、二つのスペクトルデータは完全な一致を示し、Meleagrins A の全合成を確認した (Figure 10)。また合成品と天然物の比旋光度は良い一致を示したことから {[synthetic Meleagrins A; [α]_D²⁴ = -108.0 (c = 0.5, CHCl₃)], [naturally occurring Meleagrins A; [α]_D²⁶ = -116.0 (c = 0.088, CHCl₃)]} Meleagrins A の絶対立体構造を表記の通り、2*S*, 3*R* と決定できた。

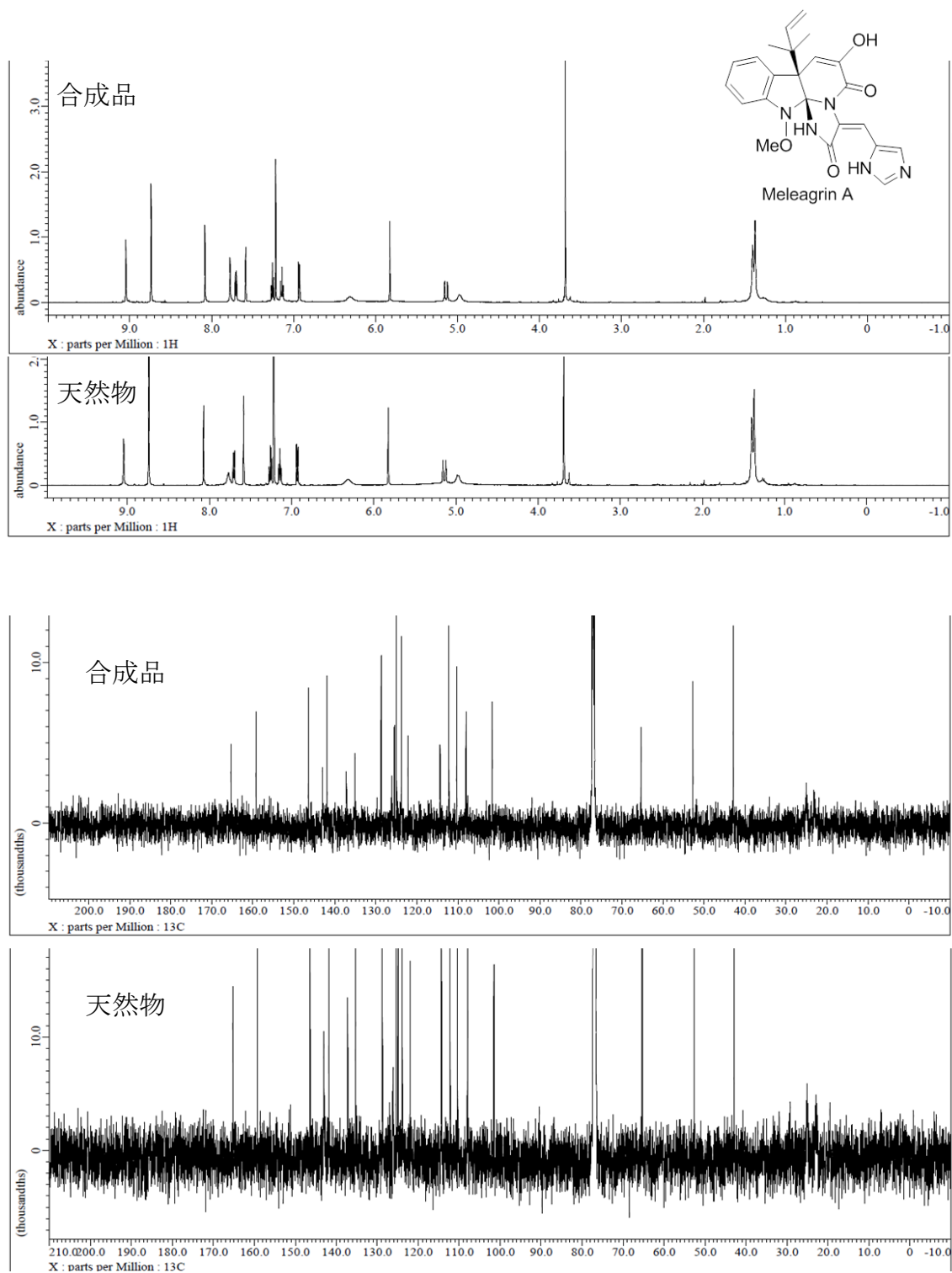
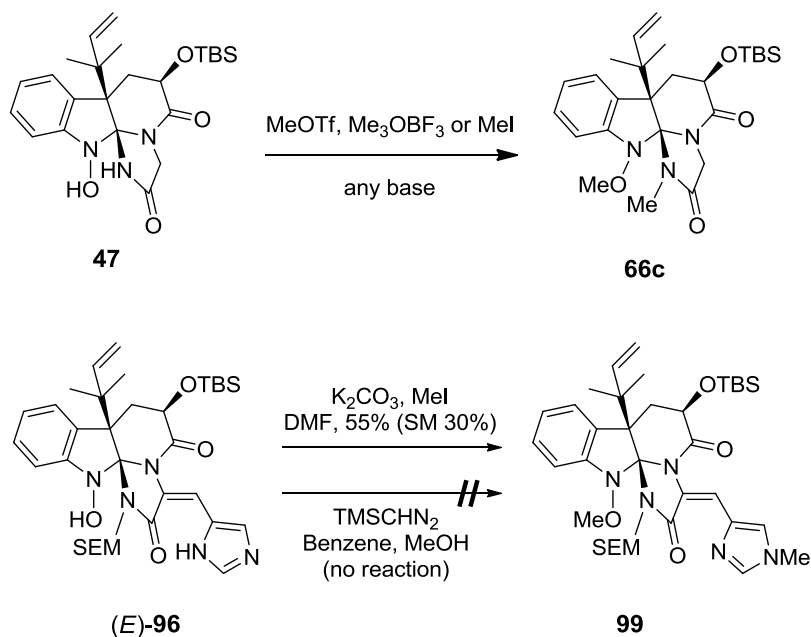


Figure 10. ^1H and ^{13}C -NMR spectra of Nat. Meleagrins A (102) and Syn. 102

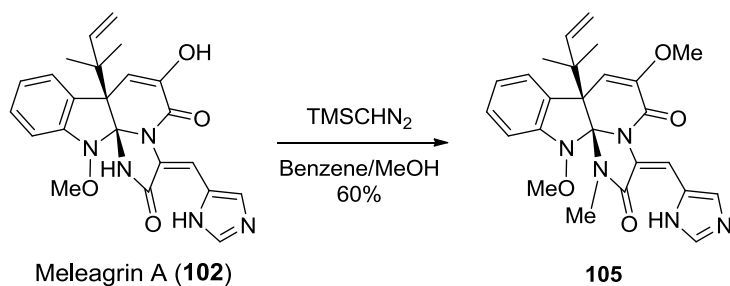
II-10-4. Oxaline の全合成

Oxaline の全合成は Meleagrins A の 9 位水酸基をメチル化できれば達成できるが、アミドとイミダゾール部のメチル化が競合すると予測される。実際にこれまでに行ったアミンヒドロキシドの選択的なメチル化の検討では、どのメチル化条件でも、アミドかイミダゾール部のメチル化が競合している (Scheme 53)。



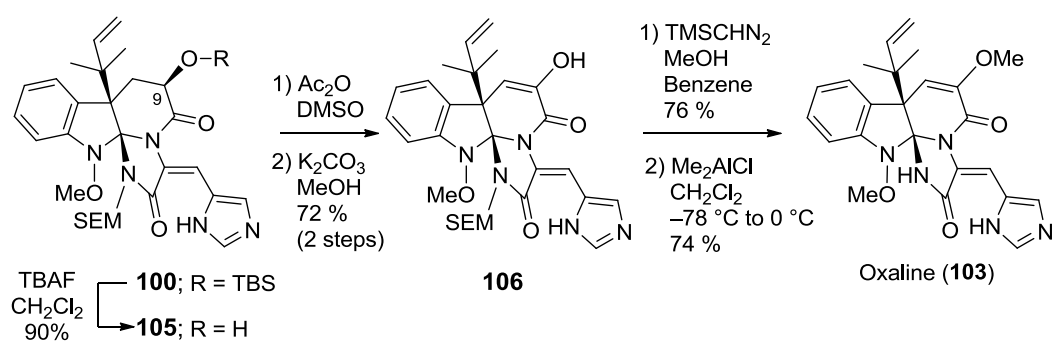
Scheme 53. Previous attempts for selective methylation

しかし、TMSCHN₂ を用いた条件ではイミダゾール部はメチル化されないことがわかっている為、本条件での 9 位水酸基のメチル化を試みた。即ち Meleagrins A に対し、Benzene/MeOH 中で、TMSCHN₂ を作用させたところ、予想通りイミダゾールのメチル化は進行せず、9 位水酸基のメチル化が進行したが、アミドのメチル化が競合し、ジメチル化された **105** が得られる結果となった (Scheme 54)。



Scheme 54. Methylation of Meleagrins A (**102**)

選択的な9位水酸基のメチル化は容易でないと判断し、アミド保護体 **100** から先に水酸基の酸化と TMSCHN₂ を用いたメチル化を行った後、SEM 基を除去することとした。Neoxaline (**1**)の合成中間体である **100** の TBS 基を CH₂Cl₂ 中、TBAF を作用させることで除去し、**105** を高収率で得た(Scheme 55)。次に、Albright-Goldman 酸化の条件での **105** の水酸基の酸化と、続く脱アセチル化により **106** を2工程、収率72%で合成した。水酸基のメチル化は、**106** に対し、Benzene/MeOH 中、TMSCH₂N₂ を作用させることで、収率76%で達成し、最後に Me₂AlCl を用いて SEM 基を除去することで、Oxaline の初の全合成を達成した。



Scheme 55. Total synthesis of Oxaline (**103**)

II-10-5. 天然物 Oxaline (103) と合成品との機器データの比較

天然 Oxaline (103) (Figure 11) の $^1\text{H-NMR}$ データは北里研究所の今田らが報告したものと、Li らが報告したもので 15 位、18 位、20 位のケミカルシフト値が異なっている^{40b), 42)}。合成した Oxaline (103) の $^1\text{H-NMR}$ は二つの報告値のどちらとも一致しなかった。これらの知見は Neoxaline (1) や Maleagrin A (102) の場合と同様に重溶媒の pH の影響によるものと考えられる。実際に Oxaline (103) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル測定における酸濃度の影響を検証したので以下に示す (Table 16)。

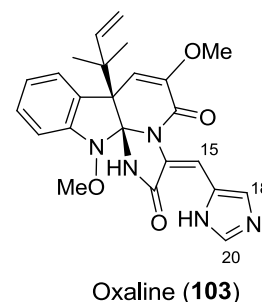


Figure 11. Oxaline

Table 16.

	Nat. Oxaline (CDCl_3)		Syn. Oxaline			
	Ref. 39b	Ref. 41	CDCl_3	0.1%	0.01%	0.005%
				TFA/ CDCl_3	TFA/ CDCl_3	TFA/ CDCl_3
15 位	8.32	8.37	8.37	8.33	8.34	8.35
18 位	7.42	7.58	7.68	7.74	7.51	7.52
20 位	7.02	7.23	7.26	7.17	7.13	7.14

まず、合成した Oxaline (103) を CDCl_3 のみで測定した場合、18 位と 20 位のプロトンが論文の報告値と異なる値を示した。次に 0.1% TFA の CDCl_3 溶媒を調製し、Oxaline の $^1\text{H-NMR}$ を測定したところ、論文値とは一致しないものの、 CDCl_3 のみで測定した場合と比較して、15 位のケミカルシフト値の高磁場シフト、18 位のケミカルシフト値の低磁場シフト、20 位のケミカルシフト値の高磁場シフトが確認できた。なお、15 位、18 位、20 位以外の測定値には変化がなかった。次に 0.01% TFA/ CDCl_3 溶媒で、Oxaline (103) を測定したところ、0.1% TFA/ CDCl_3 と比較して 18 位のケミカルシフト値が高磁場シフトした。さらに 0.005% TFA/ CDCl_3 とそれ以下の濃度の重溶媒では、0.01% TFA/ CDCl_3 での測定時と同じ結果となった。以上の検討により、重溶媒中の酸の濃度が Oxaline (103) の 15 位、18 位、20 位の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルに影響を与えることを証明できた。また、この結果から $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの報告値との比較による合成 Oxaline (103) の構造決定は困難と考えられる。そこで、合成した Oxaline (103) の X 線結晶構造を解析することとした。合成した Oxaline (103) の X 線結晶構造解析によって得られた構造は、天然 Oxaline (103) の X 線結晶構造解析⁴³⁾ によって示された構造と一致し、Oxaline (103) の全合成を達成したことを確認できた (Figure 12)。また、合

成品と天然物の比旋光度も良い一致を示したことから Oxaline の立体を確認できた。
{[synthetic Oxaline; $[\alpha]_D^{26} = -49.5(c = 0.5, \text{MeOH})$], [naturally occurring Oxaline; $[\alpha]_D^{22} = -45.0(c = 0.3, \text{MeOH})$]}

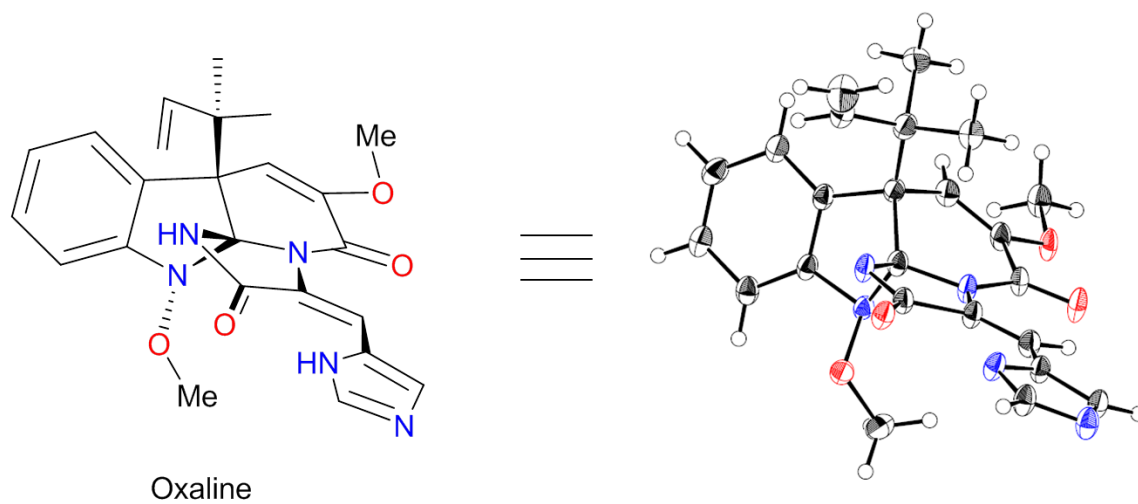


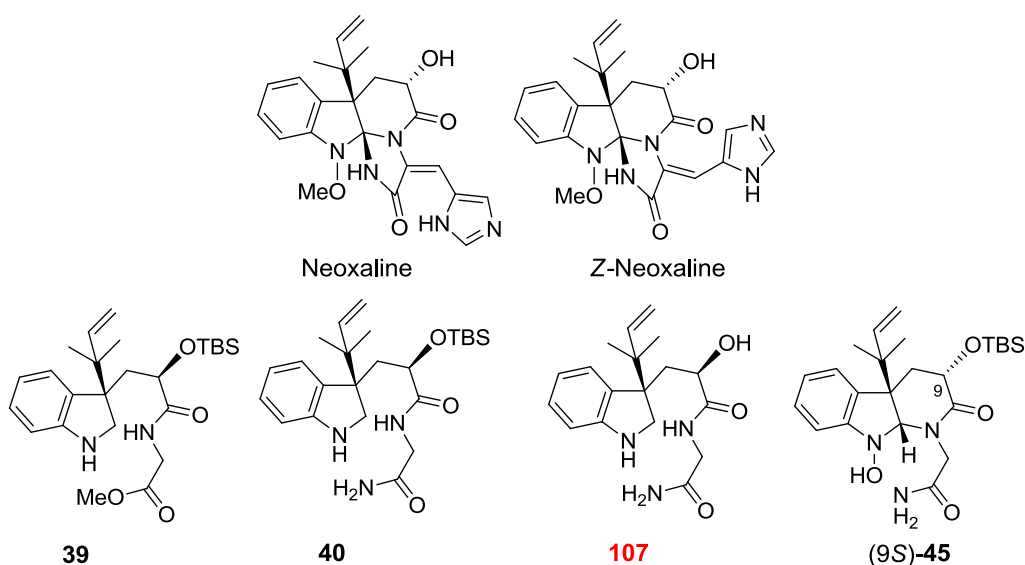
Figure 12. X-ray crystal structure of Oxaline (**103**)

II-10. Neoxaline とその合成中間体の活性評価

合成した Neoxaline、および合成中間体の抗菌、抗マラリア、抗トリパノソーマ活性試験を行った。結果的に抗菌、抗マラリア活性を有した化合物は発見できなかったものの、合成中間体の抗トリパノソーマ活性を見出すことができた。以下に北里生命科学研究所熱帯病評価センターにて行った抗トリパノソーマ活性試験の結果を示す (Table 17)。

Table 17. Anti- trypanosome activity of synthetic Neoxaline (**1**) and intermediates

Sample	IC ₅₀ (μg/mL)		
	Anti-tryp activity		Cytotoxicity
	<i>T.b.b</i> GUTat 3.1	MRC-5	SI
Nat. Neoxaline	1.76	–	–
Syn. Neoxaline	>12.5	>28.24	<2.3
Z-Neoxaline	>12.5	<0.1	<0.008
39	11.90	34.51	2.9
40	7.03	56.0	8.0
107	0.21	>100	>476.2
(9 <i>S</i>)- 45	7.03	58.13	8.3



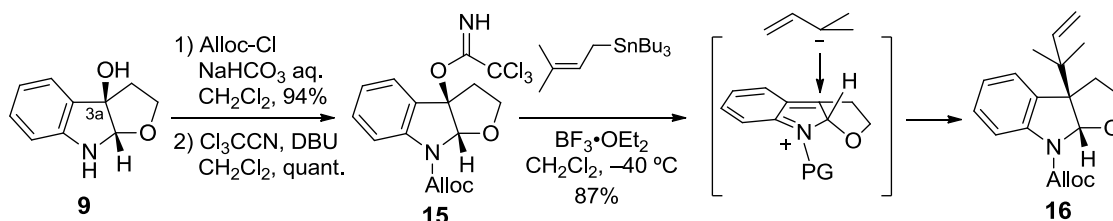
天然 Neoxaline は強い抗トリパノソーマ活性を示したものの、合成した Neoxaline は抗トリパノソーマ活性を示さなかった。このことから、天然物に何らかの不純物が混ざっており、その不純物が抗トリパノソーマ活性の活性本体だった可能性がある。一方で、インドリンスピロアミナール骨格を有していない合成中間体 **39**、**40**、**107**、**(9S)-45** の抗トリパノソーマ活性が見出された。最も強力な活性 ($IC_{50} = 0.21 \mu\text{g/mL}$) を示した **107** は毒性も低い ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$) ことから抗トリパノソーマ薬の新規リード化合物として期待できる。**107** の水酸基が TBS 化された **40** では、活性の低下がみられた。このことから TBS 基を有する **39**、**(9S)-45** の水酸基を脱保護すれば活性が向上すると期待した。また、**40** と 6 員環化体である **(9S)-45** の活性に大きな差はみられないことから、環状アミナールの有無は活性に影響しないと考えられる。

Ⅲ 総括

筆者は(1)リバースプレニル基の立体選択的な導入、(2)効率的なインドリンスピロアミナール骨格の構築、(3)*E* 選択的なデヒドロヒスチジン部の構築を達成し、(4)天然物 Neoxaline、Meleagrins A、Oxaline の初の不斉全合成を達成した。その結果を以下にまとめる。

(1) リバースプレニル基の立体選択的な導入

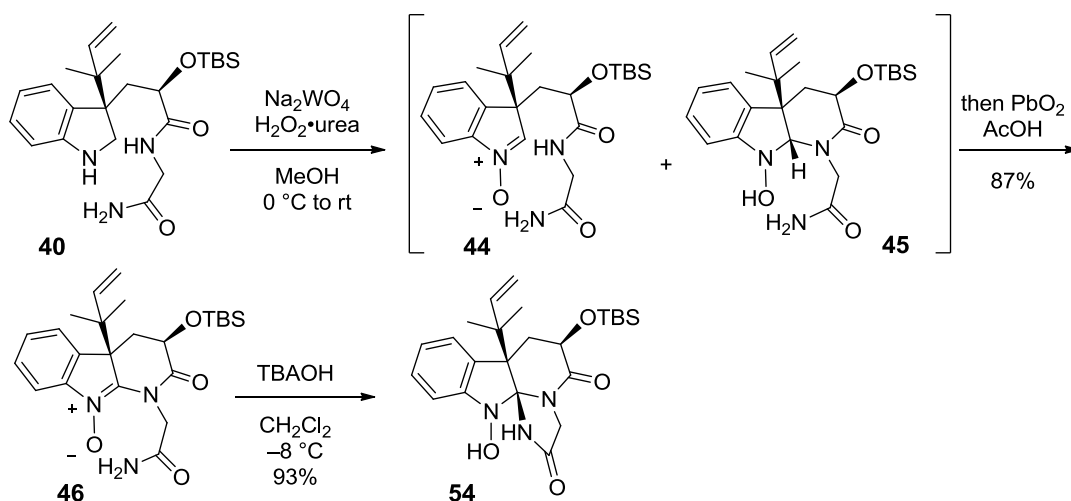
所属研究室が報告した手法で合成した光学活性な 3a-ヒドロキシフロインドリン **9** から 2 工程、収率 94%で、**15** へ変換した後、BF₃·OEt₂ 存在下、プレニルトリブチルすず試薬を反応させることで、立体選択的にリバースプレニル基が導入されたインドリン **16** を単一の異性体として得ることに成功した (Scheme 56)。



Scheme 56. Stereoselective introduction of the reverse prenyl group

(2) インドリンスピロアミナール骨格の構築

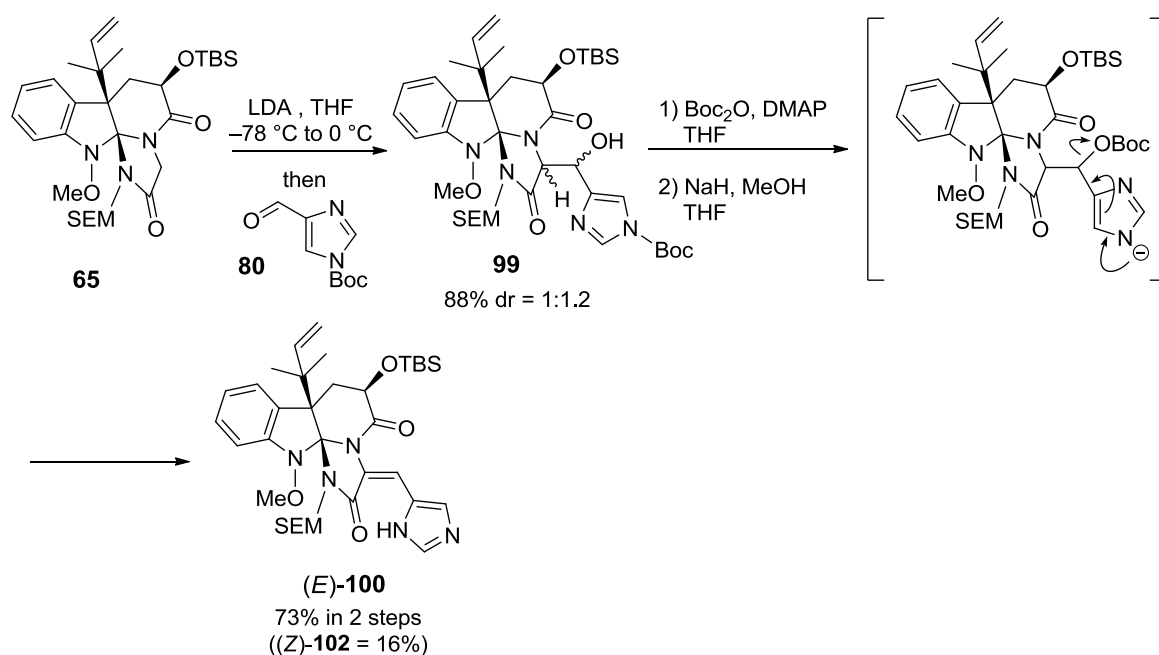
上述の **16** から 10 工程、51%で **40** を合成し、タングステン酸ナトリウムを用いた酸化により、ニトロソ **44** と環化体 **46** の生成を確認した。この後、反応系中に二酸化鉛と酢酸を加えて **44** の環化と **45** の酸化を進行させ、環状ニトロソ体 **46** を 1 ポットで合成した。最後に **46** を *t*-Bu₄N⁺OH で処理することで、インドリンスピロアミナール骨格を構築することに成功した (Scheme 57)。



Scheme 57. Construction of indoline spiroaminal framework

(3) *E* 選択的なデヒドロヒスチジン部の構築

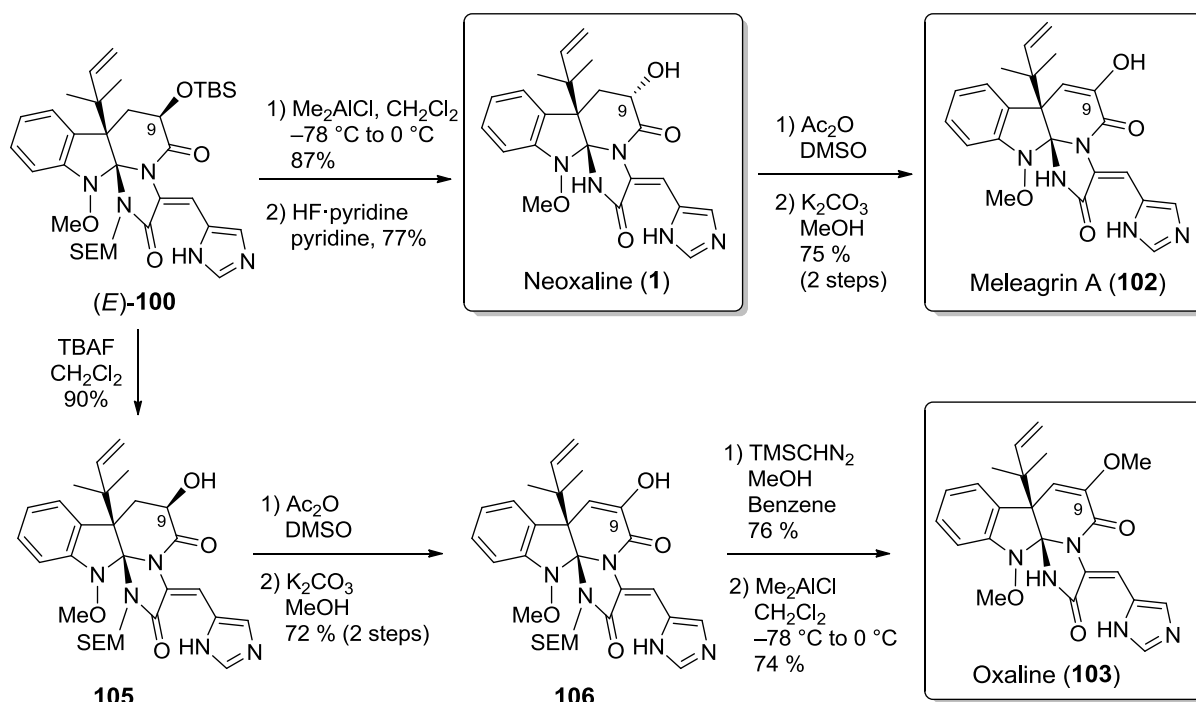
インドリンスピロアミナル体 **54** から 4 工程で合成した *N*-メトキシ体 **98** とアルデヒド **80** とのアルドール反応によりアルドール付加体 **99** を二種のジアステレオ混合物として得た ($dr = 1 : 1.2$)。続いて **99** の水酸基に Boc 基を導入した後、塩基性条件下にてイミダゾール上の Boc 基の脱離に伴う脱炭酸反応を進行させることで、*E* 選択的にデヒドロヒスチジン部を構築することができた (**Scheme 58**)。



Scheme 58. *E*-selective construction of dehydrohistidine moiety

(4) Neoxaline、Meleagrins A、Oxaline の全合成と絶対立体構造の決定

(*E*)-**100** の SEM 基は Me_2AlCl を作用させることで 9 位の立体化学のエピメリ化を伴って除去することができた (Scheme 59)。最後に、9 位水酸基の TBS 基を除去することで Neoxaline の全合成を達成した。Meleagrins A (**102**) の全合成は、Neoxaline (**1**) から水酸基の酸化、脱アセチル化の 2 工程で達成した。Oxaline (**103**) の全合成は (*E*)-**100** の 9 位水酸基の脱保護と酸化に続くメチル化を行い、最後に SEM 基を除去することで達成した。



Scheme 59. Total synthesis of Neoxaline (**1**), Meleagrins A (**102**) and Oxaline (**103**)

Reference

- 1) (a) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
(b) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73.
(c) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.

- 2) (a) Yasuno, Y.; Hamada, M.; Yamada, T.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1884.
(b) Azuma, H.; Okano, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 152.
(c) Schmidt, U.; Griesser, H.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A.; Mangold, R.; Meyer, R.; Riedl, B. *Synthesis* **1992**, 487.
(d) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159.
(e) Ando, K.; Yamada, K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1143.
(f) Ando, K.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3297.
(g) Ando, K.; Oishi, T.; Hiramata, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745.
(h) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406.
(i) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815.
(g) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411.
(h) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.

- 3) Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Tsuchiya, S.; Hirose, T.; Mori, R.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 941.

- 4) (a) Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S.; Smith, A. B., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122.
(b) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 501.
(c) Sunazuka, T.; Yoshida, K.; Kojima, K.; Shirahata, T.; Hirose, T.; Handa, M.; Yamamoto, D.; Harigaya, Y.; Kuwajima, I.; Ōmura, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1459.

- 5) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976.

- 6) (a) Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 731.
(b) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900.

- 7) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.

- 8) Yamazaki, H.; Horikawa, H.; Nishitani, T.; Iwasaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2024.
- 9) Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4679.
- 10) (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
(b) Dess, D. B.; Matrin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277
- 11) Lamattina, J. L.; Mularski, C. J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 413.
- 12) Kumar, J. S.; Jonnalagadda, S. C.; Mereddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 779.
- 13) Soeta, T.; Kojima, Y.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2557.
- 14) (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
(b) Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
- 15) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Callejo, R.; Ruiz, M. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 413.
- 16) Yamada, T.; Hirose, T.; Ōmura, S.; Sunazuka, T. *Eur. J. Org. Chem.* *In press*.
- 17) (a) Frigero, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
(b) Munari, S. D.; Frigero, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272.
- 18) Beugelmans, R.; Neuville, L.; Bois, -C. M.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3129.
- 19) Gomez, -M. P.; Dessolin, M.; Guibé, F.; Albericio, F.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2871.
- 20) Murahashi, S.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1744.
- 21) (a) Grigor'ev, I. A.; Volodarsky, L. B.; Starichenko, V. F.; Shchukin, G. I.; Kirilyuk, I. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5085.

- (b) Bowman, D. F.; Gillan, T.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *94*, 6555.
- (c) Feuer, H. *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis*, 2nd ed.; John Wiley and Sons: Hoboken, NJ, 2008.
- 22) Murahashi, S.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.
- 23) Goti, A.; Cardona, F.; Soldaini, G. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 204.
- 24) Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 25) (a) Meerwein, H.; Hinz, G.; Hofmann, G.; Kroning, E.; Pfeil, E. *J. Prakt. Chem.* **1937**, *147*, 257. (b) Meerwein, H. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 1080.
- 26) Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596.
- 27) Du, Y.; Wiemer, D. B.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5709.
- 28) Schiavi, B. M.; Richard, D. J.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 620.
- 29) Burger, A.; Bernabe, M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 883.
- 30) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essendorf, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183.

- 31) Kang, J.; Fang, X.; Chen, X.; Zhao, G.; Ren, A.; Xu, J.; Yang, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 5322.
- 32) Sai, H.; Ogiku, T.; Ohmizu, H. *Synthesis* **2003**, 201.
- 33) Scott, P. M.; Polonsky, J.; Merrien, M.-A. *J. Agric. Food. Chem.* **1979**, 27, 201.
- 34) Jung, J.-C.; Kache, R.; Vines, K. K.; Zheng, Y. -S.; Bijoy, P.; Valluri, M. Avery, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9269.
- 35) Overy, D. P.; Phipps, R. K.; Frydenvang, K.; Larsen, T. O. *Biochem. Syst. Ecol.* **2006**, 34, 345.
- 36) (a) Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
(b) Hall, G. G. *Proc. R. Soc.* **1951**, A205, 541.
(c) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1985.
- 37) Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K.; Rassolov, V.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 4703.
- 38) Zimmerman, G.; Chow, L. -Y.; Paik, U. -J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3528.
- 39) (a) Hirano, A.; Iwai, Y.; Masuma, R.; Tei, K.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 781.
(b) Konda, Y.; Onda, M.; Hirano, A.; Ōmura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 2987.
- 40) (a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4214.
(b) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2416.
- 41) Kawai, K.; Nozawa, K.; Nakajima, S.; Iitaka, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 94.
- 42) Li, Y.; Li, F.; Kim, D.; Choi, H.; Son, B. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, 26, 21.
- 43) (a) Qu, P.; Wu, Z. -Y.; Zhu, W. -M. *Acta Cryst.* **2012**, 68, 1626.
(b) Nagel, D. W.; Pachler, K. G. R.; Steyn, P. S.; Wessels, P. L.; Gafner, G.; Kruger, G. J. *Chem. Commun.* **1974**, 1021

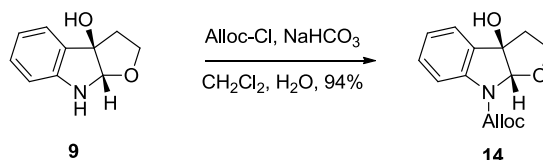
IV 実験の部

1. General Information

Unless otherwise noted, Reactions were conducted under nitrogen atmosphere. Reagents and solvents were commercial grades and were used without any purification. Dry THF, toluene, CH₂Cl₂, DMF, DMSO were purchased from Kanto Chemical Co., Inc and stored over activated MS4A. All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using Merck silica gel 60N F252, pre-coated plates (0.25 mm). Flash chromatography was carried out with Kanto Chemical silica gel (Kanto Chemical Co., Inc., silica gel 60N, spherical neutral, 0.040-0.050 mm). Preparative thin-layer chromatography (Prep. TLC) was carried out with E. Merck silica gel plates (60F-254, 0.25 or 0.50 mm). Nuclear magnetic resonance (¹H NMR (500 MHz), ¹³C NMR (125 MHz)) spectra were determined on JEOL JNM-ECA-500. Chemical shifts for ¹H NMR were reported in ppm relative to the center line at 7.26 ppm (CDCl₃), 3.31 ppm (CD₃OD), 2.50 ppm (DMSO-d₆), and 7.58 ppm (pyridine-d₅). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Chemical shifts for ¹³C NMR were reported in ppm relative to the center line at 77.0 ppm (CDCl₃), 49.0 ppm (CD₃OD), 39.5 ppm (DMSO-d₆), 163.15 ppm (DMF-d₇), 135.91 ppm (pyridine-d₅). All infrared (IR) spectra were measured on Horiba FT-210 spectrometer and were reported in wavenumbers (cm⁻¹). Optical rotations were measured with a Jasco P1010 polarimeter. Melting points were measured on Micro Melting Point Apparatus (Yanaco New Science Inc., MP-S3). LC-CD was performed on Jasco CD-2095 Plus (CD detector), Jasco PU-2080 Plus (HPLC pump), Jasco CO-2065 Plus (column oven). High resolution mass spectra (HRSM) were measured on a JEOL JMS-AX505 HA, JEOL JMS-700 MStation and JEOL-JMS-T100LP. The photolysis reactions were carried out with high-pressure mercury lamp (Daico MFG Co., Ltd., 100 W, HL100CH-4) and shortpass filter (Asahi Spectra Co., Ltd., Shortpass Filter / UV 325nm, ZUS0325)

2. Experimental procedure

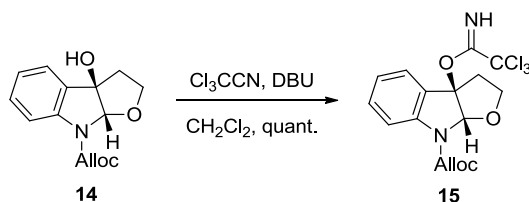
(3*aR*, 8*aS*)-3a-Hydroxy-2,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-furo-indole-*N*-allyl ester (**14**)



To a solution of **9** (1.80 g, 10.1 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added sat. aq. NaHCO₃ (25 mL) and allyl chloroformate (4.3 mL, 40.4 mmol) at room temperature. After stirring for 45 min at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ twice. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 0 to 5 : 1) to give **14** as a colorless oil (2.48 g, 94%).

$[\alpha]_D^{26} -22.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3433, 2924, 1689, 1404, 1041, 763; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 7.69 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 5.2$ Hz, 1H), 5.93 (brs, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.40 (ddt, $J = 17.2, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 (ddt, $J = 10.6, 1.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.99 (ddd, $J = 9.2, 7.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 10.9, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.38 (ddd, $J = 12.0, 10.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 12.0, 5.2, 2.2$ Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 152.0, 141.7, 133.3, 132.5, 129.1, 124.2, 123.1, 117.2, 113.7, 98.0, 85.3, 66.9, 65.3, 40.4; HRMS (ESI⁺) m/z 284.0909 [(M+Na)⁺; calcd for C₁₄H₁₅NO₄Na: 284.0899].

(3*aR*, 8*aS*)-3a-Trichloroacetoiminooxy-2,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-furo-indole-*N*-allyl ester (**15**)

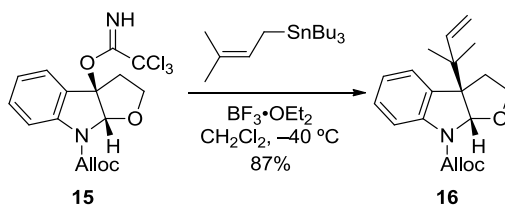


To a solution of **14** (2.40 g, 9.2 mmol) in CH₂Cl₂ (92 mL) was added Cl₃CCN (11.1

mL, 110 mmol) and DBU (0.14 mL, 0.92 mmol) at room temperature. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl (20 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 4 : 1) to give the trichloroacetoimidate **15** (3.72 g, quant) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +134.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3332, 2947, 1721, 1396, 1257, 1065, 756; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6 , 70 °C) δ 9.39 (brs, 1H), 7.70 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.5$, 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (ddt, $J = 17.2$, 12.2, 5.2 Hz, 1H), 5.41 (ddt, $J = 17.2$, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.10 (ddd, $J = 9.2$, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J = 11.7$, 9.2, 5.2 Hz, 1H), 2.71 (ddd, $J = 12.3$, 11.7, 7.6, Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 12.3$, 5.2, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMF-d_7) δ 159.8, 153.7, 145.7, 134.1, 131.8, 129.2, 125.8, 124.6, 118.2, 115.5, 96.5, 95.7, 92.3, 67.4, 67.1, 41.0; HRMS (ESI^+) m/z 426.9998 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 426.9995]

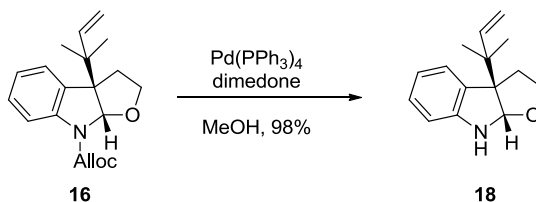
(3*aR*, 8*aS*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-2,3,3*a*,8*a*-tetrahydro-furo-indole-*N*-allyl ester (**16**)



To a solution of prenyl tributyl stannane (0.85 mL, 2.3 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.26 mL, 2.1 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL) was added the solution of imidate **15** (0.85 g, 2.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) dropwise at -40 °C. After stirring for 5 min at -40 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 (10 mL), and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organic extracts was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel containing K_2CO_3 (silica gel : $\text{K}_2\text{CO}_3 = 10 : 1$, Hexane : EtOAc = 18 : 1) to give the prenylated product **16** (0.57 g, 87%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} -27.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2970, 1712, 1396, 1273, 1041, 926, 756; ^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5 , 70 °C) δ 8.11 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.05 (dddd, $J = 17.2, 11.5, 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 13.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H), 3.44 (ddd, $J = 11.5, 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.37 (ddd, $J = 11.7, 11.5, 7.7$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, pyridine- d_5 , 70 °C) δ 153.5, 145.1, 144.3, 134.3, 133.8, 129.4, 126.2, 123.8, 118.1, 115.4, 114.4, 96.4, 68.7, 66.7, 63.7, 41.3, 36.3, 24.1, 23.5; HRMS (ESI $^+$) m/z 336.1579 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$: 336.1576].

(3a*R*, 8a*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-2,3,3a,8a-tetrahydro-furo-indole (**18**)

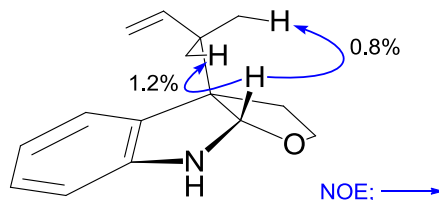


To a solution of **16** (1.80 g, 5.8 mmol) in MeOH (58 mL) was added dimedone (1.6 g, 11.6 mmol) and $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (670 mg, 0.6 mmol). After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was diluted with CHCl_3 (30 mL) and filtered through celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give **18** (1.31 g, 98%) as a colorless amorphous.

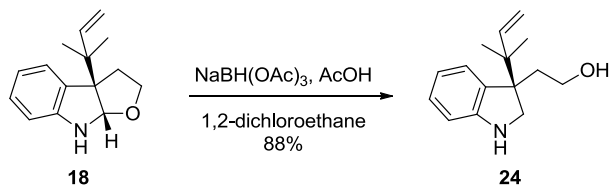
$[\alpha]_D^{23} -117.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3340, 2970, 1604, 1466, 1041, 910, 741; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 17.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.87 (ddd, $J = 8.6, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 11.5, 8.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 11.5, 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 152.5, 146.2, 132.2, 129.3, 126.3, 119.1, 113.8, 109.3, 96.8, 68.4, 65.8, 41.7, 37.1, 23.9, 23.5; HRMS (FAB $^+$, NBA matrix) m/z 230.1540 [(M+H) $^+$; calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$:

230.1545].

NOE observation of **18**



(3*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-indole (**24**)

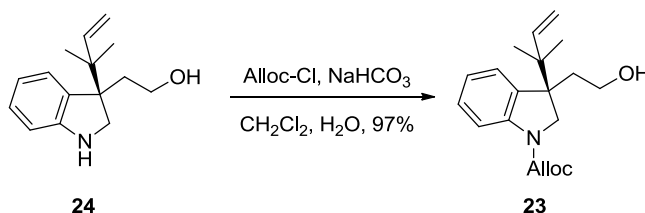


To a solution of **18** (1.20 g, 5.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (26 mL) was added NaBH(OAc)₃ (3.30 g, 15.6 mmol) and AcOH (0.9 mL, 10.4 mmol) at room temperature. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (10 mL), and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 8 : 1) to provide **24** (1.05 g, 88%) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_D^{23} +15.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3325, 2962, 1604, 1466, 1034, 748; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.9, 1.4$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 9.7$, 1H), 3.44 (ddd, $J = 11.3, 6.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.23 (ddd, $J = 11.3, 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.7, 5.7, 5.2$ Hz, 1H), 1.93 (ddd, $J = 13.7, 8.0, 6.7$ Hz, 1H),

1.08 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151.5, 145.3, 131.7, 127.6, 125.2, 118.7, 112.7, 110.1, 60.6, 53.8, 53.8, 42.8, 38.1, 23.0, 22.7; HRMS (FAB $^+$, NBA matrix) m/z 232.1706 [(M+H) $^+$; calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$: 232.1701]

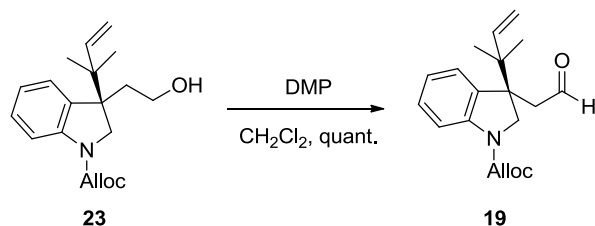
(3*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester (**23**)



To a solution of **24** (2.80 g, 12.1 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added sat. aq. NaHCO_3 (60 mL) and allylchloroformate (5.1 mL, 48.4 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organic extracts was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 0 to 1 : 1) to give **23** as a colorless oil (3.70 g, 97%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -16.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3425, 2962, 1697, 1404, 1026, 756; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.84 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.36 (brd, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.26 (brd, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.08 (brd, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.22 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 13.8, 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 1.0 (s, 3H), 0.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 152.3, 143.9, 143.4, 133.0, 132.6, 128.2, 125.3, 121.9, 117.7, 114.6, 113.8, 65.8, 60.2, 54.4, 51.0, 43.3, 36.3, 22.2, 21.9; HRMS (ESI $^+$) m/z 338.1742 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$: 338.1732].

(3*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-(2-etal)-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester (**19**)

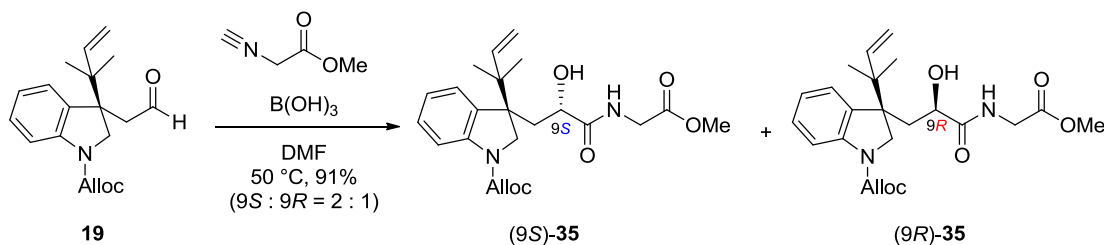


To a solution of **23** (0.30 g, 0.95 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added Dess-Martin periodinane (810 mg, 1.9 mmol) at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (3 mL) and sat. aq. Na₂S₂O₃ (3 mL). After stirring for 30 min at room temperature, the resulting mixture was extracted with Et₂O. The organic extract was dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give a **19** (0.29 g, quant) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{21} -60.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 1705, 1396, 1149, 756 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 60 °C) δ 9.47 (m, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 15.5, 2.9$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇) δ 202.7, 153.3, 145.1, 144.6, 134.7, 134.5, 129.4, 126.8, 123.2, 118.1, 115.5, 114.9, 66.8, 56.0, 51.3, 48.6, 44.2, 23.0, 22.8; HRMS (ESI⁺) m/z 336.1576 [(M+Na)⁺; calcd for C₁₉H₂₃NO₃Na: 336.1568].

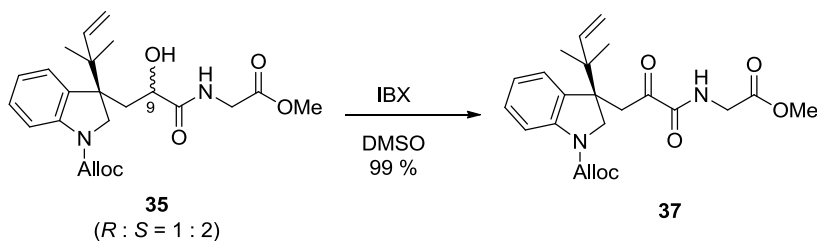
(3*S*, 2'*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[2-hydroxypropyl-3-one-3-(glycine methyl ester)]-2,3-dihydroindole-1-allyl ester ((9*S*)-**35**)

and (3*S*, 2'*R*)-3-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-3-[2-hydroxypropyl-3-one-3-(glycine methyl ester)]-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester ((9*R*)-**35**)



To a solution of **19** (0.5 g, 1.6 mmol) in DMF (1.6 mL) was added methyl-isocyanoacetate **7** (1.2 g, 12.0 mmol) and B(OH)₃ (0.2 g, 3.2 mmol) under an ordinary atmosphere. After stirring for 8 h at 50 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (5 mL) and extracted with EtOAc twice. The combined organic extracts was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the ester **35** (0.63 g, 91%, (9*S*)-**35** : (9*R*)-**35** = 2 : 1) as an inseparable diastereomeric mixture. The spectroscopic data were described later in page 113.

(3*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[2-propanon-3-one-3-(glycine methyl ester)]-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester (**37**)

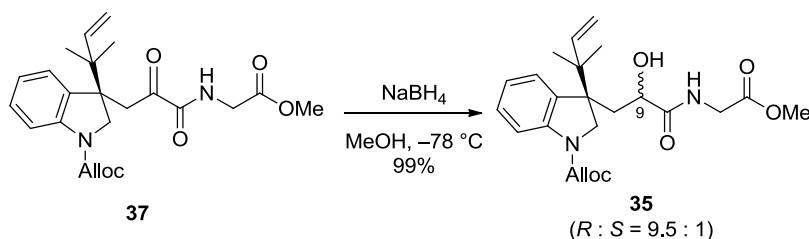


To a solution of **35** (90 mg, 0.21 mmol) in DMSO (2.1 mL) was added IBX (88 mg, 0.32 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (1 mL) and stirred for 30 min. The resulting mixture was

extracted with Et₂O and washed with brine, dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the ketoamide **37** (89 mg, 99%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} +14.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3381, 2964, 1682, 1487, 1404, 1333, 1205, 1144, 756; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (brs, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.02 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.74 (brd, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 18.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 18.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMF-d₇, 80 °C) δ 198.5, 170.5, 162.9, 153.3, 145.2, 144.8, 134.9, 134.6, 129.1, 126.4, 122.8, 118.0, 115.2, 114.9, 66.7, 55.6, 52.6, 51.8, 44.6, 41.9, 40.6, 23.1, 22.8; HRMS (ESI⁺) m/z 451.1836 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₃H₂₈N₂O₆Na: 451.1845].

(3*R*, 2'*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[2-hydroxypropyl-3-one-3-(glycine methyl ester)]-2,3-di-hydroindole-1-allyl ester ((9*S*)-**35**) and (3*R*, 2'*R*)-3-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-3-[2-hydroxypropyl-3-one-3-(glycine methyl ester)]-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester ((9*R*)-**35**)



To a solution of **37** (89 mg, 0.21 mmol) in MeOH (2.1 mL) was added NaBH₄ (11 mg, 0.3 mmol) at -78 °C. After stirring for 30 min at -78 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (2 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic extract was washed with H₂O, brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 1) to give hydroxyamide **35** (89 mg, 99%, (9*S*)-**35** : (9*R*)-**35** = 1 : 9.5) as an

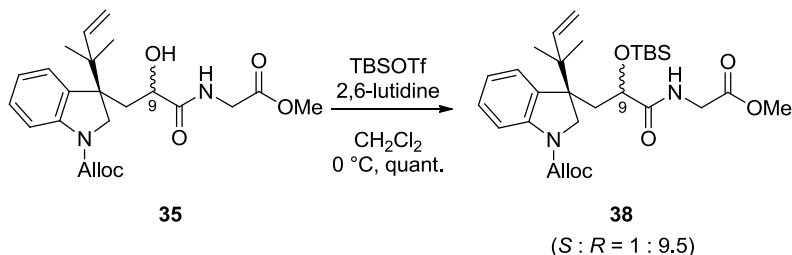
inseparable diastereomeric mixture.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 0.9H), 7.85 (m, 0.1H), 7.53 (m, 0.1H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.9H), 7.28-7.17 (1.1H), 7.12 (m, 0.9H), 6.99 (m, 0.1H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 0.9H), 6.10-5.92 (1H), 5.85 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 0.9H), 5.79 (dd, $J = 17.2, 10.3$ Hz, 0.1H), 5.43-5.31 (0.1H), 5.36 (d, $J = 16.9$ Hz, 0.9H), 5.26 (d, $J = 10.3$ Hz, 0.9H), 5.30-5.21 (0.1H), 5.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.9H), 5.02 (d, $J = 17.2$ Hz, 0.9H), 5.12-4.96 (0.2H), 4.85-4.60 (2H), 4.25 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.1H), 4.14 (m, 0.9H), 4.11-3.91 (3H), 3.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.9H), 3.91-3.81 (m, 0.1H), 3.73-3.71 (3H), 3.12 (brs, 0.1H), 2.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 0.1H), 2.39 (d, $J = 14.9$ Hz, 0.9H), 2.17 (dd, $J = 14.9, 8.6$ Hz, 0.9H), 1.92 (brs, 0.9H), 1.85 (dd, $J = 14.9, 10.3$ Hz, 0.1H), 1.00 (s, 2.7 H), 1.01-0.96 (3H), 0.96 (s, 0.3H);

^{13}C NMR (125 MHz, DMF-d_7 , 80 $^\circ\text{C}$) δ for (9*R*)-**35**: 176.5, 171.4, 153.6, 145.9, 145.0, 135.2, 134.6, 128.8, 128.0, 122.5, 118.0, 115.1, 114.1, 70.8, 66.6, 55.4, 53.2, 52.4, 44.6, 41.8, 40.8, 23.4, 23.0; for (9*S*)-**35**: 176.4, 171.4, 153.4, 145.8, 145.4, 135.2, 134.7, 129.0, 127.4, 122.8, 117.9, 115.4, 114.1, 71.4, 66.6, 55.4, 53.5, 52.4, 44.8, 41.8, 38.5, 23.2, 22.9; HRMS (ESI^+) m/z 453.1996 [($\text{M}+\text{Na}$) $^+$; calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$: 453.2002].

(3*R*, 2'*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsiloxypropyl-3-one)-3-glycine methyl ester]-2,3-dihydroindole-1-allyl ester ((9*S*)-**38**)

and (3*S*, 2'*R*)-3-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsiloxypropyl-3-one)-3-glycine methyl ester]-2,3-dihydro-indole-1-allyl ester ((9*R*)-**38**)



To a solution of **35** (89 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (2.1 mL) was added 2,6-lutidine (24 μL , 0.43 mmol) and TBSOTf (0.1 mL, 0.41 mmol) dropwise at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 (1 mL) and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with 1N HCl aq., brine and dried over Na_2SO_4 . The solution

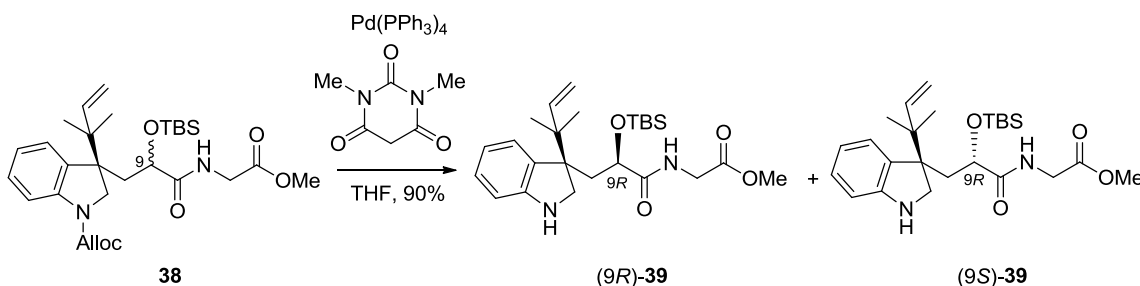
was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give silyl ether **38** (112 mg, quant, (9*S*)-**38** : (9*R*)-**38** = 1 : 9.5) as an inseparable diastereomeric mixture.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.5, 0.1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.9H), 7.23 (m, 0.1H), 7.20-7.06 (1.9H), 7.02 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 0.1H), 6.91 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 0.9H), 6.77 (brdd, *J* = 7.5 Hz, 0.1H), 6.59 (m, 0.9H), 6.10-5.91 (1H), 5.81 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 0.9H), 5.73 (dd, *J* = 18.3, 12.0 Hz, 0.1H), 5.41-5.32 (0.1H), 5.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.9H), 5.29-5.21 (0.1H), 5.26 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.9H), 5.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 0.9H), 5.07-5.01 (0.1H), 5.00 (m, 0.9H), 4.98 (m, 0.1H), 4.83-4.61 (2H), 4.28 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.9H), 4.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.1H), 4.15 (dd, *J* = 5.3, 4.0 Hz, 0.9H), 4.10-3.95 (1.3H), 3.88 (dd, *J* = 18.3, 5.2 Hz, 0.9H), 3.77 (s, 0.3H), 3.72 (s, 2.7H), 3.53 (dd, *J* = 18.3, 3.4 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.9, 4.0 Hz, 0.9H), 2.35 (m, 0.1H), 2.13 (dd, *J* = 14.9, 5.3 Hz, 0.9H), 1.87 (dd, *J* = 14.9, 10.3 Hz, 0.1H), 0.96 (s, 2.7H), 0.93 (s, 0.3H), 0.91 (s, 0.3H), 0.91 (s, 2.7H), 0.85 (s, 8.1H), 0.84 (s, 0.9H), -0.07 (s, 2.7H), -0.21 (s, 2.7H), -0.20 (s, 0.3H), -0.65 (s, 0.3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ for (9*R*)-**38**; 173.7, 169.7, 152.4, 143.8 (2C), 132.8, 132.4, 128.2, 126.8, 121.4, 117.7, 114.2, 114.1, 72.2, 65.8, 53.6, 52.3, 51.4, 44.2, 40.8, 38.4, 25.7, 22.3, 21.8, 17.8, -5.4, -5.7; for (9*S*)-**38**; 175.0, 169.9, 152.3, 144.2, 143.6, 132.7, 131.5, 128.4, 126.6, 122.0, 117.8, 115.0, 113.9, 72.7, 65.8, 54.0, 52.4, 51.8, 44.1, 40.8, 38.0, 25.6, 21.8, 21.6, 17.5, -5.4, -6.8

; HRMS (ESI⁺) *m/z* 567.2852 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₉H₄₄N₂O₆SiNa: 567.2866].

(3*R*, 2'*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl-3-one)-3-glycine methyl ester]-2,3-dihydroindole ((9*S*)-**39**) and (3*S*, 2'*R*)-3-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl-3-one)-3-glycine methyl ester]-2,3-dihydro-indole ((9*R*)-**39**)



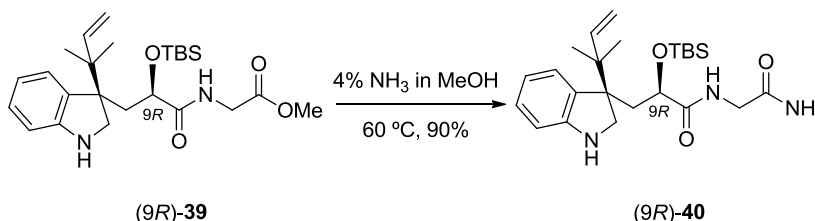
To a solution of **38** (80 mg, 147 μmol) in THF (15 mL) was added 1,3-dimethylbarbituric acid (46 mg, 294 μmol) and Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 15 μmol) at room temperature. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was diluted with CHCl₃ (10 mL), and filtered through celite pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the (9*R*)-**39** (56 mg, 83%) and (9*S*)-**39** (5 mg, 7%) as a colorless amorphous, respectively.

For (9*R*)-**39**: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +3.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm⁻¹): 3363, 2954, 1674, 1520, 1095, 748; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J = 7.5$, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.75 (brdd, $J = 5.4$, 5.2 Hz, 1H), 6.62 (ddd, $J = 7.5$, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.93 (dd, $J = 17.7$, 10.9 Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.9$, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 17.7$, 1.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.7$, 3.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 18.3$, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 18.3$, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9$, 3.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 14.9$, 5.7 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), -0.12 (s, 3H), -0.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.7, 170.0, 152.9, 144.9, 130.6, 127.8, 126.7, 117.5, 113.1, 109.3, 72.0, 53.9, 52.2 (2C), 43.9, 41.0, 40.8, 25.7, 22.5, 22.2, 17.8, -5.4, -5.8; HRMS (ESI⁺) m/z 483.2663 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₅H₄₀N₂O₄SiNa: 483.2655].

For (9*S*)-**39**: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -34.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm⁻¹): 3356, 2954, 1751, 1666, 1458, 1211, 1095, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.01-6.97 (2H), 6.64 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 17.2$, 10.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 10.9$, 1.2 Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 17.2$, 1.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 9.2$, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.87

(s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.9, 2.5$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 14.9, 9.2$ Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), -0.15 (s, 3H), -0.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 178.0, 171.5, 155.3, 146.4, 130.9, 129.1, 127.9, 118.0, 113.5, 110.9, 74.4, 55.6, 53.6, 52.7, 45.2, 41.7, 40.7, 26.4, 22.9, 22.6, 18.8, -4.9 , -5.5 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 483.2665 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$: 483.2655].

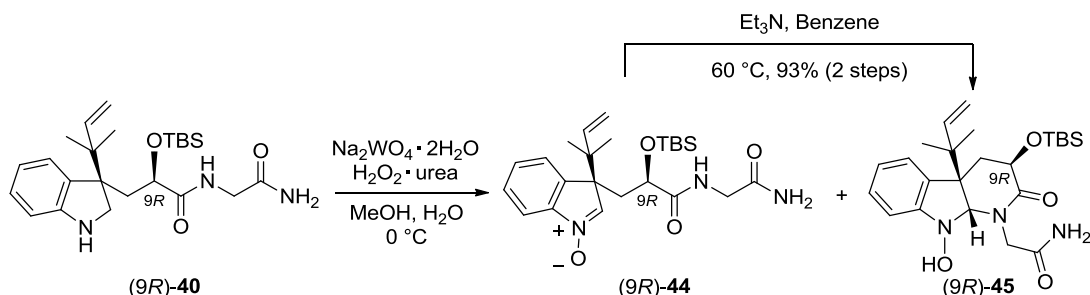
(3*R*, 2'*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsilyloxypropyl-3-one)-3-glycylamide]-2,3-dihydro-indole ((9*R*)-**40**)



A round bottom flask was charged with (9*R*)-**39** (2.1 g, 4.5 mmol) and 4% NH_3 solution in MeOH (90 mL). After stirring for 24 h at 60 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1:1) to give a (9*R*)-**40** (1.8 g, 90%) as a yellow amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +5.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3386, 3201, 2931, 1651, 1257, 1095, 740, 602; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.94 (brdd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 1H), 6.63 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.20 (brs, 1H), 5.92 (dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 5.05 (dd, $J = 10.9, 1.2$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 17.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 16.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 16.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 14.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 170.6, 152.8, 144.9, 130.7, 127.9, 126.6, 117.7, 113.2, 109.5, 72.1, 53.9, 52.2, 44.0, 42.5, 41.0, 25.7, 22.5, 22.2, 17.8, -5.3 , -5.7 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 468.2658 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3\text{SiNa}$: 468.2658].

(3*R*, 4*aR*, 9*aR*)-3-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4a-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl)-9-hydroxy-2-oxo-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole ((9*R*)-**45**)



To a solution of (9*R*)-**40** (480 mg, 1.1 mmol) in MeOH (10 mL) was added H_2O (1 mL), $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (360 mg, 1.1 mmol) and $\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Urea}$ (1.0 g, 11 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirred for 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was diluted with H_2O (10 mL) and extracted with CHCl_3 twice. The combined organic extract was washed with brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo* to provide the mixture of (9*R*)-**44** and (9*R*)-**45**. To the solution of crude products in benzene (22 mL) was added Et_3N (0.46 mL) at room temperature. After stirring for 3 h at $60\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 1) to give an aminal (9*R*)-**45** (470 mg, 93 %) as a yellow amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -118.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3317, 2954, 1674, 1466, 1250, 1150, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.92 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.04 (brdd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 13.2, 12.6$ Hz, 1H), 2.10 (dd, $J = 12.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 177.0, 174.3, 151.8, 145.0, 131.1, 129.9, 125.6, 124.0, 115.0, 114.4, 89.6, 68.9, 54.4, 52.1, 44.0, 40.7, 26.3, 23.4, 22.9, 19.2, -4.7 , -5.4 ; HRMS (ESI⁺) m/z 482.2446 [(M+Na)⁺; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SiNa}$: 482.2451].

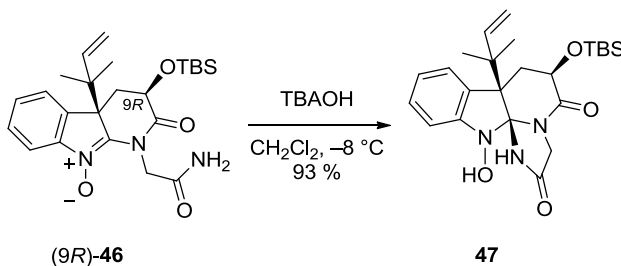
(3*R*, 4*aR*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl)-9-oxo-2,3,4,4*a*,9-pentahydro-4*aH*-pyrido[2,3-*b*]indole ((9*R*)-**46**)



To a solution of (9*R*)-**45** (1.0 g, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was added PbO₂ (2.6 g, 11 mmol) and AcOH (250 μL, 4.4 mmol). After stirred for 10 min at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite pad. The filtrate was washed with sat. NaHCO₃ aq., brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to give the *N*-oxo-amidine (9*R*)-**46** (915 mg, 91%) as a colorless amorphous.

[α]_D²² +321.8 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm⁻¹): 3325, 2931, 1685, 1142, 984, 837, 767, 667; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (brs, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 169.6, 147.4, 145.6, 141.3, 136.2, 129.2, 128.5, 123.8, 116.2, 114.3, 68.7, 53.6, 48.1, 45.3, 31.3, 25.7, 22.9, 22.3, 18.3, -4.5, -5.8; HRMS (ESI⁺) *m/z* 480.2299 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₄H₃₅N₃O₄SiNa: 480.2295].

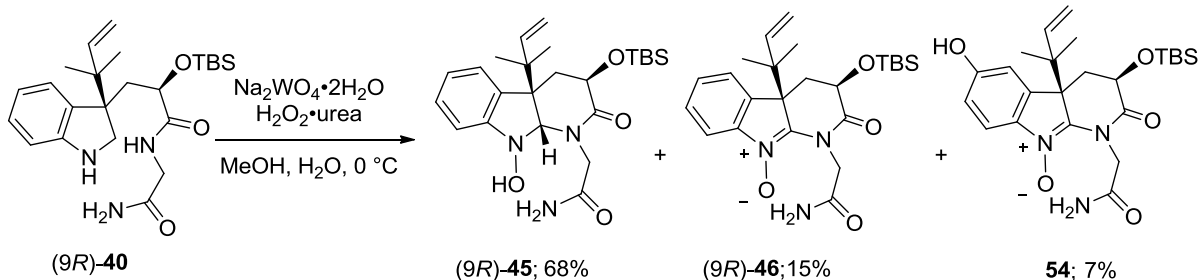
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-12-hydroxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**47**)



To a solution of (9*R*)-**46** (1.25 g, 2.7 mmol) in CH₂Cl₂ (27 mL) was added TBAOH (10% in MeOH, 7.0 mL, 2.7 mmol). After stirred for 8 min at -8 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl (4 mL) and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with sat. aq. NH₄Cl, brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 3 : 1) to give the indoline spiroaminal **47** (1.17 g, 93%) as a yellow amorphous.

$[\alpha]_D^{23}$ -22.5 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3278, 2931, 1720, 1465, 1149, 833, 756; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 13.5, 12.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 173.0, 172.9, 149.5, 145.9, 130.0, 129.8, 125.7, 123.2, 113.9, 112.1, 103.2, 69.4, 55.1, 47.4, 44.1, 42.7, 26.3, 24.7 (2C), 19.2, -4.5, -5.2; HRMS (ESI⁺) *m/z* 480.2305 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₄H₃₅N₃O₄SiNa: 480.2295].

(3*R*, 4*aR*, 9*aR*)-3-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl) -9-hydroxy-2-oxo-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole ((9*R*)-**45**),
 (3*R*, 4*aR*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl) -9-oxy- 2-oxo-2,3,4,4*a*,9-pentahydro-4*aH*-pyrido[2,3-*b*]indole ((9*R*)-**46**) and
 (3*R*, 4*aR*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1- (2-amino-2-oxoethyl)-6-hydroxy -9-oxy-2-oxo-2,3,4,4*a*,9-pentahydro-4*aH*- pyrido[2,3-*b*]indole (**54**)



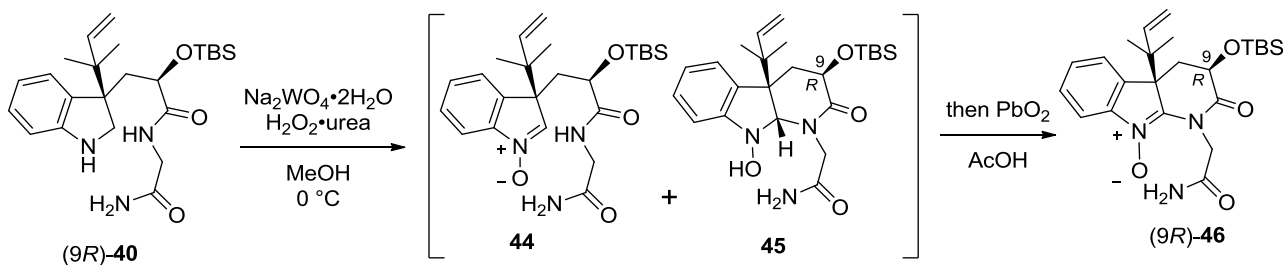
To a solution of (9*R*)-**40** (50 mg, 0.11 mmol) in MeOH (1.1 mL) was added H₂O (100 μL), Na₂WO₄•2H₂O (36 mg, 110 μmol) and H₂O₂•Urea (110 mg, 1.17 mmol) at 0 °C. After stirred for 14 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with CHCl₃ (5 mL) twice. The combined organic extract was washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC on silica gel EtOAc to give an aminoral (9*R*)-**45** (34 mg, 68%), nitrone (9*R*)-**46** (8 mg, 15%) and byproduct **54** (4 mg, 7%).

For **54**; colorless amorphous solid

[α]_D²⁷ +353.2 (c = 0.5, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm⁻¹): 2939, 2854, 1682, 1597, 1466, 1250, 1150, 833, 687; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.3, 9.2 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 173.2, 172.1, 159.7, 148.1, 143.3, 139.0, 138.8, 116.5, 116.2, 115.5, 113.0, 69.4, 54.5, 47.5, 46.5, 32.4, 26.3, 23.3, 22.6, 19.2, -4.5, -5.4; HRMS (ESI⁺) *m/z* 496.2244 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₄H₃₅N₃O₅Si₁Na: 496.2255]

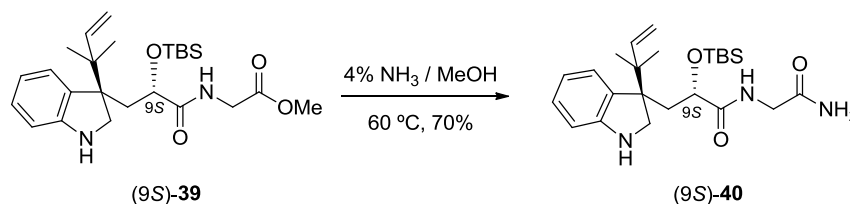
1-pot synthesis of

(3*R*, 4*aR*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl)-9-oxy-2-oxo-2,3,4,4*a*,9-pentahydro-4*aH*-pyrido[2,3-*b*]indole ((9*R*)-**46**)



To a solution of (9*R*)-**40** (210 mg, 0.47 mmol) in MeOH (4.7 mL) was added Na₂WO₄•2H₂O (155 mg, 0.47 mmol) and H₂O•Urea (230 mg, 2.43 mmol) at 0 °C. After stirred for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was added PbO₂ (560 mg, 2.34 mmol) and AcOH (270 μL, 4.73 mmol). After stirred for 10 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (10 mL) and filtered through celite pad. The filtrate was extracted with EtOAc (10 mL), washed with brine (10 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to give **46** (174 mg, 81 %) as a colorless amorphous solid.

(3*R*, 2'*S*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-*tert*-butyldimethylsiloxypropyl-3-one)-3-glycylamide]-2,3-dihydroindole ((9*S*)-**40**)

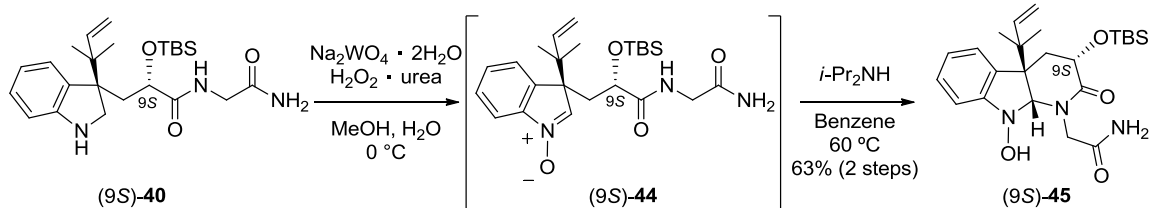


A round bottom flask was charged with (9*S*)-**39** (0.42 g, 0.91 mmol) and 4% NH₃ solution in MeOH (40 mL). After stirring for 24 h at 60 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1:1) to give a (9*S*)-**40** (0.28 g, 0.63 mmol, 70 % yield) as a yellow amorphous.

[α]_D²² -32.3 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3317, 2954, 1674, 1466, 1149, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.02 (brd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.87-3.70 (2H), 3.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.3, 9.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.17 (s, 3H), -0.33 (s, 3H), ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 177.6, 172.9, 155.1, 146.2, 130.7, 129.0, 127.8, 117.9, 113.4, 110.8, 74.3, 55.5, 53.4, 45.1, 42.4, 40.5, 26.3, 22.8, 22.4,

18.6, -5.0, -5.7; HRMS (ESI⁺) *m/z* 468.2654 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₄H₃₉N₃O₃SiNa: 468.2658].

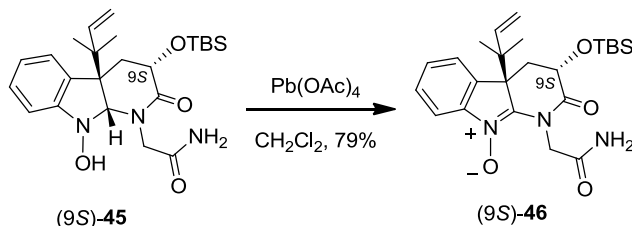
(3*S*, 4*aR*, 9*aR*)-3-*tert*-Butyldimethylsiloxy-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl)-9-hydroxy-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahydropyrido[2,3-*b*]indole ((9*S*)-**45**)



To a solution of (9*S*)-**40** (240 mg, 0.54 mmol) in MeOH (4.9 mL) was added H₂O (0.5 mL), Na₂WO₄·2H₂O (0.26 mg, 0.81 mmol) and H₂O₂-Urea (300 mg, 3.2 mmol) at 0 °C. After stirred at 0 °C for 1 h, the reaction mixture was diluted with H₂O (5 mL) and extracted with CHCl₃ twice. The combined organic extract was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo* to give the nitron (9*S*)-**44**. To the solution of crude (9*S*)-**44** in benzene (11.0 mL) was added *i*-Pr₂NH (0.23 mL) at room temperature. After stirred at 60 °C for 3 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 1) to provide (9*S*)-**45** (0.16 g, 63%, 2 steps) as a yellow amorphous.

[α]_D^{20.7} -160.1 (*c* = 1.0, CHCl₃): IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3325, 2931, 1666, 1466, 1365, 1250, 1111, 833; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 3.4, 3.4 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.54 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.21 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 173.9, 172.7, 151.8, 145.1, 135.6, 128.9, 124.8, 124.0, 116.0, 115.1, 90.4, 71.0, 52.2, 52.0, 45.3, 37.5, 26.1, 23.3, 22.4, 18.7, -5.0, -5.2; HRMS (ESI⁺) *m/z* 482.2458 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₄H₃₇N₃O₄SiNa: 482.2451].

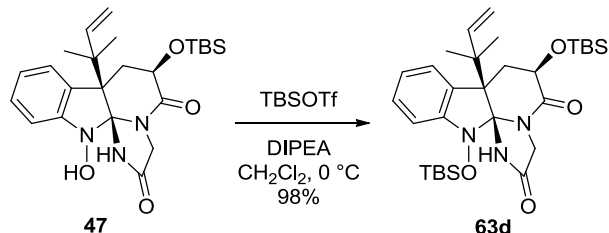
(3*S*, 4*aR*, 9*aR*)-3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-1-(2-amino-2-oxoethyl)-9-oxy-2-oxo-2,3,4,4*a*,9-pentahydro-4*aH*-pyrido[2,3-*b*]indole ((9*S*)-**46**)



To a solution of (9*S*)-**45** (0.12 g, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) was added Pb(OAc)₄ (0.12 g, 2.6 mmol) at room temperature. After stirred for 10 min at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite pad. The filtrate was washed with H₂O, brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to give *N*-oxo-amidine (9*S*)-**46** (93 mg, 79%) as a colorless amorphous.

[α]_D²⁵ +205.2 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 3390, 2931, 1651, 1365, 1095, 837, 744, 607; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (brs, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.43 (brs, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 3.4, 2.9 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.9, 3.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 14.9, 2.9 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.48 (s, 9H), -0.07 (s, 3H), -0.19 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 169.5, 149.1, 145.6, 141.7, 137.7, 128.7, 128.4, 123.0, 116.0, 114.7, 71.1, 54.8, 48.4, 45.1, 32.1, 24.9, 22.7, 22.4, 17.3, -5.1, -5.8; HRMS (ESI⁺) *m/z* 480.2302 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₃H₂₈N₂O₆SiNa: 480.2295].

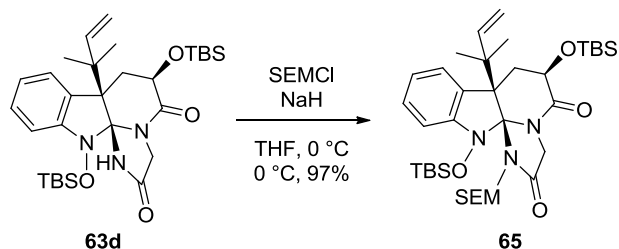
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-6,12-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**63d**)



To a solution of **47** (100 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (2.1 mL) was added DIPEA. After stirring for 5 min at 0 °C, TBSOTf (0.15 mL, 0.66 mmol) was added to the reaction mixture dropwise. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (1 mL), and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with 10% aq. citric acid, sat. aq. NaHCO₃, brine, and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the silylether **63d** (120 mg, 98%) as a colorless amorphous.

[α]_D²³ -18.7 (*c* = 1.0, CHCl₃), IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2931, 1736, 1466, 1250, 1149, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.19-5.05 (2H), 4.62 (dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.48 (dd, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C NMR(125 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 172.2, 171.9, 149.4, 145.4, 131.4, 129.5, 125.6, 124.6, 114.1, 113.7, 104.6, 69.9, 55.2, 47.8, 44.5, 43.7, 26.4, 25.1 (2C), 19.3, 18.8, -3.8, -4.3, -4.8; HRMS (ESI⁺) *m/z* 594.3147 [(M+Na)⁺; calcd for C₃₀H₄₉N₃O₄Si₂Na: 594.3159].

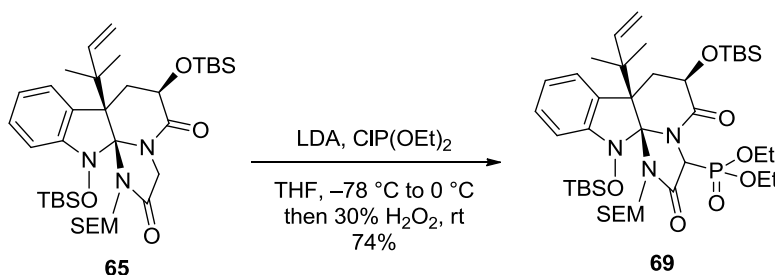
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-6,12-di-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7a-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**65**)



To a solution of **63d** (130 mg, 0.22 mmol) in THF was added SEMCl (47 mg, 0.28 mmol) and NaH (8 mg, 0.33 mmol) at 0 °C. After stirring for 40 min at 0 °C, the reaction was quenched by sat. aq. NaHCO₃ (1 mL) and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with H₂O, brine, and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 15 : 1) to give **65** (150 mg, 97%) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_D^{24}$ +78.7 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm⁻¹): 2954, 2862, 1697, 1250, 1072, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 11.5, 6.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.54 (ddd, *J* = 10.9, 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 10.9, 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 14.3, 11.5 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.89-0.70 (2H), 0.20 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.07 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 170.3, 147.9, 143.8, 130.5, 128.3, 123.7, 122.8, 113.5, 110.7, 106.1, 75.2, 68.8, 67.7, 55.0, 45.9, 44.8, 43.0, 25.9, 25.7, 24.7, 23.8, 18.4, 18.1, 17.9, -1.5, -4.1, -4.5, -4.5, -5.1; HRMS (ESI⁺) *m/z* 724.3973 [(M+Na)⁺; calcd for C₃₆H₆₃N₃O₅Si₃Na: 724.3973].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-6,12-di-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-3-(diethoxyphosphoryl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**69**)

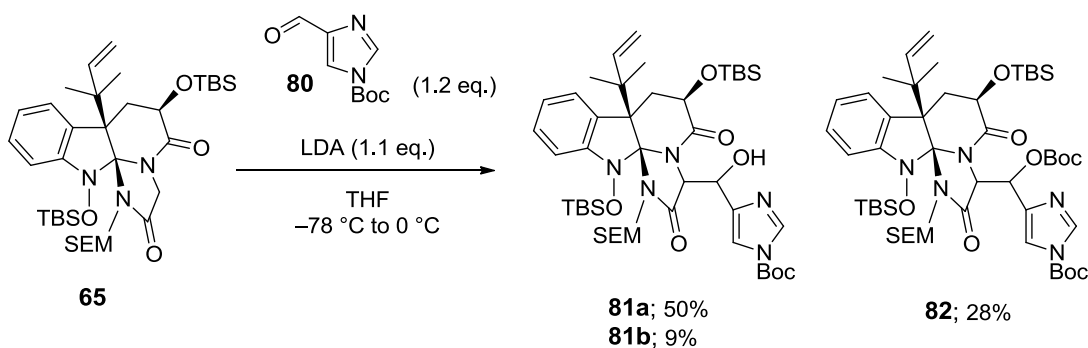


To a solution of **65** (18 mg, 26 μmol) in THF (250 μL) was added LDA (0.8 M in THF, 45 μL , 36 μmol) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 6 min at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was warmed to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 8 min. To the reaction mixture was added CIP(OEt)_2 (7 μL , 46 μmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 10 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was added 30% H_2O_2 (25 μL , 0.31 mmol) and stirred for more 10 min at room temperature. The reaction was quenched by sat. aq. NaHCO_3 (3 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The organic extract was washed with H_2O (3 mL), brine (3mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated in *vacuo*, and the residue was purified by preparative TLC on silica gel (Hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the adduct **69** (16 mg, 74%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +58.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2939, 2862, 1743, 1466, 1257, 1149, 1018, 833, 779, 687; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 17.2$, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.72 (brd, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.30-4.18 (5H), 3.99 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.48 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H), 1.95 (brm, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (brs, 3H), 1.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.84-0.73 (2H), 0.15 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.05 (s, 9H), -0.06 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 172.0, 169.3, 147.7, 146.1, 129.4, 128.2, 124.7, 122.9, 113.6, 110.0, 106.2, 75.1, 68.6, 67.7, 63.7 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz), 63.6 (d, $J_{\text{CP}} = 6.0$ Hz), 56.0 (d, $J_{\text{CP}} = 157.2$ Hz), 54.9, 45.0, 43.6, 26.0, 25.7, 23.1 (2C), 18.4, 18.2, 17.9, 16.3 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz), 16.2 (d, $J_{\text{CP}} = 7.2$ Hz), -1.4 , -3.6 , -4.1 , -4.5 , -5.3 ; HRMS (ESI+) m/z 860.4252 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$; calcd for

C₄₀H₇₂N₃O₈P₁Si₃Na: 860.4263]

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[(1-carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]-imidazole-2-yl-hydroxymethyl]-6,12-di-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**81a**, **81b**) and
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[[1-(1-carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]-imidazole-2-yl-oxy-[(carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]]-6,12-di-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**82**)



To a solution of **65** (150 mg, 0.21 mmol) in THF (2.1 mL) was added LDA (1.1 M in THF, 210 μ L, 0.23 mmol) dropwise at -78 °C. After stirring for 8 min at -78 °C, the reaction was warmed to 0 °C and stirred for 6 min. To the reaction mixture was added imidazolylaldehyde **80** (50 mg, 0.25 mmol) at 0 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, the reaction was quenched by sat. aq. NH₄Cl (3 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The organic extract was washed with H₂O (3 mL), brine (3mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 20 : 1) to give the adduct **81a** (94 mg, 50%), **81b** (17 mg, 9%) and **82** (59 mg, 28%) as a yellow oil.

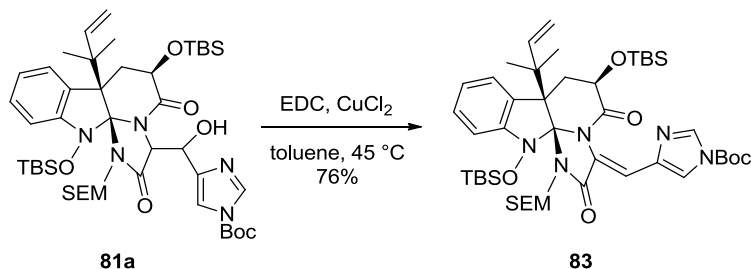
For **81a**: [α]_D^{23.3} +75.6 (*c* = 1.0, CHCl₃), IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2939, 2862, 1751,

1697, 1466, 1389, 1250, 1149, 1080, 1011, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 17.2, 10.1$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.05-5.10 (1H), 4.80 (m, 1H), 4.48 (brd, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 12.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J = 10.3, 10.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 13.2, 12.9$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.25 (m, 6H), 0.98 (m, 9H), 0.90-0.70 (2H), 0.79 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), -0.07 (s, 9H), ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 171.7, 147.9, 147.0, 145.4, 143.1, 136.8, 129.4, 128.2, 124.4, 122.7, 114.1, 113.4, 110.2, 105.5, 85.3, 75.3, 68.7, 67.9, 67.5, 63.1, 54.8, 44.5, 43.5, 27.8, 25.9, 25.7, 23.6, 18.5, 18.2, 17.9, -1.5 , -3.4 , -3.6 , -4.7 , -5.2 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 920.4829 [(M+Na) $^+$]; calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{N}_5\text{O}_8\text{Si}_3\text{Na}$: 920.4821].

For **81b**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.58 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 9.7, 9.5, 5.7$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.2, 12.9$ Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (brs, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.81-0.71 (2H), 0.79 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), -0.06 (s, 9H); HRMS (ESI $^+$) m/z 920.4818 [(M+Na) $^+$]; calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{N}_5\text{O}_8\text{Si}_3\text{Na}$: 920.4821].

For **82**: See page-135.

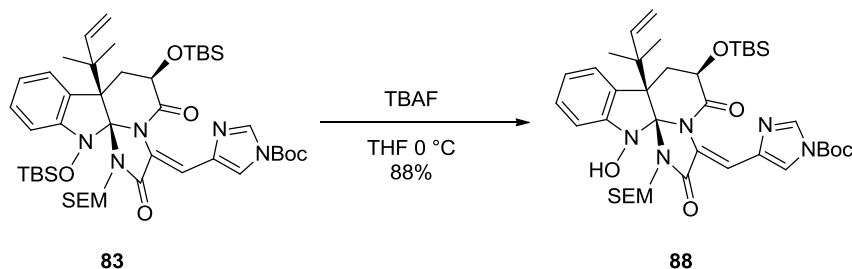
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[(1-carboxylic acid)-imidazole-2-yl-methylene]-6,12-di-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5-(3*H*)-dione (**83**)



To a solution of **81a** (240 mg, 0.27 mmol) in toluene (2.7 mL) was added CuCl₂ (3.6 mg, 27 μmol) and EDC (84 mg, 0.54 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h at 45 °C, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the dehydrohistidine **83** (181 mg, 76%) as a colorless amorphous.

[α]_D²² +51.4 (*c* = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2947, 2862, 1759, 1728, 1381, 1250, 1157, 1010, 833; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.28 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 9.7, 5.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 13.5, 12.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.88-0.76 (2H), 0.22 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.03 (s, 9H), -0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 168.2, 149.2, 148.0, 145.2, 137.9, 137.4, 131.1, 130.0, 125.7, 125.0, 124.1, 122.2, 114.5, 112.6, 107.8, 106.9, 87.5, 76.9, 70.5, 68.7, 56.2, 46.1, 44.2, 28.0, 26.5, 26.3, 25.1, 24.0, 19.3, 19.0, 18.9, -1.4, -3.5, -4.1, -4.1, -4.8; HRMS (ESI⁺) *m/z* 902.4714 [(M+Na)⁺; calcd for C₄₅H₇₃N₅O₇Si₃Na: 902.4716].

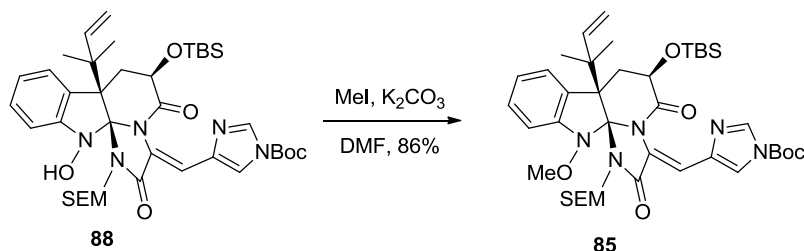
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[(1-carboxylic acid)-imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-hydroxy-6,7,7*a*, 12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**88**)



To a solution of **83** (61 mg 0.07 mmol) in THF (0.7 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 70 μ L, 0.07 mmol) dropwise at 0 °C. After stirred for 5 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl (0.5 mL) and extracted with EtOAc. The organic extract was washed with H_2O , brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give **88** (47 mg, 88%) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +89.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3), IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2947, 1728, 1381, 1250, 1149, 1011, 833, 748; ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.5$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 13.8, 11.5$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.9-0.83 (2H), 0.10 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 9H), ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 164.8, 146.8, 146.7, 143.6, 137.3, 135.8, 128.9, 128.5, 123.3, 122.4, 121.8, 120.7, 112.7, 109.2, 109.1, 103.4, 85.6, 72.1, 69.1, 67.1, 53.3, 42.7, 42.1, 27.8, 27.0, 25.8, 21.3, 18.4, 18.0, -1.6 , -4.4 , -5.4 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 788.3863 [(M+Na) $^+$]; calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$: 788.3851].

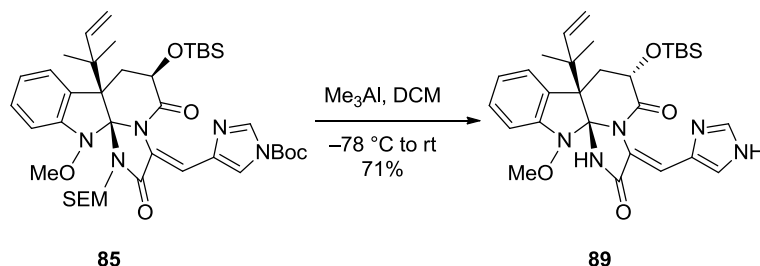
(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[(1-carboxylic acid)-imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**85**)



To a solution of **88** (50 mg, 0.06 mmol) in DMF (0.6 mL) was added K_2CO_3 (24 mg, 0.18 mmol) and MeI (17 mg, 0.12 mmol). After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl (1.0 mL), and stirred for 20 min. The mixture was extracted with EtOAc and washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 15 : 1) to give the methyl ether **85** (40 mg, 86%) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +93.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3), IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2947, 2862, 1728, 1381, 1250, 1149, 1011, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz), 7.31, (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 11.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.27 (brd, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 13.8, 11.5$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 13.8, 6.3$ Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.84 (s, 9H) 0.88-0.74 (2H), 0.10 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 170.4, 167.8, 147.9, 147.0, 145.2, 138.0, 137.5, 130.0, 129.8, 125.5, 124.3, 123.8, 121.9, 114.1, 111.1, 108.6, 105.3, 87.5, 75.8, 70.8, 68.3, 65.0, 55.7, 45.1, 43.6, 28.1, 26.3, 25.1, 24.1, 19.4, 18.8, -1.3 , -4.3 , -5.2 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 802.3996 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$: 802.4007].

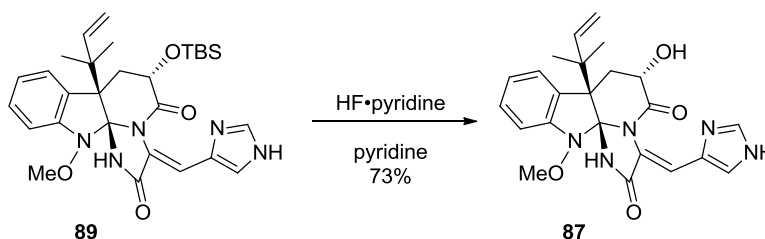
(6*S*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-3-[1*H*-Imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**89**)



To a solution of **85** (36 mg, 46 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.92 mL) was added Me_3Al (1.0 M in hexane, 0.21 mL) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 5 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. potassium sodium tartrate (1 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and extracted with EtOAc twice. The combined organic extract was washed with H_2O , brine and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl_3 : MeOH = 10 : 1) to give **89** (18 mg, 71 %) as a colorless amorphous.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.0} -20.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2931, 2854, 2160, 2021, 1967, 1712, 1666, 1327, 1257, 1111, 910, 833, 756; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (brd, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.16 (brs, 1H), 5.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (brdd, $J = 12.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.4-1.2 (6H), 0.85 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 170.2, 168.4, 147.8, 145.6, 136.8, 132.3, 130.1, 129.2, 127.8, 126.2, 124.3, 123.4, 114.2, 112.6, 108.6, 103.2, 79.5, 70.0, 65.2, 54.6, 43.8, 26.3, 24.5 (2C), 19.3, -4.5 , -5.2 ; HRMS (ESI^+) m/z 550.2853 [$(\text{M}+\text{Na})^+$; calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4\text{SiNa}$: 550.2850].

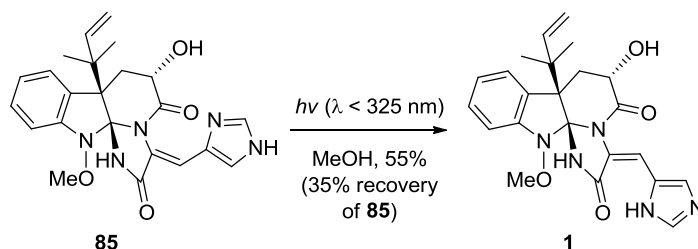
(6*S*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-3-[1*H*-Imidazole-2-yl-methylene]-6-hydroxy-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl) -12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5 (3*H*)- dione (**87**)



To a round bottom flask charged with **89** (26 mg, 43 μ mol) was added 50% HF·pyridine in pyridine (0.47 mL) at room temperature. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic extracts was washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH= 30 : 1) to give **87** (15 mg, 73% yield) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{21.9}$ -181.3 ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2970, 2931, 1712, 1666, 1327, 1119, 756, 617; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (brs, 1H), 7.47 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.10 (brd, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.58-2.32 (2H), 1.40-1.20 (6H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ 171.6, 168.4, 148.1, 145.9, 137.3, 132.1, 130.1, 129.1, 128.7, 126.4, 124.1, 123.7, 114.0, 112.6, 109.3, 103.7, 68.0, 65.3, 54.9, 44.0, 38.7, 25.2, 24.2; HRMS (ESI⁺) m/z 458.1808 [(M+Na)⁺; calcd for C₂₃H₂₅N₅O₄SiNa: 458.1804]; mp 188 °C dec.

Neoxaline (**1**)



A solution of **85** (6 mg, 14 μmol) in MeOH (0.5 mL) was irradiated by mercury vapor lamp with a shortpass filter. After irradiated for 6 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative TLC (CHCl_3 : MeOH xz= 10 : 1) to give the Neoxaline (**1**) (3.3 mg, 55%) as a colorless solid with starting material **85** (2.1 mg, 35%). All spectroscopic data was identical with reported data of naturally occurring neoxaline except for the ^{13}C NMR and the optical rotation. Therefore, we took the ^{13}C NMR of naturally occurring neoxaline, which was stored at our research group. Finally, the ^{13}C NMR spectra of the synthetic neoxaline was identical with naturally occurring one. The value of optical rotation in 1% AcOH in CHCl_3 was identical, too.

For synthetic Neoxaline (**1**): $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +78.7$ ($c = 0.02$, 1.0% $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CHCl}_3$); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3186, 2927, 1071, 1628, 1589, 1462, 1354, 1311, 1092, 1007, 752; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.80 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (2H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 13.1, 13.1$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.25 (s, 3H);

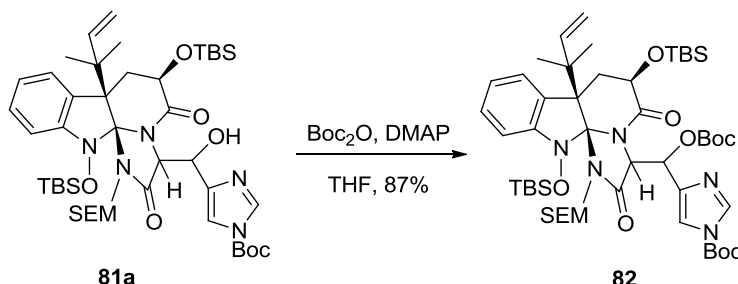
^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 5.19 (dd, $J = 13.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.47 (brs, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 13.2, 13.2$ Hz, 1H), 2.57 (brm, 1H), 1.41 (6H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 164.4, 145.6, 144.9, 137.2, 135.4, 129.2, 127.6, 125.8, 124.9, 123.9, 121.5, 114.3, 111.7, 111.0, 99.9, 66.2, 65.3, 53.1, 43.6, 39.5, 28.1, 20.2;

^{13}C NMR (125 MHz, pyridine- d_5 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 173.2, 167.2, 147.4, 145.4, 138.0, 135.6 (This signal was detected by HMQC), 130.6, 129.3, 127.7, 125.8, 124.9, 123.9, 114.2, 112.5, 109.8, 102.5, 68.2, 65.2, 54.5, 44.4, 42.7, 24.8 (2C); HRMS (ESI $^+$) m/z 458.1806 [(M+Na) $^+$]; calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}$: 458.1804]; mp 191 $^\circ\text{C}$ dec. (lit. 202 $^\circ\text{C}$).

For naturally occurring neoxaline; $[\alpha]_D^{26} = +78.3$ ($c = 0.02$, 1.0% $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CHCl}_3$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.81 (brs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (2H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.31 (dd, $J = 12.8, 12.8$ Hz, 1H), 13.8 (s, 3H), 12.4 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 164.4, 145.6, 144.9, 137.3, 135.4, 129.3, 127.6, 125.8, 124.9, 123.9, 121.5, 114.3, 111.7, 111.1, 99.9, 66.2, 65.4, 53.0, 43.6, 39.5, 28.1, 20.2.

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[[1-(carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]-imidazole-2-yl-oxy-[(carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]]-6,12-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5 (3*H*)-dione (**82**)

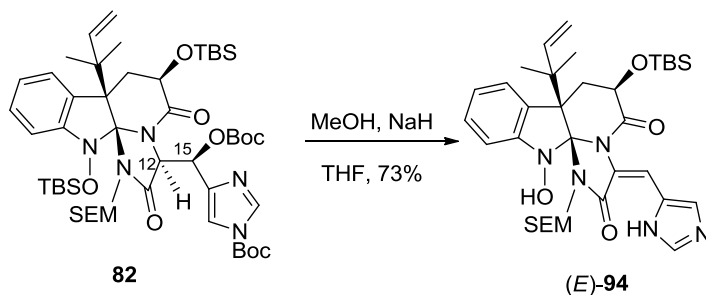


To a solution of **81a** (41 mg, 46 μmol) in THF (900 μL) was added DMAP (5 mg, 41 μmol) and Boc_2O (15 mg, 210 μmol). After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. (4 mL) and extracted with EtOAc (8 mL). The organic extract was washed with brine (4 mL) and dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give **82** (40 mg, 87%) as colorless amorphous solids.

$[\alpha]_D^{27} +93.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2939, 2862, 1751, 1389, 1250, 1157, 833, 779, 679; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.59 (brm, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.74 (brm, 1H), 3.47 (ddd, $J = 9.7, 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz,

1H), 1.97 (m, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.77 (s, 9H), 0.85-0.73 (2H), 0.19 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 171.0, 152.6, 148.2, 147.1, 146.1, 140.5, 136.9, 129.9, 128.1, 124.7, 122.7, 114.6, 113.3, 110.2, 105.8, 85.2, 82.3, 75.3, 71.6, 69.0, 67.6, 58.9, 54.9, 45.1, 43.8, 28.0, 27.9, 26.1, 25.8, 24.2 (2C), 18.5, 18.3, 18.0, -1.3, -3.2, -3.6, -4.5, -5.1; HRMS (ESI⁺) m/z 1020.5336 [(M+Na)⁺; calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{83}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{Si}_3\text{Na}$: 1020.5345]

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-hydroxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*E*-**94**)

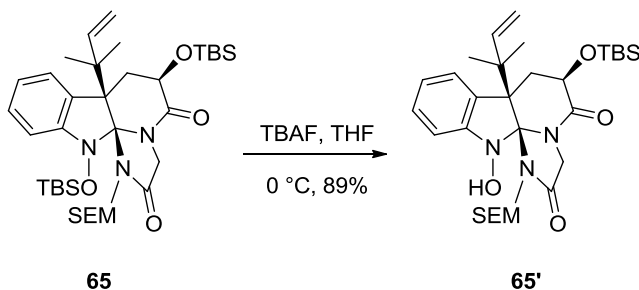


To a solution of **82** (60 mg, 60 μmol) in THF (540 mL) was added NaH (7 mg, 290 μmol) and MeOH (60 μL). After stirred for 5 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. (4mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The organic extract was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 2) to give *E*-**94** (29 mg, 73%) as yellow amorphous solids.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +23.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2954, 2854, 1697, 1396, 1250, 1111, 833, 748, 687; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 60 $^\circ\text{C}$) δ 8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.15 (brm, 1H), 5.03-4.86 (3H), 4.70 (brm, 1H), 3.55 (brs 1H), 3.48 (ddd, $J = 11.5, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 12.0, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.48 (dd,

$J = 13.2, 13.2, 1\text{H}$), 2.03 (m, 1H), 1.40 (brs, 3H), 1.10 (brs, 3H), 0.95 (ddd, $J = 14.9, 12.0, 5.7$ Hz, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.84 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 170.5, 165.2, 146.9, 143.8, 136.9, 135.7, 128.9, 128.6, 126.5, 123.6, 122.7, 122.0, 112.7, 111.0, 108.9, 103.0, 72.4, 69.1, 67.7, 54.4, 43.0, 42.8, 26.9, 25.8, 21.7, 18.5, 18.2, $-1.6, -4.6, -5.3$; HRMS (ESI⁺) m/z 666.3510 [(M+H)⁺; calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$: 666.3507]

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-12-hydroxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**65'**)

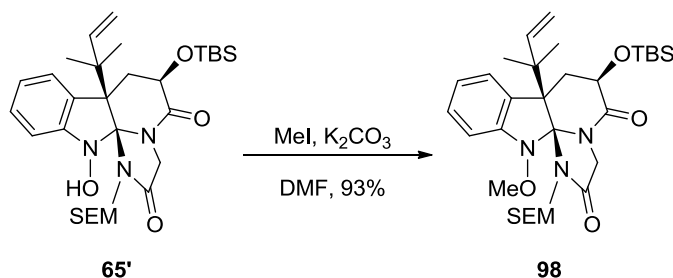


To a solution of **65** (1.2 g, 1.71 mmol) in THF (17 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 1.70 mL, 1.70 mmol) dropwise at 0 °C. After stirred for 5 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (12 mL) and extracted with EtOAc (25 mL). The organic extract was washed with H_2O (30 mL), brine (30 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 5 : 1) to give **65'** (890 mg, 89%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +99.3$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2951, 2893, 1736, 1697, 1427, 1250, 1149, 1068, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.15 (brm, 1H), 5.97 (brd, $J = 17.2$ Hz, 1H) 4.90-5.02 (2H), 4.83 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.21 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.46-3.37 (2H), 3.08 (ddd, $J = 12.0, 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J = 13.7, 11.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.36 (brs, 3H), 1.14 (brs, 3H), 0.93 (ddd, $J = 13.8, 12.0, 6.30$ Hz, 1H), 0.84 (m, 1H) 0.84 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 9H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.8, 147.3, 143.9, 129.1, 128.6, 123.4, 121.6, 112.6, 108.7, 103.9, 72.0, 67.4, 54.4, 46.3, 43.7, 42.6, 26.5, 25.8, 22.4, 18.5, 18.1, -1.6, -4.5, -5.2; HRMS (ESI $^+$) m/z 610.3102 [(M+Na) $^+$]; calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 610.3108].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-12-methoxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**98**)

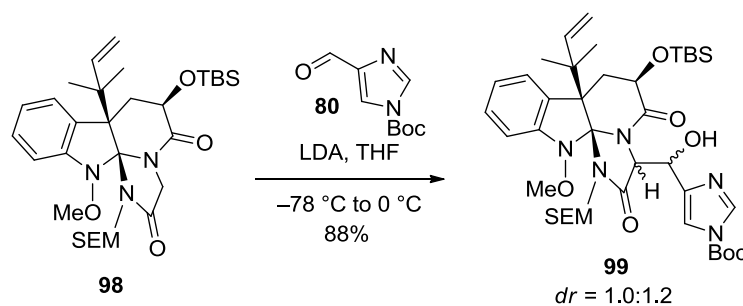


To a solution of **65'** (1.0 g, 1.70 mmol) in DMF (17 mL) was added K_2CO_3 (470 mg, 3.41 mmol) and MeI (220 μL 3.56 mmol). After stirring for 5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (12 mL) and stirred for 20 min. The mixture was extracted with EtOAc (25 mL) and washed with H_2O (20 mL), and brine (20 mL), dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 5 : 1) to give the methyl ether **98** (950 mg, 93%) as a yellow amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +110.0 (c = 1.0, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2947, 2885, 1736, 1697, 1427, 1311, 1250, 1149, 1065, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 17.2, Hz, 1H), 5.01(d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.87 (brb, J = 10.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (ddd, J = 10.9, 9.2, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 13.8, 11.9 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.88-0.75 (2H), 0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 170.5, 146.0, 144.0, 129.2, 128.5, 123.9, 122.4, 113.1, 109.6, 104.1, 74.2, 69.0, 67.3, 64.1, 55.3, 45.6, 44.5, 42.8, 25.8, 24.9, 23.9, 18.5, 18.1, -1.4, -

4.6, -5.3; HRMS (ESI⁺) m/z 624.3259 [(M+Na)⁺; calcd for C₃₁H₅₁N₃O₅Si₂Na: 624.3265].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[(1-carboxylic acid)-1,1-dimethylethyl-ester]-imidazole-2-yl-hydroxymethyl]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-6,7,7*a*,12-tetrahydro-12-methoxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**99**)

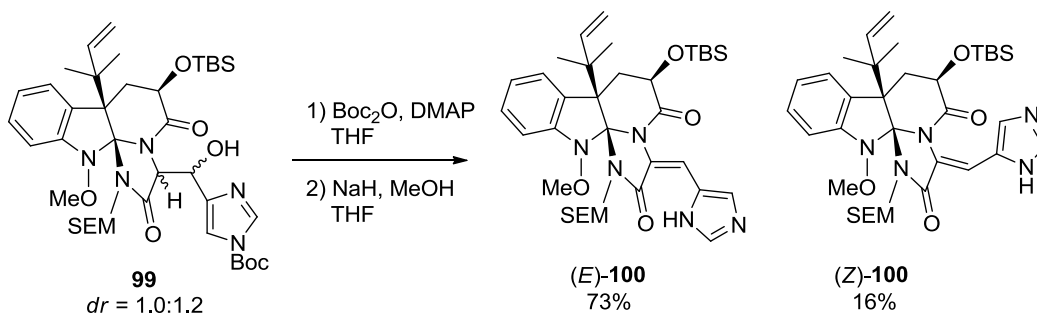


To a solution of **98** (260 mg, 0.43 mmol) in THF (4.3 mL) was added LDA (1.1 M in THF, 430 μ L, 0.47 mmol) dropwise at -78 $^\circ\text{C}$. After stirring for 8 min at -78 $^\circ\text{C}$, the reaction was warmed to 0 $^\circ\text{C}$ and stirred for 6 min. To the reaction mixture was added imidazolylaldehyde **80** (170 mg, 0.86 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After stirring for 15 min at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction was quenched by sat. NH_4Cl (10 mL) aq. and extracted with EtOAc (15 mL). The organic extract was washed with H_2O (10 mL), brine (10 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 10 : 1) to give the diastereomeric mixture **99** (301 mg, 88%) as a yellow amorphous solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 0.45H), 8.02 (s, 0.55H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.45H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.55H), 7.40 (s, 0.55H), 7.39 (s, 0.45H), 7.23 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 0.55H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 0.45H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 0.45H), 6.94 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 0.55H), 6.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.45H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.45 H), 6.36 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 0.45H), 6.10 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 0.55H), 5.50 (brm, 0.45H), 5.46 (brm, 0.55H), 5.11-5.02 (1.35H), 4.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.55H), 4.96 (d, $J = 17.2$ Hz, 0.55H), 4.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 0.45H), 4.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 0.55H), 4.58 (d, $J = 11.5$, 0.55H), 4.35-4.45 (1H), 4.09 (brm,

0.45H), 3.72 (s, 1.65H), 3.70 (s, 1.35H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 0.55H), 3.66-3.56 (1H), 3.47 (m, 0.45H), 3.32 (m, 0.55H), 2.50 (m, 0.45H), 2.48 (dd, $J = 14.3, 11.5$ Hz, 0.55 H), 2.09 (dd, $J = 14.3, 7.7$ Hz, 0.55H), 1.92 (brm, 0.45H), 1.61 (s, 4.05H), 1.59 (s, 4.95H), 1.30 (s, 1.65H), 1.21 (s, 2.7H), 1.16 (s, 1.65H), 0.90-0.70 (2H), 0.84 (s, 4.95H), 0.76 (s, 4.05H), 0.13 (s, 1.65H), 0.03 (s, 1.65H), 0.02 (s, 1.35H), -0.04 (s, 4.95H), 0.06 (s, 4.05H), -0.08 (s, 1.35H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ 175.4, 171.9, 171.2, 169.2, 147.2, 146.1, 145.7, 145.5, 145.5, 143.9, 143.1, 142.9, 136.7, 136.4, 129.8, 128.7, 128.3, 128.2, 124.9, 123.1, 122.6, 122.0, 114.4, 114.3, 113.2, 113.0, 109.9, 108.6, 104.0, 103.6, 85.4, 85.3, 75.1, 73.0, 69.4, 68.8, 68.6, 68.3, 67.6, 66.9, 64.2, 63.9, 63.3, 62.7, 56.4, 55.3, 44.4, 44.2, 43.1, 42.5, 28.0, 25.8, 25.8, 24.2, 23.7, 18.5, 18.5, 18.2, 17.9, -1.4, -1.4, -4.5, -4.7, -5.3, -5.4; HRMS (ESI⁺) m/z 798.4286 [(M+H)⁺; calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{N}_5\text{O}_8\text{Si}_2$: 798.4293].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*E*-**100**) and
 (6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*Z*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*Z*-**100**)



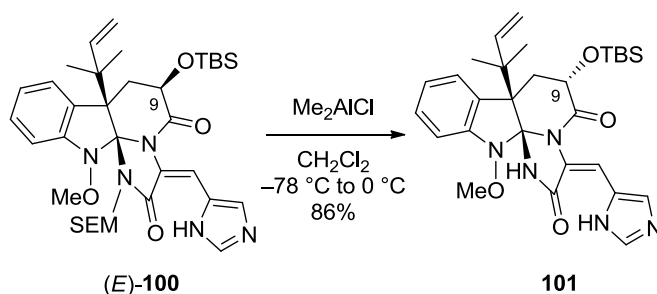
To a solution of **99** (120 mg, 151 μmol) in THF (1.5 mL) was added DMAP (18 mg, 147 μmol) and Boc_2O (42 mg, 193 μmol). After stirring for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. (8 mL) and extracted with EtOAc (8 mL). The organic extract was washed with brine (8 mL) and dried over Na_2SO_4 and concentrated *in*

vacuo. The solution of crude residue in THF (1.5 mL) was added MeOH (300 μ L) and NaH (18 mg, 0.75 mmol). After stirred for 5 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (10 mL) and extracted with EtOAc (8 mL). The organic extract was washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 , and purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane : EtOAc = 1 : 1) to give *E*-**100** (75 mg, 73%) and *Z*-**100** (16 mg, 16%) as yellow amorphous solids.

For *E*-**100**; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +57.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2951, 2858, 1697, 1358, 1250, 1111, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.16 (brm, 1H), 5.07-4.88 (3H), 4.49 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.90 (brm, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (ddd, $J = 10.9, 9.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.37 (brm, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.5, 13.5$ Hz, 1H), 2.02 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.34 (brs, 3H), 1.18 (brs, 3H), 0.90-0.74 (2H), 0.82 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 166.1, 145.6, 143.8, 136.5, 134.5, 128.8, 128.7, 126.6, 124.7, 124.0, 123.0, 122.6, 113.3, 109.9, 103.4, 74.8, 69.3, 67.5, 64.5, 55.1, 43.8, 42.9, 25.8, 25.4, 23.2, 18.5, 18.1, -1.5 , -4.7 , -5.4 ; HRMS (ESI^+) m/z 680.3669 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$: 680.3664]

For (*Z*)-**100**; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +130.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2951, 2858, 1720, 1415, 1250, 1115, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.17 (brdd, $J = 17.2, 10.9$, Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 12.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.58-3.45 (2H), 2.55 (dd, $J = 13.2, 12.6$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.90-0.75 (2H), 0.83 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 166.0, 145.8, 143.7, 138.3, 135.7, 128.9, 128.7, 126.8, 124.2, 123.1, 117.4, 113.7, 110.1, 104.4, 103.6, 75.0, 69.6, 67.8, 64.4, 54.9, 44.0, 42.8, 25.8, 24.7, 23.5, 18.6, 18.2, -1.4 , -4.6 , -5.3 ; HRMS (ESI^+) m/z 680.3663 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}_2$: 680.3664].

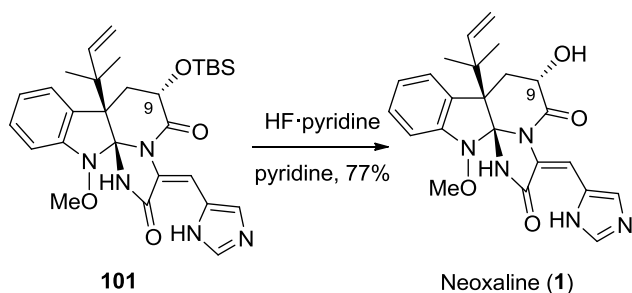
(6*S*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-3-[1*H*-Imidazole-2-yl-methylene]-6-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (**101**)



To a solution of *E*-**100** (26 mg, 38 μmol) in CH_2Cl_2 (380 μL) was added Me_3Al (1.0 M in hexane, 190 μL) dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 10 min $0\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction was quenched with sat. potassium sodium tartrate aq. (3 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and extracted with EtOAc (5 mL). The combined organic extract was washed with brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl_3 : MeOH = 50 : 1) to give **101** (18 mg, 86 %) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +96.58$ ($c = 0.5$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2931, 2854, 1697, 1628, 1396, 1350, 1250, 1103, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (brs, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (brdd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.01 (brdd, $J = 16.6, 10.6$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 12.6, 12.6$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.40 (brs, 3H), 1.22 (brs, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, DMF-d_7 , $80\text{ }^\circ\text{C}$) δ 171.7, 166.4, 147.3, 145.8, 138.1, 133.8, 130.0, 129.6, 128.0, 125.8, 124.8, 124.2, 114.2, 112.2, 109.8, 101.9, 69.8, 65.5, 54.6, 44.3, 43.4, 26.4, 25.2 (2C), 19.2, -4.1 , -4.8 ; HRMS (ESI $^+$) m/z 550.2850 [(M+H) $^+$]; calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$: 550.2838].

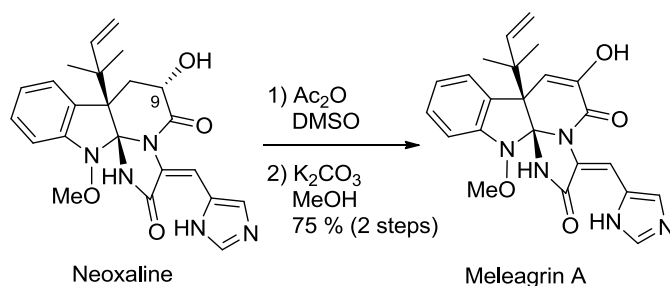
Neoxaline (**1**)



To a round bottom flask charged with **101** (38 mg, 69 μmol) was added 50% HF•pyridine in pyridine (140 μL) at room temperature. After stirring for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 (15 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h and extracted with EtOAc (10 mL) three times. The combined organic extracts was washed with sat. NaHCO_3 aq. (20 mL) and brine (20 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl_3 : MeOH= 20 : 1) to give **1** (23 mg, 77%) as a colorless solid.

For synthetic neoxaline (**1**): See page 134.

Meleagrin A (102)



To a solution of **1** (10 mg, 23 μmol) in DMSO (230 μL) was added Ac_2O (230 μL) at room temperature. After stirring for 24 h at room temperature, the reaction was quenched with MeOH (1 mL) and sat. NaHCO_3 aq (2 mL). After stirred for 1 h, the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL) twice. The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was diluted with MeOH (230 μL) and added K_2CO_3 (15 mg, 109 μmol). After stirring for 5 h at room temperature, the reaction was quenched with sat NH_4Cl aq. (5mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The organic extract was washed with brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel CHCl_3 : MeOH= 30 : 1) to give **102** (7.5 mg, 75% in 2 steps) as a yellow solid.

For synthetic Meleagrin A

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -108.0 ($c = 0.5$, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -110.26 ($c = 0.5$, 1% $\text{AcOH}/\text{CHCl}_3$);

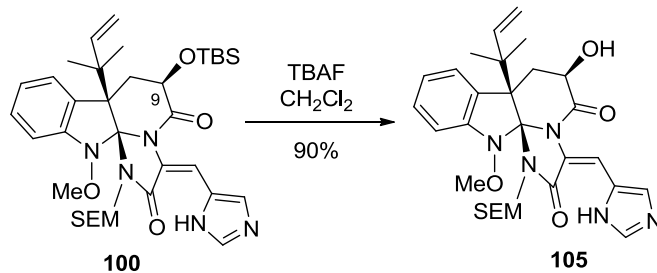
IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3170, 3070, 2981, 2935, 1697, 1674, 1651, 1628, 1589, 1458, 1439, 1400, 1354, 1315, 1250, 1223, 1111, 1034, 984, 915, 825, 752, 690; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (2H), 7.08 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.11 (brm, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.20-4.94 (2H), 3.72 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H); ^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) δ 9.05 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (brm, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 159.2, 146.4, 143.0, 141.9, 137.2, 135.1, 128.7, 126.1, 125.4, 124.9, 123.8, 122.2, 114.3,

112.2, 110.3, 108.0, 101.6, 65.3, 52.7, 42.9, 25.1, 23.2; ^{13}C NMR (125 MHz, pyridine- d_5) δ 167.4, 160.8, 148.0, 145.7, 144.3, 138.3, 135.1, 128.9, 128.2, 127.6, 126.0, 125.3, 123.5, 113.8, 112.8, 110.0, 109.5, 103.4, 65.5, 53.7, 43.3 23.8 (2C, this signal was detected by HMQC); HRMS (ESI $^+$) m/z 434.1822 [(M+Na) $^+$; calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4$: 434.1828]; mp 241 $^\circ\text{C}$ dec. (lit. 250 $^\circ\text{C}$).

For naturally occurring Meleagrins A

$[\alpha]_D^{26}$ -111.52 ($c = 0.3$, 1% AcOH/ CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) δ 9.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 159.2, 146.4, 143.0, 141.8, 137.2, 135.3, 128.8, 126.1, 125.4, 125.0, 123.9, 122.0, 114.4, 112.2, 110.4, 107.9, 101.6, 65.3, 52.7, 42.9, 25.1, 23.1; ^{13}C NMR (125 MHz, pyridine- d_5) δ 167.5, 160.8, 148.0, 145.8, 144.3, 138.3, 135.1, 128.9, 128.2, 127.6, 126.0, 125.3, 123.5, 113.8, 112.8, 110.0, 109.5, 103.4, 65.5, 53.7, 43.3 23.9 (2C, this signal was detected by HMQC);

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6-hydroxy-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-12-methoxy-6,7,7*a*,12-tetrahydro-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*E*-**105**)

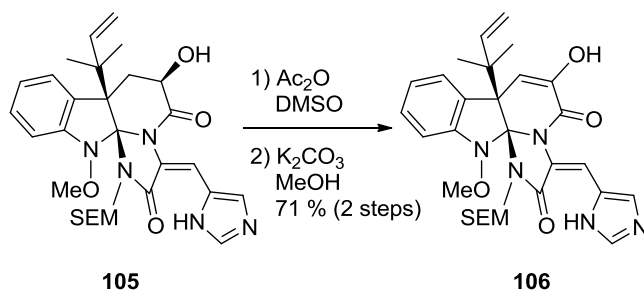


To a solution of **100** (120 mg, 177 μmol) in THF (1.7 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 170 μL , 0.17 mmol) dropwise at 0 $^\circ\text{C}$. After stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (3.0 mL) and extracted with EtOAc (3 mL). The organic extract was washed with brine (3 mL), and dried over Na_2SO_4 . The solution was

concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to give **105** (90 mg, 90%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_D^{24} +29.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2942, 2897, 1693, 1392, 1358, 1292, 1250, 1092, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.15 (brm, 1H), 5.02 (d, $J = 17.2$, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.92 (dd, $J = 11.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.90 (brm, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.36 (brm, 1H), 2.39-2.23 (2H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.93-0.74 (2H), -0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 165.8, 145.6, 143.6, 136.8, 134.7, 128.9, 128.7, 126.3, 124.0, 123.0, 122.2, 113.5, 110.4, 110.2, 103.7, 74.8, 67.6, 67.1, 64.6, 55.3, 43.1, 42.7, 29.7, 23.2, 18.1, -1.4; HRMS (ESI⁺) m/z 566.2787 [(M+H)⁺; calcd for C₂₉H₄₀N₅O₅Si: 566.2798].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6-hydroxy-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)-7*a*,12-dihydro-12-methoxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido[2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*E*-**105**)

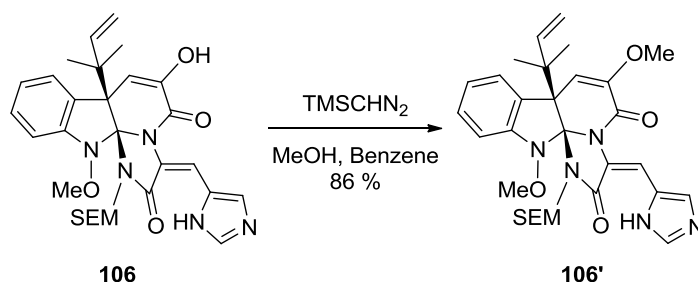


To a solution of **105** (80 mg, 142 μ mol) in DMSO (1.4 mL) was added Ac₂O (1.4 mL) at room temperature. After stirring for 21 h at room temperature, the reaction was quenched with MeOH (2 mL) and sat. NaHCO₃ aq. (5 mL). After stirred for 1 h, the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL) twice. The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude residue was diluted with MeOH (1.4 mL) and added K₂CO₃ (140 mg, 1.0 mmol). After stirring for 3 h

at room temperature, the reaction was quenched with sat NH_4Cl aq. (5mL) and extracted with EtOAc (10 mL). The organic extract was washed with brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel CHCl_3 : MeOH= 50 : 1) to give **106** (57 mg, 71% in 2 steps) as a yellow amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -139.9 ($c = 1.0$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 2958, 2867, 1655, 1423, 1308, 1246, 1092, 833, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (ddd, $J = 10.9, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 10.9, 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.88-0.72 (2H), -0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 159.8, 146.5, 142.9, 141.4, 137.1, 135.6, 128.4, 126.2, 124.4, 123.6, 122.7, 121.8, 113.4, 110.6, 109.9, 109.3, 104.0, 73.7, 67.2, 64.9, 54.2, 42.1, 25.3, 22.9, 17.9, -1.48; HRMS (ESI^+) m/z 564.2629 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$: 564.2642].

(6*R*, 7*aR*, 12*aS*, 3*E*)-1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-7*a*,12-dihydro-3-[1*H*-imidazole-2-yl-methylene]-6- hydroxy-7*a*-(1,1-dimethyl-2-propenyl)6,12-dimethoxy-1*H*,5*H*-imidazo[1',2':1,2]pyrido [2,3-*b*]indole-2,5(3*H*)-dione (*E*-**106'**)

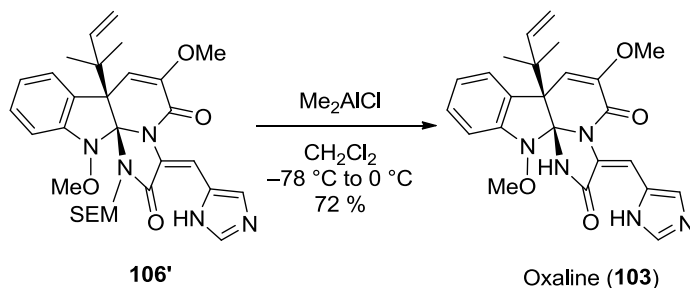


To a solution of **106** (29 mg, 52 μmol) in Benzene (830 μL) and MeOH (160 μL) was added TMSCHN_2 (1.0 M in hexane, 100 μL). After stirring for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with AcOH (50 μL) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was then added sat. NaHCO_3 aq. (1 mL) and extracted with CH_3Cl (5 mL) twice. The combined organic extract was washed with brine (5 mL) and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the

residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1) to give **106'** (25 mg, 83 %) as a yellow amorphous solid.

$[\alpha]_D^{25}$ -108.5 (c = 1.0, CHCl₃); IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm⁻¹): 2939, 2893, 1689, 1635, 1419, 1242, 1087, 1049, 833, 748; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.92 (s, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 17.2, 10.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.88-0.72 (2H), -0.05 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 157.9, 146.3, 146.1, 142.5, 136.2, 133.4, 128.5, 126.5, 124.5, 123.4, 122.9, 122.5, 113.5, 110.8, 109.5, 107.9, 103.4, 73.2, 66.9, 65.0, 55.7, 53.8, 41.7, 25.6, 22.5, 17.7, -1.5; HRMS (ESI⁺) *m/z* 578.2785 [(M+H)⁺; calcd for C₃₀H₄₀N₅O₅Si: 578.2799].

Oxaline

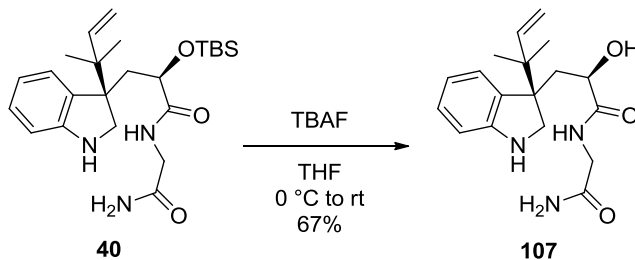


To a solution of **106'** (23 mg, 40 μ mol) in CH₂Cl₂ (800 μ L) was added Me₃Al (1.0 M in hexane, 120 μ L) dropwise at -78 °C. After stirring for 5 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. potassium sodium tartrate aq. (1 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at room temperature and extracted with CH₂Cl₂ (3 mL) twice. The combined organic extract was washed with brine (3 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl₃ : MeOH = 30 : 1) to give **103** (13 mg, 72 %) as a yellow solid.

$[\alpha]_D^{25}$ -49.5 (c = 0.5, MeOH); $[\alpha]_D^{27}$ -32.2 (c = 0.5, 1% AcOH/CHCl₃);

IR (Diamond Prism) ν_{\max} (cm^{-1}): 3140, 2978, 2939, 1697, 1682, 1628, 1419, 1350, 1234, 1103, 1011, 910, 748; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.5, 1\text{H}$), 6.08 (brm, 1H), 5.12 (s, 3H), 5.08 (brd, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.02 (brm, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.31 (brs, 3H), 1.25 (brs, 3H); ^1H NMR (500 MHz, pyridine- d_5) δ ; 9.06 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.29 (brm, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.15-4.75 (2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 157.4, 146.6, 146.5, 142.8, 136.4, 133.7, 128.5, 126.2, 125.9, 124.7, 123.4, 123.1, 114.0, 112.1, 109.7, 106.8, 101.5, 65.3, 55.7, 52.4, 42.4, 23.7 (2C); ^{13}C NMR (125 MHz, pyridine- d_5) δ 167.4, 158.4, 148.2, 148.1, 144.2, 138.1, 134.9 (this signal was detected by HMQC), 129.2, 128.0, 127.6, 126.1, 125.2, 123.4, 114.1, 112.9, 109.8, 108.8, 103.1, 65.5, 56.2, 53.8, 43.3, 24.6, 24.5; HRMS (ESI $^+$) m/z 448.1987 [(M+H) $^+$]; calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$: 448.1985; mp 230 °C dec. (lit. 220 °C).

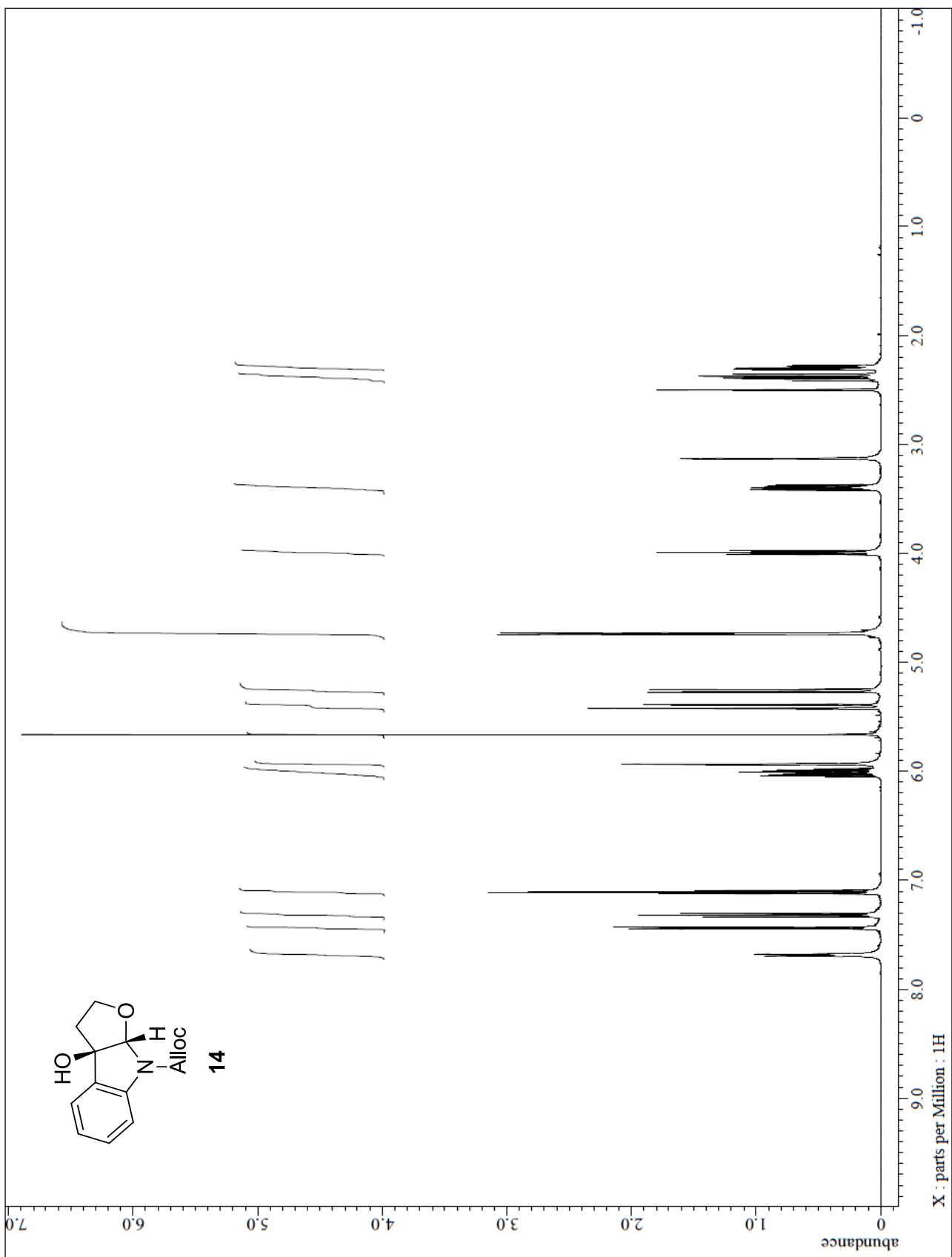
(3*R*, 2'*R*)-3-(1,1-Dimethyl-2-propenyl)-3-[(2-hydroxy-3-one)-3- glycilamid]-2,3-dihydro-indole ((9*R*)-**107**)



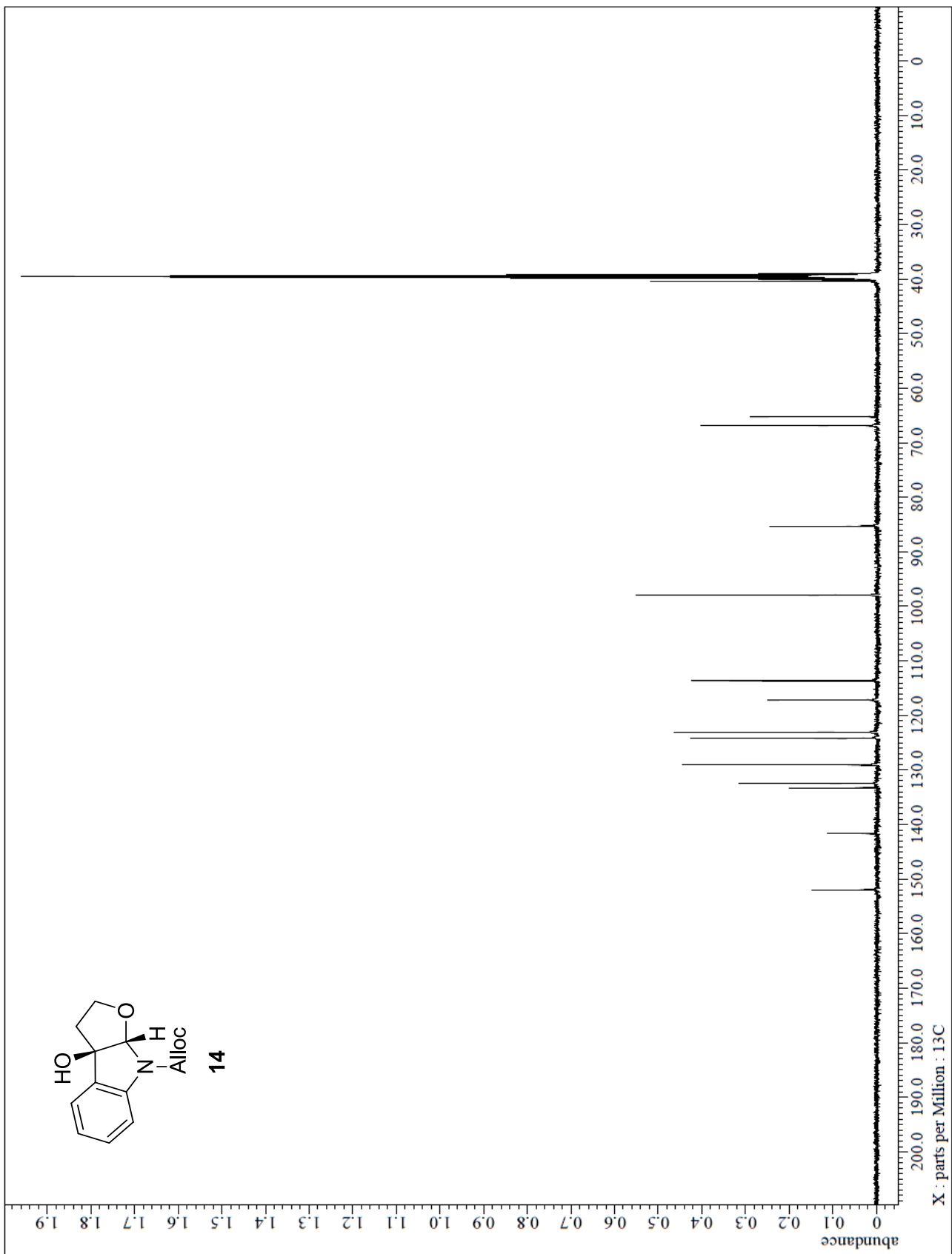
To a solution of **40** (60 mg, 135 μmol) in THF (1.3 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 200 μL , 200 μmol) dropwise at 0 °C. After stirred for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. (3.0 mL) and extracted with EtOAc (5 mL). The organic extract was washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), and dried over Na_2SO_4 . The solution was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (CHCl_3 : MeOH = 50 : 1) to give **107** (30 mg, 67%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_D^{27} +87.0$ ($c = 0.2$, CHCl_3); IR (Diamond Prism) ν_{max} (cm^{-1}): 3317, 2970, 2931, 1651, 1520, 1373, 1234, 918, 748; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.2, 10.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.29-2.13 (2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 178.3, 174.0, 154.3, 146.6, 132.8, 128.9, 127.9, 118.9, 113.4, 111.4, 71.3, 55.7, 54.0, 44.5, 42.7, 41.4, 23.3, 23.1; HRMS (ESI⁺) m/z 354.1786 [(M+Na)⁺; calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$: 354.1794]

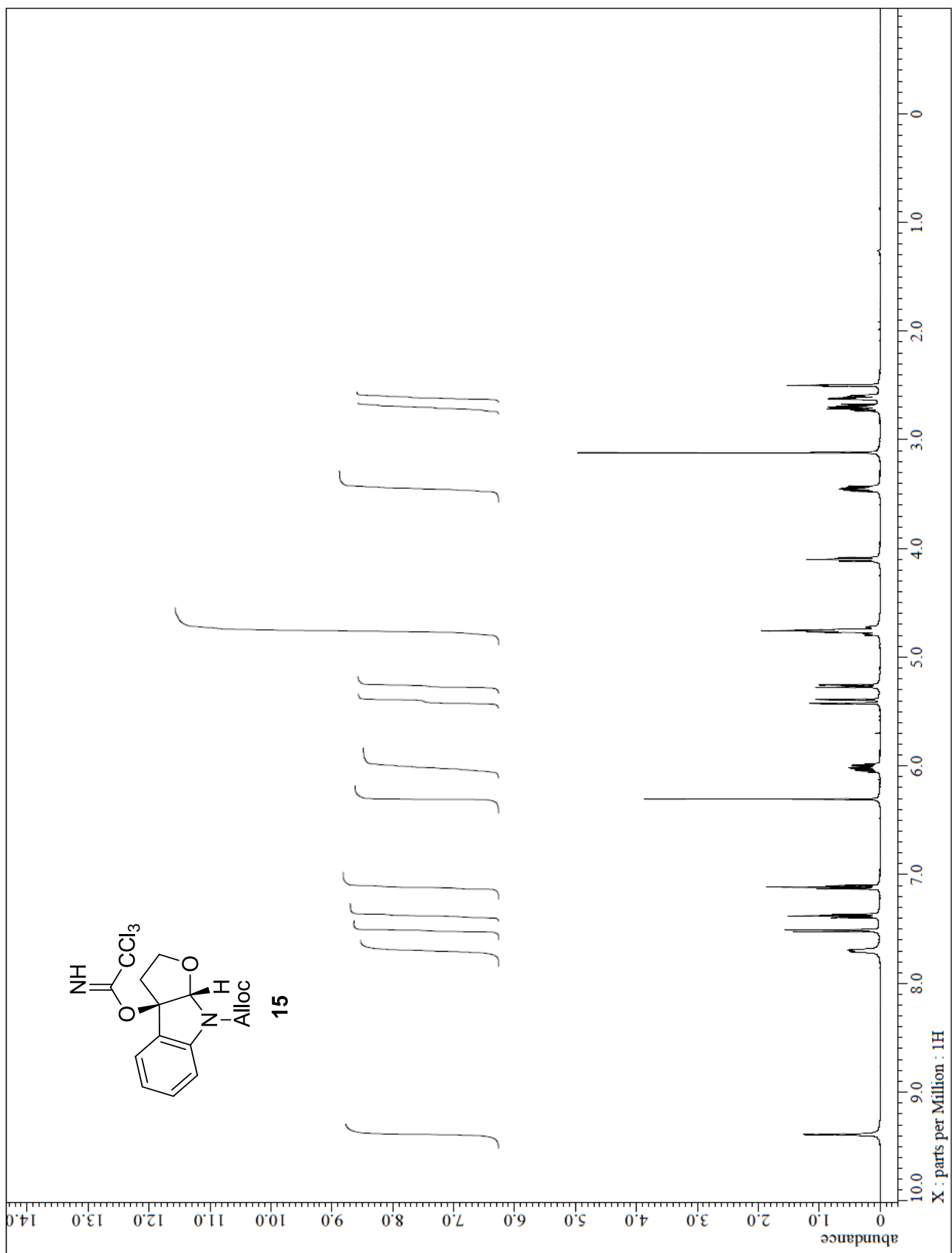
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **14**



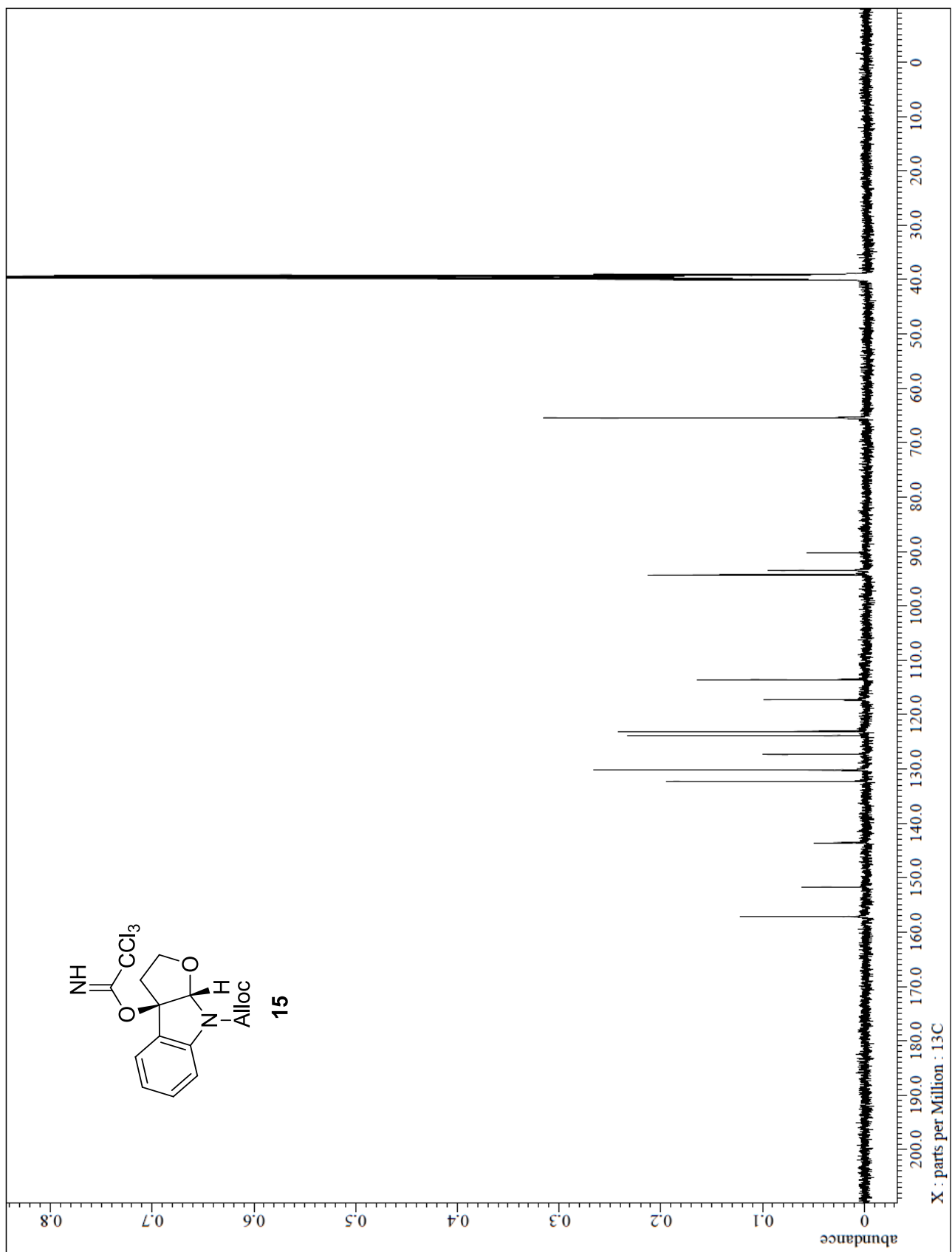
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **14**



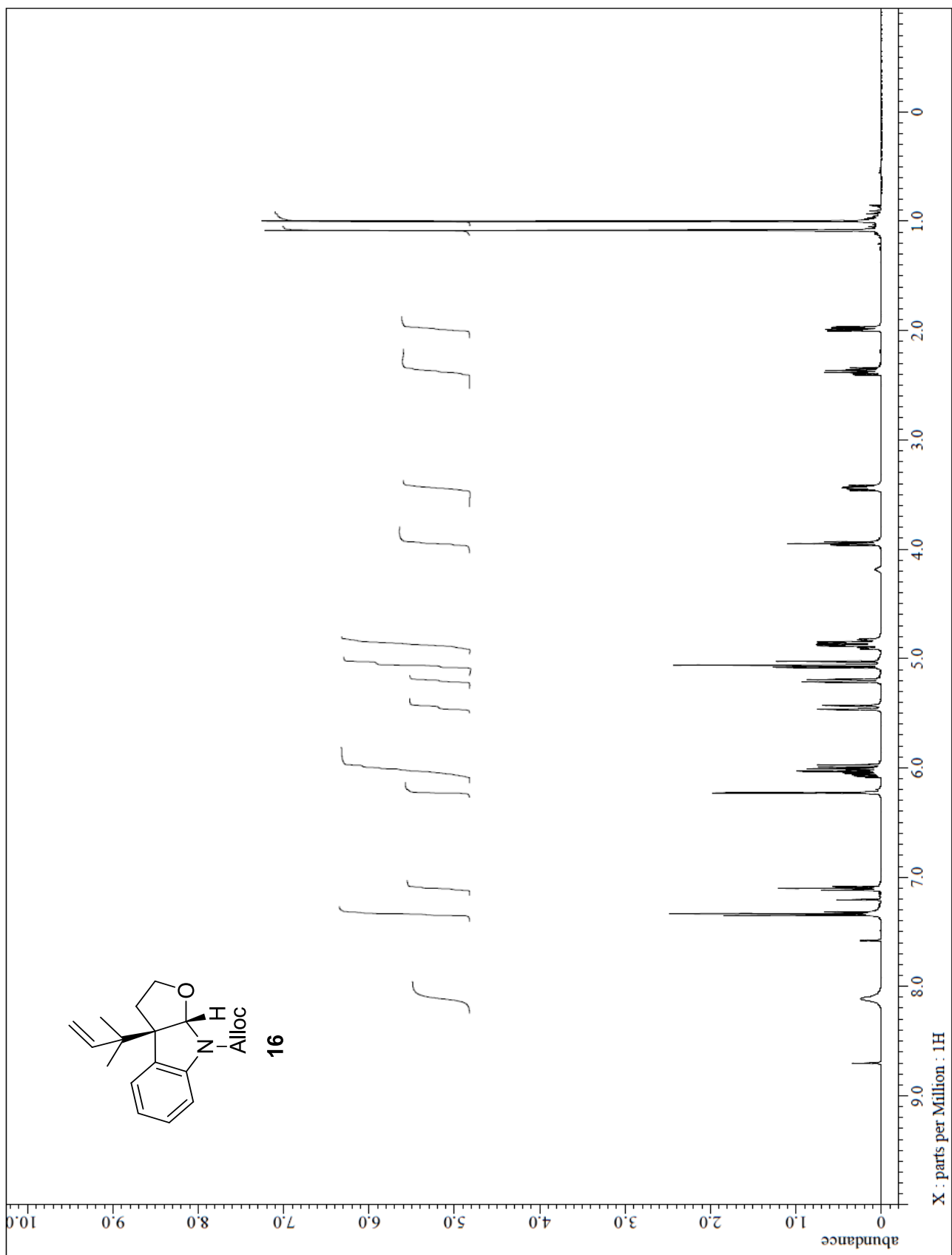
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **15**



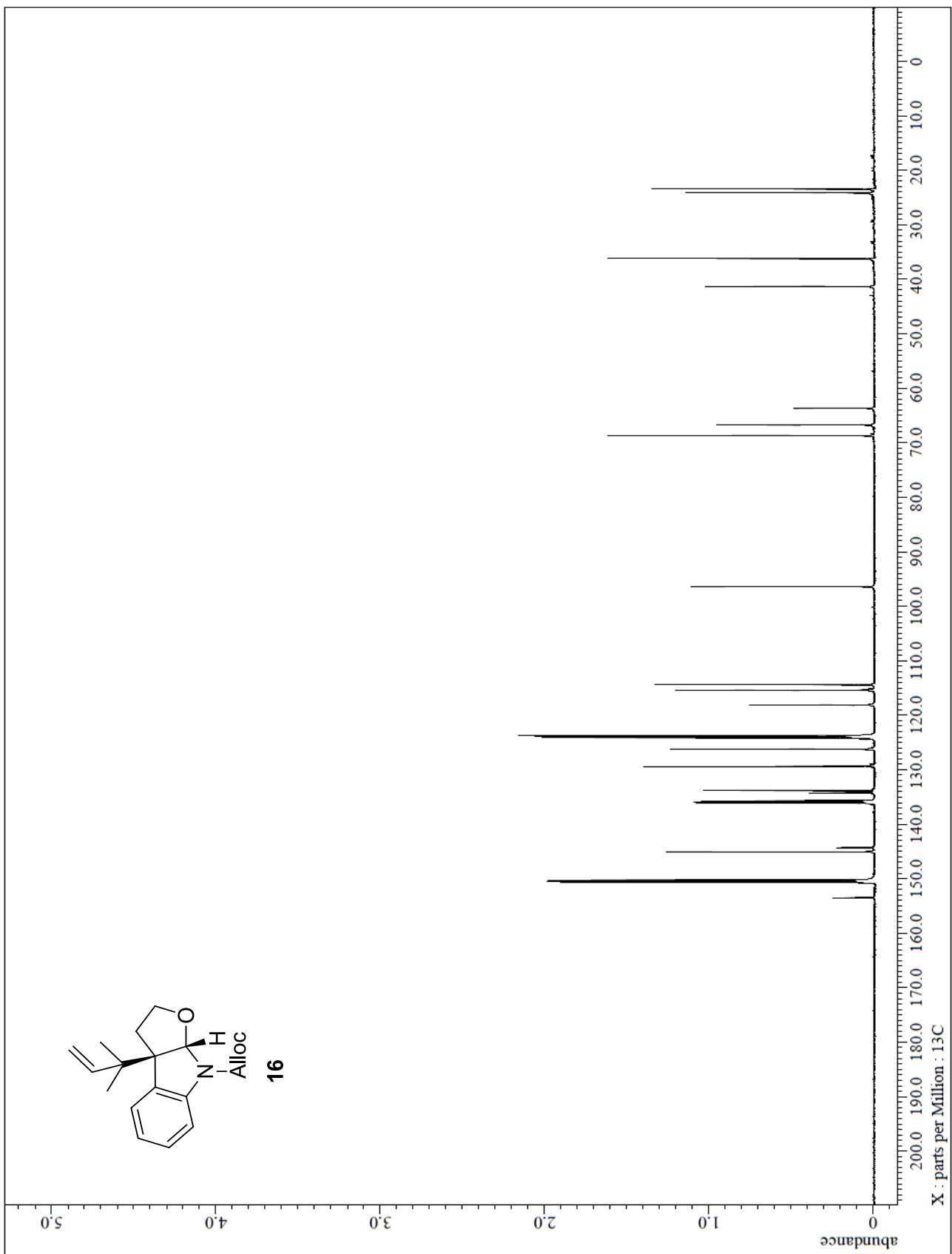
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **15**



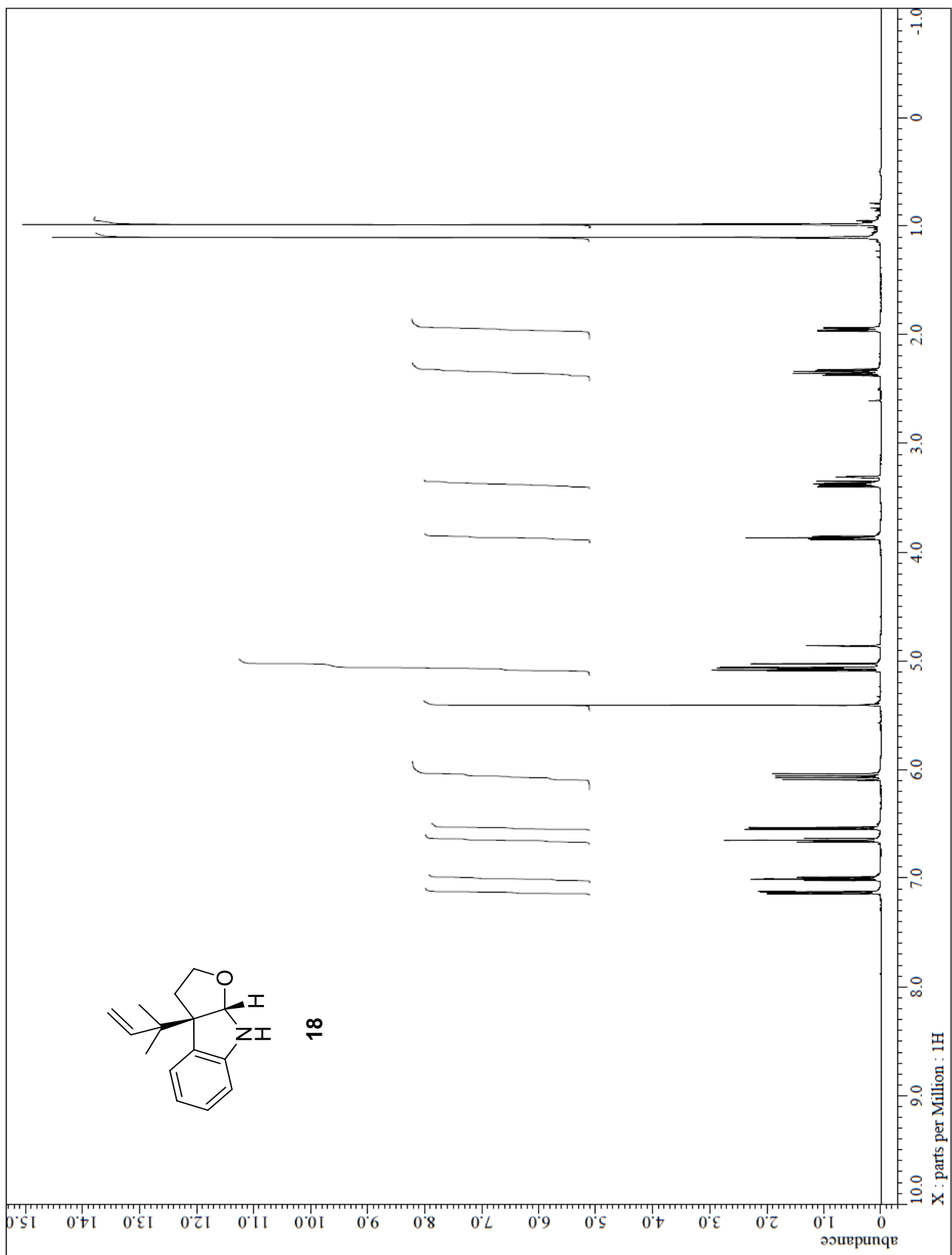
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **16**



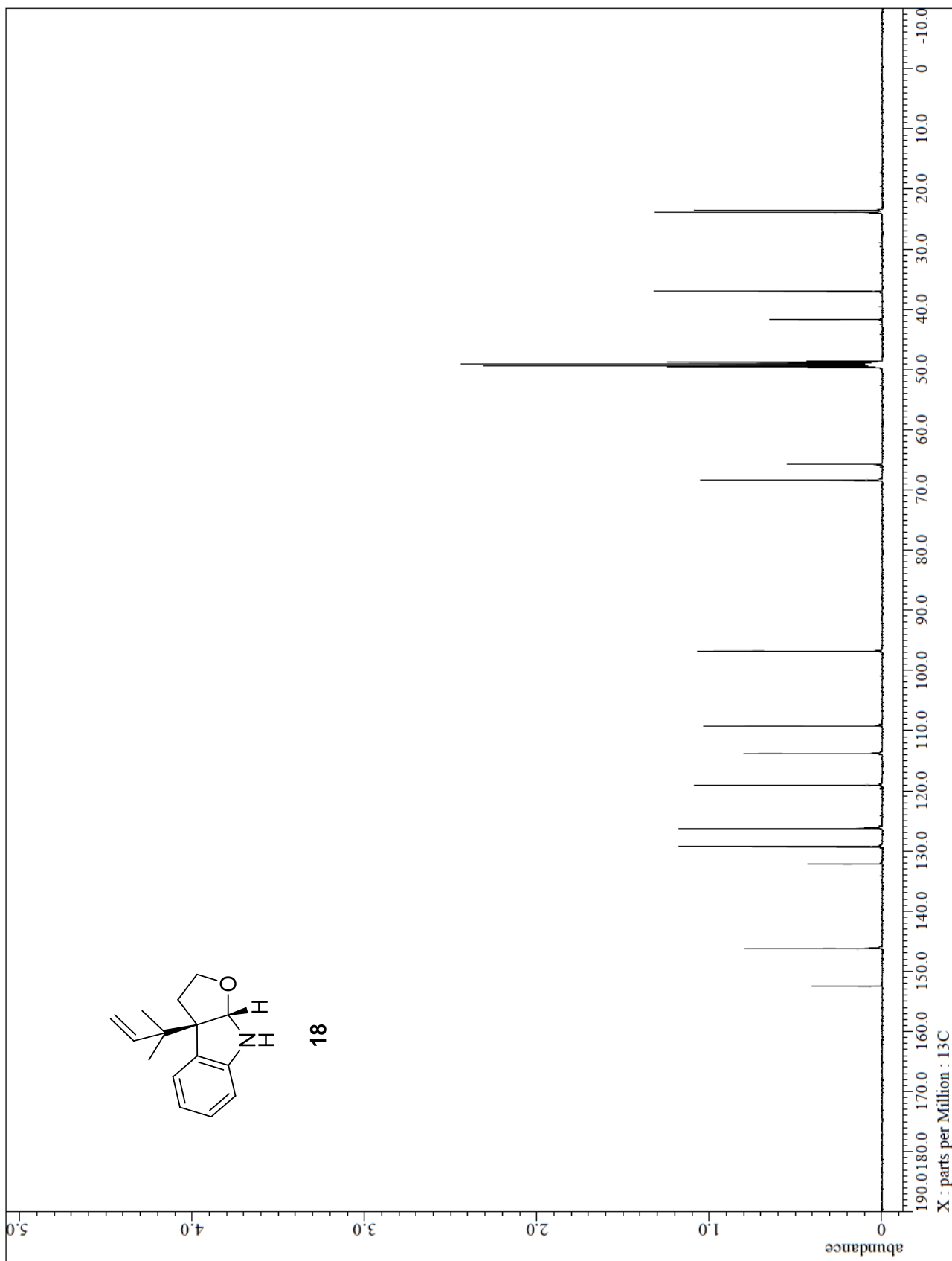
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **16**



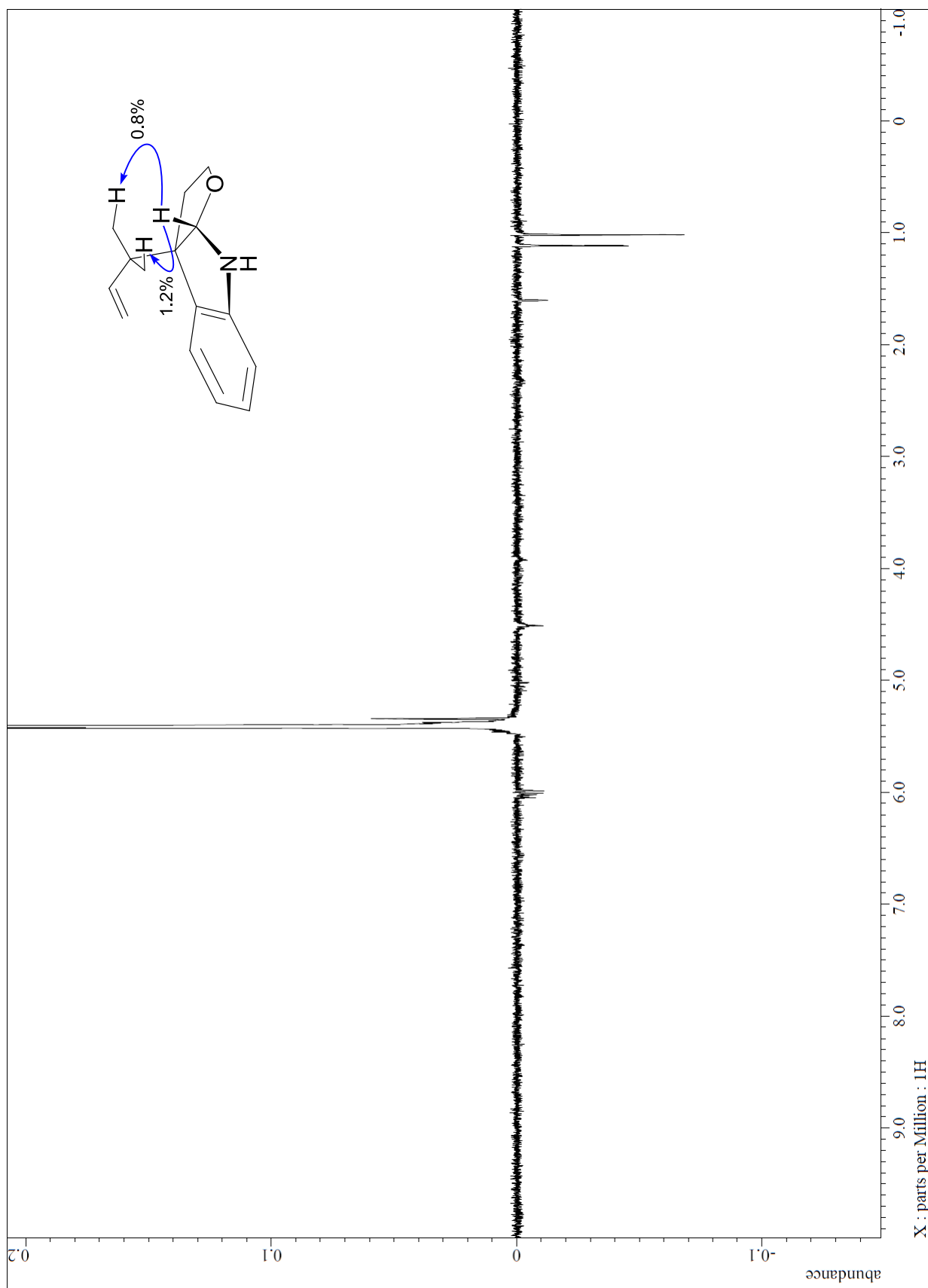
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **18**



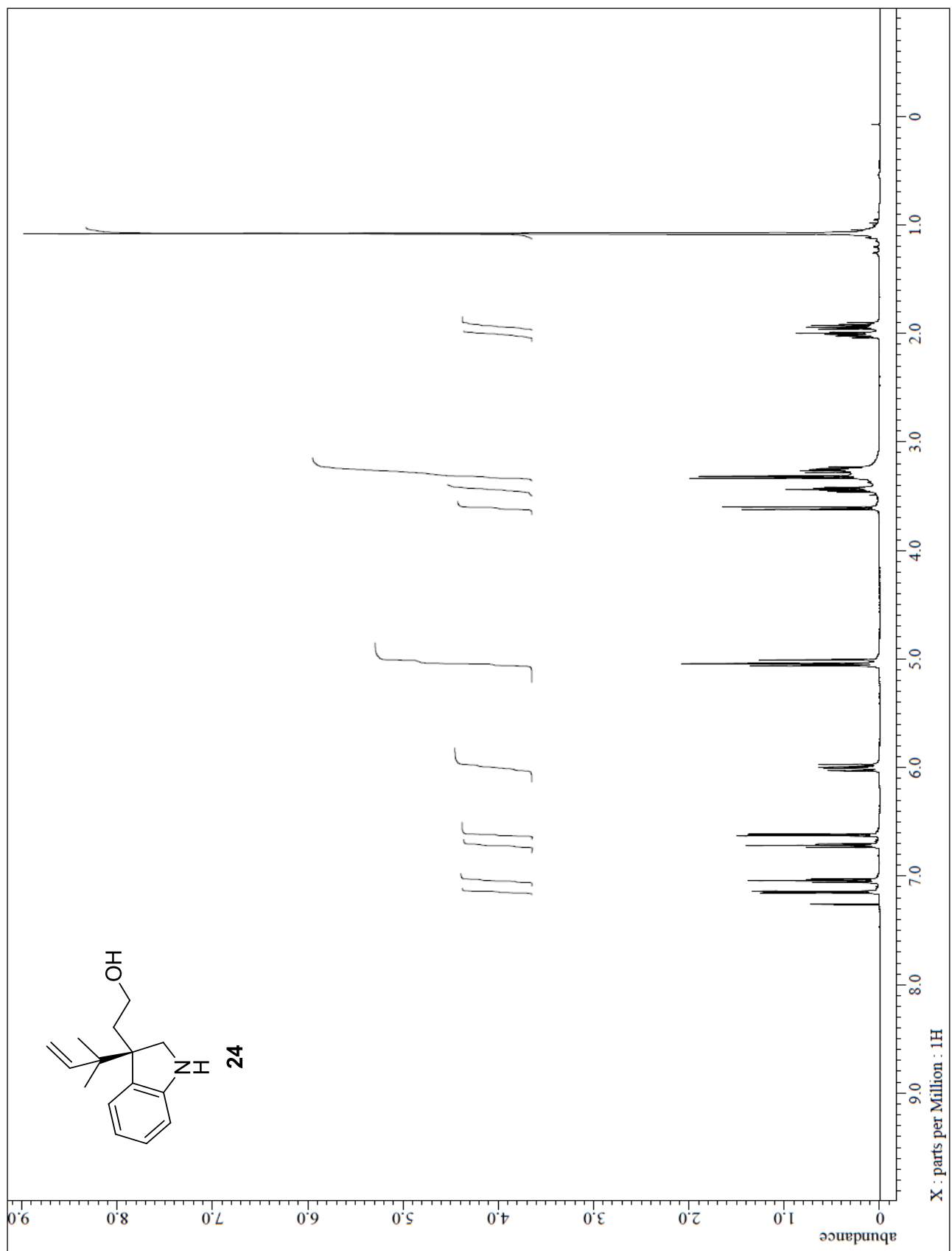
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **18**



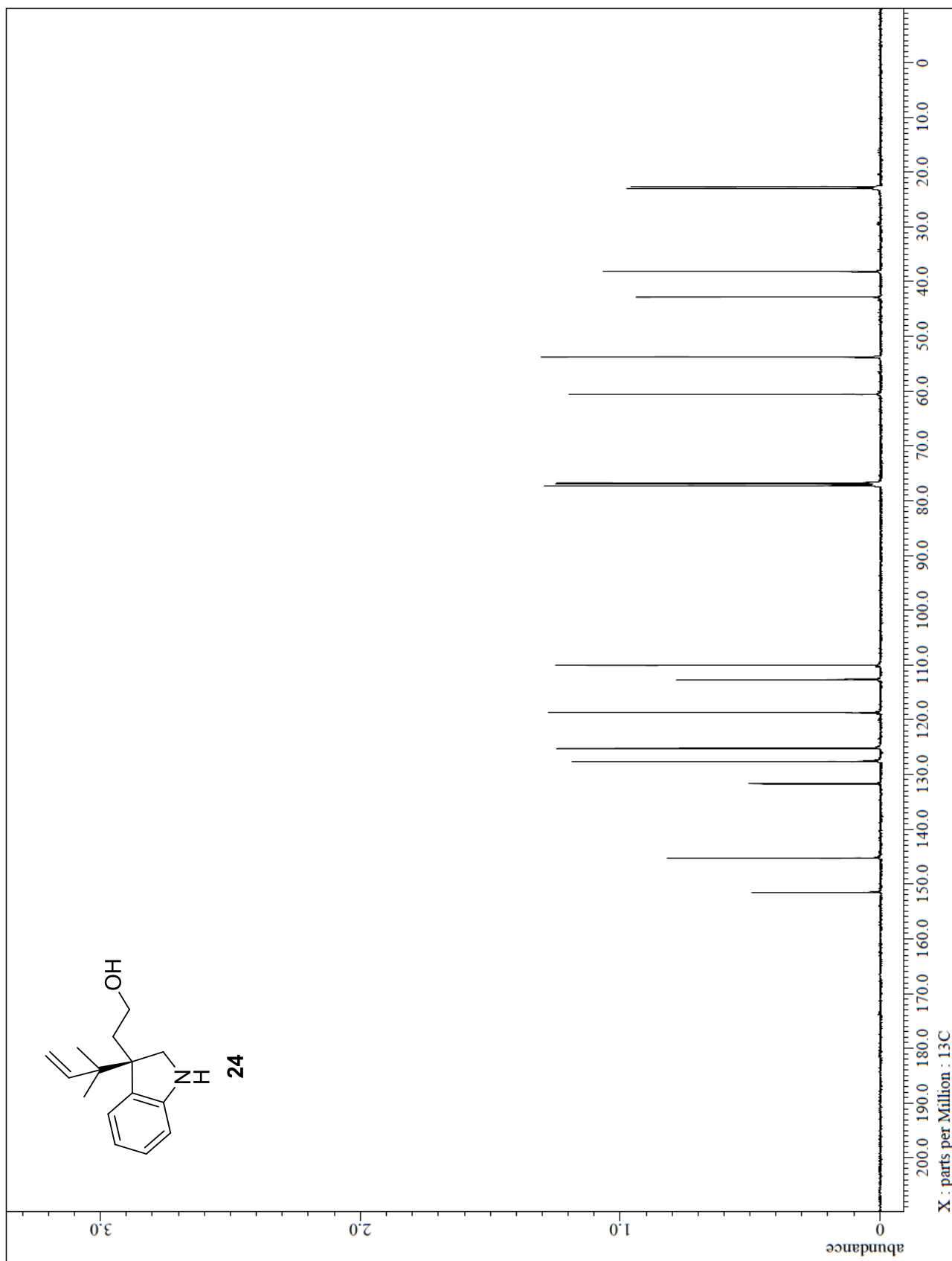
The 500 MHz NOE spectrum of **18**



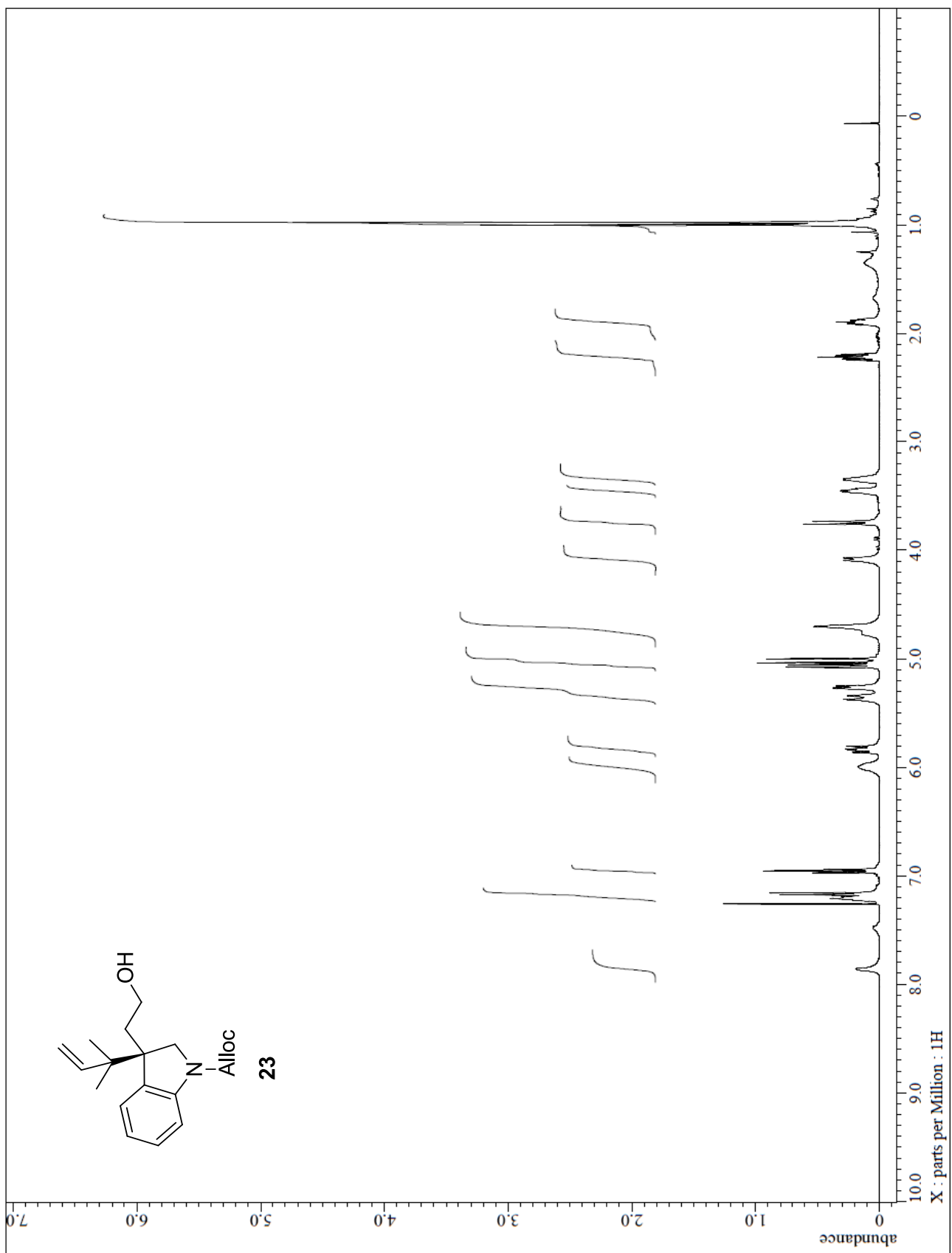
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **24**



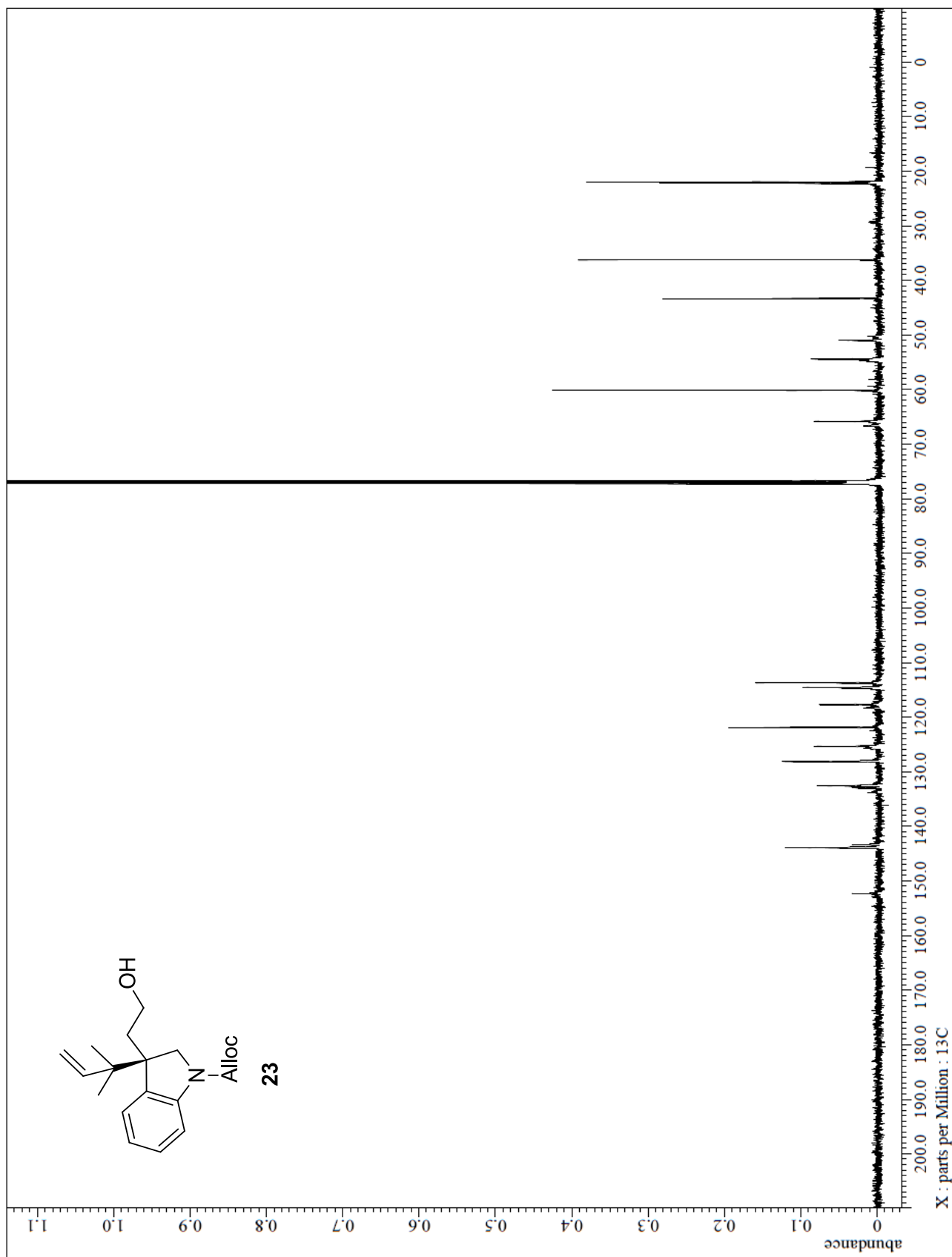
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **24**



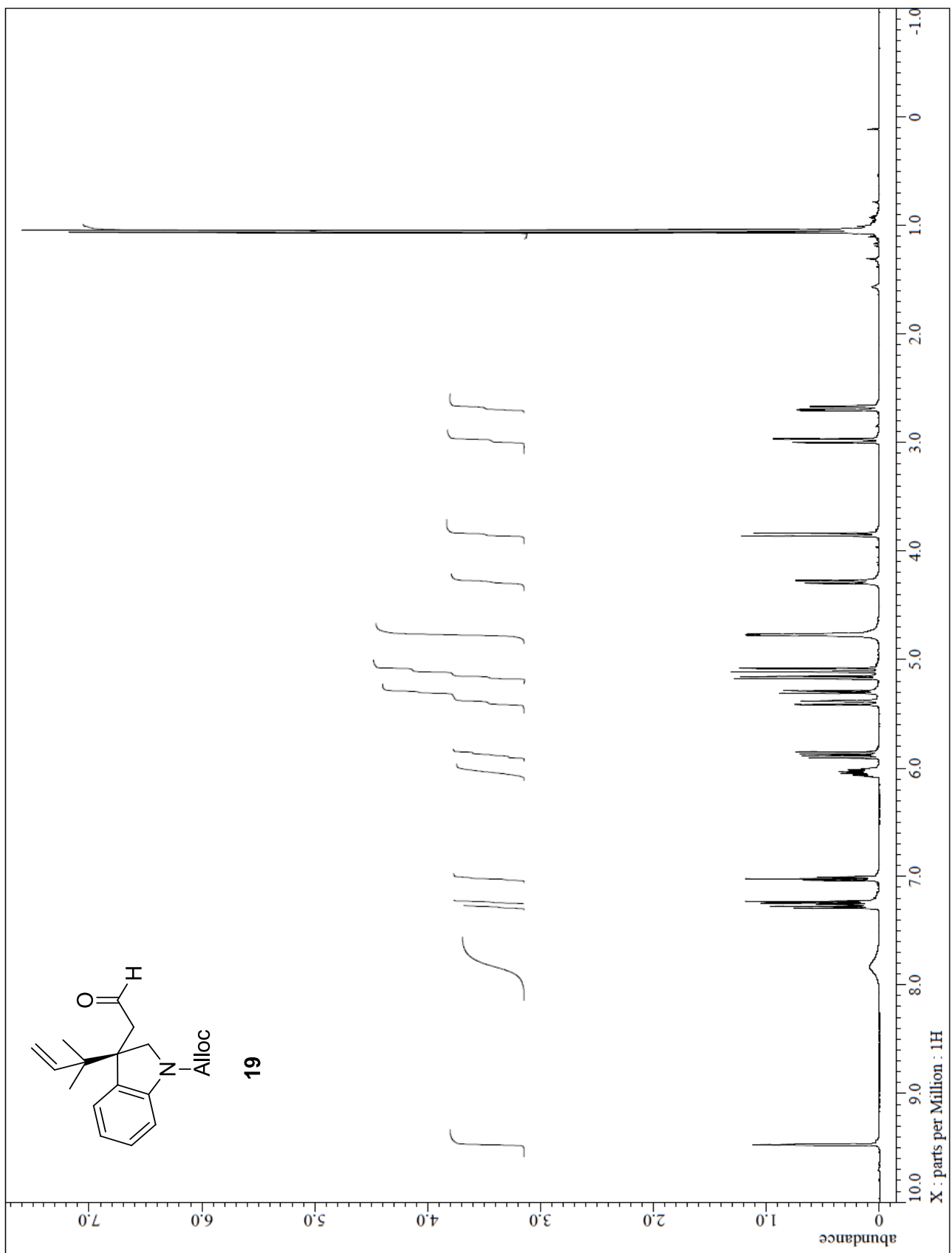
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **23**



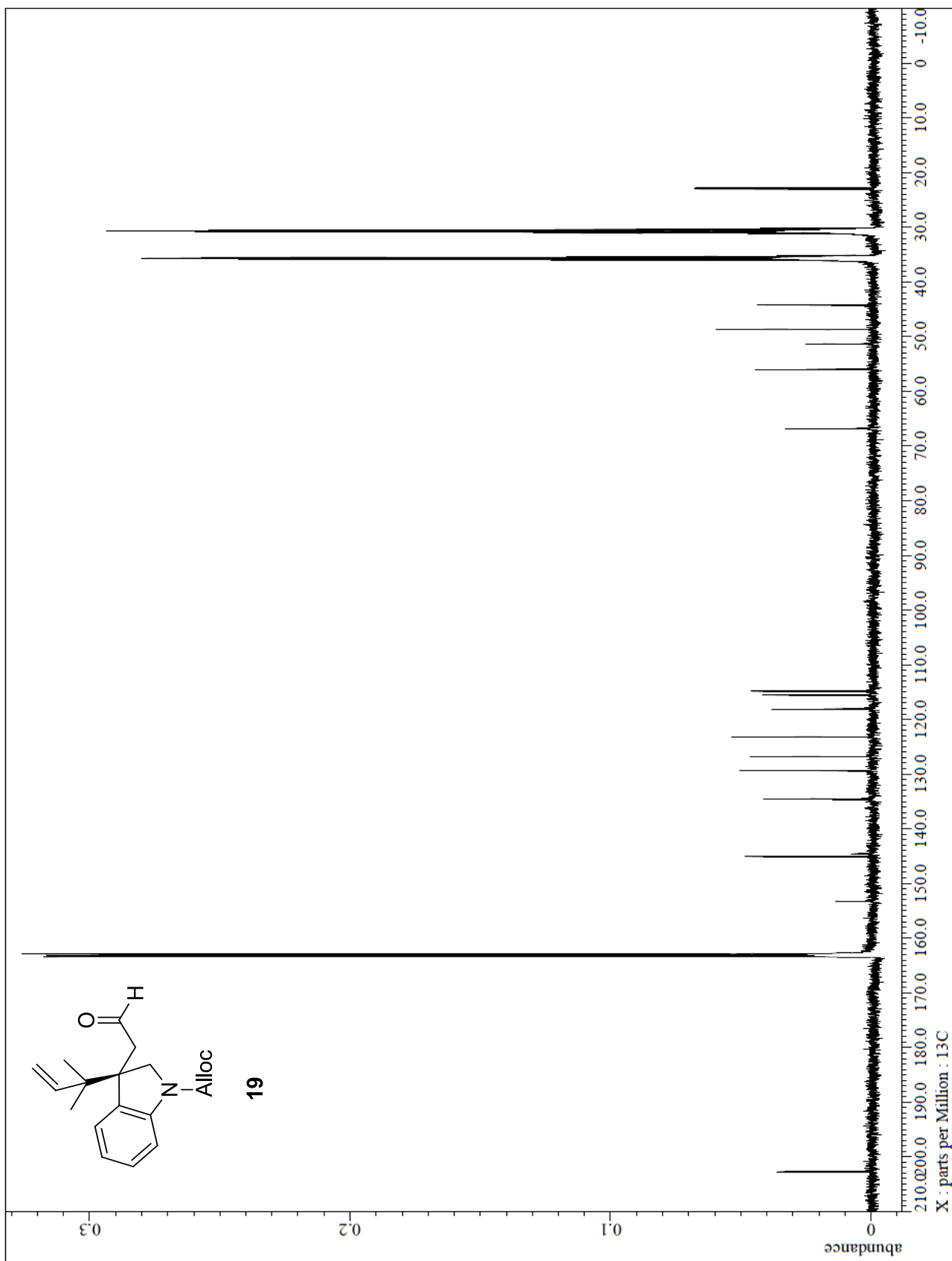
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **23**



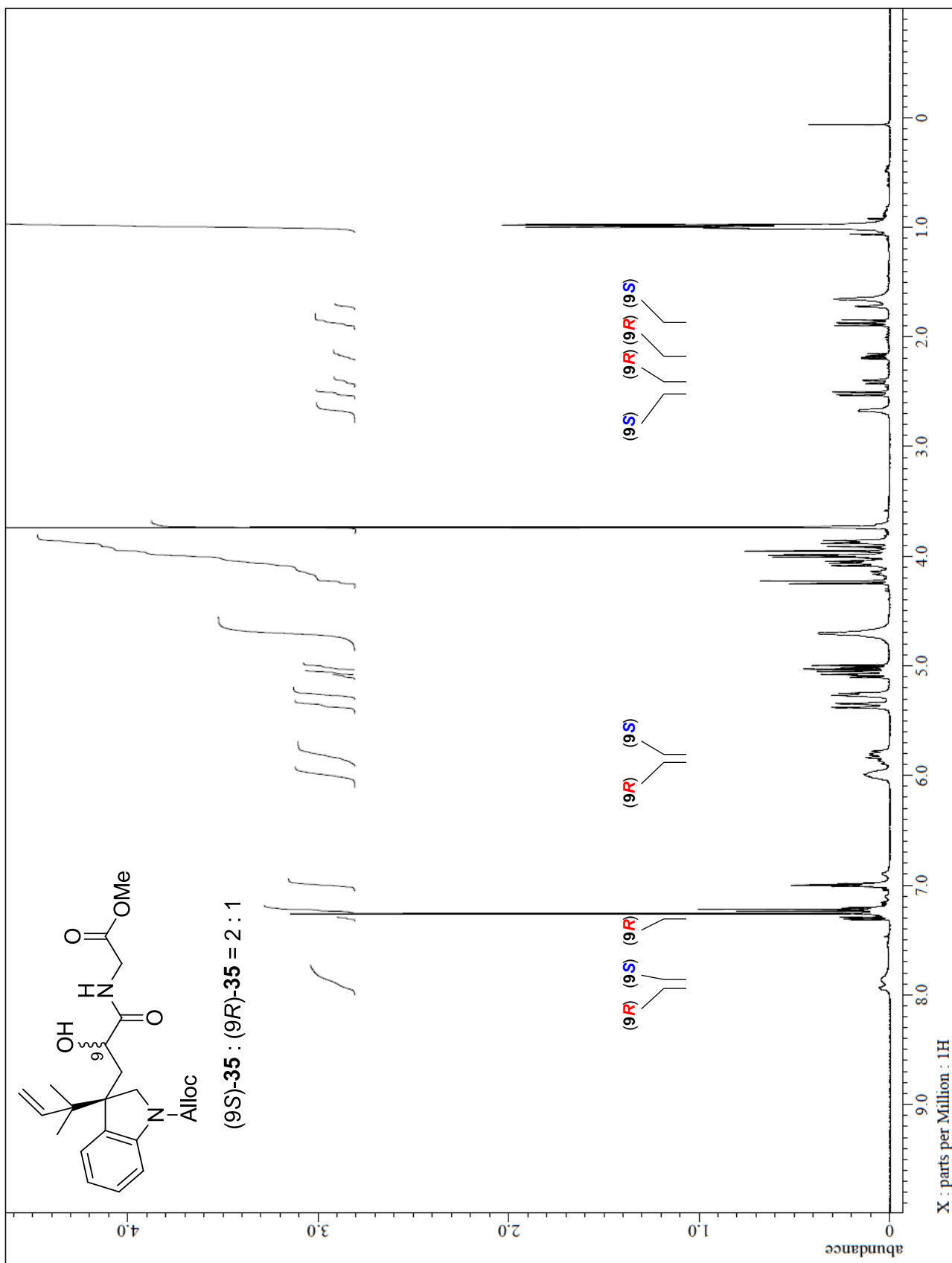
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **19**



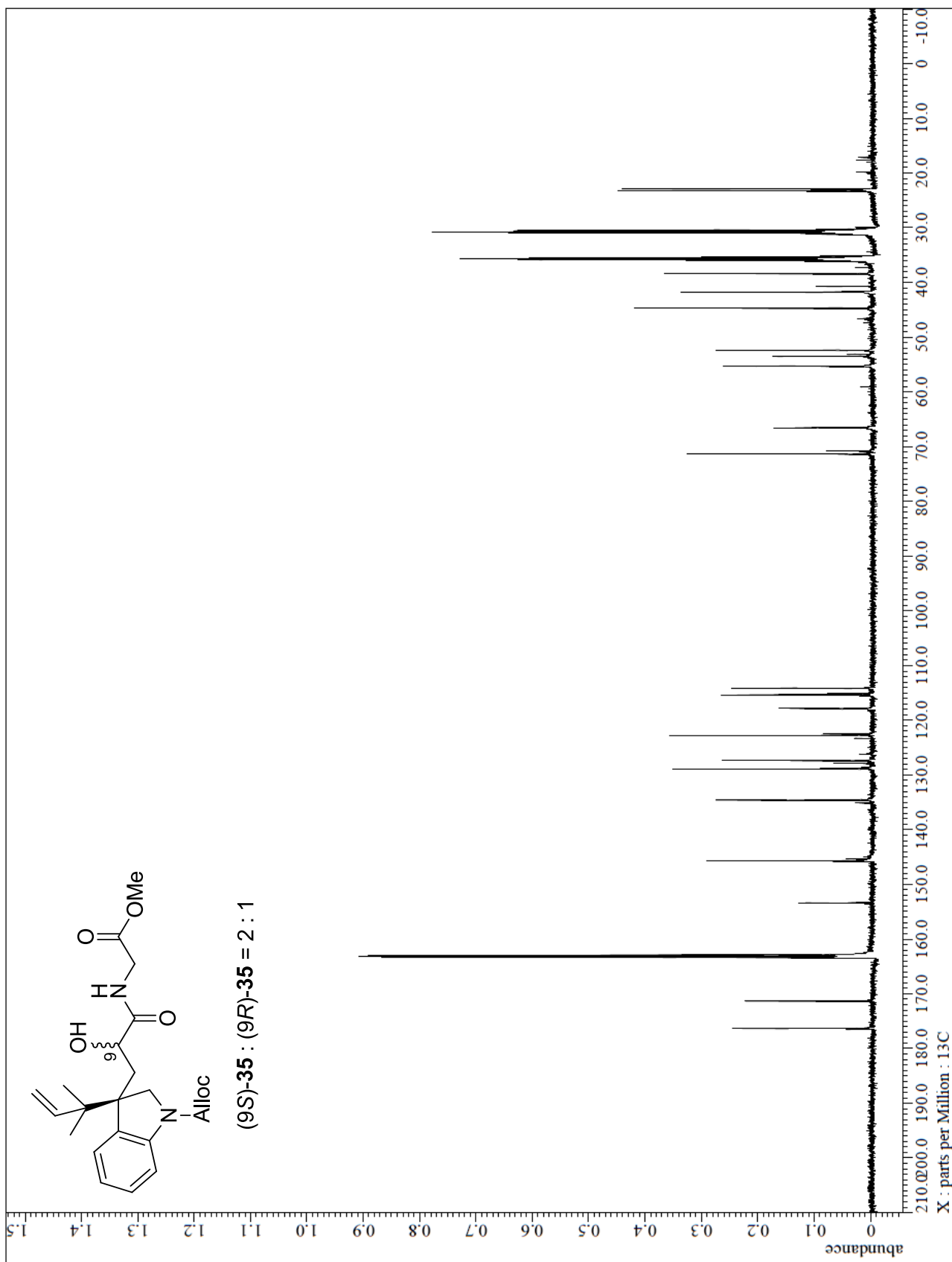
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **19**



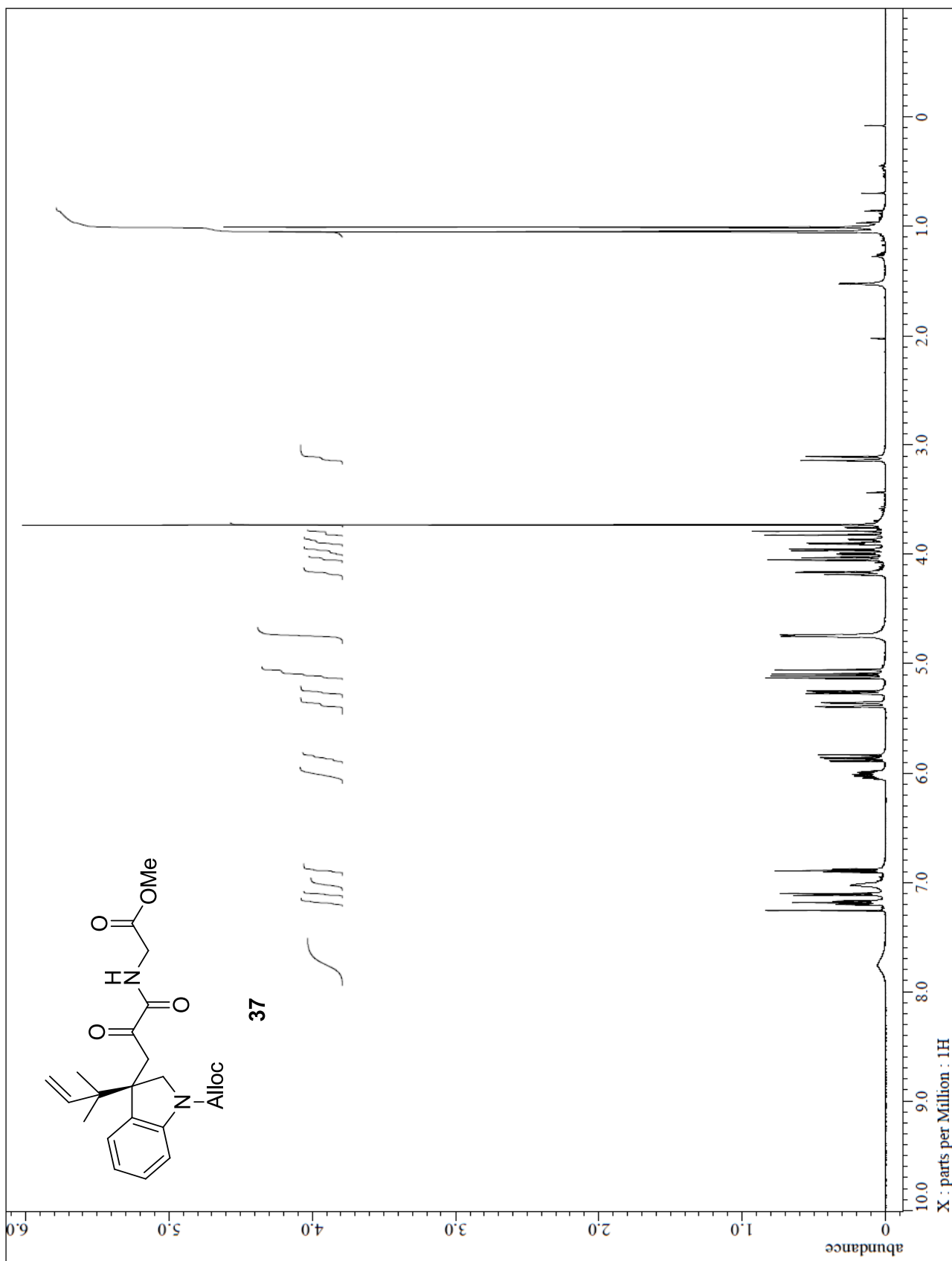
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **35**



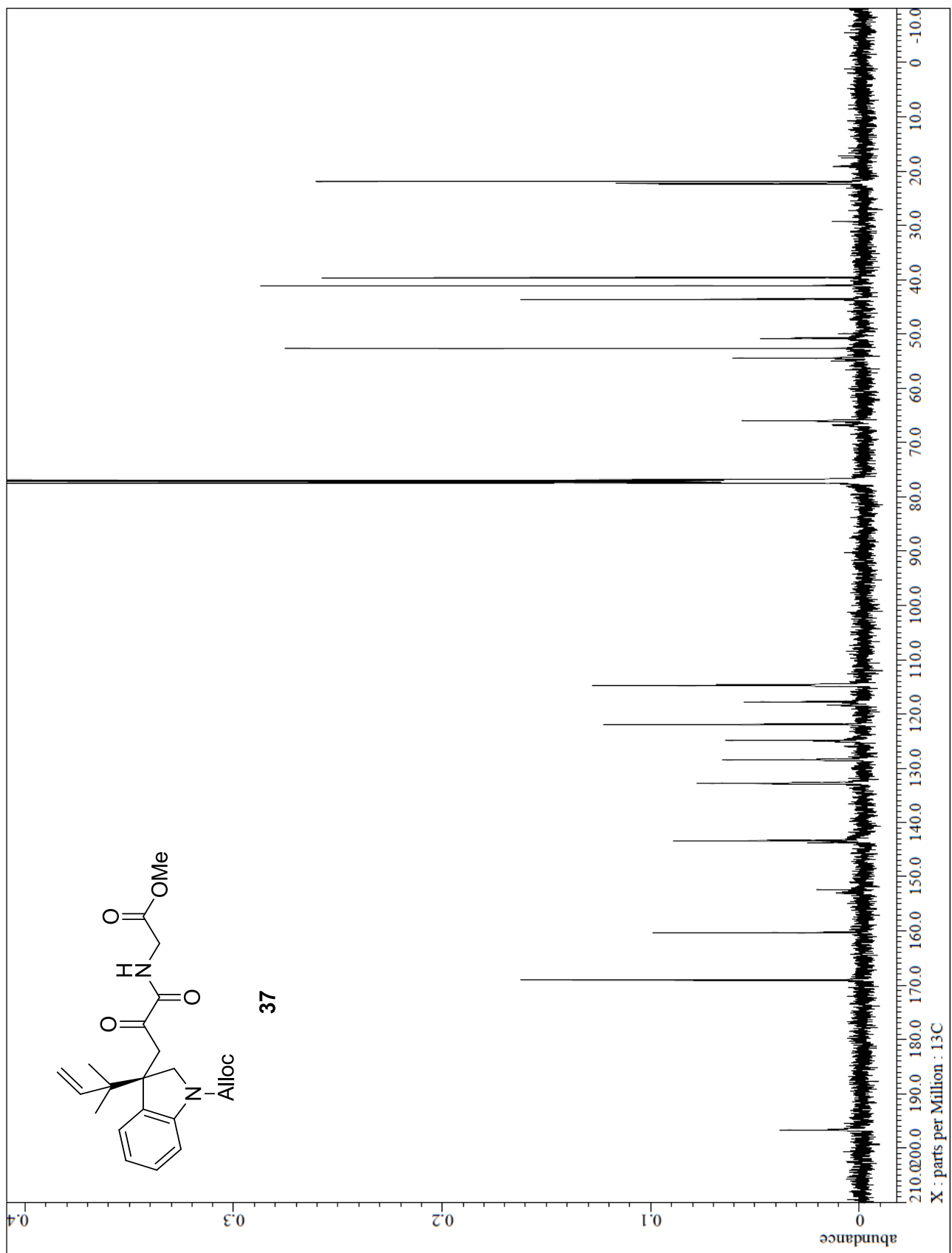
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **35**



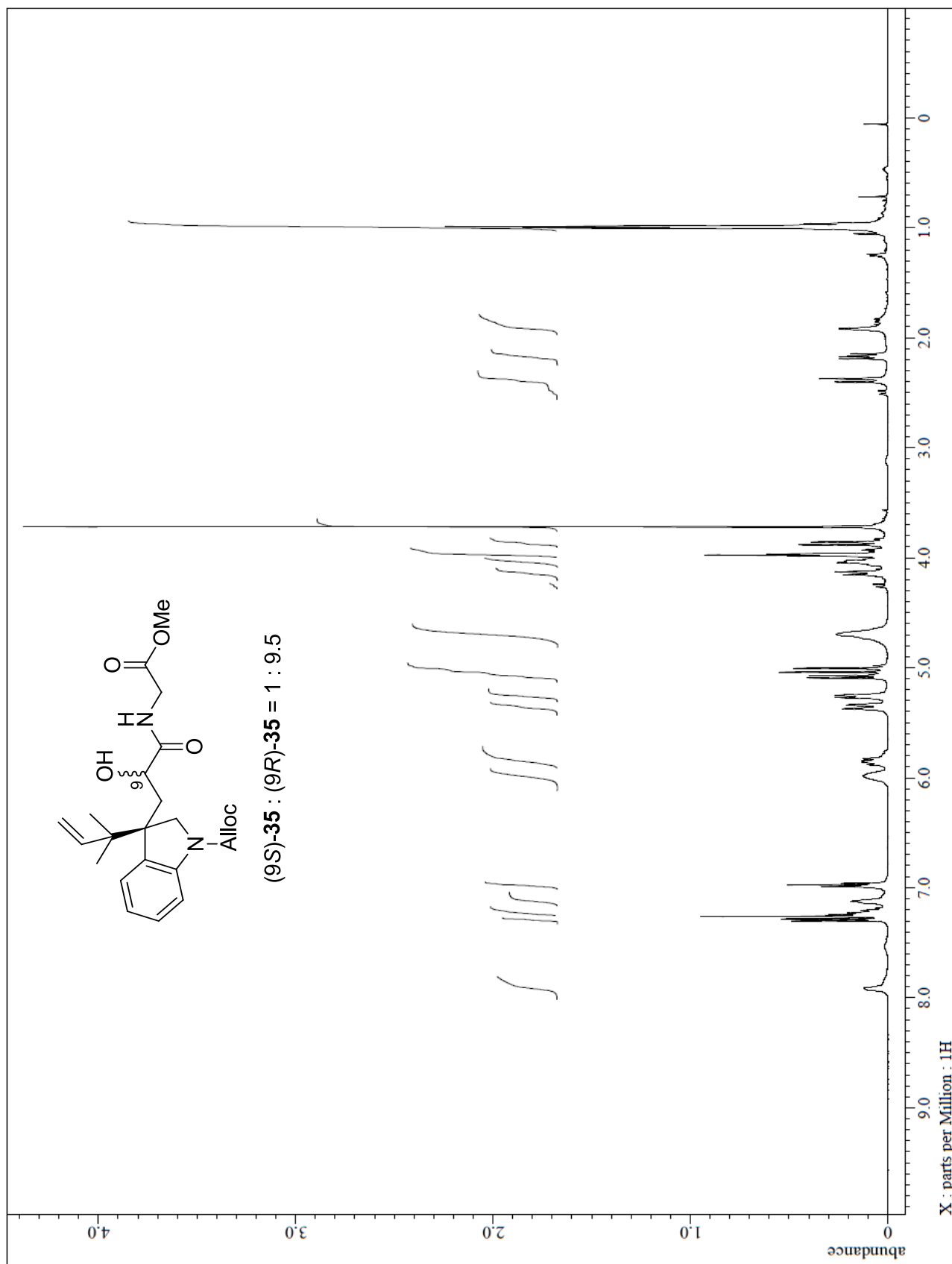
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **37**



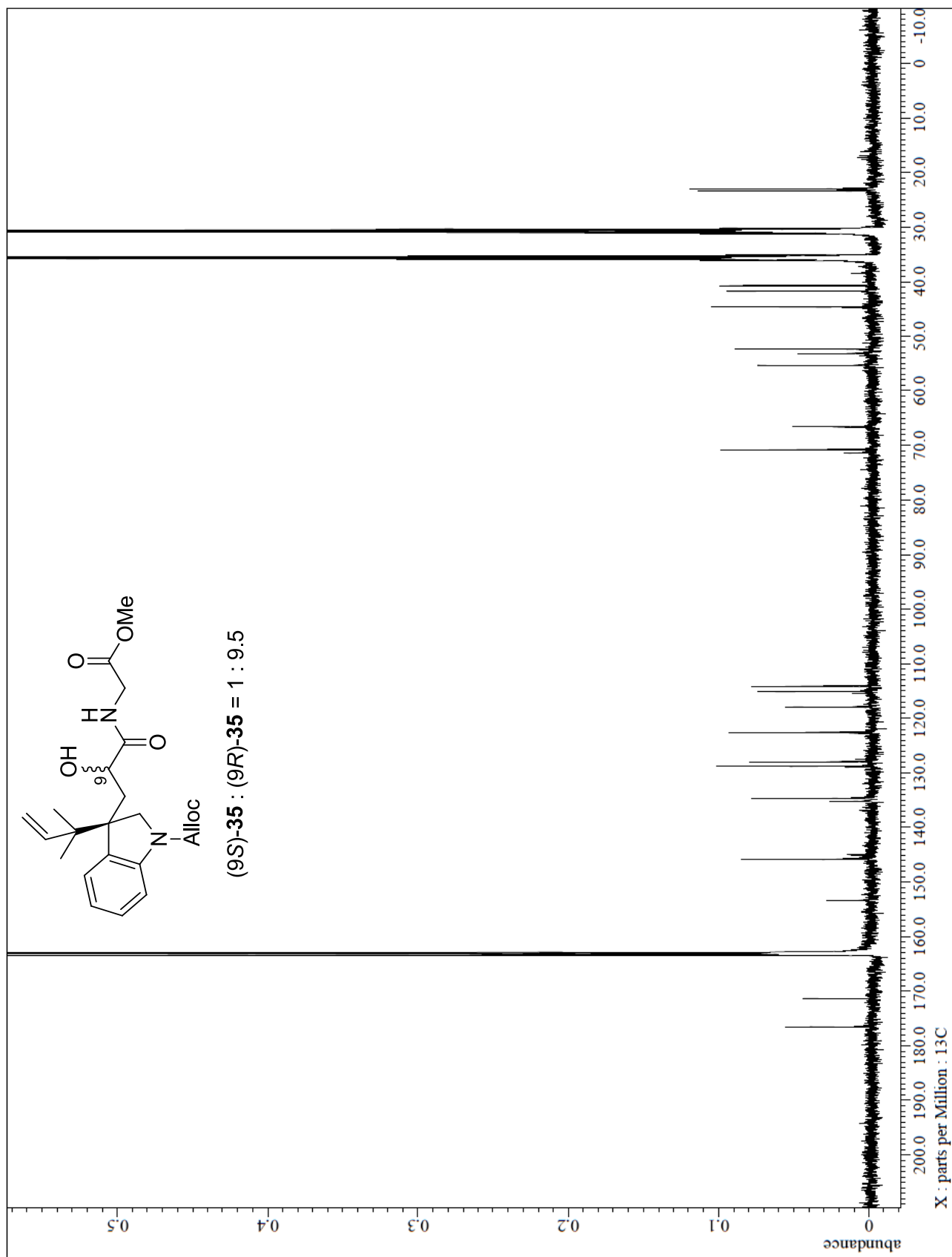
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **37**



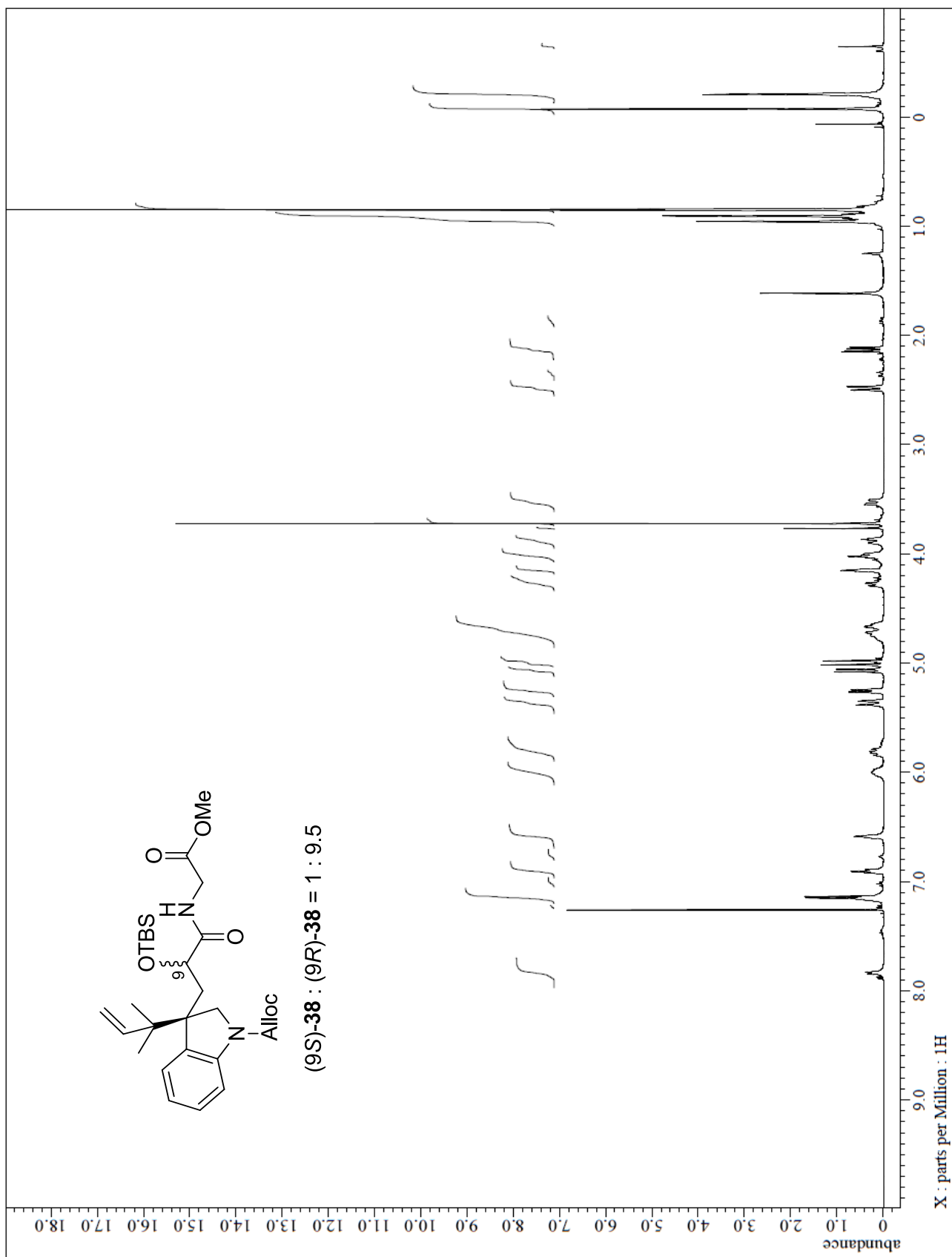
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **35**



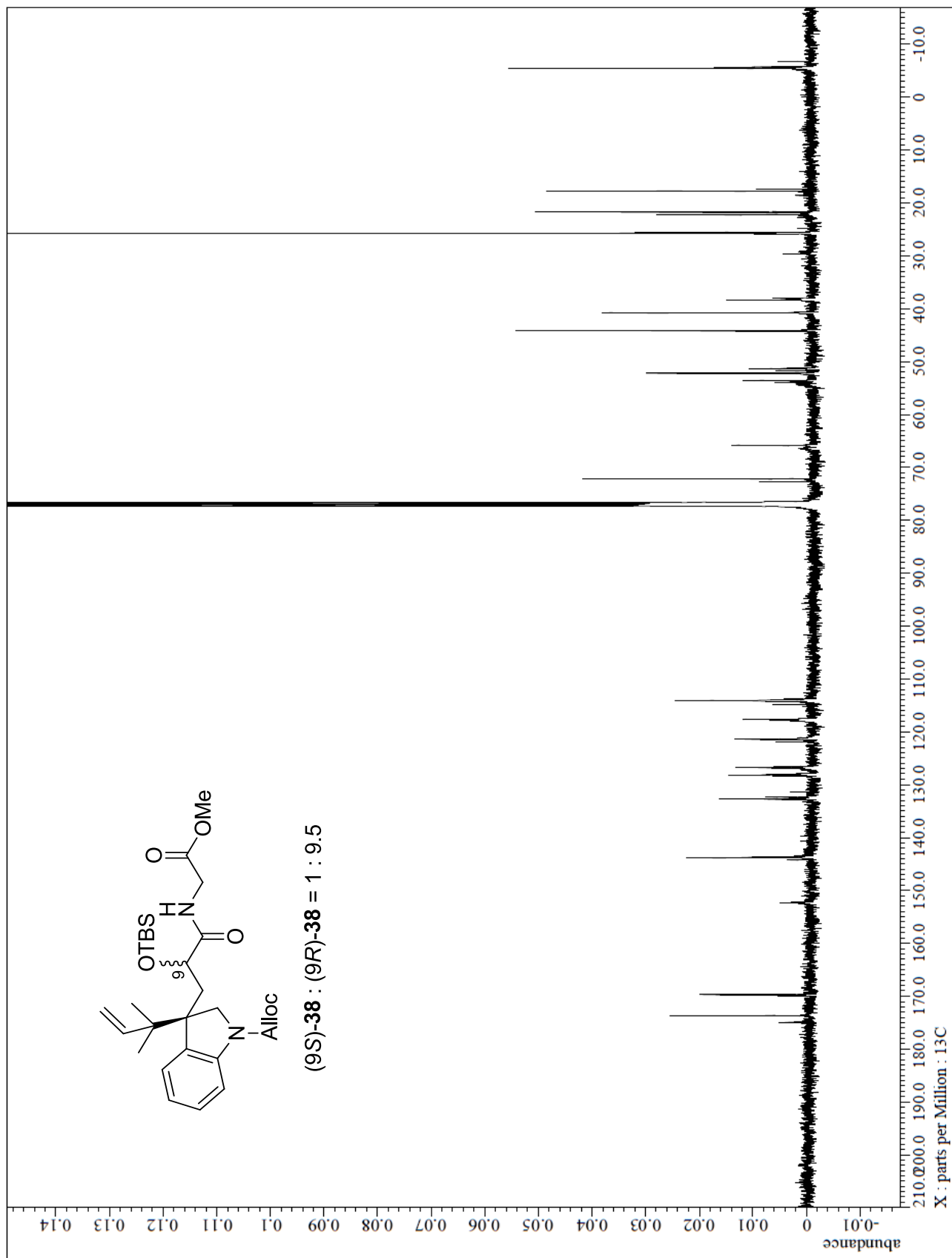
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **35**



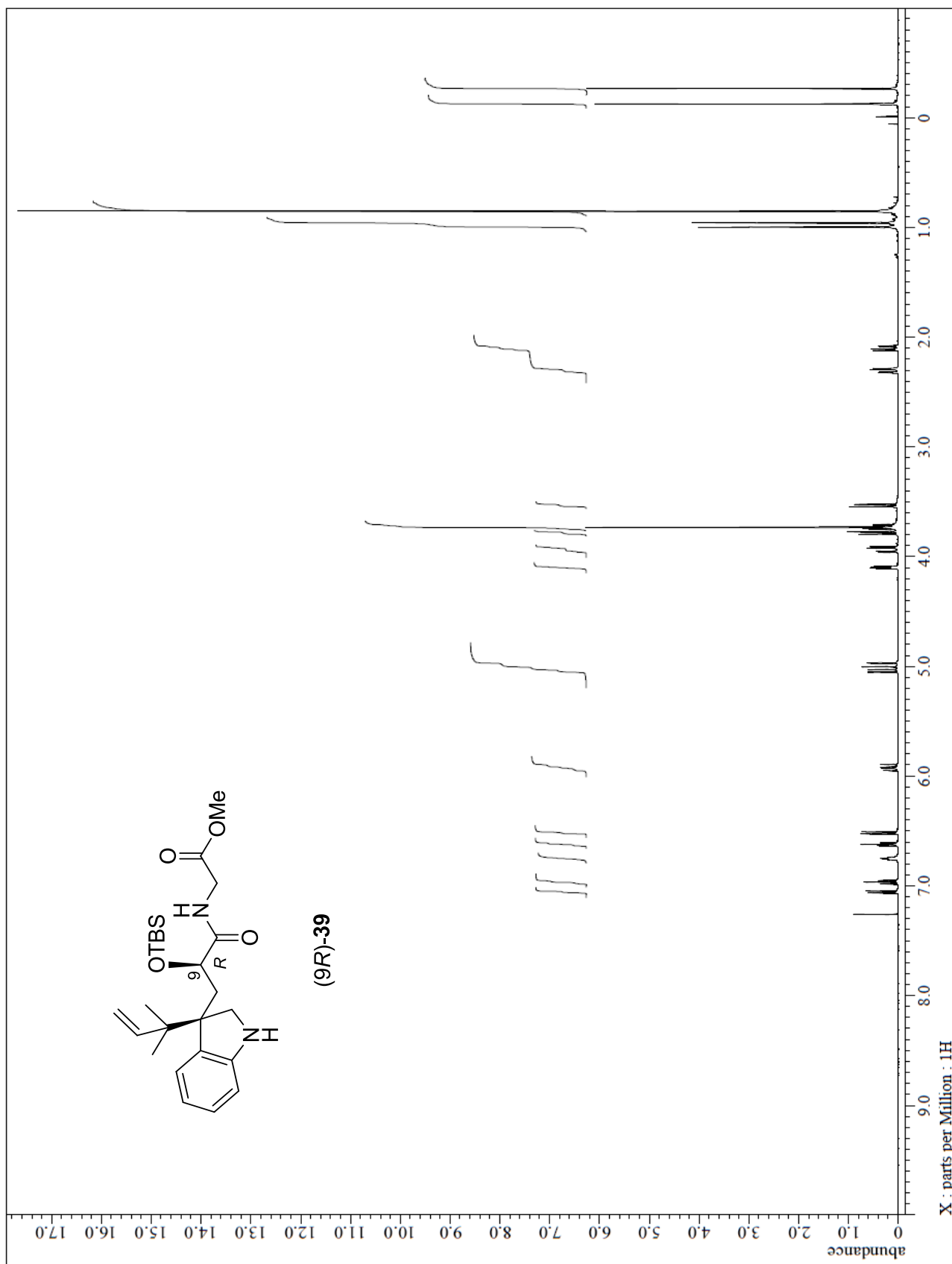
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **38**



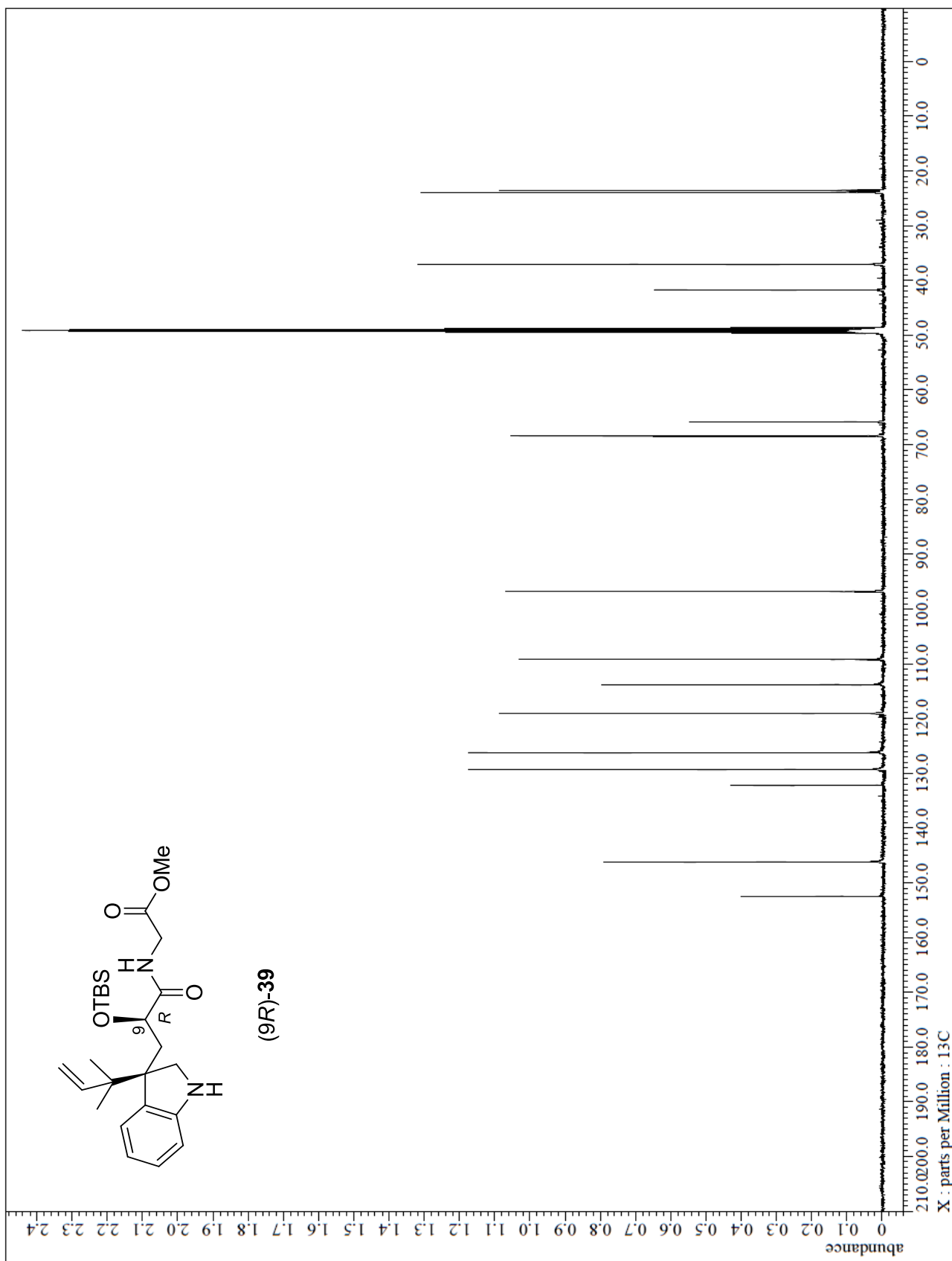
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **38**



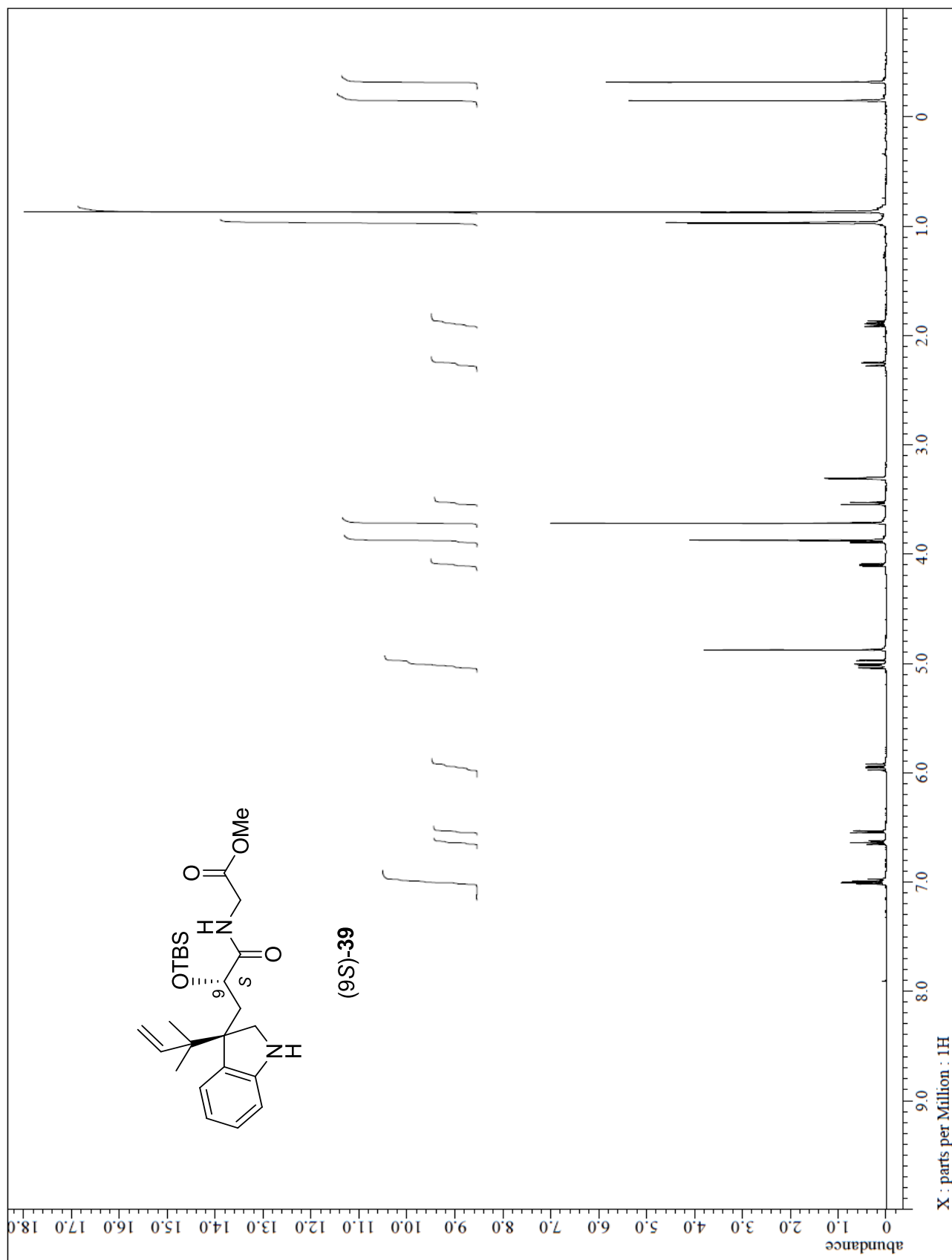
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*R*)-**39**



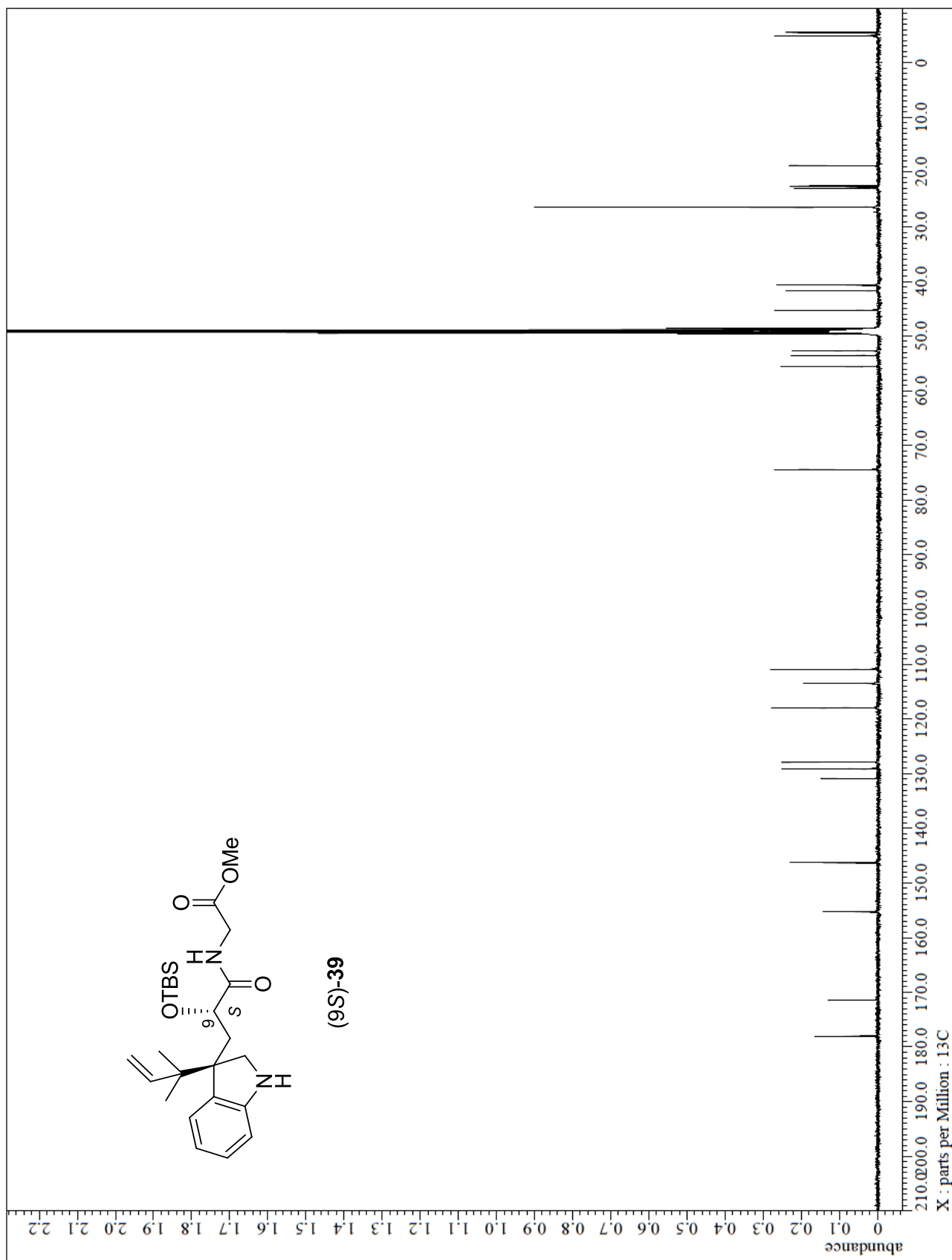
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **39**



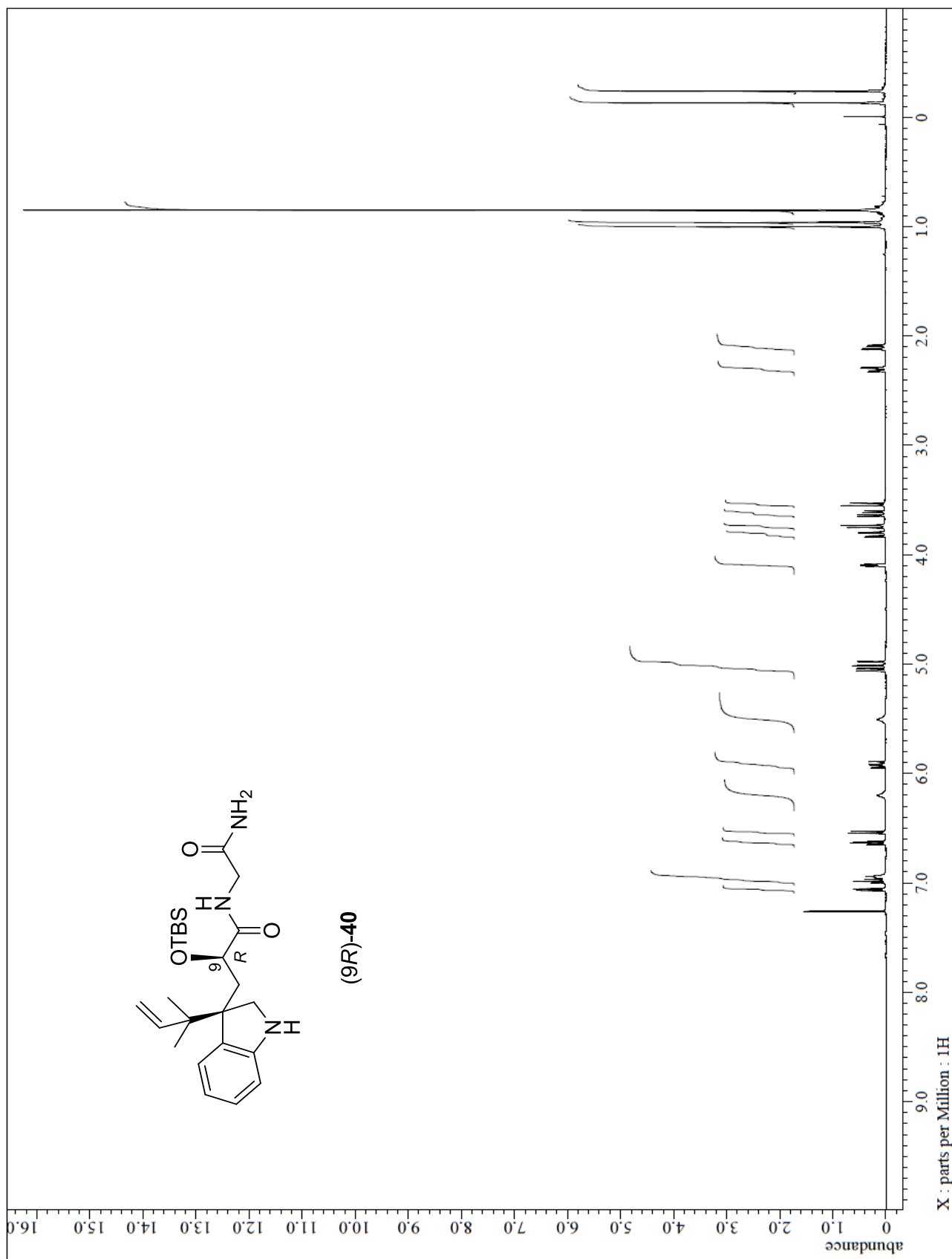
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*S*)-**39**



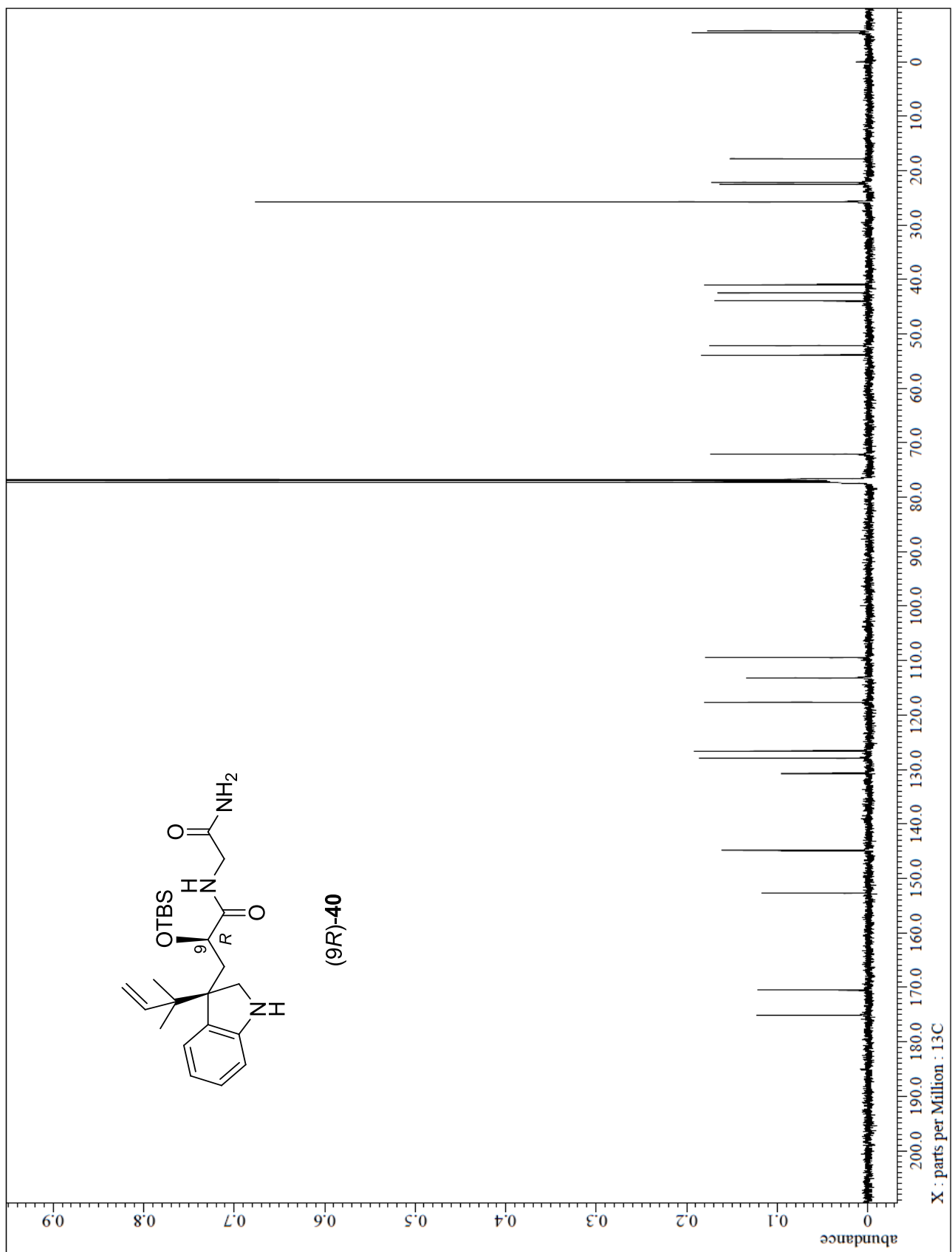
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9S)-39



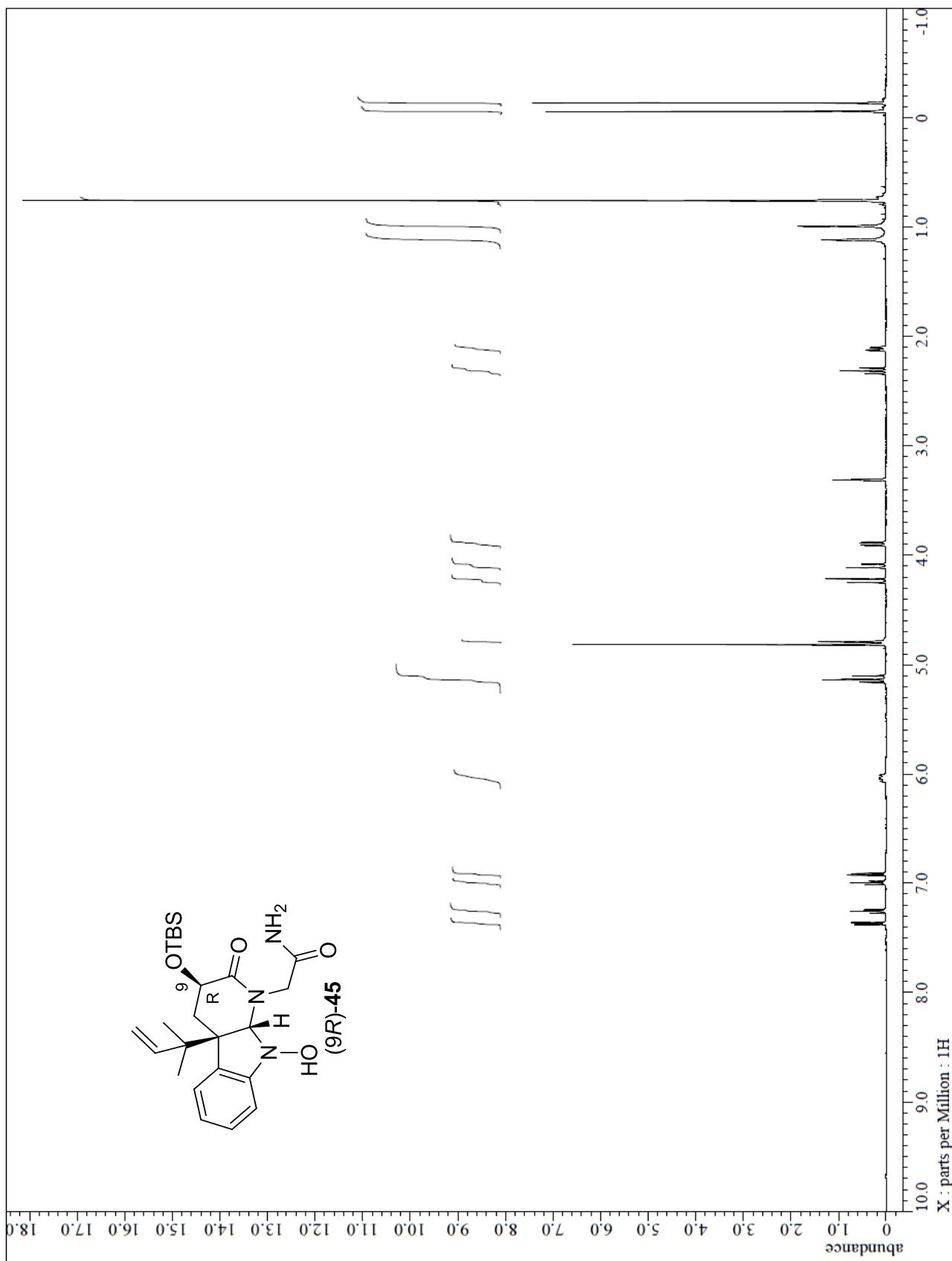
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*R*)-**40**



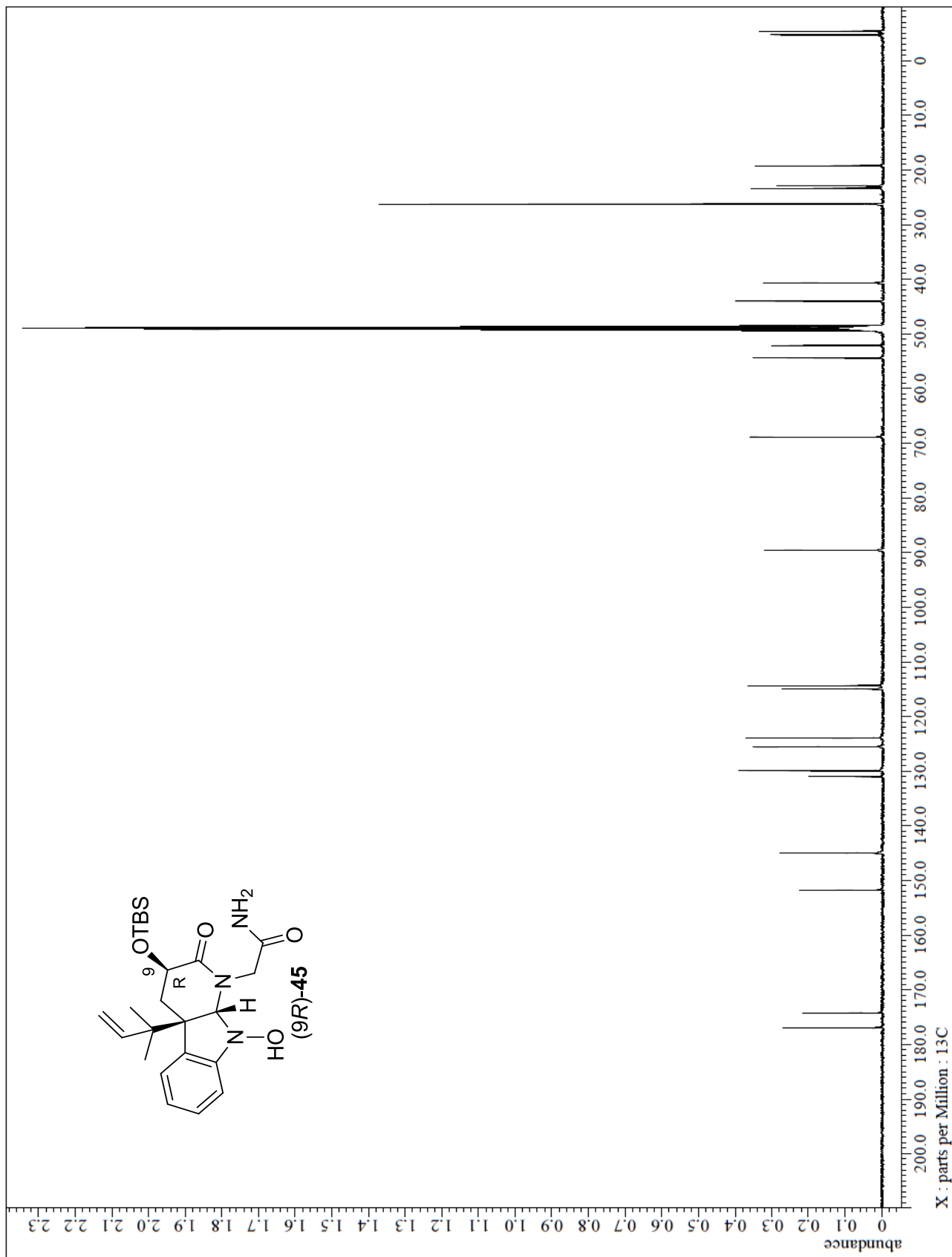
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*R*)-40



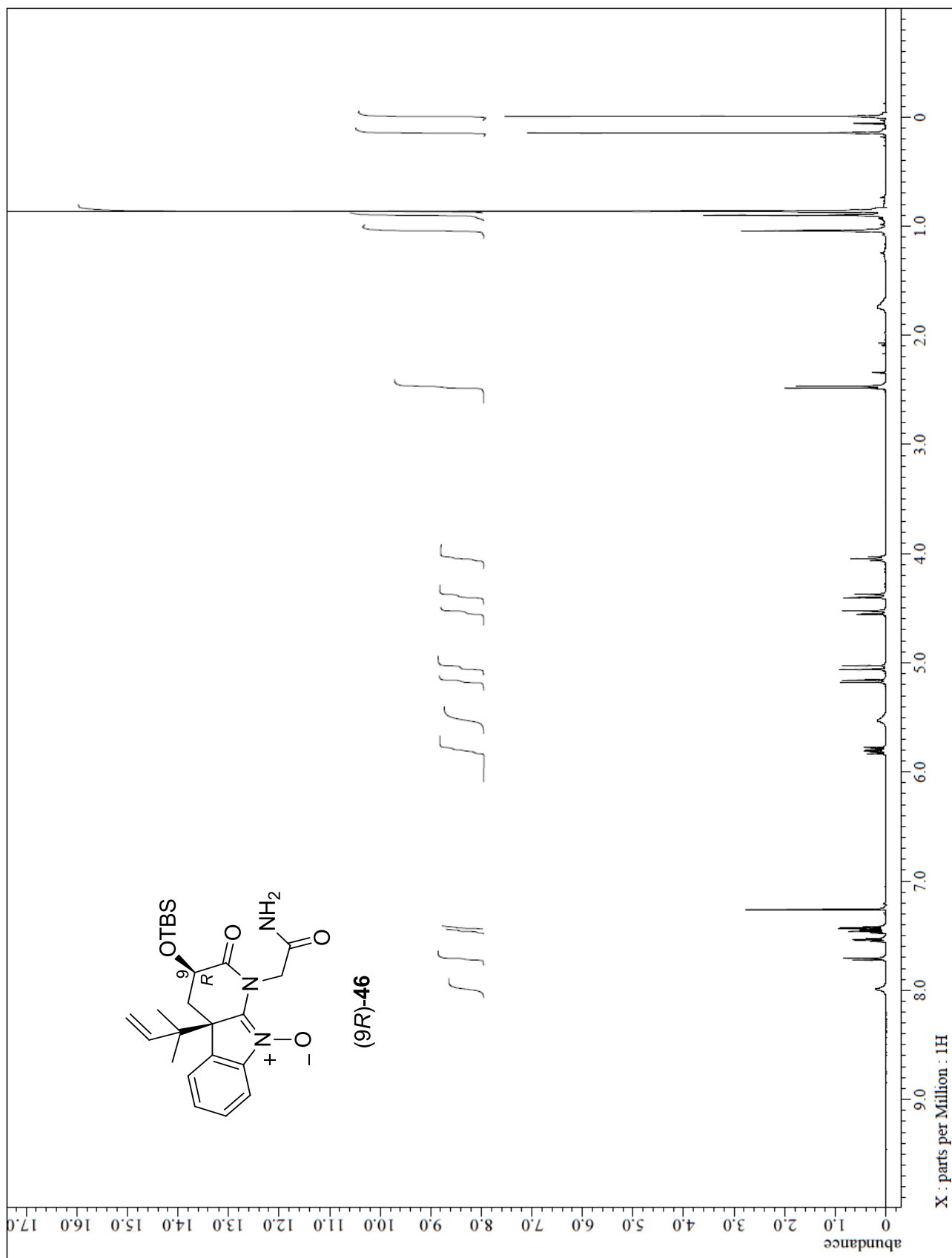
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9R)-45



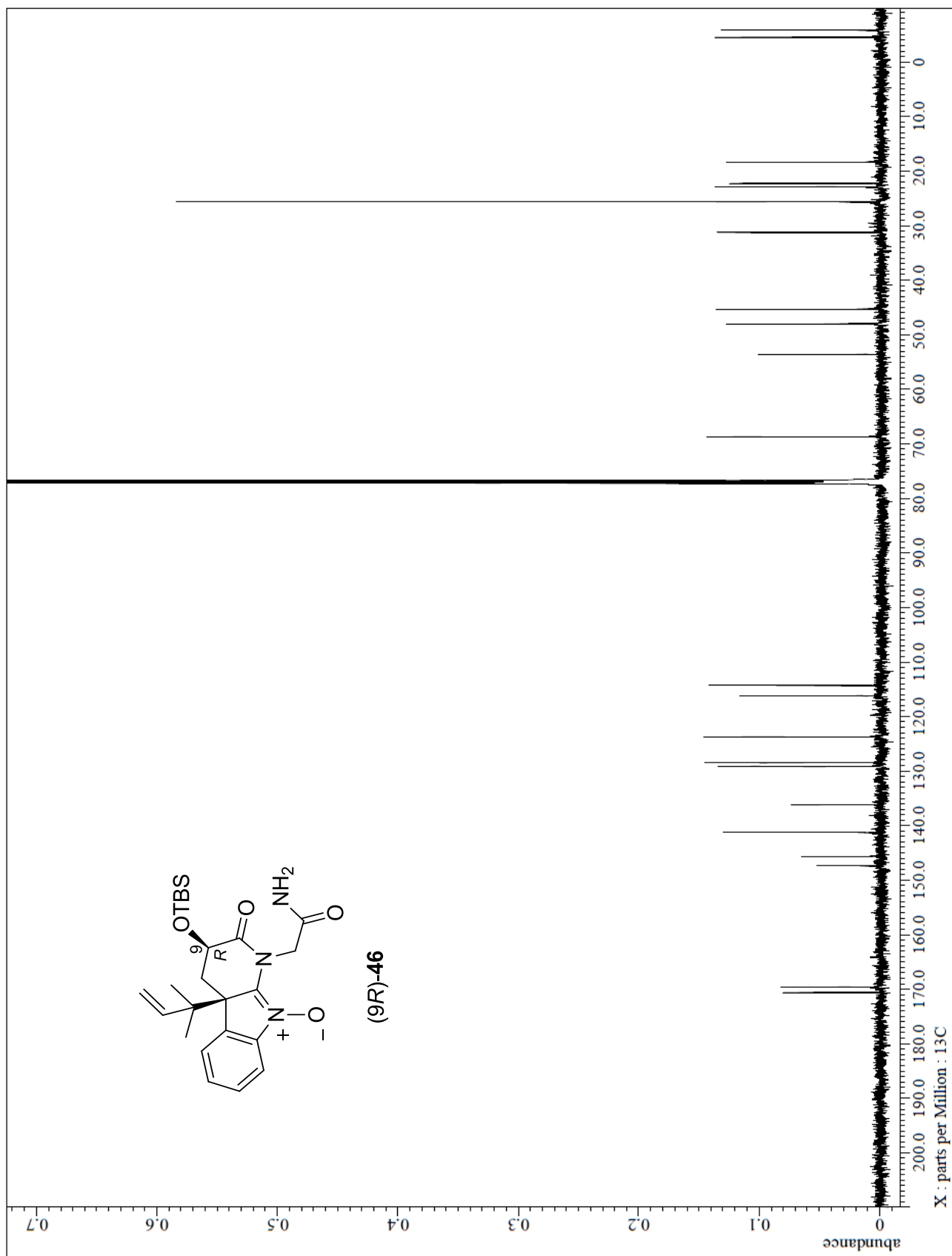
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*R*)-45



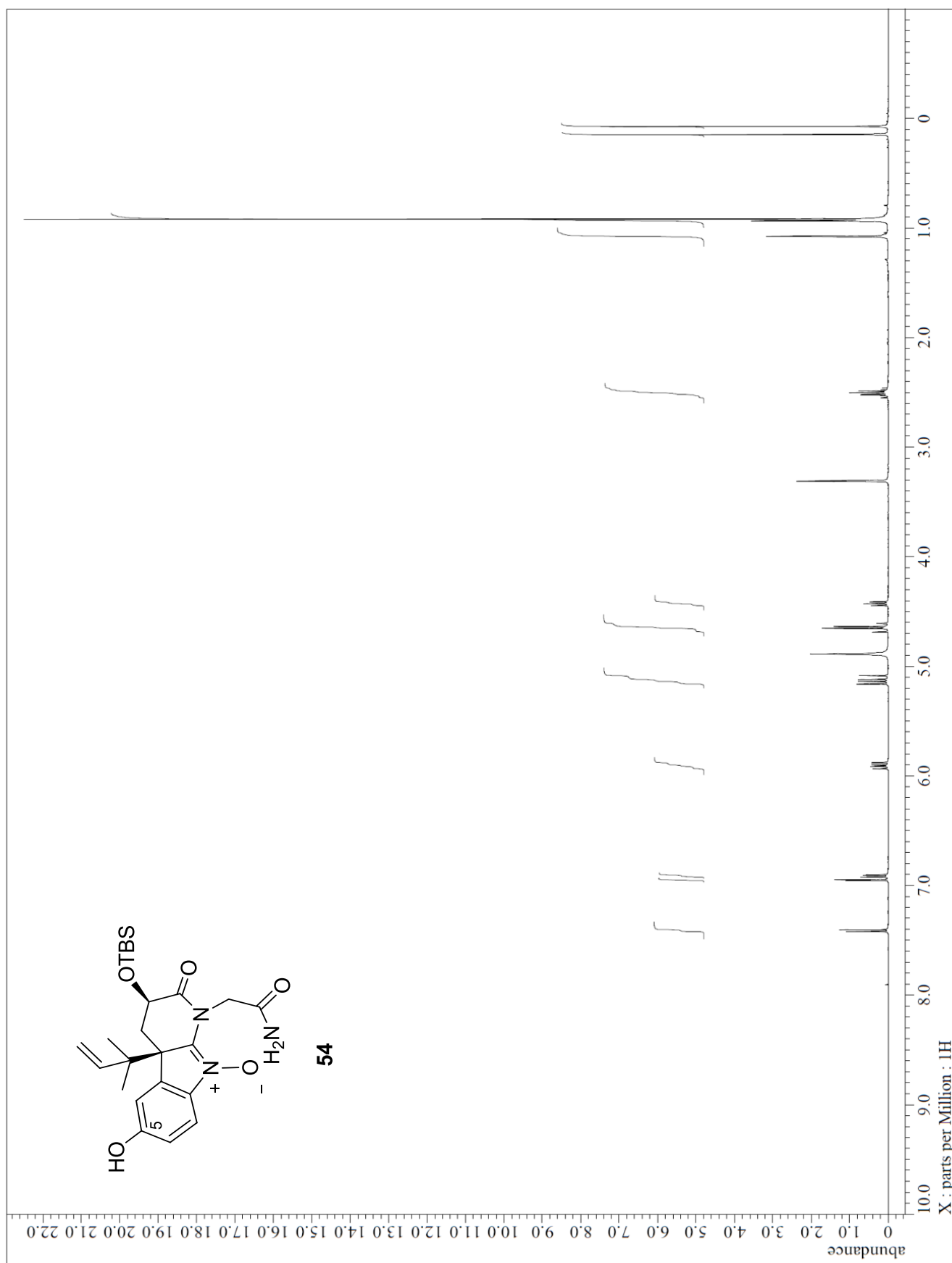
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*R*)-46



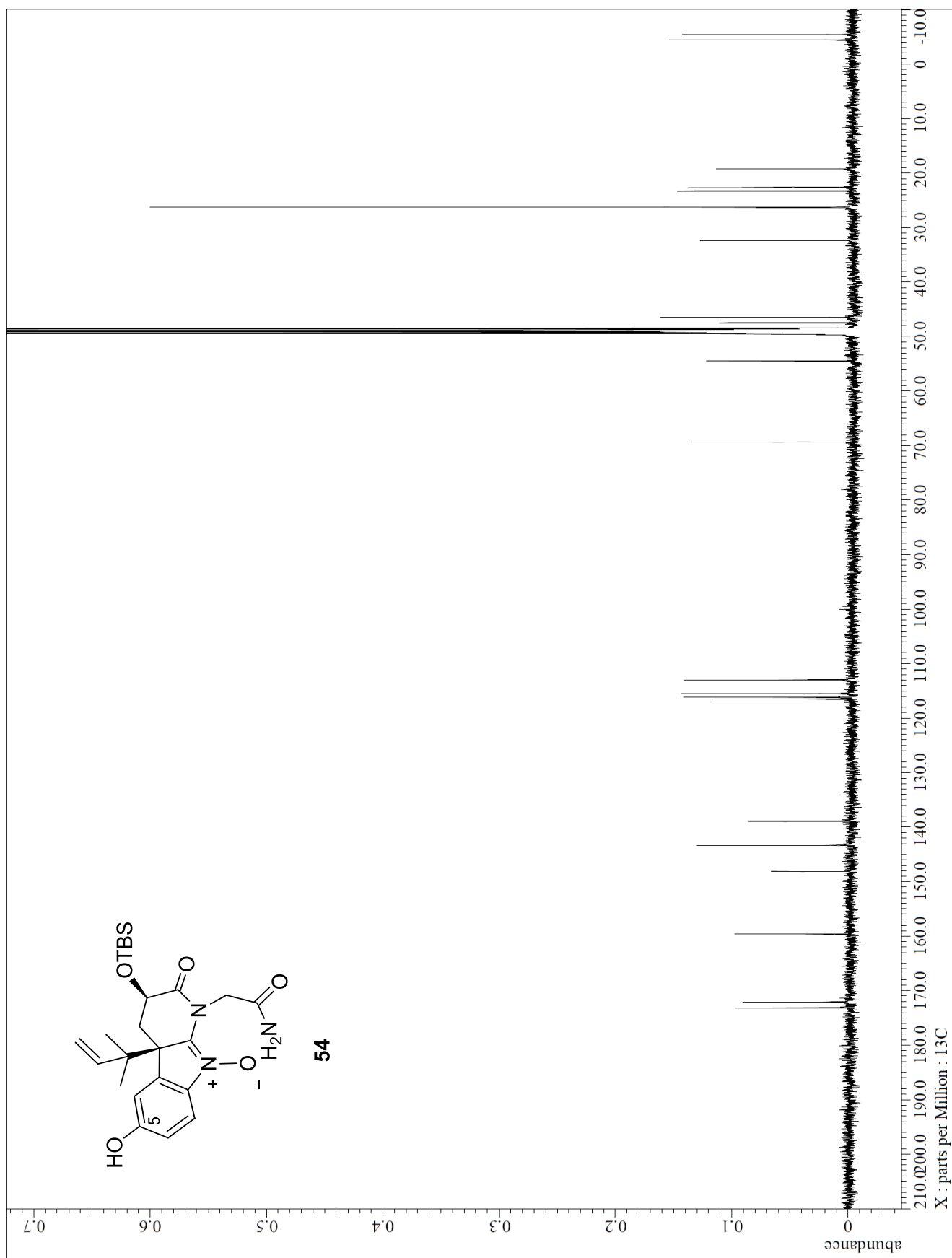
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*S*)-46



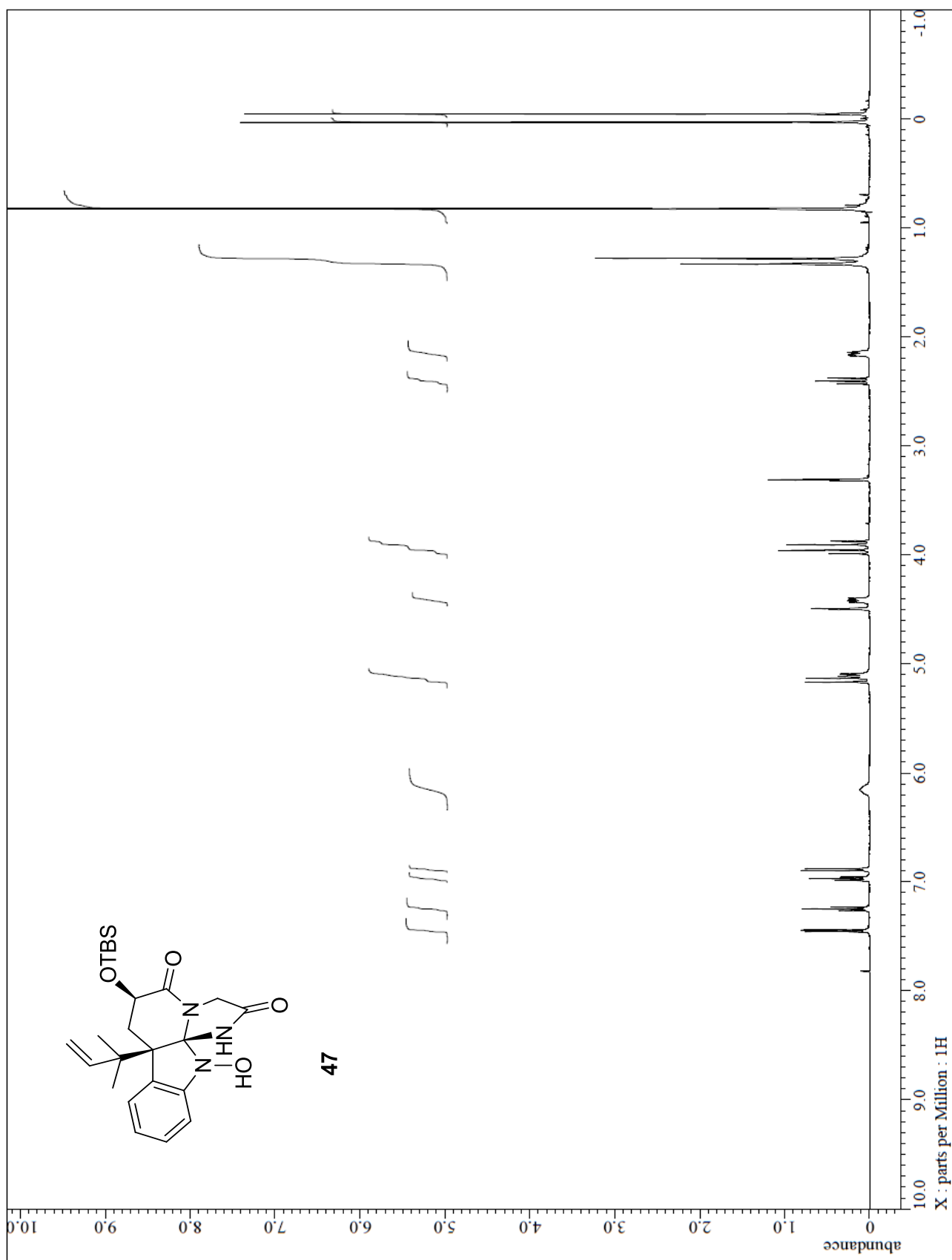
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **54**



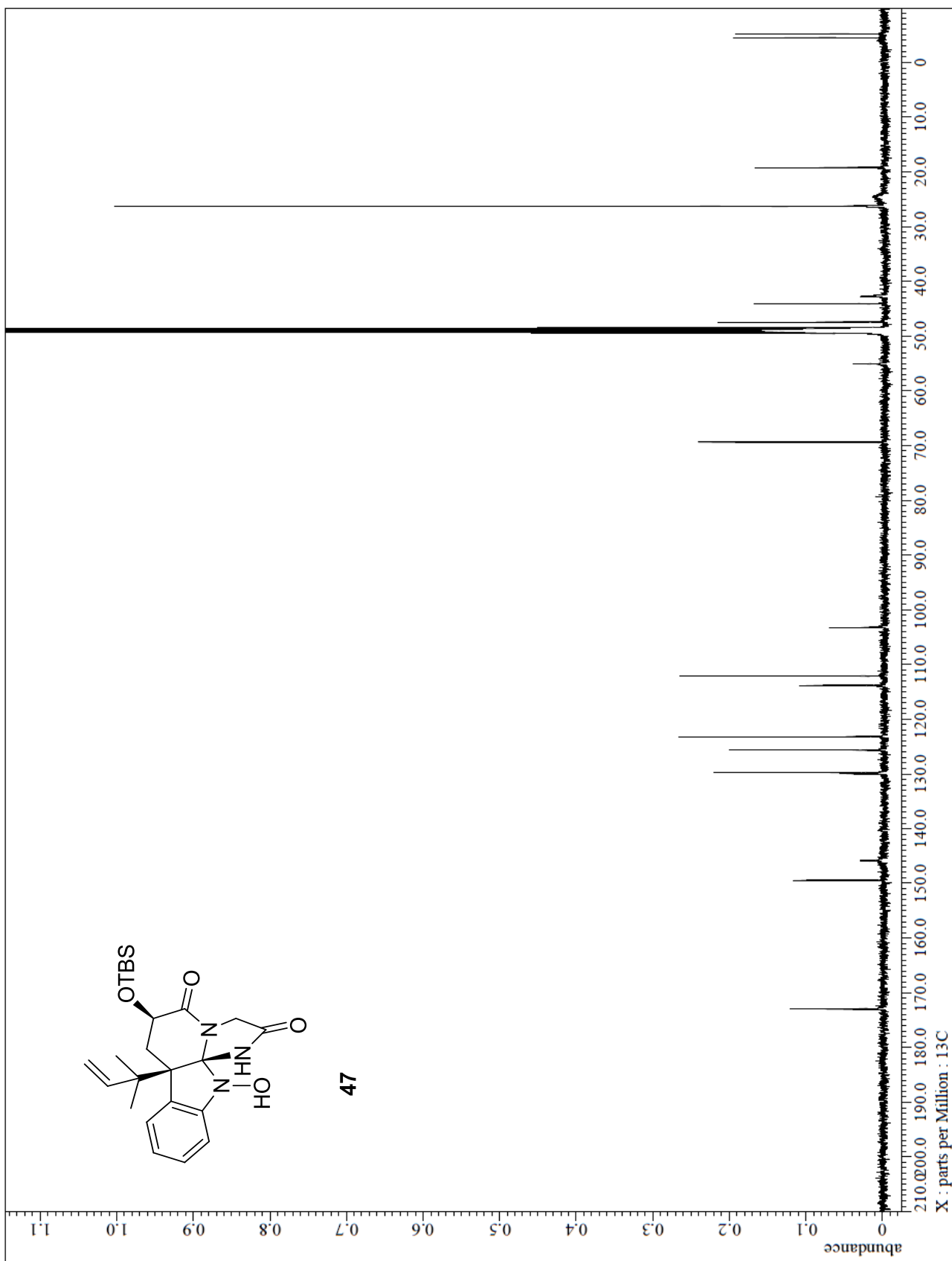
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **54**



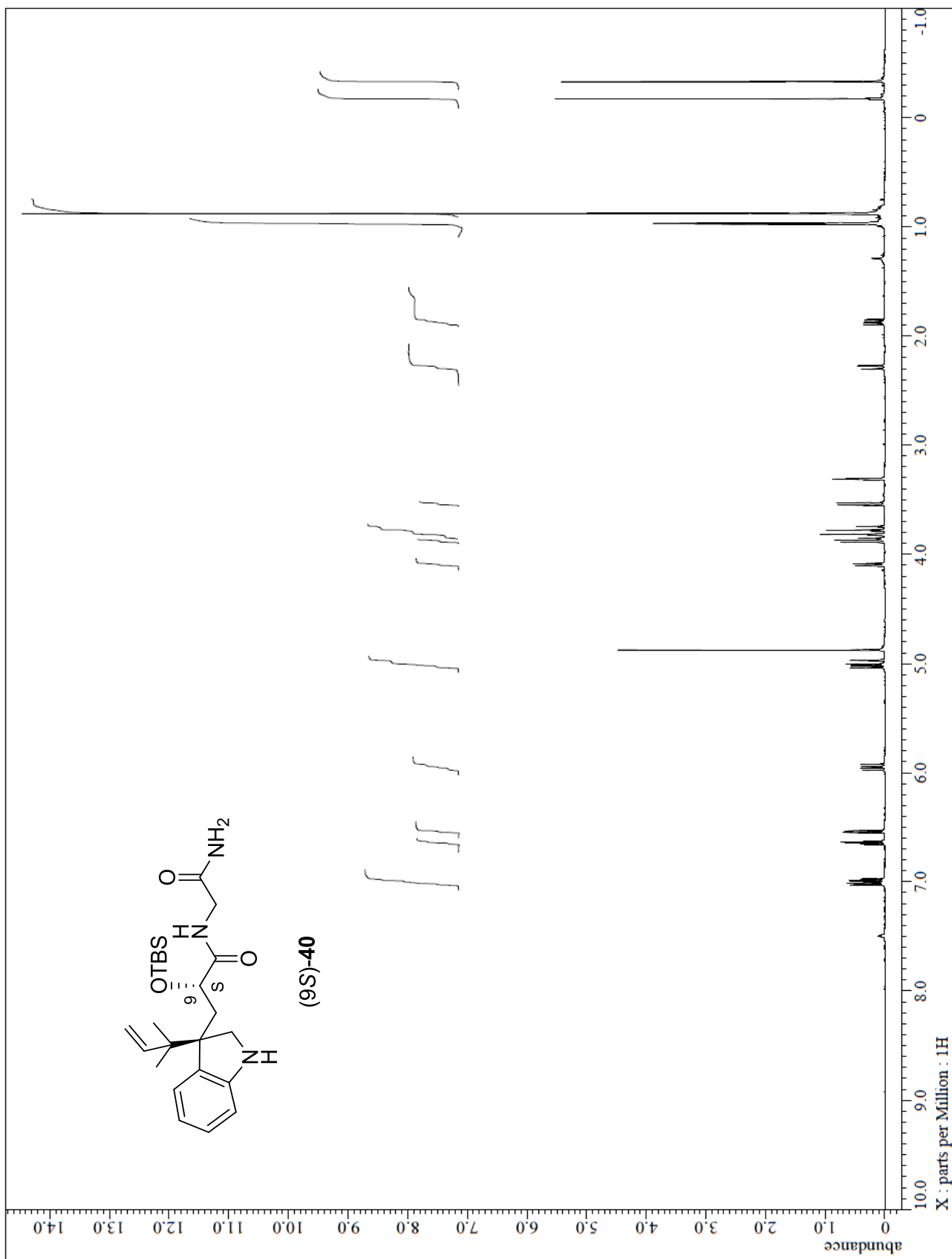
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **47**



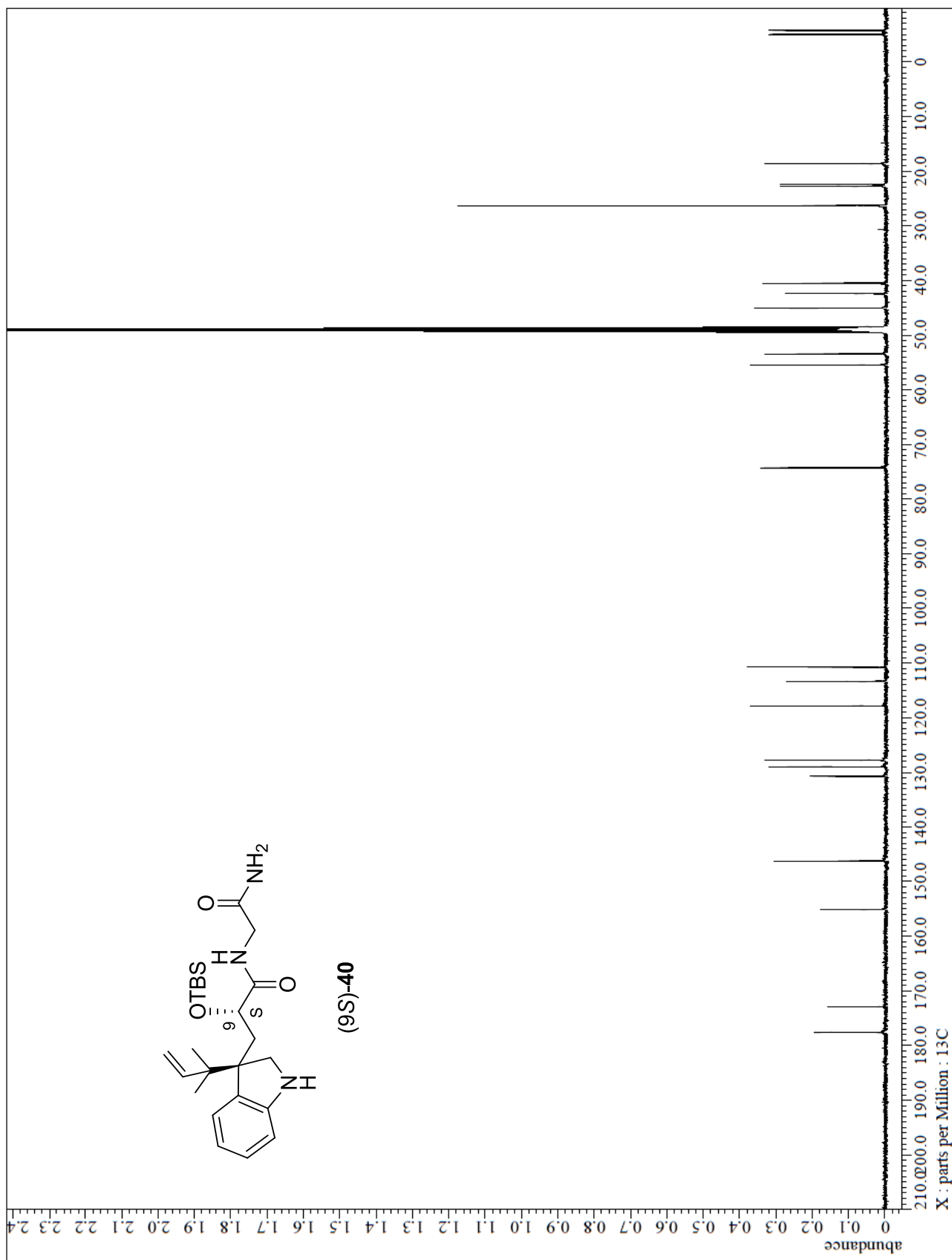
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **47**



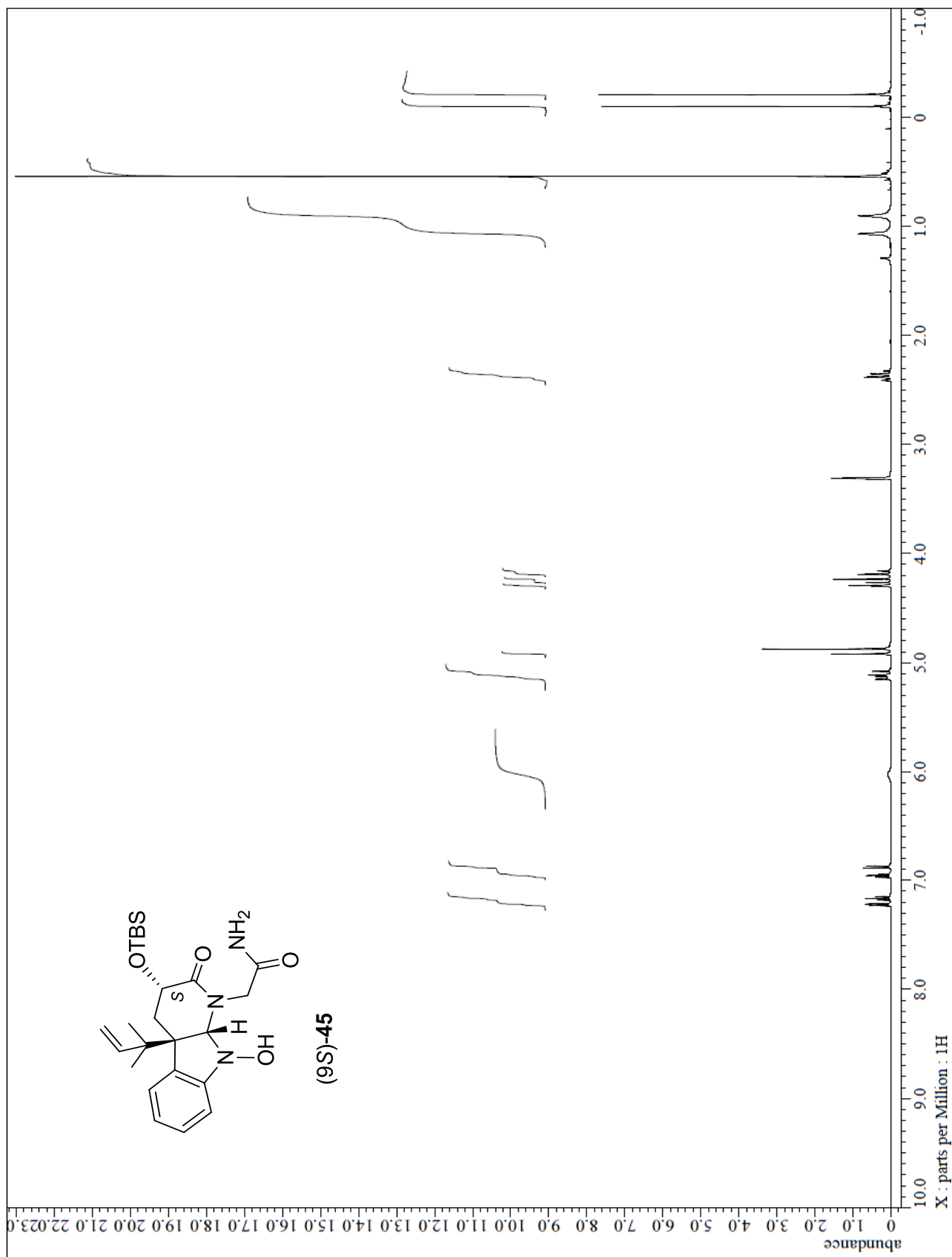
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9S)-40



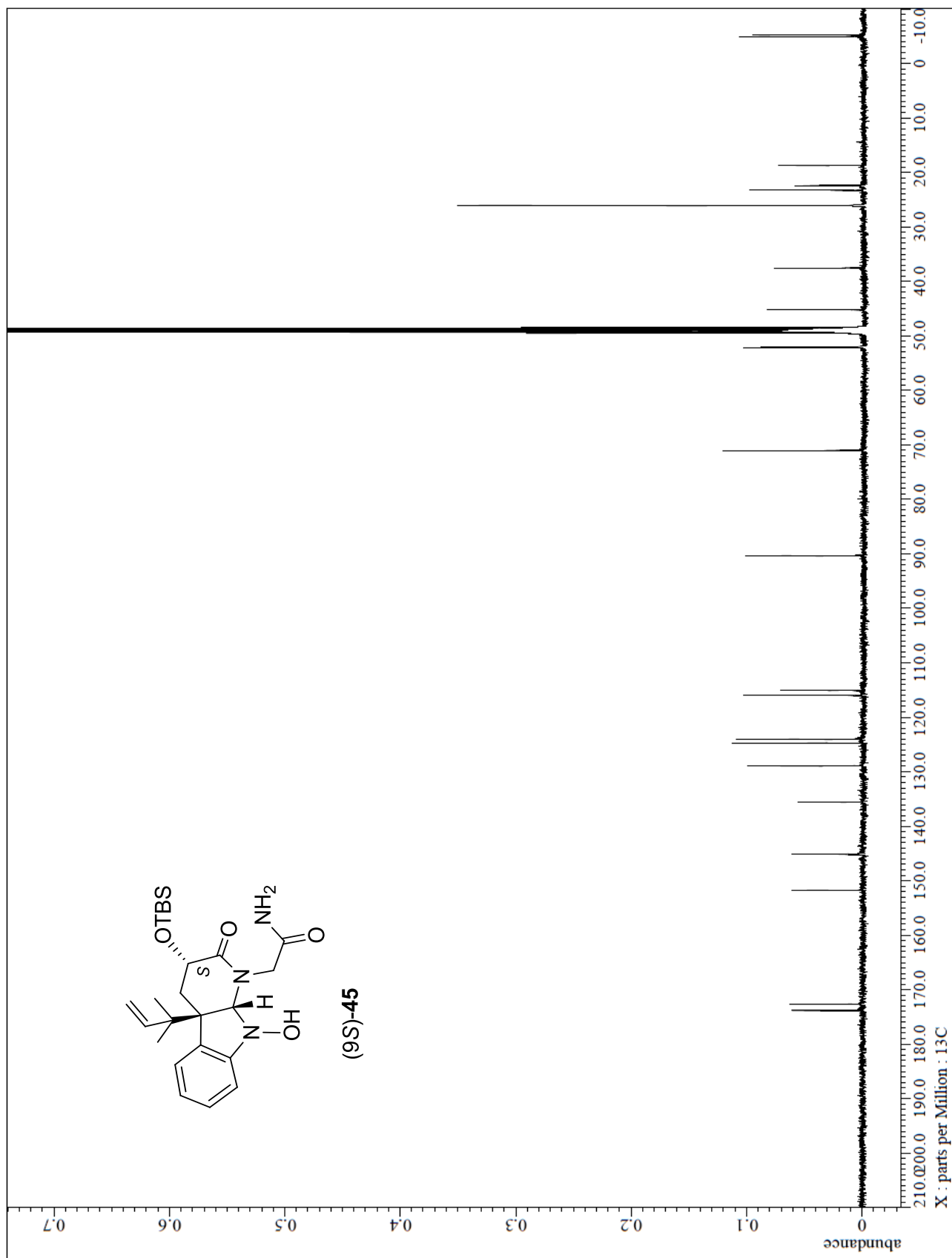
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*S*)-**40**



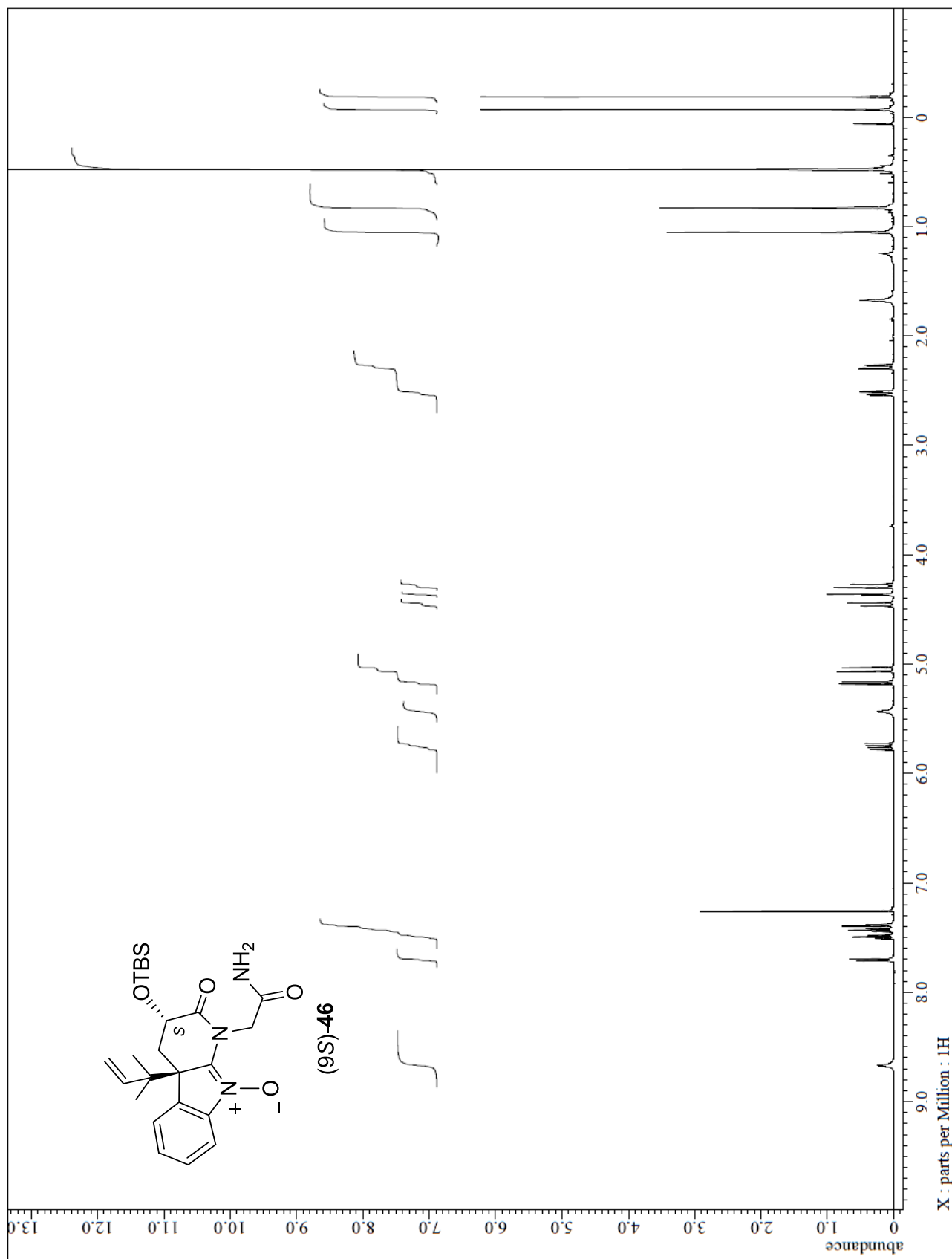
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*S*)-**45**



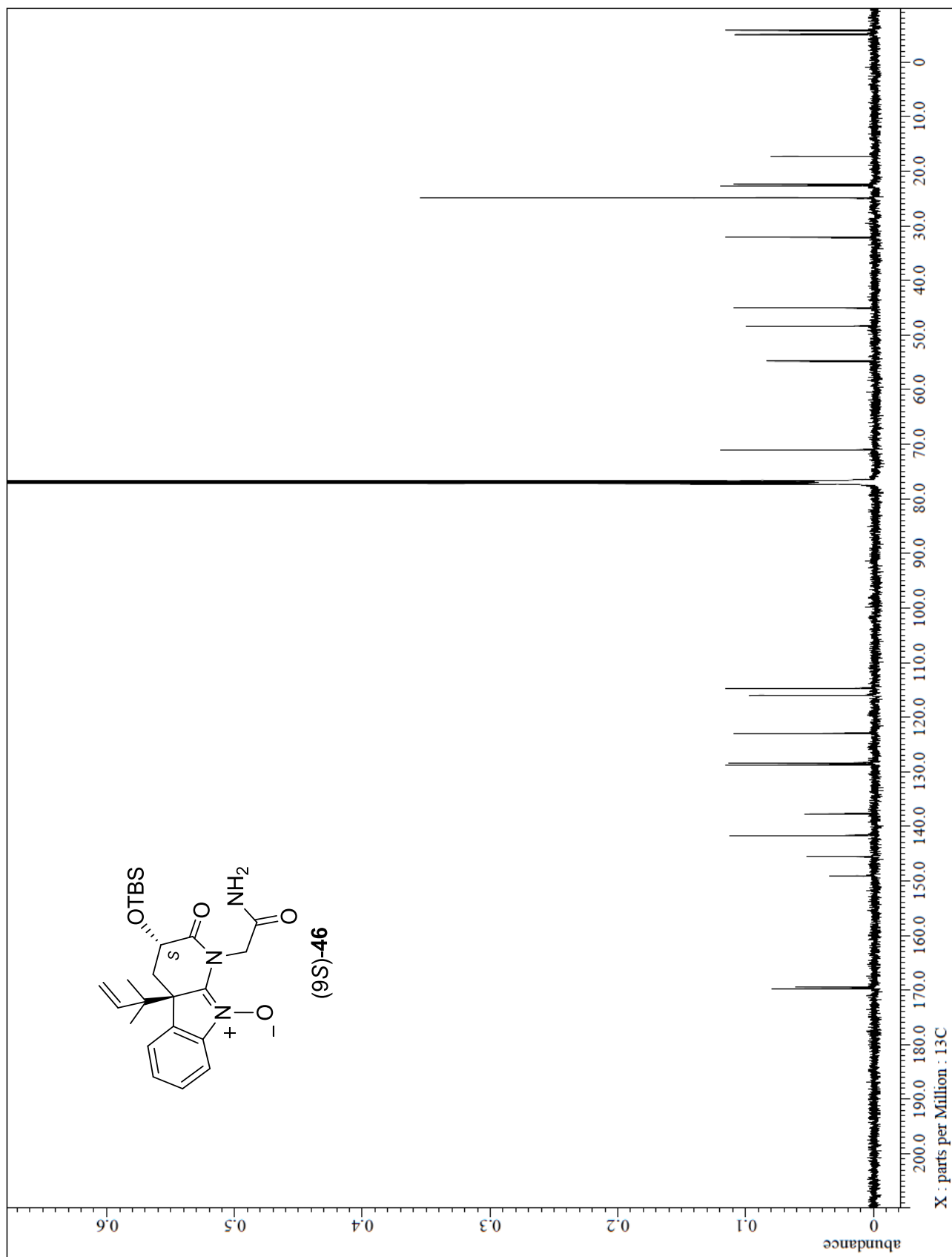
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*S*)-45



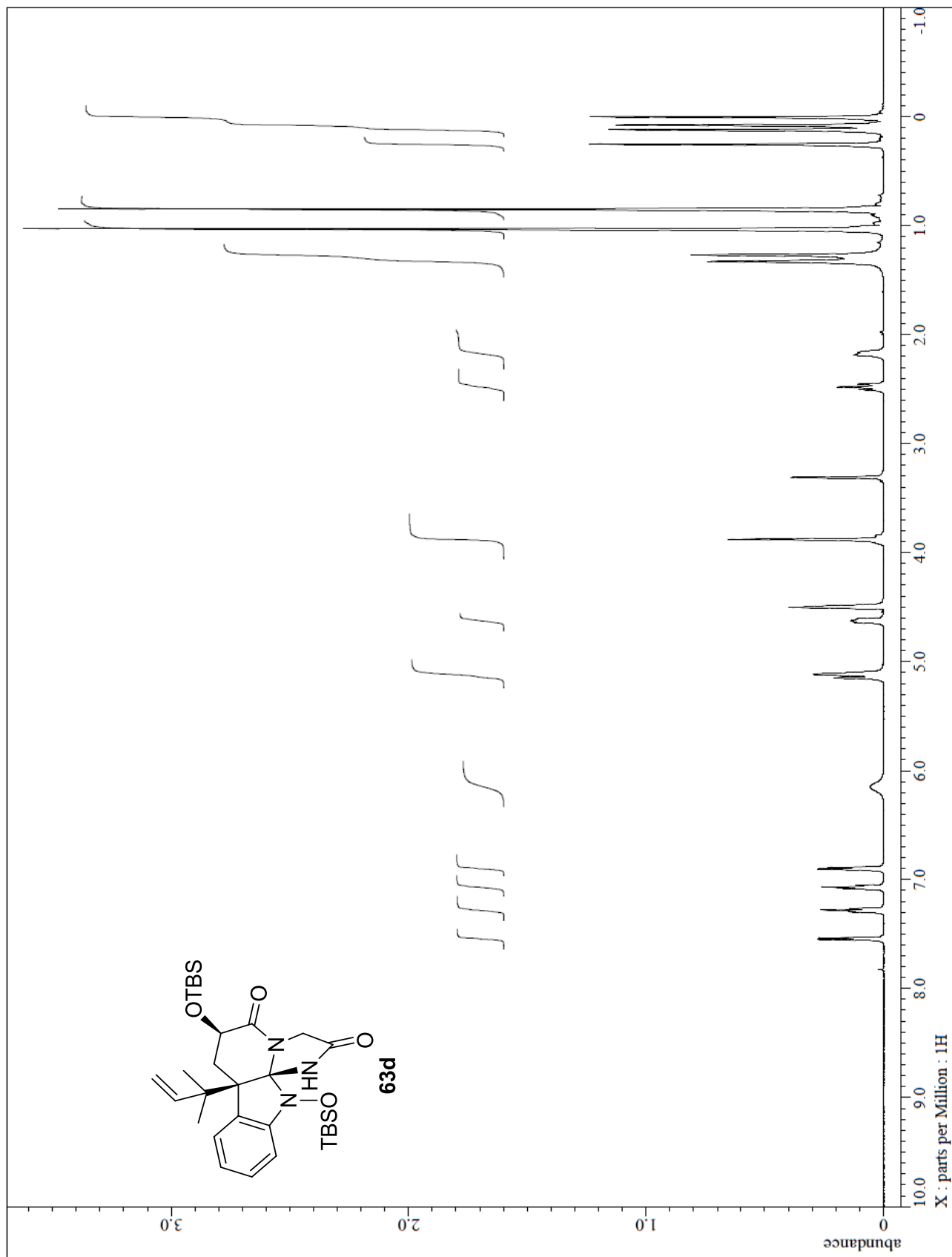
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (9*S*)-**46**



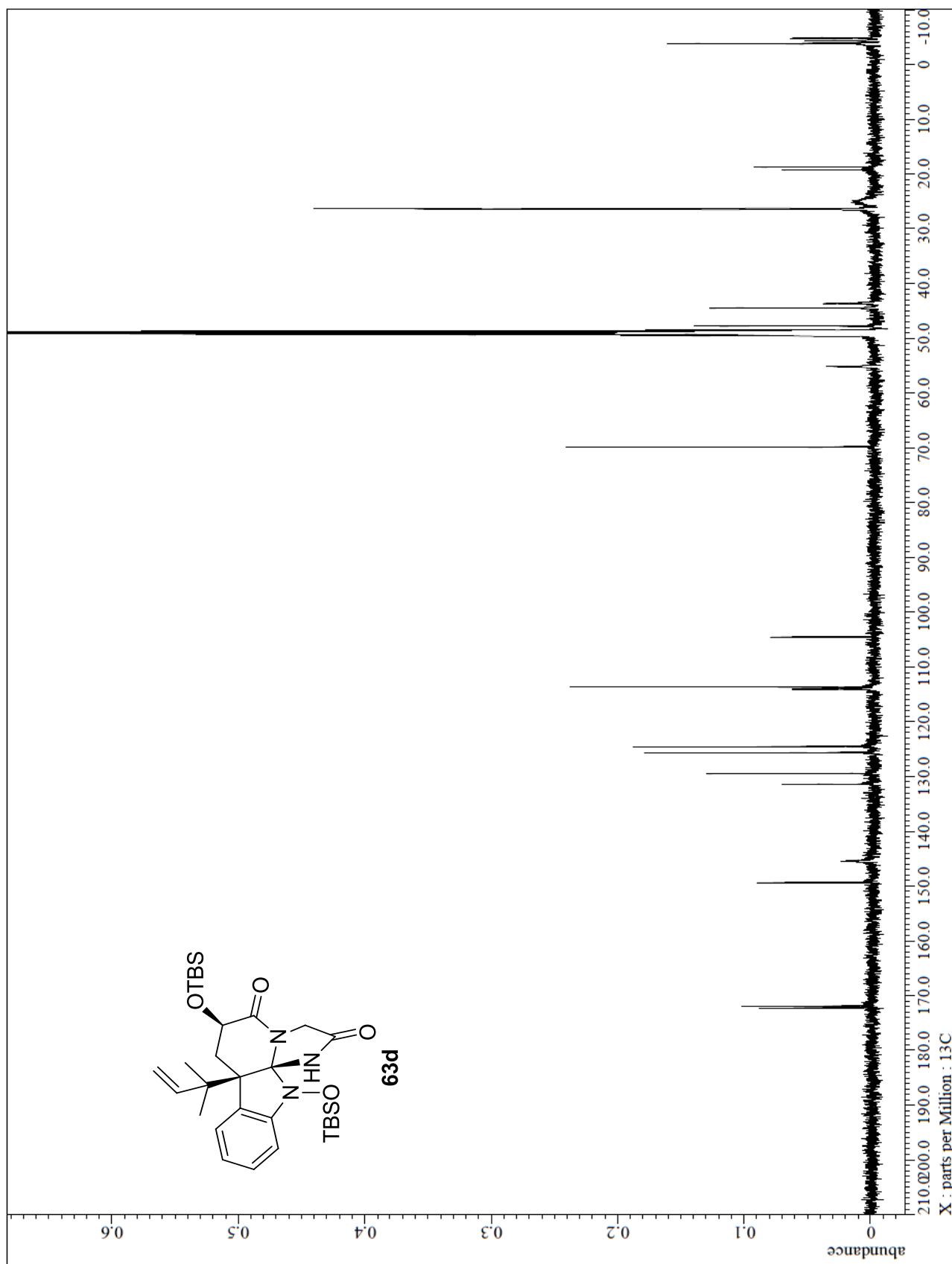
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (9*S*)-**46**



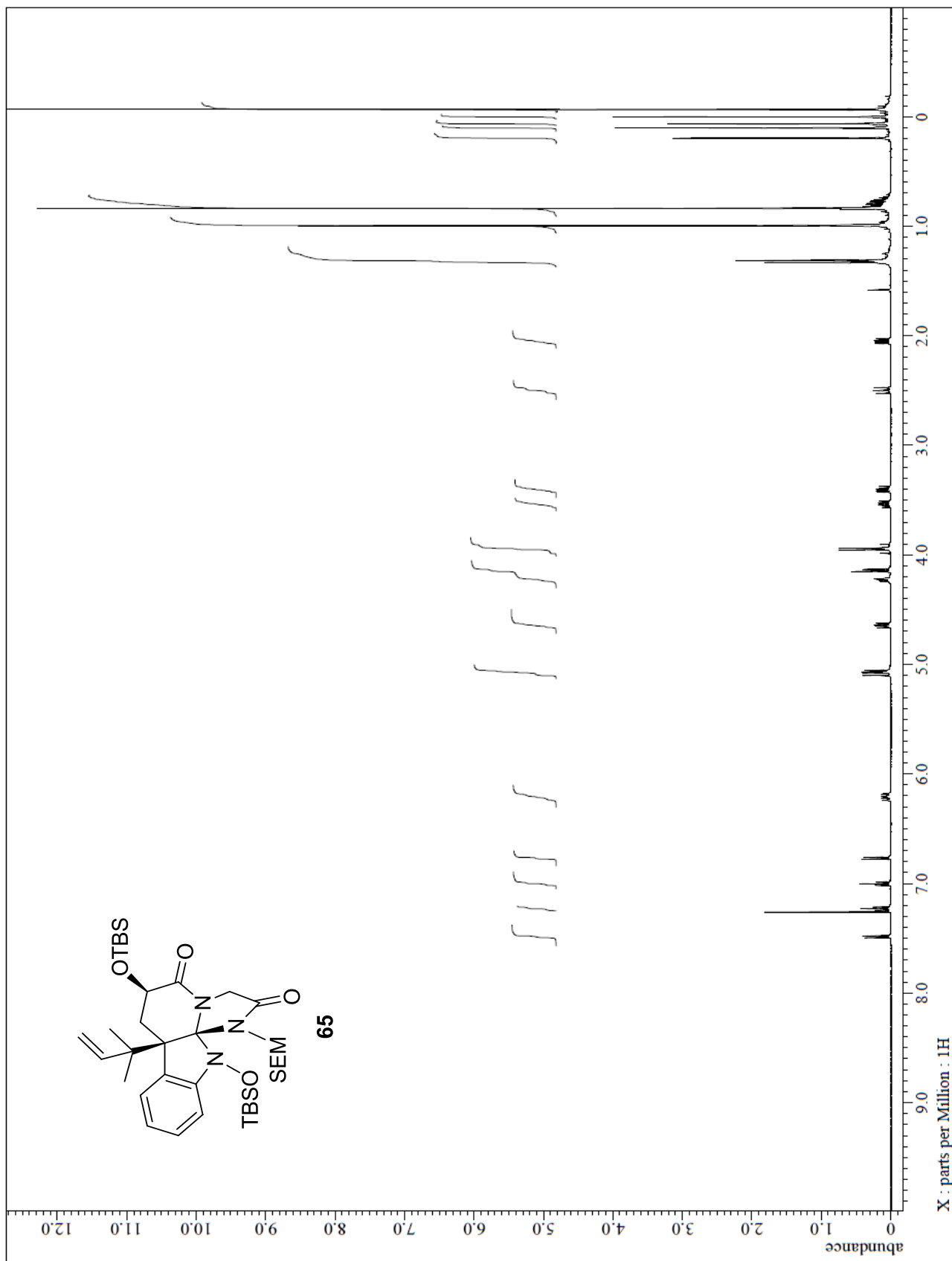
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **63d**



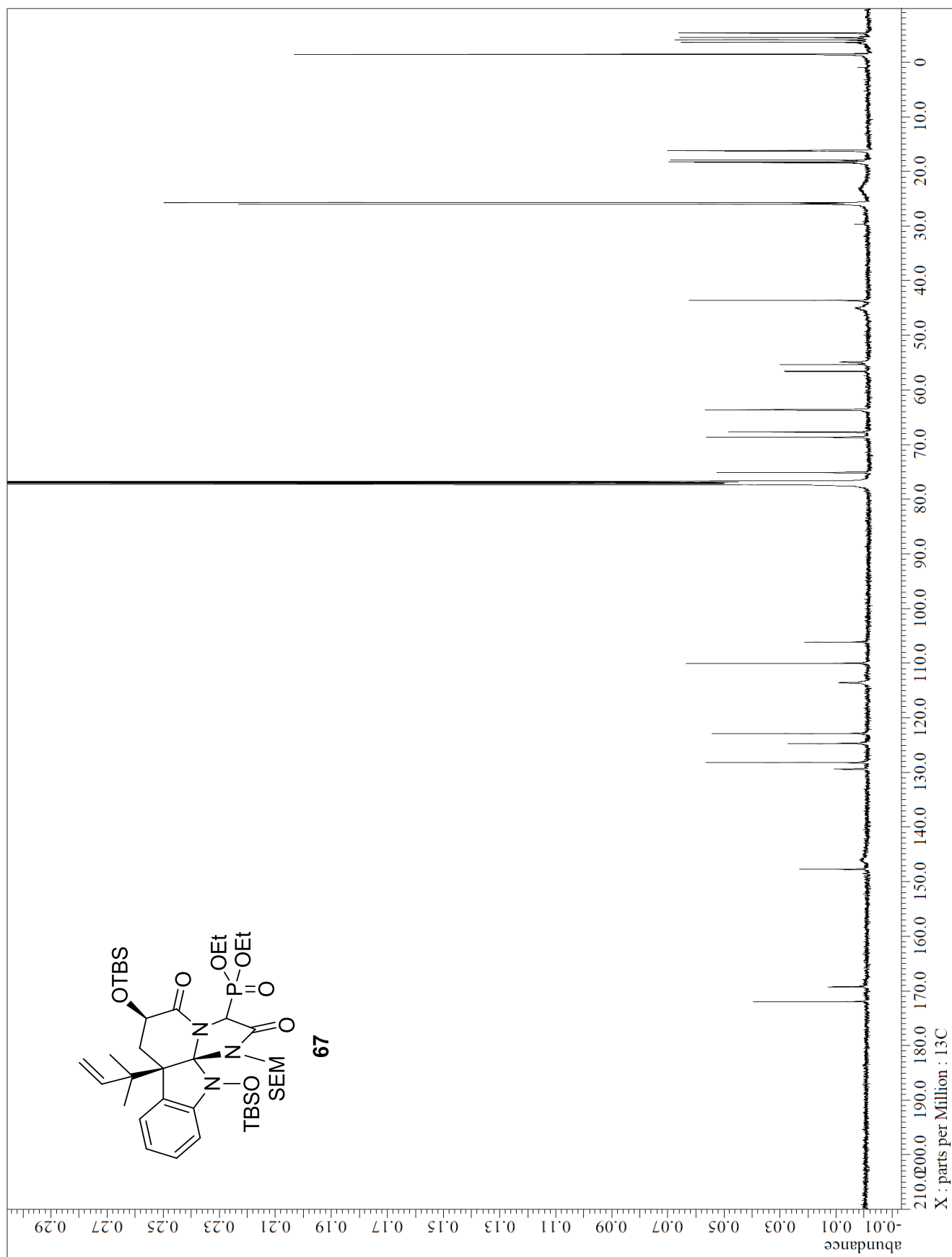
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **63d**



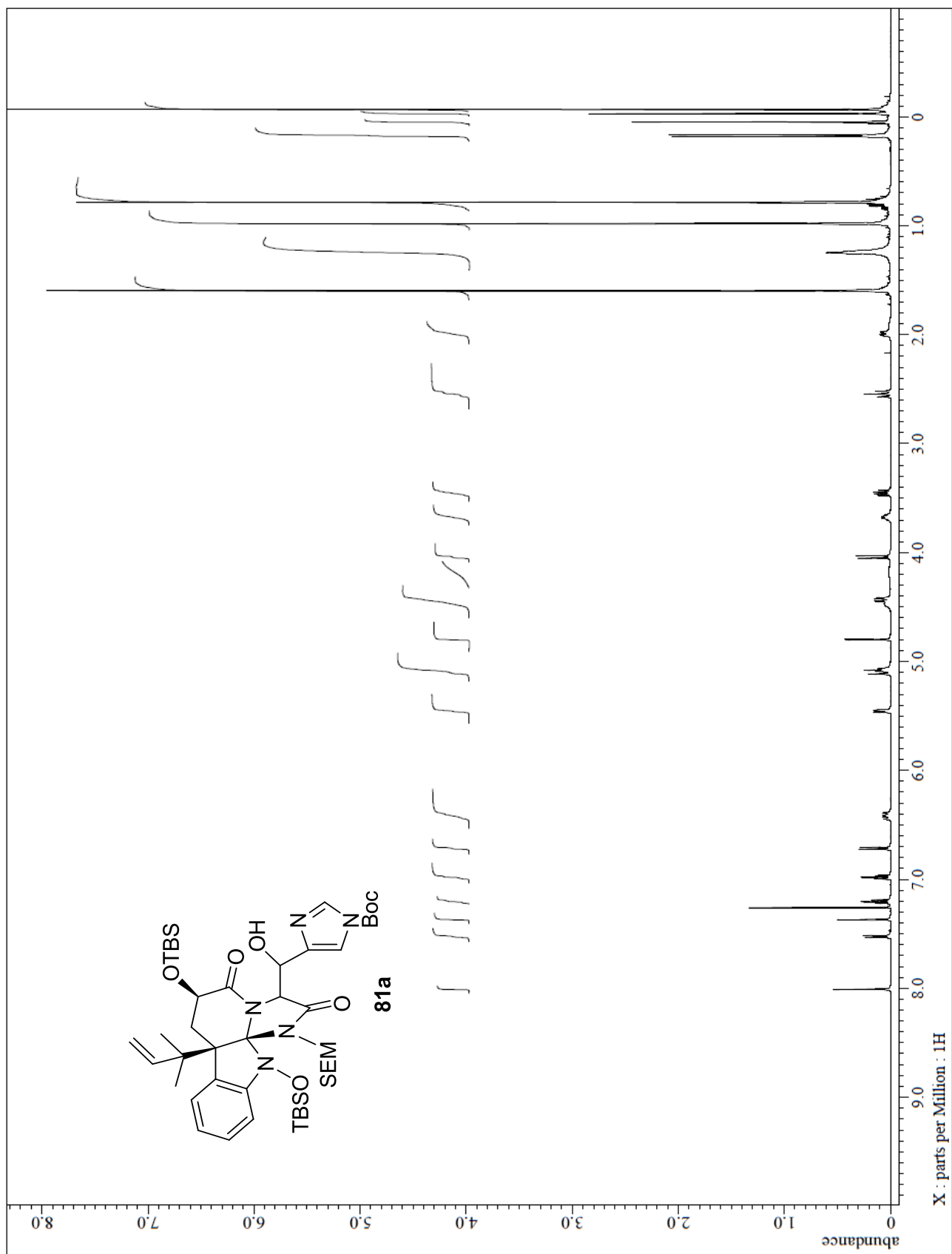
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **65**



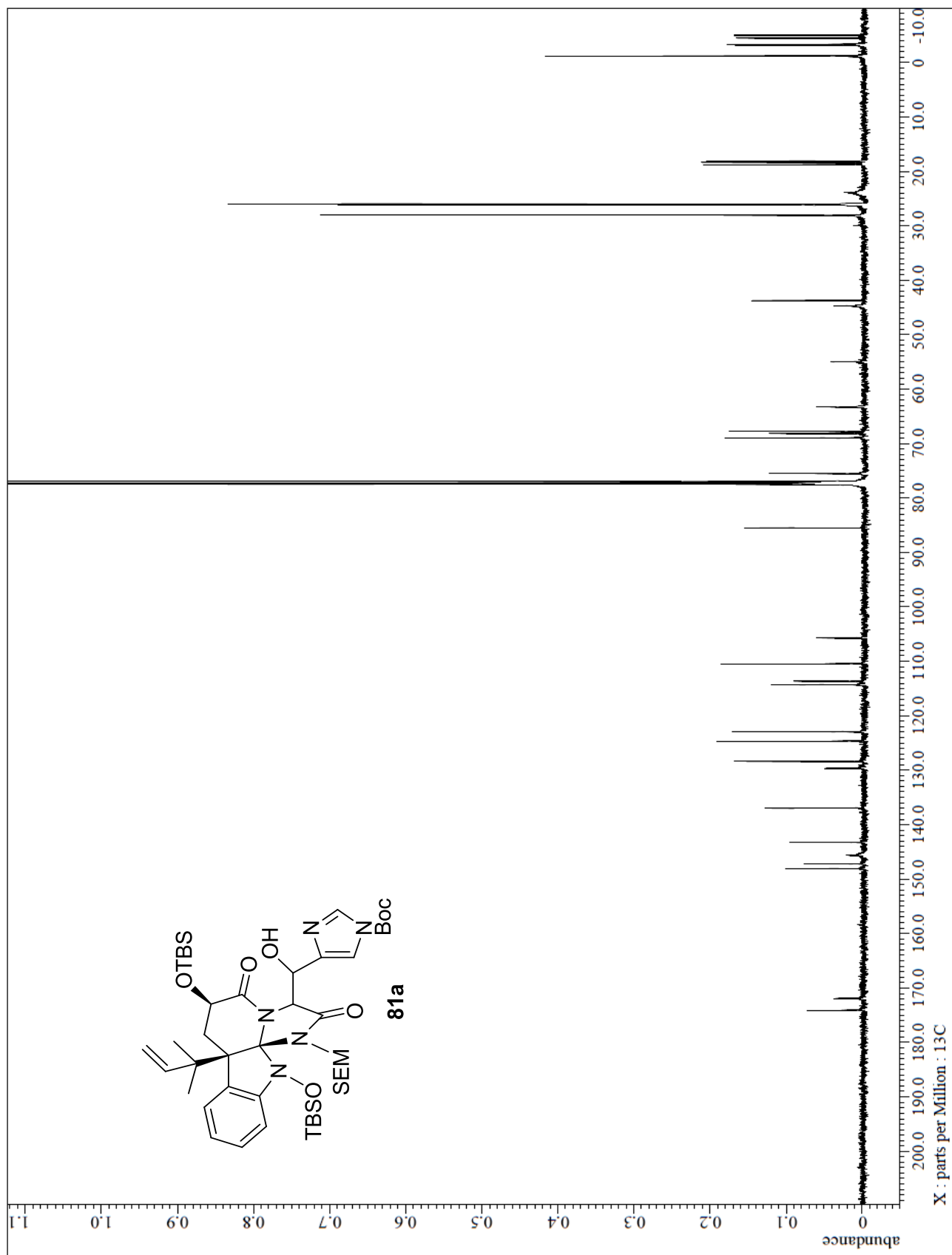
The 125 MHz ¹³C NMR spectrum of **67**



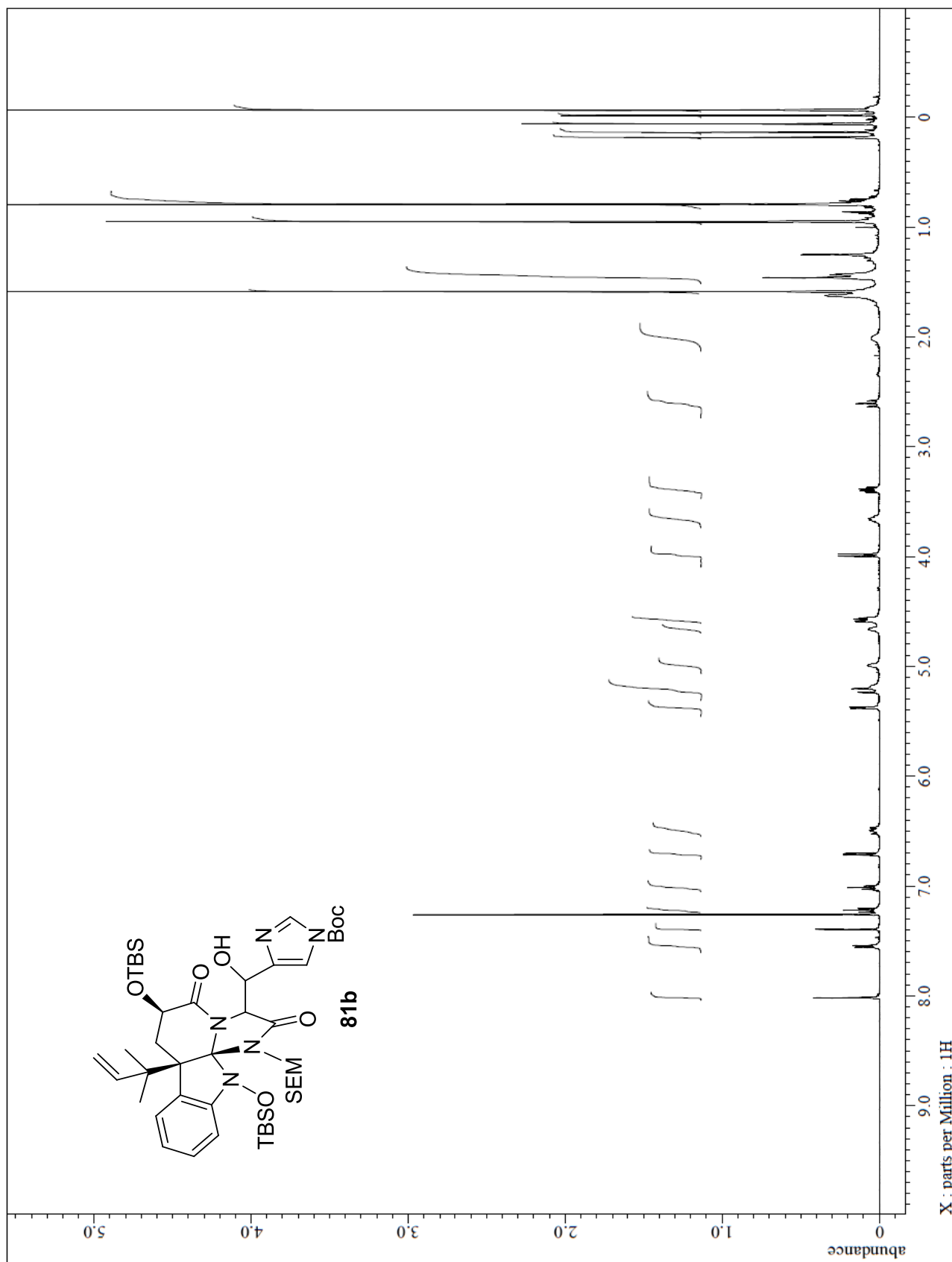
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **81a**



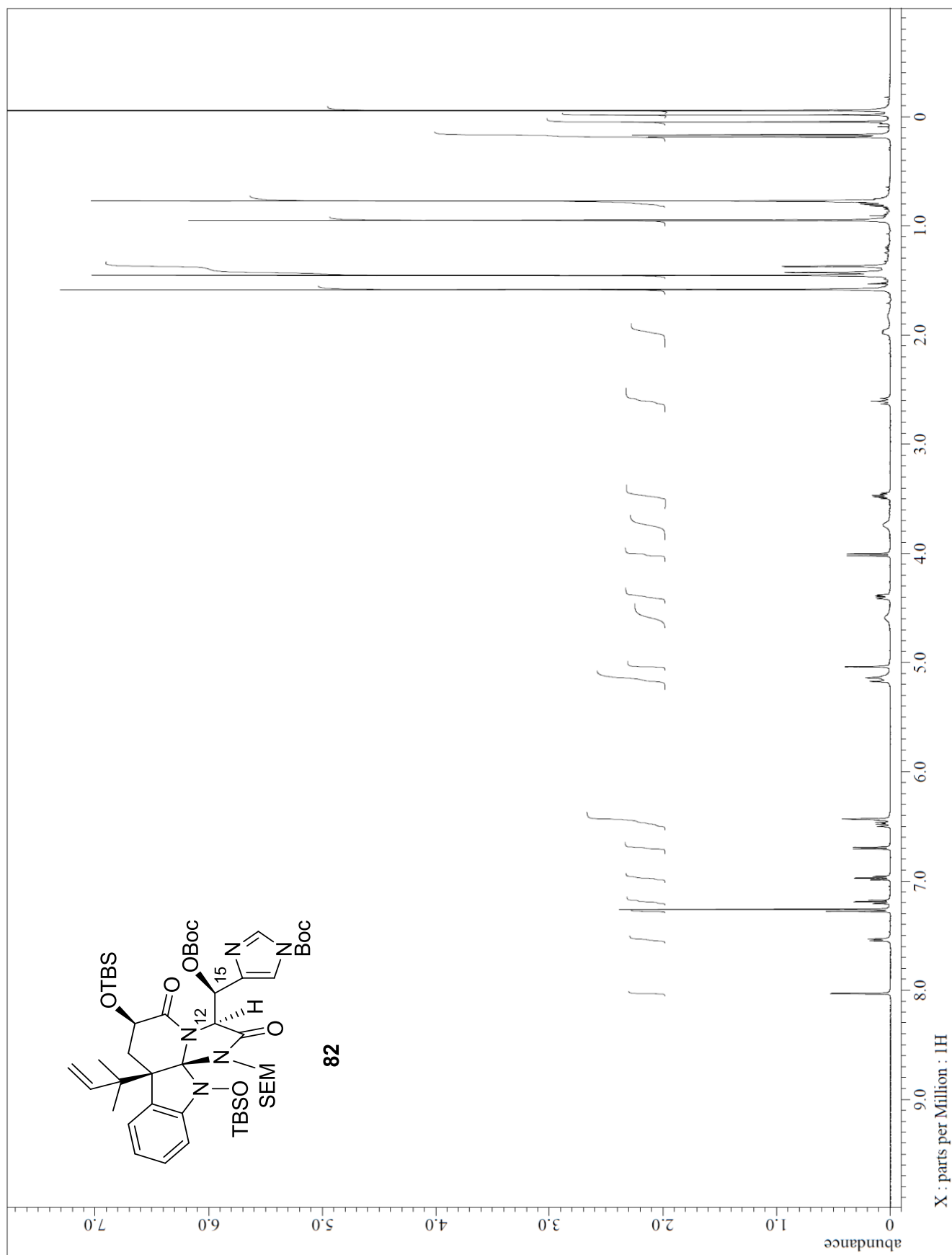
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **81a**



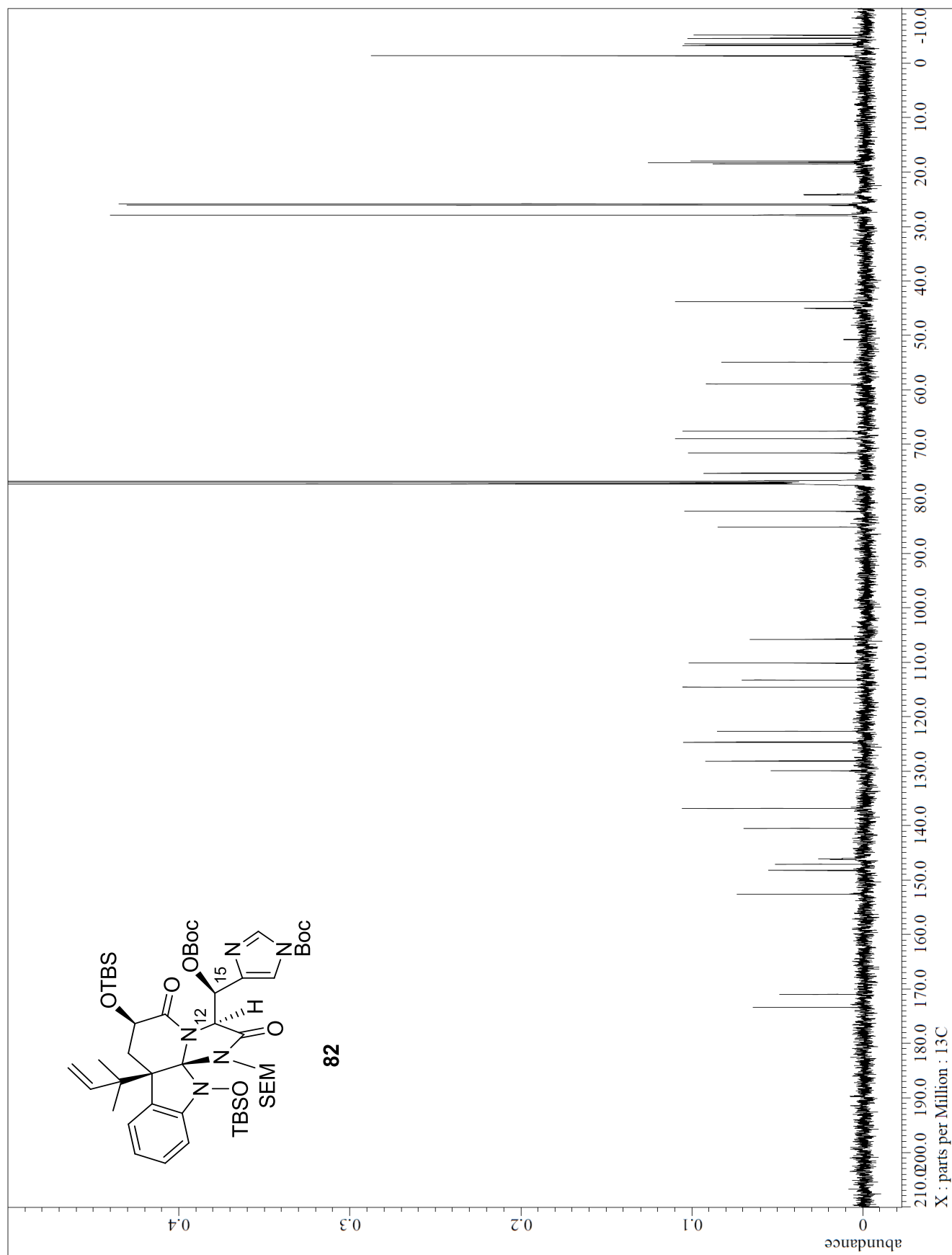
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **81b**



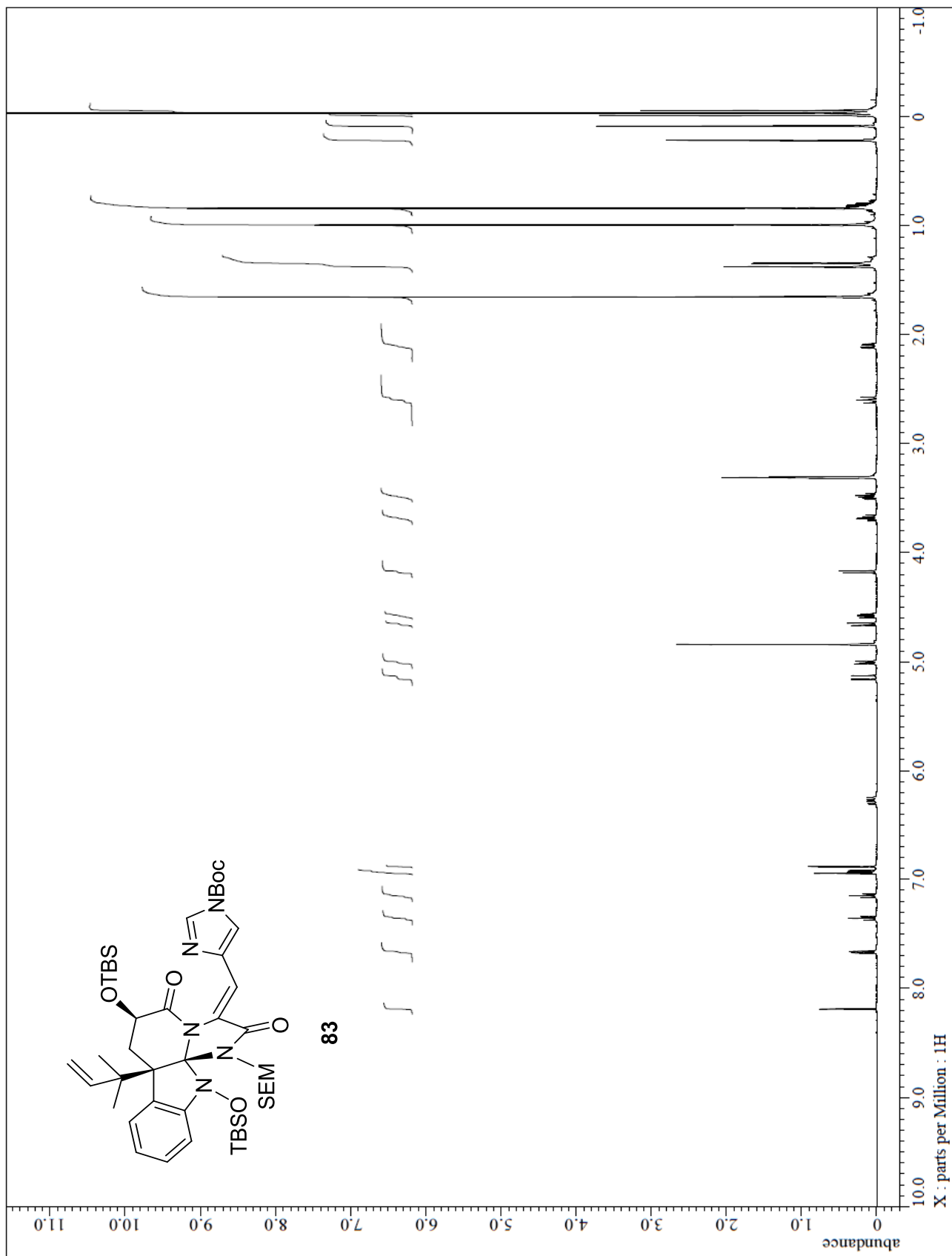
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **82**



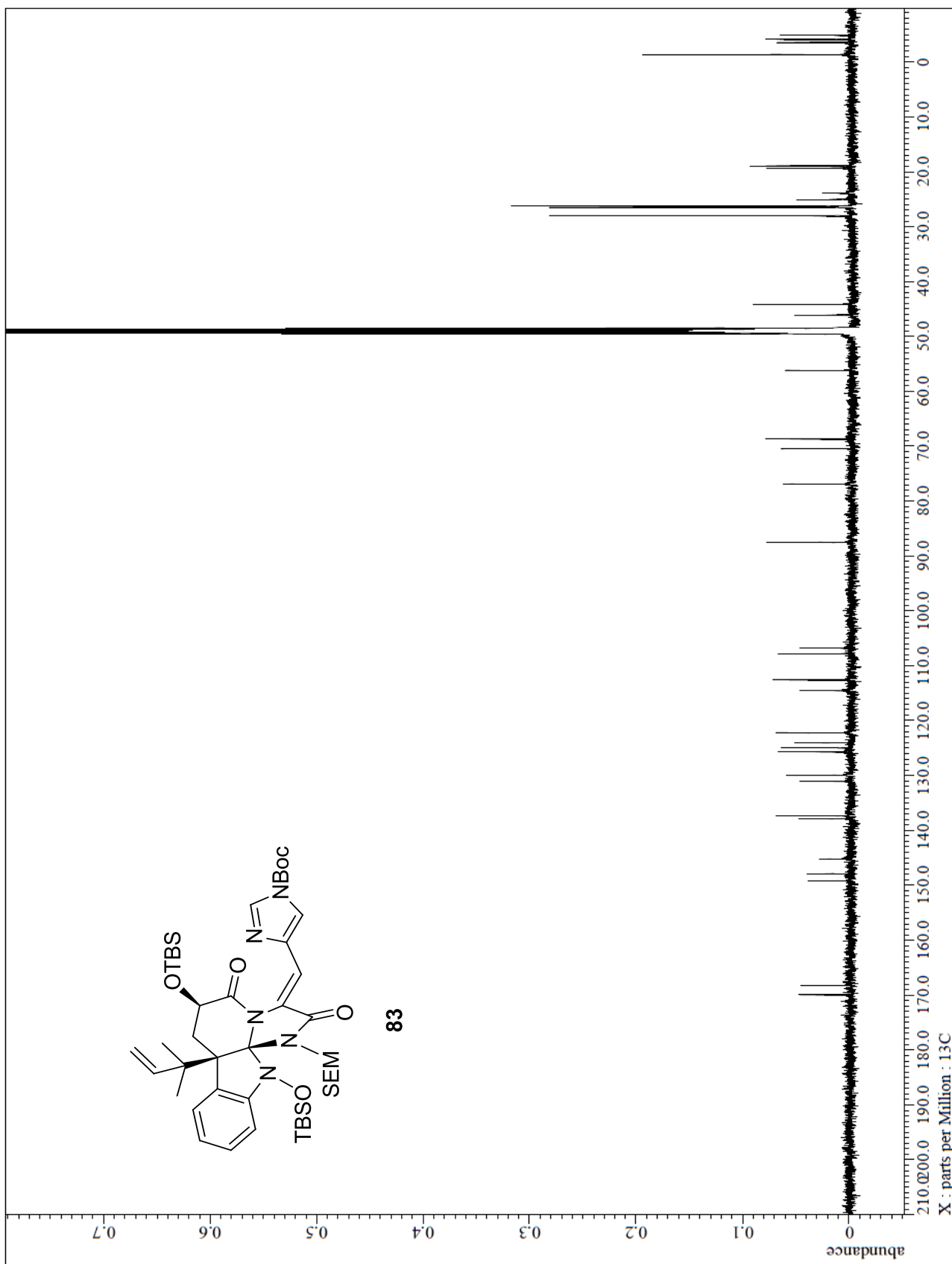
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **82**



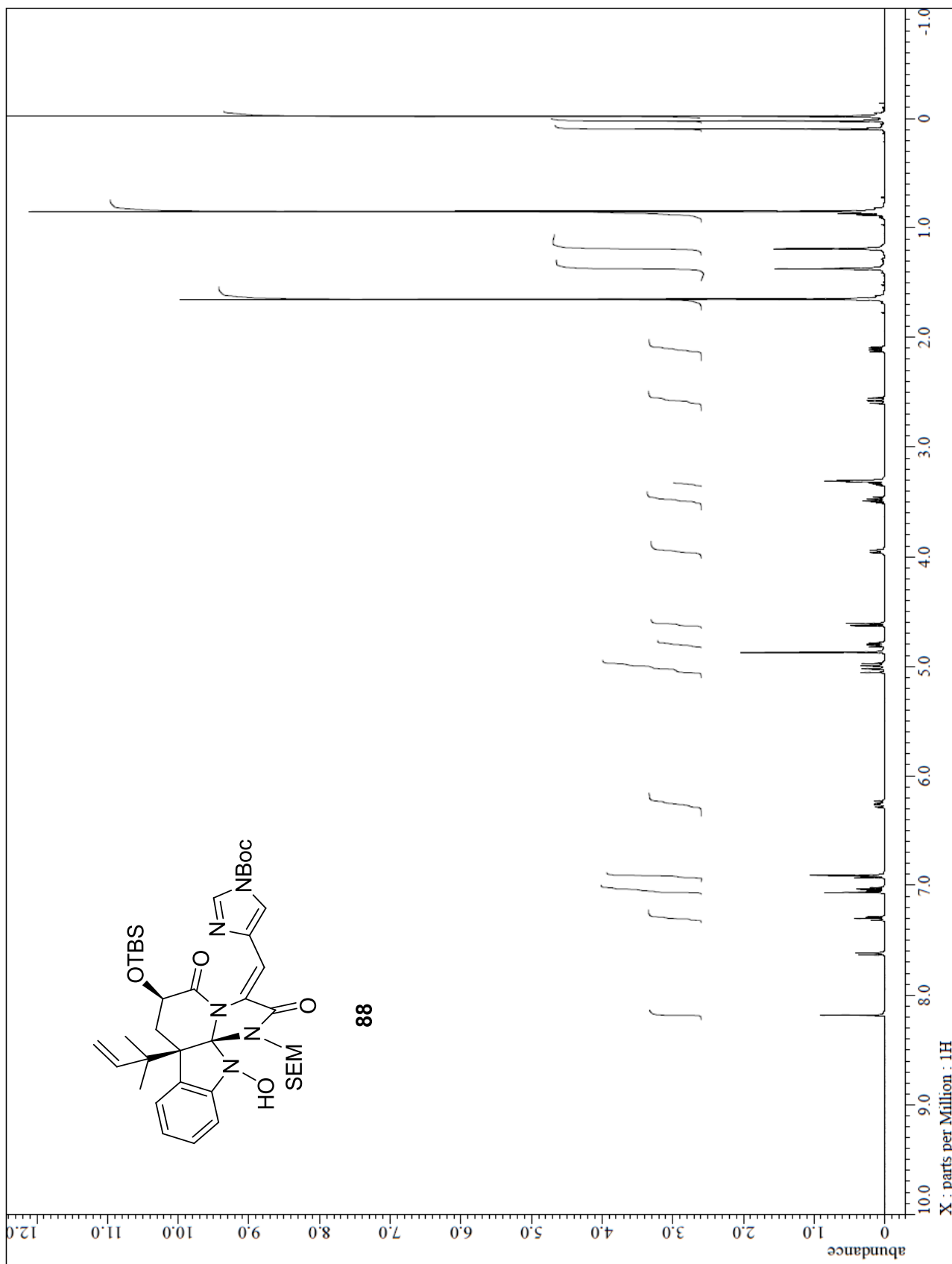
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **83**



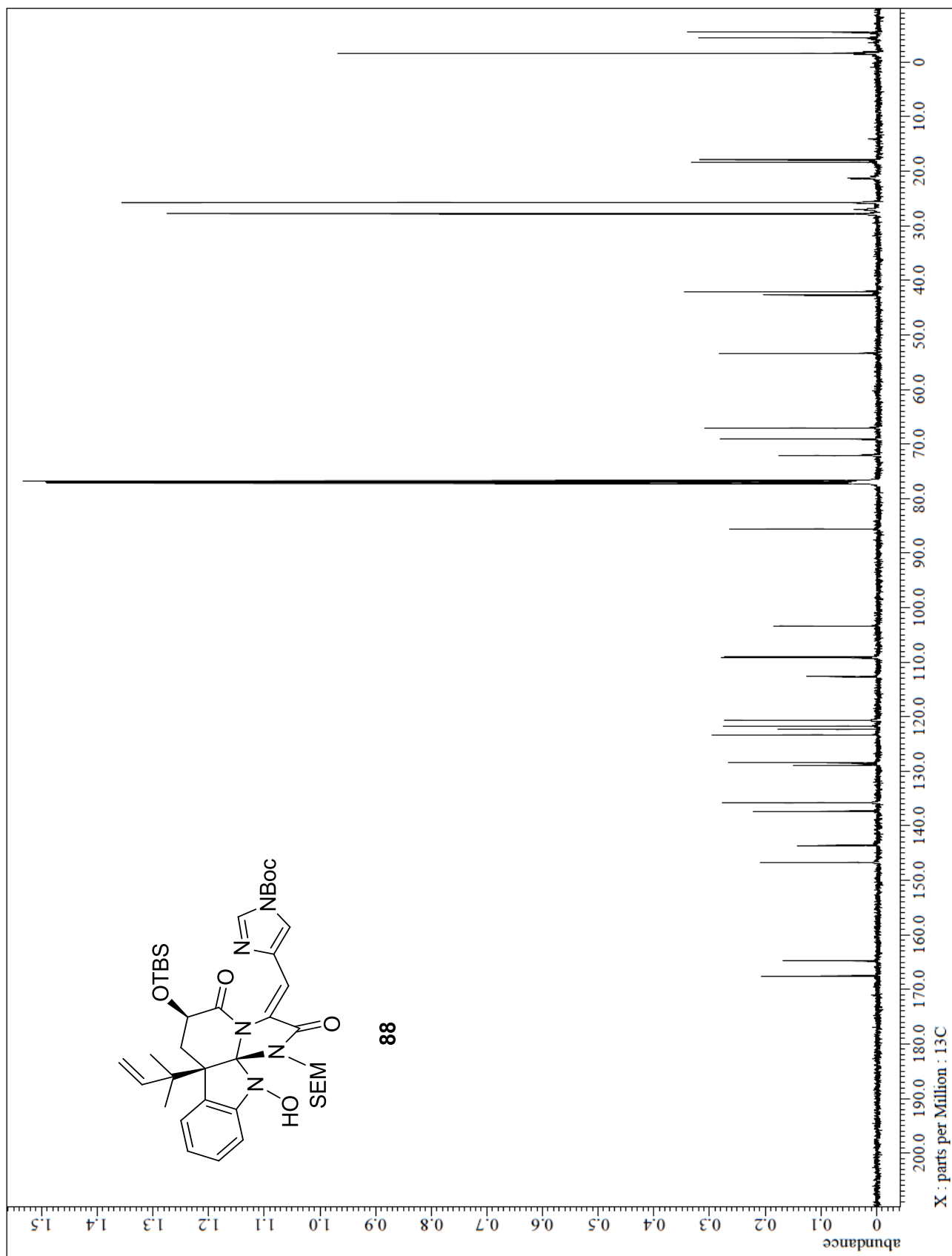
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **83**



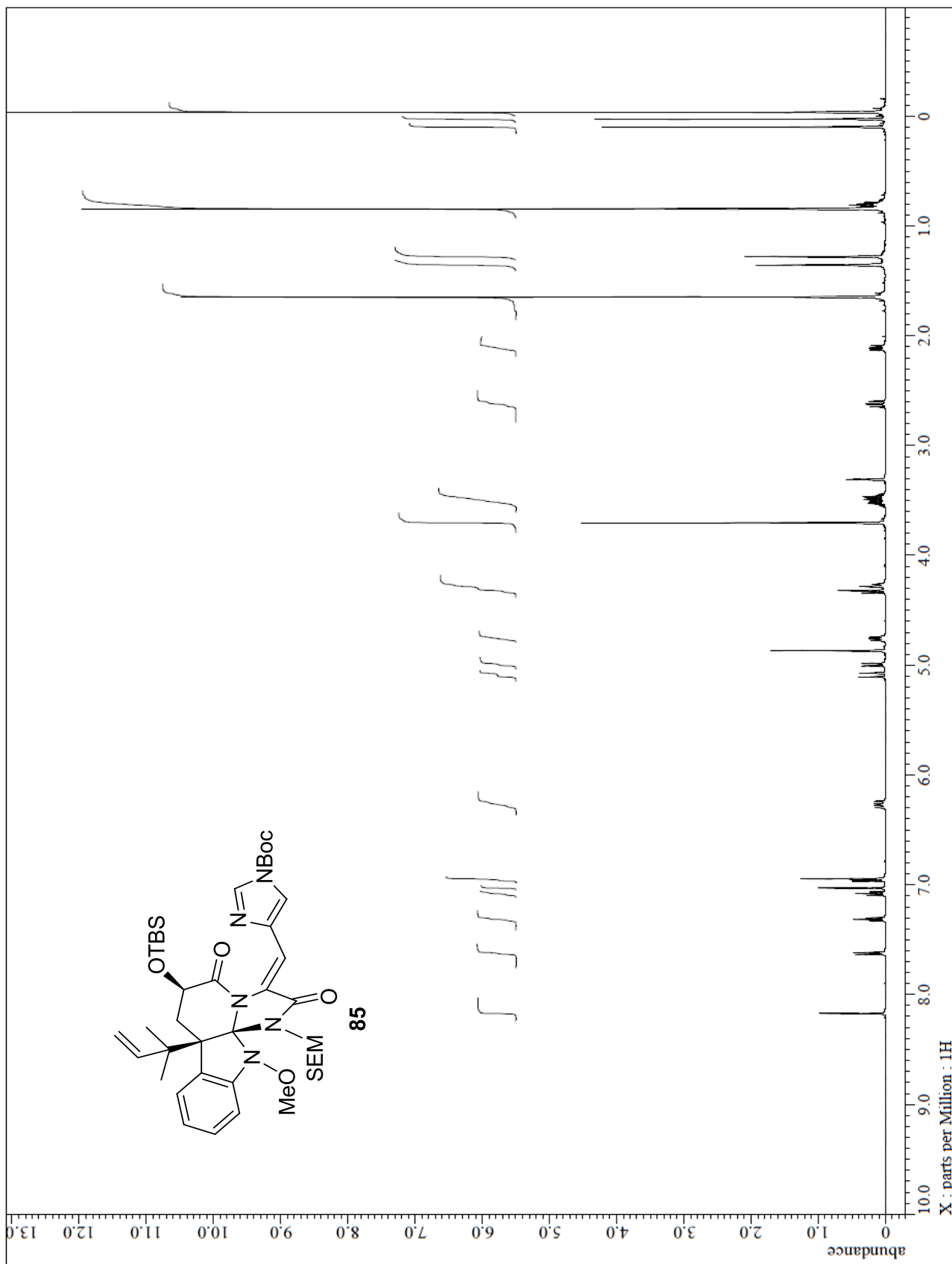
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **88**



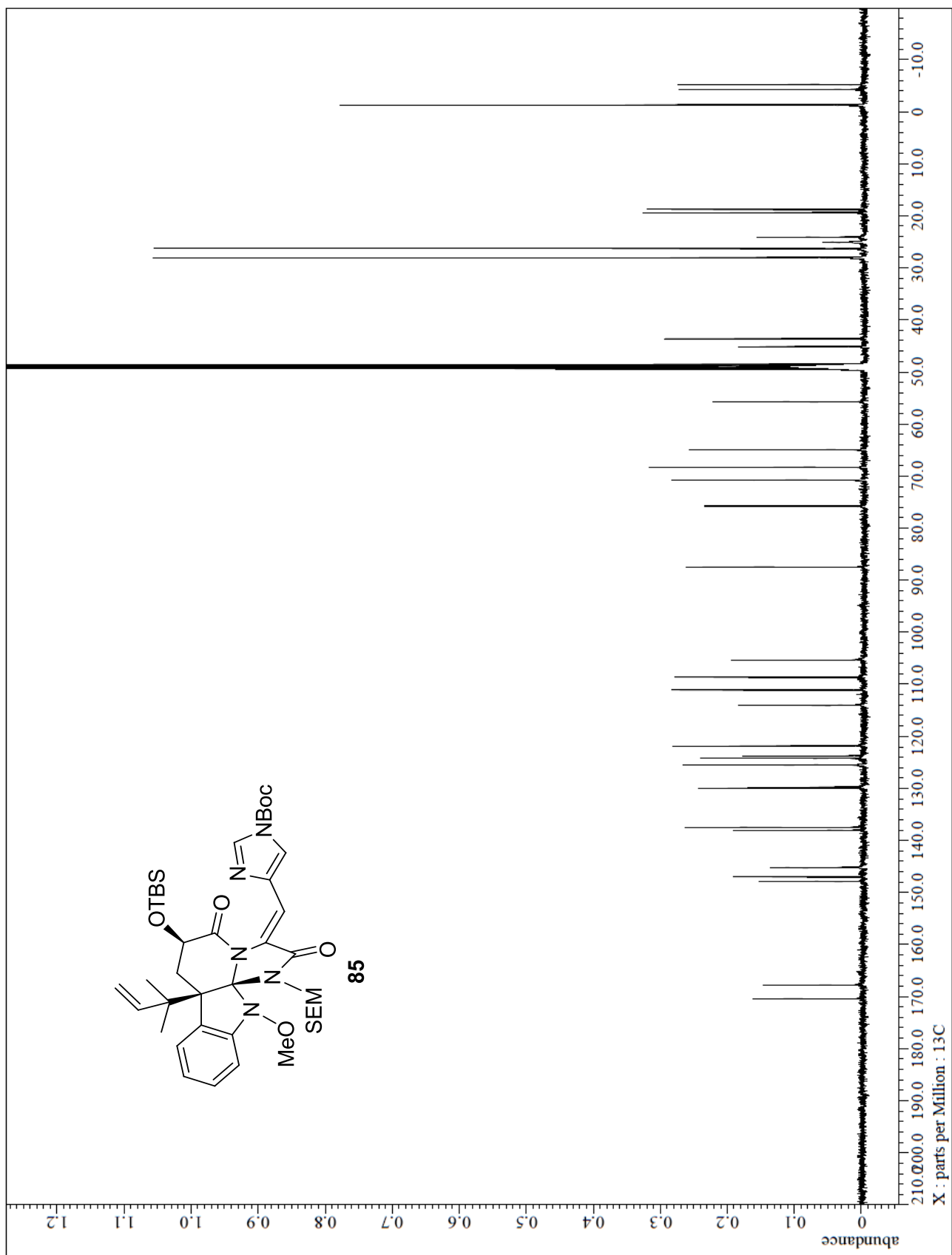
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **88**



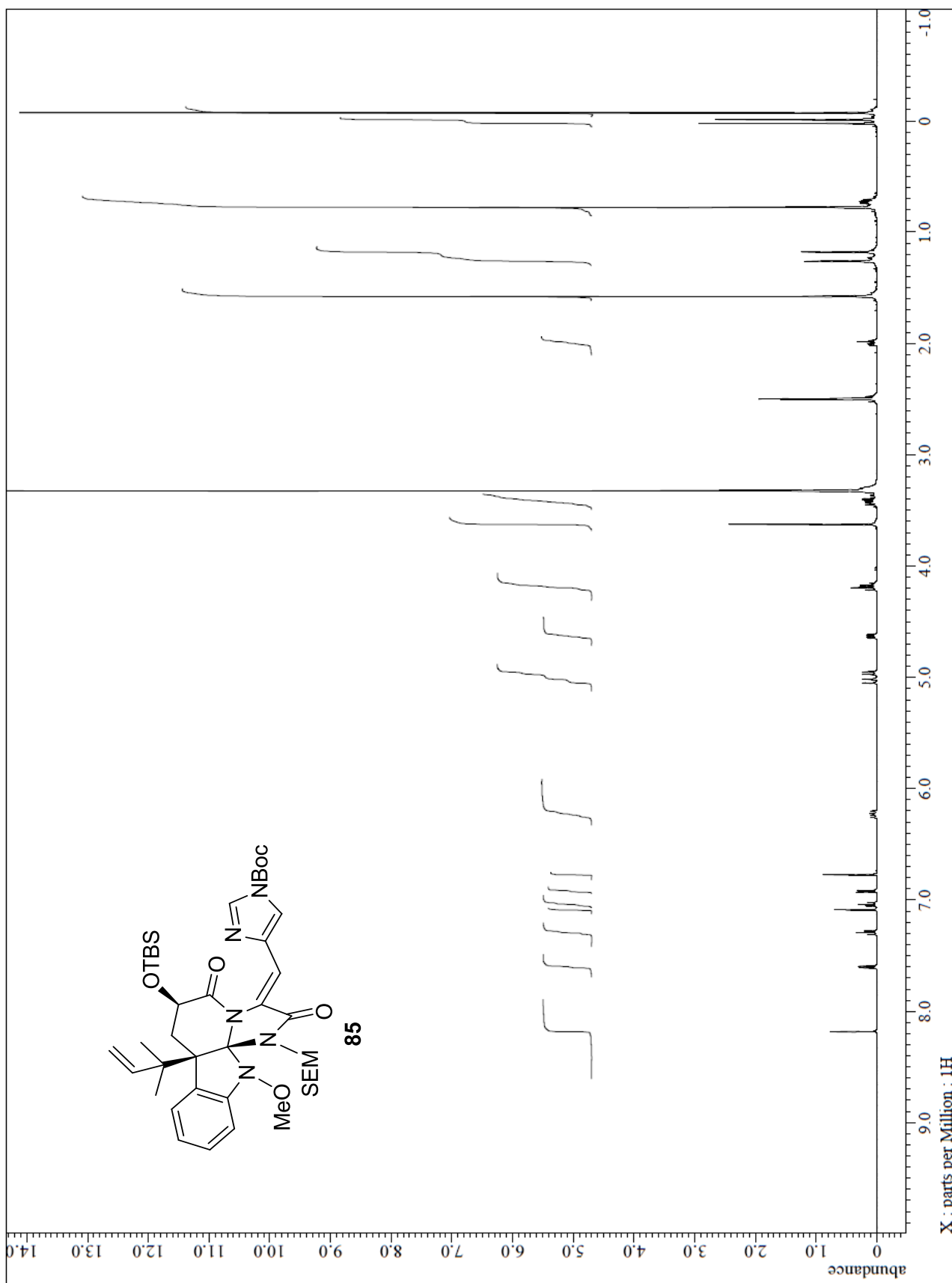
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **85**



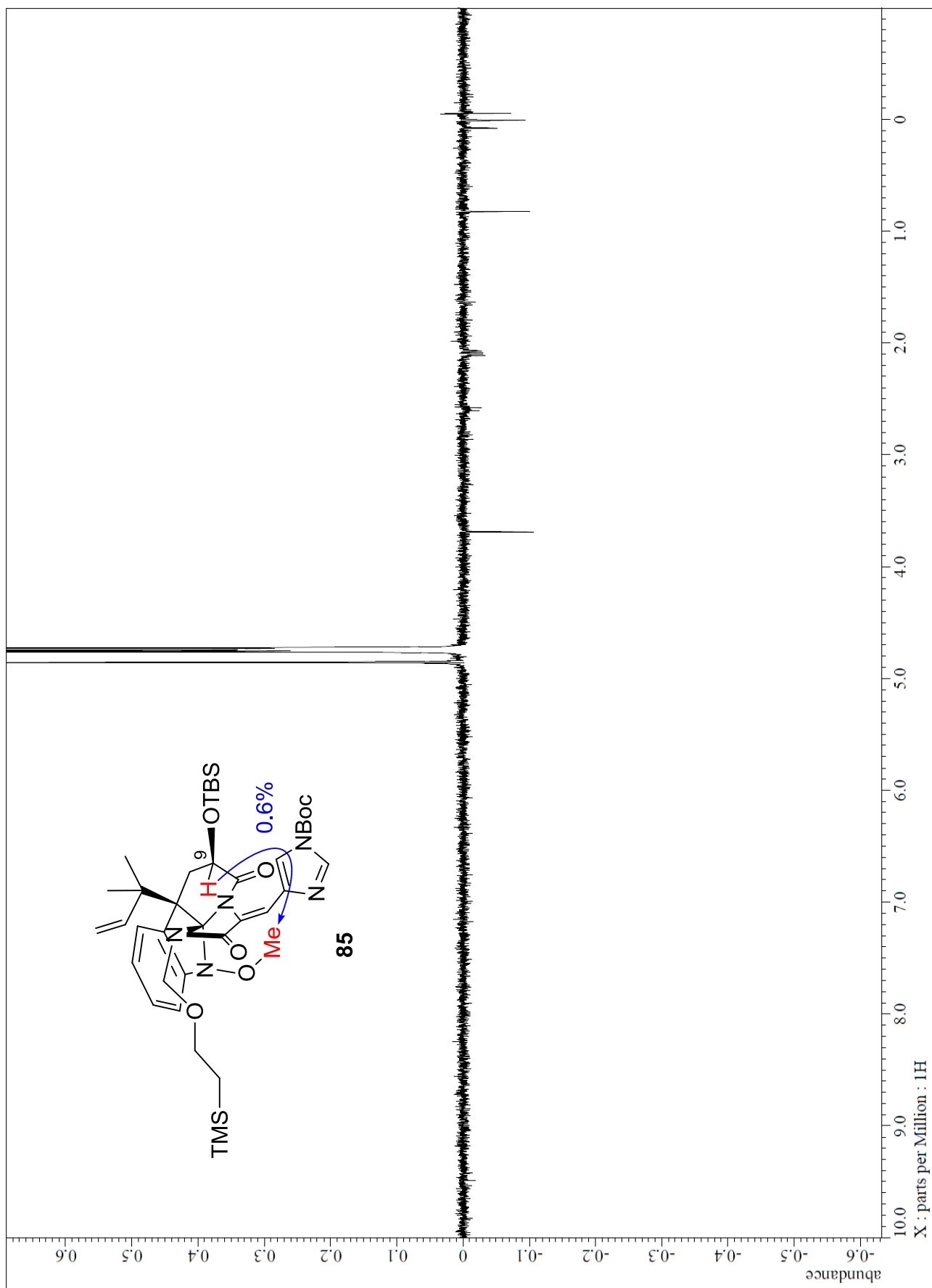
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **85**



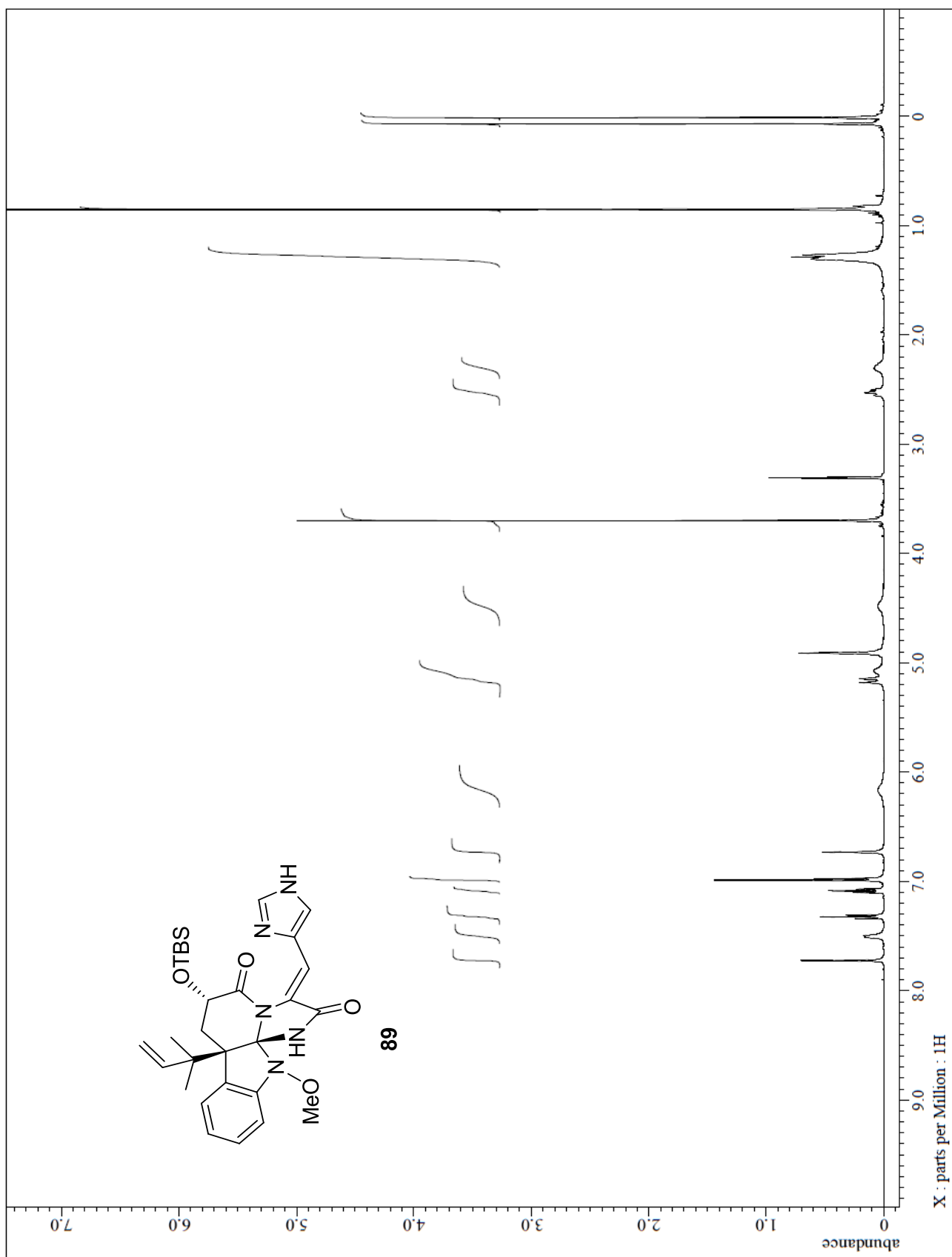
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **85** (in DMSO-d_6)



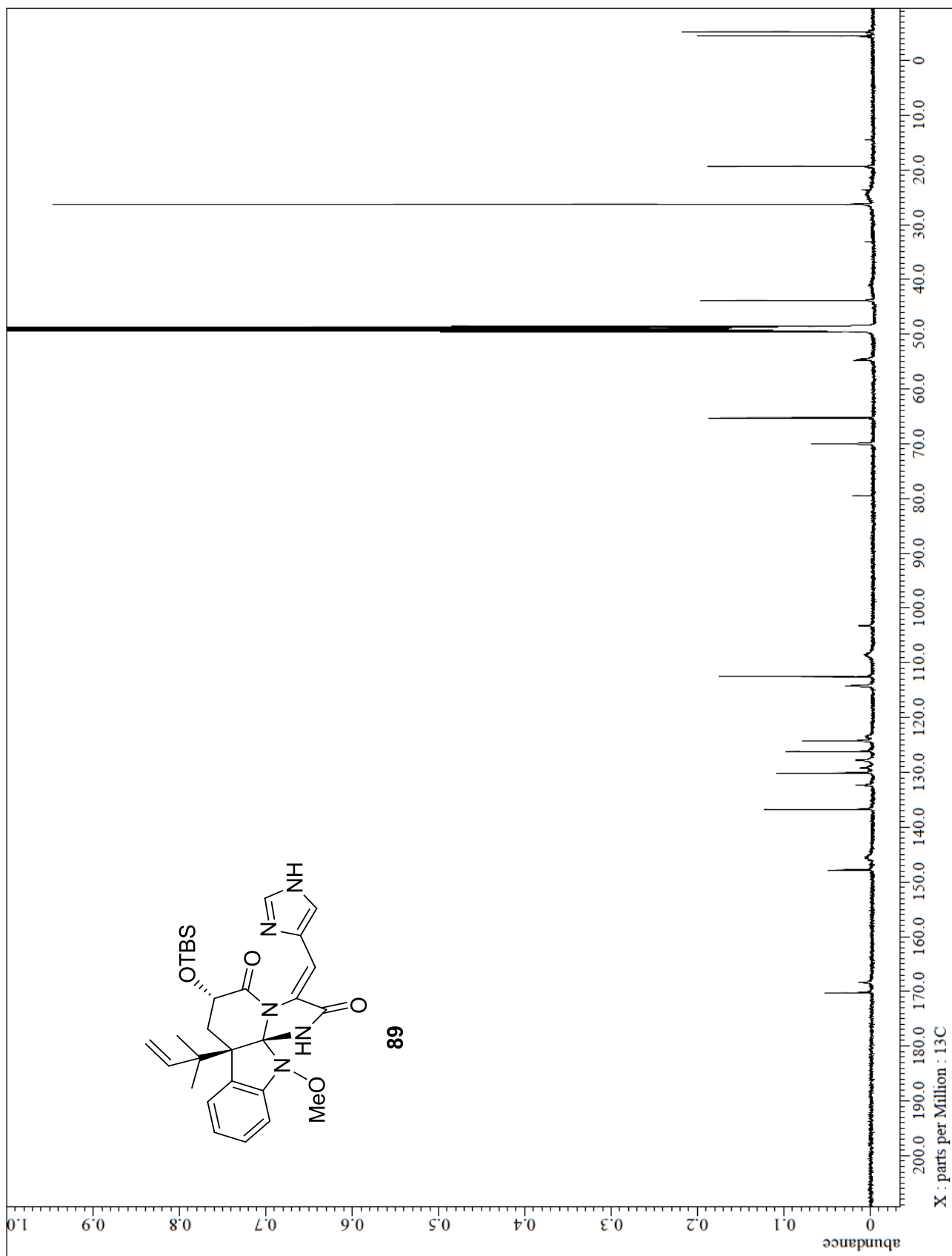
The 500 MHz NOE spectrum of **85** (in DMSO-d₆)



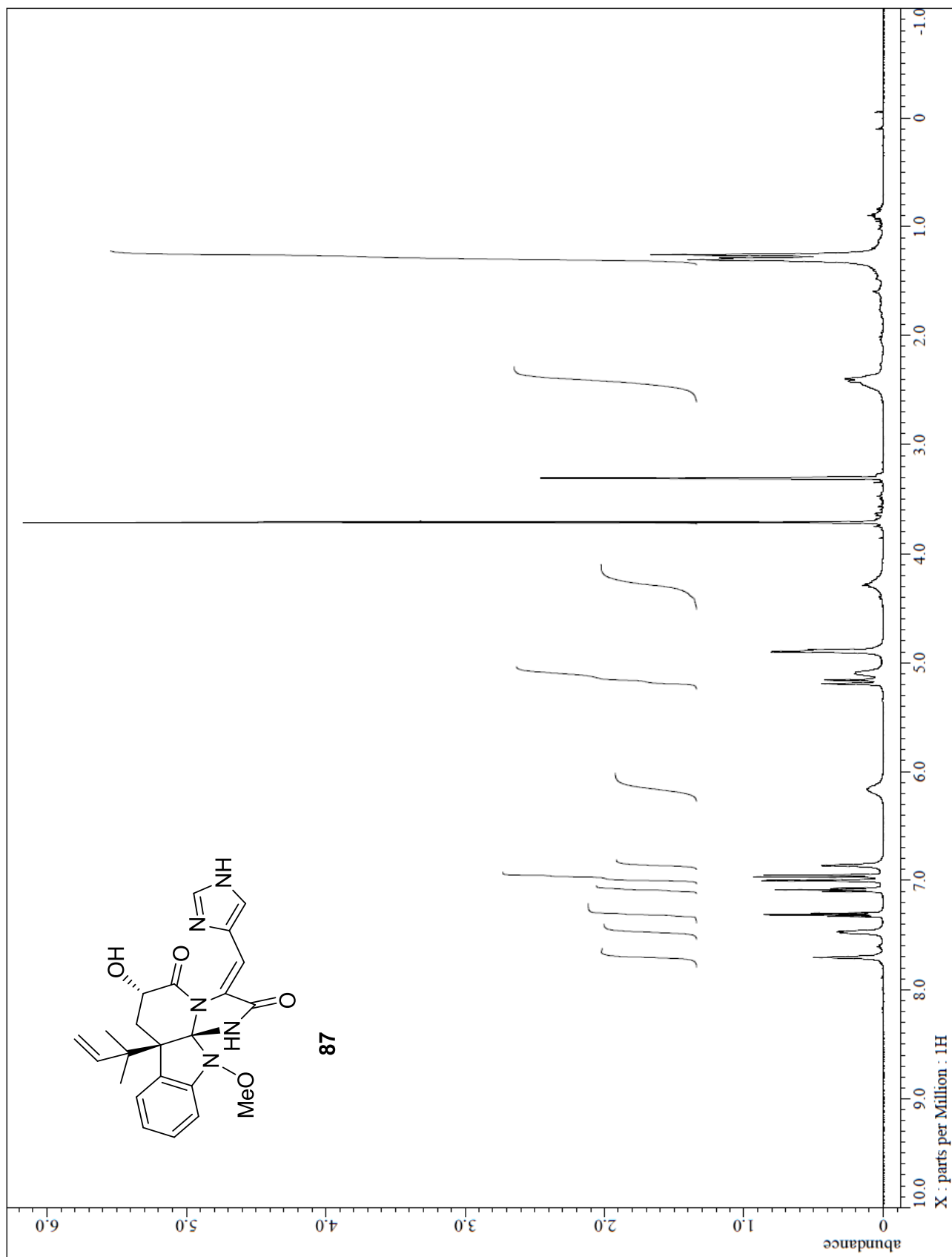
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **89**



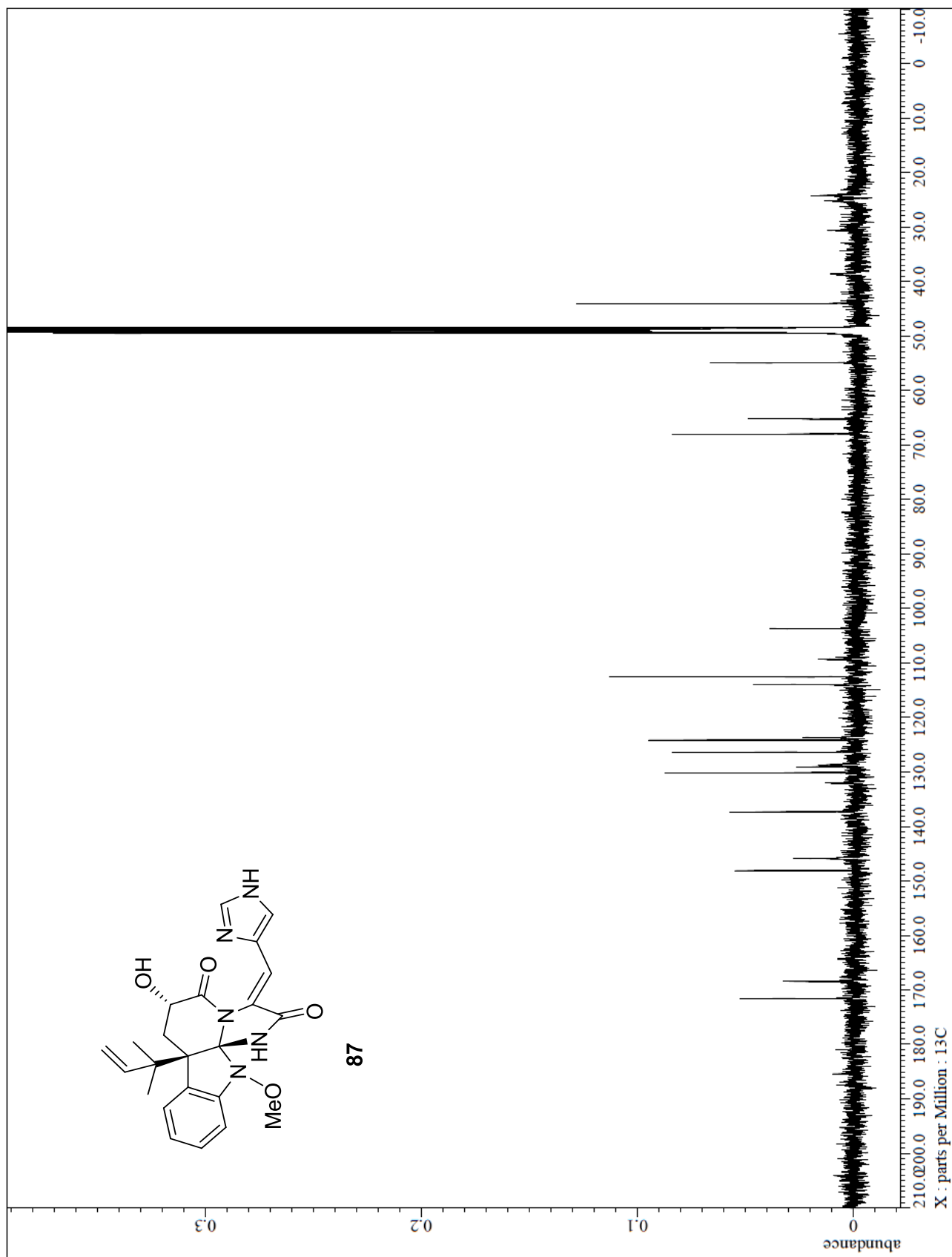
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **89**



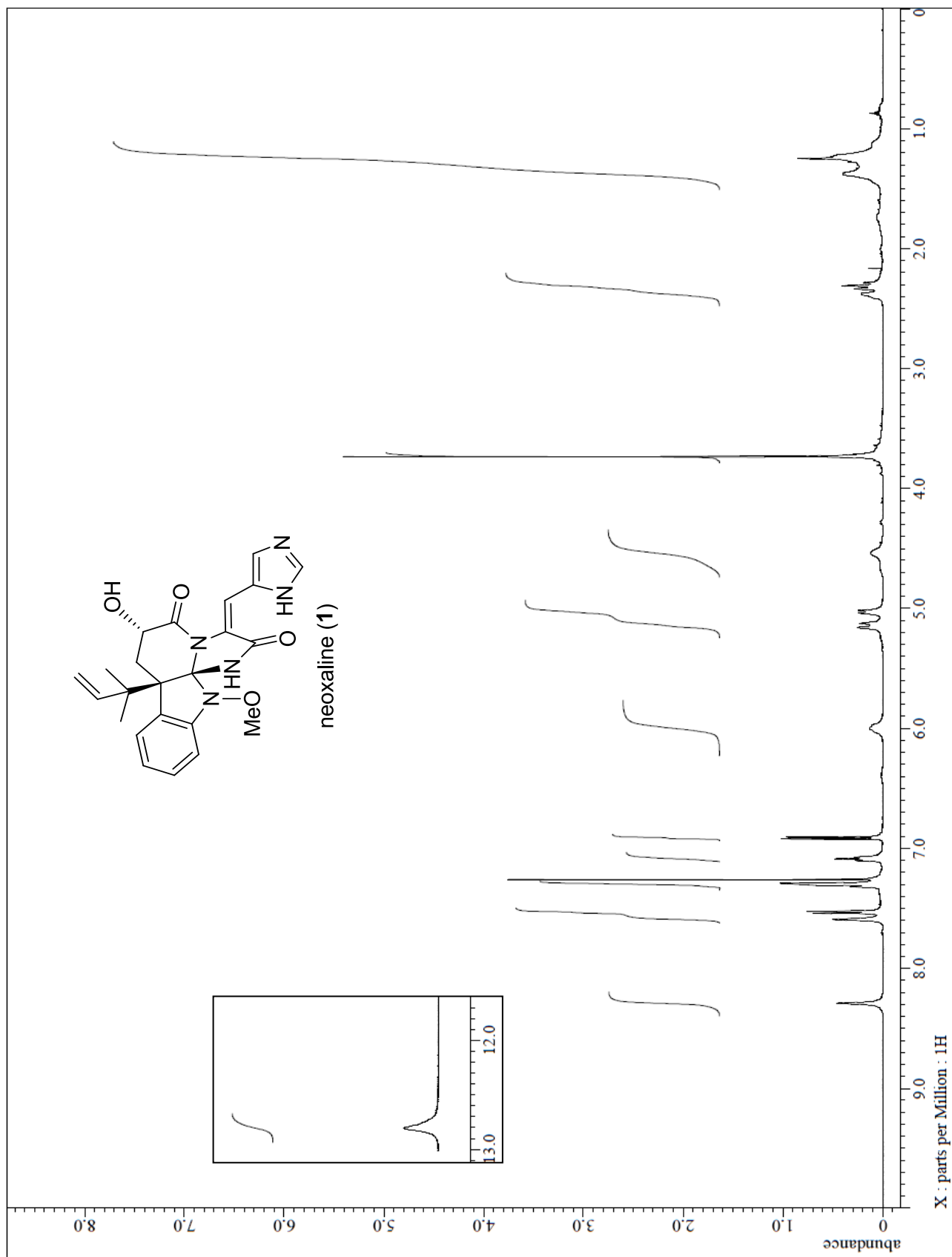
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **87**



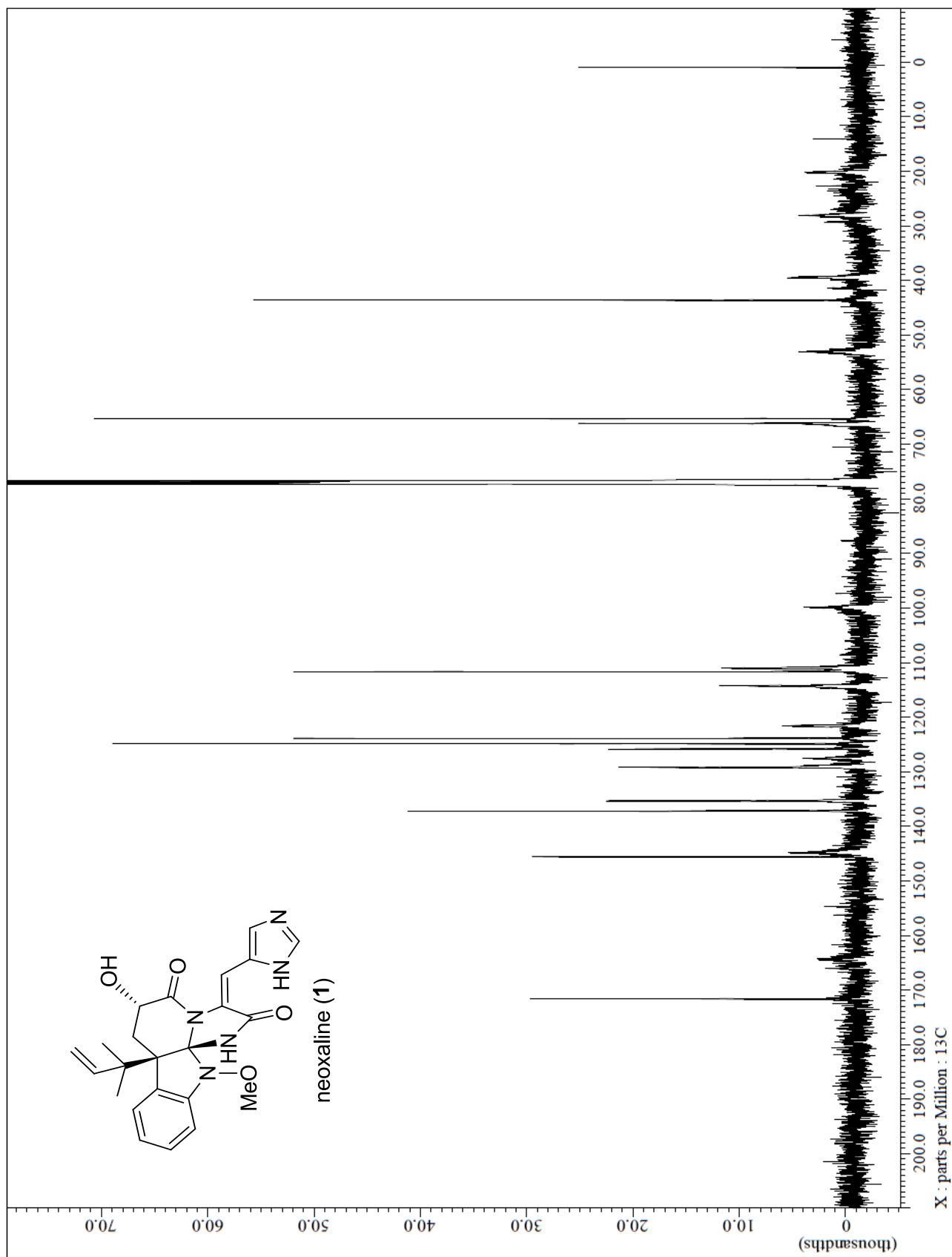
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **87**

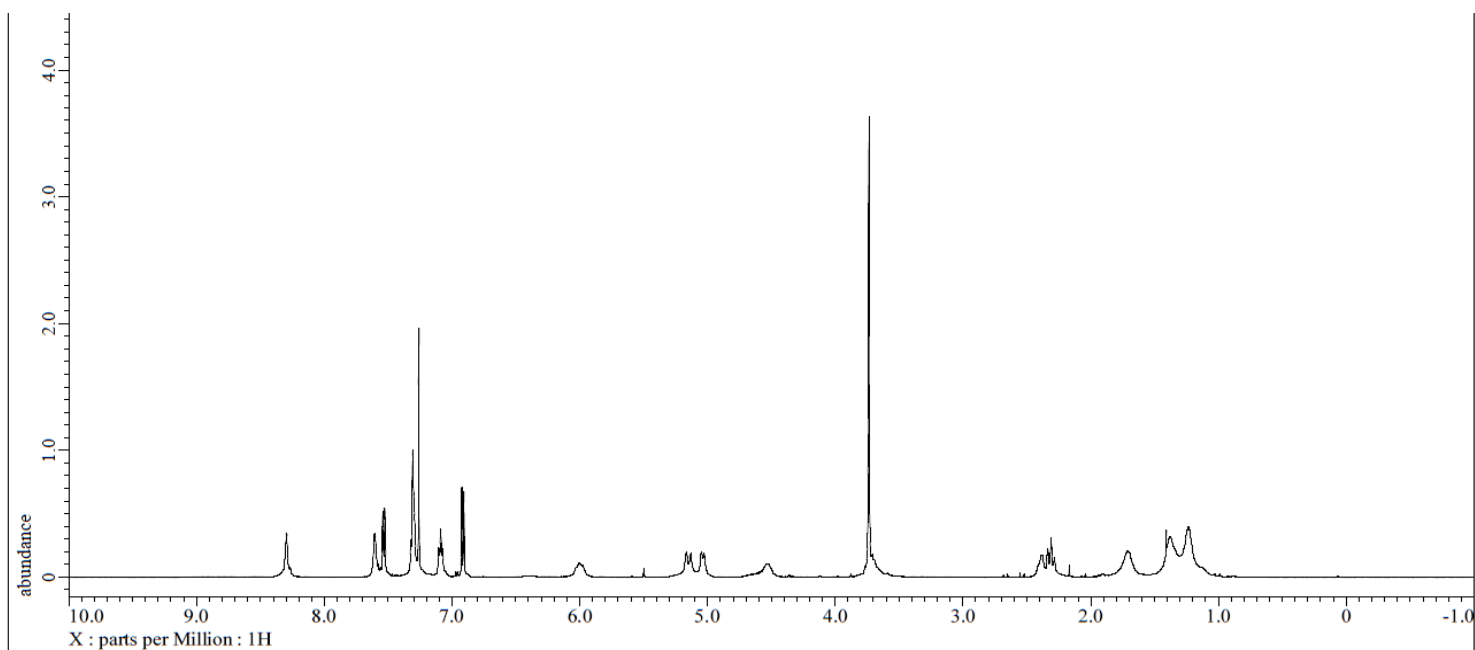


The 500 MHz ^1H NMR spectrum of neoxaline (1)

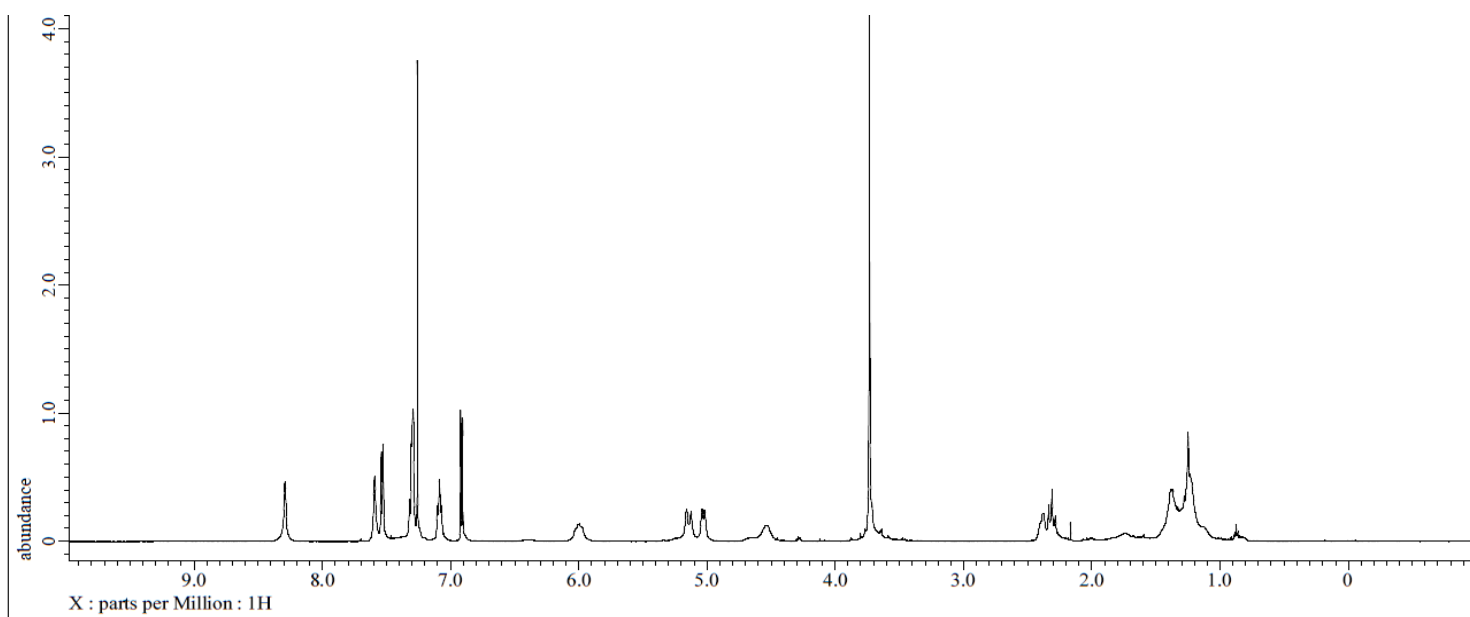


The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of neoxaline (1)

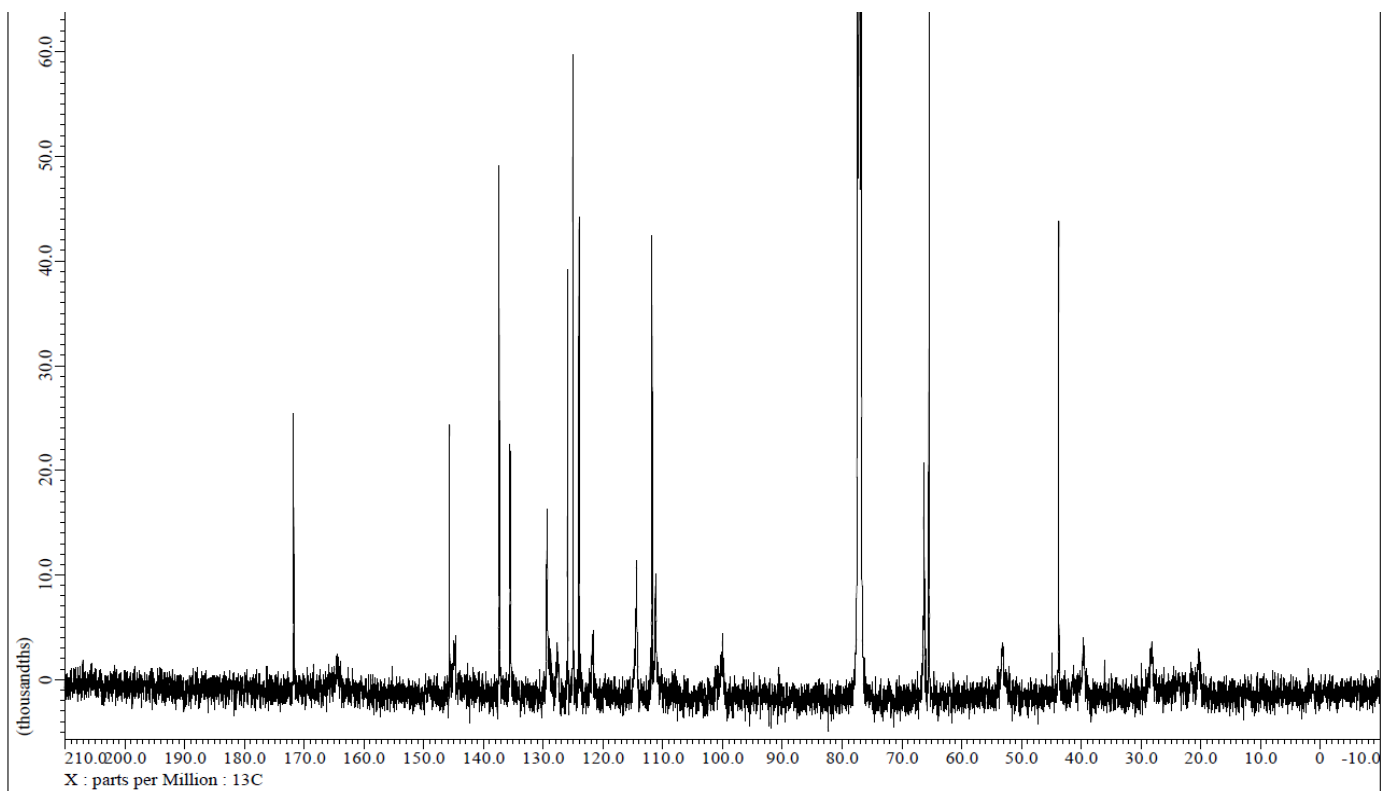




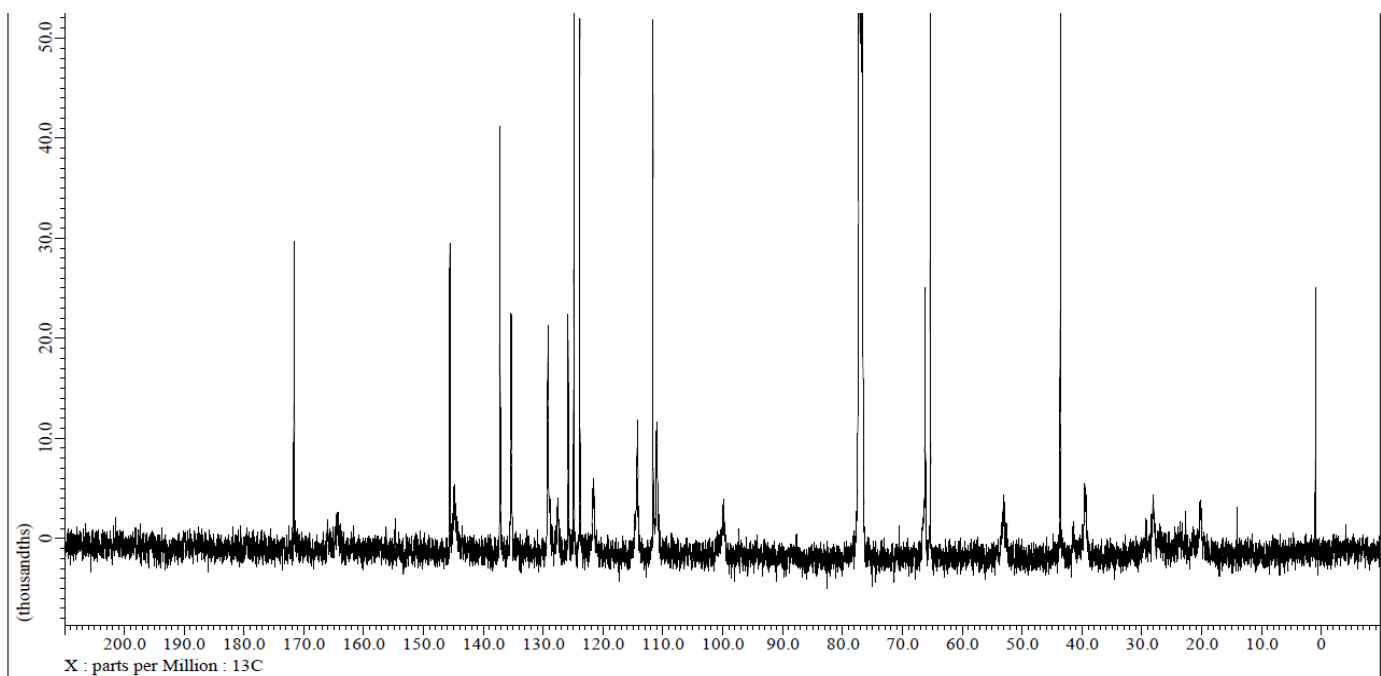
The 500 MHz ¹H NMR spectrum of naturally occurring Neoxaline (**1**)



The 500 MHz ¹H NMR spectrum of synthetic Neoxaline (**1**)

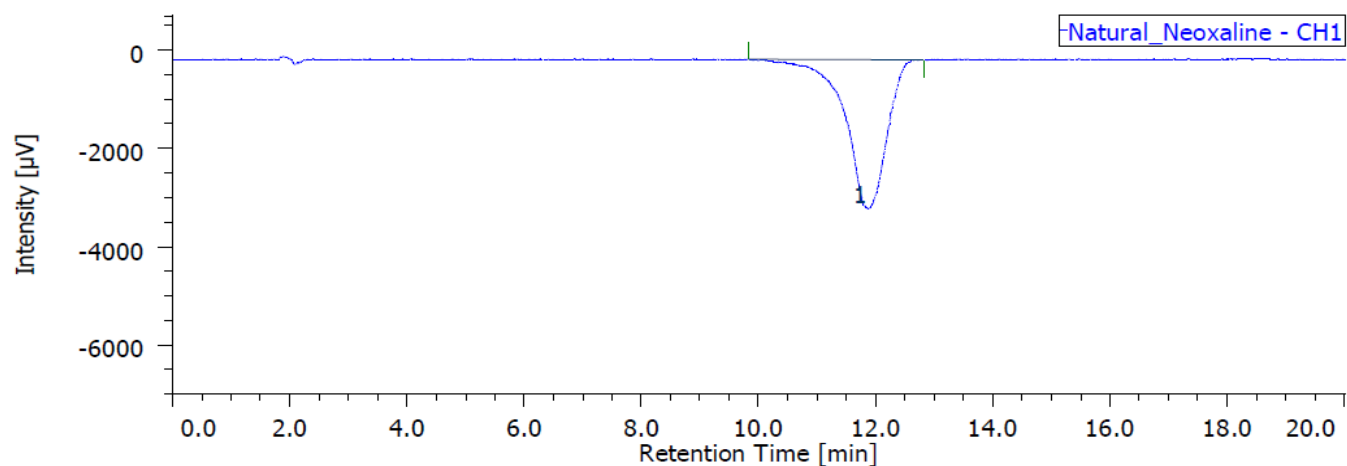


The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of naturally occurring Neoxaline (**1**)

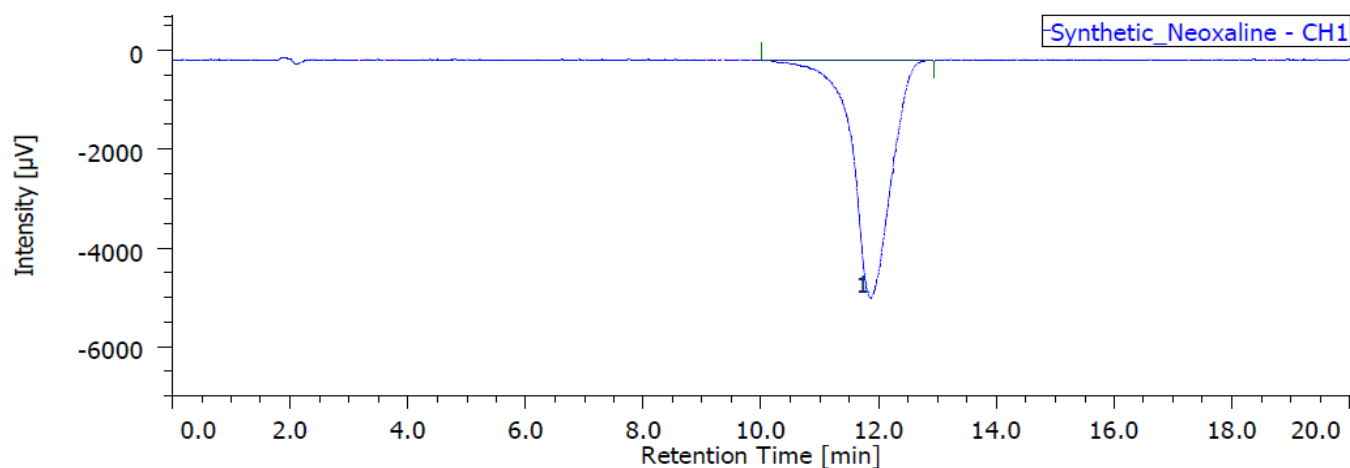


The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of synthetic Neoxaline (**1**)

4. LC-CD Spectra



LC-CD spectrum of naturally occurring neoxaline



LC-CD spectrum of synthetic neoxaline

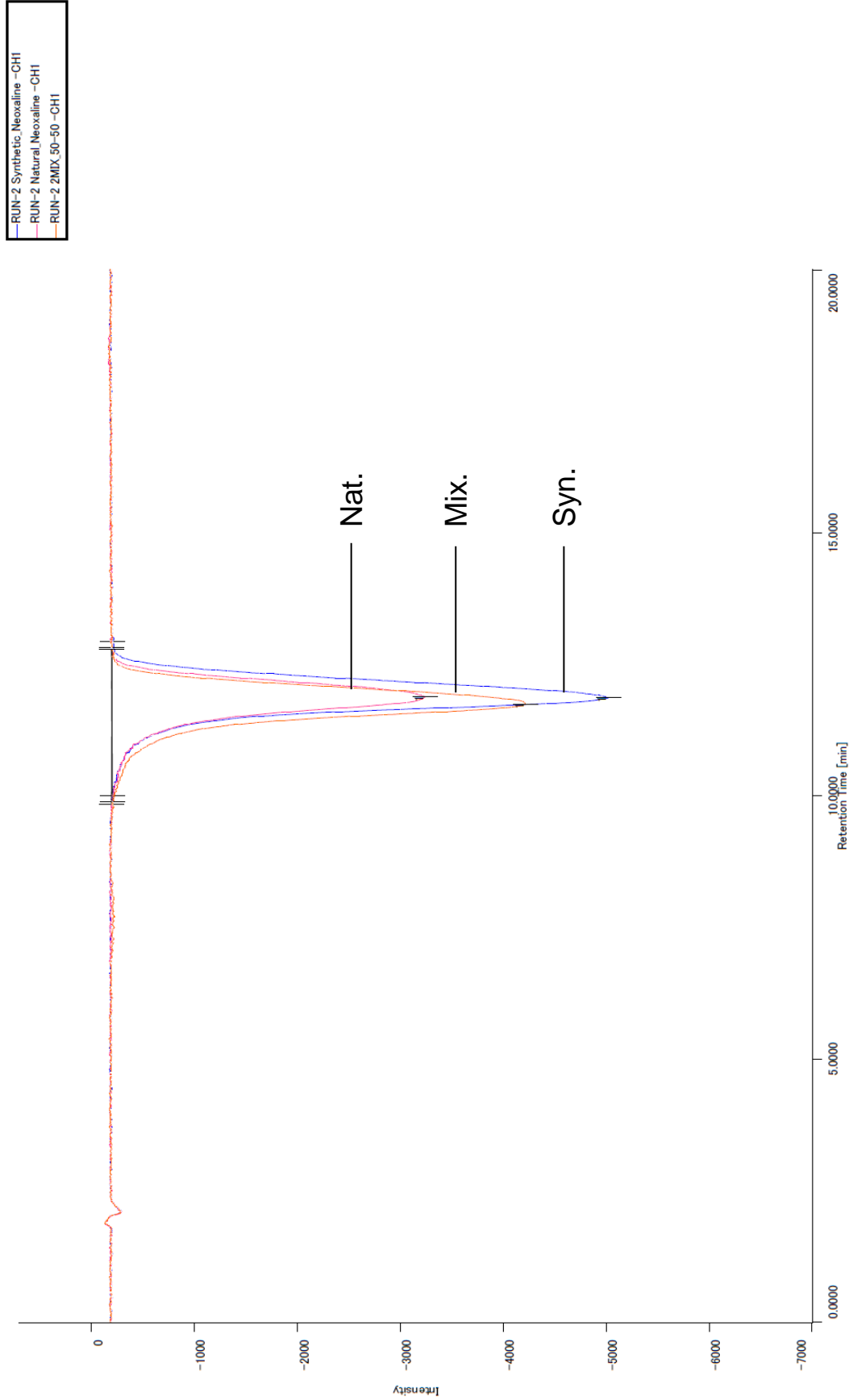
Condition; 24% MeCN/H₂O (0.1% TFA)

Column; Develosil ODS-HG-5 (Nomura Chemical Co., Ltd., 4.6 mm I.D. × 150 mm L)

Flow rate; 1.0 mL/min

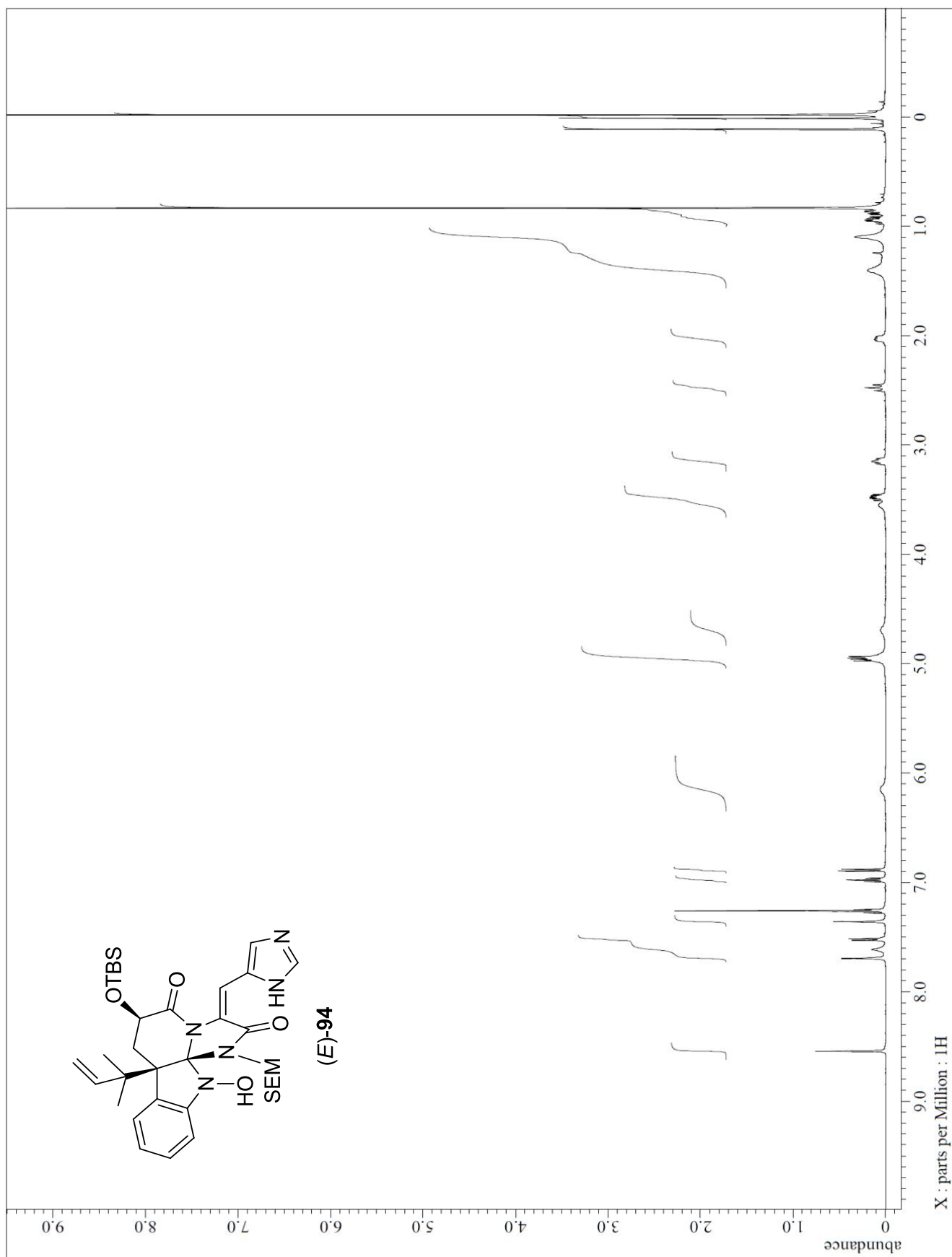
CD detect; 250nm

Temperature; 40 °C

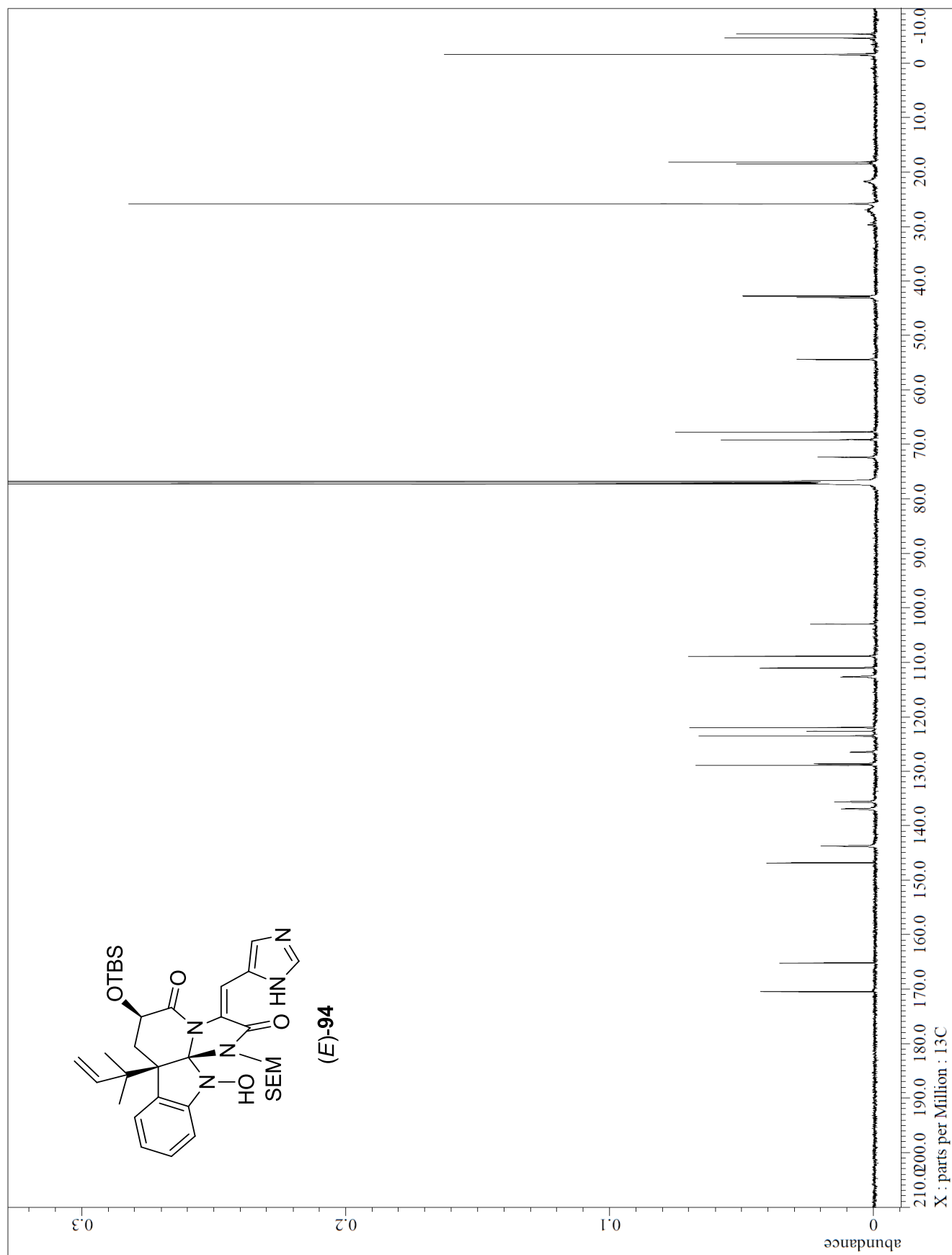


Overlapped LC-CD spectra of synthetic, naturally occurring neoxaline and mixture (50 : 50) of them (detect; 250 nm)

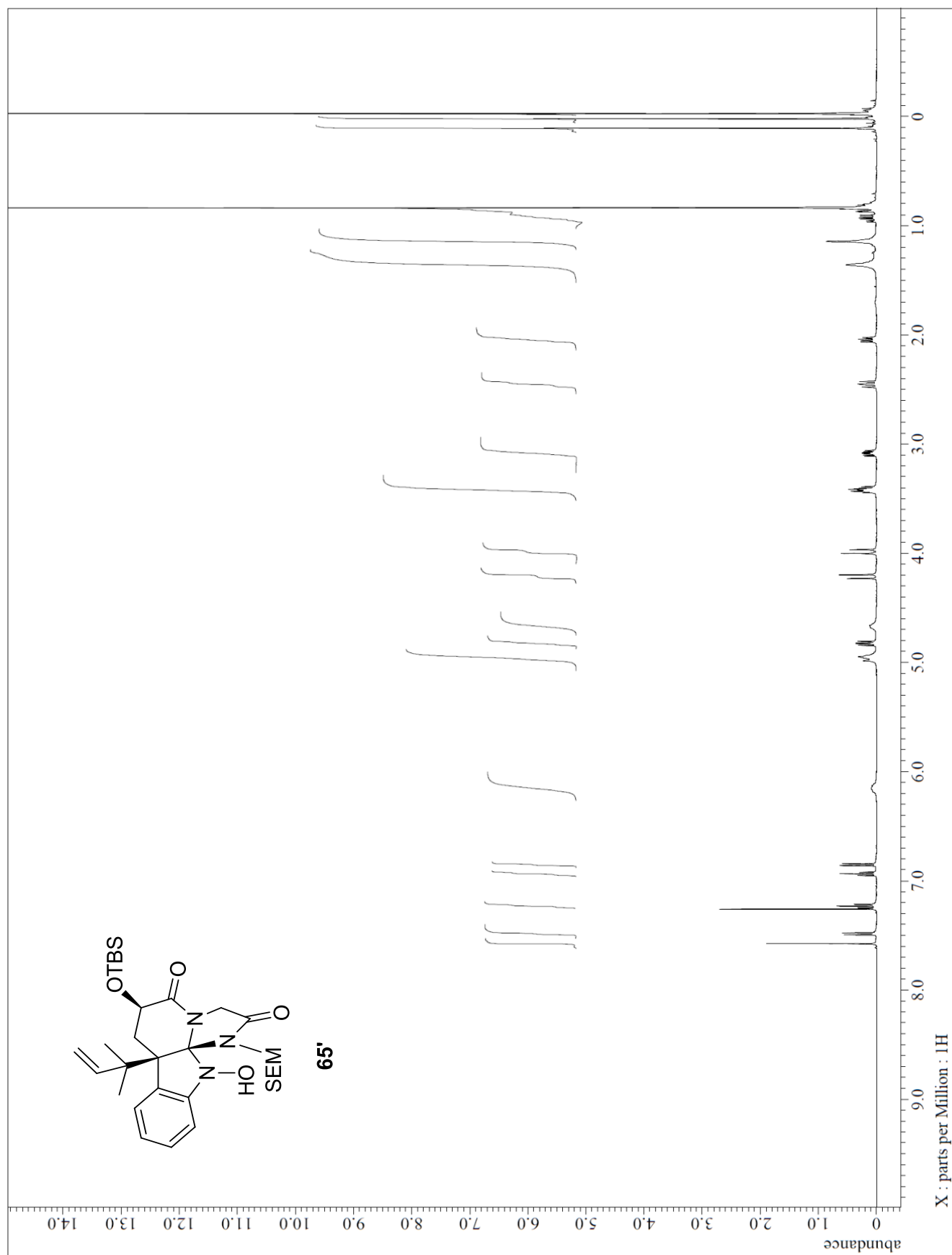
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (*E*)-**94**



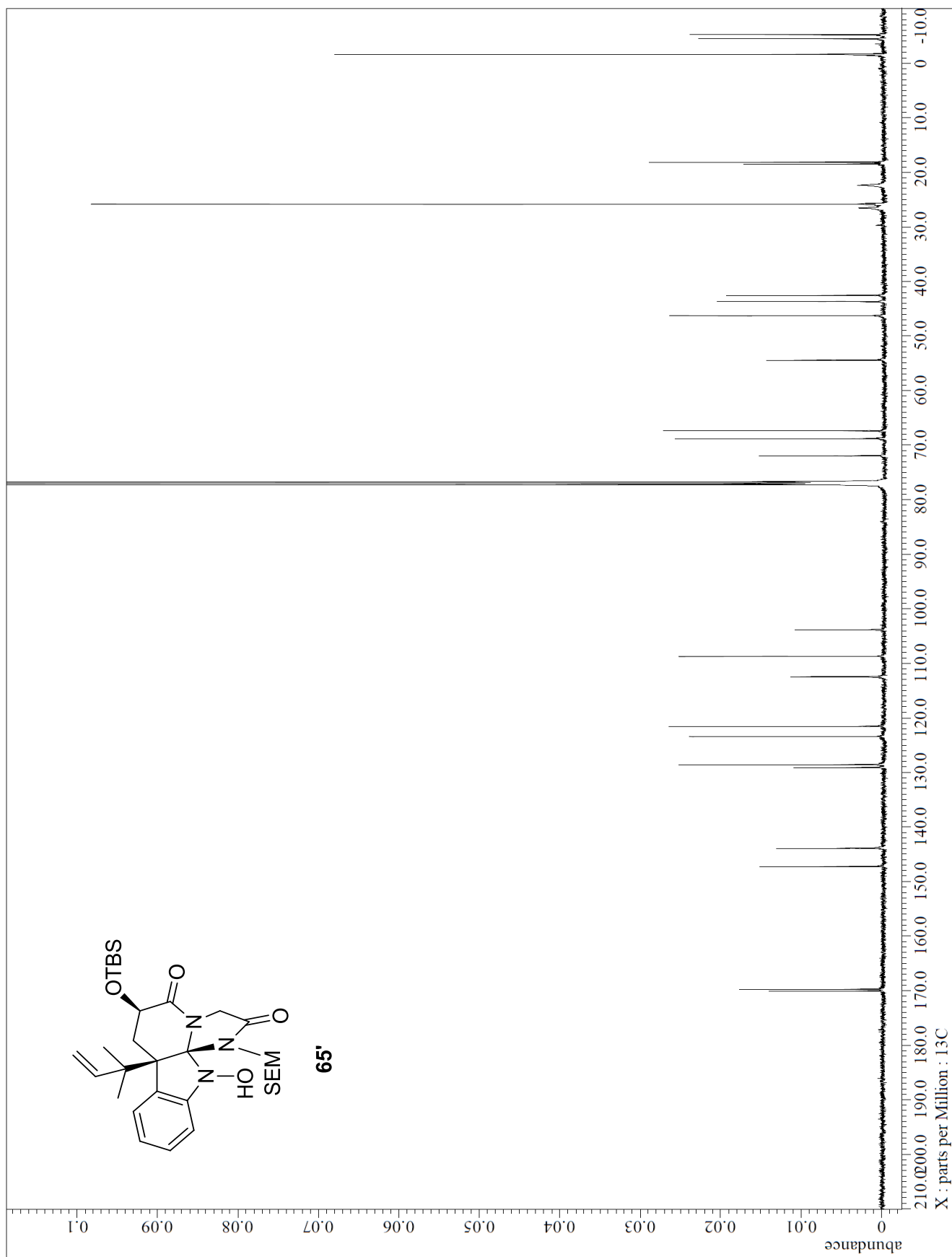
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (*E*)-**94**



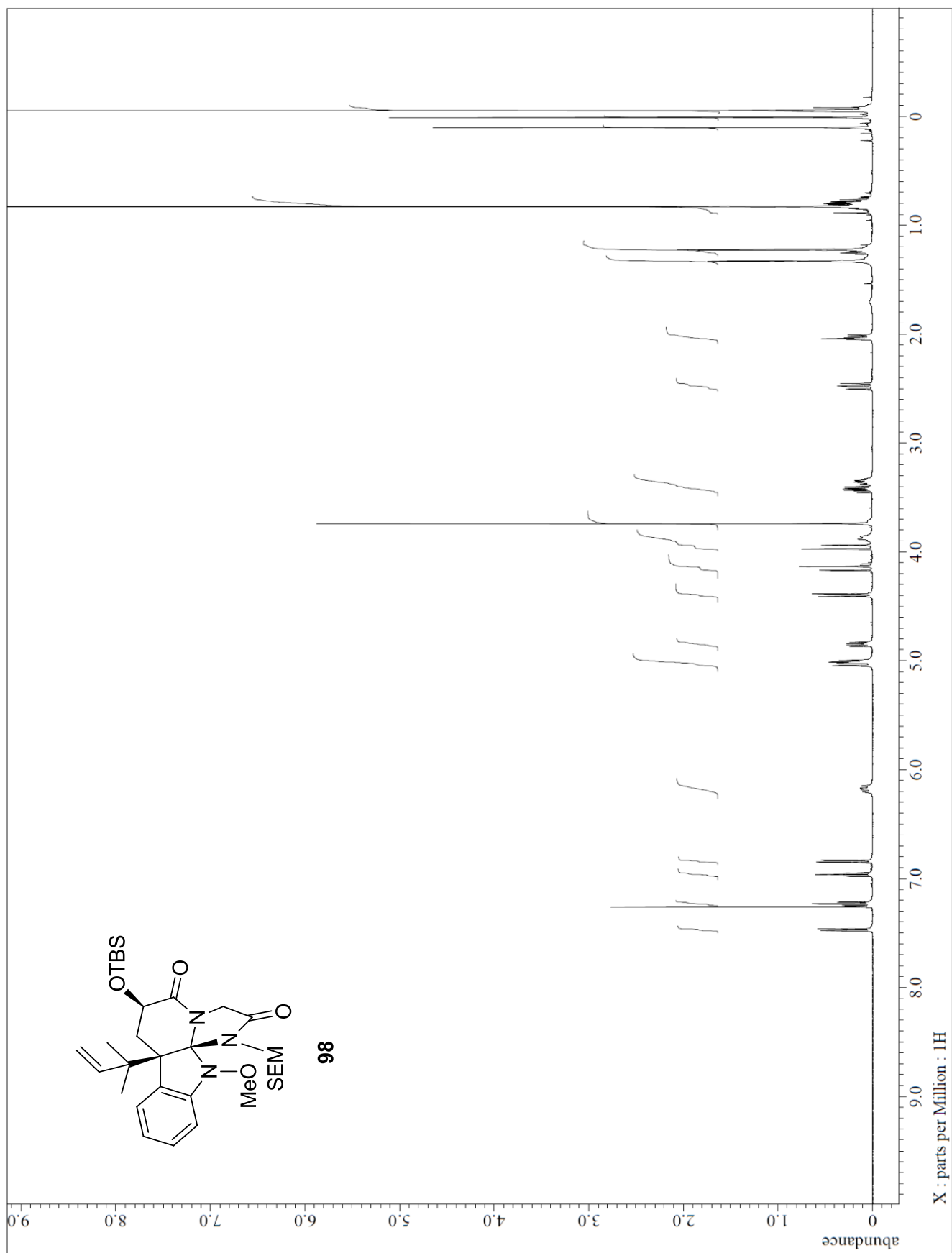
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **65'**



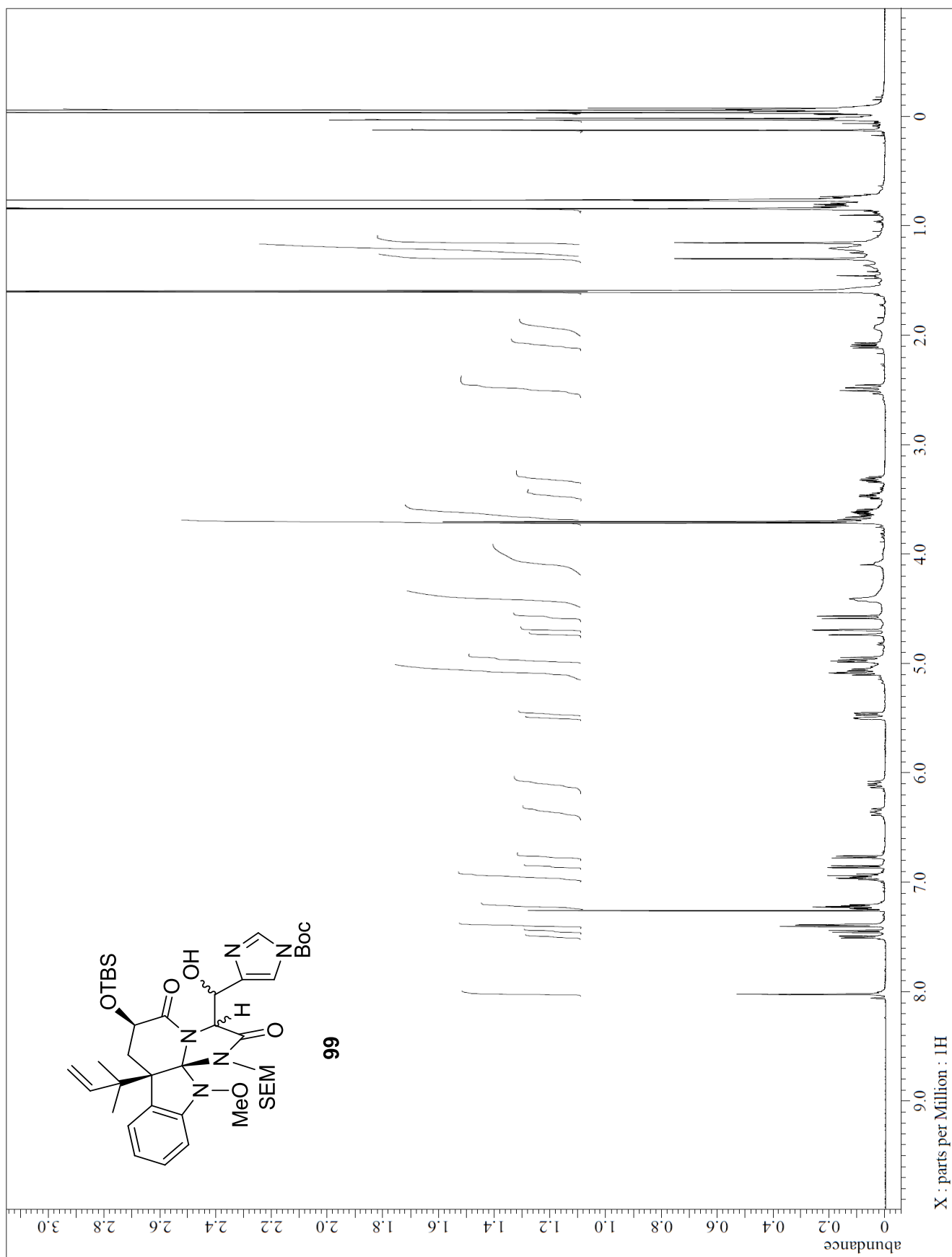
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **65'**



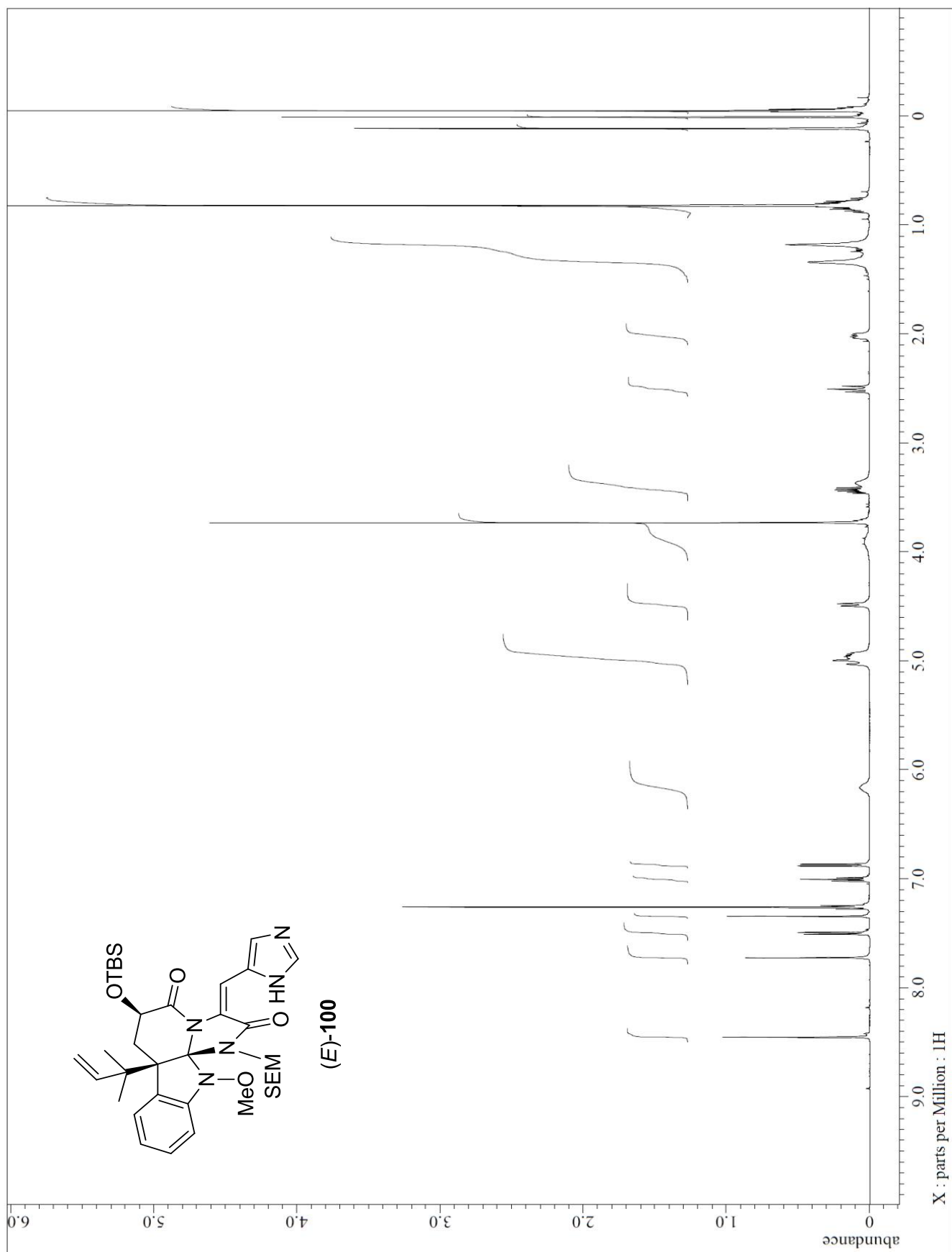
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **98**



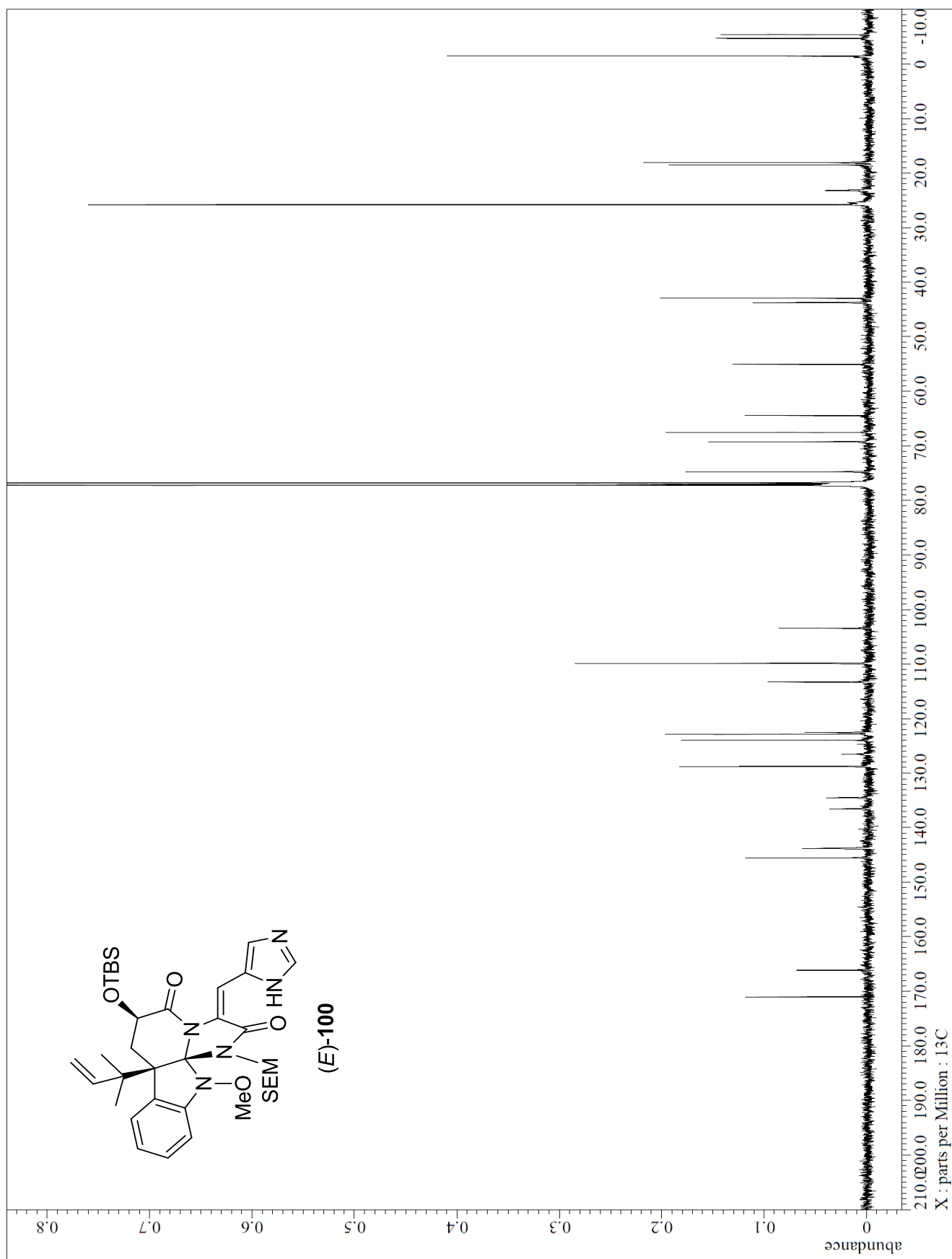
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **99**



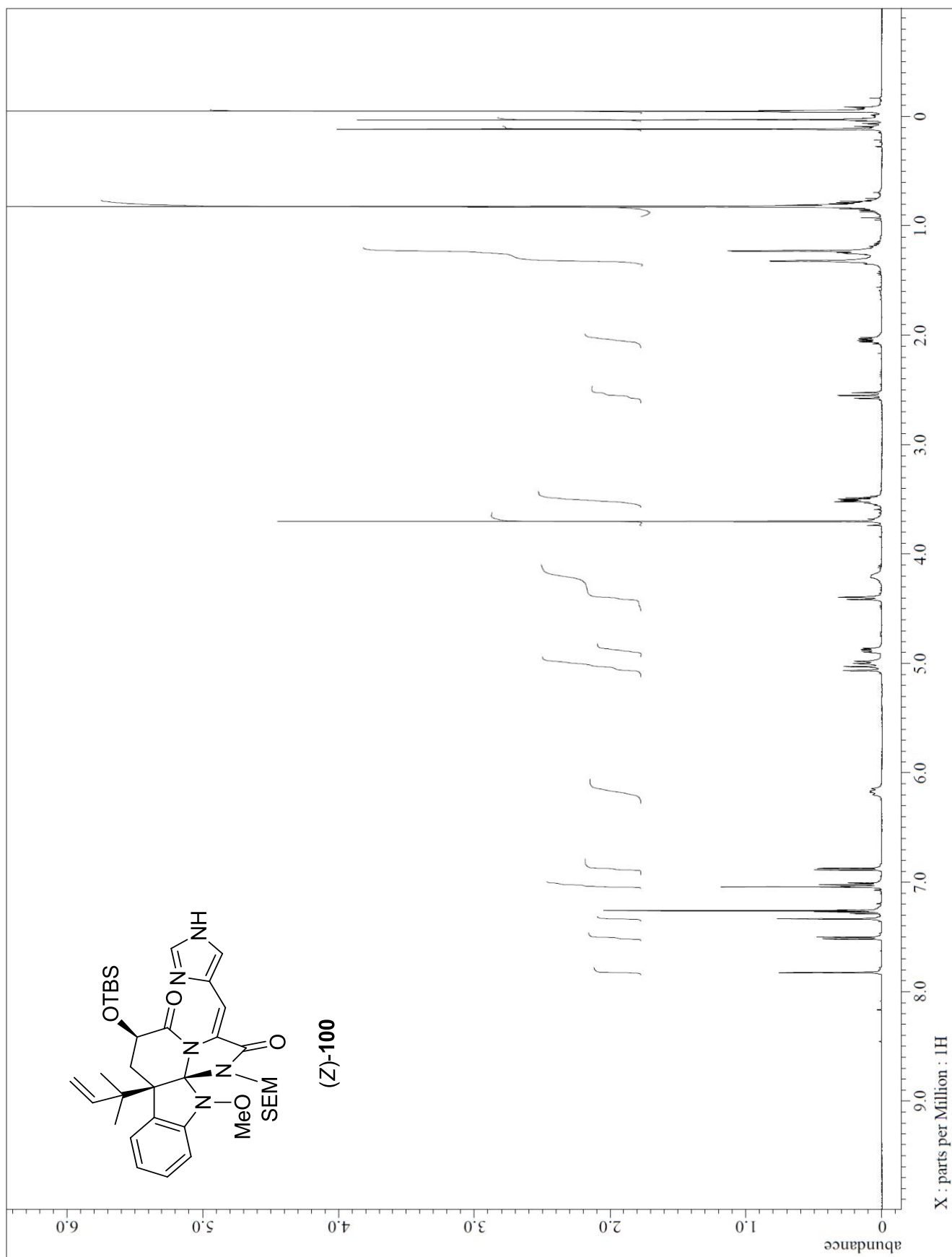
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (*E*)-100



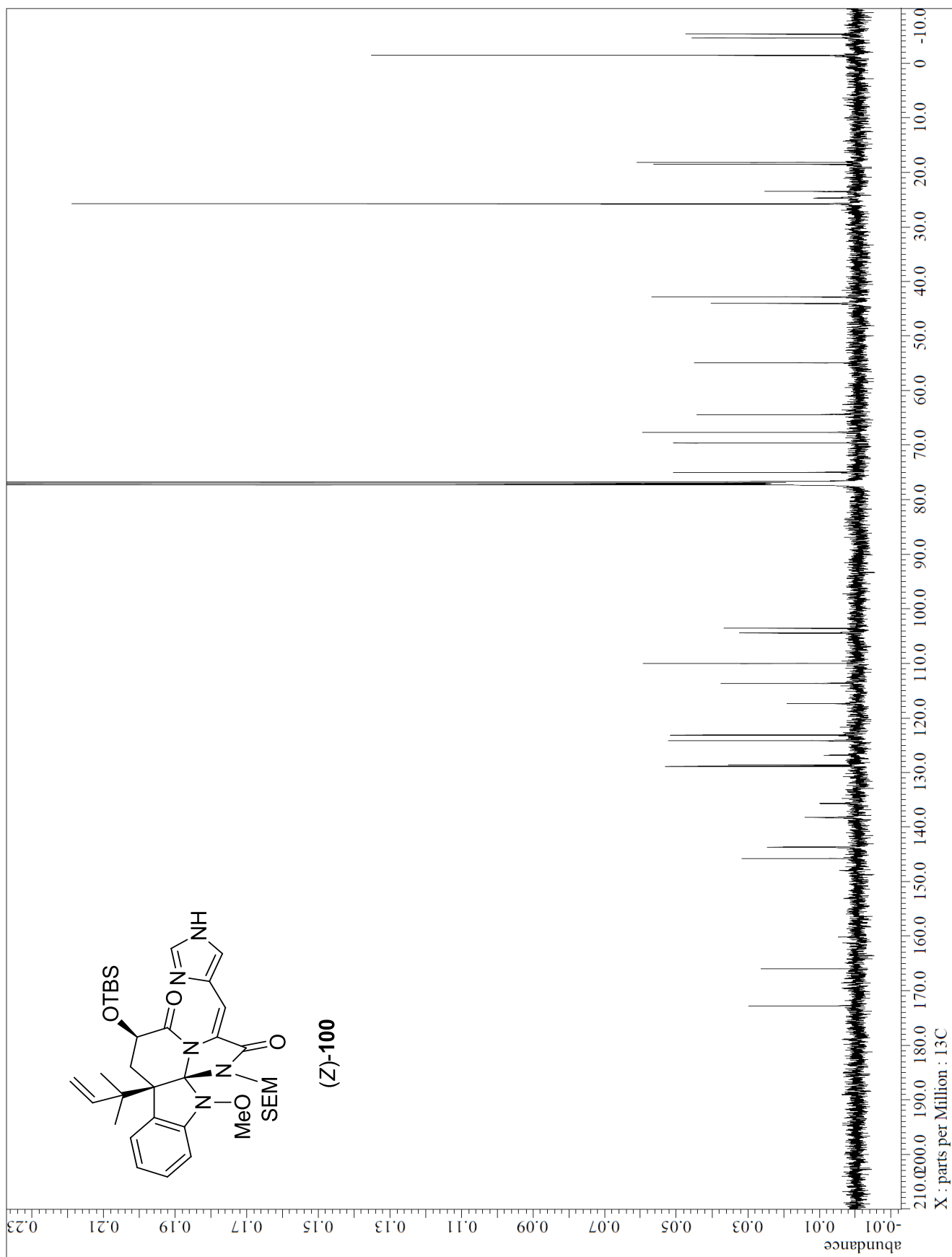
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (*E*)-100



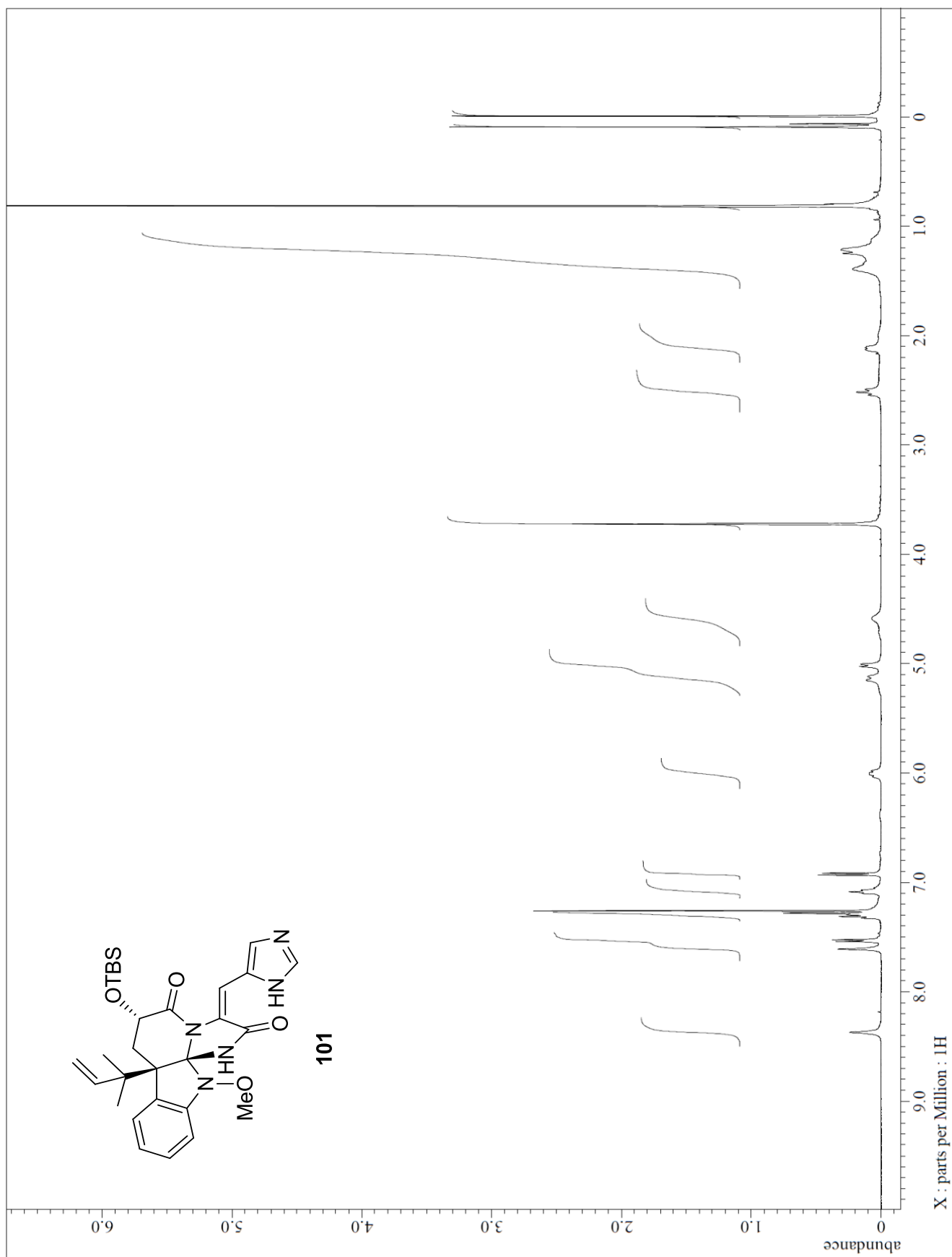
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of (Z)-100



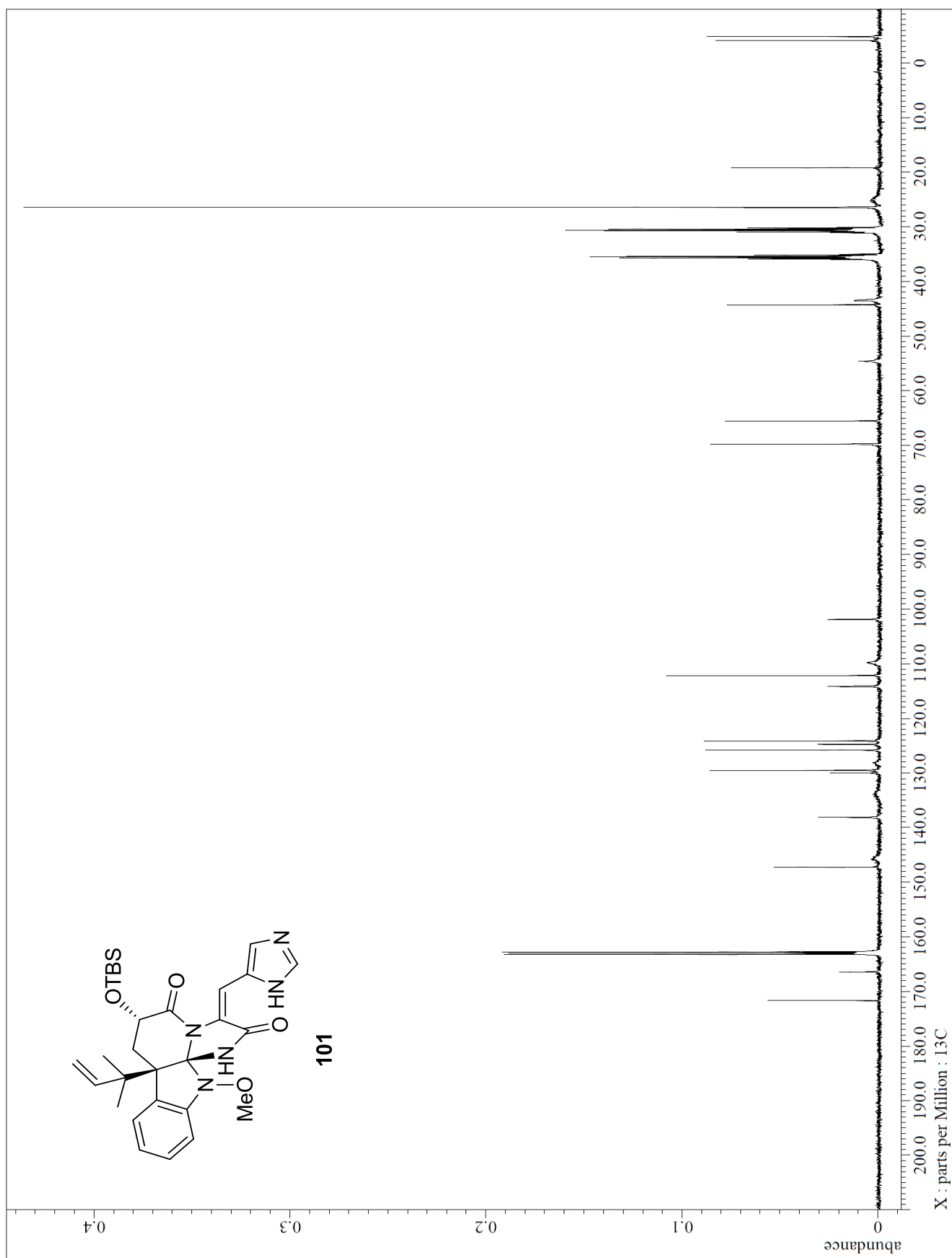
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of (Z)-100



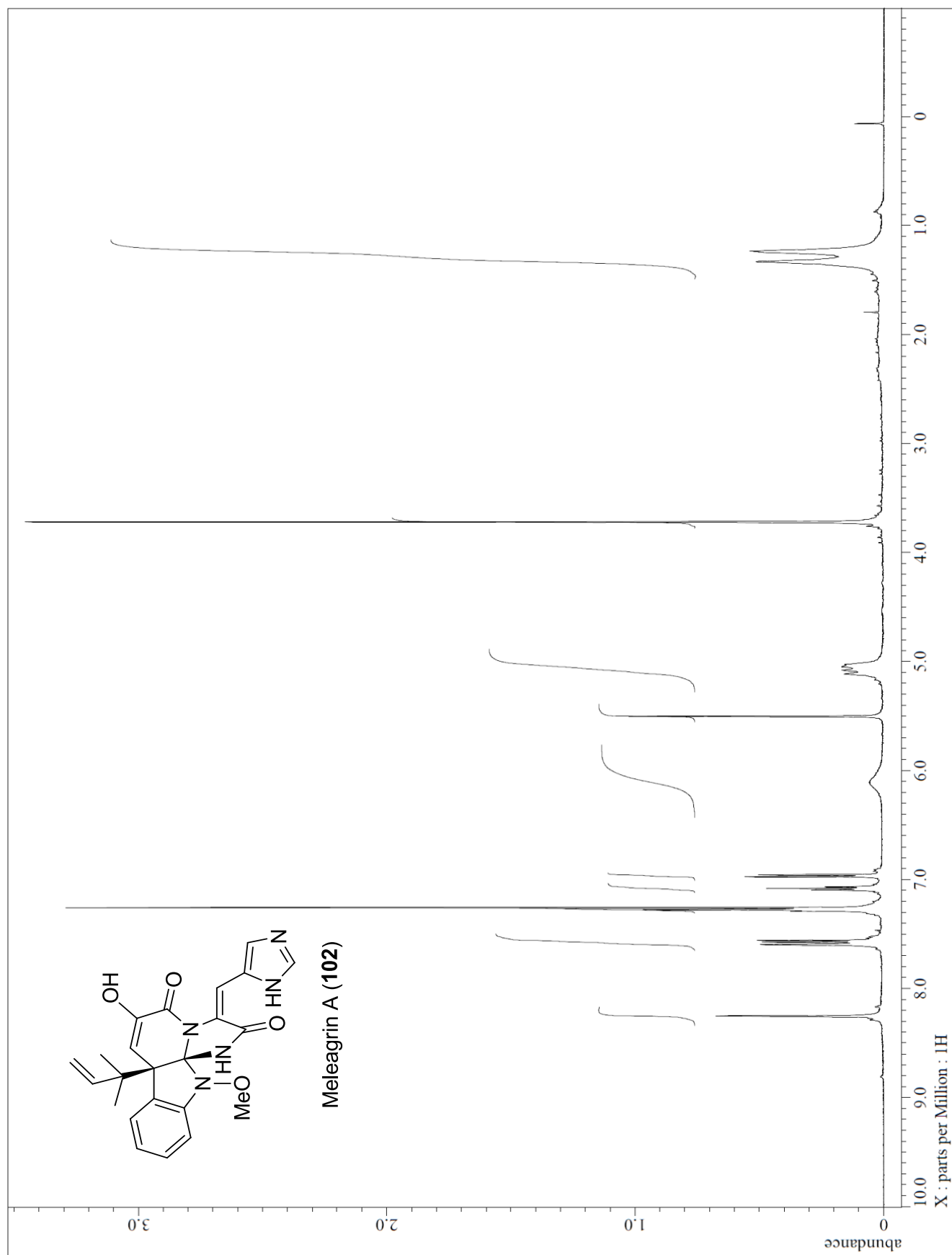
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **101**



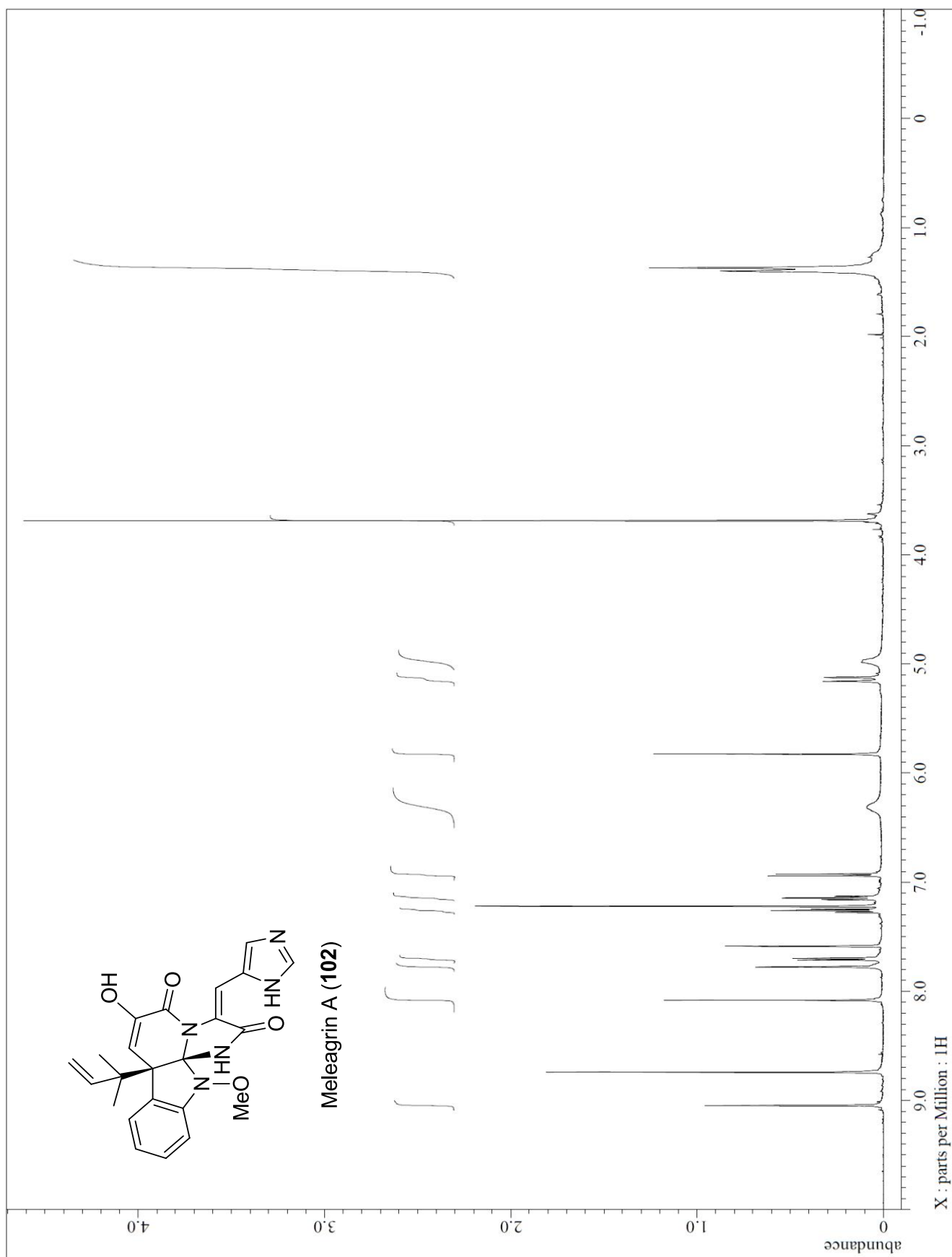
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **101**



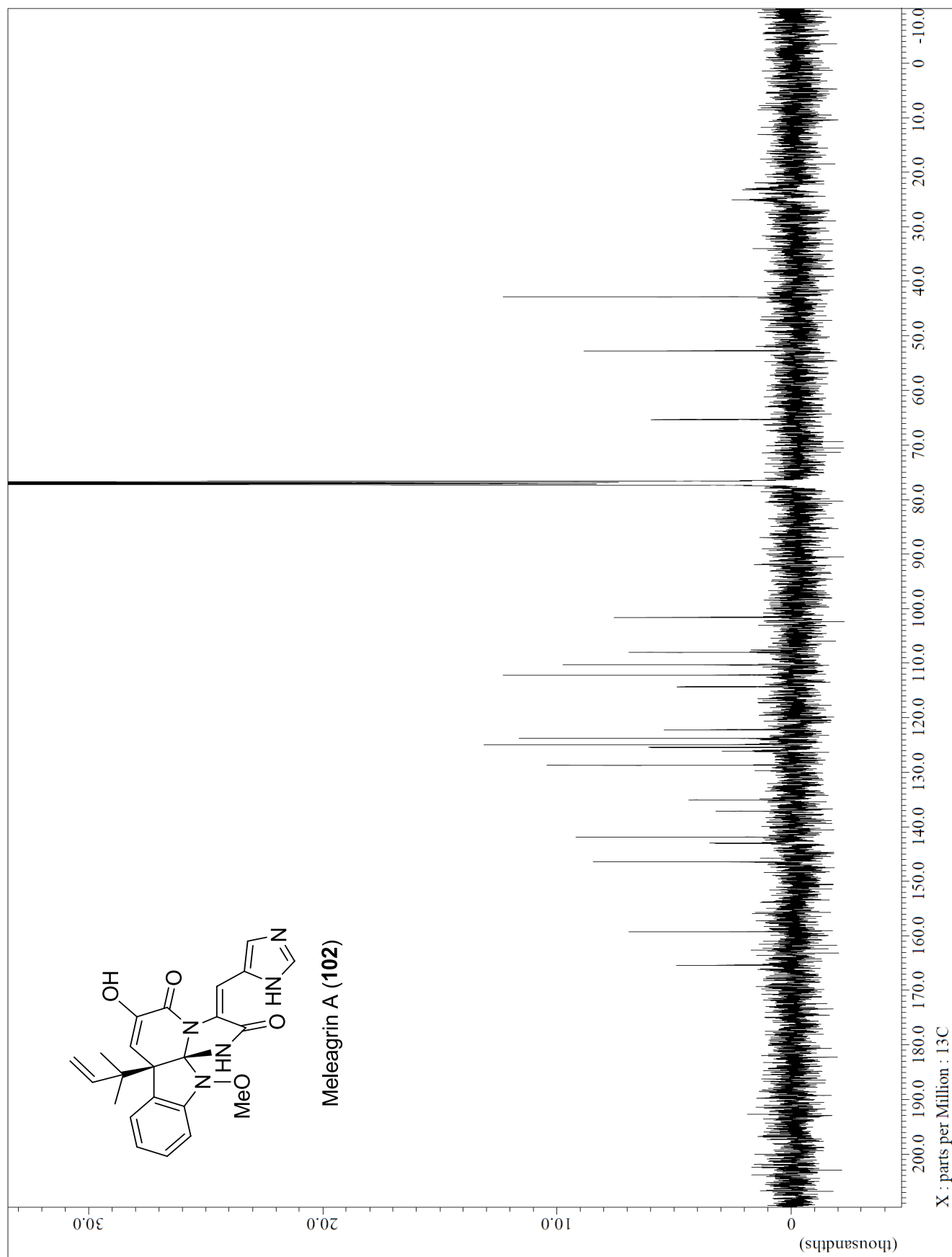
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of Meleagrins A (102)



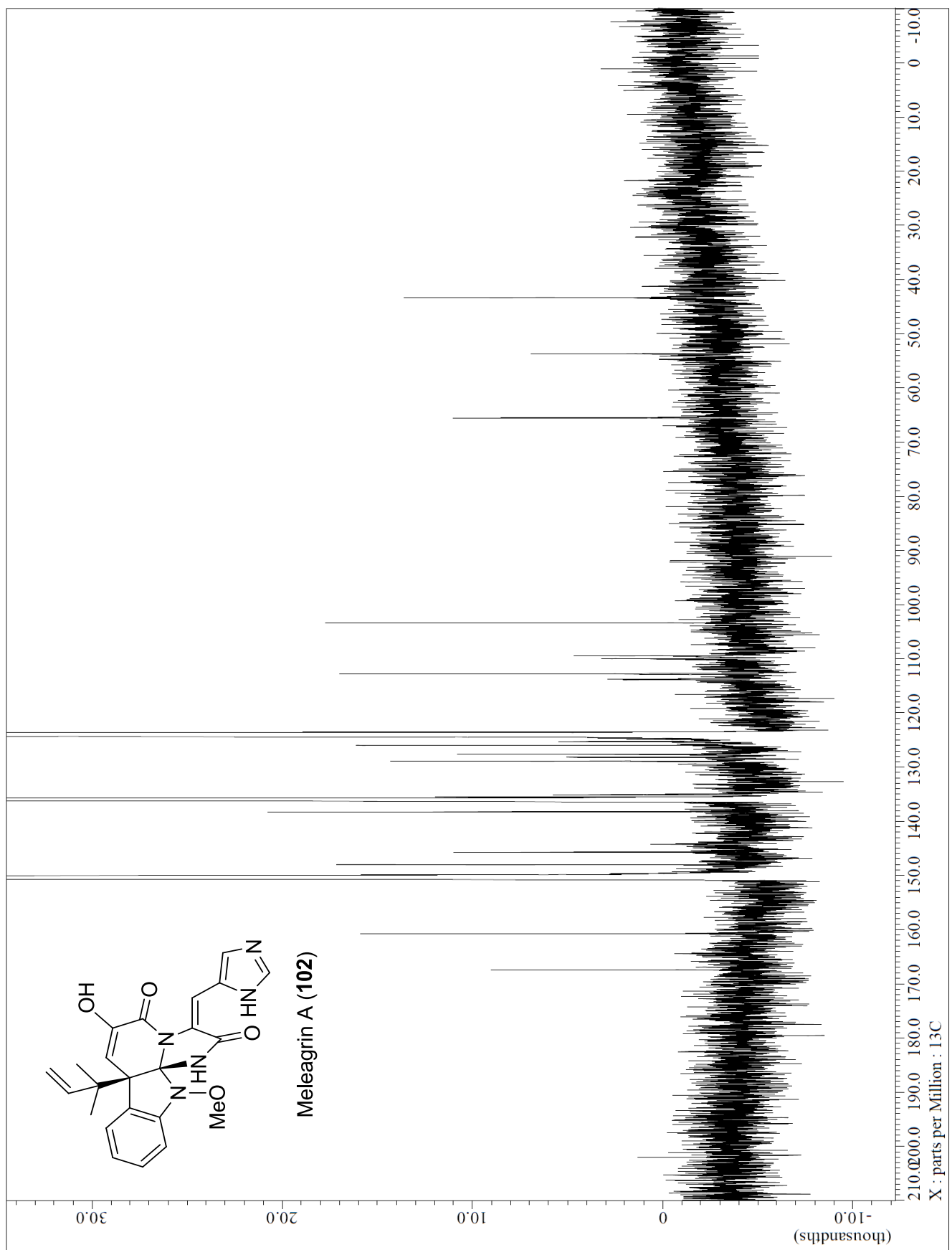
The 500 MHz ^1H NMR spectrum (pyridine- d_5) of Meleagrins A (**102**)



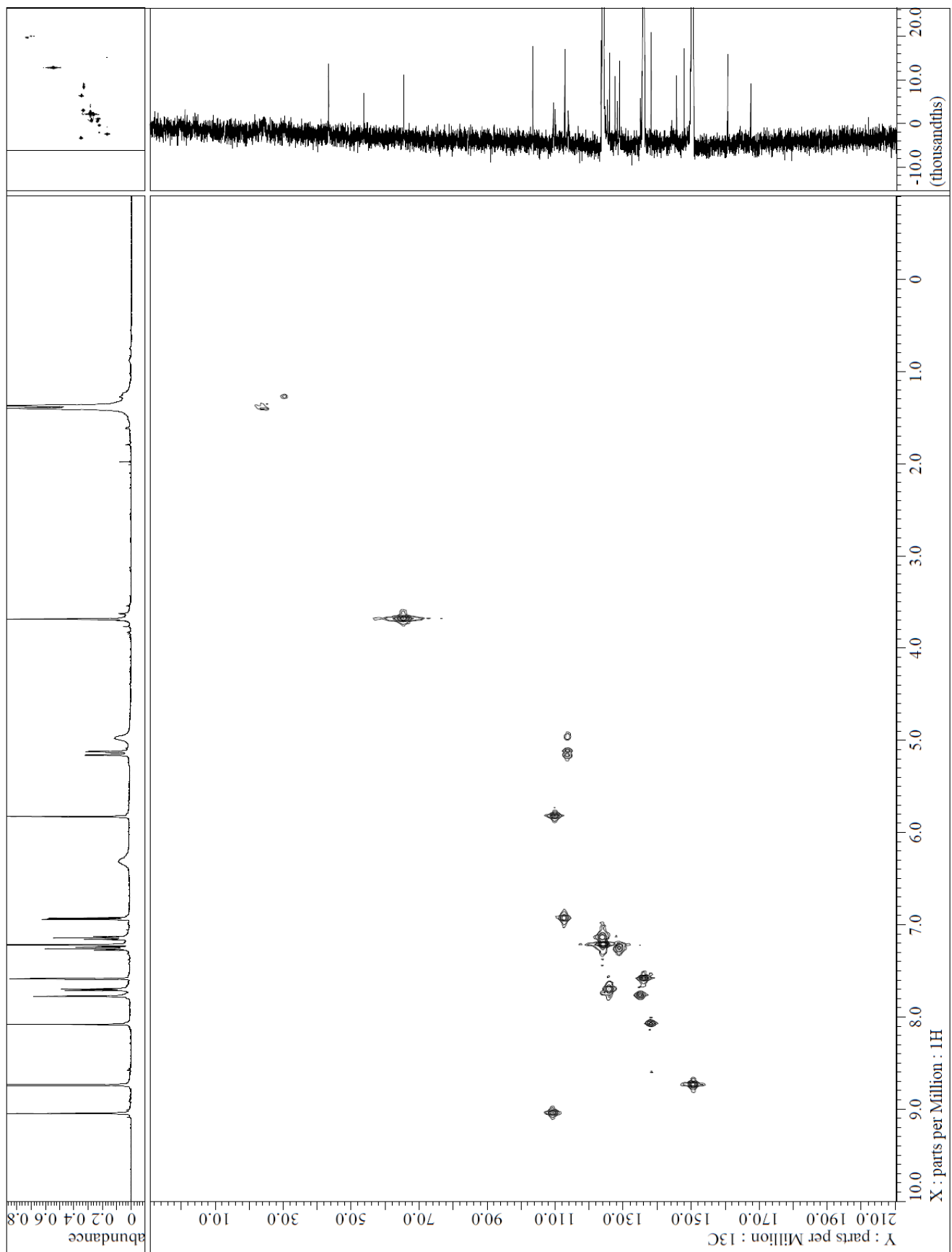
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of MeleagrinsA (102)

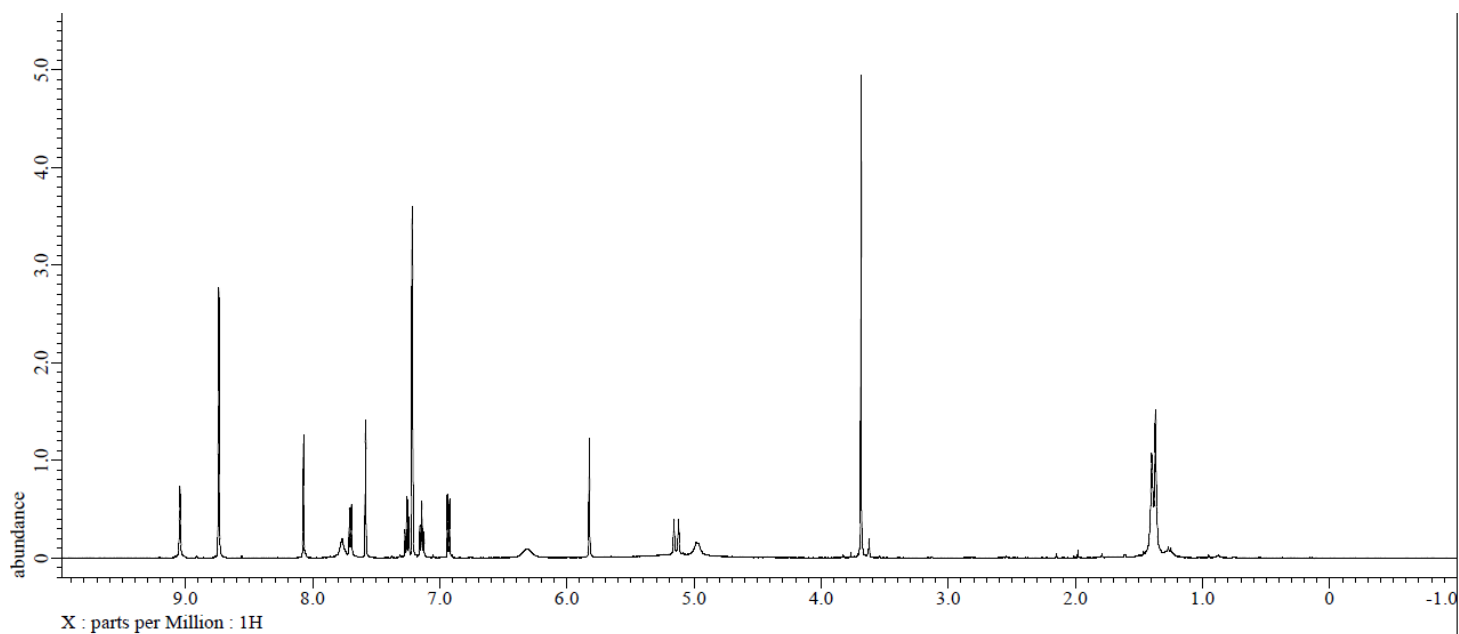


The 125 MHz ¹³C NMR spectrum (pyridine-d₅) of MeleagrinaA (102)

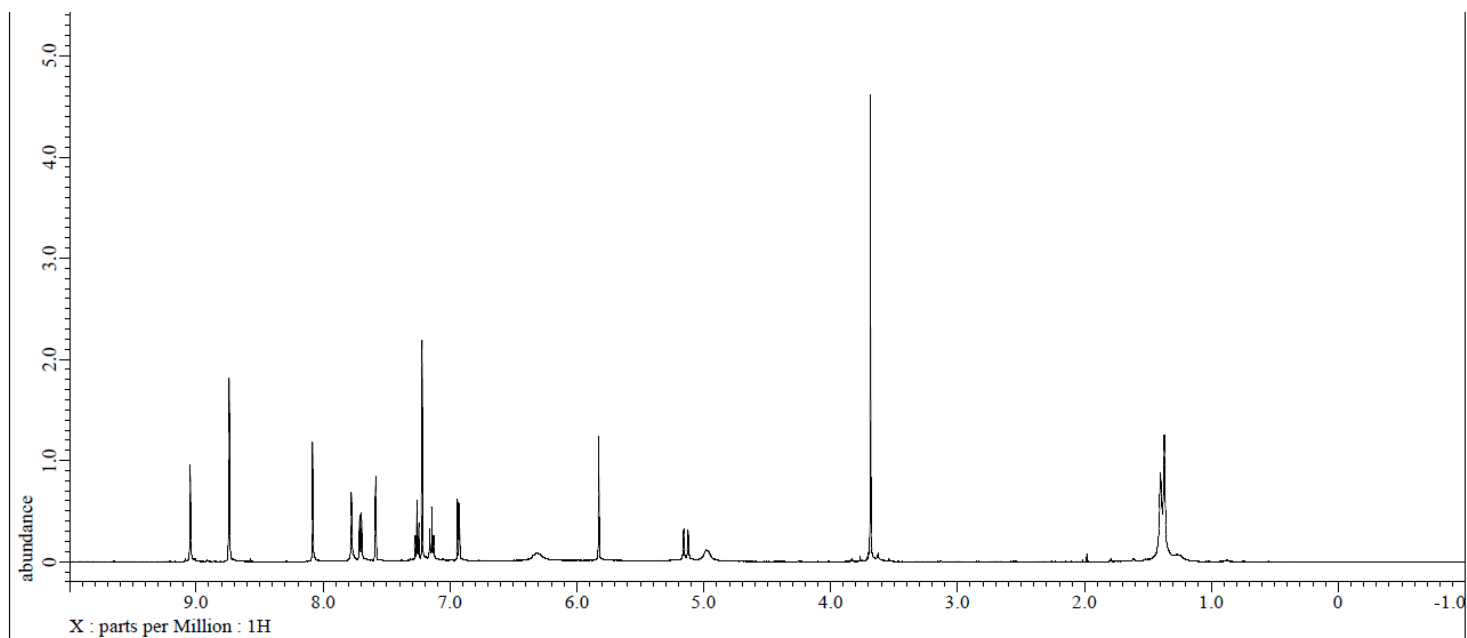


HMQC spectrum (pyridine-d₅) of MeleagrinaA (102)

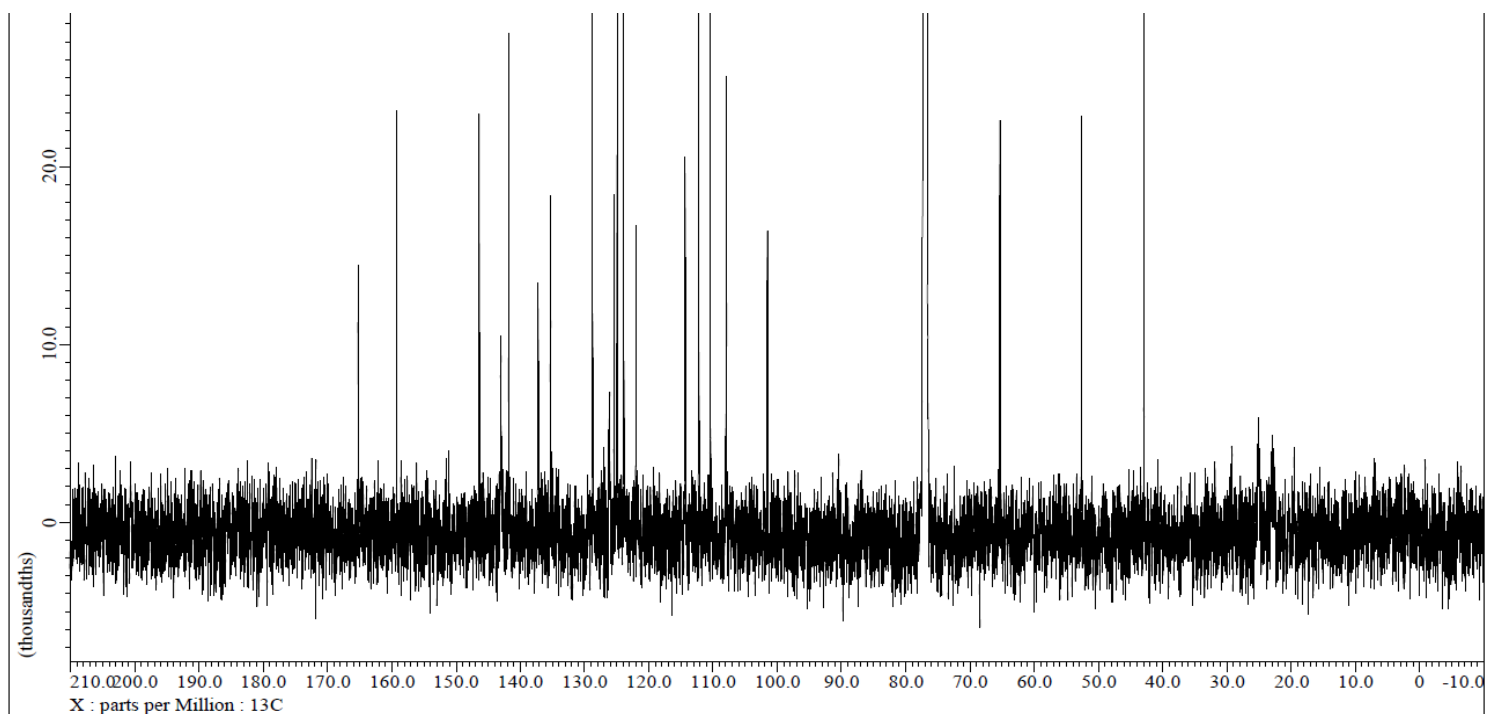




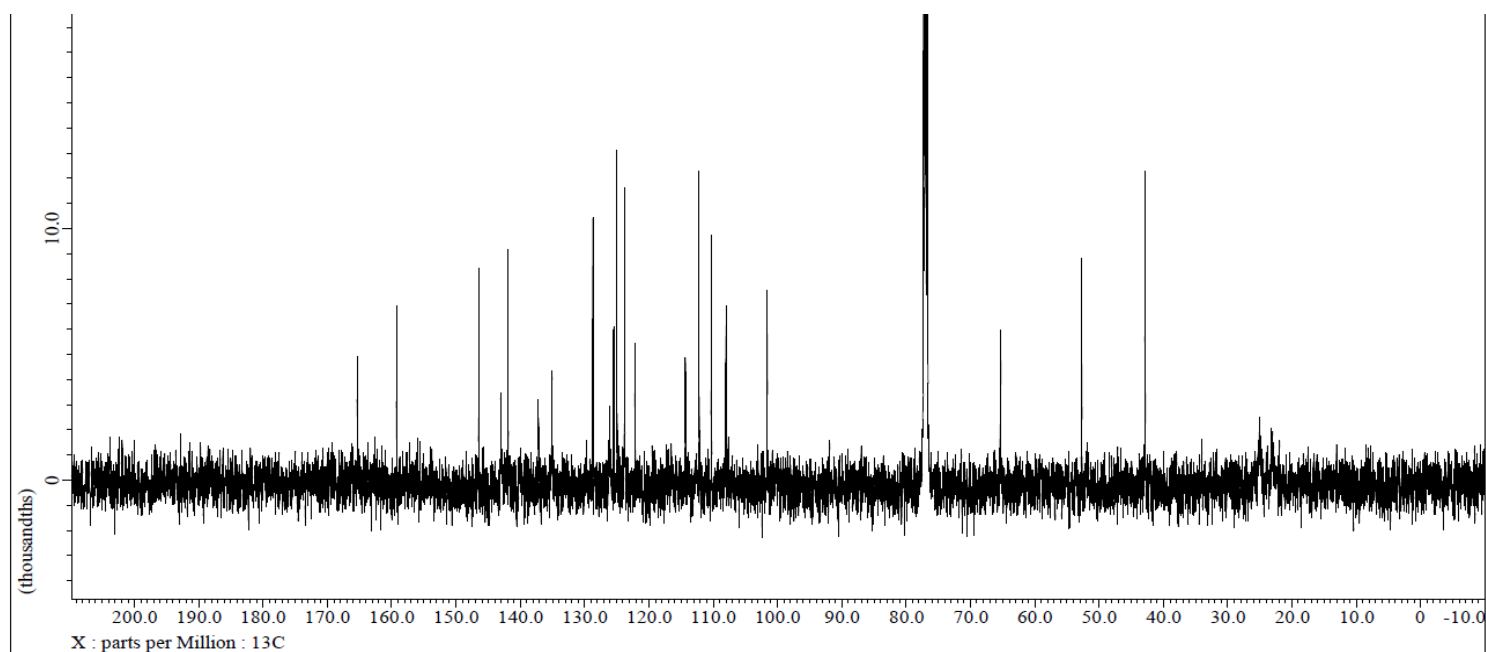
The 500 MHz ¹H NMR spectrum (pyridine-d₅) of naturally occurring Meleagrins A (**102**)



The 500 MHz ¹H NMR spectrum (pyridine-d₅) of synthetic Meleagrins A (**102**)

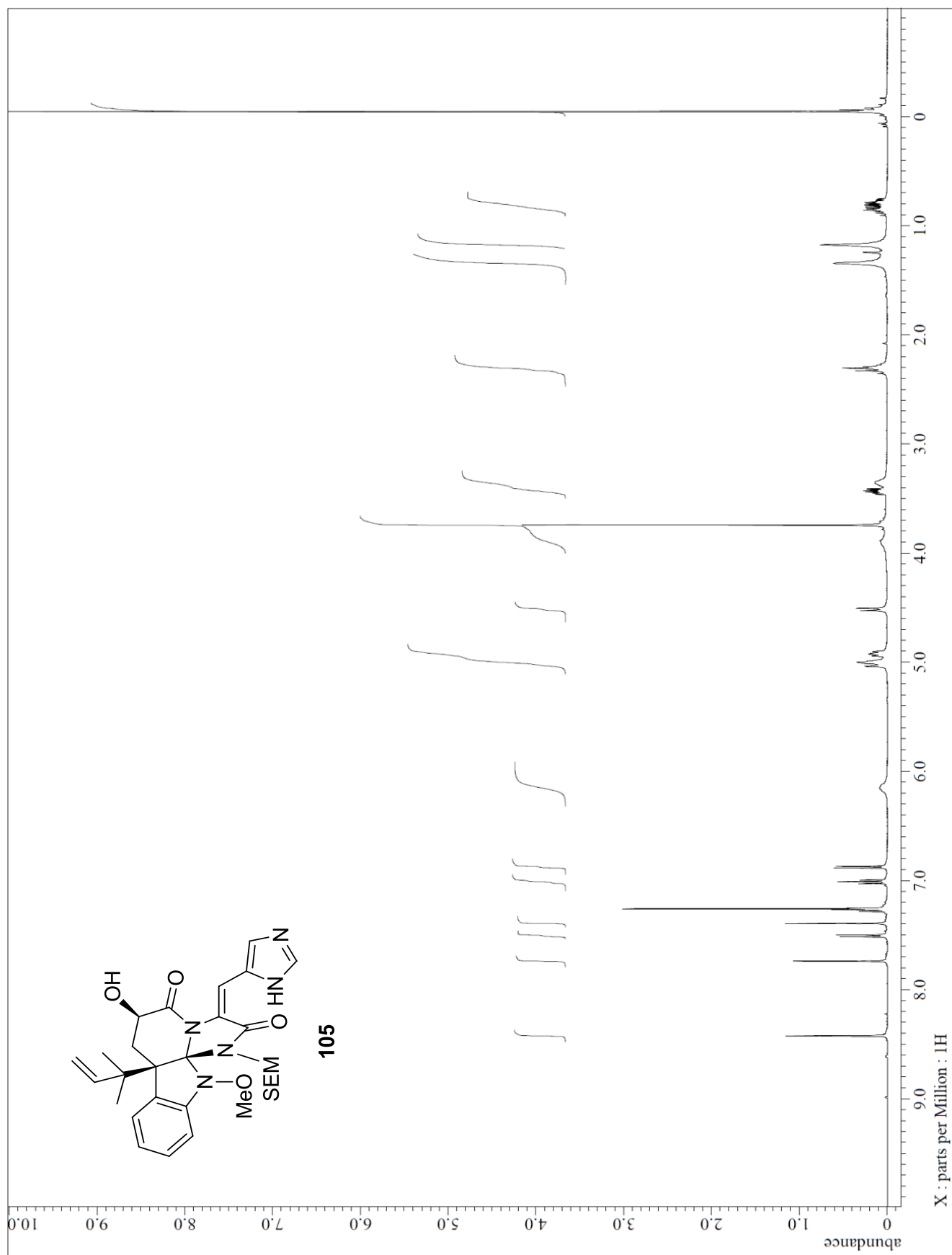


The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum (pyridine- d_5)
of naturally occurring Meleagrin A (**102**)

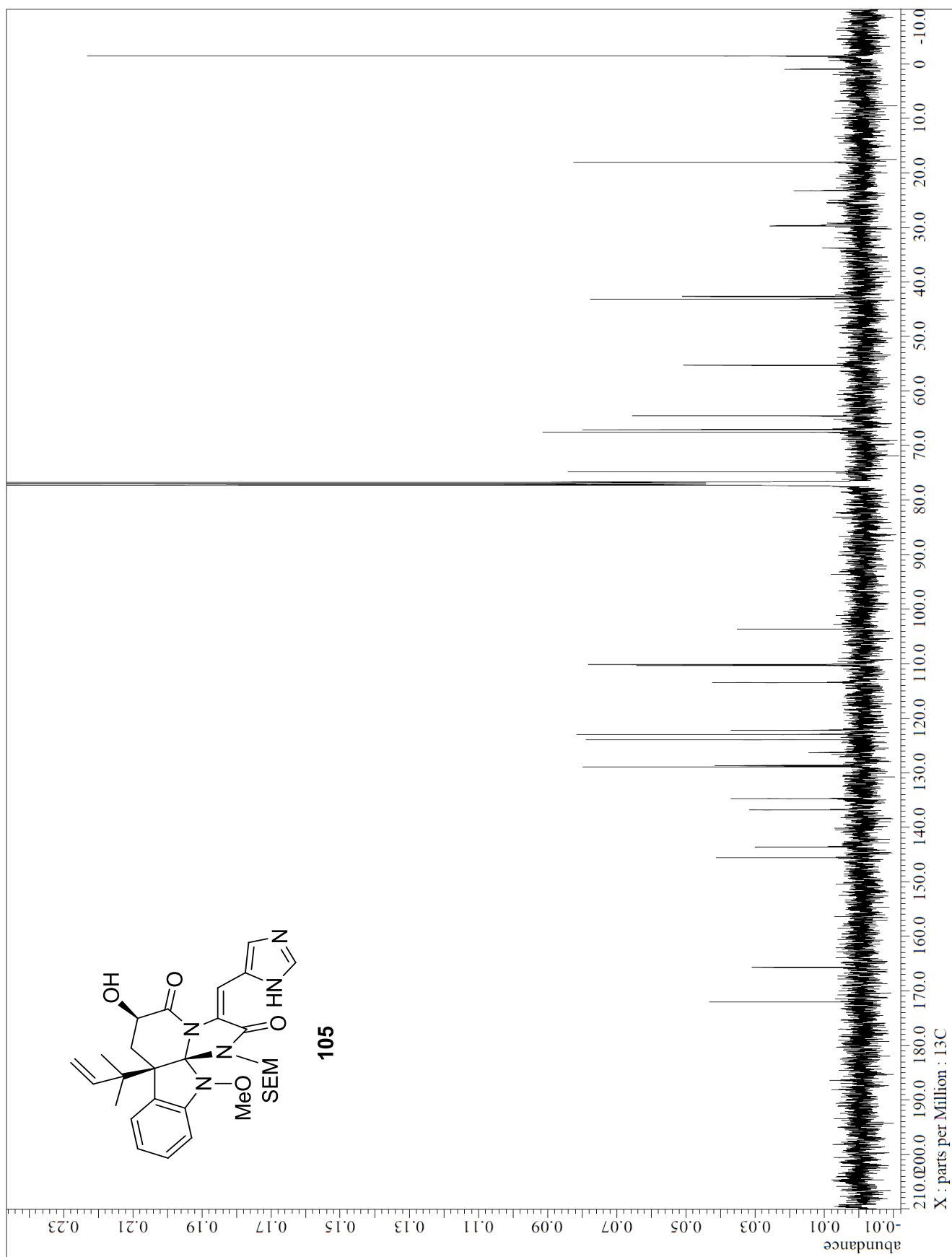


The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum (pyridine- d_5)
of synthetic Meleagrin A (**102**)

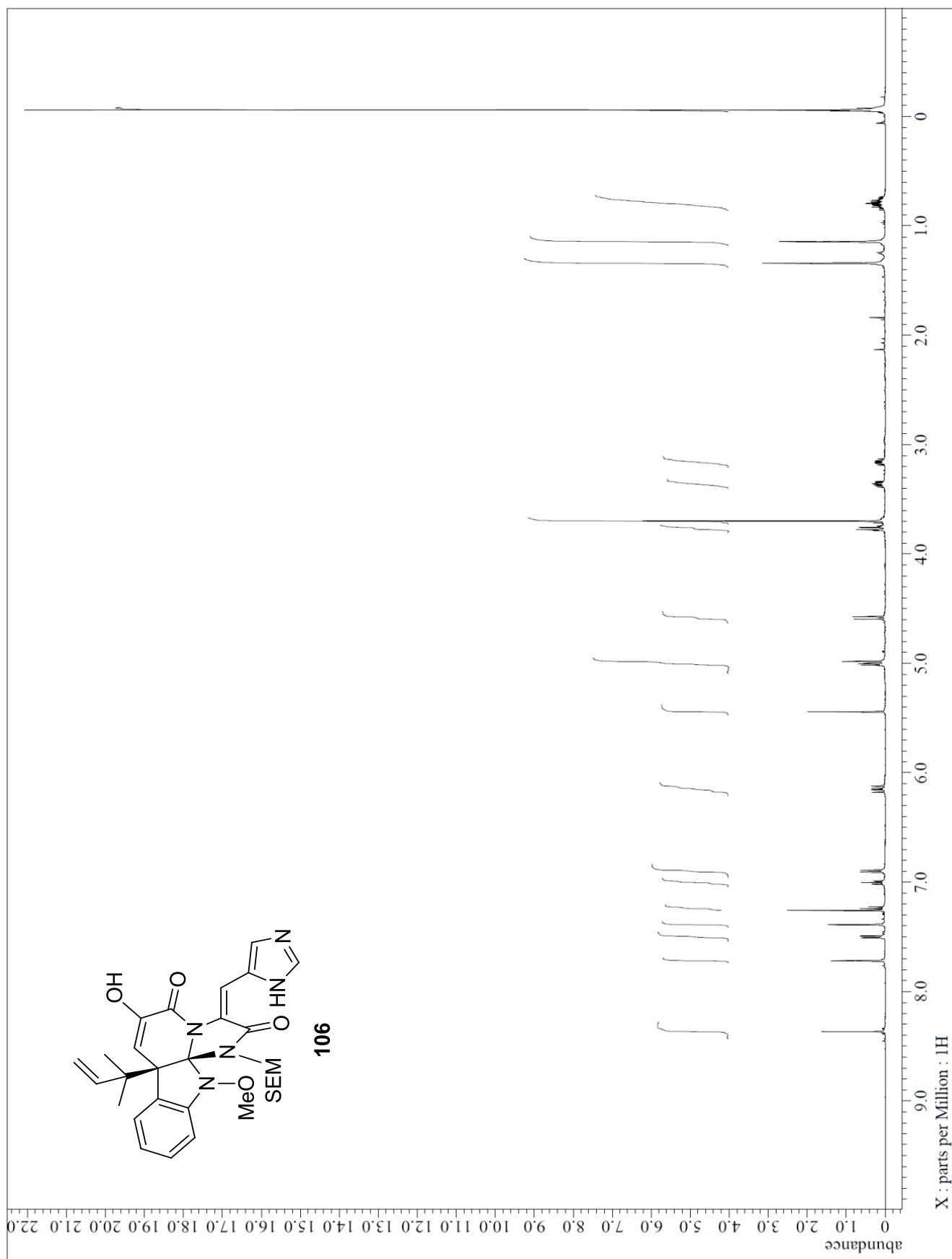
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **105**



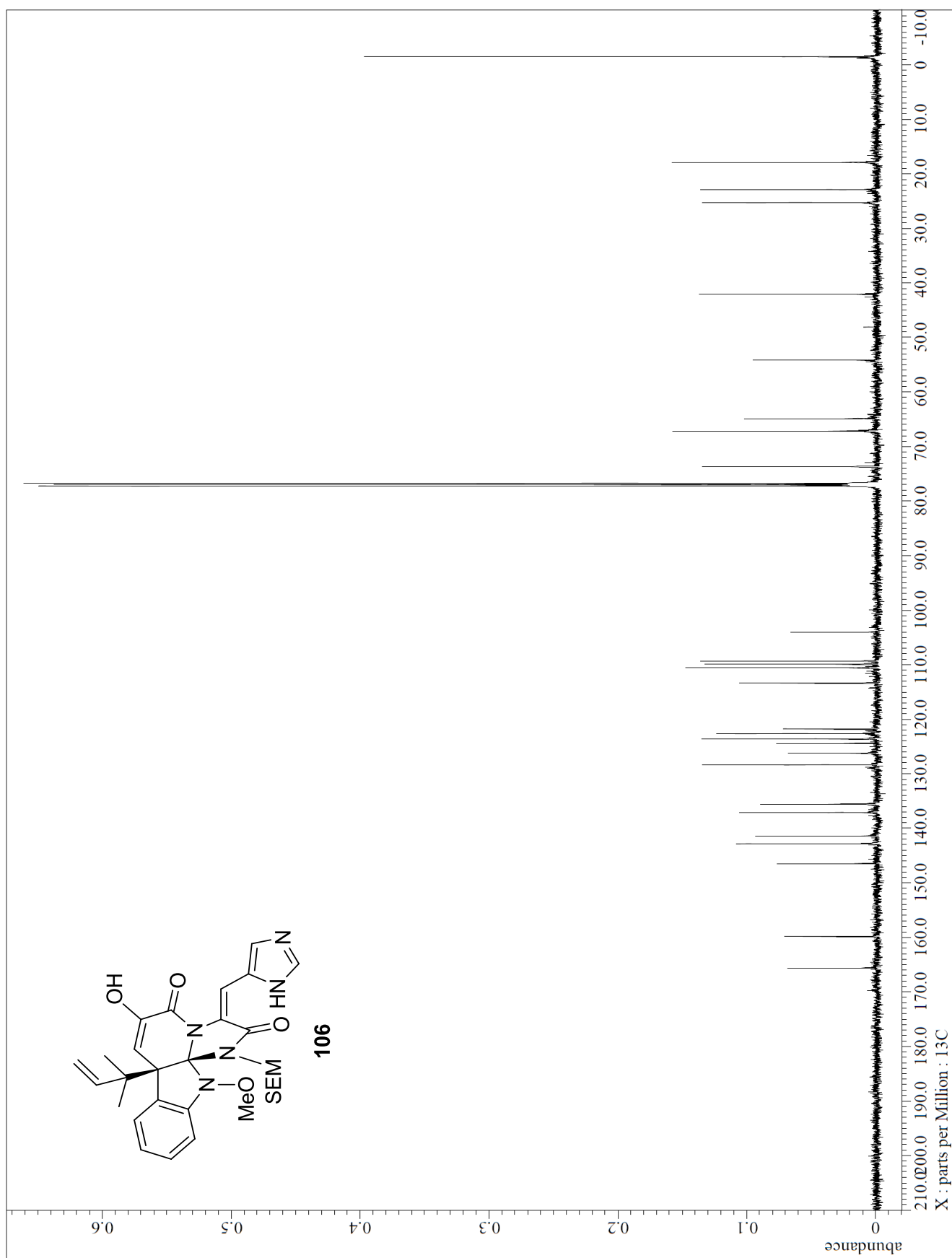
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of **105**



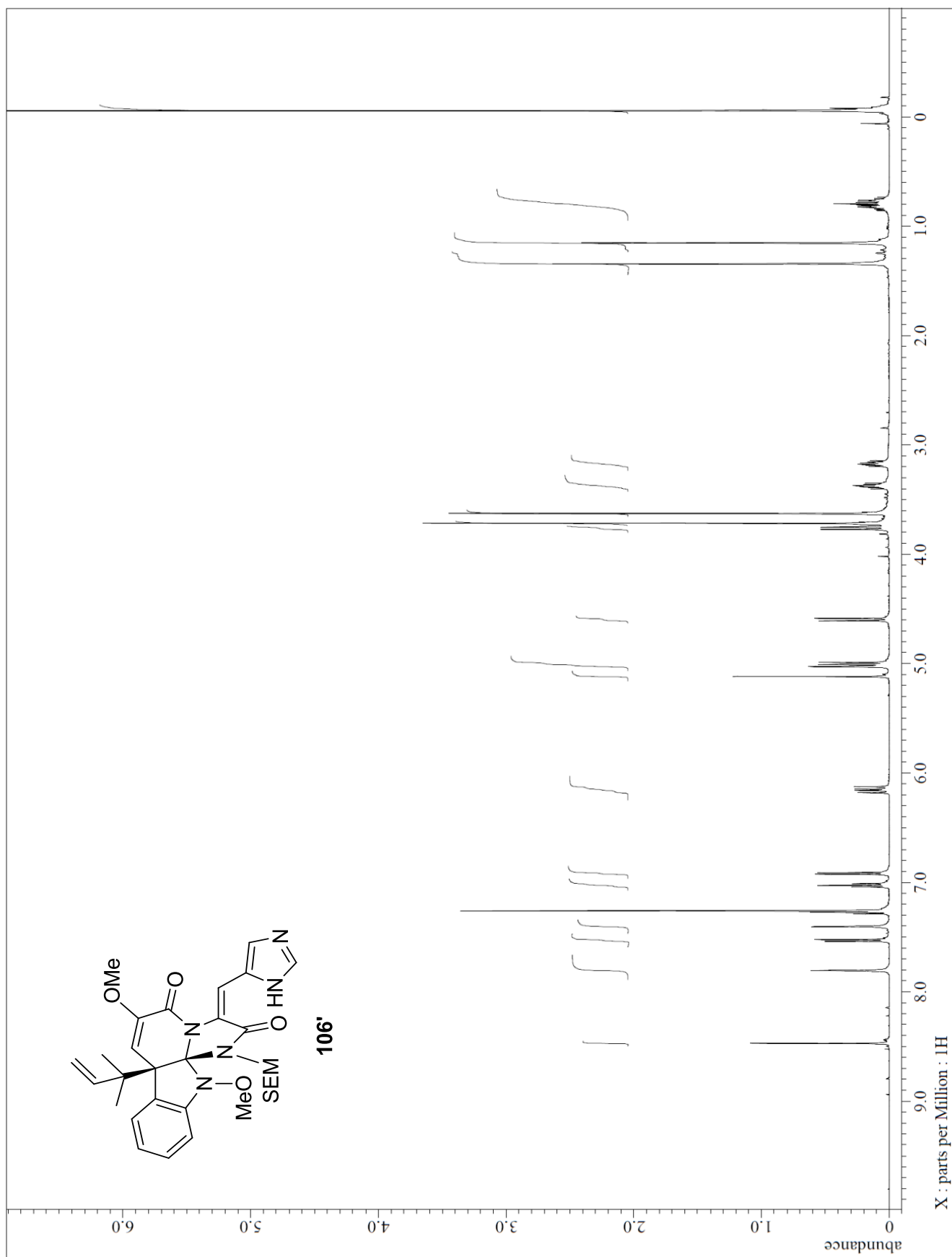
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **106**



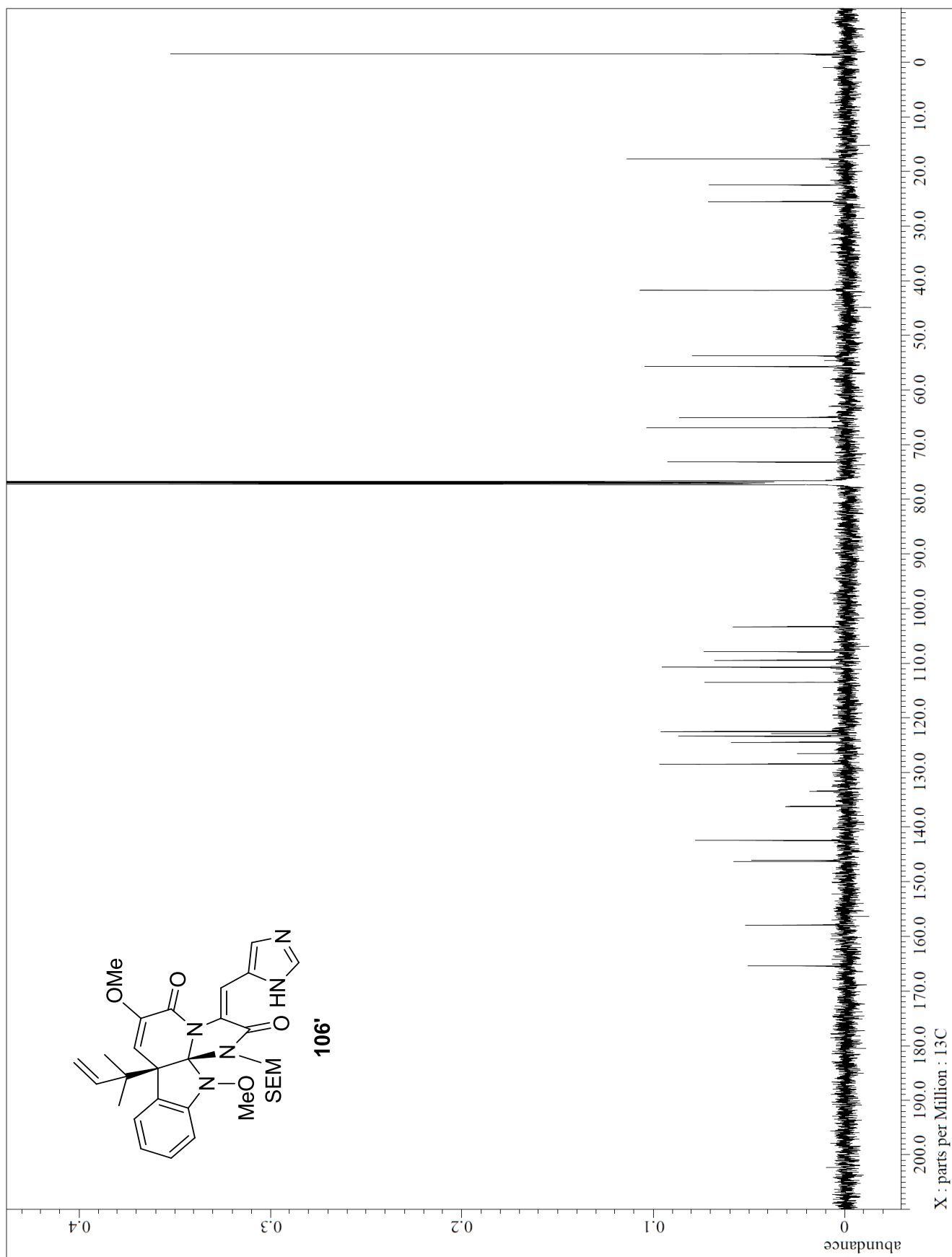
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **106**



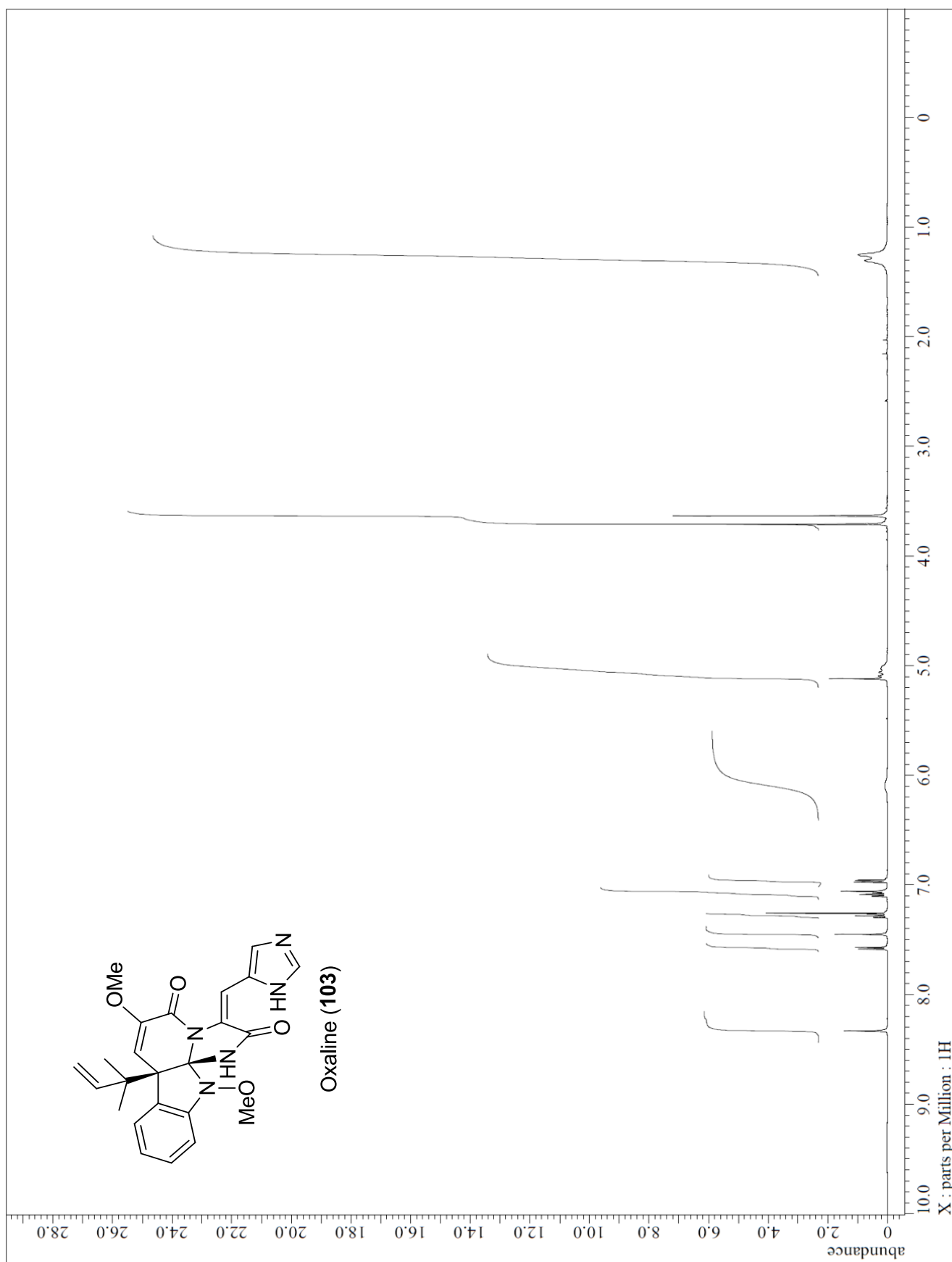
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **106'**



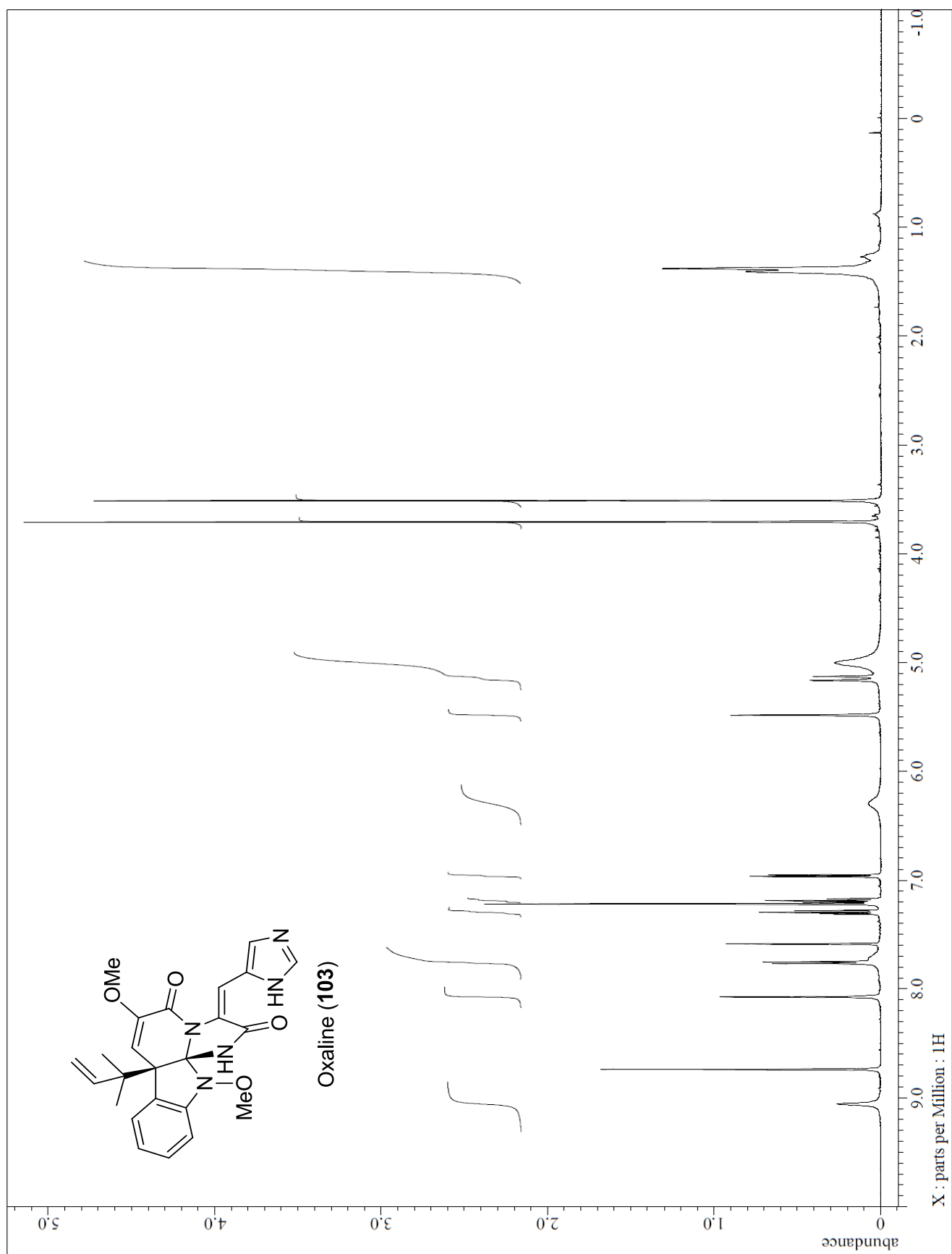
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **106'**



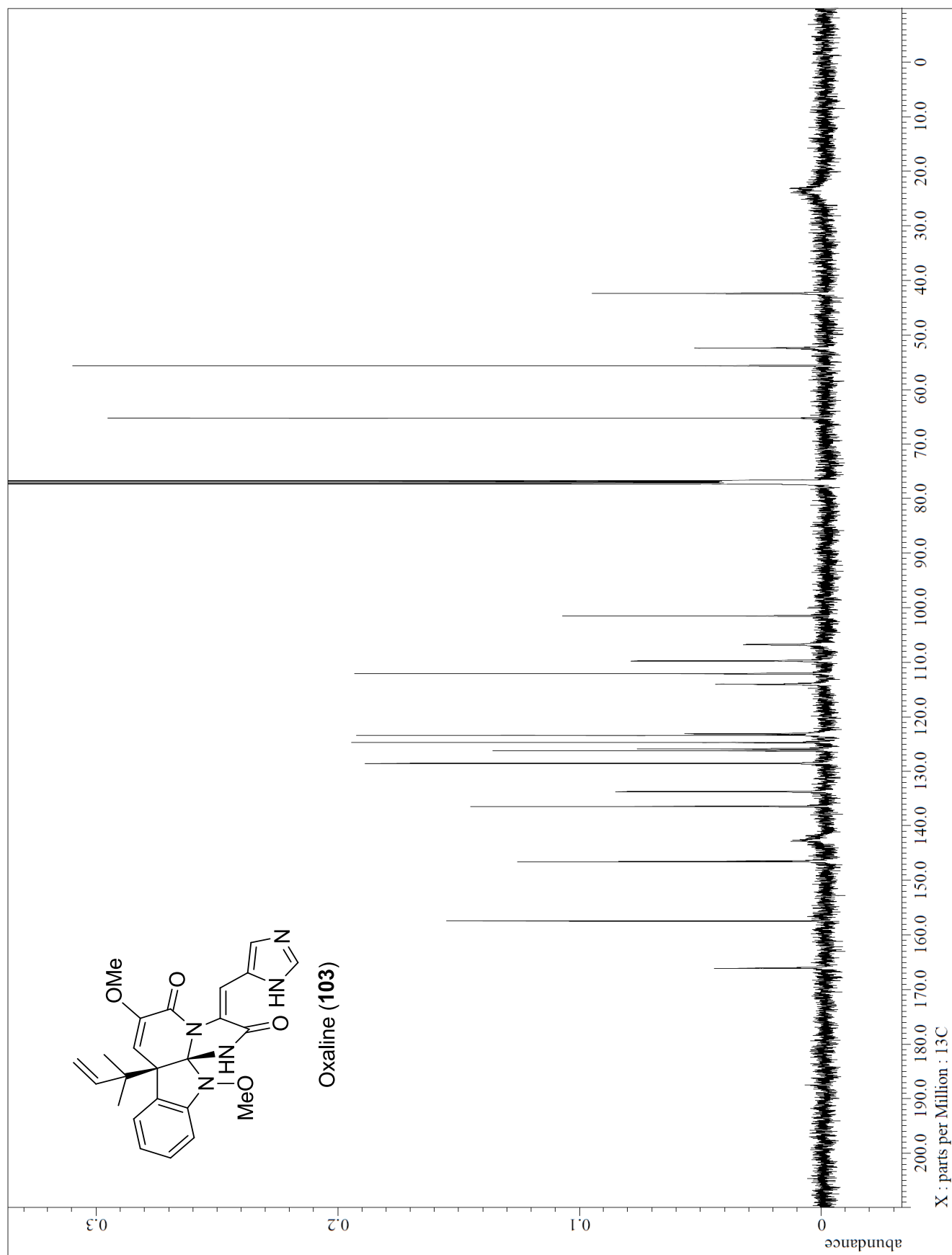
The 500 MHz ^1H NMR spectrum of Oxaline (103)



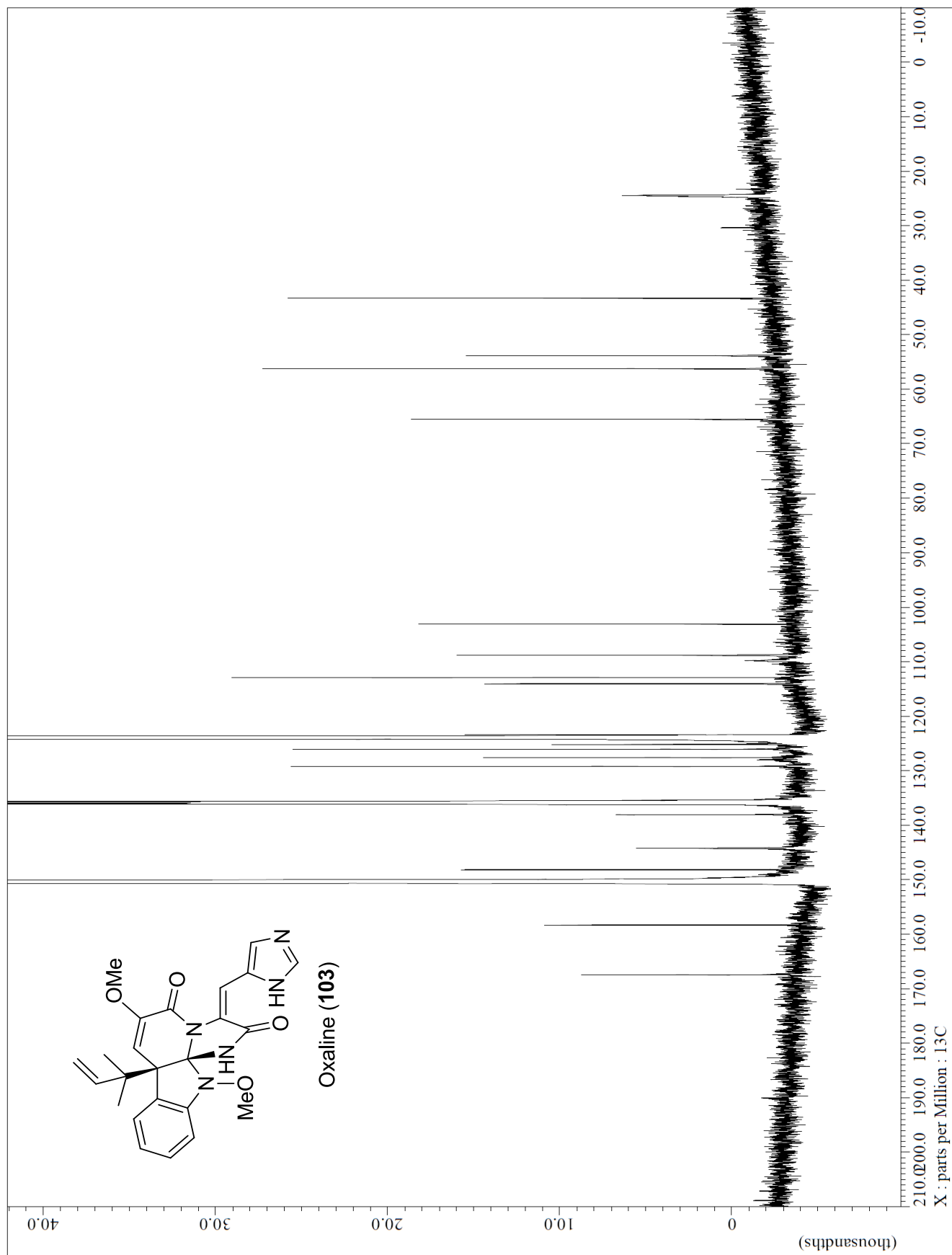
The 500 MHz ^1H NMR spectrum (pyridine- d_5) of Oxaline (**103**)



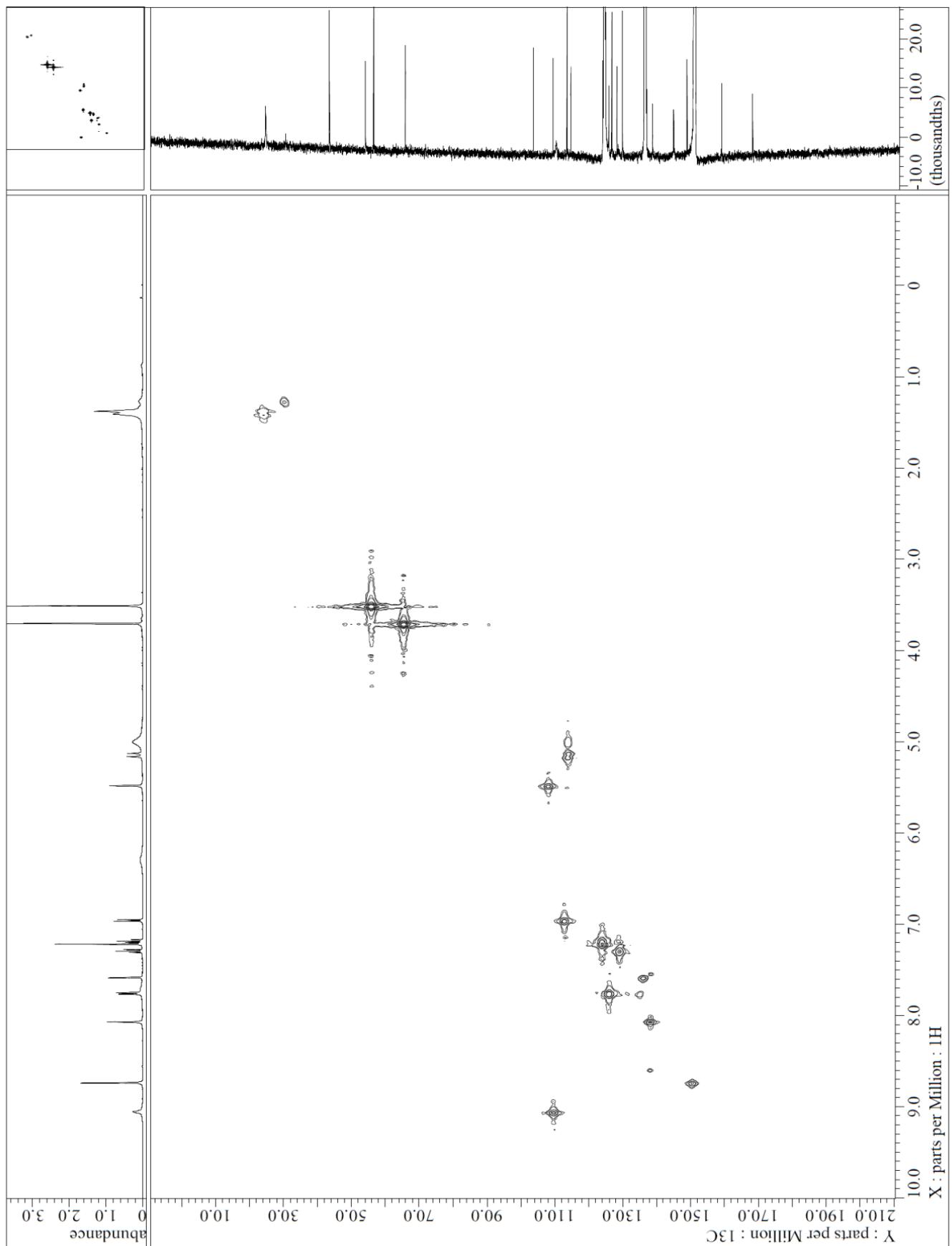
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum of Oxaline (103)



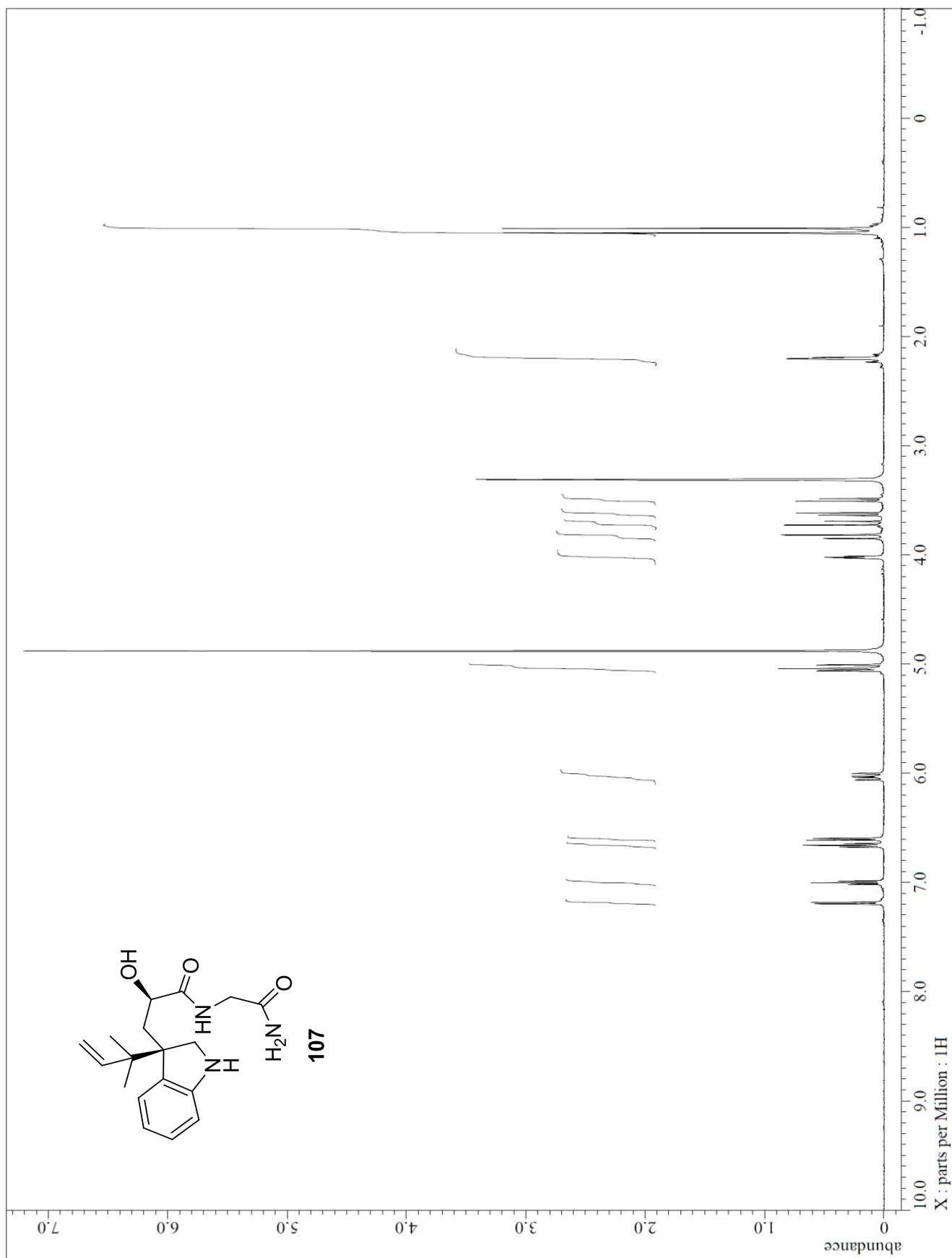
The 125 MHz ^{13}C NMR spectrum (pyridine- d_5) of Oxaline (**103**)



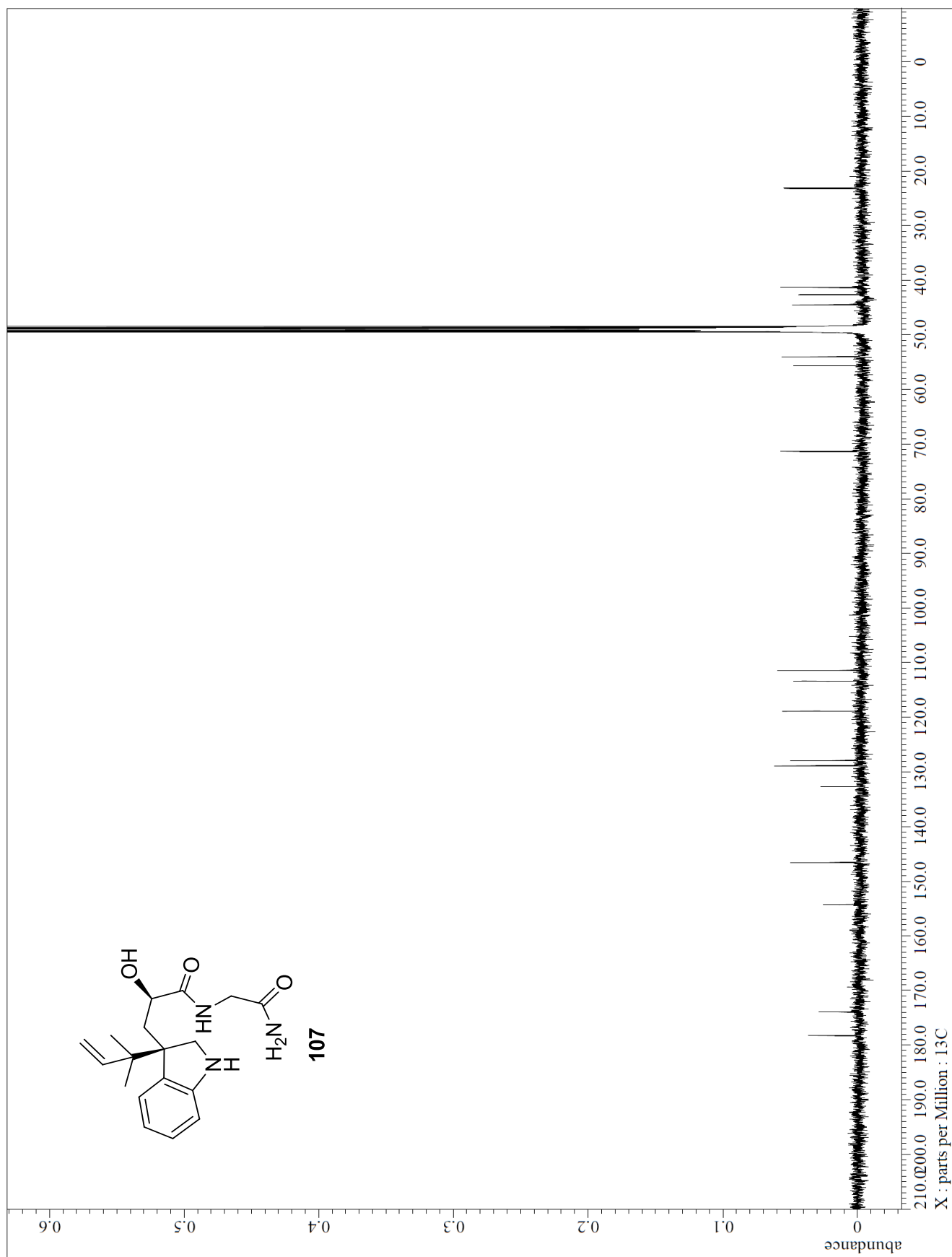
HMQC spectrum (pyridine-d₅) of Oxaline (**103**)



The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **107**



The 500 MHz ^1H NMR spectrum of **107**



V. 謝辞

本研究にあたり多大な御指導、御配慮を賜りました学校法人北里研究所 大村智特別栄誉教授に深く感謝致します。

本研究は北里大学北里生命科学研究所生物有機化学研究室 砂塚 敏明教授の直接の御指導の元に行われたものであり、修士課程から博士課程の 5 年間、終始熱心な御指導、御鞭撻を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

また、多大な御指導、御配慮を賜りました、北里大学大学院生命科学研究所 岩井 譲 名誉教授、北里大学生命科学研究所 鈴木 陽子 室長に深く感謝申し上げます。さらに、貴重なる御指導を頂きました北里大学生命科学研究所 北原武 客員教授、北里大学生命科学研究所 梶 英輔 客員教授、北里大学薬学部医薬品化学教室 牧野 一石 教授、北里大学薬学部生薬学教室 小林 義典 教授に深く感謝致します。

抗菌活性評価をして頂きました北里大学北里生命科学研究所熱帯病評価センター 乙黒 一彦博士、岩月 正人講師、石山 亜紀助教に心より感謝致します。

Neoxaline の生産菌の培養、天然物の単離に御協力頂きました北里大学生命科学研究所 高橋 洋子 名誉教授、増間 碌郎 博士、北里生命科学研究所生物機能科学研究室、塩見 和朗 教授、浅見 行弘 助教、北里生命科学研究所微生物資源センター、野中 健一 助教に深く感謝致します。

NMR および質量分析を測定していただいた、北里大学薬学部共有機器室 佐藤 倫子助教、長井 賢一郎助教に感謝致します。

親身になって大学院生活をサポートして頂きました北里大学北里生命科学研究所事務室の皆様心より御礼申し上げます。

さらに、直接貴重なる、御指導、御助言を賜りました北里大学生命科学研究所 有機化学研究室 廣瀬 友靖 准教授、山田 健 助教、菅原 章広 助教、北里大学薬学部生薬学教室 白畑 辰弥講師、北里大学薬学部医薬品化学教室、山本 大介講師に深く感謝申し上げます。

修士 1 年の頃より有機化学の基礎知識から実験の手技に至るまで直接様々な御指導を賜りました、小林 豊博士に心より感謝致します。

研究室の先輩として手本を示し、研究が行き詰まった際にも快くディスカッションして頂きました北海道大学薬学研究院 創薬科学研究教育センター、松丸 尊紀助教、小嶋 康裕博士、野口 吉彦博士、相澤 峻氏、戸田 正輝氏、林 香里さん、に深く感謝申し上げます。

大学院生活という貴重な時間を共に過ごした北里大学北里生命科学研究所生物有機化学研究室 筒井 歩博士、木村 紗穂莉さん、呉 穎さん、末吉 舞さん、

土屋 竜彦君、松本 成広君、笠井 尚子さん、風間 祥文君、君嶋 葵君、高橋 樹君、角田 紀明君、横川 泰史君、杉田 悠貴君、千成 恒君、高田 拓和君、丸山 ひとみさん、山本 渚君、荒内 陽斗君、及川 大輝君、久保 雅彦君、佐竹 雄大君、穂坂 美聡さん、堀松 優樹君、澁沢 翔君、鈴木 航君、諸留 圭介君、八木田 美有さん、矢作 恭一君、安藤博康君、大熊惇生君、村島徳史君、渡邊彰人君に深く感謝申し上げます。

最後に精神面及び経済面において支えて頂いた両親と家族に深く感謝致します。

平成 27 年 3 月

松下 哲也