

平成 25 年度 博士論文

毒ガエルアルカロイドと類縁体の合成および  
ニコチン受容体に対する活性評価

生命融合科学教育部 先端ナノバイオ科学専攻 薬品製造学講座

王 旭

## 謝辞

本研究は富山大学大学院生命融合科学教育部・薬品製造学研究室 豊岡尚樹 教授の終始御懇篤なるご指導に基づくものであり、ここに謹んで感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、適切なるご指導、ご助言を承りました富山大学大学院医学薬学研究部・病態制御薬理学研究室 恒枝宏史 准教授に謹んで感謝申し上げます。

本研究において、有益な御助言および御協力を賜りました富山大学大学院生命融合科学教育部 岡城徹 修士、胡大イ 修士、同大学大学院医学薬学研究部 峰平大輔 修士、藤田樹生 修士、同大学大学院理工学教育部 李傑 修士ならびに同大学工学部生命工学科 浦田統子 学士に深く感謝申し上げます。

また、本研究において、多大なる御協力を賜りました富山大学大学院医学薬学研究部・病態制御薬理学研究室 笹岡利安 教授、和田努 講師、同大学大学院医学薬学研究部・薬物生理学研究室 酒井秀紀 教授、清水貴浩 准教授、同大学大学院医学薬学研究部・薬品製造学研究室 松谷裕二 教授、同大学和漢医薬総合研究所・天然物化学研究室 手塚康弘 准教授、同大学水質保全センター 宮武竜太 准教授、アメリカ John Carroll University Ralph A.Sapolito 准教授ならびに中国河南理工大学 周徳軍 准教授に深い感謝の意を表します。

## 目次

略語

序言

第 1 章 本研究の目的とその背景

第 1 節 毒ガエルアルカロイド

第 2 節 ニコチン性アセチルコリン受容体

第 3 節 ニコチン性アセチルコリン受容体をターゲットとした創薬

第 2 章 毒ガエルアルカロイド **195C** のエナンチオダイバージェン合成

第 1 節 目的

第 2 節 合成経路

第 3 章 毒ガエルアルカロイド(+)-**239Q** 及び類縁体の合成

第 1 節 目的

第 2 節 合成経路

第 4 章 毒ガエルアルカロイド(+)-**239Q** 及び類縁体のニコチン受容体に対する活性評価

第 1 節 目的

第 2 節 実験方法

第 3 節 実験結果

#### 第 4 節 考察

#### 第 5 章 総括

#### 第 6 章 実験法とデータ

#### 参考文献

#### 論文資料

## 略語

Ac	-----	acetyl
atm	-----	atmosphere
Bn	-----	benzyl
Bu	-----	butyl
Cbz	-----	benzyloxycarbonyl
DIBAL	-----	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	-----	N,N-diisopropylethylamine
Et	-----	ethyl
FT-IR	-----	Fourier transfer infrared spectroscopy
LAH	-----	lithium aluminium hydride
Me	-----	methyl
MOM	-----	methoxymethyl
MS	-----	mass spectrometry
Ms	-----	methanesulfonyl
NMR	-----	Nuclear Magnetic Resonance
ox.	-----	oxidation
Pr	-----	propyl
r.t	-----	room temperature
THF	-----	tetrahydrofuran
TMS	-----	trimethylsilyl
TLC	-----	Thin Layer Chromatography

## 序論

中南米あるいはマダガスカル島に生息するカエルの皮膚抽出液からは、様々な骨格を有するアルカロイドが数多く見出されており、現在まで 20 種以上のサブクラスに分類される 800 種を超えるアルカロイドが確認されている。<sup>1</sup>なかでも、陸上生物から単離された有機化合物の中で最強の非タンパク性の毒であるバトラコキシンは、矢毒として用いられているのみならず脳—神経研究上重要なツールとしての役割を果たしている。これらのカエル毒は、生息している現地で採集後直ちに抽出しなければ無毒化するという極めてデリケートなアルカロイド類であることから、最近ではこれら毒成分の真の生産者はカエルではなく、主にエサとして外部から摂取しているアリ、昆虫、ヤスデ、クモ、ダニであるという、いわゆるダイエッタリ仮説が有力であると考えられている。<sup>2</sup>これらは興味深い事実である反面、カエル一頭から得られるアルカロイドがごく微量であることとも相まって、一連の毒ガエルアルカロイドの天然からの供給を困難な状況に迫りやっており、合成研究が活発に展開されているにも拘らず、未だ相対あるいは絶対配置が未確定の化合物が多く残されている。さらに、これら毒ガエルアルカロイド類がニコチン受容体を中心として中枢神経系に対して興味ある生物活性を示すことが示唆されているが、やはり供給量の問題から生物活性についても、十分な検討がなされていないのが現状である。

一方、ニコチン受容体は神経伝達物質のアセチルコリン(ACh)やタバコの主成分であるニコチンによって活性化されるイオンチャネル内蔵型受容体である。生体内でのニコチン受容体の発現および生理・薬理的役割に関して古典的な神経伝達物質受容体としての概念を超える多様な機能が提唱されるようになってきた。その範囲は神経筋接合部や自律神経系にとどまらず、中枢神経系、免疫系、内分泌系を含む広い臓器にわたり、細胞興奮という短時間の作用から細胞生存、分化に関わる長時間の機能変化にまたがる多様な生理機能の制御において、種々のニコチン受容体サブタイプが重要な役割を果たすことが指摘されており、創薬ターゲットとしてのニコチン受容体の可能性が高まっていることから、ニコチン受容体機能に焦点をあてた研究が推進されている。ニコチン受容体研究は医学・ライフサイエンス領域における最も古い研究テーマの一つであるが、遺伝子クローニング、ボルテジクランプ、パッチクランプ法などの研究対象として常に時代の先端を切ってきた受容体であり、イオンチャネル型受容体の細胞生存・分化への関与という点でも最新の話題を提供している。<sup>3</sup>

神経型ニコチン受容体にはニコチンやAChに対する感受性や反応性の異なるさまざまなサブタイプが存在している。そのなかでもニコチン低親和型 $\alpha 7$  および高親和型 $\alpha 4\beta 2$  サブユニットを含むタイプが主要な脳のニコチン受容体であり、記憶・学習、認知機能、報酬系など多くの脳神経機能の調節に重要な役割を果たしている。また、ニコチン受容体の機能異常は、さまざまな中枢神経疾患の原因である可能性が指摘されている。例えば、アルツハイマー病患者の大脳皮質では $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体の発現量が著明に減少することや、パーキンソン病患者の $\alpha 7$  サブユニットの減少は顕著であり、健常者の>80%に達することや、統合失調症および双極性障害の発症に $\alpha 7$  ニコチン受容体の遺伝子変異が関連することが知られている。最近、 $\alpha 4$  および $\beta 2$  ニコチン受容体サブユニット遺伝子とヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかん(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: ADNFLE) の連鎖解析が行われ、これらが本疾患の病因遺伝子である可能性が報告された。さらに、ニコチン依存症の発症過程にはニコチン受容体の発現量や機能の変化が関与しており、ニコチンに持続的に曝露されると高親和型( $\alpha 4\beta 2$ )受容体の発

現量が増大するとともに、機能的には脱感作するため、耐性を引き起こす。<sup>4</sup>

そこで本研究では、毒ガエルアルカロイドであるインドリチジン **239Q** およびキノリチジン **195C** の全合成を行い、相対配置を確定することと我々のこれまでの知見に基づき、中枢神経系疾患の新規治療薬開発のため、ニコチン受容体抑制活性を有するリード化合物探索を念頭に置いて、**239Q** の類縁体を合成し、ニコチン受容体に対する抑制活性を検討した。

# 各論

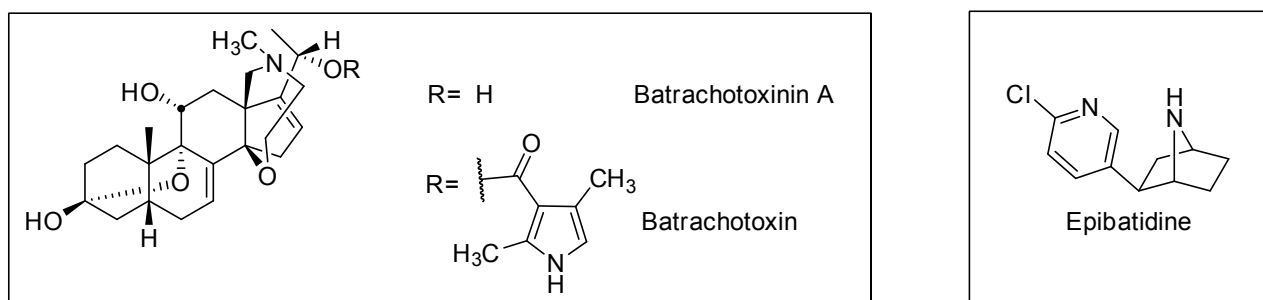
## 第 1 章 本研究の目的とその背景

### 第 1 節 毒ガエルアルカロイド

矢毒は未開のジャングルに生活する人々にとって、現在も必要不可欠な武器として使用されている。毒ガエルの皮膚は矢毒の提供元である。これらの化合物は毒の効果があり、天敵あるいは細菌感染からカエルを保護する。毒ガエルの生物活性物質はペプチド類、ブファジエノイド類、テトロドトキシン類と脂溶性毒ガエルアルカロイドに分類されている。<sup>1,2</sup>

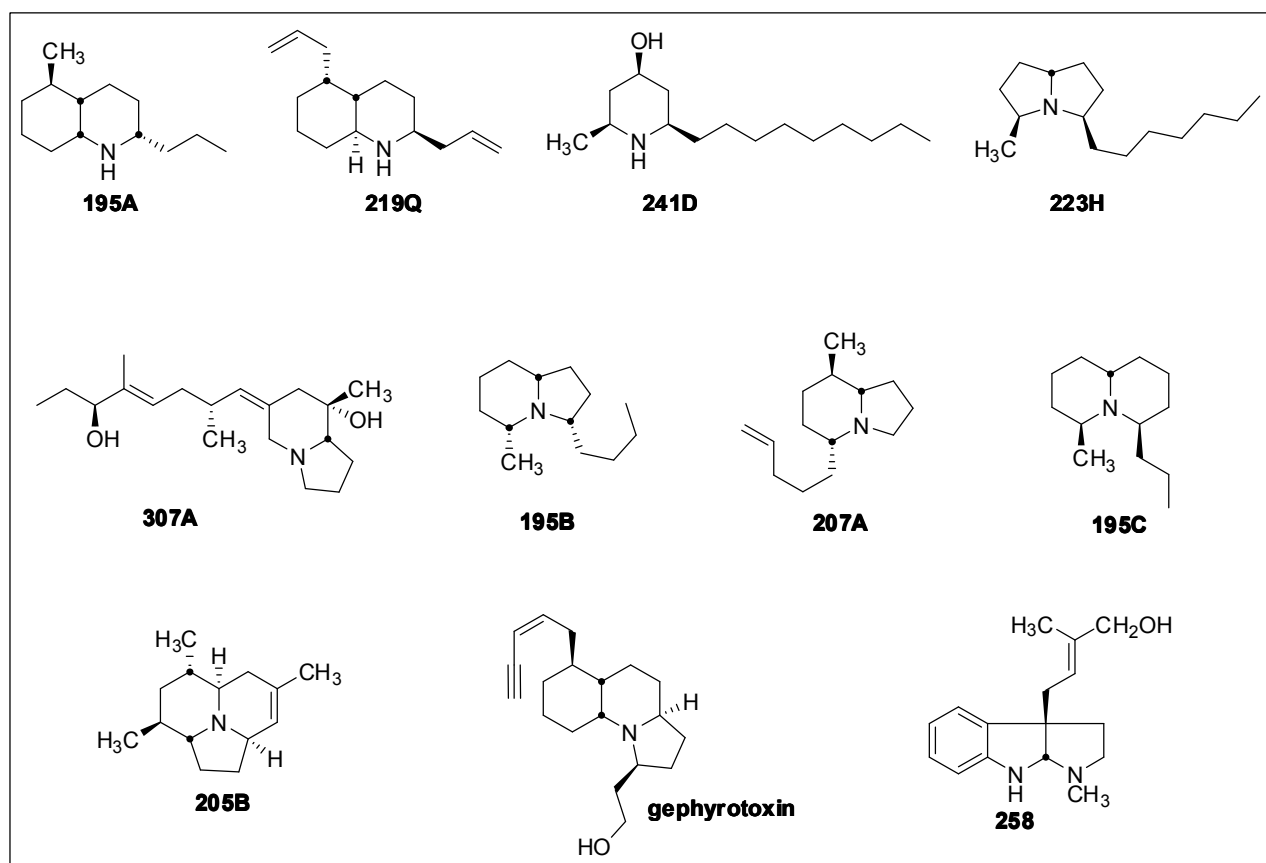
1960 年代以来、NIH の J.W.Daly らの研究グループは中南米、ニューギニア島、マダガスカル島、オーストラリアに生息するカエル（主に *Dendrobates* 科）の皮膚抽出液から続々と脂溶性毒ガエルアルカロイドを見出した。そのなか、1968 年、徳山らは単離同定された毒アガエルアルカロイドであるバトラコキシニン A の p-bromobenzoate 体の単結晶化に成功し、その X 線構造解析によりバトラコキシニン A の全立体化学構造を明らかにした。<sup>5</sup>バトラコキシニンは陸上生物から単離された化合物の中で最も強力な非タンパク質の毒である。Na<sup>+</sup>イオンチャネルを活性化し、カルバモイルコリンとアセチルコリンのムスカリン様受容体との結合を促進させ、その結果、神経と筋肉の細胞膜の不可逆的な脱分極により毒性を示す。<sup>6</sup>また、毒ガエルアルカロイドであるエピバチジンは 1992 年、T. F. Spande らによりエクアドルに生息するカエルの皮膚から単離され<sup>7</sup>、E. J. Corey らがキラル HPLC 技術により、両対掌体を合成し、天然物との比較により絶対配置を確定した。<sup>8</sup>さらに、エピバチジンがモルヒネより 200-500 倍高い鎮痛作用を有し、そのメカニズムが  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に選択的に作用することが解明された。エピバチジンのニコチン受容体のアゴニスト様作用は、毒ガエルアルカロイドがニコチン受容体リガンドのリード化合物になる画期的な発見であった。<sup>9</sup>





**Figure 2**

また、上記の化合物以外、毒ガエルアルカロイドはプミリオトクシン、デカヒドロキノリン、ヒストリオニコトキシン、モノサイクリックアルカロイド、ピロリチジン、インドリチジン、キノリチジン、三環系アルカロイド、プソイドフリナミンなどのサブクラスに区分されている。その中、インドリチジンとキノリチジンは最大のサブクラスであり、絶対あるいは相対配置が未だ解明されていない化合物が数多く残されており、近年、インドリチジンとキノリチジンの合成研究も盛んに行われている。<sup>10</sup>



**Figure 3**

## 第2節 ニコチン性アセチルコリン受容体

1905 年の Langley による薬物受容体の概念の創出、1970 年の Changeux による受容体タンパクの初めての精製、1980 年代の京都大学の沼らによる受容体遺伝子のクローニングなど、ニコチンとその受容体(nAChR)は常にサイエンスの革新的な進歩に関わっている。

ニコチン受容体はイオンチャネル内蔵型の膜受容体である。哺乳類では 16 種類( $\alpha 1-\alpha 7$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ 、 $\beta 1-\beta 4$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ )のニコチン受容体サブユニットが同定されており、それらがホモあるいはヘテロ 5 量体を形成する。ニコチン受容体のサブタイプは $\alpha 1\beta 1\gamma\delta/\epsilon$ の骨格筋型と $\alpha 2-\alpha 10$  と $\beta 2-\beta 4$  の組み合わせで構成される神経型に大別される。神経型ニコチン受容体にはニコチンやアセチルコリン(ACh)に対する感受性や反応性の異なるさまざまなサブタイプが存在し、神経系での分布もサブタイプにより異なる。特に脳内では、 $\alpha 7$  及び $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体が主要なサブタイプである。また、最近、バクテリアの nAChR ホモログにおいて、リガンドが受容体に結合することで、四次構造が変化し受容体内蔵チャネルが開く過程（アロステリック機構）が原子レベルで解明された。<sup>11</sup>

$\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体はニコチンに高親和性 nAChR であり、脳では大脳皮質、海馬、中脳黒質および腹側被蓋野 (VTA) など、広い範囲に分布する。特に VTA のドーパミンニューロンは $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体により調節されることで、ニコチンの報酬効果を形成する。<sup>12</sup>最近、 $\alpha 6\beta 2^*$ ニコチン受容体も中枢神経系のドーパミン様作用に重要な役割を果たすことが示され、 $\alpha 6\beta 2^*$ ニコチン受容体に選択的なアンタゴニストである Conotoxin MII の発見は $\alpha 6\beta 2^*$ ニコチン受容体の研究に重要なツールとなっている。<sup>13</sup>また、 $\alpha 4$  および $\beta 2$  ニコチン受容体サブユニット遺伝子とヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかん (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: ADNFLE) の連鎖解析が行われ、これらが本疾患の病因遺伝子である可能性が報告された。<sup>14</sup>さらに、ニコチンは $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体を介し、JAK2-STAT3 伝達により、LPS 刺激の炎症を軽減し、抗炎症効果を示すことが示唆されている。<sup>15</sup>

### 第3節 ニコチン受容体をターゲットとした創薬

$\alpha 4\beta 2$  あるいは  $\alpha 6\beta 2^*$  ニコチン受容体はてんかん、ニコチン依存症などの中枢神経疾患の治療における重要な創薬ターゲットであると考えられているが、現在、臨床使用の可能な  $\alpha 4\beta 2$  あるいは  $\alpha 6\beta 2^*$  ニコチン受容体サブタイプに対する選択的作用薬は禁煙補助薬であるバレニクリンのみである。<sup>16</sup> また、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体のパーシャルアゴニストであるバレニクリンは、興奮、うつ病および自殺傾向を含む神経精神症状が市販後報告されたため、2008年初頭にアメリカで新しい安全警告が添付文書に追加された。<sup>17</sup>

構造活性研究により、ニコチンなどの  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体作動薬を用い、本受容体にカチオン- $\pi$ 相互作用やカルボニル基の水素結合のドナーが存在していることが明らかになった。<sup>18</sup> また、Sazeticine A アナログと ACh 結合タンパクの相互作用が観察され、パーシャルアゴニスト **5** との共結晶の X 線解析によりタンパクモデルが同定され、さらに、もっと高い行為薬理学活性を有する化合物 **12** が見出された。<sup>19</sup> Sazetidine analogue である (**S**)-**9** も選択的に  $\alpha 4\beta 2$  受容体を脱感作させ、有意にアルコール依存マウスにおけるアルコール摂取量を減らすことが報告された。<sup>20</sup> 選択的  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体のフルアゴニストである **AZD1446** が構造活性相関研究で見出され、認知障害疾患の治療薬として、Phase II 臨床試験が行われている。<sup>21</sup>

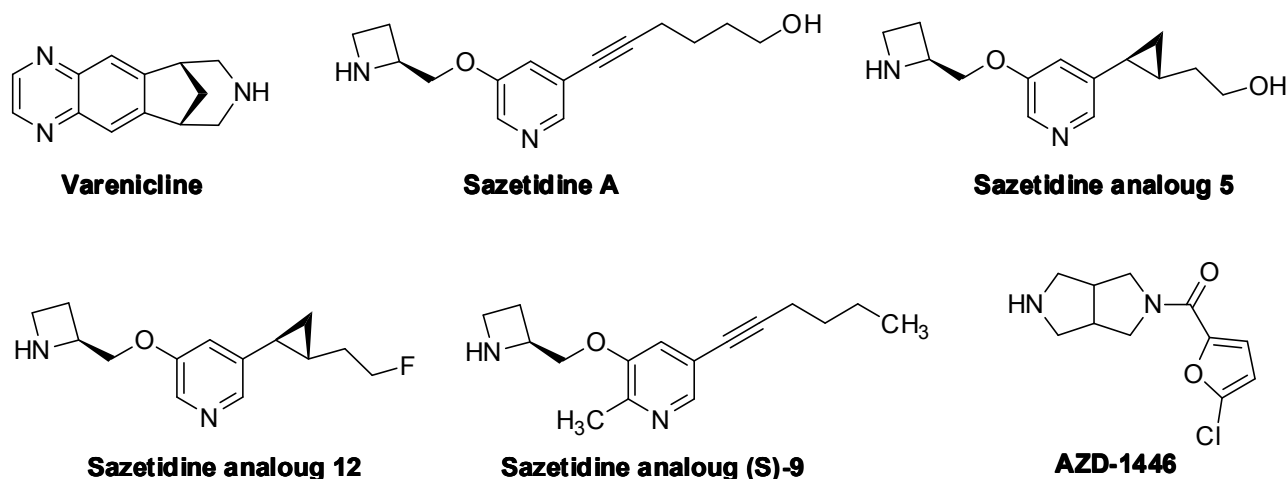


Figure 5

我々の研究グループは、インドリチジン **235B'** を合成し、本アルカロイドが  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体を非常に強く抑制することを見出した。しかも、 $\alpha 7$  受容体よりも 6 倍、 $\alpha 3\beta 2$  受容体よりも 40 倍、 $\alpha 4\beta 4$  受容体よりも 50 倍以上選択的に  $\alpha 4\beta 2$  受容体を抑制することが示された。<sup>22</sup>

一方、新たな禁煙補助薬開発を念頭に、(-)-**235B'** 類縁体のニコチン誘発性ドパミン遊離阻害作用を共同研究によって検討した結果、(-)-**237D** が  $\alpha$ -conotoxin MII-sensitive nicotinic receptor との相互作用により、強力なニコチン誘発性ドパミン遊離阻害活性を示すことが判明した。5,8 位置換インドリチジンは、主に  $\alpha 6 \beta 2^*$  ニコチン受容体アンタゴニストとして、ニコチン誘発性ドパミン遊離を抑制することが明らかとなった。<sup>23</sup>

Figure7. A. Inhibition of Nicotine-evoked total [<sup>3</sup>H] Dopamine Overflow with IC<sub>50</sub>= 0.18 nM , I<sub>max</sub> = 76% (Confidence Interval= 0.022-1.48nM). B. 237D inhibits the  $\alpha$ -conotoxin MII-sensitive nicotinic receptor subtypes. Thus, 237D act as an antagonist of  $\alpha 6 \beta 2$ -nicotinic receptors and a novel structural scaffold for the discovery of pharmacotherapies for smoking cessation. (Pivavarchyk, M. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 658, 132.)

上述のように、現在、ニコチン受容体リガンドを用いた臨床試験が盛んに行われており、ニコチン受容体をターゲットとする中枢神経疾患の新たな治療法の開発が期待されている。一方、ニコチン受容体の各サブタイプに選択的に作用する薬物はほとんどなく、世界中で選択的作用薬の探索が行われている。毒ガエルアルカロイド類がニコチン受容体を中心として、中枢神経系に対し興味ある生物活性を示すこ

とが示唆されており、我々の研究グループが合成した **235B** や **237D** がニコチン受容体に対する抑制効果が優れていることから、中枢神経系疾患の新規治療薬開発のためのリード化合物探索を念頭に置いて、新たに単離された毒ガエルアルカロイドであるインドリチジン **239Q** やキノリチジン **195C** を合成し、相対配置を同定したうえで、類縁体の合成とニコチン受容体の抑制活性を検討した。

## 第2章 毒ガエルアルカロイド195Cの エナンチオダイバージェン合成

### 第1節 目的

中南米に生息する毒ガエルの皮膚抽出液中には様々なアルカロイドが存在していることが確認されており、4,6 位置換キノリチジン **195C** はその一種である。**195C** は、カエルのみならずアリにもその存在が確認されていることから、真の生産者はカエルではなく、主にエサとして外部から摂取しているアリなどの昆虫であるといういわゆる **Dietary Hypothesis** が有力であると考えられている。これは興味深いことである反面、天然から得られるアルカロイドが極微量であることを示しており、生物活性を精査する上で **195C** の合成による供給が強く望まれている。<sup>24</sup>

単離者の **Jones** らは非立体選択的合成によって可能な 4 種の立体異性体を合成し、その相対配置を確定したが、絶対配置は依然として不明である。<sup>25</sup> (**Figure 8**) そこで今回、**195C** の絶対配置の確定を目指し、エナンチオダイバージェント合成による両対掌体の合成を企画した。

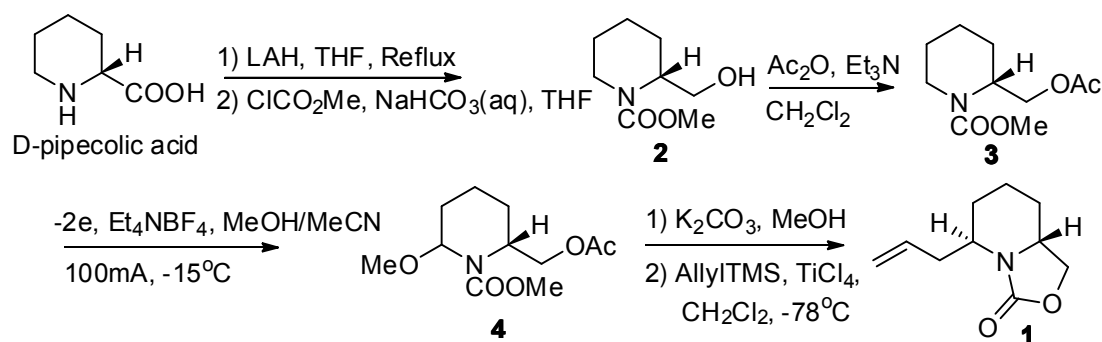
**Figure 8**

### 第2節 合成経路

我々は、**trans-2,6** 置換ピペリジン誘導体への接触水素化が立体選択的に進行すれば **195C** の全合成ができると考えた。さらに、不飽和ケトンに対して接触水素化を適用すれば、両対掌体の合成、すなわちエナンチオダイバージェント合成が可能になると考えた。そこで、共通の鍵中間体としてオキサゾリジノン **1** を想定し、**1** からはオレフィンクロスメタセシスにより 2 種類の不飽和ケトンの合成が可能であると考えた。(Scheme 1)<sup>26</sup>

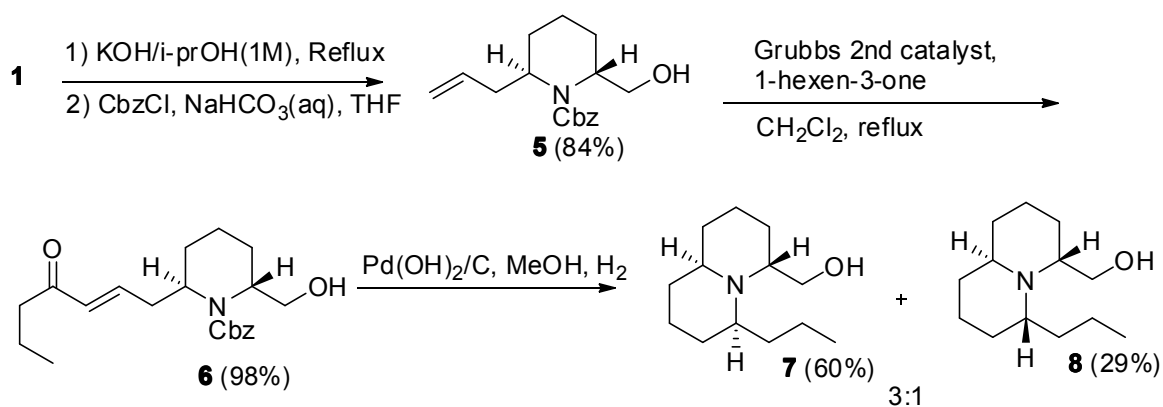
### Scheme 1

市販のピペコリン酸を  $\text{LiAlH}_4$  還元し得られたアミノアルコールのアミノ基を  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  で保護することによりアルコール **2** へ導いた。アシルイミニウムに対するアリルトリメチルシランとの反応によりアリル基を望む立体化学でトランス選択的に導入するためには、ピペリジン環のコンフォメーションを固定する必要がある、まず、陽極酸化によるメトキシ基の導入を考えた。<sup>27</sup> **2** の水酸基のアセチル化、次いで陽極酸化を行うと望むメトキシ体 **4** を良好な収率で得ることができた。さらに、脱アセチル保護とオキサゾリジノンの環化を塩基条件下で一挙に行い、アリルトリメチルシランを求核剤とし、単一のジアステレオマーである **1** を得た。<sup>28</sup> (Scheme 2)



Scheme 2

オキサゾリジノン **1** に対し、加水分解により、アミノアルコールに導き、 $\text{CbzCl}$  との反応によりアルコール **5** を得た。<sup>29</sup> アルコール **5** からオレフィンクロスメタセシス反応により、不飽和ケトン **6** を得た。得られた **6** をイミニウムイオン経由の接触還元反応に付すと、主成績体は 4,6 位 *trans* 置換体で、望む **8** はマイナー成績体として得られるのみであった。(Scheme 3)

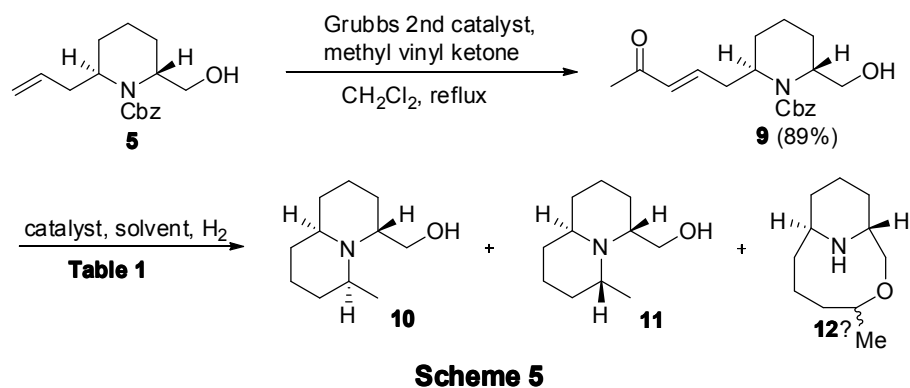


**Scheme 3**

この選択性については以下の様に考察した。**1,3**-アリリックストレインを避けるために、ヒドロキシメチレン基がアキシアルに位置する二つの配座が考えられるが、実験の結果から下の配座がより有利であると考えられる。(Scheme 4)

触媒および溶媒により選択性が異なる結果を得た。しかしながらいずれの条件においても主成績体は**4,6**位 **trans** 置換体で、望む化合物はマイナー成績体として得られるであった。また、Table 1 の条件、すなわちメタノール中パラジウム炭素を触媒として還元を行うと、未だ構造決定には至っていないが、架橋双環系化合物を思われる化合物の生成を確認した。(Scheme 5)





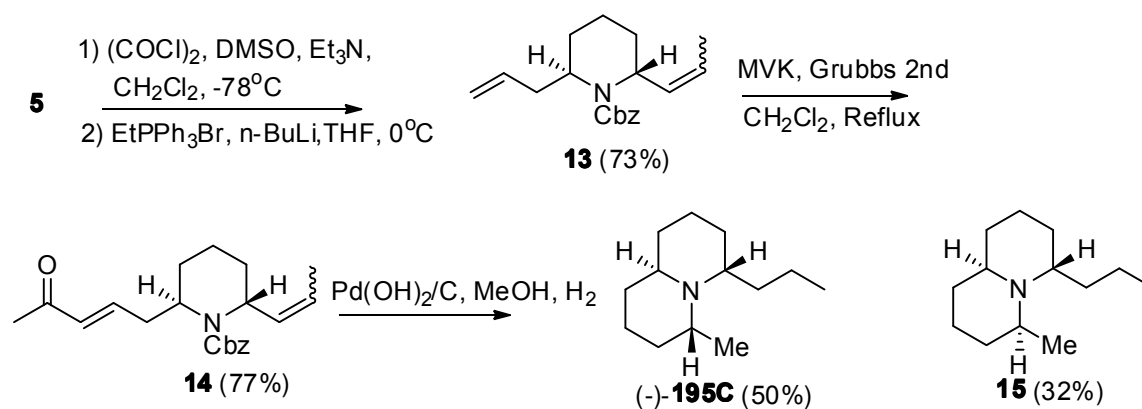
**Table 1**

得られた **8** の Swern 酸化、Wittig オレフィン化反応および接触還元を行ったが、目的である **195C** を得るには至らなかった。本反応は小スケールにて 1 度試したのみであり、今後酸化条件の検討を含め再度検討の余地が残されている。一方、**8** のメシル化と  $\text{LiAlH}_4$  還元を行い、16%という低収率ながら **195C** を得ることができた。(Scheme 6)

**Scheme 6**

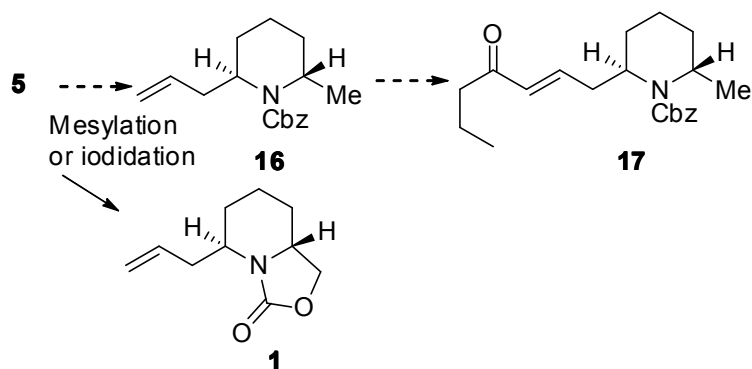
そこで、アルコール **5** から、先にヒドロキシメチレン基をプロピル側鎖に変換する方法を検討してきた。化合物 **5** を Swern 酸化し、アルコールをアルデヒドに導き、Wittig 反応により、対応する E,Z オレフィンの混合物を得た。この混合物に対し、オレフィНКロスメタセシスを行い、不飽和ケトン体 **14**

に導いた。最後に、接触水素化によるイミニウムの還元で、**(-)-195C** とそのエピマーを 1.4:1 の割合で得た。エピマーの構造は文献値との比較により確認し、**(-)-195C** の構造は  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR と MS スペクトルにより同定した。(Scheme 7)



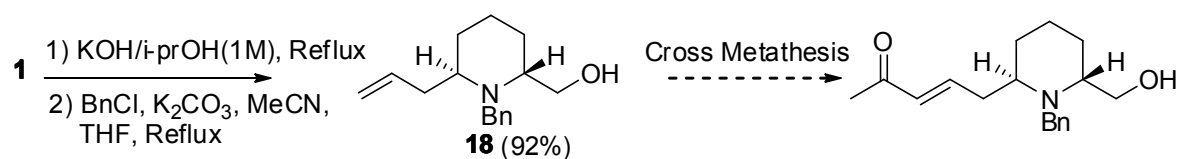
Scheme 7.

一方、エナンチオマーである**(+)-195C**を合成するために、アルコール**5**に対し、ヒドロキシメチレンをメチルにする方法を検討した。しかしながら、アルコール**5**のメシル化とヨウ素化を検討したところ、いずれも望むメシル体あるいはヨウ素体は得られず、環化体**1**のみを与えた。(Scheme 8)



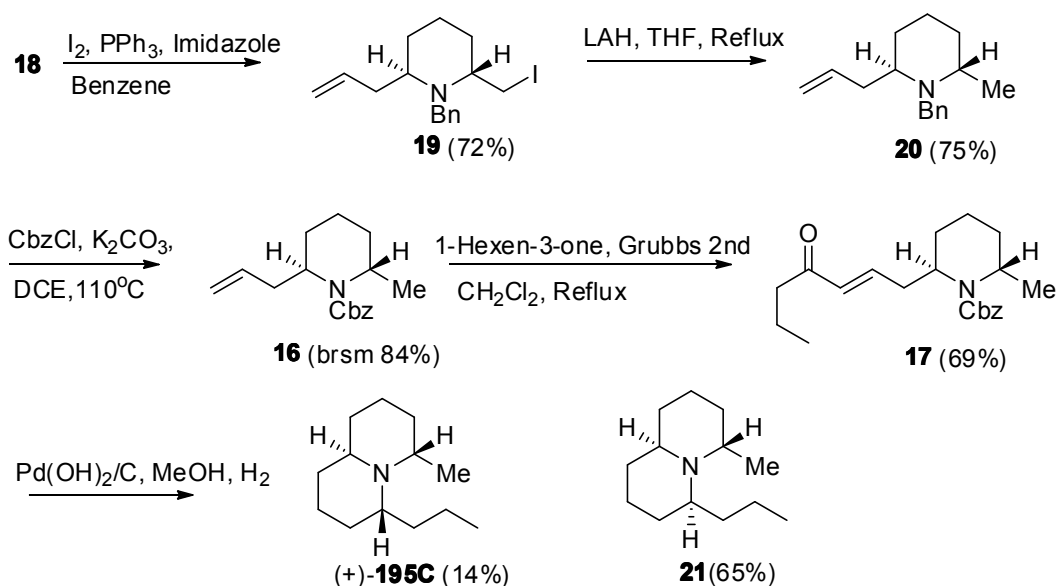
Scheme 8

上述の副反応を避けるために、ベンジル誘導体から、メチル化することを検討した。**1**に対し、加水分解後、塩化ベンジルと反応させ、ベンジル体**18**を得た。しかし、Grubbs' second-generation catalyst と Grubbs–Hoveyda catalyst を用いベンジル体のオレフィクロスメタセシス反応を検討した結果、いずれも進行せずベンジル体**18**の回収に留まった。(Scheme 9)<sup>30</sup>



Scheme 9

さらに、**(+)-195C**を得るために、まず、ベンジル体 **18** にヨウ素化を行い、 $\text{LiAlH}_4$ 還元条件下で、メチル体 **20**を得た。<sup>31</sup> 次いで、炭酸カリウム、CbzCl と加熱すると、Cbz 体 **16**を与えた。次に、Cbz 体 **16** に対し、オレフィンクロスメタセシス反応と接触水素化を行い、1:4.6 の割合で、**(+)-195C** とエピマーを得ることができた。**(+)-195C** の構造は**(-)-195C** の  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR と MS スペクトルとの比較および、比旋光度の絶対値の比較により決定した。(Scheme 10)



**Scheme 10**

以上著者は、キノリチジンアルカロイド **195C** の最初のエナンチオダイバージェント合成を達成した。

## 第3章 毒ガエルアルカロイド(+)-239Q 及び類縁体の合成

### 第1節 背景

インドリチジン **239Q** は Daly らにより、アルゼンチンに生息するカエルの皮膚から単離され、その相対配置は Figure 9 のように予想された。<sup>32</sup> 本研究の目的はインドリチジン **239Q** の全合成を行い、相対配置を確定することと我々のこれまでの知見に基づき、ニコチン受容体抑制活性評価を念頭においた **239Q** の類縁体合成を行うことである。(Figure 9)

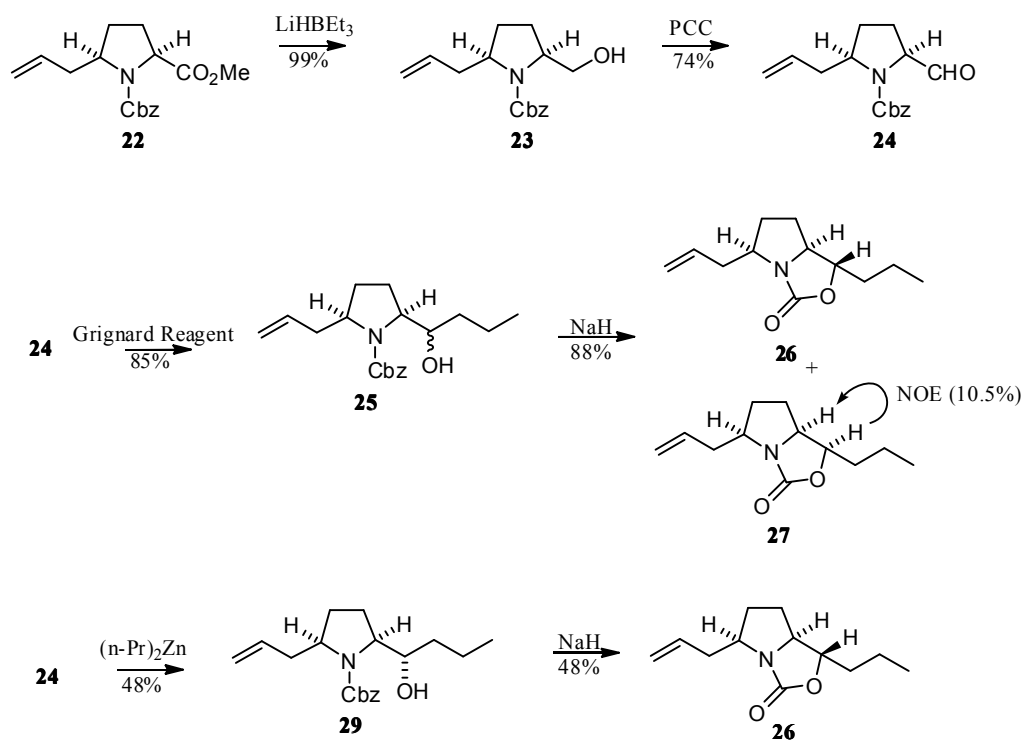
すなわち、インドリチジン **235B'**及び **237D** の七つの炭素鎖がファーマコフォアの必須な部位であると考えられ、**239Q** のインドリチジン環上 3 位あるいは 5 位に 7 炭素鎖を導入した以下の 6 種の化合物も合成ターゲットとした。<sup>22, 23</sup> (Figure 10)

## 第2節 合成経路

合成戦略は、共通の中間体であるケトン体 **7** の立体選択的還元により、**3** 位側鎖の  $\alpha$  位不斉中心の導入およびイミニウムイオンの還元を用いた立体選択的インドリチジン環構築を鍵反応とした **239Q** の合成である。(Scheme 11)

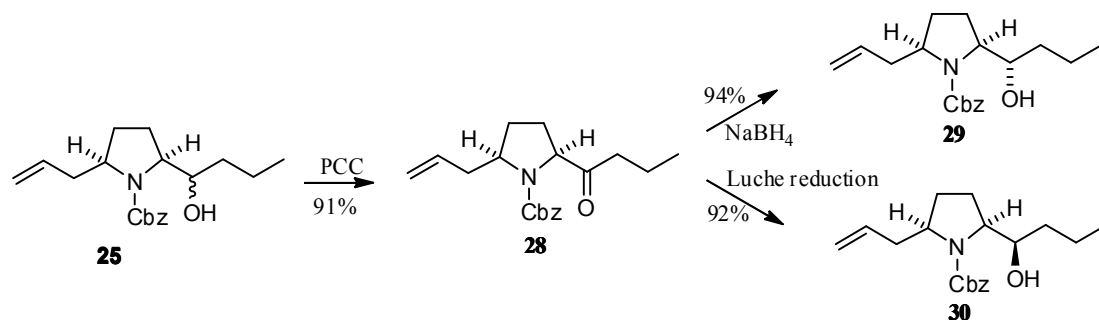
Scheme 11

文献既知のピロリジン **22** を出発原料として<sup>33</sup>、スーパーハイドライドを用いてアルコール **23** に還元し、PCC 酸化によりアルデヒド **24** とした。ノーマルプロピルグリニアル試薬を用いた付加反応では、アルコール **25** の 1:1 の混合物を与えた。その立体化学は、オキサゾリジノンに導き、NOE で構造決定した。一方、アルデヒド **24** に対して、亜鉛試薬を用いた付加反応を検討したところ、**48%** の収率で単一のアルコール **29** を得た。(Scheme 12)



Scheme 12

さらに、アルコール **25** の PCC 酸化で共通の中間体ケトン **28** に導き、ヒドリド還元を検討したところ、水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元では、単一のアルコール **29** を得た。一方、Luche 還元では 5:1 の割合でアルコール **30** を主生成物として得た。特に水素化ホウ素ナトリウム還元においては、用いる溶媒が重要であり、メタノール中では単一のアルコール **29** を与えるのに対し、塩化メチレンとメタノールの混合溶媒を用いた場合、立体選択性を示さず、ジアステレオマーの混合物を与えた。(Scheme 13)

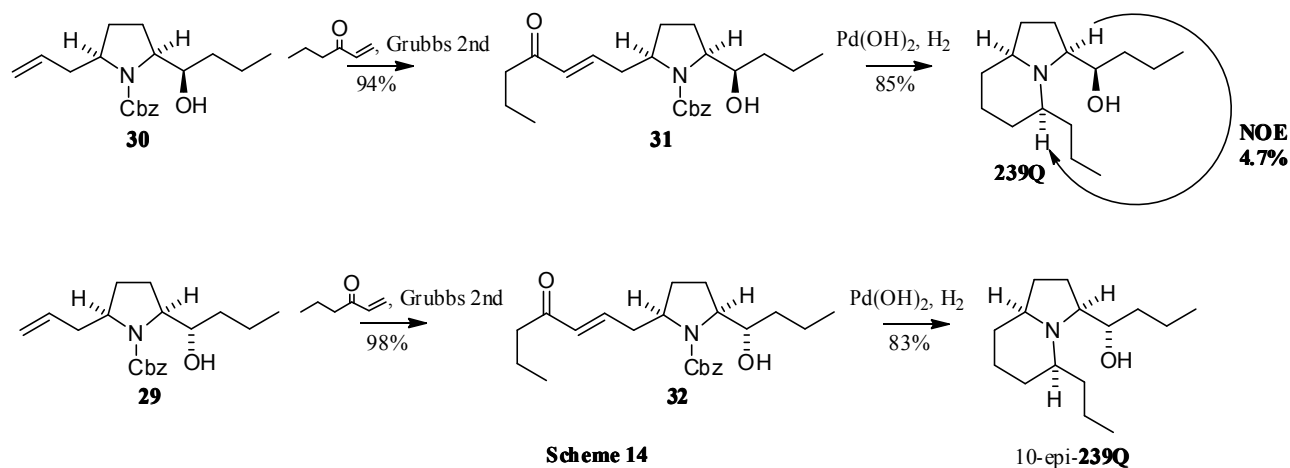


Scheme 13

上記還元反応の立体選択性は次のように考えた。水素化ホウ素ナトリウム還元では、Felkin-Anh モデルに従い還元反応が進行し、**29** のみを与え、Luche 還元ではキレーションコントロールによりアルコール **30** を優先的に与えたと考えられる。(Figure 11)

アルコール **30** と **29** それぞれについて、オレフィンクロスメタセシス反応により<sup>34</sup> 共役ケトン **31** と

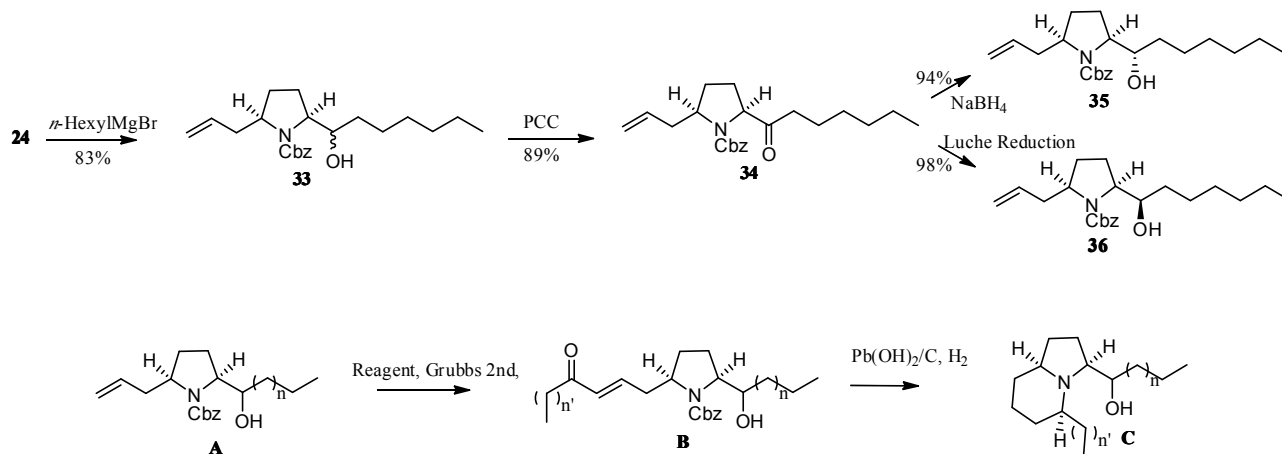
**32** とし、接触還元を付し、オレフィン部位の還元、脱 **Cbz**、およびイミニウムイオンの還元を一挙に行い、**239Q** と 10 位エピ体の合成を完了した。インドリチジン **239Q** の 8 位の立体化学は NOE により確認した。(Scheme 14)



合成した **239Q** および天然物 **239Q** を co-injection した際の GC-FTIR のチャートは完全に一致し、 $3528\text{ cm}^{-1}$  に非常に幅広い水酸基に由来する吸収帯が認められたのに対し、合成した epi-**239Q** の GC-FTIR では  $3649\text{ cm}^{-1}$  に水酸基に由来する吸収帯が認められ、両者の指紋領域は明らかに異なることから、天然物の相対配置を決定した。(Figure 12)

**Figure 12**

次いで **239Q** 類縁体の合成を検討した。n-ヘキシルグリニアル試薬を用いて同様にアルコール **33** およびケトン **34** を経由し、立体選択的還元反応によりアルコール **35** と **36** を得た。さらに、オレフィンクロスメタセシス反応と接触還元により、3,5 位側鎖に 7 炭素鎖を有する類縁体の合成を完了した。各工程の収率は Table 2 に示した。(Scheme 15)



Scheme 15

Table 2

以上、著者は **239Q** の最初の全合成を達成すると同時に、3 位および 5 位に 7 炭素側鎖を有する **239Q** 類縁体の合成を完了した。

## 第 4 章 毒ガエルアルカロイド(+)-239Q 及び類縁体のニコチン



# 受容体に対する活性評価

## 第1節 目的

現在、ニコチン受容体リガンドを用いた臨床試験が盛んに行われており、ニコチン受容体をターゲットとする中枢神経疾患の新たな治療法の開発が期待されている。一方、ニコチン受容体の各サブタイプに選択的に作用する薬物はほとんどなく、世界中で選択的作用薬の探索が行われている。我々の研究グループは以前、インドリチジン **235B'** を合成し薬効を解析した結果、本物質が  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体を強く抑制することを見出した。そこで **239Q** の類縁アルカロイドである **239Q** 類縁体の  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対する抑制活性を検討した。

## 第2節 実験方法

本研究では、Tsuneki らの方法<sup>22</sup>に基づいてアフリカツメガエル卵母細胞(Oocyte)にニコチン受容体を発現させた。まず、Oocyte を麻酔下のアフリカツメガエルより外科的に摘出し、ステージ V から VI の Oocyte を選別した後、autoinjector を用いて、ニコチン受容体サブユニット ( $\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 、または  $\alpha 7$ ) の cDNA を含むプラスミド DNA を 23 ng 注入した。Oocyte を SOS solution (100 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 5 mM HEPES, 2.5 mM pyruvic acid, 1% bovine serum albumin) に 19°C で 3-7 日間培養した後、電気生理実験に用いた。なお、本実験は富山大学遺伝子組換え生物等使用実験安全管理規則に基づいて実施された。

ニコチン受容体における ACh 誘発電流は Tsuneki らの方法<sup>22</sup>に基づいて測定した。半筒状のチャンバーに Oocyte をのせ、Ringer's Solution を 15 ml/min の速度で灌流させた。また、内因性のムスカリン性受容体を不活性するために、Ringer's Solution にアトロピン (1  $\mu\text{M}$ ) を加えた。Oocyte の膜電位を GeneClamp 500 amplifier および pCLAMP7 software を用いて -60 mV に固定し、膜電流の変化を二電極膜電位固定法を用いて測定した。このとき、電極を 3M KCl で満たし、その抵抗が 2 M $\Omega$  以下のものを用いた。また、サンプリング速度を 20 Hz とした。Oocyte に ACh を処置するときは、pCLAMP7 software によりコンピューター制御された three-way Teflon solenoid valve を用いて灌流液を瞬時的に ACh 溶液に切り替えた。ACh の処置時間は 5 s とした。なお、3 min 間 Ringer's Solution で wash することで ACh 誘発電流が完全に回復することを確認した。 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体の活性評価試験には、1  $\mu\text{M}$  ACh を用い、 $\alpha 7$  ニコチン受容体の活性評価試験には 100  $\mu\text{M}$  ACh を用いた。これらの濃度は、 $\alpha 4\beta 2$  および  $\alpha 7$  ニコチン受容体の 30% 活性化濃度 ( $\text{IC}_{30}$ ) である。

濃度抑制曲線を  $I = I_{\text{max}} - I_{\text{max}}/[1 + (\text{IC}_{50}/\text{An})^{\text{nH}}]$  の式に適合するように Prism software を用いて作成し 50% 抑制濃度を算出した。なお、I は電流の振幅の割合、 $I_{\text{max}}$  は電流の最大振幅を 1 mM ACh 誘発電流或いは 10 mM コリン誘発電流により標準化した値、An はアンタゴニストの濃度、 $\text{IC}_{50}$  はアンタゴニストによる 50% 抑制濃度、nH はヒル係数をそれぞれ表す。

### 第 3 節 実験結果

$\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対する **239Q** とその類縁体 **239Q-1** および **239Q-2** の効果を比較検討した。アルカロイド **239Q** (3  $\mu\text{M}$ ) を処置した場合、ACh 誘発電流の振幅が ACh 単独の反応よりも軽度に減少した。これに対し、3 位に 7 炭素側鎖を有する **239Q-2** (3  $\mu\text{M}$ ) は比較的強い抑制活性を示し、5 位に 7 炭素鎖がある **239Q-1** は顕著な抑制作用を示した。さらに、これらのアルカロイドの作用特性を検討した結果、**239Q**、**239Q-1** および **239Q-2** はいずれも  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体を濃度依存的に抑制し、それぞれの  $\text{IC}_{50}$  値は 11.0  $\mu\text{M}$ , 0.5  $\mu\text{M}$  および 1.9  $\mu\text{M}$  であった。(Figure 13, Table 3)

Figure 13

次に、**epi-239Q** およびその類縁体の  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対する効果を比較検討した。その結果、上述の **239Q** 類縁体と同様に、**epi-239Q** による抑制効果は軽度であったのに対し、3 位の側鎖が伸長した **epi-239Q-2** はやや抑制活性が増加し、5 位の側鎖が伸長した **epi-239Q-1** は著明な  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体の抑制作用を示した。一方、3 位と 5 位の両方に七炭素鎖を有する **epi-239Q-3** は **epi-239Q** よりも弱い抑制活性を示した。いずれの抑制作用も用いたアルカロイドの濃度に依存的であり、**epi-239Q**、**epi-239Q-1**、**epi-239Q-2** および **epi-239Q-3** の  $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 2.7  $\mu\text{M}$ , 0.7  $\mu\text{M}$ , 2.6  $\mu\text{M}$  および 6.4  $\mu\text{M}$  であった。(Figure 14, Table 3)

#### Figure 14

さらに、 $\alpha 7$  ニコチン受容体に対する抑制効果を検討したところ、**239Q-1** は **239Q** よりやや強い抑制効果を示した。いずれのアルカロイドも濃度依存的な抑制作用を示し、**239Q** および **239Q-1** の  $IC_{50}$  はそれぞれ  $5.7 \mu M$  および  $1.4 \mu M$  であった。(Figure 15, Table 3)

#### Figure 15

### 第4節 考察

各縁体の  $IC_{50}$  値を比較した結果、 $\alpha 7$  ニコチン受容体において、**239Q-1** が **239Q** よりも 4.1 倍高い抑制活性を示し、さらに  $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体において 22 倍高い抑制効果を示すことを明らかにした。また、5 位七炭素鎖のエピ体 **epi-239Q-1** も、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対し、**239Q** よりも約 16 倍高い抑制活性を示したので、5 位七炭素鎖はインドリチジン **239Q** 類縁体のファーマコフォアに重要な部位であると結論できた。(Table 3)

**Table 3**

## 第 5 章 総括

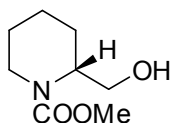
今回、ケンタッキー大学の研究グループとの共同研究で、**237D** が強力にかつ濃度依存的にニコチン誘発性ドパミン遊離を阻害することを突き止め、しかもその作用機序が  $\alpha$ -Conotoxin MII と類似していたので、**237D** は  $\alpha 6 \beta 2^*$  ニコチン受容体を阻害するアルカロイドであると考えられる。また本研究では、毒ガエルアルカロイド **239Q** の全合成を達成し、我々独自の知見に基づき合成した 6 種類の類縁体について、ニコチン受容体に対する抑制効果を検討したところ、**239Q-1**, **epi-239Q-1** が  $\alpha 4 \beta 2$  ニコチン受容体に対して **239Q** よりも約 20 倍強い抑制活性を示すことを明らかにした。さらに、**195C** のエナンチオダイバージェント合成を達成した。

## 実験法とデータ

### 1. General Remarks

Flash chromatography was performed with Kanto Kagaku silica gel 60N (63-210 mm). NMR spectra were recorded on a Varian Gemini300 or JEOL ECX400 spectrometer in the solvent indicated. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm downfield from TMS and referenced with  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm) as an internal standard. Peak multiplicities are designated by the following abbreviations: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad and coupling constants are given in ( $J$ ) Hz. High resolution mass spectral data was obtained on a JEOL JMS-GC MATE II or JEOL JMS-AX505HAD. All commercial reagents were used as received unless otherwise noted.

### Experiment methods



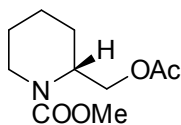
#### (*R*)-methyl 2-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (**2**)

To a stirred solution of D-pipecolic acid (**1**, 3.87 g, 30 mmol) in THF (40 mL) was added  $\text{LiAlH}_4$  (3.42 g, 30 mmol) at 0 °C, and the resulting suspension was refluxed for 2 h. After cooling, the reaction was quenched with 10% NaOH (aq), and the aqueous mixture was extracted with hot ethyl acetate (10 mL  $\times$  5). The organic extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to give a colorless oil, which was used directly in the next step.

To a stirred solution of the above alcohol in THF (40 mL) were added satd.  $\text{NaHCO}_3$  (aq) (40 mL) and  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (2.5 mL, 33 mmol) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for overnight. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL  $\times$  3). The organic layer and extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to give pale yellow oil, which was chromatographed on silica gel (30 g, Hexane : Acetone = 8:1) to afford **2** (5.1 g, 98%) as a colorless oil.

IR (neat) 3414, 2939, 1695, 1450, 1271, 770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  1.25-1.53 (2H, m), 1.56-1.71 (4H, m), 2.92 (1H, t-like,  $J$  = 10.9 Hz), 3.61-3.67 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.83 (1H, td-like,  $J$  = 10.9, 4.0 Hz), 3.96 (1H, br), 4.30-4.33 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  19.40, 25.07, 25.26, 40.00, 52.65 (two carbons), 60.81, 157.14; MS (EI):  $m/z$  173  $[\text{M}]^+$ ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$   $[\text{M}]^+$  173.1052; Found 173.1051 ;

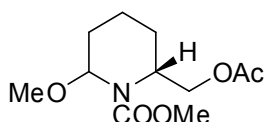
$[\alpha]_D^{26} +40.2$  ( $c$  2.90,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(*R*)-methyl-2-(acetoxymethyl)piperidine-1-carboxylate (3)**

To a stirred solution of alcohol (**2**, 1.46 g, 8.4 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.8 mL, 12.6 mmol) and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.95 mL, 10.1 mmol) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for overnight. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (30 g, Hexane : Acetone = 30:1) to afford **3** (1.8 g, 99% ) as pale yellow oil.

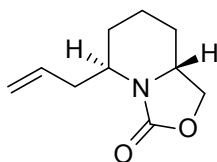
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  1.39-1.54 (2H, m), 1.56-1.68 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.87 (1H, t-like,  $J$  = 13.2 Hz), 3.69 (3H, s), 4.04 (1H, br), 4.14 (1H, dd,  $J$  = 11.0, 6.6 Hz), 4.24 (1H, dd,  $J$  = 11.0, 8.4 Hz), 4.51 (1H, br s);  $[\alpha]_D^{26} +41.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), ref 23:  $[\alpha]_D^{28} -45.6$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ )



**(2*R*)-methyl 2-(acetoxymethyl)-6-methoxypiperidine-1-carboxylate (4)**

To a solution of (**3**, 800 mg, 3.7 mmol) in MeOH (9 mL) and MeCN (36 mL) was added  $\text{Et}_4\text{NBF}_4$  (540 mg, 1.824 mmol) at room temperature. Under 100 mA electricity passed through by use of graphite anode and cathode electrodes, the resulting mixture was stirred at -15 °C for 2h. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (30 g, Hexane : Acetone = 40:1) to afford **4** (802 mg, 88%) as pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz )  $\delta$  1.40-1.66 (3H, m), 1.74-1.91 (3H, m), 2.05 (3H, s), 3.27 & 3.32 (3H, br s), 3.73 (3H, s), 4.02-4.18 (1H, m), 4.37 & 4.51 (2H, br s), 5.30 & 5.48 (1H, br s).



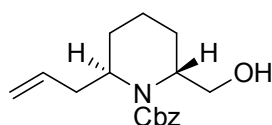
**(5*R*, 8*aR*)-5-allyltetrahydro-1H-oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3(5*H*)-one (1)**

To a stirred solution of (**4**, 640 mg, 2.6 mmol) in MeOH (12mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (360 mg, 2.6 mmol) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated, and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , filtered by celite, and evaporated to give pale yellow oil.

To a stirred solution of above oil in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) were added allyltrimethylsilane (1.85 mL, 11.7 mmol)

and  $\text{TiCl}_4$  (0.28 mL, 2.6 mmol) at  $-78^\circ\text{C}$ , and then the resulting mixture was stirred and allowed to warm to room temperature over 1 h. The reaction was quenched with saturated  $\text{NaHCO}_3$ , and the aqueous mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL  $\times$  3). The organic extracts were combined, dried over  $\text{NaSO}_4$ , and evaporated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (25 g, Hexane: Acetone = 10:1) to give **1** (356 mg, 75%) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.24-1.36 (1H, m), 1.58-1.86 (5H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 3.85-3.88 (1H, m), 4.01-4.05 (1H, m), 4.38 (1H, t,  $J$  = 8.1 Hz), 5.06-5.14 (2H, m), 5.73-5.80 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz)  $\delta$  17.37, 26.11, 30.10, 34.08, 48.42, 50.05, 67.91, 116.85, 134.14, 156.50;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +27.0$  ( $c$  1.00, MeOH). ref 22:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -27.0$  ( $c$  1.02, MeOH)

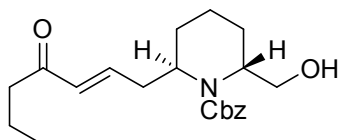


**(2R, 6R)-benzyl 2-allyl-6-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (5)**

Oxazolidinone (**1**, 195 mg, 1.1 mmol) was added to a solution of KOH (1M in  $i$ -PrOH) (10.8 mL, 10.8 mmol) at room temperature, and the resulting solution was refluxed for 24 h. After cooling, the solvent was evaporated, and then  $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) was added to the residue. After saturation with NaCl, the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL  $\times$  5), the organic layer were combined, dried over  $\text{NaSO}_4$ , and evaporated to give pale yellow oil, which was used directly in next step.

To a stirred solution of the above oil in THF (3 mL) were added satd.  $\text{NaHCO}_3$  (aq) (3 mL) and  $\text{ClCO}_2\text{Bn}$  (0.15 mL, 1.1 mmol) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for overnight. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL  $\times$  3). The organic layer and extracts were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and evaporated to give pale yellow oil, which was chromatographed on silica gel (15 g, Hexane : Ethyl acetate = 10:1) to afford **5** (260 mg, 84%) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.20-2.27 (1H, m), 2.24-2.50 (1H, m), 3.54 (1H, br), 3.77-3.84 (2H, m), 4.30 (1H, br), 5.00-5.17 (4H, m), 5.63-5.72 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +30.7$  ( $c$  1.00, MeOH). [ref 25:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -32$  ( $c$  0.99, MeOH)]



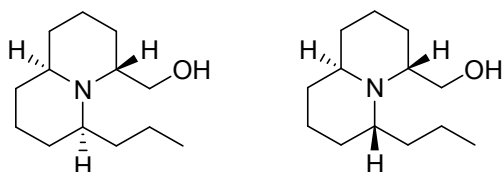
**(2R,6R)-benzyl-2-(hydroxymethyl)-6-((E)-4-oxohept-2-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (6)**

To a stirred solution of **5** (260 mg, 0.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) were added 1-hexen-3-one (0.32 mL, 2.7 mmol) and Grubbs' second catalyst (77 mg, 0.09 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 12 h.



After cooling, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (10 g, Hexane: Acetone= 8: 1) to give **6** (320 mg, 98%) as a brown oil.

IR ( neat ) 3391, 2947, 1651, 1257, 980, 739  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.86-0.93 (3H, m), 1.56-1.73 (9H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 6.60-6.67 (1H, m), 3.57 (1H, br), 3.76-3.85 (2H, m), 4.37 (1H, br), 5.11 (2H, s), 6.09 (1H, d,  $J$  = 15.9 Hz), 6.65-6.73 (1H, m), 7.62-7.40 (5H, );  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 16.83, 26.28, 27.08, 35.14, 52.26, 53.56, 55.32, 65.08, 67.44, 128.06, 128.32, 128.72, 133.11, 136.40, 143.97, 156.15, 198.34; MS (EI) :  $m/z$  359 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$  359.2097 ; Found 359.2099 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +27.59$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ).

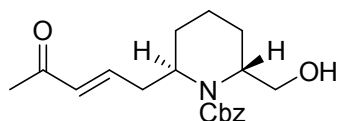


**((4R,6S,9aS)-6-propyloctahydro-1H-quinolizin-4-yl)methanol (7) and ((4R,6R,9aS)-6-propyloctahydro-1H-quinolizin-4-yl)methanol (8)**

To a stirred solution of **6** (430 mg, 1.196 mmol) in MeOH (15 mL) were added 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  catalyst (15 mg), and the resulting mixture was stirred for 12 h under  $\text{H}_2$  atmosphere. After 12h, the solvent was filtered off by celite and evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (15 g,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH= 6: 1) to give **7** and **8** (225 mg, 89%) at the rate of 3:1 as a brown oil.

**7**: IR (neat) 3380, 2920, 2302, 1514, 1408, 1027  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 1.16-1.68 (5H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.46 (1H, br), 3.31 (1H, br), 3.80 (1H, t-like,  $J$  = 9.5 Hz), 3.91-3.95 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 14.58, 18.47, 18.79, 24.20, 26.69, 31.65, 34.47, 34.63, 35.17, 53.80, 55.18, 55.65, 57.82; MS (EI) :  $m/z$  211 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$  211.1936 ; Found 211.1934 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +49.82$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

**8**: IR (neat) 3368, 2932, 2361, 1541, 1458, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J$  = 1.1 Hz), 1.23-1.79 (16H, m), 3.03 (1H, br), 1.13 (1H, br), 3.26 (1H, br), 3.49 (1H, t-like,  $J$  = 1.1 Hz), 3.62-3.66 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 14.49, 18.47, 19.67, 20.22, 22.99, 25.52, 28.85, 29.64, 35.26, 49.15, 51.60, 52.32, 59.75; MS (EI) :  $m/z$  211 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$  211.1936 ; Found 211.1937 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -36.24$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ).

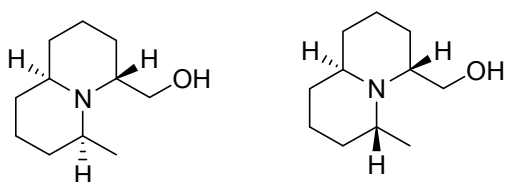


**(2R,6R)-benzyl-2-(hydroxymethyl)-6-((E)-4-oxopent-2-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (9)**

To a stirred solution of **5** (150 mg, 0.518 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) were added methyl vinyl ketone (0.13

mL, 1.555 mmol) and Grubbs' second catalyst (44 mg, 0.052 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 12 h. After cooling, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (10 g, Hexane: Acetone= 5: 1) to give **9** (153 mg, 89%) as a brown oil.

IR (neat) 3391, 2947, 1651, 1257, 980, 739  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.68-1.83 (6H, m), 2.13 (3H, s), 2.36-2.42 (1H, m), 2.61-2.65 (1H, m), 3.57 (1H, br), 3.74-3.82 (2H, m), 4.34 (1H, br), 5.11 (2H, dd,  $J$  = 11.8 Hz, 12.3 Hz), 6.05 (1H, d,  $J$  = 15.8 Hz), 6.61-6.66 (1H, m), 7.31-7.37 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 16.83, 26.28, 27.08, 35.14, 52.26, 53.56, 55.32, 65.08, 67.44, 128.06, 128.32, 128.72, 133.11, 136.40, 143.97, 156.15, 198.34; MS (EI) :  $m/z$  311 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$  311.1784 ; Found 311.1785 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +27.59$  (  $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$  ).

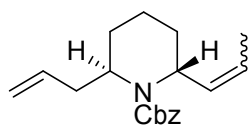


**((4R,6S,9aS)-6-methyloctahydro-1H-quinolizin-4-yl)methanol (10) and ((4R,6R,9aS)-6-methyloctahydro-1H-quinolizin-4-yl)methanol (11)**

To a stirred solution of **9** (50 mg, 0.151mmol ) in MeOH (5 mL) were added 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  catalyst (3 mg), and the resulting mixture was stirred for 72 h under  $\text{H}_2$  atmosphere. After 72 h, the solvent was filtered off by celite and evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (15g,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH= 6: 1) to give **10** and **11** (27 mg, 98%) at the rate of 2.1:1 as a brown oil.

**10**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.21 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 1.25-1.71 ( 11H, m ), 1.95-2.00 ( 1H, m ), 2.45 ( 1H, br ), 2.67 ( 1H, br ), 3.43 ( 1H, br ), 3.80 ( 1H, t-like,  $J$  = 11.8 Hz ), 3.96-3.99 ( 1H, m );  $^{13}\text{C}$  NMR ( 125MHz ) 18.71, 19.89, 24.15, 26.67, 34.06, 34.91, 35.39, 53.99, 54.55, 55.28, 55.42; MS (EI) :  $m/z$  183 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$  183.1623 ; Found 183.1625 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +44.64$  (  $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$  ).

**11**: IR (neat) 3368, 2932, 2361, 1541, 1458, 1047  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.04 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 1.04-1.27 ( 3H, m ), 1.47-1.74 ( 8H, m ), 1.82-1.90 ( 1H, m ), 3.08-3.14 ( 2H, m ), 3.28-3.32 ( 2H, m ), 3.80 ( 1H, t-like,  $J$  = 11.8 Hz );  $^{13}\text{C}$  NMR ( 125MHz ) 19.67, 20.37, 21.03, 21.48, 23.67, 30.56, 35.09, 47.06, 49.04, 52.87, 58.67; MS (EI) :  $m/z$  183 ( $M^+$ ) ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$  183.1623 ; Found 183.1621 ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -23.88$  (  $c$  1.45,  $\text{CHCl}_3$  ).



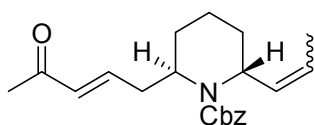
**(2R,6R)-benzyl 2-allyl-6-(prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate(13)**

To a stirred solution of  $(\text{COCl})_2$  (0.11 mL, 1.296 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added DMSO (0.18 mL, 2.6

mmol) at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 5min. To the resulting mixture was added dropwise a solution of the alcohol **5** (250 mg, 0.864 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) via a double-tripped stainless steel needle at -78 °C, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Triethylamine (0.54 mL, 3.888 mmol) was added to the reaction mixture, and the reaction mixture was warmed to 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with water, and the organic layer was separated. The aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL×2), and the organic layer and extracts were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated to give a pale yellow oil, which was used directly in the next step.

To a stirred suspension of ethyltriphenylphosphonium bromid (962 mg, 2.592 mmol) in THF (5 mL) was added a solution of *n*-BuLi (1.58 M in THF, 1.59 mL, 2.506 mmol) at 0 °C, and the resulting orange solution of the above aldehyde in THF (5 mL) via a double-tripped stainless steel needle at 0°C. After stirring the reaction mixture for 1 h, the reaction was quenched with water. The aqueous mixture was extracted with Ethyl acetate (10 mL×3), and the organic extracts were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and evaporated to give a colorless oil, which was chromatographed on silica gel (15 g, hexane : Ethyl acetate = 50 : 1~30 : 1) to afford **13** (190 mg, 73%) as a colorless oil.

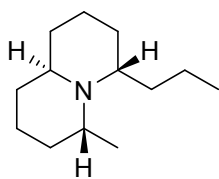
IR (neat) 2941, 1693, 1404, 1267, 1065 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 1.14-1.77 (7H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.33-2.43 (1H, m), 2.50-2.54 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.69-4.71 (1H, m), 5.00-5.09 (2H, m), 5.13-5.18 (2H, m), 5.44-5.57 (2H, m), 5.66-5.79 (1H, m), 7.22-7.50 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz) 12.66 & 12.74, 14.19 & 14.32, 22.41 & 26.47, 27.23 & 30.21, 38.67 & 39.07, 47.30 & 48.91, 50.39 & 51.69, 66.51 & 66.82, 116.67 & 116.77, 124.24 & 125.46, 127.69, 128.20, 131.01, 132.22, 135.61 & 135.97, 136.80 & 136.83, 155.63 & 155.70; MS (EI) : m/z 299 [M]<sup>+</sup>; HRMS: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 299.1885; Found 299.1883; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -45.39 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



**(2R,6R)-benzyl 2-((E)-4-oxopent-2-en-1-yl)-6-(prop-1-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate(14)**

To a stirred solution of **13** (160 mg, 0.534 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) were added methyl vinyl ketone (0.22 mL, 2.672 mmol) and Grubbs' second catalyst (45 mg, 0.053 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 12 h. After cooling, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (10g, Hexane: Ethyl acetate =10: 1) to give **14** (140mg, 77%) as a brown oil.

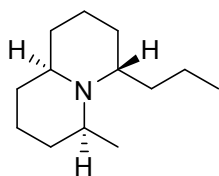
IR (neat) 2947, 1682, 1404, 1254, 1099 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 1.61 (3H, d, J= 8.6 Hz), 1.63-1.73 (4H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.42-2.48 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 4.06-4.10 (1H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 5.10 & 5.13 (2H, ABq, J= 11.8 Hz), 5.46-5.54 (2H, m), 6.04-6.07 (1H, d, J= 15.9 Hz), 6.74 (1H, td, J= 7.7 Hz, J= 15.9 Hz), 7.28-7.47 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz) 12.82, 14.47, 24.72, 26.73, 27.22, 37.77, 49.24, 51.39, 66.90, 125.17, 127.84, 128.41, 131.65, 132.90, 136.73, 137.84, 145.08, 155.80, 198.56; MS (EI) : m/z 341[M]<sup>+</sup>; HRMS: Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup> 341.1991; Found 341.1994; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -31.77 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).



**(4R,6S,9aS)-4-methyl-6-propyloctahydro-1H-quinolizine((-)-195C)**

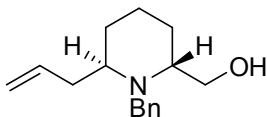
To a stirred solution of **14** ( 60 mg, 0.151mmol ) in MeOH ( 5 mL ) were added 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C catalyst ( 5 mg ), and the resulting mixture was stirred for 12 h under H<sub>2</sub> atmosphere. After 12 h, the solvent was filtered off by celite and evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel ( 5 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH= 6: 1 (Et<sub>3</sub>N drops)) to give **(-)-195C** (17mg, 50%) and **15** (11 mg, 32% ) at the rate of 1.6:1 as a colorless oil.

IR (neat) 2932, 2864, 2793, 1450, 1366, 1030 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz ) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.5 Hz ), 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz ), 1.08-1.14 (2H, m ), 1.23-1.40 (2H, m ), 1.43-1.72 (11H, m ), 1.75-1.86 (1H, m ), 2.94-3.09 (1H, m ), 3.10-3.15 (1H, m ), 3.16-3.25 (1H, m ); <sup>13</sup>C NMR ( 125MHz ) 14.32, 19.79, 20.04, 20.24, 20.61, 22.27, 24.45, 29.88, 33.39, 34.03, 47.14, 49.40, 52.50; MS (EI) : *m/z* 195 [M]<sup>+</sup> ; HRMS: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N [M]<sup>+</sup> 195.1987 ; Found 195.1989 ; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -14.13 ( *c* 1.0, CHCl<sub>3</sub> ).



**(4S,6S,9aS)-4-methyl-6-propyloctahydro-1H-quinolizine (15)**

IR (neat) 2930, 2862, 2792, 1457, 1374, 1104 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz ) δ 0.94 (3H, t, *J* = 7.3 Hz ), 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz ), 1.09-1.38 (5H, m ), 1.44-1.63 (9H, m ), 1.65-1.82 (2H, m ), 2.31 (1H, t-like, *J* = 10.8 Hz ), 2.46-2.52 (1H, m ), 3.12-3.19 (1H, m ); <sup>13</sup>C NMR ( 125MHz ) 14.50, 18.56, 20.04, 20.40, 22.42, 24.51, 27.92, 34.59, 35.29, 35.61, 52.94, 53.04, 54.03; MS (EI) : *m/z* 195 [M]<sup>+</sup> ; HRMS: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N [M]<sup>+</sup> 195.1987 ; Found 195.1989 ; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +13.76 ( *c* 0.25, CHCl<sub>3</sub> ).



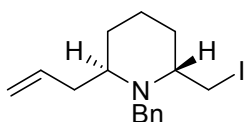
**((2R,6R)-6-allyl-1-benzylpiperidin-2-yl)methanol (18)**

Oxazolidinone **1** ( 237 mg, 1.310 mmol ) was added to a solution of KOH ( 1 M in i-PrOH ) ( 13.1 mL, 13.10 mmol ) at room temperature, and the resulting solution was refluxed for 24 h. After cooling, the alcohol was evaporated, and then the residue was added H<sub>2</sub>O ( 4 mL ), saturated with NaCl, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 10mL×5 ), the organic layer were combined, dried and evaporated to give pale yellow oil, which was used directly in next step.

To a stirred solution of the above oil in MeCN ( 10 mL ) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 250 mg, 1.808 mmol ) and

stirred with 15 min at room temperature, and the resulting mixture was added BnCl (0.15mL, 1.325mmol ) and the resulting mixture was reflux for overnight.,The reaction solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the solvent was filtered off by celite and evaporated the organic layer was separated, and evaporated to give pale yellow oil, which was chromatographed on silica gel (15 g, Hexane : Ethyl acetate = 10:1 ) to afford **18** (280 mg, 92% ) as a colorless oil.

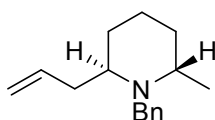
IR (neat) 2931, 2854, 1444, 1450, 1179, 910, 732 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  1.14-1.22 (1H, m ), 1.45-1.50 (2H, m ), 1.57-1.80 (3H, m ), 2.19-2.25 (1H, m ), 2.34-2.42 (1H, m ), 2.87-2.94 (1H, m ), 2.95-3.00 (1H, m ), 3.25-3.28 (1H, m ), 3.65 & 3.90 (2H, ABq,  $J$  = 13.5 Hz ), 3.71 (1H, t,  $J$  = 10.3 Hz ), 5.05-5.09 (2H, m ), 5.76-5.85 (1H, m ), 7.16-7.47 (5H, m ); <sup>13</sup>C NMR (125MHz ) 20.43, 20.55, 24.35, 36.81, 48.88, 53.48, 54.52, 59.66, 116.27, 126.89, 128.29, 128.55, 136.11, 139.75; MS (EI) : m/z 246 [M+H]<sup>+</sup> ; HRMS: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 246.1858 ; Found 246.1857; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -22.58 (  $c$  1.7, CHCl<sub>3</sub> ).



#### (2R,6R)-2-allyl-1-benzyl-6-(iodomethyl)piperidine (**18**)

To a stirred solution of **18** (50 mg, 0.202 mmol ) in benzene (3 mL ) were added imidazole (34 mg, 0.495 mmol ) , PPh<sub>3</sub> (132 mg, 0.505 mmol ), and I<sub>2</sub> (103 mg, 0.404 mmol )t , and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction was quenched with 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in sat. aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL x 3 ). The organic extracts were combined, dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and evaporated to give a pale yellow oil, which was chromatographed on silica gel (10g, Hexane: Ethyl acetate = 100 : 1 ) to give **19** (52 mg, 72% ) as a colorless oil.

IR (neat) 2931, 2854, 1444, 1450, 1179, 910, 732 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz )  $\delta$  1.33-1.35 (1H, m ), 1.58-1.70 (3H, m ), 2.12-2.18 (1H, m ), 2.33-2.38 (1H, m ), 2.75-2.82 (2H, m ), 3.31-3.38 (2H, m ), 3.61 & 3.81(2H, ABq,  $J$  = 12.5 Hz ), 4.96-5.00 (2H, m ), 5.70-5.77 (1H, m ), 7.23 (1H, t,  $J$  = 6.9 Hz ), 7.30 (2H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.41 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125MHz ) 10.76, 19.19, 26.16, 26.96, 34.54, 51.21, 53.90, 55.41, 115.99, 126.75, 128.13, 128.55, 136.40, 139.92; MS (EI) : m/z 314 [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> ; HRMS: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>IN [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> 314.0406 ; Found 314.0407 ; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> -12.00 (  $c$  2.5, CHCl<sub>3</sub> ).

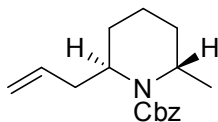


#### (2R,6S)-2-allyl-1-benzyl-6-methylpiperidine (**20**)

To a stirred solution of **19** (85 mg, 0.239 mmol) in THF (8 mL) was added LiAlH<sub>4</sub> (27 mg, 0.718 mmol ) at 0 °C, and the resulting suspension was refluxed for 13 h. After cooling, the reaction was quenched with 10% NaOH (aq), and the aqueous mixture was extracted with hot Ethyl acetate (3 mL×6). The organic extracts were combined, dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, and evaporated to give a colorless oil, which was chromatographed on silica gel (10 g, Hexane: Ethyl acetate = 30: 1) to give **20** (41mg, 75% ) as a

colorless oil.

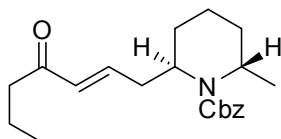
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.03 (3H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 1.25-1.31 (2H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.54-1.59 (3H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.32-2.37 (1H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.55 & 3.90 (2H, ABq,  $J$  = 14.2 Hz), 4.95-5.00 (2H, m), 5.67-5.76 (1H, m), 7.21 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.29 (2H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.37 (2H, d,  $J$  = 7.5 Hz);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +33.01$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ). Ref 27 :  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -35.8$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).



#### (2R,6S)-benzyl 2-allyl-6-methylpiperidine-1-carboxylate (**16**)

To a stirred solution of **20** (24 mg, 0.105 mmol) in 1,2-dichloroethane (10 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (72 mg, 0.523 mmol) and CbzCl (0.15 mL, 1.047 mmol) at room temperature, and the resulting suspension was refluxed at  $110^\circ\text{C}$ . Additional  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (72 mg, 0.523 mmol) and CbzCl (0.15 mL, 1.047 mmol) was added. After 24 h. After a total time of 72 h, the reaction mixture was filtered with celite and evaporated to give a colorless oil, which was chromatographed on silica gel (10 g, Hexane: Ethyl acetate = 40 : 1) to give **16** (11 mg, 38%) as a colorless oil, and **20** (13mg, 54%) was recovered.

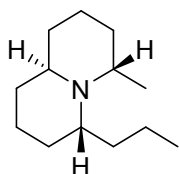
IR (neat) 2945, 2360, 1695, 1405  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.26 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 1.55-1.75 (4H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.47-2.53 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.04-4.08 (1H, m), 4.99-5.05 (2H, m), 5.11 & 5.16 (2H, ABq,  $J$  = 11.9 Hz), 5.71-5.79 (1H, m), 7.21-7.47 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 13.08, 20.85, 22.36, 26.58, 38.92, 47.27, 51.36, 66.56, 116.67, 127.73, 128.26, 128.37, 135.78, 137.07, 155.59; MS (EI) :  $m/z$  232  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$ ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$   $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$  232.1338; Found 232.1339;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +24.69$  ( $c$  1.6,  $\text{CHCl}_3$ ).



#### (2S,6R)-benzyl 2-methyl-6-((E)-4-oxohept-2-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (**17**)

To a stirred solution of **16** (61 mg, 0.223 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7mL) were added 1-hexen-3-one (0.13mL, 1.116 mmol) and Grubbs' second catalyst (19 mg, 0.022 mmol), and the resulting mixture was refluxed for 12 h. After cooling, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (10 g, Hexane : Ethyl acetate = 10: 1) to give **17** (53 mg, 69%) as a brown oil.

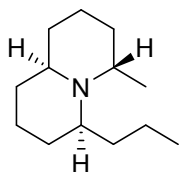
IR (neat) 2936, 1694, 1404, 1088  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 1.26 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.55-1.76 (7H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.47 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 5.11 & 5.15 (2H, ABq,  $J$  = 12.5 Hz), 6.08 (1H, d,  $J$  = 15.7 Hz), 6.72-6.80 (1H, m), 7.29-7.47 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz) 13.10, 13.77, 17.63, 20.74, 23.26, 26.49, 37.75, 41.80, 47.38, 50.91, 66.78, 127.80, 127.90, 128.46, 132.08, 136.84, 143.67, 155.58, 200.65; MS (EI) :  $m/z$  343  $[\text{M}]^+$ ; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$   $[\text{M}]^+$  343.2147; Found 343.2148;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +21.53$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(4S,6R,9aR)-4-methyl-6-propyloctahydro-1H-quinolizine ((+)-195C)**

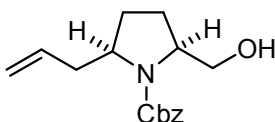
To a stirred solution of **17** (49 mg, 0.143 mmol) in MeOH (5 mL) were added 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C catalyst (5 mg), and the resulting mixture was stirred for 12 h under H<sub>2</sub> atmosphere. After 12 h, the solvent was filtered off by celite and evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (5 g, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 6:1 (Et<sub>3</sub>N drops)) to give **(+)-195C** (4 mg, 14%) and **21** (18 mg, 65%) at the rate of 1:4.6 as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.04-1.32 (4H, m), 1.48-1.72 (11H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) 14.33, 19.87, 20.15, 20.24, 20.68, 22.30, 24.52, 29.96, 33.46, 34.10, 47.15, 49.38, 52.49; MS (EI): *m/z* 195 [M]<sup>+</sup>; HRMS: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N [M]<sup>+</sup> 195.1987; Found 195.1985; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +14.62 (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>).



**(4S,6S,9aR)-4-methyl-6-propyloctahydro-1H-quinolizine (21)**

IR (neat) 2930, 2868, 2793, 1456, 1383, 1096 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.95 (3H, d, *J* = 5.9 Hz), 1.09-1.72 (15H, m), 1.72-1.85 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.36-2.39 (1H, m), 3.41-3.47 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) 8.47, 14.59, 18.55, 18.75, 24.40, 31.29, 32.48, 34.29, 34.57, 47.49, 53.73, 58.10; MS (EI): *m/z* 195 [M]<sup>+</sup>; HRMS: Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N [M]<sup>+</sup> 195.1987; Found 195.1989; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +13.76 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>).

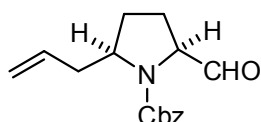


**(2S, 5R)-5-Allyl-2-hydroxymethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (23)**

A solution of super-hydride (1.02 M in THF, 4.56 mL, 4.65 mmol) was added at 0°C to a stirred solution of ester **22** (641 mg, 2.11 mmol) in THF (20 mL), and the resulting solution was stirred at 0°C for 2 h. The reaction was quenched with ice/water, and the aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL × 4). The extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford the residue, which was chromatographed on silica gel (25 g, hexane/actone 15:1 to 8:1) to give **23** (574 mg, 99%) as a colorless

oil.

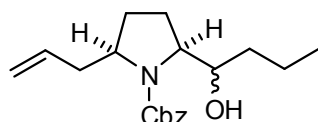
IR (neat) 3427, 2950, 1682, 1412, 1354, 1111 $\text{cm}^{-1}$  ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.64-1.70 (1H, m), 1.74-1.78 (1H, m), 1.86-1.93 (1H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.12-2.25 (1H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.70-3.73 (1H, m), 3.91-3.94 (2H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 5.03 (2H, d-like,  $J=10.2$  Hz), 5.16 (2H, ABq-like,  $J=12.2$  Hz), 5.68-5.81 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ 26.61, 28.19, 39.47, 58.66, 61.95, 67.39, 67.71, 117.48, 127.90, 128.09, 128.50, 134.65, 136.30, 157.46 ; MS (EI)  $m/z$  234 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ) ; HRMS calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ) 234.1130, found 234.1125;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -2.4$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(2S, 5R)-5-Allyl-2-formyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (24)**

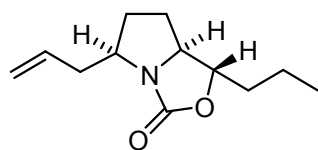
PCC (127 mg, 0.59 mmol) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$  to a stirred solution of alcohol **23** (108mg, 0.39mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 20 h. The solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (13 g, hexane/acetone 20:1 to 15:1) to give **24** (79 mg, 74%) as a colorless oil. The aldehyde was used immediately in the next step.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.73-1.80 (1H, m), 1.96-2.07 (3H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.50 & 2.63 (1H, m), 4.02 & 4.10 (1H, each br), 4.19 & 4.28 (1H, each br), 5.01-5.09 (2H, m), 5.13-5.21 (2H, m), 5.68-5.81 (1H, m), 7.31-7.37 (5H, m), 9.46 & 9.55 (1H, each s) ;



**(25)**

A solution of  $n\text{PrMgBr}$  (1.05 M in THF, 1.27 mL, 1.34 mmol) was added at 0 $^{\circ}\text{C}$  to a stirred solution of aldehyde **24** (73 mg, 0.27 mmol) in THF (5 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The reaction was quenched with satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  soln. and the aqueous mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL  $\times$  3). The extracts were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to afford the residue, which was chromatographed on silica gel (20g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **25** (73 mg, 85%) as a 1:1 mixture of diastereoisomers and as a colorless oil.

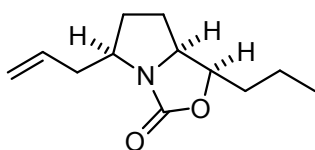


**(1S, 5R, 8S)-5-Allyl-1-propyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-one (26)**

$\text{NaH}$  (60%, 15 mg, 0.38 mmol) was added at 0  $^{\circ}\text{C}$  to a stirred solution of alcohol **29** (78 mg, 0.25 mmol)



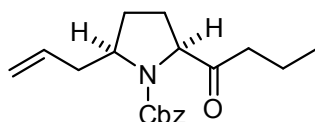
in THF (3 mL) and DMF (1 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and the aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL×2). The organic extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **26** (42mg, 80%) as a solid. M.p. 48–50 °C.; IR (neat) 2959, 1740, 1398, 1069 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (3H, t, *J*=7.4 Hz), 1.27-1.43 (2H, m), 1.47-1.60 (2H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.79-1.86 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.29 (1H, dt, *J* = 13.8 Hz, 8.4 Hz), 2.85 (1H, dm, *J* = 13.8 Hz), 3.58 (1H, tt, *J*=3.1 Hz, 8.4 Hz), 3.69 (1H, ddd, *J* = 6.3 Hz, 8.6 Hz, 6.8 Hz), 4.12 (1H, dt, *J*=6.3 Hz, 7.6 Hz), 5.04 (1H, d, *J*=10.2 Hz), 5.08 (1H, d, 15.9 Hz), 5.64-5.74 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.80, 18.14, 28.44, 33.13, 34.91, 36.13, 54.72, 66.75, 82.38, 118.22, 134.161, 155.93; MS (EI) *m/z* 168 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS (EI): calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 168.1024, found 168.1008; [α]<sub>D</sub><sup>16</sup> +9.3 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>)



**(1*R*, 5*R*, 8*S*)-5-Allyl-1-propyl-tetrahydro-pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3-one (27)**

NaH (60%, 10 mg, 0.25 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of alcohols **25** (53 mg, 0.17 mmol) in THF (3 mL) and DMF (1 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 20 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and the aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL×2). The organic extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **26** (16mg, 45%) and **27** (15 mg, 43%), both as solids.

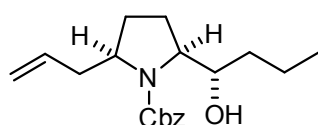
M.p 42~44°C ; IR (neat) 2934, 1747, 1404, 1063 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.24-1.45 (2H, m), 1.47-1.60 (1H, m), 1.61-1.71 (3H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.24 (1H, dt, *J* = 13.9 Hz, 8.4 Hz), 2.93 (1H, dm, *J* = 13.9 Hz), 3.55 (1H, tt, *J* = 3.4 Hz, 8.4 Hz), 4.13 (1H, ddd, *J* = 6.0 Hz, 8.0 Hz, 8.5 Hz), 4.44 (1H, dt, *J* = 4.5 Hz, 8.5 Hz), 5.04 (1H, d, *J*=11.2 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 17.3 Hz), 5.65-5.75 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.80, 18.74, 23.34, 32.60, 33.23, 34.88, 54.79, 63.60, 76.30, 118.07, 134.41, 155.70; MS (EI) *m/z* 168 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 168.1024, found 168.1006; [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> +45.7 (c 0.40, CHCl<sub>3</sub>).



**(2*S*, 5*R*)-5-Allyl-2-butryl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (28)**

PCC (127 mg, 0.59 mmol) was added to a stirred solution of alcohols **25** (125 mg, 0.39 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (20 g, hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to give **28** (113 mg, 91%) as a colorless oil.

IR (neat) 2956, 1701, 1508, 1458, 1208  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.80 & 0.92 (3H, each t,  $J=7.4$  Hz), 1.45-1.52 (1H, m), 1.60-1.67 (2H, m), 1.76-1.94 (3H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.32-2.48 (2H, m), 4.05 & 3.98 (1H, each br), 4.33 & 4.42 (1H, each t,  $J=7.8$  Hz), 5.02 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 5.14 (2H, d,  $J=10.3$  Hz), 5.71-5.85 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  13.62 & 13.72, 16.61 & 16.68, 27.05 & 28.04, 28.57 & 29.41, 38.46 & 39.10, 40.60 & 41.38, 58.22 & 58.88, 66.10 & 66.24, 67.11, 117.24, 127.75, 128.07, 128.44, 134.91 & 134.99, 136.31 & 136.55, 154.37 & 155.16, 209.37 & 209.57; MS (EI)  $m/z$  274 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ); HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ) 274.1444, found 274.1425;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -20.2$  (c 0.95,  $\text{CHCl}_3$ ).



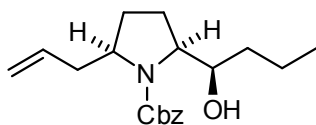
**(2S, 2αS, 5R)-5-Allyl-2-(1-hydroxy-butyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (29) from 28**

$\text{NaBH}_4$  (15 mg, 0.39 mmol) was added at  $0^\circ\text{C}$  to stirred solution of ketone **28** (51 mg, 0.16 mmol) in MeOH (2 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h. The reaction was quenched with HCl (10%) and the aqueous mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL  $\times$  3). The organic extracts were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **29** (48 mg, 94%) as a colorless oil.

IR (neat) 3442, 2961, 1670, 1508, 1406, 1113  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.39-1.47 (3H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.76-1.90 (1H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.44 (1H, br), 3.48 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.04 (1H, m), 5.03 (2H, m), 5.12 & 5.19 (2H, ABq,  $J=12.2$  Hz), 5.71 (1H, m), 7.29-7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  14.24, 18.32, 27.20, 28.75, 36.96, 39.53, 58.68, 64.57, 67.54, 76.41, 117.49, 127.93, 128.10, 128.53, 134.66, 136.56, 158.36; MS (EI)  $m/z$  276 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}$  ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ) 276.1599, found 276.1577;  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} -23.4$  (c 2.00,  $\text{CHCl}_3$ );

**(2S, 2αS, 5R)-5-Allyl-2-(1-hydroxy-butyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (29) from 24**

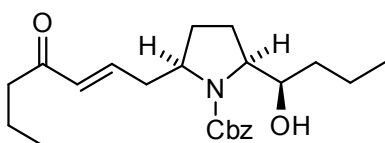
A solution of (nPr) $_2\text{Zn}$  [prepared from  $\text{ZnCl}_2$  (334 mg, 2.45 mmol) and nPrMgBr (1.05 M in THF, 4.67 mL, 4.90 mmol) at room temperature for 0.5 h] was added at  $-78^\circ\text{C}$  to a stirred solution of aldehyde **3** (134 mg, 0.49 mmol) in THF (3 mL) and the reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  to room temperature for 3 h. The reaction was quenched with aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL  $\times$  3). The organic extracts were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **4a** (65 mg, 48%) as a colorless oil.



**(2S, 2αR, 5R)-5-Allyl-2-(1-hydroxy-butyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (30)**

CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (295 mg, 0.79 mmol) was added at 0 °C to stirred solution of ketone **5** (100mg, 0.32 mmol) in MeOH (4 mL), and the resulting mixture was stirred for 10 min. NaBH<sub>4</sub> (29 mg, 0.76 mmol) was added to the mixture at 0 °C and the reaction mixture was then stirred at room temperature for 17h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (5 mL × 3). The extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **30** (80 mg, 80%) as a colorless oil.

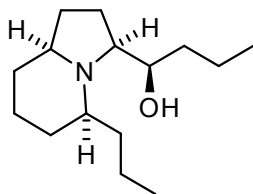
IR (neat) 3421, 2934, 1684, 1412, 1354, 1103 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86-0.98 (3H, m), 1.26-1.34 (3H, m), 1.59-1.60 (1H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.79-1.82 (1H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.17-2.23 (1H, m), 2.43 (1H, br), 3.88-3.90 (1H, m), 3.96-3.98 (1H, m), 4.03-4.04 (1H, m), 5.05 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.63-5.76 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.10, 19.44, 24.37, 28.54, 34.53, 39.56, 58.63, 60.35, 67.09, 70.75, 117.28, 127.86, 128.04, 128.51, 135.40, 136.55, 156.49; MS (EI) *m/z* 276 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 276.1600, found 276.1590; [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> - 5.5 (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>);



**(2S, 2αR, 5R)-2-(1-Hydroxy-butyl)-5-((E)-4-oxo-hept-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (31)**

Hex-1-en-3-one (0.11mL, 1.00 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (16 mg, 0.02 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **30** (62 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 23 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 15:1 to 10:1) to give **31** (71 mg, 94%) as a pale yellow oil.

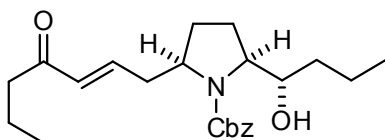
IR (neat) 3447, 2959, 1696, 1676, 1409, 1319, 1103cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (6H, t, *J*=7.3 Hz), 1.26-1.41 (3H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 1.70 (1H, br), 1.87-2.01 (2H, m), 2.33 (1H, br), 2.40-2.44 (2H, m), 2.60-2.68 (1H, br), 3.82-3.92 (1H, m), 3.97 (1H, br), 4.10 (1H, br), 5.10 & 5.16 (2H, ABq, *J*=12.2 Hz), 6.07 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.78 (1H, br), 7.32-7.35 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.69, 14.09, 17.49, 19.31, 23.94, 28.99, 34.85, 38.02, 42.03, 58.02, 64.88, 67.12, 70.43, 127.83, 128.05, 128.47, 131.97, 136.32, 143.04, 156.00, 200.39; MS (EI) *m/z* 387 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 387.2409, found 387.2379; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +8.4 (c 1.35, CHCl<sub>3</sub>).



### **(+)-239Q**

Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **31** (132 mg, 0.34 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 24 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (7 g, hexane/acetone 25:1 to 15:1) to give **239Q** (67 mg, 83%) as a pale yellow oil.

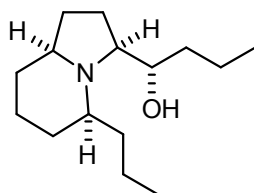
IR (neat) 3452, 2957, 2932, 2870, 2795, 1456 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.02–1.16 (2H, m), 1.17–1.42 (7H, m), 1.43–1.60 (4H, m), 1.63–1.68 (1H, m), 1.69–1.84 (4H, m), 2.20–2.35 (2H, m), 2.85 (1H, d-like, *J* = 10.0 Hz), 3.58 (1H, br); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.36, 14.41, 19.03, 19.59, 22.92, 24.85, 31.63, 32.07, 32.16, 35.58, 37.72, 64.25, 64.51, 67.10, 72.44; MS (EI) *m/z* 239 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO (M<sup>+</sup>) 239.2249, found 239.2251; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +50.9 (c 1.35, CHCl<sub>3</sub>).



### **(2S, 2αS, 5R)-2-(1-Hydroxy-butyl)-5-((E)-4-oxo-hept-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (32)**

Hex-1-en-3-one (0.09 mL, 0.79 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (13 mg, 0.016 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **29** (50 mg, 0.16 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 23 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **32** (60 mg, 98%) as a pale yellow oil.

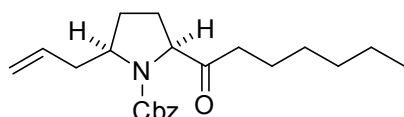
IR (neat) 3466, 2960, 1699, 1670, 1410, 1313, 1113 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (6H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.33–1.44 (3H, m), 1.53–1.60 (3H, m), 1.62–1.67 (2H, m), 1.91–1.95 (2H, m), 2.36 (1H, br), 2.43 (2H, t-like, *J* = 7.2 Hz), 2.53 (1H, br), 3.41–3.45 (1H, m), 3.86–3.87 (1H, m), 4.09 (1H, br), 5.12 (2H, s), 6.05 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.69–6.72 (1H, m), 7.28–7.36 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.60, 14.01, 17.37, 18.21, 27.03, 29.09, 36.75, 37.98, 41.75, 57.92, 64.43, 67.53, 75.87, 127.86, 128.07, 128.43, 132.40, 135.97, 142.25, 156.12, 200.25; MS (EI) *m/z* 387 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 388.2488, found 388.2515; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +16.0 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>).



### **(+)-10-epi-239Q**

Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **32** (111 mg, 0.29 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 28 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 25:1 to 15:1) to give 10-epi-**239Q** (57 mg, 83%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3433, 2957, 2870, 2761, 1456, 1119 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 0.93 (3H, t, *J*=6.8 Hz), 1.01-1.10 (1H, m), 1.17-1.25 (4H, m), 1.28-1.38 (4H, m), 1.42-1.47 (2H, m), 1.51-1.57 (2H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 2.28 (1H, t-like, *J*=9.7 Hz), 2.35 (1H, t-like, *J*=10.2 Hz), 2.83 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 2.96 (1H, br); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.29, 14.39, 19.67, 19.80, 25.28, 29.53, 30.60, 31.11, 33.15, 36.91, 38.19, 62.66, 63.78, 67.99, 74.30; MS (EI) *m/z* 239 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>NO (MH<sup>+</sup>) 240.2328, found 240.2315; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +84.5 (c 1.25, CHCl<sub>3</sub>).

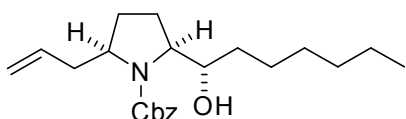


### **(2S, 5R)-5-Allyl-2-heptanoyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (34)**

A solution of *n*-HexylMgBr (2.0 M in THF, 2.60 mL, 5.20 mmol) was added at 0°C to a stirred solution of aldehyde **24** (284 mg, 1.04 mmol) in THF (10 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with satd. NH<sub>4</sub>Cl soln. and the aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL × 3). The extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford the residue, which was chromatographed on silica gel (25 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give alcohol **33** (280 mg, 75%) as a 1:1 mixture of diastereoisomers and as a colorless oil.

PCC (50 mg, 0.23 mmol) was added to a stirred solution of the alcohols obtained above (55 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 23 h. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (13 g, hexane/EtOAc 20:1 to 10:1) to give **34** (48 mg, 89%) as a colorless oil.

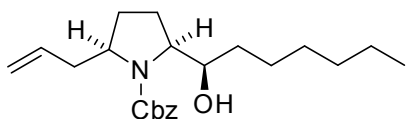
IR (neat) 2930, 1703, 1410, 1352, 1111 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.06-1.32 (7H, m), 1.50-1.63 (3H, m), 1.69-1.95 (3H, m), 2.05-2.22 (2H, m), 2.40-2.64 (1H, m), 3.96 & 4.02 (1H, each br), 4.31 & 4.40 (1H, each t, *J*=7.6 Hz), 4.97-5.15 (4H, m), 5.65-5.85 (1H, m), 7.27-7.33 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.99, 22.42, 23.14, 27.07 & 28.06, 28.55 & 28.84, 28.79 & 29.64, 31.54, 38.43 & 38.74, 39.07 & 39.46, 58.18 & 58.84, 66.06 & 66.21, 67.07, 117.21, 127.72, 128.03, 128.41, 134.89 & 134.98, 136.26 & 136.52, 154.34 & 155.12, 209.50 & 209.70; MS (EI) *m/z* 316 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 316.1913, found 316.1914; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -22.9 (c 0.70, CHCl<sub>3</sub>).



**(2S, 2αS, 5R)-5-Allyl-2-(1-hydroxy-heptyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (35)**

NaBH<sub>4</sub> (44 mg, 1.15 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of ketone **34** (170 mg, 0.48 mmol) in MeOH (5 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched with HCl (10%) and the aqueous mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL × 3). The organic extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 30:1 to 25:1) to give **35** (155 mg, 90%) as a colorless oil.

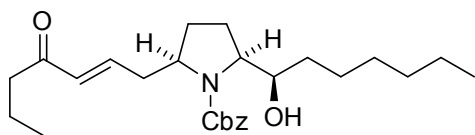
IR (neat) 3437, 2930, 1682, 1418, 1101cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.22-1.35 (8H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 1.91-1.99 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.44 (1H, br), 3.47 (1H, t-like, J=8.1 Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.98-5.07 (2H, m), 5.12 & 5.19 (2H, ABq, J = 12.3 Hz), 5.66-5.78 (1H, m), 7.29-7.34 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ14.06, 22.60, 25.03, 27.16, 28.73, 29.46, 31.83, 34.74, 39.49, 58.65, 64.52, 67.49, 76.51, 117.44, 127.89, 128.06, 128.49, 134.62, 136.31, 158.25; MS (EI) *m/z* 318 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 318.2070, found 318.2061; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -26.4 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).



**(2S, 2αR, 5R)-5-Allyl-2-(1-hydroxy-heptyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (36)**

CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (391 mg, 1.05 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of ketone **34** (150 mg, 0.42 mmol) in MeOH (4 mL) and the resulting mixture was stirred for 10 min. NaBH<sub>4</sub> (38 mg, 1.01 mmol) was added to the mixture at 0 °C, and the mixture was then stirred at room temperature for 21 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O, and the aqueous mixture was extracted with EtOAc (10 mL × 3). The extracts were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to afford a residue, which was chromatographed on silica gel (20 g, hexane/acetone 30:1 to 20:1) to give **36** (120 mg, 80%) as a colorless oil.

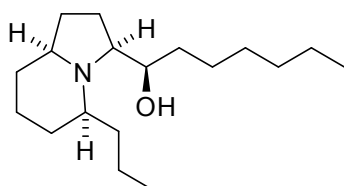
IR (neat) 3437, 2930, 1682, 1418, 1107cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ0.86 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20-1.27 (7H, m), 1.29-1.35 (2H, m), 1.43-1.48 (1H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.75-1.87 (3H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.41 (1H, br), 3.82-3.87 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.98-5.03 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.63-5.72 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ14.05, 22.56, 24.26, 26.21, 28.52, 29.30, 31.78, 32.50, 39.41, 58.59, 65.07, 67.02, 71.02, 117.20, 127.79, 127.98, 128.45, 135.35, 136.52, 156.33; MS (EI) *m/z* 318 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); HRMS: calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>) 318.2070, found 318.2071; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +2.1 (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>).



**(2S, 2aR, 5R)-2-(1-Hydroxy-heptyl)-5-((E)-4-oxo-hept-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (37)**

Hex-1-en-3-one (0.12 mL, 1.02 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (17 mg, 0.02 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **36** (73 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 27 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (13 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **37** (86mg, 99%) as a pale yellow oil.

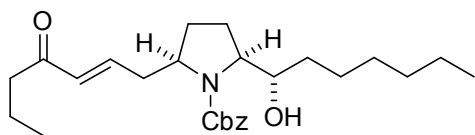
IR (neat) 3452, 2930, 1692, 1678, 1408, 1352, 1105 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J*=6.2 Hz), 0.91 (3H, t, *J*=7.4 Hz), 1.21-1.32 (7H, m), 1.33-1.58 (4H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.65-1.74 (1H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.52-2.70 (1H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 5.10 & 5.16 (2H, ABq, *J*= 12.3 Hz), 6.08 (1H, d, *J*=16.1 ), 6.69-6.84 (1H, m), 7.27-7.38 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.68, 13.99, 17.48, 22.50, 23.88, 26.12, 29.00, 29.23, 31.72, 32.78, 38.00, 42.02, 58.02, 64.81, 67.10, 70.72, 127.80, 128.03, 128.45, 132.34, 136.33, 143.10, 155.98, 200.37; MS (EI) *m/z* 429 (M<sup>+</sup>) ; HRMS (EI) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) 430.2957, found 430.2965; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +3.0 (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>).



**(3S, 3aR, 5S, 9S)-3-(1-Hydroxy-heptyl)-5-propyloctahydroindolizine (239Q-2)**

Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **37** (145 mg, 0.34 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 25 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 50:1 to 40:1) to give **239Q-2** (84 mg, 88%) as a pale yellow oil.

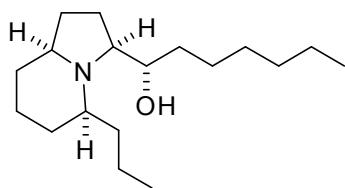
IR (neat) 3452, 2930, 2858, 2795, 1456 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 0.91 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 1.02-1.12 (1H, m), 1.13-1.17 (1H, m), 1.18-1.23 (2H, m), 1.24-1.34 (9H, m), 1.37-1.54 (4H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.72-1.74 (1H, m), 1.75-1.84 (3H, m), 2.23-2.37 (2H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.05, 14.42, 19.03, 22.60, 22.90, 24.84, 26.30, 29.58, 31.62, 31.79, 32.06, 32.15, 33.37, 37.72, 64.26, 64.40, 67.11, 72.64; MS (EI) *m/z* 281 (M<sup>+</sup>); HRMS: calcd for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>NO (M<sup>+</sup>) 281.2719, found 281.2698; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +51.8 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>).



**(2S, 2αS, 5R)-2-(1-Hydroxy-heptyl)-5-((E)-4-oxo-hept-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (38)**

Hex-1-en-3-one (0.09 mL, 0.73 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (12 mg, 0.014 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **35** (52 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 23 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (12 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **38** (58mg, 94%) as a pale yellow oil.

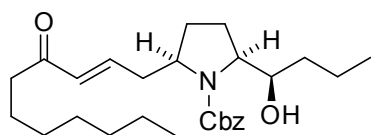
IR (neat) 3418, 2930, 1693, 1666, 1408, 1103cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J*=6.7 Hz), 0.91 (3H, t, *J*=7.4 Hz), 1.22-1.40 (7H, m), 1.43-1.54 (2H, m), 1.56-1.73 (5H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.46 (2H, t-like, *J*=7.2 Hz), 2.52-2.68 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d, *J*=15.6), 6.67-6.77 (1H, m), 7.29-7.39 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.68, 13.99, 17.45, 22.52, 25.02, 27.12, 29.17, 29.35, 31.74, 34.73, 38.06, 41.85, 58.00, 64.28, 67.62, 76.24, 127.94, 128.16, 128.50, 132.49, 136.04, 142.26, 158.02, 200.34; MS (EI) *m/z* 429 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 430.2957, found 430.2952; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +2.0 (c 0.50, CHCl<sub>3</sub>).



**(3S, 3αS, 5S, 9S)-3-(1-Hydroxy-heptyl)-5-propyloctahydroindolizine (epi-239Q-2)**

Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **38** (100 mg, 0.23 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 23 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (7 g, hexane/acetone 50:1 to 40:1) to give **epi-239Q-2** (46 mg, 71%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3375, 2930, 2858, 2793, 1468 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 0.91 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 1.00-1.12 (1H, m), 1.14-1.27 (4H, m), 1.28-1.42 (9H, m), 1.44-1.47 (2H, m), 1.48-1.58 (1H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 1.82-1.86 (1H, m), 2.25-2.39 (2H, m), 2.84 (1H, t-like, *J*=7.32Hz), 2.93-2.97 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.07, 14.37, 19.79, 22.61, 25.26, 26.45, 29.52, 29.45, 30.60, 31.11, 31.89, 33.13, 34.68, 38.19, 62.69, 63.79, 67.98, 74.53; MS (EI) *m/z* 281 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>NO (M<sup>+</sup>) 281.2719, found 281.2710; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +72.9 (c 0.70, CHCl<sub>3</sub>).



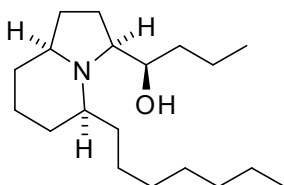
**2S, 2αR, 5R)-2-(1-Hydroxy-butyl)-5-((E)-4-oxo-undec-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester**



### ester (39)

Dec-1-en-3-one (95 mg, 0.61 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (16 mg, 0.02 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **30** (65 mg, 0.21 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 20 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **39** (87 mg, 96%) as a pale yellow oil.

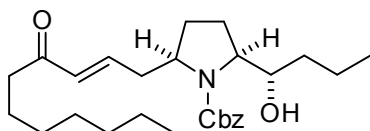
IR (neat) 3485, 2930, 1699, 1682, 1409, 1350, 1101 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 0.92 (3H, br), 1.21-1.37 (11H, m), 1.51-1.62 (3H, m), 1.70 (1H, br), 1.81-1.93 (3H, m), 2.34 (1H, br), 2.40-2.49 (2H, m), 2.60 (1H, br), 3.88 (1H, br), 3.94-4.01 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 5.10 & 5.17 (2H, ABq, *J* = 12.3 Hz), 6.08 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 6.76 (1H, br), 7.31-7.39 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.95, 14.05, 19.29, 22.49, 23.83, 24.05, 28.97, 29.12, 31.56, 34.91, 37.96, 40.01, 40.18, 57.99, 64.79, 67.06, 70.38, 127.78, 128.00, 128.43, 131.91, 136.31, 143.04, 155.92, 200.47; MS (EI) *m/z* 443 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> 443.3036 (M<sup>+</sup>), found 443.3041; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +21.9 (c 0.60, CHCl<sub>3</sub>).



### (3*S*, 3α*R*, 5*S*, 9*S*)-5-Heptyl-3-(1-hydroxy-butyl)-octahydroindolizine (239Q-1)

Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **39** (161 mg, 0.36 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 26 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 30:1 to 20:1) to give **239Q-1** (97 mg, 90%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3456, 2930, 2858, 2794, 1456, 1379, 1103 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (3H, t, *J* = 6.5 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.01-1.11 (1H, m), 1.13-1.19 (2H, m), 1.20-1.38 (13H, m), 1.41-1.54 (3H, m), 1.57-1.68 (3H, m), 1.71-1.82 (4H, m), 2.21-2.34 (2H, m), 2.84 (1H, d-like, *J* = 10.2 Hz), 3.58 (1H, br); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 14.02, 14.33, 19.55, 22.60, 22.90, 24.84, 25.96, 29.26, 29.96, 31.61, 31.78, 32.06, 32.20, 35.51, 35.54, 64.51, 64.52, 67.08, 72.48; MS (EI) *m/z* 295 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>NO 295.2875 (M<sup>+</sup>), found 295.2849; [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +48.2 (c 1.50, CHCl<sub>3</sub>).

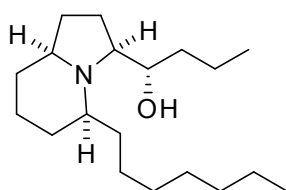


### 2*S*, 2α*S*, 5*R*-2-(1-Hydroxy-butyl)-5-((*E*)-4-oxo-undec-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (40)

Dec-1-en-3-one (95 mg, 0.61 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (16 mg, 0.02 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **29** (65 mg, 0.21 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and the reaction mixture was heated at reflux for 21 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated and the

residue was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 15:1 to 10:1) to give **40** (73 mg, 80%) as a pale yellow oil.

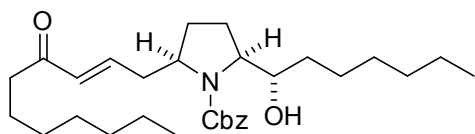
IR (neat) 3495, 2951, 1697, 1670, 1413, 1356, 1113 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.92 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.21-1.32 (9H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.53-1.63 (3H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.36 (1H, br), 2.47 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.57 (1H, br), 3.39-3.49 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 5.16 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.66-6.78 (1H, m), 7.29-7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ 14.00, 14.10, 18.32, 22.52, 22.53, 24.06, 27.16, 29.02, 29.17, 31.62, 36.92, 38.09, 40.09, 58.03, 64.44, 67.65, 76.68, 127.97, 128.18, 128.53, 132.48, 136.08, 142.24, 157.98, 200.50; MS (EI)  $m/z$  443 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 443.3036, found 443.3040;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +6.1$  (c 0.80,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(3S, 3 $\alpha$ S, 5S, 9S)- 5-Heptyl-3-(1-hydroxy-butyl)-octahydroindolizine (epi-239Q-1)**

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **40** (120 mg, 0.27 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 23 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 40:1 to 30:1) to give **epi-239Q-1** (63 mg, 79%) as a pale yellow oil.

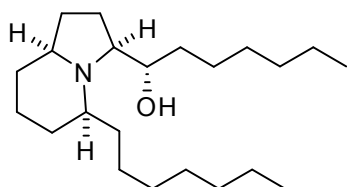
IR (neat) 3368, 2928, 2858, 2793, 1456, 1302, 1109 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.94 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.01-1.11 (1H, m), 1.13-1.19 (2H, m), 1.20-1.31 (9H, m), 1.32-1.39 (4H, m), 1.42-1.47 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 2.27 (1H, t-like,  $J=10.5$  Hz), 2.35 (1H, t-like,  $J=10.5$  Hz), 2.83 (1H, t-like,  $J=7.4$  Hz), 2.94-2.99 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ 14.04, 14.27, 19.61, 22.61, 25.25, 26.68, 29.33, 29.51, 29.83, 30.60, 31.11, 31.78, 33.16, 34.75, 35.97, 62.68, 64.02, 67.96, 74.29; MS (EI)  $m/z$  295 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}$  295.2875, found 295.2861;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +63.4$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ).



**2S,2 $\alpha$ S,5R-2-(1-Hydroxy-heptyl)-5-((E)-4-oxo-undec-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (41)**

Dec-1-en-3-one (141 mg, 0.92 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (26 mg, 0.03 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **35** (110 mg, 0.31 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 23 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel (15 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **41** (147 mg, 99%) as a pale yellow oil.

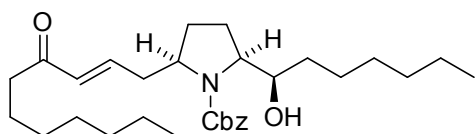
IR (neat) 3456, 2927, 1699, 1674, 1410, 1101 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.87 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.20-1.34 (16H, m), 1.42-1.49 (2H, m), 1.53-1.58 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.87-2.03 (2H, m), 2.35 (1H, br), 2.47 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.59 (1H, br), 3.38-3.46 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67-6.78 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ 13.90, 13.92, 22.44, 23.96, 25.00, 27.04, 28.94, 29.07, 29.10, 29.29, 31.52, 31.69, 34.62, 37.98, 39.91, 53.30, 57.95, 64.32, 67.51, 76.09, 127.84, 128.06, 128.42, 132.39, 136.01, 142.18, 157.93, 200.35; MS (EI)  $m/z$  485 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_4$  ( $\text{M}^+$ ) 485.3505, found 485.3498;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +4.5$  (c 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(3S, 3aS, 5S, 9S)- 5-Heptyl-3-(1-hydroxy-heptyl)-octahydroindolizine (epi-239Q-3)**

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **41** (146 mg, 0.30 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 22 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/acetone 40:1 to 30:1) to give **epi-239Q-3** (67 mg, 66%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3408, 2926, 2856, 2797, 1456, 1379, 1142 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.86-0.90 (6H, m), 1.01-1.10 (1H, m), 1.16-1.19 (2H, m), 1.20-1.36 (18H, m), 1.39-1.47 (3H, m), 1.51-1.73 (5H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.82-1.86 (1H, m), 2.27 (1H, t-like,  $J=9.8$  Hz), 2.35 (1H, t-like,  $J=9.8$  Hz), 2.84 (1H, t-like,  $J=7.3$  Hz), 2.95 (1H, br);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ 14.07, 14.08, 22.63, 22.64, 25.28, 26.44, 26.71, 29.35, 29.55, 29.68, 29.85, 30.62, 31.13, 31.82, 31.90, 33.20, 34.75, 36.00, 62.66, 64.03, 67.78, 74.56; MS (EI)  $m/z$  337 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}$  ( $\text{M}^+$ ) 337.3344, found 337.3319;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +53.4$  (c 1.50,  $\text{CHCl}_3$ ).

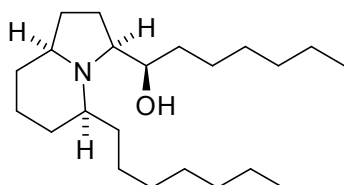


**2S,2aS,5R-2-(1-Hydroxy-heptyl)-5-((E)-4-oxo-undec-2-enyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (42)**

Dec-1-en-3-one (134 mg, 0.87 mmol) and the second-generation Grubbs catalyst (25 mg, 0.029 mmol) were added to a stirred solution of alcohol **36** (104 mg, 0.29 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) and the reaction mixture was heated at reflux for 22 h. After the mixture had cooled, the solvent was evaporated, and the residue was chromatographed on silica gel (20 g, hexane/acetone 20:1 to 10:1) to give **42** (110 mg, 79%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3456, 2927, 1699, 1674, 1410, 1101 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 0.87 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.20-1.34 (16H, m), 1.42-1.49 (2H, m), 1.53-1.58 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m),

1.87-2.03 (2H, m), 2.35 (1H, br), 2.47 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.59 (1H, br), 3.38-3.46 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.67-6.78 (1H, m), 7.30-7.39 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  13.90, 13.92, 22.44, 23.96, 25.00, 27.04, 28.94, 29.07, 29.10, 29.29, 31.52, 31.69, 34.62, 37.98, 39.91, 53.30, 57.95, 64.32, 67.51, 76.09, 127.84, 128.06, 128.42, 132.39, 136.01, 142.18, 157.93, 200.35; MS (EI)  $m/z$  485 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_4$  ( $\text{MH}^+$ ) 486.3583, found 486.3592;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +4.5$  (c 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).



**(3S, 3 $\alpha$ R, 5S, 9S)- 5-Heptyl-3-(1-hydroxy-heptyl)-octahydroindolizine (239Q-3)**

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%, 5 mg) was added to a stirred solution of **42** (110 mg, 0.23 mmol) in MeOH (5 mL), and the resulting suspension was stirred under hydrogen at 1 atm for 24 h. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to give a residue, which was chromatographed on silica gel (10 g, hexane/ acetone 40:1 to 30:1) to give **239Q-3** (47 mg, 62%) as a pale yellow oil.

IR (neat) 3447, 2928, 2856, 2795, 1458  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (6H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.02-1.07 (1H, m), 1.08-1.14 (1H, m), 1.15-1.20 (1H, m), 1.23-1.36 (18H, m), 1.40-1.46 (1H, m), 1.47-1.53 (1H, m), 1.54-1.63 (5H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.83-3.61 (1H, m), 3.54-3.61 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  14.06, 14.40, 22.62, 22.91, 24.86, 25.99, 26.29, 29.19, 29.28, 29.58, 29.99, 31.64, 31.81, 31.91, 32.09, 32.24, 33.36, 35.53, 64.50, 64.55, 67.13, 72.69; MS (EI)  $m/z$  337 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}$  ( $\text{MH}^+$ ) 338.3423, found 338.3416;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +32.3$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 参考文献

1. Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162-172.
2. Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575.
3. Gotti, C.; Clementi, F. *Prog. Neurobiol.* **2004**, *74*, 363-396.
4. Tsuneki, H. *The Lung perspectives.* **2010**, *18*, 67-71.
5. Tokuyama, T.; Daly, J. W.; Witkop, B.; Karle, I. L.; Karle, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1917.
6. 黒須三千夫、岸 義人、有機合成化学協会誌、**2004**, *62*, 1205-1216
7. Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.
8. Corey, E. J.; Loh, T-P.; Achyutharao, S.; Daley, D. C.; Sarshar, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5600-5602.
9. Badio, B.; Daly, J. W. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 563-569.
10. a) Toyooka, N.; Tanaka, K.; Momose, T.; Daly, J. W.; Garraffo, H. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9553-9574; b) Toyooka, N.; Fukutome, A.; Nemoto, H.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1715-1718; c) Toyooka, N.; Nemoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 569-570; d) Toyooka, N.; Fukutome, A.; Shinoda, H.; Nemoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3808-3810; e) Toyooka, N.; Nemoto, H.; Kawasaki, M.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1187-1198; f) Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemoto, H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 577-580; g) Toyooka, N.; Dejun, Z.; Nemoto, H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 581-582; h) Toyooka, N.; Kobayashi, S.; Zhou, D.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sakai, H.; Nemoto, H.; Sasaoka, T.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5872-5875; i) Toyooka, N.; Zhou, D.; Kobayashi, S.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sakai, H.; Nemoto, H.; Sasaoka, T.; Tezuka, Y.; Subehan; Kadota, S.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Synlett* **2008**, 61-64; j) Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Andriamaharavo, N. R.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6784-6791; For a review see: Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165.
11. Taly, A.; Corringer, P-J.; Guedin, D.; Lestage, D.; Changeux, J-P. *Nat Rev Drug Discov*, **2009**, *8*, 733-750.
12. Albuquerque, E. X.; Pereira, E. F.; Alkondon, M. *Physiol. Rev.* **2009**, *89*, 73-120.
13. Quik, M.; McIntosh, J. M.; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *316*, 481-489.
14. Fusco, M. D.; Becchetti, A.; Patrignani, A.; Annesi, G.; Gambardella, A.; Quattrone, A.; Ballabio, A.; Wanke, E.; Casari, G. *Nat. Genet.* **2000**, *26*, 275.
15. Hosur, V.; Loring, R. H.; *Mol. Pharm.* **2011**, *79*, 167-174.
16. Rollema, H.; Coe, J. W.; Chambers, L. K.; Hurst, R. S.; Stahl, S. M.; Williams, K. E. *Trends. Pharmacol. Sci.* **2007**, *28*, 316-324.
17. Alkam, T.; Nabeshima, T. *The Lung perspectives.* **2010**, *18*, 57-61.
18. Tavares, X. D. S.; Blum, A. P.; Nakamura, D. T.; Puskar, N. L.; Shanata, J. A. P.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11474-11480.
19. Zhang, H-K.; Yu, L-F.; Eaton, J. P.; Whiteaker, P.; Onajole, O. K.; Hanania, T.; Brunner, D.; Lukas, R. J.; Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5495-5504.
20. Liu, Y.; Richardson, J.; Tran, T.; Al-Muhtasib, N.; Xie, T.; Yenugonda, V. M.; Sexton, H. G.; Rezvani, A. H.; Levin, E. D.; Sahibzada, N.; Kellar, K. J.; Brown, M. L.; Xiao, Y.; Paige, M. J. *Med. Chem.* **2013**, *56*, 3000-3011.

21. Mazurov, A. A.; Miao, L.; Bhatti, B. S.; Strachan, J-P.; Akireddy, S.; Murthy, S.; Kombo, D.; Xiao, Y-d.; Hammond, P.; Zhang, J.; Hauser, T. A.; Jordan, K. G.; Miller, C. H.; Speake, J. D.; Gatto, G. J.; Yohannes, D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9181-9194.
22. Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Kagawa, S.; Kobayashi, S.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Kimura, I.; Dani, J. A. *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1061-1069;
23. Pivavarchyk, M.; Smith, A. M.; Zhang, Z.; Zhou, D.; Wang, X.; Toyooka, N.; Tsuneki, H.; Sasaoka, T.; McIntosh, J. M.; Crooks, P. A.; Dwoskin, L. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 132.
24. a) Airiau E.; Girard, N.; Pizzeti, M.; Salvadori, J.; Taddei, M.; Mann, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8670-8673; b) Chou, S.; Zhang, J.; Chen, K. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 1499-1508.
25. Jones, T. H.; Gorman, J. S. T.; Snelling, R. R.; Delabie, J. H. C.; Blum, M. S.; Garraffo, H. M.; Jain, P.; Daly, J. W.; Spande, T. F. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 1179-1193.
26. David, M.; Dhimane, H.; Canucci-Bacque, C.; Lhommet, G. *Synlett.* **1998**, 206-208.
27. Moriyama, N.; Matsumura, Y.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, *20*, 2677-2687.
28. Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 3817-3856.
29. David, M.; Dhimane, H.; Canucci-Bacque, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **1999**, 8402-8405.
30. Sancibrao, P.; Karila, D.; Vicent, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4333-4336.
31. Takahata, H.; Yotsui, Y.; Momose, T. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 13505-13516.
32. Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Yeh, H. J. G.; Peltzer, P. M.; Cacivio, P. M.; Baldo, J. D.; Faivovich, J. *Toxicon.* **2008**, *52*, 858-870
33. Lesma, G.; Colombo, A.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 590-596.
34. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956

## 論文資料

- (1) Pivavarchyk, M.; Smith, A. M.; Zhang, Z.; Zhou, D.; Wang, X.; Toyooka, N.; Tsuneki, H.; Sasaoka, T.; McIntosh, J. M.; Crooks, P. A.; Dwoskin, L. P. Indolizidine (-)-235B' and related structural analogs: Discovery of nicotinic receptor antagonists that inhibit nicotine-evoked [<sup>3</sup>H]dopamine release. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *658*, 132.
- (2) Wang, X.; Tsuneki, H.; Urata, N.; Tezuka, Y.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. Synthesis and biological activities of the poison frog alkaloid 3,5-disubstituted indolizidine **239Q** and its congeners. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7082-7092.
- (3) Wang, X.; Li, J.; Saporito, R. A.; Toyooka, N. Enantiodivergent synthesis of poison-frog alkaloid **195C**. *Tetrahedron*, **2013**, 69 In press.