

Studies on Asymmetric Syntheses of Benzophenanthridine Alkaloids and  
the Related Spiro Compounds: Studies on Chelidonine Synthesis and  
Total Synthesis of Amottins I and II

2007 年

千葉大学大学院医学薬学府  
創薬生命科学専攻  
創薬資源科学講座  
薬品製造学研究室

昆野 富士子

# 目次

## <第一部 Chelidonium の合成研究>

第一章 序論	……1
第二章 これまでの Chelidonium 並びに関連化合物の合成研究の概要	……5
第一節 Oppolzer らによる Benzocyclobutene 誘導体を経由した (±)-Chelidonium の合成	
第二節 Cushman らによる Isoquinolone を中間体とする (±)-Chelidonium の合成	
第三節 Ninomiya らによる Enamide の光閉環反応を利用し(±)-Homochelidonium の合成	
第四節 Hanaoka らによる Berberine を用いた (±)-Homochelidonium の合成	
第五節 Ninomiya らによる (±)-Corynoline の合成	
第六節 B/C <i>cis</i> -Hexahydrobenzo[d]phenanthridine の合成	
第一項 Chiral Phase-Transfer Catalyst (CPTC) を用いた Chiral B/C <i>cis</i> -Hexahydrobenzo[d]phenanthridine の合成	
第二項 (+)-Pseudoephedrine を Chiral Auxiliary として用いる Chiral B/C <i>cis</i> -Hexahydrobenzo[d]phenanthridine の合成	
第三項 Tetralone-oxime からの B/C <i>cis</i> -Hexahydrobenzo[d]phenanthridine の合成	
第三章 当研究室における Benzo[d]phenanthridine Alkaloid の合成研究の経緯	……14
第一節 Chelerythrine (芳香型 Alkaloid) の合成	
第二節 Homochelidonium (脂環式 Alkaloid) の合成	
第四章 著者の合成計画	……18
第五章 (+)-Chelidonium の合成へのアプローチ	
第一節 Coupling 反応による 2-Aryl-1-tetralone 合成の試み	……19
第一項 Ketone の $\alpha$ 位へのアリール化反応	
第二項 モデル基質による Coupling 反応	
第三項 Bromobenzoate <b>93</b> と Tetralone <b>92</b> の Coupling 反応	
第四項 Coupling 反応のメカニズム	
第二節 Lactone <b>112</b> の不斉酸化	……24
第一項 Methyl(trifluoromethyl)dioxirane を用いた Olefin のエポキシ化	
第二項 モデル基質を用いた Dioxirane による酸化	
第三項 Lactone <b>112</b> の酸化	

第四項	Dioxirane 酸化による Spiro 体生成のメカニズム	
第五項	AD-mix による不斉誘導	
第三節	Lactam <b>146</b> の不斉酸化	……31
第一項	合成経路の再考	
第二項	Lactam <b>146</b> の不斉ジドロキシ化	
第三項	4 置換 Enamine の酸化について	
第四項	Diol 体 <b>147</b> の保護	
第四節	Aminal の還元	……36
第一項	Aminal の還元の見例	
第二項	Et <sub>3</sub> SiH·BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O 系での還元	
第三項	Et <sub>3</sub> SiH-TFA 系での還元	
第五節	C <sub>11</sub> 位への水酸基の導入	……40
第六章	Chelidonine 合成研究についてのまとめ	……43
＜第二部 Arnottin I 及び II の全合成＞		
第一章	序論	……44
第二章	Arnottin I の合成	……46
第一節	これまでの合成研究の概要	
第一項	Murota らによる合成	
第二項	Harayama らによる合成	
第三項	Cheng らによる合成	
第二節	Arnottin I の合成計画	
第三節	Bromobenzoate <b>191</b> と Tetralone <b>92</b> との Coupling 反応	
第四節	Dihydroarnottin I ( <b>192</b> ) の酸化 (Arnottin I の合成)	
第三章	Arnottin II の合成	……51
第一節	これまでの合成研究の概要	
第二節	(-)-Arnottin II の合成計画	
第三節	Lactone <b>192</b> の不斉酸化	
第四節	(+)-Dihydroarnottin II [(+)- <b>193</b> ] の絶対立体配置の決定	
第五節	(-)-Arnottin II の合成	
第四章	Arnottin I 及び II の全合成についてのまとめ	……55

結語	……56
追補	……57
謝辞	……59
実験の部	……60
第一部実験項	
第五章	
第一節	
第二項 (Table 3)	……61
第三項 (Table 4)	……62
第二節	
第二項 (Table 5)	……65
第三項 (Table 6)	……66
第三節	
第二項 (Scheme 29, Table 7)	……69
第四項 (Scheme 32)	……72
第四節	
第二項 (Table 8)	……73
第三項 (Table 9)	……75
第五節 (Scheme 36, Scheme 37)	……76
第二部実験項	
第二章	
第三節 (Table 11)	……79
第四節 (Scheme 43)	……81
第三章	
第三節 (Table 12)	……81
第四節 (Scheme 46)	……84
第五節 (Scheme 47)	……85
引用文献及び附註	……87

## Abbreviations

AIBN	2,2'-azo-bis-isobutyronitrile
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CD	circular dichroism
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquinine)phthalazine
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquinidine) phthalazine
EDTANa <sub>2</sub>	ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt
Et <sub>3</sub> SiH	triethylsilane
MsCl	methanesulfonyl chloride
NBS	<i>N</i> -bromosuccimide
NiBr <sub>2</sub> (dppe)	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane nickel (II) bromide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TMSCl	trimethylsilyl chloride
<i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O	<i>para</i> -toluenesulfonic acid monohydrate
Pd(acac) <sub>2</sub>	palladium (II) acetyl acetonate
Pd(OAc) <sub>2</sub>	palladium (II) acetate
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0)
Xantphos	9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene

# 第一部 Chelidone の合成研究

## 第一章 序論

Benzo[*d*]phenanthridine alkaloid は主としてミカン科 (Rutaceae) 並びにケシ科 (Papaveraceae) 植物に含有される alkaloid であるということが 1839 年 Probest により初めて報告された。<sup>1)</sup> その後 130 年余りはこの alkaloid の構造についての研究が中心であったが、1971 年 Wall らにより既知の nitidine <sup>2)</sup> が、翌 1972 年 Farnsworth らにより fagaronine <sup>3)</sup> が、実験腫瘍に対し顕著な抗腫瘍活性を示すことが報告された後、研究対象は合成へと変化し本型 alkaloid の化学は急速な進歩を遂げた。近年では抗結核菌活性を示すことも報告されている。<sup>4)</sup>

Benzo[*d*]phenanthridine alkaloid はその構造上、完全に芳香化した fully aromatized alkaloid (A) と母核の一部 (B, C 環) に脂環部分を持つ partially hydrogenated alkaloid (B) とに大別することができる。

前者については分子内に存在する酸素官能基の数によって O<sub>4</sub>-, O<sub>5</sub>-、並びに O<sub>6</sub>-alkaloid に分類可能である。更に O<sub>4</sub>-alkaloid に関しては C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> 位に酸素官能基を持つ nitidine type と C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> 位に酸素官能基を持つ chelerythrine type とに細分類される (Table 1)。一方、後者については C<sub>10b</sub> 位が水素である chelidone type と C<sub>10b</sub> 位にメチル基を持つ corynoline type とに細分類される (Table 2)。<sup>5)</sup>

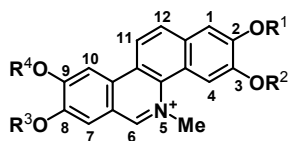
これまで芳香型 alkaloid (A) に関しては天然型、非天然型のものについて抗腫瘍活性、<sup>6)</sup> DNA topoisomerase I 阻害作用、<sup>7)</sup> HIV-1, HIV-2 reverse transcriptase 阻害作用、<sup>8)</sup> protein kinase C 阻害作用、<sup>9)</sup> angiotensin II AT<sub>1</sub> 阻害作用 <sup>10)</sup> など様々な薬理活性が検討されている。一方、脂環式 alkaloid (B) に関しては有糸分裂阻害作用、<sup>11)</sup> 抗腫瘍活性、<sup>12)</sup> 抗真菌活性、<sup>13)</sup> 細胞接着阻害作用、<sup>14)</sup> nitric oxide (NO) 産生抑制作用、<sup>15)</sup> 抗セロトニン活性 <sup>16)</sup> などが報告されているがその数は芳香型 alkaloid (A) に比べて少ないのが現状である。これは脂環式 alkaloid (B) の合成例が少なく、更に光学活性体合成の報告は未だ無いなどの理由から種々の置換パターンを持つアナログが供給されておらず、薬理活性は天然物及びその単純な誘導体に対してしか検討されてこなかったことによる。

著者の研究室では従来、benzo[*d*]phenanthridine alkaloid が示す抗腫瘍活性の構造活性相関を見出すべく合成研究に取り組んでおり、芳香型 alkaloid については 2-aryl-1-tetralone を鍵中間体とする一般合成法を確立している。脂環式 alkaloid については吉田ら <sup>17)</sup> により (±)-homochelidone の合成を達成している。今回著者は、脂環式 alkaloid の光学活性体合成法を開発すべく、(+)-chelidone をターゲットとして合成研究に着手した。そのなかで共通の中間体から芳香型及び脂環式 alkaloid の効率的な合成法も合わせて検討することにした。

**Table 1-1: Fully Aromatized Alkaloids (A); O<sub>4</sub>-Bases**

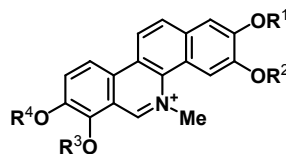
**Quaternary Bases**

**8,9-Oxygenated Bases**



Nitidine;  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=R^4=Me$   
 Avicine;  $R^1+R^2=R^3+R^4=CH_2$   
 Fagaronine;  $R^1=H$ ,  $R^2=R^3=R^4=Me$   
 Terihanine;  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Me$

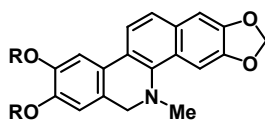
**7,8-Oxygenated Bases**



Chelerythrine;  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=R^4=Me$   
 Sanguinarine;  $R^1+R^2=R^3+R^4=CH_2$   
 Fagaridine;  $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=Me$   
 7,8-Demethylenesanguinarine;  
 $R^1+R^2=CH_2$ ,  $R^3=R^4=H$   
 Punctatine;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4=Me$  x3, H x1

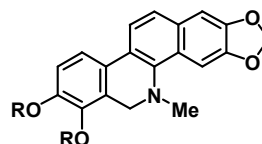
**Dihydrobases**

**8,9-Oxygenated Bases**



Dihydranitidine;  $R=Me$   
 Dihydroavicine;  $2R=CH_2$

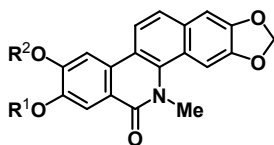
**7,8-Oxygenated Bases**



Dihydrochelerythrine;  $R=Me$   
 Dihydrosanguinarine;  $2R=CH_2$

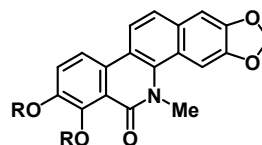
**Oxybases**

**8,9-Oxygenated Bases**



Oxynitidine;  $R^1=R^2=Me$   
 Oxyavicine;  $R^1+R^2=CH_2$   
 Oxyterihanine;  $R^1=H$ ,  $R^2=Me$

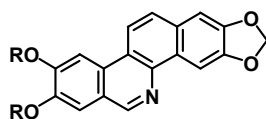
**7,8-Oxygenated Bases**



Oxychelerythrine;  $R=Me$   
 Oxysanguinarine;  $2R=CH_2$

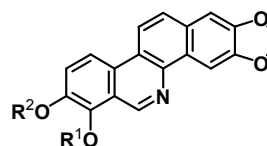
**Norbases**

**8,9-Oxygenated Bases**



Nornitidine;  $R=Me$   
 Noravicine;  $2R=CH_2$   
 Decarine;  $R^1=Me$ ,  $R^2=H$   
 Isodecarine;  $R^1=H$ ,  $R^2=Me$

**7,8-Oxygenated Bases**

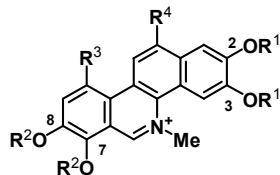


Norchelerythrine;  $R^1=R^2=Me$   
 Norsanguinarine;  $R^1+R^2=CH_2$   
 O-Acetyldecarine;  $R^1=Me$ ,  $R^2=Ac$

**Table 1-2: Fully Aromatized Alkaloids (A); O<sub>5</sub>- and O<sub>6</sub>-Bases**

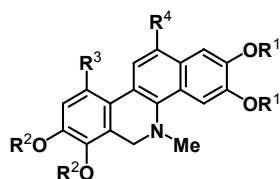
**O<sub>5</sub>-Bases**

**Quaternary Bases**



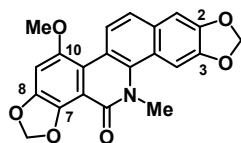
Chelirubine;  $2R^1=2R^2=CH_2$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$   
 Chelilutine;  $2R^1=CH_2$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$   
 Sanguirubine;  $R^1=Me$ ,  $2R^2=CH_2$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$   
 Sanguilutine;  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$

**Dihydrobases**



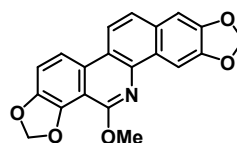
Dihydrochelirubine;  $2R^1=2R^2=CH_2$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$   
 Dihydrosanguilutine;  $R^1=R^2=Me$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$   
 12-Methoxydihydrochelerythrine;  $2R^1=CH_2$ ,  $R^2=Me$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OMe$

**Oxybases**



Oxychelirubine

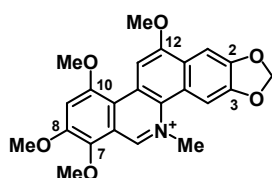
**Norbases**



Pancoline

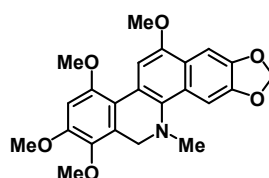
**O<sub>6</sub>-Bases**

**Quaternary Bases**



Macarpine

**Dihydrobases**

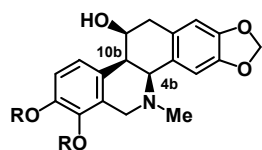


Dihydromacarpine

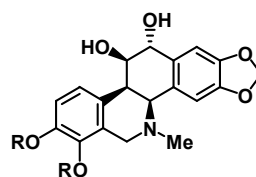


**Table 2: Partially Hydrogenated Alkaloids (B)**

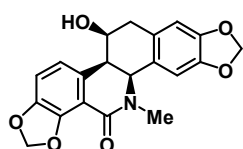
**10b-H Bases**



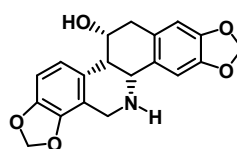
Chelidonine; 2R=CH<sub>2</sub>  
Homo-chelidonine; R=Me



Chelamine; 2R=CH<sub>2</sub>  
Chelamidine; R=Me

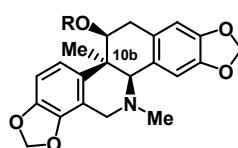


6-Oxychelidonine

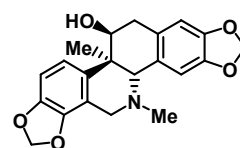


Norchelidonine

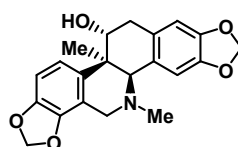
**10b-Me Bases**



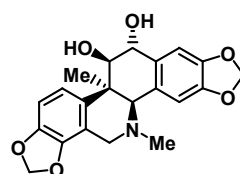
Corynoline; R=H  
Acetylcorynoline; R=Ac



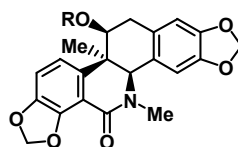
Isocorynoline



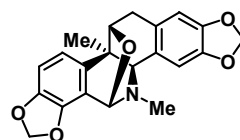
Epicorynoline



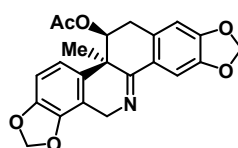
12-Hydroxycorynoline



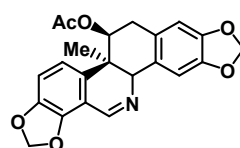
6-Oxycorynoline; R=H  
6-Oxyacetylcorynoline; R=Ac



Corynoxine



Buganine



Coryincine

## 第二章 これまでの Chelidonine 及び関連化合物の合成研究の概要

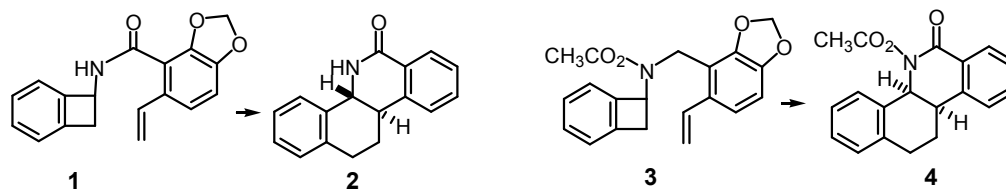
Chelidonine は 1839 年、Probst<sup>1)</sup> により クサノオウ *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae) の根より単離されたアルカロイドで、その絶対構造は 1979 年 Takao ら<sup>18)</sup> により決定され、B/C 環が *cis* に縮環し、11 位に *R* 配置の水酸基を持つことが解った。その後、Kamigauchi ら<sup>19)</sup> の X 線結晶解析により B 環は half-chair 型、C 環は twist half-chair 型をとり、11 位の水酸基と窒素との間に水素結合があることが明らかとなった。

この様に構造解析に関する研究は精力的になされているものの、chelidonine の合成例は少なく、更に不斉合成の例は未だにないのが現状である。本章では chelidonine の合成例とこの他の脂環式 alkaloid の合成例について概略を述べる。

### 第一節 Oppolzer らによる benzocyclobutene 誘導体を経由した (±)-Chelidonine の合成

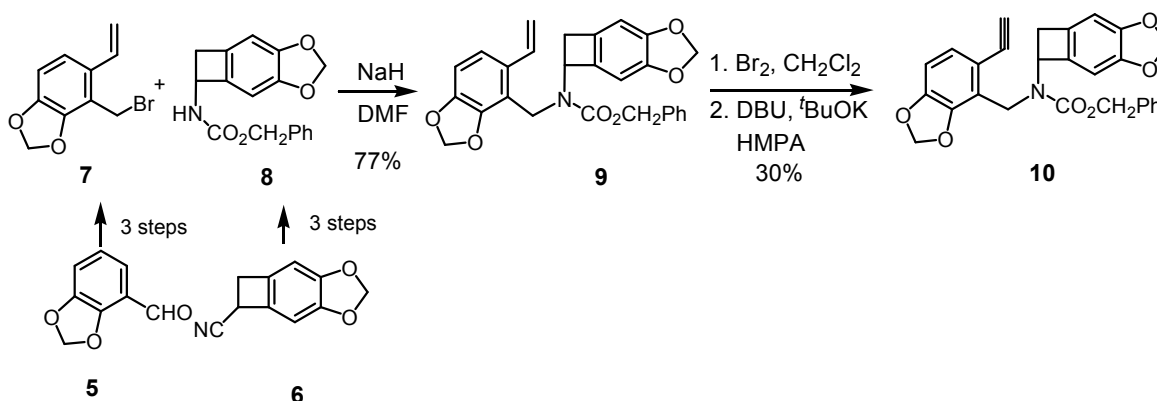
1971 年、Oppolzer ら<sup>20)</sup> は amide **1** を bromobenzene 中で加熱すると *trans* に縮環した **2** が得られ、対照的に urethane **3** からは *cis* 体 **4** が得られることを見出した (Scheme 1)。

Scheme 1. Stereoselective Construction of Partial Hydrogenated benzo[*c*]phenanthridine



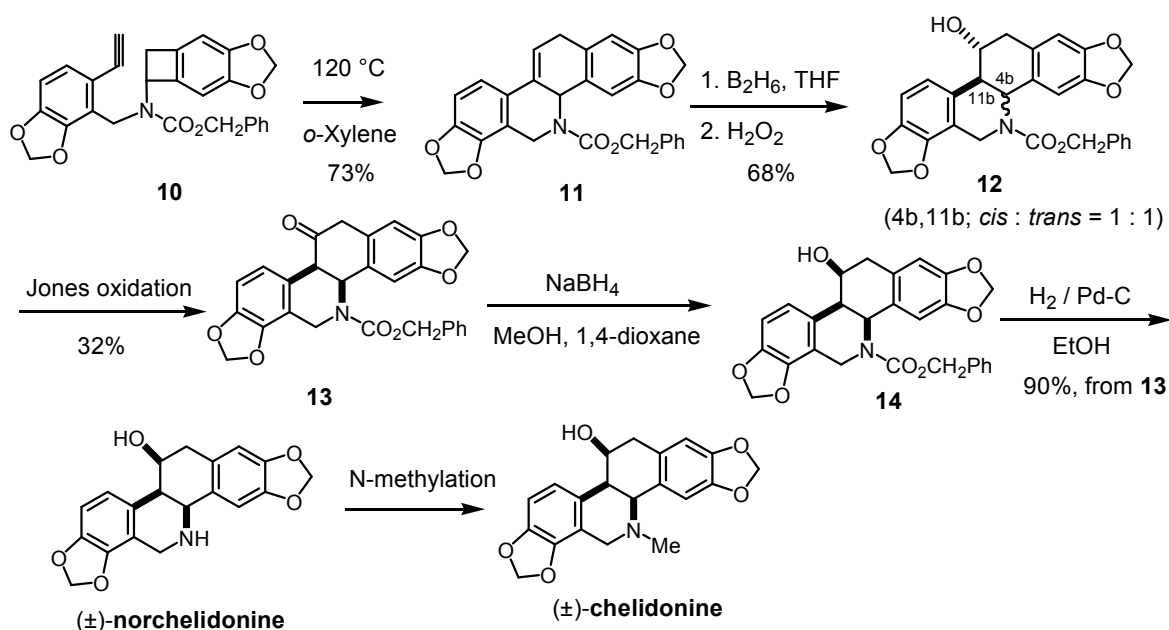
この反応を chelidonine 合成に応用することとし、基質となる ethynyl benzocyclobutene **10** を benzaldehyde **5** と benzocyclobutene **6** から全 9 工程で合成した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of Ethynyl Benzocyclobutene **10**



Benzocyclobutene **10** を *o*-xylene 中で加熱し分子内 Diels-Alder 反応により 4 環性化合物 **11** とし、ヒドロボレーション酸化により alcohol **12** とした。Alcohol **12** は 4b-H, 11b-H の立体化学が *cis* : *trans* = 1 : 1 の混合物として得られ、カラムクロマトグラフィーにより精製することで *cis* 体を分離した後、酸化して *cis*-ketone **13** とした。Ketone **13** を還元して目的の立体配置を持つ alcohol **14** とし窒素保護基を除去して (±)-norchelidonine を得、これを *N*-メチル化して (±)-chelidonine を得ている (Scheme 3)。

**Scheme 3.** Total Synthesis of (±)-Chelidonine from **10** by Oppolzer *et al.*

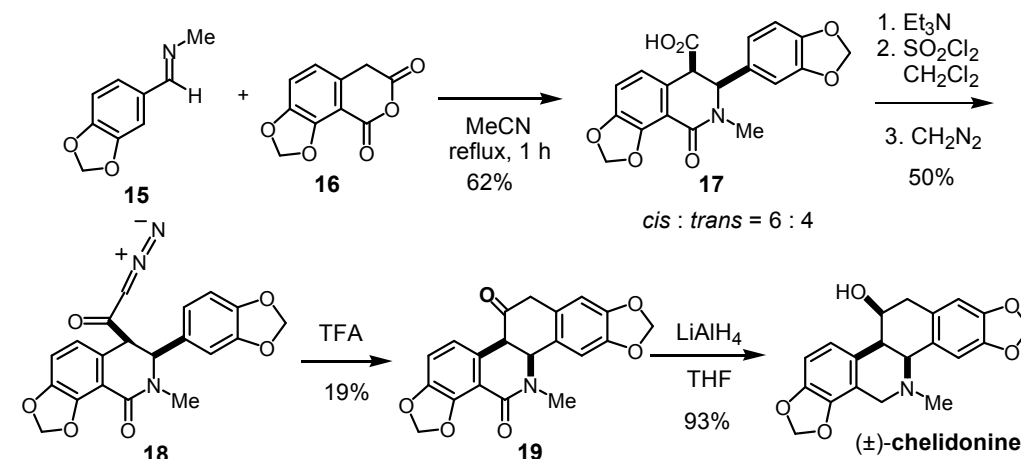


この研究が脂環式 alkaloid の最初の合成例であるが、本反応は benzocyclobutene **10** までの通算収率が低く、また、ヒドロボレーション酸化による酸素官能基の導入にジアステレオ選択性が見られないなどの欠点を有している。

## 第二節 Cushman らによる Isoquinolone を中間体とする (±)-Chelidionine の合成

1980 年、Cushman ら<sup>21)</sup> は 2 例目となる (±)-chelidionine の合成を報告した (Scheme 4)。

**Scheme 4.** Total Synthesis of (±)-Chelidionine via Diazoketone **18** by Cushman *et al.*

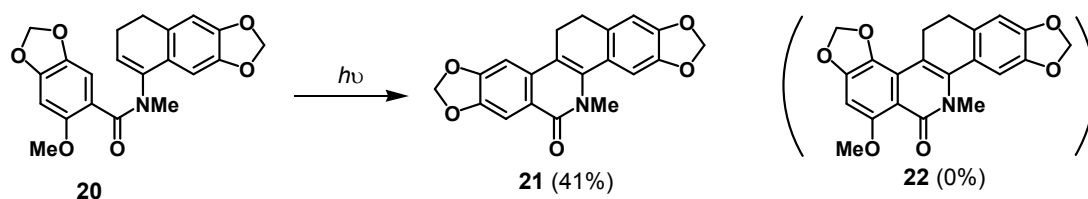


Schiff base **15** と homophthalic anhydride **16** を縮合して isoquinolone **17** とした。このものは diazoketone **18** にした後 TFA で閉環し *cis* に縮環した ketone **19** を得ている。次いで amide 及び ketone を還元し (±)-chelidionine としている。工程数は短いものの縮合反応におけるジアステレオ選択性が低いこと、diazoketone の閉環反応における収率が悪いという問題点がある。

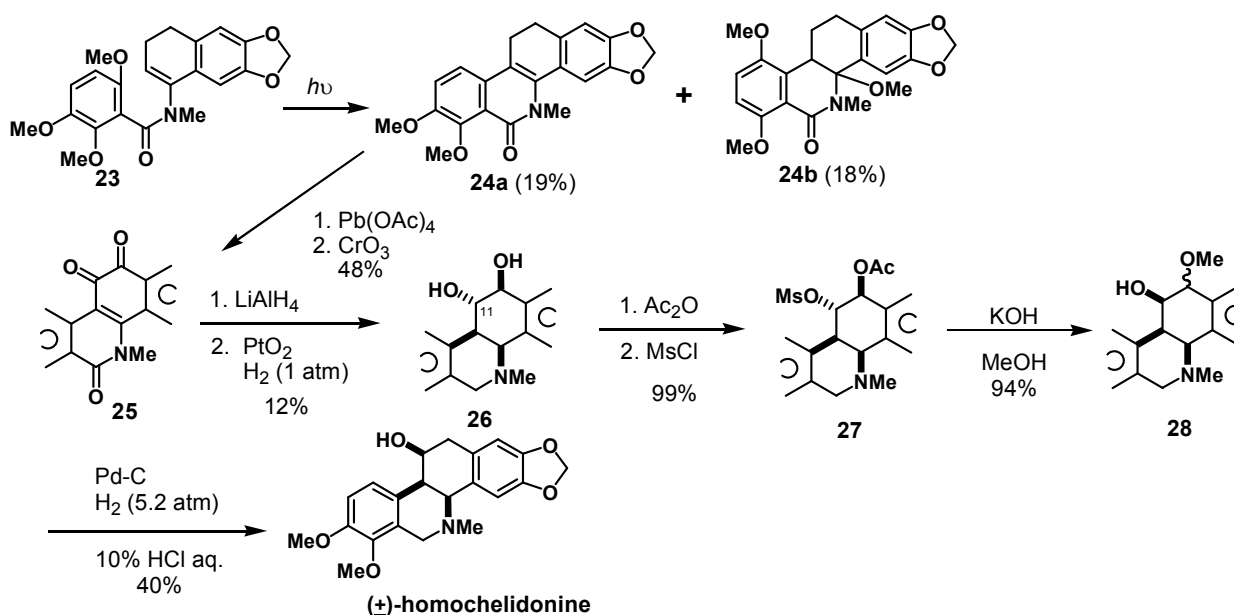
## 第三節 Ninomiya らによる Enamide の光閉環反応を利用した (±)-Homochelidionine の合成

1969 年、Ninomiya ら<sup>22)</sup> は enamide の光閉環反応を利用して (±)-homochelidionine の最初の全合成に成功した。Enamide **20** の光閉環は予想された空位の *ortho* 位の方には起こらず、既にメトキシ基が存在する *ipso* 位に起こり、メトキシ基を失った **21** を与えることを明らかにした (Scheme 5)。

**Scheme 5.** Photocyclisation of Enamide **20**



**Scheme 6.** Total Synthesis of (±)-Homochelidonine from **23** by Ninomiya *et al.*



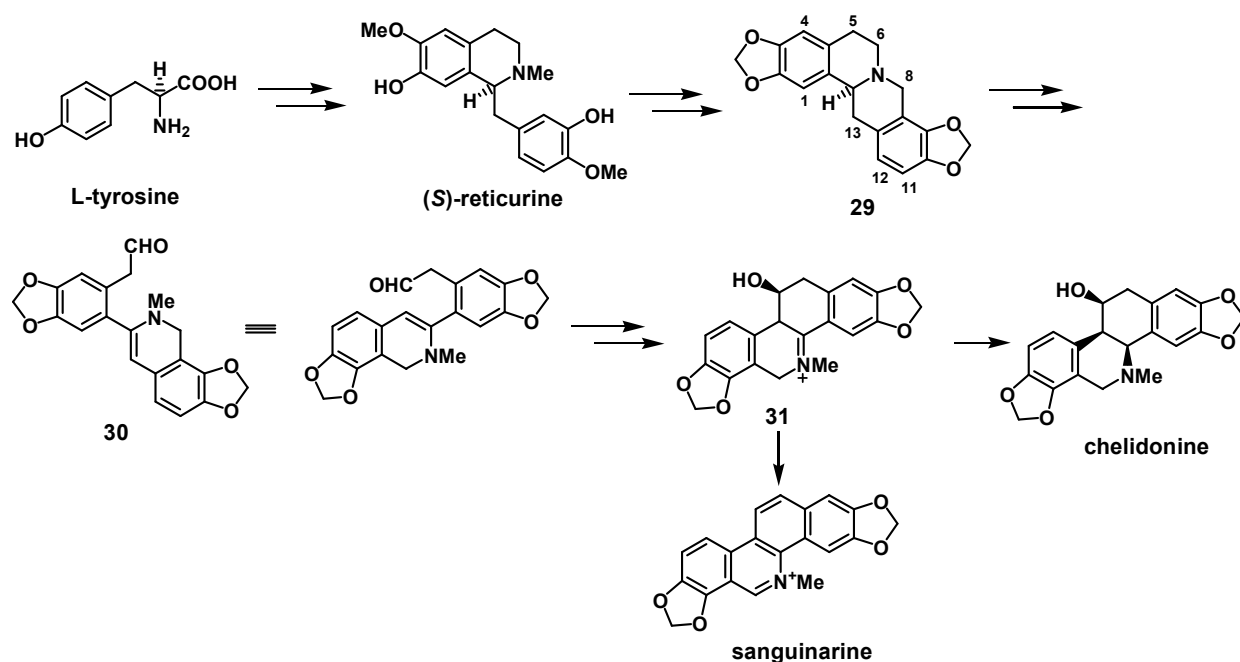
これを (±)-homochelidonine の合成に利用した。Trimethoxyenamide **23** の光閉環反応により生成した2種類の環化体 **24a**, **24b** を分離し、そのうち **24a** を  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 、次いで  $\text{CrO}_3$  にて酸化し *ortho*-quinone **25** とした。**25** は  $\text{LiAlH}_4$  及び  $\text{PtO}_2/\text{H}_2$  で処理して glycol **26** に変換後  $\text{C}_{11}$  位の水酸基を反転させ、更に  $\text{C}_{12}$  位の加水素分解により (±)-homochelidonine を合成した (Scheme 6)。

この方法は閉環部位にメトキシ基を導入することで閉環を位置選択的に行える点で興味深い合成法である。しかし、(1) 閉環部位に余分のメトキシ基を導入した原料を必要とし、原料合成の工程数が増えること、(2) 両 *ortho* 位にメトキシ基がある場合の位置選択性が無いこと、(3) 光閉環反応や還元反応の収率が低いこと等が難点であると言える。

#### 第四節 Hanaoka らによる Berberine を用いた (±)-Homochelidonine の合成

Benzo[*c*]phenanthridine alkaloid の生合成ルートは Battersby ら<sup>23)</sup> によって提出されている (Scheme 7)。L-Tyrosine より生成した (*S*)-reticurine が berberine 閉環を経て四環性化合物 **29** を与え、**29** の  $\text{C}_6\text{-N}$  結合が開裂しアルデヒド基を持つ enamine **30** が生成する。次いでこの **30** の  $\text{C}_{13}$  位と aldehyde 基が反応して中間体 **31** となり還元を受ければ、chelidonine に、そして酸化を受ければ sanguinarine を与えるとするものである。

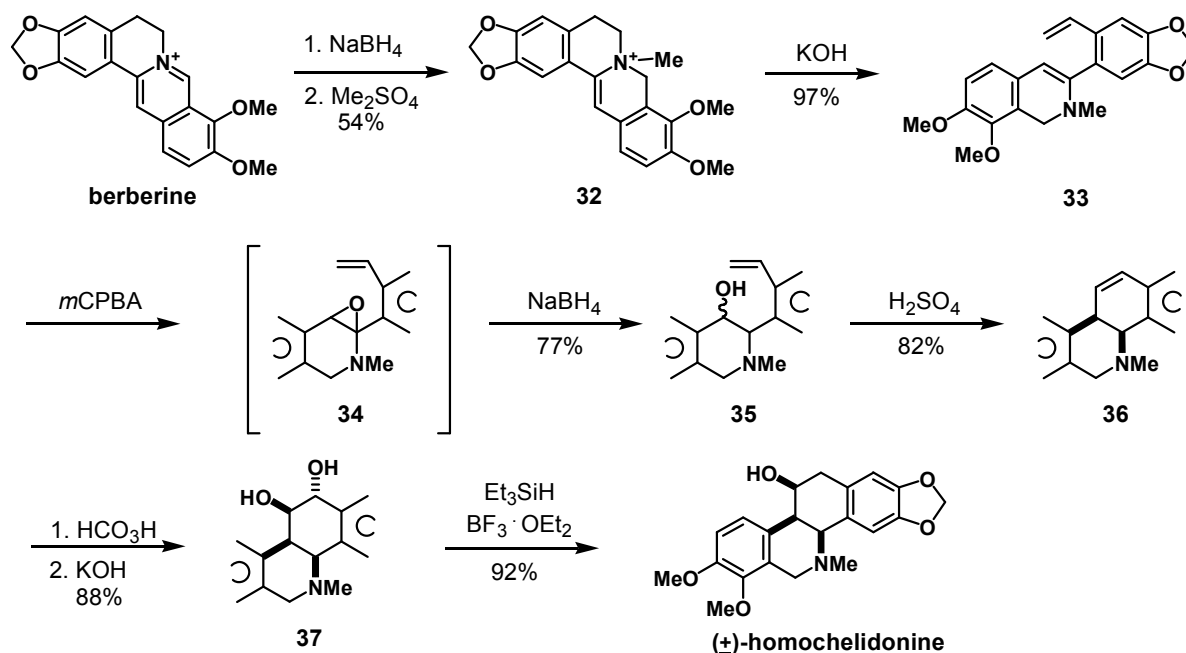
**Scheme 7.** Biosynthetic Pathway for Chelidonine and of Other Alkaloids derived from the Tetrahydroprotoberberine Skeleton Proposed by Battersby *et al.*



1985年、Hanaoka ら<sup>24)</sup>はこの生合成ルートに沿った berberine より (±)-homochelidonine への変換反応を報告した (Scheme 8)。この方法は berberine より 2 工程で導かれる四級塩 32 の Hofmann 分解を行い dihydroisoquinoline 33 とし、更に *m*CPBA によるエポキシ化とそれに続く NaBH<sub>4</sub> による還元、次いで酸性条件下での閉環反応によって B/C *cis*-tetrahydrobenzo[*c*]phenanthridine 36 を得た。この 36 は過ギ酸によるエポキシ化と塩基性加水分解により glycol 37 とした後に Et<sub>3</sub>SiH でベンジル位水酸基を還元的に除去し (±)-homochelidonine を合成するというものである。

この方法は berberine が比較的安価に大量入手可能である為、homochelidonine そのものの大量合成には適している。しかし、その他の alkaloid を合成する場合は出発原料として対応する berberine 型塩基の合成を行う必要があり、脂環式 alkaloid の実用的合成法とは言い難い。

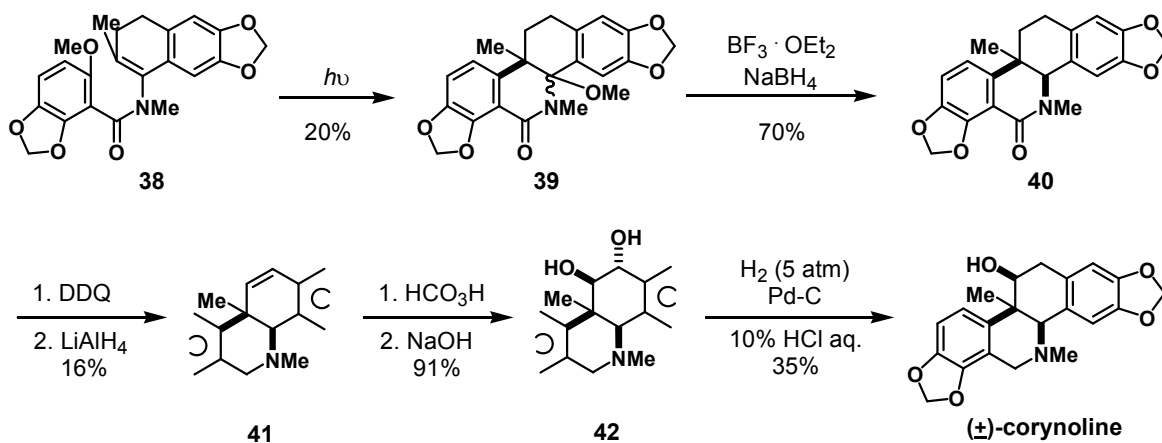
**Scheme 8.** Total Synthesis of (±)-Homochelidonine from Berberine by Hanaoka *et al.*



#### 第五節 Ninomiya らによる (±)-Corynoline の合成

Ninomiya ら<sup>25)</sup>は、第三節で述べた enamide の光環化反応を利用して (±)-corynoline の合成を行った (**Scheme 9**)。これは enamide **38** を光環化反応と続く  $\text{NaBH}_4$  還元により *cis*-lactam **40** とし、DDQ による酸化と  $\text{LiAlH}_4$  還元を行い tetrahydrobenzo[*c*]phenanthridine **41** を合成した。この **41** をエポキシ化、加水分解、加水素分解し (±)-corynoline を得る方法である。

**Scheme 9.** Total Synthesis of (±)-Corynoline from Enamide **38** by Ninomiya *et al.*



この方法も彼らの (±)-homochelidonine の合成<sup>22)</sup> と同様に、光環化反応や還元反応の収率の低さが欠点であると言える。

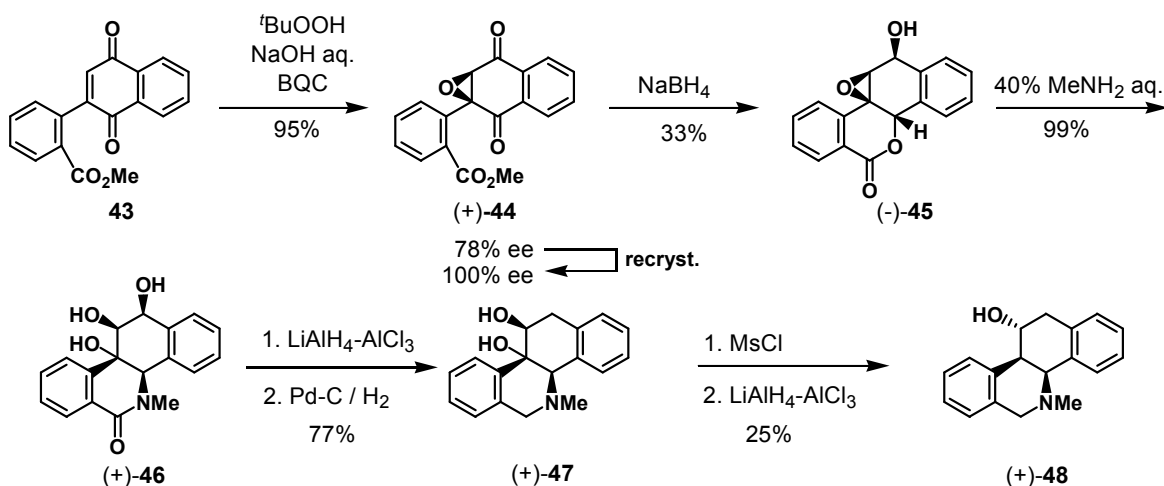
## 第六節 B/C *cis*-Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine の合成例

脂環式 alkaloid の基本骨格となる、B/C *cis*-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine の合成例も多数報告されている。本節ではそれらの例を紹介する。

### 第一項 Chiral Phase-Transfer Catalyst (CPTC) を用いた Chiral B/C *cis*-Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine の合成

Onda ら<sup>26)</sup> は naphthoquinone **43** を chiral phase-transfer catalyst である 1-benzylquininium chloride (BQC) の存在下、エポキシ化することにより naphthoquinone oxide (+)-**44** を合成した。この (+)-**44** を還元して epoxyhydroxy lactone (-)-**45** へと変換後、MeNH<sub>2</sub> にて処理することにより trihydroxy lactam (+)-**46** を得た。(+) **46** は還元後、MsCl 次いで LiAlH<sub>4</sub>-AlCl<sub>3</sub> と反応させ (4*bS*,10*bR*,11*R*)-hexahydro-11-hydroxybenzo[*c*]phenanthridine [(+)-**48**] の合成に成功した (Scheme 10)。

Scheme 10. Synthesis of Chiral Benzo[*c*]phenanthridine (+)-**48** Using Chiral Phase-Transfer Catalyst

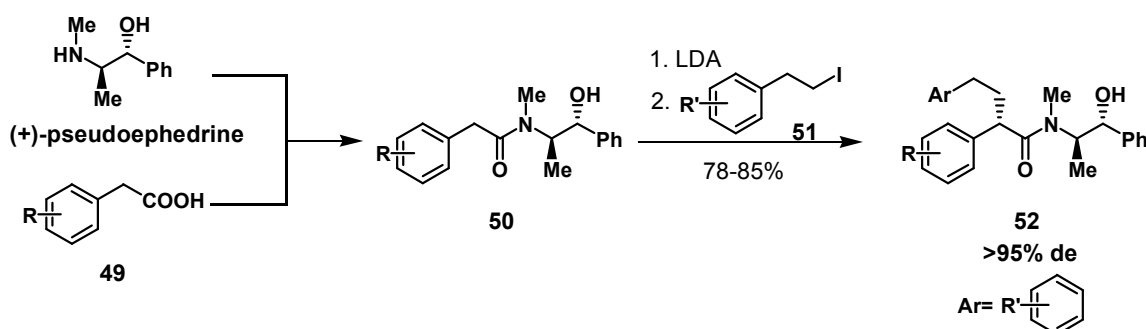




第二項 (+)-Pseudoephedrine を Chiral Auxiliary として用いる Chiral B/C *cis*-Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine の合成

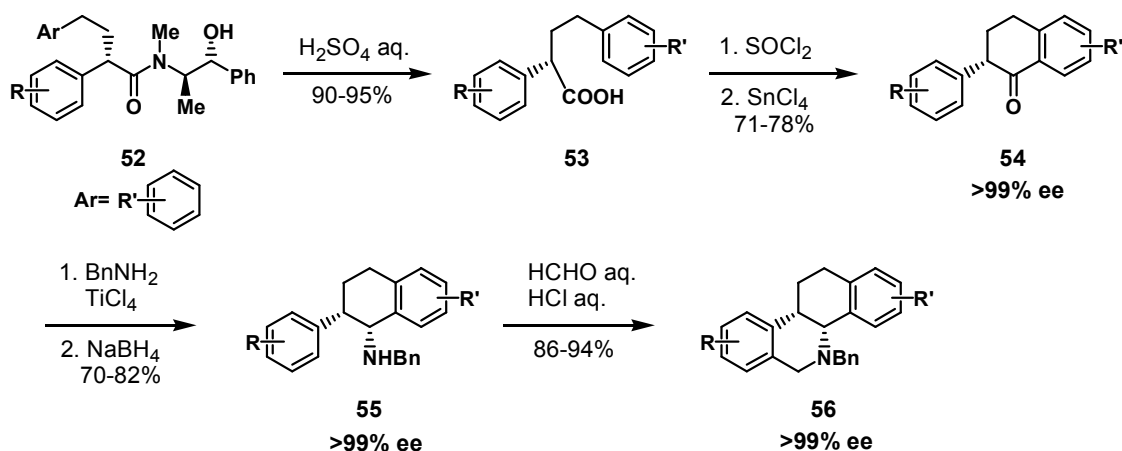
Vicario ら<sup>27)</sup> は (+)-pseudoephedrine と phenylacetic acid **49** から調製した amide **50** を、塩基性条件下 phenyliodoethane **51** と反応させることで高いジアステレオ選択性で amide **52** が得られることを報告した(Scheme 11)。

Scheme 11. Alkylation of Amides **50** with (+)-Pseudoephedrine as Chiral Auxiliary



彼らはこの amide **52** を加水分解後、carboxylic acid **53** とし、分子内 Friedel-Crafts 反応により光学活性な tetralone **54** を得た。**54** は還元のアミノ化によりアミノベンジル基を導入後、Pictet-Spengler 反応にて閉環し (4*b**R*,10*b**S*)-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine **56** を合成した(Scheme 12)。

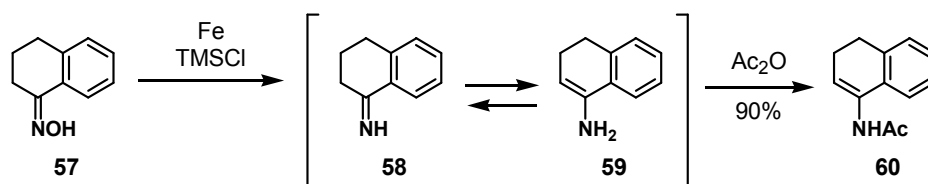
Scheme 12. A New General Method for the Asymmetric Synthesis of Benzo[*c*]phenanthridines from Amide **52**



### 第三項 Tetralone-oxime からの B/C *cis*-Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine の合成

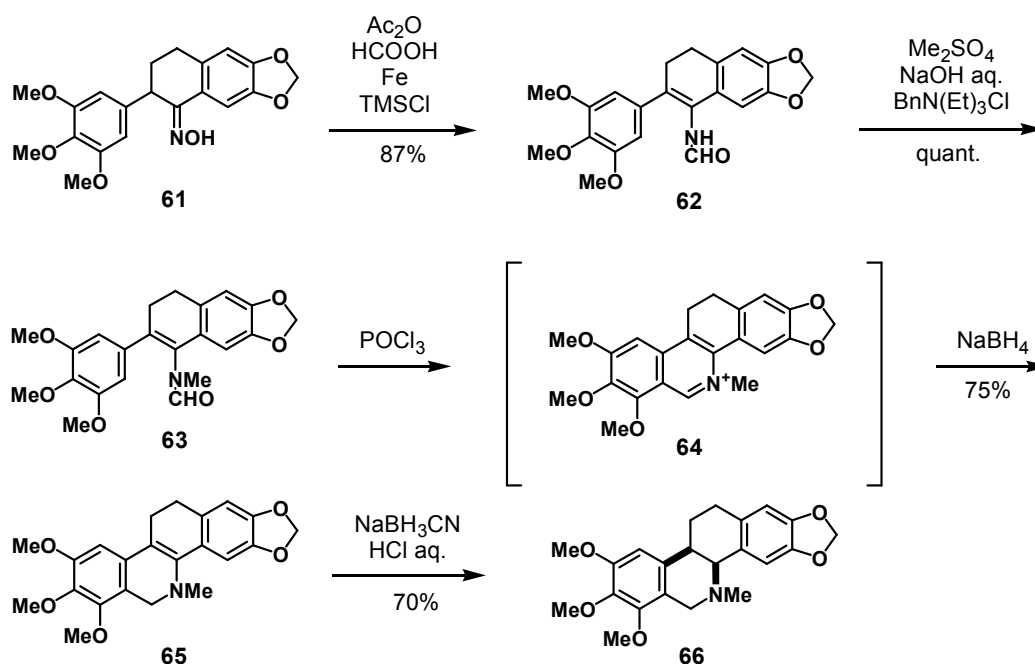
Zhang ら<sup>28)</sup> は tetralone-oxime **57** を Ac<sub>2</sub>O 存在下、Fe-TMSCl で処理すると還元的アミノ化が進行し acetyl enamide **60** が得られることを報告した (Scheme 13)。

**Scheme 13.** Reduction of Oxime by Fe-TMSCl System



当研究室の吉田ら<sup>29)</sup> は、この反応を利用し tetralone-oxime **61** を Ac<sub>2</sub>O-HCOOH より調製した酸無水物及び Fe-TMSCl で処理し、高収率で formyl-enamide **62** を得た。この formyl-enamide **62** を *N*-メチル化後、Bischler-Napieralsky 反応で閉環し、NaBH<sub>4</sub> 還元により enamine **65** とした。このものは酸性条件下 NaBH<sub>3</sub>CN で還元し、hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine **66** を得た (Scheme 14)。

**Scheme 14.** Alternative Synthesis of B/C-*cis* Hexahydrobenzo[*c*]phenanthridine from 2-Phenyl-1-tetralone

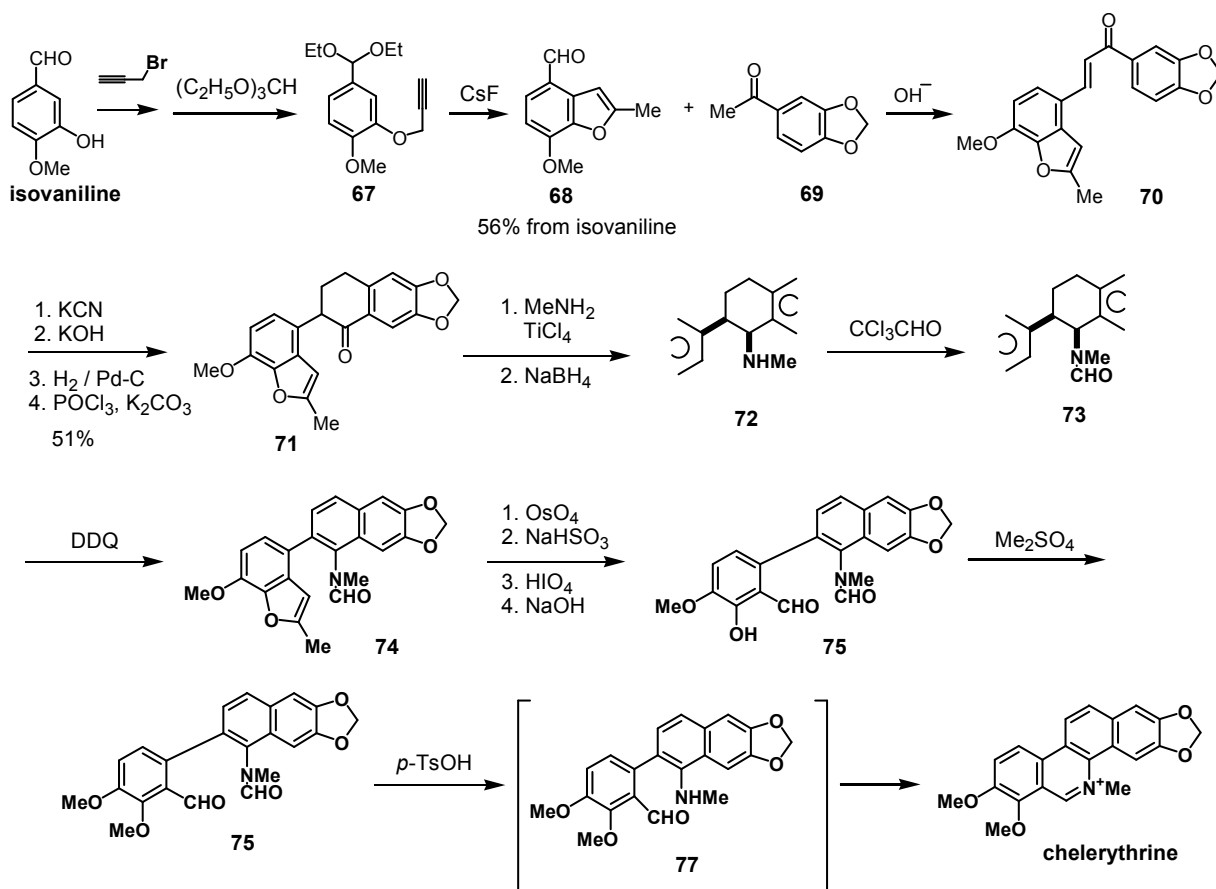


### 第三章 当研究室における Benzo[*c*]phenanthridine Alkaloid の合成研究の経緯

#### 第一節 Chelerythrine (芳香型 Alkaloid) の合成

当研究室の武田は 1992 年に chelerythrine の合成に成功している。<sup>30)</sup> 合成ルートを **Scheme 15** に示す。Isovaniline から誘導される **67** を Claisen 転位により benzofuran **68** とし、これと acetophenone **69** との Claisen-Schmidt 反応で chalcone **70** とした後、増炭、加水分解、還元、閉環を経て 2-benzofuranyl-1-tetralone **71** を得た。これに窒素官能基を導入して **72** とした後、chloral で *N*-methylformamide **73** に誘導し、芳香化して 2-aryl-1-aminonaphthalene **74** とした。**74** のフラン環を OsO<sub>4</sub> 及び HIO<sub>4</sub> で開裂し得られた salicylaldehyde **75** をメチル化した後、酸加水分解を行い、脱ホルミル化と同時に開環して目的とする chelerythrine を得ている。

**Scheme 15.** Total Synthesis of Chelerythrine from Isovaniline by Takeda

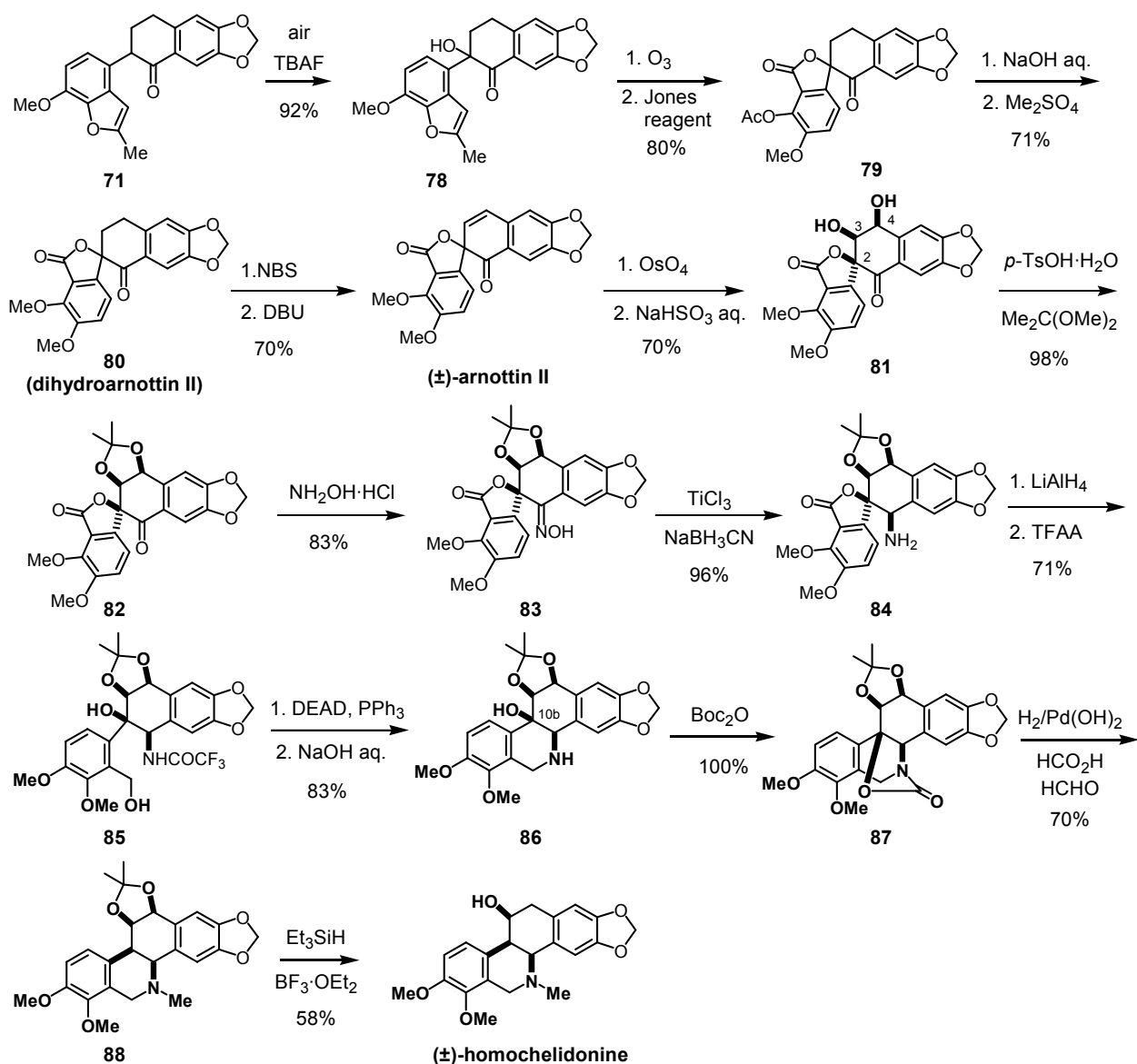


Claisen 転位による 4 置換ベンゼンの合成、フラン環の酸化的開裂による salicylaldehyde の合成等、有用な反応を含む方法であるが、linear な合成経路であるためその工程数に問題が残っている。

## 第二節 Homochelidonine (脂環式 Alkaloid) の合成

当研究室の吉田は 2002 年に (±)-homochelidonine の合成に成功している。<sup>17)</sup> この合成法は **arnottin II** を鍵中間体とし、立体選択的に homochelidonine へと導くユニークな方法である。合成ルートを **Scheme 16** に示す。

**Scheme 16.** Total Synthesis of (±)-Homochelidonine by Yoshida *via* (±)-Arnottin II



2-Aryl-1-tetralone **71** を塩基性条件下、空気酸化により 2-aryl-2-hydroxytetralone **78** とし、次いでフラン環をオゾン分解、続く Jones 酸化により spiro 体 **79** を得た。**79** を官能基変換して dihydroarnottin II (**80**) とし、ベンジル位を臭素化、脱臭化水素化して (±)-arnottin II を得た。このものを  $\text{OsO}_4$  で酸化して C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 位の酸素官能基が全て *cis* に配置した

diol **81** とした。この **81** を acetal で保護して **82** とした後、窒素官能基を導入し oxime **83** とし、 $\text{TiCl}_3\text{-NaBH}_3\text{CN}$  で還元し  $\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4$  全てのヘテロ原子が *cis* である amine **84** を得た。ここで (±)-homochelidonine 合成に必要な立体は構築された。**84** の spiro lactone 部を  $\text{LiAlH}_4$  で還元的に開環した後、アミノ基を TFAA で保護して **85**、これを Mitsunobu 条件で閉環後、脱保護して **86** とする。次に  $\text{C}_{10b}$  位水酸基を除去するためアミノ基を Boc で保護したところ水酸基と反応した carbamate **87** が得られた。**87** を  $\text{HCHO aq.}$  存在下接触還元すると、加水素分解と還元的メチル化が one-pot で進行し *N*-methylamine **88** が得られた。**88** を  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  存在下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  で還元し (±)-homochelidonine を arnottin II から 13 工程、15% で得た。

このように (±)-arnottin II の酸化を鍵反応として立体選択的に (±)-homochelidonine の合成に成功しているが、arnottin II の合成に isovaniline から 15 工程を要している。また、天然物は光学活性体であるためエナンチオ選択的な合成が望まれる。そのためには、**71** から **78** へのヒドロキシル化の立体選択的反応への展開が必要であった。

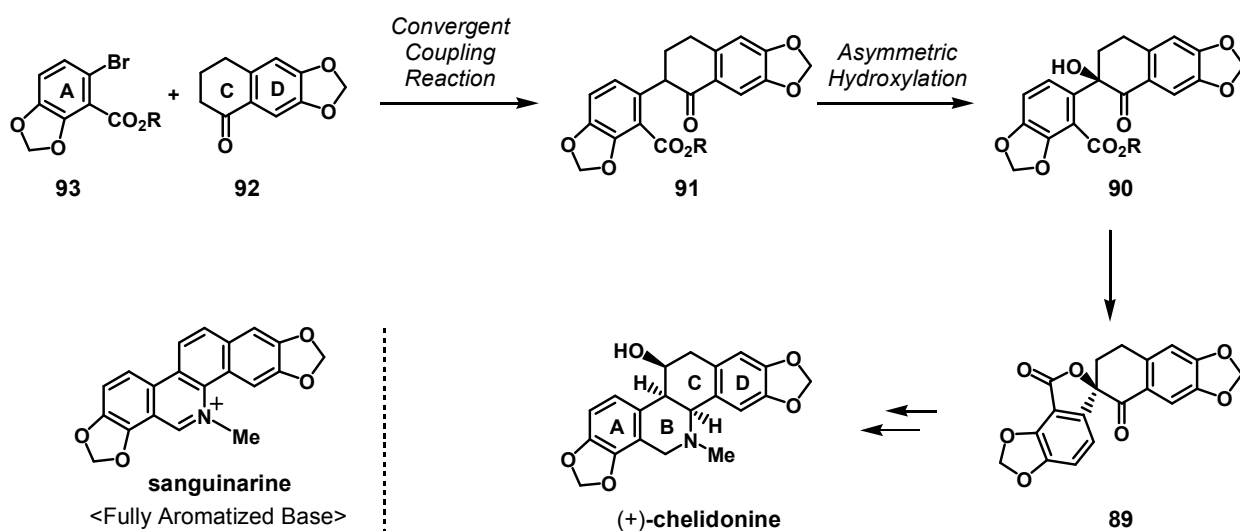
## 第四章 著者の合成計画

今回、**chelidonine** を合成するにあたり、当研究室におけるこれまでの各種 **alkaloid** の合成例を基に、利点を生かし問題点を解決するべく合成計画を考えた。利点としては共通の中間体を経由して芳香型、脂環式を合成していることが挙げられる。また、問題点としては、工程数が長いこと、光学活性体合成が未だ達成されていないことが挙げられる。

従って、如何に短工程で共通の中間体を経由し光学活性な化合物を合成するかが合成計画の鍵となる。

第三章、第二節で述べたように、**2-aryl-1-tetralone 91** に対するヒドロキシル化が立体選択的に進行して **spiro 体 89** が得られれば光学活性な **chelidonine** に誘導可能である。また、**2-aryl-1-tetralone 91** をこれまでの **linear** な経路ではなく **convergent** な経路で合成できれば工程数は短縮できると考えた。これを基に **Scheme 17** のルートを考案した。

**Scheme 17.** Synthetic Plan for (+)-Chelidonine.



即ち、bromo ester **93** と tetralone **92** との coupling 反応により **2-aryl-1-tetralone 91** とし、これに対し不斉酸化を行って **2-hydroxyl 体 90** を得、これから光学活性な **spiro 体 89** を経由して **chelidonine** へと導くルートである。なお、**89** が合成できれば第二部で述べる (-)-arnottin II の合成へも応用できる。また、**2-aryl-1-tetralone 91** は芳香型 **alkaloid** である **sanguinarine** の合成中間体と見なせる。このように、**Scheme 17** の合成経路は応用範囲が広く効率的である。

## 第五章 (+)-Chelidone の合成へのアプローチ

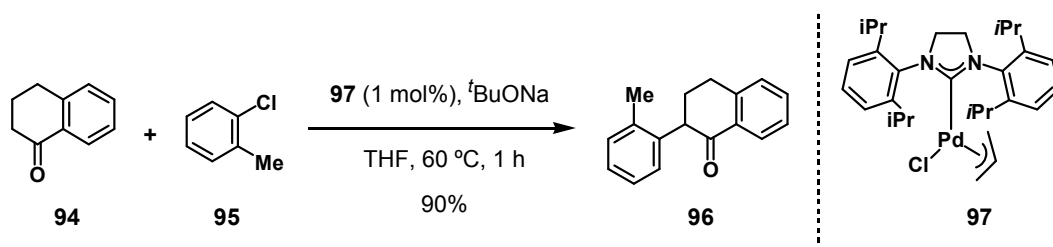
### 第一節 Coupling 反応による 2-Aryl-1-tetralone 合成の試み

#### 第一項 Ketone の $\alpha$ 位への アリール化反応の背景

Ketone の  $\alpha$  位へのアリール化についてはこれまでに数多くの報告がなされている。例えば、安定化された enolate と aryl halide との反応による芳香族求核置換反応 ( $S_NAR$ ) 反応、<sup>31)</sup> 光照射で生じる aryl radical と aryl halide による  $S_{RN}1$  反応、<sup>32)</sup> そして benzyne の acyl-alkylation<sup>33)</sup> などがあるが、どれも基質に制限があり一般的であるとは言い難い。一方、近年、Pd 触媒を用いた coupling 反応を ketone の  $\alpha$  位への直接的アリール化に用いた報告例が出てきている。汎用性という点ではこちらの方が優れている。

Nolan ら<sup>34)</sup> は、Pd-N-heterocyclic carbene (NHC) complex を用いて ketone の  $\alpha$  位へのアリール化に成功している (Scheme 18)。NHC は  $\sigma$ -donor 性が高く、中心金属の電子密度を増大させることから、coupling 反応における酸化的付加及び還元的脱離に対して有用な ligand として知られている。そのため Pd や Ni との組み合わせで数多くの coupling 反応に利用されている。<sup>35)</sup> Nolan らは新たに NHC と Pd から (NHC)Pd(allyl)Cl complex をデザインし、ketone の  $\alpha$  位へのアリール化を行った。1-tetralone (94) と 2-chlorotoluene (95) との反応では触媒 97 を用い高収率で 2-aryl 体 96 を得ている。

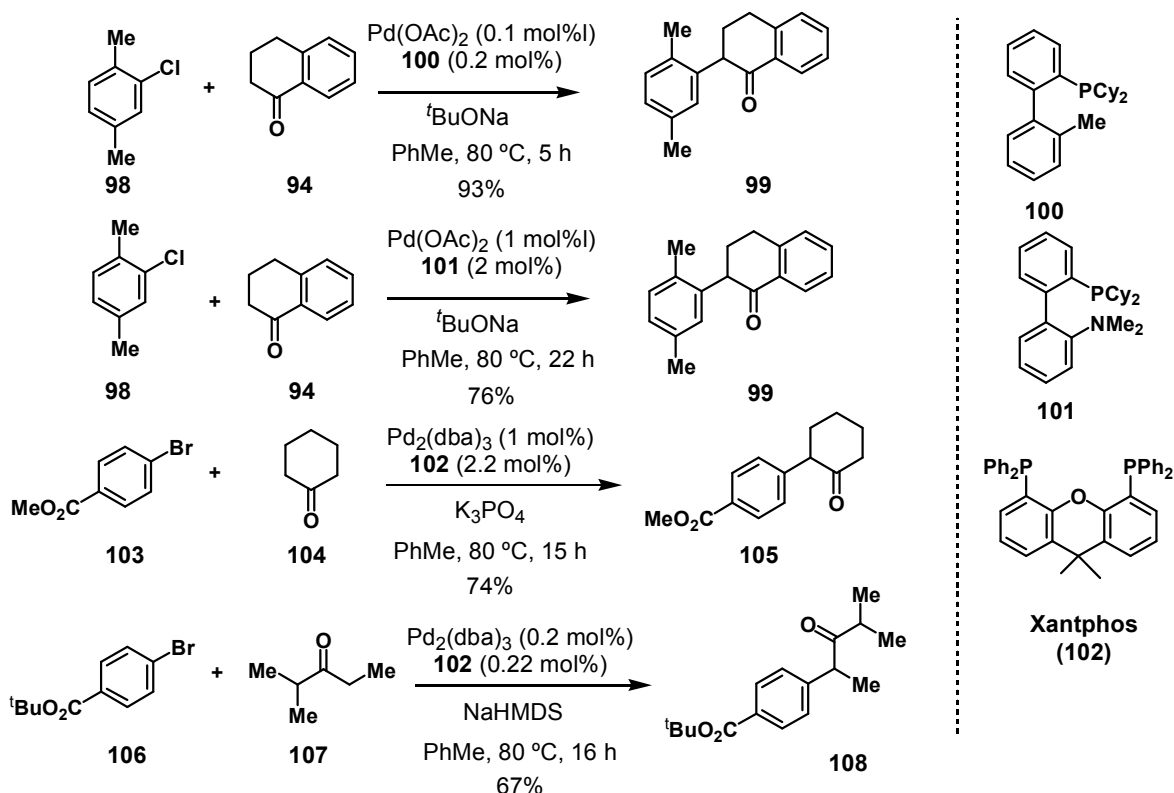
Scheme 18.  $\alpha$ -Arylation of Ketone 94 Using a (NHC)Pd(allyl)Cl 97 by Nolan *et al.*





また、Buchwald ら<sup>36)</sup>は、種々の Pd 触媒、ligand の組み合わせにより、環状及び鎖状 ketone の  $\alpha$  位へのアリール化に成功している。Scheme 19 にはその一部を示したが、Buchwald らの実験結果は ketone と aryl halide 各々の反応に対応した最適な Pd 触媒、ligand、塩基の組み合わせが重要であることを示している。

Scheme 19. Pd-Catalyzed  $\alpha$ -Arylations of Ketones by Buchwald *et al.*

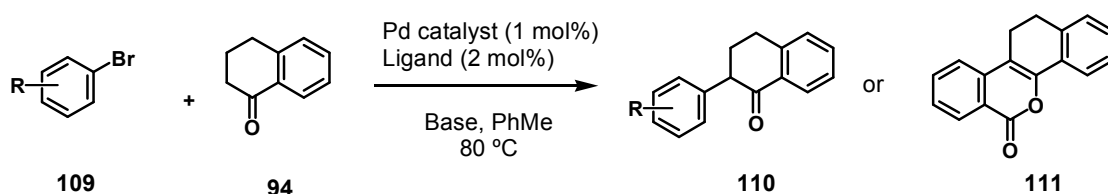


## 第二項 モデル基質による Coupling 反応

Buchwald らの条件<sup>36)</sup>を参考に、まずモデル反応として単純な bromobenzene (109) と 1-tetralone (94) との coupling 反応を検討した (Table 3)。触媒として Pd(OAc)<sub>2</sub>、ligand として 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (101)、塩基として *t*BuONa を用い、toluene 中、2-bromotoluene (109a) と 1-tetralone (94) を加熱すると 2-ary 体 101a が 76% で得られた (entry 1)。しかしながら、(3,4-methylenedioxy) bromobenzene (109b) を用いた場合、複雑な混合物を与えた (entry 2)。Ligand と塩基をそれぞれ 2-dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl (100)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> に代えて反応すると、目的とする 110b は得られるものの低収率であった (entry 3)。次に目的化合物に類似した methyl 2-bromobenzoate (109c) を entry 1 と同じ条件で加熱すると、*t*BuONa では塩基性が強すぎ

るためか複雑な混合物を与えた (entry 4)。そこで、 $K_3PO_4$  に変えて反応させたが、反応は全く進行しなかった (entry 5)。一方、**109c** を aryl unit とし、 $Pd_2(dba)_3$  - Xantphos (**102**) -  $K_3PO_4$  の組み合わせで反応すると、4 環性 benzodihydronaphthopyrone 骨格を有する **111** が coupling 成績体として得られてきた (entry 6, 7, 8)。反応生成物を精査したところ 1-tetralone (**94**) の酸化体である 1-naphthol の存在が示唆されたため、抗酸化剤として  $Na_2S_2O_5$  を添加することにした。その結果、収率が大幅に向上した (entry 9)。

**Table 3.** Pd-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl halides and 1-Tetralone **94** via  $\alpha$ -Arylations of Ketone



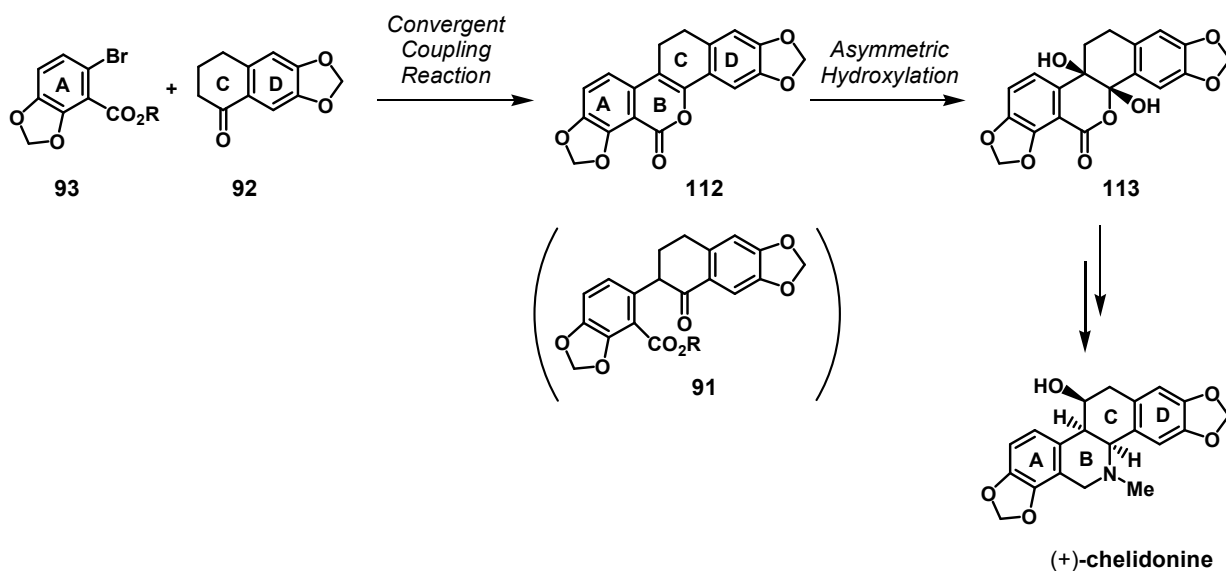
Entry	<b>109</b>	R in <b>109</b>	Pd	Ligand	Base (Meq)	Time (h)	Results
1	<b>109a</b>	2-Me	$Pd(OAc)_2$	<b>101</b>	$tBuONa$ (1.3)	20	<b>110a</b> (R = 2-Me): 76%
2	<b>109b</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	$Pd(OAc)_2$	<b>101</b>	$tBuONa$ (1.3)	15	a complex mixture
3	<b>109b</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O	$Pd(OAc)_2$	<b>100</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	15	<b>110b</b> (R = 3,4-OCH <sub>2</sub> O): 15%
4	<b>109c</b>	2-CO <sub>2</sub> Me	$Pd(OAc)_2$	<b>101</b>	$tBuONa$ (1.3)	20	a complex mixture
5	<b>109c</b>	2-CO <sub>2</sub> Me	$Pd(OAc)_2$	<b>100</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	20	no reaction
6	<b>109c</b>	2-CO <sub>2</sub> Me	$Pd(OAc)_2$	<b>102</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	20	<b>111</b> : 10%
7	<b>109c</b>	2-CO <sub>2</sub> Me	$Pd_2(dba)_3$	<b>102</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	20	<b>111</b> : 44%
8 <sup>a</sup>	<b>109c</b>	2-CO <sub>2</sub> Me	$Pd_2(dba)_3$	<b>102</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	15	<b>111</b> : 46%
9 <sup>b</sup>	<b>109d</b>	2-CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	$Pd_2(dba)_3$	<b>102</b>	$K_3PO_4$ (2.3)	15	<b>111</b> : 81%

<sup>a</sup> Reaction was carried out at 100 °C using 1.6 mol% of Pd catalyst and 3.6 mol% of ligand.

<sup>b</sup>  $Na_2S_2O_5$  (10 mol%) was added as an antioxidant.

このように、methyl 若しくは *tert*-butyl 2-bromobenzoate を用いると当初予定していた 2-aryl 体 **110** ではなく閉環まで進行した lactone **111** が一気に得られてくることが判明した。**111** は chelidonine に必要な A, B, C, D 環を全て含むことから、これを生かして chelidonine 合成を行うこととし、合成計画を以下のように変更した (Scheme 20)。

Scheme 20. Revised Synthetic Plan for (+)-Chelidonine



即ち、chelidonine の基質である **93** と **92** の coupling 反応により benzodihydronaphthopyone **112** を合成し、これに対し不斉酸化を行って **113** とし、ここから chelidonine へと導くルートである。

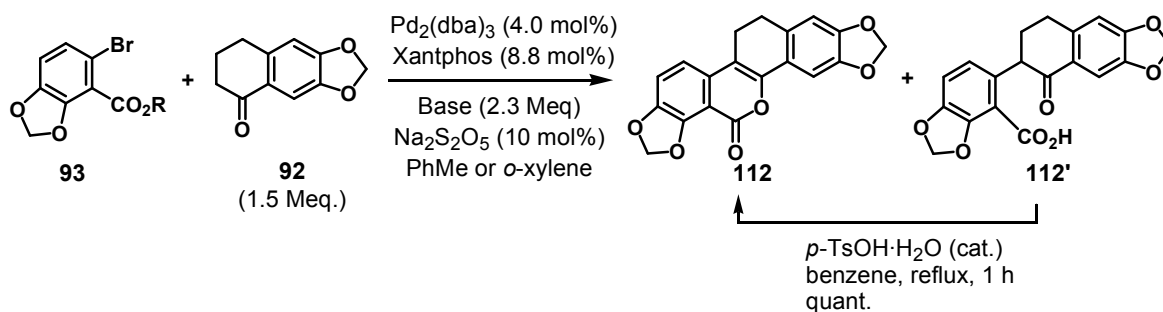
### 第三項 Bromobenzoate **93** と Tetralone **92** の Coupling 反応

**93** と **92** の coupling 反応の条件検討を行った (Table 4)。Table 3 の結果から触媒として Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、ligand として Xantphos (**102**) を用いることとし、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> を抗酸化剤として添加して反応を行った。K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 存在下、0.25 mmol の methyl ester **93a** を用い、*o*-xylene 中、20 時間加熱すると lactone **112** が 74% で得られた (entry 1)。そこでスケールを上げ 1.0 mmol の **93a** を用いて同様の条件で検討したが、収率は大幅に低下し再現性が得られなかった (entry 2)。しかし *tert*-butyl ester **93b** を用いた場合は再現性良く **112** が得られた (entry 3)。

一方、塩基を Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> に変えると反応は 100 °C で進行し **112** を 62% の収率で得た (entry 4)。このとき副生成物として carboxylic acid **112'** が 4% 得られたが、これは *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O 触媒下、benzene 中で還流することにより定量的に **112** へと変換できた。本反応では *tert*-butyl ester **93b** を 3 mmol 用いても同様の結果が得られた (entry 5)。更に

*tert*-butyl ester **93b** を 5 mmol 用いた場合、20 h で反応は終了し、**112'** を合わせると 81% で **112** を得ることができた (entry 6)。

**Table 4.** Coupling Reaction of Bromobenzoates **93** and Tetralone **92**

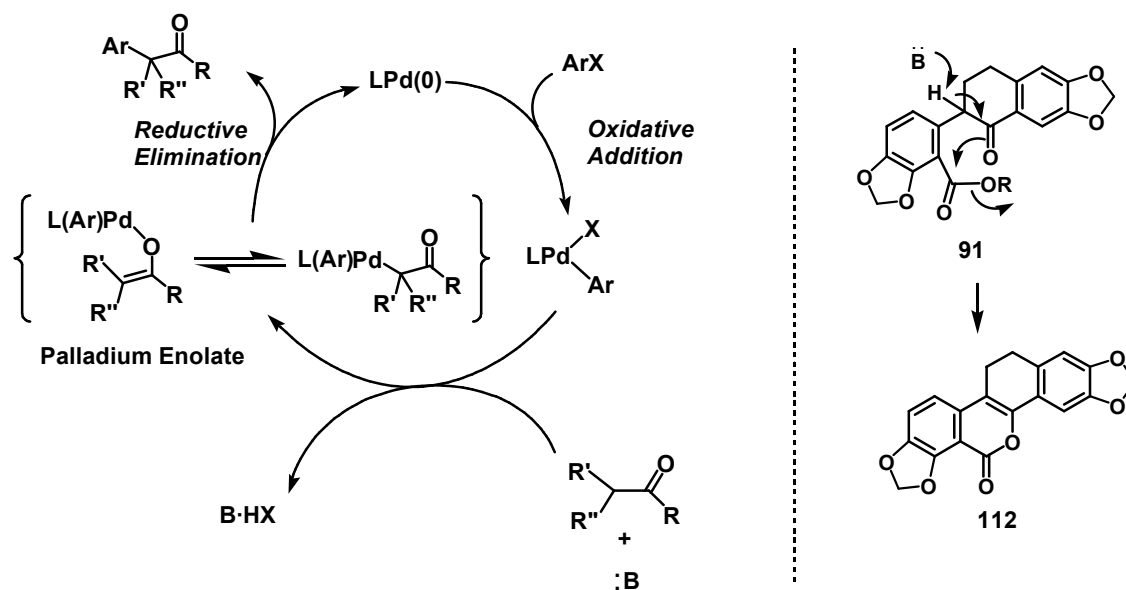


Entry	<b>93</b>	R	(mmol)	Base	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	
							<b>112</b>	<b>112'</b>
1	<b>93a</b>	Me	0.25	$\text{K}_3\text{PO}_4$	130	20	74	-
2	<b>93a</b>	Me	1.0	$\text{K}_3\text{PO}_4$	130	30	37	-
3	<b>93b</b>	<i>t</i> Bu	0.85	$\text{K}_3\text{PO}_4$	130	20	73	-
4	<b>93b</b>	<i>t</i> Bu	1.0	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	100	45	62	4
5	<b>93b</b>	<i>t</i> Bu	3.0	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	100	48	66	3
6	<b>93b</b>	<i>t</i> Bu	5.0	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	100	20	78	3

#### 第四項 Coupling 反応のメカニズム

Ketone の  $\alpha$  位へのアリール化のメカニズムについて、Buchwald らは **Scheme 21** に示す触媒サイクルを提唱している。<sup>36)</sup> Pd(0) が aryl halide に酸化的付加した後、塩基の存在下、ketone 体と反応して palladium enolate となり、ここから Pd が還元的脱離し coupling 成績体である 2-aryl ketone が生成するというものである。著者の実験における lactone **112** の生成は、一旦生成した **91** が塩基によりエノール化した後閉環し、lactone 環を形成したものと考えれば説明できる。

**Scheme 21.** Proposed Mechanism for Generation of Lactone **112** according to the Catalytic Cycle of  $\alpha$ -Arylation of Ketones Supposed by Buchwald *et al.*

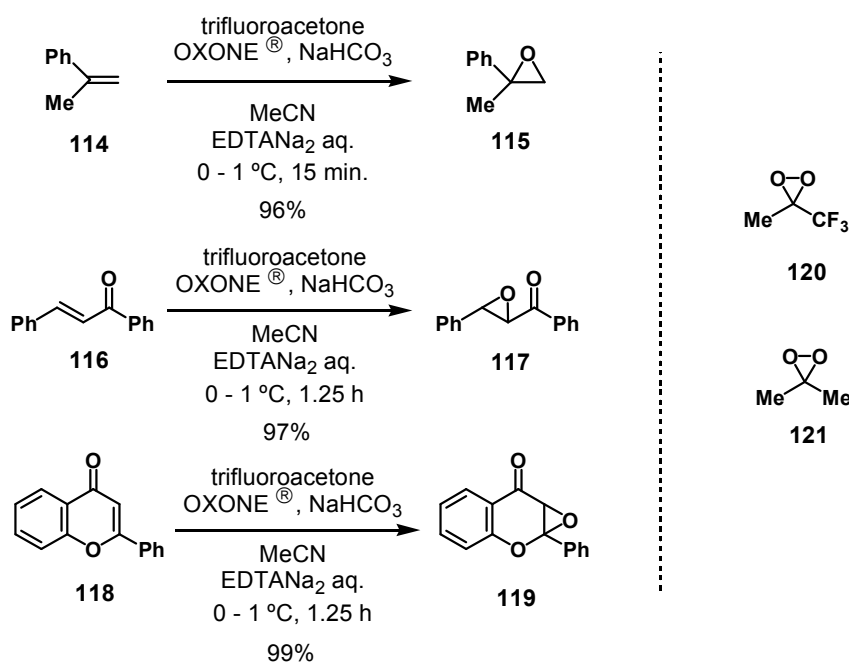


## 第二節 Lactone **112** の不斉酸化

### 第一項 Methyl(trifluoromethyl)dioxirane を用いた Olefin のエポキシ化の背景

Yang ら<sup>37)</sup> は trifluoroacetone と OXONE® (2KHSO<sub>5</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·KHSO<sub>4</sub>) から系中で生成させた methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**) を用いた olefin のエポキシ化を報告している (Scheme 22)。

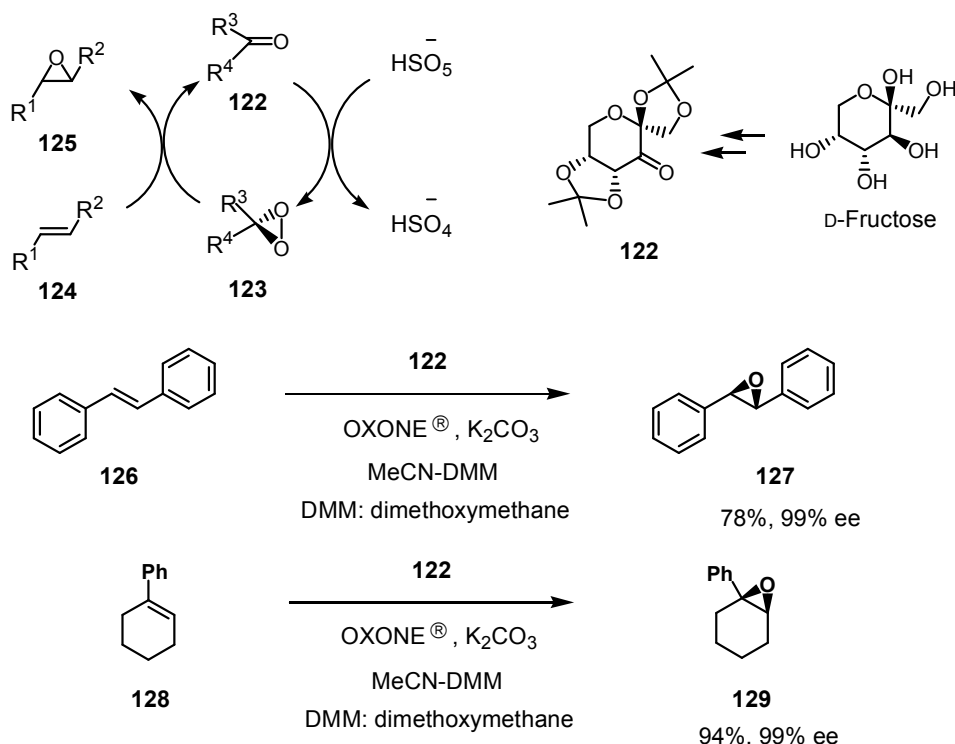
**Scheme 22.** Epoxidation of Olefins Using Methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**) by Yang *et al.*



Dioxirane は電子豊富、電子不足何れの olefin にも中性条件下で高い反応性を示すエポキシ化試薬である。Methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**)、dimethyldioxirane (**121**) は対応する ketone と OXONE<sup>®</sup> から発生させることができるが、単離するのが困難である。そこで Yang らは系中で発生させた **120** を用いた有用なエポキシ化条件を開発した。反応条件は olefin、trifluoroacetone、EDTANa<sub>2</sub> 水溶液、MeCN 溶液中に 0 °C 下、OXONE<sup>®</sup> と NaHCO<sub>3</sub> を磨り潰して加えるというものである。

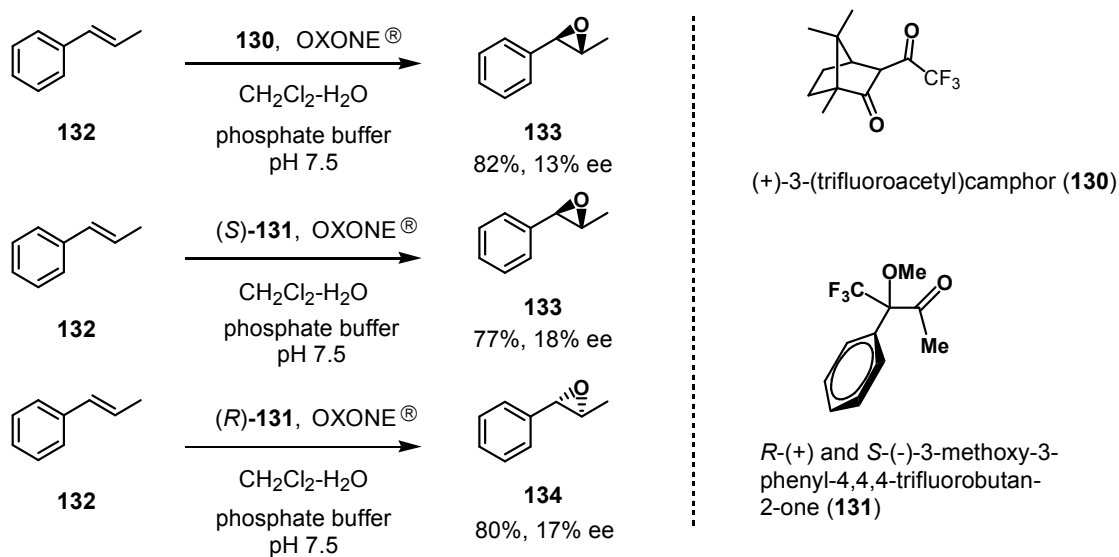
また、Shi ら<sup>38)</sup> は系中で D-fructose と OXONE<sup>®</sup> から誘導される chiral dioxirane を用いた不斉エポキシ化を報告している (**Scheme 23**)。これは D-fructose から誘導される不斉源を有する ketone **122** が OXONE<sup>®</sup> により酸化されて **123** となり、これが olefin **124** を酸化し epoxy 体 **125** を生成するというもので、3 置換 olefin を含む種々の olefin を高いエナンチオ選択性で対応する epoxy 体に導いている。

**Scheme 23.** Asymmetric Epoxidation of Olefins Using Chiral Dioxirane (**123**) by Shi *et al.*



これと関連して Curci ら<sup>39)</sup>は (+)-3-(trifluoroacetyl)camphor (**130**) と *R*-(+)- または *S* -(-)-3-methoxy-3-phenyl-4,4,4-trifluorobutan-2-one を chiral dioxirane 前駆体とする不斉エポキシ化を報告している (**Scheme 24**)。これらの反応ではエポキシ化は進行するものの、不斉収率は 20% 以下と低収率である。


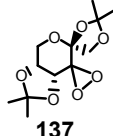
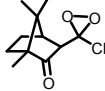
**Scheme 24.** Asymmetric Epoxidation of Olefins Using Chiral Dioxiranes derived from Ketones (**130** and **131**) by Curci *et al.*



第二項 モデル基質を用いた dioxirane による酸化

まずモデル反応として無置換の lactone **111** の dioxirane による酸化を検討した (Table 5)。

Table 5. Oxidation of Lactone **111** Using Dioxiranes

Entry	Dioxirane <sup>a</sup>	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	<b>135</b> : Yield (%)	% ee <sup>b</sup>
1	 <b>120</b>	MeCN/1,4-dioxane	rt	1	87	-
2	 <b>137</b>	MeCN/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 - rt	14	N.R.	-
3	 <b>138</b>	MeCN/1,4-dioxane	rt	14	14	6

<sup>a</sup> Prepared from OXONE and corresponding ketones. <sup>b</sup> Estimated by chiral HPLC.

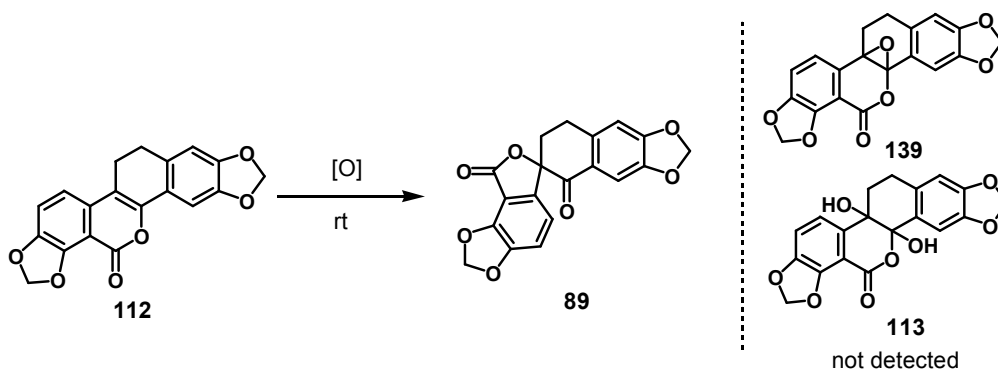
Yang ら <sup>37)</sup> の条件に従って、methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**) を用いてエポキシ化を行った。基質 **111** が MeCN のみには難溶性であるため、溶媒を MeCN/1,4-dioxane とし、室温下、1 h 反応させたところ、epoxy 体 **136** は得られず、spiro 体 **135** が 87% で得られた (entry 1)。また、Shi ら <sup>38)</sup> の不斉エポキシ化の条件に従って dioxirane **137** を用いて反応を行ったが、反応は全く進行しなかった (entry 2)。次に Curci ら <sup>39)</sup> の条件に従って dioxirane **138** を用いて反応を行った。しかし収率は 14% と低く、また不斉誘導も殆ど観測されなかった (entry 3)。



### 第三項 Lactone **112** の酸化

第二項での結果を受け、lactone **112** の酸化を検討した (Table 6)。

**Table 6.** Oxidation of Lactone **112** by Dioxirane (**120**) and AD-mix



Entry	Oxidant	Solvent	Time (h)	<b>89</b> : Yield (%)	% ee <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	 <b>120</b>	CHCl <sub>3</sub> /MeCN (4:1)	0.5	(±)- <b>89</b> (80)	-
2 <sup>b</sup>	AD-mix-α	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	88	(-)- <b>89</b> (77)	86
3 <sup>c</sup>	AD-mix-β	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	88	(+)- <b>89</b> (71)	88

<sup>a</sup> Prepared from OXONE and 1,1,1-trifluoroacetone. <sup>b</sup> 11 mol% of K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, 55 mol% of (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used. <sup>c</sup> 11 mol% of K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, 55 mol% of (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used. <sup>d</sup> Estimated by chiral HPLC.

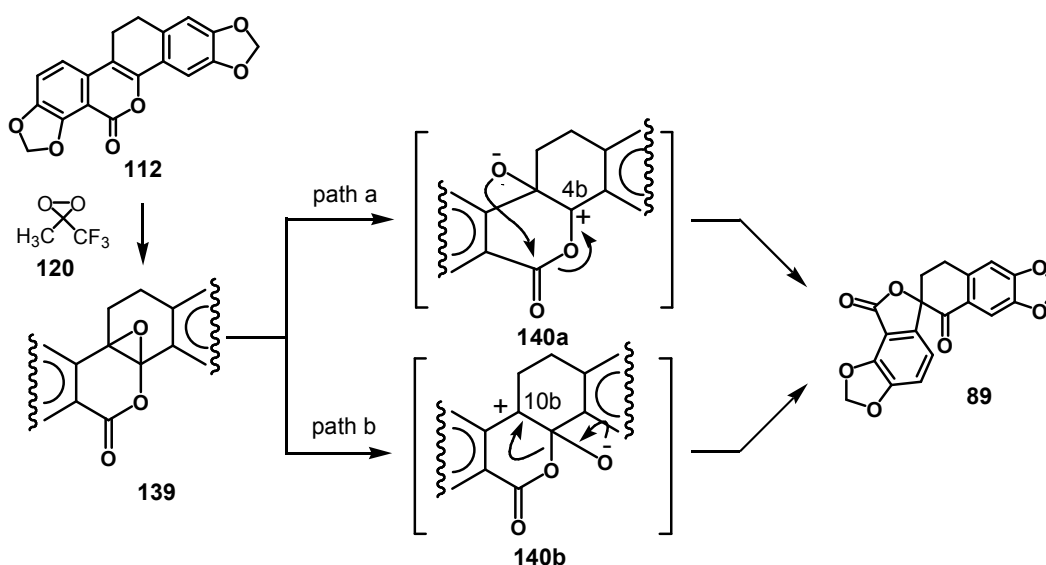
Methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**) を用いた酸化ではやはり epoxy 体 **139** ではなく spiro 体 **89** が 80% の収率で生成した (entry 1)。次に Sharpless の不斉ジヒドロキシル化を行った。種々条件検討の後、基質 **112** が報告されている溶媒には難溶であったため、50% <sup>t</sup>BuOH aq.-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1) を溶媒として用いた。そして、AD-mix に K<sub>2</sub>Os(OH)<sub>4</sub>、ligand を追加し、それぞれ 11 mol%、55 mol% となるように調整し、室温下、88 h 反応させたところ、この場合も spiro 体 **89** が得られてきた。そして AD-mix-α からは (-)-体を、AD-mix-β からは (+)-体がそれぞれ 83% (82% ee)、71% (88% ee) で生成した (entry 2, 3)。反応温度を 0 °C に下げると反応は全く進行しなかった。また、この反応では diol 体 **113** の生成は観測されなかった。

#### 第四項 Dioxirane 酸化による Spiro 体生成のメカニズム

著者の lactone 体の場合、直接 spiro 体が生成するメカニズムについては次のように考えている。

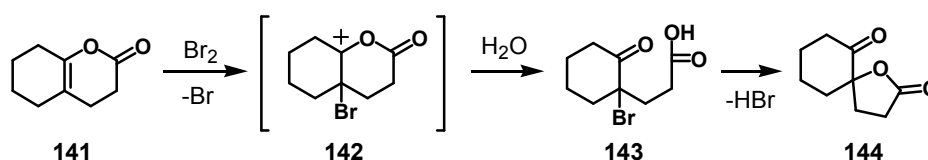
Dioxirane **120** により、まず **112** が epoxy 体 **139** となり、epoxy C-O 結合が開裂する。その際、C4b に生成する cation に lactone のエステル酸素が安定化に関与する中間体 **140a** を経由する path a、若しくは C10b の benzyl cation を経由する path b の何れかで開環し spiro 体 **89** を生成したと考えられる (Scheme 25)。

**Scheme 25.** Proposed Mechanism for Generation of Spiro Compound **89** by Oxidation of Lactone (**112**) with Dioxirane (**120**)



なお、このような enol lactone の酸化による環縮小 spiro 体形成反応については、Mandal ら<sup>40)</sup>による Br<sub>2</sub> を用いた報告がある (Scheme 26)。Mandal らは bicyclic enol lactone **141** を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中でブロム化することで、lactone **141** の **143** への開環と環縮小を伴う再環化により cyclic  $\alpha$ -spiro( $\gamma$ -lactonyl)ketone **144** を得ており、そのメカニズムとして cation **142** を想定している。続く反応様式は異なるものの、著者の場合も彼らの cation **142** と類似した開裂中間体 **140a** を経由する path a にて spiro 体 **89** が生成したものと考えている。

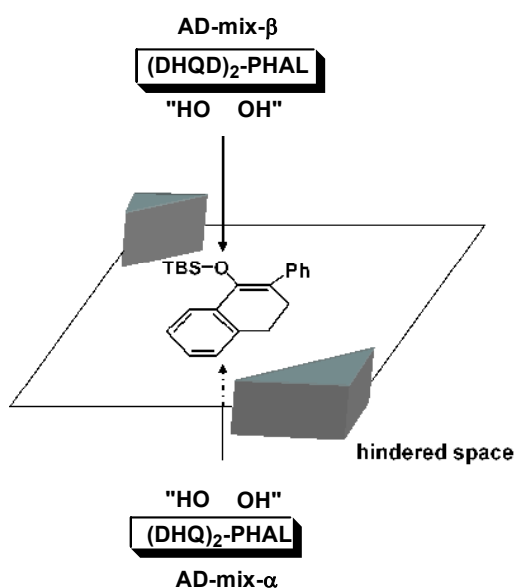
**Scheme 26.** Generation of Spiroketone **144** from Enol Lactone **141** by Mandal *et al.*



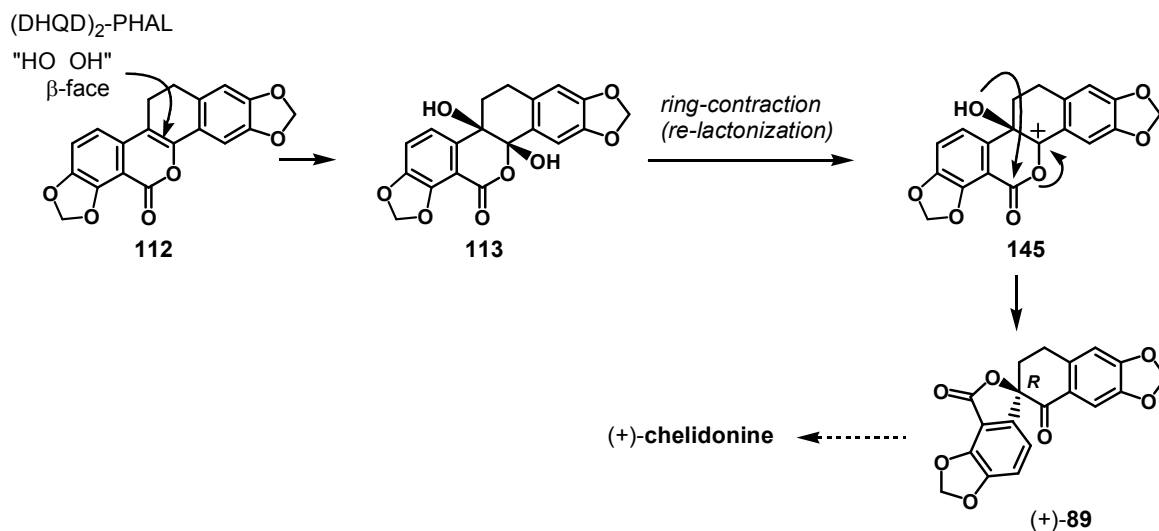
## 第五項 AD-mix による不斉誘導

Sharpless ら<sup>41)</sup> は 4 置換 olefin の不斉ジヒドロキシル化について **Figure 1** に示す模式図で説明している。即ち、ligand の hindered space を避けるように olefin を配置した場合、AD-mix- $\beta$  を用いた場合は $\beta$  面から、AD-mix- $\alpha$  を用いた場合は $\alpha$  面からジヒドロキシル化が進行するというものである。**Table 6** の反応も同様の面選択性で反応が進行していると考えられ、AD-mix- $\beta$  を用いた場合は  $\beta$  面からジヒドロキシル化が進行し hemiacetal **113** となり、**145** を経て lactone を形成し光学活性な spiro 体 (+)-**89** が得られたと考えている (**Scheme 27**)。(+)-**89** の絶対立体配置については、後述の第二部第二章 (-)-arnottin II の合成の過程で得られた結果から *R* 配置であると推定しており、(+)-spiro 体 (+)-**89** からは ( $\pm$ )-homochelidone と同様の合成経路を辿れば、(+)-chelidonine が得られるものと考えている (**Scheme 27**)。

**Figure 1.** Proposed Mechanism for Chiral Induction on the AD of TBS Enol Ether of 2-Phenyl-1-Tetralone by Sharpless *et al.*



**Scheme 27.** Proposed Mechanism for Chiral Induction on the AD of Lactone **112** and Followed by Ring-Contraction

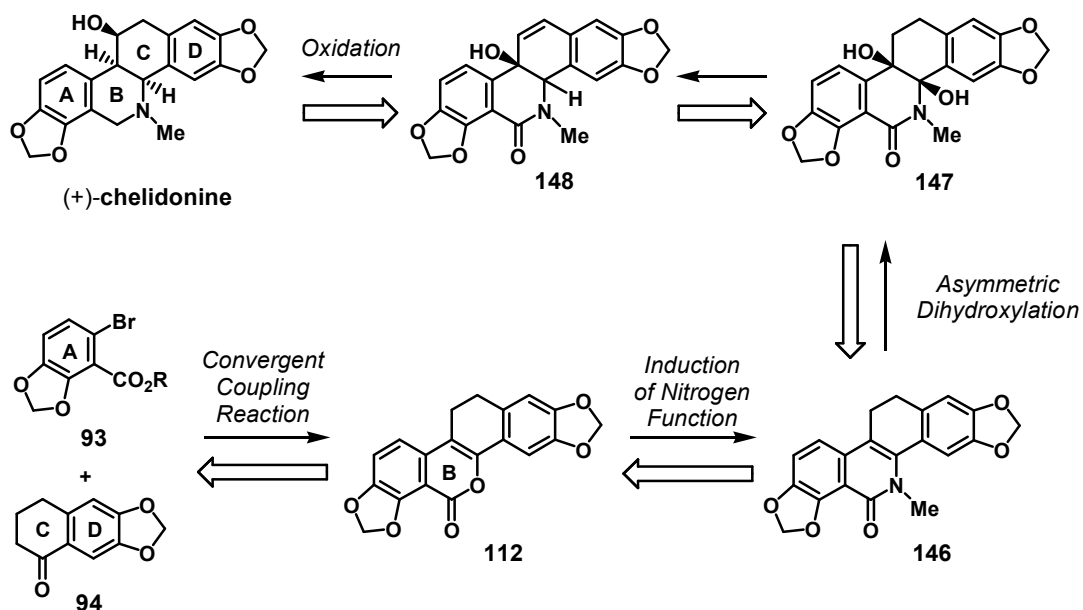


第三節 Lactam **146** の不斉酸化

第一項 合成経路の再考

上述のように (+)-spiro 体 (+)-**89** が得られたことから 先の吉田ら<sup>17)</sup>の合成経路を踏襲すれば (+)-chelidonine が合成できることになるが、より直接的な合成を目指し、**Scheme 28** に示す合成経路を立案した。

**Scheme 28.** Approaches to More Straightforward Synthesis of (+)-Chelidonine

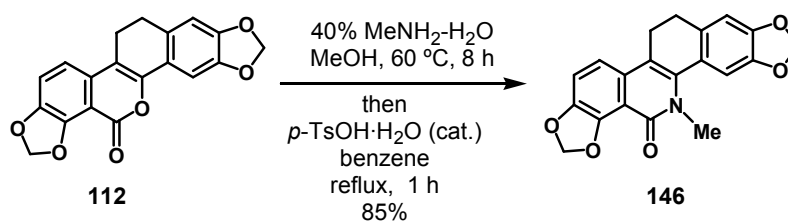


即ち、coupling 反応で得られる 4 環性化合物である lactone **112** に対し、先に窒素官能基を導入して benzo[*d*]phenanthridine 骨格を持つ lactam **146** とし、このものに対し不斉ジヒドロキシル化を行って diol 体 **147** とする。ここで得られた不斉を利用し allyl alcohol **148** を経て (+)-chelidonine へと導くものである。

## 第二項 Lactam **146** の不斉ジヒドロキシル化

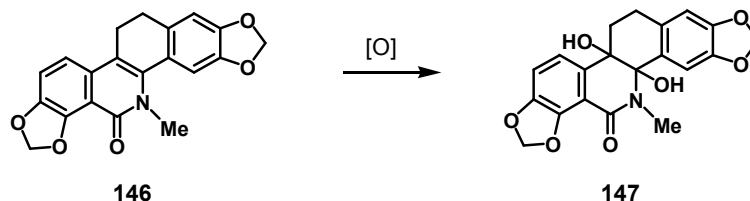
Lactone **112** を  $\text{MeNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  と反応させた後、 $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  触媒下、benzene 中で還流すると lactam **146** が収率良く得られる (Scheme 29)。


Scheme 29. Conversion of Lactone **112** to Lactam **146**



この lactam **146** に対して不斉ジヒドロキシル化を検討した (Table 7)。

**Table 7.** Asymmetric Dihydroxylation of Lactam **146**



Entry	Oxidant	K <sub>2</sub> OsO <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> (mol%)	Ligand (mol%)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	<b>147</b> : Yield (%)	% ee <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	 <b>120</b>	-	-	CHCl <sub>3</sub> /MeCN (4 : 1)	0 - rt	0.5	(±)- <b>147</b> (55)	-
2 <sup>c</sup>	AD-mix-β	10	30	50% <sup>t</sup> BuOMe aq.	0	92	N. R.	
3 <sup>c</sup>	AD-mix-β	10	30	50% MeCN aq.	0	92	N. R.	
4 <sup>b</sup>	AD-mix-α	8	40	50% <sup>t</sup> BuOMe aq./DMF (2 : 1)	0	92	N. R.	
5 <sup>c</sup>	AD-mix-β	24	100	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2 : 1)	0	96	(-)- <b>147</b> (57)	84
6 <sup>b</sup>	AD-mix-α	22	110	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	0	89	(+)- <b>147</b> (59)	
7 <sup>b</sup>	AD-mix-α	11	55	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	0	75	(+)- <b>147</b> (83)	94
8 <sup>c</sup>	AD-mix-β	11	55	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	0	96	(-)- <b>147</b> (81)	86
9 <sup>c</sup>	AD-mix-β	11	55	50% <sup>t</sup> BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	15	12	(-)- <b>147</b> (78)	79

<sup>a</sup> Prepared from OXONE and 1,1,1-trifluoroacetone. <sup>b</sup> (DHQ)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used.

<sup>c</sup> (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used. <sup>d</sup> Estimated by chiral HPLC.

まず、dioxirane **120** による酸化を行ったところ、lactone **112** の場合とは異なり diol 体 **147** が 55% で得られた (entry 1)。次に AD-mix による不斉酸化を行った。50% <sup>t</sup>BuOH aq. 溶媒には **146** が不溶なため 50% <sup>t</sup>BuOMe aq. を溶媒として反応させたが、溶解性は上がらず反応は進行しなかった (entry 2)。50% MeCN aq. でも同様の結果であった (entry 3)。そこで DMF を加え溶液の状態ではあるが、原料回収に終わった (entry 4)。溶媒を 50% <sup>t</sup>BuOH aq. /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 : 1) にすると懸濁状態ではあるが、K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (11 mol%) と ligand (55 mol%) の量を増やすことで反応の進行が見られた (entry 5, 6)。更に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 比率を上げ、50% <sup>t</sup>BuOH aq. /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1) にすると反応はスムーズに進行し、0 °C 下、75 - 98 h 反応させることで、AD-mix-α からは (+)-**147** を、AD-mix-β からは (-)-**147** をそれぞれ 83% (94% ee)、81% (86% ee) で得ることができた (entry 7, 8)。一方、反応温度を 15 °C に上げ

ると反応時間は短縮されたが、不斉収率は低下する傾向にあった (entry 9)。

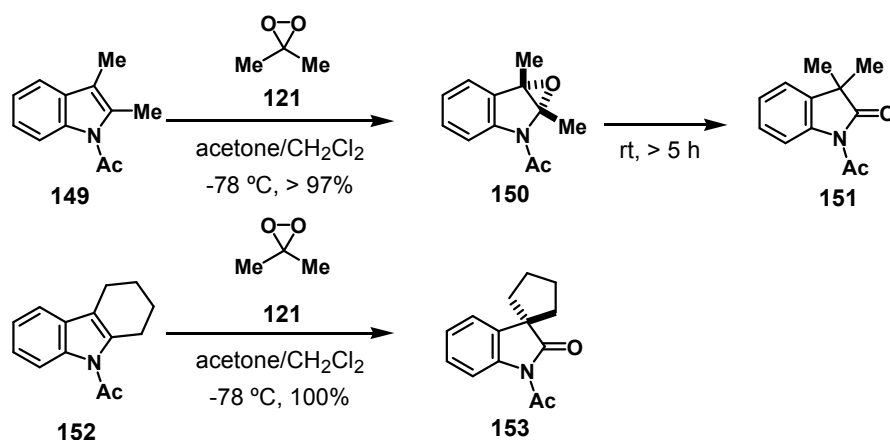
ここで誘発された不斉誘導は、**Figure 1** と同様の面選択性で進行し AD-mix- $\alpha$  を用いた場合は  $\alpha$  面から、AD-mix- $\beta$  を用いた場合は  $\beta$  面からジヒドロキシル化が起こったものと考えている。

### 第三項 4 置換 Enamine の酸化について

ところで第二項で述べたような 4 置換 enamine の不斉ジヒドロキシル化による不斉誘導の例は調べた限りでは現在まで報告が無い。

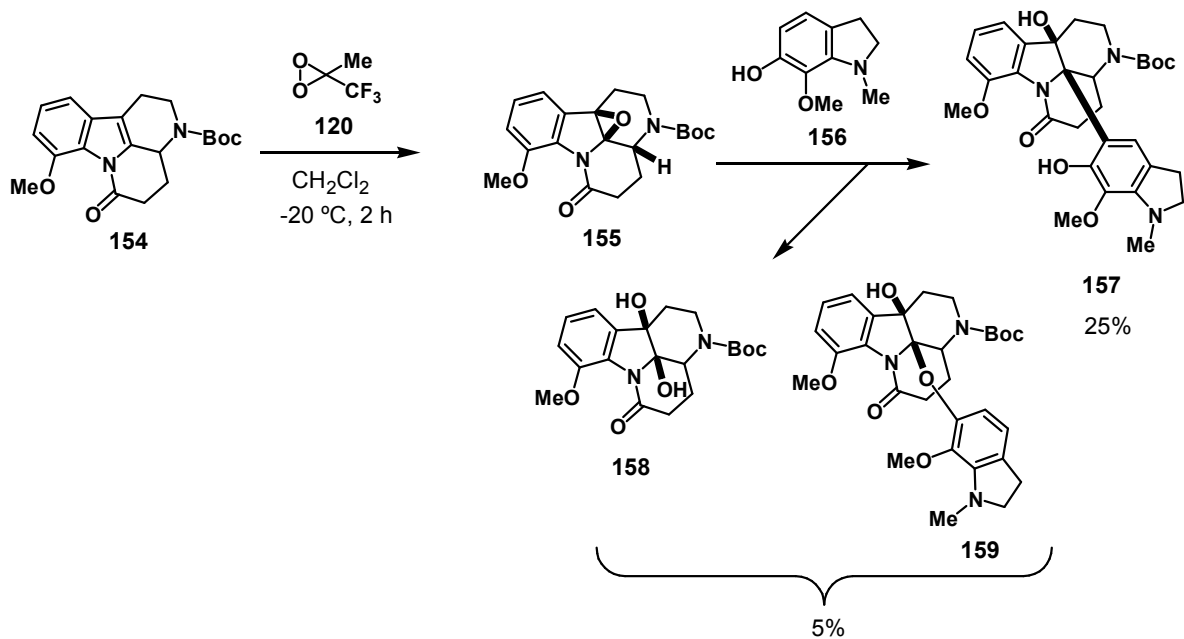
アキラルな条件下での反応として、Zhang ら<sup>42)</sup> による indole 誘導体の dioxirane **121** による酸化は報告されている (**Scheme 30**)。2,3-Dimethylindole **149** を **121** で酸化すると 2,3-epoxy 体 **150** が得られるが、**150** は室温下では不安定で 2 位メチル基の転位を伴って indolinone **151** が生成する。また、carbazole **152** を **121** で酸化すると定量的に spiroindolinone **153** が得られる。

**Scheme 30.** Oxidation of Indole **149** Using Dimethyldioxirane (**121**) by Zhang *et al.*



また Corey ら<sup>43)</sup> は、**120** を用いた indole **154** のエポキシ化を報告している (Scheme 31)。

**Scheme 31.** Epoxidation of Indole **154** Using Methyl(trifluoromethyl)dioxirane (**120**) by Corey *et al.*



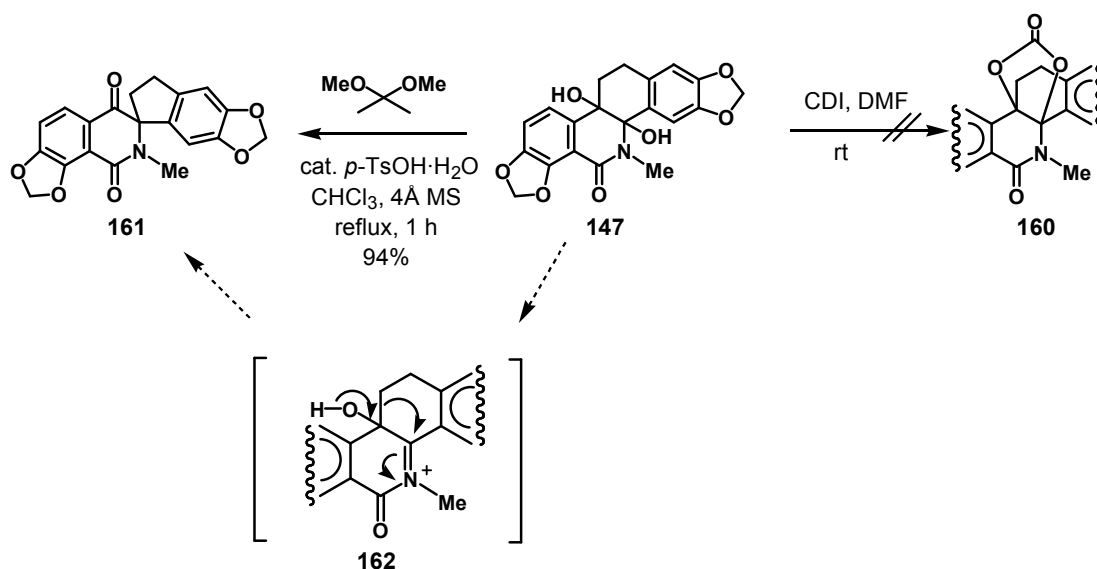
Tetracyclic indole **154** を dioxirane **120** と反応させると 2,3-epoxy 体 **155** が得られた。**155** に 6-hydroxyindoline **156** を加えると、C-C coupling product として **157** が 25%、C-O coupling product として **159** が diol **158** と併せて 5% 得られた。酸化による成績体として diol **158** が得られているが、minor product にすぎない。



#### 第四項 Diol 体 147 の保護の検討

次に、得られた diol 体 147 の保護について検討した (Scheme 32)。CDI との反応では反応は全く進行せず、目的の 160 は得られなかった。一方、2,2-dimethoxypropane との反応では転位体 161 が得られた。これは pinacol 転位が起こった結果、162 を経由して 161 が生成したものと考えている。このように diol 体 147 は不安定であることが解ったので、aminal 部分の還元を行うこととした。

Scheme 32. Trials for Protection of Diol 147



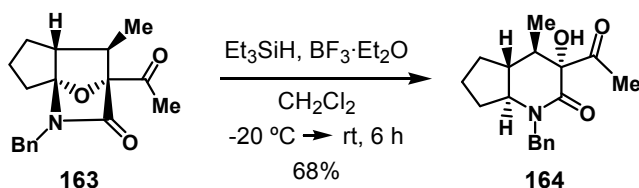
#### 第四節 Aminal の還元

##### 第一項 Aminal の還元の見例

Et<sub>3</sub>SiH と TFA による C=C, C=O, C=N 二重結合や C-OH, C-Hal などの単結合の還元は ionic hydrogenation として古くから知られている。<sup>44)</sup>

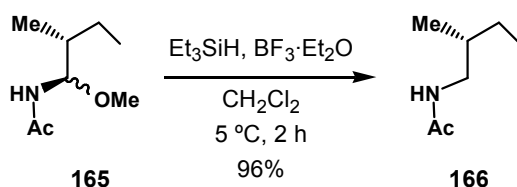
Maier ら<sup>45)</sup> は oxazolidinone を含む 3 環性化合物 163 の ether bridge を含む aminal 部位を Et<sub>3</sub>SiH·BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O で還元的に開環し piperidinone 164 を得ている (Scheme 33)。

**Scheme 33.** Reduction of Aminal Using  $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  System by Maier *et al.*



また、Yamazaki ら<sup>46)</sup>は *N*-acetyl-L-isoleucine 由来の aminal **165** を  $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  で還元的に切断し光学的に純粋な amine **166** を得ている (**Scheme 34**)。

**Scheme 34.** Reduction of Aminal Using  $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  System by Yamazaki *et al.*

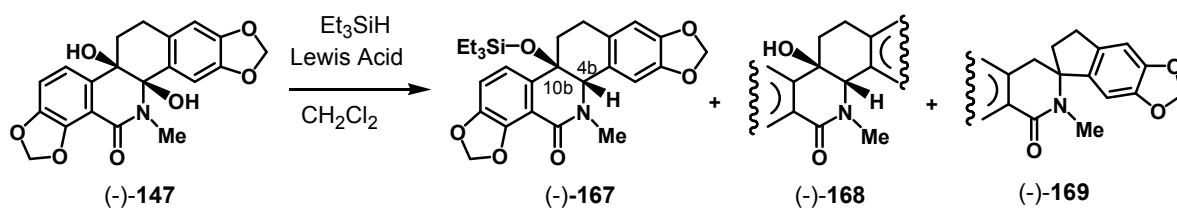


## 第二項 $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 系での還元

前項に従い、 $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  系での (-)-aminal (-)-**147** の還元を検討した (**Table 8**)。4 当量の  $\text{Et}_3\text{SiH}$  と 0.5 当量の  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  用い  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  下、1 h 反応させると還元成績体として (-)-silyl ether (-)-**167** を 49% で得るとともに、原料を 51% 回収した (entry 1)。 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  を 1 当量まで増量すると (-)-**167** は減少し、(-)-転位体 (-)-**169** が主生成物として得られた (entry 2)。そこで、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  を 1 当量に保ち、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  を大過剰の 30 当量に増やしたところ (-)-**167** は 70% に増加した。しかし、転位体の生成を防ぐことはできなかった (entry 3)。一方、Lewis acid を  $\text{BCl}_3$  に変えると、還元成績体として (-)-alcohol (-)-**168** のみを 76% で得た (entry 4)。 $\text{TiCl}_4$  を用いた場合には、複雑な混合物を与えた (entry 5)。

なお (-)-silyl ether (-)-**167** の立体化学については、第五節での結果から  $\text{C}_{4b}$  及び  $\text{C}_{10b}$  の置換基は 4b-*S*,10b-*R* 配置であると推定している。

**Table 8.** Reduction of Aminal (-)-147 Using Et<sub>3</sub>SiH-Lewis Acid System



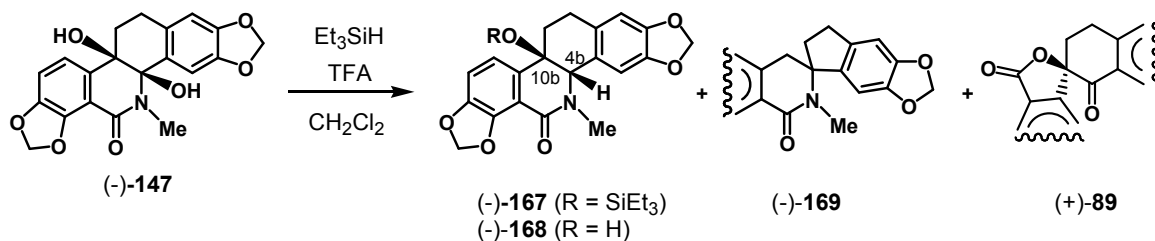
Entry	Et <sub>3</sub> SiH (Meq.)	Lewis Acid (Meq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)			
					(-)-167	(-)-168	(-)-169	(-)-147
1	4.0	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O <sup>1)</sup> (0.5)	-40	1	49	-	-	51
2	4.0	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O <sup>1)</sup> (1.0)	-40	2	30	-	70	-
3	30	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	-35	2	70	6	10	7
4	30	BCl <sub>3</sub> (1.0)	-35	1	-	76	-	-
5	10	TiCl <sub>4</sub> (1.0)	-35	2	a complex mixture			

### 第三項 Et<sub>3</sub>SiH-TFA 系での還元

次に、Et<sub>3</sub>SiH-TFA の系で還元を行った (Table 9)。

前項の Lewis 酸を用いた場合と異なり -35 °C で TFA を用いると (-)-転位体 (-)-169 は生成せず、主生成物として (-)-silyl ether (-)-167 を与えた (entry 1, 2)。また、反応温度を室温まで上げると副生成物として少量の (-)-転位体 (-)-169 とともに (-)-spiro lactone (-)-89 を与えた (entry 3)。

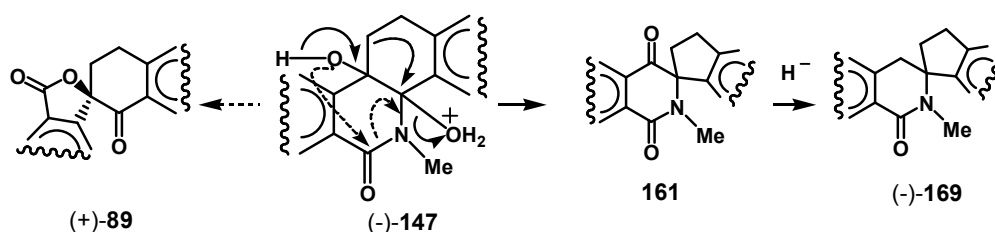
**Table 9.** Reduction of Aminal (-)-147 Using Et<sub>3</sub>SiH-TFA System



Entry	Et <sub>3</sub> SiH (Meq.)	TFA (Meq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)			
					(-)-167	(-)-168	(-)-169	(+)-89
1	10	1.0	-35	2	76	9	-	-
2	20	1.5	-35	2	75	-	-	-
3	10	1.1	-35 - rt	12	38	-	4	32

(-)-転位体 (-)-169 と(-)-spiro 体 (+)-89 の生成について想定される機構を **Scheme 35** に示す。Aminal の OH が protonation により脱離すると共に pinacol 転位が起き (実線矢印)、生じた spiroketone 170 の ketone 部が還元され (-)-169 になる。一方、脱離の際 lactone を形成し (点線矢印)、生じた imine が加水分解され (+)-89 になると考えた。

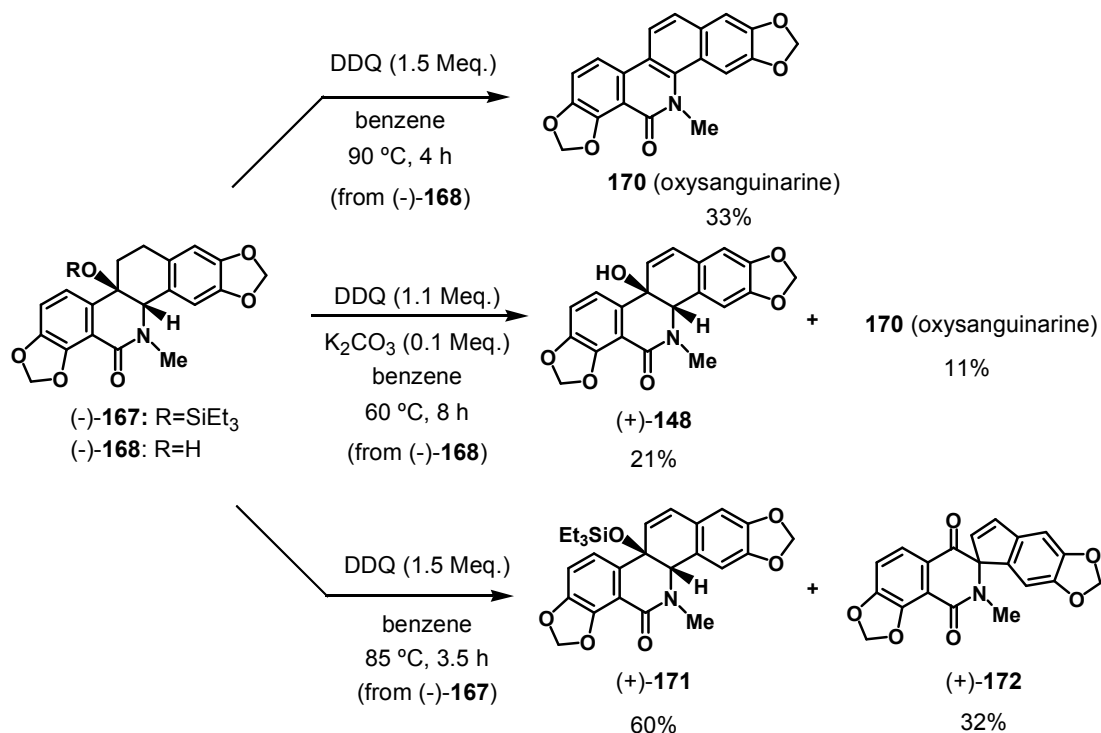
**Scheme 35.** Proposed Mechanism for Generation of (-)-169 and (+)-89 from Aminal (-)-147



## 第五節 C<sub>11</sub> への水酸基の導入

得られた (-)-silyl ether (-)-**167** 及び (-)-alcohol (-)-**168** について C<sub>11</sub> への水酸基の導入を試みることにした。直接的酸化は困難であることより、脱水素を経て酸素官能基を導入するという段階的反応を試みた。脱水素反応の結果を **Scheme 36** に示す。

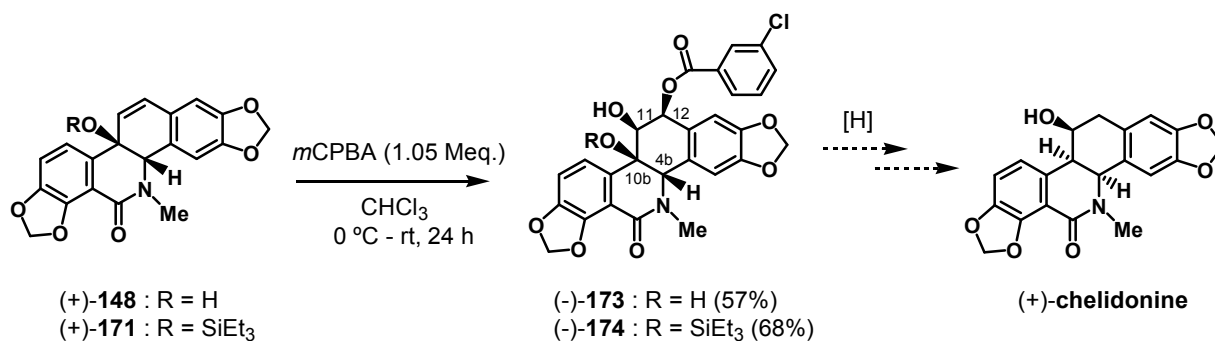
**Scheme 36.** Introduction of Oxygen Function at the C-11 Position of (-)-**167** and (-)-**168**



まず、(-)-alcohol (-)-**168** を 1.5 当量の DDQ を用い、ベンゼン中、90 °C、4 h 還流したところ、目的とする allyl alcohol **148** は得られず、さらに酸化が進行した **170** (oxysanguinarine) が 33% 得られるのみであった。これは、生成した **148** が DDQ から副生する hydroquinone により脱水を起こしたのではないかと考え、反応系をアルカリ性にするにしてみた。さらに理論的には DDQ は等モルあれば良いはずである。そこで DDQ を 1.1 当量、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を 0.1 当量用い 85 °C で 8 h 反応させたところ、目的とする **148** が得られたが、21% と低収率であった。一方、(-)-silyl ether (-)-**167** を DDQ で酸化すると目的とする (+)-allyl silyl ether (+)-**171** が 60% で得られ、副生成物として (+)-転位体 (+)-**172** を 32% で得た。

次いで脱水素体 (+)-**148** と (+)-**171** について *m*CPBA で酸化したところ、何れもエポキシ化の後、*m*CPBA 由来の carboxylic acid が反応した (-)-C<sub>11</sub>-hydroxy 体 (-)-**173** 及び (-)-**174** が、それぞれ 57% 及び 68% で得られてきた (**Scheme 37**)。

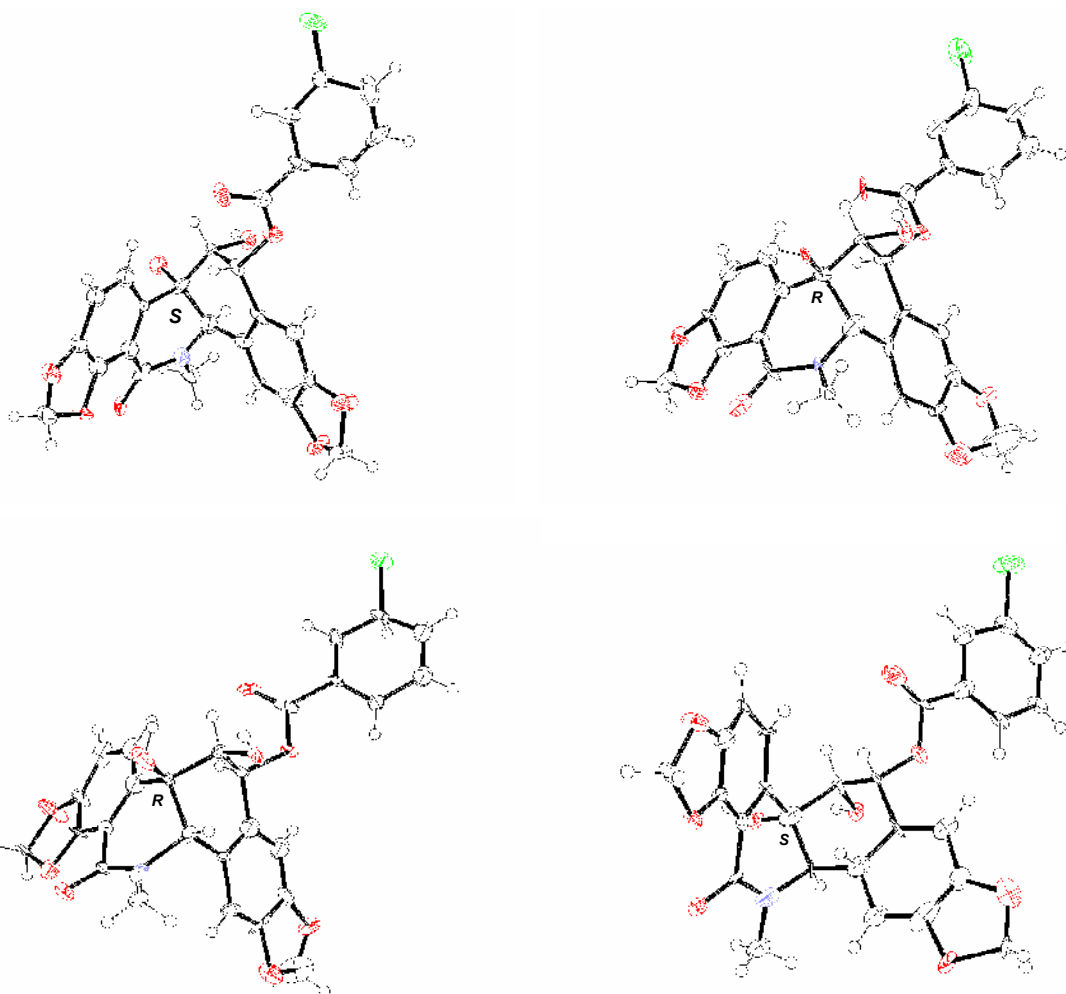
**Scheme 37.** Oxidation of (+)-148 and (+)-171 by *m*CPBA



なお、得られた (-)-C<sub>11</sub>-hydroxy 体についての立体化学は、**Figure 2** に示す (-)-173 の X 線結晶解析により C<sub>4b</sub>, C<sub>10b</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> の置換基が、**Scheme 37** に示すように 4b-*S*<sup>\*</sup>, 10b-*R*<sup>\*</sup>, 11-*S*<sup>\*</sup>, 12-*S*<sup>\*</sup> 配置であると推定した。(-)-C<sub>11</sub>-hydroxy 体 (-)-173 は、光学活性体 { $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 58$  (*c*0.087, CHCl<sub>3</sub>)} として得られ、構造中にクロル原子が存在することにより、絶対配置まで求めることが可能である。しかし、得られた単結晶はラセミ体であったため、相対配置を示した。この理由としては、少量存在するラセミ体の結晶性がエナンチオマーに優先したためと考えている。

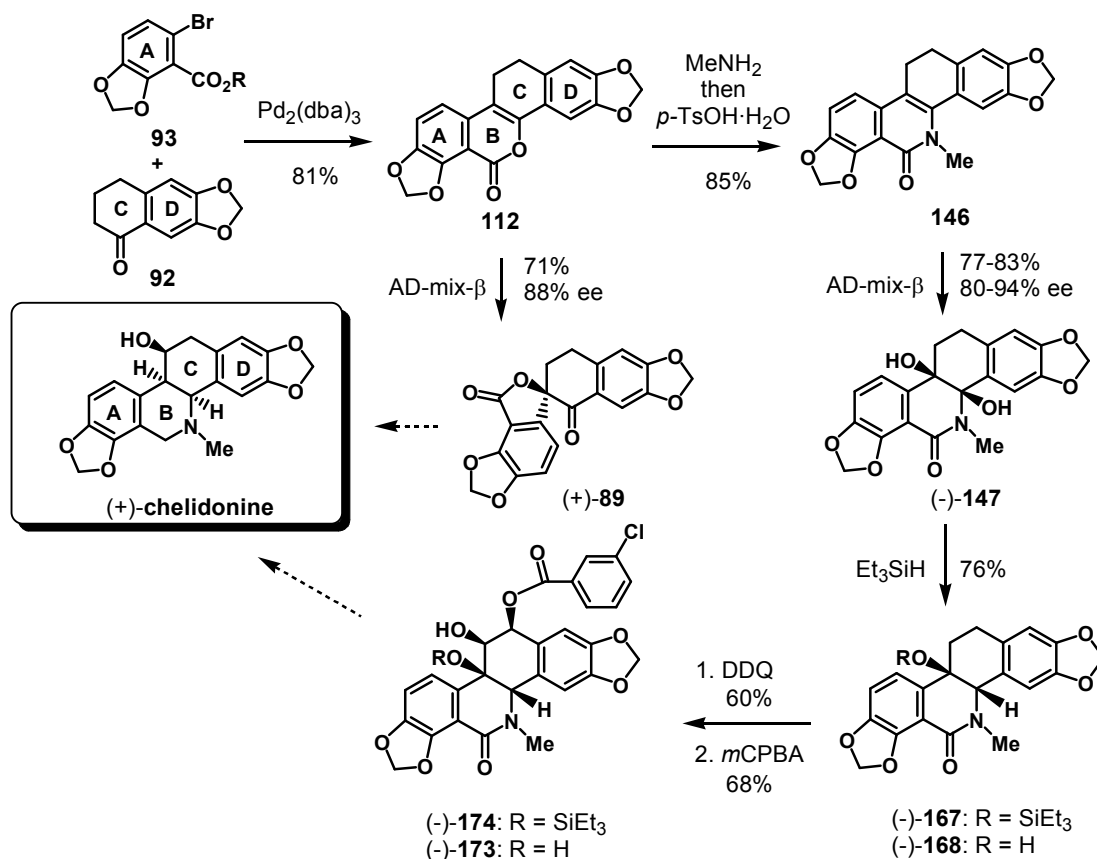
今後、ベンジル位を還元し、得られる成績体の立体化学を確定し、それを基に (+)-chelidonine に導く予定である。

**Figure 2.** ORTEP Drawing of (-)-173 <sup>63)</sup>



Chelidonium の合成研究について試みた反応を **Scheme 38** にまとめる。

**Scheme 38.** Summary of Studies on (+)-Chelidonium Synthesis



Bromobenzoate **93** と tetralone **92** との coupling 反応により一段階で A, B, C, D 骨格を構築し lactone **112** を得た。これを AD-mix-β を用いた不斉酸化に付すことで光学活性な (+)-spiro 体 **89** を得た。既に対応する spiro 体から homochelidonium の合成は達成されており、そのルートを踏襲すれば chelidonium が合成可能である。

一方、lactone **112** を lactam **146** としこれを AD-mix-β を用いた不斉ジヒドロキル化を行い、光学活性な (-)-diol 体 (-)-**147** を得た。(-)-**147** の aminal 部分を還元して (-)-**167** 及び (-)-**168** とし2段階の酸化を経て chelidonium の前駆体となる (-)-C<sub>11</sub>-hydroxyl 体 (-)-**173** 及び (-)-**174** を得た。しかしながら、これらの立体化学については推定の域を出ていない。今後、ベンジル位を還元し、得られる成績体の立体化学を確定する。その結果を基に修飾することで (+)-chelidonium に導く予定である。



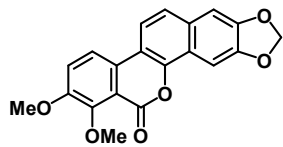
## 第二部 Arnottin I 及び II の全合成

### 第一章 序論

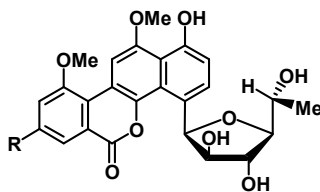
Arnottin I 及び II はイワザンショウ [*Xanthoxy arnottianum* Maxim. (Rutaceae)] より当研究室で non-alkaloidal minor components として単離された。<sup>5)</sup> Arnottin I は gilvocarsin 型抗生物質と同様の 6*H*-benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one 骨格を持つことが知られている (Table 10)。<sup>47)</sup> Gilvocarsin 型抗生物質はカビの一種 (*Streptomyces gilvotanareus*) から発見された天然物で強い抗腫瘍活性が報告されている。<sup>47)</sup> Arnottin I の全合成は当研究室<sup>48)</sup>を始めいくつか報告されている。<sup>49), 50)</sup>

Arnottin II は 3,4-dehydro-1-tetralone と phthalide 骨格からなる特異な spiro 骨格を有する化合物である (Table 10)。天然物は (-)-体で、その立体化学は当研究室にて CD スペクトルより *R* 配置であると決定された。<sup>51)</sup> (±)-体の合成は当研究室で達成されているが、<sup>51)</sup> 光学活性体の合成報告例は未だ無い。そこで CD スペクトルから決定された立体化学を化学的に明らかにするため、第一部合成経路を参考に arnottin II の光学活性体の合成を検討した。

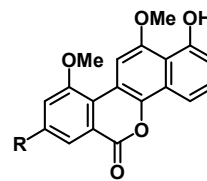
**Table 10: Arnottin I, II and Gilvocarsin - Class Antibiotics**



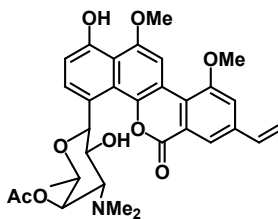
**Arnottin I**



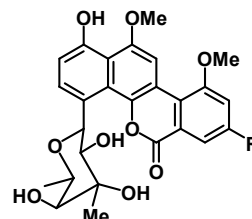
**Gilvocarsin M : R = Me**  
**Gilvocarsin V : R = vinyl**  
**Gilvocarsin E : R = Et**



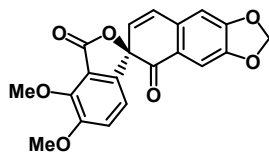
**Defucogilvocarsin M : R = Me**  
**Defucogilvocarsin V : R = vinyl**



**Ravidomycin**



**Chryso mycin A : R = Me**  
**Chryso mycin B : R = vinyl**



**(-)-Arnottin II**

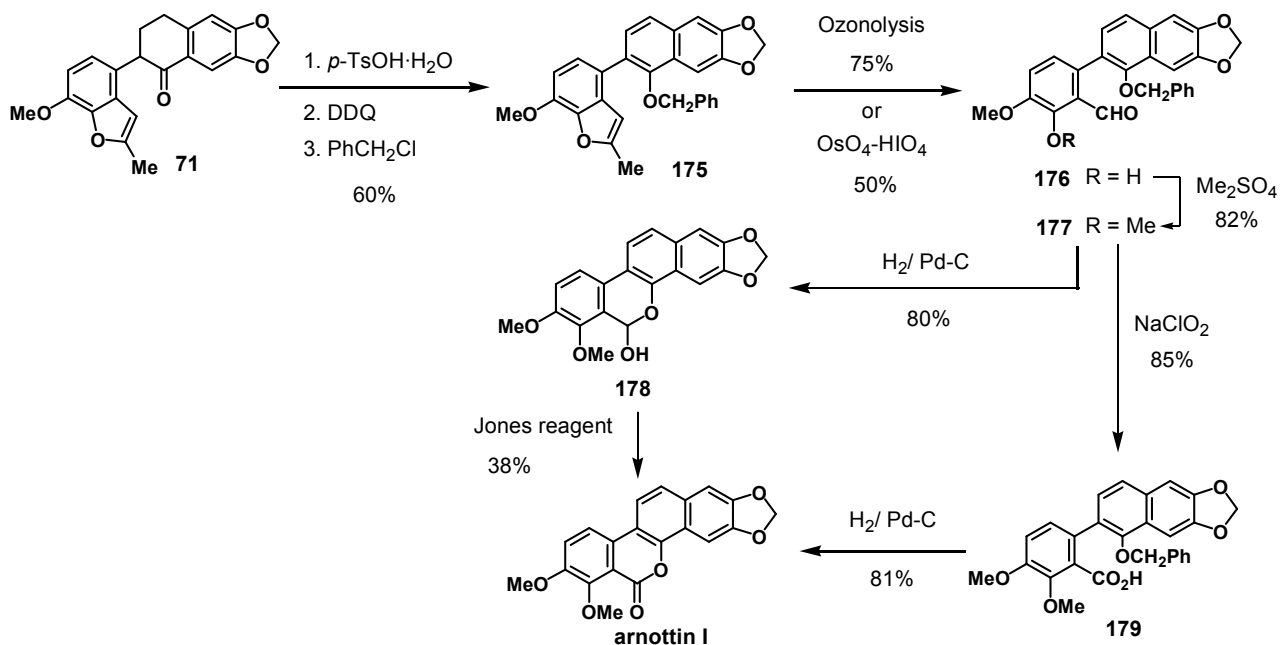
## 第二章 Arnottin I の合成

### 第一節 これまでの合成研究の概要

#### 第一項 Murota らによる合成

当研究室の Murota ら<sup>51)</sup>は 2-benzofuranyl-1-tetralone **71** から 7 工程を経て arnottin I の合成を達成している (Scheme 39)。 **71** を芳香化して生じた水酸基を保護して **175** とし、オゾン分解または  $\text{OsO}_4\text{-HIO}_4$  によりフラン環を開裂し aldehyde **176** とした。このものをメチル化して **177** とした後、 $\text{NaClO}_2$  で aldehyde を酸化し、ベンジル基を脱保護し arnottin I とした。または、**177** のベンジル基を脱保護して hemiacetal **178** とし、続く Jones 酸化で arnottin I を得ている。Chelerythrine 合成<sup>30)</sup> の中間体である 2-benzofuranyl-1-tetralone **71** を利用した合成であるが、**71** の合成には 7 工程を要し (第一部第三章, Scheme 15) 工程数が多いのが難点である。

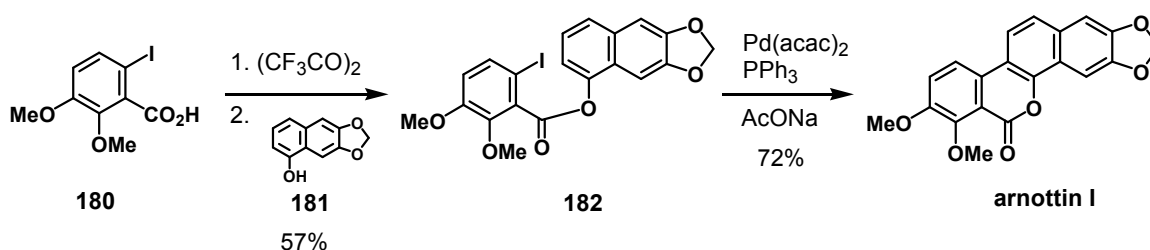
Scheme 39. Total Synthesis of Arnottin I from 2-Benzofuranyl-1-tetralone **71** by Murota *et al.*



## 第二項 Harayama らによる合成

Harayama ら<sup>49)</sup>は、Pd 触媒を用いた分子内 biaryl coupling 反応により arnottin I の合成に成功している (Scheme 40)。この反応は、acid 180 と naphthol 181 を Parish's method<sup>52)</sup>により ester 182 とし、これを Pd(acac)<sub>2</sub> による coupling 反応で arnottin I とする経路である。短工程で benzonaphthopyranone 骨格を合成でき興味深い方法であるが、acid 180<sup>53)</sup>は合成に 5 工程を要するのが難点である。

Scheme 40. Total Synthesis of Arnottin I Using Biaryl Coupling Reaction by Harayama *et al.*



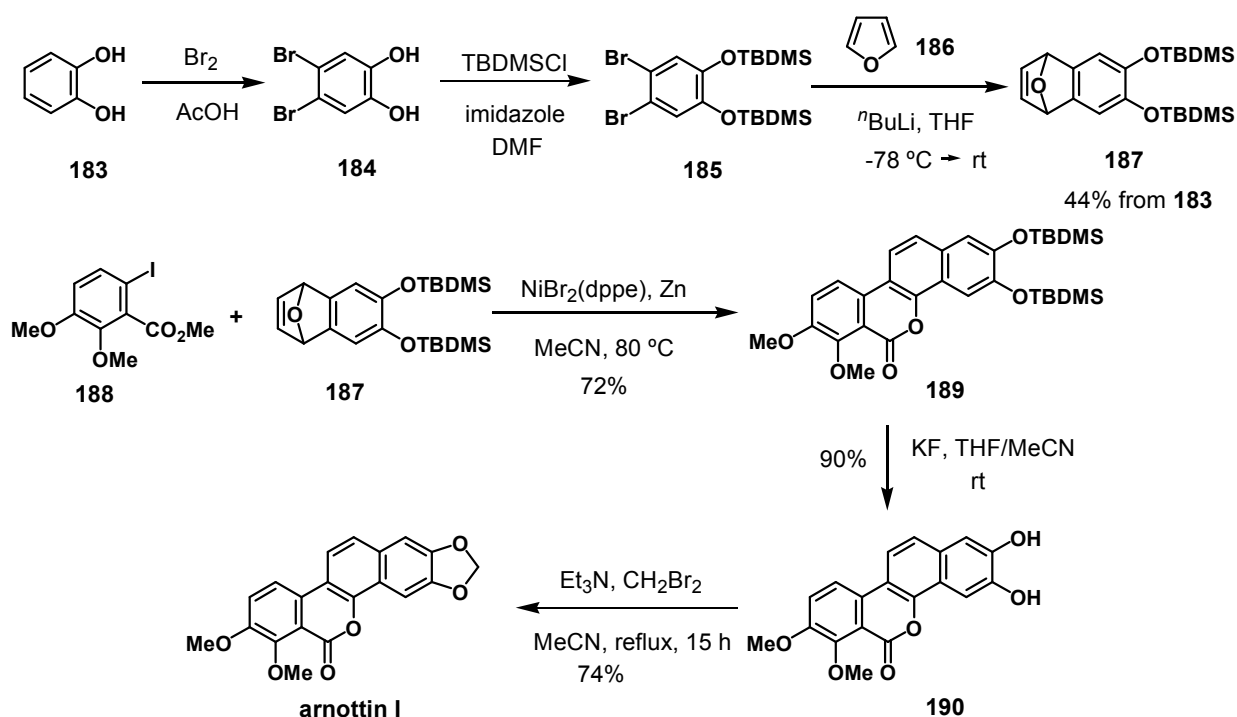
## 第三項 Cheng らによる合成

Cheng ら<sup>50)</sup>は Ni 触媒と Zn 存在下、iodobenzoate 188 による oxabenzonorbornadiene 187 の ring-opening 反応を用いて benzonaphthopyranone 合成を達成している。これを応用し arnottin I を合成した (Scheme 41)。

Catechol (183) を臭素化して 4,5-dibromocatechol (184) とし、さらにフェノール性水酸基を保護して 185 とした。このものを <sup>n</sup>BuLi と反応させ、系中で benzyne を発生し furan (186) との Diels-Alder 反応を行うことで oxabenzonorbornadiene 187 を得ている。187 と iodobenzoate 188 を NiBr<sub>2</sub>(dppe)、Zn 存在下加熱し benzonaphthopyranone 189 を得た。189 のシリル基を脱保護した後、CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> と反応させることで arnottin I を得ている。

Ni 触媒と Zn を用いた coupling 反応により短工程で arnottin I を得ているが、基質合成に工程数を要し効率的とはいえない。

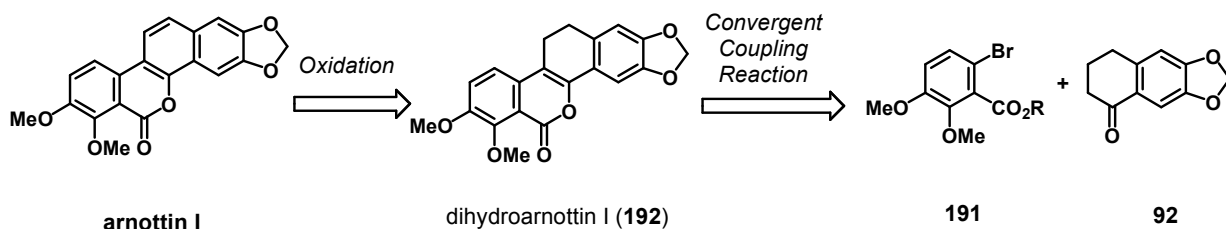
**Scheme 41.** Total Synthesis of Arnottin I Using Ni-Catalyzed Ring-Opening Reaction of Oxabenzonorbornadiene **187** with Iodobenzoate **188** by Cheng *et al.*



## 第二節 Arnottin I の合成計画

第一部で述べた chelidonine の合成研究では coupling 反応により 4 環性骨格を一段階で合成できることが解った。従って、bromobenzoate **191** と tetralone **92** とを反応させれば dihydroarnottin I (**192**) が得られ、**192** を芳香化すれば arnottin I ができるはずである (Scheme 42)。

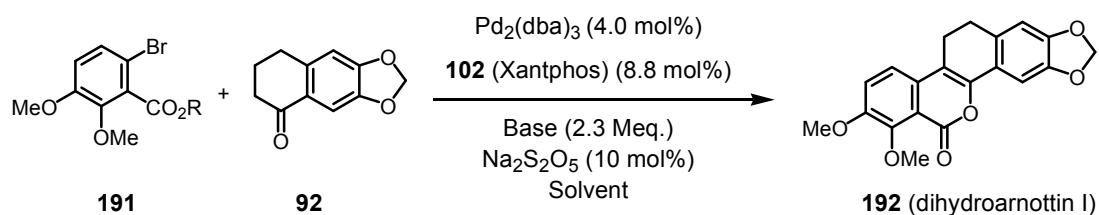
**Scheme 42.** Synthetic Route for Arnottin I



### 第三節 Bromobenzoate **191** と Tetralone **92** との Coupling 反応

第一部第四章第三項での結果より、bromobenzoate **191** と tetralone **92** の coupling 反応における触媒は  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、ligand は Xantphos (**102**) を用いることとし、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  を抗酸化剤として添加して反応を行った (Table 11)。

Table 11. Coupling Reaction of Bromobenzoates **191** and Tetralone **92**



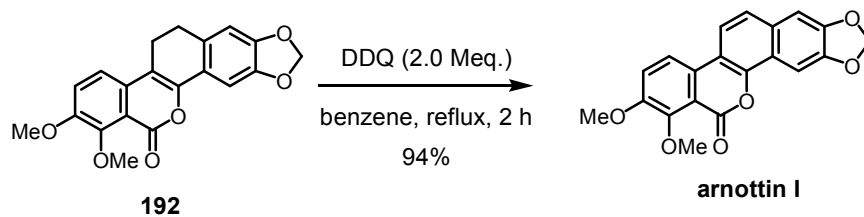
Entry	<b>191</b>	R	Solvent	Base	Temp. (°C)	Time (h)	<b>192</b> : Yield (%)
1	<b>191a</b>	<i>t</i> -Bu	PhMe	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	24	18
2	<b>191a</b>	<i>t</i> -Bu	PhMe	$\text{K}_3\text{PO}_4$	100	48	37
3	<b>191a</b>	<i>t</i> -Bu	PhMe	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	100	48	73
4	<b>191b</b>	Me	PhMe	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	100	48	30
5	<b>191a</b>	<i>t</i> -Bu	<i>o</i> -xylene	$\text{K}_3\text{PO}_4$	130	20	22
6	<b>191a</b>	<i>t</i> -Bu	<i>o</i> -xylene	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	130	20	21

基質として *tert*-butyl ester **191a** を、塩基として  $\text{K}_3\text{PO}_4$  を用い、toluene 中 24 時間加熱すると目的とする dihydroarnottin I (**192**) は得られたものの 18% と低収率であった (entry 1)。反応時間を延長しても収率は向上しなかった (entry 2)。そこで、塩基を  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  に変え 100 °C で 48 h 加熱すると収率は 73 % に向上した (entry 3)。同様の条件で methyl ester **191b** を用いると収率は大幅に低下した (entry 4)。また、溶媒を *o*-xylene に変え反応温度を上げて反応させた場合も、収率の大幅な低下が観察された (entry 5, 6)。従って、本反応の最適条件は、chelidonine 合成の結果と同じ条件である entry 3 の bromobenzoate は *tert*-butyl ester、塩基は  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、反応温度は 100 °C の組み合わせであると結論した。

#### 第四節 Dihydroarnottin I (192) の酸化 (Arnottin I の合成)

得られた dihydroarnottin I (192) を DDQ で酸化し目的とする arnottin I を 94% で得た。各種スペクトルデータ<sup>5)</sup>は天然物のものと一致した (Scheme 43)。

Scheme 43. DDQ Oxidation of Dihydroarnottin I (192) to Arnottin I

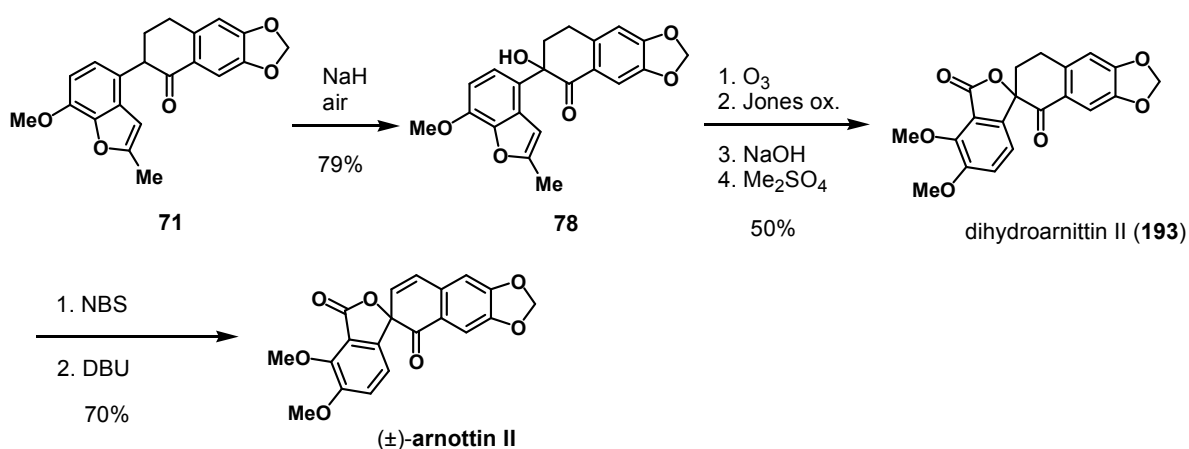


### 第三章 Arnottin II の合成

#### 第一節 これまでの合成研究の概要

Arnottin II の合成例は当研究室における Murota ら<sup>51)</sup>による (±)-体の合成例が一例あるのみである (Scheme 44)。

**Scheme 44.** Total Synthesis of (±)-Arnottin II from 2-Benzofuranyl-1-tetralone **71** by Murota *et al.*



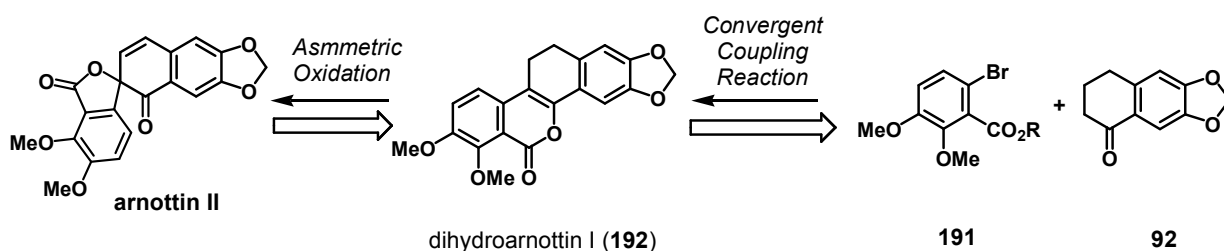
2-Benzofuranyl-1-tetralone **71** を塩基性条件下、空気酸化すると対応する 2-hydroxytetralone **78** が得られる。次いでフラン環をオゾン分解し、Jones 酸化して dihydroarnottin II (**193**) に導き、ベンジル位を臭素化、脱臭化水素化することで (±)-arnottin II を得た。

#### 第二節 (-)-Arnottin II の合成計画

第一部の chelidonine の合成研究において 4 置換 lactone 体を Sharpless の不斉ジドロキシ化反応に付すと光学活性な spiro 体得られることを述べた (第四章第二節三項, Table 6)。これを (-)-arnottin II の合成に応用することにした。即ち、arnottin I の合成中間体である dihydroarnottin I (**192**) を不斉酸化することで光学活性な dihydroarnottin II が得られ、これに Murota ら<sup>51)</sup>の方法で二重結合を導入することで (-)-arnottin II が合成できると考えた (Scheme 45)。



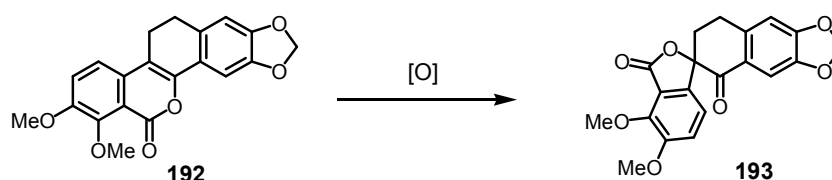
**Scheme 45.** Synthetic Plan for Arnottin II



第三節 Dihydroarnottin I (192) の不斉酸化

Dihydroarnottin I (192) の酸化反応の結果を Table 12 に示す。

**Table 12.** Oxidation of Dihydroarnottin I (192) to Spiro Compound 193



Entry	Oxidant	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	193 : Yield (%)	% ee <sup>e</sup>
1 <sup>a</sup>	 120	CHCl <sub>3</sub> /MeCN (4:1)	0 - rt	3	(±)-193 (47)	-
2 <sup>b</sup>	OsO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /acetone/H <sub>2</sub> O (5:4:1)	rt	240	(±)-193 (56)	-
3 <sup>c</sup>	AD-mix-α	50% <i>t</i> -BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	0	95	(-)-193 (85)	88
4 <sup>d</sup>	AD-mix-β	50% <i>t</i> -BuOH aq./CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	0	95	(+)-193 (89)	88

<sup>a</sup> Prepared from OXONE and 1,1,1-trifluoroacetone. <sup>b</sup> OsO<sub>4</sub> (31 mol%) and NMO (1.75 Meq.) were used.

<sup>c</sup> 11 mol% of K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, 55 mol% of (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used.

<sup>d</sup> 11 mol% of K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>, 55 mol% of (DHQD)<sub>2</sub>-PHAL and 1.5 Meq. of MeSONH<sub>2</sub> were used.

<sup>e</sup> Estimated by chiral HPLC.

Dioxirane **120** による酸化では *chelidonine* の時と比較し低収率であったが (±)-spiro 体 (±)-**193** が 47% 得られた (entry 1)。OsO<sub>4</sub>-NMO を用いた反応では、反応時間を長時間要するものの (±)-**193** が 56% で得られた (entry 2)。Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応は、entry 3, 4 に示すように反応温度を 0 °C とし、*chelidonine* の時と同様の条件で酸化反応を行った。その結果、AD-mix-α からは (-)-spiro 体 (-)-**193** を 85% (88% ee) で、AD-mix-β からは (+)-spiro 体 (+)-**193** を 89% (88% ee) で得ることができた (entry 3, 4)。

#### 第四節 (+)-Dihydroarnottin II [(+)-193] の絶対立体配置の決定

AD-mix- $\beta$  を用いた場合に生成する (+)-spiro 体 (+)-193 の絶対立体配置は、提唱されている Sharpless の不斉ジドロキシ化のメカニズムに従えば、*R* 配置となる。著者は、その立体化学に保障を与えるため (+)-193 を相当する dibromo 体 (-)-194 に誘導した (Scheme 46)。そして得られた単結晶について X 線結晶解析を試み、予想通り *R* 配置であることを決定した (Figure 2)。

Scheme 46. Bromination of (+)-Dihydroarnottin II [(+)-193] to Dibromo Compound (-)-194

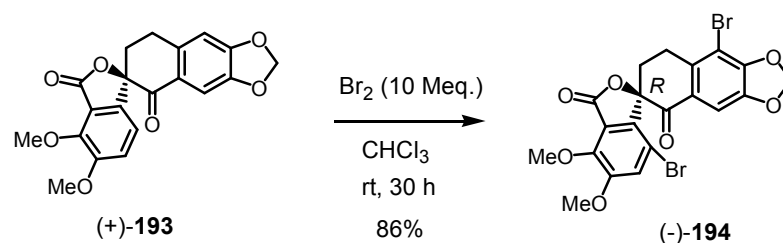
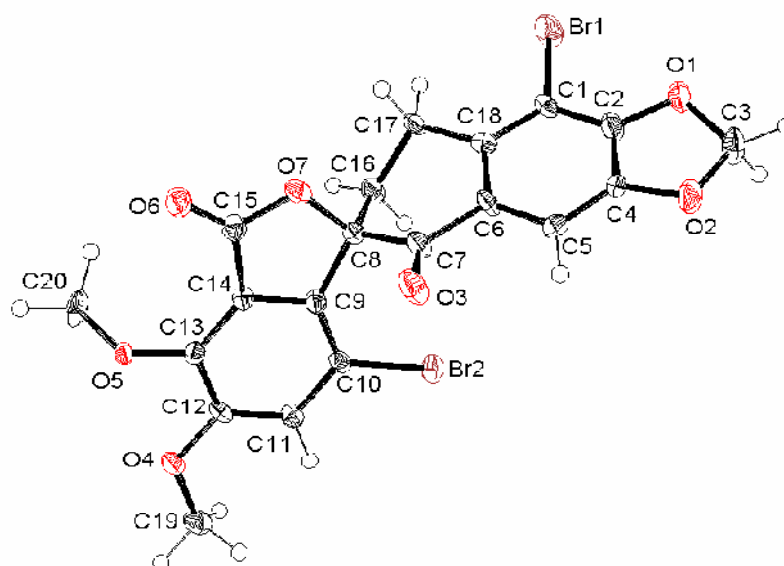


Figure 2. ORTEP Drawing of (-)-194<sup>54</sup>

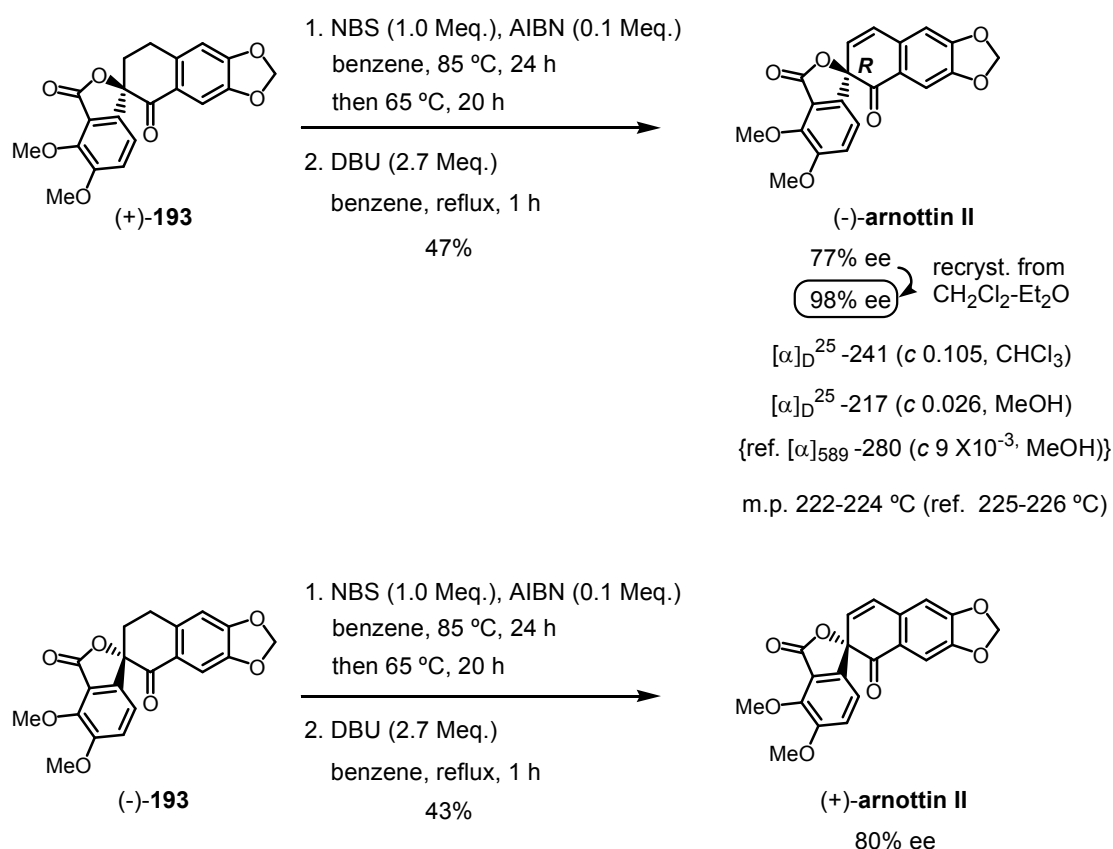


## 第五節 (-)-Arnottin II の合成

Murota らの方法<sup>51)</sup>に従って (+)-dihydroarnottin II [(+)-193] のベンジル位を NBS で臭素化後、DBU で脱臭化水素化することで、47% の収率で (-)-arnottin II を得た。このものは 77% ee であったが、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O から再結晶し光学純度を 98% ee まで上げることができた。

また、(-)-dihydroarnottin II [(-)-193] からは、同様にして非天然型の (+)-arnottin II を合成した。ここに合成した (-)-arnottin II の各種スペクトルデータは天然物のものと一致した。<sup>51)</sup> これにより、以前、CD スペクトルより決定していた(-)-arnottin II の立体化学 (*R* 配置) が正しいことを明らかにした (Scheme 47)。

### Scheme 47. Introduction of a Double Bond into (+)-Dihydroarnottin II [(+)-193] and (-)-Dihydroarnottin II [(-)-193]



#### 第四章 Arnottin I 及び II の全合成についてのまとめ

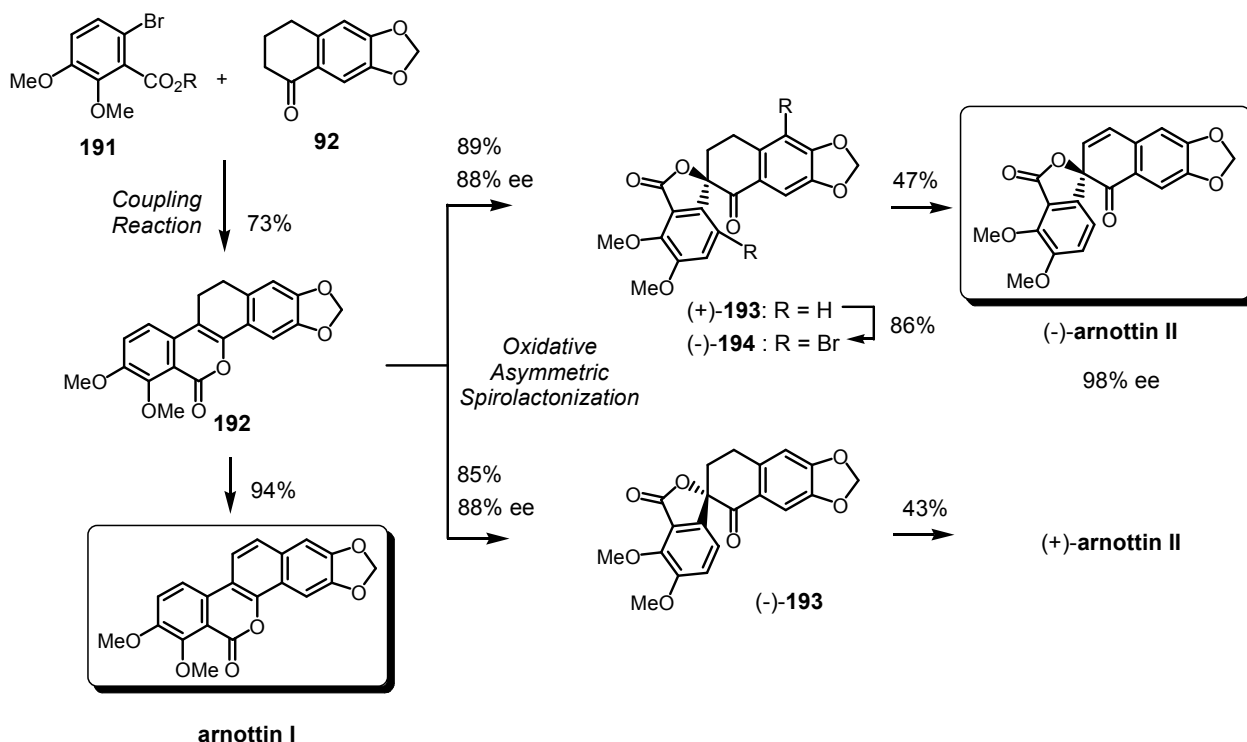
Arnottin I 及び II の合成研究について **Scheme 48** にまとめる。

1-Tetralone **92** の ketone  $\alpha$  位への bromoester **191** を用いた直接的アリール化により dihydroarnottin I (**192**) を合成した。このものから脱水素反応により効率的に arnottin I を得た。

また、**192** を AD-mix を用いた oxidative asymmetric spirocyclization に付すことで光学活性な spiro 化合物を得、(+)-dihydroarnottin II [(+)-**193**] から高い光学純度を持つ (-)-arnottin II を 3 工程、total yield 31% で効率的に合成した。

さらに不斉誘導における絶対立体化学は、対応する dibromo 体の X 線結晶解析により決定し、これまで CD スペクトルで *R* 配置と提唱されていた (-)-arnottin II の絶対立体配置が正しいことを証明した。

**Scheme 48.** Summary of Total Synthesis of Arnottin I and II

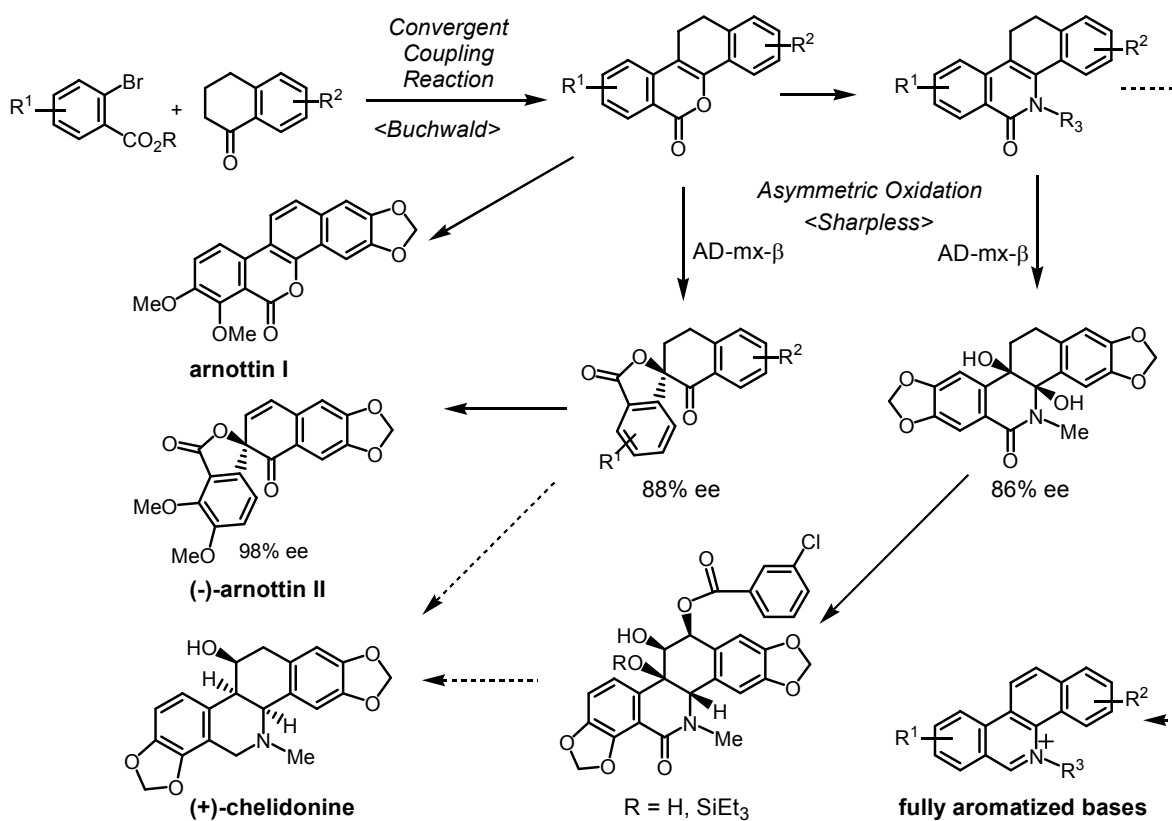


## 結語

第一部、第二部で述べてきた内容を **Scheme 49** にまとめる。

Buchwald の Pd-coupling 反応を応用し bromobenzoate と tetralone から効率良く 4 環性 lactone 化合物を得た。このものを酸化し短工程で **arnottin I** を合成した。また、この lactone を AD-mix を用いた Sharpless の不斉酸化に付し、光学活性な spiro 体を得、(+)-spiro 体から高い光学純度を持つ (-)-arnottin II を合成した。なお、この (+)-spiro 体からは、過去の合成経路を踏襲すれば (+)-chelidoningine へ導くことが可能である。一方、lactone を lactam とした後、このものを Sharpless の不斉酸化に付すと、光学活性な diol 体が得られ、(-)-diol 体から chelidoningine の前駆体となる (-)-C<sub>11</sub>-hydroxyl 体を得た。このものの立体化学は推定であり、今後、ベンジル位を還元し得られる成績体の立体化学を確定する。なお、lactam それ自身は芳香型塩基の良い合成中間体となりうる化合物である。

**Scheme 49.** Summary of Studies on Chelidoningine Synthesis and Total Synthesis of Arnottins I and II

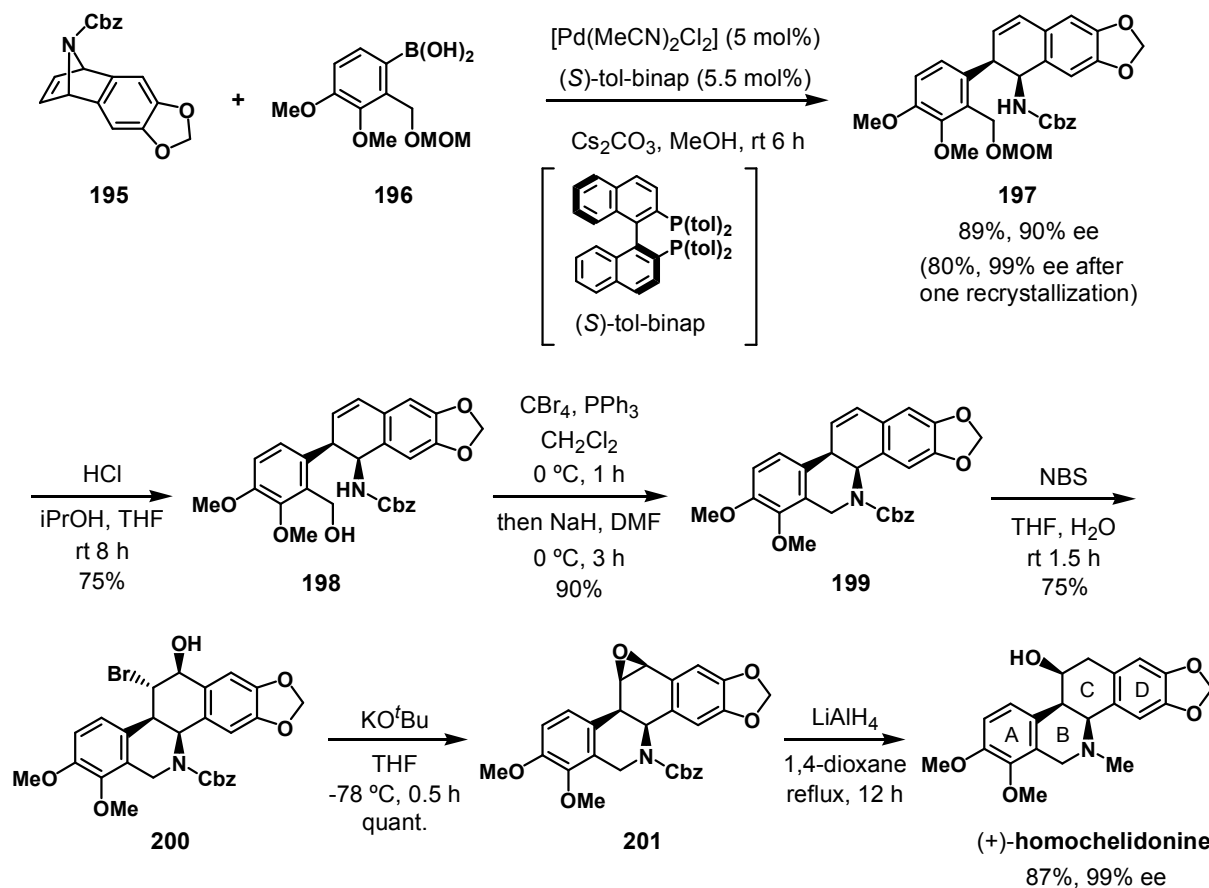


## 追補

2007 年 1 月、Lautens ら<sup>62)</sup>により Palladium(II) Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reaction を用いた (+)-homochelidonine の合成が報告された。これは光学活性な脂環式 alkaloid の最初の合成例である。

Lautens らは、azabicyclic alkene **195** の boronic acid **196** との Pd 触媒を用いた asymmetric ring-opening reaction により、隣り合った 2 つの立体中心をエナンチオ選択的に *syn* に構築することを鍵反応とし homochelidonine の不斉合成に成功している。合成経路を Scheme 50 に示す。

Scheme 50. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Homochelidonine by Lautens *et al.*



触媒として  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$  を、不斉 ligand として (*S*)-tol-binap [(*S*)-(-)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl] を使い、*meso*-azabicyclic alkene **195** と boronic acid **196** を MeOH 中、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  塩基存在下、室温で反応させることによりエナンチオ選択的な開環反応が進行し dihydronaphthalene **197** が 89% (90% ee) で得られてくる。**197** は再結により 99% ee まで光学純度を高めることができる。このものを脱保護して alcohol **198** とし、 $\text{CBr}_4$ - $\text{PPh}_3$  系でブロム化後、NaH により環化して B 環を構築し **199** と

する。このものを wet THF 中、NBS と反応させると、alkene の空いてる側に bromonium ion 中間体が生成し、それに対して水が攻撃することで、位置及び立体選択的に反応が進行し、単一の生成物として bromohydrin **200** が得られてくる。このものを KO<sup>t</sup>Bu と反応させると C 環上の正しい位置に酸素官能基が導入された *syn*-epoxide **201** となる。次いで、**201** を 1,4-dioxane 中、LiAlH<sub>4</sub> を加えて加熱すると、位置選択的な epoxide の還元及び Cbz 基の脱保護とアミンのメチル化が one-pot で進行し、目的とする (+)-homochelidonine を **197** の光学純度を維持したまま 87% (99% ee) で得ている。

## 謝辞

終わりに望み、本研究及び本論文作成に際し、終始多大な御指導と御鞭撻を賜りました 千葉大学薬学部 石川 勉 教授 に心より感謝致します。

また、本研究及び本論文作成に対し、有益な御助言と御協力を賜りました 千葉大学薬学部 熊本 卓哉 講師 及び 中西 和嘉 助手に感謝致します。

また、X線結晶解析を行って頂きました 徳島文理大学香川薬学部 山口 健太郎 教授 及び 川幡 正俊 助手に深謝致します。

そして、元素分析及び各種スペクトルデータの測定を行って頂きました 千葉大学分析センター の皆様に感謝致します。



## 実験の部

NMR : 日本電子 JNM-GSX 400 a (400 MHz) または JNM-GSC 500 a (500 MHz) もしくは JNM-ECP 400 (400 MHz) と JNM-ECP 600 (600 MHz) を用い、溶媒は特記しない限り  $\text{CDCl}_3$ 、内部標準は tetramethylsilane にて測定。また、以下の略語を用いた。

s: singlet, d: doublet, t: triplet, dd: double doublet, ddd: double double doublet, m: multiplet, br: broad, dif.: diffused

IR : 日本分光 FT/IR 300E 型を用い、特記しない限り ATR にて測定。

MS : EIMS は日本電子 JMS-AUTOMASS 20 型または日本電子 JEOL GC-Mate を使用。

LRFABMS は日本電子 JEOL JMS-AX 500 または JEOL JMS-AX 505 を使用。

HRFABMS は日本電子 JEOL JMS-HX 110A を使用し *m*-nitrobenzyl (NBA) をマトリックスとして測定。

M.P. : 微量融点測定器 (柳本製作所; MP-SI 型) にて測定し、すべて未補正。

$\text{SiO}_2$  : カラムクロマトグラフィーには、富士シリシア化学社製 FL 100D または、Merck 社製 Art. 7734 Kiesel 60 (70-230 mesh) を使用。

TLC : 薄層クロマトグラフィーには Merck 社製 Art. 5715 DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> もしくは Merck 社製 Art. 571325 DC-Platten Aluminiumoxid F<sub>254</sub> を使用。

検出にはアトー社製 SJ-1031A (short wave : 254 nm ; long wave : 365 nm) による照射、ヨウ素による発色または硫酸セリウム-モリブデン酸混液もしくは 0.2% ニンヒドリンエタノール溶液に浸した後、加熱することによって行なった。

HPLC : JASCO 875-UV, 880-PU を使用。

旋光度 : JASCO DIP-140 Polarometer を使用。

## 第一部

### 第五章第一節第二項の実験

#### 2-*o*-Tolyl-3,4-dihydro-2*H*-naphthalen-1-one (110a) (Table 3, entry 1)

Screw-capped tube に 2-bromotoluene (**109a**) (171 mg, 1.0 mmol), 1-tetralone (**94**) (175 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.), 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (**101**) (7.9 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.), <sup>t</sup>BuONa (125 mg, 1.3 mmol, 1.3 eq.) を量り取り dry PhMe (1.0 mL) を加え 80 °C, 20 h 攪拌。冷後、反応物に AcOEt (10 mL) 加え不溶物を celite 濾過。濾液を濃縮し SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 25 : 1) で精製し **110a** を淡黄色固体として 180 mg (76%) 得た。

M.P. 63-64 °C [AcOEt-*n*-hexane, (lit.<sup>55</sup>) not reported]

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 1676 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.34-2.41 (1H, m, C3-H), 2.43-2.50 (1H, m, C3-H), 3.07 (1H, ddd, *J* = 16.7, 4.8, 4.8 Hz, C4-H), 3.17 (1H, ddd, *J* = 16.7, 11.9, 4.8 Hz, C4-H), 3.99 (1H, dd, *J* = 11.9, 4.8 Hz, C2-H), 7.05-7.08 (1H, m, Ar-H), 7.15-7.23 (3H, m, Ar-H), 7.31 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, Ar-H), 7.35 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, C7-H), 7.52 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, C6-H), 8.10 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, C8-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 19.9 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 130.6 (CH), 133.1 (C), 133.4 (CH), 136.5 (C), 138.6 (C), 144.1 (C), 198.1 (C).

HREIMS *m/z* 236.1196 (Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O (M<sup>+</sup>): 236.1201).

#### 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone (110b) (Table 3, entry 3)

Screw-capped tube に 3,4-methylenedioxy bromobenzene (**109b**) (201 mg, 0.95 mmol), 1-tetralone (**94**) (175 mg, 1.2 mmol, 1.26 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.2 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.), 2-dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl (**100**) (7.3 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (488 mg, 2.2 mmol, 2.3 eq.) を量り取り dry PhMe (1.0 mL) を加え 80 °C, 15 h 攪拌。冷後、反応物に AcOEt (10 mL) 加え不溶物を Celite 濾過。濾液を濃縮し SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 25 : 1) で精製し **110b** を淡黄色固体として 40 mg (15%) 得た。

M.P. 132-133 °C [AcOEt-*n*-hexane, (lit.<sup>56</sup>) 135-136.5 °C].

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 1674 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.34-2.41 (2H, m, C4-H), 3.01-3.16 (2H, m, C3-H), 3.72 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz,

C2-H), 5.94 (2H, s, methylenedioxy), 6.65 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, C6'-H), 6.67 (1H, s, C4'-H), 6.78 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, C7'-H), 7.28 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, C5-H), 7.33 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, C7-H), 7.50 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, C6-H), 8.08 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 28.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH), 100.9 (CH<sub>2</sub>), 108.3 (CH), 108.8 (CH), 121.6 (CH), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 132.8 (C), 133.43 (CH), 133.46 (C), 144.0 (C), 146.5 (C), 147.7 (C), 198.2 (C).

HREIMS  $m/z$  266.0938 (Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 266.0943).

### 11,12-Dihydro-6*H*benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one (111) (Table 3, entry 9)

Screw-capped tube に *tert*-butyl 2-bromobenzoate (**109c**) (0.508 g, 2.0 mmol), 1-tetralone (**94**) (0.438 g, 3.0 mmol, 1.5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.037 g, 0.04 mmol, 2.0 mol%), Xantphos (**102**) (0.051 g, 0.088 mmol, 4.4 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.976 g, 4.4 mmol, 2.2 eq.), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.038 g, 0.1 eq.),  $\sigma$ -xylene (2.0 mL) 加え、130 °C で 15 h 加熱。冷後、反応物に AcOEt (10 mL) を加え不溶物を Celite 濾過。濾液を濃縮し SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 25 : 1) で精製し **111** を無色結晶として 0.400 g (81%) 得た。

M.P. 181-182 °C [AcOEt-*n*-hexane, (lit. <sup>57</sup>) 167 °C].

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1712 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.91-2.95 (2H, m, C11 or C12-H), 3.03 (2H, dif. t,  $J = 7.9$  Hz, C11 or C12-H), 7.22-7.33 (3H, m, Ar-H), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.3$  Hz, Ar-H), 7.61 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, Ar-H), 7.76 (1H, dd,  $J = 7.3, 7.1$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dif. d,  $J = 7.9$  Hz, Ar-H), 8.35 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, C7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 21.0 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 109.5 (C), 120.9 (C), 122.1 (CH), 122.8 (CH), 127.0 (CH), 127.52 (CH), 127.59 (CH), 128.6 (C), 129.2 (CH), 130.2 (CH), 134.7 (CH), 136.3 (C), 137.3 (C), 148.1 (C), 162.1 (C).

EIMS  $m/z$  248 (M<sup>+</sup>, 100%), 220 [(M-28)<sup>+</sup>, 12%], 203 [(M-45)<sup>+</sup>, 15%], 189 [(M-59)<sup>+</sup>, 23%].

Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: C, 82.24; H, 4.87. Found: C, 82.19; H, 4.90.

## 第五章第一節第三項の実験

### 6-Bromo-2,3-methylenedioxybenzoic acid methyl ester (93a) (Table 4)

6-Bromo-2,3-methylenedioxybenzoic acid <sup>58</sup>) (3.59 g, 14.7 mmol) を DMF 25 mL に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 g, 29.3 mmol, 2.0 eq.) 加え、0 °C下、MeI (1.82 mL, 29.2 mmol, 1.99 eq.) 滴下。0 °C, 1 h, 室温下 12 h 攪拌。反応終了後、反応物を氷-2NHCl (50 mL) 中に空け、AcOEt (10

mL x 3) 抽出。水洗 (10mL x 2)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane-AcOEt 10:1) で精製し **93a** を淡黄色結晶として 3.20 g (84%) 得た。

M.P. 52-53 °C (Et<sub>2</sub>O-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1734 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.95 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.06 (2H, s, methylenedioxy), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C5-H), 7.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C4-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 52.6 (CH<sub>3</sub>), 102.5 (CH<sub>2</sub>), 111.1 (CH), 111.2 (C), 116.2 (C), 126.3 (CH), 147.6 (C), 147.8 (C), 164.3 (C).

HRFABMS *m/z*: 257.9526 (Cacd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>BrO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 257.9528), 259.9515 (Cacd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 259.9507).

#### 6-Bromo-2,3-methylenedioxybenzoic acid *tert*-butyl ester (**93b**) (Table 4)

MgSO<sub>4</sub> (2.275 g, 18.9 mmol, 4.0 eq.) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に懸濁し、室温下、conc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.25 mL, 4.73 mmol, 1.0 eq.) を加え 15 min. 攪拌。次いで、6-bromo-2,3-methylenedioxybenzoic acid <sup>55)</sup> (1.159 g, 4.73 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 懸濁液、<sup>t</sup>BuOH (2.20 mL, 23.7 mmol, 5.0 eq.) を順次加え 24 h 攪拌。反応終了後、反応物を sat.NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) 中に空け 1 h 攪拌。CHCl<sub>3</sub> (30 mL) を加えて抽出、有機層を水洗 (10 mL x 2)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 9:1) で精製し、**93b** を無色油状物として 1.220 g (86%) 得た。

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1722 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 1.61 (9H, s, <sup>t</sup>Bu), 6.05 (2H, s, methylenedioxy), 6.70 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, C5-H), 7.03 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, C4-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 28.1 (CH<sub>3</sub>), 83.4 (C), 102.3 (CH<sub>2</sub>), 110.4 (CH), 110.6 (C), 118.2 (C), 125.8 (CH), 147.1 (C), 147.5 (C), 162.9 (C).

HRFABMS *m/z*: 299.9970 (Cacd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 299.9997), 301.9968 (Cacd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 301.9978)

#### 2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-6*H*benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one (**112**) (Table 4, entry 3)

Screw-capped tube に *tert*-butyl ester **93b** (0.255 g, 0.85 mmol), tetralone **92** <sup>61)</sup> (0.241 g, 1.27 mmol, 1.5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0310 g, 0.0338 mmol, 4 mol%), XANTPHOS (**102**) (0.0431 g, 0.0745 mmol, 8.8 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.413 g, 1.85 mmol, 2.2 eq.), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.0162 g, 0.081 mmol, 0.1 eq.), *o*-xylene (1.5 mL) 加え、130 °C で 20 h 加熱。冷後、溶媒留去。残渣に CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 加え 1 h 攪拌。不溶物濾去。濾液を水洗、brine 洗、

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去。残渣に AcOEt (10 mL) 加えて洗浄し、**112** を黄色結晶として 0.168 g (59%) 得た。濾液を濃縮し SiO<sub>2</sub> カラム (benzene ~ benzene/acetone =100:1) で精製し lactone **112** を黄色結晶として 0.040 g (14%) 得た。合わせて 0.208 g (73%) 得た。M.P. > 300 °C (CHCl<sub>3</sub>-AcOEt).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1714 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.81, 2.91 (each 2H, dif.t,  $J$ = 7.8 Hz, C11-H and C12-H), 5.96, 6.23 (each 2H, s, methylenedioxy), 6.69 (1H, s, C1-H), 7.01, 7.18 (each 1H, d,  $J$ = 8.3 Hz, C9-H and C10-H), 7.35 (1H, s, C4-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 21.9 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 101.3 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 103.2 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 103.7 (CH), 105.6 (C), 107.8 (C), 108.3 (CH), 114.7 (CH), 115.1 (CH), 122.8 (C), 130.9 (C), 131.7 (C), 146.7 (C), 146.9 (C), 147.6 (C), 148.1 (C), 149.3 (C), 158.7 (C).

HRFABMS  $m/z$  336.0621 (Cacd for C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 336.0634).

Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>: C, 67.86; H, 3.60. Found: C, 67.54; H, 3.63.

2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-6Hbenzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one (**112**) and 2,3-Methylenedioxy-6-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl) benzoic acid (**112'**) (Table 4, entry 6)

Schlenk tube に drybox 中で tetralone **92**<sup>61)</sup> (1.427 g, 7.5 mmol, 1.5 eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.183 g, 0.20 mmol, 4.0 mol%), Xantphos (**102**) (0.255 g, 0.44 mmol, 8.8 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.823 g, 11.5 mmol, 2.3 eq.), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.095 g, 0.5 mmol, 0.1 eq.) を秤取り窒素置換。*tert*-Butyl ester **93b** (1.506 g, 5.0 mmol) の dry PhMe (10 mL) 溶液を Schlenk tube にシリンジで加え、100 °C で 20 h 攪拌した。冷後、反応物に CHCl<sub>3</sub> (600 mL) 加え攪拌 1 h 後 celite 濾過。濾液を水洗 (20 mL x 2), brine 洗 (10 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去した。残渣 (2.430 g) を AcOEt (20 mL) で洗浄し、**112** を黄色結晶として 1.316 g (78%) 得た。水層 (中性) を合わせて 2N HCl (2 mL) で酸性 (pH 4) とし CHCl<sub>3</sub> 抽出 (20 mL x 3), brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去し、**112'** を 0.0483 g (3%) 得た。これを benzene (3 mL) に溶解し *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0026 g, 0.0136 mmol, 0.1 eq.) 加え Dean-Stark を付け 1 h 還流した。冷後、CHCl<sub>3</sub> (10 mL) 加え水洗 (1 mL x 2), 1N NaOH (1 mL) 洗、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し lactone **112** を黄色結晶として 0.0483 g (quant.) 得た。合わせて lactone **112** を 1.364 g (81%) 得た。

**112'** のデータ

M.P. > 300 °C (CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 2902 (OH), 1660 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 2.17 (1H, ddd,  $J = 12.0, 7.4, 3.7$  Hz, C7'-H), 2.40 (1H, ddd,  $J = 16.4, 12.4, 4.2$  Hz, C7'-H), 2.90 (1H, ddd,  $J = 16.4, 7.4, 3.7$  Hz, C8'-H), 3.01 (1H, ddd,  $J = 16.4, 12.0, 4.2$  Hz, C7'-H), 4.27 (1H, dd,  $J = 12.4, 4.2$  Hz, C6'-H), 6.06, 6.07 (each 1H, s, methylenedioxy), 6.08 (2H, s, methylenedioxy), 6.67 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, C5'-H), 6.89 (1H, s, C9'-H), 6.96 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, C4'-H), 7.26 (1H, s, C4'-H), 12.9 (1H, brs, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$ : 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.8 (CH), 101.3 ( $\text{CH}_2$ ), 101.6 ( $\text{CH}_2$ ), 105.1 (CH), 107.9 (CH), 109.8 (CH), 115.4 (C), 122.0 (CH), 127.0 (C), 133.0 (C), 140.6 (C), 146.3 (C), 146.4 (C), 146.8 (C), 151.5 (C), 166.1 (C), 195.0 (C).

EIMS  $m/z$  355 [(M+1) $^+$ , 4.8%], 336 [(M-18) $^+$ , 11%], 281 [(M-73) $^+$ , 13%], 207 [(M-147) $^+$ , 100%].

## 第五章第二節第二項の実験

### (±)-Spiro[phthalide-3,2'-1'-tetralone] [(±)-135] (Table 5, entry 1)

Lactone **111** (0.125 g, 0.5 mmol) を MeCN (5.0 mL), 1,4-dioxane (5.0 mL) に溶解し、室温下、EDTANa $_2$ ·2H $_2$ O (4 x 10 $^{-4}$  M solution, 2.5 mL) を加えて攪拌下、1,1,1-trifluoroacetone (1.10 ml, 12.5 mmol, 25 eq.) を加え、0 °C 下、OXONE $^{\text{®}}$  (1.54 g, 2.5 mmol, 5 eq.), NaHCO $_3$  (0.65 g, 7.7 mmol, 15 eq.) をあわせて乳鉢で磨り潰したものを 10 分かけて加え、0 °C, 0.5 h. 攪拌した。反応物に AcOEt (30 mL) を加え 不溶物を濾去。濾液を Na $_2$ SO $_4$  で乾燥し溶媒留去した。残渣を SiO $_2$  カラム (*n*-hexane : AcOEt = 9 : 1) で精製し (±)-**135** を淡黄色結晶として 0.115 g (87 %) 得た。

M.P. 142-144 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  : 1765 (C=O), 1687 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.57 (1H, ddd,  $J = 13.6, 6.4, 5.2$  Hz, C3'-H), 2.74 (1H, ddd,  $J = 13.6, 7.8, 6.0$  Hz, C3'-H), 3.34 (1H, ddd,  $J = 17.6, 7.8, 5.2$  Hz, C4'-H), 3.45 (1H, ddd,  $J = 17.6, 6.4, 6.0$  Hz, C4'-H), 7.26-7.29 (1H, m, Ar-H), 7.39 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, C5'-H), 7.41 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, C7'-H), 7.56-7.65 (3H, m, Ar-H), 7.97 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, C7'-H), 8.06 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, C8'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 25.8 ( $\text{CH}_2$ , C4'), 33.7 ( $\text{CH}_2$ , C3'), 86.8 (C, C3), 122.3 (CH, C4), 126.1 (C, C7a), 126.4 (CH, C7), 127.5 (CH, C7'), 128.9 (CH, C8'), 129.1 (CH, C5'), 130.0 (CH, C6), 130.9 (C, C8'a), 134.2 (CH, C5), 134.7 (CH, C6'), 143.1 (C, C4'a), 148.0 (C, C3a), 169.3 (C, C1), 190.1 (C, C1').

EIMS  $m/z$  370 (M $^+$ , 42%), 118 [(M-146) $^+$ , 100%].

### Table 5, entry 2

Lactone **111** (12.5 mg, 0.05 mmol) を MeCN (1.5 mL), DME (3.0 mL) に溶解し、0 °C 下、Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>·10H<sub>2</sub>O [ 0.5 mL, 0.05 M in EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4 x 10<sup>-4</sup> M solution) ]、<sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.7 mg, 0.002 mmol, 0.04 eq.)、1,2:4,5-di-*O*-isopropylidene-D-erythro-2,3-hexodiuoro-2,6-pyranose (**122**) 13.0 mg (0.05 mmol, 1.0 eq.) を順次加えて攪拌下、OXONE® (61.5 mg, 0.1 mmol, 2.0 eq.) - EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O [0.4 mL (4 x 10<sup>-4</sup> M solution)] 溶液と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (58.0 mg, 0.42 mmol, 8.4 eq.) - H<sub>2</sub>O (0.4 mL) 溶液を少量ずつ同時に加えた。反応温度を室温に上げ 14 h 攪拌したが、反応の進行が見られなかったため、反応を中断した。

### 135 (Table 5, entry 3)

Lactone **111** (24.8 mg, 0.1 mmol) を MeCN (1.5 mL), 1,4-dioxane (1.5 mL) に溶解し、EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4 x 10<sup>-4</sup> M solution, 0.5 mL) を加え 10 °C 以下攪拌下、(+)-3-(trifluoroacetyl)camphor (0.021 mL, 0.1 mmol, 1.0 eq.)、OXONE® (307.0 mg, 0.5 mmol, 5 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (65.0 mg, 0.78 mmol, 7.75 eq.) をあわせて乳鉢で磨り潰したものを 30 分かけて加えた。反応温度を徐々に室温に上げ 14 h 攪拌した。反応物を H<sub>2</sub>O (20 mL) に空け、CHCl<sub>3</sub> 抽出 (10 mL x 2)、brine 洗 (3 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 50 : 1) で精製し、原料 **111** を 18.0 mg (73%) 回収し **135** を淡黄色結晶として 3.7 mg (14 %) 得た。

6% ee by chiral HPLC (CHIRALCEL OD, 0.46 cm x 25 cm), *n*-hexane/EtOH = 10 : 1, flow rate = 1.0 ml / min., detection wavelength = 254 nm, *t<sub>R</sub>* (major) = 22.3 min., *t<sub>R</sub>* (minor) = 16.0 min.

### 第五章第二節第三項の実験

### (±)-Spiro[6,7-methylenedioxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone] [(±)-**89**]

#### (Table 6, entry 1)

Lactone **112** (16.8 mg, 0.05 mmol) を MeCN (1.0 mL), CHCl<sub>3</sub> (4.0 mL) に溶解し、室温下、EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4 x 10<sup>-4</sup> M solution, 0.2 mL, 0.08 mmol) を加えて攪拌下、1,1,1-trifluoroacetone (0.45 mL, 5.0 mmol, 100 eq.) を加え、0 °C 下、OXONE® (0.307 g, 0.5 mmol, 10 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (0.126 g, 1.5 mmol, 30 eq.) をあわせて磨り潰した粉末を 5 分かけて加えた。室温で 0.5 h 攪拌。反応終了後、反応液を H<sub>2</sub>O (20 mL) 中にあけ、CHCl<sub>3</sub> 抽出 (3 mL x 5)、brine 洗 (3 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム

(*n*-hexane : AcOEt = 7: 3) で精製し(±)-**89** を無色結晶として 14.0 mg (80%) 得た。

M.P. 290-291 °C (AcOEt- *n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1749 (C=O), 1670 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.47 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 6.3, 5.4 Hz, C3'-H), 2.66 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 8.0, 5.4 Hz, C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 8.0, 5.4 Hz, C4'-H), 3.28 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 6.3, 5.4 Hz, C4'-H), 6.06 (2H, s, C6',7'-methylenedioxy), 6.20 (2H, d,  $J$  = 7.3 Hz, C6,7-methylenedioxy), 6.68 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C4-H), 6.75 (1H, s, C5'-H), 7.00 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C5-H), 7.44 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 26.0 (CH<sub>2</sub>, C4'), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 86.8 (C, C2'), 102.1 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C6',7'), 103.6 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C6,7), 107.4 (CH, C8'), 108.0 (CH, C5'), 108.8 (C, C7a), 113.6 (CH, C5), 114.7 (CH, C4), 125.5 (C, C8'a), 140.4 (C, C4'a), 141.0 (C, C3a), 145.4 (C, C7), 147.7 (C, C7'), 150.0 (C, C6), 153.4 (C, C6'), 166.2 (C, C1), 188.2 (C, C1').

FABMS  $m/z$  353 [M+H]<sup>+</sup>

(-)-Spiro[6,7-methylenedioxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone] [(-)-**89**]

(Table 6, entry 2)

Lactone **112** (67.3 mg, 0.2 mmol), AD-mix- $\alpha$  (1400 mg), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (7.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (78.0 mg, 0.1 mmol, 50 mol%), MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (28.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.), 50% *t*BuOH aq. (10 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) の混合物を室温下 88 h 攪拌した。反応終了後、反応物に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 2 g 加え 1 h 攪拌。CHCl<sub>3</sub> 10 mL 加え有機層を除去 [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL 含有]。水層を 2 *N*HCl (7 mL) で酸性 (約 pH 4) とし、CHCl<sub>3</sub> 抽出 (5 mL x 2), brine 洗 (5 mL)。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒留去し SiO<sub>2</sub> カラム (CHCl<sub>3</sub>) で精製し(-)-**89** を 54.0 mg (77%) 得た。

M.P. 254-255 °C (AcOEt- *n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1753 (C=O), 1674 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.47 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 6.3, 5.4 Hz, C3'-H), 2.66 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 8.0, 5.4 Hz, C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 8.0, 5.4 Hz, C4'-H), 3.28 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 6.3, 5.4 Hz, C4'-H), 6.05, 6.07 (each 1H, d x 2,  $J$  = 10.7 Hz, C6',7'-methylenedioxy), 6.18, 6.21 (each 1H, d x 2,  $J$  = 10.3 Hz, C6,7-methylenedioxy), 6.68 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, C4-H), 6.75 (1H, s, C5'-H), 7.00 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, C5-H), 7.43 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 25.9 (CH<sub>2</sub>, C4'), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 86.8 (C, C2'), 102.1 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C6',7'), 103.6 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C6,7), 107.3 (CH, C8'), 108.0 (CH, C5'), 108.7 (C, C7a), 113.6 (CH, C5), 114.7 (CH, C4), 125.4 (C, C8'a), 140.4 (C, C4'a), 141.0 (C, C3a), 145.3 (C, C7), 147.7 (C, C7'), 149.8 (C, C6), 153.3 (C, C6'), 166.2 (C, C1), 188.2 (C, C1').



HRFABMS  $m/z$  353.0647 (Calcd for  $C_{19}H_{13}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: 353.0661).

$[\alpha]_D^{25}$  - 103 ( $c$  0.104,  $CHCl_3$ ).

86% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/ $CH_2Cl_2$ /EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_R$  (major) = 21.7 min.,  $t_R$  (minor) = 17.1 min.

(+)-Spiro[6,7-methylenedioxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone] [(+)-89]  
(Table 6, entry 3)

Lactone **112** (67.3 mg, 0.2 mmol), AD-mix- $\beta$  (1400 mg),  $K_2OsO_2(OH)_4$  (7.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (78.0 mg, 0.1 mmol, 50 mol%),  $MeSO_2NH_2$  (28.6 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.), 50% *t*BuOH aq. (10 mL), ( $CH_2Cl_2$ ) 10 mL の混合物を室温下 88 h 攪拌した。以下、entry 1 と同様に処理し (+)-**89** を 50.0 mg (71%) 得た。

M.P. 252-253 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max  $cm^{-1}$ : 1757 (C=O), 1676 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.47 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 6.3, 5.4 Hz, C3'-H), 2.66 (1H, ddd,  $J$  = 13.1, 8.0, 5.4 Hz, C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 8.0, 5.4 Hz, C4'-H), 3.28 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 6.3, 5.4 Hz, C4'-H), 6.06 (2H, s, C6',7'-methylenedioxy), 6.19 (1H, s, C6,7-methylenedioxy), 6.20 (1H, s, C6,7-methylenedioxy), 6.69 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, C4-H), 6.75 (1H, s, C5'-H), 7.00 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, C5-H), 7.43 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 26.0 ( $CH_2$ , C4'), 33.9 ( $CH_2$ , C3'), 86.8 (C, C2'), 102.1 ( $CH_2$ , methylenedioxy, C6',7'), 103.6 ( $CH_2$ , methylenedioxy, C6,7), 107.3 (CH, C8), 108.0 (CH, C5'), 108.7 (C, C7a), 113.6 (CH, C5), 114.7 (CH, C4), 125.4 (C, C8'a), 140.4 (C, C4'a), 141.0 (C, C3a), 145.3 (C, C7), 147.7 (C, C7'), 149.9 (C, C6), 153.4 (C, C6'), 166.2 (C, C1), 188.2 (C, C1').

HRFABMS  $m/z$  353.0647 (Calcd for  $C_{19}H_{13}O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: 353.0661).

$[\alpha]_D^{25}$  +96 ( $c$  0.1,  $CHCl_3$ ).

85% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/ $CH_2Cl_2$ /EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_R$  (major) = 17.1 min.,  $t_R$  (minor) = 21.4 min.

第五章第三節第二項の実験 (Scheme 29, Table 7)

2,3:7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-5-methyl-5H-benzo[*d*]phenanthridin-6-one  
(146) (Scheme 29)

Lactone **112** (0.3784 g, 1.13 mmol) を MeOH (50 mL) に懸濁し、60 °C 下、40% MeNH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (6 mL, 77.4 mmol, 68 eq.) を 1 h 毎に 1.0 mL ずつ加え 5 h 攪拌 (懸濁→溶解)。反応終了後、MeOH を留去し残渣に CHCl<sub>3</sub> (20 mL) を加えて抽出、有機層を水洗 (5 mL x 2)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去した。残渣にベンゼン (20 mL) を加えて溶解し、*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.019 g, 0.1 mmol) 加え、Dean-Stark の装置を付け 100 °C, 1.5 h 攪拌した。TLC でアミドの消失を確認後、冷後、反応物に水 (10 mL) を加え CHCl<sub>3</sub> 抽出 (10 mL x 2)、水洗 (5 mL)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> short カラム (AcOEt : *n*-hexane = 1 : 1) で精製し lactam **146** を黄色結晶として 0.3341 g (85%) 得た。

M.P. >300 °C (CHCl<sub>3</sub>-AcOEt).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1641(C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.70-2.73, 2.76-2.78 (each 2H, m, C11-H and C12-H), 3.67 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.99, 6.24 (each 2H, s, methylenedioxy), 6.80, 6.91 (each 1H, s, C1-H and C4-H), 7.17, 7.21 (each 1H, d, *J* = 8.5 Hz, C9-H and C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 24.4 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>3</sub>), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 102.7 (CH<sub>2</sub>), 106.5 (CH), 108.3 (CH), 110.8 (C), 113.3 (CH), 115.3 (CH), 115.9 (C), 124.2 (C), 130.8 (C), 132.7 (C), 136.2 (C), 146.1 (C), 146.6 (C), 146.7 (C), 147.3 (C), 162.0 (C).

HRFABMS *m/z* 349.0934 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): 349.0950).

(±)-3,7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-4b,10b-dihydroxy-5-methyl-5H  
benzo[*d*]phenanthridin-6-one [(±)-147] (Table 7, entry 1)

Lactam **146** (35.0 mg, 0.1 mmol) を MeCN (2.0 mL), CHCl<sub>3</sub> (8.0 mL) に溶解し、室温下、EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4 x 10<sup>-4</sup> M solution, 0.2 mL, 0.08 mmol) を加えて攪拌下、1,1,1-trifluoroacetone (0.90 mL, 10.0 mmol, 100 eq.) を加え、0 °C 下、OXONE® (0.307 g, 0.5 mmol, 5 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (0.126 g, 1.5 mmol, 15 eq.) をあわせて磨り潰した粉末を 10 分かけて加えた。0 °C, 0.5 h, 室温 1 h. 攪拌。反応終了後、反応液をろ過して不溶物を除去し、CHCl<sub>3</sub> (3 mL) で洗浄。ろ液を水洗 (3 mL), brine 洗 (3 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1 ~ AcOEt) で精製し (±)-**147** を無色結晶として 21.0 mg (55%) 得た。

M.P. 213-216 °C (AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  : 3273 (OH), 1645 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.90-2.00 (1H, m, C11 or C12-H), 2.15 (1H, ddd,  $J$  = 14.9, 7.7, 6.9 Hz), 2.62 (1H, ddd,  $J$  = 16.9, 7.7, 5.0 Hz, C11 or C12-H), 2.74 (3H, brs,  $\text{CH}_3$ ), 2.86 (1H, ddd,  $J$  = 16.9, 8.7, 7.7 Hz, C11 or C12-H), 5.07 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 5.97, 5.98 (each 1H, s, methylenedioxy), 6.05 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6.08, 6.09 (each 1H, s, methylenedioxy), 6.66 (1H, s, C1-H), 7.03 (1H, d,  $J$  = 8.00 Hz, C10-H), 7.06 (1H, brs, C4-H), 7.08 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, C9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_3$ ), 72.5 (C), 87.1 (C), 100.8 ( $\text{CH}_2$ ), 101.8 ( $\text{CH}_2$ ), 107.6 (CH), 110.6 (CH), 117.1 (CH), 129.9 (C), 145.2 (C), 146.6 (C), 146.9 (C), 147.6 (C), 161.0 (C).

HREIMS  $m/z$  383.1014 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_7$  ( $\text{M}^+$ ): 383.1005).

(+)-,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-4b,10b-dihydroxy-5-methyl-5H  
benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(+)-147] (Table 7, entry 7)

Lactam **146** (0.140 g, 0.4 mmol), AD-mix- $\alpha$  (2.8 g),  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (0.0148 g, 0.04 mmol, 10 mol%),  $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$  (0.156 g, 0.2 mmol, 50 mol%),  $\text{MeSO}_2\text{NH}_2$  (0.0572 g, 0.6 mmol, 1.5 eq.), 50%  $t\text{BuOH}$ aq. (20 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) の混合物を  $0^\circ\text{C}$  下、75 h 攪拌した。反応終了後、反応物に  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  4 g 加え 1 h 攪拌。  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出(10 mL x 3)。 brine 洗 (5 mL)。  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し溶媒留去。 残渣に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 加え結晶濾取し (+)-**147** を無色結晶として 0.103 g (67%) 得た。濾液を濃縮し残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム ( $n\text{-hexane} : \text{AcOEt} = 1 : 1$ ) で精製し (+)-**147** を無色結晶として 0.024 g (16%) 得た。合わせて (+)-**147** を 0.127 g (83%) 得た。

M.P. 193-195  $^\circ\text{C}$  (MeOH).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$  : 3278 (OH), 1646 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.90-2.00, 2.14-2.19 (each 1H, m, C11 or C12-H), 2.62 (1H, ddd,  $J$  = 17.5, 7.5, 4.5 Hz, C11 or C12-H), 2.85 (1H, ddd,  $J$  = 17.5, 16.6, 7.5 Hz, C11 or C12-H), 2.73 (3H, brs,  $\text{CH}_3$ ), 2.82-2.88 (1H, m, C11 or C12-H), 5.11 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 5.98 (2H, d,  $J$  = 4.0 Hz, methylenedioxy), 6.07 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 6.07 (2H, d,  $J$  = 3.0 Hz, methylenedioxy), 6.65 (1H, s, C1-H), 7.03 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, C10-H), 7.06 (1H, brs, C4-H), 7.07 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, C9-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_3$ ), 72.7 (C), 87.4 (C), 101.0 ( $\text{CH}_2$ ), 102.0 ( $\text{CH}_2$ ), 107.9 (CH), 110.9 (CH), 117.4 (CH), 130.1 (C), 145.4 (C), 146.8 (C), 147.2 (C), 147.9 (C), 161.3 (C).

HRFABMS  $m/z$  384.1087 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_7$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 384.1083).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 115$  ( $c$  0.05, MeOH).

94% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm; *t<sub>R</sub>* (major) = 31.0 min., *t<sub>R</sub>* (minor) = 25.0 min.

(-)-3;7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-4b,10b-dihydroxy-5-methyl-5*H* benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(-)-147] (Table 7, entry 8)

AD-mix-β (2.80 g), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0.0148 g, 0.04 mmol, 10 mol%), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (0.156 g, 0.2 mmol, 50 mol%) に 50% *t*BuOH<sub>aq</sub>. (20 mL) 加え室温下、15 min. 攪拌。次いで MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.0572 g, 0.6 mmol, 1.5 eq.), lactam **146** (0.140 g, 0.4 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 溶液を順次加え 0 °C 下、96 h 攪拌した。反応終了後、反応物に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 4 g 加え 1 h 攪拌。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出(10 mL x 3)。brine 洗 (5 mL)。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒留去。残渣に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 加え結晶濾取し、(-)-**147** を無色結晶として 0.1249 g (81%) 得た。

M.P. 190-193 °C (MeOH).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3293 (OH), 1649 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.90-2.00 (1H, m, C11 or C12-H), 2.15 (1H, ddd, *J* = 15.5, 7.6, 7.0 Hz, C11 or C12-H), 2.62 (1H, ddd, *J* = 17.5, 7.6, 4.9 Hz, C11 or C12-H), 2.74 (3H, brs, CH<sub>3</sub>), 2.85 (1H, ddd, *J* = 17.5, 8.8, 7.6 Hz, C11 or C12-H), 5.01 (1H, s, OH, exchangeable with D<sub>2</sub>O), 5.96 (2H, d, *J* = 1.6 Hz, methylenedioxy), 5.99 (1H, s, OH, exchangeable with D<sub>2</sub>O), 6.07 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, methylenedioxy), 6.65 (1H, s, C1-H), 7.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C10-H), 7.05 (1H, brs, C4-H), 7.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, C9-H).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 25.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 72.4 (C), 87.2 (C), 100.9 (CH<sub>2</sub>), 101.8 (CH<sub>2</sub>), 107.7 (CH), 110.7 (CH), 117.2 (CH), 129.9 (C), 145.2 (C), 146.6 (C), 147.0 (C), 147.7 (C), 161.1 (C).

HRFABMS *m/z* 384.1065 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 384.1083).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 104 (*c* 0.05, MeOH).

86% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm; *t<sub>R</sub>* (major) = 24.9 min., *t<sub>R</sub>* (minor) = 31.1.

(-)-3;7,8-Bis(methylenedioxy)-11,12-dihydro-4b,10b-dihydroxy-5-methyl-5*H* benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(-)-147] (Table 7, entry 9)

AD-mix-β (2.80 g), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (0.0148 g, 0.04 mmol, 10 mol%), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (0.156 g, 0.2 mmol, 50 mol%) に 50% *t*BuOH<sub>aq</sub>. (20 mL) 加え室温下、15 min. 攪拌。次いで MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.0572 g, 0.6 mmol, 1.5 eq.), lactam **133** (0.140 g, 0.4 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(20 mL) 溶液を順次加え室温下 (8-15 °C)、12 h 攪拌した。反応終了後、反応物に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 4 g 加え 1 h 攪拌。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出 (10 mL x 3)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒除去。残渣に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 加え結晶濾取し、(-)-**147** を無色結晶として 0.1042 g (68%) 得た。濾液を濃縮し残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1: 1) で精製し (-)-**147** を無色結晶として 0.0163 g (11%) 得た。合わせて 0.1205 g (78%) 得た。

#### 第五章第三節第四項の実験

#### (+)-Spiro[2,3-dihydro-2-methyl-7,8-methylenedioxy-2H-isoquinoline-1,4-dione-3,1'-5',6'-methylenedioxyindane] (161) (Scheme 32)

(+)-Diol [(+)-**147**] (19.0 mg, 0.05 mmol) を CHCl<sub>3</sub> (10 mL) に懸濁し *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.9 mg, 0.005 mmol, 0.1 eq.), 4 Å MS (75 mg), 2,2-dimethoxypropane (0.1 mL, 0.81 mmol, 16.2 eq.) 加え 1 h 還流。反応終了後、冷後、反応物に H<sub>2</sub>O (1 mL) 加え水洗、brine 洗 (1 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥し残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1: 1) で精製し (+)-**161** を無色結晶として 17.0 mg (94 %) 得た。

M.P. 90-95 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1643 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.43 (1H, ddd,  $J$  = 13.8, 9.2, 7.4 Hz, C2'-H), 2.72 (1H, ddd,  $J$  = 13.8, 9.2, 3.5 Hz, C2'-H), 3.02 (1H, ddd,  $J$  = 15.5, 9.2, 3.5 Hz, C3'-H), 3.14 (1H, ddd,  $J$  = 15.5, 9.2, 7.4 Hz, C3'-H), 5.91, 5.97 (each 1H, d,  $J$  = 1.3 Hz, methylenedioxy, C5'-C6'), 6.29, 6.30 (each 1H, s, methylenedioxy, C7-C8), 6.37 (1H, s, C7'-H), 6.74 (1H, s, C4'-H), 7.08 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C6-H), 7.70 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C5-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 30.3 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 37.1 (CH<sub>2</sub>, C2'), 80.0 (C, C1'), 101.5 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C5'-C6'), 103.3 (CH, C7'), 103.6 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy, C7-C8), 105.3 (C, C4'), 111.9 (CH, C6), 115.0 (C, C8a), 123.5 (CH, C5), 124.4 (C, C4a), 134.2 (C, C7'a), 137.9 (C, C3'a), 147.55 (C, C6'), 147.65 (C, C8), 149.1 (C, C5'), 154.9 (C, C7), 159.9 (C, C1), 192.8 (C, C4).

EIMS  $m/z$  365 (M<sup>+</sup>, 100%), 350 [(M-15)<sup>+</sup>, 60%].

$[\alpha]_D^{20} + 103$  ( $c$  0.043, CHCl<sub>3</sub>).

(-)-2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-5-methyl-4b,10b,11,12-tetrahydro-10b-triethylsilyloxy-5H-benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(-)-167]  
and (-)-Spiro[3,4-dihydro-2-methyl-7,8-methylenedioxy-2*H*-isoquinoline-1-one-3,1'-5',6'-methylenedioxyindan] [(-)-169] (Table 8, entry 2)

(-)-Diol [(-)-147] (19.2 mg, 0.05 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) に懸濁し、Et<sub>3</sub>SiH [1.3 mL (0.16 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.2 mmol, 4 eq.] を加えて攪拌し Ar 下、内温 -40 °C 下、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> [6.3 mL (0.008 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.05 mmol, 1.0 eq.] 滴下 (10 min.)。同温度で 2 h 攪拌。反応終了後、反応物を ice-H<sub>2</sub>O (10 mL) 中に空け、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出 (5 mL x 2)。有機層を水洗 (3 mL x 2)、brine 洗 (3 mL)。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1: 1) で精製し (-)-167 を無色結晶として 9.2 mg (30 %)、(-)-169 を無色結晶として 12.7 mg (70 %)得た。

**(-)-167**

M.P. 95-97 °C (Et<sub>2</sub>O-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1650 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.31, 0.34 (each 3H, dq,  $J$  = 15.0, 7.7 Hz, CH<sub>2</sub> of Et), 0.81 (9H, t,  $J$  = 7.7 Hz, CH<sub>3</sub> of Et), 2.23 (1H, ddd,  $J$  = 13.7, 12.1, 6.7 Hz, C11-H), 2.67 (1H, dd,  $J$  = 13.7, 5.8 Hz, C11-H), 2.75 (1H, ddd,  $J$  = 17.3, 12.1, 5.8 Hz, C12-H), 2.86 (1H, dd,  $J$  = 17.3, 6.7 Hz, C12-H), 3.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.42 (1H, s, C4b-H), 5.82, 5.85 (each 1H, d,  $J$  = 1.4 Hz, methylenedioxy), 5.97, 6.15 (each 1H, d,  $J$  = 1.1 Hz, methylenedioxy), 6.38 (1H, s, C1-H), 6.59 (1H, s, C4-H), 6.79 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, C9-H), 6.86 (1H,  $J$  = 8.1 Hz, C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 5.93 (CH<sub>2</sub>, Et), 6.87 (CH<sub>3</sub>, Et), 27.7 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 32.9 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 37.7 (CH<sub>3</sub>, C5), 70.1 (C, C10b), 71.4 (CH, C4b), 100.9 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 102.3 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 106.0 (CH, C4), 107.7 (CH, C1), 109.9 (CH, C9), 113.3 (C, C8), 117.7 (CH, C10), 127.9 (C, C12a), 128.8 (C, C4a), 131.3 (C, C10a), 146.5 (C, C3), 147.0 (C, C2), 148.0 (C, C7), 149.1 (C, C6a), 161.7 (C, C6).

HRFABMS  $m/z$  482.1971 (Cacd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub>Si (M<sup>+</sup>): 482.1999).

$[\alpha]_D^{24}$  - 127 ( $c$  0.10, CHCl<sub>3</sub>).

**(-)-169**

M.P. 126-128 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1645 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.09 (1H, dt,  $J$  = 12.6, 7.4 Hz, C2'-H), 2.47 (1H, dt,  $J$  = 12.8, 6.4 Hz, C2'-H), 2.88 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, C3'-H), 3.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.14 (1H, d,  $J$  = 12.6 Hz, C4-H), 3.75 (1H,

d,  $J = 12.6$  Hz, C4-H), 5.94, 5.97, 6.07, 6.15 (each 1H, brs, methylenedioxy), 6.30 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, C5-H), 6.54 (1H, s, C7'-H), 6.75 (1H, s, C4'-H), 6.76 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 29.7 (CH<sub>2</sub>, C3'), 34.9 (CH<sub>3</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>, C2'), 51.9 (C, C3), 57.9 (CH<sub>2</sub>, C4), 101.2 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 102.2 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 104.6 (CH, C7'), 105.2 (CH, C4'), 110.8 (CH, C6), 112.5 (C, C8a), 117.8 (CH, C5), 137.5 (C, C7'a), 137.6 (C, C3'a), 138.9 (C, C4a), 146.9 (C, C5'), 147.8 (C, C7), 147.9 (C, C8), 162.5 (C, C1).

HRFABMS  $m/z$  352.1214 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 352.1185).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 144$  ( $c$  0.054, CHCl<sub>3</sub>).

### (-)-167 and (-)-169 (Table 8, entry 3)

(-)-Diol [(-)-147] (38.3 mg, 0.1 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に懸濁し、Ar 下、Et<sub>3</sub>SiH (0.48 mL, 3 mmol, 30 eq.) を加え内温 -35 °C 下、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> [1.3 mL (0.08 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.1 mmol, 1.0 eq.] 滴下 (3 min.)。同温度で 2 h 攪拌。反応終了後、反応物を H<sub>2</sub>O (40 mL) 中に空け、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 抽出 (10 mL)。有機層を水洗 (5 mL)、brine 洗 (5 mL)。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し (-)-167 を無色結晶として 33.5 mg (70 %)、(-)-169 を無色結晶として 3.5 mg (10 %)、(-)-168 を 2.2 mg (6%) 得た。この他に原料 (-)-147 を 2.5 mg (7%) 回収した。

### (-)-2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-10b-hydroxy-5-methyl-4b,10b,11,12-tetrahydro-5Hbenzo[*c*]phenanthridin-6-one [(-)-168] (Table 8, entry 4)

(-)-Diol [(-)-147] (76.7 mg, 0.20 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) に懸濁し、Ar 下、Et<sub>3</sub>SiH (0.96 mL, 6.0 mmol, 30.0 eq.) を加え攪拌。内温 -35 °C 下、BCl<sub>3</sub> [0.20 mL (1M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 0.20 mmol, 1.0 eq.] 滴下 (5 min.)。同温度で 1 h 攪拌。反応終了後、反応物を H<sub>2</sub>O (80 mL) 中に空け、有機層を水洗 (5 mL)、brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 7 ~ AcOEt) で精製し (-)-168 を無色結晶として 55.6 mg (76 %) 得た。

M.P. 263-264 °C (CHCl<sub>3</sub>-AcOEt).

IR  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3423 (OH), 1633 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.23 (1H, ddd,  $J = 13.9, 11.2, 7.0$  Hz, C11 or C12-H), 2.62 (1H, ddd,  $J = 13.9, 6.5, 2.4$  Hz, C11 or C12-H), 2.74 (1H, ddd,  $J = 17.2, 11.2, 6.5$  Hz, C11 or C12-H), 2.87 (1H, ddd,  $J = 17.2, 6.5, 2.4$  Hz, C11 or C12-H), 3.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.76 (1H, brs, OH, exchangeable with D<sub>2</sub>O), 4.52 (1H, s, C4b-H), 5.84, 5.86, 5.90, 5.98 (each 1H, s, methylenedioxy), 6.42 (1H, s, C1 or C4-H), 6.59 (1H, s, C1 or C4-H), 6.79 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_3$ ), 69.0 (C), 69.3 (CH), 101.0 ( $\text{CH}_2$ ), 102.2 ( $\text{CH}_2$ ), 106.3 (CH), 108.0 (CH), 110.7 (CH), 111.9 (C), 117.0 (CH), 128.4 (C), 128.5 (C), 132.4 (C), 146.5 (C), 147.1 (C), 147.8 (C), 148.8 (C), 161.8 (C).

HRFABMS  $m/z$  368.1111 (Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 368.1134).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 132 ( $c$  0.03,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### Table 8, entry 5

(-)-Diol [(-)-**134**] (19.2 mg, 0.05 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) に懸濁し、Ar 下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.08 mL, 0.5 mmol, 10.0 eq.) を加え攪拌。内温  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  下、 $\text{TiCl}_4$  [0.11 mL (0.46 M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 0.20 mmol, 1.0 eq.] 滴下 (5 min.)。同温度で 1 h 攪拌。反応終了後、反応物を水 20 mL 中に空け、有機層を水洗 (5 mL), brine 洗 (5 mL),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒留去。残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム (*n*-hexane : AcOEt = 3 : 7 ~ AcOEt) で精製したが複雑な混合物を与え構造を特定するに到らなかった。

#### 第五章第四節第三項の実験

#### (-)-**167** (Table 9, entry 2)

(-)-Diol [(-)-**147**, 91% ee] (153.3 mg, 0.4 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (27 mL) に懸濁し、Ar 下、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1.3 mL, 8.0 mmol, 20 eq.) を加え内温  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  下、 $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0.46 mL, 0.6 mmol, 1.5 eq.) 滴下 (1 min.)。同温度で 2 h 攪拌。反応終了後、反応物を水 50 mL 中に空け、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  抽出 (10 mL x 3)。有機層を水洗 (5 mL)、brine 洗 (5 mL)。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒留去。残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1 ~ AcOEt : MeOH = 50 : 3) で精製し (-)-**167** を無色結晶として 143.3 mg (75%) 得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 119 ( $c$  0.121,  $\text{CHCl}_3$ ).

90% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOH = 15:5:0.1; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_{\text{R}}$  (major) = 26.4 min.,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 24.9.



(+)-2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-4b,10b-dihydro-5-methyl-10b-hydroxy-5H-benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(+)-148] and 2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-5-methyl-5H-benzo[*c*]phenanthridin-6-one (Oxysanguinarine) (170) (Scheme 36)

(-)-Alcohol [(-)-168] (32.2 mg, 0.088 mmol) を benzene (1.0 mL) に懸濁し DDQ (21.9 mg, 0.096 mmol, 1.1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 mg, 0.0088 mmol, 0.1 eq.) 加え 60 °C 8 h 攪拌。冷後、溶媒留去し残渣に CHCl<sub>3</sub> (15 mL) を加え水洗 (3 mL), 1N NaOH 洗 (3 mL), 水洗 (3 mL), brine 洗 (3 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dry, 溶媒留去。残渣 (27.7 mg) を SiO<sub>2</sub> カラム (AcOEt : *n*-hexane = 4 : 1) で精製し (+)-148 を 6.7 mg (21%), oxysanguinarine (170) を 3.5 mg (11%) 得た。

**(+)-148**

M.P. 257-260 °C (CHCl<sub>3</sub>-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3342 (OH), 1639 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.80 (2H, C4b-H and OH), 5.84-5.87 (4H, m, methylenedioxy), 6.33, 6.40 (each 1H, d, *J* = 9.9 Hz, C11 and C12-H), 6.51, 6.57 (each 1H, s, C1 and C4-H), 6.67, 6.80 (each 1H, d, *J* = 7.8 Hz, C9 and C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 36.4 (CH<sub>3</sub>), 69.6 (CH), 70.6 (C), 101.2 (CH<sub>2</sub>), 102.2 (CH<sub>2</sub>), 105.5 (CH), 107.4 (CH), 110.6 (CH), 112.1 (C), 117.5 (CH), 126.8 (C), 127.4 (CH), 128.8 (C), 131.7 (CH), 133.4 (C), 147.0 (C), 147.1 (C), 147.3 (C), 148.8 (C), 161.7 (C).

HRFABMS *m/z* 366.0994 (Calc. for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 366.0978).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 9.6 (*c* 0.107, CHCl<sub>3</sub>).

**Oxysanguinarine (170)**

M.P. >300 °C [CHCl<sub>3</sub>, (lit.<sup>59</sup>) 360-362 °C].

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1649 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.91 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.10 (2H, s, methylenedioxy), 6.27 (2H, s, methylenedioxy), 7.16 (1H, s, C1-H or C4-H), 7.24 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, C10-H), 7.53 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, C11 or C12-H), 7.57 (1H, s, C1-H or C4-H), 7.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, C9-H), 7.98 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, C11 or C12-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 40.8 (CH<sub>3</sub>), 101.5, 102.5, 102.9, 104.7, 110.9, 113.2, 115.4, 117.3, 118.7, 121.1, 123.5, 131.8, 135.6, 147.1, 147.5, 147.7, 147.8, 162.7.

EIMS *m/z* 347 (M<sup>+</sup>, 100%), 318 [(M-29)<sup>+</sup>, 21%].

(+)-2,3;7,8-Bis(methylenedioxy)-4b,10b-dihydro-5-methyl-10b-triethylsilyloxy-5*H*-benzo[*c*]phenanthridin-6-one [(+)-171] and  
(+)-Spiro[2,3-dihydro-2-methyl-7,8-methylenedioxy-2*H*-isoquinoline-1,4-dione-3,1'-5',6'-methylenedioxyindene] [(+)-172] (Scheme 36)

(-)-Silyl ether [(-)-167] (146.8 mg, 0.305 mmol) を benzene (3.0 mL) に溶解し、DDQ (103.8 mg, 0.457 mmol, 1.5 eq.) を加え 85 °C 3.5 h 攪拌。反応終了後、溶媒留去し残渣に Et<sub>2</sub>O (20 mL) 加え不溶物濾去。濾液を水洗 (3 mL x 2), 1N NaOH 洗 (1 mL x 2), 水洗 (3 mL x 3), brine 洗 (3 mL), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dry, 溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し (+)-171 を 87.0 mg (60%), (+)-172 を 34.9 mg (32%) 得た。

**(+)-171**

M.P. 78-80 °C (Et<sub>2</sub>O-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1647 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 0.39 (6H, dq,  $J$  = 1.6, 7.8 Hz, CH<sub>2</sub> of Et), 0.85 (9H, t,  $J$  = 7.8 Hz, CH<sub>3</sub> of Et), 3.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.71 (1H, s, C4b-H), 5.86, 5.87 (each 1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, methylenedioxy), 6.00, 6.15 (each 1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, methylenedioxy), 6.25, 6.37 (each 1H, d,  $J$  = 10.0 Hz, C11 and C12-H), 6.50, 6.51 (each 1H, s, C1 and C4-H), 6.70, 6.78 (each 1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C9 and C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 5.93 (CH<sub>2</sub>, Et), 6.87 (CH<sub>3</sub>, Et), 36.4 (CH<sub>3</sub>), 70.1 (CH, C4b), 72.9 (C, C10b), 101.2 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 102.3 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 105.8 (CH, ), 107.3 (CH), 110.0 (CH), 113.5 (C), 118.1 (CH), 126.5 (C), 127.1 (CH), 129.1 (C), 131.8 (CH), 132.8 (C), 146.9 (C), 147.3 (C), 147.3 (C), 149.3 (C), 161.6 (C, C6).

HRFABMS  $m/z$  480.1850 (Cacd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>: 480.1842).

$[\alpha]_D^{24} +3.7$  ( $c$  0.027, CHCl<sub>3</sub>).

**(+)-172**

M.P. 147-150 °C.

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1697 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.85 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.99, 6.03, 6.11, 6.14 (each 1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, methylenedioxy), 6.18 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz, C2' or C3'-H), 6.52 (1H, s, C4'-H), 6.57, 6.76 (each 1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, C5 and C6-H), 6.89 (1H, s, C7'-H), 7.48 (1H, d,  $J$  = 10.1 Hz, C2' or C3'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 26.8 (CH<sub>3</sub>), 75.8 (C), 102.1 (CH<sub>2</sub>), 103.0 (CH<sub>2</sub>), 107.1 (CH), 109.8 (CH), 111.1 (CH), 112.7 (C), 113.9 (CH), 123.0 (CH), 124.6 (C), 134.4 (C), 137.2 (C), 143.7 (C), 146.1 (CH), 148.3 (C), 149.3 (C), 150.6 (C), 167.3 (C), 194.3 (C).

HRFABMS  $m/z$  364.0835 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 364.0821).

$[\alpha]_D^{20} + 121$  ( $c$  0.126,  $\text{CHCl}_3$ ).

(-)-(4b*S*\*,10b*R*\*,11*S*\*,12*S*\*)-12-(3-Chlorobenzoyloxy)-10b,11-dihydroxy-5-methyl-2,3;7,8-bis(methylenedioxy)-4b,5,6,10b,11,12-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridin-6-one  
[(-)-173] (Scheme 37)

(+)-Allyl alcohol [(+)-148] (19.1 mg, 0.0523 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) に溶解し 0 °C 下、65% *m*CPBA (9.5 mg, 0.0549 mmol, 1.05 eq.) 加え 0 °C 下 2 h, 室温下 16 h 攪拌。反応終了後、反応物に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), 水 (2 mL) 加え抽出。有機層をとり brine (3 mL) で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、溶媒留去し残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1 ~ 3 : 2) で精製し (-)-173 を無色固体として 16.1 mg (57%) 得た。

M.P. 181-183 °C (MeCN).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 3377 (OH), 1712 (C=O), 1635 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.42 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3.52 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 5.02 (1H, s, C4b-H), 5.11 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz, C11-H), 5.49 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 5.84, 5.88, 5.91, 5.92 (each 1H, d,  $J = 1.1$  Hz, methylenedioxy), 6.10 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz, C12-H), 6.62, 6.67 (each 1H, s, C1 and C4-H), 6.80 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, C10-H), 7.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, C9-H), 7.43 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, C5'-H), 7.58 (1H, brd,  $J = 7.9$  Hz, C4'-H), 8.03 (1H, brd,  $J = 7.9$  Hz, C6'-H), 8.11 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz, C2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 38.0 ( $\text{CH}_3$ ), 64.9 (CH), 70.7 (CH), 71.4 (C), 72.5 (CH), 101.5 ( $\text{CH}_2$ ), 102.3 ( $\text{CH}_2$ ), 105.4 (CH), 107.5 (CH), 111.2 (CH), 111.8 (C), 117.2 (CH), 124.4 (C), 128.0 (CH), 129.87 (CH), 129.93 (CH), 130.7 (C), 131.3 (C), 133.6 (CH), 134.8 (C), 147.7 (C), 148.6 (C), 149.1 (C), 161.9 (C), 165.4 (C).

HRFABMS  $m/z$  HRFABMS  $m/z$  538.0895 (Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}^{35}\text{ClNO}_9$  (M+H) $^+$ : 538.0905).

$[\alpha]_D^{24} - 59$  ( $c$  0.087,  $\text{CHCl}_3$ ).

(-)-(4b*S*\*,10b*R*\*,11*S*\*,12*S*\*)-12-(3-Chlorobenzoyloxy)-11-hydroxy-5-methyl-2,3;7,8-bis(methylenedioxy)-10b-triethylsilyloxy-4b,5,6,10b,11,12-hexahydrobenzo[*c*]phenanthridin-6-one  
[(-)-174] (Scheme 37)

(+)-Allyl silyl ether [(+)-171] (123.8 mg, 0.258 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) に溶解し 0 °C 下、65% *m*CPBA (69.2 mg, 0.261 mmol, 1.01 eq.) 加え 0 °C 下 2 h, 室温下 16 h 攪拌。反応終了後、反応物に  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 加えて有機層をとり brine (3 mL) で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、溶媒留去した。残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1 ~ 3 : 2) で精製し (-)-174 を無色固体として 127.8 mg (76%) 得た。

M.P. 145-148 °C ( $\text{Et}_2\text{O}$ ).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 3543 (OH), 1716 (C=O), 1649 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.33, 0.38 (each 3H, dq,  $J$ = 15.6, 7.9 Hz,  $\text{CH}_2$  of Et), 0.84 (9H, t,  $J$ = 7.9 Hz,  $\text{CH}_3$  of Et), 2.86 (1H, s, OH, exchangeable with  $\text{D}_2\text{O}$ ), 3.49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.89 (1H, s, C4b-H), 5.05 (1H, d,  $J$ = 3.5 Hz, C11-H), 5.89, 5.92, 6.01 (each 1H, d,  $J$ = 1.3 Hz, methylenedioxy), 6.12 (1H, d,  $J$ = 3.5 Hz, C12-H), 6.20 (1H, d,  $J$ = 1.3 Hz, methylenedioxy), 6.66 (2H, s, C1 and C4-H), 6.91 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C10-H), 7.16 (1H, d,  $J$ = 8.1 Hz, C9-H), 7.44 (1H, t,  $J$ = 7.9 Hz, C5'-H), 7.59 (1H, ddd,  $J$ = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, C4'-H), 8.04 (1H, ddd,  $J$ = 7.9, 2.1, 1.1 Hz, C6'-H), 8.13 (1H, t,  $J$ = 2.1 Hz, C2'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 5.67 ( $\text{CH}_2$ ), 6.89 ( $\text{CH}_3$ ), 38.1 ( $\text{CH}_3$ ), 65.4 (CH), 71.2 (CH), 72.4 (CH), 74.3 (C), 101.5 ( $\text{CH}_2$ ), 102.6 ( $\text{CH}_2$ ), 105.7 (CH), 107.3 (CH), 110.7 (CH), 113.5 (C), 118.6 (CH), 124.0 (C), 128.0 (CH), 129.1 (C), 129.3 (C), 129.87 (CH), 129.91 (CH), 131.3 (C), 133.6 (CH), 134.8 (C), 147.8 (C), 148.3 (C), 148.6 (C), 150.0 (C), 161.5 (C), 165.4 (C).

HRFABMS  $m/z$  652.1750 (Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}^{35}\text{ClNO}_9\text{Si}$  (M+H) $^+$ : 652.1770).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  - 74 ( $c$  0.127,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 第二部

### 第二章第三節の実験

#### 6-Bromo-2,3-dimethoxybenzoic acid *tert*-butyl ester (191a) (Table 11)

$\text{MgSO}_4$  (2.95 g, 24.5 mmol, 4.0 eq.) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に懸濁し、室温下、 $\text{conc.H}_2\text{SO}_4$  (0.33 mL, 6.13 mmol, 1.0 eq.) 加え 15 min. 攪拌。次いで、6-bromo-2,3-dimethoxybenzoic acid <sup>60</sup> (1.60 g, 6.13 mmol)、 $t\text{BuOH}$  (2.9 mL 30.6 mmol, 5.0 eq.) を加え 18 h 攪拌。反応終了後、反応物を  $\text{sat.NaHCO}_3$  (70 mL) 中に空け 1 h 攪拌。 $\text{CHCl}_3$  (30 mL)を加えて抽出、有機層を水洗 (10 mL x 2)、brine 洗 (5 mL)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒留去。残渣を  $\text{SiO}_2$  カラム ( $n\text{-hexane-AcOEt}$  9:1)で精製し **191a** を無色油状物として 1.47 g (76%) 得た。

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 1728 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.61 (9H, s,  $t\text{Bu}$ ), 3.84, 3.87 (each 3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.79 (1H, d,  $J$ = 8.8 Hz, C5-H), 7.21 (1H, d,  $J$ = 8.8 Hz, C4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 61.5 ( $\text{CH}_3$ ), 82.9 (C), 108.7 (C), 114.0 (CH), 127.8 (CH), 132.7 (C), 146.6 (C), 152.1 (C), 164.7 (C).

HREIMS  $m/z$  316.0314 (Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}^{79}\text{BrO}_4$ : 316.0310).

Dihydroarnottin I (7,8-Dimethoxy-2,3-methylenedioxy-6*H*benzo[*d*]-11,12-dihydronaphtho[1,2-*b*]pyran-6-one) (192) (Table 11, entry 3)

Screw-capped tube に bromobenzoate **191a** (0.3172 g, 1.0 mmol), tetralone **92**<sup>61)</sup> (0.285 g, 1.5 mmol, 1.5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0367 g, 0.04 mmol, 4.0 mol%), Xantphos (0.0509 g, 0.086 mmol, 8.6 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.749 g, 2.18 mmol, 2.18 eq.), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.019 g, 0.094 mmol, 0.094 eq.), dry PhMe 2.0 mL 加え、100 °C で 48 h 加熱。冷後、反応物に CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 加え celite 濾過。濾液を水洗 (5 mL x 3), brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去。残渣 (0.4250 g) を AcOEt (5 mL) で洗浄し、**177** を黄色結晶として 0.2061 g (58%) 得た。濾液を濃縮し SiO<sub>2</sub> カラム (benzene : acetone = 100 : 1) で精製し **177** を黄色結晶として 0.0222 g (6%) 得た。水層 (中性) を合わせて 2*N*HCl (2 mL) で酸性 (pH 4) とし CHCl<sub>3</sub> 抽出 (5 mL x 2), brine 洗 (5 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去。残渣 (carboxylic acid, 0.0329 g, 0.089 mmol) を benzene (1.0 mL) に溶解し *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (1.7 mg, 0.0089 mmol, 0.1 Meq) 加え Dean-Stark を付け 1 h 還流。冷後、析出した結晶を濾取し **192** を黄色結晶として 0.032 g (9%) 得た。合わせて **192** を黄色結晶として 0.2603 g (73%) 得た。

M. P. 250-251 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1730 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.80-2.84, 2.90-2.93 (each 2H, dif. t, *J* = 7.3 Hz, C-11 and C-12), 3.95, 3.99 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.98 (2H, s, methylenedioxy), 6.71, (1H, s, C1-H or C4-H), 7.28 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, C9-H or C10-H), 7.34 (1H, s, C1-H or C4-H), 7.36 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, C9-H or C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 21.7 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 27.6 (CH<sub>2</sub>, C11 or C12), 56.7 (CH<sub>3</sub>), 61.5 (CH<sub>3</sub>), 101.2 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 103.5 (CH, Ar), 107.1 (C), 108.3 (CH, Ar), 115.3 (C), 117.7 (CH, Ar), 120.1 (CH, Ar), 122.8 (C), 130.8 (C), 132.2 (C), 146.7 (C), 146.8 (C), 148.0 (C), 151.8 (C), 152.3 (C), 158.4 (CO).

HRFABMS *m/z* 352.0923 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): 352.0947).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.18; H, 4.58. Found: C, 68.13; H, 4.50.

## 第二章第四節の実験

### Arnottin I (7,8-Dimethoxy-2,3-methylenedioxydibenzo-6H-benzo[*d*]naphtho[1,2-*b*]pyran-6-one) (Scheme 43)

Dihydroarnottin I (**192**) (105.7 mg, 0.3 mmol) を benzene (5.0 mL) に懸濁し DDQ (136.2 mg, 0.6 mmol, 2.0 eq.) を加え 90 °C で 2 h 還流。反応終了後、反応物に CHCl<sub>3</sub> (70 mL) 加え、H<sub>2</sub>O (5 mL), 1N NaOH (3 mL x 5), H<sub>2</sub>O (3 mL x 5), brine (3 mL) で順次洗浄。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去し crude として 113.0 mg (108%) 得た。これを CHCl<sub>3</sub> より再結し arnottin I を無色結晶として 99.2 mg (94%) 得た。

M. P. 299-300 °C [CHCl<sub>3</sub>, (lit.<sup>5)</sup> 293-297 °C]

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1736 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.99, 4.03 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.10 (2H, s, methylenedioxy), 7.14 (1H, s, C1-H), 7.44 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz, C9-H), 7.53 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz, C12-H), 7.83 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz, C11-H), 7.85 (1H, s, C4-H), 7.88 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz, C10-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 56.6 (CH<sub>3</sub>, C8), 61.6 (CH<sub>3</sub>, C7), 99.1 (CH, C4), 101.5 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 104.0 (CH, C1), 112.1 (C, C10b), 115.5 (C, C6a), 117.75 (CH, C10 or C11), 117.83 (CH, C10 or C11), 119.7 (CH, C9), 120.3 (C, C4a), 123.2 (CH, C12), 129.8 (C, C10a), 131.2 (C, C12a), 146.1 (C, C4b), 148.6 (C, C3), 148.9 (C, C2), 151.9 (C, C7), 153.1 (C, C8), 157.7 (C, C6).

HRFABMS  $m/z$  351.0837 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 351.0869).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.57; H, 4.03. Found: C, 68.30; H, 4.02.

## 第三章第三節の実験

### (±)-Spiro[6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone] [(±)-**193**] (Table 12, entry 1)

Dihydroarnottin I (**192**) (17.6 mg, 0.05 mmol) を MeCN (1.0 mL), CHCl<sub>3</sub> (4.0 mL) に溶解し、室温下、EDTANa<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (4 x 10<sup>-4</sup> M solution, 0.2 mL, 0.08 mmol, 1.6 eq.) を加えて攪拌下、1,1,1-trifluoroacetone (0.45 mL, 5.0 mmol, 100 eq.) を加え次いで 0 °C 下、OXONE (0.307 g, 0.5 mmol, 10 eq.), NaHCO<sub>3</sub> (0.126 g, 1.5 mmol, 30 eq.) をあわせて乳鉢で磨り潰したものを 5 分かけて加えた。0 °C で 0.5 h、室温で 3 h 攪拌した。反応終了後、反応物に H<sub>2</sub>O (5 mL) を加え CHCl<sub>3</sub> 抽出 (3 mL x 3)。有機層を brine 洗 (5 mL) 後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒留去した。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (benzene ~ benzene : acetone = 100 : 3) で精製し (±)-**193** を淡黄色結晶として 8.6 mg (47%) 得た。

M.P. 183-184 °C (AcOEt).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 1759 (C=O), 1682 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.46 (1H, ddd,  $J$  = 13.5, 6.6, 5.3 Hz, C3'-H), 2.64 (1H, ddd,  $J$  = 13.5, 7.9, 5.3 Hz, C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 7.9, 5.3 Hz, C4'-H), 3.30 (1H, ddd,  $J$  = 17.4, 6.6, 5.3 Hz, C4'-H), 3.89, 4.13 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.07 (2H, s, methylenedioxy), 6.76 (1H, s, C5'-H), 6.89 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C4-H), 7.14 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C5-H), 7.43 (1H, s, C8'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$   $\delta$ : 26.0 (CH<sub>2</sub>, C4'), 34.0 (CH<sub>2</sub>, C3'), 56.8 (CH<sub>3</sub>, C7-OCH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>3</sub>, C6-OCH<sub>3</sub>), 85.0 (C, C2'), 102.0 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 107.2 (CH, C8'), 108.0 (CH, C5'), 116.7 (CH, C4), 118.2 (C, C7a), 119.0 (CH, C5), 125.6 (C, C8'a), 140.4 (C, C4'a), 141.1 (C, C3a), 147.6 (C, C7), 148.7 (C, C7), 153.27, 153.28 (each C, C6' or C6), 166.8 (C, C1), 188.7 (C, C1').

HRFABMS  $m/z$  369.0953 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.0974).

### (±)-193 (Table 12, entry 2)

Dihydroarnottin I (**192**) (84.6 mg, 0.24 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL), acetone (4.0 mL), H<sub>2</sub>O (2.0 mL) に懸濁し室温下、4-methylmorpholine *N*-oxide (NMO) (49.2 mg, 0.42 mmol, 1.75 eq.), OsO<sub>4</sub> (18.7 mg, 0.074 mmol, 0.31 eq.) を順次加え 10 days 攪拌。**192** は完全に消失しなかったが、反応を中断し後処理。反応物に AcOEt (15 mL) 加え 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. (3 mL), brine (3 mL) で順次洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し溶媒留去。残渣 (81.1 mg, 92%) を SiO<sub>2</sub> カラム (benzene ~ benzene : AcOEt = 9 : 1) で精製し (±)-**193** を淡黄色結晶として 49.5 mg (56%) 得た。また、**192** を 12.6 mg (15%) 回収した。

### (S)-(-)-Spiro[6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone] [(-)-193]

#### (Table 12, entry 3)

AD-mix- $\alpha$  (1400 mg), K<sub>2</sub>OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (7.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (77.8 mg, 0.1 mmol, 50 mol%) に 50% *t*-BuOH aq. (10 mL) 加え室温下、15 min. 攪拌。次いで MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (28.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.), Dihydroarnottin I (**193**) (70.5 mg, 0.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 溶液を順次加え 0 °C で 95 h 攪拌した。反応終了後、反応物に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2.5 g) 加え 1 h 攪拌。反応終了後、反応物に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)、H<sub>2</sub>O (3 mL) 加えて分液し水層を取り 2M HCl (15 mL) で酸性 (pH 4) とし AcOEt 抽出 (3 mL x 3)。有機層を水洗 (2 mL x 2)、brine 洗 (2 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 3) で精製し (-)-**193** を無色結晶として 62.4 mg (85%) 得た。

M. P. 145-147 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ : 1755 (C=O), 1684 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.46 (1H, ddd,  $J$  = 13.4, 6.6, 5.2 Hz, C3'-H), 2.63 (1H, ddd,  $J$  = 13.4, 7.8, 5.4 Hz,

C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J = 17.2, 7.8, 5.2$  Hz, C4'-H), 3.30 (1H, ddd,  $J = 17.2, 6.6, 5.4$  Hz, C4'-H), 3.89, 4.13 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.06 (2H, s, methylenedioxy), 6.76 (1H, s, C5'-H), 6.89 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, C4-H), 7.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, C5-H), 7.42 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 26.0 (CH<sub>2</sub>, C4), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C3), 56.8 (CH<sub>3</sub>, C7'-OCH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>3</sub>, C6'-OCH<sub>3</sub>), 85.0 (C, C2), 102.0 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 107.2 (CH, C8), 108.0 (CH, C5), 116.7 (CH, C4'), 118.2 (C, C7'a), 119.1 (CH, C5'), 125.6 (C, C8a), 140.4 (C, C4a), 141.1 (C, C3'a), 147.6 (C, C7), 148.7 (C, C7'), 153.2, 153.3 (each C, C6 or C6'), 166.8 (C, C1'), 188.6 (C, C1).

HRFABMS  $m/z$  369.0940 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.0974).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>: C, 65.22; H, 4.38. Found: C, 65.13; H, 4.38.

$[\alpha]_D^{24} - 63$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>).

88% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_R$  (major) = 21.8 min.,  $t_R$  (minor) = 14.4 min,

Dihydroarnottin II {(*R*)-(+)-Spiro[6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone]} [(+)-193] (Table 12, entry 4)

AD-mix- $\beta$  (1.4 g), K<sub>2</sub>O<sub>s</sub>O<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub> (7.4 mg, 0.02 mmol, 10 mol%), (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (77.8 mg, 0.1 mmol, 50 mol%) に 50% *t*BuOH<sub>aq</sub>. (10 mL) を加え室温下、15 min. 攪拌。次いで MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (28.5 mg, 0.3 mmol, 1.5 eq.), Dihydroarnottin I (**192**) (70.5 mg, 0.2 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 溶液を順次加え 0 °C で 95 h 攪拌した。反応終了後、反応物に Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2.5 g) 加え 1 h 攪拌。反応終了後、反応物に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)、H<sub>2</sub>O (3 mL) 加えて分液し水層を取り 2M HCl (15 mL) で酸性 (pH 4) とし AcOEt 抽出 (3 mL x 3)。有機層を水洗 (2 mL x 2)、brine 洗 (2 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後溶媒留去。残渣を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 7 : 3) で精製し (+)-**193** を無色結晶として 65.9 mg (89%) 得た。

M.P. 145-147 °C (AcOEt-*n*-hexane).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1753 (C=O), 1685 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.46 (1H, ddd,  $J = 13.6, 6.2, 5.4$  Hz, C3'-H), 2.64 (1H, ddd,  $J = 13.6, 8.2, 5.8$  Hz, C3'-H), 3.20 (1H, ddd,  $J = 17.4, 8.2, 5.4$  Hz, C4'-H), 3.30 (1H, ddd,  $J = 17.4, 6.2, 5.4$  Hz, C4'-H), 3.89, 4.12 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.06 (2H, s, methylenedioxy), 6.76 (1H, s, C5'-H), 6.89 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, C4-H), 7.14 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, C5-H), 7.41 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 26.0 (CH<sub>2</sub>, C4'), 33.9 (CH<sub>2</sub>, C3'), 56.8 (CH<sub>3</sub>, C7-OCH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>3</sub>, C6-OCH<sub>3</sub>), 85.0 (C, C2'), 102.0 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 107.2 (CH, C8), 108.0 (CH, C5'), 116.7 (CH, C4), 118.2 (C, C7'a), 119.0 (CH, C5), 125.6 (C, C8'a), 140.4 (C, C4'a), 141.0 (C, C3'a), 147.6 (C, C7), 148.7 (C, C7), 153.2, 153.3 (each C, C6' or C6), 166.8 (C, C1), 188.6 (C, C1').

HRFABMS  $m/z$  369.0984 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 369.0974).



Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>: C, 65.22; H, 4.38. Found: C, 65.15; H, 4.41.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 61 (c 0.05, CHCl<sub>3</sub>).

88% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 25 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm; *t*<sub>R</sub> (major) = 14.4 min, *t*<sub>R</sub> (minor) = 21.8 min.

### 第三章第四節の実験

#### (R)-(-)-Spiro[4-bromo-6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-5'-bromo-6',7'-methylenedioxy-1'-tetralone][(-)-194] (Scheme 46)

Dihydroarnottin II [ (+)-**193**] (76.0 mg, 0.206 mmol) に Br<sub>2</sub>-CHCl<sub>3</sub> solution (1.37 M in CHCl<sub>3</sub>, 1.5 mL, 2.06 mmol, 10 eq.) を加え室温下、30 h 攪拌。反応終了後、反応物を 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. 洗 (2 mL x 3)、brine 洗 (2 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣 (98.9 mg) を SiO<sub>2</sub> カラム (*n*-hexane : AcOEt = 4 : 1 ~ 1 : 1) で精製し dibromo 体 (-)-**194** を無色固体として 93.2 mg (86 %) 得た。

M. P. 281-282 °C (AcOEt).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1757 (C=O), 1676 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 2.27-2.31 (1H, m, C3' or C4'-H), 3.22-3.36 (3H, m, C3' or C4'-H), 3.94, 4.10 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.15, 6.16 (each 1H, d, *J* = 1.2 Hz, methylenedioxy), 7.33 (1H, s, C5-H), 7.50 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 25.2 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH<sub>3</sub>), 84.7 (C), 102.2 (CH<sub>2</sub>), 102.3 (CH<sub>2</sub>), 106.6 (CH), 109.8 (C), 120.2 (C), 122.9 (CH), 126.9 (C), 139.8 (C), 140.0 (C), 147.0 (C), 148.1 (C), 151.6 (C), 154.1 (C), 165.3 (C), 186.2 (C, C1').

HRFABMS *m/z*: 523.9083 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 523.9106).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: C, 45.66; H, 2.61. Found: C, 45.40; H, 2.68.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 121 (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>).

### 第三章第五節の実験

#### (-)-Arnottin II [(R)-(-)-Spiro[6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-2H-naphthalene-1'-one]] (Scheme 47)

(+)-Dihydroarnottin II [(+)-**193**] (68.2 mg, 0.185 mmol) を benzene (5.0 mL) に溶解し NBS (33.0 mg, 0.185 mmol, 1.0 eq.), AIBN (3.1 mg, 0.0185 mmol, 0.1 eq.) を加え、85 °C, 24 h, 65 °C 20 h 攪拌した。次いで DBU (77.7 mg, 0.499 mmol, 2.7 eq.) を加え 85 °C, 1 h 還流した。冷後、反応物に AcOEt (10 mL) 加え 2*N* HCl (2 mL), 10% NaHSO<sub>3</sub> (2 mL), sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), brine (2 mL) で順次洗浄。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣 (57.0 mg) を SiO<sub>2</sub> カラム (benzene : AcOEt = 100 : 5 ~ 100 : 7) で精製し (-)-arnottin II を 31.6 mg (47%) 得た。また、原料 (+)-**193** を 8.0 mg (12%) 回収した。この他に arnottin II の 4'-Br 体と構造不明物との混合物を 2.3 mg 得た。

M.P. 222-224 °C [AcOEt-*n*-hexane, (lit.<sup>51</sup>) 225-226 °C].

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1776 (C=O), 1687 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.17 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.09 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz, C3'-H), 6.10 (2H, s, methylenedioxy), 6.69 (1H, d,  $J$  = 9.8 Hz, C4'-H), 6.78 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C4-H), 6.78 (1H, s, C5'-H), 7.05 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C5-H), 7.34 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 56.9 (CH<sub>3</sub>), 62.7 (CH<sub>3</sub>), 84.3 (C, C3), 102.4 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 107.6 (CH), 107.9 (CH), 115.5 (CH), 117.2 (C), 119.1 (CH), 123.0 (C), 128.3 (CH), 130.2 (CH), 134.4 (C), 139.1 (C), 148.4 (C), 149.0 (C), 153.4 (C), 153.9 (C), 167.5 (C, C1), 191.0 (C, C1').

HRFABMS  $m/z$  366.0717 (Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 366.0740).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>: C, 65.57; H, 3.85. Found: C, 65.31; H, 3.80.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  - 217 ( $c$  0.026, MeOH) {lit.<sup>51</sup>  $[\alpha]_{589}$  - 280 ( $c$  9x10<sup>-3</sup>, MeOH)},  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  - 240 ( $c$  0.105, CHCl<sub>3</sub>); 98% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 250 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_{\text{R}}$  (major) = 15.5 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 24.4 min.

(+)-Arnottin II {(S)-(+)-Spiro[6,7-dimethoxyphthalide-3,2'-6',7'-methylenedioxy-2H-naphthalene-1'-one]} (Scheme 47)

(-)-Dihydroarnottin II [ (-)-**193**] (54.5 mg, 0.148 mmol) を benzene (3.0 mL) に溶解し NBS (26.3 mg, 0.148 mmol, 1.0 eq.), AIBN (2.5 mg, 0.0148 mmol, 0.1 eq.) を加え、85 °C, 24 h, 65 °C 20 h 攪拌した。次いで DBU (62.1 mg, 0.400 mmol, 2.7 eq.) を加え 85 °C, 1 h 還流した。冷後、反応物に AcOEt (10 mL) を加え 2NHCl (2 mL), 10% NaHSO<sub>3</sub> (2 mL), sat. NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), brine (2 mL) で順次洗浄。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去した。残渣 (49.6 mg) を SiO<sub>2</sub> カラム (benzene : AcOEt = 20 : 1) で精製し (+)-arnottin II を 23.5 mg (43%) 得た。また、原料 (-)-**193** を 7.3 mg (13%) 回収した。この他に arnottin II の 4'-Br 体と構造不明物との混合物を 1.1 mg 得た。

M.P. 223-225 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O).

IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 1772 (C=O), 1687 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR  $\delta$ : 3.86, 4.17 (each 3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.09 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz, C3'-H), 6.09 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, methylenedioxy), 6.10 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz, methylenedioxy), 6.69 (1H, d,  $J$  = 10.0 Hz, C4'-H), 6.78 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C4-H), 6.78 (1H, s, C5'-H), 7.05 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz, C5-H), 7.37 (1H, s, C8'-H).

<sup>13</sup>C-NMR  $\delta$ : 56.9 (CH<sub>3</sub>), 62.6 (CH<sub>3</sub>), 84.3 (C, C3), 102.4 (CH<sub>2</sub>, methylenedioxy), 107.6 (CH), 107.9 (CH), 115.5 (CH), 117.2 (C), 119.1 (CH), 123.0 (C), 128.3 (CH), 130.2 (CH), 134.4 (C), 139.1 (C), 148.4 (C), 149.0 (C), 153.5 (C), 154.0 (C), 167.5 (C, C1), 191.0 (C, C1').

HRFABMS  $m/z$  366.0714 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): 366.0740), 367.0799 (Cacd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 367.0818).

80% ee by chiral HPLC (CHIRALPAK IA, 0.46 cm x 250 cm); *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 15:5:4; flow rate = 0.5 mL/min; detection wavelength = 254 nm;  $t_R$  (major) = 13.9 min,  $t_R$  (minor) = 20.8 min.

## 引用文献及び附註

- 1) Probst Q. M., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1839**, 29, 120.
- 2) Wall M. E., Wani M. C., Taylor Y. L. Abstracts on Papers, 162nd National Meeting of American Chemical Society, Washington, D. C., 1971 MEDI 34.
- 3) Messer W. M., Tin-wa M., Fong H. H. S., Bevelle C., Franswarth N. R., Abraham P. J., *J. Pharm. Sci.*, **1972**, 61, 1858.
- 4) Ishikawa, T. *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 61.
- 5) Ishii, H., Ishikawa, T., Haginiwa, J. *Yakugaku Zasshi*, **1977**, 97, 890.
- 6) Šimánek V., In *The Alkaloids*; Brossi, A. Ed.; Academic Press: Orland, 1985; Vol. 26, 185.
- 7) Herbert J. M., Augereau J. M., Gleye J., Maffrand J. P., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1990**, 172, 993.
- 8) Tan G T., Miller J. F., Kinghorn A. D., Hughes S. H., Pezzuto J M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1992**, 185, 370.
- 9) Fang S. D., Wang L. K., Hecht S. M., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5025.
- 10) Catherina C.-G., Patrick M. L. V., Sandra A., Hilde V. den H., Pablo N. S., Mahabir P. G., Magda C., Luc P., Georges V., Arnold J. V., *Planta Med. Chem.*, **2002**, 68, 770.
- 11) Trowell O. A., *Biochem. Pharm.*, **1960**, 5, 53.
- 12) Cushman M., Choong T. C., Valko J. T., Koleck M. P., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5067.
- 13) Ma W. G., Fukushi Y., Tahara S., *Fitoterapia*, **1999**, 70, 258.
- 14) マルホ株式会社, 特開平 11-302174.
- 15) マルホ株式会社, 特開平 11-310530.
- 16) Grzegorz G., Ewa C.-K., Maria G., Anna C., Ewa J.-W., *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 951.
- 17) Yoshida, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6751.
- 18) Takao, N.; Bessho, N.; Kamigauchi, M.; Iwasa, K.. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 43, 6751
- 19) Kamigauchi, M.; Miyamoto, Y.; Iwasa, K.; Sugiura, M.; Nishijo, Z.; Takao, N. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 2171.
- 20) Oppolzer W., Keller K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 3836.
- 21) Cushman M., Choong T. C., Valko J. T., Koleck M. P., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5067.
- 22) Ninomiya I, Naito T., Mori T., *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3643.
- 23) Battersby A. R., Francis R. J., Hirst M., Ruveda E. A., Staunton J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1140.
- 24) Hanaoka M., Yoshida S., Mukai C., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5163.
- 25) Ninomiya I, Yamamoto O., Naito T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 212.
- 26) Harigaya, Y., Yamaguchi H., Onda M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 1321.  
Harigaya, Y., Takamatsu, S.; Yamaguchi H., Onda M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**,

30,1244.

- 27) Vicario J. L., Badia D., Dominguez E., Carrillo L., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4610.
- 28) Zhang Z., Zhu G., Jiang Q., Xiao D., Zhang X., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1774.
- 29) Yoshida M., Watanabe T., Ishikawa T., *Heterocycles*, **2001**, 433.
- 30) Ishii H., Ishikawa T., Takeda S., Suzuki M., Harayama T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, *40*, 2002.
- 31) Paradisi, C. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 4, Chapter 2.1. Kessar, S. V. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Semmelhack, M. F., Eds.; Pergamon Press: New York, 1991; Vol. 4, Chapter 2.3.
- 32) Beugelmans, R.; Chastanet, J.; Ginsburg, H.; Quintero-Cortes, L.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4933.
- 33) Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340.
- 34) Viciu, M. S.; Germaneau, F.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053.
- 35) Herrmann W. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- 36) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360.
- 37) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887.
- 38) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.
- 39) Curci, R.; D'Accolti, L.; Fiorentio, M.; Rosa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5831.
- 40) Mandal, A. K.; Jawalkar, D. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2364.
- 41) Morikawa, K.; Park, J.; Andersson, P. G.; Hashiyama, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8463.
- 42) Zhang, X.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8867.
- 43) Corey, E. J.; Rege, P. D.; Tian, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3117.
- 44) Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M. *Synthesis*, **1974**, 633.
- 45) Maier, M.; Evertz, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1677.
- 46) Yamazaki, H.; Horikawa, H.; Nishitani, T.; Iwasaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2024.
- 47) Nakano, H.; Matsuda, Y.; Ito, K.; Ohkubo, S.; Morimoto, M.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 266.  
Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568.
- 48) Ishii, H.; Ishikawa, T.; Murota, M.; Aoki, Y.; Harayama, T. *J. Chem. Perkin Trans. I* **1993**, 1019.
- 49) Harayama, T.; Yasuda, H.; Akiyama, T.; Takeuchi, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 861.  
Harayama, T.; Yasuda, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 61.
- 50) Madan, S.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8312.
- 51) Ishikawa, T.; Murota, M.; Watanabe, T.; Harayama, T.; Ishii, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4269.
- 52) Parish, R. C.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 927.
- 53) Dyke, S. F.; Tiley, E. P. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 561.
- 54) X-ray data were collected on a Bruker SMART 1000 CCD detector. The crystal structure was solved

by direct methods SHELXS-97 (Sheldrick, 1997) and refined by full-matrix least-squares SHELXL-97 (Sheldrick, 1997). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were included at their calculated positions. Crystal data for (-)-**194**: C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>7</sub>; *M*) 526.13 g mol<sup>-1</sup>, orthorhombic, *P*212121, colorless prisma measuring 0.40 \_ 0.30 \_ 0.05 mm, *T*) 150 K, *a*) 7.3016(10) Å, *b*) 8.4264(12) Å, *c*) 30.356(4) Å, *V*) 1867.7(5) Å<sup>3</sup>, *Z*) 4, *D*<sub>calcd</sub>) 1.871 Mg m<sup>-3</sup>, *i*) 4.383 mm<sup>-1</sup>, *T*<sub>max</sub>) 0.8106, *T*<sub>min</sub>) 0.2731, GOF on *F*<sup>2</sup>) 1.056, *R*<sub>1</sub>) 0.0551, *wR*<sub>2</sub>) 0.1428 [*I* > 2σ(*I*)], *R*<sub>1</sub>) 0.0693, and *wR*<sub>2</sub>) 0.1547 (all data), absolute structure parameter ) 0.000(17).  
CCDC-611350.

- 55) Marion, N.; Ecarnot, E. C.; Navarro, O.; Amoroso, D.; Bell, A.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3816.
- 56) Onda, M.; Harigaya, Y.; Horie, J. *Heterocycles*, **1977**, *8*, 89.
- 57) Chatterjea, J. N.; Bhakta, S. C.; Chattopadhyay, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, *51*, 757.
- 58) Jan, S. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1982**, *47*, 2140.
- 59) Le, T. N.; Gang, S. G.; Cho, W.-J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2768.
- 60) Kametani, T.; Honda, T.; Inoue, H.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1221.
- 61) Sanchez, I. H.; Mendoza, M. T.; Aguilar, M. A.; Martell, E. A.; Gonzalez, M. E.; Lemini, C. *Chem. Lett.* **1980**, 1501.
- 62) McManus, A.; Fleming, M. J.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 433.

63)

Table 1. Crystal data and structure refinement for 6068kwh.

Identification code	6068kwh	
Empirical formula	C <sub>54</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>19</sub>	
Formula weight	1093.80	
Temperature	150 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 10.1948(17) Å	$\alpha = 75.969(2)^\circ$
	b = 15.044(2) Å	$\beta = 81.109(3)^\circ$
	c = 16.932(3) Å	$\gamma = 70.707(3)^\circ$
Volume	2370.1(7) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.533 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.224 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1132	
Crystal size	0.50 x 0.30 x 0.02 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	1.24 to 28.35°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 13, -20 ≤ k ≤ 18, -22 ≤ l ≤ 20	
Reflections collected	14488	
Independent reflections	10601 [R(int) = 0.0460]	
Completeness to theta = 25.00°	98.1 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	10601 / 0 / 720	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.981	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0674, wR2 = 0.1715	
R indices (all data)	R1 = 0.1199, wR2 = 0.2044	
Largest diff. peak and hole	0.545 and -0.600 e.Å <sup>-3</sup>	

Table 2. Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for 6068kwh. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sup>ij</sup> tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4421(1)	759(1)	8917(1)	47(1)
Cl(2)	7644(1)	5027(1)	8638(1)	72(1)
O(15)	6956(2)	726(2)	5117(1)	24(1)
O(12)	5318(2)	-1648(1)	5673(1)	23(1)
O(16)	8859(2)	871(2)	6097(2)	25(1)
O(3)	4935(2)	-6532(2)	5699(1)	26(1)
O(6)	3241(3)	-3497(2)	5642(1)	26(1)
O(13)	2888(2)	-960(2)	6736(1)	26(1)
O(4)	7753(2)	-6904(1)	6081(1)	29(1)
O(8)	3673(2)	-3004(1)	8292(1)	27(1)
O(17)	8057(2)	1169(2)	7642(1)	26(1)
O(7)	2048(2)	-2856(2)	7141(2)	27(1)
O(9)	5449(3)	-2406(2)	7751(2)	35(1)
N(2)	7170(3)	-1233(2)	5856(2)	20(1)
N(1)	3345(3)	-5454(2)	6368(2)	23(1)
O(18)	6060(3)	2391(2)	7737(2)	41(1)
O(14)	1405(2)	364(2)	7219(2)	33(1)
O(1)	3939(3)	-6357(2)	10132(1)	39(1)
O(2)	3042(3)	-7108(2)	9405(1)	38(1)
C(36)	5800(3)	-1127(2)	5936(2)	19(1)
C(45)	7429(3)	1012(2)	6374(2)	22(1)
C(7)	3043(3)	-4685(2)	6830(2)	20(1)
O(5)	9440(2)	-6203(2)	6120(2)	40(1)
C(18)	3516(3)	-3220(2)	6949(2)	21(1)
C(1)	4019(4)	-4965(2)	9001(2)	29(1)
C(41)	3030(3)	1328(2)	6860(2)	25(1)

C(9)	4646(3)	-5869(2)	6077(2)	22(1)
C(16)	5378(3)	-4496(2)	6285(2)	22(1)
C(37)	4884(3)	-317(2)	6312(2)	19(1)
C(11)	7136(3)	-5954(2)	6124(2)	23(1)
C(44)	6810(3)	429(2)	5983(2)	21(1)
C(40)	2637(3)	530(2)	6900(2)	24(1)
C(32)	8533(3)	-2009(2)	7340(2)	26(1)
C(6)	3320(3)	-5081(2)	7726(2)	22(1)
O(10)	9511(3)	-2264(2)	9329(2)	45(1)
C(33)	8048(3)	-1003(2)	7059(2)	22(1)
C(38)	3532(3)	-267(2)	6614(2)	20(1)
C(5)	3055(3)	-5956(2)	8103(2)	27(1)
C(19)	4157(3)	-3689(2)	7754(2)	24(1)
O(11)	9495(3)	-3283(2)	8506(2)	44(1)
C(20)	3778(3)	-4592(2)	8177(2)	24(1)
C(17)	3837(3)	-3969(2)	6410(2)	23(1)
C(43)	5315(3)	493(2)	6291(2)	20(1)
C(42)	4385(3)	1299(2)	6546(2)	25(1)
C(28)	8465(4)	-755(2)	8355(2)	30(1)
C(10)	5734(3)	-5457(2)	6186(2)	21(1)
C(13)	8152(3)	-5538(2)	6144(2)	29(1)
C(47)	7992(3)	-387(2)	7568(2)	24(1)
C(22)	3697(4)	-1610(2)	8673(2)	27(1)
C(54)	9557(4)	2001(2)	8263(2)	30(1)
C(4)	3268(4)	-6290(2)	8905(2)	28(1)
C(21)	4385(4)	-2369(2)	8188(2)	28(1)
C(15)	6404(3)	-4075(2)	6271(2)	28(1)
C(23)	4301(4)	-876(2)	8579(2)	28(1)
C(46)	7343(3)	684(2)	7291(2)	24(1)
C(34)	7745(3)	-625(2)	6172(2)	20(1)
C(49)	8171(4)	2481(2)	8117(2)	28(1)
C(39)	1470(3)	-524(2)	7039(2)	29(1)
C(48)	7302(4)	2031(2)	7813(2)	28(1)
C(51)	8373(4)	3861(3)	8493(2)	38(1)
C(52)	9752(4)	3389(3)	8629(2)	37(1)
C(2)	3773(4)	-5828(2)	9344(2)	28(1)
C(31)	8997(4)	-2346(2)	8101(2)	31(1)
C(35)	8088(3)	-1879(2)	5346(2)	27(1)
C(14)	7815(4)	-4597(2)	6209(2)	32(1)
C(24)	3696(4)	-154(2)	9020(2)	33(1)
C(8)	2175(4)	-5694(2)	6160(2)	30(1)
C(29)	8990(4)	-1733(3)	8591(2)	33(1)
C(12)	9218(4)	-7026(2)	5956(3)	37(1)
C(50)	7563(4)	3419(2)	8230(2)	33(1)
C(53)	10336(4)	2459(3)	8525(2)	37(1)
C(25)	2505(5)	-148(3)	9536(2)	44(1)
C(26)	1914(5)	-875(3)	9628(2)	47(1)
C(27)	2511(4)	-1603(3)	9195(2)	38(1)
C(3)	3731(5)	-7237(3)	10104(2)	49(1)
C(30)	10080(5)	-3230(3)	9202(3)	54(1)
O(19)	1262(3)	-1757(2)	5577(2)	30(1)



Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for 6068kwh.

Cl(1)-C(24)	1.725(3)	C(44)-C(34)	1.540(4)
Cl(2)-C(51)	1.726(4)	C(40)-C(38)	1.387(4)
O(15)-C(44)	1.425(4)	C(32)-C(31)	1.362(4)
O(15)-H(57)	0.97(5)	C(32)-C(33)	1.410(4)
O(12)-C(36)	1.244(3)	C(32)-H(32)	0.9500
O(16)-C(45)	1.423(4)	C(6)-C(20)	1.399(4)
O(16)-H(58)	0.80(4)	C(6)-C(5)	1.409(4)
O(3)-C(9)	1.245(3)	O(10)-C(29)	1.387(4)
O(6)-C(17)	1.441(4)	O(10)-C(30)	1.432(5)
O(6)-H(55)	0.87(4)	C(33)-C(47)	1.393(4)
O(13)-C(38)	1.366(3)	C(33)-C(34)	1.512(4)
O(13)-C(39)	1.446(4)	C(5)-C(4)	1.353(4)
O(4)-C(11)	1.373(3)	C(5)-H(5)	0.9500
O(4)-C(12)	1.431(4)	C(19)-C(20)	1.515(4)
O(8)-C(21)	1.345(4)	C(19)-H(19)	1.0000
O(8)-C(19)	1.454(4)	O(11)-C(31)	1.372(4)
O(17)-C(48)	1.346(4)	O(11)-C(30)	1.430(5)
O(17)-C(46)	1.452(3)	C(43)-C(42)	1.388(4)
O(7)-C(18)	1.428(4)	C(42)-H(42)	0.9500
O(7)-H(56)	0.82(4)	C(28)-C(29)	1.367(5)
O(9)-C(21)	1.208(4)	C(28)-C(47)	1.407(4)
N(2)-C(36)	1.341(4)	C(28)-H(28)	0.9500
N(2)-C(35)	1.456(4)	C(13)-C(14)	1.370(4)
N(2)-C(34)	1.470(4)	C(47)-C(46)	1.510(4)
N(1)-C(9)	1.338(4)	C(22)-C(27)	1.382(5)
N(1)-C(8)	1.466(4)	C(22)-C(23)	1.399(4)
N(1)-C(7)	1.476(4)	C(22)-C(21)	1.490(5)
O(18)-C(48)	1.215(4)	C(54)-C(53)	1.386(5)
O(14)-C(40)	1.365(4)	C(54)-C(49)	1.387(5)
O(14)-C(39)	1.420(4)	C(54)-H(54)	0.9500
O(1)-C(2)	1.381(4)	C(4)-C(2)	1.380(5)
O(1)-C(3)	1.422(4)	C(15)-C(14)	1.394(5)
O(2)-C(4)	1.380(4)	C(15)-H(15)	0.9500
O(2)-C(3)	1.410(4)	C(23)-C(24)	1.388(5)
C(36)-C(37)	1.483(4)	C(23)-H(23)	0.9500
C(45)-C(46)	1.509(4)	C(46)-H(46)	1.0000
C(45)-C(44)	1.544(4)	C(34)-H(34)	1.0000
C(45)-H(45)	1.0000	C(49)-C(50)	1.390(4)
C(7)-C(6)	1.522(4)	C(49)-C(48)	1.487(4)
C(7)-C(17)	1.532(4)	C(39)-H(39A)	0.9900
C(7)-H(7)	1.0000	C(39)-H(39B)	0.9900
O(5)-C(13)	1.365(4)	C(51)-C(52)	1.376(5)
O(5)-C(12)	1.426(4)	C(51)-C(50)	1.394(5)
C(18)-C(19)	1.513(4)	C(52)-C(53)	1.371(5)
C(18)-C(17)	1.540(4)	C(52)-H(52)	0.9500
C(18)-H(18)	1.0000	C(31)-C(29)	1.379(5)
C(1)-C(2)	1.374(4)	C(35)-H(35A)	0.9800
C(1)-C(20)	1.398(4)	C(35)-H(35B)	0.9800
C(1)-H(1)	0.9500	C(35)-H(35C)	0.9800
C(41)-C(40)	1.370(4)	C(14)-H(14)	0.9500
C(41)-C(42)	1.392(4)	C(24)-C(25)	1.381(5)
C(41)-H(41)	0.9500	C(8)-H(8C)	0.9800
C(9)-C(10)	1.490(4)	C(8)-H(8B)	0.9800
C(16)-C(15)	1.385(4)	C(8)-H(8A)	0.9800
C(16)-C(10)	1.415(4)	C(12)-H(12A)	0.9900
C(16)-C(17)	1.516(4)	C(12)-H(12B)	0.9900
C(37)-C(38)	1.378(4)	C(50)-H(50)	0.9500
C(37)-C(43)	1.418(4)	C(53)-H(53)	0.9500
C(11)-C(10)	1.378(4)	C(25)-C(26)	1.380(5)
C(11)-C(13)	1.384(4)	C(25)-H(25)	0.9500
C(44)-C(43)	1.512(4)	C(26)-C(27)	1.385(5)

C(26)-H(26)	0.9500	O(4)-C(11)-C(13)	109.5(3)
C(27)-H(27)	0.9500	C(10)-C(11)-C(13)	122.3(3)
C(3)-H(3A)	0.9900	O(15)-C(44)-C(43)	111.5(2)
C(3)-H(3B)	0.9900	O(15)-C(44)-C(34)	105.5(2)
C(30)-H(30B)	0.9900	C(43)-C(44)-C(34)	110.1(2)
C(30)-H(30A)	0.9900	O(15)-C(44)-C(45)	109.0(2)
O(19)-H(59)	0.80(5)	C(43)-C(44)-C(45)	113.5(3)
O(19)-H(60)	0.95(6)	C(34)-C(44)-C(45)	106.8(2)
C(44)-O(15)-H(57)	111(2)	O(14)-C(40)-C(41)	128.4(3)
C(45)-O(16)-H(58)	110(3)	O(14)-C(40)-C(38)	109.9(2)
C(17)-O(6)-H(55)	108(2)	C(41)-C(40)-C(38)	121.7(3)
C(38)-O(13)-C(39)	105.6(2)	C(31)-C(32)-C(33)	117.8(3)
C(11)-O(4)-C(12)	105.2(2)	C(31)-C(32)-H(32)	121.1
C(21)-O(8)-C(19)	115.4(2)	C(33)-C(32)-H(32)	121.1
C(48)-O(17)-C(46)	116.9(2)	C(20)-C(6)-C(5)	120.2(3)
C(18)-O(7)-H(56)	104(3)	C(20)-C(6)-C(7)	122.1(3)
C(36)-N(2)-C(35)	118.9(2)	C(5)-C(6)-C(7)	117.7(3)
C(36)-N(2)-C(34)	121.9(2)	C(29)-O(10)-C(30)	104.3(3)
C(35)-N(2)-C(34)	118.7(2)	C(47)-C(33)-C(32)	120.2(3)
C(9)-N(1)-C(8)	120.0(3)	C(47)-C(33)-C(34)	121.5(3)
C(9)-N(1)-C(7)	121.0(2)	C(32)-C(33)-C(34)	118.0(3)
C(8)-N(1)-C(7)	118.7(2)	O(13)-C(38)-C(37)	128.3(3)
C(40)-O(14)-C(39)	106.2(2)	O(13)-C(38)-C(40)	109.7(3)
C(2)-O(1)-C(3)	103.9(3)	C(37)-C(38)-C(40)	121.9(3)
C(4)-O(2)-C(3)	103.8(3)	C(4)-C(5)-C(6)	117.3(3)
O(12)-C(36)-N(2)	121.8(3)	C(4)-C(5)-H(5)	121.3
O(12)-C(36)-C(37)	121.7(3)	C(6)-C(5)-H(5)	121.3
N(2)-C(36)-C(37)	116.4(2)	O(8)-C(19)-C(18)	108.7(2)
O(16)-C(45)-C(46)	107.7(2)	O(8)-C(19)-C(20)	108.4(2)
O(16)-C(45)-C(44)	110.5(2)	C(18)-C(19)-C(20)	113.0(3)
C(46)-C(45)-C(44)	110.3(2)	O(8)-C(19)-H(19)	108.9
O(16)-C(45)-H(45)	109.4	C(18)-C(19)-H(19)	108.9
C(46)-C(45)-H(45)	109.4	C(20)-C(19)-H(19)	108.9
C(44)-C(45)-H(45)	109.4	C(31)-O(11)-C(30)	104.8(3)
N(1)-C(7)-C(6)	112.3(2)	C(1)-C(20)-C(6)	121.2(3)
N(1)-C(7)-C(17)	110.1(2)	C(1)-C(20)-C(19)	118.7(3)
C(6)-C(7)-C(17)	112.5(2)	C(6)-C(20)-C(19)	119.9(3)
N(1)-C(7)-H(7)	107.2	O(6)-C(17)-C(16)	111.4(3)
C(6)-C(7)-H(7)	107.2	O(6)-C(17)-C(7)	106.1(2)
C(17)-C(7)-H(7)	107.2	C(16)-C(17)-C(7)	110.1(2)
C(13)-O(5)-C(12)	105.3(3)	O(6)-C(17)-C(18)	108.6(2)
O(7)-C(18)-C(19)	106.5(3)	C(16)-C(17)-C(18)	113.5(3)
O(7)-C(18)-C(17)	110.5(2)	C(7)-C(17)-C(18)	106.7(2)
C(19)-C(18)-C(17)	110.0(2)	C(42)-C(43)-C(37)	120.3(3)
O(7)-C(18)-H(18)	109.9	C(42)-C(43)-C(44)	122.7(3)
C(19)-C(18)-H(18)	109.9	C(37)-C(43)-C(44)	117.0(3)
C(17)-C(18)-H(18)	109.9	C(43)-C(42)-C(41)	121.7(3)
C(2)-C(1)-C(20)	116.9(3)	C(43)-C(42)-H(42)	119.1
C(2)-C(1)-H(1)	121.5	C(41)-C(42)-H(42)	119.1
C(20)-C(1)-H(1)	121.5	C(29)-C(28)-C(47)	117.3(3)
C(40)-C(41)-C(42)	117.4(3)	C(29)-C(28)-H(28)	121.3
C(40)-C(41)-H(41)	121.3	C(47)-C(28)-H(28)	121.3
C(42)-C(41)-H(41)	121.3	C(11)-C(10)-C(16)	116.4(3)
O(3)-C(9)-N(1)	122.4(3)	C(11)-C(10)-C(9)	122.3(3)
O(3)-C(9)-C(10)	121.0(3)	C(16)-C(10)-C(9)	121.0(3)
N(1)-C(9)-C(10)	116.5(3)	O(5)-C(13)-C(14)	128.3(3)
C(15)-C(16)-C(10)	120.7(3)	O(5)-C(13)-C(11)	110.1(3)
C(15)-C(16)-C(17)	122.7(3)	C(14)-C(13)-C(11)	121.6(3)
C(10)-C(16)-C(17)	116.6(3)	C(33)-C(47)-C(28)	120.7(3)
C(38)-C(37)-C(43)	116.9(3)	C(33)-C(47)-C(46)	119.6(3)
C(38)-C(37)-C(36)	121.9(2)	C(28)-C(47)-C(46)	119.5(3)
C(43)-C(37)-C(36)	120.8(3)	C(27)-C(22)-C(23)	119.9(3)
O(4)-C(11)-C(10)	128.1(3)	C(27)-C(22)-C(21)	123.1(3)

C(23)-C(22)-C(21)	117.0(3)	H(35A)-C(35)-H(35B)	109.5
C(53)-C(54)-C(49)	119.9(3)	N(2)-C(35)-H(35C)	109.5
C(53)-C(54)-H(54)	120.0	H(35A)-C(35)-H(35C)	109.5
C(49)-C(54)-H(54)	120.0	H(35B)-C(35)-H(35C)	109.5
C(5)-C(4)-C(2)	122.6(3)	C(13)-C(14)-C(15)	117.5(3)
C(5)-C(4)-O(2)	127.6(3)	C(13)-C(14)-H(14)	121.3
C(2)-C(4)-O(2)	109.8(3)	C(15)-C(14)-H(14)	121.3
O(9)-C(21)-O(8)	124.2(3)	C(25)-C(24)-C(23)	120.8(3)
O(9)-C(21)-C(22)	124.0(3)	C(25)-C(24)-Cl(1)	119.3(3)
O(8)-C(21)-C(22)	111.8(3)	C(23)-C(24)-Cl(1)	119.9(3)
C(16)-C(15)-C(14)	121.4(3)	N(1)-C(8)-H(8C)	109.5
C(16)-C(15)-H(15)	119.3	N(1)-C(8)-H(8B)	109.5
C(14)-C(15)-H(15)	119.3	H(8C)-C(8)-H(8B)	109.5
C(24)-C(23)-C(22)	119.0(3)	N(1)-C(8)-H(8A)	109.5
C(24)-C(23)-H(23)	120.5	H(8C)-C(8)-H(8A)	109.5
C(22)-C(23)-H(23)	120.5	H(8B)-C(8)-H(8A)	109.5
O(17)-C(46)-C(45)	109.4(2)	C(28)-C(29)-C(31)	122.1(3)
O(17)-C(46)-C(47)	108.0(2)	C(28)-C(29)-O(10)	128.2(3)
C(45)-C(46)-C(47)	113.1(3)	C(31)-C(29)-O(10)	109.6(3)
O(17)-C(46)-H(46)	108.7	O(5)-C(12)-O(4)	108.0(3)
C(45)-C(46)-H(46)	108.7	O(5)-C(12)-H(12A)	110.1
C(47)-C(46)-H(46)	108.7	O(4)-C(12)-H(12A)	110.1
N(2)-C(34)-C(33)	113.0(2)	O(5)-C(12)-H(12B)	110.1
N(2)-C(34)-C(44)	109.8(2)	O(4)-C(12)-H(12B)	110.1
C(33)-C(34)-C(44)	114.1(3)	H(12A)-C(12)-H(12B)	108.4
N(2)-C(34)-H(34)	106.5	C(49)-C(50)-C(51)	118.6(3)
C(33)-C(34)-H(34)	106.5	C(49)-C(50)-H(50)	120.7
C(44)-C(34)-H(34)	106.5	C(51)-C(50)-H(50)	120.7
C(54)-C(49)-C(50)	120.2(3)	C(52)-C(53)-C(54)	120.4(3)
C(54)-C(49)-C(48)	122.0(3)	C(52)-C(53)-H(53)	119.8
C(50)-C(49)-C(48)	117.8(3)	C(54)-C(53)-H(53)	119.8
O(14)-C(39)-O(13)	107.5(2)	C(26)-C(25)-C(24)	120.0(3)
O(14)-C(39)-H(39A)	110.2	C(26)-C(25)-H(25)	120.0
O(13)-C(39)-H(39A)	110.2	C(24)-C(25)-H(25)	120.0
O(14)-C(39)-H(39B)	110.2	C(25)-C(26)-C(27)	119.8(4)
O(13)-C(39)-H(39B)	110.2	C(25)-C(26)-H(26)	120.1
H(39A)-C(39)-H(39B)	108.5	C(27)-C(26)-H(26)	120.1
O(18)-C(48)-O(17)	124.0(3)	C(22)-C(27)-C(26)	120.5(3)
O(18)-C(48)-C(49)	124.3(3)	C(22)-C(27)-H(27)	119.8
O(17)-C(48)-C(49)	111.7(3)	C(26)-C(27)-H(27)	119.8
C(52)-C(51)-C(50)	121.1(3)	O(2)-C(3)-O(1)	109.3(3)
C(52)-C(51)-Cl(2)	119.4(3)	O(2)-C(3)-H(3A)	109.8
C(50)-C(51)-Cl(2)	119.5(3)	O(1)-C(3)-H(3A)	109.8
C(53)-C(52)-C(51)	119.8(3)	O(2)-C(3)-H(3B)	109.8
C(53)-C(52)-H(52)	120.1	O(1)-C(3)-H(3B)	109.8
C(51)-C(52)-H(52)	120.1	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.3
C(1)-C(2)-C(4)	121.7(3)	O(11)-C(30)-O(10)	107.8(3)
C(1)-C(2)-O(1)	128.8(3)	O(11)-C(30)-H(30B)	110.1
C(4)-C(2)-O(1)	109.5(3)	O(10)-C(30)-H(30B)	110.1
C(32)-C(31)-O(11)	128.4(3)	O(11)-C(30)-H(30A)	110.1
C(32)-C(31)-C(29)	121.7(3)	O(10)-C(30)-H(30A)	110.1
O(11)-C(31)-C(29)	109.9(3)	H(30B)-C(30)-H(30A)	108.5
N(2)-C(35)-H(35A)	109.5	H(59)-O(19)-H(60)	109(5)
N(2)-C(35)-H(35B)	109.5		

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 6068kwh. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
Cl(1)	69(1)	36(1)	50(1)	-20(1)	2(1)	-28(1)
Cl(2)	49(1)	49(1)	140(1)	-63(1)	-25(1)	-4(1)
O(15)	22(1)	28(1)	26(1)	-4(1)	-5(1)	-11(1)
O(12)	21(1)	21(1)	33(1)	-11(1)	-5(1)	-7(1)
O(16)	20(1)	29(1)	28(1)	-5(1)	-4(1)	-12(1)
O(3)	29(1)	26(1)	30(1)	-15(1)	1(1)	-13(1)
O(6)	25(1)	28(1)	23(1)	-4(1)	-2(1)	-7(1)
O(13)	18(1)	25(1)	38(1)	-12(1)	2(1)	-12(1)
O(4)	21(1)	21(1)	48(2)	-18(1)	-1(1)	-4(1)
O(8)	31(1)	22(1)	34(1)	-12(1)	-3(1)	-12(1)
O(17)	25(1)	28(1)	34(1)	-17(1)	-4(1)	-8(1)
O(7)	24(1)	24(1)	32(1)	-7(1)	-2(1)	-6(1)
O(9)	31(1)	33(1)	47(2)	-16(1)	-1(1)	-15(1)
N(2)	18(1)	19(1)	28(1)	-13(1)	2(1)	-6(1)
N(1)	20(1)	26(1)	30(2)	-11(1)	1(1)	-14(1)
O(18)	23(1)	39(1)	69(2)	-29(1)	-6(1)	-6(1)
O(14)	19(1)	36(1)	52(2)	-24(1)	8(1)	-12(1)
O(1)	57(2)	31(1)	26(1)	-1(1)	-10(1)	-13(1)
O(2)	53(2)	31(1)	34(1)	3(1)	-6(1)	-21(1)
C(36)	17(2)	18(1)	23(2)	-5(1)	-1(1)	-7(1)
C(45)	19(2)	20(2)	29(2)	-7(1)	0(1)	-10(1)
C(7)	17(2)	20(2)	26(2)	-10(1)	2(1)	-7(1)
O(5)	20(1)	32(1)	75(2)	-26(1)	-2(1)	-7(1)
C(18)	18(2)	17(1)	27(2)	-5(1)	-2(1)	-4(1)
C(1)	34(2)	26(2)	28(2)	-9(1)	-5(2)	-10(2)
C(41)	18(2)	23(2)	38(2)	-15(1)	-2(1)	-5(1)
C(9)	22(2)	22(2)	25(2)	-4(1)	-1(1)	-11(1)
C(16)	22(2)	22(2)	23(2)	-6(1)	0(1)	-9(1)
C(37)	20(2)	18(1)	21(2)	-6(1)	-4(1)	-6(1)
C(11)	24(2)	18(2)	30(2)	-9(1)	-2(1)	-7(1)
C(44)	18(2)	20(2)	28(2)	-5(1)	-3(1)	-8(1)
C(40)	20(2)	26(2)	28(2)	-12(1)	-1(1)	-7(1)
C(32)	28(2)	22(2)	30(2)	-6(1)	-6(1)	-9(1)
C(6)	23(2)	19(2)	26(2)	-6(1)	1(1)	-9(1)
O(10)	59(2)	47(2)	29(1)	9(1)	-18(1)	-22(1)
C(33)	19(2)	23(2)	27(2)	-4(1)	-3(1)	-10(1)
C(38)	19(2)	18(1)	24(2)	-6(1)	-6(1)	-5(1)
C(5)	31(2)	23(2)	31(2)	-10(1)	0(2)	-12(1)
C(19)	26(2)	23(2)	30(2)	-14(1)	1(1)	-10(1)
O(11)	55(2)	30(1)	45(2)	10(1)	-21(1)	-16(1)
C(20)	23(2)	22(2)	28(2)	-9(1)	1(1)	-7(1)
C(17)	21(2)	22(2)	28(2)	-6(1)	-2(1)	-8(1)
C(43)	18(2)	20(2)	26(2)	-8(1)	-4(1)	-8(1)
C(42)	24(2)	20(2)	33(2)	-7(1)	-3(1)	-9(1)
C(28)	33(2)	36(2)	26(2)	-8(2)	-1(2)	-17(2)
C(10)	21(2)	20(2)	24(2)	-8(1)	0(1)	-10(1)
C(13)	19(2)	26(2)	44(2)	-14(2)	-1(2)	-7(1)
C(47)	21(2)	26(2)	26(2)	-7(1)	-1(1)	-11(1)
C(22)	38(2)	20(2)	27(2)	-7(1)	-9(2)	-9(1)
C(54)	30(2)	31(2)	35(2)	-16(2)	-1(2)	-10(2)
C(4)	30(2)	21(2)	31(2)	-3(1)	0(2)	-9(1)
C(21)	31(2)	22(2)	35(2)	-5(1)	-11(2)	-11(1)
C(15)	26(2)	20(2)	42(2)	-13(1)	1(2)	-11(1)
C(23)	37(2)	24(2)	26(2)	-6(1)	-8(2)	-8(2)
C(46)	22(2)	25(2)	33(2)	-15(1)	-3(1)	-10(1)
C(34)	16(2)	18(1)	29(2)	-8(1)	-3(1)	-5(1)
C(49)	29(2)	31(2)	30(2)	-16(2)	-3(1)	-10(2)

C(39)	20(2)	26(2)	44(2)	-14(2)	6(2)	-10(1)
C(48)	28(2)	30(2)	32(2)	-17(2)	0(1)	-10(2)
C(51)	36(2)	35(2)	52(2)	-26(2)	-6(2)	-9(2)
C(52)	34(2)	46(2)	46(2)	-24(2)	-6(2)	-20(2)
C(2)	29(2)	28(2)	26(2)	-6(1)	-1(1)	-7(1)
C(31)	31(2)	25(2)	37(2)	3(2)	-7(2)	-13(2)
C(35)	20(2)	27(2)	37(2)	-17(2)	0(1)	-6(1)
C(14)	23(2)	27(2)	55(2)	-18(2)	1(2)	-15(1)
C(24)	48(2)	23(2)	34(2)	-9(2)	-12(2)	-12(2)
C(8)	28(2)	35(2)	37(2)	-15(2)	-2(2)	-17(2)
C(29)	33(2)	40(2)	27(2)	1(2)	-4(2)	-19(2)
C(12)	21(2)	32(2)	64(3)	-23(2)	0(2)	-8(2)
C(50)	27(2)	33(2)	44(2)	-20(2)	-6(2)	-6(2)
C(53)	28(2)	41(2)	49(2)	-22(2)	-2(2)	-10(2)
C(25)	63(3)	34(2)	40(2)	-22(2)	9(2)	-18(2)
C(26)	53(3)	47(2)	47(2)	-22(2)	12(2)	-23(2)
C(27)	44(2)	35(2)	42(2)	-14(2)	2(2)	-18(2)
C(3)	67(3)	43(2)	41(2)	7(2)	-17(2)	-27(2)
C(30)	72(3)	39(2)	51(3)	5(2)	-30(2)	-17(2)
O(19)	26(1)	26(1)	39(2)	-4(1)	-3(1)	-10(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 6068kwh.

	x	y	z	U(eq)
H(57)	6050(50)	1070(30)	4900(30)	60(13)
H(58)	8930(40)	1100(20)	5620(20)	30(11)
H(55)	3920(40)	-3490(20)	5260(20)	28(10)
H(56)	1760(50)	-2490(30)	6720(30)	52(14)
H(45)	6898	1711	6227	26
H(7)	2025	-4326	6812	24
H(18)	3892	-2680	6661	25
H(1)	4337	-4638	9309	34
H(41)	2402	1879	7040	30
H(32)	8536	-2437	7009	31
H(5)	2739	-6297	7807	32
H(19)	5195	-3856	7654	29
H(42)	4680	1846	6506	30
H(28)	8420	-341	8709	35
H(54)	9971	1361	8183	36
H(15)	6141	-3417	6304	33
H(23)	5113	-872	8219	34
H(46)	6340	863	7505	29
H(34)	8663	-643	5854	24
H(39A)	821	-414	6622	35
H(39B)	1206	-952	7538	35
H(52)	10297	3706	8794	45
H(35A)	7616	-2317	5264	32
H(35B)	8944	-2252	5615	32
H(35C)	8320	-1501	4816	32
H(14)	8517	-4311	6213	38
H(8C)	2531	-6287	5947	36
H(8B)	1670	-5168	5744	36
H(8A)	1544	-5786	6650	36
H(12A)	9731	-7616	6327	44
H(12B)	9559	-7088	5386	44
H(50)	6616	3753	8130	40
H(53)	11280	2126	8634	45
H(25)	2091	356	9828	53

H(26)	1100	-876	9987	56
H(27)	2102	-2102	9258	46
H(3A)	4641	-7745	10085	59
H(3B)	3163	-7443	10602	59
H(30B)	11108	-3402	9106	65
H(30A)	9844	-3685	9690	65
H(59)	1760(50)	-2270(30)	5500(30)	61(15)
H(60)	1780(60)	-1310(40)	5450(30)	100(20)

Table 6. Torsion angles [°] for 6068kwh.

C(35)-N(2)-C(36)-O(12)	9.0(4)	O(7)-C(18)-C(19)-C(20)	68.2(3)
C(34)-N(2)-C(36)-O(12)	-179.5(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-51.6(3)
C(35)-N(2)-C(36)-C(37)	-167.5(3)	C(2)-C(1)-C(20)-C(6)	-0.5(5)
C(34)-N(2)-C(36)-C(37)	4.0(4)	C(2)-C(1)-C(20)-C(19)	-174.6(3)
C(9)-N(1)-C(7)-C(6)	-82.6(3)	C(5)-C(6)-C(20)-C(1)	1.7(5)
C(8)-N(1)-C(7)-C(6)	103.5(3)	C(7)-C(6)-C(20)-C(1)	179.6(3)
C(9)-N(1)-C(7)-C(17)	43.7(4)	C(5)-C(6)-C(20)-C(19)	175.8(3)
C(8)-N(1)-C(7)-C(17)	-130.2(3)	C(7)-C(6)-C(20)-C(19)	-6.4(5)
C(8)-N(1)-C(9)-O(3)	-7.6(5)	O(8)-C(19)-C(20)-C(1)	-44.6(4)
C(7)-N(1)-C(9)-O(3)	178.6(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(1)	-165.1(3)
C(8)-N(1)-C(9)-C(10)	169.0(3)	O(8)-C(19)-C(20)-C(6)	141.2(3)
C(7)-N(1)-C(9)-C(10)	-4.8(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(6)	20.7(4)
O(12)-C(36)-C(37)-C(38)	20.0(4)	C(15)-C(16)-C(17)-O(6)	92.1(4)
N(2)-C(36)-C(37)-C(38)	-163.5(3)	C(10)-C(16)-C(17)-O(6)	-88.3(3)
O(12)-C(36)-C(37)-C(43)	-152.8(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(7)	-150.5(3)
N(2)-C(36)-C(37)-C(43)	23.7(4)	C(10)-C(16)-C(17)-C(7)	29.1(4)
C(12)-O(4)-C(11)-C(10)	175.4(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-31.0(4)
C(12)-O(4)-C(11)-C(13)	-8.2(4)	C(10)-C(16)-C(17)-C(18)	148.7(3)
O(16)-C(45)-C(44)-O(15)	-58.8(3)	N(1)-C(7)-C(17)-O(6)	66.7(3)
C(46)-C(45)-C(44)-O(15)	-177.7(2)	C(6)-C(7)-C(17)-O(6)	-167.2(2)
O(16)-C(45)-C(44)-C(43)	176.3(2)	N(1)-C(7)-C(17)-C(16)	-54.0(3)
C(46)-C(45)-C(44)-C(43)	57.4(3)	C(6)-C(7)-C(17)-C(16)	72.1(3)
O(16)-C(45)-C(44)-C(34)	54.8(3)	N(1)-C(7)-C(17)-C(18)	-177.6(2)
C(46)-C(45)-C(44)-C(34)	-64.2(3)	C(6)-C(7)-C(17)-C(18)	-51.5(3)
C(39)-O(14)-C(40)-C(41)	174.5(3)	O(7)-C(18)-C(17)-O(6)	64.1(3)
C(39)-O(14)-C(40)-C(38)	-7.0(3)	C(19)-C(18)-C(17)-O(6)	-178.7(2)
C(42)-C(41)-C(40)-O(14)	176.2(3)	O(7)-C(18)-C(17)-C(16)	-171.4(2)
C(42)-C(41)-C(40)-C(38)	-2.1(5)	C(19)-C(18)-C(17)-C(16)	-54.2(3)
N(1)-C(7)-C(6)-C(20)	147.9(3)	O(7)-C(18)-C(17)-C(7)	-50.0(3)
C(17)-C(7)-C(6)-C(20)	22.9(4)	C(19)-C(18)-C(17)-C(7)	67.3(3)
N(1)-C(7)-C(6)-C(5)	-34.2(4)	C(38)-C(37)-C(43)-C(42)	-1.7(4)
C(17)-C(7)-C(6)-C(5)	-159.1(3)	C(36)-C(37)-C(43)-C(42)	171.5(3)
C(31)-C(32)-C(33)-C(47)	-2.9(5)	C(38)-C(37)-C(43)-C(44)	178.3(3)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	170.6(3)	C(36)-C(37)-C(43)-C(44)	-8.6(4)
C(39)-O(13)-C(38)-C(37)	-178.4(3)	O(15)-C(44)-C(43)-C(42)	-93.0(3)
C(39)-O(13)-C(38)-C(40)	5.9(3)	C(34)-C(44)-C(43)-C(42)	150.3(3)
C(43)-C(37)-C(38)-O(13)	-176.4(3)	C(45)-C(44)-C(43)-C(42)	30.6(4)
C(36)-C(37)-C(38)-O(13)	10.5(5)	O(15)-C(44)-C(43)-C(37)	87.1(3)
C(43)-C(37)-C(38)-C(40)	-1.2(4)	C(34)-C(44)-C(43)-C(37)	-29.7(4)
C(36)-C(37)-C(38)-C(40)	-174.3(3)	C(45)-C(44)-C(43)-C(37)	-149.3(3)
O(14)-C(40)-C(38)-O(13)	0.6(3)	C(37)-C(43)-C(42)-C(41)	2.7(5)
C(41)-C(40)-C(38)-O(13)	179.2(3)	C(44)-C(43)-C(42)-C(41)	-177.2(3)
O(14)-C(40)-C(38)-C(37)	-175.4(3)	C(40)-C(41)-C(42)-C(43)	-0.8(5)
C(41)-C(40)-C(38)-C(37)	3.2(5)	O(4)-C(11)-C(10)-C(16)	175.1(3)
C(20)-C(6)-C(5)-C(4)	-0.3(5)	C(13)-C(11)-C(10)-C(16)	-0.9(5)
C(7)-C(6)-C(5)-C(4)	-178.2(3)	O(4)-C(11)-C(10)-C(9)	-10.5(5)
C(21)-O(8)-C(19)-C(18)	-83.4(3)	C(13)-C(11)-C(10)-C(9)	173.5(3)
C(21)-O(8)-C(19)-C(20)	153.4(3)	C(15)-C(16)-C(10)-C(11)	3.6(4)
O(7)-C(18)-C(19)-O(8)	-52.2(3)	C(17)-C(16)-C(10)-C(11)	-176.0(3)
C(17)-C(18)-C(19)-O(8)	-172.0(2)	C(15)-C(16)-C(10)-C(9)	-170.9(3)

C(17)-C(16)-C(10)-C(9)	9.5(4)	C(54)-C(49)-C(48)-O(17)	-5.3(5)
O(3)-C(9)-C(10)-C(11)	-21.4(5)	C(50)-C(49)-C(48)-O(17)	172.8(3)
N(1)-C(9)-C(10)-C(11)	162.0(3)	C(50)-C(51)-C(52)-C(53)	-1.8(6)
O(3)-C(9)-C(10)-C(16)	152.8(3)	C(2)-C(51)-C(52)-C(53)	179.2(3)
N(1)-C(9)-C(10)-C(16)	-23.9(4)	C(20)-C(1)-C(2)-C(4)	-2.1(5)
C(12)-O(5)-C(13)-C(14)	-173.6(4)	C(20)-C(1)-C(2)-O(1)	179.2(3)
C(12)-O(5)-C(13)-C(11)	8.8(4)	C(5)-C(4)-C(2)-C(1)	3.7(6)
O(4)-C(11)-C(13)-O(5)	-0.4(4)	O(2)-C(4)-C(2)-C(1)	-176.6(3)
C(10)-C(11)-C(13)-O(5)	176.3(3)	C(5)-C(4)-C(2)-O(1)	-177.4(3)
O(4)-C(11)-C(13)-C(14)	-178.2(3)	O(2)-C(4)-C(2)-O(1)	2.4(4)
C(10)-C(11)-C(13)-C(14)	-1.5(5)	C(3)-O(1)-C(2)-C(1)	-171.7(4)
C(32)-C(33)-C(47)-C(28)	2.3(5)	C(3)-O(1)-C(2)-C(4)	9.5(4)
C(34)-C(33)-C(47)-C(28)	-171.0(3)	C(33)-C(32)-C(31)-O(11)	179.1(3)
C(32)-C(33)-C(47)-C(46)	-174.1(3)	C(33)-C(32)-C(31)-C(29)	0.5(5)
C(34)-C(33)-C(47)-C(46)	12.6(5)	C(30)-O(11)-C(31)-C(32)	169.1(4)
C(29)-C(28)-C(47)-C(33)	0.8(5)	C(30)-O(11)-C(31)-C(29)	-12.1(4)
C(29)-C(28)-C(47)-C(46)	177.3(3)	O(5)-C(13)-C(14)-C(15)	-176.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)-C(2)	-2.4(5)	C(11)-C(13)-C(14)-C(15)	1.2(5)
C(6)-C(5)-C(4)-O(2)	178.0(3)	C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	1.5(5)
C(3)-O(2)-C(4)-C(5)	166.5(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.9(5)
C(3)-O(2)-C(4)-C(2)	-13.2(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(1)	179.9(2)
C(19)-O(8)-C(21)-O(9)	-8.1(4)	C(47)-C(28)-C(29)-C(31)	-3.4(5)
C(19)-O(8)-C(21)-C(22)	171.6(2)	C(47)-C(28)-C(29)-O(10)	-179.8(3)
C(27)-C(22)-C(21)-O(9)	-177.2(3)	C(32)-C(31)-C(29)-C(28)	2.8(6)
C(23)-C(22)-C(21)-O(9)	3.2(5)	O(11)-C(31)-C(29)-C(28)	-176.0(3)
C(27)-C(22)-C(21)-O(8)	3.0(5)	C(32)-C(31)-C(29)-O(10)	179.8(3)
C(23)-C(22)-C(21)-O(8)	-176.5(3)	O(11)-C(31)-C(29)-O(10)	1.0(4)
C(10)-C(16)-C(15)-C(14)	-4.0(5)	C(30)-O(10)-C(29)-C(28)	-172.6(4)
C(17)-C(16)-C(15)-C(14)	175.6(3)	C(30)-O(10)-C(29)-C(31)	10.6(4)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	0.4(5)	C(13)-O(5)-C(12)-O(4)	-13.7(4)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-179.9(3)	C(11)-O(4)-C(12)-O(5)	13.5(4)
C(48)-O(17)-C(46)-C(45)	87.6(3)	C(54)-C(49)-C(50)-C(51)	-0.2(5)
C(48)-O(17)-C(46)-C(47)	-148.9(3)	C(48)-C(49)-C(50)-C(51)	-178.3(3)
O(16)-C(45)-C(46)-O(17)	53.5(3)	C(52)-C(51)-C(50)-C(49)	0.9(6)
C(44)-C(45)-C(46)-O(17)	174.2(2)	C(2)-C(51)-C(50)-C(49)	179.9(3)
O(16)-C(45)-C(46)-C(47)	-67.0(3)	C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	1.8(6)
C(44)-C(45)-C(46)-C(47)	53.7(3)	C(49)-C(54)-C(53)-C(52)	-1.1(6)
C(33)-C(47)-C(46)-O(17)	-148.3(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	1.0(6)
C(28)-C(47)-C(46)-O(17)	35.2(4)	C(1)-C(24)-C(25)-C(26)	-179.8(3)
C(33)-C(47)-C(46)-C(45)	-27.1(4)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.7(6)
C(28)-C(47)-C(46)-C(45)	156.4(3)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	-0.1(5)
C(36)-N(2)-C(34)-C(33)	86.3(3)	C(21)-C(22)-C(27)-C(26)	-179.7(3)
C(35)-N(2)-C(34)-C(33)	-102.2(3)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.2(6)
C(36)-N(2)-C(34)-C(44)	-42.4(4)	C(4)-O(2)-C(3)-O(1)	19.3(4)
C(35)-N(2)-C(34)-C(44)	129.2(3)	C(2)-O(1)-C(3)-O(2)	-17.9(4)
C(47)-C(33)-C(34)-N(2)	-151.1(3)	C(31)-O(11)-C(30)-O(10)	18.7(4)
C(32)-C(33)-C(34)-N(2)	35.5(4)	C(29)-O(10)-C(30)-O(11)	-18.0(4)
C(47)-C(33)-C(34)-C(44)	-24.7(4)		
C(32)-C(33)-C(34)-C(44)	161.8(3)		
O(15)-C(44)-C(34)-N(2)	-67.3(3)		
C(43)-C(44)-C(34)-N(2)	53.2(3)		
C(45)-C(44)-C(34)-N(2)	176.8(2)		
O(15)-C(44)-C(34)-C(33)	164.7(2)		
C(43)-C(44)-C(34)-C(33)	-74.9(3)		
C(45)-C(44)-C(34)-C(33)	48.8(3)		
C(53)-C(54)-C(49)-C(50)	0.3(5)		
C(53)-C(54)-C(49)-C(48)	178.4(3)		
C(40)-O(14)-C(39)-O(13)	10.5(3)		
C(38)-O(13)-C(39)-O(14)	-10.1(3)		
C(46)-O(17)-C(48)-O(18)	4.4(5)		
C(46)-O(17)-C(48)-C(49)	-176.2(3)		
C(54)-C(49)-C(48)-O(18)	174.1(3)		
C(50)-C(49)-C(48)-O(18)	-7.8(5)		

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

## 主論文目録

本学位論文は下記の発表論文による。

Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.:  
Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-ArnottinII  
*J. Org. Chem.* **71**, 9818-9823 (2006).



本学位論文の審査は、千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	濱田 康正
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	薬学博士	高山 廣光
副査	千葉大学教授（薬学研究院）	理学博士	石橋 正己