

不斉転写型クライゼン転位を鍵反応とした  
新規 *Kopsia* アルカロイド類の  
不斉全合成研究

2017 年

徳田 涼子

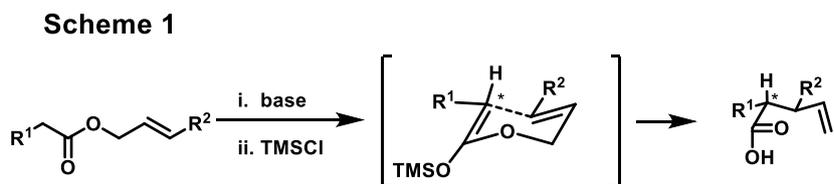
## 目次

序論	1
本論	
第一章 新規 <i>Kopsia</i> アルカロイド kopsiyunnanine K の不斉全合成	12
第一節 不斉転写型 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心の構築	13
第二節 <i>Kopsiyunnanine K</i> の不斉全合成	17
第二章 新規 <i>Kopsia</i> アルカロイド KAM1 の不斉全合成研究	22
第一節 シアノヒドリンを用いた閉環反応の試み	24
第二節 分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応による閉環の試み	26
第三節 閉環メタセシス反応の試み	29
第四節 ピペリジン窒素からの分子内 S <sub>N</sub> 2 反応による閉環反応の試み	36
結語	39
実験の部	40
参考文献	65
謝辞	67
主論文目録	68
論文審査委員	69

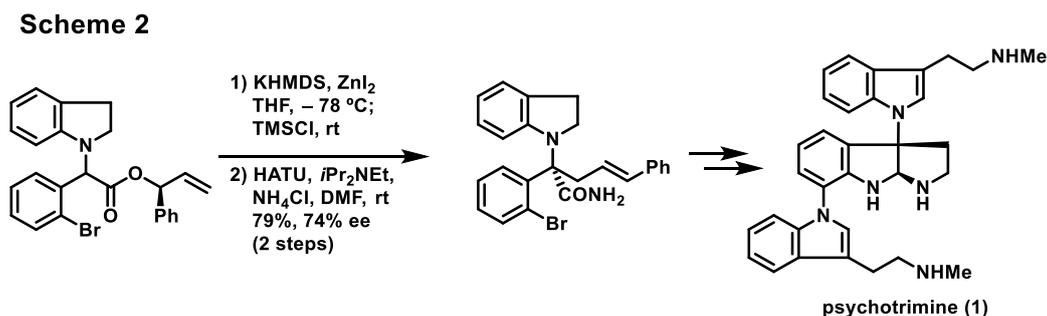
# 序論

## (1) Ireland-Claisen 転位反応

Claisen 転位は代表的な[3, 3]シグマトロピー転位の一つであり、アリルビニルエーテルから $\gamma, \delta$ -不飽和カルボニル化合物を与えることで知られている。本反応は、1912 年に Ludwig Claisen により報告されて以来、様々な分子の構築に利用されてきた<sup>1)</sup>。その中でも、Ireland-Claisen 転位反応は R. E. Ireland によって報告された Claisen 転位の変法であり、アリルエステルからシリルケテンアセタールを調製し、その後昇温することで、低温で高立体選択的に[3, 3]シグマトロピー転位が進行することが知られている<sup>2)</sup> (**Scheme 1**)。



当研究室の高橋らは、psychotrimine (**1**)の不斉全合成において、アリルエステルのアリル位に不斉中心を持った基質を不斉転写型の Ireland-Claisen 転位反応に付すことによって四級不斉中心の構築に成功している<sup>3)</sup> (**Scheme 2**)。



上記のようなアリル位に不斉中心を持った基質では、六員環遷移状態においてアリルエステルのフェニル基は、立体障害の少ないエクアトリアル位を取る。その際、新たに生成する四級不斉中心の立体化学は、エノラートにおけるオレフィンの幾何異性によって決まる(**Scheme 3**)。そこで、側鎖にキレーション能力の高い MEM 基を導入すれば、エノラートの酸素と側鎖の酸素との間に金属原子によるキレートが形成され、オレフィンの幾何異性を制御できると考えられる<sup>4)</sup> (**Figure 1**)。

Scheme 3

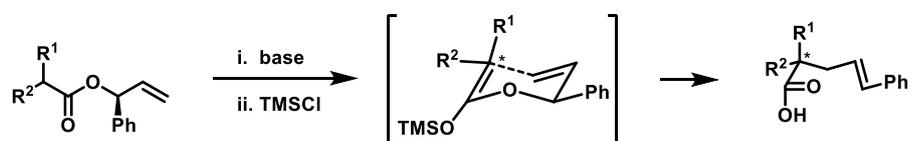
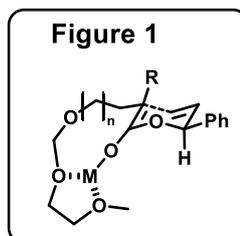
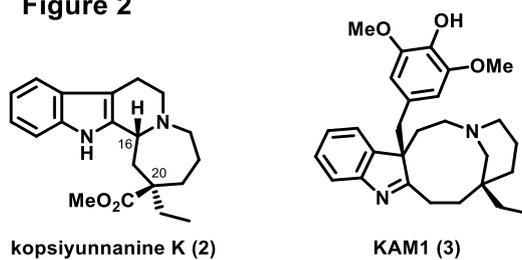


Figure 1



著者は今回、上記に示したような MEM 基を用いた基質を用いて、不斉転写型の Ireland-Claisen 転位反応を利用した kopsiyunnanine K (2)、及び KAM1 (3)の不斉全合成研究を行うこととした(Figure 2)。

Figure 2



## (2)モノテルペノイドインドールアルカロイド

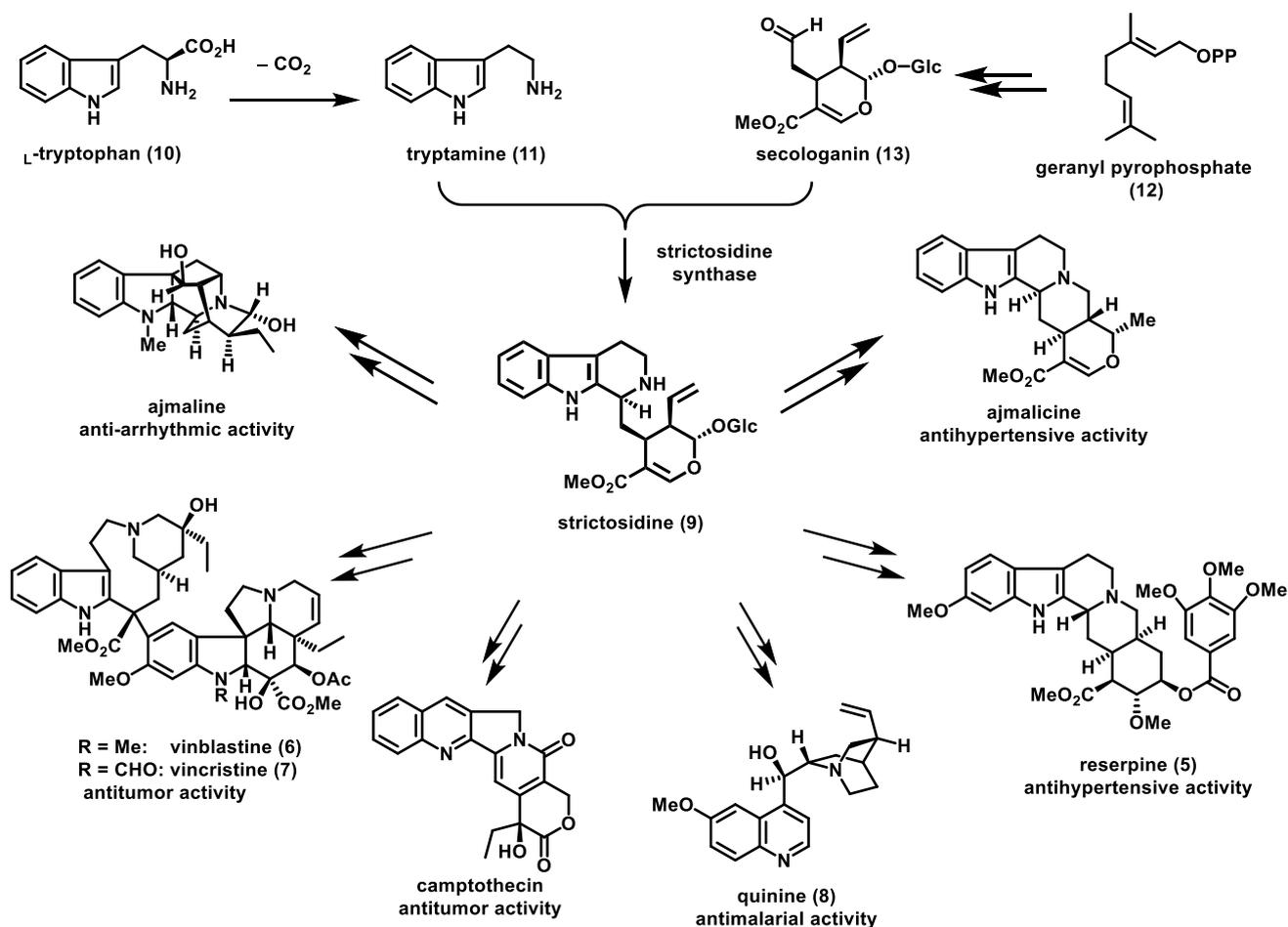
古くから、植物は民間伝承薬として広く利用されてきた。19世紀初頭に、*Papaver somniferum* から、鎮痛・鎮静活性を有する morphine (4, **Figure 3**)が史上初のアルカロイドとして発見されて以来、植物の成分探索研究が精力的に展開されてきた。その結果、現在までに多くの医薬品候補化合物が発見されており、植物由来の医薬品は、今日利用されている医薬品の4分の1以上にのぼると言われている<sup>5)</sup>。

その中でも、モノテルペノイドインドールアルカロイドは有用な生物活性を持つものが数多く存在している<sup>6)</sup>。例えば、血圧降下薬の reserpine (5)、抗腫瘍剤の vinblastine (6)や vincristine (7)、抗マラリア剤の quinine (8)など、強力な生物活性をもつ多様なアルカロイドが見出されてきた。これらの多様な構造は、共通前駆体である strictosidine (9)から導かれることが広く認識されている。なお、9 は、L-tryptophan (10)が脱炭酸してできた tryptamine (11)と、geranyl pyrophosphate (12)から導かれる secologanin (13)が縮合して生成することが証明されている<sup>7-9)</sup> (**Scheme 4**)。

**Figure 3**

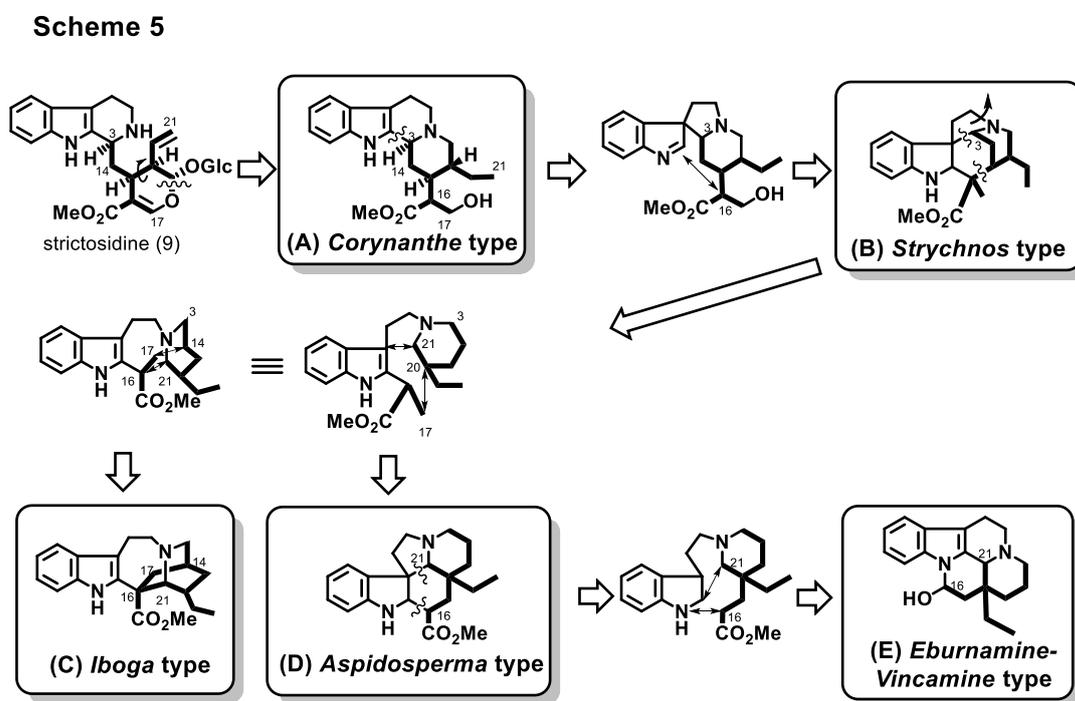


**Scheme 4**



これらの構造のうち、secologanin (13)由来の C<sub>9</sub>または C<sub>10</sub>のユニット部分は5つの基本骨格、(A) *Corynanthe* type、(B) *Strichnos* type、(C) *Iboga* type、(D) *Aspidosperma* type、(E) *Eburnamine-Vincamine* type に分類できる<sup>6)</sup>。

(A) *Corynanthe* type は strictosidine (9)の secologanin (13) 由来の部分が酵素的に加水分解した後、環化することによって生成する、モノテルペノイドインドールアルカロイドの生合成経路の最も初期の基本骨格である。本骨格が転位反応を含む種々の代謝を受けて、(B) *Strichnos* type、(C) *Iboga* type、(D) *Aspidosperma* type、(E) *Eburnamine-Vincamine* type に派生する。すなわち、C<sub>3</sub>ユニットが開裂した後、異なる部位に再結合することにより、それぞれの骨格が形成されると考えられている (Scheme 5)。



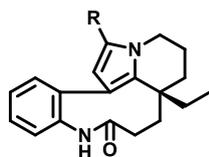
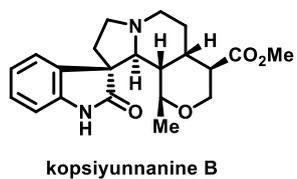
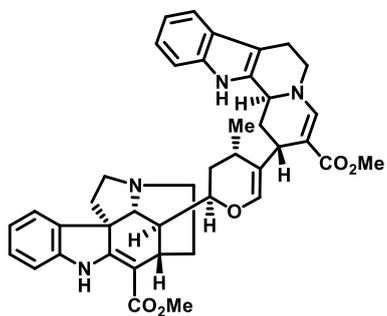
以上のように、モノテルペノイドインドールアルカロイドは、生合成の過程で転位など種々の変換を受けるため、多様な骨格をもつものが数多く見つかっている。これらアルカロイドの供給源は、主としてキョウチクトウ科(Apocynaceae)、マチン科(Loganiaceae)、そしてアカネ科(Rubiaceae)の3科であるが、属や種によってアルカロイドの生産能や生合成するアルカロイドに差異が認められている<sup>5)</sup>。

### (3) *Kopsia arborea*

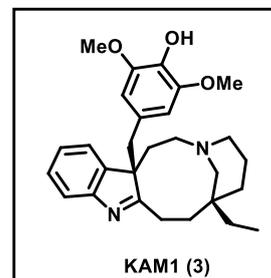
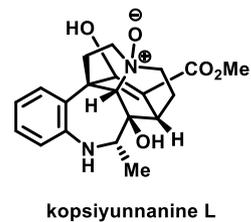
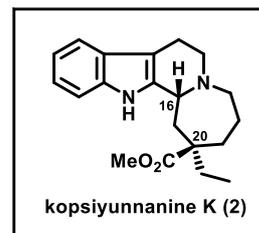
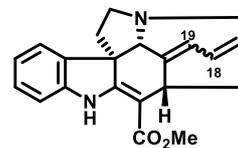
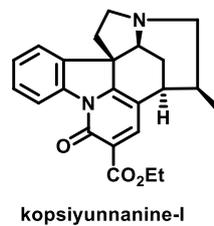
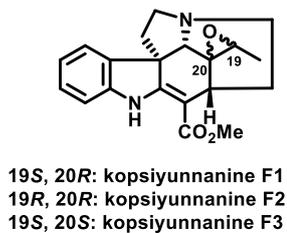
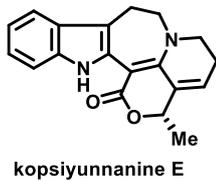
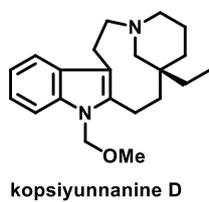
キョウチクトウ科は 220 属 1300 種からなる双子葉植物で、高木から草本まで多様な形態を持つ<sup>10)</sup>。その中で、*Kopsia* 属植物は現在 23 種が確認されており、その全てが樹高 2 ~15 m の木本植物である<sup>11)</sup>。中国南部から東南アジア、そしてオーストラリアに広く自生している。キョウチクトウ科 *Kopsia* 属植物由来のアルカロイドは、多様な炭素骨格を有し、有用な生物活性を持つものが数多く存在することで知られている。当研究室では生物活性を持つアルカロイドに着目し、中国雲南省に自生しており、23 種類ある *Kopsia* 属植物のうち、唯一民間伝承薬として用いられてきた *Kopsia arborea* の成分探索研究を行った。本植物は関節リウマチ、扁桃炎、咽頭炎など様々な疾患の治療に用いられてきたが、その有効成分、並びに治療効果の発現機序について、未だ十分な研究がおこなわれていない。そのため、本植物の成分探索研究、及び全合成による活性評価サンプルの供給は、創薬シーズの創成に貢献することが期待される。

これまでに当研究室で *K. arborea* から単離・構造決定された新規化合物の一例を **Figure 4** に示す。今回、これら新規アルカロイドのうち、kopsiyunnanine **K (2)** の不斉全合成、及び **KAM1 (3)** と仮称した化合物の不斉全合成研究を行った。

**Figure 4**



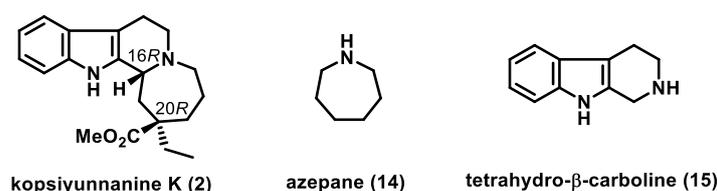
R = CH<sub>2</sub>OMe : kopsiyunnanine C1  
 R = CH<sub>2</sub>OEt : kopsiyunnanine C2  
 R = CH<sub>2</sub>OH : kopsiyunnanine C3



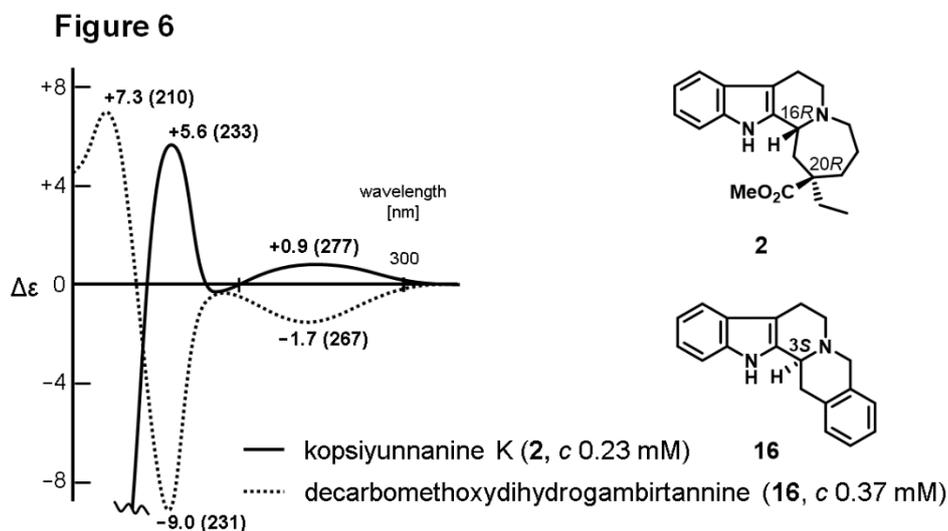
#### (4) 新規 *Kopsia* アルカロイド kopsiunnanine K の化学構造

Kopsiunnanine K (**2**)は、当研究室の小山によって *K. arborea* から単離された、新規モノテルペノイドインドールアルカロイドである。本化合物の構造は、1D 及び 2D NMR により、azepane (**14**)と tetrahydro- $\beta$ -carboline (**15**)が縮環した、モノテルペノイドインドールアルカロイドとしては初めて見出された骨格を持つと提出された(**Figure 5**)。

Figure 5

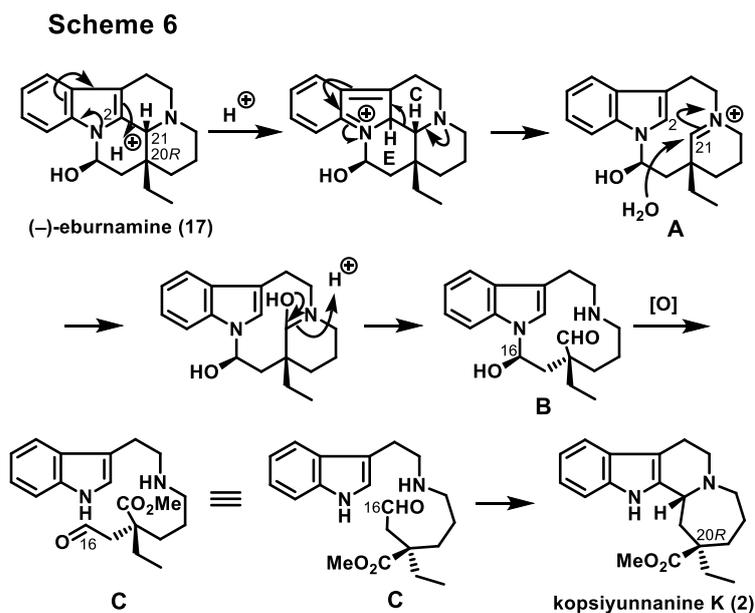


本化合物は C-16, 20 位に不斉中心を持つ。C-16 位の絶対立体配置は、類似の構造を持ち、絶対立体配置既知である decarbomethoxydihydrogambirtannine (**16**)と、CD スペクトルを比較することにより推定された。すなわち、**2** の CD スペクトルは **16** と反対のコットン効果を示したため、**2** の 16 位に相当する 3 位が *S* 配置の **16** とは反対の、*R* 配置であると推定された(**Figure 6**)。



一方、C-20 位の絶対立体配置は生合成の観点から *R* 配置であると推定された。すなわち、**2** は、同じく *K. arborea* から単離された(-)-eburnamine (**17**)から、C-20 位の立体化学を保持したまま、生合成されると考えた(**Scheme 6**)。はじめに、C-2 位のプロトン化に

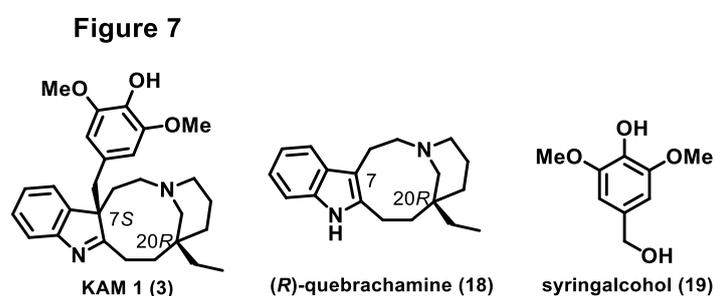
よって、C-2位-C-21位間の結合が開裂し、中間体 **A** が生成する。次に、**A** のイミニウム部位が加水分解されることで、アルデヒド体 **B** が生じる。続いてアルデヒドが酸化、エステル化を受け、C-16位のヘミアミナル部位が開裂することで、中間体 **C** となる。最後に **C** が酵素による立体選択的 Pictet-Spengler 反応を受けて環化し、**2** を生じる。以上のように、**2** の C-20位は(-)-eburnamine (**17**)の立体化学を反映した *R* 配置であると推定された。



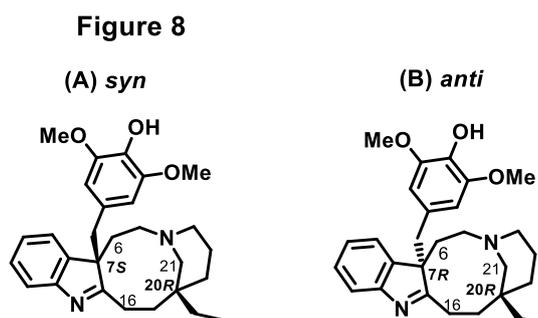
本推定構造を証明し、生物活性評価のサンプルを供給するために、本化合物の不斉合成を行った。その詳細については、第1章にて詳述する。

## (5) 新規 *Kopsia* アルカロイド KAM1 の化学構造

KAM1 (**3**)は、当研究室の佐々木によって *K. arborea* から単離された、新規モノテルペノイドインドールアルカロイドである<sup>12)</sup>。本化合物の構造は、1D 及び 2D NMR により、同じく *K. arborea* から単離された quebrachamine (**18**)の 7 位に syringalcohol (**19**)由来の置換基が結合した、特異な構造を有していることが示唆された(Figure 7)。本化合物は 7, 20 位に不斉四級炭素を持つ。C-20 位の絶対立体配置は、生合成の観点より、*R* 配置であると推定した。すなわち、天然に存在する *R* 体、*S* 体の quebrachamine のうち、本植物からは 20*R* のもののみが単離されたことから、**3** は 20*R* であると推察された。



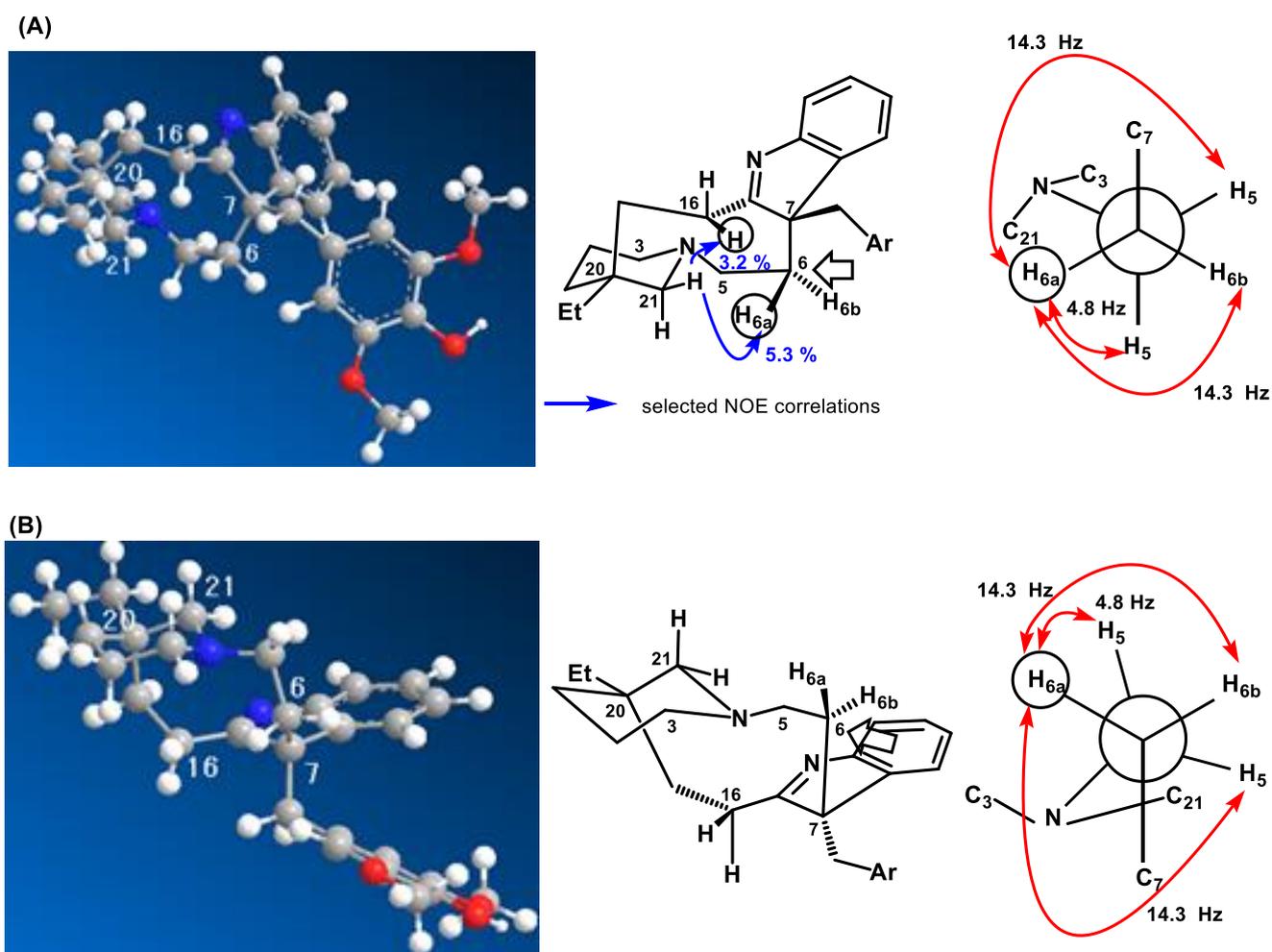
また、C-7 位については、MacroModel 計算をもとに推定された。本化合物の C-20 位の絶対立体配置を *R* 配置としたとき、C-7 位の立体配置によって、次の 2 つのジアステレオマーが可能である(Figure 8)。



すなわち、C-7 位が *S* 配置の際は *syn* 体(A)、*R* 配置の際は *anti* 体(B)となる。この 2 つの構造それぞれについて MacroModel 計算によって最安定配座を計算し、それを基に差 NOE 測定を行うことで本化合物の相対立体配置を推定した(Figure 9)。すなわち、H-21a のプロトンを照射したところ、H-6a および H-16 のプロトンに相関が認められた。計算した最安定配座によると、H-6a と H-21a の間で、NOE 相関が出る配置は(A)のみである。

また、H-21a と H-16a のプロトンとの NOE 相関も、この推定を支持した。なお、6 位の  $\delta$  2.49 (1H, ddd,  $J=14.3, 14.3, 4.8$  Hz, H-6a) のプロトンについては、配座(A)と(B)それぞれに関してカップリング定数から **Figure 9** に示すように帰属された。すなわち、6a プロトンは 6b プロトンとジェミナルで大きく割れ、5 位プロトンの片方とアンチ、もう一方の 5 位プロトンとゴーシュの配置をとっていると考えられた。

**Figure 9**



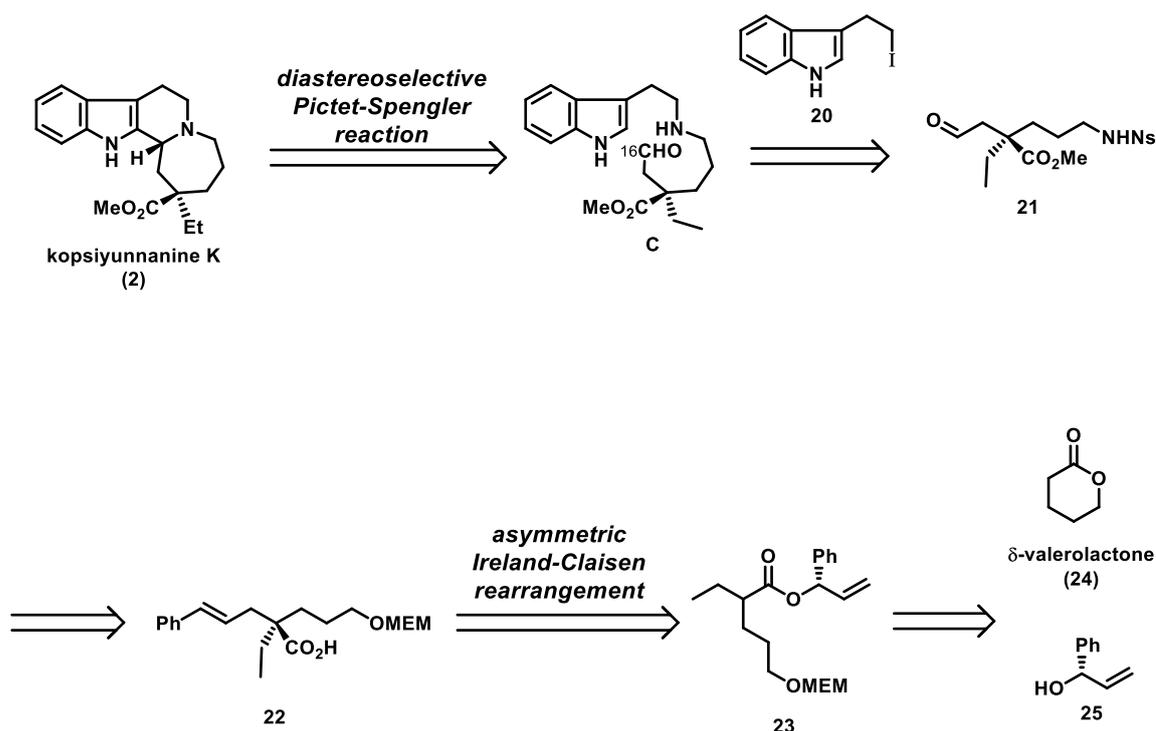
本推定構造を証明し、かつ生物活性評価のためのサンプルを供給するため、KAM1 の不斉全合成研究に着手した。その詳細については第 2 章で論述する。

# 本論

## 第一章 新規 *Kopsia* アルカロイド kopsiyunnanine K の不斉全合成

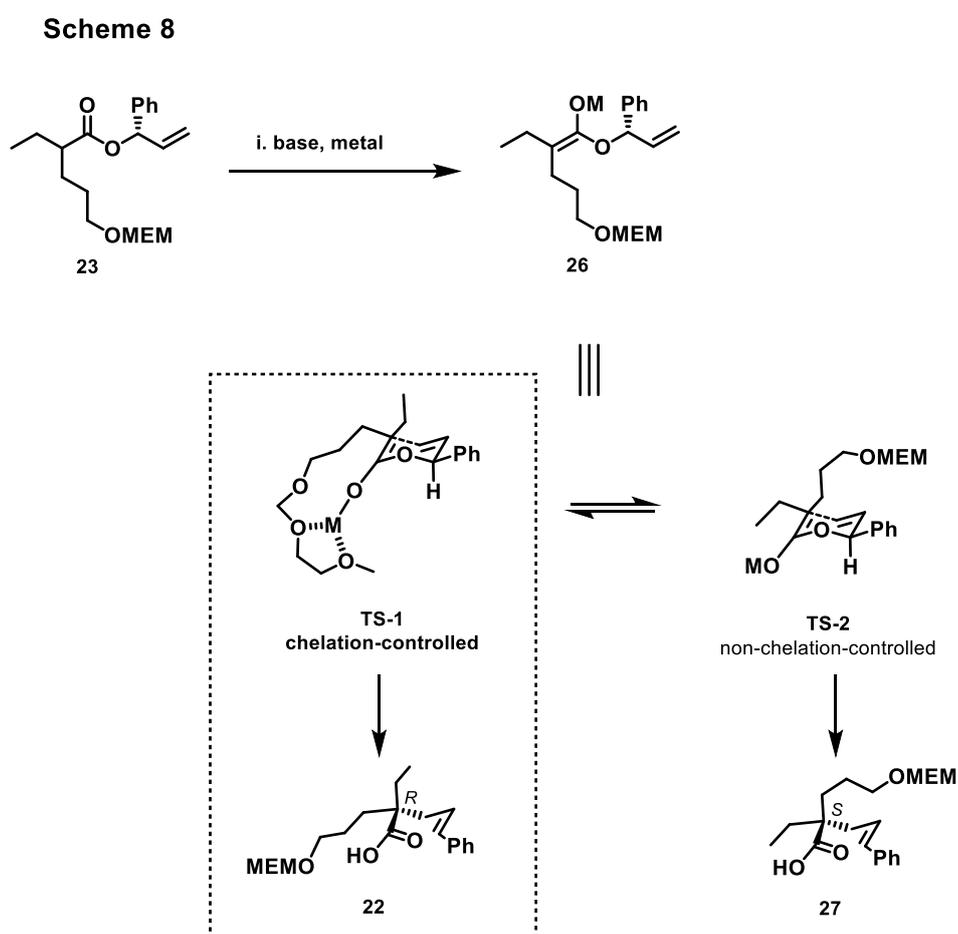
Kopsiyunnanine K (**2**)の不斉全合成について、下記のように逆合成解析を行った。**2**は序論 **Scheme 6** に示した推定生合成経路における、アルデヒド体 **C** の Pictet-Spengler 反応によって得られるものとした。**C** は、インドール **20** とアルデヒド体 **21** のアルキル化、続く Ns 基の脱保護により合成できると考えた。アルデヒド体 **21** は光学活性なカルボン酸 **22** のメチル化、MEM 基の脱保護、アミンの導入、続くオレフィンの酸化開裂により得られると考えた。カルボン酸 **22** の四級不斉中心は、アリルエステル **23** を不斉転写型 Ireland-Claisen 転位反応に付すことで構築できると考えた。アリルエステル体 **23** は、市販の  $\delta$ -valerolactone (**24**) と光学活性なアリルアルコール体 **25** から導けると考えた。

Scheme 7



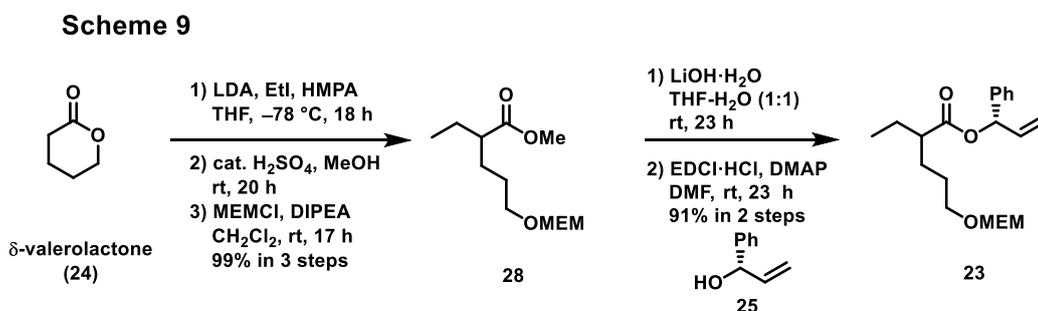
## 第一節 不斉転写型 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心の構築

不斉転写型 Ireland-Claisen 転位反応による立体選択性の制御については、次のように考察した。まず、光学活性なアリルアルコール **25** から調製したエステル **23** に塩基を作用させてアリルエステルエノラート **26** を発生させる。ここで、キレート効果を有する金属を加えることで、エノラートの酸素と MEM 基の酸素の間に金属原子によるキレート **TS-1** が形成され、高エナンチオ選択的に四級不斉中心が構築できると考えた (**Scheme 8**)。

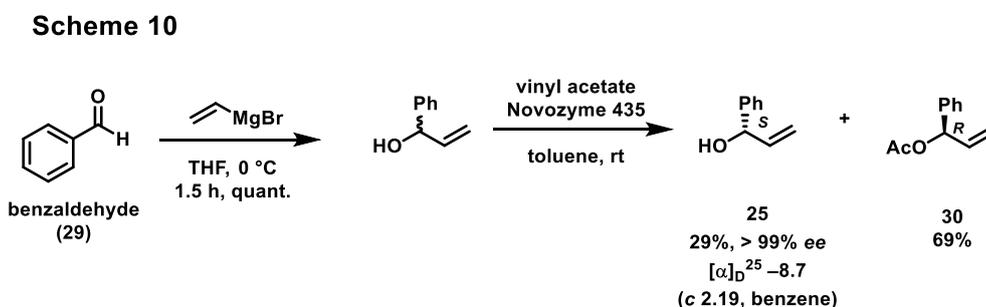


まず、クライゼン転位反応の基質となるアリルエステル体 **23** を合成した。市販の  $\delta$ -valerolactone (**24**)を出発原料とし、最初の3段階は化合物が低沸点であることに留意しながら、カルボニル $\alpha$ 位のエチル化、メタノリシス、一級水酸基の MEM 保護を無精製で行った。その結果、99%の収率で目的のエステル **28** を得ることに成功した(Scheme 9)。

光学活性なアリルアルコール **25** を、メチルエステル **28** のアルカリ加水分解によって得られたカルボン酸と脱水縮合することで、クライゼン転位反応の基質 **23** をジアステレオマー混合物として得た。**23** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  373  $[M + Na]^+$ を観測し、更に、 $^1H$ -NMR においてオレフィン $\delta$ 6.00 (2 $\times$ 1H, ddd,  $J=16.8, 9.9, 6.2$  Hz)、及び $\delta$ 5.31 (1H, ddd,  $J=16.8, 1.4, 1.4$  Hz)、 $\delta$ 5.30 (1H, ddd,  $J=16.8, 1.4, 1.4$  Hz)、 $\delta$ 5.25 (1H, dd,  $J=9.9, 1.4$  Hz)、 $\delta$ 5.24 (1H, dd,  $J=9.9, 1.4$  Hz)及び芳香族由来のピークを観測したことから決定した。

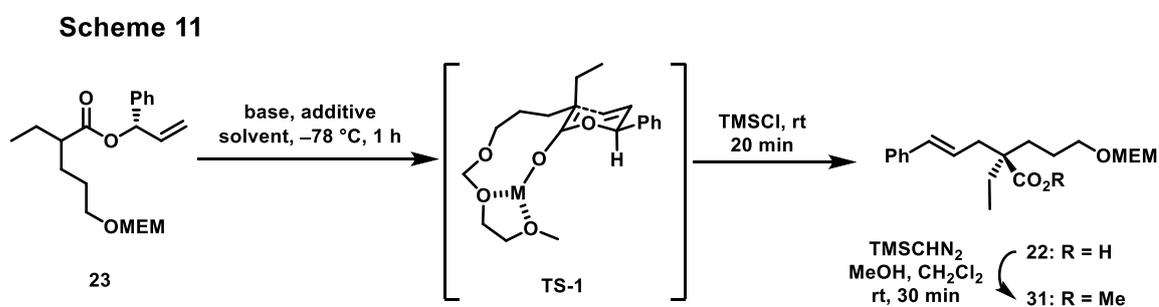


なお、不斉補助基となるアリルアルコール **25** は、Han らの文献<sup>13)</sup>に従い、以下のように調製した。Benzaldehyde (**29**)に Grignard 試薬を作用させることでビニル基を導入し、酵素を用いて光学分割することで 99% *ee* 以上のアリルアルコール **25** を得た。なお、本化合物の光学純度は chiral HPLC で決定し、絶対立体配置は旋光度を文献値と比較することで決定した(Scheme 10)。



続いて、鍵反応である不斉 Ireland-Claisen 転位反応について検討した。

まず、THF を溶媒として用い、塩基として KHMDS を加えて 1 時間攪拌し、アリルエステルエノラートを調製した後に、TMSCl を加えて即座に室温に昇温した (Scheme 11)。その結果、[3, 3]シグマトロピー転位反応が円滑に進行し、83% *ee* と、良好なエナンチオ選択性を示した。より強固なキレーションを形成させるべく、entry 2-6 で、各種金属試薬を添加した。しかしながら、entry 2-5 では基質が分解し、唯一反応が進行した Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> を添加した場合 (entry 6) でも光学活性が大幅に低下した (63% *ee*)。そのため、entry 7 では金属試薬の添加は行わず、溶媒として toluene を用いたところ、92% *ee* と、良好なエナンチオ選択性が発現した。なお、entry 7 と同様の条件で、塩基として LHMDS、NHMDS を用いた場合には、反応はほとんど進行しなかった (Table 1)。



**Table 1**

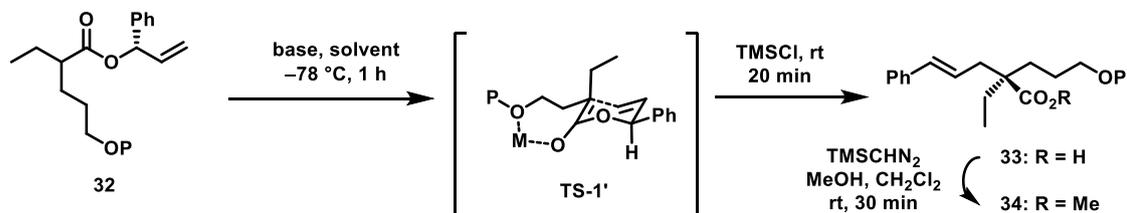
Entry	base	additive	solvent	31 (% , 2 steps)	e.e. (%) <sup>a)</sup>
1	KHMDS	—	THF	87	83
2	KHMDS	ZnI <sub>2</sub>	THF	decomp.	—
3	KHMDS	MgCl <sub>2</sub>	THF	decomp.	—
4	KHMDS	Et <sub>2</sub> Zn	toluene	decomp.	—
5	KHMDS	Me <sub>2</sub> AlCl	toluene	decomp.	—
6	KHMDS	Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	toluene	92	63
7	KHMDS	—	toluene	90	92
8	LHMDS	—	toluene	N.R.	—
9	NHMDS	—	toluene	trace	—

a) determined by chiral HPLC

本反応における MEM 基の有用性を確かめるべく、TBS 基、MOM 基を保護基として用いた基質でも検討を行った。その結果、エナンチオ選択性は TBS 基では 0.5% *ee*、MOM 基では 81% *ee* に留まった。この結果は、本反応がキレーションモデルを経由しているという仮説を支持している。

なお、本反応における光学純度は、得られたカルボン酸をメチル化することにより、メチルエステル体 **31** へと誘導してから測定し、その構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  387  $[M + Na]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  において  $\delta$  6.42 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz)、 $\delta$  6.08 (1H, ddd,  $J = 15.0, 7.2, 7.2$  Hz) にトランスオレフィン由来のピーク、及び  $\delta$  3.69 (3H, s) にメチルエステル由来のピークを観測したことから確認した。なお、絶対配置は、後述するように、誘導体の X 線結晶解析により決定している。

**Scheme 12**



**Table 2**

Entry	P	base	solvent	31 (% , 2 steps)	e.e. (%) <sup>a)</sup>
1	TBS	KHMDS	toluene	71	0.5
2	MOM	KHMDS	toluene	85	81
3	MOM	KHMDS	THF	82	67
4	MOM	LHMDS	THF	trace	—
5	MOM	NHMDS	THF	N.R.	—

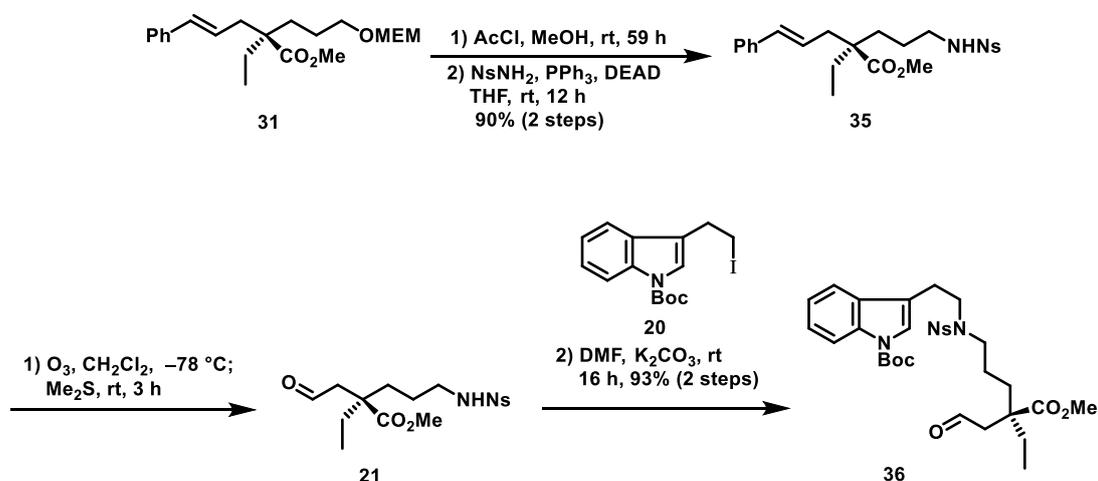
a) determined by chiral HPLC

## 第二節 Kopsiyunnanine K の不斉全合成

得られたメチルエステル **31** の MEM 基を脱保護し、Mitsunobu 反応によりアミド **35** を合成した。**35** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  483  $[M + Na]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  において Ns 基由来のピークを観測したことにより確認した。次いで **35** をオゾン分解によりアルデヒド体 **21** としてから、酸化に弱いインドールユニット **20** をアルキル化により導入することで、インドール体 **36** を良好な収率で得ることに成功した (Scheme 13)。アルデヒド体 **21** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$  において  $\delta$  9.71 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz) にアルデヒドのピークを観測したことにより決定し、インドール体 **36** の構造は ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  652  $[M + Na]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  により  $\delta$  9.73 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz) にアルデヒドのピーク、UV において 293.5 nm、及び 256.5 nm にインドールに特徴的なピークを観測したことにより決定した。

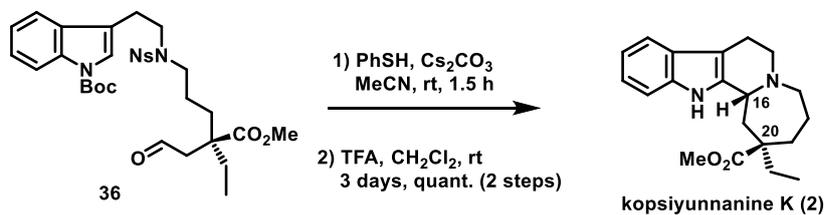
なお、アルデヒド体 **21** を Mitsunobu 条件にて tryptophol との反応に付して、インドールの導入を試みたところ、反応は全く進行しなかった。

Scheme 13



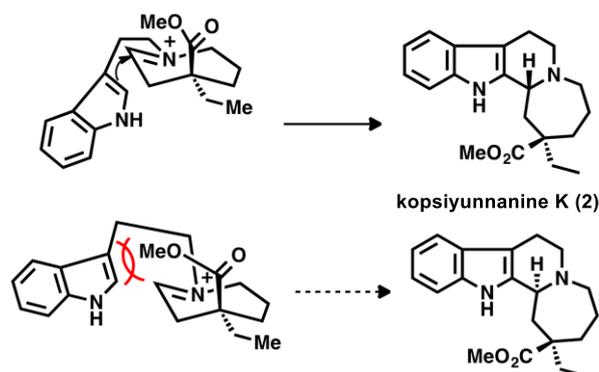
最後に、本基質に PhSH を用いて **36** の Ns 基を脱保護した後に、酸性条件で 3 日間、室温で攪拌を続けた。その結果、目的物質を単一ジアステレオマーとして、定量的に得ることに成功した。このことから、Pictet-Spengler 反応がジアステレオ選択的に進行していることが確認できた (Scheme 14)。

### Scheme 14



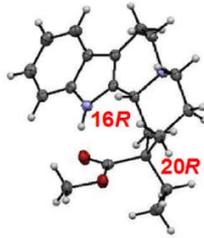
なお、本反応を 24 時間経過した時点で反応を停止させたところ、目的物質は単一のジアステレオマーとして、38%の収率で得られた。そのことから、本反応がジアステレオ選択的に進行した要因は、速度論的な要因であると考察している。すなわち、中間体となるイミニウムイオンにおけるエステル部位が立体障害となって、紙面下側からインドール部位が接近していると考えられる(Scheme 15)。

### Scheme 15



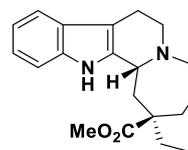
これにより、13 工程、総収率 68%で、kopsiyunnanine K (2)の不斉合成を達成した。また、得られた化合物を AcOEt と Et<sub>2</sub>O を用いて再結晶することで、不斉転写型クライゼン転位反応時点から 92% ee であった光学純度を 99.5% ee 以上に高めた。また、X 線結晶構造解析により、本化合物の絶対立体配置が 16*R*, 20*R*であることを確認した(Figure 10)。

Figure 10



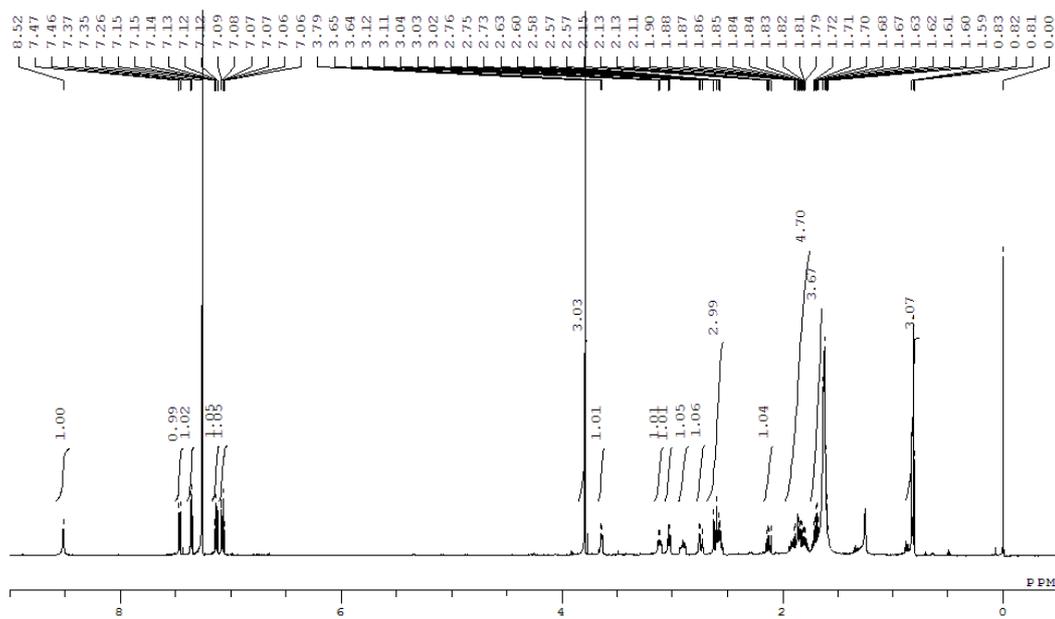
今回合成したものを天然の kopsiyunnanine K (**2**)と比較したところ、旋光度[synthetic:  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -68.1$  ( $c$  0.04, MeOH), natural:  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -60.0$  ( $c$  0.02, MeOH)]を含めた各種スペクトルデータが一致したことから、kopsiyunnanine K (**2**)の構造を決定した。

<sup>1</sup>H NMR spectra for natural and synthetic kopsiyunnanine K (2)

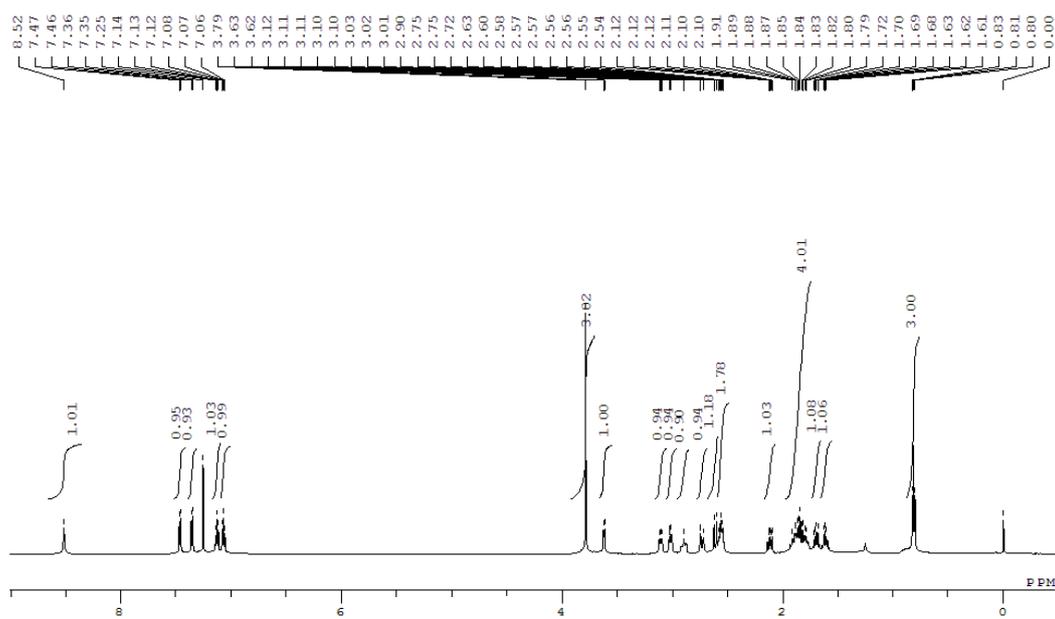


2

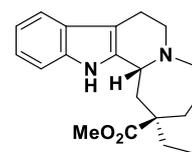
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz in CDCl<sub>3</sub>) Natural



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz in CDCl<sub>3</sub>) Synthetic

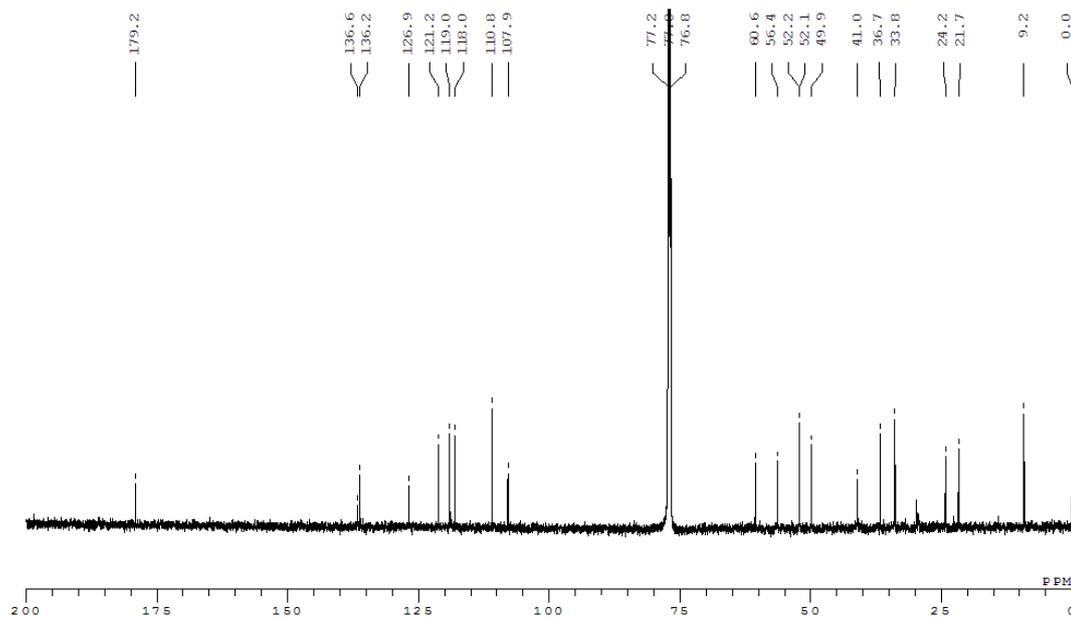


<sup>13</sup>C NMR spectra for natural and synthetic kopsiyunnanine K (**2**)

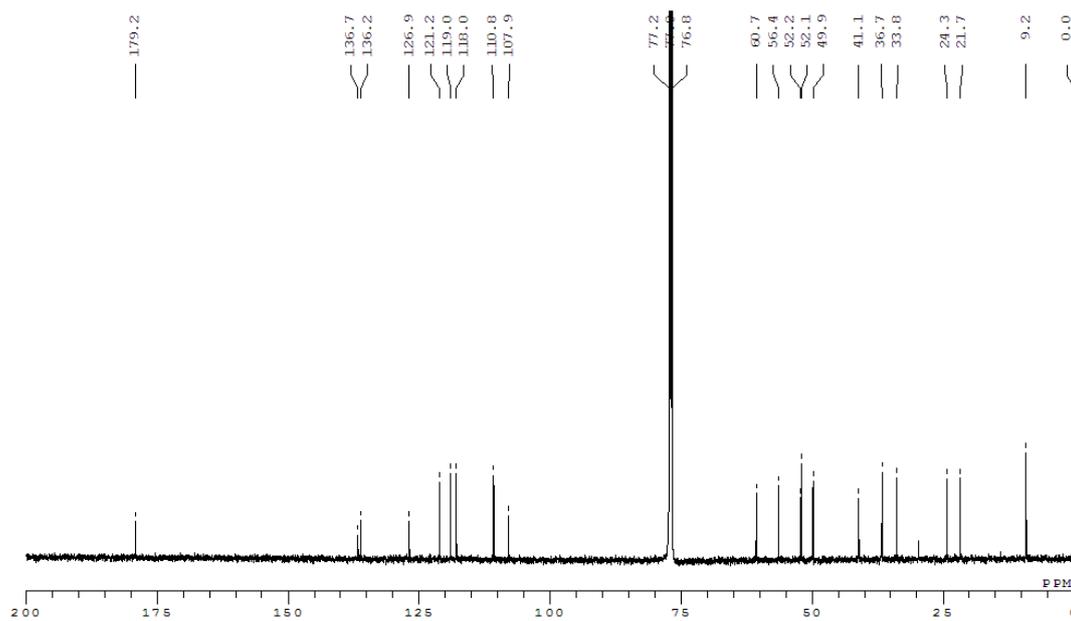


**2**

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz in CDCl<sub>3</sub>) Natural



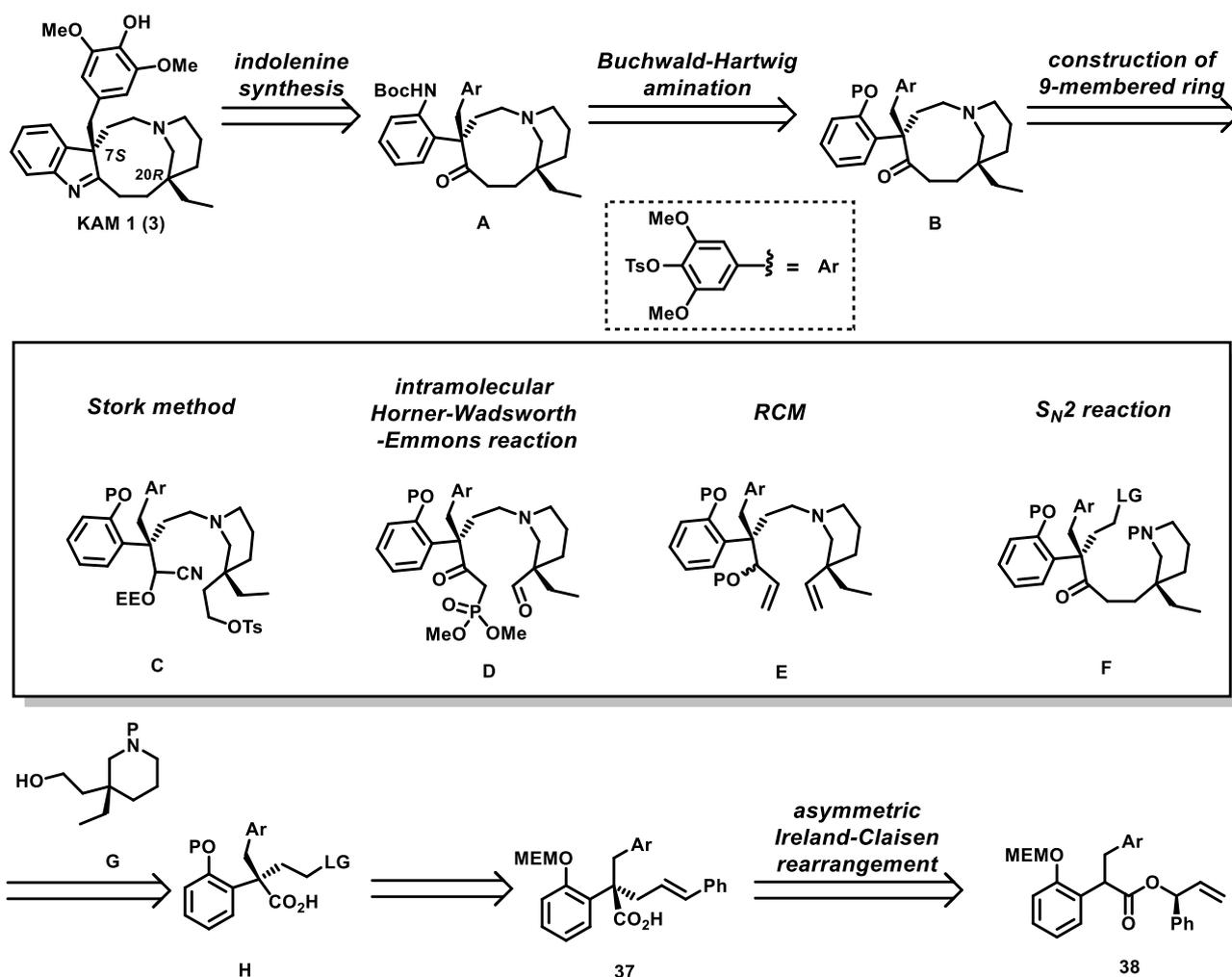
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz in CDCl<sub>3</sub>) Synthetic



## 第二章 新規 *Kopsia* アルカロイド KAM1 の不斉全合成研究

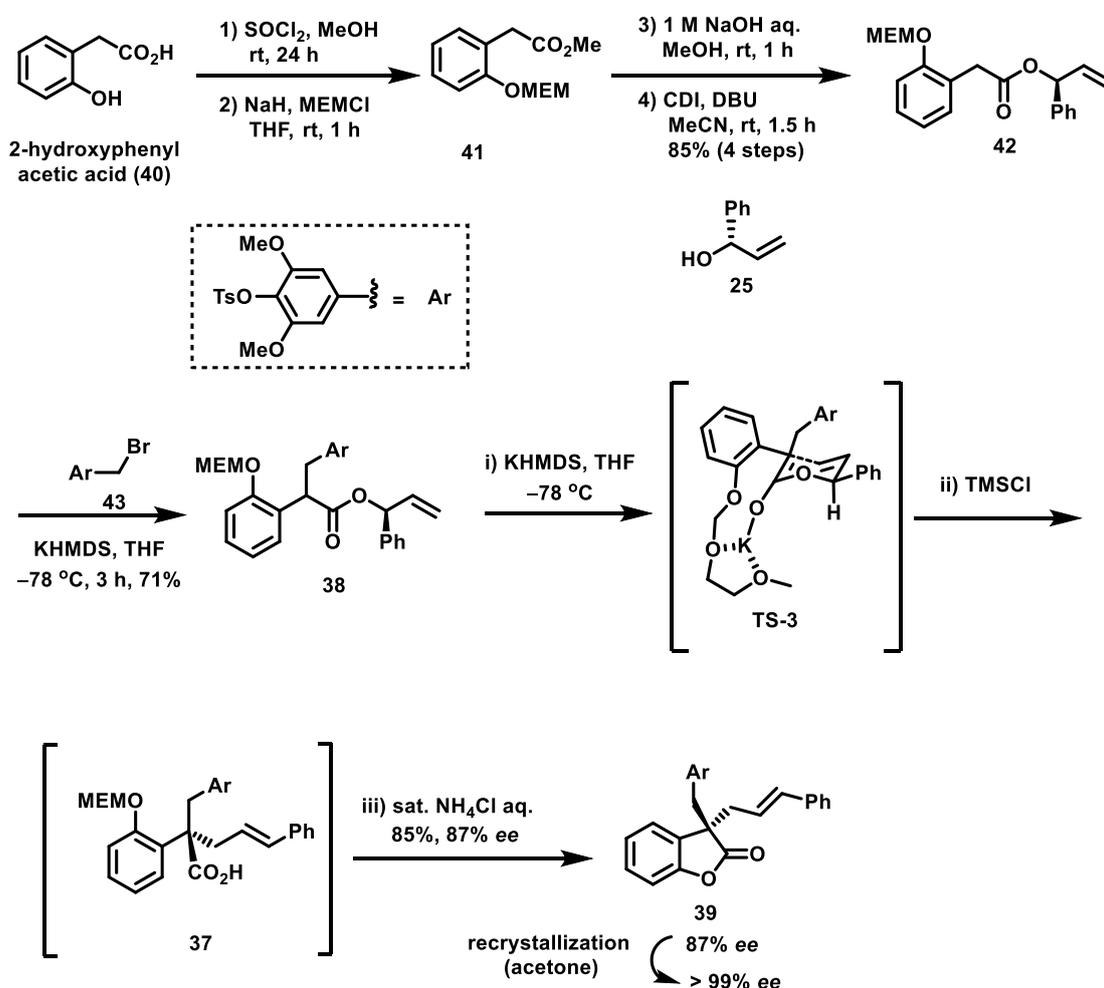
KAM1 (**3**)の不斉全合成研究について、下記のように逆合成解析を行った(Scheme 16)。本化合物のインドレニンの構築は合成の最終段階で行うこととし、前駆体 **A** は **B** のフェノール性水酸基のアミノ化により得られるものと考えた。本化合物で最難関と予想される九員環の構築は、基質 **C**、**D**、**E**、**F** から、それぞれシアノヒドリンを用いたアルキル化、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応、閉環メタセシス反応、ピペリジン窒素からの分子内  $S_N2$  反応を用いるルートを考案した。これらの基質は、光学活性なピペリジン **G** の誘導体と、**H** のカップリングにより得ることとした。また、**H** はカルボン酸 **37** から誘導することとし、**37** の四級不斉中心は **38** の不斉 Ireland-Claisen 転位反応により構築できると考えた。

Scheme 16



まず、当研究室の高橋が見出した手法に従い、ラクトン体 **39** の合成を行った<sup>14)</sup>(Scheme 17)。市販の 2-ヒドロキシフェニル酢酸(**40**)を出発原料に、メチルエステル化、MEM 保護を行い **41** を得た。次に **41** をアルカリ加水分解して得られたカルボン酸と、光学活性なアリルアルコール **25** との脱水縮合により **42** を合成した。続いて **43** を用いて  $C^{\alpha}$ アルキル化を行いクライゼン転位反応の反応基質となる **38** を 1:1 のジアステレオ混合物として得た。本基質を、KHMDS を用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応条件に付した後、酸性条件下、攪拌を続けることによって、MEM 基の脱保護、ラクトン化が起こり、ラクトン体 **39** を 86% *ee* で得た。さらに、本基質を再結晶することで、光学純度を 99% *ee* 以上に向上させた。

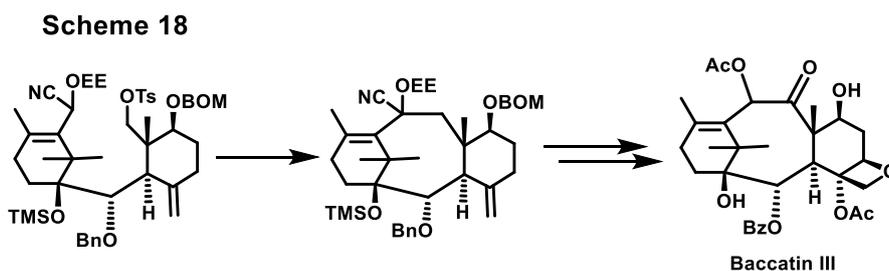
Scheme 17



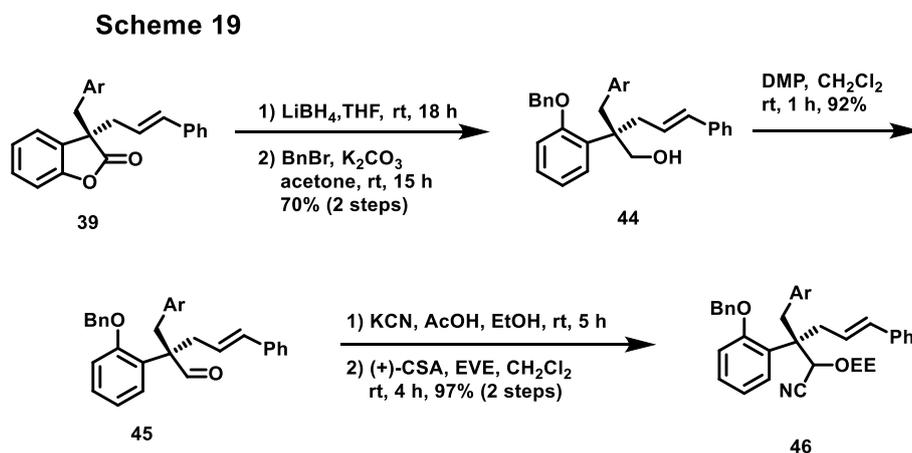
本ユニットを光学活性なピペリジンとカップリングさせた後、九員環構築法の検討を種々行った。次節以降では、その結果について述べる。

## 第一節 シアノヒドリンを用いた閉環反応の試み

九員環の合成法として、まず、シアノヒドリンを用いた分子内アルキル化、すなわち Stork 法を試みることにした<sup>15)</sup>。本反応は中員環の構築に実績があり、高度な歪みを持ち、反応点が立体的に嵩高い八員環の構築構築例もある(Scheme 18)。



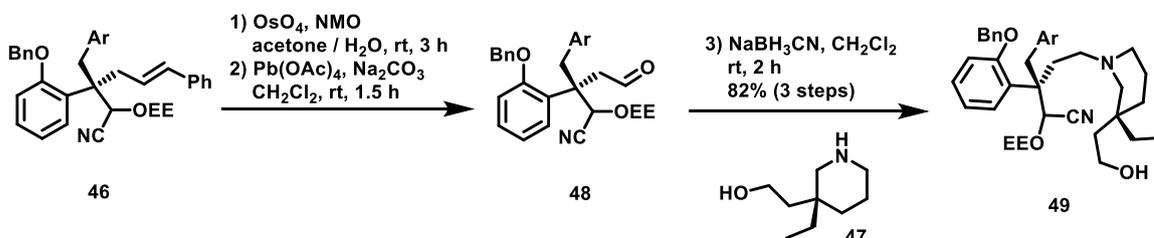
先ほどの工程で得られたラクトン **39** を還元し、弱塩基である炭酸カリウムを利用して、2 つある水酸基のうちフェノール性水酸基を選択的に Bn 保護して **44** へと誘導した。次に、一級水酸基の酸化により、アルデヒド **45** へと導いた。**45** のアルデヒド部位をシアノヒドリンへと変換し、水酸基をエトキシエチル基で保護することにより、**46** を 4 つのジアステレオマー混合物として得た(Scheme 19)。



そして、光学活性なピペリジン **47** と、**46** のオレフィンの酸化開裂により得られたアルデヒド誘導体 **48** との還元的アミノ化を経て、**49** を得た。**48** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  710  $[M + Na]^+$  を観測し、更に、 $^1H$ -NMR において  $\delta$  9.91 (0.24H, s)、 $\delta$  9.55 (0.43H, s)、 $\delta$  9.40 (0.34H, s) にそれぞれアルデヒドのピークを観測したことから、また、**49** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  829  $[M + H]^+$  を観測し、

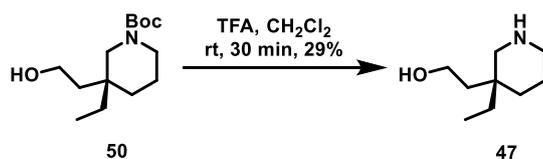
更に、 $^1\text{H-NMR}$ において $\delta 0.79$  (3H, t,  $J = 6.8$  Hz)にピペリジンユニットのエチル基由来のピークを観測したことにより確認した(Scheme 20)。

Scheme 20



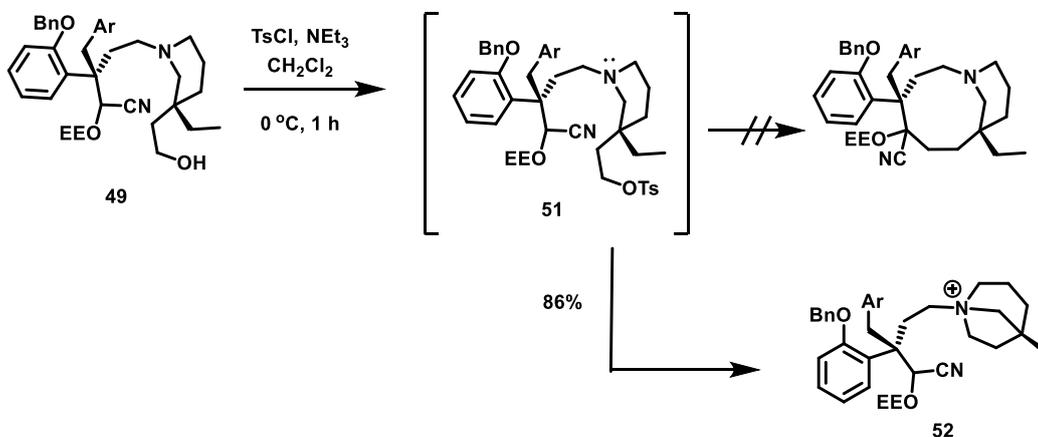
なお、光学活性なピペリジン **47** は文献に従って合成したピペリジン **50**<sup>16a)</sup>から、下記に示した反応で誘導した(Scheme 21)。

Scheme 21



しかしながら、**49**の水酸基に Ts 基を導入して Stork 法の基質 **51** を合成しようとしたところ、窒素からの求核攻撃が起こり、第四級アンモニウム **52** が生成してしまった(Scheme 22)。52 の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  811  $[\text{M}]^+$  を観測したことにより確認した。以上の結果により、本法による九員環の構築を断念した。

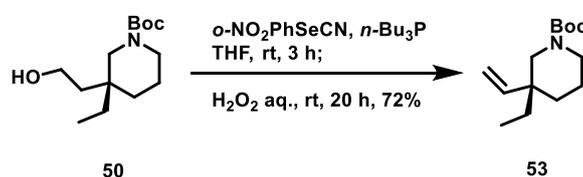
Scheme 22



## 第二節 分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応による閉環の試み

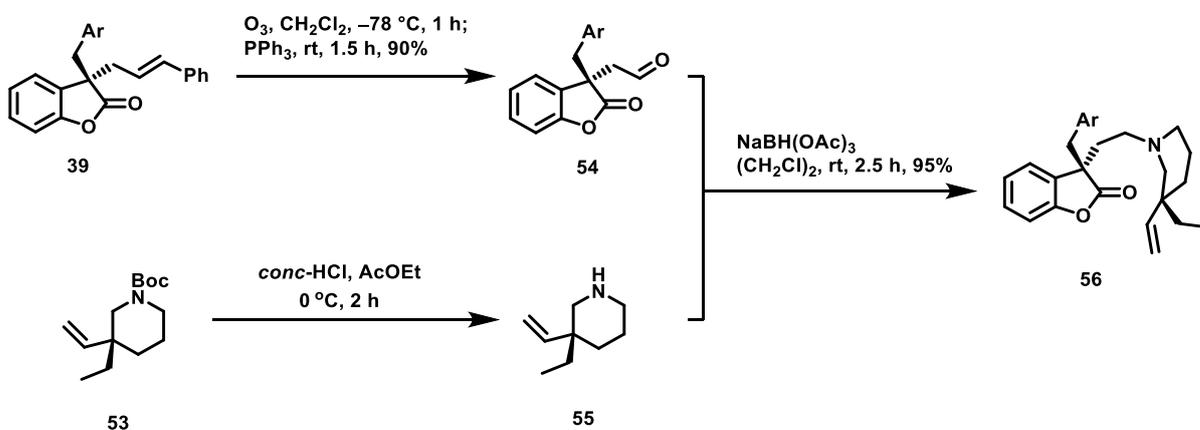
次に、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応による九員環の構築を試みた。文献既知のピペリジン **50**<sup>16a)</sup>を西沢グリーコ反応に付すことにより、**53**を調製した(Scheme 23)。**53**の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  262  $[M + Na]^+$ を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMR において  $\delta$ 5.59 (1H, dd,  $J = 16.9, 6.0$  Hz)、 $\delta$ 5.12–5.10 (1H, m)、 $\delta$ 5.01 (1H, d,  $J = 16.9$  Hz)にオレフィンのピークを観測したことにより確認した。

Scheme 23



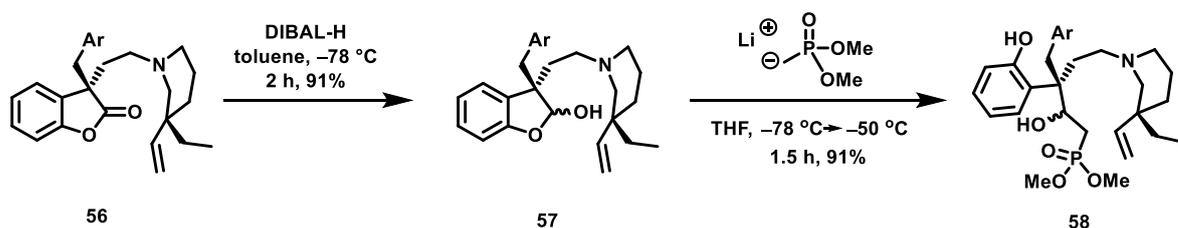
一方、ラクトン体 **39**をオゾン分解によりアルデヒド **54**として、**53**の Boc 基を脱保護して調製した光学活性なピペリジン **55**と還元的アミノ化条件に付すことにより **56**へと導いた(Scheme 24)。**56**の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  620  $[M + H]^+$ を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMR においてシリングル基  $\delta$ 5.93 (2H, s)をはじめとしたラクトン体由来のピーク、オレフィン  $\delta$ 5.48 (1H, dd,  $J = 17.8, 11.0$  Hz)、 $\delta$ 4.98 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz)、 $\delta$ 4.78 (1H, d,  $J = 17.9$  Hz)をはじめとしたピペリジン由来のピークをそれぞれ観測したことにより確認した。

Scheme 24



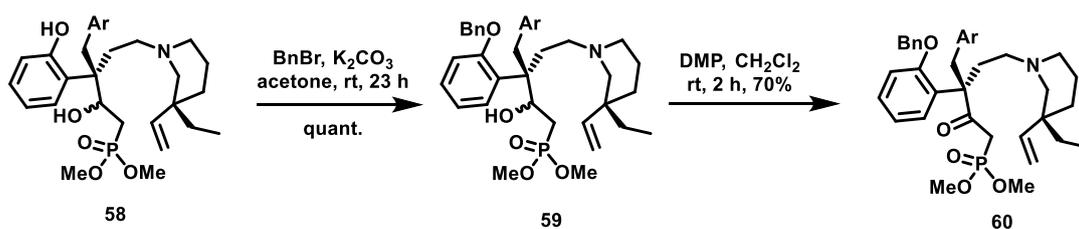
**56** を DIBAL 還元でラクトール体 **57** とした後、メチルホスホン酸ジメチルのリチウム塩を作用させることにより、リン酸エステル **58** をジアステレオマー混合物として得た (Scheme 25)。 **58** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  746  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  において  $\delta$  3.72 (3H, s)、 $\delta$  3.70 (6H, s)、 $\delta$  3.68 (3H, s) にホスホン酸ジメチル由来の特徴的なピークを観測しことにより確認した。

Scheme 25



**58** を炭酸カリウム存在下、フェノール性水酸基を選択的に Bn 基で保護した後、**59** の二級水酸基を DMP により酸化して、**60** へと導いた (Scheme 26)。 **60** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  834  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^{13}\text{C-NMR}$  において  $\delta$  214.5 にカルボニルのピークを観測しことにより確認した。

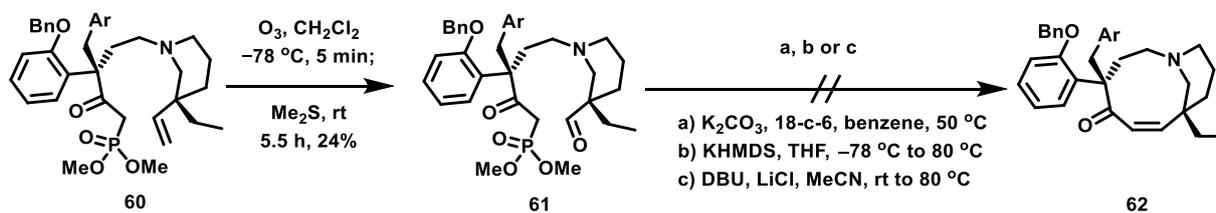
Scheme 26



得られた **60** をオゾン分解することで、Horner-Wadsworth-Emmons 反応の基質 **61** を合成した(Scheme 27)。 **61** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  836  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^1H$ -NMR において  $\delta$ 9.49 (1H, s) にアルデヒドのピークを観測しことにより確認した。

しかしながら、**61** を種々 Horner-Wadsworth-Emmons 反応で用いられる塩基性条件に付したが、反応は全く進行しなかった。

Scheme 27



### 第三節 閉環メタセシス反応の試み

次に、反応性の高い Grubbs 試薬を用いた閉環メタセシス反応を用いた九員環の構築を試みることにした。ラクツール体 **57** に Grignard 試薬により、ビニル基を導入し、オレフィン体 **63** とした。**63** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  650  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  において  $\delta$  5.74–5.69 (1H, m)、 $\delta$  5.64 (1H, dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz)、 $\delta$  5.37 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz)、 $\delta$  5.13 (2H, d,  $J = 10.6$  Hz) にオレフィンのピークを観測したことにより確認した。このようにして得た基質 **63** を RCM 反応条件に付した (Scheme 28)。Entry 1 では 40 °C で反応に付したものの、殆ど反応が進行しなかった。Entry 2 では 80 °C に昇温したが、目的物質を得ることはできなかった。本基質の窒素が反応の進行を妨げている可能性を考え、entry 3 では *p*-トルエンスルホン酸を添加したが、目的物を得ることが出来なかった。Entry 4 では 140 °C まで昇温したが、基質が崩壊し、目的とする物質は得られていなかった (Table 3)。

Scheme 28

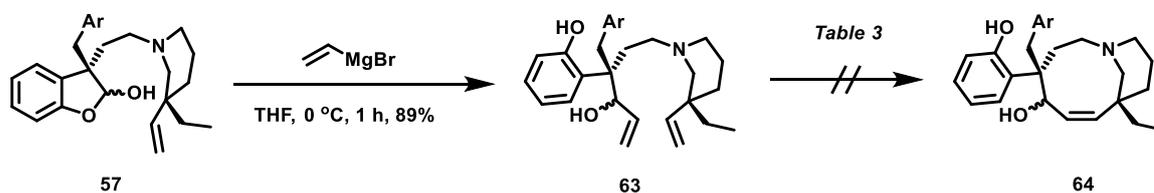
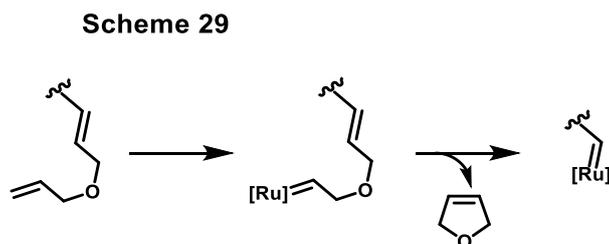


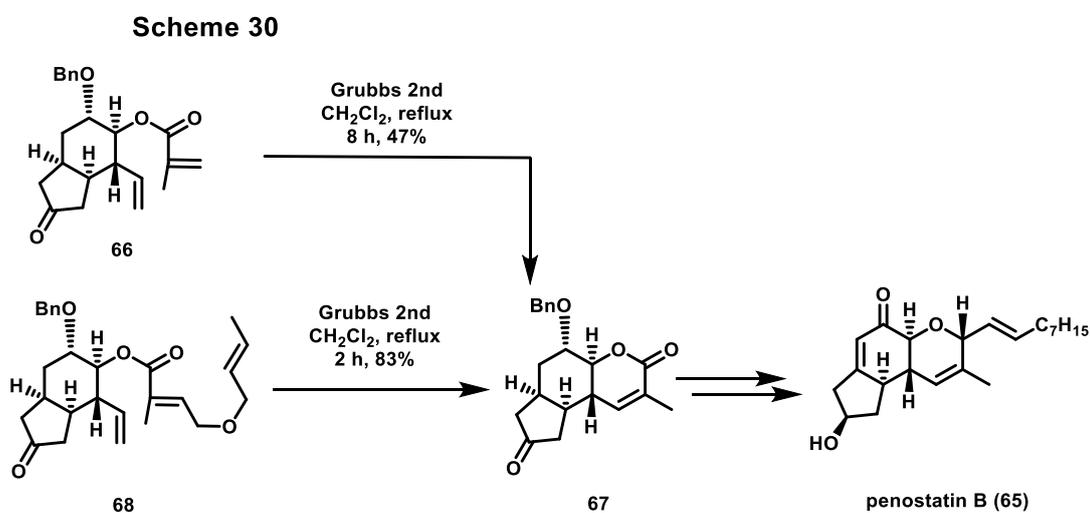
Table 3

Entry	catalyst	additive	solvent	condition	Results
1	Grubbs 2 <sup>nd</sup>	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C, 12 h	S.M. ( <b>63</b> ) mixt.
2	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>nd</sup>	—	toluene	80 °C, 12 h	T.M. ( <b>64</b> ) wasn't detected
3	Grubbs 2 <sup>nd</sup>	<i>p</i> -TsOH	toluene	80 °C, 24 h	T.M. ( <b>64</b> ) wasn't detected
4	Hoveyda-Grubbs 2 <sup>nd</sup>	<i>p</i> -benzoquinone	xylene	140 °C, 24 h	complex mixture

RCM 反応が進行しなかった原因は、反応部位が嵩高いために、Grubbs 試薬が接近できなかったためであると考えた。そこで、次に、relay-RCM を試みることにした。Relay-RCM では、基質に立体障害の少ないオレフィン側鎖を導入することで、ルテニウム触媒が段階的に反応点に接近する (Scheme 29)。そのため、本手法は反応部位の制御と、嵩高い反応部位での反応に適していることが示されている<sup>18)</sup>。

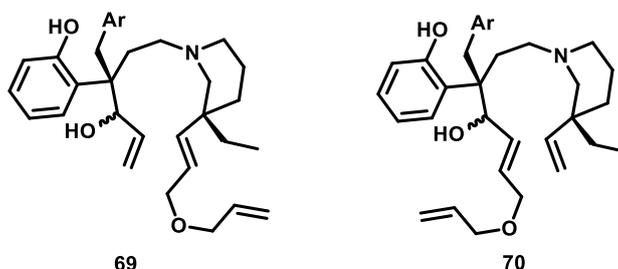


例えば、penostatin B (**65**) の全合成<sup>17)</sup>において、基質 **66** を用いた RCM 反応では環化体 **67** の生成は収率 47% に留まったが、基質 **68** を用いた relay-RCM では、83% と良好な収率で環化体 **67** を得ている (Scheme 30)。



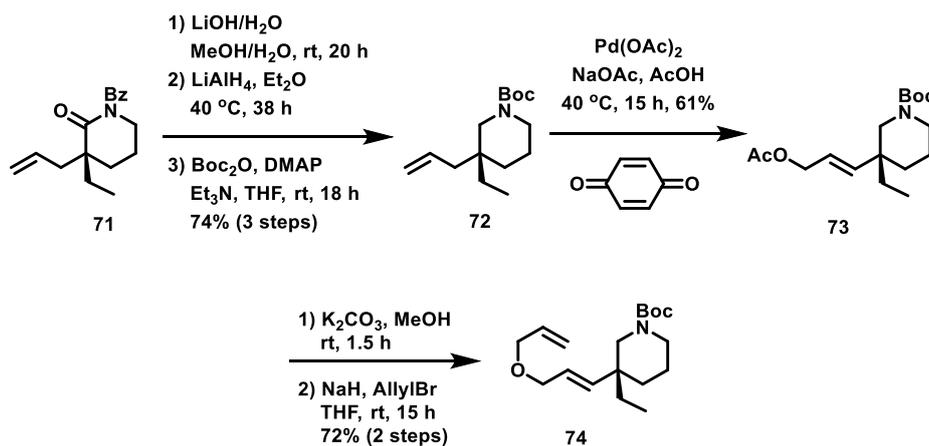
Relay RCM の基質として、ピペリジン側に側鎖を伸長した基質 **69** と、もう一方から側鎖を伸ばした基質 **70** を設計した(Figure 11)。

Figure 11



まず、基質 **69** の調製について述べる。文献既知の光学活性なピペリジン **71**<sup>16b</sup>) に対して、Bz 基の脱保護、続く LAH 還元、窒素の Boc 保護をすることによって **72** へと変換した(Scheme 31)。得られた **72** に対し、Pd 触媒を用いて水酸基の導入と二重結合の内部異性化を一挙に行うことで、**73** へと誘導した。**73** の Ac 基の脱保護、続く Allyl 基の導入を行うことで、**74** へと変換した。**74** の構造は、<sup>1</sup>H-NMR において  $\delta$ 5.95–5.88 (1H, m)、5.53–5.45 (1H, m)、5.47 (1H, d,  $J=16.0$  Hz)、 $\delta$ 5.27 (1H, d,  $J=17.4$  Hz)、 $\delta$ 5.18 (1H, d,  $J=10.1$  Hz) にオレフィンのピークを観測したことにより確認した。

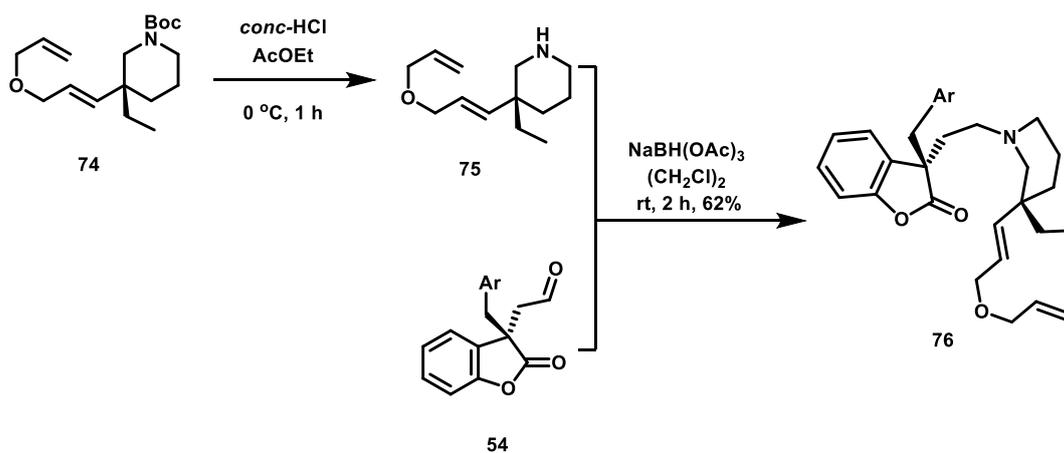
Scheme 31



**74** の Boc 基を脱保護することにより、光学活性なピペリジン **75** を調製した。**75** とアルデヒド **54** を還元的アミノ化条件に付すことで、**76** を合成した(Scheme 32)。**76** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  690  $[M + H]^+$  を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMR におい

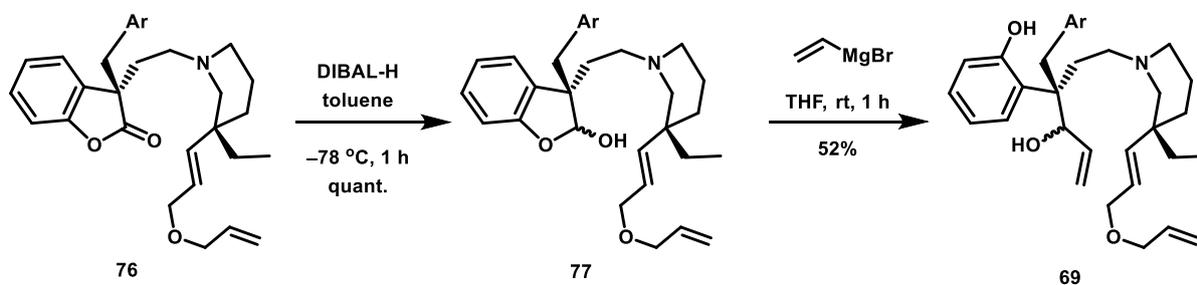
てシリングル基 $\delta 5.93$  (2H, s)をはじめとしたラクトン体由来のピーク、オレフィン $\delta 5.93$ - $5.84$  (1H, m)、 $\delta 5.38$ - $5.30$  (2H, overlapped)、 $\delta 5.24$  (1H, d,  $J = 17.2$  Hz)、 $\delta 5.15$  (1H, d,  $J = 10.3$  Hz)をはじめとしたピペリジン由来のピークを観測したことにより確認した。

**Scheme 32**

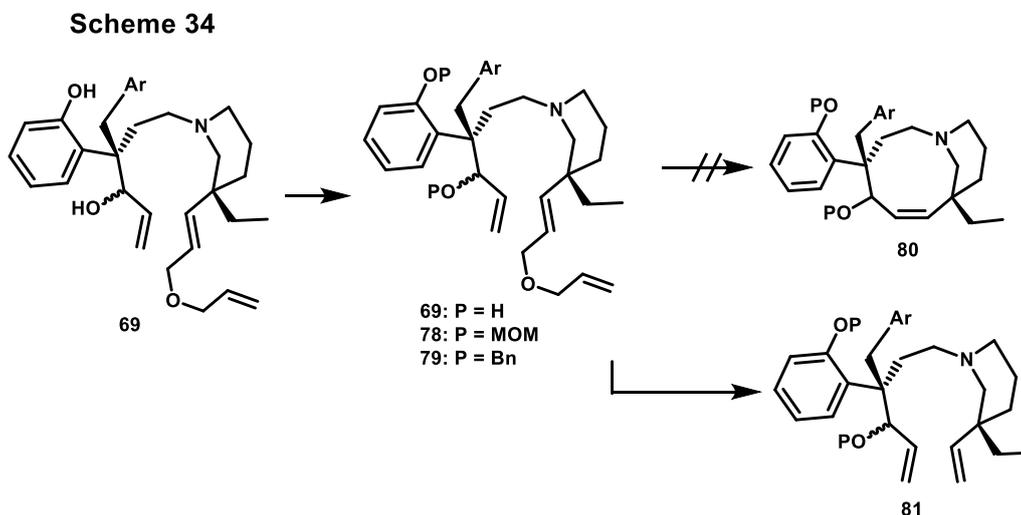


**76**をDIBAL還元が付してラクツール体**77**へと誘導し、Grignard試薬と反応させることで、基質**69**を合成した(Scheme 33)。**69**の構造は、ESI-MSにより擬似分子イオンピーク  $m/z$  720  $[M + Na]^+$ を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMRにおいてオレフィン $\delta 5.93$ - $5.87$  (1H, m)、 $\delta 5.73$ - $5.71$  (1H, m)、 $\delta 5.47$ - $5.38$  (3H, overlapped)、 $\delta 5.26$  (1H, d,  $J = 17.2$  Hz)、 $\delta 5.17$ - $5.14$  (1H, overlapped)のピークを観測したことにより確認した。

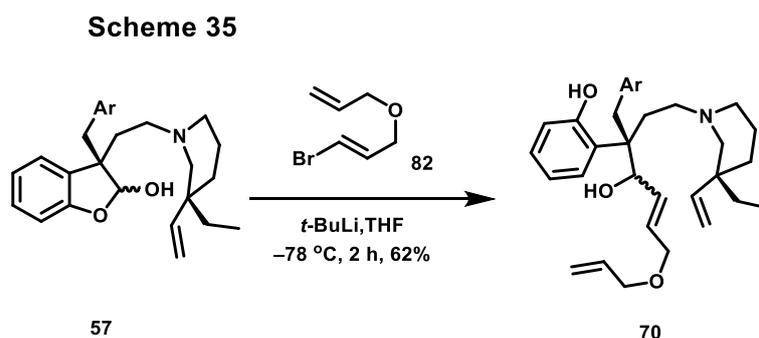
**Scheme 33**



69 及び各種保護基を導入した基質を RCM 条件に付したものの、環化反応は進行せず、側鎖が脱離した基質 81 が得られるのみであった(Scheme 34)。なお、これらの生成物については、ESI-MS で構造を確かめている。

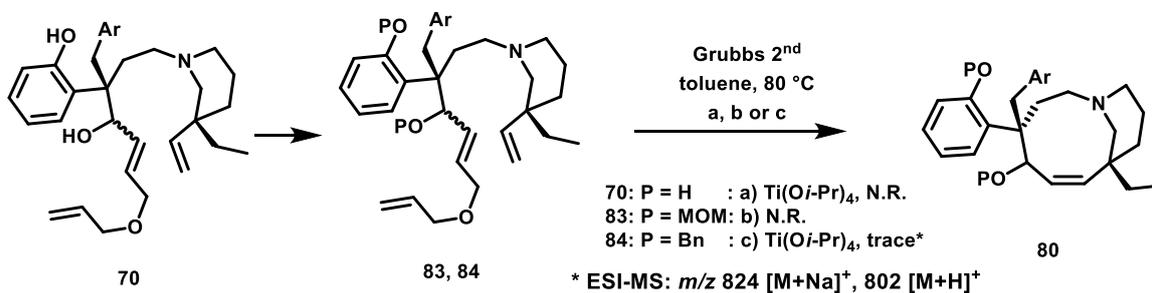


一方、ビニルブロマイド 82 を *t*BuLi でリチオ化して、ラクツール 57 と反応させることで、基質 70 をジアステレオマー混合物として得た(Scheme 35)。70 の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  720  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  においてオレフィン領域のピークを 8 H 分、観測したことにより確認した。



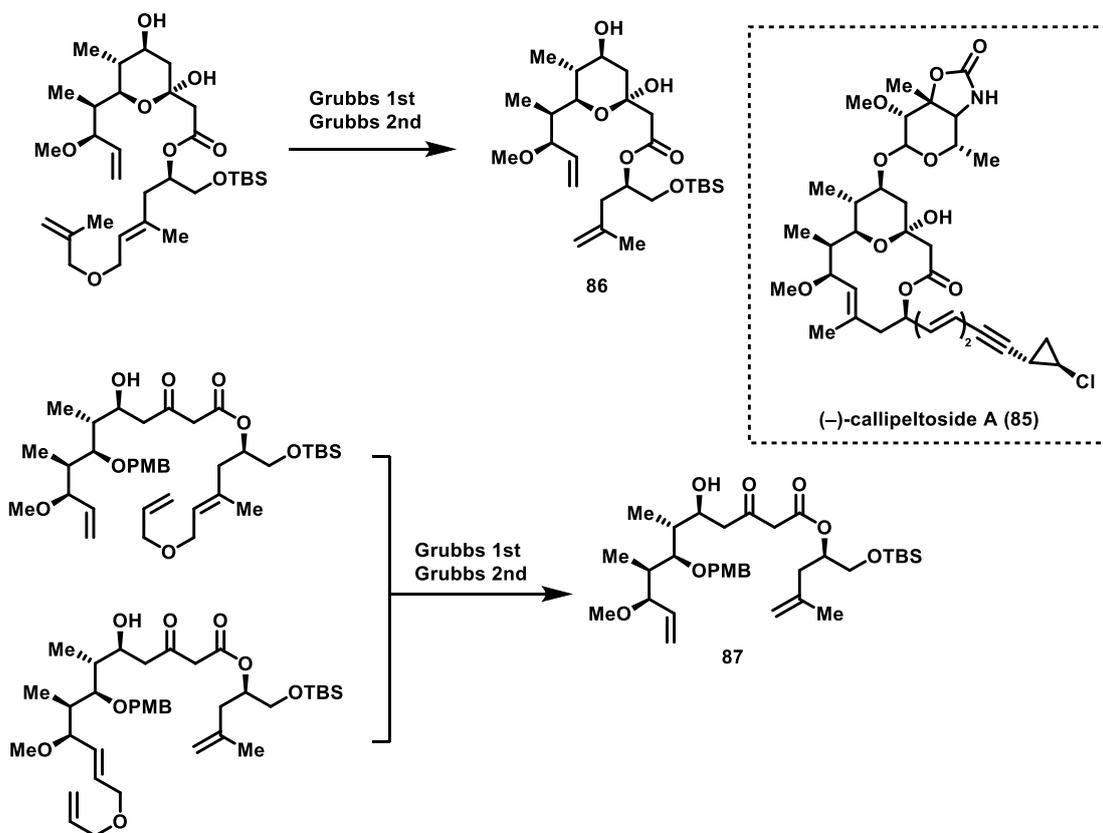
本基質及び各種保護基を導入した誘導体を用いて relay-RCM 反応を試みたところ、Bn 基を導入した基質 84 でのみ、目的物質と同一の擬似分子イオンピークが確認された(Scheme 36)。しかしながら、生成物は極微量であり、各種スペクトルデータで目的物質を確認するには至らなかった。なお、これらの基質においても、側鎖が脱離した基質 81 が副生していることを、ESI-MS にて確認した。

### Scheme 36

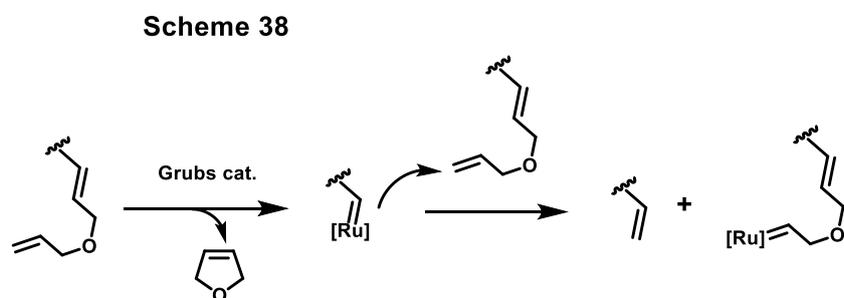


以上の結果を受けて、本反応について改めて文献調査したところ、(-)-callipeltoside A (**85**)の全合成<sup>18)</sup>において、同様の側鎖が脱離した生成物(**86**、**87**)が得られていることが報告されている(Scheme 37)。

### Scheme 37



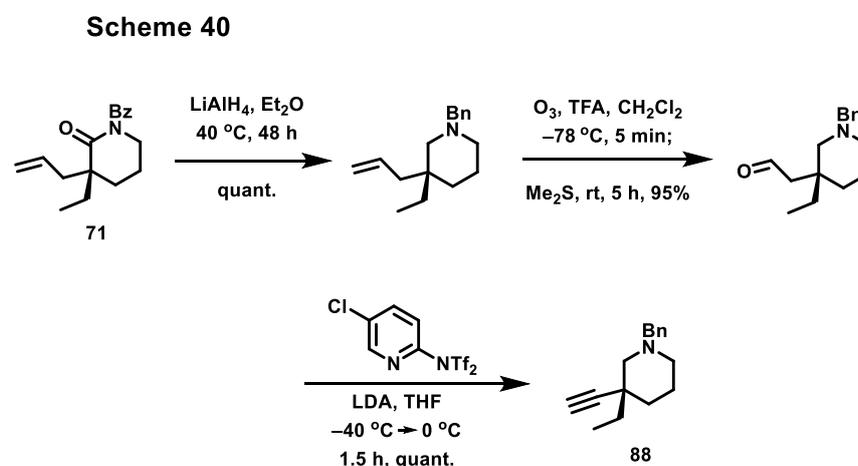
この結果は、分子内環化よりも立体障害の少ないオレフィン側鎖との分子間反応が優先して起こった結果であると説明されている<sup>19)</sup> (Scheme 38)。



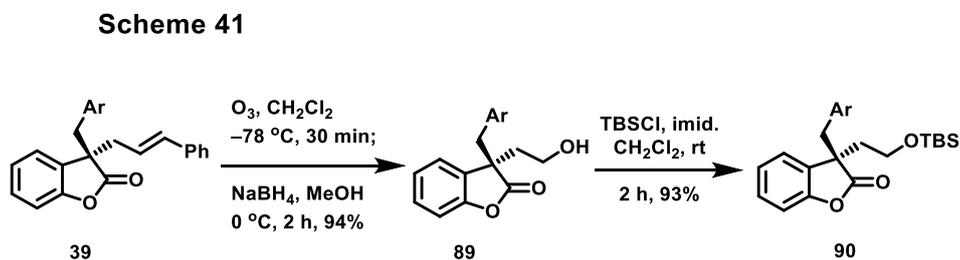
#### 第四節 ピペリジン窒素からの分子内 S<sub>N</sub>2 反応による閉環の試み

前節までの結果から、立体障害の大きな四級不斉炭素側からの九員環の構築は困難であると考え、ピペリジン窒素からの S<sub>N</sub>2 反応による九員環構築を試みることにした。

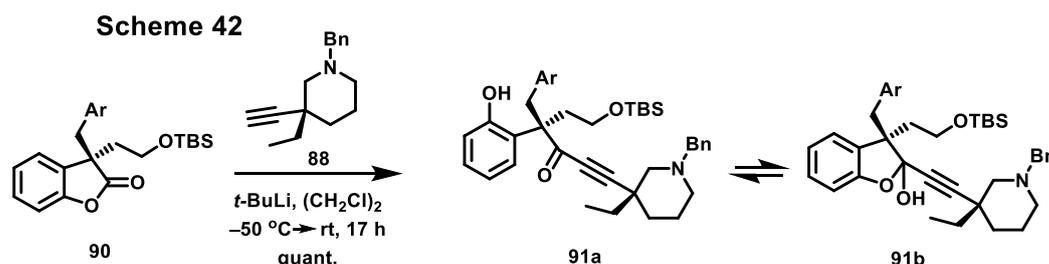
まず、ピペリジン **88** は、文献既知のアミド **71**<sup>17</sup> から還元、オゾン分解、Comins 試薬を用いたアルキン合成を経て調製した (Scheme 40)。**88** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  228 [M + H]<sup>+</sup> を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMR において  $\delta$  2.15 (1H, s) にアセチレン末端のピークを観測したことにより確認した。



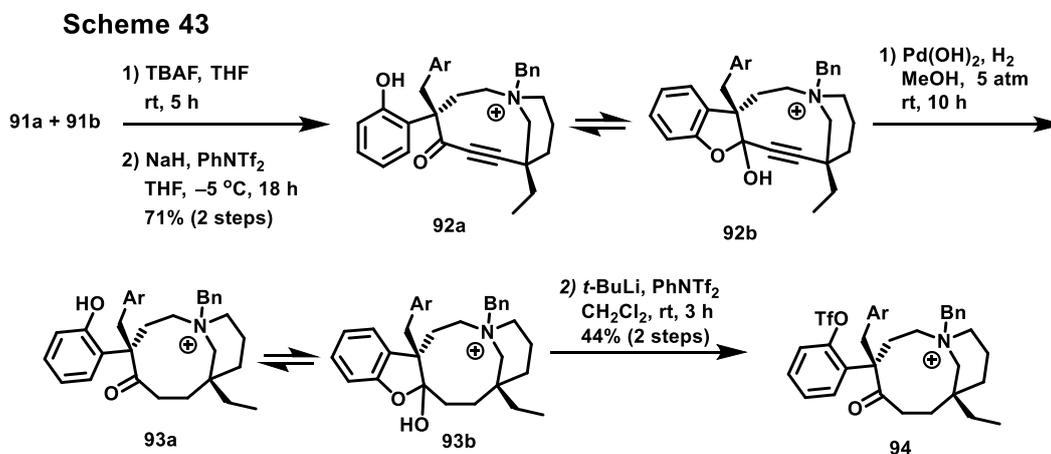
一方ラクトン体 **39** をオゾン分解に付し、アルコール体 **89** へと導き、一級水酸基を TBS 基で保護して **90** を得た (Scheme 41)。**90** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  613 [M + H]<sup>+</sup> を観測し、更に、<sup>1</sup>H-NMR において  $\delta$  0.76 (9H, s)、 $\delta$  -0.16 (3H, s)、 $\delta$  -0.25 (3H, s) に TBS 基のピークを観測したことにより確認した。



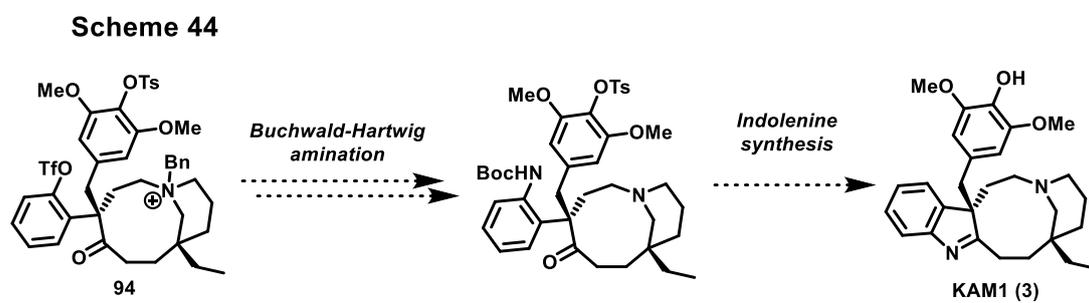
ラクトン体 **90** を光学活性なピペリジン **88** のアセチリドとカップリングさせることで、互変異性体 **91a**、**91b** を得た (Scheme 42)。 **91a/b** の構造は、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  840  $[M + H]^+$  を観測し、更に、 $^1\text{H-NMR}$  においてシリンガル基のメトキシ基  $\delta$  3.41, 3.40 (6H, s  $\times$  2) をはじめとしたラクトン体由来のピークを観測し、かつ、 $\delta$  2.58–2.50 (0.5H, m)、 $\delta$  2.21–2.04 (3.5H, overlapped) にピペリジン環の窒素横のピークを観測したことにより確認した。



続いて、**91a/b** の一級水酸基の TBS 基を脱保護した後に、マクマリー試薬によって一級水酸基選択的に Tf 基を導入したところ、ピペリジン窒素からの求核攻撃により九員環が形成され、互変異性体である第四級アンモニウム **92a**、**92b** の合成に成功した。 **92a/b** を接触水素化に付したところ、アルキンが還元され、**93a**、**93b** を得た。本基質のフェノール性水酸基を Tf 化し、**94** を単一の化合物として得た (Scheme 43)。なお、**92a/b**、**93a/b** の構造はそれぞれ、ESI-MS により擬似分子イオンピーク  $m/z$  708  $[M]^+$ 、 $m/z$  712  $[M]^+$  を観測したことから、また、**94** の構造については、 $^1\text{H-NMR}$  において  $\delta$  4.36–4.21 (2H, m) にベンジル位のピーク、 $\delta$  3.66–3.56 (4H, overlapped)、 $\delta$  3.38–3.36 (1H, overlapped)、 $\delta$  3.22–3.18 (1H, overlapped) に第四級アンモニウム  $\alpha$  位のピーク、 $\delta$  2.35–2.29 (2H, m) にカルボニル  $\alpha$  位のピークを観測し、更に  $^{13}\text{C-NMR}$  において  $\delta$  212.6 にカルボニルのピーク、 $\delta$  120.5 (q,  $J_{\text{CF}} = 321.8$  Hz) に Tf 基由来のピークを観測したことにより確認した。



今後、**94** のアミノ化、インドレニン合成を経て、KAM1 (**3**) の不斉全合成を達成する計画である(Scheme 44)。



## 結語

[3, 3]シグマトロピー転位の一つであり、シリルケテンアセタールを経由する Ireland-Claisen 転位反応は、有用な四級不斉中心構築法の一つである。本反応は、いす型遷移状態を経由することで、高立体選択的に不斉炭素を得ることが出来る。著者は、アリルエステルのアリル基に不斉中心を持ち、かつ側鎖にキレーション能力の高い MEM 基を持った基質を不斉転写型クライゼン転位に付すことによる高エナンチオ選択的四級不斉炭素構築法を開発し、これを利用することにより、中国雲南省産のキョウチクトウ科 *K. arborea* から単離・構造決定された新規アルカロイド kopsiyunnanine K、及び KAM1 の不斉全合成研究を行った。

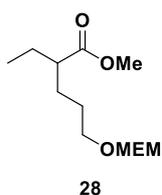
第一章では、kopsiyunnanine K の不斉全合成研究を行った。kopsiyunnanine K は、azepane と tetrahydro- $\beta$ -carboline が縮環した、モノテルペノイドインドールアルカロイドとしては初めて見出された骨格を持つ。本化合物は C-16, 20 位に不斉中心を持ち、それらの絶対立体配置は、既知化合物との CD スペクトルの比較、及び生合成の観点から 16*R*, 20*R* と推定された。著者はその推定構造に基づき、上記の不斉転写型クライゼン転位反応を利用することとした。反応条件を種々検討した結果、化学収率 90%、光学収率 92% *ee* で 20 位の四級不斉炭素の構築に成功した。加えて、ジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応を含めて 13 段階、総収率 68%で kopsiyunnanine K の不斉全合成を達成し、その絶対立体配置を決定することに成功した。

第二章では、KAM1 の不斉全合成研究を行った。KAM1 は、quebrachamine の 7 位に syringalcohol 由来の置換基が結合した、特異な構造を有している。本化合物は、C-7, 20 位に不斉四級炭素を持ち、それらの絶対立体配置は生合成の観点、及び MacroModel 計算に基づく NOE 相関により、7*S*, 20*R* と推定された。その推定構造に基づき、上記の不斉転写型クライゼン転位反応を用いて 7 位の四級不斉中心を構築した。加えて、種々九員環の構築法を検討した結果、ピペリジン窒素からの分子内  $S_N2$  反応を用いて九員環の構築に成功した。今後、フェノール性水酸基のアミン化、インドレニン合成を経て、KAM1 の不斉全合成を達成し、新規天然物の構造を決定する計画である。

## 実験の部

### 第一章付属実験

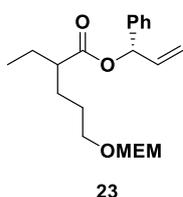
$\delta$ -Valerolactone からのメチルエステル体 **28** の合成



Ar 雰囲気下、LDA (2.0 M in THF/heptane/ethylbenzene, 26.8 mL, 53.6 mmol) を THF (40 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ここに、 $\delta$ -valerolactone (5.00 g, 50 mmol) の THF (75 mL) 溶液を滴下し、30 分攪拌した。EtI (8 mL, 100 mmol) と HMPA (19.1 mL, 110 mmol) の混合溶液を滴下し、同温で 18 時間攪拌した。sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、水層を  $\text{Et}_2\text{O}$  で 3 回抽出した。有機層を合わせて brine 洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (200 mmHg/40  $^{\circ}\text{C}$ , 2 h)。得られた粗生成物を MeOH (50 mL) に溶解させ、0  $^{\circ}\text{C}$  で 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -MeOH 溶液 (50 mL) を加え、室温に昇温して 20 時間攪拌した。1 M NaOH aq. を加えて pH 7 とし、溶媒を減圧留去した後、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (100 mmHg/40  $^{\circ}\text{C}$ , 2 h)。得られた粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) に溶解させ、0  $^{\circ}\text{C}$  で DIPEA (26 mL, 149 mmol) と MEMCl (17 mL, 149 mmol) を加え、室温に昇温し、17 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (50 mmHg/40  $^{\circ}\text{C}$ , 2 h)。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 80/20) にて精製し、**28** 12.3 g (99%, 3 steps) を無色のオイルとして得た。

**28**: IR  $\nu_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2933, 2875, 1732, 1457, 1384, 1195, 1164, 1114, 1094, 1040, 983, 849.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 4.71 (2H, s), 3.70-3.68 (2H, overlapped), 3.68 (3H, s), 3.57-3.52 (4H, overlapped), 3.40 (3H, s), 2.33-2.29 (1H, m), 1.68-1.51 (6H, overlapped), 0.89 (3H, t, 7.8).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 176.6, 95.4, 71.8, 67.5, 66.7, 59.0, 51.4, 46.9, 28.6, 27.6, 25.5, 11.8. ESI-MS  $m/z$  271  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  271.1521; found 271.1533.

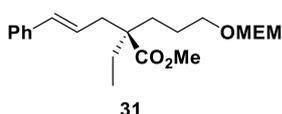
### Allyl alcohol **23**



Ar 雰囲気下、**28** (4.96 g, 26.1 mmol) を THF/H<sub>2</sub>O (1:1, 198 mL) に溶解させ、0 °C で LiOH · H<sub>2</sub>O (1.54 g, 36.7 mmol) を加え、室温に昇温して 23 時間攪拌した。1 M HCl 溶液を加えて pH 1.0 とした後、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1) で 3 回抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物と **25** を DMF (89 mL) に溶解させ、室温で DMAP (3.51 g, 28.7 mmol) と EDCI-HCl (15.0 g, 78.2 mmol) を加え、そのまま 23 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、水層を *n*-hexane/AcOEt (4:1) で 3 回抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した (50 mmHg/40 °C, 2 h)。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 70/30) にて精製し、**23** 6.35 g (91%, 2 steps) を無色のオイルとして得た。

**23**: UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 258.0, 207.5. IR  $\nu_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2931, 2874, 1730, 1454, 1383, 1159, 1113, 1096, 1041, 981, 848. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.37-7.33 (8H, overlapped), 7.32-7.28 (2H, overlapped), 6.30 (2H, dd, 6.2, 1.4), 6.29 (2H, dd, 6.2, 1.4), 6.00 (2H, ddd, 16.8, 9.9, 6.2), 5.31 (1H, ddd, 16.8, 1.4, 1.4), 5.30 (1H, ddd, 16.8, 1.4, 1.4), 5.25 (1H, dd, 9.9, 1.4), 5.24 (1H, dd, 9.9, 1.4) 4.69 (2H, s), 4.67 (2H, s), 3.68-3.65 (4H, overlapped), 3.56-3.45 (8H, overlapped), 3.40 (3H, s), 3.39 (3H, s), 2.39-2.34 (2H, overlapped), 1.71-1.47 (12H, overlapped), 0.88 (3H, t, 7.6), 0.83 (3H, t, 7.6). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 175.0, 139.0, 136.4, 128.5, 128.0, 127.1, 117.0, 95.37, 95.35, 75.8, 71.8, 67.43, 67.40, 66.6, 59.0, 47.06, 47.03, 28.6, 27.4, 27.3, 25.4, 11.72, 11.65. ESI-MS *m/z* 373 [M+Na]<sup>+</sup>. HRESI-MS: calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 373.1991; found 373.1987.

### Methyl ester **31** (Table 1, run 7)

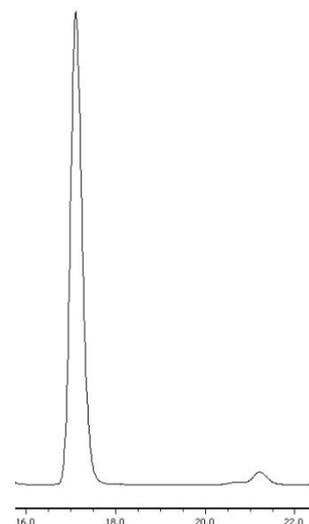


Ar 雰囲気下、**23** (1 g, 2.86 mmol) を toluene (10 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却した。KHMDs (0.5 M in toluene, 34.3 mL, 17.1 mmol) を加えて 1 時間攪拌し、TMSCl (3.62 mL, 28.6 mmol) を 1 時間かけて滴下した後、直ちに室温へと昇温した。そのまま 20 分攪拌し、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) と MeOH (6 mL) に溶解させ、0 °C で TMSCHN<sub>2</sub> (2 M in hexane, 1.43 mL, 2.86 mmol) を加え、室温に昇温した。30 分攪拌し、AcOH を加えて反応を停止させ、溶媒を

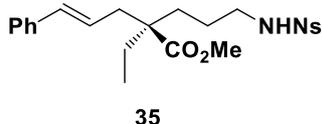
減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 70/30)にて精製し、**31** 0.937 g (90%, 92% *ee*, 2 steps)を無色のオイルとして得た。

**31**: UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 293.0, 284.0, 251.5, 205.5. IR  $\nu_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 2946, 2876, 1726, 1498, 1449, 1384, 1235, 1198, 1172, 1114, 1039, 966, 849. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.33 (2H, d, 7.6), 7.29 (2H, d, 7.6), 7.21 (1H, t, 6.6), 6.42 (1H, d, 15.4), 6.08 (1H, ddd, 15.0, 7.2, 7.2), 4.70 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.68-3.67 (2H, overlapped), 3.55-3.51 (4H, overlapped), 3.39 (3H, s), 2.50 (2H, d, 7.2), 1.68-1.48 (6H, overlapped), 0.84 (3H, t, 7.2). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 176.8, 137.4, 132.9, 128.4, 127.1, 126.0, 125.6, 95.4, 71.8, 68.0, 66.7, 58.9, 51.5, 49.8, 37.1, 31.1, 27.7, 24.4, 8.5. ESI-MS *m/z*: 387 [M+Na]<sup>+</sup>. HRESI-MS: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 387.2147; found 387.2156. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +20.0 (*c* 0.31, CHCl<sub>3</sub>, 93% *ee*).

Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak® (25 cm x 0.46 cm) AD-H, eluent: *n*-hexane:EtOH = 95:5, flow rate: 0.4 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: *t*<sub>R</sub> = 17.09 (major), 21.20 (minor).



#### Amine **35**

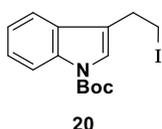


Ar 雰囲気下、**31** (79 mg, 0.217 mmol) を MeOH (0.1 mL) に溶解させ、0 °C で MeOH (0.117 mL) と AcCl (155  $\mu$ L) で調製した MeOH · HCl を滴下した。反応溶液を室温に昇温し、59 時間攪拌した。1 M NaOH aq. を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を THF (4 mL) に溶解させ、0 °C で NsNH<sub>2</sub> (126 mg, 0.623 mmol)、PPh<sub>3</sub> (163 mg, 0.622 mmol)、DEAD (40% in toluene, 270  $\mu$ L, 0.621 mmol) を加え、室温に昇温した。12 時間攪拌し、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出した。有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/AcOEt = 98:2)にて精製し、**35** 90.0 mg (90%, 2 steps)を黄色のオイルとして得た。

**35**: UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 292.5, 283.0, 250.5, 205.0. IR  $\nu_{\max}$  (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3341, 3026, 2948, 2359, 1720, 1595, 1539, 1496, 1441, 1415, 1342, 1236, 1195, 1164, 1124, 1073, 967,

911, 853.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.11-8.09 (1H, m), 7.81-7.79 (1H, m), 7.71-7.70 (2H, overlapped), 7.32-7.29 (4H, overlapped), 7.22 (1H, t, 6.9), 6.39 (1H, d, 15.3), 6.00 (1H, ddd, 15.3, 7.5, 7.5), 5.32 (1H, t, 6.2), 3.68 (3H, s), 3.08 (2H, q, 6.2), 2.44 (2H, d, 7.5), 1.63-1.43 (6H, overlapped), 0.80 (3H, t, 7.8).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 176.5, 148.1, 137.2, 133.6, 133.5, 133.1, 132.7, 131.0, 128.5, 127.3, 126.1, 125.4, 125.1, 51.8, 49.6, 44.1, 37.2, 31.4, 27.8, 24.6, 8.5. ESI-MS  $m/z$ : 483  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  483.1566; found 483.1574.  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +4.0$  ( $c$  0.82,  $\text{CHCl}_3$ , 92%  $ee$ ).

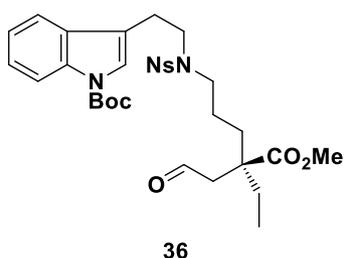
### Indole 20



Ar 雰囲気下、3-(2-iodoethyl)indole<sup>18)</sup> (271 mg, 1 mmol) を DMF (10 mL) に溶解させ、0 °C で  $\text{Boc}_2\text{O}$  (655  $\mu\text{L}$ , 3 mmol) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 mg, 3 mmol) を加え、室温に昇温した。11 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $n$ -hexane/AcOEt (4:1) で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $n$ -hexane/toluene = 90:10) にて精製し、**20** 179 mg (48%) を白色固体として得た。

**20**: UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 293.5, 285.5, 258.0, 231.0, 226.0. IR  $\nu_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2973, 2362, 1901, 1720, 1449, 1422, 1385, 1366, 1351, 1304, 1246, 1153, 1100, 1081, 1020, 848, 823.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.13 (1H, br s), 7.51 (1H, d, 7.8), 7.47 (1H, br s), 7.33 (1H, t, 7.8), 7.25 (1H, t, 7.8), 3.42 (2H, t, 7.8), 3.29 (2H, t, 7.8), 1.67 (9H, s).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 149.6, 135.4, 129.7, 124.5, 123.0, 122.5, 119.7, 118.5, 115.4, 83.6, 29.9, 28.2, 3.8. Melting point: 67.8-68.1 °C.

### Aldehyde 36

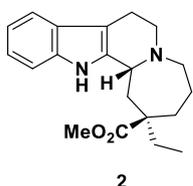


Ar 雰囲気下、**35** (36.5 mg, 0.079 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却した。 $\text{O}_3$  ガスを吹き込みながら 5 分間攪拌した後、 $\text{Me}_2\text{S}$  (1 mL) を加えて室温に昇温した。3 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を Ar 雰囲気下 DMF (89 mL) に溶解させ、0 °C で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32.8 mg, 0.237 mmol) と **20** (29.3 mg, 0.079 mmol) を加えて室温に昇温した。16 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させた。分液

ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt} = 98:2$ )にて精製し、**36** 37.3 mg (93%, 2 steps)を無色のオイルとして得た。

**36**: UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 293.5, 285.0, 256.5, 228.5. IR  $\nu_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2974, 2944, 1720, 1542, 1452, 1369, 1345, 1255, 1209, 1154, 1124, 1090, 1018, 851.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 9.73 (1H, t, 2.0), 8.05 (1H, br d, 6.2), 7.81 (1H, d, 7.6), 7.57-7.53 (2H, overlapped), 7.45 (1H, d, 7.6), 7.38 (1H, t, 7.6), 7.35 (1H, s), 7.29 (1H, t, 7.6), 7.23 (1H, t, 7.6), 3.69 (3H, s), 3.58 (2H, t, 6.9), 3.43 (2H, dd, 11.0, 8.2), 2.93 (2H, t, 6.9), 2.65 (1H, dd, 17.2, 2.0), 2.59 (1H, dd, 17.2, 2.0), 1.66 (9H, s), 1.76-1.45 (6H, overlapped), 0.82 (3H, t, 7.6).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 200.7, 175.8, 149.4, 147.5, 135.4, 133.4, 133.2, 131.4, 130.6, 129.9, 124.5, 124.0, 123.7, 122.6, 118.5, 116.3, 115.4, 83.7, 52.1, 47.4, 47.3, 46.6, 43.9, 32.3, 28.8, 28.2, 24.0, 22.9, 8.5. ESI-MS  $m/z$ : 652  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  652.2305; found 652.2347.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +1.1$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ , 93% *ee*).

### Kopsiyunnanine K (**2**)



Ar 雰囲気下、**36** (32.4 mg, 0.051 mmol) を  $\text{MeCN}$  (0.4 mL) に溶解させ、 $0^\circ\text{C}$  で  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (50.5 mg, 0.155 mmol) と thiophenol (10.6  $\mu\text{L}$ , 0.104 mmol) を加えた。室温に昇温して 1.5 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移した。水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を Ar 雰囲気下  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) に溶解させ、 $-30^\circ\text{C}$  で TFA (76  $\mu\text{L}$ , 0.993 mmol) を加え、室温に昇温した。溶媒が減少しても追加せずに 3 日間攪拌し、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、 $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99:1$ )にて精製し、**2** 16.8 mg (quant., 2 steps)を単一ジアステレオマー(黄色固体)として得た。本化合物を  $\text{AcOEt}/\text{Et}_2\text{O}$  系で蒸気拡散法に付すことによって結晶化を行うことにより、Ireland-Claisen 転位反応時点から 92% *ee* であった光学純度を 99.5% *ee* 以上に高めた kopsiyunnanine K (0.39 mg) を得た。得られた **2** は、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、LR-MS、HR-MS、IR、UV、旋光度について、天然物と一致した。

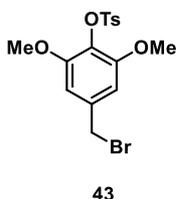
Synthetic **2**: UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  nm: 290.0 (sh), 280.0 (sh), 224.0. IR  $\nu_{\text{max}}$  (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 2944, 1711, 1624, 1456, 1348, 1316, 1292, 1244, 1200, 1160, 1116.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 8.51 (1H, s), 7.46 (1H, d, 7.6), 7.36 (1H, d, 7.6), 7.13 (1H, t, 7.6), 7.07 (1H, t,

7.6), 3.79 (3H, s), 3.62 (1H, d, 6.2), 3.11 (1H, ddd, 11.7, 6.2, 1.4), 3.02 (1H, ddd, 11.0, 4.1, 4.1), 2.90 (1H, dddd, 14.3, 9.3, 4.1, 1.1), 2.74 (1H, dddd, 14.3, 4.1, 4.1, 1.4), 2.62 (1H, d, 15.1), 2.58-2.53 (2H, overlapped), 2.12 (1H, dd, 14.4, 11.0), 1.93-1.76 (4H, overlapped), 1.70 (1H, dq, 15.1, 7.6), 1.61 (1H, dq, 15.1, 7.6), 0.81 (3H, t, 7.6).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 179.1, 136.7, 136.2, 126.9, 121.2, 119.0, 118.0, 110.8, 107.9, 60.7, 56.4, 52.2, 52.1, 49.9, 41.1, 36.7, 33.8, 24.3, 21.7, 9.2. ESI-MS  $m/z$ : 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.2050; found 327.2073.  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -68.1$  ( $c$  0.04, MeOH). Melting point: 130.0–130.4 °C.

Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak<sup>®</sup> (25 cm x 0.46 cm) AD-H, eluent: *n*-hexane:EtOH = 95:5, flow rate: 0.4 mL/min, temperature: 40 °C, retention time:  $t_{\text{R}}$  = 17.67 (minor), 21.43 (major).

## 第二章付属実験

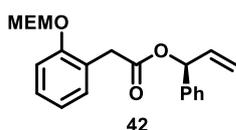
syringaldehyde からの bromide **43** の合成



Ar 雰囲気下、syringaldehyde (8.00 g, 44 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{Et}_3\text{N}$  (10.7 mL, 77 mmol) と  $\text{TsCl}$  (10.1 g) を加えた。1 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を  $\text{MeOH}$  (200 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{NaBH}_4$  を加えた。30 分攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。分液ロートに移し、 $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{PBr}_3$  (6.5 mL, 68 mmol) を加えた。1 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。分液ロートに移し、水層を  $\text{CH}_3\text{Cl}$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{AcOEt}$  で再結晶し、**43** 15.7 g (89%, 3 steps) を無色の結晶として得た。

**43**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.86 (2H, d, 8.3), 7.34 (2H, d, 7.8), 6.58 (2H, s), 4.42 (2H, s), 3.69 (6H, s), 2.46 (3H, s).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 153.4, 144.5, 137.1, 134.9, 129.2, 128.4, 128.1, 105.7, 56.0, 33.3, 21.6.

2-hydroxyphenylacetic acid からの allyl ester **42** の合成

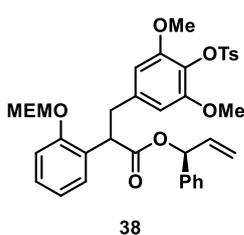


Ar 雰囲気下、2-hydroxyphenylacetic acid (8.2 g, 53.7 mmol) を  $\text{MeOH}$  (800 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{SOCl}_2$  を滴下し、室温に昇温した。24 時間攪拌した後、1 M  $\text{NaOH aq.}$  を加えて中和し、溶媒を減圧留去した。分液ロートに移し、水層を  $\text{CH}_3\text{Cl}$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (200 mmHg/40  $^\circ\text{C}$ , 2 h)。得られた粗生成物を  $\text{THF}$  (500 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{NaH}$  (2.94 g, 73.5 mmol) を 3 回に分けて加え、30 分攪拌した。その後、 $\text{MEMCl}$  (6.14 mL, 53.7 mmol) を加え、室温に昇温した。1 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (200 mmHg/40  $^\circ\text{C}$ , 2 h)。得られた粗生成物を  $\text{dist. MeOH}$  (150 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で 1 M  $\text{NaOH aq.}$  (150 mL) を加え、室温に昇温した。1 時間攪拌した後、1 M  $\text{HCl aq.}$  を加えて中和し、溶媒を減圧留去した。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9:1) で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した (200 mmHg/40  $^\circ\text{C}$ , 2 h)。得られた粗生成物を  $\text{MeCN}$  (300 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で  $\text{CDI}$  を加えて 30 分攪拌した。ここに、

MeCN (100 mL)に溶解した **25** (7.2 g, 53.7 mmol)を加え、室温に昇温した。1.5 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 90/10)にて精製し、**42** 16.3 g (85%, 4 steps) を無色のオイルとして得た。

**42**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.34-7.27 (5H, overlapped), 7.22 (1H, dt, 7.9, 1.4), 7.19 (1H, dd, 7.6, 1.4), 7.13 (1H, d, 8.2), 6.95 (1H, t, 7.6), 6.28 (1H, d, 5.5), 5.97 (1H, ddd, 17.2, 10.3, 5.5), 5.24 (1H, dd, 17.2, 1.4), 5.20 (1H, dd, 10.3, 1.4), 5.14 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.68-3.61 (2H, m), 3.47-3.45 (2H, m), 3.35 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 170.5, 155.3, 139.0, 136.3, 131.0, 128.6, 128.4, 128.0, 127.1, 123.5, 121.6, 116.7, 113.9, 93.2, 76.1, 71.5, 67.5, 58.9, 36.5. HRESI-MS: calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379.15214; found 379.14992.

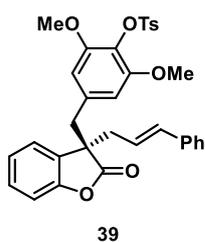
#### allyl ester **38**



Ar 雰囲気下、**42** (5.00 g, 14.0 mmol)を THF (300 mL)に溶解させ、-78 °C に冷却した。ここに、KHMDS (5.60 mL, 28.0 mmol, 0.5 M in toluene) を加え、30 分攪拌した後、THF (100 mL)に溶解させた **43** (5.67 g, 14.1 mmol) を加え、更に 3 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CH<sub>3</sub>Cl で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 65/35)にて精製し、**38** 8.05 g (85%)を無色のオイルとして得た。

**38**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.85-7.83 (2H, overlapped), 7.32-7.09 (10H, overlapped), 6.96-6.94 (1H, m), 6.23-6.21 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.20 (1H, s), 5.88-5.85 (1H, m), 5.16-4.99 (4H, overlapped), 4.50-4.28 (1H, m), 3.68-3.62 (3H, overlapped), 3.52 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.40-3.37 (2H, overlapped), 2.98-2.96 (1H, m). ESI-MS *m/z*: 677 [M+H]<sup>+</sup>.

#### lactone **39**

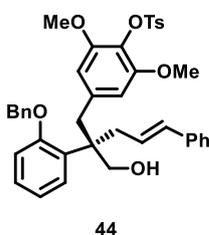


Ar 雰囲気下、**38** (1.10 g, 1.63 mmol) を THF (50 mL)に溶解させ、-78 °C で KHMDS (19.5 mL, 9.75 mmol, 0.5 M in toluene) を滴下し、1 時間攪拌した。その後に、TMSCl (38.5 mL) をゆっくり滴下して、反応溶液を直ちに室温に昇温した。1 時間後に sat. NH<sub>4</sub>Cl aq.を加え、更に 15 時間攪拌した。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残

渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 70/30)にて精製し、**39** 0.719 g (85%, 87%*ee*)を無色の固体として得た。本基質を、acetoneを用いて再結晶することにより、光学純度を 99% *ee* 以上に高めた。

**39**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.76 (2H, d, 8.5), 7.30-7.16 (10H, overlapped), 6.91 (1H, d, 7.6), 6.44 (1H, d, 15.8), 6.00 (2H, s), 5.93 (1H, dt, 15.8, 7.6), 3.42 (6H, s), 3.22 (1H, d, 13.7), 3.12 (1H, d, 13.0), 2.88 (2H, d, 7.6), 2.44 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz) δ ppm: 178.3, 153.2, 152.7, 144.4, 136.7, 135.3, 134.7, 134.5, 129.1, 128.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 126.3, 123.9, 123.8, 122.2, 111.0, 106.5, 55.8, 54.5, 44.0, 41.4, 21.6. ESI-MS *m/z*: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

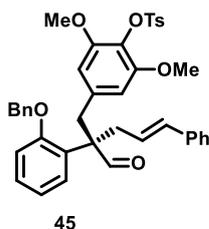
alcohol **44**



Ar 雰囲気下、**39** (61 mg, 0.107 mmol) を THF (1 mL)に溶解させ、0 °Cで LiBH<sub>4</sub> (86 μL, 0.258 mmol, 3 M in THF) を滴下し、反応溶液を室温に昇温した。18 時間攪拌した後に、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq.を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 5 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物 61.5 mg のうち、11.2 mg を acetone (0.1 mL)に溶解させ、0 °Cで K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、BnBr を加えた。室温に昇温し、15 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移した。水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/50)にて精製し、**44** 9.1 mg (70%)を得た。

**44**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7.81 (2H, d, 8.0), 7.46 (2H, d, 7.3), 7.41-7.17 (11H, overlapped), 7.02 (2H, t, 7.7, 8.0), 6.89 (1H, t, 7.5, 7.7), 6.42 (1H, d, 15.8), 6.13-6.05 (1H, m) 5.99 (2H, s), 5.16 (2H, s) 3.99 (1H, d, 10.6) 3.86 (1H, d, 10.6), 3.37 (6H, s), 3.26 (1H, d, 13.2), 3.16-3.04 (2H, overlapped), 2.70-2.65 (1H, m), 2.44 (3H, s)

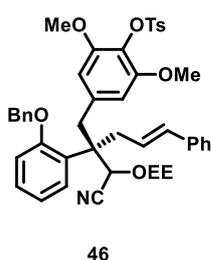
aldehyde **45**



Ar 雰囲気下、**44** (1.30 g, 1.95 mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL)に溶解させ、0 °Cで DMP (2.50 g, 5.89 mmol)を加え、反応溶液を室温に昇温した。1 時間攪拌した後に、sat. NaHCO<sub>3</sub> aq.、sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq.を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 80/20)にて精製し、**45** 1.19 g (92%)を得た。

**45:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 9.71 (1H, s), 7.81 (2H, d,  $J = 8.0$ ), 7.39-7.14 (12H, overlapped), 7.01-6.96 (2H, overlapped), 6.45 (1H, d,  $J = 15.8$ ), 6.18-6.10 (1H, m), 5.83 (2H, s), 5.01 (1H, d,  $J = 12.1$ ), 4.93 (1H, d,  $J = 12.1$ ), 3.40 (1H, d,  $J = 13.6$ ), 3.34 (6H, s), 3.00 (1H, d,  $J = 13.6$ ), 2.88-2.83 (1H, m), 2.77-2.71 (1H, m), 2.44 (3H, s). ESI-MS  $m/z$  685  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

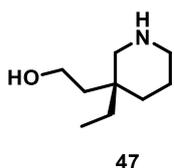
#### cyanohydrin **46**



Ar 雰囲気下、**45** (7.7 mg, 11.6  $\mu\text{mol}$ )を EtOH (0.2 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で KCN (18.9 mg, 0.29 mmol)、AcOH (21.6  $\mu\text{L}$ )を加え、反応溶液を室温に昇温した。5 時間攪拌した後に、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で(+)-CSA を触媒量加えた。Ethyl vinyl ether (10  $\mu\text{L}$ , 105  $\mu\text{mol}$ )を加え、そのまま 2 時間攪拌した。Ethyl vinyl ether (50  $\mu\text{L}$ , 524  $\mu\text{mol}$ )を追加し、更に 2 時間攪拌した。sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出した。有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 2/1)にて精製し、**46** 8.8 mg (97%)をジアステレオマー混合物として得た。

**46:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 7.83-7.80 (2H, overlapped), 7.47-6.91 (16H, overlapped), 6.52-6.34 (2H, overlapped), 5.94-5.91 (1H, overlapped), 5.81-5.77 (1H, overlapped), 5.62 (0.3H, s), 5.55-5.52 (0.5H, overlapped), 5.38 (0.3H, s), 5.24-5.05 (2H, overlapped), 4.81-4.75 (0.6H, overlapped), 4.55-4.53 (0.6H, overlapped), 4.31-4.28 (0.4H, overlapped), 4.15-4.10 (0.4H, overlapped), 3.44-2.77 (12H, overlapped), 2.45 (3H, s), 1.17-0.86 (6H, overlapped). ESI-MS  $m/z$  784  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

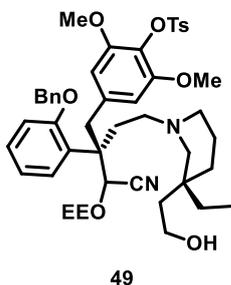
#### piperidine **47**



Ar 雰囲気下、**50** <sup>16a)</sup>(10.0 mg, 38.9  $\mu\text{mol}$ )を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で TFA (50  $\mu\text{L}$ )を加えた。室温に昇温して、30 分攪拌した後、反応液をそのまま  $\text{NH}\cdot\text{SiO}_2$  open column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$ )にて精製し、**47** 1.8 mg (29%)を得た。

**47:**  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 3.78-3.74 (1H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.01-2.99 (1H, m), 2.57-2.50 (1H, m), 2.34 (1H, d, 11.9), 1.68-1.52 (5H, overlapped), 1.29-1.21 (3H, overlapped), 0.81 (3H, t, 7.3, 7.2).

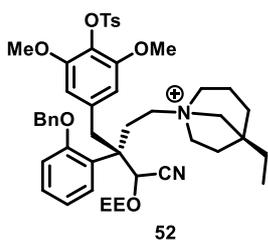
cyanohydrin **49**



Ar 雰囲気下、**46** (10.0 mg, 13.1  $\mu\text{mol}$ )を acetone/H<sub>2</sub>O (0.3 mL/ 0.06 mL)に溶解させ、0 °Cで OsO<sub>4</sub> (0.1 mL, 1  $\mu\text{mol}$ , 0.01 M in *t*-BuOH)、NMO (3.1 mg, 26.5  $\mu\text{mol}$ )を加え、反応溶液を室温に昇温した。3時間攪拌した後に、sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq.を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で 5回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL)に溶解させ、-5 °Cで Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.0 mg, 66.0  $\mu\text{mol}$ )、Pb(OAc)<sub>4</sub> (7.0 mg, 15.8  $\mu\text{mol}$ )を加え、そのまま 1.5時間攪拌した。sat. NaHCO<sub>3</sub> aq.を加えて反応を停止させ、セライトろ過した後に、分液ロートに移した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で 3回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ピペリジン **47** (4.2 mg, 26.7  $\mu\text{mol}$ )と混合した状態で溶媒を減圧留去した。得られた残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL)に溶解させ、0 °Cで NaBH<sub>3</sub>CN (3.0 mg, 47.7  $\mu\text{mol}$ )を加えた。室温に昇温して、2時間攪拌した後、蒸留水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で 4回抽出し、得られたろ液の有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減圧留去した。NH-SiO<sub>2</sub> open column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/50)にて精製し、**49** 8.9 mg (82%)をジアステレオマー混合物として得た。

**49**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz)  $\delta$  ppm: 7.80 (2H, d, 8.3), 7.79-7.23 (8H, overlapped), 7.07-6.90 (3H, overlapped), 5.87, 5.85, 5.77, 5.74 (2H, s $\times$ 4, overlapped), 5.28-5.13 (0.5 H, overlapped), 5.13 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.01-4.96 (0.5H, overlapped), 4.83 (0.4H, m), 4.57 (0.6H, m), 3.71-3.43 (4H, overlapped), 3.34, 3.32 (6H, s $\times$ 2, overlapped), 3.19-3.01 (2H, overlapped), 2.81-2.52 (4H, overlapped), 2.44 (3H, s), 2.33-1.46 (8H, overlapped), 1.30-1.04 (11H, overlapped), 0.79 (3H, t, 6.9). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 156.8, 156.7, 152.3, 152.2, 144.3, 136.3, 136.2, 136.0, 135.9, 134.9, 130.5, 129.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 127.6, 127.4, 126.6, 121.2, 120.9, 119.2, 118.3, 112.1, 112.0, 107.2, 107.1, 106.9, 106.8, 101.7, 99.6, 70.8, 70.6, 70.5, 68.3, 64.1, 63.9, 62.4, 60.7, 59.2, 55.53, 55.50, 55.0, 54.5, 54.0, 53.7, 49.9, 48.9, 48.0, 41.3, 40.2, 40.0, 35.9, 33.5, 33.3, 32.3, 29.2, 22.8, 22.7, 21.6, 20.0, 19.4, 19.2, 15.0, 14.9, 14.8, 7.4. ESI-MS *m/z* 829 [M+H]<sup>+</sup>.

quatarnary ammonium **52**

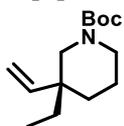


Ar 雰囲気下、**49** (6.5 mg, 7.84  $\mu\text{mol}$ )を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)に溶解させ、0 °Cで Et<sub>3</sub>N (2.7  $\mu\text{L}$ , 19.4  $\mu\text{mol}$ )、TsCl (1.8 mg, 9.44  $\mu\text{mol}$ )を加え、そのまま 1時間攪拌した。sat. NaHCO<sub>3</sub> aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(9/1)混合溶媒で 3回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を減

圧留去した。得られた残渣を NH-SiO<sub>2</sub> open column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 90/10)にて精製し、**52** 5.5 mg (86%)をジアステレオマー混合物として得た。

**52**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7.82 (2H, d, 8.2, H-1), 7.46-7.04 (11H, overlapped), 6.11 (1.5H, s, H-2), 5.88-5.85 (0.8H, overlapped, H-2), 5.08-4.89 (3H, overlapped, H-3), 3.82-3.06 (11H, overlapped, H-4), 2.44 (3H, s, H-5), 2.05-1.51 (11H, overlapped), 1.34-1.06 (11H, overlapped), 0.91-0.87 (5H, overlapped). ESI-MS *m/z*: 811 [M]<sup>+</sup>.

#### piperidine **53**



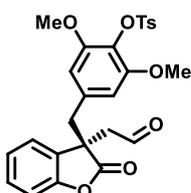
**53**

Ar 雰囲気下、**50** <sup>16a</sup>(54.5 mg, 212 μmol)を THF (5 mL)に溶解させ、*o*-NO<sub>2</sub>PhSeCN (160 mg, 705 μmol)、*n*-Bu<sub>3</sub>P (0.32 mL, 1.30 mmol)を加えて3時間攪拌した。0 °Cに冷却して30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aq. (0.6 mL)を加え、室温に昇温して

から20時間攪拌した。反応液を減圧留去し SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 95/5)にて精製し、**53** 36.8 mg (72%)を得た。

**53**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz) δ ppm: δ 5.59 (1H, dd, 16.9, 6.0), 5.12-5.10 (1H, m), 5.01 (1H, d, 16.9), 3.51-3.04 (4H, overlapped), 1.60-1.23 (14H, overlapped), 0.78 (3H, t, 7.8). ESI-MS *m/z*: 262 [M+Na]<sup>+</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +46.0 (*c* 0.20, CHCl<sub>3</sub>, 100% *ee*).

#### aldehyde **54**

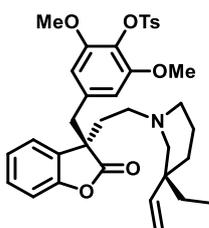


**54**

Ar 雰囲気下、**39** (500 mg, 87.6 μmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL)に溶解させ、-78 °Cで O<sub>3</sub> ガスを吹き込みながら30分攪拌した。PPh<sub>3</sub> (225 mg, 87.6 μmol)を加えて室温に昇温して1.5時間攪拌した後、反応液を減圧留去し、得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/50)にて精製し、**54** 392 mg (90%)を得た。

**54**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 9.57 (1H, s), 7.77 (2H, d, 8.4), 7.30 (2H, d, 8.4), 7.25-7.12 (2H, m), 6.96 (1H, d, 8.1), 5.93 (2H, s), 3.42 (6H, s), 3.30 (2H, d, 8.8), 3.07 (2H, d, 4.8), 2.45 (3H, s). ESI-MS *m/z*: 497 [M+H]<sup>+</sup>

#### amine **56**



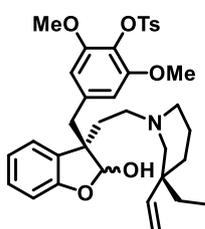
**56**

Ar 雰囲気下、**53** (72.0 mg, 301 μmol) を AcOEt (2.4 mL)に溶解させ、0 °Cで *conc*-HCl (1.6 mL) を滴下し、2時間攪拌した。その後、反応液を減圧留去し、得られた粗生成物と **54** を(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (8 mL)に溶解させ、0 °Cで NaBH(OAc)<sub>3</sub> (96.2 mg, 452 μmol)を加え、室温に昇温して2.5時間攪拌した。その後、蒸留水を加えて反応を停止させ、分液ロー

トに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $n$ -hexane/AcOEt = 60/40) にて精製し、**56** 178 mg (95%)を得た。

**56**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.77 (2H, d, 8.2), 7.30-7.15 (5H, overlapped), 6.87 (1H, d, 7.8), 5.93 (2H, s), 5.48 (1H, dd, 17.8, 11.0), 4.98 (1H, d, 11.0), 4.78 (1H, d, 17.9), 3.41 (6H, s), 3.10 (1H, d, 12.8), 2.98 (1H, d, 12.8), 2.44 (3H, s), 2.40-2.22 (3H, overlapped), 1.77-1.74 (3H, overlapped), 1.57-1.40 (5H, overlapped), 1.19-1.12 (3H, overlapped), 0.61 (3H, t, 7.3). ESI-MS  $m/z$ : 620  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### lactol **57**

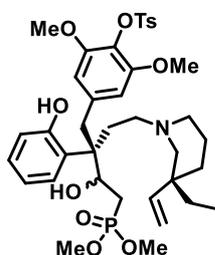


**57**

Ar 雰囲気下、**56** (200 mg, 32.3  $\mu\text{mol}$ ) を toluene (10 mL) に溶解させ、 $-78$   $^\circ\text{C}$  で DIBAL-H (2.58 mL, 2.68 mmol, 1.04 M in  $n$ -hexane) を滴下し、2 時間攪拌した。その後に、MeOH、飽和ロッシェル塩水溶液を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $n$ -hexane/AcOEt = 65/35) にて精製し、**57** 182 mg (91%)を得た。

**57**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.81 (2H, d, 8.4), 7.30 (2H, d, 8.1), 7.12 (1H, m), 6.90-6.83 (2H, overlapped), 6.74 (1H, d, 8.0), 6.15 (2H, s), 5.74 (1H, s), 5.59-5.12 (1H, m), 5.06 (1H, m), 4.88-4.83 (1H, m), 3.48 (6H, s), 3.14 (1H, d, 13.5), 2.84 (1H, d, 13.9), 2.44 (3H, s), 2.20-1.88 (7H, overlapped), 1.65-1.11 (8H, overlapped), 0.71 (3H, t, 7.1). ESI-MS  $m/z$ : 622  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### phosphate **58**



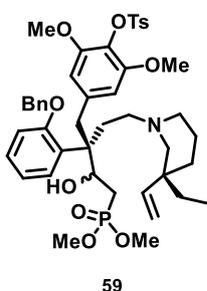
**58**

Ar 雰囲気下、dimethyl methylphosphonate (75.7  $\mu\text{L}$ , 708  $\mu\text{mol}$ ) を THF (10 mL) に溶解させ、 $-78$   $^\circ\text{C}$  で  $n$ -BuLi (246, 638 2.59 M in  $n$ -hexane) を滴下し、1 時間攪拌した。そこに、THF に溶かした **57** (73 mg, 116  $\mu\text{mol}$ ) を滴下した後、20 分かけて  $-50$   $^\circ\text{C}$  に昇温し、1.5 時間攪拌した。その後に、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = 80/20) にて精製し、**58** 80 mg (91%)

を得た。

**58**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.79 (4H, d, 8.4), 7.29 (4H, d, 8.1), 7.15-7.12(4H, overlapped), 7.06 (2H, d, 7.6), 6.82 (2H, t, 7.0) 6.01 (4H, s), 5.61 (2H, dd, 11.4, 18.6), 5.17 (2H, m), 4.98 (2H, d, 18.6), 4.50 (2H, t, 10.6), 3.82-3.76 (4H, overlapped), 3.72 (6H, s), 3.70 (12H, s), 3.68 (6H, s), 3.42 (12H, s), 3.00 (2H, d, 13.9), 2.44 (6H, s), 2.20-1.42 (24H, overlapped), 0.74 (6H, t, 7.7). 156.4, 152.7, 144.3, 142.6, 137.6, 135.2, 129.8, 129.1, 128.7, 128.3, 127.3, 126.9, 119.9, 119.7, 114.8, 114.7, 107.3, 70.0, 62.6, 61.7, 56.3, 56.0, 55.8, 55.4, 54.3, 53.2, 53.1, 52.93, 52.90, 52.72, 52.68, 50.7, 50.6, 39.9, 39.8, 31.9, 31.1, 30.4, 30.2, 29.8, 29.7, 29.3, 28.9, 28.0, 21.5, 20.9, 20.3, 7.6. ESI-MS  $m/z$  746  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

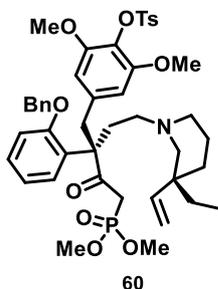
phosphate **59**



Ar 雰囲気下、**58** (80 mg, 107  $\mu\text{mol}$ )を acetone (4 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26.6 mg, 214  $\mu\text{mol}$ )、BnBr (12.4  $\mu\text{L}$ , 107  $\mu\text{mol}$ )を加えて室温に昇温して 23 時間攪拌した。その後に、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 50/50$ )にて精製し、**59** 89.3 mg (quant.)を得た。

**59**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.80 (2H, d, 8.2), 7.41-7.20 (9H, overlapped), 6.99 (1H, d, 8.2), 6.91 (1H, t, 7.1), 5.85 (2H, s), 5.57 (1H, dd, 11.7, 17.5), 5.06-5.02 (3H, overlapped), 4.85 (1H, m), 4.36 (1H, br-s), 3.75-3.46 (8H, overlapped), 3.36 (6H, s), 2.46 (3H, s), 2.20-1.28 (16H, overlapped), 0.66 (3H, t, 6.6). ESI-MS  $m/z$  836  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

phosphate **60**

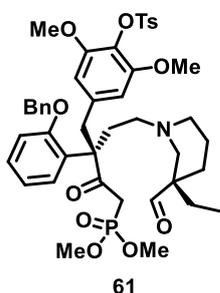


Ar 雰囲気下、**59** (10 mg, 12.0  $\mu\text{mol}$ )を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で DMP (15.2 mg, 36.0  $\mu\text{mol}$ )を加えて室温に昇温して 2 時間攪拌した。その後に、sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq.、sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 90/10$ )にて精製し、**60** 7.0 mg (70%)を得た。

**60**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.79 (2H, d, 7.3), 7.40-7.21 (8H, overlapped), 6.94 (2H, d, 8.0), 6.86 (1H, t, 7.3), 5.67-5.59 (3H, overlapped), 5.20 (1H, d, 12.5), 5.09-5.06

(2H, overlapped), 4.95 (1H, d, 12.4), 3.76-3.67 (6H, overlapped), 3.48-2.92 (8H, overlapped), 2.63 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.18-1.26 (14H, overlapped), 0.74 (3H, t, 7.3).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 214.5, 155.5, 152.1, 144.3, 141.3, 140.2, 137.2, 136.2, 135.0, 130.5, 129.8, 129.6, 129.5, 128.6, 128.3, 128.0, 127.9, 126.5, 121.4, 111.8, 107.2, 93.5, 70.3, 69.8, 57.6, 55.6, 54.9, 52.9, 52.5, 39.9, 37.4, 36.6, 35.7, 31.7, 29.7, 29.3, 21.6, 7.7. ESI-MS  $m/z$  834  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

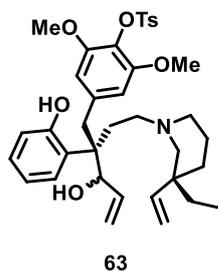
phosphate **61**



Ar 雰囲気下、**60** (13.2 mg, 15.8  $\mu\text{mol}$ )を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)に溶解させ、 $-78^\circ\text{C}$ で  $\text{O}_3$  ガスを吹き込みながら 5 分攪拌した。 $\text{Me}_2\text{S}$  (15  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ )を加えて室温に昇温して 3 時間攪拌した後、更に  $\text{Me}_2\text{S}$  (15  $\mu\text{L}$ , 205  $\mu\text{mol}$ )を加えて 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 80/20$ )にて精製し、**61** 3.2 mg (24%)を得た。

**61**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9.49 (1H, s), 7.78 (2H, d, 7.8), 7.41-7.26 (7H, overlapped), 7.03-6.83 4H, overlapped), 5.92 (2H, s), 5.18 (1H, d, 12.0), 5.09 (1H, d, 12.3), 3.79-3.64 (6H, overlapped), 3.40-3.14 (8H, overlapped), 2.63 (2H, s), 2.43 (3H, s), 2.20-1.25 (14H, overlapped), 0.83 (3H, t, 7.4). ESI-MS  $m/z$  836  $[\text{M}+\text{H}]^+$

vinyl derivative **63**

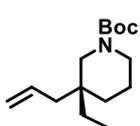


Ar 雰囲気下、**57** (59.7 mg, 96  $\mu\text{mol}$ )を THF (2 mL)に溶解させ、 $0^\circ\text{C}$ で vinylmagnesium bromide (0.48 mL, 0.48 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。その後に、sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt} = 90/10$ )にて精製し、**63** 55.8 mg (89%)を得た。

**63**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.84 (2H, d, 8.5), 7.32 (2H, d, 8.5), 7.18-7.13 (2H, overlapped), 6.92 (1H, d, 7.7), 6.80-6.76 (1H, m), 6.36 (2H, s), 5.74-5.69 (1H, m), 5.64 (1H, dd, 17.6, 10.9), 5.37 (1H, d, 16.8), 5.13 (2H, d, 10.6), 4.95 (1H, d, 17.6), 4.59 (1H, d, 5.5), 3.58 (6H, s), 3.14 (1H, d, 14.3), 2.46 (3H, s), 2.16-2.12 (2H, m), 1.63 (4H, overlapped), 0.79 (3H, t, 7.7).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  ppm: 156.1, 152.8, 144.5, 138.6, 136.9, 134.9,

134.9, 130.1, 129.1, 128.3, 128.2, 126.8, 119.4, 119.1, 117.5, 112.5, 107.6, 74.8, 60.4, 55.9, 55.3, 50.6, 43.3, 40.1, 30.8, 21.6, 21.4, 21.0, 14.2, 7.7. ESI-MS  $m/z$ : 650 [M+H]<sup>+</sup>

#### piperidine **72**

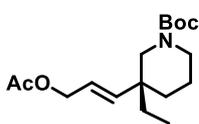


**72**

Ar 雰囲気下、**71**<sup>16b)</sup>(13.6 mg, 43.2  $\mu$ mol)を MeOH/H<sub>2</sub>O (1 mL/0.4 mL)に溶解させ、LiOH · H<sub>2</sub>O (2.7 mg, 64.8  $\mu$ mol)を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。その後に、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を Et<sub>2</sub>O (1 mL)に溶解させ、0 °C で LiAlH<sub>4</sub> (9.8 mg, 259  $\mu$ mol)を加え、40 °C に昇温して 38 時間攪拌した。その後に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 含水エーテルを加えて反応を停止させ、18 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を THF (0.5 mL)に溶解させ、0 °C で Boc<sub>2</sub>O (9.8  $\mu$ L, 259  $\mu$ mol)、Et<sub>3</sub>N (36.1  $\mu$ L, 259  $\mu$ mol)、DMAP (0.2 mg, 1.64  $\mu$ mol)を加え、室温で 18 時間攪拌した。その後に、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 90/10)にて精製し、**72** 8.1 mg (74%, 3 steps)を得た。

**72**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 5.81-5.74 (1H, m), 5.05-5.03 (2H, overlapped), 3.03-3.08 (4H, overlapped), 3.33-2.98 (4H, overlapped), 1.61-1.25 (16H, overlapped), 0.78 (3H, t, 7.4), 2.04-1.94 (2H, overlapped), 1.51-1.21 (15H, overlapped), 0.83 (3H, t, 7.6). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  ppm: 155.1, 134.2, 117.3, 79.1, 52.4, 43.8, 38.6, 36.0, 33.8, 28.4, 27.1, 21.0, 7.2. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +8.0 (*c* 0.21, CHCl<sub>3</sub>, 95% *ee*).

#### piperidine **73**

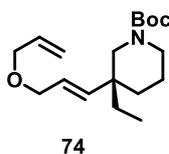


**73**

Ar 雰囲気下、Pd(OAc)<sub>2</sub> (36.2 mg, 161  $\mu$ mol), *p*-benzoquinone (43.5 mg, 403  $\mu$ mol), NaOAc (33.1 mg, 403  $\mu$ mol)を AcOH (0.6 mL)に溶解させ、室温で 15 分攪拌した。その後、AcOH (0.4 mL)に溶解した **72** (10.2 mg, 40.3  $\mu$ mol)を加え、40 °C に昇温して 15 時間攪拌した。SiO<sub>2</sub> short column に付して反応を停止させ、2N NaOH aq. を加えて中和した後に、分液ロートに移し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 80/20)にて精製し、**73** 7.7 mg (61%)を得た

**73**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 5.53-5.49 (2H, overlapped), 4.54 (2H, d, 5.0), 3.58-2.99 (4H, overlapped), 2.06 (3H, s), 1.61-1.25 (15H, overlapped), 0.78 (3H, t, 7.8)

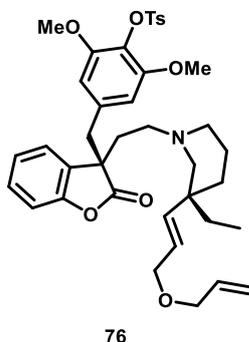
piperidine **74**



Ar 雰囲気下、**73** (50.0 mg, 161  $\mu\text{mol}$ )を MeOH (6 mL)に溶解させ、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (444 mg, 3.22 mmol)を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物 42.3 mg 中、36.9 mg を THF (45 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で NaH (54.9 mg, 1.23 mmol, 60% in mineral oil)を加え、30 分攪拌した。Allyl bromide (119  $\mu\text{L}$ , 1.23 mmol)を加えたのち、室温に昇温して 15 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/50)にて精製し、**74** 30.6 mg (72%, 2 steps)を得た。

**74**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 5.95-5.88 (1H, m), 5.53-5.45 (1H, m), 5.47 (1H, d, 16.0), 5.27 (1H, d, 17.4), 5.18 (1H, d, 10.1), 3.99-3.95 (4H, overlapped), 3.43-3.07 (4H, overlapped), 1.53-1.26 (6H, overlapped), 1.45 (9H, s), 0.79 (3H, t, 7.3).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.2$  (*c* 0.19,  $\text{CHCl}_3$ , 95% *ee*).

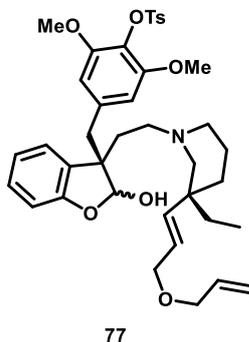
lactone **76**



Ar 雰囲気下、**74** (6.0 mg, 19.4  $\mu\text{mol}$ ) を AcOEt (0.15 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で *conc*-HCl (0.1 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。その後、反応液を減圧留去し、得られた粗生成物と **54** (9.7 mg, 19.4  $\mu\text{mol}$ )を  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (1 mL)に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$ で  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (12.3 mg, 58.2  $\mu\text{mol}$ )を加え、室温に昇温して 2 時間攪拌した。その後、蒸留水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 60/40)にて精製し、**76** 8.3 mg (62%)を得た。

**76**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.77 (2H, d, 7.6), 7.23-7.15 (5H, overlapped), 6.86 (1H, d, 7.6), 5.93-5.84 (1H, m), 5.38-5.30 (2H, overlapped), (3H, overlapped), 5.24 (1H, d, 17.2), 5.15 (1H, d, 10.3), 3.92-3.90 (4H, overlapped), 3.40 (6H, s), 3.09 (1H, d, 13.0), 2.97 (1H, d, 13.1), 2.44 (3H, s), 2.01-1.15 (14H, overlapped), 0.61 (3H, t, 7.6).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 178.6, 153.7, 144.3, 141.4, 134.8, 134.6, 134.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 127.0, 123.7, 123.6, 123.3, 116.9, 111.0, 106.6, 71.3, 70.7, 64.5, 55.7, 54.8, 53.1, 52.8, 46.0, 39.2, 34.1, 32.1, 21.6, 20.9, 7.8. ESI-MS  $m/z$  690  $[\text{M} + \text{H}]^+$

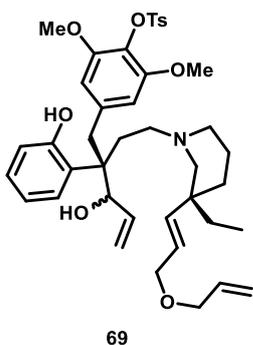
lactol **77**



Ar 雰囲気下、**76** (33.6 mg, 48.6  $\mu\text{mol}$ ) を toluene (3 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で DIBAL-H (0.477 mL, 0.486 mmol, 1.04 M in *n*-hexane) を滴下し、1 時間攪拌した。その後、MeOH、飽和ロッシェル塩水溶液を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 90/10$ ) にて精製し、**77** 33.6 mg (quant.) を得た

**77**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.81 (2H, d, 8.3), 7.30 (2H, d, 8.3), 7.13 (1H, t, 6.2), 6.87-6.83 (2H, overlapped), 6.74 (1H, d, 8.3), 6.11 (2H, s), 5.92-5.86 (1H, m), 5.71 (1H, s), 5.40-3.30 (2H, overlapped), 5.25 (1H, d, 17.9), 5.16 (1H, d, 10.3), 3.94 (4H, overlapped), 3.47 (6H, s), 3.01 (1H, d, 13.7), 2.83 (1H, d, 13.7), 2.44 (3H, s), 2.20-1.26 (15H, overlapped), 0.70 (3H, t, 7.8).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  ppm: 1158.1, 152.5, 144.3, 136.7, 134.81, 134.76, 132.1, 132.0, 129.0, 128.7, 128.5, 128.43, 128.36, 126.8, 124.5, 119.8, 116.9, 109.9, 107.3, 71.1, 70.8, 55.7, 54.4, 53.8, 46.7, 44.1, 39.2, 32.3, 29.7, 22.6, 21.6, 21.1, 14.1, 7.8.

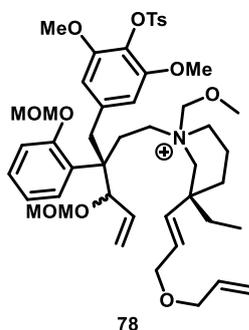
vinyl derivative **69**



Ar 雰囲気下、**77** (9.1 mg, 13.2  $\mu\text{mol}$ ) を THF (0.4 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^\circ\text{C}$  で vinylmagnesium bromide (65.8  $\mu\text{L}$ , 65.8  $\mu\text{mol}$ ) を滴下し、室温に昇温して 1 時間攪拌した。その後、sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\text{-SiO}_2$  open column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$ ) にて精製し、**69** 5.0 mg (52%) を得た。

**69**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.86 (2H, d, 8.2), 7.33 (2H, d, 8.3), 7.20 (1H, d, 8.2), 7.15 (1H, t, 7.6), 6.93 (1H, d, 7.6), 6.81 (1H, t, 7.6), 6.41 (2H, s), 5.93-5.87 (1H, m), 5.73-5.71 (1H, m), 5.47-5.38 (4H, overlapped), 5.26 (1H, d, 17.2), 5.17-5.14 (3H, overlapped), 3.96-3.95 (4H, overlapped), 3.61 (6H, s), 3.27 (1H, d, 14.5), 3.13 (1H, d, 14.5), 2.47 (3H, s), 2.04-0.87 (15H, overlapped), 0.78 (3H, t, 6.9). ESI-MS  $m/z$  720  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

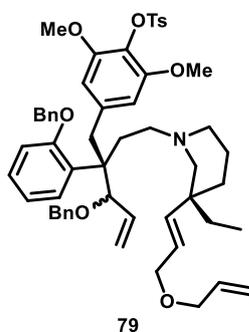
### MOM-protected derivative **78**



Ar 雰囲気下、**69** (3.1 mg, 4.31  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$  で  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (4.3  $\mu\text{L}$ , 25.4  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{MOMCl}$  (1.6  $\mu\text{L}$ , 21.2  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温に昇温して 18 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\cdot\text{SiO}_2$  open column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$ ) にて精製し、**78** 2.1 mg (57%) を得た。

**78**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.80 (2H, d, 8.2), 7.30 (2H, d, 8.2), 7.20 (1H, d, 8.2), 7.14 (1H, t, 7.6), 6.94 (1H, d, 7.6), 6.82 (1H, t, 7.6), 6.41 (2H, s), 6.02 (2H, s), 5.93-5.87 (1H, m), 5.73-5.71 (1H, m), 5.47-5.38 (6H, overlapped), 5.26 (1H, d, 17.2), 5.17-5.14 (3H, overlapped), 3.96-3.61 (15H, overlapped), 3.60 (6H, s), 3.28-3.30 (7H, overlapped), 3.14 (1H, d, 14.5), 2.47 (3H, s), 2.04-0.87 (9H, overlapped), 0.78 (3H, t, 6.9). ESI-MS  $m/z$  852  $[\text{M}]^+$

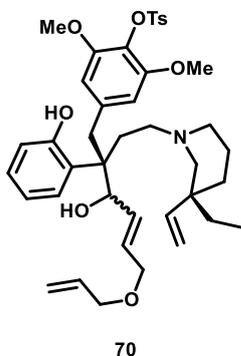
### Bn-protected derivative **79**



Ar 雰囲気下、**69** (2.2 mg, 3.10  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{DMF}$  (0.2 mL) に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$  で  $\text{NaH}$  (0.4 mg, 10.4  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{BnBr}$  (0.4  $\mu\text{L}$ , 20.0  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温に昇温して 4 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\cdot\text{SiO}_2$  open column chromatography ( $n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 2/1$ ) にて精製し、**79** 1.9 mg (69%) を得た

**79**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.86 (2H, d, 8.2), 7.33 (2H, d, 8.3), 7.20 (1H, d, 8.2), 7.15 (1H, t, 7.6), 6.93 (1H, d, 7.6), 6.81 (1H, t, 7.6), 6.41 (2H, s), 5.93-5.87 (1H, m), 5.73-5.71 (1H, m), 5.47-5.38 (4H, overlapped), 5.26 (1H, d, 17.2), 5.17-5.14 (3H, overlapped), 5.07-5.06 (2H, overlapped), 4.72 (1H, s), 4.71 (1H, s), 3.96-3.94 (4H, overlapped), 3.61 (6H, s), 3.27 (1H, d, 14.5), 3.13 (1H, d, 14.5), 2.47 (3H, s), 2.04-0.87 (15H, overlapped), 0.78 (3H, t, 6.9). ESI-MS  $m/z$  900  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

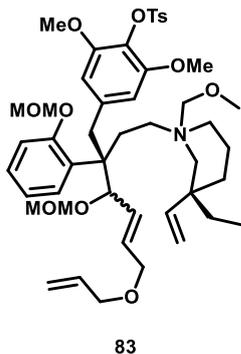
### vinyl derivative **70**



Ar 雰囲気下、**82** (252 mg, 1.43 mmol) を THF (4.5 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で *t*-BuLi (1.62 mL, 2.85 mmol, 1.77 M in *n*-pentane) を滴下して、1 時間攪拌した。次いで、**57** (29.6 mg, 47.6  $\mu\text{mol}$ ) を加え、そのまま 2 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\cdot\text{SiO}_2$  open column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98/2$ ) にて精製し、**70** 21.2 mg (62%) を得た。

**70**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.80-7.77 (2H, overlapped), 7.31-7.29 (2H, overlapped) 7.15-7.09 (2H, overlapped) 6.92-5.98 (2H, overlapped), 6.00-5.89 (3.37H, overlapped), 5.81-5.75 (2.13H, overlapped), 5.61-5.58 (1.66H, overlapped), 5.48-5.42 (1.85H, overlapped), 5.30-5.14 (4.50H, overlapped), 5.00-5.32 (3.47H, overlapped), 3.76 (1H, d, 11.0) 3.66 (1H, d, 11.0) 3.41-3.39 (6H, overlapped), 2.45-2.44 (3H, overlapped), 2.37-1.25 (14H, overlapped), 0.75-0.72 (3H, overlapped). ESI-MS  $m/z$  720  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

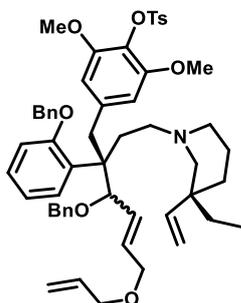
### MOM-protected derivative **83**



Ar 雰囲気下、**70** (6.1 mg, 8.48  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) に溶解させ、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (8.6  $\mu\text{L}$ , 50.9  $\mu\text{mol}$ )、MOMCl (3.2  $\mu\text{L}$ , 42.4  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温に昇温して 20 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\cdot\text{SiO}_2$  open column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$ ) にて精製し、**83** 4.8 mg (53%) を得た。

**83**:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.78 (2H, d, 8.2), 7.28 (2H, d, 8.2), 7.13 (1H, t, 6.9), 7.02 (1H, m), 6.90 (1H, d, 6.8), 6.77 (1H, m), 5.96-5.83 (5.4H, overlapped), 5.66-5.51 (2.4H, overlapped), 5.43-5.37 (0.9H, overlapped), 5.32-5.01 (7.7H, overlapped), 4.95-4.92 (1.6H, overlapped), 4.34-4.03 (2.9H, overlapped), 3.90-3.83 (2.9H, overlapped), 3.78-3.47 (5.1H, overlapped), 3.36-3.34 (8.0H, overlapped), 2.44 (5H, overlapped), 2.35-1.25 (12H, overlapped), 0.75 (3H, t, 7.6). ESI-MS  $m/z$  852  $[\text{M}]^+$

#### Bn-protected derivative **84**

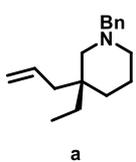


**84**

Ar 雰囲気下、**70** (21.2 mg, 29.5  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (2.5 mL) に溶解させ、0  $^{\circ}\text{C}$  で NaH (2.4 mg, 59.0  $\mu\text{mol}$ , 60% in mineral oil)、BnBr (10.1  $\mu\text{L}$ , 88.5  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温に昇温して 3 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させた。分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH-SiO}_2$  open column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 2/1) にて精製し、**84** 4.2 mg (16%) を得た。

**84**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.79-7.78 (2H, overlapped), 7.40-7.26 (12H, overlapped) 7.20-7.15 (2H, overlapped) 6.98 (1H, d, 8.5), 6.87 (1H, t, 7.1), 5.96-5.88 (1.7H, overlapped), 5.78-5.77 (2H, overlapped), 5.65-5.58 (1.4H, overlapped), 5.51-5.44 (1.2H, overlapped), 5.25-5.22 (1.5H, overlapped), 5.07-5.06 (3.0H, overlapped), 4.87-4.84 (1.1H, overlapped), 4.71-4.70 (2.7H, overlapped) 4.67-4.65 (1.5H, overlapped), 4.57-4.51 (2.3H, overlapped), 4.08 (1H, overlapped), 3.48 (1H, d, 10.8), 3.33-3.32 (6H, overlapped), 2.45-2.43 (5H, overlapped), 2.18-1.25 (12H, overlapped), 0.70-0.66 (3H, overlapped). ESI-MS  $m/z$  900  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### piperidine derivative **a**

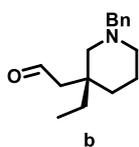


**a**

**71**<sup>16b</sup> (10 mg, 36.9  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) に溶解させ、0  $^{\circ}\text{C}$  で  $\text{LiAlH}_4$  (14.0 mg, 369  $\mu\text{mol}$ ) を加え、40  $^{\circ}\text{C}$  に昇温して 48 時間攪拌した。その後に、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、含水エーテルを加えて反応を停止させ、10 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography (AcOEt) にて精製し、**a** 8.9 mg (quant.) を得た。

**a**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.33-7.20 (5H, overlapped), 5.75-5.68 (1H, m), 5.02-4.95 (2H, overlapped), 3.40 (2H, s), 2.30-2.00 (6H, overlapped), 1.35-1.20 (6H, overlapped), 0.76 (3H, t, 7.8).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  ppm: 131.5, 128.1, 122.9, 122.4, 121.3, 113.2, 70.7, 70.1, 63.7, 51.6, 48.9, 46.7, 42.8, 37.5, 25.7. HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  244.20652; found 244.20485.  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +8.0$  ( $c$  0.11,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee).

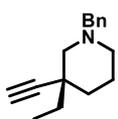
### piperidine derivative **b**



Ar 雰囲気下 **a** (22.6 mg, 93.0  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL) に溶解させ、0  $^\circ\text{C}$  で TFA (35.6  $\mu\text{L}$ , 465  $\mu\text{mol}$ ) を滴下した。20 分攪拌した後、 $-78$   $^\circ\text{C}$  に冷却し、 $\text{O}_3$  ガスを吹き込みながら 5 分攪拌した。 $\text{Me}_2\text{S}$  (0.35 mL) を加えて室温に昇温して 5 時間攪拌した後、反応液を減圧留去し、得られた残渣を  $\text{SiO}_2$  flash column chromatography ( $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH} = 90/10$ ) にて精製し、**b** 21.7 mg (95%) を得た。

**b**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 9.59 (1H, s), 7.31-7.26 (5H, overlapped), 3.56 (2H, s), 2.67-2.02 (6H, overlapped), 1.64-1.59 (6H, overlapped), 0.82 (3H, t, 7.8).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  ppm: 195.0, 129.2, 128.3, 127.3, 62.9, 54.4, 47.8, 38.1, 33.7, 30.8, 29.7, 21.5, 7.6. HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  246.18572; found 246.18549.  $[\alpha]^{24\text{D}} +5.0$  ( $c$  0.08,  $\text{CHCl}_3$ , 90% *ee*).

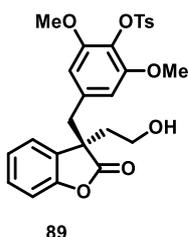
### piperidine **88**



Ar 雰囲気下 **b** (15.0 mg, 85.7  $\mu\text{mol}$ ) を THF (0.5 mL) に溶解させ、 $-40$   $^\circ\text{C}$  に冷却し、LDA (85.7  $\mu\text{L}$ , 171  $\mu\text{mol}$ , 2 M in THF) を滴下して、20 分攪拌した。ここに、1 mL の THF に溶かした Comins 試薬 (24.3 mg, 86.6  $\mu\text{mol}$ ) を加えて 0  $^\circ\text{C}$  に昇温し、1.5 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $\text{NH}\text{-SiO}_2$  open column chromatography (*n*-hexane/ $\text{AcOEt} = 2/1$ ) にて精製し、**88** 4.2 mg (16%) を得た。

**88**:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 7.36-7.21 (5H, overlapped), 3.59 (1H, d, 13.8), 3.48 (1H, d, 13.8), 2.66-2.65 (2H, overlapped), 2.16-2.15 (1H, m), 2.15 (1H, s), 1.96-1.45 (6H, overlapped), 1.25 (1H, m), 0.95 (3H, t, 7.3).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)  $\delta$  ppm: 138.3, 128.6, 127.9, 126.6, 89.4, 69.2, 62.7, 62.3, 54.0, 36.6, 34.9, 22.5, 8.3. ESI-MS  $m/z$  228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . HRESI-MS: calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  228.17522; found 228.17424.  $[\alpha]^{24\text{D}} +4.0$  ( $c$  0.020,  $\text{CHCl}_3$ , 90% *ee*).

### alcohol **89**

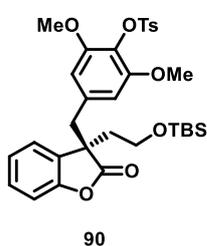


Ar 雰囲気下 **39** (205 mg, 359  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解させ、 $-78$   $^\circ\text{C}$  に冷却し、 $\text{O}_3$  ガスを吹き込みながら 30 分攪拌した。 $\text{MeOH}$  (10 mL)、 $\text{NaBH}_4$  (39 mg, 898  $\mu\text{mol}$ ) を加えて 0  $^\circ\text{C}$  に昇温して 2 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を  $\text{CHCl}_3$  で 3 回抽出し、有機層を合わせて  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、溶媒を減圧留

去した。得られた残渣を NH-SiO<sub>2</sub> open column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 50/50)にて精製し、**89** 168 mg (94%)を得た。

**89**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7.81 (2H, d, 8.7), 7.31 (2H, d, 7.8), 7.25-7.16 (1H, m), 7.00 (1H, dd, 7.8, 0.9), 6.05 (2H, s), 4.37-4.31 (1H, m), 4.22-4.17 (1H, m), 3.55-3.38 (2H, m), 3.48 (6H, s), 3.13-3.05 (1H, m), 2.81-2.74 (1H, m), 2.45 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ ppm: 182.3, 155.5, 152.8, 144.5, 135.2, 134.7, 129.8, 129.1, 128.3, 127.7, 123.6, 120.6, 119.2, 106.8, 67.0, 55.8, 52.7, 40.2, 32.3, 21.6.

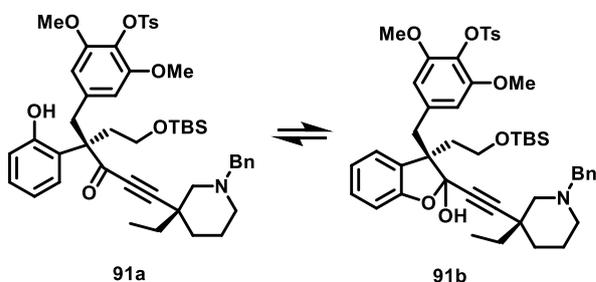
#### lactone **90**



Ar 雰囲気下 **89** (13.5 mg, 27.1 μmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)に溶解させ、0 °C に冷却し、imidazole (4.4 mg, 65.0 μmol)、TBSCl (8.6 mg, 56.9 μmol)を加えて室温に昇温し、2 時間攪拌した。その後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (*n*-hexane/AcOEt = 70/30)にて精製し、**90** 15.4 mg (93%)を得た。

**90**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 7.76 (2H, d, 8.2), 7.29 (2H, d, 8.2), 7.23-7.14 (3H, overlapped), 6.89 (1H, d, 7.8), 5.94 (2H, s), 3.57-3.54 (1H, m), 3.39 (6H, s), 3.28 (dt, 10.5, 4.1), 3.10 (1H, d, 12.8), 3.00 (1H, d, 13.3), 2.58-2.50 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.12-2.07 (1H, m), 0.76 (9H, s), -0.16 (3H, s), -0.25 (3H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ ppm: 178.7, 153.7, 152.4, 144.3, 134.6, 129.0, 128.7, 128.33, 128.28, 126.9, 123.8, 123.2, 110.8, 106.6, 59.0, 55.7, 51.8, 45.6, 39.5, 25.6, 21.6, 18.0. ESI-MS *m/z* 613 [M + H]<sup>+</sup>.

#### tautomer **91a/b**

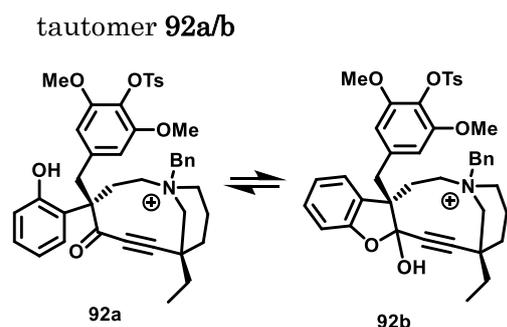


Ar 雰囲気下、**90** (60.8 mg, 99.0 μmol)、**88** (67.7 mg, 297 μmol)を(CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (0.11 mL)に溶解させ、-50 °C で *t*-BuLi (1.62 mL, 2.85 mmol, 1.77 M in *n* pentane)を滴下して、1 時間攪拌した後、2 時間かけて室温に昇温し、そのまま 17 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させ、

分液ロートに移し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶

媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (AcOEt)にて精製し、**91a/b** 85.0 mg (quant.)を得た。

**91a/b**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.79-7.76 (2H, overlapped), 7.32-7.26 (4.5H, overlapped), 7.23-7.14 (4H, overlapped), 6.92-6.85 (2.5H, overlapped), 6.35 (1H, s), 5.95 (1H, s), 3.76-3.53 (3.5H, overlapped), 3.41, 3.40 (6H, s×2), 3.28-2.98 (2.5H, overlapped), 2.58-2.50 (0.5H, m), 2.45, 2.44 (3H, s×2), 2.21-2.04 (3.5H, overlapped), 1.85-1.25 (6H, overlapped), 0.85-0.76 (12H, overlapped), -0.04 (3H, s), -0.17 (1.5H, s), -0.25 (1.5H, s). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ ppm: 178.8, 153.7, 152.5, 152.2, 144.7, 144.4, 137.7, 134.7, 134.3, 129.1, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 127.7, 127.0, 126.4, 123.8, 123.3, 119.9, 119.8, 116.1, 110.9, 107.6, 106.7, 60.6, 60.4, 59.0, 55.73, 55.71, 52.6, 51.9, 45.7, 41.0, 39.5, 25.9, 25.6, 21.6, 18.2, 18.1, 14.2, -5.4, -5.5, -6.1, -6.2. ESI-MS *m/z* 840 [M + H]<sup>+</sup>

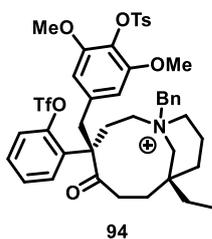


Ar 雰囲気下 **91a/b** (11.2 mg, 13.3 μmol) を THF (0.7 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、TBAF (23.5 μL, 13.3 μmol, 1.0 M in THF) を加えて室温に昇温し、5 時間攪拌した。その後、sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. を加えて反応を停止させ、sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. を加えて pH 8-9 とした後に、分液

ロートに移し、水層を混合溶液 (CH<sub>3</sub>Cl/MeOH = 90/10) で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を THF に溶解させ、-5 °C で PhNTf<sub>2</sub> (14.3 mg, 39.9 μmol), NaH (1.28 mg, 31.9 μmol, 60% in mineral oil) を加えて 18 時間攪拌した後、精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (CH<sub>3</sub>Cl/MeOH = 95/5)にて精製し、**92a/b** 8.0 mg (71%)を得た。

**92a/b**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ ppm: 7.82-7.79 (2H, overlapped), 7.45-7.02 (11H, overlapped), 5.97 (0.8H, s), 5.87 (1.2H, s), 3.95-3.09 (12 H, overlapped), 2.44 (3H, s), 2.44-2.28 (2H, overlapped), 1.75-1.25 (8H, overlapped), 0.98-0.92 (3H, overlapped). ESI-MS *m/z* 708 [M]<sup>+</sup>

quarternary ammonium **94**



Ar 雰囲気下 **92a/b** (2.5 mg, 3.53  $\mu\text{mol}$ )を MeOH (1 mL)に溶解させ、Pd(OH)<sub>2</sub> (2.5 mg, 0.357  $\mu\text{mol}$ )を加えた後、水素置換して 5 atm に加圧して室温で 10 時間攪拌した。その後、反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させ、-50 °Cで *t*-BuLi (12.0  $\mu\text{L}$ , 21.2  $\mu\text{mol}$  1.77 M in *n*-pentane)を滴下した後、30 分かけて-5 °Cに昇温し、PhNTf<sub>2</sub> (7.6 mg, 21.2  $\mu\text{mol}$ )を加えて室温に昇温して、3 時間攪拌した。精製水を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 3 回抽出し、有機層を合わせて Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO<sub>2</sub> flash column chromatography (CH<sub>3</sub>Cl/MeOH = 95/5)にて精製し、**94** 1.3 mg (44%)を得た。

**93a/b**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.80 (2H, d, 7.8), 7.52-7.28 (9H, overlapped), 7.23-7.19 (2H, overlapped), 7.03 (1H, t, 5.5), 5.97 (0.7H, s), 5.87 (1.3H, s), 4.30-4.28 (0.4H, m), 3.97-3.94 (1.6H, overlapped), 3.75-3.68 (2H, overlapped), 3.59-3.49 (1.5H, overlapped), 3.58 (2.1H, s), 3.38-3.31 (2.5H, overlapped), 3.37 (3.9H, s), 3.10 (0.3H, d, 13.2), 3.08 (0.7H, d, 13.8), 2.44 (3H, s), 2.33-2.30 (2H, overlapped), 1.67-1.25 (11H, overlapped), 0.88 (3H, t, 6.6). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)  $\delta$  ppm: 213.0, 152.3, 151.3, 148.5, 144.4, 137.5, 136.1, 134.9, 133.3, 133.2, 129.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.1, 129.0, 128.4, 128.1, 128.0, 127.0, 126.6, 123.7, 120.3, 120.2, 107.4, 59.0, 58.9, 56.0, 55.7, 52.4, 39.4, 33.0, 32.9, 32.0, 31.6, 30.0, 29.7, 29.4, 29.1, 25.2, 22.7, 22.6, 21.6, 20.0, 14.2, 14.1, 13.5. ESI-MS  $m/z$  712 [M]<sup>+</sup>

**94**: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  ppm: 7.80 (2H, d, 8.2), 7.45-7.22 (11H, overlapped), 6.97 (1H, t, 6.8), 5.82 (2H, s), 4.36-4.21 (2H, m), 3.66-3.56 (4H, overlapped), 3.38-3.36 (2H, overlapped), 3.36 (6H, s), 3.22-3.18 (2H, overlapped), 2.45 (3H, s), 2.35-2.31 (2H, m), 1.75-1.25 (10H, overlapped), 0.88 (3H, t). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150MHz)  $\delta$  ppm: 212.6, 167.7, 152.9, 148.7, 144.3, 136.7, 135.4, 135.2, 132.4, 130.9, 130.0, 129.6, 129.3, 129.1, 128.4, 127.9, 120.5 (q, 321.8), 120.4, 107.7, 65.7, 56.0, 50.4, 46.4, 39.6, 32.0, 30.4, 29.7, 29.4, 28.6, 28.5, 25.8, 22.70, 22.66, 21.6, 14.1.

## 参考文献

- 1) Castro, A. M. M.: Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939
- 2) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K.: The ester enolate Claisen rearrangement. Stereochemical control through stereoselective enolate formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868
- 3) Takahashi, N; Ito, T.; Matsuda, Y.; Kogure, N; Kitajima, M.; Takayama, H: Determination of absolute configuration of trimeric indole alkaloid, psychotrimine, by first asymmetric total synthesis. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2501
- 4) a) Krafft, M. E.; Jarrett, S.; Dasse, O. A.: A ligand assisted Claisen rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8209. b) Krafft, M. E.; Dasse, O. A.; Jarrett, S.; Fievre, A.: A chelation-controlled ester enolate Claisen rearrangement. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5093
- 5) 田中 治、野副重男、相見則郎、永井将博 編、天然物化学（改訂第6版）、南江堂, **2002**
- 6) P. M. Cewick、医薬品天然物化学 原書第2版、南江堂, **2002**
- 7) O'Conner, S. E.; Maresh, J.: Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532
- 8) Maresh, J. J.; Giddings, L. A.; Friedrich, A; Loris, F. A.; Panjikar, S.; Trout, B. L.; Stockigt, J.; Peters, B.; O'Connor, S. E.: Strictosidine synthase: mechanism of a Pictet–Spengler catalyzing enzyme. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 710
- 9) Stöckigt, J; Barleben, L.; Panjikar, S.; Loris, E.S.: 3D-Structure and function of strictosidine synthase – the key enzyme of monoterpenoid indole alkaloid biosynthesis. *Plant Physiol. Biochemist.* **2008**, *46*, 340
- 10) Markgraf, F.; Boiteau, P. In *Flore de Madagascar et des Comores*. Humber, H. Ed. Museum d' Histoire Naturelle, Paris, **1976**.
- 11) Middleton, D. J.: A revision of *Kopsia* (Apocynaceae: Rauvolfioideae). *Harvard Pap. Bot.* **2004**, *9*, 89.
- 12) 佐々木 みゆき, キョウチクトウ科植物 *Kopsia arborea* 含有新規アルカロイドの探索研究. 千葉大学 修士論文, **2011**
- 13) Singh, V. O.; Han, H.: Iridium(I)-catalyzed stereospecific decarboxylative allylic amidation of chiral branched benzyl allyl imidodicarboxylates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4801.
- 14) 高橋 伸明, 不斉クライゼン転位反応を鍵段階とした新規インドールアルカロイド Psychotrimine および KAM1 の不斉全合成研究. 千葉大学 博士論文, **2013**

- 15) a) Doi, T.; Fuse, S.; Miyaoura, S.; Nakai, K.; Sasuga, D.; Takahashi, T.: A formal total synthesis of taxol aided by an automated synthesizer. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370.  
b) Takahashi, T.; Nemoto, H.; Fuse, J.: Simple total syntheses of ( $\pm$ )-acoragermacrone and ( $\pm$ )-mukulol by intramolecular alkylation of protected cyanohydrin. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3485.
- 16) a) Amat, M.; Lozano, O.; Escolamo, C.; Molins, E.; Bosch, J.: Enantioselective synthesis of 3,3-disubstituted piperidine derivatives by enolate dialkylation of phenylglycinol-derived oxazolopiperidine derivatives by enolate dialkylation of phenylglycinol-derived oxazolopiperidone lactams. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431. b) Behenna, D. C.; Liu, Y.; Taiga, Y.; Kin, J.; White, D. E.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M.: Enantioselective construction of quaternary *N*-heterocycles by palladium-catalysed decarboxylative allylic alkylation of lactams. *Nat. Chem.*, **2012**, *4*, 130
- 17) a) Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K.: Total synthesis of penostatin B. *Organic Lett.* **2012**, *14*, 244. b) Cho, E. J.; Lee, D.: Total synthesis of (3*R*,9*R*,10*R*)-panaxytriol via tandem metathesis and metallotropic [1,3]-shift as a key step. *Organic Lett.* **2008**, *10*, 257
- 18) Hoye, T. R.; Danielson, M. E.; May, A. E.; Zhao, H.: Total synthesis of (-)-callipeltoside A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7052.
- 19) Menozzi, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J.: Concise synthesis of the ( $\pm$ )-*N*-desmethyl-*meso*-chimonanthine. *Chem. Commun.* **2006**, 4638.

## 謝辞

本研究を進めるに際し、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻賜りました高山廣光教授に深く感謝し、心より御礼申し上げます。

機器測定から構造解析、論文添削、研究生生活に至るまで、様々なご指導、ご助言を下さいました北島満里子准教授に心から御礼申し上げます。

構造解析、実験操作の詳細、学会資料作成の添削に至るまで、多くのご助言を下さいました小暮紀行助教に心から御礼申し上げます。

また、日々の研究生生活を共にし、多くのご助言とご討論を下さった生体機能性分子研究室の皆様に感謝いたします。

最後に、長きにわたる研究生生活を応援してくれた母と、最期まで支えてくれた父に、心より感謝いたします。

## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Tokuda, R.; Okamoto, Y.; Koyama, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. Asymmetric total synthesis of kopsiyunnanine K, a monoterpenoid indole alkaloid with a rearranged skeleton. *Org. Lett.*, 18: 3490-3493 (2016)

## 論文審査委員

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	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	西田 篤司
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋 正己
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	根本 哲宏