

ミソハギ科植物含有
新規ビフェニルキノリジジナルカロイドの
不斉全合成研究

2017 年

平間 拓

目次

略語一覧	2
序論	4
本論	12
第一章 不斉補助基を利用したキラルなキノリジジンユニットの合成	14
第二章 触媒的分子内不斉 <i>aza</i> -Michael 反応の開発	
第一節 不斉有機触媒を用いた分子内 <i>aza</i> -Michael 反応の開発	21
第二章 絶対立体配置決定に向けた(-)-Lasubine I の不斉全合成	33
第三章 不斉リン配位子を用いた銅触媒不斉 <i>aza</i> -Michael 反応の検討	34
第三章 鈴木-宮浦カップリング反応によるビアリール化の検討	37
結語	43
実験の部	44
第一章に関する実験	47
第二章に関する実験	55
第三章に関する実験	74
参考文献	81
謝辞	85
主論文目録	86
論文審査委員	87

略語一覧

本論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

Ac	: acetyl
Bn	: benzyl
Boc	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bus	: <i>tert</i> -butylsulfonyl
DIPEA	: <i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	: <i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	: 1,2-dimethoxyethane
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	: dimethyl sulfoxide
dba	: dibenzylideneacetone
dppf	: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
LAH	: lithium aluminium hydride
LDA	: lithium diisopropylamide
<i>m</i> -CPBA	: <i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
MOM	: methoxymethyl
Ms	: methanesulfonyl
NBS	: <i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	: <i>N</i> -iodosuccinimide
Ns	: 2-nitrobenzenesulfonyl
Ph	: phenyl
PMP	: <i>p</i> -methoxyphenyl
pin	: pinacolate
SES	: 2-(trimethylsilyl)ethanesulfonyl
TAS-F	: tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	: tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	: <i>tert</i> -buthyldimethylsilyl

THF	: tetrahydrofuran
TFA	: trifluoroacetic acid
TMS	: trimethylsilyl
Tol	: tolyl

序論

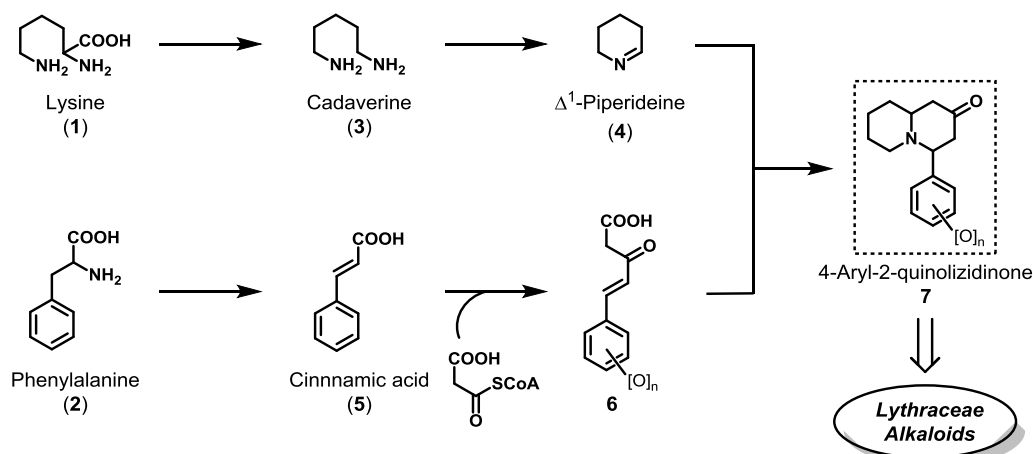
「危険ドラッグ」¹⁾とは摂取することで人体に麻薬や覚せい剤と同様の影響を与えるものであり、主に指定薬物とされた化合物の化学構造を一部変換した化学物質が混入した製品である。危険ドラッグは様々な向精神作用を及ぼすという点だけでなく、人体に与える影響などが明らかにされていないことからその使用は危険である。一般的にはハーブや入浴剤、アロマなどを用途として売られていることが多く、入手が容易であることからその危険性に気付かずに使用してしまう可能性もある。また中には指定薬物が混入していることが隠匿されている場合もあり注意が必要である。

以前は「合法ドラッグ」や「脱法ドラッグ」などと呼ばれていたが、近年その使用による事件や事故が相次いだことから 2014 年に警察庁と厚生労働省が公募により新たに「危険ドラッグ」と呼称を変更することで改めてその危険性について注意喚起した。このように危険ドラッグは深刻な社会問題の 1 つであると言える。

また危険ドラッグの中には向精神作用を示すことが知られているものの、その活性本体が特定されていないために、指定薬物として法律で規制することができていないものが存在する。その一例として通称「シニクイチ」(*Heimia salicifolia*)が挙げられる。

ミソハギ科(Lythraceae)植物の *Heimia salicifolia* は主に中南米に自生する多年草であり、現地では古くから解熱、利尿、抗炎症などの民間伝承薬として利用されてきた²⁾。その一方で危険ドラッグの「シニクイチ」としても知られており、服用することで高揚感や眠気による多幸感、全身筋肉の弛緩、幻聴などがもたらされると言われている。このような向精神作用に興味を持たれているものの、その活性本体および作用機序は未だに明らかにされておらず、指定薬物としての法規制ができていない。これを解明することができれば法律での規制が可能になるだけでなく、活性本体や作用機序を基に新たな創薬シード化合物の発見が期待できる。

ミソハギ科植物に含有されるアルカロイドはアミノ酸の Lysine (1)と Phenylalanine (2)から産生されることが知られている(Scheme 1)³⁾。Lysine (1)の脱炭酸により Cadaverine (3)となった後、環化した Δ^1 -Piperidine (4)と変換される。一方、Phenylalanine (2)は Cinnamic acid (5)を経由し、エノン 6 へと誘導される。4 と 6 の環化と脱炭酸が進行することでキノリジジノン 7 が合成され、これを基に種々のミソハギ科アルカロイドへと誘導される。



Scheme 1. Possible biosynthetic pathway of Lythraceae alkaloids

ここでミソハギ科植物に含有されるアルカロイドについて化学構造上の特徴で分類し、それぞれについて解説する。

I) Lactonic alkaloids

I-① Biphenyl type

本アルカロイドの構造上の特徴は 2,4,10 位に不斉点を有するキノリジジン環とビアリール結合を含む 12 員環ラク톤を形成している点である。1962 年に Ferris らにより *Decodon verticillatus* から単離報告された Vertine (8) は本植物以外にも *Heimia* 属や *Lagerstroemia* 属から見出されており、ミソハギ科植物を代表する塩基の 1 つである⁴⁾。また Vertine (8) の C10 位のエピマーである Lythrine (9) は 1964 年に *Heimia salicifolia* から単離された⁵⁾。これらのように本植物から単離されるアルカロイドにはキノリジジン環上の C10 位の立体化学が異なる化合物が数多く存在する。また C14 位に水酸基を有する Heimidine (10)⁶⁾ や C13-14 位間に官能基がなく、また芳香環上の置換基が異なる Decodine (11)⁴⁾ など構造の多様性が見られる。

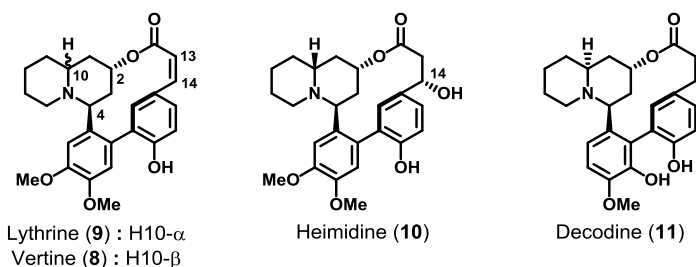
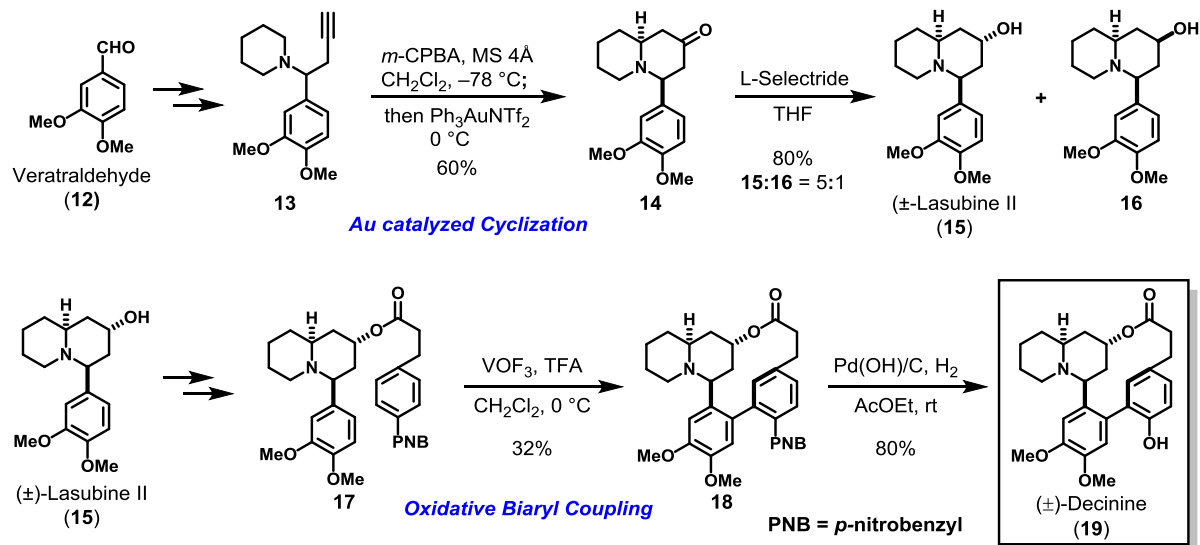


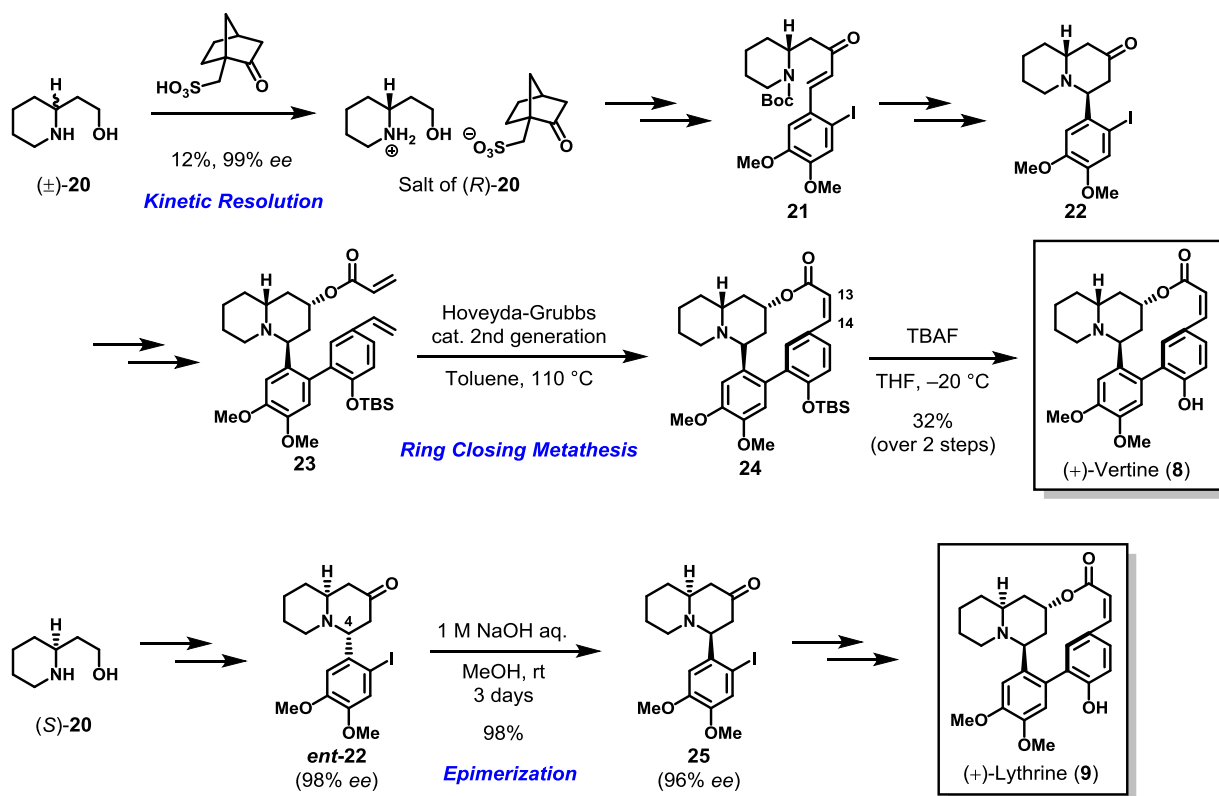
Figure 1. Biphenyl-type alkaloids

Biphenyl 型アルカロイドの全合成の例として、2012 年の Tang らによる Decinine (19) の全合成が挙げられる (Scheme 2)⁷⁾。本合成では金触媒環化反応を用いたキノリジジン環の構築およびバナジウム試薬(VOF₃)を用いた酸化的ビアリールカップリングによるマクロラクトン形成を行うことで、ラセミ体での Decinine (19) の全合成が達成された。アミン 13 の窒素原子を酸化して *N*-oxide 体とした後に金触媒を作用させることで環化が進行し、キノリジジン 14 を合成している。



Scheme 2. Total synthesis of (±)-decinine (Tang's group)

また同じく 2012 年に Kündig らは光学分割を利用することで Vertine (8)および Lythrine (9)の不斉全合成を達成している (Scheme 3)⁸⁾。彼らはマクロラクトン構築に向けて様々なアプローチを試みたものの、C13-14 位間での閉環メタセシスを行うことでのみ構築することができたと述べている。また Lythrine (9)の合成ではキノリジジノン *ent*-22 のエピメリ化を行うことで C4 位の立体化学を構築している。



I-② Biphenyl ether type

本アルカロイドは上述の Biphenyl type とは異なり 2 つの芳香環が酸素原子を介して結合し、14 員環ラク톤を形成している。互いが C10 位でのエプマーの関係にある Decaline (**26**)および Vertaline (**27**)は先ほどの Vertine と同じく 1962 年に *Decodon verticillatus* から単離報告された Biphenyl ether 型化合物である⁴⁾。また Vertaline (**27**)はその翌年の 1963 年に Hamilton らの X 線結晶構造解析により絶対立体配置が明らかにされている⁹⁾。

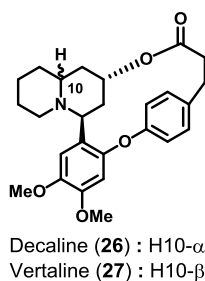


Figure 2. Biphenyl ether-type alkaloids

II) Arylquinolizidine alkaloids

II-① Phenylquinolizidine type

Phenylquinolizidine 型アルカロイドは先の生合成経路にも示したようにミソハギ科植物から単離されたアルカロイドの中間体であると考えられている化合物群である。

Lasubine I (**28**)および Lasubine II (**15**)は 1978 年に藤田らによって *Lagerstroemia subcotata* (和名：シマサルスベリ) から単離されたアルカロイド¹⁰⁾であり、Lasubine I (**28**)は Comins ら^{10e)}によって、また Lasubine II (**15**)は Remuson ら^{10d)}によって不斉全合成が達成されたことでその絶対立体配置が明らかにされている。

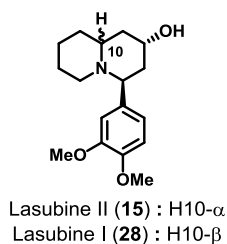
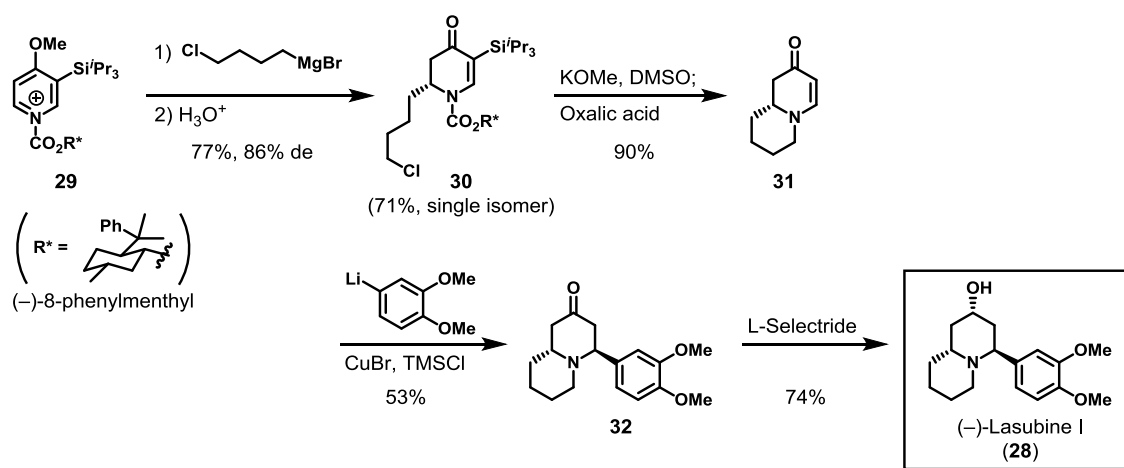


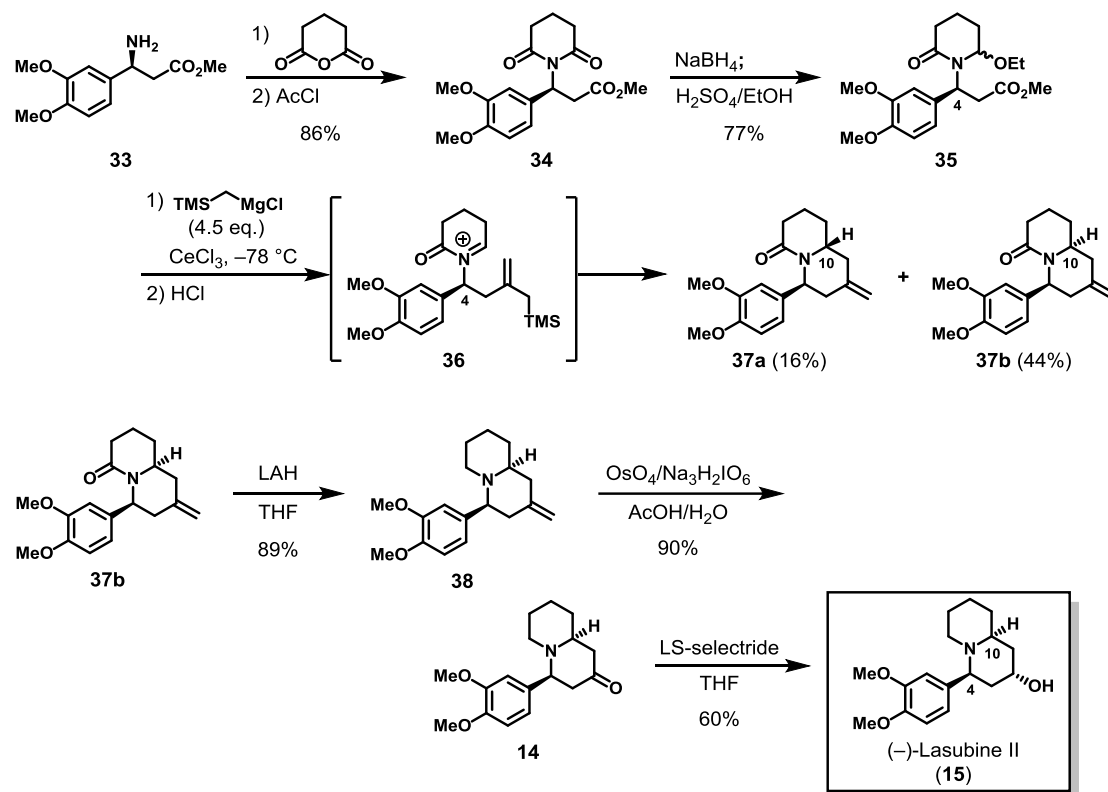
Figure 3. Phenylquinolizidine-type alkaloids

1992 年、Comins らは不斉補助基を利用した Lasubine I (**28**)の初の不斉全合成を達成した(Scheme 4)。本不斉合成では(–)-8-phenylmenthol を不斉補助基として利用したピリジニウム塩 **29** への Grignard 試薬の付加反応を行うことで不斉点を構築している。その後、二環性化合物 **31** へと導いた後、エノンに対するアリールの付加、ケトンのジアステレオ選択的な還元を行い、(–)-Lasubine I (**28**)を合成した。



Scheme 4. Total synthesis of (–)-lasubine I (Comins's group)

また Remuson らは 1998 年にキラルなアミノエステル **33** を用いることで (–)-Lasubine II (**15**) の初の不斉全合成を達成した (Scheme 5)。本合成では 4 位の立体化学を足掛かりに acyliminium ion **36** のジアステレオ選択的な分子内環化反応を行うことで 10 位の立体化学を制御している。また **37a** から (–)-Lasubine I (**28**) の不斉全合成も達成している。



Scheme 5. Total synthesis of (–)-lasubine II (Remuson's group)

II-② Ester type

Phenylquinolizidine 型アルカロイドの C2 位の水酸基がエステル化した化合物群であり、1975 年に *Heimia salicifolia* から単離された Abresoline (**39**) はラクトン環を形成していない初の Ester 型アルカロイドである¹¹⁾。他にも *Lagerstroemia subcotata* から単離された Subcosine I (**41**)、Subcosine II (**40**) などが知られている¹²⁾。

また 2007 年に小林らによって沖縄産の *Lagerstroemia subcotata* から単離された Sarusubine A (**42**) は、Subcosine II (**40**) が dimer 化してシクロブタン環を形成した化合物であり、現在までに報告されている Lythraceae アルカロイドで唯一の二量体アルカロイドである¹³⁾。

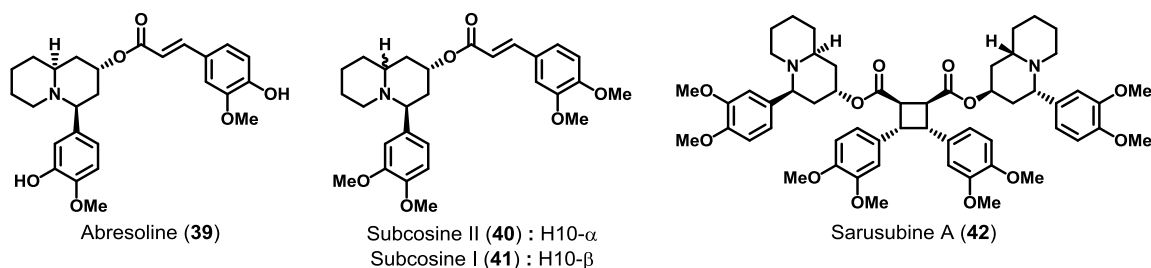


Figure 4. Ester-type alkaloids

III) Cyclophane alkaloids

III-① Quinolizidine metacyclophane type

Lythrancine I–IV および Lythrancepine I–III は 1971 年に藤田らによって *Lythrum anceps* (和名：ミソハギ) から単離された化合物である¹⁴⁾。本化合物はこれまでに知られていた Biphenyl 型アルカロイドと異なり、キノリジジン環上の窒素原子の両隣の炭素から大員環を形成している点が特徴である。また 1973 年に Ferris らは *Lythrum lanceolatum* から 11 位が酸化されてケトンとなった Lythrumine (43) を単離している¹⁵⁾。

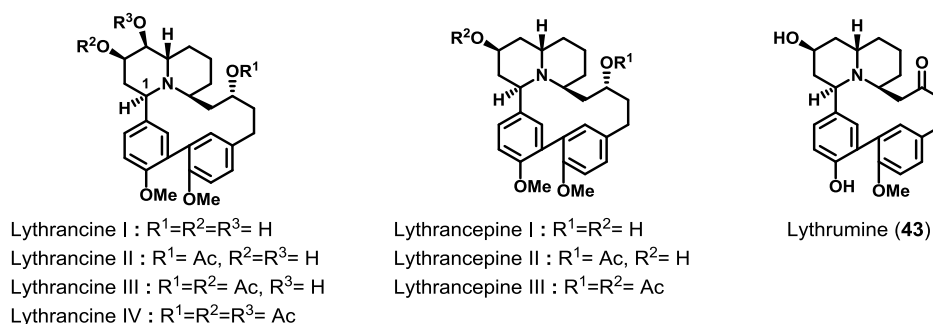


Figure 5. Quinolizidine metacyclophane-type alkaloids

III-②Piperidine Metacyclophane type

先に示した Quinolizidine metacyclophane 型アルカロイドの N-C1 結合が開裂した構造を有するアルカロイドであり、1967 年に藤田らによって *Lythrum anceps* から初めて単離された Lythranine (44) や Lythranidine (45)、Lythramine (46) などが該当する¹⁶⁾。中でも Lythramine (46) は *O,N*-methylene 架橋を有する点が特徴である。

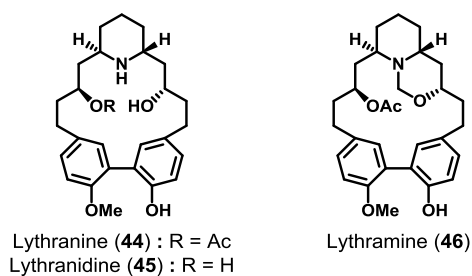


Figure 6. Piperidine metacyclophane-type alkaloids

当研究室においてもミソハギ科植物の *Heimia salicifolia* の成分探索研究が行われ、新規を含む多くの Biphenyl 型アルカロイド、および Biphenyl ether 型アルカロイドの単離・構造決定をするに至った¹⁷⁾。その一部を Figure 7 に示した。しかしながら得られた新規天然物は単離量が少ないこともあり生物活性評価は十分に行えておらず、現在までにその活性本体や作用機序の解明には至っていない。

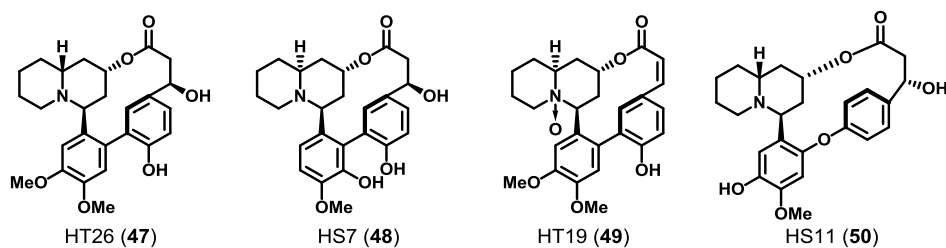


Figure 7. New alkaloids isolated from *Heimia salicifolia* by our group

そこで *Heimia salicifolia* の活性本体およびその作用機序解明に向けた生物活性評価用のサンプル供給を目的に、本植物から最も多くの誘導体が得られている Biphenyl 型アルカロイドの合成研究に着手することとした。

以下、本論においてその詳細を述べる。

本論

Heimia salicifolia に含有されるビフェニルキノリジジナルカロイドの不斉全合成を行うにあたり、本アルカロイドの合成戦略について記述する。

まず逆合成解析を以下に示した(Fig. 8)。

本アルカロイドの共通骨格である 12 員環ラクトン部位はビアリール間での鈴木宮浦カップリング反応を行った後、マクロラクトン化を行うことで構築可能であると考え、アリールキノリジジン **52** とボロン酸エステル **53** の 2 つのユニットから合成することとした。また C14 位に水酸基を導入しておくことで、マクロラクトン **51** の脱水反応により C13-14 位間に *cis*-オレフィンを導入することができるため、より多くのビフェニルキノリジジナルカロイドの誘導体が合成可能である^{17b)}。

続いてアリールキノリジジン **52** は直鎖状ジエノン **54** の 2 度の分子内 *aza*-Michael 反応により構築できると考えた。この際に立体選択的な反応を行うことができれば不斉合成が可能となる。環化前駆体となるジエノン **54** は、2 つのオレフィン部位をそれぞれクロスメタセシス反応、Honer-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応¹⁸⁾により構築することとすると芳香環ユニット **55**、アミンユニット **56**、および文献既知のホスホネート **57**¹⁹⁾ の 3 つのユニットから合成できる。

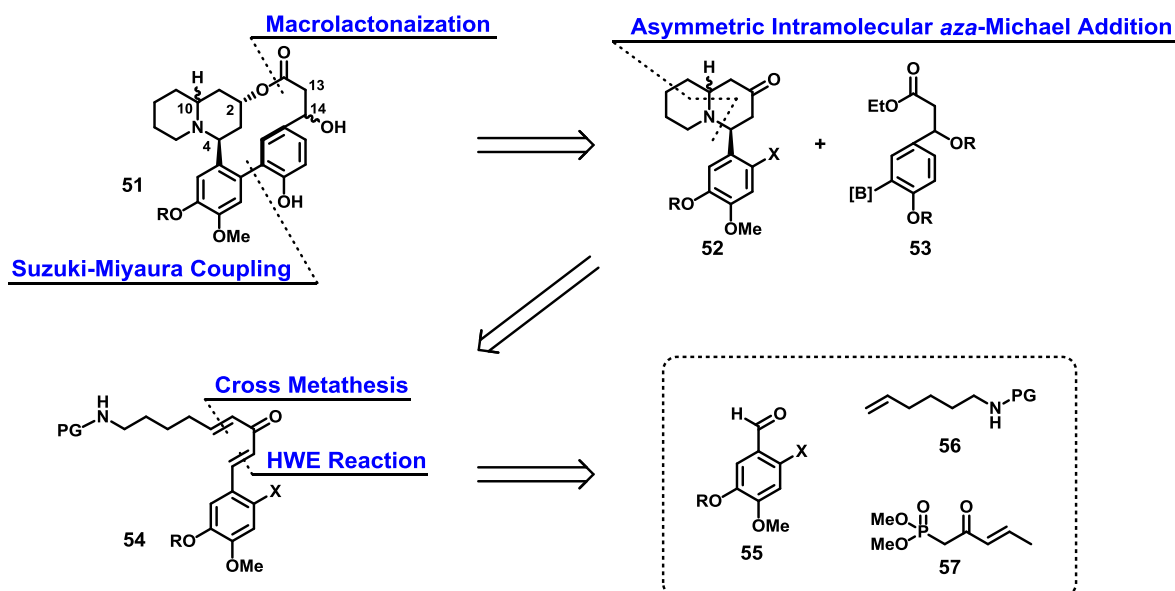
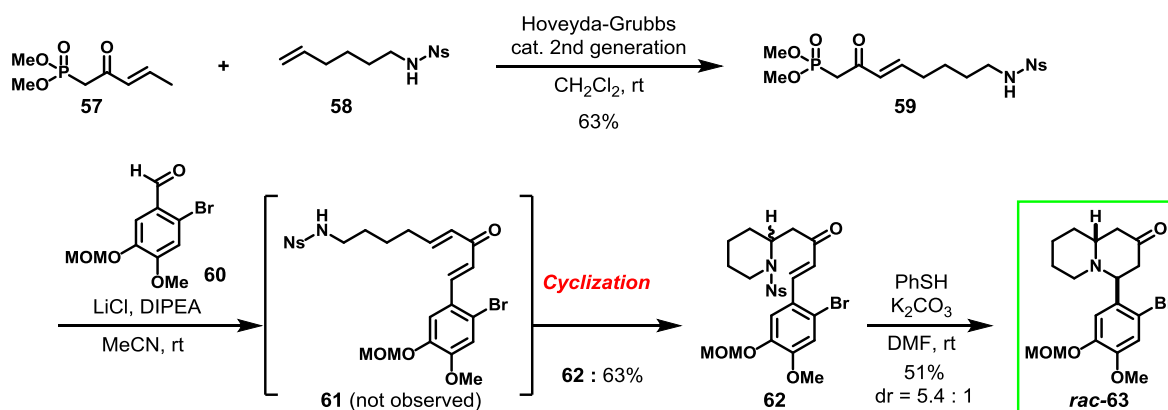


Figure 8. Retrosynthetic analysis

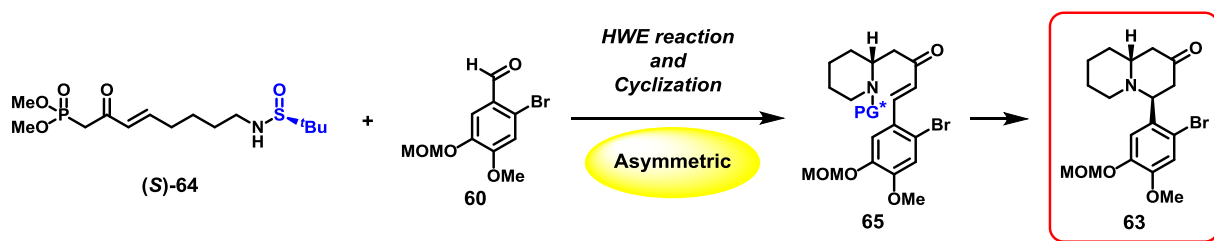
ここで当研究室にて行われた本アルカロイドの合成研究について説明する。

当研究室の梅村は Ns 基でアミンを保護した基質を用いてキノリジジン骨格構築の検討を行った(Scheme 6)²⁰。ホスホネート **57** とアミンを Ns 基で保護したオレフィン **58** のクロスメタセシス反応を行い、HWE 試薬 **59** を合成した。続いて芳香環ユニット **60** との HWE 反応を行ったところ、予想された HWE 反応成績体 **61** は得られず、続く環化まで反応が進行したエノン **62** を得る結果となった。最後に **62** の Ns 基の脱保護を行うと、同時に環化が進行し、キノリジジン環が形成された **63** のラセミ合成に成功している。



Scheme 6. Previous work

この先行研究の結果を受け、窒素原子上に Ns 基の代わりに不斉補助基を導入することでキラルなキノリジジンユニットを合成できると考えた(Scheme 7)。すなわち、アミン上に不斉補助基としてキラルなスルホキンドを配した基質(**S**)-**64** を用いることで、HWE 反応が進行してジェノン **65** が生成し、続く環化反応が立体選択的に進行することで不斉点の構築が可能であると考えた。



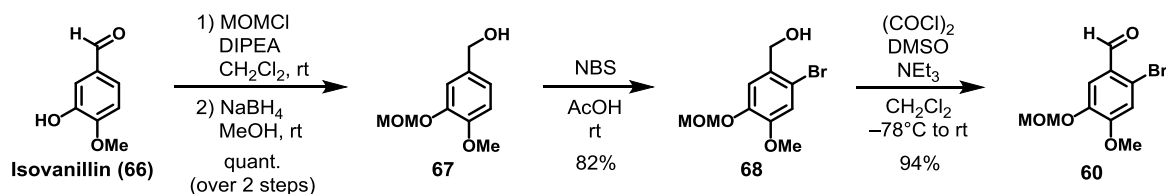
Scheme 7. New concept toward asymmetric synthesis of quinolizidine **63**

実際の検討について以下の章にて詳細を記述する。

第一章 不斉補助基を利用したキラルなキノリジジンユニットの合成検討

まず始めに芳香環ユニット **60** の合成を行った(Scheme 8)。

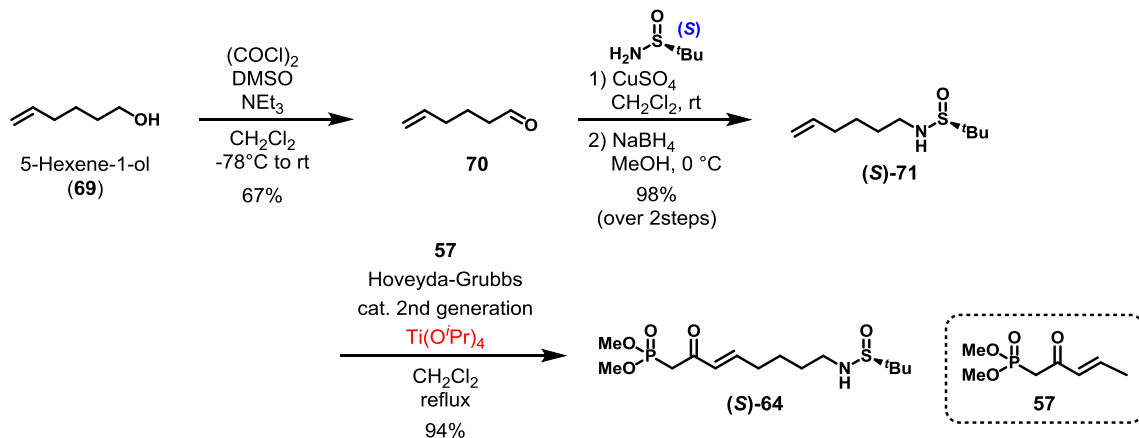
Isovanillin (**66**)のフェノール性水酸基の MOM 保護を行い、続けて水素化ホウ素ナトリウムによりアルデヒドを還元することでアルコール **67** へと導いた。**67** に対して酢酸溶媒中 NBS を作用させ、収率 82%でホルミル基の *ortho* 位に臭素が導入された **68** を得た。最後に Swern 酸化²¹⁾を行うことで目的の芳香環ユニット **60** を合成した。



Scheme 8. Synthesis of aromatic unit **60**

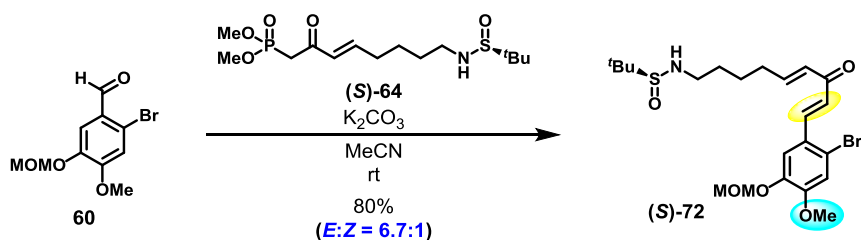
続いてキラルなスルホキンドを導入した HWE 試薬 (*S*)-**64** の合成を行った(Scheme 9)。

5-Hexene-1-ol (**69**)を Swern 酸化によりアルデヒド **70** とした後、キラルなスルフィニルアミンとの還元的アミノ化を行うことでアミン(*S*)-**71** を合成した。次に得られた(*S*)-**71** とホスホネート **57** のクロスメタセシス反応の検討を行った。始めにアミン上に Ns 基を導入した HWE 試薬 **59** を合成した時と同様に第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒のみを作用させたが、生成物を得ることができなかった。しかし下記の Scheme にあるように触媒量の $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を添加剤として加えることで反応は円滑に進行し、94%と高収率で目的の HWE 試薬(*S*)-**64** を合成することができた²²⁾。(*S*)-**64** の構造は ^1H -NMR において 6.93 (1H, dt, $J=15.8, 7.0$ Hz)、6.23 (1H, d, $J=15.8$ Hz)のエノン由来のピーク、また *t*-Bu 基由来の 1.21 (9H, s)が観測されたこと、および HR-ESI-MS において 376.13235 の $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似イオンピークが観測されたことから生成物であると判断した。



Scheme 9. Synthesis of chiral HWE reagent (*S*)-**64**

各ユニットの合成ができたため、HWE 反応の検討を行った(Scheme 10)。

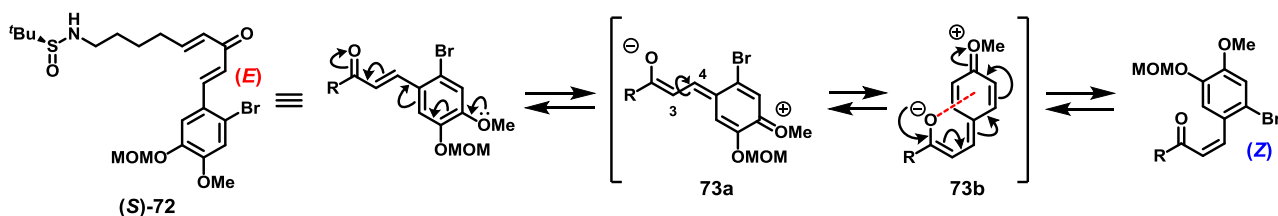


Scheme 10. Preparation of dienone compound by HWE reaction

芳香環ユニット **60** と HWE 試薬(**(S)-64**) に対し、アセトニトリル溶媒中で塩基として K_2CO_3 を作用させたところ、以前の知見とは異なり環化は進行せずに HWE 反応成績体であるジエノン(**(S)-72**) が 80%と良好な収率で得られた。しかしながらその *E/Z* 選択性は 6.7 : 1 と中程度に留まった。また生成物のジエノン(**(S)-72**) は不安定な化合物であり、酸性条件下や室温で溶液中に保存すると新たに形成されたオレフィン部位の異性化が容易に進行することが分かった。これはジエノン部位と共役した芳香環上のメトキシ基からの電子の押し出しが原因であると考えた。

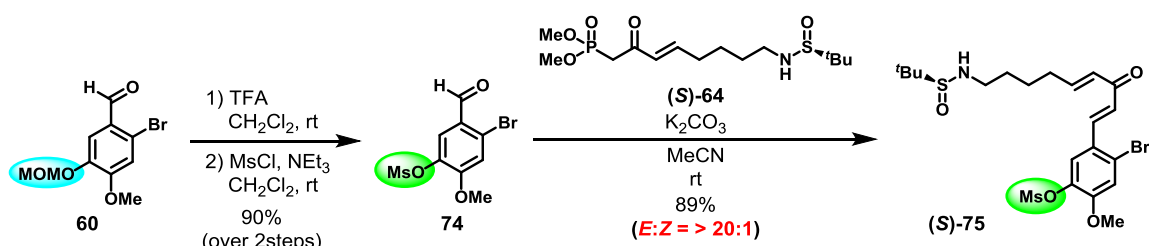
オレフィンの異性化は以下の様に進行すると考察した(Scheme 11)。芳香環上のメトキシ基からの電子の押し出しにより双性イオン **73a** が生じる。*s-cis* 体 **73a** の C3-4 位の結合が回転して *s-trans* 体 **73b** となり、その後エノラートからオキソニウムイオンを打ち消すように電子が戻されることで *Z* 体が新たに生成する。

より安定な *E* 体から *Z* 体が生成する理由として、双性イオン **73b** となった際にエノラートの平面とシクロヘキサジエノンの平面が直交することで、エノラートの酸素原子上のアニオンと、共役したシクロヘキサジエノンのカチオンとの間に静電相互作用が働くことで安定化されるためであると考えた。



Scheme 11. Proposal mechanism of *cis-trans* isomerization

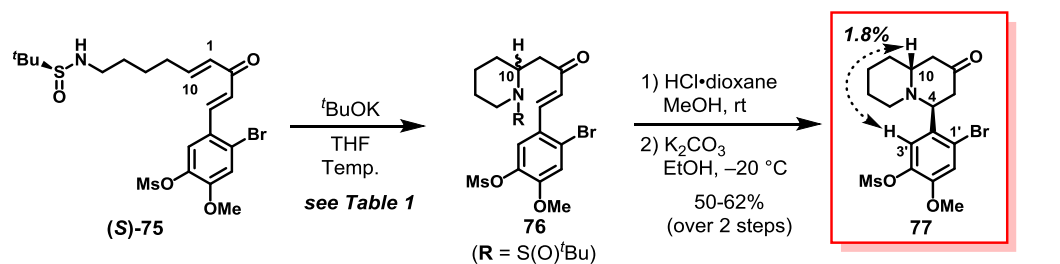
そこで芳香環上の電子密度を低下させるために **60** のフェノールの保護基を電子求引性基である Ms 基に置き換えることとした (Scheme 12)。MOM 保護体 **60** の MOM 基を TFA により脱保護し、続いて Ms 保護することで新たな芳香環ユニット **74** を合成した。得られた Ms 保護体 **74** を HWE 反応に付したところ、収率 89%、*E/Z* 比が 20 : 1 以上で目的のジエノン (*S*)-**75** を得ることができた。ジエノン (*S*)-**75** は ¹H-NMR においてジエノンのオレフィン部位に由来する 7.87 (1H, d, *J* = 15.8 Hz)、6.93 (1H, dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz)、6.84 (1H, d, *J* = 15.8 Hz)、6.41 (1H, d, *J* = 15.8 Hz) の 4 本のピークが観測されたことによりその生成を確認した。また得られた (*S*)-**75** は MOM 保護体 (*S*)-**72** と比較して安定性も向上した。



Scheme 12. HWE reaction of Ms protected aromatic unit **74**

環化前駆体となる直鎖状ジエノン (*S*)-**75** を合成できたため、続いてキノリジジン環構築の検討を行った (Table 1)。

Table 1. Asymmetric cyclization and construction of quinolizidine ring



Entry	Temp.	Time	Yield	Ee of 77 *
1	rt	30 min	60%	40% ee
2	0 °C	30 min	65%	62% ee
3	-40 °C	1 h	34%	71% ee
4	-78 °C	15 h	N.R.	-

* Ee was determined by chiral HPLC analysis.

まずジェノン(*S*)-**75**に対して THF 中、室温で *t*-BuOK を作用させたところ、環化が進行した **76** が C10 位のジアステレオマー混合物として 60%の収率で得られた(Entry 1)。¹H-NMR において C1-C10 位間のオレフィンに由来する 7.87 (1H, d, *J* = 15.8 Hz)、6.84 (1H, d, *J* = 15.8 Hz)のピークが消失したことから環化が進行した **76** が得られたものと考えた。また **76** におけるジアステレオマーは分離困難であったため、それぞれを単離することはできなかった。

得られたエノン **76** のスルフィニル保護基を塩酸により脱保護し、続いて -20°C 下、エタノール中で K₂CO₃ を作用させることで環化が進行し、目的のキノリジジン **77** を得ることができた。**77** の構造はエノン由来の 7.8 付近のピークおよび 6.6 付近のピークが消失したこと、および C4 位の 4.77 (1H, dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz)のピークを観測したことによりその構造を確認した。また得られた **77** の相対立体配置は芳香環の C3'位の水素原子とキノリジジン環上の C10 位の水素原子間に nOe 相関が観測されたことから C4 位のアリール基と C10 位の水素原子が *cis* 配置であると決定した。なお、絶対立体配置については後ほど記述する結果に基づいて図に示す絶対立体配置で表記する。

しかしながら得られた **77** の不斉収率をキラル HPLC 分析により測定したところ、40%*ee* と低い値であった。そこで不斉収率の向上を目的にジェノン(*S*)-**75** の環化における反応温度の検討を行った。

Entry 2 に示すように環化反応を氷冷下で行うと、不斉収率は 62%*ee* にまで向上した。より低温にすることで不斉収率の向上が見込めると考え、-40°C および -78°C で反応を試みた。反応温度を -40°C で行った場合、71%*ee* と不斉収率の向上は見られたものの途中で反応が停止したことにより収率が大幅に低下する結果となった(Entry 3)。また -78°C では反応が進行せずに原料を回収するのみで環化体 **76** を得ることができなかった(Entry 4)。

なおキノリジジン **77** の C10 位および C4 位の立体選択性の発現については以下のように考察した。

まずキラルなスルフィニルアミン(*S*)-**75** の環化反応における C10 位の立体選択性は以下の遷移状態により説明できる(Fig. 9)。

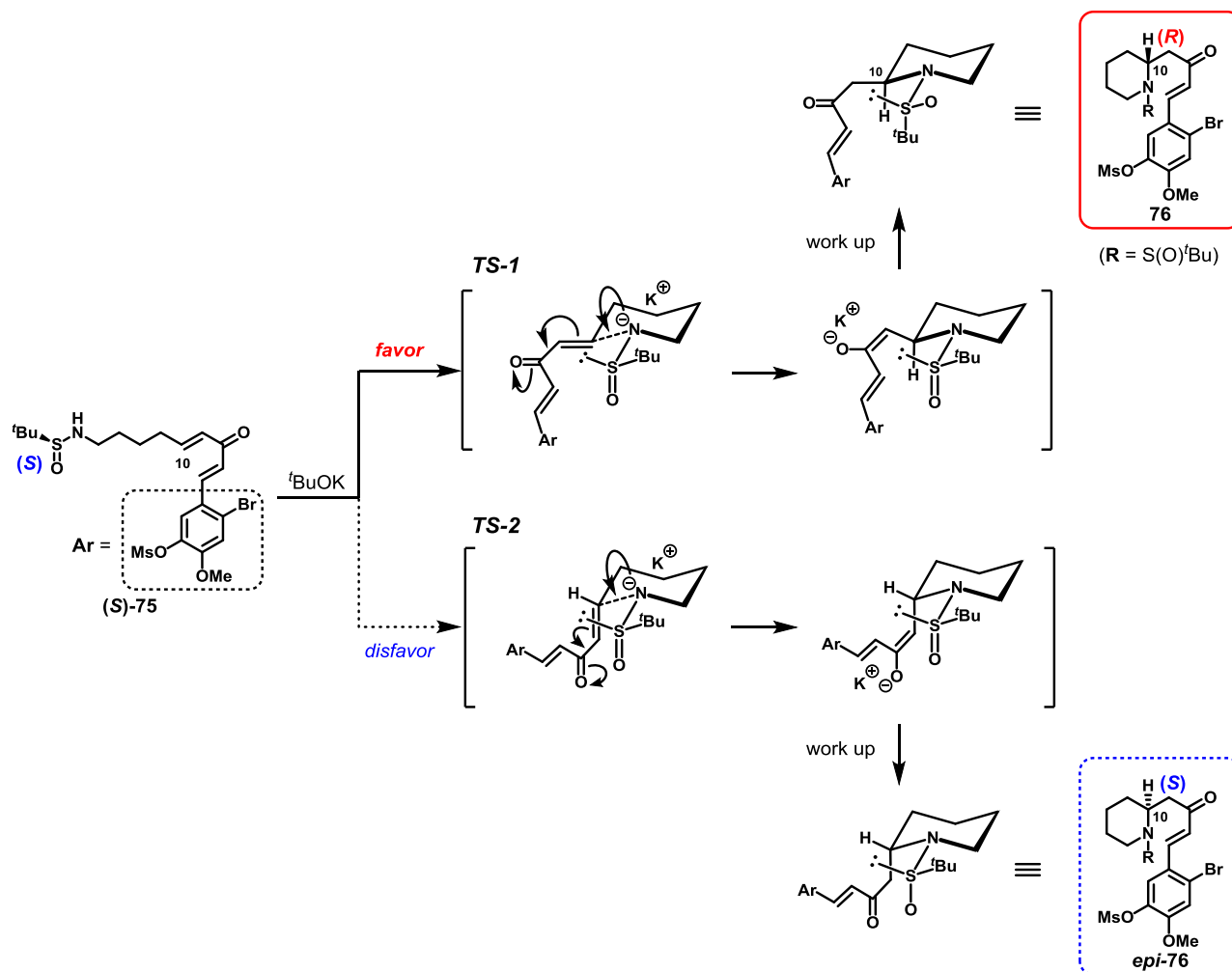


Figure 9. Proposal mechanism of asymmetric cyclization of (S)-75

新たに形成される 6 員環がイス型遷移状態を経由する場合、スルホキシドのかさ高い置換基である *t*-Bu 基を避けるようにジエノン部位が接近することで TS-1、TS-2 の 2 つの遷移状態が考えられる。TS-1 を経由して環化が進行した場合には C10 位の側鎖がエクアトリアル位に立つのに対して、TS-2 では環化体の側鎖がアキシアル位に立つために TS-1 での生成物に比べて不安定な生成物を与える。そのため TS-1 を経由する環化反応が優先して進行したために C10 位の立体化学が *R* 配置となるジアステレオマーが多く得られたと考えられる。

一方、キノリジジン環が形成される際の C4 位のジアステレオ選択性は以下のように考察した(Fig. 10)。

TFA により脱保護されたアミン **78** に対して塩基を作用させることで窒素原子上にアニオンが生じる。この際、エノンはケトンとオレフィンの間で共役が働くことで平面性を保っているためにイス型 6 員環遷移状態は経由できない。そのために遷移状態はエノンに対してピペリジン環が *Si* 面から接近する TS-1 と *Re* 面から接近する TS-2 の 2 通りが考えられる。この際、TS-2 ではエノンの C4 位の水素原子とピペリジン環の C10 位の水素原子、および芳香環と C6 位のβ-配置の水素原子がそれぞれ接近することで立体障害が生じるために不利な遷移状態となる。そのために反応は TS-1 の遷移状態を経由することで速度論支配の生成物である C4 位のアリール基がβ-配置のキノリジジン **77** が得られると考えた。

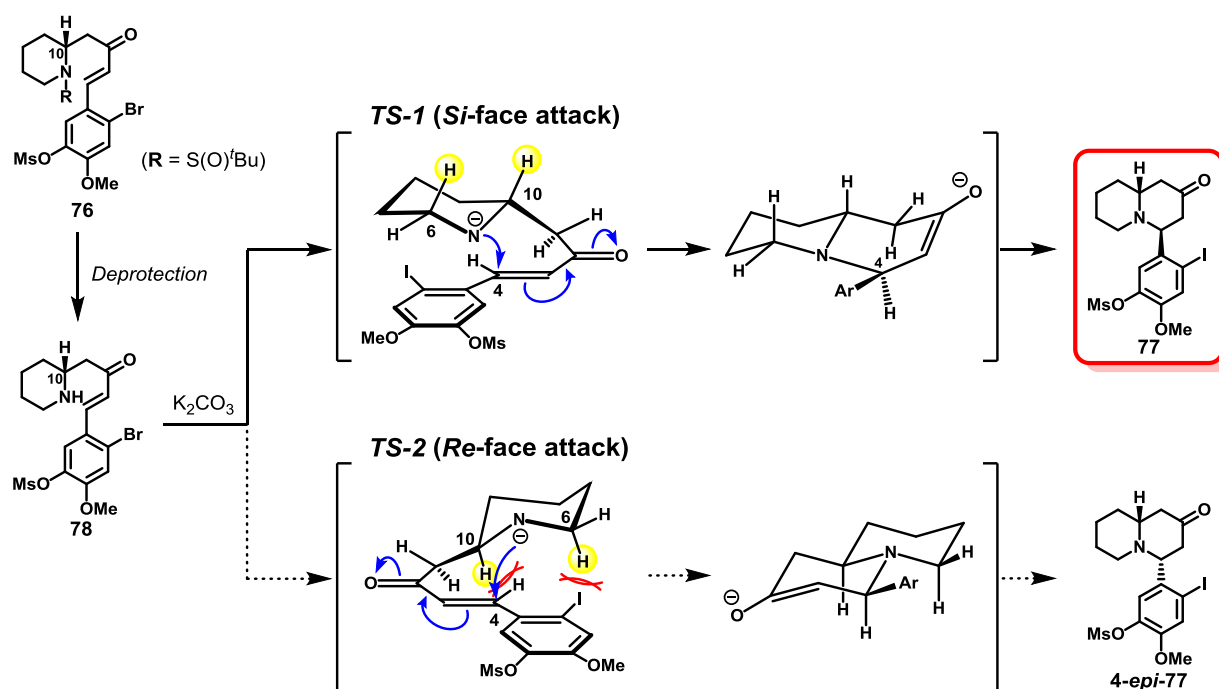
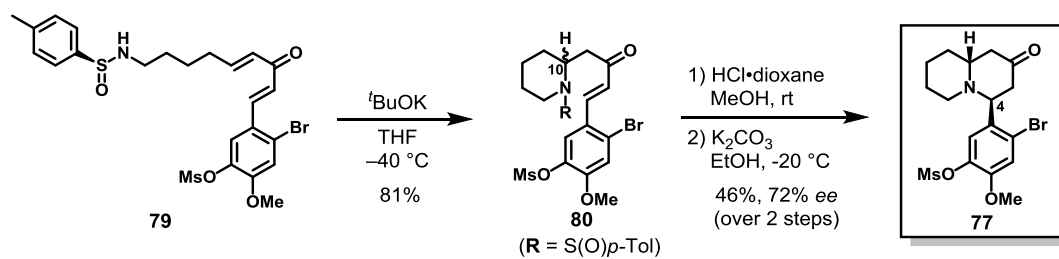


Figure 10. Proposal mechanism of diastereoselective cyclization

また他のスルフィニル基として *p*-トリルスルフィニル基で窒素を保護した基質 (*S*)-**79** での環化を試みた(Scheme 13)。−40℃下で環化反応を行ったものの、誘導化したキノリジジン **77** の不斉収率は 72%*ee*であった。これは先の *t*-ブチルスルフィニル保護体 (*S*)-**74** で検討した場合と同程度の立体選択性であり、置換基による不斉収率の向上は見られなかった。



Scheme 13. Asymmetric cyclization of *p*-tolylsulfinyl amide (*S*)-79

以上の結果から更なる不斉収率の向上は見込めないと判断し、不斉補助基を有する基質を用いたキラルなキノリジジン環構築の検討を断念することとした。

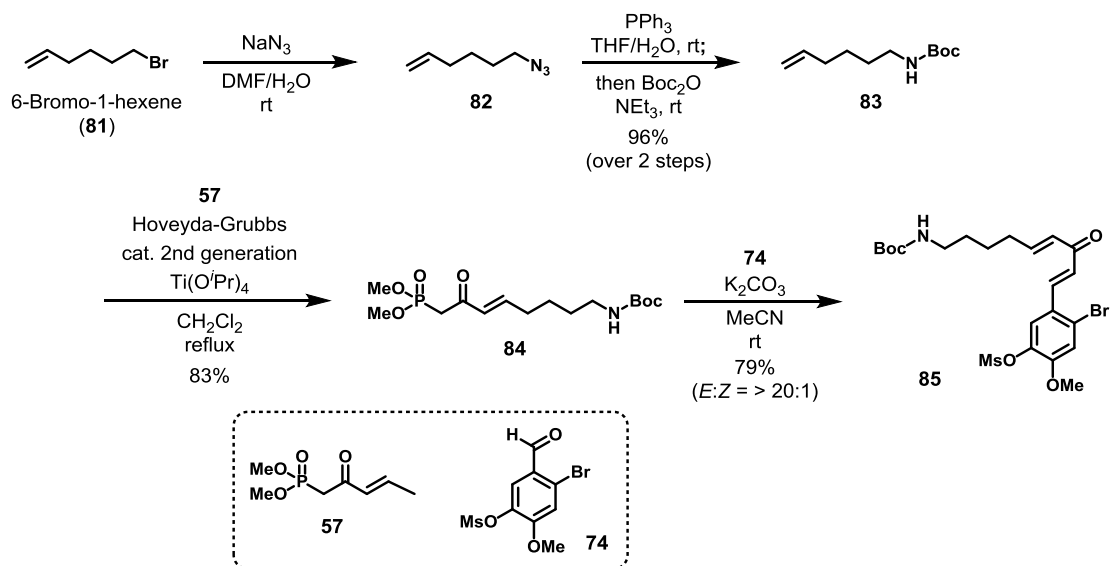
今回の検討によりアミン上の保護基によって環化前駆体となるジェノンが単離可能であるという知見が得られたことから、不斉触媒を用いた環化反応による不斉点の構築を試みることにした。

第二章 触媒的分子内不斉 *aza*-Michael 反応の開発

第一節 不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応の開発

先の結果から環化前駆体であるジエノンにアミン上の保護基を変更することで単離可能であるという知見が得られたことから不斉有機触媒を用いたジエノンの環化反応を試みることにした。

先に合成したスルフィニル基で保護されたジエノン以外に、Boc 保護体での検討も行うために基質の合成を行った (Scheme 14)。まず 6-bromo-1-hexene (**81**) にアジ化ナトリウムを作用させ、アジド **82** の粗生成物を得た。続いて Staudinger 反応を行うことでアミンとした後に、続けて反応系に (Boc)₂O と NEt₃ を加えることで Boc 保護された **83** を 2 段階収率 96% で合成した。Boc アミン **83** の構造は ¹H-NMR により 1.44 (9H, s) が観測されたこと、および LR-ESI-MS にて 222 の [M+Na]⁺ の擬似イオンピークを観測したことからその生成を確認した。得られた **83** とホスホネート **57** のクロスメタセシス反応を行い HWE 試薬 **84** へと誘導し、次に芳香環ユニット **74** との HWE 反応を行うことでアミンが Boc 保護された環化前駆体 **85** を合成することができた。



Scheme 14. Synthesis of *N*-Boc cyclization precursor **85**

環化前駆体の合成が完了したため、続いて不斉触媒を用いた環化反応の検討を行った。まず不斉触媒としてシンコナルカロイド由来の有機触媒を用いて検討することとした。

各種ジエノンを用いて不斉有機触媒 **86**²⁴⁾を用いた分子内 *aza*-Michael 反応の検討を行った(Table 2)。先に合成したキラルなスルホキシド保護体 (*S*)-**75** を用いて反応を行ったところ、環化が進行して目的物は得られたものの、生成物は塩基性条件下で環化を行った場合(P16 参照)と逆の立体化学を有していることが分かった(Entry 1,2)。また Entry 3 ではラセミ体のスルホキシド保護体 *rac*-**75** を用いて検討を行うと、得られた生成物はラセミ体という結果となった。また Boc 保護体 **85** の場合には反応は進行せず、原料を回収するのみであった(Entry 4)。

Table 2. Trial of asymmetric organocatalyzed cyclization

Entry	Substrate (R)	Solv.	Time / h	Yield / %	Ee ^a / % ee
1 ^b	(<i>S</i>)- 75 (R = (<i>S</i>)-S(O) ^t Bu)	CH ₂ Cl ₂ (0.1 M)	120	61 (87 ^c)	65
2 ^d	(<i>S</i>)- 75 (R = (<i>S</i>)-S(O) ^t Bu)	Toluene (0.3 M)	96	54 (90 ^c)	66
3 ^d	<i>rac</i> - 75 (R = <i>rac</i> -S(O) ^t Bu)	Toluene (0.3 M)	65	56 (88 ^c)	0
4 ^b	85 (R = Boc)	CH ₂ Cl ₂ (0.2 M)	13	N.R.	—

a) Ee was determined by chiral HPLC analysis.
 b) 10 mol% cat. **86** was used.
 c) Value was the brsm yield.
 d) 30 mol% cat. **86** was used.

このような結果となった理由を以下のように考察した。ラセミのスルホキシド保護体 *rac*-**75** で検討した際に得られた生成物がラセミ体であったことから、Entry 3 での環化反応には不斉有機触媒 **86** が関与していないことが示唆された。すなわち今回の検討で用いた基質ではスルフィニルアミドやカーバメートのアミドプロトンの酸性度が低かったために、触媒のキヌクリジン部位による水素の引き抜きが起こらなかったと考えられる。一方、Entry 4 の Boc 保護体 **85** を用いた場合には Boc 基の電子求引性により窒素原子の求核性が抑えられたために環化反応が進行しなかったと考えた。

また Entry 1,2 のキラルな環化前駆体 (*S*)-**75** を用いた場合において、塩基条件下での環化生成物 **76** と立体化学が逆であった理由を以下のように考察した(Fig. 11)。

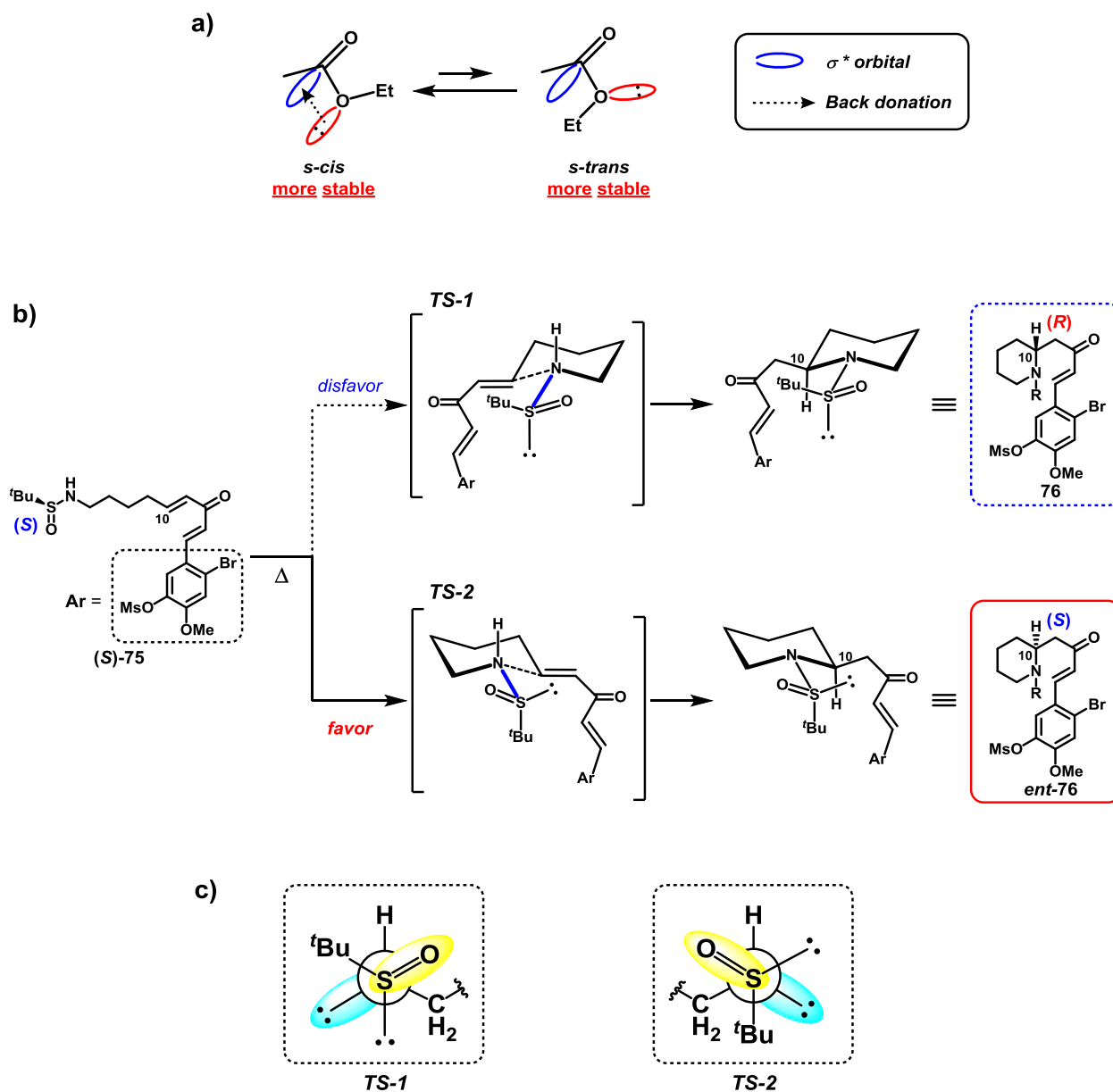


Figure 11. Proposal mechanism of asymmetric cyclization

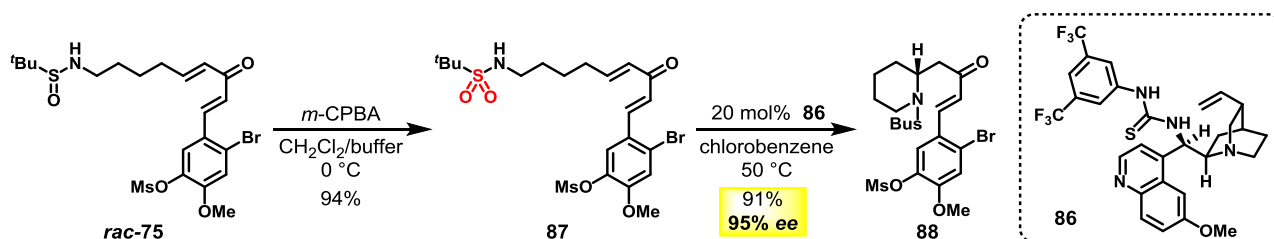
まず本反応の立体選択性の発現を考える際に、孤立電子対の逆供与が影響すると考えた。酢酸エチルを例にした場合、Fig. 11-a に示すように *s-cis* 型と *s-trans* 型の 2 つのコンフォメーションがあるが、一般的に *s-cis* 型のコンフォメーションで存在すると言われている。これはエステルのカルボニル基の反結合性軌道に対して酸素原子の孤立電子対からの逆供与(back donation)による安定化を受けるためである。

本反応において 6 員環イス型遷移状態を経由し、かつジェノン部位がエクアトリアル位に立つ場合が最も安定な遷移状態となる。この際 N-S 結合間において、窒素原子の孤立電子対がスルホキシドの硫黄-酸素結合の反結合性軌道に逆供与するようにアンチペリプラナーの関係になるような重なり配座を取る(Fig. 11-c)と考えると、上記の TS-1 および TS-2 の 2 つの遷移状態が考えられる(Fig. 11-b)。TS-2 ではジェノンに対して硫黄原子の孤立電子対が接近するのに対し、TS-1 では立体的に嵩高い置換基である *t*-Bu 基が接近するために立体反発を生じるために不利な遷移状態となる。そのために本反応は TS-2 の遷移状態を経由することで C10 位の立体化学が *S* 配置である生成物が優先したと考えた。

先の結果より、基質のアミドプロトンの酸性度を向上させることができれば不斉有機触媒 86 を用いた環化反応が進行すると考え、次にスルホンアミド体での検討を行うこととした。

スルホンアミドを有する環化前駆体での不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応およびキノリジジン環構築の検討を行った(Scheme 15)。

先に合成したスルフィニルアミド **rac-75** に *m*-CPBA を作用させて酸化することでスルホン保護基である Bus 基で保護されたジェノン **87** を定量的に得た²⁵⁾。¹H-NMR において *t*-Bu 基由来のピークが 1.21 (9H, s) から 1.40 (9H, s) に低磁場シフトしたこと、および LR-ESI-MS において 574 および 576 の [M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを観測したことから **87** の構造を確認した。続いて得られた Bus 保護体 **87** に不斉有機触媒 **86** を作用させたところ、クロロベンゼン溶媒中、50℃下の条件で収率 91%、不斉収率 95% *ee* で目的の環化体 **88** を合成することに成功した。



Scheme 15. Organocatalyzed cyclization of sulfonamide **87**

ここで不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応における立体選択性について説明する。本反応が進行する際に予想される遷移状態を以下の Fig. 12 に示した。本反応の立体選択性の発現に重要なことは「触媒のチオウレア部位によるケトンの活性化」と「キヌクリジン部位によるアミドプロトンの引き抜き」の 2 点である。

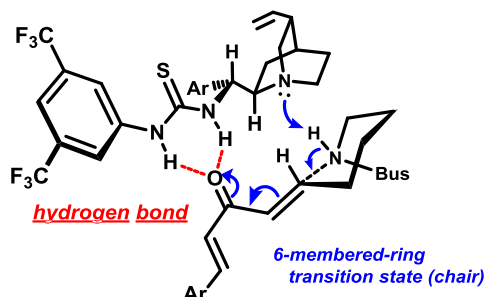
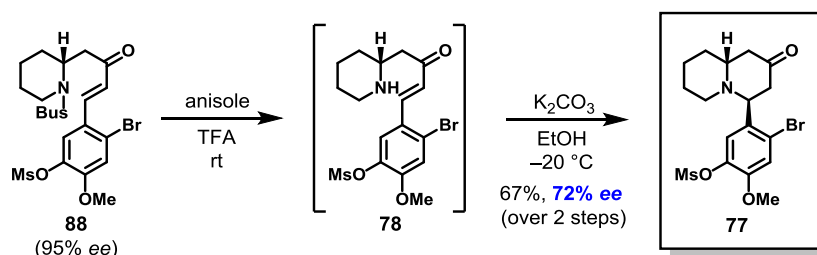


Figure 12. Transition state of organocatalyzed cyclization

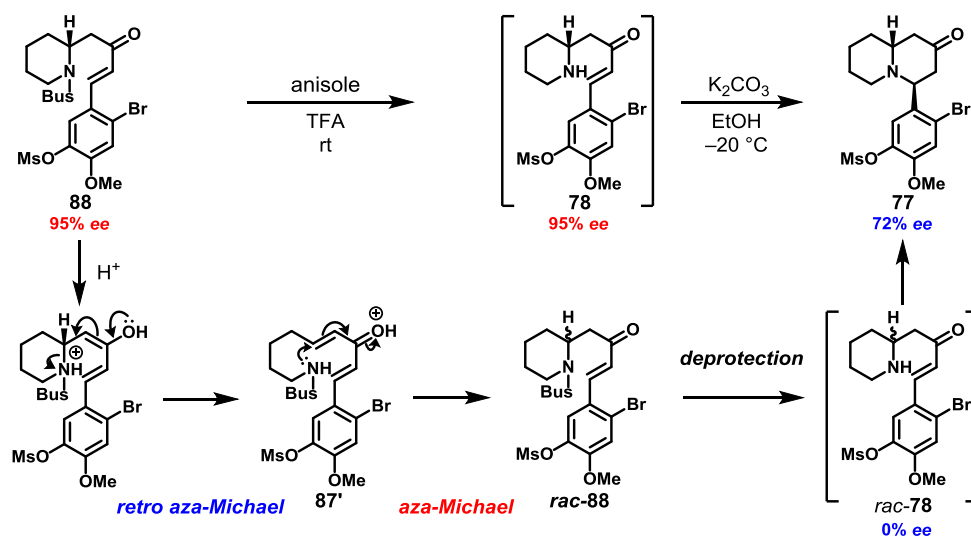
まず紙面手前側のチオウレア部位との水素結合によりジェノンのカルボニル基が活性化される。この際触媒のキヌクリジン部位は紙面奥側に存在している。環化が進行するためにはアミドプロトンの引き抜きが必須となるため、基質のアミド部位も紙面奥側に配置される必要がある。基質が触媒との立体反発を避けるように 6 員環イス型遷移状態を組むことで立体選択性が発現すると考察した。

続いて得られたエノン **88** からキノリジジン **77** への変換を行った (Scheme 16)。TFA 中 anisole 添加の条件でエノン **88** の Bus 基を脱保護し、続けて塩基処理することでキノリジジン **77** を得ることができた。しかしながら得られた **77** の光学純度を測定したところ、72%*ee* に低下していることが分かった。



Scheme 16. Construction of quinolizidine from sulfonamide **88**

原料であるエノン **88** の 95%*ee* から生成物のキノリジジン **77** の 72%*ee* に光学純度が低下した原因を以下のように考察した (Scheme 17)。

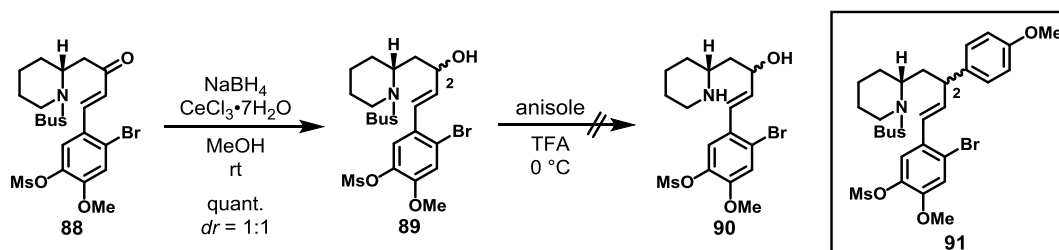


Scheme 17. Proposal pathway of partial racemization

キノリジジン **77** の光学純度の低下は脱保護における強酸性条件下において、反応系中でエノン **88** の一部がラセミ化したために引き起こされると考えた。すなわち、一部のエノン **88** のアミドの窒素がプロトン化されることで、ケトンから平衡的に生じるエノールから retro aza-Michael 反応が進行して環化前駆体であるジエノン **87'** が副生する。**87'** のケトン部位がプロトン化されることで再度分子内 aza-Michael 反応が進行し、ラセミ体のエノン **rac-88** が生成する。この **rac-88** から脱保護、環化が進行してラセミ体のキノリジジン **77** が一部生成したことで、最終生成物 **77** の光学純度が低下したと考えた。

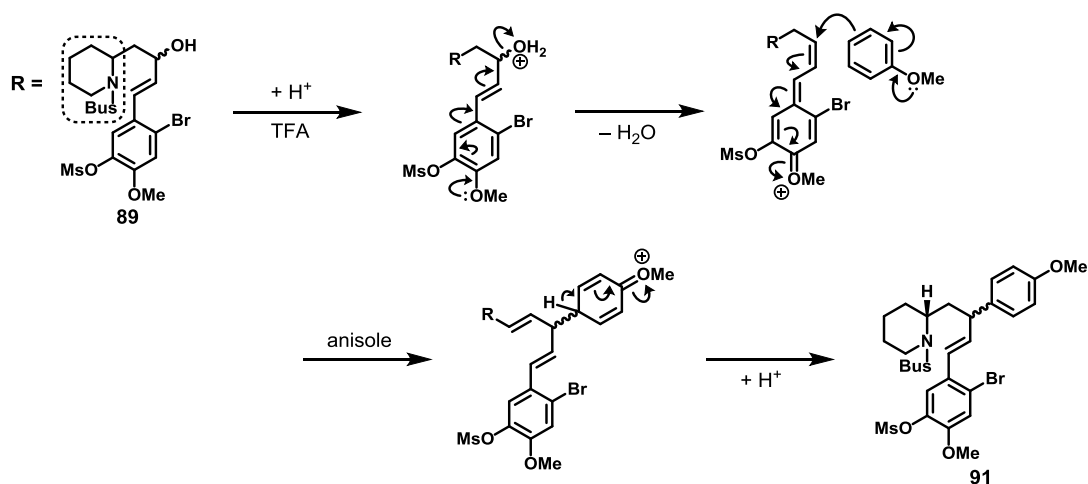
酸性条件下におけるエノン **88** の retro 反応を避けるために、ケトン還元した後に Bus 基の脱保護を行うこととした (Scheme 18)。

エノン **88** を Luche 還元²⁶⁾によりアリルアルコール **89** へと誘導した後、Bus 基の脱保護を試みた。しかしながら所望の脱保護された目的物 **90** は得られず、2 位の水酸基が脱離し、そこへ anisole が導入された **91** のみが得られる結果となった。



Scheme 18. Trial of Bus deprotection

副生成物である **91** の生成機構は以下のように推測した(Scheme 19)。TFA によりアルコール **89** の水酸基がプロトン化されると、芳香環上のメトキシ基からの電子の押し出しにより水が脱離する。続いて生じたカチオンを打ち消すように C2 位に anisole が付加した後に、脱プロトン化により芳香族性を取り戻すことで **91** が生成する。



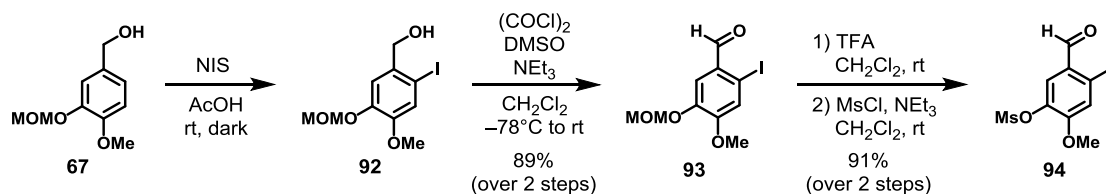
Scheme 19. Pripposal mechanism of side reaction

以上の結果から、酸性条件下での Bus 基の脱保護ではラセミ化を抑制することができないと考え、Bus 基以外のスルホンアミド体を用いてキノリジジン骨格構築に向けた検討を行うこととした。

また先に得られたキノリジジン **77** (P.13 参照)を用いて鈴木・宮浦カップリング反応によるビアリール化の検討を行ったが、種々検討を行ったもののカップリング反応は進行せずに原料を回収するのみという結果であった。これは **77** から Pd 触媒への酸化的付加が進行しなかったためであると考え、芳香環上により酸化的付加が進行しやすいヨウ素を導入した芳香環ユニットを用いて合成を進めることにした。

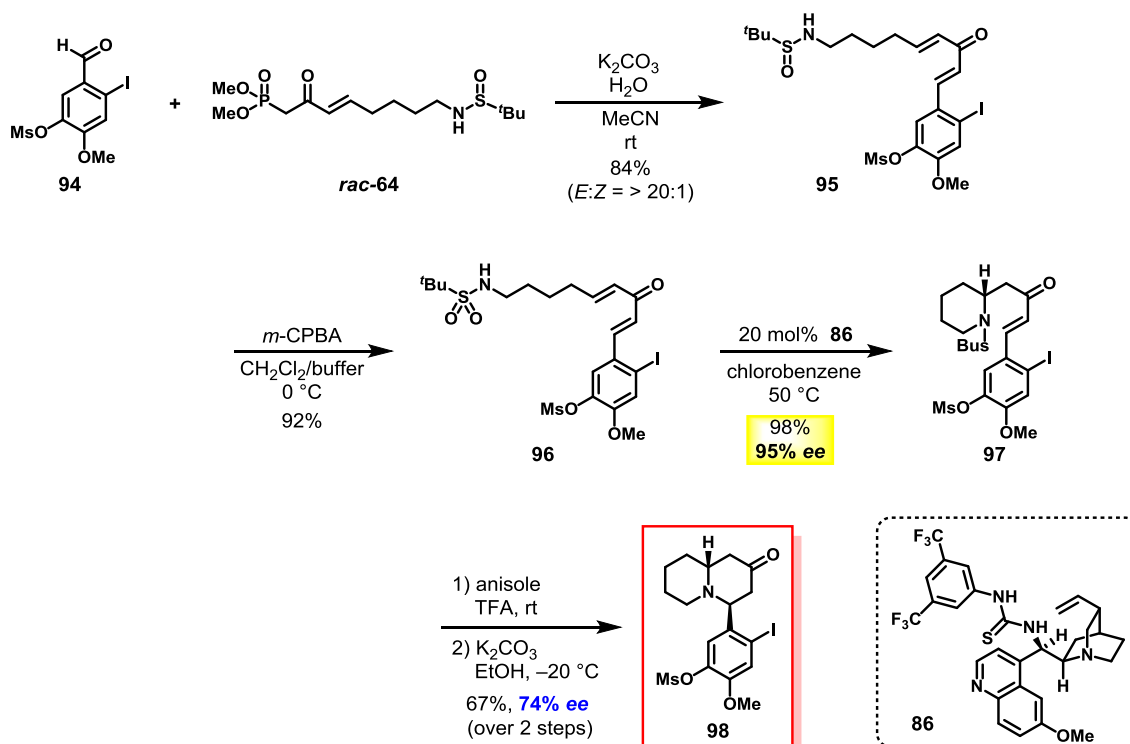
まずヨウ素を導入した芳香環ユニット **94** の合成を行った(Scheme 20)。

アルコール **67** に対して遮光下で NIS を作用させることでヨウ素化体 **92** とした後、粗生成物を Swern 酸化に付すことにより 2 段階収率 89% でアルデヒド **93** を得た。この際、ヨウ素化体 **92** の精製を行うとこの段階での収率が 78% となり、酸化を含めた 2 段階での収率が低下した。続いて TFA による MOM 基の脱保護と生じた水酸基の Ms 保護を行い、目的の芳香環ユニット **94** へ導いた。



Scheme 20. Synthesis of aromatic unit **94**

芳香環上のハロゲン原子による反応性の差異を見るために、まず先と同様に Bus 保護したジエノンを用いたキノリジジン環構築を試みた(Scheme 21)。



Scheme 21. Quinolizidine synthesis using *N*-Bus substrate

まず芳香環ユニット **94** に対して K_2CO_3 存在下で HWE 試薬(**S**)-**64** を作用させることで環化前駆体となるジエノン **95** を合成した。本反応においてスケールアップの検討を行ったところ、反応時間の延長や収率の低下など再現性に問題があった。種々検討を行った結果、反応系に 1 当量の水を加えて反応を行うことで再現性の改善および収率を向上することができた。

続いてジエノン **95** のスルホキシドの酸化を行うことで Bus 保護体 **96** を得た。**96** に不斉有機触媒 **86** を作用させると高収率かつ高立体選択的に反応が進行し、環化体 **97** を合成することができた。最後に Bus 基の脱保護と塩基処理による環化にてキノリジジン **98** が得られたが、先の臭素化体での検討と同様に不斉収率の低下が見られた。

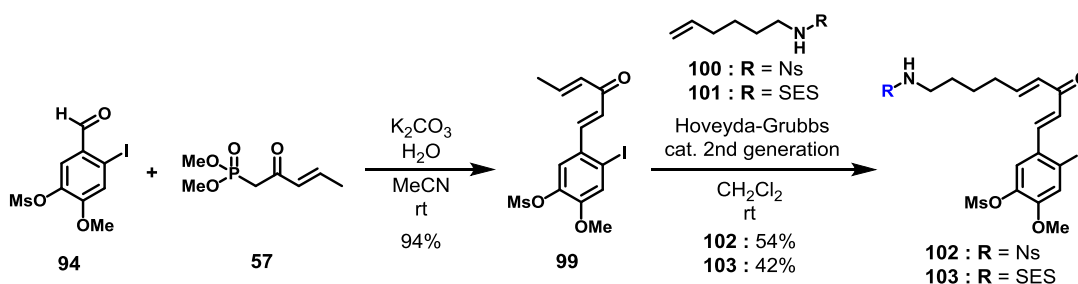
以上の結果から芳香環上のハロゲン原子の違いによる反応性の差異はないことが分かった。

次に酸性条件以外での脱保護が可能なスルホン保護基を用いた基質での検討を行うこととした。他の保護基としては塩基性条件下で脱保護を行う Ns 基と TAS-F による中性条件下での脱保護が可能な SES 基を用いることとした。

まず各スルホン保護基を有する環化前駆体の合成を行った(Scheme 22)。

HWE 反応条件下におけるジエノンの環化を避けるため、まず芳香環ユニット **94** とホスホネート **57** の HWE 反応を行い、ジエノン **99** を 94%の収率で得た。続いて Ns 基または SES 基で保護したアミン **100,101** とそれぞれクロスメタセシス反応を行うことでスルホンアミドを有する環化前駆体 **102,103** を合成することができた。

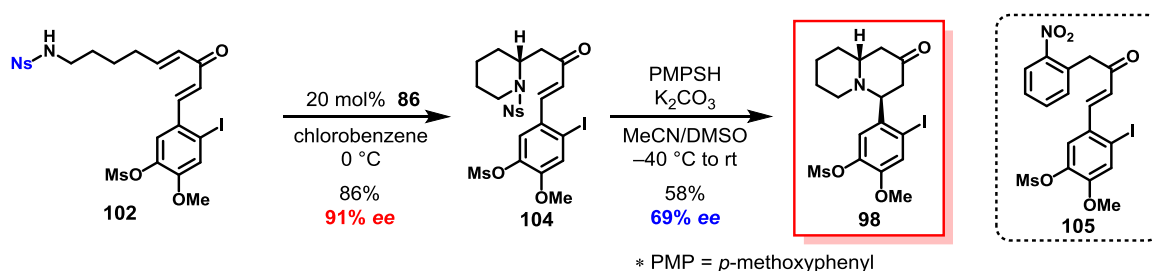
本クロスカップリング反応の収率が中程度に留まった理由は、反応系中で生成したジエノンが原料であるジエノン **99** やアミンと再度クロスメタセシス反応を起こすことで分解したためである。



Scheme 22. Synthesis of sulfonamide cyclization precursor

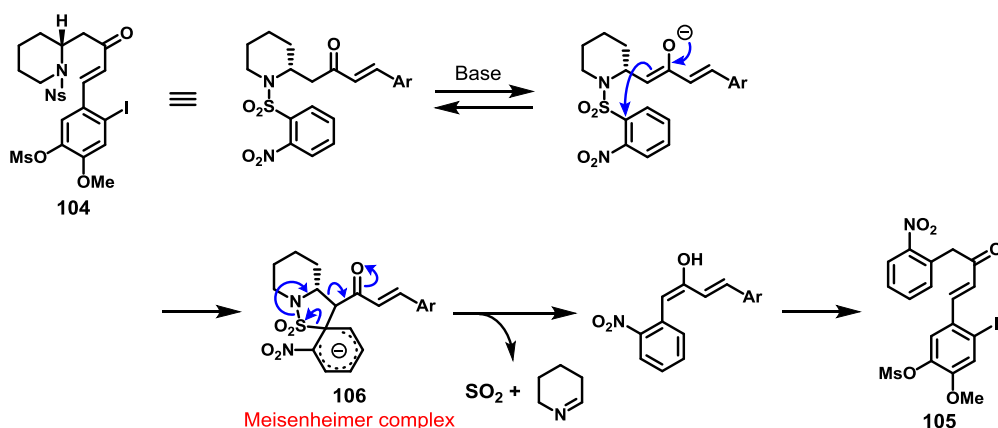
合成した Ns 基または SES 基で保護された環化前駆体 **102,103** を用いて不斉有機触媒による分子内 *aza*-Michael 反応およびキノリジジン環構築の検討を行った。

まず Ns 保護された環化前駆体 **102** を先と同様の不斉有機触媒 **86** を用いて氷冷下で反応を行ったところ、91%*ee* と良好な光学純度で環化体 **104** を得ることができた(Scheme 23)。続いて K₂CO₃ 存在下、*p*-メトキシチオフェノール(PMPSH)を作用させる²⁷⁾と Ns 基の脱保護と同時に環化が進行し、キノリジジン **98** を収率 58%で得た。しかしながら塩基性条件下においても一部ラセミ化が進行したことで不斉収率が 69%*ee* に低下する結果となった。



Scheme 23. Construction of quinolizidine from *N*-Ns dienone **102**

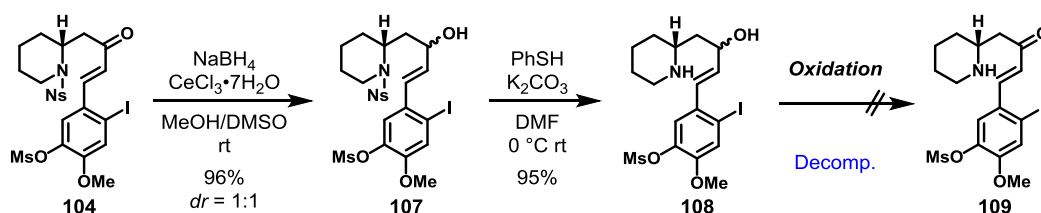
またエノン **104** の Ns 基の脱保護において、一般的に用いられる DMF 溶媒中チオフェノール(PhSH)、K₂CO₃ を作用させる条件を用いたところ、所望のキノリジジン **98** は少量しか得られずに副生成物として、エノン **105** が得られる結果となった。副生成物 **105** の生成機構は次のように考察した(Scheme 24)。



Scheme 24. Proposal mechanism of side reaction in basic condition

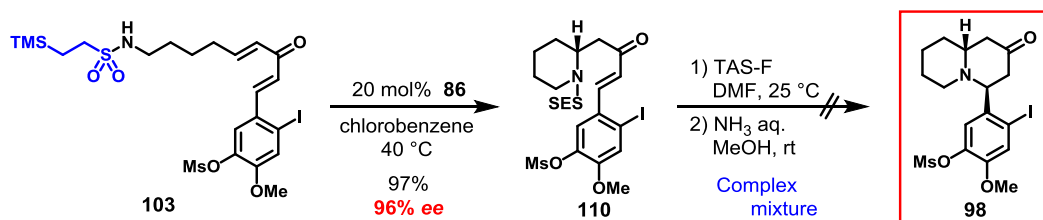
まずエノン **104** から塩基によってエノラートが生じる。生じたエノラートが Ns 基の電子不足な芳香環へと求核攻撃することで Meisenheimer 錯体 **106** を形成する。そこから SO₂ と Δ^1 -piperidine が脱離することで副生成物であるエノン **105** が生成したと考えた。

またエノン **104** の Ns 基の脱保護におけるラセミ化を抑制するためにケトンを還元してアルコールへと誘導した後に脱保護を行うこととした (Scheme 25)。エノン **104** を Luche 還元条件に付すことで収率 96%、ジアステレオ比 1:1 でアリルアルコール **107** を得た。続いて K₂CO₃ 存在下、PhSH を作用させると Ns 基の脱保護が進行し、目的のアミン **108** を得ることができた。脱保護が問題なく進行したため、次に水酸基の酸化によるエノンへの変換を試みた。しかしながら MnO₂、AZADOL²⁸⁾などの酸化剤や Swern 酸化、Dess-Martin 酸化²⁹⁾を試みたものの基質の分解が進行したために目的のエノン **109** を得ることができなかった。



Scheme 25. Another synthetic route without racemization

一方、SES 保護体 **103** を用いた検討では、不斉触媒環化反応は収率 97%、不斉収率 96% ee と高収率、高立体選択的に進行したものの、TAS-F を用いた中性条件での脱保護において基質が分解してしまったために目的のキノリジジン **98** を得ることができなかった (Scheme 26)。他の温和な脱保護条件として CsF を用いての検討も行ったが反応が進行しない、または基質が分解するという結果となった。



Scheme 26. Trial of construction of quinolizidine from *N*-SES dienone **103**

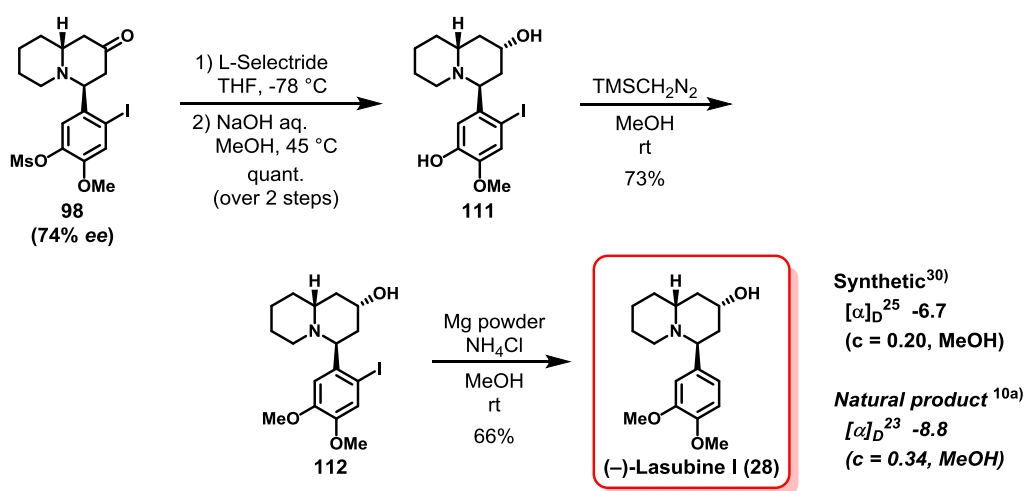
以上の結果から、各種スルホン保護基は本不斉合成には適さないと考え、スルホンアミド体を用いたキラルなキノリジジンユニットの合成を断念した。

そこでより容易に脱保護が可能な保護基である Boc 基で窒素原子を保護した基質を用いて、他の不斉触媒を用いた検討を行うこととした。

ここで光学純度は低下したものの、直鎖状ジェノンの不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応で得られた生成物の絶対立体配置の決定を行うこととした。

第二節 絶対立体配置決定に向けた(-)-Lasubine I の不斉全合成

不斉有機触媒 **86** を用いた直鎖状ジエノンの分子内 *aza*-Michael 反応を経て合成したキノリジジンユニット **98** から、絶対立体配置がすでに明らかにされている天然物である lasubine I (**28**)へと誘導化を行うことで **98** の絶対立体配置を決定することができると考え検討を行った(Scheme 27)。



Scheme 27. Total synthesis of (-)-lasubine I (**28**)

キノリジジン **98** のケトンを L-Selectride によりジアステレオ選択的に還元^{10c)}した後、加水分解による Ms 基の脱保護を行うことでジオール **111** を定量的に得た。**111** のフェノール性水酸基を TMS ジアゾメタンにより選択的にメチル化してアルコール **112** へと導いた後、金属 Mg を作用させることで脱ヨウ素化を行い、目的の lasubine I (**28**)の不斉全合成を達成した。

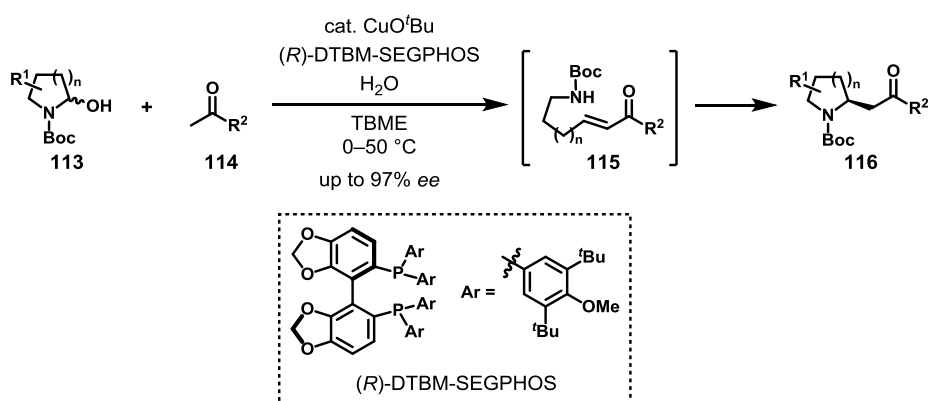
合成した **28** の各種スペクトルデータは文献の値と良好な一致を示した。また旋光度の符号も一致したことから、キノリジジン **98** の絶対立体配置を決定することができた³⁰⁾。

第三節 不斉リン配位子を用いた銅触媒不斉 *aza*-Michael 反応の検討

第一章にてスルホンアミドを環化前駆体として用いたキノリジジンユニットの合成検討を行ったものの、脱保護条件下でのラセミ化が抑制できなかった。そこでより温和な条件での脱保護が可能である Boc 基で窒素原子を保護した基質での検討を行うこととした。

2012 年に金井らは環状ヘミアミナール **113** とケトン **114** の 2 成分連結反応が不斉リン配位子を用いた銅触媒存在下で行うことで、立体選択的に進行することを報告している (Scheme 28)³¹⁾。

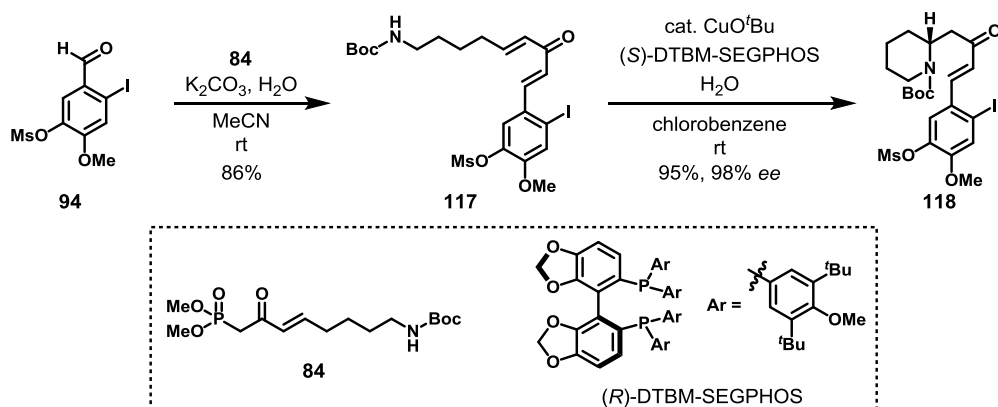
本反応の推定メカニズムは以下のように考察されている。環状ヘミアミナール **113** が塩基により開裂することで生じるアミノアルデヒドとケトン **114** のアルドール縮合反応が進行することでエノン **115** が形成される。続けて **115** に対して銅触媒がキラルな塩基として作用することで立体選択的に分子内 *aza*-Michael 反応が進行することでケトン **116** が得られる。



Scheme 28. Copper (I)-catalyzed enantioselective incorporation of ketone to cyclic hemiaminal

この反応を参考に、本合成においてもアミンを Boc 保護した環化前駆体に対して不斉リン配位子を用いた銅触媒を作用させることで、立体選択的に分子内 *aza*-Michael 反応が進行するのではないかと考え、検討を行った。

芳香環上にヨウ素原子を導入した *N*-Boc 環化前駆体の合成を行い、銅触媒環化反応の検討を行った(Scheme 29)。芳香環ユニット **94** に対して Boc 保護された HWE 試薬 **84** を作用させることで *N*-Boc 環化前駆体 **117** を合成した。先の文献を参考に反応の検討を行うと、MTBE などのエーテル系溶媒では **117** の溶解度が悪かったために反応が進行しなかったが、種々検討を行った結果、溶媒にクロロベンゼンを用いることで収率 95%、不斉収率 98% *ee* で目的の環化体 **118** を得ることができた。



Scheme 29. Copper (I) catalyzed cyclization

次に **118** の Boc 基の脱保護、続く塩基処理による環化によるキノリジジン環構築の検討を行った(Table 3)。

Table 3. Construction of quinolizidine from *N*-Boc enone **118**

Entry	Solv.	Temp.	Time / h	Yield ^a / %	Ee ^b / % ee
1	TFA/CH ₂ Cl ₂ (1:1) (0.05 M)	rt	3	25	69
2	TFA/CH ₂ Cl ₂ (2:3) (0.07 M)	0 °C	3.5	58	62
3	TFA/CH ₂ Cl ₂ (1:2) (0.1 M)	-20 °C	14	54	74
4	TFA/CH ₂ Cl ₂ (1:2) ^c (0.03 M)	-20 °C	6	59	91

a) Yield over 2 steps.

b) Ee was determined by chiral HPLC analysis of **98**.

c) TFA/CH₂Cl₂ (1:1) was added to solution of **118** in CH₂Cl₂ over 2 h.

Entry 1 では TFA と CH₂Cl₂ が 1 : 1 の混合溶媒中、室温下で Boc 保護体 **118** の脱保護を行った。その結果、キノリジジン **98** の収率が低かったというだけでなく先の Bus 保護体の場合と同様に不斉収率の大幅な低下が見られた。より温和な脱保護条件として氷冷下、溶媒の TFA の割合を減らして検討を行ったところ、キノリジジン収率の向上は見られたものの不斉収率は改善しなかった(Entry 2)。また-20℃下で反応を行うと、不斉収率は 74%*ee* とわずかにラセミ化が抑制された(Entry 3)。ラセミ化の抑制には反応温度が重要であると考え、Entry 4 では反応溶媒の温度が上昇することを防ぐために TFA の CH₂Cl₂ 溶液を 2 時間かけて滴下したところ、91%*ee* と一部ラセミ化は進行したものの良好な光学純度でキノリジジン **98** を得ることができた。

また本反応で得られたキノリジジン **98** の絶対立体配置はキラル HPLC 分析をおこなうことで、第一章で示した不斉有機触媒を用いた環化反応を経て合成した **98** と同様であることを確認した。

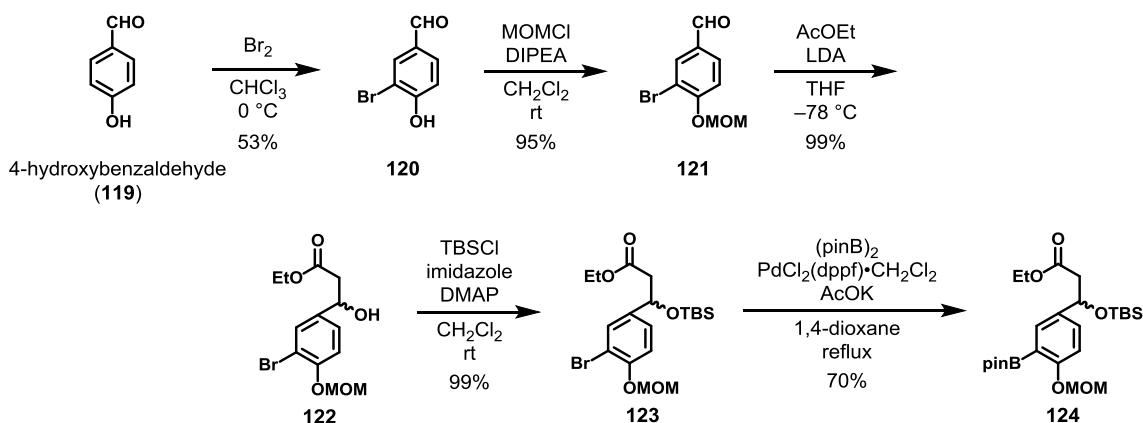
キラルなキノリジジンユニット **98** を合成することができたので、続いてマクロラクトン形成に向けた検討を行うこととした。

第三章 鈴木-宮浦カップリング反応によるビアリール化の検討

先の逆合成解析で述べたようにマクロラク톤の構築に向け、鈴木-宮浦カップリング反応を行うこととした。

まず鈴木-宮浦カップリング反応に用いる C3 ユニットを伸長したアリールボロン酸エステル **124** の合成を行った(Scheme 30)。4-Hydroxybenzaldehyde (**119**)に対して臭素を作用させることで臭素化体 **120** とした後、水酸基を MOM 基で保護してアルデヒド **121** を得た。酢酸エチルに LDA を作用させることでアルデヒド **121** とのアルドール反応を行い、芳香環に C3 ユニットが導入されたアルコール **122** を収率 99%で合成した。アルコール **122** は $^1\text{H-NMR}$ においてアルデヒドのピークが消失し、またエチル基のピークおよび芳香環に由来する 3H 分のピークが観測されたこと、また 5.06 (1H, m)に新たに生じた水酸基のピークが確認できたことからその構造を確認した。

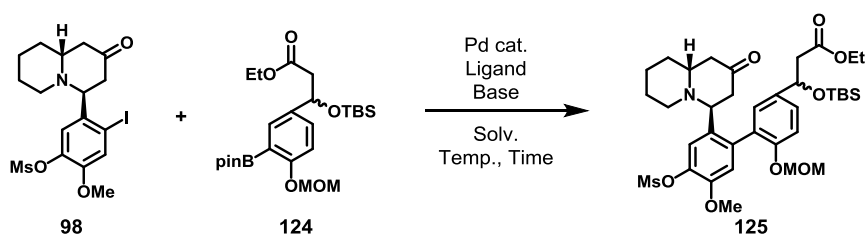
続いてアルコール **122** の水酸基の TBS 保護を行い **123** へと誘導し、続いてビスピナコラートジボロンを用いて宮浦ホウ素化を行うことで目的のボロン酸エステル **124** を得ることができた。 $^1\text{H-NMR}$ により 1.35 (6H, s)、1.34 (6H, s)のピナコール由来のピークが観測されたことより、**124** の生成を確認した。



Scheme 30. Synthesis of arylboronate ester **124**

ボロン酸エステル **124** の合成ができたので、続いてキノリジジンユニット **98** と **124** の鈴木-宮浦カップリング反応によるビアリール化の検討を行った(Table 4)。

Table 4. Suzuki-Miyaura coupling reaction of quinolizidine **98**

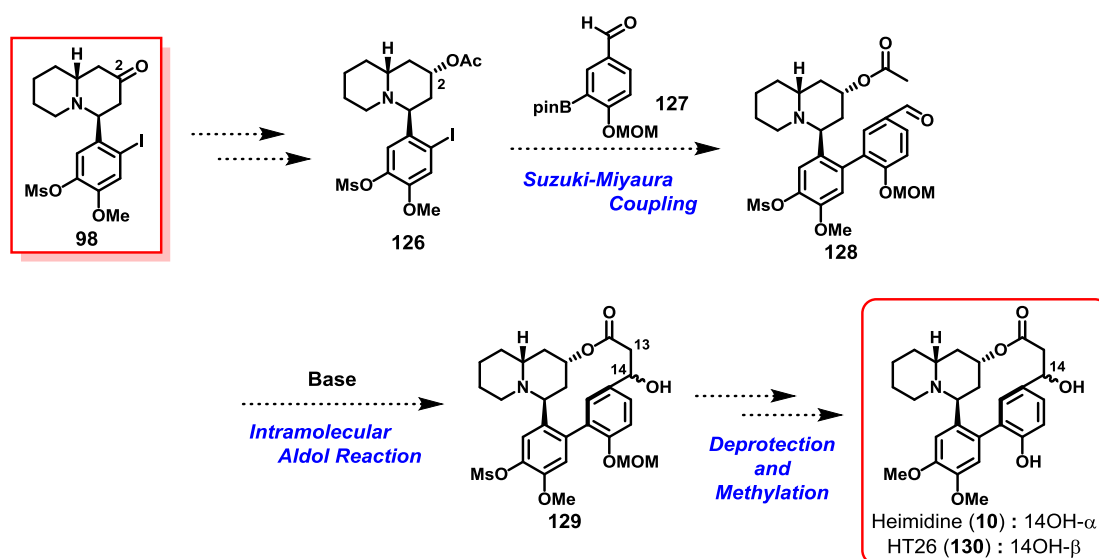


Entry	Pd cat.	Ligand	Base	Solv.	Temp. / °C	Time / h	Result
1	Pd(PPh ₃) ₄	none	CsF	1,4-dioxane	100	3	Almost N.R.
2	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane	100	3	Complex mix.
3	Pd(dppf)Cl ₂ •CH ₂ Cl ₂	none	K ₃ PO ₄ aq.	MeCN	50	18	Almost N.R.

Entry 1 では触媒に Pd(PPh₃)₄、塩基にフッ化セシウムを用いて鈴木-宮浦カップリング反応を行ったが反応はほとんど進行せず、目的のビアリール体 **125** を得ることはできなかった。そこで Pd 触媒の反応性を向上させる目的でリガンドとして P(*o*-Tol)₃ を添加して反応を行うと、系が荒れてしまい複雑な混合物を与える結果となった(Entry 2)。また Entry 3 では反応温度を下げることでより温和な条件下でカップリング反応を進行させようと試みたが、反応が進行しないという結果であった。

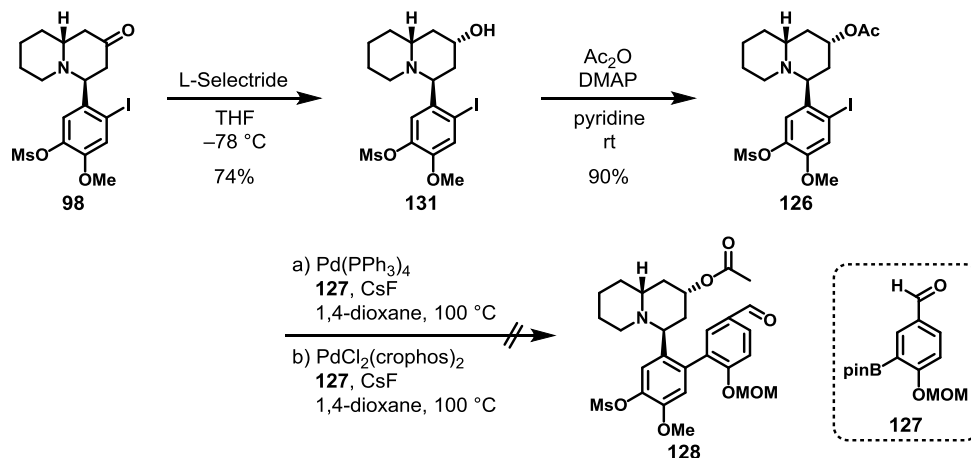
本反応条件ではキノリジジン **98** の鈴木-宮浦カップリング反応の進行が確認できなかったため、次に文献既知のボロン酸エステルを用いて検討を行うことにした。ボロン酸エステルを変更するにあたり、ビフェニルキノリジジンアルカロイドの合成に向けた新たな合成戦略を立案した(Scheme 31)。

まずキノリジジン **98** の C2 位のケトンを生体選択的に還元し、生じた水酸基を Ac 保護することで **126** へと導く。続いて **126** と文献既知のホルミル基を有するアリールボロン酸エステル **127**⁸⁾ の鈴木-宮浦カップリング反応を行うことでビアリール部位が構築された **128** とする。**128** に対して塩基を作用させることで Ac 基と芳香環上のホルミル基の間で分子内アルドール反応が進行し、マクロラクトンが形成された **129** を得ることができると考えた。その後、脱保護およびフェノール性水酸基のメチル化を行うことで各種、天然物へと誘導するという計画である。



Scheme 31. New synthetic strategy *via* intramolecular aldol reaction

先に示した合成戦略に基づき、まずは Ac 保護体 **126** の合成および鈴木-宮浦カップリング反応の検討を行った(Scheme 32)。

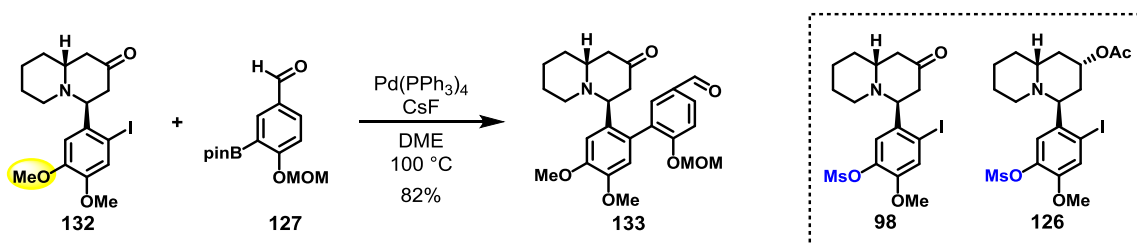


Scheme 32. Trial of Suzuki-Miyaura coupling reaction using iodoaryl **126**

まずキノリジジン **98** のケトンに L-Selectride によりジアステレオ選択的に還元することでアルコール **131** を収率 74% で得た。続いて pyridine 溶媒中、無水酢酸と DMAP を作用させることで、生じた水酸基の Ac 保護を行い、目的の **126** を収率 90% で得た。¹H-NMR により Ac 基由来の 2.08 (3H, s) が観測されたことから **131** の Ac 保護が進行したと判断した。

次に合成したヨウ化アリール **126** とボロン酸エステル **127** を用いて鈴木-宮浦カップリング反応を行った。文献の反応条件を参考に触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下、塩基にフッ化セシウムを用いて反応を試みたものの、反応は全く進行しなかった。そこで立体的に混み合った基質に有効であるとされている *crophos* を配位子に持つ Pd 触媒を用いて反応を試みた。しかしながら本条件下でも目的のカップリング成績体 **128** は得られず、原料を回収する結果となった。

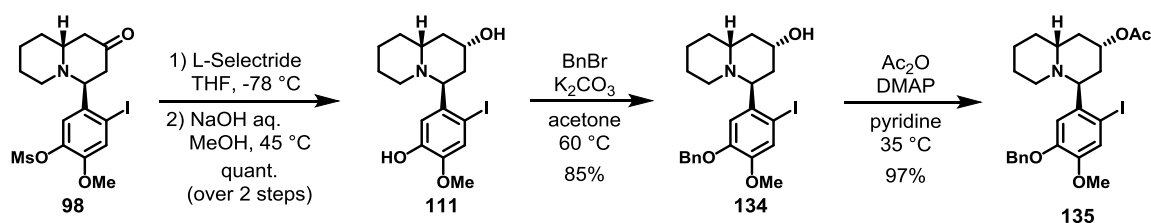
以上の結果から鈴木-宮浦カップリング反応が進行しない理由として、ヨウ化アリールのフェノール性水酸基の保護基に問題があることが示唆された。すなわち Scheme 33 に示すように、文献の基質ではヨウ化アリールのヨウ素の *p*-位に電子供与性基であるメトキシ基が導入されているのに対し、先の検討で用いた **98** や **126** は電子求引性基であるメシラートであるために反応が進行しなかったと考えた。



Scheme 33. Successful example of Suzuki-Miyaura coupling reaction (Kündig's group)

そこでフェノール性水酸基を Ms 基以外に変更した基質でのカップリング反応を検討するべく、新たに Bn 基で水酸基を保護した基質の合成を行った(Scheme 34)。

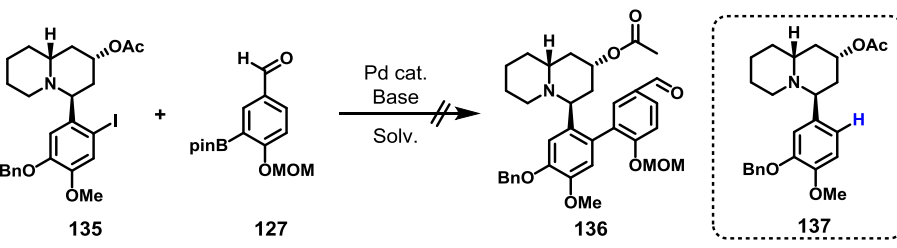
キノリジジン **98** のケトンの還元、Ms 基の脱保護の 2 段階で導いたジオール **111** に対し、アセトン溶媒中、BnBr と炭酸カリウムを作用させることでフェノール性水酸基を選択的に保護したアルコール **134** を収率 85%で合成した。続いてアルコールを Ac 保護することで目的の Bn 保護されたキノリジジンユニット **135** を得た。



Scheme 34. Synthesis of benzyl protected substrate **135**

目的の Bn 保護体 **135** を合成することができたので、次に鈴木-宮浦カップリング反応の検討を行った(Table 5)。

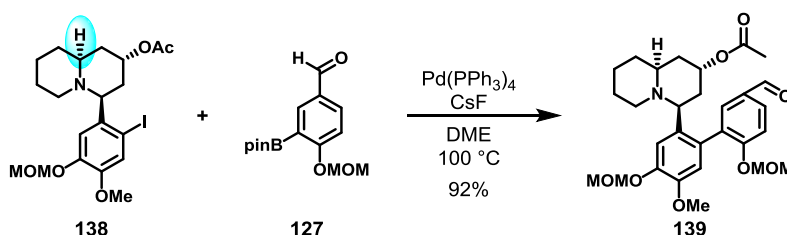
Table 5. Suzuki-Miyaura coupling reaction of Bn protected substrate **135**



Entry	Pd cat.	Base	Solv.	Temp. /°C	Time /h	Result
1	Pd(PPh ₃) ₄	CsF	DME	100	36	Almost N.R.
2	PdCl ₂ (crophos) ₂	CsF	1,4-dioxane	110	36	135 : 37% 137 : 36%
3	Pd(OAc) ₂ PPh ₃	K ₂ CO ₃	DME / H ₂ O	100	24	Decomp.

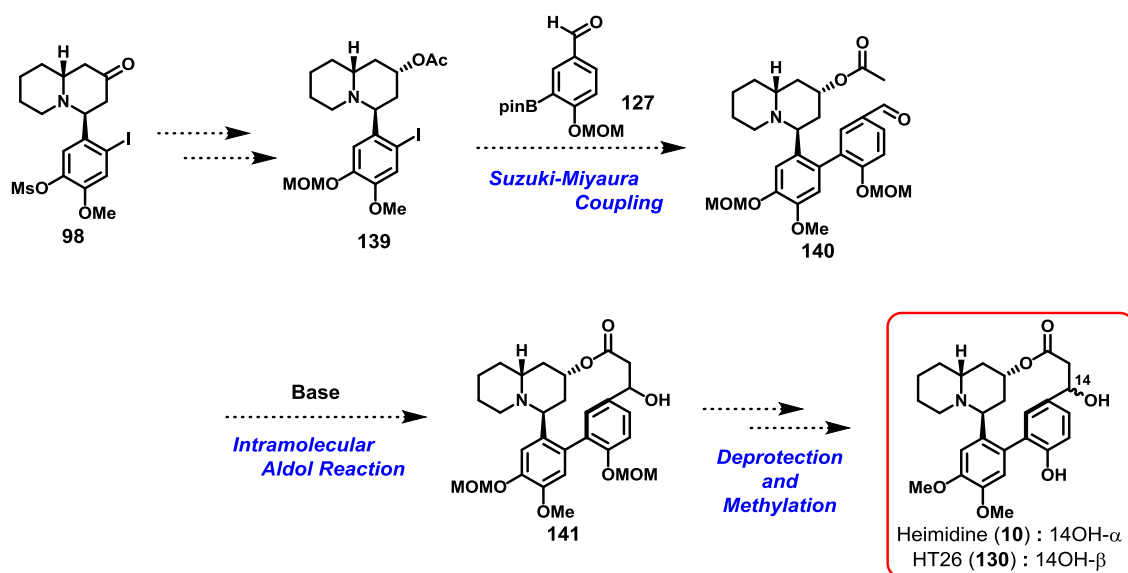
Entry 1 では触媒に Pd(PPh₃)₄、塩基にフッ化セシウムを用いて検討を行ったものの、反応はほとんど進行しないという結果であった。一方で crophos を配位子に持つ Pd 触媒で検討を行うと、原料の **135** を回収する以外にヨウ素原子が水素原子に置換された **137** が得られた(Entry 2)。Entry 3 ではよりトランスメタル化が進行しやすくなるように溶媒に水、塩基に炭酸カリウムを用いて検討を行ったが、基質が分解したために目的のビアリール化体 **136** を得ることができなかった。

最近、当研究室の川端はキノリジジンの C10 位の立体化学が逆の基質 **138** を用いて鈴木-宮浦カップリング反応を行い、ビアリール部位が構築された **139** の合成に成功している(Scheme 34)。



Scheme 34. Suzuki-Miyaura coupling reaction (Kawabata's result)

この結果を基に今後は水酸基を MOM 基で保護した基質での鈴木-宮浦カップリング反応を行い、キノリジジンの構造の違いによる反応性の差異の検討を行う (Scheme 35)。その後、分子内アルドール反応を行うことでマクロラクトンの構築を行い、各種ビフェニルキノリジジナルカロイドの全合成を達成する予定である。

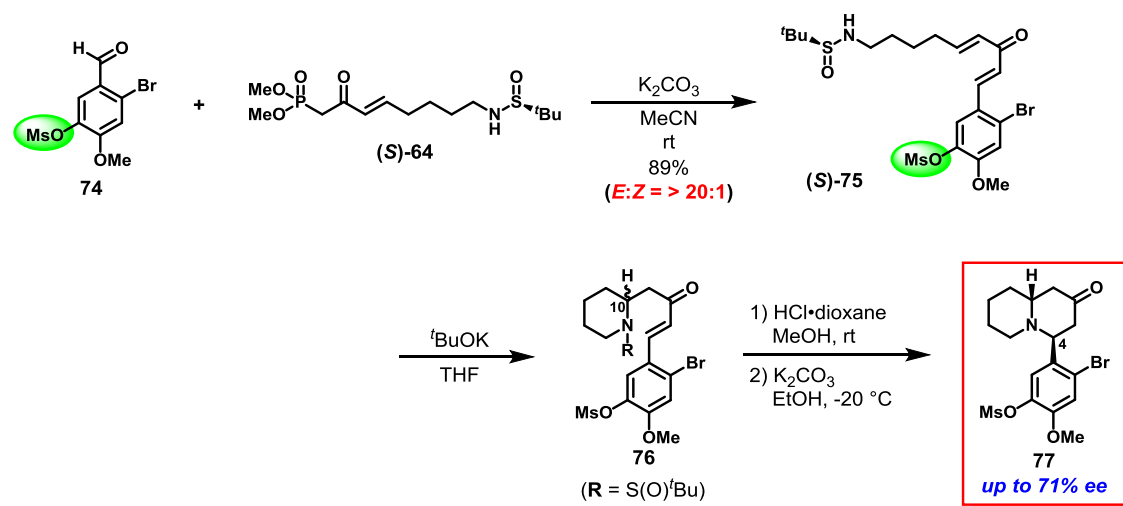


Scheme 35. Future work

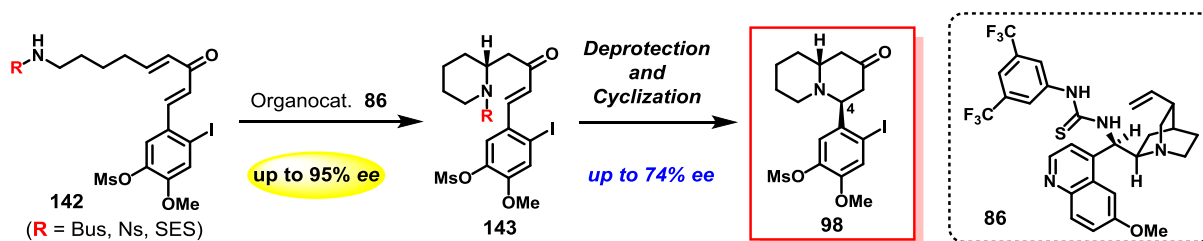
結語

Heimia salicifolia に含有される新規ビフェニルキノリジジナルカロイドの不斉全合成研究を行い、以下の知見を得た。

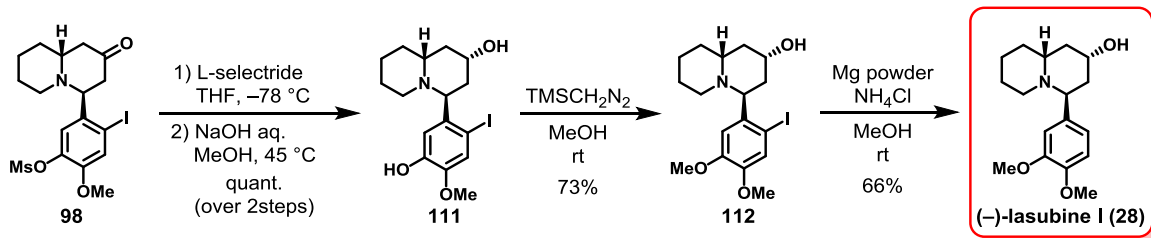
第一章では不斉補助基を用いた分子内不斉 *aza*-Michael 反応の検討を行った。基質の合成を行う中でフェノール性水酸基の保護基を電子求引性基である Ms 基に変更したことで HWE 反応の *E/Z* 選択性を向上させることに成功した。また分子内不斉 *aza*-Michael 反応を行ったものの、不斉収率は中程度に留まるという結果となった。



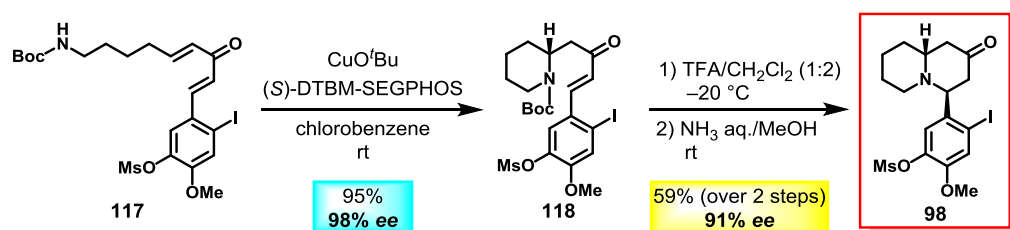
第二章第一節では第一章にて環化前駆体である直鎖状ジェノンが単離可能であるという知見が得られたことから不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応の検討を行った。種々検討した結果、アミンをスルホンで保護した基質 **142** において高収率、高立体選択的に反応が進行することを見出した。このような不斉有機触媒を用いた直鎖状ジェノンの分子内不斉 *aza*-Michael 反応の開発は今回の例が初めてである。しかしながら合成したキノリジジン **98** は各種スルホン保護基の脱保護条件下において基質の一部がラセミ化することで光学純度の低下が観測された。



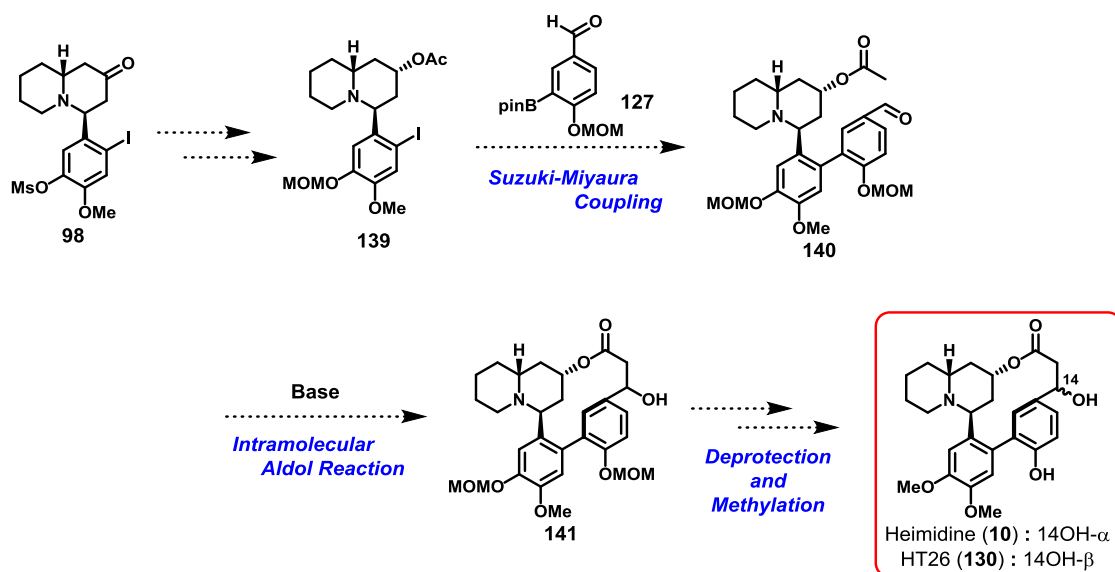
第二章第二節では不斉有機触媒を用いた分子内 *aza*-Michael 反応を行うことで得られたキノリジジン **98** の絶対立体配置を決定するべく、天然物である(−)-lasubine I (**28**)への誘導化を行い、その不斉全合成を達成した。



第二章第三節ではより光学純度の高いキノリジジン **98** を合成するべく、Boc 保護体 **117** の不斉リン配位子を用いた銅触媒環化反応の検討を行った。その結果、91%*ee* と良好な光学純度でキノリジジン **98** を得ることができた。



第三章ではマクロラクトンの構築に向けて鈴木-宮浦カップリング反応によるビアリール化の検討を行った。種々検討を行ったが現在までにビアリール化が進行した目的物は得られていない。今後も新たな基質での反応条件の検討を行い、続いて分子内アルドール反応によるマクロラクトンの構築、脱保護等を経て天然物の全合成を行う計画である。



実験の部

各章を通して以下の機器等を使用した。

IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-4700
$[\alpha]_D$	: 日本分光 (JASCO) P-2200
$^1\text{H-NMR}$	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-400 (400 MHz)
$^{13}\text{C-NMR}$	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECA-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECZ-400 (100 MHz)

$^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ はともに TMS を内部標準として測定した。

また singlet、doublet、triplet、quartet、multiplet、broadened をそれぞれ s、d、t、q、m、br と略記した。

ESI-MS	: 日本電子 (JEOL) AccuTOF LC-plus JMS-T100LP
SiO_2	: Kanto Chemical Co., INC.
	Silica gel 60 (spherical, 40-50 μm) : Flash column
	: Merck Silica gel 60 F ₂₅₄ : TLC
NH- SiO_2	: Fuji Silysia Chemical, LTD.
	Chromatorex (100-200 mesh) : Open column
	: Fuji Silysia Chemical, LTD. TLC plates NH : TLC

MPLC	: Column	: 草野 C.I.G. preppacked column silicagel GPS-HS-221-05 ϕ 22 mm $\times$ 100 mm
	: System	: 日本分光 (JASCO) PU-2080 Plus (Pump) 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)
HPLC	: System	: 日本分光 (JASCO) PU-2089 Plus (Pump) 日本分光 (JASCO) MD-2010 Plus (Multiwavelength detector) 日本分光 (JASCO) CO-965 (Column oven)

反応に用いた全ての溶媒は使用前に蒸留した。

特に以下の無水溶媒は、記述の通りの操作により乾燥した。

Pyridine, Et₃N, MeOH, EtOH,

MeCN, CHCl₃, Toluene, Chlorobenzene : CaH₂ 上で蒸留した。

DMF, DMSO, Acetone : MS 4Å で脱水後、蒸留した

AcOH : KMnO₄ 上で蒸留した。

DIPEA : Ninhydrin 上で蒸留した。

CH₂Cl₂, THF, 1,4-Dioxane, DME : Kanto Chemical Co., INC.より購入した
有機合成用脱水溶媒を使用した。

TLC 発色試薬

a) リンモリブデン酸 EtOH 溶液

b) モリブデン酸アンモニウム溶液

c) Hanesian 試薬 (セリウム-モリブデン酸アンモニウム溶液)

d) 0.3% ニンヒドリン *n*-BuOH 溶液

e) DNP 試薬 (2,4-ジニトロフェニルヒドラジン硫酸/EtOH 混合溶液)

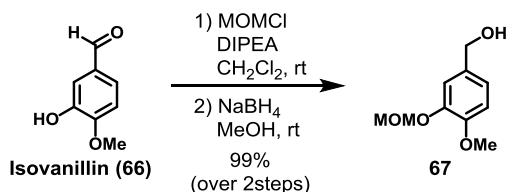
TLC を浸潤後、加熱発色させた。

f) 10% KMnO₄ 水溶液

TLC を浸潤して呈色後、水洗、加熱した。

第一章に関する実験

MOM 保護およびアルデヒドの還元

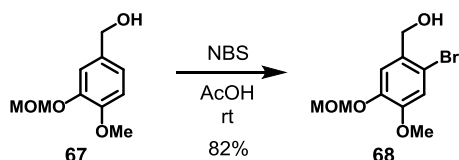


100 mL 枝付ナスフラスコに isovanillin (**66**) (1.32 g, 8.69 mmol)を量り取り、Ar 雰囲気下 CH₂Cl₂ (24 mL)に溶解させた。氷冷下、MOMCl (980 μ L, 13.0 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (2.2 mL, 13.0 mmol, 1.5 eq.)を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層の MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

得られた crude を 100 mL 枝付ナスフラスコに入れ、Ar 雰囲気下 MeOH (17 mL)に溶解させた。氷冷下 NaBH₄ (496 mg, 13.1 mmol, 3.0 eq.)を加えた後、室温で 10 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1 $\rightarrow$ 2/3)で精製を行い、アルコール **67** を 1.71 g (99%, over 2 steps)の白色固体として得た。

アルコール **67** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.24 (2H, s), 4.61 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.53 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 149.3, 146.5, 133.7, 121.2, 115.6, 111.7, 95.4, 65.0, 56.2, 55.9.

臭素化

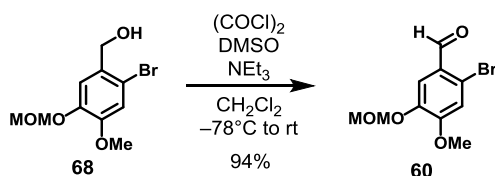


200 mL 三径ナスフラスコにアルコール **67** (978 mg, 4.93 mmol)を量り取り、Ar 雰囲気下 AcOH (32 mL)に溶解させた。室温下、AcOH (30 mL)に溶解させた NBS (1.05 g, 5.92 mmol, 1.2 eq.)を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.および固体の NaHCO₃を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を brine

洗浄、MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/2 → 1/1)で精製を行い、臭素化体 **68** を 1.19 g (82%)の白色固体として得た。

臭素化体 **68** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.26 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.66 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.51 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 149.7, 145.8, 132.1, 116.9, 115.9, 114.5, 95.5, 64.7, 56.3, 56.2.

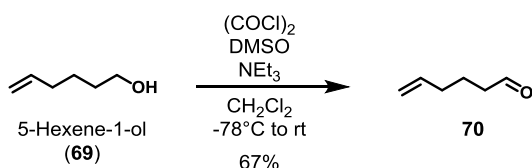
Swern 酸化



50 mL 枝付ナスフラスコに(COCl)₂ (370 μL, 4.33 mmol, 1.2 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、CH₂Cl₂ (5 mL)に溶解させた。−78℃に冷却し、DMSO (560 μL, 7.94 mmol, 2.2 eq.)と CH₂Cl₂ (3 mL)の混合溶液を 30 分かけて滴下した。同温下 2.5 時間攪拌した後、CH₂Cl₂ (10 mL)に溶解させたアルコール **68** (1.00 g, 3.61 mmol)を 30 分かけて滴下した。同温下でさらに 30 分間攪拌した後、NEt₃ (2.5 mL, 18.0 mmol, 5.0 eq.)を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、MgSO₄乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 0/1 → 1/2)で精製を行い、アルデヒド **60** を 933 mg (82%)の薄黄色固体として得た。

アルデヒド **60** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 10.18 (1H, s, CHO), 7.68 (1H, s), 7.09 (1H, s), 5.25 (2H, s, OMOM), 3.97 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMOM). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 190.5, 155.1, 146.2, 126.7, 121.4, 116.0, 115.7, 95.3, 56.5(2C).

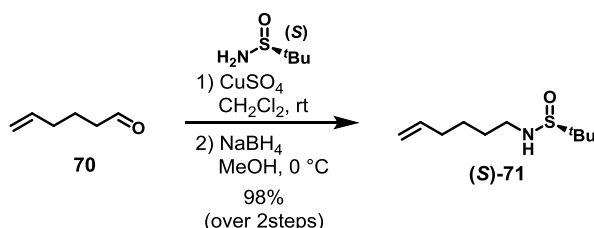
Swern 酸化



200 mL 三径ナスフラスコに(COCl)₂ (1.05 mL, 12.2 mmol, 1.2 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、CH₂Cl₂ (15 mL)に溶解させた。−78℃に冷却し、DMSO (1.45 mL, 7.94 mmol, 2.2 eq.)とCH₂Cl₂ (5 mL)の混合溶液を 20 分かけて滴下した。同温下 2 時間攪拌した後、CH₂Cl₂ (30 mL)に溶解させた 5-Hexene-1-ol (**69**) (1.01 g, 10.1 mmol)を 20 分かけて滴下した。同温下でさらに 1 時間攪拌した後、NEt₃ (5.6 mL, 40.4 mmol, 4.0 eq.)を加えて室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃ で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (Et₂O/*n*-Pentane = 0/1 → 1/2)で精製を行い、アルデヒド **70** を 622 mg (67%)の無色オイルとして得た。

アルデヒド **70** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 9.78 (1H, s), 5.78 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz), 5.03 (2H, m), 2.46 (2H, dt, *J* = 7.3, 1.4 Hz), 2.10 (2H, dt, *J* = 7.3, 6.8 Hz), 1.74 (2H, tt, *J* = 7.3, 7.3 Hz).

還元的アミノ化

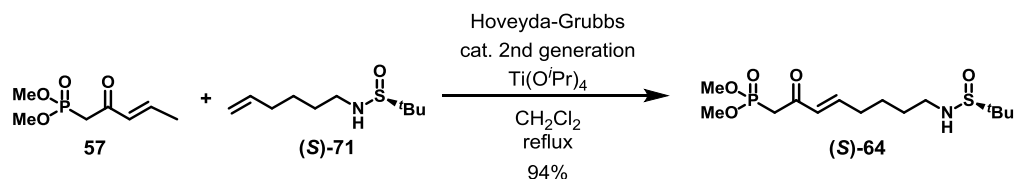


25 mL 枝付ナスフラスコにアルデヒド **70** (807 mg, 8.22 mmol, 1.2 eq.)を量り取り、Ar 雰囲気下 CH₂Cl₂ (3.3 mL)に溶解させた。そこへ(*S*)-(-)-2-Methyl-2-propanesulfinamide (794 mg, 6.55 mmol, 1.0 eq.)、CuSO₄ (3.14 g, 19.7 mmol, 3.0 eq.)を加えた後、室温で 30 時間攪拌した。反応溶液を Celite®濾過し、得られた濾液を evapo、pump up して crude を得た。

得られた crude を 50 mL 枝付ナスフラスコに入れ、Ar 雰囲気下 MeOH (13 mL)に溶解させた。氷冷下 NaBH₄ (496 mg, 13.1 mmol, 2.0 eq.)を加えた後、同温下で 30 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. Rochell's salt aq.を加えてクエンチし、水層を Et₂O で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、Na₂SO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製を行い、スルフィニアミド(*S*)-**71** を 1.30 g (98%, over 2 steps)の無色オイルとして得た。

スルフィンアミド(**S**-**71**) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.79 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2, 6.6 Hz), 4.99 (2H, m), 3.24-3.03 (3H, overlapped), 2.07 (2H, m), 1.58 (2H, tt, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.44 (1H, m), 1.21 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 138.4, 114.8, 55.5, 45.5, 33.3, 30.4, 25.9, 22.6(3C).

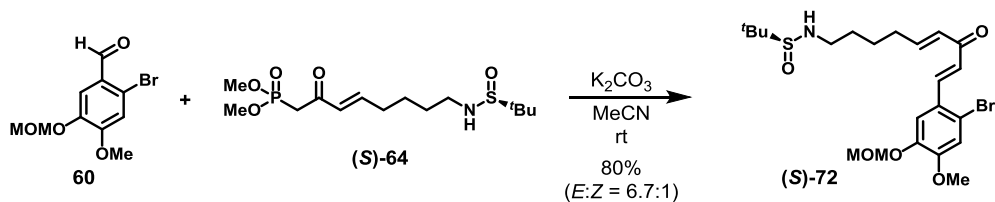
クロスメタセシス反応



25 mL 枝付ナスフラスコにホスホネート **57** (578 mg, 3.01 mmol, 2.0 eq.)、スルフィンアミド(**S**-**71**) (306 mg, 1.50 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、凍結脱気した CH_2Cl_2 (3.0 mL)に溶解させた。そこへ第2世代 Hoveyda-Grubbs 触媒(47.1 mg, 0.075 mmol, 5 mol%)と $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (45 μL , 0.15 mmol, 10 mol%)を加え、reflux して5時間攪拌した。反応液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (MeOH/AcOEt = 1/40 $\rightarrow$ 1/10)で精製し、HWE 試薬(**S**-**64**)を 501 mg (94%)の暗褐色オイルとして得た。

HWE 試薬(**S**-**64**) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 6.93 (1H, dt, J = 15.8, 7.0 Hz), 6.23 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.79 (6H, d, J = 11.4 Hz), 3.26-3.15 (4H, overlapped), 3.09 (1H, m), 2.28 (2H, dt, J = 7.0, 7.0 Hz), 1.64-1.52 (4H, overlapped), 1.21 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 190.1 (d, J = 5.7 Hz), 149.7, 130.0, 55.4, 52.9 (2C, d, J = 5.7 Hz), 45.1, 38.9 (J = 129.3 Hz), 31.8, 30.2, 24.8, 22.4. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3233, 2953, 1666, 1624, 1258, 1056, 811. HR-ESI-MS: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{PSNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 376.1324; found 376.1324.

HWE 反応

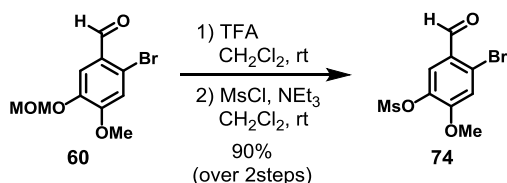


10 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬(*S*)-**64** (17.7 mg, 0.071 mmol, 1.5 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (360 μ L)に溶解させた。そこへアルデヒド **60** (9.2 mg, 0.036 mmol)、K₂CO₃ (9.2 mg, 0.071 mmol, 2.0 eq.)を加えた後、室温で 6.5 時間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を AcOEt で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (MeOH/AcOEt/NEt₃ = 1/80/0.1)で精製し、HWE 成績体(*S*)-**72** を 13.5 mg (80%, *E*:*Z* = 6.7:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。

HWE 成績体(*S*)-**72** (*E*-olefine): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.91 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.93 (1H, ddd, *J* = 15.7, 7.0, 7.0 Hz), 6.75 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.50 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 5.25 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.26-3.06 (3H, overlapped), 2.29 (2H, dt, *J* = 7.0, 6.6 Hz), 1.73-1.58 (4H, overlapped), 1.22 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 189.0, 152.0, 147.4, 146.1, 141.2, 128.8, 126.8, 119.2, 116.0, 114.3, 95.6, 56.4, 56.2, 55.6, 45.4, 32.2, 30.5, 25.3, 22.6(3C). HR-ESI-MS: calcd. for C₂₂H₃₂BrNO₅SNa [M+Na]⁺ 524.1082; found 524.1083.

HWE 成績体(*S*)-**72** (*Z*-olefine): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.25 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 6.77 (1H, ddd, *J* = 16.0, 7.0, 7.0 Hz), 6.25 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 6.01 (1H, d, *J* = 16.0, 1.5 Hz), 5.13 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.17-2.98 (3H, overlapped), 2.13 (2H, ddt, *J* = 7.0, 7.0, 1.5 Hz), 1.49-1.29 (4H, overlapped), 1.21 (9H, s).

MOM 基の脱保護および Ms 保護



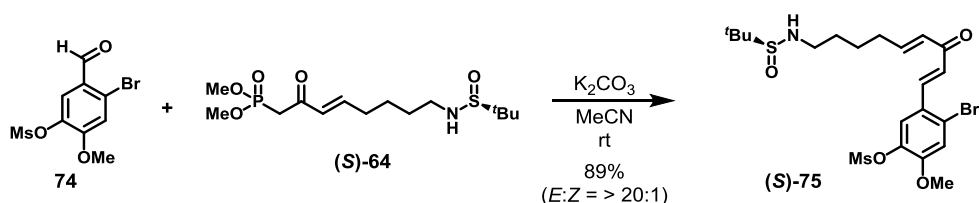
30 mL 枝付ナスフラスコに MOM 保護体 **60** (1.13 g, 4.11 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH₂Cl₂ (8.2 mL)に溶解させた。氷冷下 TFA (790 μ L, 10.3 mmol, 2.5 eq.)を加えた後、室温に昇温して 4 時間撹拌した。蒸留水を加えた後に 1 N NaOH aq.で中和(pH=7)してクエンチ、水層を CHCl₃ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

Ar 雰囲気下、100 mL 枝付ナスフラスコに crude を入れ CH₂Cl₂ (20 mL)に溶解させた。氷冷下 Et₃N (680 μ L, 4.93 mmol, 1.2 eq.)、MsCl (380 μ L, 4.93 mmol, 1.2 eq.)を加え、室温で 20 分間撹拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を

CHCl₃で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製を行い、Ms 保護体 **74** を 1.15 g (90%, over 2 steps)の白色固体として得た。

Ms 保護体 **74** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 10.18 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.00 (3H, s), 3.24 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 189.5, 156.6, 138.0, 127.0, 124.8, 117.5, 56.8, 38.8.

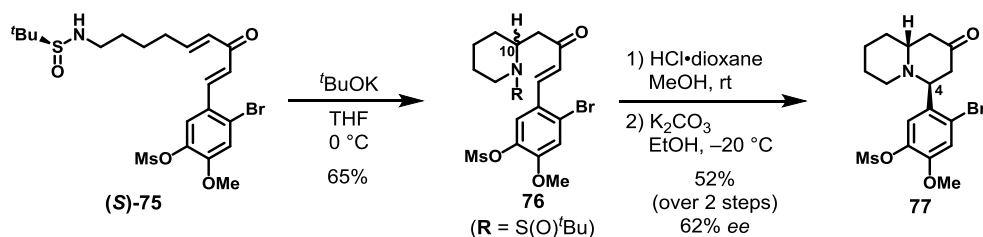
HWE 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬(**S**)-**64** (44.7 mg, 0.127 mmol, 1.5 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (420 μ L)に溶解させた。そこへアルデヒド **74** (26.1 mg, 0.084 mmol)、K₂CO₃ (17.5 mg, 0.127 mmol, 1.5 eq.)を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/1)で精製し、HWE 成績体(**S**)-**75** を 40.3 mg (89%, *E*:*Z* = >20:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。

HWE 成績体(**S**)-**75** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.87 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.61 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.93 (1H, ddd, *J* = 15.8, 7.0, 7.0 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.25-3.20 (2H, overlapped), 3.11 (1H, m), 2.32 (2H, dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.65-1.55 (4H, overlapped), 1.21 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 188.5, 152.9, 148.0, 139.7, 137.6, 129.7, 127.9, 126.4, 124.8, 123.0, 117.5, 56.5, 55.6, 45.3, 38.6, 32.2, 30.5, 25.2, 22.6(3C). HR-ESI-MS: calcd. for C₂₁H₃₀BrNO₆S₂Na [M+Na]⁺ 558.0596; found 558.0602

キラルなスルフィニルアミドの環化、スルフィニル基の脱保護および環化



φ12 試験管にスルフィニルアミド(*S*)-**75** (17.5 mg, 0.033 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (330 μL)に溶解させた。氷冷下、*t*-BuOK (1.1 mg, 0.010 mmol, 0.3 eq.)を加えた後、同温下で 30 分間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、エノン **76** を 11.4 mg (65%)の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃ を通した CDCl₃ を用いた。

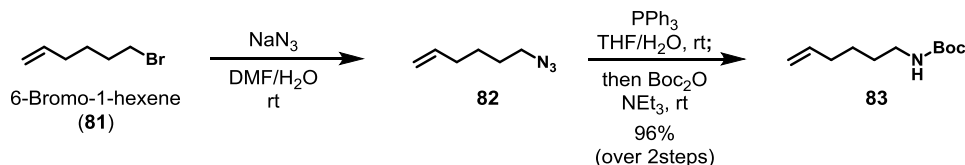
エノン **76** (major diastereomer) : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.83 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.62 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 4.05 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.20-3.17 (2H, overlapped), 2.94 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz), 1.86-1.53 (6H, overlapped), 1.16 (9H, s).

φ12 試験管にエノン **76** (11.4 mg, 0.033 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、MeOH (420 μL)を加えて溶解させた。氷冷下、4 M HCl·1,4-dioxane (10 μL, 0.04 mmol, 2.0 eq.)を加えた後、室温で 30 分間撹拌した。反応溶液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。得られた crude を φ12 試験管に入れ、Ar 雰囲気下 EtOH (210 μL)に溶解させ、-20 °C に冷却した。K₂CO₃ (8.8 mg, 0.064 mmol, 3.0 eq.)を加えた後、同温下で 5 日間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/3)で精製し、キノリジジン **77** を 4.8 mg (52%, 62% ee)の乳白色アモルファスとして得た。

キノリジジン **77**: ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 7.41 (1H, s), 7.16 (1H, s), 4.77 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 3.89 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.88 (1H, m), 2.78 (1H, ddd, J = 10.6, 5.4, 1.8 Hz), 2.65 (1H, ddd, J = 12.1, 5.1, 2.0 Hz), 2.51 (1H, ddd, J = 12.8, 12.8, 2.9 Hz), 2.37-2.30 (2H, overlapped), 1.80 (1H, m), 1.62-1.51 (2H, overlapped), 1.47-1.37 (2H, overlapped), 1.26 (1H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 208.2, 150.9, 138.0, 133.5, 124.5, 121.9, 117.1, 58.3, 57.1, 56.3, 49.8, 47.1, 47.0, 38.6, 27.8, 24.4, 20.8. HR-ESI-MS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}^{79}\text{BrNO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0480; found 432.0488. Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralcel® (25 cm x 0.46 cm) OD-H, eluent: *n*-hexane: *i*-PrOH = 20:80, flow rate: 0.3 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: t_R = 32.0 (major), 38.1 (minor).

第二章に関する実験

Boc アミド **83** の合成

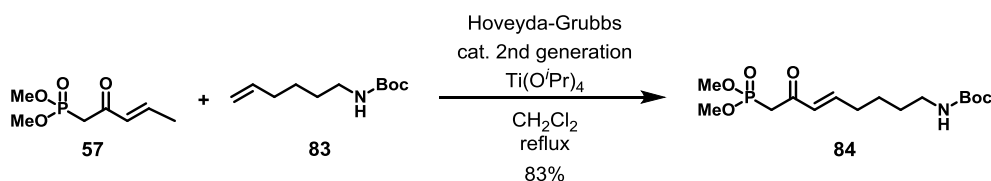


100 mL 枝付ナスフラスコに 6-bromo-1-hexene **81** (1.13 g, 6.92 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 DMF と H₂O の混合溶媒(9:1, 28 mL)に溶解させた。そこへ NaN₃ (1.12 g, 17.3 mmol, 2.5 eq.)を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に brine を加えて quench し、水層を Et₂O で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evap. (0°C, 160torr)して crude の DMF 溶液を得た。

得られた crude 溶液を 200 mL 三径ナスフラスコに移し、Ar 雰囲気下 THF と H₂O の混合溶媒(5:1, 28 mL)に溶解させた。そこへ PPh₃ (2.18 g, 8.30 mmol, 1.2 eq.)を加え、室温で 25 時間撹拌した。続いて反応溶液に NEt₃ (3.0 mL, 27.7 mmol, 4.0 eq.)、Boc₂O (4.53 g, 20.8 mmol, 3.0 eq.)を加え、室温でさらに 23 時間撹拌した。反応溶液を evapo することにより THF を留去した後に brine を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up した。得られた固体を AcOEt/*n*-Hexane=1/5 の溶液に懸濁させ、吸引濾過にて固体を取り除いた後に濾液を evap.、pump up して crude を得た。NH-SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/10)および SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/10)で精製し、Boc アミド **83** を 1.32 g (96%, over 2 steps)の無色オイルとして得た。

Boc アミド **83** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 5.79 (1H, ddt, J = 16.8, 10.2, 6.6 Hz), 4.99 (2H, m), 3.24-3.03 (3H, overlapped), 2.07 (2H, m), 1.58 (2H, tt, J = 7.3, 7.3 Hz), 1.44 (1H, m), 1.21 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 138.4, 114.8, 55.5, 45.5, 33.3, 30.4, 25.9, 22.6(3C).

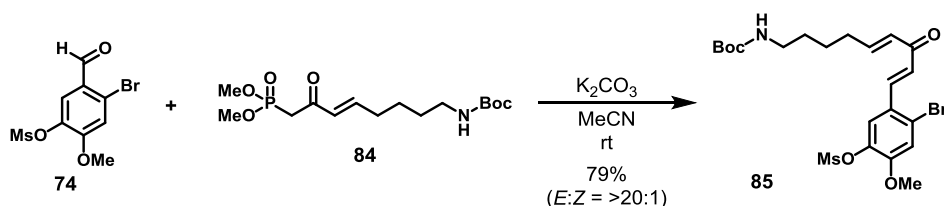
クロスメタセシス反応



25 mL 枝付ナスフラスコにホスホネート **57** (726 mg, 3.71 mmol, 1.5 eq.)、Boc アミド **83** (493 mg, 2.47 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、凍結脱気した CH₂Cl₂ (4.9 mL)に溶解させた。そこへ第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒(77.4 mg, 0.123 mmol, 5 mol%)と Ti(O^{*i*}Pr)₄ (73 μL, 0.247 mmol, 10 mol%)を加え、reflux して 5.5 時間攪拌した。反応液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt only)で精製し、HWE 試薬 **84** を 707 mg (83%)の暗褐色オイルとして得た。

HWE 試薬 **84** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6.93 (1H, dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz), 6.22 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.72 (1H, br-s), 3.79 (6H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.23 (2H, d, *J* = 22.9 Hz), 3.13 (2H, m), 2.29 (2H, m), 1.57-1.52 (4H, overlapped), 1.44 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 191.0 (*J* = 6.7 Hz), 155.9, 150.1, 130.6, 79.0, 55.6, 53.0 (*J* = 6.7 Hz), 40.0, 38.9 (*J* = 128.7 Hz), 32.0, 29.4, 28.3, 24.9. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2954, 1696, 1253, 1037, 735. HRESI-MS: calcd. for C₁₅H₂₈NO₆PNa [M+Na]⁺ 372.1552; found 372.1554.

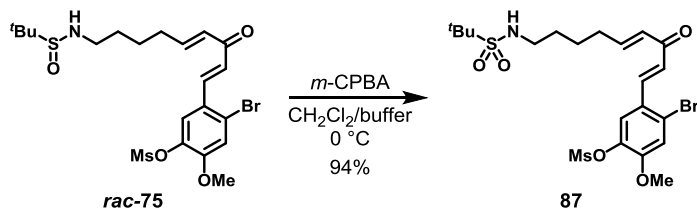
HWE 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬(*S*)-**84** (113 mg, 0.297 mmol, 1.5 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (1.0 mL)に溶解させた。そこへアルデヒド **74** (61.2 mg, 0.198 mmol)、K₂CO₃ (35.5 mg, 0.257 mmol, 1.3 eq.)を加えた後、室温で 27 時間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、HWE 成績体 **85** を 83.0 mg (79%, *E*:*Z* = >20:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。

HWE 成績体 **85** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.87 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.61 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.99 (1H, ddd, *J* = 15.8, 7.0, 7.0 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 4.55 (1H, br-s), 3.94 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.15 (2H, m), 2.32 (2H, m), 1.60-1.53 (4H, overlapped), 1.44 (9H, s).

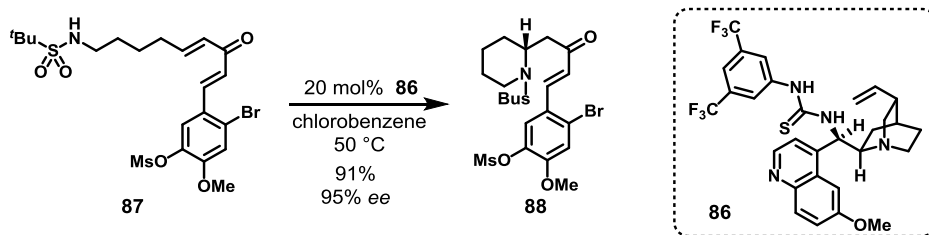
スルホキシドの酸化



50 mL 枝付ナスフラスコにスルホキシド *rac*-**75** (310 mg, 0.578 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 と pH7.2 リン酸 buffer の混合溶液(3:2, 12.5 mL)に溶解させた。氷冷下 *m*-CPBA (<77%, 143 mg, 0.636 mmol, 1.3 eq.)を加えた後、そのままの温度で 40 分間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えた後、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。得られた有機層を sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq.で洗浄した後、 MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 2/1$)で精製し、スルホンアミド **87** を 301 mg (94%)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al_2O_3 を通した CDCl_3 を用いた。

スルホンアミド **87** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.87 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.99 (1H, ddd, $J = 15.8, 7.0, 7.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.11 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.21 (2H, m), 2.33 (2H, m), 1.65-1.56 (4H, overlapped), 1.40 (9H, s).

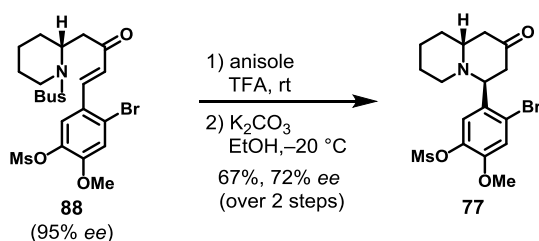
不斉有機触媒 **86** を用いた分子内 *aza*-Michael 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに Bus アミド **87** (301 mg, 0.554 mmol)と不斉有機触媒 **86** (64.7 mg, 0.109 mmol, 20 mol%)を入れ、Ar 雰囲気下クロロベンゼン(1.8 mL)に溶解させた。50°C で 70 時間攪拌した後、反応液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 2/3$)で精製し、エノン **88** を 274 mg (91%, 95% ee)の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al_2O_3 を通した CDCl_3 を用いた。

エノン **88**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.85 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.24 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.40 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.61 (1H, br-d, J = 12.4 Hz), 3.26 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-3.01 (2H, overlapped), 1.77-1.53 (7H, overlapped, H_2O), 1.38 (9H, s). Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralcel® (25 cm x 0.46 cm) OD-H, eluent: *n*-hexane: *i*-PrOH = 30:70, flow rate: 0.4 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: t_R = 27.7 (major), 30.6 (minor).

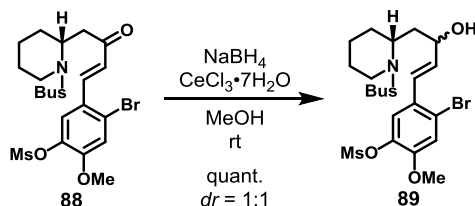
Bus 基の脱保護および環化



φ12 試験管にエノン **88** (9.2 mg, 0.017 mmol)、anisole (36 μL , 0.333 mmol, 20 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下 TFA (330 μL)に溶解させた。室温で 21 時間攪拌した後、反応溶液に CH_2Cl_2 、蒸留水を加えてクエンチした。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、得られた有機層を MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

得られた crude をφ12 試験管に入れ、Ar 雰囲気下 EtOH (170 μL)を加えて溶解させ、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。 K_2CO_3 (13.8 mg, 0.100 mmol, 6.0 eq.)を加えた後、同温下で 4 日間攪拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。得られた有機層を MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/3)で精製し、キノリジジン **77** を 4.8 mg (67%, 72% ee)の乳白色アモルファスとして得た。

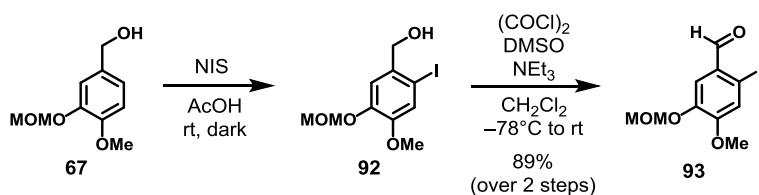
Luche 還元



φ12 試験管にエノン **88** (16.3 mg, 0.029 mmol)、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (11.0 mg, 0.029 mmol, 1.0 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下 MeOH (300 μL)に溶解させた。室温下 NaBH_4 (1.1 mg, 0.029 mmol, 1.0 eq.)をゆっくりと加えた後、同温下で 20 分間撹拌した。反応溶液に sat. NH_4Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、 MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 1/2 \rightarrow 1/1$)で精製を行い、アルコール **89** を 16.4 mg (quant.)の無色オイルとして得た。

アルコール **89** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.45 (2H, s), 7.16 (2H, s), 6.90-6.82 (2H, overlapped), 6.17-6.10 (2H, overlapped), 4.43-4.36 (2H, overlapped), 4.15-4.08 (2H, overlapped), 3.89 (6H, s), 3.63-3.55 (2H, overlapped), 3.20 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.14-3.05 (2H, overlapped), 2.24 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.96-1.83 (2H, overlapped), 1.76-1.65 (8H, overlapped), 1.62-1.58 (7H, overlapped, H_2O), 1.43 (9H, s), 1.38 (9H, s).

ヨウ素化および Swern 酸化



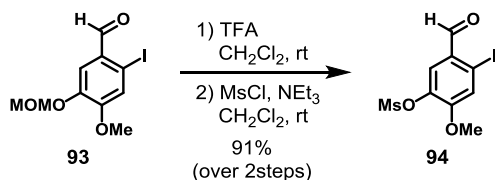
遮光した 500 mL 三径ナスフラスコにアルコール **67** (4.01 g, 20.2 mmol)を量り取り、Ar 雰囲気下 AcOH (200 mL)に溶解させた。NIS (5.00 g, 22.2 mmol, 1.1 eq.)を加えた後、室温で 10 時間撹拌した。反応溶液を evapo することで AcOH の大半を留去し、氷冷下、残渣に CHCl_3 、sat. NaHCO_3 aq.を順に加えてクエンチした。水層を CHCl_3 で抽出し、得られた有機層を brine 洗浄、 MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

500 mL 三径ナスフラスコに $(\text{COCl})_2$ (2.1 mL, 24.3 mmol, 1.2 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、 CH_2Cl_2 (25 mL)に溶解させた。 -78°C に冷却し、DMSO (3.6 mL, 50.6 mmol, 2.5 eq.)と CH_2Cl_2 (15 mL)の混合溶液を 10 分かけて滴下した。同温下 1.5 時間撹拌した後、先に得られた crude の DMSO (3.6 mL)と CH_2Cl_2 (60 mL)の混合溶液を 30 分かけて滴下した。同温下でさらに 50 分間撹拌した後、 NEt_3 (28 mL, 202 mmol, 10 eq.)を加えて室温で 10 時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NH_4Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層を水洗し、 MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。まず crude を $\text{AcOEt}/n\text{-Hexane}$ 系で再結晶を行うことでアルデヒド **93** を 3.14 g の白色固体として得た。残った濾液を濃縮し、 SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane}$

= 0/1 → 1/2)で精製を行い、**93** を 2.65 g 得た。合わせて **93** を 5.79 g (89%, over 2 steps) 得た。

アルデヒド **93**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 9.86 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.35 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.50 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 194.5, 155.0, 147.0, 128.5, 122.4, 116.2, 95.2, 93.7, 56.5, 56.4. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 1670, 1578, 1493, 1371, 1259, 1142, 920.

MOM 基の脱保護および Ms 保護



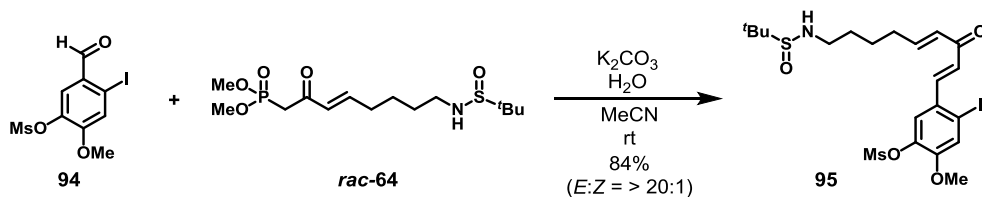
100 mL 枝付ナスフラスコに MOM 保護体 **93** (5.59 g, 17.3 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 (35 mL)に溶解させた。氷冷下 TFA (13.3 mL, 173 mmol, 10 eq.)を加えた後、室温に昇温して 8.5 時間撹拌した。蒸留水を加えた後に 1 N NaOH aq.で中和(pH=7)してクエンチ、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層を MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

Ar 雰囲気下、300 mL 三径ナスフラスコに crude を入れ CH_2Cl_2 (87 mL)に溶解させた。氷冷下 Et_3N (2.9 mL, 20.8 mmol, 1.2 eq.)、MsCl (1.6 mL, 20.8 mmol, 1.2 eq.)を加え、1 時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO_3 aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層を MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 1/1$)で精製を行い、Ms 保護体 **94** を 5.65 g (91%, over 2 steps)の白色固体として得た。

Ms 保護体 **94**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 9.87 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.51 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.24 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 193.4, 156.4, 138.9, 128.7, 125.1, 124.0, 99.8, 56.8, 38.8. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 1672, 1588, 1490, 1361, 1265, 972.

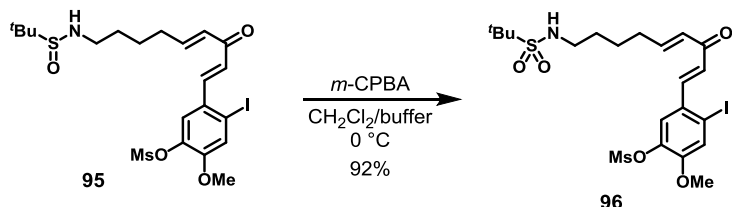
HWE 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬 *rac*-**64** (71.5 mg, 0.202 mmol, 1.4 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (720 μL)に溶解させた。そこへ H_2O (2.5 μL , 0.145 mmol, 1.0 eq.)、アルデヒド **94** (51.5 mg, 0.145 mmol)、 K_2CO_3 (28.0 mg, 0.202 mmol, 1.4 eq.)を加えた後、室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。得られた有機層を MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、HWE 成績体 **95** を 71.0 mg (84%, *E:Z* =>20:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al_2O_3 を通した CDCl_3 を用いた。

HWE 成績体 **95** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.99 (1H, ddd, $J = 16.0, 7.2, 7.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.25-3.19 (3H, overlapped), 2.32 (2H, dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 1.63-1.58 (4H, overlapped), 1.22 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 188.3, 152.6, 148.0, 144.5, 138.5, 131.2, 129.6, 123.8, 122.5, 100.3, 56.4, 55.5, 45.3, 38.6, 32.2, 30.5, 25.2, 22.5. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2936, 1591, 1488, 1362, 1274, 1125, 822. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{INO}_6\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 606.0457; found 606.0495.

スルホキシドの酸化

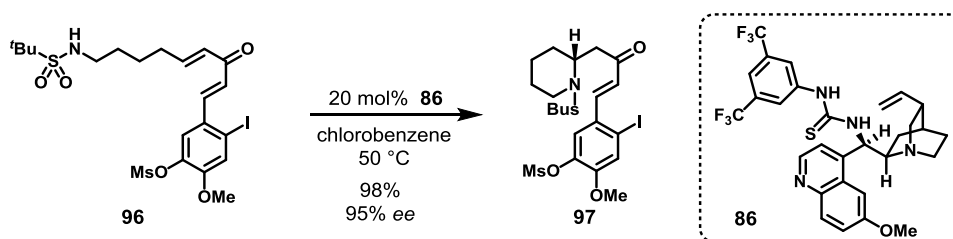


10 mL 枝付ナスフラスコにスルホキシド **95** (66.9 mg, 0.115 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 と pH 7.2 リン酸 buffer の混合溶液(3:2, 2.3 mL)に溶解させた。氷冷下 *m*-CPBA (<77%, 28.3 mg, 0.126 mmol, 1.1 eq.)を加えた後、そのままの温度で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えた後、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。得られた有機層を sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq.で洗浄した後、 MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash

column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/1)で精製し、スルホンアミド **96** を 62.9 mg (92%)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃ を通した CDCl₃ を用いた。

スルホンアミド **96** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.72 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.56 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.98 (1H, ddd, *J* = 16.0, 7.2, 7.2 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.42 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.12 (1H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.93 (3H, s), 3.25-3.20 (5H, overlapped), 2.33 (2H, dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 1.65-1.58 (4H, overlapped), 1.40 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 188.5, 152.7, 147.8, 144.6, 138.6, 131.3, 129.7, 123.8, 122.5, 100.4, 59.8, 56.5, 44.5, 38.7, 32.1, 30.7, 25.0, 24.3. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 3303, 2938, 1493, 1371, 1279, 1129. HRESI-MS: calcd. for C₂₁H₃₀INO₇S₂Na [M+Na]⁺ 622.0406; found 622.0439.

不斉有機触媒 **86** を用いた分子内 *aza*-Michael 反応

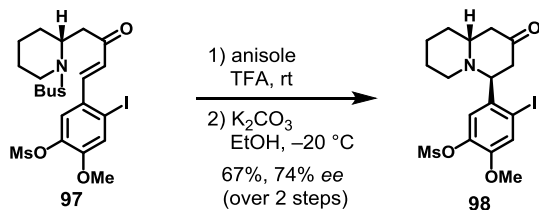


10 mL 枝付ナスフラスコに Bus アミド **96** (99.2 mg, 0.165 mmol)と不斉有機触媒 **86** (19.7 mg, 0.033 mmol, 20 mol%)を入れ、Ar 雰囲気下クロロベンゼン(1.6 mL)に溶解させた。50℃で 84 時間撹拌した後、反応液を *evapo* することにより溶媒を留去して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/2)で精製し、エノン **97** を 97.7 mg (98%, 95% *ee*)の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃ を通した CDCl₃ を用いた。

エノン **97** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.68 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.55 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.41 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.61 (1H, br-d, *J* = 13.7 Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.04 (1H, m), 1.78-1.58 (4H, overlapped), 1.57-1.37 (2H, overlapped), 1.37 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 197.1, 152.9, 144.5, 138.6, 130.9, 128.1, 123.9, 122.6, 100.4, 61.1, 56.5, 51.2, 43.1, 42.3, 38.6, 28.0, 25.6, 24.2, 18.2. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2939, 1595, 1491, 1372. HRESI-MS: calcd. for C₂₁H₃₀INO₇S₂Na [M+Na]⁺ 622.0418; found 622.0439. [α]_D²⁸ +7.3 (*c* 0.50, MeOH). Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak® (25 cm x 0.46 cm) IC, eluent: *n*-hexane: *i*-PrOH

= 70:30, flow rate: 1.0 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: tR= 31.3 (major), 43.3 (minor).

Bus 基の脱保護および環化

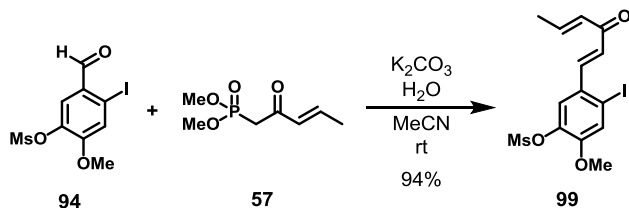


φ12 試験管にエノン **97** (29.5 mg, 0.049 mmol)、anisole (107 μL, 0.984 mmol, 20 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下 TFA (500 μL)に溶解させた。室温で 27 時間攪拌した後、反応溶液に CH₂Cl₂、蒸留水を加えてクエンチした。水層を CH₂Cl₂ で抽出し、得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。

得られた crude を 10 mL 枝付ナスフラスコに入れ、Ar 雰囲気下 MeOH (800 μL)を加えて溶解させた。室温で 28% NH₃ aq. (800 μL)を加えた後、30 分間攪拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/3)で精製し、キノリジジン **98** を 15.8 mg (67%, 74% ee)の乳白色アモルファスとして得た。

キノリジジン **98**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.40 (1H, s), 7.39 (1H, s), 4.53 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz), 3.87 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.87-2.75 (2H, overlapped), 2.58-2.54 (2H, overlapped), 2.35-2.31 (2H, overlapped), 1.82 (1H, m), 1.56-1.42 (3H, overlapped, H₂O), 1.28-1.23 (2H, overlapped). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ ppm: 208.0, 150.8, 139.0, 137.0, 123.8, 123.4, 96.9, 63.2, 57.3, 56.3, 49.5, 46.9, 46.7, 38.6, 27.2, 24.3, 20.6. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2928, 1705, 1602, 1490, 1367, 1126, 823. HRESI-MS: calcd. for C₁₇H₂₃INO₅S [M+H]⁺ 480.0341; found 480.0346. Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralcel® (25 cm x 0.46 cm) OD-H, eluent: *n*-hexane: *i*PrOH = 50:50, flow rate: 0.3 mL/min, temperature: 34 °C, retention time: tR= 18.2 (major), 20.2 (minor). [α]_D²¹ -54.3 (*c* 0.96, CHCl₃, 89% ee) from other method.

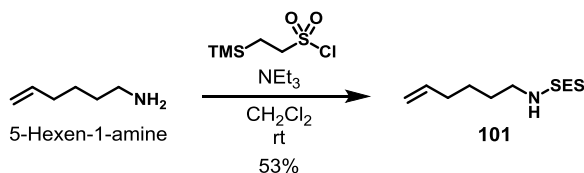
HWE 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬 *rac*-**64** (71.5 mg, 0.202 mmol, 1.4 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (720 μ L)に溶解させた。そこへ H₂O (2.5 μ L, 0.145 mmol, 1.0 eq.)アルデヒド **94** (51.5 mg, 0.145 mmol)、K₂CO₃ (28.0 mg, 0.202 mmol, 1.4 eq.)を加えた後、室温で 1.5 時間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂で抽出した。得られた有機層を MgSO₄乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、HWE 成績体 **95** を 71.0 mg (84%, *E*:*Z* =>20:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。

HWE 成績体 **95** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.71 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.04 (1H, dq, *J* = 15.1, 6.9 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.44 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.22 (3H, s), 1.98 (3H, dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 188.3, 152.6, 144.3, 144.1, 138.6, 131.4, 130.8, 126.8, 123.9, 122.5, 100.2, 56.5, 38.6, 18.5. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 1659, 1591, 1488, 1360, 1272, 1204, 1128, 1009, 978, 825. HRESI-MS: calcd. for C₁₄H₁₆IO₅S [M+H]⁺ 422.9791; found 422.9763.

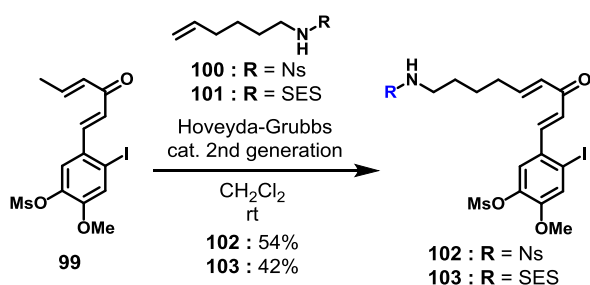
SES アミド **101** の合成



25 mL 枝付ナスフラスコに 5-Hexen-1-amine (257 mg, 2.59 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH₂Cl₂ (6.5 mL)に溶解させた。氷冷下 NEt₃ (460 μ L, 4.11 mmol, 1.6 eq.)、SES-Cl (690 μ L, 3.64 mmol, 1.4 eq.)を加えた後、室温に昇温して 48 時間撹拌した。反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を MgSO₄乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製を行い、SES アミド **101** を 365 mg (53%)の無色オイルとして得た。

SES アミド **101**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 5.78 (1H, ddt, $J = 17.0, 11.3, 6.6$ Hz), 5.04-4.96 (2H, overlapped), 4.14 (1H, m), 3.11 (2H, dt, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 2.93 (2H, m), 2.08 (2H, dt, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 1.58 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.01 (2H, m), 0.06 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 125.8, 107.4, 54.4, 50.0, 41.9, 39.2, 36.0, 23.9, 13.8. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3299, 2953, 1248, 1132, 831. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 286.1273; found 286.1236.

クロスメタセシス反応



反応容器にジエノン **99** (1.1 eq.)、アミン(1.0 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、凍結脱気した CH_2Cl_2 に溶解させた。そこへ第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒(10 mol%)を加え、室温で攪拌した。反応液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography で精製し、環化前駆体を得た。

環化前駆体 **102** (Ns アミド体)

SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 1/2 \rightarrow 1/1$)で精製を行い、収率 54%で環化前駆体 **102** を得た。

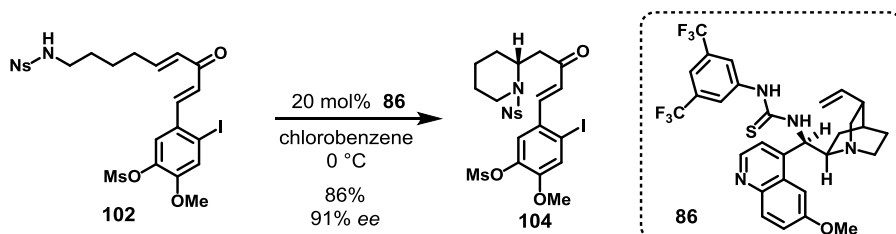
環化前駆体 **102**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8.13 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.75-7.73 (2H, overlapped), 7.70 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.91 (1H, ddd, $J = 15.7, 6.9, 6.9$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.37 (1H, br-s), 3.93 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.14 (2H, dt, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 2.27 (2H, dt, $J = 6.7, 6.7$ Hz), 1.62-1.54 (4H, overlapped). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 188.3, 152.7, 148.0, 147.5, 144.6, 138.6, 133.6, 132.8, 131.2, 131.0, 129.7, 126.6, 125.3, 123.9, 122.5, 100.3, 56.5, 43.5, 38.6, 31.9, 29.0, 24.9. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3312, 2941, 1362, 1273, 1125, 731. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_9\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 686.9944; found 686.9979.

環化前駆体 **103** (Ns アミド体)

SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 1/2 \rightarrow 1/1$)で精製を行い、収率 42%で環化前駆体 **103** を得た。

環化前駆体 **103**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.72 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.98 (1H, ddd, J = 16.4, 6.9, 6.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.42 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.24 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.93 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.15 (2H, dt, J = 6.8, 6.8 Hz), 2.93 (2H, m), 2.34 (2H, dt, J = 6.9, 6.9 Hz), 1.63-1.58 (4H, overlapped), 1.01 (2H, m), 0.06 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 188.3, 152.7, 147.6, 144.6, 138.6, 131.4, 129.8, 126.7, 123.9, 122.6, 100.3, 56.5, 48.8, 43.1, 38.7, 32.1, 30.0, 25.0, 10.6, -2.0. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3281, 2941, 1590, 1488, 1273, 1125, 971, 821. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{INO}_7\text{S}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 666.0488; found 666.0470.

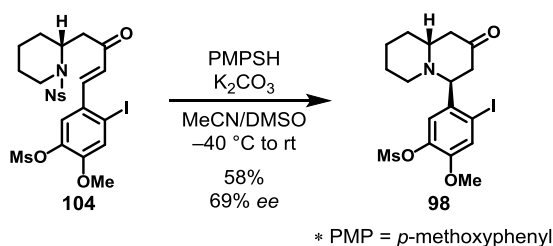
不斉有機触媒 **86** を用いた分子内 *aza*-Michael 反応



10 mL 枝付ナスフラスコに Ns アミド **102** (169 mg, 0.255 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下クロロベンゼン(1.7 mL)に溶解させた。氷冷下で不斉有機触媒 **86** (30.3 mg, 0.051 mmol, 20 mol%)を加えた後、同温下で 24 時間攪拌した後、反応液を *evapo* することにより溶媒を留去して *crude* を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、エノン **104** を 145 mg (86%, 91% *ee*)の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃ を通した CDCl_3 を用いた。

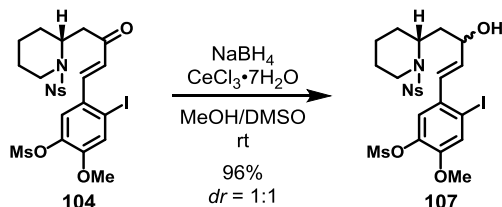
エノン **104**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8.10 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.70-7.54 (4H, overlapped), 7.48 (1H, s), 7.46 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.59 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.90 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.17-2.91 (3H, overlapped), 1.76-1.53 (7H, overlapped). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 196.4, 153.0, 147.6, 144.6, 138.6, 133.6, 133.4, 131.8, 131.2, 130.5, 127.5, 124.2, 123.9, 122.5, 100.5, 56.5, 49.9, 41.9, 41.4, 38.7, 28.3, 25.3, 18.4. IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2953, 1592, 1540, 1489, 1365, 1273, 1126, 823, 733. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{IN}_2\text{O}_9\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 686.9979; found 686.9972. $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ +32.8 (*c* 1.00, CHCl_3). Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak® (25 cm x 0.46 cm) AD-H, eluent: *n*-hexane: *i*-PrOH = 50:50, flow rate: 0.4 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: *t*_R = 25.8 (minor), 32.2 (major).

Ns 基の脱保護



φ12 試験管に Ns 保護体 **104** (14.3 mg, 0.022 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN と DMSO の混合溶媒 (50/1, 220 μL)に溶解させた。−40℃下、PMPSH (2.9 μL, 0.024 mmol, 1.1 eq.)、K₂CO₃ (9.6 mg, 0.069 mmol, 3.2 eq.)をこの順に加えた。同温下 2.5 時間攪拌した後、氷冷下で 3 時間、室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄乾燥、濾過、*evapo*、*pump up* して *crude* を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 2/3)で精製を行い、キノリジジン **98** を 6.0 mg (58%, 69% *ee*)の乳白色アモルファスとして得た。

LucHE 還元

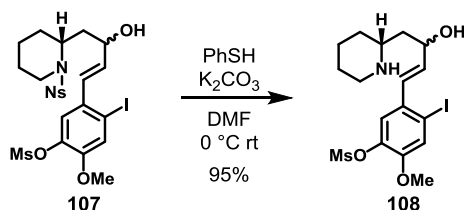


φ12 試験管にエノン **104** (151 mg, 0.227 mmol)、CeCl₃·7H₂O (84.6 mg, 0.227 mmol, 1.0 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下 MeOH と DMSO の混合溶媒(5:1, 4.8 mL)に溶解させた。氷冷下 NaBH₄ (8.6 mg, 0.227 mmol, 1.0 eq.)をゆっくりと加えた後、同温下で 15 分間攪拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃で抽出した。得られた有機層を brine 洗浄、MgSO₄乾燥、濾過、*evapo*、*pump up* して *crude* を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製を行い、アルコール **107** を 145 mg (96%, *dr* = 1:1)の無色オイルとして得た。

アルコール **107** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.12 (2H, overlapped, Ns), 7.73-7.62 (6H, overlapped, Ns), 7.42 (1H, s, Ar), 7.41 (1H, s, Ar), 7.38 (1H, s, Ar), 7.35 (1H, s, Ar), 6.70 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.4 Hz), 6.64 (1H, dd, *J* = 15.6, 1.4 Hz), 6.02 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz), 6.00 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.9 Hz), 4.40-4.31 (4H, overlapped), 3.92-3.81 (2H, overlapped), 3.89 (6H, s (overlapped), OMe×2), 3.23-3.10 (2H, overlapped), 3.21 (3H, s (overlapped),

OMs), 3.20 (3H, s (overlapped), OMs), 2.94 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.89 (2H, overlapped), 2.16 (1H, m), 2.09 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 1.96-1.92 (2H, overlapped), 1.70-1.51 (12H, overlapped, H₂O). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ ppm: 151.0, 150.8, 147.7, 138.63, 138.59, 134.9, 134.6, 134.05, 134.01, 133.6, 133.5, 133.4, 133.3, 132.1, 131.83, 131.78, 131.0, 130.7, 124.21, 124.17, 123.4, 121.8, 97.4, 69.8, 67.9, 56.39, 56.37, 50.8, 50.5, 41.5, 41.3, 38.52, 38.46, 37.6, 37.5, 28.7, 27.8, 25.0, 24.8, 18.4, 18.3. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3547, 3024, 2943, 1544, 1490, 1371, 1126, 759. HRESI-MS: calcd. for C₂₃H₂₇IN₂O₉S₂Na [M+Na]⁺ 689.0100; found 666.0144.

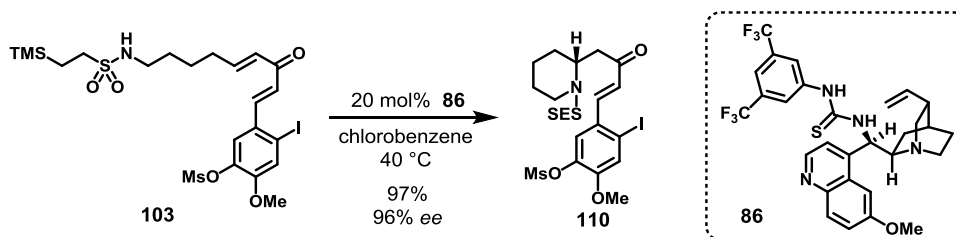
Ns 基の脱保護



φ12 試験管に Ns 保護体 **107** (20.4 mg, 0.022 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下、DMF (310 μL)に溶解させた。氷冷下、PhSH (3.8 μL, 0.037 mmol, 1.2 eq.)、K₂CO₃ (12.7 mg, 0.092 mmol, 3.0 eq.)をこの順に加えた。その後、徐々に昇温しながら室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に sat. NaHCO₃ aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃ で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。NH-SiO₂ open column chromatography (AcOEt/MeOH = 1/0 → 20/1)で精製を行い、アルコール **108** を 14.0 mg (95%)の無色オイルとして得た。

アルコール **108** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.41 (1H, s, Ar), 7.40 (1H, s, Ar), 7.390 (1H, s, Ar), 7.386 (1H, s, Ar), 6.73 (1H, dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 15.6, 1.4$ Hz), 6.04 (1H, dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz), 6.00 (1H, dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz), 4.63 (1H, m), 4.56 (1H, m), 3.88 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 3.20 (3H, s, OMs), 3.19 (3H, s, OMs), 3.08 (1H, br-s), 3.05 (1H, br-s), 2.93 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, overlapped), 1.87-1.75 (3H, overlapped), 1.71-1.13 (15H, overlapped, H₂O). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 150.56, 150.52, 138.6, 136.5, 135.9, 134.1, 133.9, 131.3, 130.8, 123.3, 121.8, 121.7, 97.3, 73.3, 70.1, 58.1, 56.36, 56.33, 54.6, 46.4, 45.9, 42.4, 41.0, 38.47, 38.41, 34.2, 32.0, 27.2, 26.3, 24.41, 24.39. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 2932, 2853, 1489, 1370, 1268, 1125, 829, 759. HRESI-MS: calcd. for C₁₇H₂₅INO₅S [M+Na]⁺ 482.0498; found 482.0498.

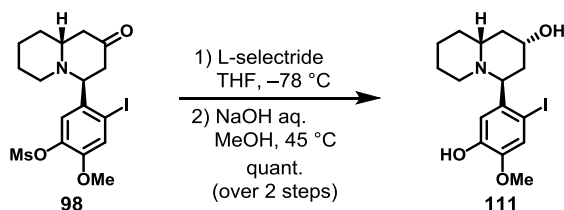
不斉有機触媒 **86** を用いた分子内 *aza*-Michael 反応



φ12 試験管に SES アミド **103** (21.0 mg, 0.033 mmol) を入れ、Ar 雰囲気下クロロベンゼン (160 μL) に溶解させた。不斉有機触媒 **86** (3.9 mg, 6.5 μmol, 20 mol%) を加えた後、40 °C で 22 時間攪拌した。反応液を *evapo* することにより溶媒を留去して *crude* を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1) で精製し、エノン **110** を 20.4 mg (97%, 96% *ee*) の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃ を通した CDCl₃ を用いた。

エノン **110** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.69 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.56 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 4.54 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.69 (1H, br-d, *J* = 14.0 Hz), 3.23 (3H, s), 3.15-3.00 (3H, overlapped), 2.94-2.87 (2H, m), 1.80-1.50 (7H, overlapped), 1.27 (1H, m), 0.97 (2H, m), 0.04 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 196.7, 153.0, 144.7, 138.6, 130.8, 127.8, 123.9, 122.6, 100.4, 56.5, 49.4, 49.1, 42.1, 41.6, 38.7, 28.9, 25.8, 18.8, 10.5, -1.9. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2947, 1491, 1372, 1267, 1132, 741. HRESI-MS: calcd. for C₂₂H₃₄INO₇S₂SiNa [M+Na]⁺ 666.0488; found 666.0488. [α]_D²⁸ -3.9 (*c* 0.40, MeOH). Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak® (25 cm x 0.46 cm) IB, eluent: *n*-hexane: EtOH = 90:10, flow rate: 1.0 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: t_R = 17.9 (minor), 19.1 (major).

ケトンのジアステレオ選択的な還元および Ms 基の脱保護



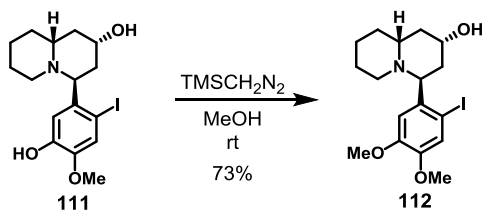
10 mL 枝付ナスフラスコにケトン **98** (124 mg, 0.259 mmol) を入れ、Ar 雰囲気下 THF (4.3 mL) に溶解させた。-78 °C に冷却した後、L-Selectride (390 μL, 0.390 mmol, 1.5 eq.) を滴

下してそのままの温度で 10 分撹拌した。反応溶液に MeOH (6.5 mL)を加えた後、evapo することで溶媒を留去して crude を得た。

得られた crude を MeOH (1.3 mL)に溶解させた。Ar 雰囲気下 1 M NaOH aq. (780 μ L, 0.780 mmol, 3.0 eq.)を加えて 45 $^{\circ}$ C で 3 時間撹拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl₃ で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/MeOH = 1/0 $\rightarrow$ 2/1)で精製を行い、ジオール **111** を 104 mg (quant.)の白色固体として得た。

ジオール **111** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.45 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.82 (1H, br-s), 4.26 (1H, br-s), 3.86 (3H, s), 3.43 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.21-2.12 (2H, overlapped), 2.00 (1H, br-d, J = 8.2 Hz), 1.84 (1H, br-d, J = 8.2 Hz), 1.75-1.70 (3H, overlapped), 1.47 (1H, br-d, J = 8.2 Hz), 1.36 (1H, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ ppm: 148.0, 147.4, 133.0, 122.0, 114.3, 85.9, 63.6, 61.5, 57.4, 56.1, 50.1, 39.7, 36.9, 29.2, 23.9, 21.2. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3390, 2938, 1498, 1268, 1026. HRESI-MS: calcd. for C₁₆H₂₃INO₃ [M+H]⁺ 404.0723; found 404.0714.

フェノール性水酸基の Me 化

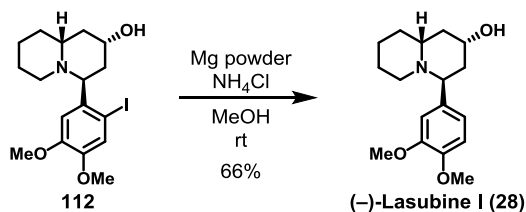


10 mL 枝付ナスフラスコにジオール **111** (25.3 mg, 0.063 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 MeOH (3.2 mL)に溶解させた。室温・遮光条件下、反応溶液に TMSCH₂N₂ の 2.0 M *n*-Hexane 溶液 (630 μ L, 1.26 mmol, 20 eq.)を滴下した後、同温下で 5 時間撹拌した。反応溶液を evapo することにより溶媒を留去して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (MeOH/AcOEt = 1/3 $\rightarrow$ 1/1)で精製し、アルコール **112** を 19.3 mg (73%)の白色固体として得た。

アルコール **112** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.22 (1H, s), 7.01 (1H, s), 4.82 (1H, br-s), 4.52 (1H, br-s), 4.14 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.17 (1H, br-s), 2.73 (1H, br-d, J = 12.8 Hz), 2.44 (1H, br-t, J = 12.1 Hz), 2.08 (1H, m), 1.93-1.80 (4H, overlapped), 1.61-1.55 (2H, overlapped), 1.53 (1H, br-d, J = 9.1 Hz), 1.48-1.24 (3H, overlapped). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 149.4, 148.3, 137.4, 121.7, 111.0, 88.0, 64.8, 61.7, 56.1,

56.0, 55.9, 50.9, 41.2, 39.4, 30.8, 25.4, 22.7. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3373, 2931, 1694, 1253, 1035. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.0879; found 418.0897.

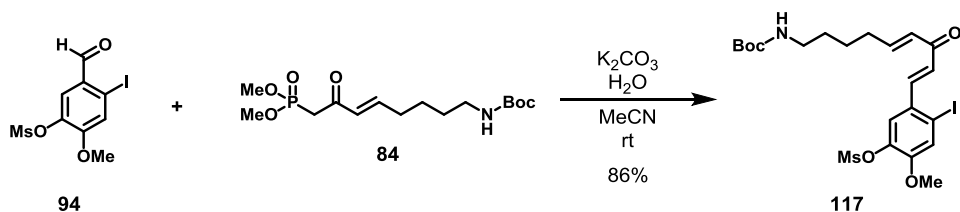
脱ヨウ素化による Lasubine I の合成



25 mL 枝付ナスフラスコに金属 Mg (119 mg, 4.88 mmol, 60 eq.)を量り取り、真空下ヒートガンで加熱した。放冷後、反応容器に NH_4Cl (12.7 mg, 0.092 mmol, 3.0 eq.)を入れた後、アルコール **112** (32.8 mg, 0.081 mmol)の MeOH 溶液(5.4 mL)をカニュレーションし、室温で3時間攪拌した。反応溶液に sat. NH_4Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層を Na_2SO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ MPLC (AcOEt/MeOH = 1/1 → MeOH only)で精製を行い、(-)-Lasubine I (**28**)を 8.0 mg (66%)の白色固体として得た。

(-)-Lasubine I (**28**) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 6.89-6.87 (2H, overlapped), 6.81 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.19 (1H, m), 4.10 (1H, br-s), 3.88 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe), 2.98 (1H, br-s), 2.72 (1H, br-d, $J = 8.1$ Hz), 2.26 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.10 (1H, m), 2.03-1.94 (2H, overlapped), 1.75-1.65 (5H, overlapped, H_2O), 1.63-1.48 (4H, overlapped), 1.44 (1H, m), 1.26 (1H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ ppm: 148.7, 147.8, 135.4, 120.5, 111.9, 110.7, 65.1, 61.9, 55.97, 55.86, 54.0, 51.1, 40.3, 40.1, 32.4, 24.5, 24.1. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3359, 2930, 1514, 1259, 1028. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1927; found 292.1886. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -6.7$ (c 0.20, MeOH, 74% ee).

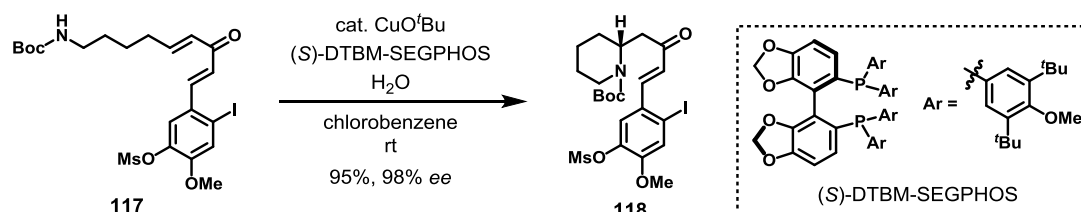
HWE 反応



25 mL 枝付ナスフラスコに HWE 試薬(*S*)-**84** (506 mg, 1.45 mmol, 1.3 eq.)を入れ、Ar 雰囲気下、MeCN (5.6 mL)に溶解させた。そこへ H₂O (20 μ L, 1.12 mmol, 1.0 eq.)、アルデヒド **94** (399 mg, 1.12 mmol)、K₂CO₃ (186 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.)を加えた後、室温で 7 時間撹拌した。反応溶液に蒸留水を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/2 $\rightarrow$ 1/1)で精製し、HWE 成績体 **117** を 557 mg (86%, *E:Z* = >20:1)の黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。(1.08 g scale 83% yield)

HWE 成績体 **117**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.71 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, s), 6.99 (1H, ddd, *J* = 16.0, 7.2, 7.2 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 6.41 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.55 (1H, br-s), 3.93 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.14 (2H, m), 2.32 (2H, m), 1.66-1.53 (4H, overlapped), 1.44 (9H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 188.5, 155.9, 152.6, 148.2, 144.5, 138.5, 131.4, 129.6, 126.7, 123.9, 122.5, 100.3, 79.1, 56.5, 40.2, 38.6, 32.3, 29.6, 28.4, 25.2. IR (ATR) $\nu_{\max}$ cm⁻¹: 3359, 2935, 1705, 1492, 1368, 1278, 1178, 1129. HRESI-MS: calcd. for C₂₂H₃₀INO₇SNa [M+Na]⁺ 602.0685; found 602.0721.

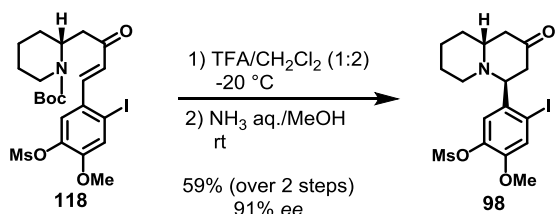
不斉リン配位子を用いた銅(I)触媒分子内不斉 *aza*-Michael 反応



φ24 試験管に Cu(MeCN)₄•BF₄ (68.4 mg, 0.217 mmol, 10 mol%)、(*S*)-DTBM-SEGPHOS (257 mg, 0.217 mmol, 10 mol%)、^tBuOK (24.4 mg, 0.217 mmol, 10 mol%)、H₂O (2 μ L, 0.109 mmol, 5 mol%)を入れ、Ar 雰囲気下 chlorobenzene (10.9 mL)に溶解させた。反応溶液を 5 分間 sonication して反応溶液が緑色に変化したことを確認後、ジエノン **117** (1.26 g, 2.17 mmol)を加えて室温で 5 時間撹拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.と 30% H₂O₂ aq. (6 drops)を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂で抽出した。得られた有機層を Na₂SO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/2)で精製し、エノン **118** を 1.20 g (95%, 98% ee)の淡黄色アモルファスとして得た。なお NMR を測定する際には塩基性 Al₂O₃を通した CDCl₃を用いた。

エノン **118** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.66 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.80 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.93 (3H, s, OMe), 3.23 (3H, s), 2.91-2.85 (3H, overlapped), 2.32 (2H, m), 1.70-1.5 (8H, overlapped, H_2O), 1.43 (9H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 197.5, 154.6, 152.8, 144.1, 138.5, 130.8, 127.9, 123.8, 122.5, 100.3, 79.6, 56.4, 41.7, 38.6, 31.5, 28.3(3C), 25.2, 22.6, 18.9, 14.1. HRESI-MS: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{INO}_7\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 602.0685; found 602.0692. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -26.9$ (c 1.00, MeOH, 98% *ee*). Chiral HPLC analysis: Daicel Chiralpak[®] (25 cm x 0.46 cm) IC, eluent: *n*-hexane: *i*-PrOH = 50:50, flow rate: 1.0 mL/min, temperature: 40 °C, retention time: t_{R} = 13.8 (major), 16.9 (minor).

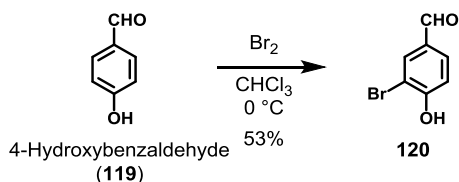
Boc 基の脱保護および環化



φ12 試験管にエノン **118** (619 mg, 1.07 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 (12 mL)に溶解させた。-20°C下 TFA と CH_2Cl_2 の混合溶媒(1:1, 24 mL)を 2 時間かけて滴下して加えた後、4 時間攪拌した。反応溶液に sat. NaHCO_3 aq.を加えてクエンチし、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。得られた有機層を Na_2SO_4 乾燥、濾過、*evapo*、*pump up* して *crude* を得た。 SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-Hexane} = 2/3$)で精製を行い、キノリジジン **98** を 302 mg (59%, 91% *ee*)の乳白色アモルファスとして得た。

第三章に関する実験

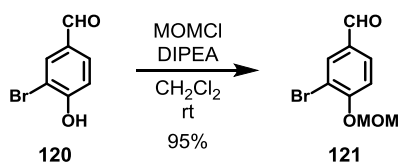
4-Hydroxybenzaldehyde の臭素化



200 mL 三径ナスフラスコに 4-hydroxybenzaldehyde (**119**)を入れ、Ar 雰囲気下 CHCl_3 (3.7 mL)に溶解させた。氷冷下 Br_2 を滴下した後、同温下で 36 時間攪拌した。反応溶液を 30 分間静置した後、*n*-Hexane で洗い込みながら生じた沈殿をろ取り、蒸留水で洗浄した。得られた固体を H_2O で再結晶を行い、ろ取して得られた固体を検体乾燥機(80℃)で乾燥した。その結果、臭素化体 **120** を 3.96 g (53%)で得た。

臭素化体 **120** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 9.84 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

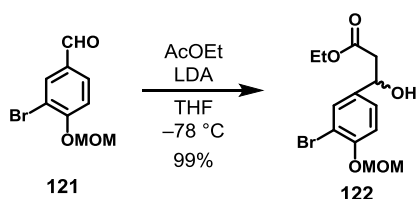
水酸基の MOM 保護



100 mL 枝付ナスフラスコにアルデヒド **120** (1.93 g, 9.59 mmol)を量り取り、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 (20 mL)に溶解させた。氷冷下、MOMCl (1.1 mL, 14.4 mmol, 1.5 eq.)、DIPEA (2.5 mL, 14.4 mmol, 1.5 eq.)を加えた後、室温で 8 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に sat. NaHCO_3 aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層の MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/6)で精製を行い、MOM 保護体 **121** を 2.24 g (95%)の白色固体として得た。

MOM 保護体 **121** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 9.86 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.35 (2H, s), 3.53 (3H, s). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 189.7, 158.5, 134.7, 131.4, 130.8, 115.0, 113.3, 94.7, 56.7.

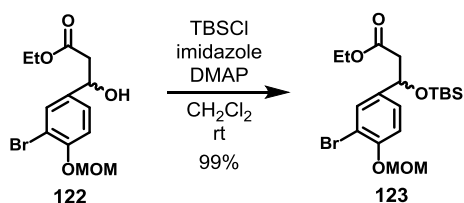
アルドール反応



25 mL 枝付ナスフラスコに Ar 雰囲気下 THF (4 mL)を入れ、-78℃に冷却したところに LDA (2.0 M in THF, 1.84 mL, 3.68 mmol, 1.2 eq.)を加えた。そこへ AcOEt (330 μ L, 3.36 mmol, 1.1 eq.)を滴下し、そのままの温度で1時間攪拌した。アルデヒド **121** (725 mg, 2.96 mmol)の THF 溶液 (5 mL)をカニュレーションし、そのままの温度でさらに45分間攪拌した。反応溶液に sat. NH_4Cl aq.を加えてクエンチし、水層を AcOEt で抽出した。得られた有機層を Na_2SO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/4 $\rightarrow$ 1/3)で精製し、アルコール **122** を 978 mg (99%)の無色オイルとして得た。

アルコール **122**: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.24 (2H, s), 5.06 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.51 (3H, s), 2.70 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

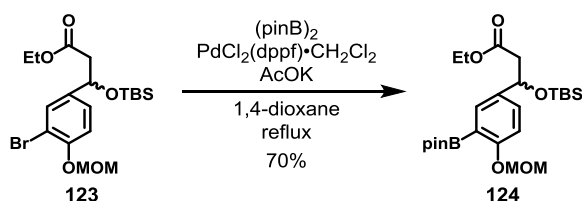
水酸基の TBS 保護



25 mL 枝付ナスフラスコにアルコール **122** (457 mg, 1.37 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 CH_2Cl_2 (5.5 mL)に溶解させた。氷冷下 imidazole (187 mg, 2.75 mmol, 2.0 eq.)、TBSCl (310 mg, 2.06 mmol, 1.5 eq.)、DMAP (16.8 mg, 0.137 mmol, 0.1 eq.)を加え、室温で21.5時間攪拌した。反応溶液に sat. NaHCO_3 aq.を加えてクエンチし、水層を CHCl_3 で抽出した。得られた有機層の MgSO_4 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。 SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/5)で精製を行い、TBS 保護体 **123** を 612 mg (99%)の無色オイルとして得た。

TBS 保護体 **123** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.24 (2H, s), 5.08 (1H, dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz), 4.13 (2H, m), 3.53 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 14.6, 4.9$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 5.1$ Hz), 0.86 (9H, s, TBS), 0.03 (3H, s, TBS), -0.14 (3H, s, TBS). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 170.9, 153.0, 139.2, 130.8, 125.8, 115.8, 112.5, 95.1, 60.5, 56.4, 46.4, 25.6(3C), 18.0, 14.2, -4.7, -5.3. HR-ESI-MS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}^{79}\text{BrO}_5\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.1022; found 469.1025.

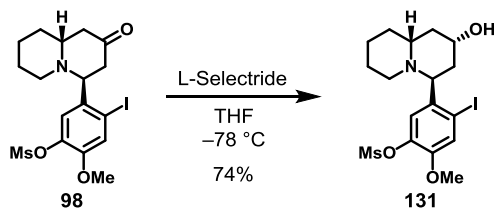
宮浦ホウ素化反応



12 φ 試験管に臭素化体 **123** (311 mg, 0.696 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下凍結脱気した 1,4-dioxane (7.0 mL)に溶解させた。そこへ(PinB)₂ (318 mg, 1.25 mmol, 1.8 eq.)、KOAc (205 mg, 2.09 mmol, 3.0 eq.)、Pd Cl₂ (dppf)・CH₂Cl₂ (28.4 mg, 0.035 mmol, 5 mol%)を加え、reflux して 22 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、AcOEt で洗い込みながら Celite®濾過を行った。得られた濾液を evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/7)で精製を行い、ボロン酸エステル **124** を 242 mg (70%)の白色固体として得た。

ボロン酸エステル **124** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.13 (1H, dd, $J = 9.4, 3.8$ Hz), 4.13 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 14.7, 9.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 14.7, 3.8$ Hz), 1.35 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.25 (3H, t, $J = 3.2$ Hz), 0.84 (9H, s, TBS), 0.00 (3H, s, TBS), -0.18 (3H, s, TBS). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ ppm: 171.3, 161.0, 137.3, 133.9, 129.7, 115.3, 95.2, 83.4, 71.7, 60.4, 56.1, 46.6, 25.6(3C), 25.0, 24.9(2C), 24.7(2C), 18.0, 14.2, -4.7, -5.3. HR-ESI-MS: calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{BO}_7\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 517.2769; found 517.2771.

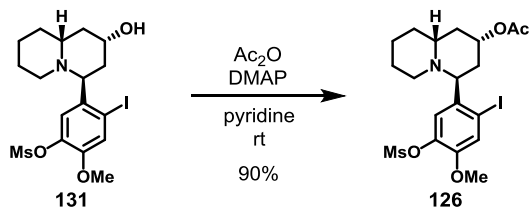
ケトンのジアステレオ選択的な還元



10 mL 枝付ナスフラスコにケトン **98** (17.7 mg, 0.037 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 THF (620 μL)に溶解させた。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、L-Selectride (45 μL , 0.045 mmol, 1.2 eq.)を滴下してそのままの温度で 50 分間攪拌した。反応溶液に MeOH (750 μL)を加えた後、反応液を *evapo* して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt only)で精製を行い、アルコール **131** を 13.2 mg (70%)の白色固体として得た。

アルコール **131** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.434 (1H, s, Ar), 7.429 (1H, s, Ar), 4.48 (1H, dd, $J=5.0, 5.0$ Hz), 4.07 (1H, m), 3.88 (3H, s, OMe), 3.20-3.13 (1H, overlapped), 3.18 (3H, s (overlapped), OMs), 2.64 (1H, br-d, $J=12.8$ Hz), 2.44 (1H, ddd, $J=12.4, 12.4, 2.7$ Hz), 2.06 (1H, m), 1.92-1.25 (9H, overlapped, H₂O).

水酸基の Ac 保護

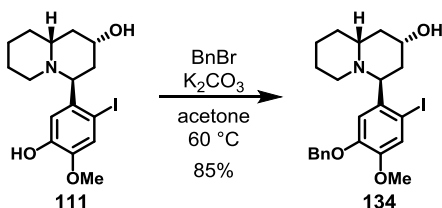


12 ϕ 試験管にアルコール **131** (12.2 mg, 0.025 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 pyridine (260 μL)に溶解させた。そこへ Ac₂O (7.2 μL , 0.076 mmol, 3.0 eq.), DMAP (0.6 mg, 5.0 μmol , 0.2 eq.)を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂で抽出した。得られた有機層を MgSO₄乾燥、濾過、*evapo*, *pump up* して crude を得た。NH-SiO₂ open short column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、Ac 保護体 **126** を 11.9 mg (90%)の白色固体として得た。

Ac 保護体 **126** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.43 (1H, s, Ar), 7.40 (1H, s, Ar), 5.06 (1H, m), 4.43 (1H, dd, $J=7.8, 4.0$ Hz), 3.87 (3H, s, OMe), 3.20-3.17 (1H, overlapped), 3.19 (3H, s (overlapped), OMs), 2.69 (1H, br-d, $J=13.3$ Hz), 2.50 (1H, ddd, $J=12.8, 12.8, 2.7$

Hz), 2.10-2.04 (1H, overlapped) 2.08 (3H, s (overlapped), OAc), 1.97-1.79 (3H, overlapped), 1.72-1.61 (3H, overlapped), 1.53 (1H, m), 1.42-1.32 (2H, overlapped), 1.23 (1H, m).

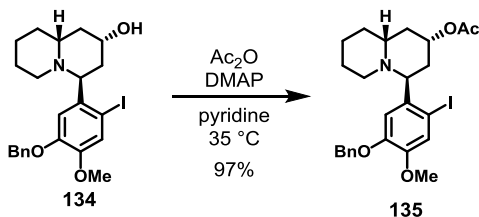
フェノール性水酸基の Bn 保護



25 mL 枝付ナスフラスコにジオール **111** (104 mg, 0.258 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 acetone (4.3 mL)に溶解させた。そこへ K₂CO₃ (114 mg, 0.827 mmol, 3.2 eq.)、BnBr (49 μ L, 0.414 mmol, 1.6 eq.)を加え、60℃で 6.5 時間激しく攪拌した。反応溶液を evapo することにより acetone を留去した後、AcOEt に懸濁させた。1 N HCl aq.を加えてクエンチし、水層を AcOEt で抽出した。得られた有機層を MgSO₄ 乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (MeOH/AcOEt = 1/5)で精製し、アルコール **134** を 108 mg (85%)の白色固体として得た。

アルコール **134** : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.12 (1H, br-d, J = 5.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34-7.22 (3H, overlapped), 7.20 (1H, s), 5.41 (2H, ab-q, J = 32.0, 12.3 Hz), 5.17 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.30 (1H, br-s), 3.86 (3H, s), 3.70 (1H, m), 2.95-2.91 (3H, overlapped), 2.75 (1H, m), 2.46 (1H, m), 1.98-1.75 (5H, overlapped), 1.55-1.41 (2H, overlapped), 1.26 (1H, m). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 150.6, 149.9, 136.4, 129.3, 128.2, 128.1, 127.7, 121.9, 113.3, 86.9, 71.1, 63.2, 59.4, 59.3, 56.2, 49.5, 39.5, 34.2, 26.5, 23.4, 18.7.

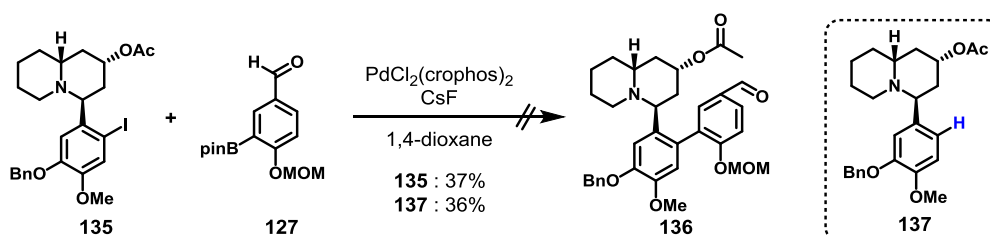
水酸基の Ac 保護



12 φ 試験管にアルコール **134** (12.2 mg, 0.025 mmol)を入れ、Ar 雰囲気下 pyridine (260 μL)に溶解させた。そこへ Ac₂O (7.2 μL, 0.076 mmol, 3.0 eq.)、DMAP (0.6 mg, 5.0 μmol, 0.2 eq.)を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応溶液に sat. NH₄Cl aq.を加えてクエンチし、水層を CH₂Cl₂で抽出した。得られた有機層を MgSO₄乾燥、濾過、evapo、pump up して crude を得た。NH-SiO₂ open short column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/1)で精製し、Ac 保護体 **135** を 11.9 mg (90%)の白色固体として得た。

Ac 保護体 **135**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.43 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.23 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.28 (2H, ab-q, *J* = 42.1, 12.8 Hz), 5.04 (1H, m), 4.39 (1H, dd, *J* = 6.9, 4.6 Hz), 3.86 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.61 (1H, br-d, *J* = 12.8 Hz), 2.17 (1H, ddd, *J* = 12.8, 12.8, 2.3 Hz), 2.07 (3H, s), 1.98 (1H, ddd, *J* = 13.3, 4.1, 4.1 Hz) 1.91 (1H, m), 1.75-1.62 (3H, overlapped), 1.59-1.42 (2H, overlapped), 1.29 (1H, m), 1.22-1.12 (2H, overlapped). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ ppm: 170.4, 149.0, 148.3, 136.8, 136.7, 128.5, 127.8, 127.1, 122.1, 113.9, 88.8, 71.1, 67.7, 61.7, 56.1, 54.9, 50.6, 37.3, 36.1, 30.2, 25.1, 22.7, 21.5.

鈴木宮浦カップリング反応条件下における脱ヨウ素化



12 φ 試験管にアリールキノリジジン **135** (24.5 mg, 0.046 mmol)、ボロン酸エステル **127** (20.0 mg, 0.067 mmol, 1.5 eq.)、CsF (20.9 mg, 0.137 mmol, 3.0 eq.)、PdCl₂(crophos)₂ (2.6 mg, 4.5 μmol, 10 mol%)を入れ、Ar 雰囲気下凍結脱気した 1,4-dioxane (1.5 mL)に懸濁させた。反応溶液を 110 °Cで 36 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、AcOEt で洗い込みながら Celite®濾過を行った。得られた濾液を evapo、pump up して crude を得た。SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-Hexane = 1/2 → 1/1)で精製を行い、脱ヨウ素化体 **137** を 6.8 mg (36%)の白色固体として得た。また原料のアリールキノリジジン **135** を 9.1 mg (37%)回収した。

脱ヨウ素化体 **137** : ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.60 (1H, br-d, $J = 1.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.36 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.30-7.22 (3H, overlapped), 7.13 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.95 (1H, br-s), 5.24-5.21 (3H, overlapped), 5.15-5.06 (3H, overlapped), 4.37 (1H, dd, $J = 6.8, 4.1$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.47 (1H, br-d, $J = 28.8$ Hz), 2.80-2.70 (3H, overlapped), 3.47 (1H, br-d, $J = 13.3$ Hz), 2.17 (1H, m), 2.05-1.87 (3H, overlapped), 1.74-1.41 (5H, overlapped), 1.31-1.24 (2H, overlapped), 1.19-1.15 (2H, overlapped).

引用文献

- 1) 厚生労働省 HP 「あやしいヤクブツ連絡ネット」 (<http://www.yakubutsu.com/>)
- 2) a) Rumalla, C. S.; Jadhav, A. N.; Smillie, T.; Fronczek, F. R.; Khan, I. A.; Alkaloids from *Heimia salicifolia*. *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 1756–1762; b) Kempf, J.; Stedtler, U.; Neusüß, C.; Weinmann, W.; Auwärter, V.; Identification of sinicuichi alkaloids in human serum after intoxication caused by oral intake of a *Heimia salicifolia* extract. *Forensic Science International*, **2008**, *179*, e57–e61.
- 3) a) Hedges, S. H.; Herbert, R. B.; Wormald, P. C.; BIOSYNTHESIS OF LYTHRACEAE ALKALOIDS: INCORPORATION OF DL-[4,5-¹³C₂, 6-¹⁴C]LYSINE AND CIS-AND TRANS-4-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)-QUINOLIZIDIN-2-ONE INTO VERTINE AND LYTHRINE. *J. Nat. Prod.*, **1993**, *56*, 1259–1267; b) Rother, A.; Edwards, J. M.; BIOSYNTHESIS OF PHENYLQUINOLIZIDINE ALKALOIDS BY *HEIMIA SALICIFOLIA*. *Phytochemistry*, **1994**, *36*, 911–916.
- 4) Ferris, J. P.; *Lythraceae* Alkaloids. I. Isolation and structural Studies of the Alkaloids of *Decodon verticillatus* (L.) Ell. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2985–2990.
- 5) Blomster, R. N.; Schwarting, A. E.; Bobbitt, J. M.; Alkaloids of *Heimia salicifolia*. I. A Preliminary Report. *Lloydia*, **1964**, *27*, 15–24.
- 6) El-Olemy, M. M.; Stohs, S. J.; Schwarting, A. E.; Heimidine, a new alkaloid from *Heimia salicifolia*. *Lloydia*, **1971**, *34*, 439–441.
- 7) Shan, Z.-H.; Liu, J.; Xu, L.-M.; Tang, Y.-F.; Chen, J.-H.; Yang, Z.; Total Synthesis of (±)-Decinine via an Oxidative coupling with Defined Axial Chirality. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3712–3715.
- 8) Chausset-Boissarie, L.; Àrvai, R.; Cumming, G. R.; Guénée, L.; Kündig, E. P.; Asymmetric synthesis of (+)-vertine and (+)-lythrine. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 6473–6479.
- 9) Hamilton, J. A.; Steinrauf, L. K.; The X-Ray Crystal Structure and Absolute Configuration of Vertaline. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2939–2941.
- 10) Isolation: a) Fuji, K.; Yamada, T.; Fujita, E.; Murata, H.; Lythraceous Alkaloids. X. Alkaloids of *Lagerstroemia subcostata* and *L. favriei*: A Contribution to the Chemotaxonomy. *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 2515–2521; total synthesis: b) Iida,

- H.; Tanaka, M.; Kibayashi, C.; Synthesis of (±)-lasubine I and (±)-subcosine I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1143 (racemate); c) Comins, D. L.; LaMunyon D.H.; Enantiopure 2,3-Didehydro-4-pyridones as Synthetic Intermediates. Asymmetric Syntheses of the Quinolizidine Alkaloids (+)-Myrtine, (–)-Lasubine I, and (+)-Subcosine I. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5807–5809 (asymmetric); d) Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Asymmetric synthesis of quinolizidine alkaloids (–)-lasubine I, (–)-lasubine II and (+)-subcosine II. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 4361–4368 (asymmetric); e) Li, H.; Wu, J.; Vinylogous Mukaiyama-Michael Reactions of Dihydropyridinones. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5424–5427 (formal synthesis, racemate); f) Reddy, A. A.; Reddy, P. O.; Prasad, K.R.; Synthesis of β-amino-Substituted Enones by Addition of Substituted Methyl Enones to Sulfinimines: Application to the Total Synthesis of Alkaloids (+)-Lasubine II and (+)-241D and Formal Total Synthesis of (–)-Lasubine I. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 11363–11371 (formal synthesis, asymmetric).
- 11) Hörhammer, R. B.; Schwarting, A. E.; Edwards, J. M.; The Structure of Abresoline. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 656–657.
 - 12) Fuji, K.; Yamada, T.; Fujita, E.; Murata, H.; Lythraceous Alkaloids. X. Alkaloids of *Lagerstroemia subcostata* and *L. favriei*: A Contribution to the Chemotaxonomy. *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 2515–2521.
 - 13) Watanabe, K.; Kubota, T.; Shinzato, T.; Ito, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, Y.; Sarusubine A, a new dimeric Lythraceae alkaloid from *Lagerstroemia subcostata*. *J. Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7502–7504.
 - 14) Fujita, E.; Saeki, Y.; The Structure of Lythrum Alkaloids, Lythrancine-I, -II, -III, -IV, Lythrancepin-I, -II, and -III. *J. Chem. Soc. D.*, **1971**, 368–369.
 - 15) Wright, H.; Clardy, J.; Ferris, J. P.; Structure of the Lythraceae Alkaloids Lythrumine and Acetyllythrumine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6467–6468.
 - 16) Fujita, E.; Fuji, K.; Bessho, K.; Sumi, A.; Nakamura, S.; THE STRUCTURES OF LYTHRANINE, LYTHRANIDINE, AND LYTHRAMINE, NOVEL ALKALOIDS FROM *LYTHRUM ANCEPS MAKINO*. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *46*, 4595–4600.
 - 17) a) Yamaguchi, K.; ヒガンバナ科 *Narcissus bulbocodium* × *cantabricus* 及び ミソハギ科 *Heimia salicifolia* 含有成分探索. *Master thesis*, Chiba university, **2010**; b)

- Yanagisawa, T.; 植物系違法ドラッグ・シニクイチ (*Heimia salicifolia*) 含有新規生物活性アルカロイドの探索研究. *Master thesis*, Chiba university, **2013**.
- 18) William, S.; Wadsworth, J. R.; Emmons, W. D.; The Utilities of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733–1738.
 - 19) Yang, H.; Hong, Y. T.; Kim, S.; Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylations of Indoles with α' -Phosphoric Enones *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2281–2284.
 - 20) Umemura, T.; ミソハギ科植物含有新規ビフェニルキノリチジンアルカロイド類の全合成研究. *Master thesis*, Chiba university, **2014**.
 - 21) Manusco, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D.; Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls with Dimethyl Sulfoxide “Activated” by Oxalyl Chloride. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480–2482.
 - 22) Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Barrio, P.; del Pozo, C.; *N*-Sulfinyl Amines as a Nitrogen Source in the Asymmetric Intramolecular Aza-Michael Reaction: Total Synthesis of (–)-Pinidinol. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9835–9845.
 - 23) Veerasamy, N.; Carlson, E. C.; Collet, N. D.; Saha, M.; Carter, R. G.; Enantioselective Approach to Quinolizidines: Total Synthesis of Cermizine D and Formal Syntheses of Senepodine G and Cermizine C. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4779–4800.
 - 24) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T.; Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1967–1969.
 - 25) Sun, P.; Weinreb, S. M.; *tert*-Butylsulfonyl (Bus), a New Protecting Group for Amines. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8604–8608.
 - 26) Luche, J. L.; Lanthanides in Organic Chemistry. 1. Selective 1,2 Reductions of Conjugated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226–2227.
 - 27) Narayan, R. S.; VanNieuwenhze, M. S.; Versatile and Stereoselective Syntheses of Orthogonally Protected β -Methylcysteine and β -Methyllanthionine. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2655–2658.
 - 28) a) Shibuya, M.; Sasano, Y.; Tomizawa, M.; Hamada, T.; Kozawa, M.; Nagahama, N.; Iwabuchi, Y.; Practical Preparation Methods for Highly Active Azaadamantane-Nitroso-Radical-Type Oxidation Catalysts. *Synthesis*, **2011**, 3418–3425; b)

- Iwabuchi, Y.; Discovery and Exploitation of AZADO: The Highly Active Catalyst for Alcohol Oxidation. *Chem. Pharm. Bull.*, **2013**, *61*, 1197–1213.
- 29) Dess, D. B.; Martin, J. C.; Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155–4156.
- 30) Hirama, T.; Umemura, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Synthetic study of biphenylquinolizidine alkaloids I. Asymmetric total synthesis of lasubine I featuring organocatalyzed asymmetric intramolecular *aza*-Michael addition. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 223–226.
- 31) Shi S.-L.; Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M.; Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Incorporation of Ketones to Cyclic Hemiaminals for the Synthesis of Versatile Alkaloid Precursors. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17019–17022.

謝辞

本研究を進めるにあたり、終始御懇篤なる御指導および御鞭撻を賜りました高山 廣光 教授に深く心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本研究にあたり、機器の取扱から構造解析、論文添削に至るまでの研究生活全般に関して、御指導を賜りました北島 満里子 准教授に心から御礼申し上げます。

本研究にあたり、各種機器分析から構造解析にご助言を下さいました小暮 紀行 助教に心より感謝申し上げます。

日々、共に実験を行い、研究室での生活を充実なものにして下さった千葉大学大学院薬学研究院・生体機能性分子研究室の皆様に心より感謝いたします。

最後に、著者の 6 年間に渡る研究室生活を支え、応援してくれた両親、兄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. Hirama, T.; Umemura, T.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H.

“Synthetic study of biphenylquinolizidine alkaloids I. Asymmetric total synthesis of lasubine I featuring organocatalyzed asymmetric intramolecular *aza*-Michael addition.”

Tetrahedron Letters, **58**, 223–226 (2017).

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	根本 哲宏
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	西田 篤司