

Lycopodium アルカロイド Lycopodine 類の
生合成経路を模擬した不斉全合成研究

2019 年

和田 健太郎

目次

序論	3
本論	
第一章 Lycopodine と Flabelliformine の不斉全合成研究	10
第一節 第一世代環化反応基質の合成	12
第二節 第一世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討	15
第三節 第二世代環化反応基質の合成	16
第四節 第二世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討	19
第五節 第三世代環化反応基質の合成	21
第六節 第三世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討	24
第七節 Lycopodine と Flabelliformine の不斉全合成	29
第二章 連続的環化反応の最適化	30
第一節 第四世代環化反応基質合成	32
第二節 連続的環化反応の検討	34
第三節 第五世代環化反応基質の合成	37
第四節 連続的環化反応の検討	42
第五節 第六世代環化反応基質の合成	44
第六節 連続的環化反応の検討	47
結語	49
実験の部	50
参考文献	88
謝辞	93
主論文目録	94
論文審査委員	95

略語一覧

論文中、以下の用語および試薬は下記のように略記した。

Bn	: benzyl
Boc	: <i>tert</i> -butoxycarbonyl
CDI	: carbonyldiimidazole
CSA	: 10-camphorsulfonic acid
DABCO	: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	: 1,2-Dichloroethane
DMAP	: N,N-dimethyl-4-aminopyridine
DMF	: N,N-dimethylformamide
DMSO	: dimethyl sulfoxide
ESI-MS	: electrospray ionization mass spectroscopy
Hoveyda-Grubbs 2nd cat.	: Dichloro[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyli- den](2-isopropoxyphenylmethylene)ruthenium(II)
Im.	: Imidazole
LDA	: lithium diisopropylamide
LiTMP	: lithium tetramethylpiperidide
MS	: molecular sieves
NMR	: nuclear magnetic resonance
PPh ₃	: triphenylphosphine
TBAF	: tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	: <i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	: trifluoroacetic acid
THF	: tetrahydrofuran
TMS	: trimethylsilyl
Ts	: <i>p</i> -toluenesulfonyl)

序論

ヒカゲノカズラ科(Lycopodiaceae)は全世界に分布し、特に熱帯に多くの種が自生するシダ植物である。ヒカゲノカズラ科には*Austrolycopodium*、*Dendrolycopodium*、*Diphaslastrum*、*Diphasium*、*Huperzia*、*Lycopodiastrum*、*Lycopodiella*、*Lycopodiodes*、*Lycopodium*、*Palhinhaea*、*Phlegmariurus*、*Plananthus*、*Pseudodiphasium*、*Pseudolycopodiella*、*Pseudolycopodium*、*Spinulum*、*Urostachys*の計17属、475種が知られている¹⁾。日本には沖縄以外の地に広く分布しており、約22種が自生しているとされている。そのうちの一種である*Lycopodium clavatum*は常緑性で、刈り取った後も長時間枯れずに鮮やかな緑色を保つことから、生気が宿った植物として扱われ、神聖な植物として用いられてきた。古くは古事記や万葉集などにも記述があり、古事記では天照大神(あまてらすおおみかみ)が天岩戸に籠ってしまった際に、天宇受賣命(あめのうずめ)が桶の上で「裳紐」をたすき掛けにして踊ったという言い伝えがある。この時に天宇受賣命(あめのうずめ)がたすき掛けにしていた「裳紐」がヒカゲノカズラであると言われている。そのため、ヒカゲノカズラには「カミダスキ」、「タスキ」、「フンドシ」などの別名が付けられている。現代においても本植物は神事の際に用いられており、京都の伏見稲荷大社においては、1月に行われる大山祭において五穀豊穰と家業繁栄を祈った後、お神酒と「ひかげのかずら」が授与される。

また、*Lycopodium*属植物は広くに分布していたことから様々な民間伝承薬として利用されてきたという歴史がある。例えば、中世ドイツにおいてドイツ薬草学の祖とされたヒルデガルド・フォン・ビンゲンはシダ植物を利用した様々な病気に対するレシピや処方を有していた。それらは皮膚の炎症に始まり、肝臓や腸管の炎症、腎障害にまで広く用いられ、何百年もの間同様に用いられてきた。他にもアメリカ先住民の部族では創傷の治療に用いられるなど、本植物は世界中の初期の文化において高く評価された薬草であった。しかし、今日ではこれら植物及びその抽出物は副作用が効能を上回ることが多いため、一般的には薬草として用いられていない。

ヒカゲノカズラ科植物はリコポジウムアルカロイドと総称される多様で複雑な環骨格を有する化合物群を生産することが知られている²⁾。これら多種多様なリコポジウムアルカロイドは、AyerとTrifonovらによって生合成の観点から、Lycopodine group、Lycodine group、Fawcettimine group、及びこの生合成経路に属さないgroupの計4種に分類されている (Figure 1)^{2a)}。

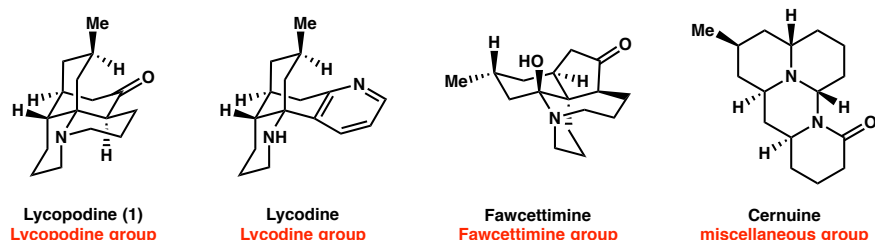


Figure 1

本アルカロイド群に関する研究は1881年にBödeckerが*Lycopodium complanatum*より Lycopodine(1)を単離したことが初めてである³⁾。その後、1940~50年代にわたってMarionとManskeらのグループによって様々な種の成分探索研究が行われ、多くの新規アルカロイドが単離・報告された⁴⁾。さらに本アルカロイドの成分探索研究や生物学的評価、ならびに生合成経路の解明への関心はW. A. Ayerのグループの出身のカナダ人科学者によってその後数十年間にわたって継続され、研究が展開されてきた。近年では分離技術や機器分析法の進歩により、多くの研究グループにより成分探索研究が行われ、新規アルカロイドが数多く見出されている⁵⁾。以下にその一例を示す(Figure 2)。

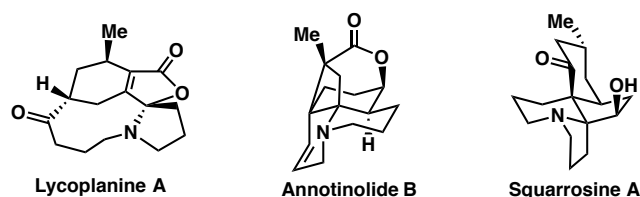


Figure 2

この中で、上海薬物研究所のLiuらによって1986年に中国の民族薬草であった *Huperzia serrata* より単離・構造決定された Huperzine A が科学者の注目を集めた (Figure 3)。本化合物は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示し、学習・記憶の効率を上げることが明らかとされた⁶⁾。そのためアルツハイマー病や重症筋無力症に対して有効であると報告されている。現在では、米国において記憶障害の改善を効能としたサプリメントとして実際に販売されている。

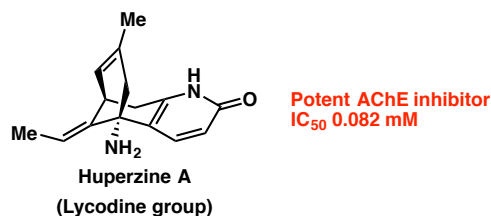


Figure 3

以上のような有用な生物活性に加え、その化学構造のユニークさから合成化学者も魅了され、多くの合成研究が行われてきた。1967年に Wiesner が 12-*epi*-Lycopodine の全合成を報告したことが始まりである^{7a,b)}。続いて翌1968年には、Stork^{7c)}とAyer^{7d)}らがそれぞれ (±)-Lycopodine の全合成を達成し、リコポジウムアルカロイドの初の全合成を達成した。以降、世界中の多くの研究者によってリコポジウムアルカロイドの全合成研究が行われるようになった。以下に最近のリコポジウムアルカロイドの全合成研究の報告例の一部を示す⁸⁾(Figure 4)。

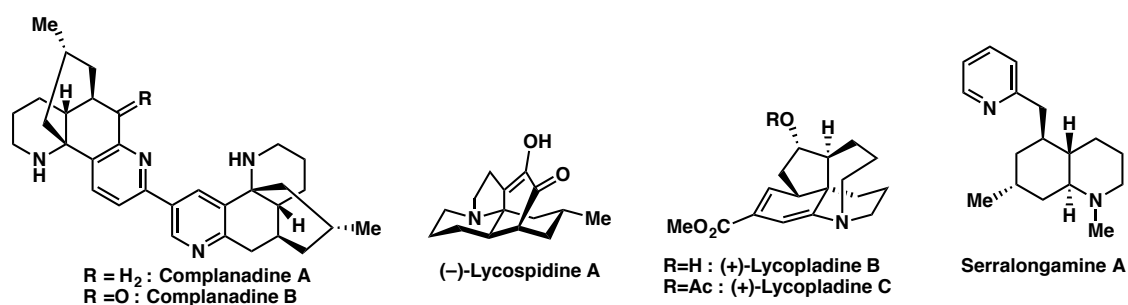
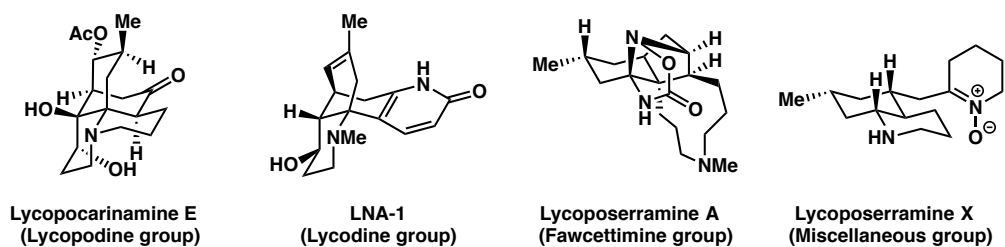


Figure 4

このような背景のもと、当研究室においても、リコポジウム属植物の成分探索研究、ならびに全合成研究を精力的に展開している。これまでに、以下に示すようなリコポジウムアルカロイドの単離・構造決定、および全合成を達成しており、天然物の構造・絶対立体配置の決定を行うとともに、生物活性用サンプルの供給を行ってきた⁹⁾(Figure 5)。

Isolation



Total syntheses

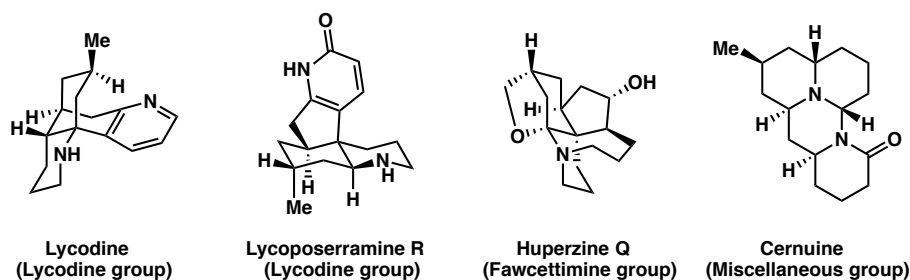
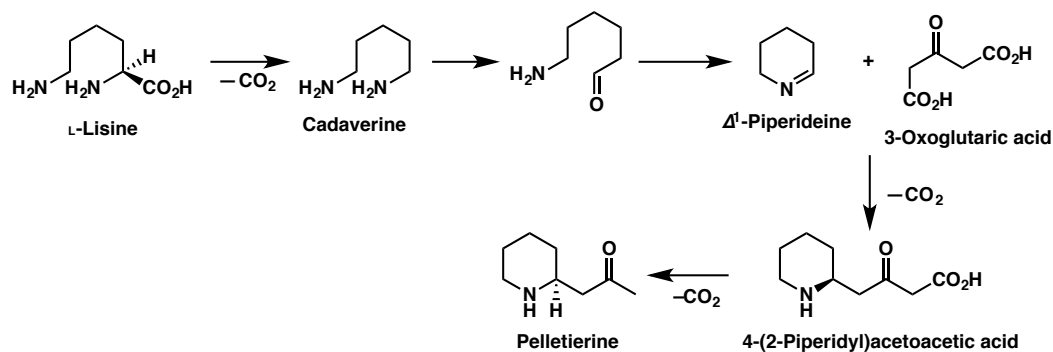


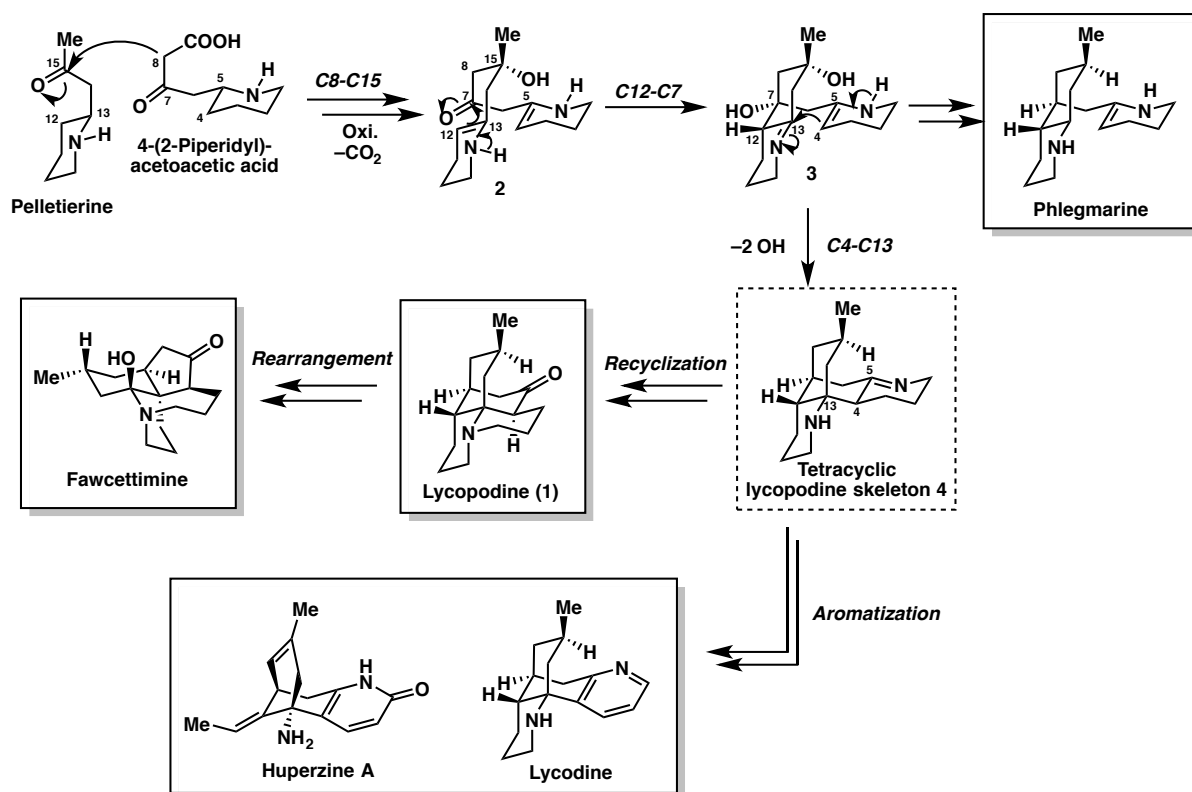
Figure 5

これら多様な構造を有するリコポジウムアルカロイドの生合成経路は Spenser らによって提唱されている¹⁰⁾(Scheme 1)。¹³C と ¹⁴C で放射標識した基質とアルカロイドの前駆体を用いて *Lycopodium* 属植物への取り込み実験を行うことで、本アルカロイド群が脂肪属アミノ酸である L-Lysine の二次代謝産物であるということを証明した。これを基に、次に示す生合成経路を提唱した。まず、脂肪属アミノ酸である L-Lysine の脱炭酸によりジアミン体 Cadaverine を形成し、一方のアミンの酸化、縮合を経て Δ^1 -Piperideine へと変換される。続いて Δ^1 -Piperideine と 3-Oxoglutaric acid が脱炭酸を伴った Mannich 様反応により縮合することで、4-(2-Piperidyl)acetoacetic acid が生じ、その後の脱炭酸によって Pelletierine が生成すると考えられている。



Scheme 1

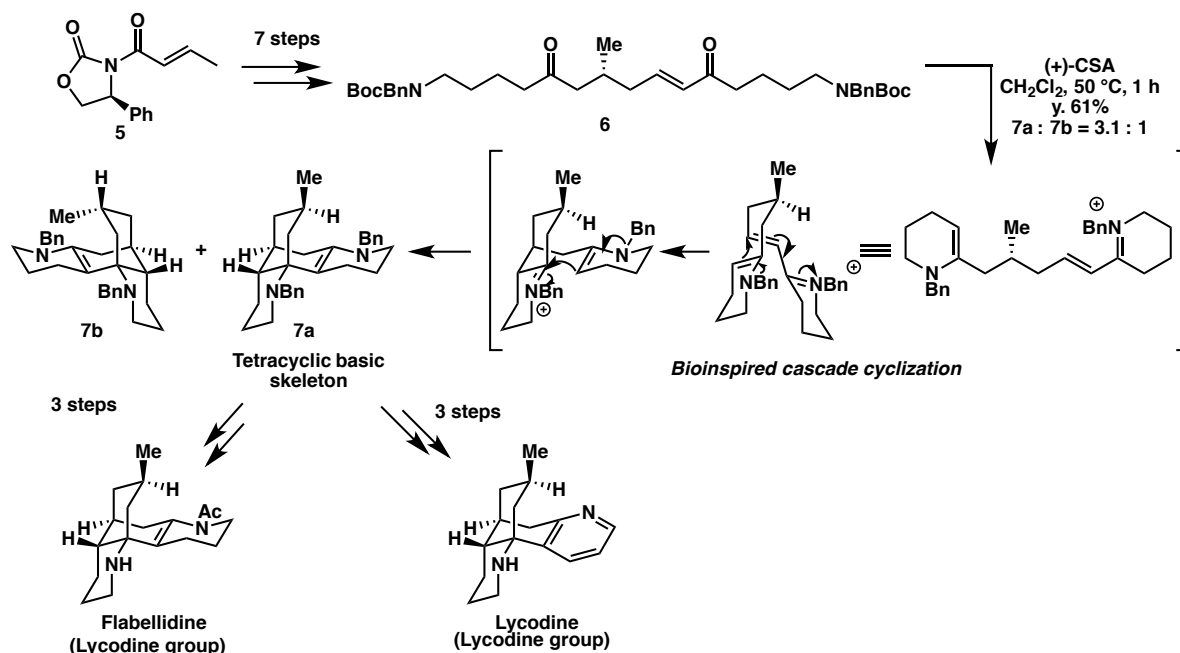
続いて、Pelletierine と 4-(2-Piperidyl)acetoacetic acid が C8-C15 位間で縮合後 (Scheme 2)、酸化による二つのエナミンを有する化合物 **2** が生成する。続いて C7-C12 位間で結合が形成されることで Phlegmarine 骨格が構築され、ここから Phlegmarine 型アルカロイドが生成する。一方で Phlegmarine 骨格の C4-C13 位間での結合が形成される連続的環化反応が進行することで、リコポジウムアルカロイドの重要な基本骨格である四環性仮想中間体 **4** が生成する。以上のように生成した四環性仮想中間体 **4** から、再環化や転位、酸化などを経て、様々な骨格のリコポジウムアルカロイドが生合成されると考えられている (Scheme 2)。



Scheme 2

しかし上記のような生合成仮説が提唱されているものの、*Lycopodium* 属植物は生育が遅く、栽培が難しいため入手が困難という問題があるため、リコポジウムアルカロイドの生合成経路は、未だ明らかとはなっていない。当研究室では、このような生合成仮説に対する興味と、合成ルートの効率性を考慮し、本アルカロイド群の生合成経路を模擬した合成研究を行ってきた。

2014年、当研究室の東は上記のような生合成経路に着想を得た最も短段階での Lycodine の不斉全合成、及び Flabellidine の初の不斉全合成を達成している^{9d)}(Scheme 3)。すなわちクロトンアミド **5** より 7 段階で環化反応基質 **6** を合成した。続いて本直鎖状化合物を酸性条件に付すことで、共役イミニウム中間体を生じ、さらに生合成経路模擬の連続的環化反応が進行することにより四環性中間体 **7a**、**7b** を得ることに成功した。その後、四環性中間体 XXa を種々官能基変換することで、Lycodine と Flabellidine へと導いた。



Scheme 3

このような背景のもと、著者は本手法を Lycopodine group の天然物の合成にも展開することが可能であると考えた。そこで最初の合成目標を Lycopodine group の代表的な一つである Lycopodine に設定し、合成研究に着手した。

Lycopodine (1)
Lycopodine group

■ **Isolation**
K. Bödeker, *Justus Liebigs Ann Chem.*, **1881**, 208, 363.

■ **Structural characteristics**

- bicyclo [3.3.1] nonane skeleton
- all rings are six-membered
- five asymmetric centers

■ **Total synthesis**

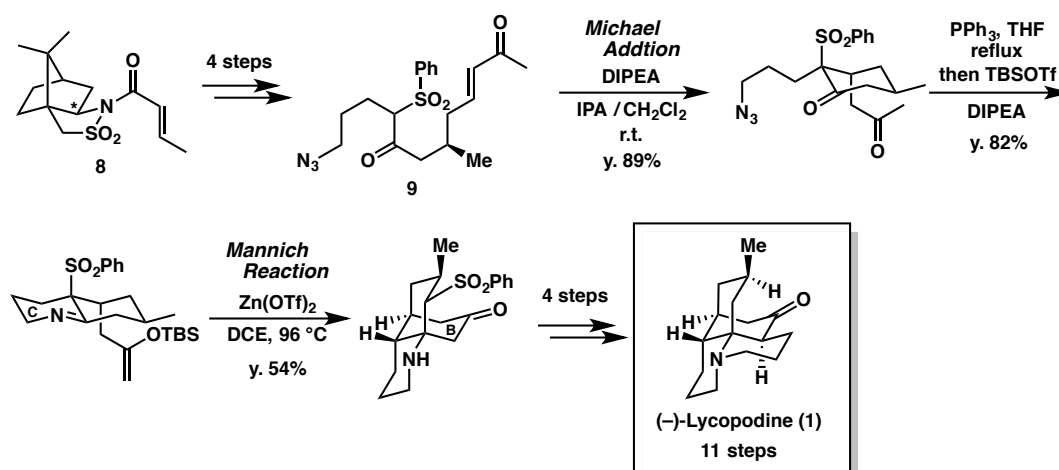
racemic

G. Stork *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1647.
 WA. Ayer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1648.
 S. Kim *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 2293. etc

asymmetric

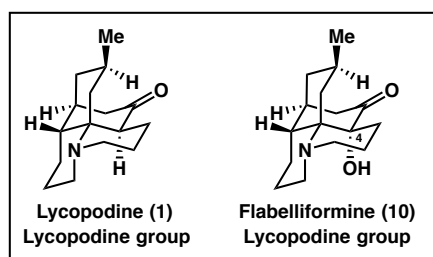
R.G. Carter *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 9238.
 R.G. Carter *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4929.
 X. She *et al.*, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 4328.

Lycopodineは、1881年にBödeker らによって単離された代表的なリコポジウムアルカロイドの一つである³⁾。構造上の特徴として全ての環が6員環で構成されたビスクロ[3.3.1]ノナン骨格を含む四環性アルカロイドである。中国では古くから皮膚障害や鎮痛などの民間伝承薬として用いられてきており、近年の研究により解熱作用やアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有することが明らかとなった。これまでに多くの類縁体が見出されており、高度に縮環したユニークな構造と生物活性を有するため、合成化学的観点からも非常に興味深い。そのため、多くの化学者によって合成研究がなされている¹¹⁾。1968年にStorkらがラセミ体での初の全合成を報告して以来、これまでに17の合成例(ラセミ合成：10例、形式全合成：4例、不斉全合成：3例)が報告されている。その中で2008年にCaterらはLycopodine (1)の初の不斉全合成を11 stepsという短段階で達成した¹¹ⁿ⁾(Scheme 4)。アシルサルタム系不斉補助基8を用い、Lycopodineの15位Me基を立体選択的に構築し、直鎖状の環化反応基質9へと導いている。その後、分子内Michael付加反応に続くMannich反応を鍵段階としてBC環を構築し、Lycopodine(1)へと誘導している。



Scheme 4

今回著者は先述した生合成経路を模擬した戦略をさらに発展すべく、同様に直鎖状環化反応基質より連続的環化反応に付すことでLycopodine類の不斉全合成へと展開することとした。以下本論では、Lycopodine(1)とFlabelliformine(10)の不斉全合成ならびに鍵反応である連続的環化反応の最適化について詳細に述べる。

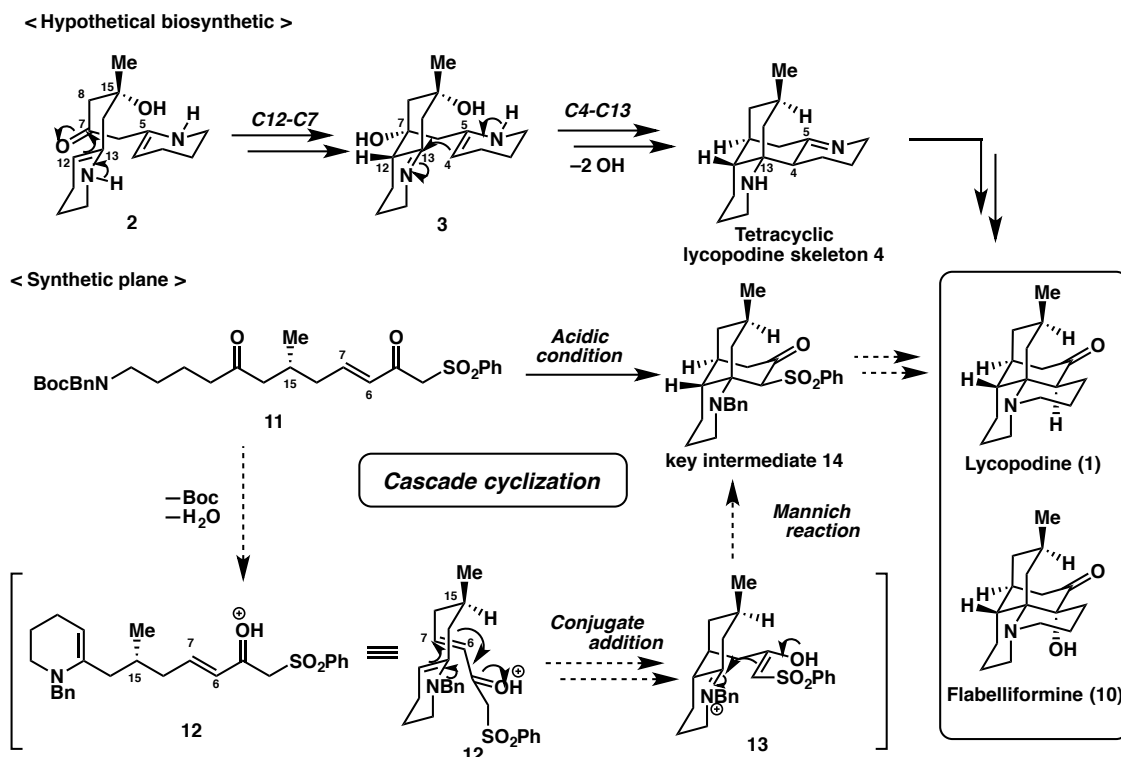


本論

第一章

Lycopodine と Flabelliformine の不斉全合成研究

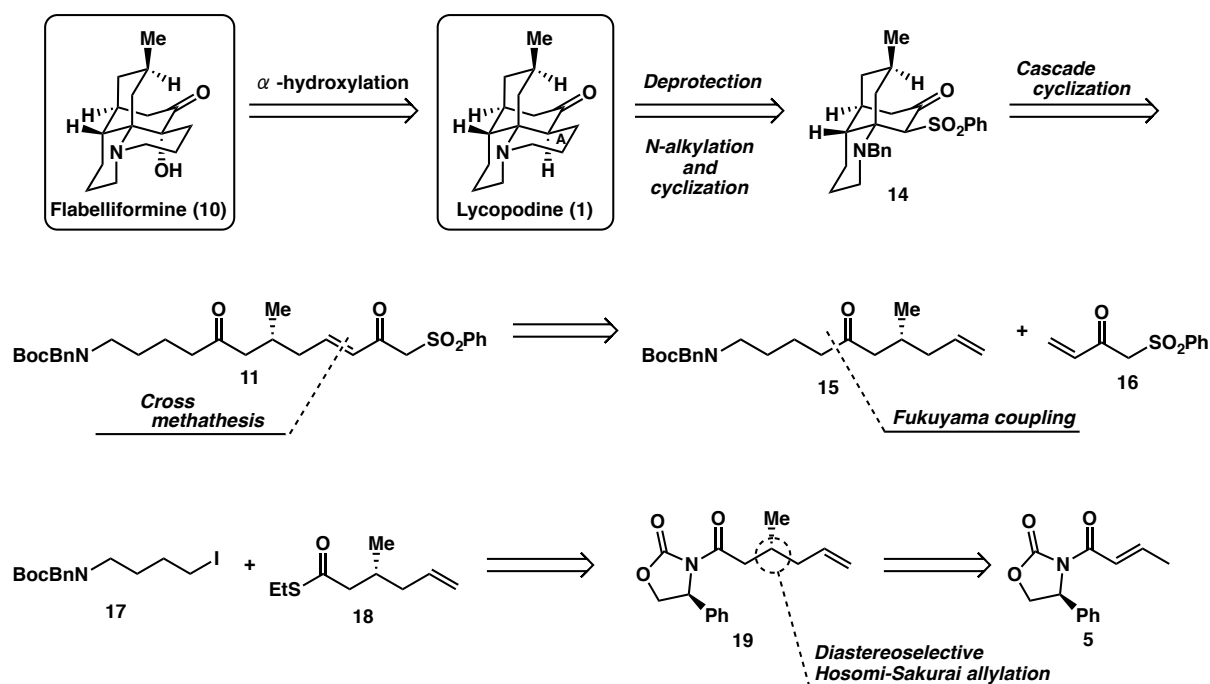
序論にて述べた当研究室の東の Lycopodine の合成手法に倣い、生合成仮説に着想を得た次のような合成計画を立案した(Scheme 5)。



Scheme 5

生合成仮説における二つのエナミンを有する化合物 **2** から四環性仮想中間体 **4** が生成する連続的環化反応をヒントに、生合成仮説中の化合物 **2** に相当するものとして共役オキソニウムイオン中間体 **12** を設定した。エナミンから共役オキソニウムカチオンへの共役付加に続くオレフィンの異性化、最後にイミニウムカチオンを解消するようにエノール部位からの Mannich 反応といった連続的環化反応が進行することで鍵中間体 **14** に導けると考えた。この時、ケトンの α 位にベンゼンスルホニル基を配することでエノールの異性化が促進されることを期待した。鍵中間体 **14** からは Bn 基およびベンゼンスルホニル基の除去、続く数工程で Lycopodine(**1**)、Flabelliformine(**10**)へと導けると考えた。また共役オキソニウムイオン中間体 **12** は直鎖状基質 **11** を酸性条件下 Boc 基の脱保護を行うことで導くこととした。

以上の合成計画に基づき、逆合成解析を行ったため下に示す(Scheme 6)。



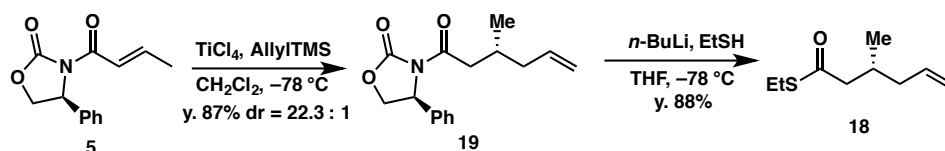
Scheme 6

Flbelliformine(10)は Lycopodine(1)のカルボニル基の α 位を位置選択的にヒドロキシル化することで誘導できると考えた。Lycopodine(1)のA環は四環性化合物 14 のベンジル基とベンゼンスルホニル基を除去したのちに、Nアルキル化に続く環化反応によって構築することとした。次に四環性化合物 14 は直鎖状基質 11 を酸性条件に付し、連続的環化反応が進行することで合成できると考えた。直鎖状基質 11 はケトン体 15 とエノン 16 のクロスメタセシス反応により導くこととした。ケトン体 15 はNが Bn 基と Boc 基で保護されたヨウ化アルキル体 17 とチオエステル 18 の福山カップリング反応により合成できる。チオエステル 18 はアリル付加体 19 に対し、EtSH を作用させることで Evans の不斉補助基を除去し合成することとした。唯一の不斉点である 15 位メチル基はクロトンアミド 5 に対するジアステレオ選択的な細見櫻井アリル化によって構築することとした。

続いて、第一節にて実際の合成について論述する。

第一節 第一世代環化反応基質合成

環化反応基質の合成に向けて、まずケトン体 **15** の合成を行なった(Scheme 7)。



Scheme 7

クロトンアミド **5** に対して、ジアステレオ選択的な細見櫻井アリル化反応を行った。 TiCl_4 (2.0 eq.)存在下、AllylTMS を作用させることで、アリル化体 **19** を収率 87%にて得た。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 5.71, 4.97 にアリル基の末端オレフィン由来のシグナルがそれぞれ確認されたことからその構造を確認した。一方でそのジアステレオ比は、Williams らの方法に従い、 $^1\text{H-NMR}$ における 14 位水素の積分値比によって算出した¹²⁾。すなわち、(*S*)-Phenyloxazolidinone より導いたクロトンアミド **19** を用いて本反応を行った時、(*15R*) 体の 14 位水素は δ 2.90, 2.82 に、(*15S*) 体の 14 位水素は δ 2.99, 2.71 にそれぞれ観測されることから、その積分値の比よりジアステレオ選択性を算出することが可能である。本方法を用いて算出したジアステレオ選択性は 22.3:1 となり、主生成物のメチル基の立体化学は *R* 配置であることを確認した (Figure 1)。

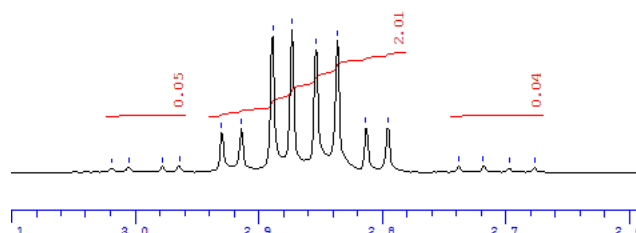
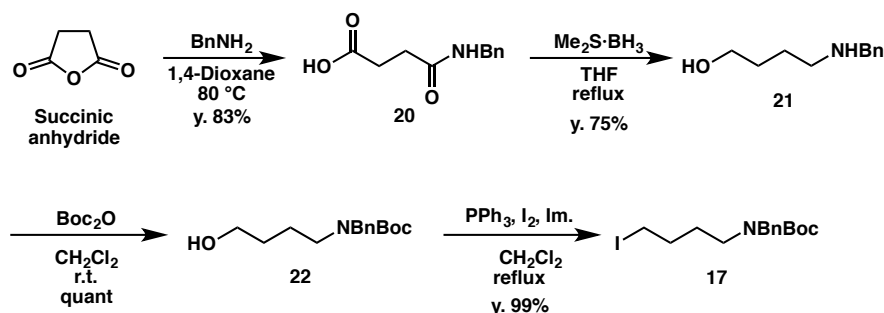


Figure 1

次にアリル化体 **19** に対し、EtSH を作用させることにより、Evans の不斉補助基を除去し、チオエステル体 **18** へと変換した¹³⁾。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、不斉補助基由来のシグナルが消失したことおよび、 δ 2.89, 1.25 にエチル基由来のシグナルを観測したことで、その構造を確認した。

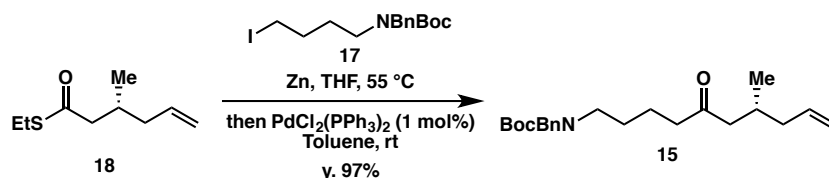
次にチオエステル体 **18** との福山カップリング反応に用いる、ヨウ化アルキル体 **17** の合成を行った(Scheme 8)。



Scheme 8

無水コハク酸に対してベンジルアミンを作用させることでアミド体 **20** へと導いた¹⁴⁾。続いてカルボン酸とアミド基を $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ complex を用いて一挙に還元することでアルコール体 **21**¹⁵⁾を合成した。次に、二級アミンの Boc 保護を行い、定量的に Boc 保護体 **22** を得た¹⁶⁾。最後に Appel 反応に付すことで水酸基をヨウ素化することでヨウ化アルキル体 **17** を得た。

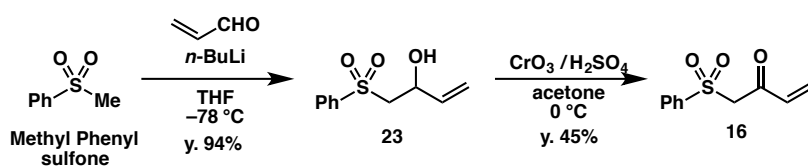
ヨウ化アルキル体 **17** の合成が完了したため、福山カップリング反応¹⁷⁾によりケトン体 **15** の合成を行なった(Scheme 9)。



Scheme 9

1,2-dibromoethane と TMSCl によって活性化した Zn に対し、 $55\text{ }^\circ\text{C}$ で 2 等量の **17** を用させることで、有機亜鉛試薬を調製した。続いて、チオエステル **18** と Pd 触媒の Toluene 溶液に室温下、先に調製した有機亜鉛試薬を滴下することでカップリング反応が進行し、目的のケトン体 **15** を収率 97% で得ることができた。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、両ユニット由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において $396[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似分子イオンピークを観測したことにより、その構造を確認した。

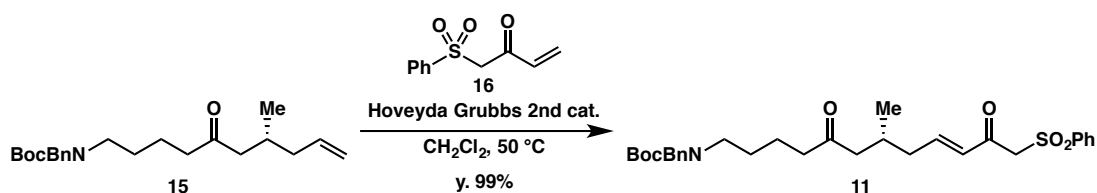
クロスメタセシス反応における一方のフラグメントケトン体 **15** の合成が完了したため、もう一方の基質であるエノン **16** の合成を行なった(Scheme 10)。



Scheme 10

文献記載¹⁸⁾の方法に従い、Methyl phenyl sulfone に対し、Acrolein を作用させることで 2 級アルコール体 **23** とした。続いて、2 級アルコールを Jones 酸化によって酸化することでエノン **16** を合成した。本化合物は ¹H-NMR および ¹³C-NMR において、文献値と良好な一致を示したことにより、その構造を確認した。

ケトン体 **15** とエノン **16** の合成が完了したため、環化反応基質 **11** の合成を行なった(Scheme 11)。



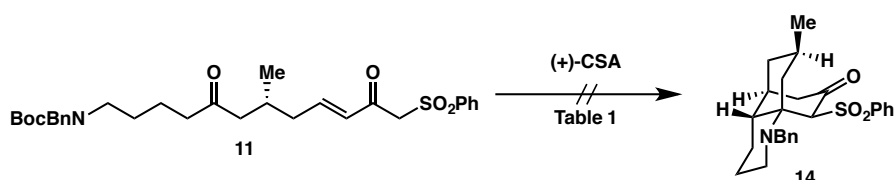
Scheme 11

ケトン体 **15** とエノン **16** の CH₂Cl₂ 溶媒に対し、Hoveyda Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、収率 99%で目的の環化反応基質 **11** を得ることができた。本化合物は ¹H-NMR において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 578[M+Na]⁺の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **11** の合成が完了したため、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

第二節 第一世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討

第一節にて合成した環化反応基質 **11** を用いた連続的環化反応の検討を行った。序論にて述べた Lycodine の全合成研究において、生合成経路模擬の連続的環化反応において良好な収率を与えた(+)-CSA を用いて溶媒および反応温度の検討を行った(Table 1)。



entry	solvent	condition	result
1	CH ₂ Cl ₂	reflux, 2 h	decomp.
2	MeOH	40 °C, 1 h; reflux, 19 h	decomp.
3	DCE	60 °C, 2 h; 80 °C, 4 h; reflux, 17 h	decomp.
4	toluene	100 °C, 3 h; reflux, 21 h	decomp.

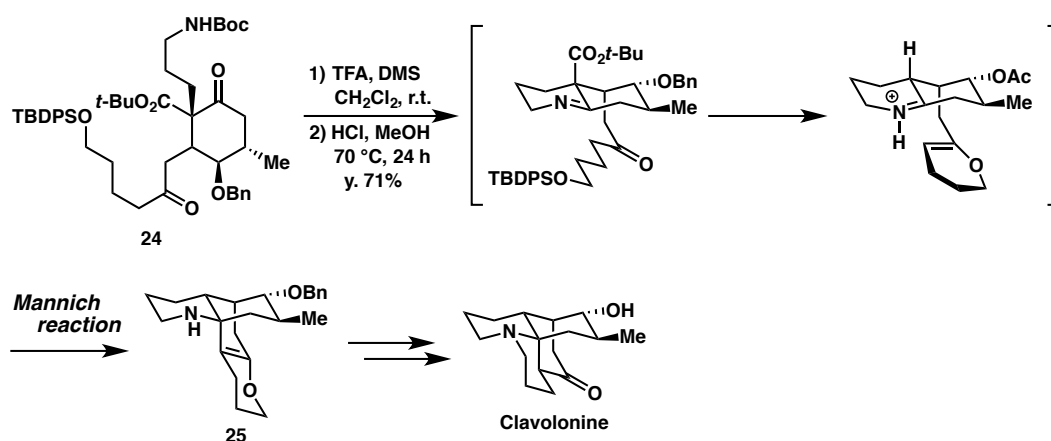
Table. 1

entry 1 では先行研究と同条件で検討を行ったところ、TLC による反応追跡では、原料のスポットの消失と新たなスポットの出現を確認した。しかし、反応を止め、後処理を行ったのちに TLC を確認すると、反応系中では確認できていたスポットは消え、分解してしまった。そこで、TLC 上に新たに出現したスポットが反応中間体であるために、抽出する段階で分解してしまったものと考え、より沸点が高い溶媒を用いて検討を行った(entry 2-4)。しかしいずれの条件においても、反応系中の TLC は entry 1 のものと類似しており、後処理を行うと同様に分解してしまうという結果であった。

以上の結果を受け、環化反応基質 **11** を用いた四環性化合物 **14** の合成は断念した。基質が分解してしまう原因として、カルボニル基の α 位に強い電子求引性基であるスルホニル基があることで α プロトンの酸性度が上がり、副反応等が進行してしまったためと考えた。

第三節 第二世代環化反応基質合成

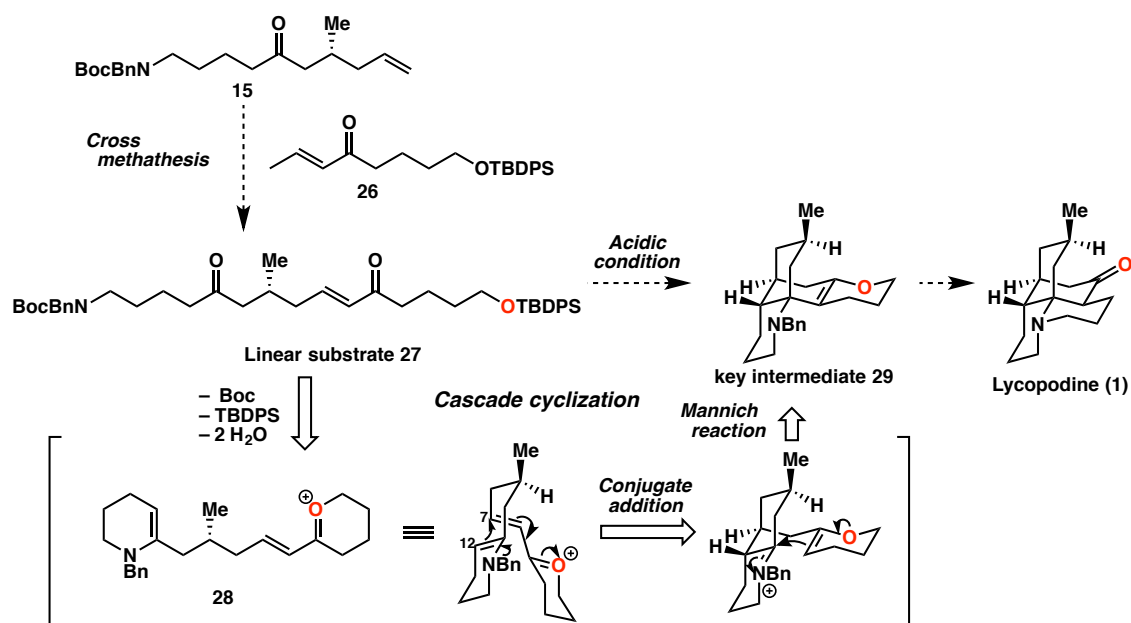
これまでの分子内 Mannich 反応を用いた類似天然物の合成例として、序論にて述べた当研究室の Lycodine の全合成に加えて、2005 年に Evans らが報告した Clavolonine の全合成が挙げられる¹⁹⁾。まず **24** に対し、TFA を用いて Boc 基の脱保護を行なった後に、MeOH 中 70 °C で 24 時間 HCl を作用させることによって、TBDPS 基の脱保護に続くジヒドロピラン環の形成、最後に分子内 Mannich 反応が進行することで四環性化合物 **25** の合成に成功している (Scheme 12)。



Scheme 12

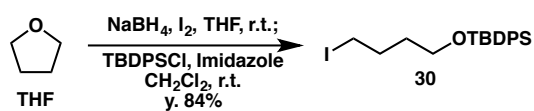
そこで著者はこれらを参考に次のような環化反応基質 **27** を考案した (Scheme 13)。序論にて述べた当研究室の Lycodine の全合成においては、環化反応基質は両末端とも窒素原子を有していたのに対し、本基質では右末端には窒素に替えて TBDPS 保護された水酸基を導入することとした。本基質には Lycopodine(**1**)の合成に必要な炭素原子は全て導入されているため、連続的環化反応が進行すれば四環性化合物 **29** へ一挙に導くことが可能であると期待した。続いて四環性化合物 **29** からは Heathcock らの方法^{11f)}に従い、Lycopodine(**1**)へと導けると考えた。なお、本環化反応基質 **27** は先に合成したケトン体 **15** とエノン **26** とのクロスメタセシスによって合成できると考察した。

以下、実際の合成について詳しく述べる。



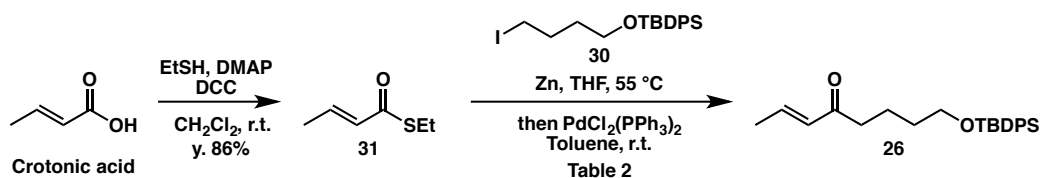
Scheme 13

まずはじめに、エノン **26** の合成にあたって福山カップリング反応に用いる末端の水酸基が TBDPS 保護されたヨウ化アルキル体 **30** の合成を行なった²⁰⁾(scheme 14)。



Scheme 14

NaBH₄と I₂を用いて還元的にテトラヒドロフラン環を開環し、続いて TBDPSCI を作用させることで **30** を収率 84%で得た。続いて、クロトン酸より変換したチオエステル **31**²¹⁾と、ヨウ化アルキル体 **30** との福山カップリング反応によるエノン **26** の合成を行なった (Table 2)。

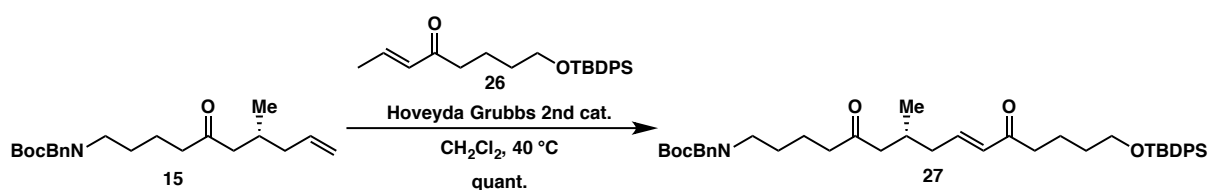


entry	Pd cat.	condition	result
1	1 mol%	55 °C, 1.5 h + r.t., 6 h	29%
2	1 mol%	55 °C, 2.5 h + r.t., 3 h	63%
3	5 mol%	55 °C, 10 h + r.t., 5 h	86%

Table 2

クロトン酸と EtSH を DMAP 存在下、DCC を用いて縮合させたところ、収率 86%にてチオエステル **31** を得た。続いて、ヨウ化アルキル体 **30** より調製した有機亜鉛試薬と福山カップリング反応を行なった。ケトン体 **15** を合成した際と同条件にて反応を行なったところ、収率 29%と低収率ではあったが目的のエノン体 **26** を得ることができた(entry 1)。そこで収率の向上を目指し種々検討した結果、ヨウ化アルキル体 **30** を用いる場合、有機亜鉛試薬の調製に長時間を要することが明らかとなった。最適条件においては、収率 86%にまで改善することができた。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 7.66 (4H)、7.36-7.43 (6H)、1.04 (9H) に TBDPS 基由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において $403[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

エノン **26** の合成が完了したため、環化反応基質 **27** の合成を行なった(Scheme 15)。



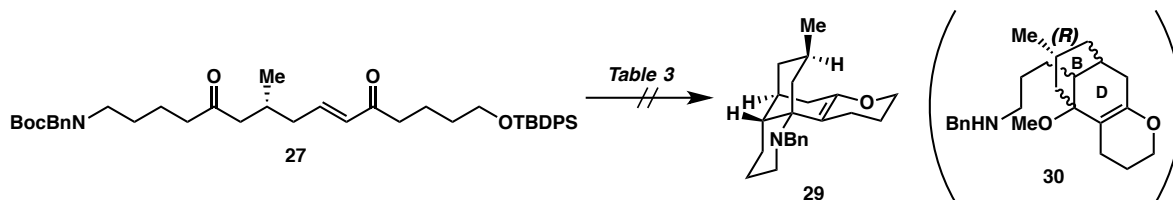
Scheme 15

ケトン体 **15** とエノン **26** の CH_2Cl_2 溶媒に対し、Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、定量的に目的の環化反応基質 **27** を得ることができた。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において $734[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **27** の合成が完了したため、連続的環化反応の検討を行った。

第四節 第二世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討

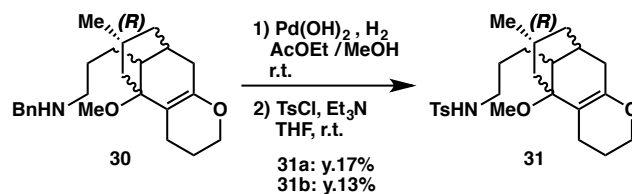
第一節似て合成した環化反応基質 **27** を用いた連続的環化反応の検討を行った(Table 3)。



entry	acid	solvent	condition	result
1	TFA, HCl	CH ₂ Cl ₂ , MeOH	r.t., 1 h 40 °C, 3 h	30: 21%
2	HCl	MeOH	40 °C, 19 h	30: 39%
3	(+)-CSA	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 6 h	0%

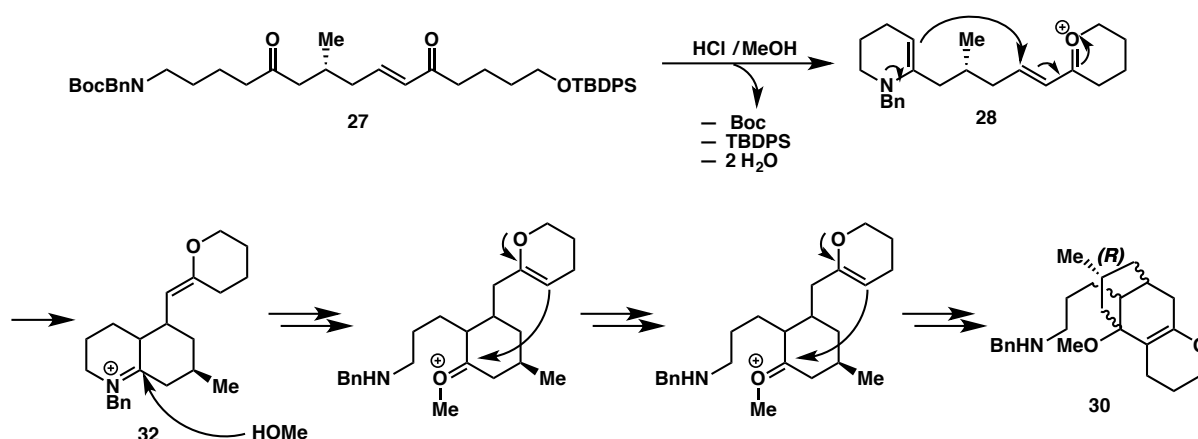
Table 3

まず、Scheme 12 に示した例に倣い、TFA を用いて Boc 基の脱保護を行なった後に HCl を用いて環化反応を行なった(entry 1)。しかし、所望の環化体は得られず、BD 環を有する二環性化合物 **30** を複数のジアステレオ混合物として得られる結果となった。そこで entry 2 では一挙に環化反応を進行させるべく初めから HCl を用い、さらに反応時間を長くして検討を行なった。しかし、所望の環化体は得られず、**30** を得るのみであった。そこで entry 3 では序論にて述べた Lycodine の全合成研究の中で、生合成経路模擬の連続的環化反応において良好な収率を与えた(+)-CSA と CH₂Cl₂ を用いて検討を行なった。しかし、所望の環化体ではない複雑な混合物を与えるのみであった。なお、二環性化合物 **30** は本反応直後では分離困難な複数のジアステレオマーの混合物として得られた。そこでベンジル基を脱保護し、Ts 化することで SiO₂-MPLC にてそれぞれのジアステレオマーを分離し、平面構造を決定した(Scheme 16)。



Scheme 16

また二環性化合物 **30** の生成機構は以下のように考察した(Scheme 17)。



Scheme 17

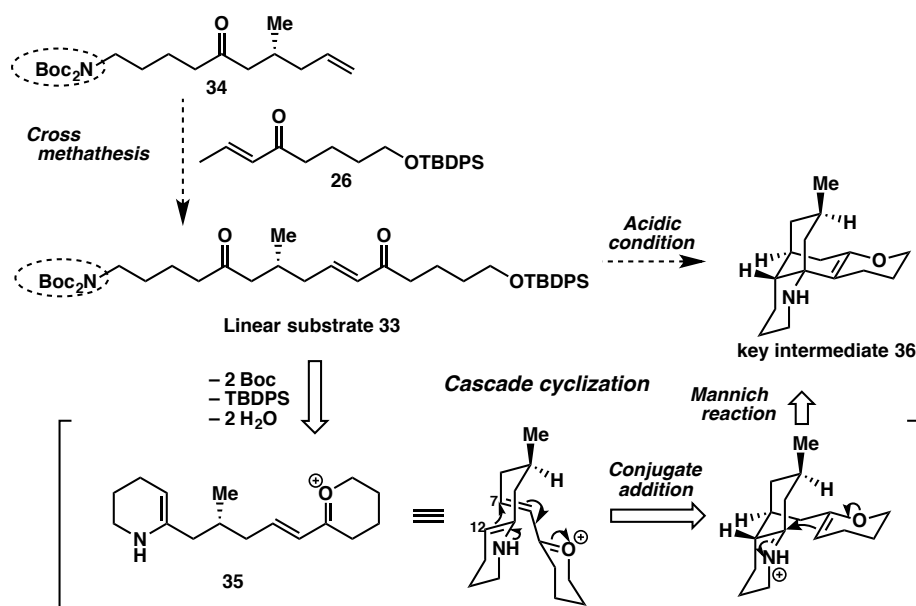
環化反応基質 **27** は酸性条件下 Boc 基と TBDPS 基が脱保護されることで共役オキソニウム中間体 **28** を形成する。次に、エナミンからエノンに 1,4 付加することでイミニウムカチオン中間体 **32** を生じる。続いて、反応溶媒である MeOH がイミニウムカチオンを解消するように付加し、オキソニウムカチオンを生じた後にエノールより Mannich 様の反応が進行することで二環性化合物 **30** が生成したと考えられる。

以上のような結果を受け、環化反応基質 **27** を用いた連続的環化反応の検討は断念した。所望の環化反応に対して、副生物の生成が優先してしまう原因として、以下の2点が考えられた。一つ目としてエノールの異性化が遅い、またはエノールの求核性が弱いこと。二つ目に窒素原子が Bn 保護されているため、イミニウムカチオンの求電子性が上がっていることが考えられる。一つ目に関しては合成目標の都合上、エノールの形成は必須であるため、改善は難しいと考えた。二つ目に関しては、窒素の保護基を変更することで改善することが可能と考えた。

第五節 第三世代環化反応基質の合成

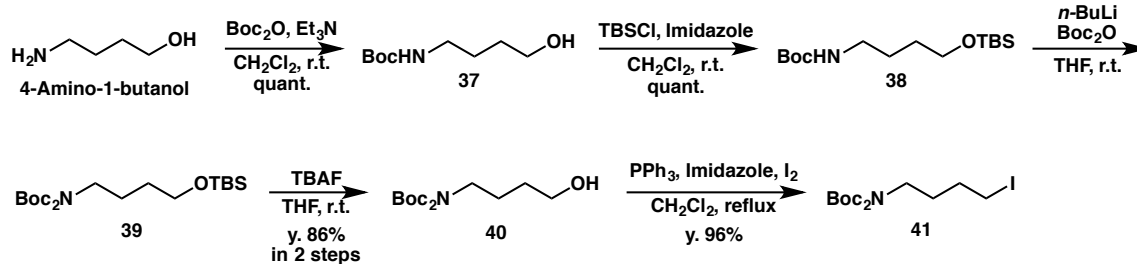
第四節で述べた考察をもとに、以下のような環化反応基質 **33** を考案した(Scheme 18)。本環化反応基質では窒素原子の保護基を Boc 基二つへと変更し、反応系中で窒素原子に保護基がない状態とすることで、連続的環化反応におけるイミニウムカチオンの求電子性を抑えることが可能であると期待した。なお、本環化反応基質 **33** はケトン体 **34** と先に合成したエノン **26** とのクロスメタセシスによって合成できると考察した。

以下、実際の合成について詳しく述べる。



Scheme 18

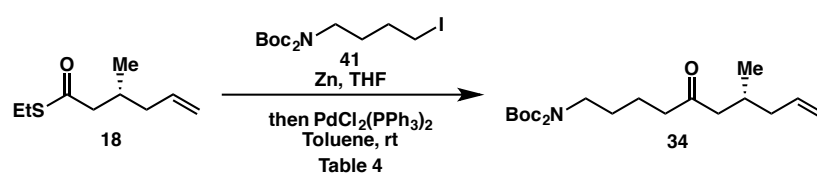
まずはじめに、ケトン体 **34** の合成にあたって福山カップリング反応に用いる窒素原子が Boc 基二つで保護されたヨウ化アルキル体 **37** の合成を行なった(Scheme 19)。



Scheme 19

文献既知の方法^{21,22)}に従い、4-amino-1-butanol より、一級アミンの Boc 保護、一級水酸基の TBS 保護、二級アミンの Boc 保護、続く TBS 基の脱保護によりアルコール体 **40** を合成した。本化合物は ¹H-NMR、¹³C-NMR のデータが文献と良好な一致を示したことによりその構造を確認した。最後に一級水酸基を Appel 反応によってヨウ素に変換することでヨウ化アルキル体 **41** の合成を収率 96% で得た。本化合物は ¹³C-NMR において、 δ 6.1 にヨウ素隣の炭素のシグナルを確認したこと、および ESI-MS において 422[M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

続いて、チオエステル **18** とヨウ化アルキル体 **41** を用いた福山カップリング反応の検討を行なった (Table 4)。

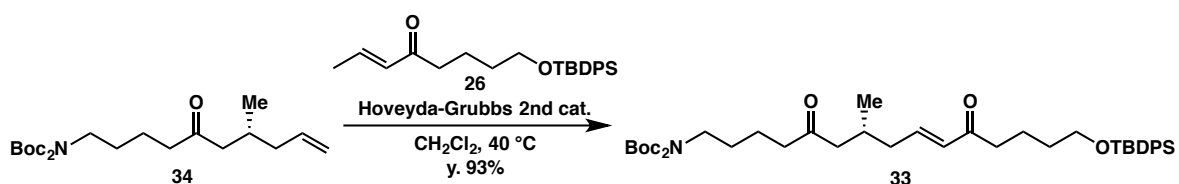


entry	Pd cat.	condition	result
1	1 mol%	55 °C, 1.5 h + r.t., 6 h	41%
2	5 mol%	55 °C, 2.5 h + r.t., 9 h	57%
3	5 mol%	40 °C, 4 h + r.t., 4 h	88%

Table 4

ケトン体 **15** を合成した際と同条件にて反応を行なったところ、収率 41% と低収率ではあったが目的のケトン体 **34** を得ることができた (entry 1)。そこで収率の向上を目指し種々検討した結果、ヨウ化アルキル体 **41** を用いる場合、40 °C と先の条件よりも低温で有機亜鉛試薬の調製を行うことで、収率を 88% にまで改善することができた (entry 3)。また本化合物は ¹H-NMR において、 δ 1.50 に Boc 基由来のシグナルを観測したこと、¹³C-NMR において、 δ 210.4 にケトン由来のシグナルを観測したことより、その構造を確認した。

ケトン体 **34** の合成が完了したため、環化反応基質 **33** の合成を行なった(Scheme 20)。



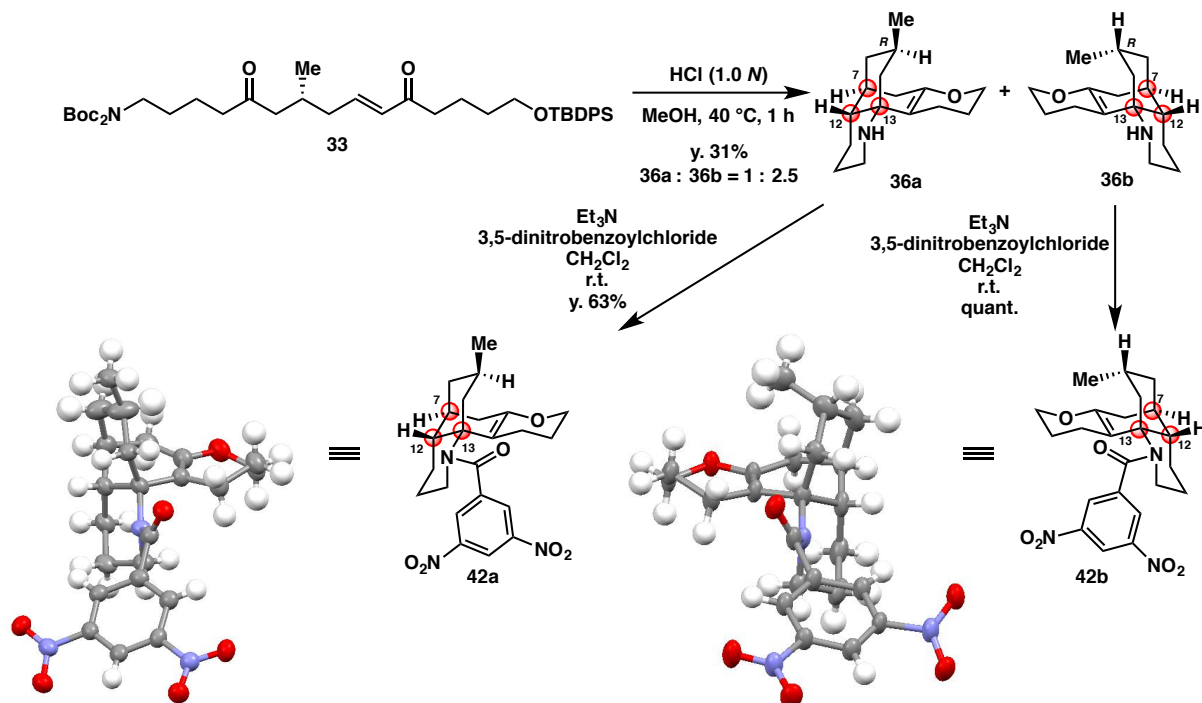
Scheme 20

ケトン体 **34** とエノン **26** の CH₂Cl₂ 溶媒に対し、Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、収率 91% で目的の環化反応基質 **33** を得ることができた。本化合物は ¹H-NMR において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 744[M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **33** の合成が完了したため、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

第六節 第三世代環化反応基質を用いた連続的環化反応の検討

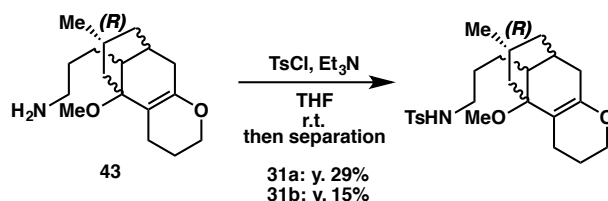
第五節にて合成した環化反応基質 **33** を用いた連続的環化反応の検討を行った。先の検討に引き続き、まずは塩酸を用いることとした(Scheme 21)。



Scheme 21

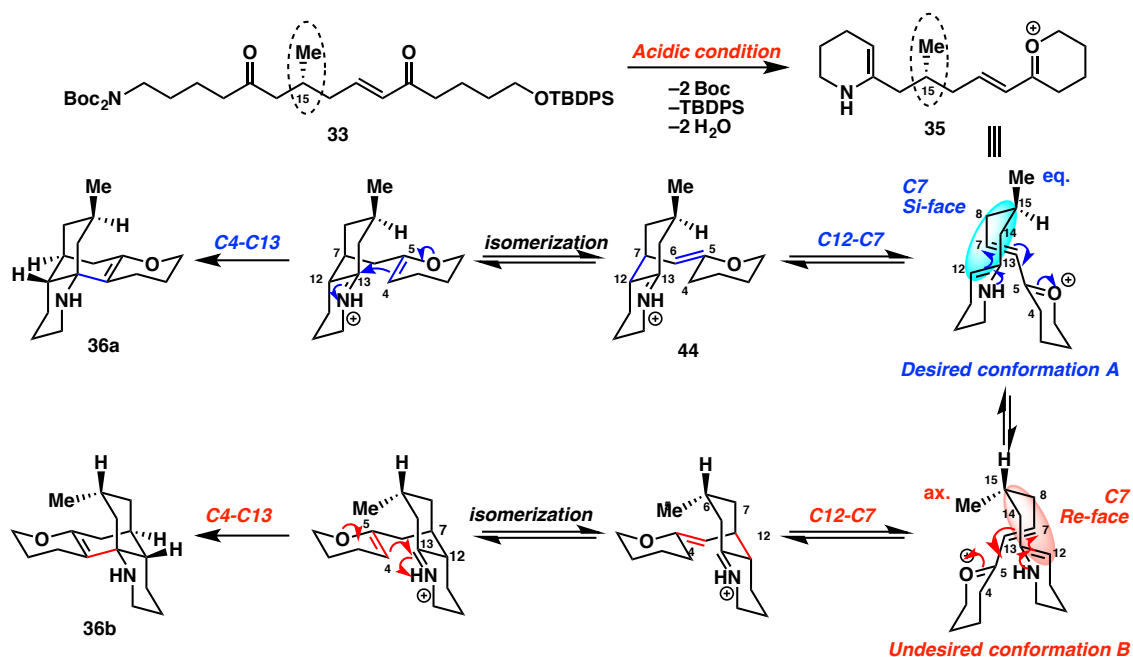
環化反応基質 **33** を 1 規定のメタノール塩酸に溶解させて、40 °C にて 1 時間反応させたところ所望の連続的環化反応が進行したと考えられる環化体 **36a** と **36b** を収率 31%、ジアステレオ比 1 : 2.5 で得られた。その生成比は ¹H-NMR において 15 位 Me 基の積分値より算出した。続いて、X 線結晶構造解析による **36a** と **36b** の絶対立体配置の確認を行うべく、それぞれの環化体をベンズアミド体へと誘導体化した。一般的に結晶化剤としてよく用いられている *p*-bromobenzamide 体や *p*-nitrobenzamide 体へと誘導体化し結晶化を試みたが、結晶化させることはできなかった。そこで *p*-nitrobenzamide 体²³⁾へと誘導体化し、AcOEt / Hexane 系にて結晶化させた結果、それぞれ黄色針状結晶として **42a** と **42b** のベンズアミド誘導体を得た **42a** の X 線結晶構造解析の結果、**36a** および **42a** に含まれる新たに生成した三つの不斉炭素 C7, C12, C13 位が天然物と同一の絶対立体配置を有することが明らかとなった。続いて **42b** の X 線結晶構造解析の結果、**36b** および **42b** に含まれる新たに生成した三つの不斉炭素 C7, C12, C13 位が天然物とは逆の絶対立体配置を有することが明らかとなった。以上より環化反応基質 **33** を本連続的環化反応に付すことで所望の環化反応が進行し、鍵中間体である四環性化合物 **36a** を与えるということがわかった。

しかし、本反応においても溶媒として用いた MeOH が付加した副生成物 **43** をジアステレオマー混合物として収率 31% で与えた。副生成物 **30** を得た時と同様に、窒素原子を Ts 化することで **31** とし、SiO₂-MPLC にてそれぞれのジアステレオマーを分離し、平面構造を決定した (Scheme 22)。 **43** の生成機構については Scheme 17 にて述べたものと同様の機構であると考えており、 **43** が得られたことは、続いて述べる推定メカニズムにおけるオレフィンの異性化または Mannich 反応の反応性が低いことが示唆された。



Scheme 22

続いて、本連続的環化反応の推定メカニズムについては以下のように考察した (Scheme 23)。

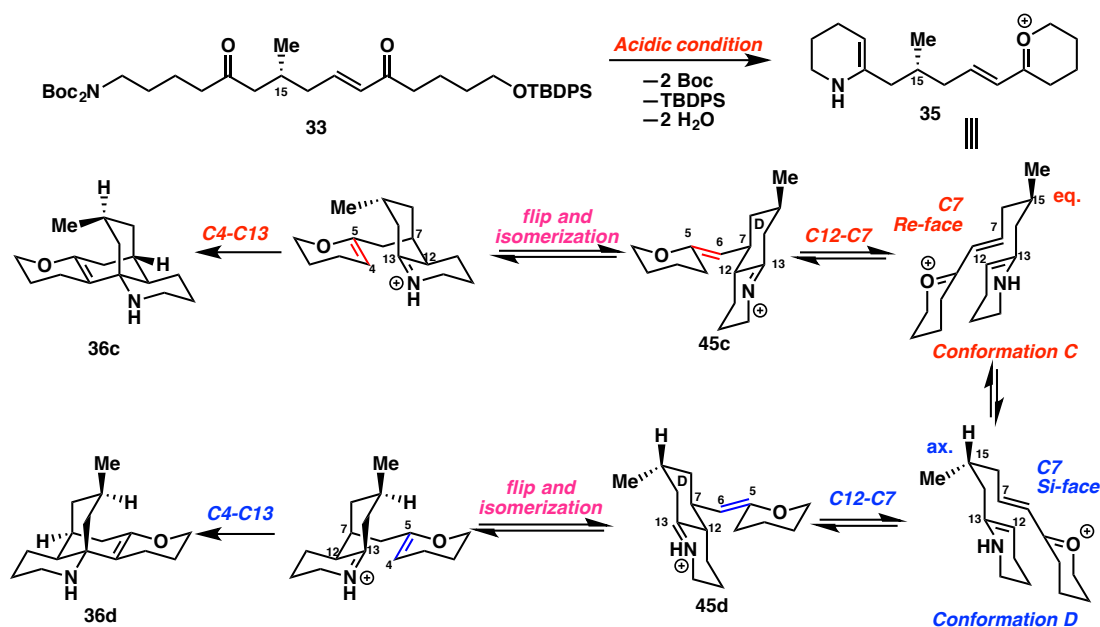


Scheme 23

本連続的環化反応は、15 位メチル基の不斉点のみで四環性化合物のすべての立体化学が制御されている。まず、環化反応基質 **33** の Boc 基と TBDPS 基の脱保護により、共役オキソニウムイオン中間体 **35** が生成する。次に C12-C7 位間の結合形成において、いす型遷移状

態をとると考えた場合、コンフォメーション A と B が考えられる。15 位メチル基がエクソリアル配置をとるコンフォメーション A において 7 位オレフィンに対して Si-面から 12 位炭素が求核攻撃することでイミニウムイオン中間体 **44** が生成する。最後にオレフィンの異性化によって生じた中間体の C4-C13 位間の結合が Mannich 反応により形成することで望みの環化体 **36a** へと導かれる。また、ジアステレオマーである **36b** は共役オキソニウム中間体 **35** における 15 位メチル基がアキシアル配置をとるコンフォメーション B において、7 位オレフィンに対して先ほどとは逆の Re-面から 12 位炭素が攻撃した後、この一連の反応が進行することで生成すると考察できる。

環化反応基質 **33** を用いた連続的環化反応では **36a**、**36b** のみが得られた。しかし、これら以外にも 2 つの立体化学を有する環化体 **36c**、**36d** が生成する可能性も考えることができる。以下に環化体 **36c**、**36d** の推定生成機構を示した(Scheme 24)。



Scheme 24

これら二種の環化体 **36c**、**36d** は、**36a**、**36b** と同様に共役オキソニウムイオン中間体 **35** を形成する。それぞれコンフォメーション C および D から C12-C7 位間の結合が形成され、イミニウム中間体 **45c** と **45d** を生じる。次の段階として C4-C13 位間の結合を形成する際にオレフィンの異性化に加え、D 環を反転する必要がある。この環反転するエネルギーが速度論的に環化体 **36c**、**36d** の生成を不利にした原因と考えられる。後述する検討においても、**36a**、**36b** のみが得られたという実験結果も、以上の考察を支持していると考えている。

続いて連続的環化反応の収率およびジアステレオ選択性の向上を目指し、さらなる反応条件の検討を行なった(Table 5)。

entry	HCl	solvent	condition	total yield	36a : 36b
1	1 N	MeOH	r.t., 1 h	y. 22%	1 : 3.9
2	0.5 N	MeOH	40 °C, 1 h	y. 29%	1 : 2.7
3	1 N	MeOH	70 °C, 11 h	y. 32%	1 : 1.7
4	1 N	<i>i</i> -PrOH	40 °C, 1 h	y. 8%	1 : 2.5
5	1 N	Et ₂ O	40 °C, 1 h	—	—
6	4 N	1,4-dioxane	40 °C, 1 h	—	—

Table 5

HCl を酸として用い、反応温度や溶媒の検討を行なった。entry 1 では室温での反応を検討したところ、収率の低下と **36b** の生成比の向上が見られた。続いて entry 2 ではイミニウムカチオンの求電子性を抑え、副生成物の生成を抑えるべく 0.5 規定の HCl を用いた。また entry 3 では高温条件下にすることで、副生成物から所望の環化体へと変換されることを期待したが、収率にはどちらもあまり変化はなかった。これまでの結果から HCl の濃度および反応温度は収率には大きな影響はないと判断し、反応溶媒の検討を行なった(entry 4~6)。しかし、*i*-PrOH を用いた場合にはわずかに環化体を与えたものの、収率を改善することはできなかった。

そこで他のブレンステッド酸を用いて溶媒検討を行なった(Table 6)。

entry	acid	solvent	condition	total yield	36a : 36b
1	(+)-CSA	CH ₂ Cl ₂	40 °C, 1 h	y. 10%	2.8 : 1
2	↓	MeOH	↓	y. 18%	1 : 2.7
3	↓	AcOEt	↓	—	—
4	↓	1,4-dioxane	↓	—	—
5	↓	MeCN	↓	y. 7%	1.8 : 1
6	MsOH	MeOH	40 °C, 1 h	y. 39%	1 : 2.5
7	↓	EtOH	↓	y. 28%	1 : 2.2
8	↓	<i>i</i> -PrOH	↓	y. 14%	1 : 1.5
9	↓	AcOEt	↓	y. 11%	1.1 : 1

Table 6

Entry 1~5 では Lycodine の全合成研究において良好な収率を与えた(+)-CSA を用いて溶媒の検討を行なった。CH₂Cl₂ を用いたところ収率は 10% と低下したものの、所望の環化体 **36a** を主生成物として得ることに成功した(entry 1)。続いて entry 2 では MeOH を用いた

ところ、収率は18%とわずかに向上したが、環化体 **36b** を主生成物として得る結果となった。さらに溶媒検討を行なったが、MeCN を用いた時にわずかに環化体を得られたものの、収率およびジアステレオ選択性を改善することはできなかった。entry6~9 では MsOH を用いて検討を行なった。これまでの検討からアルコール性溶媒が良好な収率を与えたことから、それらを中心に検討を行なった。MeOH を用いた時にこれまでで収率 39%と最も高収率で環化体を与えた(entry 6)。続いて、EtOH、*i*-PrOH を検討したが、MeOH を上回る収率で環化体を得ることはできなかった。またアルコール系溶媒以外(Toluene, CH₂Cl₂, 1,4-dioxane, MeCN)についても種々検討を行なったが、AcOEt のみが環化体を収率 11%と低収率で与えたのみであった。

続いて、酸として MsOH、溶媒として MeOH を用いてさらなる条件検討を行った(Table 7)。

entry	acid, solvent	additive	condition	total yield	36a : 36b
1	MsOH, MeOH	—	40 °C, 3 h	y. 32%	1 : 3.2
2	↓	—	60 °C, 1 h	y. 28%	1 : 3.8
3		Na ₂ SO ₄	40 °C, 1 h	y. 26%	1 : 3.6

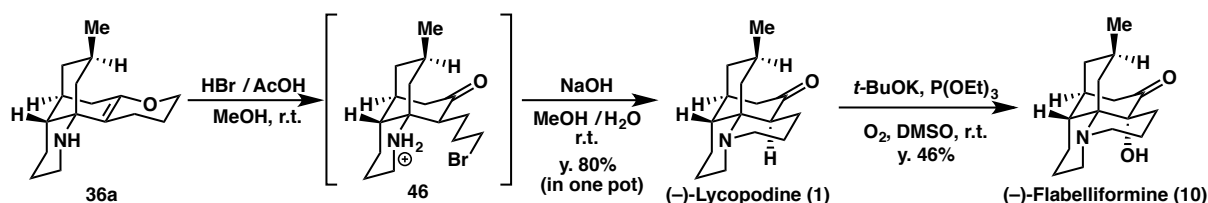
Table 7

entry 1 では反応時間、entry 2 では反応温度、entry 3 では系中で発生する H₂O の影響を確認すべく Na₂SO₄ を添加し検討を行なったところ、収率、選択性ともに大きな差異は認められなかった。

以上のように環化反応基質 **33** を用いた連続的環化反応によって収率、ジアステレオ選択性については未だ課題を残すものの、望みの環化体 **36a** を得ることができたので、次節では Lycopodine(**1**)の全合成に向けた官能基変換を行なった。

第七節 Lycopodine と Flabelliformine の不斉全合成

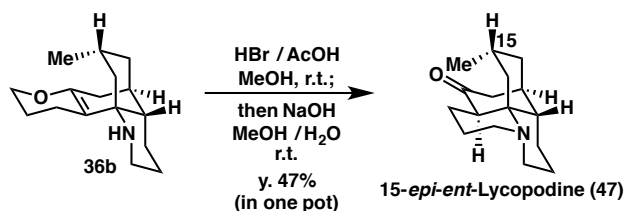
鍵反応である連続的環化反応によって、所望の立体化学を有する四環性中間体 **36a** を得ることに成功したため、続いて Lycopodine(**1**)と Flabelliformine(**10**)の不斉全合成に向けて各種官能基変換を行なった(Scheme 25)。



Scheme 25

まず、所望の環化体 **36a** より Heathcock らの方法¹¹⁰⁾に従い、HBr を作用させることで、ジヒドロピラン環を開環させ、アンモニウムブロミド塩 **46** を形成させた。さらに続けて塩基性条件に付すことで N アルキル化が進行し、ピロリジン環を形成させることで (-)-Lycopodine(**1**)の不斉全合成を達成した。なお、本合成ルートは(-)-Lycopodine(**1**)のこれまでに最も短段階での合成である(クロトンアミドより 7 steps)。続いて、(-)-Lycopodine(**1**)のカルボニル基の α 位をヒドロキシル化することで 46%の収率で(-)-Flabelliformine(**10**)の初の全合成を達成することができた。これら化合物のスペクトルデータは旋光度を含め、当研究室で単離した天然物のものと良い一致を示したことから、その構造を確認した。

一方で所望とは異なる立体化学を有する環化体 **36b** も同様の反応条件に伏すことで 15-*epi-ent*-Lycopodine(**47**)を不斉全合成することができた。本化合物は ^{13}C -NMR において、エノール由来のシグナルの消失と δ 212.8 にカルボニル基由来のシグナルを確認したこと、および各種二次元 NMR によりその構造を確認した(Scheme 26)。

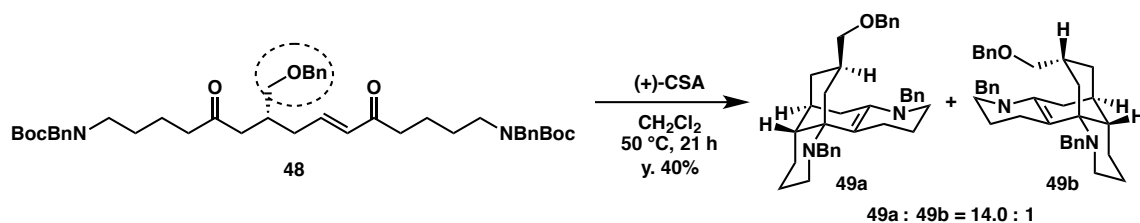


Scheme 26

第二章 連続的環化反応の最適化

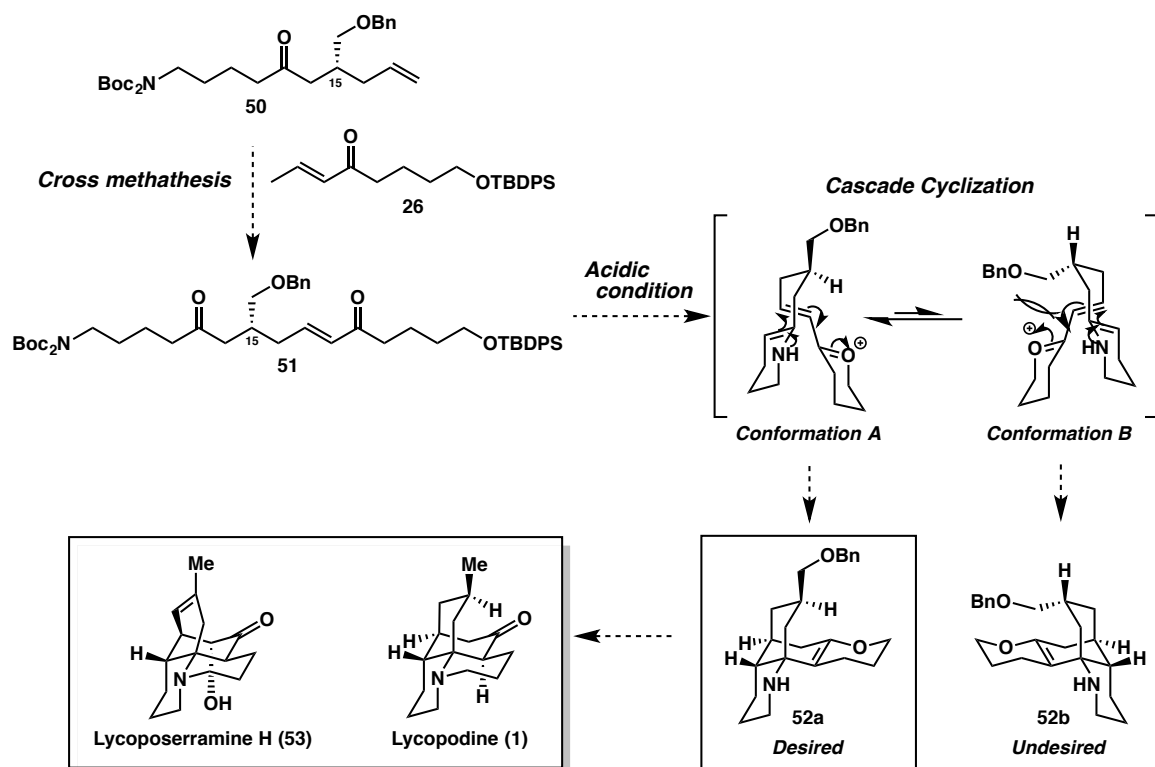
Lycopodine(1)の全合成は達成したものの連続的環化反応のジアステレオ選択性に未だ課題が残るため、選択性の更なる向上を目指し、新たに環化反応基質をデザインすることとしました。

当研究室の東は Lycopodine の全合成研究の中で生合成経路模擬の連続的環化反応におけるジアステレオ選択性の向上を目指し、以下の **48** のような 15 位にベンジルオキシメチレン基を導入した環化反応基質を合成した。本環化反応基質 **48** を用いた連続的環化反応では再現性は未だ不十分ではあったが、ジアステレオ選択性を 14.0 : 1 にまで改善することに成功している(Scheme 27)。



Scheme 27

そこで、著者も同様に 15 位にベンジルオキシメチレン基を有する環化反応基質を合成することとした(Scheme 28)。15 位に嵩高い置換基を導入することで、環化反応における遷移状態のコンフォメーションを制御し、これによりジアステレオ選択性の向上を期待した。すなわち所望ではないコンフォメーションではアキシアル配置により嵩高い 15 位置換基が位置することで、オキソニウムカチオン側鎖との間に立体反発を生じ、不安定化されることで、所望のコンフォメーションが有利となり、望みの立体化学を有する環化体を主生成物として得られるのではないかと考えた。所望の環化体からは新たに導入した一級水酸基を除去することで、Lycopodine(1)へと導けると考えた。一方で、この一級水酸基を足がかりとすることで、C8-C15 位間のオレフィン形成を可能にし、その後各種官能基変換を行うことで Lycoposerramine H(53)のような他の天然物の合成にも展開できると考えた。また環化反応基質 **51** は先の環化反応基質 **33** の合成法と同様にケトン体 **50** とエノン **26** のクロスメタセシスによって合成することとした。

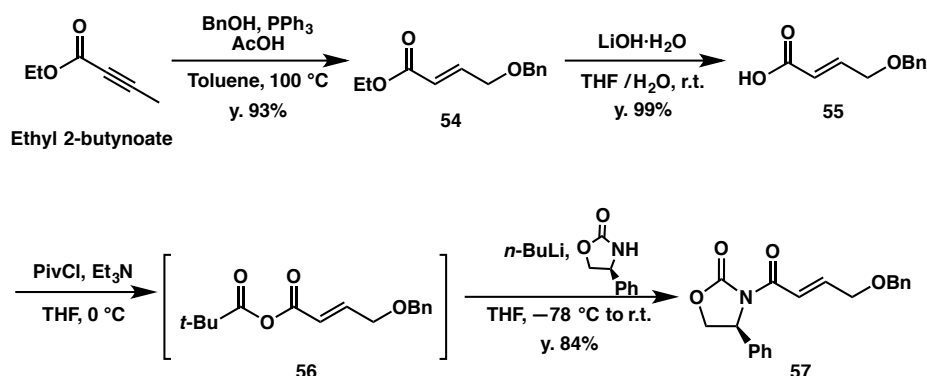


Scheme 28

以下、実際の合成について述べる。

第一節 第四世代環化反応基質合成

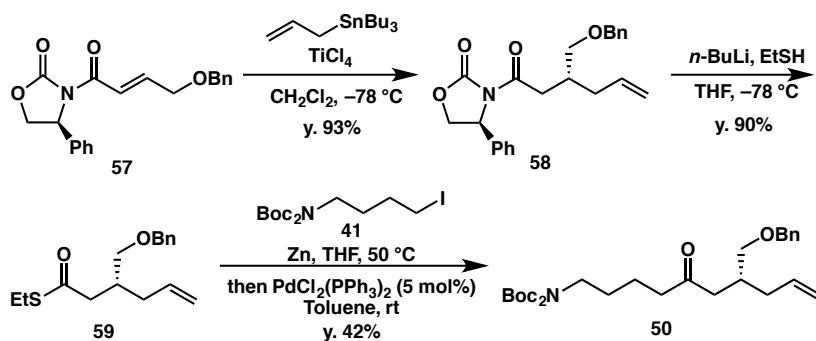
ケトン体 **50** を合成するにあたって、まずアミド **57** を調製した。(Scheme 29)。



Scheme 29

文献既知の方法²⁴⁾に従って Ethyl 2-butynoate を出発原料に、酸触媒下、PPh₃ とベンジルアルコールを作用させることで α,β -不飽和エステル **54** を合成した。本化合物は ¹H-NMR において、 δ 6.98, 6.13 にオレフィン由来のシグナルを観測したこと、及び δ 7.38-7.28, 4.57 に Bn 基由来のシグナルを確認したことからその構造を確認した。続いて **54** のエステル部位を水酸化リチウムを用いて、加水分解することで収率 99%にてカルボン酸 **55** へと変換した。本化合物は ¹H-NMR において、エチル基由来のシグナルが消失したことと、 δ 11.2 にカルボン酸プロトン由来のシグナルを観測したことよりその構造を確認した。次にカルボン酸 **55** に対して PivCl を作用させることで混合酸無水物 **56** を形成させ、これに別途 *n*-BuLi を作用させた Evans の不斉補助基を反応させることでアミド **57** へと収率 84%で導いた。本化合物は ¹H-NMR において、 δ 7.41-7.29, 5.50, 4.72, 4.26 に不斉補助基由来のシグナルを観測したことからその構造を確認した。

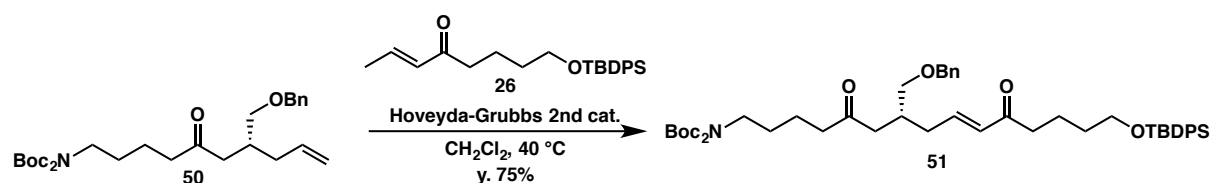
続いて、これまでの環化反応基質の合成法と同様にジアステレオ選択的なアリル化反応及び福山カップリング反応によるケトン体 **50** の合成を行なった(Scheme 30)。



Scheme 30

アミド **57** に対し TiCl_4 (2.0 eq.) 存在下、 AllylSnBu_3 (3.0 eq.) を作用させたところ、収率 83% で目的のアリル化体 **58** を得た。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ において文献値²⁵⁾と良好な一致を示したことから、その構造を確認した。次にアリル化体 **58** に対し、 EtSH を作用させることにより、**Evans** の不斉補助基を除去し、チオエステル体 **59** へと変換した。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、不斉補助基由来のシグナルが消失したことから δ 2.86, 1.23 にエチル基由来のシグナルを観測したことより、その構造を確認した。続いて **59** とヨウ化アルキル体 **41** を福山カップリング反応に付すことで、ケトン体 **50** を収率 42% で得た。また本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 1.50 に **Boc** 基由来のシグナルを観測したこと、 $^{13}\text{C-NMR}$ において、 δ 210.0 にケトン由来のシグナルを観測したことより、その構造を確認した。

ケトン体 **50** の合成が完了したため、環化反応基質 **51** の合成を行なった (Scheme 31)。



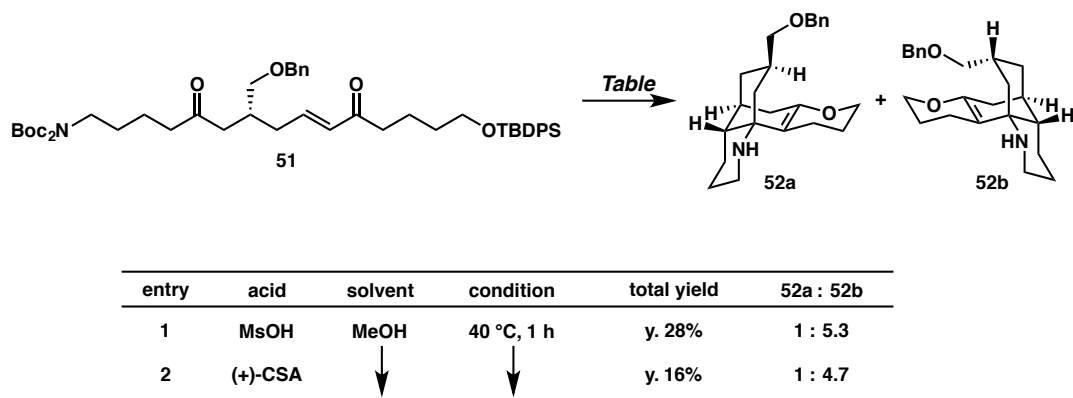
Scheme 31

ケトン体 **50** とエノン **26** の CH_2Cl_2 溶媒に対し、Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、収率 75% で目的の環化反応基質 **51** を得た。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において $850[\text{M}+\text{Na}]^+$ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **51** の合成が完了したため、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

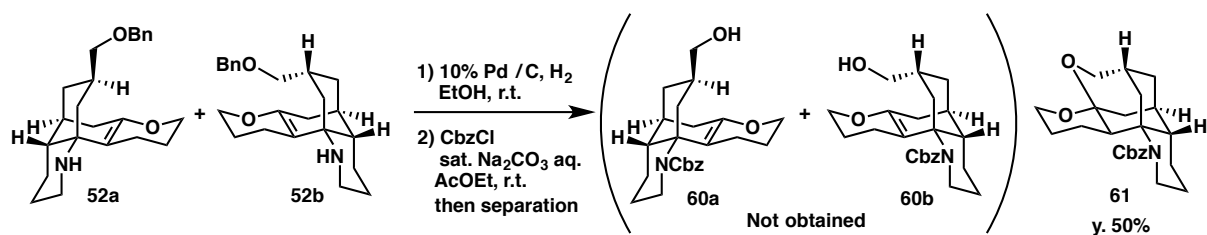
第二節 連続的環化反応の検討

前節にて合成した環化反応基質 **51** を用いた連続的環化反応の検討を行った(Scheme 32)。



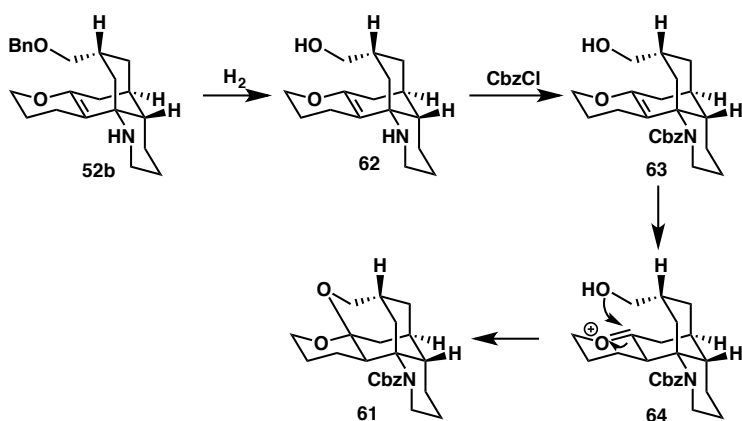
Scheme 32

Entry1 では MsOH を用いて検討を行なったところ、期待に反して **52b** を主生成物として得られる結果となった。続いて entry2 では(+)-CSA を用いて検討を行なったが、entry 1 と同様に **52b** を主生成物として与えた。これら四環性化合物 **52a**, **52b** は分離困難であったため、ベンジル基の脱保護に続く、N の Cbz 保護を行うことで **60a**, **60b** へと変換することで分離を試みた(Scheme 33)。



Scheme 33

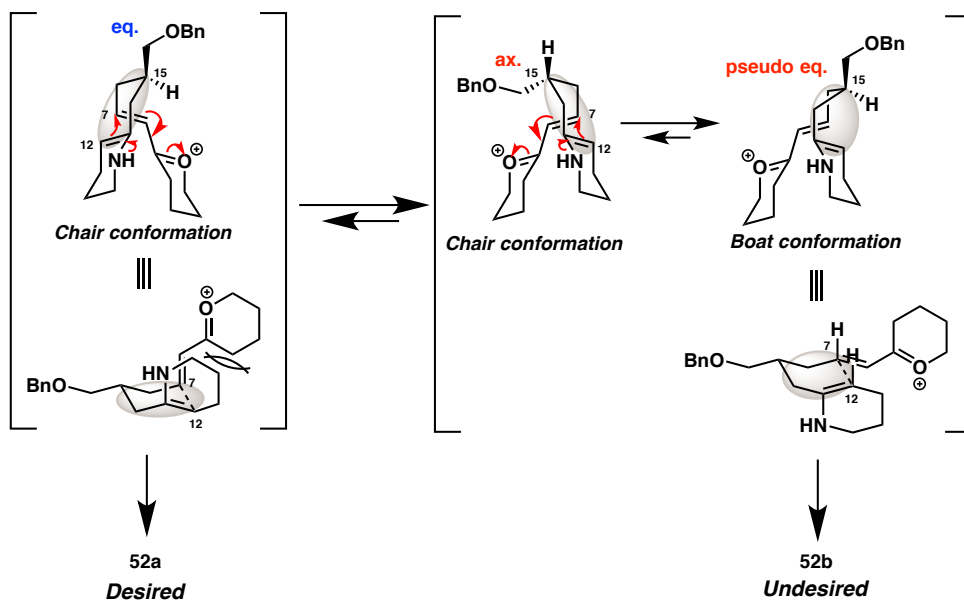
52a, **52b** に対し水素雰囲気下、Pd / C を作用させることで、ベンジル基を脱保護した。続いて精製を行うことなく、Schotten-Baumann 条件にて窒素を Cbz 保護し、SiO₂-MPLC にて分離したところ所望の **60a**, **60b** は得られず、副生成物として五環性化合物 **61** を単離した。本化合物は ¹³C-NMR において、 δ 100.9 にアセタール炭素由来のシグナルを観測したこと及び各種二次元 NMR により、その構造を確認した。**61** の生成機構を以下のように推察した(Scheme 34)。



Scheme 34

まずベンジル基が接触水素化によって脱保護され一級アルコール体 **62** が生成する。続いて CbzCl によって窒素が Cbz 保護された所望であった **63** となる。続いてケト・エノール互変異性により、オキソニウムカチオンを生じた後に一級アルコールより求核攻撃されることで、**61** が生じたと考えた。一方、所望の環化体 **52a** ではこのような七員環を構築することは構造上不可能である。

以上のような結果を受け、本基質を用いた連続的環化反応の検討は断念した。期待に反して所望の環化体 **52a** に対して、**52b** が主生成物として得られたことから本連続的環化反応の推定反応機構を再度考察することとした(Scheme 35)。

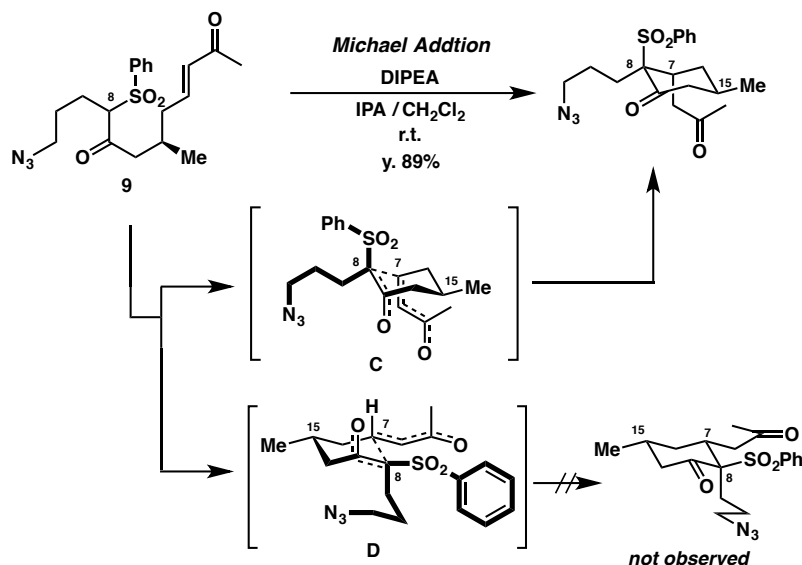


Scheme 35

これまでの推定では共役オキソニウム中間体を形成後、最初の C12-C7 位間の反応において、いす型遷移状態をとると考え、唯一の不斉点である 15 位置換基がエカトリアル配置になる遷移状態が優先すると考えた。しかし、以上の所望ではない環化体が主生成物として得られるこれまでの実験結果から次のように再考した。所望の環化体を与える遷移状態はこれまでと同様にイス型遷移状態をとると考える一方で、所望ではない環化体を与える遷移状態はイス型配座ではなく、舟型配座をとるのではないかと考えた。舟型配座の遷移状態は一般的にイス型配座より不安定だと考えられる。しかし、それぞれの遷移状態を他の角度から見ると、所望の遷移状態ではピペリジン環とオキソニウムカチオン側鎖が立体障害を生じる一方で、所望ではない遷移状態では立体障害が少ないために、優先的にこの配座を経由して反応が進行したのではないかと考えた。

第三節 第五世代環化反応基質の合成

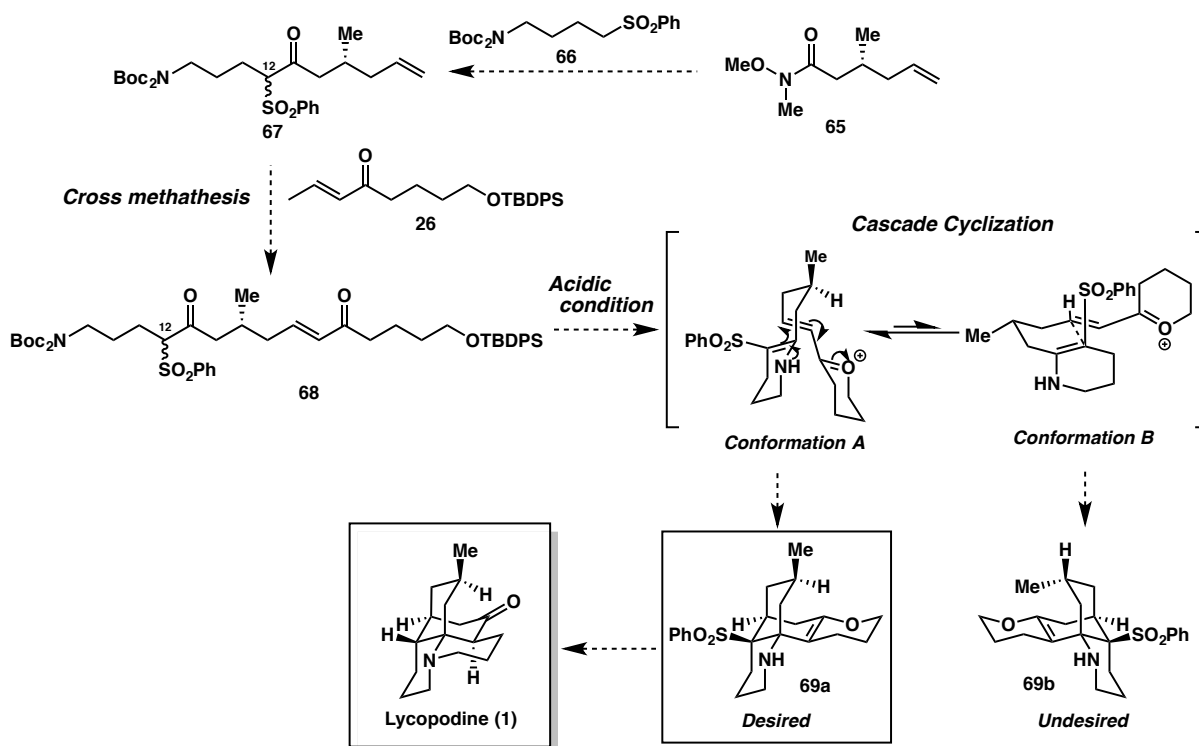
序論にて述べた Cater らによる Lycopodine (**1**)の初の不斉全合成¹¹ⁿ⁾において鍵反応の一つである分子内 Michael 付加反応におけるジアステレオ選択性について著者らは次のように考察している(Scheme 36)。



Scheme 36

鎖状環化反応基質 **9** は塩基性条件下、最も酸性度が高い 8 位プロトンが引き抜かれエノールとなった後、エノンの β 位にあたる 7 位に Michael 付加が進行する。この時、著者らは当初はコンフォメーション D のように嵩高い置換基がエクソトリアル配置になるようなコンフォメーションで反応は進行すると考えていた。しかし、実際の反応ではコンフォメーション C で反応が進行した。その要因はコンフォメーション D における反応点である C7, C8 位の嵩高い置換基の 1,2 立体的相互作用によるものと著者らは考察している。

そこで第二節で述べた考察と以上の知見をもとに、以下のような環化反応基質 **68** を考案した(Scheme 37)。本環化反応基質では 12 位にベンゼンスルホニル基を導入することとした。これにより連続的環化反応においてコンフォメーション B では axial 位にスルホニル基が位置することになるため、不利な配座になるのではないかと考えた。なお、本環化反応基質 **68** はケトン体 **67** と先に合成したエノン **26** とのクロスメタセシスによって合成できると考察した。ケトン体 **26** は Weinreb アミド **65** とスルホン **66** より導くこととした。

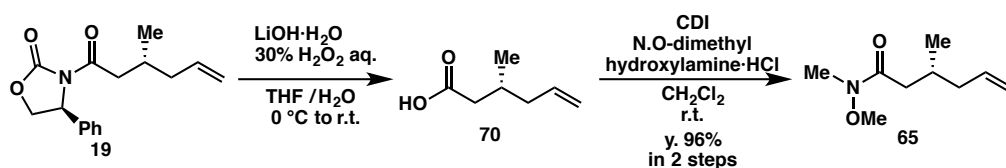


Scheme 37

また、連続的環化反応において経由すると期待したコンフォメーション A が Cater らの Michael 反応において経由したコンフォメーション C と類似している。そのため本基質 **68** を用いた場合、所望の環化体 **69a** を主生成物として得られるのではないかと期待した。

以下、実際の合成について詳しく述べる。

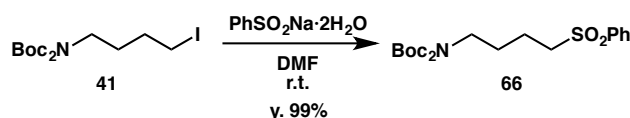
はじめに、Weinreb アミド **65** の合成を行なった(Scheme 38)。



Scheme 38

アリル付加体 **19** に対し塩基性条件下加水分解を行い、Evans の不斉補助基を除去しカルボン酸 **70** へ導いた。カルボン酸 **70** は精製を行わずに次の縮合反応に付すことで、二段階収率 96%で Weinreb アミド **65** を合成した。本化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 3.67, 3.18 に Weinreb アミド基由来のシグナルを観測したことからその構造を確認した。

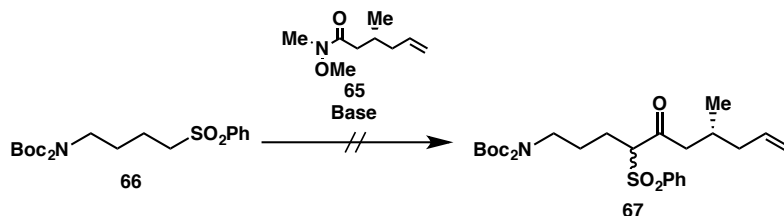
続いて、スルホン **66** の合成を行なった(Scheme 39)。



Scheme 39

ヨウ化アルキル体 **41** に対し、ベンゼンスフィン酸ナトリウムを作用させることで、スルホン **66** を収率 99%で合成した。本化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 7.90, 7.66, 7.57 にフェニル基由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 436[M+Na]の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

Weinreb アミド **65** とスルホン **66** の合成が完了したため、ケトン体 **67** の合成を行なった(Scheme 40)。

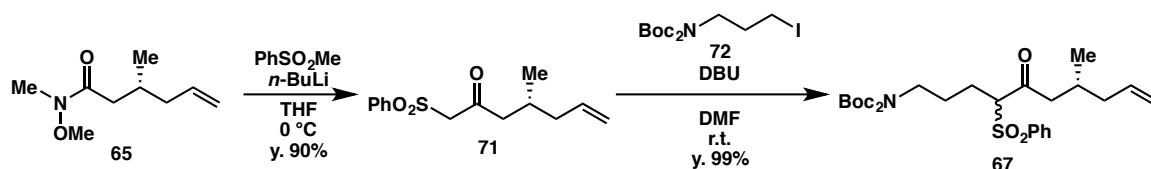


Scheme 40

はじめに塩基として $n\text{-BuLi}$ を用いて検討を行ったが、ケトン体 **67** は得られなかった。一部 $n\text{-BuLi}$ が求核攻撃したことによる Boc 基が脱保護された化合物が得られたため、より嵩高い塩基を検討することとした。しかし、LDA や LiTMP を用いて検討を行ったが、反応は

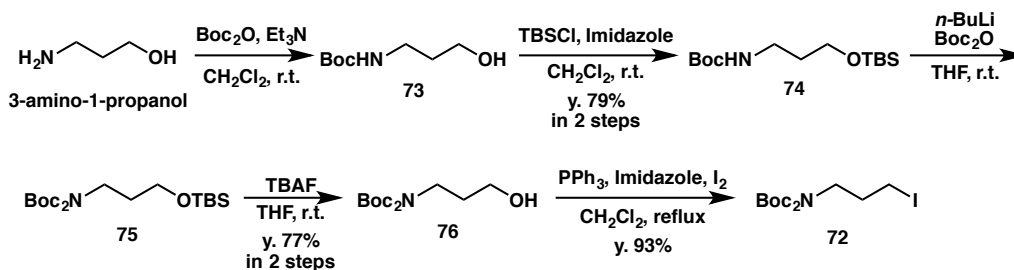
進行しなかったため、これ以上の検討は断念した。

次に以下に示したヨウ化アルキル体 **72** と α スルホニルケトン体 **71** より、ケトン体 **67** を合成することとした。ヨウ化アルキル体 **72** を求電子剤として用いることで、先の問題を改善することが可能と考えた(Scheme 41)。



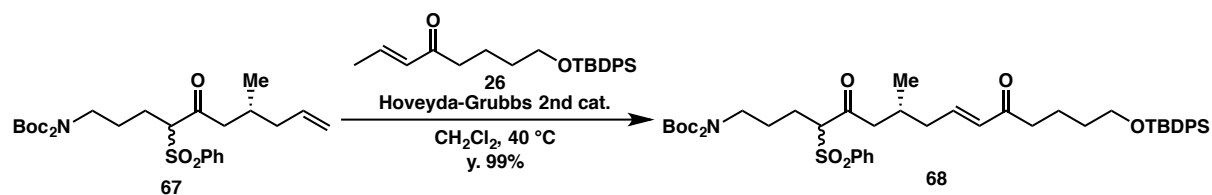
Scheme 41

Weinreb アミド **65** に対し、*n*-BuLi で処理したメチルフェニルスルホンを作用させることで、ケトン体 **71** を収率 90% で合成した。本化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ において、 δ 7.89, 7.69, 7.58 にフェニル基由来のシグナルを観測したこと、および $^{13}\text{C-NMR}$ において、 δ 197.7 にケトン由来のシグナルを観測したことからその構造を確認した。続いて、ヨウ化アルキル体 **72** とケトン体 **71** を DMF に溶解させ、続いて DBU を作用させることで、目的のケトン体 **67** を得ることができた。本化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ において、両ユニット由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 546[M+Na] の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。なお、ヨウ化アルキル体 **72** は以下の合成経路より調整した(Scheme 42)。すなわち、3-amino-1-propanol に対し、ヨウ化アルキル体 **41** の合成法と同様に一級アミンの Boc 保護、一級水酸基の TBS 保護、二級アミンの Boc 保護、続く TBS 基の脱保護を経て **76** を合成した。最後に Appel 反応によりヨウ化アルキル体 **72** を収率 93% で合成した。



Scheme 42

ケトン体 **67** の合成が完了したため、最後に環化反応基質 **68** の合成を行なった(Scheme 43)。



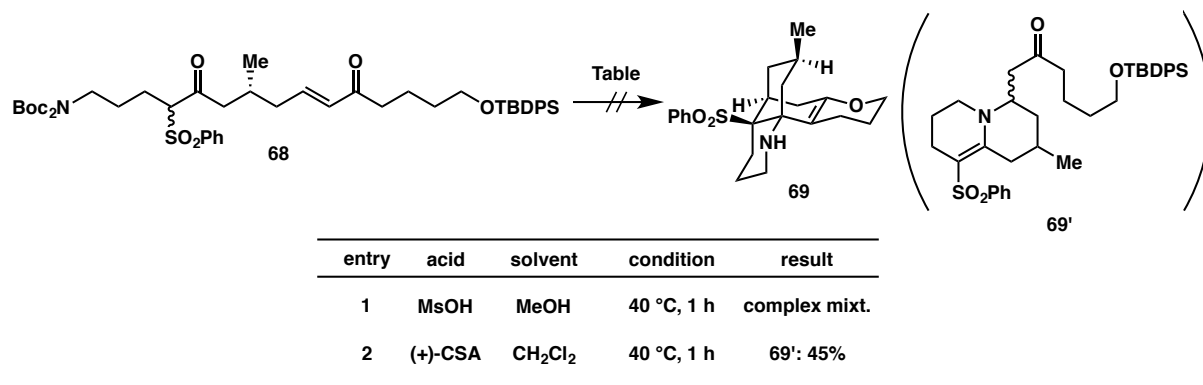
Scheme 43

ケトン体 **67** とエノン **26** の CH₂Cl₂ 溶媒に対し、Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、収率 99%で目的の環化反応基質 **68** を得た。本化合物は ¹H-NMR において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 885[M+Na]⁺の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **68** の合成が完了したため、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

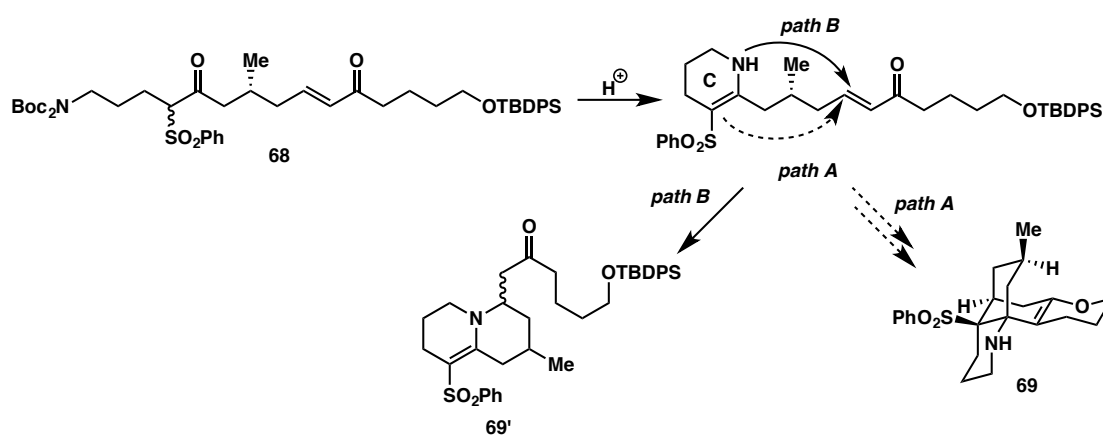
第四節 連続的環化反応の検討

前節にて合成した環化反応基質を **68** 用いて連続的環化反応の検討を行った(Scheme 44)。



Scheme 44

はじめに、これまでの最適条件を適用したところ、反応系は複雑化し、所望の環化体 **69** は得られなかった(entry 1)。続いて、(+)-CSA を用いて検討を行ったところ、所望の環化体 **69** は得られず、二環性化合物 **69'** が分離困難なジアステレオマー混合物として得られた。なお、**69'** はジアステレオマー混合物であるため、詳細な構造決定には至っていないが、¹³C-NMR にてエナミン由来のオレフィンのシグナルと、ケトンのシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 666[M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を推察した。また **69'** の推定生成機構を以下のように推定した(Scheme 45)。



Scheme 45

酸性条件下にて環化反応基質 **68** の Boc 基が脱保護され、C 環が形成される。続いて、path A のようにエナミン炭素からエノンへと Michael 付加反応が進行すると目的の環化体 **69** が得られる。しかし、本環化反応基質では path B のように 12 位炭素からではなく、窒素原子からエノンへの Michael 付加反応が進行したことで **69'** が得られたと考えられる。

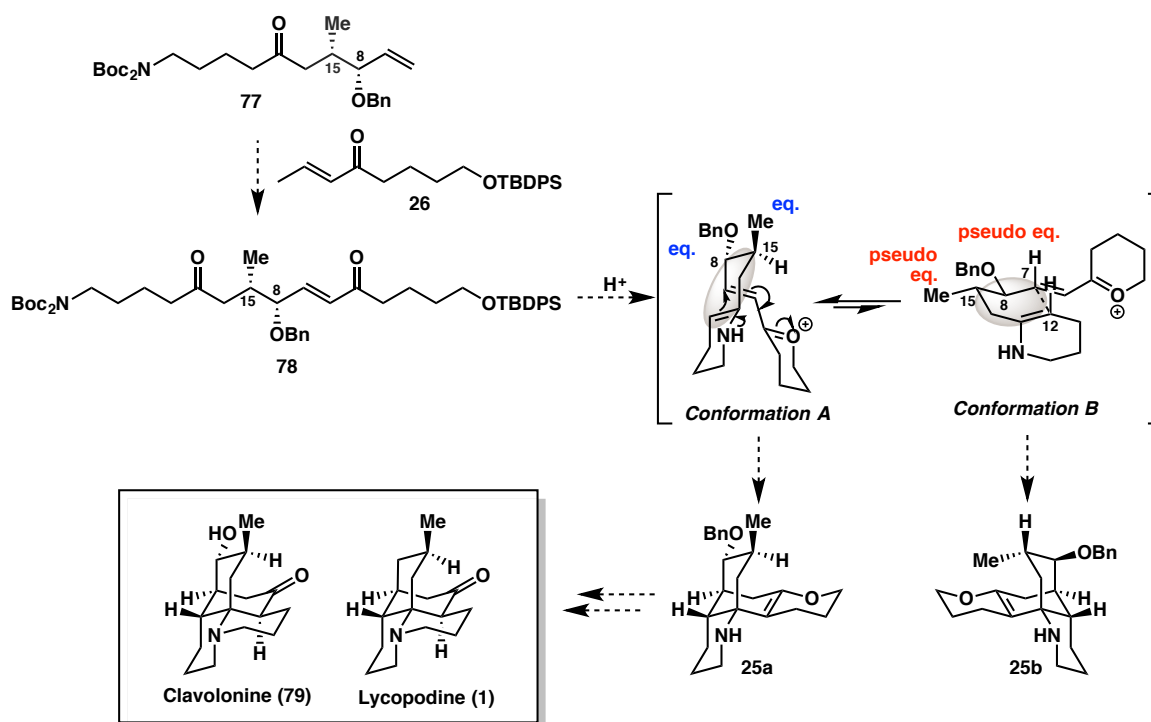
所望の反応経路である path A で反応が進行しなかった原因として以下の 2 点が考えられる。一つ目は 12 位に導入したベンゼンスルホニル基の強い電子求引性からエナミンの反応性が下がった。二つ目としては、反応点である 12 位炭素が、立体的に混み合ってしまったために反応性が下がったということが考えられる。しかし、一つ目の要因に関しては今回導入したベンゼンスルホニル基に替えて電子求引性が弱い-SPh 基を導入した基質に関しても、同様に窒素原子からエノンへの Michael 付加反応が進行したと思われる化合物が得られたことから、置換基の電子求引性は寄与していないと考えられ、二つ目に挙げた点が所望の環化反応を妨げた主因であると考察した。

以上の知見から、環化反応基質の反応点に置換基を導入することで環化反応の選択性を制御することは困難であると考えた。

第五節 第六世代環化反応基質の合成

前節の結果より、反応点以外に置換基を導入することで、連続的環化反応のジアステレオ選択性を制御することを試みることにした。そこで以下のような環化反応基質 **78** を新たに考案した(Scheme 46)。本基質 **78** には 8 位にベンジルオキシ基を導入し、続いて本基質を連続的環化反応に伏すとすることで、四環性化合物 **25a** へ選択的に導けると期待した。すなわち環化反応の遷移状態において、コンフォメーション A においては 8 位-OBn 基と 15 位 Me 基が共にイス型遷移状態のエカトリアル配置となり先の環化反応基質よりも安定となると考えられる。一方でコンフォメーション B では 8 位-OBn 基と 15 位 Me 基が共に舟型配座の擬エカトリアル配置となることから、所望の遷移状態がより有利となり、目的の環化体 **31** を優先的に得られるのではないかと考えた。

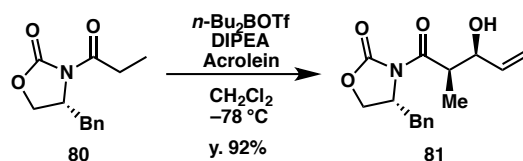
続いて、この二級水酸基を除去することで Lycopodine(**1**)へ導くことが可能であると考えた。一方で、この二級水酸基をそのまま維持すると Clavolonine の全合成にも展開可能である。なお本環化反応基質 **78** は先の合成法と同様に、ケトン体 **77** とエノン **26** のクロスメタセシスによって合成できると考えた。



Scheme 46

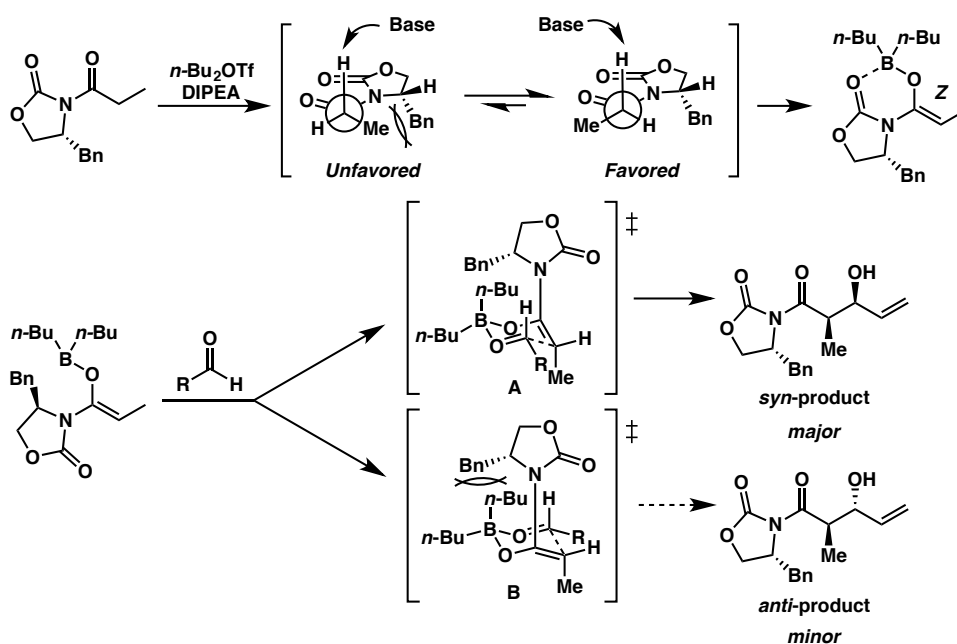
以下、実際の合成について述べる。

まず Evans の不斉アルドール反応を行ない、8位と15位の立体化学の構築を行った(Scheme 47)。



Scheme 47

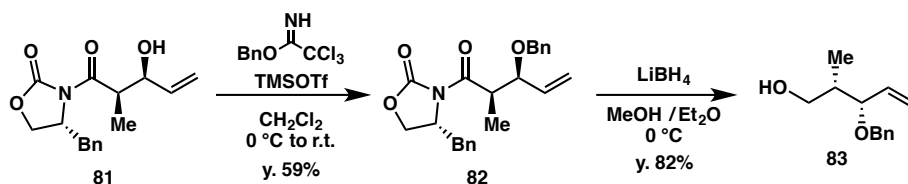
プロピオンアミド **80** に対し、 $n\text{-Bu}_2\text{OTf}$ と DIPEA を作用させることで、ボロンエノラートを形成させ、続いてアクロレインを作用させることで、アルドール付加体 **81** を収率 92% とジアステレオ選択的に得た。本化合物は $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ において、文献値²⁶⁾ と良好な一致を示したことにより、その構造を確認した。本アルドール反応の立体選択性は以下のように考えられている(Scheme 48)。



Scheme 48

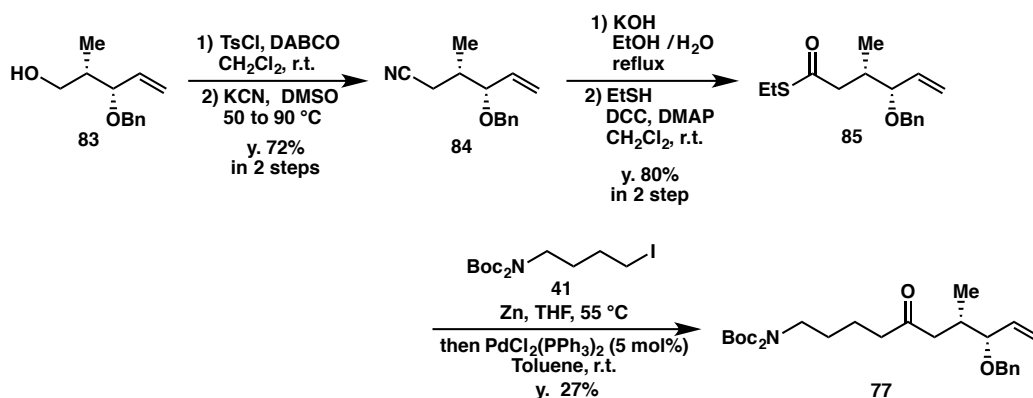
まず、 $n\text{-Bu}_2\text{OTf}$ によって活性化されたアミド α 位プロトンが DIPEA によって引き抜かれ、*Z*体のボロンエノラートが生成する。続いて、アクロレインと六員環遷移状態を経由して反応するとき、ホウ素上の置換基である $n\text{-Bu}$ と不斉補助基の Bn 基の立体反発を避けるように **A** のような遷移状態を経由して反応が進行するために、 Me 基と水酸基が *syn* 配置の生成物が選択的に生成すると考えられている。

続いてケトン体 **77** の合成に向けて各種官能基変換を行なった(Scheme 49~50)。



Scheme 49

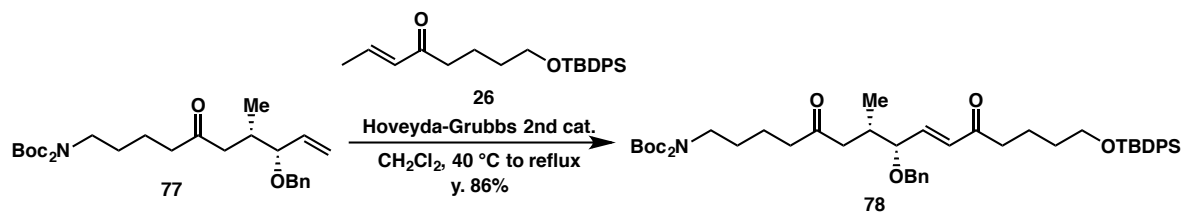
アルドール付加体 **81** の二級水酸基を Bn イミダートを用いて保護²⁷⁾し、続いて水素化ホウ素リチウムを用いて不斉補助基を還元的に除去する²⁷⁾ことで、アルコール体 **83** を収率 82%で合成した。本化合物は ¹H-NMR において、不斉補助基由来のシグナルが消失したことおよび、 δ 3.66, 3.52 に、生じた水酸基横のメチレンプロトン由来のシグナルを観測したことで、その構造を確認した。



Scheme 50

次に **83** の一級水酸基を Ts 保護し、DMSO 溶媒中 KCN を用いて S_N2 反応を行うことで、シアノ体 **84** を 2 段階収率 72%にて合成した。本化合物は ¹H-NMR において、 δ 2.50, 2.24 にシアノ基付け根のメチレンプロトン由来のシグナルを観測したことで、その構造を確認した。続いて導入したシアノ基を塩基性条件下加水分解することで、カルボン酸としたのちエタンチオールと縮合することで、チオエステル **85** としました。本化合物は ¹H-NMR において、 δ 2.88, 1.23 にエチル由来のシグナルを観測したこと、および ¹³C-NMR において、 δ 199.1 にチオエステル由来のシグナルを観測したことからその構造を確認した。最後に **85** とヨウ化アルキル体 **41** を福山カップリング反応に付すことで、ケトン体 **77** を収率 27%で得た。また本化合物は ¹H-NMR において、 δ 1.50 に Boc 基由来のシグナルを観測したこと、¹³C-NMR において、 δ 210.0 にケトン由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 512[M+Na]⁺の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

ケトン体 **77** の合成が完了したため、最後に環化反応基質 **78** の合成を行なった(Scheme 51)。



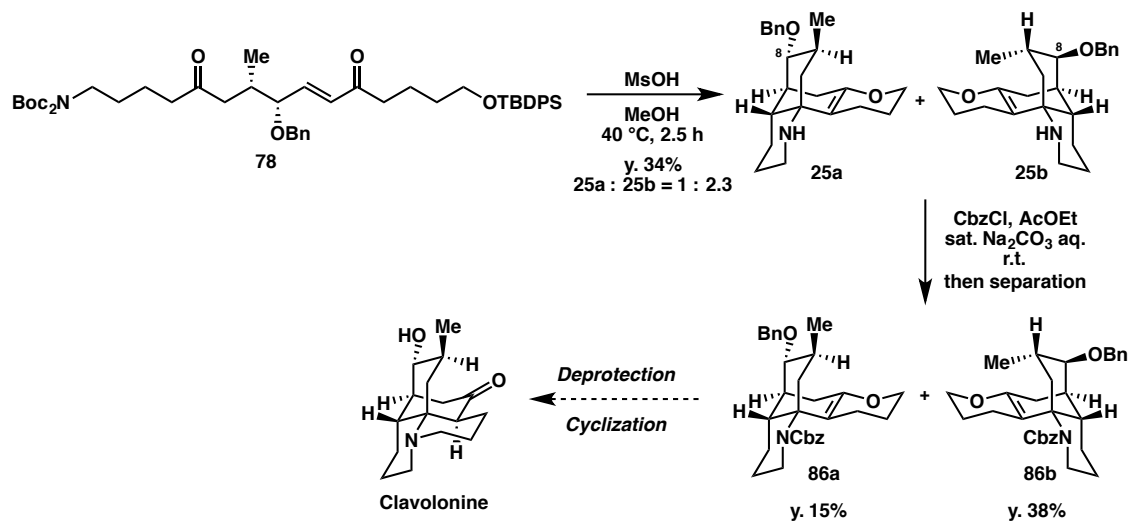
Scheme 51

ケトン体 **77** とエノン **26** を CH₂Cl₂ に溶解させ、Hoveyda-Grubbs 2nd 触媒を作用させることでクロスメタセシス反応を行なったところ、収率 75% で目的の環化反応基質 **78** を得た。本化合物は ¹H-NMR において、両フラグメント由来のシグナルを観測したこと、および ESI-MS において 850[M+Na]⁺ の擬似分子イオンピークを確認したことにより、その構造を確認した。

以上、目的の環化反応基質 **78** の合成が完了したため、鍵反応である連続的環化反応の検討を行った。

第六節 連続的環化反応の検討

前節にて合成した環化反応基質 **78** を用いて連続的環化反応の検討を行った(Scheme 52)。



Scheme 52

MsOH を用いて反応を行なったところ、所望の環化反応が進行し、環化体 **25** を収率 34%、ジアステレオ比 1 : 2.3 の混合物として得た。その生成比は ¹H-NMR において、ベンジル位のメチレンプロトンの積分値より算出した。所望の立体化学を有する環化体 **25a** は第一章第三節(Scheme 12)にて述べた Evans らの Clavolonine の不斉全合成における合成中間体である¹⁹⁾。**25a,b** は分離困難であったため、詳細な構造解析を行うために Schotten-Baumann 条件にて窒素を Cbz 保護し、SiO₂-MPLC にてそれぞれのジアステレオマーを分離し、各種二次元 NMR によりその構造を確認した。今後は本環化反応のさらなる条件検討を続けるとともに、所望の立体化学を有する環化体からはベンジル基と Cbz 基の脱保護に続く、環化反応を経て Clavolonine の不斉全合成を達成する予定である。

結語

著者は当研究室にて見出した *Lycopodium* アルカロイドの生合成経路を模擬した合成戦略をさらに発展させるべく、*Lycopodine* 類の不斉全合成研究を行なった。その中で、鍵反応である連続的環化反応において様々な基質を検討し、以下の知見を得ることができた。

第一章では *Lycopodine* と *Flabelliformine* の不斉全合成研究を行った。クロトンアミドより 4 工程で導いた直鎖状環化反応基質を酸性条件に付すことで、所望の連続的環化反応が進行し、天然物と同一の立体化学を有する四環性化合物を得ることに成功した。収率及びジアステレオ比に関して、未だ改善の余地はあるものの所望の四環性化合物を得ることに成功したため、*Lycopodine* と *Flabelliformine* へと変換を行った。その結果、これまでで最も短段階となる (-)-*Lycopodine* の不斉全合成(7 工程)と (-)-*Flabelliformine* の初の不斉全合成を達成した。

第二章では、鍵反応である連続的環化反応のジアステレオ比の向上を目指し、様々な環化反応基質を合成し、基質制御による本連続的環化反応の解析を行なった。環化反応基質の唯一の不斉点である 15 位に嵩高い置換基を導入した基質では、環化反応は進行したもののジアステレオ選択性を改善することはできなかった。このような結果から本連続的環化反応の推定メカニズムを見直し、反応遷移状態における立体配座を望みの形に偏らせることを目的に、直鎖状気質の 12 位にスルホニル基を導入した化合物を合成し、環化反応を試みたが、望みの反応は進行しなかった。そこで、連続的環化反応における所望の遷移状態をより安定化することを目的に、直鎖状化合物の 8 位に新たに置換基(酸素官能基)を導入し、検討を行なった。所望の環化反応は進行したものの、同様にジアステレオ選択性を改善することはできなかった。今後はさらなる条件検討を行うとともに、本手法を他の天然物の全合成に展開していく予定である。

実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

UV	: 日本分光 (JASCO) V-560
IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
比旋光度	: 日本分光 (JASCO) DIP-140
	: 日本分光 (JASCO) P-1020
$^1\text{H-NMR}$: 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 ECP-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-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 ECP-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECS-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、quintet、septet、multiplet、broadened をそれぞれ s、d、t、q、quin、sep、m、br と略記した。

ESI-MS	: 日本電子 (JEOL) AccuTOF LC-plus JMS-T100LP
m.p.	: Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631-A (hot plate)
SiO_2	: Kanto Chemical Co., INC. Silica gel 60 (spherical, 100-210 μm): Open column
	: Kanto Chemical Co., INC. Silica gel 60 (spherical, 40-50 μm): Flash column
	: Merck Silicagel 60 F ₂₅₄ : TLC

NH-SiO₂ : Fuji Silysia Chemical, LTD.
 Chromatorex NH (100-200 mesh) : Open column
 : Fuji Silysia Chemical, LTD. TLC Plates NH : TLC
 MPLC : Column : 草野 C.I.G. prepacked column silicagel
 CPS-HS-221-05 f22 mm×100 mm
 : 山善 ULTRA PACK
 NH-40 mm, 60Å f11 mm×300 mm
 : System : 日本分光 (JASCO) UV-2080 Plus (Pump)
 : 日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)
 単結晶 X 線構造解析 : Rigaku R-AXIS II C

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。

Et₃N, *i*-Pr₂NEt

MeOH, EtOH, MeCN

Benzene, Toluene : CaH₂ 上で蒸留した。

Et₂O : Na / Benzophenone 上で蒸留した。

DMF, DMSO, Acetone : MS4Å で脱水後、蒸留した。

AcOH : KMnO₄ 上で蒸留した。

CH₂Cl₂, THF, AcOEt : 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) 1% *p*-Anisaldehyde in AcOH
- c) 1% Ce(SO₄)₂ in 10% H₂SO₄
- d) モリブデン酸アンモニウム溶液
- e) Hanessian 試薬 (セリウム-モリブデン酸アンモニウム溶液)
- f) BCG EtOH 溶液

TLC を浸潤後、加熱発色させた。

g) Schlittler 試薬

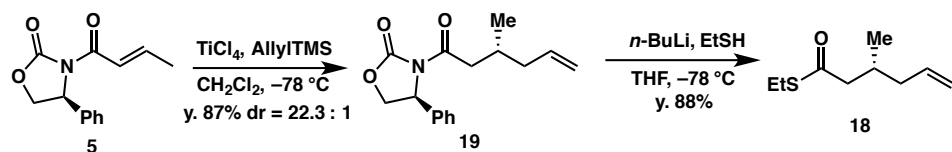
h) Dragen Dorff 試薬

TLC に噴霧して発色させた。

i) ヨウ素

展開した TLC プレートを入瓶に入れて放置し呈色させた。

第一章に関する実験



アリル化体 **19** の合成

クロトンアミド **5** (7.00 g, 30.3 mmol) の CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、Ar 雰囲気下、 TiCl_4 (60.5 mL, 60.5 mmol, 1 M in toluene) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。続いて Allyltrimethylsilane (7.2 mL, 45.4 mmol) を滴下し、さらに 3 時間攪拌した。反応液に飽和 Na_2CO_3 水溶液を加えて反応を停止させ、Celite®ろ過を行った。ろ液を CHCl_3 で希釈し、 CHCl_3 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) にて精製し、アリル化体 **19** (7.71 g, y. 87%, (*R*):(*S*) = 22.3:1) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

7.39-7.25 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 8.7, 3.7$), 4.99-4.95 (2H, m), 4.66 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2, 4.1$),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

172.1, 153.7, 139.2, 136.5, 129.2, 128.7, 125.9, 116.4, 57.6, 41.7, 40.8, 29.5, 19.6

IR(ATR): 3073, 3033, 2960, 2916, 2874, 1775, 1699, 1638, 1456, 1382, 1320, 1193, 1079, 1043 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 296.1262, found: 296.1270

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +56.9^\circ$ (c 0.72, CHCl_3)

チオエステル **18** の合成

EtSH (1.63 mL, 22.0 mmol) の THF (65.0 mL) 溶液を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、Ar 雰囲気下、*n*-BuLi (8.5 mL, 22.0 mmol, 2.6 M in *n*-hexane) を滴下し、同温で 10 分間攪拌した。続いてこの反応液へ **19** (3.0 g, 11.0 mmol) の THF (29.0 mL) 溶液をカニューレを用いて滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を Et_2O で希釈し、1N NaOH 水溶液で洗浄(1回)、brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-Pentane/ Et_2O = 50/1) にて精製し、チオエステル **18** (7.71 g, y. 87%) を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

5.75 (1H, m), 5.05 (1H, m), 5.01 (1H, m), 2.89 (2H, q, $J = 7.5$), 2.57 (1H, dd, $J = 14.6, 6.0$),

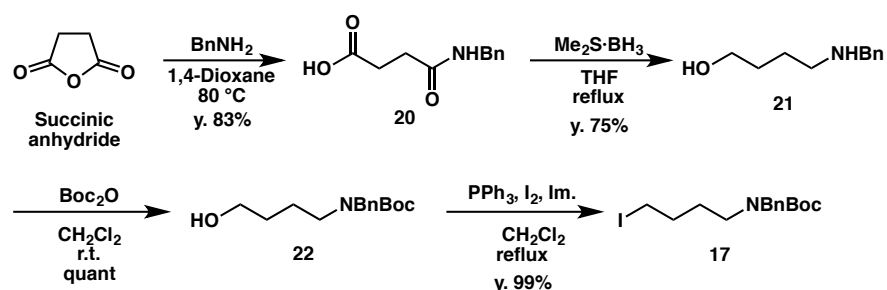
2.32 (1H, dd, $J = 14.6, 7.8$), 2.18-2.04 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.3$), 0.95 (3H, d, $J = 6.8$)

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3)

199.1, 136.2, 116.7, 50.5, 40.8, 30.8, 23.3, 19.3, 14.8

IR(ATR): 2967, 2930, 1686, 1640, 1455, 1265, 996, 913 cm^{-1}

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +2.6^\circ$ (c 0.92, MeOH)



アミド体 **20** の合成

無水コハク酸(5.00 g, 50.0 mmol)を Ar 雰囲気下、1,4-dioxane(33 mL)に溶解させた。続いてこの反応液へ、 BnNH_2 の 1,4-dioxane(33 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、 80°C で0.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、析出した結晶をろ取し、その粗結晶を1,4-dioxaneで再結晶を行い、アミド体 **20** (8.60 g, y. 83%)を白色結晶として得た。

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

12.0 (1H, br-s), 8.25 (1H, br-s), 7.34-7.22 (5H, overlapped), 4.29 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.63 (2H, m), 2.50 (2H, m)

^{13}C -NMR(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

173.5, 170.8, 139.4, 128.0, 127.0, 126.4, 42.0, 30.0, 29.1

IR(ATR): 3300, 1686, 1639, 1546, 1415, 1192 cm^{-1}

LRMS(ESI): 208[M+H]⁺

アルコール体 **21** の合成

アミド体 **20**(5.00 g, 24.1 mmol)の THF(48 mL)溶液に氷冷下、 $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ を滴下し、19時間加熱還流した。反応液を 0°C に冷却後、3規定 KOH 水溶液を加え、さらに室温で1時間攪拌し、反応を停止させた。 CH_2Cl_2 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を再度 CH_2Cl_2 に溶解させ、1規定 HCl 水溶液で抽出(3回)、水層を3規定 KOH 水溶液で pH を 11~12 としたのち、 CH_2Cl_2 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮してアルコール体 **21** (3.24 g, y. 75%)を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

7.36-7.25 (5H, overlapped), 3.79 (2H, s), 3.60 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.73-1.62 (4H, overlapped)

$^{13}\text{C-NMR}$ (MHz, CDCl_3)

139.1, 128.5, 128.3, 127.2, 62.6, 53.8, 49.2, 32.4, 28.6

IR(ATR): 3269, 2928, 2857, 1453, 1058 cm^{-1}

LRMS(ESI): 180[M+H]⁺

アルコール体 **22** の合成

アルコール体 **21** (3.00 g, 16.7 mmol)の CH_2Cl_2 (33 mL)溶液に氷冷下、 Boc_2O (4.0 mL, 17.5 mmol)を滴下し、2 時間室温で攪拌した。反応液に H_2O を加えて停止させ、 CHCl_3 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO_2 フラッシュショートカラムクロマトグラフィーにて精製し、アルコール体 **22** (4.66 g, y. quant.)を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

7.31-7.21 (5H, overlapped), 4.42 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.23 (2H, br-s), 1.65-1.46 (4H, overlapped), 1.45 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , 55 °C)

155.9, 138.7, 128.4, 127.2, 79.7, 62.5, 46.4, 29.9, 28.4, 24.5

IR(ATR): 3454, 2976, 2931, 1739, 1688, 1415, 1365, 1278, 1252, 1159 cm^{-1}

LRMS(ESI): 302[M+Na]⁺

ヨウ化アルキル体 **17** の合成

アルコール体 **22** (2.79 g, 10.0 mmol)の CH_2Cl_2 (100 mL)溶液に PPh_3 (3.93 g, 15.0 mmol)、imidazole(1.36 g, 20.0 mmol)、 I_2 (3.81 g, 15.0 mmol)を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加えて停止させ、 CHCl_3 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー(n -hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、アルコール体 **22** (3.85 g, y. 99%)を無色透明油状物質として得た。

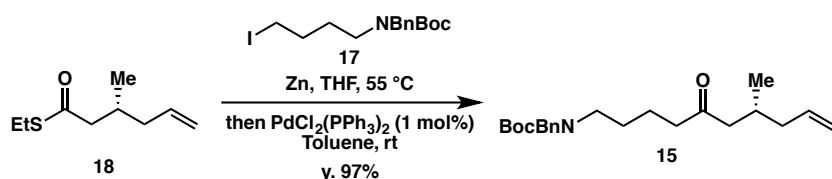
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

7.39-7.25 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 8.7, 3.7$), 4.99-4.95 (2H, m), 4.66 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2, 4.1$),

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

155.5, 138.3, 128.4, 127.4, 127.1, 79.5, 50.2, 45.2, 30.7, 28.2, 5.9

IR(ATR): 2974, 2929, 1685, 1453, 1413, 1364, 1242, 1148 cm^{-1}



ケトン体 **15** の合成

Zn(1.78 g, 27.2 mmol)を THF(2.0 mL)に懸濁させ、室温下、1,2-dibromoethane(70.2 μL , 0.82 mmol)を加え、5 分間加熱還流した。室温まで冷却後、TMSCl(68.9 μL , 0.54 mmol)を加え室温で 15 分攪拌した。続いて **17**(5.29g, 13.6 mmol)の THF(5.0 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、55 $^\circ\text{C}$ で 1.5 時間攪拌した(sol.A)。別途チオエステル **18** (1.17 g, 6.80 mmol)を Toluene(10.0 mL)に溶解させ、PdCl₂(PPh₃)(47.7 mg, 1.0 mmol%)を加え、Ar 雰囲気下とした。続いてここに室温まで冷却した sol.A を 3 分かけてカニューレを用いて滴下し、室温で 3 時間攪拌した。室温下、反応液を AcOEt で希釈後、1 N HCl を加え反応を停止させ、AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、ケトン体 **15** (2.47 g, y. 97%)を無色透明油状物質として得た。

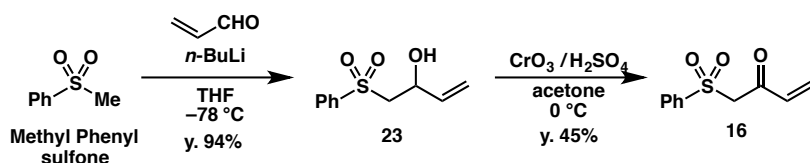
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.32-7.21 (5H, overlapped), 5.73 (1H, m), 5.02 (1H,m), 4.98 (1H, m), 4.40 (2H, br-s), 3.16(2H, d, *J* = 3.5 Hz), 2.41-2.36 (3H, overlapped), 2.19-2.07 (2H, overlapped), 2.00-1.95 (2H, overlapped), 1.57-1.43 (13H, overlapped), 0.89 (3H, d, *J* = 6.4 Hz)

IR(ATR): 2930, 1690, 1454, 1415, 1365, 1243, 1164 cm⁻¹

HRMS(ESI): calcd for C₂₃H₃₅NO₃Na [M+Na]⁺: 396.2515, found: 396.2531

[α]_D²² = +2.81° (c 0.62, MeOH)



2 級アルコール体 **23** の合成

Methyl Phenyl ketone(0.60 g, 3.84 mmol)、Ar 雰囲気下、THF(12.0 mL)に溶解させた。-78 $^\circ\text{C}$ に冷却後、*n*-BuLi(1.58 mL, 4.22 mmol, 2.67 M in hexane)を滴下し 1 時間攪拌した。続いて Acrolein(0.28 mL, 4.22 mmol)を滴下し、室温に昇温し 30 分間攪拌した。氷冷下、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え反応を停止させた。evapo により THF を留去し、CH₂Cl₂ 抽出(3

回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、2 級アルコール体 **23** (0.76 g, y. 94%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.96-7.94 (2H, m), 7.72-7.59 (3H, m), 5.77 (1H, ddd, *J* = 17.2, 11.0, 5.5), 5.35 (1H, ddd, *J* = 8.7, 3.7), 5.36 (1H, d, *J* = 17.2), 5.20 (1H, d, *J* = 10.3) 4.73-4.68 (1H, m), 3.29 (2H, m)

¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

139.2, 136.7, 134.1, 129.5, 128.0, 116.8, 67.0, 61.8

IR(ATR): 3485, 1447, 1288, 1140, 1084, 996 cm⁻¹

LRMS(ESI): 251[M+K]⁺

エノン **16** の合成

CrO₃(1.41 g, 14.1 mmol)を、H₂O(2.8 mL)に溶解させた。氷冷下、濃硫酸(1.2 mL)を加えた(sol. A)。別途 S.M.を Ar 雰囲気下、Acetone(34.9 mL)に溶解させた。-10 ~ 0 °Cに冷却後、ここに sol. A をカニューレを用いてゆっくり滴下し、0 °Cで 30 分攪拌した。*i*-PrOH(1.0 ml)を加え反応を停止させ、反応溶液を Celite ろ過し、ろ液を evapo した。残渣を CH₂Cl₂抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、2 級アルコール体 **23** (0.76 g, y. 94%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

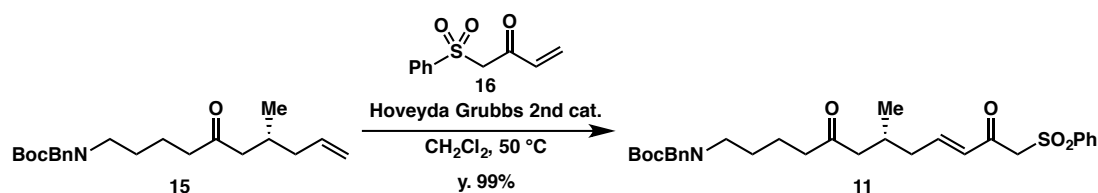
7.90-7.83 (2H, m), 7.60-7.54 (3H, m), 6.52 (1H, dd, *J* = 17.2, 10.3), 6.34 (1H, d, *J* = 17.2), 6.01 (1H, d, *J* = 11.0), 4.37 (2H, s)

¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

187.6, 138.5, 135.2, 134.2, 132.2, 129.2, 128.3, 64.6

IR(ATR): 2930, 1676, 1447, 1308, 1147 cm⁻¹

HRMS(ESI): calcd for C₁₀H₁₀O₃SNa [M+Na]⁺:233.0248, found: 233.0276



環化反応基質 **11** の合成

ケトン体 **15**(100 mg, 0.27 mmol)とエノン **16**(169 mg, 0.81 mmol)を入れ、CH₂Cl₂(2.7 mL)に溶解させた。室温下、HG-IIcat.(8.4 mg, 5 mol%)を加え、Ar 雰囲気下、40 °C で 6 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラム

クロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 7/3)にて精製し、環化反応基質 **11** (147 mg, y. 99%) を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.87 (2H, d, *J* = 7.80 Hz), 7.65 (1H, t, *J* = 7.32 Hz), 7.54 (2H, t, *J* = 7.80 Hz), 7.31 - 7.19 (5H, m), 6.90 (1H, m), 6.26 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.40 (2H, s), 4.26 (2H, s), 3.17 (2H, br-s), 2.39 - 2.34 (3H, overlapped), 2.30 - 2.21 (3H, overlapped), 2.16 (1H, m), 1.50 - 1.45 (13H, overlapped), 0.94 (3H, d, *J* = 5.96 Hz)

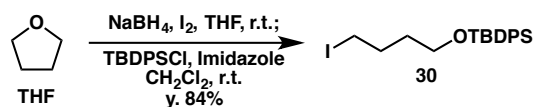
¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

209.3, 186.7, 155.8, 150.0, 139.1, 138.6, 134.1, 131.0, 129.2, 128.4, 128.3, 127.4, 127.1, 79.6, 65.5, 58.0, 50.3, 49.0, 46.2, 42.9, 39.6, 28.6, 28.4, 27.6, 20.9, 19.8

IR(ATR): 2930, 1684, 1623, 1448, 1415, 1365, 1323, 1153, 1084 cm⁻¹

HRMS(ESI): calcd for C₃₁H₄₁NO₆SNa [M+Na]⁺: 578.2552, found: 578.2562

[α]¹⁸_D = +3.13° (c 1.26, MeOH)

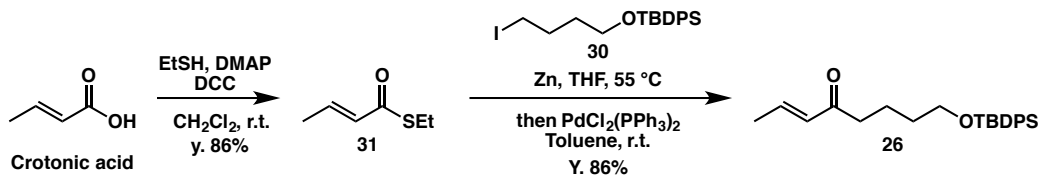


ヨウ化アルキル体 **30** の合成

NaBH₄(0.42 g, 11.2 mmol)を THF(15 mL)に溶解させた。ここに I₂(5.69g, 22.4 mmol)の THF(38 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、H₂O を加えて反応を停止させた。反応液を減圧留去し、残渣を得た。残渣を AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。続いて得られた残渣を CH₂Cl₂(75 mL)に溶解させた。続いて、imidazole(4.49 g, 66.0 mmol)を加え、室温で 5 分間攪拌した。その後 TBDPSCl(8.12 mL, 31.6 mmol)を加え、同温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え反応を停止させた。Et₂O 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、MgSO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュショートカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane)にて精製し、ヨウ化アルキル体 **30** (11.7 g, y. 84%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.66 (4H, dd, *J* = 7.8, 1.4), 7.45-7.36 (6H, m), 3.68 (2H, t, *J* = 6.2), 3.19 (2H, t, *J* = 7.0), 1.95 (2H, quint, *J* = 7.2), 1.65 (2H, quint, *J* = 6.7), 1.05 (9H, s)



チオエステル **31** の合成

Crotonic acid(1.72 g, 20.0 mmol)、EtSH(1.92 mL, 26.0 mmol)、DMAP(0.24 g, 0.20 mmol)をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解させた。氷冷下、DCC(4.37 g, 21.2 mmol)を加え、室温で11時間攪拌した。反応液をCeliteろ過し、ろ液を飽和NaHCO₃水溶液、H₂O、brineで洗浄し、Mg₂SO₄乾燥、ろ過、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣をSiO₂フラッシュショートカラムクロマトグラフィー (Pentane/Et₂O = 99/1)にて精製し、チオエステル **31** (2.24 g, y. 86%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

6.90 (1H, dq, *J* = 15.2, 6.9), 6.15 (1H, dq, *J* = 15.6, 1.6), 2.94 (2H, q, *J* = 7.5), 1.88 (3H, dd, *J* = 6.8, 1.4), 1.28 (3H, t, *J* = 7.3)

7.39-7.25 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.42 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.7), 4.99-4.95 (2H, m), 4.66 (1H, dd, *J* = 8.7, 8.7), 4.25 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.1),

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

190.0, 140.5, 130.2, 23.0, 17.9, 14.8

IR(ATR): 2929, 2116, 1671, 1636, 1446, 1284, 1264, 1162, 1035 cm⁻¹

LRMS(ESI): 131[M+H]⁺

エノン **26** の合成

Zn(0.78 g, 12.0 mmol)をTHF(1.2 mL)に懸濁させ、室温下、1,2-dibromoethane(31 μL, 0.36 mmol)を加え、5分間加熱還流した。室温まで冷却後、さらに2回5分間加熱還流に続く冷却という操作を繰り返した。続いてTMSCl(30 μL, 0.24 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。続いて**30**(2.63g, 6.00 mmol)のTHF(3.0 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、55 °Cで10時間攪拌した(sol.A)。チオエステル **31** (0.39 g, 3.00 mmol)をToluene(6.0 mL)に溶解させ、PdCl₂(PPh₃)(105.3 mg, 5 mol%)を加え、Ar雰囲気下とした。続いてここに室温まで冷却したsol.Aを3分かけてカニューレを用いて滴下し、室温で5時間攪拌した。室温下、反応液をAcOEtで希釈後、1 N HClを加え反応を停止させ、AcOEt抽出(3回)、有機層を合わせてbrine洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣をSiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 14/1)にて精製し、エノン **26** (0.98 g, y. 86%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.67-7.65 (4H, m), 7.43-7.36 (6H, m), 6.81 (1H, dq, *J* = 15.6, 6.8), 6.10 (1H, dq, *J* = 6.8, 1.6),

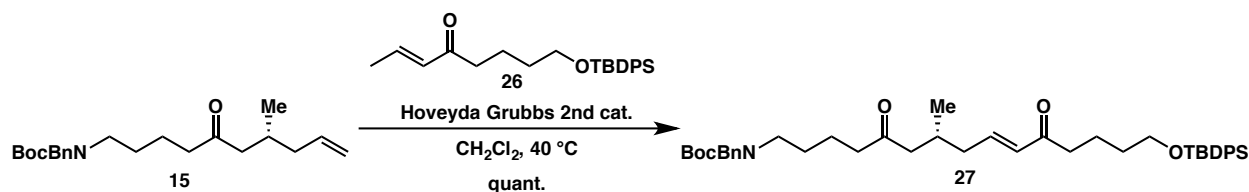
3.67 (2H, t, $J = 6.2$), 2.51 (2H, t, $J = 7.6$), 1.88 (3H, dd, $J = 6.8, 1.6$), 1.70 (2H, quint, $J = 7.4$), 1.57 (2H, quint, $J = 6.9$), 1.04 (9H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

200.5, 142.3, 135.6, 134.0, 131.9, 129.5, 127.6, 63.5, 39.6, 32.0, 26.8, 20.7, 19.2, 18.2

IR(ATR): 3070, 2930, 2857, 1697, 1673, 1632, 1427, 1109, 970 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.2069, found: 403.2117



環化反応基質 **27** の合成

ケトン体 **15** (164 mg, 0.44 mmol) とエノン **26** (500 mg, 1.32 mmol) を入れ、 CH_2Cl_2 (1.5 mL) に溶解させた。室温下、HG-IIcat. (13.7 mg, 5 mol%) を加え、Ar 雰囲気下、 40°C で4時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー (n -hexane/AcOEt = 9/1 to 4/1) にて精製し、環化反応基質 **27** (333 mg, quant.) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

7.66 (4H, dd, $J = 7.8, 1.4$), 7.44 - 7.33 (6H, m), 7.31 - 7.26 (2H, m), 7.24 - 7.22 (3H, m), 6.72 (1H, quint, $J = 7.6$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4.40 (2H, br-s), 3.67 (2H, t, $J = 6.2$), 3.16 (2H, br-s), 2.52 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.36 - 2.32 (3H, overlapped), 2.27 - 2.16 (3H, overlapped), 2.08 (1H, m), 1.74 - 1.64 (2H, overlapped), 1.61 - 1.54 (2H, overlapped), 1.49 - 1.43 (13H, overlapped), 1.04 (9H, s), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$)

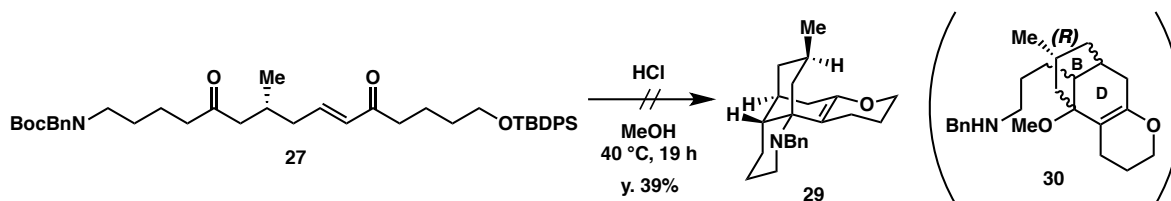
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

209.8, 200.2, 144.7, 135.5, 133.9, 131.8, 129.5, 128.4, 127.5, 127.1, 79.6, 63.5, 49.2, 46.0, 42.9, 39.8, 39.4, 32.0, 28.4, 28.4, 26.8, 20.7, 20.5, 19.8, 19.1

IR(ATR): 2930, 2859, 1690, 1629, 1454, 1415, 1364, 1244, 1168, 1110 cm^{-1}

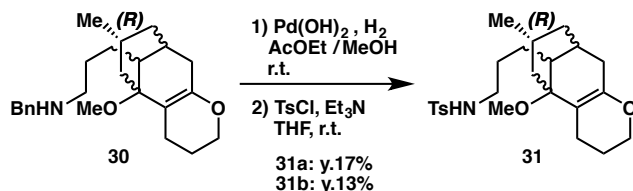
LRMS(ESI): 734 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$[\alpha]^{18}_{\text{D}} = +2.73^\circ$ (c 2.04, MeOH)



二環性化合物 **30** の合成

MeOH(0.8 mL)を入れ、氷冷下、AcCl(0.35 mL, 4.9 mmol)を滴下し、Ar 雰囲気下、0 °C で 5 分間攪拌した。ここに **27**(30 mg, 42 μ mol)の MeOH(0.4 mL)溶液を氷冷下、カニューレを用いて滴下し、MeOH(0.4 mL)で洗い込み、40 °Cで 19 時間攪拌した。氷冷下、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加え反応を停止させた。CHCl₃抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂-MPLC (CHCl₃/MeOH = 95/5)にて精製し、**30** (6.0 mg, y. 39%)を淡黄色油状物質として得た。



二環性化合物 **31** の合成

30(9.9 mg, 0.027 mol)を AcOEt(0.15 mL)と MeOH(76.5 μ L)に溶解させた。続いて室温で Pd(OH)₂(4.1 mg, 20 mol%)を加え、H₂雰囲気下とし、同温で 8 時間攪拌した。反応液をそのまま Celite®ろ過し、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を NH-SiO₂のフラッシュショートカラムクロマトグラフィーに付した後、THF(0.27 mL)に溶解させた。氷冷下にて、TsCl(25.4 mg, 0.14 mmol)と Et₃N(22.5 μ L, 0.16 mmol)を加え、Ar 雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。H₂O を加えて反応を停止させた。CHCl₃抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂-MPLC (*n*-hexane/AcOEt = 7/3)にて精製し、**31a** (1.8 mg, y. 17%)を淡黄色油状物質、**31b** (1.3 mg, y. 11%)を淡黄色油状物質として得た。

31a

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃)

7.74 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.37 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 4.03 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 3.76 (1H, td, *J* = 10.2, 2.4 Hz), 3.12 (3H, s), 2.94 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.12-2.08 (4H, overlapped), 1.95 (1H, dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz), 1.86-1.76 (3H, overlapped), 1.71-1.64 (3H, overlapped), 1.51 (1H, m), 1.41-1.35 (4H, overlapped), 1.13 (1H, m), 0.98 (3H, d, *J* = 7.2 Hz),

^{13}C -NMR(MHz, CDCl_3)

146.3, 143.4, 136.9, 129.7, 127.1, 109.0, 77.5, 65.5, 48.4, 43.8, 40.0, 38.4, 35.7, 30.6, 29.7, 27.6, 27.0, 22.9, 22.5, 22.4, 21.5, 19.0

LRMS(ESI): 456[M+Na]⁺

31b

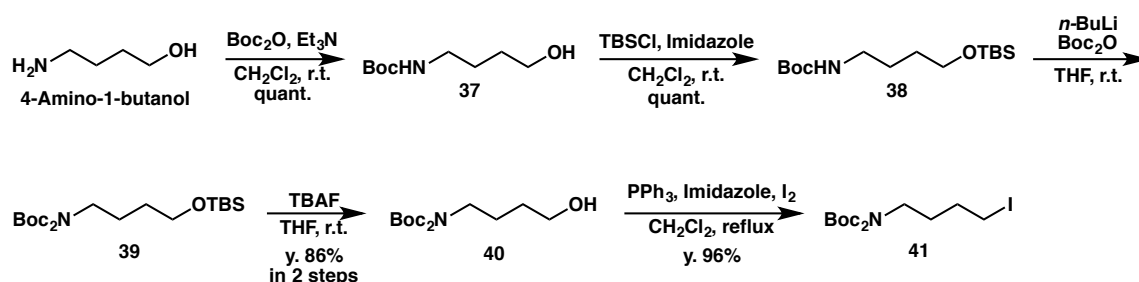
^1H -NMR (600MHz, CDCl_3)

7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.35 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.76 (1H, td, $J = 10.2, 1.8$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.98 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.35 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz), 2.03 (1H, m), 1.90-1.80 (3H, overlapped), 1.72-1.69 (2H, overlapped), 1.62-1.51 (2H, overlapped), 1.43-1.27 (4H, overlapped), 1.25 (1H, m), 1.16 (1H, td, $J = 13.2, 4.2$ Hz), 1.00 (1H, t, $J = 12.3$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 7.2$ Hz)

^{13}C -NMR(MHz, CDCl_3)

150.8, 143.4, 136.9, 129.7, 127.1, 108.1, 79.0, 65.7, 49.3, 43.7, 39.6, 37.6, 36.7, 35.6, 29.9, 28.0, 27.3, 22.8, 22.01, 21.96, 21.5 19.0

LRMS(ESI): 456[M+Na]⁺



Boc 保護体 37 の合成

4-amino-1-butanol(2.57 g, 28.8 mmol)を CH_2Cl_2 (16 mL)に溶解させ、Ar 雰囲気下とした。室温下、 Et_3N (4.9 mL, 34.6 mmol)を加え、続いて Boc_2O (6.6 mL, 28.8 mmol)の CH_2Cl_2 (25 mL)をカニューレを用いて加え、同温にて 10 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O で洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣(5.5 g, quant.)を得た。粗生成物 37 はこれ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

4.62 (1H, br-s), 3.68 (2H, q, $J = 3.8$ Hz), 3.16 (2H, m), 1.61-1.55 (4H, m), 1.44 (9H, s)

TBS 保護体 38 の合成

Boc 保護体 37 の粗生成物(5.0 g, 26.4 mmol)を CH_2Cl_2 (132 mL)に溶解させた。氷冷下、

imidazole(3.6 g, 52.8 mmol)と TBSCl(6.0 g, 39.6 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、**38** (8.0 g, quant.)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

4.66 (1H, br-s), 3.61 (2H, t, *J*=3.9 Hz), 3.11 (2H, m), 1.53-1.51 (4H, m), 1.42 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.03 (6H, s)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

156.0, 78.9, 62.8, 40.4, 30.0, 28.4, 26.5, 25.9, 18.3, -5.4

IR(ATR): 3355, 2929, 2857, 1690, 1518, 1364, 1251, 1172, 1097 cm⁻¹

アルコール体 **40** の合成

TBS 保護体 **38**(8.8 g, 28.9 mmol)を THF(60 mL)に溶解させた。氷冷下、*n*-BuLi(12.2 mL, 31.8 mmol, 2.69 M in *n*-hexane)を入れ、1時間攪拌した。その後 Boc₂O(7.6 mL, 32.9 mmol)の THF(13 mL) 溶液をカニューレを用いて加え、室温で4時間攪拌した。反応液を Et₂O で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。粗生成物 **39**(12.1 g)を THF(144 mL)に溶解させた。室温下、TBAF(48 mL, 47.8 mmol)を入れ、12時間攪拌した。反応液を Et₂O をで希釈し、H₂O 洗(1回)、brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。残渣を SiO₂ flash column (*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、**40**(7.2 g, y. 86%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

3.67 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.60 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.66 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.51 (18H, s)

IR(ATR): 3464, 2978, 1730, 1692, 1365, 1252, 1112 cm⁻¹

LRMS(ESI): 312[M+Na]⁺

ヨウ化アルキル体 **41** の合成

アルコール体 **40**(2.11 g, 7.3 mmol)の CH₂Cl₂(36.5 mL)に溶液に PPH₃(2.89 g, 11.0 mmol)、imidazole(0.99 g, 14.6 mmol)、I₂(2.79 g, 11.0 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液を加えて停止させ、CHCl₃抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 95/5)にて精製し、**41**(2.80 g, y. 96%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

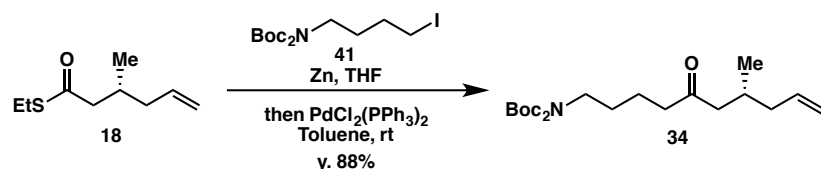
3.60 (2H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.20 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.84 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.51 (18H, s)

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3)

152.6, 82.3, 45.1, 30.8, 30.0, 28.1, 6.1

IR(ATR): 2975, 1689, 1454, 1415, 1365, 1161, 1126 cm^{-1}

LRMS(ESI): 422 $[\text{M}+\text{Na}]^+$



ケトン体 **34** の合成

Zn(0.48 g, 7.3 mmol)を THF(1.2 mL)に懸濁させ、室温下、1,2-dibromoethane(19 μL , 0.22 mmol)を加え、5 分間加熱還流した。室温まで冷却後、さらに 2 回 5 分間加熱還流に続く冷却という操作を繰り返した。TMSCl(19.0 μL , 0.14 mmol)を加え室温で 20 分攪拌した。続いて **41**(1.45 g, 3.64 mmol)の THF(1.2 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、40 $^\circ\text{C}$ で 4 時間攪拌した(sol.A)。別途チオエステル **18** (0.31 g, 1.8 mmol)を Toluene(2.6 mL)に溶解させ、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (63.9 mg, 5 mol%)を加え、Ar 雰囲気下とした。続いてここに室温まで冷却した sol.A を 3 分かけてカニューレを用いて滴下し、室温で 4 時間攪拌した。室温下、反応液を AcOEt で希釈後、1 N HCl を加え反応を停止させ、AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、ケトン体 **15** (0.81 g, y. 88%)を無色透明油状物質として得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

5.74 (1H, m), 5.02 (1H, m), 4.99 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J = 6.9$), 2.43-2.36 (3H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 2.05-1.93 (2H, m), 1.58-1.54 (4H, m), 1.50 (18H, s), 0.89 (3H, d, $J = 6.4$)

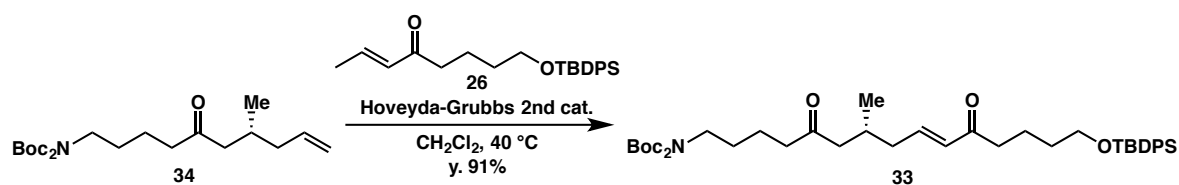
^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3)

210.4, 152.7, 136.6, 116.4, 82.1, 49.3, 46.0, 42.9, 41.1, 28.8, 28.5, 28.1, 20.9, 19.8

IR(ATR): 3382, 2977, 2932, 1171, 1695, 1365, 1250, 1172, 1121, 854 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{Li}$ $[\text{M}+\text{Li}]^+$: 390.2832, found: 390.2869

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +1.8^\circ$ (c 0.57, MeOH)



環化反応基質 **33** の合成

ケトン体 **34**(0.30 g, 0.79 mmol)とエノン **26**(0.91 g, 2.37 mmol)を入れ、CH₂Cl₂(2.6 mL)に溶解させた。室温下、HG-Illcat.(24.9 mg, 5 mol%)を加え、Ar 雰囲気下、40 °C で 6 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 14/1 to 9/1)にて精製し、環化反応基質 **33** (0.53 g, y. 93%)を淡赤色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.67-7.65 (4H, m), 7.45-7.35 (6H, m), 6.73 (1H, dt, *J* = 15.6, 7.8), 6.07 (1H, d, *J* = 16.0), 3.67 (2H, t, *J* = 6.2), 3.56 (2H, t, *J* = 6.6), 2.52 (2H, t, *J* = 7.3), 2.40-2.35 (3H, m), 2.30-2.19 (3H, m), 2.08 (1H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.61-1.54 (6H, m), 1.50 (18H, s), 1.04 (9H, s), 0.91 (3H, d, *J* = 6.0)

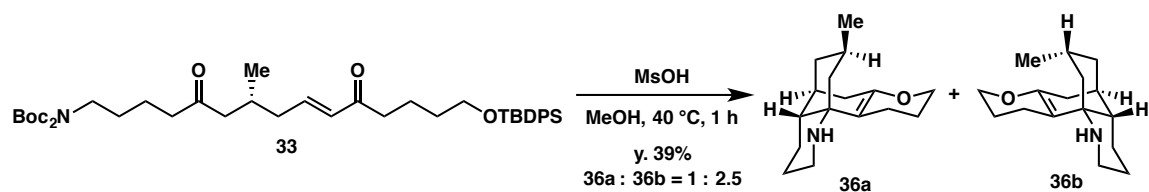
¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

209.3, 200.0, 152.4, 144.5, 135.3, 135.2, 133.7, 131.7, 129.3, 127.4, 127.3, 81.9, 76.7, 63.3, 49.0, 45.7, 42.7, 39.6, 39.3, 31.8, 28.3, 27.9, 26.7, 20.6, 20.4, 19.6, 19.0

IR(ATR): 2931, 1744, 1713, 1695, 1455, 1428, 1392, 1366, 1259, 1174, 1112 cm⁻¹

HRMS(ESI): calcd for C₄₂H₆₃NO₇SiNa [M+Na]⁺: 744.4272, found: 44.4320

[α]_D²⁴ = +3.3° (c 0.83, MeOH)



環化体 **36a,36b** の合成

環化反応基質 **33** (107.0 mg, 0.15 mmol) の MeOH (1.5 mL)溶液を 0 °C に冷却した。Ar 雰囲気下、MsOH (0.19 mL, 2.96 mmol) を滴下し、40 °C で 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却後、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加え反応を停止させた。CHCl₃ 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、環化体 **36a**(4.0 mg, y. 11%)を無色透明油状物質、環化体 **36b**(10.3 mg, y. 28%)を無色透明油状物質として得た。

36a

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

4.00 (1H, d, *J* = 9.6), 3.72 (1H, t, *J* = 9.6), 2.72 (1H, d, *J* = 11.7), 2.49 (1H, t, *J* = 12.0), 2.20

(1H, dd, $J = 11.0, 6.8$), 1.86-1.82 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.66-1.61 (2H, m), 1.56-1.54 (2H, m), 1.44-1.39 (2H, m), 1.33-1.30 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.11 (1H, dt, $J = 12.7, 4.1$), 0.78 (3H, d, $J = 6.2$), 0.72 (1H, t, $J = 11.7$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

149.2, 105.2, 65.4, 55.7, 46.2, 44.6, 43.6, 42.5, 33.3, 31.0, 27.3, 26.6, 25.9, 23.4, 22.1, 18.4

IR(ATR): 2925, 2863, 1698, 1455, 1358, 1312, 1274, 1224, 1175, 1114, 1096, 703 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.2014, found: 248.1977

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.7^\circ$ (c 0.10, CHCl_3)

36b

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

4.09 (1H, d, $J = 7.2$), 3.79 (1H, td, $J = 10.8, 0.6$), 2.75 (1H, d, $J = 13.8$), 2.53 (1H, td, $J = 12.3, 1.2$), 2.28 (1H, dd, $J = 8.7, 3.3$), 2.04 (1H, m), 1.96-1.88 (3H, m), 1.85-1.77 (3H, m), 1.71 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.50-1.44 (4H, m), 1.41-1.34 (3H, m), 1.00 (1H, t, $J = 7.8$)

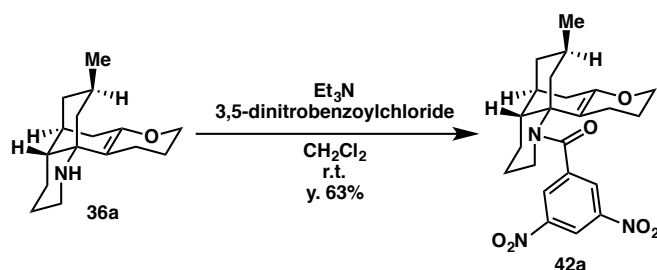
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

148.1, 106.2, 65.3, 54.2, 43.2, 43.0, 42.1, 38.9, 32.5, 31.4, 27.3, 26.2, 25.6, 23.1, 22.9, 18.5

IR(ATR): 2921, 2849, 1681, 1442, 1379, 1250, 1230, 1176, 1131, 1097 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.2014, found: 248.2011

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +76.3^\circ$ (c 0.24, CHCl_3)



ベンズアミド体 42a の合成

36a (9.4 mg, 0.038 mmol) と Et_3N (10.7 μL , 0.076 mmol) の CH_2Cl_2 (1.0 mL) 溶液を 0°C に冷却し、Ar 雰囲気下、3,5-dinitrobenzoyl chloride (13.1 mg, 0.057 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。 CHCl_3 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を $\text{NH-SiO}_2\text{MPLC}$ ($n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 85/15$) にて精製し、環化体 **42a** (10.5 mg, y. 63%) を黄色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

9.06 (1H, s), 8.61 (2H, d, $J = 1.6$), 4.13 (1H, m), 3.83 (1H, td, $J = 10.5, 2.4$), 3.33 (1H, d, $J = 13.2$), 3.22 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0$), 2.97 (1H, t, $J = 12.6$), 2.36 (1H, br-d, $J = 17.4$), 2.23 (1H,

br-d, $J = 16.8$), 1.96-1.90 (3H, m), 1.79-1.76 (4H, m), 1.66-1.58 (5H, m), 1.33 (1H, t, $J = 12.3$), 1.26 (1H, td, $J = 12.6, 3.6$), 0.94 (3H, d, $J = 7.2$)

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3)

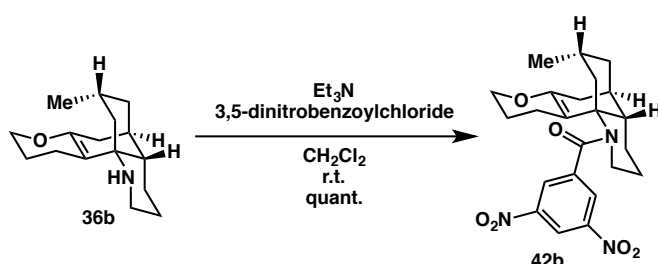
168.0, 150.3, 148.5, 143.0, 127.0, 119.2, 103.8, 66.7, 65.8, 47.5, 44.6, 43.1, 42.8, 33.9, 30.6, 27.0, 26.5, 25.7, 23.0, 22.2, 20.1

IR(ATR): 2926, 1650, 1541, 1451, 1396, 1343, 1271, 1017 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 464.1798, found: 464.1837

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -4.4^\circ$ (c 0.38, CHCl_3)

m.p. (plate): 216.7-217.9 $^\circ\text{C}$



ベンズアミド体 **42b** の合成

36b (11.6 mg, 0.047 mmol) と Et_3N (13.2 μL , 0.094 mmol) の CH_2Cl_2 (1.2 mL) 溶液を 0°C に冷却し、Ar 雰囲気下、3,5-dinitrobenzoyl chloride (16.3 mg, 0.071 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。 CHCl_3 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を $\text{NH}\text{-SiO}_2\text{MPLC}$ ($n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 85/15$) にて精製し、環化体 **42b** (20.8 mg, quant.) を黄色針状結晶として得た。

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

9.06 (1H, t, $J = 1.8$), 8.61 (2H, d, $J = 1.8$), 4.14 (1H, m), 3.81 (1H, td, $J = 10.8, 3.0$), 3.29 (1H, d, $J = 15.6$), 2.95-2.91 (2H, m), 2.42-2.34 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.01-1.97 (3H, m), 1.96-1.86 (3H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.69-1.57 (4H, m), 1.40 (1H, dd, $J = 10.8, 4.2$), 1.07 (3H, d, $J = 7.2$)

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3)

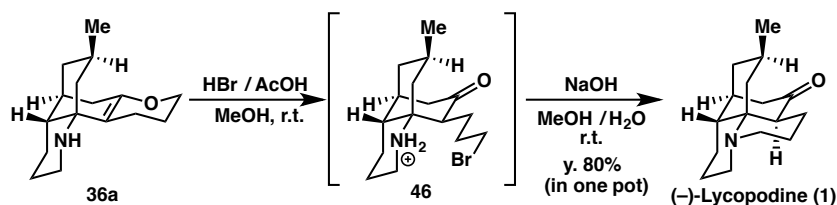
168.0, 148.9, 148.5, 143.0, 127.1, 119.3, 105.7, 65.7, 65.4, 47.0, 42.6, 40.5, 37.7, 32.7, 31.3, 26.5, 26.2, 25.5, 23.0, 22.6, 20.2

IR(ATR): 2925, 2863, 1746, 1649, 1542, 1461, 1395, 1343, 1271, 1146 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 464.1798, found: 464.1831

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +22.2^\circ$ (c 0.49, CHCl_3)

m.p. (plate): 204.1-205.2 $^\circ\text{C}$



Lycopodine(1)の合成

36a (4.0 mg, 0.016 mmol) を CH_2Cl_2 (0.1 mL) に溶解させた。Ar 雰囲気下、室温で 30% HBr in AcOH (0.35 mL of 30%-solution) を加え、同温で 42 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を MeOH (0.5 mL) に溶解させ、NaOH 水溶液 (0.22 g NaOH / 0.5 mL, H_2O) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液を H_2O で希釈後、 CH_2Cl_2 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (n -hexane/AcOEt = 4/1) にて精製し、**1** (3.2 mg, y. 80%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3)

3.37 (1H, td, $J = 14.1, 3.6$), 3.15 (1H, td, $J = 12.3, 3.0$), 2.88 (1H, dd, $J = 11.4, 2.4$), 2.67 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 13.8, 4.2$), 2.55 (2H, td, $J = 15.6, 6.0$), 2.20 (1H, d, $J = 15.6$), 2.10-2.06 (2H, m), 1.89-1.28 (11H, m), 0.92 (1H, m), 0.86 (3H, d, $J = 7.2$)

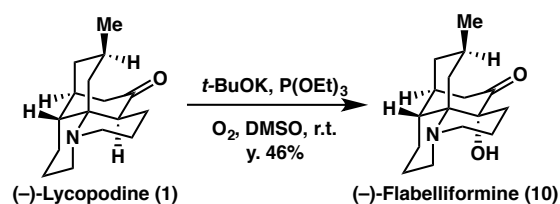
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3)

213.5, 59.9, 47.1, 46.5, 44.8, 43.0, 42.8, 42.4, 36.7, 25.9, 25.3, 25.1, 22.9, 19.4, 18.8

IR (ATR): 2924, 2855, 1698, 1455, 1312, 1258, 1222, 1094, 1022, 910 cm^{-1}

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NOS}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.2014, found: 248.1965

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.9^\circ$ (c 0.10, EtOH)



Flabelliformine(10)の合成

1 (4.5 mg, 0.018 mmol) を DMSO (0.36 mL) に溶解させ、Ar 雰囲気下とした。t-BuOK (2.4 mg, 0.022 mmol) と triethyl phosphite (31.5 μL , 0.18 mmol) を加え、室温で 30 時間攪拌した。飽和 Na_2HCO_3 水溶液を加え、反応を停止させた。EtOAc 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (n -hexane/AcOEt = 4/1) にて精製し、**10** (2.2 mg, y. 46%) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

3.78 (1H, t, $J = 9.3$), 3.42 (1H, td, $J = 14.1, 3.4$), 3.29 (1H, dd, $J = 15.1, 5.5$), 2.62 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.11 (1H, br-d, $J = 15.1$), 1.97 (1H, td, $J = 14.1, 4.1$), 1.88 (1H, m), 1.77-1.70 (3H, m), 1.58 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.45-1.24 (3H, m), 0.96 (1H, m), 0.83 (3H, d, $J = 8.9$)

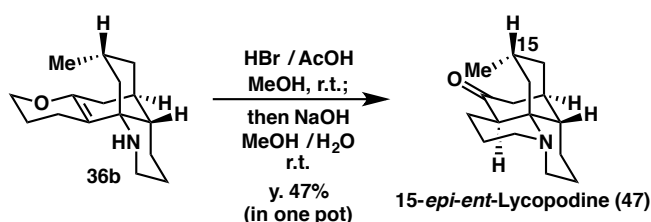
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

211.0, 80.0, 59.0, 49.2, 46.3, 46.0, 44.8, 42.7, 39.5, 36.6, 27.4, 25.8, 25.6, 23.2, 16.9

IR(ATR): 2948, 2924, 2863, 1746, 1712, 1455, 1374, 1276, 1260, 765, 749 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264.1964, found: 264.1915

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -25.2^\circ$ (c 0.10, CHCl_3)



15-epi-ent-Lycopodine(47)の合成

36b (4.5 mg, 0.018 mmol)を CH_2Cl_2 (0.1 mL)に溶解させた。Ar 雰囲気下、室温で 30% HBr in AcOH (0.35 mL of 30%-solution)を加え、同温で 42 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を MeOH (0.5 mL)に溶解させ、NaOH 水溶液 (0.22 g NaOH / 0.5 mL, H₂O)を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液を H₂O で希釈後、 CH_2Cl_2 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー (n -hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、**47** (2.1 mg, y. 47%)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

3.21 (1H, td, $J = 14.1, 3.6$), 3.15 (1H, td, $J = 12.6, 2.4$), 3.00 (1H, dd, $J = 11.4, 2.4$), 2.64 (1H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.23 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.99-1.94 (2H, m), 1.93-1.87 (2H, m), 1.85-1.81 (2H, m), 1.79-1.75 (3H, m), 1.69 (1H, qd, $J = 8.6, 4.8$), 1.55 (1H, m), 1.23 (1H, dm, $J = 13.8$), 1.15 (1H, dd, $J = 12.6, 1.8$), 0.81 (3H, d, $J = 6.0$), 0.66 (1H, td, $J = 13.5, 2.4$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

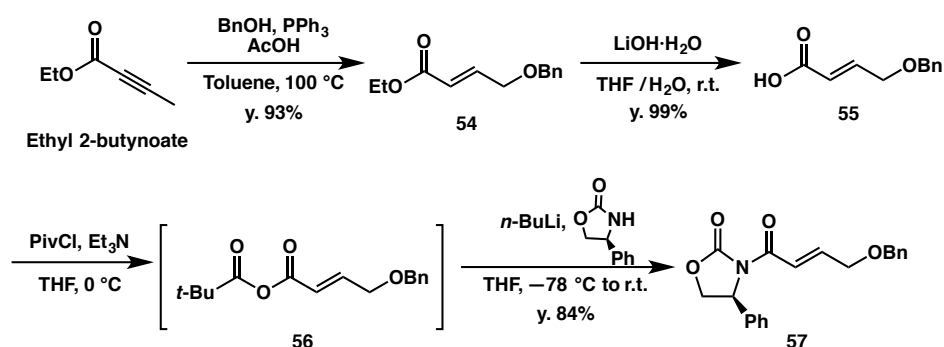
212.8, 60.8, 47.1, 46.9, 45.7, 44.7, 40.2, 38.2, 36.5, 34.0, 26.2, 24.7, 23.6, 21.4, 19.3, 17.5

IR(ATR): 2962, 1745, 1366, 1259, 1022, 796, 763, 750 cm^{-1}

HRMS(ESI): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.2014, found: 248,2027

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -7.6^\circ$ (c 0.04, CHCl_3)

第二章に関する実験



α,β -不飽和エステル **54** の合成

Ethyl 2-butynoate(2.2 mL, 19.0 mmol)を Toluene(19 mL)に溶解させた。Ar 雰囲気下、室温で PPh₃(0.25 g, 5mol%)、BnOH(2.0 mL, 19.0 mmol)、AcOH(0.22 mL, 20 mol%)を加え、100 °C で 37 時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、H₂O を加えて反応を停止させた。AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、**54**(3.89 g, y. 93%)を無色透明油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.38-7.28 (5H, overlapped), 6.98 (1H, dt, *J* = 15.6, 4.2 Hz), 6.13 (1H, dt, *J* = 15.6, 2.0 Hz), 4.57 (2H, s), 4.23-4.18 (4H, overlapped), 1.29 (3H, t, *J* = 7.0 Hz)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

166.3, 144.2, 137.6, 128.4, 127.8, 127.6, 121.3, 72.7, 68.5, 60.3, 14.2

IR(ATR): 1716, 1661, 1454, 1365, 1299, 1266, 1173, 1117, 1038 cm⁻¹

LRMS(ESI): 243[M+Na]⁺

カルボン酸 **55** の合成

α,β -不飽和エステル **54**(3.30 g, 15.0 mmol)を THF/H₂O(43/6.4 mL)に溶解させた。r.t.下、LiOH·H₂O(3.14 g, 75.0 mmol)を加え 18.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水層を Et₂O 洗(1 回)した。水層に conc.HCl を加えて pH1 とし、Et₂O 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して、**55**(2.85 g, y. 99%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

11.2 (1H, br-s), 7.39-7.30 (5H, overlapped), 7.10 (1H, dt, *J* = 16.0, 3.2), 6.16 (1H, dt, *J* = 16.0, 1.6), 4.59 (2H, s), 4.21 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.6)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

171.7, 147.1, 137.5, 128.5, 127.9, 127.6, 120.4, 72.8, 68.4

IR(ATR): 2840, 1679, 1656, 1637, 1423, 1305, 1127, 1042 cm^{-1}

LRMS(ESI): 215[M+Na]⁺

アミド **57** の合成

カルボン酸 **55** (2.0 g, 10.4 mmol) を THF (23 mL) に溶解させた。続いて、氷冷下 Et₃N (1.5 mL, 10.4 mmol)、PivCl (1.3 mL, 10.4 mmol) を加え、同温下 1.5 時間攪拌した (sol. A)。別途、(S)-(+)-4-Phenyl-2-oxazolidinone を THF (14.0 mL) に溶解させた。−78 °C 下 *n*-BuLi (4.0 mL, 10.4 mmol, 2.6 M in *n*-hexane) を加え、同温下、1.5 時間攪拌した (sol. B)。先に調整した sol. A を −78 °C に冷却し、sol. B をカニューレを用いて sol. A に滴下し、−78 °C 下 1 時間、0 °C 下 0.5 時間攪拌した。氷冷下、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加えて反応を停止させた。AcOEt 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を *n*-Hexane/AcOEt で再結晶を行い、**57** (3.89 g, y. 93%) を白色針状結晶として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

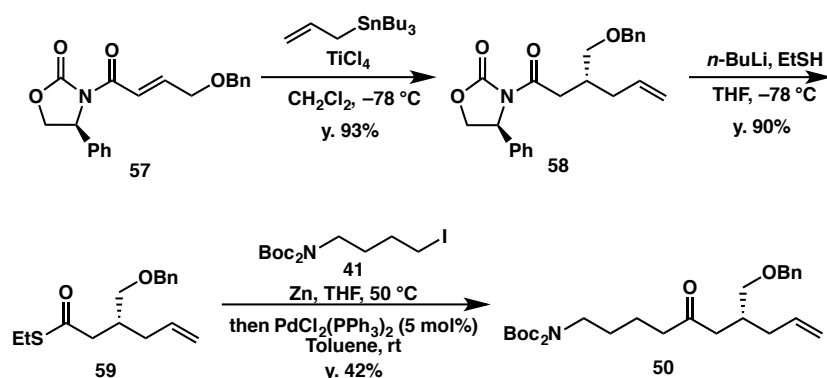
7.55 (1H, dt, *J* = 15.6, 2.2), 7.41-7.29 (10H, overlapped), 7.09 (1H, dt, *J* = 15.2, 4.6), 5.50 (1H, dd, *J* = 8.8, 4.0), 4.72 (1H, t, *J* = 8.8), 4.57 (2H, s), 4.26 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2), 4.20 (2H, dd, *J* = 4.8, 2.4)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

164.0, 153.4, 146.4, 138.8, 137.5, 128.9, 128.4, 128.3, 127.60, 127.55, 120.0, 72.6, 69.8, 68.8, 57.5

IR(ATR): 1784, 1680, 1637, 1378, 1332, 1195, 1132, 1024 cm^{-1}

LRMS(ESI): 360[M+Na]⁺



アリル化体 **58** の合成

アミド **57** (4.0 g, 11.8 mmol) を CH₂Cl₂ (170 mL) に溶解させ、−78 °C に冷却した。TiCl₄ (23.6 mL, 23.6 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) を滴下し同温で 0.5 時間攪拌した。続いて AllylTMS (11.0

mL, 35.4 mmol)を滴下し、同温下 5 時間攪拌した。−78 °C 下、飽和 Na₂CO₃水溶液を加えて反応を停止させた。CHCl₃抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、**58**(4.18 g, y. 93%)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.37-7.23 (10H, overlapped), 5.73 (1H, m), 5.27 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.6), 5.01 (1H, m), 4.98 (1H, m), 4.52 (1H, t, *J* = 9.0), 4.39 (2H, s), 4.19 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.6), 3.42 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.8), 3.33 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.8), 3.03 (1H, dd, *J* = 16.8, 6.8), 2.96 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.8), 2.20-2.05 (2H, overlapped), 2.37 (1H, m)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)

171.9, 153.6, 139.2, 138.5, 136.0, 129.0, 128.5, 128.2, 127.5, 127.4, 125.8, 116.8, 72.8, 72.3, 69.8, 57.5, 37.4, 35.7, 34.7

IR(ATR): 2856, 1775, 1701, 1382, 1321, 1193, 1096, 1059 cm⁻¹

チオエステル **59** の合成

EtSH(0.81 mL, 10.9 mmol)の THF (61.0 mL) 溶液を−78 °C に冷却し、Ar 雰囲気下、*n*-BuLi (4.2 mL, 10.9 mmol, 2.6 M in *n*-hexane) を滴下し、同温で 50 分間攪拌した。続いてこの反応液へ **58** (2.1 g, 5.5 mmol) の THF (15.0 mL) 溶液をカニューレを用いて滴下し、−78 °C で 0.5 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応液を Et₂O で希釈し、1N NaOH 水溶液で洗浄(1回)、brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-Pentane/Et₂O = 7/3)にて精製し、チオエステル **59** (1.37 g, y. 90%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.36-7.28 (5H, overlapped), 5.74 (1H, m), 5.06 (1H, m), 5.02 (1H, m), 4.50 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.47 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.42 (1H, dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz), 2.86 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.67 (1H, dd, *J* = 14.8, 8.4 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz), 2.35 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.23 (3H, t, *J* = 7.4 Hz)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

198.9, 138.4, 135.8, 128.3, 127.5, 127.4, 117.1, 72.9, 71.9, 45.5, 35.9, 35.5, 30.3, 23.3, 14.7

IR(ATR): 2929, 2857, 1685, 1453, 1414, 1362, 1264, 1203, 1098, 1059 cm⁻¹

[α]_D¹⁸ = −5.18° (c 1.46, MeOH)

ケトン **50** の合成

Zn(0.28 g, 4.3 mmol)を THF(0.7 mL)に懸濁させ、室温下、1,2-dibromoethane(11 μL, 0.13 mmol)を加え、5 分間加熱還流した。室温まで冷却後、さらに 2 回 5 分間加熱還流に続く冷

却という操作を繰り返した。TMSCl(11 μ L, 0.09 mmol)を加え室温で 30 分攪拌した。続いて **41**(0.86 g, 3.64 mmol)の THF(0.7 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、50 °Cで 4 時間攪拌した(sol.A)。別途チオエステル **59** (0.30 g, 1.1 mmol)を Toluene(1.5 mL)に溶解させ、PdCl₂(PPh₃)(37.8 mg, 5 mol%)を加え、Ar 雰囲気下とした。続いてここに室温まで冷却した sol.A を 3 分かけてカニューレを用いて滴下し、室温で 5 時間攪拌した。室温下、反応液を AcOEt で希釈後、1 N HCl を加え反応を停止させ、AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、ケトン体 **50** (0.22 g, y. 42%)を淡黄色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

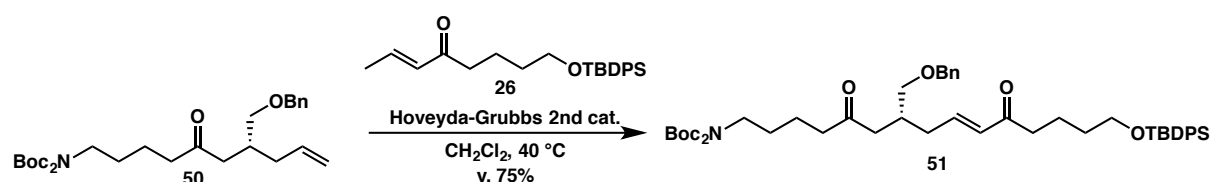
7.36-7.26 (5H, overlapped), 5.72 (1H, m), 5.01 (1H, m), 4.98 (1H, m), 4.45 (2H, s), 3.53 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz), 2.48 (1H, q, *J* = 9.0 Hz), 2.41-2.32 (4H, overlapped), 2.17 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.53-1.50 (22H, overlapped)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

210.1, 152.7, 138.5, 136.3, 128.3, 127.6, 127.5, 116.8, 82.1, 73.0, 72.6, 46.0, 44.3, 42.9, 36.0, 34.2, 28.5, 28.1, 20.8

IR(ATR): 2978, 1742, 1712, 1392, 1365, 1301, 1252, 1173, 1118 cm⁻¹

[α]_D¹⁹ = +2.50° (c 0.749, MeOH)



環化反応基質 **51** の合成

ケトン体 **50**(0.32 g, 0.66 mmol)とエノン **26**(0.76 g, 1.98 mmol)を入れ、CH₂Cl₂(2.2 mL)に溶解させた。室温下、HG-IIcat.(20.7 mg, 5 mol%)を加え、Ar 雰囲気下、40 °Cで 6 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 14/1 to 4/1)にて精製し、環化反応基質 **51** (0.41 g, y. 75%)を淡赤色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.67-7.65 (4H, overlapped), 7.43-7.35 (6H, overlapped), 7.33-7.26 (5H, overlapped), 6.71 (1H, dt, *J* = 16.0, 7.2 Hz), 6.04 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.44 (2H, s), 3.54 (2H, m), 3.34 (2H, m), 2.57-2.20 (11H, overlapped), 2.48 (1H, q, *J* = 9.0), 1.68 (2H, m), 1.60-1.52 (5H, overlapped),

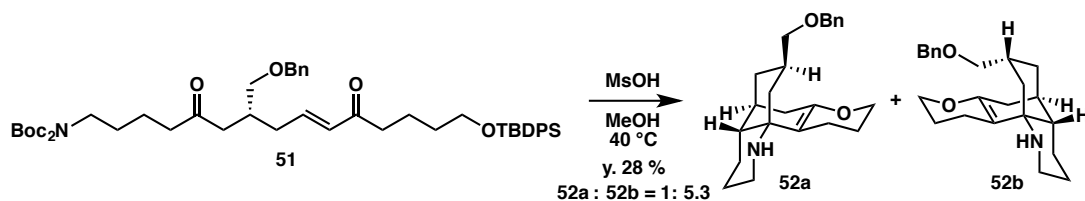
1.50 (18H, s), 1.04 (9H, s)

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3)

209.4, 200.3, 152.7, 144.5, 138.2, 135.5, 133.9, 132.0, 129.5, 128.4, 127.6, 127.6, 82.1, 77.2, 73.1, 71.9, 63.5, 45.9, 44.2, 42.9, 39.7, 34.6, 33.8, 32.0, 28.4, 28.1, 26.8, 20.7, 20.5, 19.2

IR(ATR): 2932, 1712, 1694, 1391, 1365, 1173, 1109 cm^{-1}

$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +2.19^\circ$ (c 3.25, MeOH)



環化体 **52a, 52b** の合成

環化反応基質 **51** (104.8 mg, 0.13 mmol) の MeOH (1.8 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。Ar 雰囲気下、MsOH (0.16 mL, 2.6 mmol) を滴下し、40 °C で 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却後、飽和 Na_2CO_3 水溶液を加え反応を停止させた。 CHCl_3 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 1/1)にて精製し、環化体 **52a, b** (13.1 mg, y. 28%) を淡黄色油状物質として得た。

52a, b

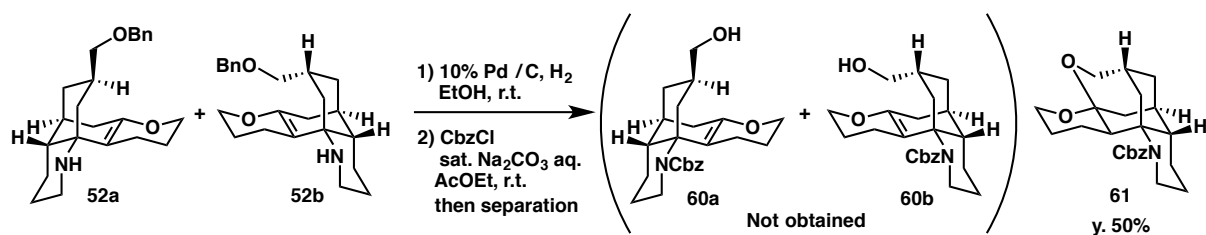
^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)

4.00 (1H, d, $J = 9.6$), 3.72 (1H, t, $J = 9.6$), 2.72 (1H, d, $J = 11.7$), 2.49 (1H, t, $J = 12.0$), 2.20 (1H, dd, $J = 11.0, 6.8$), 1.86-1.82 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.66-1.61 (2H, m), 1.56-1.54 (2H, m), 1.44-1.39 (2H, m), 1.33-1.30 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.11 (1H, dt, $J = 12.7, 4.1$), 0.78 (3H, d, $J = 6.2$), 0.72 (1H, t, $J = 11.7$)

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3)

149.2, 105.2, 65.4, 55.7, 46.2, 44.6, 43.6, 42.5, 33.3, 31.0, 27.3, 26.6, 25.9, 23.4, 22.1, 18.4

IR(ATR): 2919, 2849, 1677, 1444, 1263, 1090, 1074 cm^{-1}



環化体 **61** の合成

52a, 52b (18.5 mg, 0.052 mmol) を EtOH (0.26 mL) に溶解させた。室温下、10% Pd/C (16.7 mg, 30 mol%) を加え、H₂ 雰囲気下、同温下 5 時間攪拌した。反応液をそのまま NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィーにふし、残渣 (13.6 mg) を得た。この残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (0.36 mL) と AcOEt (0.72 mL) に溶解させた。続いて氷冷下、CbzCl (73 μL, 0.52 mmol) を滴下し、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を AcOEt 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ MPLC (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) にて精製し、**61** (13.2 mg, y. 50%) を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

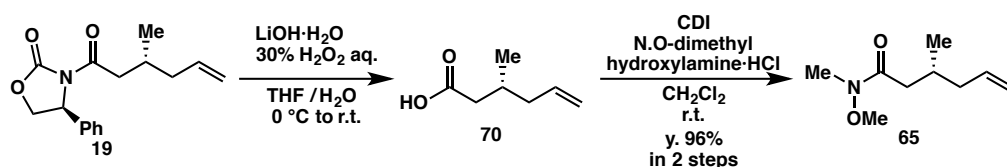
7.36-7.30 (5H, overlapped), 5.04 (2H, d, *J* = 3.5 Hz), 4.25 (1H, br-d, *J* = 13.7 Hz), 4.07 (1H, m), 4.01 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz), 3.89 (1H, br-d, *J* = 11.0 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 13.7, 2.8 Hz), 3.39 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.80 (1H, td, *J* = 13.7, 2.8 Hz), 2.41 (1H, br-d), 2.21 (1H, m), 1.99-1.95 (2H, overlapped), 1.91-1.75 (4H, overlapped), 1.72-1.52 (7H, overlapped), 1.44 (1H, dd, *J* = 6.9, 2.1 Hz), 1.29 (1H, dd, *J* = 13.1, 3.4 Hz)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)

156.5, 137.0, 128.5, 127.89, 127.87, 100.9, 72.5, 66.7, 61.2, 61.1, 47.1, 44.2, 38.8, 38.6, 37.3, 34.3, 34.0, 26.8, 25.6, 25.5, 18.7

IR (ATR): 2927, 2882, 1701, 1444, 1389, 1341, 1251, 1163, 1063 cm⁻¹

[α]_D²⁰ = -11.3° (c 0.46, MeOH)



カルボン酸 **70** の合成

アリル付加体 **19** (3.78g, 13.8 mmol) を入れ、THF / H₂O (50 / 13 mL) に溶解させた。氷冷下、30% H₂O₂ 水溶液 (11.3 mL, 110 mmol) を滴下した後、LiOH·H₂O 水溶液 (42 mL, 0.43 M) を加え、同温下で 1 時間攪拌したのち、室温に昇温して 1 時間攪拌した。反応液に飽和 Na₂SO₃ 水溶液を加えて、反応を停止させた。減圧濃縮し、残渣を CH₂Cl₂ 洗浄 (2 回)、得た水層に氷冷下、2N HCl を用いて pH = 1 とした。続いて CH₂Cl₂ 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた粗生成物 (1.7 g) は精製は行わず、次の段階に用いた。

Weinrebamide **65** の合成

粗生成物(1.7 g)を CH₂Cl₂(42 mL)に溶解させた。氷冷下、CDI(3.4 g, 20.7 mmol)を 6.9 mmol ずつ 10 分間隔で 3 回に分けて加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、氷冷下、N,O-dimethylhydroxylamine HCl(2.0 g, 20.7 mmol)を加えて、室温で 11 時間攪拌した。氷冷下、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を停止させた。減圧濃縮し、残渣を CH₂Cl₂抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 7/3)にて精製し、環化反応基質 **65** (2.3 g, y. 96% in 2 steps)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

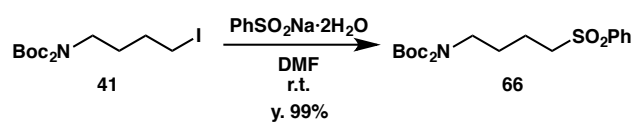
5.79 (1H, m), 5.04-5.00 (2H, overlapped), 3.67 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.42 (1H, dd, *J* = 15.6, 5.5 Hz), 2.25 (1H, m), 2.19-2.07 (2H, overlapped), 2.00 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.4 Hz)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

174.0, 136.8, 116.1, 61.1, 41.1, 38.2, 32.0, 29.4, 19.7

IR(ATR): 2959, 1660, 1414, 1381, 1176, 1117, 1000 cm⁻¹

[α]²¹_D = -11.3° (c 0.51, CHCl₃)



スルホン **66** の合成

ヨウ化アルキル体 **41**(1.0 g, 2.6 mmol)を DMF(5.2 mL)に溶解させた。室温下、PhSO₂Na·2H₂O(0.64 g, 3.9 mmol)を加え、同温で 6 時間攪拌した。AcOEt で反応液を希釈し、brine 洗(3 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 5/1)にて精製し、スルホン **66** (1.1 g, y. 96% in 2 steps)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

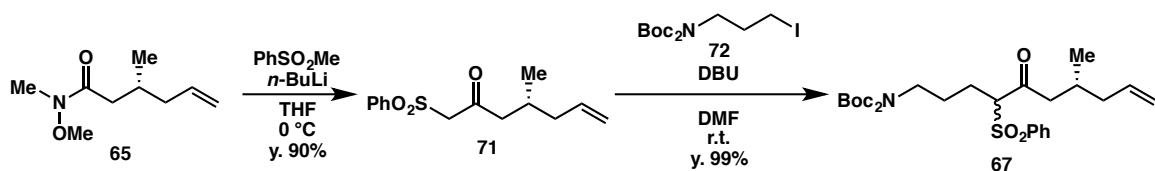
7.90 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.66 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.57 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.54 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 1.76-1.63 (4H, overlapped), 1.48 (18H, s)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

152.6, 139.0, 133.7, 129.3, 128.0, 82.4, 55.9, 45.3, 28.0, 27.6, 20.1

IR(ATR): 2979, 1784, 1738, 1691, 1447, 1366, 1305, 1239, 1126, 1086 cm⁻¹

LRMS(ESI): 436[M+Na]⁺



α スルホニルケトン **71** の合成

Methyl phenyl sulfone(0.30 g, 1.95 mmol)を THF(5.0 mL)に溶解させた。−78 °C 下、*n*-BuLi(0.77 mL, 2.15 mmol)を加えて同温下 1 時間攪拌した。続いて Weinrebamide**65**(0.22 mg, 1.3 mmol)の THF(1.4 mL)溶液を加えて、0 °C に昇温し 4 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を停止させた。CHCl₃抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、**71** (0.31 g, y. 90%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.89 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.69 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.58 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.71 (1H, m)
5.00 (2H, m), 4.16 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 4.10 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 2.70 (1H, dd, *J* = 17.8, 5.5 Hz), 2.52 (1H, dd, *J* = 17.8, 7.3 Hz), 2.08 (1H, m), 1.99 (2H, m), 0.90 (3H, d, *J* = 6.4 Hz),

¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

197.7, 138.7, 136.2, 134.3, 129.3, 128.3, 67.1, 50.8, 40.7, 28.4, 19.6

IR(ATR): 2979, 1717, 1690, 1447, 1394, 1366, 1308, 1142, 1118, 1083 cm⁻¹

LRMS(ESI): 289[M+Na]⁺

[α]_D²¹ = +7.05° (c 0.38, MeOH)

ケトン体 **67** の合成

α スルホニルケトン **71**(0.15 g, 0.55 mmol)とヨウ化アルキル体 **72**(0.42 g, 1.10 mmol)を入れ、DMF(2.7 mL)に溶解させた。室温下、DBU(0.15 mL, 1.10 mmol)を加えて同温下 24 時間攪拌した。反応液に H₂O を加え、反応を停止させた。AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、**72** (0.28 g, y. 99%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

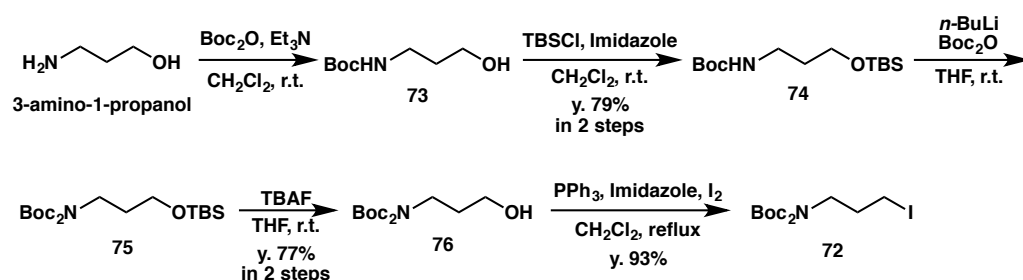
7.77 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.68 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.56 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.72 (1H, m), 5.01 (2H, m), 4.13 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.50 (2H, m), 2.87 (0.5H, dd, *J* = 18.8, 5.0 Hz), 2.71 (0.5H,

dd, $J = 18.3, 7.3$ Hz), 2.63 (0.5H, dd, $J = 18.3, 5.0$ Hz), 2.47 (0.5H, dd, $J = 18.8, 7.3$ Hz), 2.10-1.92 (3H, overlapped), 1.48 (18H, s), 0.92 (1.5H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

201.5, 152.5, 136.4, 136.33, 136.31, 136.27, 134.2, 129.4, 129.0, 116.7, 82.5, 82.4, 74.5, 74.3, 51.74, 51.72, 45.2, 40.8, 40.5, 28.0, 27.9, 26.1, 24.5, 24.4, 19.4

LRMS(ESI): 546[M+ Na] $^+$



Boc 保護体 **73** の合成

3-amino-1-propanol(2.60 g, 34.1 mmol)を CH_2Cl_2 (30 mL)に溶解させ、 Ar 雰囲気下とした。室温下、 Et_3N (5.7 mL, 40.9 mmol)を加え、続いて Boc_2O (7.8 mL, 34.1 mmol)の CH_2Cl_2 (19 mL)をカニューレを用いて加え、同温にて 14 時間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O で洗浄、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣(8.0 g)を得た。粗生成物 **73** はこれ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

TBS 保護体 **74** の合成

Boc 保護体 **73** の粗生成物(8.0 g)を CH_2Cl_2 (85 mL)に溶解させた。氷冷下、imidazole(4.6 g, 68.2 mmol)と TBSCl(7.7 g, 51.2 mmol)を加え、室温で 3 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。brine 洗(1 回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー(n -hexane/ $\text{AcOEt} = 9/1$)にて精製し、**74** (7.8 g, y. 79%)を無色透明油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

3.69 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.23 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.42 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s)

di-Boc 保護体 **75** の合成

TBS 保護体 **74**(7.2 g, 25.0 mmol)を THF(50 mL)に溶解させた。氷冷下、 n -BuLi(9.0 mL, 27.5 mmol, 2.76 M in n -hexane)を入れ、1 時間攪拌した。その後 Boc_2O (6.6 mL, 28.8 mmol)の THF(12 mL) 溶液をカニューレを用いて加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を Et_2O で希

積し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、反応を停止させた。brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。粗生成物 **75**(11 g)はこれ以上の精製はせずに次の反応に用いた。

アルコール体 **76** の合成

di-Boc 保護体 **75** の粗生成物(11 g)を THF(50 mL)に溶解させた。室温下、TBAF(40 mL, 40 mmol, 1 M in THF)を入れ、10 時間攪拌した。反応液を Et₂O をで希釈し、H₂O 洗(1 回)、brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。残渣を SiO₂ flash column (*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、**76**(5.3 g, y. 77%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

3.74 (2H, t, *J* = 6.2), 3.60 (2H, q, *J* = 6.4), 2.89 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.51 (18H, s)

¹³C-NMR(MHz, CDCl₃)

153.5, 82.7, 58.9, 42.5, 31.6, 28.0

ヨウ化アルキル体 **72** の合成

アルコール体 **76**(5.3 g, 19 mmol)の CH₂Cl₂(64 mL)に溶液に PPh₃(7.6 g, 28.5 mmol)、imidazole(2.6 g, 38 mmol)、I₂(7.3 g, 28.5 mmol)を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液を加えて停止させ、CHCl₃ 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 95/5)にて精製し、**72**(6.9 g, y. 93%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

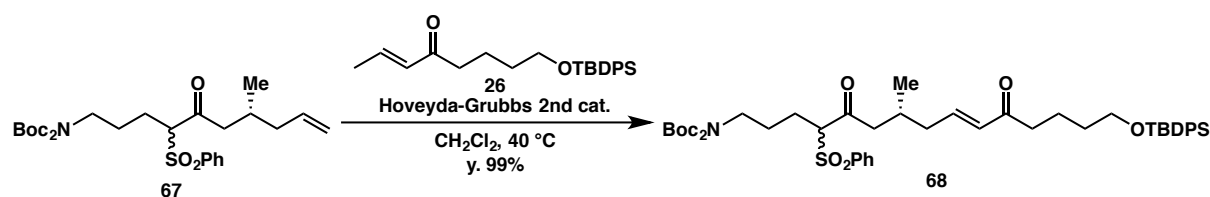
3.65 (2H, t, *J* = 7.1), 3.15 (2H, q, *J* = 6.9), 2.12 (2H, m), 1.51 (18H, s)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

152.4, 82.5, 47.1, 32.8, 28.1, 2.1

IR(ATR): 3073, 3033, 2960, 2916, 2874, 1775, 1699, 1638, 1456, 1382, 1320, 1193, 1079, 1043 cm⁻¹

MS(ESI): 408 [M+Na]⁺



環化反応基質 **68** の合成

ケトン体 **67** (0.43 g, 0.83 mmol) とエノン **26** (0.94 g, 2.49 mmol) を入れ、CH₂Cl₂ (2.8 mL) に溶解させた。室温下、HG-IIcat. (25.9 mg, 5 mol%) を加え、Ar 雰囲気下、40 °C で 5 時間攪拌した。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 14/1 to 4/1) にて精製し、**68** (0.71 g, y. 99%) を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

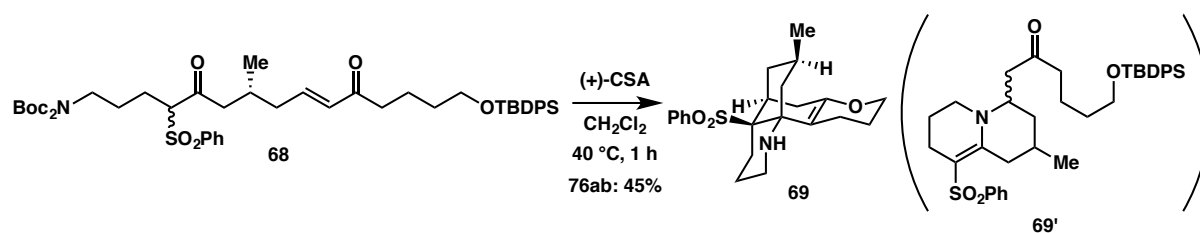
7.76 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.70-7.65 (5H, overlapped), 7.56 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.43-7.35 (6H, overlapped), 6.73 (1H, dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz), 6.09 (1H, dd, *J* = 16.0, 7.3 Hz), 4.12 (1H, m), 3.67 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.50 (1H, m), 2.91 (0.5H, dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz), 2.82 (0.5H, dd, *J* = 18.8, 7.3 Hz), 2.65-2.51 (3H, overlapped), 2.26 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.50-1.47 (21H, overlapped), 1.26 (1H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94 (1.5 H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.92 (1.5 H, d, *J* = 6.8 Hz)

¹³C-NMR (MHz, CDCl₃)

201.2, 201.0, 200.27, 200.18, 152.5, 144.37, 136.1, 135.5, 134.3, 133.9, 131.97, 131.91, 129.5, 129.3, 129.0, 127.5, 82.5, 74.3, 63.5, 52.1, 51.7, 45.1, 39.8, 39.1, 38.9, 32.0, 28.0, 27.73, 27.67, 26.8, 26.0, 24.5, 24.3, 20.5, 19.5, 19.3, 19.1

IR (ATR): 2932, 1717, 1692, 1447, 1393, 1366, 1308, 1110 cm⁻¹

LRMS (ESI): 895 [M+Na]⁺



二環性化合物 **69'** の合成

環化反応基質 **68** (59.3 mg, 0.069 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。Ar 雰囲気下、(+)-CSA (320 mg, 1.38 mmol) を滴下し、40 °C で 1 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却後、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加え反応を停止させた。CHCl₃ 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) にて精製し、**69'** (19.8 mg, y. 45%) を無色透明油状物質として得た。

69'

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

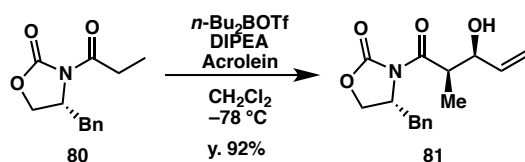
7.81 (2H, dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.65 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.47-7.36 (9H, overlapped), 3.72 (1H, m), 3.65 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 16.5, 3.2$ Hz), 3.11-3.03 (2H, overlapped), 2.78 (0.5 H, dd, $J = 16.9, 4.1$ Hz), 2.62 (1H, m), 2.55-2.32 (5H, overlapped), 2.13 (0.5 H, m), 1.89 (1H, m), 1.81-1.62 (6H, overlapped), 1.59-1.42 (4H, overlapped), 1.04 (9H, s), 0.90 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)

^{13}C -NMR(150 MHz, CDCl_3)

208.7, 208.6, 153.9, 152.0, 145.1, 144.9, 135.6, 135.5, 133.9, 131.5, 129.6, 128.7, 127.7, 126.1, 125.9, 99.5, 98.9, 63.4, 55.5, 55.4, 49.3, 48.9, 48.2, 45.5, 43.6, 43.5, 38.4, 35.8, 34.9, 34.1, 31.8, 26.9, 25.7, 25.0, 24.5, 22.2, 21.8, 21.7, 21.6, 20.2, 20.1, 19.2

IR(ATR): 2929, 2856, 1710, 1550, 1444, 1427, 1360, 1310, 1276, 1127, 1107, 1079 cm^{-1}

LRMS(ESI): 666[M+Na] $^+$



アルドール付加体 **81** の合成

プロピオンアミド **80**(7.3 g, 31.3 mmol)を入れ、 CH_2Cl_2 (95 mL)に溶解させた。氷冷下、 $n\text{-Bu}_2\text{OTf}$ (43.8 mL, 43.8 mmol, 1M in DCM)と DIPEA(8.7 mL, 50.1 mmol)滴下し、同温下 30 分間攪拌した。続いて -78°C に冷却し、acrolein(8.4 mL, 125.2 mmol)を滴下し、同温下 12 時間攪拌した。30 分以上かけて反応液を 0°C に昇温し、pH 7 リン酸緩衝液(40 mL)、MeOH(30 mL)を加えて反応液を希釈した。続いて、30% H_2O_2 aq./MeOH(90 mL, 1:2)を加え、さらに 30 分間攪拌して反応を停止させた。次に反応液を減圧濃縮し、残渣を得た。この残渣に Et_2O と H_2O を加えて、 Et_2O 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO_2 フラッシュカラム クロマトグラフィー($n\text{-hexane}/\text{AcOEt} = 7/3$)にて精製し、**81** (8.3 g, y. 92%)を白色固体として得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

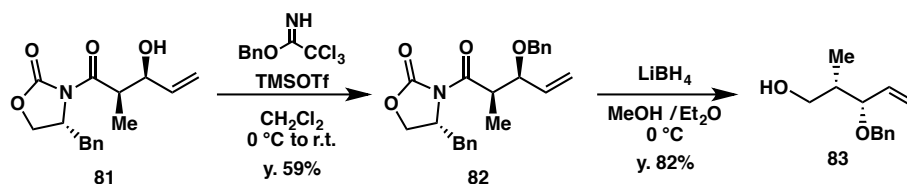
7.36-7.26 (3H, overlapped), 7.22-7.20 (2H, overlapped), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.4, 10.5, 5.5$ Hz), 5.36 (1H, dt, $J = 17.4, 1.6$ Hz), 5.22 (1H, dt, $J = 10.5, 1.6$ Hz), 4.71 (1H, m), 4.51 (1H, m), 4.25-4.18 (2H, overlapped), 3.88 (1H, qd, $J = 6.9, 3.2$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz), 2.90 (1H, br-s), 2.80 (1H, dd, $J = 13.7, 9.6$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3)

176.6, 153.1, 137.3, 135.0, 129.4, 128.9, 127.4, 116.3, 72.6, 66.2, 55.1, 42.4, 37.7, 10.3

IR(ATR): 3495, 1754, 1702, 1451, 1375, 1350, 1209, 1023 cm^{-1}

LRMS(ESI): 328[M+K]⁺



Bn 保護体 **82** の合成

アルドール付加体 **81** (0.26 g, 0.89 mmol) を入れ、CH₂Cl₂ (4.4 mL) に溶解させた。そこに benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (0.25 mL, 1.34 mmol) を加え、反応液を 0 °C に氷冷した。続いて TMSOTf (16 μL, 0.089 mmol) を加え、同温下 2 時間攪拌した。さらに室温に昇温し 6 時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えて反応を停止させた。CHCl₃ 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 9/1) にて精製し、**82** (0.20 g, y. 59%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.34-7.13 (10H, m), 5.84 (1H, m), 5.33-5.27 (2H, m), 4.61 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.53-4.48 (1H, m), 4.32 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.15-3.89 (4H, overlapped), 3.26 (1H, dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 13.7, 10.0 Hz), 1.26 (3H, m)

IR(ATR): 1776, 1697, 1454, 1382, 1209, 1097, 1070 cm⁻¹

[α]_D²¹ = -20.3° (c 3.6, CHCl₃)

アルコール体 **83** の合成

Bn 保護体 **82** (0.25 g, 0.65 mmol) を Et₂O (4.6 mL) に溶解させた。そこに MeOH (79 μL, 1.95 mmol) を加え、反応液を 0 °C に氷冷した。続いて LiBH₄ (0.43 mL, 1.30 mmol, 3M in THF) を滴下し、同温下 2.5 時間攪拌した。氷冷下、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えて反応を停止させた。AcOEt 抽出 (3 回)、有機層を合わせて brine 洗 (1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 3/1) にて精製し、**83** (0.11 g, y. 82%) を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.35-7.24 (5H, m), 5.86 (1H, ddd, *J* = 18.3, 10.6, 7.8 Hz), 5.30 (2H, overlapped), 4.62 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.89 (1H, dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz), 2.56 (1H, br-s), 2.01 (1H, m), 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)

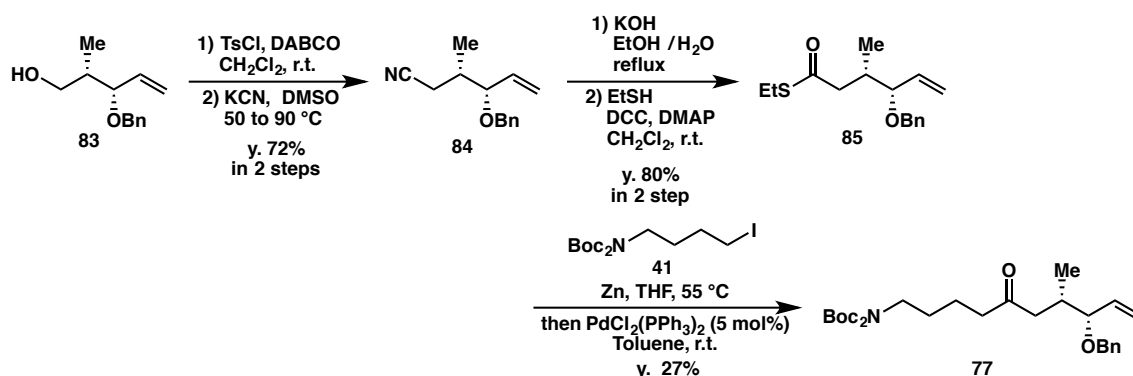
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)

138.2, 135.8, 128.4, 127.62, 127.55, 118.6, 83.3, 70.3, 65.6, 39.5, 12.1

IR(ATR): 3411, 2878, 1454, 1027 cm^{-1}

LRMS(ESI): 245[M+K]⁺

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +30.7^\circ$ (c 0.86, CHCl_3)



シアノ体 **84** の合成

アルコール体 **83** (0.22 g, 1.08 mmol)を CH_2Cl_2 (5.4 mL)に溶解させ反応液を 0 °C に氷冷した。続いて DABCO(0.16 g, 1.40 mol)と TsCl(0.23 g, 1.19 mmol)を順に加え、室温下 1 時間攪拌した。H₂O を加えて反応を停止させた。CH₂Cl₂抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を DMSO(10.8 mL)に溶解させた。そこに KCN(210.0 mg, 3.24 mmol)を加え、反応液を 50 °C に昇温し、2 時間、さらに 90 °C に昇温して 19 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、H₂O を加えて反応を停止させた。Et₂O 抽出(3回)、有機層を合わせて brine 洗(1回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 4/1)にて精製し、**84** (0.11 g, y. 82%)を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3)

7.37-7.24 (5H, m), 5.86 (1H, ddd, $J = 17.8, 9.2, 7.3$ Hz), 5.39-5.30 (2H, overlapped), 4.61 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 7.8, 5.5$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz), 2.24 (1H, dd, $J = 17.0, 8.2$ Hz), 2.08 (1H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.9$ Hz)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl_3)

138.1, 135.3, 128.3, 127.60, 127.56, 119.7, 119.0, 82.0, 70.4, 35.2, 20.7, 14.8

IR(ATR): 2925, 2854, 1731, 1455, 1361, 1261, 1093, 1070 cm^{-1}

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +24.6^\circ$ (c 0.036, CHCl_3)

チオエステル **85** の合成

シアノ体 **84**(33.7 mg, 0.16 mmol)を EtOH(0.46 mL)に溶解させた。続いて KOH 水溶液 (176 mg/ 0.46 mL)を加え、加熱還流を 16 時間行った。反応液を室温まで冷却後、1 N HCl を加

えて pH を 2~3 とした。AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣(38.4 mg)を得た。この残渣を CH₂Cl₂(0.8 mL)に溶解させた。そこに EtSH(15.4 μL, 0.21 mmol)、DMAP(2.0 mg, 0.016 mmol)を加え、反応液を 0 °C に氷冷した。続いて DCC(35.0 mg, 0.17 mmol)を加え、室温下 11 時間攪拌した。反応液を Celite®ろ過し、ろ液を CHCl₃で希釈し、ろ液を飽和 NaHCO₃水溶液(1 回)、H₂O(1 回)、brine(1 回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/Et₂O = 98/2)にて精製し、**85** (34.7 mg, y. 80%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.35-7.25 (5H, m), 5.73 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.6, 7.4 Hz), 5.31-5.22 (2H, overlapped), 4.58 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 7.4, 4.6 Hz), 2.88 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 2.77 (1H, dd, *J* = 13.8, 4.1 Hz), 2.40-2.26 (2H, overlapped), 1.23 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.97 (3H, d, *J* = 6.4 Hz)

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃)

199.1, 138.7, 136.4, 128.3, 127.6, 127.4, 118.6, 83.1, 70.3, 47.1, 35.4, 23.3, 15.0, 14.8

IR(ATR): 2967, 1745, 1688, 1366, 1124, 1065 cm⁻¹

LRMS(ESI): 317[M+K]⁺

[α]¹⁷_D = +9.58° (c 0.84, CHCl₃)

ケトン体 **77** の合成

Zn(0.13 g, 2.0 mmol)を THF(0.34 mL)に懸濁させ、室温下、1,2-dibromoethane(5.2 μL, 0.06 mmol)を加え、5 分間加熱還流した。室温まで冷却後、さらに 2 回 5 分間加熱還流に続く冷却という操作を繰り返した。TMSCl(5.1 μL, 0.04 mmol)を加え室温で 30 分攪拌した。続いて **41**(0.40 g, 1.0 mmol)の THF(0.34 mL)溶液をカニューレを用いて滴下し、55 °C で 1.5 時間攪拌した(sol.A)。別途チオエステル **55** (0.14 g, 0.50 mmol)を Toluene(0.71 mL)に溶解させ、PdCl₂(PPh₃)(17.7 mg, 5.0 mmol%)を加え、Ar 雰囲気下とした。続いてここに室温まで冷却した sol.A を 3 分かけてカニューレを用いて滴下し、室温で 3 時間攪拌した。室温下、反応液を AcOEt で希釈後、1 N HCl を加え反応を停止させ、AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂フラッシュカラムクロマトグラフィー(*n*-hexane/AcOEt = 9/1)にて精製し、ケトン体 **77** (66.9 mg, y. 27%)を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

7.35-7.26 (5H, m), 5.73 (1H, ddd, *J* = 17.8, 10.5, 7.3 Hz), 5.30-5.21 (2H, overlapped), 4.57 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.30 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 3.62 (1H, dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz), 3.54 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.58 (1H, dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz), 2.40-2.29 (3H, overlapped), 2.18 (1H, dd, *J* =

16.5, 8.2 Hz), 1.56-1.44 (4H, overlapped), 1.50 (18H, s), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)

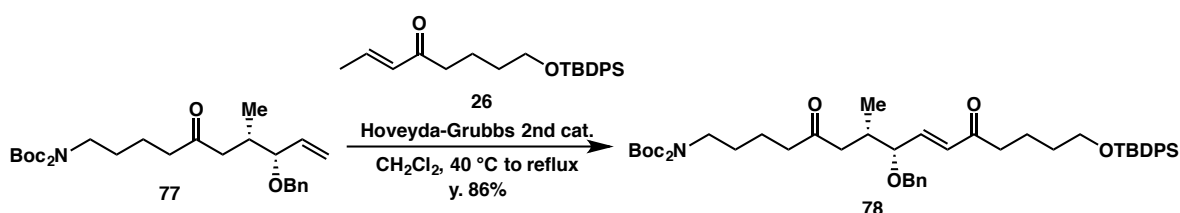
$^{13}\text{C-NMR}$ (MHz, CDCl_3)

210.0, 152.6, 138.7, 136.5, 128.2, 127.6, 127.3, 118.3, 83.3, 82.1, 70.2, 45.9, 45.6, 42.8, 33.4, 28.5, 28.4, 28.0, 20.8, 15.6

IR(ATR): 2974, 1712, 1695, 1454, 1392, 1366, 1173, 1121 cm^{-1}

LRMS(ESI): 512[M+Na] $^+$

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +10.6^\circ$ (c 0.69, CHCl_3)



環化反応基質 **78** の合成

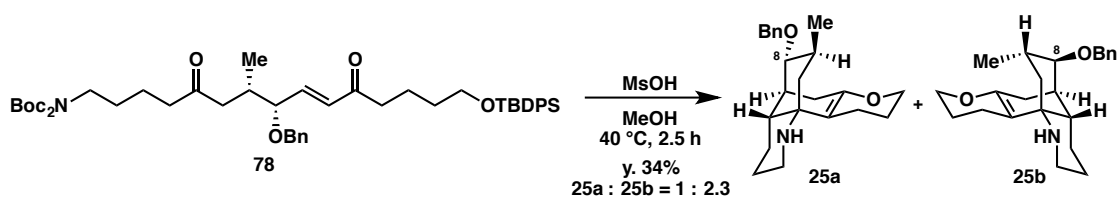
ケトン体 **77** (0.15 g, 0.30 mmol) とエノン **26** (0.34 g, 0.90 mmol) を入れ、 CH_2Cl_2 (1.0 mL) に溶解させた。室温下、HG-IIcat. (28.5 mg, 15 mol%) を加え、Ar 雰囲気気下、40 °C で 6 時間攪拌し、さらに加熱還流を 42 時間行なった。反応液をそのまま減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を SiO_2 フラッシュカラムクロマトグラフィー (n -hexane/AcOEt = 14/1 to 4/1) にて精製し、環化反応基質 **78** (0.21 g, y. 86%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

7.68-7.66 (4H, overlapped), 7.43-7.09 (15H, overlapped), 6.69 (1H, dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.91 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.68 (1H, t, $J = 11.9$ Hz), 3.54 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.58-2.38 (3H, overlapped), 2.32-2.17 (2H, overlapped), 2.18 (1H, dd, $J = 16.5, 8.2$ Hz), 1.77-1.69 (2H, overlapped), 1.66-1.56 (4H, overlapped), 1.75 (18H, s), 1.05 (9H, s), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (MHz, CDCl_3)

209.5, 199.9, 152.6, 143.9, 137.9, 135.5, 133.8, 131.0, 129.5, 128.3, 127.7, 127.5, 82.1, 80.6, 71.2, 63.4, 45.9, 45.3, 42.8, 40.2, 32.9, 31.9, 28.4, 28.0, 26.8, 20.6, 20.4, 19.1, 15.1

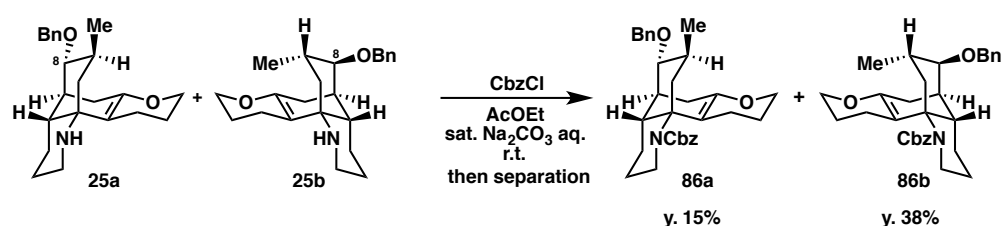


環化体 **25a,b** の合成

環化反応基質 **78** (65.7 mg, 0.079 mmol) の MeOH (1.1 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。Ar 雰囲気下、MsOH (103 μ L, 1.58 mmol) を滴下し、40 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却後、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加え反応を停止させた。CHCl₃ 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を NH-SiO₂ フラッシュカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane/AcOEt = 85/15) にて精製し、環化体 **25a,b** (4.0 mg, y. 34%) を無色透明油状物質として得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

7.38-7.30 (3H, m), 7.29-7.24 (2H, m), 4.59 (0.18H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.55 (0.4H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.51 (0.4H, d, *J* = 11.9 Hz), 4.34 (0.18H, d, *J* = 11.5 Hz), 4.06 (1H, m), 3.78 (1H, dt, *J* = 10.8, 1.8 Hz), 3.20 (0.6H, t, *J* = 2.3 Hz), 3.07 (0.26H, dd, *J* = 10.6, 4.4 Hz), 2.77 (1H, m), 2.52 (1H, t, *J* = 12.1 Hz), 2.34 (1H, dd, *J* = 17.4, 7.3 Hz), 2.19 (1H, m), 2.04 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.96-1.83 (3H, m), 1.81-1.36 (9H, m), 1.01 (2.1H, d, *J* = 7.8 Hz), 0.98 (0.9H, d, *J* = 6.4 Hz)



Cbz 保護体 **86** の合成

25a,b (28.6 mg, 0.08 mmol) を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (0.40 mL) と AcOEt (0.81 mL) に溶解させた。続いて氷冷下、CbzCl (114 μ L, 0.80 mmol) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。反応液を AcOEt 抽出(3 回)、有機層を合わせて brine 洗(1 回)、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して残渣を得た。得られた残渣を SiO₂ MPLC (*n*-hexane/AcOEt = 93/7) にて精製し、**86a** (5.9 mg, y. 15%) を無色透明油状物質、**86b** (15.0 mg, y. 38%) を無色透明油状物質として得た。

86a

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

7.37-7.24 (10H, overlapped), 5.10 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.03 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 11.7 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 4.04 (1H, m), 3.77 (1H, dt, *J* = 10.3, 2.0 Hz), 3.04 (1H, dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz), 2.97 (1H, dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz), 2.64 (1H, t, *J* = 12.0 Hz), 2.25 (1H, br-d, *J* = 17.8 Hz), 2.16 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.94 (1H, br-d, *J* = 15.1 Hz), 1.83 (1H, m), 1.78-1.69 (2H, overlapped), 1.67-1.56 (5H, overlapped), 1.49 (1H, t, *J* = 10.7 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.8 Hz)

¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

152.8, 149.4, 138.8, 137.1, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 104.5, 85.4, 73.6, 70.5, 66.6, 65.6, 64.5, 63.6, 43.8, 42.8, 37.5, 35.6, 32.7, 27.3, 25.4, 23.5, 23.0, 19.0, 18.8

IR(ATR): 2926, 2856, 1703, 1673, 1454, 1392, 1346, 1258, 1166, 1068 cm⁻¹

[α]²⁰_D = +64.8° (c 0.11, CHCl₃)

86b

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

7.37-7.27 (10H, overlapped), 5.08 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 4.52 (2H, s), 4.22 (1H, d, *J* = 13.1 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 10.3 Hz), 3.76 (1H, dt, *J* = 10.3, 2.0 Hz), 3.16 (1H, s), 2.69 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 2.60 (1H, t, *J* = 11.7 Hz), 2.38-2.24 (3H, overlapped), 2.07-2.05 (3H, overlapped), 1.83 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.69-1.47 (3H, overlapped), 1.40 (1H, m), 1.03 (3H, d, *J* = 7.5 Hz)

¹³C-NMR(150 MHz, CDCl₃)

156.2, 147.1, 139.1, 137.2, 128.4, 128.3, 127.7, 127.3, 106.9, 84.4, 70.6, 66.4, 65.5, 62.7, 43.5, 38.4, 38.0, 37.5, 32.0, 28.7, 26.6, 25.4, 22.6, 20.5, 19.1

IR(ATR): 2927, 2853, 1702, 1679, 1454, 1390, 1345, 1259, 1214, 1116, 1063 cm⁻¹

[α]²⁵_D = +10.5° (c 0.79, MeOH)

参考文献

- 1) <http://www.theplantlist.org/>
- 2) (a) W.A. Ayer, L.S. Trifonov, in: G.A. Cordell, A. Brossi (Eds.), *The Alkaloids*, Academic Press, New York, 1994, pp. 233–274; (b) X. Ma, D.R. Gang, *Nat. Prod. Rep.* **21** (2004) 752–772; (c) J. Kobayashi, H. Morita, in: G.A. Cordell (Ed.), *The Alkaloids*, Academic Press, New York, 2005, pp. 1–57; (d) Y. Hirasawa, J. Kobayashi, H. Morita, *Heterocycles* **77** (2009) 679–729; (e) M. Kitajima, H. Takayama, in: H.-J. Knölker (Ed.), *Topics in Current Chemistry*, Springer, Berlin, 2012, pp. 1–31; (f) P. Siengalewicz, J. Mulzer, U. Rinner, in: H.-J. Knölker (Ed.), *The Alkaloids*, Elsevier, Amsterdam, 2013, pp. 1–151;
- 3) Bodeker, K. Justus.; Lycopodin, das erste Alkaloid der Gefässkryptogamen. *Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *208*, 363.
- 4) a) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: I. *Lycopodium complanatum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1942**, *20*, 87. b) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: III. *Lycopodium annotinum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1943**, *21*, 92. c) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: VII. *Lycopodium lucidulum* Michx. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, *24*, 57. d) Marion, L.; Manske, R. H. F.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: VIII. *Lycopodium sabinaefolium* Willd. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, *24*, 63. e) Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species. IX. *Lycopodium annotinum* var. *acrifolium*, Fern. and the Structure of Annotinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2126. f) Marion, L.; Manske, R. H. F.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: X. *Lycopodium cernuum* L. *Can. J. Res., Sect. B* **1948**, *26*, 1. g) MacLean, D. B.; Manske, R. H. F.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: XI. Nature of the Oxygen Atom in Lycopodine; Some Reactions of the Base. *Can. J. Res., Sect. B* **1950**, *28*, 460. h) Douglas, B.; Lewis, D. G.; Marion, L.; The Alkaloids of *Lycopodium* Species: XII. Relationship Between Some of the Minor Alkaloids and Lycopodine. *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 272.
- 5) a) Zhang Z.-J.; Nian Y.; Zhu Q.-F.; Li X.-N.; Su J.; Wu X.-D.; Yang J.; Zhao Q.-S.; Lycoplanine A, a C₁₆N Lycopodium Alkaloid with a 6/9/5 Tricyclic Skeleton from *Lycopodium complanatum*. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4668. b) Tang Y.; Xiong J.; Zhang J.-J.; Wang W.; Zhang H.-Y.; Hu J.-F.; Annotinolides A–C, Three Lycopodane-Derived 8,5-Lactones with Polycyclic Skeletons from *Lycopodium annotinum*. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4376. c) Nilsu T.; Thorroad S.; Ruchirawat S.; Thasana N.; *Plant Med.* **2016**, *82*, 1046.

- 6) a) Liu, L.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F.; The Structures of Huperzine A and B, Two New Alkaloids Exhibiting Marked Anticholinesteraseactivity. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837. b) Kozikowski, A. P.; Tückmantel, W.; Chemistry, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the Chinese Nontropic Agent Huperzine A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 641. and references cited therein.
- 7) a) Dugas, H.; Hazenberg, M. E.; Valenta, Z.; Wiesner, K.; Synthesis in the Series of *Lycopodium* Alkaloids. VII. The Synthesis of 12-*epi*-Lycopodine. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4931. b) Wiesner, K.; Musil, V.; Wiesner, K. J.; Syntheses in the Series of *Lycopodium* Alkaloids. IX. Two Simple Stereospecific Syntheses of 12-*epi*-Lycopodine. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5643. c) Stork, G.; Kretschmer, R. A.; Schlessinger, R. H.; The Stereospecific Total Synthesis of *dl*-Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647. d) Ayer, W. A.; Bowman, W. R.; Joseph, T. C.; Smith, P.; The Synthesis of *dl*-Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1648.
- 8) a) Zhao L.; Tsukano C.; Kwon E.; Shirakawa H.; Kaneko S.; Takemoto Y.; Hiramama M.; Competent Route to Unsymmetric Dimer Architectures: Total Syntheses of (–)-Lycodine and (–)-Complanadines A and B, and Evaluation of Their Neurite Outgrowth Activities. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 802. b) Xu S.; Zhang J.; Ma D.; Xu D.; Xie X.; She X.; Asymmetric Total Synthesis of (–)-Lycospidine A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4682. c) Hong B.; Hu D.; Wu J.; Zhang J.; Li H.; Pan Y., Lei X.; Divergent Total Syntheses of (–)-Huperzine Q, (+)-Lycoplamine B, (+)-Lycoplamine C, and (–)-4-*epi*-Lycoplamine D d) Saborit G. V.; Bosch C.; Parella T.; Bradshaw B.; Bonjoch J.; Synthesis of (±)-Serralongamine A and the Revised Structure of Huperzine N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2629.
- 9) a) Kogure N.; Maruyama M.; Wongseripipatana S.; Kitajima M.; Takayama H.; New Lycopodine-type Alkaloids from *Lycopodium carinatum*. *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 793. b) Takayama H.; Katakawa K.; Kitajima M.; Seki H.; Yamaguchi K.; Aimi N.; A New Type of Lycopodium Alkaloid, Lycoserramine-A, from *Lycopodium serratum* Thunb. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4165. c) Katakawa K.; Kitajima M.; Yamaguchi K.; Takayama H.; Three New Phlegmarine-Type Lycopodium Alkaloids, Lycoserramines-X, -Y and -Z, Having a Nitron Residue, from *Lycopodium serratum*. *Heterocycles*, **2006**, *69*, 223. d) Azuma M.; Yoshikawa T.; Kogure N.; Kitajima M.; Takayama H.; Biogenetically Inspired Total Syntheses of *Lycopodium* Alkaloids, (+)-Flabellidine and (–)-Lycodine. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11618. d) Ishida H.; Kimura S.; Kogure N.; Kitajima M.; Takayama H.; The First Asymmetric

- Total Synthesis of Lycoposerramine-R. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 7762.e)
- Nakayama A.; Kogure N.; Kitajima M.; Takayama H.; Asymmetric Total Synthesis of a Pentacyclic Lycopodium Alkaloid, Huperzine-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8025.g) Nishikawa Y.; Kitajima M.; Takayama H.; First Asymmetric Total Syntheses of Cernuane-Type *Lycopodium* Alkaloids, Cernuine, and Cermizine D. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1987.
- 10) a) Gupta, R. N.; Castillo, M.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D.; Wrobel, J. T.; Biosynthesis of Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1360. b) Gupta, R. N.; Castillo, M.; MacLean, D. B.; Spenser, I. D.; Biosynthesis of Lycopodine. The Incorporation of Pelletierine. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1074. c) Hemscheidt, T.; Spenser, I. D.; Biosynthesis of Lycopodine: Incorporation of Acetate via an Intermediate with C_{2v} Symmetry. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3020. d) A Classical Paradigm of Alkaloid Biosynthesis Revisited: Acetonedicarboxylic Acid as a Biosynthetic Precursor of Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1799.
- 11) (a) Stork G.; Kretchmer R.A.; Schlessinger R.H.; The stereospecific total synthesis of dl-lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647. (b) Ayer W.A.; Bowman W.R.; Joseph T.C.; Smith P.; Synthesis of dl-lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1648. (c) Kim S.; Bando Y.; Horii Z.; Total synthesis of (\pm)-anhydrolycodoline and (\pm)-lycopodine. *Tetrahedron Lett.* 1978, *19*, 2293. (d) Kim S.; Bando Y.; Takahashi N.; Horii Z.; Synthetic Studies on the Lycopodium Alkaloids. IV. : Total Synthesis of dl-Anhydrolycodoline and dl-Lycopodine. *Chem. Pharm. Bull.* 1978, *37*, 636. (e) Heathcock C.H.; Kleinman E.F.; Binkley E.S.; A highly efficient total synthesis of (\pm)-lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8036. (f) Heathcock C.H.; Kleinman E.F.; Binkley E.S.; Total synthesis of lycopodium alkaloids: (\pm)-lycopodine, (\pm)-lycodine, and (\pm)-lycodoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1054. (g) Schumann D.; Mueller H.J.; Naumann A.; *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1700. (h) Wenkert E.; Broka C.A.; Synthesis of lycopodium alkaloids of the lycopodine structure type. *Chem. Commun. J. Chem. Soc.* **1984**, 714. (i) Kraus G.A.; Hon Y.S.; Bridgehead intermediates in organic synthesis: two direct syntheses of (\pm)-lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4341. (j) Kraus G.A.; Hon Y.S.; The Total Synthesis of Lycopodine Using Bridgehead Intermediates. *Heterocycles* **1987**, *25*, 377.(k) Grieco P.A.; Dai Y.; Carbocyclic Ring Construction via an Intramolecular Diels-Alder Reaction of an in Situ-Generated, Heteroatom-Stabilized Allyl Cation: Total Synthesis of (\pm)-Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5128.
- (l) Padwa A.; Brodney Jr. M.A.; Sheehan S.M.; Utilization of the Intramolecular

- Cycloaddition–Cationic π -Cyclization of an Isomünchnone Derivative for the Synthesis of (\pm)-Lycopodine. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 78. (m) Mori M.; Hori K.; Akashi M.; Hori M.; Sato Y.; Nishida M.; Fixation of Atmospheric Nitrogen: Synthesis of Heterocycles with Atmospheric Nitrogen as the Nitrogen Source.. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 637. (n) Yang H.; Carter R.G.; Zakharov L.N.; Enantioselective Total Synthesis of Lycopodine. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9238. (o) Yang H., Carter R.G.; Development of an Enantioselective Route toward the Lycopodium Alkaloids: Total Synthesis of Lycopodine. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4929. (p) Ma D.; Zhong Z.; Liu Z.; Zhang M.; Xu S.; Xu D.; Song D.; Xie X.; She X.; Protecting-Group-Free Total Synthesis of (-)-Lycopodine via Phosphoric Acid Promoted Alkyne Aza-Prins Cyclization. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4328.
- 12) Williams, D. A.; Mullins, R. J.; Miller, N. A.; Asymmetric conjugate addition reactions of allyl- and crotylstannanes. *Chem. Commun.* **2003**, 2220.
- 13) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E.; An Enantioselective Synthesis of FR182877 Provides a Chemical Rationalization of Its Structure and Affords Multigram Quantities of Its Direct Precursor. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393.
- 14) Valla, A.; Cartier, D.; Zentz, F.; Labia, R.; Atypical Oxidation Reaction by Thionyl Chloride: Easy Two-Step Synthesis of N-Alkyl-1,4-dithiines. *Synthetic Commun.* **2006**, *36*, 3591.
- 15) a) Marcoux, D.; Bindschädler, P.; Speed, A. W. H.; Chiu, A.; Pero, J. E.; Borg, G. A.; Evans, D. A.; Effect of Counterion Structure on Rates and Diastereoselectivities in α,β -Unsaturated Iminium-Ion Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3758. b) Wang, Y.-H.; Ye, J.-L.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q.; Reductive hydroxyalkylation/alkylation of amines with lactones/esters. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6504.
- 16) Michelis, C. D.; Rocheblave, L.; Priem, G.; Chermann, J. C.; Kraus, J. L.; New Anti-HIV Derivatives: Synthesis and Antiviral Evaluation. *Bioorgan. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1253.
- 17) a) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama T.; A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagentst. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189. b) Fukuyama, T.; Tokuyama, H.; Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters. *Aldrichimica Acta.* **2004**, *37*, 87.

- 18) Wada E.; Pei W.; Yasuoka H.; Chin U.; Kanemasa S.; Exclusively endo-selective lewis acid-catalyzed hetero diels-alder reactions of (*E*)-1-phenylsulfonyl-3-alken-2-ones with vinyl ethers. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1205.
- 19) Evans D. A.; Scheerer J. R.; Polycyclic Molecules from Linear Precursors: Stereoselective Synthesis of Clavolonine and Related Complex Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6038.
- 20) Dery M.; Lefebvre L.-P. D.; Aissa K.; Spino C.; N-Heteropolycyclic Compounds from the Formal Intramolecular (4 + 1)-Cycloaddition of Chromium Aminocarbenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5456.
- 21) McLaughlin N. P.; Evans P.; Dihydroxylation of Vinyl Sulfones: Stereoselective Synthesis of (+)- and (-)-Febrifugine and Halofuginone *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 518.
- 22) Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M.; Design, synthesis, and biological evaluation of cytotoxic 11-aminoalkenylindenoisoquinoline and 11-diaminoalkenylindenoisoquinoline topoisomerase I inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5147.
- 23) Miguel I. D.; Velado M.; Herradón B.; Mann E.; Synthetic studies on the application of the intramolecular azide-alkene 1,3-dipolar cycloaddition reaction in the construction of the core structure of complex alkaloids. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4617.
- 24) Trost, B. M.; Li, C.-J.; Phosphine-Catalyzed Isomerization - Addition of Oxygen Nucleophiles to 2-Alkynoates. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819.
- 25) McLeod, M. C.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Formal Synthesis of Berkelic Acid: A Lesson in α -Alkylation Chemistry. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 400.
- 26) Gebauer J.; Arseniyadis S.; Cossy J.; A Concise Total Synthesis of Melithiazole C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3425.
- 27) Yu L.; Wang H.; Akhmedov N. G.; Sowa C.; Liu K.; Kim H.; Williams L.; Direct Entry to 4,10-Didesmethyl (9S)-Dihydroerythronolide A via Catalytic Allene Osmylation. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2868.

謝辞

本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました高山廣光教授に心より感謝申し上げます。

機器測定から構造解析、博士論文作成に至るまで、有益な御助言と御指導を賜りました北島満里子准教授に心より御礼申し上げます。

X線結晶構造解析をはじめ、機器分析から構造解析に至るまで御助言、御討論を頂きました小暮紀行助教に心より感謝申し上げます。

多くの御助言と御討論を頂きまし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も心より感謝致します。

最後に、著者の長年にわたる研究生活を支援して下さいました家族に心より感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Wada K.; Kogure N.; Kitajima M.; Takayama H.
Concise Asymmetric Total Synthesis of Lycopodine and Flabelliformine via
Cascade Cyclization Reaction.
Tetrahedron Lett. **60** (2), 187-190 (2019).

論文審査委員

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

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