

抗腫瘍性マンザミン A の主要脂環部 4 環性縮合環の合成研究

1993 年

(薬品合成化学教室)

保坂 俊弘

本論中、以下の略号を用いた。

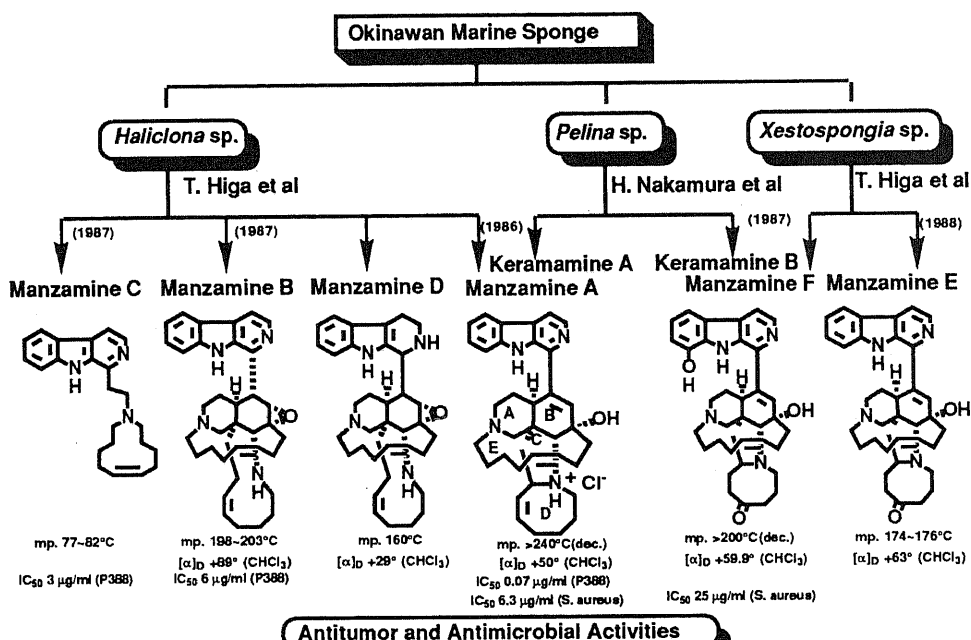
BOC	t-Butoxycarbonyl
CSA	Camphor sulfonic acid
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,0]octane
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridine
DCC	Dicyclohexyl carbodiimide
DIBAL	Diisobutylaluminum hydride
DME	Dimethoxyethane
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DPPA	Diphenylphosphoryl azide
LDA	Lithium diisopropylamide
mCPBA	m-Chloroperbenzoic acid
MOM	Methoxymethyl
MsCl	Methanesulfonyl chloride
NCS	N-Chlorosuccinimide
PCC	Pyridinium chlorochromate
PDC	Pyridinium dichromate
PPTS	Pyridinium p-toluenesulfonate
SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl
TCF	Trichloromethyl chloroformate
TFA	Trifluoroacetic acid
TFAA	Trifluoroacetic anhydride
THF	Tetrahydrofran
TsOH	p-Toluenesulfonic acid
TMSCl	Trimethylsilylchloride

目次	-----	1
序論	-----	2
本論	-----	7
第一章 アセチルピリジンより ABE 環系合成へのアプローチ	-----	7
序節		
第一節 ピリジニウム塩の還元による合成アプローチ	-----	9
第二節 アミド化による合成アプローチ	-----	11
第二章 ABCD 環系化合物の合成	-----	14
序節		
第一節 ジエノフィルの合成	-----	17
第二節 三環性化合物の合成	-----	18
第三節 四環性化合物の合成	-----	20
総括	-----	30
実験の部	-----	33
第一章		
第一節に関する実験	-----	34
第二節に関する実験	-----	39
第二章		
第一節に関する実験	-----	49
第二節に関する実験	-----	52
第三節に関する実験	-----	59
謝辞	-----	79
発表論文、学会発表	-----	80
引用文献	-----	81

序論

近年、海に対する関心の高まりと共に豊富な海洋資源を医薬品などの有用な物質の開発に応用しようとする動きが活発となった。その結果、豊富な海洋生物に薬理活性物質を求めて探索が行なわれ、多数の新規物質が得られている。

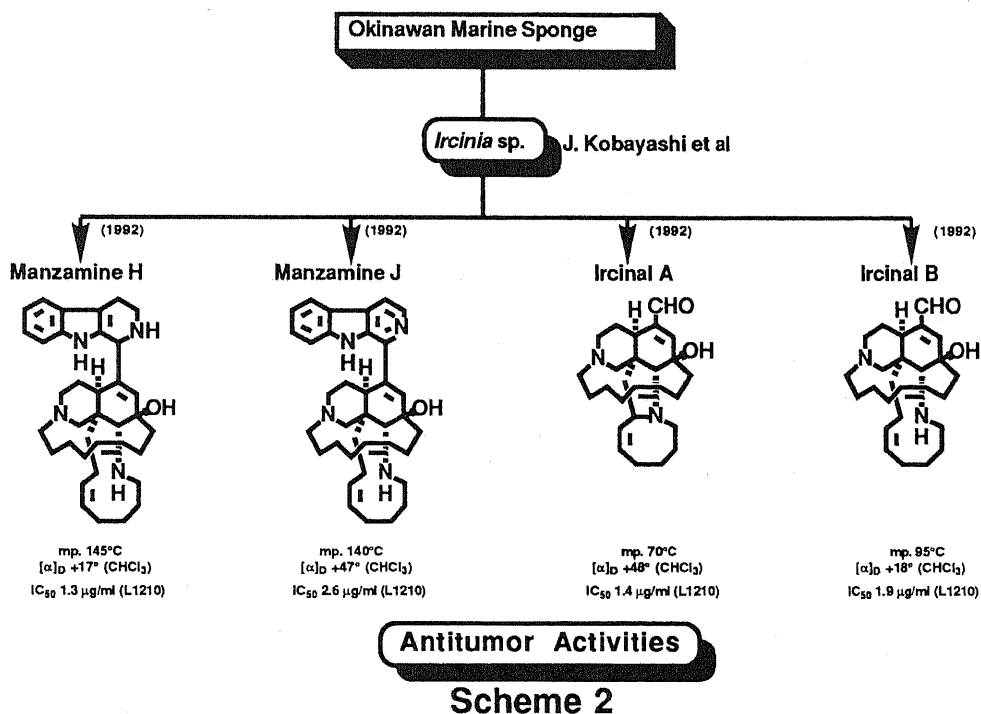
中でも、海綿は容易に大量の試料が入手でき、且つ、抗菌性、抗カビ性、細胞毒性をはじめ、さまざまな生物活性を示す種類が多いことから医薬品素材探索の格好のターゲットとなっている。しかし、それらの中に含まれる興味ある成分は、極僅かにしか含まれていない場合が多く、合成による量的な確保が重要な問題になってくる。更に、これらの中には陸上生物には見られない新規な骨格を有する化合物も数多く含まれていることから、合成化学的見地からも非常に興味を持たれている。筆者は強い生物活性を示し、且つ新規な骨格を有する海洋天然物として、海綿より単離されたマンザミン A を取り上げ、その主要脂環部縮合環の合成アプローチを検討した。マンザミン A は 1986 年、比嘉らにより沖縄産海綿 (*Haliclona* sp.) から単離構造決定された抗菌性 (*S. aureus*, MIC=6.3 $\mu\text{g/ml}$)、強力な抗腫瘍性 (P388, IC₅₀=0.07 $\mu\text{g/ml}$) を有する新規な β -カルボリンアルカロイドである¹⁾。



Scheme 1

マンザミン A は β -カルボリンの他に A, B, C, D, E の 5 つの脂環が高度に縮合した複雑な環系を有し、その構造は X 線解析により絶対構造を含めて

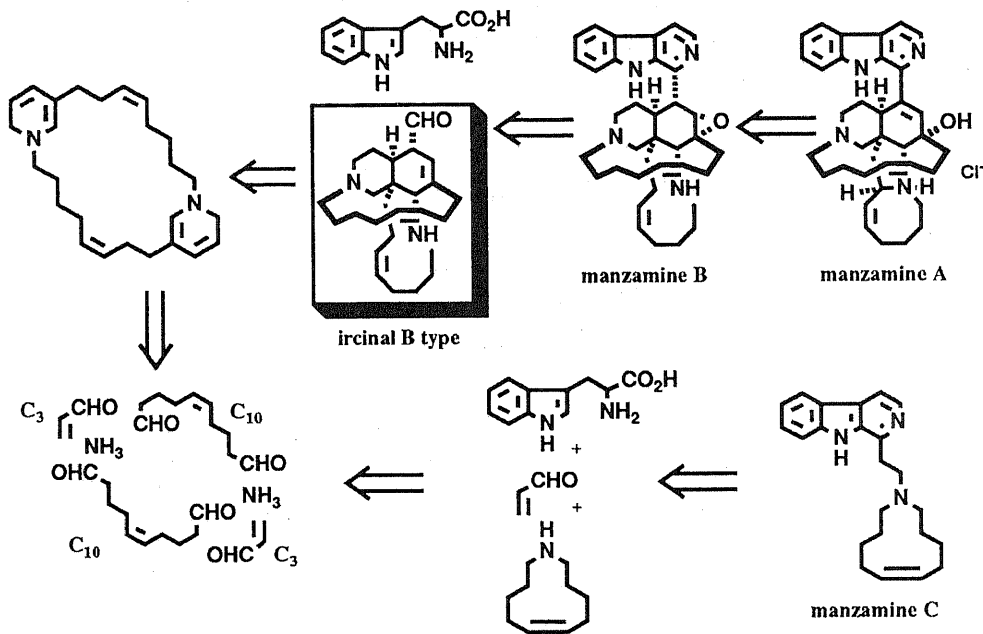
明かにされた。その後、マンザミン類は沖縄産海綿より次々単離されて現在までのところ A, B, C, D, E, F, H, J の 8 つの同族体が報告されている。即ち、1987 年、比嘉らは *Haliclona* sp. よりマイナーアルカロイドとしてマンザミン B, C の単離構造決定を行なった。²⁾ (Scheme 1) さらにその後、彼等はマンザミン D 及び、E, F をそれぞれ *Haliclona*.sp., *Xestospongia* sp. より単離し、その構造決定を行なった。³⁾ 一方、中村らは *Pelina* sp. より抗菌活性を示すケラマミン A, B を単離した。⁴⁾ しかし、これらは後にマンザミン A, F と同一物であることが判った。また、小林らは *Ircinia* sp. よりマンザミン H, J の単離構造決定を行なったことを報告した。⁵⁾ (Scheme 2) これらの由来は海綿自身によるものか、或いは、共生微生物により生産されるのかは不明であるが、陸上植物に類例のない複雑な構造を有することから生合成的に興味をもたれる化合物である。



ごく最近、マンザミン A の生合成に関する研究成果が 2 つのグループにより報告された。

小林らは沖縄産海綿 (*Ircinia* sp.) よりマンザミン A, B の生合成中間体と考えられるイルシナル A, B の単離構造決定をおこなった。さらに、イルシナル A からマンザミン A への化学変換を行い、生合成における最終段階の解明の手がかりを与えた。⁵⁾

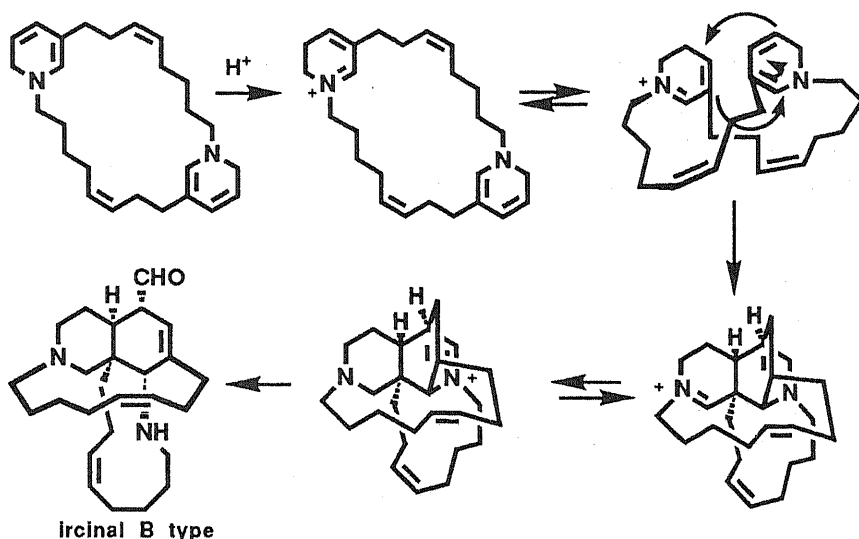
一方、Baldwin らは非常にユニークな生合成経路を提案し注目をされた。6) 彼らはマンザミン類の構造からマンザミン類の脂環部が対称 C10 アルデヒド、アクロレイン、アンモニアから生合成される可能性を示唆した。即ち、これらの単純な化合物からアザシクロウンデセンや環状ジヒドロピリジンが生合成されると推察している。アザシクロウンデセンはマンザミン C の生合成中間体と考えられ、一方、環状ジヒドロピリジンは分子内 Diels-Alder (以下 DA) 反応によりイルシナル B タイプの化合物に変換され、ついで、トリプタミンと反応すればマンザミン B や A を生成すると考察した。(Scheme 3)



Scheme 3

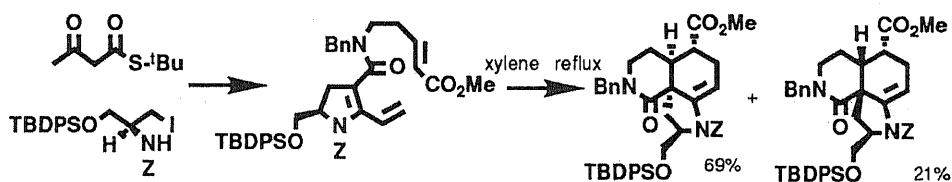
Baldwin らはこの環状ジヒドロピリジンからイルシナル B タイプの化合物への変換の詳しいメカニズムを以下のように提案している。(Scheme 4) 即ち、先ずジヒドロピリジンの片方がプロトネーションしイミニウム塩を生成する。次に、このイミニウム型ジヒドロピリジンをジエノフィルとして、もう一方のジヒドロピリジン環をジエンとする分子内 DA 反応が起こる。最後に、redox exchange を起した後、イミニウム塩が加水分解されるとイルシナル B 型化合物が生成するというプロセスである。

Reaction Mechanism

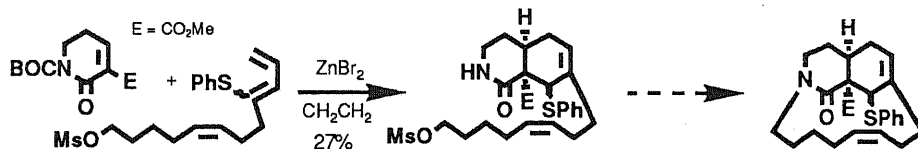


Scheme 4

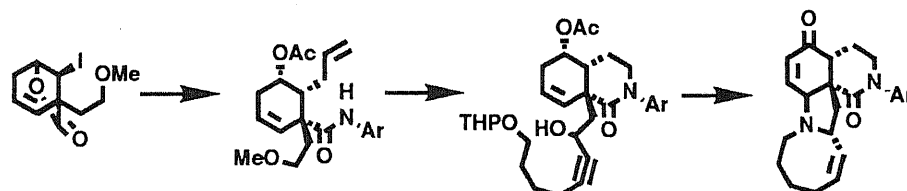
さて、マンザミン A の合成に関する研究は活発に行なわれており、その成果が、いくつかのグループにより報告されている。まず、Pandit らはアセト酢酸チオエステルから誘導されるトリエンの分子内 DA 反応によりピロイソキノリン環が合成できることを報告している。(Scheme 5)



K. M. J Brands, A. P. Meekel, U. K. Pandit, *Tetrahedron*, 1991, 47, 2005.



D. de O. Imbroisi, N. S. Simpkins, *J.Chem.Soc. Perkin Trans 1*, 1991, 1815.

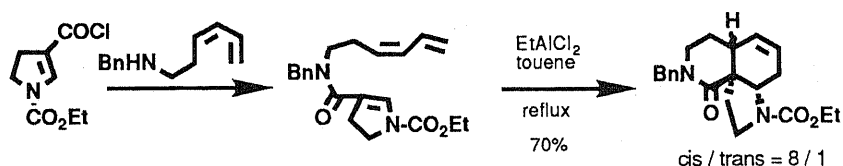


J. A. Campbell, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6247.

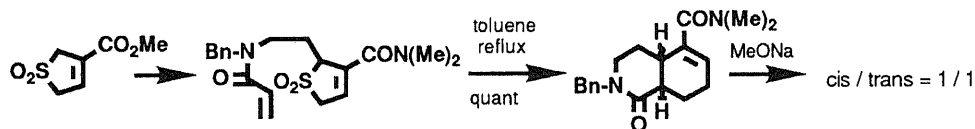
Scheme 5

彼らは光学活性体でも同様に変換を行い光学活性な3環性化合物の合成に成功している。Simpkinsらは活性化基を備えたジヒドロピロジノンとジェンとのDA反応を行い、得られたイソキノリン誘導体の分子内環化を検討しているが3環性化合物へ変換は成功していない。Hartらは最近、安息香酸から誘導したシクロヘキセン誘導体からイソキノリン誘導体に導き、さらに多工程を経て初の4環性化合物の合成に成功している。

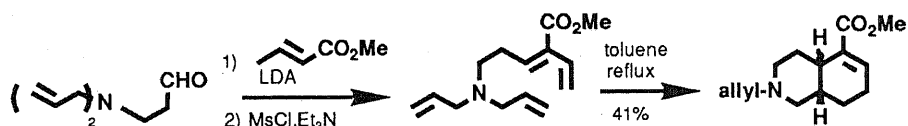
さらに、Martinらトリエンの分子内DA反応によりシス/トランス=8/1で収率良くピロイソキノリンを構築している。(Scheme 6) また、Leonardら、Markóらも分子内DA反応を利用するイソキノリン環の構築法を検討している。



S. F. Martin, T. Rein, Y. Liao, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6481.



J. Leonard, S. P. Fearnley, D. M. B. Hickey, *Synlett*, **1992**, 272. cis / trans = 1 / 7



I. E. Markó, A. Chesney, *Synlett*, **1992**, 275.

Scheme 6

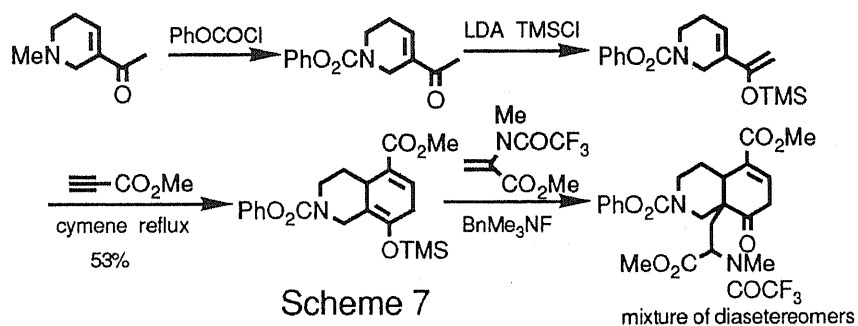
当研究室でも以前よりマンザミン A の合成研究を行なっている。⁷⁾ 著者はこれらの成果を基にして合成法を発展させ、新しい反応を発展しつつ2つのアプローチでマンザミン A の脂環部縮合環系の合成を行ない、ABC D環を含む4環性化合物の合成を達成した。本論文は2つの章から構成される。第一章としてアセチルピリジよりABE環系合成へのアプローチ、第二章として、4環性化合物の合成について述べる。

本論

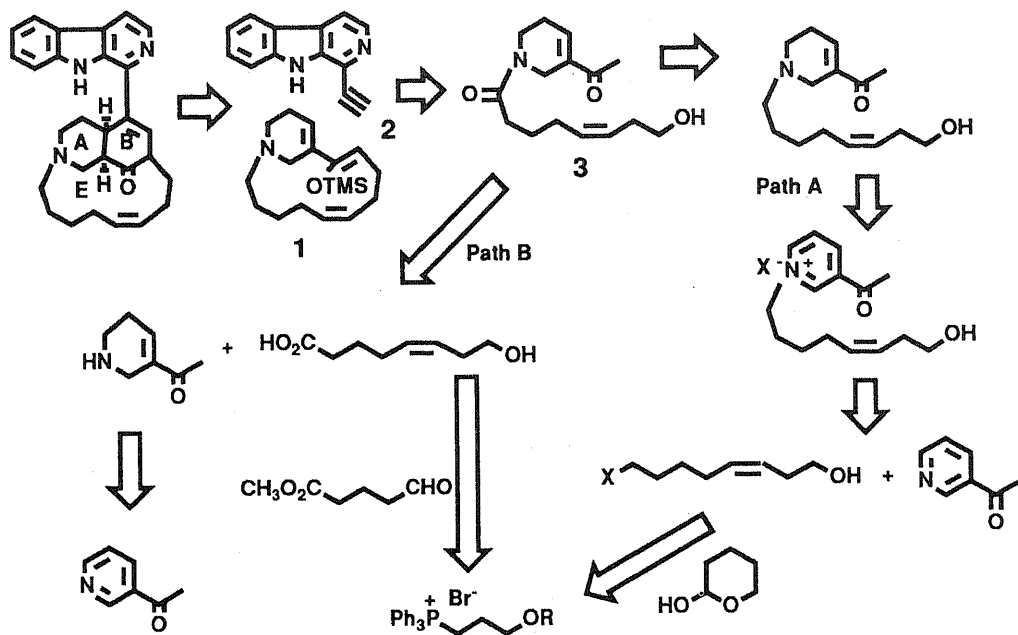
第一章 アセチルピリジンより ABE 環系への合成アプローチ

序節

当研究室の馬はスキーム示したルート、即ち、シロキシジエンとジエノフィルとの DA 反応によりイソキノリン環の構築を行なった。^{7d)} (Scheme 7)



筆者はこの合成戦略を応用すれば ABE 環の構築ができると考えスキームに示したような合成戦略をたてた。即ち、13 員環を有するジエン (1) とアセチレン誘導体 (2) との DA 反応を行なえば一挙に ABE 環が構築できるものと考えた。(Scheme 8)



Scheme 8

ジエン (1) はアセチルピリジン誘導体 (3) から得ることにした。アセチルピリジン誘導体 (3) はラクトールの Wittig 反応により得られるオレフィンと、ピリジンから得られるピリジニウム塩の還元により得られると考えた。(path A) 一方、別途ルートとしてアミンとカルボン酸との縮合反応により得る計画をたてた。アミンはピリジンから得られるアレクロンの脱メチル化により得ることにした。また、カルボン酸はラクトンから得られるアルデヒドの Wittig 反応により得ることにした。(Path B) 以上の計画に従いの合成を検討した。その結果について述べる。

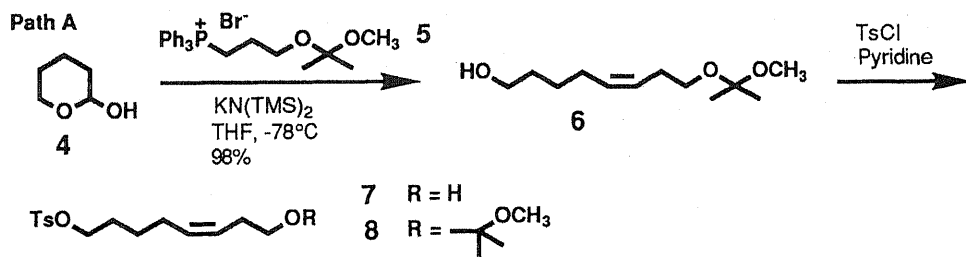
第一節 ピリジニウム塩の還元による合成アプローチ

序節に述べたように Path A に沿って反応を検討した。まず、側鎖となるオクテノール誘導体 (8) の合成を行なうことにした。オクテノール誘導体は δ -Valerolactol (4) とホスホニウム塩 (5) の Wittig 反応により合成することにした。(4) と (5) は文献既知の方法で合成した。

即ち、ジヒドロピランを塩酸酸性下、水和してラクトール (4) を得た。⁸⁾ 一方、3-bromopropanol とトリフェニルホスフィンをトルエン中加熱還流して得られたホスホニウム塩を isopropenyl methyl ether と反応するとホスホニウム塩 (5) が得られた。⁹⁾

このようにして得られたラクトール (4) とホスホニウム塩 (5) の Wittig 反応を行なった。ホスホニウム塩を THF 中、 -78°C で $\text{KN}(\text{TMS})_2$ と反応しイリドを生成させた後、ラクトールを加え室温に戻すとオレフィン (6) が得られた。(Scheme 9)

次に、オレフィン (6) のトシル化を行なった。オレフィン (6) を氷冷下、ピリジン中トシルクロドと反応し、溶媒を減圧留去すると脱アセタール化が起り、アルコール体 (7) が得られた。このアルコールは ^{13}C -NMR により 13 本のピークが観測されることから、ほぼ単一物であることが判った。また、IR により 965 cm^{-1} にトランス二置換オレフィンの吸収が観測されなかったことから、シス体であることが判った。

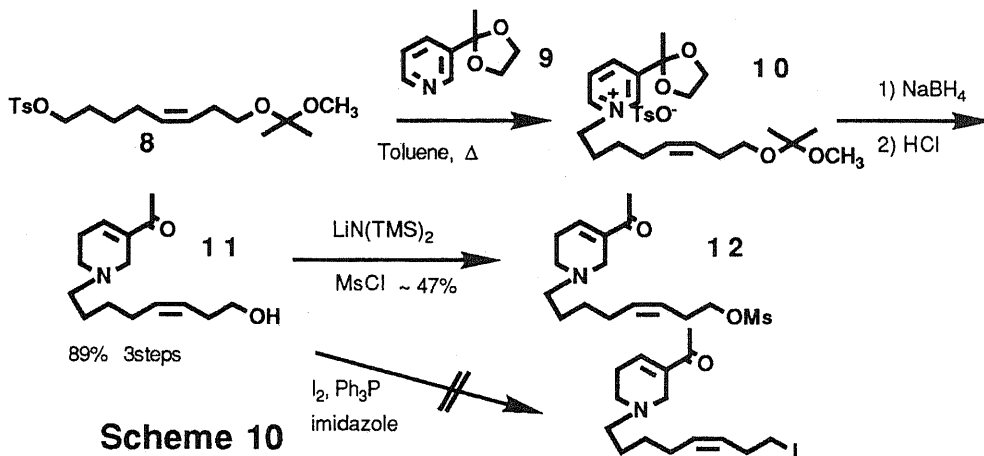


Scheme 9

一方、脱アセタール化を防ぐため、オレフィン (6) とトシルクロドと反応後、反応液に飽和重曹水と氷を加えてから後処理を行なうとアセタールのトシレート (8) が得られた。このトシレート (8) とピリジン (9) とをトルエン中加熱還流した後、溶媒を留去すると粗ピリジニウム塩 (10) がカラメルとして得られた。(Scheme 10) このピリジニウム塩を NaBH_4 還元する

とアルコール (11) が得られた。この構造は IR により 1660 cm^{-1} に α β -不飽和ケトンの吸収を有すること、また ^1H -NMR により 6.92 ppm に 1H 分のオレフィンプロトンのピークが観測されることから支持される。

次に、このアルコール(11)の13員環閉環を行なうため水酸基を脱離基に換えることとした。先ず、沃素化を検討した。アルコールを室温でベンゼン中 I_2 , Ph_3P , Imidazole と反応したが複雑な反応混合物を得るにとどまった。そこで、メシル化を行なった。アルコールを THF 中 $-78^\circ C$ で $LiN(TMS)_2$ と反応しメシルクロリドを加え室温に戻したところメシレート(12)が得られたが満足いく収率で反応は進行しなかった。



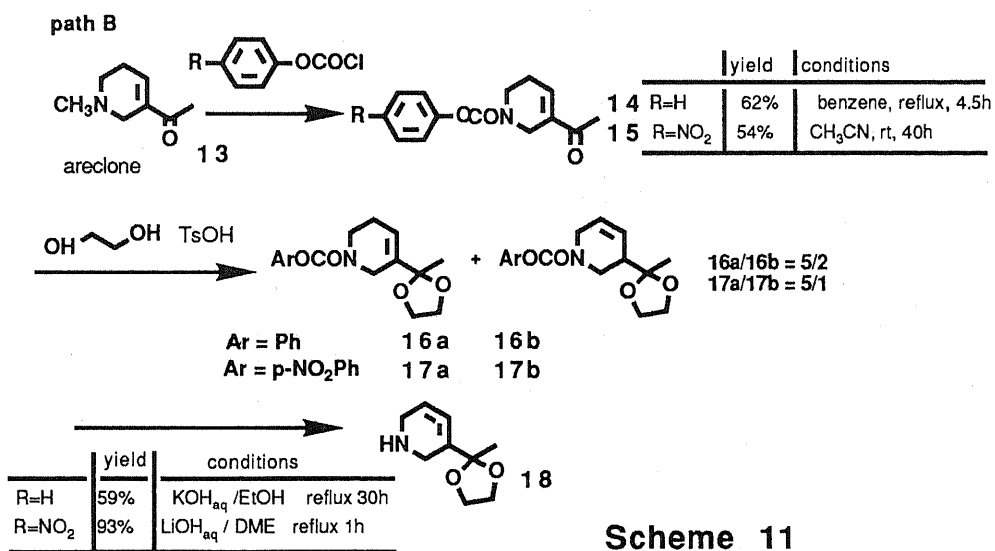
この結果は、窒素原子がメシル化されアンモニウム塩が生成するためと考えられる。またここで得られたメシレートは不安定であり室温で保存ができないことが判った。このことは、アミンとメシル基が反応を起こし分解する可能性を示唆している。このため Path A に沿った合成を断念して Path B による合成を行なうこととした。

第二節 アミド化による合成アプローチ

次に、Path B 即ち、アミンとカルボン酸の縮合によりアセチルピリジン誘導体 (3) を得るルートに沿って反応を検討することにした。アミンはアレコロン (13) より得ることとした。先ず、アレコロンを文献既知の方法で合成した。¹⁰⁾ 即ち、アセチルピリジンを沃化メチルによりメチル化し、得られたピリジニウム塩を NaBH_4 還元するとアレコロン (13) が得られた。

次にアレコロンの脱メチル化を行なった。既に当研究室の馬はアレコロンとクロロ炭酸フェニルをベンゼン中加熱還流してカルバメート (14) を合成している。筆者はこの方法に従いカルバメート (14) を合成した。^{7d)}

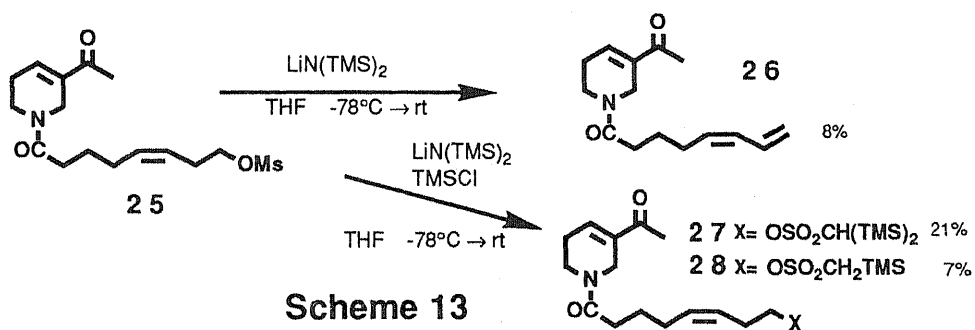
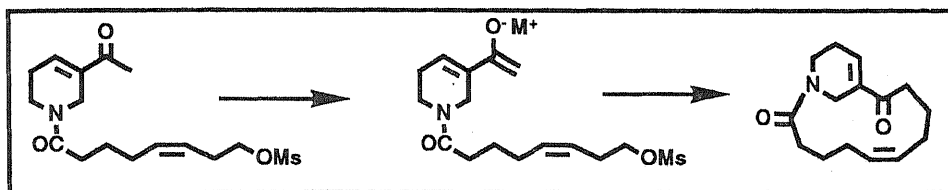
このようにして得られたカルバメートのケタール化を検討した。カルバメートとエチレングリコールとをトルエンスルホン酸存在下、Dean-Stark 装置を付けベンゼン中脱水しながら加熱還流すると一部にオレフィンの異性化が起こり Δ^3 体 (16a) と Δ^4 体 (16b) が 5/2 の割合の混合物が得られた。(Scheme 11) この (16a,b) の混合物を含水メタノール中、トルエンスルホン酸処理すると単一なカルバメート (14) に戻ることが判り、混合物のまま反応を進めても良いことが判った。この 16a,b の混合物をエタノール中、40% 水酸化カリウムを加えて 30 時間加熱還流するとアミン (18) (59%) が得られた。



Scheme 11

しかし、脱カルバメート化に長時間が必要であり、また、満足いく収率で反応が進行しなかった。そこで、より容易に脱カルバメート化が進行すると考えられる p-ニトロフェニルカルバメート体 (15) の合成を行なうことにした。

Plan

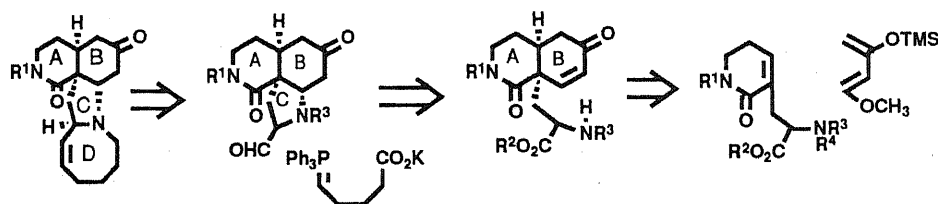


メシレート (25) を TMSCl 存在下、 LiN(TMS)_2 と反応するとメシル基が TMS 化された化合物 (27), (28) が得られた。これらの結果から、このルートでの ABE 環の構築は困難であると考え ABCD 環の構築について次に検討を進めることとした。

第二章 ABCD環系化合物の合成

序節

筆者は次のターゲットとして ABCD 環を含む四環性化合物を設定した。そこで、前駆体として三環性化合物を考えた。この三環性化合物の AB 環がシス配置であることから、合成の基本戦略として分子間 DA 反応によるアプローチの検討を行なうこととした。(Scheme 14)



Scheme 14

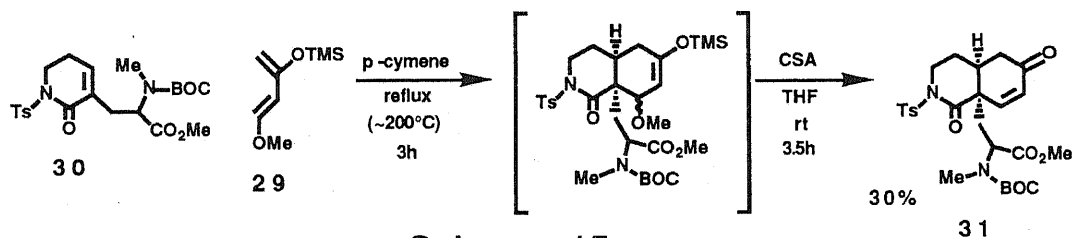
即ち、ジヒドロピリジノンと Danishefsky diene (29) の DA 反応により置換イソキノリン骨格を構築しようとするものである。この反応を効率よく行なうためには適切な置換基の選択と反応条件の設定が重要な課題となってくる。

既に、当研究室ではこの鍵反応であるシロキシジエンとジヒドロピリジノンとの DA 反応に及ぼす置換基の影響を検討してきた。(Table 1) その結果、N-ベンジル体 (34) や BOC 体 (35) では DA 反応は進行しないが、p-ニトロベンゾイル体では 3 位に置換基がない基質 (36) の場合、DA 付加体 (57%) が得られることが判った。^{7a)} しかし、3 位にアミノ酸残基を導入した基質 (37) では反応は複雑となってしまった。そこで、強力な電子吸引性有する Ts 体で反応したところ 3 位に置換基の無いもの (38)、及び、メチル基を有するもの (39) から、それぞれ、50, 45% の収率で DA 付加体を得られることが明らかとなった。この傾向は、MNDO 法によって求められた LUMO の軌道のエネルギーによっても説明できる。即ち、これら 2 つのジエノフィルのエネルギーレベルは明らかに他のジエノフィルに比べて低く、より活性なジエノフィルであることが示唆される。

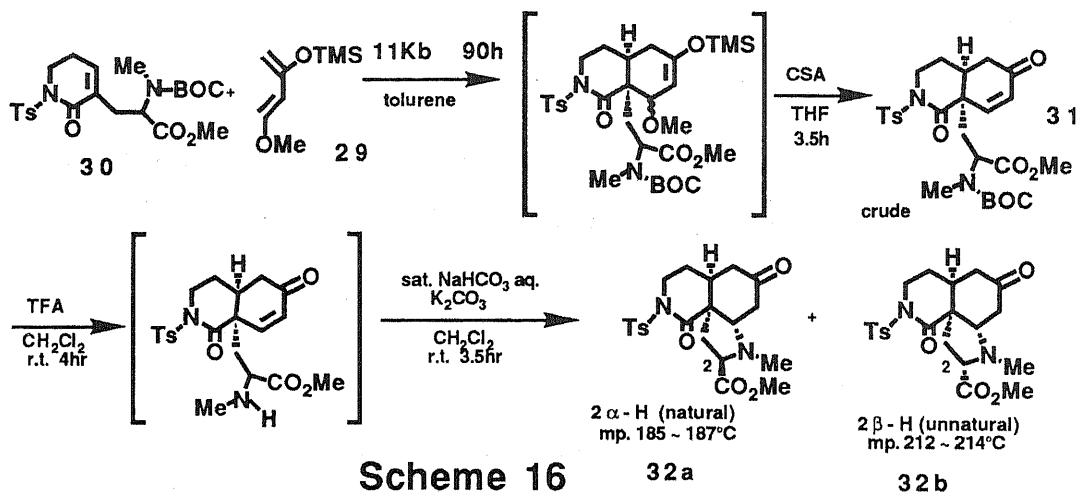
Table 1

dienophiles	conditions	yield (%)	Calculation	
			HOMO	LUMO
3 4	xylene, reflux	5h NR	-9.2874	-0.0002
3 5	xylene, reflux	5h NR	-10.6093	-0.2750
3 6 R = H	xylene, reflux	5h 57	-10.4351	-1.1884
3 7 R = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ N(Me)CO ₂ Me	xylene, reflux	NR		
3 8 R = H	xylene, reflux	5h 50	-10.1151	-1.8193
3 9 R = Me	p-cymene, reflux	5h 45	-10.1166	-1.7941

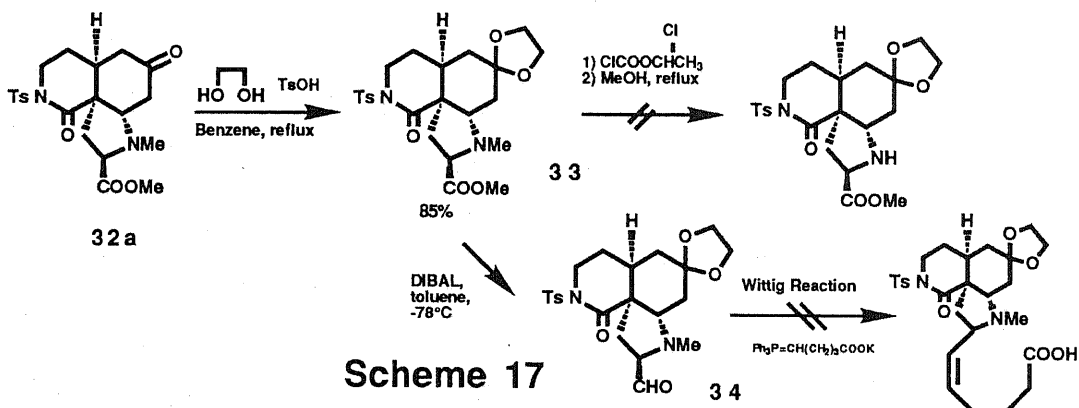
一方、マンザミン A 合成に必要なアミノ酸残基を 3 位に有する N-トシルピリジノン (30) と Danishefsky diene (29) とをパラシメン中 3 時間加熱還流すると DA 付加体 (31) (30%) が得られることが判った。(Scheme 15) このように N-トシル基の方が電子吸引性と熱安定性の両面で優れていることが判り、さらに収率向上のため種々の検討が行なわれた。



その結果、最も有効な方法としてこの反応を超高圧下行うという改良法が見出された。(Scheme 16) 即ち、ジエノフィル (30) とジエン (29) をトルエン中 11Kb 室温で 90 時間反応すると DA 付加体 (31) が得られた。得られた DA 付加体 (31) を単離することなく脱 BOC 化し、ついで、炭酸カリウムで処理すると三環性化合物が (32a,b) (ジエノフィルから 60%) 得られた。これらの三環性化合物の相対配置は X 線結晶解析により明らかにされた。7b,c)



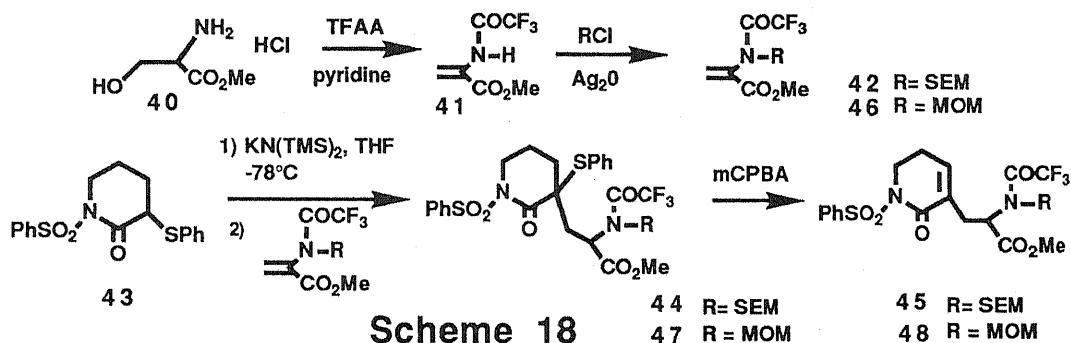
このような背景をもとに、三環性化合物から、第4の環を構築するための予備的な検討を行なった。先ず、3環性化合物をケタール化後、エステルを還元してアルデヒド(34)に導き、Wittig反応による側鎖の伸張を検討したが成功しなかった。一方、33のN-メチル基の脱メチル化の良い条件も見いだせなかった。



第一節 ジエノフィルの合成

このような結果から、簡便に合成にでき、なおかつ、後の変換の容易な保護基を有するジエノフィルを再度、探索をすることにした。その結果、NにCOCF₃基を有するアクリレートが簡便に合成できることが判った。

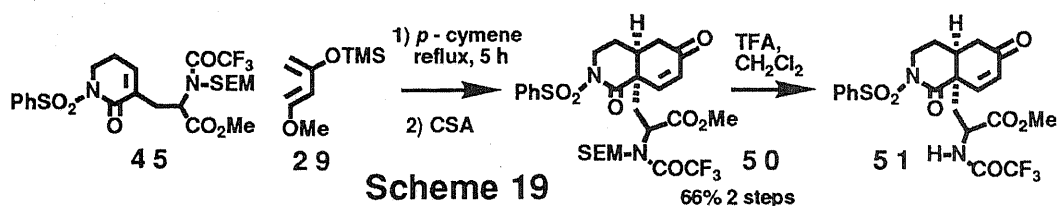
即ち、DL-serine methylester hydrochloride (40) をピリジン中、TFAAと反応するとNのトリフロロアセチル化と同時に脱水が起こりアミドアクリレート(41)が得られた。このアクリレートのNHの保護基を検討した。保護基としては脱保護を容易に行なうことができると考えられるMOM基、SEM基を用いることにした。アクリレートとSEMClをDMF中、酸化銀と反応するとアミドアクリレート(42)が得られた。



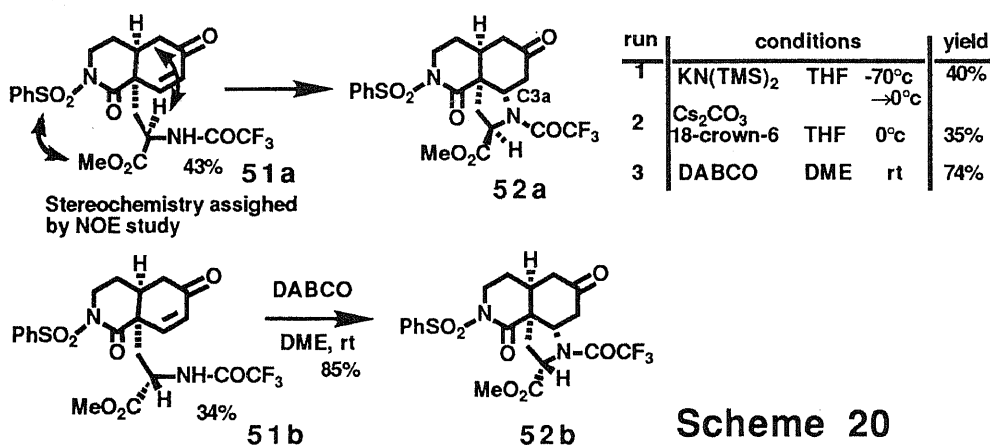
このアクリレート(42)とピペリドン(43)とを触媒量(0.1 mol eq)のKN(TMS)₂とTHF中-78°CでMichael付加を行なうと、定量的に反応が進行することが判った。得られたマイケル付加体(44)をmCPBA酸化してジエノフィル(45)に導いた。¹³⁾MOM体も同様に合成し収率良くこのジエノフィル(48)に導くことができた。

第二節 三環性化合物の合成

COCF₃ 基と SEM 基又は MOM 基のような N の保護基の選択はジエノフィルの合成を容易にただけでなく DA 反応にも大きな影響を与えることが判った。即ち、このジエノフィル (45) と Danishefsky diene (29) とを *p*-シメン中、常圧下加熱還流すると DA 付加体 (50) が 66% の高収率で得られた。このように保護基を変換するだけで、先のような超高压を用いなくても反応が進行し原料合成が容易になることが判った。そこで、次に DA 付加体の脱 SEM 化を検討した。SEM 基の脱保護の方法としては、フッ素イオンと反応する方法、酸処理による方法が知られている。¹⁴⁾ 先ず、フッ素イオンによる脱保護を検討した。DA 付加体 (50) と KF, 18-crown-6 とを THF 中で反応したが脱 SEM 体 (51) は得られず、分解物を得るにとどまった。この結果により、DA 付加体 (50) が弱塩基性条件下でも不安定であることが考えられた。そこで、酸性条件下での脱保護を検討したところ、DA 付加体 (50) を塩化メチレン中 TFA と処理すると脱 SEM 体 (51) がジアステレオマーの混合物として得られた。(Scheme 19)



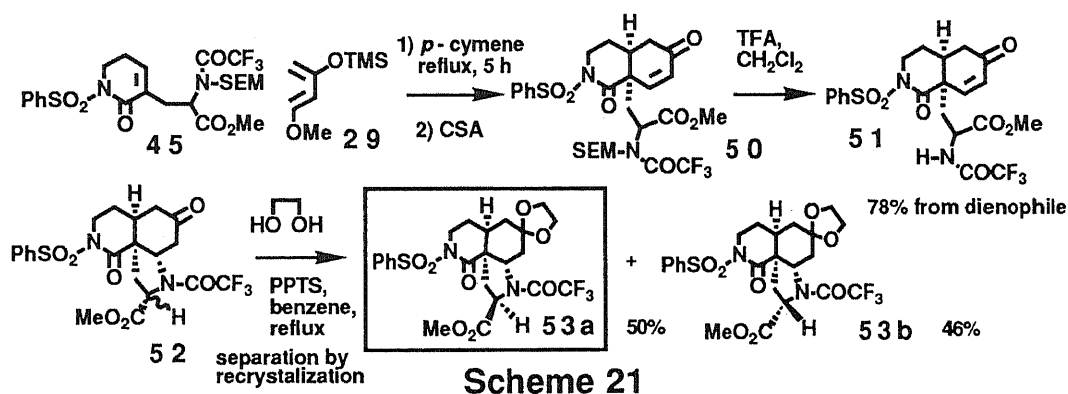
これらのジアステレオオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することができ、その立体化学を NOE により推定した。(Scheme 20)



即ち、2つのジアステレオマーの内、低極性の化合物のNOEを測定すると側鎖のメチンプロトンとイソキノリン環のC4a位またはC5位の α -プロトンとの間にNOEが観測され、一方、メチルエステルとベンゼンスルホン基の間にNOEが観測された。このことから、この化合物の相対配置は51aで示され、天然物と同じであると推定した。もう、一方のジアステレオマーは51bで示される。

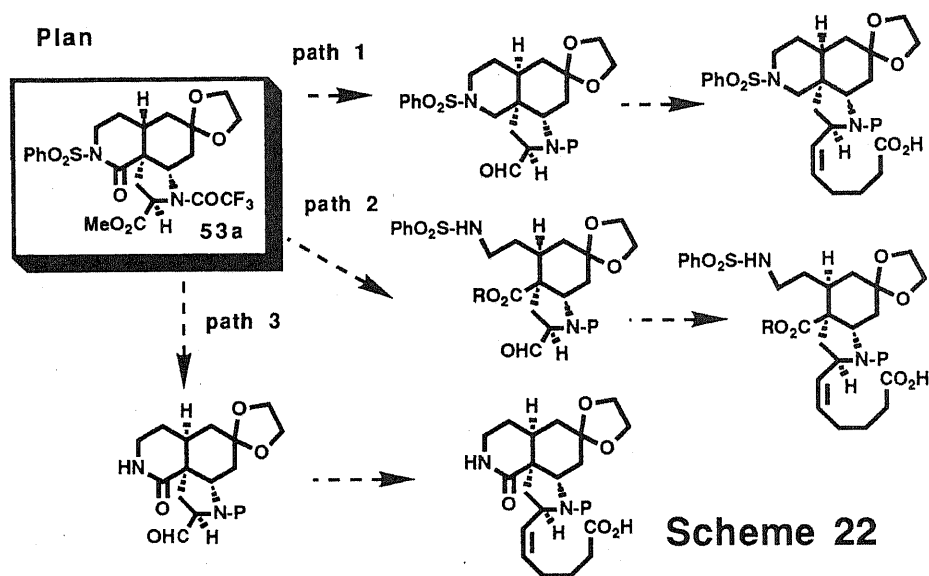
次に、このようにして得られた脱SEM体(51a)の分子内環化反応を検討した。その結果、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$ や炭酸セシウムを用いた場合30-40%程度で環化体(52a)が得られることが判った。これに対し、DABCOを用いた場合、収率良く環化成績体(52a)が得られることが判った。この構造は $^1\text{H-NMR}$ によりオレフィンプロトンとNHが消失し、新たに4.83 ppmにC3a位プロトンが観測されたことより支持される。同様に、非天然型の立体配置を持つ化合物(51b)についても、DABCOにより収率良く環化成績体(52b)が得られることが判った。これらの三環性化合物の相対配置をNOEにより確実にしようと考えた。しかし、5員環上の2つのメチンプロトンのケミカルシフトがほぼ同じであったため、これらの2つのプロトンの間のNOEを観測することができず、この段階で立体構造の確認はできなかった。

次に、大量合成の行なうためより簡便なDA反応、脱SEM化、及び異性体分離法を検討した。即ち、DA反応後、得られたDA付加体(50)を単離精製することなく脱SEM化を行なうと脱SEM(51)体がジエノフィルから収率78%で得られた。(Scheme 21)更に、この脱SEM体をジアステレオマーの混合物のままDABCOにより閉環した後、ケタール体(53)に導くと2つのジアステレオマーが再結晶により容易に分離でき天然型三環性化合物(53a)が50%の収率で得られた。このようにしてABC環の構築を今までの方法よりも収率良く簡便に行なうことが出来た。



第三節 四環性化合物の合成

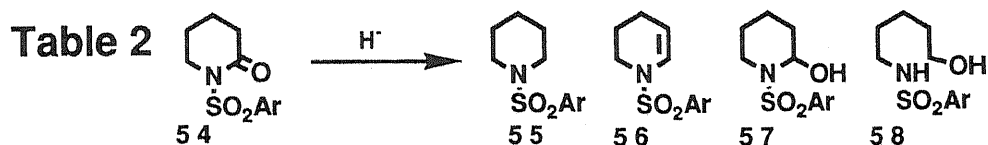
上述のようにマンザミン A の ABC 環を有する三環性化合物の合成に成功したので、次に、これより D 環の構築の検討に移った。それにはケタール体 (53a) のエステルをアルデヒドに還元した後、Wittig 反応により側鎖の伸長をすれば良いと思われる。しかし、A 環のカルボニル基が単なるアミドではなくイミド型であるため求核試薬の攻撃を受けやすく、エステルの還元条件下でも変化をすることが判った。そこでこの問題を解決するために 3 つの方法を検討した。(Scheme 22) Path 1 は A 環のカルボニル基を選択的に還元し安定なスルホンアミド型にするルートである。Path 2 は A 環を開環した後、先に D 環構築し、その後 A 環を再閉環するルートである。Path 3 は A 環のベンゼンスルホニル基を選択的に除去するルートである。これらのルートに従って四環性化合物の合成を行なうこととした。



Scheme 22

先ず Path 1 に沿ってモデル反応を検討した。まずモデル化合物としてベンゼンスルホニルピペリドン (54) を用いて種々の条件下 N-スルホニルラクタムの還元反応を検討を行なった。(Table 2) 先ず、LiAlH₄, DIBAL (run 1, 2, 3) を用いて反応を検討したがスルホンアミド (55) は生成しなかった。また、Zn(BH₄)₂, n-Bu₄NBH₄ (run 4,5) を用いるとスルホンアミド (55) が生成したが、満足のいく収率ではなかった。そこで他の還元剤を探索することにした。NaBH₄ と SnCl₄, ZrCl₄, CoCl₂ との組み合わせによる還元は、アミドの還元にも有効であることがすでに報告されている。¹⁵⁾

そこで、これらの条件をこの反応に適用することを考えた。まず、比較のため NaBH_4 単独で還元すると(run 6)アミノアルコール (58) のみが選択的に得られた。次に、 SnCl_4 , ZrCl_4 存在下、 NaBH_4 を行なうと(run 7,8)、スルホンアミド (55) が選択的に生成することが判った。また、 FeCl_3 存在下 (run 9) ではスルホンアミド (55) がゆっくり生成し、 NiCl_2 存在下 (run 10) ではアミノアルコール (58) が生成した。一方、 CoCl_2 存在下 (run 11) では反応は進行しなかった。

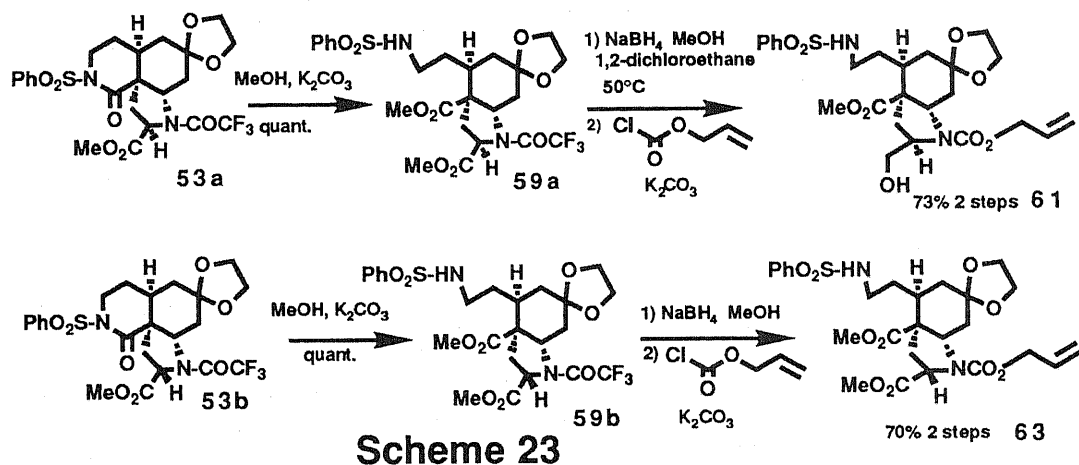


run	substrate (Ar=)	conditions					yield (%)			
		reagents (mol eq)	additives (mol eq)	solvents	temp.	time	55	56	57	58
1	ph	LiAlH_4 0.5		ether	rt	20 min			52	37
2	Ph	DIBAL 3		toluene	-78°C	20 min			95	
3	Tol	DIBAL 3		toluene	-78°C $\rightarrow 60^\circ\text{C}$	30 min 1.5h		51		39
4	Ph	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ 3		ether	rt	12h	25		14	49
5	Ph	<i>n</i> - Bu_4NBH_4 3		1,2-dichloroethane	reflux	30 min	62			34
6	Ph	NaBH_4 2		MeOH	rt	2h				96
7	Ph	NaBH_4 4	SnCl_4 1	THF	rt	1h	95			
8	Ph	NaBH_4 4	ZrCl_4 1	DME	rt	12h	92			
9	Ph	NaBH_4 6	FeCl_3 2	THF	rt	1 day	+			
10	Ph	NaBH_4 6	NiCl_2 2	THF	rt	2h				+
11	Ph	NaBH_4 6	CoCl_2 2	THF	rt	2h	NR			

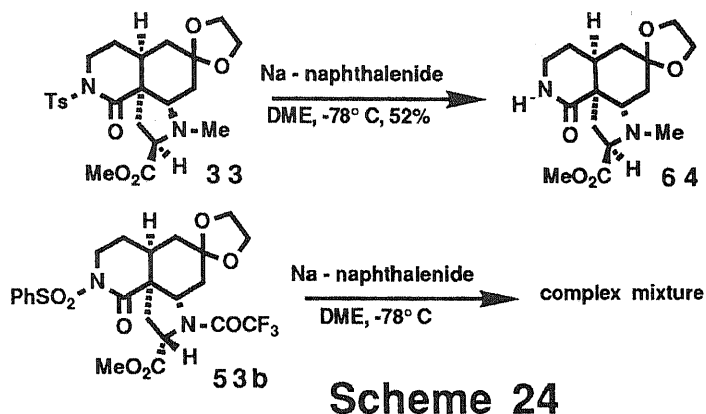
これらの結果をふまえて実際の系、即ち、先に得られたケタール体 (53a) に run 7, 8 の条件を適応した。まず、 SnCl_4 を用いて反応を行なったが、反応は進行しなかった。一方、 ZrCl_4 を用いた場合、反応は複雑となったため、Path 1 のルート沿った合成を断念した。

次に、Path 2 即ち、A 環を開環した後、D 環を構築するルートに沿って反応を検討した。ケタール体のジアステレオマー (53a,b) をそれぞれ炭酸カリウム存在下、メタノール中で加温したところほぼ定量的に開環体 (59a,b) が得られた。(Scheme 23) これら構造は FABMS スペクトルにより原料であるケタール体より分子イオンピークの m/z が 32 大きくなったことにより

支持される。天然型の立体配置を有する開環体 (59a) は難溶性のためメタノールとジクロロエタンとの混合溶媒中 NaBH_4 還元し、生成物を単離することなく、カルバメート体に導いたところエステルも還元された化合物 (61) が得られた。一方、非天然型の立体配置をもつ開環体 (59b) をメタノール中で NaBH_4 還元した後、カルバメートに導くとエステル基の還元されていないカルバメート体 (63) が得られた。天然型の立体配置を有するカルバメート体 (61) は四環性化合物に導くことが可能であると考えられるが、この開環体 (59a) は極度に溶解性が悪いため大量合成が困難であると判断しこのルートによる合成を断念した。



次に、Path 3 即ち、A 環のベンゼンスルホニル基の選択的除去を行なった後、D 環の構築を行なうルートについて反応を検討した。スルホンアミドの脱スルホン化としては Birch 還元、¹⁶⁾ HBr / 酢酸中での加熱、¹⁷⁾ ソジウムナフタレナイドによる還元、¹⁸⁾ $\text{Na}(\text{Hg})$ 還元、¹⁹⁾ メタノール中の Mg 還元²⁰⁾ 等が知られている。先ず、比較的緩和な条件であると考えられる後二者の条件を、モデル化合物としてベンゼンスルホニルピペリドン (54) に適応したがピペリドンは生成しなかった。そこで、ソジウムナフタレナイドを用いた還元を行なうこととした。即ち、モデル化合物として *N*-メチル基をもつ化合物 (33) を用いて DME 中 -78°C でソジウムナフタレナイドと反応すると脱トシル体 (64) (52%) が得られた。(Scheme 24)

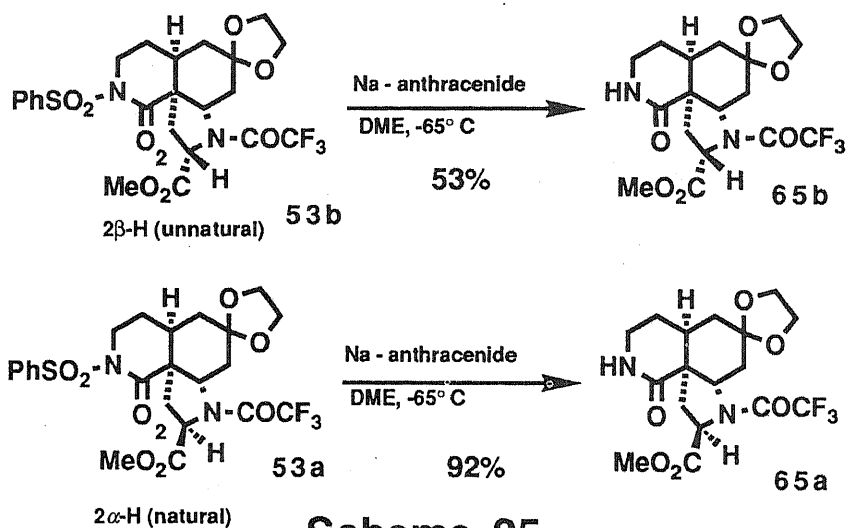


この構造は¹H-NMRによりベンゼンスルホニル基のプロトンが消失したこと、元素分析値が脱トシル体の組成式に一致したことにより決定した。しかし、この条件をN-トリフロロアセチル基をもつ非天然型化合物(53b)に適用すると反応は複雑となった。そこで、より緩和な条件で脱ベンゼンスルホニル化を行なうため、脱ベンゼンスルホニル化反応をベンゼンスルホニルピペリドン(54)をモデル化合物として用いて検討した。(Table 3)その結果、リチウムナフタレナイド²¹⁾とソジウムアンスラセナイド²²⁾がこの反応に有効であることが判った。一方、リチウムアンスラセナイドでは反応は進行せず、マグネシウムアンスラセナイド²³⁾では複雑な生成物を与えることが判った。

Table 3

reagents	conditions	results
Li - naphthalenide	THF, -78°C	+
Li - anthracenide	THF, -78°C → 0°C	NR
Na - anthracenide	DME, -60°C	+
Mg - anthracenide	THF, -55°C	complex

そこでソジウムアンスラセナイドを実際の系に適應し反応を行なった。(Scheme 25)

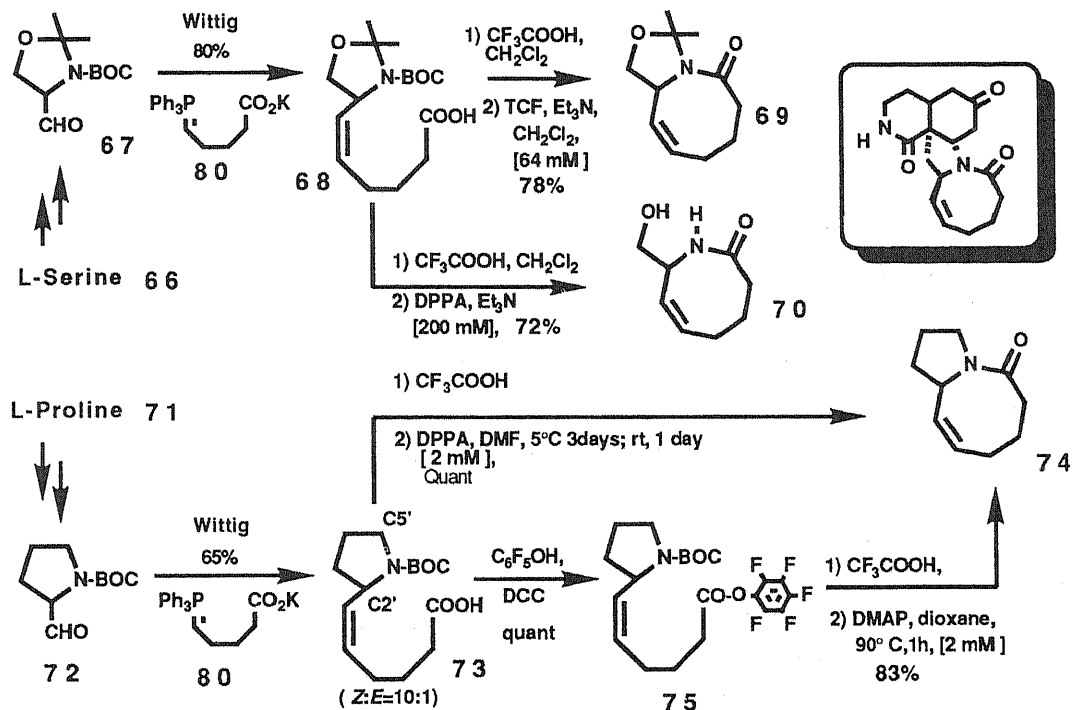


非天然型の立体配置を有する化合物 (53b) を DME 中 -65°C でソジウムアンサセナイドと反応すると収率 53% で脱ベンゼンスルホニル体 (65b) が得られた。

また、天然型の立体配置を有する化合物 (53a) を同様の条件で反応すると収率 92% で脱ベンゼンスルホニル体 (65a) が得られた。この構造は ^1H -NMR によりベンゼンスルホニル基のピークが消失したこと、 ^{13}C -NMR, COLOC により 171.3 ppm にラクタムのカルボニル C が帰属できたことから支持される。次に、このようにして得られた脱ベンゼンスルホニル体 (65a) から D 環に相当するアゾシン環の構築を検討することにした。

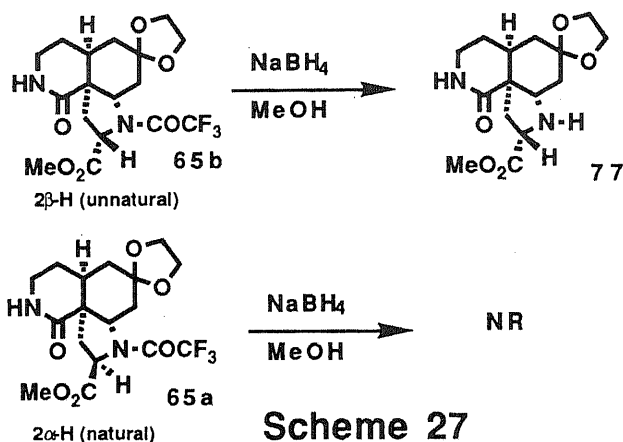
先ず、モデル化合物によるアゾシン環の構築を検討を行なうこととした。既に当研究室の馬は L-セリンから誘導される N-BOC アミノ酸 (68) の脱 BOC 化に続くラクタム化を検討し、TCF, DPPA による環化が有効であることを見出している。^{7d)} (Scheme 26) 著者はより実際の系に近い N-BOC アミノ酸の環化を検討した。即ち、L-プロリンより得られたアルデヒド (72) の Wittig 反応により N-BOC アミノ酸 (73) を合成した。この N-BOC アミノ酸 (73) をメチルエステル (76) に導き ^1H -NMR (CDCl_3 , 50°C) を測定した。その結果、C5'位のプロトンがシス体では 3.45 ppm にトランス体では 3.11 ppm に観測された。また、C2'位のプロトンがシス体では 4.48 ppm にトランス体では 4.23 ppm に観測され、これらのプロトンの積分値からこのエステルは Z/E=10/1 の混合物であることが判った。この N-BOC アミノ酸 (73) を TFA で脱 BOC 化後、DMF 中 DPPA²⁴⁾ と反応するとアゾシン (74) (quant.) が得られた。また、N-BOC アミノ酸をペンタフロロフェニルエステル (75)²⁵⁾ とした後、脱 BOC 化、ついで DMAP と反応してもアゾシン (74) が得ら

れることも判った。この構造は、 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) により 10 本のピークが観測され、また、FABMS を測定すると m/z 166 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%) が観測されたことから支持される。このアゾシン環のアミドは IR により 1620 cm^{-1} に吸収を有することが判った。

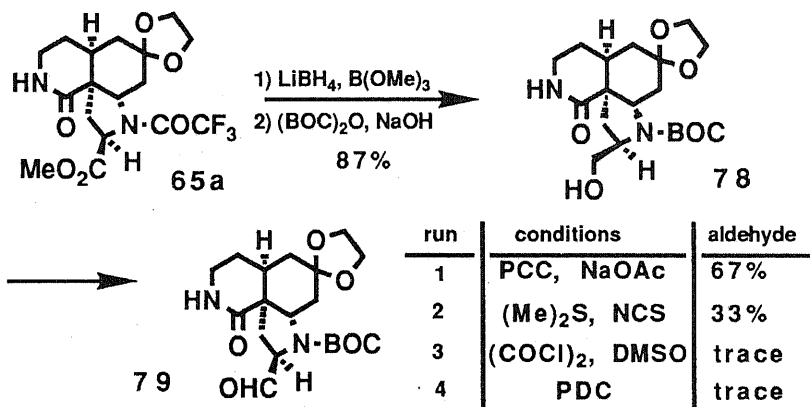


Scheme 26

以上の結果をふまえて、実際の系でのアゾシン環の構築を検討することとした。まず、脱ベンゼンスルホニル体 (65a) のエステル基のアルデヒドへの変換を検討した。モデル化合物として非天然型の立体配置の脱ベンゼンスルホニル体 (65b) をメタノール中 NaBH_4 還元すると、主生成物としてエステルが還元されていない脱トリフロアセチル体 (77) が得られた。(Scheme 27) 一方、天然型の立体配置を有する脱ベンゼンスルホニル体 (65a) をこの条件で還元したところ反応が進行しなかった。



そこで 65a を THF 中 LiBH_4 , $\text{B}(\text{OMe})_3$ ²⁶⁾ で還元した後、BOC化するとアルコール体(78)(87%)が得られた。ついで、水酸基の酸化を種々検討したところ、PCCによりアルデヒド体(79)(67%)に変換することができた。78の酸化について、Corey-Kim 酸化(run 2), Swern 酸化(run 3), PDC 酸化(run 4)も検討したが PCC より良い結果は得られなかった。(Scheme 28)

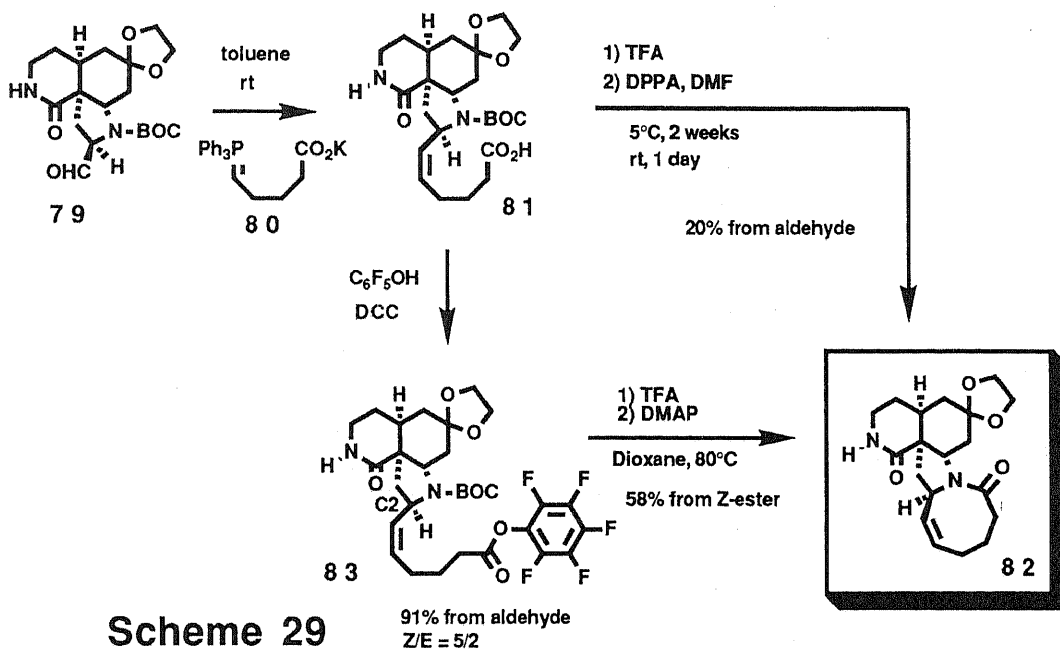


Scheme 28

このアルデヒド(79)をトルエン中、室温でホスホニウムイリド(80)と Wittig 反応を行なうと N-BOC アミノ酸(81)が得られた。(Scheme 29) このものは副生成物との分離が困難なので粗成品のまま次の反応に用いた。先ず、DPPA による環化を検討した。即ち、N-BOC アミノ酸(81)を TFA で脱 BOC 化後、DMF 中、5°C で 2 週間、DPPA と反応すると、四環性化合物(82)(アルデヒドから収率 20%)が得られた。一方、N-BOC アミノ酸(81)を酢酸エチル中、DCC, $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$ によりペンタフルオロフェニルエステル化を行なうとエステル(83)(アルデヒドから収率 91%)が得られた。このエステルは

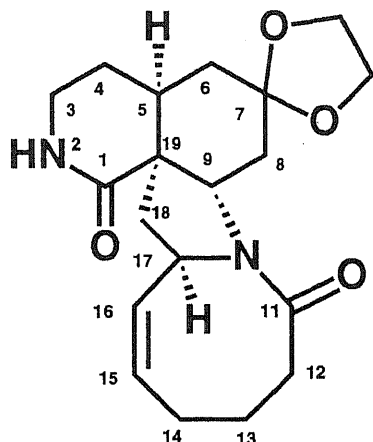
シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製可能であり、 $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 27°C)を測定すると C2 位プロトンがシス体 (83a) では 4.53 ppm に、トランス体 (83b) では 4.25 ppm に観測され、それぞれの異性体の構造はオレフィンプロトン同士のカップリング定数がシス体では 8.61 Hz、トランス体では 18.42 Hz で観測されたことから決定した。又、その比率は Z/E=5/2 であることが判った。

この異性体の混合物をそのまま脱 BOC 化後、ジオキサン中、 80°C で DMAP と反応させると Z-エステル (83a) から収率 58% で四環性化合物 (82) が得られた。



この四環性化合物の $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ を測定し、それぞれピークを各種スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ のデカップリング, $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$, DEPT, $^{13}\text{C-}^1\text{H COSY}$, COLOC, LSPD) によって帰属した。(Table 4)

Table 4



¹ H-NMR (CDCl ₃)			¹³ C-NMR (CDCl ₃)	
δ		J (Hz)	δ	
1.58	1H <i>m</i>	13-H	23.7	C14
1.62	1H <i>m</i>	6-H _α	24.2	C13
1.68	1H <i>br</i>	4-H	24.3	C4
1.73	1H <i>dd</i>	8-H _β <i>J</i> =14.84,4.58	31.0	C8
1.81	1H <i>t</i>	6-H _β <i>J</i> =13.19	32.8	C5
1.89	1H <i>m</i>	13-H	33.8	C12
2.02	1H <i>m</i>	14-H _α	36.9	C6
2.06	1H <i>dd</i>	18-H _β <i>J</i> =12.82,9.34	38.4	C3
2.18	1H <i>m</i>	4-H	43.3	C18
2.25	2H <i>m</i>	5-H,12-H _β	48.9	C19
2.34	1H <i>dd</i>	18-H _α <i>J</i> =12.82,7.32	58.6	C17
2.38	1H <i>m</i>	14-H _β	61.4	C9
2.64	1H <i>td</i>	12-H _α <i>J</i> =12.28,5.31	64.0	ketal C
3.19	1H <i>ddd</i>	8-H _α <i>J</i> =14.84,4.58,2.2	64.9	ketal C
3.29	1H <i>m</i>	3-H _α <i>J</i> =12.27,4.95	107.9	C7
3.44	1H <i>dd</i>	3-H _β	126.4	C15
3.84-4.01	4H <i>m</i>	ketal H	132.0	C16
4.62	1H <i>br</i>	17-H	173.0	C1
4.78	1H <i>t</i>	9-H <i>J</i> =4.58	173.7	C11
5.46	1H <i>ddd</i>	16-H <i>J</i> =11.90,3.84,1.28		
5.61	1H <i>m</i>	15-H		
5.90	1H <i>brs</i>	NH		

この測定の結果、2つのアミド C が 173.0, 173.7 ppm に観測されたこと、C 12, C13, C14 位のそれぞれのメチレンプロトンのケミカルシフトが異なり、環状化合物のメチレンのパターンを示したことからアゾシン環構造が支持された。また、IR (KBr) によって 1660, 1620 cm⁻¹ にそれぞれ A 環のアミド、D 環のアゾシンのアミドが観測されたことによっても支持された。

次に得られた4環性化合物の立体配置を明らかにするため差 NOE スペクトルを測定した。(Fig 1)

NOE Study of The Tetracyclic Compound

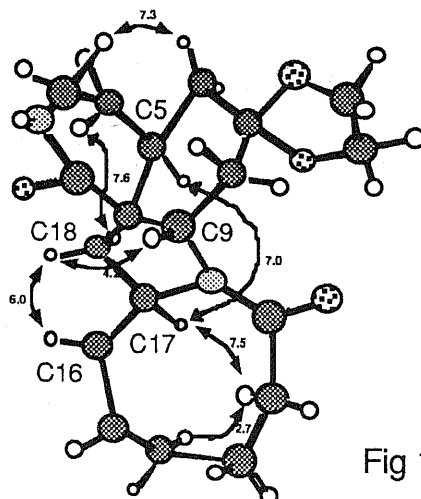


Fig 1

その結果、17位と5位のプロトンの間にNOEが観測された。また、9位と17位のプロトンのあいだにNOEが観測されず、また、18位の β -プロトンと9位、16位とのプロトンの間にNOEが観測されたことから17位のプロトンは α 配置、9位のプロトンは β 配置であることが判った。これ等のことから、四環性化合物の相対配置は天然物と同じであることが推定された。

更に相対配置を決定するため単結晶X線解析を行なった。(Fig 2)その結果、NOEにより推定した相対配置が正しいことが明かとなった。

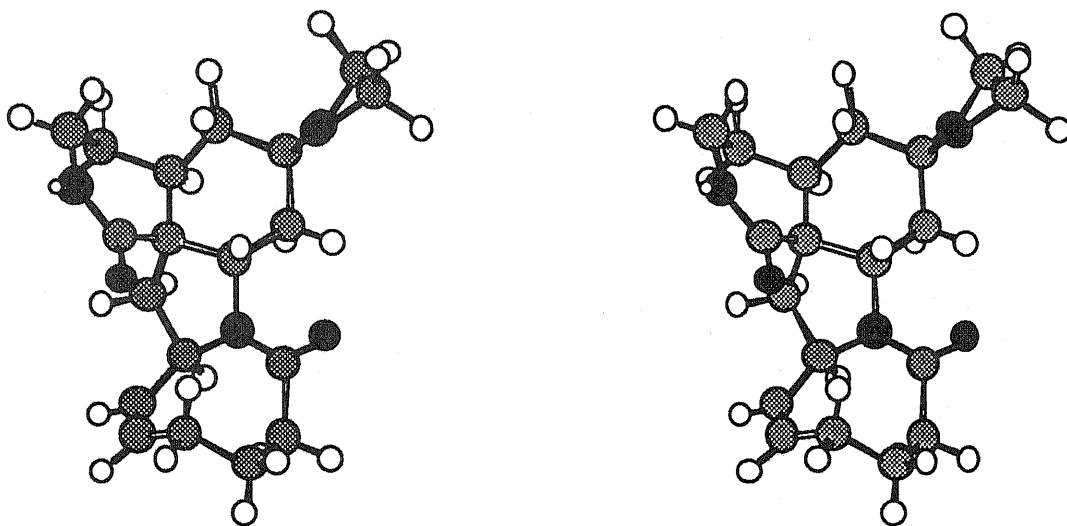


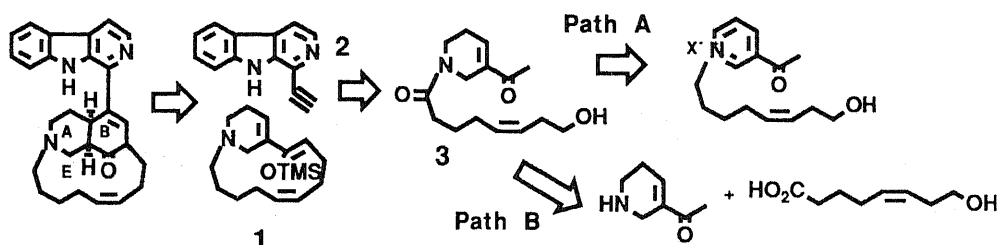
Fig 2

以上のように、マンザミン A の四環性基本骨格を合成することができた。今後、この中間体から第5の環である13員環の構築を検討する計画である。

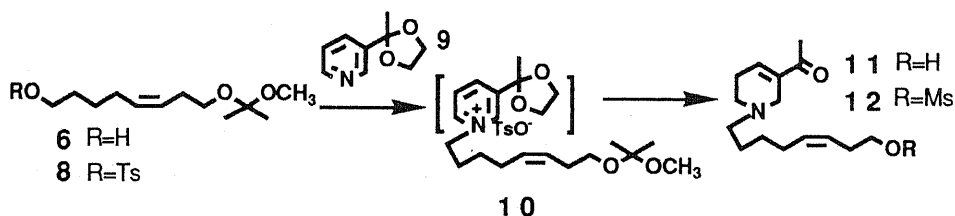
総括

以上強力な抗腫瘍性を示すマンザミン A の主要脂環部の合成研究を行い、第一章として ABE 環系へのアプローチ、第二章として ABCD 環の合成を論述した。

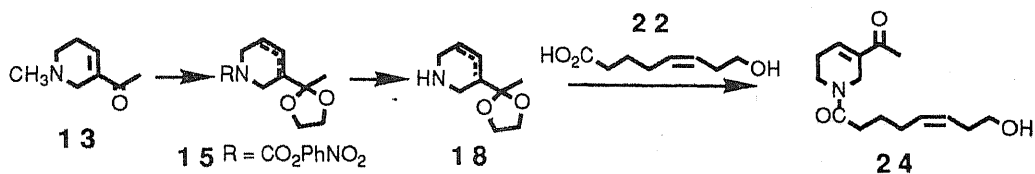
第一章では 13 員環を含む ABE 環の構築にあたり、13 員環を含むシロキシジエンと 1 位にアセチレンを有する β -カルボリンとの DA 反応を行えば一挙に ABE 環が構築できるものと考え、ジエン部前駆体であるアセチルピリジン誘導体を合成を検討した。尚合成にあたり、ピリジニウム塩の還元による Path A とアシル化による Path B の 2 つのルートを検討した。



まず Path A に沿って反応を検討した。 δ -バレロラクトールのより得られたシスオレフィン (6) をトシル化してトシレート (8) を得た。このトシレートをアセチルピリジンケタール (9) と反応し得られたピリジニウム塩 (10) を還元したところ、アルコール体 (11) を得た。しかし、このアルコール体のメシル化を行なったところメシレート (12) が得られたが収率が低いので、次の Path B の検討に移った。



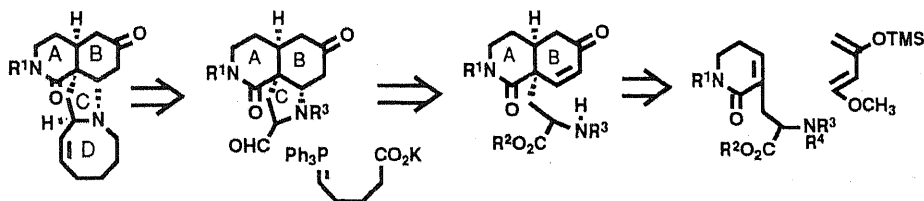
次に Path B、即ち、アレコロン (13) から得られるアミン (18) とアルデヒド (19) から得られるカルボン酸 (22) のアミド化によるルートにそって反応を検討した。アレコロンをクロロ炭酸パラニトロフェニルにより脱メチル化するとカルバメート体 (15) が得られた。ついでカルバメート体をケタール化したところオレフィンの異性化がおり異性体の混合物 (17a,b) が得られた。この異性体の混合物を加水分解するとアミン (18) が得られた。



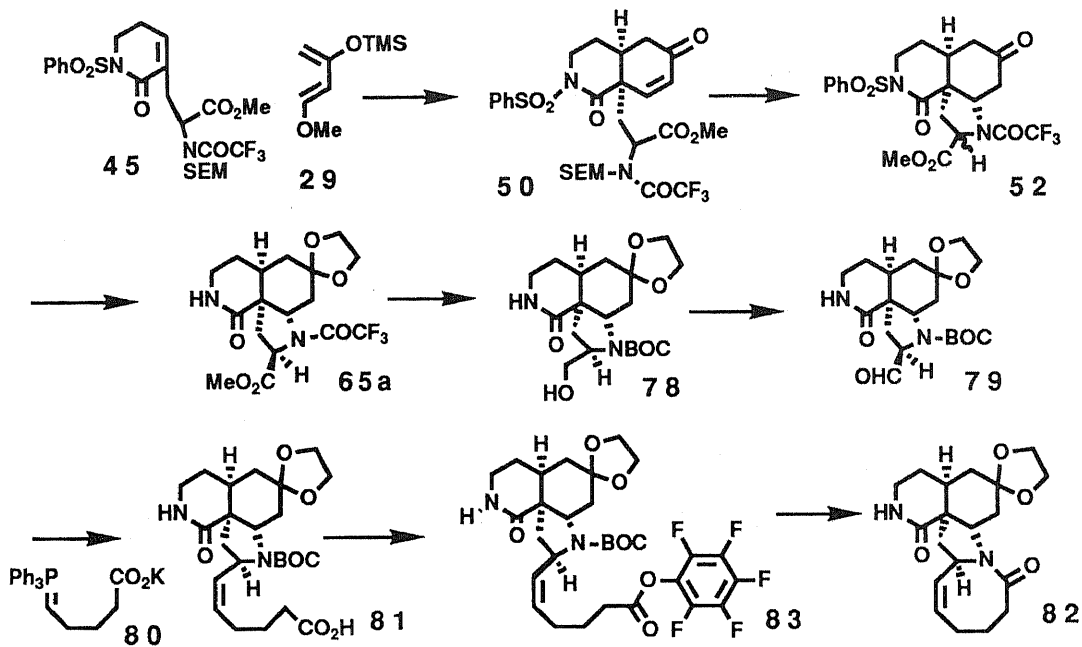
一方、カルボン酸 (22) はアルデヒド (19) ホスホニウム塩 (5) との Wittig 反応により得られたオレフィン (21) を脱保護しカルボン酸 (22) に導いた。このカルボン酸とアミン (18) とを DPPA を用いて縮合し脱保護すると単一なアルコール体 (24) が得られた。このアルコール体をメシル化と収率良くメシレート (25) が得られた。

しかし、このようにして得られたメシレートの 13 員環閉環を検討したが閉環体は得られなかった。

第二章では ABCD 環の構築について論述した。筆者は ABCD 環合成にあたり、その前駆体として三環性化合物を設定した。この三環性化合物の AB 環はジヒドロピリジノンとダニシェフスキージェン (29) の DA 反応により構築できると考えた。



即ち、新たに開発した N-ベンゼンスルホニルピペリドン (45) と Danishefsky diene (29) を p-シメン中加熱還流すると DA 付加体 (50) が得られた。このように、保護基を選択することにより超高压を用いずに DA 反応が順調に進行した。この DA 付加体を脱 SEM 化したのち、分子内環化して三環性化合物 (52) に導いた。三環性化合物をケタール化した後、ソジウムアンシラセナイドと反応すると脱ベンゼンスルホニル体 (65a) が得られた。更に、脱ベンゼンスルホニル体を還元した後、BOC 化し得られたアルコール体 (78) を PCC 酸化するとアルデヒド (79) が得られた。このアルデヒドとホスホニウムイリド (80) の Wittig 反応をすると N-BOC アミノ酸 (81) が得られた。この N-BOC アミノ酸を脱 BOC 化し、DPPA と反応すると四環性化合物 (82) が得られた。一方、N-BOC アミノ酸をペンタフロロフェニルエステル (83) に導き DMAP と反応しても四環性化合物 (82) が得られた。



以上のように、筆者はN-ベンゼンスルホニルピリジノンのDA反応を基本戦略としてマンザミンAの四環性基本骨格を合成するルートを確認し、N-ベンゼンスルホニル-3-フェニルチオピペリドン(43)より14工程、収率6%でこの四環性化合物(82)を得ることができた。

実験の部

融点 (mp)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(NMR)、質量分析スペクトル(MS)、および元素分析は、下記の機種を用いて測定した。

mp: Yanagimoto micromelting point apparatus
(測定値は、すべて未補正)

IR: Hitachi 260-10 spectrophotometer

NMR: ^1H -NMR: Hitachi R24B(60MHz),
JNM-GSX 500-A(500MHz),
JNM-GSX 500(500MHz).

^{13}C -NMR: JNM-GSX400(100MHz), JNM-GSX500-A(125MHz),
JNM-GSX 500(125MHz).

内部標準として $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ を使用し、すべて CDCl_3 中で測定。Chemical shiftは、 δ 値で表示した。singlet, doublet, triplet, multiplet, broadは、それぞれ s, d, t, m, brと略記した。

MS: Hitachi M-60(LR-EI), RMU-7M(HR-EI),
JEOL HX-110 A.(LR-EI, HR-EI, LR-FAB, HR-FAB),
JMS-AM20(LR-EI)

元素分析: Perkin-Elmer 240, 2408

シリカゲル:

分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Merk社 Kieselgel 60F254 plateを使用。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、Merk社 Kieselgel 60、富士デビルソン化学 BW-127、BW-200、BW-300を使用。

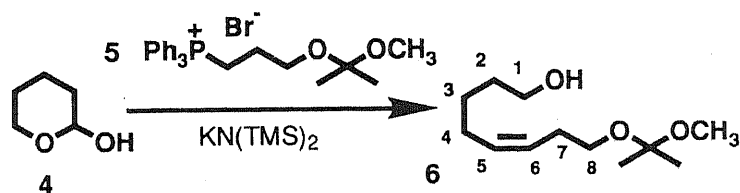
TLC発色剤:

リンモリブデン酸(P-Mo): P_2O_5 24 MoO_3 6 H_2O (6g)をEtOH(100ml)に溶解したものを使用

アニスアルデヒド(anis): anisaldehyde(15ml), conc. H_2SO_4 (15ml), AcOH, (3ml)をEtOH(270ml)に溶解したものを使用

第一章 第一節に関する実験

8-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-5-octen-1-ol (6) の合成



500 ml の三頸フラスコに乾燥したホスホニウム塩 (5) (9.46g, 20mmol) を加えアルゴン雰囲気下 THF (150ml) を加えて懸濁し-78℃に冷却した。この溶液に KN (TMS)₂ (0.5M toluene sol., 44ml, 22mmol) を加えて 30 分攪拌しイリドを生成させた。新たに蒸留した δ -valerolactol (4) (1357mg, 13.3mmol) の THF (3ml) 溶液をカニューレでゆっくり反応液に加えた後、室温に戻した。1 時間後溶媒を留去して飽和重曹水を加えてエーテル抽出した。有機層を芒硝乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナフラシユカラム (アルミナ40g, AcOEt/hexane=1/2) にかけた。溶出液を留去すると残渣 (5.83g) が得られた。この残渣にヘキサン/エーテル混合溶液

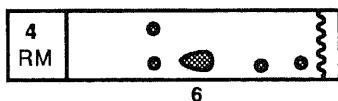
(hexane/ether=4/1) を加えて後、不溶物を吸引濾過により除去し、母液を濃縮しアルミナカラムクロマトグラフィー (アルミナ100g, AcOEt/hexane=1/4 1/3) にて精製すると、アルコール (6) (2.82g, 98%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm⁻¹: 3400 (OH), 2975 (CH), 2925 (CH), 2875 (CH) .

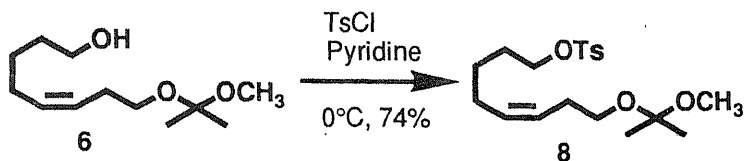
MS m/z: 216 (M⁺, 1), 73 (100) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ :1.34 (6H, s, Me), 1.44 (2H, m, C3-H), 1.59 (2H, m, C2-H), 2.10 (2H, q, J=7.15Hz, C4-H), 2.30 (2H, q, J=7.15Hz, C7-H), 3.20 (3H, s, OMe), 3.40 (2H, t, J=7.15Hz, C8-H), 3.65 (2H, t, J=6.60Hz, C1-H), 5.39-5.49 (2H, m, olefinic H) .

AcOEt / hexane = 1 / 2 , anis



8-(1-Methoxy-1-methylethoxy)-1-(p-toluenesulfonyloxy)-5-octene (8) の合成



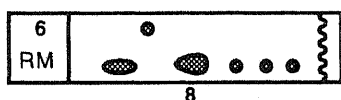
50 ml のナスフラスコにアルコール (6) (864mg, 4mmol) をピリジン (2370mg, 30mmol) に溶解し氷冷した。攪拌下 p-toluenesulfonyl chloride (1146mg, 6mmol) をゆっくり加えた後、更に 1 時間同温で反応した。反応液に水と飽和重曹水を加えて 10 分攪拌した。反応液をエーテル抽出し、エーテル抽出液を飽和重曹水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去したところ残渣 (1.7g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25g, hexane/AcOEt=4/1) で精製するとトシレート (8) (1.092g, 74%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm^{-1} : 3000 (CH), 2875 (CH), 1600 (Ar), 1500 (Ar), 1370 (SO_2), 1195 (SO_2).

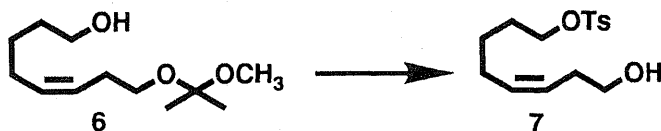
MS m/z : 340 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 0.39), 297 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{Me})_2\text{OMe}$, 0.12), 73 (100).

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s, C (Me)₂), 1.36 (2H, m, C3-H), 1.66 (2H, m, C2-H), 2.02 (2H, m, C4-H), 2.24 (2H, m, C7-H), 2.45 (3H, s, Me), 3.18 (3H, s, OMe), 3.37 (2H, t, J=7.15Hz, C8-H), 4.02 (2H, t, J=6.60Hz, C1-H), 5.39 (2H, m, olefinic H), 7.35 (2H, d, J=8.25Hz, aromatic H), 7.79 (2H, d, J=8.25Hz, aromatic H).

AcOEt / hexane = 2 / 1, anis



8-(p-Toluenesulfonyloxy)-3-octen-1-ol (7) の合成



アルコール (6) (0.5mmol, 108mg) を 25ml のナスフラスコに計り取りピリジン (296mg, 3.75mmol) を加えて氷冷攪拌下 p-toluenesulfonyl chloride (143mg, 0.75 mmol) を加えた。1 時間後、溶媒を留去して残渣に 5% CuSO_4 を加えてエーテル抽出し芒硝乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 4g, AcOEt/hexane=2/3) により精製するとトシレート (7) (100mg, 67%) が無色油状物質として得られた。

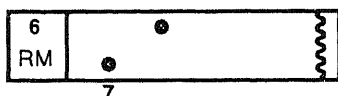
IR (neat) cm^{-1} : 3400 (OH), 3000 (CH), 2950 (CH), 2875 (CH), 1600 (C=C), 1360 (SO_2), 1180 (SO_2).

MS m/z : 280 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0.43), 173 (27.4), 155 (MePhSO_2 , 16.42), 67 (100)

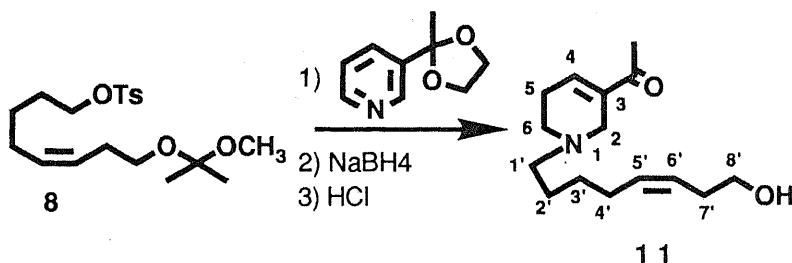
$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.41 (2H, m, C6-H), 1.66 (2H, m, C7-H), 2.04 (2H, m, C5-H), 2.28 (2H, m, C2-H), 2.45 (3H, s, Me), 3.63 (2H, bs, C1-H), 4.03 (2H, t, C8-H), 5.39 (1H, m, C3-H), 5.47 (1H, m, C4-H), 7.35 (2H, d, $J=8.25\text{Hz}$, aromatic H), 7.79 (2H, d, $J=8.25\text{Hz}$, aromatic H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.4MHz) δ : 21.6 (q), 25.3 (t), 26.5 (t), 28.3 (t), 30.8 (t), 62.2 (t), 70.4 (t), 126.0 (d), 127.9 (d), 129.8 (d), 132.0 (d), 133.3 (s), 144.7 (s).

AcOEt / hexane = 2 / 1, anis



3-Acetyl-1-1-(8-hydroxy-5-octenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine (11) の合成



50 mlのナスフラスコにトシレート (8) (1070mg, 2.89mmol)、3-acetylpyridine ethylene ketal (5.78mmol, 954mg) をトルエン (10ml) に溶解しアルゴン雰囲気下 17 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られたカラメルにヘキサンを加えてよく洗浄しヘキサン層をデカントするとピリジニウム塩 (10) (1.425g, 92%) が得られた。

200mlのナスフラスコにピリジニウム塩 (10) (1.425g, 2.66mmol) を移し、エタノール (30ml) を加えて溶解し、氷冷攪拌下 NaBH_4 (1.425g, 7.66mmol) 少しずつ加えた。反応液を室温に戻し30分攪拌し、更に、30分加熱還流した。反応液を氷冷し 6N-HCl (3.03ml) を加え、40 分加熱還流した。溶媒を減圧留去し水と K_2CO_3 (2784mg) を加えてアルカリ性として塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し芒硝- K_2CO_3 乾燥し溶媒を留去すると残渣 (828mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (シカゲル 4g, AcOEt / MeOH / Et_3N = 20 / 4 / 1) で精製するとアミン (11)

(623mg, 93%) が淡黄色油状物質として得られた。

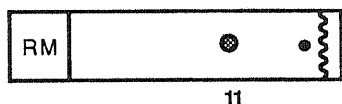
IR (neat) cm^{-1} : 3400 (OH), 2925 (CH), 2850 (CH), 1660 (C=O) .

MS m/z : 251 (M^+ , 11.73), 236 (6.08), 208 (6.97), 138 (100) .

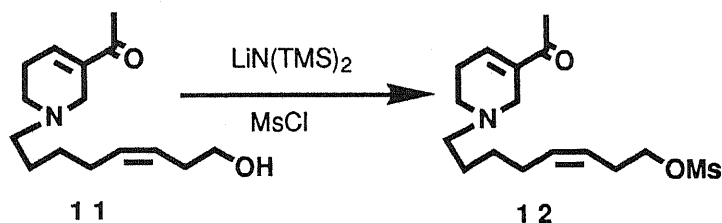
HRMS m/z : Calcd for $C_{11}H_{25}NO_2$: 251.190. Found: 251.189.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.40 (2H, m, C3'-H), 1.56 (2H, m, C2'-H), 2.11 (2H, m, C4'-H), 2.29 (3H, s, Me), 2.32 (2H, m, C7'-H), 2.42-2.53 (6H, m, C5-H, C6-H and C1'-H), 3.16 (2H, m, C2-H), 3.64 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, C8'-H), 5.38 (1H, m, C6'-H), 5.55 (1H, m, C5'-H), 6.92 (1H, m, C4-H) .

AcOEt / MeOH / Et_3N = 20 / 4 / 1 , anis



3-Acetyl-1- (8-methanesulfonyloxy-5-octenyl) -1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine (12) の合成



50 ml の 2 頸フラスコにアミン (11) (100mg, 0.4mmol) を計り取り、アルゴン置換した後、無水THF (30ml) に溶解し-78℃に冷却した。シリンジで $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M THF sol.0.48ml, 0.48mmol) を加え、1.5 時間攪拌した後、

methanesulfonyl chloride (48mg, 0.42mmol) を加えて、一晩同温で攪拌した。反応液に飽和重曹水 (2ml) を加えて後、徐々に室温に戻した。反応液を吸引濾過をし、濾液に飽和重曹水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (127mg) が得られた。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (アルミナ15g, AcOEt/hexane=9/5) により精製するとメシレート (12) (62mg, 47%) が淡黄色油状物質として得られた。

IR (neat) cm^{-1} : 2950 (CH), 1665 (C=O), 1360 (SO_2), 1170 (SO_2) .

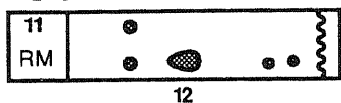
MS m/z : 329 (M^+ , 9.24), 234 (5.85), 184 (8.92), 138 (100) .

HRMS m/z : Calcd for $C_{16}H_{27}N_4O_4S$: 329.1658. Found 329.1658.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz

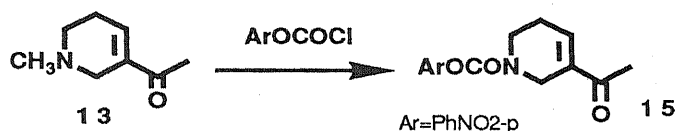
(CDCl₃) :1.40 (2H, m, C3'-H), 1.57 (2H, m, C2'-H), 2.11 (2H, m, C4'-H), 2.29 (3H, s, COMe), 2.42-2.54 (8H, m, C5-H, C6-H, C1'-H and C7'-H), 3.01 (3H, s, SO₂Me), 3.16 (2H, brs, C2-H), 4.21 (2H, t, J=6.87Hz, C8'-H), 5.34 (1H, m, C5'-H or C6'-H), 5.55 (1H, m, C5'-H or C6'-H), 6.92 (1H, m, C4-H) .

Al₂O₃, AcOEt / hexane = 9 / 5 , anis



第一章 第二節に関する実験

3-Acetyl-1-(p-nitrophenoxycarbonyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine (15) の合成



300mlのナスフラスコにアレコロン (13) (7.2g, 51.8mmol) を計り取りアセトニトリル (150ml) に溶解した。クロロ炭酸 p-ニトロフェニル (12.56g, 62.2 mmol) を加えて、アルゴン置換し40時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル400g, AcOEt / hexane = 3 / 4) で精製するとカルバメート (15) (8.15g, 54%) が無色柱状晶として得られた。

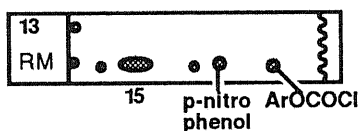
mp 102.5-103.5°C (ether) .

IR (KBr) cm^{-1} : 3075 (CH), 2925 (CH), 1720 (OCON), 1660 (C=O), 1600 (Ar), 1490 (Ar) .

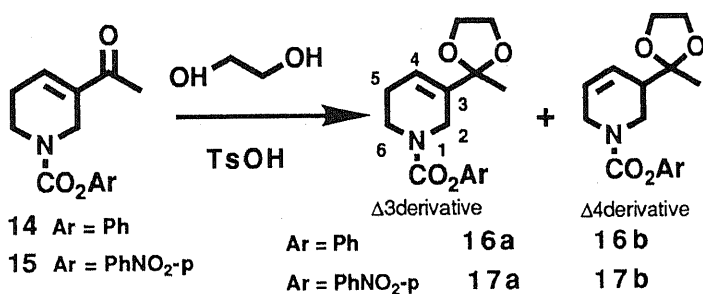
MS m/z : 290 (M^+ , 11.64), 152 (55.94), 43 (100) .

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) 50°C δ : 2.34 (3H, s, Me), 2.50 (2H, brs, C5-H), 3.66 (2H, br, C6-H), 4.35 (2H, br, C2-H), 7.04 (1H, br, C4-H), 7.32 (2H, d, J=7.09Hz, aromatic H), 8.33 (2H, d, J=7.09Hz, aromatic H) .

AcOEt / hexane = 3 / 2 , anis



カルバメート (14, 15) のケタール化



1) カルバメート (15) のケタール化

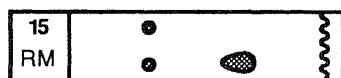
500mlのナスフラスコにエノン (15) (4.35g, 15mmol) を入れベンゼン

(250ml) に溶解した。ethylene glycol (4.65g, 75mmol) と TsOH·H₂O (400mg) を加えて後、Dean-Stark 装置を付け2.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し飽和重曹水を加えベンゼン抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄、芒硝-炭酸カリウム乾燥、溶媒留去し、残渣 (5.69g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / hexane = 1 / 2) により精製するとケタール (17a, b) (4.59g, 92%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm⁻¹: 3125 (CH), 3075 (CH), 3000 (CH), 2925 (CH), 2900 (CH), 1720 (OCON), 1600 (Ar), 1490 (Ar) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) 50°C mixture of isomers (Δ³deriv./ Δ⁴deriv.=5/1)
 δ :1.32 (3/6H, s, Δ⁴deriv.Me), 1.51 (15/6H, s, Δ³deriv.Me), 2.27 (10/6H, brs, Δ³deriv.C5-H), 2.63 (1/6H, brs, Δ⁴deriv.C3-H), 3.60-4.22 (8H, m), 5.85 (1/6H, br, Δ⁴deriv.olefinic H), 5.93 (1/6H, br, Δ⁴deriv.olefinic H), 6.07 (5/6H, brs, Δ³deriv.C4-H), 7.31 (2H, d, J=9.07Hz, aromatic H), 8.25 (2H, d, J=9.07Hz, aromatic H) .

AcOEt / hexane = 1 / 1 , anis



17

2) カルバメート (14) のケタール化

200mlのナスフラスコにエノン (14) (1225mg, 5mmol) を入れ、トルエン (70ml) に溶解した。エチレングリコール (5ml)、TsOH.H₂O (100mg) を加えDean-Stark 装置を付け6時間加熱還流した。更に、エチレングリコール (5ml) を加えて4時間加熱還流した後、室温に戻し10%水酸化カリウムを加えて分液した。水層をベンゼン抽出し有機層と合っして飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (1.48g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル10g, AcOEt/ hexane=1/3) により精製するとケタール (16a,b)(1.23g, 85%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm⁻¹:2875 (CH), 1720 (OCON), 1590 (Ar), 1490 (Ar) .

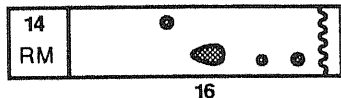
MS m/z :289 (M⁺, 13.02), 196 (M-OPh⁺, 29.54), 87 (100) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) 50°C mixture of isomers (Δ³deriv./ Δ⁴deriv.=5/2)

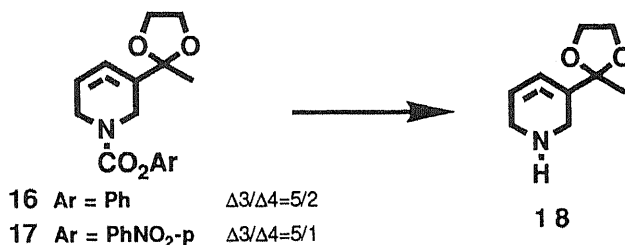
δ :1.32 (6/7H, s, Δ⁴deriv.Me), 1.50 (15/7H, s, Δ³deriv.Me), 2.25 (10/7H, br, Δ³deriv.C5-H), 2.63 (2/7H, br, Δ⁴deriv., C3-H), 3.62-4.22 (4H, m, ketal H), 5.86 (2/7H, m, Δ⁴deriv.olefinic H), 5.93 (2/7H, m, Δ⁴deriv.olefinic H), 6.05 (5/7H, brs, Δ

³deriv.C4-H), 7.11 (2H, m, aromatic H), 7.17 (1H, m, aromatic H), 7.33 (2H, m, aromatic H).

AcOEt / hexane = 1 / 2, anis



ケタール (16, 17) の脱アルコキシカルボニル化反応



1) ケタール (17) の脱アルコキシカルボニル化

25mlのナスフラスコにケタール (17) (4.59g, 13.74mmol) を入れ DME (20ml) に溶解した。水酸化リチウム (1.69g, 69mmol) を加えてアルゴン雰囲気下 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して濃縮し10%水酸化カリウム水溶液 (5ml)、飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を芒硝-炭酸カリウム乾燥し溶媒を留去するとアミン (18) (2.15g, 93%) が淡黄色油状物質として得られた。

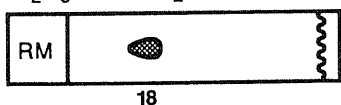
IR (neat) cm⁻¹: 3300 (NH), 2875 (CH), 1660 (C=C).

MS m/z: 169 (M⁺, 10.79), 87 (100).

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) mixture of isomers (Δ^3 deriv./ Δ^4 deriv.=4/1) δ :

1.30 (3/5H, s, Δ^4 deriv.Me), 1.45 (12/5H, s, Δ^3 deriv.Me), 2.10 (8/5H, m, Δ^3 deriv.C5-H), 2.42 (1/5H, m, Δ^4 deriv.C3-H), 2.85-2.91 (9/5H, m, Δ^3 deriv.C6-H and Δ^4 deriv.C2-Ha), 3.05 (1/5H, dd, J=12.92, 5.77Hz, Δ^4 deriv.C2-Hb), 3.22-3.34 (10/5H, m, Δ^3 deriv.C2-H and Δ^4 deriv.C6-H), 3.79-3.83 (5H, m, NH and ketal H), 5.84 (1/5H, d-like, J=2.20Hz, Δ^4 deriv.olefinic H), 5.88 (1/5H, d-like, J=2.48Hz, Δ^4 deriv.olefinic H), 5.94 (4/5H, brs, Δ^3 deriv.C4-H).

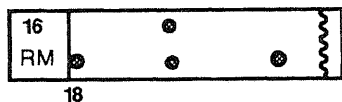
Al₂O₃, MeOH, I₂



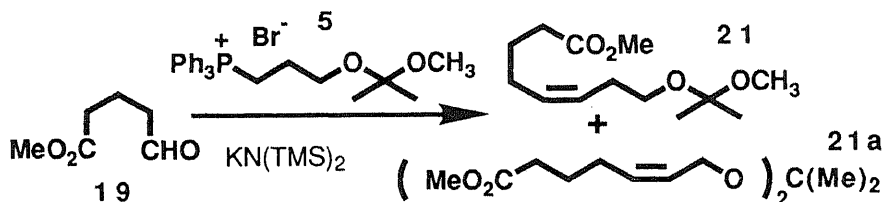
2) ケタール (16) の脱アルコキシカルボニル化

100mlのナスフラスコにケタール (16) (1.23g, 4.26mg) を入れ EtOH (30ml) に溶解した。20% KOH (6ml, 21.3mmol) を加えて窒素雰囲気下 30 時間加熱還流した。反応液を濃縮し水10mlを加えて、塩化メチレンで繰り返し抽出し、芒硝乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (アルミナ20g, AcOEt/MeOH) によりするとアミン (18) (426mg, 59%) が得られた。

AcOEt / hexane = 2 / 1, I₂



8- (1-Methoxy-1-methylethoxy) -8-octenoic acid methyl ester (21) の合成



500mlの三頸フラスコにホスホニウム塩 (5) (11.83g, 25mmol) 入れて良く減圧乾燥した後、アルゴン置換した。無水THF (200ml) を加えて-78℃に冷却した。KN (TMS)₂ (0.5M toluene sol., 50ml, 25mmol) を攪拌下加えて1時間反応した。5-oxopentanoic acid methyl ester (19)(2.60g, 20mmol) を加えて10分間同温で攪拌した後、室温に戻した。1.5 時間後溶媒を減圧留去し、得られた残渣にエーテルを加えて不溶物を吸引濾過して除去した。濾液を濃縮しエーテル/ヘキサン (=1/10) 混合溶液を加え、不溶物を同様に除去し、溶媒を留去すると残渣 (6.65g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル140g, AcOEt/hexane=1/10) で精製しオレフィン (21) (3.16g, 52%) がおよびオレフィン (21a) (475mg, 10%) がそれぞれ無色油状物質として得られた。

オレフィン (21)

IR (neat) cm⁻¹: 2975 (CH), 2950 (CH), 1730 (C=O).

MS m/z : 213 (M⁺-OMe, 35), 155 (100).

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, s, C (Me)₂), 1.70 (2H, quint.,

J=7.32Hz, C3-H), 2.10 (2H, m, C4-H), 2.30 (2H, m, C7-H), 2.32 (2H, t,

J=7.32Hz, C2-H), 3.19 (3H, s, OMe), 3.39 (2H, t, J=6.69Hz, C8-H), 3.67 (3H,

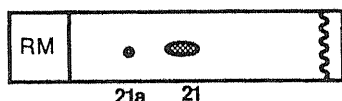
s, CO₂Me), 5.44 (2H, m, olefinic H)

オレフィン (21a)

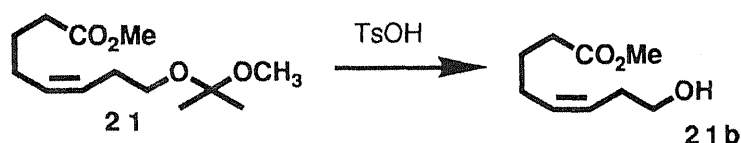
IR (neat) cm⁻¹: 2950 (CH), 1730 (C=O) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, s, Me), 1.70 (4H, quint, J=7.51Hz), 2.10 (4H, m), 2.24-2.40 (8H, m), 3.41 (4H, t, J=7.04Hz), 3.67 (6H, s, OMe), 5.44 (4H, m, olefinic H) .

AcOEt / hexane = 1 / 8 , anis



8-hydroxy-5-octenoic acid methyl ester (21b) の合成*



オレフィン (21) (228mg, 0.93mmol) を10mlナスフラスコに入れ、アセトン (5ml)、水 (0.25ml) に溶解しTsOH・H₂O (5mg) を加えて30分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、飽和重曹水を加えて、酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去するとアルコール (21b) (148mg, 93%) が得られた。

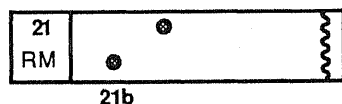
IR (neat) cm⁻¹: 3350 (OH), 2950 (CH), 1730 (C=O) .

MS m/z : 172 (M+, 0.24), 74 (100) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.71 (2H, quint, J=7.33Hz, C3-H), 1.83 (1H, brs, OH), 2.12 (2H, m, C4-H), 2.32 (4H, m, C2-H and C7-H), 3.64 (2H, t, J=6.59Hz, C8-H), 3.67 (3H, s, OMe), 5.40-5.55 (2H, m, C5-H and C6-H) .

¹³C-NMR (67.8MHz) δ : 24.8, 26.7, 30.8, 33.4, 51.5, 62.2, 126.6, 131, 7, 174.2.

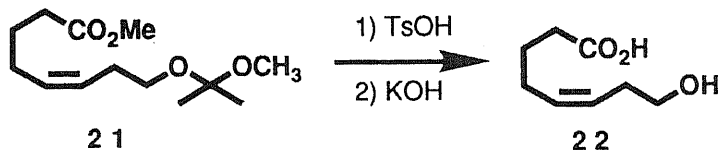
AcOEt / hexane = 1 / 8 , anis



* Pfister J. R.; Murthy, D. V K. *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 1099. に記載された

$^{13}\text{C-NMR}$, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータと一致した。

8-hydroxy-5-octenoic acid (22) の合成



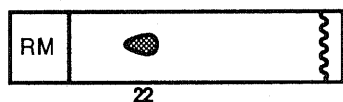
オレフィン (21) (1.97g, 8.07mmol) をアセトン (15ml)、水 (0.75ml) に溶解して $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20mg) を加えて 30 分加熱還流した。溶媒を減圧留去して、20% 水酸化カリウム水溶液 (6.7ml, 24mmol)、メタノール (7ml) を加えて 1 時間加熱還流した。5N 塩酸を加えて酸性にして後、塩化メチレンで 4 回抽出し有機層を芒硝乾燥したところ、カルボン酸 (22) (1.10g, 86%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm^{-1} : 3350 (OH), 2950 (CH), 1700 (C=O).

MS m/z : 158 (M^+ , 0.61), 140 ($\text{M}^+ - 18$, 14.56), 87 ($(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}^+$, 100).

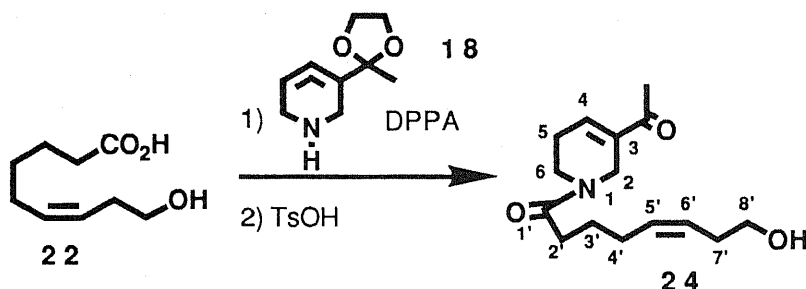
$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.72 (2H, quint, $J=7.42\text{Hz}$, C3-H), 2.14 (2H, q, $J=7.42\text{Hz}$, C4-H), 2.30-2.39 (4H, m, C2-H and C7-H), 3.65 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$, C8-H), 5.43 (1H, m, olefinic H), 5.52 (1H, m, olefinic H), 6.00 (2H, br, OH).

$\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} = 10 / 1$, anis



アミン (18) とカルボン酸 (22) の縮合

3-acetyl-1-(8-hydroxy-5-octenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine (24)



25ml のナスフラスコにカルボン酸 (22) (79mg, 0.5mmol)、アミン (18) (110mg, 0.65 mmol) を入れて DMF (0.5ml) に溶解し氷冷した。攪拌しながら

DPPA (165mg, 0.6mmol) のDMF (0.2ml) 溶液を加えた。Et₃N (56mg, 0.55mmol) のDMF (0.2ml) 溶液をゆっくり加えた後、窒素置換した。1時間後、室温に戻して同温で5時間反応した。溶媒を減圧濃縮して飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (257mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル4g, CHCl₃/acetone=3/1) で精製するとアミド体 (23) (132mg, 85%) が無色油状物質として132mg (85%) 得られた。

アミド体 (23) :IR (neat) cm⁻¹; 3400 (OH), 2900 (CH), 1630 (C=O) .
 50mlナスフラスコにアミド体 (23) (1.92g, 6.21mmol) を入れ、アセトン (15ml)、水 (0.75ml) に溶解した後、TsOH·H₂Oを加えて40分加熱還流した。反応液を減圧濃縮し飽和重曹水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (1.59g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル30g, CHCl₃/acetone=4/1) により精製するとアルコール (24) (1490mg, 91%) が無色油状物質として得られた。

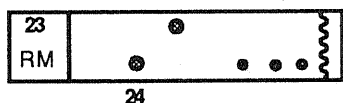
IR: (neat) cm⁻¹: 3400 (OH), 2925 (CH), 1660 (C=O), 1620 (C=O) .

FABMS m/z : 266 (M+H⁺, 100) .

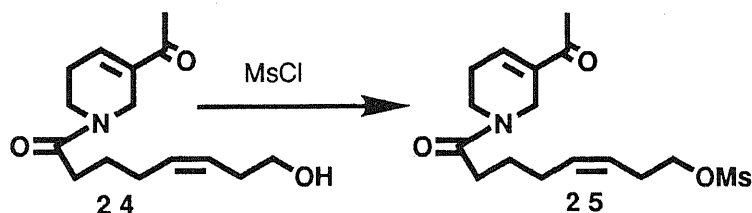
HRFABMS m/z : Calcd for C₁₅H₂₄NO₃ : 266.1756. Found:266.1750.

¹H-NMR 500MHz rotational isomers (CDCl₃) δ : 1.70 (2H, m, C3'-H), 1.94 (1H, br, OH), 2.14 (2H, q, J=6.87Hz, C4'-H), 2.30-2.70 (4H, m, C5-H and C7'-H), 2.34 (3H, s, Me), 2.39 (2H, t, J=7.42Hz, C2'-H), 3.51 (2/3H, J=5.78Hz, C6-H), 3.64 (2H, t, J=6.32Hz, C8'-H), 3.67 (4/3H, t, J=5.78Hz, C6-H), 4.14 (4/3H, brs, C2-H), 4.30 (2/3H, brs, C2-H), 5.44 (1H, m, olefinic H) 5.53 (1H, m, olefinic H), 6.93 (1/3H, brs, C4-H), 7.06 (2/3H, brs, C4-H) .

AcOEt / acetone = 20 / 1 , anis



3-Acetyl-1-(8-methanesulfonyloxy-5-octenoyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine (25) の合成



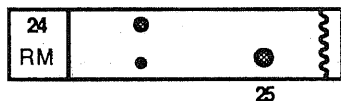
25mlのナスフスコにアルコール (25) (500mg, 1.96mmol) を入れて塩化メチレン (2ml)、ピリジン (1.5g, 19mmol) に溶解した。氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロライド (437mg, 3.8mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液をゆっくり加えて後、室温に戻して同温で3時間反応した。2N 塩酸を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を水洗浄、飽和重曹水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (750mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (CHCl₃/acetone=10/1) により精製するとメシレート (25) (621mg, 95%) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm⁻¹: 2925 (CH), 1665 (C=O), 1630 (C=O), 1350 (SO₂), 1185 (SO₂) .

MS m/z : 343 (M⁺, 17.05), 125 (100) .

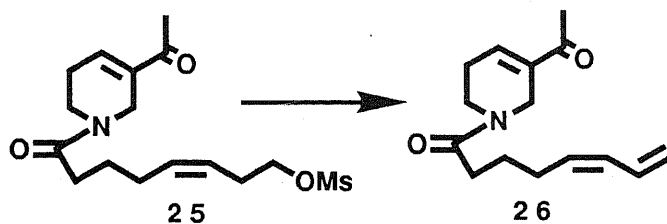
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotational isomers δ : 1.72 (2H, m, C3'-H), 2.13 (2H, m, C4'-H), 2.31-2.41 (4H, m, C5-H and C2'-H), 2.34 (3H, s, COMe), 2.50 (2H, m, C7'-H), 3.05 (3H, s, SO₂Me), 3.52 (2/3H, t, J=5.78Hz, C6-H), 3.68 (4/3H, t, J=5.78 Hz, C6-H), 4.13 (4/3H, brs, C2-H), 4.21 (2H, t, J=6.78Hz, C8'-H), 4.29 (2/3H, brs, C2-H), 5.40 (1H, m, olefinic H), 5.57 (1H, m, olefinic H), 6.49 (1/3H, brs, C4-H), 7.07 (2/3H, brs, C4-H) .

AcOEt / CHCl₃ = 2 / 1 , anis



メシレート (25) の環化の試み

3-Acetyl-1- (5, 6-octadienoyl) -1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine (26) の生成



100mlの2頸フラスコにメシレート (25) (50mg, 0.146mmol) を入れアルゴン置換し無水THF (50ml) を加えて-78℃に冷却した。この溶液にLiN (TMS)₂ (1M THF sol., 0.32ml, 0.321mmol) を攪拌下加えた。1時間後 cooling bath から出し徐々に室温に戻して1晩反応した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (19mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (シカゲル1g, AcOEt/hexane=4/1) で精製するとジエン (26) (3mg, 8%) が油状物質として得られた。

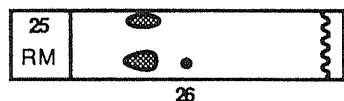
IR (neat) cm^{-1} : 2925 (CH), 1665 (C=O), 1630 (C=O).

MS m/z : 247 (M^+ , 100), 167 (86.81), 125 (100).

HRMS m/z : Calcd for $C_{15}H_{21}NO_2$: 247.1570. Found: 247.1561.

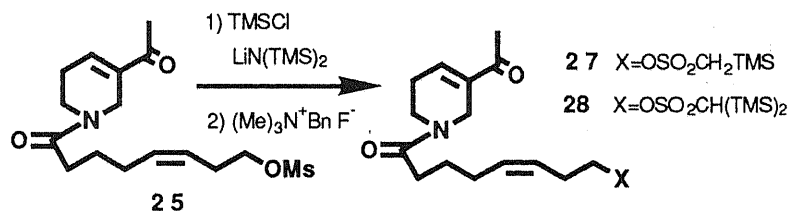
$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.75 (2H, m, C3'-H), 2.34 (3H, s, Me), 2.33-2.44 (6H, m, C5-H, C2'-H and C4'-H), 3.50 (2/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 3.68 (4/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 4.11 (4/3H, brs, C2-H), 4.30 (2/3H, brs, C2-H), 5.08 (1H, d, $J=10.28\text{Hz}$, C8'-Ha), 5.18 (1H, d, $J=16.67\text{Hz}$, C8'-Hb), 5.44 (1H, dt, $J=8.06, 7.51\text{Hz}$, C5'-H), 6.04 (1H, m, C6'-H), 6.61 (1H, dt, $J=16.67, 10.26\text{Hz}$, C7'-H), 6.85 (1/3H, brs, C4-H), 7.05 (2/3H, brs, C4-H).

AcOEt, anis



メシレート (25) のトリメチルシリル化反応

3-Acetyl-1-(8-trimethylsilylmethanesulfonyloxy-5-octenoyl)-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine (27) and 3-acetyl-1-(8-di-trimethylsilylmethanesulfonyloxy-5-octenoyl)-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine (28) の生成



25mlの2頸フラスコにメシレート (25) (50mg, 9.146mmol) を計り取りアルゴン置換して無水THF (10ml) に溶解した。この溶液にTMSCl (24mg, 0.219 mmol) を攪拌下加えた。更に、 -78°C に冷却し $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1M THFsol., 0.16ml, 0.161mmol) を加えた。1時間後、cooling bathから出し徐々に室温に戻した。20分後、無水 benzyltrimethylanmonium fluoride (0.1M THF sol., 1.75ml, 0.175mmol) を加えて2日攪拌した。溶媒を減圧留去し飽和重曹水を加えて後、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (62mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル2g, AcOEt/hexane=3/2) により精製すると原料回収 (25mg, 50%)、モノシリル体 (27) (4mg, 7%)、ジシリル体 (28) (15mg, 15%) がそれぞれ無色油状物質として得られた。

モノシリル体 (27)

IR (neat) cm^{-1} : 2975 (CH), 1665 (C=O), 1630 (C=O), 1340 (SO_2), 1160 (SO_2) .

MS m/z : 415 (M^+ , 16.07), 343 (M^+ -TMS, 7.68), 248 (42.55), 125 (100) .

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) rotational isomers δ : 0.26 (9H, s, TMS), 1.72 (2H, m, C3'-H), 2.15 (2H, m, C4'-H), 2.34 (3H, s, COMe), 2.36-2.49 (6H, m, C5-H, C2'-H and C7'-H), 2.76 (2H, s, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.51 (2/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 3.68 (4/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 4.14 (4/3H, brs, C2-H), 4.30 (2/3H, brs, C2-H), 5.38 (1H, m, C5'-H or C6'-H), 5.55 (1H, m, C5'-H or C6'-H), 6.94 (1/3H, brs, C4-H), 7.06 (2/3H, brs, C4-H) .

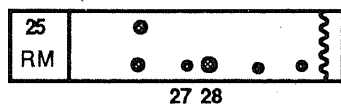
ジシリル体 (28)

IR (neat) cm^{-1} : 2975 (CH), 1665 (C=O), 1630 (C=O), 1340 (SO_2), 1160 (SO_2) .

MS m/z : 487 (M^+ 11.87), 415 (M^+ -TMS 6.19), 248 (100)

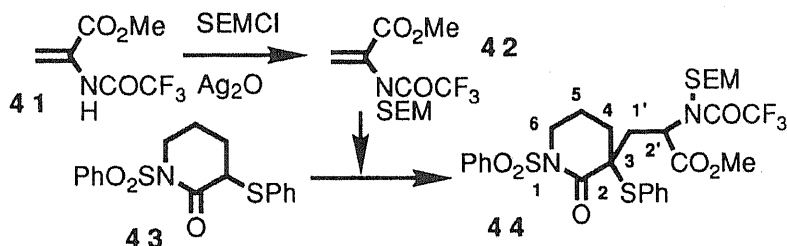
$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) rotational isomers δ : 0.27 (18H, s, TMS), 1.73 (2H, m, C3'-H), 2.10 (2H, m, C4'-H), 2.30-2.48 (7H, m, C5-H, C2'-H, C7'-H and CH (TMS)₂), 3.51 (2/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 3.68 (4/3H, t, $J=5.78\text{Hz}$, C6-H), 4.12 (4/3H, brs, C2-H), 4.13 (2H, s, C8'-H), 4.29 (2/3H, brs, C2-H), 5.40 (1H, m, C5'-H, or C6'-H), 5.57 (1H, m, C5'-H or C6'-H), 6.93 (1H, brs, C4-H), 7.07 (1H, brs, C4-H) .

AcOEt, anis



第二章 第一節に関する実験

1-Benzenesulfonyl-3-[2-[N-trifluoroacetyl-N-(2-trimethylsilylethoxymethoxy) amino] -2-methoxycarbonylethyl] -3-phenylthio-2-piperidone (44) の合成



100mlのナスフラスコにアクリレート (41) (1.77g, 9mmol) を計り取り DMF (10ml) に溶解した。Ag₂O (6.26g, 27mmol) を加えて懸濁させ、室温で激しく攪拌しながら SEMCl (3.2ml, 18mmol) の DMF (5ml) 溶液を10分かけてゆっくり滴下した。20分後、Ag₂O (2.01g, 9mmol) を加え、更に、SEMCl (1.6ml, 9mmol) を5分かけて滴下した。1時間後、エーテル (80ml) を加えてセライト濾過した。濾液に飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去したところ残渣 (5.90g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル 110g, CHCl₃/hexane=1.5/1) により精製し20分減圧乾燥すると、粗アクリレート (42) (3.91g, 133%) が得られた。

100mlのナスフラスコに粗アクリレート (42) (3.91g) と1-benzenesulfonyl-3-phenylthiopiperidone (43) (2.43g, 7mmol) を入れアルゴン置換した。無水THF (50ml) に溶解し、-78°Cに冷却した。攪拌下、KN (TMS)₂ (0.5M toluene sol., 1.4ml, 0.7mmol) を加え 30分同温で反応した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒留去すると残渣 (6.27g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル 120g, AcOEt/hexane=1/5) により精製するとマイケル付加体 (44) (4.75g, 101% from 43, 78% from 41) が無色油状物質として得られた。

IR (neat) cm⁻¹ : 2950 (CH), 1740 (C=O), 1690 (C=O) .

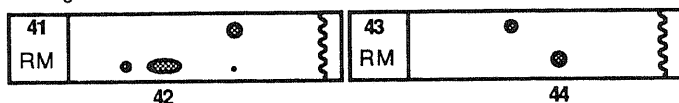
FABMS (NaCl) m/z : 697 (M+Na⁺, 39), 617 (100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₉H₃₇F₃N₂Na₁O₇S₂Si₁ : 697.1661. Found : 697.1649.

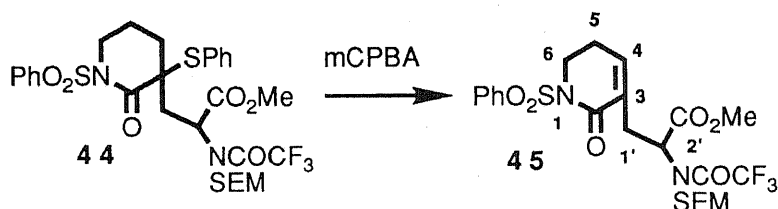
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 0.00 (9H, s, TMS), 0.85 (2H, m, CH₂Si), 2.02-2.31 (5H, m, C1'-Ha, C4-H and C-5H), 2.73 (1H, dd, J=15.48, 4.31Hz, C1'-Hb), 3.44 (1H, m, OCH₂C), 3.55 (1H, m, OCH₂C), 3.61 (3H, s, OMe), 3.85

(1H, m, C6-Ha), 4.17 (1H, m, C6-Hb), 4.64-4.73 (3H, m, C2'-H and NCH₂O), 7.10 (2H, m, J=7.32Hz, aromatic H), 7.17 (2H, m, aromatic H), 7.32 (1H, m, aromatic H), 7.55 (2H, t, J=7.88Hz, aromatic H), 7.67 (1H, m, aromatic H), 8.04 (2H, d, J=7.32Hz, aromatic H) .

CHCl₃ / hexane = 1 / 1 , UV AcOEt / hexane = 1 / 2 , UV



1-Benzenesulfonyl-3- [2- [N-trifluoroacetyl-N- (2-trimethylsilyloxyethoxy)methoxy] amino] -2-methoxycarbonyl ethyl] -5, 6-dihydro-2 (1H) pyridinone (45) の合成



IIのナスフラスコにマイケル付加体 (44) (6.14g, 9.11mmol) を計り取り塩化メチレン (300ml) に溶解した。飽和重曹水 (70ml) を加えて氷冷した。攪拌しながら 1 時間かけて 80% mCPBA (2.63g, 10.93mmol) の塩化メチレン (200ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、飽和重曹水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去すると、残渣 (5.93g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル240g, CHCl₃) により精製するとジエノフィル (45) (4.64g, 90%) が淡黄色油状物質として得られた。

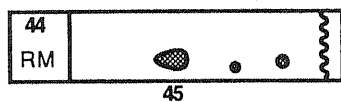
IR (neat) cm⁻¹: 2950 (CH), 1740 (C=O), 1690 (C=O) .

FABMS m/z : 565 (M+H⁺, 10), 447 (100) .HRFABMS m/z : Calcd for C₂₃H₃₂F₃N₂O₇SSi: 565.1651. Found: 565.1660.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 0.00 (9H, s, TMS), 0.90 (2H, m, CH₂Si), 2.51 (2H, m, C5-H), 2.81 (1H, dd, J=14.1, 9.53Hz, C1'-Ha), 3.09 (1H, dd, J=14.1, 5.86Hz, C1'-Hb), 3.45 (1H, m, OCH₂C), 3.59 (1H, m, OCH₂C), 3.68 (3H, s, OMe), 4.04 (2H, m, C6-H), 4.30 (1H, d, J=10.08Hz, NCH₂O), 4.47 (1H, dd, J=9.53, 5.85Hz, C2'-H), 4.62 (1H, d, J=10.08Hz, NCH₂O), 6.61 (1H, t, J=4.12Hz, vinylic H), 7.53 (2H, m, aromatic H), 7.63 (2H, m, aromatic H), 8.03 (2H, m, aromatic H) .

^{13}C -NMR 125.0Hz (CDCl_3) δ : -1.53, 17.64, 25.15, 29.98, 44.05, 52.51, 58.43, 66.01, 12.39, 114.68, 116.97, 119.25, 128.34, 128.76, 130.89, 133.64, 138.89, 142.85, 156.29, 156.58, 156.87, 157.17, 163.79, 196.17.

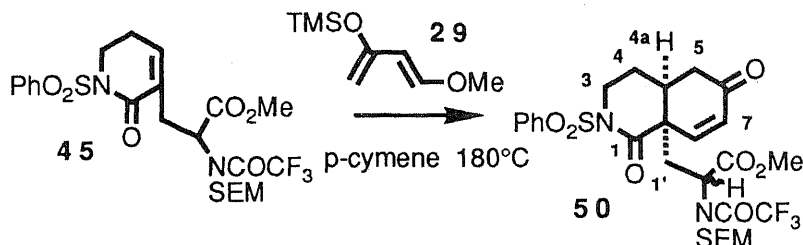
AcOEt / hexane = 2 / 3 , anis



第二章 第二節に関する実験

ジエノフィル (45) とジエン (29) のDiels-Alder反応

2-Benzenesulfonyl-8a-[2-[N-trifluoroacetyl-N-(2-trimethylsilylethoxymethoxy) amino]-2-methoxycarbonylethyl]-1,6-dioxo-cis-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydroisoquinoline (50)



50mlのナスプラスチックにジエノフィル (45) (425mg, 0.75mmol)、Danishefsky diene (1.5ml)、p-cymene (15ml) を入れアルゴン雰囲気下190℃ (浴温) で5時間加熱還流した。反応液から溶媒とジエンを減圧留去した後、塩化メチレン (10ml) に溶解し攪拌しながら CSA (60mg) を加えた。5分後、飽和重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去したところ残渣 (608mg) が得られた。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ 125g, AcOEt/hexane=1/3) により精製した後、再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ 17g, CHCl₃/AcOEt=50/1) により精製するとDiels-Alder付加体 (50) (314mg, 66%) が無色アモルファスとして得られた。

Diels-Alder付加体 (50) (mixture of diastereoisomers)

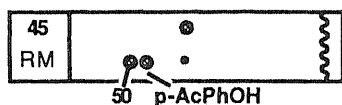
IR (KBr) cm⁻¹: 2950 (CH), 1750 (C=O), 1690 (C=O), 1360 (SO₂), 1170 (SO₂) .

FABMS (NaCl) m/z : 655 (M+Na⁺, 3), 144 (100) .

HRFAB m/z : Calcd for C₂₇H₃₅F₃N₂NaO₈SSi : 655.1733. Found: 655.1749.

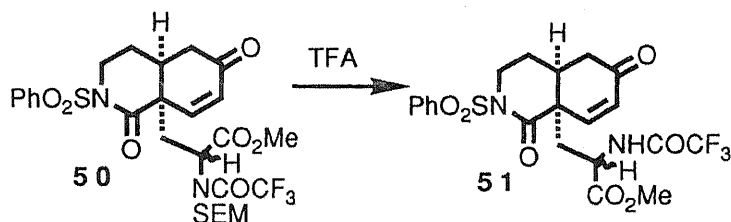
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 0.025 (18H, s, TMS), 0.91 (4H, m, CH₂Si), 1.91 (2H, m, C4-Ha), 2.07 (2H, m, C4-Hb), 2.18-2.41 (4H, m, C5-Ha and C-1'Ha), 2.58 (2H, m, C4a-H), 2.69-3.05 (4H, m, C5-Hb and C1'-Hb), 3.54 (4H, m, OCH₂C), 3.61 (3H, s, OMe), 3.64 (3H, s, OMe), 3.87 (2H, m, C3-H), 4.08 (2H, m, C3-H), 4.34 (1H, dd, J=6.04, 4.39Hz, C2'-H), 4.44 (1H, t, J=5.68Hz, C2'-Hz), 4.74 (4H, m, NCH₂O), 5.95 (1H, d, J=10.28Hz, C7-H), 6.00 (1H, d, J=10.28Hz, C-7H), 6.58 (2H, d, J=10.28Hz, C-8H), 7.54 (4H, m), 7.64 (2H, m), 8.02 (4H, m) .

AcOEt / hexane = 2 / 3 , anis



Diels-Alder付加体 (50) の脱SEM化反応

rac- (4aS*, 8aS*, 2'R*) -2-Benzenesulfonyl-8a- (2-trifluoroacetyl-amino-2-methoxycarbonyl-ethyl) -1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8a-cis-octahydroisoquinoline (51a) and its epime (51b) の合成



200mlのナスフラスコにDiels-Alder付加体 (51a) (2.17g, 3.43mmol) を塩化メチレン (80ml) に溶解し水冷した。攪拌しながら TFA (7.9ml, 103mmol) を加え、室温に戻し3時間反応した。反応液に飽和食塩水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄、飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去したところ残渣 (1.87g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル70g, AcOEt/hexane=1/1.4) により精製すると、第一溶出物として回収原料 (50) (200mg, 9%)、第二溶出物として脱SEM (α -H) 体 (51a) (742mg, 43%)、第三溶出物として脱SEM体 (β -H) (51b) (584mg, 34%) をそれぞれ白色アモルファスとして得ることができた。

脱SEM体 (α -H) (51a)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350 (NH), 1710 (C=O), 1680 (C=O), 1350 (SO_2), 1170 (SO_2) .

FABMS m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$, 32) .

HRFABMS m/z : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 503.1099. Found: 503.1111.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) δ : 2.01-2.04 (2H, m, C4-H), 2.15 (1H, dd, $J=14.66, 6.89$, C1'-Ha), 2.43 (1H, dd, $J=18.5, 3.85\text{Hz}$, C5-Ha), 2.65 (1H, dd, $J=14.66, 8.06\text{Hz}$, C1'-Hb), 2.80-2.86 (2H, m, C4a-H and C5-Hb), 3.58 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, m, C3-Ha), 4.30 (1H, m, C3-Hb), 4.54 (1H, m, C2'-H), 5.97 (1H, dd, $J=10.26, 0.73\text{Hz}$, C7-H), 6.32 (1H, dd, $J=10.26, 1.84\text{Hz}$, C8-H), 7.37 (1H, d, $J=7.32\text{Hz}$, NH), 7.54 (2H, m, aromatic H), 7.64 (1H, m, aromatic H) 8.01 (2H, dd, $J=8.43, 1.28\text{Hz}$, aromatic H) .

NOE was observed between OMe and aromatic H, C2'-H and C4a-H or C5-Hb.

脱SEM体 (β -H) (51b)

IR (neat) cm^{-1} : 3300 (NH), 1710 (C=O), 1670 (C=O), 1350 (SO_2), 1165 (SO_2).

FABMS m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$, 32).

HRFABMS m/z : Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: 503.1100. Found: 503.1082.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.93-1.99 (2H, m, C4-H), 2.29 (1H, dd, $J=15.21, 3.85\text{Hz}$, C1'-Ha), 2.43 (1H, dd, $J=16.67, 1.56\text{Hz}$, C5-Ha), 2.69-2.75 (3H, m, C1'-Hb, C4a-H, C5-Hb), 3.65 (1H, m, C3-Ha), 3.74 (3H, s, OMe), 4.21 (1H, m, C3-Hb), 4.73 (1H, m, C2'-H), 5.97 (1H, dd, $J=10.26, 0.73\text{Hz}$, C-7H), 6.38 (1H, dd, $J=10.26, 2.01\text{Hz}$, C8-H), 7.20 (1H, d, $J=8.42\text{Hz}$, NH), 7.55 (2H, m, aromatic H), 7.66 (1H, m, aromatic H), 7.98 (2H, m, aromatic H).

AcOEt / hexane = 1 / 1, anis

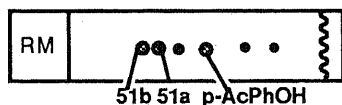


Diels-Alder反応とそれに引き続く脱SEM化反応

500mlのナスフラスコにジエノフィル (45) (14.28g, 25.32mmol)、Danishefsky diene (45ml)、*p*-cymene (100ml) を入れアルゴン雰囲気下180°C (浴温) で5.5 時間加熱還流した。反応液から溶媒とジエンを減圧留去した後、塩化メチレン (200ml) に溶解し攪拌下 CSA (250mg) を加えた。1 時間後、飽和重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去したところ粗DA付加体 (50) (20g) が得られた。

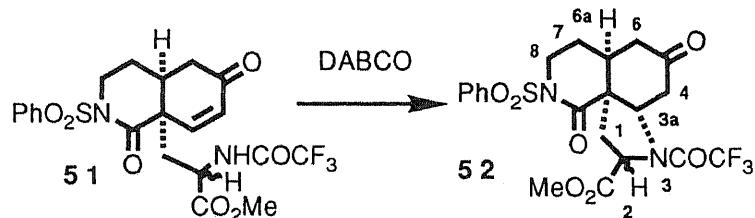
粗DA付加体を塩化メチレン (200ml) に溶解し、水冷攪拌下 TFA (70ml) を加えて室温に戻し同温で3 時間反応した。反応液に飽和食塩水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去したところ残渣 (15.2g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル350g, AcOEt/hexane=1/1.5 1/1) により精製し脱SEM体 (51a, b) (9.89g, 78% from 45) が2つのジアステレオマーの混合物として得られた。

AcOEt / hexane = 1 / 1, anis



脱SEM体の分子内環化反応

rac-Methyl (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -9-Benzenesulfonyl-3-trifluoroacetyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i] isoquinoline -2-carboxylate (52a) and its epimer (52b) の合成



10mlのナスフラスコに脱SEM体 (α -H) (51a) 0 (102mg, 0.2mmol) を計り取り無水DME (3ml) に溶解した。DABCO (22mg, 0.2mmol) を加えて一晚攪拌した。反応液を氷冷した5%AcOHにそそぎ酢酸エチル抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄、飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ μ 1.5g, CHCl_3 / AcOEt = 1 / 1.5) により精製すると三環性化合物 (α -H) (52a) が無色結晶として75mg (74%) 得られた。

三環性化合物 (α -H) (52a)

mp 103-104.5°C (CH_2Cl_2 -petroleum ether).

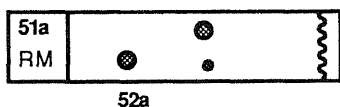
IR (KBr) cm^{-1} : 2950 (CH), 1745 (C=O), 1720 (C=O), 1665 (C=O), 1355 (SO_2), 1170 (SO_2).

FABMS m/z: 503 ($\text{M}+\text{H}^+$, 57).

HRFABMS m/z: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ 503.1099. Found 503.1115.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.85-2.01 (2H, m, C6a-H and C7-Ha), 2.25-2.44 (5H, m, C1-Ha, C4-Ha, C6-H and C7-Hb), 3.03 (1H, dd, $J=13.74, 1.28\text{Hz}$, C1-Hb or C4-Hb), 3.24 (1H, dd, $J=16.48, 5.31\text{Hz}$, C1-Hb or C4-Hb), 3.70 (3H, s, OMe), 3.77 (1H, m, C8-Ha), 4.23 (1H, m, C8-Hb), 4.81-4.85 (2H, m, C2-H and C3a-H), 7.55 (2H, m, aromatic H), 7.76 (1H, m, aromatic H), 7.97 (2H, m, aromatic H).

AcOEt / CHCl_3 = 1 / 1, anis



脱SEM体 (β -H) (51b) (201mg, 0.4mmol) を同条件下反応したところ三環性

化合物 (β -H) (52b) (170mg, 85%) が無色結晶として得られた。

三環性化合物 (β -H) (51b)

mp 209-210°C (CH₂Cl₂-ether) .

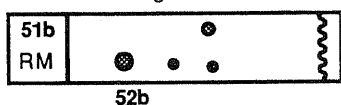
IR (KBr) cm⁻¹: 2950 (CH), 1760 (C=O), 1720 (C=O), 1680 (C=O), 1350 (SO₂),
1170 (SO₂) .

FABMS m/z : 503 (M+H⁺, 73) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₁H₂₂F₃N₂O₇S 503.1100 Found:503.1103.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotational isomer δ : 1.66-1.79 (1H, m, C7-Ha), 2.15 (3H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.63-3.04 (3H, m), 3.76 (3H, m, OMe), 3.80 (2/3H, m, C-8H), 3.90 (1/3H, m, C8-H), 4.07 (1/3H, m, C8-H), 4.18 (2/3H, m, C8-H), 4.48 (2/3H, dd, J=11.09, 6.51Hz, C2-H or C-3aH), 4.68 (1H, m, C2-H or C3a-H), 4.81 (1/3H, t, J=8.12Hz, C3a-H or C2-H), 7.54 (2H, m, aromatic H), 7.67 (1H, m, aromatic H), 7.97 (2H, m, aromatic H) .

AcOEt / CHCl₃ = 1 / 1 , anis

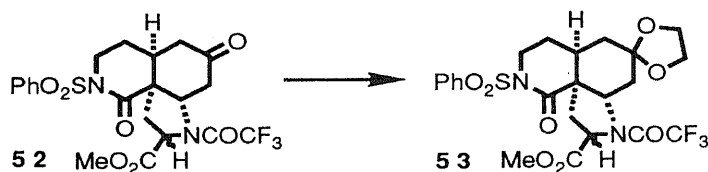


脱SEM体 (diastereomer mixture) (51a, b) の分子内環化反応

50mlのナスフラスコに脱SEM体 (51a, b) (1.26g, 2.5mmol) を計り取り無水DME (20ml) に溶解した。DABCO (280mg, 2.5mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を氷冷した5% AcOH (30ml) にそそぎ酢酸エチル抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄、飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒留去すると残渣 (1.25g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル 300g, CHCl₃/AcOEt=1/1.5) により精製すると、回収原料 (51a, b) (215mg, 17%) と三環性化合物 (52a, b) (1.07g, 85%) がそれぞれ白色アモルファスとして得られた。

三環性化合物 (52a, b) のケタール化

rac-Methyl (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -9-Benzenesulfonyl-3-trifluoroacetyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo [2, 3-i] isoquinoline-2-carboxylate 5-Ethylene Ketal (53a) and its epimer (53b) の合成



300 ml のナスフラスコに三環性化合物 (52a, b) (5.00g, 1.0mmol) をベンゼン (150ml) に溶解し、エチレングリコール (5ml)、PPTS (500mg) を加えた。Dean-Stark 装置を付け加熱還流し、30分毎にDean-Stark 装置内のベンゼンを無水ベンゼンと交換した。1.5時間後、ベンゼン (50ml) を留去し塩化メチレン (100ml)、飽和重曹水 (100ml) を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (6.0g) が得られた。残渣を塩化メチレン-エーテルで再結晶したところケタール (α -H) (53a) (1.64g) が無色結晶として得られた。母液を更に再結晶するとケタール (α -H) (53a) (1.09g) が得られ、合計2.73g (50%) 得た。母液を濃縮すると、ほぼ純粋なケタール (β -H) (52b) (2.53g, 46%) が得られた。

ケタール (α -H) (53a)

mp. 227-230°C (CHCl₃-AcOEt) decomp.

IR (KBr) cm⁻¹: 1730 (C=O), 1670 (C=O).

FABMS m/z : 547 (M+H⁺, 86).

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₃H₂₆F₃N₂O₈S : 547.1362. Found: 547.1351.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.37 (1H, dd, J=15.20, 4.40Hz, C4-Ha), 1.52 (1H, d, J= 13.37Hz, C6-Ha), 1.65 (1H, ddd, J=13.37, 3.85, 2.20Hz, C6-Hb), 1.90 (1H, m, C7-Ha), 2.15-2.59 (3H, m, C1-Ha, C6a-H and C7-Hb), 2.57 (1H, dd, J=13.19, 8.25Hz, C1-Hb), 2.81 (1H, ddd, J=15.20, 4.21, 2.2Hz, C4-Hb), 3.72 (3H, s, CO₂Me), 3.73-3.39 (5H, m, C8-Ha, -OCH₂CH₂O-), 4.20 (1H, m, C8-Hb), 4.70 (2H, C2-H and C3a-H), 7.55 (2H, m, aromatic H), 7.66 (1H, m, aromatic H), 7.99 (2H, m, aromatic H).

Anal. Calcd for C₂₃H₂₅F₃N₂O₈S: C, 50.55; H, 4.61; N, 5.13. Found: C, 50.32; H, 4.53; N, 4.98.

ケタール (β -H) (53b)

mp. 164-168°C (MeOH).

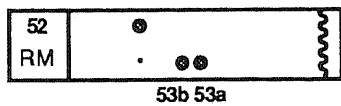
IR (KBr) cm⁻¹: 2950 (CH), 1740 (C=O), 1680 (C=O), 1350 (SO₂), 1170 (SO₂).

FABMS m/z : 547 (M+H⁺, 100). HRFABMS m/z : Calcd for C₂₃H₂₆F₃N₂O₈S 547.1362. Found: 547.1364.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotational isomer δ : 1.59-1.74 (4/3H, m), 1.85-1.91 (5/3H, m), 1.59-2.34 (5H, m), 2.58 (2/3H, dd, J=13.28, 9.25Hz), 2.77 (1/3H, dd, J= 13.28Hz), 3.73 (3H, s, OMe), 3.78-4.08 (6H, m, C8-H, -OCH₂CH₂O-), 4.19 (2/3H, dd, J=11.59, 5.56Hz, C2-H, or C3a-H), 4.44 (1/3H, dd, J=11.59, 5.56Hz, C2-H, or C3a-H), 4.77 (2/3H, t, J=9.26Hz, C2-H, or C3a-H), 4.80 (1/3H, t, J=10.0Hz, C2-H, or C3a-H), 7.50 (2H, m, aromatic H), 7.62 (1H, m, aromatic H),

7.95 (2H, m, aromatic H) .

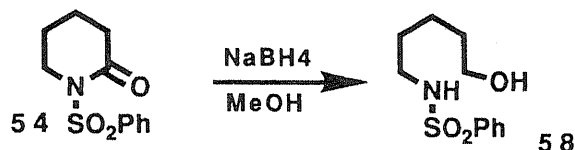
AcOEt / CHCl₃ = 1 / 1 , anis



第二章 第三節に関する実験

ベンゼンスルホニルピペリドン (54) の還元

1) 5-Benzenesulfonylamino-1-pentanol (58) の生成

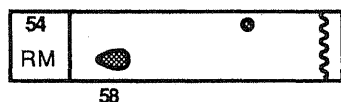


25mlのナスフラスコにピペリドン (54) (120mg, 0.5mmol) を入れてメタノール (3 ml) に溶解した。攪拌しながらNaBH₄ (38mg, 1mmol) を加えて2時間反応した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (300mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトラフィー (シカゲル3g, AcOEt/hexane=3/2) により精製するとアルコール (58) (117mg, 96%) が無色油状物質として得られた。

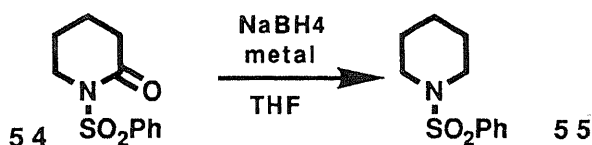
IR (neat) cm⁻¹: 3300 (OH, NH), 1320 (SO₂), 1150 (SO₂) .

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.36 (2H, m, C3-H), 1.50 (4H, m, C2-H, C4-H), 1.67 (1H, br, OH), 2.96 (2H, td, J=6.80, 6.10Hz, C5-H), 3.60 (1H, t, J=6.40Hz, C1-H), 4.84 (1H, t, J=6.10Hz, NH), 7.52 (2H, m, aromatic H), 7.59 (1H, m, aromatic H), 7.87 (2H, m, aromatic H) .

AcOEt / hexane = 3 / 2 , UV



2) N-Benzenesulfonylpiperidine (55) の生成



NaBH₄-SnCl₄による還元

25mlのナスフラスコに SnCl₄ (0.09ml, 0.5mmol) を入れアルゴン置換した。氷冷攪拌下、THF (4ml) を加え室温に戻し、NaBH₄ (76mg, 2mmol) を加えて1時間反応した。ピペリドン (54) (120mg, 0.5mmol) のTHF (1ml) 溶液を加え20分攪拌した。飽和重曹水を加えてクエンチしセライト濾過した。濾液に

飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去すると残渣(300mg)が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(シリカゲル3g, AcOEt/hexane=2/1)により精製するとスルホンアミド(55)(107mg, 95%)が無色結晶として得られた。mp.92.0-92.5°C (ether-hexane)。

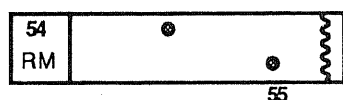
IR (KBr) cm^{-1} : 2950 (CH), 1340 (SO_2), 1160 (SO_2)。

MS m/z : 225 (M^+ , 80), 78 (100)。

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m, C4-H), 1.64 (4H, quint, $J=5.50\text{Hz}$, C3-H, C5-H), 2.99 (4H, t, $J=5.50\text{Hz}$, C2-H, C6-H), 7.53 (2H, m, aromatic H), 7.60 (1H, m, aromatic H), 7.76 (2H, m, aromatic H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ 125.65Hz (CDCl_3) δ : 23.5, 25.1, 46.9, 127.6, 128.9, 132.5, 136.3

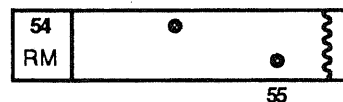
AcOEt / hexane = 1 / 1, UV



$\text{NaBH}_4\text{-ZrCl}_4$ による還元

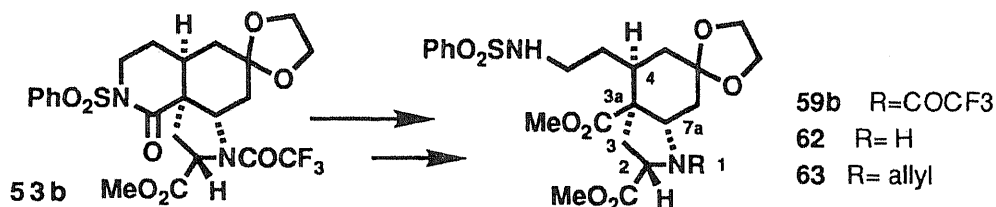
25mlのナスフラスコに ZrCl_4 (117mg, 0.5mmol) 入れて氷冷した。攪拌下DME (4ml) を加えて室温に戻し、 NaBH_4 (76mg, 2mmol) を加えて激しく1時間攪拌した。ピペリドン (54) (120mg, 0.5mmol) のDME (1ml) 溶液を加えて一晩攪拌した。飽和重曹水を加えてクエンチし水を加えて希釈した。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去すると残渣(113mg)が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(シリカゲル1.5g, CHCl_3)により精製するとスルホンアミド(55) (103mg, 92%) が得られた。

AcOEt / hexane = 1 / 1, UV



ケタール (53) の開環反応

1) rac- (2S*, 3aS*, 4S*, 7aS*) -1-Allyloxycarbonyl-4- (2-benzenesulfonylaminoethyl) -2, 3a-dimethoxycarbonyl-6-oxo-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-octahydroindole 6-Ethylene Ketal (63) の合成



10mlのナスフラスコにケタール (53b) (163mg, 0.3mmol) を入れた。メタノール (3ml) に懸濁し炭酸カリウム (41mg, 0.3mmol) 加え10分加熱還流した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去するとエステル (59b) (163mg, quant.) が無色油状物質として得られた。

10mlのナスフラスコにエステル (59b) (163mg) を入れた。メタノールに溶解し氷冷した。攪拌しながらNaBH₄ (25mg, 0.6mmol) を加え1時間攪拌し、更に室温で30分反応した。反応液に飽和食塩水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (132mg) 得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル 1.2g, AcOEt/MeOH = 25/1) により精製するとほぼ純粋なアミン (62) (118mg) が無色油状物質として得られた。

アミン (62) :IR (KBr) cm⁻¹:3300 (NH), 2950 (CH), 1720 (C=O), 1320 (SO₂), 1150 (SO₂) .

10mlのナスフラスコにアミン (62) (50mg, 0.1mmol) を塩化メチレン (3ml) に溶解し氷冷した。攪拌しながら炭酸カリウム (28mg, 0.2mmol) の水 (3ml) 溶液と、クロロ炭酸アリル (19mg, 0.15mmol) のCH₂Cl₂ (1ml) 溶液を3分かけて同時滴下した。20分攪拌した後、飽和重曹水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (55mg) 得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル 1.2g, AcOEt/CHCl₃=1/2) により精製するとカルバメート (63) (48mg, 70% from 53b) が無色油状物質として得られた。

エステル (59b)

IR (KBr) cm⁻¹:3300 (NH), 2950 (CH), 1730 (C=O), 1690 (C=O), 1330 (SO₂), 1160 (SO₂) .

FABMS m/z : 579

(M+H⁺, 100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₄H₃₀F₃N₂O₉S : 579.1624. Found: 579.1629.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.28 (1H, m), 1.77 (3H, m), 1.84 (1H, dd, J=14.2, 12.2Hz, C3-Ha), 2.12 (1H, dd, J=13.2, 10.2Hz, C7-Ha), 2.15-2.22 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J= 13.2, 8.6Hz, C7-Hb) 2.94-3.00 (2H, m, CH₂NSO₂), 3.68 (3H, s, CO₂Me), 3.76 (3H, s, CO₂Me), 3.86-3.97 (4H, m, ketal H), 4.38 (1H, J=10.2, 8.6Hz, C7a-H), 4.51 (1H, t, J=6.1Hz, NH), 4.71 (1H, dd, J=12.2, 5.3Hz, C2-H), 7.54 (2H, m, aromatic H), 7.60 (1H, m, aromatic H), 7.85 (2H, m, aromatic H) .

カルバメート (63)

IR (KBr) cm⁻¹: 3250 (NH), 2950 (CH), 1720 (C=O), 1695 (C=O) .

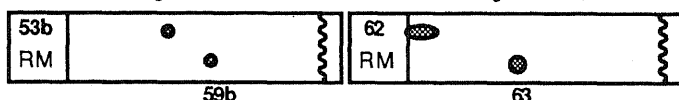
FABMS m/z : 567 (M+H⁺, 100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₆H₃₅N₂O₁₀S : 567.2012. Found : 567.2006.

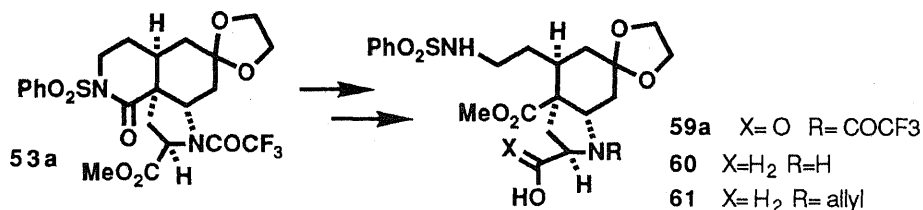
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.38-1.97 (7H, m), 2.34 (1H, br.), 2.89-3.04 (3H, m), 3.68 (3H, s, OMe), 3.73 (3H, d-like, J=9.35Hz, OMe), 3.82-3.96 (4H, m, ketal H), 4.22 (1H, t, J=8.66Hz, C7a-H), 4.47-4.60 (4H, m, NH, allylic CH₂ and C2-H), 5.20-5.32 (2H, br, olefinic H), 5.85 (1H, br, olefinic H), 7.53 (2H, m, aromatic H), 7.59 (1H, m, aromatic H), 7.86 (2H, m, aromatic H) .

AcOEt / CHCl₃ = 4 / 5 , anis

AcOEt / CHCl₃ = 1 / 2 , anis



2) rac- (2R*, 3aS*, 4S*, 7aS*) -1-Allyloxycarbonyl-4- (2-benzenesulfonylaminoethyl) -2-hydroxymethyl-3a-methoxycarbonyl-6-oxo-2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-octahydroindole 6-Ethylene Ketal (61) の合成



25mlのナスフラスコにケタール (53b) (200mg, 0.37mmol) を入れ無水メタノール (10ml) に溶解した。炭酸カリウム (20mg) を加えて10分間加熱還流し、更に室温で20分攪拌すると結晶が析出した。反応液に塩化メチレンを

加えて結晶を溶解し、飽和食塩水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、硫酸マグネシウム乾燥し、溶媒を留去するとエステル (59b) (220mg, quant.) が無色結晶として得られた。

エステル (59b)

mp 205°C (CH₂Cl₂-ether).

IR (KBr) cm⁻¹: 3400 (NH), 1760 (C=O), 1700 (C=O), 1680 (C=O), 1650 (C=O).

FABMS m/z : 579 (M+H⁺, 100).

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₄H₂₉F₃N₂O₉S: 579.1624. Found: 579.1625.

¹H-NMR を測定したところ rotamer による極めて複雑なピークが観測された。

25ml のナスフラスコにエステル (59b) (85mg, 0.147mmol) を入れ無水メタノール (5ml)、ジクロロエタン (5ml) 加え溶解し攪拌しながら NaBH₄ (14mg) を加えた。1.5時間後 NaBH₄ (15mg) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。

50°C に加温して NaBH₄ をミクロスパーテル 1 杯くわえた。30 分後、更に

NaBH₄ をミクロスパーテル 1 杯を加えて 30 分反応した。反応液に飽和食

塩水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄し、溶媒を留去すると粗アミン (60) が無色アモルファス (65mg) として得られた。

25ml のナスフラスコに粗アミン (60) (65mg) を入れ塩化メチレン (4ml)、水 (2ml) に溶解し氷冷した。攪拌しながらクロロ炭酸アリル (24mg, 0.2mmol) の塩化メチレン (1ml) 溶液と NaHCO₃ (17mg, 0.3mmol) の水 (1ml) 溶液を 3 分

かけて同時滴下した。同温で 40 分攪拌し、反応液に飽和重曹水を加え塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (160mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1.5g, AcOEt/hexane=3/1) により精製するとカルバメート (61) (58mg, 73% from 53a) が無色アモルファスとして得られた。

カルバメート (61)

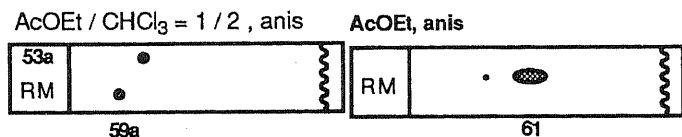
IR (neat) cm⁻¹ : 3500 (NH or OH), 3350 (NH or OH), 2950 (CH), 1730 (C=O), 1680 (C=O), 1330 (SO₂), 1160 (SO₂).

FABMS m/z : 539 (M+H⁺, 100).

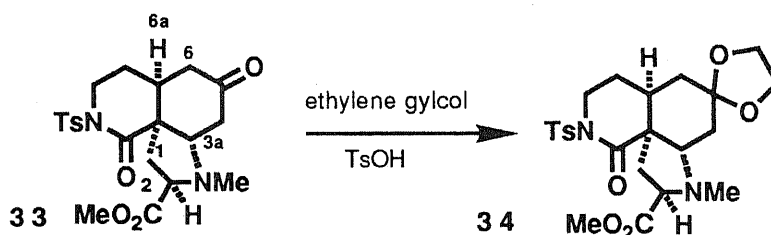
HRFABMS m/z : Calcd for C₂₅H₃₅N₂O₉S: 539.2063. Found: 539.2068.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.43 (1H, br), 1.68-1.77 (4H, m), 1.93 (1H, br), 2.15- 2.29 (3H, m), 2.95 (1H, m, SO₂NCH₂), 3.03 (1H, m, SO₂NCH₂), 3.58 (2H, br, CH₂OH), 3.67 (3H, s, OMe), 3.83-3.95 (5H, m, C7a-H and ketal H), 4.44 (1H, m, C2-H), 4.61 (3H, br, CO₂CH₂ and OH), 5.24 (1H, dd, J=10.62,

1.28Hz, olefinic H), 5.34 (1H, d, J=17.21Hz, olefinic H), 5.94 (1H, m, olefinic H), 7.54 (2H, m, aromatic H), 7.60, (1H, m, aromatic H), 7.86 (2H, m, aromatic H) .



三環性化合物 (33) のケタール化
rac-Methyl (2R*, 3S*, 6aS*, 10aS*) -3-Methyl-5, 10-dioxo-9- (p-toluenesulfonyl) -1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-*i*]isoquinoline-2-carboxylate 5-Ethylene Ketal (34)



50mlのナスフラスコに三環性化合物 (33) (653mg, 1.5mmol) エチレングリコール (620mg, 10mmol), TsOH·H₂O (65mg) を入れベンゼン (25ml) に溶解した。ベンゼン (20ml) を入れたDean-Stark 装置をつけ加熱還流した。30分後Dean-Stark 装置中のベンゼン (20ml) を除き新たにベンゼン (20ml) を加え、更にフラスコ内にエチレングリコール (0.1ml) を加えた。1.5時間毎に同様の操作を行い、13 時間加熱還流した。飽和重曹水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (720mg) 得られた。残渣に酢酸エチル-ヘキサン (=1.5/1) 溶液を加え析出した結晶を濾取するとケタール (34) (418mg) が無色結晶として得られた。母液を濃縮してシカゲルカラムクロマトグラフィ- (シカゲル5g, AcOEt/hexane=1.5/1 3/1) により精製すると更にケタール (34) (150mg) が得られ計568mg (79%) 得られた。

mp.171.5-172.5°C (CH₂CH₂-AcOEt)

IR (KBr) cm⁻¹:2950 (CH), 1730 (C=O), 1680 (C=O), 1350 (SO₂), 1160 (SO₂) .

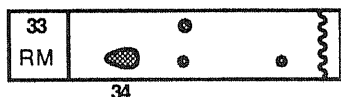
FABMS m/z : 479 (M+H⁺) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₂₃H₃₁O₇N₂S:479.1852 .Found : 479.1857.

Anal.Calcd for C₂₃H₃₀O₇N₂S:C, 57.53; H, 6.32; N, 5.85. Found:C, 57.62; H, 6.26; N, 5.69.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) δ : 1.35 (1H, t, $J=13.4\text{Hz}$, C6a-H), 1.42 (1H, dd, $J=15.4, 4.6\text{Hz}$, C4-H), 1.61 (1H, dt, $J=13.4, 3.3\text{Hz}$, C6-H), 1.75 (1H, m, C7-H), 1.85 (1H, dt, $J=15.4, 3.3\text{Hz}$, C4-H), 2.02 (1H, dd, $J=13.4, 4.3\text{Hz}$, C1-H), 2.24-2.34 (3H, m, C1-H, C6-H, C7-H), 2.38 (3H, s, NMe), 2.44 (3H, s, Me), 3.64 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, td, $J=12.2, 5.1\text{Hz}$, C8-H), 3.84-3.98 (6H, m, ketal H, C3a-H, C2-H), 4.12 (1H, m, C8-H), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, aromatic H), 7.87 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, aromatic H) .

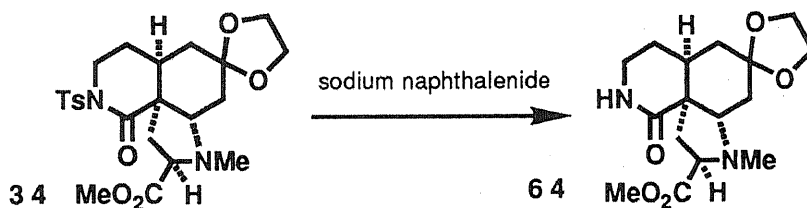
AcOEt / hexane = 2 / 1, UV



Sodium naphthalenide の調製 18b)

50mlのナスフラスコにナトリウム (209mg, 9mmol), naphthalene (1536mg, 12mmol) を入れてアルゴン置換し、DME (20ml) に溶解し2時間攪拌した。

rac-Methyl (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -3-Methyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline-2-carboxylate 5-Ethylene Ketal (64)



50mlのナスフラスコにケタール (33) (400mg, 0.835mmol) を入れてアルゴン置換した。DME (20ml) に溶解し-78℃に冷却した。sodium naphthalenide溶液をカニューレを用いて青色が持続するまで加えた。飽和食塩水を加えてクエンチし酢酸エチル抽出した。有機層を飽和重曹水洗浄し芒硝乾燥乾燥し溶媒を留去すると残渣 (540mg) が得られた。残渣をシカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5.4g, Acoet AcOet/MeOH=10/1) により精製すると脱ベンゼンスルホニル体 (64) (140mg, 52%) が無色結晶として得られた。
mp 196.5-197℃ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-AcOEt}$) .

IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (NH), 2950 (CH), 1730 (CO), 1650 (C=O) .

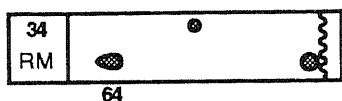
EIMS m/z : 324 (M^+), 265 (100) .

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 59.24, H, 7.46, N, 8.64. Found: C, 59.49, H,

7.49, N, 8.56.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz) δ : 1.58-1.97 (4H, m, C-1H, C6-H, C6a-H), 2.03 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$, C1-H), 2.15 (2H, m, C4-H, C7-H), 2.29 (2H, m, C4-H, C6-H), 2.45 (3H, s, NMe), 3.28 (1H, m, C8-H), 3.41 (1H, m, C8-H), 3.67 (3H, s, OMe), 3.72-4.00 (6H, m, ketal H, C2-H, C3a-H), 5.76 (1H, brs, NH) .

AcOEt / MeOH = 10 / 1, anis

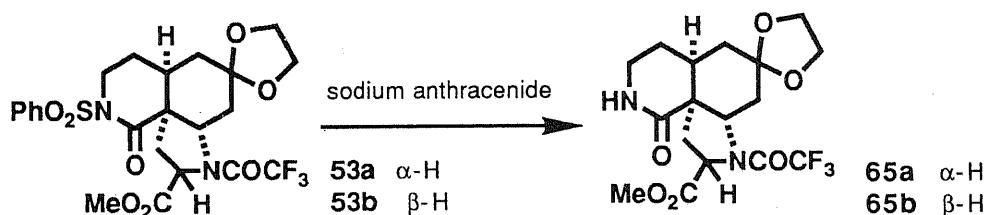


ケタール体 (53) の脱ベンゼンスルホニル化

Sodium anthracenide 溶液の調製²²⁾

30ml のナスフラスコに Na (140mg, 6mmol) と、anthracene (1.2g, 6.7mmol) を入れアルゴン置換した。無水DME (10ml) を入れ室温で1晩激しく攪拌し、深青色の sodium anthracenide 溶液が得られた。

rac-Methyl (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -3-Trifluoroacetyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline-2-carboxylate 5-Ethylene Ketal (65a) and its epimer (65b) の合成



1) α -H 体 (65a)

500ml の2頸フラスコにケタール体 (53a) (1.00g, 1.83mmol) を入れアルゴン置換し DME (200ml) に溶解した。-65°C に冷却し、攪拌しながら sodium anthracenide 溶液* (6ml) ゆっくり加えた。1分攪拌し、飽和塩化アンモニウム水 (100ml) を加えて室温に戻して酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (1.50g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ μ 20g, $\text{CHCl}_3 \rightarrow 5\%$ MeOH in AcOEt) により精製すると、回収原料 (113mg, 11%, CHCl_3 で溶出) と、脱ベンゼンスルホニル体 (65a) (617mg, 83%, 5% MeOH in AcOEt で溶出) が無色針状晶として得られた。

*調製法は前に記載

脱ベンゼンスルホニル体 (65a) (α -H)

mp. 254.5-255.5°C (CHCl₃-hexane).

IR (KBr) cm⁻¹: 3400 (NH), 2950 (CH), 1740 (C=O), 1660 (C=O), 1650 (C=O).

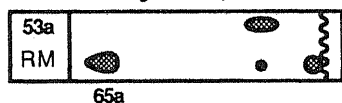
LRFABMS m/z : 407 (M+H⁺, 100).

HRFABMS m/z : Calcd for C₁₇H₂₂F₃N₂O₆ : 407.1430. Found : 407.1431.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.65 (2H, m, C6-Ha, C4-Ha), 1.73 (1H, d-like, J=13.75Hz, C7-Ha), 1.81 (1H, t, J=13.20Hz, C6-Hb), 2.16-2.27 (3H, m, C1-Ha, C6a-H, C7-Hb), 2.59 (1H, dd, J=12.91, 7.97Hz, C1-Hb), 3.07 (1H, dt, J=15.39, 3.30Hz, C4-Hb), 3.30 (1H, m, C8-Ha), 3.47 (1H, m, C8-Hb), 3.76 (3H, OMe), 3.73-4.13 (4H, m, ketal H), 4.76 (1H, t, J=9.35Hz, C2-H), 4.87 (1H, t, J=9.35Hz, C3a-H), 6.04 (1H, brs, NH).

¹³C-NMR 125.65Hz (CDCl₃) δ : 23.4 (C7), 29.5 (C4), 31.3 (C6a), 36.5 (C6) 38.2 (C8), 39.6 (C1), 49.2 (C10a), 53.0, (OMe), 59.2, (C2), 63.8 (C3a), 64.1 (ketal C), 65.2 (ketal C), 107.2 (C5), 116.0 (q, J=288.0 Hz, CF₃), 158.3 (q, J=36.5 Hz, COCF₃), 171.0 (CO₂Me), 171.3 (C10).

AcOEt / CHCl₃ = 10 / 1, anis



2) β-H体 (65b)

30mlの2頸フラスコにケタール体 (β-H) (53b) (500mg, 0.92mmol) を入れアルゴン置換しDME (10ml) に溶解した。-65°Cに冷却し、攪拌しながら sodium anthracenide 溶液 (2.5ml) ゆっくり加えた。飽和塩化アンモニウム水 (15ml) を加えて室温にもどして酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (650mg) が得られた。残渣にクロロホルム加えて難溶性のアントラセンを吸引濾過して除いた。濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル5g, AcOEt/CHCl₃=1/1 → 2/1) により精製すると脱ベンゼンスルホニル体 (65b) (200mg, 53%) が無色アモルファスとして得られた。

脱ベンゼンスルホニル体 (β-H) (65b)

IR (KBr) cm⁻¹: 3350 (NH), 1750 (C=O), 1690 (C=O), 1660 (C=O).

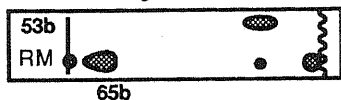
FABMAS m/z : 407 (M+H⁺, 100).

HRFABMS m/z : Calcd for C₁₇H₂₂F₃N₂O₆ : 407.1430. Found: 407.1427.

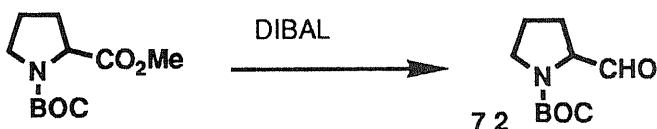
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotational isomers δ : 1.71-2.24 (23/3H, m), 2.39 (1/3H, dd, J=13.74, 5.31Hz), 2.62 (2/3H, dd, J=13.18, 9.52Hz), 2.73 (1/3H, dd,

J=12.84, 9.52Hz), 3.21-3.74 (2H, m, C8-H), 3.76 (2H, s, OMe), 3.77 (1H, s, OMe), 3.84-4.03 (4H, m, ketal H), 4.36 (2/3H, dd, J=12.46, 5.13Hz), 4.71 (1/3H, dd, J=12.0, 5.77Hz), 4.98 (2/3H, t, J=9.25Hz, C2-H), 5.10 (1/3H, t, J=8.43Hz), 6.10 (1/3H, brs, NH), 6.18 (2/3H, brs) .

AcOEt / CHCl₃ = 3 / 2, anis



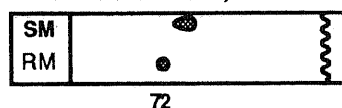
N-t-Butoxycarbonyl prolinal (72) の合成



200mlの二頸フラスコにL-N-t-butoxycarbonylproline methyl ester (3.00g, 13.1mmol) を入れ無水トルエン (50ml) に溶解し-70℃冷却した。攪拌しながら DIBAL (1M toluene sol., 17.5ml, 17.5mmol) をゆっくり加えた。1.5時間後、1N KHSO₄ (10ml) を加えて室温に戻した。酢酸エチルを加えて後反応液が透明になるまで1N KHSO₄と飽和食塩水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で2回洗浄し芒硝乾燥すると残渣 (3.0g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル30g, AcOEt/hexane=1/3) により精製するとアルデヒド (72) (2.60g, quant.) が無色油状物質として得られた。

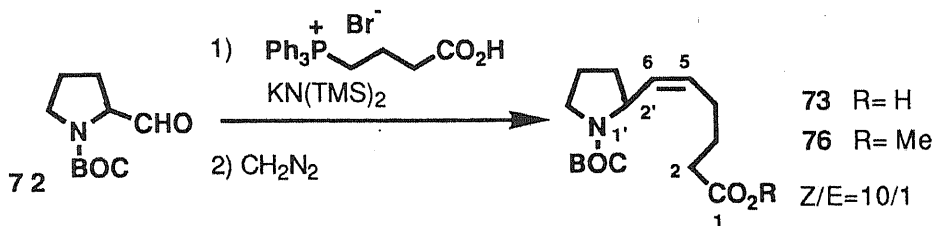
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotatinal isomers : 1.41-1.49 (9H, m, BOC), 1.86-2.12 (4H, m) 3.47-3.55 (2H, m, NCH₂), 4.05 (1/2H, m, methyne H), 4.21 (1/2H, m, methyne H), 9.41 (1/2H, s, CHO), 9.56 (1/2H, s, CHO) .

AcOEt / hexane = 1 / 4, P-Mo



N-t-Butoxycarbonyl prolinal (72) の Wittig 反応

6- (N-t-Butoxycabonyl-2-pyrrolidinyl) -5-hexenoic acid (73) and its methyl ester (76) の合成



200mlのナスフラスコにホスホニウム塩 (8.86g, 20mmol) を入れアルゴン置換しトルエン (50ml) に懸濁させた。攪拌しながら、室温でKN (TMS)₂ (7.66g, 39mmol) のトルエン (40ml) 溶液を加えて1時間攪拌しイリドを生成させた。アルデヒド (72) (2.59g, 13mmol) のトルエン (5ml) 溶液をカニューレでゆっくり加えた。10分後、飽和食塩水を加えてクエンチし、水を加えて抽出した。水層を氷冷し、1N KHSO₄を加えてPH 3にした後、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し、溶媒を留去すると残渣 (5.75g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル100g, AcOEt/hexane=2/1) により精製するとカルボン酸 (73) (2.38, 65%) が淡黄色油状物質として得られた。

カルボン酸 (73) (160mg, 0.56mmol) を酢酸エチルに溶解して過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。溶媒を留去すると残渣が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル3g, hexane/AcOEt=1/8) により精製するとエステル (76) (135mg, 81%) が無色油状物質として得られた。

カルボン酸 (73)

IR (neat) cm⁻¹: 2690 (OH), 1730 (C=O), 1690 (C=O).

MS m/z: 283 (M⁺, 100), 58 (100).

HRFABMS m/z: Calcd for C₁₅H₂₆NO₄ (M+H⁺): 284, 1861. Found: 284.1856.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) mixture of isomers (Z/E=10/1) δ: 1.43 (9H, s,

BOC), 1.58-1.91 (5H, m), 2.02-2.20 (3H, m), 2.33 (2/11H, t, J=7.73Hz, C1-H), 2.38 (20/11H, t, J=6.96Hz, C1-H), 3.34-4.40 (2H, m, C5'-H), 4.23 (1/11H, brs, C2'-H), 4.49 (10/11H, C2'-H), 5.28-5.40 (2H, m, olefinic H).

メチルエステル (76)

IR (neat) cm⁻¹: 2950, 1730, 1685.

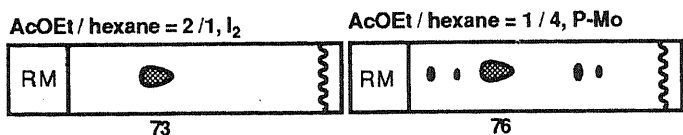
MS m/z: 297 (M⁺, 1), 57 (100).

HRFABMS m/z: Calcd for C₁₆H₂₈O₄N (M+H⁺): 298.2018. Found: 298.2017.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) mixture of isomers (Z/E=10/1) δ: 1.42 (9H, m,

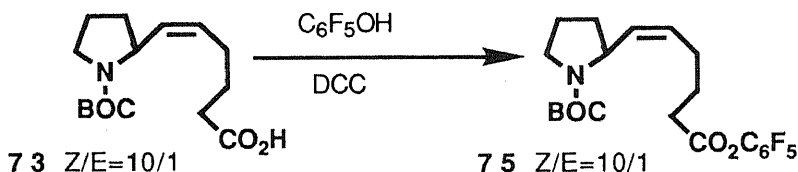
BOC), 1.53-1.90 (5H, m), 2.02-2.21 (3H, m), 2.30 (2/11H, t, J=7.7Hz, C1-H), 2.33 (20/11H, t, J=7.51Hz, C1-H), 3.11 (2/11H, q, J=6.8Hz, C5'-H), 3.45

(20/11H, m, C5'-H), 3.65 (30/33H, s, OMe), 3.66 (3/33H, s, OMe), 4.23 (1/11H, br, C2'-H), 4.48 (10/11H, br, C2'-H), 5.30-5.42 (2H, m, olefinic H) .



活性エステル (75) の合成

6- (N-t-Butoxycarbonyl-2-pyrrolidiny) - (Z) -5-hexenoic acid pentafluorophenyl ester (75) の合成



10 ml のナスフラスコにカルボン酸 (73) (100mg, 0.36mmol)、C₆F₅OH (66mg, 0.36 mmol) を入れて無水酢酸エチル (2ml) に溶解し氷冷した。DCC (74mg, 0.36mmol) の酢酸エチル (0.5ml) 溶液を加えた。2.5時間後DCC (7mg, 0.03 mmol) を加え一晩攪拌し徐々に室温に戻した。反応液を吸引濾過し濾液を濃縮すると残渣 (175mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル3g, CHCl₃/hexane=3/1) により精製すると活性エステル (75) (165mg, quant.Z/E=10/1) が無色油状物質として得られた。

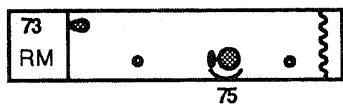
IR (neat) cm⁻¹ : 2950 (CH), 1750 (C=O), 1690 (C=O) .

FABMS m/z : 450(M+H⁺, 37), 394(M-^tBu⁺, 75), 348(M-BOC⁺, 55), 210(100) .

HRFABMS m/z Calcd for C₂₁H₂₅F₅NO₄ : 450.1704. Found:450.1704.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) mixture of isomers (Z/E=10/1) δ : 1.44 (9H, s, BOC), 1.60 (2H, BOC) .1.60 (2H, m), 1.81-1.92 (4H, m), 2.08-2.65 (2H, m), 2.70 (2H, m, C2-H), 3.20 (2/11H, m, C2-H), 3.39 (20/11H, m, C5'-H), 4.25 (1/11H, m, C2'-H), 4.47 (10/11H, m, C2'-H), 5.37-5.44 (2H, m, olefinic H) .

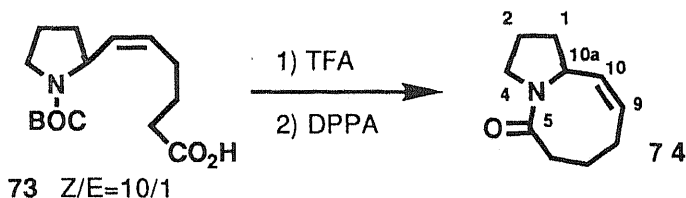
AcOEt / hexane = 1 / 3, anis



8員環ラクタム (74) の閉環反応の合成

5-Oxo-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10a-octahydro-pyrrolo[1, 2-a]azocine (74) の合成

1) DPPAによるアミノ酸 (73) の縮合反応



10mlのナスフラスコにエステル (73) (300mg, 1.06mmol) を入れて塩化メチレン (3 ml) に溶解した。TFA (1ml) を加えて20分攪拌し、溶媒を留去した。得られた残渣を 1l のナスフラスコに移しDMF (530ml, 2mM) に溶解し氷冷した。DPPA (538mg, 2.12mmol), Et₃N (428mg, 4.24mmol) を加えて、5℃で 3 日放置し、更に室温で 1 日 放置した。溶媒を留去し残渣 (1.30g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル13g, AcOEt) により精製するとラクタム (74) (167mg, quant.) が無色油状物質として得られた。IR (neat) cm⁻¹: 2950 (CH), 1620 (C=O) .

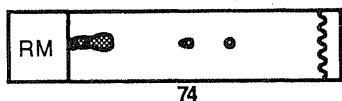
MS m/z : 165 (M⁺, 60), 136 (100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₁₀H₁₆ON (M+H⁺) : 166.1232. Found : 166.1239.

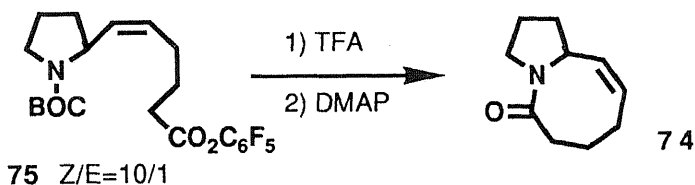
¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.67-1.99 (6H, m, C1-Ha, C2-H, C7-H, C-8Ha), 2.15-2.33 (3H, m, C1-Hb, C6-Ha, C-8Hb), 2.66 (1H, td, J=12.2, 6.1Hz, C6-Hb), 3.47 (1H, m, C3-Ha), 3.64 (1H, m, C3-Hb), 4.45 (1H, brs, C10a-H), 5.44 (1H, ddd, J=11.90, 3.40, 1.80, C10-H), 5.67 (1H, m, C9-H) .

¹³C-NMR (125.65Hz) δ : 22.85, 23.23, 25.82, 33.21, 33.73, 46.31, 59.69, 127.51, 132.78, 172.98.

AcOEt / acetone = 1 0 / 3, P-Mo

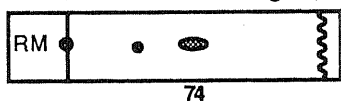


2) 活性エステル (75) の縮合

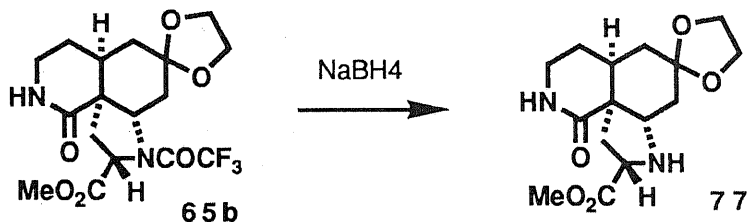


10mlのナスフラスコにエステル (75) (157mg, 0.35mmol) を入れて塩化メチレン (3ml) に溶解した。TFA (0.5ml) を加えて30分攪拌し、溶媒を留去した。得られた TFA塩を無水ジオキサン (15ml) に溶解した。300mlの3頸フラスコにDMAP (110mg, 0.9mmol) を入れ無水ジオキサン (160ml) に溶解し90°C (浴温) に加温した。攪拌しながら、先に得られたTFA塩のジオキサン溶液を1.5時間かけてゆっくり滴下した。滴下終了後、更に同温で2時間攪拌した後、溶媒を留去すると残渣 (350 mg) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シカゲル3.5g, AcOEt) により精製するとラクタム (74) (44mg, 83%) が無色油状物質として得られ、TLC, IR が標品と一致した。

AcOEt/ acetone = 1 ml / 3 gott., P-Mo



脱ベンゼンスルホニル体 (65b) の脱トリフロロアセチル化反応
rac-Methyl (2S*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -5, 10-Dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline-2-carboxylate 5-Ethylene Ketal (77)



10mlのナスフラスコに脱ベンゼンスルホニル体 (65b) (100mg, 25mmol) を入れて無水メタノールに溶解し、氷冷した。攪拌しながらNaBH₄ (10mg, 0.25mmol) を加えて1時間反応した後、NaBH₄ (10mg) を加えて室温に戻し一晩攪拌した。更にNaBH₄ (10mg) を加えて5時間攪拌し、飽和食塩水を加えて塩化メチレン抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、芒硝乾燥し溶媒を留去すると残渣 (75mg) が得られた。残渣を塩化メチレン-酢酸エチルで再結晶するとアミン (77) (31mg, 40%) が無色結晶として得られた。
mp 210°C (CH₂Cl₂-AcOEt) .

IR (KBr) cm⁻¹: 3350 (NH), 2950 (CH), 1730 (C=O), 1640 (C=O) .

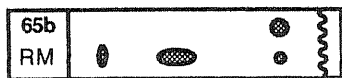
FABMS m/z : 311 (M+H⁺, 100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₁₅H₂₃N₂O₅: 311.1607. Found: 311.1611.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.58-1.80 (4H, m), 2.03-2.14 (4H, m), 2.50 (1H,

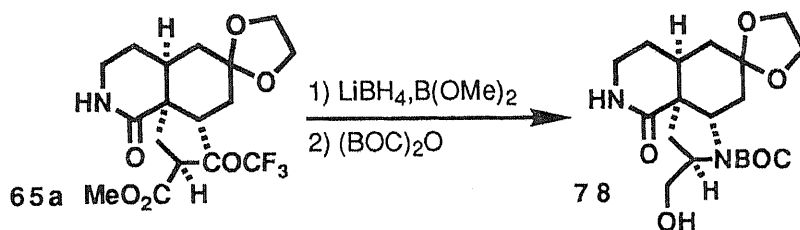
dd, $J=13.2, 11.0\text{Hz}$), 3.30 (1H, m, C8-Ha), 3.40 (1H, m, C8-Hb), 3.55 (1H, m, br, NH), 3.76 (3H, s, OMe), 3.89-4.07 (6H, m, C2-H, C3a-H and ketal H), 5.78 (1H, br, CONH) .

AcOEt / MeOH = 5 / 2, anis



77

rac- (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -3- (t-Butoxycarbonyl) -2-hydroxymethyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline 5-Ethylene Ketal (78)



100mlのナスフラスコに脱ベンゼンスルホン体 (65a) (184mg, 0.45mmol) を入れ THF (40ml) に溶解した。攪拌しながら LiBH_4 (60mg, 2.7mmol)、 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0.04ml) を加え、塩化カルシウム管をつけ6時間攪拌した。1N NaOH (5ml) を加えて10分攪拌し $(\text{BOC})_2\text{O}$ (654mg, 3mmol) を加えて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して飽和食塩水を加えて後、塩化メチレン抽出した。有機層を芒硝乾燥すると残渣 (440mg) が得られた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シリカ 6g, AcOEt/ MeOH=20/1) により精製するとアルコール (78) (150mg, 87%) が無色結晶として得られた。
mp. 184.5-185.5°C (CH_2Cl_2 -AcOEt) .

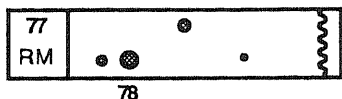
IR (CH_2Cl_2) cm^{-1} : 3400 (NH), 2950 (CH), 1655 (C=O) .

FABMS m/z : 383 ($\text{M}+1^+$, 63), 327 (56), 283 ($\text{M}-\text{BOC}^+$, 100) .

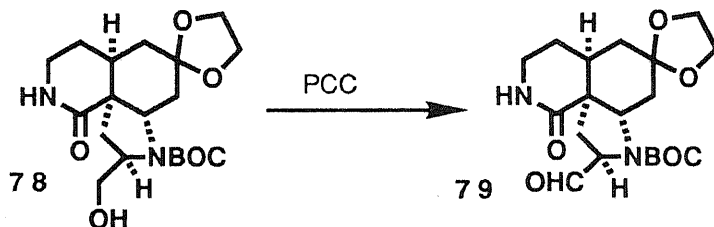
HRFABMS m/z : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 383.2182. Found : 383.2177.

$^1\text{H-NMR}$ 500MHz (CDCl_3) rotational isomer δ : 1.48 (9H, s, t-Bu), 1.53-1.91 (5H, m), 2.15-2.49 (3H, m), 2.48 (1/2H, d-like, $J=10.62\text{Hz}$), 2.95 (1/2H, br), 3.30- 3.45 (2H, m, C8-H), 3.67-4.11 (7H, m, CH_2OH , ketal H, C2-H, or C3a-H), 4.52 (1H, brs, C2-H, or C3a-H), 5.23 (1H, d-like $J= 9.71\text{Hz}$, OH), 6.36 (1H, brs, NH) .

AcOEt / MeOH = 1 ml / 3 gott., anis



rac- (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -3- (t-Butoxycarbonyl) -2-formyl-5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline 5-Ethylene Ketal (79)



100mlのナスフラスコにPCC (1.35g, 6.24mmol)、NaOAc (1.02g, 12.48mmol)、中性アルミナ (140mg) を入れ塩化メチレン (20ml) に懸濁した。攪拌下、アルコール (78) (400mg, 1.04mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液を加えた。アルゴン置換し 30 分攪拌した後、セライトをマクロスパーテル 1 杯加えた。エーテル (40ml) を加えてからセライト濾過した。濾液を溶媒がわずかに残るまで濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12g, AcOEt/MeOH=40/1) により精製するとアルデヒド (79) (265mg, 67%) が無色結晶として得られた。
mp.214-218°C (CHCl₃-ether) .

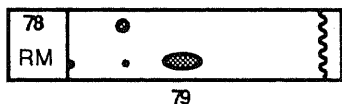
IR (KBr) cm⁻¹:3400 (NH), 2950 (CH), 1720 (C=O), 1690 (C=O), 1650 (C=O) .

LRFABMS m/z : 381 (M+H⁺, 19), 325 (100), 281 (M-BOC⁺, 94) .

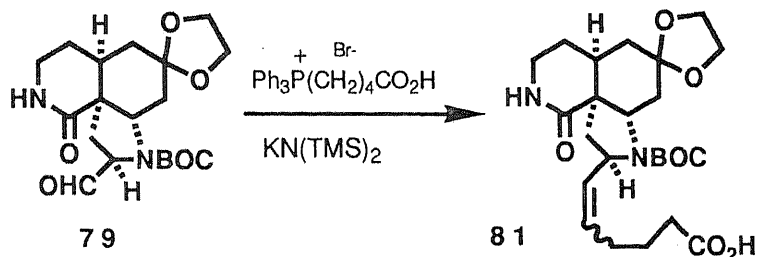
HRFABMS m/z : Calcd for C₁₉H₂₉N₂O₆ : 381.2026. Found:381.2024.

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) rotational isomers δ : 1.43-2.28 (17H, m), 2.45 (1/2H, dd, J=13.05, 4.21Hz), 2.52 (1/2H, q, J=7.14Hz), 3.28-3.44 (1/2H, m, C8-H), 3.85-3.99 (4H, m, ketal H), 4.12 (1/2H, dd, J=8.24, 2.56Hz, C2-H, or C3a-H), 4.21 (1/2H, dd, J=8.3, 3.3Hz, C2-H, or C3a-H), 4.32 (1/2H, dd, J=10.08, 4.39Hz, C2-H, or C3a-H), 4.52 (1/2H, dd, J=7.14, 4.58Hz, C2-H, or C3a-H), 6.02 (1/2H, brs, NH), 6.09 (1/2H, brs, NH), 9.47 (1/2H, s, CHO), 9.59 (1/2H, s, CHO) .

AcOEt / MeOH = 1 ml / 4 gott., anis

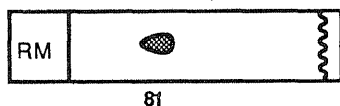


アルデヒド (79) の Wittig 反応

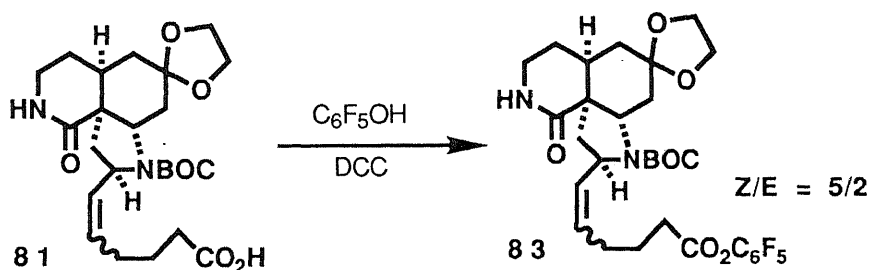


100mlの二頸フラスコにホスホニウム塩 (1.18g, 2.66mmol) を入れアルゴン置換しトルエン (25ml) に懸濁させた。KN(TMS)₂ (1055mg, 5.3mmol) のトルエン (15ml) 溶液を加えて40分攪拌した。アルデヒド (79) (290mg, 0.76mmol) のTHF (15ml) 懸濁液をシリンジを用いて加えた。20分攪拌後、水を加えてクエンチし1N NaOHを加えてPH 10にして分液した。水層を100 mlの三角フラスコに入れ酢酸エチルを加え氷冷した。攪拌下、1N KHSO₄を加えPH 4に調節した後、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し芒硝-硫酸マグネシウム乾燥し溶媒を留去すると粗カルボン酸 (81) (684mg) が得られた。この粗カルボン酸は生成せず次の反応に用いられた。

AcoEt / MeOH = 2 / 1, anis



rac- (2R*, 3aS*, 6aS*, 10aS*) -3- (t-Butoxycarbonyl) -2- (Z) - (5-pentafluorophenylloxycarbonyl-1-pentenyl) -5, 10-dioxo-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10-dodecahydro-pyrrolo[2, 3-i]isoquinoline 5-Ethylene Ketal (83) and its (E) - isomer



10mlのナスフラスコに粗カルボン酸 (81) (330mg)、 $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$ (363mg,

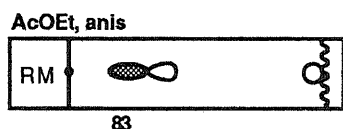
1.97mmol) を入れ酢酸エチル (6ml)、塩化メチレン (6ml) に溶解した。氷冷し攪拌しながら DCC (409mg, 1.99mmol) を加え5時間攪拌した。氷浴を外し一晚攪拌して室温に戻した。反応液を濾過し、溶媒を留去すると残渣 (1.0g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ 15g, CHCl₃/AcOEt=4/1 2/1) により精製すると活性エステル (83) (210mg, 91% from aldehyde (79), Z/E=5/2) が無色アモルファスとして得られた。

IR (neat) cm⁻¹: 3300 (NH), 2950 (CH), 1785 (C=O), 1680 (C=O), 1650 (C=O) .

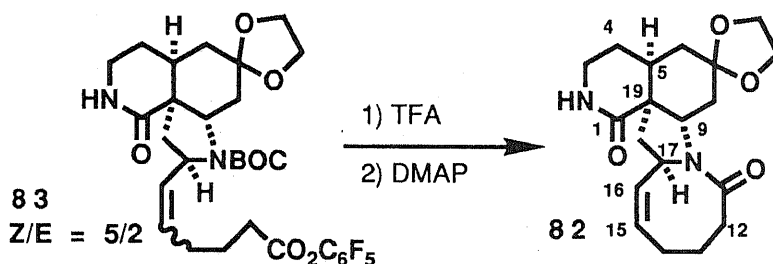
FABMS m/z : 631 (M+H⁺, 11), 531 (M-BOC, 100).

HRFABMS m/z : Calcd for C₃₀H₃₆O₇N₂F₅ : 631.2442. Found : 631.2441.

¹H-NMR 500MHz (C₆D₆) Z/E=5/2 : 0.95 (1H, m, C7-Ha), 1.45-2.95 (23H, m), 2.37 (1H, m, C8-Ha), 2.64 (1H, m, C8-Hb), 3.50-3.72 (4H, m, C4-Ha, ketal H), 3.91 (1H, dd, J=13.37, 7.15Hz, ketal H), 4.25 (2/7H, q, J=8.79Hz, trans deriv.C2-H), 4.53 (5/7H, q, J=8.61Hz, cis deriv.C2-H), 4.94-5.19 (2H, m, C3a-H, C2'-H), 5.22 (2/7H, dd, J= 18.42, 8.79Hz, trans deriv.C1'-H), 5.29 (5/7H, t, J=8.61Hz, cis deriv.C1'-H), 6.34 (1H, brs, NH) .



四環性化合物 (82) の合成
 活性エステルの縮合 (83) による閉環



25mlのナスフラスコに活性エステル (83) (144mg, 0.229mmol, mixture of isomers Z/E=5/2) を入れ塩化メチレン (6ml) に溶解した。攪拌しながら TFA (1ml) を加えて20分反応した後、溶媒を完全に留去し無水ジオキサン (15ml) に溶解した。

200mlの三頸フラスコに DMAP (84mg, 0.69mmol) を入れアルゴン置換した後、無水ジオキサン (100ml) を加えて80℃ (浴温) に加温した。攪拌しながら活性エステルのジオキサン溶液を30分かけて滴下した。滴下終了後、同温で

1 時間攪拌し更に室温に戻し DMAP (49mg, 0.4mmol) を加えて一晩攪拌した。溶媒を留去すると残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカ 3g, AcOEt/acetone=1/2) により精製すると粗四環性化合物 (71mg) が得られ、結晶化 (CH₂Cl₂-AcOEt) するとほぼ純粋な四環性化合物 (82) (133mg, 58% from Z-ester (82)) が無色結晶として得られた。

mp.>300°C (EtOH)

IR (KBr) cm⁻¹: 3300 (NH), 2950 (CH), 1670 (CO), 1620 (CO) .

LRFABMS m/z : 347 (M+H⁺.100) .

HRFABMS m/z : Calcd for C₁₉H₂₇O₄N₂ : 347.1971. Found:347.1966

¹H-NMR 500MHz (CDCl₃) δ : 1.58 (1H, m, C13-H), 1.62 (1H, m, C6-H), 1.68 (1H, br, C4-H), 1.73 (1H, dd, J=14.84, 4.58Hz, C8-H), 1.81 (1H, t, J=13.19Hz, C6H), 1.89 (1H, m, C13-H), 2.02 (1H, m, C14-H), 2.06 (1H, dd, J=12.82, 9.34Hz, C18-H), 2.18 (1H, m, C4-H), 2.25 (2H, m, C5-H, C12-H), 2.34 (1H, dd, J=12.82, 7.32Hz, C18-H), 2.38 (1H, m, C14-H), 2.64 (1H, td, J=12.28, 5.31Hz, C12-H), 3.19 (1H, ddd, J= 14.84, 4.58, 2.2, C8-H), 3.29 (1H, m, J=12.27, 4.95Hz, C3-H), 3.44 (1H, dd, C3-H), 3.84-4.01 (4H, m, ketal H), 4.62 (1H, br, C17-H), 4.78 (1H, t, J=4.58Hz, C9-H), 5.46 (1H, ddd, J=11.90, 3.84, 1.28Hz, C16-H), 5.61 (1H, m, C15-H), 5.90 (1H, brs, NH) .

¹³C-NMR 125.65MHz (CDCl₃) δ : 23.7 (C14), 24.2 (C13), 24.3 (C4), 31.0 (C8), 32.8 (C5), 33.8 (C12), 36.9 (C6), 38.4 (C3), 43.3 (C18), 48.9 (C19), 58.6, (C17), 61.4 (C9), 64.0 (ketal C), 64.9 (ketal C), 107.9 (C7), 126.4 (C15), 132.6 (C16), 173.0 (C1), 173.7 (C11) .

Crystal data : C₁₉H₂₆N₂O₄, MW=346.43, a=10.274(2), b=5.658(1), c=20.801(3)

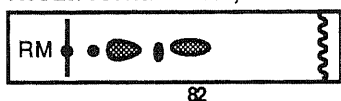
Å, β=135.54(1)°, U=846.9(3) Å³, monoclinic, P c, Z=2, Dx=1.36g/cm³,

F(000)=372, μ(Cu Kα)=7.87 cm⁻¹.

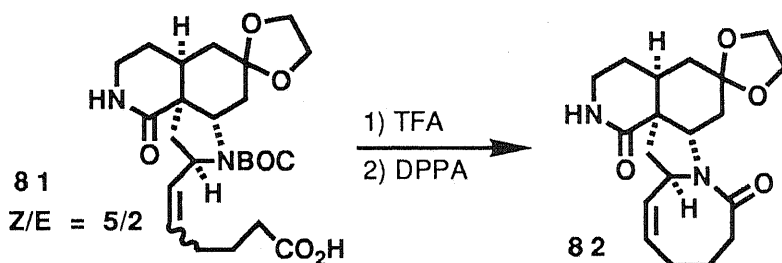
The diffraction experiment was carried out using a colorless transparent prismatic single crystal recrystallized from ethanol solution with dimension of 0.5x0.3x0.1 mm. The four circle diffractometer AFC/5R (RIGAKU) was used with graphite-monochromated Cu Kα radiation (λ=1.5418 Å). The unit cell dimension was determined from angular setting of 24 reflections (2θ values in the range of 55-65°) 1263 unique reflections (2θ ≤ 120 °C) were measured, of which 1249 with |F_o| ≥ 2.67 σ (F_o) were considered as observed. No absorption corrections were applied. The structure was solved by a direct method using SIR 85²⁷⁾ and difference Fourier method. The refinement of atomic parameters were carried out using full matrix least-squares method with anisotropic temperature factors. All hydrogen atoms were located on the difference. Fourier maps and refined with isotropic temperature

factors. Throughout the refinement, the function $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, was minimized. The weighting scheme of $\sqrt{W} = 1/\sigma(F_o)$ was used during the final refinement stage. The atomic scattering factors were taken from "International Tables for X-ray crystallography" ²⁸). The final R value is 0.031 (R_w = 0.035)

AcOEt / acetone = 3 / 10, anis

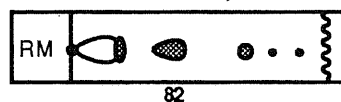


DPPAによる閉環



25mlのナスフラスコに粗カルボン酸 (81) (250mg) を入れ塩化メチレン (5ml) に溶解した。TFA (1ml) を加え30分攪拌し溶媒を留去した。残渣を DPPA (800ml, 1.56 mM) に溶解し、氷冷した後、DPPA (688mg, 2.5mmol)、Et₃N (505mg, 5mmol) を加えて 5℃ で2週間放置した。溶媒を留去し残渣 (1.45g) が得られた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると粗四環性化合物 (91mg) 得られ、更に結晶化 (CH₂Cl₂-AcOEt) すると四環性化合物 (82) (16mg, 17% from aldehyde (79)) が得られ、TLC, IRが標品と一致した。

AcOEt / acetone = 1 / 5, anis



謝辞

本研究に際し、終始御指導御鞭撻を賜りました恩師 日野 亨 教授、中川 昌子 助教授に心から御礼申し上げます。

また、有益な御助言、御討論を頂きました鳥澤 保廣 博士、川手 智彦 博士、並びに薬品合成化学研究室の諸氏に感謝いたします。

また、多大な御激励を賜りました昭和薬科大学薬化学教室 飛永 精照 教授、小谷 栄一 教授、村瀬 雅之 博士、竹谷 哲也 博士、薬品合成化学教室 竹内 直樹 教授、及び同教室の諸氏に感謝致します。

単結晶 X 線解析を行なって下さいました田辺製薬株式会社 有機化学研究所 伊達 忠正 博士、岡村 公生 氏に厚く御礼申し上げます。また、各種スペクトルデータを測定して下さいました本学分析センター 緒方 惟治 博士、倉持 忠雄 氏、関 宏子 氏、原 律子 氏に厚く御礼申し上げます。

発表論文及び学会発表

発表論文

- 1) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata.K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino T. *J. Org., Chem.* **1992**, *57*, 5741.
- 2) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Tavet, F.; Aikawa, M.; Hino, T. *Heterocycles* submitted for publication.

学会発表

- 1) 中川昌子、○保坂俊弘、馬儉、日野亨
Mazamine A の合成アプローチ V 置換イソキノリン環系の合成。
日本薬学会 111 年会（東京） 要旨集 2-21 (1991).
- 2) 中川昌子、○保坂俊弘、鳥澤保廣、田辺潔、日野亨
抗腫瘍性 manzamine A の合成研究 - 脂環系合成へのアプローチ。
第 23 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（千葉） 要旨集 P-5 (1992).

引用文献

- (1) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.
- (2) Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5493.
- (3) Ichiba, T.; Sasaki, R.; Kohmoto, S.; Saucy, G.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3083.
- (4) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 621.
- (5) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.
- (6) Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059.
- (7) (a) Nakagawa, M.; Lai, Z.; Torisawa, Y. *Heterocycles* **1990**, *31*, 999. (b) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Arai, H.; Lai, Z.; Hino, T.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1990** *31*, 3195. (c) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5741. (d) 馬俛、博士論文、1991年、千葉大学。
- (8) Woods, G. F. Jr. *Org. Syn.* **1965**, *coll. vol. 3*, 470.
- (9) Corey, E. J.; Marfat, A.; Munroe, J.; Kim, K. S.; Hopkins, P. B.; Brion, F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1077.
- (10) Coffen, D. L.; David, U. H.; Kotonak, A.; Mulligan, M. E.; Burdic, K. C.; Olson, G. L.; Todaro, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5109.
- (11) Huckstep, M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1982**, 881.
- (12) Kuwajima, I.; Nakamura, E.; Simizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1025.
- (13) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Tavet, F.; Aikawa, M.; Hino, T. *Heterocycles* submitted for publication.
- (14) (a) Zeng, Z.; Zimmerman, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5123. (b) Suzuki, K.; Matumoto, T.; Tomooka, K.; Matumoto, K.; Tsuchihashi, G. -I. *Chem.*

Lett. **1987**, 113.

- (15) (a) Kano, S.; Yuasa, Y.; Shibya, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 796.
(b) Ituno, S.; Sakurai, Y; Ito, K. *Synthesis*, **1988**, 995. (c) Hainzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801.
- (16) Viguneaud, V. du; Behrens, O. K. *J. Bio. Chem.* **1937**, *117*, 27.
- (17) Haskell, B. E.; Bowlus, S. B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 159.
- (18) (a) Heathcock, C. H.; Blumenkopf, T. A.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1548. (b) Ji, S.; Gortler, L. B.; Waring, A.; Battisti, A.; Bank, S.; Closson, W. D.; Wriede, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5311.
- (19) Chavez, F.; Sherry, A. D.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2990.
- (20) Okabe, K.; Natume, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7615.
- (21) Suga, K.; Watanbe, S.; Pan, T. P.; *Australian J. Chem. Soc.* **1968**, *21*, 2341.
- (22) (a) Johnson, C. R.; Lavergne, O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 986. (b) Quaal, K. S.; Ji, S.; Kim, Y. M.; Closson, W. D.; Zubieta, J. A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1311.
- (23) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 879.
- (24) 塩入孝之、昭和 61 年度科学研究費 (一般研究 B) 研究成果報告書
- (25) (a) Hagihara, M.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6570. (b) Wasserman, H. H.; Robinson, R. P.; Carter, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1697. (c) Kisfaludy, L.; Roberts, J. E.; Johnson, R. H.; Mayers, G. L.; Kovacs, J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3563.
- (26) Brown, H. C.; Narasimham, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1606.
- (27) (a) SIR 85 : A computer program for automatic analysis of phase problems ; Giaccovazzo, C.; Cascarano, G. L.; Polidori, G.; Spagna, R.; Viterbo, D. *Acta Crystallogr., Sect. A* **1982**, *38*, 663. (b) *idem.*, *ibid.*, **1987**, *43*, 22.
- (28) International Tables for X-ray Crystallography (1974), Vol IV, Birmingham; Kynoch Press.