

有機触媒を用いる触媒的不斉合成反応の開発と  
生理活性天然有機化合物の合成への応用

2010 年

吉富 弥生



## 序文

アミノ酸は栄養素として必須であり、我々の体にとって重要な機能を担っている。そのため、近年の健康ブームの中でアミノ酸をサプリとして摂取しようとする動きが広がっており、健康食品や飲料メーカーが競って新商品を発売している。このようにアミノ酸の需要は高まっており、注目を集めている。

一方、有機化学の分野に目を向けてみると、こちらでもアミノ酸は注目を集めている。まず天然物に存在する異常アミノ酸である。医薬品や生理活性を有する天然物には非天然のアミノ酸が数多く存在し、人々は競って非天然アミノ酸合成に取り組んでいる。非天然アミノ酸を合成することは、医薬品開発において重要な位置を占めているのである。そしてもう一つは触媒反応におけるプロリンである。最近、金属資源が 2050 年には枯渇するという予測が報道された。金属は有機化学の分野において、様々な不斉反応に用いられており、必要不可欠である。その金属が手に入らなければ有機合成において大きなダメージとなり、医薬品供給にも影響を与えることが予想される。また、金属は種類によっては有毒であり、廃棄が困難となる。人々を救う医薬品を作る過程において、人体に悪影響を及ぼす化合物を取り扱うことは大きな矛盾を含んでいるといえる。これらの要因から金属触媒に変わる触媒の開発が求められており、その一つとしてアミノ酸の一種であるプロリンが挙げられる。プロリンはアミノ酸の一種であるため、天然型であれば容易に入手が可能であり、また金属触媒に比べて安定、安価、環境に優しいなどの数多くのメリットがある。そのため近年プロリンを用いた不斉反応が数多く報告され始めた。

医薬品を合成する過程において、我々は様々な薬品を利用している。その薬品は決して人体にいいとは言えるものではない。しかしながら、薬品を使うことなく医薬品を合成することは不可能である。ならば、せめて少しでも毒性の少ない薬品を使い、人体に与える影響を小さくしたいと願う。その一つがプロリンであると筆者は考える。プロリンは天然に多く存在し、また、我々が毎日摂取して人体の構成成分であることから考えても、人体に悪影響を与えるとは考えにくい。プロリンを用いた反応が実用化されれば、その有用性は計り知れないのである。

以上のような経緯から筆者は、金属触媒にかわるものとしてプロリンに注目し、プロリン誘導体による新規不斉反応の開発およびその応用研究に取り組んだ。

## 目次

序文

第1部 有機触媒について

第2部 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成研究

第1章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンに関して

第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

第3章 酵素を用いた加水分解による合成研究

第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

第3部 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成研究

第1章 マルチネリンおよびマルチネリン酸に関して

第2章 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成例

第3章 マルチネリンの合成戦略

第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

第5章 マルチネリン類の形式全合成

第4部 神経毒アミノ酸ダイシハーバインの全合成研究

第1章 ダイシハーバインに関して

第2章 ダイシハーバインの合成例

第3章 ダイシハーバインの合成計画

第4章 共通中間体アリルアミンの合成

第5章 ダイシハーバインの合成研究

第5部 結語

略語表

実験の部

References and Notes

主要論文目録

謝辞

審査委員

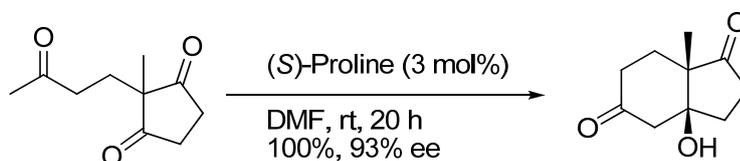


## 第1部 有機触媒について

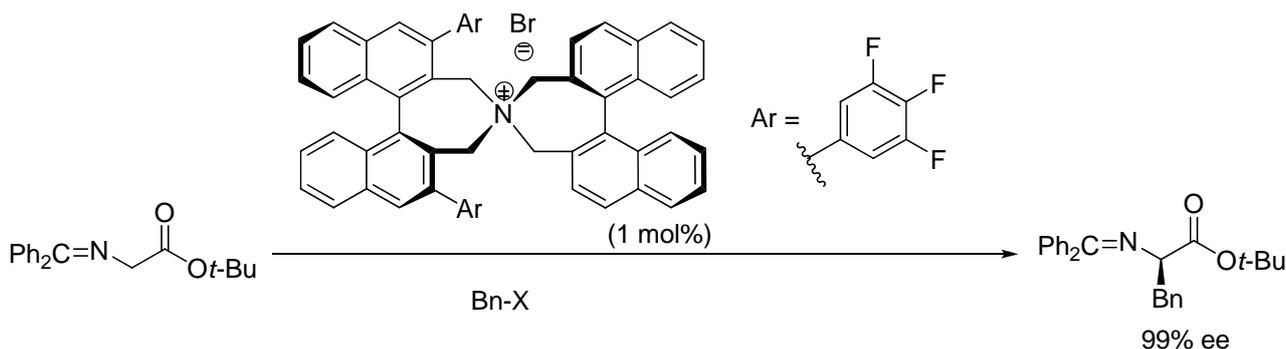
有機触媒 (organocatalyst) は 2000 年に MacMillan によって提唱された言葉で<sup>1</sup>、金属元素を含まず炭素・硫黄・酸素・窒素などの元素からなり、触媒作用をもつ低分子化合物のことを指す。

有機触媒が最初に報告されたのは意外にも古く、1970 年代初頭のことである。Hoffmann-La Roche の Hajos、Parrish、Schering AG の Eder、Sauer、Wiechert らが独立にアミノ酸の一種であるプロリンを触媒とする分子内不斉ロビンソン環化反応を見出した(Scheme 1-1)<sup>2</sup>。本方法は合成中間体として有用なビシクロ化合物を光学活性体として効率よく構築する優れた方法である。

Scheme 1-1. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaction

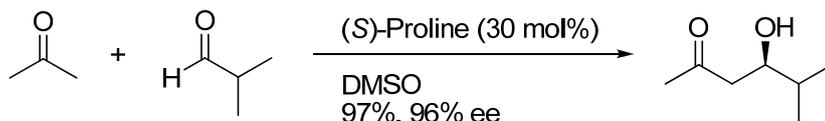


しかしながら、この報告の後、長い間プロリンは有機触媒として注目を集めることはなかった。その間、不斉触媒は生体触媒 (酵素) に加えて金属触媒が主流となり、盛んに研究が行われていた。周期表を見ればわかるように、金属には様々な種類があり、それら金属が異なる性質を示すことから、数え切れないほどの反応例が報告され、それは今なお続いている。そんな中、1999 年に Ooi、Maruoka らが金属を用いないキラル相間移動触媒 (現在は丸岡触媒と呼ばれている) を発表した<sup>3</sup>。彼等は本触媒を用いて、光学活性な $\alpha$ -アミノ酸合成法を確立した(Scheme 1-2)。

Scheme 1-2. Synthesis of Chiral  $\alpha$ -Amino Acid Catalyzed by Maruoka Catalyst

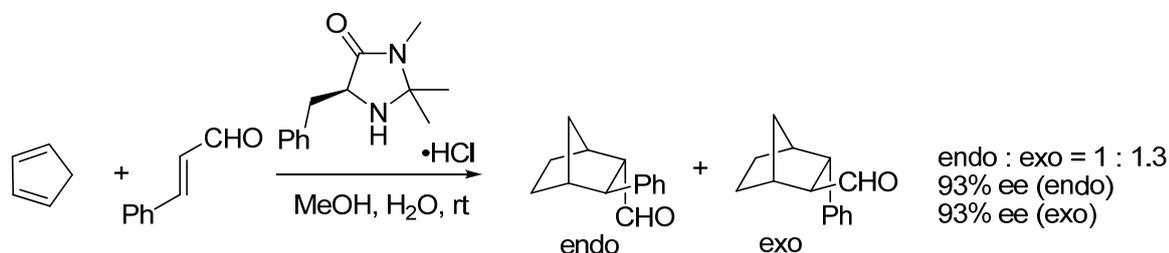
続いて、2000 年には Barbas、List らがプロリンを触媒としたアセトンとアルデヒドのアルドール反応に関する報告を行った<sup>4</sup>。当時彼等はクラス I アルドラーゼに関する研究に焦点を絞って研究を行っていたが、1997 年に Shibasaki らがルイス酸とブレンステッド塩基機能を組み込んだヘテロバイメタル触媒を創製し、分子間直接的触媒的アルドール反応を触媒することを報告したのを受けてプロリンに焦点を当て始めたのである<sup>5</sup>。その結果、プロリンがクラス I アルドラーゼと同様の触媒作用を有しており、アルデヒドとケトンプロリン存在下混合するだけで反応が進行し、高い光学収率を有するアルドール付加体を与えることを見出した(Scheme 1-3)。

**Scheme 1-3.** Proline Catalyzed Aldol Reaction Reported by List et al.



同年、MacMillan らがフェニルアラニン由来のアミン触媒を開発し、不斉 Diels-Alder 反応が進行することを見出した(Scheme 1-4)<sup>1</sup>。従来必要であった金属触媒を使うことなく反応が進行することを示した。これ以降、有機触媒の分野の研究が盛んに行われるようになり、その報告は爆発的に増えていった。

**Scheme 1-4.** Diels-Alder Reaction Catalyzed by MacMillan catalyst.



では、有機触媒を用いるメリットは一体何なのか、金属触媒との比較で示してみる。

①安定である。

金属触媒の場合、空気や水に不安定であることが多く、その操作を不活性ガス雰囲気下で行う必要あり、高い実験技術が求められる。一方、有機触媒の場合、大抵の場合は空気や水を厳密にケアする必要がなく、簡便に行うことができる。

②安価である。

現在、レアメタルの不足が問題となっており、金属触媒の価格が高騰している。有機触媒は金属触媒に比べて比較的安価であり、例えばプロリンは天然に大量に存在し、MacMillan 触媒も天然に存在するアミノ酸より容易に誘導可能である。

③毒性が低い。

例えば、オスミウム、セレン、スズに代表されるように金属触媒はその毒性が問題となることが多々ある。一方、有機触媒は金属触媒に比べてその毒性が低いとされている。とりわけ、プロリンは生体内で合成されるアミノ酸の一種であることからその毒性の低さは明らかである。

他にもそのメリットは多々あるが、主なものは上述の三点である。これらのメリットを背景に、多くの研究者が有機触媒の研究に取り組み、新たな触媒が創製され、新規反応が次々と報告された。しかしながら、この目覚ましい発展とは裏腹に有機触媒を用いた方法論が実用化に至った例は少ない。グリーンケミストリーの観点において、有機触媒を用いた方法論が実用化されればその有用性は計り知れない。今後、有機触媒の分野は今まで以上に実用化を志向した研究が求められていくであろう。

こうした背景のもと、筆者は実用化を志向した有機触媒の研究に取り組み始めた。

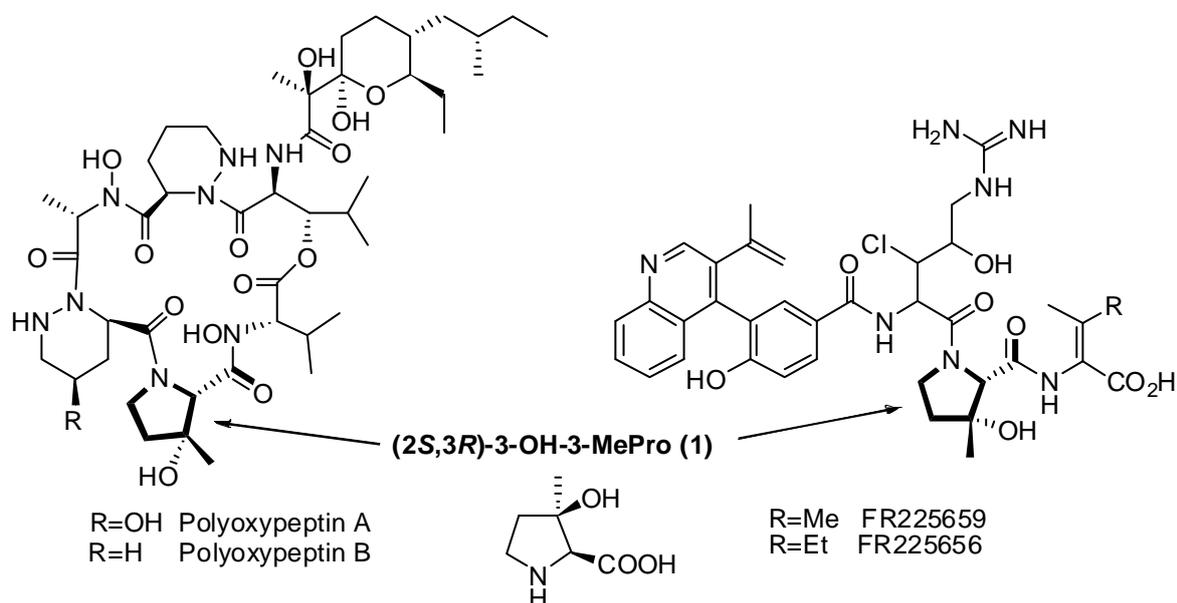
## 第1章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンに関して

### 第2部 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成研究

#### 第1章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンに関して

構造異常アミノ酸である(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)はアポトーシス誘起作用に基づく抗腫瘍活性を有する環状デプシペプチド、ポリオキシペプチン類から初めて発見された<sup>6</sup>。その後、糖新生阻害作用を有するFR225659 およびFR225656 から相次いで見出された(Figure 2-1)<sup>7</sup>。このように(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)は大変興味深い生理活性を有する化合物に含まれていることから、立体を制御した簡便な合成法の開発が求められている。

**Figure 2-1.** Structure of Polyoxypeptins, FR225659 and FR225656



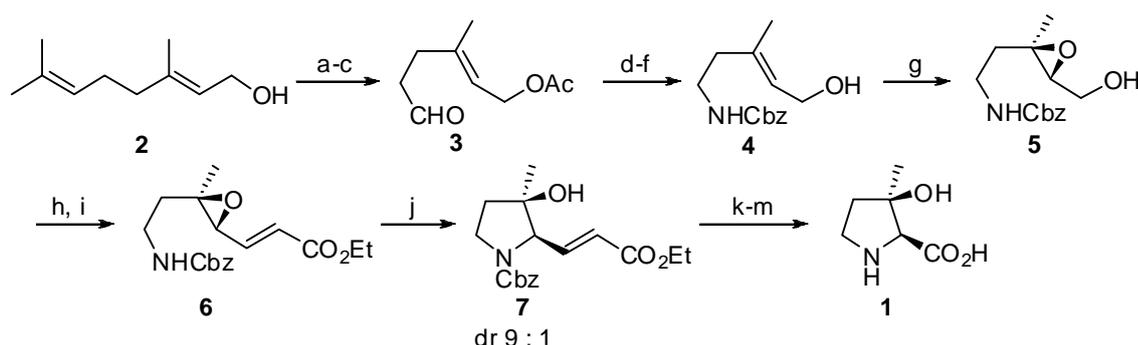
## 第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

### 第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンは現在までに幾つかのグループによって合成法が開発されている。

まず 2001 年に Kobayashi らによる合成が報告された<sup>8</sup>。彼等はゲラニオール(**2**)を原料として、Sharpless の不斉エポキシ化反応、エステル **6** のパラジウムを用いた環化反応を鍵段階として初の合成に成功した(Scheme 2-1)。しかしながら、彼らの報告では 13 工程で通算収率が 7.7%と低く、大量合成に適した方法とは言いがたい。

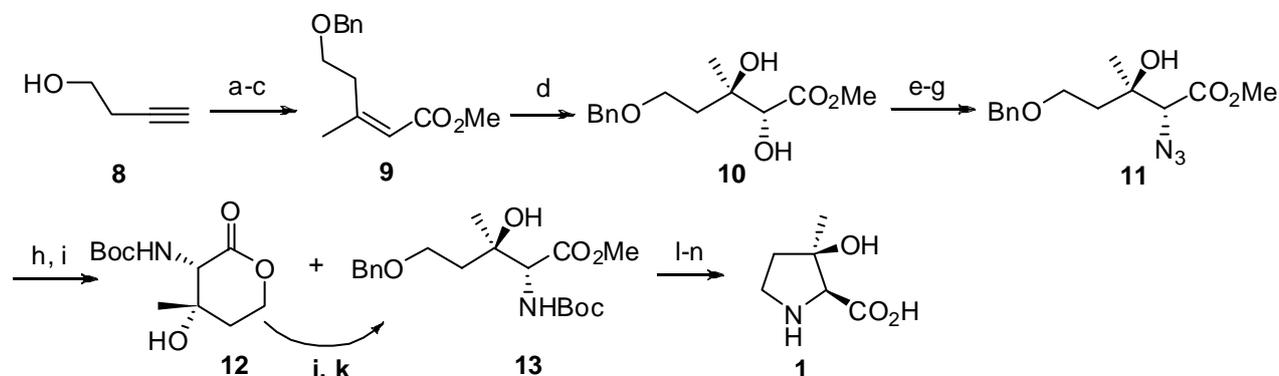
**Scheme 2-1.** Synthesis of OHMePro by Kobayashi's Group



reagents and conditions; (a) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, THF, 0 °C to rt, quant.; (b) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 81%; (c) HIO<sub>4</sub>•2H<sub>2</sub>O, THF, 0 °C, 89%; (d) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 96%; (e) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, benzene, reflux, then BnOH, benzene, reflux; (f) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 67% (two steps); (g) TBHP, Ti(*O*-*i*-Pr)<sub>4</sub>, D-(-)-DET, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -23 °C, 55%; (h) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (i) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, THF, 0 °C, 58% (two steps); (j) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, THF, reflux, 74%; (k) O<sub>3</sub>, MeOH, -78 °C, then Me<sub>2</sub>S, 0 °C, 82%; (l) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 88%; (m) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH, quant.

続いて 2002 年、2003 年に Yao らが二種類の合成法を報告した<sup>9,10</sup>。最初の合成は 3-ブチン-1-オール(**8**)を原料とし、Sharpless の不斉ジヒドロキシル化を行った後、ジオール **10** の二級水酸基をアミノ基へと変換した後、環化させる方法である(Scheme 2-2)。安価な原料を用いており、総収率も 33%と非常に高いものであるが、工程数が長い点が課題である (13 工程)。

**Scheme 2-2.** 1st Generation Synthesis of OHMePro by Yao's Group

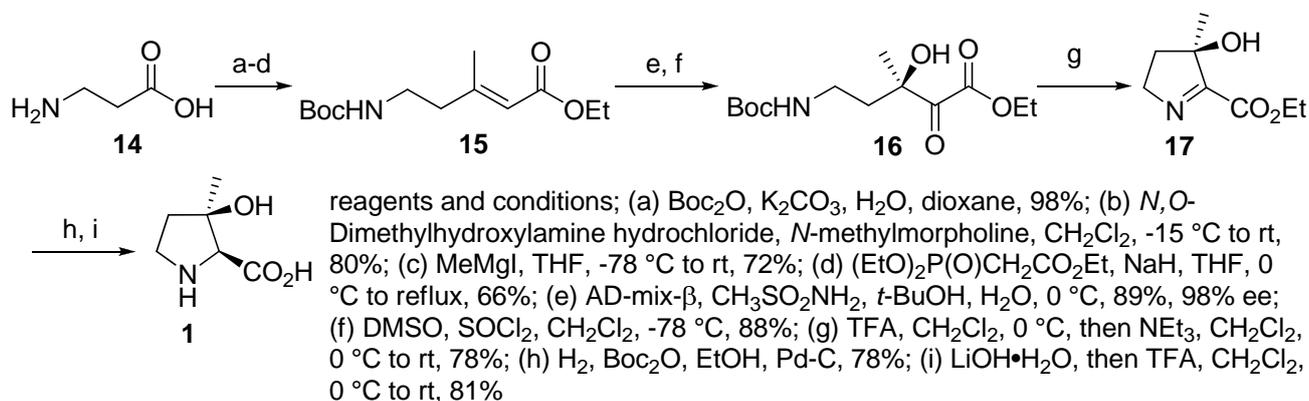


reagents and conditions; (a) NaH, BnBr, DMF, 94%; (b) *n*-BuLi, ClCO<sub>2</sub>Me, THF, -78 °C to rt, 85%; (c) Me<sub>2</sub>CuLi, THF, -78 °C, 89%; (d) AD-mix- $\alpha$ , CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C, 90%, 91% ee; (e) NEt<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt; (f) NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O, CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O, 0 °C to rt, 90%; (g) NaN<sub>3</sub>, DMF, 80 °C, 86%; (h) H<sub>2</sub>, Pd-C, Boc<sub>2</sub>O, EtOAc; (i) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>-C, MeOH, 95%; (j) 1 N NaOH; (k) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, quant. (two steps); (l) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96%; (m) LiOH•H<sub>2</sub>O, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O; (n) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then Dowex 50 x 2, 97% (two steps)

## 第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

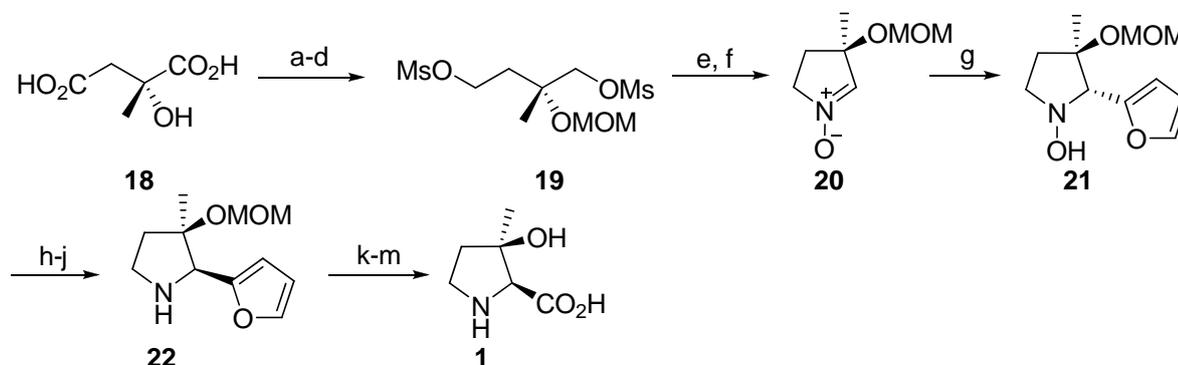
2003年に報告した方法はβ-アラニン(**14**)を原料とし、エステル**15**をSharplessの不斉ジヒドロキシル化に附して3位の立体を構築した後、酸処理を行って環状イミンを構築して接触還元を行う合成法である(Scheme 2-3)。工程数の短縮には成功したものの、通算収率が低下し、イミン**17**の還元において4:1の比でジアステレオマーが生成することもあり、効率的とは言い難い(通算収率12%、10工程)。

**Scheme 2-3.** 2nd Generation Synthesis of OHMePro by Yao's Group



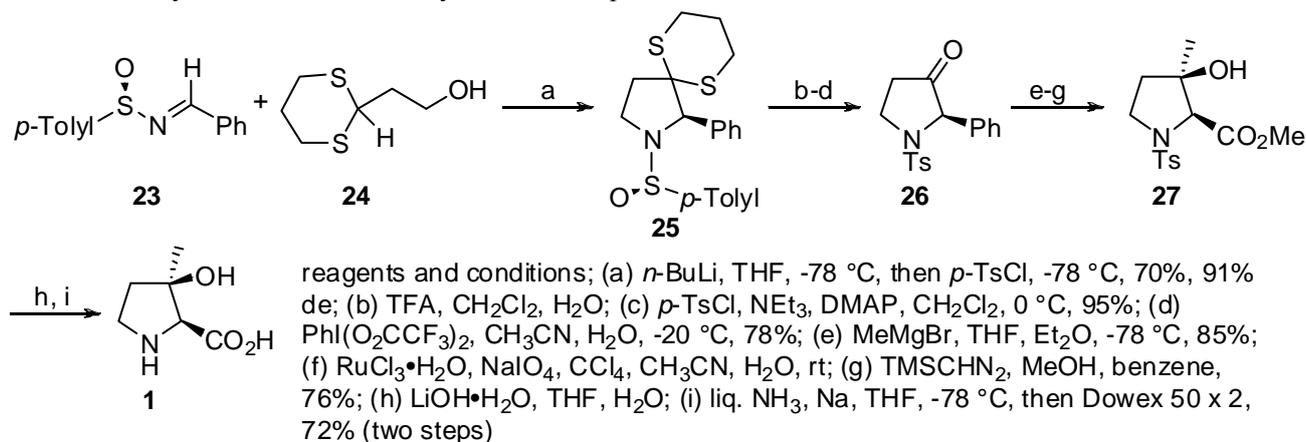
2004年にはGotiらが新たな合成法を報告している<sup>11</sup>。彼等は(R)-(+)-シトラマリック酸(**18**)を原料とし、環状ニトロン(**20**)に対するフリルリチウムの求核反応を鍵反応として合成を達成した(Scheme 2-4)。本方法は、(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)だけでなくその(2*R*)-エピマーも収率よく合成することが可能である(通算収率9.9%、13工程)。

**Scheme 2-4.** Synthesis of OHMePro by Goti's and Merino's Group



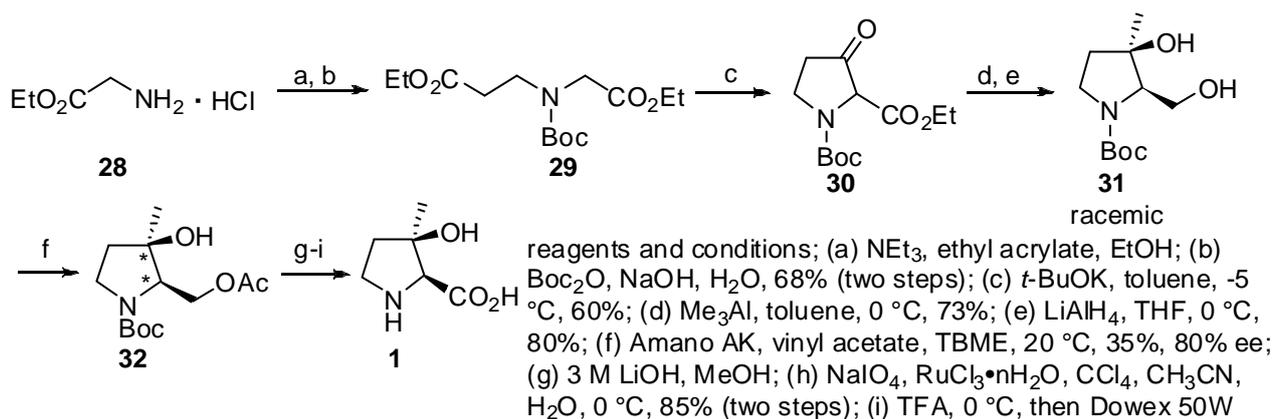
同年、Davisらは*N*-スルフィニルイミン(**23**)からα-アミノ-1,3-ジチアン(**25**)を経由した合成を報告した<sup>12</sup>。彼等は9工程、通算収率24%にて合成を達成しており、こちらも非常に効率の良い合成法であると考えられる(Scheme 2-5)。

Scheme 2-5. Synthesis of OHMePro by Davis's Group



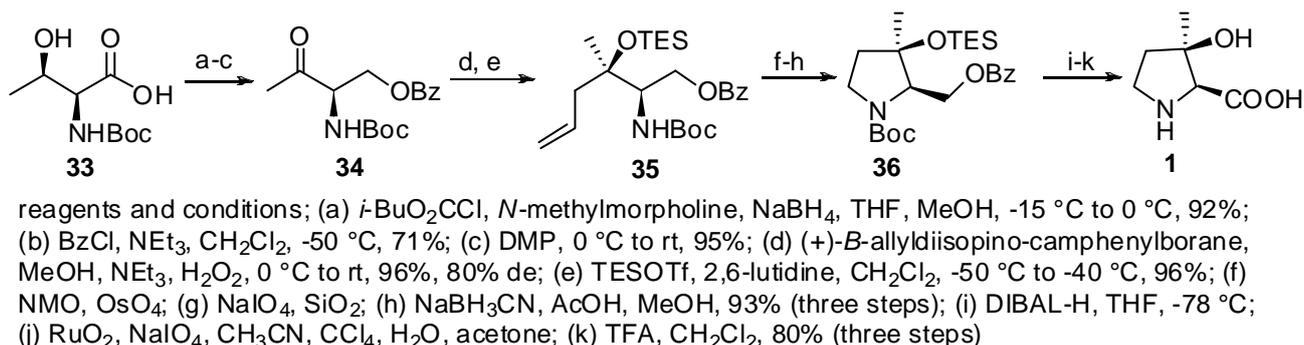
2005年には Larcheveque らが酵素を用いた合成法を報告している<sup>13</sup>。安価な原料を用い、工程数も短いものの、ジオール **31** の酵素による分割の段階において収率が低いため、通算収率が7%以下となっている(Scheme 2-6)。また、光学純度が80% eeにとどまっていることも大きな問題である(9工程)。

Scheme 2-6. Synthesis of OHMePro by Laecheveque's Group



同年、Ye らは *N*-Boc-(*L*)-スレオニン(**33**)を原料とし、 $\alpha$ -アミノケトン **34** のジアステレオ選択的なアリル化と分子内還元的アミノ化反応を鍵反応として合成した(Scheme 2-7)<sup>14</sup>。本方法は安価な原料を用いて11工程、43%収率にて合成することが可能であり、効率的な方法論であると言える。

Scheme 2-7. Synthesis of OHMePro by Ye's Group

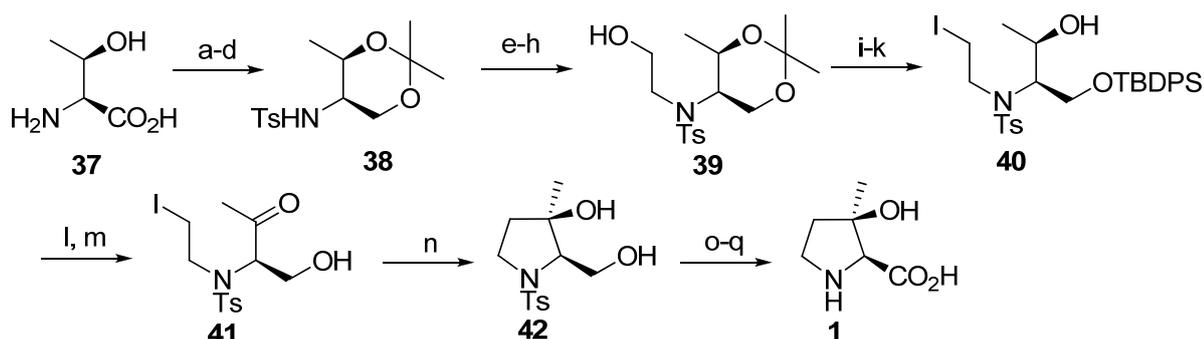


## 第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

当研究室においても、精力的にその合成法の開発研究に取り組んできた。

近藤らは(L)-スレオニン(**37**)から導かれるヨードケトン(**41**)に対してヨウ化サマリウムを用いたバルビエ環化反応を行い合成を達成している(Scheme 2-8)<sup>15</sup>。この合成法は安価な原料から合成でき、高い立体選択性を伴う環化反応を見出しているが、工程数が17工程と長く、大量合成に適さない反応を含んでいることが問題となっている(通算収率 30%)。

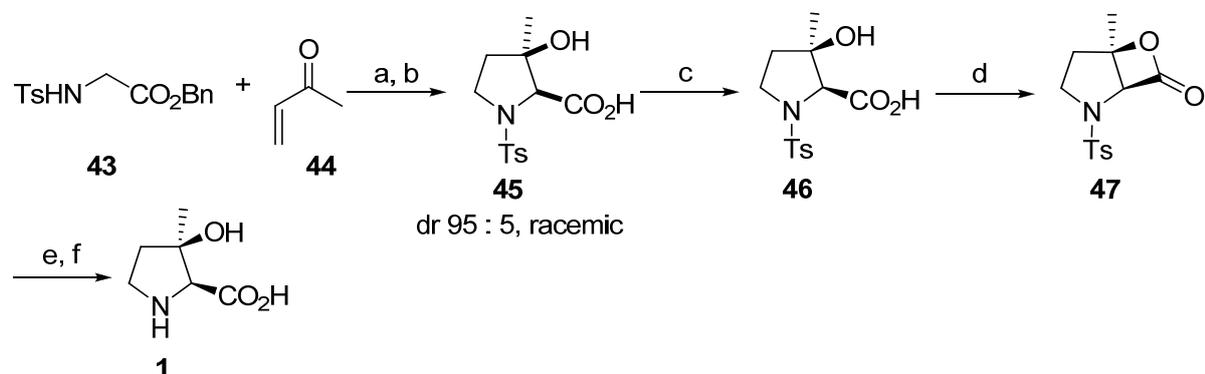
**Scheme 2-8.** Synthesis of OHMePro by Kondo et al.



reagents and conditions; (a) *p*-TsCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O; (b) MeI, KHCO<sub>3</sub>, DMF; (c) LiBH<sub>4</sub>, THF; (d) CH(OMe)<sub>2</sub>, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 81% (four steps); (e) NaH, allyl bromide, DMF, 96%; (f) OsO<sub>4</sub>, NMO, acetone, H<sub>2</sub>O; (g) NaIO<sub>4</sub>, THF, phosphate buffer; (h) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, quant. (three steps); (i) I<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, imidazole, toluene, 97%; (j) 4 N HCl, THF; (k) TBDPSCI, imidazole, DMF, 67% (two steps); (l) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quant.; (m) HF, CH<sub>3</sub>CN, 86%; (n) SmI<sub>2</sub>, THF, HMPA, -78 °C to -55 °C, 73%; (o) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (p) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O; (q) 6 N HCl, reflux, then Dowex 50W x 4, 91% (three steps)

2004年に鈴木らはマイケル-アルドール連続反応によるピロリジン環構築の後、誘導されるカルボン酸**45**の光学分割、分子内ラクトン化を経て合成した(Scheme 2-9)<sup>16</sup>。本合成ルートは短工程ではあるものの、通算収率が7.5%と低く改善の余地を残していると言える。

**Scheme 2-9.** Synthesis of OHMePro by Suzuki et al

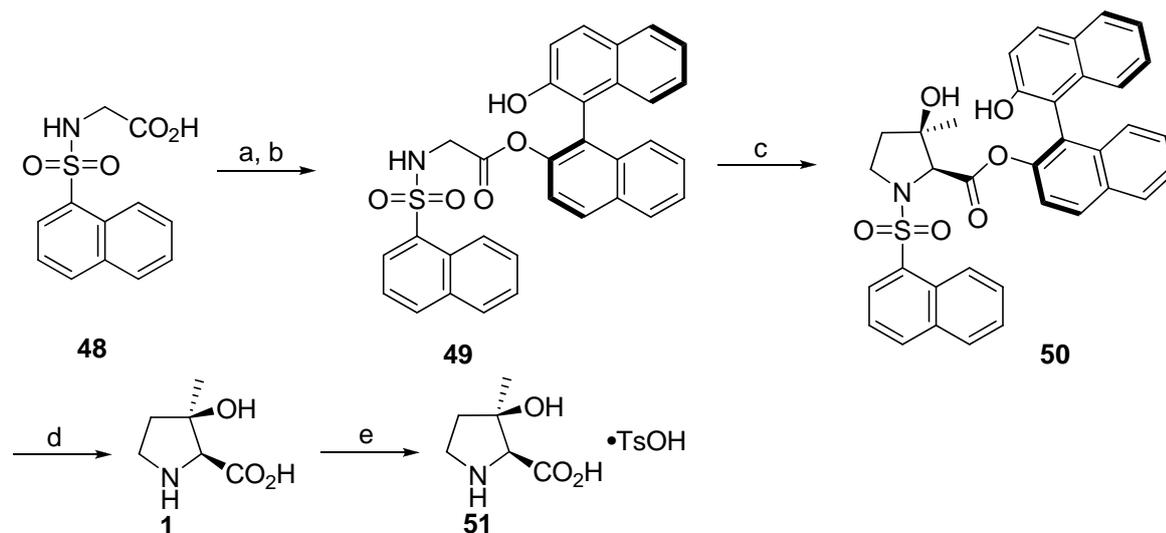


reagents and conditions; (a) DBU, THF, 0 °C to rt, 82%; (b) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH, then CHCl<sub>3</sub>, 64%; (c) (-)-cinchonidine, crystallized from EtOAc then 1 N HCl, 76%, 24% ee; (d) WSCI, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, then crystallized from EtOAc (four times), 25%, 97% ee; (e) AcCl, MeOH; (f) 6 N HCl, reflux, then Dowex 50W x 4, 75%

## 第2章 (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成例

2005年に、永田らは不斉補助基を用いたマイケル-アルドール連続反応による合成を報告した<sup>17</sup>。彼等はグリシンビナフチルエステル **49** を用いたマイケル-アルドール連続反応によるピロリジン環の構築の後、加水分解、脱保護により合成を行った(Scheme 2-10)。本反応は短工程、かつ高収率であるので大量合成にも適している。しかしながら、不斉補助基による方法であるため光学活性な原料を1当量用いなくてはならないという欠点が挙げられる(6工程)

**Scheme 2-10.** Synthesis of OHMePro by Nagata et al.



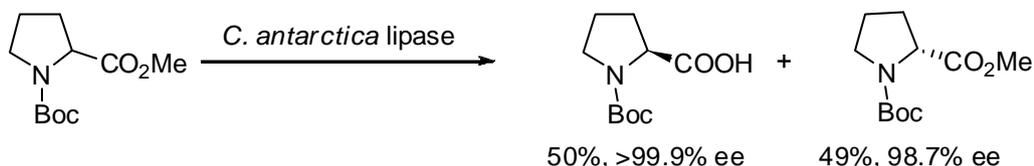
reagents and conditions; (a)  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to rt; (b) (*R*)-BINOL, pyridine, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to rt, 74% (two steps); (c) methyl vinyl ketone, DBU, LiCl, THF,  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  to rt, 70%; (d) HCl, AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $95\text{ }^\circ\text{C}$ , then Dowex 50W x 4, quant.; (e) *p*-TsOH, MeOH, 68%, >99% ee

筆者は上述の報告を元に、より効率的な(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成を目指し研究に取り組んだ。

第3章 酵素を用いた加水分解による合成研究

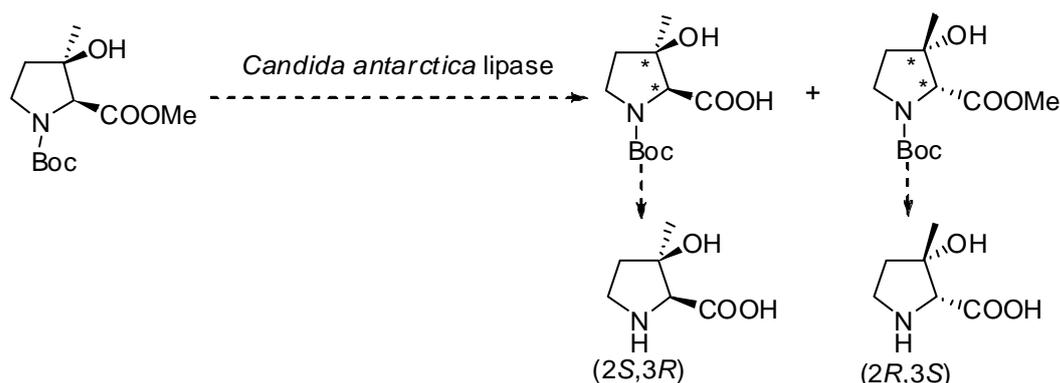
2003年に Sugai らによりプロリン誘導体の *Candida Antarctica* lipase (Chirazyme L-2)を用いたエナンチオ選択的な分割法が報告された(Scheme 2-11)<sup>18</sup>。本反応は定量的に反応が進行し、高いエナンチオ選択性で目的物を得ることに成功している。

**Scheme 2-11.** Enzyme Catalyzed Optical Resolution of *N*-Boc-Proline



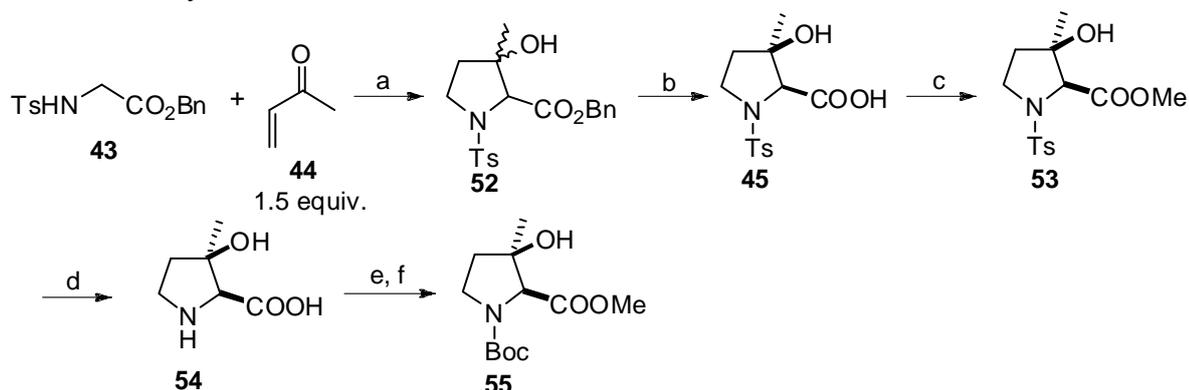
筆者はこの酵素による光学分割を鍵反応とし(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成が可能ではないかと考え検討することとした。合成計画としては、アミノ基の保護基として Boc、カルボキシルの保護基としてはメチルエステルの基質を用いて *Candida Antarctica* lipase (Chirazyme L-2)による光学分割を行うこととした(Scheme 2-12)。

**Scheme 2-12.** Synthetic Plan of OHMePro Using Enzyme Catalyzed Optical Resolution



まず酵素分割の基質調製を行った。当研究室で既に報告した方法論により、アミノ基をトシル保護したシス配置のヒドロキシメチルプロリン **45** を合成した<sup>16</sup>。すなわち、DBU 存在下、Ts-Gly-OBn (**43**) とメチルビニルケトン(**44**)のマイケルアルドール連続反応を行いシス:トランス = 69:31 でエステル体 **52** を得た。**52** のベンジル基を接触還元によって除去し、その後クロロホルムに対する溶解度の差を利用して、クロロホルムに対する溶解度の低いトランス体をろ過によって除去し、シス体の純度が向上したカルボン酸 **45** とした。続いてカルボン酸 **45** をエステル化し<sup>19</sup>、6 N HCl で処理することによって脱保護および加水分解を同時に進行させ、シス配置の 3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン **54** をラセミ体の形で二段階収率 68%にて得た。得られたシス配置の 3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン **54** は、アミノ基を Boc で保護し、続いてメチルエステル化を行うことで酵素分割の基質 **55** へと誘導した(Scheme 2-13)。

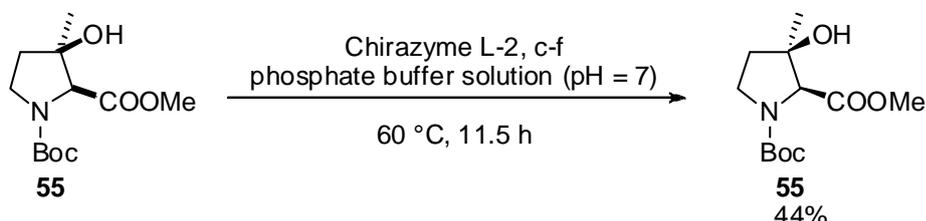
**Scheme 2-13.** Synthesis of the Precursor for Resolution



reagents and conditions; (a) DBU (1 equiv.), THF, rt, 14 h, cis : trans = 69 : 31; (b) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH, rt, 14 h, cis: trans = 95 : 5, 52% (two steps); (c) MeI (5 equiv.), KHCO<sub>3</sub> (5 equiv.), DMF, rt, 24 h, 70%; (d) 6 N HCl, reflux, 49 h, then Dowex 50W x 4, 68%; (e) Boc<sub>2</sub>O (1 equiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.), dioxane, H<sub>2</sub>O, rt, 18.5 h; (f) MeI (4 equiv.), KHCO<sub>3</sub> (4 equiv.), DMF, rt, 23 h, 98% (two steps)

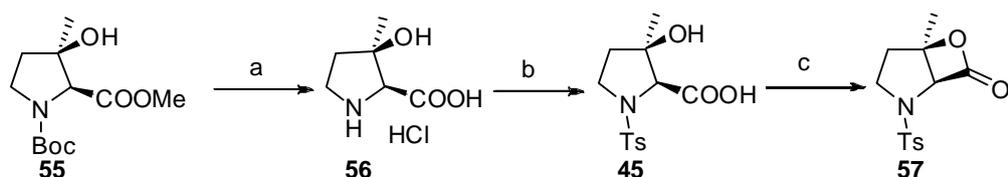
メチルエステル体 **55** が得られたことから、*Candida Antarctica* lipase (Chirazyme L-2)を用いて速度論的光学分割を試みたところ、一部加水分解の進行が見られた(Scheme 2-14)。そこで酵素をろ過によって除去した後、分液処理を行うことで加水分解されずに残ったメチルエステル **55** を収率 44% で得た。

**Scheme 2-14.** Enzyme Catalyzed Optical Resolution



得られたメチルエステル **55** の光学純度を決定するため Boc の除去、メチルエステルの加水分解を行い、アミノ基のトシル化を経て、低収率ながらラクトン **57** へと誘導した(Scheme 2-15)。得られたラクトン **57** をキラル HPLC によりエナンチオ選択性の測定を行ったところ、ラセミ体であった。すなわち、酵素による速度論的光学分割において選択性が全く発現していないことがわかった。

**Scheme 2-15.** Conversion of **55** to β-lactone **57**



reagents and conditions; (a) 6 N HCl, reflux, 10.5 h; (b) *p*-TsCl (1.1 equiv.), NaHCO<sub>3</sub> (2.4 + 1.1 equiv.), H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, rt, 18.5 h; (c) WSCI (1.7 equiv.), DMAP (0.2 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 9 h, 6.5% (three steps), 0% ee

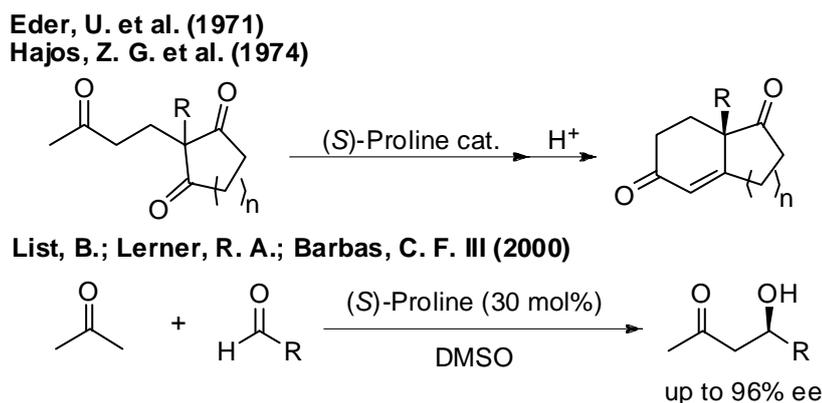
以上の結果より、酵素を用いた速度論的光学分割による合成は困難であると判断し、本合成法を断念した。

## 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

### 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

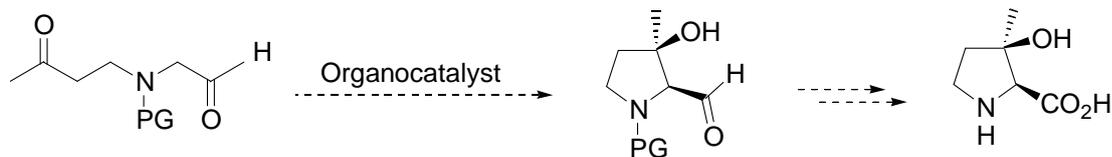
第1章でも述べたように、(S)-プロリンを不斉触媒とした反応が初めて報告されたのは1970年代初頭のことである<sup>2</sup>。しかし以降、長い期間プロリンを用いた触媒的不斉反応に関する研究は行われてこなかった。そのような中2000年にList, Barbasらによりプロリンを用いた分子間不斉アルドール反応が報告され<sup>4</sup>、それ以降プロリンを含めたキラル有機触媒を用いた研究が盛んに行われている(Scheme 2-16)。

**Scheme 2-16.** Proline Catalyzed Aldol Reactions



しかしながら、分子内アルドール反応に関して言えば例が少なく、しかも6員環構築のみであった<sup>20,21</sup>。Baldwin則にのっとると6-enolexo-trig、5-enolexo-trigともに反応が進行しやすいものとして記述があることから、分子内アルドール反応において5員環構築も同様に進行することが予想される。筆者はプロリンを用いたこの分子内不斉アルドール反応に注目し、本反応を(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)の合成に応用できないか検討することにした。合成計画として、末端にアルデヒドを有するケトン体を用い、キラル有機触媒による分子内不斉アルドール反応を行い、数工程の官能基変換を経て(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)へと誘導することにした(Scheme 2-17)。

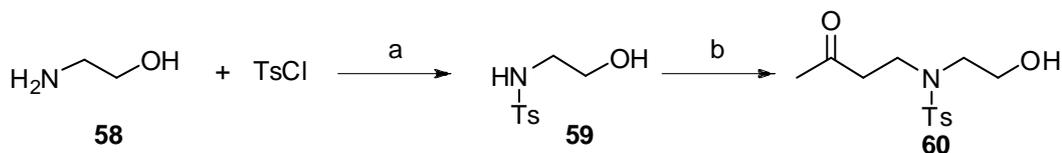
**Scheme 2-17.** Synthetic Plan of OHMePro Using Intramolecular Aldol Reaction



#### 4-1 アルドール前駆体の合成

合成に先駆けて環化前駆体アルデヒドの合成に取り組んだ。エタノールアミン(**58**)のアミノ基をトシルで保護し<sup>22</sup>、続いてマイケル反応を行い、酸化を経てアルデヒドを得るというものである。アミンの保護、およびマイケル反応は問題なく進行し、アルコール体**60**を得ることができた(Scheme 2-18)。

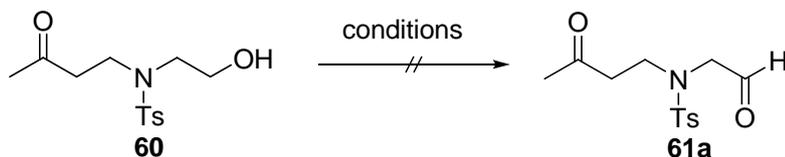
**Scheme 2-18.** Synthesis of **60** from Ethanolamine and *p*-TsCl



reagents and conditions; (a)  $\text{NEt}_3$  (1.8 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to rt, 5.5 h, 72%; (b) methyl vinyl ketone (1 equiv.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.0 equiv.), *n*- $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (0.1 + 0.2 + 0.2 equiv.), toluene, rt, 24 h, 83%

しかしながらその後、アルデヒド **61a** への酸化を種々の条件で試みたものの、目的とするアルデヒド体 **61a** を得ることができなかった (Table 2-1)。Entry 1, 3 において反応が複雑化した理由としては、アルデヒド **61a** が生成した後、酸化条件においてさらに反応してしまったのではないかと考えられる。

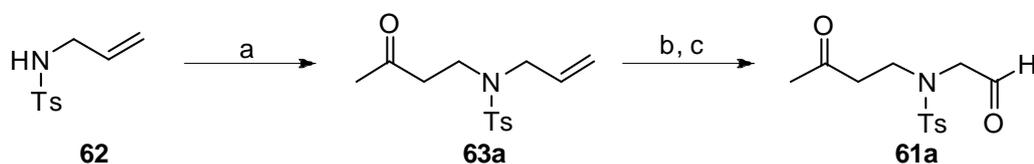
**Table 2-1.** Oxidation of Alcohol **60**



| entry | conditions  | result          |
|-------|---|-----------------|
| 1     | DMP (1.5 equiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to rt, 6 h  | complex mixture |
| 2     | $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (2.0 equiv.), $\text{NEt}_3$ (2.7 equiv.), DMSO, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 6 h | SM recovery     |
| 3     | PDC (1.6 + 3.3 equiv.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to rt, 24 h   | complex mixture |

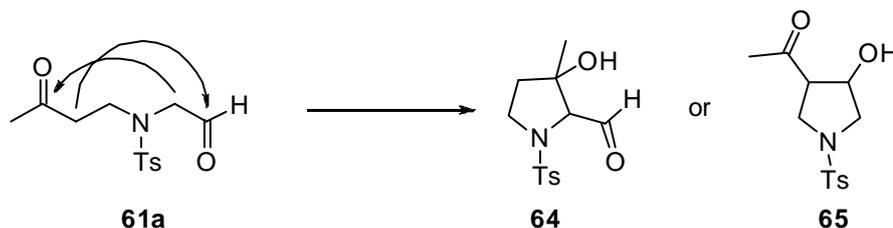
そこで、オレフィンからジオールを経由して過ヨウ素酸ナトリウムにてアルデヒドを生成する方法ならば、中性条件下で反応を行うことができるのではないかと考えた。アリルトシルアミド (**62**) からマイケル反応によりアルケン **63a** を得た後、アルケン **63a** を四酸化オスミウムによってジオールへと変換し、過ヨウ素酸ナトリウムによる酸化的開裂を経てアルデヒド **61a** を合成した (Scheme 2-19)。

**Scheme 2-19.** Synthesis of Aldehyde **61a**

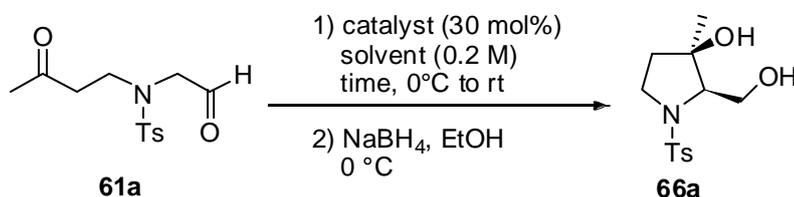


reagent and conditons; (a) methyl vinyl ketone (1.0 equiv.),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.0 equiv.), *n*- $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (0.1 equiv.), toluene, 0 °C to rt, 4.5 h, quant.; (b)  $\text{OsO}_4$  (5 mol%), NMO (1.8 equiv.), acetone,  $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 1.5 h, 87%; (c)  $\text{NaIO}_4$ , THF, phosphate buffer (pH 7), 0 °C to rt, 2 h, 88%

得られたアルデヒド **61a** はシリカゲル、およびアルミナによるカラム精製によって容易に環化した。また、塩基 (DBU) で処理することによっても環化した生成物が得られてきた。環化した生成物は二種類存在し、アルデヒドを有するものと有さないものがあることから、以下の二つの構造が考えられる (Scheme 2-20)。本化合物は塩基性および酸性条件のいずれにおいても高い反応性をもつことから、有機触媒による環化反応も容易に進行することが期待できた。

**Scheme 2-20.** Cyclization of Aldehyde **61a**

**4-2.** アルドール反応の検討

こうして上述の通りに環化前駆体アルデヒド **61a** の合成に成功したので、有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応の検討を行った (Table 2-2)。まず始めに(*S*)-プロリン存在下、種々の溶媒検討を行ったところ、ジクロロメタンおよびアセトニトリル中では目的のシス体を優先して与えるものの、ほとんどエナンチオ選択性を得られなかった(entry 1, 2)。一方、THF を用いた際には中程度ではあるがエナンチオ選択性の発現が見られた(entry 3)。触媒として(*S*)-プロリンの代わりに今回合成ターゲットとしている(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンを用いるとエナンチオ選択性の向上が見られた(entry 4)。さらに、(*S*)-プロリンおよび(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンを用いてエーテル系溶媒で検討を行ったところ(entry 5-12)、溶媒によってエナンチオ選択性に大きな違いが見られ、触媒としては(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンを用いたほうが高いエナンチオ選択性を示すことがわかった。結果として THF を用いた場合に高いエナンチオ選択性が得られることがわかった<sup>23</sup>。

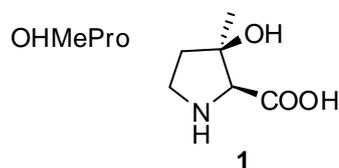
**Table 2-2.** Asymmetric Aldol Reaction ~Solvent Effect~


| entry | catalyst             | solvent                         | time  | yield <sup>a)</sup> | cis : trans <sup>b)</sup> | ee <sup>c)</sup> |
|-------|----------------------|---------------------------------|-------|---------------------|---------------------------|------------------|
| 1     | ( <i>S</i> )-Proline | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 8 h   | 79%                 | 64 : 36                   | 1% ee            |
| 2     | ( <i>S</i> )-Proline | CH <sub>3</sub> CN              | 8 h   | 59%                 | 67 : 33                   | 4% ee            |
| 3     | ( <i>S</i> )-Proline | THF                             | 8 h   | 47%                 | 79 : 21                   | 40% ee           |
| 4     | OHMePro              | THF                             | 6.5 h | 92%                 | 88 : 12                   | 77% ee           |
| 5     | ( <i>S</i> )-Proline | 1,4-dioxane                     | 5.5 h | 52%                 | 72 : 28                   | 27% ee           |
| 6     | OHMePro              | 1,4-dioxane                     | 5.5 h | 57%                 | 80 : 20                   | 43% ee           |
| 7     | ( <i>S</i> )-Proline | CPME                            | 6 h   | 64%                 | 88 : 12                   | 66% ee           |
| 8     | OHMePro              | CPME                            | 6 h   | 57%                 | 88 : 12                   | 78% ee           |
| 9     | ( <i>S</i> )-Proline | <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O     | 6 h   | 47%                 | 50 : 50                   | 0% ee            |
| 10    | OHMePro              | <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> O     | 6 h   | 86%                 | 69 : 31                   | 37% ee           |
| 11    | ( <i>S</i> )-Proline | <i>t</i> -BuOMe                 | 6.5 h | 86%                 | 83 : 17                   | 63% ee           |
| 12    | OHMePro              | <i>t</i> -BuOMe                 | 6.5 h | 84%                 | 89 : 11                   | 76% ee           |

a) Isolated yield of diastereomeric mixture.

a) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of crude reaction mixture.

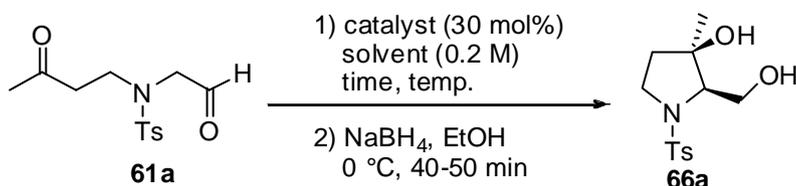
c) Determined by HPLC analysis.



## 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

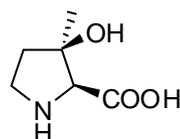
続いて、さらなる選択性の向上を目指して温度の検討を行うこととした(Table 2-3)。しかしながら、本反応系では温度を低下させても大きな選択性の向上は見られず、反応性の低下を招くのみであった。

**Table 2-3.** Asymmetric Aldol Reaction ~Temperature Control~



| entry | catalyst             | solvent         | temp. | time  | yield <sup>a)</sup> | cis : trans <sup>b)</sup> | ee <sup>c)</sup> |
|-------|----------------------|-----------------|-------|-------|---------------------|---------------------------|------------------|
| 1     | OHMePro              | THF             | -10°C | 6,5 h | NR                  | nd                        | nd               |
| 2     | OHMePro              | <i>t</i> -BuOMe | -10°C | 6.5 h | trace               | nd                        | nd               |
| 3     | ( <i>S</i> )-Proline | <i>t</i> -BuOMe | -10°C | 6.5 h | 27%                 | 92 : 8                    | 73% ee           |
| 4     | OHMePro              | THF             | 0°C   | 6 h   | 50%                 | 81 : 19                   | 67% ee           |
| 5     | OHMePro              | <i>t</i> -BuOMe | 0°C   | 6 h   | 43%                 | 91 : 9                    | 76% ee           |

OHMePro (1)



a) Isolated yield of diastereomeric mixture.

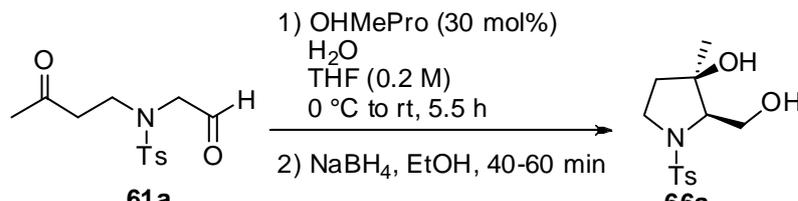
b) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of crude reaction mixture.

c) Determined by HPLC analysis.

プロリンを用いた反応において、水の添加が収率およびエナンチオ選択性に影響を与えることが知られている<sup>24</sup>。実際に空気中にわずかに存在する水分の混入を全く注意することなく何回か同じ条件で反応をうったところ、収率および選択性に若干のばらつきがみられ、水の影響を受けていることが示唆された。そこで水の添加の検討を行った(Table 2-4)。その結果、無水の条件に比べて(entry 1)、水を5当量添加した時には収率、ジアステレオ選択性にはあまり大きな影響を与えないが、エナンチオ選択性の上昇が見られた(entry 2)。さらに、系中に大過剰の水が存在する時にはエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性を大きく損なうことなく収率の改善が見られた(entry 3)。結果として、5当量の水を添加することが最適と考え、以降は5当量の水を添加することとした。なお反応機構および水の効果に関しては後述する。

続いて、さらなる反応の効率化を目指し、触媒量の検討を行うこととした(Table 2-5)。その結果、5 mol%までは選択性、反応性を損なうことなく反応が進行することを確認した(entry 1-4)。しかしながら1 mol%においては若干のエナンチオ選択性の低下が見られた(entry 5)。触媒量のみ低減すると水との相対的な比率が変化し、そのことが原因でエナンチオ選択性が低下したのではないかと考えて、1 mol%において水の当量数について再び検討を行った(entry 6-12)。しかしながら、いずれの場合においても満足するエナンチオ選択性を得ることができなかつたので、今後は5 mol%にて検討をおこなうこととした。

**Table 2-4.** Asymmetric Aldol Reaction ~Water Effect~



| entry           | H <sub>2</sub> O | yield <sup>c)</sup> | cis : trans <sup>b)</sup> | ee <sup>d)</sup> |
|-----------------|------------------|---------------------|---------------------------|------------------|
| 1               | —                | 64%                 | 95 : 5                    | 62% ee           |
| 2               | 5 equiv.         | 69%                 | 96 : 4                    | 85% ee           |
| 3               | 10 vol%          | 79%                 | 92 : 8                    | 81% ee           |
| 4 <sup>e)</sup> | —                | 58%                 | 78 : 22                   | 49% ee           |

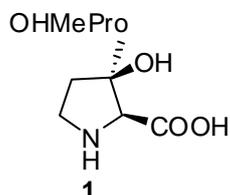
a) All reactions were carried out under Ar atmosphere.

b) Determined by <sup>1</sup>H-NMR or crude reaction mixture.

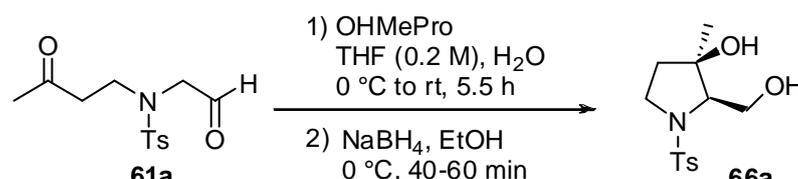
c) Isolated yield of diastereomeric mixture.

d) Determined by HPLC analysis.

e) Use (S)-Proline as catalyst instead of OHMePro.



**Table 2-5.** Asymmetric Aldol Reaction ~Catalyst Loading~



| entry           | OHMePro              | H <sub>2</sub> O | yield <sup>b)</sup> | cis : trans <sup>c)</sup> | ee <sup>d)</sup> |
|-----------------|----------------------|------------------|---------------------|---------------------------|------------------|
| 1               | 30 mol%              | 5 equiv.         | 69%                 | 96 : 4                    | 85% ee           |
| 2               | 10 mol%              | 5 equiv.         | 74%                 | 95 : 5                    | 89% ee           |
| 3               | 5 mol%               | 5 equiv.         | 73%                 | 95 : 5                    | 88% ee           |
| 4 <sup>e)</sup> | 5 mol%               | 5 equiv.         | 75%                 | 97 : 3                    | 87% ee           |
| 5               | 1 mol% <sup>g)</sup> | 5 equiv.         | 75%                 | 91 : 9                    | 74% ee           |
| 6               | 1 mol% <sup>g)</sup> | —                | 16%                 | 29 : 71                   | 12% ee           |
| 7               | 1 mol% <sup>g)</sup> | 0.15 equiv.      | 7% <sup>f)</sup>    | 66 : 34 <sup>h)</sup>     | nd               |
| 8               | 1 mol% <sup>g)</sup> | 0.5 equiv.       | 32%                 | 84 : 16                   | 71% ee           |
| 9               | 1 mol% <sup>g)</sup> | 0.7 equiv.       | 80%                 | 93 : 7                    | 81% ee           |
| 10              | 1 mol% <sup>g)</sup> | 1 equiv.         | 62%                 | 93 : 7                    | 82% ee           |
| 11              | 1 mol% <sup>g)</sup> | 1.4 equiv.       | 93%                 | 95 : 5                    | 80% ee           |
| 12              | 1 mol% <sup>g)</sup> | 2.9 equiv.       | 77%                 | 92 : 8                    | 78% ee           |

a) All reactions were carried out under Ar atmosphere.

b) Isolated yield of diastereomeric mixture.

c) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of crude reaction mixture.

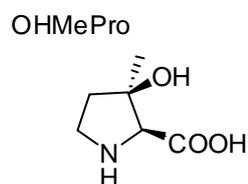
d) Determined by HPLC analysis.

e) Carried out at 0 °C for 29 h.

f) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of crude reaction mixture.

g) Concentration is 0.7 M.

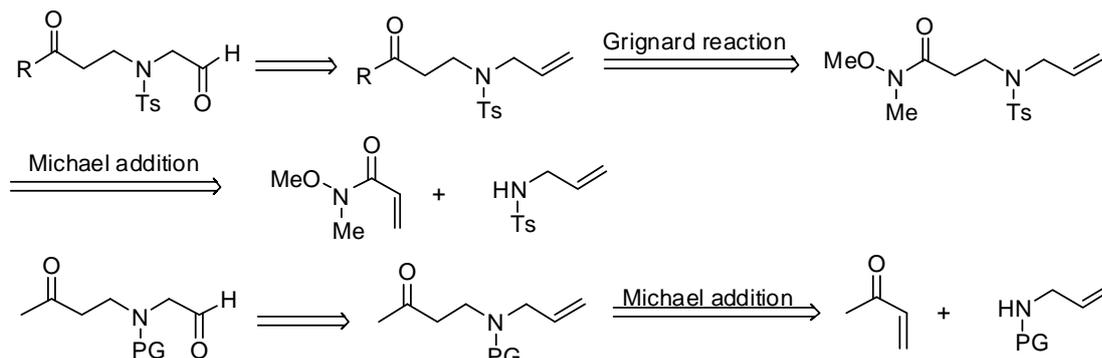
h) Determined by the yield of isolated product.



### 4-3. 基質一般性の検討

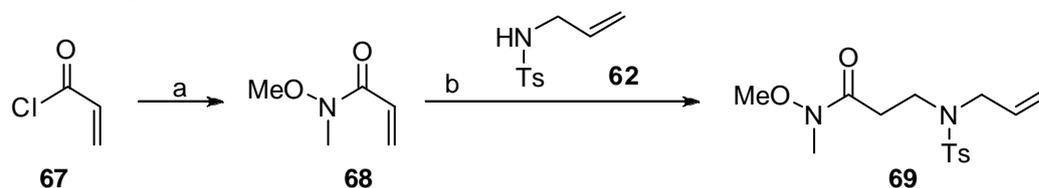
本反応の基質一般性を検討するため、種々の基質合成を行うこととした。合成する基質としては下図に示したようにメチル基を他のアルキル基や芳香環へと変換した基質、およびアミノ基上の保護基をトシル基から他の保護基へと変えた基質を合成することを計画した(Scheme 2-21)。

Scheme 2-21. Synthetic Plan of Various Aldol Precursors



まず始めに文献記載の方法に従ってアクリロイルクロライド(**67**)と *N, O*-ジメチルヒドロキシリアミン塩酸塩からマイケルアクセプターとなるワインレブアミド **68** を合成し<sup>25</sup>、続いてアリルトシルアミド **62** とのマイケル反応を行った(Scheme 2-22)。

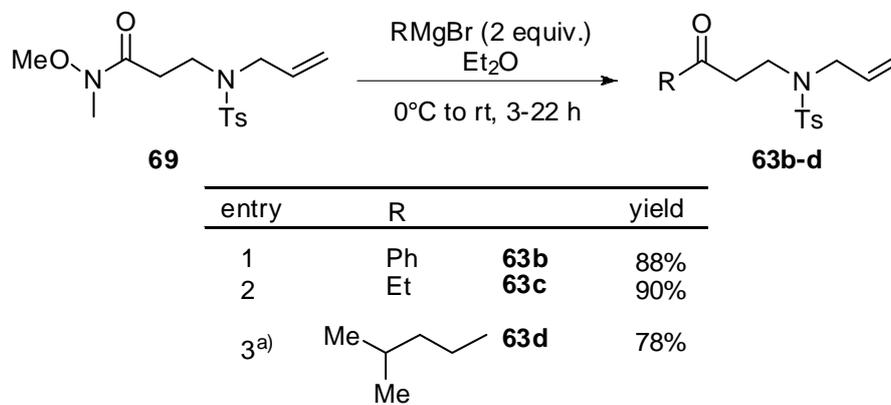
Scheme 2-22. Synthesis of **69**



reagents and conditions; (a) *N, O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, pyridine (2.2 equiv.),  $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 1 h; (b) **62** (0.4 equiv.), DBU (0.8 equiv.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 22 h, 37% (two steps from acryloyl chloride)

得られたアルケン **69** にグリニャー試薬を作用させることで三種類の側鎖を有した基質を合成した(Table 2-6)。なおイソプロピルマグネシウムブロミドを作用させた場合には試薬が塩基として作用したために、レトロマイケル反応が進行して、目的物を得ることができなかった。

Table 2-6. Grignard Reaction of Weinreb Amide

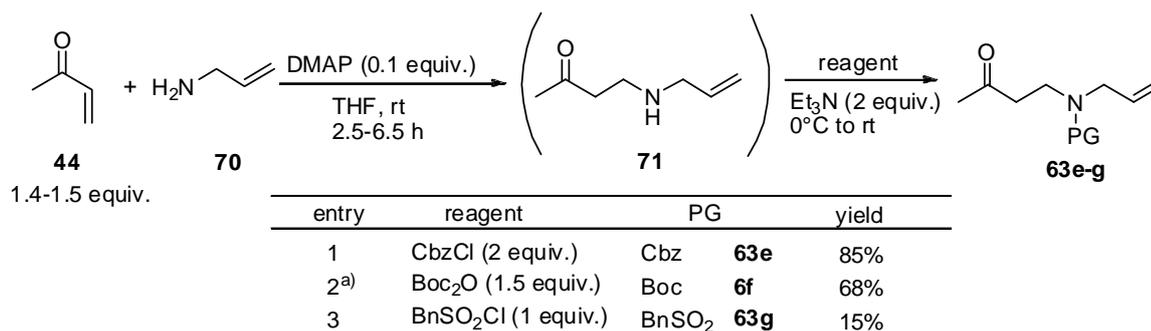


a) 4.8 equiv. of  $\text{RMgBr}$  were used.

## 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

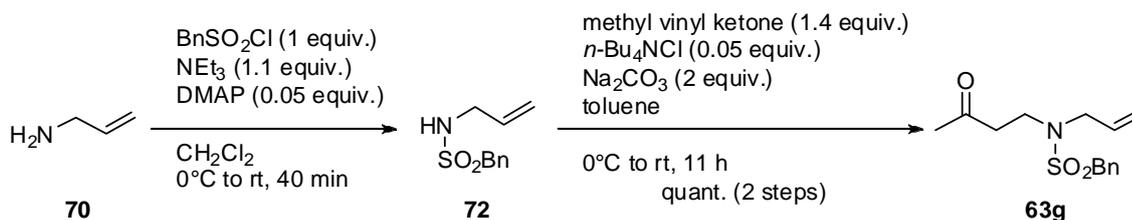
一方、アミノ基の保護基をトシルから変更したものに関してはアリルアミンとメチルビニルケトンとのマイケル反応、続くアミンの保護を連続して行うことにより調製した(Table 2-7)<sup>26</sup>。しかしながら、保護基としてベンジルスルホニル基を用いた際には初めのマイケル反応における副生成物が原因でアルケン **63g** の精製が困難であったため、アミンの保護を行った後にマイケル反応を行って調製した(Scheme 2-23)。

**Table 2-7.** Synthesis of Alkene **63e-g**



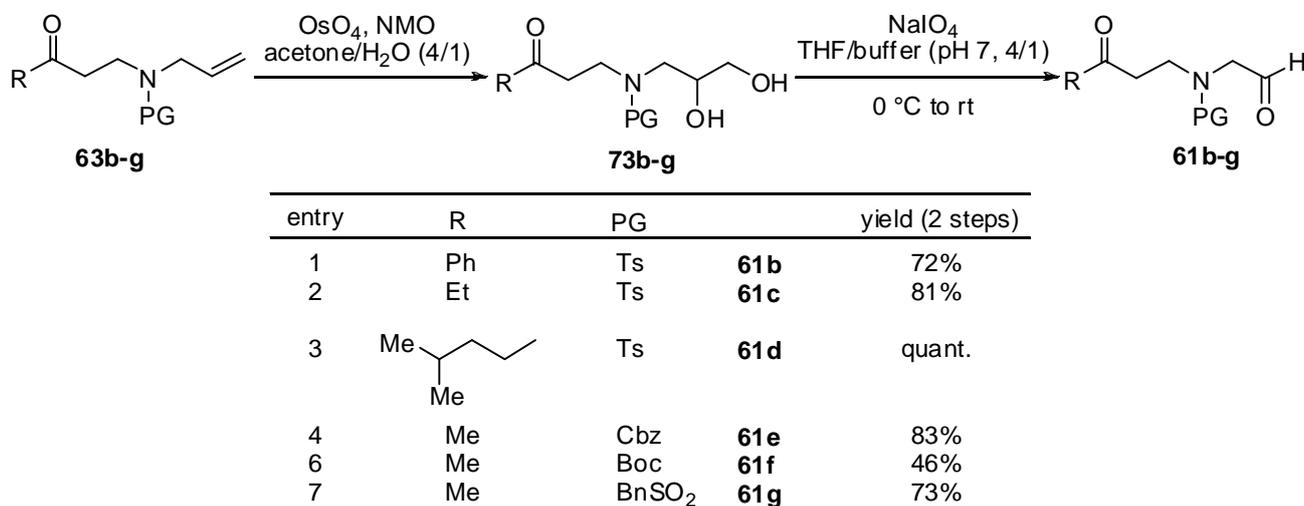
a) Et<sub>3</sub>N was not used.

**Scheme 2-23.** Synthesis of Alkene **63g**



上記のようにアルケン **63b-g** を合成したので、これらの基質を四酸化オスmiumによってジオール **73b-g** へと変換した後に過ヨウ素酸ナトリウムを用いてジオールを酸化的に開裂しアルデヒド **61b-g** へと誘導した(Table 2-8)<sup>27</sup>。

**Table 2-8.** Synthesis of Various Type of Aldol Precursors



## 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

こうして環化前駆体アルデヒド **61b-g** を調製したので、有機触媒を用いた不斉アルドール反応の検討を行った(Table 2-9)。**61f** 以外の基質においては、**61a** に比べて反応性は劣るものの、問題なく反応が進行した。その結果アミノ基上の保護基 PG としてはトシル基の場合に最も良好な結果を与え、また、R の置換基としては脂肪族のものに関しては 80%程度のエナンチオ選択性で目的物を与えることがわかった。本方法を用いることによって 3 位に水酸基を有する様々なヒドロキシプロリンの合成が可能となりうる。

**Table 2-9.** Asymmetric Aldol Reactions ~Various Substrate~

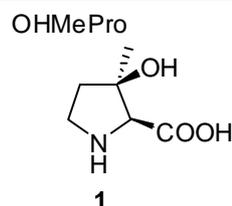
| entry | R  | PG                |            | time | yield <sup>b)</sup> | cis : trans <sup>c)</sup> | ee <sup>d)</sup> |
|-------|----|-------------------|------------|------|---------------------|---------------------------|------------------|
| 1     | Ph | Ts                | <b>66b</b> | 24 h | ca 30%              | 89 : 11                   | 28% ee           |
| 2     | Et | Ts                | <b>66c</b> | 24 h | 61%                 | 90 : 10                   | 83% ee           |
| 3     |    | Ts                | <b>66d</b> | 24 h | 67%                 | >99 : 1                   | 76% ee           |
| 4     | Me | Cbz               | <b>66e</b> | 48 h | 49%                 | 89 : 11                   | 80% ee           |
| 5     | Me | Boc               | <b>66f</b> | 45 h | unknown product     | —                         | —                |
| 6     | Me | BnSO <sub>2</sub> | <b>66g</b> | 24 h | 89%                 | 94 : 6                    | 84% ee           |

a) All reactions were carried out under argon atmosphere.

b) Isolated yield of diastereomeric mixture.

c) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of purified sample.

d) Determined by HPLC analysis.

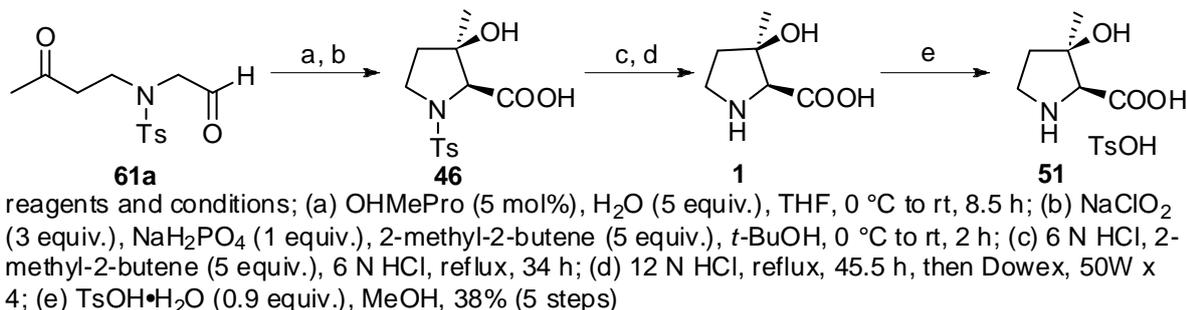


### 4-4. (2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンへの変換

分子内不斉アルドール反応による立体選択的なピロリジン環構築に成功したので、(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)への変換を行うこととした。合成は先に示した Scheme 2-17 に則って行う。上述の通り、不斉アルドール反応が良好な収率および選択性をもって進行することを確認したので、本反応後アルデヒドの直接カルボン酸への酸化およびトシル基の脱保護を行うことで(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンを合成することが可能であると考えられる。

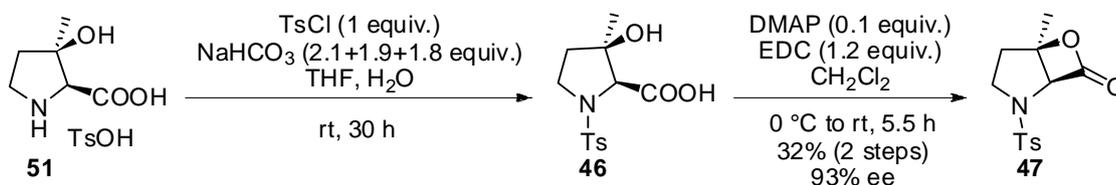
すなわち、(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)存在下、アルデヒド **61a** の分子内不斉アルドール反応を行ったのち、反応液をいったん濃縮することなく亜塩素酸ナトリウムによる Pinnick 酸化を行い、カルボン酸 **46** を得た<sup>28</sup>。このカルボン酸を塩酸に附してトシル基の除去を試みたところ、6 N 塩酸では反応がほとんど進行しなかったため、12 N 塩酸を用いたところ問題なく脱保護を行うことができた。得られたトシル酸塩 **51** をイオン交換樹脂による精製を経て(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)を 5 工程 38%収率にて合成した(Scheme 2-24)。

**Scheme 2-24.** Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline



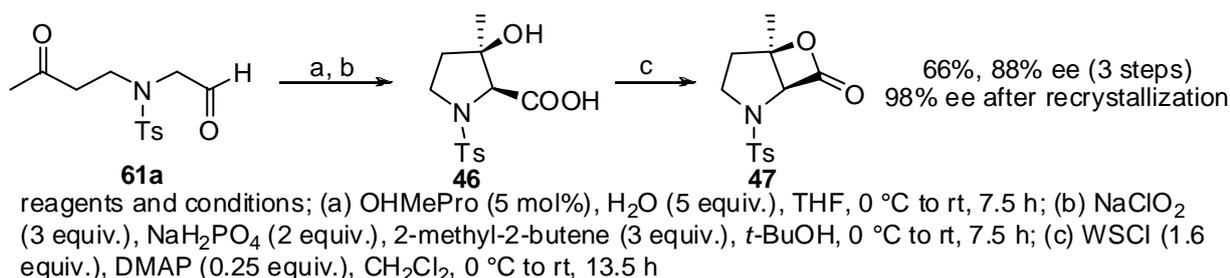
本化合物は極性が高く再結晶による光学純度の向上は困難であることが予想されるため、ここでの再結晶による光学純度の向上は断念し、トシル酸塩 **51** にした後にイソプロパノールより再結晶を行い光学純度を向上させた。得られた化合物のエナンチオ選択性を決定するため、既に我々の報告したラクトンへと誘導することとした<sup>16</sup>。すなわちトシル酸塩 **46** のアミノ基をトシル化し、続く分子内ラクトン化を経てβ-ラクトン **47** を合成した(Scheme 2-25)。得られたラクトン **47** の HPLC 測定を行ったところ 93% ee であることを確認した。このように(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)存在下での分子内不斉アルドール反応を用いた(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)の合成は 1g 程度のスケールにおいては問題なく進行した。しかしながらさらに本反応をスケールアップし、大量の(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)の合成を試みようとしたところ、イオン交換樹脂への吸着段階において問題が生じた。そこで別経路での合成を試みることにした。

**Scheme 2-25.** Determined Enantiomeric excess of **51**



まず(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)存在下でのアルデヒド **61a** の分子内不斉アルドール反応を行った後、精製することなくカルボン酸 **46** へと酸化した。その後、分子内ラクトン化反応を行いラクトン **47** を 3 工程 66%収率、88% ee で得ることができた。得られたラクトン **47** の光学純度を一回の再結晶により 98% ee へと向上させた。ラクトン **47** は文献記載の方法により(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリン(**1**)へと導くことが可能である(Scheme 2-26)<sup>8</sup>。

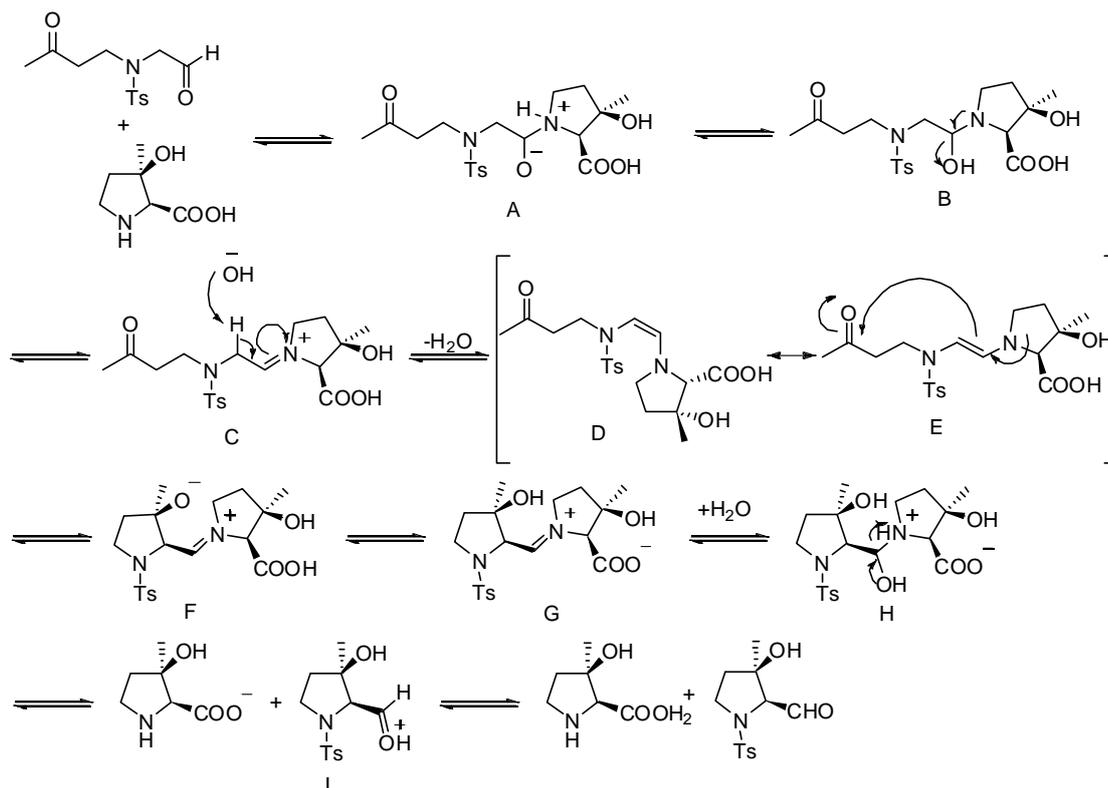
**Scheme 2-26.** Synthesis of β-lactone **47**



#### 4-5. 反応機構

(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンは触媒としては新規であるため、詳しい反応機構は不明である。しかしながら、(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンは(*S*)-プロリンと似た構造を有しており、得られる化合物の絶対立体化学が同じことから、ほぼ同じ反応機構を経由することが推察される<sup>29</sup>。Houk、List らの提唱する反応機構をもとに以下のような反応機構を考えた(Scheme 2-27)。

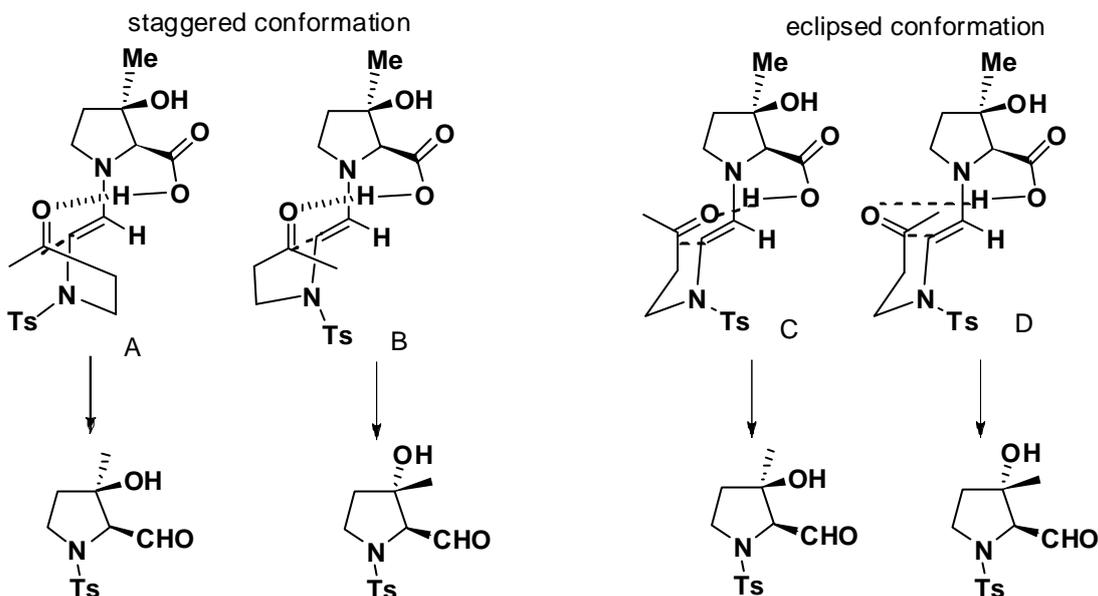
Scheme 2-27. Mechanism of Asymmetric Aldol Reaction



触媒が基質のカルボニルに付加し、イミニウム塩を経てエナミンを形成する。エナミンは立体障害から(*E*)-エナミンを優先して与える。このエナミンがケトンカルボニルに対して分子内アルドール反応を起こし、先ほどとは異なるイミニウム塩へと変換する。イミニウム塩に水が付加することで、アルデヒドが得られると同時に触媒が再生する。

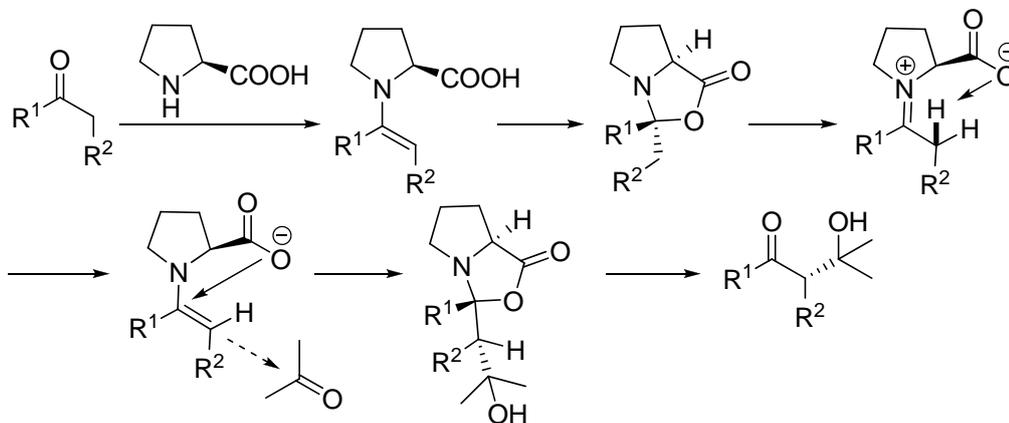
立体選択性に関しても詳細についてはわからないが下図のような遷移状態を経由していると思われる(Figure 2-3)。このような9員環遷移状態は一般に提唱されているものであり、プロリンを用いた反応ではよく見られるものである。当初は *staggered conformation* をとると考えていたが、その場合、A と B の二つの遷移状態が考えられ、この二つには大きな差がなく、選択性の発現に関して説明することが困難であった。そこで *eclipsed conformation* を取るのではないかと考えた。*eclipsed conformation* を取る場合、D においてカルボニル酸素とカルボン酸のプロトンの水素結合が距離的に遠いため水素結合形成が困難であり、C の遷移状態を経て反応が進行するものと考えられ、選択性の発現をつじつまよく説明することが可能となる。

Figure 2-2. Transition State



近年、Seebach、Eshenmoser らが新たなメカニズムを提唱した<sup>30</sup>。彼等は従来、立体制御に関わっていないとされていたオキサゾリジノンがプロリン触媒反応において重要な役割を担っていると推測している(Scheme 2-28)。

Scheme 2-28. Mechanism of Proline-Catalyzed Reactions Proposed by Seebach, D. et al.



現在までのところ、プロリンを用いた反応の機構は決着がついておらず、今後さらなる議論が行われていくであろう。

本反応においては水を添加することにより反応が加速し、選択性も上昇した。その役割としては以下のように考えている。一つは触媒の溶媒への溶解の促進である。OHMePro は極性が非常に高く、THF には溶けにくい。そのため、反応に関与するのは一部の溶解した OHMePro である。水を添加することにより、OHMePro の溶媒への溶解性が高まり、反応に関与する OHMePro が増加し、反応速度が加速するものと思われる。もう一つは Houk-List らの提唱する遷移状態を見てわかるように、この 9 員環遷移状態は水素結合が大きな役割を果たしている。水が存在することで、これら水素結合が何

#### 第4章 キラル有機触媒を用いた分子内不斉アルドール反応による合成

らかの影響を受けるものと思われる。また、反応機構にも示したように、本反応においては水が関与している。このことから水の存在が反応速度に影響を与えることが示唆される。しかしながら、現在までに水の存在が反応を加速させたり、光学収率を向上させる例がいくつか報告されているが、それぞれの反応における水の役割の解明はなされていない。本反応における水の役割に関しても推測の域を出ず、今後の研究課題である。

## 第1章 マルチネリンおよびマルチネリン酸に関して

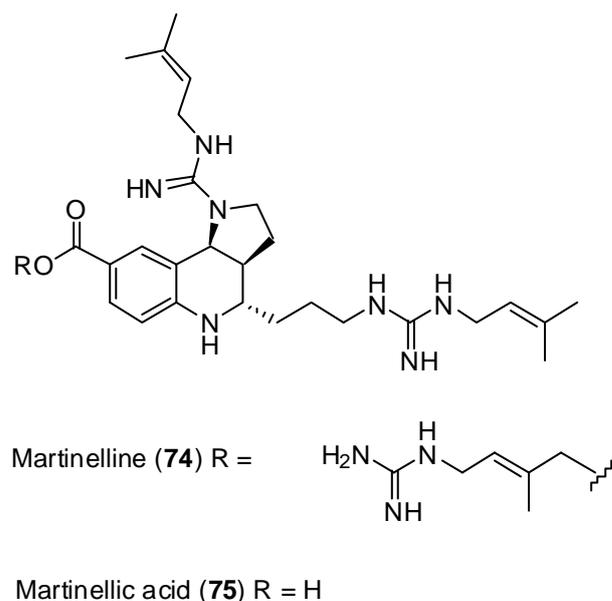
### 第3部 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成研究

#### 第1章 マルチネリンおよびマルチネリン酸に関して

マルチネリン(**74**)およびマルチネリン酸(**75**)は1995年、メルクの研究チームである Witherup らによって、南米原産の植物である *Martinella iquitosensis* の根から単離、構造決定されたピロロキノリン型アルカロイドである(Figure 3-1)<sup>31</sup>。その構造の特徴はピロロキノリン環とグアニジン側鎖からなる化合物であり、このピロロキノリン環系化合物は天然から初めて同定された骨格である。単離された当初はスペクトル解析によりその相対立体配置は決定されたものの、絶対立体配置は未決定のままであった。その後研究が重ねられ、Ma らのグループがマルチネリン酸の不斉全合成を達成することでその絶対立体配置が決定された<sup>32</sup>。その際に比旋光度が $[\alpha]_D^{20} -122.7$  (c 0.31 MeOH)の値を示し、文献値( $[\alpha]_D^{20} -9$  (c 0.01 MeOH))と大きく異なることから、Witherup らがラセミ体に近い形で単離していたことが示唆されていた。

*Martinella* はノウゼンカズラ科に属し *M. iquitosensis* A. Sampaio と *M. obovata* Bur, & K. Schum. の二種の属からなる植物である。本植物は八つの南アメリカの国々における13民族の間で目薬として使用されていた記録があり、その使用法は硬い外皮の部分を除いた厚い根の皮を粉々にすりつぶして生じた液体を布でこし、これを1、2滴目にさすと消炎効果を示し、グラム陽性、グラム陰性を含んだ微生物の感染により引き起こされた結膜炎などの治療に使われていた。また、コロンビアのバラサナイインディアンの間では *M. ovovata* の皮、*Ambelania lopezii* の葉、*Distictella racemosa* の皮を用いて矢毒が作られていた記録がある。このような結膜炎に対する消炎効果は炎症反応の伝達であるブラジキニン(BK)、ヒスタミン受容体の関与が考えられ *Martinella iquitosensis* の有機抽出物が調査された。その結果、マルチネリンおよびマルチネリン酸が発見された。

Figure 3-1 Structure of Martinelline and Martinelic Acid

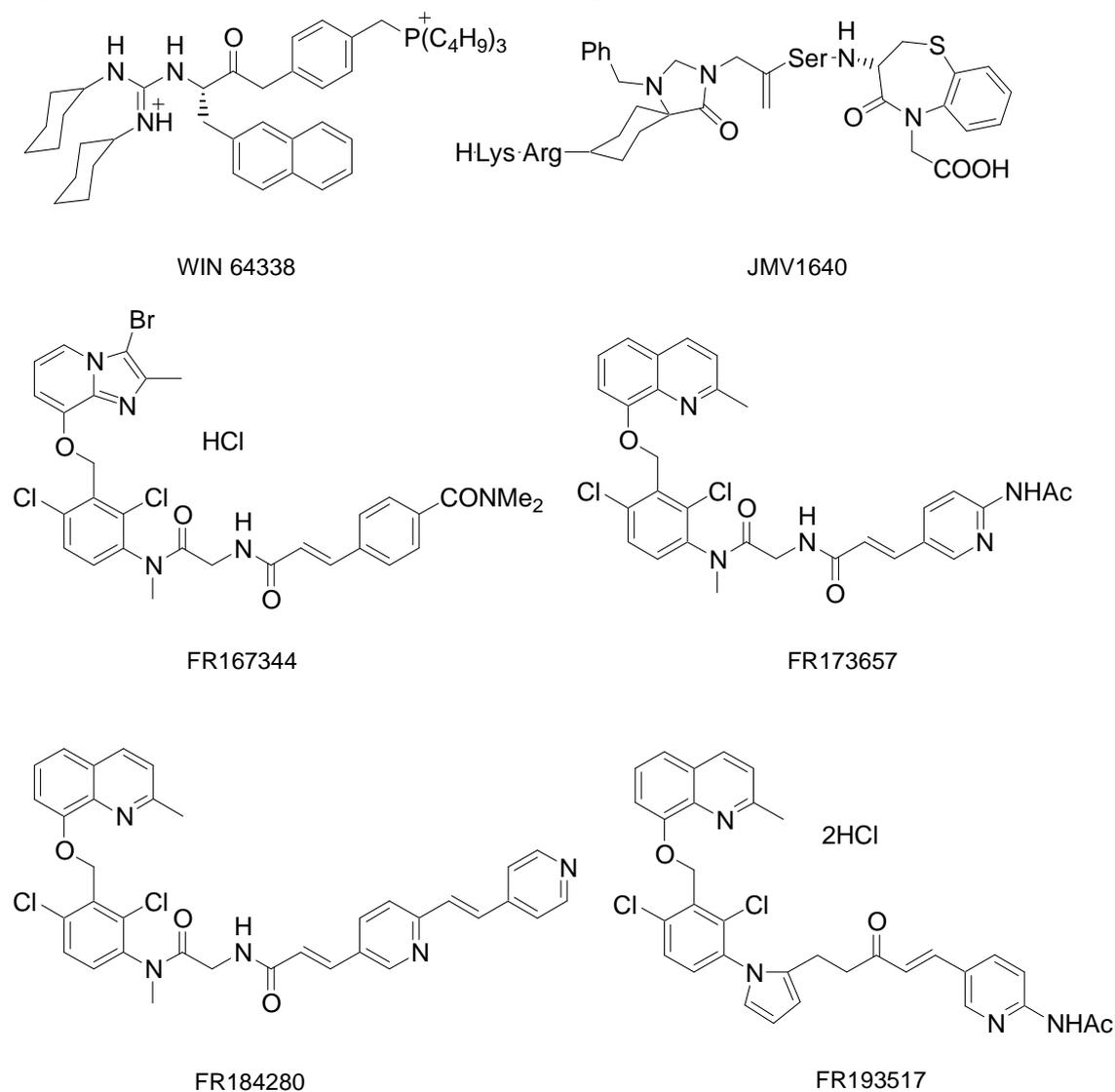


## 第1章 マルチネリンおよびマルチネリン酸に関して

まず、*in vitro* ラジオバイディングアッセイにおいて BK B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、α<sub>1</sub> アドレナリン、ムスカリン各受容体に対しそれぞれ IC<sub>50</sub>(nM)=6400、250、90、60 を示し、G-プロテイン共役受容体に対して効果的に阻害活性を示すことがわかっている。また、*in vivo* 活性試験においてもモルモット回腸のカルバコール誘導収縮やうさぎ胸部大動脈のブラジキニン、ノルエピネフリン収縮を競争的に阻害することが明らかになった。

このようなブラジキニンレセプターアンタゴニスト活性を有する非ペプチド型化合物としては、合成品では BKB<sub>1</sub> アンタゴニストとして JMV1640<sup>33</sup>、BKB<sub>2</sub> アンタゴニストとして WIN64338、FR167344、FR173657、FR184280、FR193517 が知られているが<sup>34</sup>、天然物としては唯一であり、今後薬のリード化合物としての期待やレセプターの解明に役立つことが期待される(Figure 3-2)。以上のようにマルチネリン類は生物学的、合成化学的見地の両面において興味深い化合物と言える。

Figure 3-2. Partial List of Bradykinin Receptor Antagonist



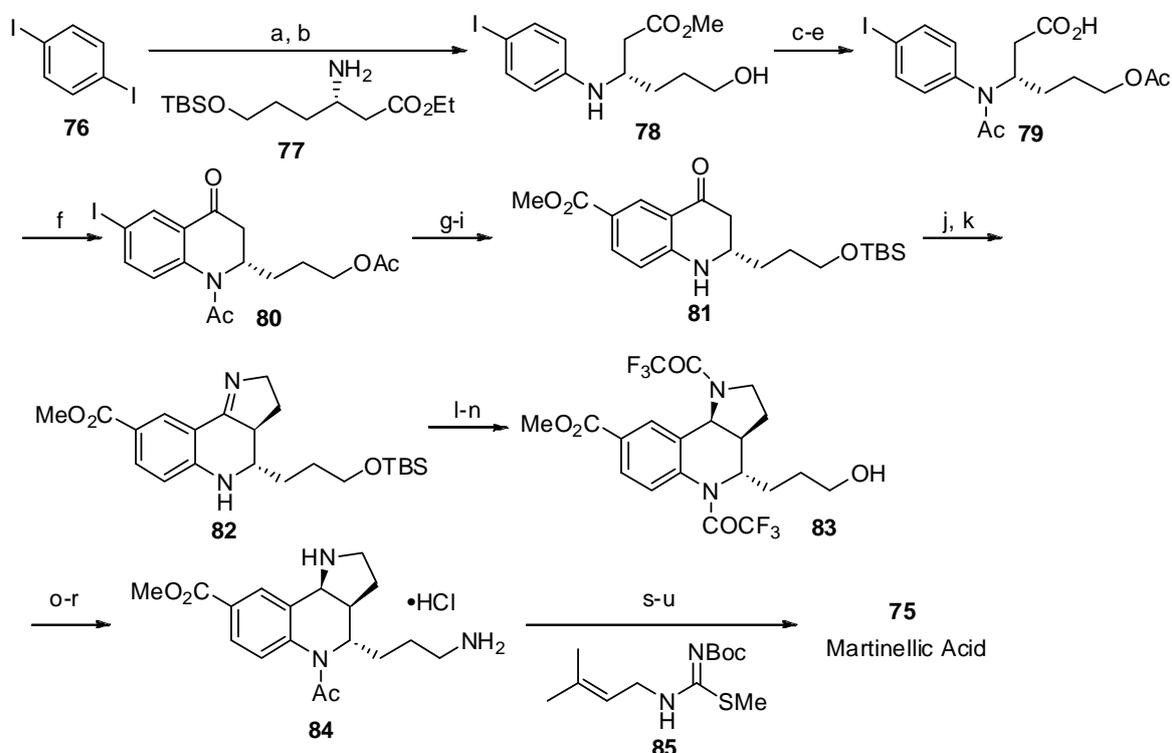
## 第2章 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成例

### 第2章 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成例

マルチネリン、マルチネリン酸はその構造の特徴および生理活性のため数多くの研究者によって合成研究がなされている。しかしながら不斉合成の報告例は数が少ない。以下、マルチネリン類の不斉合成について簡単に紹介する。

2001年、Maらは最初の光学活性体でのマルチネリン酸の全合成を達成している<sup>32</sup>。彼等は1,4-ブタンジオールより導かれる光学活性なβ-アミノエステル(77)と1,4-ジヨードベンゼン(76)を基質としヨウ化銅触媒によるカップリング反応、および分子内ディックマン反応を鍵段階とする合成経路を採用している。その結果、25工程、通算収率2.5%にて全合成を達成した(Scheme 3-1)。

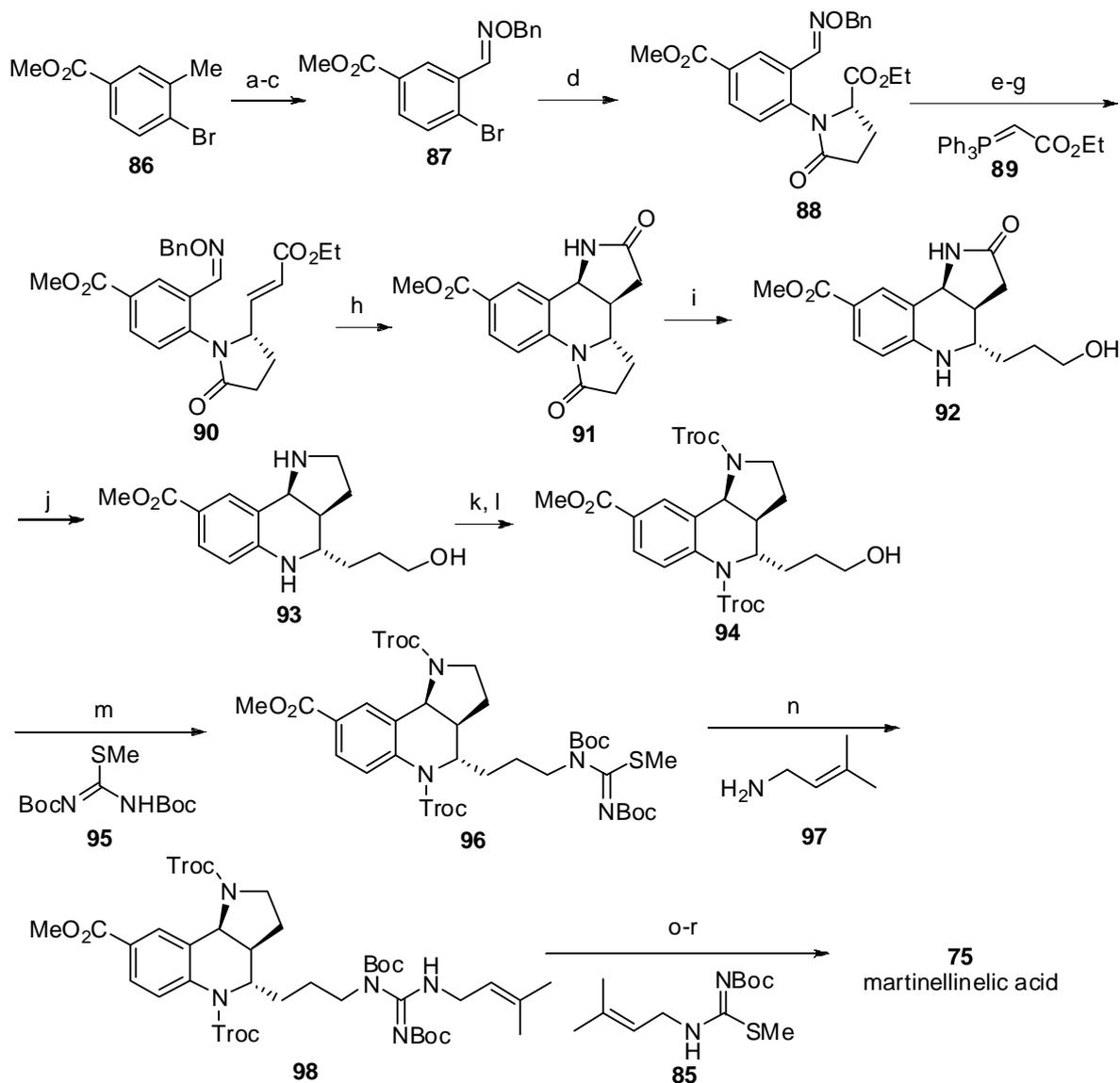
**Scheme 3-1.** Total Synthesis of Martinellic Acid by Ma's group



reagents and conditions: (a) **77**, CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, H<sub>2</sub>O, 100 °C; (b) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C to rt, 72% (two steps); (c) Ac<sub>2</sub>O, 100 °C; (d) NaOH aq., MeOH; (e) Ac<sub>2</sub>O, 80 °C, 98% (three steps); (f) (COCl)<sub>2</sub>, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, then AlCl<sub>3</sub>, 0 °C to rt, 62%; (g) Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppp, CO, MeOH, NEt<sub>3</sub>, DMF, 80 °C; (h) HCl, MeOH; (i) TBSCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 79% (three steps); (j) LHMDS, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C; (k) NaN<sub>3</sub>, DMF, then Ph<sub>3</sub>P, H<sub>2</sub>O, THF, 48% (two steps); (l) TBAF, AcOH, THF; (m) NaBH<sub>4</sub>, THF, AcOH, 0 °C; (n) TFAA, DMAP, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 94% (three steps); (o) MsCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (p) NaN<sub>3</sub>, DMF, 87% (two steps); (q) Ph<sub>3</sub>P, H<sub>2</sub>O, THF; (r) HCl, MeOH, 81% (two steps); (s) **85**, AgNO<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, MeOH, 40 °C, 65%; (t) NaOH aq., MeOH, reflux; (u) TFA, anisole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 91% (two steps);

2006年になって Naito らがマルチネリン酸の不斉全合成を報告した<sup>35</sup>。彼等はキラルオキシムエーテル **88** のラジカル付加、環化、脱離反応 (RACE: radical addition-cyclization-elimination) を鍵段階とした。その結果、11工程、通算収率10%にて合成した(Scheme 3-2)。また、Naito らはグアニジン側鎖の導入に関しても検討を行った。すなわち Ma らの方法では5工程28-50%であった段階を、光延反応を用いた手法に変えることで4工程62%と改善することに成功した。

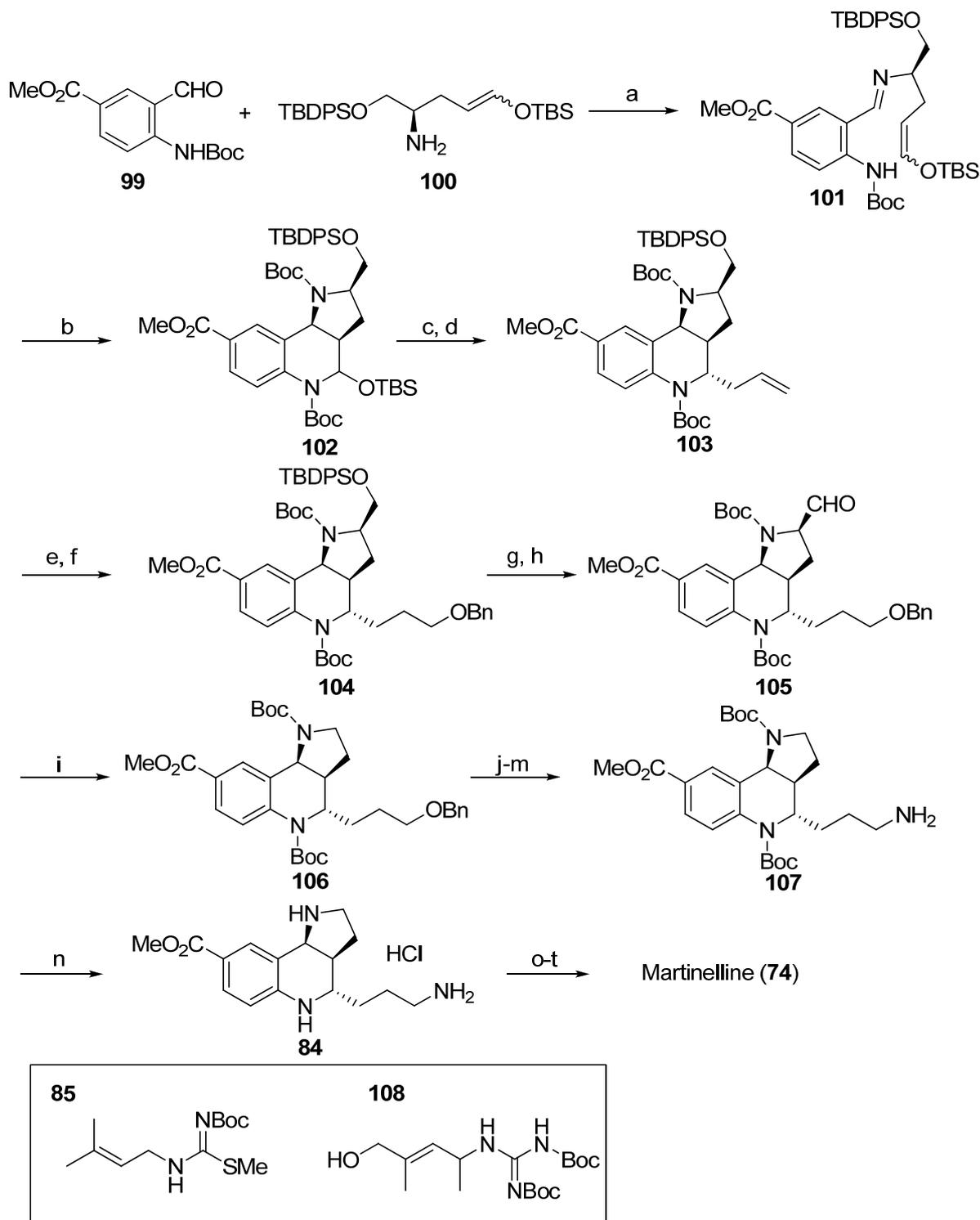
Scheme 3-2. Total Synthesis of Martinelllic Acid by Naito's Group



reagents and conditions: (a) NBS, AIBN,  $\text{CCl}_4$ , reflux; (b)  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , acetone, reflux; (c)  $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$ , pyridine, 80% (three steps); (d) L-pyrroglutamic acid ethyl ester,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , xantphos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , dioxane,  $100^\circ\text{C}$ , 98%; (e)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, quant.; (f) TFAA, DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-65^\circ\text{C}$ , 94%; (g) **89**, THF, 94%; (h)  $\text{Sml}_2$ , THF, *t*-BuOH,  $0^\circ\text{C}$ , 41%; (i)  $\text{LiBH}_4$ , THF, MeOH, reflux, 76%; (j)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, reflux; (k) TrocCl, pyridine, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 81%; (l)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 87%; (m) **95**, DIAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF, 96%; (n) **97**, THF, quant.; (o) Zn, THF; (p) **85**,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ , DMF; (q) NaOH aq., MeOH, reflux; (r) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 56%

続いて Iwabuchi らは 2007 年、最初の光学活性体でのマルチネリンおよび三例目のマルチネリン酸の全合成を報告した<sup>36</sup>。彼等は Mukaiyama-Mannich 反応およびアминаール環化反応を鍵反応とした。その結果 25 工程、通算収率 1.6%にてマルチネリン酸を、26 工程、通算収率 1.4%にてマルチネリンの全合成を達成した(Scheme 3-3)。

Scheme 3-3. Total Synthesis of Martinelline by Iwabuchi's Group

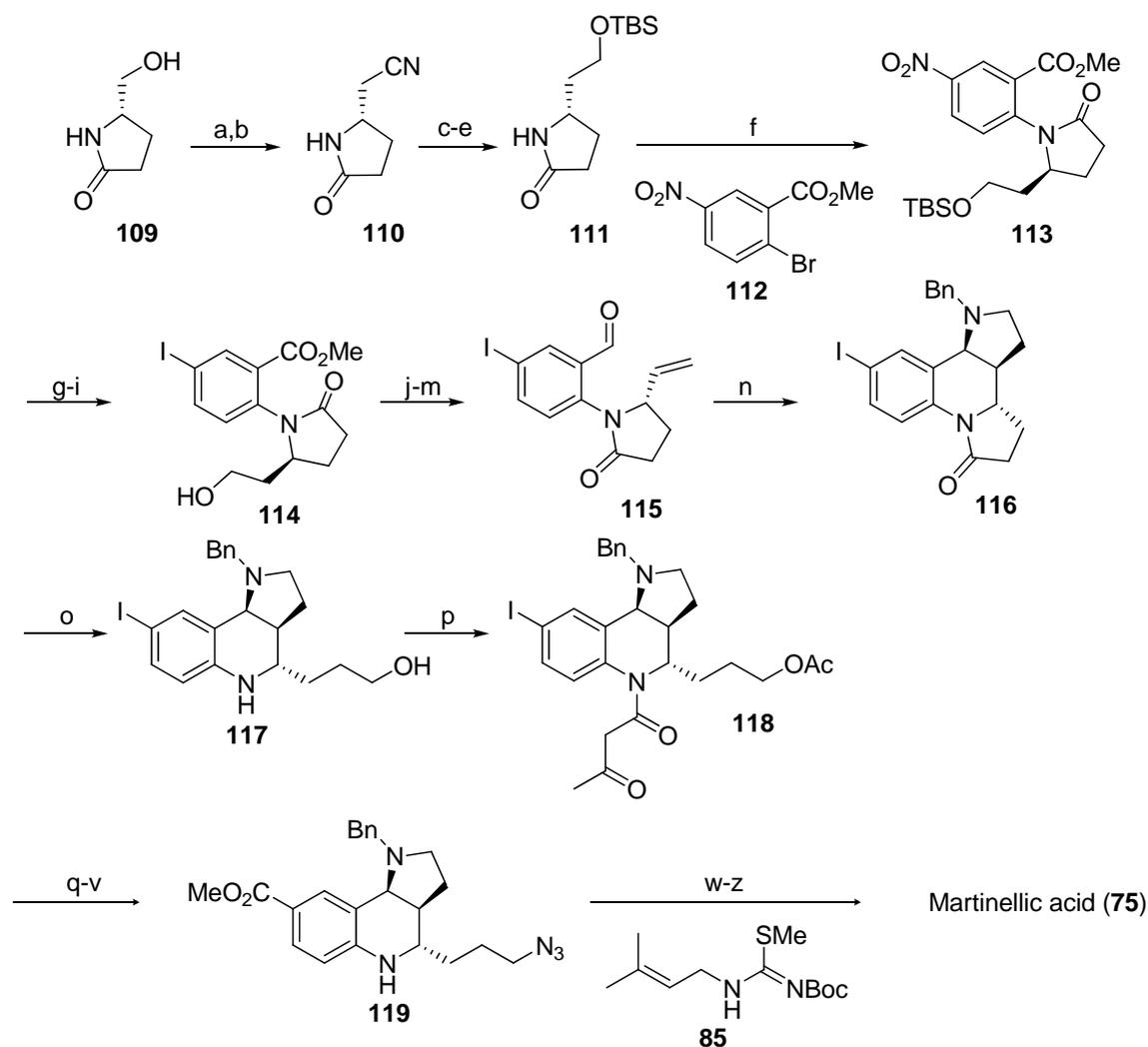


reagents and conditions: (a) 4A MS, LiBF<sub>4</sub>, benzene, 88%; (b) BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C to 0 °C, 47% (dr 4.2:1); (c) Boc<sub>2</sub>O, NaHMDS, THF, 0 °C to rt, 94%; (d) BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, allyltributyltin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C to 0 °C; (e) 9-BBN, THF, 0 °C, then NaOH aq., 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 81% (two steps); (f) BnBr, NaH, TBAI, THF, 45 °C, 71%; (g) TBAF, THF, 0 °C to rt, 99%; (h) TPAP, NMO, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (i) (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl, xylene, reflux, 82% (two steps); (j) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, quant.; (k) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (l) NaN<sub>3</sub>, DMF, 50 °C, 92% (two steps); (m) H<sub>2</sub>, Lindlar's catalyst, MeOH, 97%; (n) HCl-MeOH, 0 °C to rt, quant.; (o) **85**, AgNO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, MeOH, 56%; (p) NaOH aq., MeOH, reflux; (q) TFA, anisole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60% (two steps); (r) NaOH aq., MeOH, reflux; (s) **108**, BOPCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75% (two steps); (t) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 70%

## 第2章 マルチネリンおよびマルチネリン酸の合成例

続いて2007年にはLovelyらによって合成が報告された(Scheme 3-4)<sup>37</sup>。彼等はPdを用いた芳香環のアミデーションを行った後に、アゾメチンイリドとアルケンとの分子内[3+2]環化付加反応を行うことで効率的に[3,2-c]ピロロキノリン骨格を構築し、マルチネリン酸への誘導を行った。21工程、通算収率0.49%にてその合成を達成した。

**Scheme 3-4.** Total Synthesis of Martinellic Acid by Lovely's Group



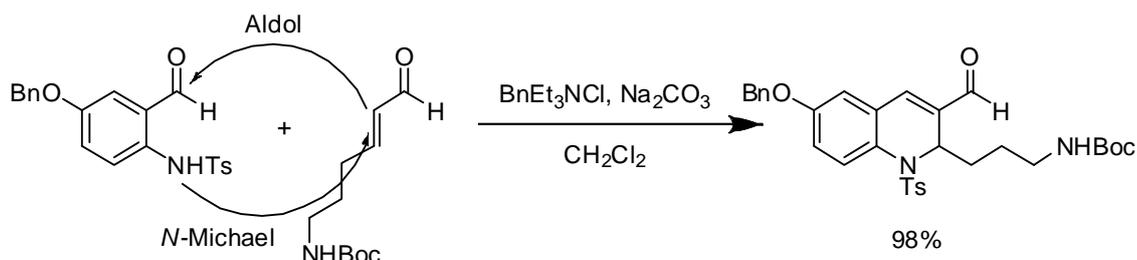
reagents and conditions: (a) TsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 75%; (b) NaCN, DMSO, 95%; (c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 55%; (d)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 90%; (e) TBSCl, imidazole, DMF, 95%; (f) **112**,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ , xantphos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , dioxane, 61%; (g) Pd-C,  $\text{H}_2$ , EtOH, 90%; (h)  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}$ ,  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ; (i) TBAF, THF, 70% (two steps); (j)  $o\text{-NO}_2\text{CH}_4\text{SeCN}$ ,  $\text{PBU}_3$ , THF; (k)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 85% (two steps); (l)  $\text{LiBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 80%; (m)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 90%; (n)  $\text{BnHNCH}_2\text{CO}_2\text{H}\cdot\text{HCl}$ , benzene,  $\text{NEt}_3$ , reflux, 65%; (o)  $\text{LiBH}_4$ , MeOH, THF, reflux, 88%; (p)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80%; (q)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , NaOAc, DMF, MeOH, CO (60 psi); (r) NaOMe, MeOH, 96% (two steps); (s) TFAA, pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 55%; (t) MsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (u)  $\text{NaN}_3$ , 60% (two steps); (v) NaOMe, MeOH, 80%; (w)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2$ , MeOH, HCl, 95%; (x) **85**,  $\text{AgNO}_3$ , 62%; (y) NaOH aq., MeOH; (z) TFA, anisole, 91%

筆者はより効率的なマルチネリン類の合成を目指して研究に着手した。

第3章 マルチネリンの合成戦略

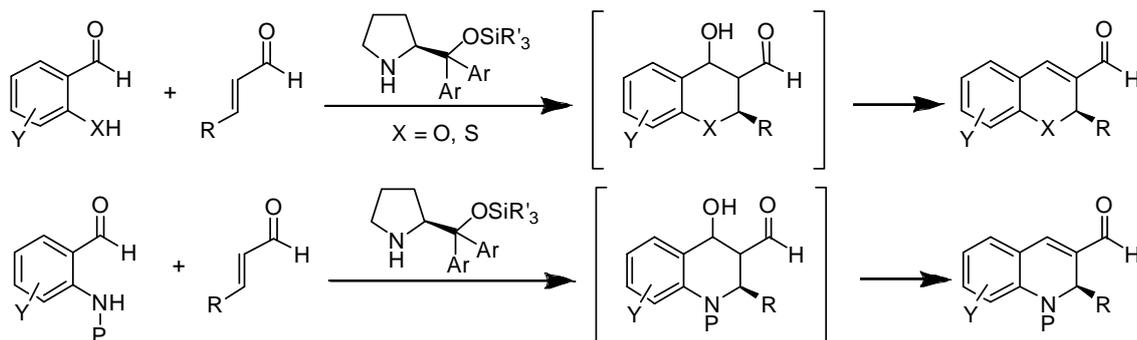
当研究室では以前、相間移動触媒存在下でのマイケル-アルドール連続反応によるマルチネリンコアのラセミ体合成に関して報告を行っている(Scheme 3-5)<sup>38</sup>。鍵反応であるマイケル-アルドール連続反応は非常に高収率にて進行している。

**Scheme 3-5.** Tandem Michael-Aldol Reaction Using Phase Transfer Catalyst



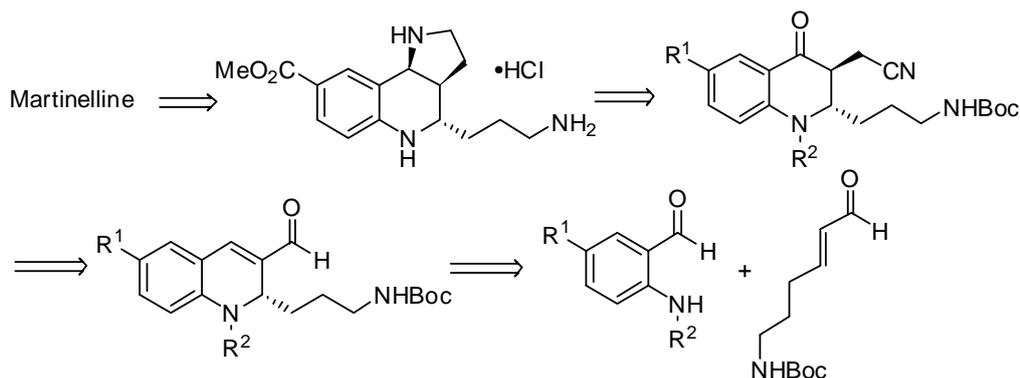
最近、キラル有機触媒を用いることで、我々の開発したマイケル-アルドール連続反応の不斉化に成功したという報告が相次いで行われている<sup>39</sup>。いずれも90%前後のエナンチオ選択性をもって反応が進行している(Scheme 3-6)。

**Scheme 3-6.** Tandem Michael-Aldol Reaction Using Organocatalyst



そこでこの不斉マイケル-アルドール連続反応がマルチネリン類の不斉全合成に適用できるのではないかと考え以下のように合成計画を立案した(Scheme 3-7)。芳香族アルデヒドと $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和アルデヒドとのマイケル-アルドール連続反応を行ってテトラヒドロキノリン骨格を立体選択的に構築した後、得られたアルデヒドの官能基変換を行い、ピロロキノリン環を構築する方法である。

**Scheme 3-7.** Retrosynthetic Analysis of Martinelline

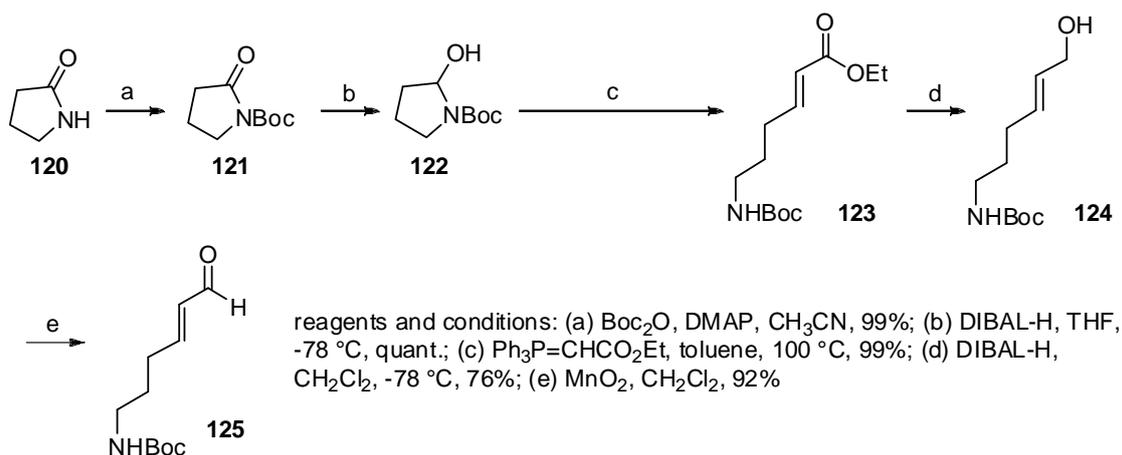


## 第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

### 第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

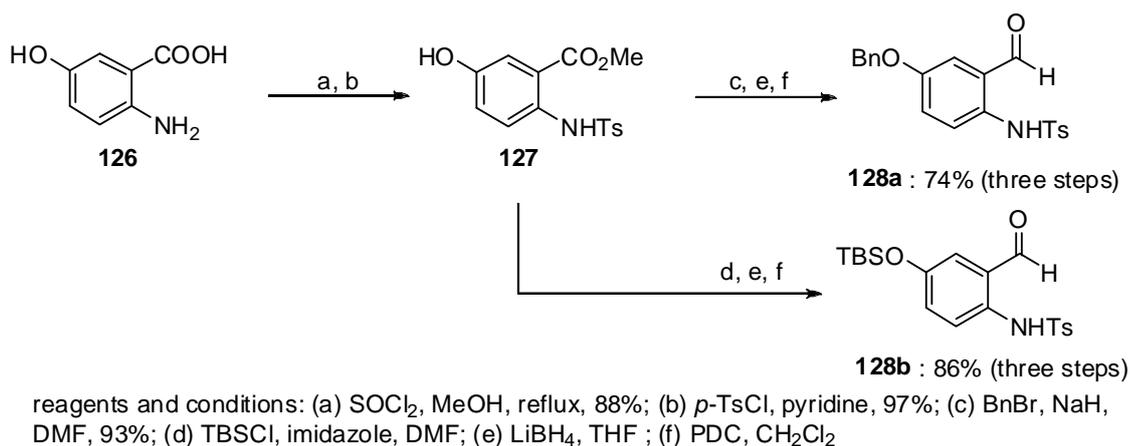
まずマイケル-アルドール連続反応の検討に先駆けて基質合成を行った。アクセプターアルデヒドの合成は当研究室の杉本の方法に従い、 $\gamma$ -ピロリドン(**120**)より5工程収率 68%にて $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和アルデヒド **125** 合成した (Scheme 3-8)<sup>38a</sup>。

**Scheme 3-8.** Synthesis of Michael Acceptor Aldehyde



一方、ドナーアルデヒドの合成は当研究室の国宗の方法に従って行った(Scheme 3-9)<sup>38a</sup>。すなわち市販の5-ヒドロキシアントラニル酸を原料とし、Bn基またはTBS基で保護したアルデヒド **128a**、**128b** をそれぞれ合成した。

**Scheme 3-9.** Synthesis of Michael Donor Aldehyde

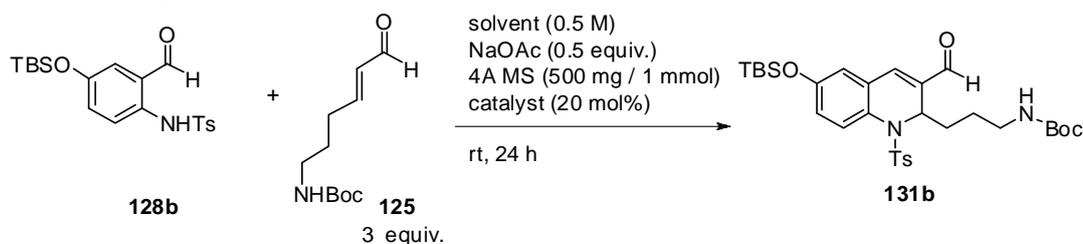


同様の方法により、アミノ基を Boc および Cbz で保護した基質もあわせて合成した(Boc 体 : 26%、Cbz 体 : 50%)。

## 第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

得られたアルデヒドに対してマイケル-アルドール連続反応を検討した。まず始めにアミノ基上の置換基をトシル基、フェノール性水酸基の保護基を TBS 基とした基質 **128b** を用いた(Table 3-1)。その結果、(S)-プロリンおよび **129** を用いた際には反応の進行は観測されなかった(entry 1, 2)。一方、先の章で合成した OHMePro(**1**)や **130** を用いた際には反応の進行が見られた(entry 3-6)。

**Table 3-1.** Asymmetric Michael Aldol Reaction



| entry | catalyst             | solvent                              | yield <sup>a)</sup> | ee       |                                      |
|-------|----------------------|--------------------------------------|---------------------|----------|--------------------------------------|
| 1     | <br><b>129</b>       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | NR                  | ND       | <br>OHMePro ( <b>1</b> )<br><br>Ar = |
| 2     | (S)-Proline          | THF                                  | trace               | ND       |                                      |
| 3     | OHMePro ( <b>1</b> ) | THF                                  | 87 %                | 6% ee    |                                      |
| 4     | OHMePro ( <b>1</b> ) | CPME                                 | 79 %                | 4% ee    |                                      |
| 5     | OHMePro ( <b>1</b> ) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | 62 %                | 4% ee    |                                      |
| 6     | <br><b>130</b>       | CICH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl | quant.              | 0-88% ee |                                      |

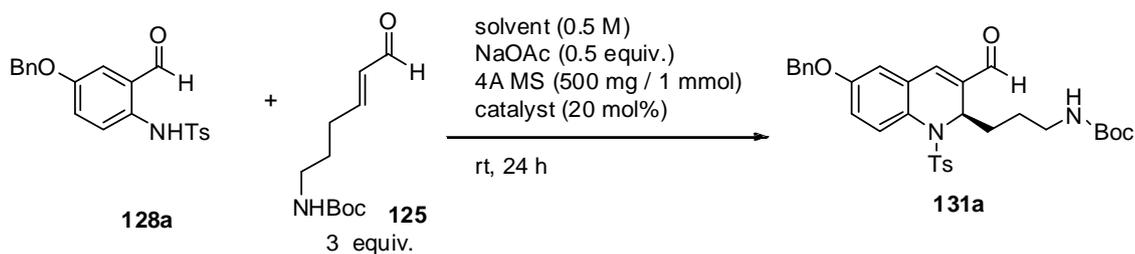
a) Determined by <sup>1</sup>H NMR.

当初はいずれの触媒を用いてもエナンチオ選択性の発現が見られなかったが、その後の検討によりジフェニルプロリノールトリエチルシリルエーテル **130** を用いた際にはエナンチオ選択性が誘起されることが明らかとなった。しかしながら本基質においてはエナンチオ選択性発現の再現性に大きな問題が残ることから、フェノール性水酸基をベンジル基で保護した基質 **128a** へと変更し同様に検討を行うこととした。検討の結果、触媒 **130** を用いた際には再現よく高いエナンチオ選択性を誘起することが明らかとなった。種々溶媒を検討したところ、CH<sub>3</sub>CN 溶媒を用いた場合、収率 94%、92% ee にて目的物を得ることに成功した(Table 3-2)。

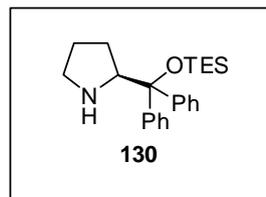
あわせてアミノ基上の保護基として脱保護の容易な Boc、Cbz を有する基質の検討も行ったが、全く反応は進行しなかった。なおこれらの化合物は相間移動触媒を用いた系においても反応の進行が見られなかった。

アミノ基上の置換基の違いに基づく反応性の違いは次のように考えている。トシル基は強い電子吸引性を示すため、NaOAc によって窒素上のプロトンが引き抜かれアニオンが生じやすい。一方、Boc および Cbz はトシル基に比べ電子吸引力が劣り、窒素上のプロトンが引き抜かれにくいためアニオンが生成せず反応が進行しないと考えられる。

**Table 3-2.** Asymmetric Michael Aldol Reaction ~Catalyst Effect~



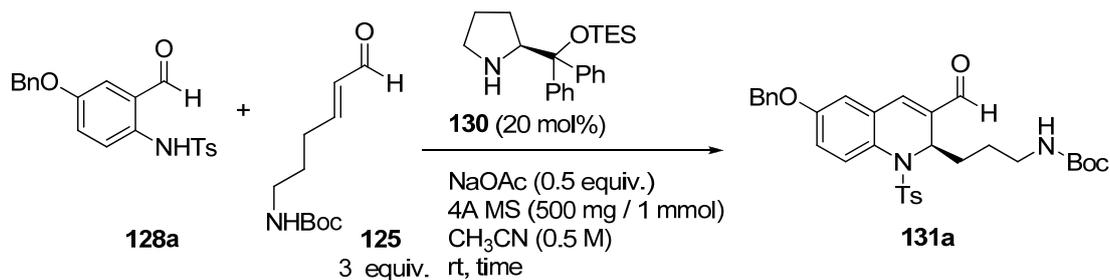
| entry | catalyst       | solvent                              | yield  | ee     |
|-------|----------------|--------------------------------------|--------|--------|
| 1     | <br><b>132</b> | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | NR     | ND     |
| 2     | OHMePro(1)     | CPME                                 | 73%    | 3% ee  |
| 3     | <b>130</b>     | ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl | quant. | 86% ee |
| 4     | <b>130</b>     | CPME                                 | 92%    | 91% ee |
| 5     | <b>130</b>     | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>      | 87%    | 90% ee |
| 6     | <b>130</b>     | CHCl <sub>3</sub>                    | 71%    | 93% ee |
| 7     | <b>130</b>     | toluene                              | 63%    | 93% ee |
| 8     | <b>130</b>     | CH <sub>3</sub> CN                   | 94%    | 92% ee |



続いてさらなるエナンチオ選択性の向上を目指し、当研究室の新井が種々検討を行ったので以下にその結果を示す<sup>40</sup>。

まずは添加剤の検討を行った(Table 3-3)。

**Table 3-3.** Asymmetric Michael Aldol Reaction ~Additive Effect~



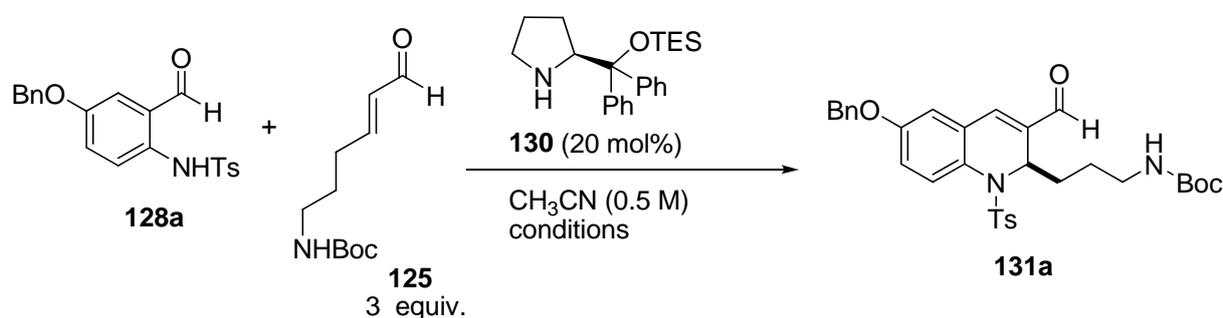
| entry | NaOAc | 4A MS | time | yield  | ee     |
|-------|-------|-------|------|--------|--------|
| 1     | ○     | ○     | 24 h | 94%    | 92% ee |
| 2     | ○     | ×     | 24 h | quant. | 91% ee |
| 3     | ×     | ○     | 24 h | 93%    | 81% ee |
| 4     | ×     | ×     | 2 h  | quant. | 89% ee |

#### 第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

Wang らは 4A MS および NaOAc の添加が反応を促進、さらにエナンチオ選択性を向上させるものとして論文にて報告しているが、我々の系においてはこれら添加剤を加えなくても定量的に反応は進行し、89% ee にて目的とする付加体が得られた(entry 4)。すなわち、本反応系では反応基質の他に触媒量の **130** 加えるのみで比較的短時間の間に反応が進行することが判明した。そこで以後の検討は 4A MS、NaOAc を除いた系を用いることにした。なお、これら添加剤の反応への関与に関しては後に述べることとし、ここでは省略する。

続いて反応温度の検討を行った(Table 3-4)。反応温度の低下とともに、エナンチオ選択性は向上し、-20 °C において 97% ee まで選択性は向上した。

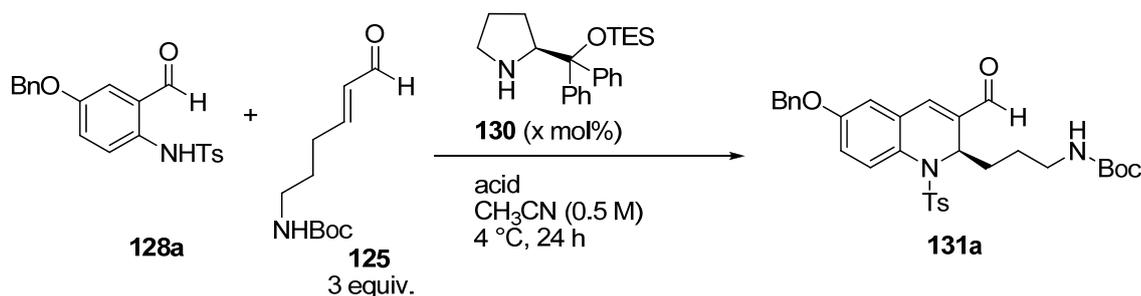
**Table 3-4.** Asymmetric Michael Aldol Reaction ~Temperature Control~



| entry | conditions   | yield  | ee     |
|-------|--------------|--------|--------|
| 1     | rt, 2 h      | quant. | 89% ee |
| 2     | 4 °C, 24 h   | 97%    | 96% ee |
| 3     | -20 °C, 24 h | quant. | 97% ee |

触媒量の検討を行った(Table 3-5)。なお、先の検討において 4 °C と -20 °C のエナンチオ選択性に大きな違いが見られなかったことから、4 °C にて検討を行った。触媒量を 10 mol% とした場合、触媒を 20 mol% 用いた場合に比べて収率、選択性に大きな変化を見られなかった(entry 1, 2)。しかし、触媒を 5 mol% まで低減した場合、反応は定量的に進行するものの立体選択性の低下が見られた(entry 3)。そこで、触媒量と同量の AcOH を加えて反応を行って見たところ立体選択性の改善がみられた(entry 4)。同様に 3 mol% の場合においても AcOH の添加を行ったところ、アクセプターアルデヒドは消失するものの、ドナーアルデヒドが残ってしまった(entry 6)。安息香酸を用いた場合も同様だった(entry 7)。これは酸の添加によって触媒反応が加速されたものの、同時にアクセプターアルデヒドの分子内反応も加速して副生成物が生じてしまったために、収率が低下したものと考えられる。よって触媒量 5 mol%、AcOH 量 5 mol% を最適条件とした。

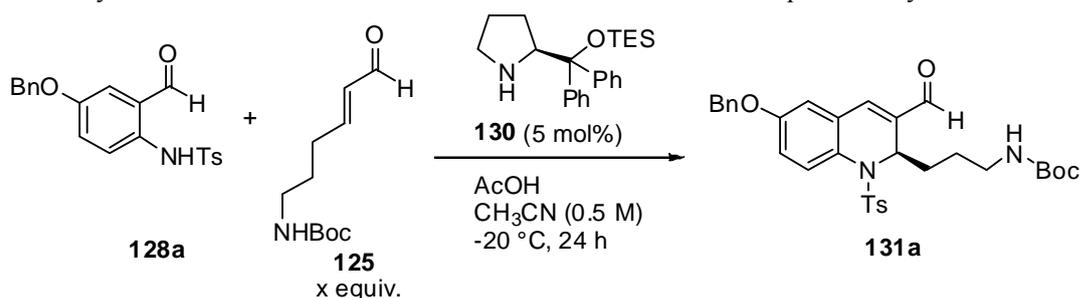
**Table 3-5.** Asymmetric Michael Aldol Reaction ~Catalyst Loading and Additive Effect~



| entry | <b>130</b> | acid            | yield  | ee     |
|-------|------------|-----------------|--------|--------|
| 1     | 20 mol%    | none            | 97%    | 96% ee |
| 2     | 10 mol%    | none            | 95%    | 96% ee |
| 3     | 5 mol%     | none            | quant. | 93% ee |
| 4     | 5 mol%     | AcOH (5 mol%)   | 91%    | 95% ee |
| 5     | 3 mol%     | none            | quant. | 91% ee |
| 6     | 3 mol%     | AcOH (5 mol%)   | 74%    | 95% ee |
| 7     | 3 mol%     | PhCOOH (3 mol%) | 73%    | 92% ee |

最後にマイケルアクセプターアルデヒド **125** の当量数の検討を行った(Table 3-6)。ここでは先ほど **125** の分子内反応が加速したことを考慮し、反応温度を-20 °C まで低下させた。その結果、分子内反応を抑えることに成功し、**125** を3当量用いた際にはエナンチオ選択性も98% eeまで向上した。**125** を2当量に低減しても収率、選択性に関しては3当量の時と同程度の結果が得られた。しかしながら、1当量まで低減すると、アルデヒドの分子内反応がわずかながら進行し、収率が中程度にとどまる結果(64%)となった。これらのことから、本系においては**125** を2当量まで低減可能であることを見出した。

**Table 3-6.** Asymmetric Michael Aldol Reaction ~Amount of Michael Acceptor Aldehyde **125**~

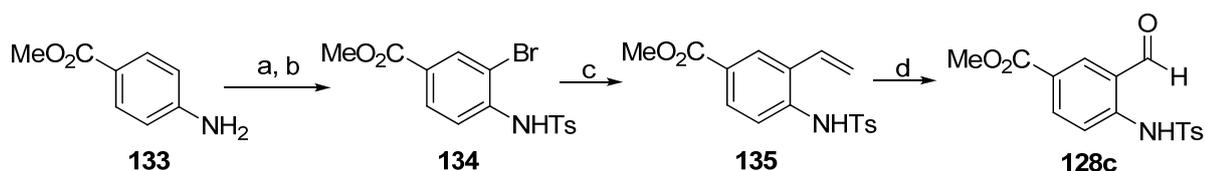


| entry | x        | yield | ee     |
|-------|----------|-------|--------|
| 1     | 3 equiv. | 89%   | 98% ee |
| 2     | 2 equiv. | 92%   | 98% ee |
| 3     | 1 equiv. | 64%   | 97% ee |

#### 第4章 鍵反応、マイケル-アルドール連続反応の検討

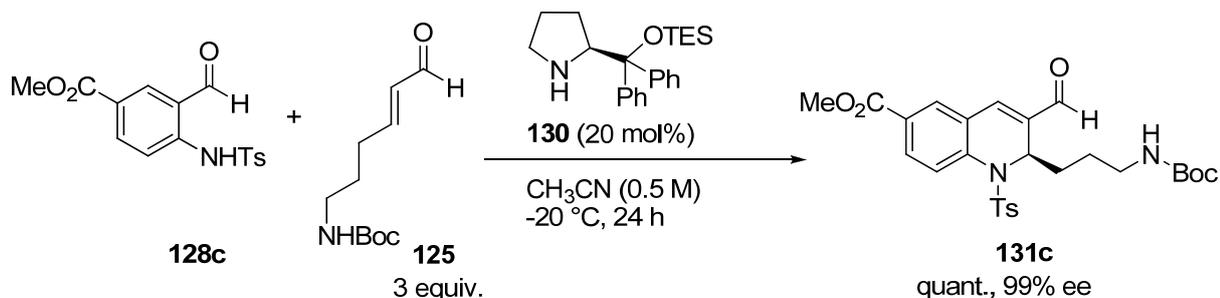
ここでマルチネリンの構造に目を向けると、マルチネリン類は芳香環上にカルボン酸あるいはその誘導体を有している。そこで、あらかじめカルボン酸等価体としてメチルエステルを芳香環上に有する基質を類似の化合物の合成法を参考にして合成し(Scheme3-10)<sup>41</sup>、マイケル-アルドール反応を行った(Scheme 3-11)。

**Scheme 3-10.** Preparation of Michael Donor Aldehyde **128c**



reagents and conditions; (a) *p*-TsCl, pyridine, 0 °C to rt, 37 h; (b) Br<sub>2</sub>, AcONa, AcOH, rt, 24 h, 95% (two steps); (c) tributylvinyltin, BHT, (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd (5 mol%), toluene, reflux, 5.5 h, 72%; (d) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 4.5 h, then (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S, 92%

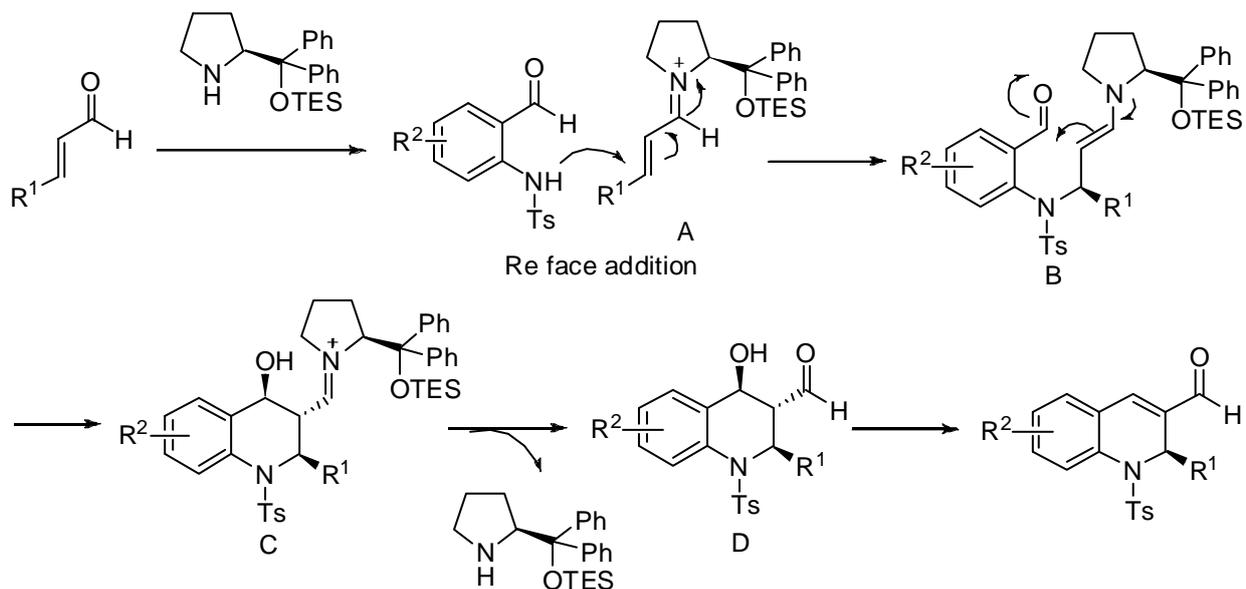
**Scheme 3-11.** Asymmetric Michael Aldol Reaction



その結果、定量的に反応は進行し、最高で 99% ee にて目的とする付加体を得ることに成功した<sup>42</sup>。

本反応の反応機構は以下のように考えている(Figure 3-3)。すなわち、マイケルアクセプターアルデヒドが触媒とイミニウム塩 A を形成し、活性化される。活性化されたイミニウム塩 A に対し、マイケルドナーアルデヒドによるマイケル付加反応が進行する。生じたエナミン B は分子内のアルデヒドを攻撃してアルドール反応が進行し、テトラヒドロキノリン C が得られる。生じたテトラヒドロキノリン C のイミンがアルデヒドへと変換されると同時に脱水しが進行し、ジヒドロキノリン体へと導かれる。Wang らの考察によると NaOAc はマイケルドナーアルデヒドの脱プロトンに関わり、4A MS はテトラヒドロキノリン体からジヒドロキノリン体への脱水反応に関わっていると推測されている。しかしながら、筆者の系においてはこれら添加剤は不必要であった。おそらく、最初の脱プロトン化反応は触媒とアルデヒドがイミンを形成した際に生じた水酸化物イオンが担っているものと考えている。また、脱水反応に関しては、共鳴が伸びたジヒドロキノリン体が安定であるということで、4A MS の添加が不要であったものと思われる。

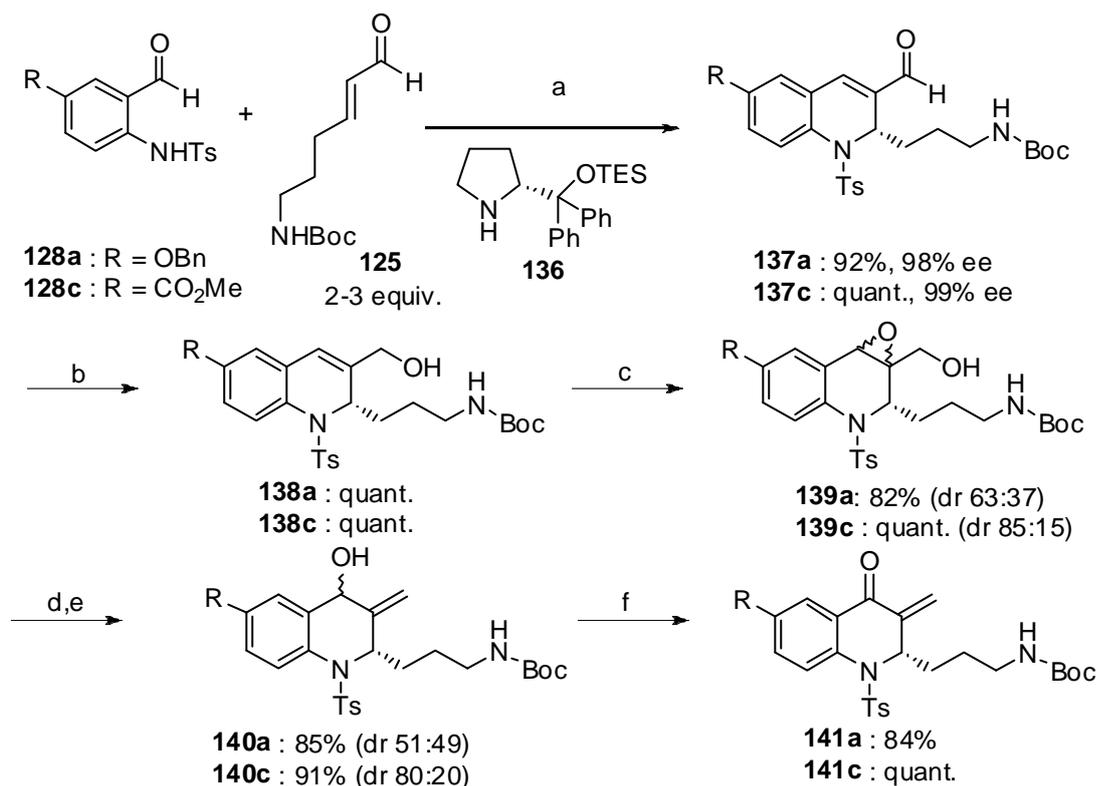
Figure 3-3. Mechanism of Michael Aldol Reaction



以上の検討により高収率、高エナンチオ選択的にマイケル-アルドール反応が進行する条件を確立したので、続いて得られたマイケル-アルドール付加体を用いてマルチネリンへの誘導検討を行うこととした。

## 第5章 マルチネリン類の形式全合成

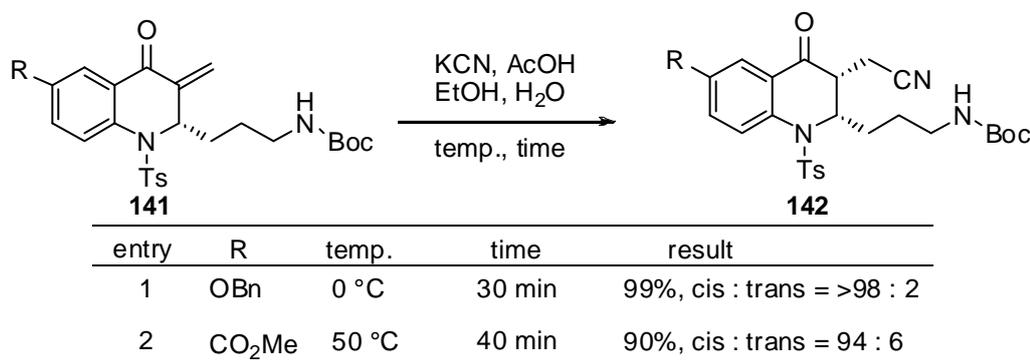
まず始めに、マイケル-アルドール付加体を用いたピロキノリン環の構築は当研究室の杉本の方法に基づいて行った(Scheme 3-12)<sup>38a</sup>。以下、基質は芳香環上にベンジルオキシ基およびメトキシカルボニル基を有する2種類を用いて行った。

Scheme 3-12. Synthesis of **141**

reagents and conditions: a) **136**, NaOAc, CH<sub>3</sub>CN, -20 °C; (b) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>•7H<sub>2</sub>O, MeOH; (c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt; (d) Ph<sub>3</sub>P, I<sub>2</sub>, imidazole, benzene; (e) Zn, MeOH, AcOH;

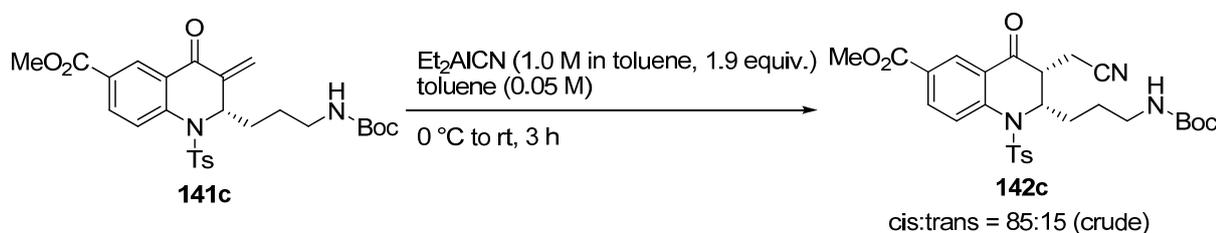
(*R*)-プロリン由来のジフェニルプロリノールトリエチルシリルエーテル **136** を触媒として用いてアザマイケルアルドール連続反応を行い、ジヒドロキノリンキノリン **137** を得た。得られたジヒドロキノリン **137** に対して塩化セリウム存在下水素化ホウ素ナトリウムを作用させて Luche 還元を行い、アリルアルコール **138** を得た。続いて、*m*-CPBA 酸化を行うことによりオキシラン **139** を得た。なお、得られたオキシラン **139** はジアステレオ混合物であるが、後にケトンへと導くため分離をすることなく次の反応へと進めた。オキシラン **139** の水酸基をヨウ素へ変換した後、亜鉛を用いた還元によりオキシランを開環しアルコール **140** へと誘導した。得られたアルコール **140** を MnO<sub>2</sub> 酸化の条件に付しケトン **141** へと導いた。こうして得られたケトン **141** に対して立体選択的な C1 ユニットの導入、すなわちシアン化カリウムを用いた共役付加反応を試みたところ、得られた付加体 **142** は目的とするトランス体ではなくシス体を優先して与えた(Table 3-6)<sup>43</sup>。

**Table 3-7.** Michael Addition to Unsaturated Ketone Using Potassium Cyanide



その他、永田試薬を用いた共役付加反応の検討も行ったもののシス体を優先して与えた(Scheme 3-13)。

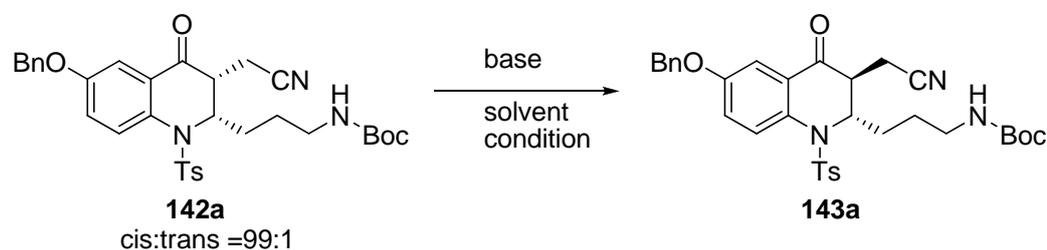
**Scheme 3-13.** Michael Addition to Unsaturated Ketone Using Nagata Reagent



そこで得られた付加体 **142** を用いてシス体からトランス体への異性化をそれぞれの基質を用いて種々検討した。

基質 **142a** を用いた際にはメタノール中、炭酸カリウムで処理することにより目的とするトランス体を主生成物として与えたが(entry 3)、再度加熱条件や長時間条件を試みたところ(entry 4,5)再現良くトランス体 **143a** を優先して与える結果が得られなかった(Table 3-8)。

**Table 3-8.** Attempts for Epimerization

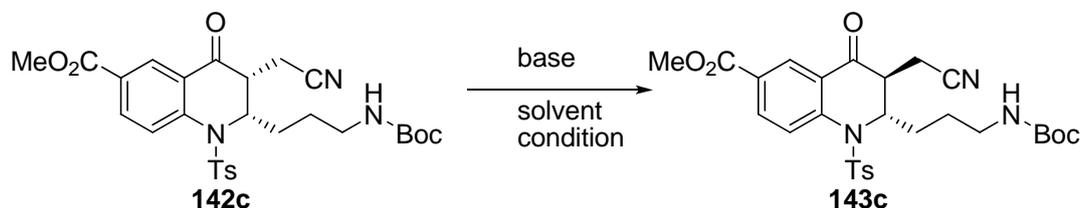


| entry | base                           | solvent           | condition                     | cis : trans        |
|-------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|
| 1     | DBU                            | PhCH <sub>3</sub> | rt, 17.5 h, then 50 °C, 2.5 h | 99 : 1             |
| 2     | <i>t</i> -BuOK                 | <i>t</i> -BuOH    | rt, 11.5 h                    | n.d. <sup>a)</sup> |
| 3     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | MeOH              | rt, 17.5 h, then 50 °C, 1.5 h | 40 : 60            |
| 4     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | MeOH              | 50 °C, 6 h                    | 87 : 13            |
| 5     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | MeOH              | rt, 39 h                      | 85 : 15            |

a) **142** was decomposed.

基質 **142c** を用いた異性化検討においても同様であり、トランス体 **143c** を主生成物として得ることは出来なかった(Table 3-9)。

**Table 3-9.** Attempts for Epimerization



cis:trans = 90:10

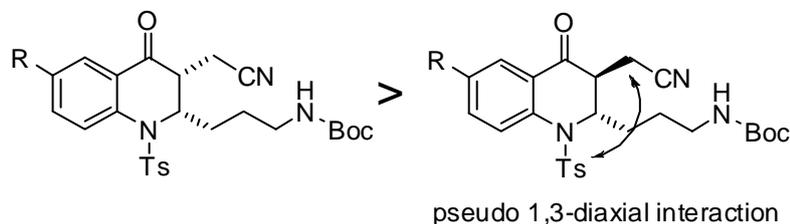
| entry | base  | solvent                         | condition   | cis : trans |
|-------|---|---------------------------------|-------------|-------------|
| 1     | DBU (1 equiv.)                              | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | rt, 12 h    | 82 : 18     |
| 2     | DBU (1 equiv.)                              | MeOH                            | rt, 22 h    | 82 : 18     |
| 3     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2 equiv.) | MeOH                            | rt, 22 h    | 73 : 27     |
| 4     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (14 equiv.)  | MeOH                            | rt, 22 h    | 78 : 22     |
| 5     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ( )         | MeOH                            | rt, 22 h    | 72 : 28     |
| 6     | LDA (2.1 equiv.)                            | THF                             | -78 °C, 2 h | 90 : 10     |
| 7     | (S)-Proline (1.8 equiv.)                    | DMF <sup>a)</sup>               | rt, 24 h    | 90 : 10     |
| 8     | (R)-Proline (1.8 equiv.)                    | DMF <sup>a)</sup>               | rt, 24 h    | 90 : 10     |

a) DMF contains slight amount of water.

環状化合物において一般的にはシス体比ベトランス体の方が有利であるが、本基質においては通例に反してシス体を優先している。これについては以下のように推察する。

まずこれら基質においてはトシル基とアミノプロピル基が立体障害を避けるようにそれぞれ擬アキシャル位およびアキシャル位に位置する。続いてシアノメチル基はトランス体の場合、アキシャル位に存在し、トシル基との擬 1,3-ジアキシャル相互作用が生じてしまう。一方、シス体の場合においてはシアノメチル基がエクワトリアル位に存在し、これは隣のアミノプロピル基との間にねじれひずみを生じさせる。結果論ではあるが、1,3-ジアキシャル相互作用とねじれひずみを比較した際に 1,3-ジアキシャル相互作用の方が大きく寄与すると考えられるため、シス体を優先したものと考察できる(Figure 3-4)。

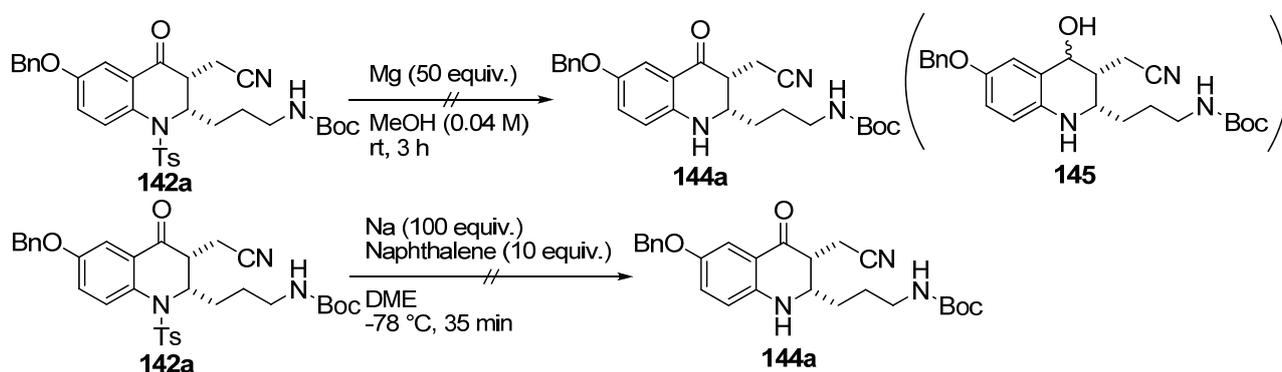
**Figure 3-4.** Comparison of the two isomers



ここで、トシル基の存在がシストラランスの安定性に大きく関与していると考えられることからトシル基の除去を行うことで問題を解決できるのではないかと考えた。

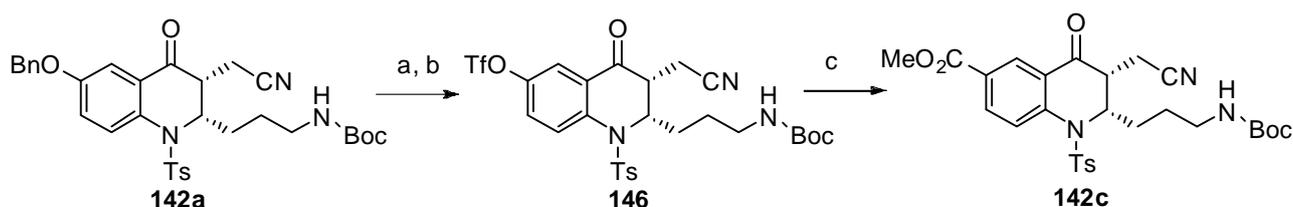
そこで基質 **142a** に関して脱トシルを試みたところ、マグネシウムを用いた条件においてはトシル基の除去とともにケトンの還元が進行してしまった。また、ナトリウム、ナフタレンを用いた条件では先ほどとは異なる生成物が得られ、目的とする脱トシル体 **144a** は得られなかった(Scheme 3-14)。そこで、基質 **142a** に関してはベンジルエーテルをメチルエステルへと変換した後、脱トシル化を試みることとした。

Scheme 3-14. Detosylation of **142a**



ベンジルエーテル体 **142a** からメチルエステル体 **142c** への変換は以下のように行った(Scheme 3-15)。ニトリル付加体 **142a** のベンジルをパラジウム存在下接触還元 conditions にて脱保護した後、トリフラートへ **146** と変換、続いて Gerlach の方法によりパラジウムを用いた一酸化炭素挿入反応を行いメチルエステル体 **142c** へと誘導した<sup>44</sup>。

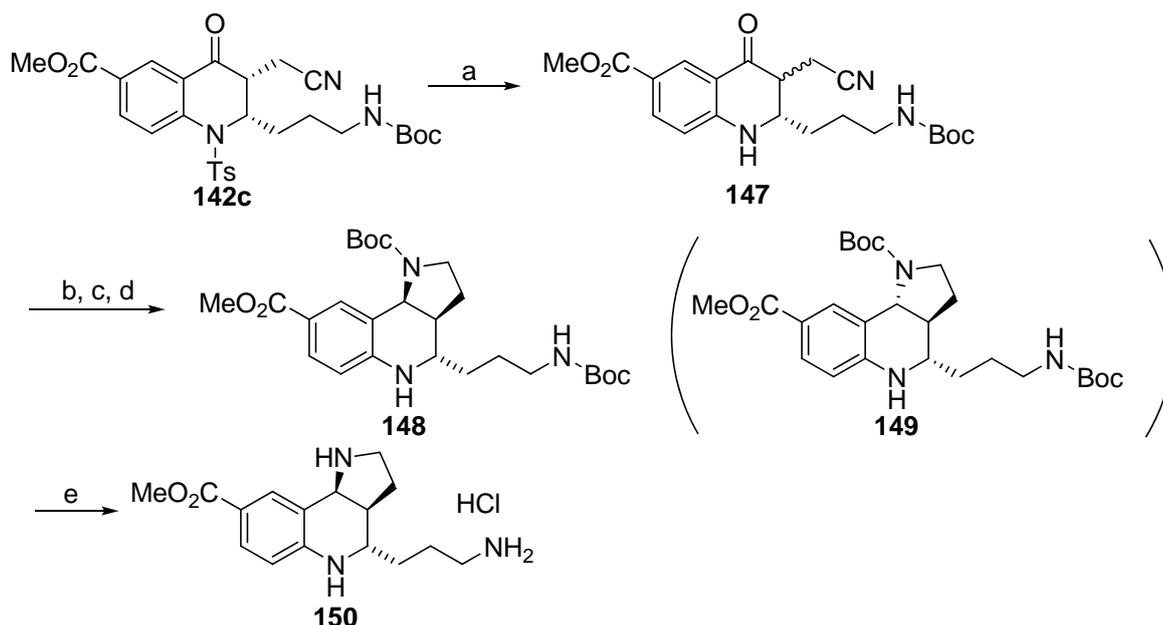
Scheme 3-15. Synthesis of **142c** from **142a**



reagents and conditions; (a)  $\text{H}_2$ , Pd-C, EtOAc (0.2 M), rt, 60.5 h, quant., dr = 92:8; (b)  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.1 equiv.), pyridine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C to rt, 100 min, 72% (dr = > 99:1); (c) CO,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (11 mol%), dppp (10 mol%),  $\text{NEt}_3$  (5 equiv.), MeOH, DMF, 70 °C, 2 h, 45% (dr = > 99:1)

得られたメチルエステル体 **142c** のトシル基の除去はナトリウム、ナフタレンの条件にて行い、中程度の収率(40%)にて脱保護体 **147** を得ることに成功した。一部、カルボニルが還元された二級アルコールがわずかながら副生してしまった。ジアステレオ比に関しては大きな変化が見られ、ほぼ 1:1 の比率まで向上した。続いて、水素雰囲気下 Raney-Ni によりニトリルを還元すると、生じたアミンがカルボニルとイミンを形成し、五員環が構築された。この段階では前段階で見られたジアステレオマーがほぼ単一のものになった。これはイミン形成後に、 $\alpha$ 位の異性化が進行したためと考えられる。得られたイミンをシアノ水素化ホウ素ナトリウムによって還元することにより二級アミンとし、カラム精製をするために Boc 基で保護をしてピロロキノリン **148** を得た。シアノ水素化ホウ素ナトリウムの還元によってジアステレオマー**149** が生じたが(ca. 15%)、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離した。ここでのジアステレオ比は還元剤等反応条件を検討することで改善することが可能であると考えている。最後に酸による Boc の脱保護を行うことによりマルチネリンコアを有するトリアミン **150** を得ることに成功した(Scheme 3-16)。150 の各種機器データは文献値とよい一致を示したことから、マルチネリン類の形式全合成を達成した。

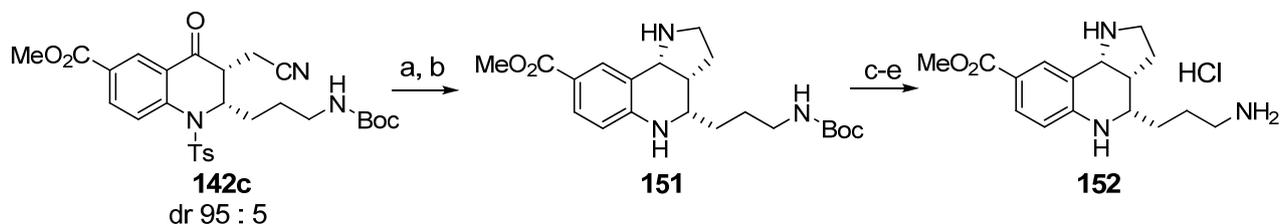
**Scheme 3-16.** Completion of Formal Synthesis of Martinelline



reagents and conditions; (a) Na (10 equiv.), naphthalene (10 equiv.), DME, -78 °C, 1.5 h, 40% (dr 57 : 43); (b) Raney-Ni (W-2), EtOH, H<sub>2</sub>, 50 °C, 29 h; (c) NaBH<sub>3</sub>CN (3.1 equiv.), AcOH (pH 4), MeOH, rt, 3 h; (d) Boc<sub>2</sub>O (1.3 equiv), NaHCO<sub>3</sub> (5.2 equiv.), dioxane/H<sub>2</sub>O (1/2), 0 °C to rt, 42 h, 70% (three steps); (e) 2 M HCl / MeOH, -15 °C to rt, 14 h, 71%

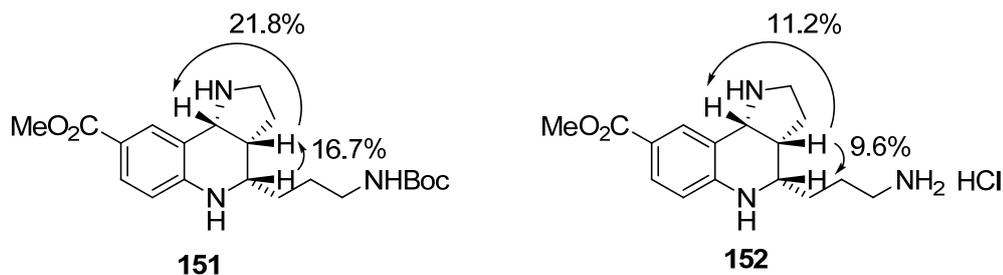
また、シス配置のニトリル付加体 **142c** に関して脱トシル化を行う前にピロリジン環を構築することで、マルチネリンと **151** および **152** の相対立体配置は NOE 測定を行い決定した(Figure 3-5)。

**Scheme 3-17.** Synthesis toward Martinelline Analogue



reagents and conditions; (a) Raney-Ni (W-2), EtOH, H<sub>2</sub>, 50 °C, 24 h; (b) NaBH<sub>3</sub>CN (3.0 equiv.), AcOH (pH 5), MeOH, rt, 4.5 h, 85% (dr > 98 : 2); (c) Boc<sub>2</sub>O (3.2 equiv), Et<sub>3</sub>N (2.8 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h, quant.; (d) Mg (51 equiv.), MeOH, rt, 18 h, 97%; (e) 2 M HCl / MeOH (0.015 M), -15 °C, 23 h, 94%

**Figure 3-5.** NOE Analysis of **151** and **152**

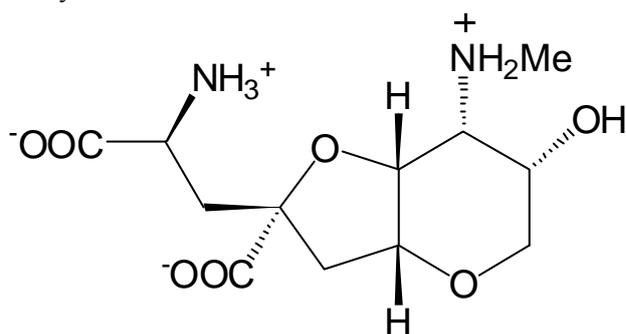


## 第4部 神経毒アミノ酸ダイシハーバインの全合成研究

## 第1章 ダイシハーバインに関して

ダイシハーバイン(**153**)は1997年、Sakai らによってミクロネシア産の海綿である *Dysidea hebacea* より単離、構造決定されたアミノ酸である(Figure 4-1)<sup>46</sup>。本化合物は極めて特異なシス縮環型ヘキサヒドロフロ[3,2-*b*]ピラン環に2-アミノプロパン酸とカルボキシ基が結合した構造を有している。このシス縮環型ヘキサヒドロフロ[3,2-*b*]ピラン環はハリコンドリリンといった限られた化合物にも含まれているものの置換様式が異なっており、それぞれの生合成経路に関して疑問がもたれている。

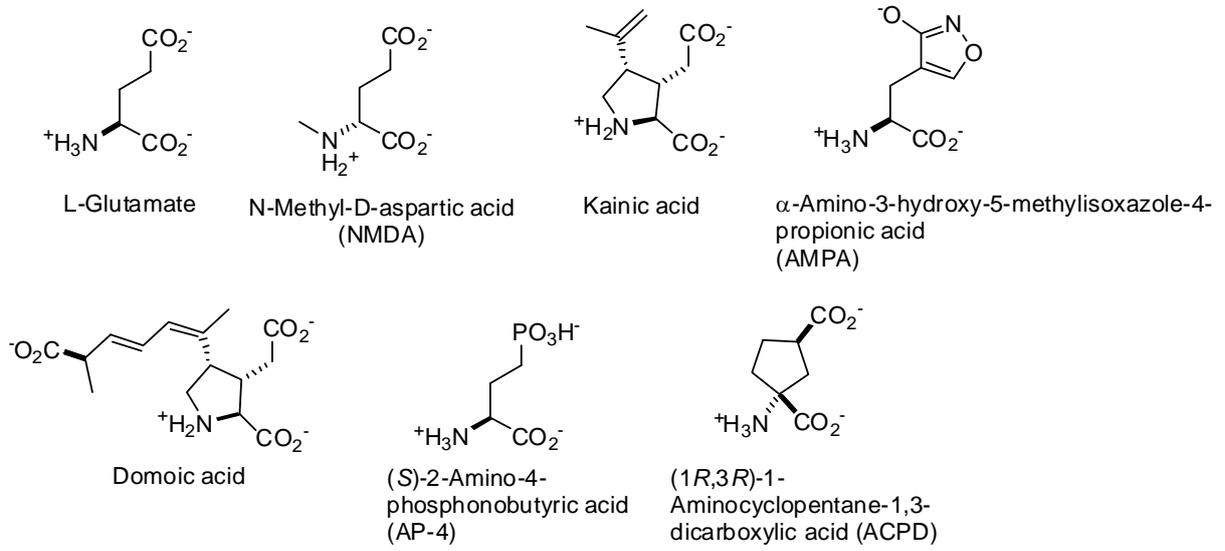
Figure 4-1. Structure of Dysiherbaine

Dysiherbaine (**153**)

単離後、ダイシハーバインの持つ生物活性の調査が行われた。マウスの腹腔内に 20 $\mu$ g/kg を投与したところ、その10分後に後肢で肩を引っかく行為が見られた。同じ症状はドウモイ酸でも見られるが、ドウモイ酸に比べて200倍も強い活性である。続いて1.3mg/kg を投与した際には強直性間代性痙攣発作が見られた。さらに高容量(6.5mg/kg)を投与すると、40分間深刻な痙攣が続いた後に死に至った。これはグルタミン酸受容体へのアゴニストとしての作用に由来するものである。

グルタミン酸受容体はグルタミン酸を主として受容する受容体群のことをいい、中枢における興奮性シナプス伝達に中心的役割を担っている。さらに、シナプス可塑性にも関わっているとされており、近年盛んに研究が行われている。本受容体はGたんぱく質に共役した代謝型受容体とイオンチャネル型グルタミン酸受容体に大別される。さらにイオンチャネル型グルタミン酸はNMDA受容体、AMPA受容体、カイニン酸受容体に分類される。ダイシハーバインはこのうちのAMPA受容体およびカイニン酸受容体に選択的に親和性を示し、とりわけカイニン酸受容体との親和性が高い。カイニン酸受容体およびAMPA受容体に親和性を示しアゴニストとして作用する物質はカイニン酸、ドウモイ酸などが知られているが(Figure 4-2)、ダイシハーバインの有する長時間にわたるてんかん性発作誘発作用はこれら興奮性アミノ酸には見られないものである。このことから、ダイシハーバインを合成することはグルタミン酸受容体とリガンドの結合に関する研究に役立つだけではなく、脳のてんかん性発作研究においてカイニン酸やドウモイ酸に変わる新たなモデル動物作製への貢献が期待される。さらに、グルタミン酸受容体はアルツハイマー病、ハンチントン病、脳卒中、低血糖、多発性硬化症などの病気に関わるとされていることから、ダイシハーバインの合成はこれら病気のメカニズム解析にも大いに役立つものと考えられる。

Figure 4-2. Partial List of Glutamate Receptor Agonist

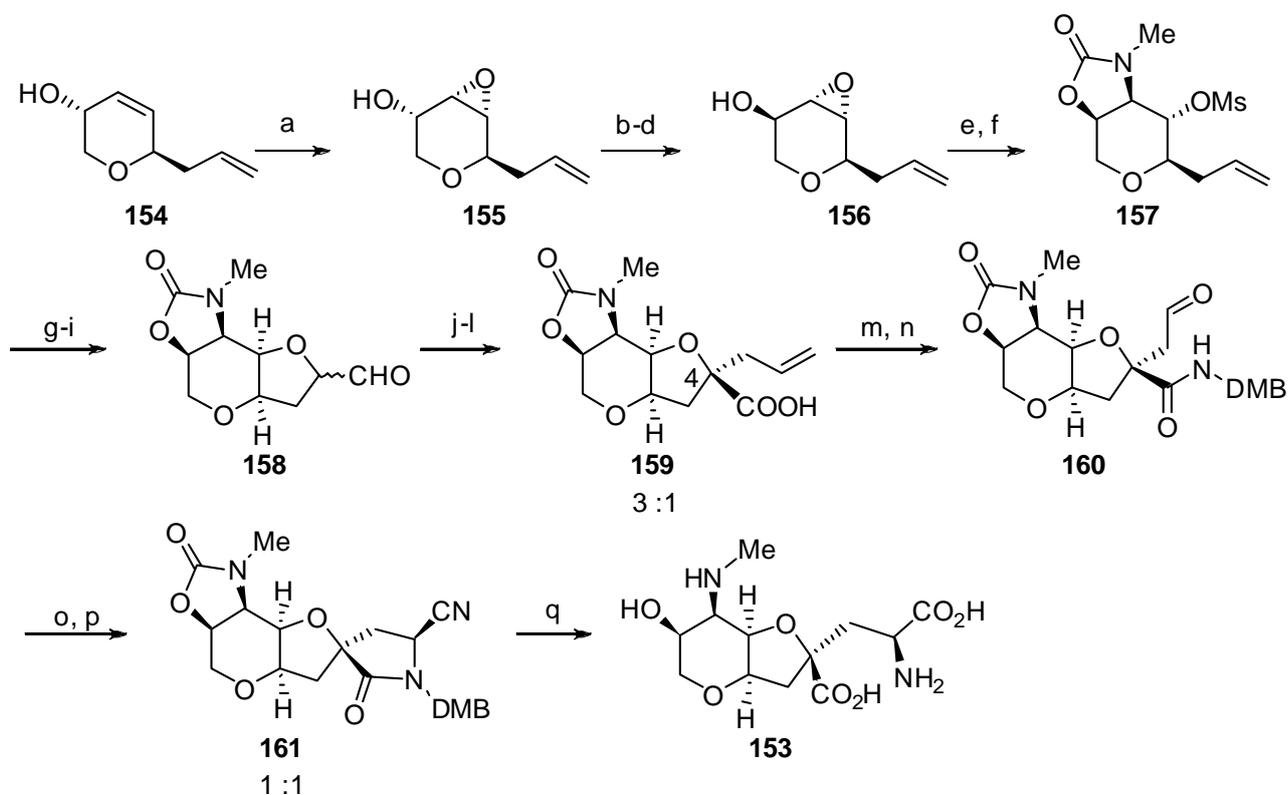


第2章 ダイシハーバインの合成例

現在までにその不斉合成が数例報告されている。以下その概略を示す。

1999年、Sniderらは初のダイシハーバインの全合成に成功した(Scheme 4-1)<sup>47</sup>。彼等はカルバメートアニオンとエポキシド、およびアルコキシドと第二級メシラートとの分子内 S<sub>N</sub>2 置換反応を利用することによりキシロースから立体特異的に双環状骨格を構築している。しかしながら C4 位の不斉中心の立体制御が不十分であり(3:1)、この不斉中心の立体選択的構築が課題となっている(17工程、通算収率 5.34%)。

Scheme 4-1. Total Synthesis of Dysiherbaine by Snider's Group

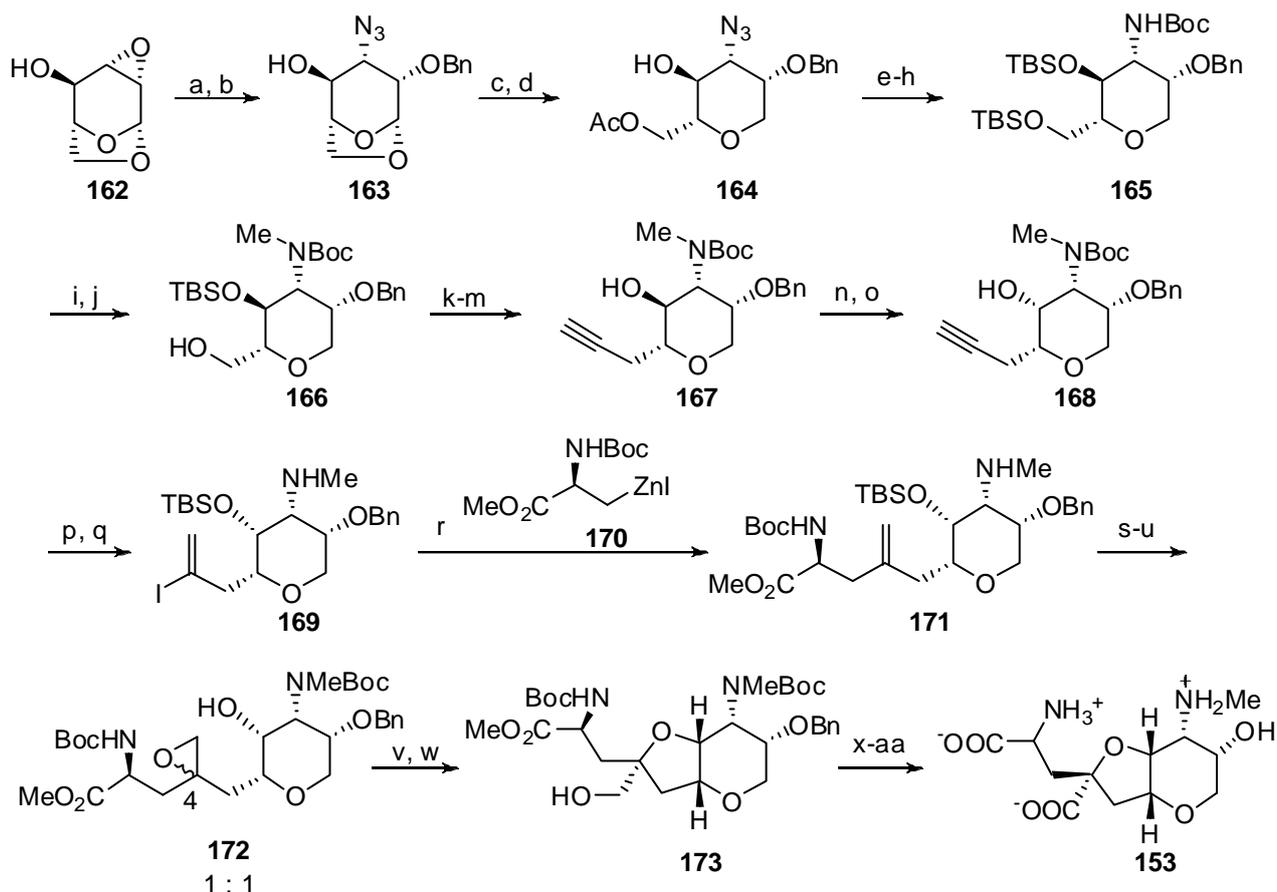


reagents and conditions: (a) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 73%; (b) NsCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) CsOAc, DMAP, toluene, reflux; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, 83% (three steps); (e) NaH, MeNCO, THF, reflux; (f) MsCl, NEt<sub>3</sub>, 67% (two steps); (g) OsO<sub>4</sub>, NMO, H<sub>2</sub>O, acetone; (h) pyridine, reflux; (i) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 78% (three steps); (j) pyrrolidine, benzene, CH<sub>3</sub>CN; (k) allyl bromide, CH<sub>3</sub>CN; (l) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-methyl-2-butene, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, acetone, 0 °C, 40% (three steps); (m) WSCI, HOBT, DMBNH<sub>2</sub>, 86%; (n) OsO<sub>4</sub>, acetone, NaIO<sub>4</sub>, 99%; (o) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetone; (p) TMSCN, ZnI<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50% (two steps); (q) 6 M HCl, 120 °C, 99%

## 第2章 ダイシハーバインの合成例

ほぼ同時期に、Sasaki らによってもその全合成が達成された(Scheme 4-2)<sup>48</sup>。彼等は容易に入手可能なジアンヒドロヘキソースを出発原料とし、アラニンの有機亜鉛化合物とビニルハライドとのクロスカップリング反応、およびエポキシドに対する 5-エキソ-閉環反応を鍵反応とした合成ルートによってダイシハーバインの全合成を達成している。しかしながら C4 位の 4 級不斉中心の立体制御に必須なエポキシドの立体選択性が 1:1 であり、改善の余地が残されている (27 工程、通算収率 2.25%)。

**Scheme 4-2.** Total Synthesis of Dysiherbaine by Sasaki's Group

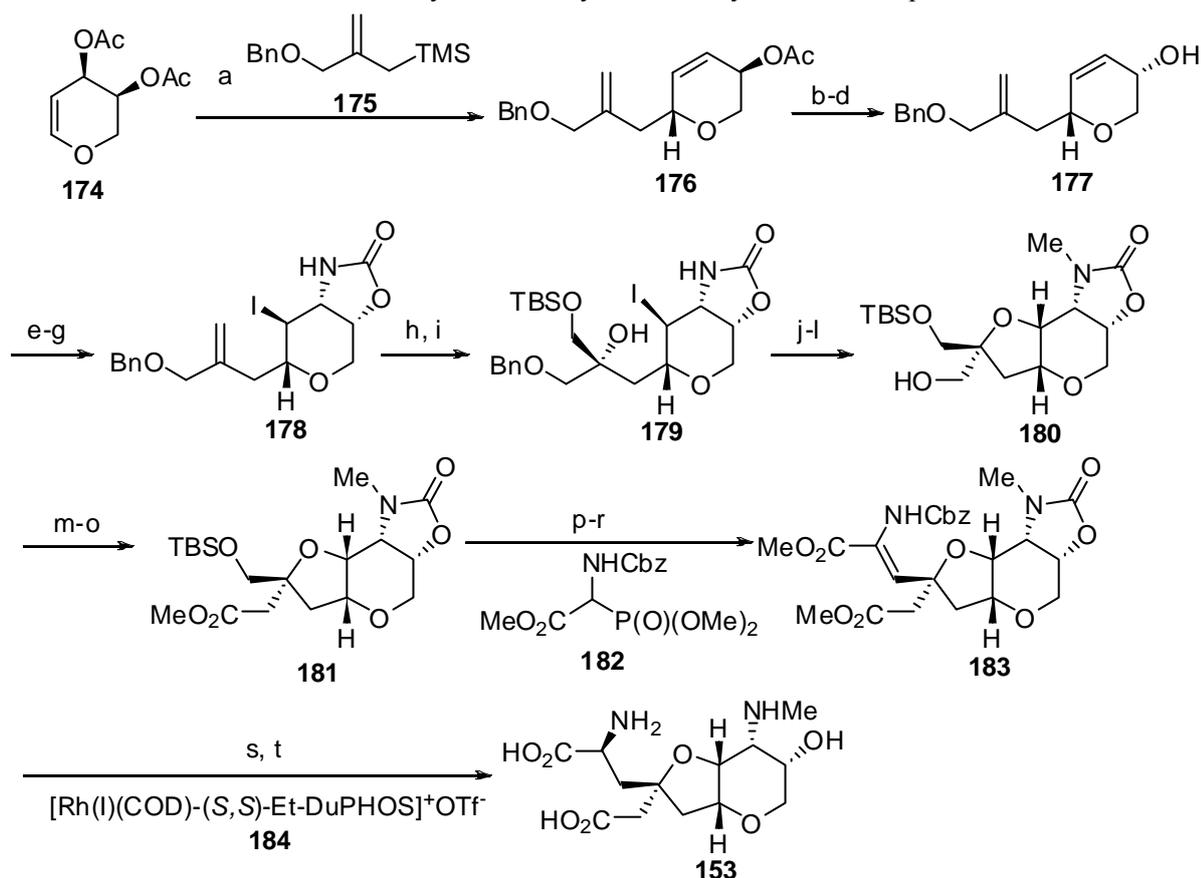


reagents and conditions: (a) NaH, BnBr, DMF, 0 °C to rt, 86%; (b) NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, MeOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, H<sub>2</sub>O, reflux; (c) BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 84% (two steps); (d) Et<sub>3</sub>SiH, TMSOTf, BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 78%; (e) NaOMe, MeOH; (f) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (g) Ph<sub>3</sub>P, THF, then H<sub>2</sub>O, 45 °C; (h) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84% (four steps); (i) NaH, MeI, DMF, 0 °C, 96%; (j) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, 99%; (k) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (l) trimethylsilylacetylene, *n*-BuLi, THF, HMPA, -78 °C; (m) TBAF, THF, 76% (three steps); (n) (COCl<sub>2</sub>), DMSO, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C to rt; (o) NaBH<sub>4</sub>, THF, MeOH, -78 °C to 0 °C, 95% (two steps); (p) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (q) B-I-9-BBN, pentane, -20 °C, then AcOH, 60% (two steps); (r) **170**, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF, DMA, 35 °C; (s) TBAF, THF, rt; (t) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 58% (three steps); (u) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, phosphate buffer (pH 7), 92%; (v) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (w) 1 N NaOH, THF; (x) TPAP, NMO, 4A MS, CH<sub>3</sub>CN; (y) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH, 24% (four steps); (z) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH; (aa) 6 N HCl, 120 °C, 90% (two steps)

## 第2章 ダイシハーバインの合成例

Sasaki らは 2008 年に新たな合成経路にて全合成を達成している(Scheme 4-3)<sup>49</sup>。ジアセチル-L-アラビナールを出発物質として用い、 $\beta$ -selective-C-glycosidation により C6 位の不斉炭素を立体選択的に構築した。以前の報告において問題となっていた C4 位の四級炭素の構築に関してはその立体選択性の向上に成功している(dr 4.8 : 1)。その後、ピラン環を構築し、エナミドエステルの触媒的不斉水素化反応を経てダイシハーバインを合成した (20 工程、通算収率 4.4%)。

**Scheme 4-3.** 2nd Generation Total Synthesis of Dysiherbaine by Sasaki's Group

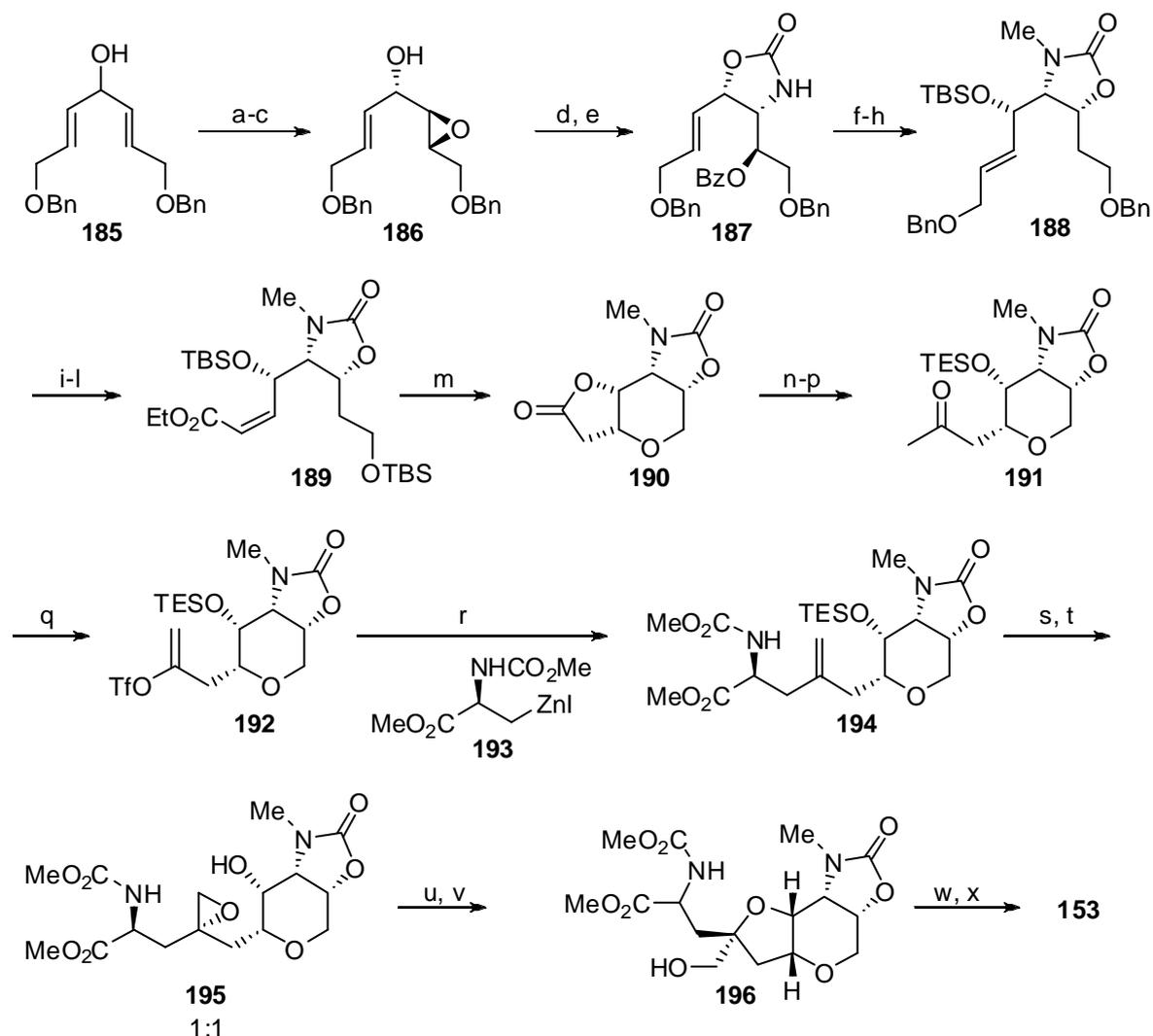


reagents and conditions: (a) **175**, Yb(OTf)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 87%; (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 92%; (c) DEAD, Ph<sub>3</sub>P, AcOH, THF, 97%; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 97%; (e) BzNCO, THF; (f) NaI, *t*-BuOCl, CH<sub>3</sub>CN, 86% (two steps); (g) LiBH<sub>4</sub>, MeOH, THF, 0 °C, 64%; (h) OsO<sub>4</sub>, (DHQD)<sub>2</sub>AQN, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, *t*-BuOH, 0 °C, 88% (dr 4.8:1); (i) TBSCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84%; (j) pyridine, reflux, 70%; (k) NaH, MeI, DMF, 0 °C to rt, 87%; (l) Pd-C, H<sub>2</sub>, EtOAc, 87%; (m) SO<sub>3</sub>•pyridine, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (n) NaClO<sub>2</sub>, 2-methyl-2-butene, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O; (o) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH, benzene, 63% (three steps); (p) TBAF, THF, 0 °C to rt, 84%; (q) SO<sub>3</sub>•pyridine, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (r) **182**, TMG, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 73% (two steps); (s) **184**, H<sub>2</sub> (0.9 MPa), THF, 83%; (t) 40% NaOH, MeOH, 45 °C, 84%

## 第2章 ダイシハーバインの合成例

Hatakeyama らは 2000 年にアラニンの有機亜鉛化合物とビニルトリフラートとのクロスカップリング反応を鍵段階とする合成法にて合成を達成した(Scheme 4-4)<sup>50</sup>。しかし本合成ルートは C4 位の 4 級不斉中心の立体制御に必須なエポキシドの立体選択性が 1:1 であり、改善の余地が残されている (27 工程、通算収率 2.25%)。

**Scheme 4-4.** Total Synthesis of Dysiherbaine by Hatakeyama's Group

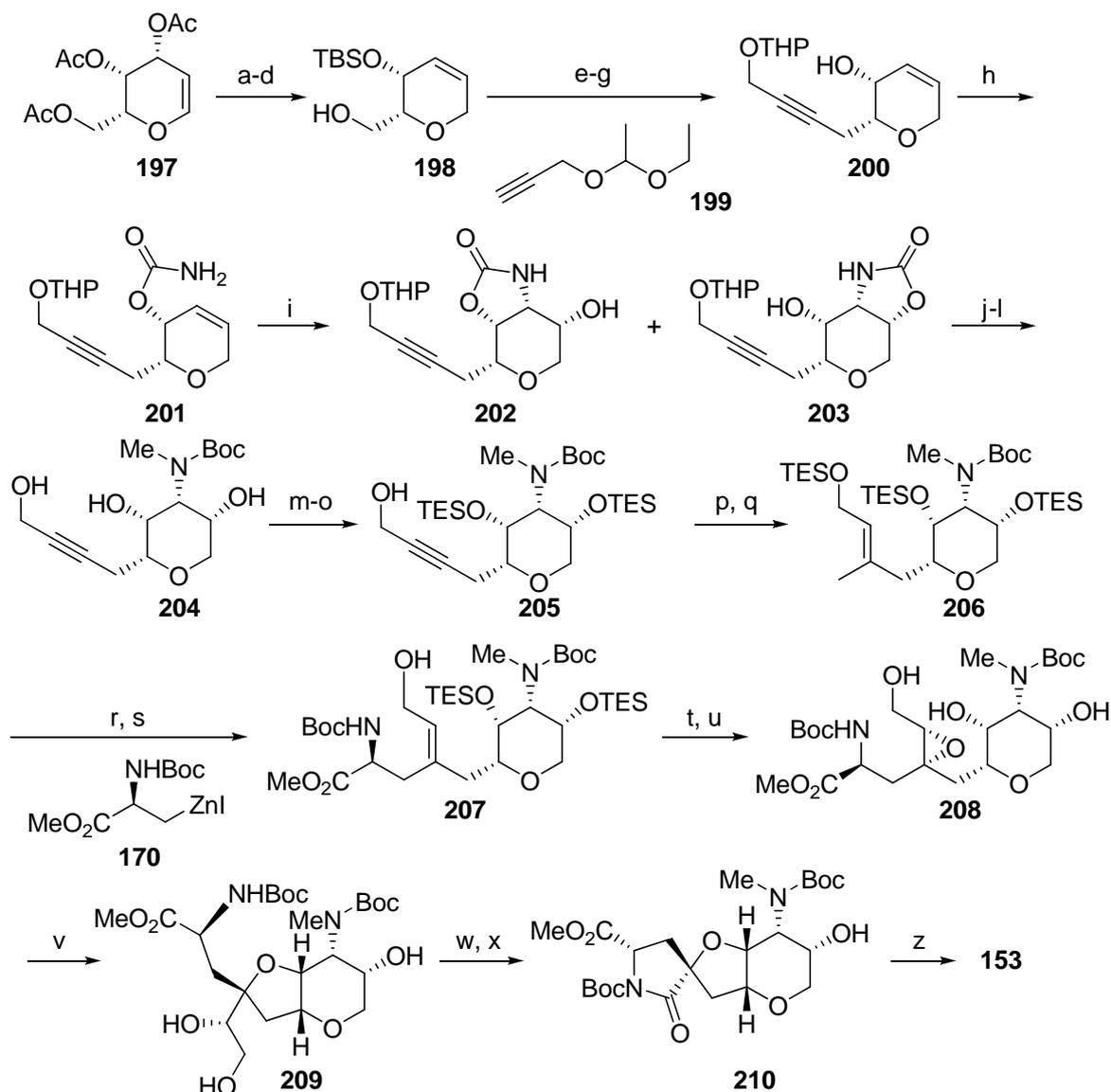


reagents and conditions : (a) D-(-)-DIPT,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ,  $t\text{-BuOOH}$ , 4A MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b) DIPAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ , toluene,  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 64%, >99% ee (two steps); (d)  $\text{PhCONCO}$ , THF; (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 87% (two steps); (f) NaOMe, MeOH (twice), 75%; (g) TBSCl, imidazole, DMF; (h) NaH, MeI, DMF, 80% (two steps); (i)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (j) TBSCl, imidazole, DMF; (k)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , then  $\text{Me}_2\text{S}$ ; (l)  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , NaH, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 67% (four steps); (m) 47% HF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , then  $\text{NaHCO}_3$ , 71%; (n)  $\text{MeONHMe}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (o) TESCl, imidazole, DMF; (p)  $\text{MeMgBr}$ , THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 82%; (q) comins reagent, LDA, THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 79%; (r) **194**,  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ , LiCl, benzene, DMF, HMPA,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 73%; (s) 1 M HCl, THF; (t)  $m\text{-CPBA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 35% (two steps); (u) PPTS, acetone; (v) NaOMe, MeOH, 58% (two steps); (w) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%; (x) 41% NaOH aq., reflux, quant.

## 第2章 ダイシハーバインの合成例

2007年、彼等は新たな合成経路にて合成を達成した(Scheme 4-5)<sup>51</sup>。その合成法はトリ-O-アセチル-D-ガラクターールを原料とし、Donohoeらの報告したアミノヒドロキシレーション、パラジウムを用いたクロスカップリング、Sharplessのエポキシ化反応を鍵反応としている。以前の方法において問題となっていた立体選択的なエポキシドの構築に関しては Sharpless-Katsukiらのエポキシ化反応を用いることにより、単一のジアステレオマーを合成することに成功した(24工程、通算収率 4.0%)。

**Scheme 4-5.** 2nd Generation Total Synthesis of Dysiherbaine by Hatakeyama's Group

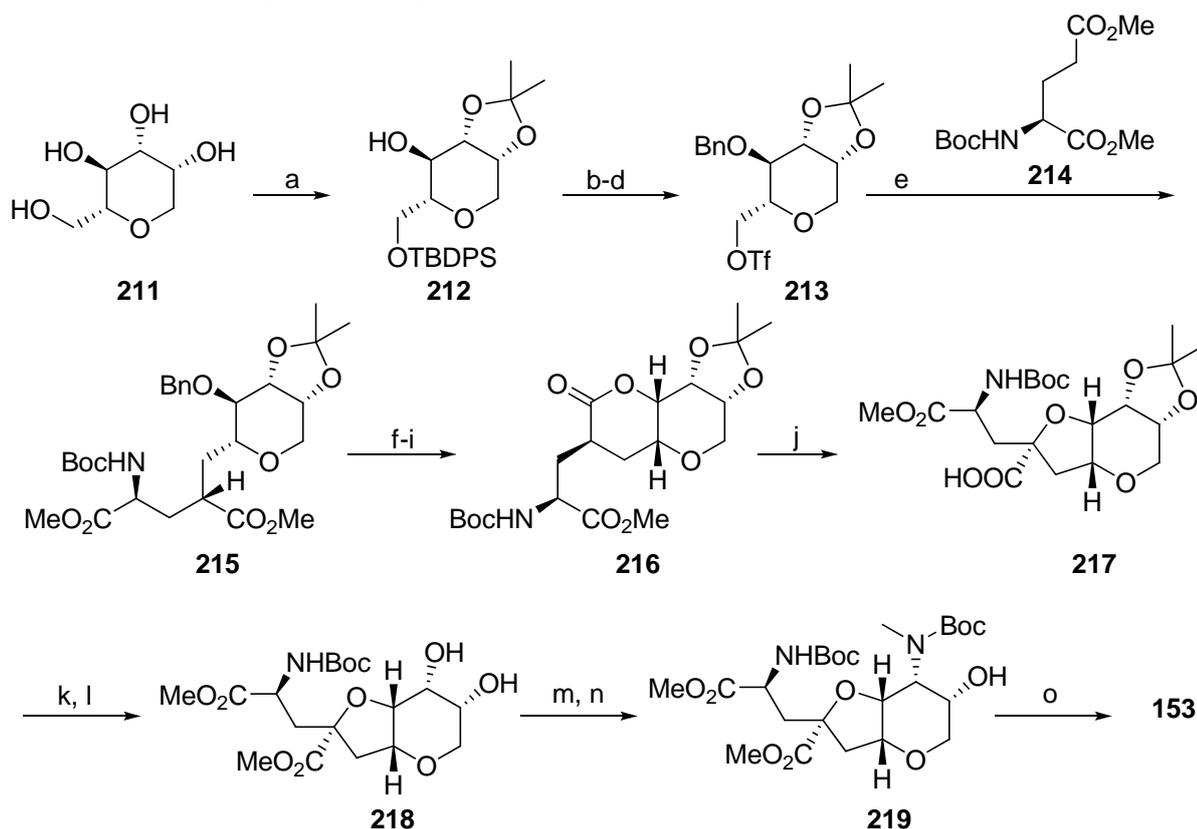


reagents and conditions (a)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (c)  $\text{TBSCl}$ , imidazole,  $\text{DMF}$ ; (d)  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{MeOH}$ , 88% (four steps); (e) 2,6-lutidine,  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (f) **199**,  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{DMPU}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-65^\circ\text{C}$ , 81% (two steps); (g)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ ; (h)  $\text{CCl}_3(\text{CO})\text{NCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , quant. (two steps); (i)  $\text{NaOH}$ ,  $t\text{-BuOCl}$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ,  $n\text{-PrOH}$ , 65%; (j) 2-methoxypropene,  $\text{PPTS}$ ,  $\text{DMF}$ , acetone,  $0^\circ\text{C}$ ; (k)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (l) conc.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , reflux, then  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 80% (three steps); (m)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine; (n) 2,6-lutidine,  $\text{TESOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (o)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , 80% (three steps); (p)  $\text{Red-Al}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then  $\text{I}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$  to rt; (q)  $\text{TESCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 58% (two steps); (r) **170**,  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ , benzene,  $\text{HMPA}$ , dimethylacetamide,  $80^\circ\text{C}$ ; (s)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ , 91% (two steps); (t)  $\text{L-(+)-DIPT}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ,  $\text{TBHP}$ , 4A MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 79%; (u)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ ; (v)  $\text{PPTS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (w)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (x)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ , 4A MS,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; (y) 6 M  $\text{HCl}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , then  $\text{NaOH}$ , 32% (six steps)

## 第2章 ダイシハーバインの合成例

2002年、Chamberlinらがスチラクチトールを原料として全合成を達成した(Scheme 4-6)<sup>52</sup>。彼等は、グルタミン酸の $\gamma$ 位でのアルキル化と連続反応による環構築を鍵反応としている。しかしながらその鍵反応である環構築段階が48%と低収率であり、このことが通算収率の低下の一員となっている(17工程、通算収率 0.5%)。

**Scheme 4-6.** Total Synthesis of Dysiherbaine by Chamberlin's Group

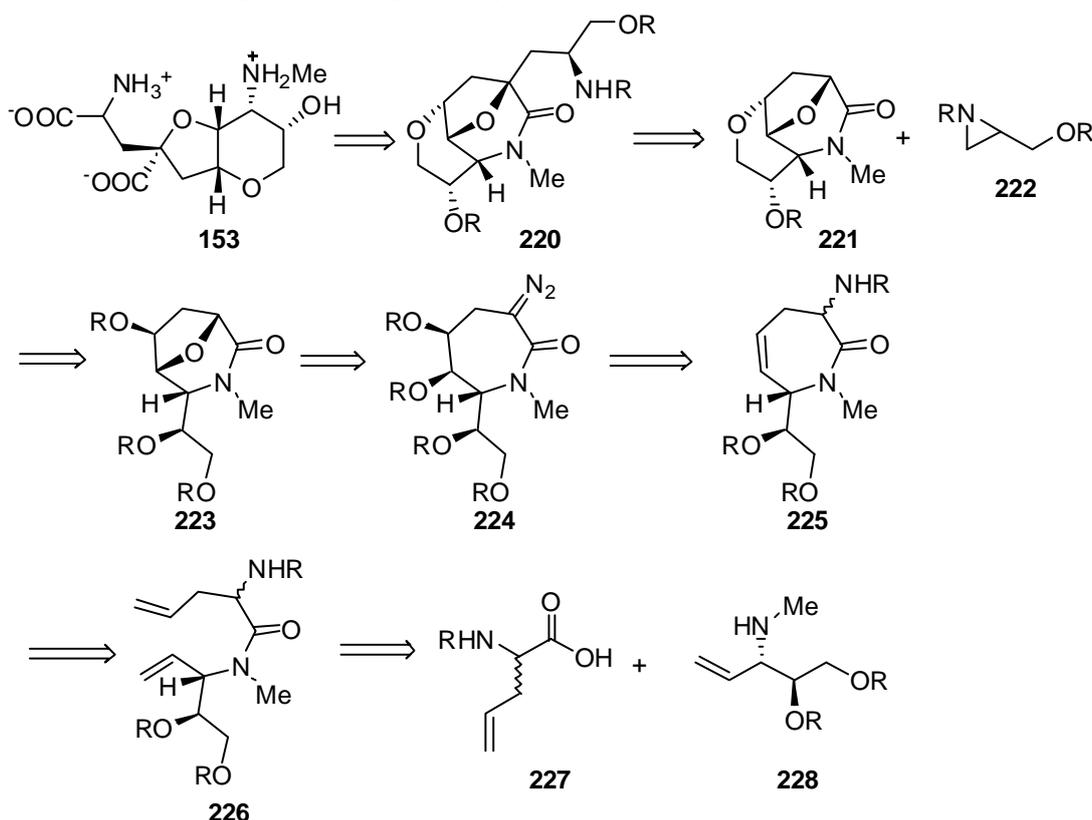


reagents and conditions: (a) TBDPSCl, imidazole, DMF, 0 °C, then CSA, 2-methoxypropene; (b) NaH, BnBr, THF, 15-crown-5, 0 °C to rt; (c) TBAF, THF, 80% (three steps); (d) DTBMP, Tf<sub>2</sub>O, toluene, -55 °C, quant.; (e) LHMDs, HMPA, **214**, THF, -78 °C to -30 °C, 75%; (f) H<sub>2</sub>, Pd-C, THF, quant.; (g) 4A MS, NMO, TPAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%; (h) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -20 °C, quant.; (i) CSA, pyridine, benzene, reflux, 71%; (j) NaHMDS, I<sub>2</sub>, -78 °C to -20 °C, THF, 48%; (k) TMSCHN<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, 77%; (l) FeCl<sub>3</sub>·SiO<sub>2</sub>, AcOH, CHCl<sub>3</sub>, quant.; (m) 4A MS, NMO, TPAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, then EtOH, CH<sub>3</sub>NH<sub>3</sub>Cl, Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, NEt<sub>3</sub>, 0 °C; (n) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, MeOH, 18% (two steps); (o) 6 M HCl, 80 °C, then ion exchange, 55%

## 第3章 ダイシハーバインの合成計画

ダイシハーバインの特徴的構造は、そのコア構造となるシス縮環した5及び6員環からなるビシクロ環である。そこで筆者はこの環構造の立体選択的な構築を全合成の鍵とし、以下のような逆合成解析を行った(Scheme 4-7)。

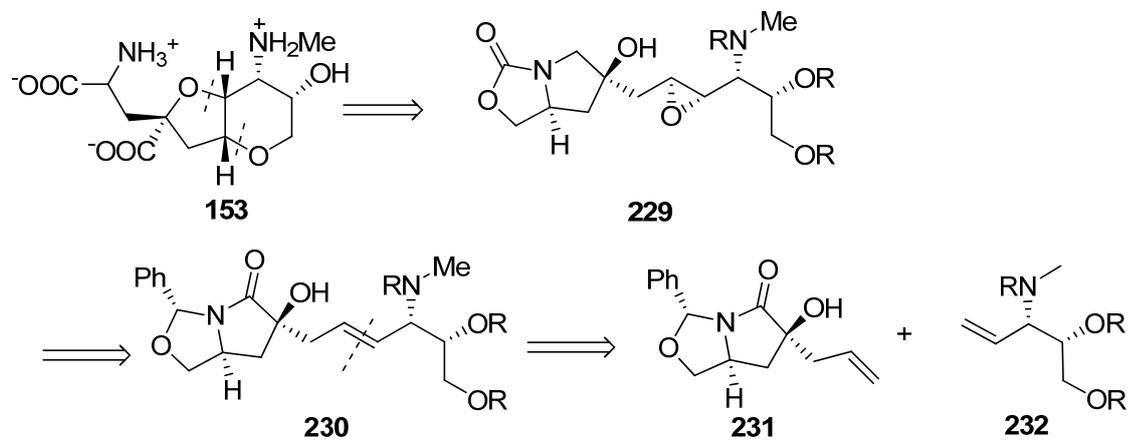
Scheme 4-7. Retrosynthetic Analysis of Dysiherbaine



すなわち、ダイシハーバイン(153)はラクタム 221 の橋頭位におけるアジリジン 222 に対する求核付加反応を行った後にラクタム部位を開環することで合成できると考えた。222 はジアゾ体 224 おける Rh 触媒を用いた分子内 O-H 挿入反応、続く閉環によって構築する。ジアゾ体 224 に対応するアミン 225 はアリルグリシン 227 とアリルアミン 228 の縮合を行った後に、閉環メタセシスを行うことで構築可能であると考えた。本合成法においては Rh 触媒を用いた分子内 O-H 挿入反応が鍵反応であり、また三環性化合物 221 の構築段階も非常に困難であることが予想される。

さらに、上述の方法とは別ルートでの合成法も立案した(Scheme 4-8)。ダイシハーバインはエポキシド 229 より二度の S<sub>N</sub>2 反応により合成可能であると考えた。エポキシド 229 はオレフィン 230 の酸化により構築する。オレフィン 230 は末端アルケンを有する二種の化合物を Grubbs のオレフィンメタセシスによってカップリングさせることで合成する。本合成法においてはまず、オレフィンメタセシスにおいて目的とするクロスカップリング体を優先して得られるかが問題となる。また、オレフィンのエポキシドへの酸化が選択性よく進行するかどうかという点も大きな鍵となる。

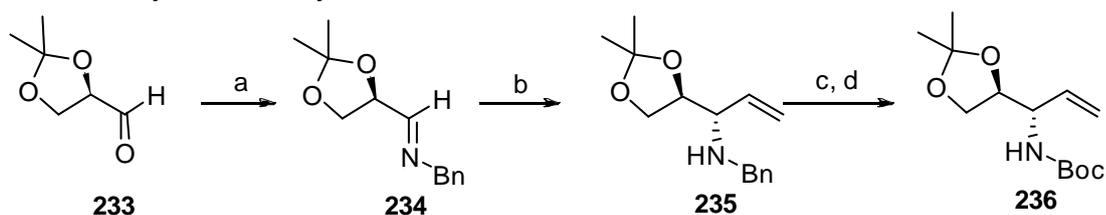
Scheme 4-8. Retrosynthetic Analysis of Dysiherbaine



第4章 共通中間体アリルアミンの合成

先ほどの逆合成解析において述べたアリルアミン **236** を共通中間体として設定した。このアリルアミン **236** は以下のように合成が可能である(Scheme 4-9)<sup>53</sup>。D-グリセルアルデヒドアセトナイドにベンジルアミンを作用させてイミンを形成した後、ビニルグリニャー試薬を付加させてアリルアミンを構築する。その後、官能基変換を行い、共通中間体 **236** を合成する。本方法は短工程、かつ高収率にて合成することが可能であるので非常に効率的な合成法である。しかしながら、本方法にのっとり合成を行ったところ、ビニルグリニャー試薬の付加反応において再現性が取れず、低収率に終わることがしばしば見られた。

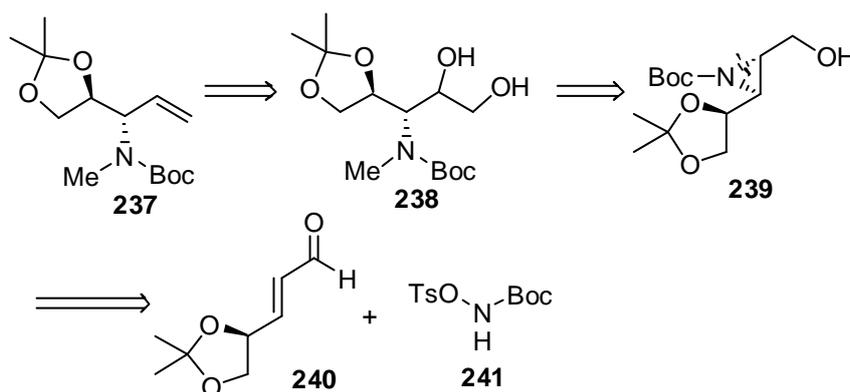
Scheme 4-9. Synthesis of Allylamine **236**



reagents and conditions: (a) BnNH<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C to rt; (b) vinylmagnesium bromide, Et<sub>2</sub>O, 0 °C to rt, 76% (two steps); (c) DIPEA, Boc<sub>2</sub>O, 1,4-dioxane, 50 °C to rt; (d) Li, liq. NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, -50 °C, 81%

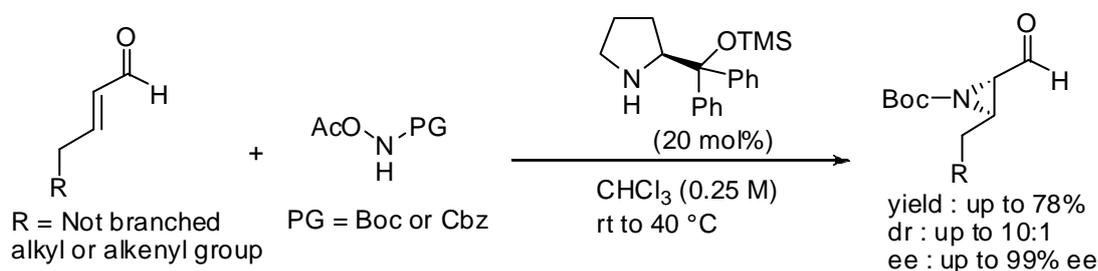
そこで、有機触媒を用いた効率的なルートを構築することとした(Scheme 4-10)。アリルアミン **237** はジオール **238** より変換可能であると考えた。ジオール **238** はアジリジノアルコール **239** より誘導する。アジリジノアルコール **239** は有機触媒存在下、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドに対するアジリジン化反応によって合成する。

Scheme 4-10. Retrosynthetic Analysis of Allylamine **237**



まず始めにアジリジン化反応の検討を行うこととした。プロリン触媒を用いたアジリジン化反応は2007年、Córdova らによって報告された(Scheme 4-11)。彼等はアルデヒドおよびカーバメートを用いてアジリジン環を構築した。Córdova らの方法は高いエナンチオ選択性を示すものの、収率、ジアステレオ選択性は中程度にとどまっている。また、反応基質が鎖状のアルキルアルデヒドに限定されている。

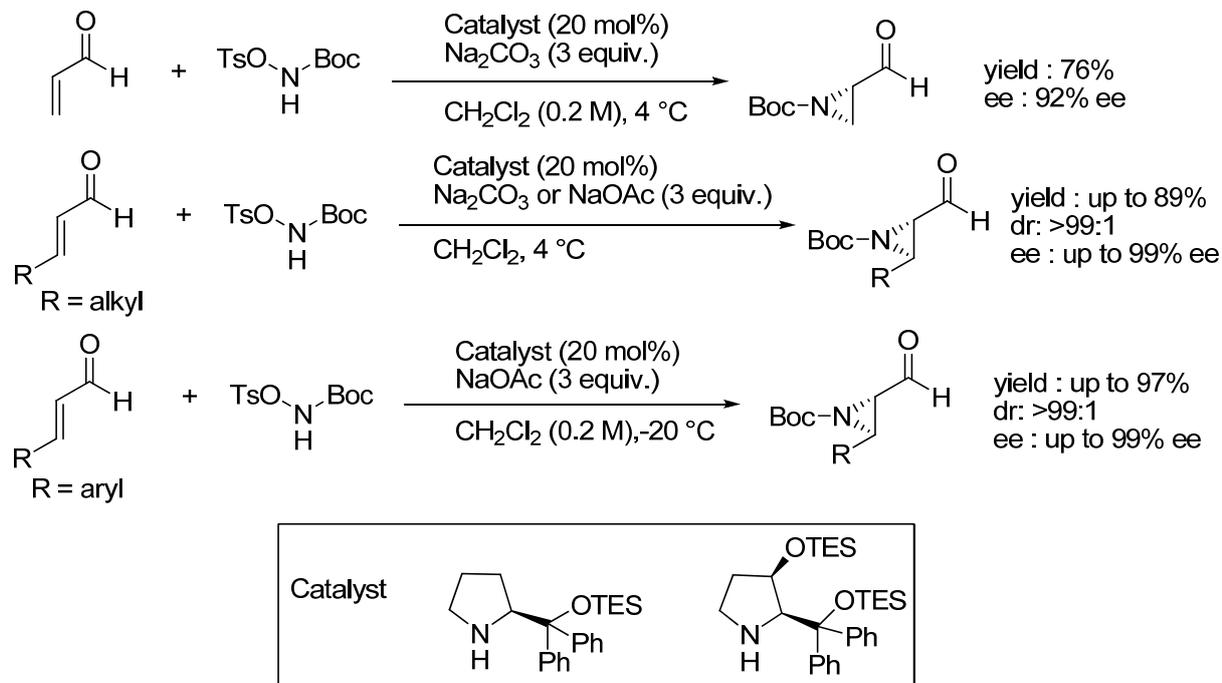
Scheme 4-11. Aziridination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehyde



#### 第4章 共通中間体アリルアミンの合成

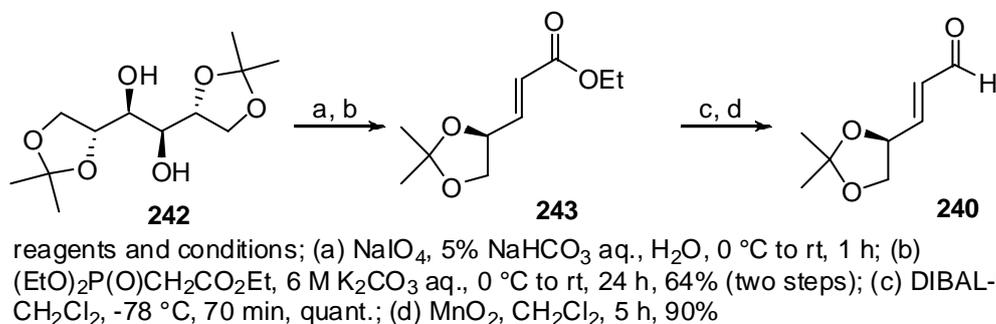
当研究室の菅谷、新井、佐々木によってさらなる詳細な検討が行われ、その結果、窒素求核剤であるカーバメートの脱離基をアセトキシ基からトシロキシ基へと変更し、塩基を添加することによってCórdovaらの方法では反応が進行しなかった芳香族アルデヒド、およびアクロレインでも反応が進行することを見出した(Scheme 4-12)<sup>40,55</sup>。

**Scheme 4-12.** Aziridination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehyde



上述の研究を参考にアジリジン化反応を試みることにした。基質アルデヒドは以下のように合成した(Scheme 4-13)<sup>38b</sup>。D-マンニトール-ジアセトナイドを過ヨウ素酸ナトリウムで処理することにより、D-グリセルアルデヒドアセトナイドへと変換し、精製することなくホーナーエモンズ反応に附すことにより $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへと導く。続いて、DIBAL-Hを用いて還元し、生じたアリルアルコールを二酸化マンガンによって酸化することでアルデヒドを調製した。

**Scheme 4-13.** Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehyde **240**

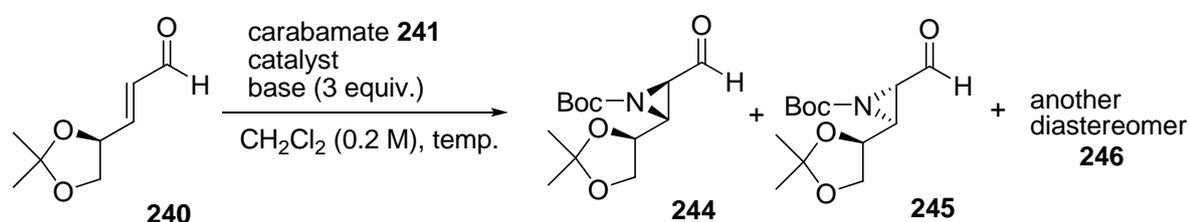


次に得られたアルデヒド **240** を用いてアジリジン化反応の条件検討を行った(Table 4-1)。なお、得られるアジリジノアルデヒドはカラム精製により容易に壊れてしまうことから、収率、選択性は粗生成物の NMR より決定した。

## 第4章 共通中間体アリルアミンの合成

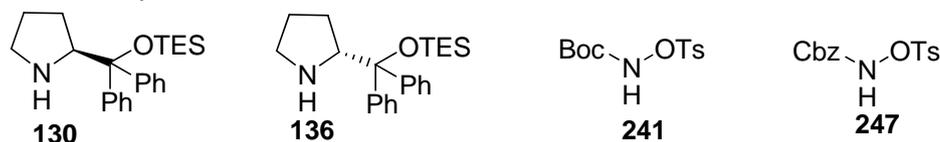
目的とするアジリジンを得るために(*S*)-プロリン由来の触媒 **130** を使用した。塩基として炭酸ナトリウムを用いたところ反応が遅く、原料が残ってしまった(entry 1)。酢酸ナトリウムを添加することによって反応が加速することが知られていたことから、炭酸ナトリウムの代わりに酢酸ナトリウムを添加したところ、予想通り反応は加速し完結した(entry 2)。この際に得られてきたアジリジノアルデヒドは **245** が主であり、立体配置が未決定のジアステレオマー**246** もわずかながら生じた。一方、触媒を(*R*)-プロリン由来の **136** にしたところ、**244** が主生成物として得られ、**245** と **246** も一部見られた(entry 3)。これらのことより、生成するアジリジンの立体化学は原料のアルデヒドの立体に関わらず、触媒の立体によって決定される。また、触媒の立体によって反応速度に大きな違いが見られないということも明らかになった。なお、窒素求核剤として **247** を用いた際には目的とする付加体が中程度の収率で得られるものの、反応が複雑化してしまった。

**Table 4-1.** Aziridination of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehyde (**240**)



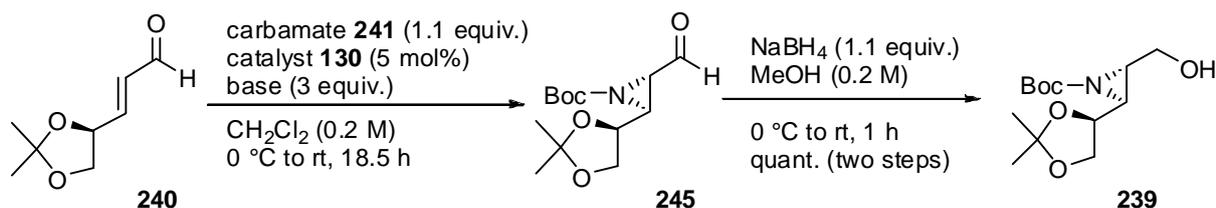
| entry | catalyst              | base                            | temp.      | yield <sup>a)</sup> | <b>244</b> : <b>245</b> : <b>246</b> <sup>a)</sup> |
|-------|-----------------------|---------------------------------|------------|---------------------|--|
| 1     | <b>130</b> (15 mol%)  | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | rt         | 48%                 | 0 : 95 : 5   |
| 2     | <b>130</b> (5 mol%)   | NaOAc                           | 0 °C to rt | quant.              | 0 : 98 : 2   |
| 3     | <b>136</b> (4.2 mol%) | NaOAc                           | rt         | quant.              | 91 : 4 : 5   |

a) Determined by <sup>1</sup>H-NMR of crude reaction mixtures.



続いて、アジリジノアルデヒド **245** をアルコール **239** へと還元した(Scheme 4-14)。幸いなことにアルコール体 **239** はカラム精製に対しても安定であり、収率よく目的物を得ることができた。還元反応は反応時間を長くする、あるいは水素化ホウ素ナトリウムの量を多くすることによって、一部 Boc の水酸基への転位が見られた。

**Scheme 4-14.** Conversion of Aziridinoaldehyde to Alcohol



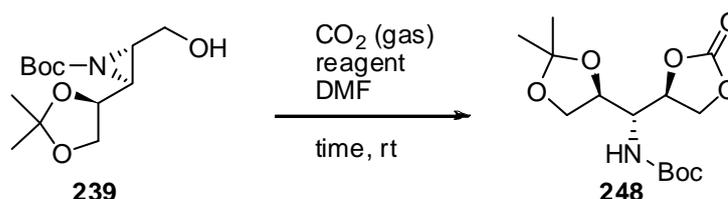
## 第4章 共通中間体アリルアミンの合成

続いてアジリジンの開環を行うこととした。その際には、後に末端オレフィンへと導くために酸素官能基を一つ導入しながら開環が必須となる。そこで筆者は Myers らの報告した穏和な条件でのエポキシの開環を参考にする事とした<sup>56</sup>。Myers らは 2,3-エポキシアルコールを二酸化炭素存在下、炭酸セシウムで処理することによりヒドロキシカーボネートへと導く方法を報告している。本方法は酸に不安定な基質にも適用可能な穏和な条件であることから、本基質にも適用可能であると考え検討を行った。

まず始めに Myers らの方法ののっとして炭酸セシウムを用いたところ、反応は進行しなかった (Table 4-2)。そこで、塩基を無機塩基から有機塩基へと変更して同様に検討をおこなったところ反応は進行し、目的とする化合物 **248** を得ることに成功した。おそらく、炭酸セシウムの場合、塩基による水酸基の活性化

が不十分であったために二酸化炭素との反応が進行しなかったものと考えられる。また、本反応ではまれに Boc が水酸基に転位したものが得られることがあり、現在までにこの副反応を再現よく防ぐ方法論を見出せていない。

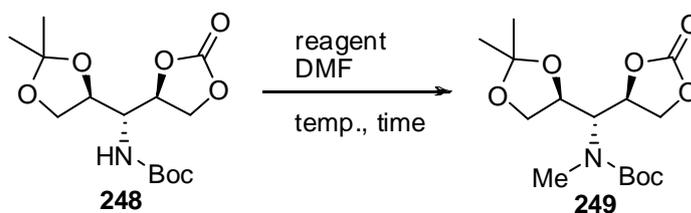
Table 4-2. Ring Opening Reaction of Aziridine



| entry | reagent                                | time | result      |
|-------|--|------|-------------|
| 1     | CsCO <sub>3</sub> (0.16 equiv.), 3A MS | 14 h | No reaction |
| 2     | DBU (0.05 equiv.)                      | 51 h | 90%         |

次に *N*-メチル化について検討した (Table 4-3)。水酸化ナトリウムおよびヨウ化メチルを用いた場合には反応が複雑化し目的物を得ることは出

Table 4-3. *N*-Methylation of **248**

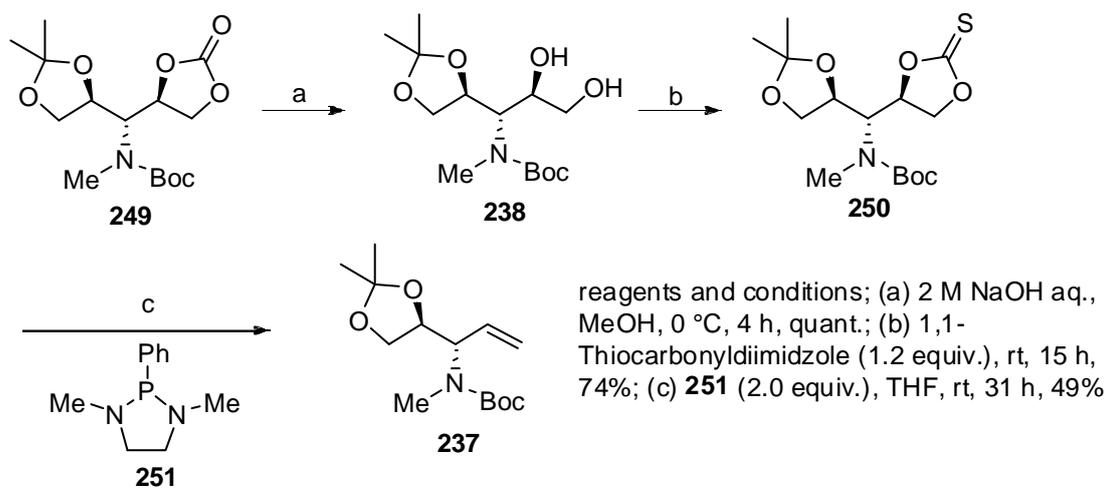


| entry | reagent   | temp. | time  | result          |
|-------|---|-------|-------|-----------------|
| 1     | NaH (2.1 equiv.), MeI (2.1 equiv.)                | 0 °C  | 1.5 h | unknown product |
| 2     | Ag <sub>2</sub> O (8.0 equiv.), MeI (14.5 equiv.) | rt    | 43 h  | quant.          |

来なかった。一方、酸化銀およびヨウ化メチルを用いた場合には収率よく目的とする付加体を得ることに成功した。しかしながら本反応は高価な銀を大量に用いる必要があり、さらなる改善が求められる。

続いてカーボネート **249** を水酸化ナトリウムで処理することにより効率よくジオール **238** へと導いた後、corey-winter 反応によりチオカーボネート **250** を経て目的とするアリルアミン **237** の合成を達成した (Scheme 4-15)<sup>57</sup>。しかしながら、本方法による合成は既存のルートに比べ工程数も長く、収率の改善に至ったとは言い難いため、本方法による合成は断念した。

**Scheme 4-15.** Synthesis of Allylamine **238**



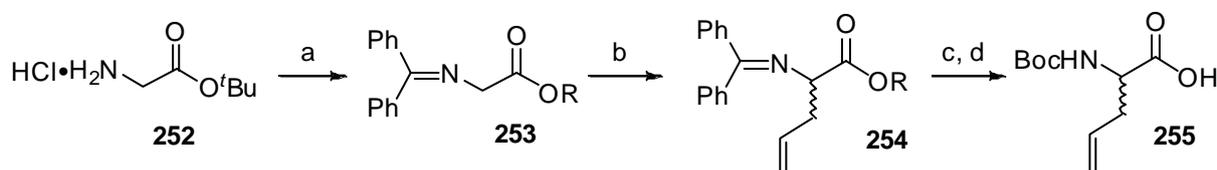
第5章 ダイシハーバインの合成研究

5-1. Rh 触媒を用いた O-H 挿入反応による合成研究

金属カルベノイドは不活性な C-H 結合に挿入反応を起こす。さらにそれだけでなく、活性な O-H や N-H 結合にも挿入反応を起こすことが知られている。筆者は本反応がダイシハーバインの合成へと適用可能であると考え検討を行った。

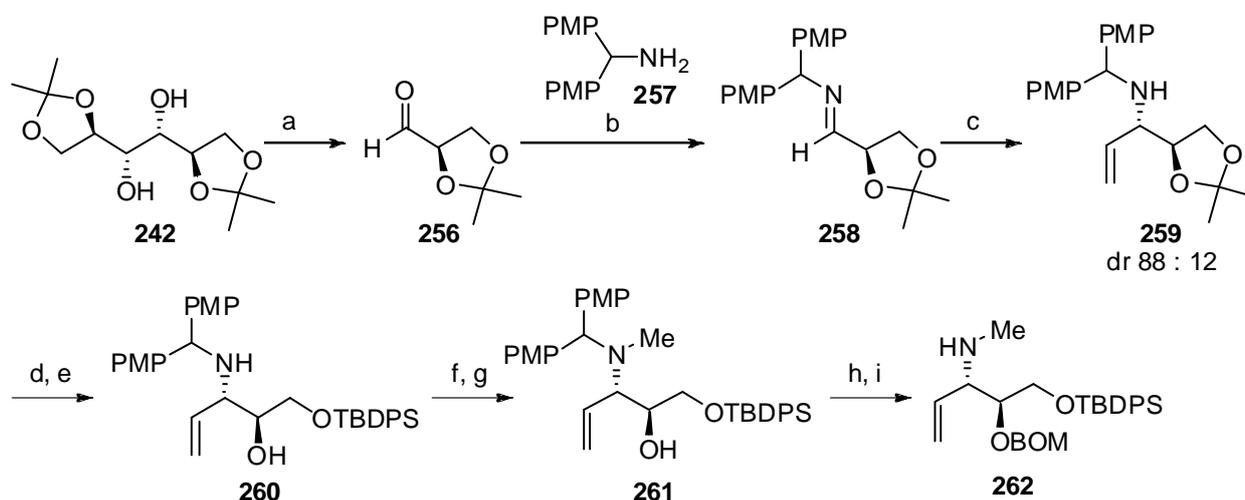
先に述べた合成計画(Scheme 4-7)に従い、金属カルベノイド前駆体の合成を行った。まず始めに、閉環オレフィンメタセシスの基質であるアミノ酸 **255** およびアリルアミン **262** の合成に取り組んだ。アミノ酸 **255** に関してはグリシン(**252**)を原料として Scheme 4-16 に示したルートで合成した<sup>58</sup>。一方、アリルアミン **262** に関しては当研究室の Sylan Lectard の方法に基づいて調製した(Scheme 4-17)。

Scheme 4-16. Synthesis of *N*-Boc-Allylglycine



reagents and conditions; (a) benzophenoneimine (1 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M), rt, 3 h, 81%; (b) NaH (1 equiv.), Allyl bromide (0.85 equiv.), reflux, 3 h, 82%; (c) 6 N HCl (1 M), 61.5, rt; (d)  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5 equiv.),  $\text{NaHCO}_3$  (8.2 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ , 1,4-dioxane, rt, 94% (two steps)

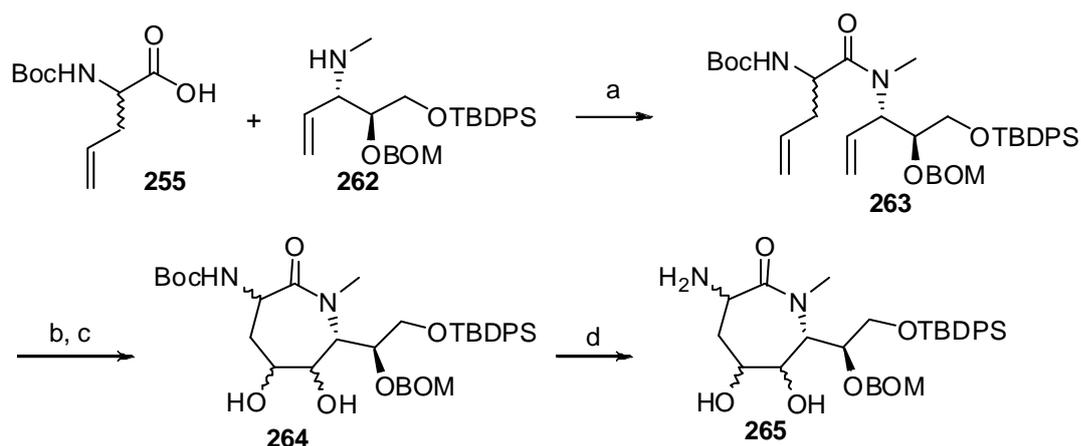
Scheme 4-17. Synthesis of Allyl Amine



reagents and condition; (a)  $\text{NaIO}_4$  (2 equiv.), sat.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 °C to rt, 2 h; (b) **257** (1 equiv.), 4A MS,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 90 min, quant.; (c) vinylmagnesium bromide (2.7 equiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5 °C to rt, 16 h, 80% (three steps); (d) 1.2 M HCl, THF, rt, 90 min; (e) TBDPSCI (1.3 equiv.),  $\text{NEt}_3$  (1.75 equiv.), DMAP (0.15 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 24 h, 97% (two steps); (f)  $(\text{HCHO})_n$  (3 equiv.), benzene, reflux, 2 h; (g)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (1.1 equiv.), THF, 0 °C, 1 h, quant.; (h) BOMCl (2 equiv.), DMAP (0.3 equiv.), DIPEA (2 equiv.), reflux, 48 h; (i) AcOH, reflux, 15 min, 59% (two steps)

続いて合成したアリルアミン **262** とアミノ酸 **255** の縮合の後、オレフィンメタセシスにより閉環を行った(Scheme 4-18)。得られたアルケン **263** のジヒドロキシル化を行った後、アミノ基の Boc を除去することで、ジアゾ化合物前駆体 **265** を得た。なお、縮合以降いずれの化合物もジアステレオ混合物ではあるが、これらは分離せずに先に進めた。

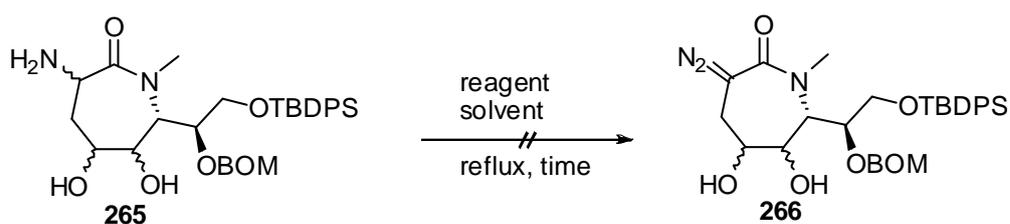
**Scheme 4-18.** Synthesis of diol **265** from **255** and **262**



reagents and conditions; (a) WSCI (1.8 equiv.), HOOBt (0.1 equiv.), DIEPA (3.0 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 20.5 h, 86%; (b) Grubbs catalyst 2nd generation (2.7 mol%), benzene (0.01 M), reflux, 14.5 h; (c) OsO<sub>4</sub> (50 mol%), NMO (2.1 equiv.), THF, H<sub>2</sub>O, rt, 71 h, 88% (two steps); (d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 23.5 h, 70%

得られた基質 **265** を用いて Rh 触媒を用いた O-H 挿入反応の検討を行った(Table 4-4)<sup>59</sup>。しかしながら、ジアゾ化合物 **266** の生成が確認できないことから挿入反応の進行が困難であると考え、本ルートでの合成を断念した。

**Table 4-4.** Synthesis of Diazo Compound

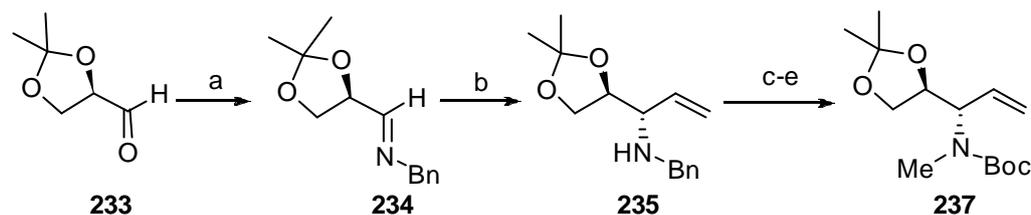


| entry | reagent   | solvent  | time  | result          |
|-------|---|--|-------|-----------------|
| 1     | AcOH (0.1 equiv.)<br>Isoamyl nitrite (1.1 equiv.) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.020 M)            | 5.5 h | unknown product |
| 2     | TFA (0.2 equiv.)<br>Isoamyl nitrite (1.2 equiv.)  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /AcOEt (1/1, 0.02 M) | 3.5 h | unknown product |

## 5-2. クロスメタセシス反応と立体選択的なエポキシドの構築を鍵とした合成

続いて、もう一つのルートでの合成に向けて、基質の調製を行った。アリルアミン **237** の合成に関しては第4章にて紹介した文献既知化合物のアリルアミン **236** を N-メチル化して合成した(Scheme 4-19)<sup>53</sup>。

**Scheme 4-19.** Synthesis of *N*-Methyl-Allylamine **237**

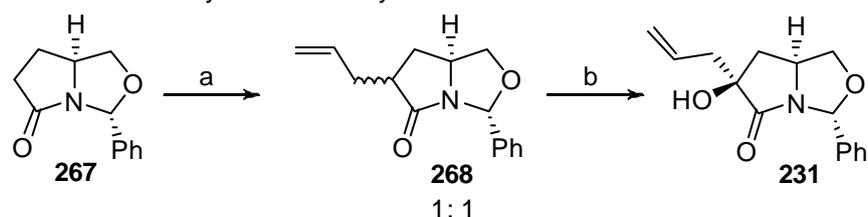


reagents and conditions: a) BnNH<sub>2</sub> (1 equiv.), MgSO<sub>4</sub> (1.5 equiv.), Et<sub>2</sub>O (0.3 M), 0 °C to rt, 75 min; (b) vinylmagnesium bromide (2.5 equiv.), Et<sub>2</sub>O (0.25 M), 0 °C to rt, 24% (two steps); (c) DIPEA (0.1 + 0,1 equiv.), Boc<sub>2</sub>O (2.5 + 1.3 equiv.), dioxane (0.32 M), 50 °C, 84%; (d) Li (8.3 equiv.), liq. NH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O (0.14 M), -78 °C, 43%; (e) NaH (3.0 equiv.), MeI (2.1 equiv.), DMF, 0 °C, 97%

本方法による合成はビニルグリニャー試薬の付加の段階において著しく収率が悪く(24%)、文献値を大幅に下回っている(81%)。この原因については未だ不明である。また、バーチ還元による Bn の除去の段階も C-N 結合が切断された副生成物が見られ、収率が 43% とふるわなかった。

一方、双環状ラクタム **231** に関しては既存の方法に従って右記のように調製した (Scheme 4-20)<sup>60</sup>。

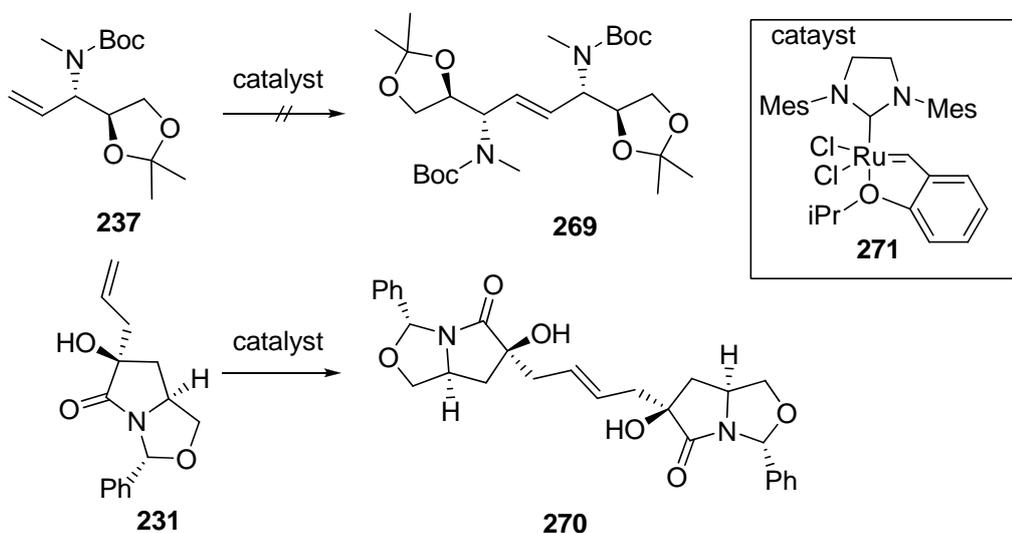
**Scheme 4-20.** Synthesis of Bicyclic Lactam



reagents and conditions; (a) LDA (1 equiv.), Allyl bromide (2.0 equiv.), THF (0.5 M), -78 °C, 3.5 h, 97%; (b) MoOPH (3 equiv.), LDA (2 equiv.), THF (0.67 M), -78 °C, 2 h, 66%

こうして合成した基質を用いてオレフィンメタセシス反応の検討に取り組んだ。

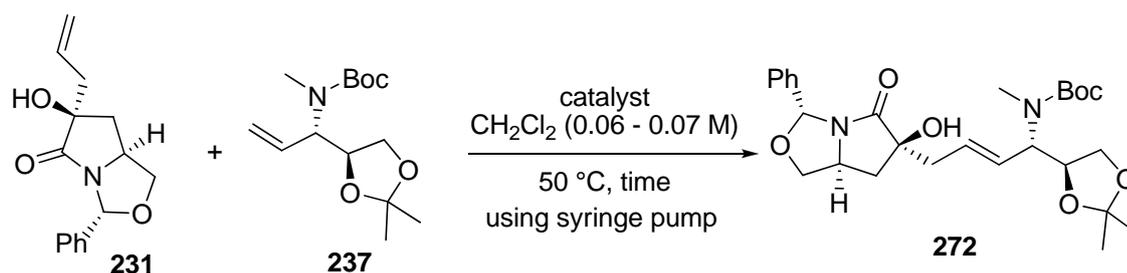
**Scheme 4-21.** Homo Coupling Reactions



クロスメタセシス反応を行うにあたり、これらの基質でホモカップリングがどの程度進行するかを確認したところ、大変興味深いことにアリルアミン **237** は全く反応が進行せず、一方、双環状ラクタム **231** は大変収率よく速やかにホモカップリング体 **270** へと変換されることが明らかとなった(Scheme 4-21)。これらのことより、アリルアミン **237** は反応性が著しく低く、双環状ラクタム **231** は反応性に富んでいると推測される。

上述の実験結果を参考にし、反応性の高い双環状ラクタム **231** をシリンジポンプで徐々に滴下していくこととした(Table 4-5)。

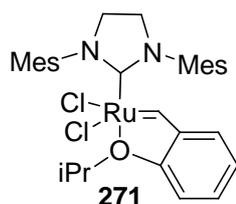
**Table 4-5.** Olefin Metathesis Reaction



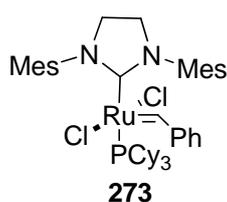
| entry           | catalyst              | time   | result   |
|-----------------|-----------------------|--------|--|
| 1               | <b>274</b> (9.1 mol%) | 25 h   | SM ( <b>237</b> ) + homo coupling ( <b>270</b> ) |
| 2               | <b>273</b> (10 mol%)  | 27.5 h | 34%  |
| 3               | <b>271</b> (4.7 mol%) | 28.5 h | 34%  |
| 4 <sup>a)</sup> | <b>271</b> (9.6 mol%) | 27 h   | 74%  |
| 5 <sup>b)</sup> | <b>271</b> (5.2 mol%) | 28.5 h | 41%  |
| 6 <sup>b)</sup> | <b>271</b> (9.1 mol%) | 64.5 h | 58%  |

a) 3.6 equiv of **231** was used.  
b) not using syringe pump.

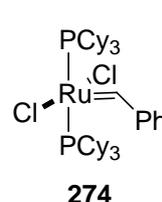
Hoveyda-Grubbs Catalyst  
2nd Generation



Grubbs Catalyst  
2nd Generation



Grubbs Catalyst  
1st Generation



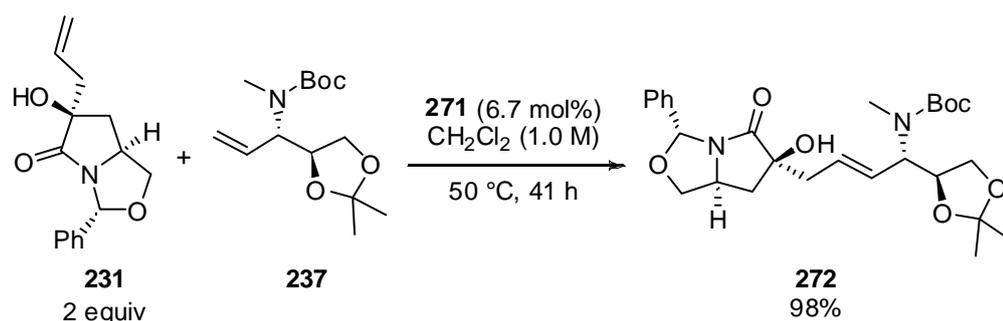
その結果、第一世代 Grubbs 触媒 **274** を用いた際には目的物が得られず、**270** と原料(**237**)を回収するのみであった(entry 1)。一方、第二世代 Grubbs 触媒 **273** および第二世代 Grubbs-Hoveyda 触媒 **271** を用いた際には、どちらも同程度の収率にて反応が進行したが、第二世代 Grubbs 触媒 **273** を用いると若干反応が汚くなってしまったことから、本反応には第二世代 Grubbs-Hoveyda 触媒 **271** が適していると判断した。収率の向上を目指し、双環状ラクタム **231** の量を増やしたところ収率は向上したものの、想定したほどの収率は得られなかった。

本反応系においては双環状ラクタムのホモカップリング体 **270** の生成が非常に早く、また、アリルアミンのホモカップリング体 **269** が全く得られないことから、まず始めに双環状ラクタムはホモカッ

プリング体 **270** に変換された後にルテニウム触媒と錯体を形成し、この錯体がアリルアミンと反応してクロスカップリング体が得られることが想像される。そこで、シリンジポンプを使わずほぼ同条件にて反応を試みたところ収率に違いは見られず、先の想定がおそらく正しいことがわかった。また、この想定が正しいならば、触媒が失活しない限りは反応時間を延ばせば延ばすほど収率が上がるのではないかと考え、反応時間を延長したところ、収率が改善された。

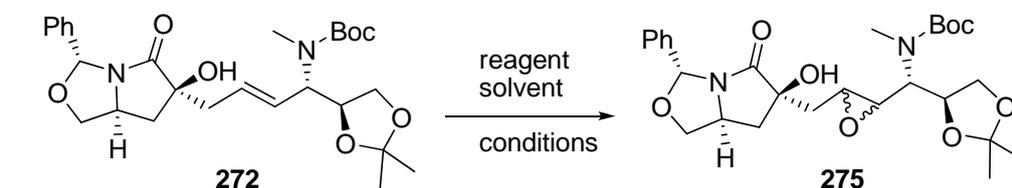
大量反応においては濃度が 0.1 M だと 5%程度しか反応が進まなかったため、濃度を 1 M まで上げたところほぼ定量的に目的物が得られてきた(Scheme 4-22)。

**Scheme 4-22.** Olefin Metathesis Reaction in a Large Scale



続いて、得られた付加体をエポキシ化の条件に付したところ、いずれの条件においても目的物 **275** が得られなかった(Table 4-6)<sup>61</sup>。

**Table 4-6.** Epoxidation of Alkene **272**

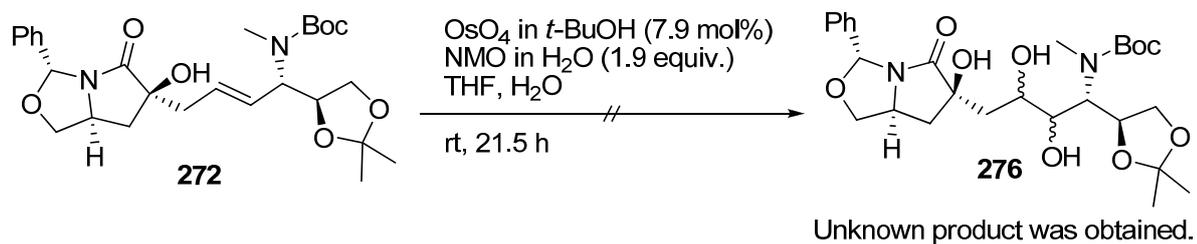


| entry | reagents  | solvent   | conditions                            | result        |
|-------|---|---|---------------------------------------|---------------|
| 1     | <i>m</i> -CPBA (2.0 equiv.), $\text{NaHCO}_3$ (2.9 equiv.)                                | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$                                  | $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 22 h | SM recovery   |
| 2     | TBHP (6.1 equiv.), $\text{VO}(\text{acac})_2$ (0.23 equiv.)                               | toluene   | $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 24.5 h   | Decomposition |
| 3     | oxone (1.6 equiv.), $\text{NaHCO}_3$ (4.8 equiv.)<br>tetrahydrothiopyranone (0.66 equiv.) | $\text{CH}_3\text{CN}$<br>$\text{Na}\cdot\text{EDTA}$ aq. | rt, 14 h                              | SM recovery   |

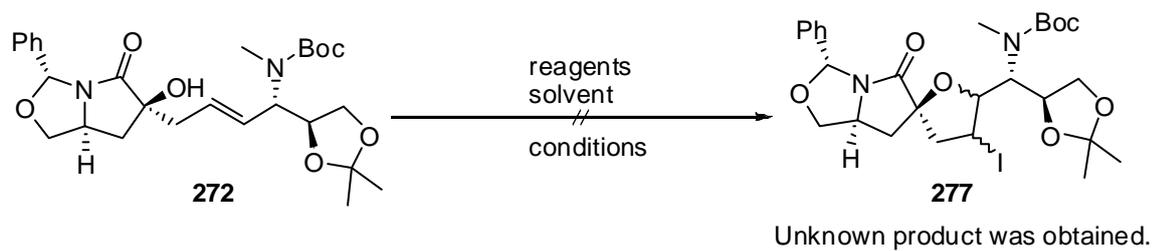
そこでエポキシ化を断念し、新たに二つの官能基変換を試みることにした。一つはジヒドロキシル化とそれに続く環化反応、もう一つはヨードエーテル化反応である。

ジヒドロキシル化に関しては原料の消失は見られたものの、目的物を質量分析で確認することが出来ず、構造不明の化合物が得られてきた(Scheme 4-23)。ヨードエーテル化反応に関しても同様であり、基質の分解を招くのみで反応が進行したと思われるものは得られてこなかった(Table 4-7)<sup>62</sup>。今後さらにオレフィンの官能基変換の検討を行っていく予定である。

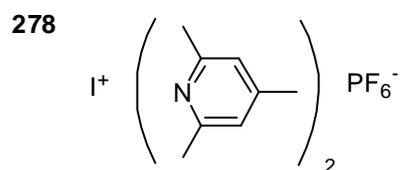
**Scheme 4-23.** Dihydroxylation of Alkene **272**



**Table 4-7.** Iodoetherification of Alkene **272**



| entry | reagents   | solvent                  | conditions | result       |
|-------|--|--------------------------|------------|--------------|
| 1     | $\text{I}_2$ (3.0 equiv.), $\text{NaHCO}_3$ (3.1 equiv.) | $\text{CH}_3\text{CN}$   | rt, 2.5 h  | not obtained |
| 2     | <b>278</b> (21 equiv.)                                   | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ | rt, 15 h   | not obtained |



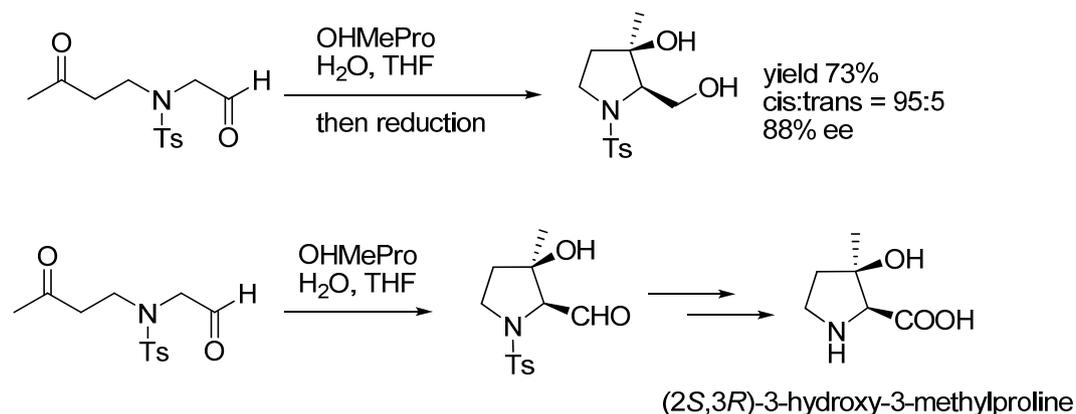
## 第5部 結語

以上、本論分をまとめると次のようになる。

筆者は環状デプシペプチドポリオキシペプチンの構成アミノ酸である(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成に取り組んだ。合成にあたっては有機触媒による分子内不斉アルドールを鍵反応とした。

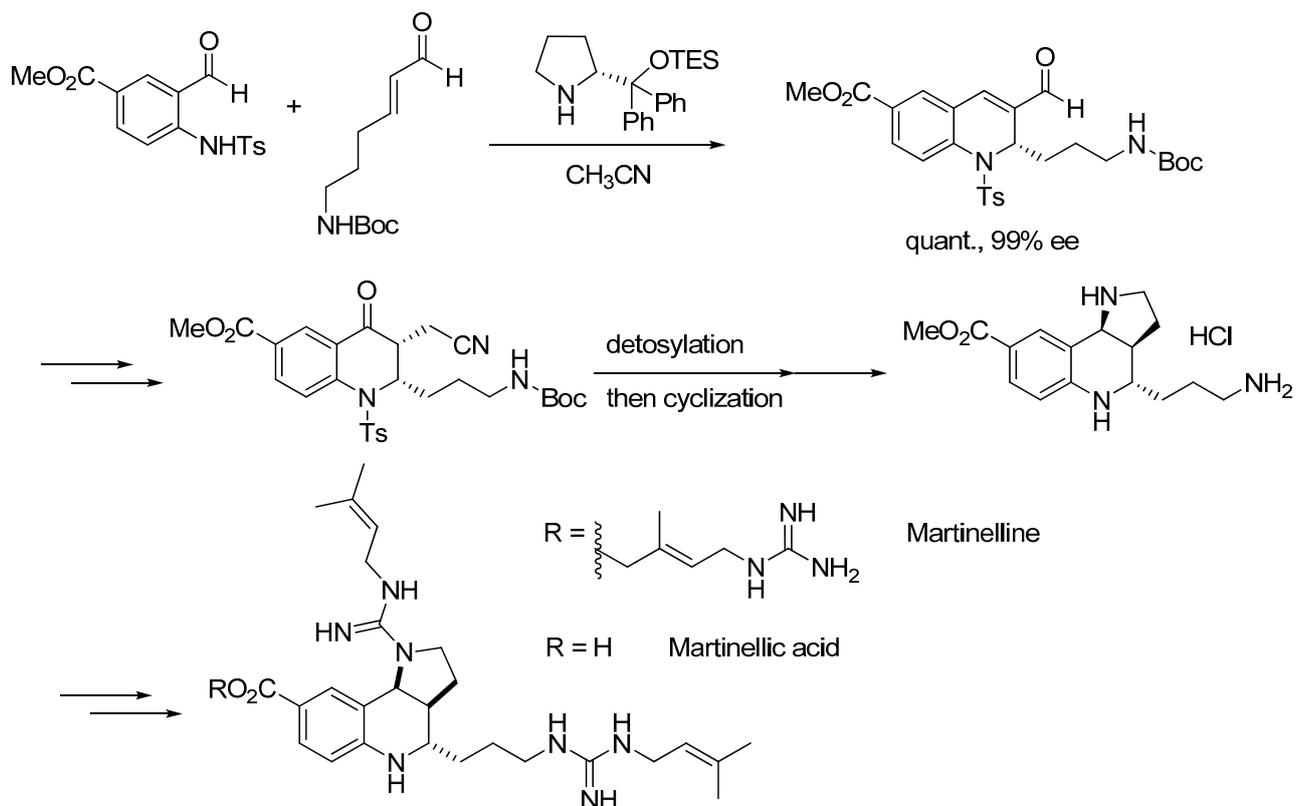
合成ターゲットとしている(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンを有機触媒として用いることにより、分子内不斉アルドール反応が進行することを見出した。さらなる検討の結果、水を5当量添加することにより、収率 73%・ジアステレオ選択性 95:5・エナンチオ選択性 88% ee にて目的とする付加体が得られた。本反応によって得られた付加体をさらに4工程の変換を経て(2*S*,3*R*)-3-ヒドロキシ-3-メチルプロリンの合成に成功した(Scheme 5-1)。

**Scheme 5-1.** Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline



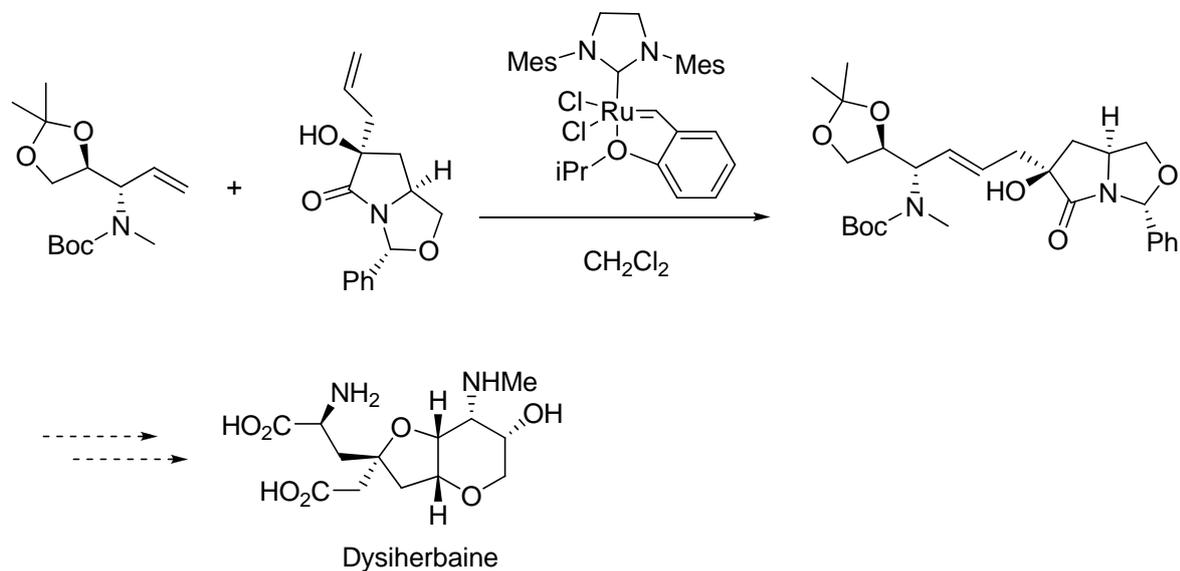
ブラジキニン受容体アンタゴニスト作用を有するマルチネリンおよびマルチネリン酸の全合成研究に取り組んだ。合成にあたっては有機触媒による不斉アザマイケルアルドール反応を鍵反応とした。プロリンより容易に誘導可能なジフェニルプロリノールトリエチルシリルエーテルを触媒として用いて不斉アザマイケルアルドールを行った結果、収率 quant.・エナンチオ選択性 99% ee にて目的とする付加体が得られた。その後、得られた付加体の官能基変換を行うことでニトリル付加体を得た。しかしながらニトリル付加体は望みのトランス配置ではなくシス配置であったため、塩基・酸等による異性を種々検討したがトランス体を有利に与えることはできなかった。トシル基の立体障害がその原因として考えられたことからトシル基を除去することにより異性化が進行した。そして得られた脱トシル体の官能基変換を行うことで、マルチネリンへと誘導可能な中間体を合成し、マルチネリン類の形式全合成を達成した(Scheme 5-2)。

Scheme 5-2. Synthesis of Martinelline



ダイシハーバインはミクロネシア産の海綿より単離された新規異常アミノ酸神経毒であり、グルタミン酸受容体アゴニスト作用による癲癇発作誘発作用を有している。筆者はダイシハーバインの全合成を目指して研究に取り組んだ。アリルアミンおよびキラル双環状ラクタムの閉環メタセシスは第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いることにより収率よく反応が進行した。今後は得られた付加体のエポキシ化、二度の  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応を経てダイシハーバインの合成を目指す(Scheme 5-3)。

Scheme 5-3. Synthesis of Dysiherbaine



## 略語表

本論分において以下の略号を使用した。

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Ac                      | acetyl   |
| AcOEt                   | ethyl acetate  |
| AIBN                    | 2, 2'-azo <i>bisisobutyronitrile</i>                 |
| aq.                     | aqueous  |
| 9-BBN                   | 9-borabicyclo[3.3.1]nonane                           |
| BINOL                   | 1,1'-bi-2,2'-naphthol                                |
| Bn                      | benzyl   |
| Boc                     | <i>tert</i> -butoxycarbonyl                          |
| BOM                     | benzyloxymethyl                                      |
| BOPCl                   | <i>bis</i> (2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride |
| Bu                      | butyl  |
| Bz                      | benzoyl  |
| ca.                     | <i>circa</i>   |
| Cbz                     | benzyloxycarbonyl                                    |
| COD                     | 1,5-cyclooctadiene                                   |
| CPME                    | cyclopentyl methyl ether                             |
| CSA                     | camphorsulfonic acid                                 |
| Cy                      | cyclohexyl   |
| dba                     | dibenzylideneacetone                                 |
| DBU                     | 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene                   |
| de                      | diastereomeric excess                                |
| DEAD                    | diethyl azodicarboxylate                             |
| DET                     | diethyltartarate                                     |
| (DHQD) <sub>2</sub> AQN | hydroquinidine (anthraquinone-1,4-diyl) diether      |
| DIAD                    | diisopropyl azodicarboxylate                         |
| DIBAL-H                 | diisobutylaluminum hydride                           |
| DIPEA                   | diisopropylethamine                                  |
| DMA                     | <i>N,N</i> -dimethylacetamide                        |
| DMAP                    | 4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine               |
| DMB                     | <i>m</i> -dimethoxybenzene                           |
| DME                     | dimethoxyethane                                      |
| DMF                     | dimethylformamide                                    |
| DMP                     | Dess-Martin periodinane                              |
| DMPU                    | <i>N,N</i> -dimethyl propylene urea                  |
| DMSO                    | dimethyl sulfoxide                                   |
| dppp                    | 1,3- <i>bis</i> (diphenylphosphino)propane           |
| dr                      | diastereomeric ratio                                 |

略語表

|                |   |
|----------------|---|
| DTBMP          | 2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine   |
| ee             | enantiomeric excess                           |
| equiv.         | equivalent                                    |
| Et             | ethyl   |
| FAB            | fast atom bombardment (in mass spectrometry)  |
| HMPA           | hexamethylphosphoric triamide                 |
| HOBt           | 1-hydroxybenzotriazole                        |
| HOObt          | hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine |
| HPLC           | high performance liquid chromatography        |
| <i>i</i> -     | iso   |
| IC             | inhibitory concentration                      |
| IR             | infrared                                      |
| <i>J</i>       | coupling constant (in NMR)                    |
| LDA            | lithium diisopropylamide                      |
| LHMDS          | lithium hexamethyldisilazide                  |
| lit.           | literature                                    |
| liq.           | liquid  |
| M              | mol/L   |
| <i>m</i> -     | meta  |
| <i>m</i> -CPBA | meta chloroperbenzoic acid                    |
| Me             | methyl  |
| Mes            | mesityl                                       |
| MOM            | methoxymethyl                                 |
| Mp.            | melting point                                 |
| Ms             | methanesulfonyl                               |
| MS             | Molecular Sieves                              |
| <i>n</i> -     | normal  |
| NBS            | <i>N</i> -bromosuccinimide                    |
| nd             | not determined                                |
| NMR            | nuclear magnetic resonance                    |
| NMO            | 4-methyl morpholine <i>N</i> -oxide           |
| NOE            | nuclear overhauser effect                     |
| Ns             | nosyl   |
| <i>p</i> -     | para  |
| Pd-C           | palladium carbon                              |
| PDC            | pyridinium dichromate                         |
| PG             | protecting group                              |

## 略語表

|                 |   |
|-----------------|---|
| Ph              | phenyl  |
| PPTS            | pyridiniu <i>p</i> -toluenesulfonate                        |
| Pr              | propyl  |
| Py              | pyridine  |
| quant           | quantitative  |
| Red-Al          | sodium bis(2-methoxyethoxy) aluminum hydride                |
| rt              | room temperature  |
| SM              | starting material   |
| <i>t</i> -BuOMe | <i>tert</i> -butyl methyl ether                             |
| TBAF            | tetrabutylammonium fluoride                                 |
| TBAI            | tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide                       |
| TBDPS           | <i>tert</i> -butyldiphenylsilyl                             |
| TBHP            | <i>tert</i> -buthyl hydroperoxide                           |
| TBME            | <i>tert</i> -buthylmethylether                              |
| TBS             | <i>tert</i> -butyldimethylsilyl                             |
| temp.           | temperature   |
| TES             | triethylsilyl   |
| <i>t</i> -      | tertiary  |
| Tf              | trifluoromethanesulfonyl                                    |
| TFA             | trifluoroacetic acid  |
| TFAA            | trifluoroacetic anhydride                                   |
| THF             | tetrahydrofuran   |
| TLC             | thin layer chromatography                                   |
| TMS             | trimethylsilyl  |
| TMG             | 1,1,3,3-tetramethylguanidine                                |
| TPAP            | tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate                |
| Troc            | 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl                               |
| Ts              | <i>p</i> -toluenesulfonyl                                   |
| <i>p</i> -tolyl | 4-methylphenyl  |
| WSCl            | 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride |

## 実験の部

### General

Melting points were measured with a SIBATA NEL-270 melting point apparatus. Infrared (IR) spectra were recorded on a SIMADZU FT IR 8100 JASCO FT/IR-230 spectrophotometer. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 polarimeter with a sodium lamp (589 nm) and were recorded as follows:  $[\alpha]_D^{25}$  (*c*, g/100 mL, solvent).

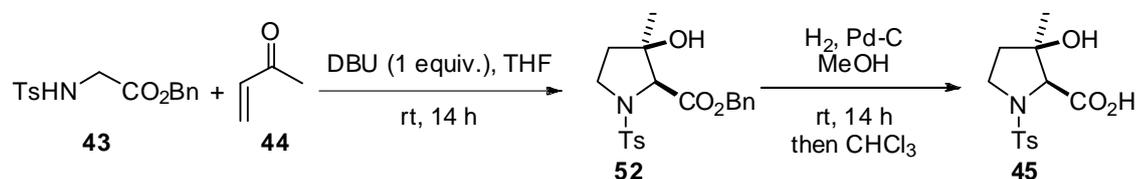
NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-GSX 400A spectrometer (400 MHz) and JNM-ECP-400 spectrometers (400 MHz). Chemical shifts are recorded in ppm from tetramethylsilane or chloroform as the internal standard. Data were recorded as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, br = broad, m = multiplet), coupling constant (Hz), and assignment. HPLC was carried out with JASCO UV-970 (Detector) and PU-980 (Pump) high pressure liquid chromatography.

Analytical thin layer chromatography was performed on Merck Art. 5715, Kieselgel 60F254/0.25 mm thickness plates. Visualization was accomplished with UV light and iodine, or phosphomolybdic acid-sulfonic acid, cerium-phosphomolybdic acid, ninhydrin, and anisaldehyde solution followed by heating. Mass spectra were obtained on a JEOL HX-110A (LR-FAB, HR-FAB, LREI) spectrometer, JEOL JMS-AX500 (FAB-LRMS) spectrometer and JEOL JMS-AX505 (FAB-LRMS) spectrometer. Column chromatography was performed with silica gel 60N (spherical, neutral) 40-50  $\mu\text{m}$  (Kanto Co.).

Reagents and solvents were purified by standard means or used as received otherwise noted. Tetrahydrofuran (THF), Cyclopentyl methyl ether (CPME), *t*-butyl methyl ether (*t*-BuOMe), and diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) were distilled from sodium / benzophenone ketyl. Acetonitrile (MeCN), 1,2-dichloromethane (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *N,N*-dimethylformamide (DMF), *n*-hexane, toluene, chloroform (CHCl<sub>3</sub>), and *N,N*-dimethylsulfoxide (DMSO) were distilled from calcium hydride. Methanol (MeOH) and ethanol (EtOH) were distilled from magnesium alkoxide.

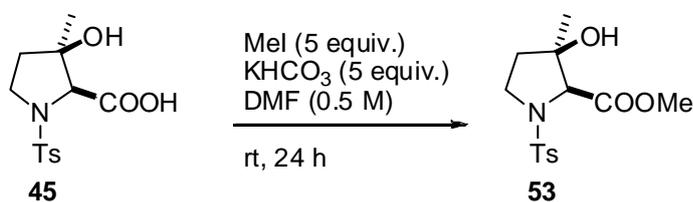
第2部に関する実験

(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-3-methyl-1-(*p*-toluenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (**45**)



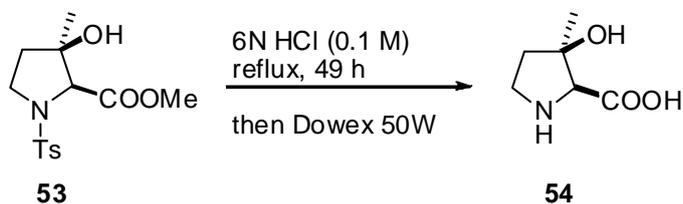
Prepared according to the literature procedure<sup>16</sup>.

(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-3-methyl-1-(*p*-toluenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (**5**)



To a stirred solution of **45** (12.6 g, 42.2 mmol) and KHCO<sub>3</sub> (21.1 g, 211 mmol) in DMF (84.4 mL) at room temperature was added MeI (13.1 mL, 210 mmol). After being stirred for 24 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from *n*-hexane/EtOAc to give methyl ester **53** (9.19 g, 29.3 mmol, 70%) as white solids: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (3H, s), 1.54 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 1.85 (1H, dd, *J* = 6.4, 12.8 Hz), 2.42 (3H, s), 2.12 (1H, ddd, *J* = 8.8, 10.8, 12.8 Hz), 3.41 (1H, ddd, *J* = 6.8, 8.8, 10.8 Hz), 3.65 (1H, dt, *J* = 1.6, 8.8 Hz), 3.74 (3H, s), 4.07 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

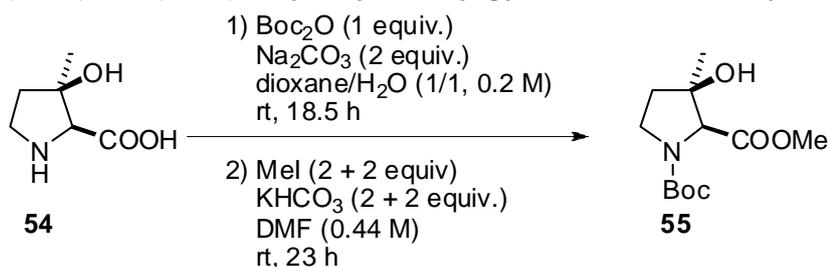
(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-3-methylproline (**54**)



A stirred mixture of **53** (8.52 g, 27 mmol) in 6 N HCl (270 mL) was refluxed for 49 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the crude hydrochloride salt. The hydrochloride salt was charged on Dowex 50W x 4 resin (H<sup>+</sup> form) and eluted with 2 M aqueous pyridine to give pure **54** (2.65 g, 18.3 mmol, 68%) as yellow-brown solids: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.32 (3H, s) 1.87-2.04 (2H, m) 3.28-3.50 (2H, m) 3.75 (1H, s).

実験の部

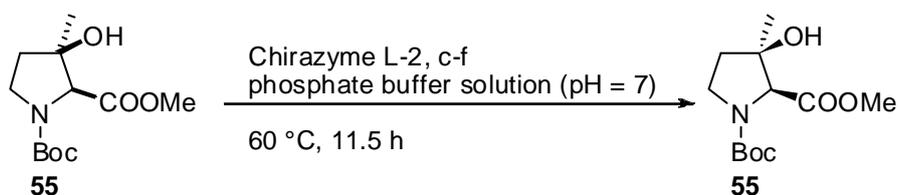
(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid-1-*tert*-butyl 2-methyl ester (**55**)



To a stirred solution of **54** (1.95 g, 13.4 mmol) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.86 g, 27.0 mmol) in 1,4-dioxane (33 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (33 mL) at room temperature was added portionwise  $\text{Boc}_2\text{O}$  (2.94 g, 13.5 mmol). After being stirred for 18.5 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to half volume. The residue was diluted with ethyl acetate (100 mL), washed with 10% aqueous citric acid and brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo* to give yellow-brown solids (3.27 g). This material was used for next reaction without further purification.

To a stirred solution of the carboxylic acid (3.27 g) and  $\text{KHCO}_3$  (2.64 g, 26.3 mmol) in DMF (30 mL) at room temperature was added MeI (1.7 mL, 26.3 mmol). After 8 h, additional MeI (1.7 mL, 26.3 mmol) and  $\text{KHCO}_3$  (2.56 g, 25.5 mmol) was added. After further 15 h, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and resulting mixture was extracted with EtOAc (80 mL x 2), washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to give **55** (3.39 g, 13.1 mmol, 98% in 2 steps) as a yellow oil:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 and 1.33 (3H, s), 1.39 and 1.45 (9H, s), 1.89-2.06 (2H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.12 and 4.21 (1H, s).

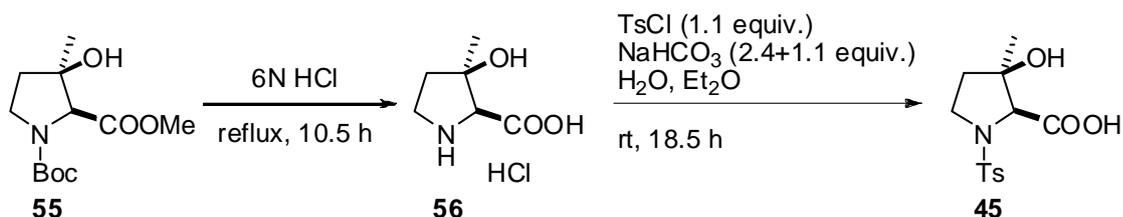
(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)- 3-Hydroxy-3-methyl-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl 2-methyl ester (**55**)



To a stirred solution of **55** (204 mg, 0.79 mmol) in phosphate buffer solution (pH 7, 7.8 mL) at room temperature was added Chirazyme L-2, c-f (365 mg). After being stirred for 11.5 h at 60 °C, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **55** (89.4 mg, 0.34 mmol, 44%) as a yellow oil:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 and 1.33 (3H, s), 1.39 and 1.45 (9H, s), 1.89-2.06 (2H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.12 and 4.21 (1H, s).

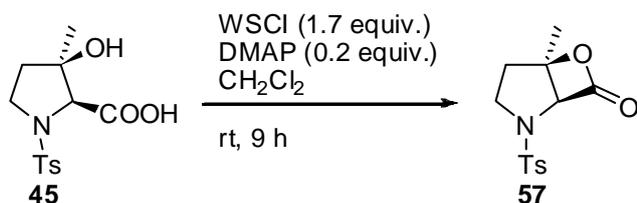
実験の部

(2*S*,3*R*)- and (2*R*,3*S*)-3-Hydroxy-3-methyl-1-(*p*-toluenesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (**45**)



A stirred mixture of **55** (20.0 mg, 77.1  $\mu\text{mol}$ ) in 6 N HCl (0.7 mL) was refluxed for 10.5 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give hydrochloride salt **56** as a yellow oil. The crude residue was dissolved in Et<sub>2</sub>O (0.25 mL) and H<sub>2</sub>O (0.25 mL). TsCl (16.0 mg, 83.9  $\mu\text{mol}$ ) and NaHCO<sub>3</sub> (15.6 mg, 185.7  $\mu\text{mol}$ ) were added to the mixture at room temperature. After 3 h, additional Et<sub>2</sub>O (0.5 mL), H<sub>2</sub>O (0.5 mL) and NaHCO<sub>3</sub> (7.1 mg, 84.5  $\mu\text{mol}$ ) were added. And, after further 1 h, additional NaHCO<sub>3</sub> (44.4 mg, 528.5  $\mu\text{mol}$ ) was added. After further 14.5 h, the reaction mixture was acidified with 6 N HCl, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL x 3). The organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo* to give **45** (18.6 mg) as white solids. This material was used for next reaction without further purification.

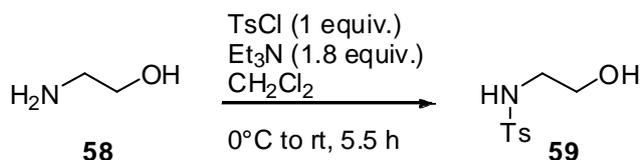
(1*S*,5*R*)- and (1*R*,5*S*)-5-Methyl-2-(*p*-toluenesulfonyl)-6-oxa-2-aza-bicyclo[3.2.0]-heptan-7-one (**57**)



To a stirred solution of **45** (18.6 mg) and DMAP (1.7 mg, 13.9  $\mu\text{mol}$ ) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) at 0 °C was added WSCI (25.1 mg, 131  $\mu\text{mol}$ ). After being stirred for 9 h at room temperature, the reaction was quenched with 10% aqueous citric acid and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **57** (1.5 mg, 4.98  $\mu\text{mol}$ , 6.5% in 3 steps) as white crystals: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.67 (3H, s), 1.80 (1H, ddd, *J* = 14.3, 11.5, 8.3 Hz), 2.22 (1H, dd, *J* = 14.2, 6.2 Hz), 2.44 (3H, s), 3.15 (1H, dt, *J* = 11.6, 6.0 Hz), 3.99 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.4 Hz), 5.08 (3H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  20.64, 21.58, 35.17, 46.70, 73.51, 87.32, 127.87, 129.79, 134.81, 144.46, 164.48; LRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S : 282 (M+H<sup>+</sup>). Found : 282.

The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 65/35, 0.5 mL / min, retention time for (1*S*,5*R*) : 18.1 min, (1*R*,5*S*) : 20.4 min).

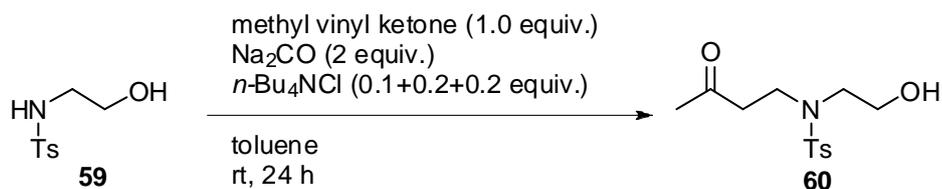
*N*-(2-Hydroxy-ethyl)-4-methyl-benzenesulfonamide (**59**)



Prepared according to the literature procedure<sup>22</sup>.

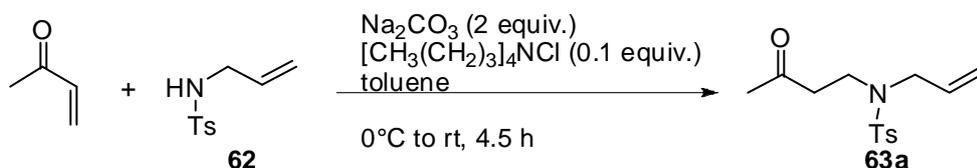
To a stirred solution of ethanolamine (5 mL, 82.8 mmol) and Et<sub>3</sub>N (23 mL, 165 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) at 0 °C was added portionwise TsCl (17.36g, 91.1 mmol). After being stirred for 3.5 h at room temperature, additional ethanolamine (1 mL, 16.6 mmol) was added. After further 2 h, the reaction was quenched with ice, and extracted with EtOAc (150 mL x 2). The organic layers were washed with brine (50 mL x 2), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/2) to give **59** (14.19 g, 65.9 mmol, 72%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (3H, s), 2.46 (1H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 3.66-3.71 (2H, m), 5.32 (1H, t, *J* = 6.2 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

*N*-(2-Hydroxyethyl)-4-methyl-*N*-(3-oxobutyl)benzenesulfonamide (**60**)



To a stirred solution of **59** (281 mg, 1.31 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (289 mg, 2.73 mmol) and *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (36.6 mg, 0.132 mmol) in toluene (5 mL) at room temperature was added dropwise methyl vinyl ketone (0.11 mL, 1.32 mmol). After being stirred for 6 h and 20 h at room temperature, additional *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (6 h : 71.0 mg, 0.255 mmol, 20 h : 72.5 mg, 0.261 mmol) was added respectively. After further 4 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (30 mL). The organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/1 to 1/2) to give **60** (310 mg, 1.08 mmol, 83%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.73 (1H, s, br), 2.92 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.22 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.37 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 3.76 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz).

*N*-Allyl-4-methyl-*N*-(3-oxobutyl)benzenesulfonamide (**63a**)

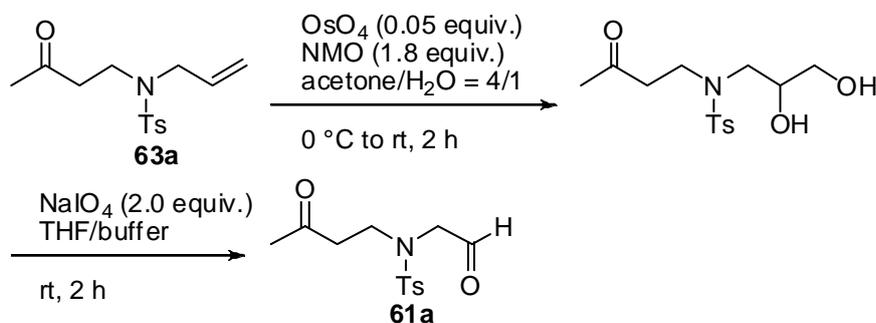


実験の部

To a stirred solution of **62** (14.0 g, 66.3 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.2 g, 134 mmol), and *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (1.75 g, 6.30 mmol) in toluene (150 mL) at 0 °C was added dropwise methyl vinyl ketone (5.6 mL, 67.27 mmol). After being stirred for 4.5 h at room temperature, the reaction was quenched by saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). The reaction mixture was extracted with EtOAc (200 mL), washed with brine (50 mL), dried over with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1.9/1) to give **63a** (21.2 g, 75.3 mmol, quant.) as a colorless oil: IR (neat) 3962, 3854, 3749, 3629, 2927, 2007, 1713, 1597, 1419, 1336, 1153, 1091, 1015, 904, 815, 732, 661 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.13 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.80 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.31-3.35 (2H, dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz), 3.78 (2H, dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz), 5.12-5.21 (2H, m), 5.58-5.69 (1H, m), 7.31 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.67-7.69 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.25, 29.94, 42.22, 43.16, 51.55, 118.86, 126.96, 129.56, 132.87, 136.19, 143.25, 206.53; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S : 282.1164 (M+H<sup>+</sup>). Found : 282.1191.

The representative procedure for dihydroxylation of alkene and oxidative cleavage (A)

4-Methyl-*N*-(3-oxobutyl)-*N*-(2-oxoethyl)-benzenesulfonamide (**61a**)



To a stirred solution of **17a** (4.00 g, 14.23 mmol), NMO (5.9 mL, 25.2 mmol, 50% in H<sub>2</sub>O) in acetone (22.4 L) and H<sub>2</sub>O (5.6 mL) at 0 °C was added OsO<sub>4</sub> (7.1 mL, 0.71 mmol, 0.1 M in *t*-BuOH). After stirred for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> at 0 °C. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL × 2), washed with brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give diol (3.90 g, 12.35 mmol) as a brown oil of which the purity was enough to use for the next reaction without further purification: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.18 (3H, s), 2.44 (4H, s), 2.92 (2H, dt, *J* = 6.8, 4.8 Hz), 3.36 (2H, dt, *J* = 7.4, 4.0 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz), 3.70-3.74 (2H, dd), 3.88-3.91 (1H, m), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

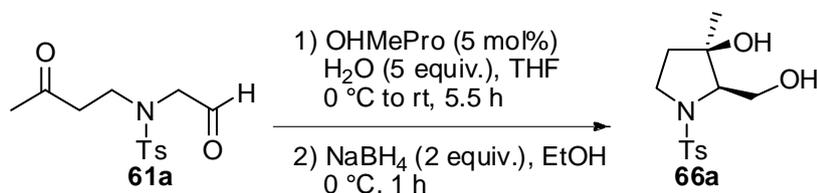
To a stirred solution of diol (200 mg, 634 μmol) in phosphate buffer (pH 7, 0.5 mL) and THF (2mL) at 0 °C was added NaIO<sub>4</sub> (272 mg, 1.27 mmol). After stirred for 2 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7, 2 mL), and the mixture was extracted with EtOAc (30 mL), washed with phosphate buffer (pH 7, 5mLx2), washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give **61a** (175.0 mg, 618 μmol) as a yellow oil which was used for the next reaction without further purification. The analytical sample was recrystallized from Et<sub>2</sub>O to give white solids: mp 62.0-65.0 °C; IR (KBr) 2843, 1725, 1708, 1598, 1407, 1329, 1280, 1151, 1112, 1088, 1059, 1027, 943, 894, 813, 773, 751, 708, 681 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.14 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.86 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.37 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.98 (2H, d, *J* = 0.8 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.52 (1H, d, *J* = 1.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.42, 30.00, 43.69, 44.74, 58.94, 127.25, 129.83, 135.31, 143.99, 197.62,

実験の部

206.73; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S : 284.3524 (M+H<sup>+</sup>). Found : 284.0956.

The representative procedure for intramolecular asymmetric aldol reaction catalyzed by (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline (B)

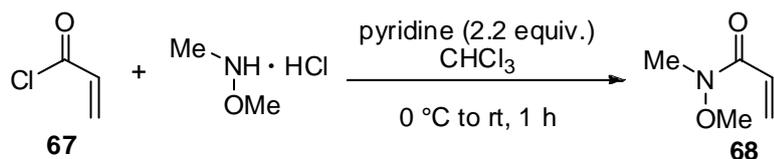
2-Hydroxymethyl-3-methyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-3-ol (**66a**)



To a stirred solution of **61a** (73.7 mg, 260 μmol) and H<sub>2</sub>O (23 μl, 1.28 mmol) in THF(1.3 mL) at 0 °C was added (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-methylproline (3.8 mg, 26.2 μmol). After stirred for 5.5 h at room temperature under an argon atmosphere, a solution of NaBH<sub>4</sub> (20.4 mg, 540 μmol) in EtOH (1.3 mL) was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. After 1 h at 0 °C, aqueous 2 M NaOH (1.3 mL) was added, and the mixture was concentrated *in vacuo*. This resulting mixture was extracted with EtOAc (30 mL x 2), washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/2) to give **66a** as white solids (55.1 mg, 193 μmol, 74%, 89% ee, *cis:trans* = 95:5); mp 88.0-90.0 °C; [α]<sub>D</sub><sup>22.7</sup> +57.2 (*c* 0.48 CHCl<sub>3</sub>, 89% ee); IR (KBr) 3855, 3840, 3485, 3385, 2962, 2917, 2875, 1595, 1340, 1225, 1156, 1096, 1041, 979, 820, 666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (3H, s), 1.46-1.53 (1H, ddd, *J* = 12.5, 7.5, 6.4 Hz), 1.92 (1H, dt, *J* = 12.8, 6.4 Hz), 2.45 (3H, s), 2.63 (1H, dd, *J* = 8, 5.2 Hz), 3.09 (1H, dd, *J* = 4.2, 3 Hz), 3.14 (1H, s), 3.21 (1H, ddd, *J* = 10.2, 7.4, 6.6 Hz), 3.61 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.3, 6.4 Hz), 3.93-3.98 (1H, m), 4.12 (1H, dt, *J* = 12.4, 4.6 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.56, 26.32, 39.02, 46.89, 62.60, 67.39, 78.83, 127.53, 129.83, 133.18, 144.04; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S : 286.1113 (M+H<sup>+</sup>). Found : 286.1091.

The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 75/25, 0.5 mL / min, retention time for (2*R*,3*R*) : 15.6 min, (2*S*,3*S*) : 23.7 min. The diastereomeric ratio was determined by comparison of integrated area of the peaks (*cis* : 0.98 ppm, *trans* : 1.31 ppm in CDCl<sub>3</sub>) in <sup>1</sup>H-NMR data of the crude product.

*N*-Methoxy-*N*-methylacrylamide (**68**)



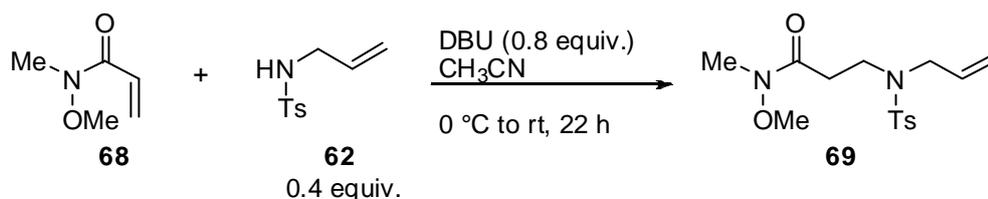
Prepared according to the literature procedure<sup>63</sup>.

To a stirred solution of acryloyl chloride (19 mL, 234 mmol) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (25.2 g, 258 mmol) in chloroform (500 mL) at 0 °C was added dropwise pyridine (42 mL, 519 mmol). After stirred for 1 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo* and 1 M aqueous HCl was added to

実験の部

the residue. The resulting mixture was extracted with a 1:1 mixture of ether and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 mL x 2). The organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) and brine (100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was distilled to give the amide **68** (12.7 g, <104 mmol, bp 82-83 °C under 63 mmHg) containing small amount of pyridine which was used for the next reaction without further purification.

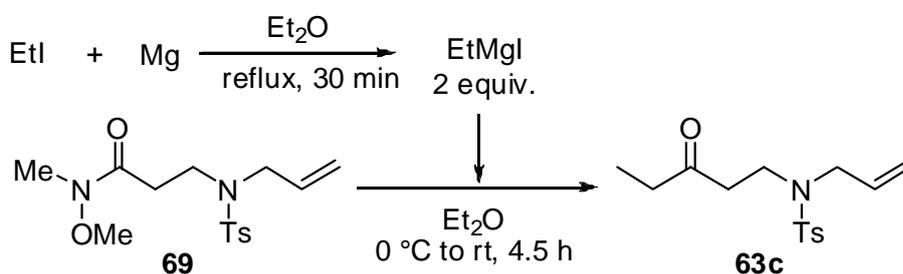
3-[Allyl-(toluene-4-sulfonyl)-amino]-*N*-methoxy-*N*-methylpropionamide (**69**)



To a solution of **68** (12.7 g, <104 mmol) and **62** (20 g, 94.7 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (200 mL) at 0 °C was added dropwise DBU (2.8 mL, 18.9 mmol). After stirred for 22 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and the mixture was diluted with EtOAc (500 mL x 2). The organic layers were dried over with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc =2/3) to give ketone **69** (28 g, 85.8 mmol, 37% in 2steps from acryloyl chloride) as a colorless oil: IR (neat) 2978, 2938, 1660, 1597, 1419, 1389, 1339, 1158, 1091, 990, 923, 816, 746, 664 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (3H, s), 2.80 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.16 (3H, s), 3.40 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (2H, dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz), 5.14 (1H, dq, *J* = 10.0, 1.4 Hz), 5.19 (1H, dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 5.65 (1H, ddt, *J* = 17, 10.2, 6.5 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.42, 31.92, 32.31, 43.31, 51.79, 61.25, 119.07, 127.13, 129.65, 132.99, 136.46, 143.27, 172.00; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : 327.1379 (M+H<sup>+</sup>). Found : 327.1358.

The representative procedure for Grignard Reaction (C)

*N*-Allyl-4-methyl-*N*-(3-oxopentyl)-benzenesulfonamide (**63c**)

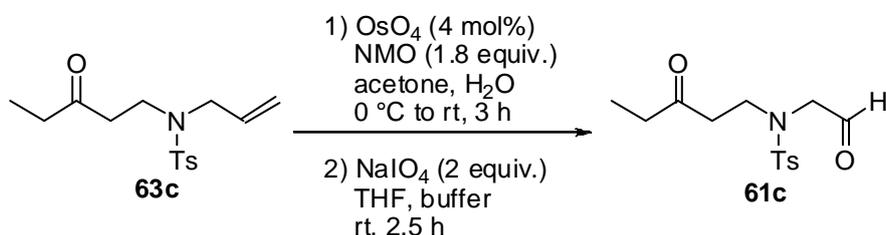


To a mixture of Mg (83.2 mg, 3.42 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1 mL) at room temperature was added dropwise a solution of EtI (250 μL, 3.22 mmol) in Et<sub>2</sub>O (1 mL) under an argon atmosphere and the resulting mixture was heated to reflux for 30 min. This prepared Grignard reagent he solution was cooled to room temperature to give grignard reagent in Et<sub>2</sub>O. This Grignard reagent (1.6 M in Et<sub>2</sub>O, 0.5 mL, 0.8 mmol) was added to a solution of Weinreb amide **69** (130.2 mg, 0.40 mmol) in Et<sub>2</sub>O (0.5 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. After stirred for 4.5 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) and the resulting mixture

実験の部

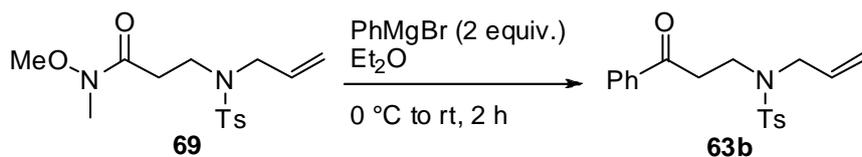
was extracted with EtOAc (25 mL). The organic layer was washed with brine (7 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc= 4/1) to give **63c** as a yellow oil (106 mg, 360 μmol, 90%): IR (neat) 2978, 2938, 1713, 1643, 1597, 1494, 1451, 1418, 1379, 1340, 1305, 1218, 1158, 1091, 1037, 993, 921, 872, 847, 816, 756, 662 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.39-2.45 (5H, m), 2.78 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.33 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.78 (2H, dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz), 5.12-5.20 (2H, m), 5.59-5.69 (1H, m), 7.31 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54, 21.48, 36.20, 42.25, 42.52, 51.92, 119.12, 127.16, 129.72, 133.04, 136.26, 143.40, 209.61; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S : 296.1320 (M+H<sup>+</sup>). Found : 296.1306.

4-Methy-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(3-oxopentyl)benzenesulfonamide (**61c**)



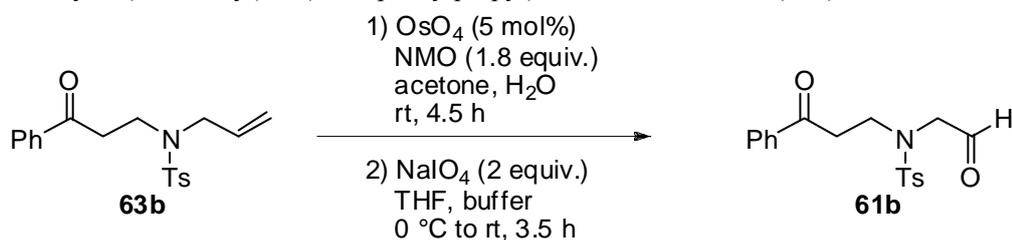
Prepared according to the representative procedure A described above. 83% yield as a colorless oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.41-2.47 (5H, m), 2.85 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.39 (3H, t, *J* = 6.2 Hz), 4.00 (2H, s), 7.33 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.52 (1H, s).

*N*-Allyl-4-methyl-*N*-(3-oxophenylpropyl)benzenesulfonamide (**63b**)



Prepared according to the representative procedure C described above. 88% yield as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (3H, s), 3.36 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.51 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 3.85 (2H, d, *J* = 6 Hz), 5.15 (1H, dd, *J* = 1.0, 10.2 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 1.4, 10.2 Hz), 5.69 (1H, ddt, *J* = 6.4, 10.2, 16.6 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 7.2 Hz).

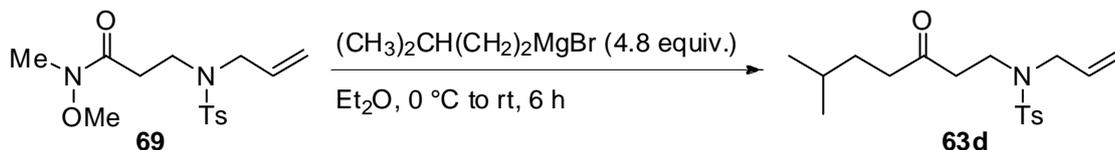
4-Methy-*N*-(2-oxoethyl)-*N*-(3-oxophenylpropyl)benzenesulfonamide (**61b**)



実験の部

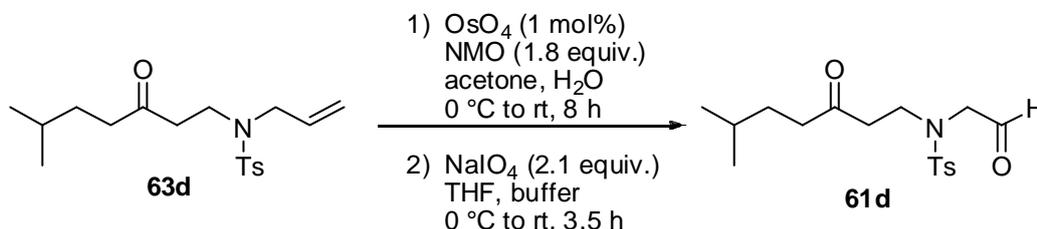
Prepared according to the representative procedure A described above. 72% yield as a colorless oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.44 (3H, s), 3.43 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.07 (2H, s), 7.33 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.48 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.59 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 9.55 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

*N*-Allyl-4-methyl-*N*-(6-methyl-3-oxoheptyl)benzenesulfonamide (**63d**)



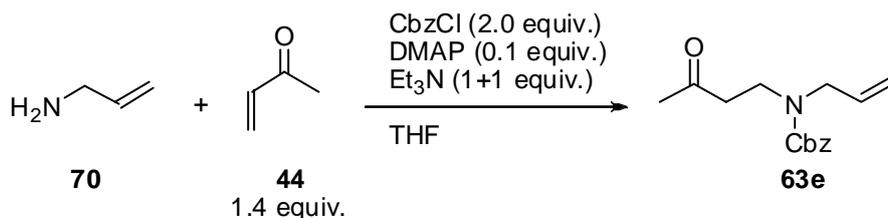
Prepared according to the representative procedure C described above. 78% yield as a colorless oil: IR (neat) 2956, 2870, 1712, 1655, 1598, 1494, 1450, 1418, 1384, 1342, 1305, 1159, 1091, 1048, 987, 922, 816, 755, 662  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (6H, dd,  $J = 6.4, 1.2$  Hz), 1.40-1.55 (6H, m), 2.38 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.33 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.79 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 5.12-5.20 (2H, m), 5.59-5.69 (1H, m), 7.30 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.68 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.30, 22.13, 27.43, 32.19, 40.95, 42.29, 51.69, 118.92, 126.99, 129.57, 132.91, 136.21, 143.23, 209.19; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ : 338.1790 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 338.1781.

4-Methyl-*N*-(6-methyl-3-oxoheptyl)-*N*-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (**61d**)



Prepared according to the representative procedure A described above. Quant. yield as a colorless oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.41-1.54 (3H, m), 2.40 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.38 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 4.00 (2H, d,  $J = 0.4$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 9.52 (1H, t,  $J = 1.0$  Hz).

Benzyl allyl-(3-oxobutyl)-carbamate (**63e**)

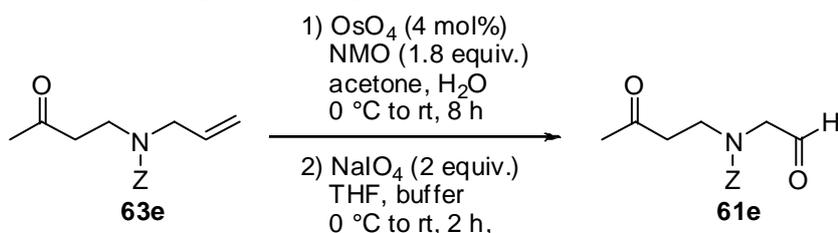


Prepared according to the literature Procedure<sup>64</sup>. 85% yield as a yellow oil: IR (neat) 3837, 3478, 2953, 1699, 1559, 1540, 1472, 1417, 1363, 1241, 1165, 1138, 1054, 997, 920, 769, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of conformational isomer)  $\delta$  2.09 (3H, brs, minor isomer), 2.15 (3H, s, major isomer), 2.67 (2H,

実験の部

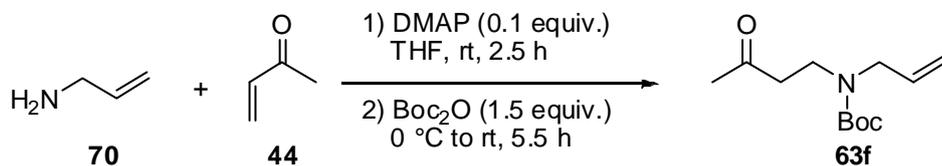
brs, major isomer), 2.77 (2H, br, major isomer), 3.49 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.91 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 5.12-5.14 (4H, brs), 5.75-5.79 (1H, br), 7.29-7.37 (5H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mixture of conformational isomer)  $\delta$  14.05, 20.88, 30.04, 41.34, 42.15, 42.46, 41.63, 50.30, 116.51, 117.08, 126.75, 127.28, 127.61, 127.80, 128.30, 128.33, 133.43, 133.59, 136.51, 141.07, 155.78, 170.97, 206.85, 207.24, 30.16, 41.43, 42.25, 42.55, 41.73, 50.40, 62.22, 67.05; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : 262.1443 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found: 262.1451.

Benzyl (3-oxobutyl)-(2-oxoethyl)carbamate (**61e**)



Prepared according to the representative procedure A described above. 83% yield as a yellow oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mixture of conformational isomer)  $\delta$  2.10 (3H, s, minor), 2.15 (3H, s, major), 2.74 (2H, t,  $J = 6$  Hz, minor), 2.84 (2H, t,  $J = 6$  Hz, major), 3.53-3.57 (2H, m), 4.19 (2H, s, major), 4.21 (2H, s, minor), 5.08 (2H, s, major), 5.17 (2H, s, minor), 7.25 (5H, m), 9.49 (1H, s, major), 9.55 (1H, s, minor).

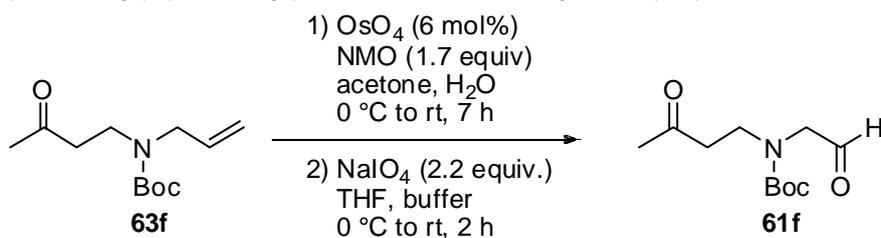
Allyl-(3-oxobutyl)-carbamic acid *tert*-butyl-ester (**63f**)



To a stirred solution of DMAP (73.3 mg, 0.60 mmol) and methyl vinyl ketone (0.75 mL, 9.00 mmol) in THF (30 mL) at room temperature was added dropwise allylamine (0.45 mL, 6.00 mmol). After stirred for 2.5 h,  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.97 g, 9.03 mmol) was added to the reaction mixture at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After further 5.5 h, the reaction was quenched with 10% aqueous citric acid. The resulting mixture was extracted with EtOAc (100 mL), washed with brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **63f** (929 mg, 4.09 mmol, 68%) as a colorless oil:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 and 1.54 (9H, s), 2.17 and 2.17 (3H, s), 2.76 and 2.84 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.49 and 3.51 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.91 and 3.94 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz), 5.19-5.26 (2H, m), 5.72-5.85 (1H, m).

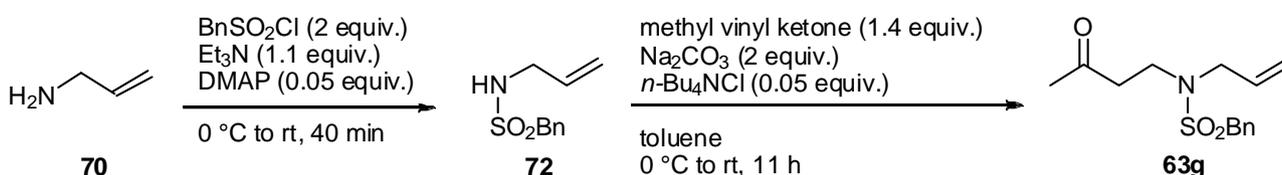
実験の部

(3-Oxobutyl)-(2-oxoethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (**61f**)



Prepared according to the representative A described above. 46% yield as a yellow oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 and 1.48 (9H, s), 2.15 and 2.16 (3H, s), 2.74 and 2.80 (2H, t, *J* = 6 Hz), 3.48 and 3.51 (2H, t, *J* = 6 Hz), 4.05 and 4.10 (2H, s), 9.49 and 9.53 (1H, s).

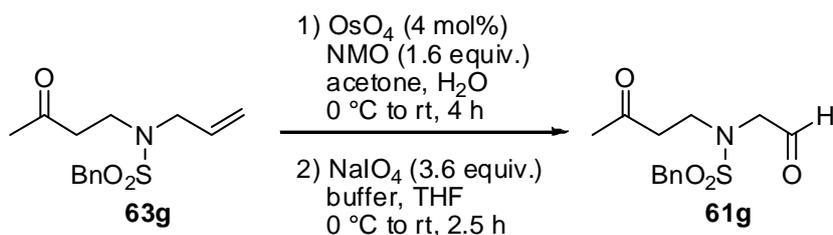
*N*-Allyl-*N*-(3-oxobutyl) phenylmethanesulfonamide (**63g**)



To a stirred solution of allyl amine (0.1 mL, 1.33 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.2 mL, 1.43 mmol) and DMAP (8.1 mg, 66.3 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.7 mL) at 0 °C was added BnSO<sub>2</sub>Cl (253 mg, 1.33 mmol). After stirred for 40 min at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) and the resulting mixture was extracted with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was used for the next step without further purification. To a mixture of the above crude product, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 mg, 2.66 mmol), and *n*-Bu<sub>4</sub>NCl (18.4 mg, 66.2 μmol) at 0 °C in toluene (7 mL) was added dropwise 3-butene-2-one (150 μL, 1.80 mmol). After stirred for 11 h at room temperature, the reaction was quenched with water (7 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc (25 mL). The organic layer was washed with brine (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1.5/1) to give **63g** as a colorless oil (396 mg, 1.41 mmol, quant.): IR (neat) 3628, 3065, 2979, 2926, 1714, 1646, 1559, 1542, 1496, 1456, 1418, 1382, 1335, 1202, 1149, 1127, 1019, 932, 826, 797, 738, 699 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09 (3H, s), 2.64 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.28 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.59 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 4.24 (3H, s), 5.17 (1H, dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 17.0, 1.4 Hz), 5.60 (1H, ddt, *J* = 17.2, 10.0, 6.7 Hz), 7.38 (5H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 30.12, 42.73, 43.54, 51.91, 57.83, 119.09, 128.75, 128.78, 129.00, 130.65, 133.62, 206.78; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S : 282.1164 (M+H<sup>+</sup>). Found : 282.1164.

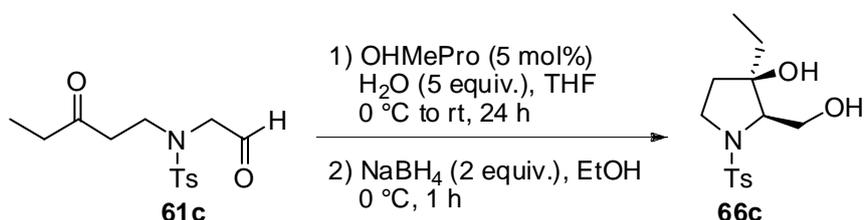
実験の部

*N*-(3-Oxobutyl)-*N*-(2-oxoethyl) phenylmethanesulfonamide (**61g**)



Prepared according to the representative procedure A described above. 73% yield as a yellow oil. The aldehyde was used for next reaction without further purification: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.12 (3H, s), 2.73 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.35 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.93 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.39-7.44 (5H, m), 9.42 (1H, s).

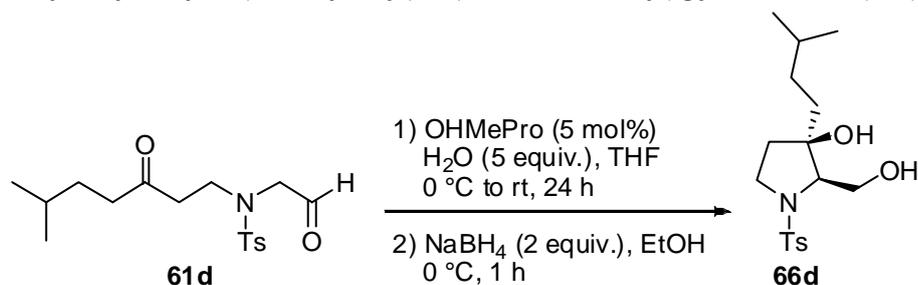
3-Ethyl-2-hydroxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl) pyrrolidin-3-ol (**66c**)



Prepared according to the representative procedure B described above. 61% yield, dr = 90:10, 83% ee as white solids: mp. 78-81 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20.8</sup> -63.3 (*c* 0.31 CHCl<sub>3</sub>, 80% ee); IR (KBr) 3518, 3346, 2931, 1597, 1457, 1337, 1166, 1092, 1064, 1011, 812, 742, 711, 670 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.76 (3H, t, *J* = 7 Hz), 1.10 (1H, sextet, *J* = 7.2 Hz), 1.23 (1H, sextet, *J* = 7.3 Hz), 1.43-1.50 (1H, m), 1.81-1.88 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.92-2.95 (1H, m), 3.18-3.25 (3H, m), 3.59 (1H, dt, *J* = 10.4, 6.9 Hz), 3.90-3.96 (1H, m), 4.10 (1H, dt, *J* = 12.0, 4.6 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67, 21.55, 31.55, 36.69, 46.91, 62.84, 65.98, 81.56, 127.50, 129.80, 133.42, 144.00; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S: 300.1270 (M+H<sup>+</sup>). Found: 300.1255.

The HPLC analysis of acetyl derivative was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, 0.3 mL / min, retention time for major isomer: 34.6 min, minor isomer: 38.2 min). The diastereomeric ratio was determined by comparison of integrated area of the peaks (major: 0.77 ppm, minor: 0.90 ppm in CDCl<sub>3</sub>) in <sup>1</sup>H-NMR data of the purified product.

2-Hydroxymethyl-3-(3-methylbutyl)-1-(toluene-4-sulfonyl) pyrrolidin-3-ol (**66d**)



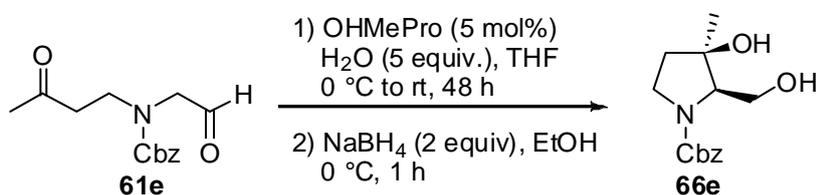
Prepared according to the representative procedure B described above. 67% yield, dr = >99:1, 76% ee as white solids: mp. 75-78 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20.8</sup> -51.8 (*c* 0.29 CHCl<sub>3</sub>, 76% ee); IR (KBr) 3498, 3351, 2936, 1596, 1464, 1387,

実験の部

1335, 1228, 1163, 1090, 1037, 997, 822, 687, 655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72 (6H, t,  $J = 6.8$  Hz), 0.94-1.12 (4H, m), 1.25 (1H, septet,  $J = 6.5$  Hz), 1.50-1.57 (1H, m), 1.87 (1H, dt,  $J = 12.4, 7.3$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.90 (1H, br), 3.15-3.21 (3H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.92 (2H, d,  $J = 11.6$  Hz), 4.08 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.48, 22.14, 22.41, 28.16, 31.94, 36.79, 36.94, 46.77, 63.01, 66.13, 81.14, 127.56, 129.82, 133.22, 144.05; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$  : 342.1739 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 342.1712.

The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 85/15, 0.3 mL / min, retention time for major isomer : 27.0 min, minor isomer : 31.1 min). The diastereomeric ratio was determined  $^1\text{H-NMR}$  data of the crude product.

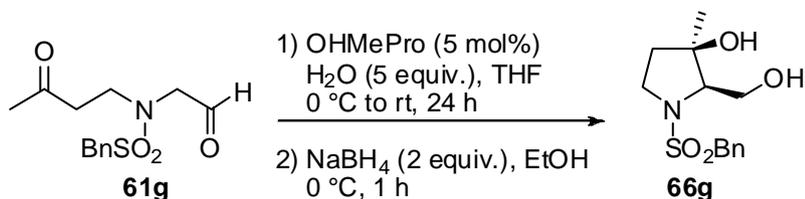
Benzyl-3-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-methylpyrrolidine-1-carboxylate (**66e**)



Prepared according to the representative procedure C described above. 49% yield, dr = 89:11, 80% ee as a colorless oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22.0}$  -45.4 (*c* 0.71  $\text{CHCl}_3$ , 80% ee); IR (neat) 3388, 2964, 1671, 1558, 1456, 1418, 1118, 1035, 863, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 60 deg, mixture of conformational isomer, major isomer)  $\delta$  0.95 (3H, s), 1.18-1.23 (1H, m), 1.47-1.52 (1H, m), 3.16-3.96 (5H, m), 5.04 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 6.95-7.35 (5H, m);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , mixture of conformational isomer, major isomer)  $\delta$  26.15, 38.71, 45.10, 62.13, 67.23, 68.10, 77.86, 137.24, 128.32, 128.69, 156.33; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$  : 266.1392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 266.1383.

The HPLC analysis of *N*-toluenesulfonyl derivative was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 75/25, 0.5 mL / min, retention time for major isomer : 15.6 min, minor isomer : 23.7 min). The diastereomeric ratio was determined by yield of isolated product.

2-Hydroxymethyl-3-methyl-1-phenylmethanesulfonyl-pyrrolidin-3-ol (**66g**)



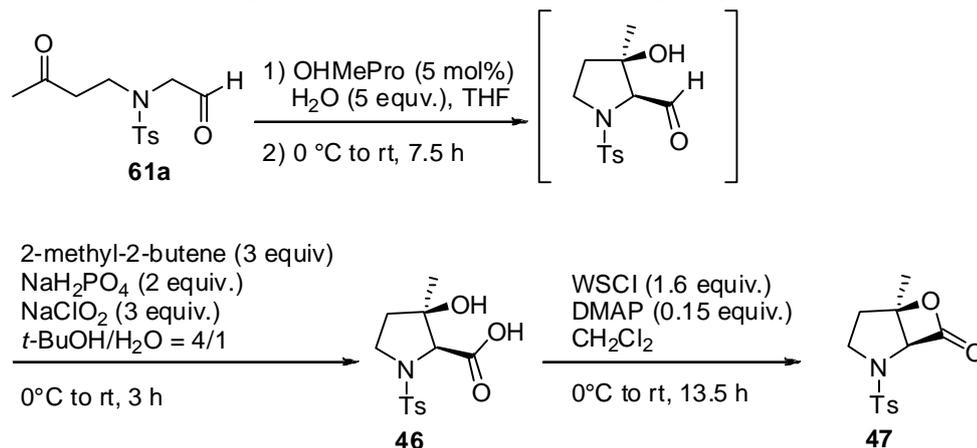
Prepared according to the representative procedure C described above. 89% yield, dr = 94:6, 84% ee as white solids: mp. 102-105  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.9}$  -24.3 (*c* 0.59  $\text{CHCl}_3$ , 84% ee); IR (KBr) 3352, 2976, 2909, 2858, 1456, 1335, 1242, 1142, 1055, 932, 852, 792, 773, 742, 695, 662  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (3H, s), 1.70-1.78 (1H, m), 1.87 (1H, ddd,  $J = 4.0, 6.6, 12.6$  Hz), 2.46 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.27- 3.40 (4H, m), 3.76 (1H, ddd,  $J = 2.4, 7.2, 12.4$  Hz), 3.86 (1H, ddd,  $J = 4.0, 6.4, 12.6$  Hz), 4.28-4.36 (2H, m), 7.39-7.46 (5H, m);

実験の部

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.25, 39.90, 47.28, 57.56, 61.08, 67.35, 79.55, 129.07, 128.93, 128.81, 130.67.; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 286.1113 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 286.1094.

The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 75/25, 0.5 mL / min, retention time for major isomer : 24.1 min, minor isomer : 16.1 min). The diastereomeric ratio was determined by comparison of integrated area of the peaks (major : 1.34 ppm, minor : 1.42 ppm in  $\text{CDCl}_3$ ) in  $^1\text{H}$ -NMR data of the purified product.

(1*S*,5*R*)-5-Methyl-2-(*p*-tolylsulfonyl)-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-one (**47**)



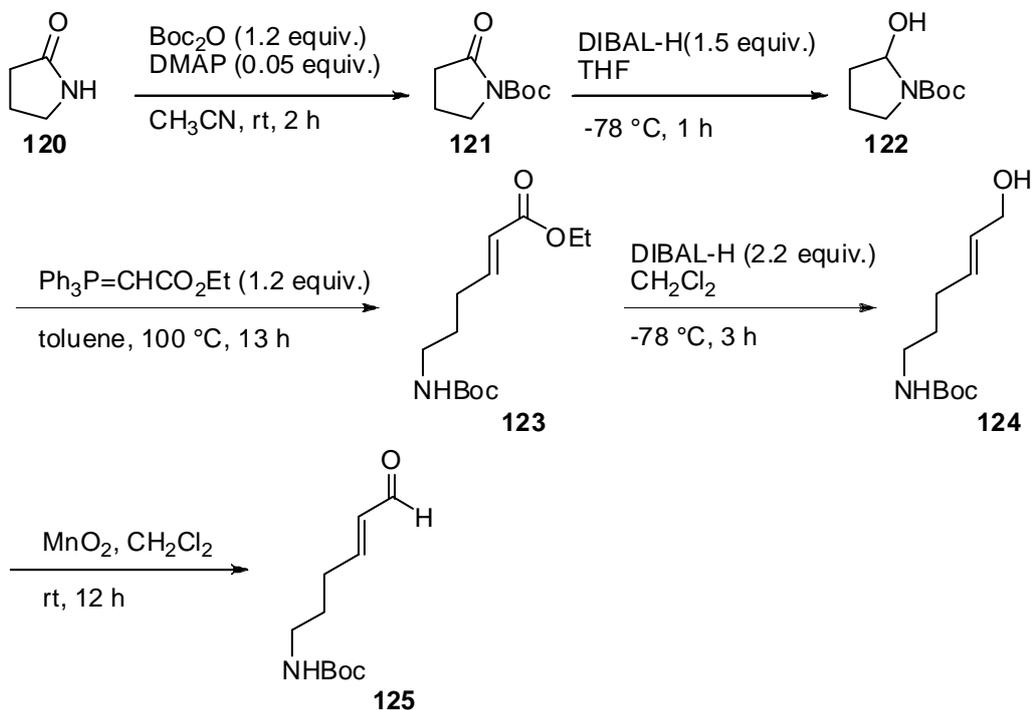
To a stirred solution of **61a** (1.42g, 4.99 mmol) and  $\text{H}_2\text{O}$  (450  $\mu\text{l}$ , 25.0 mmol) in THF(25 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  was added (2*S*,3*R*)-3 Hydroxy-3-methylproline (27.0 mg, 186  $\mu\text{mol}$ ) and the mixture was stirred for 7.5 h at room temperature under an argon atmosphere. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the obtained residue was dissolved in *t*-BuOH (20.5 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (4.1 mL), and 2-methyl-2-butene (1.6 mL, 15.1 mmol),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1.20 g, 9.97 mmol) and  $\text{NaClO}_2$  (1.36 g, 15.0 mmol) were added portionwise to the mixture at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirred for 3 h at room temperature, the solution was acidified with aqueous HCl (1 N in  $\text{H}_2\text{O}$ ), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL), dried over with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo* to give the carboxylic acid **46**.

To a stirred solution of the above carboxylic acid **46** and DMAP (152 mg, 1.24 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) was added portionwise WSCI (1.55 g, 8.06 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After stirred for 13.5 h at room temperature, the solution was acidified with 10% aqueous citric acid, and extracted with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give the lactone **47** (914 mg, 3.25 mmol, 66% yield in 3 steps) as white solids. The solids were recrystallized from EtOAc/*n*-hexane to give white crystals (584 mg, 2.07 mmol, 42% yield, 98% ee): mp. 127-129  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{24.6}$  -127.1 (*c* 1.08  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (3H, s), 1.80 (1H, ddd,  $J$  = 8.3, 11.5, 14.3 Hz), 2.22 (1H, dd,  $J$  = 6.2, 14.2 Hz), 2.44 (3H, s), 3.15 (1H, dt,  $J$  = 6.0, 11.6 Hz), 3.99 (1H, dd,  $J$  = 8.4, 11.2 Hz), 5.08 (3H, s), 7.34 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.79 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.64, 21.58, 35.17, 46.70, 73.51, 87.32, 127.87, 129.79, 134.81, 144.46, 164.48; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : 282.0800 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 282.0772.

The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD (*n*-hexane/*i*-PrOH = 65/35, 0.5 mL / min, retention time for (1*S*,5*R*) : 18.1 min, (1*R*,5*S*) : 20.4 min).

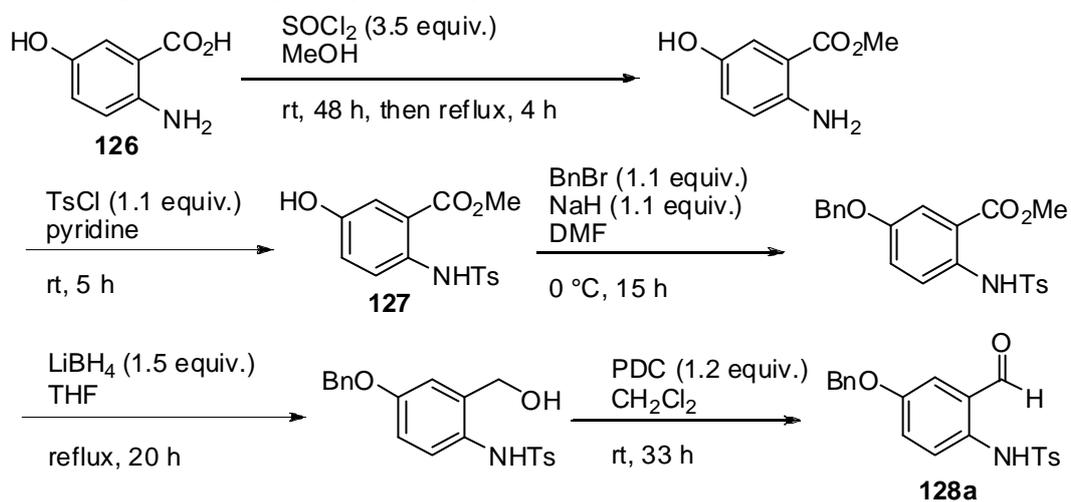
第3部に関する実験

*tert*-Butyl-(6-oxohex-4-enyl) carbamate (**125**)



Prepared according to the procedure of literature procedure<sup>65</sup>.

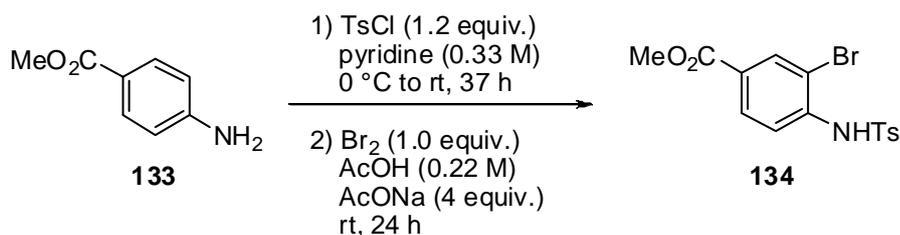
*N*-(4-Benzyloxy-2-formylphenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**128a**)



Prepared according to the procedure of literature procedure<sup>65</sup>.

実験の部

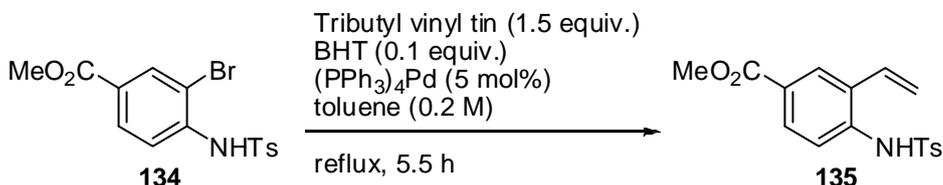
3-Bromo-4-(toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (**134**)



To a stirred solution of methyl *p*-aminobenzoate (500 mg, 3.31 mmol) in pyridine (10 mL) at 0 °C was added *p*-toluenesulfonyl chloride (761 mg, 3.99 mmol) and the mixture was allowed to gradually warm to room temperature. After stirring the mixture for 37 h, the mixture was quenched with H<sub>2</sub>O (5 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give tosylamide (1.34 g) as pink solids, which was used for next reaction without further purification: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.11 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, *J* = 8.8 Hz);

Bromine (0.17 mL, 3.32 mmol) was slowly added to a stirred solution of the above tosylamide (1.34 g) and NaOAc (1.09 g, 13.3 mmol) in AcOH (15 mL) at room temperature. After stirring for 24 h, the reaction was quenched with aqueous 50% NaOH at 0 °C. The resulting mixture was extracted with EtOAc, washed with aqueous 2 N NaOH and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 4/1 to 2/1) to give **134** (1.21 g, 3.16 mmol, 95%) as white solids: mp 124-126 °C; IR (ATR) 3342, 3274, 1711, 1597, 1492, 1432, 1375, 1333, 1285, 1264, 1217, 1161, 1115, 1088, 1038, 972, 894, 814, 759, 653 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (1H, s), 7.69 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 52.3, 113.8, 119.7, 127.2, 127.3, 129.8, 129.9, 134.0, 135.5, 138.7, 144.7, 165.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>S : 382.9827 (M<sup>+</sup>). Found : 382.9808;

4-(Toluene-4-sulfonylamino)-3-vinyl-benzoic acid methyl ester (**135**)

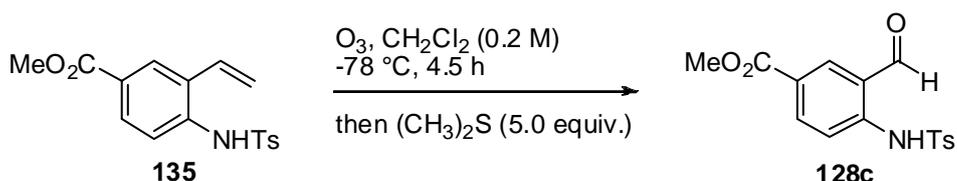


To a stirred solution of **134** (10.0 g, 28.7 mmol), BHT (632 mg, 2.87 mmol) and (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd (1.65 g, 1.43 mmol) in toluene (140 mL) was added tributyl(vinyl)tin (12.5 mL, 42.8 mmol) at room temperature under argon atmosphere and the mixture was heated to reflux for 5.5 h. The mixture was cooled to room temperature, filtered through a short pad of silica gel, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved to EtOAc, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was crystallized and purified by recrystallization from *n*-hexane/EtOAc to give **135** as yellow solids (4.37 g, 13.2 mmol, 46%). The mother liquor was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 6/1 to 2/1) to give **135** as

実験の部

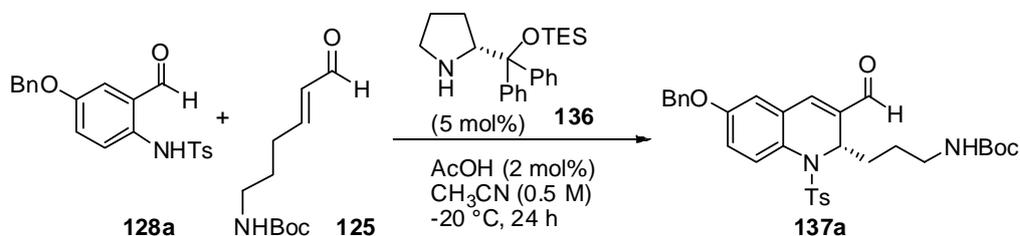
yellow solids (2.46 g, 7.42 mmol, 26%): mp. decomp. (>200 °C); IR (ATR) 3288, 1714, 1594, 1490, 1434, 1400, 1336, 1301, 1263, 1163, 1118, 1087, 915, 883, 815, 761, 704, 664 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.43 (1H, dd, *J* = 0.6, 11.4 Hz), 5.60 (1H, dd, *J* = 0.8, 17.6 Hz), 6.50 (1H, dd, *J* = 11.0, 17.6 Hz), 6.72 (1H, s), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 2.0 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 52.1, 119.9, 121.9, 126.9, 127.1, 128.8, 129.7, 129.7, 130.5, 130.8, 136.0, 137.5, 144.2, 166.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S : 382.0957 (M+H<sup>+</sup>). Found : 332.0956.

3-Formyl-4-(toluene-4-sulfonylamino)-benzoic acid methyl ester (**128c**)



**135** (2.00 g, 6.03 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) and cooled to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution at -78 °C until the solution turned blue. Oxygen was then bubbled through the solution until it turned colorless. The reaction was quenched with dimethyl sulfide (2.2 mL) and was warmed to room temperature. The mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with aqueous 0.5 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **128c** (1.84 g, 5.53 mmol, 92%) as white solids: mp 140-142 °C; IR (ATR) 3126, 1710, 1667, 1614, 1492, 1444, 1392, 1343, 1294, 1269, 1185, 1159, 1133, 1087, 978, 924, 872, 851, 802, 764, 734, 694, 658 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.55 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.27 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.81 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.14 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 9.90 (1H, s), 11.07 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 52.4, 116.8, 120.9, 124.5, 127.3, 129.9, 135.9, 136.5, 137.8, 143.5, 144.7, 165.2, 194.5; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>S : 334.0749 (M+H<sup>+</sup>). Found : 334.0746.

(2*S*)-6-Benzyloxy-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-3-formyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2-dihydroquinoline (**137a**)

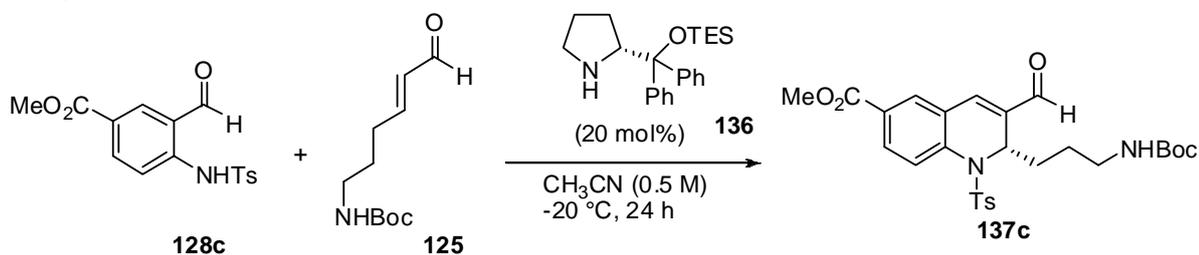


To a stirred solution of **125** (8.50 g, 39.9 mmol) and **136** (370 mg, 1.01 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (40 mL) and AcOH (23 μL, 0.40 mmol) at -20 °C was added **128a** (7.60 g, 19.9 mmol). After stirring the mixture for 24 h at -20 °C under an argon atmosphere, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography

## 実験の部

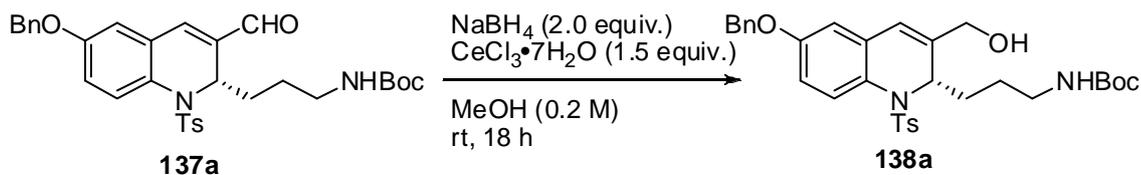
(*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **137a** (11.7 g, quant., 96% ee) as yellow amorphous powder:  $[\alpha]_D^{26} +207$  (*c* 0.66 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee); IR (neat) 3404, 2928, 1671, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-1.41 (11H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.12 (2H, dt, *J* = 6.8, 6.8 Hz), 4.56 (1H, br), 5.09 (2H, s), 5.19 (1H, dd, *J* = 4.4, 9.7 Hz), 6.61 (1H, s), 6.78 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.11 (1H, dd, *J* = 2.9, 9.0 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.34-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 9.12 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 25.7, 28.3, 28.4, 29.1, 39.7, 51.9, 70.4, 114.2, 118.0, 126.8, 127.5, 127.6, 128.2, 129.1, 135.3, 136.2, 139.0, 139.5, 143.6, 155.9, 157.4, 189.5, HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S : 576.2294 (M<sup>+</sup>). Found : 576.2298.  
The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD-H (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 mL / min, retention time for major : 17.7 min and minor: 23.6 min).

(2*S*)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)-3-formyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2-dihydro-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**137c**)



Prepared according to the procedure described above for **137a**. Quant. yield, 99% ee as brown amorphous powder:  $[\alpha]_D^{24.8} +305$  (*c* 0.414 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3402, 2976, 1674, 1633, 1511, 1439, 1363, 1276, 1246, 1203, 1159, 1107, 1088, 862, 808, 751, 705, 692, 662cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.38 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.56-1.77 (3H, m), 2.32 (3H, s), 3.11 (2H, dd, *J* = 6.6, 13.2 Hz) 3.96 (3H, s), 4.58 (1H, s), 5.31 (1H, dd, *J* = 4.4, 10.0 Hz), 6.80 (1H, s), 7.05 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 9.22 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 25.6, 28.4, 29.9, 39.8, 44.0, 52.1, 52.5, 126.6, 126.7, 128.0, 128.6, 129.4, 130.1, 132.5, 135.5, 138.7, 138.7, 139.2, 144.2, 155.9, 165.8, 189.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SK : 567.1567 (M+K<sup>+</sup>). Found : 567.1589.  
The HPLC analysis was carried out by using CHIRALCEL AD-H (*n*-hexane/*i*-PrOH = 80/20, 1.0 mL / min, Retention time for major isomer : 22.7 min, minor isomer : 26.6 min)

(2*S*)-6-Benzyloxy-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl-3-hydroxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2-dihydroquinoline (**138a**)

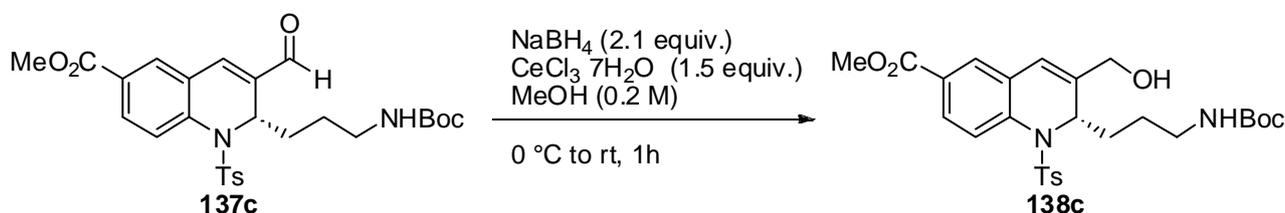


To a stirred solution of **137a** (1.05 g, 1.82 mmol) and CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.01 g, 2.71 mmol) in MeOH (9.1 mL) was added NaBH<sub>4</sub> (137 mg, 3.62 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with aqueous 1 M KHSO<sub>4</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was

実験の部

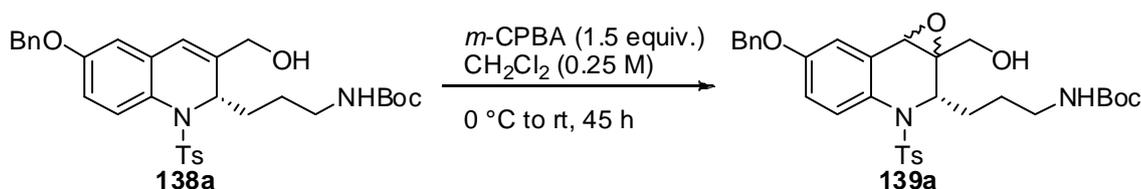
washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to give **138a** (1.05 g, quant.) as white amorphous powder:  $[\alpha]_D^{24} +5.67$  (*c* 1.04 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee); IR (neat) 3394, 2976, 2929, 1685, 1490, 1161 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.24-1.30 (1H, m), 1.40-1.49 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.88 (1H, br), 3.07 (1H, dq, *J* = 5.2, 14.4 Hz), 3.50-3.61 (1H, br), 3.89 (1H, dd, *J* = 4.4, 13.9 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 4.8, 13.6 Hz), 4.64 (1H, br), 4.97 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 5.04 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.91 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.29-7.45 (7H, m), 7.65 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 25.7, 27.0, 28.4, 38.5, 54.1, 63.2, 70.2, 79.4, 112.2, 113.8, 119.3, 124.9, 127.2, 127.5, 128.0, 128.6, 128.8, 129.0, 130.2, 135.7, 136.6, 141.9, 143.2, 156.8, 157.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S : 578.2451 (M<sup>+</sup>). Found : 578.2433.

(2*S*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-3-hydroxymethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2-dihydro-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**138c**)



Prepared according to the procedure described above for **138a**. Quant. yield as white amorphous powder:  $[\alpha]_D^{25} +104$  (*c* 0.45 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3393, 2932, 1685, 1598, 1518, 1437, 1392, 1348, 1274, 1200, 1160, 1089, 1033, 915, 853, 810, 768, 726, 704, 684, 659 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.22-1.60 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.47-1.60 (2H, m), 1.84 (1H, br, s), 2.33 (3H, s), 3.08 (1H, dt, *J* = 5.0, 14.8 Hz), 3.17-3.20 (1H, m), 3.62-3.64 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.92-4.06 (2H, m), 4.66 (1H, s), 5.16 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.94 (1H, s), 7.07 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.4, 25.5, 27.5, 28.3, 38.4, 52.1, 54.2, 62.9, 79.4, 118.7, 127.0, 127.1, 127.5, 127.9, 128.7, 128.8, 129.0, 135.7, 136.2, 142.4, 143.7, 156.9, 166.5; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S : 531.2165 (M+H<sup>+</sup>). Found : 531.2188.

(2*S*)-{3-[6-Benzyloxy-1a-hydroxymethyl-3-(toluene-4-sulfonyl)-1a,2,3,7b-tetrahydro-1-oxa-3-azacyclopropa[a]naphthalen-2-yl]propyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (**139a**)

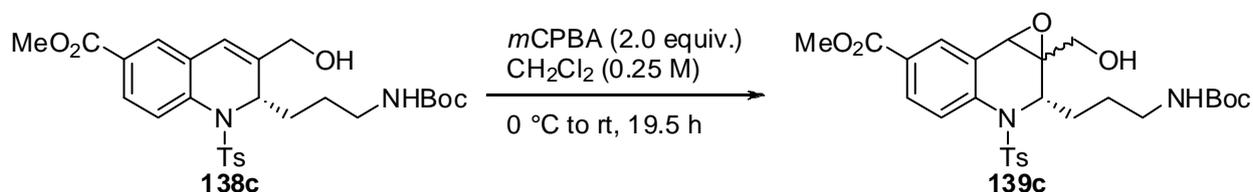


To a stirred solution of **138a** (7.09 g, 12.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49 mL) at 0 °C was added *m*-CPBA (4.53 g, 18.4 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 45 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed three times with water

実験の部

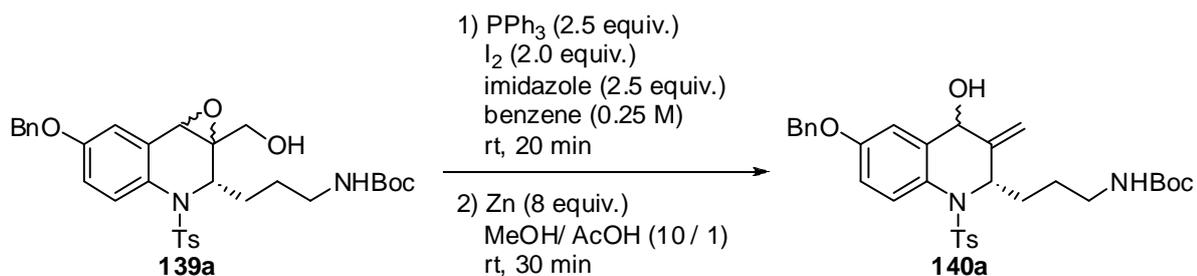
and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to give **139a** (5.94 g, 82%, dr = 63:37) as yellow amorphous powder: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -58.4 (*c* 0.53 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee, dr = 54:46); IR (neat) 3403, 2929, 1685, 1496, 1159 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01-1.08 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.09 (1H, dd, *J* = 5.4, 15.4 Hz), 3.43 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.47 (1H, s), 4.07 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 4.72 (1H, br), 4.89 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.03 (2H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* = 2.9, 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.33-7.45 (7H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 25.2, 26.7, 28.4, 38.7, 52.4, 53.8, 59.4, 62.0, 70.2, 79.4, 115.3, 115.5, 116.1, 126.1, 127.4, 127.5, 127.5, 127.8, 128.1, 128.2, 128.6, 128.8, 129.5, 135.4, 135.5, 136.3, 136.4, 143.0, 156.6, 156.7, 157.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S : 594.2400 (M<sup>+</sup>). Found : 594.2396.

(1*R*,2*S*,7*bR*)-and-(1*S*,2*S*,7*bS*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-1*a*-hydroxymethyl-3-(toluene-4-sulfonyl)-1*a*,2,3,7*b*-tetrahydro-1-oxa-3-aza-cyclopropa[*a*]naphthalene-6-carboxylic acid methyl ester (**139c**)



Prepared according to the procedure described above for **139a**. Quant. yield, dr = 85:15 as orange amorphous powder: [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -0.1 (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>, dr = 79:21); IR (ATR) 3394, 2951, 1685, 1615, 1519, 1436, 1393, 1346, 1277, 1205, 1160, 1088, 1035, 929, 882, 808, 751, 721, 703, 673 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer) δ 1.01-1.09 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.46-1.70 (3H, m), 2.34 (3H, s), 3.05-3.12 (2H, m), 3.43-3.56 (2H, m), 3.61 (1H, s), 3.91 (3H, s), 4.10 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.70 (1H, s), 5.02 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer) δ 21.6, 25.6, 26.7, 28.4, 38.7, 52.2, 52.5, 53.7, 62.1, 71.9, 79.6, 126.6, 126.9, 127.3, 128.0, 129.0, 130.7 x 2, 135.1, 138.0, 143.7, 156.8, 166.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S : 547.2114 (M+H<sup>+</sup>). Found : 547.2106;

(2*S*)-6-Benzyloxy-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-4-hydroxy-3-methylene-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (**140a**)

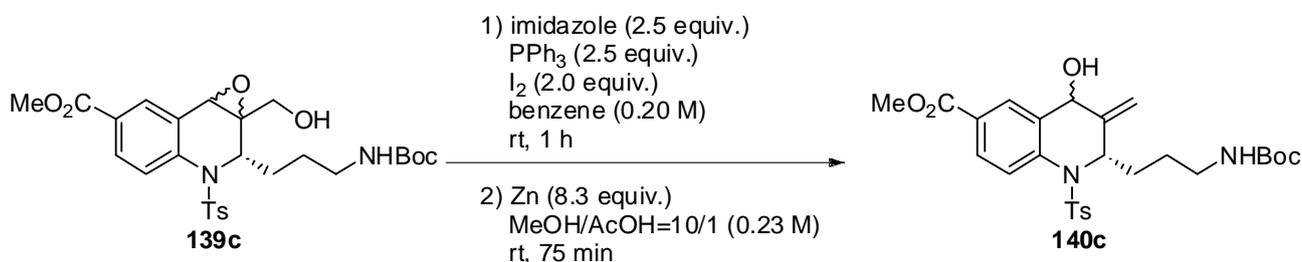


実験の部

To a stirred solution of **139a** (472 mg, 0.794 mmol, dr = 54:46) in benzene (3.2 mL) at room temperature were added imidazole (135 mg, 1.98 mmol), triphenylphosphine (520 mg, 1.98 mmol) and iodine (402 mg, 1.59 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

Activated Zn (415 mg, 6.35 mmol) was added to a stirred solution of the above residue in MeOH (4.0 mL) and AcOH (0.4 mL) at room temperature, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with aqueous 0.5 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **140a** (391 mg, 85%, dr = 51:49) as yellow amorphous powder: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -48.9 (*c* 0.56 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee, dr = 51:49); IR (neat) 3403, 2929, 1685, 1491, 1157 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.44-1.63 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.08-3.14 (2H, m), 4.47 (1H, br), 4.76-4.86 (1H, m), 4.99 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 5.04 (1H, s), 5.07 (2H, s), 6.97-7.01 (2H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.34-7.48 (5H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 8.6 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 26.5, 28.4, 30.4, 32.8, 39.7, 58.7, 62.6, 66.3, 67.0, 70.2, 79.1, 113.9, 114.6, 115.9, 125.8, 127.0, 127.3, 127.6, 128.1, 128.1, 128.3, 128.6, 128.8, 129.0, 129.3, 129.6, 134.8, 135.0, 135.8, 136.5, 136.6, 143.1, 143.5, 143.7, 157.6, 157.9; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S : 578.2451 (M<sup>+</sup>). Found : 578.2446.

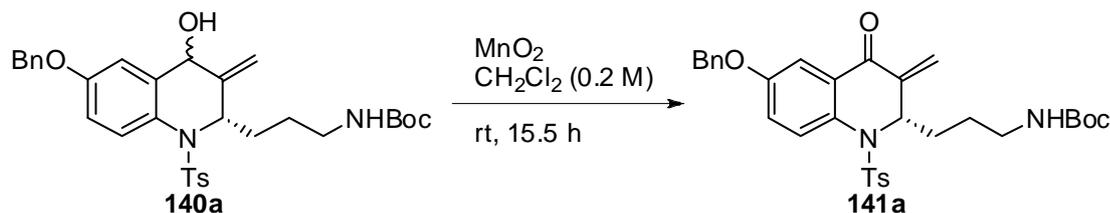
(2*S*,4*R*)-and-(2*S*,4*S*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-4-hydroxy-3-methylene-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**140c**)



Prepared according to the procedure described above for **140a**. 91% yield, dr = 80:20 as orange amorphous powder: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -6.76 (*c* 0.63 CHCl<sub>3</sub>, dr = 81:19); IR (ATR) 3391, 2977, 1687, 1609, 1517, 1436, 1346, 1265, 1160, 1088, 1036, 913, 856, 813, 769, 729, 703, 672 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.41-1.61 (4H, m), 1.41 (9H, s), 2.34 (3H, s), 3.10 (2H, brs), 3.93 (3H, s), 4.48 (1H, s), 5.00-5.22 (4H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer)  $\delta$  21.4, 26.3, 28.2, 30.3, 39.6, 52.1, 62.5, 66.5, 79.0, 113.2, 125.9, 127.7, 127.8, 129.1, 129.6, 130.7, 132.5, 135.1, 138.5, 142.0, 144.1, 155.9, 166.2; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SK : 569.1724 (M+K). Found : 569.1708.

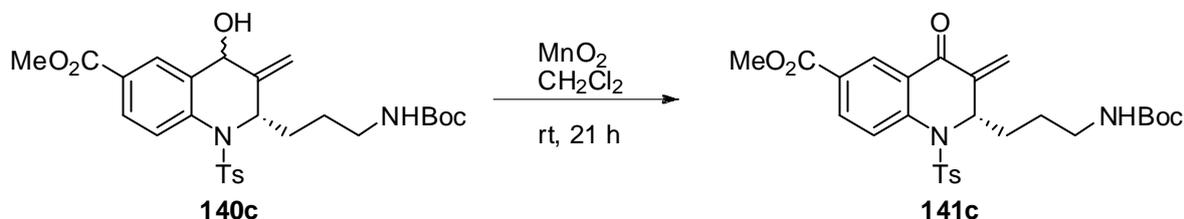
実験の部

(2*S*)-6-Benzyloxy-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-3-methylene-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-one (**141a**)



To a stirred solution of **140a** (2.60 g, 4.49 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.5 mL) at room temperature was added MnO<sub>2</sub> (18.2 g) and the reaction mixture was stirred for 15.5 h. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **141a** (2.18 g, 84%) as yellow amorphous powder:  $[\alpha]_D^{26} +113$  (*c* 0.65 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee); IR (neat) 3420, 2976, 1682, 1485, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.37-1.46 (1H, m), 1.59-1.69 (3H, m), 2.33 (3H, s), 3.07-3.22 (2H, m), 4.51 (1H, br), 5.03-5.06 (1H, m), 5.11 (2H, Abq, *J* = 11.4, 15.2 Hz), 5.27 (1H, s), 5.96 (1H, s), 7.08 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 3.3, 9.0 Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.4, 26.5, 28.2, 32.1, 39.2, 60.6, 70.3, 78.9, 111.1, 122.7, 124.2, 127.5, 127.6, 128.1, 128.5, 128.9, 129.4, 129.9, 132.7, 134.1, 136.0, 141.0, 144.0, 155.8, 157.5, 181.3; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S : 576.2294 (M<sup>+</sup>). Found : 576.2329.

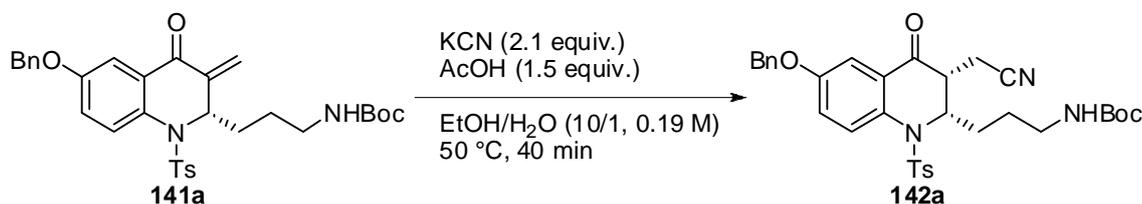
(2*S*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-3-methylene-4-oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**141c**)



Prepared according to the procedure described above for **141a**. Quant. yield as white amorphous powder:  $[\alpha]_D^{21} +143$  (*c* 0.36 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3394, 2925, 1684, 1607, 1684, 1607, 1508, 1424, 1361, 1255, 1164, 1088, 963, 813, 766, 727, 704, 673 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.38-1.68 (4H, m), 1.41 (9H, s), 2.33 (3H, s), 3.08-3.24 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.49 (1H, s), 5.17 (1H, s), 5.34 (1H, s), 6.03 (1H, s), 7.10 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.29 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.27 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 8.58 (1H, d, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.5, 26.6, 28.3, 32.2, 39.3, 52.4, 60.9, 79.2, 124.7, 127.3, 127.4, 127.7, 128.6, 129.7, 134.7, 135.1, 140.7, 143.2, 144.6, 155.9, 165.6, 181.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S : 529.2008 (M+H<sup>+</sup>). Found : 529.1995.

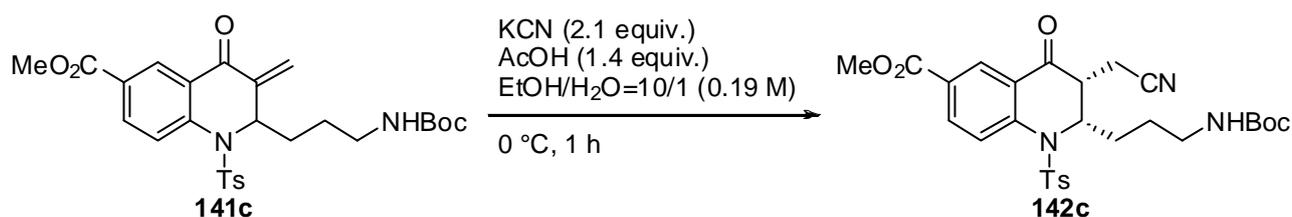
実験の部

(2*S*,3*R*)-6-Benzyloxy-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-propyl)-3-cyanomethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-one (**142a**)



To a stirred solution of **141a** (2.02 g, 3.50 mmol) in EtOH (17.5 mL) at room temperature were added KCN (0.480 g, 7.37 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.75 mL) and AcOH (0.3 mL, 5.24 mmol) and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 40 min. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **142a** (2.09 g, 99%, dr = 90:10) as yellow amorphous powder:  $[\alpha]_D^{25} +48.0$  (*c* 0.55 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee, dr =90:10); IR (neat) 3404, 2976, 1691, 1487, 1161 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.32 (1H, m), 1.38-1.48 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.66 (2H, dt, *J* = 8.1, 13.4 Hz), 2.26 (1H, dd, *J* = 9.2, 17.6 Hz), 2.41 (3H, s), 2.53 (1H, dt, *J* = 4.9, 9.7 Hz), 2.86 (1H, dd, *J* = 4.8, 17.8 Hz), 3.04-3.12 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 4.51 (1H, br), 4.80 (1H, dt, *J* = 3.8, 12.8 Hz), 5.08 (2H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.33-7.45 (6H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 9.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 21.5, 23.0, 26.5, 28.2, 39.1, 44.8, 58.5, 70.3, 79.0, 110.5, 117.2, 123.7, 125.1, 126.7, 127.1, 127.5, 128.1, 128.2, 128.6, 130.0, 130.3, 132.4, 135.9, 136.3, 144.8, 156.0, 156.6, 190.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : 603.2403 (M<sup>+</sup>). Found : 603.2431.

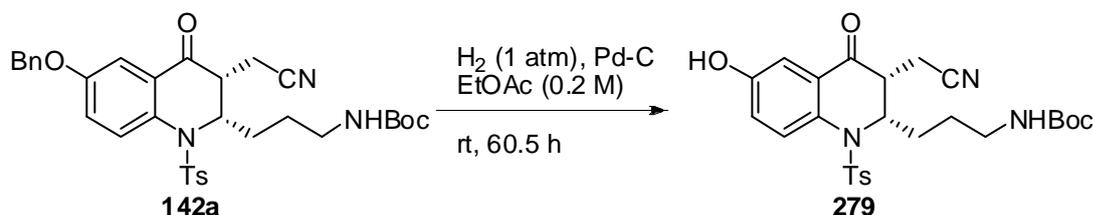
(2*S*,3*R*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propyl)-3-cyanomethyl-4-oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-*o*-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**142c**)



Prepared according to the procedure described above for **142a**. 90% yield, dr = 94:6 as yellow amorphous powder:  $[\alpha]_D^{20} +25.2$  (*c* 0.48 CHCl<sub>3</sub>, dr = 94:6); IR (ATR) 3376, 2929, 1698, 1608, 1516, 1426, 1363, 1257, 1163, 1086, 1010, 917, 814, 767, 750, 705, 667 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.68 (4H, m), 1.40 (9H, s), 2.33 (1H, dd, *J* = 10.0, 17.6 Hz), 2.42 (3H, s), 2.57 (1H, ddd, *J* = 4.8, 4.8, 9.2 Hz), 2.90 (1H, dd, *J* = 4.8, 17.2 Hz), 3.05-3.20 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.11 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 8.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 21.7, 23.1, 26.7, 28.3, 39.1, 45.3, 52.5, 58.4, 79.3, 117.1, 123.5, 125.5, 126.9, 127.5, 129.2, 130.6, 136.1 x 2, 142.8, 145.5, 156.1, 165.4, 190.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S : 556.2117 (M+H<sup>+</sup>). Found : 556.2131.

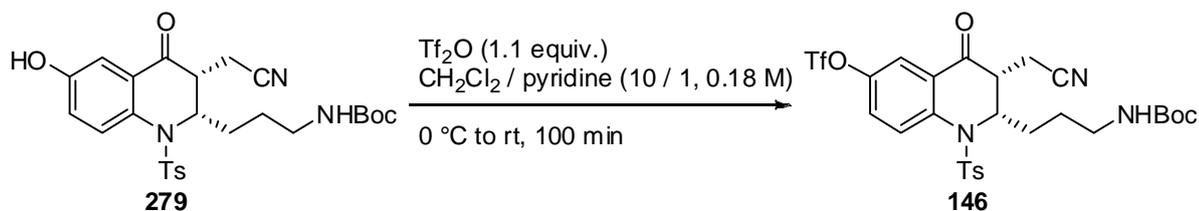
実験の部

(2*S*,3*R*)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-3-cyanomethyl-6-hydroxy-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-one (**279**)



To a stirred solution of **142a** (292 mg, 0.484 mmol, dr = >90:10) in EtOAc (2.4 mL) at room temperature was added Pd-C (29.2 mg) and the reaction mixture was stirred for 60.5 h under an atmosphere of hydrogen. The reaction mixture was filtered through a Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1.5/1 to 1/1) to give **279** (255 mg, quant., dr = 92:8) as yellow amorphous powder:  $[\alpha]_D^{26} +79.0$  (*c* 0.52 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee, dr = 92:8); IR (neat) 3374, 2977, 1684, 1160 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.28 (1H, m), 1.40-1.45 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.69 (2H, m), 2.30 (1H, dd, *J* = 10.1, 17.6 Hz), 2.41 (3H, s), 2.51 (1H, dt, *J* = 4.4, 9.5 Hz), 2.85 (1H, dd, *J* = 5.3, 17.6 Hz), 3.07-3.18 (2H, m), 4.65 (1H, br), 4.78 (1H, dt, *J* = 3.8, 12.5 Hz), 6.60 (1H, br), 7.14 (1H, dd, *J* = 3.1, 9.0 Hz), 7.26-7.29 (3H, m), 7.59 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.3, 21.6, 23.1, 26.6, 28.3, 39.6, 44.8, 58.6, 80.0, 112.3, 117.5, 123.6, 125.3, 126.8, 128.2, 130.4, 131.3, 136.3, 144.9, 155.0, 156.7, 191.0; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : 514.2012 (M+H<sup>+</sup>). Found : 514.1994.

(2*S*,3*R*)-2-(3-*tert*-butoxycarbonylamino)propyl)-3-cyanomethyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-6-(trifluoromethanesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-one (**146**)

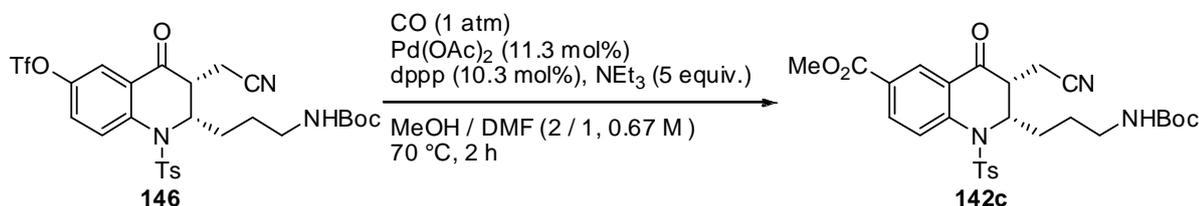


To a stirred solution of **279** (184 mg, 0.358 mmol, dr = 92:8) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) and pyridine (0.18 mL) at 0 °C was added dropwise Tf<sub>2</sub>O (67 μL, 0.398 mmol) and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 100 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with water, aqueous 1 M KHSO<sub>4</sub>, water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 3/1) to give **146** (166 mg, 72%, dr = >99:1) as white amorphous powder:  $[\alpha]_D^{26} +44.6$  (*c* 0.49 CHCl<sub>3</sub>, 96% ee, dr = >99:1); IR (neat) 3423, 2978, 1698, 1211, 1165, 1135 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.33 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.44-1.51 (1H, m), 1.61-1.63 (1H, m), 2.32 (1H, dd, *J* = 10.3, 17.9 Hz), 2.44 (3H, s), 2.55 (1H, dt, *J* = 5.1, 8.6 Hz), 2.87 (1H, dd, *J* = 4.8, 17.8 Hz), 3.03-3.11 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 4.53 (1H, br), 4.87 (1H, dt, *J* = 3.7, 11.4 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.53 (1H, dd, *J* = 2.9, 9.2 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 9.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.6, 23.0, 26.7, 28.2, 38.9, 45.1, 58.4, 79.2, 116.9, 119.8, 120.1, 125.1, 126.9, 128.1, 128.1, 130.6, 135.8, 138.9, 145.6, 146.6, 156.1, 189.4; HRMS (FAB, NBA) calcd for

実験の部

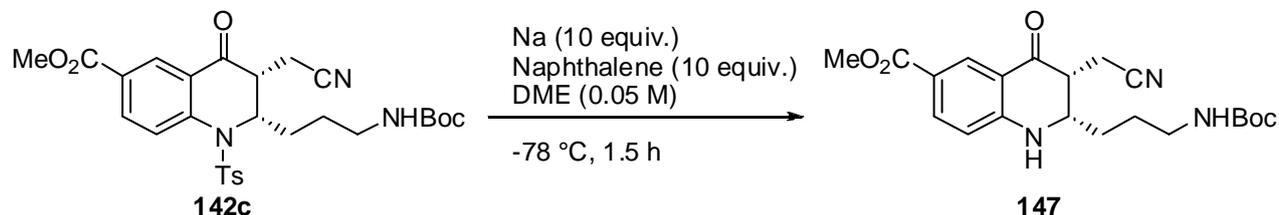
C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> : 646.1505 (M+H<sup>+</sup>). Found : 646.1482.

(2*S*,3*R*)-2-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-propyl)-3-cyanomethyl-4-oxo-1-(toluene-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydr  
o-quinoline-6-carboxylic acid methyl ester (**142c**)



To a stirred solution of **146** (45.8 mg, 70.9  $\mu$ mol, dr = >99:1) in DMF (0.71 mL) and MeOH (0.35 mL) at room temperature were added Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.8 mg, 8.02  $\mu$ mol), dppp (3.0 mg, 7.27  $\mu$ mol) and Et<sub>3</sub>N (50  $\mu$ L, 0.361 mmol), and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 2 h under atmosphere of carbon monoxide. Then the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with brine and filtered. The filtrate was diluted with EtOAc, washed with water, aqueous 1M KHSO<sub>4</sub>, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **142c** (17.9 mg, 45%, 96% ee dr = >99:1) as a yellow oil.

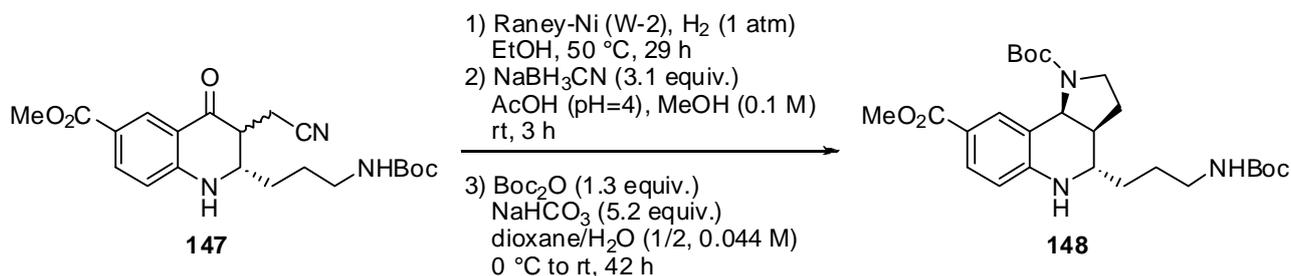
(2*S*,3*R*)-and-(2*S*,3*S*)-2-(3-*tert*-Buthoxycarbonylamino-propyl)-3-cyanomethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin  
e-6-carboxylic acid methyl ester (**147**)



A solution fo sodium naphthalenide was prepared from sodium (113 mg, 4.89 mmol) and naphthalene (637 mg, 4.97 mmol), in DME (4 mL) by stirring the mixture at -78 °C for 1 h under an argon atomospher. A solution of **142c** (278 mg, 0.500 mmol, dr = 94:6) in DME (6 mL) was added dropwise to the solution of sodium naphthalenide via cannula over 20 min. After stirring the mixture at -78 °C for 1 h, the reaction mixture was treated with MeOH, and allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 2/1) to give **147** (80.2 mg, 0.20 mmol, 40%, dr = 57:43) as a yellow oil: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup> -170 (*c* 0.22 CHCl<sub>3</sub>, dr = 57:43); IR (ATR) 3354, 2949, 2249, 1674, 1612, 1517, 1435, 1421, 1391, 1365, 1345, 1275, 1234, 1166, 1108, 1041, 968, 836, 750, 666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer)  $\delta$  1.25-1.30 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.54-1.79 (3H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.20 (2H, q, *J* = 6.4 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.82 (1H, brs), 6.04 (1H, brs), 6.79 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer)  $\delta$  15.1, 25.6 x2, 28.4, 39.5, 46.5, 51.9, 54.7, 79.8, 115.8, 115.9, 117.5, 119.8, 130.7, 136.4, 153.1, 156.7, 166.4, 190.7; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 401.1951 (M<sup>+</sup>). Found : 401.1941.

実験の部

(3*aS*,4*S*,9*bS*)-4-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1,8-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 8-methyl ester (**148**)

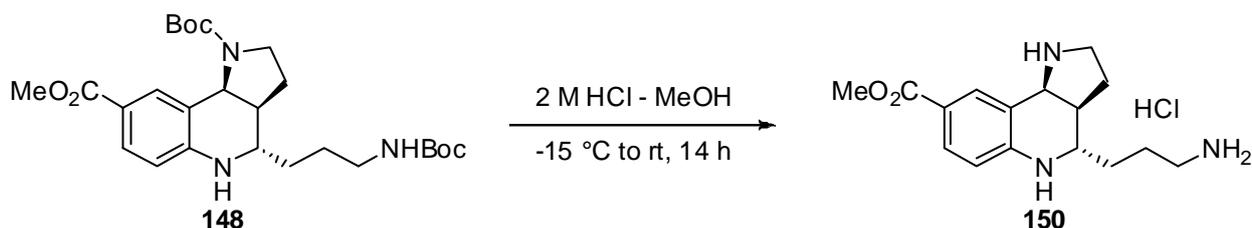


To a stirred solution of **147** (80.2 mg, 0.200 mmol, dr = 57:43) in EtOH (2.5 mL) at room temperature was added Raney-Ni (W-2, 699 mg). After being stirred at 50 °C for 29 h under an atmosphere of hydrogen, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in MeOH (2.0 mL), and NaBH<sub>3</sub>CN (38.5 mg, 0.613 mmol) was added at room temperature. The resulting mixture was acidified to pH 5 with AcOH, and stirred at room temperature for 3 h. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in 1,4-dioxane (1.5 mL) and H<sub>2</sub>O (3.0 mL). NaHCO<sub>3</sub> (228 mg, 1.04 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (55.0 mg, 0.252 mmol) were added to a solution at 0 °C. After stirring the reaction mixture at room temperature for 42 h, the reaction mixture was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **148** (58.0 mg, 0.118 mmol, 59%) and **148** in purity, which was subjected to preparative TLC (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to give **148** (11.1 mg, 0.227 mmol, 11%) as a colorless oil: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>15</sup> -156 (*c* 0.467 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3345, 2974, 2935, 1673, 1607, 1518, 1393, 1365, 1276, 1247, 1163, 1127, 909, 769, 729 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C)  $\delta$  1.44 (9H, s), 1.51-1.62 (4H, m), 1.59 (9H, s), 1.94 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 2.34-2.40 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m) 3.26-3.32 (2H, m), 3.45 (1H, q, *J* = 9.2 Hz), 3.81 (3H, s), 4.52-4.59 (2H, br, m), 5.00 (1H, brs), 6.43 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 8.26 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C)  $\delta$  27.0, 27.4, 28.4, 28.5, 33.2, 40.2, 41.1, 44.5, 51.2, 51.5, 52.4, 79.4, 80.0, 113.6, 119.1, 120.1, 130.0, 132.4, 145.6, 155.2, 156.1, 167.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 489.2839 (M<sup>+</sup>). Found : 489.2868.

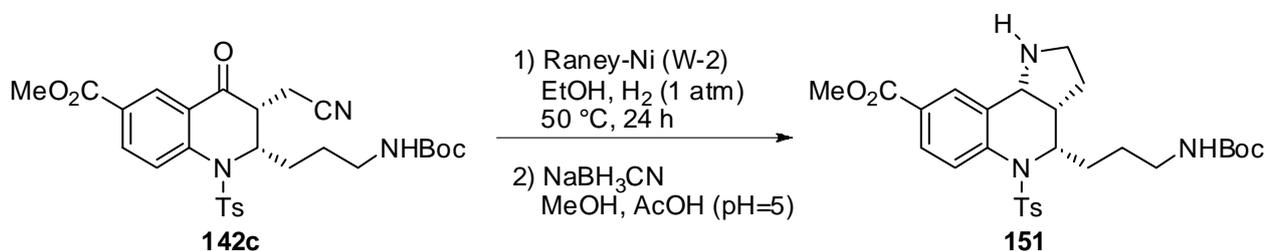
(3*aS*,4*S*,9*bS*)-4-(3-Aminopropyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3.2-*c*]quinoline-8-carboxylic acid methyl ester (**150**)



実験の部

The protected pyrroloquinoline **148** (57.6 mg, 117  $\mu\text{mol}$ ) was treated with 2 M HCl/MeOH (7.8 mL) at  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After being stirred at room temperature for 14 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in  $\text{H}_2\text{O}$ , washed with EtOAc and concentrated *in vacuo* to give **150** (33.1 mg, 82.8  $\mu\text{mol}$ , 71%) as a yellow oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -54.4$  (*c* 0.29 MeOH); IR (ATR) 3204, 2904, 2736, 2667, 2580, 2468, 1681, 1609, 1528, 1434, 1418, 1334, 1289, 1255, 1229, 1147, 1024, 960, 844, 769  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.69-1.87 (4H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 3.30-3.40 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.67 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  23.9, 27.9, 30.4, 39.3, 40.8, 43.5, 50.8, 52.2, 59.2, 113.4, 115.7, 119.3, 132.8, 133.9, 151.1, 168.4; HRMS (FAB, glycerol) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$  : 290.1869 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). Found : 290.1843.

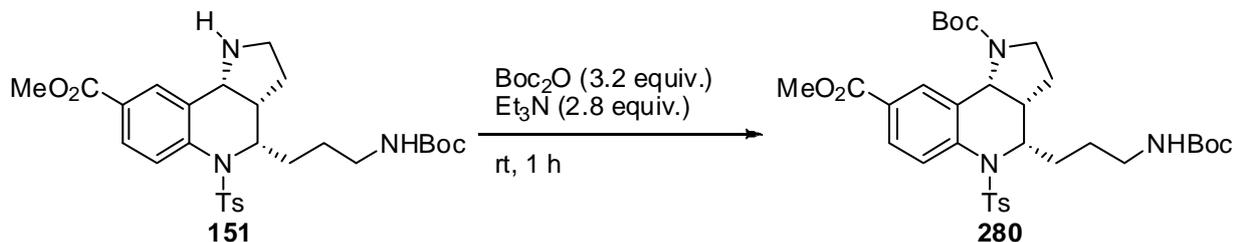
(3*aS*,4*S*,9*bR*)-4-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-5-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-8-carboxylic acid methyl ester (**151**)



To a stirred solution of **142c** (83.0 mg, 0.149 mmol, dr = 95:5) in EtOH (2.0 mL) at room temperature was added Raney-Ni (W-2, 699 mg). After being stirred for 24 h under an atmosphere of hydrogen at  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH (1.5 mL) and  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (27.8 mg, 0.442 mmol) was added at room temperature. The resulting mixture was acidified to pH 5 with AcOH and stirred at room temperature for 4.5 h. After the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with aqueous saturated  $\text{NaHCO}_3$ , dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/2 to  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$ ) to give **151** as a colorless oil (69.2 mg, 0.127 mmol, dr = > 98:2, 85%):  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} -74.7$  (*c* 0.69  $\text{CHCl}_3$ ); IR (ATR) 3385, 2929, 1701, 1609, 1513, 1437, 1341, 1267, 1160, 1088, 1037, 917, 813, 747, 707, 666  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-1.00 (1H, m), 1.25 (1H, s), 1.40 (9H, s), 1.53 (2H, quin,  $J = 6.8$  Hz), 1.60-1.68 (1H, m), 1.91 (1H, tq,  $J = 4.4, 8.8$  Hz), 2.26 (1H, brs), 2.38 (3H, s), 2.80 (1H, dt,  $J = 8.0, 10.4$  Hz), 2.95-3.01 (1H, m), 3.05 (2H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.41 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.40-4.47 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 8.09 (1H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5, 25.1, 27.2, 28.3, 28.7, 39.6 x 2, 45.6, 52.1, 55.9, 56.1, 79.0, 126.7, 126.9, 127.6, 128.7, 129.7, 130.2, 133.3, 137.1x2, 143.8, 155.9, 166.5; HRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  : 544.2481 ( $\text{M}+\text{H}$ ). Found : 544.2452.

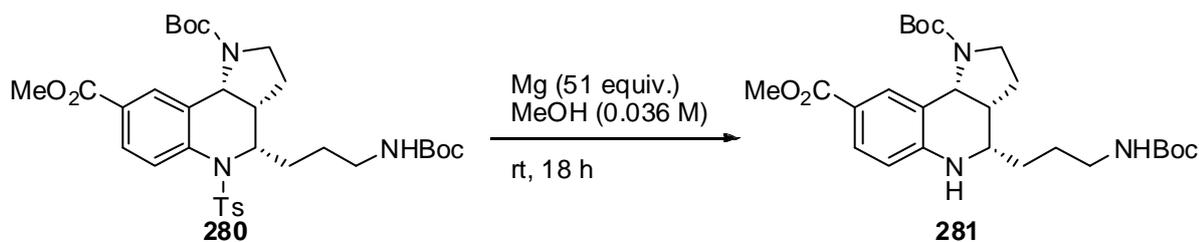
実験の部

(3*aS*,4*S*,9*bR*)-4-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-5-(toluene-4-sulfonyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1,8-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 8-methyl ester (**280**)



To a stirred solution of **151** (69.2 mg, 0.127 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at room temperature were added Et<sub>3</sub>N (50 μl, 0.361 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (87.8 mg, 0.402 mmol). The solution was stirred at room temperature for 1 h and diluted with EtOAc. The mixture was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **280** as a colorless oil (85.1 mg, 0.132 mmol, quant.): [α]<sub>D</sub><sup>17</sup> -13.1 (*c* 0.27 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3368, 2975, 1689, 1609, 1516, 1437, 1391, 1364, 1288, 1254, 1161, 1129, 1091, 990, 909, 858, 815, 768, 730, 708, 692, 658 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 55 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07-1.17 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.62-1.71 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.96 (1H, brs), 3.08-3.19 (2H, m), 3.30 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.48 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.51 (1H, brs), 4.61 (1H, brt, *J* = 9.6 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.47 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 7.6 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 55 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.4, 25.6, 27.1, 28.3, 28.4, 29.4, 40.0, 44.6, 45.5, 52.0, 54.3, 55.1, 79.1, 80.0, 126.7, 127.9, 128.7, 128.9, 129.7, 130.0, 134.9, 137.5, 137.7, 143.8, 154.8, 156.0, 166.4; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S : 644.3006 (M+H<sup>+</sup>). Found : 644.2954.

(3*aR*,4*S*,9*bR*)-4-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-1,8-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 8-methyl ester (**281**)

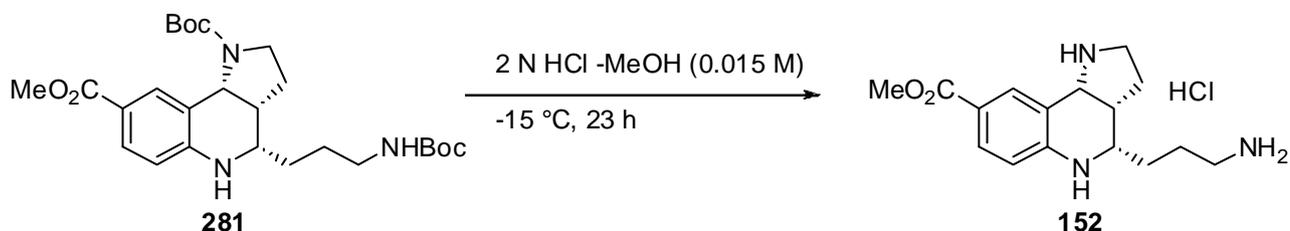


To a stirred solution of **280** (70.4 mg, 0.109 mmol) in MeOH (3 mL) at room temperature was added Mg (136 mg, 0.560 mmol) and the mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was quenched with aqueous saturated NH<sub>4</sub>Cl. The resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 1/1) to give **281** (51.5 mg, 0.105 mmol, 97%) as a colorless oil: [α]<sub>D</sub><sup>15</sup> +82.1 (*c* 0.38 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3345, 2976, 2249, 1672, 1609, 1513, 1435, 1393, 1365, 1329, 1278, 1245, 1213, 1164, 1104, 992, 907, 770, 727 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 55 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (9H, s), 1.49-1.60 (4H, m), 1.85 (2H, t, *J* = 9.6 Hz), 2.42 (1H, brs), 3.17 (2H, q, *J* = 6.4 Hz), 3.27-3.33 (1H, m), 3.46 (1H, brs), 3.54 (1H, dt, *J* = 2.8, 6.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.14 (1H, brs), 4.58 (1H, brs), 5.11 (1H, brs), 6.44 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.68 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 8.29 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, 55 °C, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.6, 26.6, 28.4, 28.5,

実験の部

31.2, 40.6, 41.4, 44.6, 50.9, 51.3, 55.7, 79.4, 80.1, 113.5, 119.8, 121.2, 129.8, 132.4, 147.4, 154.8, 156.1, 167.1; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 489.2839 (M<sup>+</sup>). Found : 489.2820.

(3*aR*,4*S*,9*bR*)-4-(3-Aminopropyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3.2-*c*]quinoline-8-carboxylic acid methyl ester (**152**)

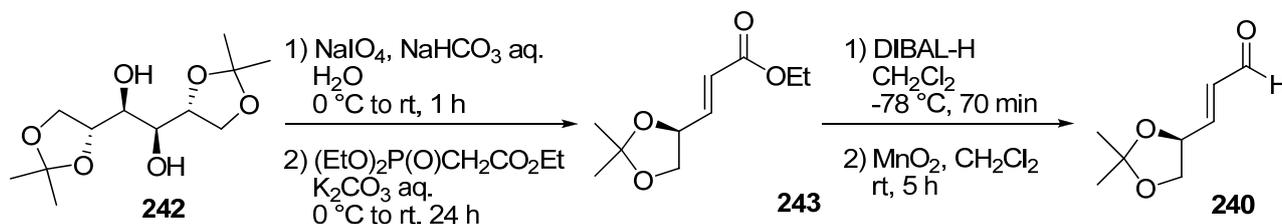


Hydrogen chloride (2 M) in MeOH (6 mL) was added to **281** (44.0 mg, 89.9  $\mu$ mol) at -15 °C and the reaction mixture was gradually allowed to warm to room temperature. After stirring the mixture for 23 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in H<sub>2</sub>O, washed with EtOAc, and concentrated *in vacuo* to give **152** (33.6 mg, 84.3  $\mu$ mol, 94%) as a yellow oil:  $[\alpha]_D^{16}$  -73.7 (*c* 0.34 MeOH); IR (ATR) 3376, 3261, 2947, 2066, 1698, 1607, 1518, 1436, 1322, 1285, 1233, 1195, 1134, 1049, 1018, 986, 940, 880, 838, 769 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.64-1.86 (4H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 3.01 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 3.47 (1H, dt, *J* = 2.8, 6.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.80 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.77 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 1.2 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  23.6, 24.8, 30.9, 40.7, 42.3, 45.5, 52.2, 52.3, 58.8, 116.1, 116.2, 120.5, 132.2, 132.7, 152.2, 168.2; HRMS (FAB, glycerol) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : 290.1869 (M+H<sup>+</sup>). Found : 290.1843.

実験の部

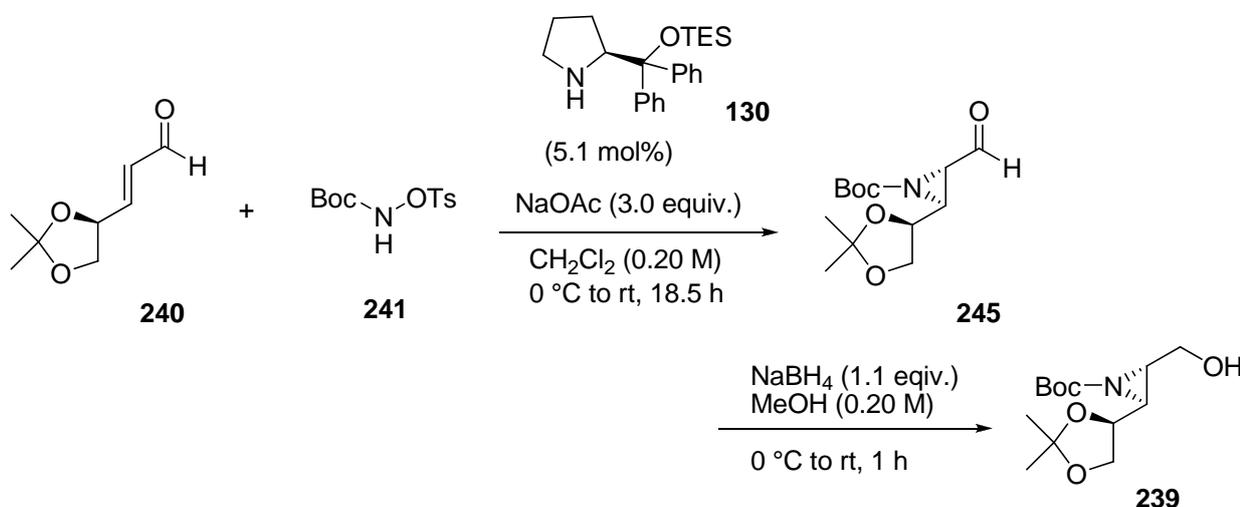
第4部に関する実験

3-[(4*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-(*E*)-propenal (**240**)



Prepared according to the literature procedure<sup>38b</sup>.

(2*S*,3*S*)-*tert*-butyl 2-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-(hydroxymethyl)aziridine-1-carboxylate (**239**)

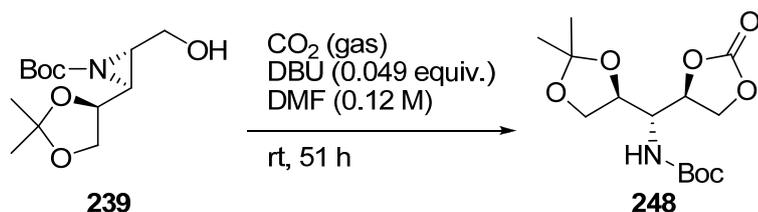


To a stirred solution of **240** (857 mg, 5.48 mmol), NaOAc (1.37 g, 16.7 mmol) and **130** (102 mg, 0.277 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL) was added **241** 1.73 g (6.01 mmol) at 0 °C. After stirred for 18.5 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give **245** as a yellow oil. This crude product was used for the next step without further purification.

NaBH<sub>4</sub> (231 mg, 6.11 mmol) was added to a solution of **245** in MeOH (27 mL) at 0 °C. After stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc = 2/1 to 1.5/1) to give **245** (1.16 g, 3.65 mmol, 90%): [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> -0.76 (*c* 0.86 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3444, 2982, 1714, 1455, 1368, 1320, 1253, 1213, 1149, 1059, 916, 842, 795, 733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.35 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.48 (9H, s), 2.49 (1H, dd, *J* = 3.0, 11.0 Hz), 2.56 (1H, dd, *J* = 4.4, 8.8 Hz), 2.70-2.72 (1H, m), 3.53 (1H, ddd, *J* = 4.8, 6.8, 12.4 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 5.8, 12.8 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz), 4.09-4.15 (1H, m), 4.18 (1H, dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 25.1, 26.4, 27.7, 41.1, 42.3, 61.3, 67.9, 75.3, 81.8, 109.8, 160.6; LRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N : 274.1654 (M+H<sup>+</sup>). found : 274.1677.

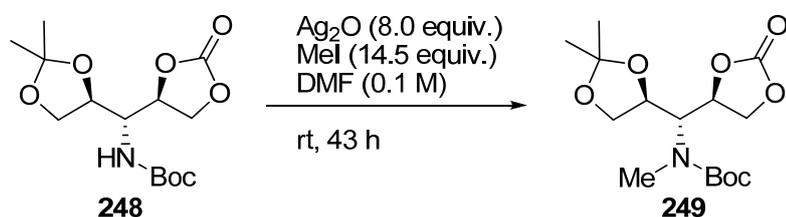
実験の部

*tert*-butyl (*R*)-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl][(R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl] methylcarbamate (**248**)



To a stirred solution of **239** (1.11 g, 4.06 mmol) in DMF (34 mL) was added DBU (30.5 mg, 0.200 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 51 h at room temperature under an atmosphere of carbon dioxide. After the reaction was diluted with EtOAc, the organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc = 4/1 to 1/1) to give **248** (1.16 g, 3.65 mmol, 90%) as a white amorphous powder:  $[\alpha]_D^{19} +12.0$  (*c* 0.65 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 3332, 2983, 1798, 1693, 1532, 1455, 1368, 1245, 1153, 1051, 927, 846, 767, 734, 701 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 deg.) δ 1.34 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.45 (9H, s), 3.93 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz), 3.99-4.04 (1H, m), 4.12 (1H, dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 5.8, 12.2 Hz), 4.29-4.60 (2H, m), 4.81-4.88 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 24.8, 26.3, 28.1, 53.9, 66.6, 74.4, 76.3, 80.7, 110.2, 154.6, 155.4; LRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>7</sub>NNa : 340 (M+Na<sup>+</sup>). found : 340.

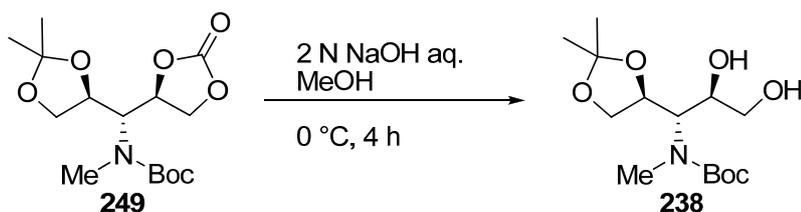
*tert*-butyl (*R*)-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl][(R)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]methyl(methyl)carbamate (**249**)



To a stirred solution of **248** (596 mg, 1.88 mmol) in DMF (19 mL) were added Ag<sub>2</sub>O (3.48 g, 15.0 mmol) and MeI (1.7 mL, 27.3 mmol) at room temperature, and the reaction was stirred for 43 h at same temperature. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc = 2/1) to give **249** (628 mg, 1.89 mmol, quant.) as a colorless oil:  $[\alpha]_D^{23} +2.32$  (*c* 0.61 CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) 2980, 1802, 1683, 1480, 1367, 1304, 1213, 1145, 1063, 884, 842, 765, 731 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.35 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.90 (3H, s), 3.86 (1H, dd, *J* = 6.6, 8.8 Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz), 4.06 (1H, brs), 4.92-4.97 (1H, m); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 25.2, 26.4, 28.1, 59.3, 67.1, 67.5, 73.3, 77.7, 80.9, 110.2, 154.8, 155.8; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>NNa : 354.1529 (M+Na<sup>+</sup>). found : 354.1510.

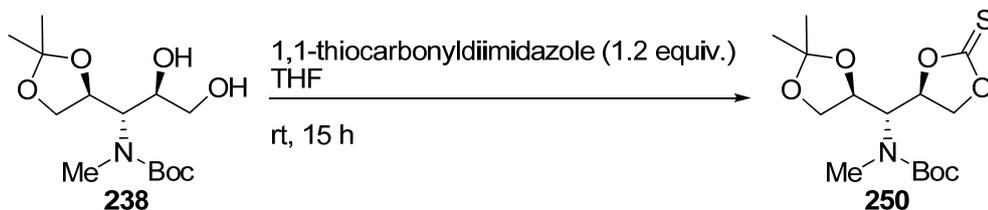
実験の部

*tert*-butyl (1*S*,2*R*)-1-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2,3-dihydroxypropyl(methyl)carbamate (**238**)



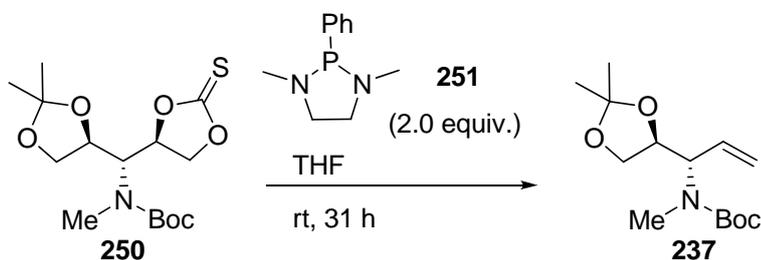
To a stirred solution of **249** (1.36 g, 4.11 mmol) in MeOH (26 mL) was added aqueous 2 N NaOH (13 mL) at 0 °C. After being stirred for 4 h at 0 °C, the reaction mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 19/1) to give **238** (1.32 g, 4.32 mmol, quant.) as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.39 (3H, s), 1.46-1.48 (12H, m), 2.85 (3H, s), 3.56-3.94 (4H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.39-4.54 (1H, m).

*tert*-butyl (*R*)-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl][(R)-2-thioxo-1,3-dioxolan-4-yl]methyl(methyl)carbamate (**250**)



To a stirred solution of **238** (302 mg, 0.988 mmol) in THF (10 mL) was added 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (212 mg) at room temperature. After being stirred for 15 h at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 2/1) to give **250** (254 mg, 0.731 mmol, 74%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 55 °C) δ 1.36 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.91 (3H, s), 3.82 (1H, dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz), 4.05-4.25 (2H, m), 4.48-4.62 (3H, m), 4.94-4.98 (1H, m).

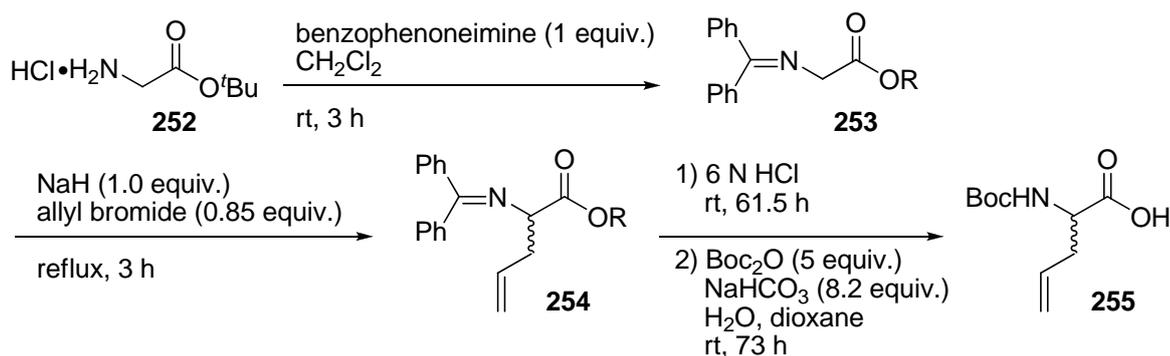
*tert*-butyl (*S*)-1-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]allyl(methyl)carbamate (**237**)



To a stirred solution of **250** (254 mg, 0.731 mmol) in THF (5 mL) was added **251** (0.27 mL, 1.49 mmol) at room temperature. After being stirred for 31 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 8/1) to give **237** (96.4 mg, 0.355 mmol, 49%) as a colorless oil: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.36 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.77 (3H, s), 3.74-3.77 (1H, m), 4.03 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz), 4.27 (1H, quin, *J* = 6.4 Hz), 4.35-4.58 (1H, br), 5.23 (1H, d, *J* = 17.2), 5.30 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 5.95 (1H, ddd, *J* = 16.8, 10.8, 6 Hz).

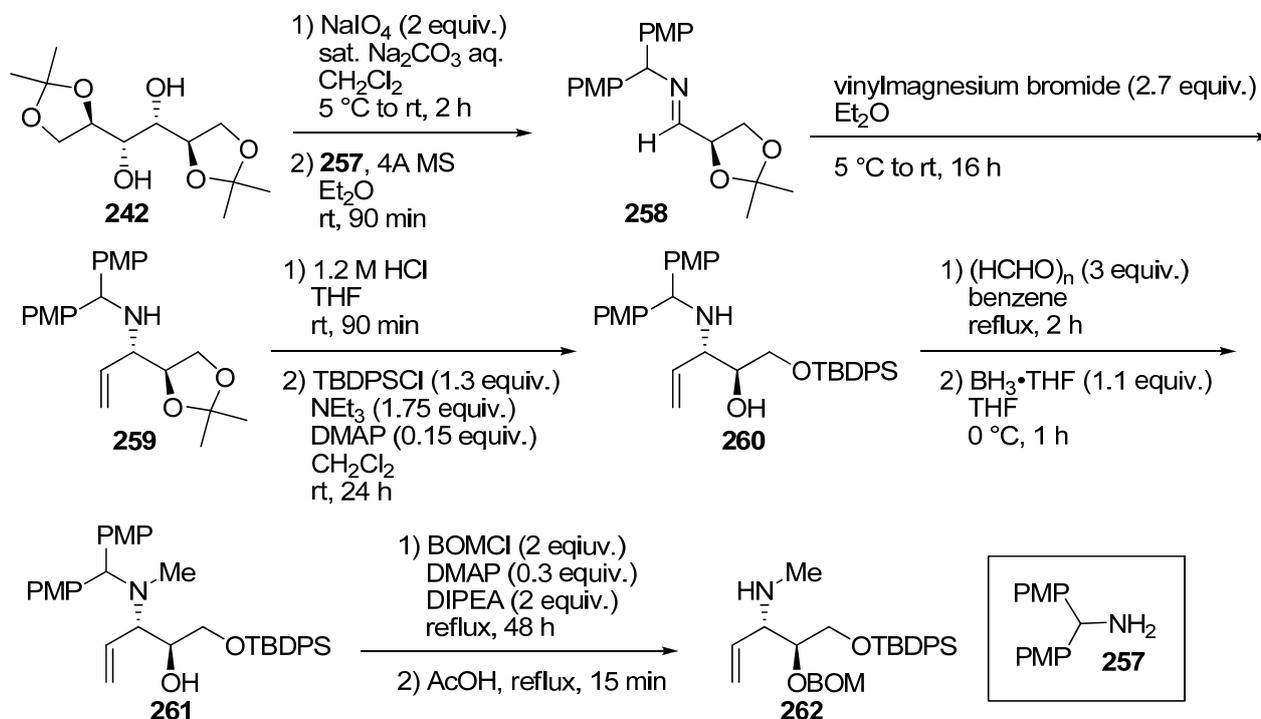
実験の部

*N*-Boc-Allylglycine (**255**)



Prepared according to the literature procedure<sup>58</sup>.

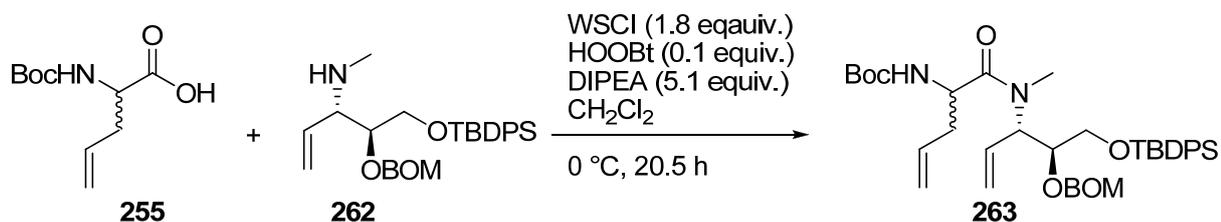
(3*S*,4*S*)-4-(benzyloxymethoxy)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-*N*-methylpent-1-en-3-amine (**262**)



Prepared according to the procedure written by Sylvain Lectard

*tert*-butyl

1-[[[(3*S*,4*S*)-4-(benzyloxymethoxy)-5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-en-3-yl](methyl)amino]-1-oxopent-4-en-2-yl]carbamate (**263**)

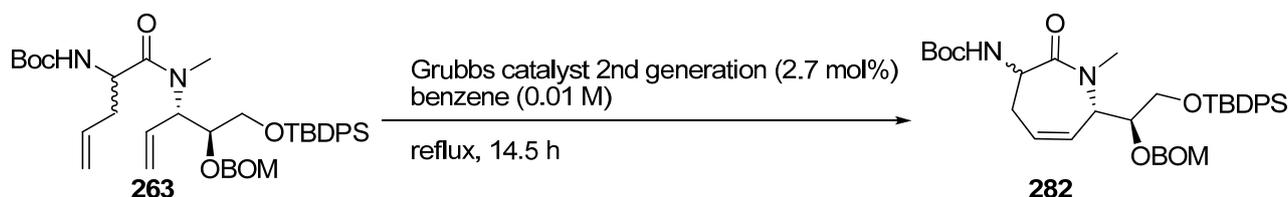


実験の部

To a stirred solution of **255** (361 mg, 1.68 mmol) and **262** (824 mg, 1.68 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mL) were added WSCI (588 mg, 3.08 mmol) and HOObt (27.8 mg, 0.170 mmol) followed by DIPEA (0.88 mL, 5.05 mmol) at 0 °C. After being stirred for 20.5 h at 0 °C, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> (twice) and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexane/EtOAc = 9/1 to 4/1) to give **263** (991 mg, 1.44 mmol, 86%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereo mixture) δ 1.04 (9H, s), 1.05 (9H, s), 1.41 (18H, s), 2.05-2.14 (1H, m), 2.25-2.32 (2H, m), 2.40-2.47 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.57-3.66 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.45-4.64 (6H, m), 4.71-4.83 (3H, m), 4.90-4.95 (3H, m), 5.05-5.10 (3H, m), 5.19-5.39 (3H, m), 5.55-5.76 (2H, m), 5.98-6.11 (2H, m), 7.22-7.42 (20H, m), 7.63-7.67 (10H, m); LRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>40</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si : 687 (M+H). found : 687.

*tert*-butyl

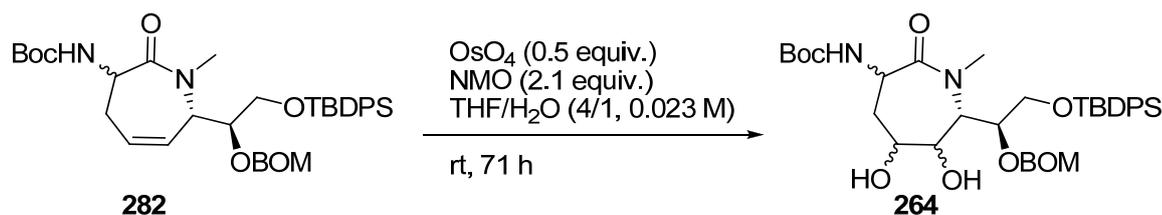
(*S*)-7-[(*S*)-9,9-dimethyl-1,8,8-triphenyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan-5-yl]-1-methyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-ylcarbamate (**279**)



To a stirred solution of **263** (300 mg, 0.437 mmol) in degassed benzene (44 mL, 0.01 M) was added Grubbs Catalyst 2nd Generation (9.9 mg, 2.7 mol%) under an atmosphere of argon. After being refluxed for 24.5 h, the reaction was cooled to room temperature, filtered through SiO<sub>2</sub> pad and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc = 4/1) to give **282** (307 mg, 0.465 mmol, quant.) as a green oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer) δ 1.07 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.17-2.48 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.70 (1H, dd, *J* = 6.2, 11.2 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 6.2, 10.4 Hz), 4.28 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.35 (1H, s, *J* = 12 Hz), 4.45 (1H, d, *J* = 12 Hz), 4.59 (2H, dd, *J* = 7.2, 17.6 Hz), 5.01-5.05 (1H, m), 5.69-5.73 (1H, m), 5.83-5.87 (2H, m); LRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>38</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si : 659 (M+H). found : 659.

*tert*-butyl

(*S*)-7-[(*S*)-9,9-dimethyl-1,8,8-triphenyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan-5-yl]-5,6-dihydroxy-1-methyl-2-oxoazepan-3-ylcarbamate (**264**)

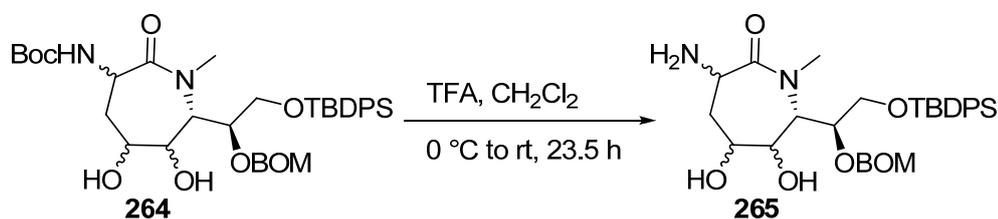


To a stirred solution of **282** (307 mg, 0.465 mmol) and NMO (0.2 mL, 50% in H<sub>2</sub>O, 0.96 mmol) in THF (16 mL) and H<sub>2</sub>O (4 mL) was added OsO<sub>4</sub> in *t*-BuOH (0.1 M, 2.3 mL, 0.23 mmol) at room temperature. After

実験の部

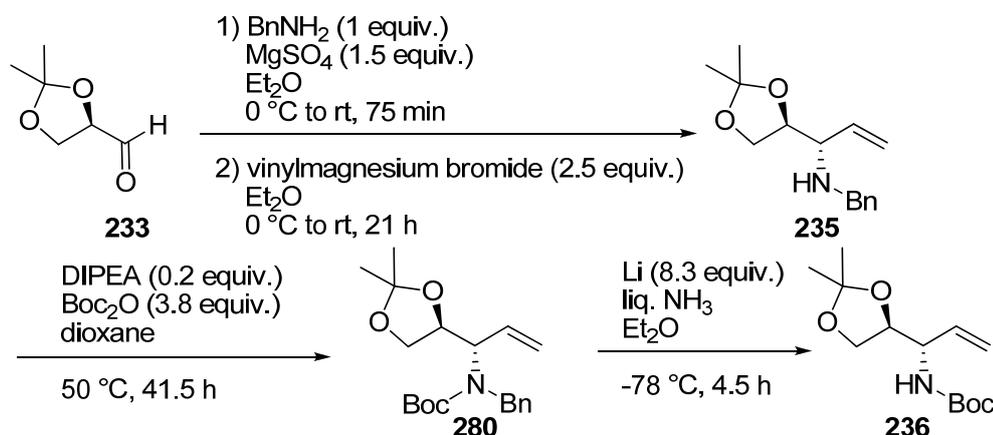
being stirred for 71 h at room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  and extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-Hexane/EtOAc = 1/1 to 1/2) to give **279** (265 mg, 0.383 mmol, 82%) as a white amorphous powder:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major isomer)  $\delta$  1.07 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.80 (1H, dd,  $J = 12.0, 23.2$  Hz), 2.00-2.05 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.65-3.76 (2H, m), 3.97-4.04 (3H, m), 4.20-4.23 (1H, m), 4.35 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.42-4.50 (2H, m), 4.60 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.29-7.66 (15H, m); LRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_8\text{SiNa}$  : 715 (M+Na). found : 715.

(*S*)-3-amino-7-[(*S*)-9,9-dimethyl-1,8,8-triphenyl-2,4,7-trioxo-8-siladecan-5-yl]-5,6-dihydroxy-1-methylazepan-2-one (**265**)



To a stirred solution of **264** (215 mg, 0.310 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) was added TFA (0.6 mL) at 0 °C. After being stirred for 23.5 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and extracted three times with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$  to 4/1) to give **265** (130 mg, 0.218 mmol, 70%) as a yellow oil:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major isomer)  $\delta$  1.06 (9H, s), 1.93 (2H, brs), 3.15 (3H, s), 3.65-3.72 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.34-4.61 (6H, m), 7.20-7.66 (15H, m); LRMS (FAB, NBA) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  : 593 (M+H). found : 593

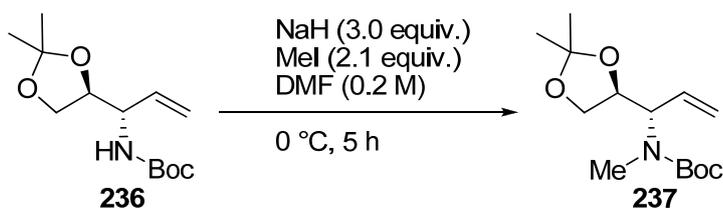
*tert*-butyl (*S*)-1-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]allylcarbamate (**236**)



Prepared according to the literature procedure<sup>53</sup>.

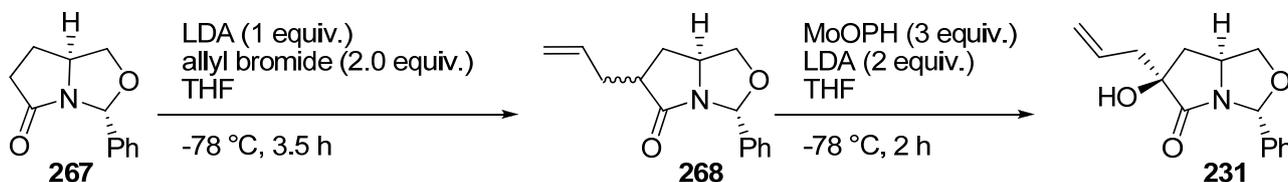
実験の部

*tert*-butyl (*S*)-1-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]allyl(methyl)carbamate (**237**)



To a stirred solution of **236** (884 mg, 3.43 mmol) in DMF (17 mL) was added NaH (60% oil, 414 mg) at 0 °C. After being stirred at 0 °C for 40 min, MeI (0.44 mL) was added to the reaction. After being stirred for 5 h at room temperature, the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with EtOAc twice. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/EtOAc = 9/1) to give **237** (898 mg, 3.31 mmol, 97%) as a colorless oil: IR (ATR) 2979, 1690, 1455, 1382, 1366, 1303, 1251, 1215, 1142, 105, 922, 873, 842, 769 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.36 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.47 (9H, s), 2.77 (3H, s), 3.74-3.77 (1H, m), 4.03 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.6 Hz), 4.27 (1H, quin, *J* = 6.4 Hz), 4.35-4.58 (1H, br), 5.23 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 5.95 (1H, ddd, *J* = 16.8, 10.8, 6 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 55deg) 25.5, 26.6, 28.3, 30.8, 60.0, 67.2, 76.4, 79.8, 109.8, 117.9, 133.3, 155.6; HRMS (FAB, NBA) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N : 282.1862 (M+H<sup>+</sup>). Found : 272.1875.

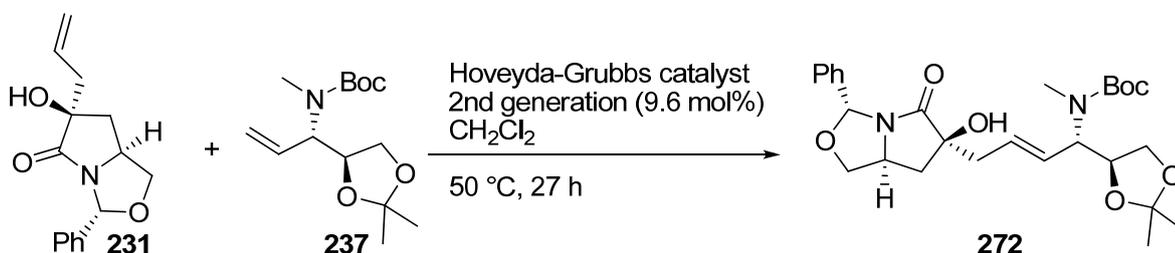
(3*R*,6*S*,7*aS*)-6-allyl-6-hydroxy-3-phenyltetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-5(1*H*)-one (**231**)



Prepared according to the literature procedure<sup>60</sup>.

*tert*-butyl

(*S*,*E*)-1-[(*S*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-[(3*R*,6*S*,7*aS*)-6-hydroxy-5-oxo-3-phenylhexahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-6-yl]but-2-enyl(methyl)carbamate (**272**)



To a stirred solution of **237** (25.6 mg, 94.3 μmol) and **231** (87.0 mg, 336 μmol) in degassed CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL, 0.06 M) was added Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation (5.7 mg, 9.07 μmol) under argon atmosphere at room temperature. After being stirred for 24.5 h at 50 °C, the reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexane/EtOAc = 1/1 to 1/2) to give **272** (35.1 mg, 69.8 μmol, 74%) as a pale yellow oil: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer) δ 1.32 (3H, s), 1.44 (9H,

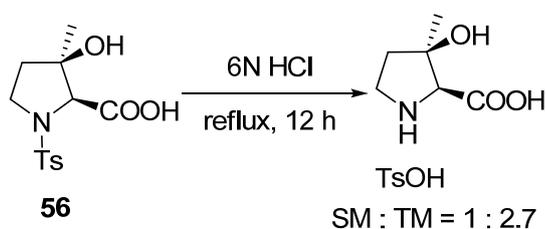
実験の部

s), 1.47 (3H, s), 2.07 (1H, dd,  $J = 7.2, 13.2$  Hz), 2.43 (1H, dd,  $J = 4.6, 13.6$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 6.8, 12.8$  Hz), 2.62 (1H, dd,  $J = 5.4, 13.6$  Hz), 2.81 (3H, s), 3.58 (2H, t,  $J = 8.2$  Hz), 3.91-4.07 (3H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 5.69-5.80 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.32-7.45 (5H, m); LRMS (FAB, NBA) calcd for  $C_{27}H_{38}N_2O_7Na$  : 525 (M+Na).  
found : 525.

## References and Notes

### References and Notes

- 1) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- 2) (a) Eder, U.; Sauer, G. Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.  
(b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- 3) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519.
- 4) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- 5) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, H.; Sasai, H. Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871.
- 6) (a) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Uemura, T.; Ikeda, Y.; Kondo, S.; Naganawa, H.; Kinoshita, N.; Hashizume, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Ohba, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1389.  
(b) Umezawa, K.; Nakazawa, K.; Ikeda, Y.; Naganawa, H.; Kondo, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3034.
- 7) (a) Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Tsurumi, Y.; Yoshimura, S.; Takase, S.; Hashimoto, M.; Shibata, T.; Hino, M.; Fujii, T. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 682.  
(b) Ohtsu, Y.; Sasamura, H.; Shibata, T.; Nakajima, H.; Hino, M.; Fujii, T. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 689.  
(c) Zenkoh, T.; Ohtsu, Y.; Yoshimura, S.; Shigematsu, N.; Takase, S.; Hino, M. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 694.
- 8) Noguchi, Y.; Uchiro, H.; Yamada, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *41*, 5253.
- 9) Qin, D. -G.; Zha, H. -Y.; Yao, Z. -J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1038.
- 10) Shen, J. -W.; Qin, D. -G.; Zhang, H. -W.; Yao, Z. -J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7479.
- 11) Merino, P.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Cicchi, S.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776.
- 12) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Liu, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3393.
- 13) Haddad, M.; Larcheveque, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2243.
- 14) Chen, Z.; Ye, T.; *Synlett.* **2005**, 2781.
- 15) Makino, K.; Kondoh, A.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4695.
- 16) Makino, K.; Suzuki, T.; Hamada, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1649-1653
- 17) Makino, K.; Nagata, E.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8159.
- 18) (a) Masayuki, K.; Shindo, T.; Suzuki, M.; Nakajima, N.; Ishihara, K.; Sugai, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1323.  
(b) Masayuki, K.; Sugai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1021.
- 19) 当初、カルボン酸を無保護の状態にてトシルの除去を試みたが、原料の消失を確認できず反応が完結しなかったため、Nagata らの方法を参考にメチルエステルへと変換した後、保護基の除去を行った。



- 20) Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785.

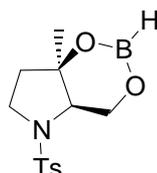
## Referenes and Notes

21) 研究を始めた当初は五員環構築の例はなかったが、その後、Enders らによって五員環構築の例が報告された。

Enders, D.; Niemeier, O.; Straver, L. *Synlett* **2006**, 3399.

22) Kretov, A. E.; Tikhonova, G. V. *Zhur. Obschchei Khim*, **1959**, 29, 412-415; *via Chem. Abstr.* **1960**, 54, 369c.

23) シンアンチ選択性は crude の NMR より決定した。しかしながら、いくつかの場合において、精製したシンアンチ選択性と異なる場合が見られた。おそらく、シン体がボレートを形成していて、シリカゲルカラム精製によってそのボレートが壊れていることが示唆される。



24) (a) Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett* **2004**, 1891.

(b) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1983-.

(c) Wu, Y.-S.; Chen, Y.; Deng, D.-S.; Cai, J. *Synlett* **2005**, 1627.

(d) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 317.

(e) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L. F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2285.

(f) Casas, J.; Sundan, H.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3363.

(g) Dziedzic, P.; Zou, W.; Hafre, J.; Cordova, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 38.

25) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1735.

26) (a) Goda, S.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, 545, 129.

(b) Nishiguchi, I.; Goda, S.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, H. *Chem. Lett.* **2002**, 1254.

27) 保護基がベンジル基であるアルデヒドの合成も試みたが、ジヒドロキシル化および酸化的開裂の工程において反応が複雑化したため、目的とするアルデヒドを得ることができなかった。

28) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F.III. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541.

29) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.

30) Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eshenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chem. Acta* **2007**, 90, 425.

31) Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Anderson, P. S.; Pitzewberger, S. M.; Vergs, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682.

32) (a) Ma, D.; Xia, Chengfeng.; Jiang, J.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2189-.

(b) Ma, D.; Xia, Chengfeng.; Jiang, J.; Zhang, J.; Tang, W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 442.

33) Bedos, P.; Amblard, M.; Subra, G.; Dodey, P.; Luccarini, J.; Paquet, J.; Pruneau, D.; Aumelas, A.; Martinez, J. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2387.

34) (a) Sawutz, D. G.; Salvino, J. M.; Dolle, R. E.; Casiano, F.; Ward, S. J.; Houck, W. T.; Faunce, D. M.; Douty, B. D.; Baizman, E.; Awad, M. M. A.; Marceau, F.; Seoane, P. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, 91, 4693.

(b) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4053.

## References and Notes

- (c) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4062.
- (d) Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asano, M.; Aramori, I.; Hatori, C.; Sawai, H.; Oku, T.; Tanaka, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4587.
- 35) (a) Miyata, O.; Shirai, A.; Yoshino, S.; Takeda, Y.; Sugiura, T.; Naito, T. *Synlett* **2006**, 893.  
 (b) Shirai, A.; Miyata, O.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Procter, D. J.; Sucunza, D.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4464.
- 36) Shuhei, I.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 504.
- 37) Badarinarayana, V.; Lovely, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2607.
- 38) (a) Osamu, H.; Sugimoto, K.; Makino, K.; Yasumasa, H. *Synlett* **2004**, 1625.  
 (b) Makino, K.; Hara, O.; Takiguchi, K.; Asakawa, Y.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8925.
- 39) (a) Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354.  
 (b) Li, H.; Wang, J.; Nune, T. E.; Zu, L.; Jiang, W.; Wei, S.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2007**, 507.  
 (c) Li, H.; Wang, J.; Xie, H.; Jiang, W.; Duesler, E. N.; Wang, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965.  
 (d) Sunden, H.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Zhao, G. -L.; Eriksson, L.; Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827.
- 40) 新井 宏美 修士論文 2008 年度
- 41) Frank, K. E.; Aube, J.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 655.
- 42) 基質 **128c** を用いたマイケルアルドール反応は触媒量を低減すると、収率が著しく低下する。そのため、触媒量は 20 mol% が必須である。
- 43) この段階ではシス体とトランス体のどちらが優先しているのかわからない。後に、ピロロキノリン環を構築した段階で、NMR を測定することによって判明した。
- 44) Gerlach, U.; Wollman, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5499.
- 45) **149** の構造に関しては高分解能マススペクトル、および <sup>1</sup>H-NMR の測定を行って決定した。
- 46) Sakai, R.; Kamiya, H.; Murata, M.; Shimamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4112.
- 47) Snider, B. B.; Hawryluk, N. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 635-638.
- 48) (a) Sasaki, M.; Koike, T.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3923.  
 (b) Sasaki, M.; Maruyama, T.; Sakai, R.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3195.
- 49) (a) Sasaki, M.; Akiyama, N.; Tsubone, K.; Shoji, M.; Oikawa, M.; Sakai, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5697.  
 (b) Shoji, M.; Akiyama, N.; Tsubone, K.; Lash, L. L.; Sanders, J. M.; Swanson, G. T.; Sakai, R.; Shimamoto, K.; Oikawa, M.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5208.  
 (c) Sasaki, M.; Tsubone, K.; Aoki, K.; Akiyama, N.; Shoji, M.; Oikawa, M.; Sakai, R.; Shimamoto, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 264.
- 50) Masaki, H.; Maeyama, J.; Kamada, K.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5216.
- 51) Takahashi, K.; Matsumura, T.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2007**, 4158.
- 52) Phillips, D.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3194.

## References and Notes

- 53) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A. *Synthesis* **1997**, 747.
- 54) Vesely, J.; Ibrahim, I.; Zhao, G. -L.; Rios, R.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778.
- 55) 菅谷 直未 修士論文 2007 年度
- 56) Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6389.
- 57) (a) Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677.  
(b) Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 934.  
(c) Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1979.
- 58) Park, K. -H.; Abbate, E.; Najidi, S.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *Chem. Commun.* **1998**, 1679.
- 59) (a) Flynn, G. A.; Beight, D. V.; Huber, E. W.; Bey, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 815.  
(b) Kalp, M.; Sheri, A.; Buynak, J. D.; Bethel, C, R.; Bonomo, R. A.; Carey, P. R. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 21588.
- 60) (a) Thottathil, J. K.; Przybyla, C.; Mally, M.; Gougoutas, J. Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1533.  
(b) Thottathil, J. K.; Moniot, J. L.; Mueller, R. H.; Wong, M. K. Y.; Kissick, T. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140.  
(c) Makino, K.; Shintani, K.; Yamatake, T.; Hara, O.; Hatano, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9737.  
(d) Vedejs, E.; Larse, S. *Org. Synth.* **1985**, *64*, 127.
- 61) Yang, D.; Yip, Y. -C.; Jiao, G. -S.; Wong, M. -K. *Org. Synth.* **2002**, *78*, 225.
- 62) (a) Knight, D. W.; Shaw, D. E.; Staples, E. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1973.  
(b) Homsí, F.; Robin, S.; Rousseau, G. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 206.
- 63) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735
- 64) Goda, S.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, *545*, 129-140
- 65) 杉本 一彦 修士論文 2001 年度



## 主要論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Yoshitomi, Y. ; Makino, K. ; Hamada, Y. : Organocatalytic Synthesis of (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-3-methyl-proline (OHMePro), a Component of Polyoxypeptins, and Relatives Using OHMePro Itself as a Catalyst. *Org. Lett.* 9, 2457-2460 (2007)
2. Yoshitomi, Y. ; Arai, H. ; Makino, K. ; Hamada, Y. : Enantioselective synthesis of martinelline chiral core and its diastereomer using asymmetric tandem Michael-aldol reaction. *Tetrahedron* 64, 11568-11579 (2008)

## 謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、濱田康正教授に深甚なる感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり、終始熱心な御指導と多大なる御助言、御討論を賜りました牧野一石准教授（現北里大学薬学部教授）に心より感謝し、厚く御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり貴重な御指導、御助言を賜りました根本哲宏講師に深く感謝致します。

本研究において多くの御指導、御助言を賜りました濱嶋祥就助教に心より感謝いたします。

マルチネリン類の全合成研究において共同研究者であり、マイケル-アルドール反応の検討を行っていただいた新井宏美修士に深く感謝いたします。

各種スペクトルデータを測定していただいた本学分析センターの皆様に深く御礼申し上げます。

研究室生活を送るにあたり、数多くの御協力を頂いた千葉大学薬化学研究室の卒業生、在校生全ての皆様に心より感謝いたします。

最後に永きに亘る学生生活を有意義なものにしてくれた友人達、そして常に自分を支えてくれた家族、親戚に深く感謝致します。

2010年2月 吉富 弥生

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

|    |                  |      |       |
|----|------------------|------|-------|
| 主査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 西田 篤司 |
| 副査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 石川 勉  |
| 副査 | 千葉大学大学院教授（薬学研究院） | 薬学博士 | 高山 廣光 |