

有機触媒を用いた不斉アジリジン化を  
鍵反応とする(-)-agelastatin A の全合成

2012 年

校條康宏

## 目次

緒言

### 第 1 章 (-)-agelastatin A の研究背景

第 1 節 agelastatin 類の単離、構造解析、および薬理作用

第 2 節 (-)-agelastatin A の全合成例

### 第 2 章 不飽和アルデヒドの不斉アジリジン化を鍵反応とする全合成研究

第 1 節 A・B・C 環一段階構築法の検討

第 2 節 A・B・C 環逐次構築法の検討

第 3 節 結論

### 第 3 章 分子内 C-H 挿入反応による環構築法の研究

第 1 節 分子内 C-H 挿入反応による環構築法の検討

第 2 節 結論

### 第 4 章 エノンの不斉アジリジン化を鍵反応とする全合成研究

第 1 節 合成戦略

第 2 節 キラル 1 級アミンを有機触媒に用いる不斉反応

第 3 節 エノンの不斉アジリジン化の開発

第 4 節 反応機構

第 5 節 キラルジアミン触媒の合成

第 6 節 (-)-agelastatin A の形式全合成

第 7 節 結論

結語

実験の部

参考文献

主論文目録

謝辞

審査委員

## 緒言

創薬に関するキーワードとして、1980年代には CADD(Computer-Aided Drug Design)が、1990年代には HTS (High-Throughput Screening)と CC(Combinatorial Chemistry)が、そして 2000 年に入りゲノム創薬が挙げられる。現在ではこれらは手法として定着しており、今日ではシーズとなる化合物の重要性が再び見直されている。医薬品の由来は、天然物由来のものが多く存在する。1981年から 2006年の間に上市した全医薬品の 3分の1は天然物または天然物由来の化合物であるといわれている<sup>1)</sup>。天然物は多彩な化学構造を提供する化合物群として、今後ますます重要になると思われる。天然物を化学合成により供給することは構造活性相関研究を可能にし、医薬品として適した物性、活性を有する“天然物以上の化合物”の創造も可能とする。

近年、医薬品を創出するにあたって、効力、安全性、薬物相互作用等々ハードルはますます高くなっている。より合理的なドラッグデザインを可能とするため、従来の“薬効”と“毒性”のスクリーニングに加え、安定性、溶解性、結晶形、膜透過性、組織移行性、代謝安定性、CYP 阻害活性、hERG 阻害活性等、多くのパラメーターについてスクリーニング初期から評価を行うことが一般的になっている。これらの多くのハードルを同時に克服するためには、合理的なドラッグデザインの能力とともに、高度な合成技術が必要となるのはいうまでもない。

また今日では、重金属の使用や廃棄に伴う環境負荷に対する配慮、埋蔵量の限られる貴重な遷移金属類の省資源化といった観点から、高効率な触媒反応の開発はますます重要となっている。2000年、Listらによるプロリン触媒を用いた不斉アルドール反応<sup>2)</sup>の報告がなされて以降、有機触媒を用いた触媒的不斉反応<sup>3)</sup>の研究は爆発的な広がりを見せている。

これらの背景をふまえ、筆者は有機触媒による新たな不斉合成反応の開発に取り組むとともに、触媒的不斉アジリジン化反応を鍵反応とした、天然物(-)-agelastatin Aの全合成研究を行うこととした。

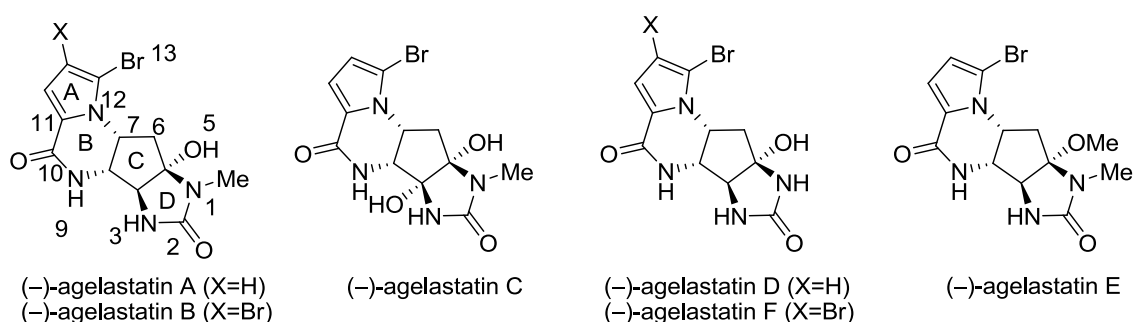
## 第1章 (-)-agelastatin A の研究背景

### 第1節 agelastatin 類の単離、構造解析、および薬理作用

海洋由来天然物化合物、とりわけ海綿が産生する天然物は医薬シーズの宝庫とされ多くの研究がなされている。多くの 2 次代謝産物であるピロール-イミダゾールアルカロイドは、その魅力的な構造に加え、幅広い薬理活性を示すことから特に重要な化合物群である<sup>4)</sup>。

(-)-agelastatin A 及び B は Pietra らにより 1993 年にコーラル・シー諸島の海綿 *Agelas dendromorpha* より単離、構造決定がなされた<sup>5)</sup>(Figure 1-1)。彼らは半合成による誘導化、モデリング、詳細なスペクトルデータの解析により絶対配置を含めた構造解析結果を報告している<sup>6,7)</sup>。後に Pettit らは結晶化に成功し、X 線結晶構造解析結果を報告し、その構造を確定している<sup>8)</sup>。続いて 1998 年、Molinski らにより、オーストラリア西部の海域の海綿 *Cymbastela sp.* から(-)-agelastatin C 及び D が見出された<sup>9)</sup>。最近になり、(-)-agelastatin E 及び F がニューカレドニアの海面 *Agelas dendromorpha* から単離されている<sup>10)</sup>。いずれも oroidin alkaloid のファミリーと考えられている<sup>11,12)</sup>。

Figure 1-1



(-)-agelastatin A はこれまでに単離された oroidin family の中で、唯一幅広い細胞種(KB nasopharyngeal cancer cell, L1210 murine tumor cell line, RT112/84 bladder carcinoma cells)に対し強力な細胞毒性を示す<sup>8,12)</sup>。いずれの場合もシスプラチンの 1.5 倍から 16 倍の強力な抗腫瘍活性である。Hale らは、(-)-agelastatin A がオステオポンチン(癌転移や炎症性疾患など多くの病態進行に直接関与するとされるリン酸化タンパク質)が介在する細胞接着、浸潤、コロニー形成の阻害活性を報告している<sup>13)</sup>。そのメカニズムは Wnt シグナルの抑制によるオステオポンチンの発現抑制であるとされ、抗癌剤、癌転移抑制剤としての可能性を示唆するものである。更に GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ )の阻害活性を示すことが報告されている<sup>8,12)</sup>。GSK-3 $\beta$  は広範囲にわたるタンパク質をリン酸化するセリン/スレオニンキナーゼであることから、癌に加え、糖尿病、アルツハイマー病治療薬の可能性にも興味もたれるところである。(-)-agelastatin A はマウスで脳内移行性が報告され

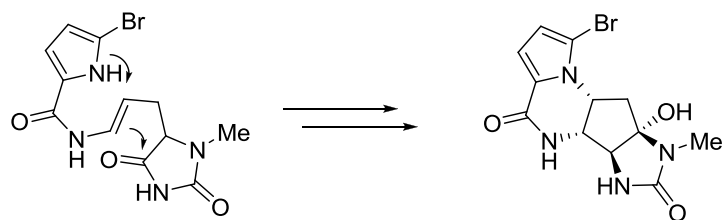
ており<sup>14)</sup>、中枢領域の疾患に対する治療薬としても優れた物性を有しているといえる。

構造活性相関研究の結果、5-OH, 3-NH, 9-NH は活性発現に必須であることが知られており、13-Br 基もまた重要である<sup>7)</sup>。(-)-agelastatin B-F は(-)-agelastatin A と比べ大幅に活性が低下する点は大変興味深い。

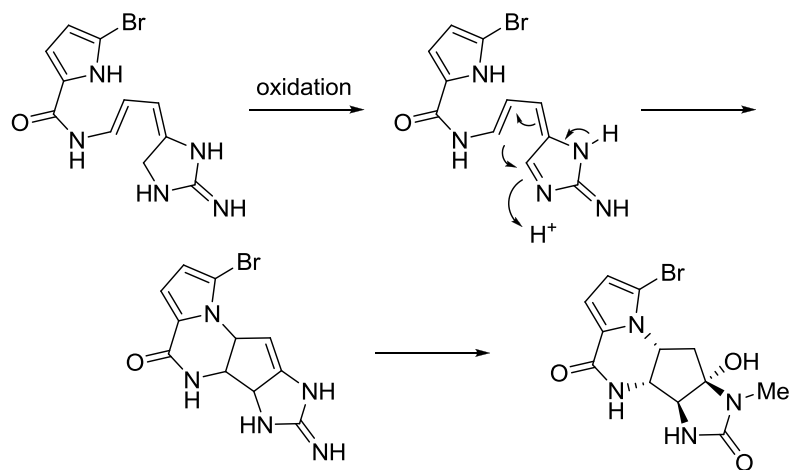
生合成に関しては **Scheme 1-1** に示す 2 つの仮説が提唱されている<sup>5,11)</sup>。

### Scheme 1-1

Pietra's proposal



Al-Mourabit's proposal

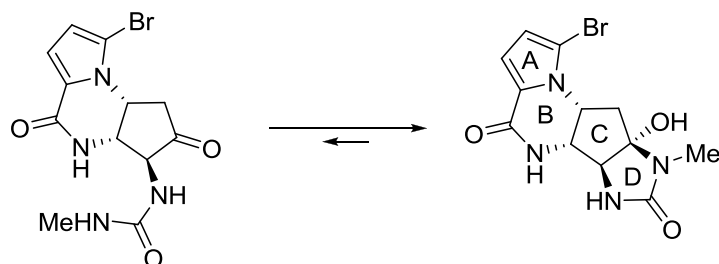


## 第2節 (-)-agelastatin A の全合成例

(-)-agelastatin は極めて特徴的な構造を有する。天然物として例の少ない 5-6-5-5 系の 4 環性骨格からなる。加えて中心のシクロペンタン環は 4 つの連続する不斉炭素を有し、すべてが窒素原子で置換されている。このように興味深い生物活性に加え、チャレンジングな構造を有する agelastatin A は多くの合成研究者の格好の全合成ターゲットとなっており、これまでに著者らを含め 13 グループから独自の全合成が報告されている<sup>15,16,21f</sup>。

D 環は自発的に閉環することから (Scheme 1-2)、A-B-C 環をいかに構築するかが重要なテーマである。なかでも 4 つの連続した不斉炭素を含む、C 環の立体選択的な構築法が課題となる。以下、これまでに報告されている全合成について概説する。

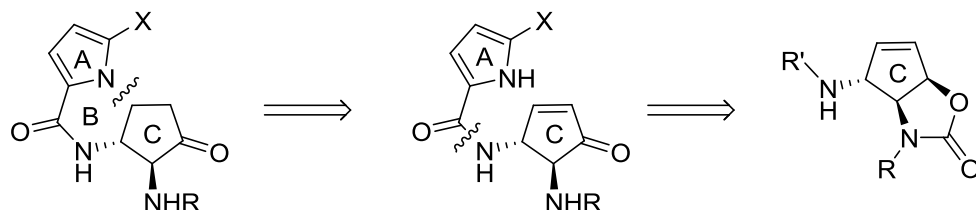
### Scheme 1-2



### Weinreb のラセミ全合成(1999)

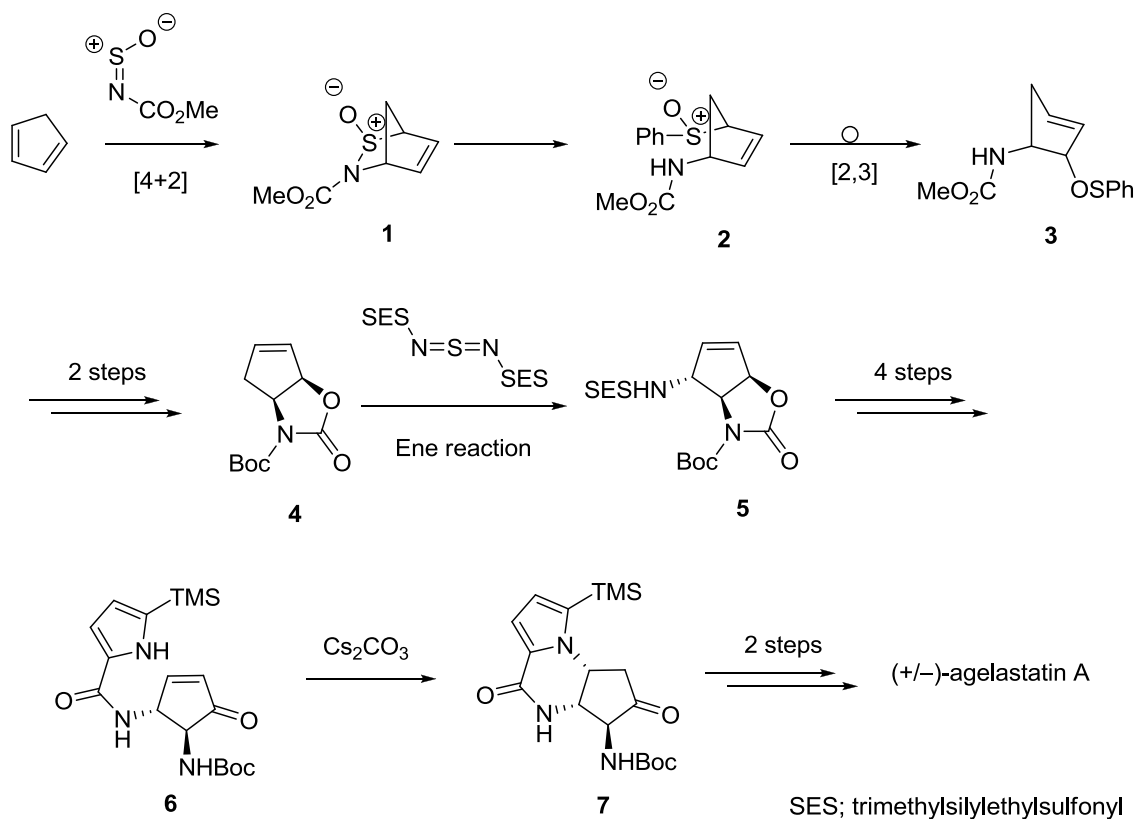
Weinreb らは 1999 年に最初のラセミ体の全合成を達成した。<sup>15a</sup> 分子内 Michael 付加による A-B-C 環の構築を全合成の終盤に行い、ピロール A 環は、アミド化により導入することとした (Scheme 1-3)。

### Scheme 1-3



Diels-Alder 反応、[2,3]-シグマトロピー転位、Kresze 型 ene 反応と、ペリ環状反応を連続して行い、シクロペンタン環上に立体選択的に官能基の導入を行っていることが特徴である。2 位を TMS 化したピロール-2-カルボン酸と縮合し、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた分子内 Michael 反応で B 環の形成に成功している (Scheme 1-4)。

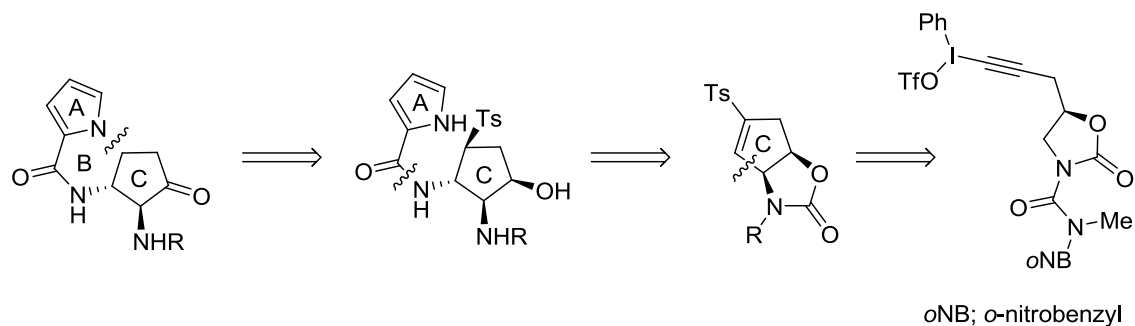
### Scheme 1-4



### Feldman の不斉全合成 (2002)

Feldman らは最初の不斉全合成を 2002 年に達成した<sup>15b)</sup>。Weinreb と同様、分子内 Michael 付加による A-B-C 環の構築を行っている。Feldman らの開発した、アルキリデンカルベンの C-H 挿入による環化を鍵反応に使い、C 環の形成を試みた (Scheme 1-5)。

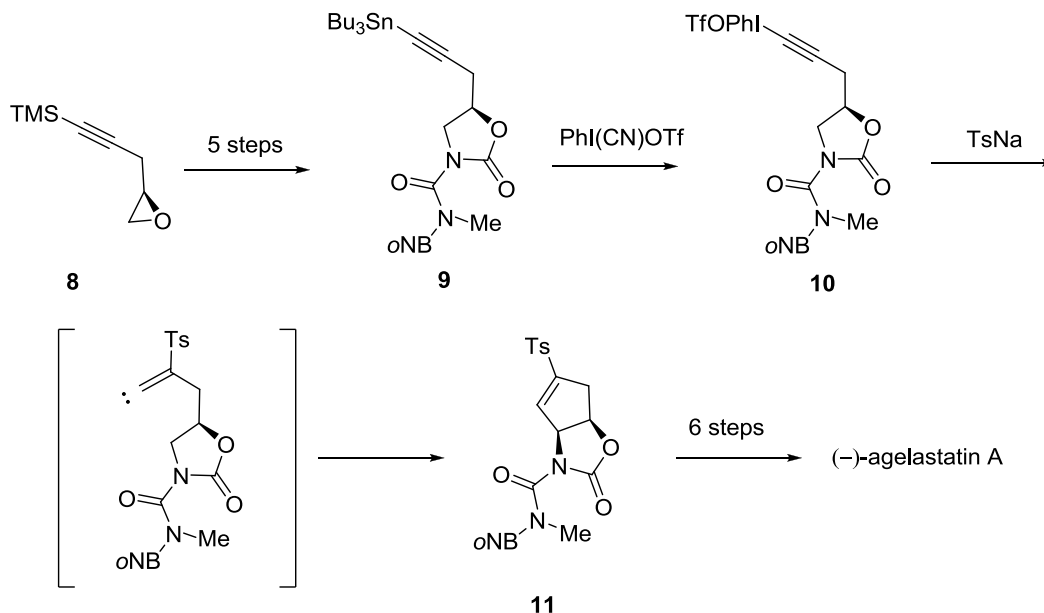
### Scheme 1-5



キラルなエポキシド **8** から出発し、アルキニルヨードニウム塩 **10** を合成した。*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウムを作用させ、生じるアルキリデンカルベンが C-H 挿入した環化体

11 を 34% で得ることに成功した(Scheme 1-6)。

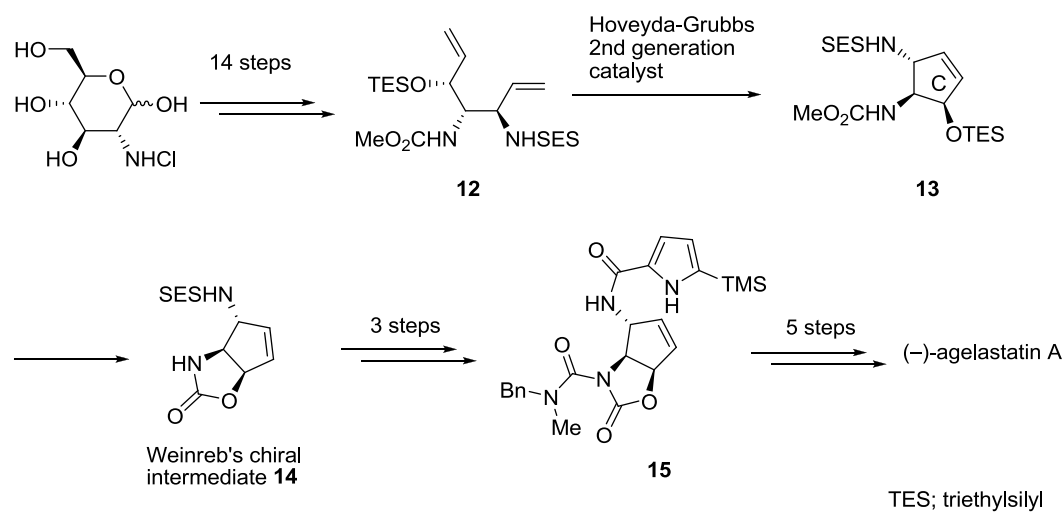
Scheme 1-6



Hale の不斉全合成(2003, 2004)

Hale らは 2003 年に形式全合成<sup>15d)</sup>を、2004 年に合成終盤のルートを改良した不斉全合成<sup>15e)</sup>を発表している。合成の方針は、Weinreb らの中間体 **14** を、D-glucosamine から 16 工程で不斉合成するものである(Scheme 1-7)。閉環メタセシス反応(RCM)で C 環を合成する方法論は後に多くの全合成で採用されている。また B 環の閉環やピロールの Br 化の困難さを詳細なデータとともに示し、のちの研究者に多くの情報を与えた。

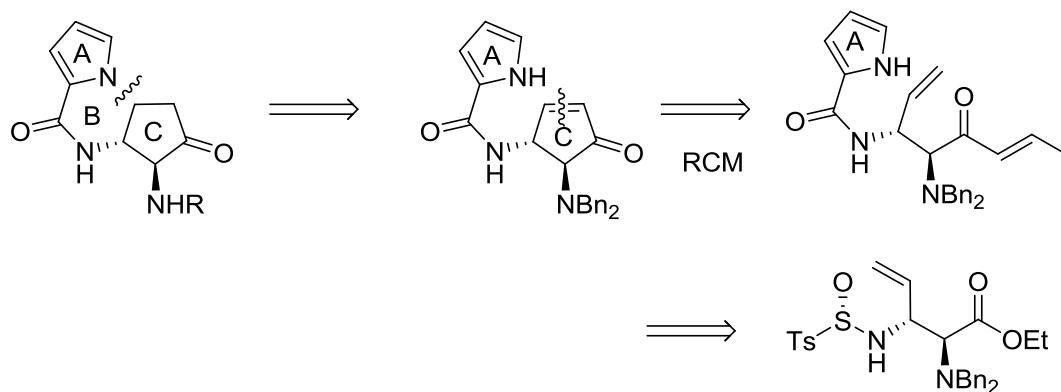
Scheme 1-7



Davis の不斉全合成 (2005, 2009)

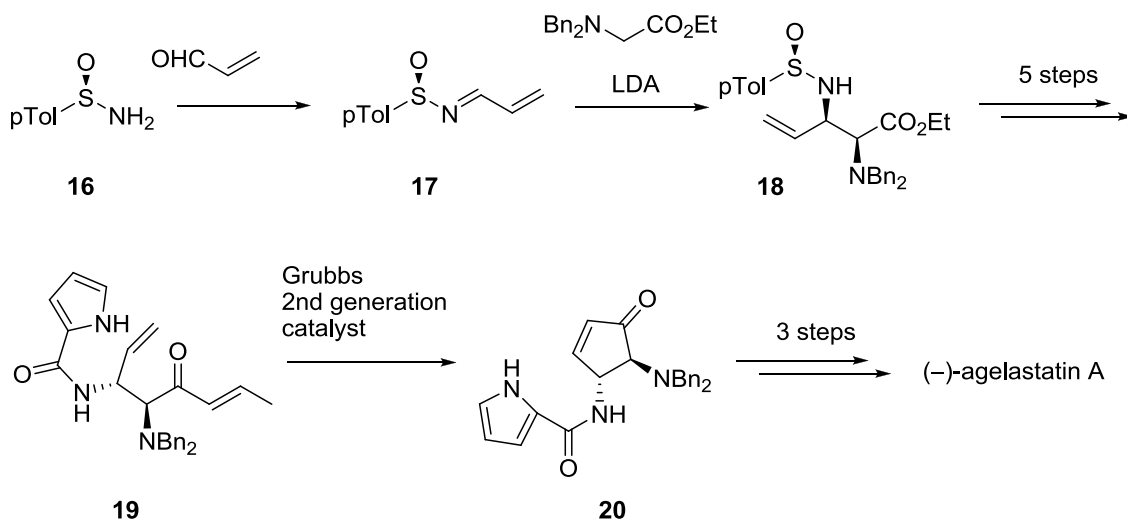
Davis らは 2005 年にキラルスルフィンイミンを不斉補助基とする独自の不斉合成法を報告した<sup>15f)</sup>。2009 年にはいくつかの工程について収率の改善を図り報告を行っている<sup>15j)</sup>。A・B・C 環形成は Weinreb と Hale の方法論に従っている(Scheme 1-8)。

### Scheme 1-8



キラルスルフィンイミン **17** に対するリチウムエノラートのジアステレオ選択的な付加を鍵反応とし、閉環前駆体であるキラル 1,2-ジアミン **18** の合成に成功している(Scheme 1-9)。

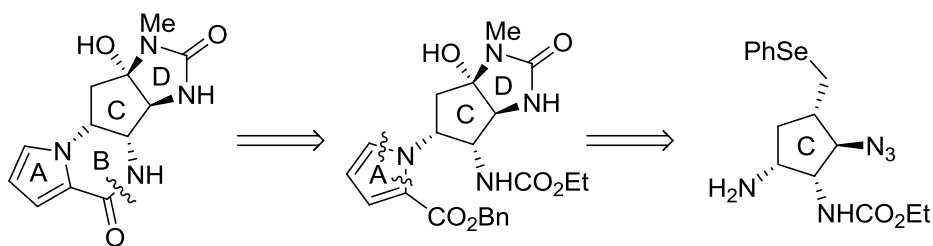
### Scheme 1-9



Du Bois の不斉全合成 (2009)

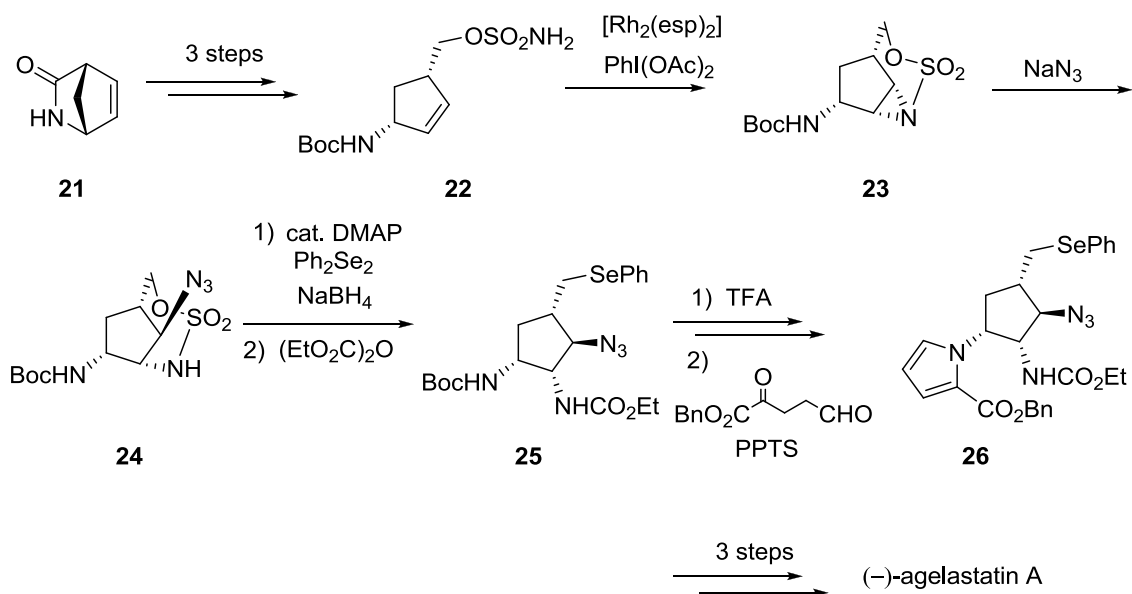
Du Bois らは、これまでと全く異なるアプローチで 4 環性骨格の構築を試み、全合成を 2009 年に報告した<sup>15m)</sup>(Scheme 1-10)。すなわち B 環はアミド結合により構築し、また A 環形成には Paar-Knorr 法を利用した。

Scheme 1-10



Du Bois らの鍵反応のひとつが独自に開発した Rh 触媒によるホモアリルスルフィナートの分子内アジリジン化である。これにより得られる 3 環性化合物 **23** に対し、2 種類の求核剤（アジドアニオンとセレニルアニオン）による位置選択的な求核置換反応を行い、単一の生成物として **25** を合成した (Scheme 1-11)。

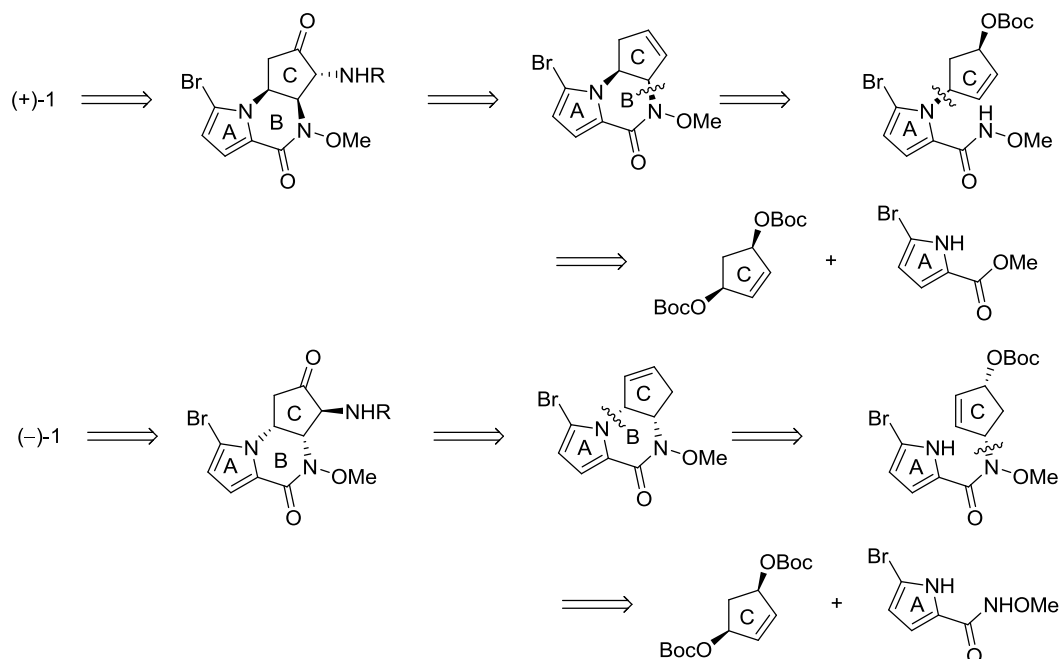
Scheme 1-11



Trost の不斉全合成 (2006)

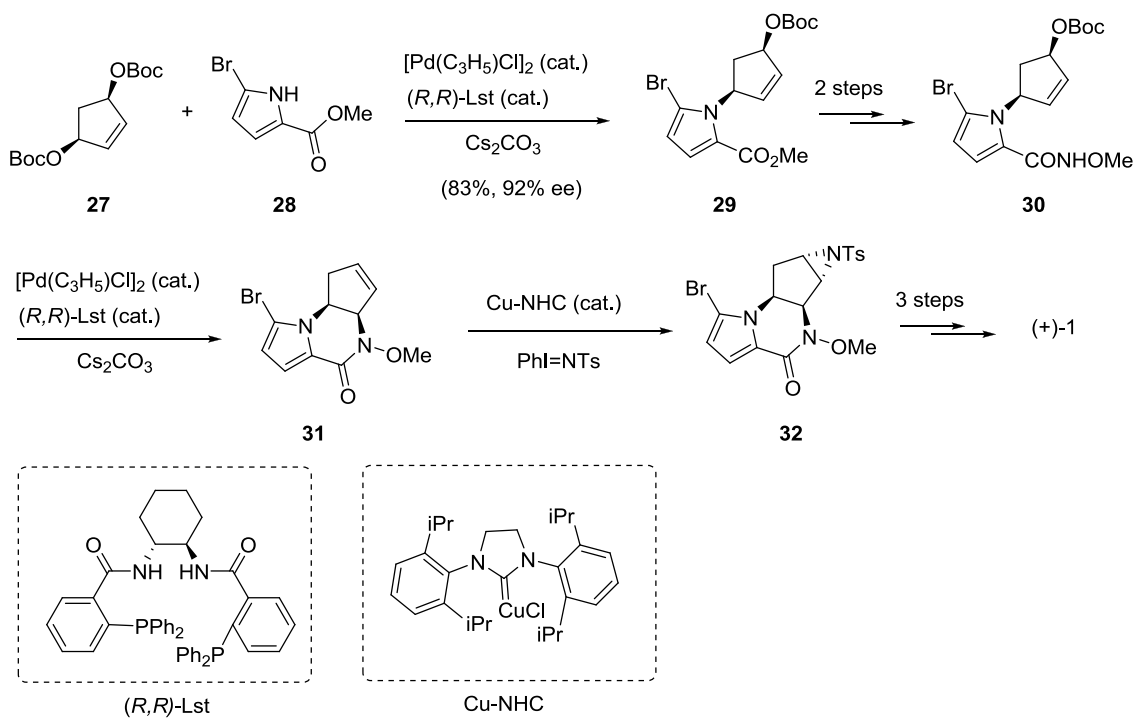
2006 年 Trost と Dong は asymmetric allylic amination (AAA 反応) を鍵反応とした、A-B-C 環構築により、両鏡像体の合成に成功した <sup>15g, o)</sup> (Scheme 1-12)。

### Scheme 1-12



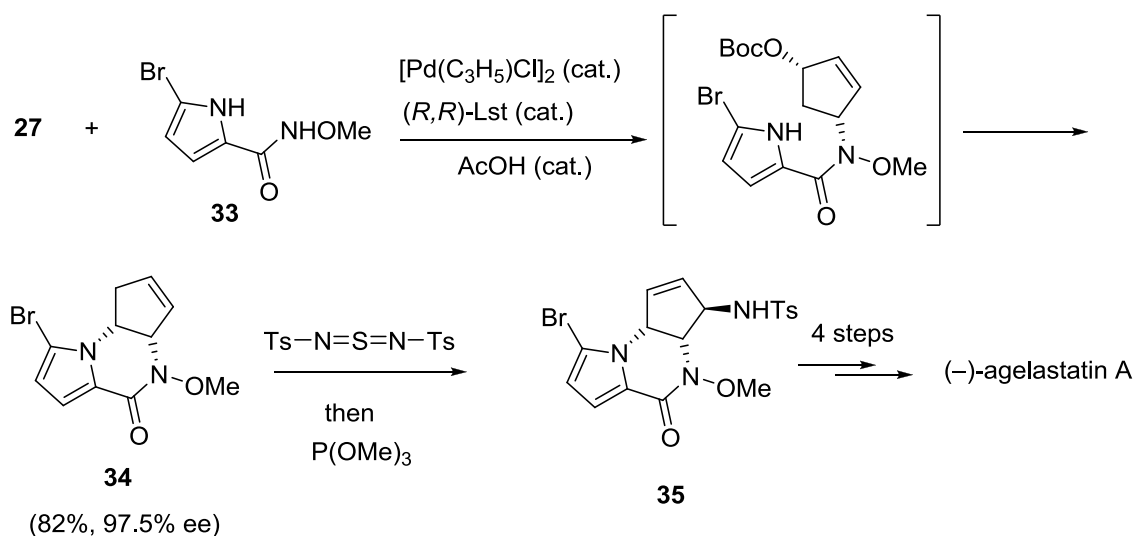
Trost リガンドを用いた **asymmetric allylic alkylation (AAA 反応)** は高いエナンチオ選択性で、**29** を与えた。また **30** の分子内 AA 反応も同じキラルリガンドを用いると良好に進行し、3 環性化合物 **31** が収率よく生成することを見出した。D 環への足がかりとしては Cu-NHC 触媒によるジアステレオ選択的アジリジン化を利用し、(+)-agelastatin A の全合成が達成された (Scheme 1-13)。

### Scheme 1-13



先の(+)-agelastatin A の全合成と同じジカーボネート **27** から(-)-agelastatin A の全合成にも成功している(Scheme 1-14)。ここでは A-B-C 環の構築が one-pot でなされ、より効率化が図られている。求核剤をメトキシアミド **33** とすることでアミド窒素の求核性がより高まり、順次閉環が進行すると考えられる。なお **33** が Pd 触媒に二座で配位し、触媒の失活を防ぐために触媒量の酢酸の添加が必須である。また D 環構築のために、Kresze 反応によるアリル位アミノ化反応が採用された。

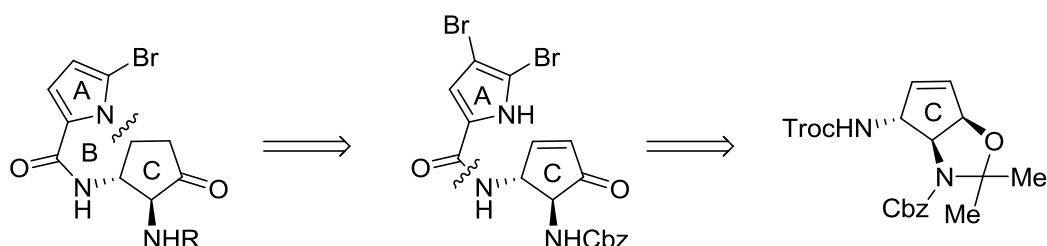
Scheme 1-14



#### 市川の不斉全合成(2007)

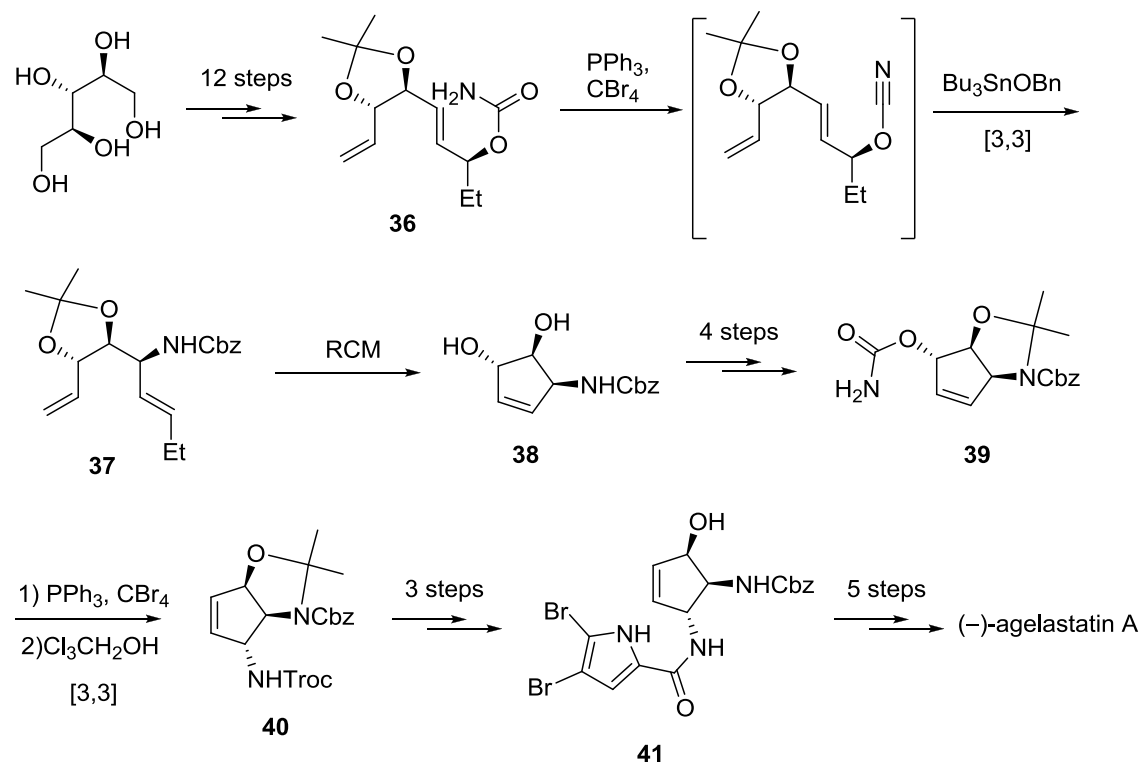
市川らは 2007 年に不斉全合成を報告している<sup>15h</sup>。A-B-C 環は Weinreb や Hale らと同様、ピロールの分子内 Michael 付加により構築した(Scheme 1-15)。ただし、ピロールの NH プロトンの酸性度を上げ、分子内 Michael 付加の構築を効率よく行う目的で、ブロモ基をピロール環に 2 つ導入している。全合成の終盤で、Cbz の脱保護の際一挙にブロモ基を除去するという工夫がなされている。

Scheme 1-15



市川らの鍵反応は allyl cyanate の[3,3]シグマトロピー転位により、不斉の C-O 結合を C-N 結合に転写する独自の手法である。本反応を 2 回全合成で活用し、C 環 **40** の合成に成功している(Scheme 1-16)。

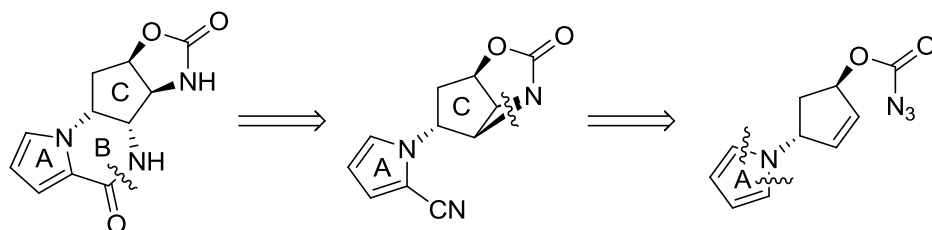
Scheme 1-16



好光・田中の不斉全合成(2008, 2009)

好光と田中らのグループは 2008 年、2009 年に不斉全合成を報告している<sup>15i)</sup>。A-B-C 環の形成は Du Bois らと同じ形式といえる。B 環はアミド結合により構築し、また A 環形成には Paar-Knorr 法を利用した(Scheme 1-17)。

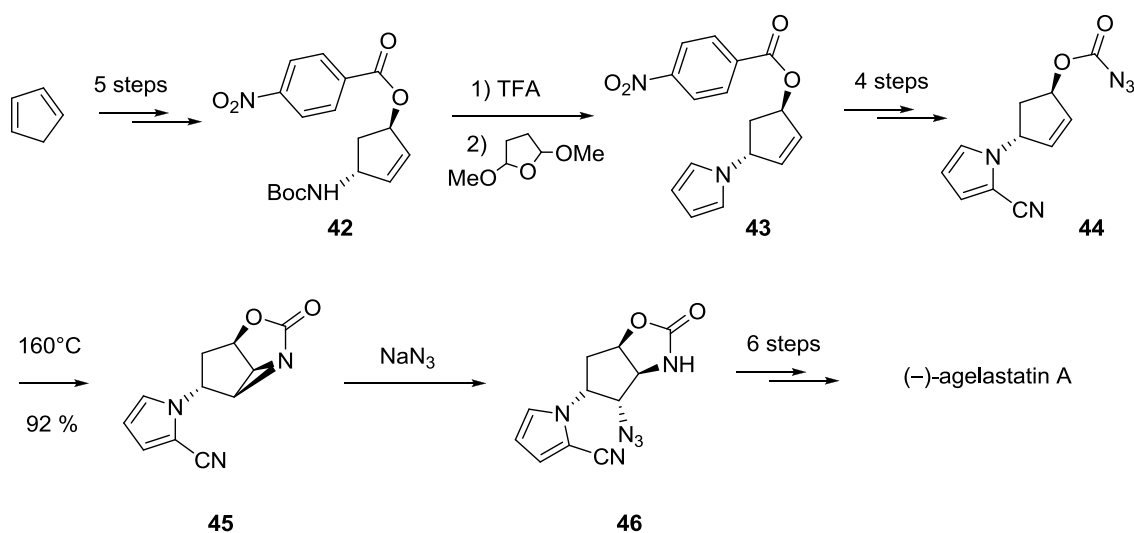
Scheme 1-17



シクロペンタジエンから誘導したキラルな azidoformate **44** の thermolysis は高温条件ではあるが高収率でアジリジン **45** を与えた。アジドによりアジリジンを開環することで、必要

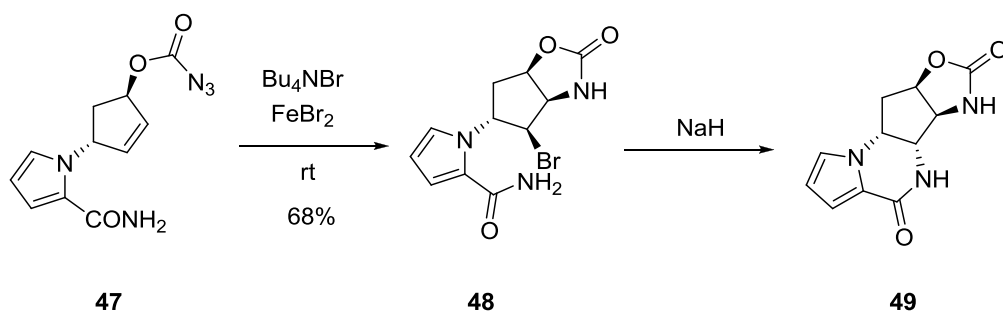
な官能基を備えた **46** を合成することに成功した(Scheme 1-18)。

Scheme 1-18



第 2 世代合成では Fe(II)塩を用いるラジカル環化により、更なる効率化が図られた<sup>15k)</sup>(Scheme 1-19)。化合物 **47** に FeBr<sub>2</sub> を作用させるとプロモアミド化が一挙に室温で進行し、シクロペンタン環の 4 つの立体化学の制御に成功している。

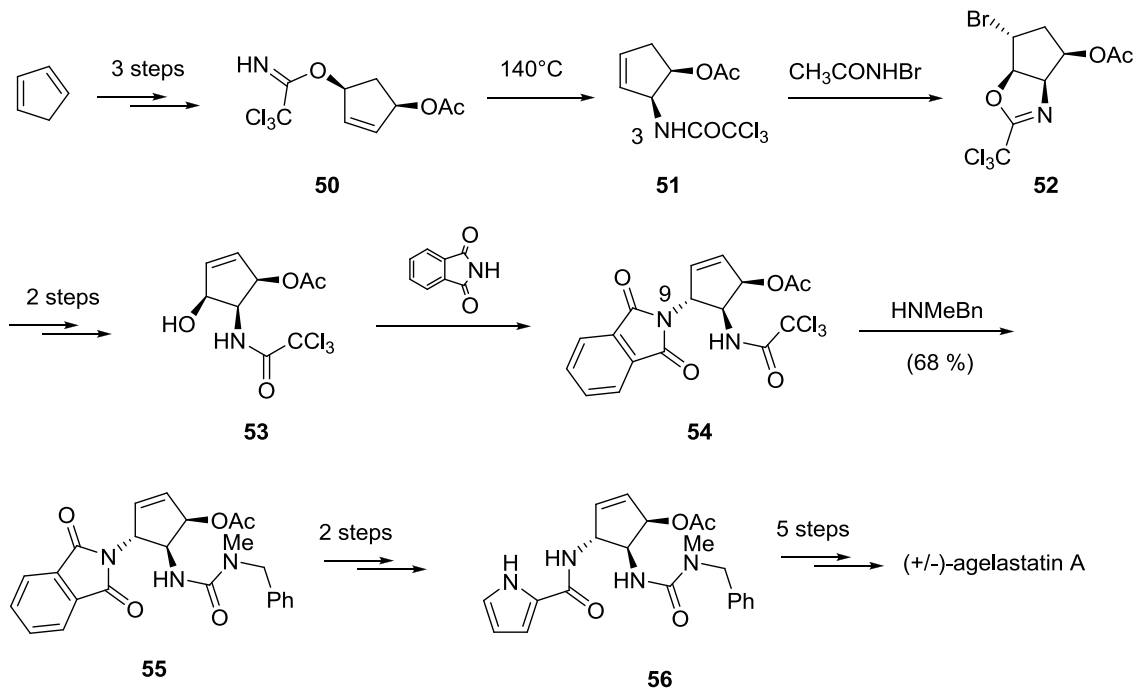
Scheme 1-19



#### Wardrop のラセミ全合成 (2009)

Wardrop らは 2009 年にラセミ体の全合成を報告している<sup>15l)</sup>。A-B-C 環は Weinreb や Hale らと同様、ピロールの分子内 Michael 付加により構築した。Wardrop らの全合成の特徴は Trichloroacetamide 基をたくみに利用した点にある(Scheme 1-20)。まず Overman 転位により N3 位を Trichloroacetamide 基として導入した(**50**→**51**)。次にこれを隣接基としたプロモ環化反応と光延反応により N9 位を導入した **54** を合成した。最後に Trichloroacetamide 基をウレアに変換し、化合物 **56** の合成に成功した。

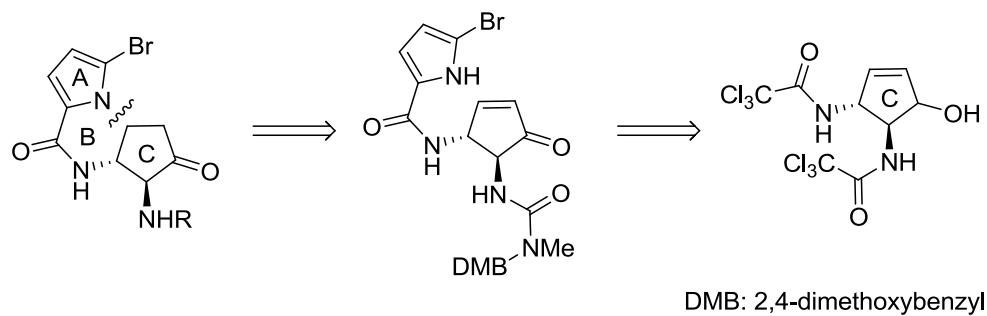
### Scheme 1-20



千田の不斉全合成 (2009)

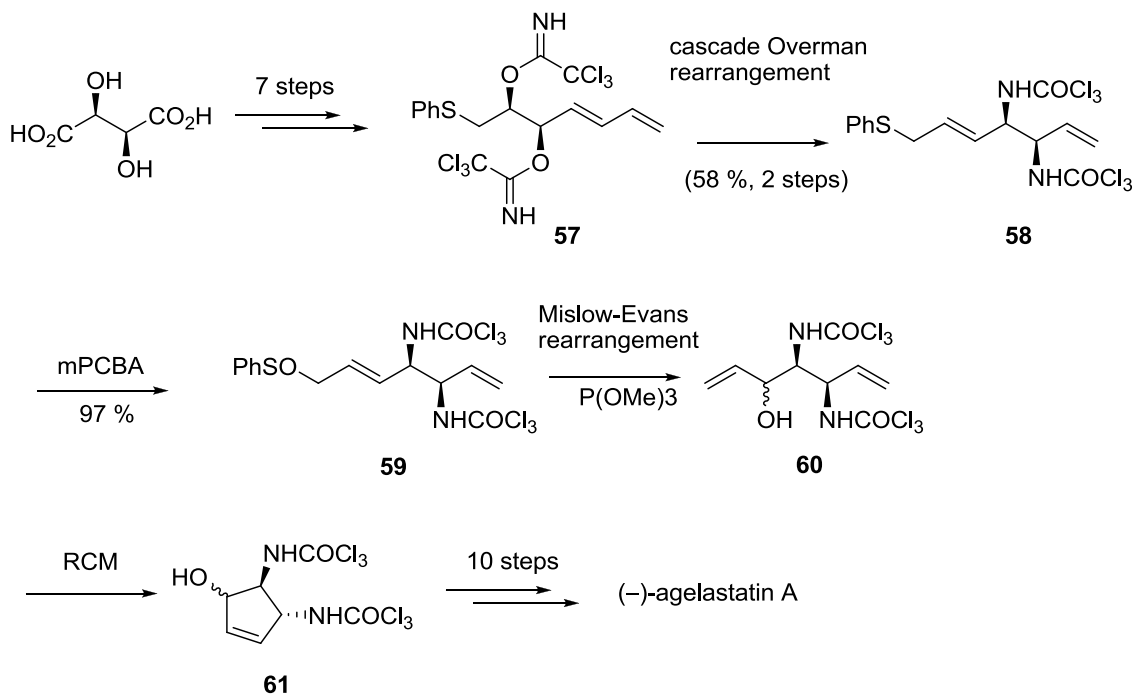
千田らは 2009 年に不斉全合成を報告している<sup>15n</sup>。A-B-C 環は Weinreb や Hale らと同様、ピロールの分子内 Michael 付加により構築した(Scheme 1-21)。

### Scheme 1-21



C 環上の官能基を絶対配置を含めて整える方法として、千田らはシグマトロピー転位 (Overman 転位、Mislow-Evans 転位)を連続して活用した(Scheme 1-22)。

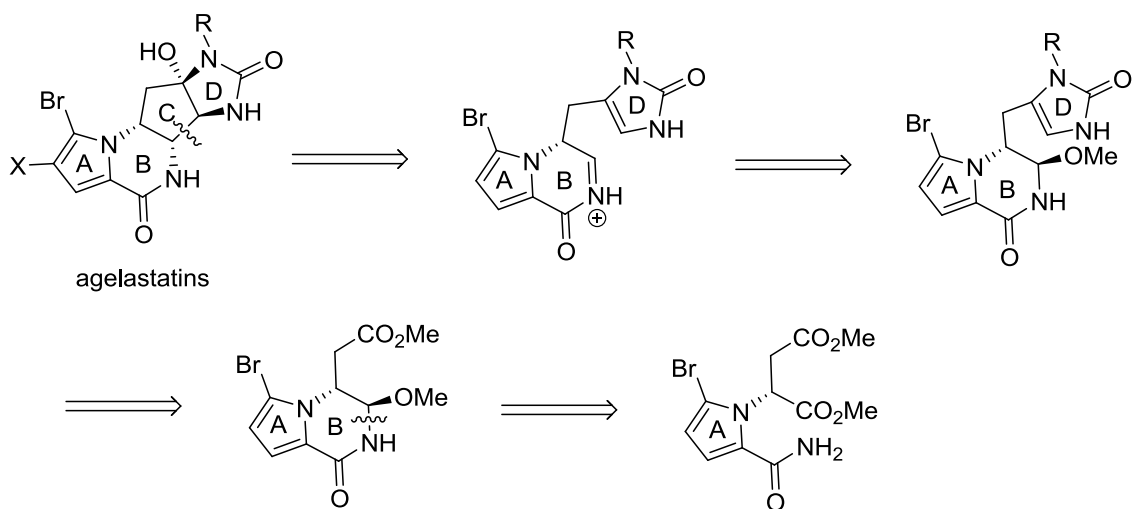
**Scheme 1-22**



**Movassaghi の不斉全合成(2010)**

Movassaghi らは 2010 年に、生合成仮説に基づく agelastatin A-F の網羅的な全合成を報告した<sup>15p)</sup>。A-B-C 環構築法は従来のルートと異なり、C 環を終盤で構築するというものである(Scheme 1-23)。

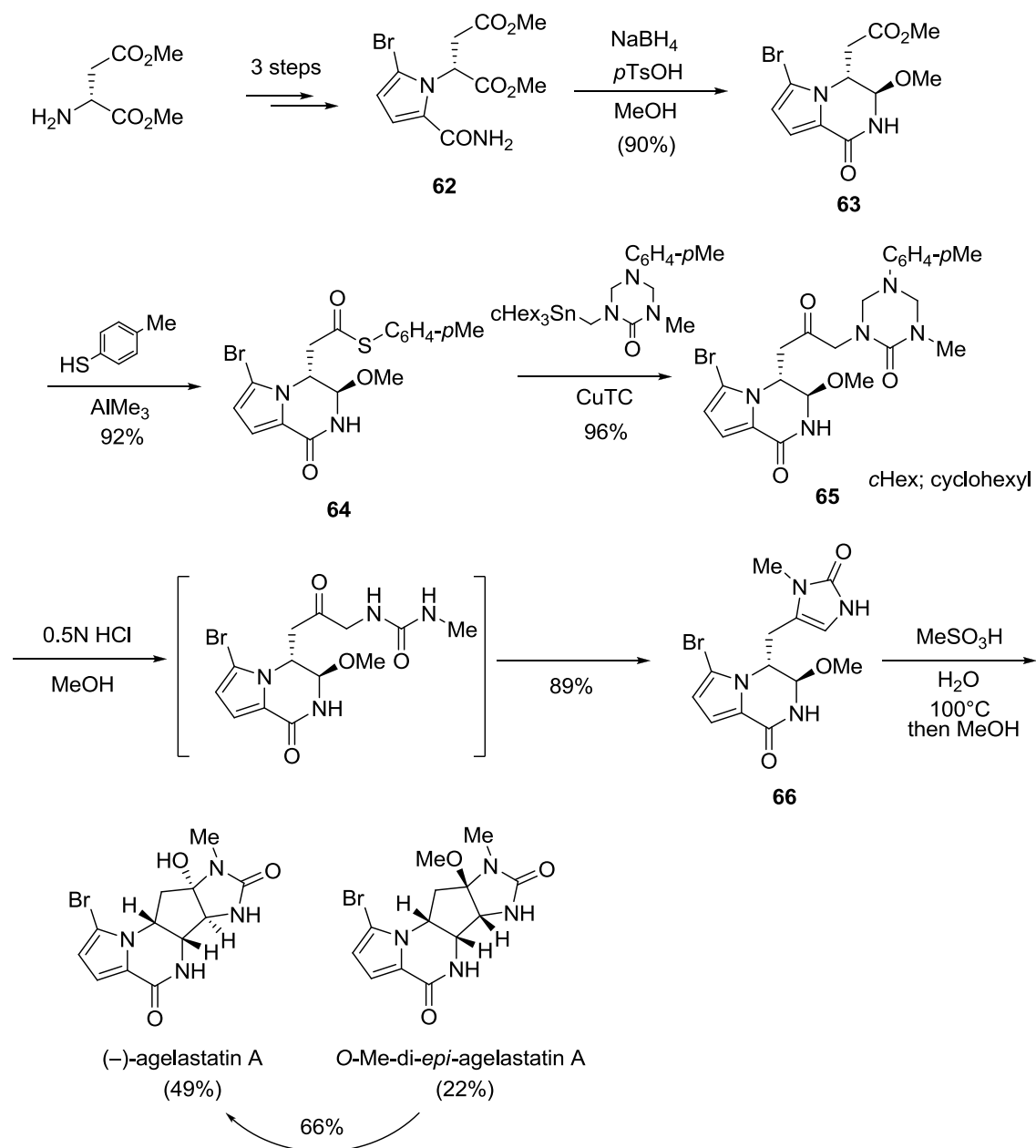
**Scheme 1-23**



化合物 **62** を NaBH<sub>4</sub>, *p*TsOH, MeOH で処理するとイミド形成と還元、アセタール化が進行

しエピメリ化を伴うことなく **63** が得られた。チオエステルを経由し、トリアゾン **65** を合成し、続いてイミダゾロン **66** へと変換することで D 環部を構築した。次に **66** を強酸性条件で C 環形成を行うと、(-)-agelastatin A が O-Me-di-*epi*-agelastatin A と共に得られた (Scheme 1-24)。

Scheme 1-24

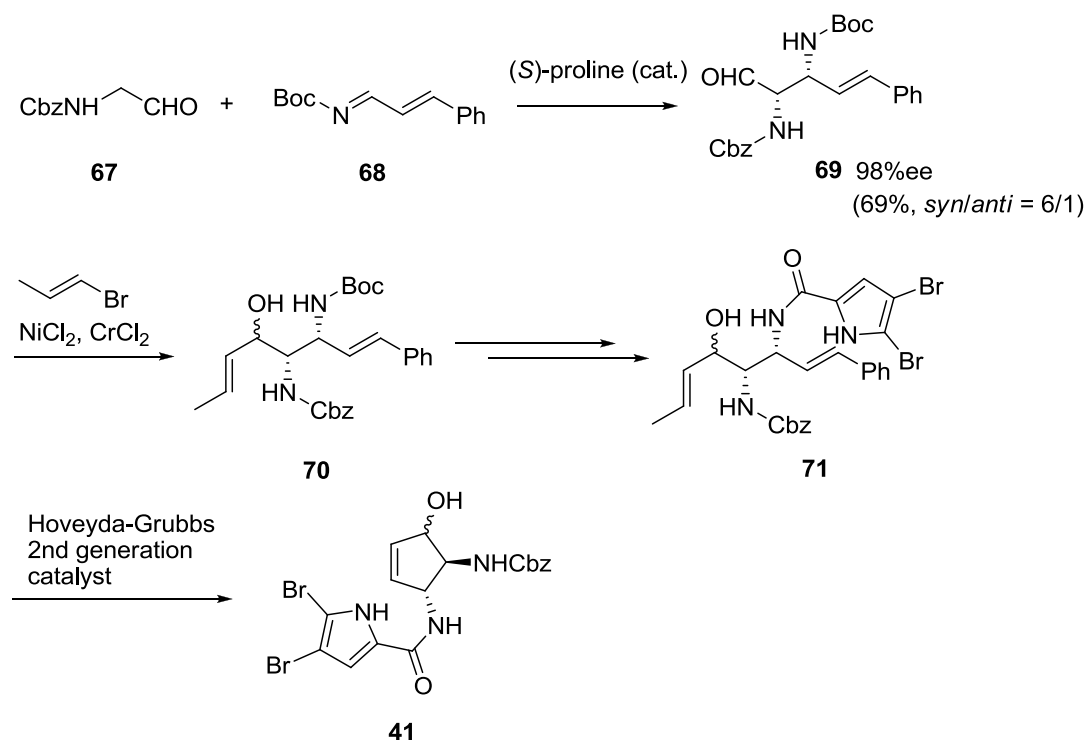


丸岡らの不斉全合成(2012)

著者らの報告の後に、丸岡らはプロリンを有機触媒として用いる不斉マンニッヒ反応

を鍵反応とした形式合成を報告した<sup>15q)</sup> (Scheme 1-25)。A-B-C 環形成は Hale, Davis と類似の方法といえる。 $\alpha$ -アミノアセトアルデヒド **67** と Boc イミン **68** のマンニッヒ反応は高いエナンチオ選択性と中程度の *syn* 選択性を伴って進行する。得られるアルデヒドより、野崎-檜山-岸カップリングでアリルアルコール体 **70** を合成した。閉環メタセシスにより C 環を構築し、市川らの既知中間体 **41**<sup>15h)</sup>の合成に成功した。

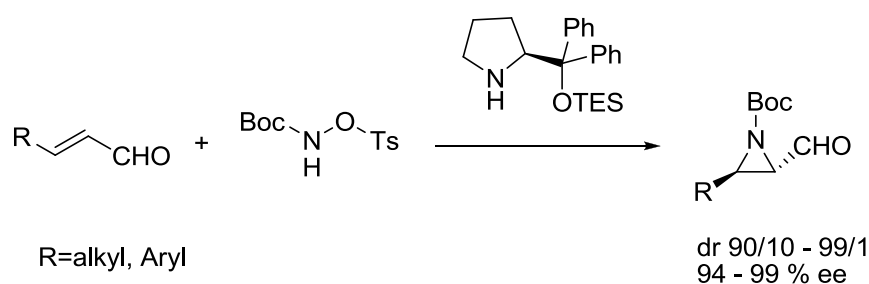
Scheme 1-25



## 第2章 不飽和アルデヒドの不斉アジリジン化を鍵反応とする全合成研究

キラルなアジリジン類<sup>17)</sup>はきわめて重要な化合物群である。Mitosane 類に代表されるように、いくつかの天然物は活性発現に必須な部分構造としてキラルなアジリジン環を有している。またアジリジン誘導体はアミノ酸類の合成や、医薬品合成においても大変有用な合成中間体であり、これまでに多くの遷移金属触媒<sup>18,20)</sup>、または有機触媒<sup>19,21)</sup>を用いた不斉アジリジン化が開発されている。薬化学研究室の新井らは、トシロキシカルバメート<sup>20,21)</sup>を用い、不飽和アルデヒドの高立体選択的な触媒的不斉アジリジン化反応の開発に成功している<sup>21b)</sup>(Scheme 2-1)。第1章で述べたように(-)-agelastatin A の全合成法は多数の報告がなされているが、著者が研究に着手した時点では有機触媒を用いた不斉合成が適用された例はまだなかった。本章では新井らの不斉アジリジン化反応<sup>21b)</sup>を鍵反応とした(-)-agelastatin A の全合成研究について述べる。

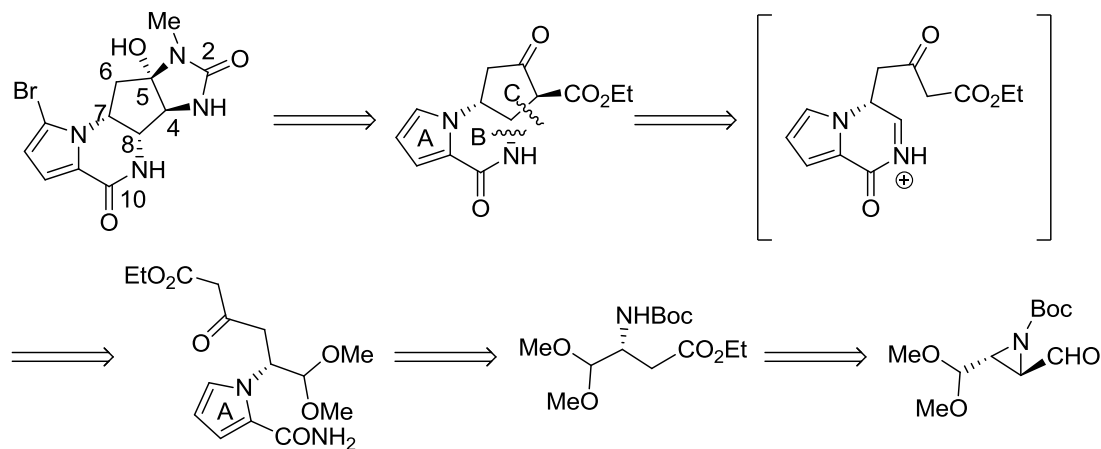
Scheme 2-1



### 第1節 A-B-C 環一段階構築法の検討

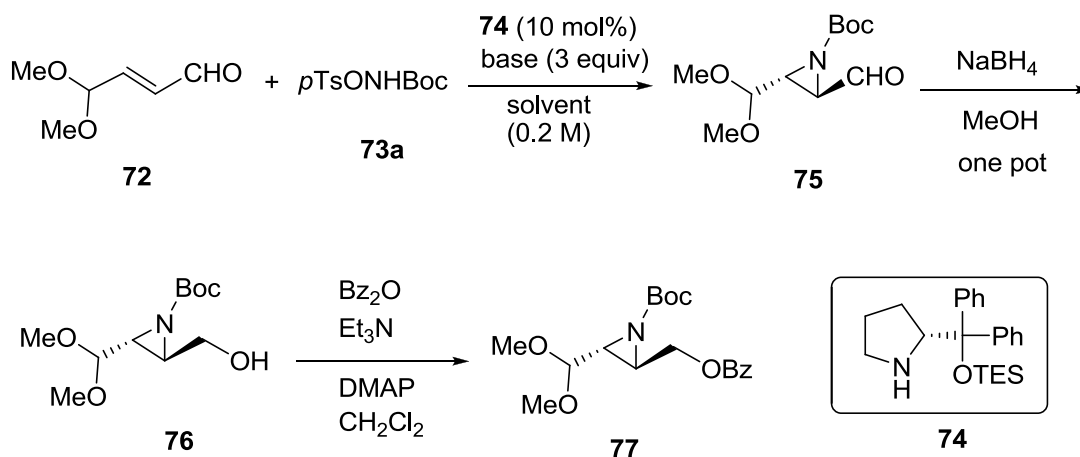
マンニッヒ型環化反応に基づく(-)-agelastatin A の逆合成解析を以下に示した。4位の窒素導入とD環形成は立体選択的なCurtius転位により行えると考えた。またマンニッヒタイプの閉環反応によりC環構築を行えば一気に4位、7位、8位の連続する不斉炭素を含むA-B-C環系を一挙に構築できると考えた。7位に相当する不斉炭素は不斉アジリジン化反応により導入できると考えた(Scheme 2-2)。

Scheme 2-2



文献既知の方法<sup>23)</sup>で不飽和アルデヒド **72** を合成した。新井らの報告<sup>21b)</sup>に従い、ジフェニルプロリノールシリルエーテル **74** を触媒として用いる不斉アジリジン化を検討した(**Table 2-1**)。得られるアジリジンアルデヒド **75** の光学純度は、 $\text{NaBH}_4$ 還元と続くベンゾイル化により化合物 **77** に誘導し、HPLCにより決定した。主ジアステレオマーの光学純度は 98% ee であることを確認した。*trans/cis* 混合物が生成しているが、 $\alpha$ 位の不斉は次の工程で消失するため問題としなかった。

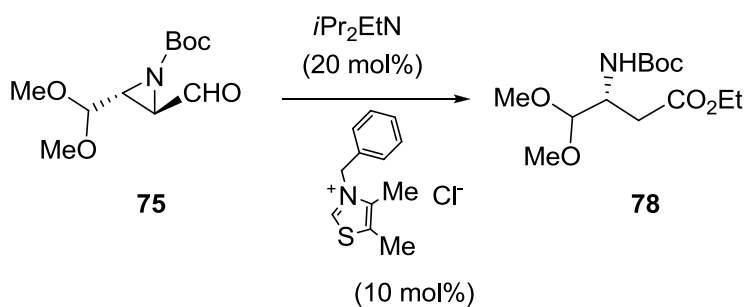
Table 2-1



Entry	Base	Solvent	Conditions	Yield of <b>76</b>	<b>77</b>	
					<i>trans/cis</i>	ee
1	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	toluene	rt, 24 h	37%	9:1	98%
2	AcONa	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	rt, 30 min.	60%	49:1	98%
3	AcONa	toluene	rt, 30 min.	56%	12:1	98%

次に Bode らの報告<sup>24)</sup>に従い、チアゾリウム塩を触媒量用いたアジリジン **75** の開環反応を検討した(**Table 2-2**)。塩化メチレン中エタノールを作用させたが反応が非常に遅く、エタノールを溶媒として用いたほうが良好な結果を与えた。

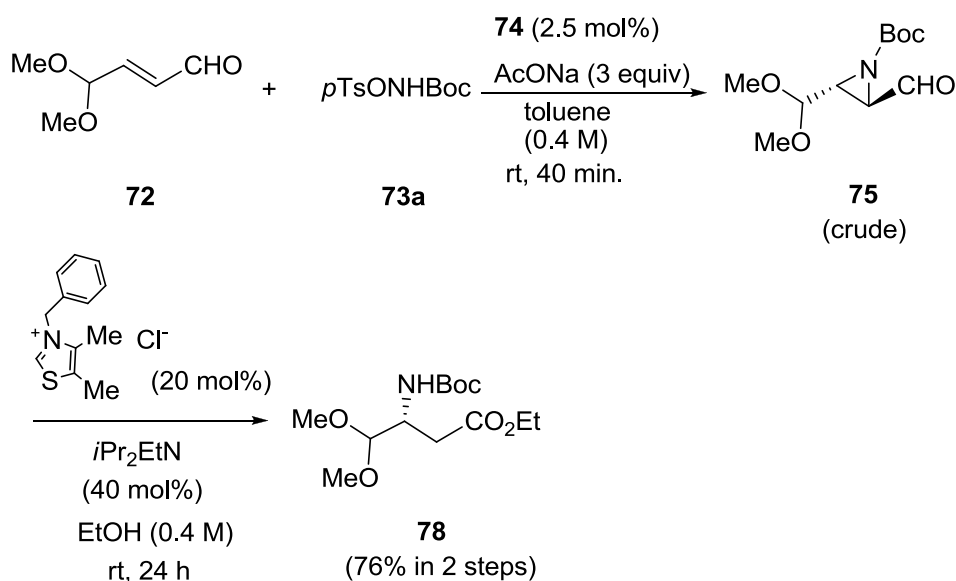
**Table 2-2**



Entry	Solvent	EtOH	Conditions	Yield
1	$CH_2Cl_2$	3 equiv	rt, 18 h	trace
2	EtOH (as a solvent)		rt, 22 h	49%

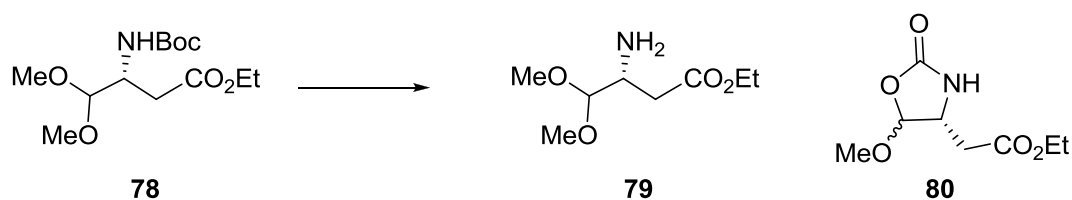
アジリジンアルデヒド **75** は TLC 上でテーリングがひどく、また安定性が不明でシリカゲルクロマトグラフィー中での分解の恐れもある。実際粗生成物をそのまま開環反応に付し、**78** の段階で精製を行ったほうがトータルでの単離収率は良かった(**Scheme 2-3**)。

**Scheme 2-3**



次に Boc 基の脱保護について検討した(**Table 2-3**)。目的の **79** は得られるものの 33%と低収率であり、オキサゾリジノン **80** が主生成物であった(**entry 1**)。溶媒を変え、添加剤を加え TMSOTf の反応性を低下させ、選択性の向上を期待したが選択性に変化は認められなかった(**entry 2, 3**)。更に反応温度、シリルトリフラートについて検討を加えたが、改善はできなかった (**entry 4-6**)。熱分解または TFA/MeOH での分解は非常に遅く、生成物はやはりオキサゾリジノン **80** であった(**entry 7,8**)。

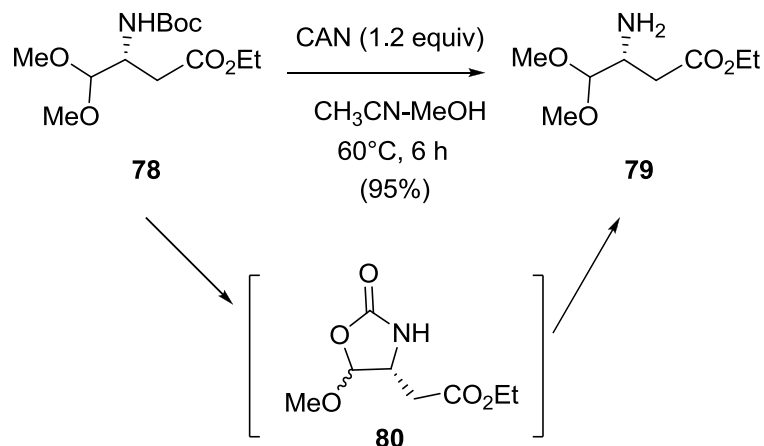
**Table 2-3**



Entry	R <sub>3</sub> SiOTf	Solvent	Additives	Temp.	Time	Isolated yield	
						<b>79</b>	<b>80</b>
1	TMSOTf	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		0°C	20 min.	33 %	49 %
2	TMSOTf	CPME	BSA (1.1 equiv)	rt	overnight	—	45 %
3	TMSOTf	CPME	2,6-lutidine (1.1 equiv)	rt	overnight	—	45 %
4	TMSOTf	CPME		-20°C	30 min	9 %	40 %
5	TESOTf	CPME		0°C	1 h	12 %	—
6	TBDMSOTf	CPME		0°C	10 min.	1:1.3	
7	—	neat		180°C	15 min.	—	trace
8	TFA	MeOH		rt	overnight	—	trace

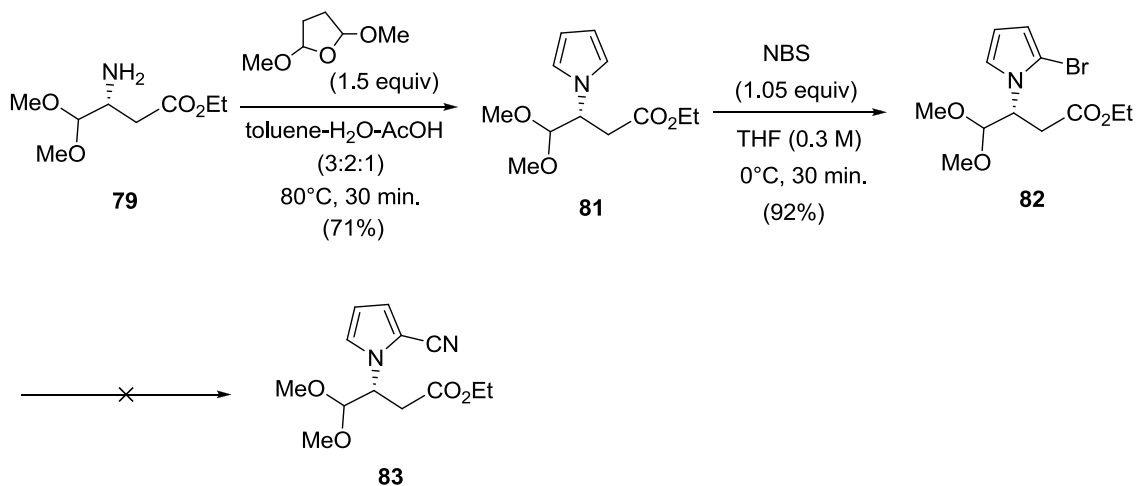
Hwu ら<sup>25)</sup>は 0.2 等量の Ammonium cerium(IV) nitrate (CAN)により Boc 保護基の脱保護が円滑に進行することを報告している。本反応条件を化合物 **78** に適用することを試みた (**Scheme 2-4**)。オキサゾリジノン **80** が生成したとしても MeOH 存在下で反応を行えば、結果 **79** が生じると考え、溶媒には CH<sub>3</sub>CN-MeOH を用い、1.2 等量の CAN を作用させたところ、定量的に **79** が得られることがわかった。本反応を TLC で追跡すると、**79** と **80** が同時に生成し、後に化合物 **79** に収束する様子が観察される。

Scheme 2-4



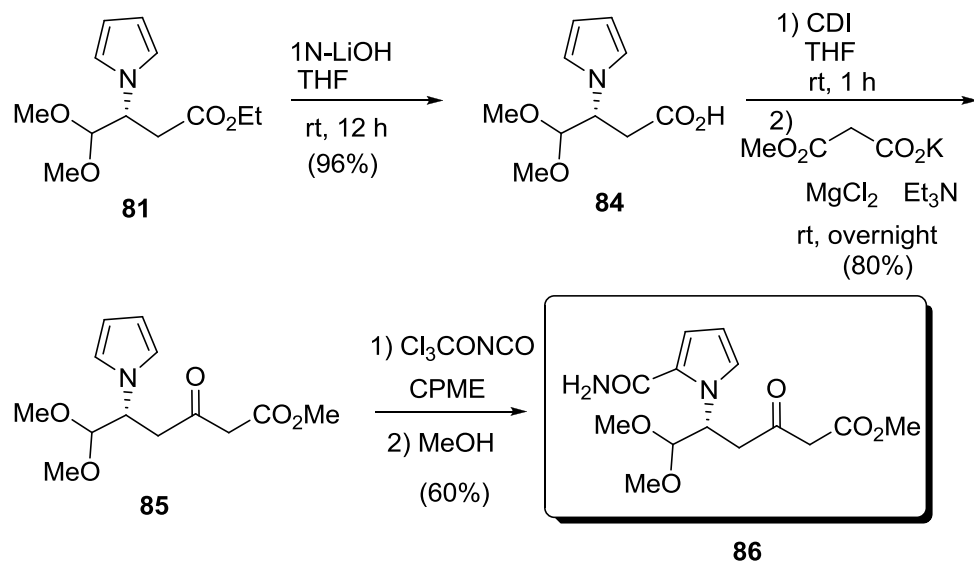
得られた **79** からは Clauson-Kaas pyrrole 合成<sup>26)</sup>と NBS による Br 化を経て化合物 **82** を合成した。しかし、**82** のシアノ化 [(Zn(CN)<sub>2</sub> (3 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 mol%), DPPF (15 mol%), Zn (5 mol%), Zn(OAc)<sub>2</sub> (15 mol%), DMF, 90 °C など]は立体障害のため全く進行せず、**83** を合成する試みは失敗に終わった(Scheme 2-5)。

Scheme 2-5



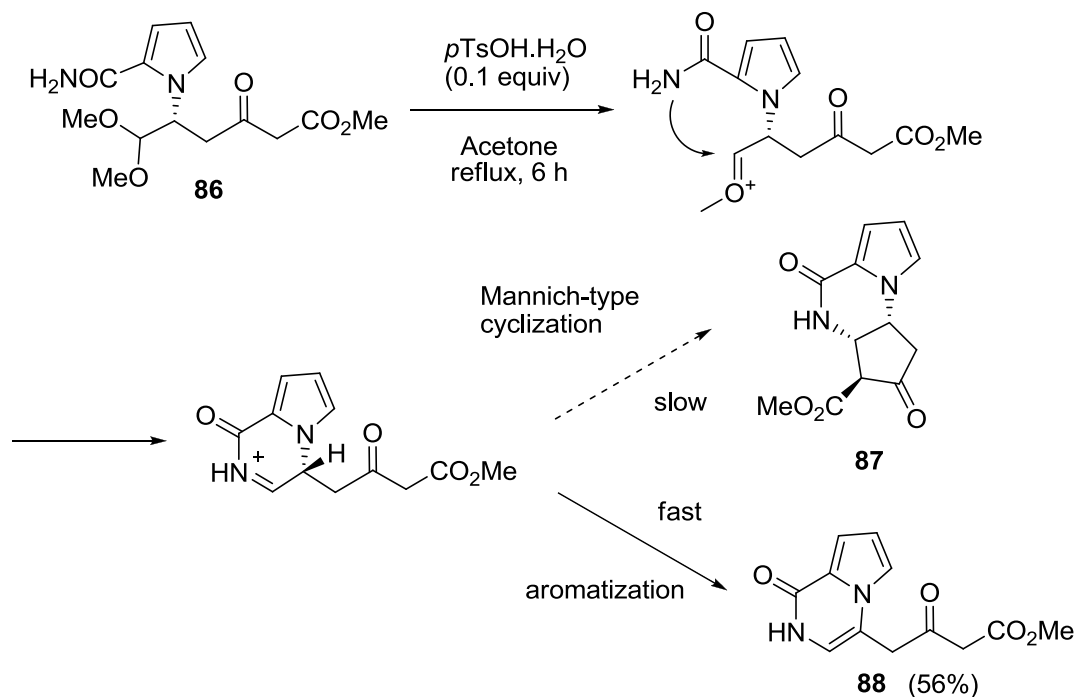
そこで別法を検討することとした(Scheme 2-6)。正宗法<sup>27)</sup>によりβ-ケトエステル **85** に増炭し、田中らの条件<sup>15i)</sup>に従い、カルボキサミド化することで鍵中間体 **86** を得ることが出来た。

Scheme 2-6



得られた重要中間体 **86** を用い、鍵反応の検討を開始した。まず化合物 **86** に *p*TsOH を作用させたところ、望む **87** は得られず **88** が生成することがわかった(Scheme 2-7)。これはアセタールの開裂とカルボキサミドとの縮合は進行したものの、エノラートの付加が起きる前に異性化して芳香環化したものと考えられる。

Scheme 2-7



**Table 2-4** に示すように、アセタール **86** を活性化しうる条件を検討した。entry1-5 では **88** が得られるのみであった。中性条件と考えられる entry 6-8 では反応が進行しなかった。

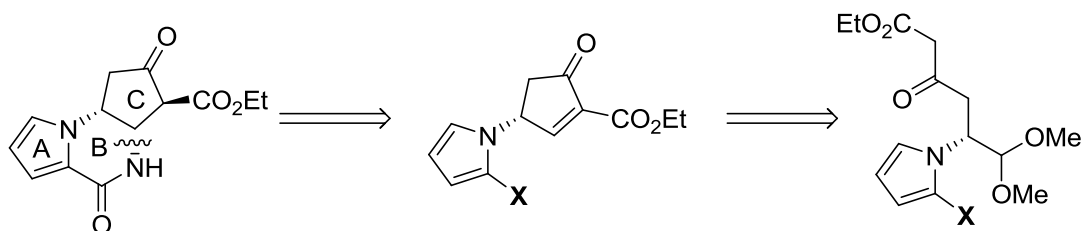
**Table 2-4**

Conditions	Results
1. TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C ~ -20°C	decomp.
2. <i>p</i> TsOH.H <sub>2</sub> O (0.5 equiv), piperidine (0.25 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, overnight	<b>88</b>
3. HCl-dioxane (5 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C	<b>88</b>
4. LiBF <sub>4</sub> (3 equiv), CH <sub>3</sub> CN-2%H <sub>2</sub> O, rt	<b>88</b>
5. CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (3 equiv), MeOH, reflux	<b>88</b>
6. Montmorillonite K10, toluene, 80°C	no reaction
7. I <sub>2</sub> (0.25 equiv), acetone, MS3A, rt	no reaction
8. DMSO-H <sub>2</sub> O-dioxane, reflux, overnight	no reaction

## 第2節 A-B-C環逐次構築法の検討

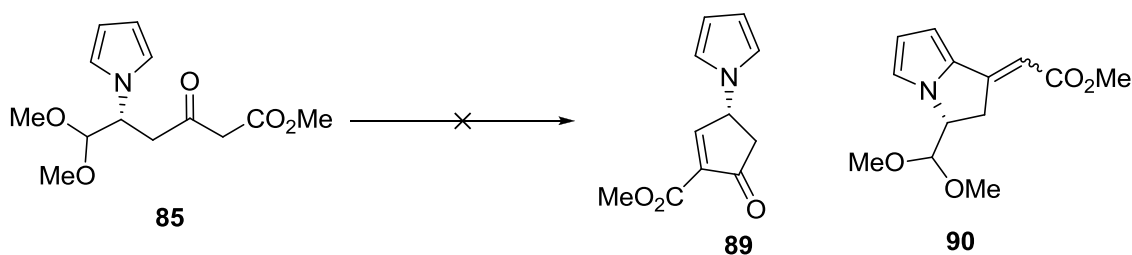
次に、まずC環であるシクロペンテノン環を形成し、のちにB環を閉環する逐次構築法を計画した(Scheme 2-8)。

Scheme 2-8



まず化合物 **85** を Table 2-5 に示す条件に付したが、ピロールが酸により重合しやすいのに加え、ピロール2位がケト基に求核付加した **90** が生じるのみであり、やはり望む環構築は達成できなかった。

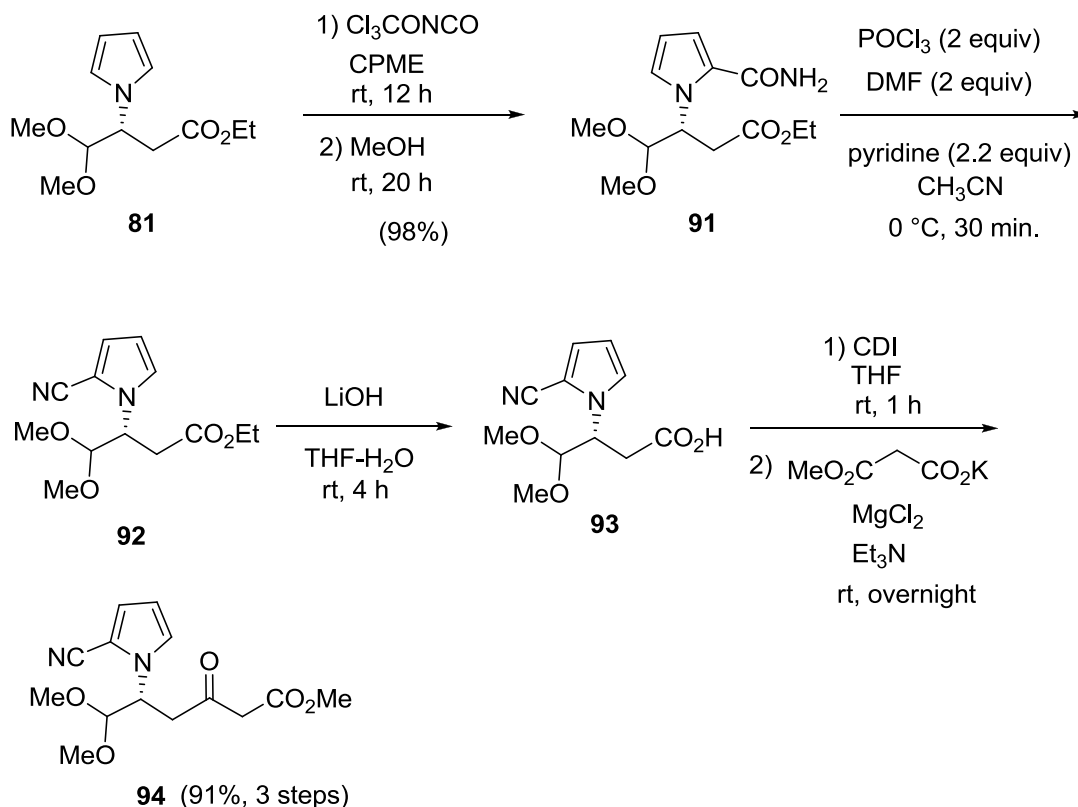
Table 2-5



Conditions	Results
1 <i>p</i> TsOH.H <sub>2</sub> O (0.2 equiv), acetone, rt, overnight	ピロールの重合+ <b>90</b>
2 <i>p</i> TsOH.H <sub>2</sub> O (0.5 equiv), piperidine (0.25 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt, overnight	
3 HCl-dioxane (5 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	
4 CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O (3 equiv), MeOH, reflux	
5 LiBF <sub>4</sub> (3 equiv), CH <sub>3</sub> CN-2% H <sub>2</sub> O, rt	
6 oxalic acid (3 equiv), THF-H <sub>2</sub> O (2:1), rt-reflux	
7 TMSOTf, 2,6-lutidine, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C ~ rt	decomp.
8 TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C ~ -20 °C	<b>90</b> (quant.)

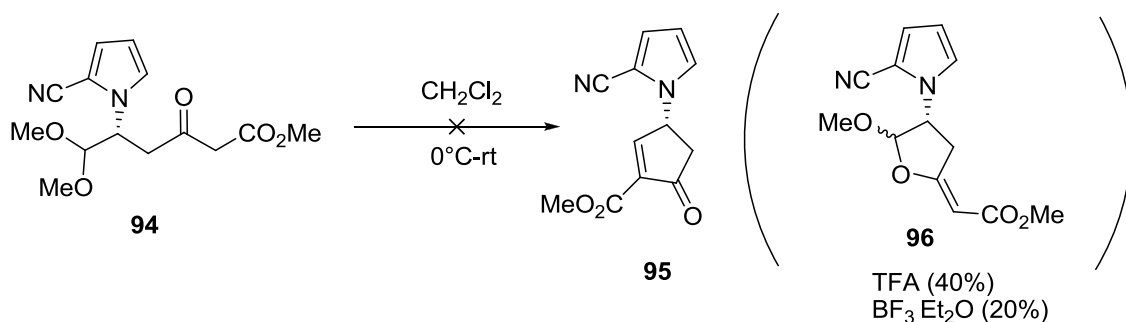
これらの問題を解決するためピロール環にシアノ基を導入し、環を安定化しシクロペンテノン環の構築を目指すこととした。化合物 **81** より、4 工程を経て鍵中間体 **94** を合成した(Scheme 2-9)。

Scheme 2-9



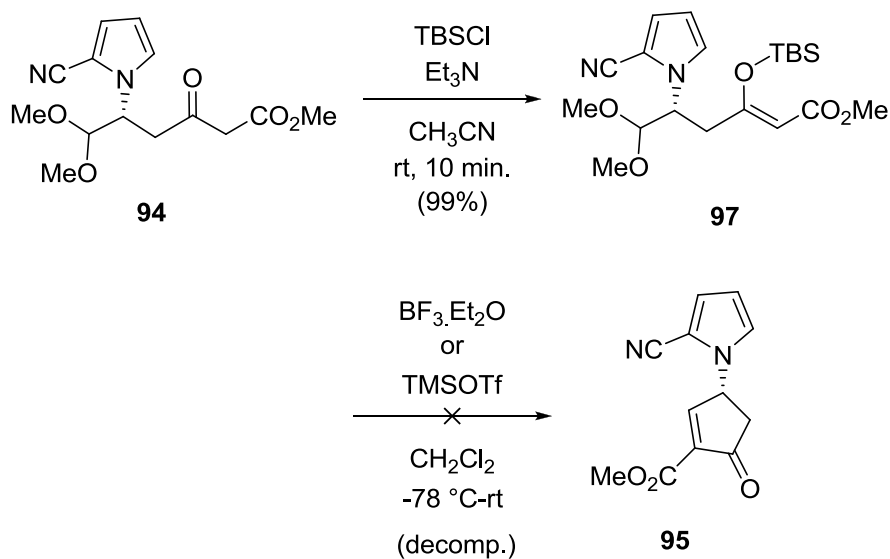
化合物 **94** に TFA または  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を作用させたところ、主生成物はシクロペンテノン誘導体 **95** ではなく **96** であることがわかった(Scheme 2-10)。propanedithiol/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の条件では反応系が汚く、 $\text{TiCl}_4$  や  $\text{SnCl}_4$  (-78 °C - rt)<sup>28)</sup> を作用させると原料が分解するのみであった。更に **96** の塩基性条件化での異性化を期待し、含水アセトニトリル中、 $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{NH}$ , pyrrolidine, pyrrolidine/*p*TsOH(2:1)等の条件に付したが、反応は全く進行しなかった。

**Scheme 2-10**



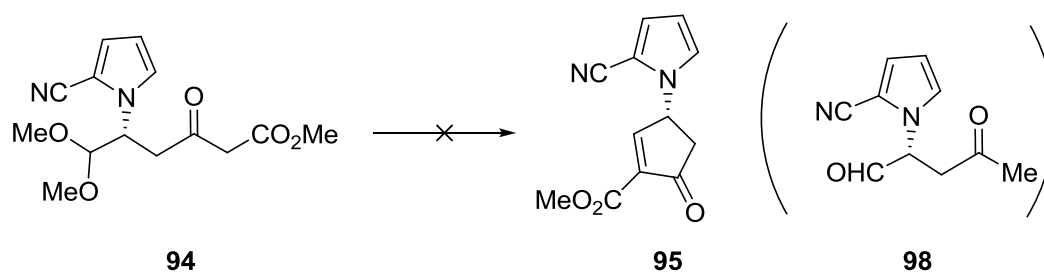
次にシリルエノールエーテル化体 **97** を合成し、Aldol タイプの閉環反応を試みた(Scheme 2-11)。低温では反応は全く進行せず、昇温に伴い **97** が分解して、やはり目的の閉環体 **95** は得られなかった。

**Scheme 2-11**



次に化合物 **94** のアセタールの脱保護条件について検討を行った(Table 2-6)。温和な条件化ジメチルアセタールの脱保護が行える TMSOTf/2,6-lutidine (entry 1)を試みたが原料が分解するのみであった。含水系での加水分解(entry 2, 3)はエステル基の加水分解と脱炭酸が優先し、**98** を主生成物として与えた。

**Table 2-6**

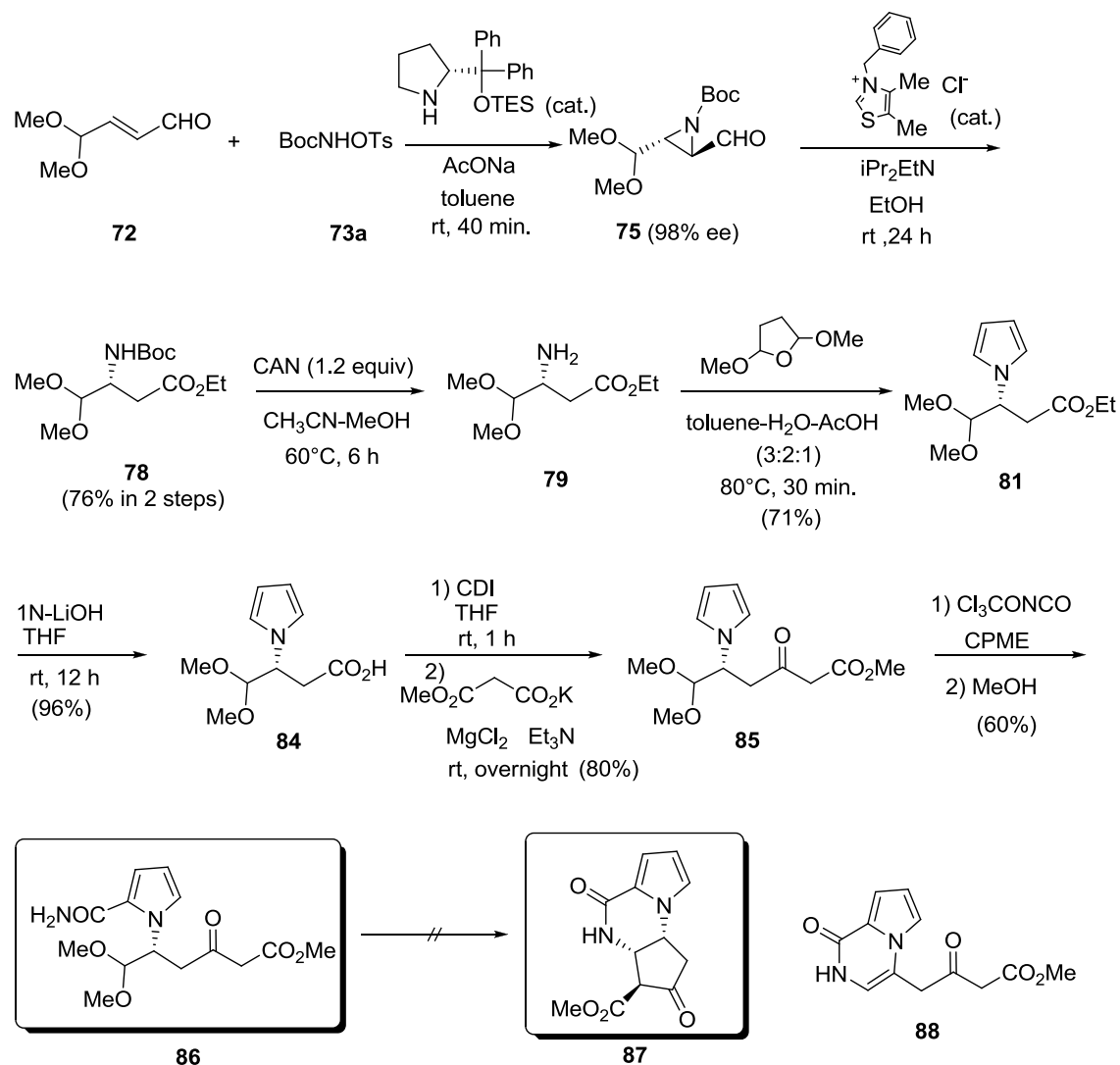


Conditions		Results
1	TMSOTf (4 equiv), 2,6-lutidine (6 equiv), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , rt	decomp.
2	<i>p</i> TsOH.H <sub>2</sub> O (0.15 equiv), acetone-H <sub>2</sub> O, rt-reflux, overnight	<b>98</b> (81% yield)
3	1N-HCl(5 equiv), MeOH, rt-reflux, 3 h	<b>98</b>
4	CAN (2.5 equiv), CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O, reflux, 4 h	decomp.
5	LiBF <sub>4</sub> (5 equiv), CH <sub>3</sub> CN, 60°C, 1 h	decomp.
6	DDQ (0.2 equiv), CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> O, rt-reflux	no reaction
7	Amberlyst 15 (100 wt%), acetone-H <sub>2</sub> O, rt-reflux	no reaction

### 第3節 結論

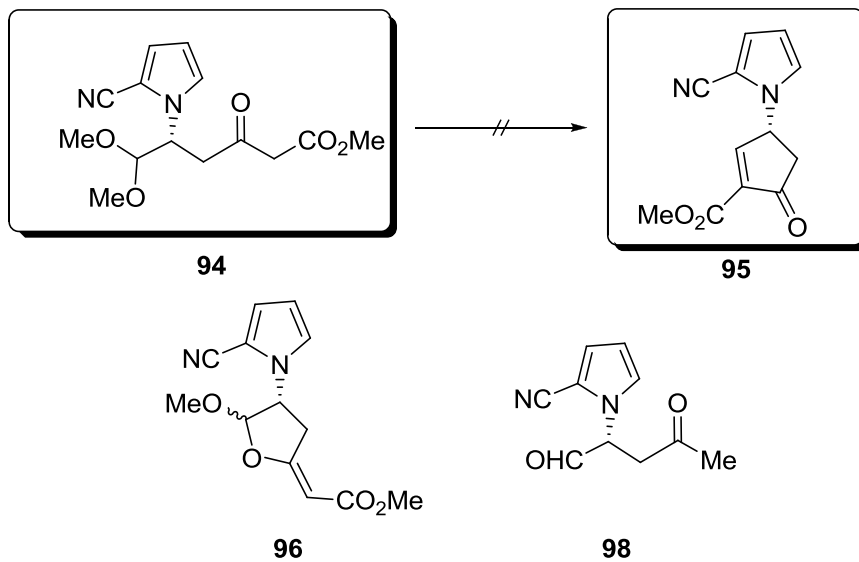
不飽和アルデヒド **72** とトシロキシカルバメート **73a** からジフェニルプロリノールシリルエーテルを触媒として用いる不斉アジリジン化反応により、キラルなアジリジンアルデヒド **75** を合成した。さらに鍵中間体 **86** への効率的な合成法を確立した(Scheme 2-12)(7工程、25%)。化合物 **86** のマンニヒタイプの開環反応は、**88** の生成が問題となり、達成することはできなかった。

Scheme 2-12



シアノ置換ピロール誘導体より C 環のみを閉環する試みも、**96** や **98** の生成が問題となり達成できなかった(Scheme 2-13)。

Scheme 2-13



### 第3章 分子内 C-H 挿入反応による環構築法の研究

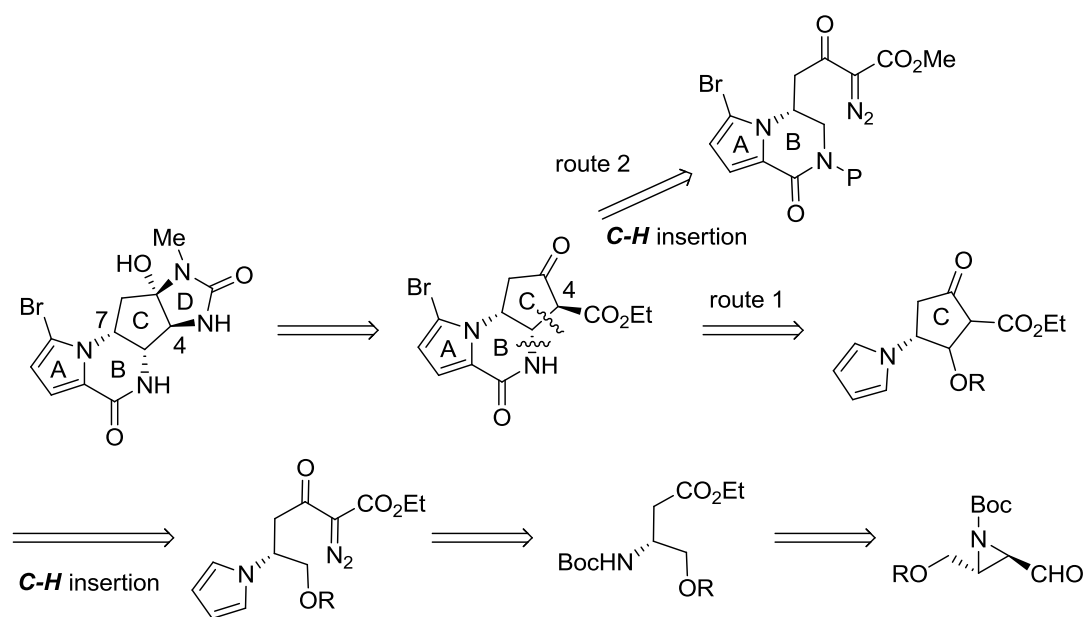
第2章で述べたように、マンニッヒ反応による環構築が達成できなかったことから、ロジウム触媒による分子内 C-H 挿入反応による環構築法を立案した。ロジウムカルベノイドについては、C-H 結合や heteroatom-H 結合に対する挿入反応、炭素-炭素二重結合に対するシクロプロパン化反応、カルボニル基やヘテロ原子に対するイリド形成など、多様な反応が知られている。ロジウムカルベノイドは求電子的活性種であり、 $\alpha$  位にヘテロ原子の置換した C-H 結合に対する挿入反応は高い位置選択性を示すことが知られており<sup>29)</sup>、効率のよい環化反応が期待できると考えた。合成ルートについては、第1節で述べる2通りのアプローチを検討した。

#### 第1節 分子内 C-H 挿入反応による環構築法の検討

ルート 1; 第一節と同様、C 環 4 位に置換するアミノ基はケト酸の Curtius 転位により導入することとした(Scheme 3-1, route 1)。C 環はジアゾエステル、ロジウム触媒による位置選択的な C-H 挿入反応により合成できると考えた。また 7 位の不斉は、キラルアジリジンから導くこととした。

ルート 2; やはり Curtius 転位により C 環に窒素原子を導入するものとする。C 環形成は、A-B 環を有するジアゾエステルの分子内 C-H 挿入反応により構築できると考えた(Scheme 3-1, route 2)。反応点は適切な位置にあり、分子内 C-H 挿入反応は容易に進行すると期待できた。

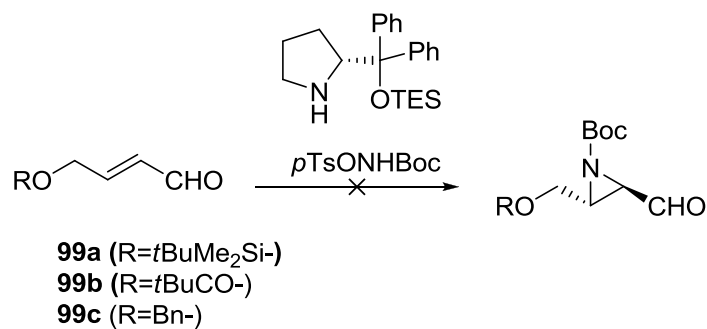
Scheme 3-1



ルート 1

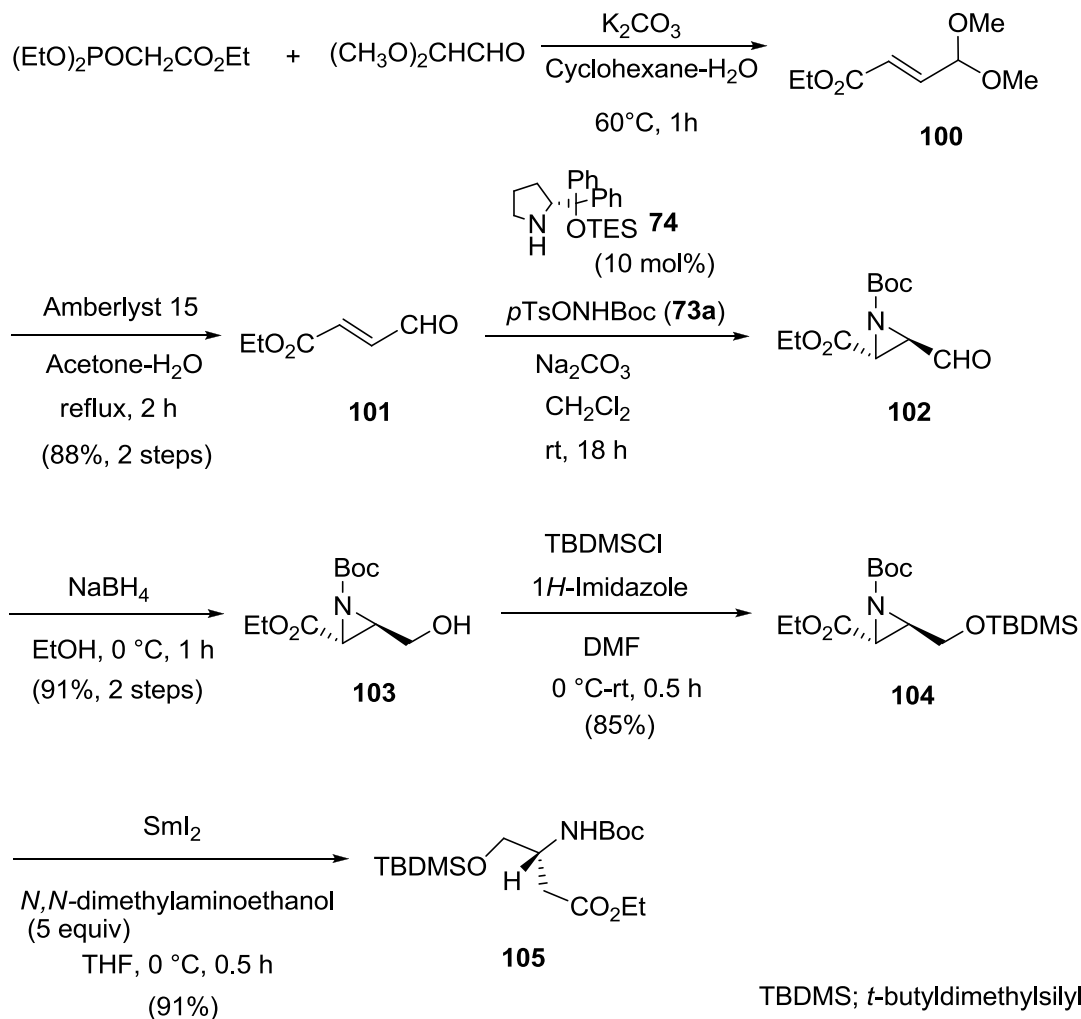
化合物 **99a-c** についてアジリジン化を種々検討したが、目的とする反応が進行せず、アジリジンアルデヒドを得ることは出来なかった(**Scheme 3-2**)。

**Scheme 3-2**



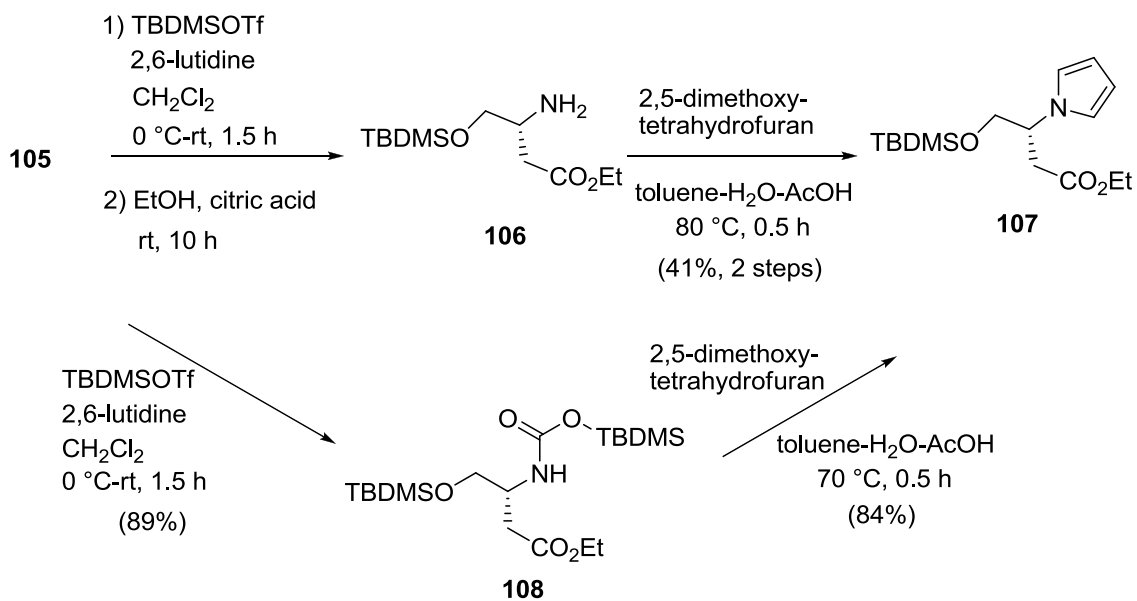
一方、不飽和アルデヒド **101**<sup>30)</sup>のアジリジン化は優れたエナンチオ及びジアステレオ選択性で進行することが報告されている<sup>21b)</sup>。報告に従い、キラルアジリジン **102** を合成し、**104** のアジリジン環を SmI<sub>2</sub> で還元開裂<sup>31)</sup>してβ-アミノエステル **105** を良好な収率で得た(**Scheme 3-3**)。

**Scheme 3-3**

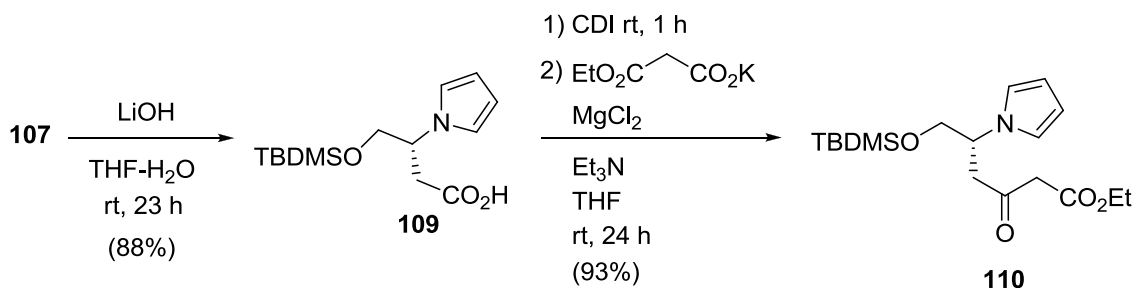


更にピロール環を **Scheme 3-4** に示す方法で構築した。**105** を TBDMSOTf で処理し、生じるシリルカルバメートを弱酸で処理して **106** を得た。Clauson-Kaas pyrrole 合成<sup>26)</sup>により **107** を合成した。またシリルカルバメート **108** を単離し、シリルカルバメートの分解と同時にピロール環の環化を行っても良い収率で **107** が得られた。続いて正宗らの方法<sup>27)</sup>で増炭し、 $\beta$ -ケトエステル **110** を得た(**Scheme 3-5**)。

**Scheme 3-4**



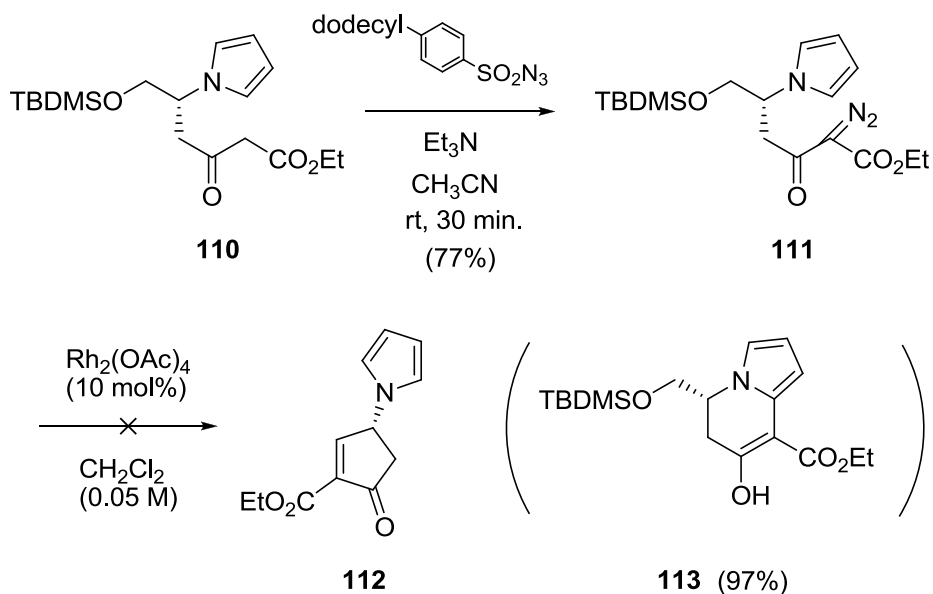
**Scheme 3-5**



CDI; *N,N'*-Carbonyldiimidazole

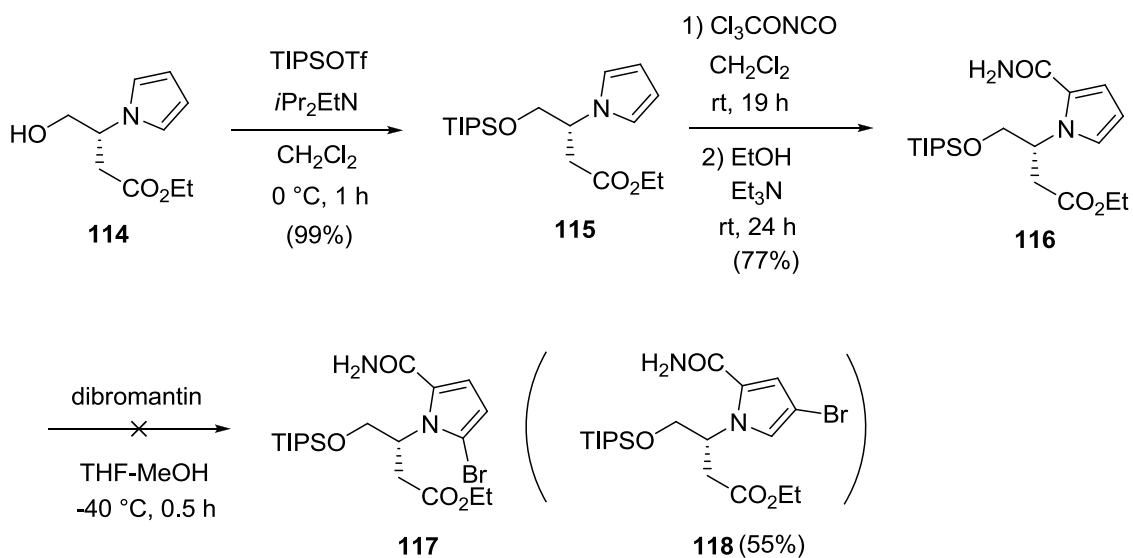
まずカルボキサミド基を有さない基質 **111** を合成し、閉環反応を試みた(**Scheme 3-6**)。危惧していたとおり、望むペンテノン **112** ではなく、ピロール環上の C-H にカルベノイドが挿入した **113** がほぼ定量的に生成することが分かった。

**Scheme 3-6**



したがって、ピロールの 2 位にはあらかじめ適切な置換基を導入しておく必要がある。しかし **116** の Br 化を行ったところ望みの **117** ではなくピロールの 3 位が Br 化された、**118** が主生成物として得られることがわかった(Scheme 3-7)。

**Scheme 3-7**

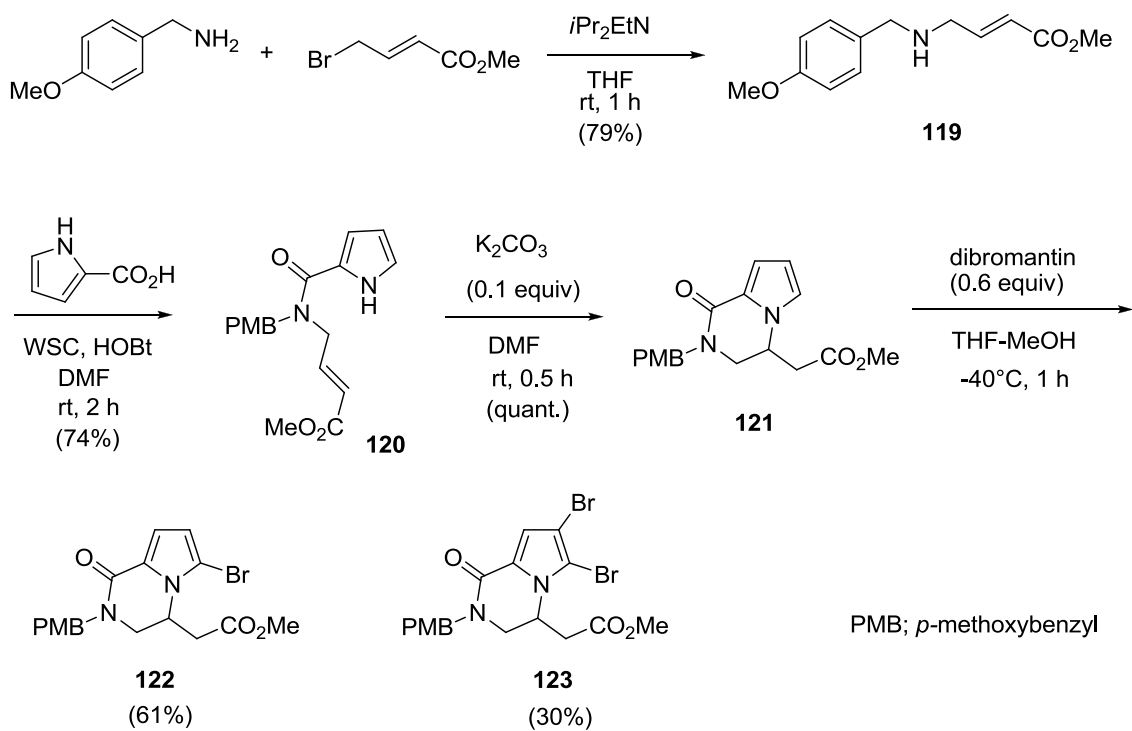


dibromantin; 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin  
TIPS; triisopropylsilyl

ルート 2

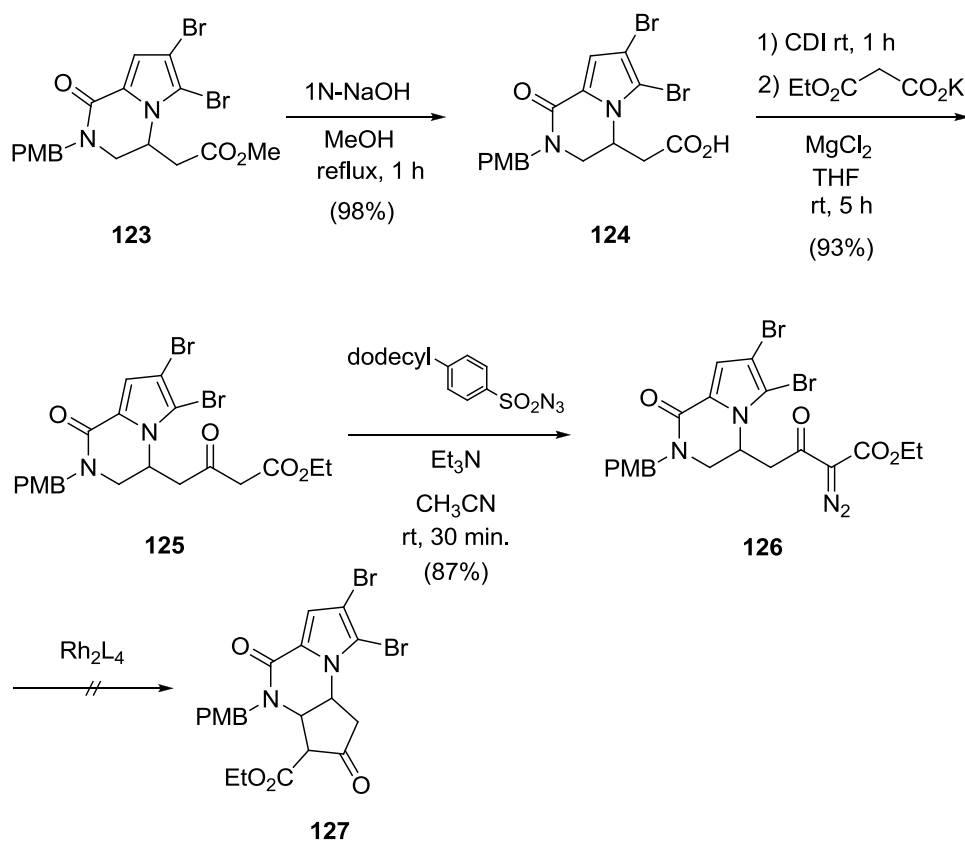
Bandini らの方法<sup>32)</sup>に従いラセミ体 **122** を合成した(Scheme 3-8)。ブロモ化の際にモノブロモ体 **122** とジブロモ体 **123** が生成したが、両者は容易に分離できるため、化合物 **122**, **123** それぞれを以降の検討に用いることとした。

Scheme 3-8



定法によりジアゾエステル **126** を合成し(Scheme 3-9)、種々の Rh(II)触媒( $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4(\text{ch}_2\text{cl}_2)$ ,  $\text{Rh}_2(\text{cap})_4(\text{ch}_3\text{cn})_2$ )を作用させたが、望みの C-H 挿入体 **127** は全く得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。カルベノイドの反応性が不十分であると考えられた。

Scheme 3-9



そこでロジウムカルベノイドの C-H 挿入への反応性をあげるために、より高い反応性が期待できるジアゾケトン **129** の閉環反応を検討することとした(Scheme 3-10)。 $\text{Rh}_2(\text{tpa})_4$  を作用させた結果、やはり C-H 挿入は達成できず、代わりにアミド結合にカルベノイド炭素が挿入した化合物 **130** が主生成物として得られることがわかった。*N*-アシルアンモニウムイリド **131** が生成し<sup>33)</sup>、アルキル基の 1,2-転位反応が起きたと考えられる。

Scheme 3-10

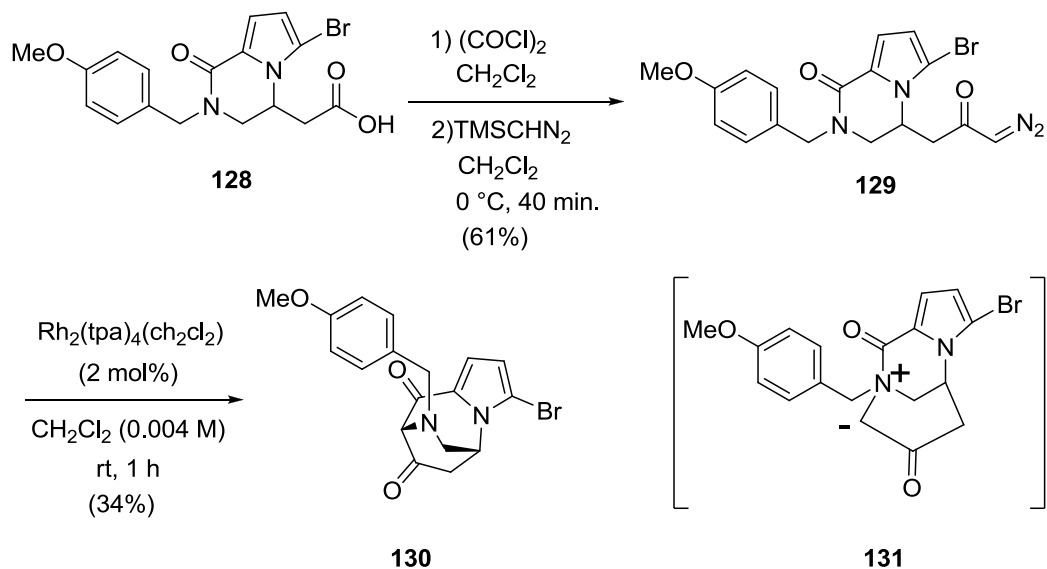
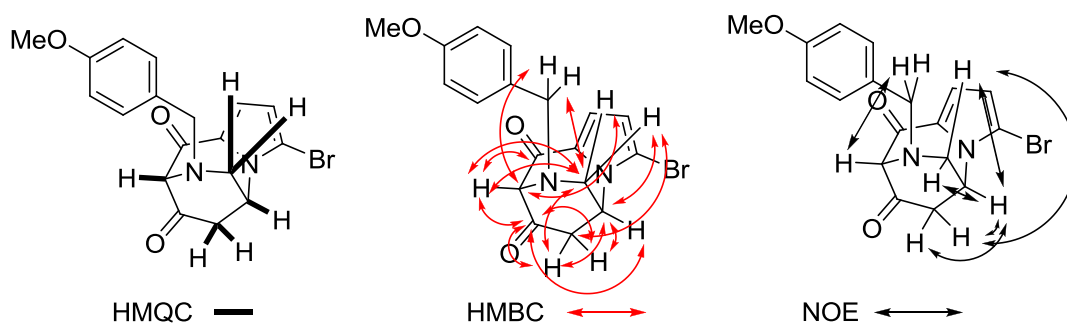


Figure 3-1 に化合物 130 の各種スペクトル解析で認められた相関を示す。

Figure 3-1

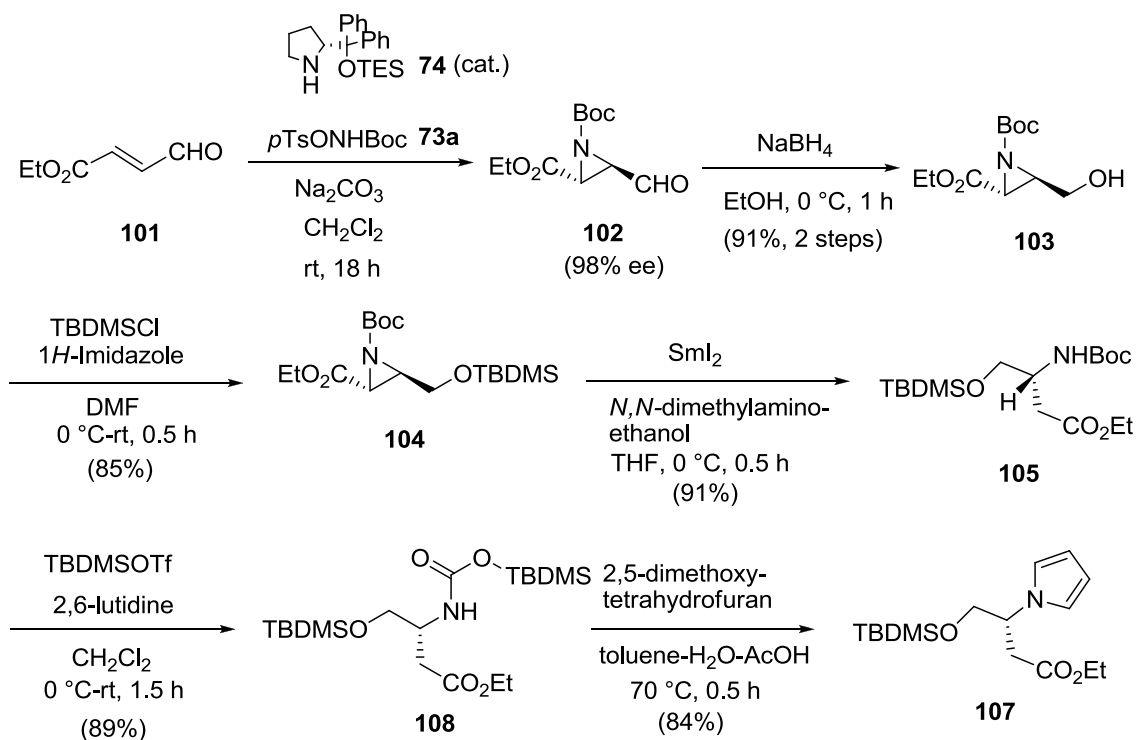


ロジウム触媒について Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub>(ch<sub>2</sub>cl<sub>2</sub>), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, Rh<sub>2</sub>(tfa)<sub>4</sub>, Rh<sub>2</sub>(cap)<sub>4</sub>(ch<sub>3</sub>cn)<sub>2</sub> を検討したが、Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> 以外では原料が分解するのみであった。またロジウムカルベノイドとアミド窒素とのイリド形成を抑制するために、PMB(*p*-methoxybenzyl)を PMP(*p*-methoxyphenyl)に変えると、イリド形成または C-H 挿入は進行せず、原料が分解するのみであることがわかった。

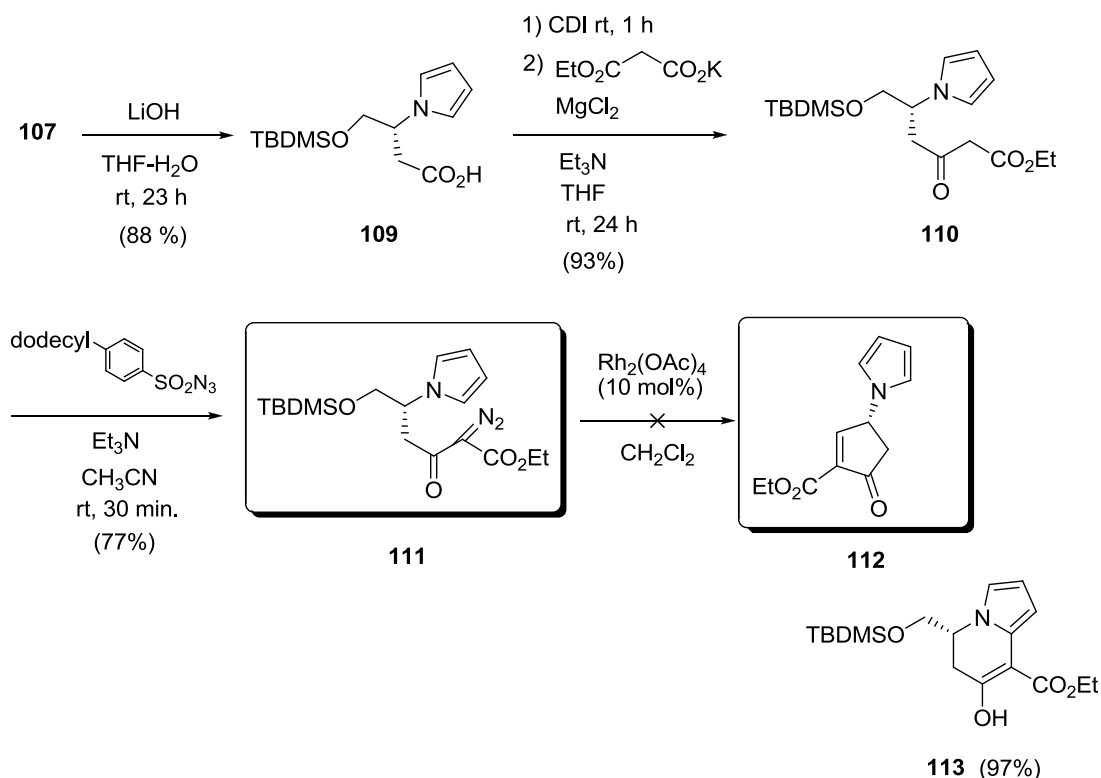
## 第2節 結論

不飽和アルデヒド **101** とシリロキシカルバマート **73a** からジフェニルプロリノールシリルエーテル **74** を触媒として用いる不斉アジリジン化反応により、キラルなアジリジンアルデヒド **102** を合成した。さらに鍵中間体 **111** への効率的な合成法を確立した(9 工程、34%)(Scheme 3-11, 3-12)。高い反応性を期待していた、シリロキシ置換 C-H 結合への挿入<sup>29)</sup>による閉環反応を達成することはできなかった。(Scheme 3-12)

### Scheme 3-11

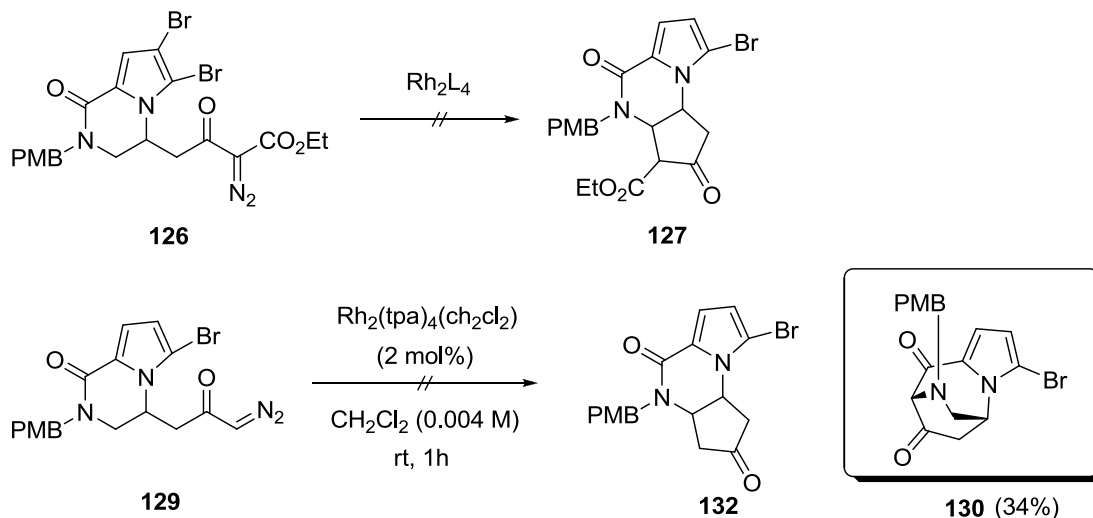


**Scheme 3-12**



さらにジアゾエステル **126** では反応性が不十分な為か、望みのシクロペンタノン環の構築を達成することができなかった。反応性がより高いと考えられるジアゾケトン **129** の反応性を調べたがやはり C-H 挿入は起きず、代わりにアミド結合に挿入するという、まれな反応が起き **130** が得られることがわかった (**Scheme 3-13**)。N-アシルアンモニウムイリドを経由し、1,2-転位が起きた結果生成したものと考えられた。興味深い反応ではあるが、(-)-agelastatin A の全合成に利用できないことから、検討を中止した。

**Scheme 3-13**



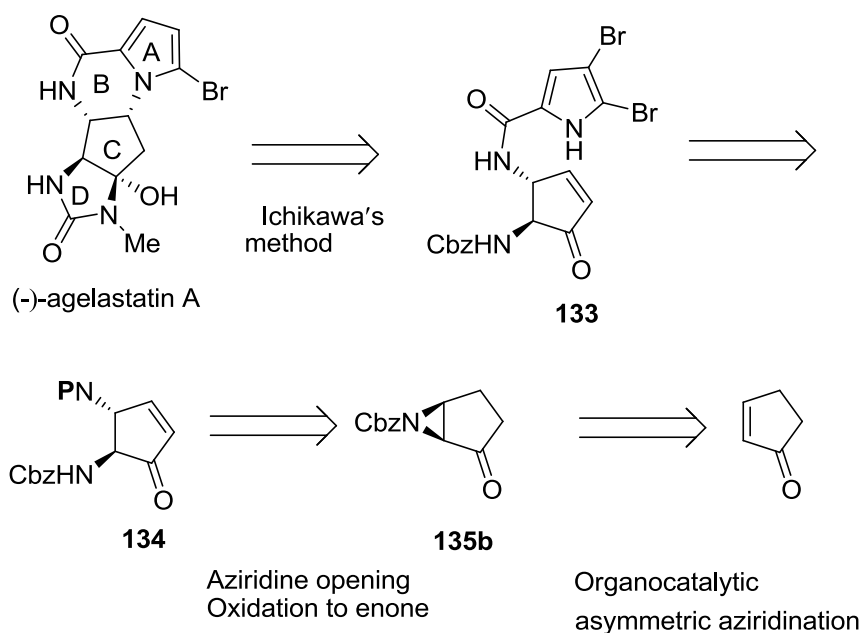
## 第4章 エノンの不斉アジリジン化を鍵反応とする全合成研究

本章では2-cyclopenten-1-oneをはじめとする環状エノン類の触媒的不斉アジリジン化反応を新たに開発し、得られるキラルなケトアジリジンから(-)-agelastatin Aの形式全合成を進めた経緯について述べる。

### 第1節 合成戦略

新たに立案した(-)-agelastatin Aの不斉全合成の計画を **Scheme 4-1** に示した。B環構築法は市川ら<sup>15b)</sup>が **133** を閉環前駆体とする優れた方法を報告している。**133** の前駆体 **134** はキラルなケトアジリジン **135b** の窒素求核剤によるアジリジン環の位置選択的な開環と、エノンへの酸化により合成できるものと考えた。以上の解析から、2-cyclopenten-1-oneの不斉アジリジン化を鍵反応とする(-)-agelastatin Aの非常にシンプルな不斉全合成法が開発できると考えた。本戦略の課題は、(I)効率的な環状エノンの触媒的不斉アジリジン化法の開発、(II)高度に官能基化された **135b** から **133** のルート開発、である。

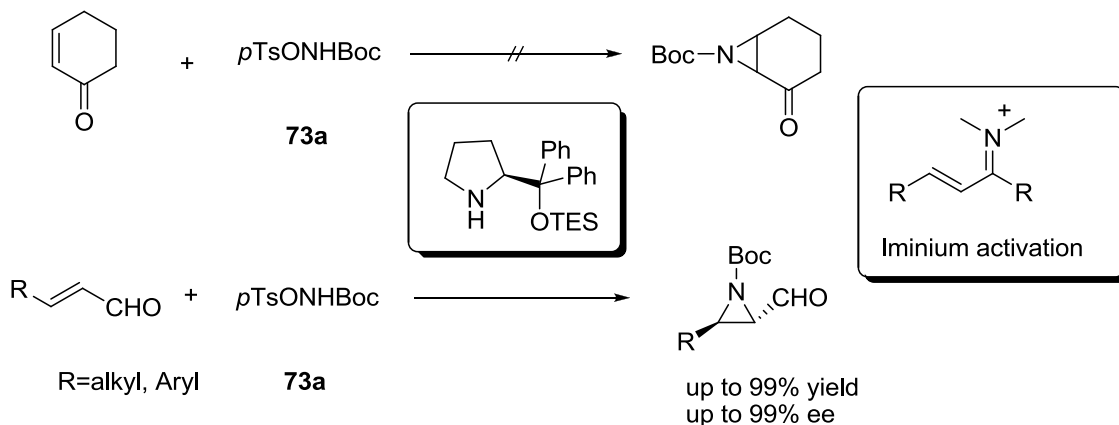
**Scheme 4-1**



第2章で述べたように、不飽和アルデヒドの不斉アジリジン化は $\alpha,\alpha$ -diarylprolinol silyl etherを触媒に用い高選択的に進行する<sup>21b)</sup>。一方でエノンを同様の条件に付してもアジリジン化反応そのものが全く進行しない(**Scheme 4-2**)。このことは不飽和アルデヒドとピロリジン触媒がイミニウムを形成し、求核剤 **73a** に対して活性化されるのに対し、エノンとピ

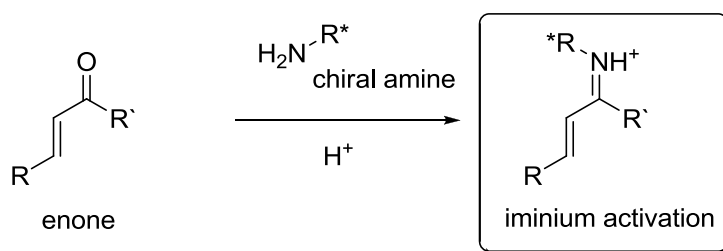
ロリジンはその立体障害のためイミニウム形成が全く進行しないことを示唆している。

**Scheme 4-2**



そこでキラルな 1 級アミンに着目し、エノンの不斉アジリジン化の開発を目指すこととした(Scheme 4-3)。

**Scheme 4-3**



## 第2節 キラル 1 級アミンを有機触媒に用いる不斉反応

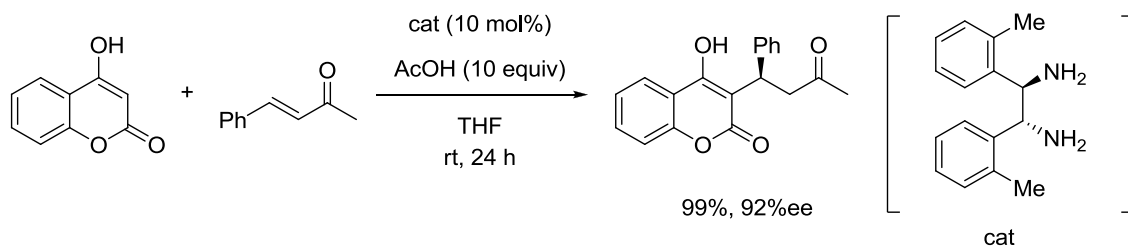
これまでに報告されている、キラル 1 級アミンを有機触媒として用いた反応例を、1) Primary-primary diamine, 2) Primary-secondary diamine, 3) Primary-tertiary diamine に分類して示した。いずれの触媒系でも、1 級アミンとカルボニル基からイミニウムが形成し、反応性が向上していると考えられる。また対アニオンの立体効果に関して多くの報告がなされている。立体選択性発現のメカニズムについては不明な点が多いが、Luo<sup>48)</sup>らにより理論計算からのアプローチがなされている。

### 1) Primary-primary diamine

Chin<sup>34)</sup>らは DPEN 触媒によるクマリンの不斉共役付加反応により、キラルな Warfarin 合成を報告した(Scheme 4-4)。DPEN とエノンがジイミンを形成することで立体選択性が

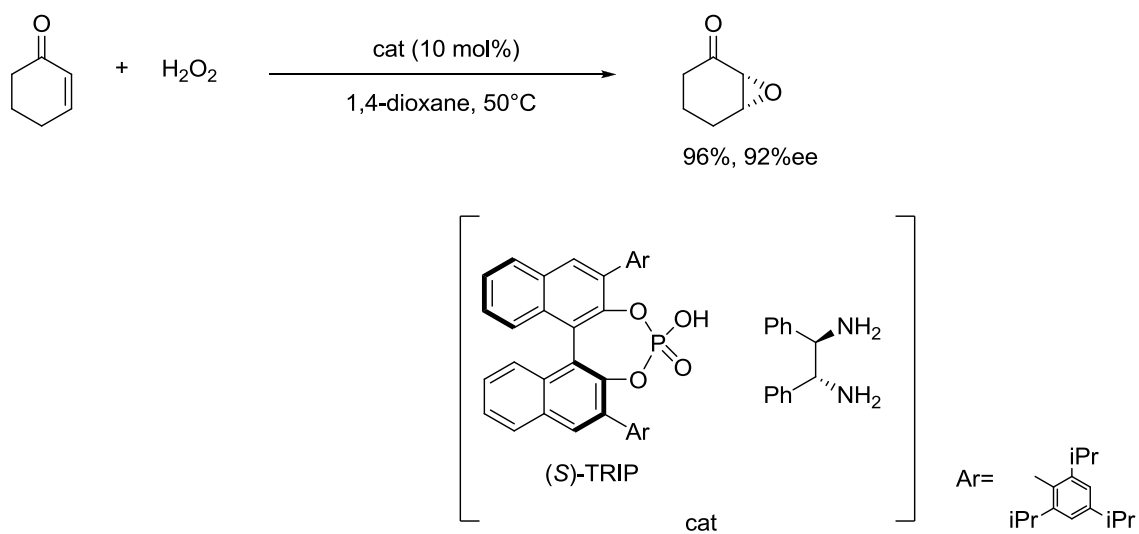
発現すると考察している。

**Scheme 4-4**



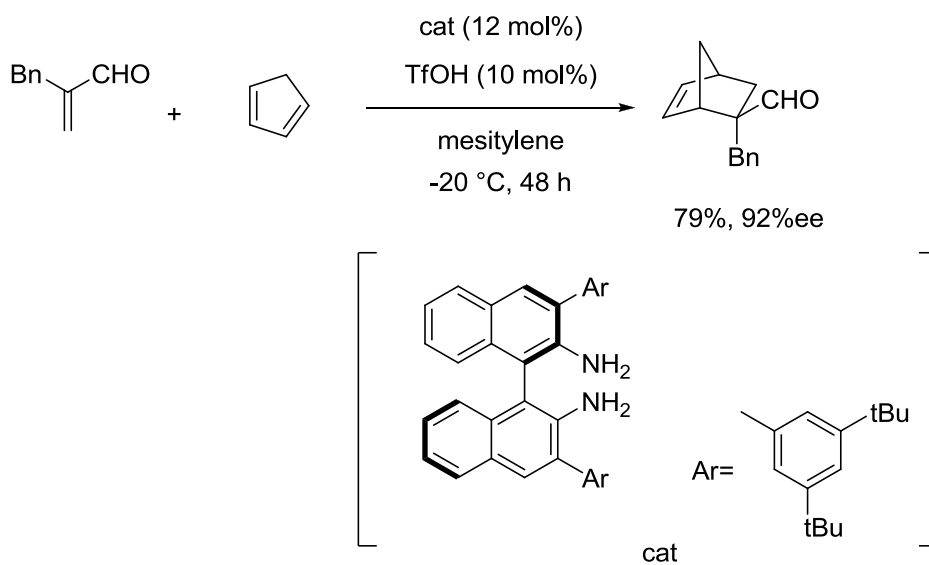
2008 年 List ら<sup>35)</sup>は DPEN-TRIP 触媒による環状エノンの不斉エポキシ化を報告した (Scheme 4-5)。対アニオンの立体化学も、生成物の立体選択性に影響を与えることを明らかにしている。

**Scheme 4-5**



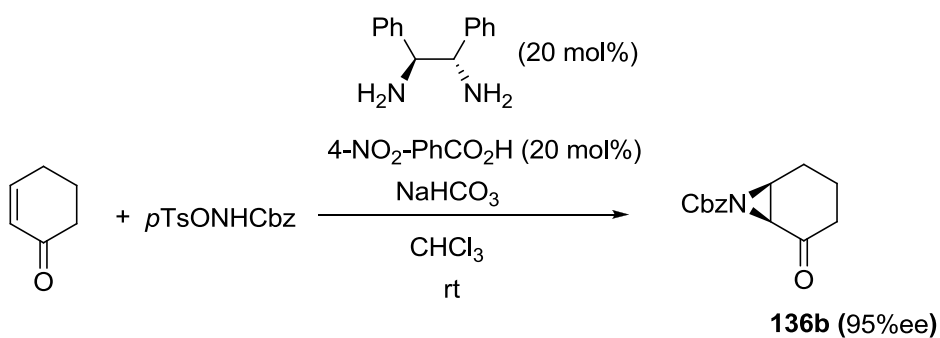
丸岡ら<sup>36)</sup>は 2009 年に、ビナフチルタイプの 1 級アミン触媒による不斉 Diels-Alder 反応を報告した (Scheme 4-6)。4 級不斉炭素を含む環化付加体を高い立体選択性で得ることに成功した。

Scheme 4-6



薬化学研究室では、2-cyclohexen-1-one の不斉アジリジン化を検討しており、1,2-diphenylethylenediamine (DPEN)を用いた場合最高 95%ee でケトアジリジン誘導体 **136b** が得られることを見出している<sup>37)</sup>(Scheme 4-7)。

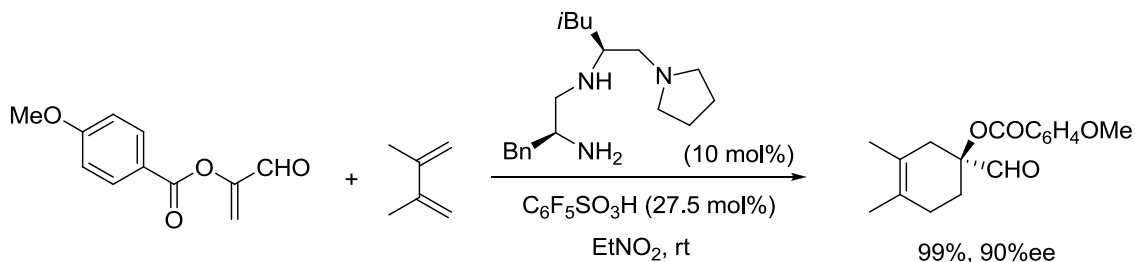
Scheme 4-7



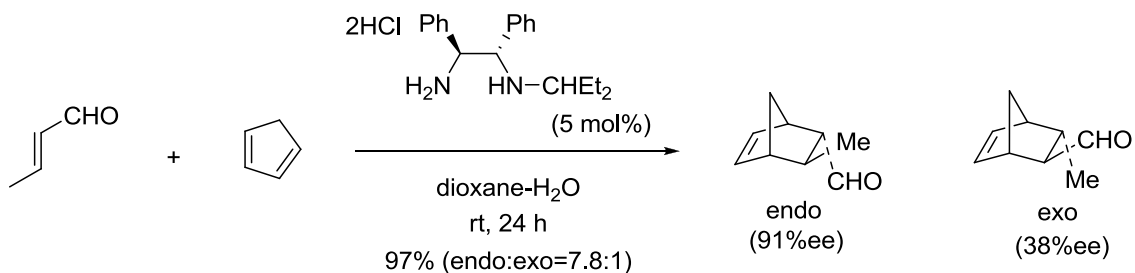
## 2) Primary-secondary diamine

石原<sup>38b)</sup>及び Ha<sup>39)</sup>らは 2005 年に  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドの不斉 Diels-Alder 反応を報告した(Scheme 4-8, 4-9)。それぞれ高い立体選択性の発現に成功している。

### Scheme 4-8

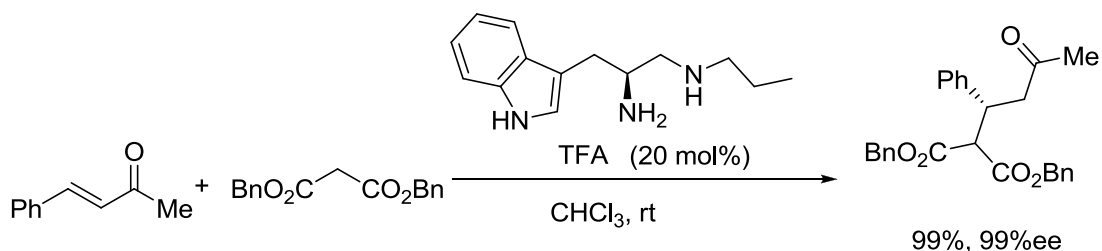


### Scheme 4-9

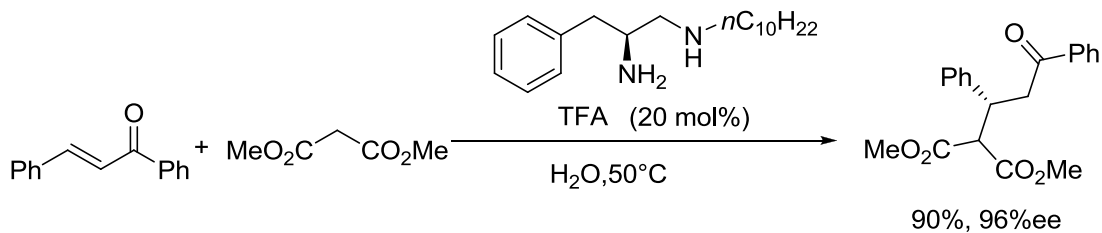


Zhao<sup>40)</sup>及び Wang<sup>41)</sup>らはそれぞれアミノ酸から誘導されるキラルジアミンを不斉触媒に用いたマロネートのエノンへの不斉共役付加を報告している(Scheme 4-10, 4-11)。Zhao らは primary-primary タイプでは選択性に乏しく、primary-tertiary タイプでは反応性が著しく低下すると述べている。Wang らの研究は、長鎖アルキルを導入することでミセルを形成し水中での反応を可能にしたものである。

### Scheme 4-10

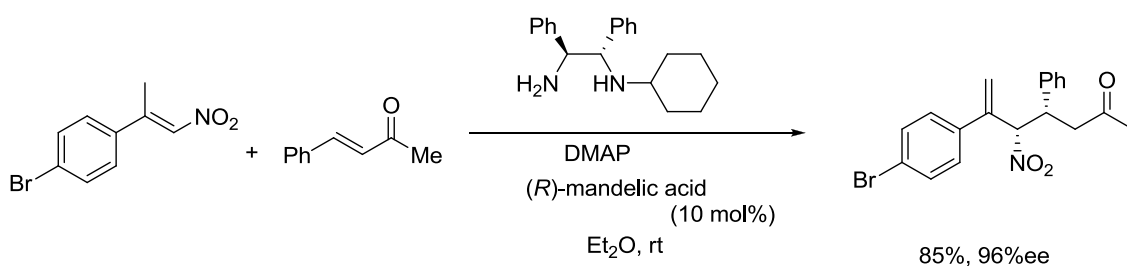


### Scheme 4-11

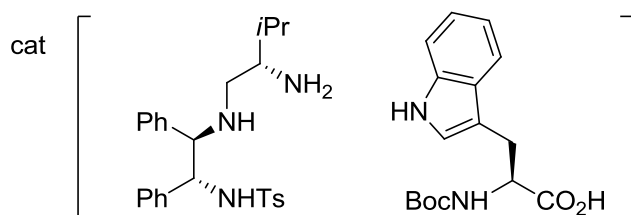
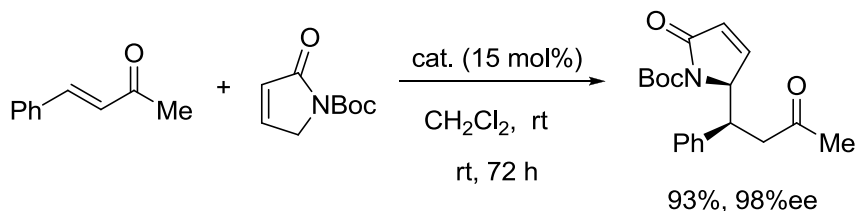


また Feng<sup>42)</sup>及び Ye ら<sup>43)</sup>のグループはそれぞれ、DPEN 誘導体を有機触媒に用いた Vinylogous マイケル付加反応を昨年報告している(Scheme 4-12, 4-13)。Ye らは高いジアステレオ、エナンチオ選択性の発現には、立体的にかさ高い対アニオンの添加が極めて重要であると述べている。

### Scheme 4-12



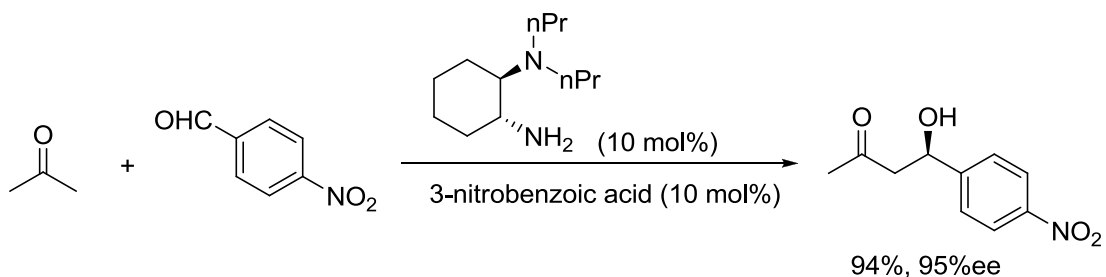
### Scheme 4-13



### 3) Primary-tertiary diamine

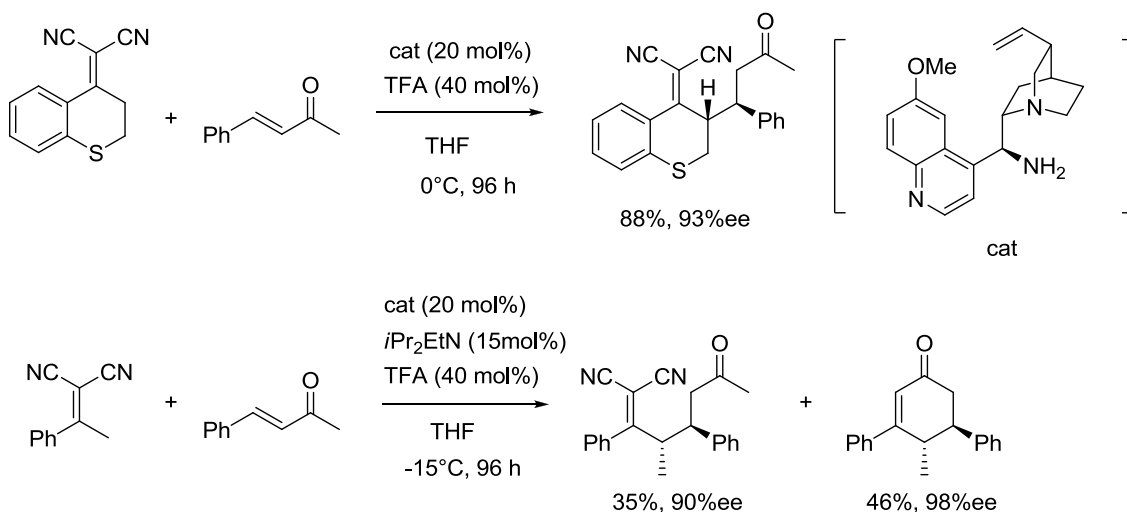
Luo ら<sup>44)</sup>は 2007 年に primary-tertiary diamine が優れた直接アルドール反応の触媒として機能することを報告した(Scheme 4-14)。

**Scheme 4-14**



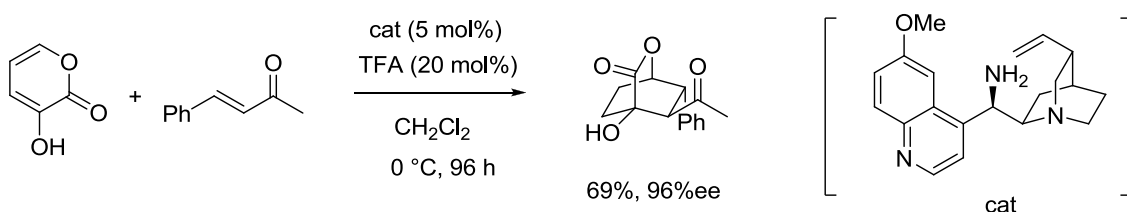
Deng<sup>45)</sup>らはシニコナルカロイド触媒による鎖状エノンへの炭素求核剤の不斉マイケル付加を報告した(Scheme 4-15)。さらにタンデム環化反応にも展開している。

**Scheme 4-15**



また Deng<sup>46)</sup>らはシニコナルカロイド触媒による鎖状エノンとピロンとの不斉 Diels-Alder 反応を報告した(Scheme 4-16)。

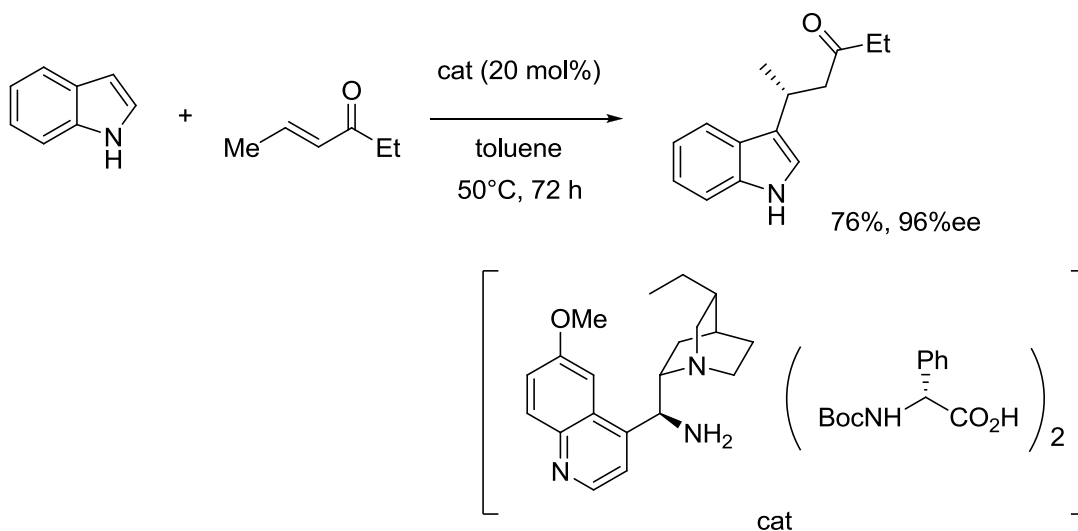
**Scheme 4-16**



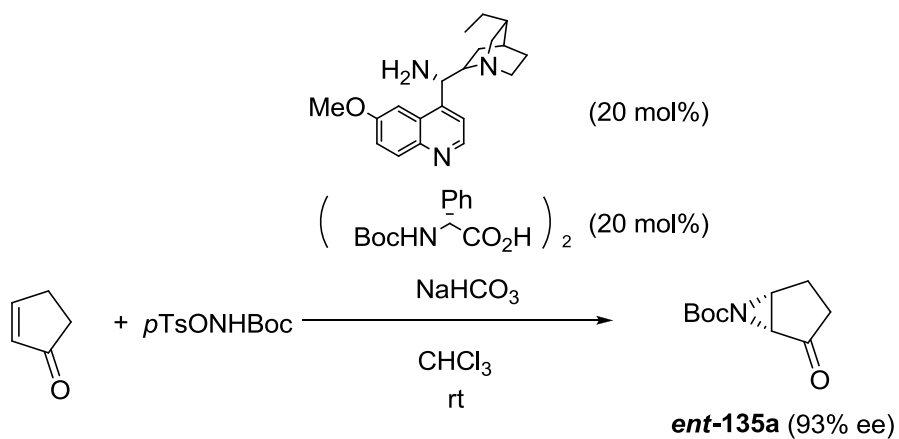
Melchiorre<sup>47)</sup>らは 2007 年に、シニコナルカロイド触媒と *N*-Boc アミノ酸を触媒に用いた不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応を報告した(Scheme 4-17)。さらに同じ触媒系を用い

て、Boc 化されたキラルなケトアジリジンを 93%ee で得ることに成功している(Scheme 4-18)<sup>21a,21c</sup>。

Scheme 4-17

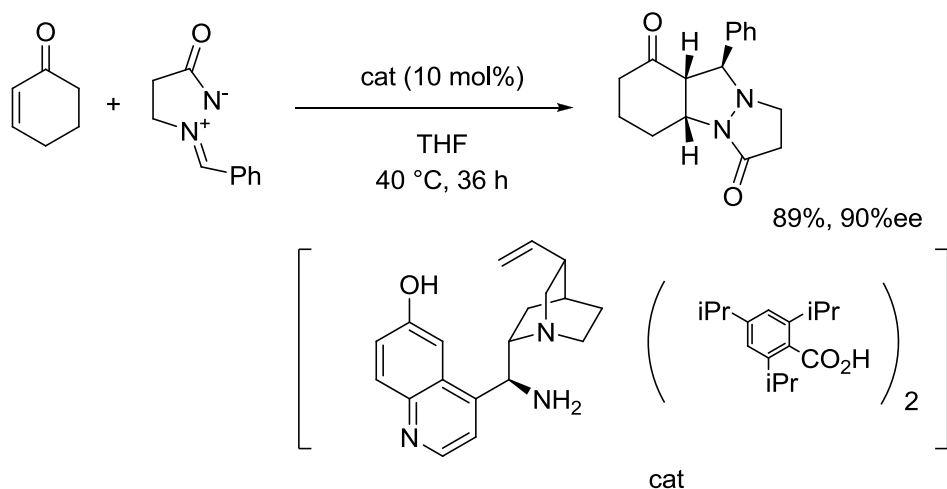


Scheme 4-18



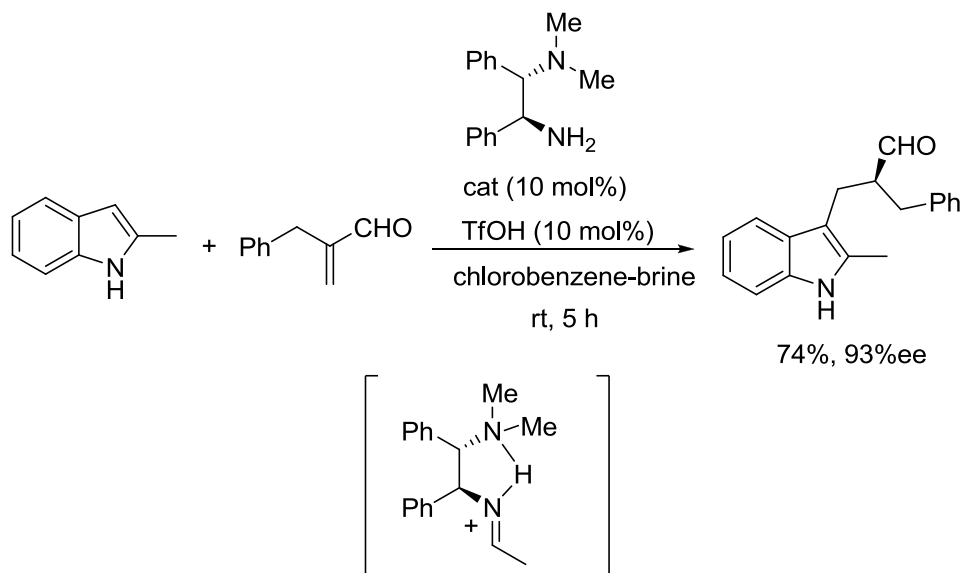
Chen<sup>48</sup>らはシンコナルカロイド触媒による不斉 1,3-双極子付加環化を報告した(Scheme 4-19)。ジアミンのみならず、キノリン環上の水酸基もまた水素結合を介して立体選択性に影響を与えていると考察している。

Scheme 4-19



Luo<sup>49)</sup>らは昨年 *N,N*-dimethyl DPEN 触媒を用いた、不斉 Friedel-Crafts アルキル化反応を報告した(Scheme 4-20)。理論計算により、遷移状態モデルを求め立体選択性発現のメカニズムを論じている点は興味深い。

Scheme 4-20



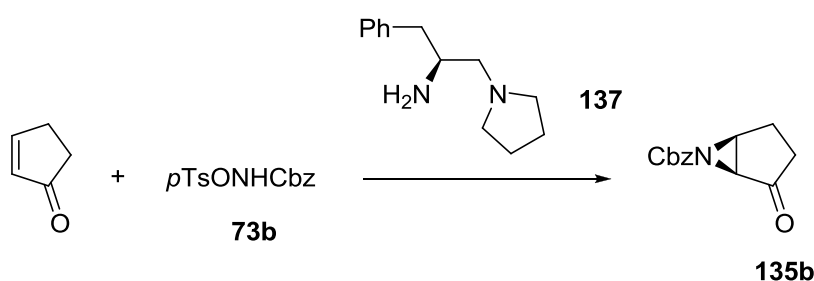
### 第3節 エノンの不斉アジリジン化の開発

Scheme 4-18 で示した Melchiorre らの触媒的不斉アジリジン化<sup>21a-c)</sup>は幅広いエノンに対し高い立体選択性を示す優れた反応であるといえる。しかしキラルアミンの合成にはシノコナルカロイドから数工程を必要とし、アミノ酸誘導体と合わせたキラルな塩を用いな

なければならない。よりシンプルな不斉源による触媒的な不斉アジリジン化の開発が望まれる。

はじめに、アミノ酸から合成が容易な、キラルジアミン **137**<sup>38)</sup>に着目し、検討を行った (Table 4-1)。キラルアミン **137** を化学両論量用いた場合、完全なエナンチオ選択性を伴ってキラルケトアジリジン **135b** が得られた。しかしキラルジアミンを触媒量に減じると、それに伴い生成物のエナンチオ選択性は低下した。キラルアミン **137** を等量用いた場合には、2-cyclopenten-1-one、*p*TsONHCbz、アミン **137** からなる副生成物が多量に生成することから収率が低下している。副生成物の構造決定には至らなかったが、**137** が触媒として機能していないことが示唆される。

Table 4-1

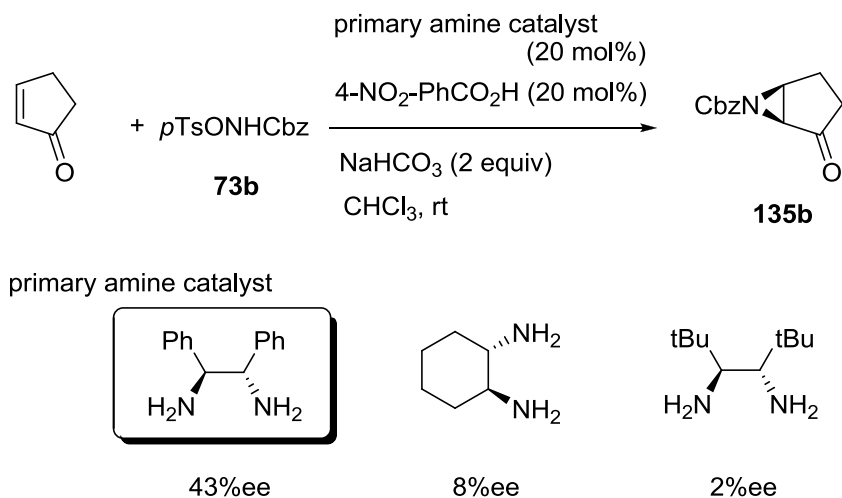


Entry <sup>a</sup>	Diamine <b>137</b> (mol %)	Yield <sup>b</sup> (%)	Enantio- selectivity(% ee) <sup>c</sup>
1	10	60	30
2	20	69	50
3	100	35	99

<sup>a</sup>Reaction was carried out with **73b** (1 equiv), 2-cyclopenten-1-one (5 equiv), 4-nitrobenzoic acid (0.2 equiv), sodium hydrogen carbonate (2 equiv), and the diamine catalyst **137** in dichloromethane (0.2 M) at room temperature for 24 h. <sup>b</sup>Isolated yield. <sup>c</sup>Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.

次に薬化学研究室佐々木の報告 (Scheme 4-7)<sup>37)</sup>を参考に、DPEN について検討を行った (Scheme 4-21)。佐々木の条件を 2-cyclopenten-1-one にそのまま適用した場合、対応するケトアジリジンのエナンチオ選択性は 43% ee と 2-cyclohexen-1-one に比べ低いものであった。*C*<sub>2</sub> 対称ジアミンの構造に着目し、(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylenediamine や (1*S*,2*S*)-1,2-cyclohexanediamine を評価したが、1,2-diphenylethylenediamine 構造が最も良い選択性を示すことがわかった。

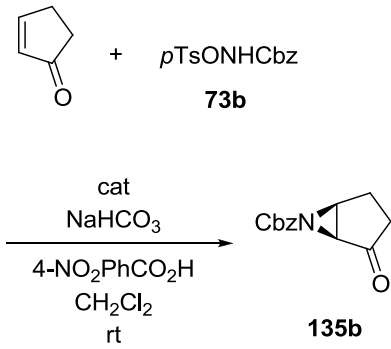
Scheme 4-21



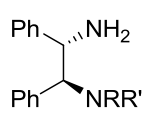
エナンチオ選択性は不満足ながら、2-cyclopenten-1-one のアジリジン化において DPEN の不斉触媒として機能を確認することができた。また DPEN は光学的に純粋な市販品が容易に入手でき、構造修飾も容易であることからリード化合物として適していると考えた。そこで DPEN の構造のチューニングにより高いエナンチオ選択性を発現する触媒のデザインを目指すこととした。

Table 4-2 にキラルアミンのスクリーニング結果を示した。先述のように (*S,S*)-DPEN 131a は中程度のエナンチオ選択性しか示さない (entry 1)。次に DPEN にアルキル基を導入し、エナンチオ選択性に与える影響を検討することとした (entry 2-12)。なかでもネオペンチル基やシクロヘキシル基が置換した primary-secondary DPEN 誘導体(138e, 138g)<sup>42)</sup> が比較的高いエナンチオ選択性を示すことを見出した (entry 6, entry 8)。4-ニトロ安息香酸を添加しない場合には生成物の光学純度は著しく低下した (entry 4)。1,2-di-*t*-butylethylenediamine 140 は反応完結に長時間を要し、ほぼラセミ体が生成したことから触媒として機能していないと考えられた (entry 18)。なお無触媒では反応は全く進行しないことを確認している。

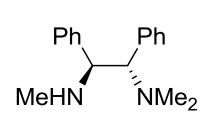
**Table 4-2**



entry <sup>a)</sup>	catalyst	time <sup>b)</sup> (h)	enantioselectivity <sup>c)</sup> (% ee)
1	<b>138a</b>	24	43
2	<b>138b</b>	72	20
3	<b>138c</b>	48	64
4 <sup>d)</sup>	<b>138c</b>	72	33
5	<b>138d</b>	72	53
6	<b>138e</b>	72	90
7	<b>138f</b>	72	65
8	<b>138g</b>	48	90
9	<b>138h</b>	72	64
10	<b>138i</b>	72	48
11	<b>138j</b>	24	36
12	<b>138k</b>	24	56
13	<b>139</b>	24	1
14	<b>140</b>	8days	2



**139**



**140**

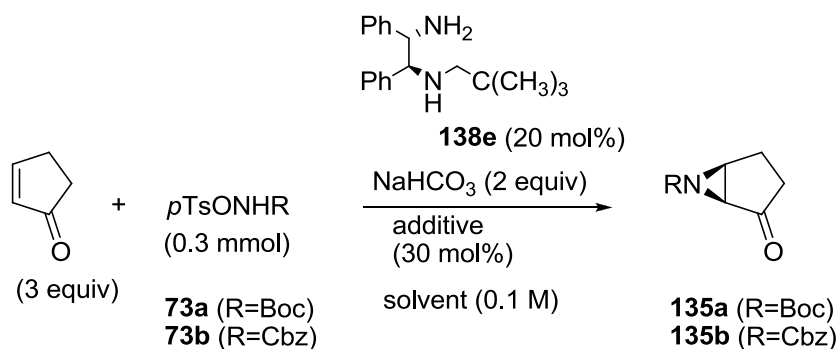
**138a** (R=H, R'=H)  
**138b** (R=H, R'=Me)  
**138c** (R=Me, R'=Me)  
**138d** (R=H, R'=nC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)  
**138e** (R=H, R'=neopentyl)  
**138f** (R=H, R'=iBu)  
**138g** (R=H, R'=cyclohexyl)  
**138h** (R=H, R'=cyclohexylmethyl)  
**138i** (R=H, R'=benzyl)  
**138j** (R=Et, R'=Et)  
**138k** (R,R'=(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>)

**139**  
**140**

<sup>a</sup>Reaction was carried out with **73b** (1 equiv), 2-cyclopenten-1-one (5 equiv), 4-nitrobenzoic acid (0.2 equiv), sodium hydrogen carbonate (2 equiv), and diamine catalyst (0.2 equiv) in dichloromethane (0.1 M) at room temperature. <sup>b</sup>Reaction time for the full consumption of **73b**. <sup>c</sup>Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. <sup>d</sup>In the absence of 4-nitrobenzoic acid.

ジアミン **138e** は DPEN から 1 工程で容易に合成でき、カラムクロマトグラフィーを用いずに固体として容易に得ることができる。そこで **138e** をキラル触媒として選択し、反応条件の最適化を試みた (Table 4-3)。窒素求核剤としては *t*-butyl *p*-tosyloxycarbamate (*p*TsONHBoc, **73a**) より benzyl *p*-tosyloxycarbamate (*p*TsONHCbz, **73b**) のほうが高いエナンチオ選択性を示した。また溶媒にはクロロホルムを、添加剤には安息香酸を選択した。

Table 4-3



entry	R	solvent	additive <sup>d</sup>	time	yield	ee
1 <sup>a</sup>	Cbz	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A(20mol%)	62h	89	90
2	Cbz	CHCl <sub>3</sub>	A	36h	81	91
3	Cbz	toluene	A	20h	80	84
4	Cbz	CHCl <sub>3</sub>	B	46h	86	92
5	Cbz	EtOH	A	89h	—	3
6 <sup>b,c</sup>	Boc	toluene	A	48h	73	91
7	Boc	CHCl <sub>3</sub>	A	>48h	59	84
8	Boc	CHCl <sub>3</sub>	B	>48h	81	84

<sup>a</sup>10 equivalent of NaHCO<sub>3</sub> was used. <sup>b</sup>5 equivalent of NaHCO<sub>3</sub> was used. <sup>c</sup> Scale = 1 mmol scale.

<sup>d</sup>additive A; 4-nitrobenzoic acid. additive B; benzoic acid.

更に安息香酸の添加量について検討したところ、安息香酸を 1 等量まで増量した場合にエナンチオ選択性が向上することを見出した(**Table 4-4**)。以上の検討から **Table 4-4**, entry 4 の条件を最適条件と決定した。なお本アジリジン化反応では反応の進行に伴い 1 等量の *p*TsOH が生成するはずである。そこで添加剤として初めから *p*TsOH を添加したところ、反応性、エナンチオ選択性共に低下する結果となった(entry 6)。

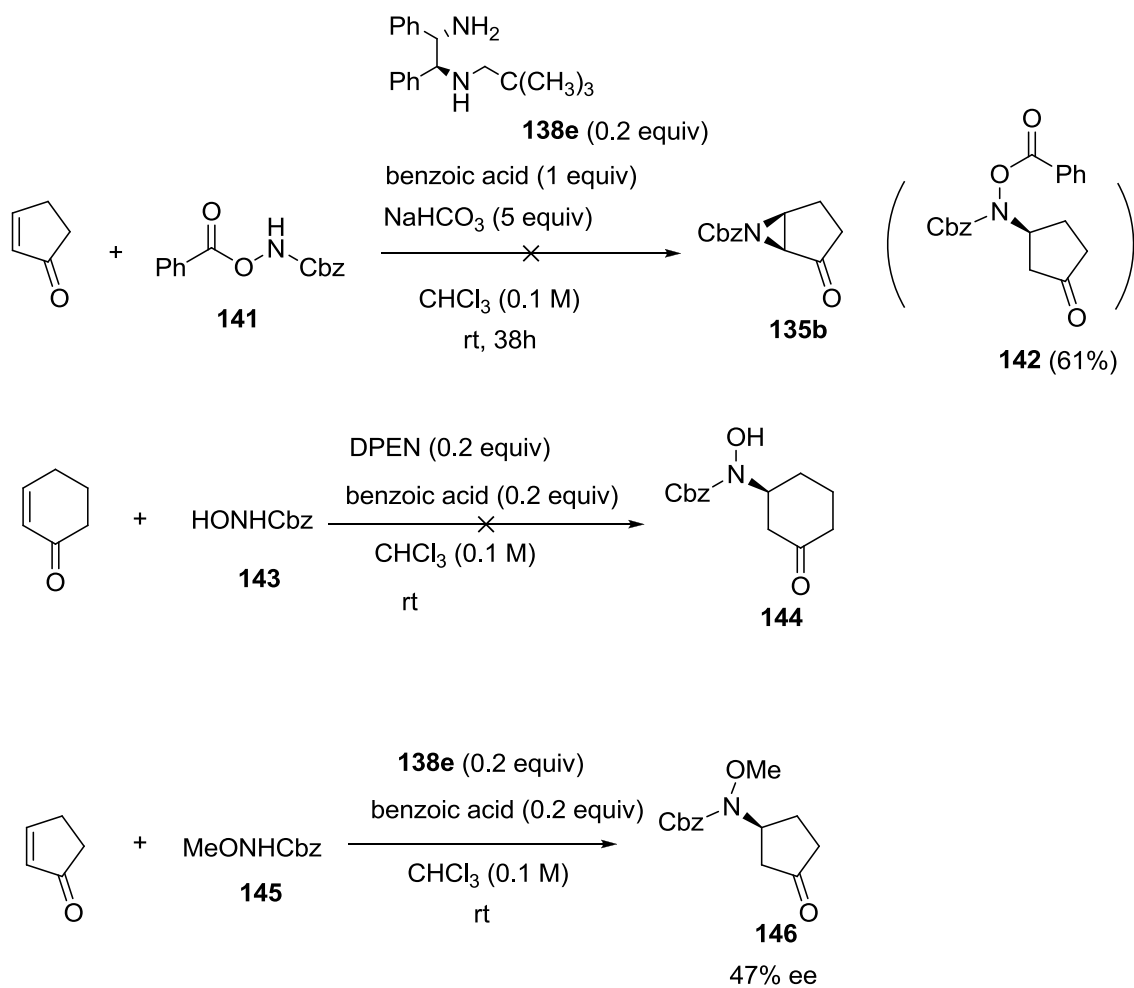
**Table 4-4**

entry <sup>a</sup>	solvent	additive <sup>b</sup>	time <sup>c</sup>	yield <sup>d</sup> (%)	enantioselectivity <sup>e)</sup> (% ee)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A (0.2 equiv)	72 h	89	90
2	CHCl <sub>3</sub>	B (0.3 equiv)	48 h	86	92
3	CHCl <sub>3</sub>	B (0.4 equiv)	48 h	76	93
4	CHCl <sub>3</sub>	B (1 equiv)	48 h	75	95
5	toluene	B (1 equiv)	72 h	81	93
6	CHCl <sub>3</sub>	C (1 equiv)	168 h <sup>f</sup>	50 <sup>g</sup>	79
7	CHCl <sub>3</sub>	D (1 equiv)	24 h	76	90

<sup>a</sup>Reaction was carried out with **73b** (1 equiv), 2-cyclopenten-1-one (3 equiv), additive (0.3 equiv), sodium hydrogen carbonate (5 equiv), and diamine catalyst **138e** (0.2 equiv) in solvent (0.1 M) at room temperature. <sup>b</sup>Additive A; 4-nitrobenzoic acid. B; benzoic acid. C; *p*TsOH. D; sodium benzoate <sup>c</sup>Reaction time for the full consumption of **73b**. <sup>d</sup>Isolated yield. <sup>e</sup>Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. <sup>f</sup>Time for 50% conversion. <sup>g</sup>Conversion yield.

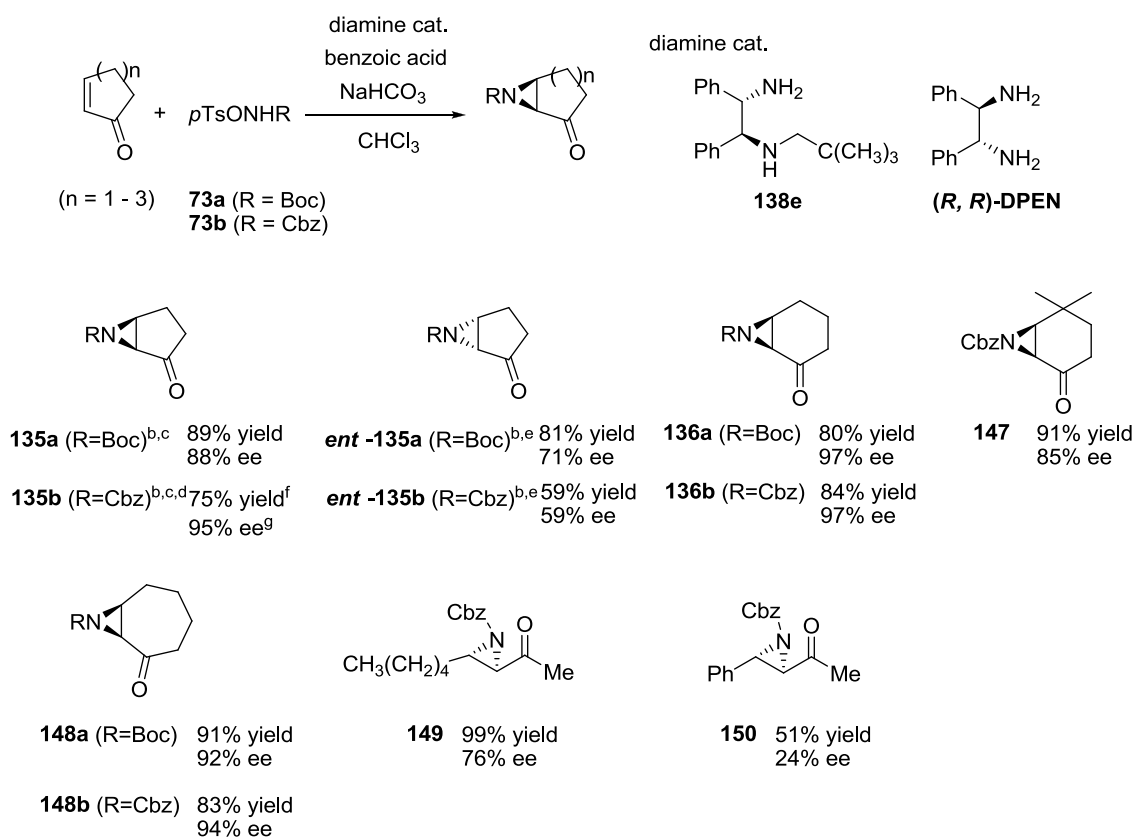
*p*TsOH が反応を阻害するならば、脱離基として *p*TsOH の生じない benzyl benzoyloxycarbamate (BzONHCbz, **141**)は窒素求核剤としてより優れた反応性を示すのではないかと考え、**Scheme 4-22** に示す実験を行った。結果としては、脱離能が低下したために共役付加のみで反応が止まってしまい、**142** が得られることが分かった(分析条件が決まらず、ee は未測定)。また HONHCbz **143** を窒素求核剤として用いた場合、反応そのものが進行せず、MeONHCbz **145** では付加体 **146** は得られるものの鏡像体過剰率は 47% ee と低い選択性であった。

Scheme 4-22



**Table 4-5** に不斉アジリジン化の基質一般性を検討した結果をまとめて示した。2-cyclopenten-1-one, 2-cyclohexen-1-one, 2-cyclohepten-1-one いずれも良好なエナンチオ選択性で対応するケトアジリジンを与えた。保護基としては **Cbz** が **Boc** よりやや高い選択性を示した。γ位に置換基を有するエノンでは中程度のエナンチオ選択性を示した(化合物 **147**)。次に鎖状エノンについて検討を行ったところ、アルキル置換体では中程度の選択性で **149** を与えたが、フェニル置換体では立体選択性と反応性が大幅に低下することがわかった(化合物 **150**)。

**Table 4-5**



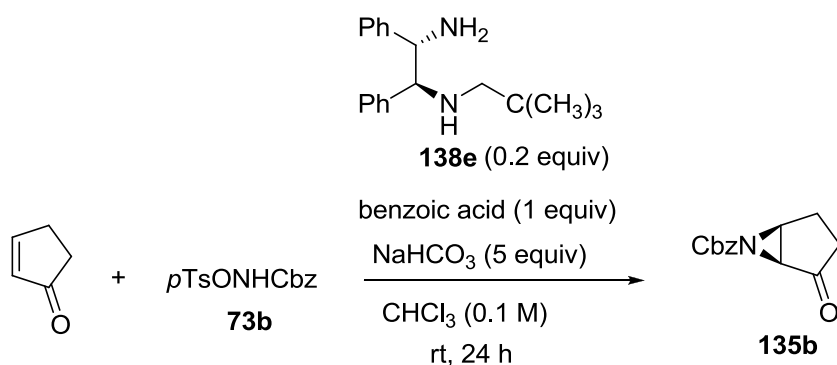
<sup>a</sup>Reaction was carried out with *p*TsONHR **73a** or **73b** (0.20 mmol), an enone (0.24 mmol), benzoic acid (0.20 mmol), sodium hydrogen carbonate (1.0 mmol), diamine **138e** (0.04 mmol) in chloroform (2 ml) at room temperature for 24 h. <sup>b</sup>Three equivalents of 2-cyclopenten-1-one was employed. <sup>c</sup>Reaction time was 40 h. <sup>d</sup>Scale = 10 mmol scale. <sup>e</sup>(*R, R*)-DPEN (0.04 mmol) was employed instead of **138e**. <sup>f</sup>Isolated yield. <sup>g</sup>Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.

#### 第4節 反応機構

不斉アジリジン化の反応機構を考察するために次のような実験を行った。まずジアミン触媒 **138e** と 2-cyclopenten-1-one (**1-20** 等量)を重クロロホルム中混合し、反応を追跡したが NMR および IR スペクトルに変化は認められなかった。また **138e** と *p*TsONHCbz の混合物にも相互作用は観察されなかった。触媒 **138e** が存在しない場合には反応は全く進行せず、塩基の非存在下では途中までは反応は進行するものの徐々に生成物の分解が確認された。

次に触媒の光学純度を徐々に変化させ、生成物の光学純度にどのような変化を与えるか検討した(**Table 4-6**)。ほぼ線形が確認され、この反応の遷移状態には1分子の触媒が関与していることが示唆された。

**Table 4-6**

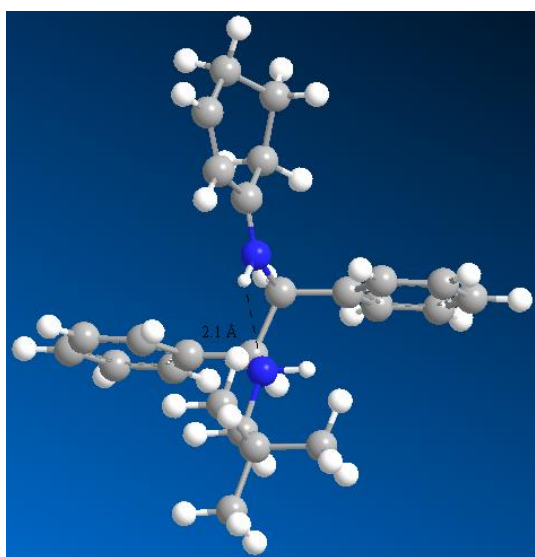
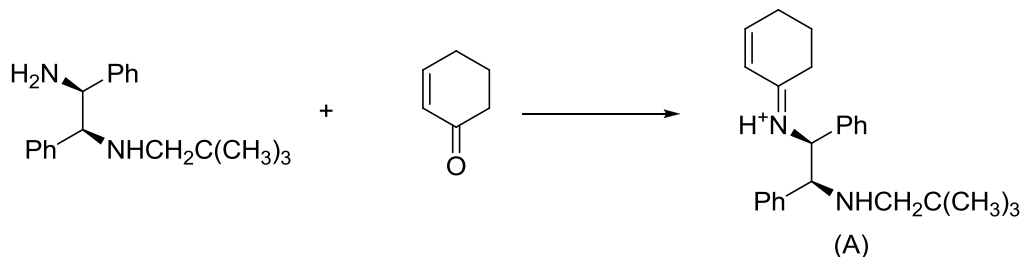


diamine	product
25% ee	27% ee
50% ee	58% ee
75% ee	76% ee
100% ee	95% ee

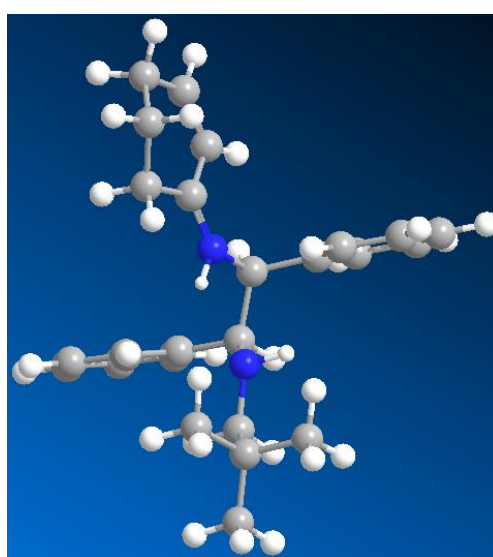
次に触媒 **138e** と 2-cyclohexen-1-one から生じるイミニウム(A)の最安定構造を、密度汎関数法 (Density Functional Theory, DFT)により求め考察することとした。構造最適化計算には、Spartan 06 を使い、B3LYP/6-31G\*で行った。得られた最安定構造を **Figure 4-1** に示した。Conformer (I)と Conformer (II)が最安定構造として得られ、両者のエネルギー差は 0.3 kcal/mol と小さいものであった。イミニウム上のプロトンとアミンの窒素原子間の距離は 2.1 Åであり、水素結合を介した 5 員環を形成していることが示唆された。Luo ら<sup>49)</sup>はキラルジアミン触媒を用いた不斉プロトン化反応におけるイミニウムの構造について、

同様の構造を提唱している。

Figure 4-1



Conformer (I)  $\Delta G=0.0$  kcal/mol

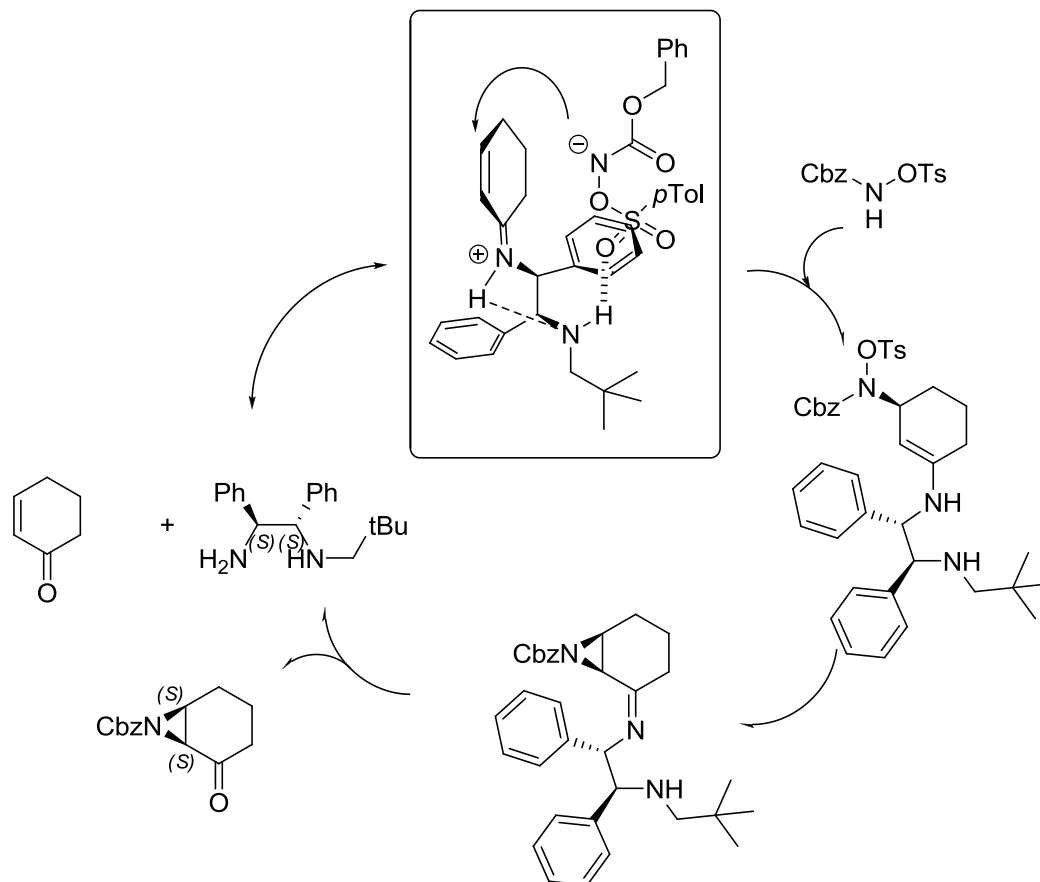


Conformer (II)  $\Delta G=0.3$  kcal/mol

以上の結果をふまえ、反応機構を **Figure 4-2** のように推定した。ジアミン触媒 **138e** と環状エノンがイミニウムを形成し、**Conformer I(Figure 4-1)**を経由して反応が進行していると考えられる。先に述べた NMR 実験からもイミニウムの形成はごく僅かしかなく、プロトン化されたイミニウムを形成することで求核剤 *p*TsONHCbz に対する反応性が向上していると説明できる。またイミニウムは、水素結合を介した 5 員環を形成していると考えられ、これが立体を固定化し、同時にカチオン性の増した水素が *p*TsONHCbz と水素結合して選択性を高めていると考えられる。*p*TsONHCbz の求核付加により生じたエナミンからはアジリジン環が形成され、加水分解を経て(*S, S*)の絶対配置を有する生成物が生じることとなる。**Conformer II** から反応が進行する場合には、(*R, R*)体が生成することになるが、エノンのβ位が求核剤である *p*TsONHCbz から遠くに位置し、また求核攻撃する際には触媒の Ph 基が大きな立体障害となるため不利な経路になると思われる。**Primary-secondary** タイプのジアミンで高い選択性が認められたのも、触媒の NH と *p*TsONHCbz が水素結合を利用しているためではないかと推測している。本反応では安息香酸の添加がエナンチオ選択

性発現に必須であるが、これも弱酸によるイミンのプロトン化により 5 員環が形成されるとともに、求核剤との相互作用が可能になる結果であると考えている。

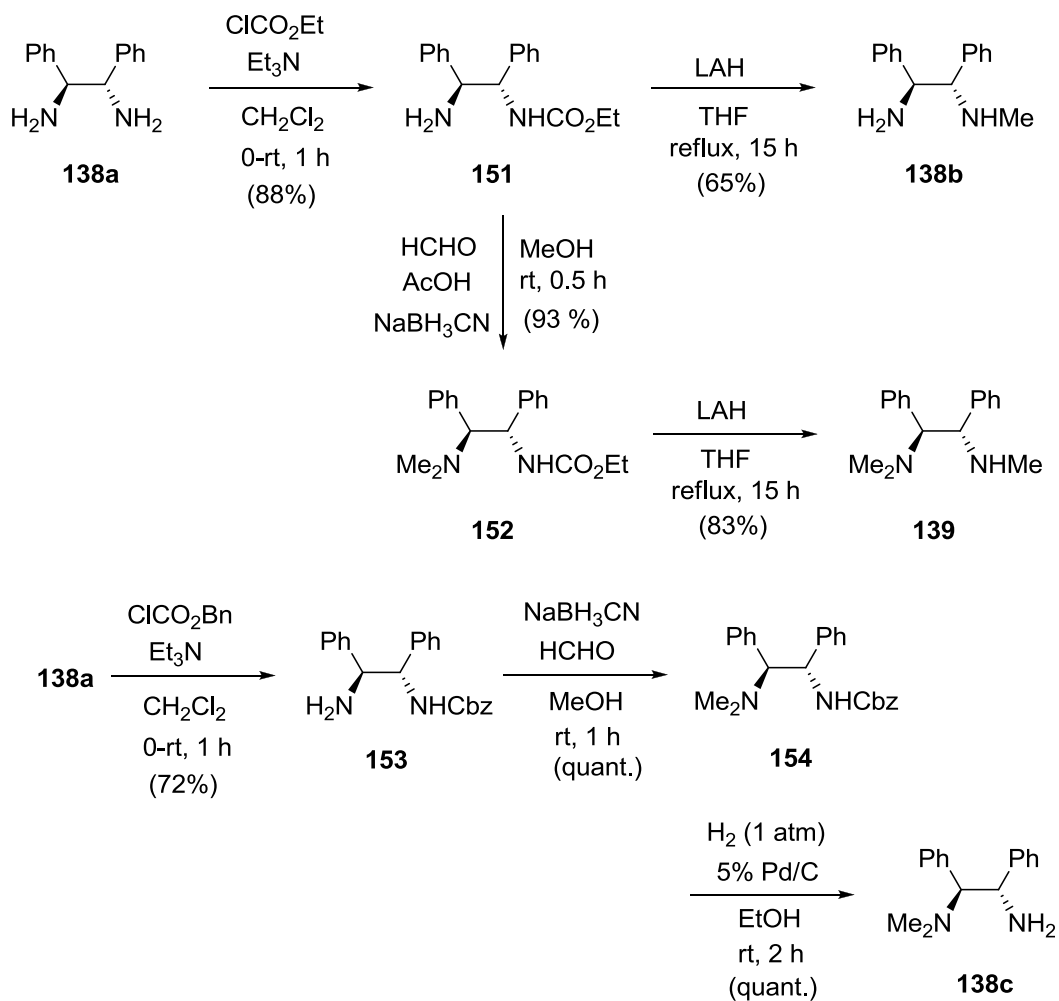
Figure 4-2

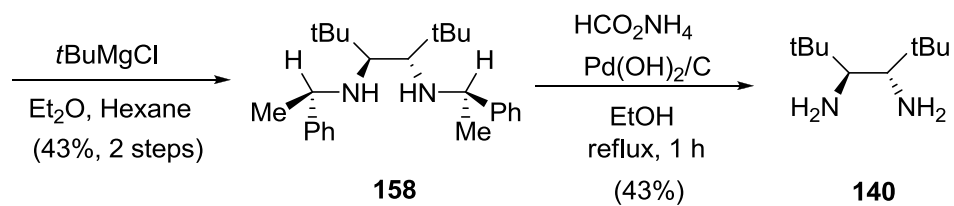
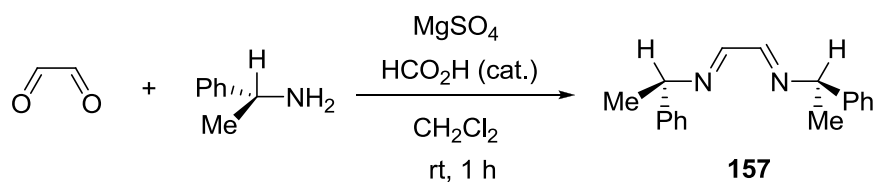
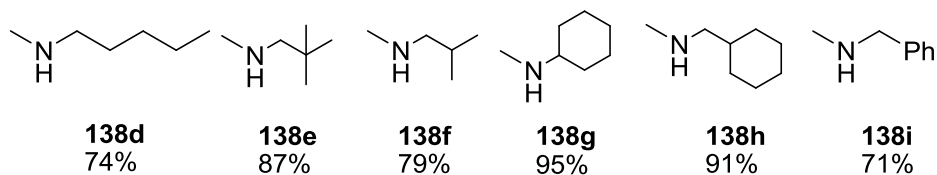
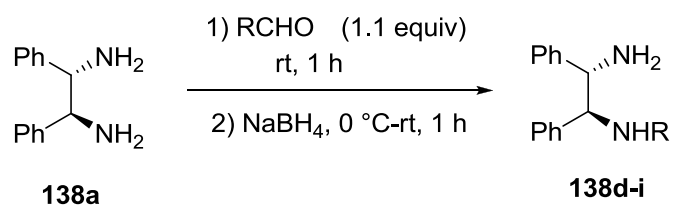
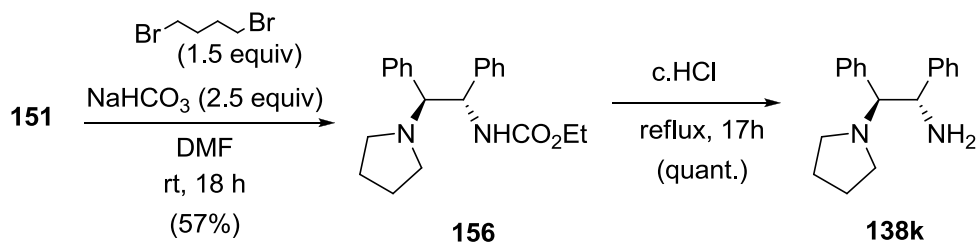
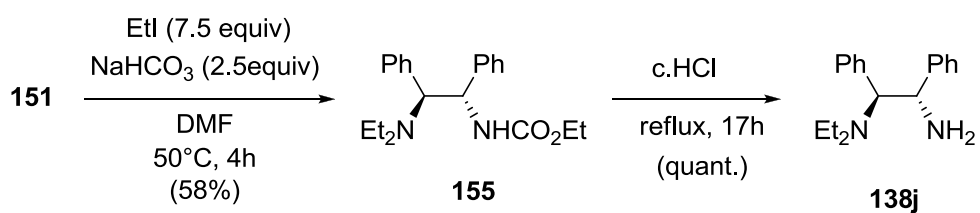


## 第5節 キラルジアミン触媒の合成

市販の(1*S*,2*S*)-DPEN から、既知の方法<sup>42,49,50,51</sup>)によりジアミン触媒を容易に合成することができた(Scheme 4-23)。短時間に多くの誘導体合成が可能であり、効率よく開発を進めることができた。

Scheme 4-23

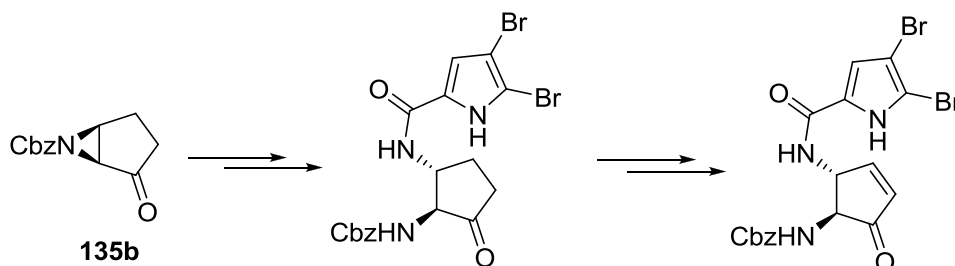




## 第 6 節 (-)-agelastatin A の形式全合成

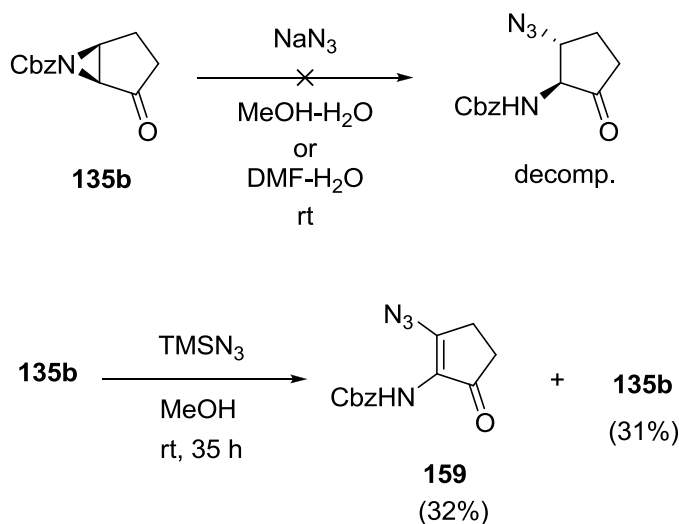
2-cyclopenten-1-one の触媒的不斉アジリジン化を確立することが出来たため、第 1 節の計画に従い、キラルケトアジリジン **135b** を用いた(-)-agelastatin A の全合成研究を進めることとした。まず **Scheme 4-24** に示すルートの検討を行った。

**Scheme 4-24**



化合物 **135b** に  $\text{NaN}_3$  を作用させると分解がおき、開環体は得られなかった。また  $\text{TMSN}_3$  を作用させるとアジリジンの開環とともに空気酸化を受けた **159** が主生成物として得られるのみであった(**Scheme 4-25**)。

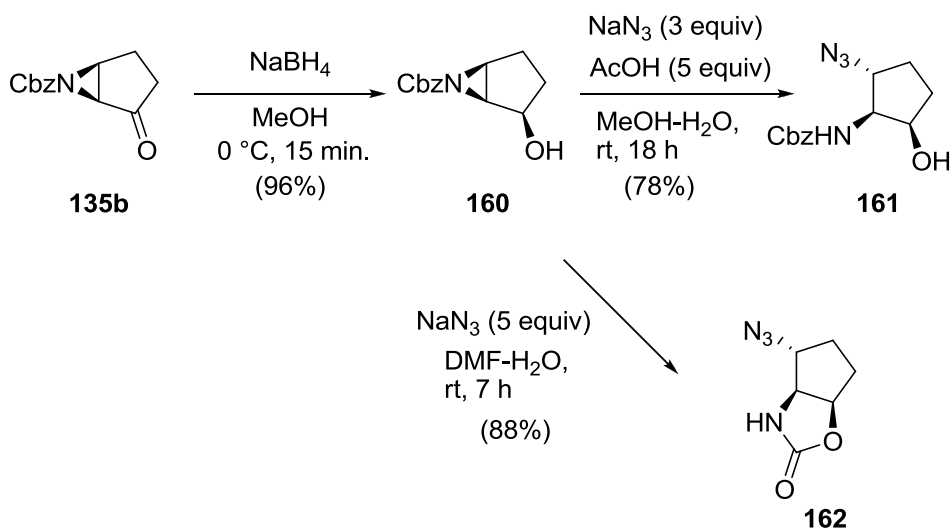
**Scheme 4-25**



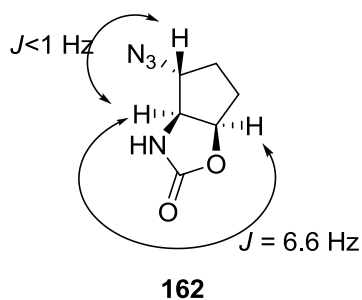
そこで副反応を防ぐために、ケトン部位をまず還元し、続いてアジリジンの開環を行うこととした(**Scheme 4-26**)。 **135b** を  $\text{NaBH}_4$  で還元すると単一のジアステレオマー **160** がほぼ定量的に得られた。還元体 **160** に  $\text{MeOH}$  中酢酸存在下  $\text{NaN}_3$  を作用させると、開環体 **161** が 78% で得られた。また含水  $\text{DMF}$  中  $\text{NaN}_3$  を作用させると、開環に伴いオキサゾリジンの環化が起きた **162** が生成することが分かった。化合物 **162** の相対配置は  $^1\text{H NMR}$  ス

ペクトルで観察される  $J$  値より、矛盾が無いことが確認できた(**Figure 4-3**)。

**Scheme 4-26**



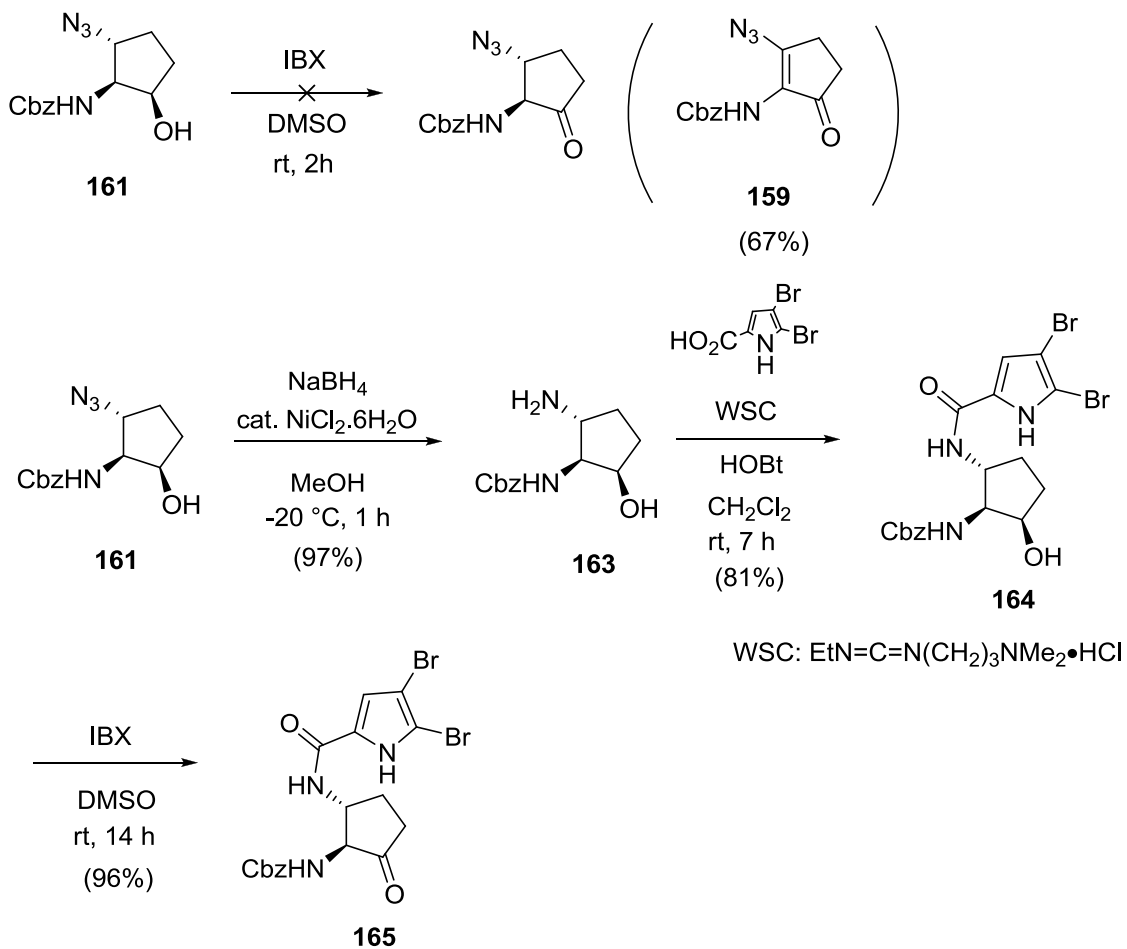
**Figure 4-3**



得られた **161** を IBX によりケトンに再酸化するとやはりエノン **159** が生じることがわかった(**Scheme 4-27**)。この酸化を防ぐために、アジド基をまずアミンに還元することを計画した。Staudinger 反応で還元を試みたが、低極性の化合物が得られるのみで目的物は得られなかった。Aza-Wittig 反応様の副反応が考えられるが詳細は不明である。Ni-borite 触媒による還元は効率よく進行し、アミン **163** が 97% で得られた。

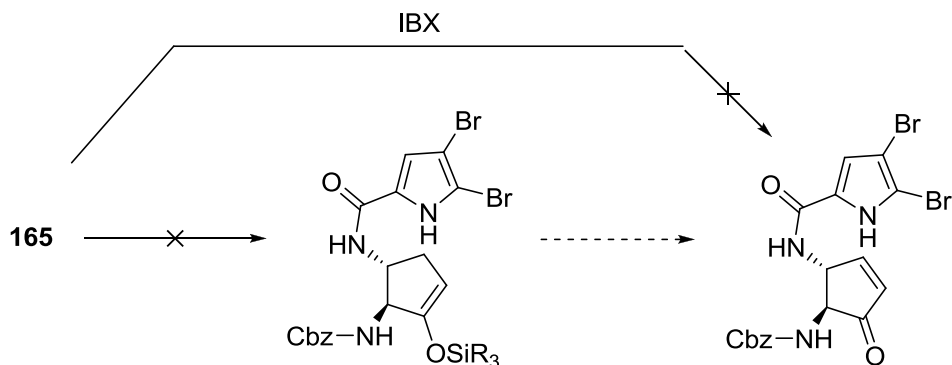
4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid と縮合し、IBX で 2 級アルコールをケト基に酸化して鍵中間体 **165** を合成することができた。幸い **159** に相当する脱水素体の生成は認められなかった。

Scheme 4-27



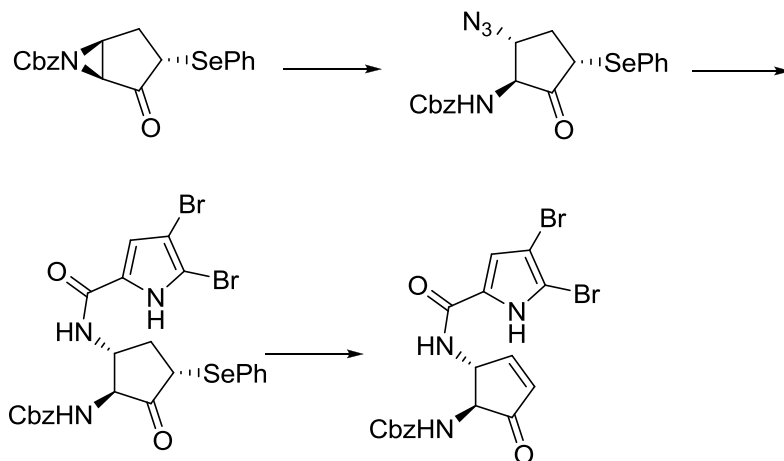
続いて、**165** よりシリルエノールエーテル化を経由する、伊藤-三枝酸化を計画した。種々の条件でシリルエノール化を試みたが複雑な混合物を与えるのみで目的物を得ることが出来なかった。また IBX により脱水素化する事を試みたが、ゆっくり原料が分解するのみであった(Scheme 4-28)。

Scheme 4-28



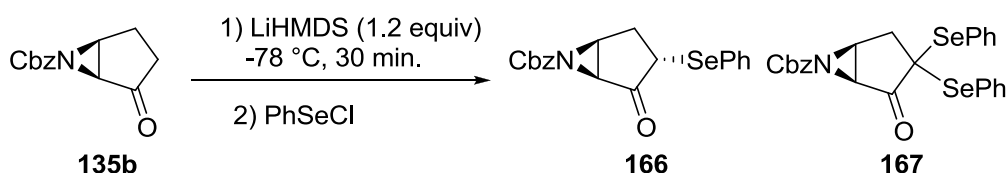
多くの官能基を有する化合物 **165** からの脱水素化は困難と考え、**Scheme 4-29** に示すようにあらかじめシクロペンタン環の酸化度を上げておくこととした。すなわちセレンオケトンを経由して合成を進め、最終段階で PhSe 基の脱離を行う計画である。

**Scheme 4-29**



ケトアジリジン **135b** のシリルエノールエーテル化を試みたが、やはり単離できなかった。反応系内ではリチウムエノラート化—シリルエノールエーテル化は進行しているが、シリルエノールエーテルは極めて不安定であり、後処理中に分解している様子が観察された。次に化合物 **135b** の PhSe 化を検討した (Table 4-7)。THF 中リチウムエノラートまたはカリウムエノラートを調製し、PhSeCl を作用させたところ収率は 40% 程度であり、またモノセレン体 **166** とジセレン体 **167** の混合物として得られた。エノラートを PhSeCl に加える逆滴下法ではやや選択性は改善されるが収率の向上にはつながらなかった。通常セレン化は十分早いいためジセレン体の生成はほとんど起きないとされているが<sup>52)</sup>、この化合物はシクロペンタノンであり、容易にエノール化しジセレン体を副生すると考えられる。溶媒をジエチルエーテルに変更することでジセレン体の生成を完全に抑えることが出来た。しかし分解物が多く、原料の回収もわずかであり、収率の改善にはつながらなかった。

Table 4-7

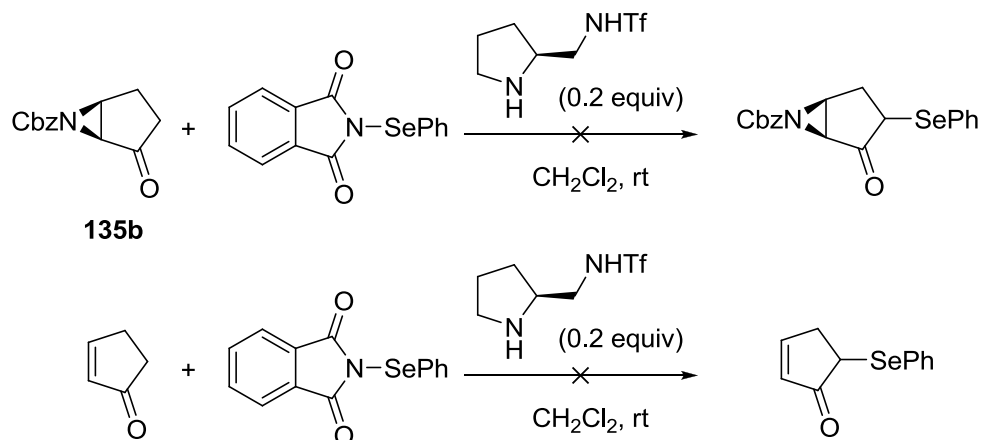


entry <sup>a</sup>	PhSeCl (equiv)	solvent	yield <sup>d</sup>	<b>166:167</b> <sup>e</sup>
1	1.5	THF	ca40%	4:1
2 <sup>b</sup>	1.5	THF	—	3:2
3 <sup>c</sup>	1.5	THF	42%	7:1
4	1.5	Et <sub>2</sub> O	47%	20:1
5	3.0	Et <sub>2</sub> O	47%	<b>166 only</b>

<sup>a</sup>A solution of **135b** was treated with LiHMDS (1.0M in hexane) at -78 °C and stirred for 30 min., then a solution of PhSeCl was added in one portion. <sup>b</sup>KHMDS was used instead of LiHMDS. <sup>c</sup>By reverse addition of a lithium enolate to a solution of PhSeCl. <sup>d</sup>Isolated yield. <sup>e</sup>The ratio was determined by <sup>1</sup>H-NMR analysis.

Li エノラート経由の PhSe 化が低収率であることから、*N*-Phenylselenylphthalimide を用いたプロリン由来の有機触媒による PhSe 化<sup>53)</sup>を検討することとした (Scheme 4-30)。しかし望む反応は進行せず、*N*-Phenylselenylphthalimide が徐々に分解するのみであった。

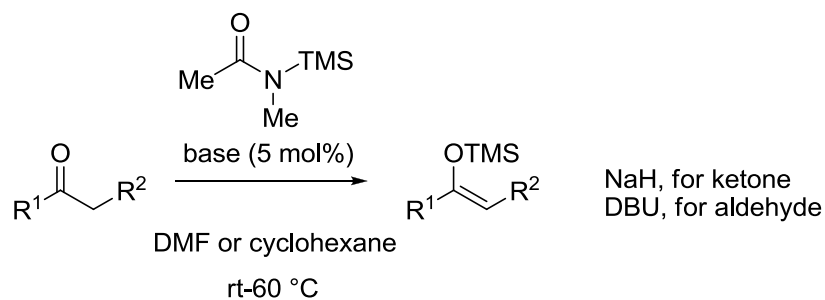
Scheme 4-30



その他、塩基性条件での PhSe 化については、低温から反応を行っても diselenide **167** が唯一の生成物として得られた。酸性では原料が速やかに分解した。Bu<sub>2</sub>BOTf によるホウ素エノラートの調製を試みたが、複雑な分解物を与えるのみであった。

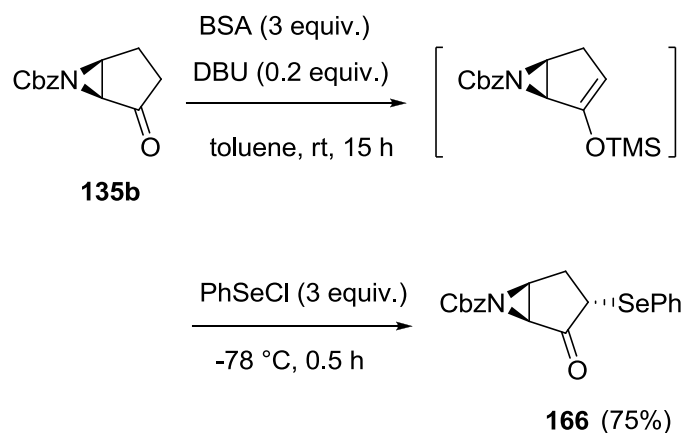
田辺ら<sup>54)</sup>は塩基触媒存在下、*N*-Methyl-*N*-trimethylsilylacetamide を用いるシリルエノールエーテルの合成法を報告している (Scheme 4-31)。

Scheme 4-31



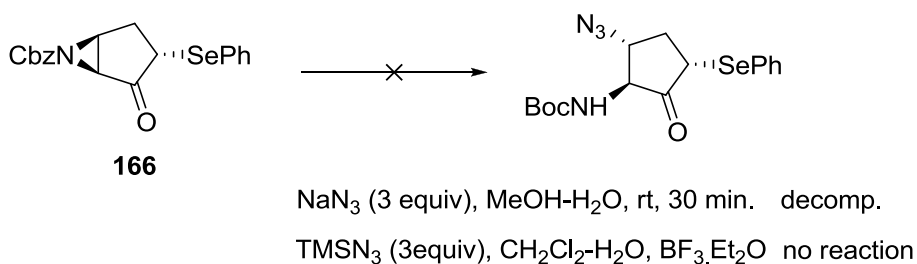
ほぼ中性で反応が実施でき、ルイス酸性、求核性試薬を使用しない本方法に着目し、BSA(*N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide)を用いるシリルエノラートの調製を検討することとした(Scheme 4-32)。触媒量の DBU 存在下 BSA を作用させるとシリルエノールエーテルの形成を <sup>1</sup>H-NMR で確認することが出来た。前述の通り、シリルエノールエーテルは極めて不安定なことから、反応液をそのまま-78 °Cまで冷却し PhSeCl を作用させることで、収率 75%で化合物 **166** を得ることに成功した。

Scheme 4-32



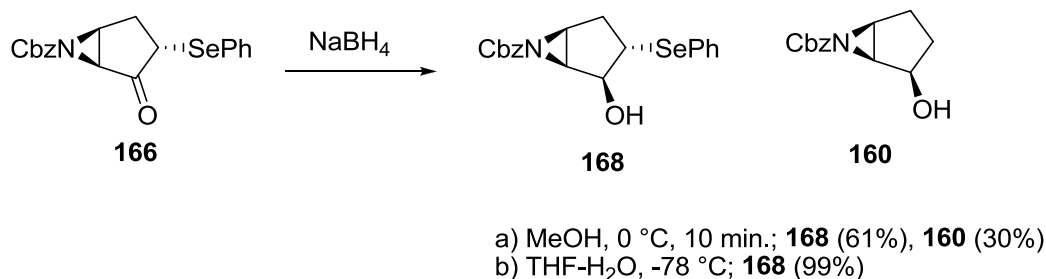
次に、得られた **166** のアジリジン環の、アジドアニオンによる開環を試みたが分解反応が進むのみであった(Scheme 4-33)。なおこの反応は PhSe 基のない化合物 **135b** でもやはりうまく進行しないことを、既に Scheme 4-25 で示した。

Scheme 4-33



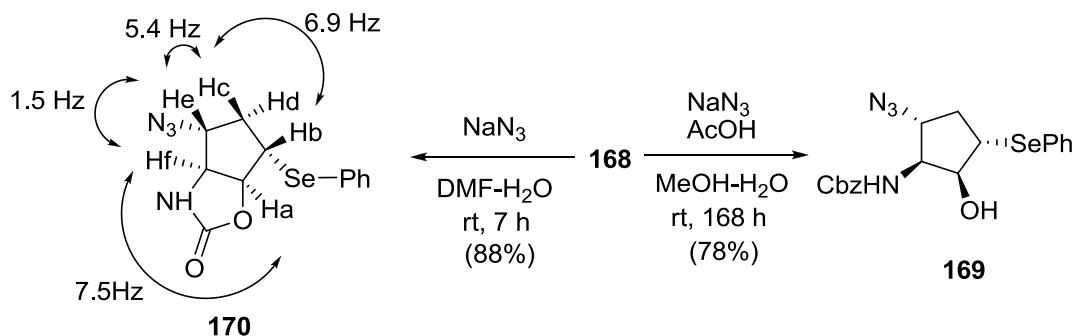
そこで **166** のケト基を  $\text{NaBH}_4$  で還元する、アルコール体を経由する合成ルートについて再び検討することとした(Scheme 4-34)。0 °Cで還元反応を行うと PhSe 基が還元された化合物 **160** が副生し、**168** の収率は 61%とやや低下する原因となった。低温で還元を行うことで、この副反応を回避することが出来た。

Scheme 4-34

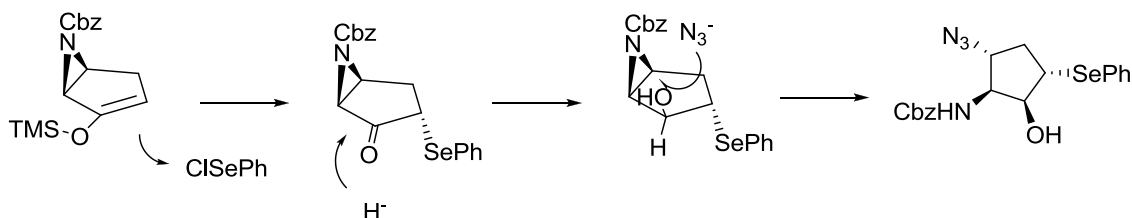


続いてアジドによるアジリジン環の開裂を検討した(Scheme 4-35)。MeOH-H<sub>2</sub>O-AcOH の条件では、完結に長時間を要するが、**169**を高収率で得ることができた。一方でDMF-H<sub>2</sub>O中で反応を行うと、オキサゾリジノン**170**が選択的に生成した。化合物**170**の<sup>1</sup>H NMRスペクトルの解析から、立体化学を帰属することができた。従ってPhSe化、ケト基の還元、アジリジン環の開環反応での位置、立体選択性の発現はScheme 4-36のように考えることができる。すなわちPhSe基はアジリジン環に対してアンチに導入され、またケトンの還元もアジリジンの立体障害を避ける方向から、ヒドリド攻撃が起きると解釈できる。続くアジドの求核攻撃は水酸基の立体障害を避ける位置で受ける。反応速度が極端に遅い(rt, 168 h)のは、PhSe基との立体障害のためと考えている(Scheme 4-37)。

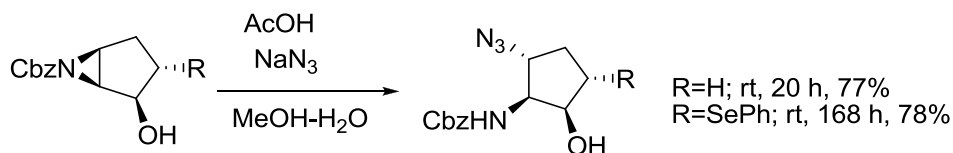
Scheme 4-35



Scheme 4-36

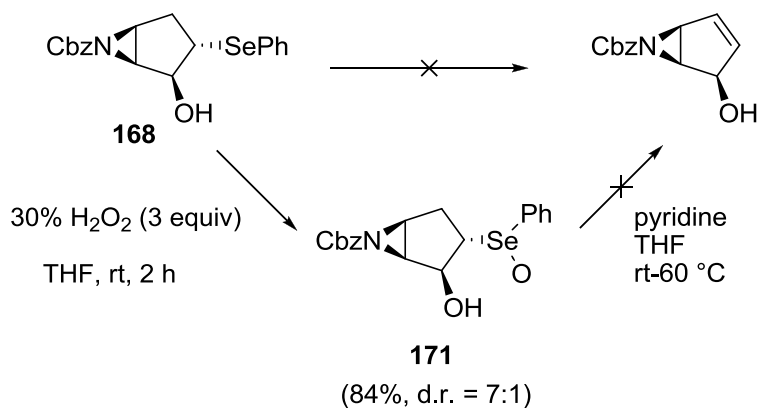


Scheme 4-37



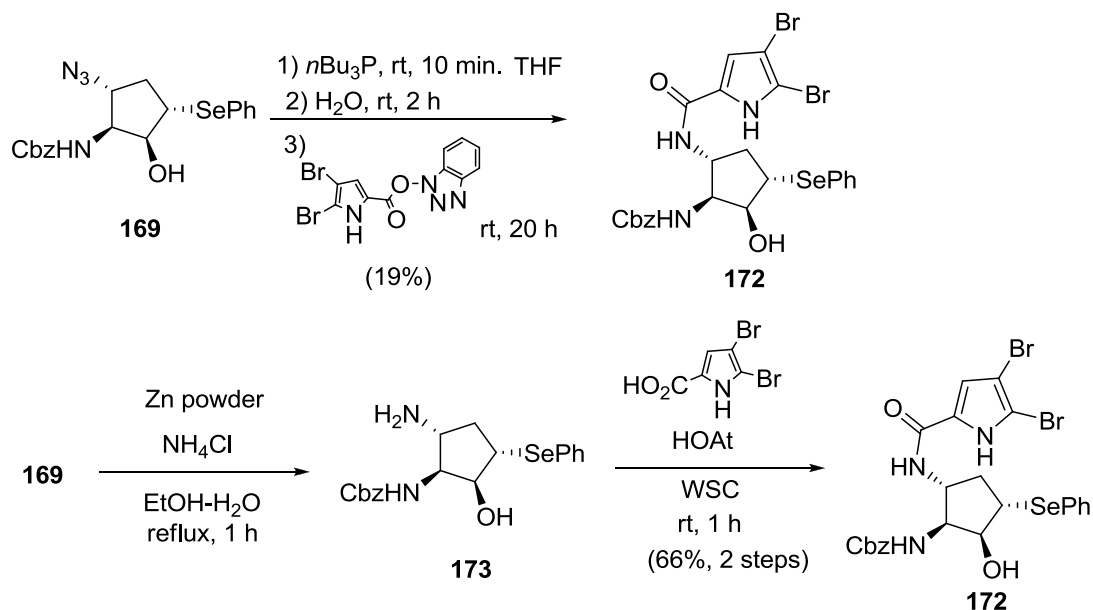
そこで PhSe 基の脱離をまず行い、後にアジリジン環の開環を行うほうが効率が良いと考え、化合物 **168** からの PhSe 基の  $\beta$  脱離を検討した(Scheme 4-38)。化合物 **168** を過酸化水素で処理すると通常は単離されないセレノキシド **171** がジアステレオマー混合物として単離された。

Scheme 4-38



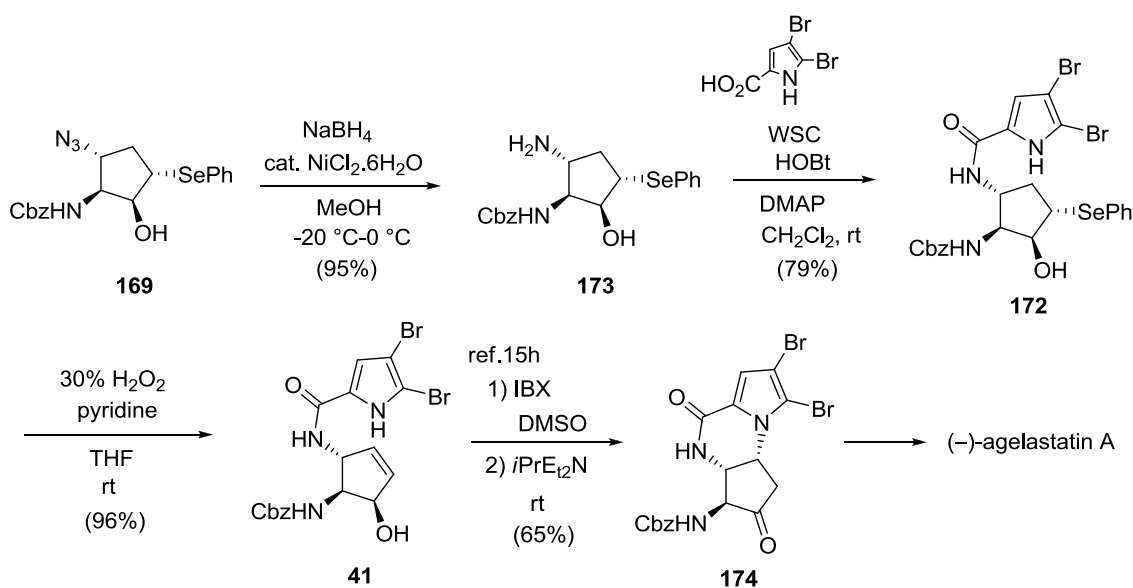
**169** を *n*Bu<sub>3</sub>P で還元し、加水分解した。生じる 1 級アミンにワンポットで活性エステルを作用させると、低収率ながら化合物 **172** が得られた(Scheme 4-39)。Staudinger 反応に関してはイミノホスホランの加水分解条件の検討などを詳細に行ったが、アミンの単離収率は 20%程度であった。別法として Zn/NH<sub>4</sub>Cl による還元<sup>55)</sup>を試みたところきれいに反応が進行し、化合物 **172** を 2 工程 66%で得ることに成功した。

Scheme 4-39



また Ni-borite 触媒によるアジド基の還元を試みた(Scheme 4-40)。還元はほぼ定量的に進み、単離の操作性が Zn powder を用いる場合より良好であり、単離収率の向上につながった。続いて 4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid と縮合し、位置選択的な PhSe 基の酸化脱離を行い、市川らの合成中間体 **41** を得た。各種スペクトルデータは報告値と一致し、(-)-agelastatin A の形式全合成を完了することができた。また旋光度の比較を行うことで(本合成サンプル ( $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -200.9$ ,  $c$  1.62, chloroform)、報告値<sup>15h)</sup> ( $[\alpha]_{\text{D}}^{15} = -223.4$ ,  $c$  0.56, chloroform)、ケトアジリジン **135b** の絶対配置を再確認することができた。

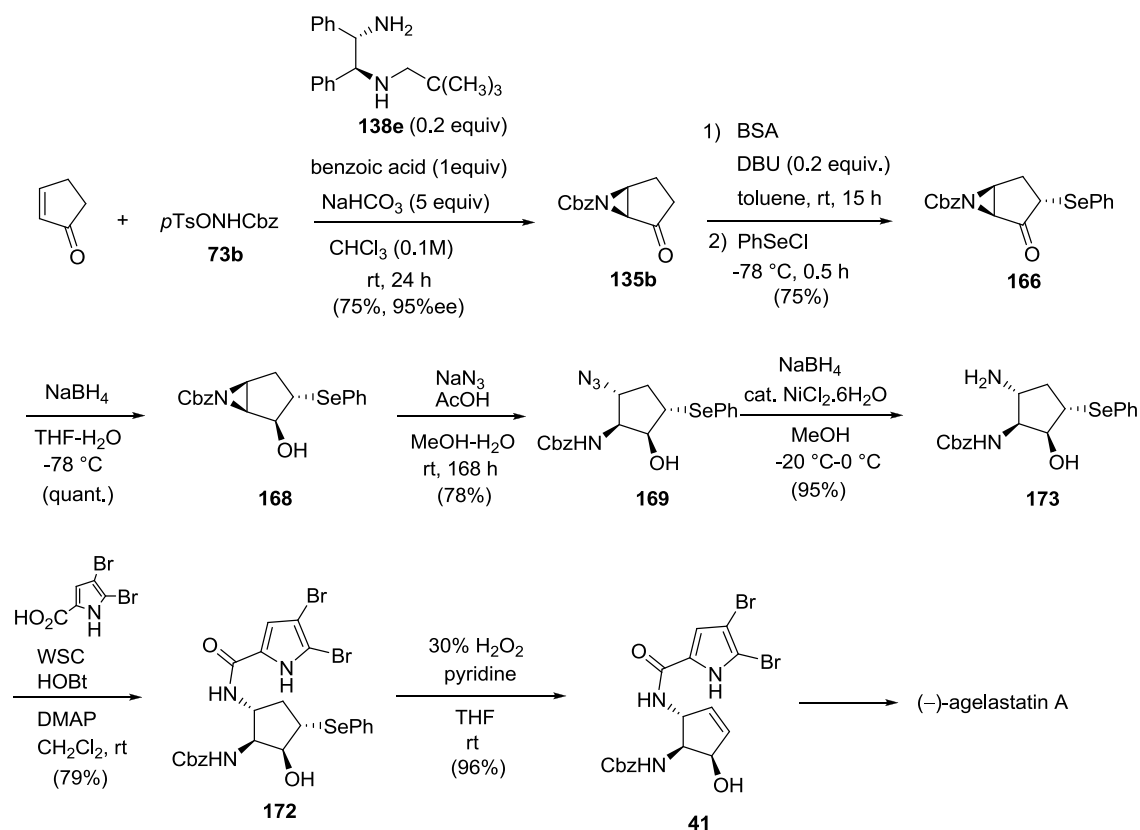
Scheme 4-40



## 第7節 結論

*N*-neopentyl DPEN **138e** を触媒として用いる、エノン類と *N*-トシロキシカルバメート **73b** との不斉アジリジン化反応を独自に開発した。primary–secondary 型キラル 1,2-diphenylethylenediamine(DPEN)、中でも *N*-neopentyl DPEN **138e** が優れた高い立体選択性を発現することを明らかにし、適切な反応条件を設定することで、一般性の高いエノン類の触媒的不斉アジリジン化反応の開発に成功した。本触媒は市販品として容易に入手可能なキラル DPEN から一工程で合成でき、カラムクロマトグラフィー等の精製を必要とせず簡便に調製できる。また安定に空気中で保存できる粉末であり、実用性は高いといえる。イミニウム中間体の構造最適化計算により、選択性発現のメカニズムについて考察し、イミニウム中間体と、*N*-トシロキシカルバメートとの、多点の水素結合による立体制御がなされていると結論づけた。さらに、2-cyclopenten-1-one の不斉アジリジン化、DBU を塩基触媒として用いるケトアジリジンのワンポット–シリルエノールエーテル化–セレン化反応、位置および立体選択的なアジリジン開環反応を鍵反応とする、(-)-agelastatin A の形式全合成を達成した。

Scheme 4-41



## 結語

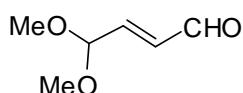
有機触媒を用いる不飽和アルデヒド、不飽和ケトンの不斉アジリジン化を鍵反応とした(-)-agelastatin A の全合成研究を行った。本研究を通じ、不斉アジリジン化反応と、得られるキラルアジリジン類の合成上の有用性を実証することができたと考えている。

*N*-neopentyl-1,2-diphenylethylenediamine を有機触媒として用いる不飽和ケトンの不斉アジリジン化を独自に開発し、立体選択性発現のメカニズムを提唱した。

さらに、2-cyclopenten-1-one の不斉アジリジン化を鍵反応とする、(-)-agelastatin A の形式全合成を達成した。本合成法は(-)-agelastatin A の不斉を有機触媒により制御した最初の例である。また本合成法を開発する過程で、DBU を塩基触媒として用いるケトアジリジンのワンポット-シリルエノールエーテル化-セレン化反応、立体及び位置選択的なアジリジン開環反応を新たに見出した。これらの手法は環上の連続する不斉炭素の立体化学を効率よく制御できるものであり、多様な生理活性天然物の全合成への適用が期待できる。

## 実験の部

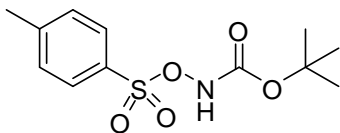
**General procedures.** Infrared spectra were recorded on a JASCO FT/IR-230 Fourier transform infrared spectrophotometer and HORIBA FT-720 FREXACT-II. Optical rotations were measured on a JASCO P-1020 polarimeter and JASCO DIP-370 polarimeter with a sodium lump. NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-GSX 400A spectrometer (400 MHz), JNM ECP400 spectrometers (400 MHz), JEOL JNM ECP-600 spectrometers (600 Mz) and Bruker AVANCE III 400 spectrometers (400 MHz). Chemical shifts are internally referenced (7.26 ppm for CDCl<sub>3</sub>, 3.30 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 2.50 ppm for dimethylsulfoxide-*d*<sub>6</sub> for <sup>1</sup>H NMR, and 77.0 ppm for CDCl<sub>3</sub>, 49.0 ppm for CD<sub>3</sub>OD, 39.5 ppm for dimethylsulfoxide-*d*<sub>6</sub> for <sup>13</sup>C NMR). Mass spectra were obtained on a JEOL Accu TOF LC-plus spectrometer. 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, phosphomolybdic acid, cerium-phosphomolybdic acid, ninhydrin, and anisaldehyde solution followed by heating. Column chromatography was performed with silica gel 60 N (spherical, neutral 63-210 mesh). Dehydrated dichloromethane was purchased from Wako Pure Chemical Industries. Toluene was dried over MS4A prior to use. Other solvents and reagents were used as received otherwise noted.



(*Z*)-4,4-dimethoxybut-2-enal (**72**).

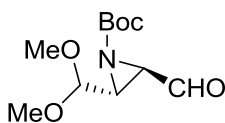
Fumaraldehyde bis(dimethylacetal) は文献の方法 (Frederico, D.; Donate, P. M.; Constantino, M. G.; Bronze, E. S.; Sairre, M. I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9126.) に従い合成した。フラン(46.0 g, 0.676 mol)の MeOH (600 ml)溶液を-78°C に冷却し、臭素 (113 g, 0.710 mol) を 1.5 時間かけて滴下して加えた。その後 4 時間かけて-20 °C まで昇温し、100 g の炭酸カリウムを加えた。同温で 1 時間攪拌した後、炭酸カリウムを 105 g 追加しさらに 1 時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、再度不溶物をろ別後ろ液を濃縮した。残渣を減圧蒸留し、75.8 g の無色液体を得た(b.p. 63-71°C /0.7 mmHg)。収率 64%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.33 (12H, s), 4.82-4.85 (2H, m), 5.81-5.83 (2H, m)。続いて文献既知の方法 (Coppola, G. M. *Synthesis*, **1984**, *12*, 1021.) に従い方法に従い、化合物 **72** を合成した。Fumaraldehyde bis(dimethylacetal) 22.1 g (0.125 mol) にアセトン 156 ml と水 2.3 ml を加えた。室温で Amberlyst® 15 (1.1g) を加え 1 時間攪拌した。触媒をろ過して除き、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフ

イーで精製し、13.8 g の無色油状物を得た。収率 84 %。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.37 (6H, s), 5.06 (1H, dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz), 6.37 (1H, ddd, *J* = 1.2, 7.8, 16.0 Hz), 6.63 (1H, dd, *J* = 4.0, 16.0 Hz), 9.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)。



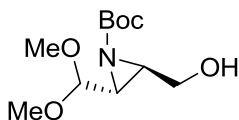
*tert*-Butyl tosyloxycarbamate (**73a**).

25.37 g (0.190 mol) の *tert*-butyl hydroxycarbamate を THF (299 ml) に溶解させ、Et<sub>3</sub>N (29.5 ml, 0.190 mol) を加えた。氷冷下 *p*-toluenesulfonyl chloride (36.32 g, 0.190 mol) の THF (50 ml) 溶液を 30 分かけて滴下して加え、その後室温で 30 分間攪拌した。析出したトリエチルアミン塩酸塩をろ過して除き、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣を 100 ml の EtOH に溶解させ、攪拌しながら水 200 ml を加えた。このようにして得られたスラリーを氷冷下 1 時間攪拌し、析出晶をろ取した。EtOH-H<sub>2</sub>O (1:3) 混合溶媒で洗浄後風乾し、47.5 g の無色固体を得た。収率 87%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.30 (9H, s), 2.47 (3H, s), 7.37 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (1H, brs), 7.89 (2H, d, *J* = 8.0 Hz)。



*tert*-Butyl (2*R*,3*R*)-2-(dimethoxymethyl)-3-formylaziridine-1-carboxylate (**75**).

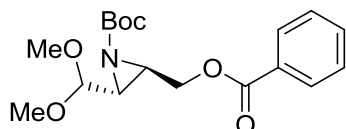
*p*TsONHBoc (3.45 g, 12 mmol), AcONa (2.95 g, 36 mmol), 化合物 **72** (3.12 g, 24 mmol) に toluene 30 ml に加えた。触媒 **74** (220 mg, 0.60 mmol) を toluene 10 ml と共に加え、室温で 40 分間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2.84 g の無色オイルを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.46 (9H, s), 2.97 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 3.27-3.32 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.62 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 9.19 (1H, d, *J* = 5.2 Hz)。



*tert*-Butyl (2*R*,3*R*)-2-(dimethoxymethyl)-3-(hydroxymethyl)aziridine-1-carboxylate (**76**).

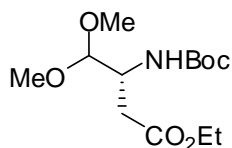
*p*TsONHBoc (350 mg, 1.2 mmol), AcONa (300 mg, 3.6 mmol), 化合物 **72** をジクロロメタン 4 ml に加えた。触媒 **74** 44 mg (0.12 mmol) をジクロロメタン 2 ml と共に加え、室温で 30 分間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣にメタノール 3 ml に溶解させ、NaBH<sub>4</sub> (91 mg, 2.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌し

た。水を加え、AcOEt で抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、188 mg の無色油状物を得た。収率 60%。光学純度は benzoate **77** に誘導して決定した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.48 (9H, s), 2.38-2.46 (1H, m), 2.60 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 2.83 (1H, dt, *J* = 2.8, 3.2 Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.48 (1H, d, *J* = 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 27.9, 39.9, 40.1, 52.3, 54.49, 61.5, 81.9, 100.6, 160.5.



*tert*-Butyl (2*R*,3*R*)-2-(benzyloxymethyl)-3-(dimethoxymethyl)aziridine-1-carboxylate (**77**).

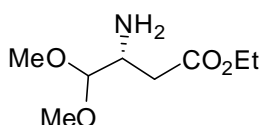
化合物 **76** 116 mg (0.441 mmol) にジクロロメタン 2ml, triethylamine (0.18 ml, 1.3 mmol), DMAP 5.4 mg, (0.044 mmol) を加えた。Benzoic anhydride (100 mg, 0.441 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、120 mg の無色オイルを得た。収率 77%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.41 (9H, s), 2.73 (1H, t, *J* = 2.8 Hz), 3.06 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.4-4.6 (2H, m), 4.69 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.44 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.57 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 8.03 (1H, t, *J* = 7.2 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]: 374, found 374; HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, hexane:2-propanol = 95:5, flow rate = 0.5 mL/min, λ = 254 nm, retention times; 21.9 min. (2*R*,3*R* product, major) 24.7 min. (2*S*,3*S* product minor), 98% ee.



Ethyl (3*R*)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-4,4-dimethoxybutanoate (**78**).

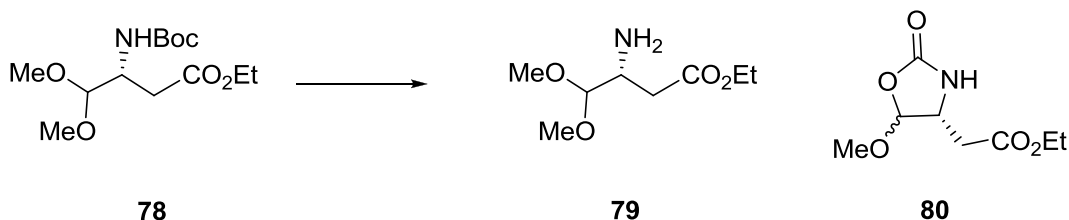
*p*TsONHBoc **73a** (5.14 g, 17.9 mmol), AcONa (4.41 g, 53.7 mmol), 触媒 **74** (165 mg, 0.448 mmol) に toluene 22.5ml を加えた。氷冷下化合物 **72** (3.50 g, 26.9 mmol) の toluene 溶液 22.5 ml を 20 分かけて滴下して加えた。滴下終了後氷浴を除き室温で 30 分間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗生成物の <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.46 (9H, s), 2.97 (1H, t, *J* = 2.4 Hz), 3.27-3.32 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.62 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 9.19 (1H, d, *J* = 5.2 Hz)。残渣に EtOH 22.5 ml, 4,5-dimethyl-3-(phenylmethyl)-thiazolium chloride (858 mg, 3.58 mmol), *i*Pr<sub>2</sub>EtN (1.24

ml, 7.16 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。水を加え、AcOEtで抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3.94 gの無色油状物を得た。収率 76%, 2 steps。MS (EI) m/z 190, 218, 276, 291 (M<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.26 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.44 (9H, s), 2.44-2.63 (2H, m), 3.42 (6H, s), 4.14 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 4.97-5.10 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 14.1, 28.3, 34.6, 49.0, 55.3, 55.9, 60.5, 79.4, 104.9, 155.3, 171.6; [α]<sub>D</sub><sup>19</sup>+189.5 (c 0.55, MeOH).



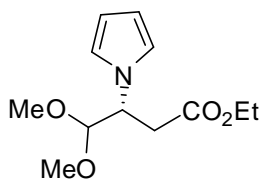
Ethyl (3*R*)-3-amino-4,4-dimethoxybutanoate (**79**).

化合物 **78** (500 mg, 1.72 mmol)に CH<sub>3</sub>CN 2.5 ml, MeOH 2.5 ml, ceric ammonium nitrate (1.14 g, 2.06 mmol)を室温で加えた。60 °Cで30分間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq. と AcOEt を加え、不溶物をろ過して除いた。濾液より AcOEt で3回抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。314 mgの油状物を得た。収率 95%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.35 (1H, dd, *J* = 9.2, 16.4 Hz), 2.62 (1H, dd, *J* = 9.0, 16.4 Hz), 3.29-3.36 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.06-4.20 (3H, m); MS (FAB) m/z 160, 192 (M<sup>+</sup>+1).



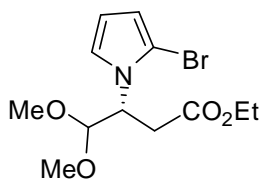
Ethyl 2-(5-methoxy-2-oxooxazolidin-4-yl)acetate, *cis/trans* mixture (**80**).

化合物 **78** (500 mg, 1.72 mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8.6 ml に溶かし、氷浴で冷却した。TMSOTf (0.33 ml, 1.81 mmol)を加え 30 分攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq.を加え AcOEt で抽出し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 1:1 then AcOEt:MeOH 4:1)で精製し、化合物 **79** (high polar product) 110 mg (colorless oil, 33% yield)と化合物 **80** (low polar product) 170 mg (colorless oil, 49% yield)を得た。<sup>1</sup>H NMR of **80** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.2-1.3 (3H, m), 2.5-2.75 (2H, m), 3.5-3.55 (3H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.05-4.30 (2H, m), 5.11 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.5-5.75 (1H, m); MS (FAB) m/z 160, 192 (M<sup>+</sup>+1)204.



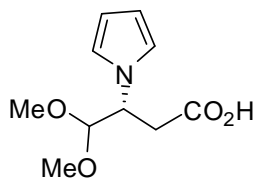
Ethyl (*3R*)-4,4-dimethoxy-3-(1H-pyrrol-1-yl)butanoate (**81**).

化合物 **79** (665 mg, 3.48 mmol) に toluene 17 ml, AcOH 5 ml, H<sub>2</sub>O 11 ml, 2,5-dimethoxytetrahydrofuran 0.68 ml を加え、80 度で 30 分間攪拌した。水を加え AcOEt で抽出し、brine で洗浄した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt 3:1) で精製し、595 mg の淡黄色オイル(収率 71%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.17 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.81 (1H, dd, *J* = 9.2, 16.0 Hz), 2.95 (1H, dd, *J* = 4.8, 16.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.02-4.13 (2H, m), 4.37 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 4.49-4.60 (1H, m), 6.13 (2H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.74 (2H, t, *J* = 2.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 14.0, 35.6, 55.8, 56.2, 58.2, 60.7, 106.4, 108.2, 119.9, 170.1; MS (FAB) *m/z* 242 (M<sup>+</sup>+1). [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> +223.1 (*c* 0.49, MeOH).



Ethyl (*3R*)-3-(2-bromo-1H-pyrrol-1-yl)-4,4-dimethoxybutanoate (**82**).

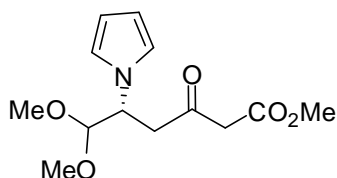
化合物 **81** 465mg (1.93 mmol)を THF 6.4 ml に溶解させ、氷冷した。N-bromosuccinimide 361 mg (2.03 mmol)を加え、30 分攪拌した。10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aq.を加え、AcOEt で抽出した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq. で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (Hex:AcOEt 5:1) で精製し、570 mg の無色オイルを得た。収率 92%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.17 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.84 (1H, dd, *J* = 9.6, 16.4 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 5.2, 16.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.02-4.12 (2H, m), 4.36 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.85-4.93 (1H, m), 6.14 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 6.70 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz).



(*3R*)-4,4-dimethoxy-3-(1H-pyrrol-1-yl)butanoic acid (**84**).

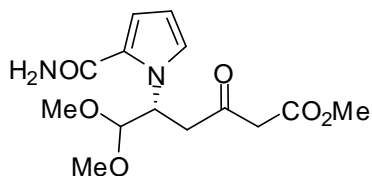
化合物 **81** (130 mg, 0.539 mmol)に THF 1.6 ml, 水 1.6 ml, LiOH 38.7 mg (1.62 mmol)を加

えた。室温で3時間攪拌した。1 N-HCl 3 mlを加え、AcOEtで抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後濃縮し110 mgの無色オイルを得た。収率96%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.85 (1H, dd, *J*= 9.2, 16.8 Hz), 3.02 (1H, dd, *J*= 4.8, 16.8 Hz), 3.30 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.36 (1H, d, *J*= 5.2 Hz), 4.50 (1H, dt, *J*= 4.8, 9.2 Hz), 6.14 (2H, t, *J*= 2.0 Hz), 6.74 (2H, t, *J*= 2.0 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>[M - H]: 212, found 212.



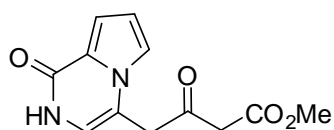
Methyl (5*R*)-6,6-dimethoxy-3-oxo-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoate (**85**).

化合物 **84** (3.70 g, 16.5 mmol)に THF 82 ml, CDI (3.48 g, 21.4 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、triethylamine 3.0 ml (21.4 mmol), MgCl<sub>2</sub> (2.04 g, 21.4 mmol), potassium methyl malonate 3.87 g (24.8 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。10% NH<sub>4</sub>Cl aq.を加え、AcOEtで2回抽出した。brineで洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 2:1)で精製した。3.55 gの淡黄色オイルを得た。収率80%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.05 (1H, dd, *J*= 8.0, 16.8 Hz), 3.17 (1H, dd, *J*= 5.2, 16.8 Hz), 3.32 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.36 (1H, d, *J*= 4.4 Hz), 4.61 (1H, dt, *J*= 4.8, 8.0 Hz), 6.13 (2H, t, *J*= 2.0 Hz), 6.74 (2H, t, *J*= 2.0 Hz).



Methyl (5*R*)-5-(2-carbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-6,6-dimethoxy-3-oxohexanoate (**86**).

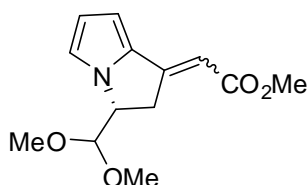
氷冷した化合物 **85** (112 mg, 0.416 mmol)の cyclopentyl methyl ether 溶液(1 ml)に trichloroacetyl isocyanate (64 μl, 0.541 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。trichloroacetyl isocyanate 32 μlを追加し、室温で2時間攪拌し原料の消失を確認した。MeOH 1 mlを加え、室温で15時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq.を加え、AcOEtで抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH 10:1)で精製し、80 mgの無色オイルを得た。収率62%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.1-3.3 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.45 (2H, d, *J*= 7.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.55 (1H, d, *J*= 3.6 Hz), 5.0-6.0 (3H, br), 6.13 (1H, dd, *J*= 2.8, 3.8 Hz), 6.61 (1H, dd, *J*= 1.6, 3.8 Hz), 7.00 (1H, d, *J*= 1.6, 2.8 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>[M+Na]: 335, found 335.



Methyl 3-oxo-4-(1-oxo-1,2-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)butanoate (**88**).

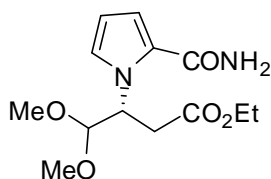
化合物 **86** (36 mg, 0.115 mmol) に acetone 1 ml, *p*TsOH.H<sub>2</sub>O 2.2 mg を加え、室温で 5 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残渣をヘキサン：酢酸エチル (4:1) 混合溶媒で triturate して結晶化させ、ろ取した。16 mg の無色個体を得た。収率 56%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.54 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.53 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 6.65 (1H, dd, *J* = 2.8, 4.0 Hz), 7.16 (1H, dd, *J* = 1.4, 2.8 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 1.4, 4.0 Hz), 11.1 (1H, br); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>[M+Na]: 271, found 271.



Methyl (2*R*)-2-(3-(dimethoxymethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-ylidene)acetate (*E/Z* mixture) (**90**).

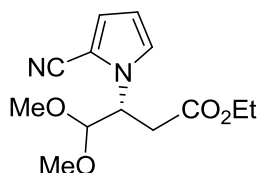
化合物 **85** (53 mg, 0.20 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml に溶解させ、-78 度に冷却した。TMSOTf 145 μl (0.80 mmol) を加え、30 分間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。50 mg の無色オイルを得た。収率定量的。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.42 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.26 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 4.3-4.5 (1H, m), 5.98 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.35-6.45 (2H, m), 7.0-7.1 (1H, m).



Ethyl (3*R*)-3-(2-carbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-4,4-dimethoxybutanoate (**91**).

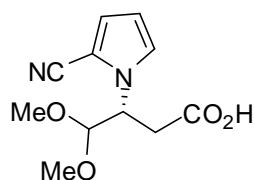
化合物 **81** 1.28 g (5.30 mmol) に cyclopentyl methyl ether 11 ml に溶解させ、氷冷した。trichloroacetyl isocyanate 0.76 ml (6.36 mmol, 1.2 equiv) を加え、室温で 11 時間攪拌した。trichloroacetyl isocyanate 0.19 ml (1.59 mmol, 0.3 equiv) を追加し、更に 4 時間攪拌した。MeOH 11ml を加え、21 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq. を加え、AcOEt で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.47 g の無色オイルを得た。収率 98 %。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.86-3.04 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 4.56 (1H, d), 5.5-6.0 (3H, br), 6.13 (1H, dd, *J*

= 2.8, 3.8 Hz), 6.62 (1H, dd,  $J = 1.6, 3.8$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13.9, 34.3, 55.8, 56.5, 60.6, 106.0, 108.1, 113.4, 125.3, 163.8, 170.9; MS (FAB); calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 285, found 285.



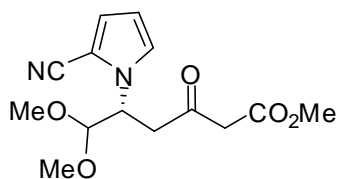
Ethyl (3*R*)-3-(2-cyano-1*H*-pyrrol-1-yl)-4,4-dimethoxybutanoate (**92**).

アセトニトリル 12 ml と DMF 0.27 ml (3.52 mmol) を混合し、氷冷した。POCl<sub>3</sub> 0.32 ml (3.5 mmol) を加え、5 分間攪拌した。化合物 **91** (500 mg, 1.76 mmol) を加え更に 20 分間攪拌した後、pyridine 0.31 ml (3.9 mmol) を加え、10 分間攪拌した。1*N*-HCl を加え AcOEt で抽出し、brine で洗浄、脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、濃縮した。得られた 580 mg の油状物はそのまま次の工程に用いた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.19 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J = 9.8, 16.6$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 4.8, 16.6$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.12 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.84 (1H, quint,  $J = 4.8$  Hz), 6.19 (1H, dd,  $J = 2.8, 4.0$  Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 6.95-7.0 (1H, m); MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 289, found 289.



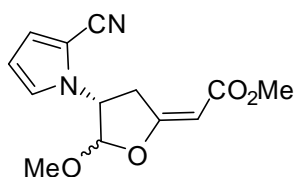
(3*R*)-3-(2-cyano-1*H*-pyrrol-1-yl)-4,4-dimethoxybutanoic acid (**93**).

化合物 **92** (580 mg, 1.76 mmol) に THF 5.3 ml, H<sub>2</sub>O 2.7 ml を加え、LiOH 126 mg (5.28 mmol) を加えた。室温で 5 時間攪拌し、1*N*-HCl を加えた。AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、濃縮した。得られた 430 mg の油状物はそのまま次の工程に用いた。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.97 (1H, dd,  $J = 9.2, 17.2$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J = 5.2, 17.2$  Hz), 3.40 (6H, s), 4.46 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 4.81 (1H, quint,  $J = 4.6$  Hz), 6.20 (1H, tm,  $J = 3.6$  Hz), 6.80 (1H, dm,  $J = 2.4$  Hz), 6.97 (1H, m); MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ [ $\text{M}-\text{H}$ ]: 237, found 237.



Methyl (5*R*)-5-(2-cyano-1*H*-pyrrol-1-yl)-6,6-dimethoxy-3-oxohexanoate (**94**).

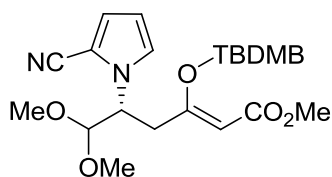
化合物 **93** (430 mg, 1.76 mmol) に THF 8.8 ml と *N,N'*-Carbonyldiimidazole 371 mg (2.29 mmol) を加え、1 時間攪拌した。Et<sub>3</sub>N 0.32 ml (2.3 mmol), MgCl<sub>2</sub> 218 mg (2.29 mmol), potassium methyl malonate 412 mg (2.64 mmol) を加え、更に 24 時間攪拌した。10% NH<sub>4</sub>Cl aq. を加え、AcOEt で抽出した。brine で洗浄、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製(Hex:AcOEt 2:1)し、470 mg の無色油状物を得た。収率 91% (3 steps)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.23 (1H, dd, *J* = 7.8, 17.8 Hz), 3.29 (1H, dd, *J* = 6.0, 17.8 Hz), 3.38 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.47 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.85-4.95 (1H, m), 6.18 (1H, dd, *J* = 3.0, 3.8 Hz), 6.79 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.8 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.0 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>[M+Na]: 317, found 317.



Methyl

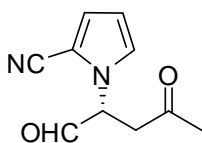
2-((4*R*)-4-(2-cyano-1*H*-pyrrol-1-yl)-5-methoxydihydrofuran-2(3*H*)-ylidene)acetate (diastereomeric mixture) (**96**).

化合物 **94** 442 mg (1.50 mmol) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を加えて氷冷し、TFA 0.56 ml (7.5 mmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq. を加えた。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 2:1)で精製し、158 mg の無色油状物を得た。収率 40%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (major diastereomer) δ 3.49 (3H, s), 3.5-3.6 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.94 (1H, dd, *J* = 2.4, 6.0 Hz), 5.26 (1H, s), 5.55-5.65 (1H, m), 6.22 (1H, dd, *J* = 2.8, 4.4 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz). (minor diastereomer) 3.4-3.6 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.9-5.0 (1H, m), 5.40 (1H, d, *J* = 4.4 Hz), 5.51 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.24 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.6 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 1.4, 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 1.4, 2.8 Hz).



Methyl (2*Z*, 5*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-(2-cyano-1*H*-pyrrol-1-yl)-6,6-dimethoxyhex-2-enoate (**97**).

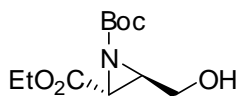
化合物 **94** 100 mg (0.340 mmol) を CH<sub>3</sub>CN 1.7 ml に溶解させ、Et<sub>3</sub>N と *tert*-butyldimethylchlorosilane を加えた。室温で 10 分間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、138 mg の無色油状物を得た。収率 99 %。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (major diastereomer) δ 0.17(6H, s), 0.92 (9H, s), 2.99 (1H, dd, *J*= 4.2, 14.4 Hz), 3.38 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.90 (1H, dd, *J*= 11.2, 14.4 Hz), 4.40 (1H, d, *J*= 4.2 Hz), 4.78 (1H, dt, *J*= 4.2, 11.2 Hz), 5.09 (1H, d, *J*= 0.4 Hz), 6.13 (1H, dd, *J*= 2.8, 4.0 Hz), 6.74 (1H, dd, *J*= 1.4, 2.8 Hz), 7.12 (1H, dd, *J*= 1.4, 2.8 Hz).



1-((2*R*)-1,4-Dioxopent-2-yl)-1*H*-pyrrole-2-carbonitrile (**98**).

化合物 **94** (59 mg, 0.20 mmol) に acetone 1 ml, H<sub>2</sub>O 1 ml, *p*TsOH.H<sub>2</sub>O 5.7 mg (0.030 mmol) を加え 12 時間加熱還流した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。31 mg の淡茶色の油状物を得た。収率 81%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.24 (3H, s), 3.14 (1H, dd, *J*= 6.4, 18.4 Hz), 3.45 (1H, dd, *J*= 6.0, 18.4 Hz), 5.34 (1H, t, *J*= 6.0 Hz), 6.29 (1H, dd, *J*= 3.0, 4.0 Hz), 6.91 (1H, dd, *J*= 1.4, 4.0 Hz), 6.93 (1H, dd, *J*= 1.4, 3.0 Hz), 9.73 (1H, s).

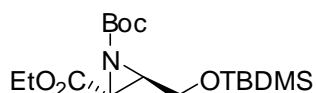


1-*tert*-Butyl (2*R*, 3*R*)-2-ethyl 3-(hydroxymethyl)aziridine-1,2-dicarboxylate (**103**).

*p*TsONHBoc 9.85 g (34.3 mmol) に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10.9 g (103 mmol), 触媒 **74** (1.26 g, 3.43 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 172 ml を混合した。化合物 **101** (6.60 g, 37.9 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 150 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。水を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。粗化合物 **102** として 11.7 g の黄色油状物を得た。全量を EtOH 90 ml に溶解させ、氷浴で冷却した。NaBH<sub>4</sub> 1.3 g (34.3 mmol) を加え、1 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 3:1 then 1:1)

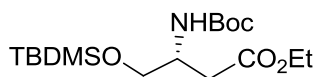
で精製し、化合物 **103** を 7.63 g の黄色油状物として得た。収率 91%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.47 (9H, s), 3.02 (1H, dt,  $J = 4.4$ , 2.8 Hz), 3.08 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 3.68 (1H, brd,  $J = 12.4$  Hz), 3.98 (1H, brd,  $J = 12.4$  Hz), 4.15-4.3 (2H, m).



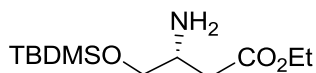
1-*tert*-Butyl (2*R*,3*R*)-2-ethyl 3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)aziridine-1,2-dicarboxylate (**104**).

化合物 **103** (7.25 g, 29.5 mmol) を DMF 60 ml に溶解させ、1*H*-imidazole 2.41 g (35.4 mmol) を加えた。氷冷下 *tert*-butyldimethylchlorosilane (4.90 g, 32.5 mmol) の DMF 溶液を滴下して加え、その後室温で 1 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄した。脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、9.04 g の無色油状物を得た。収率 85%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.0065 (3H, s), 0.0072 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.32 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.47 (9H, s), 2.94 (1H, dt,  $J = 2.4$ , 3.6 Hz), 3.00 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 4.0$ , 11.6 Hz), 3.87 (1H, dd,  $J = 4.0$ , 11.6 Hz), 4.15-4.3 (2H, m).



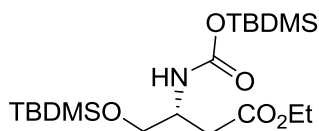
Ethyl (3*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanoate (**105**).

Sm, turnings 2.51 g (16.7 mmol) に THF 33ml を加え、氷冷した。diiodomethane (1.1 ml, 13.9 mmol) を一度に加え、氷冷下で 1 時間、ついで室温で 1 時間攪拌した。再度氷冷し *N,N*-dimethylaminoethanol 2.8 ml (27.8 mmol) と原料 **104** (2.00 g, 5.56 mmol) の THF 溶液(11 ml) を 15 分かけて滴下して加え、その後 30 分間攪拌を続けた。飽和  $\text{NaHCO}_3$  aq. を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄した。脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、1.83 g の無色油状物を得た。収率 91%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.042 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.44 (9H, s), 2.5-2.65 (2H, m), 3.62 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 10.0 Hz), 3.68 (1H, dd,  $J = 3.6$ , 10.0 Hz), 4.03 (1H, brs), 4.13 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 5.09 (1H, brd,  $J = 7.6$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Sn}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 382, found 382.



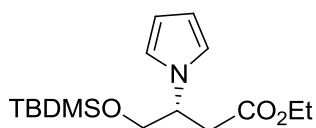
Ethyl (3*R*)-3-amino-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)butanoate (**106**).

化合物 **105** (339 mg, 0.938 mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3.1 ml に溶解させ、2,6-lutidine (0.16 ml, 1.41 mmol)を加えた。氷冷下 TBDMSOTf (0.16 ml, 1.41 mmol)を加え室温で 1.5 時間攪拌した。EtOH 3ml, citric acid 100 mg を加え、室温で 11 時間攪拌した。brine を加え、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH 10:1)で精製し、360 mg の粗生成物を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.093 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.28 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 5.2, 18.0 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 6.8, 18.0 Hz), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.20 (2H, t, *J* = 7.2 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]: 284, found 284.



Ethyl (3*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)carbonylamino)butanoate (**108**).

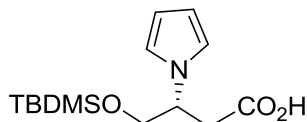
化合物 **105** (339 mg, 0.938 mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3.1 ml に溶解させ、2,6-lutidine (0.16 ml, 1.41 mmol)を加えた。氷冷下 TBDMSOTf (0.16 ml, 1.41 mmol)を加え室温で 1.5 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、351 mg の無色油状物を得た。収率 89%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.044 (6H, s), 0.26 (6H, s), 0.89 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.21 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.52 (1H, dd, *J* = 6.6, 15.8 Hz), 2.58, (1H, dd, *J* = 5.8, 15.8 Hz), 3.5-3.7 (2H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 4.09 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.21 (1H, brd, *J* = 8.8 Hz).



Ethyl (3*R*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(1*H*-pyrrol-1-yl)butanoate (**107**).

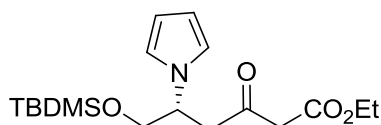
化合物 **108** (345 mg, 0.822 mmol)に toluene 3.5 ml, 水 3.5 ml, AcOH 1 ml を加えた。2,5-dimethoxytetrahydrofuran 0.16 ml (1.2 mmol)を加え、70 °Cで 30 分攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出した。水, 飽和 NaHCO<sub>3</sub>aq., brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し濃縮した。カラムクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、215 mg の無色油状物を得た。収率 84%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ -0.011 (3H, s), -0.004 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.20 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.76 (1H, dd, *J* = 8.0, 16.0 Hz), 2.97 (1H, dd, *J* = 6.4, 16.0 Hz), 3.78 (1H, dd, *J* = 5.6, 10.2 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 4.8, 10.2 Hz), 4.09 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.10

(1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 6.12 (2H, t,  $J = 2.0$  Hz), 6.72 (2H, t,  $J = 2.0$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{16}H_{29}NO_3SiNa$  [M+Na]: 334, found 334.



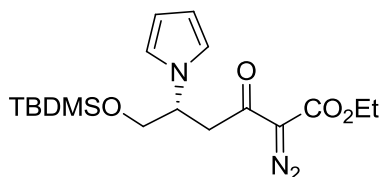
(3*R*)-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-(1*H*-pyrrol-1-yl)butanoic acid (**109**).

化合物 **107** (190 mg, 0.610 mmol)に EtOH 2.4 ml, H<sub>2</sub>O 1.2 ml, LiOH 128 mg(3.1 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。H<sub>2</sub>O 10ml と 1N-HCl 5 ml を加え AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 1:1)で精製し、136 mg の無色油状物を得た。収率 78%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  -0.02 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.82 (1H, dd,  $J = 8.0, 16.4$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 6.4, 16.4$  Hz), 3.78 (1H, dd,  $J = 5.8, 10.2$  Hz), 3.85 (1H, dd,  $J = 4.8, 10.2$  Hz), 4.45-4.55 (1H, m), 6.13 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.72 (2H, t,  $J = 2.2$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{14}H_{25}NO_3SiNa$  [M+Na]: 284, found 284.



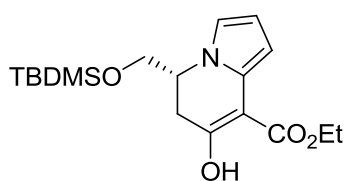
Ethyl (5*R*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-oxo-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoate (**110**).

化合物 **109** (130 mg, 0.457 mmol)に THF 2.3 ml, CDI 111 mg (0.686 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。MgCl<sub>2</sub> 65 mg (0.686 mmol), potassium monoethyl malonate 117 mg (0.686 mmol), Et<sub>3</sub>N 0.096 ml (0.686 mmol)を加え室温で24時間攪拌した。10%NH<sub>4</sub>Cl aq.を加え AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、150 mg の無色油状物を得た。収率 93%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  -0.024 (3H, s), 0.005 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.26 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J = 7.2, 17.4$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J = 6.6, 17.4$  Hz), 3.78 (1H, dd,  $J = 5.4, 10.2$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J = 4.8, 10.2$  Hz), 4.5-4.6 (1H, m), 6.12 (2H, t,  $J = 1.8$  Hz), 6.71 (2H, t,  $J = 1.8$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{18}H_{31}NO_4SiNa$  [M+Na]: 376, found 376.



Ethyl (5*R*)-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-diazo-3-oxo-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoate (**111**).

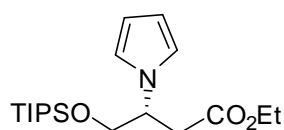
化合物 **110** (44.3 mg, 0.125 mmol) に CH<sub>3</sub>CN 1.2 ml, Et<sub>3</sub>N 0.035 ml (0.25 mmol), dodecylbenzenesulfonyl azide 53 mg (0.15 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 3:1)で精製し、36.3 mg の無色油状物を得た。収率 77%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ -0.026 (3H, s), -0.013 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.32 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.36 (1H, dd, *J* = 6.0, 17.0 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 8.0, 17.2 Hz), 3.81 (2H, ddd, *J* = 5.6, 10.0, 14.0 Hz), 4.29 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.6-4.75 (1H, m), 6.10 (2H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.73 (2H, t, *J* = 2.0 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si[M+Na]: 402, found 402.



(*R*)-Ethyl

5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-7-hydroxy-5,6-dihydroindolizine-8-carboxylate (**113**).

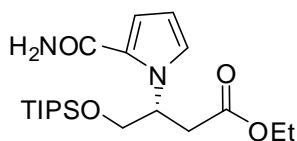
化合物 **111** (30.0 mg, 0.0790 mmol) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.6 ml と Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> 3.5 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、27.0 mg の無色油状物を得た。収率 97%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ -0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.88 (9H, s), 2.76 (1H, dd, *J* = 2.8, 17.2 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 6.4, 17.2 Hz), 3.60 (1H, dd, *J* = 8.4, 10.0 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.25-4.50 (2H, m), 6.12 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.2 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.8 Hz), 12.71 (1H, brs).



(*R*)-Ethyl 3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-4-(triisopropylsilyloxy)butanoate (**115**).

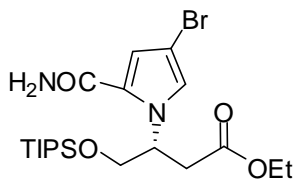
化合物 **114** (70 mg, 0.355 mmol) に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 ml, *i*Pr<sub>2</sub>EtN 0.074 ml (0.43 mmol) を加え氷冷した。TIPSOTf 0.12 ml (0.43 mmol) を加え 30 分間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を加え AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1)で精製し、125 mg の無色油状物を得た。収率 99%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.95-1.1 (21H, m), 1.19 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.78 (1H, dd, *J* = 8.2, 16.0 Hz), 3.05 (1H, dd, *J* = 6.0, 16.0 Hz), 3.87 (1H, dd, *J* = 6.0, 10.0 Hz), 3.95 (1H, dd, *J* = 4.8, 10.0 Hz), 4.09 (1Hx2, q, *J* = 7.2 Hz), 4.53 (1H, ddt, *J* = 4.8, 8.2, 6.0 Hz), 6.12 (2H, t, *J* = 2.2 Hz), 6.73 (2H, t, *J* = 2.2 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>SiNa [M+Na]: 376, found

376.



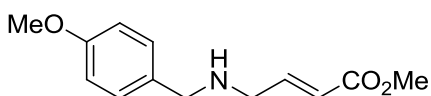
(*R*)-Ethyl 3-(2-carbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-(triisopropylsilyloxy)butanoate (**116**)

化合物 **115** (1.8 g, 4.7 mmol)を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.3 ml)に溶解させ、氷冷した。trichloroacetonitrile (0.79 ml, 6.5 mmol)を加え、室温で 19 時間攪拌した。得られた溶液に Et<sub>3</sub>N (2.0 ml, 14 mmol)と EtOH 9.3 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq. で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 1:1)で精製し、1.4 g の無色油状物を得た。収率 77%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.95-1.15 (21H, m), 1.18 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.94 (1H, dd, *J* = 8.2, 16.0 Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.0 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 4.0, 10.4 Hz), 4.0-4.15 (3H, m), 5.53 (2H, br), 5.75-5.85 (1H, m), 6.11 (1H, dd, *J* = 2.8, 4.0 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 1.6, 2.8 Hz).



(*R*)-Ethyl 3-(4-bromo-2-carbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-4-(triisopropylsilyloxy)butanoate (**118**).

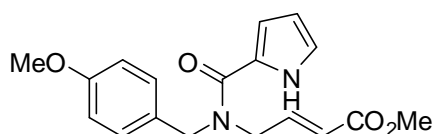
化合物 **116** (77.7 mg, 0.196 mmol)に THF 1 ml と MeOH 1 ml を加え、-40°C に冷却した。1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (36.0 mg, 0.127 mmol)を加え、30 分攪拌した。10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> aq. を加え、AcOEt で抽出した。brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 2:1)で精製し、51 mg の無色油状物を得た。収率 55%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0.95-1.05 (21H, m), 1.19 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 8.4, 16.4 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.4 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 3.6, 10.4 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 3.6, 10.4 Hz), 4.09 (1H, dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz), 4.10 (1H, dd, *J* = 7.2, 14.4 Hz), 5.6 (2H, br), 5.78 (1H, ddt, *J* = 6.8, 3.6, 8.4 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 1.8 Hz).



(*E*)-Methyl 4-(4-methoxybenzylamino)but-2-enoate (**119**).

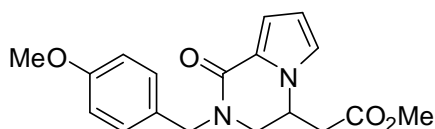
4-methoxybenzylamine 11.5 g (83.8 mmol), THF 40 ml, *i*Pr<sub>2</sub>EtN 5.8 ml (34 mmol)を混合

した。ethyl 4-bromocrotonate 5.32 g (29.7 mmol)の THF 溶液(30 ml)を、内温 35 度以下に保てる速度で滴下して加え、その後 1 時間室温で攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 1:1 → AcOEt → AcOEt:MeOH 20:1)で精製し、5.52 g の黄色の油状物を得た。収率 79%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.43 (2H, dt, *J* = 5.6, 0.8 Hz), 3.75 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.03 (1H, dt, *J* = 15.6, 0.8 Hz), 6.82 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.85 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.88 (1H, s), 7.03 (1H, dt, *J* = 15.6, 5.6 Hz).



(*E*)-Methyl 4-(*N*-(4-methoxybenzyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)but-2-enoate (**120**).

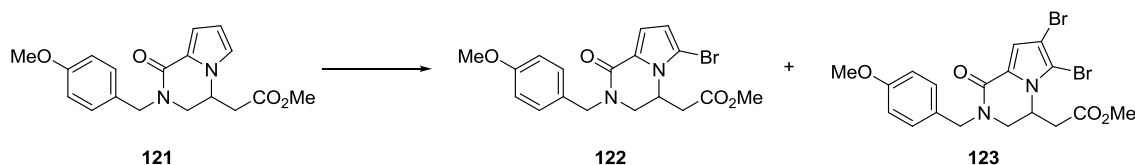
化合物 **119** (5.52 g, 23.5 mmol), 1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid 2.88 g (25.9 mmol), HOBt·H<sub>2</sub>O 4.32 g (28.2 mmol), DMF (47 ml)を混合し、WSC 5.38 g (28.2 mmol)を加えた。室温で 2 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1 → 1:1)で精製し、6.25 g の黄色の油状物を得た。収率 74%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 4.76 (2H, brs), 5.95 (1H, brd, *J* = 14.8 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 6.4-6.5 (1H, m), 6.89 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (1H, dt, *J* = 1.2, 2.4 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.20 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 9.51 (1H, brs); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]: 351, found 351.



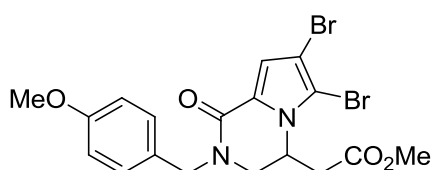
Methyl

2-(2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetate (**121**).

原料 **120** (6.25 g, 17.4 mmol) を DMF 35 ml に溶解させ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 240 mg (1.74 mmol)を加え室温で 30 分間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。6.30 g の微黄色の油状物を得た。収率定量的。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ 2.52 (1H, dd, *J* = 7.8, 16.8 Hz), 2.59 (1H, dd, *J* = 6.0, 16.8 Hz), 3.35 (1H, dd, *J* = 2.7, 12.9 Hz), 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (1H, dd, *J* = 4.2, 12.9 Hz), 4.28 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.55-4.6 (1H, m), 5.01 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 2.4, 3.6 Hz), 6.73 (1H, dd, *J* = 1.2, 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.96 (1H, dd, *J* = 1.2, 3.6 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]: 351, found 351.



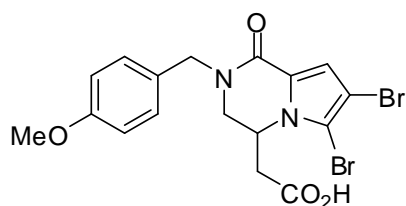
化合物 **121** (4.00 g, 11.2 mmol) を THF 20 ml, MeOH 20 ml を加え、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却した。dibromatin 1.92 g (6.72 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応液を 10%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  aq. に注ぎ、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 4:1 $\rightarrow$ 3:2)で精製し、monobromo 体 **122** 2.80 g (収率 61%) と dibromo 体 **123** 1.61 g (収率 30%) を得た。



Methyl

2-(6-bromo-2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetate (**123**).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.42 (1H, ddd,  $J=1.2, 3.5, 16.9$  Hz), 2.52 (1H, dd,  $J=10.8, 16.9$  Hz), 3.53 (3H, s), 3.53 (1H, dd,  $J=1.2, 13.6$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.82 (1H, ddd,  $J=1.2, 2.8, 13.6$  Hz), 4.16 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.07 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.27 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]: 429, found 429.

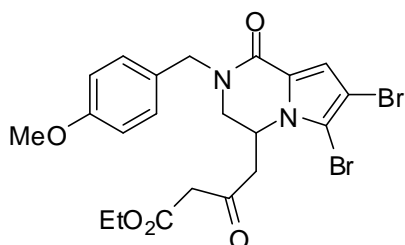


2-(6,7-Dibromo-2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetic acid (**124**).

化合物 **123** (1.60 g, 3.29 mmol) に MeOH 10 ml と 1N-NaOH 10 ml を加え、1 時間加熱還流させた。MeOH をロータリーエバポレーターで留去し 1N-HCl 20 ml と AcOEt 1 ml を加えた。析出晶を濾取し、水で洗浄した。温風乾燥し、1.53 g の無色個体を得た。収率 98%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.51 (1H, ddd,  $J=1.2, 3.2, 17.2$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J=10.8, 17.2$  Hz), 3.58 (1H, dd,  $J=1.4, 13.4$  Hz), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, ddd,  $J=1.4, 4.4, 13.4$  Hz), 4.29 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 4.96 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$

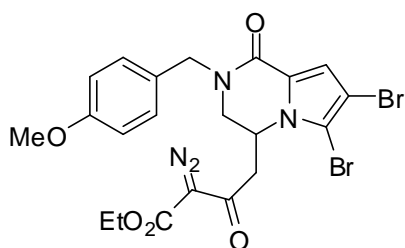
H<sub>z</sub>), 7.03 (1H, s), 7.22 (2H, d, *J* = 8.6 Hz); MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M - CO<sub>2</sub>H]: 425, found 425.



Ethyl

4-(6,7-dibromo-2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)-3-oxobutanoate (**125**).

化合物 **124** (1.40 g, 2.97 mmol)を THF 14.9 ml に溶解させ、*N,N*-carbonyldiimidazole 626 mg を室温で加えた。1.5 時間攪拌後、potassium ethyl malonate 657 mg (3.86 mmol)と MgCl<sub>2</sub> 368 mg (3.86 mmol)を加え、更に 7 時間攪拌した。10% NH<sub>4</sub>Cl を加え AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 2:1→3:2)で精製し、1.50 g の無色油状物を得た。収率 93%。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.62 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 10.8, 18.4 Hz), 2.97 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.08 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 1.4, 13.4 Hz), 3.80 (3H, s), 3.85 (1H, ddd, *J* = 1.8, 4.2, 13.4 Hz), 4.11 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.18 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.04 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, d, *J* = 8.6 Hz). MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]: 562, found 562.

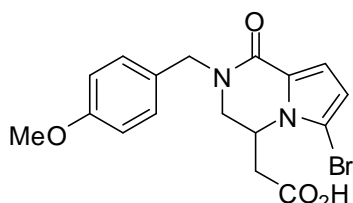


Ethyl

2-diazo-4-(6,7-dibromo-2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)-3-oxobutanoate (**126**).

化合物 **125** (1.48 g, 2.73 mmol)に CH<sub>3</sub>CN 14 ml と *p*-dodecylbenzenesulfonyl azide (1.15 g, 3.28 mmol)を加えた。Et<sub>3</sub>N 0.76 ml (5.46 mmol)を室温で加え 30 分間攪拌した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt 2:1→1:1)で精製し、1.35 g の無色固体を得た。収率 87%。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.73 (1H,

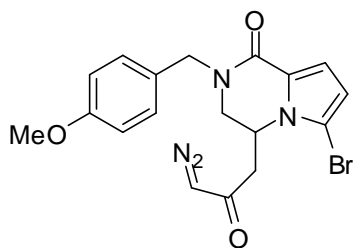
ddd,  $J = 1.6, 2.8, 18.8$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J = 11.2, 18.8$  Hz), 3.53 (1H, dd,  $J = 1.2, 13.6$  Hz), 3.80 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J = 1.6, 4.0, 13.6$  Hz), 4.28 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.31 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.02 (1H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{21}H_{20}Br_2N_4O_5Na$  [ $M+Na$ ]: 589, found 589.



2-(6-Bromo-2-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetic acid (**128**).

化合物 **122** (2.80 g, 6.88 mmol) に MeOH 21 ml, 1N-NaOH 21 ml を加え、2 時間加熱還流させた。MeOH をロータリーエバポレーターで留去し 1N-HCl 30 ml と AcOEt 1 ml を加えた。析出晶を濾取し、水で洗浄した。温風乾燥し、2.44 g の無色個体を得た。収率 90%。

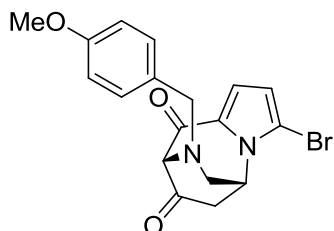
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.51 (1H, ddd,  $J = 1.4, 3.4, 17.4$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J = 10.6, 17.4$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 1.4, 13.4$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J = 2.8, 13.4$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.64 (1H, dt,  $J = 10.6, 3.4$  Hz), 4.90 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{16}H_{16}BrN_2O_2$  [ $M - CO_2H$ ]: 347, found 347.



6-Bromo-4-(3-diazo-2-oxopropyl)-2-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-1(2H)-one (**129**).

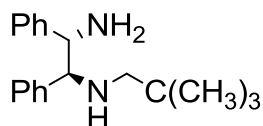
化合物 **128** (322 mg, 0.819 mmol) を  $CH_2Cl_2$  3 ml に懸濁させ、oxalyl chloride 0.027 ml (0.314 mmol) を室温で加えた。1 時間加熱還流させ、反応液を濃縮した。残渣を  $CH_2Cl_2$  3 ml に溶解させ、氷冷下 trimethylsilyldiazomethane (2 M in  $Et_2O$ ) を加え 40 分間攪拌した。反応液を濃縮しシリカゲルクロマトグラフィー (Hex:AcOEt 2:1) で精製し、210 mg の無色の油状物を得た。収率 61%。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.41 (2H, s), 3.51 (1H, dd,  $J = 1.2, 13.2$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.84 (1H, dd,  $J = 3.6, 13.2$  Hz), 4.03 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 4.65 (1H, s), 4.7-4.8 (1H, m), 5.16 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.6$

Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz); MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{18}H_{17}BrN_4O_3Na$   $[M+Na]$ : 439, found 439.



**130**

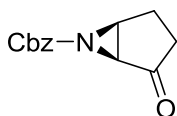
化合物 **129** (52.7 mg, 0.134 mmol) を  $CH_2Cl_2$  34 ml に溶解させ、 $Rh_2(tpa)_4$  (3.9 mg, 0.00268 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。18 mg の無色油状物として化合物 **130** が得られた。収率 34%。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.71 (1H, ddd,  $J = 3.2, 1.8, 17.8$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 3.2, 17.8$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 5.2, 12.0$  Hz), 3.68 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 4.11 (1H, s), 5.29 (1H, dm,  $J = 5.2$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 Hz)  $\delta$  40.6, 51.3, 54.6, 55.3, 58.4, 79.1, 110.5, 113.9, 114.2, 118.6, 128.5, 130.2, 132.2, 159.2, 180.6, 201.5; MS (ESI-TOF); calcd for  $C_{18}H_{17}BrN_2O_3Na$   $[M+H]$ : 389, found 389.



(1*S*,2*S*)-*N*-neopentyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (**138e**)

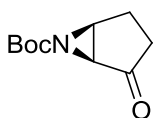
Pivalaldehyde (1.2 mL, 11 mmol) was added to a solution of (1*S*,2*S*)-DPEN (2.12 g, 10.0 mmol) in methanol (20 mL) at room temperature. After stirring for 1h, the reaction mixture was cooled to 0°C and  $NaBH_4$  (1.51 g, 20.0 mmol) was added portionwise. The mixture was stirred at 23°C for 1.5 h and quenched with water (100 mL). The precipitates were collected by filtration. The product was air-dried at 65°C to give the title compound as white amorphous powder (2.45 g, 87% yield). The data of  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR spectra were consistent with those in the literature.<sup>40)</sup>

### Typical procedure of asymmetric aziridination.



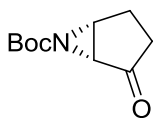
Benzyl (1*S*,5*S*)- 2-oxo-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (**135b**).

To a stirred mixture of **138e** (560 mg, 2.00 mol), benzoic acid (1.22 g, 10.0 mmol), sodium hydrogen carbonate (4.20 g, 50.0 mmol) and *p*TsONHCbz (3.21 g, 10.0 mmol) in chloroform (100 ml) at room temperature was added 2-cyclopenten-1-one (2.5 ml, 30 mmol). After stirring the mixture for 40 h, the mixture was quenched with water. The whole was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The resulting yellow oil was purified by column chromatography (eluent; *n*-hexane:EtOAc = 3:1) to give 1.74 g of the title compound as a yellow oil (75% yield, 95% ee): [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>19</sup>+64.0 (*c* 1.15 MeOH); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3904, 3871, 3854, 3840, 3802, 3752, 3736, 3712, 3691, 3677, 3650, 3629, 3620, 3568, 1717, 1653, 1558, 1541, 1522, 1507, 1473, 1457, 1396, 1324, 1266, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.65-1.79 (1H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.43 (1H, dd, *J* = 9.2, 12.4 Hz), 3.08 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.44 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 5.15 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  21.3, 31.0, 43.9, 44.0, 68.7, 128.59, 128.62, 128.64, 135.1, 159.3, 207.0; HRMS (ESI-TOF); calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]: 254.0895, found 254.0888; The enantiomeric excess was determined by the HPLC analysis (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 214 nm, retention times; 11.5 min (minor), 13.2 min. (major), 95% ee). The enantiomer *ent*-**135b** was prepared in 59% yield with 59% ee by using (1*R*,2*R*)-DPEN as a catalyst .



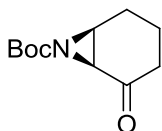
*tert* Butyl (1*S*,5*S*)- 2-oxo-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (**135a**).

Prepared by typical procedure: 89% yield; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1.47 (9H, s), 1.9-2.0 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 3.01 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.39 (1H, dt, *J* = 0.8, 2.8 Hz); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.(DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 0.75 mL/min,  $\lambda$  = 214 nm, retention times; 8.6 min. (major), 8.0 min. (minor), 88% ee).



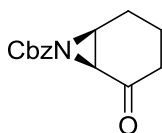
*tert*-Butyl (1*R*,5*R*)-2-oxo-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (**ent-135a**).

Prepared by typical procedure using (*R*, *R*)-DPEN as a catalyst.: 81% yield; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.47 (9H, s), 1.9-2.0 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 3.01 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.39 (1H, dt, *J* = 0.8, 2.8 Hz); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.(DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 0.75 mL/min, λ = 214 nm, retention times; 8.0 min. (major), 8.6 min. (minor), 71% ee).



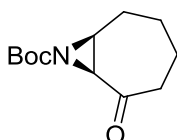
*tert*-Butyl (1*S*,6*S*)-2-oxo-7-azabicyclo[4.1.0]heptane-7-carboxylate (**136a**).

Prepared by typical procedure: 80% yield; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.45 (9H, s), 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.89 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.0-3.1 (1H, m). The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.(DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 95:5, flow rate = 0.75 mL/min, λ = 214 nm, retention times; 9.8 min. (major), 10.5 min. (minor), 97% ee).



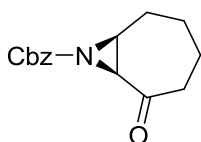
Benzyl (1*S*,6*S*)-2-oxo-7-azabicyclo[4.1.0]heptane-7-carboxylate (**136b**).

Prepared by typical procedure: 84% yield; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.6-1.7 (1H, m), 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.50 (1H, dt, *J* = 4.8, 17.6 Hz), 2.99 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.1-3.2 (1H, m), 5.13 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.16 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 7.3-7.4 (5H, m); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis.(DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 80:20, flow rate = 0.75 mL/min, λ = 214 nm, retention times; 10.0 min. (major), 12.4 min. (minor), 97% ee).



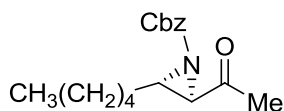
*tert*-Butyl (1*S*,7*S*)-2-oxo-8-azabicyclo[5.1.0]octane-8-carboxylate (**148a**).

Prepared by typical procedure: 91% yield;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.8-1.0 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-1.85 (4H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.03 (1H, dd,  $J = 1.6, 6.8$  Hz); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 95:5, flow rate = 0.3 mL/min,  $\lambda = 214$  nm, retention times; 22.3 min. (major), 22.9 min. (minor), 92% ee).



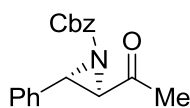
Benzyl (1*S*,7*S*)-2-oxo-8-azabicyclo[5.1.0]octane-8-carboxylate (**148b**).

Prepared by typical procedure: 83% yield;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -73.5$  ( $c$  1.155 MeOH).; IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3854, 3750, 3650, 2934, 1731, 1700, 1456, 1275, 1230, 1211, 1105, 1048, 744, 698  $\text{cm}^{-1}$ .;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.90-1.05 (1H, m), 1.55-1.90 (4H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.74 (1H, dt,  $J = 3.6, 11.2$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 4.8, 6.8$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 5.14 (2H, s), 7.30-7.40 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  23.4, 23.6, 27.6, 40.3, 40.9, 47.2, 68.6, 128.3, 128.5, 128.6, 135.3, 161.7, 208.6; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]$ : 282.1106, found 282.1111.; The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis in comparison with *ent*-**148b**, which was prepared by using (*R*, *R*)-DPEN as a catalyst. (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 80:20, flow rate = 0.75 mL/min,  $\lambda = 214$  nm, retention times; 7.9 min. (major), 9.6 min. (minor), 94% ee).



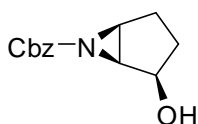
Benzyl (2*R*,3*S*)-2-acetyl-3-phenylaziridine-1-carboxylate (**149**).

Prepared by typical procedure: 99% yield;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 4.8$  Hz), 1.2-1.5 (7H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 3.05 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.2-7.4 (5H, m); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 90:10, flow rate = 0.75 mL/min,  $\lambda = 214$  nm, retention times; 7.9 min. (major), 8.9 min. (minor), 76% ee).



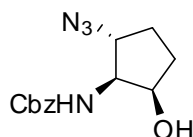
Benzyl (2*R*,3*S*)-2-acetyl-3-phenylaziridine-1-carboxylate (**150**).

Prepared by typical procedure: 51% yield; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.36 (3H, s), 3.35 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.73 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.09 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.2-7.4 (10H, m); The enantiomeric excess was determined by HPLC analysis. (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane:2-propanol = 80:20, flow rate = 1 mL/min, λ = 214 nm, retention times; 11.5 min. (major), 9.1 min. (minor), 24% ee).



Benzyl (1*S*,2*R*,5*S*)-2-hydroxy-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (**160**).

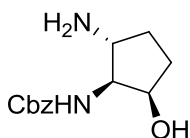
The ketone **135b** (445 mg, 1.93 mmol) in MeOH (4.0 ml) was cooled to 0 °C in an ice bath and NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0.96 mmol) was added. After stirring the mixture for 15 min, the reaction mixture was quenched with water. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The resulting crude product (430 mg, 96%) was used for the next step without further purification: [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +17.9 (*c* 0.90, MeOH, 95% ee); IR(neat) λ<sub>max</sub> 2950, 1712, 1452, 1392, 1325, 1263, 1184, 1101, 1072, 1006, 750, 698, 601, 541, 461 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1.03 (1H, ddt, *J* = 8.4, 10.7, 13.5 Hz), 1.71 (1H, ddt, *J* = 2.6, 8.6, 13.5 Hz), 1.98 (1H, dt, *J* = 8.2, 14.0 Hz), 2.12 (dd, *J* = 8.2, 14.0 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 2.99 (1H, dd, *J* = 2.7, 3.9 Hz), 3.11 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.9 Hz), 4.28-4.40 (1H, m), 5.14 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 7.3-7.4 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 25.3, 27.9, 42.2, 45.1, 68.4, 73.8, 128.4, 128.5, 128.6, 135.6, 162.9; MS (ESI-TOF); calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]: 256.0950, found 256.0899.



Benzyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-azido-5-hydroxycyclopentylcarbamate (**161**)

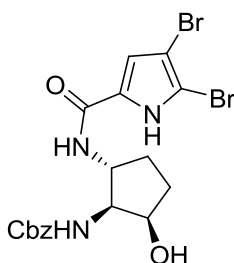
To a stirred solution of **160** (530 mg, 2.27 mmol) in MeOH (10 ml) was added AcOH (0.65 ml, 11 mmol), water (2 ml), and NaN<sub>3</sub> (443 mg, 6.81 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried

over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent, n-hexane:EtOAc = 2:1) to give the title compound as a white amorphous powder (487 mg, 78 % yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -29.0$  (*c* 0.208, MeOH, 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.5-1.8 (2H, m), 1.9-2.3 (3H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 4.24 (1H, s), 5.13 (2H, s), 5.36 (1H, s), 7.3-7.4 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  26.5, 30.6, 60.7, 64.7, 67.2, 71.2, 128.2, 128.3, 128.6, 136.2, 156.2; IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3854, 3676, 3650, 3366, 2099, 1698, 1521, 1260  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$  [M+Na]: 299.1120, found 299.1079.



Benzyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-amino-5-hydroxycyclopentylcarbamate (**163**).

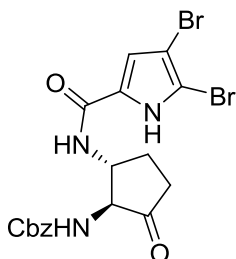
Azide **161** (409 mg, 1.48 mmol) was dissolved in MeOH (7.4 ml) and cooled to 0 °C in an ice bath.  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (35 mg, 0.148 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (56 mg, 1.48 mmol) were added successively. After stirring the mixture for 0.5 h, the mixture was diluted with water and EtOAc. The insoluble black powder was removed by filtration through celite. The filtrate was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to give a white amorphous powder. The resulting crude product **163** (359 mg, 97%) was used for the next step without further purification:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -61.0$  (*c* 1.045, MeOH, 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1.2-1.4 (1H, m), 1.5-1.7 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.3-7.5 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  30.2, 31.2, 56.1, 64.7, 67.6, 72.2, 128.96, 128.99, 129.5, 138.3, 159.0; IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3411, 3350, 2943, 1699, 1523, 1456, 1261, 1221, 1155, 1051, 1026, 914, 741, 700, 578  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  [M+Na]: 273.1215, found 273.1166.



Benzyl

(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)-5-hydroxycyclopentylcarbamate (**164**).

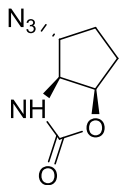
Amine **163** (378 mg, 1.51 mmol), 4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid (487 mg, 1.81 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (348 mg, 2.27 mmol) were dissolved in 7.5 ml of dichloromethane and cooled in an ice-bath. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (435 mg, 2.27 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 7 h. The mixture was treated with 1N-NaOH and extracted with EtOAc. The organic extract was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1, then EtOAc) to give the title compound **164** as a white amorphous powder (614 mg, 81% yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -56.7$  (*c* 0.76, MeOH, 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1.4-1.6 (1H, m), 1.6-1.8 (1H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.13 (1H, s), 4.2-4.5 (1H, m), 4.9-5.2 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.2-7.3 (5H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz)  $\delta$  27.7, 31.0, 53.9, 62.1, 67.6, 71.5, 100.0, 106.1, 114.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.4, 138.3, 158.9, 162.0; IR (neat)  $\lambda_{\text{max}}$  2947, 1699, 1631, 1562, 1523, 1415, 1323, 1230, 1028, 978, 823, 754, 696, 617, 542  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ : 521.9640, found 521.9679.



Benzyl (1*S*,2*R*)-2-(4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)-5-oxocyclopentylcarbamate (**165**).

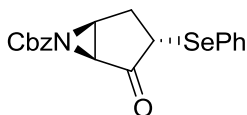
To a stirred solution of alcohol **164** (307 mg, 0.613 mmol) in DMSO (3.0 ml) was added IBX (257 mg, 0.919 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 14 h. The mixture was diluted with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq., and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent, *n*-hexane:EtOAc = 60:40 then EtOAc) to give the title compound as a white amorphous powder **165** (293 mg, 96% yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -37.2$  (*c* 0.20, MeOH, 95% ee);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.7-2.5 (4H, m), 3.90 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 4.2-4.7 (1H, m), 4.98 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.1-7.4 (5H, m), 7.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 12.74 (1H, s);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  24.8, 35.1, 50.6, 62.1, 65.5, 97.8, 104.7, 112.7, 127.6, 127.7, 128.0, 128.3, 136.9, 156.0, 158.8, 211.5; IR (neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3743, 2318, 1753, 1701, 1637, 1562, 1523, 1415, 1323, 1250,

1072, 976, 823, 756, 698  $\text{cm}^{-1}$ . MS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ : 519.9484, found 519.9503.



(3*aS*,4*R*,6*aR*)-4-azido-2-oxo-2,3,4,5,6,6*a*-hexahydrocyclopenta[d]oxazol-2-one (**162**)

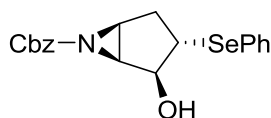
化合物 **160** (80 mg, 0.21 mmol)に DMF-水 (1.0 ml–0.5 ml) アジ化ナトリウム (65 mg, 1.0 mmol)を加え室温で 7 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、AcOEt で抽出し、brine で洗浄後、脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (Hex:AcOEt 7:3)で精製し、60 mg の無色油状物を得た。収率 88%。IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3269, 2098, 1735, 1241, 1073, 1073, 1000, 948, 831, 767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  1.94 (1H, dd,  $J = 4.8, 12.6$  Hz), 1.95–2.10 (2H, m), 2.13 (1H, dd,  $J = 5.4, 12.6$  Hz), 3.96 (H, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 5.13 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.53 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  27.5, 31.1, 61.9, 67.0, 81.5, 159.5. MS (EI); calcd for  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}-\text{CO}]$ :140, found 140.



Benzyl (1*S*,3*S*,5*S*)-2-oxo-3-(phenylselanyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate (**166**).

To a stirred solution of **135b** (1.43 g, 6.18 mmol) in toluene (31 ml) was added *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide (4.5 ml, 18 mmol) and DBU (0.18 ml, 1.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, and then cooled to  $-78^\circ\text{C}$  using a dry ice-acetone bath. PhSeCl (3.54 g, 18.5 mmol) in toluene (15 ml) was added dropwise over 20 min. and then stirred for 30 min. The reaction mixture was poured into sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 3:1) to give the title compound **166** (1.78 g, 75% yield) as a yellow oil:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +49.4$  ( $c$  0.60, MeOH, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3885, 3853, 3801, 3750, 3671, 3649, 1719, 1507, 1457, 1395, 1316, 1260, 1187, 741, 695  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2.12 (1H, ddd,  $J = 3.2, 8.4, 14.4$  Hz), 2.81 (1H, dd,  $J = 8.4, 14.4$  Hz), 3.17 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 3.25 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 3.31 (1H, t,  $J = 3.2$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.21–7.38 (8H, m),

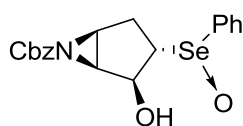
7.43-7.49 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  30.8, 40.4, 42.2, 42.8, 68.9, 127.0, 128.4, 128.7, 128.8, 129.2, 134.9, 135.1, 159.2, 203.8; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :410.0271, found 410.0292.



Benzyl

(1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-hydroxy-3-(phenylselenanyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate  
(168)

The selenide **166** (1.71 g, 4.43 mmol) in THF·H<sub>2</sub>O (22.2 ml·1.1 ml) was cooled to -78 °C in a dry ice-acetone bath and NaBH<sub>4</sub> (166 mg, 4.43 mmol) was added. After stirring the mixture for 30 min, the reaction mixture was quenched with water and allowed to warm to room temperature. The whole was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The resulting crude product (1.71 g, 99%) was used for the next step without further purification.:  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +43.8$  (*c* 0.515, MeOH, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3871, 3853, 3839, 3801, 3751, 3711, 3689, 3676, 3649, 3595, 3567, 1716, 1698, 1653, 1558, 1541, 1522, 1507, 1473, 1457, 1396, 1264, 741, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.84 (1H, ddd,  $J = 2.8, 10.4, 14.0\text{Hz}$ ), 2.45 (1H, brs), 2.52 (1H, dd,  $J = 7.6, 14.0\text{Hz}$ ), 2.83 (1H, dt,  $J = 10.4, 8.0\text{Hz}$ ), 2.97 (1H, dd,  $J = 2.4, 4.4\text{Hz}$ ), 3.13 (1H, dd,  $J = 2.8, 4.4\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, brs), 5.09 (1H, d,  $J = 12.4\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 12.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (8H, m), 7.45-7.60 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  34.0, 40.8, 42.0, 44.6, 68.5, 78.0, 127.5, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 135.4, 135.5, 162.4; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :412.0428, found 412.0443.

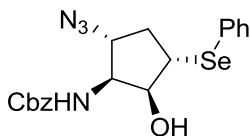


Benzyl

(1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-hydroxy-3-(phenylselenenyl)-6-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylate  
(171)

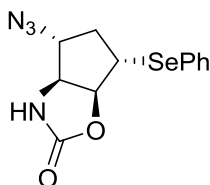
To a stirred solution of **168** (50 mg, 0.129 mmol) in THF (1.3 ml) at room temperature was added 30% hydrogen peroxide (44  $\mu\text{l}$ , 0.386 mmol). After stirring the mixture for 2 h, the mixture was quenched with water. The whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography (eluent;

EtOAc:MeOH = 2:1) to give 44 mg of the title compound as a colorless oil (84% yield). The diastereomeric ratio (7:1) was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis. : IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3057, 2958, 2245, 1712, 1577, 1442, 1387, 1313, 1255, 1174, 1103, 1070, 1028, 997, 906, 854, 806, 725, 690, 646, 592, 548, 470  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (major diastereomer) ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.64 (1H, dd,  $J = 7.6, 13.8$  Hz), 2.11 (1H, dt,  $J = 13.8, 2.9$  Hz), 2.70-2.85 (1H, m), 3.02 (1H, dd,  $J = 2.6, 4.4$  Hz), 3.24 (1H, dd,  $J = 2.9, 4.4$  Hz), 4.64 (1H, dd,  $J = 2.7, 8.1$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.26 (5H, m), 7.46 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (major diastereomer) ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  23.57, 40.95, 45.05, 60.61, 68.62, 77.24, 125.61, 128.47, 128.53, 128.55, 128.63, 129.67, 131.34, 135.33, 162.18; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{Se}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :428.0377, found 428.0349.



Benzyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-5-azido-2-hydroxy-3-(phenylselanyl)cyclopentylcarbamate (**169**)

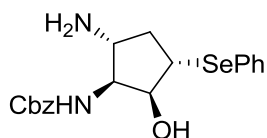
To a stirred solution of **168** (1.25 g, 3.22 mmol) in MeOH (10.7ml) was added AcOH (0.92 ml), water (2.1 ml), and  $\text{NaN}_3$  (1.05 g, 16.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 7 days. The mixture was diluted with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent, *n*-hexane:EtOAc = 2:1) to give the title compound **169** as a colorless oil (1.08 g, 78 % yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -53.9$  ( $c$  1.00, MeOH, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3393, 2101, 1698, 1520, 1259, 1052, 739, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.5-1.7 (2H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.66 (1H, dt,  $J = 14.4, 8.0$  Hz), 3.43 (1H, dt,  $J = 3.2, 8.0$  Hz), 3.6-3.9 (1H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 5.12 (2H, s), 4.6-5.4 (1H, m), 7.2-7.4 (8H, m), 7.5-7.6 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  34.4, 43.1, 58.5, 64.0, 67.2, 77.2, 128.18, 128.23, 128.3, 128.6, 129.4, 134.6, 135.3, 136.1, 156.1; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{SeNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :455.0598, found 455.0616.



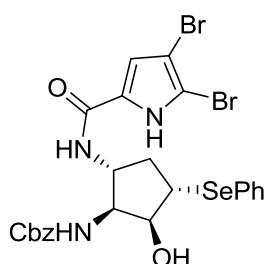
(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aS*)-4-azido-6-(phenylselanyl)hexahydro-2*H*-cyclopenta[d]oxazol-2-one (**170**)

To a stirred solution of **168** (80 mg, 0.21 mmol) in *N,N*-dimethylformamide- $\text{H}_2\text{O}$  (1.0

ml-0.5 ml) at room temperature was added sodium azide (65 mg, 1.0 mmol). After stirring the mixture for 7 h, the mixture was quenched with water. The whole was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (eluent: *n*-hexane:EtOAc = 7:3) to give 60 mg of the title compound **170** as a colorless oil (88% yield). :  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -60.4$  (*c* 1.445 MeOH 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3053, 1917, 2362, 2104, 1751, 1577, 1477, 1437, 1385, 1302, 1240, 1099, 1070, 1022, 947, 849, 766, 739, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  2.20 (1H, dm,  $J = 15.0$  Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J = 5.4, 6.9, 15.0$  Hz), 3.80 (1H, dm,  $J = 6.9$  Hz), 4.03 (1H, dt,  $J = 5.4, 1.5$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J = 1.5, 7.5$  Hz), 5.15 (1H, brs), 5.21 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  35.17, 44.29, 62.04, 67.50, 87.40, 128.13, 129.56, 129.68, 133.50, 158.15; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_2\text{Se}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ : 347.0023, found . 347.0002.



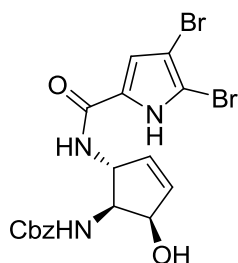
Benzyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-5-amino-2-hydroxy-3-(phenylselanyl)cyclopentylcarbamate (**173**). Azide **169** (1.08g, 2.50mmol) was dissolved in MeOH (12.5 mL) and cooled to  $-20$  °C in an ice-MeOH bath and  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (59 mg, 0.25mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (189 mg, 5.00 mmol) were added successively. After stirring the mixture for 1h, the mixture was diluted with water and EtOAc and allowed to warm to room temperature. The insoluble black powder was removed by filtration through celite. The filtrate was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* to give the title compound **173** as white amorphous powder (963 mg, 95% yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -67.0$  (*c* 0.805, MeOH, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3338, 1685, 1540, 1477, 1456, 1437, 1243, 1054, 735, 692  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1.35 (1H, dt,  $J = 13.8, 8.8$  Hz), 2.57 (1H, dt,  $J = 13.8, 7.6$  Hz), 3.20 (1H, dm,  $J = 8.8$  Hz), 3.41 (1H, dt,  $J = 3.6, 8.4$  Hz), 3.68-3.78 (1H, m), 4.19 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 5.29 (1H, brs), 7.25-7.38 (8H, m), 7.52-7.60 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  38.1, 43.9, 56.5, 61.1, 66.9, 76.7, 127.8, 128.0, 128.15, 128.18, 128.5, 129.20, 134.2, 136.3, 156.8; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaN}_2\text{O}_3\text{Se}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :429.0693, found 429.0691.



Benzyl

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-5-(4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)-2-hydroxy-3-(phenylselanyl)cyclopentylcarbamate (**172**)

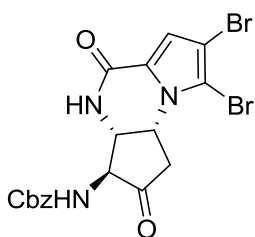
Amine **173** (300 mg, 0.74 mmol), 4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid (298 mg, 1.11 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (170mg, 1.11 mmol) were dissolved in 3.7 ml of dichloromethane and cooled in an ice-bath, and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (213 mg, 1.11 mmol) and DMAP (18 mg, 0.15 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The mixture was treated with 1N NaOH aq. and extracted with EtOAc. The organic extract was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (*n*-hexane:EtOAc = 4:1, then EtOAc) to give the title compound **172** as a colorless oil (383 mg, 79 % yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$   $-108.5$  (*c* 1.00, MeOH, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  1692, 1619, 1532, 1449, 1343, 1051, 979, 738, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  1.55 (1H, ddd,  $J = 7.2, 9.6, 14.2$  Hz), 2.67 (1H, dt,  $J = 14.2, 8.4$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.08 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 4.8, 10.4$  Hz), 4.44 (1H, ddd,  $J = 8.4, 9.6, 10.4$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 6.81 (1H, s), 7.2-7.4 (8H, m), 7.4-7.6 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100MHz)  $\delta$  35.7, 43.6, 53.7, 59.5, 67.6, 77.1, 100.0, 106.2, 114.7, 128.5, 128.6, 128.8, 129.4, 130.3, 131.3, 134.6, 138.2, 158.8, 161.9; HRMS (ESI-TOF); calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NaN}_3\text{O}_4\text{Se}$   $[\text{M}+\text{Na}]$ :677.9118, found 677.9117.



Benzyl

(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(4,5-dibromo-1*H*-pyrrole-2-carboxamido)-5-hydroxycyclopent-3-enylcarbamate (**41**)

Compound **172** (103 mg, 0.157 mmol) was dissolved in THF (1.6 mL) and pyridine (25  $\mu$ L, 0.31 mmol) was added at room temperature and 30% hydrogen peroxide (48  $\mu$ L, 0.47 mmol) was added. After stirring the mixture for 1h, the mixture was treated with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. and extracted twice with EtOAc. The organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the title compound **41** as amorphous powder (75 mg, 96% yield):  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  -200.9 (*c* 1.62, CHCl<sub>3</sub>, 95% ee); IR(neat)  $\lambda_{\text{max}}$  3311, 1698, 1635, 1559, 1521, 1455, 1338, 1050, 756 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  3.94 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.4-4.6 (1H, m), 4.9-5.1 (3H, m), 5.8-6.1 (2H, m), 6.7-6.9 (1H, m), 7.1-7.4 (5H, m); <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)  $\delta$  59.3, 60.9, 67.7, (68.2), 73.5, (73.9), 100.0, 106.2, (114.5), 114.7, 128.7, 128.8, 128.9, 129.4, (134.3), 134.5, (137.4), 137.6, 138.2, 158.8, 161.9. Minor carbon signals of two rotamers are listed in parenthesis. HRMS (ESI-TOF); calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>NaN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]:519.9484, found 519.9458.



Benzyl [(3*S*,3*aS*,9*aR*)-7,8-dibromo-2,5-dioxo-2,3,3*a*,4,5,9*a*-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl]carbamate (**174**).

A solution of the compound **41** (14 mg, 0.028 mmol) was dissolved in DMSO (0.5 ml) and IBX (16 mg, 0.056 mmol) was added. After stirring at room temperature for 17 h, *i*Pr<sub>2</sub>EtN (0.020 ml, 0.112 mmol) was added. After stirring for 2 h, the mixture was treated with sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. and extracted twice with EtOAc. The organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the title compound **174** as amorphous powder (9 mg, 65% yield). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  2.22 (1H, dd, *J* = 9.0, 19.4 Hz), 3.05 (1H, dd, *J* = 9.0, 19.4 Hz), 4.69 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.5-5.0 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.1-5.3 (1H, m), 7.2-7.5 (6H, m).

### Theoretical calculations

DFT calculations were carried out with Spartan '06 program. The geometry optimizations were carried out by using the B3LYP functional with 6-31G\* basis set.

#### Conformer (I)

ATOM	X	Y	Z
1 N	-1.027244	-0.293741	0.474286
2 C	-2.174769	-0.764313	0.879504
3 C	-3.368290	-0.799467	-0.035758
4 C	-4.712625	-1.832950	1.859140
5 C	-3.442954	-1.843665	2.651795
6 C	-2.279469	-1.314975	2.210800
7 C	-0.665349	0.252728	-0.847141
8 C	0.876349	-0.011589	-1.004203
9 C	-1.053988	1.719537	-0.995445
10 C	1.134204	-1.493140	-1.249024
11 C	1.312879	-2.411602	-0.205200
12 C	1.481370	-3.770732	-0.476839
13 C	1.468980	-4.231887	-1.794310
14 C	1.295459	-3.324914	-2.841068
15 C	1.132751	-1.966651	-2.567472
16 C	-1.253143	2.223167	-2.289195
17 C	-1.557663	3.569264	-2.485842
18 C	-1.672286	4.429414	-1.391450
19 C	-1.483232	3.935671	-0.100820
20 C	-1.176247	2.587425	0.097832
21 C	3.003721	0.428567	0.192187
22 C	3.659445	1.015040	1.462800
23 C	5.184186	0.854803	1.301153
24 C	3.326354	2.513212	1.611122
25 C	3.196815	0.247671	2.714963
26 H	-5.563269	-1.673662	2.531726
27 H	-1.385840	-1.335932	2.829052
28 H	-1.177713	-0.335539	-1.612075
29 H	1.177329	0.540371	-1.909127
30 H	1.358438	-2.061029	0.822476

31	H	1.633232	-4.468100	0.342297
32	H	1.606639	-5.288498	-2.004400
33	H	1.299189	-3.671184	-3.870754
34	H	1.015155	-1.264831	-3.390944
35	H	-1.171206	1.560038	-3.147647
36	H	-1.712015	3.944466	-3.493272
37	H	-1.912189	5.477330	-1.544959
38	H	-1.574757	4.596816	0.755636
39	H	-1.045600	2.218195	1.111400
40	H	3.282599	-0.624470	0.100236
41	H	3.409684	0.946865	-0.693895
42	H	5.706392	1.241287	2.183263
43	H	5.466639	-0.198234	1.182240
44	H	5.554646	1.404905	0.427925
45	H	2.259678	2.686973	1.805715
46	H	3.875222	2.947657	2.453929
47	H	3.608020	3.075236	0.711716
48	H	2.113659	0.330862	2.860256
49	H	3.449595	-0.817320	2.639353
50	H	3.687247	0.642921	3.611771
51	N	1.527155	0.506180	0.204058
52	H	-3.461595	-2.312379	3.633223
53	C	-4.688167	-0.772850	0.751731
54	H	-4.814184	0.219391	1.201054
55	H	-5.524259	-0.919410	0.062318
56	H	-4.859920	-2.841644	1.438821
57	H	-3.324155	0.028732	-0.748300
58	H	-3.291953	-1.729303	-0.622210
59	H	-0.210767	-0.284938	1.102429
60	H	1.275597	1.492629	0.279337

Conformer (II)

ATOM	X	Y	Z	
1	N	1.037158	0.325769	0.401709
2	C	2.197840	0.764736	0.804381
3	C	4.777761	1.686586	1.820698

4	C	0.653002	-0.232437	-0.909588
5	C	-0.894267	0.023268	-1.032121
6	C	1.045338	-1.696363	-1.062709
7	C	-1.167262	1.504198	-1.266774
8	C	-1.351431	2.413658	-0.215955
9	C	-1.534244	3.773092	-0.477329
10	C	-1.530822	4.243718	-1.791210
11	C	-1.352617	3.345550	-2.844873
12	C	-1.175860	1.987021	-2.581764
13	C	1.224230	-2.201525	-2.358442
14	C	1.532759	-3.546246	-2.557646
15	C	1.670180	-4.403888	-1.463821
16	C	1.499750	-3.908643	-0.171179
17	C	1.189695	-2.561700	0.029741
18	C	-2.990100	-0.444873	0.211809
19	C	-3.605284	-1.013049	1.510837
20	C	-5.135957	-0.885583	1.381634
21	C	-3.239668	-2.500498	1.686898
22	C	-3.128310	-0.207684	2.733389
23	H	5.768468	1.379967	2.176129
24	H	1.143679	0.358563	-1.687116
25	H	-1.212476	-0.529282	-1.930697
26	H	-1.391613	2.055131	0.809171
27	H	-1.690972	4.463220	0.347183
28	H	-1.679387	5.300412	-1.992964
29	H	-1.363719	3.698854	-3.871935
30	H	-1.054577	1.292457	-3.410885
31	H	1.124311	-1.540604	-3.216852
32	H	1.672497	-3.922288	-3.566851
33	H	1.913591	-5.450657	-1.619184
34	H	1.609713	-4.567470	0.685208
35	H	1.074458	-2.190558	1.044812
36	H	-3.288618	0.601407	0.102541
37	H	-3.408341	-0.989207	-0.652355
38	H	-5.630782	-1.265458	2.282151
39	H	-5.441115	0.159593	1.250806

40	H	-5.515327	-1.458430	0.527115
41	H	-2.163375	-2.649390	1.844908
42	H	-3.747477	-2.918991	2.562989
43	H	-3.544096	-3.092970	0.815204
44	H	-2.040067	-0.261535	2.849771
45	H	-3.409434	0.848846	2.642644
46	H	-3.583091	-0.594047	3.652550
47	N	-1.512787	-0.499010	0.190681
48	H	4.818142	2.787521	1.766089
49	H	0.224817	0.350656	1.032629
50	H	-1.243379	-1.480612	0.265843
51	C	3.678764	1.227697	2.788055
52	H	3.735306	1.785133	3.727130
53	H	3.830332	0.169270	3.031710
54	C	2.289117	1.412420	2.162553
55	H	2.086113	2.484328	2.014170
56	H	1.498349	1.031123	2.818062
57	C	4.561306	1.164311	0.435354
58	H	5.416546	1.153241	-0.237506
59	C	3.373853	0.707137	-0.028548
60	H	3.294300	0.299042	-1.029539

参考文献

- 1) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- 2) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C, F, III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- 3) For reviews of organocatalysts, see: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331. (b) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493-529.; *Heterocycles* **2008**, *75*, 757-797. (c) Xu, L.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821. (d) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 11058-11076.
- 4) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, *23*, 464.
- 5) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Debitus, C.; Ribes, O.; Pusset, J.; Leroy, S.; Pietra, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1305.
- 6) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta.* **1994**, *77*, 1895.
- 7) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Ripamonti, M.; Debitus, C. ; Waikedre.; J. Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 727.
- 8) Pettit, G. R.; Ducki, S.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J. C. *Oncol. Res.* **2005**, *15*, 11.
- 9) Hong, T. W.; Jimenez, D. R.; Molinski, T. F. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 158.
- 10) Tilvi, S.; Moriou, C.; Martin, M.; Gallard, J.; Sorres, J.; Patel, K.; Petek, S.; Debitus, C.; Ermolenko, L.; Al-Mourabit, A. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 720.
- 11) Al-Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237.
- 12) Meijer, L.; Thunnissen, A. M.; White, A. W.; Garnier, M.; Nikolic, M.; Tsai, L. H.; Walter, J.; Cleverley, K. E.; Salinas, P. C.; Wu, Y. Z.; Biernat, J.; Mandelkov, E. M.; Kim, S. H.; Pettit, G. R. *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 51.
- 13) Mason, C. K.; McFarlane, S.; Johnston, P. G.; Crowe, P.; Erwin, P. J.; Domostoj, M. M.; Campbell, F. C.; Manaviazar, S.; Hale, K. J.; El- Tanai, M. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 548.
- 14) Li, Z.; Kamon, T.; Personett, D. A.; Caulfield, T.; Copland, J. A.; Yoshimitsu, T.; Tun, H. W. *Med, Chem, Comm.* **2012**, *3*, 233-237.
- 15) (a) Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574-9579. (b) Feldman, K. S.; Saunders, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9060-9061. (c) Feldman, K. S.; Saunders, J. C.; Wroblewski, M. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7096-7109. (d) Hale, K. J.; Domostoj, M. M.; Tocher, D. A.; Irving, E.; Scheinmann, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2927-2930. (e) Domostoj, M. M.; Irving, E.; Scheinmann, F.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2615-2618. (f) Davis, F. A.; Deng, J.

- Org. Lett.* **2005**, *7*, 621-623. (g) Trost, B. M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6054-6055. (h) Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989-2992. (i) Yoshimitsu, T.; Ino, T.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5457-5460. (j) Davis, F. A.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Qiu, H. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1914-1919. (k) Yoshimitsu, T.; Ino, T.; Futamura, N.; Kamon, T.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3402-3405. (l) Dickson, D. P.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341-1344. (m) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805. (n) Hama, N.; Matsuda, T.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2687-2690. (o) Trost, B. M.; Dong, G. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 6910-6919. (p) Movassaghi, M.; Siegel, D. S.; Han, S. *Chem. Sci.* **2010**, 561-566. (q) Kano, T.; Sakamoto, R.; Akakura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7516-7520. (r) 本論分を執筆中に新たな全合成が発表された。Reyes, J. P. C.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1-5.
- 16) For reviews of agelastatins, see: (a) Weinreb, S. M. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 931-948. (b) Dong, G. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 2231-2246. (c) 山岡具倫、市川善康、小槻日吉三. *有機合成化学協会誌*, **2012**, *70*, 615-628.
- 17) For reviews of aziridines, see: (a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *32*, 247-258. (b) Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657-669. (c) Muller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920. (d) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693-1715. (e) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555. (f) Karila, D.; Dodd, R. H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1507-1538.
- 18) For recent examples of the metal-catalyzed enantioselective aziridination, see: (a) Larson, S. E.; Li, G.; Rowland, G. B.; Junge, D.; Huang, R.; Woodcock, H. L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188-2191. (b) Hajra, S.; Bar, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 775-779. (c) Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7438-7448. (d) Hajra, S.; Bar, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3981-3982.
- 19) For recent examples of the organocatalyzed enantioselective aziridination, see: (a) Huang, L.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892-8895. (b) Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Yamamoto, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9730-9733. (c) Wang, Z.; Li, F.; Zhao, L.; He, Q.; Chen, F.; Zheng, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9199-9203. (d) Gupta, A. K.; Mukherjee, M.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5866-5869. (e) Worgull, D.; Dickmeiss, G.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Holub, N.; Jørgensen, K. A. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 4076-4080.
- 20) For the metal-catalyzed aziridinations using *N*-arenesulfonyloxycarbamates, see: a) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199; b) Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.
- 21) For the organocatalyzed aziridinations using *N*-arenesulfonyloxycarbamates, see:

- (a) Pesciaioli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Bartoli, G.; Mazzanti, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703-8706. (b) Arai, H.; Sugaya, N.; Sasaki, N.; Makino, K.; Lectard, S.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3329-3332. (c) Vincentiis, F. De; Bencivenni, G.; Pesciaioli, F.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Galzerano, P.; Melchiorre, P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1652-1656. (d) Deiana, L.; Zhao, G.; Lin, S.; Dziedzic, P.; Zhang, Q.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3201-3207. (e) Deiana, L.; Dziedzic, P.; Zhao, G.; Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 7904-7917. (f) Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744-5747. (g) Albrecht, L.; Albrecht, A.; Ransborg, L. K.; Jørgensen, K. A. *Chemical Science* **2011**, *2*, 1273-1277. (h) Desmarchelier, A.; Sant'Ana, D. P.; Terrasson, V.; Campagne, J. M.; Moreau, X.; Greck, C.; Figueiredo, R. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4046-4052.
- 22) For reviews of  $\alpha,\alpha$ -diarylprolinol ethers, see: (a) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922-948. (b) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1463. (c) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880.
- 23) Coppola, G. M. *Synthesis.* **1984**, *12*, 1021.
- 24) Chow, K. Y.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8126-8127.
- 25) Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsay, S-C.; Hakimelahi, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2035.
- 26) (a) Clauson-Kaas, N.; Tyle, Z. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 667. (b) Elming, N.; Clauson-Kaas, N. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 867. (c) Gourlay, B. S.; Molesworth, P. P.; Ryan, J. H.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 799. (d) Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342. (e) Dinsmore, A.; Mandy, K.; Michael, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1032.
- 27) Brooks, D. W.; Lu, D.-L.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 72.
- 28) Funk, R. L.; Fitzgerald, J. F.; Olmstead, T. A.; Para, K. S.; Wos, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8849-8850.
- 29) Yagura, T. *YAKUGAKU ZASSHI.* **2000**, *120*, 1309.
- 30) Satoh, T.; Hanaki, N.; Kuramochi, Y.; Inoue, Y.; Hosoya, K.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2533.
- 31) Molander, G. A.; Stengel, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6660.
- 32) Bandini, M.; Eichholzer, A.; Monari, M.; Piccinelli, F.; Umani-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *18*, 2917.
- 33) (a) Curtis, E. A.; Worsencroft, K. J.; Padwa, A. *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, *38*, 3319-3322. (b) Kappe, C. O. *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, *38*, 3323-3326. (c) Padwa, A.;

- Snyder, J. P.; Curtis, E. A.; Sheehan, S. M.; Worsencroft, K. J.; Kappe, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8155-8167.
- 34) Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239-5242.
- 35) Wang, X.; Reisinger, C. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6070-6071.
- 36) Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.*, **2009**, 1956-1958.
- 37) 佐々木ネリ、2009年度修士論文
- 38) (a) Nagamine, T.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2008**, *76*, 1191-1204. (b) Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504-10505. (c) Li, J.; Luo, S.; Cheng, J-P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1747-1750.
- 39) Kim, K-H.; Lee, S.; Lee, D-W.; Ko, D-H.; Ha, D-C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5991.
- 40) Yang, Y. Q.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10888.
- 41) Mao, Z.; Jia, Y.; Li, W.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7428.
- 42) Wang, M.; Lin, L.; Shi, J.; Liu, X.; Kuang, Y.; Feng, X. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 2365-2368.
- 43) Huang, H.; Jin, Z.; Zhu, K.; Liang, X.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3232-3235.
- 44) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074.
- 45) Xie, J. W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Du, Yue, L.; Chen, Y. C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389-392.
- 46) Singh, R. P.; Bartelson, K.; Wang, Y.; Su, H.; Lu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2422-2423.
- 47) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403-1405.
- 48) Chen, W.; Du, W.; Duan, Y. Z.; Wu, Y. Yang, S.Y.; Chen, Y. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667-7670.
- 49) Fu, N.; Zhang, L.; Li, J.; Luo, S.; Cheng, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11451-11455.
- 50) 磯部 敏男; 福田 恵子; 細貝 昭彦. 特開平 10-045721.
- 51) Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61.
- 52) (a) Reich, H. J.; Reich, L. M.; Renga, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813. (b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- 53) Wang, J.; Li, H.; Mei, Y.; Lou, B.; Xu, D.; Xie, D.; Guo, H.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5678.
- 54) Tanabe, Y.; Misaki, T.; Kurihara, M.; Iida, A.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 1628-1629.

55) Lin, W.; Zhang, X.; He, Z.; Jin, Y.; Gong, L.; Mi, A. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 3279-3284.

## 主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y.: Asymmetric Aziridination of Cyclic Enones Using Chiral Diamine Catalysts and Its Application to the Total Synthesis of (-)-Agelastatin A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744–5747.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始御懇篤なるご指導、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。

本研究を行うにあたり、多大なる御指導、御討論を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、根本哲宏准教授に深く感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、有益な御指導、御討論を賜りました千葉大学大学院薬学研究院、濱嶋祥就助教に深く感謝の意を表します。

千葉大学入学当初から現在まで、長年にわたり温かく見守っていただくとともに、多くのご指導ご鞭撻を賜りました千葉大学、横山正孝名誉教授に深く感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり深いご理解を賜り、大変貴重な機会を与えていただいた、大塚製薬株式会社常務執行役員、夏目国昭常務、医薬品事業部フェロー、藪内洋一博士、医薬品事業部フェロー、石川廣博士に心より御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり深いご理解を賜り、温かく励ましてくださいました、大塚製薬株式会社探索第一研究所所長、長野圭介博士、探索第一研究所副所長、後藤文孝博士に深く感謝の意を表します。

不斉アジリジン化反応の反応機構解析を行うにあたり、理論計算に関する貴重な御助言を賜りました大塚製薬株式会社探索第一研究所、松村修二博士に心より感謝いたします。

不斉アジリジン化反応の共同研究者であり、多くの検討を行っていただいた佐々木ネリ様に感謝いたします。

最後に、著者の博士課程への挑戦に、終始協力し応援してくれた妻、子供たち、両親に心から感謝します。

2012年9月

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