

不斉クライゼン転位反応を鍵段階とした

新規インドールアルカロイド

Psychotrimine および **KAM1** の不斉全合成研究

2013 年

高橋 伸明

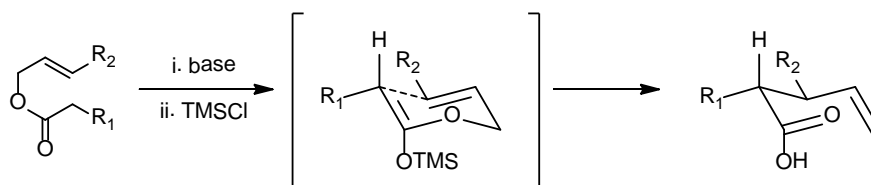
目次

序論	2
本論	
第一章 抗腫瘍性新規三量体型インドールアルカロイド psychotrimine の不斉全合成研究	11
第二章 新規 Kopsia アルカロイド KAM1 の不斉全合成研究	
第一節 カルバメート体、およびニトロベンゼン誘導体を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み	22
第二節 アニリン誘導体を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み	27
第三節 フェノール誘導体を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み	29
第四節 KAM1 の不斉全合成へ向けての構造変換	34
結語	38
実験の部	39
参考文献	74
謝辞	77
主論文目録	78
論文審査委員	79

序論

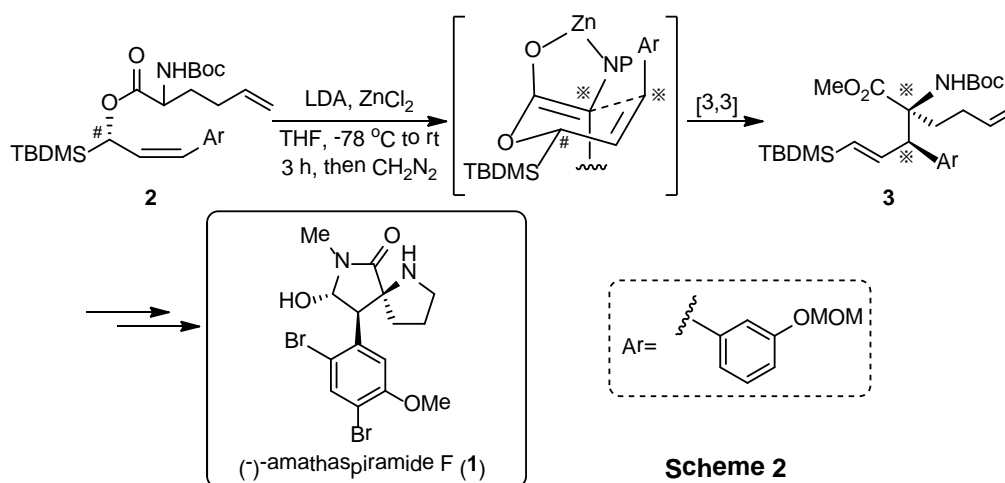
Claisen転位は[3,3]シグマトロピー転位反応の代表的反応であり、1912年にLudwig Claisenにより報告されて以来、様々な分子の構築に利用されている¹⁾。

Claisen転位は、立体的、電子的に特殊な要因が無ければイス型遷移状態を経て進行し、これにより高い立体選択性で得ることが可能である。また、いくつかの変法が知られており、そのひとつにIreland-Claisen転位がある。Ireland-Claisen転位は、カルボン酸アリルエステルをシリルエノールエーテルへ変換後転位反応を行うことで、比較的低温下[3,3]シグマトロピー転位を進行させ、対応する γ, δ -不飽和カルボン酸を与える反応である²⁾(Scheme 1)。



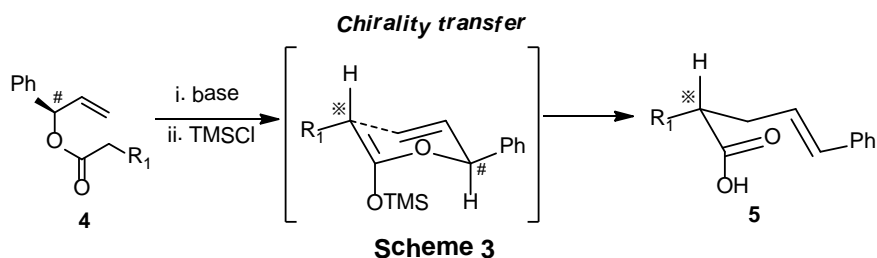
Scheme 1

大船らは、(-)-amathaspiramide F (**1**)の不斉全合成を行った際、エステルの α -位にカルバメート窒素をもったアミノ酸誘導体 **2** を反応基質として金属のキレート効果を利用したIreland-Claisen転位反応を行うことにより、エナンチオ選択的に α -アミノ酸誘導体 **3** を得ることに成功している³⁾ (Scheme 2)。

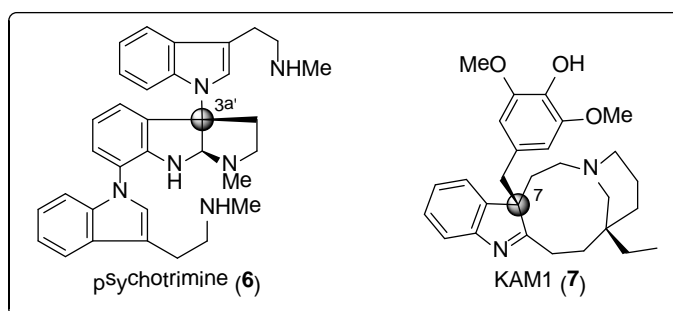


Scheme 2

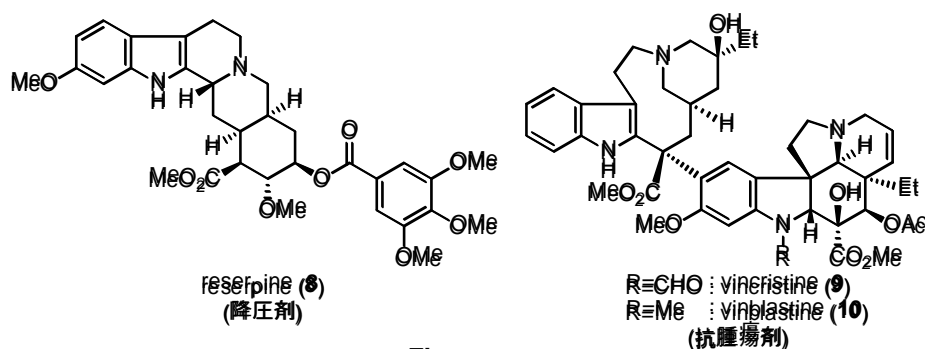
そこで、反応基質として下に示すような光学活性なアリルアルコールのエステルを用い、遷移状態においてエノラートの幾何異性を制御することで、反応基質の不斉を新しく構築される不斉炭素に転写させることができると考えられる (Scheme 3)。



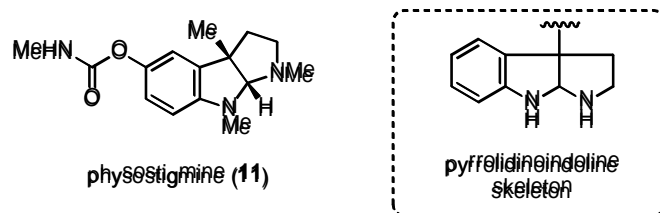
著者は今回、上記に示した不斉転写型の Ireland-Claisen 転位反応を利用した、psychotrimine (6)の 3a'位、および KAM1 (7)の 7 位の四級不斉中心の構築を鍵段階として、これら二種の新規インドールアルカロイドの不斉全合成研究を行うこととした (Figure 1)。



植物界にはアルカロイドと総称される、含窒素二次代謝産物が数多く存在している。その中でインドールアルカロイドは、インドールを基本骨格とするアルカロイドの一群を指し、種類も多く構造が多彩であることが知られている。また、その強い生物活性から医薬品として用いられているものも多く、一例として **reserpine (8)**、**vincristine (9)** などが挙げられる (Figure 2)。インドールアルカロイドはアカネ科、キョウチクトウ科、マチン科の植物に特に豊富に含まれていることが知られており、当研究室では新たな創薬リード分子の発見を目的としてこれらの植物の成分探索研究を行っている⁴⁾。



天然に広く存在する **pyrrolidinoindoline** アルカロイドは、**indoline** と **pyrrolidine** が結合した三環性の基本骨格を有しており、様々な生物活性を有することが知られている。本骨格を有する代表的なものとして **physostigmine (11)** があり、その強力な抗コリン作用から降圧剤として用いられている (Figure 3)。また、本化合物の類縁体も医薬品として広く用いられている。



また、**pyrrolidinoindoline** アルカロイドには **poly-pyrrolidinoindoline** アルカロイドと総称される、分子内に複数の **pyrrolidinoindoline** 骨格を有する多量体型化合物が存在することが特徴である。以下にその基本骨格と代表的なアルカロイドである二量体型の **(-)-chimonanthine (12)**、三量体型の **hodgkinsine (13)** の構造を示す (Figure 4)。これら **pyrrolidinoindoline** アルカロイドにはオピオイド受容体を介する鎮痛活性が近年報告されている。さらに抗菌活性、細胞毒性、成長ホルモン促進作用も報告されており、その広範な薬理活性から医薬品創製のためのリード分子として期待が持たれている⁵⁾。

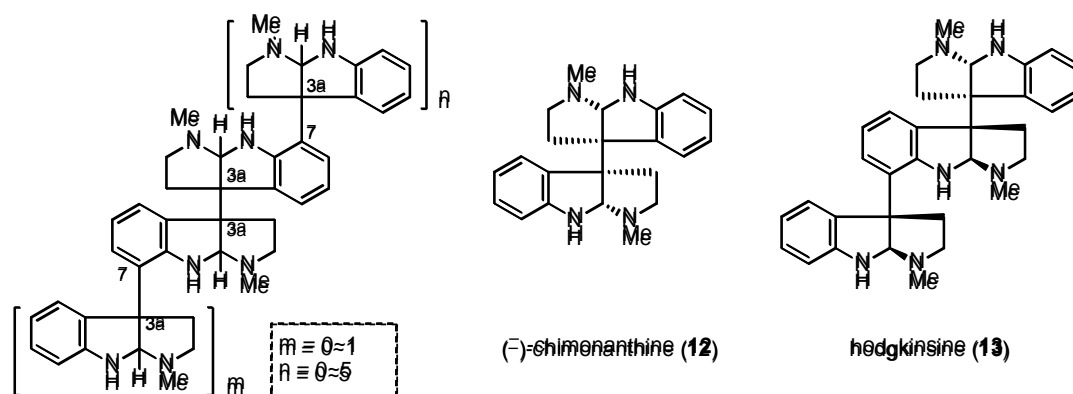


Figure 4

Pyrrolidinoindolineアルカロイドは*Chimonanthus*属、*Calycanthus*属、*Psychotria* 属、*Hodkinsonia*属等の植物からの単離が報告されている⁶⁾。当研究室では本基本骨格を有する新規化合物の発見と化学的研究を目的としてアカネ科 (Rubiaceae) *Psychotria rostrata* Bl.の成分探索研究を行い、葉部MeOHエキスをから新規pyrrolidinoindolineアルカロイド3種 (6, 14, 15)を単離した⁷⁾。これらは、既に知られているpoly-pyrrolidinoindolineアルカロイドとは異なり、indoleもしくはindoline窒素と 3a位、あるいは7位が結合した特異な構造を有している。また、分子内にpyrrolidinoindolineユニットとindoleユニットを併せ持つ、天然より見出された化合物としては初の例である (Figure 5)。

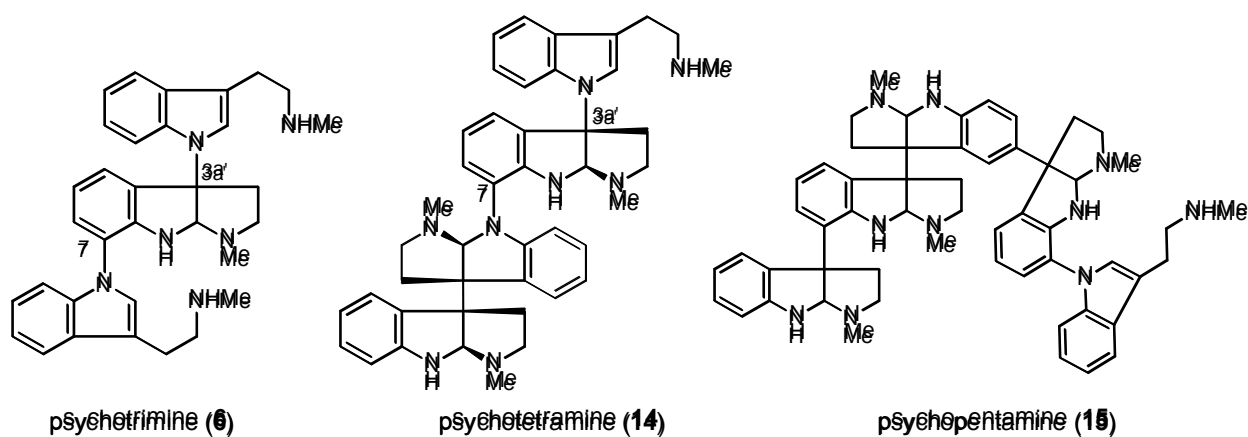
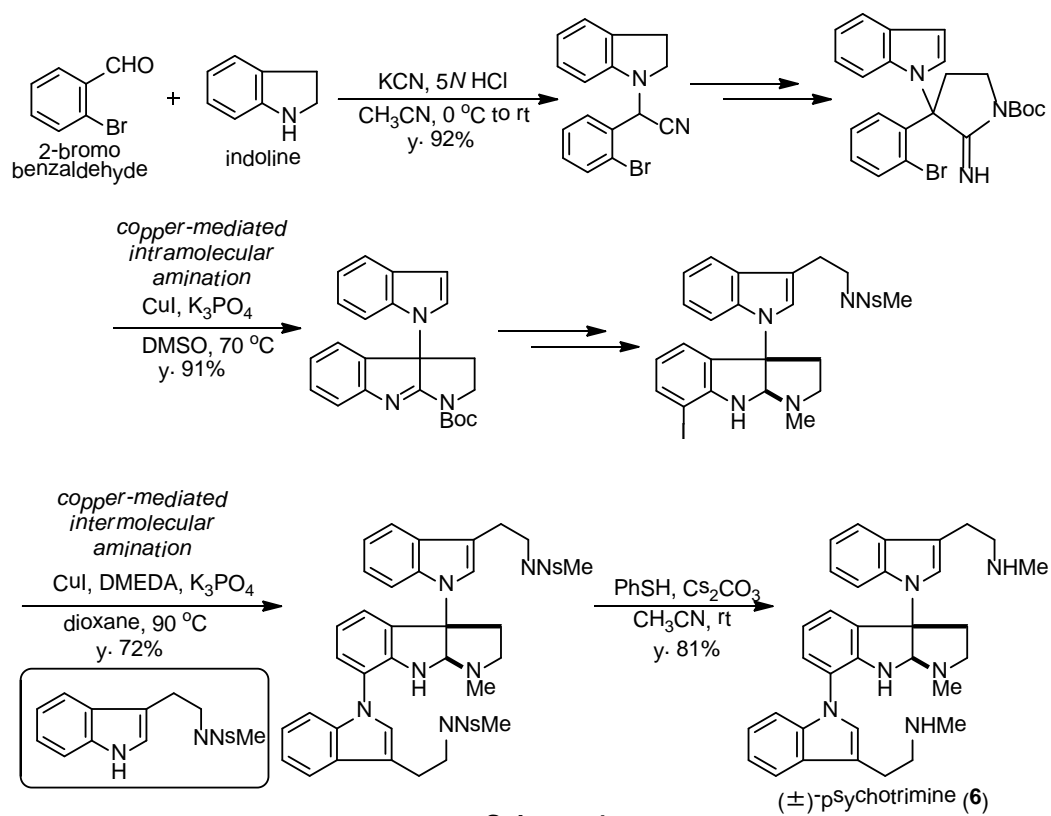


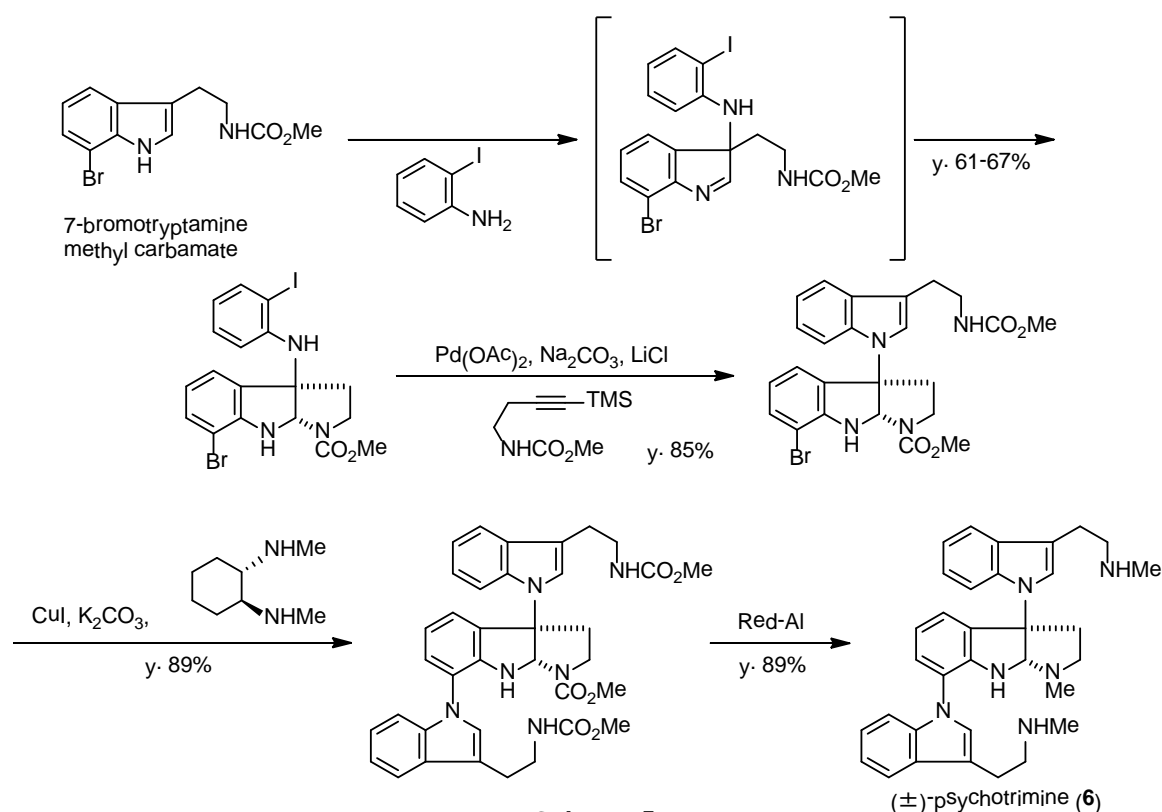
Figure 5

当研究室ではこれまでに、indolineと 2-bromobenzaldehydeを出発物質とし、銅を用いた分子内および分子間アミノ化反応を鍵段階とした(±)-psychotrimine (6) の初の全合成を達成するとともに、スペクトル解析により提出されていた構造が正しいことを証明した⁸⁾ (Scheme 4)。



Scheme 4

また、Baranらは 7-bromotryptamineのメチルカルバメートを出発原料とし、短段階での(±)-pSychothimine (**6**)の全合成を達成している⁹⁾ (Scheme 5)。



上述の通り、psychotrimine (**6**)の全合成は達成されているものの、その絶対配置は不明のままであった。さらにpsychotrimine (**6**)は、CRC（ヒト大腸癌細胞）及びNSCLC（ヒト小細胞肺癌細胞）に対して 5-FUと同程度の細胞毒性を示すことが明らかになっている^{7b)}。以上のことから、未解明の絶対配置決定と詳細な活性評価用サンプル供給のため、psychotrimine (**6**)の不斉全合成研究に着手した。その際、3a'位の四級不斉中心を不斉Ireland-Claisen転位反応を用いて構築することとした。本研究については第一章で詳しく論述する。

一方、キョウチクトウ科 *Kopsia* 属植物は、独特の炭素骨格や有用な生物活性を持つインドールアルカロイドを数多く含有することで知られている。*Kopsia* 属植物は、主に東南アジアからインドにかけて約 30 種、マレーシアで約 17 種自生している。また中国では *Kopsia arborea*、*Kopsia hainanensis*、*Kopsia fruticosa* の 3 種が知られている。

このうち、*Kopsia arborea*は、2-10 mほどの常緑樹であり、雲南省では栽培品が民間伝承薬として関節リウマチ、浮腫、扁桃炎や咽頭炎の鎮痛に用いられてきた。また近年、マレーシア産*Kopsia arborea*から、下記のような特有の骨格をもったインドールアルカロイドの単離が報告されている¹⁰⁾ (Figure 6)。

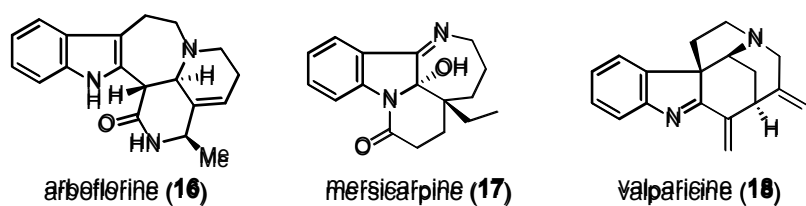
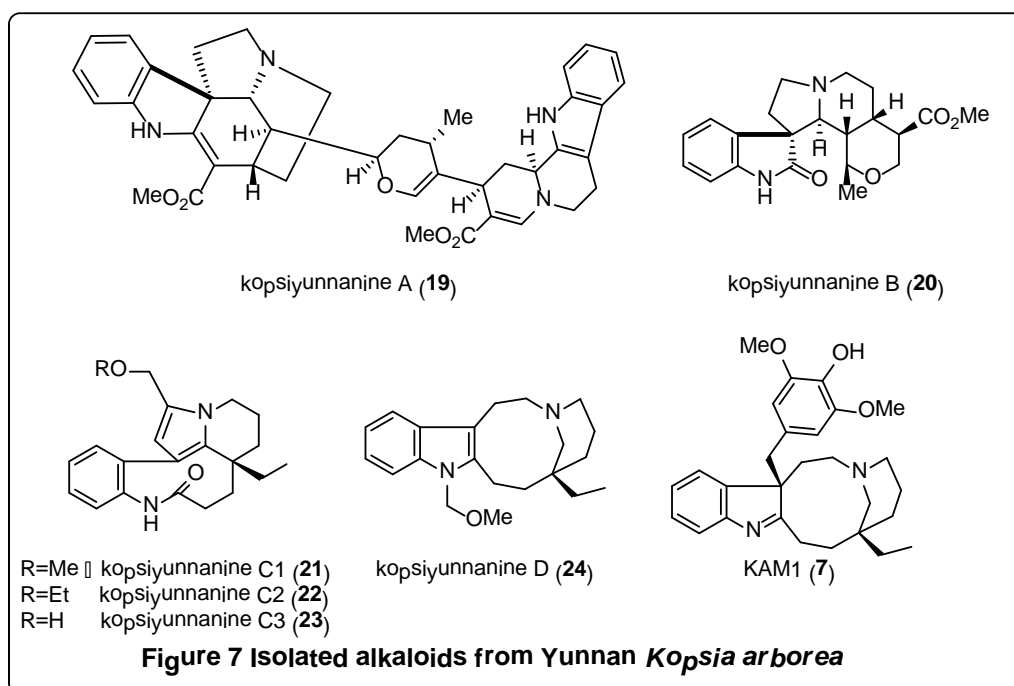


Figure 6

このような背景のもと、当研究室では雲南省産 *Kopsia arborea* の成分探索研究を行い、数多くの新規インドールアルカロイドを単離、構造決定した。Figure 7 にその一例を示す¹¹⁾。



これらのうち、KAM1 (7) と仮称した化合物は、¹H-NMR、¹³C-NMR、およびHMBC 相関を解析した結果、本植物に含有されるquebrachamine (25) の7位にsyringic alcohol (26) 由来の置換基が結合した特異な構造を有していることが示唆された (Figure 8)。

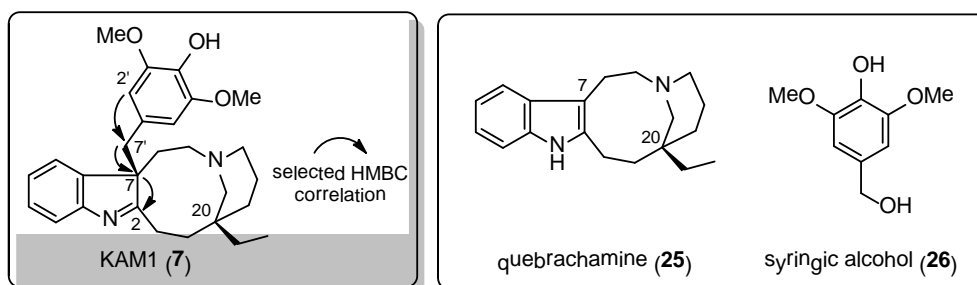


Figure 8

本化合物の 7 位と 20 位の相対立体配置については、以下のように考察された¹²⁾。7 の取りうる 2 つの相対配置 (**A, syn**)および (**B, anti**)についてそれぞれ計算を行い (MacroModel 8.1, Monte Carlo法、力場; MMFFs, 50000 steps)、予測された最安定配座をもとに差NOE実験を行った。その結果、21 位プロトンから 6 位プロトン、および 16 位プロトンにNOE相関が観測され、この相関が観測されうる相対配置は (**A**)のみであることから、7 位シリンガル基と 20 位エチル基の相対立体配置は*syn*であると推定された (Figure 9)。

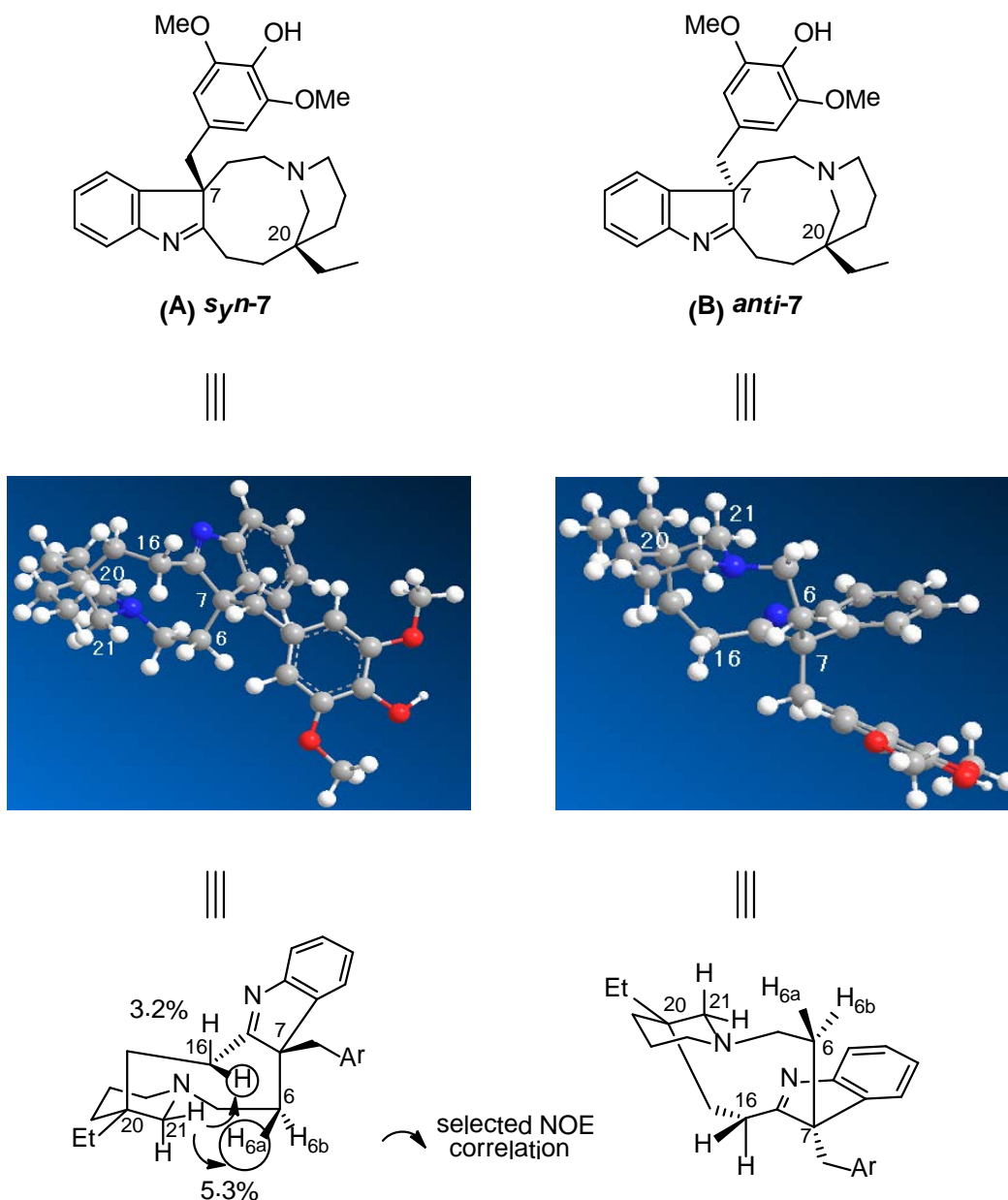


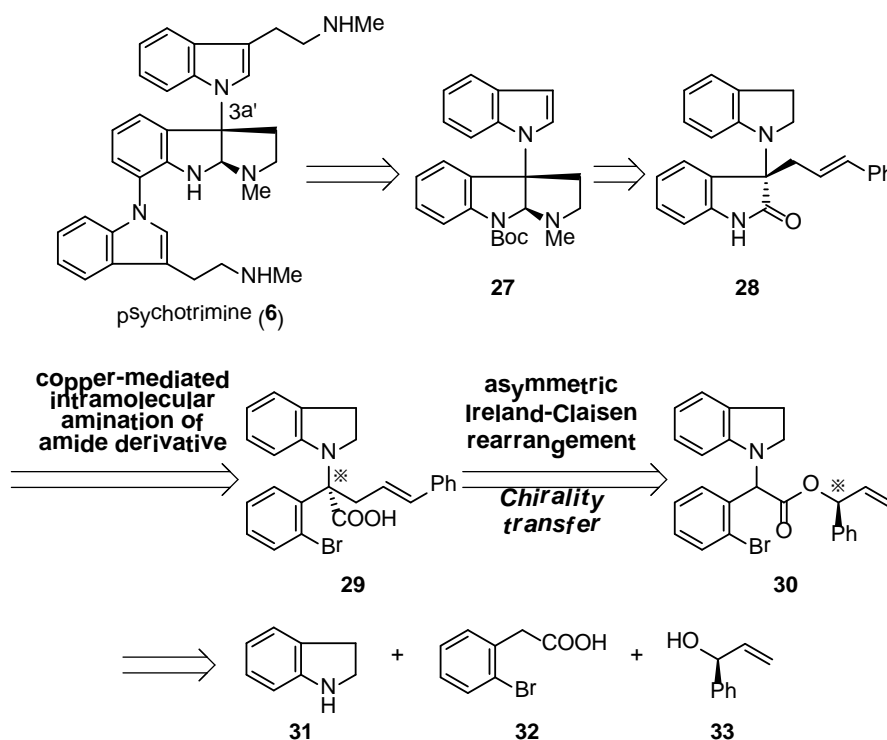
Figure 9

また、天然には *S* 体と *R* 体の quebrachamine (**25**)がそれぞれ存在するが、本植物からは *R* 体の **25** が単離されていることから、生合成の観点より本化合物の 20 位の立体も *R* 配置であると推察された。以上より本化合物の絶対立体配置は **7S**、**20R** であると推定された。そこで絶対配置を含めた **KAM1 (7)**の構造を化学的に決定するために本化合物の不斉全合成研究に着手した。その際、7 位四級不斉中心を不斉 Ireland-Claisen 転位反応を利用して構築することとした。本研究については第二章で詳しく論述する。

本論

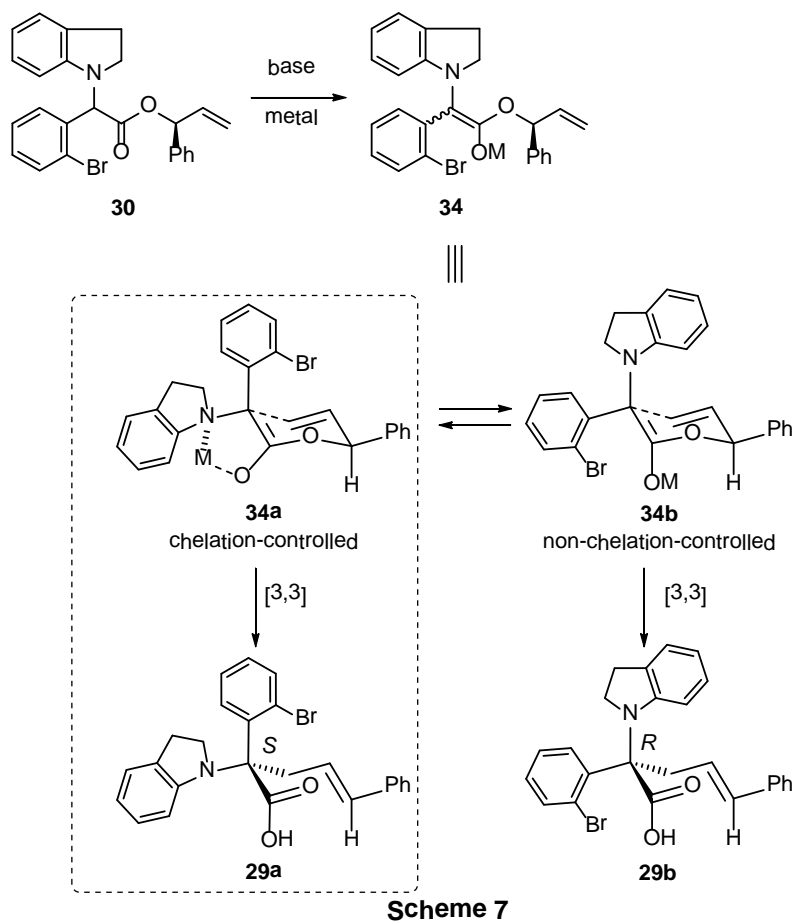
第一章 抗腫瘍性新規三量体型インドールアルカロイド **psychotrimine** の不斉全合成研究

Psychotrimine (6) の不斉全合成にむけての逆合成解析を下に示す (Scheme 5)。序論で述べた通り、当研究室では既に **psychotrimine (6)** のラセミ体の全合成を達成している⁸⁾。本研究ではその合成中間体であるピロリジノインドリンの光学活性体 **27** を合成ターゲットとし、**27** からは既知ルートに従い合成を進めることとした。ピロリジノインドリン **27** はオキシインドール体 **28** より各種変換を経て導けるとし、**28** はカルボン酸 **29** のアミド誘導体に対する銅を用いた分子内アミノ化反応により合成できるとした。鍵となるカルボン酸 **29** の四級不斉中心は、光学活性なアリルエステル **30** の不斉 Ireland-Claisen 転位を利用した不斉転写により構築できると考えた。アリルエステル **30** は indoline (**31**)、2-bromophenyl acetic acid (**32**)、光学活性なアリルアルコール **33** から合成することとした。

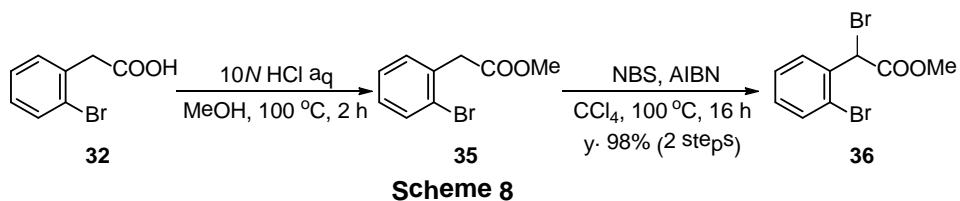


Scheme 6

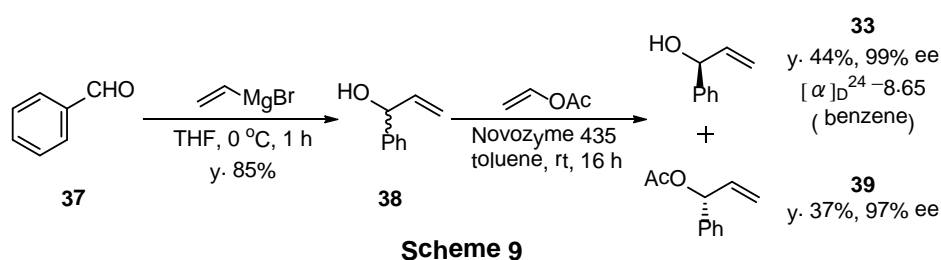
不斉 Ireland-Claisen 転位反応による立体選択性の制御については以下のように考察した。まず光学活性なアリルアルコールから調製したエステル **30** を用いてエノラート **34** を発生させる。このエノラートに対してキレート効果を有する金属を用いれば、金属原子がエノラートの酸素原子およびアニリン窒素にキレートし、さらに Ph 基がエクアトリアル位をとる **34a** の遷移状態を経て光学活性な不斉炭素を有するカルボン酸 **29a** が得られると考えた (Scheme 7)。



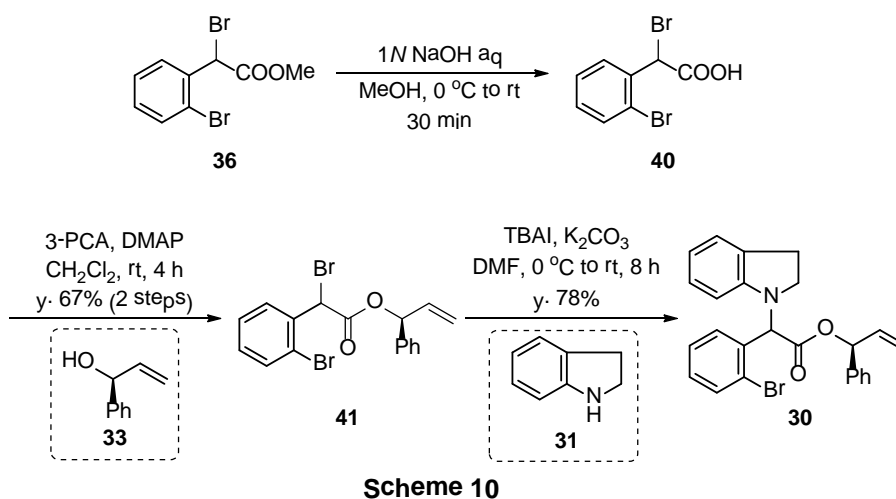
まず、クライゼン転位反応の基質となるアリルエステル **30** の合成を行った。2-bromophenyl acetic acid (**32**)を出発原料とし、酸性条件下メチルエステル **35** へと変換した。続いてベンジル位の炭素を CCl_4 中、AIBN、NBSを用いて臭素化を行い、ジブロモ体 **36** を得た (Scheme 8)。



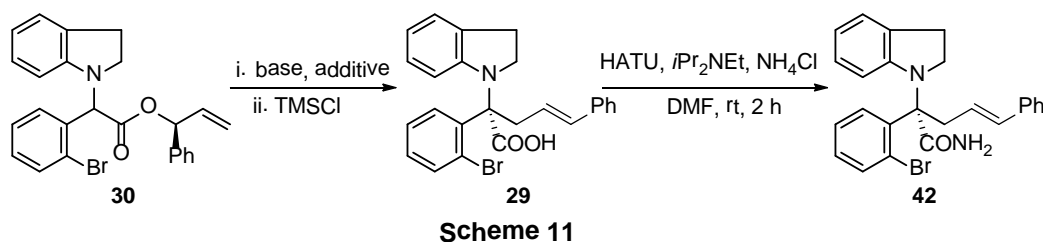
続いて不斉補助基であるアリルアルコール **33** の合成をHanらの方法¹³⁾に従い行った。Benzaldehyde (**37**) を出発原料とし、THF中、vinylmagnesium bromide を用いてラセミ体のアリルアルコール **38** へと変換した。続いて **38** をtoluene中、Novozyme 435 存在下、vinyl acetateを用いて光学分割を行うことでS体のアリルアルコール **33** を収率 44%, 99% eeで得ることに成功した。なお、光学純度はchiral HPLCで決定し、絶対立体配置は旋光度を文献値と比較することで決定した (Scheme 9)。



次に、ジブロモ体 **36** の加水分解を行い、カルボン酸 **40** とした後、CH₂Cl₂中 pyridine-3-carboxylic anhydride (3-PCA)¹⁴⁾, DMAP存在下、調製したキラルアリルアルコール **33** と脱水縮合させ、エステル **41** を得た。続いて **41** をDMF中、tetra-*n*-butylammonium iodide (TBAI)、K₂CO₃存在下、インドリン (**31**) と反応させ、アリルエステル **30** を収率 78%でジアステレオ混合物として得ることができた (Scheme 10)。



次に鍵反応である不斉 Ireland-Claisen 転位反応について検討を行った。生成物のカルボン酸 **29** は非常に不安定であったため、後処理の後に単離精製することなくそのまま DMF 中、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 、 NH_4Cl 、O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- N,N,N',N' -tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) と反応させアミド **42** へと導き、化学収率および光学収率を本段階にて決定することとした (Scheme 11)。



本反応は以下の 3 つの操作に分けて行った。まず Step 1 では THF 中、塩基、添加剤と反応させてエノラートを生成させる。続いて Step 2 で TMSCl を加えてシリルエノールエーテルへと変換する。さらに Step 3 で室温に昇温し、[3,3] シグマトロピー転位を進行させるものである。

本反応については、以下に述べるファクターについて検討を行った。すなわち、①塩基、②溶媒、③添加剤、④塩基と添加剤を加えてから TMSCl を加えるまでの時間、⑤TMSCl を加えてから昇温するまでの時間、の 5 つである。

最初に、用いる塩基および溶媒の最適化を行った (Table 1)。Entry 1,2 では THF 中、それぞれ LDA, LHMDS を用いたが、反応はまったく進行しなかった。Entry 3 において KHMDS を用いて反応を行ったところ、アミド **42** が高収率で得られた。また、toluene 中で KHMDS を用いて反応を行ったところ (entry 4)、収率が大きく低下した。以上の結果より、溶媒は THF を、塩基は KHMDS を用いることとした。

entry	base	solvent	yield (2 steps, %)	
1	LDA	THF	No Reaction	Step 1での反応時間 ; 30 min Step 2での反応時間 ; 60 min Step 2までの反応温度 ; -78 °C
2	LHMDS	↓	↓	
3	KHMDS	↓	86	
4	↓	toluene	18	

Table 1

次に得られた結果をもとに、溶媒をTHF、塩基をKHMDSに固定し、添加剤の検討をおこなった (Table 2)。TiCl₄、CoCl₂、MgCl₂を用いたところ (entry 1-3)、反応は全く進行しないか複雑な混合物を与えるのみであった。Entry 4 でSnCl₂を用いると、反応は進行するものの、立体選択性は全く見られなかった。Entry 5 において、ZnCl₂を用いるとキレートにより制御されたと考えられるS体が優先して得られ、次にZnI₂を用いると (entry 6)、光学収率に改善が認められた。さらにEntry 7 でZn(OTf)₂を用いたところ光学収率が低下し、Entry 8 でZn(NTf₂)₂を用いたところ、反応は全く進行しなかった。また興味深いことに、LiClを用いると立体選択性に逆転が見られた (entry 9)。以上の結果より、添加剤として最も良い結果を与えたZnI₂を用いることとした。なお、絶対立体配置は、後に容易に結晶化するニトリル体に通じ、X線結晶解析を行い決定した。

entry	additive	yield (2 steps, %)	ee (%) [*]	
1	TiCl ₄	no reaction	=	
2	CoCl ₂	no reaction	=	solvent; THF
3	MgCl ₂	complex mixture	=	base; KHMDS
4	SnCl ₂	50	racemic	Step 1での反応時間 ; 30 min
5	ZnCl ₂	58	46 (S)	Step 2での反応時間 ; 60 min
6	ZnI ₂	63	67 (S)	Step 2までの反応温度 ; -78 °C
7	Zn(OTf) ₂	60	30 (S)	*chiral HPLC にて決定
8	Zn(NTf ₂) ₂	no reaction	=	
9	LiCl	43	57 (R)	

Table 2

続いてこれまでの検討結果をもとに、溶媒をTHF、塩基をKHMDS、添加剤をZnI₂に固定し、Step 1、Step 2 の反応時間の検討を行った (Table 3)。Entry 1 でStep 1 の反応時間を 240 分に延長すると、化学収率が低下した。また、反応時間を 2 分にすると、キレートが不十分だったためか、逆の絶対配置のものが過剰に得られた。Entry 3 において、反応時間を 60 分としたところ、化学収率、光学収率ともに改善された。また、Step 2 の反応時間の増減は、化学収率、光学収率ともにほとんど影響をあたえなかった (entry 4, 5)。

entry	time1	time2	yield (2 steps, %)	ee (%) [*]	
1	240	60	39	54 (S)	solvent; THF
2	2	↓	28	25 (R)	base; KHMDS
3	60	↓	79	74 (S)	Step 2までの反応温度 ; -78 °C
4	↓	30	76	72 (S)	additive; ZnI ₂
5	↓	0	74	69 (S)	*chiral HPLC にて決定

Table 3

光学純度が 74% ee であるアミド **42** について再結晶を検討した結果、AcOEt を用いた場合に **42** のラセミ体が優先的に結晶化し、それを濾取し、除くことによって、**42** の光学純度を 96% ee まで高めることに成功した。なお、光学純度は chiral HPLC により決定し、絶対立体配置はニトリル体 **43** へ導いた後に、MeOH 中で再結晶を行うことで光学的に純粋な **43** を調製し、X 線結晶構造解析により *S* 体であると決定した。なおこの結果は、予測していた金属のキレート効果による反応遷移状態を裏付けるものであった (Scheme 12)。

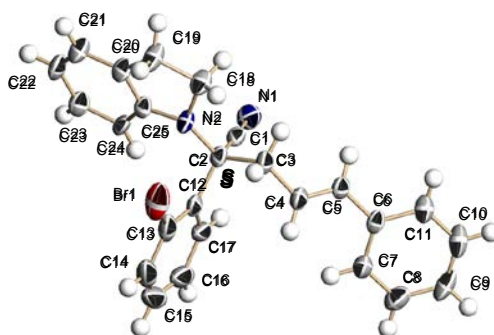
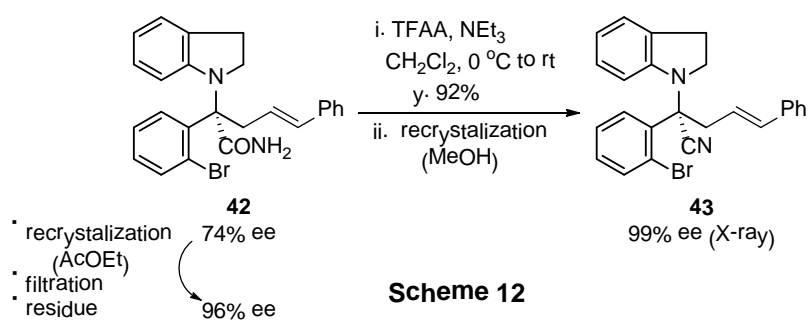
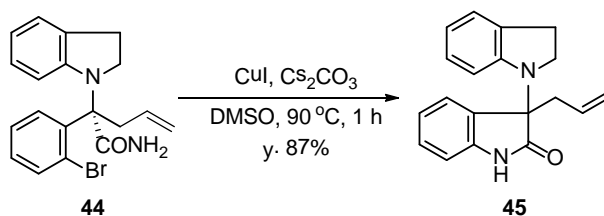


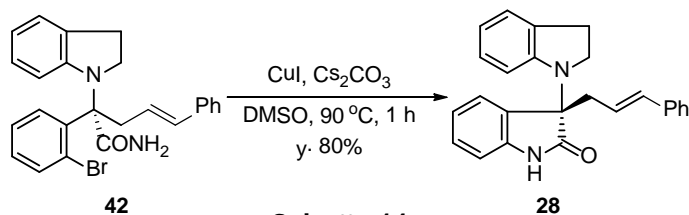
Figure 7: ORTEP drawing of 43

続いて、銅を用いた分子内アミノ化反応による、オキシインドール **28** の合成を行った。分子内芳香族アミノ化反応は、Buchwald、福山らによって盛んに研究が行われており¹⁵⁾、また当研究室においてもアミド **44** に対し分子内アミノ化を行い、オキシインドール **45** を高収率で得ることに成功している¹⁶⁾ (Scheme 13)。



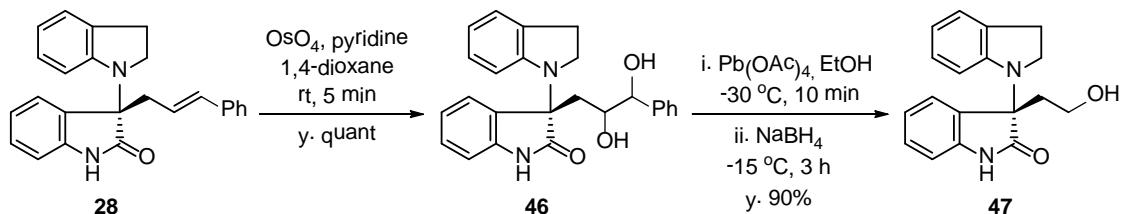
Scheme 13

上記の方法に従い、アミド **42** に対し分子内アミノ化反応を行ったところ、反応は良好に進行し、収率よく望むオキシインドール **28** を得ることができた。**28** の構造はESI-MSにより分子イオンピークを観測し、¹H-NMRにおいて δ 8.01 にオキシインドールのNa-Hのピークを観測したこと、さらにUV₂₅₄において 254 nmにオキシインドールに特徴的な吸収がみられたことから確認した (Scheme 14)。



Scheme 14

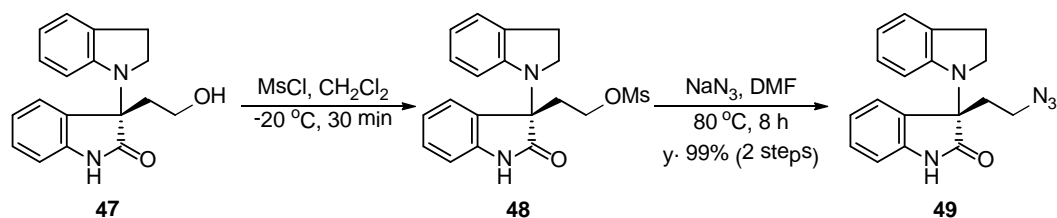
次に、**28** を四酸化オスミウムと反応させ、ジオール **46** をジアステレオマー比 1:1 で定量的に得た。続いて **46** をEtOH中、-30 °CでPb(OAc)₄と反応させ、TLCで原料の消失を確認した後にそのままNaBH₄で還元し、アルコール **47** を高収率で得た。**47** は、¹H-NMR、¹³C-NMRにおいてフェニル基由来のピークが消失したこと、ESI-MSによって分子イオンピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 15)。



Scheme 15

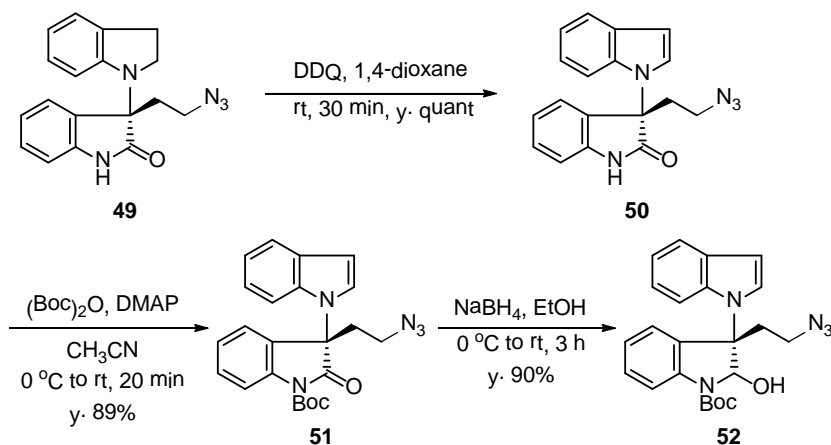
アルコール **47** をCH₂Cl₂中、MsClと反応させ、メシル体 **48** を得た。続いて単

離精製を行うことなくDMF中NaN₃と反応させ、ほぼ定量的にアジド **49** へと変換することに成功した。**49** は、IRにおいて 2094 cm⁻¹にアジド基由来のピークが観測されたこと、ESI-MSによって分子イオンピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 16)。



Scheme 16

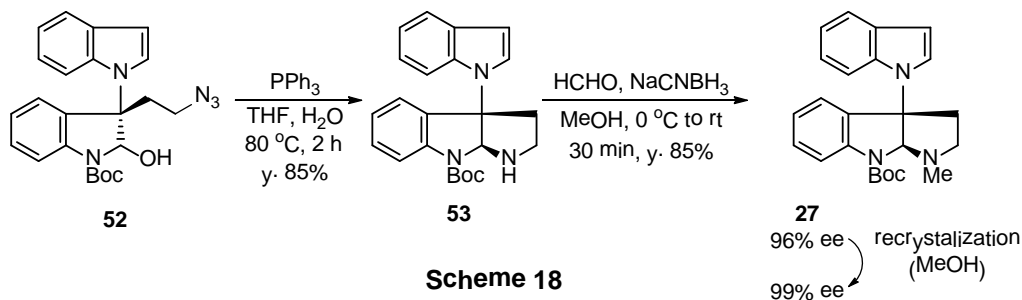
続いて、**49** を 1,4-dioxane中DDQで酸化することで、インドリンユニットをインドールへと変換し、**50** を得た。**50** はUV₂₅₄において 290 nmにインドールに特徴的な吸収がみられたこと、ESI-MSによって分子イオンピークを観測したことからその構造を確認した。**50** に対してBoc保護を行い **51** へ変換した後、EtOH中、NaBH₄を用いて還元を行うことで、ヘミアミナール**52**を得た。**52**の構造はIRにおいて 3441 cm⁻¹にヘミアミナール由来のピークが観測されたことと、ESI-MSによって分子イオンピークを観測したことから確認した (Scheme 17)。



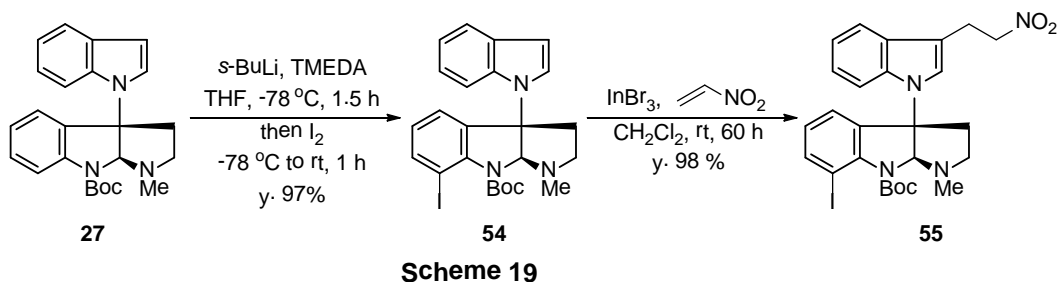
Scheme 17

次にピロリジノインドリン骨格の構築を行った。ヘミアミナール **52** に対し、THF、

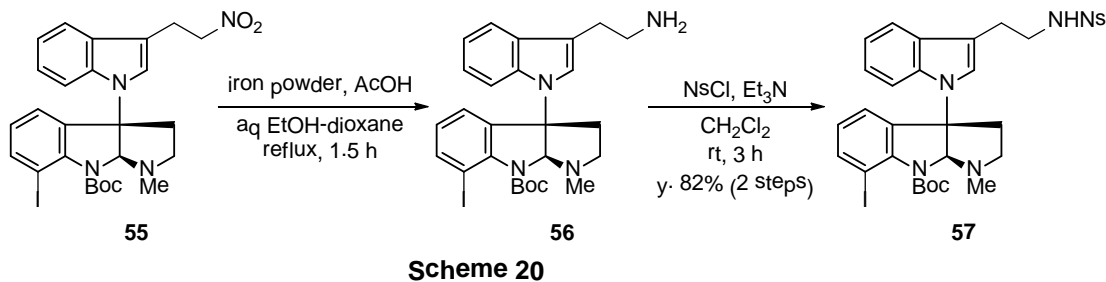
H₂O中、PPh₃を反応させると、アジド基のアミンへの変換が起こると同時に閉環し、ピロリジノインドリン **53** が得られた。続いてMeOH中、HCHO、NaCNBH₄を用いて還元的にメチル化し、**27** を得た。**27** の各種データは、当研究室の松田によるラセミ体全合成における中間体のものと完全に一致した。また、本化合物は結晶性が良く、MeOHで再結晶を行うことにより光学的に純粋な **27** を得ることに成功した (Scheme 18)。



以下の合成は、当研究室においてラセミ体合成で確立された方法に従って行った。まず、THF中 *s*-BuLi、TMEDAでオルトリチオ化を行い、その後I₂でトラップすることによりヨウ素体 **54** を得た。次に **54** に対し、CH₂Cl₂中、InBr₃, nitroethyleneを反応させ、マイケル付加体 **55** を得た (Scheme 19)。

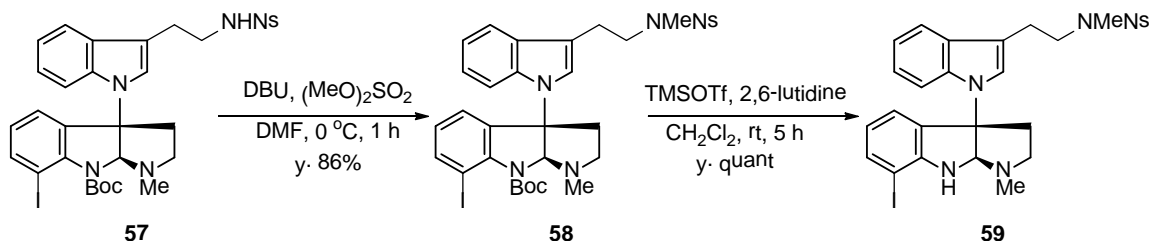


次に、aq EtOH-dioxane中、鉄・酢酸を用いて加熱還流することでニトロ基の還元を行い、一級アミン **56** を得た。得られた **56** の粗成生物に対し、CH₂Cl₂中、NsCl, Et₃Nを用いてNs化を行い、Nsアミド **57** へ変換した (Scheme 20)。



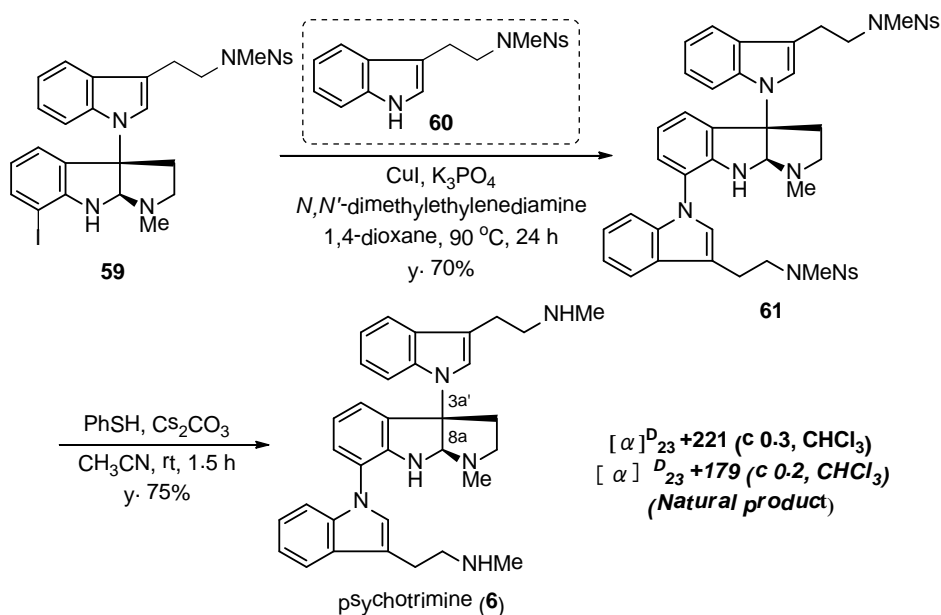
Nsアミド **57** に対し、DMF中DBU存在下、ジメチル硫酸を用いて *N*-メチル化を行

い **58** とした後、CH₂Cl₂中、TMSOTf、2,6-lutidineの条件でBoc基の脱保護を行い、**59**を得た (Scheme 21)。



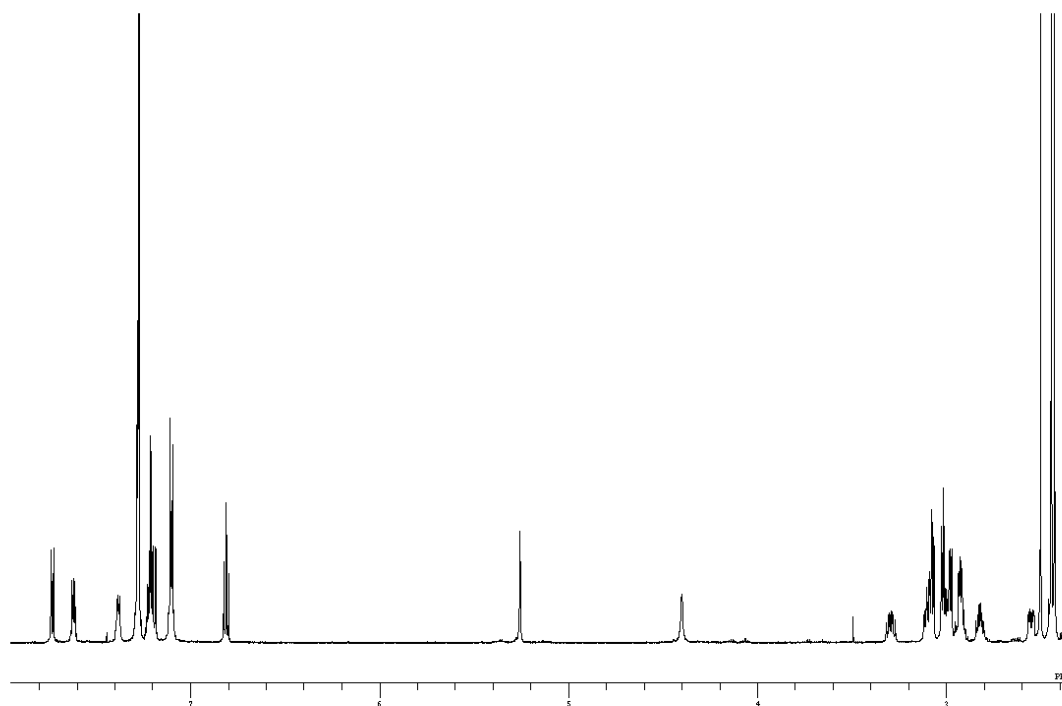
Scheme 21

次に銅を用いた分子間アミノ化反応を行った。1,4-dioxane中、CuI、K₂CO₃、*N,N'*-dimethylethylenediamineを用いてトリプタミン誘導体 **60** との分子間アミノ化反応により、三量体 **61** を得ることができた。最後にCH₃CN中、PhSH、Cs₂CO₃の条件でNs基の脱保護を行い、総収率 4.9%、26 段階でpsychotrimine (**6**) の初の不斉全合成を達成した (Scheme 22)。合成した **6** の各種スペクトルデータは旋光度を含めて天然物のものと良い一致を示し、天然物の絶対立体配置は合成品と同じく **3a'S**、**8aR**であることが明らかとなった。また、本化合物について細胞毒性評価試験を行ったところ、ヒト大腸癌細胞 (HT29) に対し、細胞障害活性を有することが明らかとなった (IC₅₀ 3.00 μg/mL)¹⁷⁾。なお、我々のpsychotrimine (**6**)不斉全合成達成後、2011 年にBaranらも本化合物の不斉全合成を達成している¹⁸⁾。

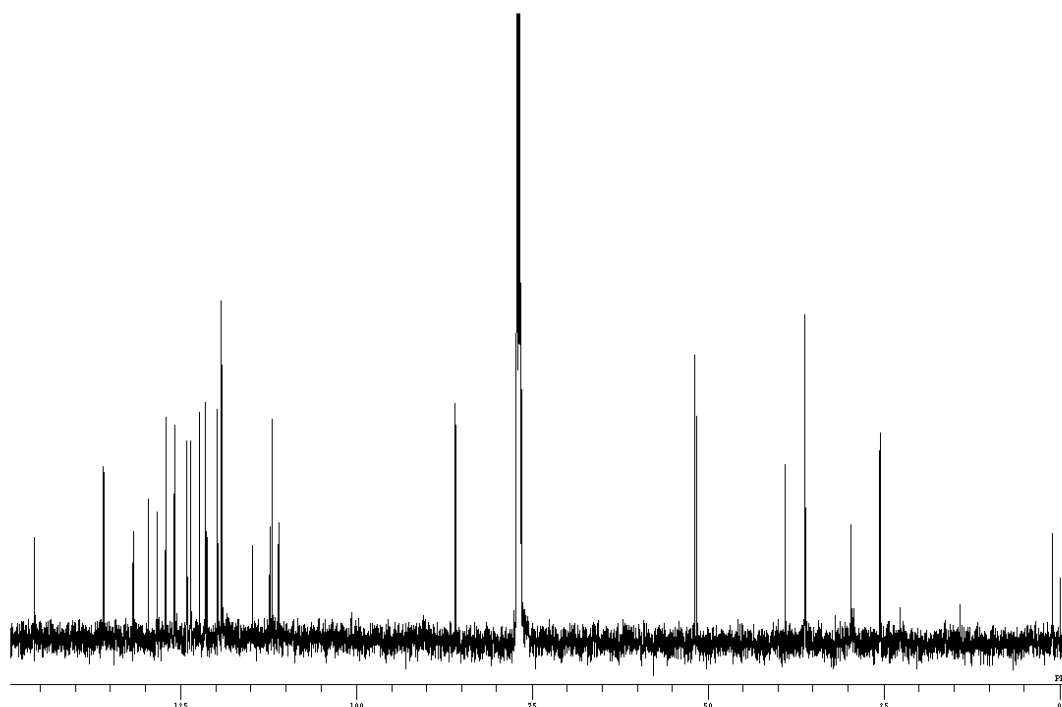


Scheme 22

¹H-NMR of synthetic psychotrimine (**6**) (CDCl₃, 600 MHz)



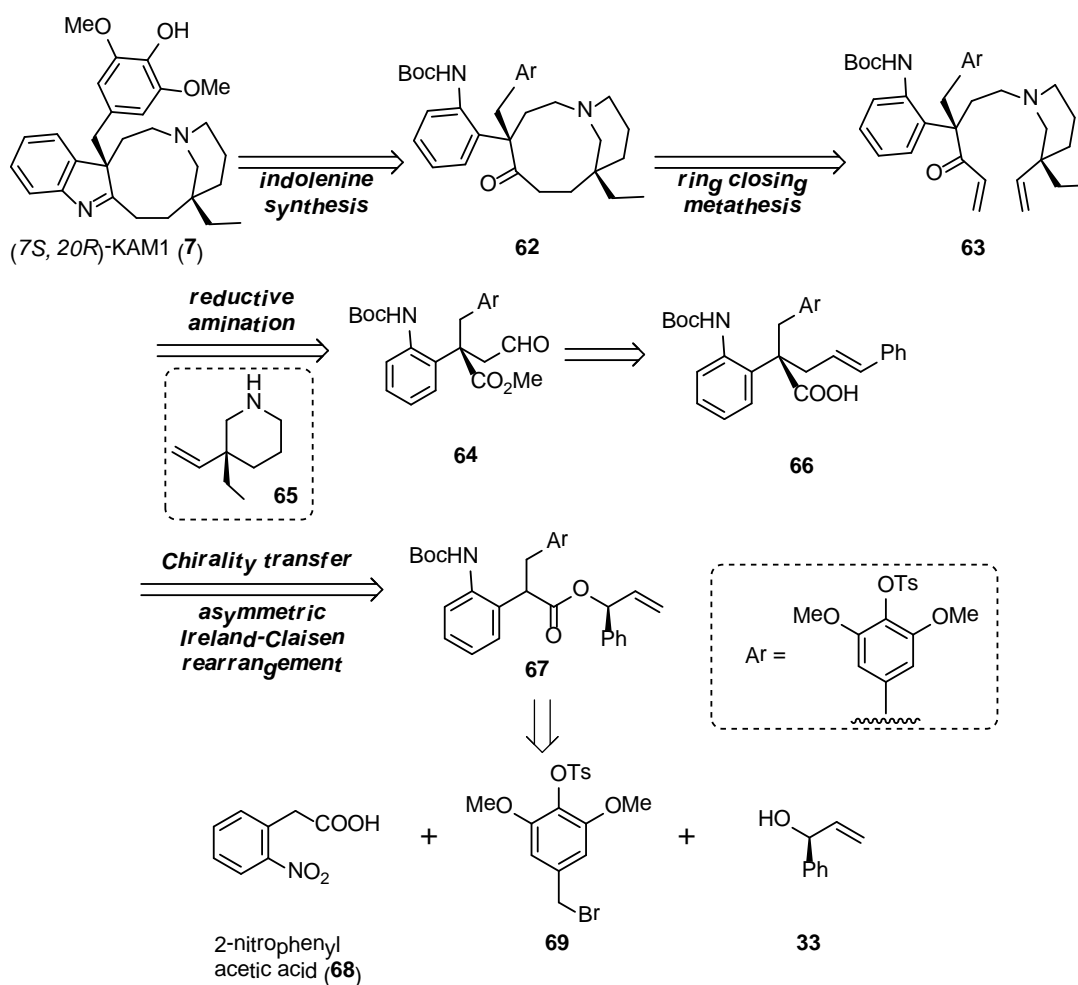
^{13}C -NMR of synthetic psychotrimine (**6**) (CDCl_3 , 150 MHz)



第二章 新規 *Kopsia* アルカロイド **KAM1** の不斉全合成研究

第一節 カルバメート体、およびニトロベンゼン誘導体を反応基質として用いた
不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み

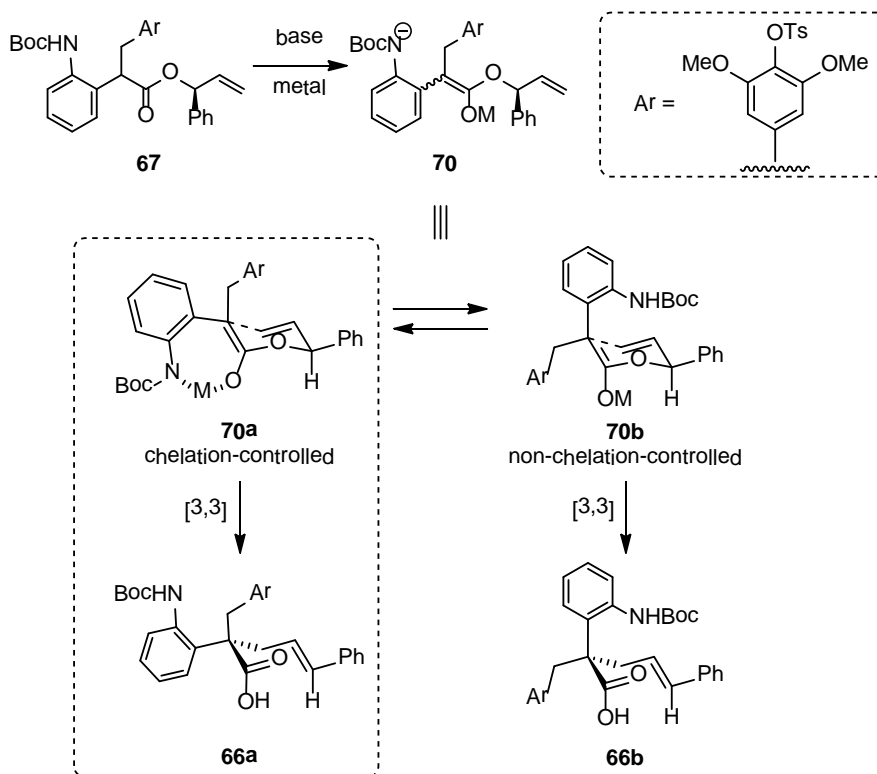
KAM1 (**7**)の不斉全合成にむけての逆合成解析を下に示す (Scheme 23)。KAM1 (**7**)の有するインドレニン部位は、合成の最終段階で構築することとし、その前駆体 **62** は、**63** より RCM 反応による九員環構築と続く二重結合の還元により合成することとした。**63** のピペリジン残基は、アルデヒド体 **64** と、別途調整する光学活性なピペリジン **65** との還元的アミノ化により導入できると考えた。また、**64** はカルボン酸 **66** より変換することとし、**66** の四級不斉中心は、先述の psychotrimine (**6**)の不斉全合成を行った際と同様に、光学活性なアリルエステル **67** の不斉 Ireland-Claisen 転位反応により構築できると考えた。**67** は、2-nitrophenylacetic acid (**68**)、syringaldehyde から誘導する臭素体 **69**、および S 体のアリルアルコール **33** から合成することとした。



Scheme 23

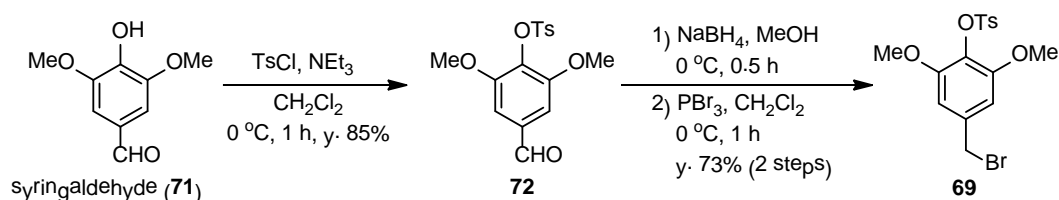
不斉 Ireland-Claisen 転位反応による不斉中心の構築については以下のように考案し

た (Scheme 24)。まず、光学活性なエステル **67** を用いてエノラートを発生させるとともにカルバメート部位にアニオンを発生させ、**70** を生成させる。**70** に対し、キレート効果を有する金属原子を用いれば、エノラートの酸素原子、およびカルバメート窒素にキレートを形成させることにより **70a** の遷移状態を経て光学活性なカルボン酸 **66a** が得られると考えた。



Scheme 24

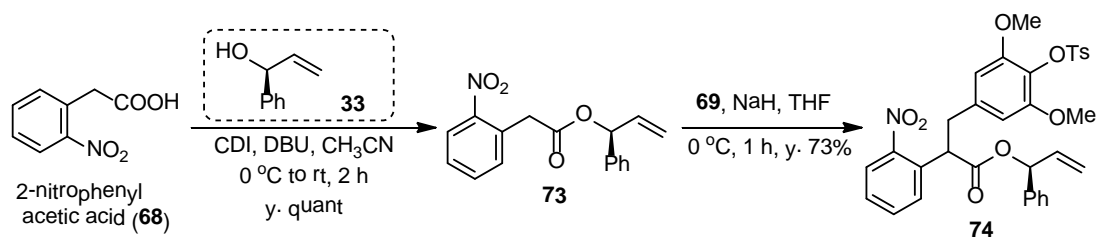
まず、臭素体 **69** の合成を行った。Syringaldehyde (**71**)を出発原料とし、まずフェノール水酸基のTs保護を行い **72** を得た。次に、アルデヒドの還元によりアルコールへと変換した後、PBr₃を用いた臭素化を行い **69** を合成した。**69** は、ESI-MSにより分子イオンピークを観測し、さらに、¹H-NMRにおいてTs基由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 25)。



Scheme 25

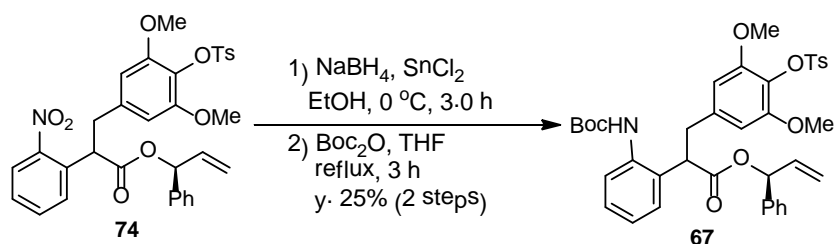
次に、不斉クライゼン転位反応の基質となる、光学活性なアリルエステル **67** の合成

を行った。2-Nitrophenylacetic acid (**68**)を出発原料とし、まずCH₃CN中、CDI、DBUを用いてS体のアリルアルコール **33** との脱水縮合を行い **73** を得た。その後、先に調製した **69** を用いてC-アルキル化を行い **74** を合成した (Scheme 26)。



Scheme 26

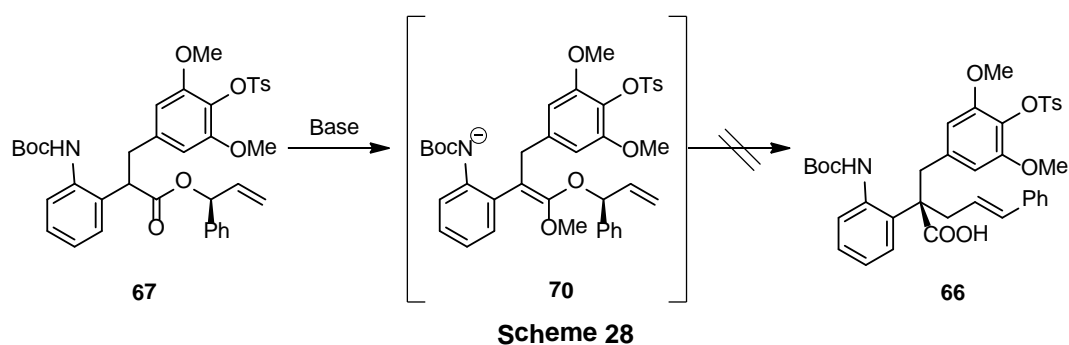
続いて、EtOH中SnCl₂存在下、NaBH₄を用いてニトロ基の還元を行った後、生成したアニリンをBoc基で保護して目的のアリルエステル **67** をジアステレオ混合物として得た。**67** の構造は、ESI-MSにより分子イオンピークを観測し、さらに、¹H-NMRにおいてδ 1.61 にBoc基由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 27)。



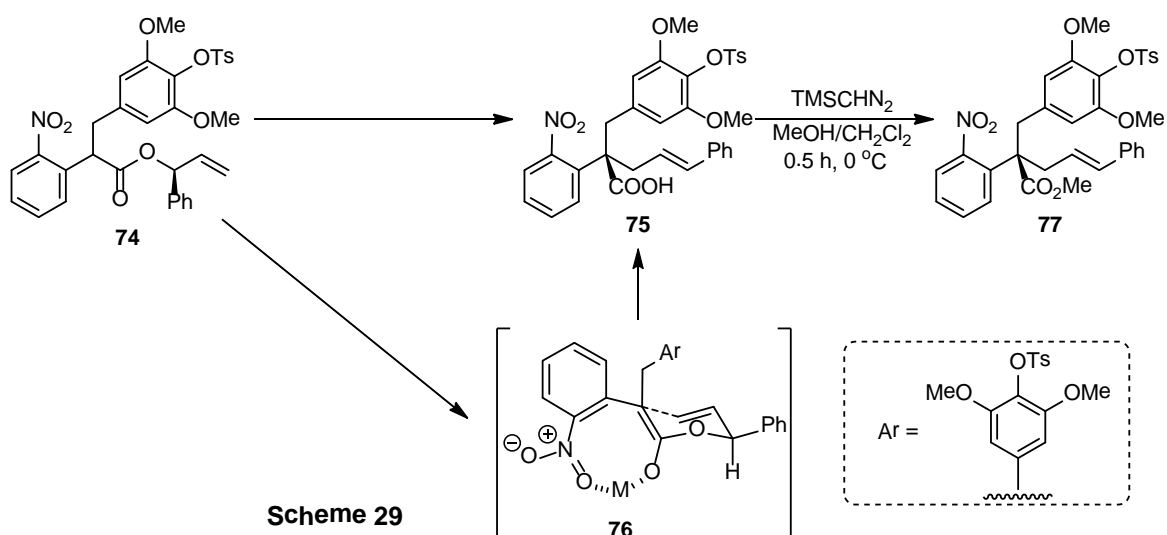
Scheme 27

得られた **67** を用いて Ireland-Claisen 転位反応を行った。各種条件検討を行ったが、目的のカルボン酸 **66** は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった (Scheme 28)。

反応が複雑化する理由を以下のように考察した。前述した通り、本反応ではカルバメート窒素にアニオンを発生させ、エノラート酸素との間にキレートを形成させることで立体が制御されることを期待していた。しかしながら **67** にはエステル部位が存在するため、発生させたアニオンがエステル部位と分子内、または分子間で副反応が起きたために反応が複雑化したと考えた。そこで、本基質を用いた Ireland-Claisen 転位反応を断念した。



ここで、**67** の合成中間体であるニトロベンゼン誘導体 **74** に着目した。**74** を用いてエノラートを発生させ、ニトロ基とエノラート酸素との間でキレートを形成させることができれば、**76** のような遷移状態を経ることで立体選択性が発現させることができる考えた。そこで、**74** を用いて Ireland-Claisen 転位反応を行ったところ、[3,3] シグマトロピー転位が進行し、カルボン酸 **75** が得られた。このことより、**74** を反応基質として不斉 Ireland-Claisen 転位反応の検討を行うこととした。なお、得られたカルボン酸 **75** は単離、精製を行うことなくメチルエステル **77** へと導き、化学収率、光学収率を本段階で決定することとした。**77** の構造は、ESI-MS により分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 6.46 (1H, d, $J = 15.7$)、および δ 6.01 (1H, m) にトランスオレフィン由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 29)。



ニトロベンゼン誘導体 **74** を用いた Ireland-Claisen 転位反応の検討結果を **Table 4** に示す。各種条件検討を行った結果、Entry 5 において塩基として KHMDS、添加剤として LiCl を用いた時に化学収率 69%、光学収率 37% ee と若干の選択性を示したものの、十分な立体選択性を得ることはできなかった。

立体選択性が低かった要因としては、仮に Scheme 29 に示した **76** のようにキレートを形成した場合、八員環を形成しなければならないため、ニトロ基とエノラート酸素原子との間に十分なキレートが形成できなかったためと考えられる。そこで **74** を用いた Ireland-Claisen 転位反応を断念し、新たな反応基質を考案することとした。

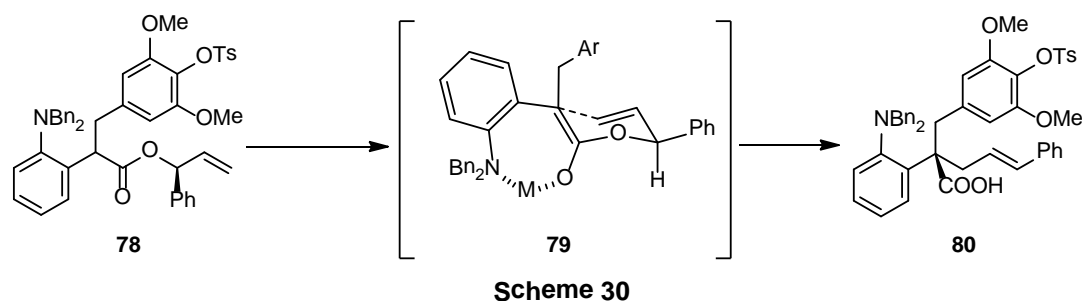
entry	base	additive	yield (2 steps, %)	ee (%) [*]
1	LHMDS	—	76	19
2	KHMDS	—	73	21
3	↓	ZnI ₂	66	11
4		ZnCl ₂	48	22
5		LiCl	69	37
6		MgCl ₂	67	28
7		Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄	73	21

solvent ; THF temperature ; -78 °C *determined by chiral HPLC

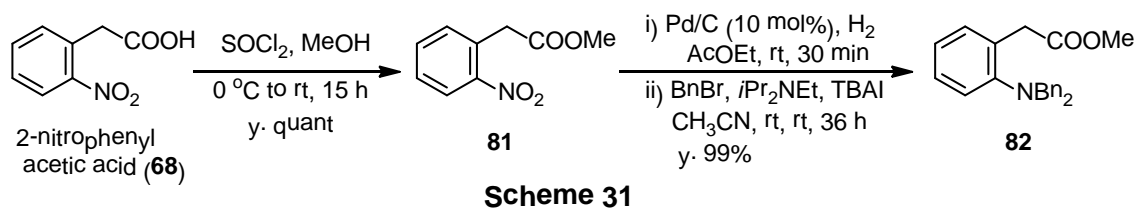
Table 4

第二節 アニリン誘導体を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み

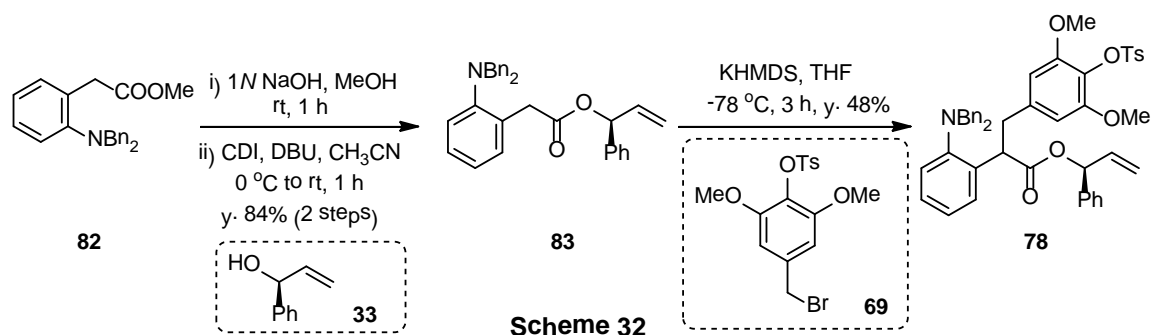
新たな反応基質として、アニリン誘導体 **78** を考案した。**78** を用いてエノラートを発生させ、エノラートの酸素原子とアニリン窒素の間にキレート进行形成させれば、先述のニトロベンゼン誘導体 **74** を用いた場合と異なり 7 員環のキレート进行形成することとなり、より高い選択性が発現することを期待した。なお、カルバメート体 **67** を用いたときの知見より、アニオンの生成を避けるためにアニリン窒素には二つの保護基を導入することとし、用いる保護基としては、アニリン窒素の電子密度の低下を避けるために、ベンジル基を選択した (Scheme 30)。



不斉 Ireland-Claisen 転位反応の基質となる、アニリン誘導体 **78** の合成を行った。2-Nitrophenylacetic acid (**68**) を出発原料とし、酸性条件下メチルエステル化を行い **81** を合成した。次に、接触水素化によりニトロ基を還元し、得られたアニリンを CH_3CN 中、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 、tetra-*n*-butylammonium iodide (TBAI) 存在下 BnBr と反応させ、二つのベンジル基が導入された **82** を得た (Scheme 31)。

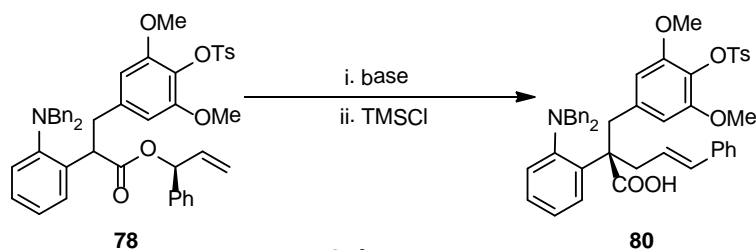


続いて加水分解によりカルボン酸を得た後、 CH_3CN 中、CDI、DBU を用いてアリルアルコール **33** との脱水縮合を行いエステル体 **83** を合成した。最後に、臭素体 **69** を用いて C-アルキル化を行い、アリルエステル **78** をジアステレオ混合物として得た (Scheme 32)。



得られた **78** を用いて Ireland-Claisen 転位反応を行った (Scheme 33, Table 5)。まず entry 1 において、これまでと同様の方法で $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で KHMDS、TMSCl と反応させたのちに室温に昇温させたが目的のカルボン酸は得られなかった。この時、TLC 上では原料が消失し、低極性側にシリルエノールエーテルと思われるスポットが観測され、分液操作を行うことで元の **78** へと再生した。そこで、entry 2 においては KHMDS、TMSCl と反応させた後に加熱還流を行ったが、転位反応の進行は見られなかった。Entry 3 において、より高い温度で反応を行うために溶媒に toluene を使い、KHMDS、TMSCl と反応させたのちに加熱還流させたところ目的のカルボン酸 **80** が生成したが、痕跡量得られるのみであった。**80** の構造は、ESI-MS により分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 6.38 (1H, d, $J = 15.7$)、および δ 6.04 (1H, m) にトランスオレフィン由来のピークを観測したことからその構造を確認した。

反応の進行が困難であった詳細な理由は不明だが、アニリン窒素上に二つのベンジル基を導入したためエノラートの近傍が立体的に込み合っており、[3,3] シグマトロピー転位の進行が妨げられたためであると考え、本基質での Ireland-Claisen 転位反応を断念した。



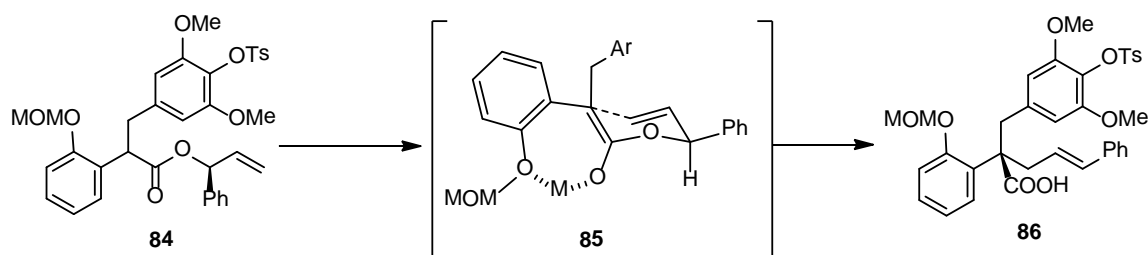
entry	base	solvent	temperature	yield (2 steps, %)
1	KHMDS	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt	N.R.
2	↓	↓	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to reflux	↓
3	↓	toluene	↓	trace

Table 5

第三節 フェノール誘導体を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応による四級不斉中心構築の試み

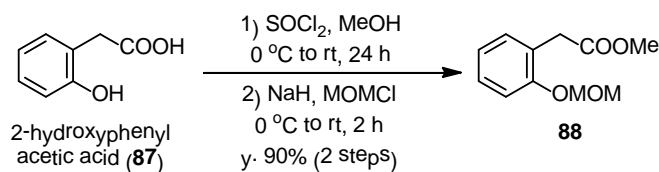
新たな反応基質として、フェノール誘導体 **84** を考案した (Scheme 34)。**84** を用いてエノラートを発生させ、エノラートの酸素原子とフェノールの酸素原子の間にキレート形成させれば、先述のニトロベンゼン誘導体 **74** を用いた場合と異なり、7 員環のキレート形成することとなり、より高い選択性が発現することを期待した。また、アニリン誘導体 **78** を用いた場合と異なり、フェノール誘導体では導入しなければならない保護基は一つであるため、立体的な込み合いで [3,3] シグマトロピー転位が阻害されることを避けられると考えた。なおフェノール性水酸基の保護基として MOM 基を選択したが、その理由は一つは電子供与基であるためフェノールの酸素原子の電子密度が低下しないこと、もう一つは立体的に嵩高いものを避けたためである。

また、KAM1 の有するインドレニン合成の際に必要な窒素原子は、後の段階で Buchwald-Hartwig 反応でフェノール性水酸基からの変換により導入できると考えた。



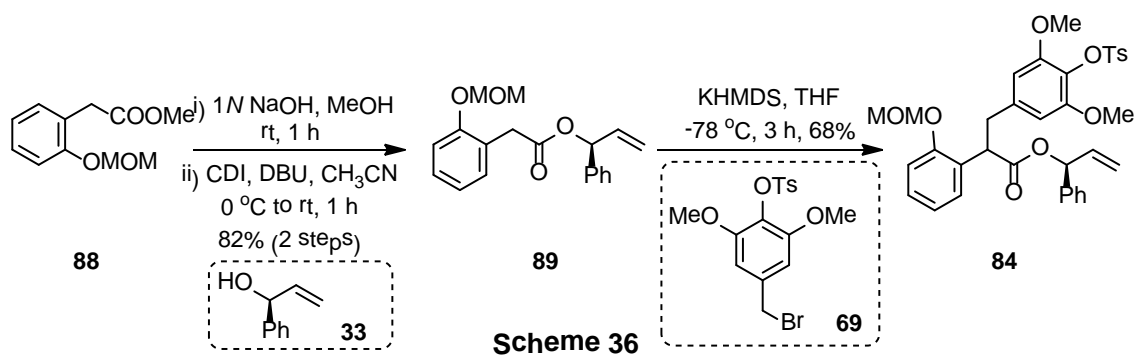
Scheme 34

まず不斉 Ireland-Claisen 転位反応の基質となる、フェノール誘導体 **84** の合成を行った。2-Hydroxyphenylacetic acid (**87**) を出発原料に、酸性条件下メチルエステル化を行った後、フェノール性水酸基を MOM 基で保護し、**88** を合成した。**88** の構造は、ESI-MS により分子イオンピークを観測し、さらに、¹H-NMR において MOM 基由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 35)。



Scheme 35

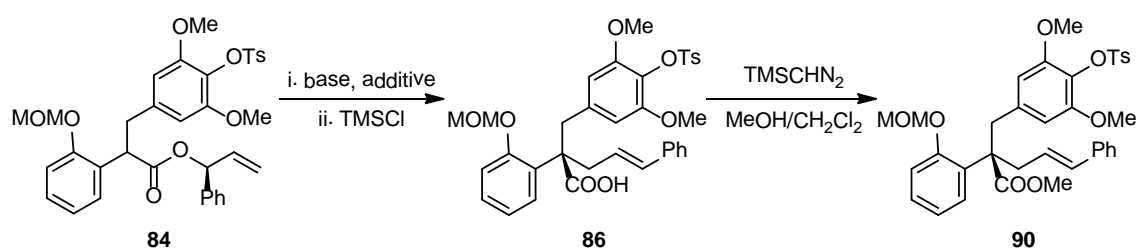
続いて加水分解によりカルボン酸を得た後、CH₃CN中、CDI、DBUを用いてアリルアルコール **33** との脱水縮合を行いエステル体 **89** を合成した。最後に、臭素体 **69** を用いてC-アルキル化を行い、アリルエステル **84** をジアステレオ混合物として得た (Scheme 36)。



得られた **84** を用いて不斉 Ireland-Claisen 転位反応を行った (Scheme 37, Table 6)。これまでと同様、得られたカルボン酸 **86** は精製することなくメチルエステル **90** へと導き、この段階で化学収率、および光学収率を算出した。**90** の構造は、ESI-MSにより分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ において δ 6.48 (1H, d, $J = 15.6$)、および δ 6.13 (1H, m) にトランスオレフィン由来のピークを観測したことからその構造を確認した。

Entry 1 で LHMDS を用いて反応を行ったところ、反応は全く進行せず、entry 2 で KHMDS を用いたところ目的の転位体が化学収率 69%、光学収率 53% ee で得られた。Entry 3 で添加剤として ZnI_2 を用いると選択性に若干の向上が見られ、entry 4 で LiCl を用いると選択性が低下した。なお、溶媒としてトルエンを用いると選択性に向上が見られたものの、収率が低下する結果となった (entry 5)。

以上のように、ニトロベンゼン誘導体を用いた場合に比べ、選択性の向上が見られたが、十分な結果は得られなかった。そこで、さらに立体選択性を向上させるべく、新たな反応基質を考案することとした。



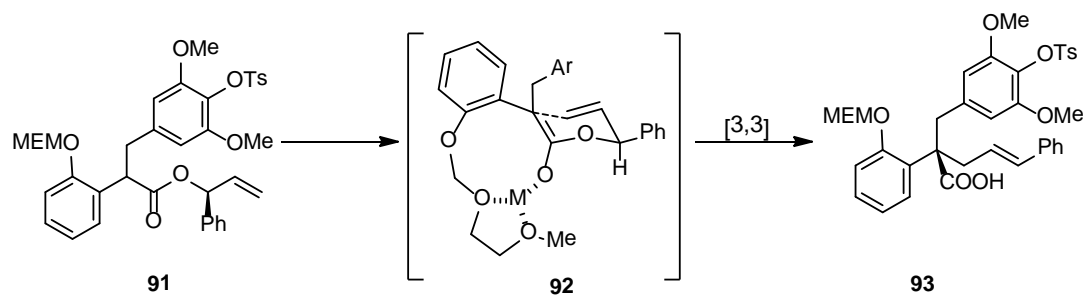
Scheme 37

entry	base	additive	solvent	yield (2 steps, %)	ee (%)
1	LHMDS	-	THF	N.R.	—
2	KHMDS	-	↓	72	51
3	↓	ZnI_2	↓	69	53
4	↓	LiCl	↓	66	45
5	↓	-	toluene	32	55

solvent ; THF temperature ; $-78\text{ }^\circ\text{C}$

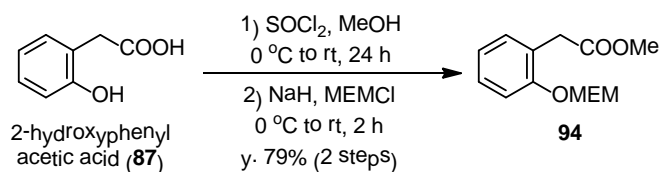
Table 6

あらたな反応基質として、MEM 保護体 **91** を考案した (Scheme 38)。MEM 基の有するメトキシエチル部位が、二つの酸素原子で挟み込むかたちで強くキレートを形成し、より高い選択性が発現することを期待した。



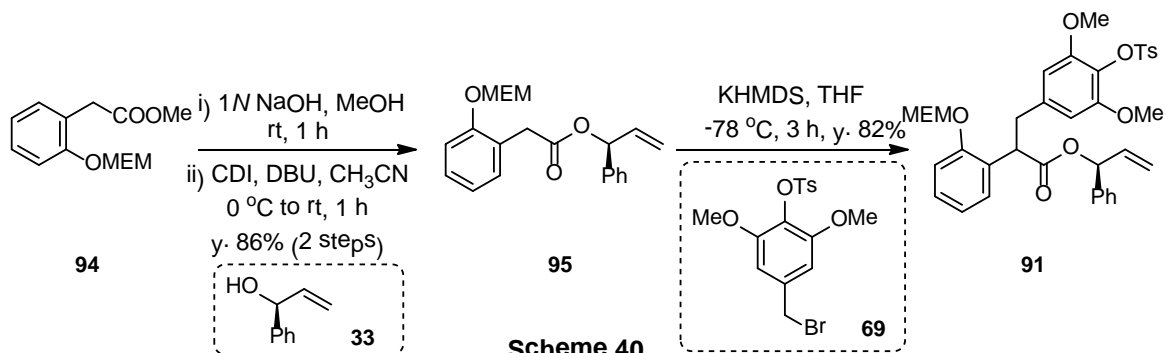
Scheme 38

まず不斉 Ireland-Claisen 転位反応の基質となる、フェノール誘導体 **91** の合成を行った。2-Hydroxyphenylacetic acid (**87**) を出発原料に、酸性条件下メチルエステル化を行った後、フェノール性水酸基の MEM 保護を行い **94** を合成した。**94** の構造は、ESI-MS により分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ において MEM 基由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 39)。



Scheme 39

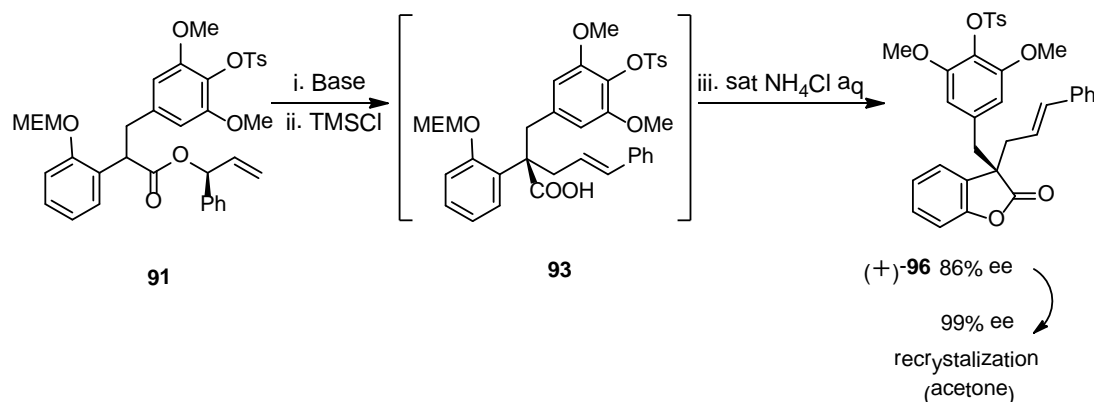
続いて加水分解によりカルボン酸を得た後、 CH_3CN 中、CDI、DBU を用いてアリルアルコール **33** との脱水縮合を行いエステル体 **95** を合成した。最後に、臭素体 **69** を用いて C-アルキル化を行い、アリルエステル **91** をジアステレオ混合物として得た (Scheme 40)。



Scheme 40

得られた **91** を用いて不斉 Ireland-Claisen 転位反応を行った (Scheme 41, Table 7)。なお、本反応はカルボン酸生成後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させるが、この際反応液が酸性になっているために攪拌を続けると MEM 基の脱保護と環化が起こり、ラクトン体 **96** が生成した。そこで化学収率、および光学収率はこの段階で決定することとした。**96** の構造は、¹H-NMR において δ 6.44 (1H, d, $J = 15.7$) および 5.97 (1H, ddd, $J = 15.4, 7.6, 7.3$) にトランスオレフィン由来のピークを観測したことから、¹H-NMR、¹³C-NMR で MEM 基由来のピークが消失したことから確認した。

まず entry 1 において、塩基として LHMDs を用いて反応を行ったところ反応は進行せず、entry 2 で LDA を用いた場合には複雑な混合物を与えるのみであった。Entry 3 で KHMDS を用いて反応を行ったところ、化学収率 86%、光学収率 82% ee と高い選択性を得ることに成功した。また、スケールを 1g に上げたところ、光学収率が 86% ee と向上が見られた (entry 4)。溶媒にトルエンを用いると、収率が低下する結果となった (entry 5)。なお、得られた **96** は再結晶により光学純度を 99% ee に高めることに成功し、以降の反応では光学的に純粋なものを用いている。新しく構築した四級不斉炭素の絶対立体配置については、現在、X 線結晶構造解析による決定を検討している。



Scheme 41

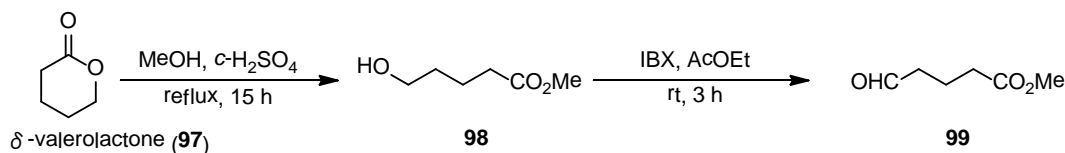
entry	base	solvent	yield (%)	ee (%) [*]
1	LHMDs	THF	N.R.	—
2	LDA	↓	complex mixture	—
3	KHMDS		86	82
4 [#]	↓		84	86
5	↓	toluene	53	80

temperature ; -78 °C, ^{*}determined by chiral HPLC, # 1g scale

Table 7

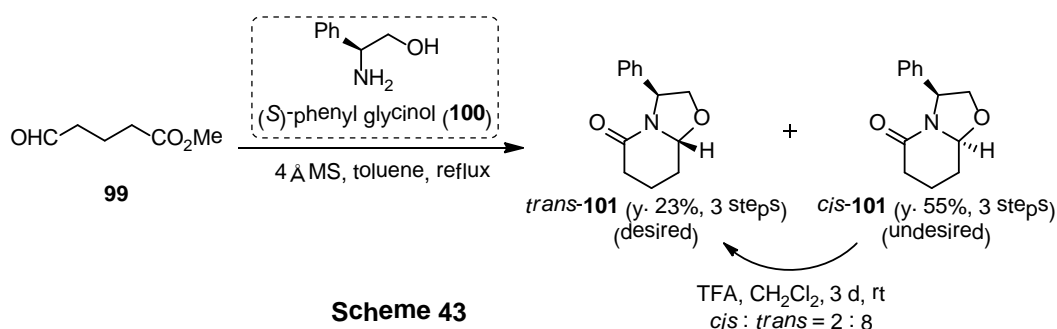
第四節 KAM1 の不斉全合成へ向けての構造変換

以降は、KAM1 (**7**)の全合成へ向けての構造変換に取り掛かった。まず、光学活性なピペリジンの合成を行った。文献の方法¹⁹⁾に従い、 δ -valerolactone (**97**)を出発原料として酸性条件下ラク톤の開環を行ったあと、得られた一級アルコールをIBXを用いて酸化し、アルデヒド体 **99** を得た (Scheme 42)。



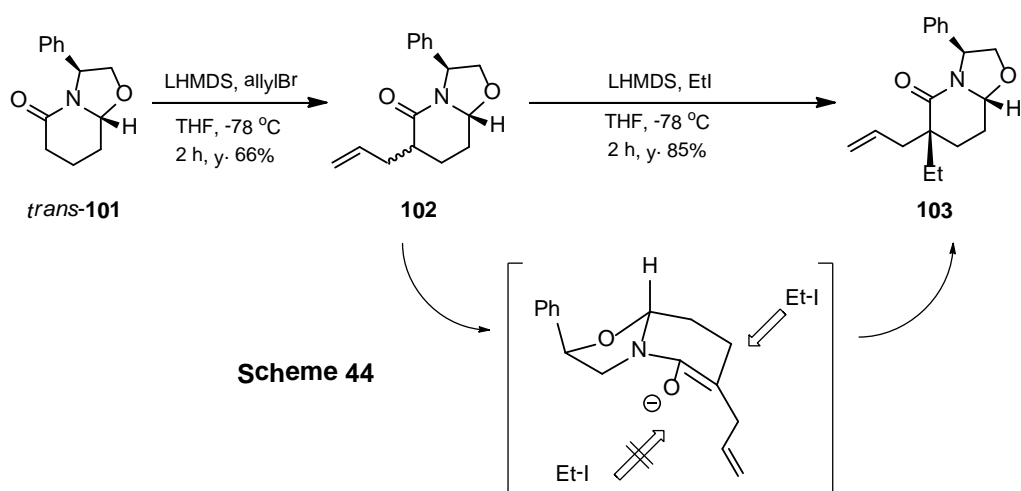
Scheme 42

続いて、toluene 中 4 Å モレキュラーシーブス存在下、**99** と (S)-phenyl glycinol (**100**) を縮合させ、二環性化合物 **101** の *cis* 体、および *trans* 体をそれぞれ得た。ここで、*cis* 体の **101** は、酸性条件下、望みの *trans* 体へと異性化させて次の反応に用いた (Scheme 43)。

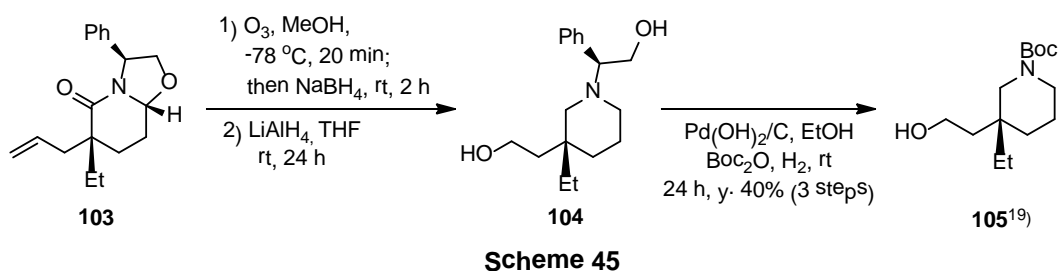


Scheme 43

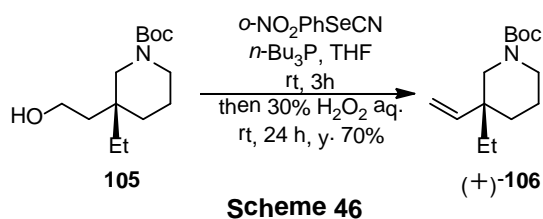
得られた *trans* 体の **101** に対し、まずアリル基を導入して **102** を合成した。続いて **102** を LHMDS で処理した後に EtI を反応させると、convex 面からの反応が優先的に進行し、エチル基が立体選択的に導入された **103** を得た (Scheme 44)。



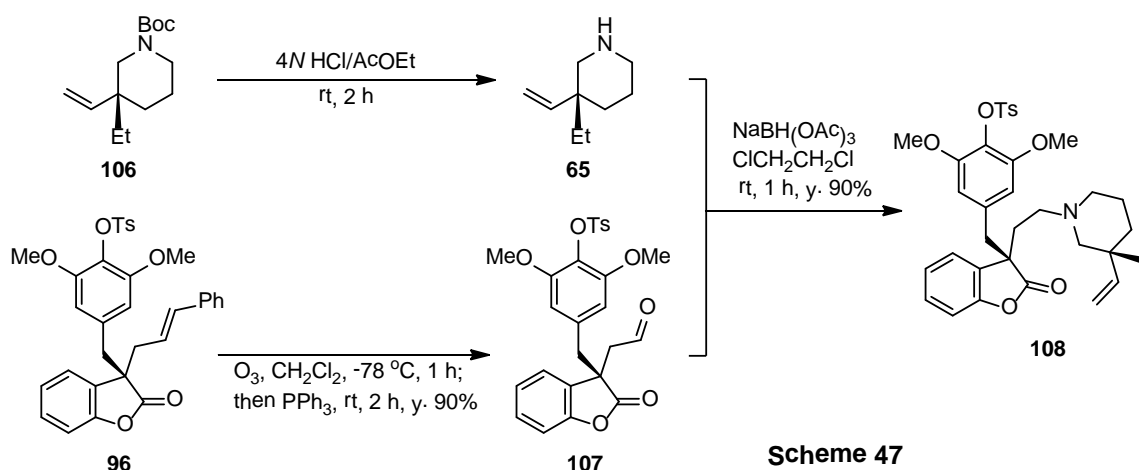
次に末端オレフィンのオゾン分解により一級アルコールを得た後、 LiAlH_4 還元を行い **104** へと変換した。続いて接触水素化による不斉補助基の除去と、生成する二級アミンのBoc保護を同時に行うことで文献既知化合物である **105** を合成した (Scheme 45)。



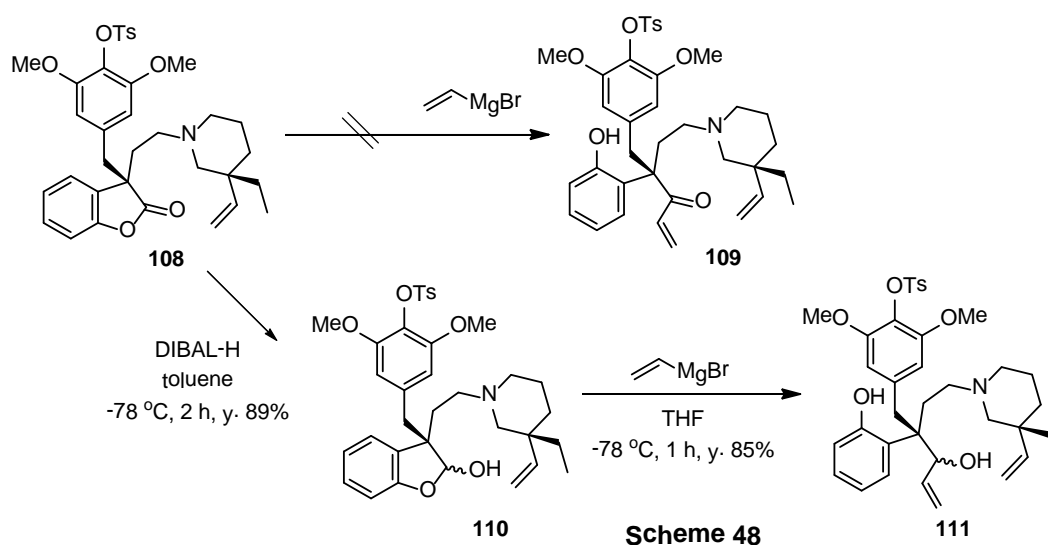
最後に **105** の一級アルコールを足掛かりに、Grieco-西沢法を用いて末端オレフィンを構築し、光学活性な四級不斉中心を有する **106** を得た。**106** は、ESI-MSにより分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ において末端オレフィン由来のピークを観測したことからその構造を確認した (Scheme 46)。



次に、還元的アミノ化によるピペリジン残基の導入を行った。まず、ラクトン体 **96** のオゾン分解によりアルデヒド体 **107** を合成した。一方、**106** を酸性条件下Boc基の脱保護を行い **65** へと変換した。ここで、得られたアルデヒド体 **107** およびピペリジン **65** に対し、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 中、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を用いて還元的アミノ化を行い、**108** を合成することに成功した。**108** の構造は、ESI-MSにより分子イオンピークを観測し、さらに、 $^1\text{H-NMR}$ においてラクトン体、およびピペリジン由来のピークをそれぞれ観測したことから確認した (Scheme 47)。



続いて、ビニル基の導入を試みた。まず **108** に対し、グリニャール試薬を反応させたが、反応は全く進行しなかった。その理由として、反応点が四級不斉炭素に隣接しており、反応性が低くなっているためと考えた。そこで、DIBAL-H還元によりラクトン **109** を反応性の高いラクトール **110** へと変換した後にグリニャール反応を行ったところ、付加反応が進行し、アリルアルコール部位を有する **111** を合成することができた。**111** の構造は、 $^1\text{H-NMR}$ において新たにビニル基由来のピークを観測したことから確認した (Scheme 48)。



以上のように著者は、MEM 保護体 **91** を反応基質として用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応により、最高収率 **84%**、**86%ee** で全合成の鍵中間体となる四級不斉中心を有するラクトン体 **96** の合成に成功した。また、本化合物は再結晶により光学的に純粋な化合物を得ることができた。現在、光学活性なピペリジン環の導入を経てジビニル体 **111** まで合成を進めており、今後、RCM 反応により九員環を構築した後、フェノール性水酸基を窒素原子に置き換えてインドレニン環の合成を行い、KAM1 (**7**)の不斉全合成を達成する予定である。

結語

アリルアルコールのエステル誘導体を基質としたIreland-Claisen転位反応は、[3.3]—シグマトロピー転位の代表的反応であり、いす型遷移状態を経由することで、生成物の不斉炭素構築を高い立体選択性で実現することが可能である。著者は、光学活性なアリルアルコールを用いた不斉転写型のIreland-Claisen転位反応を開発し、これを利用した四級不斉中心の構築を鍵段階として、**psychotrimine**、および**KAM1** の二つの新規インドールアルカロイドの不斉全合成研究を行った。

第一章では、**psychotrimine**の不斉全合成を行った。**Psychotrimine**は、アカネ科植物 *Psychotria rostrata*より当研究室で単離された新規三量体型インドールアルカロイドである。本化合物が有する四級不斉炭素の構築に、上記不斉転写型のIreland-Claisen転位反応を利用することとした。反応条件を種々検討した結果、良好な化学収率と光学収率で目的の光学活性アミド体を得ることに成功した。本反応を含め、**26** 段階、総収率 **4.9%** で**psychotrimine**の初の不斉全合成を達成し、その絶対立体配置を明らかとすることができた。

第二章では、**KAM1** の不斉全合成研究を行った。**KAM1** は、キョウチクトウ科植物 *Kopsia arborea*より当研究室で単離された新規quebrachamine型インドールアルカロイドである。本化合物の四級不斉炭素の構築に、上記**psychotrimine**の不斉全合成の際と同様に不斉転写型Ireland-Claisen転位反応を利用することとした。条件検討の結果、クライゼン転位により目的とした、全合成鍵中間体であるラクトン体を高い化学収率と光学収率で得ることに成功した。現在までに、還元的アミノ化により光学活性なピペリジン環を導入することに成功しており、今後**KAM1** の不斉全合成を達成することで、新規天然物の構造を確定したいと考えている。

実験の部

各章を通して、以下の機器等を使用した。

^1H -NMR	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (600 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-500 (500 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-400 (400 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (400 MHz)
^{13}C -NMR	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-600 (150 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-500 (125 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM A-400 (100 MHz)
	: 日本電子 (JEOL) JNM ECP-400 (100 MHz)

^1H -NMR、 ^{13}C -NMRは共にTMSを内部基準として測定し(CDCl_3)、化学シフトを $\delta(\text{ppm})$ で示した。なお、その他の溶媒を用いた場合は以下に示すピークを内部標準とした。

- CD_3OD (^1H : $\delta 3.30$ ppm, ^{13}C : $\delta 49.0$ ppm),
- Acetone- d_6 (^1H : $\delta 2.04$ ppm, ^{13}C : $\delta 29.8$ ppm)

EI-MS	: 日本電子 (JEOL) JMS-GC-mate
FAB-MS	: 日本電子 (JEOL) JMS-HX110
	: 日本電子 (JEOL) JMS-AX500
HR-FAB-MS	: 日本電子 (JEOL) JMS-HX110
ESI-MS	: ThermoFisher scientific Exactive
UV	: 日本分光 (JASCO) V-560
IR	: 日本分光 (JASCO) FT/IR-230
比旋光度	: 日本分光 (JASCO) P-1020
m.p.	: Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus 1631A (hot plate)
SiO_2	: 関東化学 Silica gel 60N (球状・中性) : Flash Column
$\text{SiO}_2\text{-NH}$: FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.NH : TLC
	:FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.
	Chromatorex NH-DM1020 (100-200mesh) : Open Column
MPLC	: System; Kusano KU-1 (UV detector)
	Kusano Micro pump KPW-20 (pump)
	Hitachi L-4000 (UV-detector)
	L-6000 (pump)
	日本分光 (JASCO) UV-2075 Plus (UV detector)

日本分光 (JASCO) PU-2080 Plus (pump)
: Column; Kusano C.I.G. Pre-packed column silicagel
CPS-HS-221-05

X 線結晶解析 : Rigaku R-AXIS II C

反応および精製に用いた溶媒は、使用前にすべて蒸留した。また、以下に示した溶媒および試薬は、下記の操作により乾燥し、特に記載が無い限り乾燥した溶媒を用いた。

CH_2Cl_2 , Et_3N , TMEDA (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine), MeOH, EtOH, CH_3CN : CaH_2 上で蒸留した。

THF : Na-benzophenone 上で蒸留した。

toluene : MgSO_4 で脱水後、Na上で蒸留した。

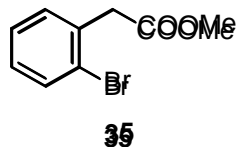
DMSO, DMF, acetone : MS4 \AA で脱水後、Na 上で蒸留した。

1,4-dioxane : Na 上で蒸留した。

TLC 発色試薬には、a) リンモリブデン酸溶液, b) 1% *p*-anisaldehyde 溶液, c) Hanessian 試薬, d) 硫酸セリウム溶液を用い、a), b) c) については TLC プレートに溶液を浸したのち、スポットが確認できるまでホットプレート上で加熱した。

第一章付属実験

メチルエステル化によるエステル **35** の合成



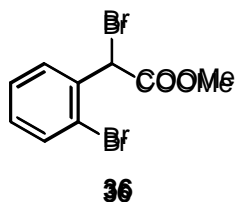
Ar雰囲気下、2-bromophenylacetic acid (**32**, 11.8 g, 54.87 mmol) をMeOH (13.0 mL) に溶解させ、この溶液にconc. HCl aq (10 drops) を加え、100 °Cで2時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をEt₂Oに溶解させ、sat. NaHCO₃ aq洗淨、brine洗淨、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた組成物は十分綺麗であったので、生成は行わず、そのまま次の反応に用いた。

エステル **35**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ7.57 (1H, d, *J* = 7.7), 7.27 (2H, m), 7.15 (1H, m), 3.80 (2H, s, -CH₂CO₂CH₃), 3.71 (3H, s, -CO₂CH₃).

ラジカル的臭素化によるジブロモ体 **36** の合成

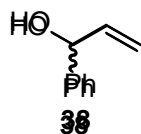


35 (12.7 g, 55.4 mmol) をCCl₄ (110.0 mL) に溶解させNBS (10.8 g, 60.68 mmol)、AIBN (456 mg, 2.77 mmol) を加え100 °Cで16 h攪拌した。反応液を室温に冷却し、Et₂Oを加え析出物を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 15:85) にて精製し、**36** を無色油状物質として16.5 g (98%) 得た。

ジブロモ体 **36**

UV (MeOH) λ_{max} nm: 205. IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2952, 1739 (CO), 1470, 1434, 1217, 1145, 1026, 999, 733; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.77 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.1, 0.9), 7.36 (1H, br-ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.3), 7.20 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6), 5.91 (1H, s, CHBr), 3.81 (3H, s, CO₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168.3 (CO), 135.4, 133.0, 130.9, 130.5, 128.2, 123.5, 53.6, 45.6; EI-MS *m/z* (%): 310 (2, [M+4]⁺), 308 (3, [M+2]⁺), 306 (2, [M]⁺), 251 (9), 249 (18), 247 (9), 229 (45), 227 (46), 149 (64), 148 (85), 83 (100); HR-EI-MS calcd for C₉H₈O₂⁷⁹Br₂ [M]⁺: 305.8890, found: 305.8898.

Vinylmagnesium bromide を用いたアリルアルコール **38** の合成



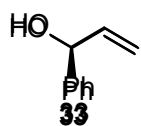
Ar雰囲気下、benzaldehyde (**37**, 5.0 g, 47.17 mmol) をTHF (60 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却した。この溶液にvinylmagnesium bromide (1.0 M solution in THF, 47.0 mL, 47.6 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液をEt₂Oで希釈し、sat. NH₄Cl aq を加え室温で 15 分攪拌した。続いてH₂O洗浄を二回行った後にNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、**38** を無色油状物質として 4.70 g (74%) 得た。

アリルアルコール **38**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ7.29-7.39 (5H, m), 6.05 (1H, m), 5.35 (1H, d, *J* = 17.2), 5.20 (1H, d, *J* = 9.6), 5.21-5.18 (1H, m), 2.16 (1H, s, -OH)

酵素を用いた光学分割による光学活性アリルアルコール **33** の合成



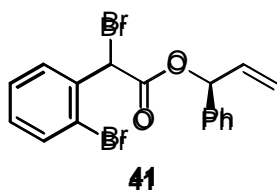
Ar雰囲気下、*rac*-**38** (8.01 g, 59.7 mmol) をtoluene (60 mL) に溶解させ、この溶液にvinyl acetate (5.50 mL, 59.7 mmol, 1.0 eq)、Novozyme 435 (1.5 g) を加え 16 時間攪拌した。反応液をCelite®で濾過し、濾液中の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 15:85) にて精製し、**33** を無色油状物質として 3.1 g (42%, 99% ee) 得た。

(S)-アリルアルコール **33**

[α]_D²⁴ -8.65 (c 1.17, benzene)

HPLC (Column : CHIRALPAK IB, Eluent : *n*-Hexane : EtOH = 95:5, Temp. : 30 °C, Flow : 0.5 mL/min, t_R = 13.84 min)

エステル **36** の加水分解と続く脱水縮合によるエステル **41** の合成



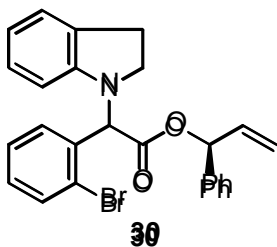
36 (7.5 g, 24.35 mmol) を MeOH (100 mL) に溶解させ 0 °C に冷却し、1 N NaOH aq (50.0 μ L, 3.0 eq, 73.05 mmol) を滴下した後室温に昇温し 30 分攪拌した。1 N HCl aq を pH が 2~3 になるまで加えた後、CHCl₃ で 2 回抽出、10% MeOH / CHCl₃ 抽出後、有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた粗生成物を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解させ、3-PCA (5.26 g, 1.0 eq, 24.35 mmol)、DMAP (144 mg, 0.05 eq, 1.21 mmol) を加え、10 分攪拌した。そこへ CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解させた光学活性アリルアルコール **33** (mg, 1.0 eq, 24.35 mmol) を加え 4 時間攪拌した。sat. NaHCO₃ aq を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出し、有機層を合わせて brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 15:85) にて精製し、**41** を 6.72 g (67% over 2 steps) 得た。

エステル **41** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

[α]_D²³ -40.0 (c 0.68, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 207; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 3065, 1742 (CO), 1469, 1265, 1211, 1178, 1139, 978, 929, 736, 697; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.74 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7), 7.63 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.6), 7.56 (1H, br-ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3), 7.39-7.14 (16H, overlapped), 6.32-6.28 (2H, overlapped), 6.05-5.88 (4H, overlapped), 5.38-5.21 (4H, overlapped); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166.61, 166.57, 137.8, 135.4, 135.19, 135.15, 133.0, 132.9, 131.1, 131.0, 130.52, 130.46, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.1, 127.0, 123.6, 117.9, 117.6, 78.5, 78.4, 46.1, 46.0; EI-MS *m/z* (%): 412 (1, [M+4]⁺), 410 (3, [M+2]⁺), 408 (1, [M]⁺), 331 (22), 329 (24), 251 (10), 249 (19), 247 (11), 198 (16), 196 (27), 117 (100), 115 (100); HR-EI-MS calcd for C₁₇H₁₄O₂⁷⁹Br₂ [M⁺]: 407.9360, found: 407.9355.

N-アルキル化によるエステル **30** の合成



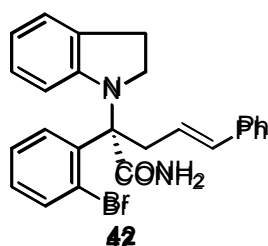
Ar 雰囲気下 indoline (906 mg, 7.62 mmol), K₂CO₃ (1.05 g, 7.62 mmol), TBAI (511 mg, 1.39 mmol) を反応容器に入れ、DMF (30.0 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。そこへ DMF に溶解した **41** (2.84 g, 6.93 mmol) をカニューレで加え、室温に昇温し、8 時間攪拌した。反応液を Et₂O と H₂O で希釈し、10 分攪拌した。Et₂O で 3 回抽出後、有機層を合わせて H₂O 洗浄、brine 洗浄、

Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 8:92) にて精製し、**30** を 2.25 g (73%) 得た。

エステル **30**

$[\alpha]_D^{20}$ -43.3 (c 0.72, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 303, 252, 206; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3031, 1736 (CO), 1605, 1487, 1258, 1155, 742, 698; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.65-7.61 (2H, m), 7.40-6.95 (20H, overlapped), 6.70-6.64 (2H, m), 6.46 and 6.37 (each 1H, d, $J = 7.7$), 6.35-6.31 (2H, m), 5.97 (1H, ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.1$), 5.87 (1H, ddd, $J = 16.8, 10.9, 6.0$), 5.69 (1H, s), 5.66 (1H, s), 5.28-5.13 (4H, overlapped), 3.62 (1H, ddd, $J = 9.2, 9.2, 9.2$), 3.54 (1H, ddd, $J = 9.2, 9.2, 9.2$), 3.18-3.12 (2H, m), 2.99-2.88 (4H, overlapped); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 169.6, 169.5, 169.4, 150.5, 138.6, 138.3, 138.1, 136.0, 135.7, 135.3, 135.1, 134.9, 134.1, 133.3, 133.2, 132.7, 131.5, 129.9, 129.84, 129.76, 129.7, 128.9, 128.49, 128.45, 128.32, 128.26, 128.11, 128.07, 127.5, 127.34, 127.27, 127.22, 127.16, 127.12, 127.06, 125.4, 125.3, 125.0, 124.53, 124.46, 118.14, 118.11, 117.6, 117.3, 117.0, 106.7, 106.6, 77.0, 76.7, 63.4, 63.1, 49.8, 49.6, 28.2; EI-MS m/z (%): 449 (10, $[\text{M}+2]^+$), 447 (10, $[\text{M}]^+$), 288 (100), 286 (100), 206 (31), 117 (79); HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NBr}^{79}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 470.0726, found: 470.0708.

クライゼン転位と続く脱水縮合によるアミド **42** の合成



Ar雰囲気下、**30** (1.0 g, 2.2 mmol) をTHF (25.0 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し、KHMDS (27.0 mL, 13.5 mmol, 0.5M in toluene) を滴下し、THF (25.0 mL) に溶解させた ZnI_2 (4.5 g, 13.2 mmol) を滴下し一時間攪拌した。TMSCl (52.8 mL, 22.0 mmol) を滴下後室温に昇温し1時間攪拌した。10% NH_4Cl aq を加え反応を停止させ、分液ロートに移し、 CHCl_3 で3回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。

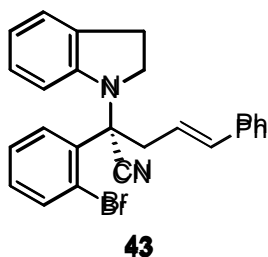
得られた粗生成物は非常に不安定であり、精製が困難であったので、生成は行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物をDMF (30.0 mL) に溶解させ、HATU (1.8 g, 2.6 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3.3 mL, 13.2 mmol), NH_4Cl (0.5 g, 8.8 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に H_2O を加え反応を停止させ、AcOEtで3回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/ n -hexane = 2:3) にて精製し、**42** を 786 mg (79%, 74% ee) 得た。AcOEtにて再結晶を行い、ラセミ体の結晶を 85 mg (mp $173\text{--}179\text{ }^\circ\text{C}$)、濾液から **42** を 700.0 mg (96% ee) を得た。

アミド **42**

$[\alpha]_D^{24} +26.4$ (c 1.46, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 256, 204; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3455, 3161, 1682, 1603, 1485, 1253, 961, 738; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.66 (1H, dd, $J = 8.1, 1.6$), 7.61 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$), 7.30-7.13 (7H, overlapped), 7.08 (1H, d, $J = 6.2$), 6.74 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$), 6.63 (1H, br-dd, $J = 7.3, 7.3$), 6.24 (1H, d, $J = 15.9$, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 6.10 (1H, ddd, $J = 15.8, 7.0, 7.0$, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 5.93 (1H, br-s, CONH_2), 5.77 (1H, d, $J = 8.1$), 5.48 (1H, br-s, CONH_2), 3.97 (1H, br-ddd, $J = 9.4, 9.4, 3.0$), 3.60 (1H, br-ddd, $J = 10.0, 10.0, 10.0$), 3.50 (1H, br-dd, $J = 14.7, 7.4$), 3.29 (1H, br-dd, $J = 14.8, 6.7$), 3.14-2.97 (2H, overlapped); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171.5 (CO), 148.7, 137.6, 137.0, 135.5, 133.0, 132.0, 131.3, 129.3, 128.3, 127.0, 126.9, 126.4, 126.0, 125.8, 124.9, 122.0, 118.3, 110.9, 72.4 (CCO), 49.5, 39.0, 27.9; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{Br}^{79}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 469.0886, found: 469.0868; HPLC (column: CHIRALPAK IB, eluent: *n*-hexane/EtOH = 80:20, flow rate: 0.5 mL/min, temperature: 30 °C, retention time: $t_R = 18.49$ min).

脱水によるニトリル **43** の合成

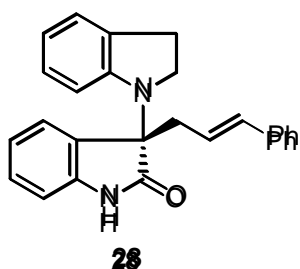


Ar雰囲気下、**42** (50.0 mg, 0.11 mmol)を CH_2Cl_2 (1.1 mL)に溶解させ、 NEt_3 (0.1 mL, 0.73 mmol)を加えた後反応液を 0 °Cに冷却し、TFAA (60.0 μL , 0.44 mmol)を滴下し室温に昇温し 2 時間攪拌した。sat. NaHCO_3 aq を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography ($\text{AcOEt}/n\text{-hexane} = 1:9$) にて精製し、**43** を淡黄色板状結晶として 44.0 mg (92%) 得た。

ニトリル **43**

mp 155-157 °C; $[\alpha]_D^{20} +150.3$ (c 0.63, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 293, 284, 255, 203; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2920, 2849, 2364 (CN), 1603, 1482, 1258, 976, 742; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.77 (1H, dd, J = 8.0, 1.5), 7.67 (1H, d, J = 7.8), 7.33 (1H, dd, J = 7.6, 7.6), 7.27-7.17 (6H, overlapped), 7.12 (1H, d, J = 7.3), 6.82 (1H, dd, J = 7.8, 7.8), 6.73 (1H, dd, J = 7.3, 7.3), 6.38 (1H, d, J = 15.6), 5.92 (1H, d, J = 8.1), 5.82 (1H, ddd, J = 15.4, 7.6, 7.6), 3.94 (1H, br-ddd, J = 8.4, 8.4, 1.8), 3.62-3.53 (2H, overlapped), 3.28 (1H, dd, J = 14.0, 7.4), 3.18-3.01 (2H, overlapped); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 148.0, 136.6, 136.1, 135.6, 134.4, 131.1, 131.0, 130.2, 128.5, 127.7, 127.5, 126.8, 126.3, 124.5, 121.5, 120.3, 120.1, 117.5 (CN), 111.4, 67.3, 50.1, 40.7, 28.1; EI-MS m/z (%): 430 (1, [M+2]⁺), 428 (1, [M]⁺), 403 (62), 401 (63), 118 (100); HR-EI-MS calcd for C₂₅H₂₁N₂⁷⁹Br [M]⁺: 428.0888, found: 428.0888; HPLC (column; CHIRALPAK IB, eluent; *n*-hexane/EtOH = 98:2, flow rate; 0.5 mL/min, temperature; 30 °C, retention time; t_R = 20.39 min).

銅を用いた分子内アミノ化反応によるオキシインドール **28** の合成



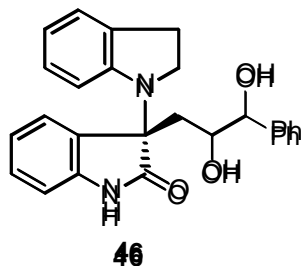
反応容器にアミド **42** (719.1 mg, 1.6 mmol), CuI (305.8 mg, 1.6 mmol), Cs₂CO₃ (790.0 mg, 2.4 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、Arで置換した。この容器に凍結脱気したDMSO (1.7 mL) を加え、90 °Cで2時間加熱した。反応液に0 °Cで5% NH₄OH aqを加えた後、分液ロートに移してAcOEtで3回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を

SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、**28** を淡黄色アモルファスとして 469.3 mg (80%) 得た。

オキシインドール **28**

$[\alpha]_D^{24} -99.2$ (c 0.22, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 293, 284, 254, 206; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 3060, 1692 (CONH), 1604, 1469, 1251, 742; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.01 (1H, br-s, *N*₁-H), 7.33 (1H, d, J = 7.3), 7.28-7.23 (3H, overlapped), 7.21-7.18 (3H, overlapped), 7.03 (2H, overlapped), 6.85 (1H, d, J = 7.9), 6.68 (1H, dd, J = 7.7, 7.7), 6.59 (1H, dd, J = 7.3, 7.3), 6.38 (1H, d, J = 15.7, CH=CHPh), 5.93 (1H, ddd, J = 15.2, 8.4, 6.8, CH=CHPh), 5.65 (1H, d, J = 7.9), 4.20 (1H, ddd, J = 9.2, 9.2, 9.2), 3.95 (1H, ddd, J = 7.9, 7.9, 5.2), 3.16 (1H, dd, J = 13.4, 6.2), 3.06-2.93 (3H, overlapped); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 179.2, 149.9, 139.7, 137.0, 134.9, 130.9, 130.4, 129.0, 128.4, 127.4, 127.1, 126.2, 124.7, 124.5, 123.0, 122.1, 118.8, 110.1, 108.7, 67.0, 50.2, 41.5, 28.1; HR-ESI-MS calcd for C₂₅H₂₂ON₂Na [M+Na]⁺: 389.1624, found: 389.1613.

四酸化オスミウムを用いたジヒドロキシル化によるジオール **46** の合成



Ar雰囲気下 **28** (1.5 g, 4.1 mmol) を 1,4-dioxane (50.0 mL) に溶解し、OsO₄溶液 13.5 mL (100 mg/mL in pyridine, 1.15 eq, 0.078 mmol) を滴下し 5 分攪拌した。NaHSO₃ (0.86 g)、H₂O (144.0 mL)、pyridine (96.0 mL) を順に加えて 1 時間攪拌した。反応液を分液ロートに移してCHCl₃で 3 回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography

(AcOEt/*n*-hexane = 85:15) にて精製し、More polar compoundを淡黄色油状物質として、Less polar compoundを淡黄色油状物質として合わせて 1.59 g (quant) 得た。

More polar compound

[α]_D²⁴ +53.8 (c 1.14, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 291, 252, 206; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2039, 1717, 1700 (CO), 1472, 1458, 1258, 1038, 746, 700; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.15 (1H, br-d), 7.40-7.22 (7H, overlapped), 7.02-6.95 (2H, overlapped), 6.86 (1H, d, *J* = 7.8), 6.70 (1H, m), 6.64 (1H, dd, 7.4, 7.3), 5.86 (1H, d, *J* = 8.0), 4.53 (1H, d, *J* = 6.3), 4.34 (1H, br-s), 4.26 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6), 3.61 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.0, 6.4), 3.38-3.32 (2H, overlapped), 2.84 (2H, dd, *J* = 9.0, 6.8), 2.31 (1H, dd, *J* = 15.2, 1.5), 2.20 (1H, dd, *J* = 15.3, 9.3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 179.9 (CO), 149.0, 140.3, 139.4, 131.5, 130.1, 129.3, 128.4, 128.1, 127.3, 127.0, 124.8, 124.7, 123.5, 119.6, 110.5, 110.0, 72.3, 66.6, 60.4, 50.4, 39.9, 27.9, 21.0, 14.2; HR-ESI-MS calcd for C₂₅H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 423.1679, found: 423.1662.

Less polar compound

[α]_D²⁴ +3.1 (c 0.25, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 291, 255, 203; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2924, 1733 (CO), 1717, 1699, 1636, 1481, 1398, 1260, 1161, 1023, 739; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.30 (3H, m), 7.19 (1H, m), 7.08 (2H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 7.1), 6.90 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.6), 6.79 (2H, m), 6.68 (1H, dd, *J* = 8.0, 7.6), 6.59 (1H, m), 5.69 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.3), 4.32 (1H, d, *J* = 7.3), 3.96 (1H, ddd, *J* = 9.3, 9.3, 9.3), 3.63 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.87 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.10 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 179.9 (CO), 149.0, 141.0, 140.3, 139.4, 131.6, 130.1, 129.3, 128.4, 128.1, 127.2, 127.2, 124.75, 124.67, 123.5, 119.6, 110.5, 110.0, 77.6, 72.4, 66.5, 60.4, 50.3, 39.9, 28.0; HR-ESI-MS calcd for C₂₅H₂₄O₃N₂Na [M+Na]⁺: 423.1679, found: 423.1664.

47

$[\alpha]_D^{24} -43.1$ (c 0.91, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 291, 252, 206; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3203, 2923, 2851, 1707 (CONH), 1618, 1604, 1469, 1469, 1250, 1028, 742; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.76 (1H, br-d, $J = 6.0$), 7.27-7.21 (2H, overlapped), 7.04-6.98 (2H, overlapped), 6.85 (1H, d, $J = 7.9$), 6.70 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$), 6.60 (1H, dd, $J = 7.0, 7.0$), 5.77 (1H, d, $J = 8.1$), 4.02 (1H, ddd, $J = 9.0, 9.0, 9.0$), 3.85 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 5.8$), 3.69 (1H, br-ddd, $J = 11.8, 5.9, 5.9$), 3.57 (1H, br-ddd, $J = 12.0, 6.0, 6.0$), 2.98-2.94 (2H, overlapped), 2.56 (1H, ddd, $J = 13.6, 6.8, 6.8$), 2.43 (1H, ddd, $J = 13.0, 6.5, 6.5$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 180.1 (CO), 149.5, 140.2, 131.1, 130.2, 129.2, 127.1, 124.5, 124.3, 123.2, 119.0, 110.6, 109.0, 65.7, 58.2, 50.3, 40.4, 28.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 317.1260. found: 317.1251.

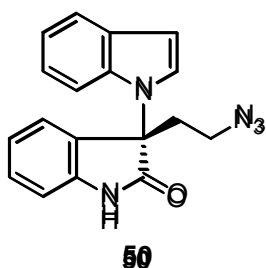
49

Ar雰囲気下、上記の反応で得られた粗生成物 **48** をDMF (11.0 mL) に溶解させ、NaN₃ (658.5 mg, 10.0 mmol) を加え 80 °C に昇温し 8 時間攪拌した。H₂Oを加え反応を停止させ、AcOEtで 3 回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1:1) にて精製し、**49** を白色アモルファスとして合わせて 641.8 mg (99%, 2 steps) 得た。

アジド体 **49**

$[\alpha]_D^{24} -58.8$ (c 0.82, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 290, 252, 206; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3211, 2956, 2094 (N_3), 1712 (CONH), 1617, 1469, 1248, 743; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.57 (1H, br-s), 7.32 (1H, br-dd, $J = 7.7, 7.7$), 7.30 (1H, d, $J = 7.0$), 7.09-7.03 (2H, overlapped), 6.95 (1H, d, $J = 7.5$), 6.71 (1H, dd, $J = 7.1, 7.1$), 6.61 (1H, dd, $J = 6.9, 6.9$), 5.67 (1H, d, $J = 8.2$), 4.06 (1H, br-ddd, $J = 9.5, 9.5, 9.5$), 3.82 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 5.0$), 3.30 (2H, m), 2.98 (2H, overlapped), 2.49 (2H, overlapped); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179.3 (CO), 149.4, 140.0, 131.0, 129.53, 129.48, 127.2, 124.6, 124.4, 123.4, 119.1, 110.7, 108.9, 65.4, 50.2, 46.4, 36.7, 28.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ON}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.1325, Found: 342.1317.

DDQ酸化によるインドール **50** の合成

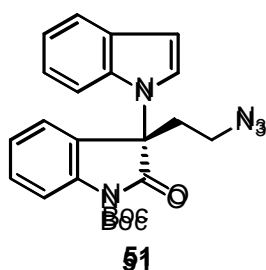


Ar雰囲気下 **49** を 1,4-dioxane (42.0 mL) に溶解させ、DDQ (635.0 mg, 4.0 mmol) を加え 30 分攪拌した。反応溶液を直接 NH-SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 85:15) にて精製し、**50** を白色アモルファスとして 887.1 mg (quant) 得た。

インドール **50**

$[\alpha]_D^{24} -39.4$ (c 1.00, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 290, 259, 210; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3218, 2920, 2096 (N_3), 1719 (CONH), 1618, 1470, 1455, 1208, 737; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.04 (1H, br-s, NH), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$), 7.51 (1H, d, $J = 3.5$), 7.35 (1H, br-ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$), 7.10-7.02 (3H, overlapped), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$), 6.90 (1H, ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.2$), 6.65 (1H, dd, $J = 3.5, 0.7$), 6.60 (1H, dd, $J = 8.5, 0.8$), 3.40-3.27 (2H, overlapped), 2.98 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.9, 6.8$), 2.77 (1H, ddd, $J = 13.0, 8.8, 5.4$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 176.6 (CO), 140.0, 135.5, 130.4, 129.8, 128.2, 125.0, 124.3, 123.8, 122.2, 121.2, 120.2, 111.1, 111.0, 103.1, 65.4, 46.1, 36.1; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ON}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 340.1169, found: 340.1158.

Boc保護によるインドール **51** の合成

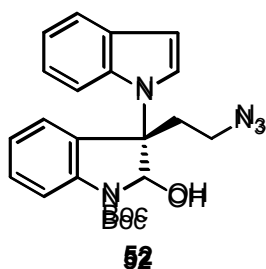


Ar雰囲気下、**50** (490.8 mg, 1.55 mmol) を CH_3CN (15.0 mL) に溶解させて氷冷し、DMAP (196.1 mg, 1.7 mmol)、(Boc)₂O (353.0 mg, 1.7 mmol) を加えた後、室温に昇温し 20 分攪拌した。反応溶液を直接 SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 3:7) にて精製し、**51** を白色固体として 572.5 mg (89%) 得た。

インドール **51**

$[\alpha]_D^{24}$ -34.6 (c 1.20, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 290, 268, 217; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 2959, 2918, 2094 (N_3), 1772, 1734, 1286, 1250, 1147, 772, 739; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.09 (1H, d, $J = 8.2$), 7.57 (1H, br-ddd, $J = 7.8, 0.9, 0.9$), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.9, 1.4$), 7.44 (1H, d, $J = 3.5$), 7.20 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.9$), 7.14 (1H, br-dd, $J = 7.6, 1.5$), 7.03 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.1, 0.9$), 6.91 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.2$), 6.61 (1H, dd, $J = 3.5, 0.9$), 6.45 (1H, br-dd, $J = 8.4, 0.7$), 3.34 (1H, ddd, $J = 12.6, 8.1, 4.7$), 3.19 (1H, ddd, $J = 12.6, 7.8, 7.8$), 3.01 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.0, 8.0$), 2.72 (1H, ddd, $J = 13.1, 8.0, 5.0$), 1.62 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.5, 148.9 (CO), 139.6, 135.5, 130.7, 129.9, 126.5, 125.5, 125.1, 124.1, 122.2, 121.2, 120.3, 116.0, 111.2, 103.3, 85.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65.3, 46.1, 37.0, 28.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 440.1693, found: 440.1678.

イミドの還元によるヘミアミナール **52** の合成

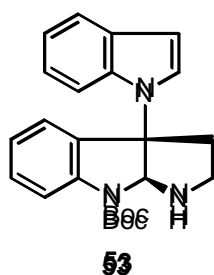


Ar雰囲気下、**51** (569.1 mg, 1.36 mmol) をEtOH (31.9 mL) に溶解させて氷冷し、 NaBH_4 (150.0 mg, 4.1 mmol) を加えた後、室温に昇温し2時間攪拌した。反応液を氷冷し H_2O を加え、AcOEtで3回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 3:7) にて精製し、**52** を白色アモルファスとして合わせて531.1 mg (93%) 得た。

ヘミアミナール **52**

$[\alpha]_D^{24}$ -84.2 (c 2.01, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 291, 281, 240, 222, 205; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3441 (OH), 2977, 2935, 2094 (N_3), 1678, 1604, 1484, 1454, 1368, 1289, 1254, 1225, 1158, 739; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.63 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$), 7.39-7.29 (2H, overlapped), 7.18-7.11 (3H, overlapped), 7.00 (1H, d, $J = 3.3$), 6.43 (1H, d, $J = 3.5$), 6.12 (1H, br-s), 3.62 (1H, ddd, $J = 11.5, 11.5, 5.1$), 3.24 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.4, 5.1$), 2.89 (1H, ddd, $J = 12.0, 10.5, 5.0$), 2.58 (1H, ddd, $J = 13.7, 10.9, 5.0$), 1.58 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 141.0, 134.6, 130.8, 130.5, 127.9, 126.0, 125.8, 123.3, 121.8, 121.5, 120.0, 115.3, 112.2, 101.5, 90.2, 83.5, 68.6, 47.4, 34.1, 28.4; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 442.1850, found: 442.1829.

Staudinger反応と続く環化反応によるピロリジノインドリン **53** の合成

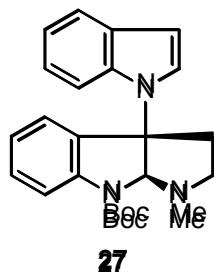


Ar雰囲気下、**52** (188.1 mg, 0.45 mmol) をTHF (3.8 mL) に溶解させ、H₂O (0.6 mL) およびPPh₃ (150.0 mg, 0.56 mmol) を加え 80 °Cに昇温し 2 時間攪拌した。反応溶液を直接SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 2:3) にて精製し、ピロリジノインドリン **53** を白色アモルファスとして 143.0 mg (85%) 得た。

ピロリジノインドリン **53**

[α]_D²⁴ −11.2 (c 0.26, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 291, 281, 240, 220, 204; IR (ATR) ν_{\max} cm^{−1}: 3372, 2976, 1694, 1482, 1456, 1367, 1316, 1249, 1157, 738; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.94 (1H, br-s), 7.61 (1H, m), 7.36-7.29 (3H, overlapped), 7.19 (1H, br-d, *J* = 7.3), 7.09 (2H, overlapped), 7.01 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6), 6.48 (1H, d, *J* = 3.2), 5.87 (1H, br-s), 3.32-3.20 (2H, overlapped), 2.94 (1H, m), 2.43 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.6), 1.56 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 143.3 (CO), 135.2, 130.3, 130.1, 126.1, 124.9, 123.2, 121.7, 121.2, 119.8, 114.6, 111.8, 101.3, 82.9, 81.8, 73.7, 44.2, 39.9, 28.5; HR-ESI-MS calcd for C₂₃H₂₅O₂N₃Na [M+Na]⁺: 398.1839, Found: 398.1823.

還元的アミノ化による 3 級アミン **27** の合成

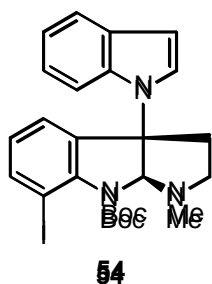


Ar雰囲気下、**63** (271.4 mg, 0.72 mmol) をMeOH (12.0 mL) に溶解させ、0 °Cに氷冷し、HCHO (105 μ L, 0.94 mmol)、NaBH₃CN (130.5 mg, 1.4 mmol) を加え室温に昇温し 30 分攪拌した。反応液を減圧留去し、SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 3:7) にて精製し、3 級アミン **27** を白色アモルファスとして 239.3 mg (85%) 得た。MeOHにて再結晶を行い、光学純度を 99% eeに高めた。

三級アミン **27**

mp 119-123 °C; $[\alpha]_D^{24}$ -48.6 (c 0.22, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 291, 281, 243 (sh), 221, 203; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2972, 1701, 1483, 1457, 1388, 1308, 1222, 1164, 739, 716; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84 (1H, br-s), 7.60 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.33 (1H, br-dd, *J* = 8.4, 8.4), 7.25 (1H, overlapped), 7.19 (1H, br-d, *J* = 3.3), 7.13-7.04 (3H, overlapped), 6.44 (1H, d, *J* = 3.3), 5.82 (1H, s, N-CH-N), 3.25 (1H, ddd *J* = 11.7, 10.2, 6.8), 3.05 (1H, ddd, *J* = 9.1, 7.0, 1.9), 2.64 (3H, s), 2.59 (1H, overlapped), 2.39 (1H, ddd, *J* = 11.8, 4.9, 1.9), 1.54 (9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 153.0 (CO), 143.6, 135.2, 131.3, 130.2, 130.0, 126.2, 124.9, 123.4, 121.7, 121.1, 119.8, 116.5, 111.8, 101.1, 85.7, 81.9 (C(CH₃)₃), 74.2, 52.6, 37.7, 36.7 (N-CH₃), 28.3 (C(CH₃)₃); HR-ESI-MS calcd for C₂₄H₂₇O₂N₃Na [M+Na]⁺: 412.1995. found: 412.1980; HPLC (column; CHIRALPAK IB, eluent; *n*-hexane/EtOH = 85:15, flow rate; 0.5 mL/min, temperature; 30 °C, retention time; *t*_R = 17.53 min).

オルトリチオ化を経たヨウ素化によるヨウ素体 **54** の合成

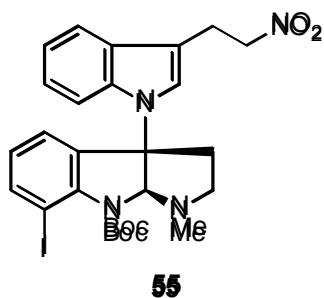


Ar雰囲気下、**27** を (136.7 mg, 0.35 mmol) をTHF (4.0 mL) に溶解させ、TMEDA (0.32 mL, 2.1 mmol) を加えて-78 °Cに冷却した。この溶液に*sec*-BuLi (1.40 mL, 1.40 mmol, 1.0M solution in cyclohexane) を滴下して 1.5 時間攪拌後、更にI₂ (0.33 g, 1.43 mmol) のTHF (4.0 mL) 溶液を滴下して、-78 °Cで 15 分、室温で 1 時間攪拌した。反応液にsat. Na₂S₂O₃ aq.とsat. NaHCO₃ aq.の 1:1 の溶液を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移してAcOEtで 3 回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 25:75) にて精製し、**54** を淡黄色アモルファスとして 174.9 mg (97%) 得た。

ヨウ素体 **54**

$[\alpha]_D^{24}$ +170.7 (c 0.36, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 292, 284, 220; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2975, 2801, 1706 (CO), 1151, 737; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.81 (1H, dd, *J* = 8.0, 0.8), 7.60 (1H, m), 7.26-7.22 (2H, overlapped), 7.17 (1H, m), 7.11-7.06 (2H, overlapped), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7), 6.48 (1H, br-d, *J* = 3.4), 5.52 (1H, s), 3.24 (1H, ddd, *J* = 12.1, 8.6, 6.8), 3.02 (1H, ddd, *J* = 9.4, 6.6, 3.0), 2.62 (3H, s, N₁-CH₃), 2.54 (1H, ddd, *J* = 8.9, 8.9, 5.4), 2.34 (1H, ddd, *J* = 12.1, 5.3, 3.2), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 152.6 (CO), 146.2, 140.7, 136.7, 135.4, 130.2, 126.6, 126.1, 124.5, 121.9, 121.1, 119.9, 111.6, 101.7, 89.0, 85.5, 82.4 (C(CH₃)₃), 74.4, 51.9, 37.5, 36.7 (N-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃); HR-ESI-MS calcd for C₂₄H₂₆O₂N₃INa [M+Na]⁺: 538.0962, found: 538.0951.

Michael付加によるMichael付加体 **55** の合成



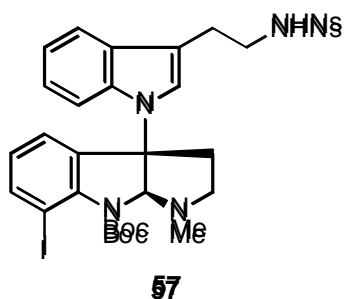
Ar雰囲気下、ヨウ素体 **54** (165.0 mg, 0.28 mmol) をCH₂Cl₂ (8.3 mL) に溶解させ、0 °CでInBr₃ (45.5 mg, 0.11 mmol) を加えた。この溶液にnitroethylene (0.63 mL, 0.63 mmol, 1M solution in benzene)を加え、室温に昇温した後 60 時間攪拌した。反応液にsat. NaHCO₃ aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移してAcOEtで 3 回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography

(AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて精製し、**55** を淡黄色アモルファスとして 184.9 mg (98%) 得た。

Michael 付加体 **55**

[α]_D²⁴ +140.9 (c 0.49, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 294, 286, 222; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2973, 1701 (CO), 1542 (NO₂), 1454, 1354, 1248, 1161, 735; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1), 7.53 (1H, m), 7.19 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2), 7.16-7.10 (4H, overlapped), 6.88 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8), 5.48 (1H, s), 4.62 (2H, dd, *J* = 7.3, 7.3, CH₂CH₂NO₂), 3.43 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.2, CH₂CH₂NO₂), 3.18 (1H, ddd, *J* = 12.1, 8.5, 6.7), 3.00 (1H, ddd, *J* = 9.3, 6.5, 2.9), 2.61 (3H, s, N₁-CH₃), 2.51 (1H, ddd, *J* = 9.0, 9.0, 5.3), 2.31 (1H, br-ddd, *J* = 12.1, 5.2, 3.0), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165.3 (CO), 146.1, 140.8, 136.4, 135.7, 128.9, 126.7, 124.5, 124.4, 122.5, 120.1, 118.5, 112.0, 108.9, 88.9, 85.5, 82.5 (C(CH₃)₃), 75.6, 74.3, 51.8, 37.6, 36.5 (N₁-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 23.5 (CH₂CH₂NO₂); HR-ESI-MS calcd for C₂₆H₂₉O₄N₄INa [M+Na]⁺: 611.1126, found: 611.1118.

ニトロ基の還元と続くNs保護によるNsアミド **57** の合成



Ar雰囲気下、**65** (174.0 mg, 0.29 mmol) を 70% EtOH aq (8.6 mL) と 1,4-dioxane (5.6 mL) の混合溶媒に溶解させ、0 °Cに冷却した後、AcOH (0.3 mL, 4.06 mmol) および iron powder (138.0 mg, 2.03 mmol) を順に加えた。この溶液を 100 °Cで 1.5 時間加熱還流後、室温に戻した後NH₄OHで塩基性にし、Celite®を用いて濾過した。濾液を減圧留去後、分液ロートに移して 20% MeOH-CHCl₃で 3 回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物

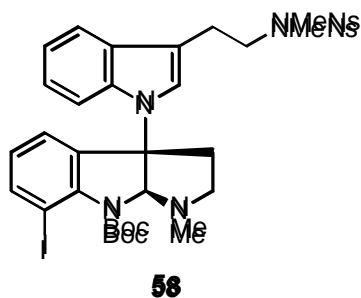
56 は十分に綺麗であったので、精製は行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物 **56** をCH₂Cl₂ (3.5 mL) に溶解し、Et₃N (72.3 μL, 0.43 mmol) 、o-NsCl (92.0 mg, 0.35 mmol) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液にsat. NaHCO₃ aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移してAcOEtで 3 回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1:1) にて精製し、Nsアミド **57** を淡黄色油状物質として 180.8 mg (82%, 2 steps) 得た。

Ns アミド **57**

[α]_D²⁴ +102.4 (c 0.79, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} nm: 291, 284, 220; IR (ATR) ν_{max} cm⁻¹: 2978, 1709 (CO), 1537 (NO₂), 1455, 1336 (SO₂), 1245, 1154 (SO₂), 737; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 8.06 (1H, br-d, 7.4), 7.82 (1H, dd, 7.9, 1.1), 7.66-7.56 (3H, overlapped), 7.29 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.1), 7.26 (1H, d, *J* = 8.2), 7.08 (2H, overlapped), 7.02 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.2), 6.90 (2H, overlapped), 5.45 (1H, s), 5.36 (1H, br-dd, *J* = 5.3, 5.3), 3.40 (2H, br-ddd, *J* = 6.2, 6.2, 6.2), 3.15 (1H, ddd, *J* = 12.0, 8.7, 6.7), 3.02-2.88 (3H, overlapped), 2.61 (3H, s), 2.49 (1H, ddd, *J* = 9.1, 9.1, 5.2), 2.31 (1H, br-ddd, *J* = 12.0, 5.1, 2.8), 1.44 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 152.6 (CO), 147.4, 146.1, 140.8, 136.4, 135.9, 133.3, 132.6, 130.9, 128.8, 126.7, 125.4, 124.8, 124.7, 122.1, 119.6, 118.5, 111.9, 109.9, 88.9, 85.3, 82.4 (C(CH₃)₃), 74.3, 51.8, 43.4, 37.5, 36.5 (N₁-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 25.3 (CH₂CH₂NHNS); HR-ESI-MS calcd for C₃₂H₃₄O₆N₅INaS [M+Na]⁺: 766.1167, found: 766.1157.

メチル化によるNsアミド **58** の合成

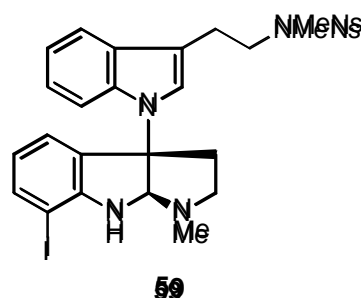


Ar雰囲気下、Nsアミド **57** (94.4 mg, 0.13 mmol) をDMF (1.2 mL) に溶解させ、0 °CにてDBU (61.2 μ L, 0.39 mmol)、dimethylsulfate (37.6 μ L, 0.39 mmol)を加え 30 分攪拌した。反応液に 5% NaHCO₃ aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移してAcOEtで3回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 45:55) にて精製し、Nsアミド **58** を淡黄色アモルファス状物質として 82.7 mg (86%) 得た。

Ns アミド **58**

$[\alpha]_D^{24}$ +43.4 (c 0.63, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 295 (sh), 286, 222; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 2926, 1701 (CO), 1542 (NO₂), 1339 (SO₂), 1155, 738; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.93 (1H, m), 7.81 (1H, dd, *J* = 7.9, 0.9), 7.65-7.52 (4H, overlapped), 7.21 (1H, dd, *J* = 7.5, 0.9), 7.13 (1H, s), 7.11-7.08 (3H, overlapped), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7), 5.47 (1H, s), 3.51 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.04-2.96 (3H, overlapped), 2.96 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.51 (1H, ddd, *J* = 8.9, 8.9, 5.2), 2.31 (1H, *J* = 12.0, 5.1, 3.1), 1.46 (9H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 152.6 (CO), 148.0, 146.0, 140.7, 136.6, 135.7, 133.3, 132.6, 131.5, 130.7, 129.4, 126.7, 124.5, 124.3, 124.0, 122.2, 119.7, 118.8, 111.7, 110.9, 88.9, 85.4, 82.4 (C(CH₃)₃), 74.3, 51.8, 50.5, 37.7, 36.6 (N₁-CH₃), 34.7 (N(Ns)CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 24.2 (CH₂CH₂NMeNs); HR-ESI-MS calcd for C₃₃H₃₆O₆N₅INaS [M+Na]⁺: 780.1323, found: 780.1320.

脱保護によるNsアミド **59** の合成

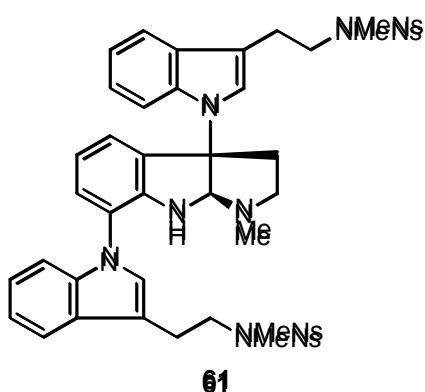


Ar雰囲気下、Nsアミド **59** (82.7 mg, 0.11 mmol) をCH₂Cl₂ (1.8 mL) に溶解して0 °Cに冷却し、2,6-lutidine (0.31 mL, 2.66 mmol) と trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.26 mL, 1.46 mmol) を順に加えて室温に昇温し、5 時間攪拌した。反応液に 5% Na₂CO₃ aq.を加えて反応を停止させ、分液ロートに移してCHCl₃で3回抽出した後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 50:50) にて精製し、Nsアミド **59** を淡黄色油状物質として 71.8 mg (quant) 得た。

Ns アミド **59**

$[\alpha]_D^{24} +10.1$ (c 0.55, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 296, 289, 218; IR (ATR) ν_{\max} cm⁻¹: 3377 (NH), 2924, 2850, 1541 (NO₂), 1340 (SO₂), 1159 (SO₂), 734; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.92 (1H, d, $J = 7.9$), 7.64-7.51 (4H, overlapped), 7.47 (1H, d, $J = 7.9$), 7.28 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.07 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.5$), 6.46 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$), 5.26 (1H, d, $J = 2.2$), 4.58 (1H, br-s), 3.52 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.03 (3H, m), 2.97 (3H, s), 2.68 (1H, br-ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.1$), 2.52 (3H, s), 2.39 (1H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 151.7, 148.0, 138.0, 135.7, 133.2, 132.6, 131.4, 130.7, 129.6, 129.3, 124.4, 124.2, 124.0, 121.8, 120.6, 119.5, 118.8, 112.0, 110.5, 84.8, 78.0, 75.0, 51.4, 50.6, 39.2, 36.0 (*N*₁-CH₃), 34.7 (N(Ns)CH₃), 24.2 (CH₂CH₂NMeNs); HR-ESI-MS calcd for C₂₈H₂₉O₄N₅IS [M+H]⁺:658.0979, found: 658.0972.

銅を用いた分子間アミノ化による三量体 **61** の合成



反応容器にNsアミド **59** (52.6 mg, 0.080 mmol)、トリプタミン誘導体 **60** (29.2 mg, 0.081 mmol)、CuI (13.2 mg, 0.069 mmol)、およびK₃PO₄ (29.5 mg, 0.138 mmol) を量り取り、セプタムを取り付け、真空ポンプにて減圧後、Arで置換した。この容器に *N,N'*-Dimethylethylenediamine (15.0 mL, 0.138 mmol)、凍結脱気した 1,4-dioxane (0.5 mL) を加え、90 °Cで 24 時間加熱した。反応液を室温に戻したあと、SiO₂ short column で濾過し、濾液を減圧濃縮し

た。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 70:30) にて精製し、三量体 **61** を淡黄色油状物質として 49.8 mg (70%) 得た。

$[\alpha]_D^{24} +109.9$ (c 0.19, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 289, 221; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3394 (NH), 2918, 1541, 1457, 1339 (SO_2), 739; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.94 (1H, dd, $J = 7.3, 1.8$), 7.91 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$), 7.68-7.52 (9H, m), 7.39 (1H, m), 7.28-7.19 (4H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$), 7.12-7.05 (3H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$), 5.24 (1H, d, $J = 2.4$), 4.50 (1H, br-d, $J = 2.2$), 3.72-3.59 (2H, m), 3.55 (1H, br-ddd, $J = 7.6, 7.6, 3.6$), 3.23 (1H, br-ddd, $J = 11.0, 11.0, 6.8$), 3.17 (2H, dd, $J = 7.4, 7.4$), 3.06 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$), 3.06 (1H, overlapped), 2.99 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.78 (1H, br-ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.2$), 2.53 (1H, br-ddd, $J = 11.7, 4.8, 1.6$), 2.40 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 148.1, 145.9, 136.0, 135.8, 133.4, 133.2, 132.6, 132.5, 131.6, 131.5, 131.4, 130.8, 130.7, 129.3, 128.1, 127.1, 126.1, 124.4, 124.1, 124.0, 123.7, 122.4, 121.7, 121.0, 120.0, 119.4, 119.1, 118.84, 118.75, 112.7, 112.1, 111.1, 110.4, 85.8, 51.6, 50.6, 39.1, 36.1, 34.7, 34.5, 24.3, 24.0; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 889.2796, found: 889.2789.

Ar雰囲気下、三量体 **61** (13.9 mg, 0.016 mmol) を CH₃CN (0.8 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却してPhSH (3.6 μL, 0.035 mmol)、Cs₂CO₃ (15.2 mg, 0.048 mmol) を加えて5分攪拌後、室温に昇温して1.5時間攪拌した。反応液をCHCl₃で希釈後、Celite®を用いて濾過、濾液を減圧留去した。得られた残渣をNH-SiO₂ open column chromatography (MeOH/AcOEt = 20:80) にて精製し、(+)-psychotrimine (**6**) を淡黄色油状物質として 6.1 mg (75%) 得た。得られた **6** は¹H-NMR、¹³C-NMR、LR-MS、HR-MS、IR、UV、旋光度について天然物と一

57

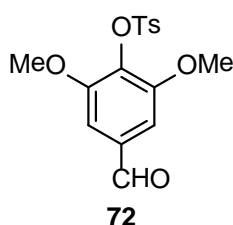
(+) - psychotrimine (**6**)

$[\alpha]_D^{24} +221.0$ (c 0.31, CHCl_3); UV (MeOH) λ_{max} nm: 295, 222, 205; IR (ATR) ν_{max} cm^{-1} : 3359 (NH), 2926, 2792, 1732, 1603, 1455, 735; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.72 (1H, d, $J = 8.0$), 7.62 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.27 (3H, m), 7.21 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 7.7, 0.8$), 7.10 (3H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$), 5.26 (1H, s), 4.40 (1H, br-s), 3.29 (1H, ddd, $J = 11.7, 10.0, 6.9$), 3.10 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.82 (1H, ddd, $J = 9.6, 9.6, 5.2$), 2.55 (1H, br-ddd, $J = 12.0, 5.4, 2.2$), 2.50 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.43 (3H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ ppm: 145.8, 136.0, 131.8, 129.6, 128.4, 127.2, 125.9, 124.2, 123.6, 122.3, 121.6, 121.3, 119.8, 119.3, 119.24, 119.20, 114.8, 112.4, 112.0, 111.1, 85.9, 76.6, 51.9, 51.6, 39.0, 36.3, 36.2, 25.6, 25.5; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 519.3231, found: 519.3224.

第二章付属実験

第一節に関する付属実験

Ts保護による **72** の合成

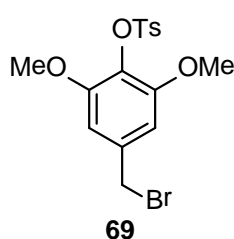


Ar雰囲気下、syringaldehyde (**71**, 2.0 g, 11.0 mmol) をCH₂Cl₂ (60.0 mL)に溶解させ、氷冷下NEt₃ (2.68 mL, 22.0 mmol)、TsCl (1.7 g, 13.2 mmol)を加えた後、1時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで2回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40:60) にて精製し、Ts保護体 **72** を白色固体として 3.1 g (85%)得た。

Ts 保護体 **72**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 9.98 (1H, s, -CHO), 7.90 (2H, d, *J* = 8.0), 7.35 (2H, d, *J* = 7.6), 7.22 (2H, s), 4.01 (6H, s, -OMe), 2.47 (3H, s).

アルデヒドの還元と続く臭素化による臭素体 **69** の合成



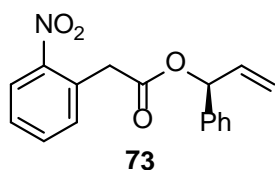
Ar雰囲気下、**72** (3.1 g, 9.23 mmol) をMeOH (80.0 mL) に溶解させて氷冷し、NaBH₄ (252.6 mg, 23.1 mmol) を加えた後、30分攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで2回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物 **73** は十分に綺麗であったので、精製は行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物 **73** をCH₂Cl₂ (20.0 mL)に溶解させ、氷冷下PBr₃ (1.28 mL, 13.8 mmol)を滴下した後、1時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで2回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、臭素体 **69** を白色固体として 2.8 g (73%, 2 steps)得た。

臭素体 **69**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 7.88 (2H, d, 8.2), 7.33 (2H, d, 7.8), 6.60 (2H, s), 4.40 (2H, s, Ar-CH₂-Br), 3.68 (6H, s, -OMe), 2.44 (3H, s); ESI-MS: 423[M-1+Na]⁺, 425[M+1+Na]⁺.

脱水縮合によるエステル **73** の合成



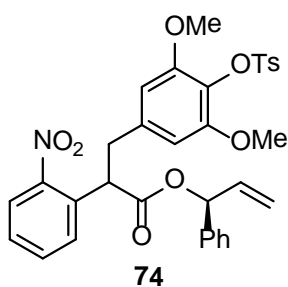
Ar雰囲気下、2-nitrophenylacetic acid (**68**, 111.7 mg, 1.05 eq, 0.62 mmol)、CDI (100.8 mg, 1.1 eq, 0.65 mmol)をCH₃CN (1.0 mL)に溶解させ、1 時間攪拌した。そこへCH₃CN (1.0 mL)に溶解させた光学活性アリルアルコール **33** (78.8 mg, 0.588 mmol)

を加え 3 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、エステル **73** を 175.2 mg、定量的に得た。

エステル **73**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.12 (1H, d, *J* = 8.0), 7.59 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.5), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.5), 7.36-7.33 (6H, overlapped), 6.28 (1H, d, *J* = 5.8, Ph-CH-CH=CH₂), 6.03 (1H, m, -CH=CH₂), 5.26 (2H, overlapped, -CH=CH₂), 4.11 (2H, s, Ar-CH₂-CO-).

C-アルキル化によるアリルエステル **74** の合成



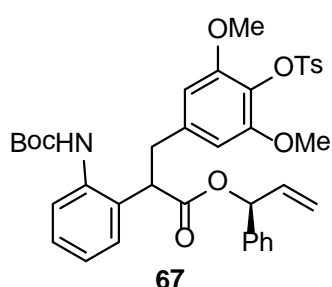
Ar雰囲気下、エステル **73** (315.0 mg, 1.06 mmol)をTHF (4.0 mL)に溶解させ、氷冷下NaH (106.9 mg, 2.65 mmol)を加えて 1 時間攪拌した。そこへTHF (3.0 mL)に溶解させた臭素体 **69** (404.0 mg, 0.85 mmol) を加え 1 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 2 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane

= 35:65) にて精製し、アリルエステル **74** を 477.7 mg (73%)ジアステレオ混合物として得た。

アリルエステル **74** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.93 (3H, overlapped), 7.58 (1H, m), 7.40 (2H, m), 7.35-7.20 (4H, overlapped), 7.08 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.24 (1H, s), 6.20 (1H, m), 5.85 (1H, m, -CH=CH₂), 5.15-5.01 (2H, overlapped, -CH=CH₂), 3.49 (3H, s, -OMe), 3.44 (3H, s, -OMe), 3.38 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.42 (3H, s, Ph-Me); ESI-MS: 640 [M+Na]⁺.

ニトロ基の還元と続く Boc 保護によるエステル **67** の合成



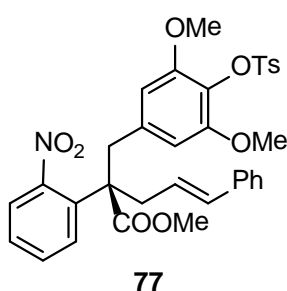
Ar 雰囲気下、アリルエステル **74** (9.8 mg, 15.9 μmol) を EtOH (0.4 mL) に溶解させて氷冷し、 SnCl_2 (9.8 mg, 0.16 mmol), NaBH_4 (3.1 mg, 79.5 μmol) を加えた後、1 時間攪拌した。反応終了後、Celite®を用いて濾過し、濾液を減圧留去後した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物を THF (0.5 mL) に溶解させ、氷冷下 Boc_2O (9.4 mg, 39.8 μmol) を加えた後に 20 分加熱還流した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 2 回抽出し、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、アリルエステル **67** を 3.0 mg (25%, 2 steps) ジアステレオ混合物として得た。

アリルエステル **67** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.85 (2H, m), 7.38-7.01 (12H, overlapped), 6.22 (3H, s, -OMe), 6.18 (3H, s, -OMe), 6.16 (1H, m), 5.88 (1H, m, -CH=CH₂), 5.21-5.00 (2H, overlapped, -CH=CH₂), 3.54 (3H, s, -OMe), 3.52 (3H, s, -OMe), 3.12 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.42 (3H, s, -OTs), 1.61 (9H, s, Boc); ESI-MS: 711 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

アリルエステル **74** を用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応と続く メチルエステル化によるメチルエステル **77** の合成



Ar 雰囲気下、**74** (18.0 mg, 29.2 μmol) を THF (0.8 mL) に溶解させ、 -78°C に冷却し、KHMDS (0.2 mL, 0.175 mmol, 0.5 M in toluene) を滴下し、THF (0.6 mL) に溶解させた LiCl (23.6 mg, 0.175 mmol) を滴下し 30 分攪拌した。TMSCl (0.73 mL, 0.29 mmol) を滴下後室温に昇温し 30 分攪拌した。飽和 NH_4Cl aq を加え反応を停止させ、分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出後、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は生成は行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物を MeOH (0.3 mL) と CH_2Cl_2 (0.3 mL) に溶解させ、氷冷下 TMSCHN_2 (18.0 μL , 32.1 μmol) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に AcOH を一滴加え反応を停止させ、AcOEt で 2 回抽出後、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、メチルエステル **77** を 786 mg (69%, 37% ee)

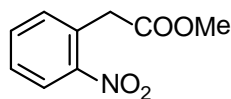
得た。

メチルエステル **77**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.92 (1H, m), 7.90 (2H, m), 7.42-7.20 (9H, overlapped), 7.00 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J = 15.7$, -CH=CH-Ph), 6.01 (1H, m, -CH=CH-Ph), 6.00 (2H, s), 3.64 (1H, $J = 14.0$), 3.59 (3H, s, -CO₂Me), 3.40 (1H, overlapped), 3.42 (6H, s, -OMe), 3.00 (2H, m), 2.44 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.9, 152.5, 150.0, 144.5, 136.8, 136.0, 134.9, 134.5, 134.0, 131.9, 130.6, 129.1, 128.6, 128.3, 127.9, 127.6, 127.0, 126.1, 125.4, 124.0, 107.5, 60.3, 55.7, 55.0, 51.7, 42.7, 40.1, 21.6, 21.0, 14.2; ESI-MS: 654 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HPLC (column; CHIRALPAK IB, eluent; *n*-hexane/EtOH= 80:20, flow rate; 0.5 mL/min, temperature; 30 °C, retention time; $t_R = 19.6$ min, 21.4 min).

第二節に関する付属実験

メチルエステル化によるエステル **81** の合成



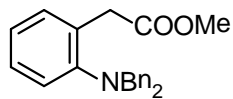
81

Ar雰囲気下、2-nitrophenylacetic acid (**68**, 1.0 g, 5.52 mmol) を MeOH (30.0 mL) に溶解させ、この溶液に SO_2Cl_2 (1.0 mL, 13.8 mmol) を加えて 10 時間攪拌した。sat. NaHCO_3 aq を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 2 回抽出し、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 1:1) にて精製し、**81** を 1.08 g 定量的に得た。

エステル **81**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.11 (1H, dd, $J = 8.8, 1.3$), 7.58 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.3$), 7.46 (1H, ddd, $J = 7.8, 7.8, 7.8$), 7.34 (1H, dd, $J = 7.5, 1.4$), 4.01 (2H, s), 3.72 (3H, s, -OMe).

ニトロ基の還元とベンジル保護によるアニリン **82** の合成



82

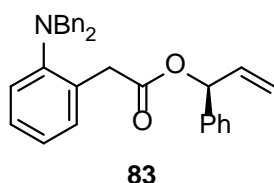
Ar雰囲気下、**81** (1.0 g, 5.13 mmol) を AcOEt (20.0 mL) に溶解させ、Pd/C (300.0 mg, 0.51 mmol, 10%) を加え、 H_2 雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、Celite® を用いて濾過し、濾液を減圧留去後した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物のうち、一部分 (63.5 mg, 0.385 mmol 換算) を CH_3CN (2.2 mL) に溶解させ、氷冷下 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.45 mL, 2.31 mmol)、BnBr (0.32 mL, 2.31 mmol)、TBAI (28.4 mg, 77.0 μmol) を加えて 36 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、アニリン **82** を 131.2 mg (99%, 2 steps) 得た。

アニリン **82**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.29-7.17 (12H, overlapped), 7.08 (2H, m), 4.03 (4H, s, N- CH_2 -Ph), 3.81 (2H, s), 3.67 (3H, s, -OMe).

エステル **82** の加水分解と続く脱水縮合によるエステル **83** の合成



82 (528.0 mg, 1.45 mmol) を MeOH (9.0 mL) に溶解させ 0 °C に冷却し、1 N NaOH aq (4.5 mL) を滴下した後室温に昇温し 1 時間攪拌した。1 N HCl aq を pH が 2~3 になるまで加えた後、CHCl₃ で 3 回抽出、有機層を合わせて Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

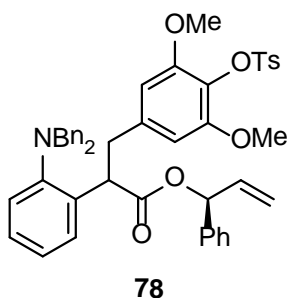
上記で得られた粗生成物を CH₃CN (30.0 mL) に溶解させ、CDI (330.0 mg, 1.74 mmol) を加えて 30 分攪拌した。そこへ CH₃CN (10.0 mL) に溶解させた光学活性アリルアルコール **33** (240.0 mg, 1.74 mmol)、DBU (0.22 mL, 2.2 mmol) を加え 1 時間攪拌した。

蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 3 回抽出し、有機層を合わせて brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95) にて精製し、エステル **83** を 574.4 mg (84%, 2 steps) 得た。

エステル **83**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.37-7.14 (17H, overlapped), 7.04 (2H, m), 6.28 (1H, d, *J* = 5.8), 5.93 (1H, m), 4.03 (4H, s, N-CH₂-Ph), 3.81 (2H, s), 3.67 (3H, s, -OMe)。

C-アルキル化によるアリルエステル **78** の合成



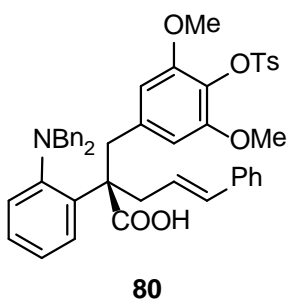
Ar 雰囲気下、エステル **83** (116.4 mg, 0.26 mmol) を THF (4.0 mL) に溶解させて -78 °C に冷却し、KHMDS (1.56 mL, 0.78 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。そこへ THF (3.5 mL) に溶解させた臭素体 **69** (137.4 mg, 0.31 mmol) を加え 1 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEt で 2 回抽出し、有機層を合わせて brine 洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、アリルエステル **78** を 87.8 mg (48%) ジアステレオ混合物として得た。

アリルエステル **78** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.89 (1H, m), 7.48-7.07 (17H, overlapped), 6.39 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.24 (1H, m), 5.88 (1H, m, -CH=CH₂), 5.20-5.00 (2H, overlapped, -CH=CH₂), 4.13 (4H, m, -CH₂-Ph), 3.60 (3H, s, -OMe), 3.50 (3H, s, -OMe), 3.18 (1H, m)

2.88 (1H, m), 2.60 (3H, s, -OTs); ESI-MS: 791 [M+Na]⁺.

アリルエステル **78** を用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応によるカルボン酸 **80** の合成



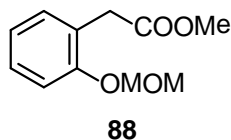
Ar雰囲気下、**78** (29.5 mg, 20.9 μmol) をtoluene (1.2 mL) に溶解させ、-78 °Cに冷却し、KHMDS (0.26 mL, 0.125 mmol, 0.5 M in toluene) を滴下し 30 分攪拌した。TMSCl (0.73 mL, 0.29 mmol) を滴下後 30 分加熱還流した。飽和NH₄Cl aq を加え反応を停止させ、分液ロートに移し、CHCl₃で 3 回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、カルボン酸 **80** を 0.9 mg得た。

カルボン酸 **80**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm: 7.92 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.42-7.20 (21H, overlapped), 6.38 (1H, d, 15.7, -CH=CH-Ph), 6.28 (2H, s), 6.04 (1H, m, -CH=CH-Ph), 4.40 (2H, m), 4.00 (4H, m, -CH₂-Ph), 3.59 (3H, s, -OMe), 3.26 (1H, m), 2.68 (1H, m) 2.44 (3H, s, -OTs); ESI-MS: 711 [M+Na]⁺.

第三節に関する付属実験

メチルエステル化と続くMOM保護によるエステル **88** の合成



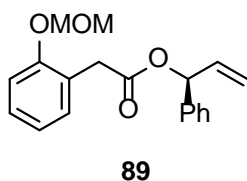
Ar雰囲気下、2-hydroxyphenylacetic acid (**87**, 200.0 mg, 1.31 mmol) をMeOH (14.0 mL) に溶解させ、この溶液にSO₂Cl₂ (0.24 mL)を加えて 24 時間攪拌した。sat. NaHCO₃ aq を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 2 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物の一部 (50.8 mg, 0.283 mmol)をTHF (1.0 mL)に溶解させ、氷冷下NaH (59.1 mg, 0.42 mmol)を加えて 30 分攪拌した。そこへMOMCl (32.3 μ L, 0.42 mmol)を加え室温に昇温し、1 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 2 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、エステル **88** を 53.3 mg (90%, 2 steps)得た。

エステル **88**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.27-7.19 (2H, overlapped), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.5), 6.97 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0), 5.19 (2H, s, -O-CH₂-OMe), 3.68 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.46 (3H, s, -O-CH₂-OMe).

エステル **88** の加水分解と続く脱水縮合によるエステル **89** の合成



Ar雰囲気下、**88** (479.5 mg, 2.28 mmol) をMeOH (30.0 mL) に溶解させ 0 °Cに冷却し、1*N* NaOH aq (10.8 mL) を滴下した後室温に昇温し 1 時間攪拌した。1*N* HCl aq をpH が 2~3 になるまで加えた後、CHCl₃で 3 回抽出、有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

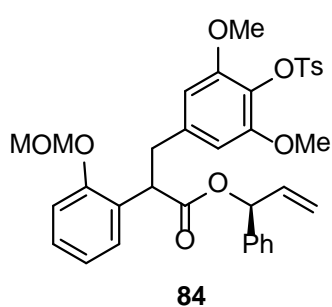
上記で得られた粗生成物をCH₃CN (10.0 mL)に溶解させ、CDI (488.3 mg, 2.74 mmol)を加えて 30 分攪拌した。そこへCH₃CN (10.0 mL)に溶解させた光学活性アリルアルコール **33** (351.3 mg, 2.74 mmol)、DBU (0.3 mL, 3.0 mmol)を加え 1 時間攪拌した。

蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 3 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、エステル **89** を 570.8 mg (82%, 2 steps)得た。

エステル **89**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.34-7.18 (7H, overlapped), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3$), 6.97 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$), 6.29 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.98 (1H, m), 5.26-5.20 (2H, overlapped, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05 (2H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 3.71 (2H, s), 3.33 (3H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OMe}$).

C-アルキル化によるアリルエステル **84** の合成

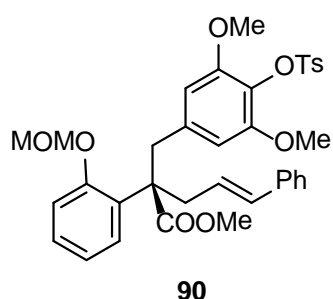


Ar雰囲気下、エステル **89** (570.8 mg, 0.224 mmol)をTHF (10.0 mL)に溶解させて -78°C に冷却し、KHMDS (9.1 mL, 0.56 mmol)を加えて1時間攪拌した。そこへTHF (10.0 mL)に溶解させた臭素体 **69** (697.1 mg, 0.224 mmol) を加え1時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで2回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 30:70) にて精製し、アリルエステル **84** を 786.5 mg (68%)ジアステレオ混合物として得た。

アリルエステル **84** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (2H, m), 7.38-7.01 (11H, overlapped), 6.26 (1H, s), 6.16 (1H, s), 5.84 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.21-5.00 (3H, overlapped), 4.90 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.53 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.47 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.39 (1.5 H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 3.36 (1H, m), 3.31 (1.5 H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 3.01 (1H, m), 2.45 (3H, s, $-\text{OTs}$); ESI-MS: 655 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

アリルエステル **84** を用いた不斉 Ireland-Claisen 転位反応と続くメチルエステル化によるメチルエステル **90** の合成



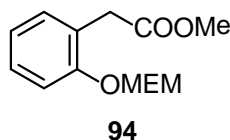
Ar雰囲気下、**84** (11.0 mg, 17.6 μmol) を THF (0.5 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、KHMDs (0.22 mL, 0.105 mmol, 0.5 M in toluene) を滴下し、THF (0.5 mL) に溶解させた ZnI_2 (33.7 mg, 0.105 mmol) を滴下し 30 分攪拌した。TMSCl (0.38 mL, 0.176 mmol) を滴下後室温に昇温し 30 分攪拌した。飽和 NH_4Cl aq を加え反応を停止させ、分液ロートに移し、 CHCl_3 で 3 回抽出後、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は生成は行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記の反応で得られた粗生成物を MeOH (0.3 mL) と CH_2Cl_2 (0.3 mL) に溶解させ、氷冷下 TMSCHN_2 (15.0 μL , 19.4 μmol) を加えて 5 分間攪拌した。反応液に AcOH を一滴加え反応を停止させ、AcOEt で 2 回抽出後、有機層を合わせて brine 洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、メチルエステル **90** を 7.8 mg (69%, 53% ee) 得た。

メチルエステル **90**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.83 (2H, d, $J = 8.2$), 7.32-7.16 (10H, overlapped), 6.97 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 15.6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$), 6.13 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$), 5.86 (2H, s), 5.10 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OMe}$), 3.63 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.44 (6H, s, $-\text{OMe}$), 3.40 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.99 (2H, m), 2.46 (3H, s, $-\text{OTs}$); ESI-MS: 670 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HPLC (column; CHIRALPAK IC, eluent; *n*-hexane/EtOH = 60:40, flow rate; 0.5 mL/min, temperature; $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, retention time; $t_R = 19.6\text{ min}, 21.4\text{ min}$).

メチルエステル化と続くMEM保護によるエステル **94** の合成



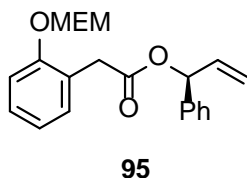
Ar雰囲気下、2-hydroxyphenylacetic acid (**87**, 200.0 mg, 1.31 mmol) をMeOH (14.0 mL) に溶解させ、この溶液にSO₂Cl₂ (0.24 mL)を加えて 24 時間攪拌した。sat. NaHCO₃ aq を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 2 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

上記で得られた粗生成物の一部 (115.0 mg, 0.693 mmol)をTHF (2.0 mL)に溶解させ、氷冷下NaH (41.5 mg, 1.04 mmol)を加えて 30 分攪拌した。そこへMEMCl (118.7 μL, 1.04 mmol)を加え室温に昇温し、1 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 2 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、エステル **94** を 139.0 mg (79%, 2 steps)得た。

エステル **94**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.26-7.14 (3H, overlapped), 6.97 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.3), 5.28 (2H, s), 3.80 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.55 (2H, m), 3.38 (3H, s).

エステル **94** の加水分解と続く脱水縮合によるエステル **95** の合成



Ar雰囲気下、**94** (101.3 mg, 0.40 mmol) をMeOH (1.5 mL) に溶解させ 0 °Cに冷却し、1*N* NaOH aq (1.5 mL) を滴下した後室温に昇温し 1 時間攪拌した。1*N* HCl aq をpH が2~3になるまで加えた後、CHCl₃で 3 回抽出、有機層を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物は精製を行わず、そのまま次の反応に用いた。

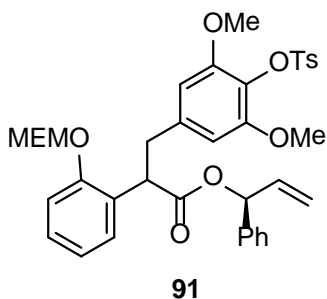
上記で得られた粗生成物をCH₃CN (3.0 mL) に溶解させ、氷冷下、CDI (89.2 mg, 0.479 mmol)を加え、30 分攪拌した。そこへCH₃CN (2.0 mL) に溶解させた光学活性体アシルアルコール **33** (67.1 mg, 0.479 mmol)、およびDBU (58.2 μL, 0.599 mmol) を加え室温に昇温し、2 時間攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで 3 回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 10:90) にて精製し、エステル **95** を 120.9 mg (86%, 2 steps)得た。

エステル **95**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.34-7.12 (8H, overlapped), 6.95 (1H, dd, *J* = 7.7,

7.3), 6.28 (1H, d, $J = 5.9$), 5.97 (1H, m), 5.26-5.19 (2H, overlapped), 5.14 (2H, s) 3.69 (2H, s), 3.63 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.35 (3H, s).

C-アルキル化によるアリルエステル **91** の合成

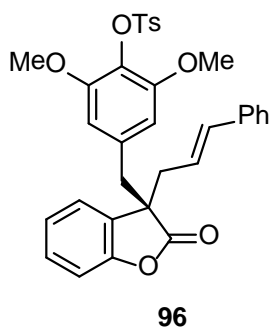


Ar雰囲気下、エステル **95** (120.9 mg, 0.40 mmol)をTHF (10.0 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、KHMDS (0.5 M in toluene, 1.34 mL, 1.20 mmol) を滴下し、30 分攪拌した。そこへTHF (5.0 mL) に溶解させた臭素体 **69** (192.0 mg, 0.48 mmol)、を加え、30 分攪拌した。蒸留水を加えて反応を停止させた後、分液ロートに移し、AcOEtで2回抽出し、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 40:60) にて精製し、アリルエステル **91** を 186.9 mg (82%)ジアステレオ混合物として得た。

アリルエステル **91** は二種のジアステレオマー混合物であり、以下のデータは混合物としてのものである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.84 (2H, m), 7.32-7.09 (10H, overlapped), 6.95 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.20 (1H, s), 5.86 (1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.16-4.99 (4H, overlapped), 4.29 (1H, m), 3.68-3.62 (3H, overlapped), 3.54 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.49 (3H, s, $-\text{OMe}$), 3.40 (3H, s), 3.38 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.45 (3H, s, $-\text{OTs}$); ESI-MS: 699 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

アリルエステル **91** を用いた不斉Ireland-Claisen転位反応と続く環化によるラクトン **96** の合成

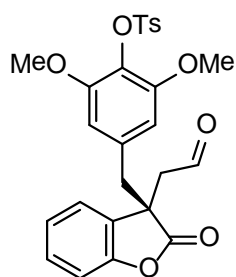


Ar雰囲気下、**91** (1.10 g, 1.63 mmol) をTHF (50.0 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、KHMDS (19.5 mL, 8.15 mmol, 0.5 M in toluene) を滴下し 30 分攪拌した。TMSCl (38.5 mL, 16.3 mmol) を滴下後室温に昇温し 30 分攪拌した。飽和 NH_4Cl aq を加え反応を停止させ、12 時間攪拌後した。分液ロートに移し、AcOEtで3回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO_2 flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 35:65) にて精製し、ラクトン **96** を 793.4 mg (84%, 86% ee) 得た。Acetoneにて再結晶を行い、光学純度を 99% eeに高めた。

ラクトン **96**

mp 119-129 °C; $[\alpha]_D^{24} +33.1$ (c 0.88, CHCl₃); UV (MeOH) λ_{\max} nm: 291, 281, 243 (sh), 221, 203; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.76 (2H, d, $J = 8.4$), 7.30-7.28 (3H, overlapped), 7.25-7.15 (5H, overlapped), 6.91 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J = 15.7$), 6.00 (2H, s), 5.94 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 7.3$), 3.41 (6H, s), 3.22 (1H, d, $J = 13.2$), 3.15 (1H, d, $J = 13.2$), 2.88 (2H, d, $J = 8.1$), 2.44 (3H, s); ESI-MS $[M+Na]^+$: 593; HPLC (column; CHIRALPAK IC, eluent; *n*-hexane/EtOH = 85:15, flow rate; 0.5 mL/min, temperature; 40 °C, retention time; $t_R = 90.53$ min).

オゾン分解を用いたアルデヒド **107** の合成



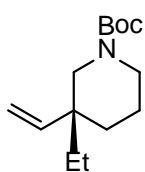
107

96 (147.6 mg, 0.214 mmol) をCH₂Cl₂ (22.0 mL) に溶解させ、-78 °C に冷却し、O₃ガスを吹き込みながら 30 分攪拌した。PPh₃ (55.9 mg, 0.214 mmol) を加えて室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 65:35) にて精製し、アルデヒド **107** を 121.0 mg (90%)得た。

アルデヒド **107**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.58 (1H, s, -CHO), 7.78 (2H, d, $J = 1.8$), 7.30 (2H, d, $J = 1.8$), 7.14 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$), 3.43 (6H, s), 3.29 (2H, d, $J = 5.1$), 3.08 (2H, d, $J = 4.0$), 2.45 (3H, s); ESI-MS $[M+Na]^+$: 519.

末端オレフィン構築によるピペリジン **106** の合成



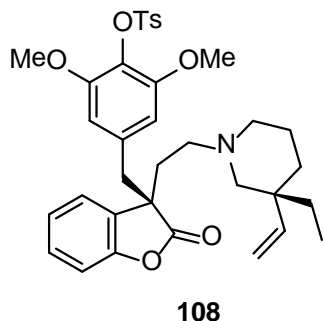
106

Ar雰囲気下、**98** (93.5 mg, 0.364 mmol) をTHF (10.0 mL) に溶解させ、*o*-PhSeCN (107.3 mg, 0.545 mmol)、*n*-Bu₃P (0.60 mL, 2.18 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。30% H₂O₂ aq (0.60 mL, 3.64 mmol) を滴下後 24 時間攪拌後した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 5:95) にて精製し、ピペリジン **106** を 62.0 mg (70%)得た。

ピペリジン **106**

$[\alpha]_D^{19} +44.6$ (c 0.43, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.58 (1H, dd, $J = 17.1, 6.9$), 5.10 (1H, m), 5.02 (1H, d, $J = 17.4$), 3.51-3.05 (4H, overlapped), 1.61-1.23 (14H, overlapped), 0.78 (3H, dd, $J = 7.8, 7.3$); ESI-MS $[M+Na]^+$: 262.

ピペリジン**106**のBoc基の脱保護と続くアルデヒド**107**との還元的アミノ化による**108**の合成



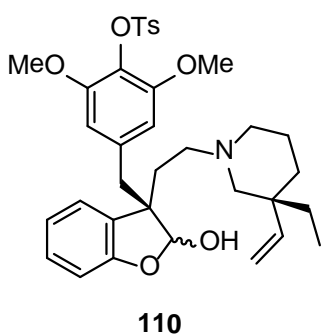
Ar雰囲気下、**106** (62.0 mg, 0.257 mmol) をAcOEt (1.2 mL) に溶解させ、*conc*-HCl (0.8 mL)を加えて 2 時間攪拌した。反応液を留去後、ClCH₂CH₂Cl (2.0 mL)に溶かし、**107** (127.8 mg, 0.257 mmol)、NaBH(OAc)₃ (84.3 mg, 0.38 mmol)を加えて 2 h攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をNH-SiO₂ open column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 20:80) にて精製し、カップリング体 **108** を 144.4 mg (90%)

得た。

カップリング体 **108**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 (2H, d, *J* = 8.1), 7.29 (2H, d, *J* = 8.3), 7.30-7.14 (3H, overlapped), 6.87 (1H, d, 7.6), 5.93 (2H, s), 5.57 (1H, dd, 10.6, 7.3), 4.92 (1H, d, 10.9), 4.75 (1H, d, 10.8), 3.40 (6H, s), 3.08 (1H, d, 13.1), 2.97 (1H, d, 13.2), 2.42 (3H, s), 2.04-1.89 (2H, overlapped), 1.76 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.15 (1H, m), 0.61 (3H, dd, 7.7, 7.3); ESI-MS [M+H]⁺: 624.

DIBAL還元によるラクトール**110**の合成

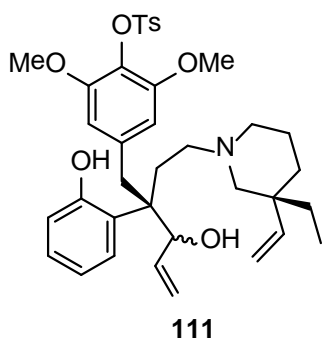


Ar雰囲気下、**108** (53.5 mg, 0.086 mmol) をtoluene (2.0 mL) に溶解させ、-78 °Cに冷却し、DIBAL (0.51 mL, 0.516 mmol) を滴下し 2 時間攪拌した。MeOH (0.1 mL)、飽和ロッシェル塩水溶液 (0.1 mL) を加えて反応を停止させ分液ロートに移し、CHCl₃で 3 回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をSiO₂ flash column chromatography (AcOEt/*n*-hexane = 80:20) にて精製し、ラクトール **110** を 793.4 mg (89%) 得た。

ラクトール **110**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 (2H, d, *J* = 8.1), 7.30 (2H, d, *J* = 8.1), 7.12 (1H, m), 6.86 (2H, m), 6.74 (1H, d, *J* = 8.1), 6.14 (2H, s), 5.74 (1H, s), 5.56 (1H, m), 5.10 (1H, m), 4.85 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.06 (1H, d, *J* = 13.5), 2.84 (2H, d, *J* = 13.9), 2.45 (3H, s), 2.15 (2H, m), 1.63 (4H, overlapped), 0.70 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.0); ESI-MS [M+H]⁺: 622.

Vinylmagnesium bromideによるジビニル体 111 の合成



Ar雰囲気下、**110** (59.7 mg, 0.096 mmol) をTHF (2.0 mL) に溶解させ 0 °C に冷却し、vinylmagnesium bromide (0.48 mL, 0.48 mmol) を滴下し 1 時間攪拌した。Sat. NH₄Cl aq を加えて反応を停止させ、分液ロートに移し、CHCl₃ で 3 回抽出後、有機層を合わせてbrine洗浄、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を SiO₂ flash column chromatography (AcOEt/CHCl₃ = 10:90) にて精製し、ジビニル体 **111** を 55.5 mg (89%) 得た。

ジビニル体 **111**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.84 (2H, d, *J* = 8.5), 7.32 (2H, d, *J* = 8.5), 7.15 (2H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 7.7), 6.78 (1H, m), 6.36 (2H, s), 5.70 (2H, m), 5.37 (1H, d, *J* = 16.8), 5.13 (2H, d, *J* = 10.6), 4.95 (1H, d, *J* = 17.6), 4.59 (1H, m), 3.58 (6H, s), 3.14 (1H, d, *J* = 14.3), 2.46 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.63 (4H, overlapped), 0.79 (3H, dd, *J* = 7.7, 7.3) ; ESI-MS [M+H]⁺: 650.

参考文献

- 1) Castro, A. M. M.: Claisen rearrangement over the past nine decades. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.
- 2) a) Estivala, C.; Zakarian A.: Total synthesis of (±)-Pinnatoxin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3774-3776. b) He, F.; Bo, Y.; Corey, E. J.: Enantioselective total synthesis of aspidophytine. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.
- 3) Sakaguchi, K.; Ayabe, M.; Watanabe, Y.; Okada, T.; Kawamura, K.; Shiada, T.; Ohfuné, Y.: Total Synthesis of (-)-Amathaspiramide F, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5449-5452..
- 4) 田中治、野副重男、相見則郎、永井正博 編、天然物化学（改定第6版）、南江堂（2002）.
- 5) a) Amador, T. A.; Verrota, L.; Nunes, D. S.; Elisabetsky, E.: Antinociceptive Profile of Hodgkinsine. *Planta Med.*, **2000**, *66*, 770-772. b) Amador, T. A.; Verrota, L.; Nunes, D. S.; Elisabetsky, E.: Involvement of NMDA Receptors in the Analgesic Properties of Psychotridine. *Phytomedicine*, **2001**, *8*, 202-206. c) Verrota, L.; Orsini, F.; Sbacchi, M.; Scheidler, M. A.; Amador, T. A.; Elisabetsky, E.: Synthesis and Antinociceptive Activity of Chimonanthines and Pyrrolidinoindoline Type Alkaloids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2002**, *10*, 2133-2142. d) Saad, H.-E. A.; El-Sharkawy, S. H.; Shier, W. T.: Biological Activity of Pyrrolidinoindoline Alkaloids from *Calycodendron milnei*. *Planta Med.*, **1995**, *61*, 313-316. e) Roth, A.; Kuballa, B.; Bounthanh, C.; Cabalion, P.; Sevenet, T.; Beck, J. P.; Anton, R.: Cytotoxic Activity of Polyindoline Alkaloids of *Psychotria forsteriana* (Rubiaceae). *Planta. Med.*, **1986**, *52*, 450-453. f) Gueritte-Voegelein, F.; Sevent, T.; Pusset, J.; Adeline, M.-T.; Gillet, B.; Beloeil, J.-C.; Guenard, D.; Potier, P.: Alkaloids from *Psychotria oleoides* with Activity on Growth Hormone Release. *J. Nat. Prod.*, **1992**, *55*(7), 923-930.
- 6) a) Hart, N. K.; Johns, S. R.; Lamberton, J. A.; Summons, R. E.: Psychotridine, a C₅₅H₆₂N₁₀ Alkaloids from *Psychotria beccarioides* (Rubiaceae). *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 639-646. b) Roth, A.; Kuballa, B.; Cabalion, P.; Anton, R.: Preliminary Study of the Alkaloids of *Psychotria forsteriana*. *Planta. Med.*, **1985**, *51*, 289. c) Libot, F.; Miet, C.; Kunesch, N.; Poisson, J. E.: Rubiacees D'oceanie: Alcaloides de Phychotria Oleoides de Nouvelle-Caledonie et de Calycodendron Milnei du Vanuatu (Nouvelles-Hebrides). *J. Nat. Prod.*, **1987**, *50*, 468-473. d) Adjibade, Y.; Weniger, B.; Quiron, J. C.; Kuballa, B.; Cabalion, P.; Anton, R.: Dimeric Alkaloids

- from *Psychotria forsteriana*. *Phytochemistry*, **1992**, 31, 317-319. e) Lajis, N. H.; Mahbud, Z.; Toia, R. F.: The Alkaloids of *Psychotria rostrata*. *Planta Med.*, **1993**, 59, 383-384. f) Solis, P. N.; Ravelo, A. G.; Palenzuela, J. A.; Gupta, M. P.; Gonzalez, A.; Phillipson, J. D.: Quinoline Alkaloids from *Psychotria gromerulata*. *Phytochemistry*, **1997**, 44, 963-969. g) Verotta, L.; Pilati, T.; Taro, M.; Elisabetsky, E.; Amador, T. A.; Nunes, D. S.: Pyrrolidinoindoline Alkaloids from *Psychotria colorata*. *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 392-396.
- 7) a) Takayama, H.; Mori, I.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Lajis, N. H.: New Type of Trimeric and Pentameric Indole Alkaloids from *Psychotria rostrata*. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2945-2948. b) Mori, I.: Master Thesis, Chiba University, Japan, **2004**.
- 8) Matsuda, Y.; Kitajima, M.; Takayama, H.: First total synthesis of trimeric indole alkaloid, Psychotrimine. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 125-128.
- 9) Newhouse, T.; Baran, P. S.: Total synthesis of (\pm)-psychotrimine. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10886-10887.
- 10) a) Lim, K.; Kam, T.: Arboflorine, an Unusual Pentacyclic Monoterpenoid Indole Alkaloid Incorporating a Third Nitrogen Atom. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1733-1735. b) Kam, T.; Subramaniam, G.; Lim, K.; Choo, Y.: Mercicarpine, an unusual tetracyclic dihydroindole alkaloid incorporating a seven-membered imine ring. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 5995-5998. c) Lim, K.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Koyano, T.; Hayashi, M.; Kam, T.: Biologically Active Indole Alkaloids from *Kopsia arborea*. *J. Nat. prod.*, **2007**, 70, 1302-1307.
- 11) a) Wu, Y.; Suehiro, M.; Kitajima, M.; Matsuzaki, T.; Hashimoto, S.; Nagaoka, M.; Zhang, R.; Takayama, H.: Rhazinilam and Quebrachamine Derivatives from Yunnan *Kopsia arborea*. *J. Nat. prod.*, **2009**, 72, 204-209. b) Wu, Y.; Kitajima, M.; Kogure, N.; Zhang, R.; Takayama, H.: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5935-5938.
- 12) 佐々木みゆき 修士論文 (**2011**)
- 13) Singh, V. O.; Han, H.: Iridium (I)-catalyzed Stereospecific Decarboxylative Allylic Amidation of Chiral Branched Benzyl Allyl Imidodicarboxylates. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4801-4804.
- 14) Mukaiyama, T.; Funasawa, S.: Pyridine-3-carboxylic Anhydride (3-PCA): A Versatile, Practical, and Inexpensive Reagent for Condensation Reaction between Carboxylic Acids and Alcohols. *Chem. Lett.*, **2007**, 36, 326-327.
- 15) a) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L.: A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7421-7428. b) Yamada, K.; Kurosawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.: Total synthesis of the Duocarmycins. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6630-6631. c) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T.: A Mild Copper-mediated Intramolecular Amination

- of Aryl Halides. *Synlett*, **2002**, 231-234.
- 16) 松田洋平 博士論文 (2008)
- 17) Takahashi. N., Ito. T., Matsuda. Y., Kogure. N., Kitajima. M., Takayama. H.: Determination of Absolute Configuration of Trimeric Indole Alkaloid, Psychotrimine, by First Asymmetric Total Synthesis. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 2501-2503.
- 18) Newhouse, T.; Lewis, A. C.; Eastman, J. K.; Baran, P.: Scalable Total Synthesis of *N*-Linked Tryptamine Dimers by Direct Indole-Aniline Coupling: Psychotrimine and Kapakahines B and F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 7119-7137.
- 19) Amat, M.; Lozano, O.; Escolamo, C.; Molins, E.; Bosch, J.: Enantioselective Synthesis of 3,3-Disubstituted Piperidine Derivatives by Enolate Dialkylation of Phenylglycinol-Derived Oxazolopiperidone Lactams. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4431-4439.

謝辞

終わりにあたりまして本研究を行うに際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻賜りました高山廣光教授に深く感謝致します。

NMR 測定をはじめとした機器測定、実験操作、構造解析について詳細な御指導、御進言下さいました北島満里子准教授に心から感謝致します。

構造解析、実験操作の詳細に至るまで、研究生活全般に関する多くの貴重な御指導、御助言を下さいました小暮紀行助教に心から感謝致します。

高分解能マスペクトルをはじめ、各種スペクトルデータを測定して頂きました本学分析センターの皆様に感謝致します。

多くの御助言と御討論を下さった生体機能性分子研究室の皆様に感謝致します。

最後に、長きにわたる研究生活を支えてくださった両親、家族に深く感謝致します。

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

1. N. Takahashi, T. Ito, Y. Matsuda, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama,;
Determination of absolute configuration of trimeric indole alkaloid, psychotrimine, by
first asymmetric total synthesis.

Chem. Commun., **2010**, 46, 2501-2503

.

論文審査委員

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

主査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	石川勉
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	薬学博士	濱田康正
副査	千葉大学大学院教授	(薬学研究院)	理学博士	石橋正己