

超原子価ヨウ素化合物による分子内酸化的環化反応を用いた

抗生物質 TAN1251 類の合成

高 山 淳

目次

総論	1
第一章 TAN1251 類の合成	17
第一節 (-)-TAN1251A の合成	17
第二節 (+)-TAN1251C および (+)-TAN1251D の合成	24
結論	31
謝辞	33
第二章 実験の部	34
第一章第一節の実験	34
第一章第二節の実験	46
引用文献	62
論文リスト	65

略語表

本文中においては以下の略号および記号を使用する。

官能基および保護基

Ac	acetyl
acac	acetylacetonato
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bn	benzyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
Et	ethyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Me	methyl
MPM	<i>p</i> -methoxybenzyl
Ph	phenyl
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

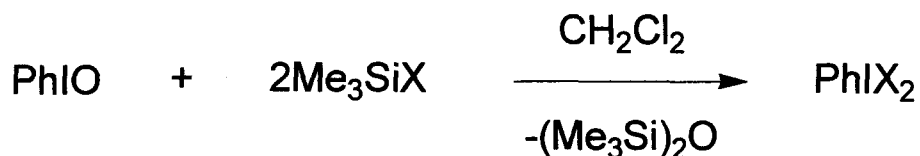
試薬および溶媒

CAN	ammonium cerium(IV) nitrate
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
L-selectride	lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
PIDA	iodobenzene diacetate
PIFA	iodobenzene di(trifluoroacetate)
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
THF	tetrahydrofuran

総論

わが国は天然資源に恵まれず原材料を海外からの輸入に頼っているが、ヨウ素の生産に関しては世界随一である。天然ガスと共に採取される化石海水、即ちかん水が工業的ヨウ素製造原料であり、生産されるヨウ素の 80 %以上を世界各国に輸出している。ところが、ヨウ素を組み込んだ製品、例えば X 線造影剤や写真用フィルムの感光剤などはその大部分を欧米からの輸入に頼っており、わが国では貴重なヨウ素資源が有効に利用されていない。したがって、ヨウ素の有効利用法や用途の開発、高付加価値有機ヨウ素化合物の開発が非常に重要になる。また近年、環境汚染などの問題から毒性が低くかつ反応性の高い反応剤の開発も望まれている。そこで著者は大量合成が可能であり、毒性の低い 3 価の超原子価ヨウ素化合物に着目し、生理活性物質の効率的全合成への応用を検討することにした。

ハロゲン属元素の中で、サイズが大きく、分極しやすい、電気陰性度の小さなヨウ素は、容易にその原子価を拡張してオクテット則を超える超原子価ヨウ素化合物を形成する。それらは 1 価のヨウ素原子とは全く性質が異なるという特性を持っていることから古くから注目されてきた。1886 年に Willgerodt 等によって、iodobenzene の酸化により容易に得ることができる 3 価の超原子価ヨウ素化合物である iodosylbenzene¹⁾ からジクロロヨードベンゼンが合成され、その後、この簡便な方法を用いてさまざまな 3 価ヨウ素誘導体が合成されている²⁾ (Scheme 1)。



X = Cl, OAc, OCOCF₃, OTs, OTf, N₃, CN etc.

Scheme 1

これ以降 20 世紀の中頃までに、およそ 1300 種類もの 3 価、5 価等の超原子価ヨウ素化合物の合成が報告されてきたが、有機合成にはほとんど用いられなかった。その後、1980 年代初期に超原子価ヨウ素化合物が、水銀、タリウム、鉛等の重金属酸化剤と比較的類似した反応性を示すことが明らかになり、また重金属酸化剤に比べて低毒性であることからその存在が一躍注目を集めるようになった。その結果、特に 3 価の試薬として iodosylbenzene (PhIO)、iodobenzene diacetate (PIDA)、iodobenzene di(trifluoroacetate) (PIFA)、[hydroxyl(tosyloxy)iodo]benzene、また 5 価の試薬として Dess-Martin 試薬 (DMP) や σ -iodoxybenzoic acid (IBX) 等の試薬に関する反応性の検討が国内外のグループによって盛んに行われてきた ²⁾ (Figure 1)。

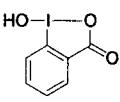
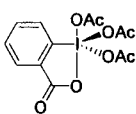
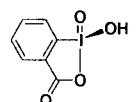
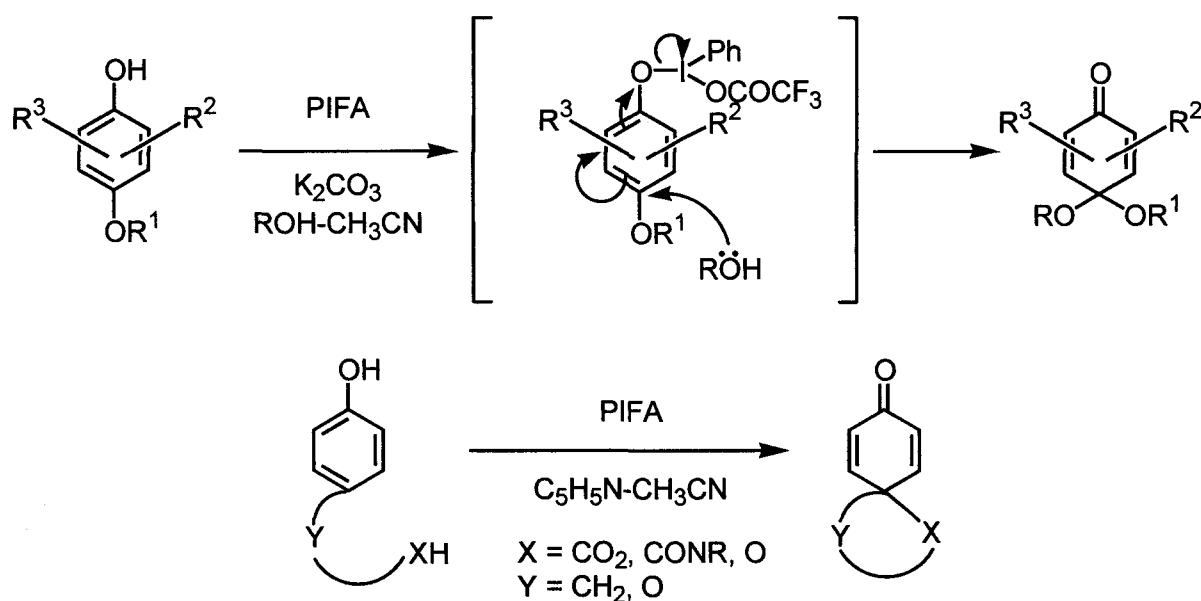
3 価	PhICl_2 PhIO $\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$ $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$  $\text{Ar}^1\text{Ar}^2\text{I}^+\text{X}^-$	Dichloriodobenzene Iodosylbenzene Iodobenzene diacetate (PIDA) Iodobenzene di(trifluoroacetate) (PIFA) [Hydroxyl(tosyloxy)iodo]benzene σ -Iodosobenzoic acid Diaryliodonium salt (X=halogen, OTs, OTf, BF_4 etc.)
5 価	PhIO_2  	Iodoxybenzene Dess-Martin periodinane (DMP) σ -Iodoxybenzoic acid (IBX)

Figure 1. Hypervalent iodine reagents

超原子価ヨウ素化合物はヨウ素原子上でのリガンド交換が容易に進行し、より安定な 8 偶子構造を持つ 1 価の状態に戻ろうとする性質により、非常に優れた脱離能を有する。このような反応挙動は、有機金属化合物の反応と極めて類似している。

このような反応性を利用した超原子価ヨウ素化合物を用いる有機合成反応の研究開発は、1980 年代後半以降、目覚ましく進展し、多数の有用な反応が見出されてきた。とりわけ 3 価のヨウ素試薬は、5 価の化合物に比べ、安定で爆発性もなく、入手容易で取り扱いやすいことから優れた酸化剤として特に注目を集めてきた。

Kita 等は 1987 年に *p*-alkoxyphenol およびその関連化合物を 3 価の超原子価ヨウ素化合物で処理することにより *p*-benzoquinone monoacetal およびスピロラクトン合成の検討を行っている³⁾。反応のメカニズムは下図のように考えられている (Scheme 2)。



Scheme 2

さらに、Kita 等は種々の *p*-alkoxyphenol を用いて同様な反応を行った結果、収率 59 %~100 %という良好な結果で反応は進行し、本反応が一般的、かつ幅広く応用可能であることを示している³⁾ (Table 1)。

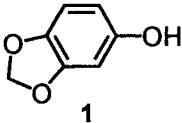
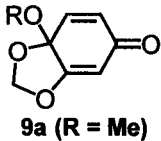
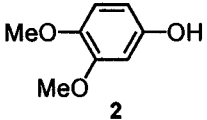
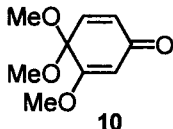
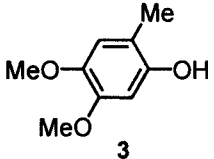
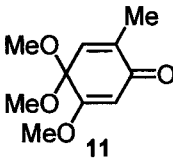
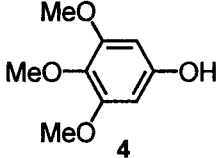
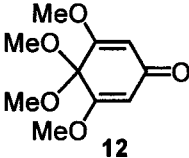
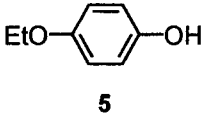
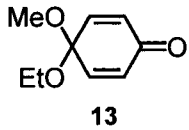
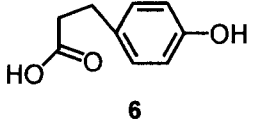
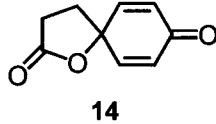
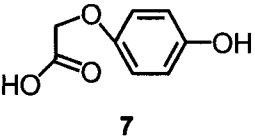
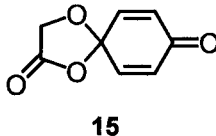
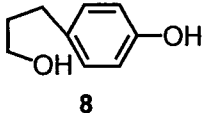
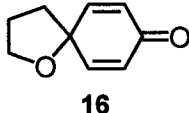
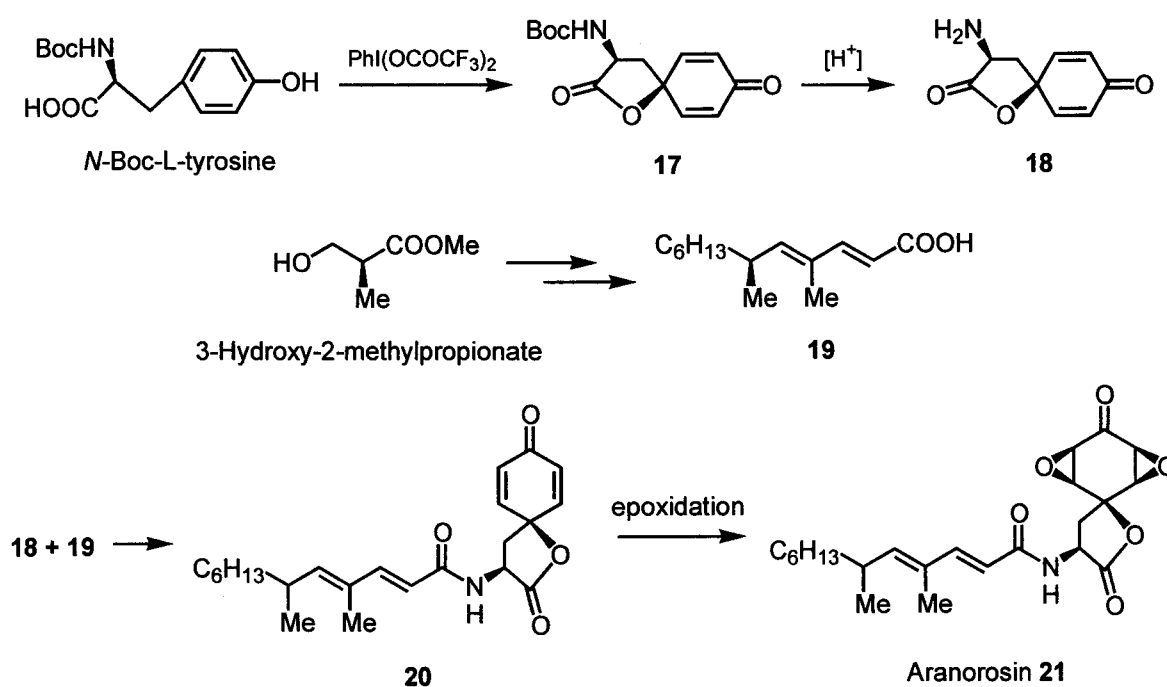
entry	starting materials	conditions	products	yields (%)
1		MeOH/CH ₃ CN	 9a (R = Me)	83
2	1	EtOH/CH ₃ CN	9b (R = Et)	99
3	1	<i>i</i> -PrOH/CH ₃ CN	9c (R = <i>i</i> -Pr)	80
4		MeOH/CH ₃ CN	 10	90
5		MeOH/CH ₃ CN	 11	85
6		MeOH/CH ₃ CN	 12	quant
7		MeOH/CH ₃ CN	 13	90
8		CH ₃ CN	 14	86
9		CH ₃ CN	 15	80
10		CH ₃ CN	 16	59

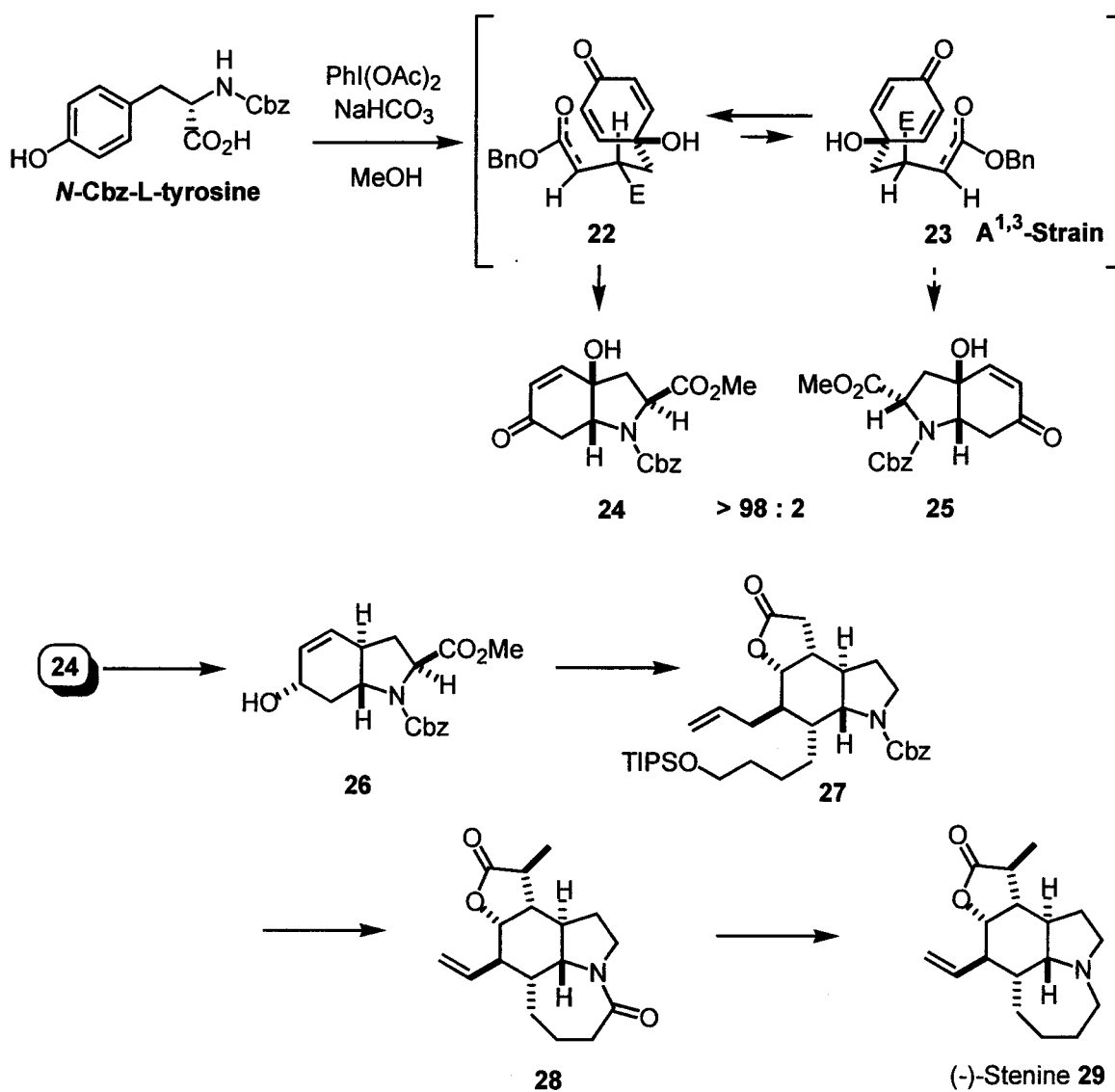
Table 1. Oxidation of *p*-alkoxyphenols and related compounds with PIFA.

また、反応の研究だけでなく 3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いた天然物の合成も盛んに行われてきた。例えば、Rao 等は 1991 年に aranorosin(21) の合成を次のように行っている⁴⁾。すなわち、*N*-Boc-L-tyrosine を PIFA で処理することによりスピロ (17) を合成後、脱 Boc 化によりアミン (18) を得た。別に (*S*)-3-hydroxy-2-methylpropionate を原料とし、カルボン酸 (19) を合成し、アミン (18) およびカルボン酸 (19) のアミド化を行い、最後にエポキシ化することで aranorosin(21) の合成を達成している (Scheme 3)。



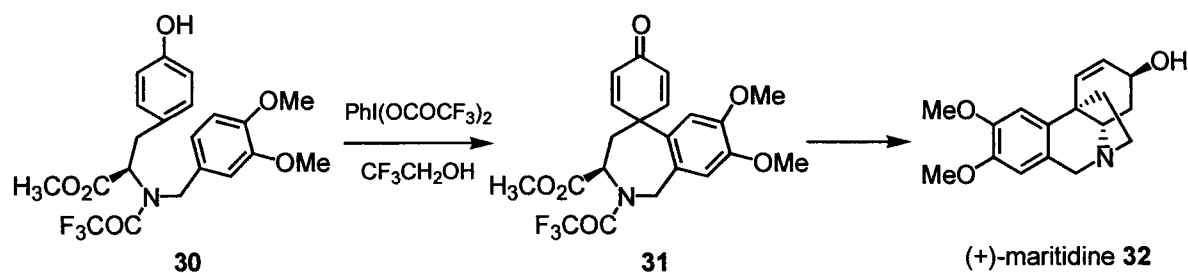
Scheme 3

また、Wipf 等は 1995 年に (-)-stenine(29) の全合成を達成している⁵⁾。*N*-Cbz-L-tyrosine を塩基性条件下 MeOH 中、PIDA で処理することによりスピロラクトン形成後、ラクトンの開環を経てビスクロ体(24) を合成している。本合成においては、22 あるいは 23 の遷移状態を通して反応が進行すると考えられるが、23 は A^{1,3}-strain により 22 の遷移状態が優先されビスクロ体(24) が major isomer として得られている。続いてビスクロ体(24) をエノール(26) へ変換後、ラクトン(27)、ラクタム(28) を経て (-)-stenine(29) を合成した (Scheme 4)。



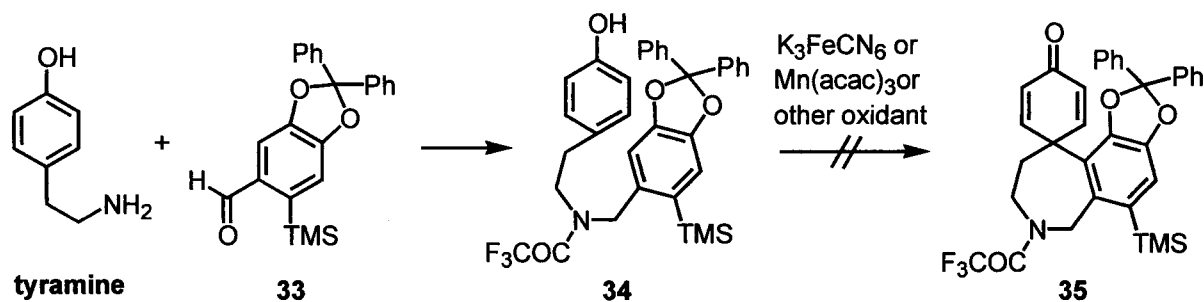
Scheme 4

Kita 等は 1996 年に L-tyrosine methyl ester と isovanillin より容易に合成可能な norbelladine 誘導体(30)⁶⁾ から (+)-maritidine(32) の形式合成を行っている⁷⁾。すなわち、化合物(30) を超原子価ヨウ素化合物である PIFA で処理することにより分子内カップリング反応が速やかに進行し、三環性化合物(31) が得られる。本化合物は (+)-maritidine(32) の重要中間体であり、ここにその形式合成を達成した (Scheme 5)。

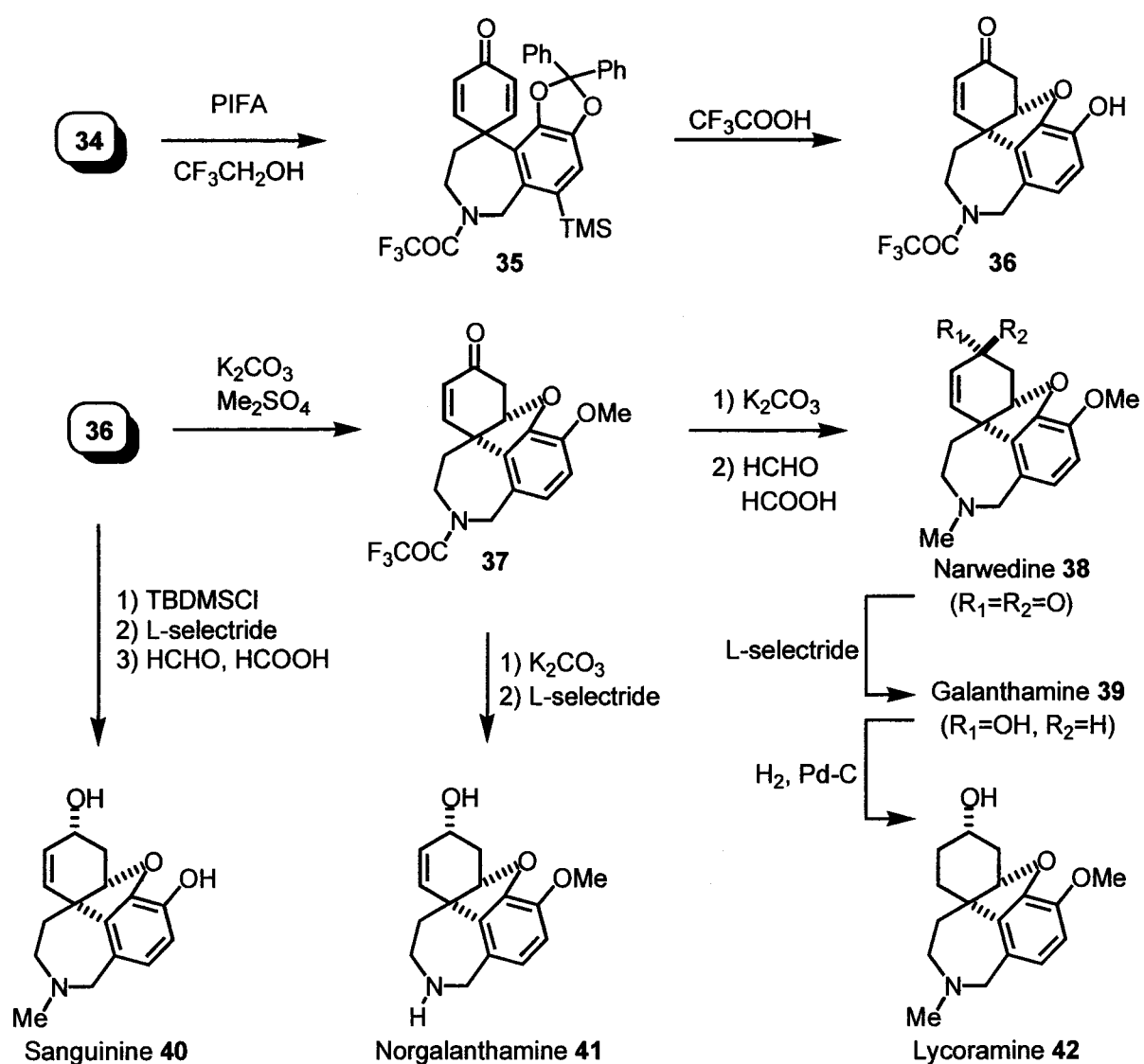


Scheme 5

また、Kita 等は 1998 年に (+)-maritidine 合成の時と同様、超原子価ヨウ素化合物による diaryl-coupling を用いて、(±)-galanthamine, (±)-norgalanthamine, (±)-sanguinine, (±)-lycoramine および (±)-narwedine の合成を行っている⁸⁾。Tyramine とアルデヒド(33) から誘導できる norbelladine(34) を K_3FeCN_6 及び $Mn(acac)_3$ 等の酸化剤⁹⁾ で処理したところ望む閉環体(35) は得られず複雑な混合物が得られた (Scheme 5)。そこで PIFA で処理したところ、閉環体(35) を得ることに成功し、さらに酸処理により galanthamine 誘導體合成における重要中間体(36) を得ることができた。続いて、数工程で (±)-narwedine(38), (±)-galanthamine(39), (±)-sanguinine(40), (±)-norgalanthamine(41), および (±)-lycoramine(42) の合成を達成した (Scheme 6)。また出発物質として tyramine の代わりに L-tyrosine を用いて同様な合成を行えば (-)-galanthamine の不斉全合成も可能であると考えられる。

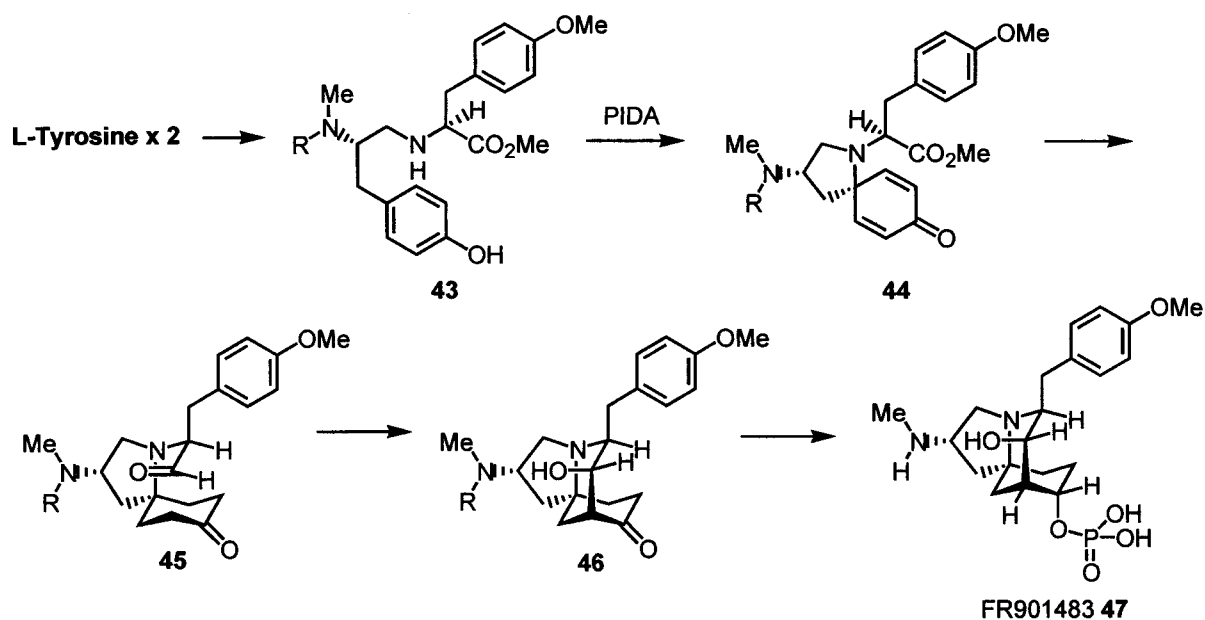


Scheme 6



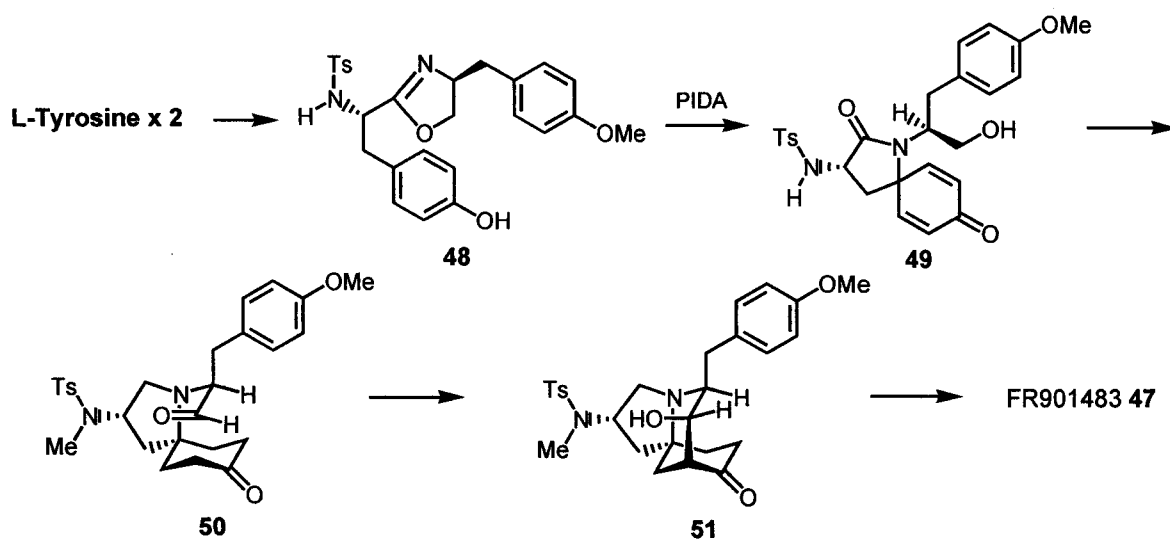
Scheme 7

Sorensen 等は 2000 年に FR901483 の合成を行っている^{10a)}。本合成においては、L-tyrosine 2 分子から得られるアミノフェノール(43) を超原子価ヨウ素化合物で処理することにより azaspiro[4.5]decadienone(44) を合成後、数工程で FR901483(47) の合成を達成している (Scheme 8)。



Scheme 8

また、Ciufolini 等も 2001 年に FR901483 の合成を達成している^{10b,c)}。本合成においても L-tyrosine を 2 分子用いて得られる oxazoline(48) を超原子価ヨウ素化合物で処理することによりスピロ環化体(49) を合成後、Sorensen 等とほぼ同様の方法により FR901483(47) の合成を達成している (Scheme 9)。



Scheme 9

以上のように 3 価の超原子価ヨウ素化合物は天然物の全合成にも広く利用されている。これらの合成例を見ると出発原料として全て L-tyrosine を用いていること、phenol oxidation が使われていることからこれらは天然物の生合成経路と大きく関わっている可能性が示唆される。今回、著者はこの 3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応により生理活性天然物である (-)-TAN1251A(52) およびその類縁体の合成を検討することにした。

(-)-TAN1251A(52) は 1991 年に武田薬品工業(株)の研究グループによって *Penicillium thomii* RA-89 から単離された抗生物質であり抗コリン作用を有している¹¹⁾。また類縁体として (+)-TAN1251B(53), (+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) が知られており、これらもまた抗コリン作用を有している。アセチルコリンが引き起こすモルモット回腸収縮に対する (-)-TAN1251A(52) および (+)-TAN1251B(53) の ED₅₀ 値は、それぞれ 8.0 nM および 10.0 nM である。中でも (+)-TAN1251B(53) の作用はアトロピンより強いと言われている。また (-)-TAN1251A(52) は、ムスカリン M₁ 受容体拮抗作用を有することが知られ¹²⁾、パーキンソン病治療薬のリード化合物として期待されている。その構造上の特徴としては、1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環上に spirocyclohexanone 環を有しており合成化学的にも非常に興味深い化合物である (Figure 2)。

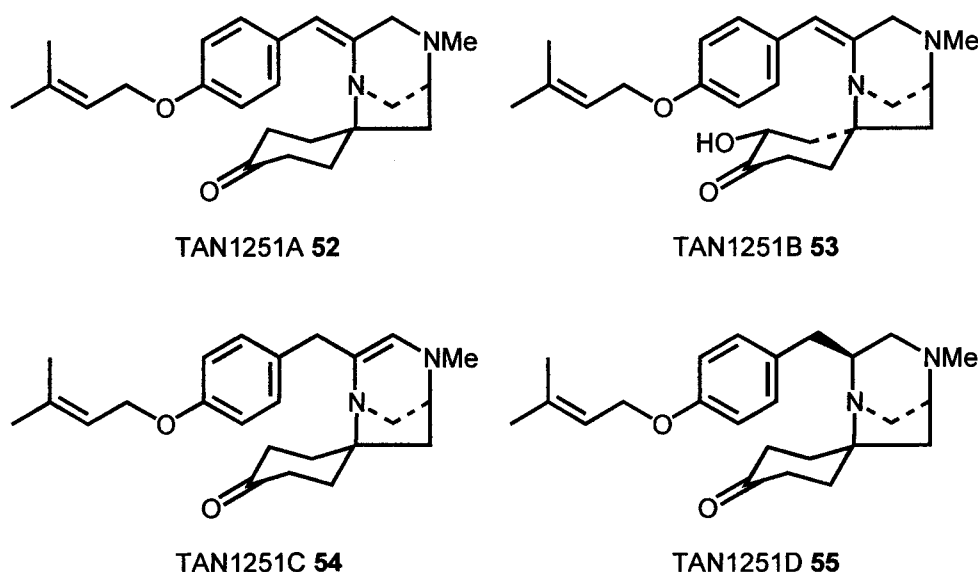
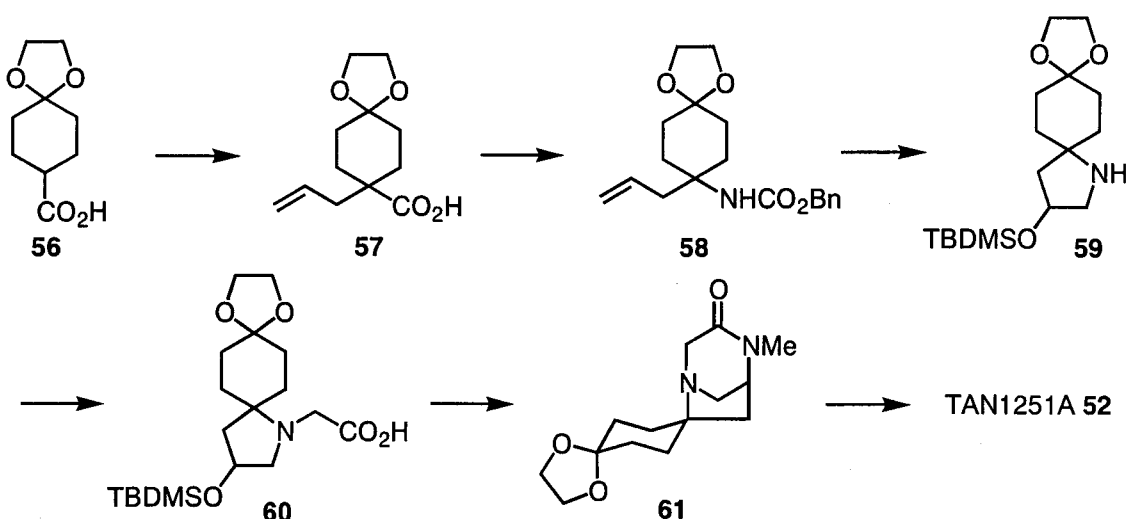


Figure 2. The family of TAN1251

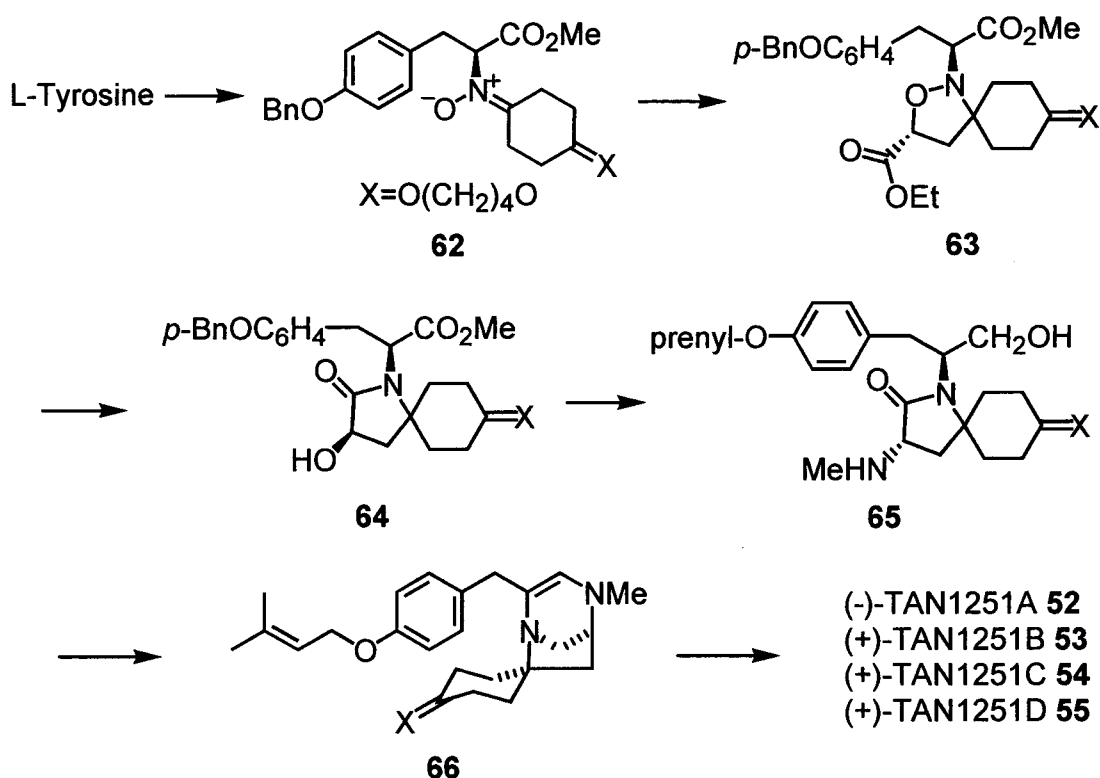
(-)-TAN1251A(52) の合成に関しては、ラセミ合成が 1 例、不斉合成が 3 例報告されている。

Kawahara 等は 1998 年にラセミ体合成を達成している¹³⁾。すなわち、4 位にケタールを持ったシクロヘキサンのカルボン酸誘導体(56) をアリル化し、アリル体(57)を得た後、カルボン酸をベンジルカルバメート(58) へと変換し、閉環反応によってスピロ体(59) を合成した。スピロ体(59) を数工程でアミン(60) に変換後、最後にビスシクロ体(61) を構築するという方法で (±)-TAN1251A(52) を合成している (Scheme 10)。



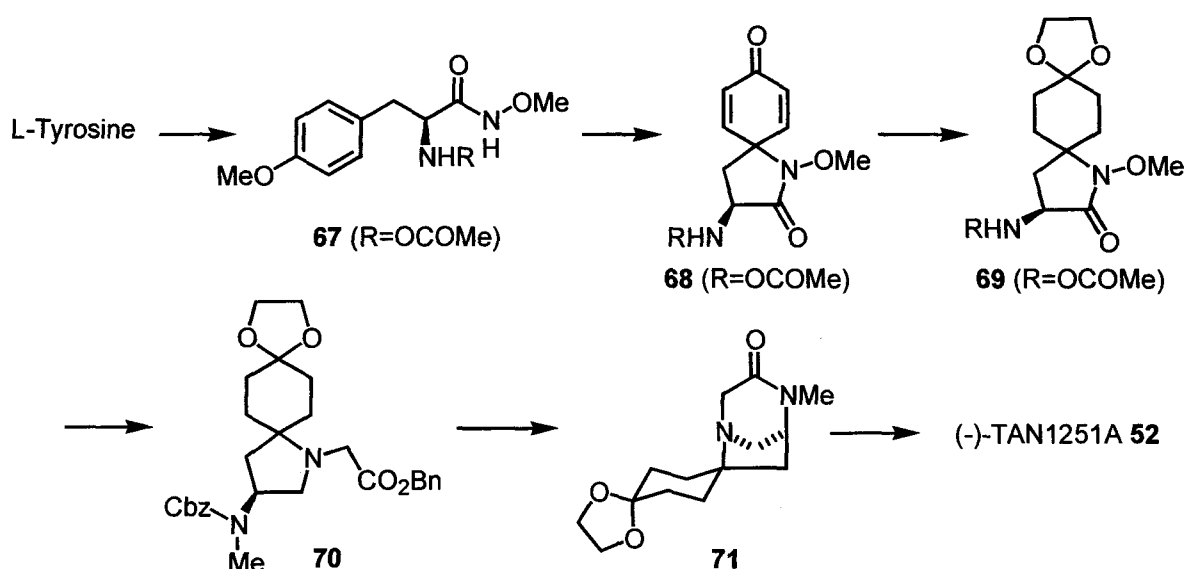
Scheme 10

一方、Snider 等は 2000 年に (-)-TAN1251A(52), (+)-TAN1251B(53), (+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) の合成を報告している¹⁴⁾。L-Tyrosine を原料として、ニトロソ(62) に変換し、1,3-双極子環化付加反応によってスピロ体(63) を合成した。この反応によりエチルエステル単位の立体化学は完全に制御されている。次いで、スピロ体(63) のイソキサゾリン環を還元的に開環後、生成するアミノエステルの再開環により α -ヒドロキシラクタム(64) に変換後、数工程で α -メチルアミノラクタム(65) を得、最後に ビシクロ環を構築することにより化合物(66) とし、さらに数工程を経て (-)-TAN1251 類の合成を達成している (Scheme 11)。



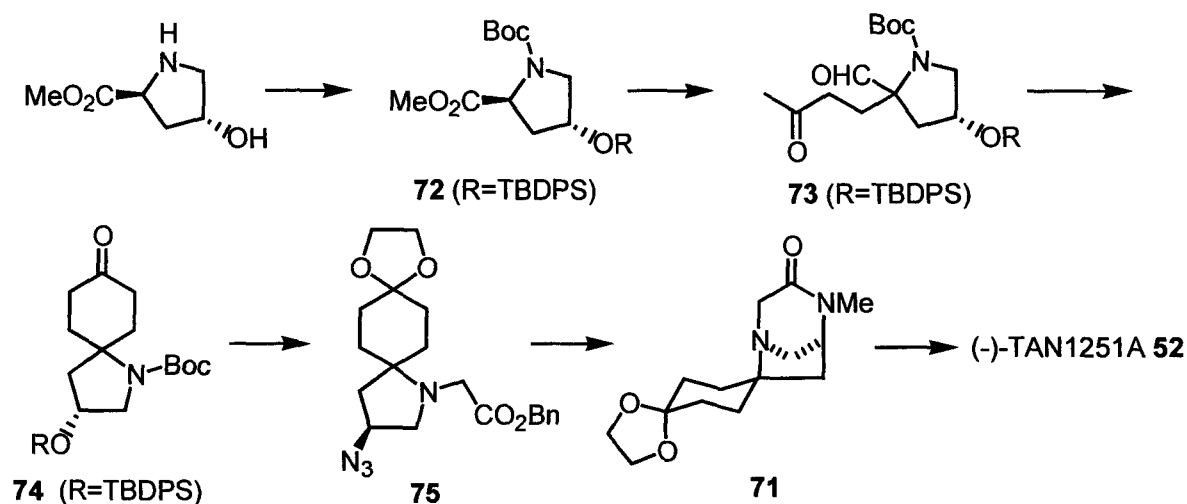
Scheme 11

Wardrop 等は 2001 年に 3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いた酸化的環化反応により (-)-TAN1251A(**52**) の合成を行っている¹⁵⁾。Snider 等と同様に L-tyrosine を原料として、ヒドロキサム酸(**67**) に変換後、これを超原子価ヨウ素化合物である PIFA と処理することによりスピロ体(**68**) を構築し、その後ジェノンの還元、更にカルボニルをケタール化することによりケタール体(**69**) を合成した。次いで、数工程でベンジルエステル(**70**) に変換し、ビシクロ環を構築することで (-)-TAN1251A(**52**) の合成における重要中間体(**71**) を得、最後に *p*-プレニルオキシベンズアルデヒドと縮合させることにより側鎖部分を導入し、(-)-TAN1251A(**52**) の合成を達成している (Scheme 12)。



Scheme 12

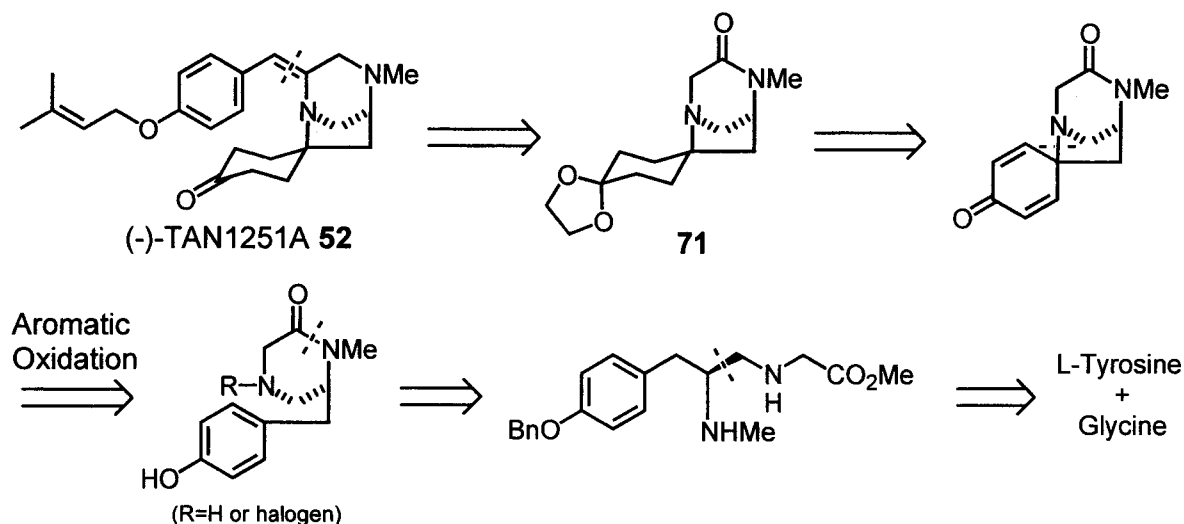
L-Tyrosine 以外のキラル源を用いた光学活性体合成の例としては次の報告がある。Kawahara 等は 4-hydroxy-L-proline をキラル源として (-)-TAN1251A(52) の合成を行っている¹⁶⁾。4-Hydroxy-L-proline から数工程で得られる既知物質(72) よりケトン(73) へと変換後、分子内アルドール反応によりスピロ体(74) を構築した。次いで数工程を経てアジド(75) にした後、ビスクロ環を構築することにより Wardrop 等が報告した中間体(71) へと導き (-)-TAN1251A(52) の形式合成を達成している (Scheme 13)。



Scheme 13

超原子価ヨウ素化合物による酸化的環化反応は、上述した例のように天然物合成などにおいてこれまでも盛んに利用されてきた反応である。しかし、フェノールとアミドあるいはフェノールとオキシムなどの酸化的環化反応は数多く報告されているが、フェノールとアミンの例は 1 例のみである^{10a)}。そこで今回、著者は (-)-TAN1251A(52) の一般的かつ効率的な合成法を確立する目的で、3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応を鍵反応とし、過去の合成例より短工程な合成を計画した (Scheme 14)。原料として L-tyrosine および glycine を使い、第二級アミンとフェノールとの超原子価ヨウ素化合物による酸化的環化反応により、ビスクロ環とスピロ環を一気に構築し、ジエノンの還元そしてケタール化によって Wardrop 等の報告している中間体(71)に変換することで (-)-TAN1251A(52) を合成する方法である。

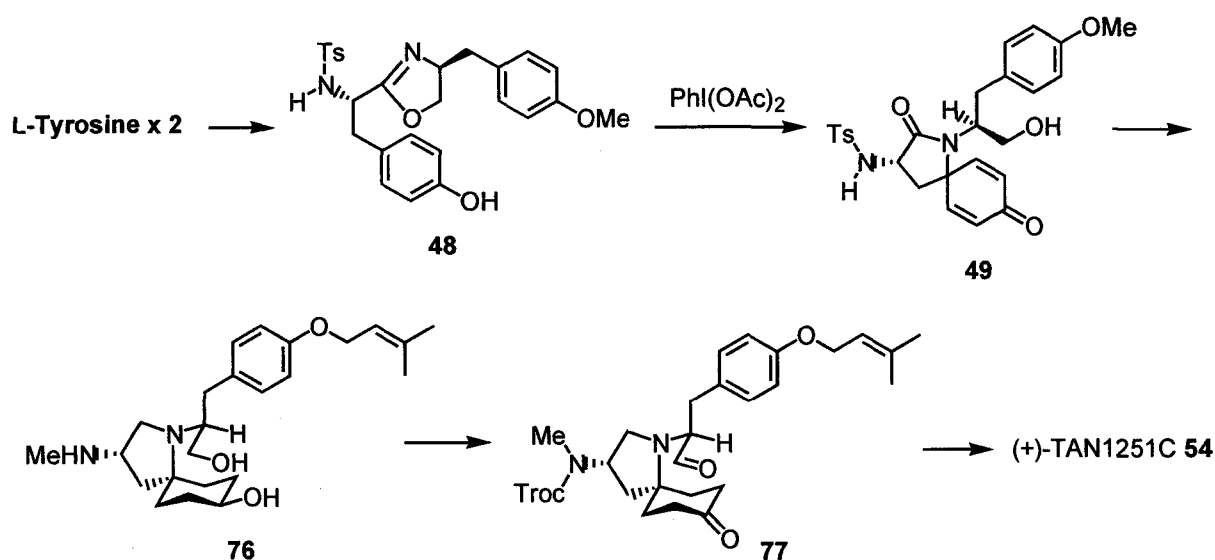
この間の詳細は第一章第一節で述べる。



Scheme 14

第二級アミンとフェノールとの超原子価ヨウ素化合物による酸化的環化反応を鍵反応として用いることにより、(-)-TAN1251A(52) の効率的合成法の確立に成功したので (+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) の合成にも本反応を応用することとした。(+)・TAN1251C(54) の合成は先に述べた Snider 等¹⁴⁾ および Ciufolini 等^{10c)} の 2 例が報告されている。また、(+)-TAN1251D(55) の合成に関しては Snider 等の例があるのみである。

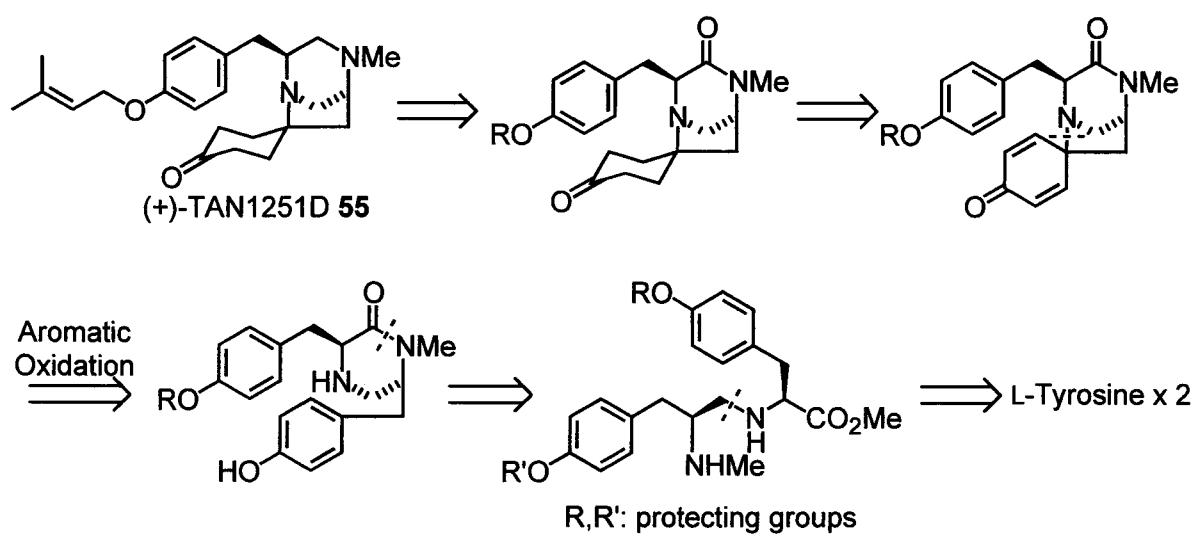
Ciufolini 等は 2001 年に L-tyrosine から FR901483 の合成を行ったのは先ほど述べた。その中で同時に (+)-TAN1251C(54) の合成も行っている (Scheme 15)。すなわち、FR901483 の合成と同様、L-tyrosine を 2 分子用いて得られる oxazoline(48) を超原子価ヨウ素化合物で処理することによりスピロ環化体(49)を合成後、数工程でジオール(76) へと変換し、次いでジオール(76) のアミンを Troc 基で保護し、ジオールを酸化後、ビシクロ環を形成することで (+)-TAN1251C(54) の合成を達成している。



Scheme 15

著者は (-)-TAN1251A(52) と同様の合成ルートによる (+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) の合成を以下のように計画した (Scheme 16)。つまり、(-)-TAN1251A(52) の合成においては原料として L-tyrosine および glycine を用いたのに対し、今回は L-tyrosine を 2 分子用いて同様な合成経路を用いることによって、より短工程で (+)-TAN1251D(55) の合成が可能であると考えた。(-)-TAN1251A(52) の合成経路ではプレニルオキシベンジル側鎖は最後に導入しなければならなかったが、今回のルートではあらかじめ側鎖部分が導入されていることからより効率的であると考えられる。また、(+)-TAN1251D(55) の二つの不斉中心は L-tyrosine より導入可能である。

この間の詳細は第一章第二節で述べる。



Scheme 16

第一章 TAN1251類の合成

第一節 (-)-TAN1251Aの合成

先に述べたように、(-)-TAN1251A は *Penicillium thomii* RA-89 が産生する抗生物質であり、抗コリン作用およびムスカリン M_1 受容体拮抗作用を有することが知られている。また、その構造上の特徴としては 1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]octane 環上にスピロシクロヘキサノン環を有する特異的なもので、合成化学的にも非常に興味深い化合物である (Figure 3)。

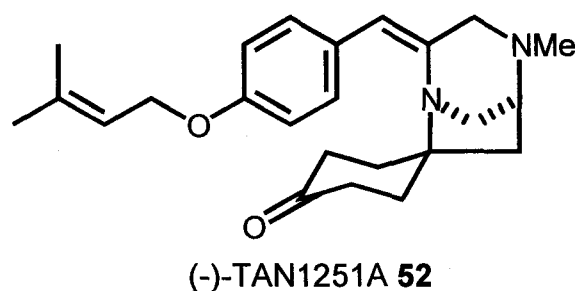
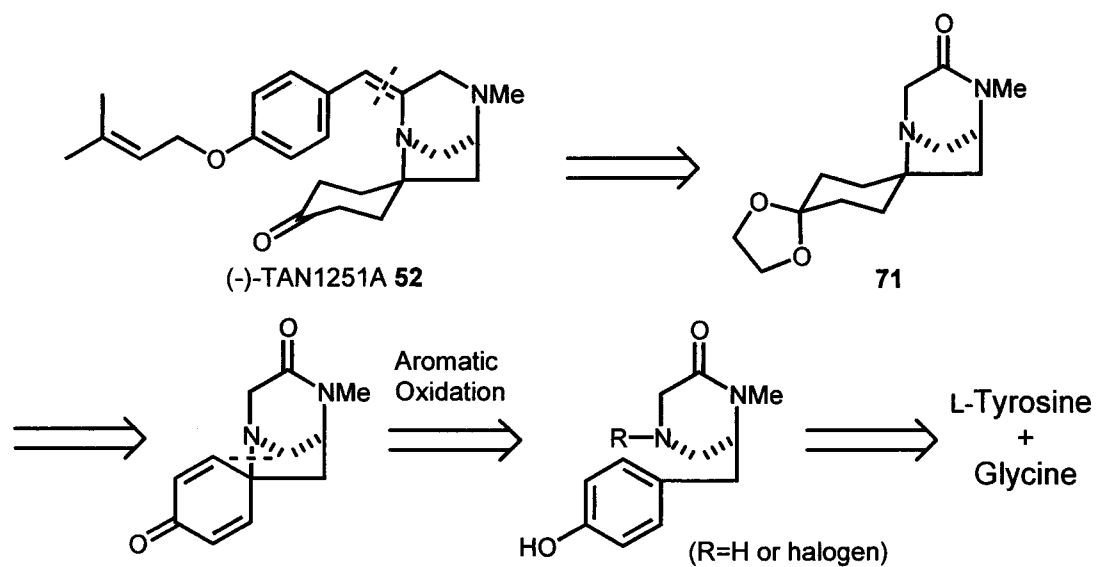


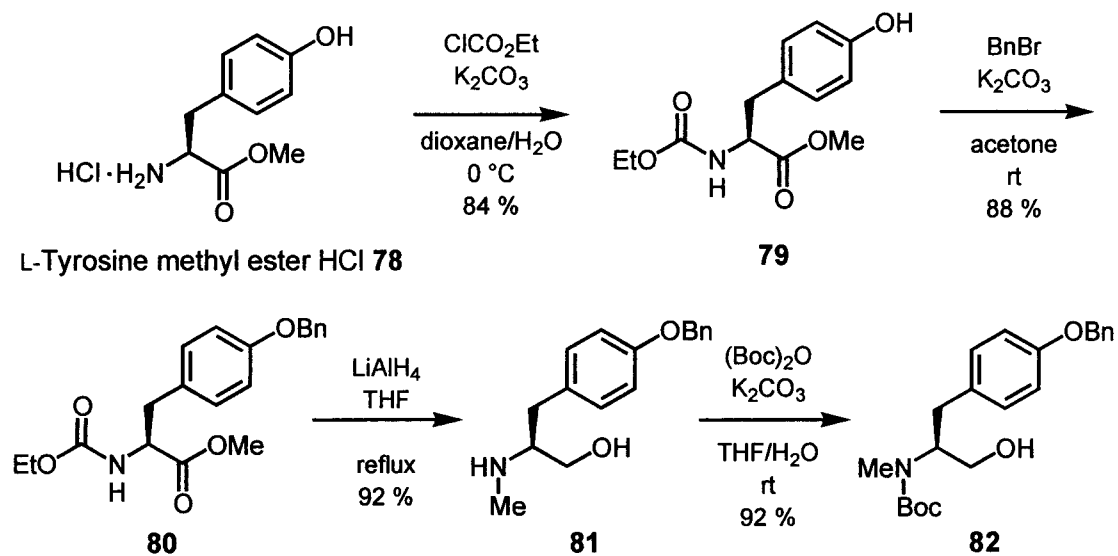
Figure 3. Structure of TAN1251A

著者は、L-tyrosine および glycine を原料として用い、第二級アミンとフェノールとの超原子価ヨウ素試薬による酸化的環化反応により、ビスクロ環とスピロ環を一気に構築し、ジエノンの還元、次いでケタール化によって Wardrop 等の報告している中間体(71) に誘導することにより (-)-TAN1251A(52) を合成する計画を立てた (Scheme 17)。

まず、L-tyrosine methyl ester 塩酸塩(78) を炭酸カリウム存在下、クロロ炭酸エチルを作用させることによりカルバメート(79) を収率 84 %で得た。カルバメート(79) のフェノール性水酸基をベンジル基で保護し、ベンジル体(80) を収率 88 %で得、次いで LiAlH_4 を用いてカルバメートおよびメチルエステルを同時に還元することにより、アミノアルコール(81) へと収率 92 %で誘導した。生じた第二級アミンを Boc 基で保護することにより Boc 体(82) を収率 92 %で合成した (Scheme 18)。

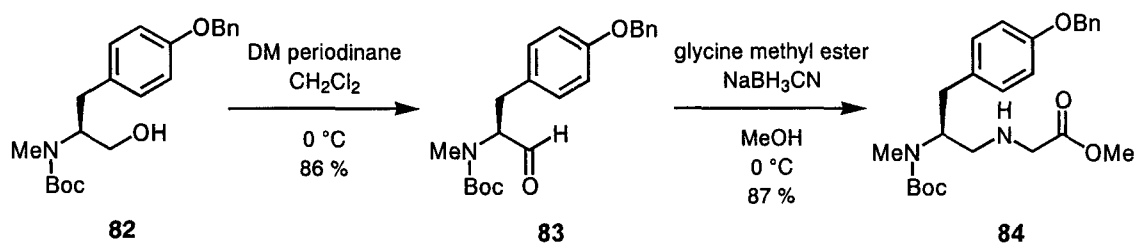


Scheme 17. Retrosynthetic route for TAN1251A



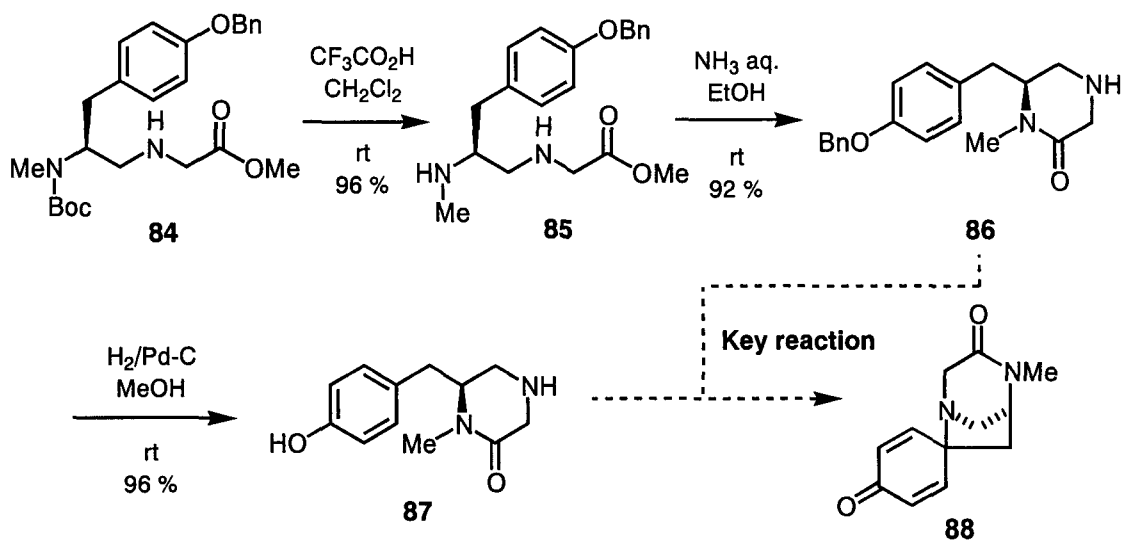
Scheme 18

続いて Boc 体(82) の第一級アルコールを Dess-Martin 酸化によりアルデヒド(83) へと収率 86 %で誘導した後、グリシンメチルエステル塩酸塩と還元的アミノ化反応¹⁷⁾ に付し、アミン(84) を収率 87 %で合成した (Scheme 20)。



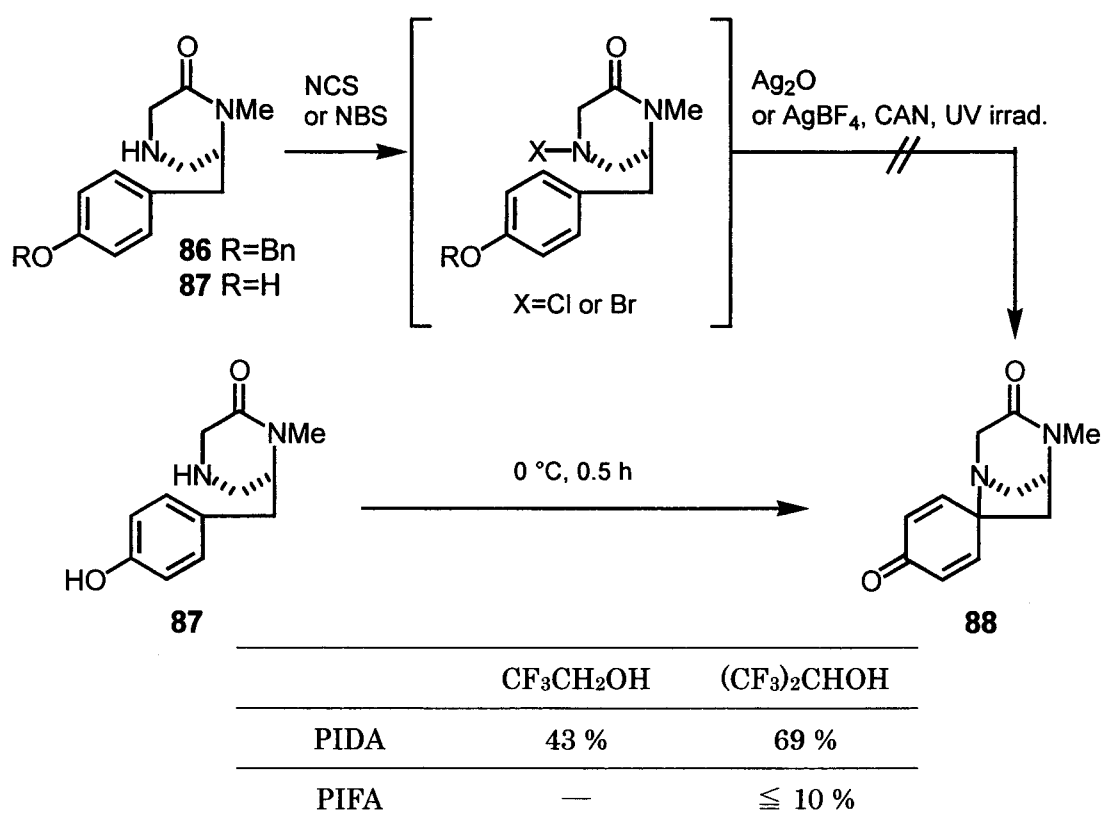
Scheme 20

得られたアミン(84) を酸性条件下 Boc 基の脱保護を行うことによりジアミン(85) を収率 96 %で合成し、続いて塩基性条件下、アミド結合を形成することにより閉環体(86) を収率 92 %で得た。次いで Pd-C を用いた水素気流下での脱ベンジル化により鍵反応中間体(87) を収率 96 %で得ることに成功した (Scheme 21)。



Scheme 21

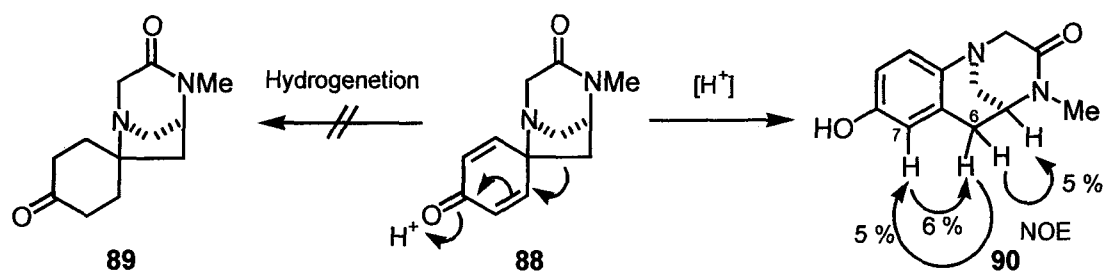
ここで、先ず化合物 (86) および (87) の第二級アミンを NCS あるいは NBS によりハロゲン化し、 Ag_2O ¹⁸⁾、 AgBF_4 ¹⁹⁾、CAN あるいは UV 照射等の条件下で環化反応を試みたところ望むジェノン(88) を得ることができなかった。そこでフェノール(87) を 2,2,2-trifluoroethanol 中、PIDA で処理したところ望むジェノン(88) を収率 43 %で得ることに成功した。目的とするジェノン(88) が得られるものの低収率であることからさらに条件検討を行ったところ、溶媒に 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol を用いることにより、収率 69 %まで向上した。また、超原子価ヨウ素試薬として PIFA を用いて同様の条件下で反応を試みたが、88 の収率は 10 %以下であった (Scheme 22)。



Scheme 22. Construction of the spiro-ring system

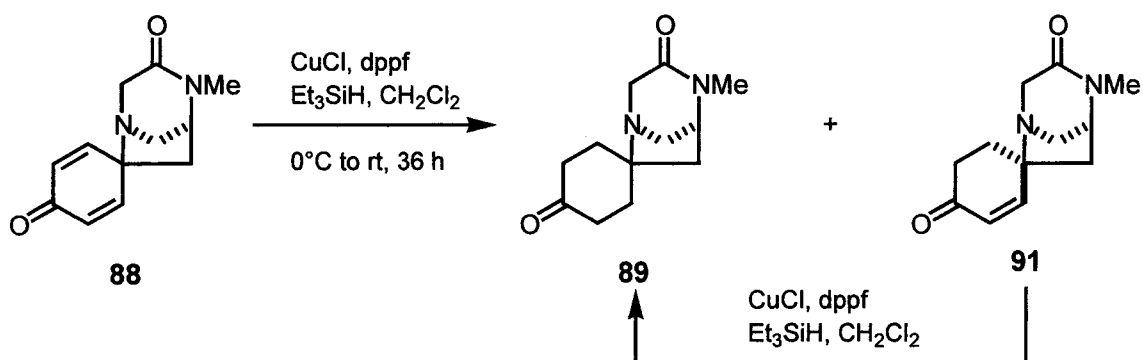
続いてジェノン(88) の炭素—炭素二重結合の還元を検討した。種々の Pd 触媒を用いた接触水素化反応を行ったが、望む還元体(89) を得るには至らず構造

不明の生成物を与えるのみであった。また、ジエノンのカルボニル基を水酸基へと変換し、同様の接触水素化反応を試みたが同じ結果であった。さらに、ジエノンのカルボニル基をケタール化すべく酸性条件下で反応を行ったところ、望むケタール体は得られずジエノンフェノール転位が進行した転位成績体(90)が得られるのみであった。この転位体(90)の構造に関しては NOE 差スペクトルの測定により決定した。すなわち 7 位の芳香環プロトンと 6 位のメチレンプロトンに 6 % の NOE が観測されたことから転位体は本構造を有するものと決定した (Scheme 23)。



Scheme 23. Rearrangement of dienone 88

さらに反応条件を検討した結果、20 mol% copper(I) chloride および 20 mol% dppf 存在下 2 当量の triethylsilane²⁰⁾ を用いた 1,4-還元反応により望むケトン(89)を収率 30 %で得ることに成功した。また、より立体障害の少ないオレフィンのみ還元されたエノン(91)も収率 42 %で得られてきた。このエノン(91)は同様の条件で還元を行うことによりケトン(89)へ収率 80 %で変換可能であった。そこで、さらに還元反応を進ませるために triethylsilane を 3 当量用いて還元反応を行ったところ、望むケトン(89)を収率 60 %で、エノン(91)を収率 9 %でそれぞれ合成することができた (Scheme 24)。また、本反応において 3 当量以上の triethylsilane を用いても収率の改善はみられなかった。



Scheme 24. Reduction of dienone compound

エノン(91)の構造に関しては NOE 差スペクトルを測定することによって決定した。即ち 2 位のプロトンと 2' 位のエノンのプロトン間、ならびに 6 位のプロトンと 2' 位のエノンのプロトン間にそれぞれ NOE が観測されたことから立体的に空いている側のオレフィンが還元されたことが判明した (Figure 4)。

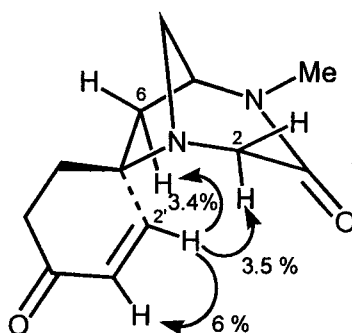
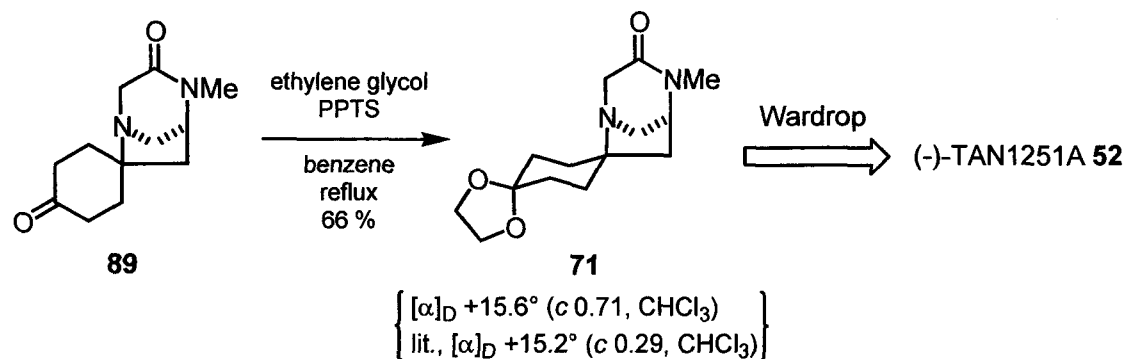


Figure 4. Observed NOEs are indicated by arrows for the enone 91.

次いで得られたケトン(89)を酸性条件下ケタール化することによりケタール(71)を収率 66 %で得ることに成功した。ケタール(71)は Wardrop 等により報告されている (-)-TAN1251A(52) 合成の重要中間体¹⁵⁾であり、ここに (-)-TAN1251A(52) の形式合成を達成した。得られた化合物の各種機器スペク

トルデータは文献に報告されているものと完全に一致した。さらに比旋光度においても本合成により得られた化合物の測定値 $\{[\alpha]_D +15.6^\circ (c 0.71, \text{CHCl}_3)\}$ は文献の値¹⁵⁾ $\{[\alpha]_D +15.2^\circ (c 0.29, \text{CHCl}_3)\}$ と一致した (Scheme 25)。



Scheme 25

以上のように著者は、出発物質として入手容易な L-tyrosine および glycine を用い、超原子価ヨウ素試薬による第二級アミンとフェノールの酸化的環化反応を鍵反応として、ビスクロ環およびスピロ環を一気に構築することにより (-)-TAN1251A(52) の効率的合成法を確立した。この合成法は、他の TAN1251 類縁体の合成においても応用可能であると考えられる。その詳細は第一章第二節で述べる。

第二節 (+)-TAN1251C および (+)-TAN1251D の合成

先に述べたように、(+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) は (-)-TAN1251A(52) の類縁体であり、抗コリン作用を有することが知られている。また、その構造上の特徴としては (-)-TAN1251A(52) と同様 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環上にスピロシクロヘキサノン環を有し、*endo* オレフィンを有するものが (+)-TAN1251C(54)、ビシクロ環の 2 位のオレフィンが還元され、*S* 配置の不斉中心を有するものが (+)-TAN1251D(55) であり、合成化学的にやはり非常に興味深い化合物である (Figure 5)。

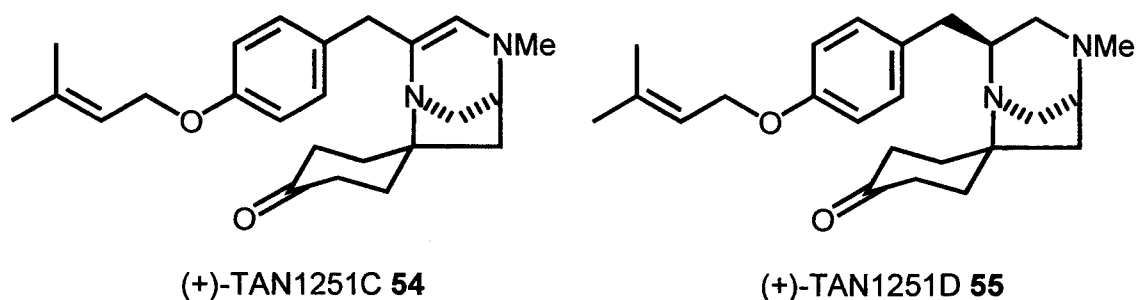
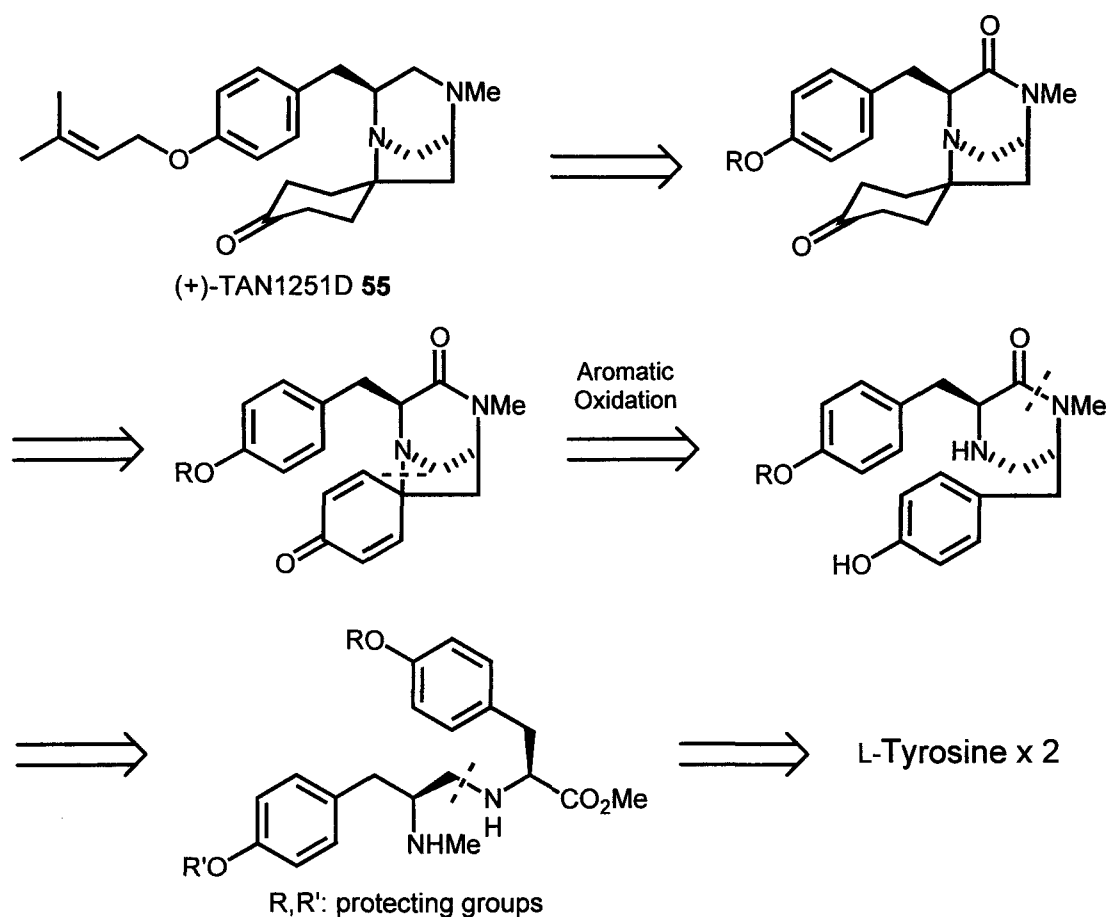


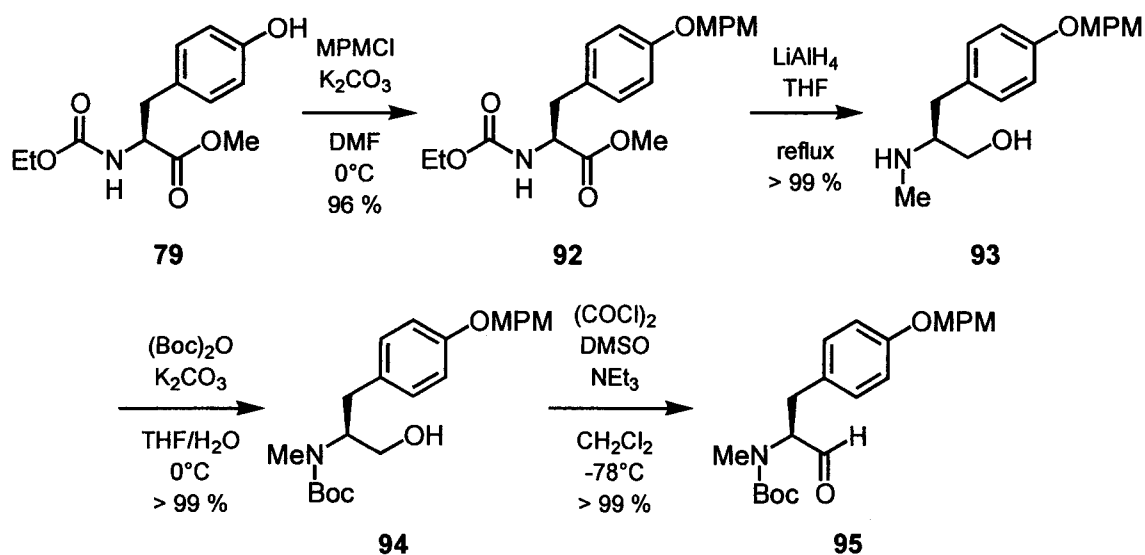
Figure 5. Structures of (+)-TAN1251C and (+)-TAN1251D

著者は、(-)-TAN1251A(52) の合成においては L-tyrosine および glycine を原料として用いたが、あらかじめ L-tyrosine を 2 分子用いて同様の方法で合成することにより、より短工程で (+)-TAN1251D(55) を合成することができると考えた。すなわち、(-)-TAN1251A(52) の合成では側鎖部分を、その合成の最後の段階で導入するのに対し、この合成経路を用いれば側鎖部分は始めから導入されていることになり、より効率的であると考えられる。また、(+)-TAN1251D(55) の二つの不斉中心は L-tyrosine より導入可能でもあり、その合成はより確実になる (Scheme 26)。



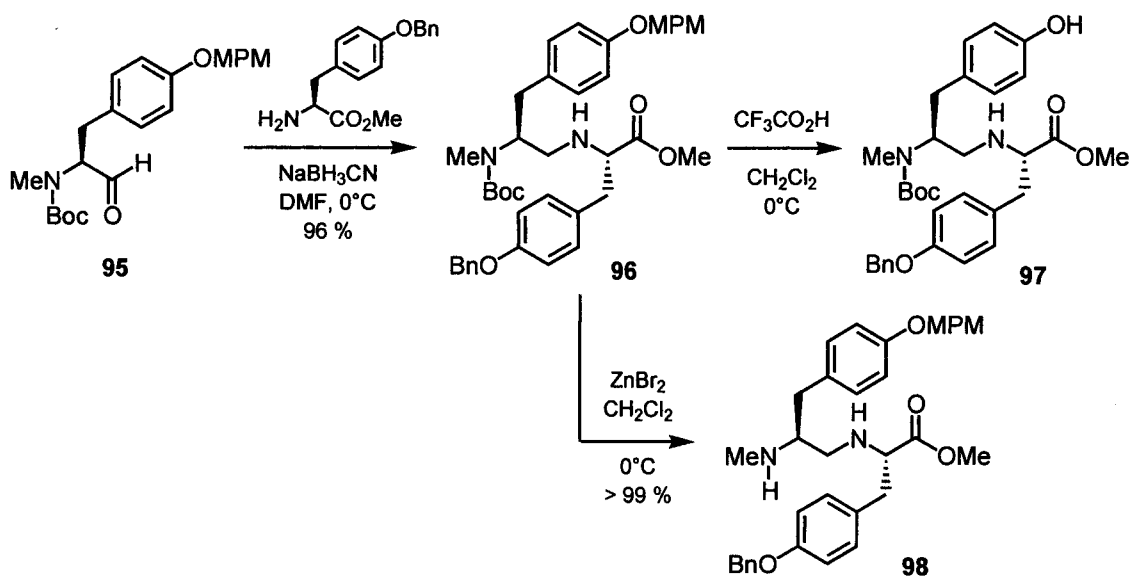
Scheme 26. Retrosynthetic route for (+)-TAN1251D (55)

まず、(-)-TAN1251A(52) の合成で用いたカルバメート(79) のフェノール性水酸基を MPM 基で保護し、化合物(92) を収率 96 %で合成した。次いで、 LiAlH_4 によりカルバメートおよびメチルエステルを同時に還元し、アミノアルコール(93) を収率 >99 %で得た。生成したアミノアルコール(93) の第二級アミンを Boc 基で保護することにより Boc 体(94) を収率 >99 %で合成後、第一級アルコールを Swern 酸化によりアルデヒド(95) へと収率 >99 %で誘導した (Scheme 27)。



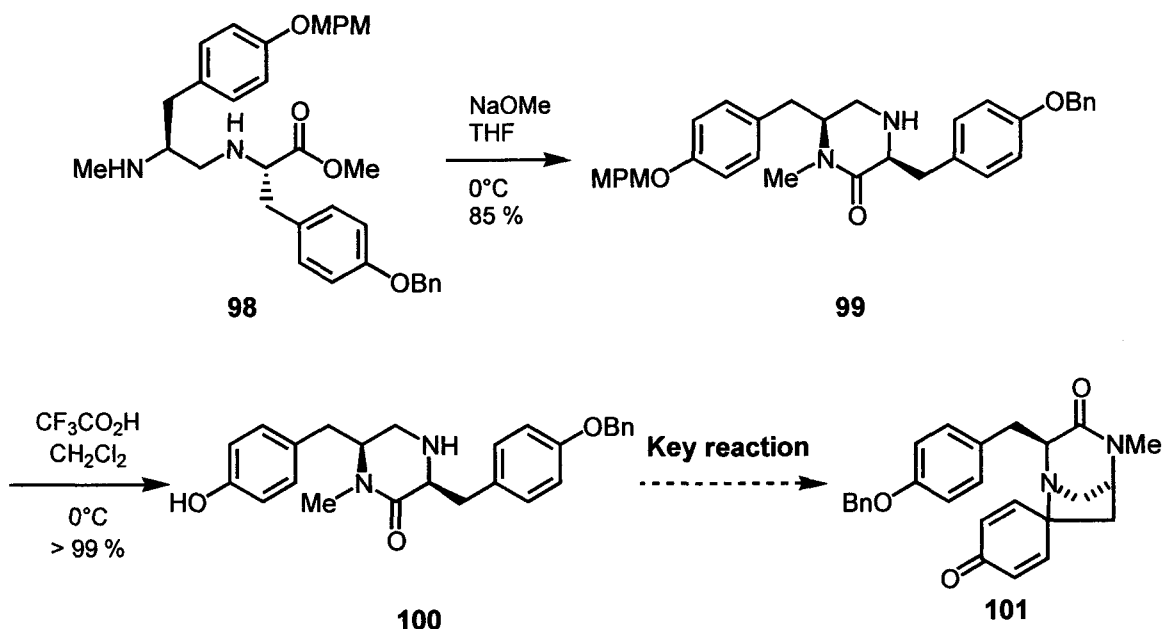
Scheme 27

続いて、アルデヒド(95) を *O*-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩¹⁴⁾,²¹⁾ と還元的アミノ化反応¹⁷⁾ に付し、アミン(96) を収率 96 %で得た後、酸性条件下にて Boc 基の脱保護を試みたところ、脱 MPM 化体(97) が得られるのみであった。そこで ZnBr_2 で処理したところ Boc 基の脱保護が速やかに進行し²²⁾、目的とするジアミン(98) を収率 >99 %で合成することができた (Scheme 29)。



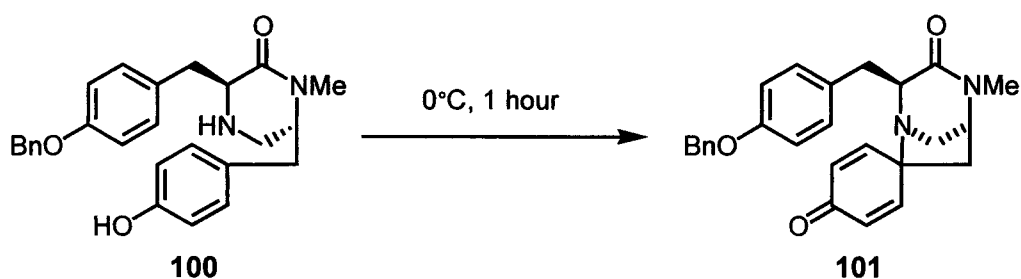
Scheme 29

得られたジアミン(98)を塩基性条件下、アミド結合を形成することにより閉環体(99)を収率 85 %で得た。次いで酸性条件下での脱 MPM 化²³⁾により鍵中間体(100)を収率 >99 %で得ることに成功した (Scheme 30)。



Scheme 30

ここで、先ずフェノール(100)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶媒あるいは CH_3CN 溶媒を用いて PIDA で処理したところ望むジェノン(101)は得られず原料回収であった。また、PIFA を用いて同様に酸化反応を行ったところ種々の複雑な生成物を与えるのみであった。そこで 2,2,2-trifluoroethanol 中、PIDA および PIFA で処理したところ、望むジェノン(101)をそれぞれ収率 38 %および 35 %で得ることに成功した。さらに条件検討を行い、溶媒として 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol を用いて PIDA で処理したところ、望むジェノン(101)の収率が 56 %にまで向上した。しかし、PIFA を用いて同様の条件で反応を行ったところ、ジェノン(101)の収率は 15 %に低下してしまうことが判明した (Scheme 31)。

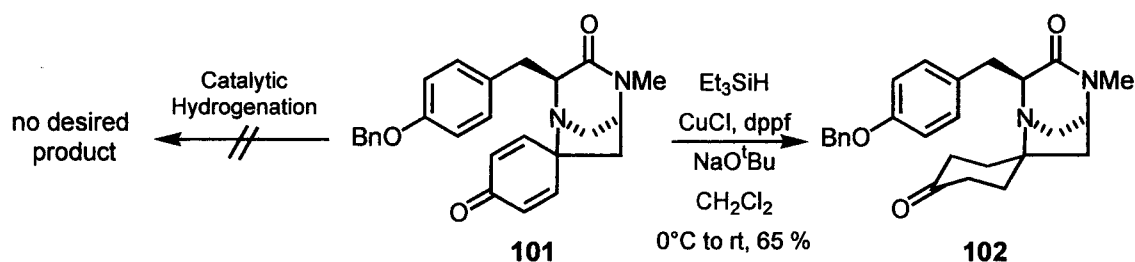


	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1:1)	CH ₃ CN	CF ₃ CH ₂ OH	(CF ₃) ₂ CHOH
PIDA	no reaction*	no reaction*	38 %	56 %
PIFA	no desired product*	no desired product*	35 %	15 %

*: reaction time for 24 hours

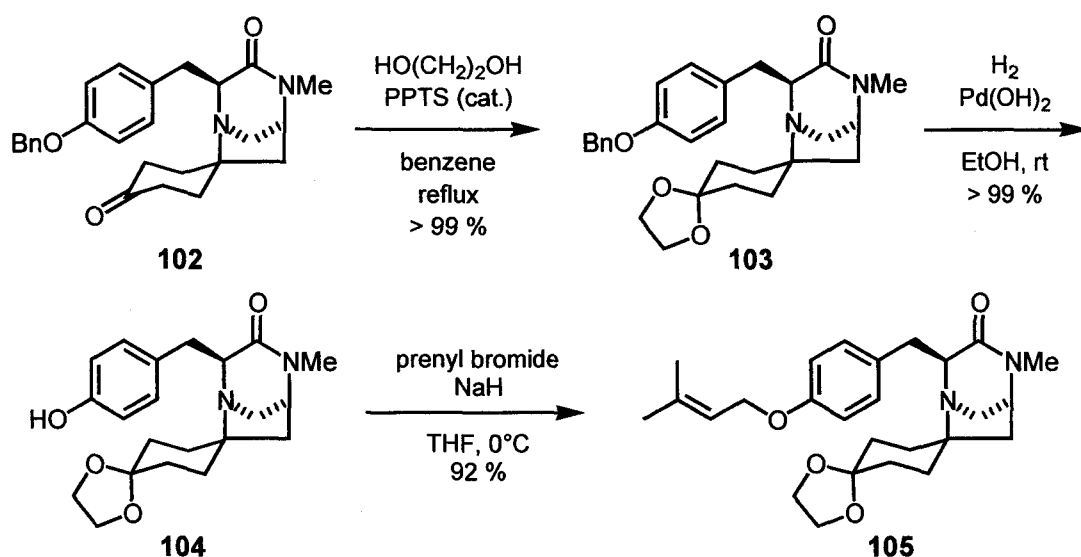
Scheme 31. Construction of the spiro-ring system

続いてジェノン(101)の還元を検討した。先ず、Pd触媒を用いた接触水素化反応を行ったが、(-)-TAN1251A(52)の時と同様、望む還元体(102)を得るにはいたらなかった。そこで(-)-TAN1251A(52)の1,4-還元条件²⁰⁾を用いて還元を行ったところケトン(102)を収率 65 %で合成することができた (Scheme 32)。



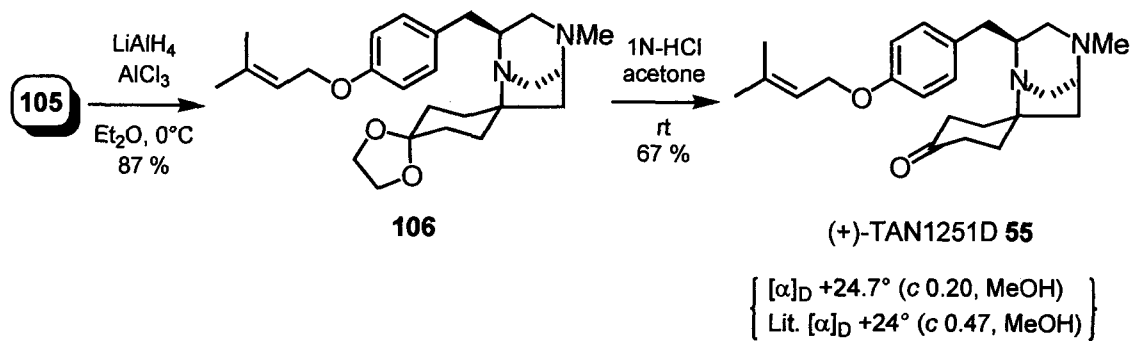
Scheme 32. Reduction of dienone compound

得られたケトン(102)を酸性条件下ケタール化することによりケタール(103)を収率 >99 %で得ることに成功した。続いて、Pd(OH)₂を用いた接触水素化反応により脱ベンジル化し、フェノール(104)を収率 >99 %で合成した。さらに生じたフェノール性水酸基をプレニル化することでプレニル化体(105)を収率 92 %で得た (Scheme 33)。



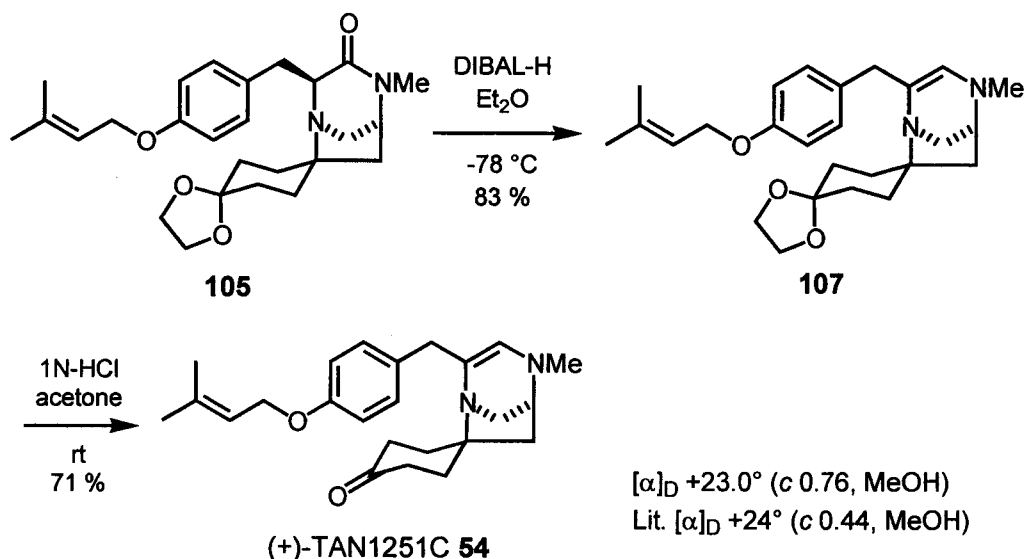
Scheme 33

続いて、プレニル化体(105)のアミドを LiAlH_4 によりアミンへと還元し、還元体(106)を収率 87 %で得た後、酸性条件下ケタールを除去することで (+)-TAN1251D(55) の全合成を達成した。得られた化合物の各種機器スペクトルデータは文献に報告されているものと完全に一致した。さらに比旋光度においても本合成により得られた化合物の測定値 $\{[\alpha]_D +24.7^\circ (c\ 0.20, \text{MeOH})\}$ は文献の値 $\{[\alpha]_D +24^\circ (c\ 0.47, \text{MeOH})\}$ と一致した (Scheme 34)。



Scheme 34

続いて、(+)-TAN1251C(**54**) の全合成を次のように検討した。
 (+)-TAN1251D(**55**) の合成中間体であるプレニル化体(**105**) を DIBAL-H により還元すると中間に生成すると考えられるアミナルの水酸基が一挙に脱離し、*endo* オレフィンを一段階で与えることが判明した。また、本反応は条件により、さらに還元反応が進行し、アミン(**106**) を与えることも明らかとなった。このようにして、得られた *endo* オレフィン(**107**) を酸性条件下脱ケタール化反応に付し、(+)-TAN1251C(**54**) の全合成も達成することができた。得られた化合物の各種機器スペクトルデータは文献記載のものと一致した。更に比旋光度においても本合成により得られた化合物の測定値 $\{[\alpha]_D +24.0^\circ (c 0.76, \text{MeOH})\}$ は文献の値 $\{[\alpha]_D +24^\circ (c 0.44, \text{MeOH})\}$ と一致した (Scheme 35)。



Scheme 35

以上のように、(-)-TAN1251A(**52**) の合成では出発物質として L-tyrosine および glycine を用いたが、今回の合成においては L-tyrosine を 2 分子用いることにより、短工程かつ効率的な (+)-TAN1251C(**54**) および (+)-TAN1251D(**55**) の合成法を確立することができた。この合成法は、今後さまざまな誘導体合成に応用可能であると考えられる。

結論

わが国は天然資源に恵まれず原材料を海外からの輸入に頼っているが、ヨウ素の生産に関しては世界随一である。ところが、ヨウ素を組み込んだ製品はその大部分を欧米からの輸入に頼っており、わが国では貴重なヨウ素資源が有効に利用されていない。したがって、ヨウ素の有効利用法や用途の開発、高付加価値有機ヨウ素化合物の開発が非常に重要になる。また近年、環境汚染などの問題から毒性が低くかつ反応性の高い反応剤の開発も望まれている。そこで著者は大量合成が可能であり、毒性の低い 3 価の超原子価ヨウ素化合物に着目し、生理活性物質の効率的全合成への応用を検討することにした。

ハロゲン属元素の中で、サイズが大きく、分極しやすい、電気陰性度の小さなヨウ素は、容易にその原子価を拡張してオクテット則を超える超原子価ヨウ素化合物を形成する。1980 年代初期に超原子価ヨウ素化合物が、水銀、タリウム、鉛等の重金属酸化剤と比較的類似した反応性を示すことが明らかになったことからさまざまな研究がなされるようになった。特に 3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いた反応である芳香族の酸化的環化反応は、天然物合成などにおいてこれまでも盛んに利用されてきた反応である。しかし、フェノールとアミドあるいはフェノールとオキシムなどの酸化的環化反応は数多く報告されているが、フェノールとアミンの例は 1 例のみである。そこで著者は (-)-TAN1251A の一般的かつ効率的な合成法を確立する目的で、3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応を鍵反応とし、過去の合成例より短工程な合成を計画した。

まず著者は出発物質として入手容易な L-tyrosine および glycine を用い、超原子価ヨウ素化合物による第 2 級アミンとフェノールの酸化的環化反応を鍵反応として、ビシクロ環およびスピロ環を一気に構築することにより (-)-TAN1251A の効率的合成法を確立した。この合成法は、他の TAN1251 類縁体の合成においても応用可能であると考えられる。

そこで著者は引き続き (+)-TAN1251C および (+)-TAN1251D の合成にも本反応を応用することとした。(-)-TAN1251A の合成においては L-tyrosine および glycine を原料として用いたが、あらかじめ L-tyrosine を 2 分子用いて同

様の方法で合成することにより、より短工程で効率的な (+)-TAN1251C および (+)-TAN1251D の合成法を確立することができた。

ここにおいて開発した TAN1251 類の合成ルートは今後さまざまな誘導体の効率的合成および他のアザスピロ化合物の合成に応用可能であると考えられる。

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました星薬科大学教授
本多利雄先生に謹んで感謝致します。

また、本研究に際し、御指導、御助言を賜りました星薬科大学助教授
津吹政可先生に感謝致します。

更に、本研究に御指導、御協力くださいました水谷尋丈博士、副田行夫修士、
加藤美穂修士、菊地豊彦博士をはじめ、星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に
感謝致します。

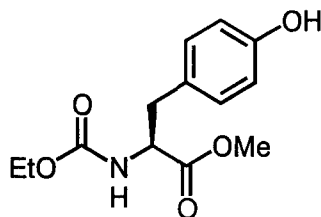
また、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、元素分析の労をとられました
星薬科大学機器センターの諸氏に感謝致します。

第二章 実験の部

本実験に際し、融点測定は柳本融点測定装置で測定し、全て未補正である。赤外吸収スペクトルの測定は JASCO FT-IR-200 を使用し、薄膜法及び KBr 錠剤法により測定した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定は日本電子 GSX-270 型を使用し、特記しない限り CDCl_3 を溶媒として測定した。化学シフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした δ 値 (ppm) を用いた。なお singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet および broad はそれぞれ s, d, t, q, m および br と略記した。また、 ^{13}C -NMR スペクトルは BCM 法あるいは APT 法により測定し、APT 法の場合、methylene および quaternary 炭素を up、methyl および methine 炭素を down と表記した。質量 (MS) スペクトルは日本電子 JMS-600 型を使用し、EI および CI 法により測定した。元素分析は Yanako-MT5 を用いて測定した。

第一節 第一章第一節の実験

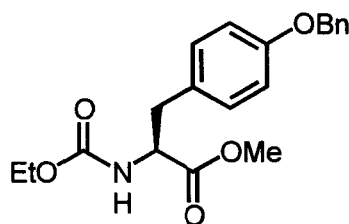
L-N-Ethoxycarbonyltyrosine methyl ester (79)



炭酸カリウム (21.5 g, 0.16 mol) を dioxane/ H_2O , 1:1 v/v (200 mL) に溶解し、0 °C にて L-tyrosine methyl ester hydrochloride (18.0 g, 77.7 mmol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、ethyl chloroformate (8.9 mL, 93.1 mmol) をゆっくり滴下する。同温にて 2 時間攪拌後、10 % HCl を加えて EtOAc で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CH_2Cl_2 :MeOH (30:1, v/v) 流分よりカルバメート (79) (17.4 g, 84 %) を無色油状物質として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +51.2^\circ$ (c 0.96, CHCl_3); IR ν_{max} 3350, 1700,

1518, 1444, 1224, 1060 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 6.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 5.23 (1H, d, $J=8.4$ Hz, NH), 4.60 (1H, dd, $J=6.1$ and 14.2 Hz, NHCH), 4.10 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.09-2.93 (2H, m, CHCH_2), 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 14.4, 37.4, 52.4, 54.9, 61.4, 67.0, 77.2, 115.5, 127.1, 130.3, 155.3, 156.2, 172.5; HRMS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (M^+): 267.1106. Found: 267.1094.

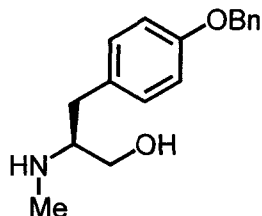
Methyl (2*S*)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-ethoxycarbonylamino-*propionate*
(80)



カルバメート (79) (21.5 g, 80.4 mmol) を acetone (200 mL) に溶解し、0 °Cにて炭酸カリウム (22.2 g, 0.16 mol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、benzyl bromide (10.0 mL, 84.1 mmol) をゆっくり滴下する。室温にて 12 時間攪拌する。不溶物をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去した後、EtOAc を加えて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (4:1, v/v) 流分よりベンジル体 (80) (25.3 g, 88 %) を白色結晶として得。[α] $_{\text{D}}^{20}$ +46.8 ° (c 0.71, CHCl_3); mp 61.0-61.7 °C (*n*-hexane:Et $_2$ O); IR ν_{max} 1720, 1510, 1240, 1060 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.45-7.29 (5H, m, ArH), 7.03 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH), 6.90 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH), 5.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz, NH), 5.04 (2H, s, CH_2Ph), 4.60 (1H, dd, $J=5.6$ and 8.1 Hz, 2-CH), 4.10 (2H, q, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.04 (2H, d, $J=5.6$ Hz, 3- CH_2), 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 14.5, 37.4, 52.3, 54.7, 61.1, 70.0, 114.9, 127.5, 128.0, 128.6, 130.3, 136.9,

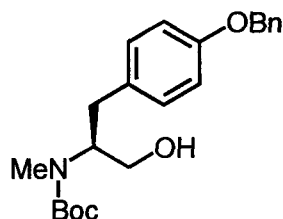
157.9, 172.2; HRMS m/z (EI): Calcd for $C_{20}H_{23}NO_5$ (M^+): 357.1576. Found: 357.1576; Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}NO_5$: C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92; Found: C, 67.30; H, 6.54; N, 3.90.

(2*S*)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-ol (81)



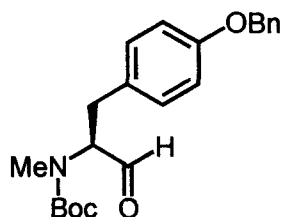
$LiAlH_4$ (6.6 g, 0.17 mol) を無水 THF (300 mL) に懸濁し、アルゴン気流下 0 °C にてベンジル体 (80) (25 g, 69.9 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液を滴下する。室温にて 1 時間攪拌後、4 時間加熱還流する。0 °C にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、不溶物をセライトろ過で取り除く。ろ液の溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CH_2Cl_2 :MeOH (4:1, v/v) 流分よりアミノアルコール (81) (17.6 g, 92 %) を白色結晶として得。[α] $_D^{21}$ +14.8° (c 0.95, $CHCl_3$); mp 106.0-107.5 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 3300, 2890, 1610, 1520, 1250 cm^{-1} ; 1H -NMR δ 7.46-7.30 (5H, m, ArH) 7.10 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.05 (2H, s, CH_2Ph), 3.63 (1H, dd, $J=3.5$ and 10.7 Hz, 1- CHH), 3.33 (1H, dd, $J=4.6$ and 10.7 Hz, 1- CHH), 2.79-2.61 (3H, m, 2-CH and 3- CH_2), 2.40 (3H, s, $NHCH_3$), 1.91 (2H, br s, NH and OH); ^{13}C -NMR δ 33.6, 36.5, 61.8, 62.0, 70.0, 114.9, 127.4, 127.9, 128.5, 130.1, 130.8, 137.0, 157.4; HRMS m/z (EI): Calcd for $C_{17}H_{21}NO_2$ (M^+): 271.1572. Found: 271.1597; Anal. Calcd for $C_{17}H_{21}NO_2$: C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16. Found: C, 74.99; H, 7.74; N, 5.19.

(2*S*)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[(*N*)-*tert*-butoxycarbonyl]methylamino-
propan-1-ol (82)



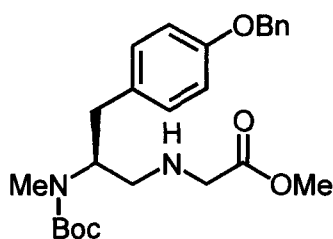
アミノアルコール (81) (17.4 g, 64.1 mmol) を THF/H₂O (1:1 v/v, 200 mL) に溶解し、0 °Cにて炭酸カリウム (12.4 g, 89.7 mmol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、(Boc)₂O (16.8 g, 77.0 mmol) をゆっくり滴下する。室温にて 12 時間攪拌後、pH3 になるまで citric acid を加えて EtOAc で抽出を行う。有機層を飽和 citric acid 水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (1:1, v/v) 流分より Boc 化体 (82) (21.8 g, 92 %) を無色油状物質として得。[α]_D²² -40.5° (*c* 1.34, CHCl₃); IR ν max 3420, 2980, 1670, 1510, 1365, 1240, 1175, 1025 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.44-7.31 (5H, m, ArH), 7.09 (2H, m, ArH), 6.89 (2H, d, *J*=8.7 Hz, ArH), 5.04 (2H, s, CH₂Ph), 4.11 (1H, m, 2-CH), 3.70 (2H, m, 1-CH₂), 2.67 (5H, m, 3-CH₂ and NHCH₃), 1.41 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C-NMR δ 28.3, 31.5, 33.8, 34.2, 59.7, 60.1, 62.8, 63.2, 70.0, 79.7, 114.8, 127.4, 127.8, 128.5, 129.8, 130.5, 136.8, 137.0, 156.9, 157.3; HRMS *m/z* (EI): Calcd for C₂₂H₂₉NO₄ (M⁺): 371.2096. Found: 371.2081.

(2*S*)-3-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-[(*N*)-*tert*-butoxycarbonyl]methylamino-
propanal (83)



Boc 体 (82) (21.0 g, 56.5 mmol) を CH_2Cl_2 (200 mL) に溶解し、0 °C にて Dess-Martin periodinane (30.3 g, 71.4 mmol) をゆっくり加える。同温にて 2 時間攪拌後、反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (2:1, v/v) 流分よりアルデヒド (83) (17.9 g, 86 %) を無色油状物質として得。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -97.9^\circ$ (*c* 0.41, CHCl_3); IR ν_{max} 2980, 1730, 1690, 1520, 1390, 1240, 1150, 1050, 745 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 9.65 (1H, s, CHO), 7.45-7.29 (5H, m, ArH), 7.09 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.91 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.04 (2H, s, CH_2Ph), 4.16 (0.45H, dd, $J=4.8$ and 10.2 Hz, 2-CH), 3.94 (0.55H, dd, $J=4.0$ and 10.2 Hz, 2-CH), 3.24 (1H, dd, $J=4.6$ and 14.3 Hz, 3-CHH), 2.99-2.80 (1H, m, 3-CHH), 2.68 and 2.63 (3H, each s, NCH_3), 1.43 and 1.38 (9H, each s, *t*Bu); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 28.1, 28.2, 31.8, 32.6, 34.6, 35.0, 68.3, 69.5, 69.9, 80.4, 81.1, 114.9, 115.0, 127.3, 127.8, 128.5, 129.7, 130.0, 130.6, 136.9, 157.5, 198.9, 199.4; HRMS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (M^+): 369.1940. Found: 369.1961.

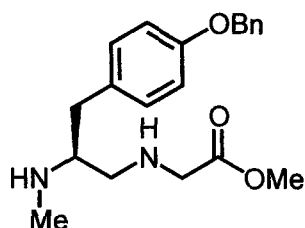
Methyl *N*-[(2*S*)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)methyl-aminopropyl]aminoacetate (84)



NaBH_3CN (2.64 g, 42.0 mmol) およびグリシンメチルエステル塩酸塩 (10.5 g, 88.4 mmol) を MeOH (200 mL) に溶解し、0 °C にてアルデヒド (83) (15.5 g, 42.0 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液を滴下し、同温にて 4 時間攪拌する。次いで 0 °C にて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え CHCl_3 :MeOH (9:1, v/v) で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (20:1, v/v) 流分より *N*-アルキル化体 (84) (6.2 g, 87 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁴ -15.1° (*c* 0.43, CHCl₃); IR ν_{max} 2980, 1740, 1690, 1510, 1240, 1175 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.44-7.26 (5H, m, ArH), 7.12-7.03 (2H, m, ArH), 6.88 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.03 (2H, s, CH₂Ph), 4.46-4.31 (1H, m, 2-CH), 3.72 (3H, br s, OCH₃), 3.42 (2H, q, *J*=17.5 Hz, CH₂CO₂CH₃), 2.85-2.71 (2H, m, 1-CH₂), 2.77 and 2.67 (3H, each s, NCH₃), 2.61 (2H, dd, *J*=4.9 and 12.2 Hz, 3-CH₂), 1.37 and 1.30 (9H, each s, *t*Bu); ¹³C-NMR δ 28.2, 28.9, 35.9, 49.9, 50.2, 50.3, 51.6, 55.8, 57.1, 69.9, 77.2, 79.4, 114.7, 127.3, 127.8, 128.4, 129.8, 130.7, 137.0, 156.0, 157.3, 172.6; MS *m/z* (EI): Calcd for C₂₅H₃₄N₂O₅ (M⁺): 442.2467. Found: 442.2463; Anal. Calcd for C₂₅H₃₄N₂O₅: C, 67.85; H, 7.74; N, 6.33. Found: C, 67.57; H, 7.79; N, 6.21.

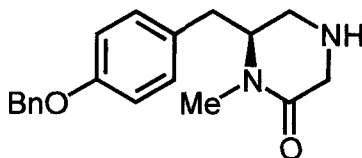
Methyl *N*-[(2*S*)-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-methylaminopropyl]aminoacetate (85)



N-アルキル化体 (84) (15.0 g, 33.9 mmol) を CH₂Cl₂ (150 mL) に溶解し、0 °Cにてトリフルオロ酢酸 (13 mL, 0.17 mol) をゆっくり滴下する。室温にて2 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (15:1, v/v) 流分よりアミン (85) (11.1 g, 96 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁴ +13.6° (*c* 1.51, CHCl₃); IR ν_{max} 3040, 1740, 1680, 1510, 1200, 1130 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.65-7.29 (5H, m, ArH), 7.12 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.93 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.03 (2H, s, CH₂Ph), 3.68 (3H, s, OCH₃), 3.49 (1H, d, *J*=18.0 Hz, CHHCO₂CH₃), 3.32 (1H, d, *J*=18.0 Hz, CHHCO₂CH₃), 3.17-2.79 (5H, m, 1-CH₂, 2-CH and 3-CH₂), 2.73

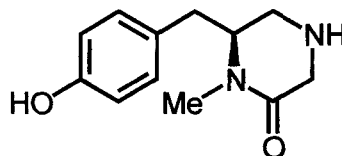
(3H, s, NHCH_3); ^{13}C -NMR δ 30.6, 33.7, 47.9, 50.0, 51.8, 60.4, 69.8, 115.1, 127.3, 127.7, 127.8, 128.4, 130.0, 136.7, 157.8, 173.1; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 342.1943. Found: 342.1964.

(6S)-6-(4-Benzoyloxybenzyl)-1-methylpiperazin-2-one (86)



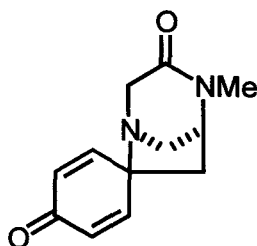
25 % アンモニア水 (50 mL) を EtOH (80 mL) に溶解し、0 °Cにてアミン (85) (10.5 g, 30.7 mmol) の EtOH (50 mL) 溶液をゆっくり滴下する。室温にて 12 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 により抽出を行う。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CH_2Cl_2 :MeOH (40:1, v/v) 流分より閉環体 (86) (8.6 g, 92 %) を白色結晶として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +33.4^\circ$ (c 0.54, CHCl_3); mp 145-146 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 3300, 1640, 1510, 1250 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.45-7.29 (5H, m, ArH), 7.09 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.93 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.05 (2H, s, CH_2Ph), 3.47 (2H, s, 3- CH_2), 3.41-3.29 (1H, m, 6-CH), 3.04 (3H, s, NCH_3), 3.02-2.84 (4H, m, 5- CH_2 and ArCH_2CH), 1.55 (1H, br s, NH); ^{13}C -NMR δ 33.3, 36.4, 45.2, 49.9, 60.3, 69.9, 115.1, 127.4, 127.9, 128.5, 129.8, 130.1, 136.8, 157.6, 168.4; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03; Found: C, 73.39; H, 7.27; N, 8.93.

(6*S*)-6-(4-Hydroxybenzyl)-1-methylpiperazin-2-one (87)



閉環体 (86) (4.0 g, 12.9 mmol) をメタノールに溶解し、10 % Pd-C (400 mg) を加えて水素気流下常圧室温にて 2 時間攪拌する。不溶物をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (6:1, v/v) 流分よりフェノール体 (87) (2.7 g, 96 %) を白色結晶として得。[α]_D²⁴ +45.7° (*c* 0.95, EtOH); mp 206.5-207.8 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν max 3120, 2950, 2320, 1620, 1510 cm⁻¹; ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.06 (2H, d, *J*=8.4 Hz, ArH), 6.74 (2H, d, *J*=8.4 Hz, ArH), 3.46 (1H, ddd, *J*=4.3, 9.4 and 13.5 Hz, 6-CH), 3.35 (2H, s, 3-CH₂), 3.04 (1H, dd, *J*=4.3 and 13.5 Hz, 5-CHH), 3.00 (3H, s, NCH₃), 2.91-2.76 (3H, m, 5-CHH and ArCH₂CH); ¹³C-NMR (CD₃OD) δ 33.9, 37.1, 45.3, 49.7, 61.4, 116.5, 129.5, 131.4, 157.4, 170.8; MS *m/z* (EI): Calcd for C₁₂H₁₇N₂O₂ (M⁺+1): 221.1290. Found: 221.1302; Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₂O₂: C, 65.43; H, 7.32; N, 12.72; Found: C, 65.20; H, 7.43; N, 12.49.

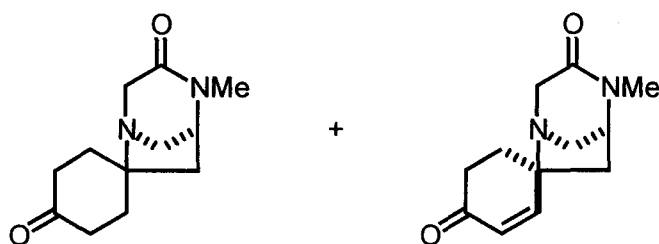
(5*S*)-Spiro{4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one} (88)



Iodobenzene diacetate (1.1 g, 3.42 mmol) を 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (40 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °Cにてフェノール体 (87)

(0.70 g, 3.18 mmol) の 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (5 mL) 溶液を滴下する。同温にて 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (25:1, v/v) 流分よりジェノン (88) (0.48 g, 69 %) を白色結晶として得。[α]_D²⁰ -23.5° (*c* 0.53, CHCl₃); mp 124.5-126.2 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν max 2970, 1670, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 6.82-6.76 (2H, m, dienone proton), 6.29 (1H, d, *J*=9.7 Hz, dienone proton), 6.14 (1H, d, *J*=9.7 Hz, dienone proton), 3.93 (1H, dd, *J*=2.9 and 4.1 Hz, 5-CH), 3.75 (1H, d, *J*=18.5 Hz, 2-CHH), 3.58 (1H, dd, *J*=1.5 and 18.5 Hz, 2CHH), 3.46 (1H, dd, *J*=2.9 and 12.7 Hz, 8-CHH), 3.20 (1H, br d, *J*=12.7 Hz, 8-CHH), 3.00 (3H, s, NCH₃), 2.30 (1H, dd, *J*=2.8 and 13.8 Hz, 6-CHH), 2.11 (1H, dd, *J*=4.1 and 13.8 Hz, 6-CHH); ¹³C-NMR δ up: 45.1, 57.2, 58.1, 63.4, 166.8, 184.8; down: 33.6, 60.7, 124.9, 129.3, 146.6, 149.9; MS *m/z* (EI): Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂ (M⁺): 218.1055. Found: 218.1069.

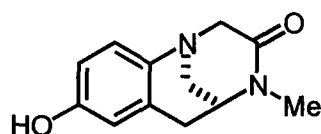
(5*S*)-Spiro{4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohexan-4'-one} (89) and (5*S*,7*S*)-Spiro{4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohex-2'-en-4'-one} (91)



ジェノン (88) (200 mg, 0.92 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、0 °C にて CuCl (18.1 mg, 0.18 mmol)、NaO*t*Bu (24.6 mg, 0.26 mmol) および dppf (101.6 mg, 0.18 mmol) を加える。同温にて 15 分間攪拌後、Et₃SiH (0.44 mL, 2.75 mmol) をゆっくり滴下する。室温にて 36 時間攪拌後、反応混合物に飽和食塩水を加え CH₂Cl₂ で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル

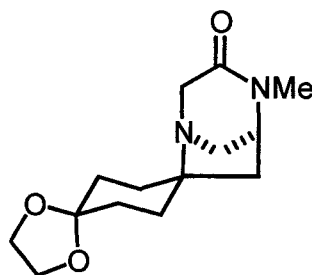
カラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (40:1, v/v) 流分より ケトン (89) (121 mg, 60 %) を白色結晶として、エノン (91) (19 mg, 9 %) を無色針状晶として得。89: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +8.73^\circ$ (c 0.90, CHCl₃); mp 98.5-99.5 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 2955, 1715, 1646 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 3.70 (1H, d, $J=18.5$ Hz, 2-CHH), 3.69 (1H, dd, $J=2.5$ and 4.4 Hz, 5-CH), 3.51 (1H, d, $J=18.5$ Hz, 2-CHH), 3.33 (1H, dd, $J=2.5$ and 12.5 Hz, 8-CHH), 3.14 (1H, br d, $J=12.5$ Hz, 8-CHH), 2.94 (3H, s, NCH₃), 2.76 (1H, ddd, $J=5.4$, 11.0 and 14.5 Hz, CHHCOCH₂), 2.52-2.18 (3H, m, CHHCOCH₂), 2.17-1.93 (4H, m, 6-CHH, 2'-CHH and 2'-CH₂), 1.88-1.55 (2H, m, 6-CHH and 2'-CHH); ¹³C-NMR δ up: 34.5, 38.1, 38.5, 38.6, 45.3, 55.1, 56.4, 63.6, 167.5, 210.1; down: 33.2, 59.8; Anal. Calcd for C₁₂H₁₈N₂O₂: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60; Found: C, 64.92; H, 8.20; N, 12.51. 91: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +96.0^\circ$ (c 0.38, CHCl₃); mp 92.0-93.0 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 2960, 1678, 1646 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 6.64 (1H, dd, $J=2.0$ and 10.1 Hz, 3'-CH), 6.05 (1H, dd, $J=1.0$ and 10.1 Hz, 2'-CH), 3.79 (1H, dd, $J=2.6$ and 4.3 Hz, 5-CH), 3.62 (1H, d, $J=18.5$ Hz, 2-CHH), 3.47 (1H, dd, $J=1.6$ and 18.5 Hz, 2-CHH), 3.33 (1H, dd, $J=2.6$ and 12.4 Hz, 8-CHH), 3.05 (1H, m, 8-CHH), 2.97 (3H, s, NCH₃), 2.90 (1H, ddd, $J=4.9$, 13.0 and 16.8 Hz, 5'-CHH), 2.41-2.32 (1H, m, 5'-CHH), 2.27 (1H, dd, $J=2.6$ and 13.7 Hz, 6-CHH), 2.10-2.01 (1H, m, 6'-CHH), 1.95 (1H, dd, $J=3.8$ and 13.0 Hz, 6'-CHH), 1.85 (1H, dd, $J=4.3$ and 13.7 Hz, 6-CHH); ¹³C-NMR δ up: 35.4, 36.1, 48.3, 56.6, 57.1, 63.4, 167.2, 198.9; down: 33.4, 61.0, 130.9, 150.9; MS m/z (EI): Calcd for C₁₂H₁₆N₂O₂ (M⁺): 220.1212. Found: 220.1204.

(5*S*)-8-Hydroxy-4-methyl-5,6-dihydro-4*H*-1,5-methanobenzo[*e*][1,4]diazocin-3-one (90)



ジエノン (88) (40 mg, 0.18 mmol) をベンゼン (2 mL) に溶解し、PPTS 触媒量、MgSO₄ (40 mg) およびエチレングリコール (0.5 mL) を加え、6 時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (12:1, v/v) 流分より転位体 (90) (30.8 mg, 77 %) を無色針状晶として得。[α]_D²⁸ -50.9° (*c* 0.18, MeOH); mp 264-267 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν max 3430, 3150, 1618, 1605, 1520, 1440, 1250, 1045, 862 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 6.88 (1H, d, *J*=8.6 Hz, 10-ArH), 6.62 (1H, dd, *J*=2.8 and 8.6 Hz, 9-ArH), 6.54 (1H, d, *J*=2.8 Hz, 7-ArH), 3.86 (1H, d, *J*=17.5 Hz, 2-CHH), 3.79 (1H, m, 5-CH), 3.61-3.52 (1H, m, NCHH), 3.45 (1H, dd, *J*=1.8 and 17.5 Hz, 2-CHH), 3.19 (1H, d, *J*=13.4 Hz, NCHH), 3.06-2.91 (2H, m, 6-CH₂), 2.98 (3H, s, N-CH₃); ¹³C-NMR δ up: 32.8, 50.5, 61.8, 128.8, 140.7, 155.8, 170.6; down: 33.8, 52.7, 116.0, 117.0, 127.1; MS *m/z* (EI): Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₂ (M⁺): 218.1055. Found: 218.1068.

(5*S*)-Dispiro{4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohexane-4',2"-1",3"-dioxolane} (71)

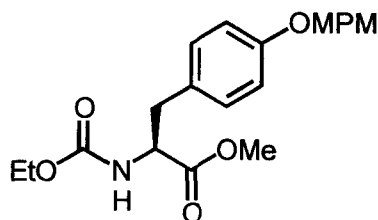


ケトン (89) (44 mg, 2.00 μ mol) をベンゼン (4 mL) に溶解し、PPTS触媒量及びエチレングリコール (0.5 mL) を加え、脱水条件下 12時間加熱還流する。次いで 0 °Cにて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え CHCl₃で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂:MeOH (30:1, v/v) 流分より Wardrop等によって報告されている中間体 (71) (34.7 mg, 66 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁰ +15.6° (*c*

0.71, CHCl₃); IR ν max 2950, 2930, 2890, 1644, 1154 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 3.88 (4H, br s, 4''- and 5''-CH₂), 3.55-3.49 (2H, m, 2-CHH and 5-CH), 3.41 (1H, d, J =18.6 Hz, 2-CHH), 3.18 (1H, dd, J =2.6 and 12.2 Hz, 8-CHH), 2.98 (1H, d, J =12.2 Hz, 8-CHH), 2.83 (3H, s, NCH₃), 1.86-1.62 (7H, m, 6-CHH, 2'- and 3'-CH₂), 1.60-1.42 (3H, m, 6-CHH and 2'-CH₂); ¹³C-NMR δ up: 31.8, 32.5, 32.7, 36.4, 45.0, 55.0, 56.3, 64.1, 64.2, 107.9, 168.2; down: 33.3, 59.9; MS m/z (EI): Calcd for C₁₄H₂₂N₂O₃ (M⁺): 266.1630. Found: 266.1623.

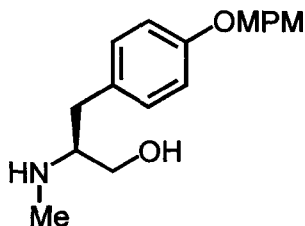
第二節 第一章第二節の実験

Methyl (2*S*)-3-[4-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]-2-ethoxycarbonylamino-propionate (92)



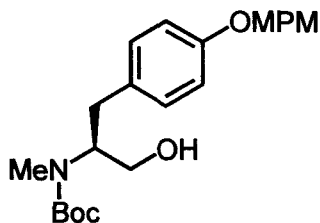
カルバメート (79) (34.4 g, 0.13 mol) を DMF (250 mL) に溶解し、0 °C にて炭酸カリウム (35.6 g, 0.26 mol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、*p*-methoxybenzyl chloride (17.5 mL, 0.13 mol) をゆっくり滴下する。室温にて 15 時間攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え EtOAc で抽出を行う。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (3:1, v/v) 流分より MPM 体 (92) (47.9 g, 96 %) を無色油状物質として得。[α]_D²¹ +37.8° (*c* 1.53, CHCl₃); IR ν max 2955, 1745, 1720, 1615, 1510, 1240 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.35 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 7.03 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.94-6.86 (4H, m, ArH), 5.08 (1H, m, NH), 4.96 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 4.60 (1H, dd, *J*=5.6 and 13.3 Hz, 2-CH), 4.10 (2H, q, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃), 3.82 (3H, s, PhOCH₃), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.10-3.03 (2H, m, 3-CH₂), 1.23 (3H, t, *J*=7.1 Hz, OCH₂CH₃); ¹³C-NMR δ up: 37.4, 61.2, 69.8, 127.9, 129.0, 155.9, 158.0, 159.5, 172.2; down: 14.5, 52.3, 54.8, 55.3, 114.0, 115.0, 129.2, 130.2; HRMS *m/z* (CI): Calcd for C₂₁H₂₅NO₆ (M⁺): 387.1682. Found: 387.1669.

(2*S*)-3-[4-(4-Methoxybenzyloxy)phenyl]-2-methylaminopropan-1-ol (93)



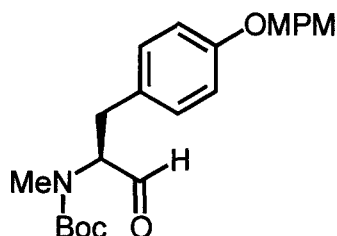
LiAlH₄ (4.9 g, 0.13 mol) を無水 THF (150 mL) に懸濁し、アルゴン気流下 0 °C にて MPM 体 (92) (20 g, 51.6 mmol) の無水 THF (25 mL) 溶液を滴下する。室温にて 1 時間攪拌後、15 時間加熱還流する。0 °C にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、不溶物をセライトろ過で取り除く。ろ液の溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃:MeOH (3:1, v/v) 流分よりアミノアルコール (93) (15.6 g, >99 %) を白色結晶として得。[α]_D¹⁹ +15.3° (*c* 1.16, CHCl₃); mp 66.8-67.5 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 3300, 2940, 1610, 1520, 1240, 1180, 1010, 820 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.35 (2H, d, *J*=8.4 Hz, ArH), 7.09 (2H, d, *J*=8.4 Hz, ArH), 6.93-6.89 (4H, m, ArH), 4.97 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 3.82 (3H, s, PhOCH₃), 3.64 (1H, dd, *J*=3.1 and 10.5 Hz, 1-CHH), 3.33 (1H, dd, *J*=4.3 and 10.5 Hz, 1-CHH), 2.77-2.64 (3H, m, 2-CH and 3-CH₂), 2.40 (3H, s, NHCH₃), 1.91 (2H, br s, NH and OH); ¹³C-NMR δ up: 36.7, 61.9, 69.8, 129.0, 130.7, 157.5, 159.4; down: 33.6, 55.3, 61.8, 114.0, 114.9, 129.2, 130.1; HRMS *m/z* (EI): Calcd for C₁₈H₂₃NO₃ (M⁺): 301.1678. Found: 301.1666; Anal. Calcd for C₁₈H₂₃NO₃: C, 71.73; H, 7.69; N, 4.65. Found: C, 71.43; H, 7.63; N, 4.82.

(2*S*)-2-[(*N*)-*tert*-Butoxycarbonyl]methylamino-3-[4-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]propan-1-ol (94)



アミノアルコール (93) (30.0 g, 99.5 mmol) を THF/H₂O (1:1 v/v, 300 mL) に溶解し、0 °Cにて炭酸カリウム (19.3 g, 0.14 mol) を加える。同温にて 30 分間攪拌後、(Boc)₂O (26.1 g, 0.12 mol) をゆっくり滴下する。同温にて 2 時間攪拌後、pH3 になるまで citric acid を加えて EtOAc で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (1:1, v/v) 流分より Boc 化体 (94) (40.0 g, >99 %) を白色結晶として得。 $[\alpha]_D^{20}$ -33.1° (*c* 1.19, CHCl₃); mp 86.5-87.2 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν max 3420, 2980, 1680, 1670, 1610, 1510, 1240 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.33 (2H, d, *J*=8.2 Hz, ArH), 7.07 (2H, m, ArH), 6.90 (2H, d, *J*=6.3 Hz, ArH), 6.87 (2H, d, *J*=6.3 Hz, ArH), 4.93 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 4.19 (1H, m, 2-CH), 3.79 (3H, s, PhOCH₃), 3.66 (2H, m, 1-CH₂), 2.75-2.66 (5H, m, 3-CH₂ and NHCH₃), 1.39 and 1.31 (9H, each br s, *t*Bu); ¹³C-NMR δ up: 33.7, 60.3, 62.7, 63.0, 69.7, 79.6, 129.0, 130.4, 157.3, 159.3; down: 14.1, 20.9, 28.2, 55.1, 59.7, 113.8, 114.7, 129.1, 129.8; HRMS *m/z* (EI): Calcd for C₂₃H₃₁NO₅ (M⁺): 401.2202. Found: 401.2215; Anal. Calcd for C₂₃H₃₁NO₅: C, 68.80; H, 7.78; N, 3.49. Found: C, 68.73; H, 7.81; N, 3.56.

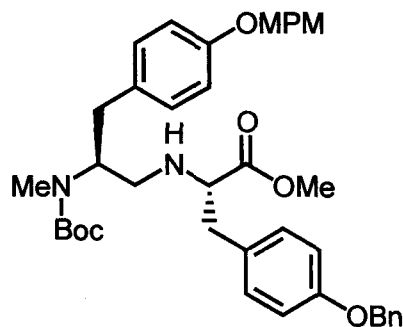
(2*S*)-2-[(*N*)-*tert*-Butoxycarbonyl]methylamino-3-[4-(4-methoxybenzyl-oxy)phenyl]propanal (95)



Oxalyl chloride (9.6 mL, 0.11 mol) を無水 CH₂Cl₂ (400 mL) に溶解し、アルゴン気流下 -78 °Cにて DMSO (10.3 mL, 0.13 mol) を滴下する。同温にて 15 分間攪拌後、Boc 化体 (94) (35.8 g, 89.2 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を滴下する。同温にて 30 分間攪拌後、トリエチルアミン (62.1 mL, 0.45

mol) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌する。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え CH_2Cl_2 で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:EtOAc (2:1, v/v) 流分よりアルデヒド (95) (35.6 g, >99 %) を白色結晶として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -120.5^\circ$ (*c* 1.17, CHCl_3); mp 68.8-69.2 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν_{max} 2975, 1735, 1695, 1620, 1520, 1240, 1175, 1030, 840 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 9.65 (1H, s, CHO), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 7.07 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.94-6.88 (4H, m, ArH), 4.96 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 4.16 (0.49H, dd, $J=4.9$ and 14.3 Hz, 2-CH), 3.93 (0.51H, dd, $J=4.1$ and 14.3 Hz, 2-CH), 3.82 (3H, s, PhOCH₃), 3.24 (1H, dd, $J=4.6$ and 14.3 Hz, 3-CHH), 2.99-2.80 (1H, m, 3-CHH), 2.68 and 2.63 (3H, each s, NCH₃), 1.43 and 1.38 (9H, each s, *t*-Bu); ^{13}C -NMR δ 31.7, 32.6, 69.7, 80.3, 81.0, 128.9, 129.6, 154.6, 155.7, 157.5, 157.6, 159.3; down: 28.0, 28.1, 34.6, 35.0, 55.1, 68.3, 69.5, 113.8, 114.8, 115.0, 129.1, 129.9, 198.9, 199.3; HRMS *m/z* (EI): Calcd for C₂₃H₂₉NO₅ (M⁺): 399.2045. Found: 399.2039; Anal. Calcd for C₂₃H₂₉NO₅: C, 69.15; H, 7.31; N, 3.51. Found: C, 69.27; H, 7.38; N, 3.58.

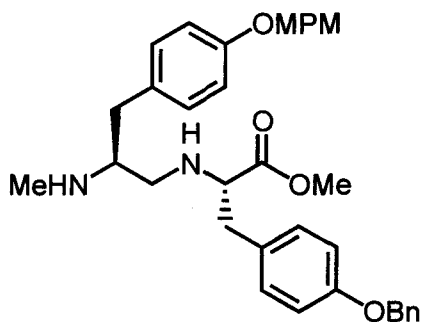
Methyl (2*S*)-2-[(2'*S*)-2'-[(*tert*-butoxycarbonyl)methylamino]-3'-[4-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]propylamino-3-(4-benzyloxyphenyl)propionate (96)



NaBH_3CN (1.38 g, 22.0 mmol) および *O*-benzyl-L-tyrosine methyl ester 塩酸塩 (14.2 g, 44.1 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、0 °Cにてアルデヒ

ド (95) (8.8 g, 22.0 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を滴下し、同温にて 2 時間攪拌する。次いで 0 °C にて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え EtOAc で抽出を行う。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、*n*-hexane:EtOAc (3:2, v/v) 流分よりアミン (96) (14.2 g, 96 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁴ -12.0° (*c* 1.61, CHCl₃); IR ν max 2865, 1735, 1690, 1610, 1510, 1240, 1175, 1030, 850 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.43-7.28 (7H, m, ArH), 7.08 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 7.04-6.83 (6H, m, ArH), 6.90 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.02 (2H, s, CH₂Ph), 4.93 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 4.30-4.24 (1H, m, 2'-CH), 3.80 (3H, s, PhOCH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.42 (1H, dd, *J*=5.8 and 7.2 Hz, 2'-CH), 2.95-2.70 (6H, m, 3-CH₂, 1'-CH₂ and 3'-CH₂), 2.57 and 2.49 (3H, each s, NCH₃), 1.37 and 1.29 (9H, each s, *t*-Bu); ¹³C-NMR δ up: 35.7, 38.5, 49.0, 49.4, 69.7, 69.8, 79.1, 129.5, 130.7, 137.0, 155.8, 157.2, 157.6, 159.3, 174.7; down: 28.2, 29.4, 51.6, 55.1, 56.3, 57.4, 62.9, 77.2, 113.8, 114.6, 115.4, 127.3, 127.8, 128.4, 129.0, 129.7, 130.1; MS *m/z* (EI): Calcd for C₄₀H₄₈N₂O₇ (M⁺): 668.3461. Found: 668.3451; Anal. Calcd for C₄₀H₄₈N₂O₇: C, 71.83; H, 7.23; N, 4.19. Found: C, 72.03; H, 7.41; N, 4.23.

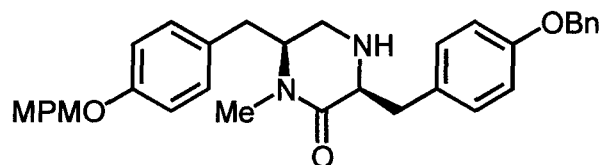
Methyl (2*S*)-2-[(2'*S*)-2'-methylamino-3'-[4-(4-methoxybenzyloxy)phenyl]-propylamino]-3-(4-benzyloxyphenyl)propionate (98)



ZnBr₂ (21.8 g, 96.8 mmol) を無水 CH₂Cl₂ (500 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °C にてアミン (96) (32.4 g, 48.4 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液

を滴下し、同温にて 2 時間攪拌する。不溶物をセライトろ過で取り除いた後、ろ液の溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃:MeOH (50:1, v/v) 流分よりジアミン (98) (27.5 g, >99 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁵ +13.4° (*c* 1.35, CHCl₃); IR ν max 3245, 2950, 1735, 1610, 1510, 1240, 1175, 1030, 820 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.43-7.28 (7H, m, ArH), 7.12 (2H, m, ArH), 7.07-6.80 (8H, m, ArH), 5.02 (2H, s, CH₂Ph), 4.97 (2H, s, *p*-MeOPhCH₂), 3.89-3.75 (1H, m, 2-CH), 3.81 (3H, s, PhOCH₃), 3.53 (3H, br s, OCH₃), 2.72-2.30 (7H, m, 3-CH₂, 1'-CH₂, 2'-CH and 3'-CH₂), 2.72 (3H, br s, NHCH₃); ¹³C-NMR δ up: 69.7, 69.8, 126.7, 128.8, 128.9, 136.7, 157.7, 157.9, 158.0, 159.3, 171.3, 171.8; down: 28.7, 52.2, 55.2, 61.0, 113.6, 113.7, 113.9, 114.9, 115.4, 127.3, 127.4, 127.8, 128.4, 128.6, 129.1, 129.7, 129.8, 130.0, 130.2; MS *m/z* (EI): Calcd for C₃₅H₄₀N₂O₅ (M⁺): 568.2937. Found: 568.2949.

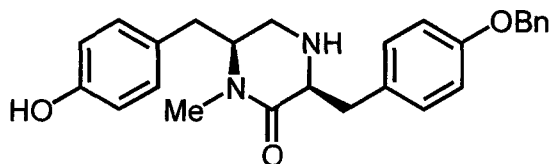
(3*S*,6*S*)-3-(4-Benzyloxybenzyl)-6-[4-(4-methoxybenzyloxy)benzyl]-1-methylpiperazin-2-one (99)



28 % NaOMe in MeOH (0.03 mL, 0.16 mmol) を無水 THF (2 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °Cにてアミン (98) (72.5 mg, 0.13 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液をゆっくり滴下する。同温にて 1 時間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え EtOAc で抽出を行う。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、EtOAc 流分より閉環体 (99) (58 mg, 85 %) を白色結晶として得。[α]_D²⁴ -26.2° (*c* 1.20, CHCl₃); mp 96.3-97.5 °C (*n*-hexane-Et₂O); IR ν max 2930, 1630, 1610, 1510, 1240, 1175, 1030, 820 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.95-7.29 (7H, m, ArH), 7.18 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH),

7.14-6.87 (6H, m, ArH), 6.91 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.05 (2H, s, CH_2Ph), 4.96 (2H, s, $p\text{-MeOPhCH}_2$), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.61 (1H, dd, $J=3.3$ and 7.9 Hz, 3-CH), 3.24 (2H, m, BnOPhCHH and MPMOPhCHH), 2.96 (3H, s, NCH_3), 2.92-2.70 (4H, m, BnOPhCHH , MPMOPhCHH , 5- CHH and 6-CH), 2.54 (1H, dd, $J=9.6$ and 13.5 Hz, 5- CHH); ^{13}C -NMR δ up: 36.3, 37.6, 43.8, 69.6, 69.8, 70.0, 128.8, 130.0, 130.4, 136.9, 157.5, 159.3, 169.9; down: 34.1, 55.1, 60.2, 60.9, 113.8, 114.8, 114.9, 127.2, 127.7, 128.4, 129.1, 130.1, 130.5; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+): 536.2675. Found: 536.2662; Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 76.09; H, 6.76; N, 5.22; Found: C, 75.80; H, 6.74; N, 5.14.

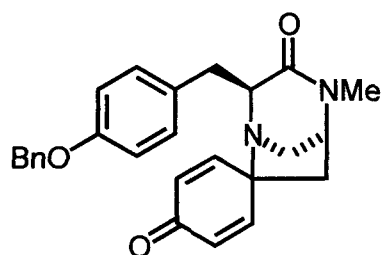
(3*S*,6*S*)-3-(4-Benzoyloxybenzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)-1-methylpiperazin-2-one (100)



閉環体 (99) (4.9 g, 9.13 mmol) を CH_2Cl_2 (200 mL) に溶解し、0 °Cにてトリフルオロ酢酸 (22 mL, 0.29 mol) をゆっくり滴下する。同温にて 2 時間攪拌後、0 °Cにて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え CH_2Cl_2 で抽出を行う。有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (50:1, v/v) 流分よりフェノール (100) (3.8 g, >99 %) を白色結晶として得。
 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -24.8^\circ$ (c 1.05, CHCl_3); mp 134.2-135.0 °C ($n\text{-hexane-Et}_2\text{O}$); IR ν_{max} 3210, 2930, 1620, 1615, 1515, 1240, 760 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.40-7.27 (5H, m, ArH), 7.14 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.92 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.87 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.76 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 5.02 (2H, s, PhCH_2), 3.63 (1H, dd, $J=3.8$ and 7.4 Hz, 3-CH), 3.16 (2H, m, BnOPhCHH and HOPhCHH), 2.96 (3H, s, NCH_3), 2.92-2.66 (4H, m, 5- CHH , 6-CH,

BnOPhCHH, and HOPhCHH), 2.38 (1H, dd, $J=9.4$ and 13.7 Hz, 5-CHH); ^{13}C -NMR δ up: 36.5, 37.3, 43.7, 69.9, 129.9, 136.9, 155.6, 157.7, 170.4; down: 34.5, 59.8, 60.8, 115.0, 115.8, 127.3, 127.9, 128.5, 130.2, 130.6; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 416.2100. Found: 416.2095; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.89; H, 6.78; N, 6.73; Found: C, 74.90; H, 6.97; N, 6.62.

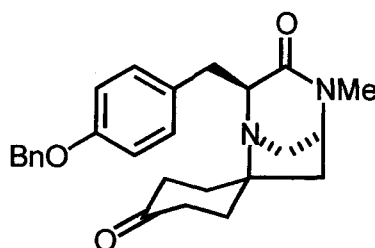
(2*S*,5*S*)-Spiro[2-(4-benzyloxy)benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohexa-2',5'-dien-4'-one] (101)



Iodobenzene diacetate (631.0 mg, 1.96 mmol) を 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (20 mL) に溶解し、アルゴン気流下 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてフェノール体 (100) (680 mg, 1.63 mmol) の 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (5 mL) 溶液を滴下する。同温にて 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 流分よりジエノン (101) (381.2 mg, 56 %) を白色結晶として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -163.6^{\circ}$ (c 1.40, CHCl_3); mp $128.5\text{--}129.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ (n -hexane-Et₂O); IR ν_{max} 2970, 1670, 1630, 1510, 1230, 745 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.43-7.31 (5H, m, ArH), 7.06 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.90 (1H, dd, $J=3.1$ and 10.1 Hz, dienone proton), 6.85 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.75 (1H, dd, $J=3.1$ and 10.1 Hz, dienone proton), 6.31 (1H, dd, $J=1.8$ and 10.1 Hz, dienone proton), 6.19 (1H, dd, $J=1.8$ and 10.1 Hz, dienone proton), 5.01 (2H, s, PhCH_2), 3.90-3.85 (2H, m, 2-CH and 5-CH), 3.50-3.41 (2H, m, BnOPhCHH and 8-CHH), 3.18 (1H, br d, $J=12.2$ Hz, 8-CHH), 2.99 (3H, s, NCH_3), 2.71 (1H, dd, $J=8.9$ and 14.7 Hz, BnOPhCHH), 2.28 (1H, dd, $J=2.8$ and 13.5 Hz, 6-CHH), 2.01 (1H, dd, $J=3.8$ and 13.5 Hz, 6-CHH);

^{13}C -NMR δ up: 35.9, 44.9, 59.3, 63.2, 69.7, 132.4, 136.9, 157.0, 169.7, 185.1; down: 33.5, 61.6, 70.4, 114.4, 124.4, 126.7, 127.2, 127.7, 128.3, 129.9, 149.0, 150.8; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 414.1943. Found: 414.1940; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75.34; H, 6.32; N, 6.76; Found: C, 75.37; H, 6.48; N, 6.71.

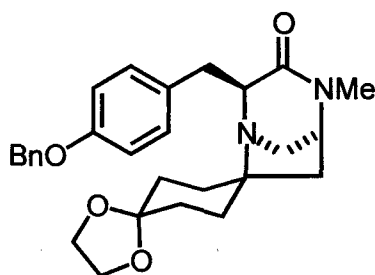
(2*S*,5*S*)-Spiro{2-(4-benzyloxy)benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]-octan-3-one-7,1'-cyclohexan-4'-one} (102)



ジエノン (101) (98.2 mg, 0.24 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (7 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °Cにて CuCl (4.9 mg, 49.5 μmol)、 $\text{NaO}t\text{Bu}$ (6.8 mg, 70.8 μmol) および dppf (27.1 mg, 48.9 μmol) を加える。同温にて 15 分間攪拌後、 Et_3SiH (0.12 mL, 0.74 mmol) をゆっくり滴下する。室温にて 36 時間攪拌後、反応混合物に飽和食塩水を加え CH_2Cl_2 で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 流分より ケトン (102) (64 mg, 65 %) を白色結晶として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -52.6° (c 1.23, CHCl_3); mp 133.8-134.9 °C (n -hexane- Et_2O); IR ν_{max} 2955, 1720, 1650, 1510, 1240, 1010 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.44-7.29 (5H, m, ArH), 7.32 (2H, d, J =8.7 Hz, ArH), 6.89 (2H, d, J =8.7 Hz, ArH), 5.03 (2H, s, PhCH_2), 3.99 (1H, t, J =6.3 Hz, 2-CH), 3.77 (1H, m, 5-CH), 3.50-3.39 (2H, m, 8-CHH and BnOPhCHH), 3.19 (1H, m, 8-CHH), 2.92 (3H, s, NCH_3), 2.81 (1H, dd, J =5.4 and 14.2 Hz, BnOPhCHH), 2.55-2.26 (5H, m, 2'- and 3'- CH_2), 2.21 (1H, dd, J =2.3 and 12.9 Hz, 6-CHH), 2.01-1.98 (3H, m, 2'- CH_2), 1.91 (1H, dd, J =4.3 and 12.9 Hz,

6-CH β); ^{13}C -NMR δ up: 35.9, 37.4, 38.3, 39.0, 39.7, 42.0, 59.5, 66.0, 69.8, 133.5, 137.0, 156.9, 170.5, 209.5; down: 33.1, 61.8, 70.4, 114.4, 127.3, 127.7, 128.3, 129.9; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 418.2256. Found: 418.2245; Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.61; H, 7.22; N, 6.69; Found: C, 74.64; H, 7.24; N, 6.64.

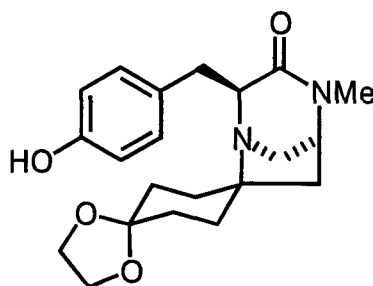
(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-(4-benzyloxy)benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]-octan-3-one-7,1'-cyclohexane-4',2''-1'',3''-dioxolane} (103)



ケトン (102) (280 mg, 0.67 mmol) をベンゼン (30 mL) に溶解し、PPTS 触媒量およびエチレングリコール (0.5 mL) を加え、脱水条件下 12 時間加熱還流する。次いで 0 °C にて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え EtOAc で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 流分よりケタール (103) (309.5 mg, 99 %) を無色油状物質として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -41.8° (c 1.22, CHCl_3); IR ν_{max} 2950, 2890, 1645, 1510, 1235, 1110, 750 cm^{-1} ; ^1H -NMR δ 7.44-7.30 (5H, m, ArH), 7.32 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH), 6.89 (2H, d, $J=8.7$ Hz, ArH), 5.03 (2H, s, PhCH_2), 4.00-3.94 (4H, m, 4''- and 5''- CH_2), 3.89 (1H, dd, $J=4.8$ and 6.9 Hz, 2-CH), 3.66 (1H, m, 5-CH), 3.46-3.38 (2H, m, BnOPhCHH and 8- CHH), 3.13 (1H, d, $J=12.2$ Hz, 8- CHH), 2.88 (1H, dd, $J=4.8$ and 13.8 Hz, BnOPhCHH), 2.88 (3H, s, NCH_3), 2.30-2.21 (1H, m, 3'- CHH), 2.02 (1H, dd, $J=2.3$ and 12.7 Hz, 6- CHH), 1.86 (1H, dd, $J=3.6$ and 12.7 Hz, 6- CHH), 1.73-1.57 (7H, m, 2'- CH_2 and 3'- CH_2); ^{13}C -NMR δ up: 29.5, 31.4, 33.2, 33.9, 37.6, 38.8, 41.9, 59.1,

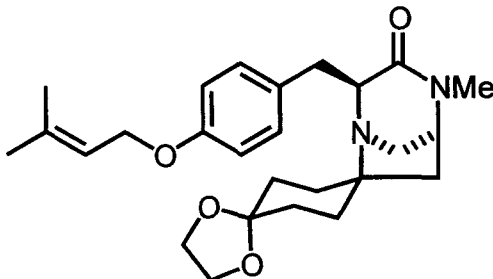
64.2, 66.6, 69.7, 107.4, 134.3, 137.1, 156.8, 170.9; down: 33.0, 61.8, 70.7, 114.4, 127.3, 127.6, 128.3, 130.0; MS m/z (EI): Calcd for $C_{28}H_{34}N_2O_4$ (M^+): 462.2518. Found: 462.2520.

(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-(4-hydroxy)benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]-octan-3-one-7,1'-cyclohexane-4',2''-1'',3''-dioxolane} (104)



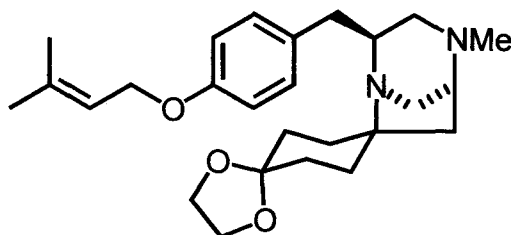
ケタール (103) (276 mg, 0.62 mmol) をエタノールに溶解し、 $Pd(OH)_2$ on carbon (27 mg) を加えて水素気流下常圧室温にて 2 時間攪拌する。不溶物をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $CHCl_3:MeOH$ (19:1, v/v) 流分よりフェノール体 (104) (220.5 mg, >99 %) を無色油状物質として得。[α] $_D^{19}$ -32.3° (c 0.79, $CHCl_3$); IR ν_{max} 3265, 2960, 2890, 1635, 1515, 1235, 1110, 755 cm^{-1} ; 1H -NMR δ 7.21 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz, ArH), 4.02-3.94 (4H, m, 4''- and 5''-CH₂), 3.91 (1H, dd, $J=4.4$ and 7.3 Hz, 2-CH), 3.67-3.64 (1H, m, 5-CH), 3.43-3.35 (2H, m, HOPhCHH and 8-CHH), 3.14 (1H, d, $J=10.7$ Hz, 8-CHH), 2.89 (3H, s, NCH₃), 2.87 (1H, dd, $J=4.4$ and 13.8 Hz, HOPhCHH), 2.31-2.21 (1H, m, 3'-CHH), 2.02 (1H, dd, $J=2.3$ and 12.8 Hz, 6-CHH), 1.88 (1H, dd, $J=3.1$ and 12.8 Hz, 6-CHH), 1.74-1.51 (7H, m, 2'-CH₂ and 3'-CH₂); ^{13}C -NMR δ up: 29.6, 31.4, 33.3, 34.0, 37.4, 38.9, 42.1, 59.0, 64.3, 67.1, 70.4, 107.5, 133.1, 154.5, 171.1; down: 33.4, 61.8, 70.9, 115.3, 130.1; MS m/z (EI): Calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_4$ (M^+): 372.2049. Found: 372.2041.

(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-one-7,1'-cyclohexane-4',2''-1'',3''-dioxolane} (105)



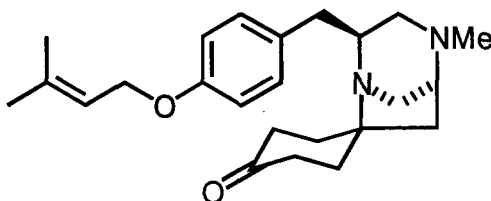
50 % NaH (10.9 mg, 0.23 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶解し、アルゴン気流下 0 °C にてフェノール体 (104) (76.9 mg, 0.21 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液を滴下する。同温にて 30 分間攪拌した後、続いて prenyl bromide (0.03 mL, 0.25 mmol) を滴下する。同温にて 4 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて CHCl₃ で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ 流分よりプレニル化体 (105) (83.3 mg, 92 %) を無色油状物質として得。[α]_D¹⁸ +41.7° (*c* 0.96, CHCl₃); IR ν_{max} 2925, 2885, 1650, 1510, 1230, 1110 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.30 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.83 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.49 (1H, t, *J*=6.8 Hz, C=CH), 4.46 (2H, d, *J*=6.8 Hz, C=CHCH₂), 4.02-3.94 (4H, m, 4''- and 5''-CH₂), 3.89 (1H, dd, *J*=4.6 and 6.9 Hz, 2-CH), 3.66-3.65 (1H, m, 5-CH), 3.45-3.37 (2H, m, PrenylOPhCHH and 8-CHH), 3.13 (1H, d, *J*=10.7 Hz, 8-CHH), 2.87 (3H, s, NCH₃), 2.88 (1H, dd, *J*=4.6 and 13.8 Hz, PrenylOPhCHH), 2.30-2.20 (1H, m, 3'-CHH), 2.01 (1H, dd, *J*=2.5 and 12.7 Hz, 6-CHH), 1.86 (1H, dd, *J*=3.3 and 12.7 Hz, 6-CHH), 1.78 (3H, s, CCH₃), 1.72 (3H, s, CCH₃), 1.69-1.51 (7H, m, 2'-CH₂ and 3'-CH₂); ¹³C-NMR δ up: 29.5, 31.4, 33.2, 33.9, 37.6, 38.8, 41.9, 59.2, 64.2, 64.5, 66.7, 107.5, 134.0, 137.7, 156.9, 171.0; down: 18.0, 25.7, 33.1, 61.9, 70.8, 114.2, 119.8, 130.0; MS *m/z* (EI): Calcd for C₂₆H₃₆N₂O₄ (M⁺): 440.2675. Found: 440.2679.

(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane-7,1'-cyclohexane-4',2''-1'',3''-dioxolane} (106)



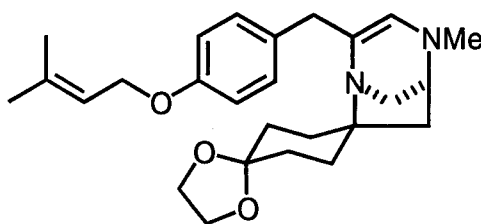
LiAlH₄ (81.3 mg, 2.14 mmol) および AlCl₃ (97.8 mg, 0.73 mmol) を無水エーテル (5 mL) に懸濁し、アルゴン気流下 0 °Cにてプレニル化体 (105) (85 mg, 0.19 mmol) の無水エーテル (2 mL) 溶液を滴下する。同温にて 2 時間攪拌後、0 °Cにて反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加え、CHCl₃:MeOH (9:1, v/v) で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃:MeOH (30:1, v/v) 流分より還元体 (106) (68.4 mg, 87 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁰ +45.1° (*c* 1.04, CHCl₃); IR ν_{max} 2930, 1510, 1240, 1110, 1035, 940 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.06 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.81 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.48 (1H, t, *J*=6.8 Hz, C=CH), 4.47 (2H, d, *J*=6.8 Hz, C=CHCH₂), 4.02-3.97 (4H, m, 4''- and 5''-CH₂), 3.27-3.22 (2H, m, PrenylOPhCHH and 8-CHH), 3.15-3.12 (1H, m, 2-CH), 3.05 (1H, m, 5-CH), 2.94 (1H, d, *J*=10.5 Hz, 8-CHH), 2.69 (1H, dd, *J*=11.4 and 13.3 Hz, PrenylOPhCHH), 2.59 (1H, dd, *J*=4.1 and 12.0 Hz, 3-CHH), 2.18-2.14 (1H, m, 3-CHH), 2.10 (3H, s, NCH₃), 2.03 (1H, dd, *J*=3.6 and 12.7 Hz, 6-CHH), 1.90-1.85 (1H, m, 6-CHH), 1.97-1.50 (8H, m, 2'-CH₂ and 3'-CH₂), 1.79 (3H, s, CCH₃), 1.73 (3H, s, CCH₃); ¹³C-NMR δ up: 29.6, 31.3, 31.7, 32.3, 33.3, 36.9, 41.3, 52.1, 61.4, 64.2, 64.6, 65.7, 108.0, 132.2, 137.9, 157.2; down: 18.1, 25.7, 42.3, 61.1, 65.8, 114.5, 119.7, 129.7; MS *m/z* (EI): Calcd for C₂₆H₃₈N₂O₃ (M⁺): 426.2882. Found: 426.2870.

(2*S*,5*S*)-Spiro{2-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]benzyl-4-methyl-1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane-7,1'-cyclohexan-4'-one} [(+)-TAN1251D (55)]



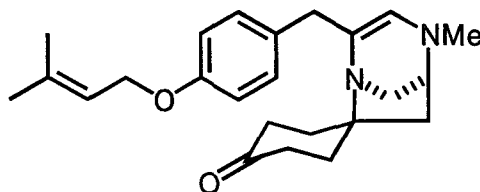
還元体 (106) (10 mg, 23.4 μ mol) をアセトン (0.5 mL) に溶解し、0 $^{\circ}$ Cにて 1M HCl (0.05 mL) を滴下する。室温にて 5 日間攪拌後、0 $^{\circ}$ Cにて反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、溶媒を減圧下留去する。残渣に 0.1M HCl (0.2 mL) を加え、エーテルで抽出後、有機層を 0.1M HCl (0.2 mL) で洗浄する。全ての水槽を合わせ、飽和炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、CH₂Cl₂ で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃:MeOH (9:1, v/v) 流分より (+)-TAN1251D (55) (6 mg, 67 %) を無色油状物質として得。[α]_D²⁶ +24.7 $^{\circ}$ (*c* 0.20, MeOH); IR ν max 2925, 2850, 1720, 1510, 1240, 770 cm⁻¹; ¹H-NMR δ 7.07 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 6.82 (2H, d, *J*=8.6 Hz, ArH), 5.51-5.46 (1H, m, C=CH), 4.47 (2H, d, *J*=6.6 Hz, C=CHCH₂), 3.35-3.18 (3H, m, PrenylOPhCHH, 2-CH and 8-CHH), 3.05-2.98 (2H, m, 5-CH and 8-CHH), 2.68-2.63 (2H, m, PrenylOPhCHH and 3-CHH), 2.59-2.33 (5H, m, 3-CHH and 3'-CH₂), 2.27-2.18 (2H, m, 2'-CH₂), 2.14 (3H, s, NCH₃), 2.03-1.98 (2H, m, 6-CH₂), 1.86 (1H, d, *J*=13.7 Hz, 2'-CHH), 1.79 (3H, s, CCH₃), 1.73 (3H, s, CCH₃), 1.67 (1H, dd, *J*=5.8 and 13.7 Hz, 2'-CHH); ¹³C-NMR δ 18.2, 25.8, 33.0, 33.2, 37.9, 39.2, 39.5, 41.3, 42.4, 52.2, 61.2, 61.8, 64.7, 65.0, 65.7, 114.6, 119.7, 129.7, 131.8, 138.0, 157.4, 210.8; MS *m/z* (EI): Calcd for C₂₄H₃₄N₂O₂ (M⁺): 382.2620. Found: 382.2648.

(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]benzyl-4-methyl-1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]oct[2]en-7,1'-cyclohexane-4',2"-1",3"-dioxolane} (107)



プレニル化体 (105) (49.9 mg, 0.11 mmol) を無水エーテル (10 mL) に溶解し、アルゴン気流下 -78°C にて DIBAL-H (0.3 mL, 0.28 mmol) を滴下する。同温にて 2 時間攪拌後、同温にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、 CHCl_3 で抽出を行う。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (200:1, v/v) 流分よりオレフィン (107) (39.9 mg, 83 %) を無色油状物質として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +24.1^{\circ}$ (c 0.51, CHCl_3); IR ν_{max} 2930, 1510, 1235, 1110 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.09 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.82 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.53-5.47 (1H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.10 (1H, d, $J=0.8$ Hz, 3-CH), 4.48 (2H, d, $J=6.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 4.05-3.91 (4H, m, 4"- and 5"- CH_2), 3.31-3.29 (1H, m, 5-CH), 3.22 (2H, s, PrenylOPhCH_2), 3.17 (1H, dd, $J=3.0$ and 11.5 Hz, 8- CHH), 2.75 (1H, dd, $J=2.0$ and 11.5 Hz, 8- CHH), 2.46 (3H, s, NCH_3), 2.09 (1H, dd, $J=4.1$ and 11.4 Hz, 6- CHH), 1.92-1.86 (1H, m, 6- CHH), 1.79 (3H, s, CCH_3), 1.74 (3H, s, CCH_3), 1.75-1.48 (8H, m, 2'- CH_2 and 3'- CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ δ up: 29.7, 31.6, 32.4, 33.4, 34.8, 41.3, 42.3, 51.6, 64.3, 64.7, 72.2, 108.5, 128.8, 132.0, 137.9, 157.1; down: 18.1, 25.8, 40.4, 59.1, 114.3, 119.9, 127.3, 130.0; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ (M^+): 424.2726. Found: 424.2728.

(2*S*,5*S*)-Dispiro{2-[4-(3-methyl-2-butenyl)oxy]benzyl-4-methyl-1,4-diaza-bicyclo[3.2.1]oct[2]en-7,1'-cyclohexan-4'-one} [(+)-TAN1251C (54)]



オレフィン (107) (12 mg, 28.3 μ mol) をアセトン (0.4 mL) に溶解し、0 $^{\circ}$ C にて 1M HCl (0.04 mL) を滴下する。室温にて 3 日間攪拌後、0 $^{\circ}$ C にて反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、溶媒を減圧下留去する。残渣を CH_2Cl_2 により抽出を行う。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 :MeOH (200:1, v/v) 流分より (+)-TAN1251C (54) (7.6 mg, 71 %) を無色油状物質として得。 $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +23.0^{\circ}$ (c 0.76, MeOH); IR ν_{max} 2930, 1716, 1508, 1234, 1174, 1112, 1004 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.08 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 6.83 (2H, d, $J=8.6$ Hz, ArH), 5.52-5.47 (1H, m, C=CH), 5.24 (1H, s, 3-CH), 4.48 (2H, d, $J=6.8$ Hz, C=CHCH₂), 3.44-3.39 (1H, m, 5-CH), 3.21 (2H, s, PrenylOPhCH₂), 3.20 (1H, dd, $J=3.0$ and 11.5 Hz, 8-CHH), 2.79 (1H, dd, $J=1.3$ and 11.5 Hz, 8-CHH), 2.64-2.16 (7H, m, 2'-CH₂ and 3'-CH₂), 2.51 (3H, s, NCH₃), 1.98 (1H, ddd, $J=4.6$, 10.2 and 13.5 Hz, 2'-CHH), 1.88 (1H, dd, $J=5.1$ and 13.0 Hz, 6-CHH), 1.84-1.81 (1H, m, 6-CHH), 1.79 (3H, s, CCH₃), 1.74 (3H, s, CCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ δ up: 34.6, 37.3, 37.8, 39.5, 41.4, 42.9, 52.2, 64.7, 71.4, 128.2, 131.9, 138.0, 157.1, 211.6; down: 18.2, 25.8, 40.3, 59.0, 114.4, 119.9, 127.8, 129.8; MS m/z (EI): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+): 380.2464. Found: 380.2453.

引用文献

- (1) (a) R. M. Moriarty, M. P. Duncan, O. Prakash, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1781. (b) A. Bravo, F. Fontana, G. Fronza, F. Minisci, A. Serri, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6945 (1995). (c) M. Sawaguchi, S. Ayuba, S. Hara, *Synthesis*, 2002, 1802.
- (2) For reviews, see: (a) M. Ochiai, *Rev. Heteroatom Chem.*, **2**, 92 (1989). (b) R. M. Moriarty, *Synthesis*, 1990, 431. (c) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, G. F. Koser, *Synlett*, 1990, 365. (d) A. Varvoglis, *The Organic Chemistry of Polycordinated Iodine*, VCH Publishers Inc.: New York, 1992. (e) Y. Kita, H. Tohma, T. Yakura, *Trends Org. Chem.*, **3**, 113 (1992). (f) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.*, **96**, 1123 (1996). (g) A. Varvogolis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press: San Diego, 1997. (h) T. Kitamura, Y. Fujisawa, *Org. Prep. Proc. Int.*, **29**, 409 (1997).
- (3) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **52**, 3927 (1987).
- (4) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, P.A. Sharma, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6613 (1991).
- (5) P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11106 (1995).
- (6) K. Tomioka, K. Koga, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2681 (1977).
- (7) Y. Kita, T. Takada, M. Gyoten, H. Tohma, M. H. Zenk, J. Eichhorn, *J. Org. Chem.*, **61**, 5857 (1996).
- (8) Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.*, **63**, 6625 (1998).
- (9) (a) M. J. S. Dewar, T. Nakaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7134 (1968). (b) M. A. Schwartz, R. A. Holton, S. W. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2800 (1969). (c) A. McKillop, B. P. Swann, E. C. Taylor, *Tetrahedron*, **26**, 4031 (1970). (d) S. Tobinaga, E. Kotani, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 309 (1972). (e) M. A. Schwartz, B. F. Rose, B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973).

- (10) (a) G. Scheffler, H. Seike, E. Sorensen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **39**, 4593 (2000). (b) M. Ousmer, N. A. Braun, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.*, **3**, 765 (2001). (c) M. Ousmer, N. A. Braun, C. Bavoux, M. Perrin, M. A. Ciufolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7534 (2001).
- (11) H. Shirafuji, S. Tubotani, T. Ishimaru, S. Harada, *PCT Int. Appl.* 1991, WO 91 13,887; *Chem. Abstr.*, **116**, 39780h (1992).
- (12) D. Widzowski, H. F. Helander, E. S. C. Wu, *Drug Discov. Today*, **2**, 341 (1997).
- (13) S. Nagumo, A. Nishida, C. Yamazaki, K. Murashige, N. Kawahara, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4493 (1998). (b) S. Nagumo, A. Nishida, C. Yamazaki, A. Matoba, K. Murashige, N. Kawahara, *Tetrahedron*, **58**, 4917 (2002).
- (14) B. M. Snider, H. Lin, *Org. Lett.*, **2**, 643 (2000).
- (15) D. J. Wardrop, A. Basak, *Org. Lett.*, **3**, 1053 (2001).
- (16) S. Nagumo, A. Matoba, Y. Ishii, S. Yamaguchi, N. Akutsu, H. Nishijima, A. Nishida, N. Kawahara, *Tetrahedron*, **58**, 9871 (2002).
- (17) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897 (1971).
- (18) (a) L. Stella, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **22**, 337 (1983). (b) T. Honda, A. Yamamoto, Y. Cui, M. Tsubuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 531.
- (19) S. A. Glover, A. Goosen, C. V. McClei, J. L. Schoonraad, *Tetrahedron*, **43**, 2577 (1987).
- (20) We used the following asymmetric reduction conditions with slight modifications: Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6797 (2000).
- (21) (a) C. Wolf, C. J. Francis, P. A. Hawes, M. Shah, *Tetrahedron Asymmetry*, **13**, 1733 (2002). (b) H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **54**, 13981 (1998).
- (22) S. C. Nigam, A. Mann, M. Taddei, C. -G. Wermuth, *Synth. Commun.*,

19, 3139 (1989).

- (23) (a) L. Yan, D. Kahne, *Synlett*, 1995, 523. (b) E. F. De Medeiros, J. M. Herbert, R. J. K. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 2725.

論文リスト

第一章第一節

Facile synthesis of enantiopure (-)-TAN1251A, Hirotake Mizutani, Jun Takayama, Yukio Soeda and Toshio Honda *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2411-2414.

A FORMAL SYNTHESIS OF A MUSCARINIC M₁ RECEPTOR ANTAGONIST, (-)-TAN1251A, Hirotake Mizutani, Jun Takayama, Yukio Soeda and Toshio Honda *Heterocycles* 2004, 62, 343-355.

第一章第二節

Enantiospecific Total Synthesis of TAN1251C and TAN1251D, Hirotake Mizutani, Jun Takayama and Toshio Honda *Synlett* 2004, 328-330.