

α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた
立体選択的 α,β -デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発
と天然物合成への応用

(Stereoselective Synthesis of α,β -Dehydroamino Acid Esters
Using α -(Diphenylphosphono)glycinate and
Its Application to Natural Product Synthesis)

理学研究科
物質分子系専攻

平成二十五年度

保野 陽子
(Yoko Yasuno)

**Stereoselective Synthesis of α,β -Dehydroamino Acid Esters Using
 α -(Diphenylphosphono)glycinate and Its Application to Natural Product Synthesis**

Yoko Yasuno

abstract

α,β -Dehydroamino acids (Dhaa) are often recognized as constituents of biologically active natural products and widely used as starting materials for the synthesis of natural and non-natural α -amino acids. Dhaas are conformationally restricted non-proteogenic amino acid analogues in which sp^3 carbon atoms at the α - and β -positions of α -amino acids are unsaturated as a carbon-carbon double bond. It has been reported that the introduction of Dhaas into peptides contributes to rigidifying conformation, an enhancement in biological activity, and chemical stability toward enzymes. Although much synthetic effort has been devoted to the synthesis of Dhaas focusing on their potential utilities, these established methods provide dehydroalanine or *Z*-monosubstituted isomers that are thermodynamically more stable than *E*-isomers due to the lack of efficient synthetic method for the stereoselective synthesis of *E*-mono and β,β -disubstituted Dhaas. In this thesis, the author describes a new method to access *E*-mono and disubstituted Dhaas using α -(diphenylphosphono)glycinate and its application to biologically active natural product.

This thesis consists of 5 chapters. Chapter 1 describes the background of this research regarding Dhaas, methyl α -(diphenylphosphono)glycinate. In chapter 2, stereoselective synthesis of *E*-Dhaa esters is described using the phosphonoglycinate. This reaction is a new method to access a wide variety of *E*-Dhaas with commercially available and easily prepared aldehydes by choosing three reaction conditions (NaI-NaH or DBU, $MgBr_2 \cdot OEt_2$ -DBU, and $ZnCl_2$ -DBU). Chapter 3 describes stereocontrolled synthesis of β,β -substituted Dhaa esters from *E*-monosubstituted Dhaa esters. The geometry is constructed by secured stereochemically defined *Z*-selective iodination-Negishi coupling reactions. In chapter 4, synthetic studies of phomopsin A, isolated from the fungus species *Diaporthe toxica* as a potent microtubule depolymerization, are described. The stereoselective synthesis of the tripeptide side chain which contains of two Dhaas (*E*- Δ Ile and *E*- Δ Asp) was accomplished by *E*-selective HWE reaction using α -(diphenylphosphono)glycinate. Chapter 5 describes the synthesis and the neurobiological evaluation of kaitocephalin analogues for the structure-activity relationship study of the natural product.

略語表

略語	一般名
Abu	2-aminobutyric acid
Ac	acetyl
Ala	alanine
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AQN	anthraquinone
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
Arg, R	arginine
Asp	aspartic acid
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
br	broad (spectral)
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bu	butyl
Bz	benzoyl
calcd	calculated
Cbz	benzyloxycarbonyl
CI	chemical ionization
COSY	two-dimensional correlation spectroscopy
Cy	cyclohexyl
Δ	dehydro-
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
de	diastereomeric excess
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DHQ	dihydroquinine
(DHQ) ₂ PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquininyl)phthalazine
DHQD	dihydroquinidine
(DHQD) ₂ AQN	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquinidinyl)anthraquinone
DIBAL	diisobutylaluminium hydride

DIPT	diisopropyl tartrate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomeric ratio
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EC ₅₀	half maximal effective concentration
EI	electronic ionization
eq.	equivalent
esp	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionate
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
Glu, E	glutamic acid
GluRs	glutamate receptors
Gly, G	glycine
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N,N</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMPA	hexamethylphosphoramide
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
HWE	Horner–Wadsworth–Emmons
<i>i</i>	iso-
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
iGluRs	ionotropic glutamate receptors
Ile	isoleucine
<i>J</i>	coupling constant (in NMR)
KA	kainic acid

K-Selectride	potassium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
LDA	lithium diisopropylamide
Leu	leucine
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
L _n	ligand
M	molar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
mGluRs	metabotropic glutamate receptors
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl, mesyl
MS	mass spectrometry
MS 4A	molecular sieves 4A
<i>N</i>	normalized
nbd	bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-aspartate
NMO	<i>N</i> -methymorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser and exchange spectroscopy
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl, nosyl
OBO	4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] ortho
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
Pr	propyl
Pro, P	proline
quant.	quantitative yield
Rs	receptors
rt	room temperature
<i>sec</i>	secondary

Ser, S	serine
s.m.	starting material
Su	succinimide
<i>t, tert</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
temp.	temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy, free radical
Teoc	2-trimethylsilylethoxycarbonyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
Thr, T	threonine
TLC	thin-layer chromatography
TMG	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylguanidine
TMS	trimethylsilyl
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
Tyr, Y	tyrosine
Val	valine
wt	weight
2D	two-dimension

目次

第一章 序論	1
1-1 α,β -デヒドロアミノ酸	
1-2 <i>E</i> -モノ置換・ジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法	
1-3 α -ジフェニルホスホノグリシネート	
References	
第二章 <i>E</i> -選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発	17
2-1 基質一般性の調査-1	
2-2 添加剤の効果と基質一般性の調査-2	
2-3 <i>N</i> -Boc 及び <i>N</i> -アシル保護ジフェニルホスホノグリシネートの合成と オレフィン化反応	
2-4 <i>E/Z</i> 幾何異性の決定	
2-5 メカニズム研究	
Experimental Section	
References	
第三章 ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成	48
3-1 研究背景	
3-2 合成計画	
3-3 デヒドロイソロイシン誘導体の立体選択的合成	
Experimental Section	
References	
第四章 ホモプシン A の全合成研究	66
4-1 ホモプシン	
4-2 合成計画	
4-3 トリペプチド側鎖の合成	
4-4 13 員環マクロラクタム部の合成の検討	
Experimental Section	
References	
第五章 <i>E</i> -デヒドロアミノ酸エステル合成を鍵としたカイトセファリンアナログ	104

の合成と構造活性相関研究

5-1 虚血性脳疾患

5-2 カイトセファリン

5-3 カイトセファリンの構造活性相関研究

Experimental Section

References

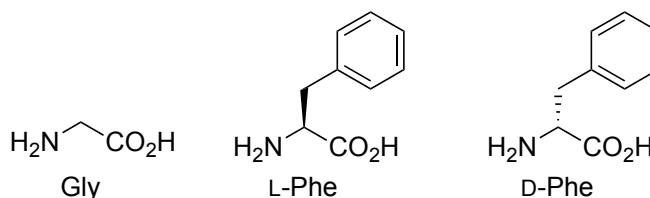
まとめ	136
Appendix	138
研究業績	193
謝辞	197

第一章 序論

1-1 α,β -デヒドロアミノ酸

アミノ酸は、アミノ基とカルボキシル基の両方の官能基を併せ持つ有機化合物である。狭義には両官能基が同一炭素(α 炭素)上に存在する α -アミノ酸のことを指し、 $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ の構造を持つ。最も単純な構造のアミノ酸はグリシン($\text{R} = \text{H}$)である。その他のアミノ酸は R に置換基を有し、その不斉中心の立体化学により L 体と D 体が存在する。一方で、 α,β -デヒドロアミノ酸(Dhaa)¹⁾は、アミノ酸の α 位と β 位に二重結合が導入された異常アミノ酸である。アミノ酸は側鎖が自由回転可能なのに対し、二重結合の存在により、デヒドロアミノ酸は側鎖の向きが固定されている点が大きく異なっている。それによりデヒドロアミノ酸には置換基とアミノ基が *cis* の関係になる Z 体と、*trans* の関係の E 体の、二つの幾何異性体が存在する (Figure 1-1)。またデヒドロアミノ酸の場合、 Z 体は熱力学的に安定な異性体であり、 E 体は不安定な異性体となっている。この様に、二重結合を除き、デヒドロアミノ酸はアミノ酸と同様の構造を有すること、そして置換基が平面上に固定されるという特性を持つことから、デヒドロアミノ酸をペプチド中に組み込むことによる、立体配座の固定や加水分解酵素に対する耐性の獲得、生理活性の向上などの研究に利用されてきた。²⁾

α -amino acid



α,β -dehydroamino acid (Dhaa)

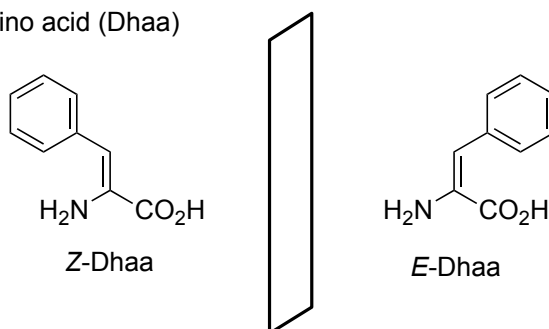


Figure 1-1. Structure of amino acid and α,β -dehydroamino acid

デヒドロアミノ酸の立体配座³⁾

デヒドロアミノ酸残基をペプチド中に組み込むことで、酵素分解に対する耐性や生理活性

の向上が見られることから、デヒドロアミノ酸は生理活性ペプチドの構造活性相関研究のツールとしても利用されてきた。デヒドロアミノ酸残基がペプチド中に組み込まれると、側鎖(デヒドロアミノ酸側鎖置換基)と同様に主鎖も α 炭素- β 炭素間の二重結合によりコンフォメーションが制限されると考えられ、生理活性との関連からも、デヒドロアミノ酸含有ペプチドの立体配座研究が数多くなされてきた。

例えば *Z*-デヒドロフェニルアラニン(*Z*- Δ Phe)では、C1-C2 間の結合距離が 1.5 Å、C1=O 間は 1.231 Å であることが結晶構造から判明している。しかし、それぞれの長さは Phe に比べ、C1-C2 間は短く(1.53 Å)、C1=O 間はわずかに長い(1.203 Å)。他にも N-C2, C3-C4 間の距離が短いことから、*Z*- Δ Phe は、二重結合の関与により部分的に共役していると思われる。デヒドロアミノ酸は平面構造を有していないため、完全な共役は許容されていない。これをペプチド中に組み込むと、四残基程度の短いペプチド鎖において *Z*- Δ Phe が一つであれば II 型 β -ターン構造(三つ離れた残基同士で水素結合を形成)を取り、二つ以上含まれていればヘリックス構造が安定であることが、結晶構造や溶液中の NMR 解析から示されている(Figure 1-2)。これはタンパク質の二次構造のデザインにおいて、デヒドロアミノ酸残基の組み込みが有用である可能性を示す結果である。

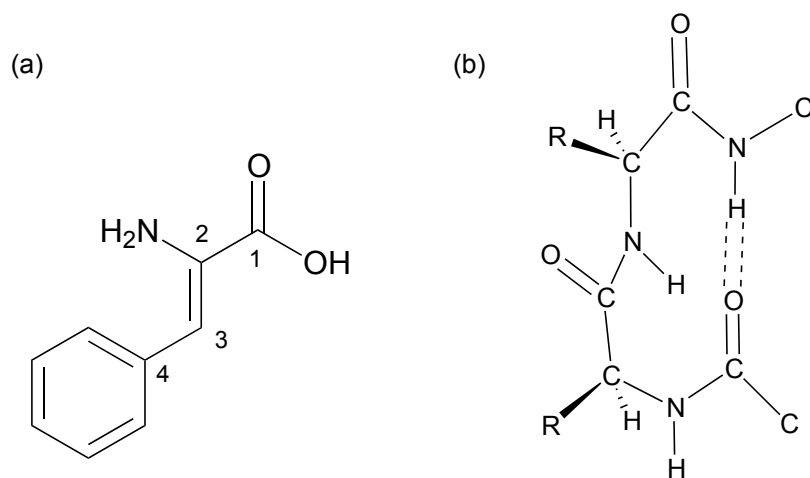


Figure 1-2. (a) Structure of *Z*- Δ Phe.; (b) Structure of type II β -turn. Double dashed line is hydrogen bond.

しかしながら、合成法が簡便であること、そしてその合成上ほぼ *Z* 体のみを得ることが出来ることから、この様なペプチドの立体配座研究の対象となるデヒドロアミノ酸は、ほとんどが *Z*- Δ Phe である。近年になって Δ Leu, Δ Ala, Δ Abu 及び Δ Val を用いた研究が報告されており、*Z*- Δ Leu の場合は *Z*- Δ Phe とよく似たコンフォメーションを示すものの、 Δ Ala では逆 γ -ターン(二つ離れた残基同士で水素結合を形成)構造を取り、 β 位置置換基の性質によってコンフォメーションの固定に影響を与えることが示唆されている。

デヒドロアミノ酸の合成研究と課題

上記の特徴を持つ以外にも、デヒドロアミノ酸は、微小管重合阻害作用を有するホモプシン A (1、第四章参照)やマイコバクテリアに対する抗菌活性を持つ antrimycin A (2)⁴⁾、ヒト癌細胞に対する成長阻害活性を示す Yaku'amide A (3)⁵⁾など、生理活性ペプチドの構成アミノ酸として含まれていることが知られている(Figure 1-3)。最近では、初のデヒドロアミノ酸含有脂質として、強力な抗酸化作用を示す dorsamin A が単離され⁶⁾、ペプチド以外の天然有機化合物にも見出されている。さらに、不斉水素添加反応⁷⁾やマイケル付加、シクロプロパン化、[3+2]環化付加、Diels-Alder 反応などの炭素-炭素結合形成反応^{1c, 1g, 8)}による非天然型アミノ酸合成の前駆体として広く用いられることから、その合成研究が活発になされてきた。

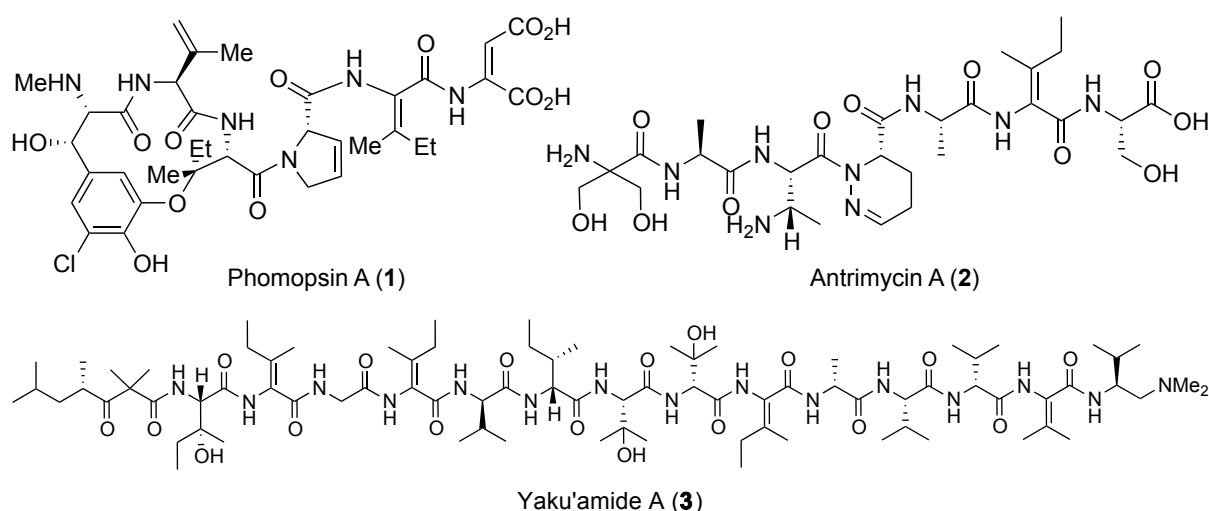


Figure 1-3. Structure of natural product containing mono or disubstituted α,β -dehydroamino acid

側鎖の数により、デヒドロアミノ酸は、無置換体(デヒドロアラニン、側鎖の数= 0)、モノ置換体(側鎖の数= 1)、ジ置換体(側鎖の数= 2)の三種類に大別される。さらにモノ置換体、ジ置換体はそれぞれ幾何異性により *Z* 体と *E* 体に分けられるため、合計で 5 種類のデヒドロアミノ酸が存在する(Figure 1-4)。しかしながら、デヒドロアミノ酸合成法は、 β 位ヘテロ原子の脱離反応や縮合反応^{1c)}を主としてこれまでに種々報告されてきたが、その多くは置換基を持たないデヒドロアラニンや、熱力学的に安定な *Z*-モノ置換体の合成法である。一方で、*E*-モノ置換体やジ置換体の立体選択的合成法は、先の二つに比べて不十分であり、ペプチド化研究についても大きく遅れをとっているのが現状である。以下、これまでに報告された *E*-モノ置換・ジ置換デヒドロアミノ酸誘導体の合成法についての概略を述べる。

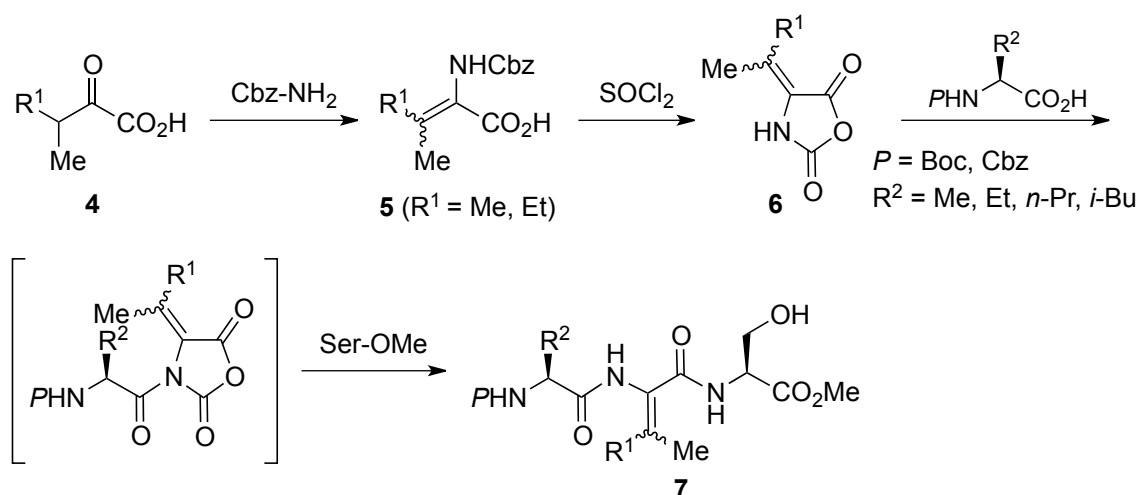
	Δ Ala	monosubstituted	disubstituted		
		Z-isomer	E-isomer	Z-isomer	E-isomer
立体選択的 合成法	確立されている			非常に数少ない	
ペプチドへの 組み込み	多数報告例有り			非常に数少ない	

Figure 1-4. Comparison of five different types of α,β -dehydroamino acids in their syntheses and application to peptide incorporation

1-2 *E*-モノ置換・ジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法

辛らの報告⁹⁾

Antrimycin 類の全合成研究にて、辛らは *N*-カルボキシ α -デヒドロアミノ酸無水物(NCA)を用いたペプチド合成を報告している(Scheme 1-1)。ケト酸 **4** とベンジルカルバメートとの縮合により β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸 **5** を合成している。次いで **5** を環化させて NCA **6** へと変換し、N 末端側、続いて C 末端側にアミノ酸をワンポットで順次縮合させることで、デヒドロアミノ酸含有トリペプチド **7** を得ている。ただし本法では最初のケト酸との縮合で得られる **5** が *E/Z* 両異性体の混合物であり、立体選択性は無い($R^1 = \text{Et}$, *E* : *Z* = 3 : 2)。

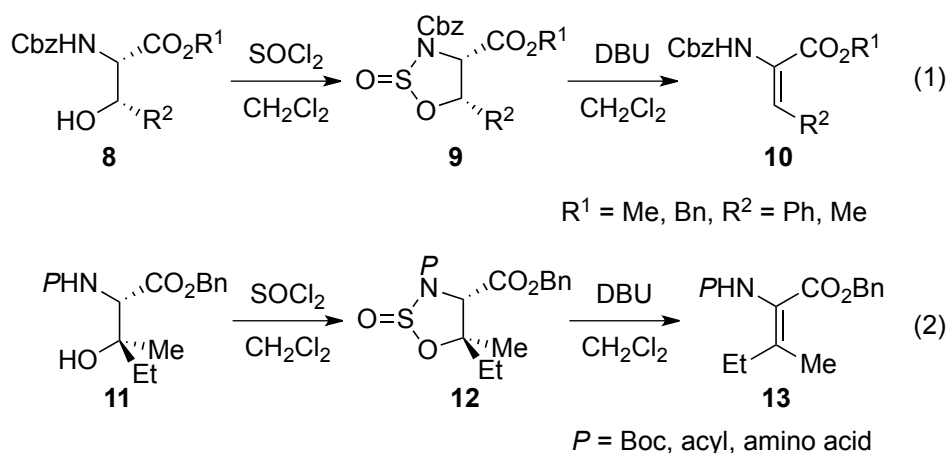


Scheme 1-1.

Wandless らの報告¹⁰⁾

Wandless らはβ-ヒドロキシアミノ酸エステルからの立体特異的な脱離反応によって、モノ置換およびジ置換デヒドロアミノ酸エステルが立体選択的に得られることを報告している (Scheme 1-2)。*erythro* 体 **8** に対し、SOCl₂ を用いて環状化合物 **9** とし、次いで DBU と反応させることで、アンチペリプラナー脱離が進行し、*E*-デヒドロアミノ酸エステル **10** が選択的に得られた (式 1)。本法は DBU を過剰に用いることで、ワンポットでの合成も可能である。

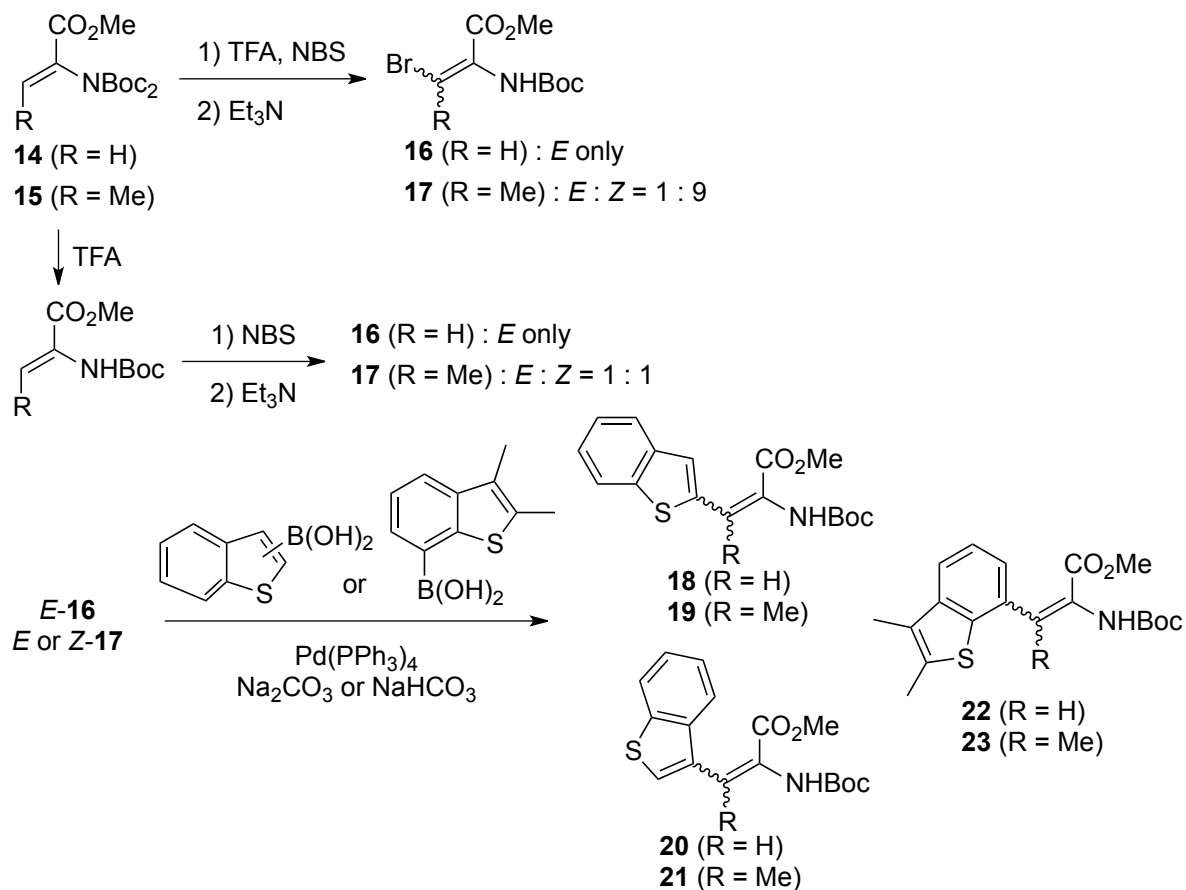
さらに彼らは、デヒドロイソロイシンの合成にも本法を適用している。(2*S*,3*R*)-**11** に同様の条件を適用すると、*Z*-ΔIle 誘導体 **13** が得られた。本法によりホモプシン類のトリペプチド側鎖の合成を達成している (式 2)。



Scheme 1-2.

Queiroz らの報告¹¹⁾

β-ハロデヒドロアミノ酸エステルに対するカップリングを用いた合成法も報告されている。Queiroz らはジアシル化された *Z*-デヒドロアミノ酸エステル **14**, **15** に対し、TFA と NBS を二段階またはワンポットで作用させ、β-Br-ΔAla (R = H) **16** またはβ-Br-ΔAbu (R = Me) **17** とへ変換した。その際、**16** は *E* 体のみが得られており、その理由として著者らは Boc 基の嵩高さによるものであると推察している。得られた *E*-**16** および *E/Z*-**17** とベンゾチオフェンボロン酸との鈴木-宮浦カップリングによりβ位置換基を導入し、デヒドロアミノ酸エステル **18-23** が単一の幾何異性体として得られた (Scheme 1-3)。ただし、*E*-**17** を用いた場合は塩基による異性化が一部進行し、*E*:*Z*=9:1 の混合物で生成物 **23** が得られている。



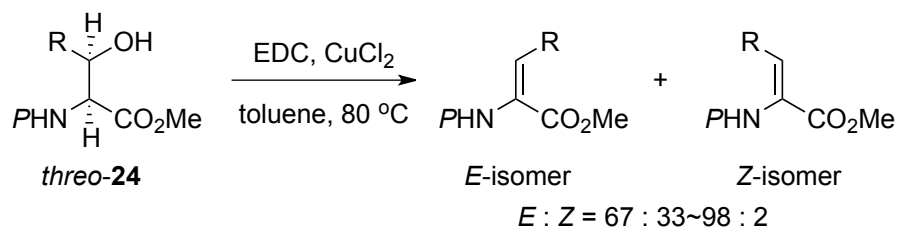
Scheme 1-3.

Sai, Joullié らの報告^{12, 13)}

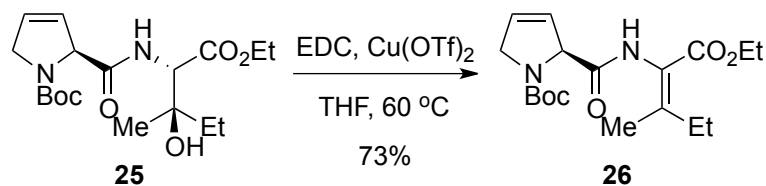
先に述べた Wandless らの報告では、*E* 体の合成に *erythro*-β-ヒドロキシアミノ酸エステルが用いられたが、Sai らは *threo*-β-ヒドロキシアミノ酸エステル **24** からの *E*-選択的な脱水反応を報告している。¹²⁾ EDC と CuCl_2 を用い、加熱条件下にて短時間で処理することで *E* 体を主生成物として得ている。しかしながら、反応時間を延長すると異性化が進行することが述べられている。

また EDC を用いた脱水反応については、Joullié らがジペプチド **25** に対し、EDC- $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ の条件下で同様の脱水反応が進行し、*E* 体のデヒドロイソロイシン誘導体 **26** が得られることを報告している(Scheme 1-4)。¹³⁾

Sai's report



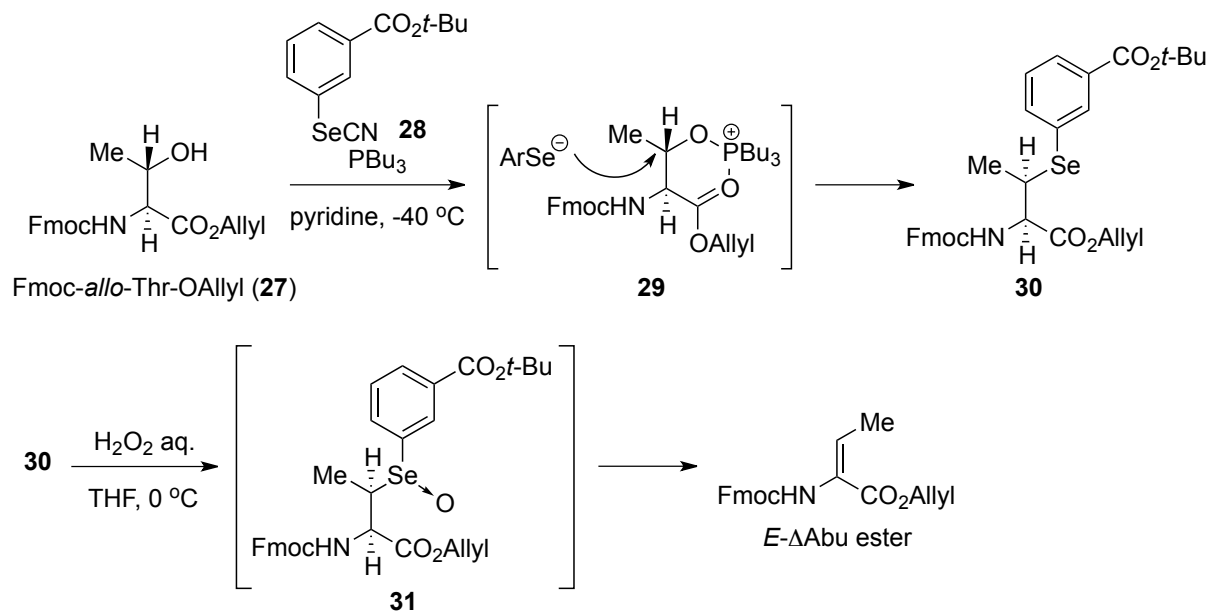
Joullié's report



Scheme 1-4.

Nakamura らの報告¹⁴⁾

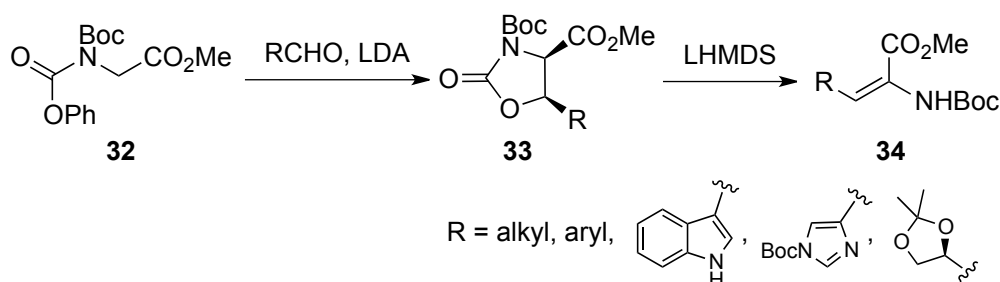
Fmoc-*allo*-Thr-OAllyl (**27**)に対し、ピリジン中でトリブチルホスフィンと **28** を作用させるとセレノエーテル **30** が生じ、これを過酸化水素で処理することでセレノキサイド **31** を経由して *syn*-脱離が進行し、*E*-ΔAbu が立体選択的に生じる(Scheme 1-5)。この際、生じる **30** は *threo* 体であり、ホスホニウム中間体 **29** に対してβ位にセレンが付加する S_N2 置換反応にて進行する。



Scheme 1-5.

木下らの報告^{15, 16)}

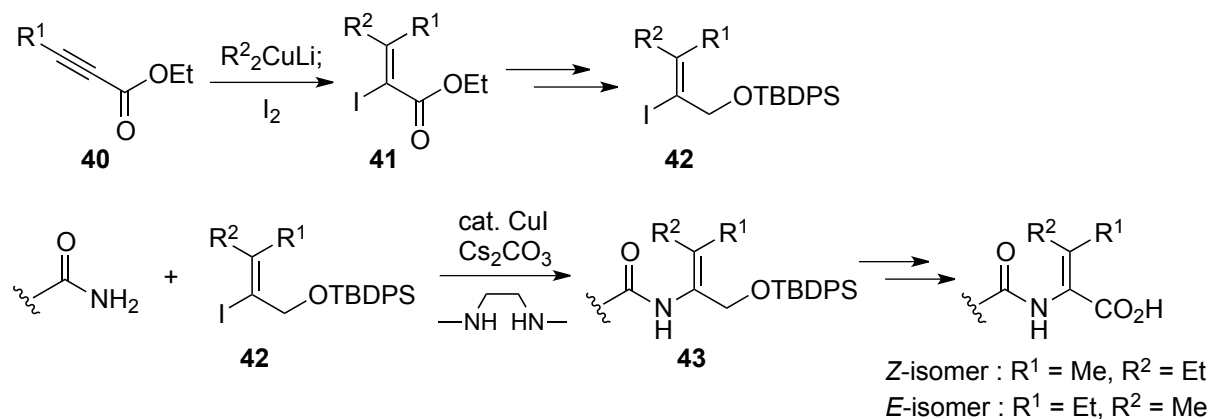
木下らは *E*-デヒドロアミノ酸エステル の立体選択的な合成に、オキサゾリジノンを用いた方法を報告している (Scheme 1-6)。¹⁵⁾ *N*-Boc-*N*-フェノキシカルボニルグリシネート **32** を LDA、アルデヒドと反応させることで *cis*-オキサゾリジノン **33** とし、次いで過剰の LHMDs で処理することで *E*-**34** が選択的に得られている。アルデヒドの置換基として、アルキル基や芳香環だけでなく、*O*-2,3-イソプロピリデングリセルアルデヒドのようなヘテロ原子含有アルデヒドにも適用可能であり、また、*N* 末伸長型デヒドロアミノ酸含有ペプチドの合成についても報告されている。



Scheme 1-6.

さらに別報ではニトロアルカンを用いた *Z*-選択的なジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成についても報告されている (Scheme 1-7)。¹⁶⁾ α-トシルグリシン誘導体 **35** を種々のニトロアルカン **36** と DBU 存在下で反応させると、Ts 基の脱離によって生じるイミン中間体に対するニトロアルカンの求核攻撃とニトロ基の脱離を経て *Z*-デヒドロアミノ酸エステル **37** が生成する。ただし、本法はモノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成には比較的高い選択性を示すものの、ジ置換型については 61~68% 収率、*E/Z* 選択性は 67 : 33~93 : 7 と中程度の結果となっている。

を経て、**41** の幾何異性を制御することにより合成された。C(sp²)-N カップリング生成物 **43** は一級アルコールの酸化を経てΔIle 誘導体へと変換された。**40** の側鎖置換基とクローブラート試薬のアルキル基を入れ替えることにより、*E/Z* 両異性体を含むペプチドを合成している。



Scheme 1-9.

以上のように、これまでに様々な *E*-モノ置換、あるいはジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法が報告されてきた。しかしながら、β-脱離による合成は、前駆体の立体選択的な合成が必要であり、工程数が増加する。また、他の方法も選択性が中程度である、または強塩基条件を用いる為に、天然物合成における様な複雑な構造を持つ基質に対しては適用が困難である。そこで、簡便でかつ温和な条件下で進行する、立体選択的なデヒドロアミノ酸エステル合成法の開発が望まれていた。

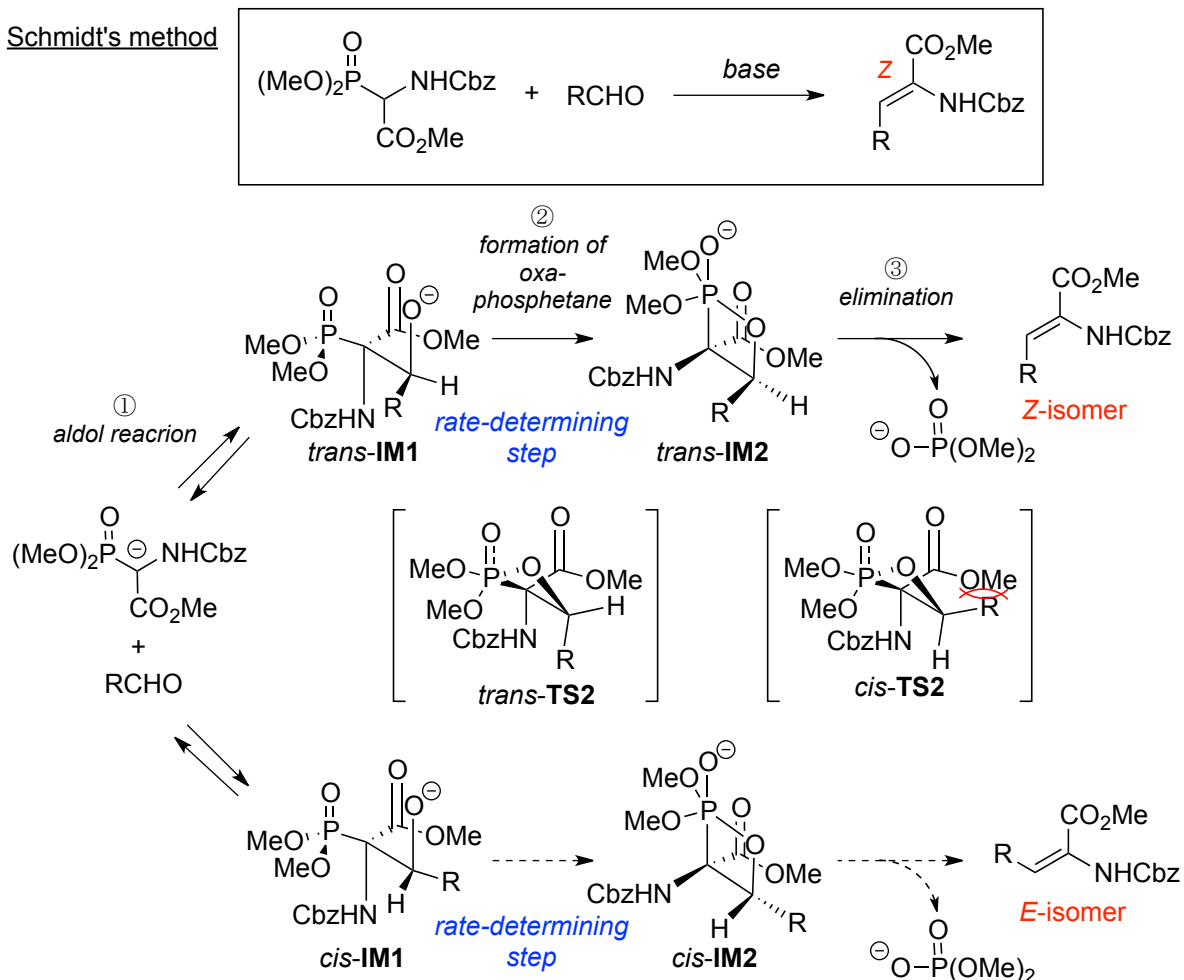
1-3 α-ジフェニルホスホノグリシネート

既知のデヒドロアミノ酸エステル合成法の中でも特に簡便な方法として用いられているのが、Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反応を利用した Schmidt らの方法である(Scheme 1-10)。^{17, 19)}Schmidt 法は、ジアルキルホスホノグリシネートとアルデヒドを DBU などの塩基性条件下にて反応させることで、熱力学的に安定な *Z* 体を一段階で与える。

本反応は、①ジアルキルホスホノグリシネート由来のエノレートとアルデヒドとのアルドール反応、②オキサホスフェタンの形成、③四員環の解裂によるリン酸エステルの脱離、の三段階を経て進行する。最初のアルドール反応は可逆であり、アルデヒドの面区別により二つの中間体が存在する(*trans*-**IM1**, *cis*-**IM1**)。次の四員環形成はひずみが生じるために遅い反応となり、この段階が反応の律速段階となる(**IM1**→**IM2**)。最後の脱離反応はひずみを解消するために非常に速い反応である(**IM2**→生成物)。生成物の幾何異性については、律速段階である二段階目における遷移状態を考察すると、*trans*-**TS2** と *cis*-**TS2** の二つが考えられる。この時、

立体障害の少ない *trans*-**TS2** が有利となるため、上側のパスを経由し *Z* 体 が得られてくると推定される。これは一般的な(α,β -不飽和エステルを与える)HWE 反応において、熱力学的に安定な *E*-オレフィン(エステル基と β 位置換基が *trans* の関係)を与える結果と一致している。

Schmidt's method

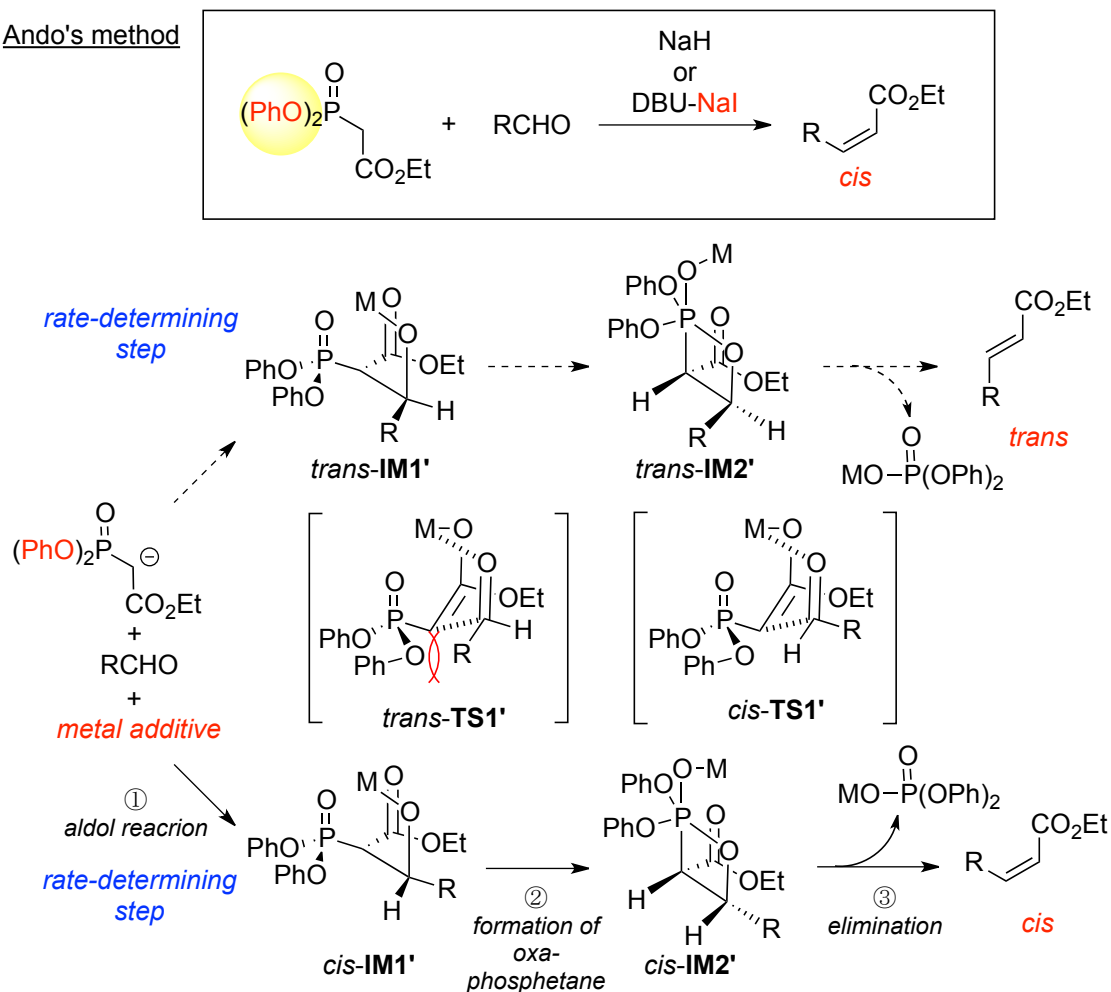


Scheme 1-10.

一方、安藤らは α -ジアリールホスホノ酢酸エステルを用いると、水素化ナトリウム、または DBU とヨウ化ナトリウムといった温和な条件下で、*Z*- α,β -不飽和エステル(エステル基と β 位置換基が *cis* の関係)を与えることを報告している(Scheme 1-11)。²⁰⁾上記の反応機構から、熱力学的不安定型(この場合 *Z* 体)を得るには、**TS2** を安定化させて反応の可逆性を抑えれば良いことが分かる。そこで本反応では、HWE 試薬のリン原子上に脱離能の高いフェノキシ基を持たせてリンの求電子性を増大させている。さらに金属カチオン Na^+ を共存させることにより、オキサホスフェタンの形成を起こしやすくしている。これらの効果により、反応の律速段階は最初のアldol反応となる。*trans*-**TS1'**と*cis*-**TS1'**を比較すると、*trans*-**TS1'**ではリン酸部位と R との間に立体障害が生じるために *cis*-**TS1'**が有利²¹⁾となり、生成物は熱力学的

に不安定な *Z* 体 that 得られてくると考えられている。

Ando's method

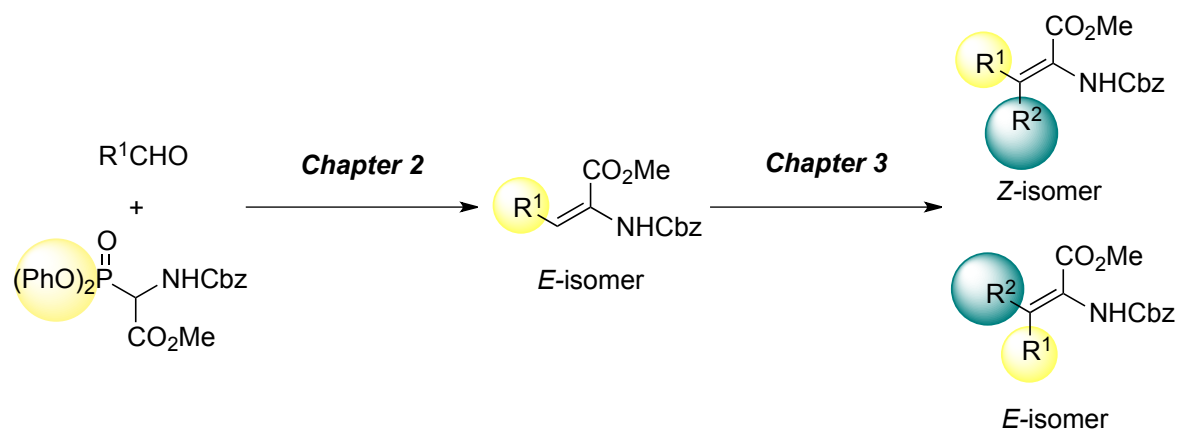


Scheme. 1-11.

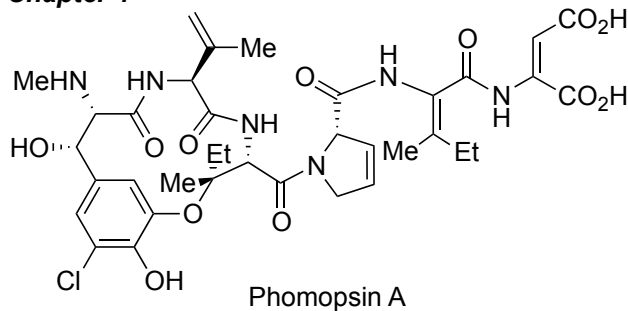
これら二つのオレフィン化反応を参考に、*E*-デヒドロアミノ酸エステル(エステル基とβ位置換基が *cis* の関係)を与える新規 HWE 試薬として、α-ジフェニルホスホノグリシネートを設計した。本試薬はリン酸部位にフェノキシ基を有し、さらに金属塩の存在下で反応を行うことで、先の安藤法と同様に *cis*-TS1'' を経て、熱力学的に不安定な *E* 体 that 得られてくると想定した(Scheme 1-12)。実際にアルデヒド **44** と *N*-アシル化された **45** のオレフィン化を行ったところ、*E* : *Z* = >95 : 5 の高い立体選択性で望みの *E*-**46** が得られており、所属研究室では本反応を鍵とした、天然由来では初のイオンチャネル型グルタミン酸受容体に対するアンタゴニスト、カイトセファリンの全合成を達成している(Scheme 1-13)。²²⁾

先の **45** を用いたオレフィン化反応は、高度に官能基化されたアルデヒドにも適用でき、わずかに一段階で、かつ高い立体選択性を伴って *E*-モノ置換デヒドロアミノ酸エステルを与えた。そこで本論文では、 α -ジフェニルホスホノグリシネートを *E*-選択的なモノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成試薬と位置付け、様々なモノ置換ならびにジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成への展開を検討した(Scheme 1-14)。

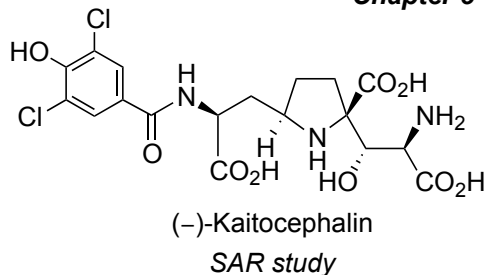
第二章では α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法について述べる。また、第三章では *E*-モノ置換デヒドロアミノ酸エステルを用いた立体選択的 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発について述べる。第四章では、第二章及び第三章の結果を用いたデヒドロアミノ酸含有ペプチド、ホモプシン A の全合成研究、第五章では *E*-デヒドロアミノ酸エステル合成を鍵としたカイトセファリンアナログの合成と構造活性相関研究について述べる。



Chapter 4



Chapter 5



Scheme 1-14.

References for Chapter 1

- 1) (a) Blaskovich, M. A. in: *Handbook on Syntheses of Amino Acids, General Routes to Amino Acids*, American Chemical Society & Oxford University Press, New York, **2010**, pp. 225–358. (b) Kazmaier, U. *Synthesis and Chemistry of α,β -Didehydroamino Acids*, in: *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* (Ed.: Hughes A. B.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2009**, vol. 2, pp. 3–34. (c) Bonauer, C.; Walenzyk, T.; König, B. *Synthesis* **2006**, 1–20. (d) Humphrey, J. M.; Chamberlin, R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243–2266. (e) Jung, G. *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1067; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, 30, 1051–1068. (f) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, UK, **1989**. (g) Schmidt, U. Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1988**, 159–172.
- 2) (a) ref. 1d and references therein. (b) Yamada, K.; Shinoda, S.; Oku, H.; Komagoe, K.; Katsu, T.; Karakai, R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7529–7595. (c) Shimohigashi, Y.; Stammer, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 803–808. (d) English, M. L.; Stammer, C. H. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1978**, 85, 780–782.
- 3) Jain, R.; Chauhan, V. S. *Biopolymers* **1996**, 40, 105–119 and references therein.
- 4) Isolation and structure determined: (a) Shimada, N.; Morimoto, K.; Naganawa, H.; Takita, T.; Hamada, M.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1613–1614. (b) Morimoto, K.; Shimada, N.; Naganawa, H.; Takita, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1615–1618.
- 5) Isolation and total synthesis: (a) Ueoka, R.; Ise, Y.; Ohtsuka, S.; Okada, S.; Yamori, T.; Matsunaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17692–17694. (b) Kuranaga, T.; Sesoko, Y.; Sakata, K.; Maeda, N.; Hayata, A.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5467–5474.
- 6) Hirose, Y.; Ohta, E.; Kawai, Y.; Ohta, S. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 554–558.
- 7) (a) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4599–4657. (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029–3070.
- 8) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4493–4537.
- 9) (a) Nakamura, Y.; Ito, A.; Shin, C.-G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2151–2161. (b) Shin, C.-G.; Ikeda, M.; Yonezawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 49, 2243–2245.
- 10) Stohlmeyer, M. M.; Tanaka, H.; Wandless, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6100–6101.
- 11) Silva, N. O.; Abreu, A. S.; Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. S.; Queiroz, M.-J. R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2524–2528.
- 12) Sai, H.; Ogiku, T.; Ohmizu, H. *Synthesis*, **2003**, 201–204.

- 13) Shangguan, N.; Joullié, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6748–6750.
- 14) Nakamura, K.; Isaka, T.; Toshima, H.; Kodaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7221–7224.
- 15) Kometani, M.; Ihara, K.; Kimura, R.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 364–380.
- 16) Nagano, T.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1605–1613.
- 17) Schmidt, U.; Griesser, H.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A. Mangold, R.; Meyer, R.; Riedl, B. *Synthesis*, **1992**, 487–490.
- 18) (a) Oe, K.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7426–7429. (b) Shoji, M.; Akiyama, N.; Tsubone, K.; Lash, L. L.; Sanders, J. M.; Swanson, G. T.; Sakai, R.; Shimamoto, K.; Oikawa, M.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5208–5220. (c) Schmidt, U.; Riedl, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1186–1187.
- 19) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis*, **1984**, 53–60.
- 20) 安藤香織、有機合成化学協会誌、**2000**, *58*, 869–876.
- 21) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815–6821.
- 22) Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4664–4667.

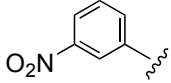
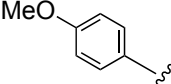
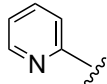
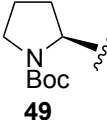
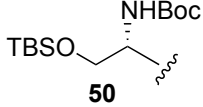
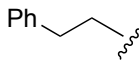

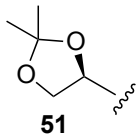
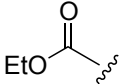
第二章 *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発

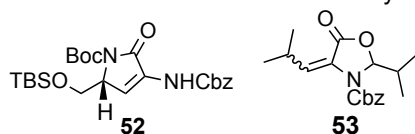
第一章ではこれまでのデヒドロアミノ酸の合成法と課題、及び α -ジフェニルホスホノグリシネートの開発について述べた。本章では、 α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的なモノ置換デヒドロアミノ酸エステルの新規合成法の開発と基質一般性について述べる。

2-1 基質一般性の調査-1

第一章にて *E*-デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的な構築を鍵としたカイトセファリンの全合成について述べた(Scheme 1-13)。高度に官能基化されたアルデヒドとのオレフィン化が、高収率かつ高立体選択的に進行したことを考慮すると、天然物合成以外の基質においても幅広い適用が可能であると考えられる。そこで本反応の基質一般性を調査することとした(Table 2-1)。 α -ジフェニルホスホノグリシネート **47** は濱田らにより確立された条件¹⁾にて合成した。反応条件は Pihko らが報告した、水素化ナトリウムとヨウ化ナトリウムを用いる条件²⁾と、安藤らによって報告された DBU とヨウ化ナトリウムを用いる条件³⁾の二つを用いた。ベンズアルデヒドや *m*-ニトロベンズアルデヒドは NaH-NaI 条件下で高い収率・選択性を示した(entries 1 and 2)。電子供与基を持つ基質やヘテロ芳香環アルデヒドについても、収率は若干低下するものの、同様の選択性を示した(entries 3 and 4)。N-Boc-プロリナール **49** では、82% 収率で高い選択性を伴って望む *E*-**48e** を与えた(entry 5)。セリン誘導体 **50** を用いた場合、NaH-NaI の条件では *E*-**48f** は立体選択性が高いものの低収率でしか得られず、ラクタム **52** が主生成物として得られた(entry 6)。**52** が得られた結果は、*E*-選択的にオレフィン化が進行した後、近接したエステル基とカーバメート基が分子内で環化したことを示している。そこでより塩基性の低い DBU-NaI の条件でオレフィン化を試みたところ、*E*-**48f** を 74%収率(*E*:*Z*=92:8)にて得ることが出来た(entry 7)。一方でこれらの結果とは対照的に、脂肪族アルデヒドを用いた場合、*E*-選択性は軒並み低下した。3-フェニルプロピオンアルデヒドでは高収率にて生成物が得られたが、*E/Z* 選択性は 72:28 と中程度であった(entry 8)。イソブチルアルデヒドのオレフィン化は、NaH-NaI 条件では望むデヒドロアミノ酸エステル *E*-**48h** の他にオキサゾリジン-5-オン **53** が副生成物(26%)として得られた(entry 9)。DBU-NaI の条件を適用したところ、**53** の生成は抑えられたものの、*E/Z* 選択性は 1:1 に低下した(entry 10)。アセトアルデヒドの場合も同様の結果を与えた(entry 11)。 α 位に酸素官能基を有するグリセルアルデヒド誘導体 **51** やエチルグリオキサレートでは、それぞれ高収率でデヒドロアミノ酸エステルが得られた。しかしながら、どちらも立体選択性については中程度の結果であった(entries 12 and 13)。

Table 2-1. Horner–Wadsworth–Emmons olefination of various aldehydes with phosphonate **47**

$\text{RCHO} + \text{(PhO)}_2\text{P(=O)}\text{CH(NHCbz)CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{THF, -78 to 0 } ^\circ\text{C, 3-4 h}]{\text{NaH-Nal or DBU-Nal}} \text{R-CH=CH-CO}_2\text{Me-NHCbz} + \text{R-CH=CH-CO}_2\text{Me-NHCbz}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> 47 (1.1 eq.) <i>E</i>-48a-k <i>Z</i>-48a-k </div>					
entry	RCHO	product	condition ^a	yield	<i>E</i> : <i>Z</i> ^e
1	Ph	48a	NaH, Nal	93%	97 : 3
2		48b	NaH, Nal	100%	97 : 3
3		48c	NaH, Nal	70%	96 : 4
4		48d	NaH, Nal	75%	90 : 10
5		48e	NaH, Nal	82%	92 : 8
6		48f	NaH, Nal	29% ^b	92 : 8
7		50	DBU, Nal	74% ^c	92 : 8
8		48g	NaH, Nal	93%	72 : 28
9		48h	NaH, Nal	15% ^d	69 : 31
10			DBU, Nal	77%	50 : 50
11	Me	48i	NaH, Nal	100%	52 : 48
12		48j	NaH, Nal	81%	67 : 33
13		48k	NaH, Nal	82%	81 : 19

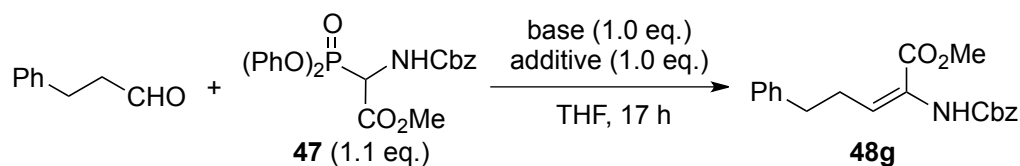
^a NaH (1.2 eq.), Nal (1.1 eq.) or DBU (1.2 eq.), Nal (1.3 eq.).^b Byproduct **52** formed in 66% yield. ^c Byproduct **52** formed in 21% yield.^d Byproduct **53** formed in 26% yield.^e The *E/Z* ratio were determined by ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ or C₆D₆).

2-2 添加剤の効果と基質一般性の調査-2

添加剤の検討

2-1 にて述べたヨウ化ナトリウムを用いる条件は、いずれも *E* 体を優先的に与えるものの、特にアルキル側鎖を備えた基質における立体選択性が $<80 : >20$ に留まることが分かった。この立体選択性における問題点を解決するため、金属添加剤が立体選択性に及ぼす効果について調べることにした(Table 2-2)。金属添加剤には、*E* 体を与える反応中間体を安定化することや、ルイス酸として反応速度を速くする効果が期待でき、これにより *E*-選択性が向上するものと期待した。モデル基質として、3-フェニルプロピオンアルデヒドを用いた。NaH-NaI の結果(entry 1)と同様、DBU-NaI の条件でも選択性は低く、2 : 1 程度であった(entry 2)。そこで塩基を DBU に固定し、添加剤を種々検討した。ナトリウムと同じアルカリ金属であるカリウムやリチウムでは *Z* 体が主生成物であり、望みの *E* 体はほとんど得られなかった(entries 3 and 4)。一方で、臭化マグネシウムを用いた場合に収率・選択性ともに最も高い結果(99%, *E* : *Z* = 87 : 13)が得られた(entry 5)。カウンターアニオンを変えると選択性の低下が見られた(entry 6)。塩化亜鉛を用いた場合も、再現性が見られなかったものの、*E/Z* 比は約 4 : 1 と比較的高い選択性にて *E* 体を得られた(entry 7)。Still 試薬とケトンとの反応で *Z*-選択的に α,β -不飽和エステルを与える長尾・佐野らの報告⁴⁾を参考に、*N*-エチルピペリジンと $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ の条件にてオレフィン化を試みたが、生成物を痕跡量与えるのみであった(entry 8)。なお、添加剤を加えない場合は *Z* 体が選択的に得られたことから、添加剤の存在が *E*-選択性の発現には必須であることが分かった(entry 9)。

Table 2-2. Effect of metal additives for *E*-stereoselectivity



entry	base	additive	temp.	yield	<i>E</i> : <i>Z</i> ^a
1 ^b	NaH	NaI	-78 to 0 °C	91%	72 : 28
2	DBU	NaI	-78 °C	50%	69 : 31
3	DBU	KI	-78 °C	84%	5 : >95
4	DBU	LiCl	-78 °C	59%	16 : 84
5	DBU	MgBr ₂ ·OEt ₂	rt	99%	87 : 13
6	DBU	MgCl ₂	rt	n.d. ^c	60 : 40
7	DBU	ZnCl ₂ (2.0 eq.)		27–62% ^d	66 : 34 to 80 : 20 ^d
8	<i>N</i> -ethyl piperidine	Sn(OTf) ₂	rt	trace	n.d.
9	DBU	none	rt	97%	4 : 96

^a Determined by ¹H NMR after purification.

^b The reaction was stirred for 3 h.

^c not determined. ^d not reproducible.

Table 2-1 および Table 2-2 に示した結果から、金属添加剤の効果は以下の(1)から(4)にまとめられる。

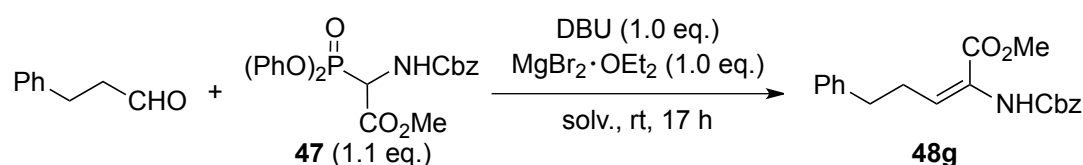
- (1) 金属塩が無い場合は、*Z* 体を選択的に与える。
- (2) アルカリ金属の比較では、ナトリウム塩が最も優れていた。特に芳香族アルデヒドの場合において、その効果が顕著に示された。
- (3) アルカリ土類金属、特に MgBr₂·OEt₂ は、3-フェニルプロピオンアルデヒドのようなアルキル側鎖を有するアルデヒドに対し、*E*-選択性を向上させる効果が認められた。
- (4) ZnCl₂ や MgCl₂ にも効果が認められたが、再現性や立体選択性において、MgBr₂·OEt₂ が優れていた。

溶媒の検討

次に、溶媒効果について調査した(Table 2-3)。上記の DBU-MgBr₂·OEt₂ 条件下、種々の溶媒にてオレフィン化を試みたところ、THF が収率・立体選択性ともに最も良い結果を与えた。

(entry 1)。ジクロロメタンやトルエン中で反応を行うと、*E* 体が主生成物として得られたが、選択性は中程度であった(entries 2 and 3)。ジエチルエーテルを用いた場合、立体選択性は *Z* 体を与える方向に変化した(entry 4)。DME は THF と同様に *E* 体を選択的に与えた(*E* : *Z* = 80 : 20, entry 5)。また、アセトニトリルを用いるとオレフィン化は収率よく進行したが、立体選択性は低下した(entry 6)。

Table 2-3. Solvent effect for *E*-stereoselectivity



entry	solv.	yield	<i>E</i> : <i>Z</i> ^a
1	THF	99%	87 : 13
2	CH ₂ Cl ₂	77%	69 : 31
3	toluene	85%	57 : 43
4	Et ₂ O	85%	28 : 72
5	DME	84%	80 : 20
6	MeCN	88%	66 : 34

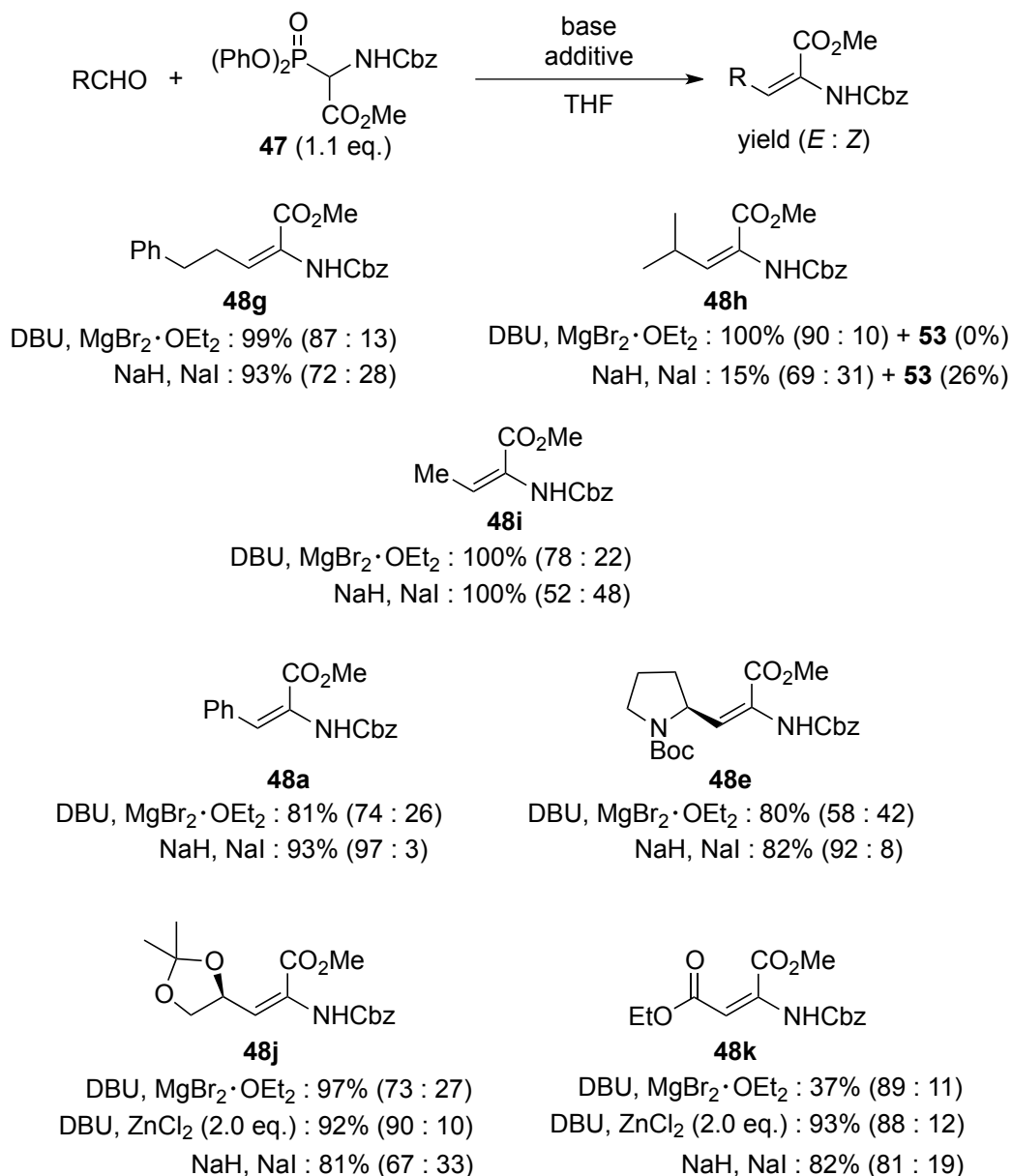
^a Determined by ¹H NMR.

立体選択性と溶媒の関係について、ジエチルエーテルの場合を除き、ドナー数(DN)が大きい方が、立体選択性が向上する傾向が見出された。非極性溶媒でありドナー数の小さいジクロロメタンやトルエンでは *E/Z* 比がおおよそ 1 : 1~2 : 1 なのに対し、DME (DN: 23.9)や THF (DN: 20)の場合は 4 : 1 以上の立体選択性を発現している。ドナー数が高い溶媒はオレフィン化反応において、Mg²⁺に溶媒和していると考えられる。つまり THF は、実際には系中で Mg²⁺・*n*THF 錯体を形成し、それが立体選択性を発現させていると推察した。また、MgBr₂・OEt₂ の溶解性がトルエンでは低いのにに対し、ジクロロメタンには完全に溶解していたために、トルエンに比べてジクロロメタンの方が、立体選択性が向上したと思われる。一方で、ジエチルエーテルは *Z*-選択的な結果を与えた。これは反応機構を考えれば、オキサホスフェタンの形成の段階に Mg²⁺が関与出来ていないと推定される。その理由について詳細は不明であるが、例えば、ジエチルエーテルは直鎖構造であるために Mg²⁺との錯体は THF のそれに比べてサイズが大

きくなることから、基質への配位が妨げられた可能性が考えられる。

基質一般性

上記で確立した条件である DBU-MgBr₂·OEt₂、THF 溶媒にて基質一般性の調査を行った (Scheme 2-1)。先の検討で用いた 3-フェニルプロピオンアルデヒドと同様に、アルキル基質であるイソブチルアルデヒドやアセトアルデヒドに対しても本条件は高い収率・選択性を示した。特にイソブチルアルデヒドの場合、NaH-NaI の条件で得られてきた副生成物 **53** は、本反応条件では全く得られてこなかった。一方で、安藤法の条件下(DBU-NaI)で高い選択性を示したベンズアルデヒドや *N*-Boc-プロリナール **49** に対しては、高収率で望みのデヒドロアミノ酸エステル **48a, e** が得られたが、その立体選択性は低下する結果となった。また **48j** や **48k** のケースでは、臭化マグネシウムよりも塩化亜鉛を添加剤に用いた方が、収率または選択性が向上することが分かった。



Scheme 2-1.

以上の結果は次の様にまとめられる。

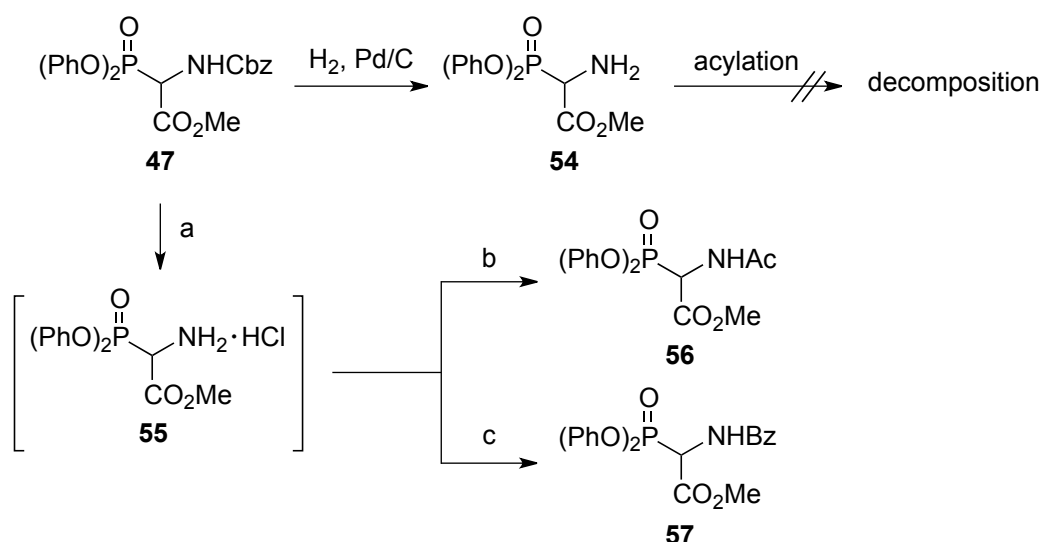
- (1) 芳香族または α 位にアミノ基を持つアルデヒドに対しては、ヨウ化ナトリウムを添加剤に用いる条件(NaH-NaI or DBU-NaI)にて *E* 体が高収率・高立体選択的に得られる。
- (2) アルキル基側鎖を持つアルデヒドは、 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ を用いることで *E*-選択性が向上する。
- (3) α 位に酸素官能基を有するアルデヒドでは、DBU- ZnCl_2 を用いた場合に最も収率または立体選択性が高い。

すなわち、アルデヒドによって添加剤を使い分けることにより、様々なアルデヒドから *E*-デヒドロアミノ酸エステルを合成出来た。

2-3 *N*-Boc 及び *N*-アシル保護ジフェニルホスホノグリシネートの合成とオレフィン化反応

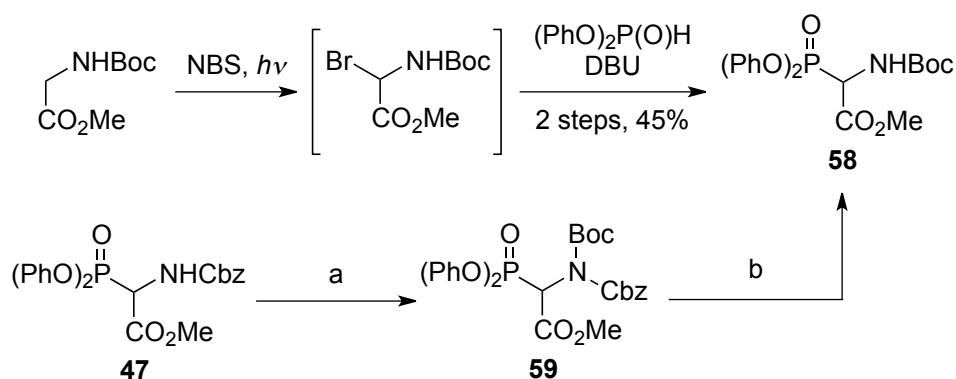
ジフェニルホスホノグリシネート誘導体の合成

Cbz 基以外の保護基を有するジフェニルホスホノグリシネートが *E* 体合成に利用可能であるかについて調査した。シュミット試薬における窒素保護基の変換⁵⁾を参考に **47** の Cbz 基の脱保護を試みたところ、アミン体 **54** は極めて不安定であり、容易に分解することが分かった。より求電子性の高いフェノキシ基を有するために **54** のリン酸部位の脱離が進行したことが分解を招いたと考察した。この点は濱田の方法⁶⁾を参考に、**47** を塩酸共存下での Cbz 基の脱保護により生じたアミンを塩酸塩 **55** として捕捉、安定化させた後、酢酸または安息香酸と縮合させることで、*N*-Ac 体 **56** および *N*-Bz 体 **57** が合成できた(Scheme 2-2)。



Scheme 2-2. a) H_2 , Pd/C, HCl in MeOH, EtOAc; b) AcOH, EDCI, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, 60% over 2 steps; c) PhCO_2H , EDCI, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, 60% over 2 steps.

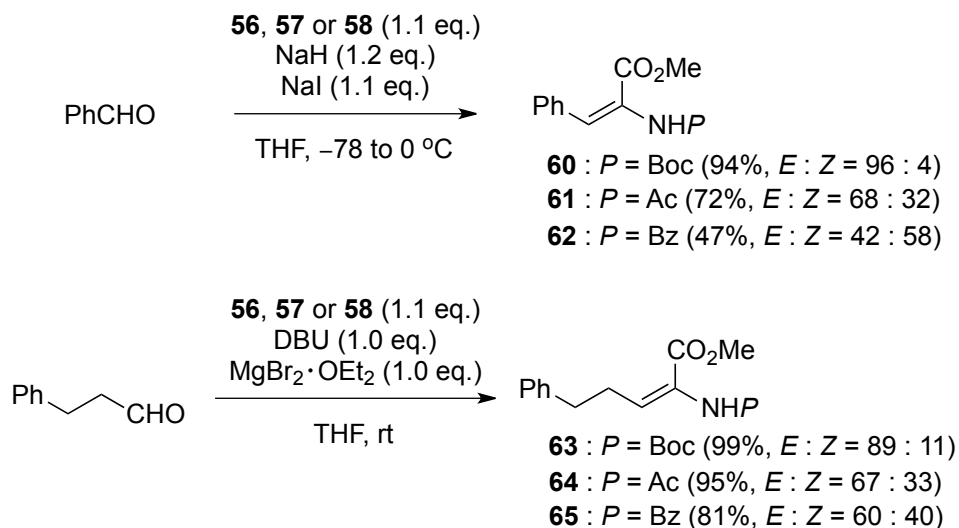
一方で、塩酸塩 **55** に対する *N*-Boc 化は分解物を与えた。濱田は別途、*N*-Boc グリシンメチルエステルの α 位のブロモ化と亜リン酸ジフェニルによる求核置換反応にて *N*-Boc 体 **58** を合成することに成功している。⁶⁾しかし一段階目のブロモ化の収率が低いために、総収率は 45% にとどまっていた。そこでビスカルバメートを経由する新たな合成法を検討した。Cbz 体 **47** の *N*-Boc 化によりビスカルバメート **59** とした。続いて水素添加反応条件下 Cbz 基の脱保護を行うことで、収率よく **58** を得ることに成功した。このように、塩酸塩 **55** またはビスカルバメート **59** を経由することによって、様々な保護基を有する α -ジフェニルホスホノグリシネートが合成出来た(Scheme 2-3)。



Scheme 2-3. a) Boc_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , 76%; b) H_2 , Pd/C, MeOH, 97%.

56–58 のオレフィン化反応

56–58 が合成できたので、ベンズアルデヒドおよび 3-フェニルプロピオンアルデヒドに対してオレフィン化を試みた(Scheme 2-4)。N-Boc 体 **58** はどちらのアルデヒドに対しても高収率・高立体選択性で E-デヒドロアミノ酸エステル **60**, **63** を与えた(94–99%, E : Z = 89 : 11~96 : 4)。しかしながら、N-Ac 体 **56** では選択性が中程度に低下した。さらに N-Bz 体 **57** では、ベンズアルデヒドとの反応の場合、予想に反し、得られたデヒドロアミノ酸エステル **62** は Z 体が主生成物となった(E : Z = 42 : 58)。このことから、 α -ジフェニルホスホノグリシネートとのオレフィン化反応は、カルバメート体では選択性が発現しやすい一方で、アシル体の場合、収率は良いものの選択性が低下することが分かった。

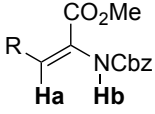
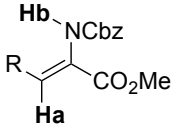
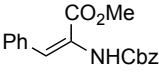
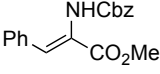
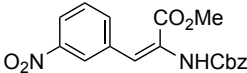
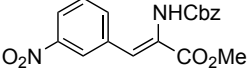
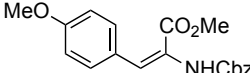
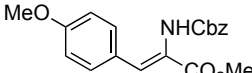
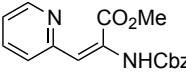
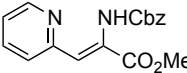
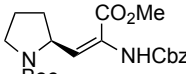
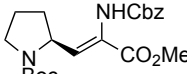
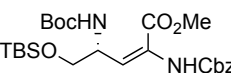
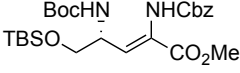
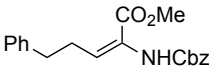
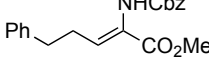
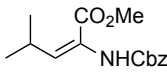
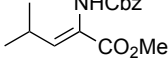


Scheme 2-4.

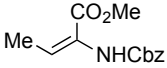
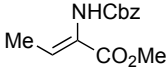
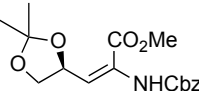
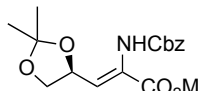
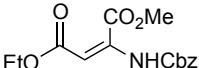
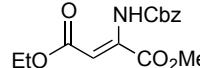
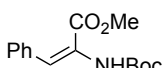
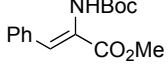
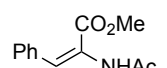
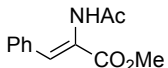
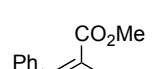
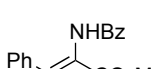
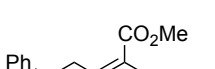
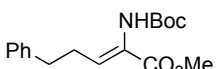
2-4 *E/Z* 幾何異性の決定

E-デヒドロアミノ酸エステル **48**, **60–65** の幾何異性は、それぞれの異性体の ^1H NMR の比較により決定した (Table 2-4)。 **48i**, **j**, **61–63** (entries 9, 10, and 13–15) は既知のデータ^{10, 11, 13, 14)}との比較で、 **48c**, **g**, **h**, **60** (entries 3, 7, 8 and 12) については、マイナー生成物と既知の *Z* 体のデータ^{7-9, 12)}が一致したので、主生成物が *E* 体であると決定した。また **48b**, **e**, **f** では α -ジメチルホスホノグリシネートを用いて別途 *Z* 体を合成し、立体化学を確かめた (entries 2, 5 and 6)。 **48d**, **k** は、アミドプロトンの分子内水素結合の有無により *E* 体・*Z* 体を区別した (entries 4 and 11)。また、得られた全てのデヒドロアミノ酸エステルにおいて、*E* 体のビニルプロトンは *Z* 体のそれよりも低磁場に観測された。その他にも、アミドプロトンについて、分子内水素結合がない場合は *E* 体の方が *Z* 体よりも低磁場に観測される傾向が見出された。これらの傾向は Mazukiewicz らによって報告されたデータ¹⁵⁾と一致している。 **64** と **65** については、これらの傾向を基に *E* 体・*Z* 体を区別した (entries 16 and 17)。

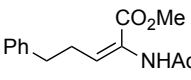
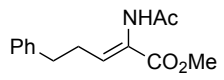
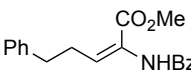
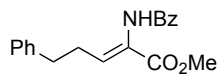
Table 2-4. Comparison of NMR data of *E*- and *Z*- α,β -dehydroamino acid esters

		 <i>E</i> -isomer	 <i>Z</i> -isomer				
entry	Structures of Dhaas	<i>E</i> -Ha (olefinic proton)	<i>Z</i> -Ha (δ : ppm) ^a	<i>E</i> -Hb (N-H proton)	<i>Z</i> -Hb (δ : ppm) ^a		
1	 <i>E</i>-48a	 <i>Z</i>-48a⁷	7.66	7.34 ^{b, 7}	6.97	6.43 ⁷	
2	 <i>E</i>-48b	 <i>Z</i>-48b	7.82	7.33-7.26 ^b	7.19	6.73	
3	 <i>E</i>-48c	 <i>Z</i>-48c⁸	7.52	7.32 ⁸	6.93	6.34 ⁸	
4	 <i>E</i>-48d	 <i>Z</i>-48d	7.38-7.31 ^b	6.28	7.00	11.3	
5	 <i>E</i>-48e	 <i>Z</i>-48e	6.75	5.98	6.84	8.56	
6	 <i>E</i>-48f	 <i>Z</i>-48f	6.80	6.24	6.96	8.06	
7	 <i>E</i>-48g	 <i>Z</i>-48g⁹	6.90-6.80 ^c	6.66 ⁹	6.90-6.80 ^c	6.08 ⁹	
8	 <i>E</i>-48h	 <i>Z</i>-48h⁹	6.73	6.47 ⁹	6.60	6.03 ⁹	

(Table continued)

entry	Structures of Dhaas		<i>E</i> -Ha (olefinic proton)	Z-Ha (δ : ppm) ^a	<i>E</i> -Hb (N-H proton)	Z-Hb (δ : ppm) ^a
9	 <i>E</i>-48i¹⁰	 <i>Z</i>-48i¹⁰	6.83 ¹⁰	6.75 ¹⁰	6.83 ¹⁰	6.20 ¹⁰
10	 <i>E</i>-48j¹¹	 <i>Z</i>-48j¹¹	7.02 ¹¹	6.45 ¹¹	6.92 ¹¹	6.67 ¹¹
11	 <i>E</i>-48k	 <i>Z</i>-48k	6.43	5.46	7.10	9.72
12	 <i>E</i>-60	 <i>Z</i>-60¹²	7.53	7.25 ¹²	6.71	6.16 ^d
13	 <i>E</i>-61¹³	 <i>Z</i>-61¹³	7.87 ¹³	7.63-7.21 ^{b, 13}	7.58 ¹³	7.12 ¹³
14	 <i>E</i>-62¹³	 <i>Z</i>-62¹³	8.05 ¹³	7.56-7.41 ^{b, 13}	8.39 ¹³	7.72 ^d
15	 <i>E</i>-63¹⁴	 <i>Z</i>-63¹⁴	6.76 ¹⁴	6.58 ¹⁴	6.58 ¹⁴	5.86 ¹⁴

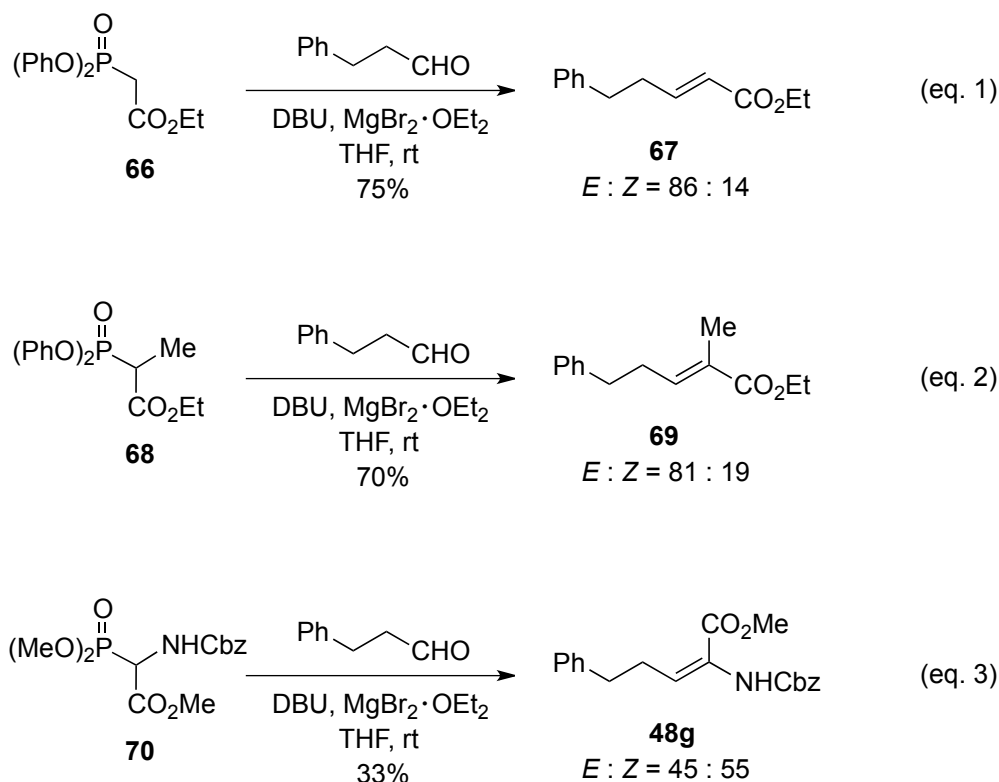
(Table continued)

entry	Structures of Dhaas		<i>E</i> -Ha (olefinic proton)	<i>Z</i> -Ha (δ : ppm) ^a	<i>E</i> -Hb (N-H proton)	<i>Z</i> -Hb (δ : ppm) ^a
16	 <i>E</i>-64	 <i>Z</i>-64	7.22-7.16 ^b	6.71	7.37	6.63
17	 <i>E</i>-65	 <i>Z</i>-65	7.51-7.40 ^b	6.80	8.17	7.32-7.19 ^b

^a Superscript number is reference number. ^b Olefin protons overlap into aromatic protons. ^c Ha and Hb are observed at the same position. ^d Hb of **Z-60** and **Z-62** has not been assigned in ref. 12 (for **Z-60**) and 13 (for **Z-62**). The chemical shift values are picked up from our NMR data (in CDCl₃ or C₆D₆, see experimental section).

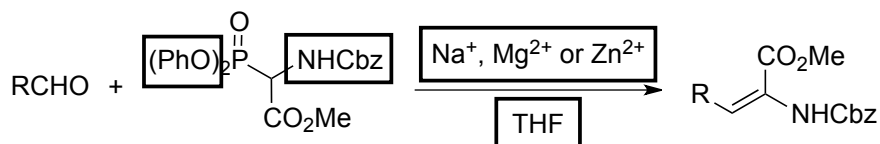
2-5 メカニズム研究

反応メカニズムの詳細を調べるため式 1-3 のオレフィン化反応を試みた(Scheme 2-5)。まず始めに、安藤試薬 **66**³⁾と 3-フェニルプロピオンアルデヒドとの反応により、試薬 **47** の-NHCbz 基が反応に及ぼす効果を調べた。その結果、 α,β -不飽和オレフィン **67** は熱力学的に安定な *E* 体が主生成物として得られた (式 1、*E* : *Z* = 86 : 14)。この結果から、HWE 試薬の α 位置換基の存在が立体選択性に影響を与えることが示唆された。そこで二つ目の反応では、 α 位置換基をアミド基からメチル基にした **68**¹⁶⁾とのオレフィン化反応を行った。すると結果は式 1 と同様に、安定な *E*-**69** を 81 : 19 の比で与えた(式 2)。以上の二つの結果から、 α -ジフェニルホスホノグリシネートによるオレフィン化反応において、 α 位のアミド置換基が *E*-選択性の発現に必要であることが明らかになった。最後に、リン酸部位がメチルエステルであるシュミット試薬 **70**¹⁷⁾を用い、DBU-MgBr₂·OEt₂ 条件でのオレフィン化を試みた。興味深いことに、**70** では *E*/*Z* 比約 1 : 1 でデヒドロアミノ酸エステル **48g** が得られ、不安定型を与える方にシフトした(式 3)。シュミット試薬に対する金属添加剤の効果を調べた例はこれまでにない。この結果は序章で述べた様に、Mg²⁺の存在がオキサホスフェタンの形成を加速した為だと考えられ、熱力学的安定型を与える本試薬でも金属添加剤が一定の効果を及ぼすことが分かった。



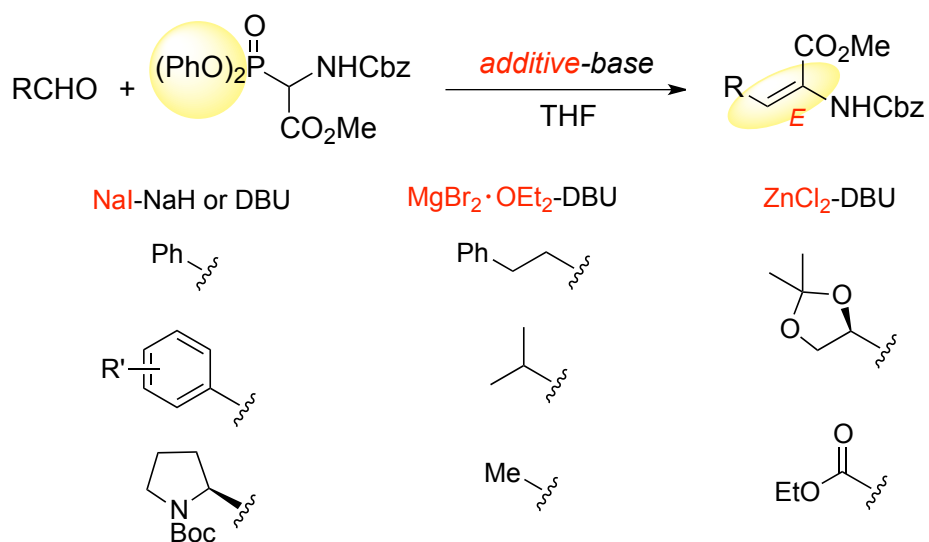
Scheme 2-5.

α 位置換基を水素やアルキル基にした HWE 試薬では、熱力学的安定型のオレフィンが主生成物として得られた。一方で安藤らは、**66** は DBU-NaI の条件、**68** は NaH を用いる条件にて、脂肪鎖アルデヒド($n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{CHO}$)との HWE 反応で *Z*-不飽和エステルを選択的に与えることを報告している。^{3,16} 先の結果は安藤らの結果と大きく異なることから、 Mg^{2+} はリン酸またはメチルエステル基のみならず、アミド基とも配位していることが推察された。しかしながら、アルデヒドの種類によって添加剤の効果に違いが見られることから、ヨウ化ナトリウムや塩化亜鉛を用いた場合は遷移状態が異なっていることが想定され、現在その詳細を調査中である。以上の様に、本反応条件での *E*-選択性の発現には、THF 溶媒、リン酸エステル部のフェノキシ基および α 位のアミド基、そして金属添加剤の四点が重要であることが明らかとなった (Scheme 2-6)。



Scheme 2-6.

以上のように、本章では α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた、新規な *E*-デヒドロアミノ酸エステル の立体選択的 合成法を見出した。本オレフィン化反応における *E*-選択性は、添加剤によって大きく変化し、なかでも三つの反応条件(NaI-NaH or DBU, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -DBU, ZnCl_2 -DBU)を使い分けることにより、様々なアルデヒドから *E*-デヒドロアミノ酸エステルを合成出来ることが分かった。また、本反応条件での *E*-選択性の発現には、THF 溶媒、リン酸エステル部のフェノキシ基、 α 位のアミド置換基、そして金属添加剤が重要であることが明らかとなった。



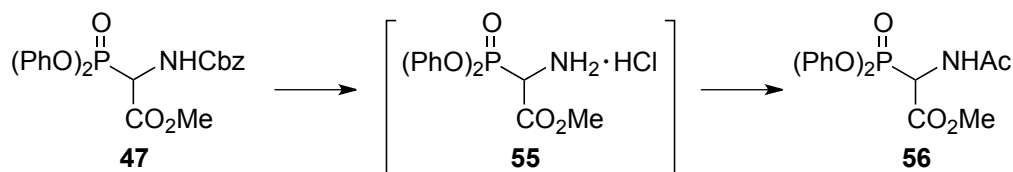
General Information:

All reagents and solvents were purchased from either Aldrich Chemical Company, Inc., Kanto Kagaku Co., Inc., Merck & Co., Inc., Nacalai Tesque Company, Ltd., Peptide Institute, Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd., or Wako Pure Chemical Industries, Ltd., and used without further purification unless otherwise indicated. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from phosphoric pentaoxide (P_2O_5). Methanol (MeOH) was distilled from magnesium turning and iodine. Dimethyl sulfoxide (DMSO) was dried with MS 4A, then fractionally distilled under reduced pressure. Tetrahydrofuran (THF), ethanol (EtOH), acetonitrile (MeCN), chloroform (CHCl_3), toluene, and dimethylformamide (DMF) of anhydrous grade were used.

Optical rotations were taken on a JASCO P-1030 polarimeter with a sodium lamp (D line). Melting points were determined with a Yanaco MP-21 melting point apparatus and were uncorrected. FTIR spectra were measured on a JASCO FT/IR-6200 infrared spectrophotometer. ^1H NMR spectra were recorded on an either Bruker AVANCE 300 (300 MHz), JEOL JNM-LA 400 (400 MHz), or Bruker AVANCE 600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts of ^1H NMR were reported in parts per million (ppm, δ) relative to CHCl_3 ($\delta = 7.26$) in CDCl_3 , $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ ($\delta = 7.16$) in C_6D_6 , or HDO ($\delta = 4.79$) in D_2O . ^{13}C NMR spectra were recorded on an either Bruker AVANCE 300 (75 MHz), JEOL JNM-LA 400 (100 MHz), Varian Unity Plus 500 (125 MHz), or Bruker AVANCE 600 (150 MHz) spectrometer. Chemical shifts of ^{13}C NMR were reported in ppm (δ) relative to CHCl_3 ($\delta = 77.0$) in CDCl_3 , CH_3OH ($\delta = 49.0$) in D_2O . Low resolution mass spectra (LRMS) and High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a JEOL JMS-AX500 for fast atom bombardment ionization (FAB) or chemical ionization (CI). All reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC), which was performed with precoated plates (silica gel 60 F-254, 0.25 mm thickness, manufactured by Merck). TLC visualization was accompanied using UV lamp (254 nm) or a charring solution (ethanoic phosphomolybdic acid, aqueous potassium permanganate and butanoic ninhydrin). Daisogel IR-60 1002W (40/63 mm) was used for flash column chromatography on silica gel. COSMOSIL[®] 140C₁₈-OPN was used for reversed-phase column chromatography.

Experimental Section for Chapter 2

Methyl 2-acetamido-2-(diphenoxyphosphoryl)acetate (**56**)



To a solution of **47**¹⁾ (2.00 g, 4.39 mmol) in EtOAc (44 mL) was added methanolic HCl (prepared from 15 mL of methanol and 2.4 mL of AcCl) and 10% Pd/C (200 mg, 10 wt%) at 0 °C. The mixture was stirred under hydrogen for 4 h at room temperature. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give amine hydrochloride salt **55** which was subjected to the next acylation without further purification. Acetic acid (0.25 mL, 4.39 mmol), DMAP (269 mg, 2.20 mmol), and EDCI (926 mg, 4.83 mmol) were subsequently added to a solution of the residue **55** in CH₂Cl₂/DMF (2 : 1, 44 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 17 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (45 mL), and extracted with EtOAc (45 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (130 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 1 : 2) to give **56** (931 mg, 60% over 2 steps) as a colorless sticky oil;

FTIR (neat) 3287, 3061, 2954, 1750, 1667, 1590, 1532, 1489, 1456, 1436, 1372, 1282, 1207, 1183, 1161, 1071, 1025, 1009 cm⁻¹;

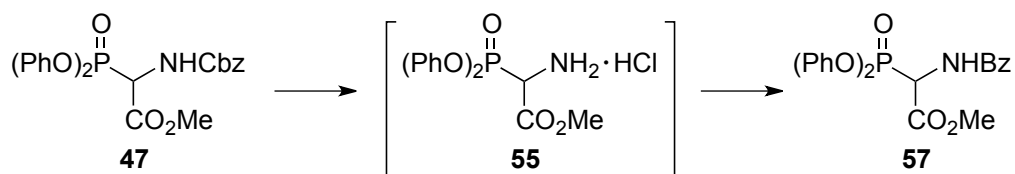
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 4 H), 7.21-7.15 (m, 6 H), 6.77 (brd, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 5.62 (dd, *J* = 23.3, 9.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (d, ²*J*_{CP} = 6.3 Hz), 166.6 (d, ³*J*_{CP} = 3.5 Hz), 150.3 (d, ²*J*_{CP} = 9.3 Hz), 150.2 (d, ²*J*_{CP} = 9.4 Hz), 129.9, 125.7, 120.41 (d, ³*J*_{CP} = 4.5 Hz), 120.35 (d, ³*J*_{CP} = 4.3 Hz), 53.4, 51.0 (d, ¹*J*_{CP} = 153.4 Hz), 22.7;

HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₁₉NO₆P *m/z* 364.0950 [M+H]⁺, found 364.0950.

Note: Some of ¹³C-NMR signals of the Ph groups of **56–59** are non-equivalent. The non-equivalency of the Ph group of -P=O(OPh)₂ was reported in the known phenyl phosphonates:

(PhO)₂P(=O)CH₂CO₂Et and (PhO)₂P(=O)CH(CH₂CO₂Et)CO₂Et.¹⁸⁾ ¹³C-NMR spectra of **56–59** are depicted in appendix.

Methyl 2-benzamido-2-(diphenoxyphosphoryl)acetate (57)

To a solution of **47**¹⁾ (1.30 g, 2.85 mmol) in EtOAc (29 mL) was added methanolic HCl (prepared from 9.5 mL of methanol and 1.5 mL of AcCl) and 10% Pd/C (130 mg, 10 wt%) at 0 °C. The mixture was stirred under hydrogen for 4 h at room temperature. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give amine hydrochloride salt **55** which was subjected to the next acylation without further purification. Benzoic acid (349 mg, 2.85 mmol), DMAP (174 mg, 1.43 mmol), and EDCI (602 mg, 3.14 mmol) were subsequently added to a solution of the residue **55** in CH₂Cl₂/DMF (2 : 1, 30 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 23 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (30 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (90 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 12 : 1 to 3 : 1) and recrystallized from hexane-EtOAc to give **57** (721 mg, 60% over 2 steps) as a white solid;

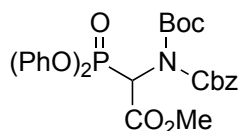
mp 96-97 °C

FTIR (neat) 3290, 3062, 2954, 1742, 1660, 1590, 1530, 1488, 1456, 1437, 1313, 1267, 1204, 1183, 1161, 1071, 1025, 1009 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.73 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.28-7.11 (m, 9H), 5.88 (dd, *J*=23.1, 9.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (d, ²*J*_{CP} = 6.1 Hz), 166.1 (d, ³*J*_{CP} = 4.6 Hz), 149.93 (d, ²*J*_{CP} = 9.4 Hz), 149.86 (d, ²*J*_{CP} = 9.4 Hz), 132.6, 131.6, 129.46, 129.40, 128.0, 127.3, 125.23, 125.15, 120.1 (d, ³*J*_{CP} = 4.5 Hz), 120.0 (d, ³*J*_{CP} = 4.5 Hz), 53.0, 50.9 (d, ¹*J*_{CP} = 157.0 Hz);

HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₁₉NO₆P *m/z* 426.1106 [M+H]⁺, found 426.1112.

***N*-Boc-*N*-Cbz-α-(diphenylphosphono)glycine methyl ester (59)**

To a solution **47**¹⁾ (126 mg, 278 μmol) in CH₂Cl₂ (2.8 mL) was added Boc₂O (96 μL, 416 μmol) and DMAP (17.0 mg, 139 μmol) at 0 °C under argon, the mixture was stirred for 1 h at room

temperature. The solution was quenched with sat. NH_4Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 8 : 1 to 6 : 1) to give **59** (118 mg, 76%) as a colorless sticky oil;

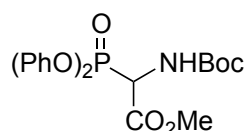
FTIR (neat) 3489, 3011, 1744, 1591, 1490, 1456, 1437, 1396, 1370, 1353, 1281, 1214, 1184, 1146, 1109, 1025, 1008 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.25 (m, 9 H), 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 6 H), 5.98 (d, $J = 26.7$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 5.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.3$ Hz), 153.16, 153.14, 150.7, 150.5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9.7$ Hz), 150.4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9.0$ Hz), 134.9, 129.8, 129.6, 128.5, 125.35, 125.28, 120.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.5$ Hz), 120.5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.5$ Hz), 85.1, 69.5, 57.2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 167.2$ Hz), 53.1, 27.8;

HRMS (CI) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_9\text{P}$ m/z 556.1736 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 556.1736.

Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(diphenoxyphosphoryl)acetate (**58**)



To a solution of **59** (449 mg, 809 μmol) in MeOH (4.0 mL) was added 10% Pd/C (44.9 mg, 10 wt%), the mixture was stirred under hydrogen for 2.5 h at room temperature. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 3 : 1) to give **58** (332 mg, 97%) as a colorless sticky oil;

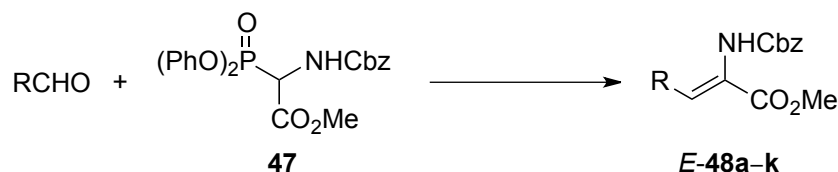
FTIR (neat) 3288, 2979, 1751, 1720, 1591, 1491, 1456, 1437, 1367, 1311, 1288, 1209, 1184, 1161, 1026, 1009 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 4 H), 7.21-7.18 (m, 6 H), 5.55 (brd, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 5.24 (dd, $J = 23.6, 9.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4.3$ Hz), 154.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8.8$ Hz), 150.11 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9.4$ Hz), 150.06 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9.2$ Hz), 129.9, 125.6, 120.40 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz), 120.35 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.2$ Hz), 81.2, 53.4, 52.5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 153.3$ Hz), 28.2;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P}$ m/z 422.1368 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 422.1376.

General Procedure for Preparation of *E*-Dehydroamino Acid Esters



1. NaH/NaI condition

To a solution of **47** (50.1 mg, 0.11 mmol) and NaI (16.5 mg, 0.11 mmol) in THF (1 mL) was added NaH (4.8 mg, 0.12 mmol, 60% suspension in mineral oil) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and cooled to -78 °C. Aldehyde (0.1 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture. The mixture was stirred for 5 min at -78 °C, gradually warmed to 0 °C for 3 h, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding dehydroamino acid derivatives.

2. DBU/NaI condition

To a solution of **47** (50.1 mg, 0.11 mmol) and NaI (19.5 mg, 0.13 mmol) in THF (1.3 mL) was added DBU (17.9 μL, 0.12 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and cooled to -78 °C. Aldehyde (0.1 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture. The mixture was gradually warmed to 0 °C with stirring for 3 h, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding dehydroamino acid derivatives.

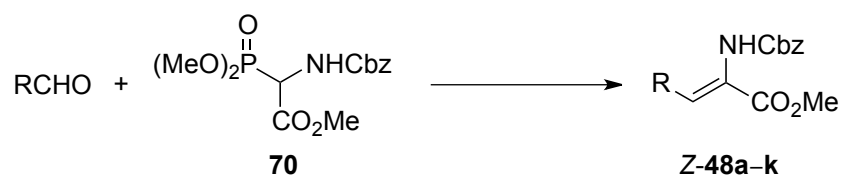
3. DBU/MgBr₂·OEt₂ condition

To a solution of **47** (50.1 mg, 0.11 mmol) and MgBr₂·OEt₂ (25.8 mg, 0.1 mmol) in THF (1 mL) was added DBU (14.9 μL, 0.1 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Aldehyde (0.1 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture. The mixture was stirred for 17 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding dehydroamino acid derivatives.

4. DBU/ZnCl₂ condition

To a solution of **47** (50.1 mg, 0.11 mmol) and ZnCl₂ (200 μ L in 1.0 M solution of Et₂O, 0.2 mmol) in THF (1 mL) was added DBU (14.9 μ L, 0.1 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Aldehyde (0.1 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture. The mixture was stirred for 16 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give the corresponding dehydroamino acid derivatives.

5. Syntheses of Z-2b, Z-2e, and Z-2f using Schmidt reagent **70**

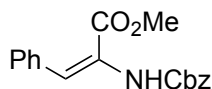


To a solution of **70**¹⁷⁾ (0.3 mmol) in THF (0.5 mL) was added TMG (0.3 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 10 min at room temperature and stirred for 5 min at -78 °C. A solution of aldehyde (*m*-nitrobenzaldehyde for **Z-48b**, *N*-Boc-prolinal **49** for **Z-48e**, or *N*-Boc-*O*-TBS-serinal **50** for **Z-48f**) (0.1 mmol) in THF (0.5 mL) was added to the mixture. The mixture was stirred for 5 min at -78 °C, warmed to room temperature with stirring for 3h, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to give novel **Z-48b**, **Z-48e**, and **Z-48f** in a highly stereoselective manner. These analytical data were identical with those of *Z*-isomers obtained as a minor product from the HWE olefination reactions with **47**.

Analytical Data of New Dhaas

Spectroscopic data of **Z-48a**,⁷⁾ **Z-48c**,⁸⁾ **Z-48g**,⁹⁾ **Z-48h**,⁹⁾ **E-48i**,¹⁰⁾ **Z-48i**,¹⁰⁾ **E-48j**,¹¹⁾ **Z-48j**,¹¹⁾ **Z-60**,¹²⁾ **61**,¹³⁾ **62**,¹³⁾ **63**,¹⁴⁾ **67**,¹⁹⁾ and **69**,^{20, 21)} were identical to those of reported data. Spectroscopic data of other new *E*- or *Z*-**48** were reported in this section.

(*E*)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenylacrylate (**E-48a**)



Colorless oil;

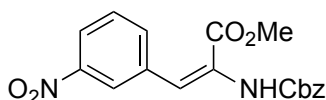
FTIR (neat) 3317, 3030, 2952, 1728, 1639, 1520, 1439, 1381, 1225, 1055 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (brs, 1 H), 7.41-6.99 (m, 10 H), 6.97 (brs, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 153.5, 135.9, 135.4, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 125.7, 124.6, 67.3, 52.3;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ m/z 311.1158 $[\text{M}^+]$, found 311.1155.

(E)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(3-nitrophenyl)acrylate (E-48b)



Pale yellow oil;

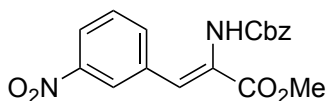
FTIR (neat) 3330, 3068, 3033, 2954, 1727, 1705, 1639, 1525, 1439, 1350, 1221, 1049 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.10 (m, 2 H), 7.82 (brs, 1 H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.19 (brs, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.64 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 153.3, 147.9, 137.5, 135.6, 134.9, 128.72, 128.70, 128.6, 128.4, 127.3, 123.8, 122.1, 120.9, 67.5, 52.7;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 357.1086 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 357.1087.

(Z)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(3-nitrophenyl)acrylate (Z-48b)



White solid, recrystallized from EtOAc-hexane;

mp 112 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

FTIR (neat) 3259, 3074, 2951, 1720, 1693, 1523, 1504, 1439, 1352, 1308, 1281, 1255, 1236, 1213, 1144, 1063 cm^{-1} ;

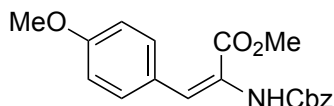
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.1, 7.8 Hz, 1 H), 7.34-7.29 (m, 6 H), 6.74 (brs, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 152.9, 148.2, 135.9, 135.5, 134.9, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 127.2, 125.8, 124.0, 123.5, 67.9, 53.0;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 357.1086 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 357.1086;

Anal. calcd for C₁₈H₁₆N₂O₆: C, 60.67; H, 4.53; N, 7.86. found: C, 60.66; H, 4.48; N, 7.79.

(E)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate (E-48c)



Colorless oil;

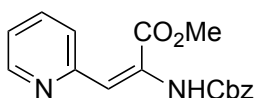
FTIR (neat) 3325, 3032, 2952, 2839, 1726, 1606, 1510, 1439, 1369, 1304, 1248, 1228, 1178, 1053 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (brs, 1 H), 7.39-7.32 (m, 5 H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.93 (brs, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.0, 159.3, 153.7, 136.0, 130.5, 128.7, 128.44, 128.35, 127.4, 125.6, 124.3, 113.4, 67.3, 55.3, 52.3;

HRMS (FAB) calcd for C₁₉H₁₉NO₅ *m/z* 341.1263 [M+H]⁺, found 341.1261.

(E)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(pyridin-2-yl)acrylate (E-48d)



Pale yellow oil;

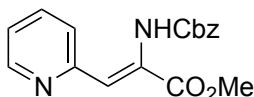
FTIR (neat) 3307, 3033, 2951, 1730, 1639, 1527, 1471, 1437, 1387, 1221, 1057 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.38-7.31 (m, 6 H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1 H), 7.00 (brs, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 154.2, 153.1, 149.0, 136.0, 135.7, 129.8, 128.7, 128.5, 128.4, 123.6, 121.8, 118.5, 67.5, 52.5;

HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₁₆N₂O₄ *m/z* 313.1188 [M+H]⁺, found 313.1185.

(Z)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(pyridin-2-yl)acrylate (Z-48d)



Pale yellow oil;

FTIR (neat) 3030, 2954, 1732, 1643, 1487, 1311, 1282, 1219, 1149, 1061 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.26 (brs, 1 H), 8.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 7.68 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.42-7.31 (m, 5 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.83 (s, 3

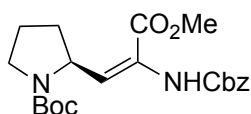
H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 155.0, 153.8, 148.5, 136.9, 136.0, 134.1, 128.6, 128.5, 128.4, 125.2, 122.0, 113.1, 67.7, 52.7;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z 313.1188 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 313.1193.

(*S,E*)-*tert*-Butyl

2-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate
(*E*-48e)



As a mixture of rotamers (4 : 3), white amorphous solid. *E/Z* isomer was separated using PLC (silica gel 60 F-254, 0.5 mm thickness, manufactured by Merck).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9.6 (c 0.92, CHCl_3)

FTIR (neat) 3346, 2978, 2879, 1730, 1697, 1518, 1398, 1367, 1221, 1165, 1045 cm^{-1} ;

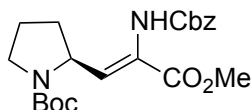
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5 H), 6.84 (brs, 1 H), 5.17-5.12 (m, 3 H), 3.81 (s, 12/7 H), 3.79 (s, 9/7 H), 2.23 (m, 1 H), 1.92-1.70 (m, 3 H), 1.42 (s, 27/7 H), 1.35 (s, 36/7 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.9, 154.5, 153.4, 136.1, 129.9, 128.7, 128.4, 128.3, 123.6, 123.5, 79.3, 67.9, 67.0, 55.7, 55.3, 52.6, 46.9, 46.4, 33.6, 28.4, 24.5, 23.9;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ m/z 405.2025 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 405.2041.

(*S,Z*)-*tert*-Butyl

2-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate
(*Z*-48e)



Colorless oil;

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ +171 (c 1.6, CHCl_3);

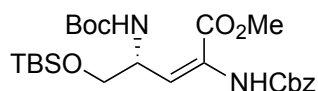
FTIR (neat) 3309, 2978, 2881, 1728, 1674, 1498, 1402, 1367, 1329, 1225, 1169, 1057 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (brs, 1 H), 7.37-7.31 (m, 5 H), 5.97 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.20-5.14 (m, 2 H), 4.52 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.43-3.27 (m, 2 H), 2.06-1.80 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 155.2, 154.6, 136.4, 130.3, 129.5, 128.5, 128.3, 128.1, 80.2, 67.1,

HRMS (FAB) calcd for $C_{21}H_{28}N_2O_6$ m/z 405.2025 $[M+H]^+$, found 405.2029.

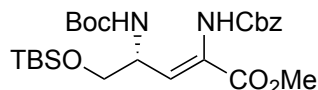
2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-enoate (*E*-48f)


$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 12.8 \text{ (} c \text{ 1.58, CHCl}_3 \text{)}$$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 5 H), 6.96 (brs, 1 H), 6.81 (brd, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 5.15-5.12 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78-3.74 (dd, *J* = 10.1, 3.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 0.9 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H);

HRMS (FAB) calcd for C₂₅H₄₀N₂O₇Si *m/z* 509.2683 [M+H]⁺, found 509.2683.

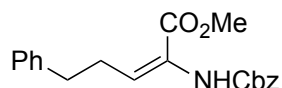
2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-2-enoate (Z-48f**)**


$$[\alpha]_D^{22} +57.9 (c\ 1.5, \text{CHCl}_3)$$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (brs, 1 H), 7.37-7.27 (m, 5 H), 6.24 (brd, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.20-5.10 (m, 3 H), 4.36 (m, 1 H), 3.80-3.64 (m, 5 H), 1.42 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H);

HRMS (FAB) calcd for C₂₅H₄₀N₂O₇Si *m/z* 509.2683 [M+H]⁺, found 509.2682.

(E)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-phenylpent-2-enoate (E-48g)



Colorless oil;

FTIR (neat) 3408, 3028, 2952, 1730, 1709, 1645, 1520, 1454, 1439, 1360, 1223, 1045 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.21 (m, 10 H), 6.90-6.80 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.91-2.84 (m, 2 H), 2.80-2.76 (m, 2 H);

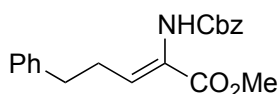
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 153.8, 141.5, 136.1, 130.1, 128.7, 128.5, 128.43, 128.37, 128.30, 126.1, 125.0, 67.0, 52.4, 35.9, 30.3;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ m/z 340.1549 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 340.1551.

The *E/Z* ratio of *E*-48g/*Z*-48g was determined by ^1H NMR using C_6D_6 .

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.20-7.02 (m, 11 H), 6.72 (brs, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 2.81 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H).

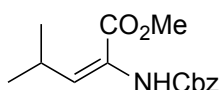
(Z)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-phenylpent-2-enoate (Z-48g)⁹⁾



The *E/Z* ratio of *E*-48g/*Z*-48g was determined by ^1H NMR using C_6D_6 .

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.15-6.97 (m, 10 H), 6.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.90 (brs, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.52-2.48 (m, 2 H), 2.43-2.38 (m, 2 H).

(E)-Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methylpent-2-enoate (E-48h)



Colorless oil;

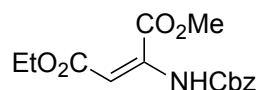
FTIR (neat) 3336, 2967, 1736, 1708, 1649, 1518, 1439, 1362, 1333, 1250, 1047 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5 H), 6.73 (brs, 1 H), 6.60 (brd, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.34 (dq, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 1 H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.6, 153.9, 138.4, 136.2, 128.7, 128.4, 128.3, 122.9, 70.0, 52.4, 27.5, 23.1;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ m/z 278.1392 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 278.1392.

4-Ethyl 1-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)maleate (*E*-48k)



Colorless oil;

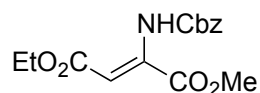
FTIR (neat) 3299, 3035, 2980, 2953, 1744, 1627, 1534, 1438, 1382, 1345, 1306, 1209, 1150, 1035 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 7.10 (brs, 1 H), 6.43 (brs, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 163.7, 152.1, 137.4, 135.0, 128.6, 128.4, 105.8, 67.9, 60.8, 53.2, 14.1;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ m/z 308.1129 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 308.1135.

4-Ethyl 1-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)fumarate (*Z*-48k)



Colorless oil;

FTIR (neat) 3298, 2927, 2854, 1743, 1685, 1634, 1483, 1399, 1365, 1282, 1203, 1186, 1147, 1066, 1030 cm^{-1} ;

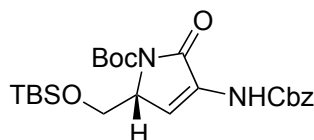
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (brs, 1 H), 7.39-7.33 (m, 5 H), 5.46 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 164.0, 152.3, 144.0, 135.0, 128.6, 128.5, 128.4, 100.7, 68.2, 60.8, 53.0, 14.1;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ m/z 308.1129 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 308.1134.

(*R*)-*tert*-Butyl

3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (52)



Colorless oil;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +49.3$ (c 3.4, CHCl_3)

FTIR (neat) 3408, 3305, 2954, 2931, 2887, 2858, 1782, 1728, 1668, 1529, 1471, 1367, 1309, 1255,

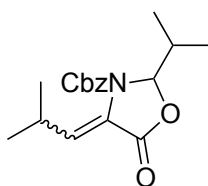
1213, 1157, 1115 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 7.03 (brs, 1 H), 6.94 (brs, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 4.09 (dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J = 9.5, 6.4$ Hz, 1 H), 1.56 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 153.0, 149.1, 135.5, 129.8, 128.6, 128.5, 128.1, 120.9, 83.5, 67.5, 62.5, 60.7, 28.1, 25.7, 18.1, -5.46, -5.50;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ m/z 477.2421 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 477.2427.

Benzyl 2-isopropyl-4-(2-methylpropylidene)-5-oxooxazolidine-3-carboxylate (53)



Colorless oil:

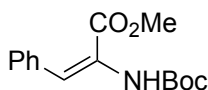
FTIR (neat) 2968, 1786, 1724, 1658, 1468, 1410, 1367, 1346, 1290, 1255, 1224, 1119, 1101 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.33 (m, 5 H), 6.49 (brs, 1 H), 5.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 5.26 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 3.81-3.70 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.06-1.02 (m, 9 H), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7, 135.3, 134.6, 128.8, 128.7, 128.3, 120.7, 91.2, 68.1, 33.0, 25.0, 23.2, 23.1, 17.5, 13.5;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ m/z 318.1705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 318.1703.

(E)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylacrylate (E-60)



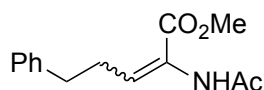
Colorless oil;

FTIR (neat) 3330, 2979, 1711, 1637, 1512, 1491, 1437, 1242, 1157, 1057, 1025 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (brs, 1 H), 7.50-7.21 (m, 5 H), 6.71 (brs, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.3, 152.9, 135.6, 128.7, 127.9, 127.7, 127.4, 126.3, 123.4, 81.0, 52.2, 28.3;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ m/z 277.1314 $[\text{M}^+]$, found 277.1315, and $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ m/z 278.1392 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 278.1379.

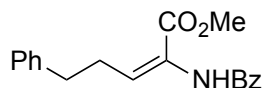
Methyl 2-acetamido-5-phenylpent-2-enoate (64)

As a mixture of *E*- and *Z*-isomer (67 : 33), colorless oil;

The mixture was not separable on silica gel chromatography.

Z-isomer : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.26 (m, 2 H), 7.22-7.18 (m, 3 H), 6.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.63 (brs, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.48 (td, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H);

E-isomer : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (brs, 1 H), 7.32-7.26 (m, 2 H), 7.22-7.16 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 2.91-2.81 (m, 2 H), 2.80-2.74 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H).

(*E*)-Methyl 2-benzamido-5-phenylpent-2-enoate (*E*-65)

Colorless needle;

mp 95-97 °C

FTIR (neat) 3297, 3061, 3027, 2950, 2925, 2855, 1726, 1653, 1520, 1487, 1436, 1368, 1277, 1200, 1112 cm^{-1} ;

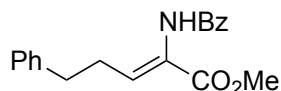
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (brs, 1 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.54-7.40 (m, 4 H), 7.31-7.15 (m, 5 H), 3.83 (s, 3 H), 2.97-2.89 (m, 2 H), 2.83-2.78 (m, 2 H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 165.0, 141.4, 134.7, 131.82, 131.75, 128.7, 128.4, 128.3, 126.8, 126.0, 125.3, 52.5, 35.8, 30.5;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ m/z 310.1443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 310.1446.

The *E/Z* ratio of *E*-65/*Z*-65 was determined by ^1H NMR using C_6D_6 .

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.05 (brs, 1 H), 7.72-7.67 (m, 3 H), 7.14-7.07 (m, 4 H), 7.02-6.91 (m, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 2.82 (q, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 2.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H).

(*Z*)-Methyl 2-benzamido-5-phenylpent-2-enoate (*Z*-65)

White solid;

mp 84-85 °C;

FTIR (neat) 3296, 3062, 3027, 2951, 2925, 2854, 1725, 1652, 1512, 1483, 1437, 1268, 1196, 1143, 1063 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.77 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.32-7.27 (m, 3 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 6.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 165.0, 141.0, 136.7, 133.7, 132.0, 128.6, 128.42, 128.41, 127.3, 126.1, 125.4, 52.4, 34.2, 30.9;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ m/z 310.1443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 310.1442.

The *E/Z* ratio of *E*-**65**/*Z*-**65** was determined by ^1H NMR using C_6D_6 .

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.61-7.58 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 7.07-6.87 (m, 8 H), 6.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.57-2.52 (m, 2 H), 2.49-2.42 (m, 2 H).

References for Chapter 2

- 1) Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4664–4667.
- 2) Pihko, P. M.; Salo, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4361–4364.
- 3) Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4745–4749.
- 4) (a) Sano, S.; Yokoyama, K.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 706–709. (b) 佐野茂樹、薬学雑誌、**2000**, *120*, 432–444.
- 5) Azuma, H.; Okano, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 152–161.
- 6) 濱田まこと、大阪市立大学博士論文、**2010**.
- 7) Stohlmeyer, M.; Tanaka, H.; Wandless, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100–6101.
- 8) Shin, C.-G.; Yonezawa, Y.; Obara, T.; Nishino, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 885–891.
- 9) Alexander, P.; Marsden, S. P.; Muñoz Subtil, D. M.; Reader, J. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5433–5436.
- 10) Sai, H.; Ogiku, T.; Ohmizu, H. *Synthesis* **2003**, 201–204.
- 11) Shin, C.-G.; Nakamura, Y.; Yamada, Y.; Yonezawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3151–3160.
- 12) Rich, D. H.; Tam, J. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3815–3820.
- 13) Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, A.; Grymel, M.; Kuźnik, N. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 807–815.
- 14) Kometani, M.; Ihara, K.; Kimura, R.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 364–380.
- 15) Mazurkiewicz, R.; Kuźnik, A.; Grymel, M.; Kuźnik, N. *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 36–40.
- 16) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411–8416.
- 17) Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis* **1984**, 53–60.
- 18) Olpp, T.; Brückner, R. *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- 19) Sugawara, Y.; Yamada, W.; Yoshida, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12902–12903.
- 20) Leung, P. S.-W.; Teng, Y.; Toy, P. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996–4999.
- 21) Daub, G. W.; Edward, J. P.; Okada, C. R.; Allen, J. W.; Maxey, C. T.; Wells, M. S.; Goldstein, A. S.; Dibley, M. J.; Wang, C. J.; Ostercamp, D. P.; Chung, S.; Cunningham, P. S.; Berliner, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1976–1985.

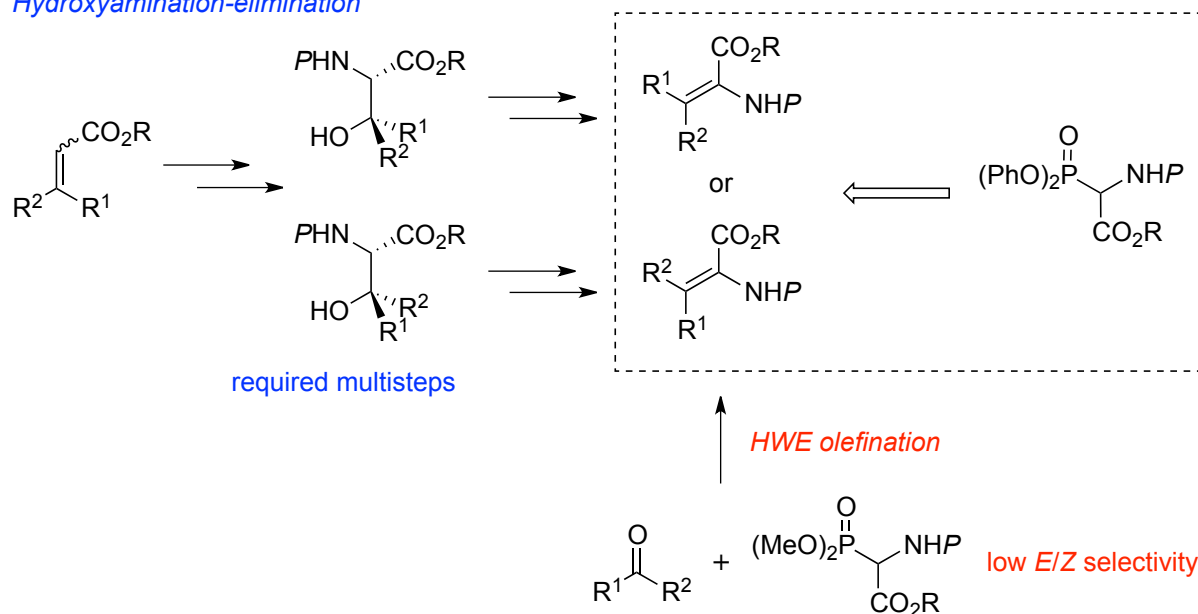
第三章 ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成

第二章にて、添加剤の使い分けによる *E*-選択的なモノ置換デヒドロアミノ酸エステルの合成法を確立した。本章では *E/Z* 両幾何異性体の作り分けを含めた、*E*-モノ置換体を用いた β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成について述べる。

3-1 研究背景

デヒドロアミノ酸の中でも、 β 位に置換基を二つ有する β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸は、その合成例が特に少ない。なかでもエチル基、メチル基を置換基に持つデヒドロイソロイシン (AlIe)は phomopsin 類などの天然由来のペプチドにしばしば見られるフラグメントながら、側鎖置換基同士の大きさの差が小さいこともあり立体選択的な合成法は数が乏しい。よって天然物の全合成や構造活性相関研究の観点から、 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸の立体選択的合成法の確立は重要な課題となっている。本研究を開始した時点では、 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸、特にデヒドロイソロイシンの立体選択的な合成には、 α,β -不飽和エステルに対する酸化を経て得られる β -ヒドロキシイソロイシン誘導体からの脱水反応¹⁾、またはケトンとシュミット試薬との HWE 反応²⁾が用いられてきたが、それぞれ工程数の増加または中程度の立体選択性という問題点を抱えていた(第一章参照)。第二章で述べた、 α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的なモノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法は種々のアルデヒドに対して高い収率・立体選択性を示した。これを受け、 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの合成に本試薬を用いることで、モノ置換体と同様に立体選択的な合成が可能ではないかと考えた (Scheme 3-1)。

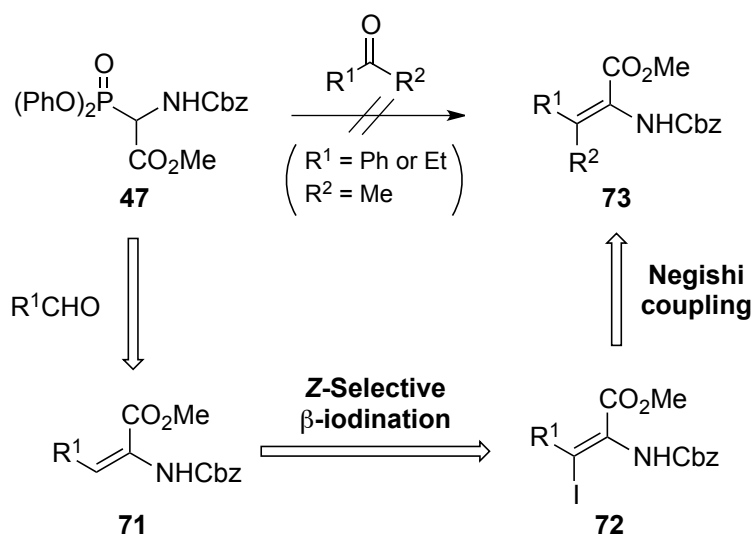
Hydroxyamination-elimination



Scheme 3-1.

3-2 合成計画

簡便でかつ基質一般性の高いジ置換デヒドロアミノ酸エステルの合成を目的とし、まず α -ジフェニルホスホノグリシネート **47** とケトンとのオレフィン化による直截的な合成を試みた。しかしながらこの場合、金属添加剤の有無に関わらず反応は全く進行しなかった。安藤試薬(ジアリールホスホノ酢酸エステル)や Still 試薬(ビス(トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸エステル)の場合でもケトンとの反応は、選択性を伴わなかったり、 E - α,β -不飽和エステルが選択的に得られたりしている。^{3,4)}これらは、アルデヒドに比べてケトンへの求核攻撃が起こりにくいことがその要因として考えられ、本反応もその為に進行しなかったと推定される。反応温度を昇温させればオレフィン化の進行は可能であると思われるが、高い反応エネルギーを与えることによる立体選択性の低下が懸念された。そこで、(1)アルデヒドとのオレフィン化にて得られる E -モノ置換体 **71** に対し、 Z -選択的な β -ヨウ素化反応による β -ヨウ素体 **72** への変換、(2)**72** からの根岸カップリングによる β 位置換基の導入の二段階を経てジ置換デヒドロアミノ酸エステル **73** へと導く計画を立てた(Scheme 3-2)。

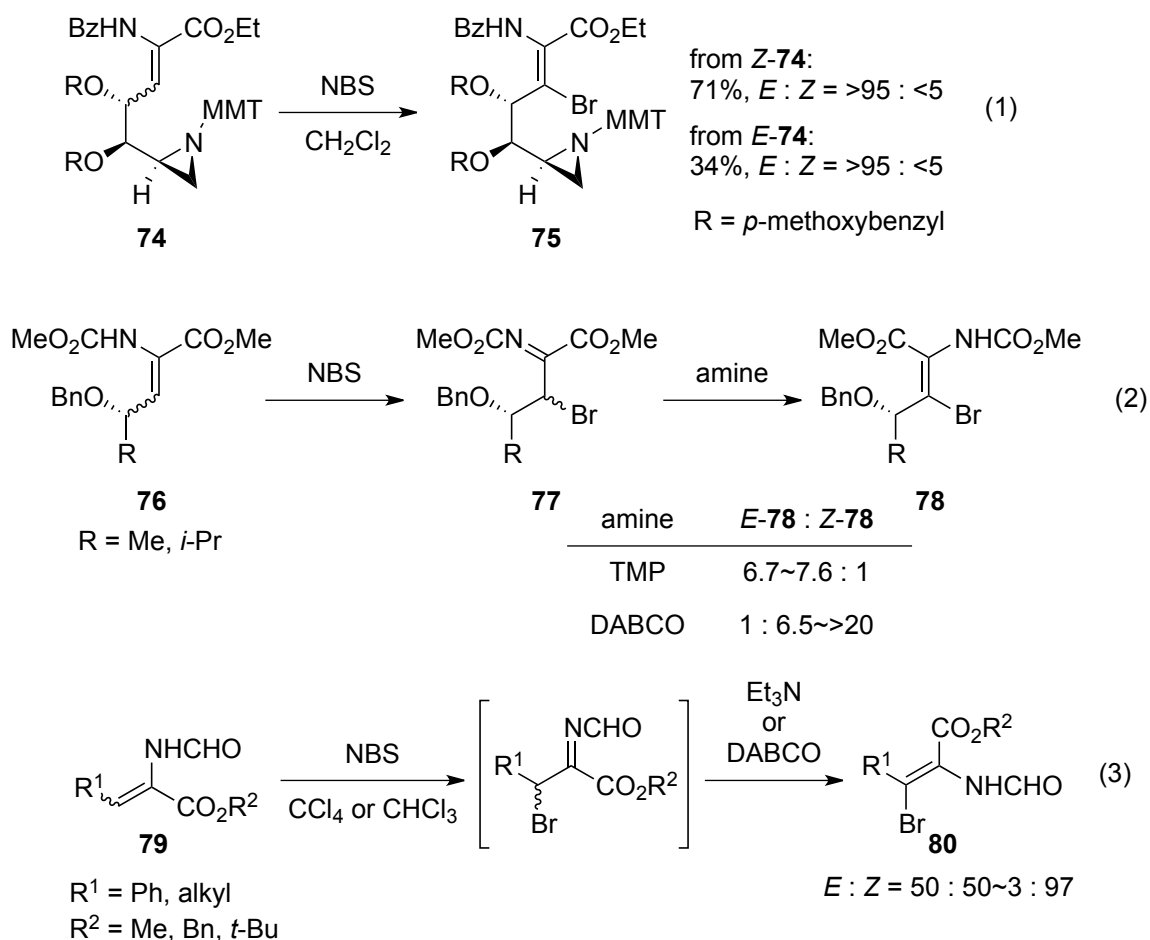


Scheme 3-2.

3-3 デヒドロイソロイシン誘導体の立体選択的合成

モノ置換デヒドロアミノ酸エステルに対するβ-ハロゲン化

3-2 で述べたジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の鍵は、一段階目のβ-ヨウ素化の立体選択性にある。モノ置換デヒドロアミノ酸エステルに対するβ-ハロゲン化はこれまでにいくつか報告されている。^{5, 6)}中でもβ-ブロモ化は最も報告数が多く、例えば Armstrong らはアジリジンを有するデヒドロアミノ酸エステル **74** に対し、NBS を作用させると *E*-選択的にβ-ブロモ化が進行することを報告している(Scheme 3-3、式 1)。^{5e)}一方で Coleman と Carpenter は **76** と NBS を反応させてイミン **77** とした後にアミンを加えることで、β-ブロモ化を進行させている。この時、アミンに TMP を用いれば速度論生成物である *E*-**78** が、DABCO を用いれば熱力学的安定生成物である *Z*-**78** が主生成物で得られることを述べている(式 2)。^{5d)}また、DABCO を用いた場合に、生成物のブロモ体は *E*-**78** から *Z*-**78** への異性化が進行することが観測されている。そして *N*-ホルミルデヒドロアミノ酸エステル **79** に対するブロモ化は、アミンに Et₃N よりも DABCO を用いた場合や、β位置換基やエステル基が嵩高くなると、*Z*-選択性が向上することが Nunami らによって見出された(式 3)。^{5c)}なお、Coleman と Carpenter の報告、そして Nunami らの報告のどちらも、原料であるモノ置換デヒドロアミノ酸エステルの幾何異性について、*E* 体と *Z* 体のどちらを用いても生成物のブロモ体の収率や *E/Z*-選択性に違いは見られなかった。



Scheme 3-3.

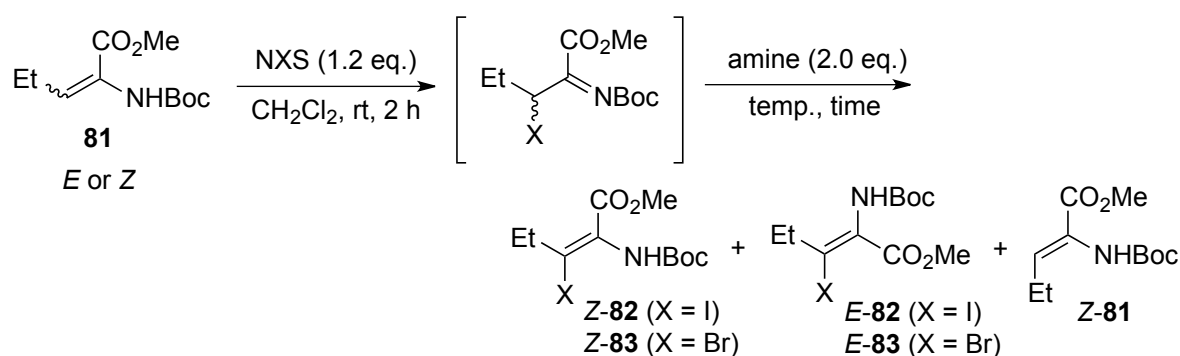
以上のようにデヒドロアミノ酸エステルβ-ヨウ素化は、過去のブロモ化の例から、原料の幾何異性に関わらず、生成物は*Z*体が得られると予想される。一方で著者の知る限り、ヨウ素化反応において、幾何異性による反応性や立体選択性への影響について調べた例はない。さらに、上記の前例はいずれもデヒドロアミノ酸エステルの側鎖に不斉点を有する、あるいは窒素保護基がホルミル基である特異な基質を用いており、ヨウ素化反応でも同様の結果を与えるかについては疑問が残る。そこでまずはβ-ヨウ素化反応の条件検討を行うこととした。

Z-選択的β-ヨウ素化反応の検討

反応条件の検討にあたり、基質として Boc 保護体 **81** を用いた (Table 3-1)。ヨウ素源には NIS を選択した。まず Et₃N を用い、*E*/*Z* 両幾何異性体に対して反応をそれぞれ試みたところ、両者共に*Z*体のβ-ヨウ素体 **82** を主生成物として与えた (entries 1 and 2)。しかし興味深いことに、*Z*-**81** に比べ、*E*-**81** からの方が望みの *Z*-**82** を収率よく得られることが分かった (*Z* : 49%, *E* : 60%)。しかしいずれの場合も、副生成物として幾何異性体の *E*-**82** やモノ置換体 *Z*-**81** が得ら

れた。そこで先のブロモ化の前例を参考に、塩基として DABCO を用い(entry 3)、さらに *E*-**82** から *Z*-**82** へ異性化を進行させるために反応時間を延長したところ(entry 4)、*Z* 体の収率の向上が見られた。本反応を TLC で反応を追跡していくと、一段階目でイミンが生成していること、さらに DABCO を加えた直後では **82** は *E* 体と *Z* 体それぞれが約 1 : 1 の割合で生成しているのが、反応時間の延長に伴い *Z* 体へ収束していることが観察され、DABCO による異性化反応が確認できた。0 °C 中では異性化の進行が遅かったため、反応温度を室温に昇温させることで 77% 収率にて *Z*-**82** が得られ、さらに副生成物の生成を抑えることが出来た(entry 5)。同様の条件にてブロモ化を行ったところ、異性化は進行しきらず、*E*-**83** が少量得られる結果となった(entry 6)。⁷⁾以上の結果より、デヒドロアミノ酸に対するヨウ素化反応は、*Z* 体と *E* 体のどちらの幾何異性体を用いた場合も同じ *Z*- β -ヨウ素体が生成するものの、*E* 体を用いた場合に望みの生成物が収率良く得られることから、本反応には *E* 体の方が適していることが明らかとなった。

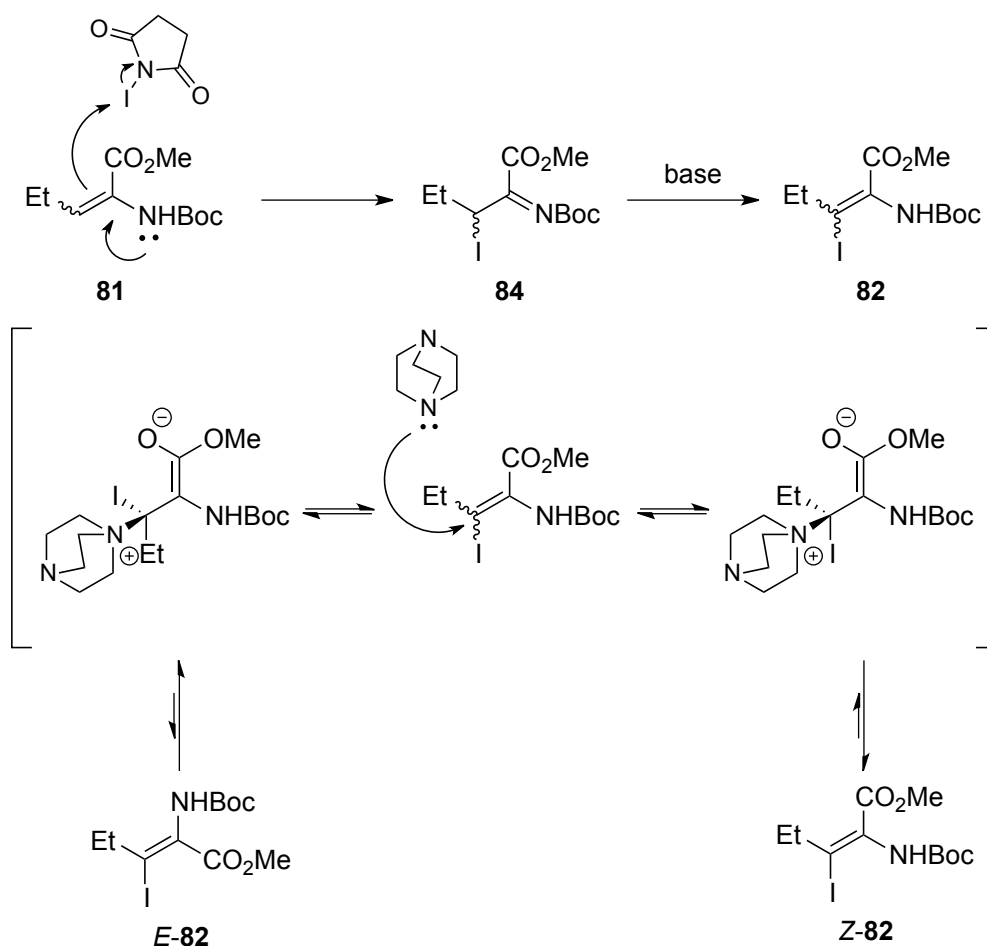
Table 3-1. Stereoselective synthesis of *Z*-halo- α,β -dehydroamino acid **82** and **83**.



entry	81 <i>E</i> or <i>Z</i>	X	amine	temp.	time	yield (%)		
						Z-82, 83	E-82, 83	Z-81
1	<i>Z</i>	I	Et ₃ N	0 °C	30 min	49	18	11
2	<i>E</i>	I	Et ₃ N	0 °C	30 min	60	24	6
3	<i>E</i>	I	DABCO	0 °C	30 min	64	27	0
4	<i>E</i>	I	DABCO	0 °C	19 h	75	19	0
5	<i>E</i>	I	DABCO	rt	19 h	77	trace	0
6	<i>E</i>	Br	DABCO	rt	17 h	68	13	0

反応機構

81を用いた β -ヨウ素化は、収率に違いが認められるものの、どちらも**Z-82**を選択的に与えた。その反応機構は次のように考えられる。先に述べた様に、まずNISにより**81**の β 位がヨウ素化され、イミン**84**が生成する。続く塩基との反応によって、**84**はエナミン型である β -ヨードデヒドロアミノ酸エステル**82**へと互変異性化する。中間体の**84**は、出発物質の**81**の立体化学に関わらず同じものになるため、生成物**82**の立体化学は塩基による互変異性化の段階で決定づけられる。この際、塩基としてDABCOを用いると、生成した**82**に対する求核付加-脱離の過程が生じるため、*E*-**82**は熱力学的に安定な**Z-82**へ異性化していく (Scheme 3-4)。Z体が安定である理由として、ヨウ素とメチルエステルのカルボニル基の双極子が逆方向に向く立体配置が有利であるためと推測している。



Scheme 3-4.

NunamiらがScheme 3-3、式 3 の反応にて、互変異性化の際の四つの遷移状態**A-D**のAM1計算を行ったところ、 β 位置換基 R^1 が*i*-Pr基の場合、*Z*-ブロモ体を与える**A**, **B**がエネルギー的に有利であり、また $R^1 = \text{Me}$ の場合は**A**, **B**と**C**, **D**とのエネルギー差($\Delta\Delta H$)が小さくなる結果を

与えた(Figure 3-1)。この結果は、生成物**80**はZ体が選択的に得られてくるものの、 β 位置置換基の大きさが小さくなればその立体選択性は低くなる実験結果と一致している ($R^1 = i\text{-Pr}$: $E : Z = 3 : 97$, $R^1 = \text{Me}$: $E : Z = 46 : 54$)。^{5c)}

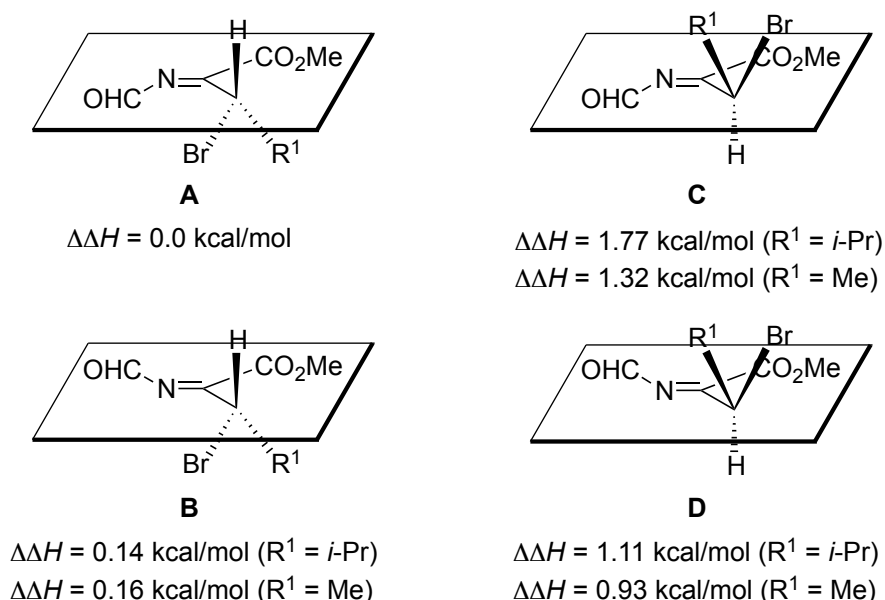


Figure 3-1. AM1 calculation of imine conformers reported by Nunami *et al.*^{5c)}

しかしながら、ColemanとCarpenterの**77** (Scheme 3-3、式 2)を用いた分子力学計算では逆の結果が得られている。^{5d)}さらに今回の β -ヨウ素化の場合では β 位がMe基の様な基質に対してもZ-選択性が発現している(後述、Scheme 3-6)。デヒドロアミノ酸エステルに対する β -ヨウ素化の例はこれまでにいくつか報告されている⁶⁾が立体選択性について議論したものはなく、今回の実験結果から、 β -ヨウ素化反応におけるZ-選択性は先述の双極子モーメントの反発によるものだと考察している。

また互変異性化からの反応はE体・Z体共通のため、出発物質の立体化学による収率の差は、一段階目のイミン**84**の生成で現れたと推論できる。実際に、E-**81**の場合、NISを加えた後一時間以内に反応溶液が赤く変化するのに対し、Z-**81**の色の変化はE-**81**よりも遅く、約二時間程度で反応が終了していることが確認され、イミンの生成に関する反応性の違いが見受けられた。これはZ体からでは $A^{1,3}$ strainが生じるためE体からの反応が有利であることで説明できる(Figure 3-2、左側)。また、E-**81**はエチル基側鎖とエステル基との反発が存在することから、エステルのカルボニル基は π 平面に対してやや垂直に近い方向に向いており、Z-**81**に比べエナミンの性質が高いのではないかと考察した(Figure 3-2、右側)。因果関係の詳細は不明であるが、このイミン形成の速度差が収率の差に反映されたと推測している。

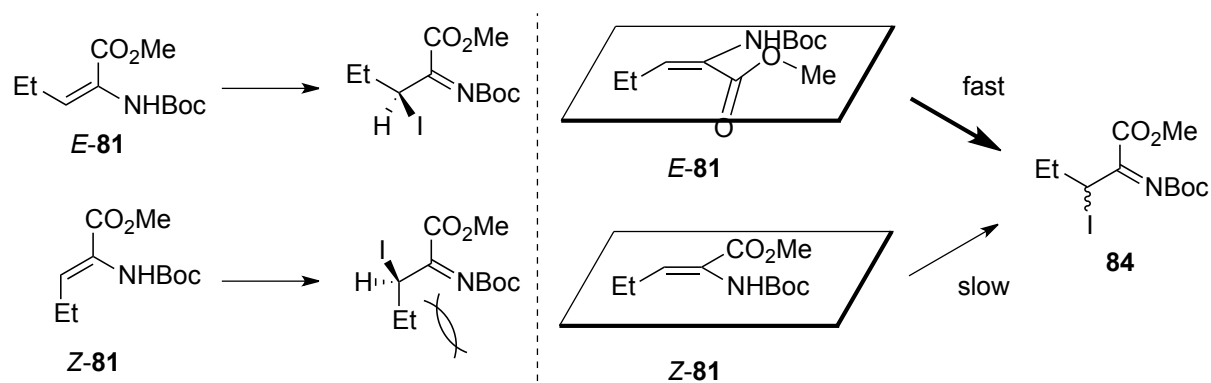
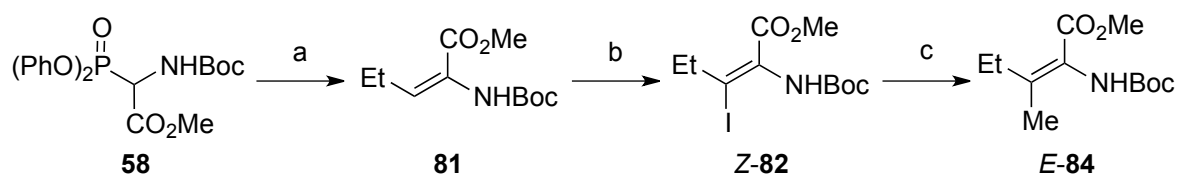


Figure 3-2. Proposed β -iodination reaction mechanism

根岸カップリング

続いて根岸カップリングによるメチル基の導入を試みた。 β -ハロデヒドロアミノ酸エステルに対するカップリング反応は、鈴木-宮浦クロスカップリング^{5b, 6b)}による芳香環の導入や、菌頭クロスカップリング又はPd触媒を用いた多置換ピロールの合成⁸⁾が報告されているが、根岸カップリングの前例はこれまでに無い。**58**からプロピオンアルデヒドとのオレフィン化反応により *E/Z*比88 : 12の**81**を合成し、これらの幾何異性体を分離することなく β -ヨウ素化を試みたところ、85%収率にて**Z-82**を得ることが出来た。**Z-82**に対する根岸カップリングは、Pd(PPh₃)₄, Me₂Znを用いた場合にスムーズに進行し、93%にて*E*-*N*-Boc-Alle-OMe (**E-84**)を単一の生成物として与えた(Scheme 3-5)。なお、得られた β -ヨウ素体**Z-82**およびカップリング生成物**E-84**の幾何異性はNOE相関により確認した(Figure 3-3)。側鎖エチル基とメチルエステル基との相関や、メチル基とアミドプロトンとの相関を基に、それぞれ**Z**体、*E*体と決定した。



Scheme 3-5. a) EtCHO, DBU, MgBr₂·OEt₂, THF, 91% (*E* : *Z* = 88 : 12); b) NIS, CH₂Cl₂ then DABCO, 85% (*Z* only); c) Pd(PPh₃)₄, Me₂Zn, THF, 93%.

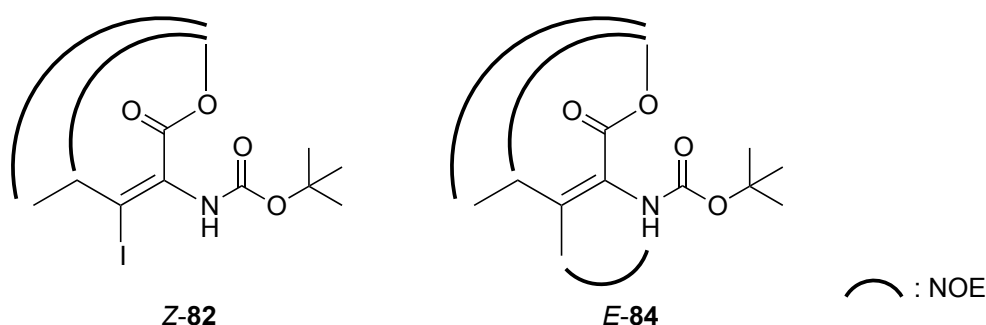
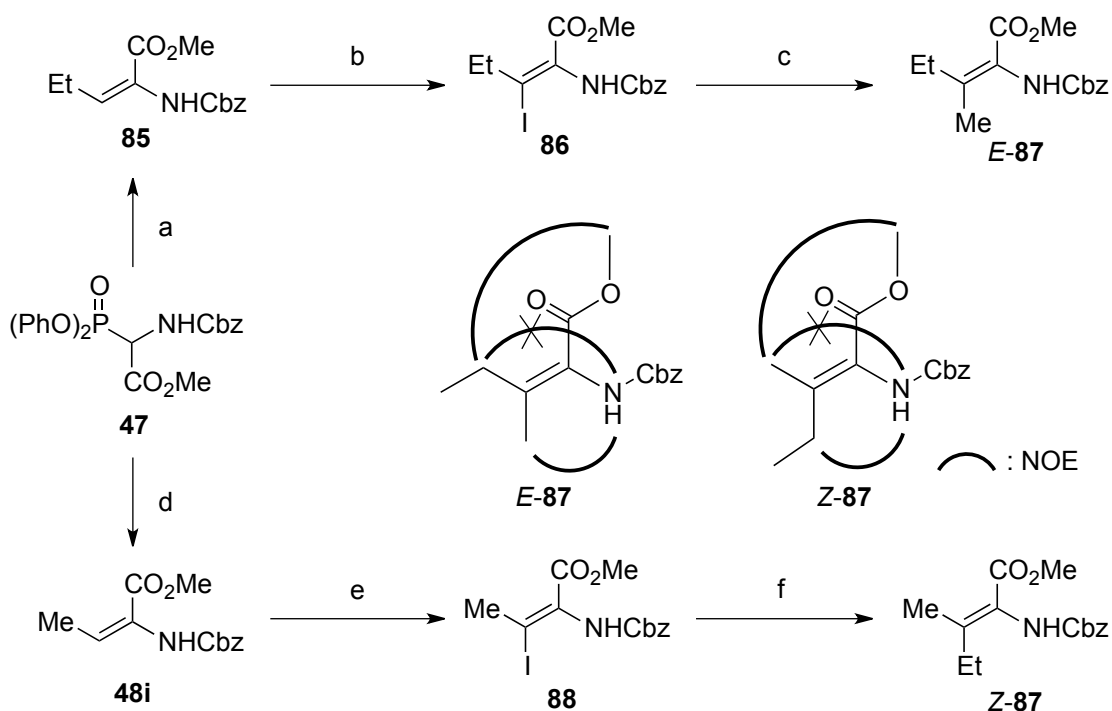


Figure 3-3. NOE data of **Z-82** and **E-84**

Δ Ile誘導体の立体選択的合成

p.50, 54の実験結果を基に、デヒドロイソロイシン誘導体**87**の*E/Z*両異性体を各々立体選択的に合成した(Scheme 3-6)。**47**とプロピオンアルデヒドとのHWE反応および β -ヨウ素化は、窒素保護基がCbz保護基の場合でも高収率・高立体選択的に進行し、望みの幾何異性体**E-85**, **Z-86**を主生成物として与えた。**Z-86**に対する根岸カップリングは先のモデル基質**Z-82**の場合とは異なり、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ を触媒に用いた条件で最も収率よく進行し、*E-N*-Cbz- Δ Ile-OMe (**E-87**)を与えた。さらに、オレフィン化反応に用いるアルデヒドをアセトアルデヒドに、カップリング反応の亜鉛試薬を Et_2Zn に変えることで、**Z-87**を同様に合成することが出来た。ただし、根岸カップリングの段階で*E*体合成の場合よりも大幅な収率の低下が見られた(92% \rightarrow 46%)。これはヨウ素が還元を受けた**E-48i**が副生成物として得られた為である。本化合物はトランスメタル化の後、 β -ヒドリド脱離が進行することで得られたと推測し、現在この副反応を抑える反応条件を検討中である。これにより、デヒドロイソロイシン誘導体の*E/Z*両幾何異性体の、立体選択的合成による作り分けを達成した。⁹⁾得られた**E-87**, **Z-87**は既知の ^{13}C NMRスペクトルデータ²⁾との比較、およびNOE相関によってそれぞれ立体化学を決定した。



Scheme 3-6. a) EtCHO, DBU, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, THF, 87% ($E : Z = 88 : 12$); b) NIS, CH_2Cl_2 then DABCO, 86% (Z only); c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Me_2Zn , THF, 92%; d) MeCHO, DBU, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, THF, 100% ($E : Z = 78 : 22$); e) NIS, CH_2Cl_2 then DABCO, 63% (Z only); f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Et_2Zn , THF, 46%.

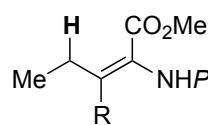
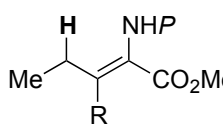
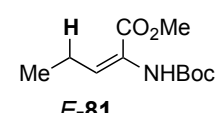
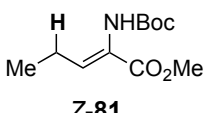
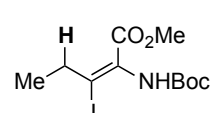
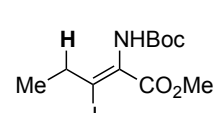
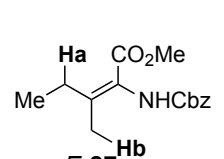
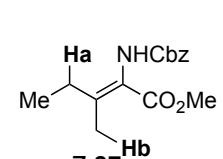
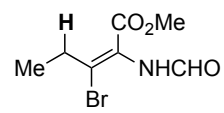
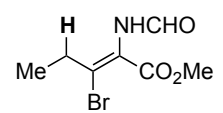
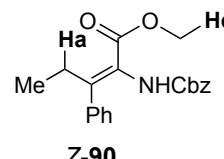
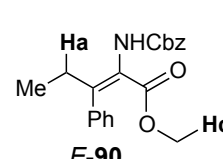
上記の結果から、HWE反応におけるアルデヒドと、カップリング反応でのアルキル金属種を変えることで、任意の幾何異性を持つ β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルが合成可能であることが分かる。更なる検討を進めた結果、根岸カップリングにおいてニッケル触媒を用いることで、フェニル基を導入することに成功した。本法はベンジル基やシクロヘキシル基などの導入にも適用でき、 Z -選択的 β -ヨウ素化と根岸カップリングによる種々の β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルが合成できた。⁹⁾

β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルのNMRスペクトルによる幾何異性の決定

β -ヨウ素化反応にて得られた**82**、そしてデヒドロイソロイシン誘導体**87**について、それぞれ E/Z の幾何異性と ^1H NMRにおける化学シフトの傾向を、エチル基を側鎖に持つモノ置換体**81**と比較した (Table 3-2)。まず側鎖上のアリル位のプロトンに着目すると、 β 位置置換基の有無や種類に関わらず、エチル基と-NHBoc基が cis の関係にある幾何異性体の方が、 $trans$ の関係の異性体に比べ高磁場に観測された (entries 1-3)。デヒドロイソロイシン誘導体**87**の場合はさらに β 位にメチル基を有する。メチル基の化学シフト(H_b)についても同様に、メチル基とアミ

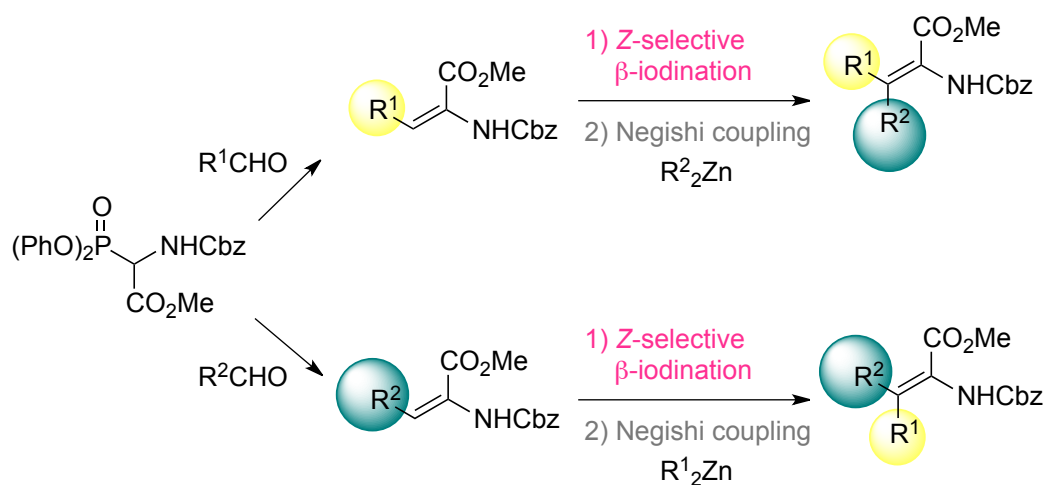
ド置換基との相対配置が*cis*配置の**E-87**の方が**Z-87**に対して高磁場シフトした(entry 3)。アルキル基を側鎖に持つβ-ブロモデヒドロアミノ酸エステルでは、アリル位のプロトンは**E**体の方が**Z**体よりも高磁場に見られることがNunamiらによって述べられており^{5c)}、今回のβ-ヨウ素体**82**の傾向と一致した(entries 2 and 4)。またこの傾向に加えて、フェニル基をβ位に持つ**90**⁹⁾の場合、メチルエステル(Hc)について、**Z**体は**E**体よりも低磁場に観測された(entry 5)。これは**E**体のエステル基がフェニル基の異方性効果を受けて高磁場シフトしたためと考えられる。これらをまとめると、デヒドロアミノ酸エステルの¹H NMRでの傾向について、(1)側鎖にアルキル基を有する場合、側鎖上のアリル位(γ位)プロトンは、アミド置換基と*cis*の関係を取る幾何異性体の方が高磁場に観測される。(2)芳香族化合物を側鎖に持つデヒドロアミノ酸エステルでは、メチルエステルは芳香環と*cis*配置を取るときに高磁場シフトする。

Table 3-2. Comparison of NMR data of *E*- and *Z*-β,β-disubstitued-α,β-dehydroamino acid esters

					
entry	R	δ (ppm) ^a		δ (ppm) ^a	
1	H	 E-81	2.54 ¹⁰	 Z-81	2.24 ¹⁰
2	I	 Z-82	2.70	 E-82	2.66
3	Me	 E-87	Ha : 2.52 Hb : 1.86	 Z-87	Ha : 2.24 Hb : 2.13
4	Br	 Z-89	2.77 ^{5c}	 E-89	2.55-2.78 ^{5c}
5	Ph	 Z-90	Ha : 2.58 ⁹ Hc : 3.86 ⁹	 E-90	Ha : 2.52 ⁹ Hc : 3.41 ⁹

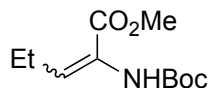
^a Superscript number is the reference number.

以上をまとめると、本章では、第二章で得られた *E*-モノ置換デヒドロアミノ酸エステルを用いた、 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成法を確立した。鍵となる *Z*-選択的な β -ヨウ素化反応について、モノ置換体の幾何異性によって反応性が異なり、*E* 体の方が *Z* 体よりも本反応には適した基質であることが明らかとなった。また β -ハロデヒドロアミノ酸エステルに対する根岸カップリングは今回が初の例であり、Pd または Ni 触媒を用いることで種々の置換基を導入することが出来た。これらの結果を基に、 α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いてデヒドロイソロイシン誘導体 **87** の *E/Z* 両幾何異性体の合成を達成した。しかしながら、エチル基の導入には収率の低下が伴った。現在この問題の解決の検討、および N 末端・C 末端を変換した基質に対する適用性の調査を行っている。



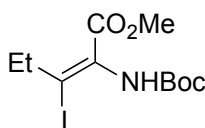
Experimental Section for Chapter 3

Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-2-enoate (**81**)



To a solution of **58** (1.42 g, 3.37 mmol) and $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (791 mg, 3.06 mmol) in THF (31 mL) was added DBU (458 μL , 3.06 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, and then propionaldehyde (230 μL , 3.06 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (30 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (90 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30 : 1 to 9 : 1) to give **81** (638 mg, 91%, *E* : *Z* = 88 : 12) as a colorless oil. The spectroscopic data (^1H NMR) of *E*- and *Z*-**81** was completely identical to that reported¹⁰.

(*Z*)-Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-iodopent-2-enoate (**Z-82**)



To a solution of **81** (638 mg, 2.78 mmol, *E* : *Z* = 88 : 12) in CH_2Cl_2 (14 mL) was added NIS (751 mg, 3.34 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred at room temperature. After 3 h, complete consumption of *Z*-**81** was observed by TLC analysis. DABCO (624 mg, 5.57 mmol) was added in one portion at 0 °C, and the mixture was stirred for 11 h at room temperature. The reaction was quenched with 1N NaHSO_4 (20 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL x 2). The combined organic layers were washed with sat. Na_2SO_3 (50 mL) and brine (50 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 40 : 1 to 9 : 1) to give **Z-82** (874 mg, 85%) as a white solid;

mp 45-47 °C;

FTIR (neat) 3348, 2977, 2934, 1722, 1621, 1469, 1434, 1367, 1302, 1240, 1198, 1153 cm^{-1} ;

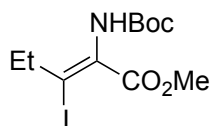
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (brs, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.70 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.8, 152.3, 131.0, 107.1, 81.4, 52.3, 33.6, 28.0, 14.8;

HRMS (FAB) calcd for $C_{11}H_{19}INO_4$ m/z 356.0359 $[M+H]^+$, found 356.0354.

*Its NOESY spectrum was shown in appendix.

(E)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-iodopent-2-enoate (E-82)

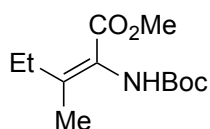


FTIR (neat) 3334, 2978, 2933, 1703, 1484, 1458, 1435, 1367, 1295, 1247, 1200, 1157 cm^{-1} ;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (brs, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2, 152.4, 129.9, 102.9, 81.5, 52.3, 34.1, 28.1, 13.6.

(E)-Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methylpent-2-enoate (E-84)



To a solution of *Z*-**82** (840 mg, 2.36 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (137 mg, 118 mmol) in THF (12 mL) was added Me_2Zn (5.0 mL, 4.73 mmol, 0.95 M solution in hexane) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 2 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (15 mL), and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (45 mL), dried over $MgSO_4$ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 40 : 1 to 9 : 1) to give *E*-**84** (536 mg, 93%) as a white powder;

mp 105 °C

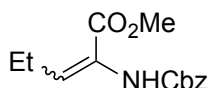
FTIR (neat) 3346, 2980, 2960, 2941, 2872, 1719, 1687, 1497, 1463, 1435, 1390, 1365, 1308, 1283, 1247, 1213, 1195, 1158, 1102, 1054 cm^{-1} ;

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 and 5.70 (brs x 2, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.45 (brq, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.43 (brs, 9 H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H);

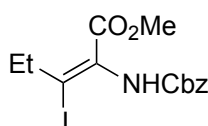
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3, 153.7, 148.5, 121.1, 80.0, 51.5, 28.1, 27.4, 19.2, 12.6;

HRMS (FAB) calcd for $C_{12}H_{22}NO_4$ m/z 244.1549 $[M+H]^+$, found 244.1543.

*Its NOESY spectrum was shown in appendix.

Methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)pent-2-enoate (85)

To a solution of **47** (502 mg, 1.10 mmol) and $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (150 mg, 1.00 mmol) in THF (10 mL) was added DBU (150 μL , 1.00 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, and then propionaldehyde (76 μL , 1.00 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for 12 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20 : 1 to 7 : 1) to give **85** (229 mg, 87%, *E* : *Z* = 88 : 12) as a colorless oil. The spectroscopic data (^1H NMR) of *E*- and *Z*-**85** was completely identical to that reported¹¹.

(Z)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-iodopent-2-enoate (86)

To a solution of **85** (229 mg, 870 μmol , *E* : *Z* = 88 : 12) in CH_2Cl_2 (8.7 mL) was added NIS (235 mg, 1.04 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred at room temperature. After 2 h, complete consumption of *Z*-**85** was observed by TLC analysis. DABCO (195 mg, 1.74 mmol) was added in one portion at 0 °C, and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The reaction was quenched with 1*N* NaHSO_4 (10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layers were washed with sat. Na_2SO_3 (150 mL) and brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 15 : 1) to give **86** (292 mg, 86%) as a white solid; mp 75-77 °C

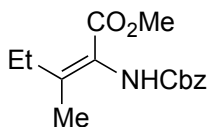
FTIR (neat) 3318, 2973, 2952, 1726, 1622, 1481, 1304, 1267, 1220, 1039 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.32 (m, 5 H), 6.41 (brs, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.82 (brs, 3 H), 2.76 (brq, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3 H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 153.2, 135.4, 130.6, 128.5, 128.3, 128.2, 109.3, 67.7, 52.5, 33.8, 14.8;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{INO}_4$ m/z 390.0202 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 390.0201.

(*E*)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-2-enoate (*E*-87)

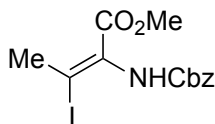


To a solution of **86** (20.0 mg, 51.4 μ mol) and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.7 mg, 2.4 μ mol) in THF (0.4 mL) was added Me₂Zn (100 μ L, 103 μ mol, 1.02 M solution in hexane) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 13 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 12 : 1 to 3 : 1) to give *E*-**87** (13.2 mg, 92%, 7 : 2 mixture of rotamers) as a white solid. The spectroscopic data (¹³C NMR) of *E*-**87** was completely identical to that reported²⁾;

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.33 (m, 5 H), 5.95 (brs, 7/9H), 5.64 (brs, 2/9H), 5.14 (s, 2 H), 3.74 (brs, 3 x 7/9H), 3.53 (brs, 3 x 2/9H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.86 (s, 3 H), 1.10 (brt, J = 7.2 Hz, 3 H).

*Its NOESY spectrum was shown in appendix.

(*Z*)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-iodobut-2-enoate (88**)**



To a solution of **48i** (10.0 mg, 40.1 μ mol, *E* : *Z* = 78 : 22, see chapter 2) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was added NIS (10.8 mg, 48.0 μ mol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred at room temperature. After 2 h, complete consumption of *Z*-**48i** was observed by TLC analysis. DABCO (8.97 mg, 80.0 μ mol) was added in one portion at 0 °C, and the mixture was stirred for 7 h at room temperature. The reaction was quenched with 1N NaHSO₄ (5 mL) and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with sat. Na₂SO₃ (15 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 15 : 1 to 3 : 1) to give **88** (9.5 mg, 63%) as a white solid;

FTIR (neat) 3324, 2952, 1724, 1626, 1483, 1305, 1229, 1049 cm⁻¹;

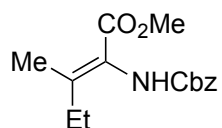
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 5 H), 6.35 (brs, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.81 (brs, 3 H), 2.76 (s, 3 H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 153.4, 135.5, 131.2, 128.6, 128.4, 128.3, 101.1, 67.8, 52.6,

29.1;

HRMS (EI) calcd for $C_{13}H_{14}INO_4$ m/z 374.9968 $[M]^+$, found 374.9977.

(Z)-methyl 2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylpent-2-enoate (Z-87)



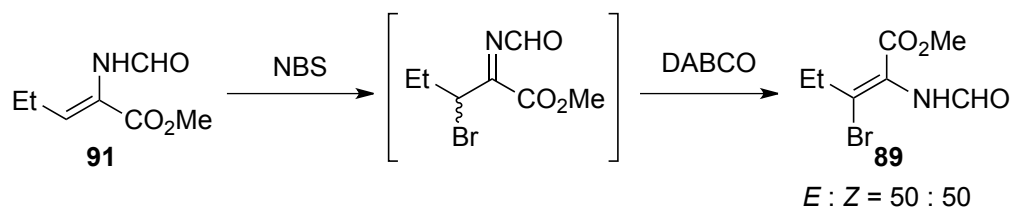
To a solution of **88** (17.7 mg, 47.2 μ mol) and $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.7 mg, 2.4 μ mol) in THF (0.4 mL) was added Et_2Zn (94 μ L, 94 μ mol, 1.0 M solution in hexane) at 0 $^{\circ}C$ under argon. The mixture was stirred for 13 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 12 : 1 to 3 : 1) to give **Z-87** (6.0 mg, 46%, 3 : 1 mixture of rotamers) as a colorless sticky oil. The spectroscopic data (^{13}C NMR) of **Z-87** was completely identical to that reported²⁾;

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.33 (m, 5 H), 5.88 (brs, 3/4H), 5.65 (brs, 1/4H), 5.14 (s, 2 H), 3.74 (brs, 3 x 3/4H), 3.51 (brs, 3 x 1/4 H), 2.24 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.04 (brt, J = 7.6 Hz, 3 H).

*Its NOESY spectrum was shown in appendix.

References for Chapter 3

- 1) Stohlmeyer, M. M.; Tanaka, H.; Wandless, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100–6101.
- 2) Schmidt, U.; Griesser, H.; Leitenberger, V.; Lieberknecht, A. Mangold, R.; Meyer, R.; Riedl, B. *Synthesis*, **1992**, 487–490.
- 3) 未発表データであるが、総説の中でケトンとの反応について言及されている。安藤香織、有機合成化学協会誌、**2000**, *58*, 869–876.
- 4) (a) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Dong, L.; Surivet, J.-P.; Sylvain, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11966–11983. (b) Gibson, C. L.; Handa, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 1281–1284. (c) Tudanca, P. L. L.; Jones, K.; Brownbridge, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 533–534.
- 5) β -Bromination of Dhaa: (a) Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661–1681. (b) Hoerrner, R. S.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3455–3458. (c) Yamada, M.; Nakao, K.; Fukui, T. Nunami, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5751–5764. (d) Coleman, R. S.; Carpenter, A. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4452–4461. (e) Armstrong, R. W.; Tellow, J. E.; Moran, E. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2208–2211.
- 6) β -Iodination of Dhaa: (a) Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. S.; Pereira, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4676–4683. (b) Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098–4099.
- 7) 興味深いことに、Nunami らの報告では *N*-ホルミル体 **92** からの β -ブロモ化は、NBS, DABCO の条件にて **90** が *E*:*Z* = 50 : 50 で得られたと述べられており、窒素保護基の違いによるブロモ化の立体選択性への影響が観測された。See ref. 5c.



- 8) (a) Queiroz, M.-J. R. P.; Begouin, A.; Pereira, G.; Ferreira, P. M. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10714–10720. (b) Crawley, M. L.; Goljer, I.; Jenkins, D. J.; Mehlmann, J. F.; Nogle, L.; Dooley, R.; Mahaney, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5837–5840.
- 9) 安川佳史、大阪市立大学卒業論文、**2013**.
- 10) Kometani, M.; Ihara, K.; Kimura, R.; Kinoshita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 364–380.
- 11) Mazurkiewicz, R.; Kuźnic, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3439–3442.

第四章 ホモプシン A の全合成研究

本章では、第二章および第三章にて見出した *E*-モノ置換およびジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法を鍵とした、デヒドロアミノ酸含有生理活性ペプチド、ホモプシン A の全合成研究の取り組みについて述べる。

4-1 ホモプシン

ホモプシン

ホモプシン類はカビの一種 *Diaporthe toxica*(以前は *Phomopsis leptostromiformis* と呼ばれていた)の代謝産物として単離・構造決定されたマイコトキシンである(Figure 4-1)。このカビは、ルーピン(マメ科植物、キバナハウチワマメ)を主要な宿主としている。ホモプシン A (**1**)およびそのデクロロ体であるホモプシン B (**92**)は、1977 年にルーピンの種子から Culvenor らによって単離された。¹⁾Culvenor らは当初、ホモプシン A の構造を大環状ヘキサペプチドであると提唱していた²⁾が、1986 年に X 線結晶構造解析、FABMS、NMR スペクトルデータおよび天然物の化学変換(加水分解、還元の後加水分解)を基に **1** へと構造改訂され、絶対立体化学も併せて決定された。³⁾ホモプシン D (**93**)は、1994 年に同じく種子から単離、マスペクトルや UV 吸収特性を **1** と比較することで構造決定されている。⁴⁾カビに汚染された植物をヒツジやウシなどの家畜が摂食すると、肝障害を引き起こすことが知られており、ホモプシンはその原因物質である(ホモプシン中毒と呼ばれる)。ラットに対しては肝発がん性を示す。ホモプシン A の幼児ラットに対する LD₅₀ は 1.6 mg/kg b.w. (body weight)(腹腔内注射)、成体ラットでは 4.7–5.9 mg/kg b.w.(腹腔内または皮下注射)である。⁵⁾その作用機序はβ-チューブリンに高い結合親和性を示し、微小管重合を強力に阻害する。⁶⁾その際、rhizoxin, dolastatin 類と同様に vinca domain のチューブリンと相互作用する。⁷⁾ルーピン種子は主に家畜飼料として利用される他、欧州ではヒトの食品用としても利用されている。しかしこのホモプシン A の毒性の強さから、欧州食品安全機関(ESFA)はヒトや家畜に対する暴露量は限りなく低くするべきであるとの見解を示している。⁵⁾

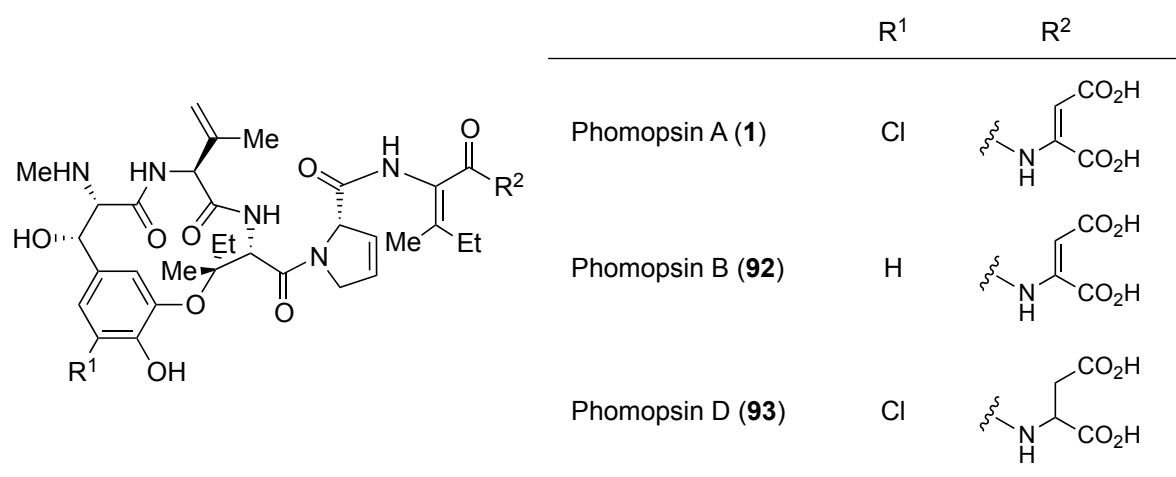
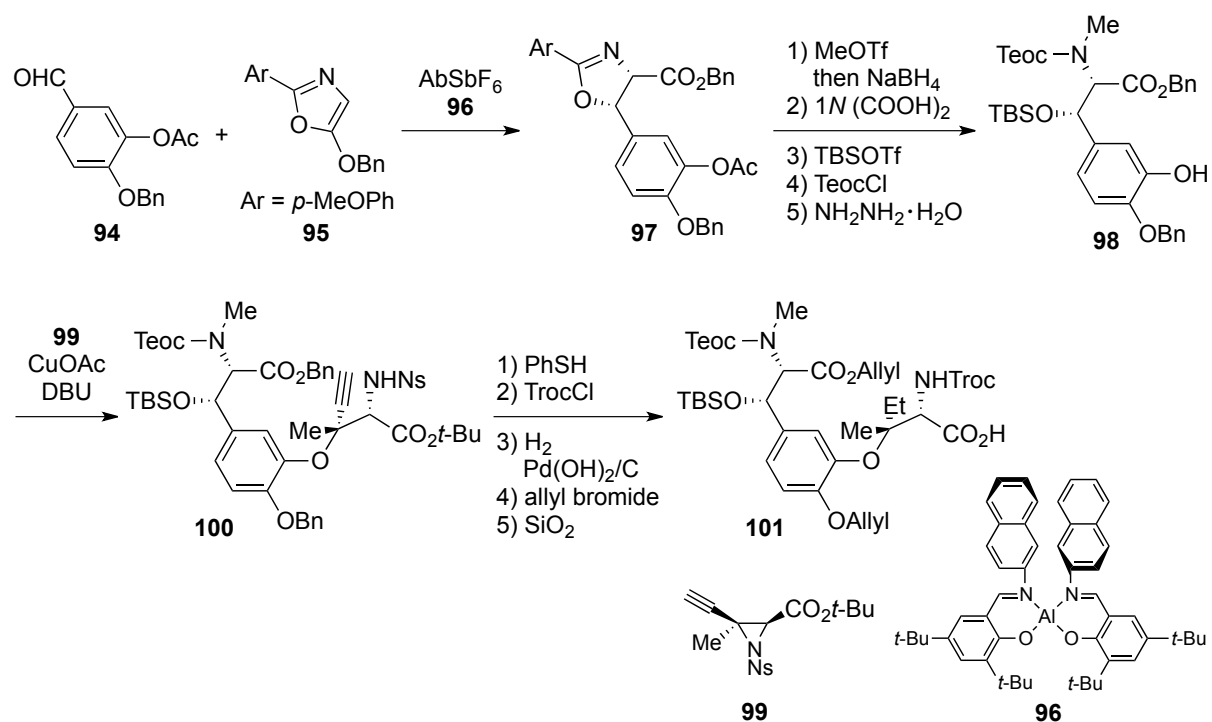


Figure 4-1. Structures of phomopsin A, B, and D

ホモプシン類は、高度に不飽和化、官能基化された非天然型ヘキサペプチド構造を構造上の特徴とし、その内三つのアミノ酸(β -OH-*N*-Me-Tyr, β -OH-Ile, β,γ - Δ Val)がエーテル結合を介した 13 員環を形成し、残り三つ(L- Δ Pro, *E*- α,β - Δ Ile, *E*- α,β - Δ Asp)は鎖状側鎖としてマクロラクタム環に連結している。そしてホモプシン類の中でも **1** は最も官能基化された天然物である。これまでのホモプシン類の合成は、ホモプシン B (**92**)の全合成が一例報告されている。⁸⁾側鎖やマクロラクタム部の合成研究もいくつか報告されているが、ホモプシンの構成アミノ酸が全て異常アミノ酸であるために、その合成には多段階を要している。⁹⁾

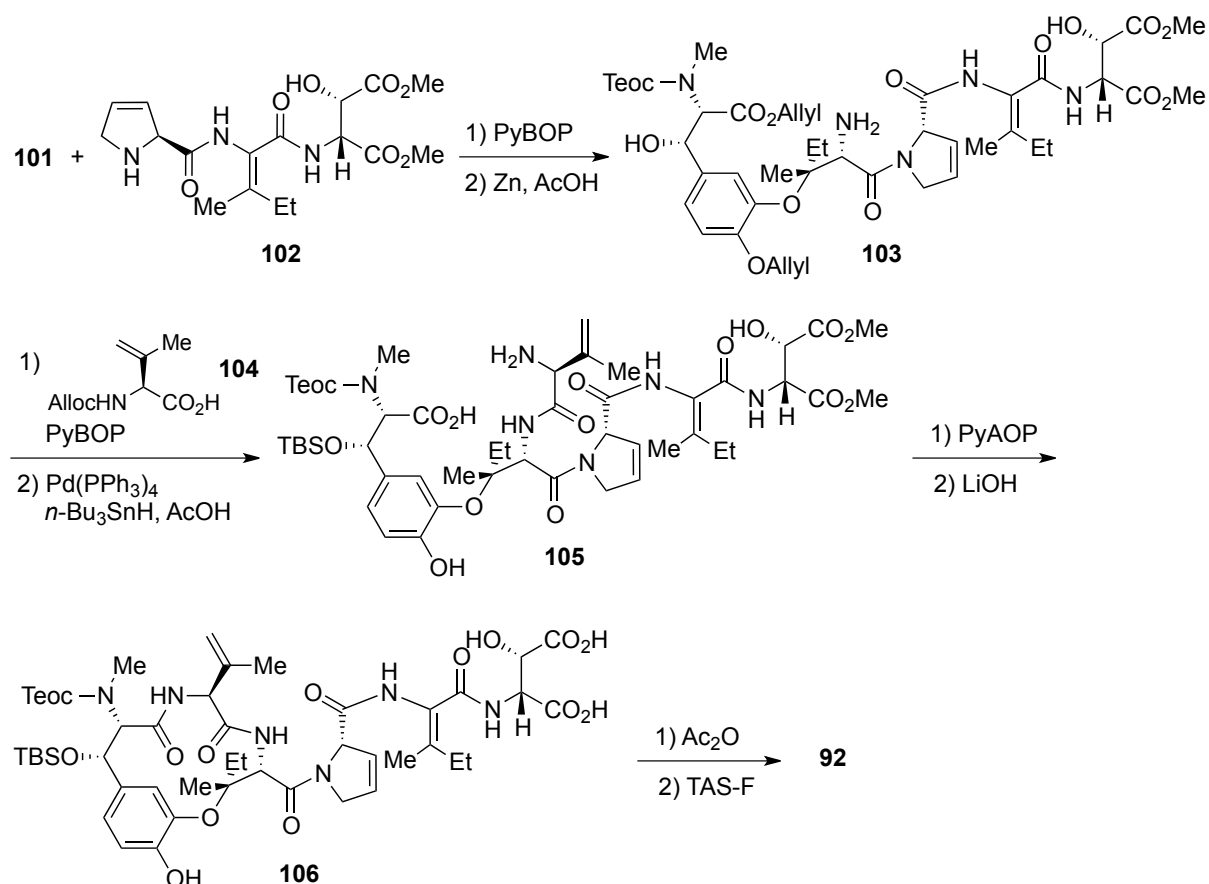
Wandless らの全合成⁸⁾

Wandless らは 2007 年に **92** の初の全合成を達成している。アルデヒド **94** とオキサゾール **95** を Evans のキラルなサレン-Al 錯体 **96** を用いたアルドール反応¹⁰⁾により *cis* 配置を持つオキサゾリン **97** へと変換した。*N*-メチル化、酸加水分解、水酸基と窒素の保護を経て β -OH-*N*-Me-Tyr 部位を構築し、Ac 基の脱保護によりフェノール **98** とした後、フェノールと銅触媒によるアジリジン **99** の位置選択的な開環¹¹⁾を用いてエーテル結合を形成し **100** とした。Ns 基を Troc 基に掛け替えた後、アルキンの還元によって β -OH-Ile を構築し、生じたカルボン酸とフェノールの保護、および *t*-Bu エステルの脱保護を行い、ジペプチド **101** を得た(Scheme 4-1)。



Scheme 4-1.

101 と側鎖トリペプチド **102**¹²⁾ (第一章、Scheme 1-12 参照)との縮合および Troc 基を脱保護することでアミン **103** へと誘導し、 β,γ - Δ Val **104** との縮合、続く Alloc 基とアリル基を一挙に脱保護し環化前駆体 **105** を合成した。マクロラクタム化と加水分解を行い、 β -OH-Asp 誘導体 **106** とし、最後に無水酢酸を用いた脱水と、TBS と Teoc 基の除去により **92** の全合成を達成した(Scheme 4-2)。

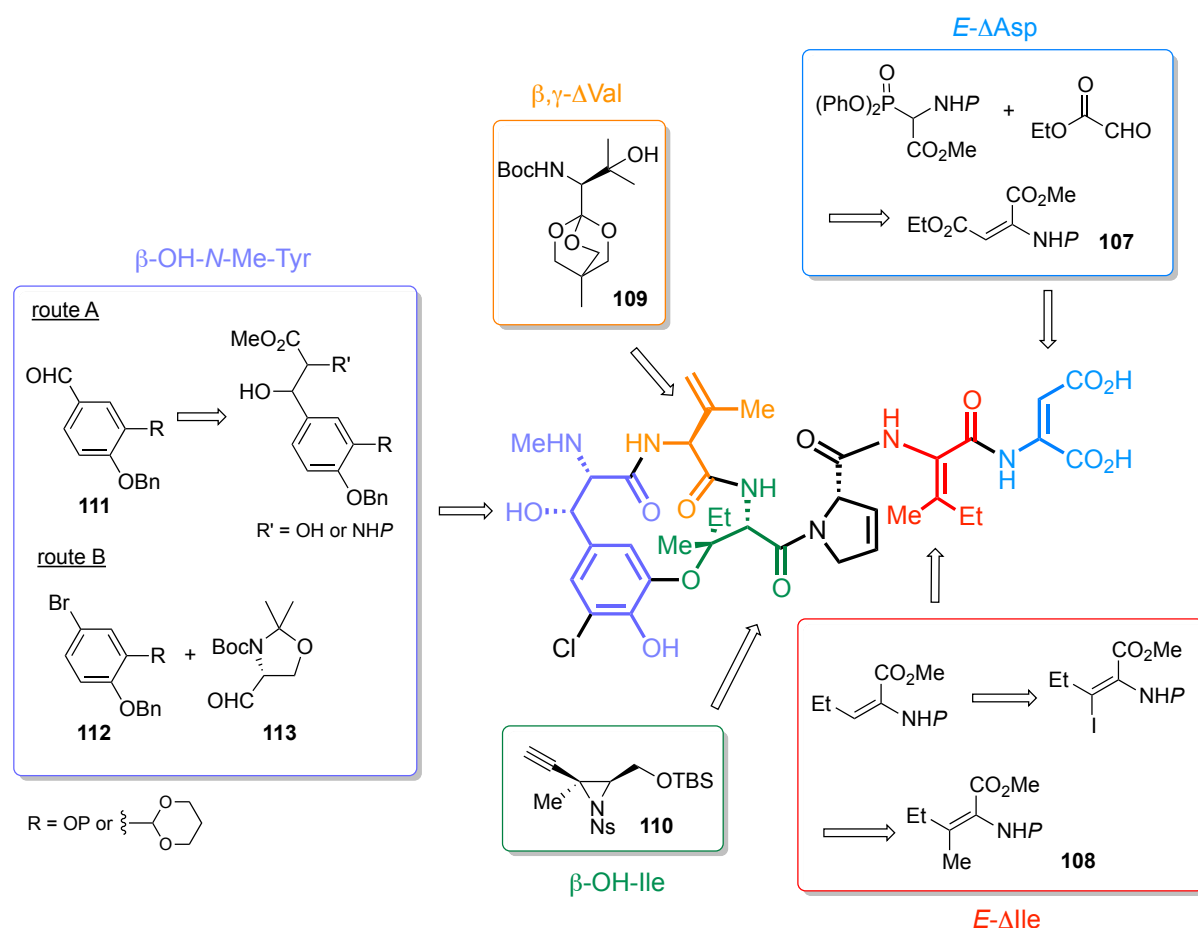


Scheme 4-2.

4-2 合成計画

1 は異常アミノ酸のみからなるペプチドである。よって全合成においては、各アミノ酸フラグメントをいかに効率的に合成するかがポイントとなる。構成アミノ酸フラグメントの合成法を Scheme 4-3 の様に計画した。まずトリペプチド側鎖の連続したデヒドロアミノ酸については、第二章で確立した α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的オレフィン化反応により *E*- Δ Asp **107** を、第三章の *Z*-選択的な β -ヨウ素化と続く根岸カップリングにより *E*- Δ Ile **108** をそれぞれ合成する。また 13 員環部について、 β,γ - Δ Val 部位は立体的に嵩高い OBO (trioxabicyclo [2.2.2] ortho)エステルを持つ **109**¹³⁾の位置選択的な脱水にて合成することとした。 β -OH-Ile 部は Wandless らの全合成を参考に、既知のアジリジン **110**¹⁴⁾の位置および立体選択的な開環によって四級中心が構築できると考えた。最後に β -OH-*N*-Me-Tyr の合成には、カテコール型または一方の水酸基を 1,3-ジオキサンに変えたベンズアルデヒド誘導体 **111** からの増炭と Sharpless 不斉ジヒドロキシル化またはアミノヒドロキシル化による官能基化を経て合成する方法(route A)と、ガーナーアルデヒド **113** に対するアリールブロミド **112** の *anti* 選択

的な付加にて合成する方法(route B)の二通りを想定した。**1** は芳香環上にクロロ基を持つため、本フラグメント合成の途中でクロロ基を導入する計画を立てた。なお、各フラグメントのカップリングの順序や保護基については、先の Wandless らの全合成報告を参考にすることとした。

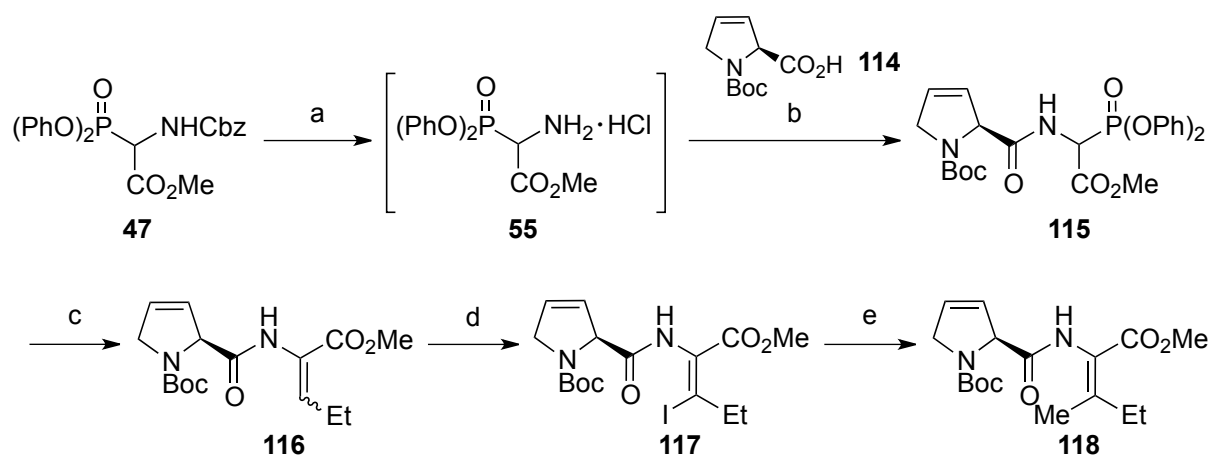


Scheme 4-3.

4-3 トリペプチド側鎖の合成

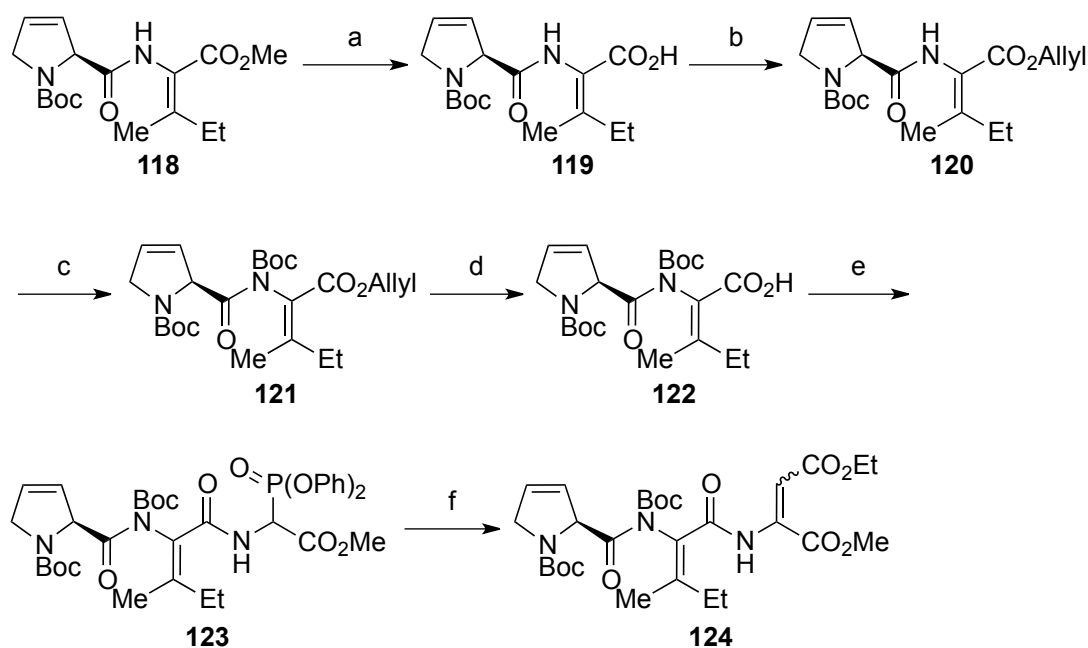
初めにトリペプチド側鎖の合成を検討することとした。合成法として、各アミノ酸を別々に調製後、順次縮合していく方法が最も簡便である。しかし、 α,β -デヒドロアミノ酸はエナミン型構造を有しているため、多くのものはフリーアミンにすると基質の加水分解が容易に起こり、 α -ケト酸を生じてしまう。¹⁵⁾そこで N 末端側からデヒドロアミノ酸部位を順次構築していく計画を立てた。Cbz 保護基を有する **47** を脱保護し(**55**)、既知の *N*-Boc-L- Δ Pro-OH **114**^{9a, 16)}と縮合させることで HWE 試薬 **115** とした。**115** とプロピオンアルデヒドとのオレフィン化は、第二章で確立した $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ -DBU 条件を適用することで *E*-選択的にモノ置換デヒドロ

アミノ酸エステル **116** を与えた($E:Z=74:26$)。続いて二つの幾何異性体を分離すること無く β -ヨウ素化反応を試みた。第三章で用いたジクロロメタン溶媒中、室温条件下では反応が非常に遅く、長時間かけると最終的に中間体のイミンの分解を伴った。そこで試薬の当量を増やし、クロロホルム中 50℃で反応させることによって反応速度を促進させ、**117** を 74%収率、単一の生成物として与えた。また本ヨウ化反応も第三章と同様、**Z-116** に比べ、**E-116** からの反応の方が収率良く **117** が得られ、原料の幾何異性の違いによる差が観測された(**E-116**: 79%, **Z-116**: 51%)。根岸カップリングでは反応時間を要したものの収率良く進行し、**L-Pro-Alle-OMe 118** を得た。本合成はここまで五段階、30%収率で達成され、過去の側鎖の合成法(7-8 段階)^{9a, b)}に比べ短段階化に成功した(Scheme 4-4)。



Scheme 4-4. a) H_2 , Pd/C, HCl in MeOH, EtOAc; b) **115**, EDCI, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$, 55% over 2 steps; c) EtCHO, DBU, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, THF, 91% ($E:Z=74:26$); d) NIS, CHCl_3 , 50 °C then DABCO, rt, 74% (Z only); e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Me_2Zn , THF, 82%.

118 は、C 末端の **E- Δ Asp** 部位の導入に向け、アリルエステルへのエステル交換(**119**, **120**)とアミドプロトンの保護によりジ Boc 体 **121** へ誘導した。**121** のアリルエステルの脱保護は Joullié らの方法^{9a)}を用いていたが、後処理の過程で望みのカルボン酸 **122** の収量が低下し、またカラム精製も副生成物との分離が困難であった。そこで反応後 **122** を分液操作にて抽出し、未精製のまま α -ジフェニルホスホノグリシネートの塩酸塩 **55** と縮合させることで 56%にてトリペプチド型の HWE 試薬 **123** を得ることが出来た。最後に、酸素官能基を有するアルデヒドに有効な塩化亜鉛を添加剤としてオレフィン化反応を行うことで、 E/Z 比約 4.5 : 1、79%収率にてトリペプチド **124** を合成した。これにより、ホモプシン A のトリペプチド側鎖の合成が達成できた(Scheme 4-5)。



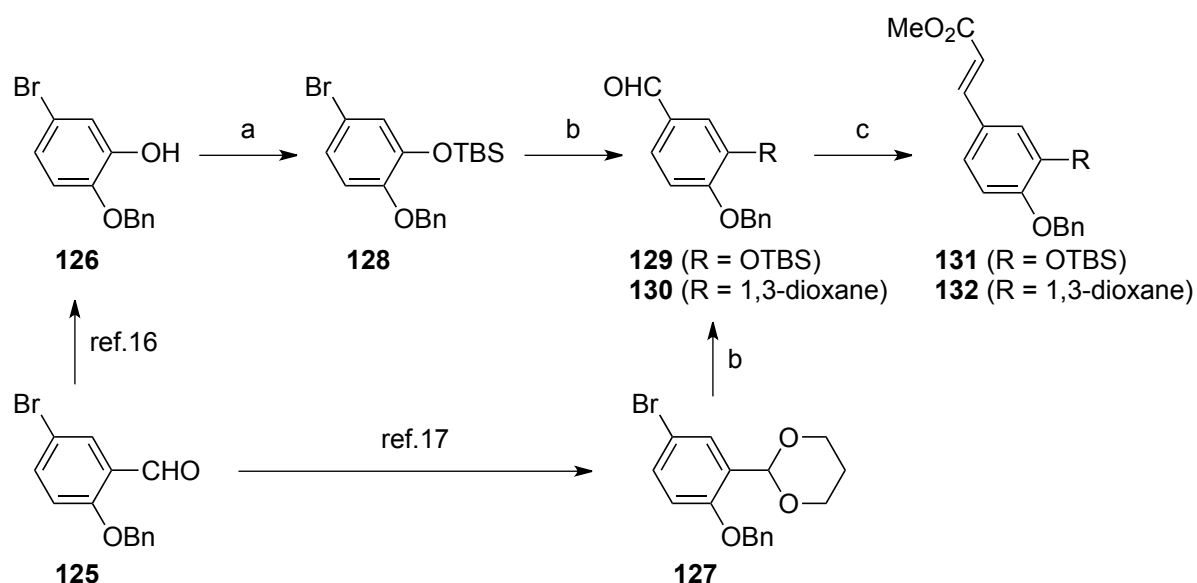
Scheme 4-5. a) LiOH, THF/H₂O, 50 °C; b) allyl bromide, Cs₂CO₃, DMF, 86% over 2 steps; c) Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂, quant.; d) Pd(PPh₃)₄, morpholine, THF; e) **55**, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂/DMF, 56% over 2 steps; f) EtOC(O)CHO, DBU, ZnCl₂, THF, 79% (*E* : *Z* = ca. 4.5 : 1).

4-4 13 員環マクロラクタム部の合成の検討

トリペプチド側鎖の合成を完了したので、続いて 13 員環部の合成の検討を開始した。始めに β-OH-*N*-Me-Tyr 部位の合成を検討した。

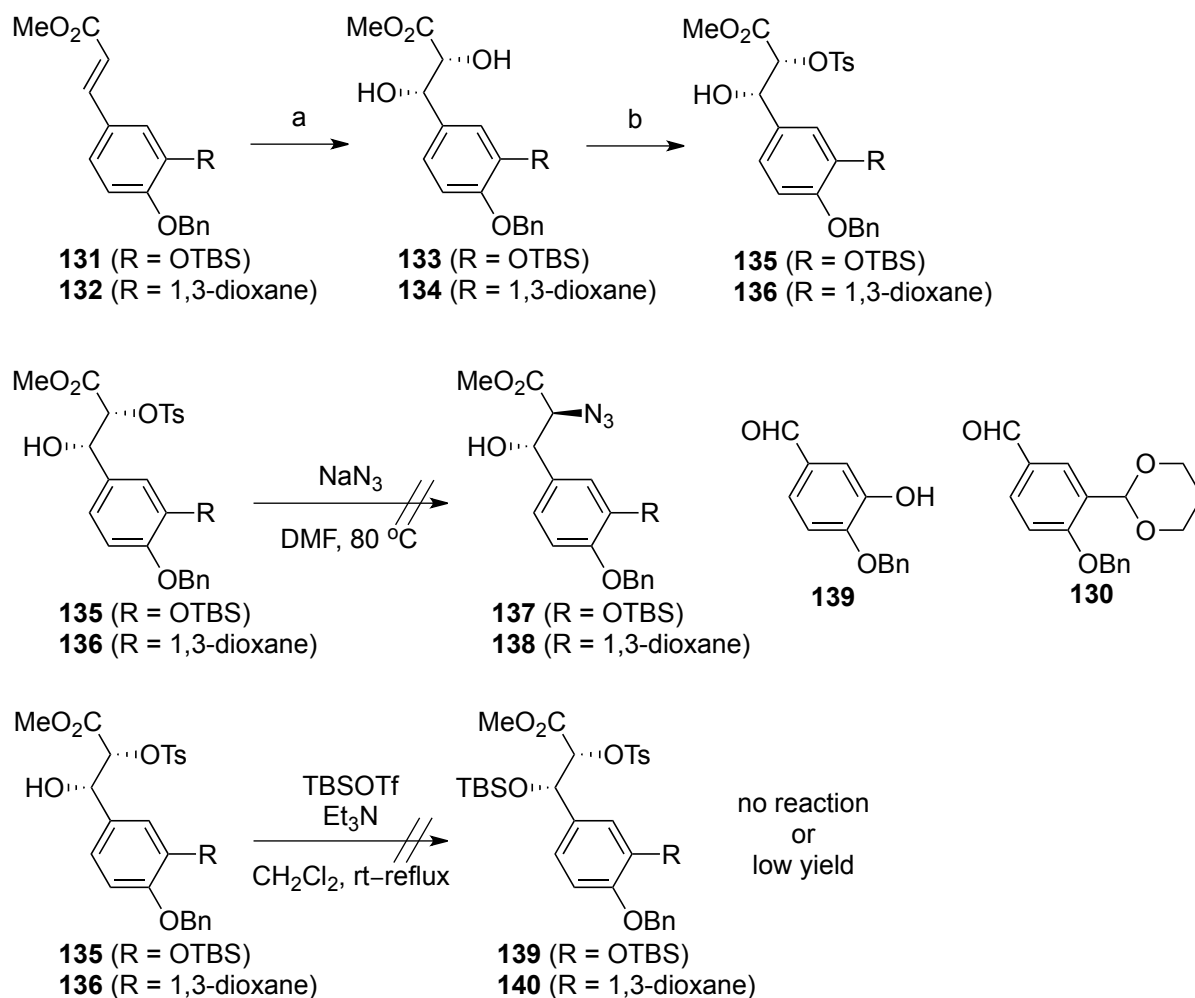
route A

まずジヒドロキシ化を経由した合成を試みた。*E*-不飽和オレフィン **131**, **132** の合成を行った(Scheme 4-6)。ベンジル基で保護した 5-ブロモサリチルアルデヒド **125**¹⁷⁾を共通の原料として、文献の方法に従ってブロモ体 **126**¹⁷⁾, **127**¹⁸⁾をそれぞれ合成した。**126** については TSB 基で保護し **128** とした後、DMF, *n*-BuLi を用いてホルミル化することでアルデヒド **129** を得た。**127** についても同様にホルミル化を行うことでアルデヒド **130** とした。それぞれを Wittig 反応に付すことで目的の *E*-オレフィン **131**, **132** を選択的に得た。



Scheme 4-6. a) TBSOTf, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 67%; b) DMF, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 89% for **129**, 98% for **130**; c) Ph₃P=CHCO₂Me, toluene, 80 °C, 93% for **131**, 99% for **132**.

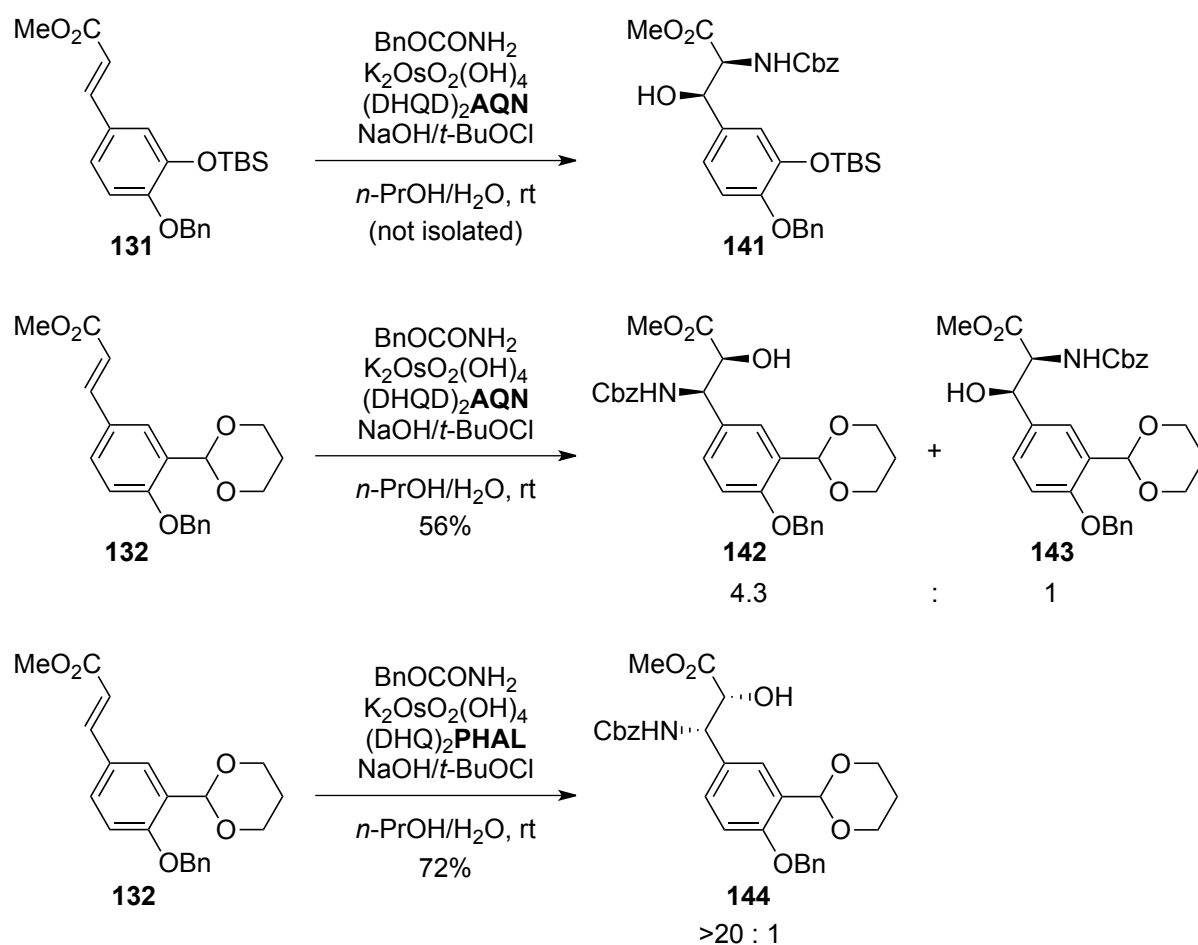
初めに **131** に対し Sharpless 不斉ジヒドロキシ化を行ったところ、AD-mix αを用いた場合は低収率であったが、NMO を再酸化剤として用いる条件¹⁹⁾を適用することで *cis* ジオール **133** が得られた。**133** は未精製のままトシル化を行うことで、α-トシル体 **135** へ変換した。トシル体 **135** への NaN₃ による S_N2 反応は、望みのアジド体 **137** を与えず、基質の分解や TBS 基の脱保護が生じた。この際、副生成物として少量のアルデヒド **139** が得られてきた。メタ位にジオキサンを有する **132** も同様にトシル体 **136** へ誘導し、アジド基の導入を試みたが、こちらの場合もアルデヒド **130** が得られるのみであった。これらの結果から、基質からのレトロアルドール反応が非常に起こりやすいことが推定された。そこでβ位水酸基の保護を試みたが、TBS 基による保護は低収率または生成物 **139**, **140** が得られない結果となったため、ジヒドロキシ化からの窒素官能基の導入は断念した(Scheme 4-7)。



Scheme 4-7. a) $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, NMO, acetone/MeCN/ H_2O , not isolated for **133**, 75% for **134**; b) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 71% for **135** over 2 steps, 75% for **136**.

そこで次に **131**, **132** からの Sharpless 不斉アミノヒドロキシル化を試みた(Scheme 4-8)。アミノヒドロキシル化の場合、位置選択性の予測は困難とされているが、ホモプシンの類縁体である ustiloxin D の全合成¹¹⁾において β -OH-Tyr 部位の構築に本反応は用いられており、位置選択的な合成は可能であると考えた。その条件を参考に、リガンドに $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ を用いてベンジルカルバメートと反応を行ったところ、**131** の場合は望みの β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体 **141** が選択的に得られてきた。ジオキサンを有する **132** でも、アミノヒドロキシル化は中程度の収率ながら進行した。しかしながら予想外なことに、望みの **143** ではなく α -ヒドロキシ- β -アミノ酸誘導体 **142** が、4.3 : 1 の主生成物として得られる結果を与えた。両化合物はそれぞれ水酸基をアセチル基で保護した **141'**, **142'** に誘導し、HMBC 相関によって構造決定を行った(Figure 4-2)。 **132** に対するアミノヒドロキシル化は、リガンドとして $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ を用いると **144** (*ent*-**142**)が単一で得られてきたことから、先の実験結果は基質制御により位

置選択性が異なると判断した。この原因については現在も不明であるが、嵩高いリガンドとジオキサンとの立体反発が生じている可能性を推測している。



Scheme 4-8.

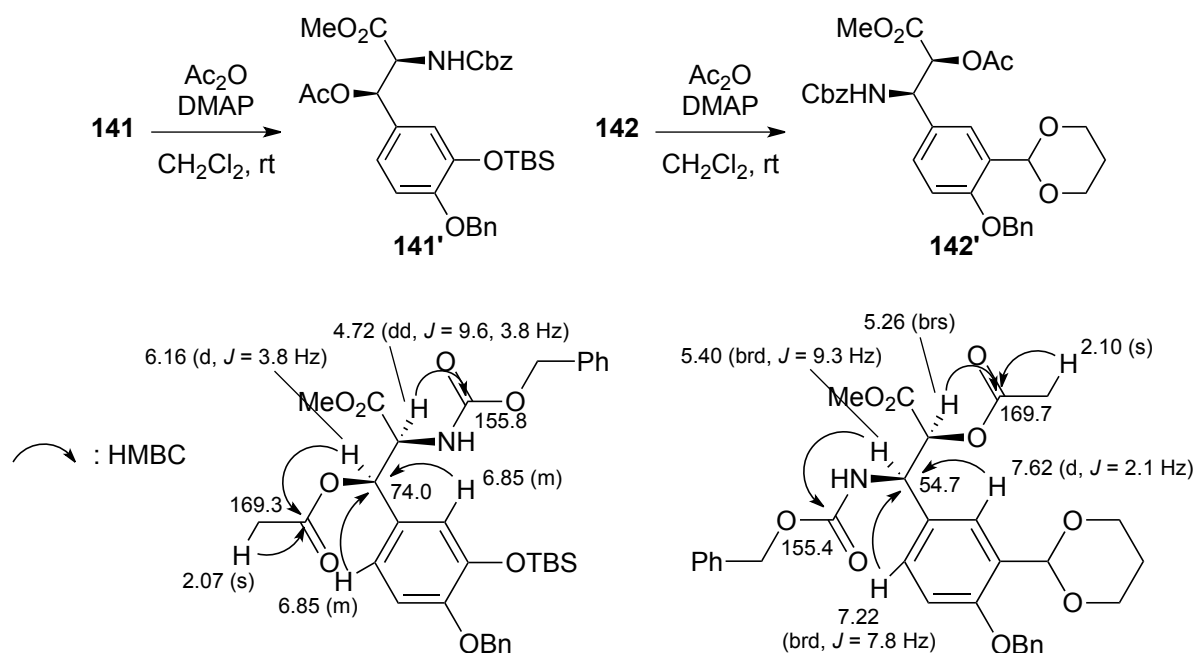
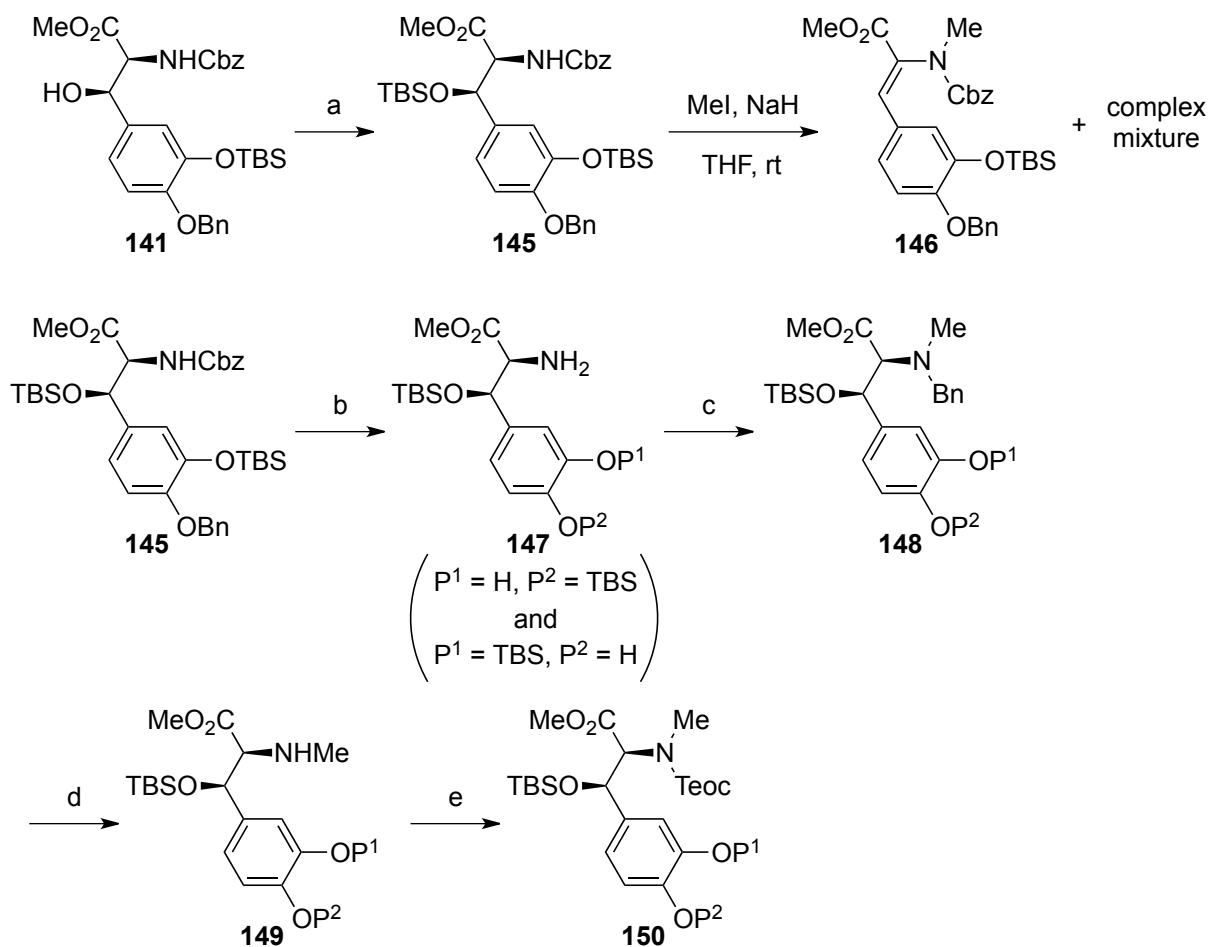


Figure 4-2. Synthetic scheme and NMR data of acetates **141'** and **142'**

続いて、得られた **141** からの *N*-メチル化を試みた(Scheme 4-9)。**141** はカラム精製による単離が困難であったため、水酸基の保護を行い TBS 体 **145** として単離した。**145** の *N*-メチル化は、ヨウ化メチルと水素化ナトリウム条件下ではβ位水酸基の脱離が生じ、デヒドロアミノ酸エステル **146** を与えた他、基質の分解に伴ったと思われる複雑な混合物を与えたのみであった。基質のα位プロトンの酸性度が高いために塩基性条件の適用は困難であると判断し、還元的アミノ化によってメチル基を導入することとした。水素添加反応により Cbz 基と Bn 基の脱保護を行いフェノール **147** とし、Konopelski らが報告した *N*-メチルアミノ酸合成法²⁰⁾を試みた。すなわち、先にベンズアルデヒド、次いでアセトアルデヒドとの還元的アミノ化をワンポットで行うことで **148** とし、加圧条件下で加水素分解による還元を行うことで *N*-メチルアミノ酸エステル **149** が合成出来た。**149** は Teoc 基で保護し、**150** として単離した。しかしながら、¹H NMR を解析すると、Bn 基を除去した **147–150** は TBS 基の転移が同時に起こり、*m*-OTBS 体と *p*-OTBS 体が約 1 : 1 の比で得られていることが明らかとなった。ここまでで、本ルートはβ-OH-Tyr の構築および *N*-メチル化について達成できた。しかしながら、TBS 基の位置異性体との混合物であるため、先のクロロ基の位置選択的な導入は困難であると判断し、ルート B に取り組むこととした。



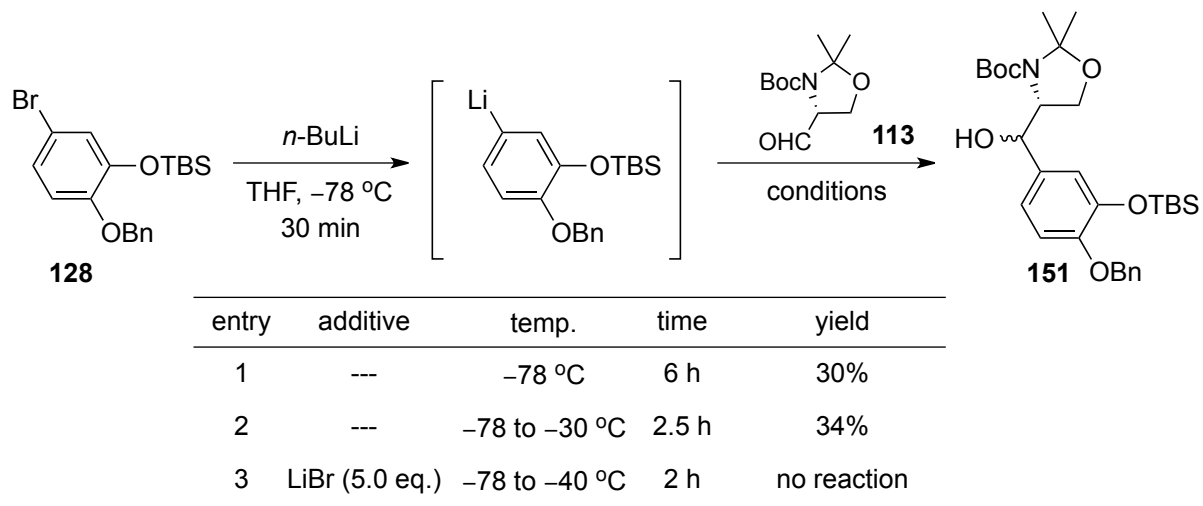
Scheme 4-9. a) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 64% over 2 steps from **131**; b) H₂, Pd/C, MeOH; c) PhCHO, NaBH₃CN, MeOH then (CH₂O)_n, NaBH₃CN, 72% over 2 steps; d) H₂ (0.4 MPa), Pd(OH)₂/C, MeOH; e) TeocOSu, NaHCO₃, THF/H₂O, 94% over 2 steps.

route B

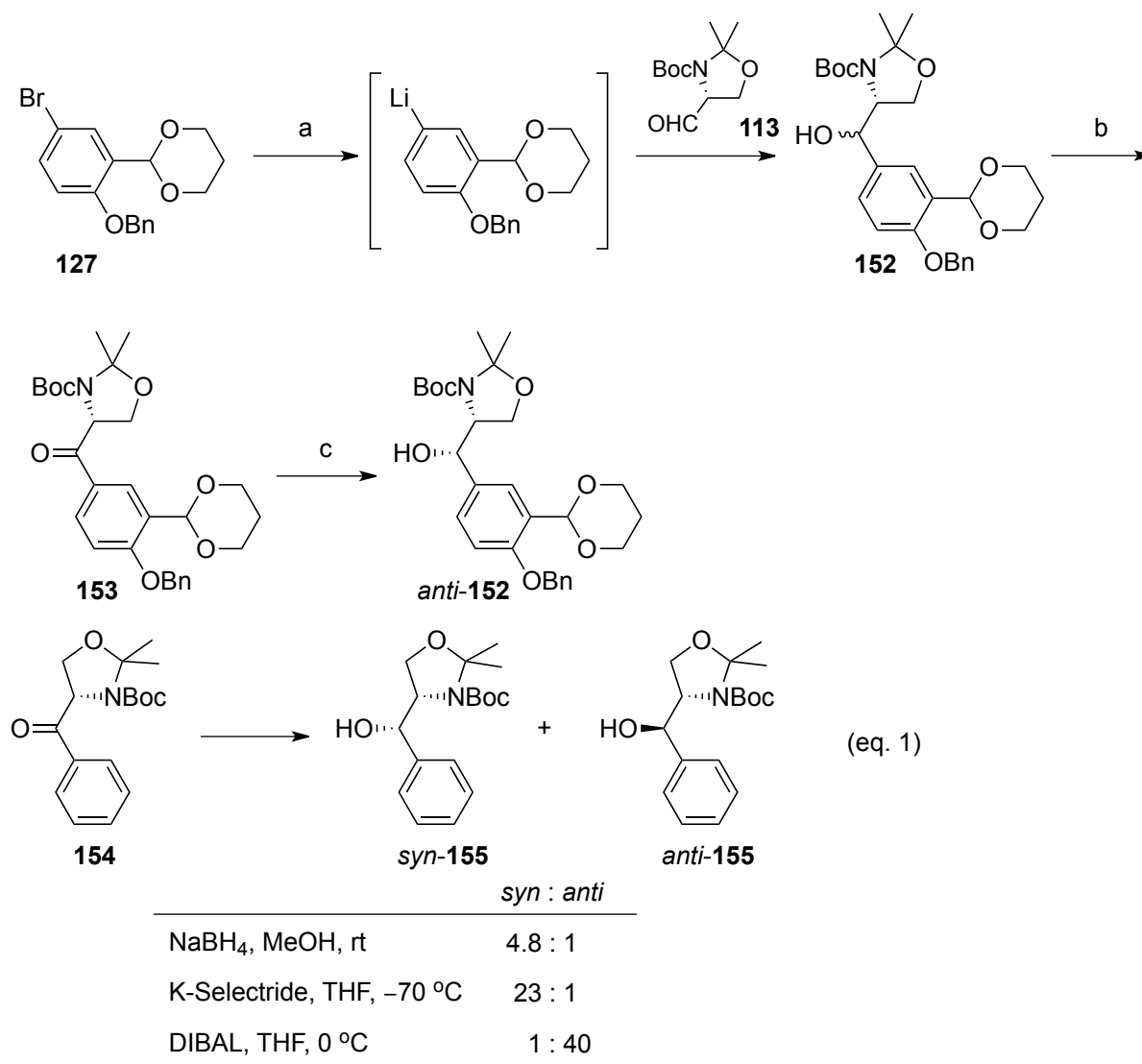
ルート B では、先述のプロモ体 **127**, **128** のハロゲン-リチオ交換の後、(*R*)-ガーナーアルデヒド **113** へ求核付加させる。立体選択性は Felkin-Anh モデルにより *anti* 体が優先する。一方で、ガーナーアルデヒドに対するアリール基の求核付加は、その立体選択性は低いことが知られている。まずは付加反応が進行するかどうか確かめることとした。**128** に *n*-BuLi を加えリチオ体とし、-78℃下でアルデヒド **113** を加えたところ、付加体 **151** が 30%にて得られた (Table 4-1, entry 1)。この時精製前の ¹H NMR からハロゲン-リチオ交換が 70%程度しか進行していないことが分かったので反応温度を-30℃まで昇温させてみたが、収率はわずかに向上するのみであった(entry 2)。添加剤として臭化リチウムを加える条件²¹⁾を適用してみたが、反応は全く進行せずにプロモ体 **128** が回収され、この場合はハロゲン-リチオ交換が進行していないと考えられた(entry 3)。本反応において、ガーナーアルデヒド **113** は少量回収されるのみで

あった。また副生成物としてアリールの二量体が観測されている。これらの結果から、本反応は、ブロモ体 **128** の二量化および生成物 **151** からの分解が生じたために低収率という結果であったと考えている。

Table 4-1. Addition reaction of aryl lithium to Garner aldehyde **113**



一方で **127** を用いた場合は、反応は-78℃下短時間で進行し、付加体 **152** を定量的に与えた (Scheme 4-10)。この時ジアステレオ選択性は ^1H NMR より~82 : 18 となり、*anti*-**152** が主生成物であると決定された(後述)。予想通り立体選択性は中程度であったので、*syn* 体から *anti* 体への変換を試みた。先ほど得られた **152** を Swern 酸化によりケトン **153** とし、*anti*-選択的な還元を検討した。中川らはガーナーアルデヒドに対するフェニル基の付加-酸化で得たケトン **154** を K-Selectride で還元すると *syn*-選択的に、反対に DIBAL を用いると *anti*-選択的に還元体 **155** が得られることを報告している。²²⁾本反応を参考に **153** の DIBAL 還元を行うと、*anti*-**152** が $\text{dr} = \sim 95 : 5$ とほぼ単一の生成物として得られた。*anti*-**152** は再結晶後、X 線結晶構造解析により β 位水酸基の立体化学が *S* 配置であることが確認された(Figure 4-3)。



Scheme 4-10. a) *n*-BuLi, THF, -78 °C then **113**, quant. (dr = ~82 : 18); b) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C, 85%; c) DIBAL, THF, 0 °C, 89% (dr = ~95 : 5).

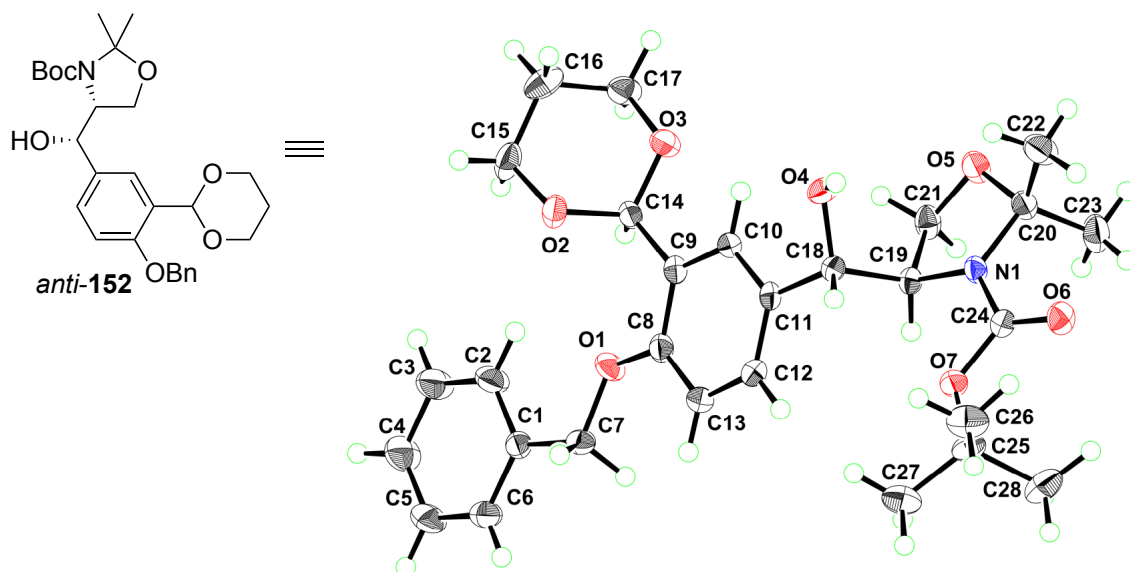
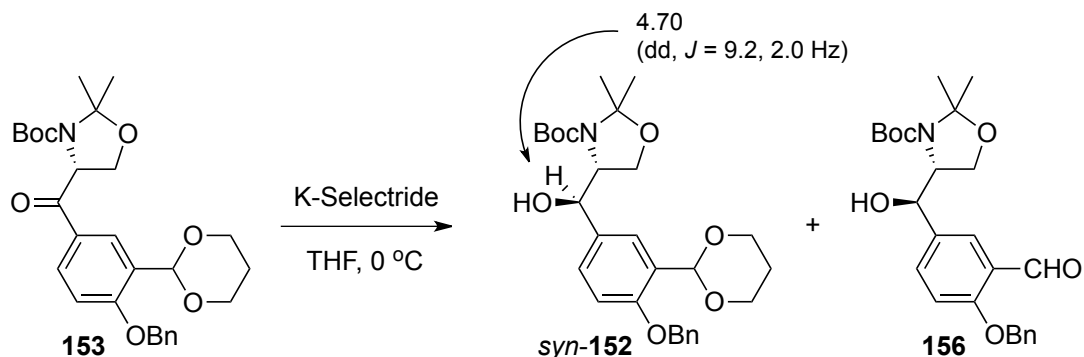


Figure 4-3. ORTEP view of compound **152**

また **153** を K-Selectride で還元すると *syn*-**152** およびジオキサンが脱保護された **156** が 10 : 1 の混合物として得られた(Scheme 4-11)。**152** の *syn* 体と *anti* 体の ^1H NMR を比較すると、4.70 ppm に *syn* 体の β 位のプロトンのピークが現れたことから、上記の付加反応および DIBAL 還元におけるジアステレオ生成比はこのピークの積分比から算出した(実験項および付録参照)。

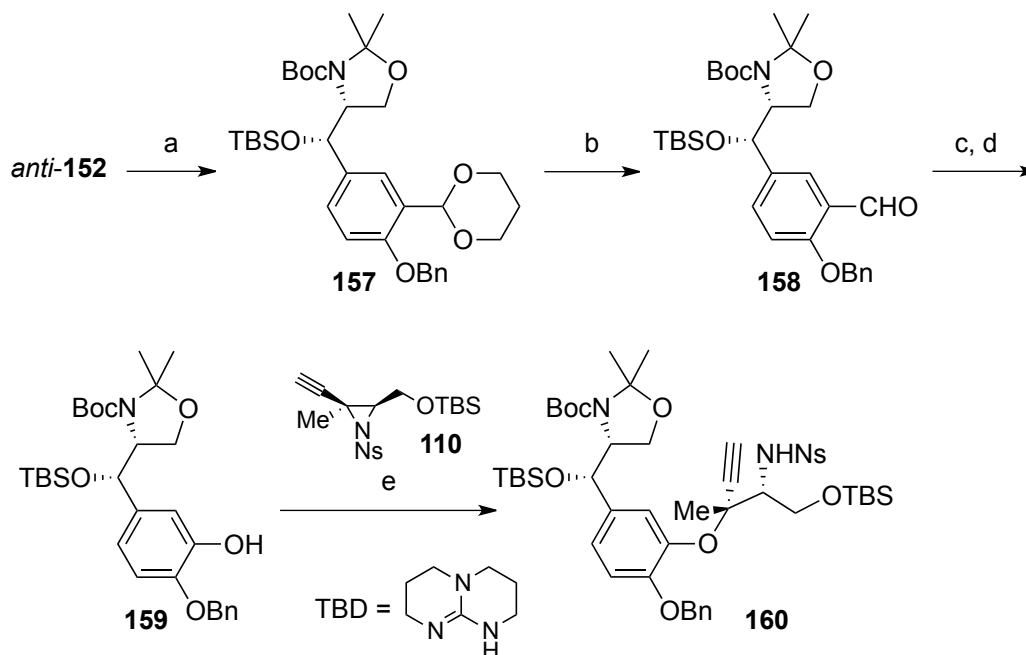


Scheme 4-11.

13 員環部の構築の検討

anti-**152** の水酸基を TBS 基にて保護し **157** とした。天然物と同等の立体配置を持つ β -OH-Tyr が合成出来たので、続いて β -OH-Ile 部との連結に取り組んだ(Scheme 4-12)。TBS 体 **157** のジオキサン部位の酸加水分解を行いアルデヒド **158** とし、Dakin 酸化(*m*-CPBA 続く DIBAL 還元)¹⁷⁾にてフェノール **159** とした。アジリジン **110** への付加は Wandless らが用いた CuOAc, DBU 条件ではなく、2007 年に Joullié らが報告した、TBD を用いる条件^{14a)}を適用したところ 91% と高収率で進行し、エーテル結合および四級中心の構築に成功した。この時、開環の際の位

置異性体は観測されず、単一の生成物として付加体 **160** が得られた。

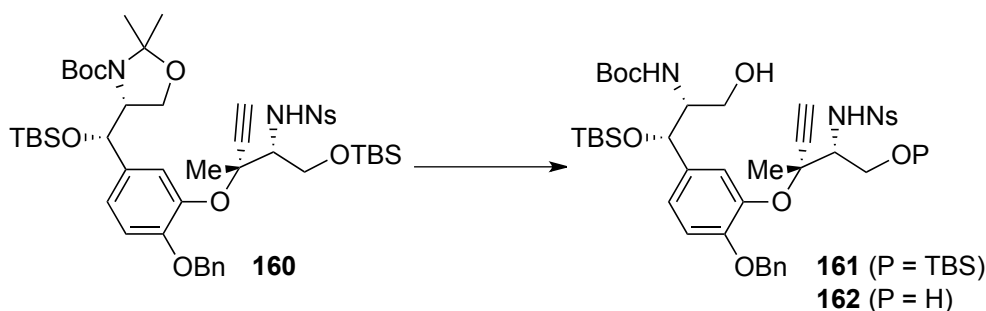


Scheme 4-12. a) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 97%; b) 2N HCl, THF, 60%; c) *m*-CPBA, CH₂Cl₂; d) DIBAL, THF, 84% over 2 steps; e) **110**, TBD, toluene, 91%.

アジリジン **110** の位置選択的な開環の理由として、Joullié らは以下の様に考察している。**110** の結晶構造により、N-四級炭素間の結合がもう一方の N-C 結合に比べて若干長くなっており、弱い結合であることが明らかとなった。また、エチニル基-C-メチル基の結合角も一般的な四級炭素のそれに比べ大きく、これらの要因から立体的に混み合っている四級炭素へフェノールが求核攻撃することが出来ると考えられている。^{14a)}

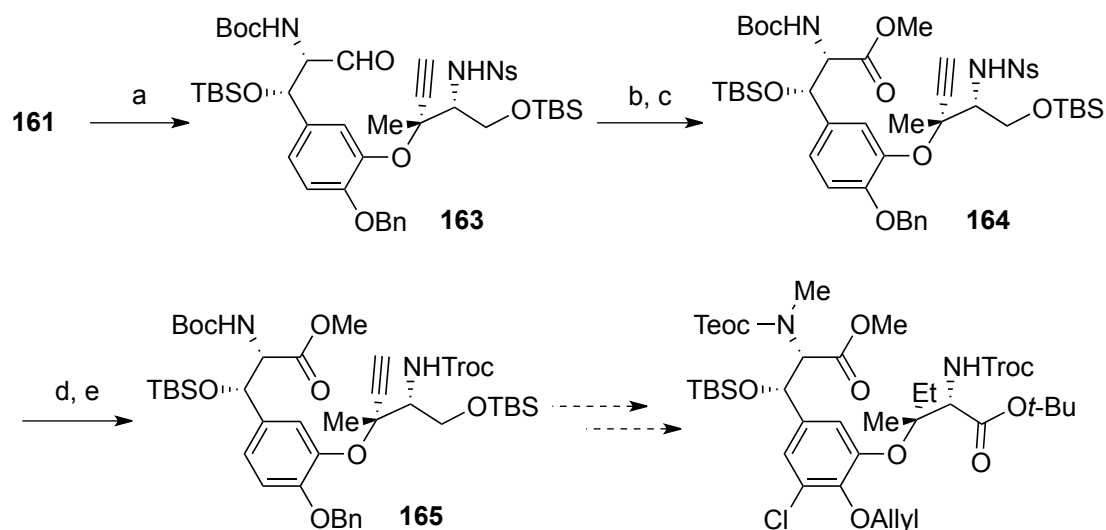
160 のアセトニドの脱保護は、一級 TBS エーテルが分子内に存在することから Lewis 酸を用いた条件を検討した(Table 4-2)。CeCl₃・7H₂O とシュウ酸による脱保護は、文献²³⁾の当量で行うと、望みのアルコール **161** は少量でしか得られず、同時に TBS 基が脱保護されたジオール **162** が生じた(entry 1)。これは反応を長時間かけて行ったことで、生成した **161** は反応系中の酸によりさらに TBS 基の脱保護を受け、**162** へと変換されたためであると考えた。そこで反応を短時間で終了させる目的でシュウ酸の当量を 10 mol%に増やしたところ、**161** の収率は 50%まで増加した(entry 2)。塩化鉄(III)や塩化ビスマス²⁴⁾を用いた場合は反応が進行しないか、生成物の分解が生じた(entries 3 and 4)。entry 2 の条件にて **161** を主生成物として得ることに成功したが、その収率は中程度であり、現在収率向上の為の検討が進行中である。

Table 4-2. Removal of TBS group



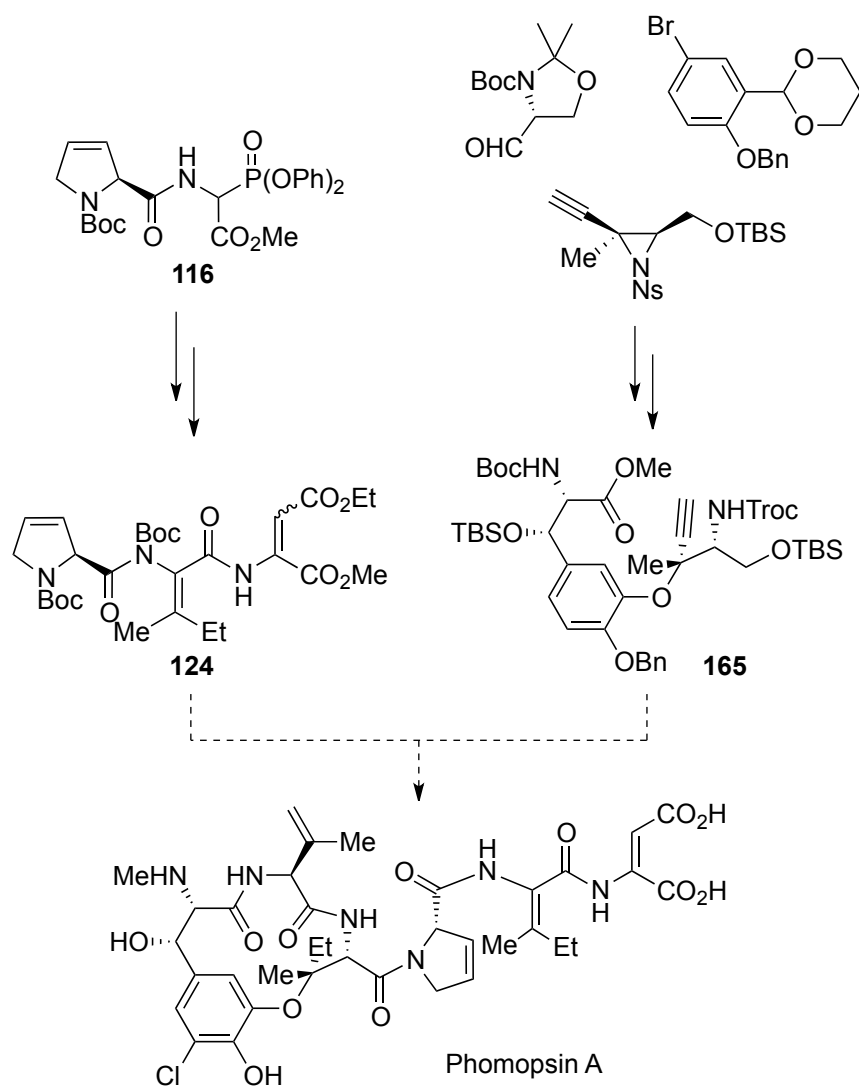
entry	conditions	results
1	CeCl ₃ ·7H ₂ O, (COOH) ₂ (5 mol%), MeCN, rt	161 (28%), 162 (48%)
2	CeCl ₃ ·7H ₂ O, (COOH) ₂ (10 mol%), MeCN, rt	161 (50%), 162 (35%)
3	FeCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , rt	no reaction
4	BiCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , rt	decomposition

161 を TEMPO 酸化にてアルデヒド **163** とし、続いて Pinnick 酸化とメチルエステル化を行うことで **164** を合成した。ここで先のアセチレンの還元に加え、Wandless らの全合成を参考に、Ns 基の脱保護と Troc 基への掛け替えを行い **165** へと変換した。今後、Tyr 部位の *N*-メチル化とアセチレンの還元、クロロ基の導入を行い、ホモプシン A へと導く予定である (Scheme 4-13)。



Scheme 4-13. a) TEMPO, KBr, NaClO, 5% NaHCO₃ aq., CH₂Cl₂, 0 °C, 75%; b) 2-methyl-2-butene, NaH₂PO₄, NaClO₂, *t*-BuOH/H₂O; c) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 94% over 2 steps; d) PhSH, Cs₂CO₃, DMF; e) TrocCl, NaHCO₃, THF, 89% over 2 steps.

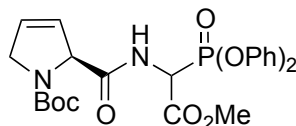
以上をまとめると、本章では α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的オレフィン化反応と β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの合成を鍵とした、デヒドロアミノ酸含有ペプチド、ホモプシン A の全合成研究に取り組んだ。この二つの反応を用い、ホモプシンの連続デヒドロアミノ酸部位を含むトリペプチド側鎖 **124** の合成を達成した。また 13 員環部については、ガーナーアルデヒドに対するブロモアールの付加とアジリジンの位置選択的な開環により、 β -OH-Tyr と β -OH-Ile 骨格を持つ **165** を合成出来た。今後 **165** の更なる変換と、側鎖 **124** との縮合を経てホモプシン A の全合成を目指す予定である。



Experimental Section for Chapter 4

(2*S*)-*tert*-Butyl

2-((1-(diphenoxyphosphoryl)-2-methoxy-2-oxoethyl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**115**)



According to the experimental procedures of **56** and **57** (in chapter 2), to a solution of **47** (1.00 g, 2.20 mmol) in EtOAc (20 mL) was added methanolic HCl (prepared from 7.3 mL of methanol and 1.2 mL of AcCl) and 10% Pd/C (100 mg, 10 wt%) at 0 °C. The mixture was stirred under hydrogen for 3.5 h at room temperature. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give amine hydrochloride salt **55** which was subjected to the next acylation without further purification. **114**^{9a, 16} (421 mg, 1.98 mmol), DMAP (134 mg, 1.10 mmol), and EDCI (463 mg, 2.42 mmol) were subsequently added to a solution of the residue **55** in CH₂Cl₂/DMF (2 : 1, 21 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 13 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (25 mL), and extracted with EtOAc (25 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (75 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give **115** (618 mg, 55% over 2 steps, dr = 1 : 1) as a colorless amorphous solid;

FTIR (neat) 3278, 3064, 2978, 2931, 2869, 1750, 1696, 1590, 1524, 1149, 1456, 1436, 1401, 1366, 1311, 1281, 1205, 1181, 1162, 1119, 1025, 1009 cm⁻¹;

HRMS (FAB) calcd for C₂₅H₃₀N₂O₈P *m/z* 517.1740 [M+H]⁺, found 517.1746.

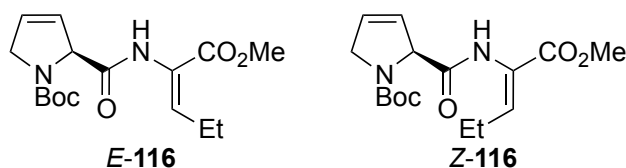
¹H and ¹³C NMR spectra of **115** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers, and ¹³C–³¹P coupling. ¹H and ¹³C NMR spectra are shown in appendix.

(*S,E*)-*tert*-Butyl

2-((1-methoxy-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (*E*-116)

(*S,Z*)-*tert*-Butyl

2-((1-methoxy-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (*Z*-116)



To a solution of **115** (618 mg, 1.20 mmol) and $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (340 mg, 1.32 mmol) in THF (13 mL) was added DBU (197 μL , 1.32 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Propionaldehyde (99 μL , 1.32 mmol) was added to the mixture. The mixture was stirred for 13 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (20 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (45 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 1 : 1) to give **116** (354 mg, 91%, *E* : *Z* = 74 : 26*). Analytical samples of *E*- and *Z*-**116** were separated using flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc);

***E*-116:**

Colorless sticky oil, as 4 : 3 mixture of rotamers;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -111.7$ (*c* 2.36, CHCl_3);

FTIR (neat) 3351, 2976, 2034, 2873, 1681, 1521, 1436, 1392, 1366, 1317, 1245, 1220, 1164, 1125 cm^{-1} ;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 164.2, 154.7, 153.8, 134.7, 127.6, 126.1, 123.7, 80.7, 69.4, 68.4, 53.7, 52.0, 28.0, 21.5, 13.8;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 325.1763 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 325.1752.

***Z*-116:**

White solid, as 2 : 1 mixture of rotamers;

mp 44-45 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -205.2$ (*c* 1.03, CHCl_3);

FTIR (neat) 3279, 2974, 2935, 2874, 1682, 1504, 1437, 1394, 1366, 1312, 1275, 1249, 1173, 1126, 1085 cm^{-1} ;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 164.6, 154.9, 154.1, 140.4, 139.8, 127.7, 126.3, 126.0, 124.2, 123.4, 80.9, 69.0, 67.7, 53.9, 52.1, 28.0, 22.2, 21.9, 12.5;

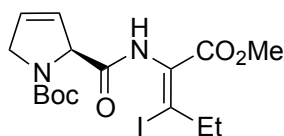
HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 325.1763 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 325.1758.

^1H NMR spectra of *E*-**116** and *Z*-**116** showed broad signals because of a mixture of rotamers. ^1H NMR spectra are shown in appendix.

* The *E/Z* ratio of **116** was determined by ^1H NMR spectrum.

(*S,Z*)-tert-Butyl

**2-((3-iodo-1-methoxy-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate
(117)**



To a solution of **116** (638 mg, 2.78 mmol, *E* : *Z* = 74 : 26) in CHCl₃ (11 mL) was added NIS (490 mg, 2.18 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred at 50 °C. After 3 h, complete consumption of *Z*-**116** was observed by TLC analysis. DABCO (611 mg, 5.45 mmol) was added to a solution of resulting imine in one portion at room temperature, and the mixture was stirred for 11 h. The reaction was quenched with 1*N* NaHSO₄ (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (15 mL x 2). The combined organic layers were washed with sat. Na₂SO₃ (45 mL) and brine (45 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 3 : 1) to give **117** (364 mg, 74%, 2 : 1 mixture of rotamers) as a colorless amorphous solid;

[α]_D¹⁷ = -117.3 (*c* 1.47, CHCl₃);

FTIR (neat) 3278, 2976, 2933, 2871, 1730, 1697, 1621, 1480, 1433, 1395, 1366, 1293, 1258, 1220, 1166, 1124, 1082 cm⁻¹;

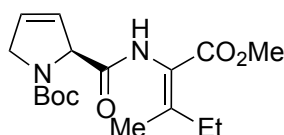
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.5, 161.4, 155.4, 154.0, 130.8, 130.0, 128.1, 127.6, 125.9, 109.7, 81.4, 68.8, 67.2, 54.0, 52.5, 33.5, 28.2, 14.8;

HRMS (FAB) calcd for C₁₆H₂₄IN₂O₅ *m/z* 451.0730 [M+H]⁺, found 451.0729.

¹H NMR spectrum of **117** showed broad signals because of a mixture of rotamers. ¹H NMR spectrum is shown in appendix.

(*S,E*)-tert-Butyl

**2-((1-methoxy-3-methyl-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate
(118)**



To a solution of **117** (110 mg, 244 μ mol) and Pd(PPh₃)₄ (14.1 mg, 12.2 μ mol) in THF (2.4 mL) was added Me₂Zn (510 μ L, 488 μ mol, 0.95 M solution in hexane) at 0 °C under argon. The

mixture was stirred for 21 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were wash with brine (30 mL), dried over MgSO_4 and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give **118** (67.8 mg, 82%, 5 : 4 mixture of rotamers) as a colorless sticky oil;

$[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -188.0$ (c 1.0, CHCl_3);

FTIR (neat) 3277, 2978, 2874, 1675, 1508, 1433, 1396, 1367, 1306, 1268, 1218, 1173, 1125, 1106 cm^{-1} ;

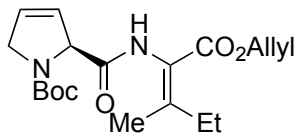
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 164.6, 155.2, 154.4, 151.3, 147.7, 127.3, 126.7, 126.1, 120.7, 119.9, 81.1, 69.1, 67.3, 54.1, 51.6, 28.2, 27.5, 19.7, 19.1, 12.6;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 339.1920 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 339.1917.

^1H NMR spectrum of **118** showed broad signals because of a mixture of rotamers. ^1H NMR spectrum is shown in appendix.

(*S,E*)-*tert*-Butyl

2-((1-(allyloxy)-3-methyl-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (**120**)



To a solution of **118** (169 mg, 501 μmol) in THF/ H_2O (1 : 1, 5.0 mL) was added $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (107 mg, 2.50 μmol). The mixture was stirred for 14 h at 50 $^\circ\text{C}$, quenched with 1*N* HCl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting carboxylic acid **119** was subjected to the next esterification without further purification. To a solution of **119** in DMF (5.0 mL) were added Cs_2CO_3 (163 mg, 501 μmol) and allyl bromide (51 μL , 601 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 3.5 h at room temperature, quenched with H_2O (10 mL), and extracted with hexane/EtOAc (1 : 1, 10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 3 : 1) to give **120** (156 mg, 86% over 2 steps, 5 : 4 mixture of rotamers) as a white solid;

mp 111-113 $^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -2.7$ (c 1.15, CHCl_3);

FTIR (neat) 3289, 2978, 2935, 2874, 1700, 1508, 1456, 1398, 1366, 1303, 1261, 1201, 1173, 1125, 1107 cm^{-1} ;

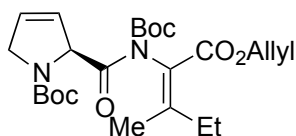
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 163.8, 155.1, 154.4, 151.5, 148.1, 132.0, 127.3, 126.6, 126.1, 120.8, 119.9, 118.3, 117.9, 81.1, 69.0, 67.3, 65.3, 54.0, 28.2, 27.5, 19.8, 19.1, 12.6;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 365.2076 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 365.2069.

^1H NMR spectrum of **120** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers. ^1H NMR spectrum is shown in appendix.

(*S,E*)-*tert*-Butyl

2-((1-(allyloxy)-3-methyl-1-oxopent-2-en-2-yl)(*tert*-butoxycarbonyl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (121)



To a solution of **120** (156 mg, 429 μmol) in CH_2Cl_2 (2.1 mL) were added Boc_2O (200 μL , 858 μmol) and DMAP (52.4 mg, 429 μmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 3 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20 : 1 to 10 : 1) to give **121** (201 mg, quant.) as a colorless sticky oil;

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -1.7$ (c 1.09, CHCl_3);

FTIR (neat) 3419, 3087, 2978, 2935, 2871, 1722, 1701, 1648, 1458, 1402, 1368, 1294, 1257, 1225, 1203, 1154, 1129, 1107, 1058 cm^{-1} ;

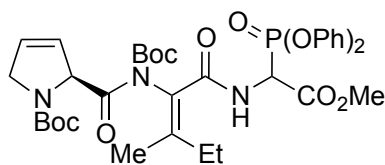
HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7$ m/z 465.2601 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 465.2586.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **121** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers.

^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

(2*S*)-*tert*-Butyl

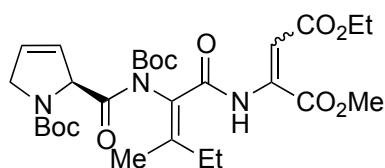
2-((*tert*-butoxycarbonyl)((*E*)-1-((1-(diphenoxyphosphoryl)-2-methoxy-2-oxoethyl)amino)-3-methyl-1-oxopent-2-en-2-yl)carbamoyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxylate (123)



To a solution of **121** (162 mg, 349 μ mol) in THF (3.5 mL) were added Pd(PPh₃)₄ (40.3 mg, 34.9 μ mol) and morpholine (300 μ L, 3.49 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at room temperature, quenched with 1N HCl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give carboxylic acid **122** which was subjected to the next reaction without further purification. The residue **122** in CH₂Cl₂ (2.4 mL), EDCI (110 mg, 575 μ mol), and DMAP (32.0 mg, 262 μ mol) were subsequently added to a solution of α -(diphenylphosphono)glycinate hydrochloride salt **55** in DMF (1.2 mL) (prepared from **47** (238.2 mg, 523 μ mol), 10% Pd/C (23.8 mg, 10 wt%), AcCl (280 μ L, 3.92 mmol), and MeOH (1.2 mL) in EtOAc (3.5 mL), see experimental section for chapter 2) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 15 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 6 : 1 to 1 : 1) to give **123** (143 mg, 56% over 2 steps, dr = 1 : 1) as a colorless sticky oil. The analytical sample was isolated using PLC (silica gel 60 F-254, 0.5 mm thickness, manufactured by Merck); FTIR (neat) 3320, 3009, 2979, 2934, 2871, 1739, 1681, 1591, 1489, 1405, 1369, 1288, 1256, 1209, 1181, 1153, 1059, 1026, 1009 cm⁻¹; HRMS (FAB) calcd for C₃₆H₄₇N₃O₁₁P m/z 728.2948 [M+H]⁺, found 728.2944. ¹H and ¹³C NMR spectra of **123** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ¹H and ¹³C NMR spectra are shown in appendix.

4-Ethyl 1-methyl

2-((E)-2-((S)-N,1-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxamido)-3-methylpent-2-enamido)but-2-enedioate (124**)**



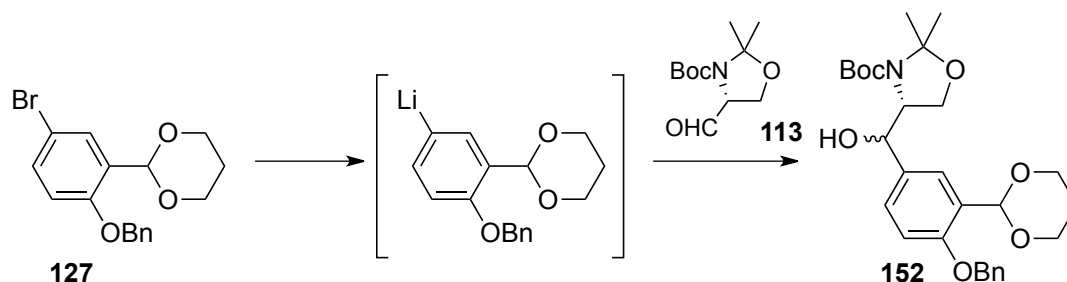
To a solution of **123** (140 mg, 192 μ mol) and ZnCl₂ (384 μ L, 384 μ mol, 1.0 M solution in Et₂O) in THF (1.9 mL) was added DBU (28.7 μ L, 192 μ mol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C. Ethyl glyoxalate (41 μ L, 192 μ mol) was added to the mixture. The mixture was stirred for 15 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 9 : 1 to 5 : 1) to give **124** (88.5 mg, 79%, *E* : *Z* = ca. 4.5 : 1) as a colorless amorphous solid;

FTIR (neat) 3294, 3018, 2980, 2936, 2873, 1739, 1716, 1671, 1623, 1520, 1420, 1370, 1288, 1258, 1218, 1143, 1098, 1063, 1038 cm⁻¹;

HRMS (CI) calcd for C₂₈H₄₂N₃O₁₀ *m/z* 580.2870 [M+H]⁺, found 580.2878.

¹H and ¹³C NMR spectra of **124** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and *E/Z* isomers. ¹H and ¹³C NMR spectra are shown in appendix.

127 + 113 → 152

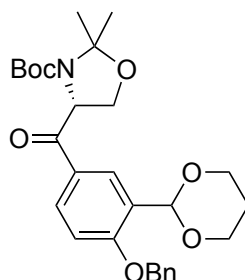


To a solution of **127** (2.30 g, 6.59 mmol) in THF (33 mL) was slowly added *n*-BuLi (2.7 mL, 7.24 mmol, 2.65 M solution in hexane) at -78 °C. After 30 min at -78 °C with stirring, a solution of **113** (755 mg, 3.29 mmol) in THF (11 mL) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h, quenched with sat. NH₄Cl (50 mL), and extracted with EtOAc (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (150 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10 : 1 to 1 : 1) to give protonated **127** and **152** (1.14 g, quant., dr = ~82 : 18*) as a colorless amorphous solid.

* The dr was determined by integrated value of *syn*-**152** at 4.70 ppm. See appendix.

(*R*)-*tert*-Butyl

4-(4-(benzyloxy)-3-(1,3-dioxan-2-yl)benzoyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (**153**)



To a solution of $(\text{COCl})_2$ (400 μL , 4.63 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added dropwise DMSO (660 μL , 9.26 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C under argon. The mixture was stirred at -78°C for 15 min. **152** (1.54 g, 3.09 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added dropwise to the solution and then rinsed with CH_2Cl_2 (2 mL). The resulting cloudy white mixture was stirred for 1 h at -78°C . Et_3N (2.15 mL, 15.4 mmol) was added to the white mixture and the mixture was stirred for 15 min at -78°C and for 1 h at 0°C . The mixture was quenched with sat. NaHCO_3 (40 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (40 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (120 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 15 : 1 to 1 : 1) to give **153** (1.30 g, 85%, 3 : 2 mixture of rotamers) as a white solid;

mp $154\text{--}157^\circ\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.1$ (c 1.55, CHCl_3);

FTIR (neat) 3376, 2977, 2935, 2865, 1698, 1605, 1501, 1389, 1365, 1254, 1173, 1093, 1006 cm^{-1} ;

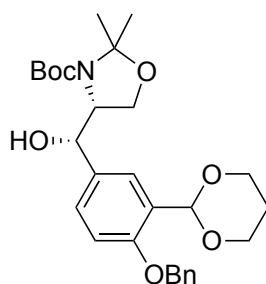
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.42–7.31 (m, 6 H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2/3H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1/3H), 5.89 (s, 2/3H), 5.87 (s, 1/3H), 5.49 (dd, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 1/3H), 5.38 (dd, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 2/3H), 5.19 (s, 2 x 2/3H), 5.17 (s, 2 x 1/3H), 4.34–4.21 (m, 3 H), 4.04–3.88 (m, 3 H), 2.25 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 x 2/3H), 1.72 (s, 3 x 1/3H), 1.60–1.49 (m, 7 H), 1.28 (s, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.2, 193.5, 159.6, 159.5, 152.0, 151.3, 136.1, 130.8, 128.54, 128.51, 128.2, 128.02, 127.95, 127.85, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 112.04, 111.99, 96.3, 95.0, 94.4, 80.4, 80.0, 70.22, 70.16, 67.5, 67.41, 67.37, 66.2, 65.8, 61.5, 61.2, 28.3, 28.2, 25.73, 25.65, 25.3, 24.7, 24.6;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_7$ m/z 498.2492 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 498.2479, and $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ m/z 496.2335 $[\text{M}-\text{H}]^+$, found 496.2326.

(R)-tert-Butyl

4-((S)-4-(benzyloxy)-3-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)(hydroxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (anti-152)



To a solution of **153** (1.30 g, 2.61 mmol) in THF (13 mL) was slowly added DIBAL (7.7 mL, 7.84 mmol, 1.02 M solution in hexane) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 1 h and quenched with sat. potassium sodium tartrate (25 mL) with vigorous stirring. The mixture was stirred for additional 1 h at room temperature and extracted with EtOAc (15 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (45 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give *anti*-**152** (1.17g, 89%, dr = ~95 : 5*) as a colorless amorphous solid. The analytical sample for X-ray crystallography was recrystallized from EtOAc to give pure *anti*-**152** as a colorless crystal;

mp 140-141 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -4.8$ (*c* 1.06, CHCl₃);

FTIR (neat) 3469, 2978, 2934, 2862, 1690, 1391, 1367, 1254, 1220, 1149, 1095 cm⁻¹;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.44-7.29 (m, 6 H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 5.09 (s, 3 H), 4.24-4.21 (m, 3 H), 4.00-3.94 (m, 3 H), 3.81 (m, 2 H), 2.18 (m, 1 H), 1.54-1.36 (m, 16 H);

HRMS (FAB) calcd for C₂₈H₃₈NO₇ *m/z* 500.2648 [M+H]⁺, found 500.2658, and C₂₈H₃₆NO₇ *m/z* 498.2492 [M-H]⁺, found 498.2493.

¹³C NMR spectrum of *anti*-**152** showed broad signals because of a mixture of rotamers. ¹H and ¹³C NMR spectra are shown in appendix;

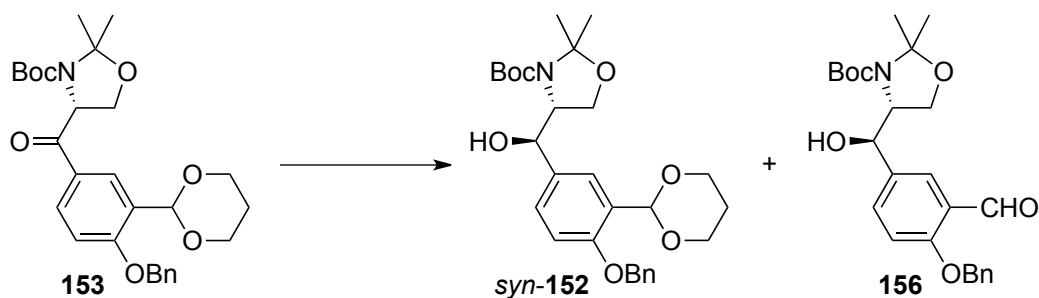
* The dr was determined by integrated value of *syn*-**152** at 4.70 ppm. See appendix.

(*R*)-*tert*-Butyl

4-((*R*)-(4-(benzyloxy)-3-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)(hydroxymethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (*syn*-**152**)

(*R*)-*tert*-Butyl

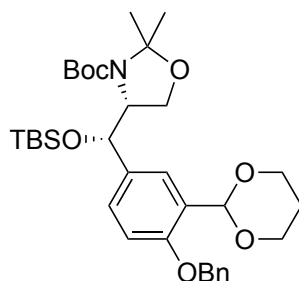
4-((*R*)-(4-(benzyloxy)-3-formylphenyl)(hydroxymethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (**156**)



To a solution of **153** (25.2 mg, 50.7 μmol) in THF (1 mL) was added K-Selectride (203 μL , 203 μmol , 1.0 M solution in THF) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 1.5 h, quenched with sat. NH_4Cl (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 6 : 1 to 1 : 1) to give a mixture of *syn*-**153** and **156** (20.1 mg) as a 10 : 1 mixture; ^1H NMR spectra of a mixture of *syn*-**153** and **156** is shown in appendix.

(*R*)-*tert*-Butyl

4-((*S*)-(4-(benzyloxy)-3-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate (**157**)

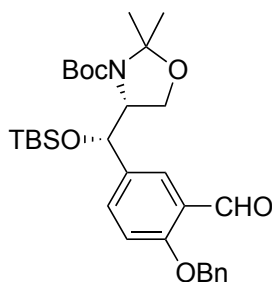


To a solution of *anti*-**152** (1.17 g, 2.34 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) were added Et_3N (1.63 mL, 11.7 mmol), TBSOTf (1.6 mL, 7.01 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and quenched with sat. NH_4Cl (15 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (15 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (45 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30 : 1 to 5 : 1) to give **157** (1.40 g, 97%, 3 : 2 mixture of rotamers) as a colorless sticky oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.5$ (*c* 1.37, CHCl_3); FTIR (neat) 2957, 2930, 2857, 1690, 1392, 1365, 1253, 1094, 1005 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (s, 3/5 H), 7.62 (s, 2/5 H), 7.46-7.28 (m, 6 H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 5.45 (s, 3/5 H), 5.11 (s, 2/5 H), 5.09 (s, 2 x 2/5 H), 5.07 (s, 2 x 3/5 H), 4.25-4.08 (m, 3 H), 4.00-3.89 (m, 3 H), 3.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 2/5 H), 3.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 3/5 H), 2.20 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 x 2/5 H), 1.59 (s, 3 x 3/5 H), 1.51-1.46 (m, 13 H), 0.93 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), -0.17 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 152.7, 152.3, 137.2, 134.8, 134.6, 128.3, 127.6, 127.3, 127.04, 126.95, 125.3, 118.3, 111.7, 96.9, 94.7, 94.3, 79.8, 79.7, 72.8, 70.5, 70.2, 63.7, 62.7, 62.1, 28.4, 26.3, 26.2, 26.0, 25.9, 25.7, 25.4, 23.1, 18.1, -4.9; HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{NO}_7\text{Si}$ m/z 612.3357 $[\text{M}-\text{H}]^+$, found 612.3357.

(*R*)-*tert*-Butyl

4-((*S*)-(4-(benzyloxy)-3-formylphenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (158**)**



To a solution of **157** (3.81 g, 6.20 mmol) in THF (21 mL) was added 2N HCl (21 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 3 h at room temperature, quenched with sat. NaHCO_3 (40 mL), and extracted with EtOAc (40 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (120 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30 : 1 to 15 : 1) to give **158** (2.06 g, 60%, 3 : 2 mixture of rotamers) as a colorless sticky oil;

$[\alpha]_D^{25} = +13.8$ (c 1.01, CHCl_3);

FTIR (neat) 2955, 2930, 2858, 1685, 1608, 1493, 1463, 1364, 1251, 1163, 1108, 1071, 1007 cm^{-1} ;

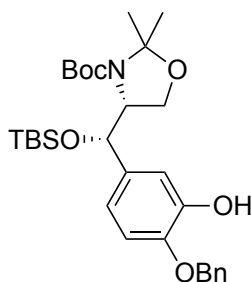
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 2/5 H), 10.52 (s, 3/5 H), 7.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.61 (brd, $J = 8.3$ Hz, 3/5 H), 7.49 (brd, $J = 8.3$ Hz, 2/5 H), 7.45-7.35 (m, 5 H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H + 3/5 H), 4.89 (d, $J = 4.5$ Hz, 2/5 H), 4.12 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.75 (t, $J = 7.7$ Hz, 2/5 H), 3.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 3/5 H), 1.68 (s, 3 x 2/5 H), 1.61 (s, 3 x 3/5 H), 1.48-1.30 (m, 12 H), 0.90 (s, 9 H), 0.05 (s, 3 H), -0.20 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 160.3, 152.6, 152.1, 136.0, 135.3, 135.1, 133.8, 128.6, 128.2, 127.2, 126.5, 126.1, 124.7, 124.4, 112.7, 94.8, 94.2, 79.9, 79.7, 73.0, 70.5, 63.7, 63.4, 62.9, 28.2, 26.8, 25.9, 25.1, 23.1, 18.0, -4.8, -5.0;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{Si}$ m/z 556.3094 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 556.3094.

(*R*)-*tert*-Butyl

4-((*S*)-(4-(benzyloxy)-3-hydroxyphenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (159**)**



To a solution of **158** (252 mg, 454 μmol) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) was added *m*-CPBA (157 mg, 681 μmol , contained with 25% water) at 0 $^\circ\text{C}$ under argon. The mixture was stirred for 16 h at room temperature and quenched with sat. NaHCO_3 (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was subjected the next reaction without further purification. To a solution of residue in THF (2.3 mL) was slowly added DIBAL (668 μL , 681 μmol , 1.02 M solution in hexane) at 0 $^\circ\text{C}$ under argon. After the mixture was stirred for 2 h at room temperature, added more DIBAL (223 μL , 227 μmol). The reaction mixture was stirred for 1 h and quenched with sat. potassium sodium tartrate (10 mL) with vigorous stirring. The mixture was stirred for additional 1 h at room temperature and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20 : 1 to 15 : 1, 5 : 4 mixture of rotamers) to give **159** (208 mg, 84% over 2 steps) as a colorless amorphous solid;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10.9$ (c 1.63, CHCl_3);

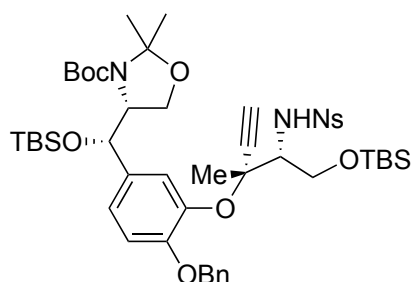
FTIR (neat) 3402, 2955, 2931, 2858, 1693, 1509, 1379, 1366, 1255, 1172, 1122, 1097, 1071, 1010 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}_6\text{Si}$ m/z 544.3094 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 544.3091.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **159** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers. ^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

(R)-tert-Butyl

4-((S)-4-(benzyloxy)-3-(((3R,4R)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-4-(2-nitrophenylsulfonyl)pent-1-en-3-yl)oxy)phenyl)((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (160**)**



To a solution of **159** (208 mg, 383 μmol) in toluene (3.8 mL) were added aziridine **110** (314 mg, 765 μmol) and TBD (109 mg, 765 μmol) at room temperature. The mixture was stirred for 15 h, concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 20 : 1 to 5 : 1) to give **160** (331 mg, 91%, 3 : 2 mixture of rotamers) as a colorless amorphous solid and the recovered **110** (83.2 mg, 26%);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.8$ (c 1.83, CHCl_3);

FTIR (neat) 3387, 3306, 2955, 2930, 2885, 2857, 1692, 1541, 1506, 1471, 1392, 1362, 1257, 1216, 1170, 1093, 1009 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.64-7.53 (m, 2 H), 7.44-7.20 (m, 6 H), 6.98 (m, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 6.33 (m, 1 H), 5.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 3/5 H), 5.06 (s, 2 x 2/5 H), 5.02 (s, 2 x 3/5 H), 4.95 (d, $J = 2.9$ Hz, 2/5 H), 4.13 (m, 1 H), 3.95-3.84 (m, 4 H), 3.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2/5 H), 3.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 3/5 H), 2.35 (s, 1 H), 1.64-1.57 (m, 6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.90 (s, 6 H), -0.18 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.7, 152.2, 151.4, 147.6, 143.5, 136.9, 136.0, 135.0, 132.6, 132.5, 130.5, 128.4, 127.8, 127.3, 125.0, 122.7, 122.5, 122.3, 113.5, 113.3, 94.8, 94.3, 82.8, 82.6, 79.9, 79.7, 78.8, 72.8, 70.8, 70.7, 63.8, 63.5, 63.1, 62.4, 62.2, 28.4, 26.5, 25.8, 25.4, 24.9, 24.8, 23.3, 18.2, 18.1, -4.7, -4.86, -4.93, -5.6, -5.8;

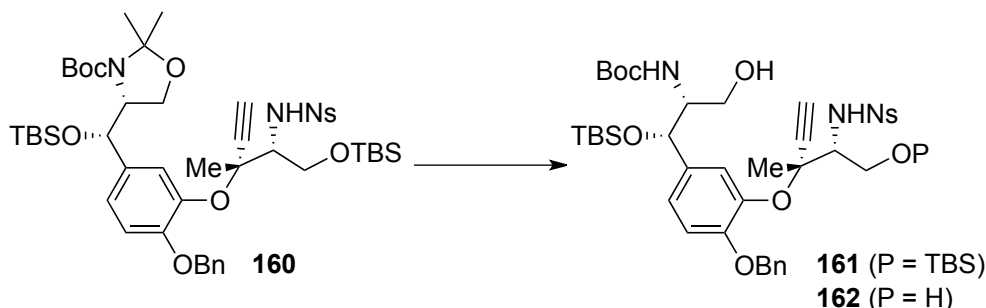
HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si}_2$ m/z 953.4348 $[\text{M}]^-$, found 953.4346.

***tert*-Butyl**

((1*S*,2*R*)-1-(4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-4-(2-nitrophenylsulfonamido)pent-1-yn-3-yl)oxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (161**)**

***tert*-Butyl**

((1*S*,2*R*)-1-(4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*)-5-hydroxy-3-methyl-4-(2-nitrophenylsulfonamido)pent-1-yn-3-yl)oxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (162**)**



To a solution of **160** (255 mg, 267 μ mol) in MeCN (1.3 mL) were added $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (203 mg, 534 μ mol) and $(\text{COOH})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.4 mg, 26.7 μ mol) at room temperature. The mixture was stirred for 3.5 h, quenched with sat. NaHCO_3 (5 mL), and extracted with EtOAc (5 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 9 : 1 to 1 : 2) to give **161** (122 mg, 50%) as a colorless amorphous solid and **162** (74.1 mg, 35%) as a colorless amorphous solid;

161:

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.1$ (c 1.0, CHCl_3);

FTIR (neat) 3442, 3302, 2954, 2931, 2886, 2858, 1703, 1545, 1500, 1469, 1418, 1362, 1258, 1169, 1094, 1062 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1 H), 7.62-7.55 (m, 2 H), 7.44-7.31 (m, 6 H), 7.00 (brd, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.41 (brd, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.68-5.04 (m, 3 H), 4.00-3.91 (m, 3 H), 3.83 (brd, $J = 10.7$ Hz, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.40 (td, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1 H), 2.89 (brd, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 0.80 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), -0.075 (s, 3 H), -0.077 (s, 3 H), -0.09 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 151.5, 147.4, 143.4, 136.6, 135.7, 133.4, 132.6, 132.4, 130.2, 128.3, 127.7, 127.2, 124.8, 122.4, 122.2, 113.3, 82.5, 79.2, 78.9, 76.1, 70.5, 63.2, 62.0, 61.0, 56.6, 28.2, 25.63, 25.60, 24.7, 18.0, 17.8, -5.1, -5.6, -5.8, -5.9;

HRMS (FAB) calcd for $C_{45}H_{67}N_3O_{11}SSi_2$ m/z 913.4035 $[M]^+$, found 913.4042.

162:

$[\alpha]_D^{26} = 24.6$ (c 1.0, $CHCl_3$);

FTIR (neat) 3438, 3401, 2931, 2886, 2859, 1698, 1542, 1505, 1418, 1360, 1258, 1168, 1123, 1096 cm^{-1} ;

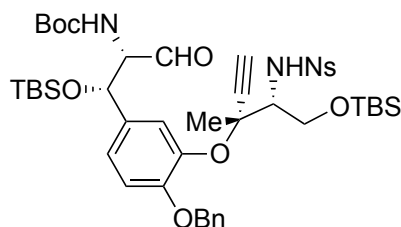
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.04 (m, 2 H), 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.43-7.30 (m, 6 H), 7.01 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.37 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.93 (s, 1 H), 3.97-3.94 (m, 3 H), 3.77-3.73 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.42 (brs, 1 H), 2.78 (brs, 1 H), 2.44 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), -0.09 (s, 6 H);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 151.6, 147.4, 143.6, 136.7, 135.8, 133.5, 132.7, 132.6, 130.4, 128.4, 127.2, 125.0, 122.4, 122.1, 113.6, 82.5, 79.7, 79.0, 75.0, 70.6, 63.4, 62.1, 61.8, 56.3, 28.2, 25.7, 24.8, 18.1, -5.7, -5.8;

HRMS (FAB) calcd for $C_{39}H_{53}N_3O_{11}SSi$ m/z 799.3170 $[M]^+$, found 799.3176.

tert-Butyl

((1*S*,2*S*)-1-(4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-4-(2-nitrophenylsulfonamido)pent-1-yn-3-yl)oxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-oxopropan-2-yl)carbamate (163)



To a solution of **161** (665 mg, 727 μ mol) and TEMPO (5.7 mg, 36.3 μ mol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL) was added aq. KBr (150 mL, 72.7 μ mol, 0.5 M). To the mixture was added 1 : 1 mixture of NaOCl solution and 5% $NaHCO_3$ aq. at 0 $^{\circ}C$ with vigorous stirring until the starting material was consumed (monitored by TLC). The organic solvent was separated and aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 10 : 1 to 5 : 1) to give **163** (499 mg, 75%) as a colorless amorphous solid;

$[\alpha]_D^{26} = +14.8$ (c 0.98, $CHCl_3$);

FTIR (neat) 3434, 3304, 2954, 2930, 2858, 1711, 1543, 1503, 1360, 1258, 1169, 1125, 1097 cm^{-1} ;

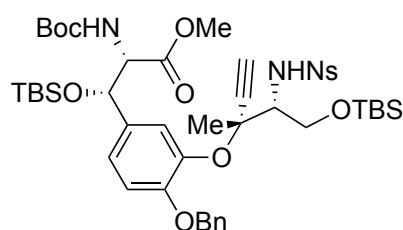
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (s, 1 H), 8.05 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.61 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.56 (td, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1 H), 7.45-7.33 (m, 6 H), 7.15 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.41 (dd, $J = 6.2, 2.9$ Hz, 1 H), 4.00-3.91 (m, 3 H), 2.38 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 0.87 (s, 9 H), 0.80 (s, 9 H), 0.03 (s, 3 H), -0.08 (s, 6 H), -0.09 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 197.8, 155.1, 151.9, 147.6, 143.7, 136.7, 136.1, 132.6, 132.5, 130.5, 128.5, 127.9, 127.3, 125.0, 122.5, 122.2, 113.7, 82.7, 79.9, 79.2, 74.2, 70.7, 66.5, 63.4, 62.2, 28.3, 25.8, 25.7, 25.0, 18.2, 18.1, -4.9, -5.4, -5.6, -5.8;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{SSi}_2$ m/z 911.3878 $[\text{M}]^+$, found 911.3885.

(2*S*,3*S*)-Methyl

3-(4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-4-(2-nitrophenylsulfonamido)pent-1-yn-3-yl)oxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propanoate (164)



To a solution of **163** (499 mg, 547 μmol) in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6 : 1, 5.6 mL) were added 2-methyl-2-butene (0.58 mL, 5.47 mmol), NaH_2PO_4 (197 mg, 1.64 mmol), and NaClO_2 (186 mg, 1.64 mmol, 80% purity) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was vigorously stirred for 1.5 h at room temperature, diluted with H_2O (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give carboxylic acid which was subjected to the next reaction without further purification. To a solution of the residue in Et_2O (2.8 mL) was added excess amount of CH_2N_2 in Et_2O (prepared from N -methyl- N -nitroso urea and 40% KOH aq.) at 0 $^\circ\text{C}$ with stirring until the carboxylic acid was consumed (monitored by TLC). The mixture was warmed to 40 $^\circ\text{C}$ to remove residual CH_2N_2 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 3 : 1) to give **164** (485 mg, 94% over 2 steps) as a colorless amorphous solid;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.4$ (c 0.97, CHCl_3);

FTIR (neat) 3439, 3385, 3304, 2953, 2929, 2857, 1712, 1543, 1502, 1357, 1256, 1220, 1166, 1093 cm^{-1} ;

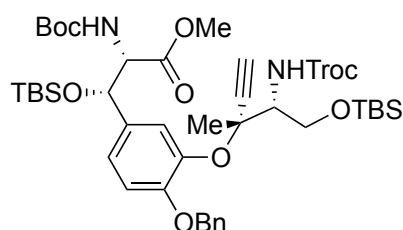
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.61 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.56 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.43–7.31 (m, 5 H), 7.24 (brs, 1 H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.32 (brd, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 5.04 (brs, 3 H), 4.92 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1 H), 4.00–3.87 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 2.43 (s, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 0.86 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.04 (s, 3 H), -0.09 (s, 6 H), -0.14 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.6, 154.8, 151.9, 147.6, 143.6, 136.8, 136.1, 132.63, 132.58, 130.5, 128.5, 127.8, 127.3, 125.0, 122.7, 122.4, 113.4, 82.8, 79.8, 78.8, 74.5, 70.7, 63.5, 62.2, 60.6, 52.0, 28.3, 25.8, 25.6, 24.7, 18.2, 18.0, -4.9 , -5.4 , -5.6 , -5.8 ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{SSi}_2$ m/z 941.3984 $[\text{M}]^-$, found 941.3981.

(2*S*,3*S*)-Methyl

3-(4-(benzyloxy)-3-(((3*R*,4*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-4-(((2,2,2-trichloroethoxy)carbonyl)amino)pent-1-yn-3-yl)oxy)phenyl)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propanoate (165)



To a solution of **164** (485 mg, 515 μmol) in DMF (2.6 mL) were added Cs_2CO_3 (257 mg, 772 μmol) at 0°C . Thiophenol (110 μL , 1.03 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred for 4 h at room temperature under argon. Then the mixture was quenched with sat. NaHCO_3 (10 mL) and extracted with Et_2O (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give amine which was subjected to the next reaction without further purification. NaHCO_3 (86.5 mg, 1.03 mmol) and TrocCl (110 μL , 772 μmol) were added to a solution of amine in THF (2.6 mL) at 0°C . The mixture was stirred for 12 h at room temperature, quenched with sat. NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 30 : 1 to 10 : 1) to give **165** (427 mg, 89% over 2 steps) as a colorless amorphous solid;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +22.0$ (c 0.92, CHCl_3);

FTIR (neat) 3440, 3306, 2954, 2930, 2857, 1739, 1716, 1504, 1366, 1256, 1216, 1164, 1098 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.29 (m, 6 H), 6.94 (brd, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.09 (brd, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 8.3, 4.5$ Hz, 1 H), 4.18-4.05 (m, 2 H), 3.85 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.50 (s, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 0.88 (s, 18 H), 0.05 (s, 6 H), 0.04 (s, 3 H), -0.13 (s, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 154.5, 154.4, 151.5, 143.8, 136.6, 132.8, 128.3, 127.6, 126.9, 122.4, 121.9, 113.2, 95.5, 82.6, 79.4, 78.9, 76.4, 74.4, 74.3, 70.5, 61.5, 60.7, 60.4, 51.7, 28.1, 25.6, 25.5, 24.9, 17.9, 17.8, -5.0, -5.5, -5.6, -5.7;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{64}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Si}_2$ m/z 929.3165 $[\text{M}-\text{H}]^-$, found 929.3179.

References for Chapter 4

- 1) Culvenor, C. C. J.; Beck, A. B.; Clarke, M.; Cockrum, P. A.; Edgar, J. A.; Frahn, J. L.; Jago, M. V.; Lanigan, G. W.; Payne, A. L.; Peterson, J. E.; Petterson, D. S.; Smith, L. W.; White, R. R. *Aust. J. Biol. Sci.* **1977**, *30*, 269–277.
- 2) Culvenor, C. C. J.; Cockrum, P. A.; Edgar, J. A.; Frahn, J. L.; Grost-Allman, C. P.; Jones, A. J.; Marasas, W. F. O.; Murray, K. E.; Smith, L. W.; Steyn, P. S.; Vleggaar, R.; Wessels, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1259–1262.
- 3) (a) Mackay, M. F.; Donkelaar, A. V.; Culvenor, C. C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1219–1221. (b) Culvenor, C. C. J.; Edgar, J. A.; Mackay, M. F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2351–2372.
- 4) Cockrum, P. A.; Petterson, D. S.; Edgar, J. A. *Identification of novel phomopsins on lupin seed extract*, in: *Plant-associated Toxins* (Eds: S. M. Colegate, P. R. Dorling), CAB International, Wallingford, UK, **1994**, pp. 232–237.
- 5) *ESFA Journal* **2012**, *10*, 2567–2618.
- 6) (a) Cormier, A.; Marchand, M.; Ravelli, R. B. G.; Knossow, M.; Gigant, B. *EMPO reports*, **2008**, *9*, 1101–1106. (b) Mitra, A.; Sept, D. *Biochemistry* **2004**, *43*, 13955–13962. (c) Li, Y.; Kobayashi, H.; Tokiwa, Y.; Hashimoto, Y.; Iwasaki, S. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 219–224. (d) Ludueña, R. F.; Roach, M. C.; Prasad, V.; Lacey, E. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 1603–1608. (e) Ludueña, R. F.; Prasad, V.; Roach, M. C.; Lacey, E. *Arch. Biochem. Biophys.* **1989**, *272*, 32–38. (f) Lacey, E.; Edgar, J. A.; Culvenor, C. C. J. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, *36*, 2133–2138.
- 7) Hamel, E. *Pharmac. Ther.* **1992**, *55*, 31–51 and references therein.
- 8) Grimley, J. S.; Sawayama, A. M.; Tabaka, H.; Stohlmeyer, M. M.; Woiwode, T. F.; Wandless, T. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8157–8159.
- 9) Synthesis of side chain: (a) Shangguan, N.; Joullié, M. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 6748–6750. (b) Stohlmeyer, M. M.; Tanaka, H.; Wandless, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6100–6101. Synthesis of 13-membered ring: (c) Chandrasekhar, S.; Chandrashekar, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2209–2214.
- 10) Evans, D. A.; Janey, J. M.; Magomedov, N.; Tedrow, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1884.
- 11) Li, P.; Evans, C. D.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5325–5327.
- 12) See ref. 10 in chapter 1.
- 13) Blaskovich, M. A.; Evindar, G.; Rose, N. G. W.; Wikinson, S.; Luo, Y.; Lajole, G. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3631–3646.

- 14) (a) Forbeck, E. M.; Evans, C. D.; Gilleran, J. A.; Li, P.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14463–14469. (b) Ageno, G.; Banfi, L.; Cascio, G.; Guanti, G.; Manghisi, E.; Riva, R.; Rocca, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8121–8134.
- 15) Humphery, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem Rev.* **1997**, *97*, 2243–2266.
- 16) Schumacher, K. K.; Jiang, J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 47–53.
- 17) Pouységu, L. P.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.-M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552–3555.
- 18) Berwe, M.; Jöntgen, W.; Krüger, J.; Cancho-Grande, Y.; Lampe, T.; Michels, M.; Paulsen, H.; Raddatz, S.; Weigand, S. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1348–1357.
- 19) Merlani, M.; Barbakadze, V.; Amiranashvili, L.; Gogilashvili, L.; Yannakopoulou, E.; Papadopoulos, K.; Chankvetadze, B. *Chirality* **2010**, *22*, 717–725.
- 20) White, K.; Konopelski, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4111–4112.
- 21) Okamoto, N.; Hara, O.; Makino, K.; Hamada, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9210–9215.
- 22) Nishida, A.; Sorimachi, H.; Iwaida, M.; Matsumizu, M.; Kawate, T.; Nakagawa, M. *Synlett* **1998**, 389–390.
- 23) Xiao, X.; Bai, D. *Synlett* **2001**, 535–537.
- 24) Swamy, N. R.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7549–7552.

第五章 *E*-デヒドロアミノ酸エステル合成を鍵としたカイトセファリンアナログの合成と構造活性相関研究

第一章にて、 α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的オレフィン化を鍵とし、イオンチャネル型グルタミン酸受容体に対するアンタゴニスト、カイトセファリンの全合成が達成されたことを述べた。本章では構造活性相関研究として、その合成ルートを用いた種々の誘導体の合成と活性評価を行ったので詳細を述べる。

5-1 虚血性脳疾患

虚血性脳疾患

日本人の死亡原因として、脳卒中はガン、心疾患に次ぐ第三位であり、死亡した人の数は年約 13 万人である。さらに認知症や寝たきりになる疾患の第一位である一方で高齢化や生活習慣病の増加によりその数は今後ますます増加すると予想され、本国にとって予防と治療法の開発も含め重要な課題である。

脳卒中は大きく分類すると、脳の血管が詰まる症状と血管が破れて出血する症状の二種類に分けられ、前者には脳梗塞や一過性脳虚血発作、後者には脳出血やくも膜下出血が挙げられる。厚生労働省の発表では脳卒中死亡患者の 60%以上を脳梗塞が占めている。この脳梗塞の様に、血栓や脳挫傷などで脳血管の閉塞が生じるとその先の脳神経細胞への酸素や栄養(グルコース)の供給が十分に行われず(脳虚血)、やがてニューロンの損傷による非可逆的障害が引き起こされる。これらを総称して虚血性脳疾患と呼ぶ。

神経細胞死は認知症や四肢の麻痺などの後遺症を伴い、患者の QOL (Quality of Life)を著しく低減させる。血流が停止すると神経細胞はまず機能停止した状態になり、そのまま血流が回復しなければ壊死に至る。この血流量低下による可逆性の虚血部位を ischemic penumbra (ペナンプラ)領域と呼ぶ。脳梗塞の急性期(発症から 1~2 週間)の治療ではこのペナンプラが最大のターゲットであり、抗血液凝固薬、抗血栓薬、脳保護薬の他、脳浮腫軽減のための点滴など、薬剤療法が行われる。¹⁾

脳保護薬とその課題

上記の薬剤の内、抗血液凝固薬や抗血栓薬が血液循環を促す治療法であるのに対し、脳保護薬は脳虚血から脳神経細胞死に至る分子機構に立脚したものである。

脳虚血が脳神経細胞死をもたらすメカニズムの一つとして、グルタミン酸受容体(GluRs)を介した機構が提唱されている。グルタミン酸は、哺乳動物の中枢神経系において記憶や学習

に關与する興奮性神経伝達物質であり、GluRs に結合することで神経情報伝達を司る。GluRs はイオンチャネルを内蔵したイオンチャネル型受容体(iGluRs)と G-タンパクと共役した代謝調節型受容体(mGluRs)の二種に大別され、iGluRs はリガンドに対する感受性の違いから、NMDA (*N*-methyl-D-aspartic acid)型、AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)型、KA (kainic acid)型受容体の三種に分別される(NMDARs, AMPARs, KARs)。神経伝達の際にはグルタミン酸が iGluRs に結合することでイオンチャネルが開口、陽イオン(Na^+ , Ca^{2+})の流入によって膜電位応答を引き起こすことで情報が伝達される。グルタミン酸は興奮性物質であるために、通常、細胞間隙のグルタミン酸濃度はトランスポーターにより低く保たれているが、脳虚血状態に陥ると ATP の供給不足からこのトランスポーター機能が低下し、細胞間隙のグルタミン酸濃度が上昇する。間隙に放出されたグルタミン酸は iGluRs に結合し、ポストシナプス内に大量の Ca^{2+} が流れ込む。 Ca^{2+} 濃度の上昇は種々のカルシウム依存性酵素を活性化させ、フリーラジカルの発生などを経て神経細胞死へと至らしめる(グルタミン酸-カルシウム仮説)(Figure 5-1)。

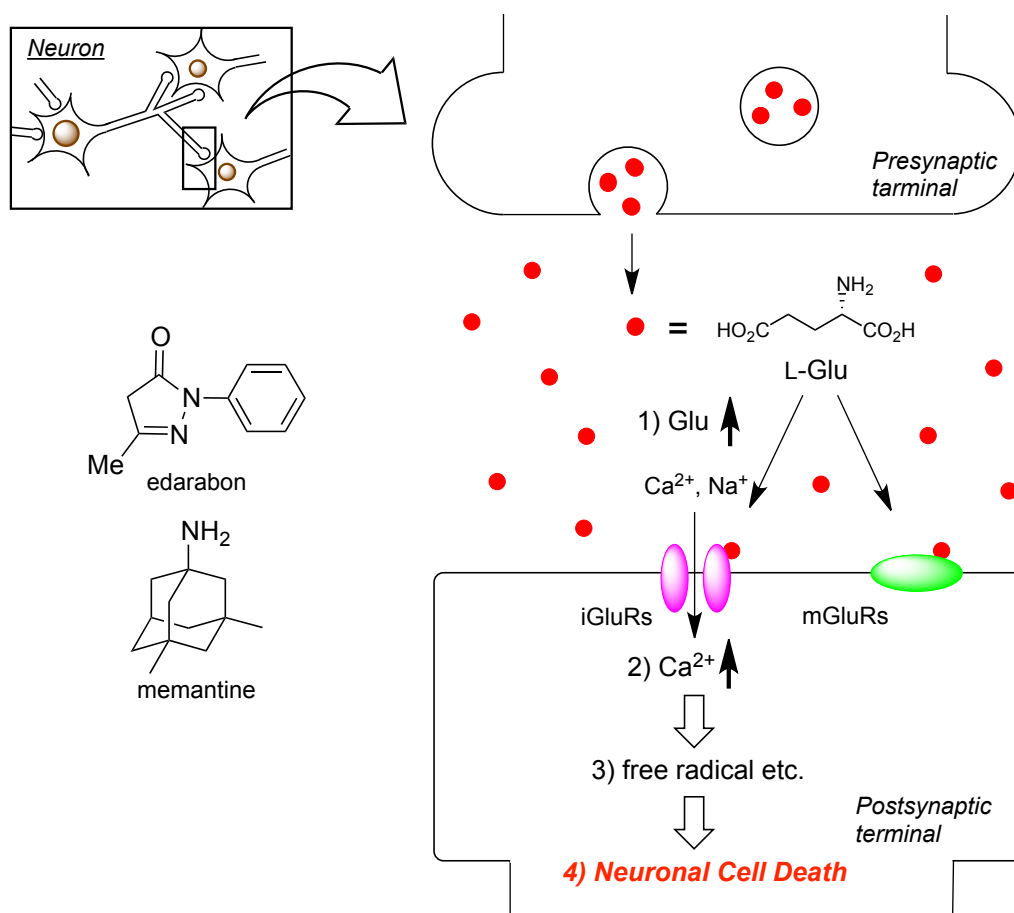


Figure 5-1. Neurotransmission of glutamate

2001年に世界初の脳保護薬として承認されたエダラボンは、フリーラジカルを消去無害化して脳を酸化障害から保護する作用機序を有する。²⁾フリーラジカルは血流の再開通早期にも急増して遅発性細胞死を引き起こすことが知られているが、エダラボンはこの遅発性細胞死も抑制する。また2011年にはアルツハイマー認知症の治療薬としてNMDA型受容体拮抗薬であるメマンチンも新たに承認されている。しかしながら、脳保護薬として用いられているのはこれらを含めてもわずか数例であり、またエダラボンに関しては腎機能障害や肝機能障害などの副作用が報告されている。そのため新たな脳保護薬の開発には大きな期待が寄せられている。

5-2 カイトセファリン

カイトセファリン

カイトセファリン(**166**)は、1997年に瀬戸、新家らにより放線菌 *Eupenicillium Shearii* PF1191の代謝産物として単離、構造決定された化合物である(Figure 5-2)。³⁾AMPA/KA型受容体のスクリーニング系にて見出されたアンタゴニストであり、同受容体に対するアンタゴニスト活性を示す化合物としては本化合物が天然から単離された初めての例である。また最近になって、カイトセファリンはNMDA型受容体に対して強力に結合することが明らかとなった。⁴⁾先述の通り、脳虚血時の神経細胞死は過剰のグルタミン酸のiGluRsへの結合から始まることから、本受容体のアンタゴニストは虚血性脳疾患に対する脳保護薬として期待されている。**166**は代表的なAMPARs/KARsアンタゴニストであるCNQXと同等の活性を持ちながら(**166**: ED₅₀ 0.68 μ M, CNQX: 0.53 μ M)、細胞毒性が極めて低い(**166**: >500 μ M, CNQX: 20 μ M)³⁾ことから、新たな脳保護薬のリードとして期待されているが、現在では生産菌が生産を停止しているため、天然物の供給は化学合成に頼っているのが実態である。一方で**166**はN-アシル-L-Ala, L-Pro, D-Serが炭素-炭素結合を介して連結した、高度に官能基化された構造を有しており、強力な生理活性と相まって全合成研究のターゲットとして興味を集めてきた。カイトセファリンの単離・構造決定や生理活性の詳細等については、本学理学研究科の川崎、濱田の博士論文にまとめられている。⁵⁾以下に2010年以降のカイトセファリンの全合成報告、および最近明らかになった、AMPA型受容体との結合様式について述べる。

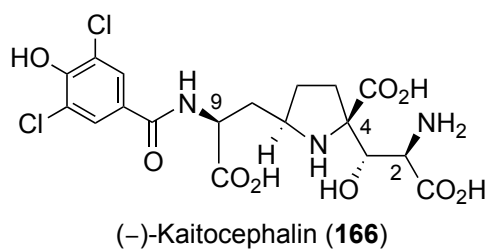
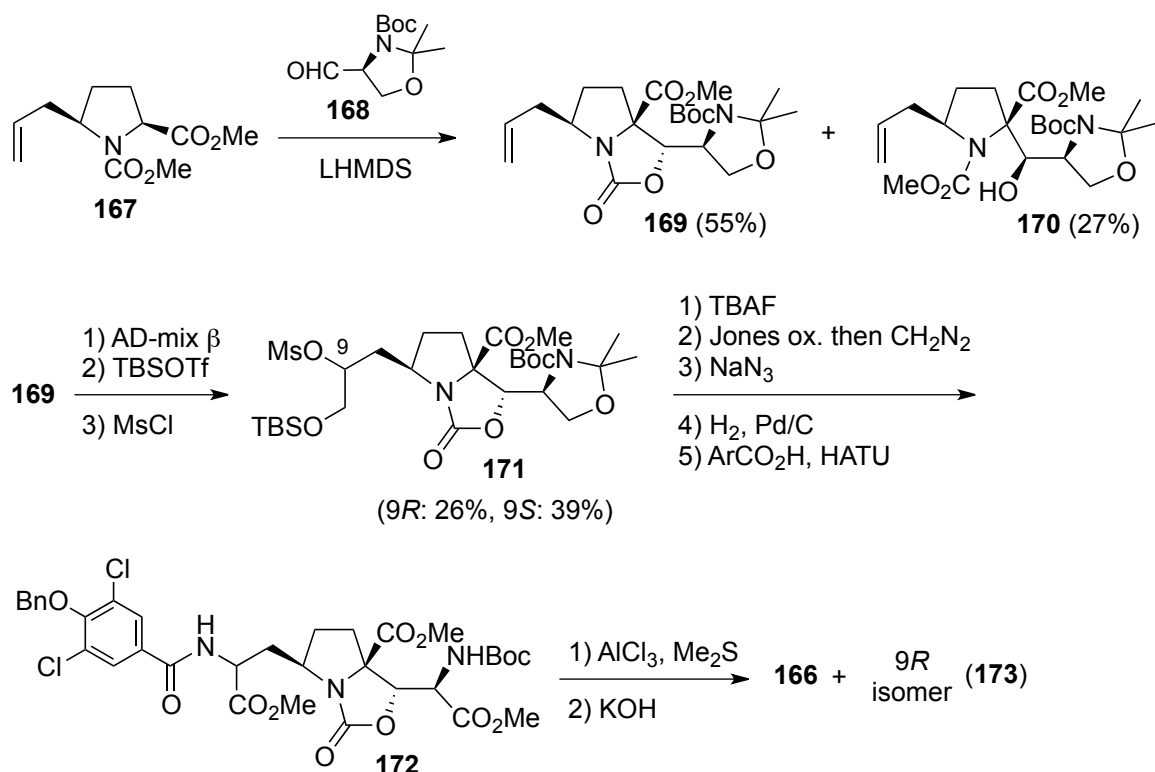


Figure 5-2. Structure of kaitocephalin

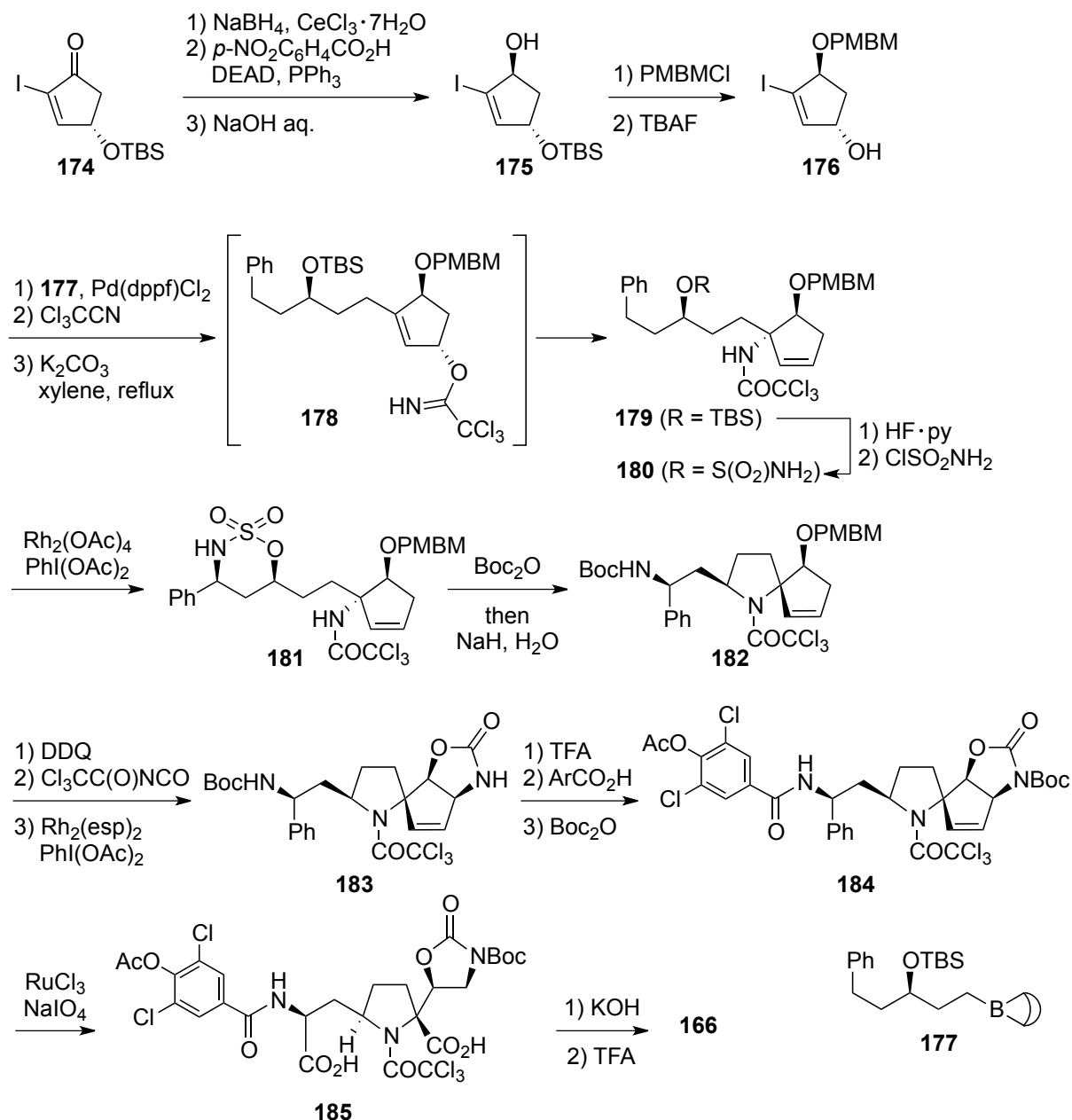
2010 年以降のカイトセファリンの全合成

Ma らは 2001 年にカイトセファリンの初の全合成を報告した。⁶⁾しかしこれは後の渡邊と北原らの全合成⁷⁾によって否定され、Ma らが合成したのは C2 位異性体であると結論づけられた。その後 Ma らは 2011 年になって再度 **166** の全合成を報告している(Scheme 5-1)。⁸⁾まずアリル側鎖を持つ二置換ピロリジン **167** の、(*S*)-ガーナーアルデヒド **168** とのアルドール反応によりオキサゾリジン **169** を合成し、天然物の右側鎖の立体構築を行った。C4 位はアリル基との立体障害により制御され望む *R* 体を選択的に与えている。しかし C3 位に関するジアステレオ選択性はあまり高くなく、立体異性体 **170** が生じている。得られた **169** に対し Sharpless 不斉ジヒドロキシル化によりアリル基の変換を行ったが、ジアステレオマーを伴った。これらは混合物のまま、ジオールの一級水酸基のみの TBS 基での保護、二級水酸基のメシル化を経て **171** へと誘導された。この時望みの(*9R*)-**171** が生成比 1.5 : 1 のマイナー生成物であったことから、彼らはこのジオール化の立体選択性は、リガンドではなく基質制御によるものが支配的であったと推測している。一級水酸基の酸化、アジド基の導入と還元の後、芳香族アシル化を経て左側鎖を構築し、**172** とした。最後に二段階による脱保護を経て **166** と C9 位異性体 **173** の合成を達成した。



Scheme 5-1.

また、畑山らも 2012 年に Rh 触媒による C-H アミノ化を鍵とした **166** の全合成を達成している(Scheme 5-2)。⁹⁾彼らは **166** に存在する三つのカルボン酸をフェニル基とシクロペンテノンの酸化的開裂によって、C2 位と C9 位の窒素官能基を Rh(II)触媒を用いたベンジル位、アリル位の C-H アミノ化によって導入することを計画した。ヨードエノン **174** に対し、Luche 還元にて立体選択的に還元を行い、光延反応と加水分解による水酸基の立体反転により *trans* 配置を有する **175** とした。続いて水酸基の保護、脱保護を経てアルコール **176** へ誘導した。C4 位の立体化学については、**176** とボラン **177** との鈴木-宮浦カップリングによる増炭、およびイミデート **178** の Overman 転移によって四級中心を立体選択的に構築した(**179**)。 **179** はスルホン体 **180** に変換し、Rh₂(OAc)₄を用いた C-H アミノ化を行ったところ、窒素が位置および立体選択的に挿入され、**181** が単一の生成物として得られた。ピロリジン環は、水存在下での四級炭素上の窒素原子からの求核付加により形成された(**182**)。右側鎖部の C-H アミノ化は Rh₂(esp)₂を用いることで上記と同様に達成され、**183** が得られた。**183** は芳香族アシル基の導入を経て **184** へと誘導し、続く RuO₄による酸化的開裂は望みのトリカルボン酸 **185** を与えた。最後に加水分解と Boc 基の脱保護により **166** へと導かれた。総工程数 21 段階、総収率 4%にて全合成を達成した。



Scheme 5-2.

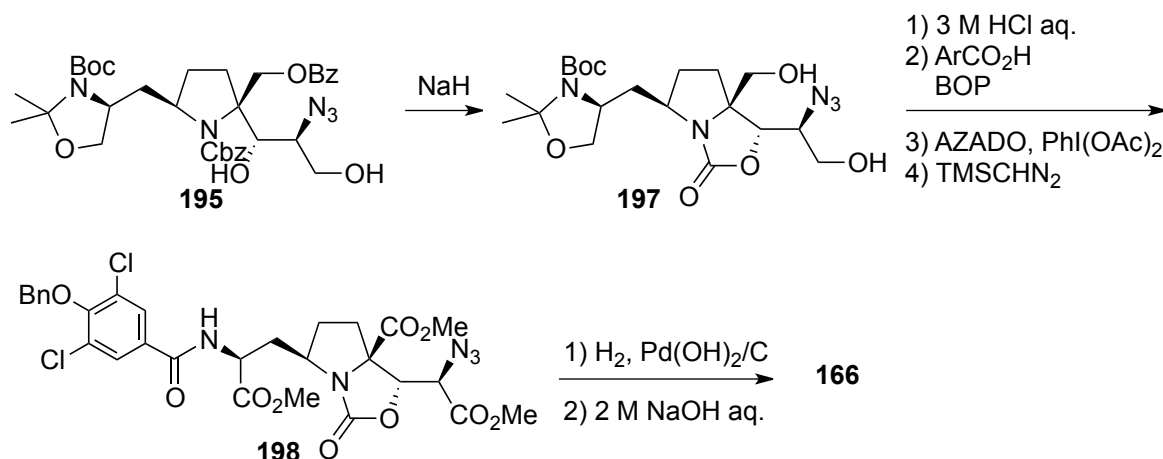
さらに 2013 年になって七例目となる **166** の全合成が Kang らによって報告された(Scheme 5-3)。¹⁰⁾本合成の特徴は、C4 位の含窒素四級炭素を *N*-Cbz-セリノールのエナンチオ選択的な非対称化で構築していること、またこの四級中心の立体によって C9 位以外の不斉中心を誘導していることが挙げられる。ホスホニウム塩 **186** とガーナーアルデヒド **113** の Wittig 反応、水酸基のヨウ素化により *cis*-アルケン **187** とし、 α -アミノマロネート **188** から生じたアニオンと反応させ、次いでエステルを還元することで **189** を合成した。**189** のモノベンズイル化はキラルリガンド **190** を配位子とした銅触媒存在下にて達成され、90% de という高い立体選択

性でモノベンゾイル体 **191** が得られた。一級アルコールの酸化と増炭反応にて得られた不飽和エステル **192** からのピロリジン環の構築は面選択的な Hg(II)の付加と続く窒素官能基の攻撃による環化反応で達成され、望みの **193** を 82%、ジアステレオマーを 4%収率で得ている。右側鎖のアミノアルコールの導入に向けて、まず DIBAL 還元と、*m*-CPBA または Sharpless 不斉エポキシ化を用いることで立体選択的にエポキシド **194** へと導いた。エポキシ化はどちらの条件を用いても **194** を良好な収率で与えた。次の位置選択的なアジド基の求核付加は、宮下らが報告した B(OMe)₃ による *trans*-2,3-エポキシアルコールの位置選択的な開環¹¹⁾を用いて達成され、**195** が単一の生成物として得られている。本反応は、水酸基・ボラン試薬・エポキシ基の三者が分子内でキレーションし、“*endo*-モード”で三員環が開環するように、C2 位でアジド基の付加が進行する。さらに **194** の場合、C3 位は四級炭素が隣接しているため、立体障害を避けるために C2 位のみでの付加が起こったと Kang らは推察している。左側鎖部の芳香族アシル化、C3 位水酸基の保護、一級水酸基の脱保護を行いトリオール **196** とし、カルボン酸への酸化と Cbz 基の脱保護・アジド基の還元により、通算 19 段階、4%収率にて **166** の全合成を達成した。



111

テル化によって **198** へと誘導した。最後にアジド基の還元、加水分解にて脱保護を行い、**166** を合成した。こちらのルートでは通算 17 段階、3%収率で全合成が達成された(Scheme 5-4)。



Scheme 5-4.

AMPA 型受容体との結合様式

2012 年、AMPA 型受容体のサブユニットである GluR2 とカイトセファリンの結合体の X 線結晶構造が試みられ、受容体との結合様式が明らかにされた。¹²⁾それによると、カイトセファリンはグルタミン酸結合サイトに結合していること、ならびにカイトセファリンの芳香環部位の電子密度は他に比べ幾分小さく、芳香族アシル部位はタンパク質との相互作用は強くないことが示唆された。また C1 位カルボキシル基が Arg⁴⁸⁵ の側鎖グアニジノ基・Thr⁴⁸⁰ のアミド基と、C2 位アミノ基が Pro⁴⁷⁸ のカルボキシル基・Glu⁷⁰⁵ の側鎖カルボキシル基・Thr⁴⁸⁰ の水酸基とそれぞれ相互作用していることが判明した。その他、C4 位カルボキシル基が Thr⁶⁵⁵ と水分子を介して、C9 位のカルボキシル基は Tyr⁴⁵⁰, Gly⁴⁵¹ と相互作用しており、C3 位水酸基については Ser⁶⁵⁴ との水素結合が明らかになった(Figure 5-3)。さらにこれを受けて、KARs サブユニット KA2 や NMDARs サブユニット NR1, NR2A との結合のモデリングを行っており、KARs では C3 位水酸基や C2 位アミノ基との水素結合がないこと、NMDARs では AMPARs と同様の相互作用に加えて芳香環部位との水素結合や疎水性相互作用があること(後述)から、カイトセファリンのサブタイプ選択性が説明できるとされている。

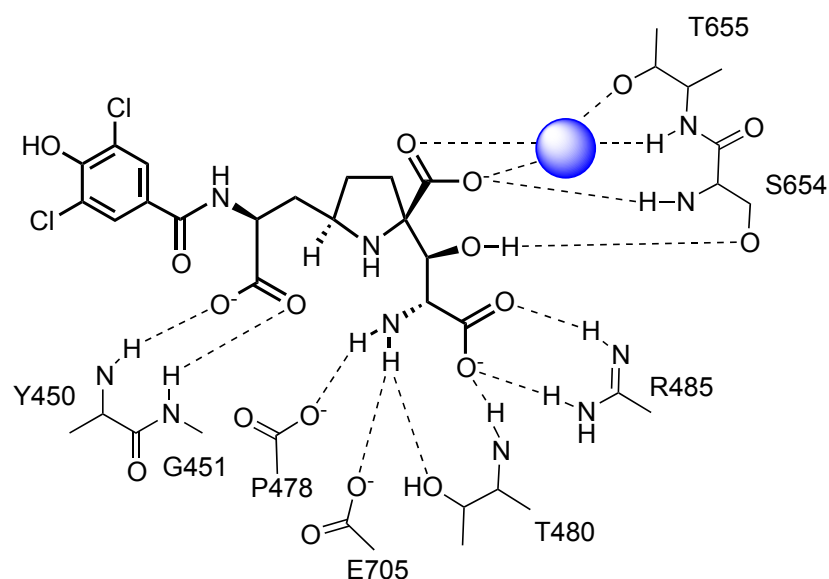
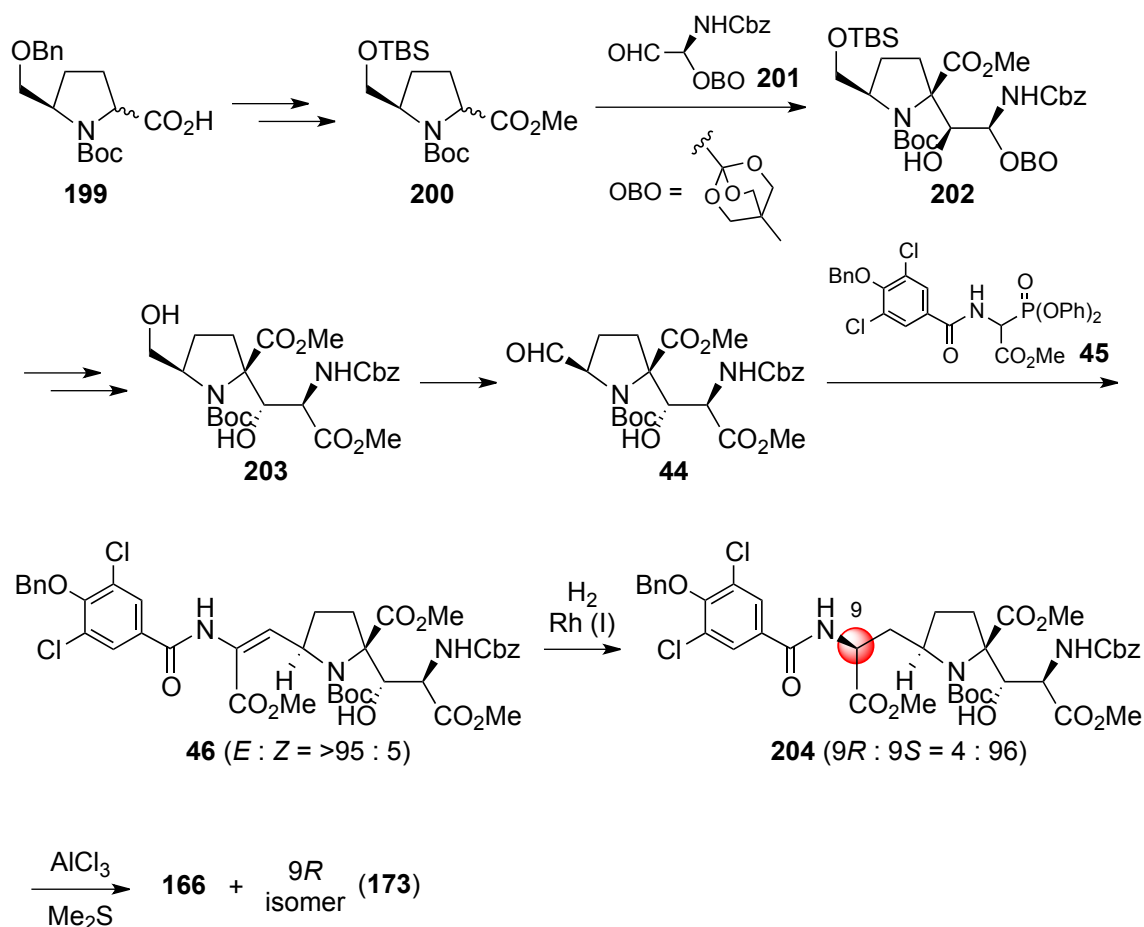


Figure 5-3. Expanded view of the binding site for kaitocephalin. A water molecule is shown as blue sphere.

5-3. カイトセファリンの構造活性相関研究

カイトセファリンの第二世代合成とこれまでの構造活性相関研究

濱田らは、2009 年にカイトセファリンの効率的全合成を達成している。¹³⁾以下にその概略を述べる(Scheme 5-5)。既知のカルボン酸 **199** から誘導したエステル **200** と、嵩高い OBO エステルを有するアルデヒド **201** とのアルドール反応により、高立体選択的に付加体 **202** を与えた。**202** の C3 位水酸基の立体反転とエステル交換反応を経て右側鎖を構築し、**203** とした。左側鎖については、序章で述べた、アルデヒド **44** と α -ジフェニルホスホノグリシネート **45** との *E*-選択的オレフィン化反応にて *E*-デヒドロアミノ酸エステル **46** (*E*:*Z*=>95:5)を合成し、Rh(I)触媒による水素添加反応にて二重結合を還元することで C9 位の立体を *R*:*S*=6:94 という高い立体選択性でカイトセファリン保護体 **204** へ誘導している(後述)。最後に AlCl₃ と Me₂S を用いて保護基を一挙に除去し、**166** および C9 位異性体 **173** を得ている。



Scheme 5-5.

本合成は全 12 段階、9%収率で達成され、さらに全段階でグラムスケールでの合成が可能である。本合成を受けて所属研究室ではカイトセファリンの受容体との結合様式の解明を目的とし、中間体より合成可能な種々のカイトセファリンアナログ **205**, **207–209**^{5b)} および鏡像異性体(*ent*-**166**)¹⁴⁾、さらに右側鎖のみを有する **210** の四種の立体異性体¹⁵⁾の合成を行い、所属研究室のカイトセファリン第一世代合成¹⁶⁾にて得られた **173**, **206** と併せて iGluRs との結合活性試験を行ってきた。その結果、これまでに次に示す(1)–(3)の三点について明らかになり、左右両側鎖状の官能基が共存することが受容体との結合に必要なであるとの仮説が得られた (Figure 5-4)。

- (1) 芳香環上の置換基のサイズは結合活性にほとんど影響を与えない。
- (2) 右側鎖のみでは活性は大きく低下する。
- (3) C9 位カルボン酸および芳香族アシル部位は必須である。

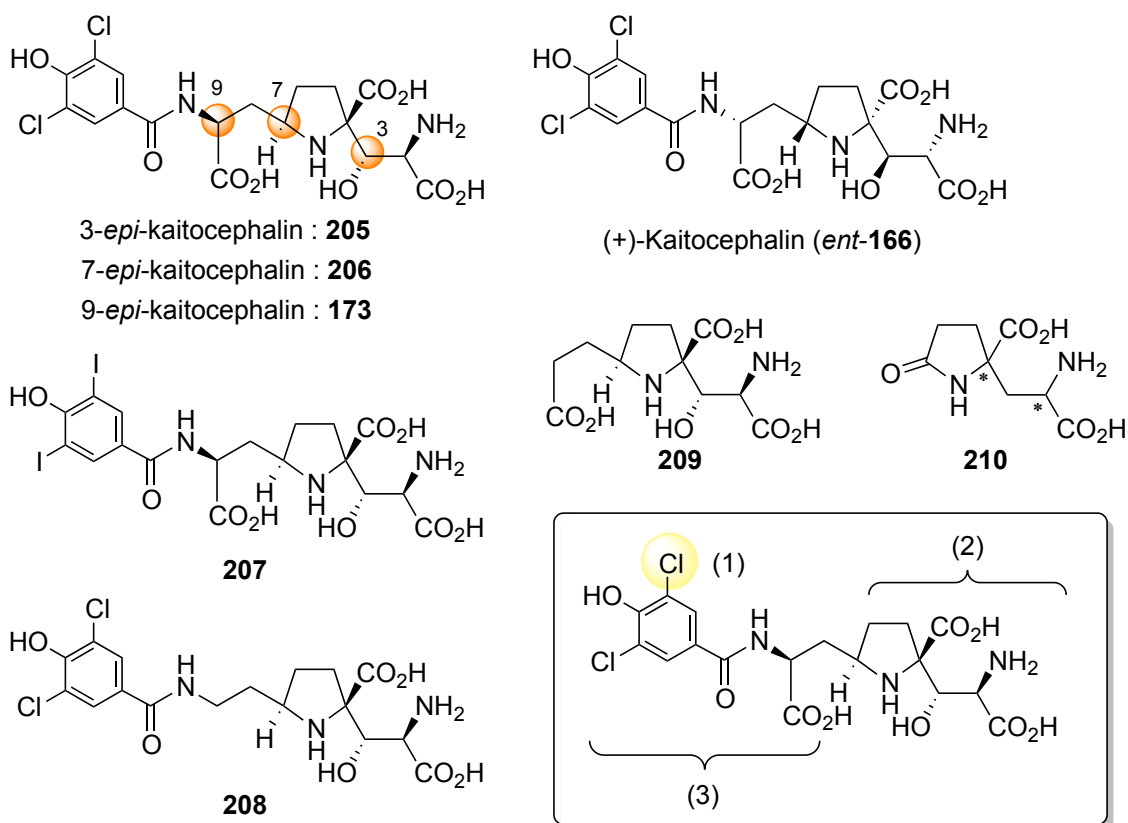
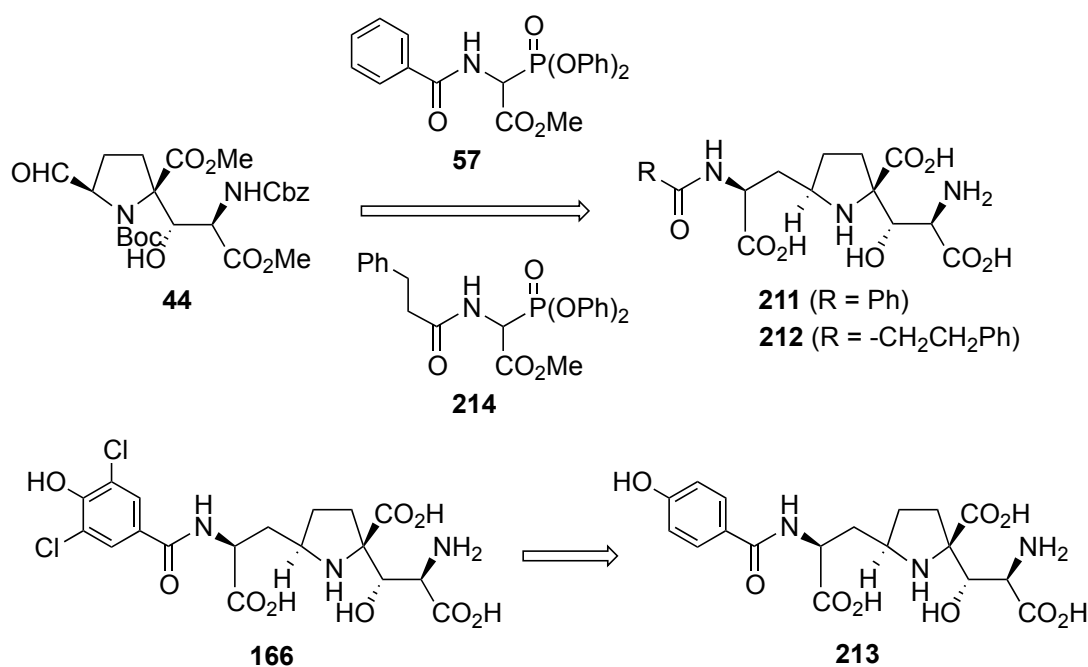


Figure 5-4. Structures of kaitocephalin analogs

誘導体の合成計画

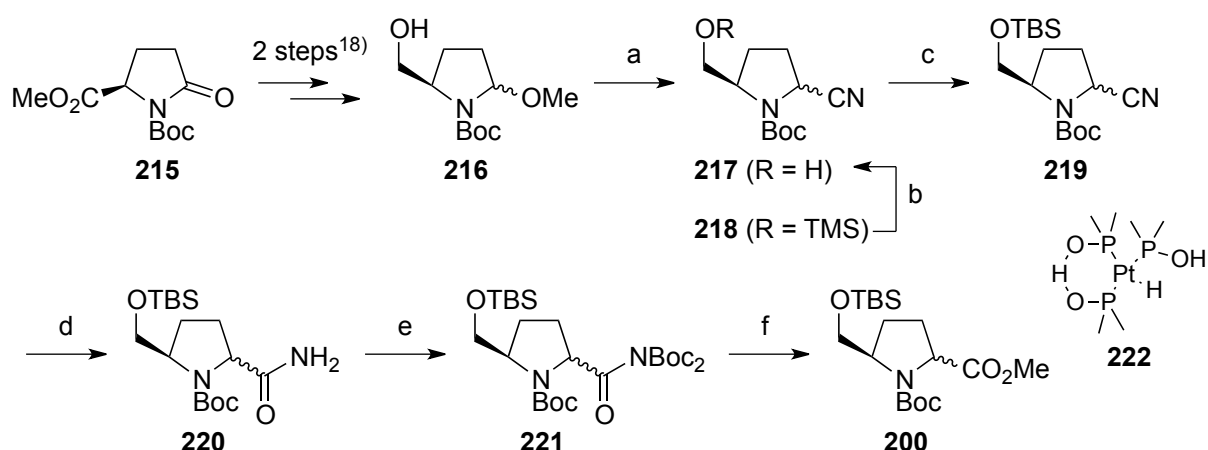
これまでの誘導体の活性試験の結果と、Watkins らによって提唱された三点結合仮説(受容体との結合には二つの酸性官能基と一つの塩基性官能基が必須である)¹⁷⁾を考慮すると、iGluRs との結合部位は C1 位カルボキシル基・C2 位アミノ基・C9 位カルボキシル基の三点であると推測された。しかし芳香環上のフェノール性水酸基の役割や、芳香環とアミド基が直結する必要性については未だ明らかになっていない。そこで芳香環上の置換基を取り除いた *N*-ベンゾイルアナログ **211**、芳香環とアミド基との間に炭素鎖を挟んだジヒドロシンナミルアナログ **212** を合成し、活性に及ぼす影響を調査することとした。またクロロ基のみが欠損したデクロロカイトセファリン **213** も併せて合成し、メタ位置置換基の必要性を確かめることとした。**211**, **212** は、それぞれ対応するアシル基を有する α -ジフェニルホスホノグリシネート **57**, **214** を別途合成することで天然物と同様に合成する計画を立てた。また **213** は、カイトセファリン(**166**)を還元条件に付すこと一段階で合成出来ると考えた(Scheme 5-6)。



Scheme 5-6.

二置換ピロリジン **200** の短段階合成経路の確立

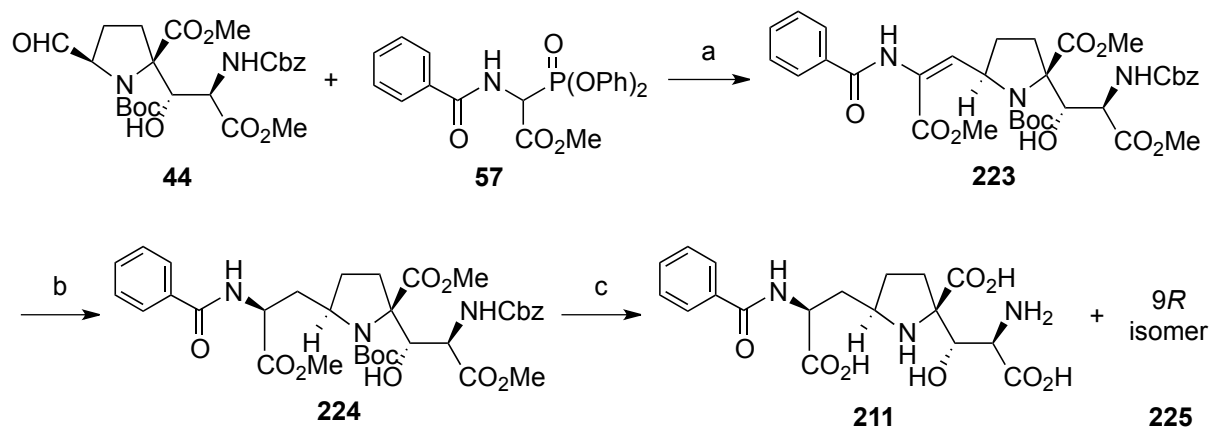
各誘導体の合成にあたり、まず **200** の効率的合成法の確立に着手した。**200** は既知の合成法に則り *N*-Boc-D-ピログルタミン酸メチルエステル **215** より 9 段階で合成していたが、途中一級水酸基の保護基の掛け替えを必要とし、また段階数が多段階にわたることによる総収率の低下が難点であった。そこで保護基の掛け替えを必要としない、かつ酸化段階を保持した合成に取り組んだ(Scheme 5-7)。**215** より二段階で得られる既知のアミナール **216**¹⁸⁾ に対し、一級水酸基を保護しないまま、ルイス酸を用いたニトリル基の付加を行うことで **217** を 56% 収率で得た。また副生成物として水酸基が TMS エーテル化した **218** が生じたが、酸加水分解に付すことで最終的に **217** のみを良い収率で得ることが出来た。続いて水酸基を TBS 基で保護し **219** とした。ニトリルからメチルエステルへの変換は、酸化段階の保持のため水和反応による変換を行った。すなわち、白金(II)触媒 **222** によるニトリルの水和¹⁹⁾と、生じたアミド **220** のジ Boc 化により **221** とし、最後にエステル交換を行うことで **200** を合成した。これにより **215** から直線経路で 7 段階にて二置換ピロリジン **200** を合成出来た。



Scheme 5-7. a) TMSCN, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 56% for **217**, 22% for **218**; b) 2*N* HCl, THF, 0°C , quant.; c) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 74%; d) **222**, H_2O , EtOH, 80°C ; e) Boc_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , 85% over 2 steps; f) NaOMe, MeOH, reflux, 70%.

N-ベンゾイルアナログ **211** の合成

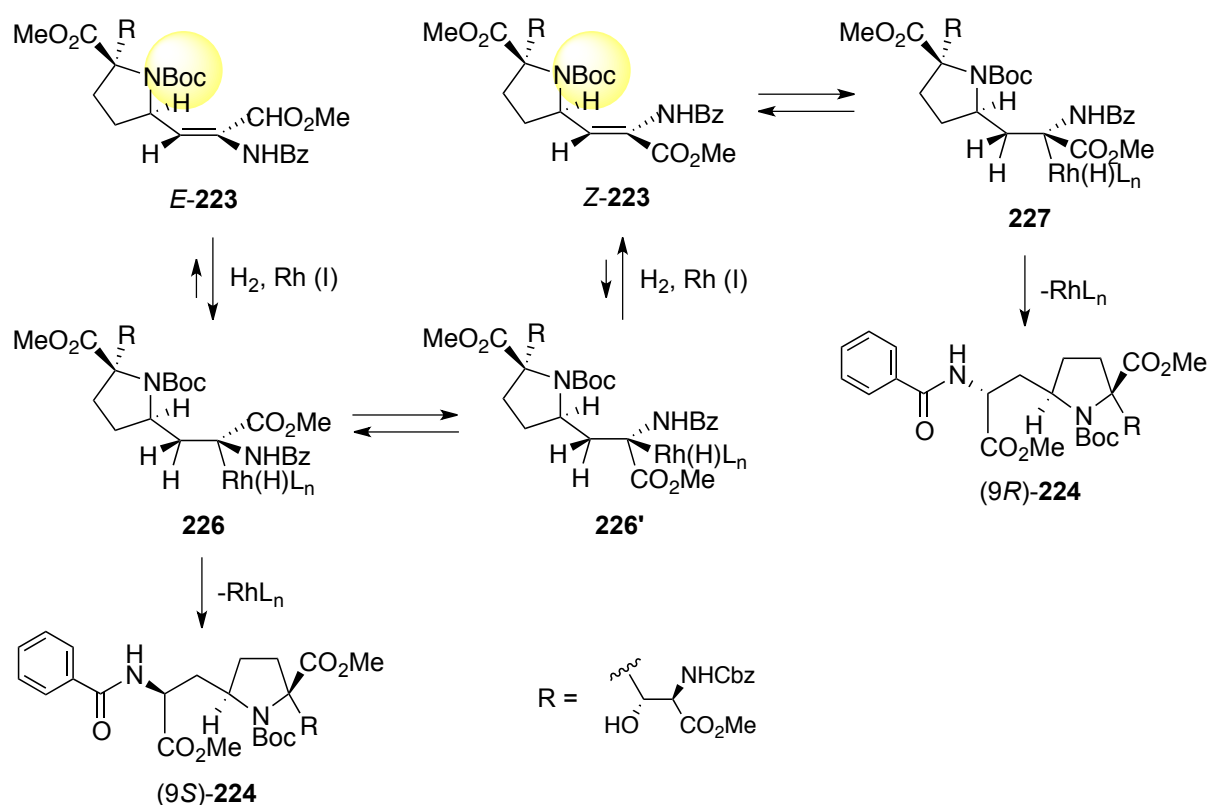
アルデヒド **44** と HWE 試薬 **57** (Scheme 2-2) とのオレフィン化反応により、デヒドロアミノ酸エステル **223** を合成した。この時、立体選択性は $E : Z = 82 : 18$ と、先述した **46** に比べて低下していることが分かった。²⁰⁾ さらに二重結合の還元は、**224** を 76%収率で与えたものの、ジアステレオ選択性が約 1 : 1 に低下した($\text{dr} = 55 : 45$)。続いて脱保護、HPLC による分取を行い、*N*-ベンゾイルアナログ **211** と C9 位異性体 **225** をそれぞれ得た(Scheme 5-8)。



Scheme 5-8. a) DBU, NaI, THF, -78 to 0°C , 67% ($E : Z = 82 : 18$); b) H_2 (1.0 MPa), $\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$, MeOH, 76% (inseparable, $\text{dr} = 55 : 45$); c) AlCl_3 , Me_2S , 0°C to rt then HPLC separation, 23% for **211**, 17% for **225**.

223 に対する水素化がカイトセファリンの場合¹³⁾と同様に進行するならば、得られる還元

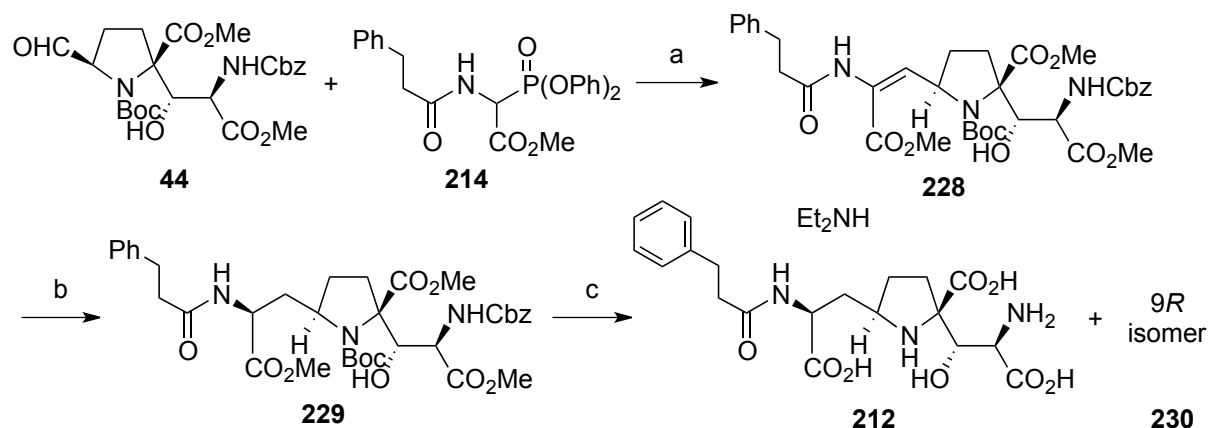
体 **224** の立体選択性は理論上、約 4 : 1 程度で得られることが想定される。しかし実際に **224** が 1 : 1 の立体異性体の混合物であることから、還元の際の面選択性は発現していないように見受けられる。この立体選択性が低下した原因としては次の様に考えた。デヒドロアミノ酸の Rh 触媒を用いた水素化反応においてロジウムヒドリド錯体の付加は可逆反応であり、*E*-デヒドロアミノ酸は *Z* 体へ容易に異性化することが報告されている。²¹⁾ 一方で **223** に対する錯体の付加面は、カイトセファリンの合成例から、Scheme 5-9 に示すようなコンフォメーションを取れば、*E* 体・*Z* 体共にオレフィンの上面が Boc 基で遮蔽されているために下面から進行すると考えられる。^{5b, 22)} つまり、*E*-**223** へのロジウムヒドリド錯体の付加により生成する **226** は、 δ 結合の回転により **226'** とコンフォメーションが変化し、 β 脱離によって *Z*-**223** へ異性化する。そこから水素化反応が進行すれば、C9 位異性体が生じる。カイトセファリンの場合、 δ 結合の回転は Boc 基と芳香族アシル基との立体障害により制限されている^{5b)} が、**226** では置換基サイズが小さくなるために結合回転が生じたと考えている。この結果から、芳香環上のクロロ基や BnO 基が水素添加反応における立体選択性の発現に重要であったことが推察された (Scheme 5-9)。



Scheme 5-9.

ジヒドロシンナミルアナログ **212** の合成

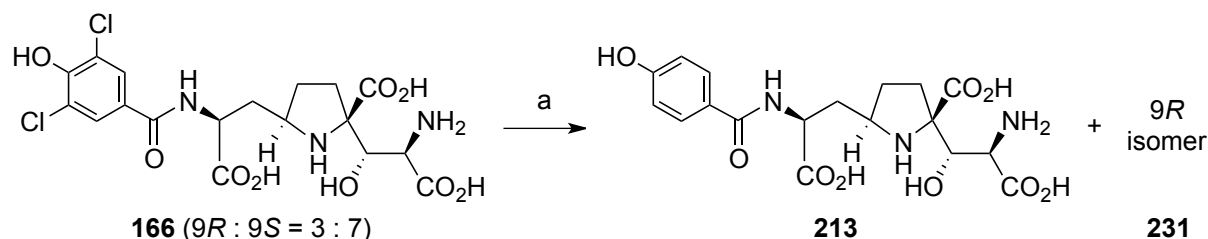
先の **211** の合成と同様に、HWE 試薬 **214**(実験項参照)を用いたオレフィン化と水素添加反応、続く脱保護により **212** と C9 位異性体 **230** を合成した。この際の *E/Z* 比については未決定であるが、**229** の C9 位の立体選択性については脱保護後の HPLC 分析により *dr* = 77 : 23 と決定した(Scheme 5-10)。



Scheme 5-10. a) DBU, NaI, THF, -78 to 0 $^{\circ}\text{C}$, 66% (*E/Z* ratio was not determined); b) H_2 (1.0 MPa), $\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$, MeOH, 79% (inseparable, *dr* = 77 : 23); c) AlCl_3 , Me_2S , 0 $^{\circ}\text{C}$ to rt then HPLC separation, 18% for **212**, 7.4% for **230**.

デクロロカイトセファリン **213** の合成

9*R* : 9*S* = 3 : 7 のカイトセファリンアンモニウム塩 **166** を *i*- Pr_2NEt 存在下、接触水素還元を行うことでクロロ基の除去に成功し、デクロロカイトセファリン **213** およびその C9 位異性体 **231** を HPLC 分取により、それぞれ 36%, 18%収率にて得た(Scheme 5-11)。



Scheme 5-11. a) H_2 , Pd/C, *i*- Pr_2NEt , MeOH/ H_2O then HPLC separation, 36% for **213**, 18% for **231**.

結合活性試験と考察

上記で合成した誘導体六種の iGluRs との結合活性試験を行った。NMDARs, AMPARs, KARs 全てを発現したラット大脳由来膜画分を用い、今回はカイトセファリンが特に選択的に結合する NMDA 型受容体について選択的な放射性リガンド($[^3\text{H}]\text{CGP 39653}$)の結合阻害を指標に

して行った(Figure 5-5)。その結果、いずれの誘導体も天然物(**166**)より活性の低下が見られた。しかしながら、デクロロカイトセファリン **213** や *N*-ベンゾイルアナログ **211** については天然物より若干低下する程度の、比較的強い活性を維持していることが分かった。一方で炭素鎖を挟んだジヒドロシンナミルアナログ **212** の結合は大きく低下した。また各アナログの C9 位異性体 **231**, **225**, **230** については、これまでの構造活性相関研究^{5b)}と同様にそれぞれ 5~10 倍程度活性が低下した。

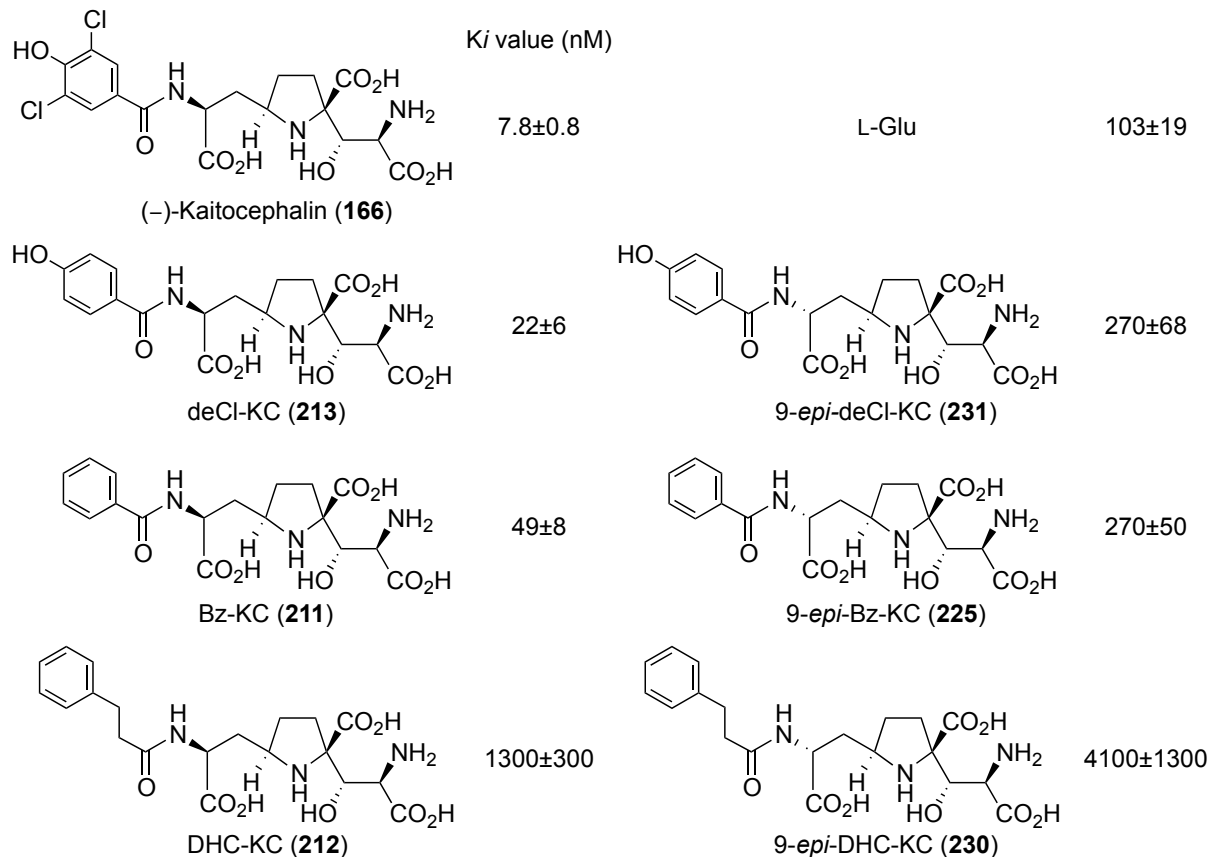


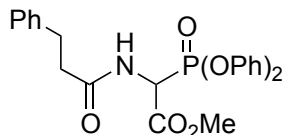
Figure 5-5. Binding assay of kaitocephalin analogs for NMDARs. $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_d)$, $[L] = 2$ (nM), $K_d = 19$ (nM) were used for [³H]CGP 39653. IC_{50} values were listed in experimental section. L-Glu = L-glutamic acid, Bz-KC = *N*-benzoylkaitocephalin (**211**), 9-*epi*-Bz-KC = (9*R*)-*N*-benzoylkaitocephalin (**225**), DHC-KC = dihydrocinnamylkaitocephalin (**212**), 9-*epi*-DHC-KC = (9*R*)-dihydrocinnamylkaitocephalin (**230**), deCl-KC = dechlorokaitocephalin (**213**), 9-*epi*-deCl-KC = (9*R*)-dechlorokaitocephalin (**231**).

NMDA 型受容体のサブタイプである NR1 および NR2A とのモデリングでは、特に NR2A において芳香族アシル部位に存在するフェノール性水酸基の Glu⁵¹⁷ との水素結合や Arg⁶⁹² との疎水性相互作用が示唆され、これらの二つの相互作用が、カイトセファリンが NMDA 型受

容体により強力に結合する要因ではないかと考えられている。¹²⁾**211**の活性が比較的保持され、**212**では大きく低下した結果と併せると、**212**は炭素鎖が伸長したことで疎水性相互作用が失われた、あるいは周辺のタンパク質との立体反発が生じたために結合活性が低下したと考えられる。またデクロロカイトセファリン **213** はヨウ素置換体 **207** に比べて活性が低下している($K_i = 11 \text{ nM}$)。この結果より、メタ位置換基は必須ではないものの、置換基が存在した方が活性は保持されることが明らかになった。この理由としては、メタ位置換基が欠如し芳香環のサイズが若干小さくなることで自由回転が起こりやすくなり、受容体タンパク質との相互作用が起こりにくくなった可能性を推察している。今後さらなる展開として、これらの得られた知見を基にカイトセファリンの構造単純化アナログを設計し、優れた活性を持つ新規グルタミン酸アンタゴニストの創製を目指す。また併せて天然物の蛍光プローブ化を行い、生理活性評価と共に結合サブユニットの解明を行っていく予定である。

Experimental Section for Chapter 5

Methyl 2-(diphenoxyphosphoryl)-2-(3-phenylpropanamido)acetate (**214**)



According to the experimental procedures of **56** and **57** (in chapter 2), to a solution of **47** (1.02 g, 2.24 mmol) in EtOAc (22 mL) was added methanolic HCl (prepared from 7.5 mL of methanol and 1.2 mL of AcCl) and 10% Pd/C (100 mg, 10 wt%) at 0 °C. The mixture was stirred under hydrogen for 3 h at room temperature. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure to give amine hydrochloride salt **55** which was subjected to the next acylation without further purification. 3-Phenylpropionic acid (336 mg, 2.24 mmol), EDCI (472 mg, 2.46 mmol), and DMAP (137 mg, 1.12 mmol) were subsequently added to a solution of the residue **55** in CH₂Cl₂/DMF (2 : 1, 21 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 14 h at room temperature, quenched with sat. NH₄Cl (30 mL), and extracted with EtOAc (30 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (90 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give **214** (329 mg, 32% over 2 steps) as a white solid;

mp 114-115 °C

FTIR (neat) 3278, 3062, 3029, 2953, 1751, 1683, 1590, 1531, 1489, 1455, 1277, 1206, 1184, 1162 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5 H), 7.23-7.14 (m, 10 H), 6.33 (brd, 1 H), 5.61 (dd, J = 22.8, 9.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 2.62-2.45 (m, 2 H);

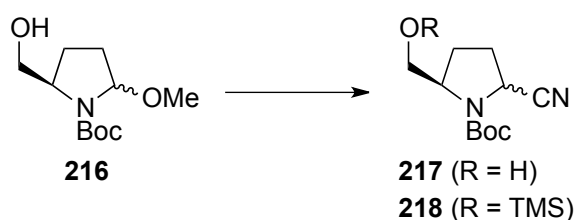
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (d, ²J_{CP} = 6.0 Hz), 166.6 (d, ³J_{CP} = 3.0 Hz), 150.02 (d, ²J_{CP} = 9.1 Hz), 149.97 (d, ²J_{CP} = 9.3 Hz), 140.3, 129.8, 128.4, 128.2, 126.2, 125.6, 120.25 (d, ²J_{CP} = 3.8 Hz), 120.19 (d, ²J_{CP} = 4.5 Hz), 53.3, 50.7 (d, ¹J_{CP} = 153.2 Hz), 37.5, 31.0;

HRMS (FAB) calcd for C₂₄H₂₅NO₆P *m/z* 454.1419 [M+H]⁺, found 454.1426.

¹³C NMR spectrum of **214** was shown in appendix.

(5*R*)-*tert*-Butyl 2-cyano-5-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**217**)

(5*R*)-*tert*-Butyl 2-cyano-5-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**218**)



Alcohol **216**¹⁸⁾ (4.26 g, 18.4 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (92 mL), and the solution was stirred for 20 min at -78°C under argon. To the solution were added TMSCN (4.6 mL, 36.8 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.7 mL, 22.1 mmol), and the mixture was stirred for 1.5 h and quenched with sat. NaHCO_3 (100 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (300 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 10 : 1 to 1 : 1) to give **218** (1.23 g, 22%) as a colorless oil and **217** (2.31 g, 56%) as a colorless oil;

217:

FTIR (neat) 3447, 2978, 2883, 1698, 1477, 1457, 1384, 1367, 1256, 1220, 1164, 1125, 1089, 1049 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z 227.1396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 227.1393.

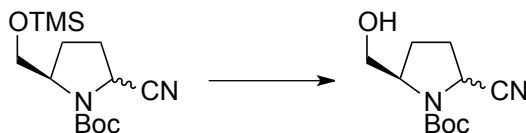
218:

FTIR (neat) 2958, 2875, 1701, 1477, 1458, 1366, 1252, 1166, 1111, 1082, 1044 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ m/z 299.1791 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 299.1801.

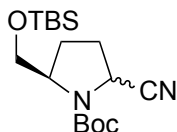
^1H and ^{13}C NMR spectra of **217** and **218** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

218→**217**



To a solution of **218** (1.31 g, 4.39 mmol) in THF (10 mL) was added 2N HCl (10 mL) at 0°C . The mixture was stirred for 30 min, quenched with sat. NaHCO_3 (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 , and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ EtOAc = 5 : 1 to 2 : 1) to give **217** (1.00 g, quant.).

(2R)-tert-Butyl 2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-cyanopyrrolidine-1-carboxylate (219**)**



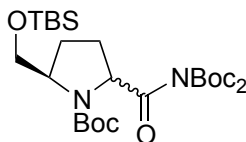
To a solution of **217** (3.25 g, 14.4 mmol) in CH₂Cl₂ (72 mL) were added Et₃N (3.0 mL, 21.5 mmol), DMAP (175 mg, 1.44 mmol), and TBSCl (3.25 g, 21.5 mmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 7 h at room temperature and quenched with sat. NH₄Cl (80 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (80 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (240 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 40 : 1 to 8 : 1) to give **219** (3.61 g, 74%) as a colorless oil;

FTIR (neat) 3517, 2955, 2930, 2884, 2858, 1702, 1472, 1462, 1367, 1254, 1167, 1110, 1045, 1009 cm⁻¹;

HRMS (FAB) calcd for C₁₇H₃₃N₂O₃Si *m/z* 341.2260 [M+H]⁺, found 341.2238.

¹H and ¹³C NMR spectra of **219** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ¹H and ¹³C NMR spectra are shown in appendix.

Biscarbamate **221**



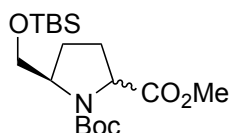
To a solution of **219** (11.0 g, 32.2 mmol) in EtOH/H₂O (2 : 1, 40 mL) was added Pt catalyst **222** (41.4 mg, 96.5 μmol), and the mixture was stirred at 80 °C. After 3 h, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give amide **220** which was subjected to the next reaction without further purification. Boc₂O (22.2 mL, 96.5 mmol) and DMAP (3.93 g, 32.2 mmol) were subsequently added to a solution of the residue **220** in CH₂Cl₂ (160 mL) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30 : 1 to 10 : 1) to give **221** (15.3 g, 85%) as a white solid;

FTIR (neat) 2980, 2955, 2932, 2859, 1781, 1751, 1700, 1473, 1460, 1370, 1302, 1251, 1155, 1117 cm⁻¹;

HRMS (FAB) calcd for C₂₇H₅₁N₂O₈Si *m/z* 559.3415 [M+H]⁺, found 559.3423.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **221** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

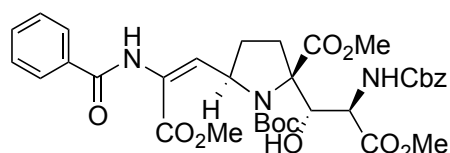
(5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (200)



To a solution of **221** (11.5 g, 20.6 mmol) in MeOH (206 mL) was added NaOMe (1.17 g, 20.6 mmol). The mixture was stirred for 22 h at reflux and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with Et₂O and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 30 : 1 to 15 : 1) to give **200** (5.38 g, 70%) as a colorless oil. The spectroscopic data (^1H NMR) of **200** was completely identical to that reported¹³.

(2*R*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl

5-((*E*)-2-benzamido-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-(((1*S*,2*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (223)



To a solution of **57** (253 mg, 594 μmol) and NaI (102 mg, 683 μmol) in THF (5.9 mL) was added DBU (93 mL, 624 μmol) at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and 5 min at -78 °C. To the mixture was added a solution of **44** (151 mg, 297 μmol) in THF (1.5 mL). The mixture was stirred for 10 min at -78 °C and gradually warmed up to 0 °C for 5 h. The mixture was quenched with sat. NH₄Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (8 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (24 mL), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 9 : 1 to 1 : 1) to give **223** (135 mg, 67%, *E* : *Z* = 82 : 18²⁰) as a colorless amorphous solid;

FTIR (neat) 3340, 3064, 3033, 2978, 2953, 1724, 1671, 1516, 1488, 1437, 1386, 1368, 1254, 1199, 1163, 1055, 1026, 1016 cm⁻¹;

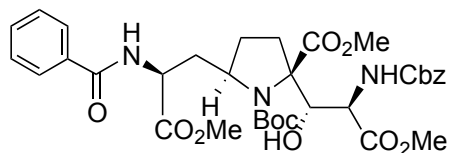
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.57-7.44 (m, 3 H), 7.36-7.28 (m, 5 H), 6.19 (brd, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.31 (td, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.56 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 1 H), 4.39 (brd, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.91-3.73 (m, 9 H), 2.51 (m, 1 H), 2.43-2.33 (m, 2 H), 1.78 (m, 1 H), 1.45 and 1.40 (s x 2, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 170.2, 165.4, 164.2, 156.3, 155.8, 136.2, 136.0, 134.5, 133.4, 131.8, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 126.8, 124.0, 82.0, 76.6, 72.9, 67.0, 59.8, 55.6, 53.0, 52.7, 52.2, 34.5, 30.5 28.0;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{12}$ m/z 684.2768 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 684.2764.

(2*R*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl

5-((*S*)-2-benzamido-3-methoxy-3-oxopropyl)-2-((1*S*,2*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**224**)



223 (125 mg, 183 mmol) and $\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$ (12.9 mg, 18.3 mmol) was dissolved in degassed MeOH (1.5 mL). The degassed mixture was placed in a high-pressure hydrogen tube under argon. The tube was sealed and cooled to -78°C . The tube was vacuumed and then hydrogen was introduced into the tube. After repeating of the gas-exchange process for 4 times, the mixture was stirred for 2 weeks at room temperature under 1.0 MPa of hydrogen atmosphere. The hydrogenation was carefully leaked from the tube and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 3 : 1 to 1 : 1) to give **224** (94.7 mg, 76%, dr = 55 : 45*) as a colorless amorphous solid;

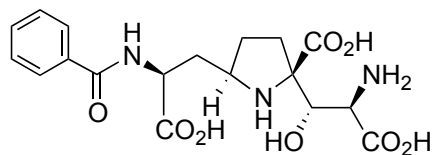
FTIR (neat) 3336, 3065, 3010, 2979, 2054, 2853, 1743, 1667, 1531, 1490, 1455, 1437, 1392, 1369, 1331, 1255, 1219, 1163, 1017 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_{12}$ m/z 686.2925 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 686.2918.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **224** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

*The dr of **224** was determined by converting the crude product to **211**, HPLC analysis of crude **211** indicated the ratio was 55 : 45.

N-Benzoylkaitocephalin (**211**)



To a solution of **224** (94.7 mg, 138 μ mol) in Me₂S (2.8 mL) was added AlCl₃ (368 mg, 2.76 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 17 h with gradually warming to room temperature, and quenched with water (5 mL). The mixture was stirred for additional 1 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Dowex[®] 50W x 4 (elution with 1*N* NH₄OH) and reversed-phase column chromatography (elution with water) to give a mixture of *N*-benzoylkaitocephalin (**211**) and (9*R*)-isomer (**225**) as an ammonium salt. The mixture was separated by HPLC (COSMOSIL[®] 5C₁₈-PAQ Packed column, ϕ 20 x 250 mm, eluted with 5% MeOH/20 mM Et₂NH-CO₂ buffer pH 7, 6.0 mL/min) to give *N*-benzoylkaitocephalin (**211**) diethylamine salt (15.5 mg, 23%) and (9*R*)-isomer (**225**) diethylamine salt (11.2 mg, 17%) as a colorless solid;

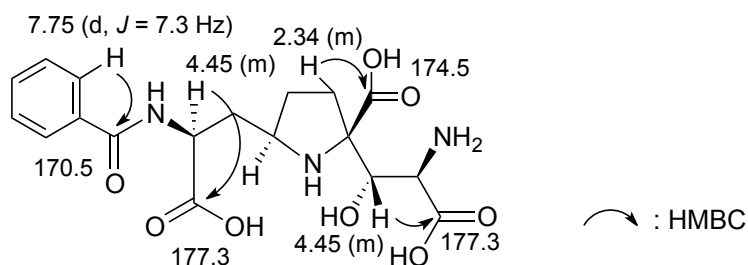
$[\alpha]_D^{24} = -24.3$ (*c* 0.74, H₂O);

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.45 (m, 2 H), 4.13 (brs, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.18-2.08 (m, 3 H), 1.66 (m, 1 H);

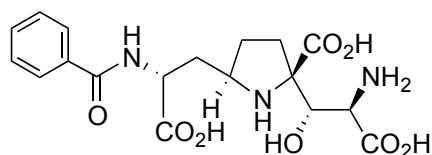
¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ 177.3 x 2*, 174.5, 170.5, 133.5, 132.4, 128.9, 127.3, 76.4, 71.1, 59.0, 55.6, 53.6, 35.0, 32.0, 29.8;

HRMS (FAB) calcd for C₁₈H₂₂N₃O₈ *m/z* 408.1407 [M-H]⁻, found 408.1408.

*The chemical shifts were determined by HMBC correlation (a lower figure). Its HMQC and HMBC spectra were shown in appendix.



(9*R*)-*N*-Benzoylkaitocephalin (**225**)



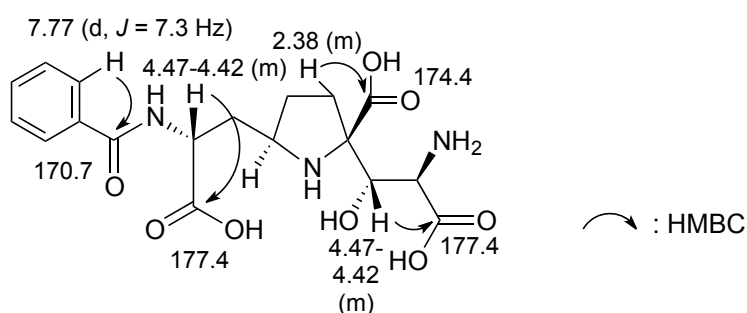
$[\alpha]_D^{24} = -19.7$ (c 0.58, H_2O);

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.47-4.42 (m, 3 H), 4.14 (brs, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 2.39-2.17 (m, 4 H), 2.09 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H);

^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ 177.4 x 2*, 174.4, 170.7, 133.4, 132.4, 128.9, 127.4, 76.6, 71.1, 58.6, 55.6, 53.3, 35.0, 31.9, 29.4;

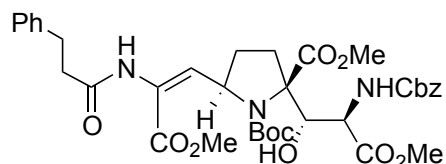
HRMS (FAB) calcd for $C_{18}H_{22}N_3O_8$ m/z 408.1407 $[M-H]^-$, found 408.1400.

*The chemical shifts were determined by HMBC correlation (a lower figure). Its HMQC and HMBC spectra were shown in appendix.



(2*R*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl

2-((1*S*,2*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-((*E*)-3-methoxy-3-oxo-2-(3-phenylpropanamido)prop-1-en-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**228**)



To a solution of **214** (283 mg, 625 μ mol) and NaI (108 mg, 719 μ mol) in THF (6.2 mL) was added DBU (98 mL, 656 μ mol) at 0 $^{\circ}C$ under argon. The mixture was stirred for 10 min at 0 $^{\circ}C$ and 5 min at -78 $^{\circ}C$. To the mixture was added a solution of **44** (159 mg, 313 μ mol) in THF (1.6 mL). The mixture was stirred for 10 min at -78 $^{\circ}C$ and gradually warmed up to 0 $^{\circ}C$ for 3 h. The mixture was quenched with sat. NH_4Cl (10 mL), and extracted with EtOAc (10 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 7 : 1 to 1 : 1) to give **228** (148 mg, 66%) as a colorless amorphous solid; FTIR (neat) 3335, 3063, 3028, 2979, 2953, 1722, 1671, 1515, 1454, 1436, 1385, 1368, 1251, 1216, 1200, 1165, 1048, 1015 cm^{-1} ;

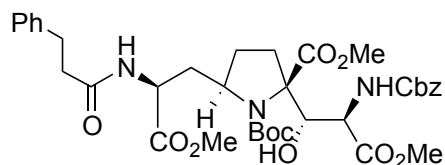
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.35-7.19 (m, 11 H), 6.18 (brd, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 5.21 (td, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.53 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J = 10.1, 3.2 Hz, 1 H), 3.85-3.71 (m, 9 H), 2.99 (dtd, J = 14.1, 14.1, 7.2 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.30 (m, 2 H), 1.70 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 170.3, 170.2, 163.7, 156.1, 155.7, 140.3, 136.0, 133.0, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 126.0, 123.8, 81.8, 76.3, 72.8, 66.8, 59.5, 55.5, 52.7, 52.3, 52.0, 38.9, 34.2, 31.1, 30.2, 27.8;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_{12}$ m/z 712.3081 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 712.3085.

(2*R*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl

2-((1*S*,2*R*)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl)-5-((*S*)-3-methoxy-3-oxo-2-(3-phenylpropanamido)propyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (229**)**



228 (148 mg, 208 μmol) and $\text{Rh}(\text{nbd})(\text{dppb})\text{BF}_4$ (14.7 mg, 20.8 μmol) was dissolved in degasses MeOH (1.7 mL). The degassed mixture was placed in a high-pressure hydrogen tube under argon. The tube was sealed and cooled -78°C . The tube was vacuumed and then hydrogen was introduced into the tube. After repeating of the gas-exchange process for 4 times, the mixture was stirred for 2 weeks at room temperature under 1.0 MPa of hydrogen atmosphere. The hydrogenation was carefully leaked from the tube and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc = 5 : 1 to 1 : 2) to give **229** (117 mg, 79%, dr = 77 : 23*) as a colorless amorphous solid;

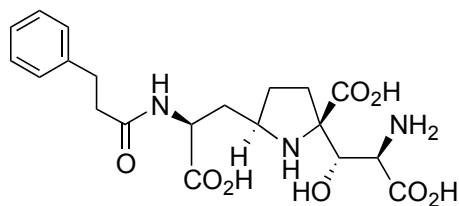
FTIR (neat) 3323, 3064, 3010, 2978, 2953, 2930, 2854, 1743, 1667, 1524, 1454, 1437, 1253, 1215, 1163, 1016 cm^{-1} ;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_{12}$ m/z 714.3238 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 714.3243.

^1H and ^{13}C NMR spectra of **229** showed broad and complex signals because of a mixture of rotamers and diastereomers. ^1H and ^{13}C NMR spectra are shown in appendix.

* The dr of **229** was determined by converting the crude product to **212**, HPLC analysis of crude **212** indicated the ratio was 77 : 23.

Dihydrocinnamylkaiatocephalin (**212**)



To a solution of **229** (117 mg, 164 μmol) in Me_2S (3.3 mL) was added AlCl_3 (438 mg, 3.29 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 12 h with gradually warming to room temperature, and quenched with water (5 mL). The mixture was stirred for additional 1 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Dowex[®] 50W x 4 (elution with 1N NH_4OH) and reversed-phase column chromatography (elution with water) to give a mixture of dihydrocinnamylkaiatocephalin (**212**) and (9*R*)-isomer (**230**) as an ammonium salt. The mixture was separated by HPLC (COSMOSIL[®] 5C₁₈-PAQ Packed column, ϕ 20 x 250 mm, eluted with 10% $\text{MeOH}/20$ mM $\text{Et}_2\text{NH}\text{-CO}_2$ buffer pH 7, 6.0 mL/min) to give dihydrocinnamylkaiatocephalin (**212**) diethylamine salt (14.7 mg, 18%) and (9*R*)-isomer (**230**) diethylamine salt (6.2 mg, 7.4%) as a colorless solid;

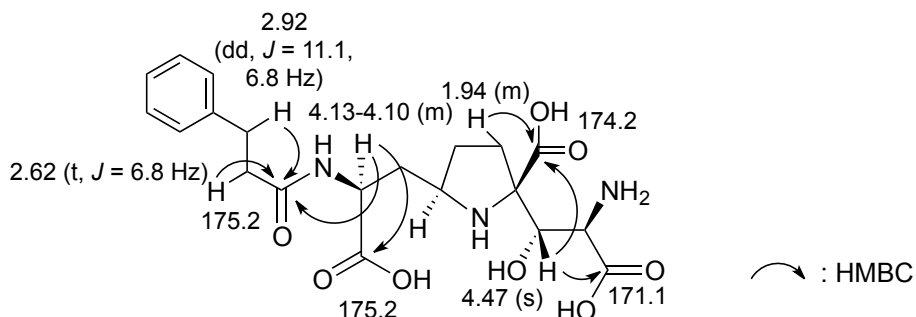
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -36.7$ (c 0.73, H_2O);

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.35-7.22 (m, 5 H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.13-4.10 (m, 2 H), 3.28 (m, 1 H), 2.92 (dd, $J = 11.1, 6.8$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.30-2.24 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 2 H), 1.41 (m, 1 H);

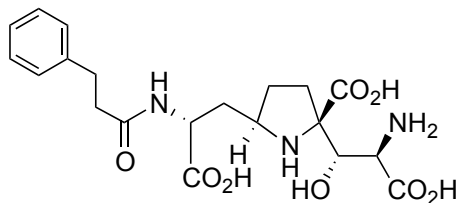
^{13}C NMR (125 MHz, D_2O) δ 175.2 x 2*, 174.2, 171.1*, 140.7, 128.8, 128.7, 126.6, 76.3, 70.9, 58.8, 55.5, 52.9, 37.2, 35.0, 32.0, 31.1, 29.4;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$ m/z 438.1876 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 438.1865.

*The chemical shifts were determined by HMBC correlation (a lower figure). Its HMQC and HMBC spectra were shown in appendix.



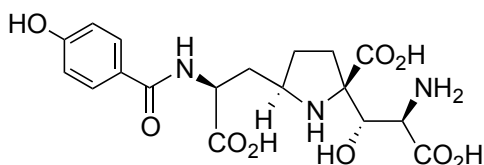
(9*R*)-Dihydrocinnamylkaitocephalin (230)



^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.37-7.23 (m, 5 H), 4.50 (s, 1 H), 4.11-4.05 (m, 2 H), 3.00-2.83 (m, 3 H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.32 (dd, J = 13.1, 6.5 Hz, 1 H), 2.19-1.98 (m, 2 H), 1.92-1.74 (m, 2 H), 1.43 (m, 1 H);

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_8$ m/z 438.1876 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 438.1873.

Dechlorokaitocephalin (213)



To a solution of kaitocephalin ammonium salt **166** (41.4 mg, 81.0 μmol) in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1, 2 mL) was added $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (42 mL, 243 μmol) and 10% Pd/C (16.6 mg, 40 wt%) at 0 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 3 h at room temperature under hydrogen using balloon (1 atm) and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by Dowex[®] 50W x 4 (elution with 1N NH_4OH) and reversed-phase column chromatography (elution with water) to give a mixture of dechlorokaitocephalin (**213**) and (9*R*)-isomer (**231**) as an ammonium salt. The mixture was separated by HPLC (COSMOSIL[®] 5C₁₈-PAQ Packed column, ϕ 20 x 250 mm, eluted with 5% $\text{MeOH}/20$ mM $\text{Et}_2\text{NH}\text{-CO}_2$ buffer pH 7, 6.0 mL/min) to give dechlorokaitocephalin (**213**) diethylamine salt (14.5 mg, 36%) and (9*R*)-isomer (**231**) diethylamine salt (7.2 mg, 18%) as a colorless solid;

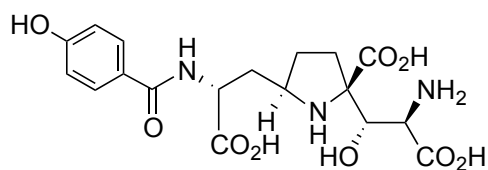
$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -36.5$ (c 1.02, H_2O);

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.25-2.07 (m, 3 H), 1.73 (m, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 177.5, 174.4, 170.7, 169.7, 129.6, 125.1, 115.5, 76.4, 70.7, 59.0, 55.5, 53.5, 35.0, 32.0, 29.7;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_9$ m/z 426.1513 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 426.1517.

(9R)-Dechlorokaitocephalin (231)



$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -27.2$ (c 1.04, H_2O);

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.51-4.45 (m, 2 H), 4.15 (brs, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 2.44-2.22 (m, 4 H), 2.15 (m, 1 H), 1.73 (m, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 177.6, 174.3, 170.7, 169.9, 159.5, 129.7, 125.1, 115.5, 76.7, 70.6, 58.6, 55.5, 53.2, 35.0, 31.9, 29.3;

HRMS (FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_9$ m/z 426.1513 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 426.1511.

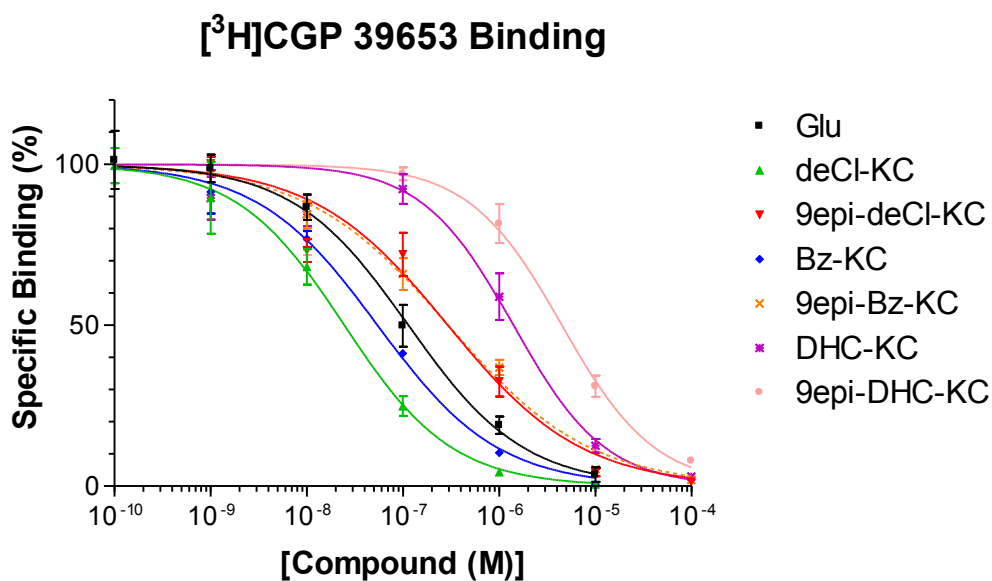


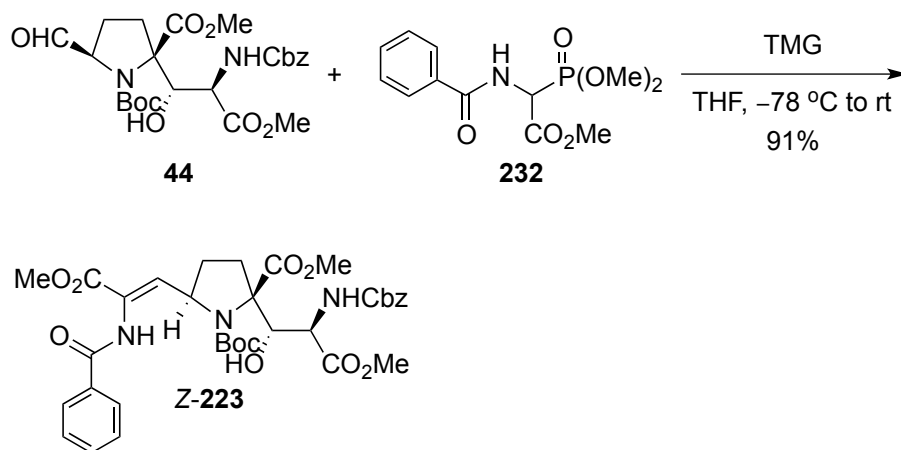
Figure 5-6. Specific Binding of kaitocephalin analogs. Explanatory notes: Glu = L-glutamic acid, Bz-KC = *N*-benzoylkaitocephalin (**211**), 9epi-Bz-KC = (9*R*)-*N*-benzoylkaitocephalin (**225**), DHC-KC = dihydrocinnamylkaitocephalin (**212**), 9epi-DHC-KC = (9*R*)-dihydrocinnamylkaitocephalin (**230**), deCl-KC = dechlorokaitocephalin (**213**), 9epi-deCl-KC = (9*R*)-dechlorokaitocephalin (**231**).

Table 5-1. IC₅₀ value of kaitocephalin analogs for NMDARs

	IC ₅₀ (nM)
KC (166)	8
Bz-KC (211)	54
(9 <i>R</i>)-Bz-KC (225)	300
DHC-KC (212)	1400
(9 <i>R</i>)-DHC-KC (230)	4500
deCl-KC (213)	25
(9 <i>R</i>)-deCl-KC (231)	290

References for Chapter 5

- 1) 日本脳卒中学会、脳卒中治療ガイドライン 2009、I. 概説および II. 脳梗塞・TIA、**2009**.
- 2) 渡辺俊明、田中正彦、渡邊和俊、高松康雄、戸部昭広、薬学雑誌、**2004**, *124*, 99–111.
- 3) Shin-ya, K.; Kim, J.-S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7079–7082.
- 4) Limon, A.; Reyes-Ruiz, J. M.; Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2010**, *1*, 175–181.
- 5) (a) 川崎昌紀、大阪市立大学博士論文、**2005**. (b) 濱田まこと、大阪市立大学博士論文、**2010**.
- 6) Ma, D.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9706–9707.
- 7) (a) Okue, M.; Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 857–860. (b) Watanabe, H.; Okue, M.; Kobayashi, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 861–864.
- 8) Yu, S.; Zhu, S.; Pan, X.; Yang, J.; Ma, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1673–1680.
- 9) Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644–1647.
- 10) Lee, W.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5231–5233.
- 11) Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1789–1791.
- 12) Ahmed, A. H.; Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y.; Weerasinghe, L.; Garner, P. P.; Oswald, R. E. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 41007–41013.
- 13) Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4664–4667.
- 14) 森正広、大阪市立大学修士論文、**2009**.
- 15) 保野陽子、大阪市立大学修士論文、**2011**.
- 16) Kawasaki, M.; Shinada, T.; Hamada, M.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4165–4167.
- 17) Curtis, D. R.; Watkins, J. C. *J. Neurochem.* **1960**, *6*, 117–141.
- 18) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221–6238.
- 19) Jiang, X.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2327–2331.
- 20) *E/Z* 比の決定は、Schmidt 試薬 **232** との HWE 反応にて別途 **Z-223** を合成し、両者の Boc 基の脱保護後の ^1H NMR より決定した。See ref. 5b.



21) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3040–3048.

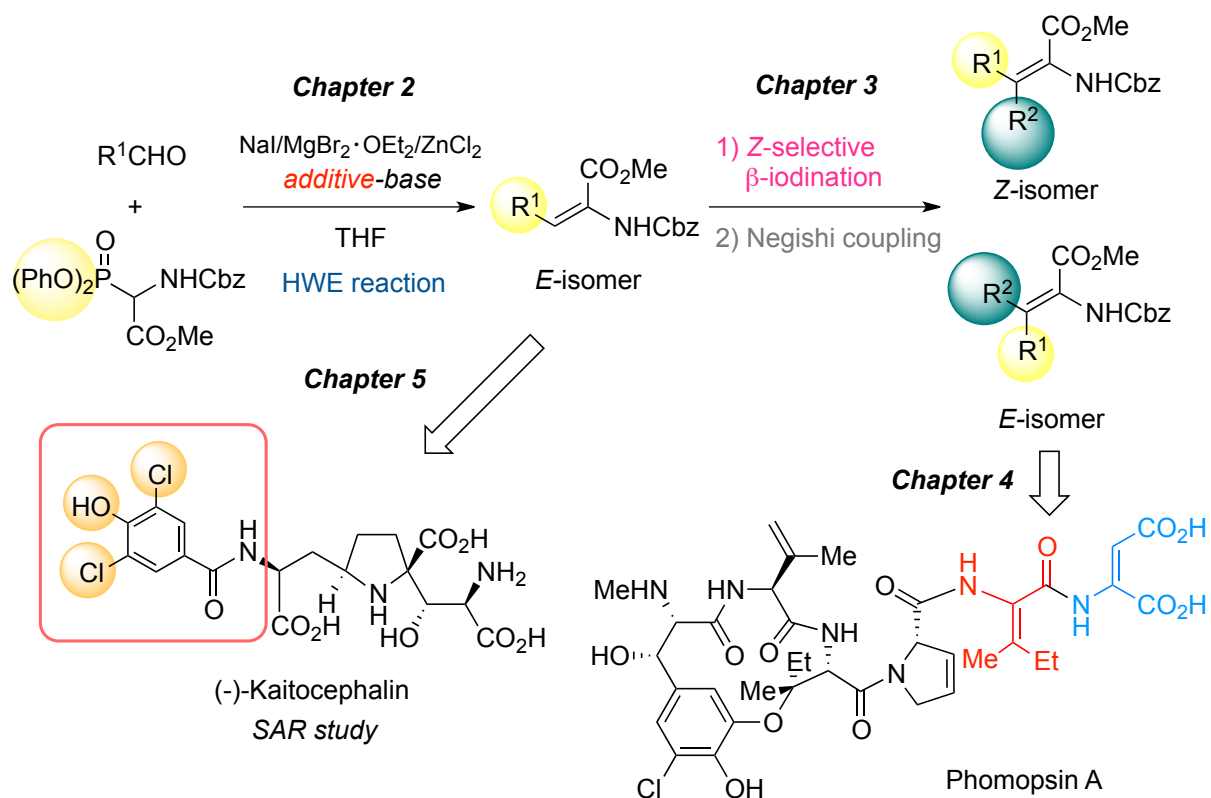
22) Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661–1681.

まとめ

本論文では α,β -デヒドロアミノ酸エステルを与える新規 HWE 試薬として α -ジフェニルホスホグリシネートを開発し、様々な *E*-モノ置換または β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成を可能にする新合成方法論への展開と、本法によって初めて可能になった生理活性天然物の全合成研究や構造活性相関研究について述べた。

第一章ではデヒドロアミノ酸に関する化学的背景について述べた。この中で、*E*-モノ置換体や β,β -ジ置換体の立体制御合成が未だ不十分なレベルにあるという合成化学上の問題点が浮き彫りになった。第二章では *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法についてまとめた。本研究によりオレフィン化反応において金属添加剤が立体選択性に大きく影響することを初めて明らかにし、アルデヒドの種類によって NaI, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, ZnCl_2 の三種の添加剤を使い分けることで種々の *E*-デヒドロアミノ酸エステルが合成出来ることを見出した。第三章では *E*-モノ置換デヒドロアミノ酸エステルを用いた立体選択的 β,β -ジ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発についてまとめた。本反応はモノ置換体に対する *Z*-選択的な β -ヨウ素化と根岸カップリングにより達成された。この際、出発物質の幾何異性に関わらずヨウ素体は *Z* 体を与えること、さらに *E* 体を用いた場合にヨウ素体を収率良く与えることから、本反応の原料として *E* 体が適していることを明らかにした。この結果を用いて ΔIle の *E/Z* 両異性体の立体選択的な合成を達成した。第四章では第二章・第三章のデヒドロアミノ酸エステル合成法を用いたホモプシン A の全合成研究についてまとめた。*E*- ΔIle -*E*- ΔAsp の連続デヒドロアミノ酸部位を含むトリペプチド側鎖の合成に成功し、今回開発した二つのオレフィン化反応の有用性を示した。第五章では *E*-デヒドロアミノ酸エステル合成を鍵とした、イオンチャネル型グルタミン酸受容体アンタゴニストであるカイトセファリン誘導体の合成と iGluRs に対する結合活性試験の結果についてまとめた。この中で、芳香環上の置換基の有無は活性に大きな影響を及ぼさないものの、炭素鎖を変化させると大きく低下する知見が得られた。

本研究によりデヒドロアミノ酸エステルの幾何異性制御合成に関する新方法論を確立するとともに、ホモプシン A やカイトセファリン合成への応用展開により、その合成化学的有用性を示すことが出来た。これらの結果は天然物の活性発現・ケミカルバイオロジー研究に資するものと期待できる。





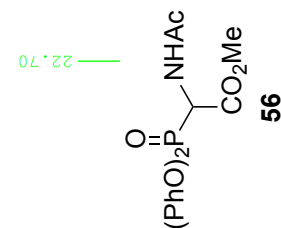
Current Data Parameters
 NAME HWE-AC
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20101202
 Time 16.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 576
 DS 4
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 322
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 -0.80 dB
 PL1W 38.05139160 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 2.00 dB
 PL12 16.50 dB
 PL13 16.50 dB
 PL2W 7.25881100 W
 PL12W 0.25755233 W
 PL13W 0.25755233 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677420 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB
 PC 1.40



53.41
51.98
49.95

129.91
125.72
120.44
120.38
120.32

150.33
150.25
150.20
150.13

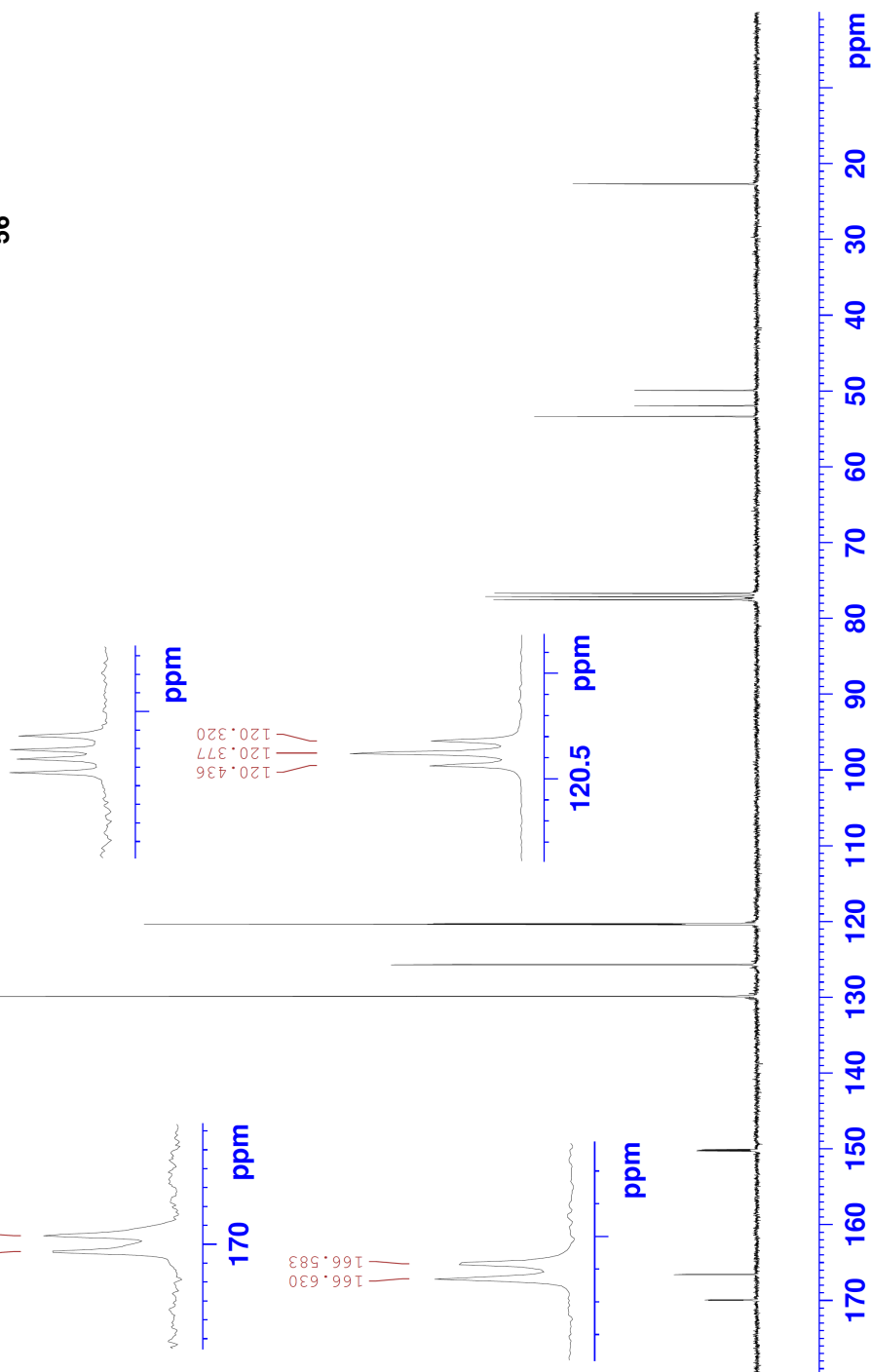
170.04
169.95
166.63
166.58

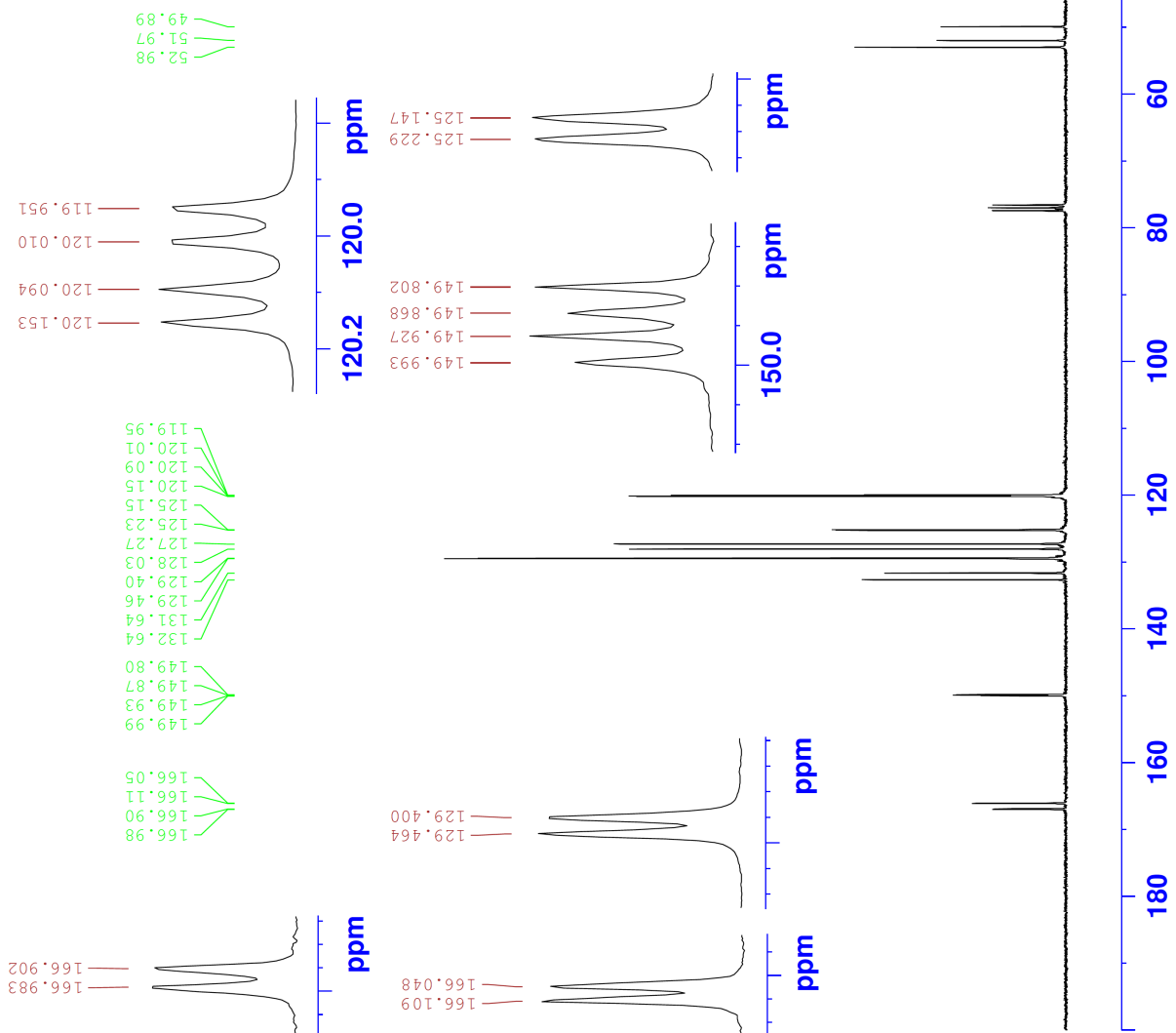
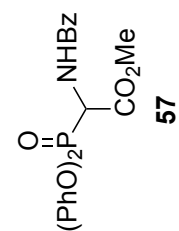
150.328
150.255
150.205
150.131

120.436
120.377
120.320

166.630
166.583

170.038
169.954





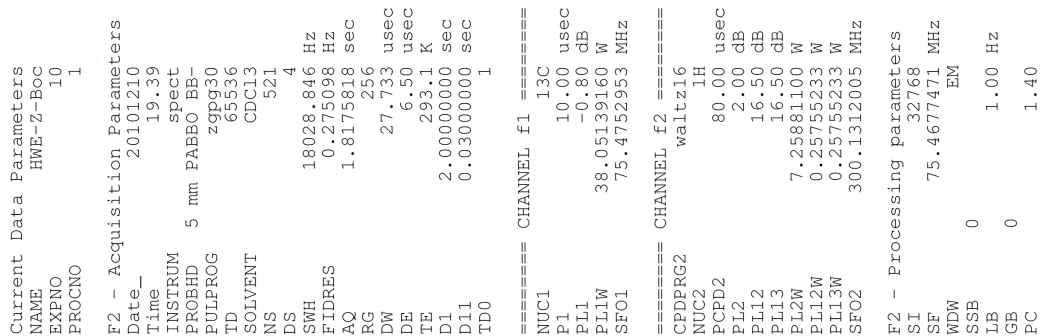
Current Data Parameters
 NAME 15-38
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131018
 Time 9.58
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 400
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.2 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 90.00 usec
 PLW2 7.5000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677762 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40





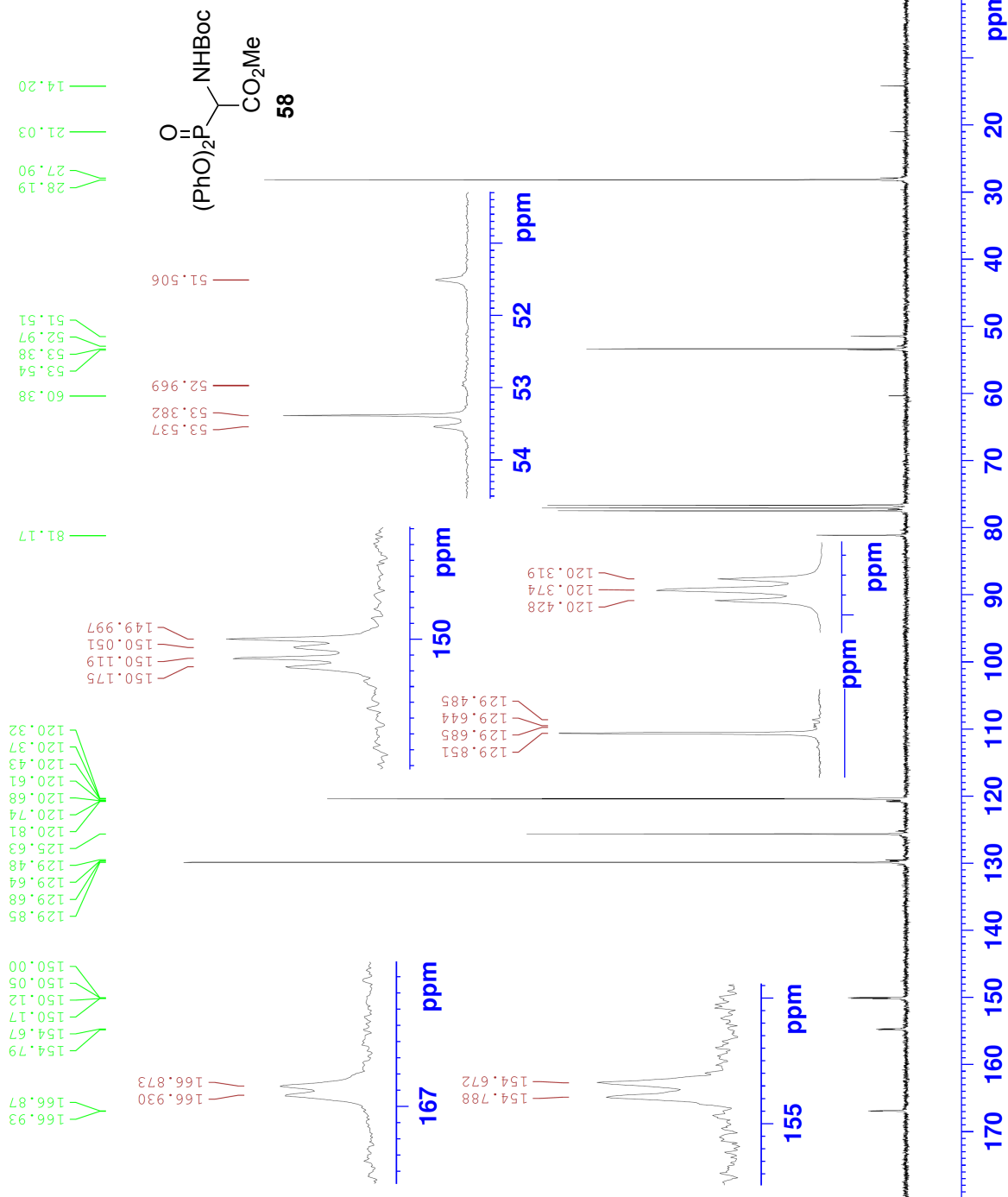
Current Data Parameters
 NAME 05222008-HM1248B
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20080522
 Time 17.13
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 ID 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 800
 DS 4
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 256
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.4 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

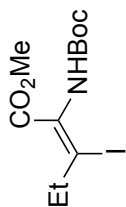
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PL1 -0.80 dB
 PL1W 38.05139160 W
 SF01 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCD2 80.00 usec
 PL2 2.00 dB
 PL12 16.50 dB
 PL13 16.50 dB
 PL2W 7.25881100 W
 PL12W 0.25755233 W
 PL13W 0.25755233 W
 SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677472 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



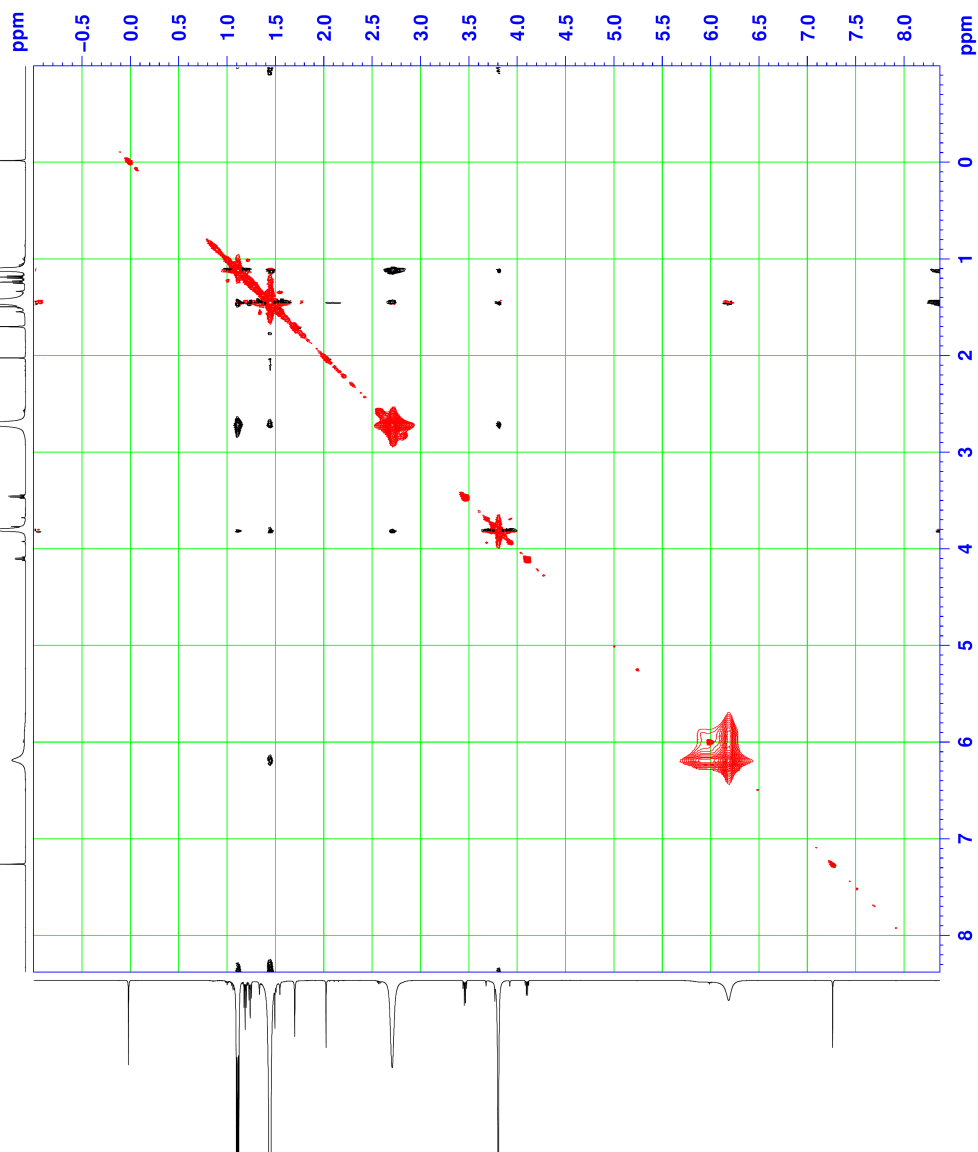
15-47_noesy_CDCI3_temp25



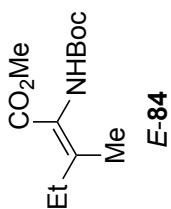
Z-82



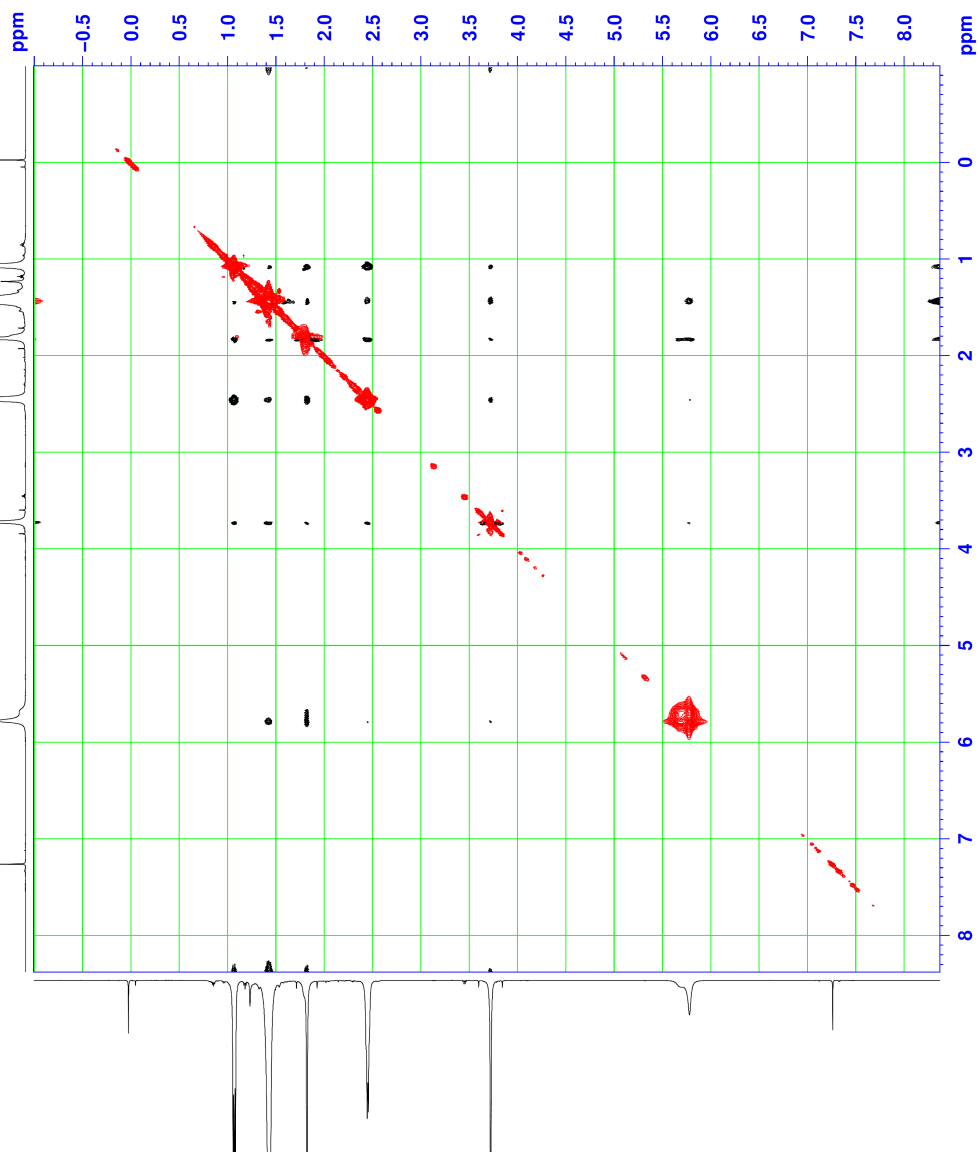
Current Data Parameters
 Name 15-47
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131025
 Time 8.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg30
 TD 248
 SOLVENT CDCl3
 NS 20
 DS 4
 SWH 5630.631 Hz
 FIDRES 2.749331 Hz
 AQ 0.1820012 sec
 RG 327.5
 DM 88.800 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.0 K
 D0 0.0000500 sec
 D1 0.0000500 sec
 D8 0.8000001 sec
 IN0 0.0000880 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 PL1 3.50 dB
 SFO1 600.132205 MHz
 F1 - Acquisition parameters
 ND0 612
 SFO1 600.1322 MHz
 FIDRES 10.997326 Hz
 SW 9.382 ppm
 FWHM undefined
 F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 600.1300038 MHz
 WDW EM
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 512
 SF 600.1300049 MHz
 WDW EM
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



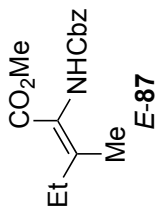
15-53_noesy_CDC13_temp25



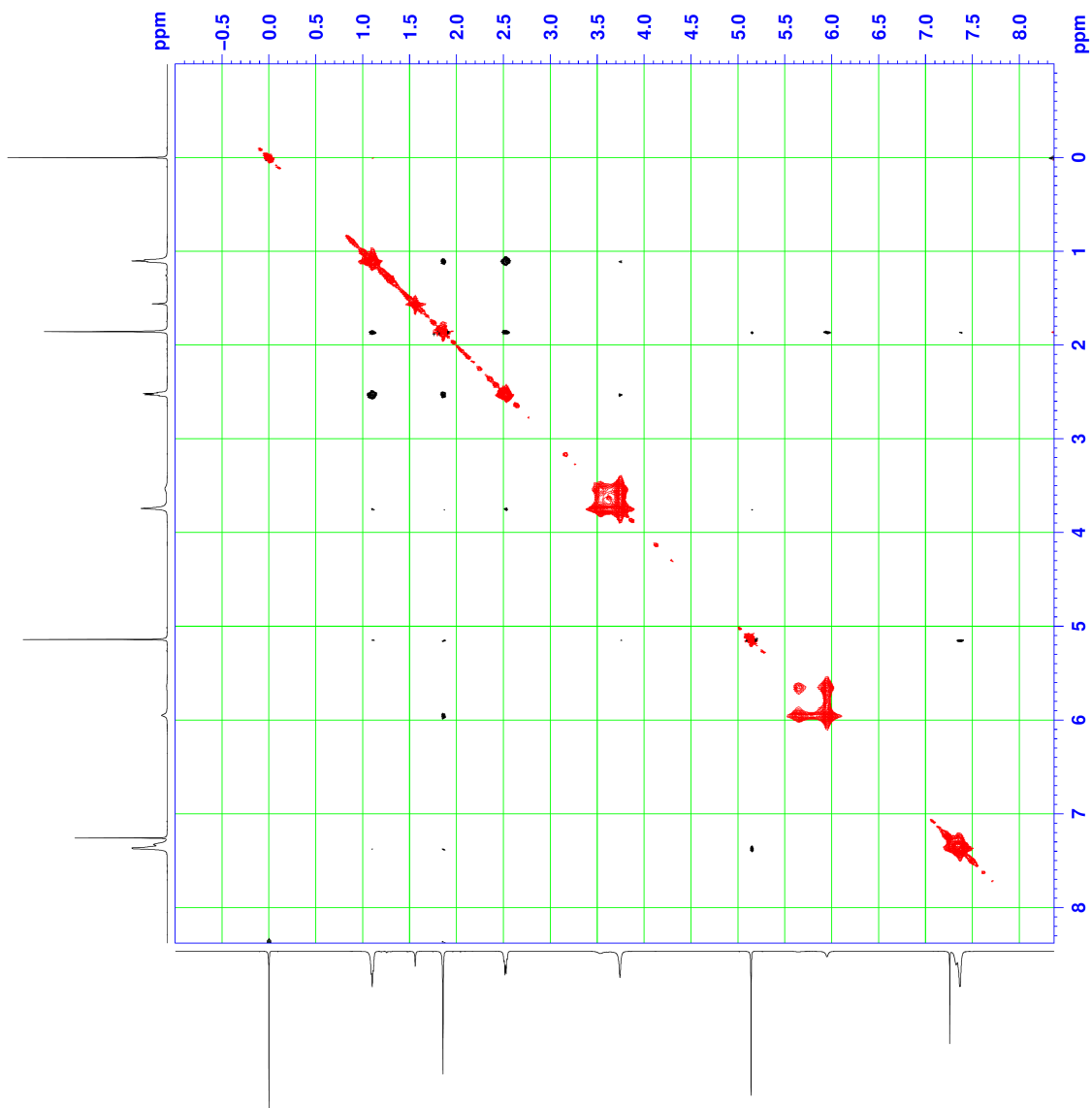
Current Data Parameters
 Name 15-53
 EXNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20111118
 Time 11:16
 INSTRUM 5 mm BBI 1H-BB
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zgpg30
 TD 248
 SOLVENT CDCl3
 NS 20
 DS 4
 SWH 5630.633 Hz
 FIDRES 2.749331 Hz
 AQ 0.1820012 sec
 RG 327.5
 DM 88.800 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.0 K
 D0 0.0000500 sec
 D1 0.0000500 sec
 D8 0.80000001 sec
 D9 0.00000000 sec
 IN0 0.00008880 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 PL1 3.50 dB
 SFO1 600.132205 MHz
 F1 - Acquisition parameters
 ND0 452
 SF01 600.1322 MHz
 FIDRES 12.161189 Hz
 SW 9.382 ppm
 FWHM undefined
 F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 600.1300045 MHz
 WDW EM
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 512
 SF 600.1300091 MHz
 WDW EM
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



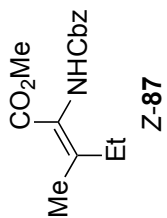
Et-Me (E)_noesy_CDCI3_temp25



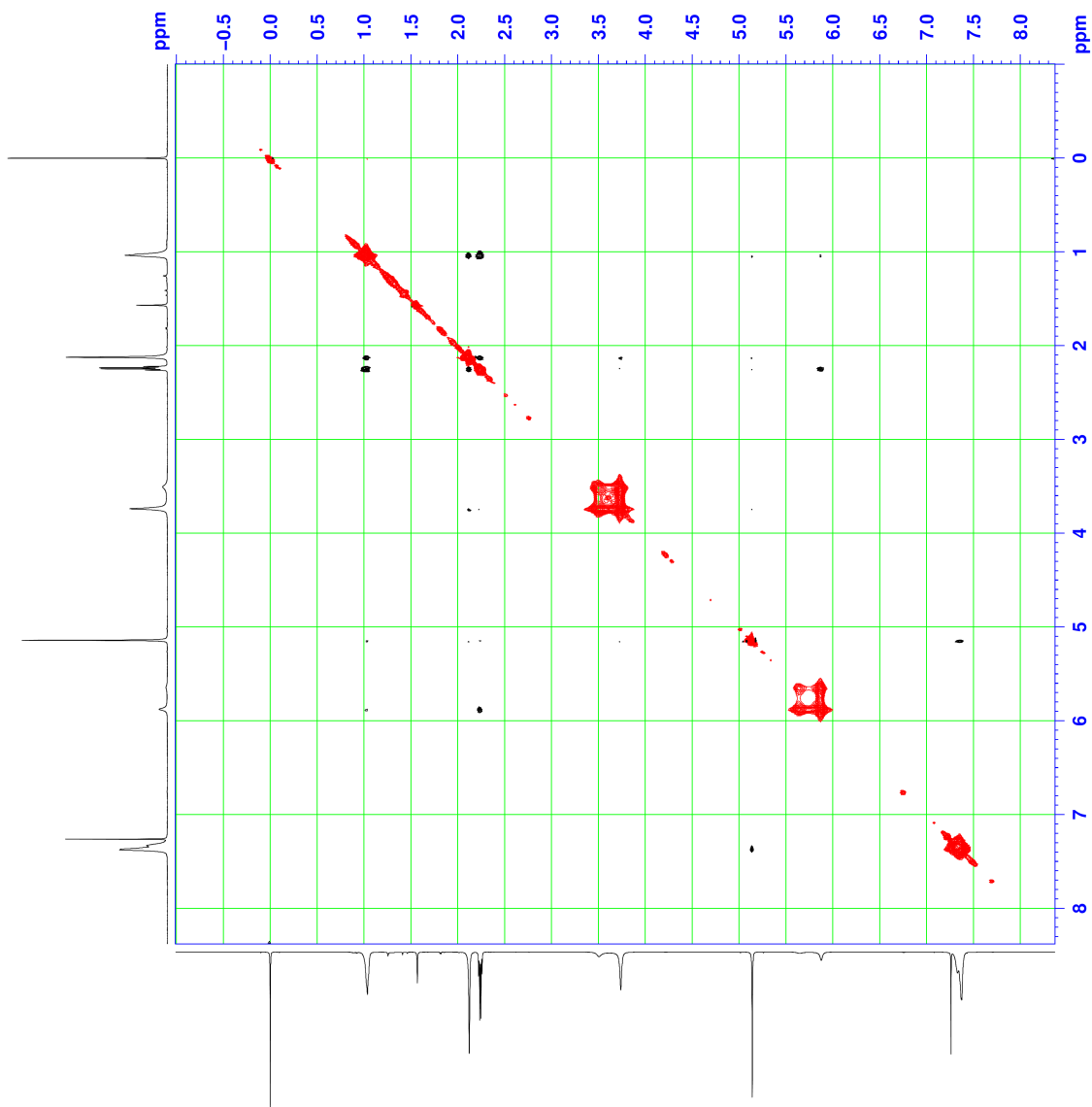
Current Data Parameters
 Name: E-87
 EXPNO: 352
 PROCNO: 351
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 20130727
 Time: 8.47
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG: zgpg30
 TD: 2148
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 24
 DS: 4
 SWH: 5630.633 Hz
 FIDRES: 2.749331 Hz
 AQ: 0.1820012 sec
 RG: 327.5
 DM: 88.800 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 298.0 K
 D0: 0.0000500 sec
 D1: 0.0000500 sec
 D8: 0.80000001 sec
 IN0: 0.00008880 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1: 1H
 P1: 10.20 usec
 PL1: 3.50 dB
 SFO1: 600.132205 MHz
 F1 - Acquisition Parameters
 ND0: 612
 SF01: 600.1322 MHz
 FIDRES: 10.997326 Hz
 SW: 9.382 ppm
 FWHM: undefined
 F2 - Processing parameters
 SI: 1024
 SF: 600.1300044 MHz
 WDW: EM
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI: 512
 SF: 600.130045 MHz
 WDW: EM
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0



Et-Me (Z)_noesy_CDCI3_temp25



Current Data Parameters
 Name: Et-Me (Z)_noesy_CDCI3_temp25
 EXPNO: 357
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ : 2013.05.26
 Time: 20:13.56
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG: zgpg30
 TD: 26848
 SOLVENT: CDCl₃
 NS: 24
 DS: 4
 SWH: 5630.633 Hz
 FIDRES: 2.749331 Hz
 AQ: 0.1820012 sec
 RG: 327.5
 DM: 88.800 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 298.0 K
 D0: 0.0000500 sec
 D1: 0.0000500 sec
 D8: 0.80000001 sec
 IN0: 0.00008880 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1: 1H
 P1: 10.20 usec
 PL1: 3.50 dB
 SFO1: 600.132205 MHz
 F1 - Acquisition Parameters
 ND0: 612
 SF01: 600.1322 MHz
 FIDRES: 10.997326 Hz
 SW: 9.382 ppm
 FWHM: undefined
 F2 - Processing parameters
 SI: 1024
 SF: 600.1300073 MHz
 WDW: EM
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI: 512
 SF: 600.1300125 MHz
 WDW: EM
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0



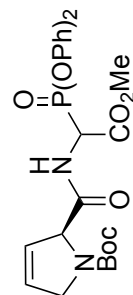


Current Data Parameters
 NAME Pro-HWE
 EXPNO 10
 PROCNO 1

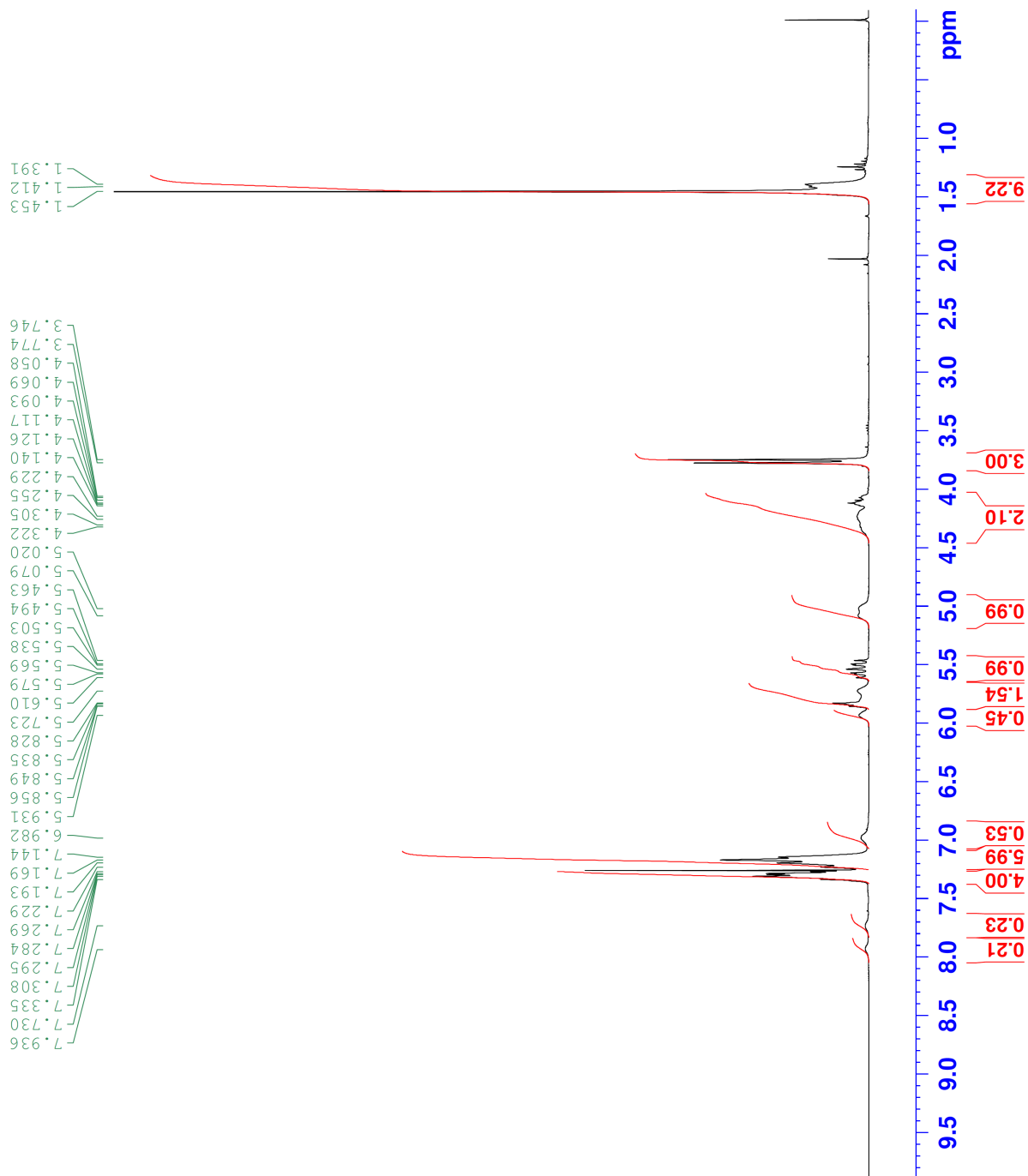
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140101
 Time 16.15
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 64
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 291.8 K
 D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300064 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



115





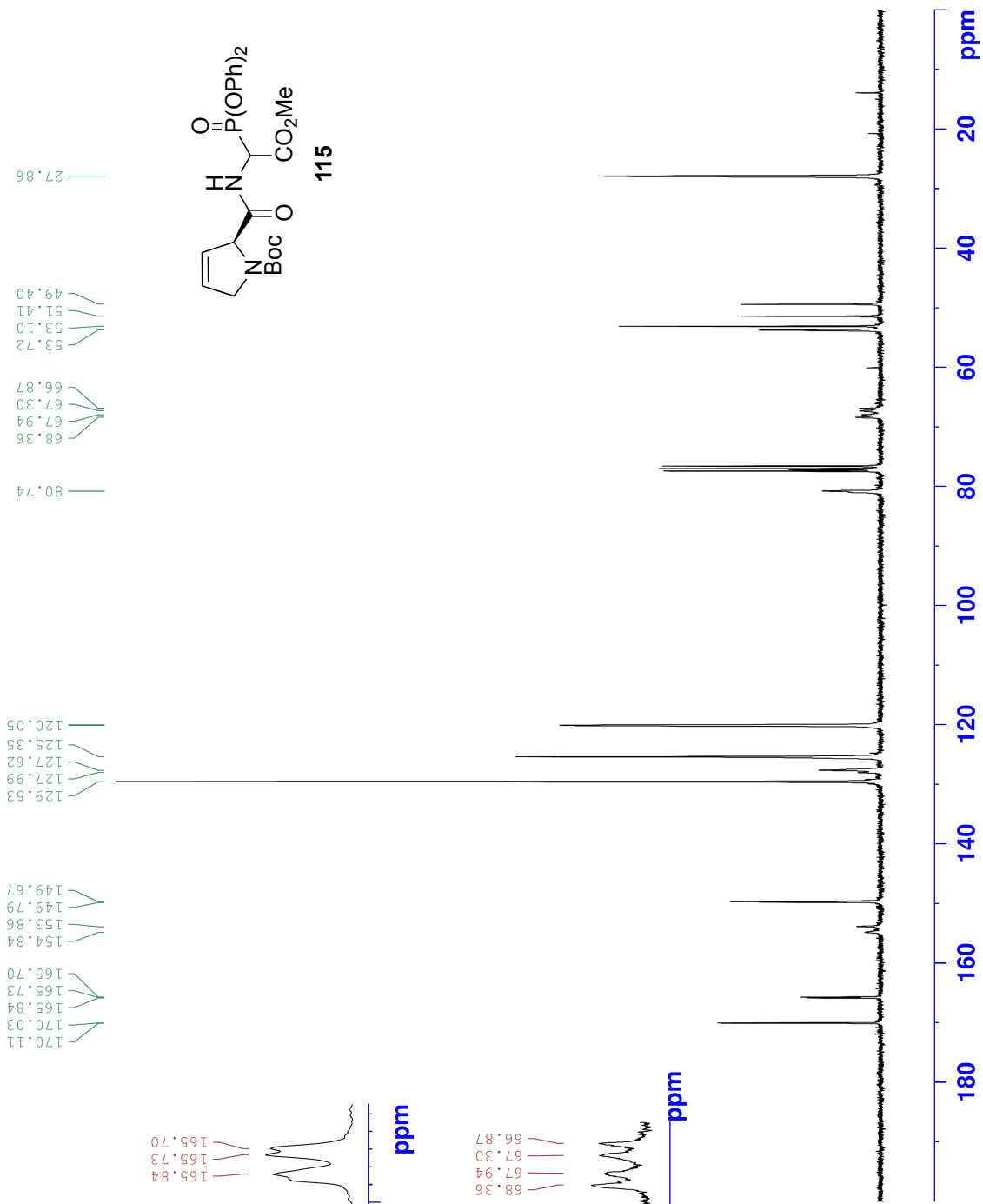
Current Data Parameters
NAME Pro-HWE
EXPNO 20
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140101
Time 17.54
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 2
SWH 18028.846 Hz
FIDRES 0.275098 Hz
AQ 1.8175818 sec
RG 203
DW 27.733 usec
DE 6.50 usec
TE 292.8 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 38.05099869 W
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 7.50000000 W
PLW12 0.20833001 W
PLW13 0.16875000 W
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677691 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.40



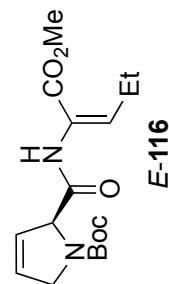
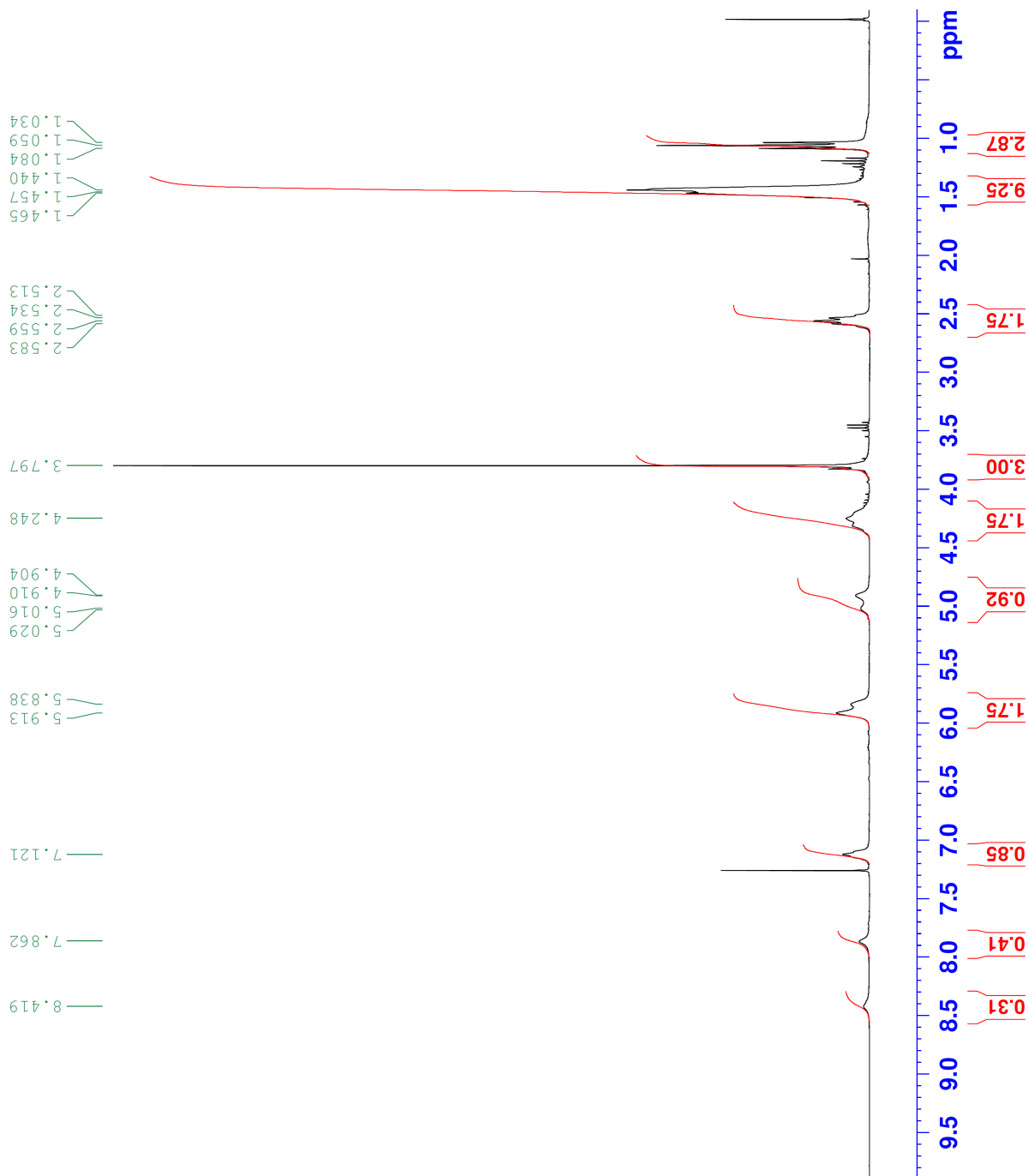


Current Data Parameters
 NAME phomo-E-olefine
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131113
 Time 22.07
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 80.6
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.4 K
 D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300063 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

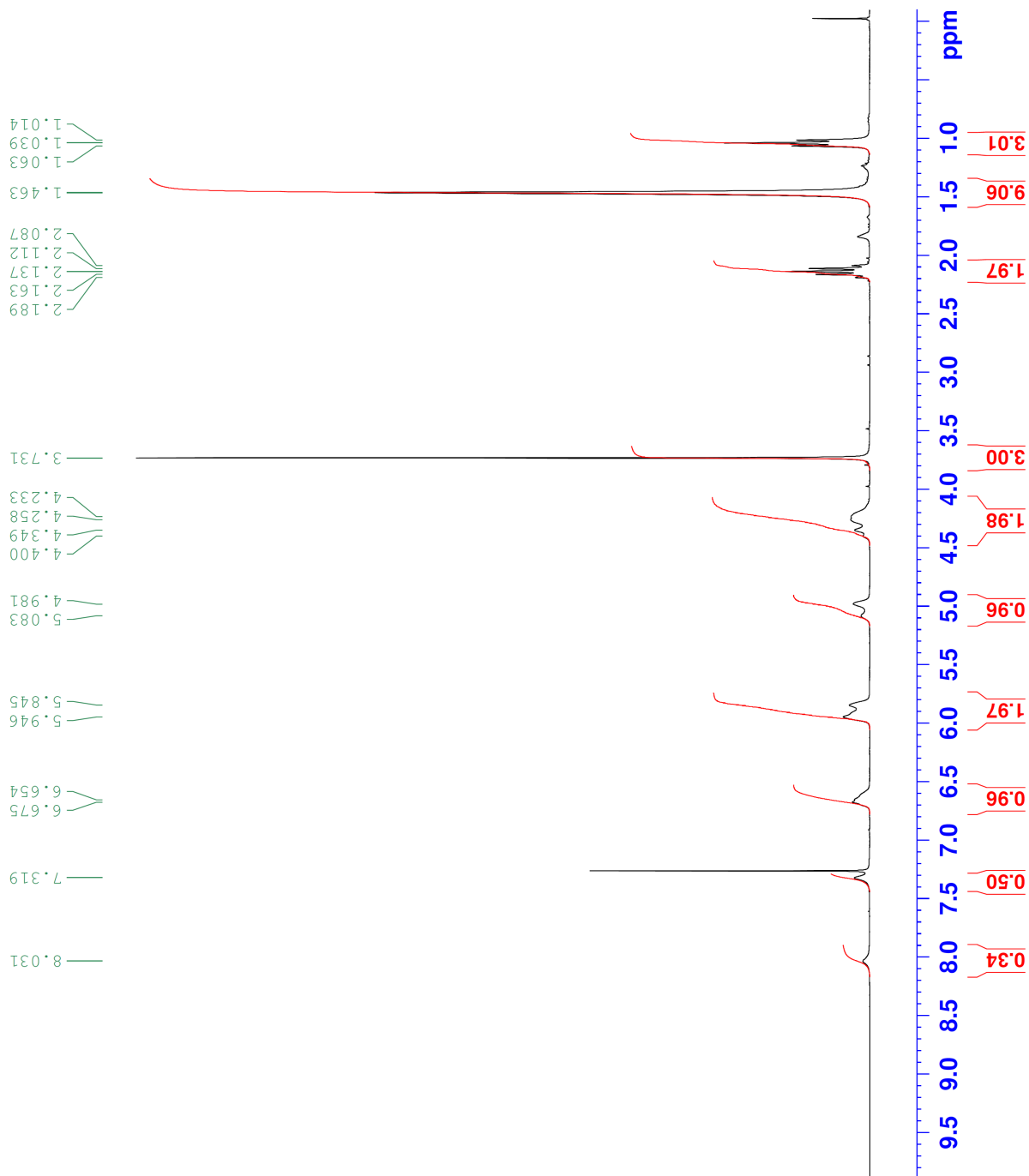




Current Data Parameters
 NAME phomo-Z-olefin
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140105
 Time 12.37
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 64
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.5 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300061 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



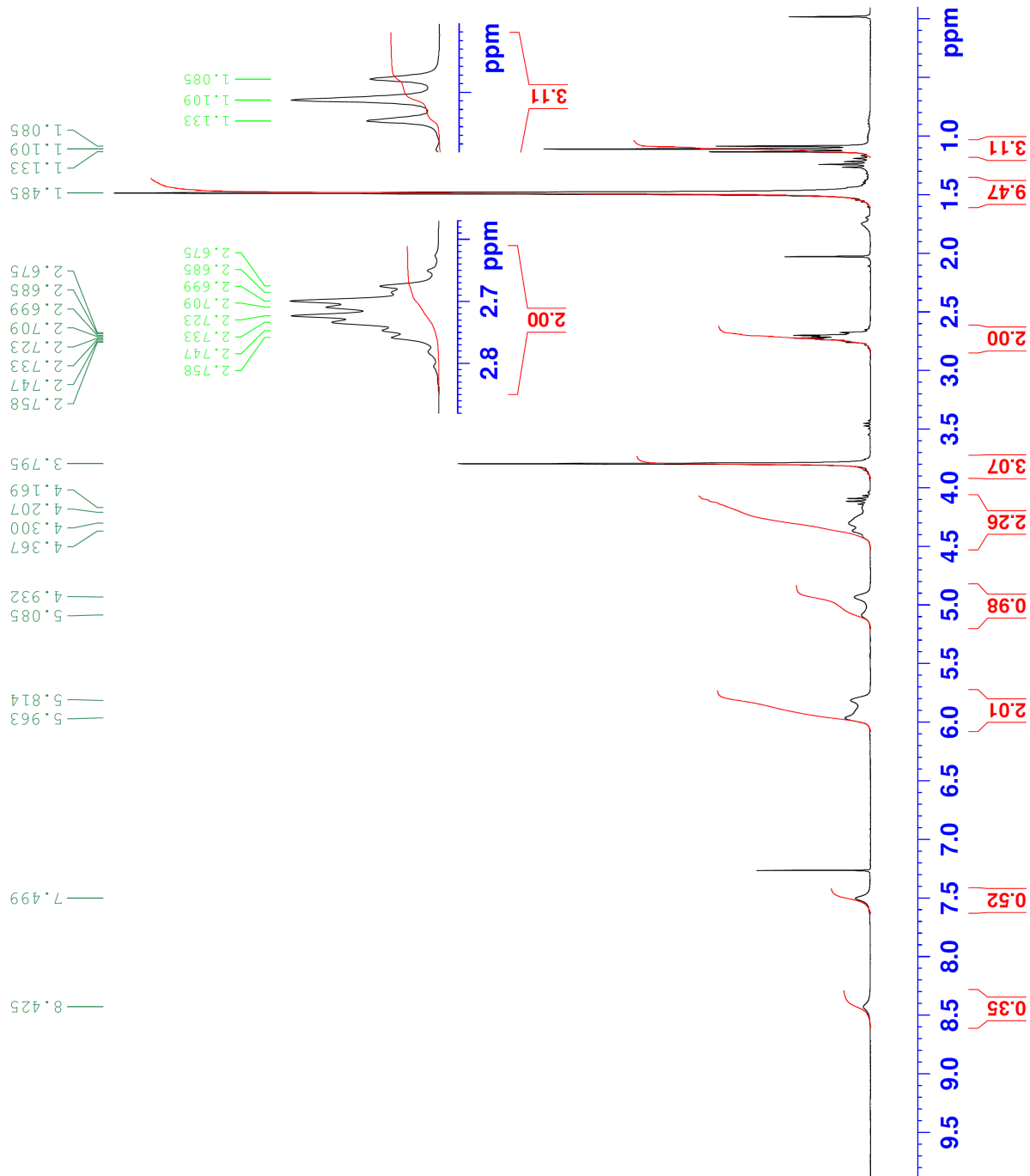


Current Data Parameters
 NAME phomo-Z-iodo
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131109
 Time 20.01
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 71.8
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.7 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300059 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





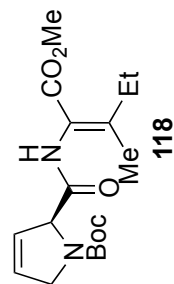
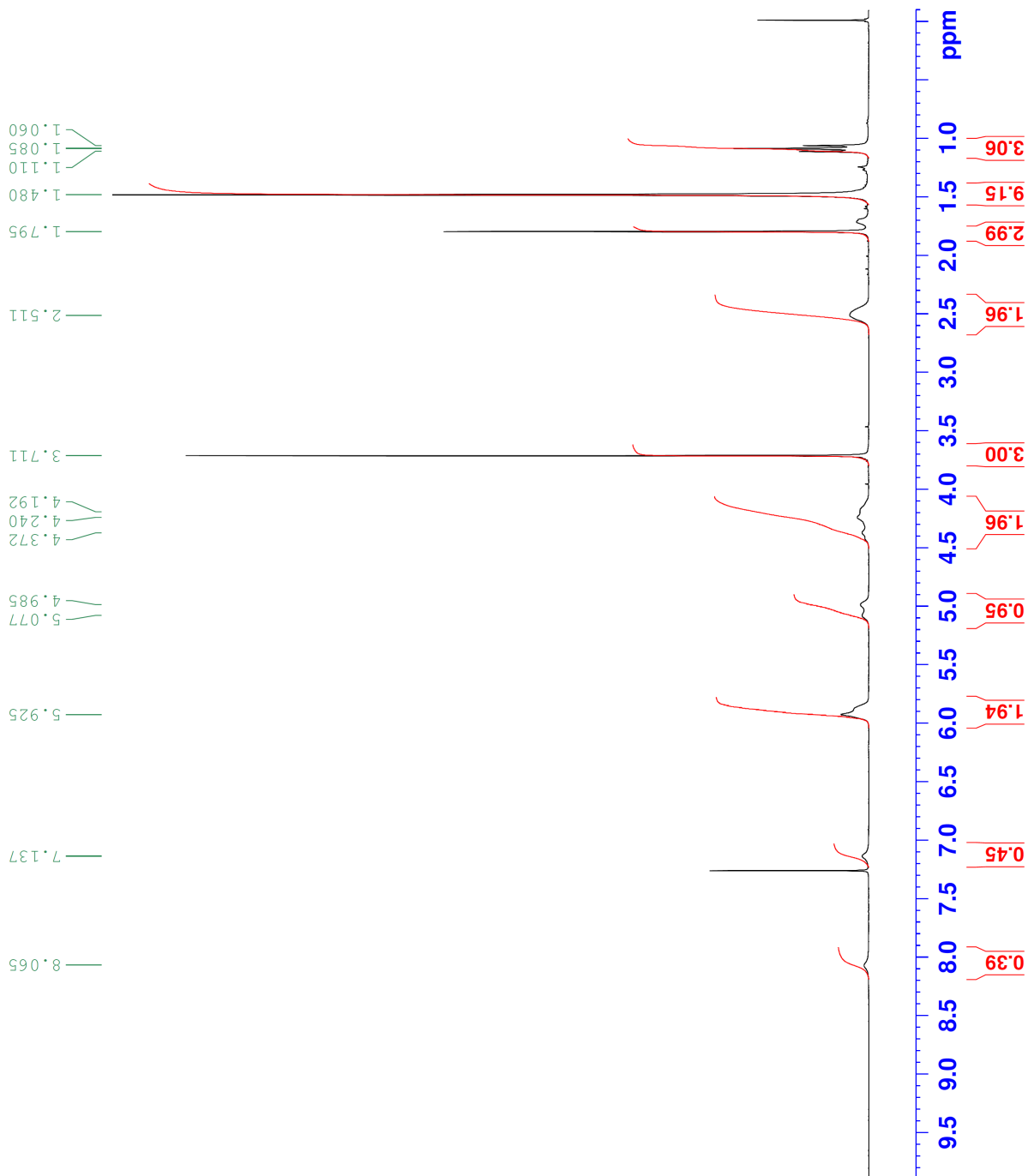
Current Data Parameters
 NAME Pro-Ile
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140101
 Time 16.11
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 128
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 291.8 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.50000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300060 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

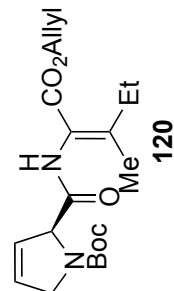
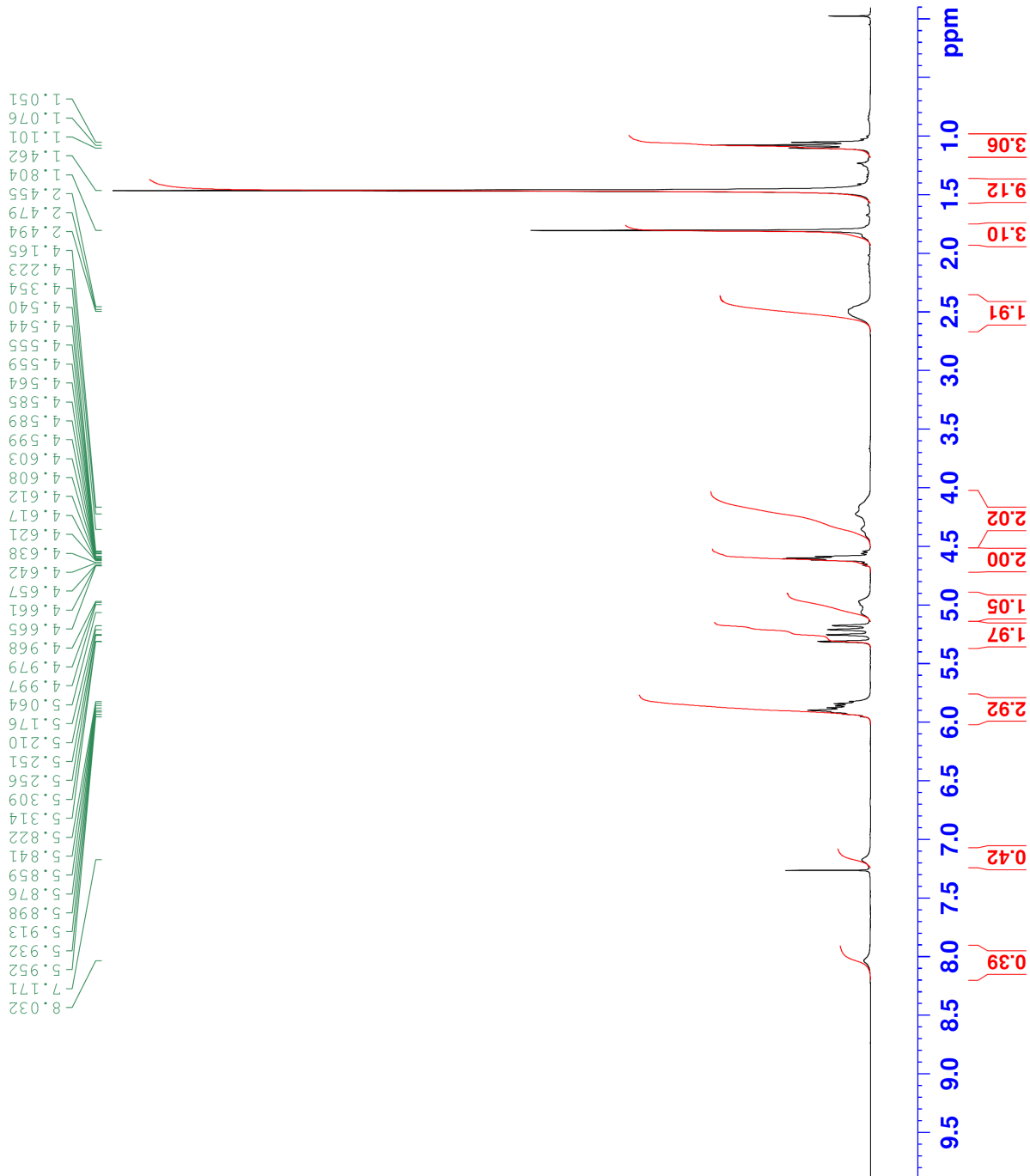




Current Data Parameters
 NAME allylester
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140105
 Time 12.42
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 50.8
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.7 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300058 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
 NAME phomo-Boc-Oallyl
 EXPNO 10
 PROCNO 1

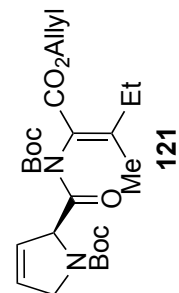
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131109
 Time 20.05
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 203
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.0 K
 D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300068 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1.079
1.096
1.104
1.121
1.129
1.146
1.414
1.423
1.437
1.447
1.451
1.559
1.598
1.632
1.663
1.803
1.870
2.435
2.451
2.476
4.189
4.195
4.220
4.231
4.237
4.244
4.253
4.260
4.535
4.540
4.545
4.553
4.558
4.563
5.157
5.162
5.182
5.192
5.197
5.217
5.222
5.227
5.280
5.285
5.288
5.798
5.833
5.837
5.851
5.855
5.890
5.895
5.904
5.909
5.916
5.922
5.951
5.957
5.963
5.985
5.988

0.28
2.85
18.11
2.17
0.77
1.23
0.86
0.89
2.02
1.86
0.15
2.00
3.57
0.45





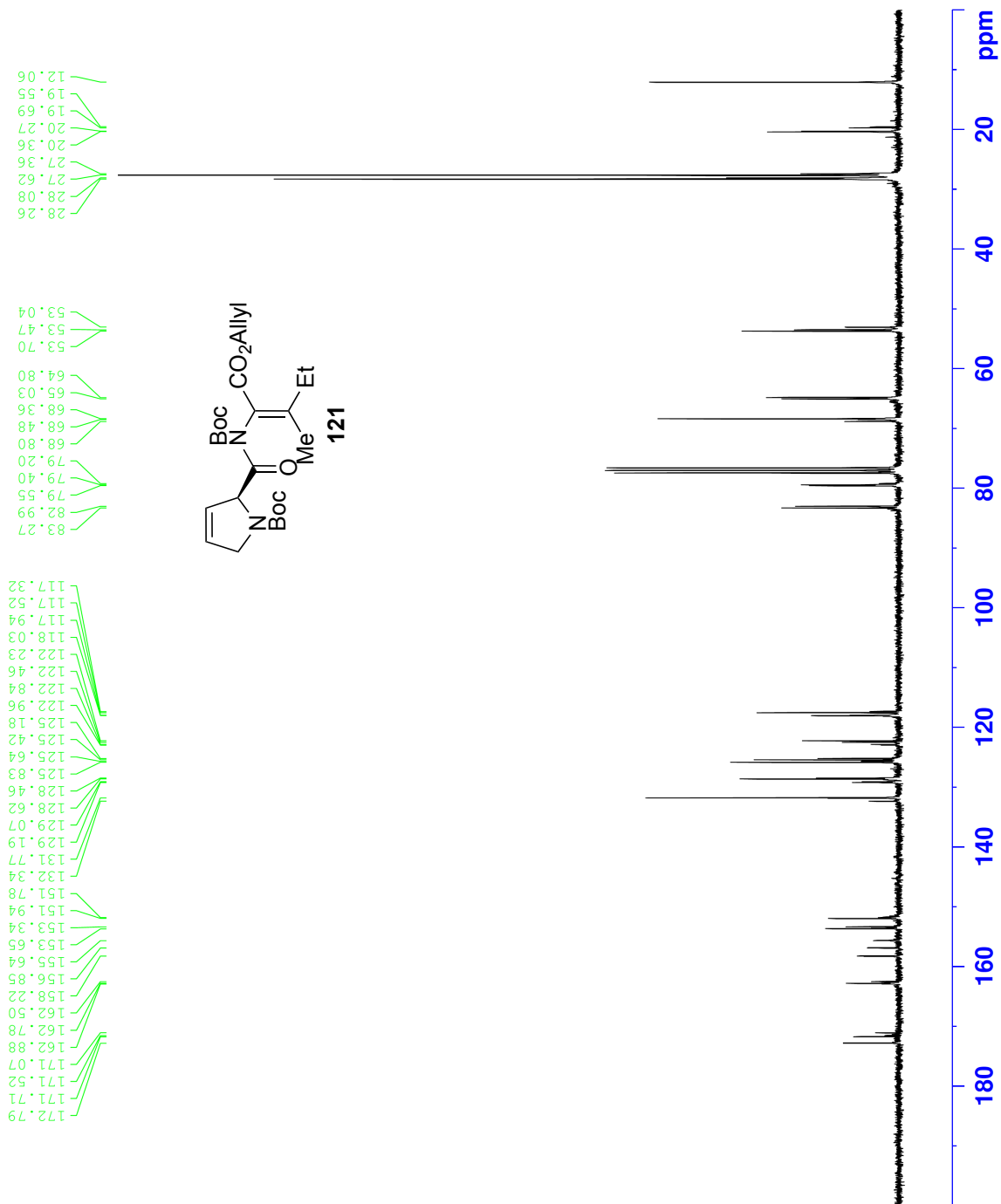
Current Data Parameters
 NAME phomo-Boc-Oallyl
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131114
 Time 10.57
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 901
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.3 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.0509869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 90.00 usec
 PLW2 7.5000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677566 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

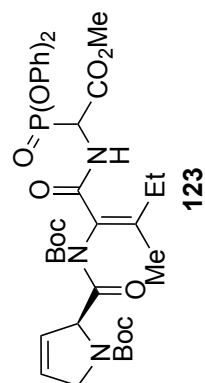
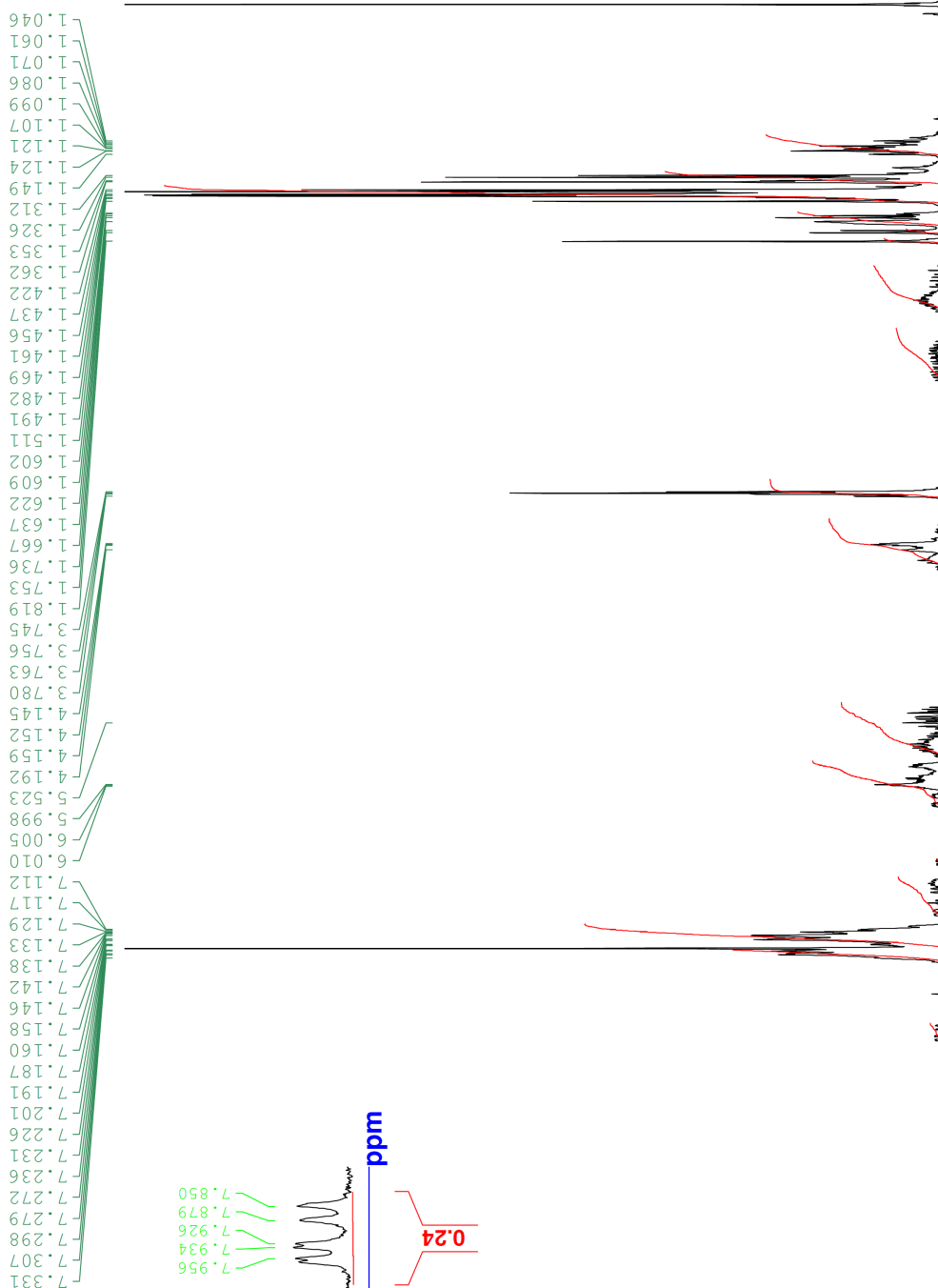




Current Data Parameters
 NAME 15-59
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131118
 Time 16.37
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 203
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.7 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300062 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





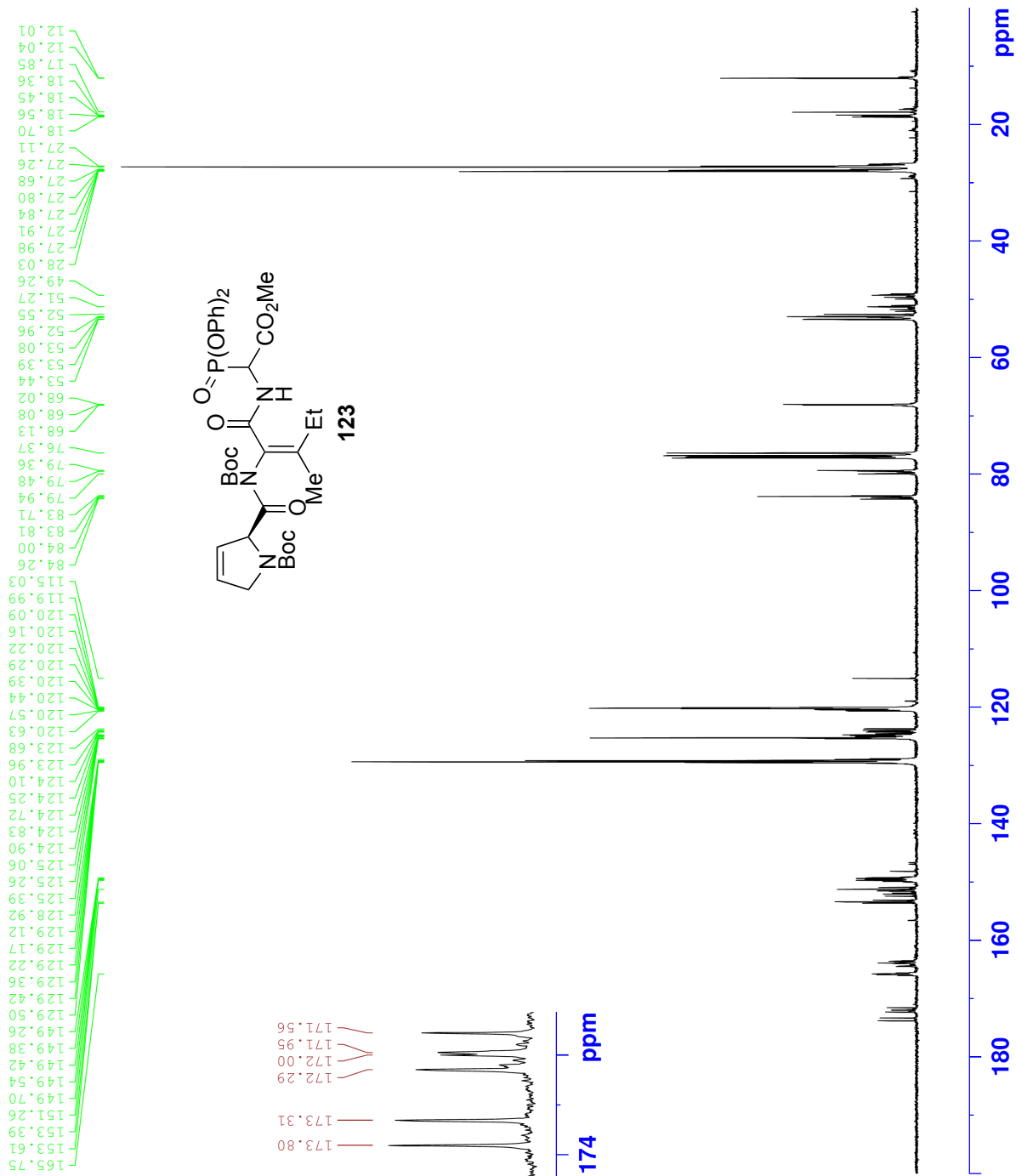
Current Data Parameters
NAME 15-59
EXPNO 40
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131119
Time 1.38
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 5120
DS 2
SWH 18028.846 Hz
FIDRES 0.275098 Hz
AQ 1.8175818 sec
RG 203
DW 27.733 usec
DE 6.50 usec
TE 293.5 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 38.0509869 W
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 7.5000000 W
PLW12 0.20833001 W
PLW13 0.16875000 W
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677785 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

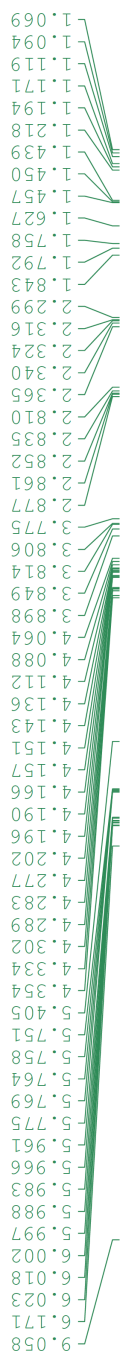




Current Data Parameters
 NAME phomo-tripeptide
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131221
 Time 15.09
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 32
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.7 K
 D1 1.00000000 sec

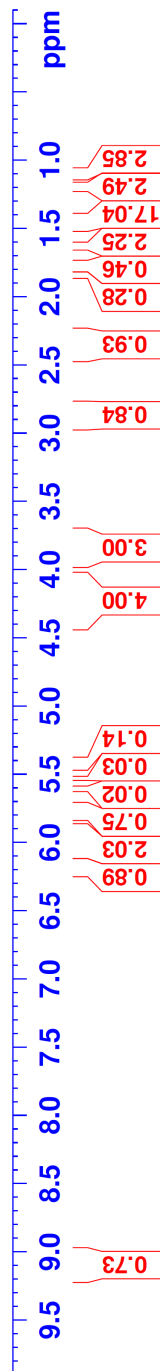
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300062 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



10.478
10.464
10.421

ppm

0.16



0.73

0.89

2.03

0.75

0.02

0.03

0.14

4.00

3.00

0.84

0.93

0.28

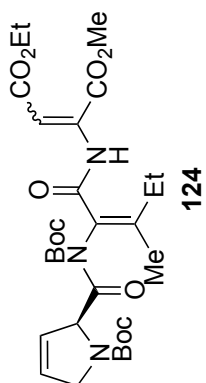
0.46

2.25

17.04

2.49

2.85



(E : Z = ca. 4.5 : 1)



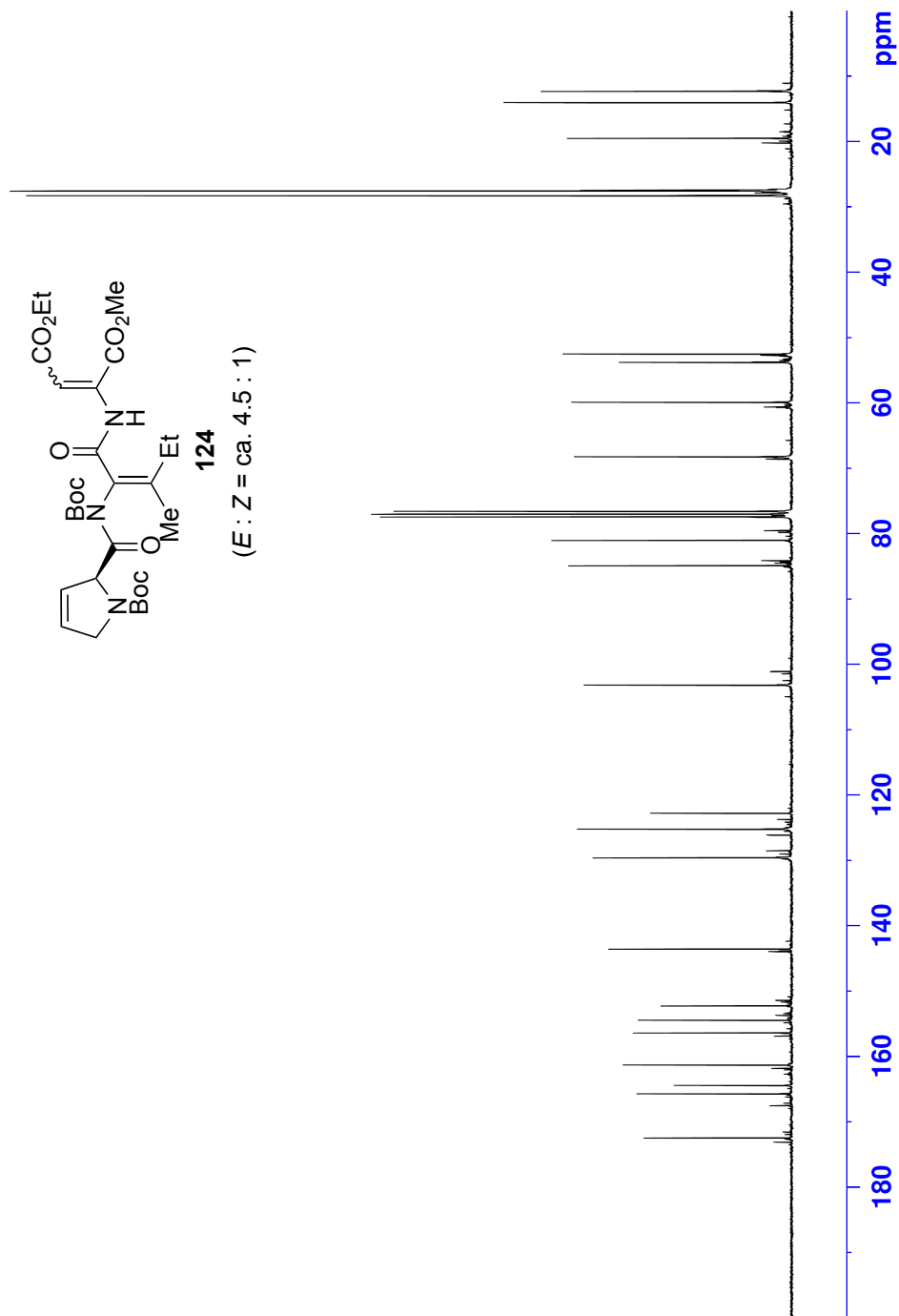
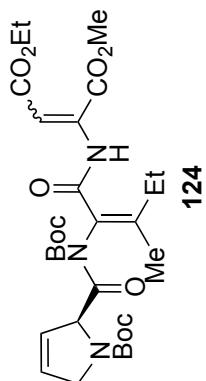
Current Data Parameters
 NAME 15-67
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131128
 Time 8.12
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 5000
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.3 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 90.00 usec
 PLW2 7.5000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677559 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



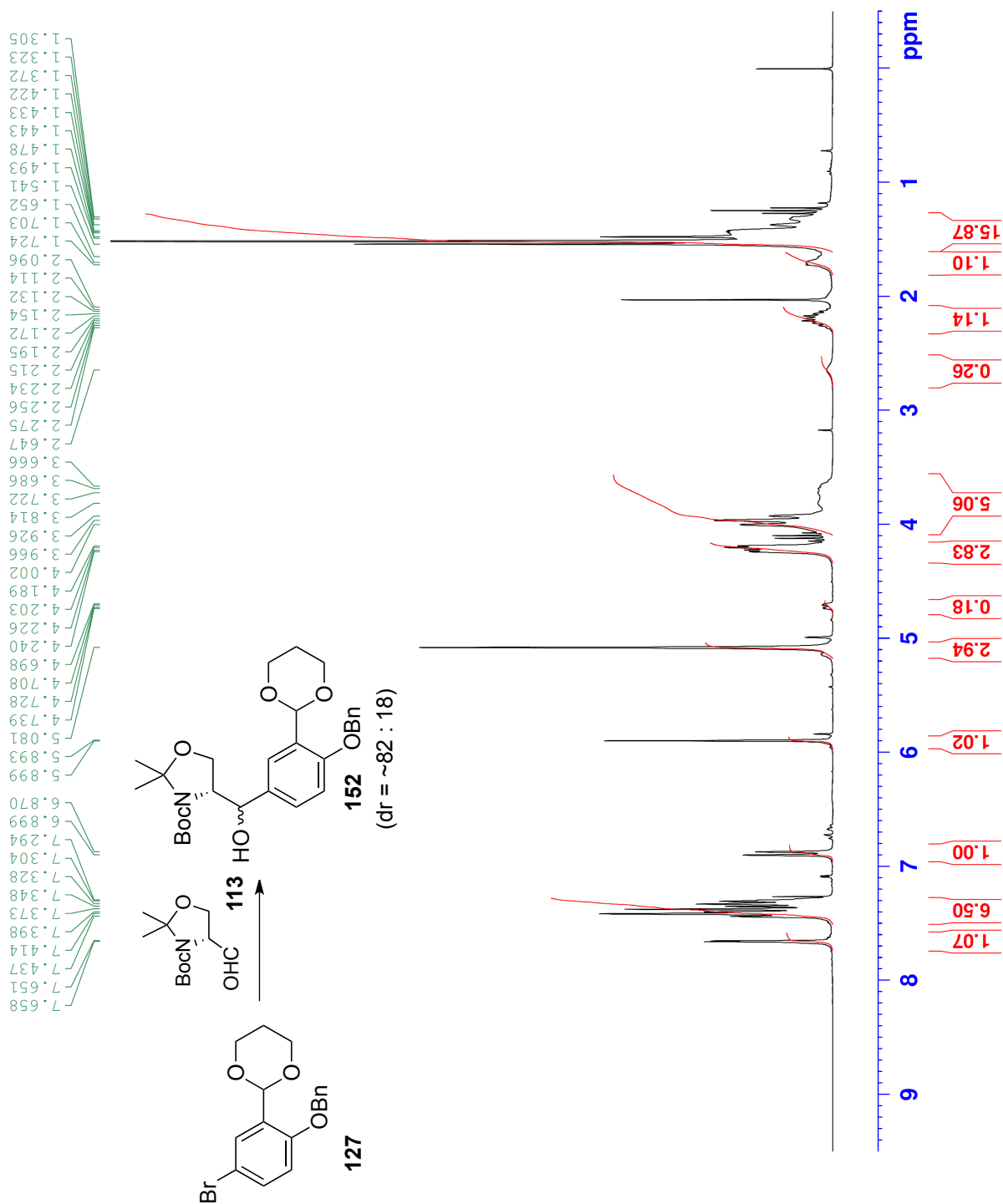


Current Data Parameters
 NAME 14-84
 EXPNO 20
 PROCNO 1

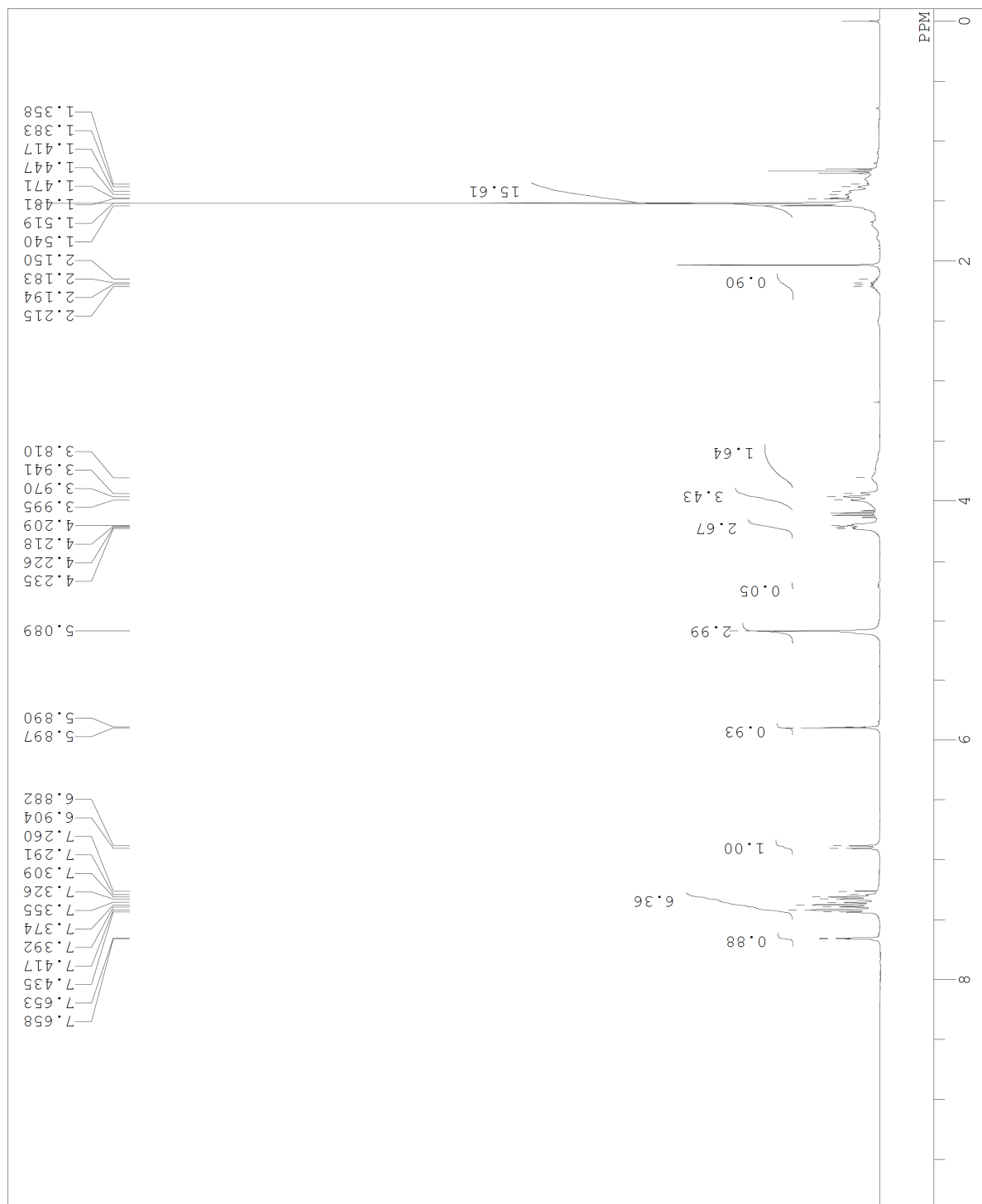
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130815
 Time 13.02
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 25.4
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.5 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

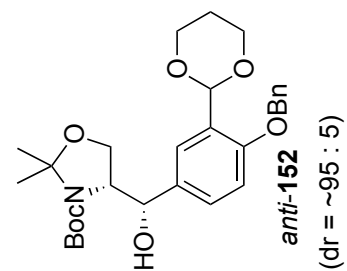
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300052 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



C:\Documents and Settings\Tetsuro Shinada\ffxfNfgfbfv\NMR\yasuno\14-71.als



DFile
 COUNT
 DATIM Sun Aug 04 15:07:39 2013
 1H
 non
 EXMOD
 OBFQ 399.65 MHz
 OBSE 0.00 KHz
 OBFIN 134300.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.2 us
 1H
 IRNUC
 CTEMP 26.1 C
 CDCL3
 SLVNT
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 12





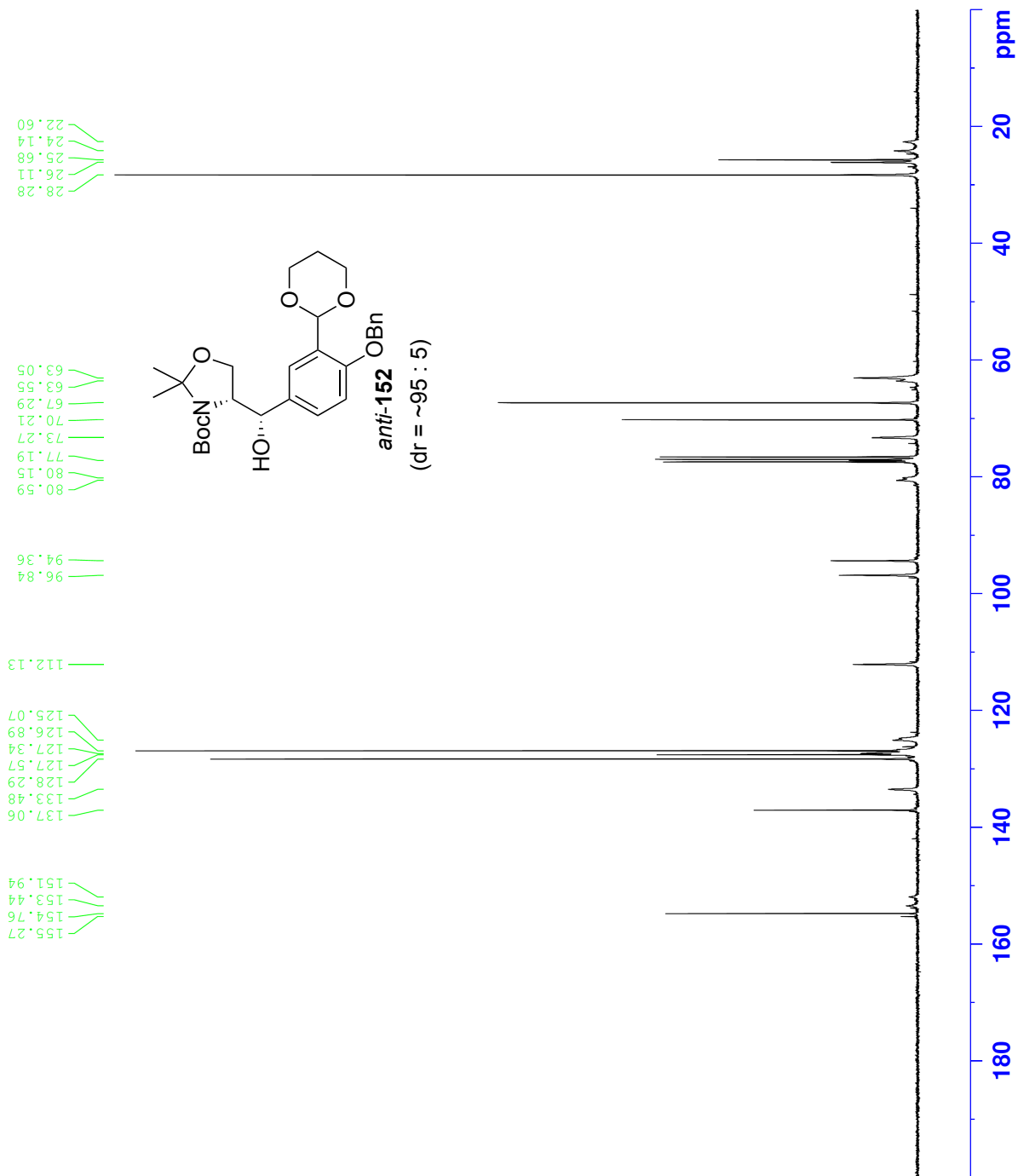
Current Data Parameters
NAME 15-20-13C
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130912
Time 0.07
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 3072
DS 2
SWH 18028.846 Hz
FIDRES 0.275098 Hz
AQ 1.8175818 sec
RG 203
DW 27.733 usec
DE 6.50 usec
TE 294.5 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec

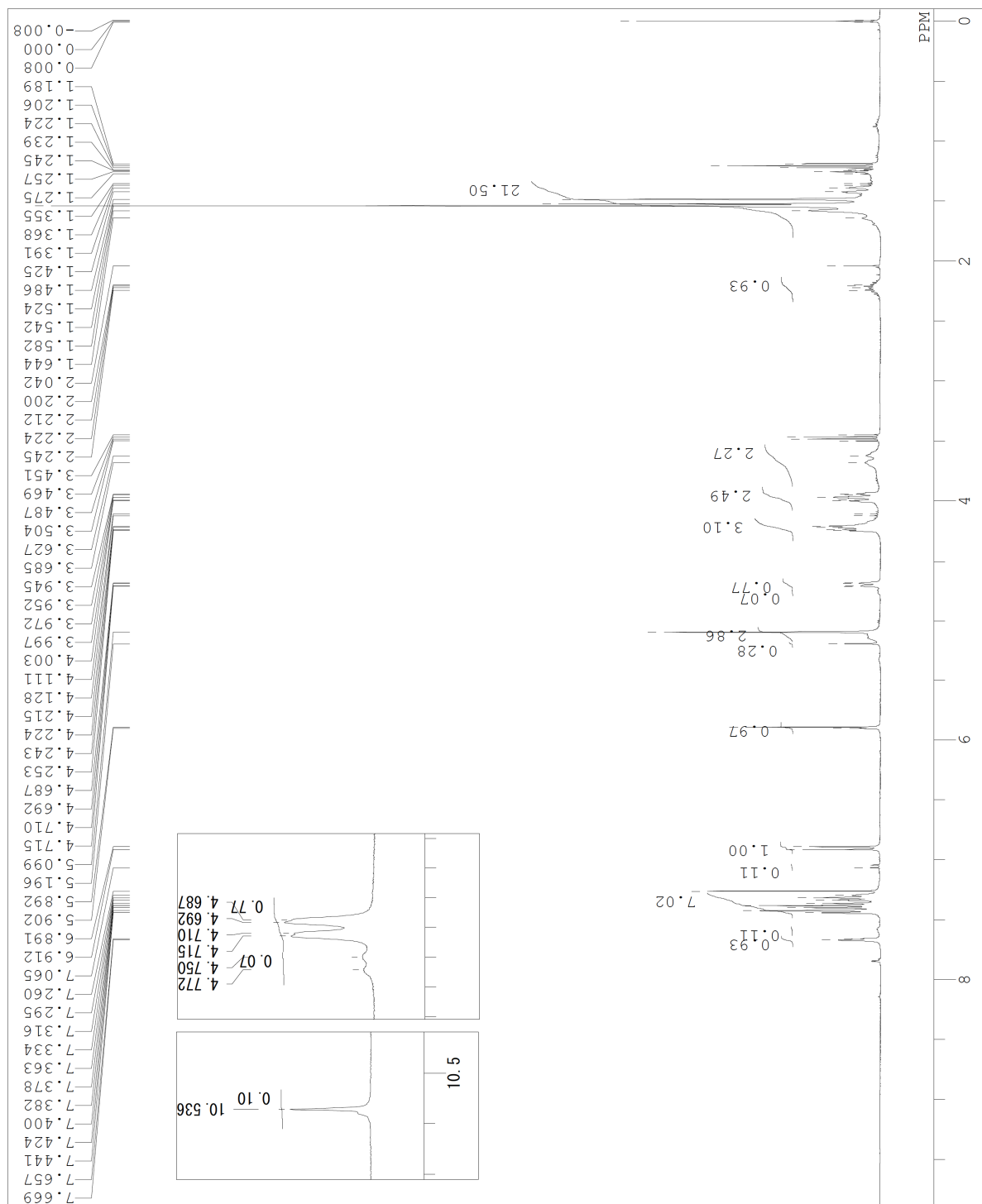
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 38.05099869 W
SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PLW2 7.5000000 W
PLW12 0.20833001 W
PLW13 0.16875000 W
SFO2 300.1312005 MHz

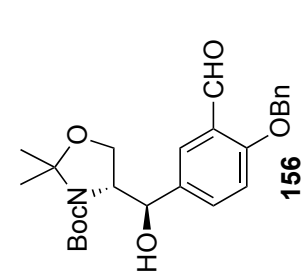
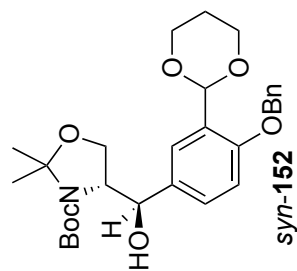
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677626 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



C:\Documents and Settings\Tetsuro Shinada\ffxfNfgfbf\NMR\yasuno\14-72.als



DFile
 COMNT
 DATIM Sun Aug 04 15:12:52 2013
 OBNUC 1H
 EXMOD non
 OBFREQ 399.65 MHz
 OBSET 0.00 KHz
 OBFIN 134300.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 7993.6 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 4.099 sec
 PD 2.901 sec
 PW1 6.2 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 25.8 C
 SLVNT CDCL3
 EXREF 7.26 ppm
 BF 0.12 Hz
 RGAIN 17



(syn-152 : 156 = 10 : 1)

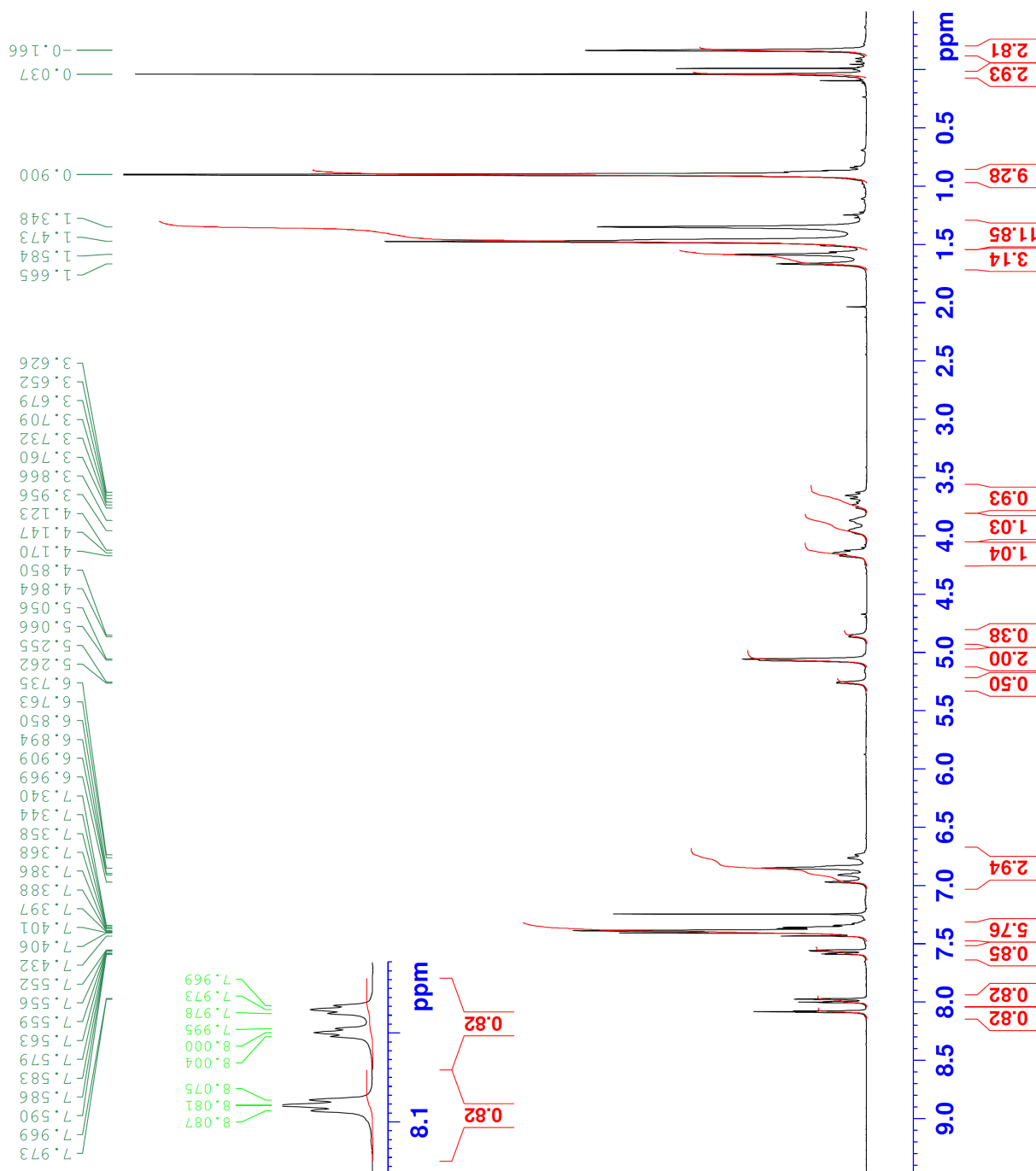
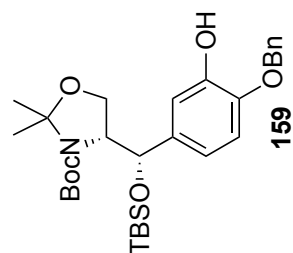


Current Data Parameters
 NAME 15-25-1H
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130925
 Time 19.28
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 80.6
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.3 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.50000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300109 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





Current Data Parameters
 NAME 15-25-13C
 EXPNO 20
 PROCNO 1

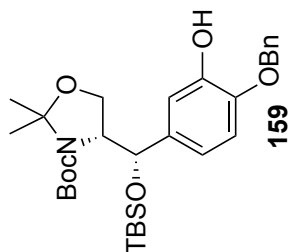
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130925
 Time 19.20
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.8 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCD2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677672 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

168.00
 152.65
 152.15
 145.51
 144.95
 144.79
 136.27
 135.92
 134.26
 133.00
 131.49
 129.87
 129.48
 128.40
 128.03
 127.53
 117.79
 117.37
 113.08
 112.69
 111.78
 94.59
 94.18
 79.88
 79.50
 73.05
 70.89
 63.68
 63.46
 62.19
 28.20
 26.35
 25.26
 23.16
 17.97
 4.81
 -5.02



ppm



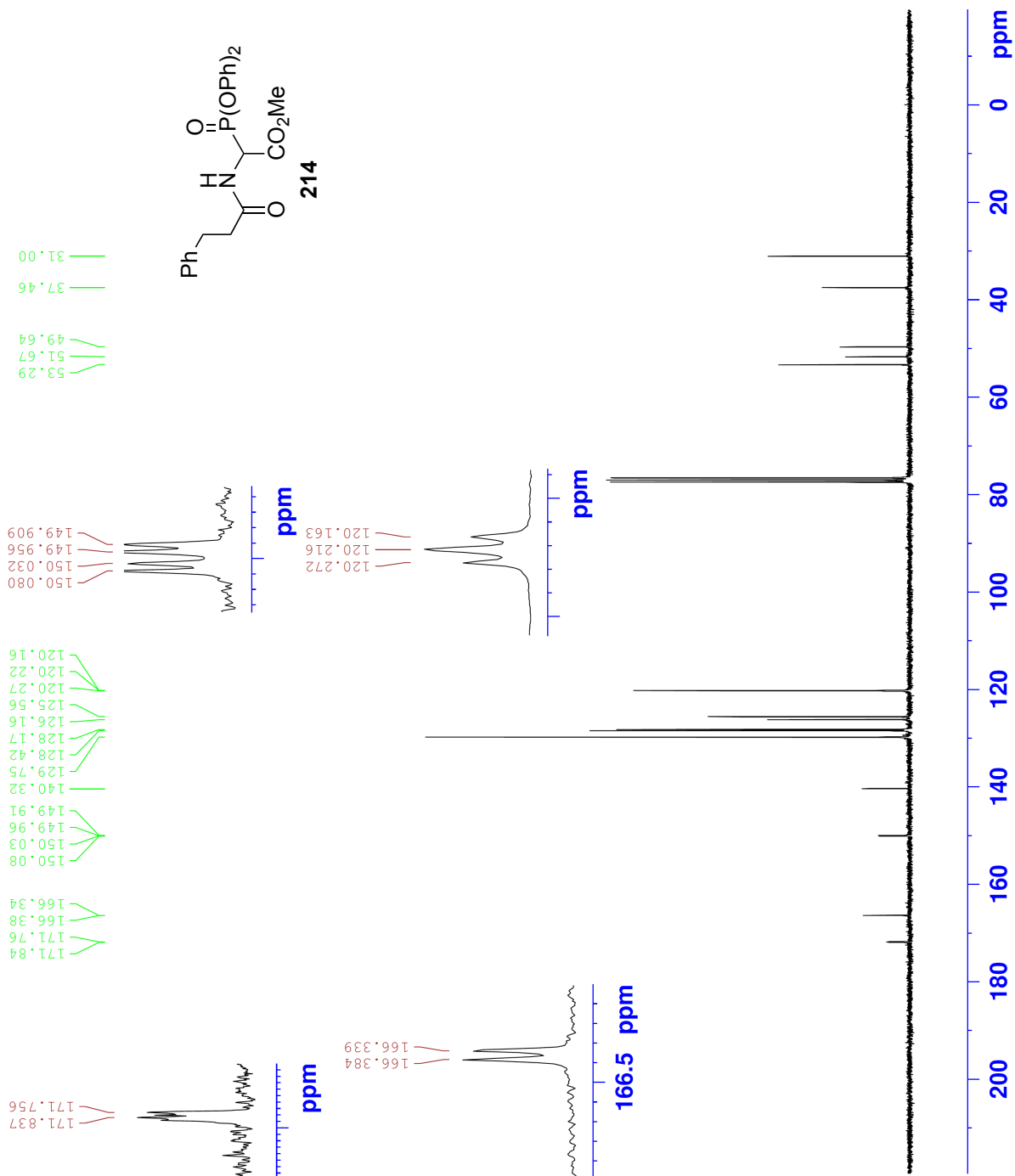
Current Data Parameters
 NAME 11-50
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131108
 Time 15:28
 INSTRUM av300
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 877
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.4 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.0509869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 7.5000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677573 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 1.00 Hz
 PC 1.40





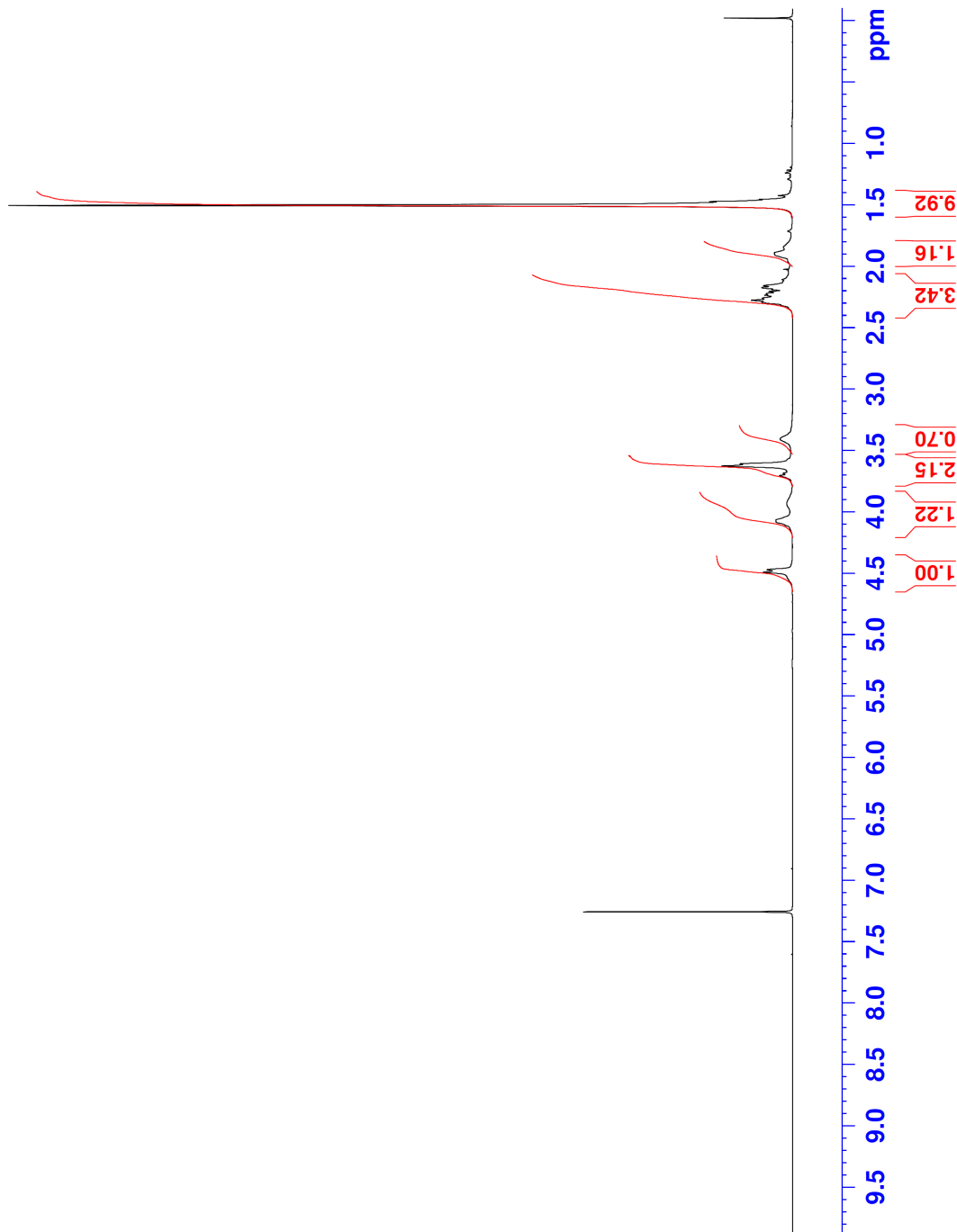
Current Data Parameters
 NAME OH-CN
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131221
 Time 12.36
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 71.8
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.1 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300070 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

4.490
4.470
4.109
4.085
4.080
4.066
3.936
3.704
3.685
3.626
3.608
3.405
2.316
2.291
2.275
2.258
2.234
2.223
2.219
2.204
2.188
2.173
2.157
2.107
2.024
1.901
1.889
1.843
1.504





Current Data Parameters
 NAME OH-CN
 EXPNO 20
 PROCNO 1

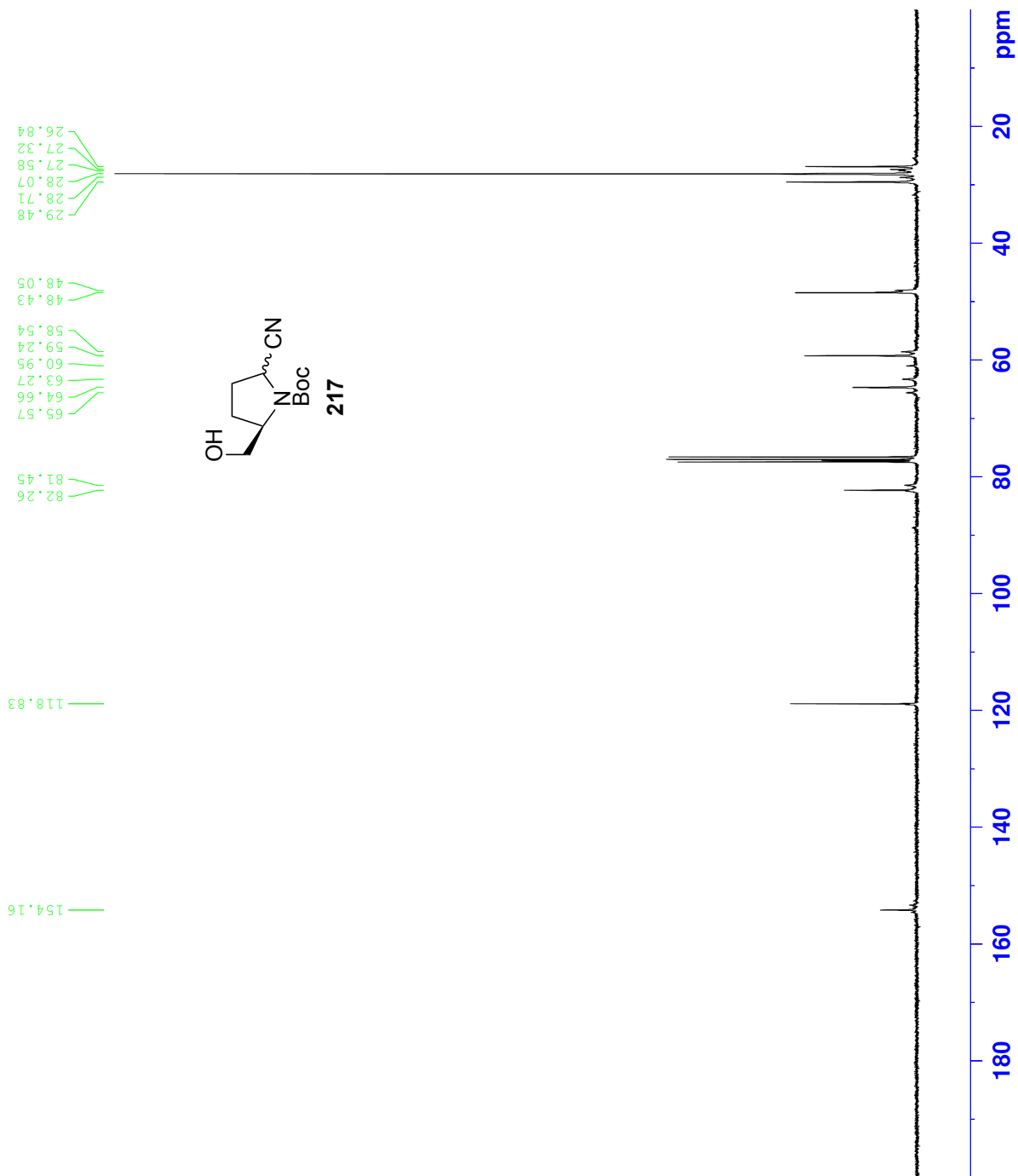
F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20131221
 Time 13.45
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.8 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677603 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 1.00 Hz
 PC 1.40



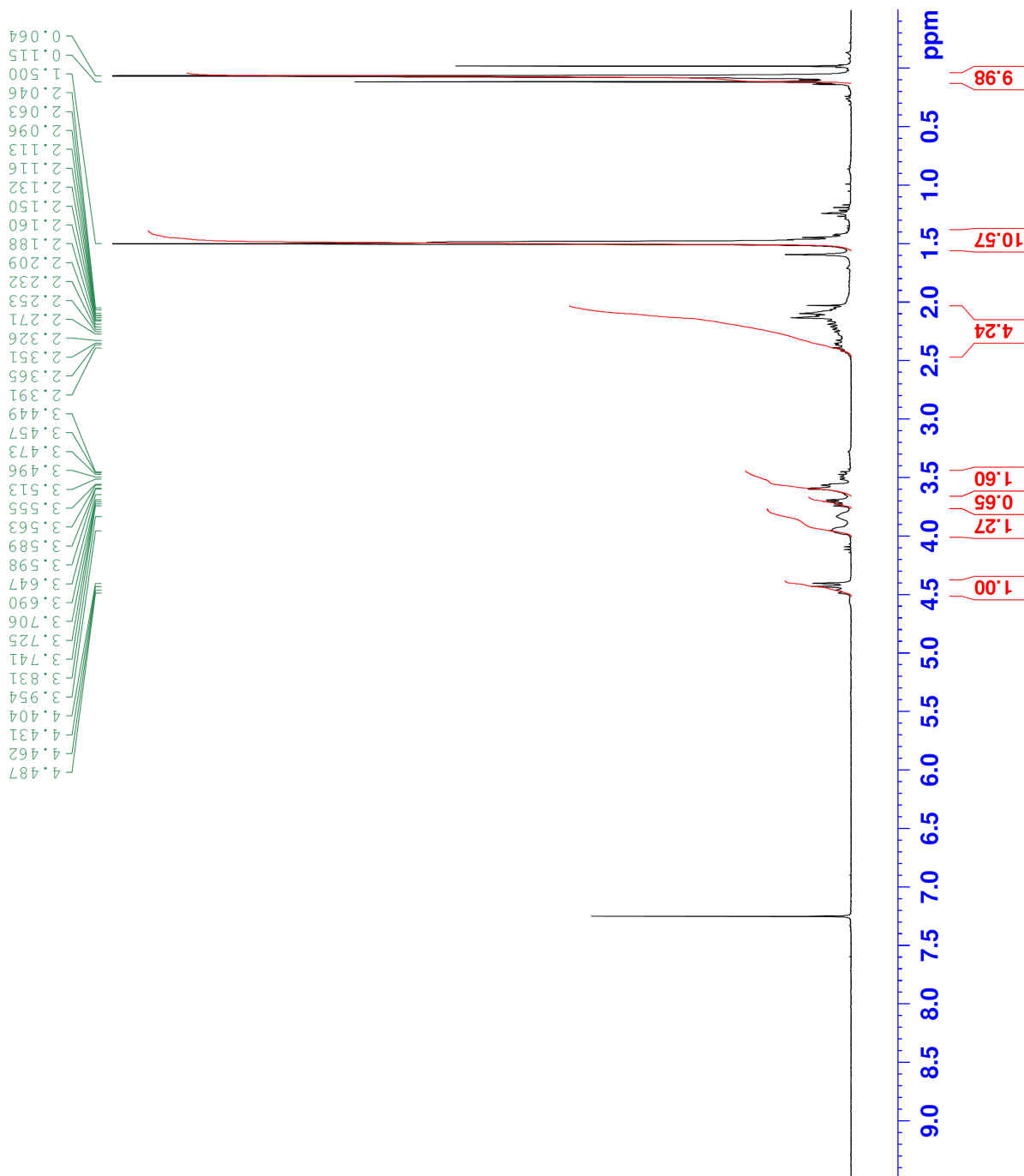
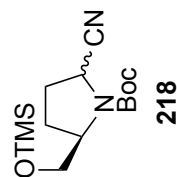


Current Data Parameters
 NAME 15-54-1
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131112
 Time 12.36
 INSTRUM av300
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 144
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.8 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300099 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00





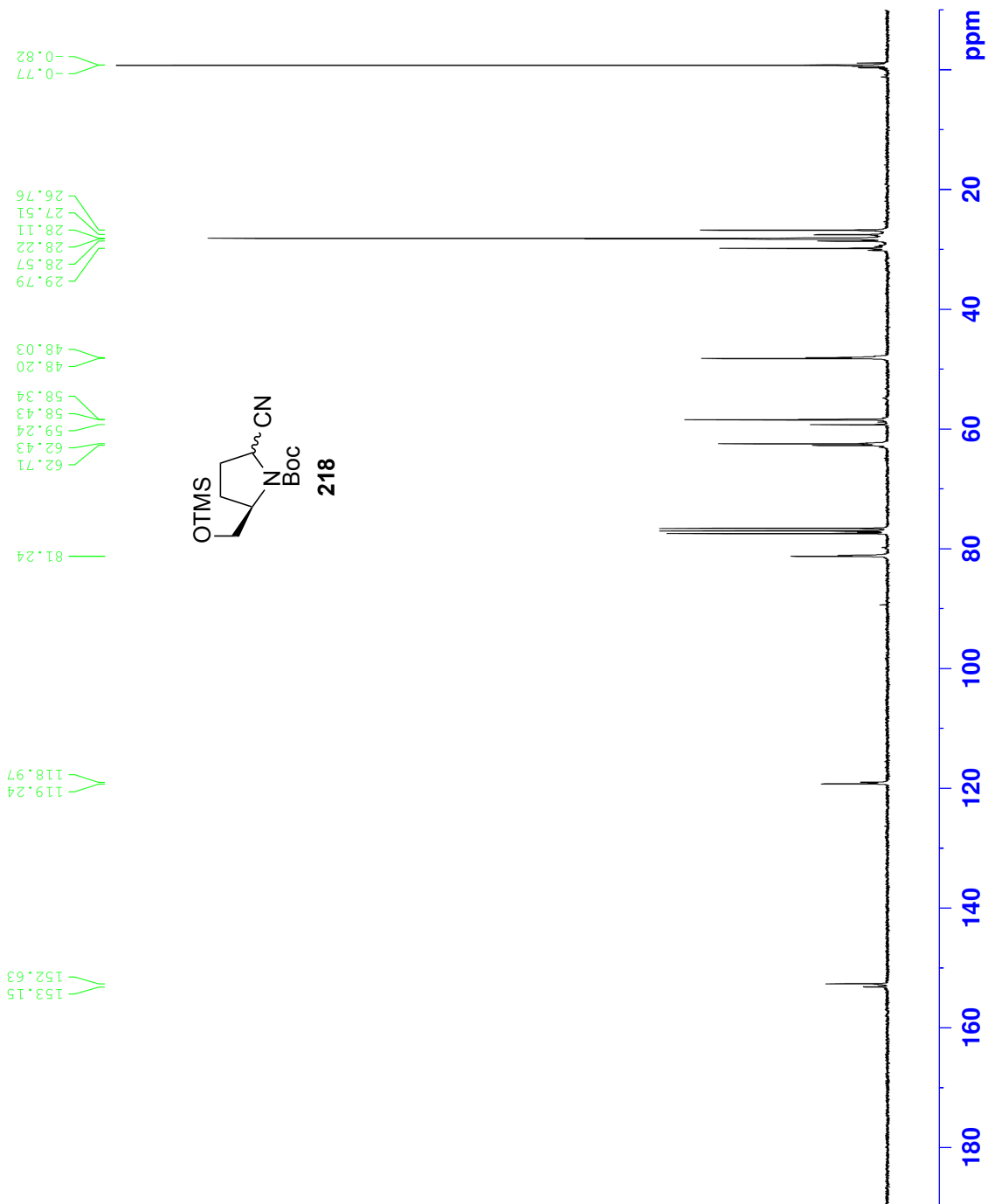
Current Data Parameters
 NAME 15-61-2
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131128
 Time 2.46
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.4 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

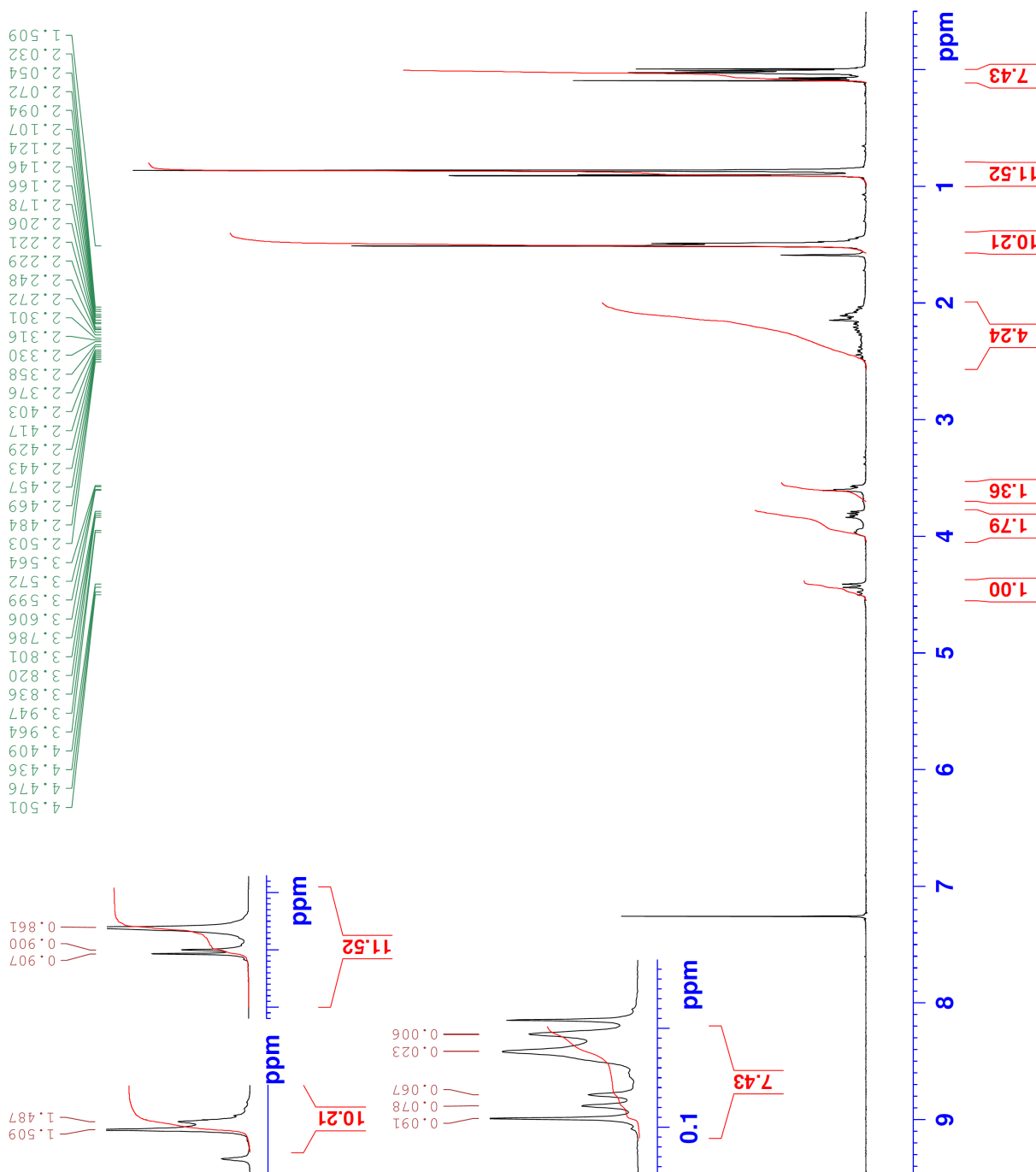
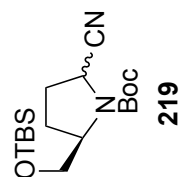
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677587 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20131221
Time	13.49
INSTRUM	av300
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	4
DS	2
SWH	6188.119 Hz
FIDRES	0.094423 Hz
AQ	5.2953587 sec
RG	203
DW	80.800 usec
DE	6.50 usec
TE	292.6 K
TD1	1.00000000 sec

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1
P1      1H
        15.00 usec
PLW1    7.5000000 W
SF01    300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      300.1300070 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
```





Current Data Parameters
 NAME TBS-CN
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131221
 Time 14.57
 INSTRUM av300
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.2 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677572 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

3.72
5.44
5.65
5.67

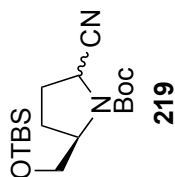
17.86
18.00
18.19
18.55
25.55
25.69
25.85
26.97
27.68
28.14
28.26
28.70
29.88
48.00
48.12
48.25

58.43
58.50
58.58
59.39
63.12
63.50

81.26
81.09

119.02
119.29

152.62
153.18

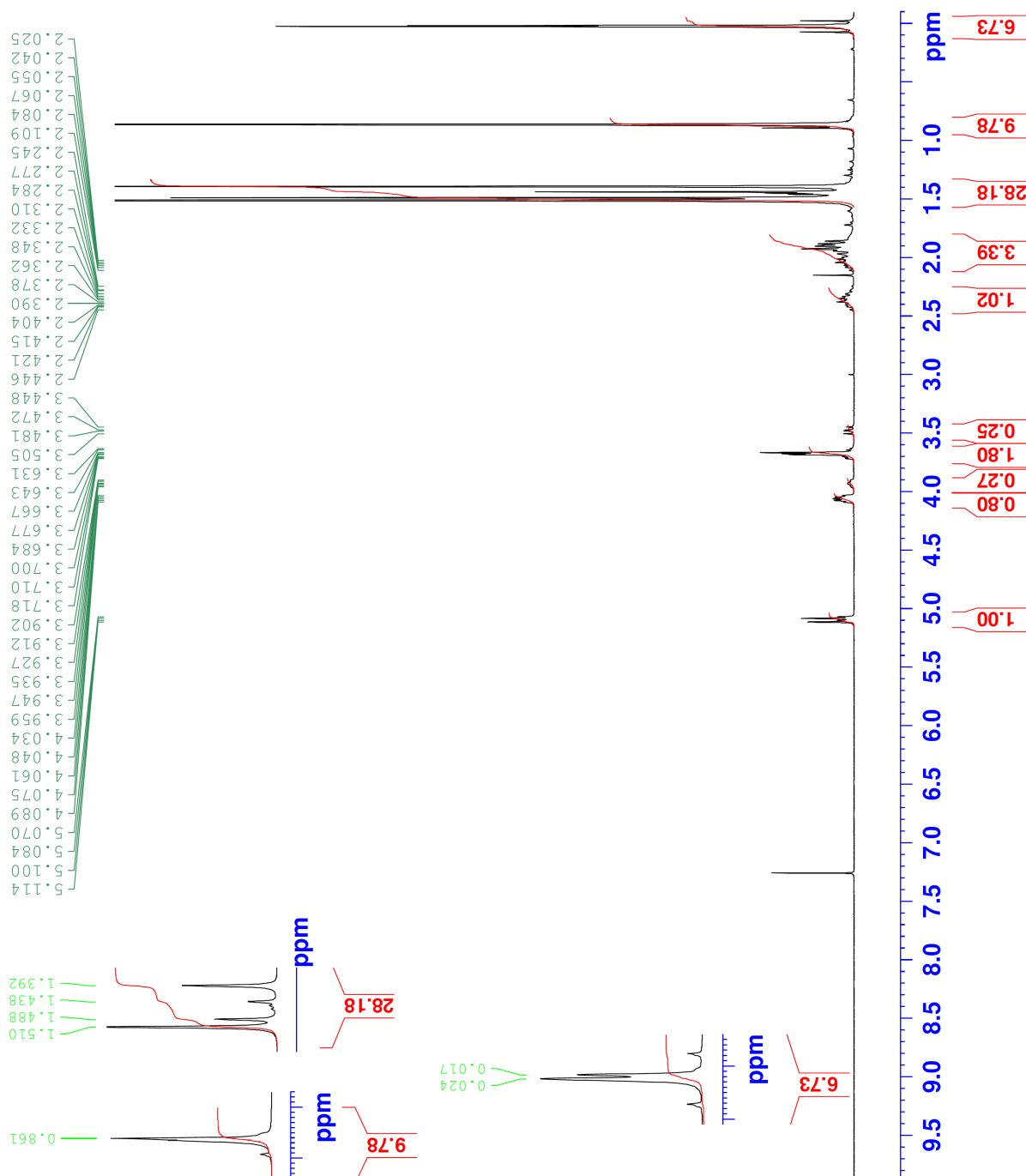
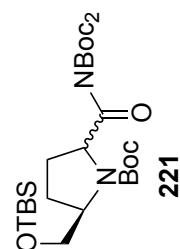


ppm

F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20131217
Time	11.42
INSTRUM	av300
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	4
DS	2
SWH	6188.119 Hz
FIDRES	0.094423 Hz
AQ	5.2953587 sec
RG	25.4
DW	80.800 usec
DE	6.50 usec
TE	293.0 K
TD1	1.00000000 sec

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1
P1      1H
        15.00 usec
PLW1    7.5000000 W
SF01    300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      300.1300060 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
```





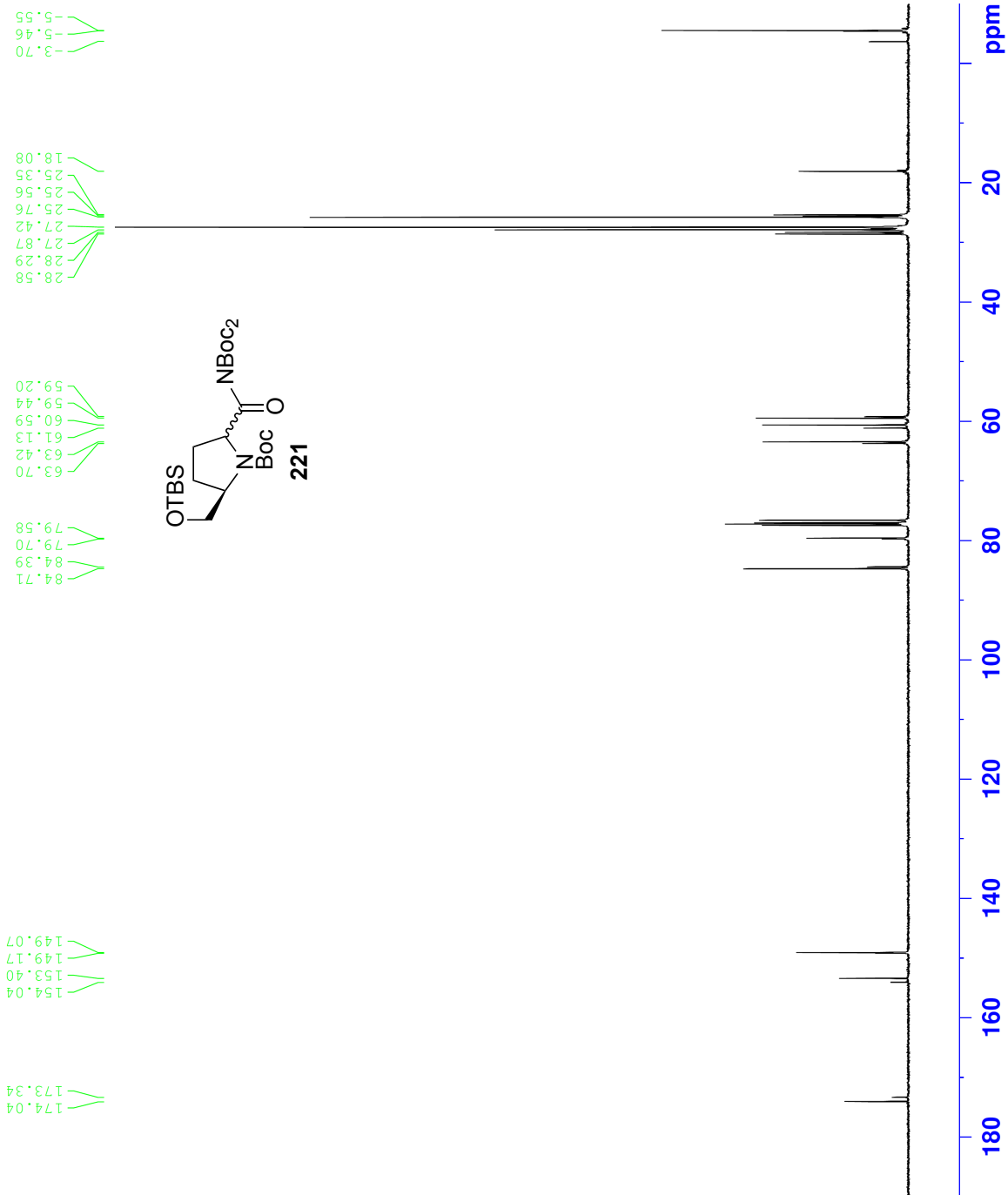
Current Data Parameters
 NAME 15-65
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131128
 Time 9.43
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1361
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.3 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCD2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677557 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



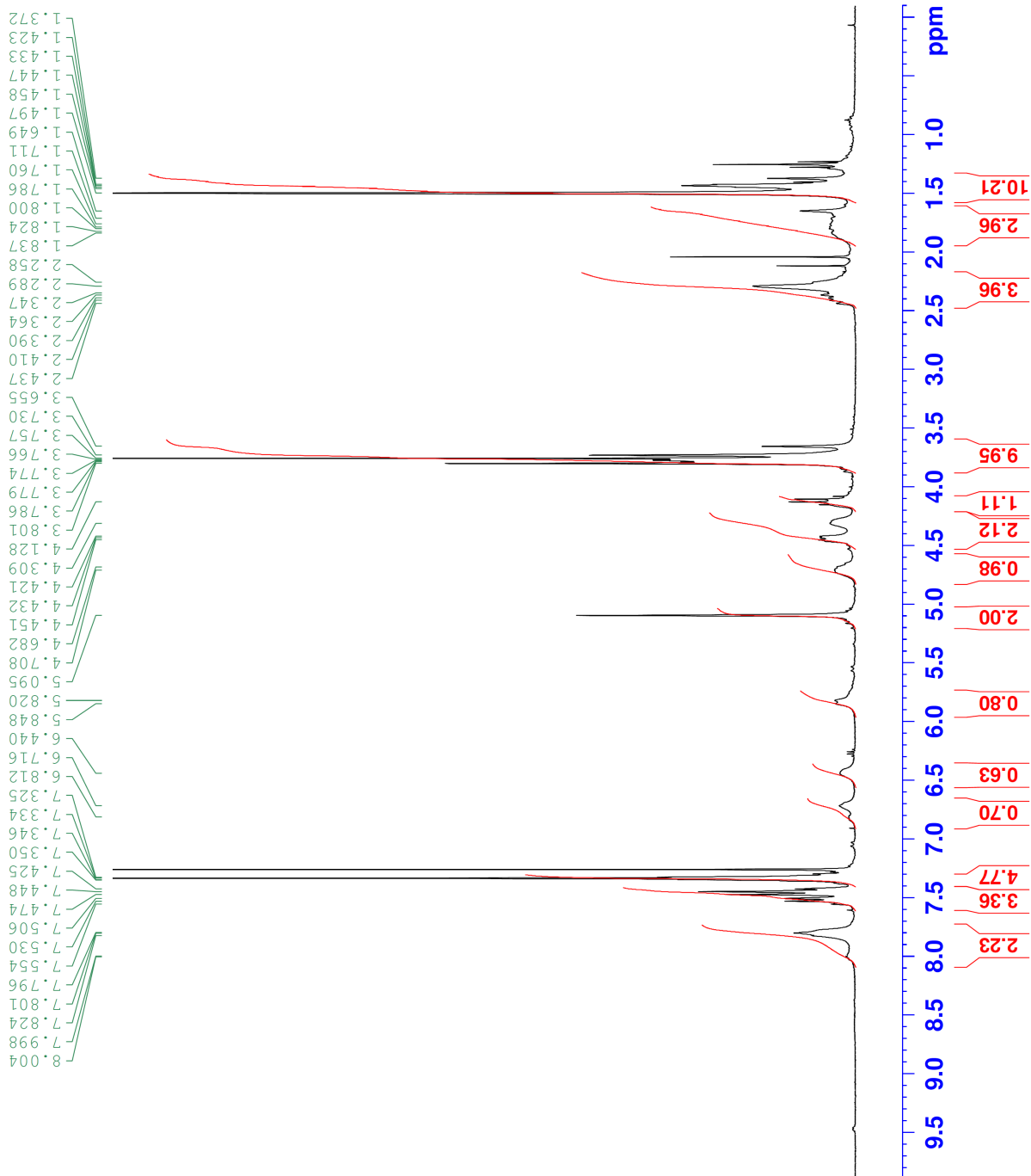


Current Data Parameters
NAME Pro-BzKC
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140204
Time 18.05
INSTRUM av300
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6188.119 Hz
FIDRES 0.094423 Hz
AQ 5.2953587 sec
RG 203
DW 80.800 usec
DE 6.50 usec
TE 292.8 K
D1 1.00000000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 15.00 usec
PL1 7.50000000 W
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300062 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Pro-BzKC_13C-bbo_CDCl3_temp25



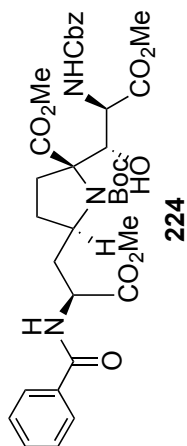
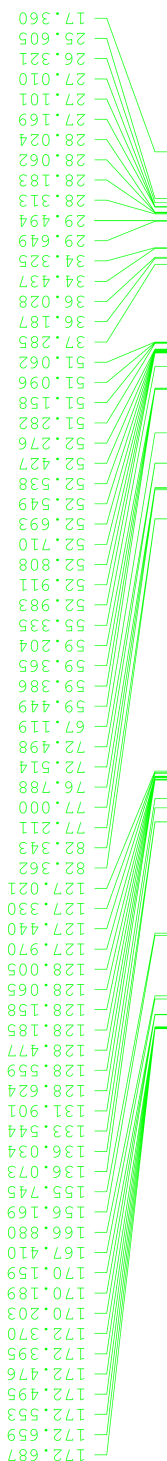
Current Data Parameters
NAME md6
EXPNO 429
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140206
Time 6.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 7939
DS 4
SWH 39370.078 Hz
FIDRES 0.600740 Hz
AQ 0.8323699 sec
RG 8192
DW 12.700 use
DE 6.00 use
TE 298.1 K
D1 8.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 7.90000010 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.70 use
PL1 -1.60 dB
SFO1 150.9208573 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 95.00 use
PL2 -6.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 11.00 dB
SFO2 600.1328316 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 150.9028159 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 0.05





Current Data Parameters
 NAME Bz-KC
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20121219
 Time 17.02
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 80.6
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.1 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299759 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

2.504
2.481
2.459
2.346
2.324
2.175
2.150
2.127
2.105
2.079
1.681
1.658

4.449
4.134
3.762

7.758
7.733
7.576
7.552
7.528
7.484
7.459
7.435

7.758
7.733
7.576
7.552
7.528
7.484
7.459
7.435

7.8 7.7 7.6 ppm
 2.00
 3.10

2.00
3.10

2.11

0.93

0.95

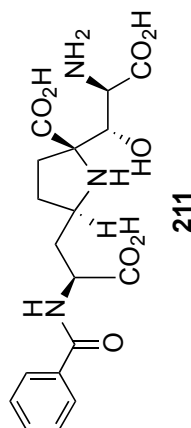
4.12

0.91

2.87

1.10

6.31



Bz-KC_13C-bbo_D2O_temp25 (ref. MeOH)



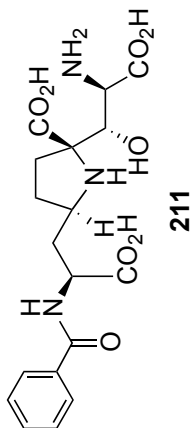
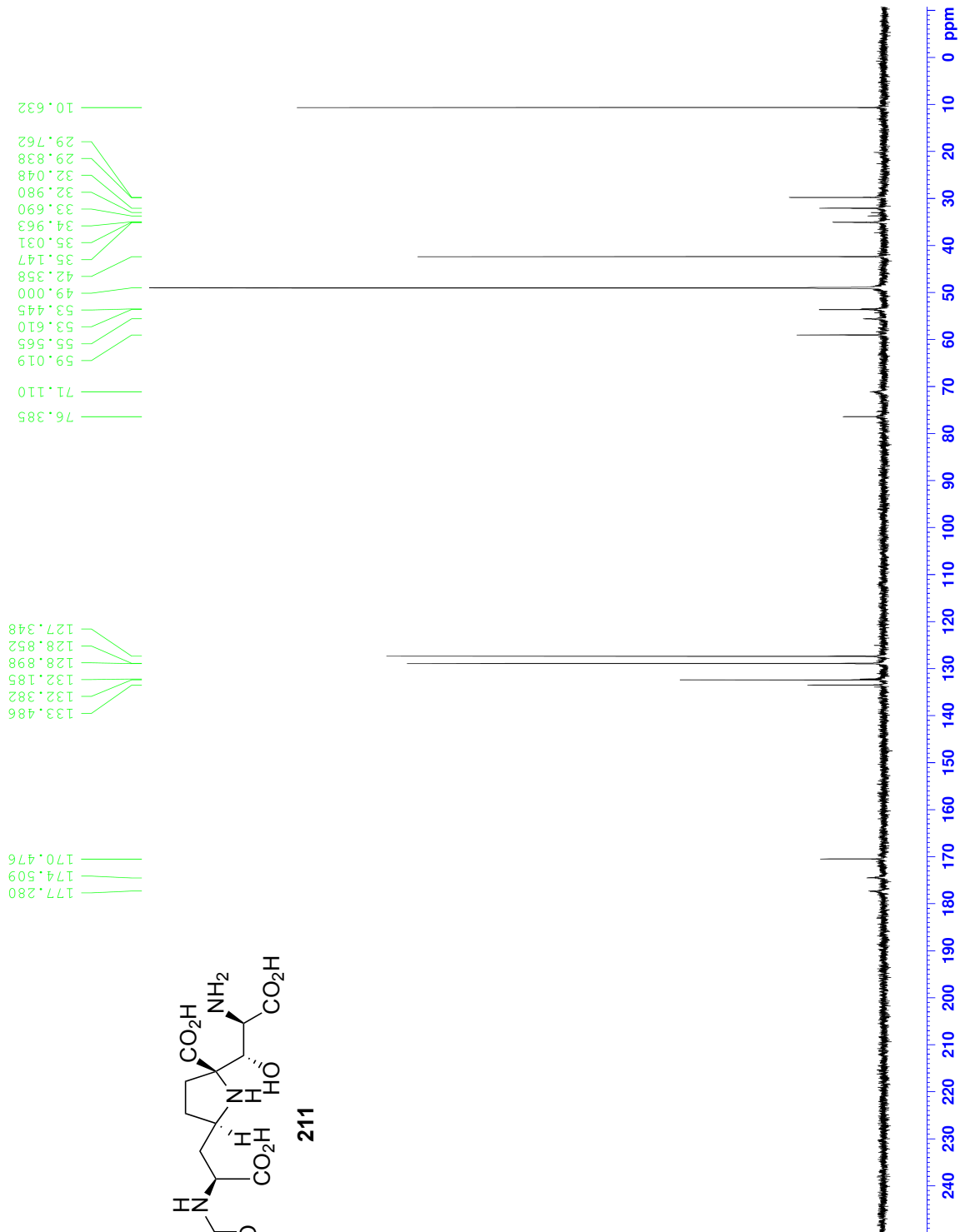
Current Data Parameters
NAME md6
EXPNO 274
PROCNO 1

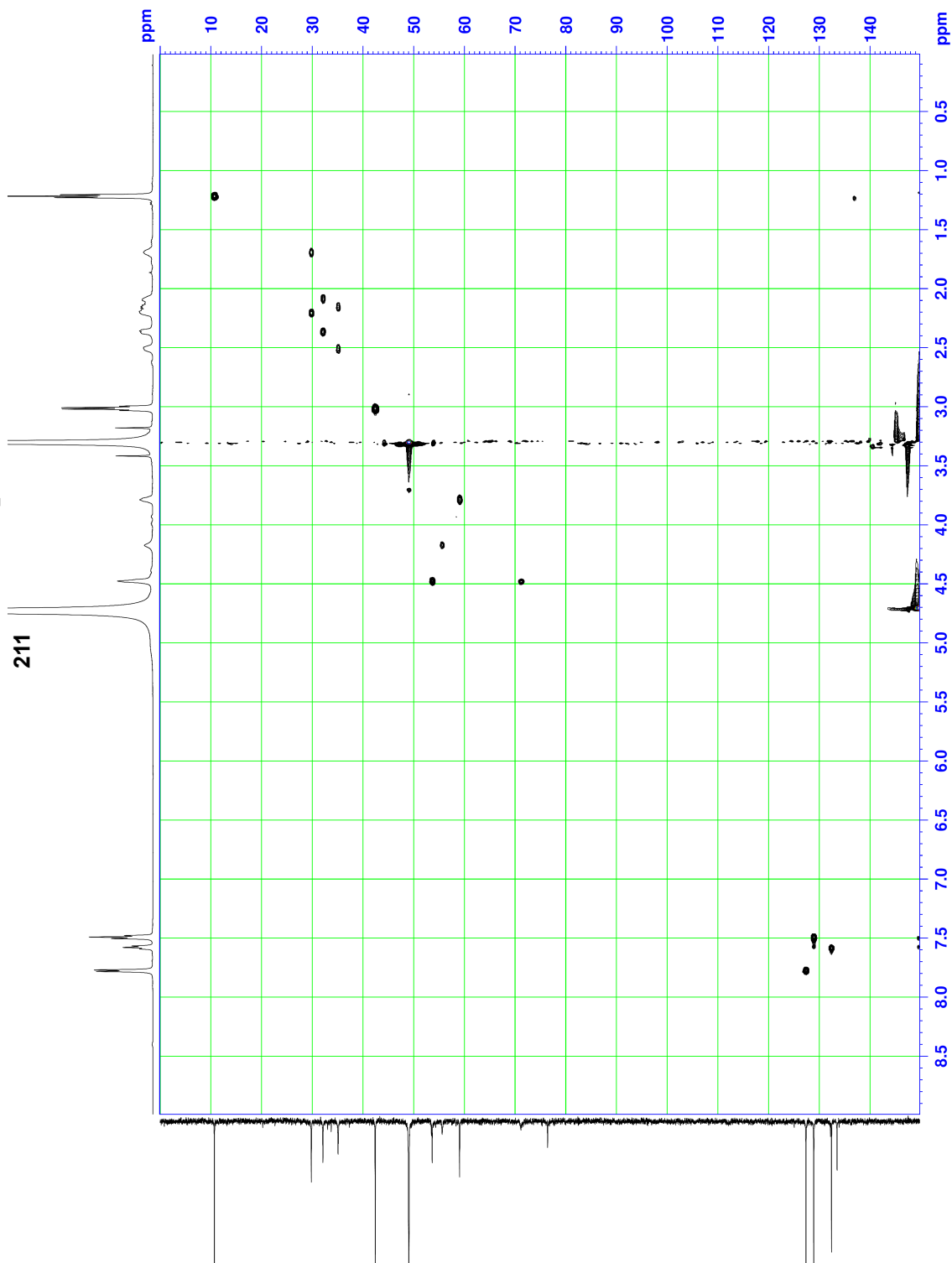
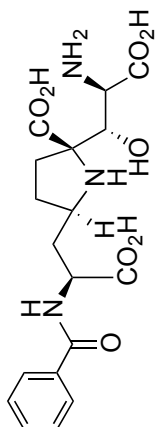
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131216
Time 11.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 7992
DS 4
SWH 39370.078 Hz
FIDRES 0.600740 Hz
AQ 0.8323699 sec
RG 8192
DW 12.700 use
DE 6.00 use
TE 298.8 K
D1 8.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 7.90000010 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.70 use
PL1 -1.60 dB
SFO1 150.9208573 MHz

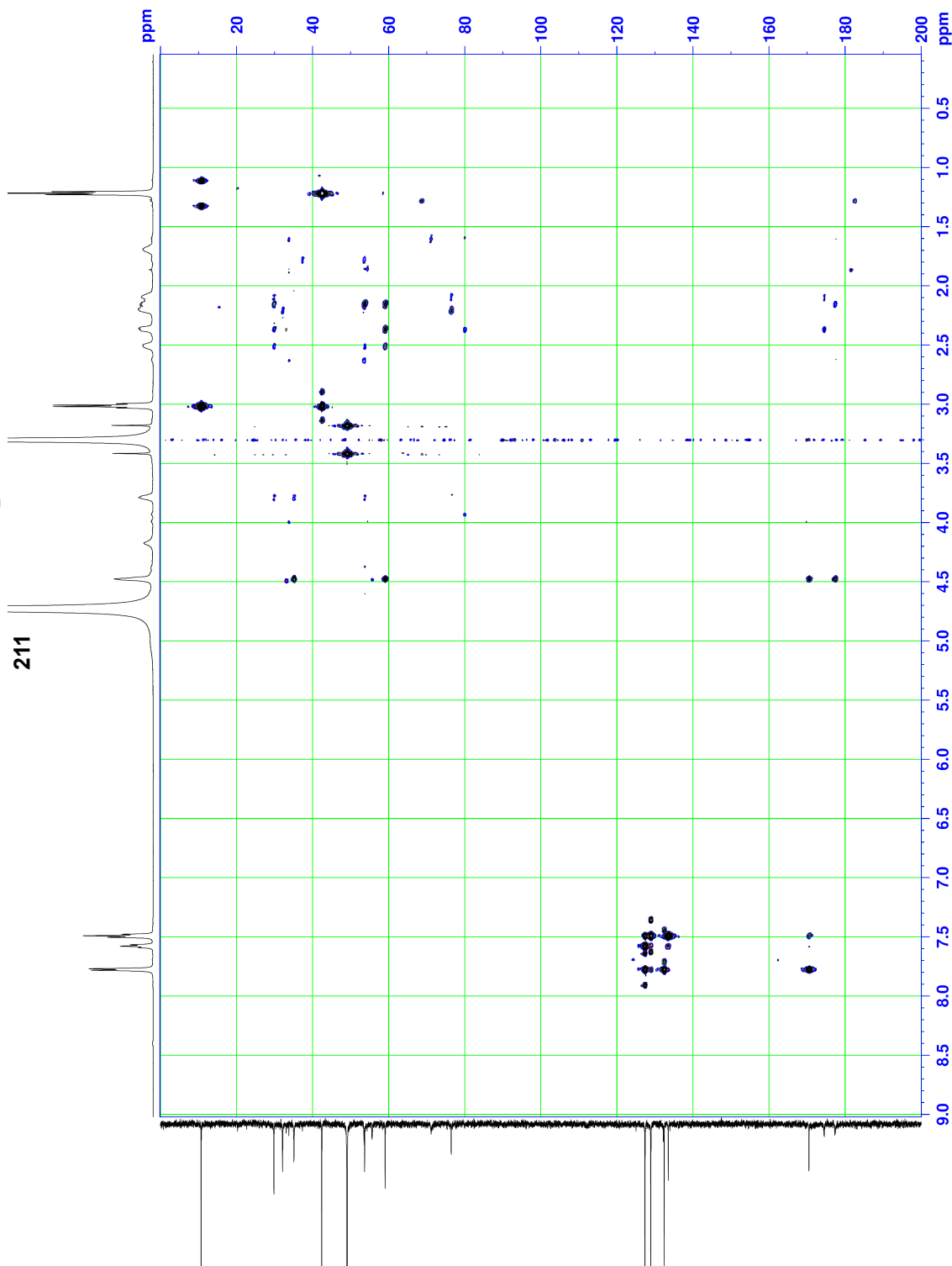
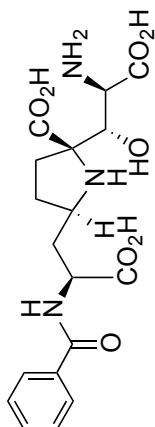
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 95.00 use
PL2 -6.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 11.00 dB
SFO2 600.1328316 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 150.9027918 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 0.05





Current Data Parameters
 Name: Bz-KC_hmqc_D2O_temp25
 ExpNO: 288
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ Time: 20131220 16.18
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 FULPROG: inv4ppp
 ID: 2014
 NUC1: 13C
 SOLVENT: CDCl3
 DS: 16
 SS: 16
 SNH: 5387.931 Hz
 FIDRES: 0.187020 Hz
 AQ: 0.187020 sec
 RG: 10321.3
 DM: 92.800 usec
 DE: 1.900 usec
 TE: 298.1 K
 CNST2: 145.0000000
 D0: 0.0000300 sec
 D1: 0.0000300 sec
 D2: 0.00344828 sec
 d4: 0.0017244 sec
 d11: 0.0300000 sec
 d12: 0.0300000 sec
 D16: 0.0001000 sec
 d20: 0.0006244 sec
 d21: 0.00234428 sec
 INO: 0.0001105 sec
 CHANNEL f1: 101.626130 MHz
 NUC1: 13C
 P1: 10.20 usec
 P2: 20.40 usec
 PL1: 3.50 dB
 SFO1: 600.1327006 MHz
 CHANNEL f2: 125.760350 MHz
 NUC2: 1H
 P3: 17.40 usec
 P4: 34.80 usec
 PCPD2: 65.00 usec
 PL1: 11.20 dB
 PL12: 11.20 dB
 SFO2: 150.9140667 MHz
 GRADIENT CHANNEL
 GPMAM1: SINE-100
 GPMAM2: SINE-100
 GPMAM3: SINE-100
 GP21: 20.00 %
 GP22: 20.00 %
 GP23: 25.00 %
 P16: 1000.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 ND0: 54
 SFO1: 150.9141 MHz
 FIDRES: 44.188347 Hz
 SNRMODE: undefined
 F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 600.1250000 MHz
 WDW: COSYNE
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI: 32768
 MC2: TPPI
 SF: 150.9027695 MHz
 WDW: COSYNE
 SSB: 2
 LB: 0.00 Hz
 GB: 0



Current Data Parameters
 Name Bz-KC_hmbc
 EXPNO 289
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131221
 Time 3:59
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 FULPROG invgpg30
 ID 2048
 NS 16
 DS 16
 SWH 5387.931 Hz
 FIDRES 0.190192 Hz
 AQ 0.190192 sec
 RG 29193
 DW 92.800 usec
 DE 1.00 usec
 TE 297.9 K
 CNST2 145.0000000
 D0 0.0000300 sec
 D1 0.0000300 sec
 D2 0.0034488 sec
 D6 0.0650000 sec
 D13 0.0000300 sec
 D15 0.0000300 sec
 INO 0.0001655 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 P2 20.40 usec
 PL1 0.00 dB
 PL2 600.1327006 MHz
 SF01 600.1327006 MHz
 ===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 17.40 usec
 PL2 -6.00 dB
 SF02 150.9178393 MHz
 ===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPM1 SINE.100
 GPM2 SINE.100
 GPM3 SINE.100
 GP21 30.00 %
 GP22 30.00 %
 GP23 40.10 %
 P6 1000.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 SF01 600.1327006 MHz
 FIDRES 0.190192 Hz
 SW 5387.931 Hz
 FWHM 0.190192 Hz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 600.1327006 MHz
 WDW 0
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9178393 MHz
 WDW 0
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00



Current Data Parameters
 NAME 9-epi-Bz-KC
 EXPNO 10
 PROCNO 1

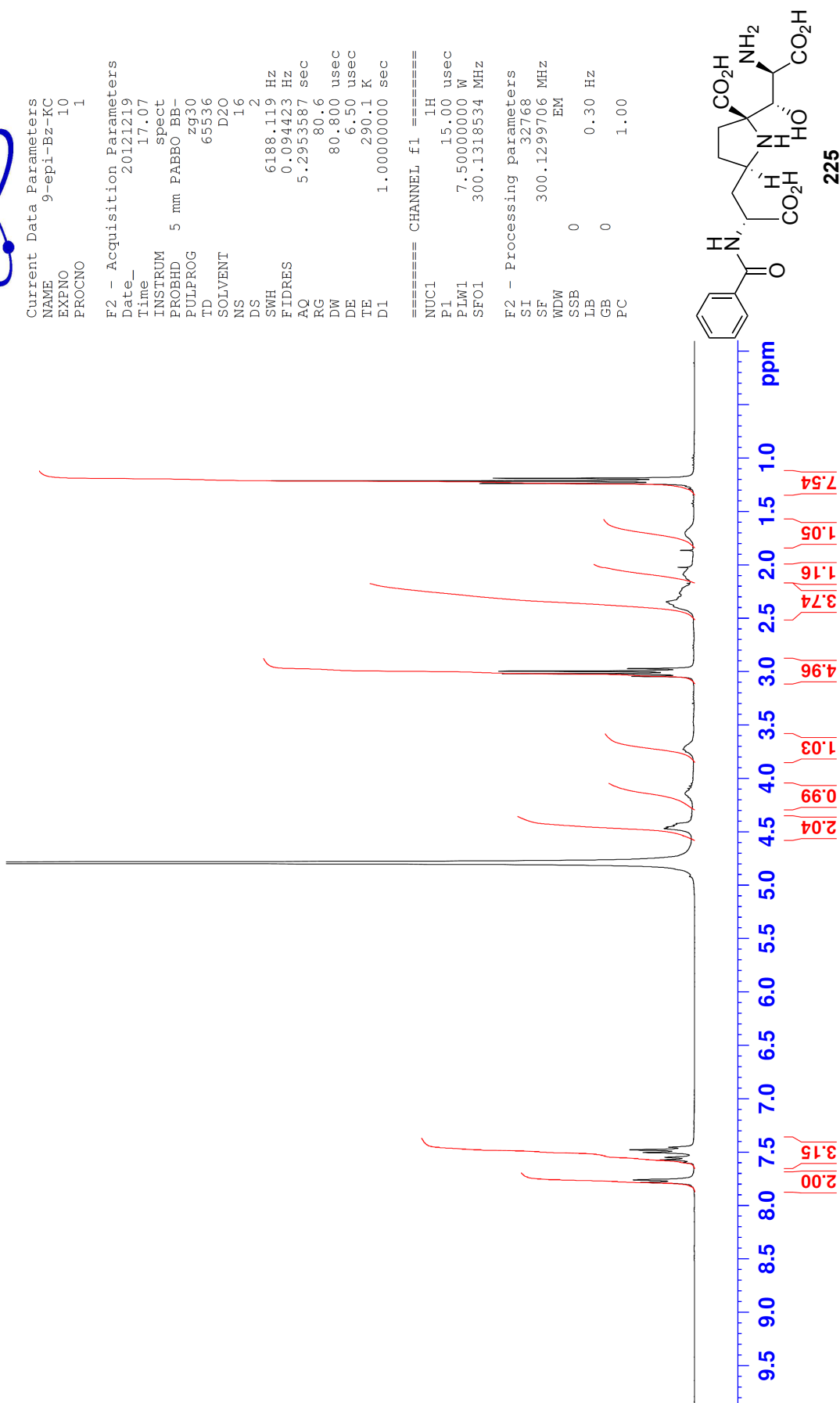
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20121219
 Time 17.07
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 80.6
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.1 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299706 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

2.385
2.345
2.303
2.261
2.221
2.171
2.088
1.709
1.693

4.468
4.454
4.437
4.423
4.176
4.142
3.750
3.727

7.784
7.760
7.596
7.572
7.548
7.503
7.478
7.454



9-*epi*-Bz-KC-13C-bbo_D2O_temp25 (ref. MeOH)



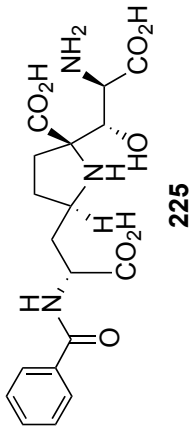
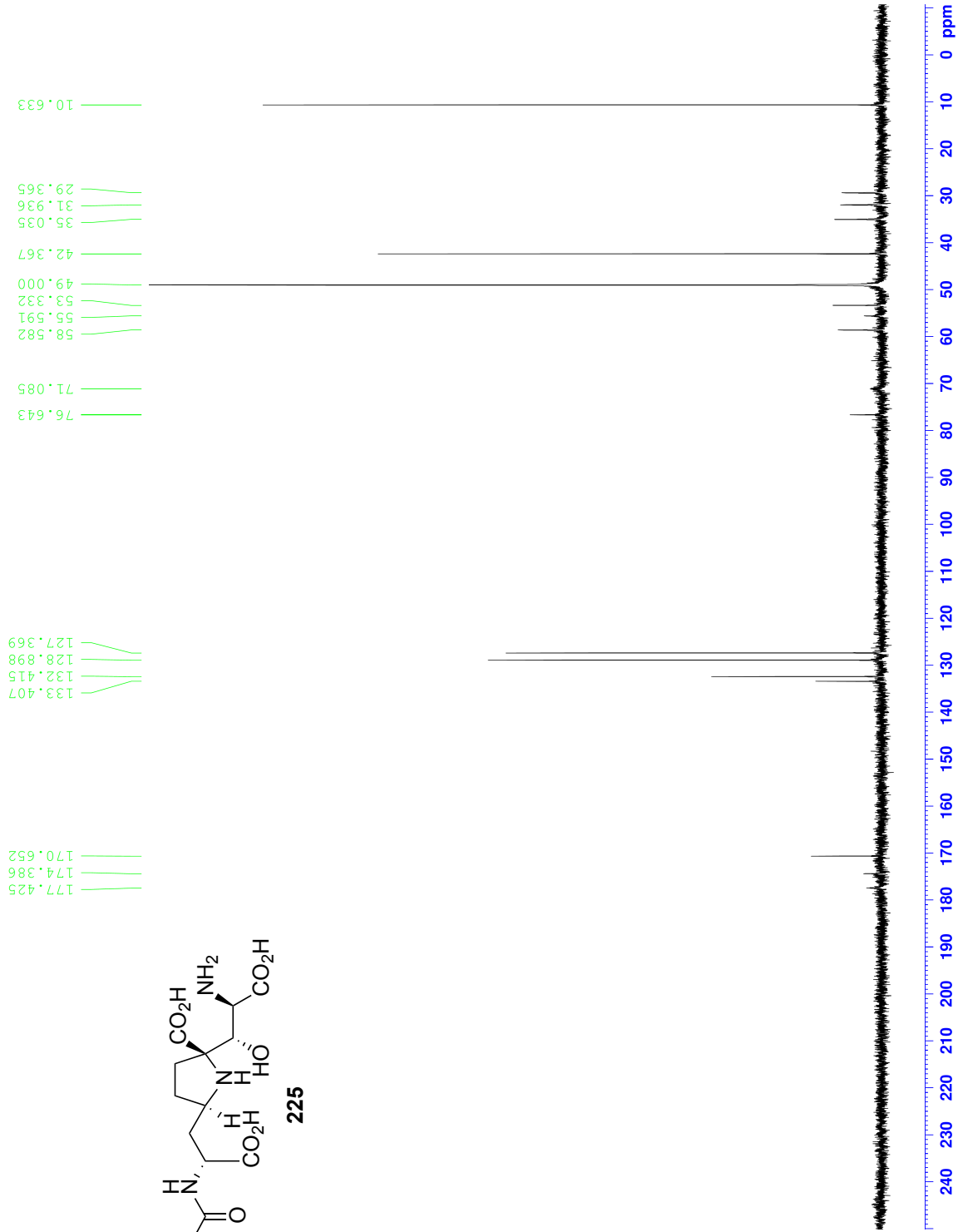
Current Data Parameters
NAME md6
EXPNO 276
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131218
Time 6.58
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT D2O
NS 10318
DS 4
SWH 39370.078 Hz
FIDRES 0.600740 Hz
AQ 0.8323699 sec
RG 10321.3
DW 12.700 use
DE 6.00 use
TE 298.2 K
D1 8.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 7.90000010 sec
TD0 1

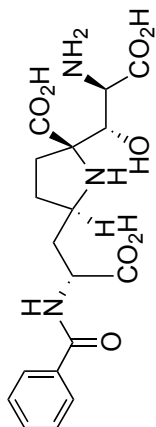
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.70 use
PL1 -1.60 dB
SFO1 150.9208573 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 95.00 use
PL2 -6.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 11.00 dB
SFO2 600.1328316 MHz

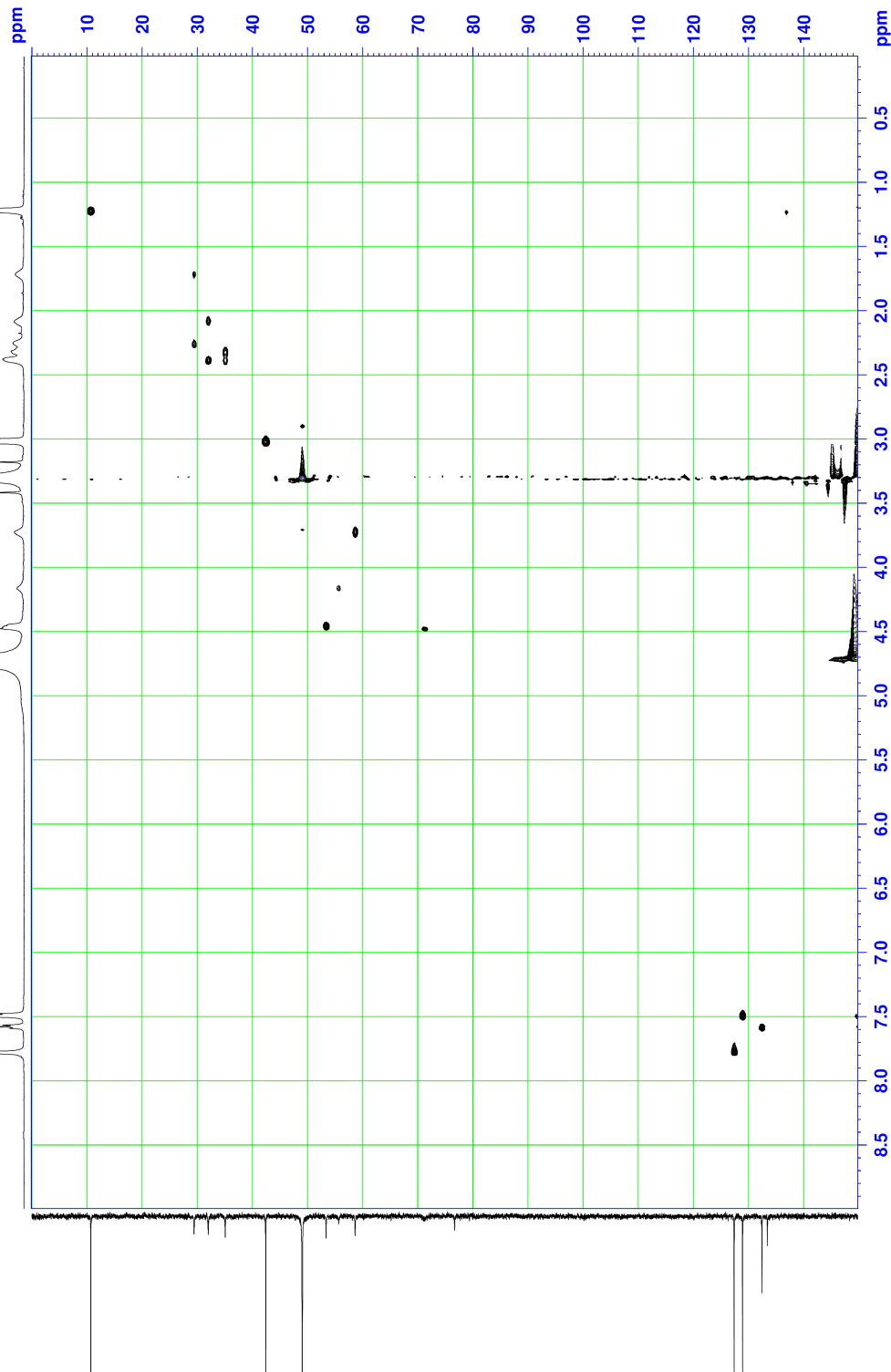
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 150.9027911 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 0.05



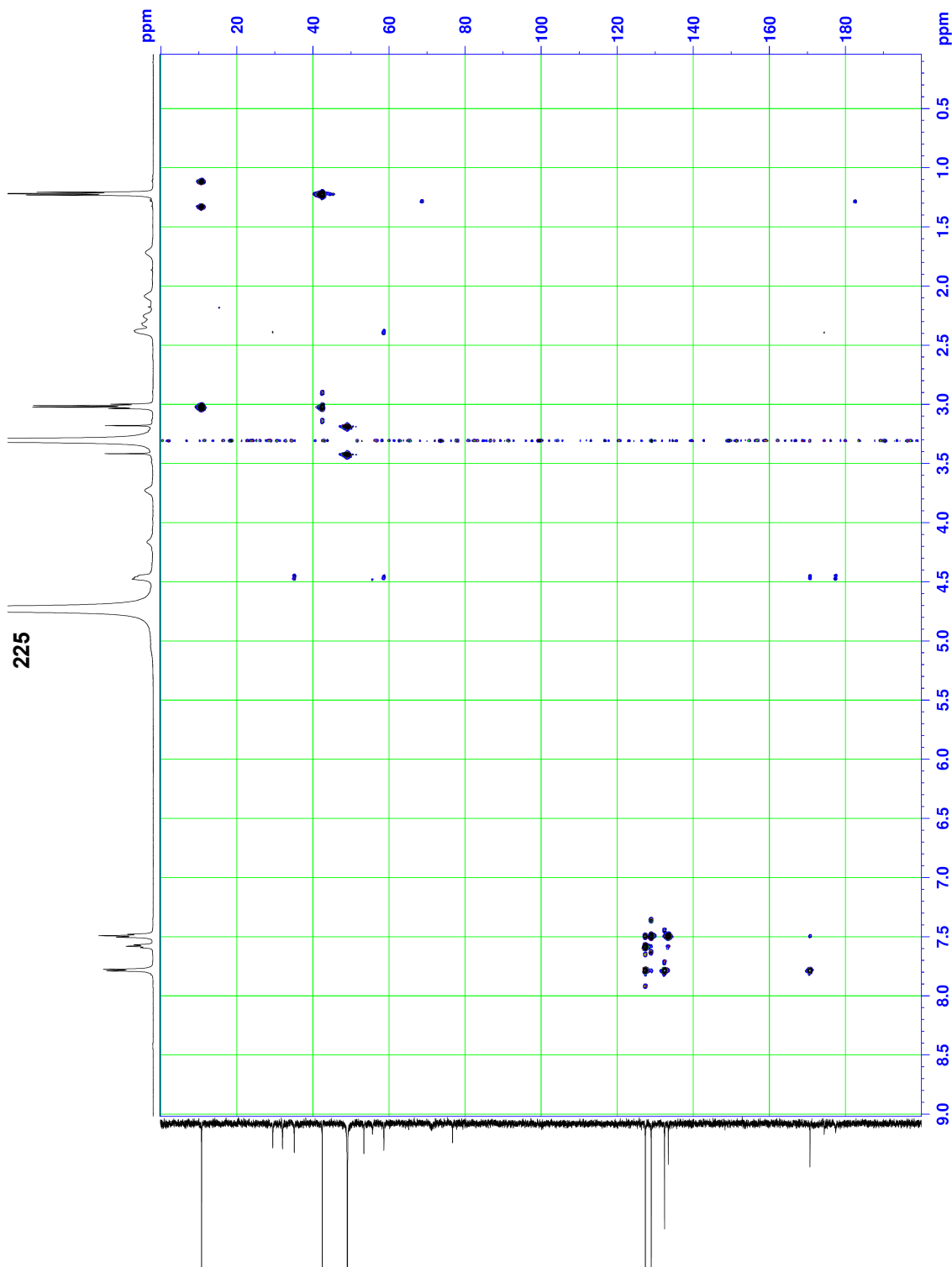
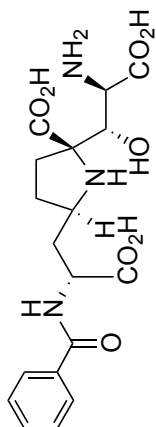
9epi-Bz-KC_hmqc_D2O_temp25



Current Data Parameters
 Name 9epi-Bz-KC_hmqc_D2O_temp25
 EXPNO 291
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131222
 Time 7.21
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 FULPROG inv4ppp
 ID 2014
 NAME 9epi-Bz-KC_hmqc_D2O_temp25
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 16
 SWH 5387.931 Hz
 FIDRES 0.187020 Hz
 AQ 0.187020 sec
 RG 10321.3
 DM 92.800 usec
 DE 19.00 usec
 TE 298.1 K
 CNST2 145.0000000
 D0 0.0000300 sec
 D1 0.0000300 sec
 D2 0.00344828 sec
 d4 0.0017244 sec
 d11 0.0300000 sec
 d12 0.0300000 sec
 D16 0.0001000 sec
 d20 0.0006244 sec
 d21 0.00234428 sec
 INO 0.0001105 sec
 CHANNEL f1
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 P2 20.40 usec
 PL1 3.50 dB
 SFO1 600.137006 MHz
 CHANNEL f2
 NUC2 13C
 P3 17.40 usec
 PL3 0.00 dB
 P4 34.80 usec
 PCPD2 65.00 usec
 PL1 11.20 dB
 PL12 11.20 dB
 SFO2 150.9140667 MHz
 GRADIENT CHANNEL
 GPMAM1 SINE-100
 GPMAM2 SINE-100
 GPMAM3 SINE-100
 GP21 20.00 %
 GP22 20.00 %
 GP23 25.00 %
 P16 1000.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 ND0 54
 SFO1 150.9141 MHz
 FIDRES 44.188347 Hz
 SWH 149.916 ppm
 FNAME undefined
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 600.125024 MHz
 WDW QSTINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9027694 MHz
 WDW QSTINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



9epi-Bz-KC_hmbc_D2O_temp25



Current Data Parameters
 Name 9epi-Bz-KC_hmbc_D2O_temp25
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131222
 Time 19:01
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 FULPROG invwgtplird
 ID 2048
 NS 16
 DS 16
 SWH 5387.931 Hz
 FIDRES 0.1901972 Hz
 AQ 0.1901972 sec
 RG 29193
 DW 92.800 usec
 DE 1.00 usec
 TE 297.9 K
 CNST2 145.0000000
 D0 0.0000300 sec
 D1 0.0000300 sec
 D2 0.0344828 sec
 D6 0.0650000 sec
 D13 0.0000300 sec
 D14 0.0000300 sec
 D15 0.0000300 sec
 INO 0.0001655 sec
 ===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 P2 20.40 usec
 PL1 0.00 dB
 PL2 600.1327006 MHz
 SFO1 600.1327006 MHz
 ===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 17.40 usec
 PL3 -6.00 dB
 PL2 150.9178393 MHz
 SFO2 150.9178393 MHz
 ===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPM1 SINE.100
 GPM2 SINE.100
 GPM3 SINE.100
 GP1 30.00 %
 GP2 30.00 %
 GP3 40.10 %
 P16 1000.00 usec
 F1 - Acquisition Parameters
 NUC1 1H
 P1 10.20 usec
 P2 20.40 usec
 PL1 0.00 dB
 PL2 600.1327006 MHz
 SFO1 600.1327006 MHz
 FIDRES 64.831505 Hz
 SW 2001.163 Fpm
 FWHM 0.462
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 600.1299824 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 512
 MC2 OF
 SF 150.9027667 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



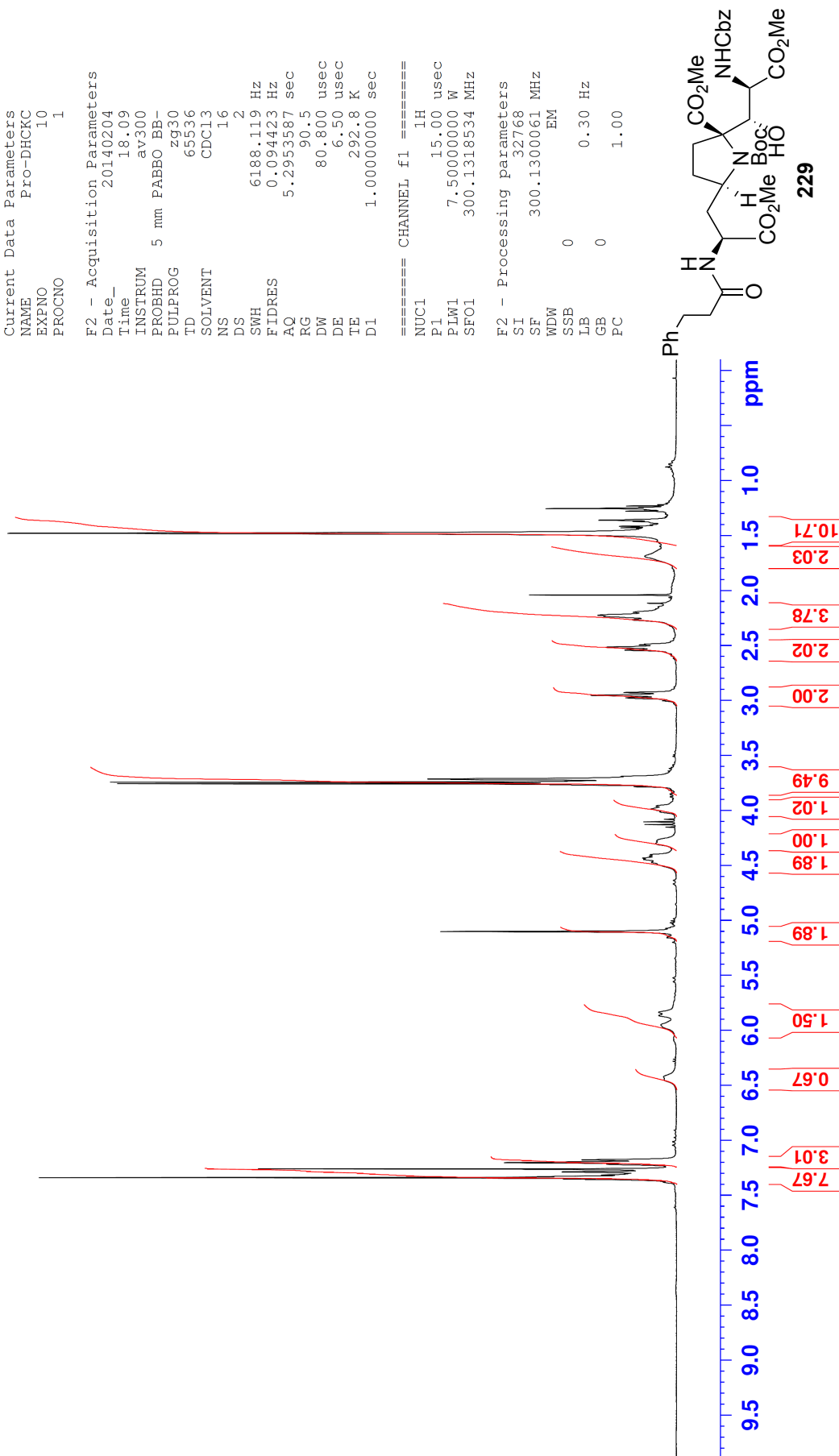
Current Data Parameters
 NAME Pro-DHCKC
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140204
 Time 18.09
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 90.5
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.8 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300061 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

7.357
7.352
7.340
7.330
7.316
7.287
7.259
7.218
7.203
7.178
6.450
6.424
5.948
5.865
5.835
5.101
4.472
4.445
4.433
4.414
4.402
4.300
4.279
4.011
3.985
3.961
3.756
3.742
3.732
3.718
3.712
2.975
2.952
2.927
2.540
2.515
2.493
2.486
2.265
2.233
2.223
2.196
1.685
1.477
1.414
1.358



Pro-DHCKC_13C-bbo_CDCl3_temp25



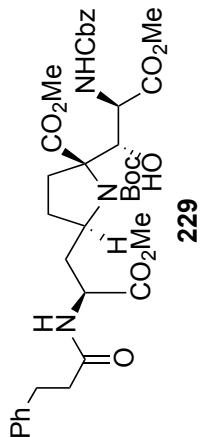
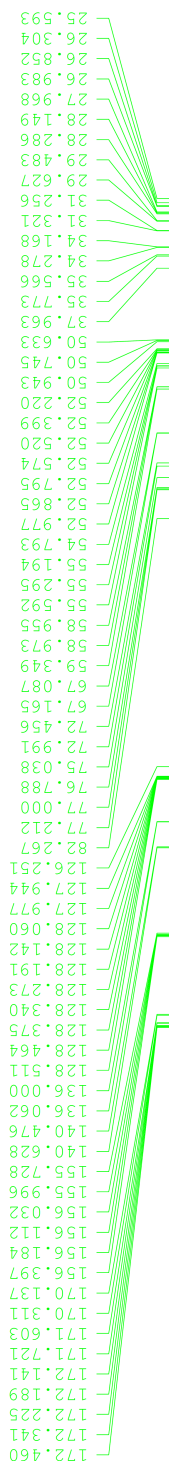
Current Data Parameters
 NAME md6
 EXPNO 431
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140206
 Time 7.06
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 4040
 DS 4
 SWH 39370.078 Hz
 FIDRES 0.600740 Hz
 AQ 0.8323699 sec
 RG 10321.3
 DW 12.700 use
 DE 6.00 use
 TE 298.2 K
 D1 8.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 7.90000010 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.70 use
 PL1 -1.60 dB
 SFO1 150.9208573 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 95.00 use
 PL2 -6.00 dB
 PL12 15.00 dB
 PL13 11.00 dB
 SFO2 600.1328316 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 150.9028192 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 2.00 Hz
 GB 0
 PC 0.05





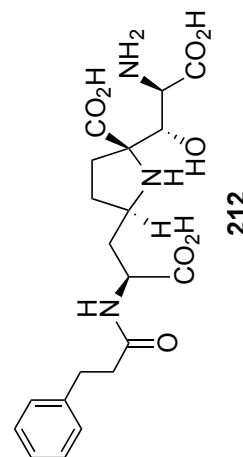
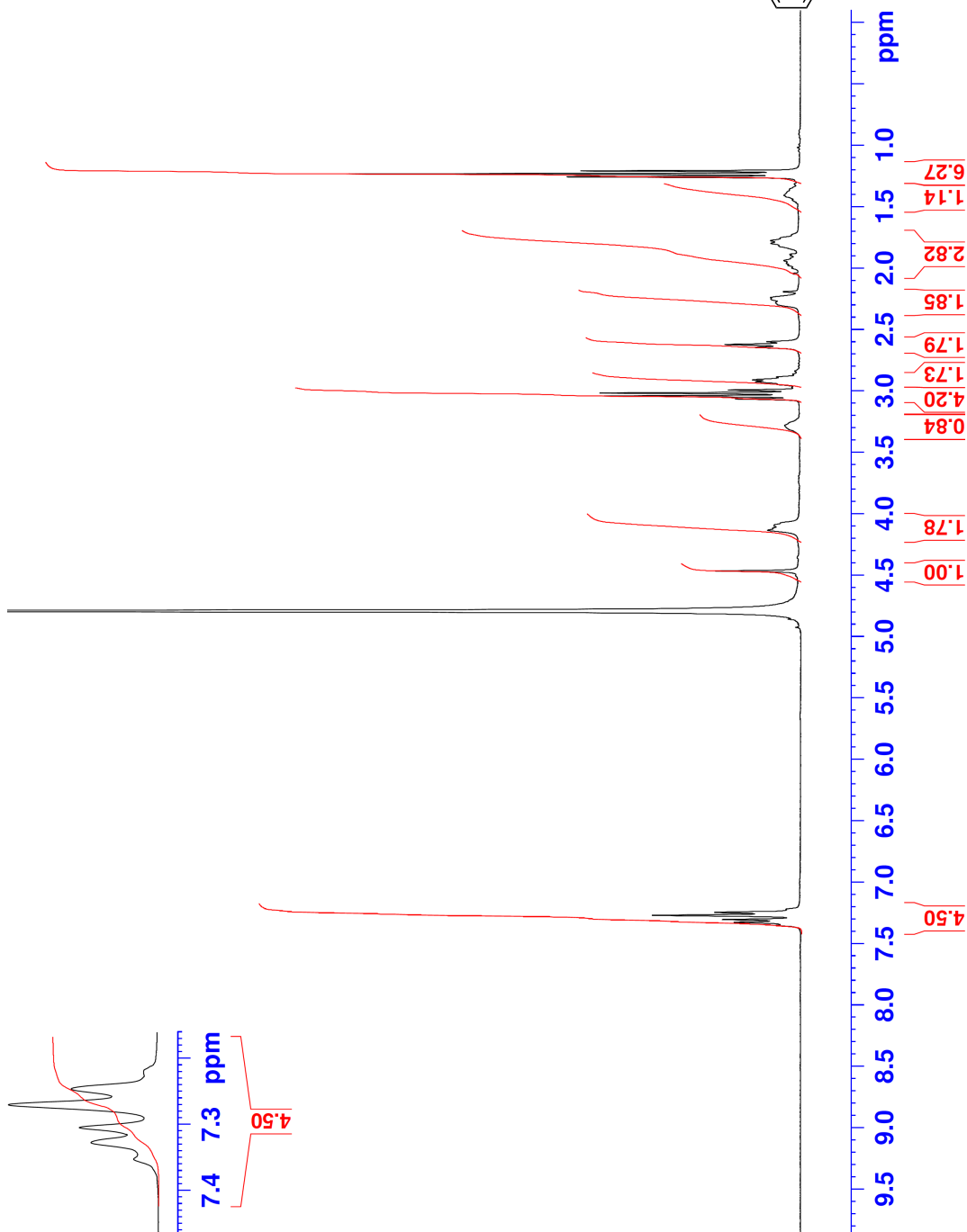
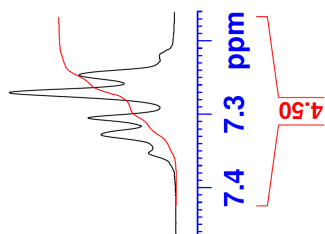
Current Data Parameters
 NAME DHCKC
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130314
 Time 20.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 32
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 203
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 291.2 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299706 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

4.466
4.134
4.119
4.100
3.281
2.946
2.924
2.909
2.887
2.645
2.621
2.598
2.295
2.283
2.252
2.239
2.190
2.046
1.998
1.976
1.960
1.937
1.917
1.895
1.885
1.798
1.775
1.405

7.352
7.327
7.304
7.270
7.246
7.220



DHC-KC_13C-bbo_D2O_temp25 (ref. MeOH)



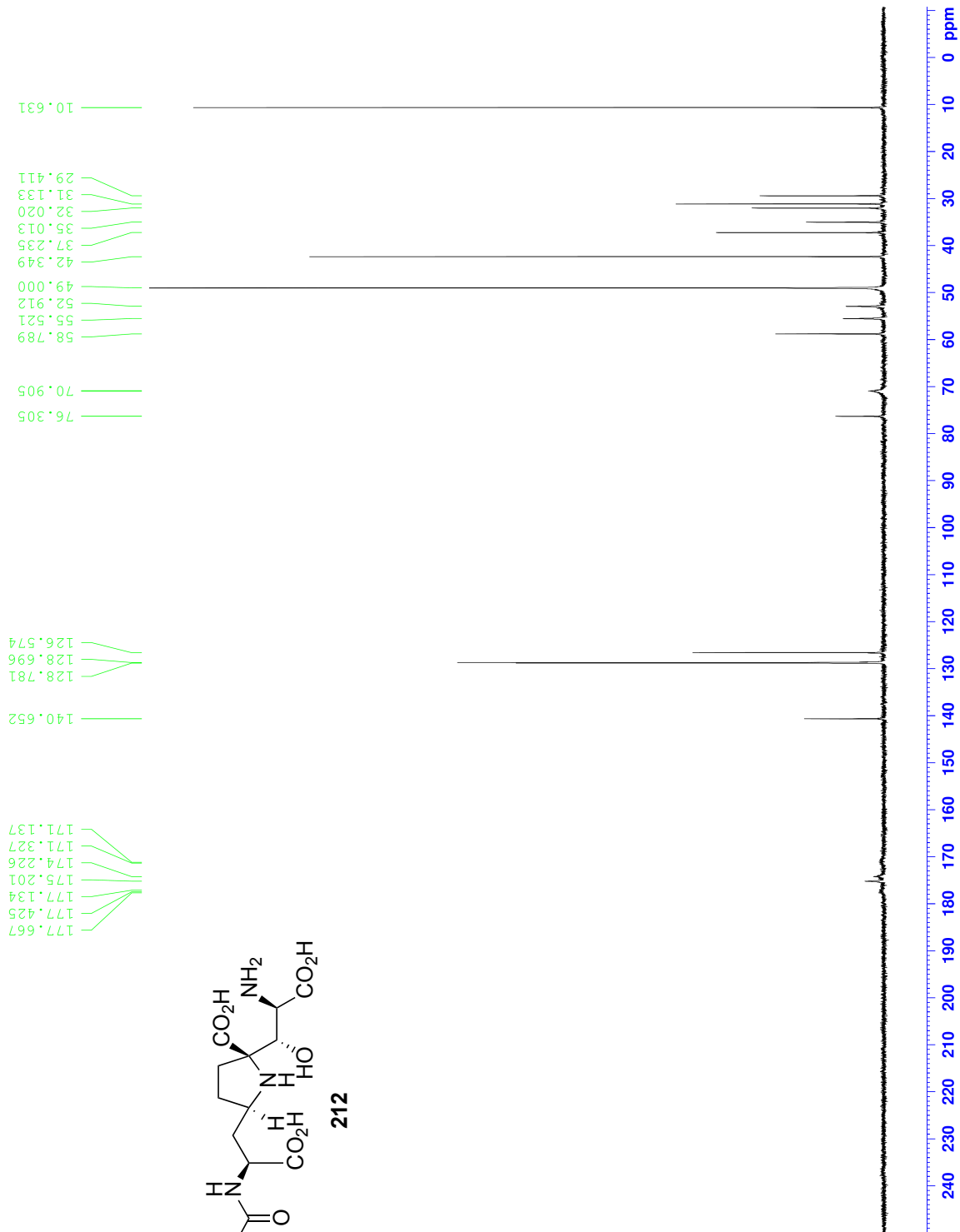
Current Data Parameters
NAME mdc6
EXPNO 329
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140110
Time 8.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT MeOD
NS 9936
DS 4
SWH 39370.078 Hz
FIDRES 0.600740 Hz
AQ 0.8323699 sec
RG 8192
DW 12.700 use
DE 6.00 use
TE 297.9 K
D1 8.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 7.90000010 sec
TD0 1

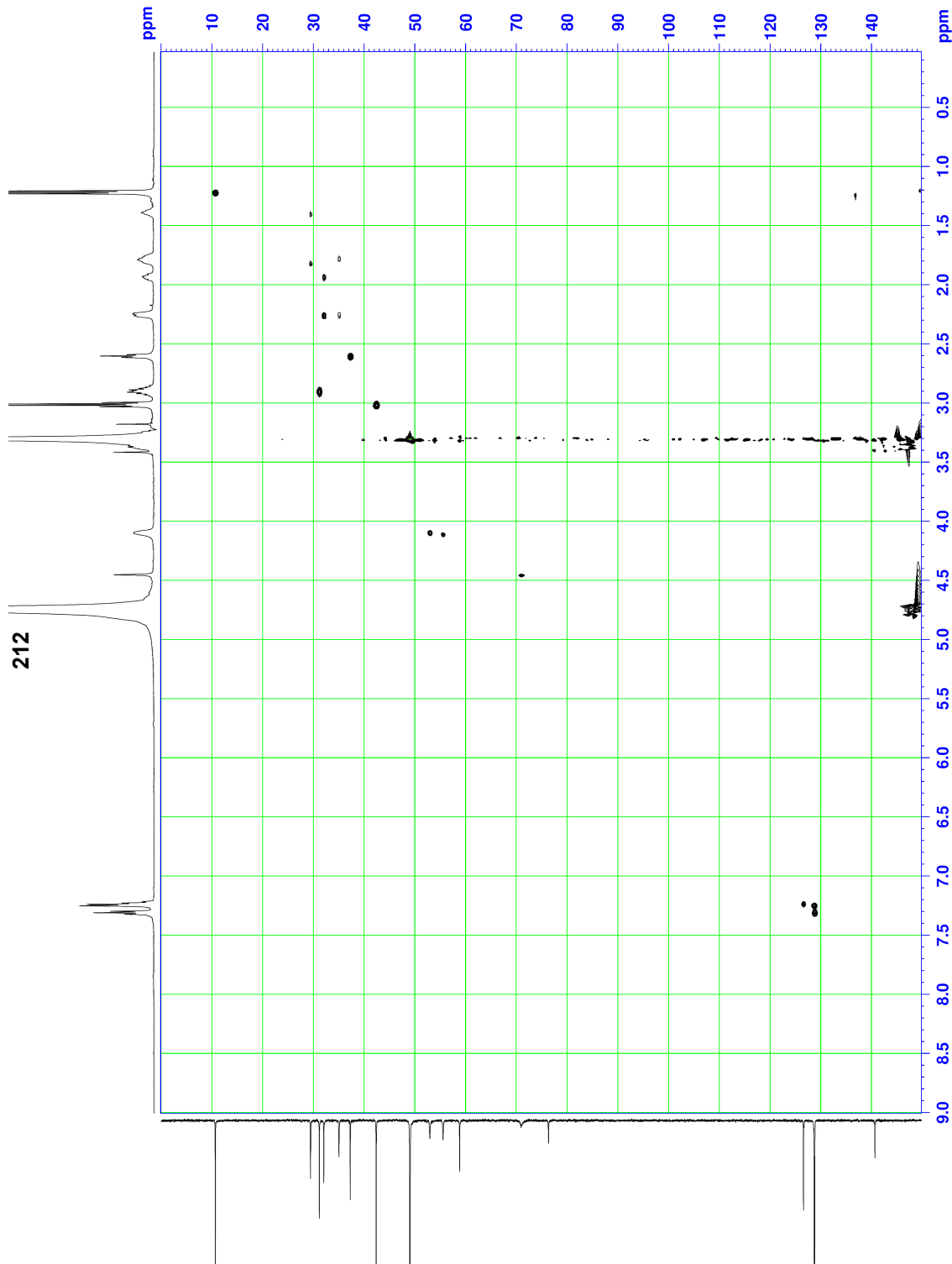
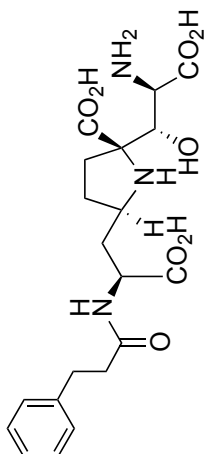
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.70 use
PL1 -1.60 dB
SFO1 150.9208573 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 95.00 use
PL2 -6.00 dB
PL12 15.00 dB
PL13 11.00 dB
SFO2 600.1328316 MHz

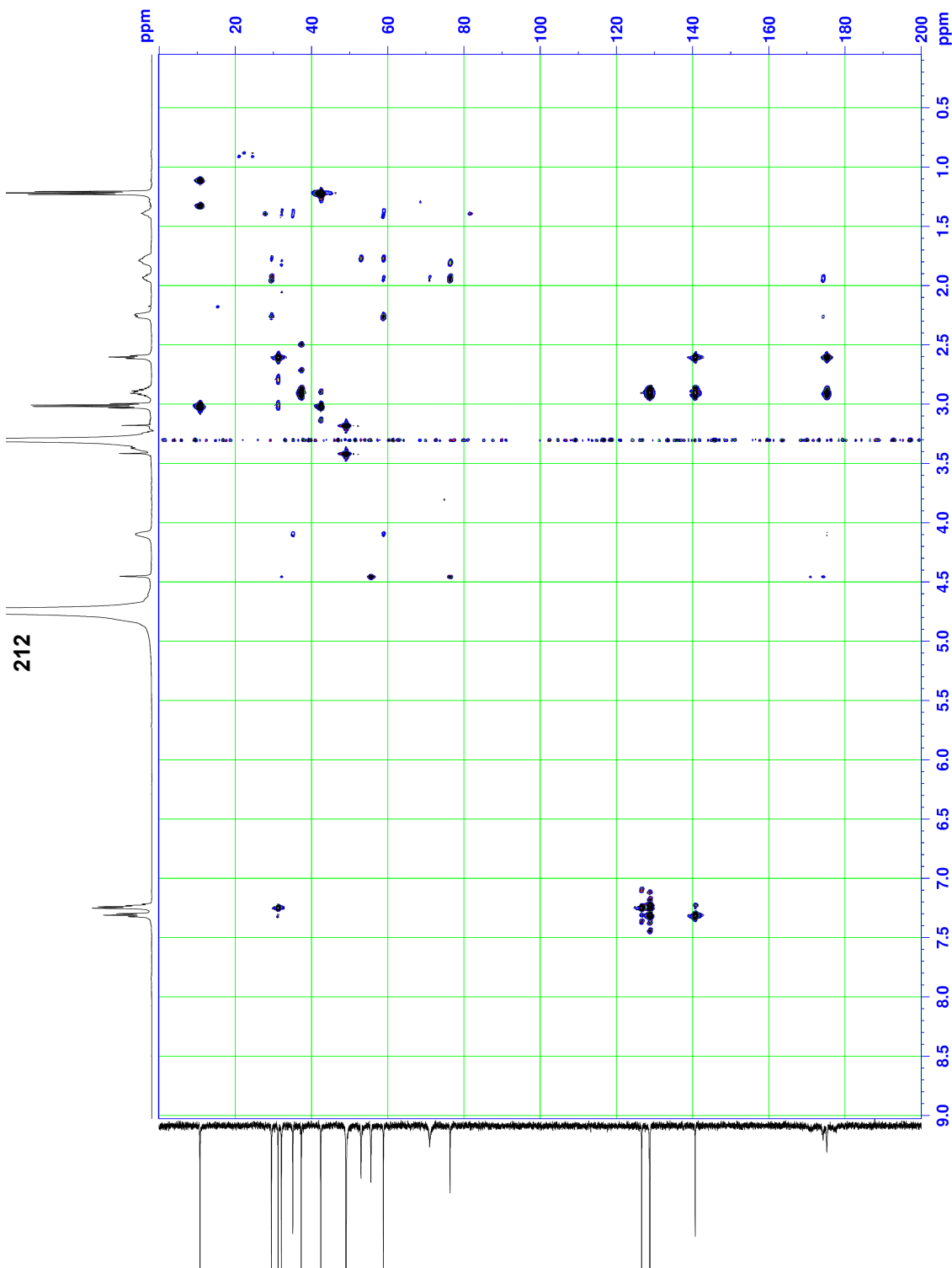
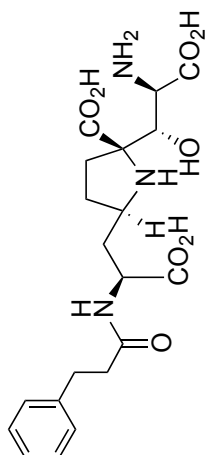
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 150.9027932 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 0.05



DHC-KC_hmqc_D2O_temp25



Current Data Parameters
 Name: DHC-KC
 EXPNO: 31
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ Time: 20140111 8:55
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 FIDRES: 5 mm BBI
 ID: inv4ppg
 TD: 2014
 SOLVENT: DMSO
 NS: 16
 DS: 4
 SWH: 5387.931 Hz
 FIDRES: 0.187020 Hz
 AQ: 0.187020 sec
 RG: 5792.6
 DM: 92.800 usec
 DE: 1.00 usec
 TE: 298.2 K
 CNST2: 145.0000000
 D0: 0.0000300 sec
 D1: 0.0000000 sec
 D2: 0.00344828 sec
 d4: 0.0017214 sec
 d11: 0.0300000 sec
 d12: 0.0300000 sec
 D16: 0.0001000 sec
 d20: 0.0006214 sec
 d21: 0.00234428 sec
 INO: 0.0001195 sec
 CHANNEL f1: ¹³C
 NUC1: ¹³C
 P1: 10.20 usec
 P2: 20.40 usec
 PL1: 3.50 dB
 SFO1: 600.137006 MHz
 CHANNEL f2: ¹H
 NUC2: ¹H
 P3: 17.40 usec
 P4: 34.80 usec
 PCPD2: 65.00 usec
 PL1: 1.00 dB
 PL12: 11.20 dB
 SFO2: 150.9140667 MHz
 GRADIENT CHANNEL
 GPMAM1: SINE-100
 GPMAM2: SINE-100
 GPMAM3: SINE-100
 GP22: 20.00 %
 GP23: 25.00 %
 P16: 1000.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 ND0: 4
 SFO1: 150.9141 MHz
 FIDRES: 44.188347 Hz
 SWH: 149.916 ppm
 FNAME: undefined
 F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 600.126054 MHz
 WDW: QSINE
 SSB: 2
 GB: 0.00 Hz
 PC: 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI: 32768
 MC2: TPPI
 SF: 150.9027675 MHz
 WDW: QSINE
 SSB: 2
 GB: 0.00 Hz

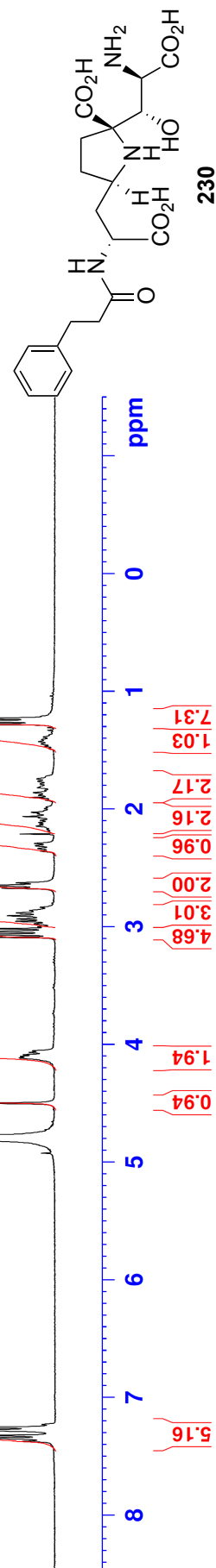




F2 - Acquisition Parameters	
Date_	20130313
Time	19.02
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	D2O
NS	32
DS	2
SWH	6188.119 Hz
FIDRES	0.094423 Hz
AQ	5.2953587 sec
RG	203
DD	80.800 usec
DE	6.50 usec
TE	292.7 K
TD1	1.00000000 sec

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1
P1      1H
        15.00 usec
PLW1    7.5000000 W
SF01    300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      300.1299714 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
```





Current Data Parameters
 NAME deCl-KC
 EXPNO 20
 PROCNO 1

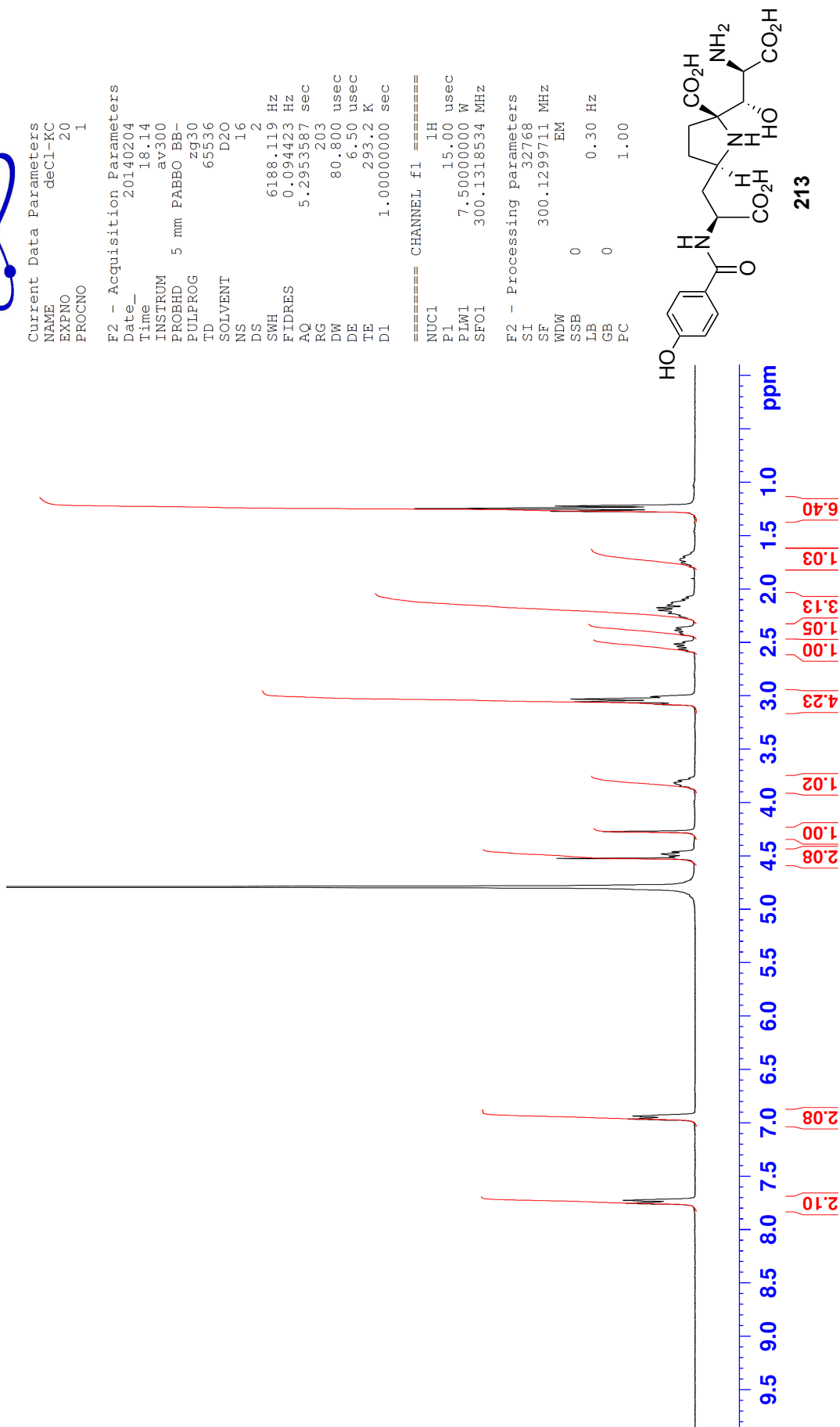
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140204
 Time 18.14
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 16
 DS 2
 SWH 6188.119 Hz
 FIDRES 0.094423 Hz
 AQ 5.2953587 sec
 RG 203
 DW 80.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.2 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 15.00 usec
 PLW1 7.5000000 W
 SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299711 MHz
 EM
 WDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

4.522
4.506
4.480
4.461
4.273
3.866
3.845
3.814
3.792
3.771
2.582
2.561
2.537
2.515
2.495
2.427
2.406
2.385
2.362
2.252
2.226
2.198
2.174
2.150
2.126
2.096
2.074
1.791
1.754
1.725
1.694
1.659

7.754
7.725
6.965
6.942
6.936





Current Data Parameters
 NAME deCl-KC
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140206
 Time 9.11
 INSTRUM av300
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 10500
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 292.2 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCD2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677314 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 1.00 Hz
 PC 1.40

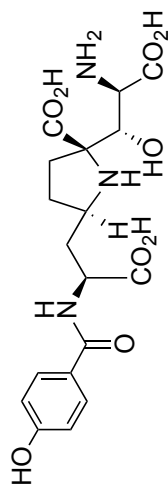
35.04
32.02
29.73

59.04
55.54
53.52

76.39
70.69

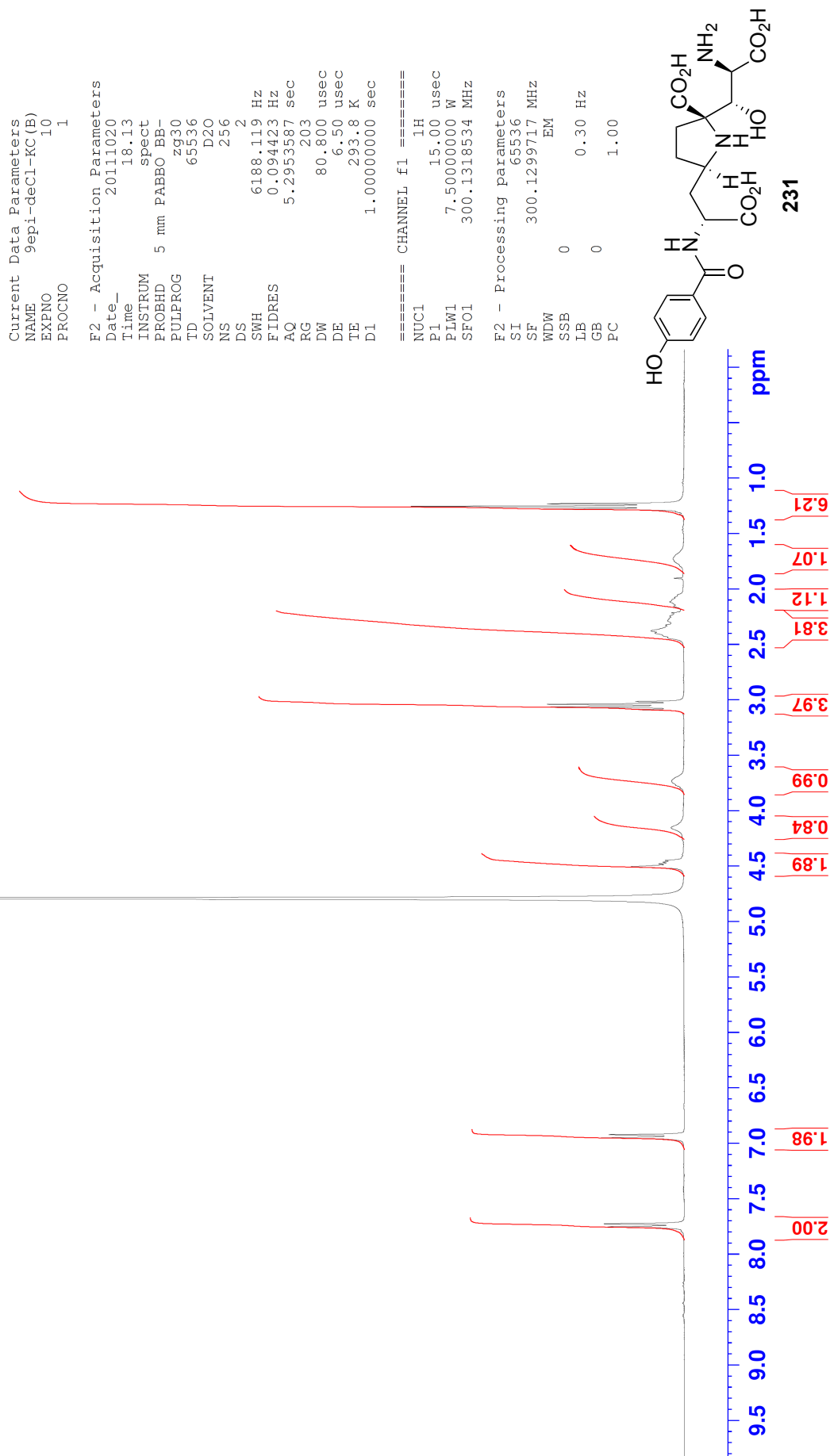
129.64
125.11
115.49

177.51
174.35
170.74
169.69
159.47



213

ppm





Current Data Parameters
 NAME 9ep1-deCl-KC
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140205
 Time 9.36
 INSTRUM av300
 PROBD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 10500
 DS 2
 SWH 18028.846 Hz
 FIDRES 0.275098 Hz
 AQ 1.8175818 sec
 RG 203
 DW 27.733 usec
 DE 6.50 usec
 TE 293.0 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 38.05099869 W
 SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 P2 90.00 usec
 PLW2 7.50000000 W
 PLW12 0.20833001 W
 PLW13 0.16875000 W
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4677331 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

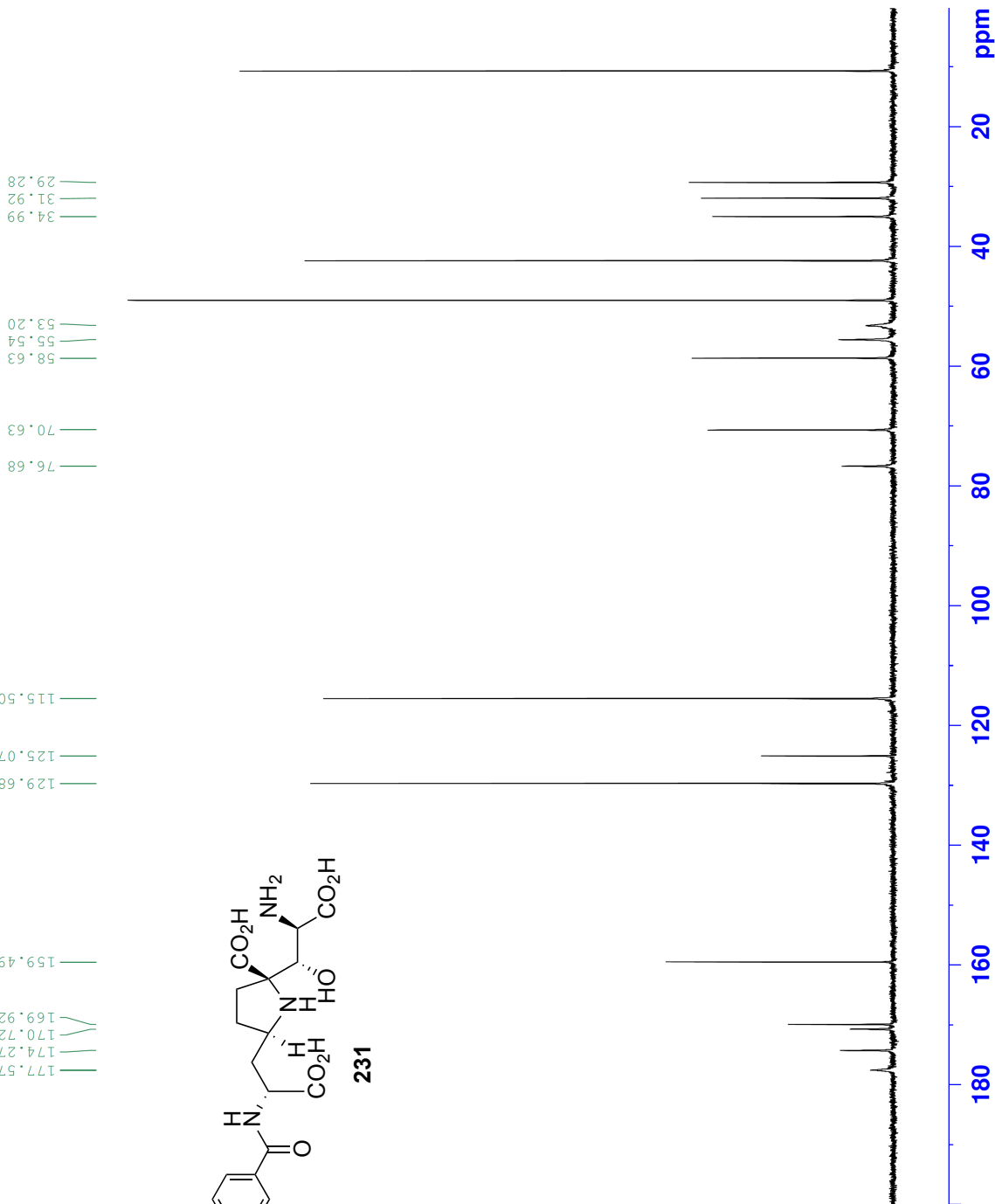
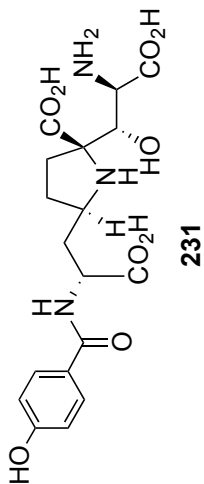
34.99
 31.92
 29.28

58.63
 55.54
 53.20

76.68
 70.63

129.68
 125.07
 115.50

177.57
 174.27
 170.72
 169.92
 159.49



研究業績リスト

投稿論文

“Stereoselective Synthesis of (*E*)- α,β -Dehydroamino Acid Esters”

Yoko Yasuno, Makoto Hamada, Takeshi Yamada, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfune
Eur. J. Org. Chem, **2013**, 1884-1888.

“Stereoselective Synthesis of β,β -Disubstituted α,β -Dehydroamino Acid Esters”

Yoko Yasuno, Yoshifumi Yasukawa, Yasufumi Ohfune, and Tetsuro Shinada
In preparation

“Structure-activity Relationship Study of Kaitocephalin”

Tetsuro Shinada, Makoto Hamada, Yoko Yasuno, Keiko Shimamoto, and Yasufumi Ohfune
In preparation

国際会議におけるポスター発表

“Stereoselective Synthesis of Right-half Segment of Kaitocephalin”

○Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfune

The 15th Osaka City University International Conference on Spin Chemistry and Dynamic Molecular Science & Research Meeting of Dynamic Molecular Device, PP05, Osaka, 2011, Jan.

“Stereoselective Synthesis of Right-half Segment of Kaitocephalin”

○Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfune

The 3rd International Conference of the OCU Advanced Research Institute for Natural Science and Technology (OCARINA), 22, Osaka, 2011, Mar.

“Stereoselective Synthesis of *E*- α,β -Dehydroamino Acid Ester Using α -(Diphenylphosphono)glycine Derivatives”

○Yoko Yasuno, Makoto Hamada, Takeshi Yamada, Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfune

The 16th Osaka City University International Conference on Dynamic Molecular Devices, P-16,

Osaka, 2011, Nov.

“Stereoselective Synthesis of *E*- α,β -Dehydroamino Acid Ester Using α -(Diphenylphosphono)glycine Derivatives”

○Yoko Yasuno, Makoto Hamada, Takeshi Yamada, Atsushi Manabe, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfuné

8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium. “Frontier of Medicinal Science” (AIMECS 11), 2P-155, Tokyo, 2011, Nov.

“Development of Selective Ionotropic Glutamate Receptor Binding Antagonist: Structure-activity Relationship Study of Kaitocephalin”

○Tetsuro Shinada, Yoko Yasuno, Makoto Hamada, and Yasufumi Ohfuné

The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, A02-5, Kyoto, 2012, Oct.

“Synthetic Study of Phomopsin A”

○Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfuné

The Twelfth International Kyoto Conference on Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), PB-104, Kyoto, 2012, Nov.

“Synthetic Study Toward Total Synthesis of Phomopsin A”

○Yoko Yasuno, Tetsuro Shinada, and Yasufumi Ohfuné

The 17th Osaka City University International Symposium, P-6, Osaka, 2013, Feb.

“Synthetic Study of Dehydroisoleucine-containing Antibiotic Natural Product”

○Akito Nishimura, Yoshifumi Yasukawa, Yoko Yasuno, Yasufumi Ohfuné, and Tetsuro Shinada

13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds (ICCA-13), P-05, Yamanashi, 2013, Sep.

“Synthetic Study of Phomopsin A”

○Yoko Yasuno, Yasufumi Ohfuné, and Tetsuro Shinada

4th Asia-Pacific International Peptide Symposium 50th Japanese Peptide Symposium (APIPS 2013), P-005, Osaka, 2013, Nov.

国内学会における口頭発表

「カイトセファリン右側鎖部を有する新規グルタミン酸類縁体の合成研究」

○保野陽子・濱田まこと・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 90 春季年会、2B1-12、近畿大学、2010 年 3 月

「*E*-選択的デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発：添加剤の立体選択性に及ぼす効果」

○保野陽子・山田健・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 91 春季年会、3A4-07、2011 年 3 月

「 α -ジフェニルホスホノグリシネートを用いた *E*-選択的デヒドロアミノ酸エステルの合成」

○保野陽子・山田健・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 92 春季年会、2E3-15、慶應義塾大学、2012 年 3 月

「 β,β -ジ置換- α,β -デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成法の開発」

○安川佳史・保野陽子・品田哲郎・大船泰史

日本化学会第 93 春季年会、4D1-44、立命館大学、2013 年 3 月

「Cirratiomycin A の合成研究」

○西村彰人・保野陽子・品田哲郎

日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学、2014 年 3 月発表予定

「芳香環上に側鎖を持つカイトファリンアナログの合成研究」

○吉田侑矢・保野陽子・大船泰史・品田哲郎

日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学、2014 年 3 月発表予定

国内学会におけるポスター発表

「カイトセファリン右側鎖部の立体選択的合成」

○保野陽子・品田哲郎・大船泰史

第 37 回有機反応懇談会、P-17、京都大学、2010 年 8 月

「立体選択的 *E*-デヒドロアミノ酸エステルの合成研究」

○保野陽子・濱田まこと・山田健・真鍋敦・品田哲郎・大船泰史

第 38 回有機反応懇談会、P-02、大阪府立大学、2011 年 8 月

「ホモブシン A の全合成研究」

○保野陽子・品田哲郎・大船泰史

第 55 回天然有機化合物討論会、P-23、同志社大学、2013 年 9 月

謝辞

本研究は大阪市立大学大学院理学研究科、分子変換学研究室において行われたものであり、終始御指導、御鞭撻を賜りました恩師、品田哲郎教授、大船泰史名誉教授に深謝致します。また種々有益な御助言および御指導を賜りました、坂口和彦准教授に深謝致します。本博士論文の審査にあたり、数々の適切な御助言、御指導を賜りました、飯尾英夫教授ならびに森本善樹教授に感謝致します。

イオンチャネル型グルタミン酸受容体に対する結合活性試験および膜タンパク質調製について御指導、御教授賜りました、(公財)サントリー生命科学財団、島本啓子博士に深謝致します。また、膜タンパク質調製にあたり御指導賜りました、(独)産業技術総合研究所、茂里康博士に深謝致します。

NMR 依頼測定でお世話になりました土江松美博士、質量分析依頼測定でお世話になりました三宅里佳氏ならびに分析技術職員の方々、X 線結晶構造解析を行って頂きました田中里佳博士、RI 実験でお世話になりました水原尚子博士に感謝致します。

研究生生活を有意義なものにして下さいました先輩、同輩、後輩諸氏に感謝致します。特に第二章 *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発の共同研究者であり、またカイトセファリン第二世代合成を達成し、カイトセファリン誘導体の合成と受容体への結合活性評価を行われました濱田まこと博士、第二章 *E*-選択的モノ置換デヒドロアミノ酸エステル合成法の開発の共同研究者である山田健博士、第三章ジ置換デヒドロアミノ酸エステルの立体選択的合成の共同研究者である安川佳史氏に心より感謝致します。

研究生生活を経済的に支援して頂きました、日本学生支援機構に感謝致します。

最後に、九年間にわたる学生生活を支えてくれた家族の深い愛情と理解に感謝致します。

本論文の完成は、以上の方々の御指導・御助力無くしては有り得なかったことを心より感謝するとともに、ここに厚く御礼申し上げます。

平成 26 年 3 月