## 平成 30 年度

## 博士論文

## 複素環式生物活性化合物の合成研究

# Synthetic Study of

# **Biologically Active Heterocyclic Compounds**

## 岡山大学大学院

自然科学研究科 地球生命物質科学専攻

# 有機化学研究室

安藤 潤紀

## 目次

第一	章	序論	1

第二章 含酸素複素環式化合物 Symbiodinolide C79-C96 フラグメント

## の合成

第一節	序論	5
第二節	Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの逆合成解析	6
第三節	C79-C85 及び C86-C92 フラグメントの合成	7
第四節	スピロアセタール骨格の構築	9
第五節	C79-C96 フラグメントの合成	11
第六節	共同研究者によるその後の研究展開	14
第七節	まとめ	16
第八節	実験項	17
第九節	参考文献	24
第十節	スペクトル	26

## 第三章 含窒素複素環式化合物 cis/trans-4-置換プロリノール誘導体の

立体発散的かつ立体選択的合成

序論	29
cis/trans-4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立	体選
択的合成戦略	32
立体選択的水素添加前駆体の合成	34
不均一系触媒を用いた立体選択的 cis-4-置換プロリノー	ル誘
導体の合成	36
Crabtree 触媒を用いた立体選択的 trans-4-置換プロリノー	ール誘
導体の合成	37
trans-4-メチルプロリン誘導体の合成	39
まとめ	40
実験項	41
参考文献	52
スペクトル	54
	序論 <i>cis/trans</i> -4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立 択的合成戦略 立体選択的水素添加前駆体の合成 不均一系触媒を用いた立体選択的 <i>cis</i> -4-置換プロリノー 導体の合成 Crabtree 触媒を用いた立体選択的 <i>trans</i> -4-置換プロリノー 導体の合成 <i>trans</i> -4-メチルプロリン誘導体の合成 まとめ 実験項 参考文献 スペクトル

第四章 抗腫瘍活性を有する含窒素複素環式化合物 trans-4-(4-オクチ

## ルフェニル)プロリノールの簡便合成

第一節	序論	82
第二節	抗腫瘍活性物質 trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノー	ルの
	逆合成解析	84
第三節	芳香族求電子置換反応によるパラ位選択的ハロゲン化	85
第四節	<i>trans</i> -4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの合成	87
第五節	まとめ	88
第六節	実験項	89
第七節	参考文献	94
第八節	スペクトル	96

謝辞

103

## 論文及び特許

### 参考論文

(第二章)

Stereocontrolled synthesis of the C79–C96 fragment of symbiodinolide *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 4626.H. Takamura, J. Ando, T. Abe, T. Murata, I. Kadota, D. Uemura

(第三章)

Stereodivergent and Stereoselective Synthesis of *cis*- and *trans*-4-Substituted Prolinols *Heterocycles* 2019, 99, DOI: 10.3987/COM-18-S(F)8, in press
J. Ando, A. Tazawa, K. Ishizawa, M. Tanaka, H. Takamura

(第四章)

Concise Synthesis of Anticancer Active *trans*-4-(4-Octylphenyl)prolinol *Heterocycles* **2019**, *99*, DOI: 10.3987/COM-18-S(F)44, in press. J. Ando, A. Tazawa, K. Ishizawa, M. Tanaka, H. Takamura

## その他の論文

The Dual Role of Ruthenium and Alkali Base Catalysts in Enabling a Conceptually New Shortcut to N-Unsubstituted Pyrroles through Unmasked α-Amino Aldehydes
Org. Lett. 2013, 15, 1436.
K. Iida, T. Miura, J. Ando, S. Saito

An efficient route to N-alkylated 3,4-dihydroisoquinolinones with substituents at the 3-position *RSC Adv.* **2018**, *8*, 6146.

A. Tazawa, J. Ando, K. Ishizawa, I. Azumaya, H. Hikawa, M. Tanaka

An Exceptionally Mild Synthetic Strategy Using Cascade Reaction for 3,4-Dihydronaphthyridinones Having Aliphatic Substituent on Amide Nitrogen *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 709.

A. Tazawa, K. Ishizawa, J. Ando, M. Watanabe, I. Azumaya, H. Hikawa, M. Tanaka

## 特許

発明の名称:二量体の製造方法 発明者:野依良治、斎藤進、中寛史、小瀬修、<u>安藤潤紀</u> 出願日:2010年3月5日、出願番号:特願2010-049735 公開番号:特開2011-184336

発明の名称:ピロールの製造方法 発明者:野依良治、斎藤進、中寛史、小瀬修、<u>安藤潤紀</u> 出願日:2010年3月5日、出願番号:特願 2010-049823 公開番号:特開 2011-184338

発明の名称:アミド誘導体の医薬用途 発明者:牛尾博之、濱田真衣子、渡辺雅之、沼田敦、藤江直人、高島徹、古川博 之、<u>安藤潤紀</u> 出願日:2013年4月12日、出願番号:特願2013-83546 公開番号:特開2013-234180

発明の名称:光学活性ピロリジン化合物の製造方法 発明者:手島崇雄、山上高史、山口哲夫、<u>安藤潤紀</u> 出願日:2018年1月30日、出願番号:PTC/JP2018/002878 公開番号:WO2018-143165

## 略語

Ac	acetyl
AD-mix	asymmetric dihydroxylation mix
ADP	adenosine diphosphate
AIBN	azobisisobutyronitrile
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxy carbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
cat	catalyst
CCR	CC chemokine receptor
cod	1,5-cyclooctadiene
COX	cyclooxygenase
CSA	10-camphorsulfonic acid
Су	cyclohexyl
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppf	(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)
	carbodiimide
Et	ethyl
eq.	equivalent
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane
i	iso
IC <sub>50</sub>	inhibitory concentration at 50%
JBCA	J-based configuration analysis
т	meta
mCPBA	meta-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl

MS	molecular sieves
n	normal
NBS	N-bromo succinimide
NMO	N-methyl morpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ph	phenyl
Ру	pyridine
quant.	quantitative
ROESY	rotating frame nuclear Overhauser
	effect spectroscopy
rt	room temperature
S1P	sphingosin-1-phosphate
t	tertiary
TBAF	tetra-n-butylammonium fluoride
TBAI	tetra-n-butylammonium iodide
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl piperidine 1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonate
THF	tetrahydrofuran
TIPS	tri- <i>i</i> -propylsilyl
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	para-toluenesulfonyl

### 第一章 序論

今日まで人類が発展してきた背景に自然界との関わりを切り離すことはでき ない。数十億年の歴史を通じて自然界が創出してきた物質は人知を超えた特徴 的な性質を有することも珍しくはなく、人類はこれらの恩恵を受けて歴史を刻 んできたといっても過言ではない。

このような生物の根幹に関連する生命関連領域の研究分野は特に注目度が高 く、多くの研究者が魅了され続けている。現在までに特徴的な生物活性を有す る化合物が自然界から発見されており、医薬品として世の中に貢献している化 合物も数多く存在する。いわば、自然界は医薬品シーズの宝庫ともいえるだろ う。

最も代表的な例の一つに世界初の抗生物質として知られている penicillin が挙 げられる(Figure 1)。Penicillin は 1928 年アレクサンダー・フレミングによりア オカビから偶然発見された抗生物質であり、アオカビの属名である Penicillium にちなんで名づけられた。二環性複素環式化合物であるβ-ラクタム系抗生物質 に分類され、細菌の細胞壁合成に関わる penicillin 結合タンパクに作用し、細胞 壁合成を阻害することで増殖を抑制する。当時は「不治の病」とも言われた結 核をはじめとする伝染病に劇的な効果を示し、人類の生活を飛躍的に豊かにし た化合物として知られている。1945 年のノーベル生理学賞・医学賞を受賞した ことからも penicillin に関連する研究の高い貢献度がうかがえる。



**Figure 1**. penicillin 類の化学構造

科学分野の発展に伴い、より複雑かつより巨大な生物活性化合物も研究対象 となってきた。Halichondrin B はクロイソカイメン Halichondria okadai が含有す る天然化合物であり、分子量 1110 の巨大なポリオールマクロライドに属する。 1986 年に平田・上村らの研究グループによって単離、構造決定がなされた (Figure 2)<sup>1</sup>。また in vitro 及び in vivo 薬理活性評価による薬理学的研究を通じ て、halichondrin B が非常に強力な抗腫瘍活性を示すことも報告された。各種腫 瘍細胞に対するスクリーニングを用いて作用メカニズム解析を行ったところ、 チューブリンに作用して細胞分裂阻害活性を有することが明らかとなった<sup>2</sup>。 1992年には岸らの研究グループによって halichondrin B の全合成が達成された<sup>3</sup>。この研究成果により薬理学的研究に必要な量的供給が可能となり、さらには誘導体の合成研究も行われたことから、halichondrin B に関する研究がさらに幅広く展開されるようになった。ファーマコフォアの探索研究をはじめとする構造活性相関をもとに halichondrin B の化学構造を単純化した誘導体 Eribulin (Halaven)が見いだされ、2010年には乳がんを対象とした抗がん剤としてFDA(Food and Drug Administration,米国)及び EMA(Eurpean Medicines Agency,欧州)にて承認された。2016年には悪性軟部腫瘍に対する効能・効果の承認も取得し、今後もさらに貢献度を増していくことが期待される。

天然物化学の研究プロジェクトにより自然界から見いだされた特徴的な生物 活性化合物が、有機合成化学を活用した緻密な創薬研究により付加価値を付与 され、医薬品として世の中に貢献している好例である。



Figure 2. halichondrin B 及び Eribulin (Halaven)の化学構造

近年の医薬品開発においては、化合物が十分な薬理活性を有することはもちろんのこと、安全性、薬物動態など様々な要件を満足する化合物へと最適化することが求められる。絶妙なバランスのプロファイルを示す化合物に仕上げるために創薬研究を通じて化学構造が緻密にデザインされ、今日までに多くの医薬品が世に送り出されてきた(Figure 3)<sup>4</sup>。

薬理活性、安全性、薬物動態など多面的な視点から精密に設計された化学構 造であっても、実際に合成することができなければその化合物の真のポテンシ ャルを検証することはできない。そのため生物活性化合物および医薬品開発に 関する研究において基盤となる科学技術の一つが有機合成化学であるといえ る。今日までの有機合成化学の発展により、天然には存在しない化学構造や合 成難易度の高い化学構造を有する化合物を取得することが可能となり、研究対 象となるケミカルスペースが格段に拡張した。有機合成はさらなる発展を続け ており、今後の医薬品開発においても欠かせない科学技術であり続けることに 疑いはないだろう。



Figure 3. 化学合成によって創出された医薬品の化学構造

生物活性を有する天然化合物や医薬品は酸素や窒素などのヘテロ原子を含む 複素環式化合物である場合が多い。この事実は複素環骨格が生理活性を示すう えで重要な役割を果たす化学構造であることに起因する。

これらのヘテロ原子が持つ非共有電子対は生体内タンパクなどの標的分子と 水素結合を形成することで親和性を獲得することができる<sup>5</sup>。これが目的とし た生体メカニズムを制御・調整することにつながり、所望の薬理活性を有する 医薬品が実現する。一方で、生体内に数多く存在する標的以外の分子に対して は親和性を示さないよう化学構造を注意深く設計する必要もある<sup>6</sup>。必要な薬 理活性のみを有する化合物に仕上げることで、安全性の高い医薬品の創出が可 能となる。

また酸素、窒素などのヘテロ原子を巧みに活用した化合物デザインは薬物動 態の改善に対しても有効である。化合物の化学構造に酸素及び窒素原子を導入 することで、一般的に分子全体の脂溶性が低減する。生体内の主な防御機能と して、生体内酵素が脂溶性の高い分子を認識し、より親水性へと構造変換を促 すことで体外への排出を促すクリアランス機構が広く知られている。ヘテロ原 子を含む複素環骨格を化合物の化学構造に上手く取り入れることは、生体内酵 素によるクリアランス機構の回避につながり、長時間にわたり薬理活性を示す 医薬品の創出を実現する<sup>7</sup>。

生物活性化合物に重要な化学構造である複素環骨格を自在に合成する科学技 術の発展は、天然物化学および医薬品に関する研究分野の発展に寄与すると考 えられる。上記の背景を踏まえ、複素環式化合物に属する天然化合物及び生物 活性化合物の合成研究に着手した。

## 参考文献

- 1. Y. Hirata, D. Uemura, Pure Appl. Chem. 1986, 58, 701.
- R. L. Bai, K. D. Paull, C. L. Herald, G. R. Pettit, E. Hamel, J. Biol. Chem. 1991, 266, 15882.
- T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, *114*, 3162.
- D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* 2018, *10*, 383.
- 5. C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, J. Med. Chem. 2010, 53, 5061.
- 6. D. J. Huggins, W. Sherman, B. Tidor, J. Med. Chem. 2012, 55, 1424.
- 7. D. St. Fean, C. Fotsch, J. Med. Chem. 2012, 55, 6002.

第二章 含酸素複素環式化合物 Symbiodinolide C79-C96 フラグメント

の合成

### 第一節 序論

2007 年に扇形動物ヒラムシに共生する渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp.より Symbiodinolide が単離された(Figure 1)<sup>1,2</sup>。Symbiodinolide は分子量 2860 を有する 巨大なポリオールマクロライドであり、N型カルシウムチャネル開口活性(7 nM)及び COX-1 阻害活性(2 µM)を示すことが報告されている。Universal NMR Database 法、JBCA 法に基づいた各種スペクトルデータ解析から、Symbiodinolide の平面構造と一部の相対立体配置が決定された。しかしながら、一部の相対立体 配置及び絶対立体配置の決定には至っていない。

C79-C96 フラグメントは2つのテトラヒドロピラン環によるスピロ構造と3 連続不斉炭素が特徴的である。なお直鎖部位の相対立体配置は、炭素鎖がジグザ グ配座をとっているという仮定に基づいた結合定数、ROESY 相関の解析により 決定に至っている。本章では、C79-C96 フラグメントの合成研究について論述す る。



Figure 1. 単離報告時の Symbiodinolide の化学構造

## 第二節 Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの逆合成解析

Symbiodinolide C79-C96 フラグメント1の合成において、2 つのテトラヒドロ ピラン環により形成されるスピロアセタール骨格及び C93-C95 の3 連続不斉炭 素を効率的に構築することが鍵となる。当該フラグメントの逆合成解析を以下 に示す(Scheme 1)。

C79-C96 フラグメント1はアルキン2に対する酸素官能基部位の導入により 合成することとした。アルキン2はトリフラート3に対する末端アルキン4の 求核置換反応<sup>3</sup>により合成することを想定し、スピロ化合物3はジオール5によ る立体選択的な分子内アセタール化により構築することとした。ジオール5は エポキシド7に対するアルキン6の求核付加反応により合成することとした。



Scheme 1. Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの逆合成解析

## 第三節 C79-C85 及び C86-C92 フラグメントの合成

まず C79-C85 位に対応する末端アルキン 16 の合成を行った(Scheme 2)。1,5-ペ ンタンジオール(8)を出発原料とし、一方のヒドロキシ基のみをベンジル基で保 護することでアルコール 9 を得た(収率 68%)。三酸化硫黄-ピリジン錯体とジメ チルスルホオキシドによる酸化によりアルデヒド 10<sup>4</sup> へと誘導した後に(収率 60%)、トリメチルシリルアセチレンから生じたアセチリドによる求核付加反応 によりプロパルギルアルコール 11 が良好な収率で得られた(収率 92%)。続いて Ley 酸化<sup>5</sup>により不飽和ケトン 12 へと誘導した(収率 72%)。不飽和ケトン 12 に 対して野依らによって開発された Ru 触媒 13 を用いた不斉還元<sup>6</sup>により、高収 率でプロパルギルアルコール 14 へと導いた。改良モッシャー法<sup>7</sup>を用いて絶対 立体化学の確認を行なったところ、所望の立体化学を有するプロパルギルアル コール 14 のみが得られたことを確認した(収率 98%、>99% ee)。メタノール中、 炭酸カリウムで処理することで TMS 基を除去し、末端アルキン 15 を得たのち に(収率 97%)、二級ヒドロキシ基を TBS 基で保護して目的のアルキン 16 を得た (収率 quant.)。



Scheme 2. C79-C85 フラグメントの合成

次に C86-C92 フラグメントであるエポキシド 23 の合成を行った(Scheme 3)。 L-(-)-リンゴ酸(17)の二つのカルボキシル基をメチルエステルへ変換したのちに、 ボラン-ジメチルスルフィド錯体と水素化ホウ素ナトリウムを用いることで1位 のメチルエステル基を選択的に還元し、ジオール 18 へと誘導した(収率 34% in two steps)。二つのヒドロキシ基を TBS 基で保護してビスシリルエーテル 19<sup>8</sup> と した後(収率 70%)、DIBAL によるメチルエステル基の還元によりアルコール 20 を取得した(収率 77%)。PPh<sub>3</sub>とヨウ素を用いてヨウ素体 21 へと誘導し(収率 76%)、 アリルトリブチルスズを用いたラジカル反応 <sup>9</sup> によりアリル基を導入すること で末端アルケン 22 を取得した(収率 82%)。 mCPBA を用いたエポキシ化により、 エポキシド 23 へと誘導した(収率 83%)。



Scheme 3. C86-C92 フラグメントの合成

#### 第四節 スピロアセタール骨格の構築

アルキン 16 とエポキシド 23 を用いて、スピロアセタール骨格の構築を試みた(Table 1)<sup>10</sup>。まずエポキシド 23 に対して 1 当量のアルキン 16 を用いる条件で反応検討を実施した(entry 1)。その結果、目的のホモプロパルギルアルコール 24 が得られたものの低収率にとどまり(収率 34%)、反応後には未反応のエポキシド 23 が残存していることを確認した。そこで、アルキン 16 を 2 当量に増加した条件での反応を検討した(entry 2)。その結果、エポキシド 23 が消失し、目的のホモプロパルギルアルコール 24 が高収率で得られた(収率 75%)。



Table 1. アルキン 16 とエポシキド 23 のカップリング

次いで、ホモプロパルギルアルコール 24 についてヒドロキシ基の酸化反応の 検討を行った(Table 2)。Ley 酸化を試みたが、所望のケトン 25 の生成を確認で きなかった(entry 1)。三酸化硫黄-ピリジン錯体とジメチルスルホオキシド及び Dess-Martin 試薬による検討を実施したところ、低収率ながらケトン 25 を取得し た(entry2,3)。NaHCO3 を添加したところ、収率の向上がみられたものの低収率に とどまった(entry 4)。

BnO	$\checkmark$	OH OTBS Table 2 BnO	ŌTBS	OTBS O OTBS
	Table	2		
	entry	reagent	condition	result
	1	TPAP (0.05 eq.), NMO (5.2 eq.), MS4A, $CH_2Cl_2$	22 h, rt	not detected
	2	SO <sub>3</sub> ·Py (5.0 eq.), Et <sub>3</sub> N (5.0 eq.), DMSO, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1.5 h, rt	15%
	3	Dess-Martin Periodinate (3.0 eq.), $CH_2CI_2$	7.5 h, rt	17%
	4	Dess-Martin Periodinate (3.0 eq.), NaHCO <sub>3</sub> (10 eq.), $CH_2CI_2$	9 h, rt	31%

Table 2. プロパルギルアルコール 24 の酸化反応の検討

この結果を受け、プロパルギルアルコール 24 のアルケン部位の還元後にヒド ロキシ基の酸化を行なうこととした(Scheme 4)。ここではベンジル基を損なわず アルキン官能基選択的な還元が求められるため、触媒の還元能を調整すること を目的として反応条件検討を実施した(Table 3)。Lindlar 触媒を用いた条件にお いては所望の還元反応が進行せず、主生成物がアルケン 26 であった(entry 1,2)。 触媒を Pd/C(10%)へと変更し、酢酸エチル溶媒を用いた水素添加を試みたところ、 同様にアルケン 26 が主生成物であった(entry 3)。さらなる検討の結果、Pd/C(10%)、 トリエチルアミン、エタノールを用いることでベンジル基を損なうことなく所 望の水素添加が進行し、良好な収率で目的のアルコール 25 が得られた(entry 4, 収率 95%)。

さらに TPAP と NMO を用いた酸化反応により、アルコール 25 を良好な収率 で所望のケトン 27 へと誘導した(収率 96%)。次にケトン 27 に対して CSA を作 用させたところ、2 つの TBS 基が除去されたのちに、続くアセタール化が円滑 に進行し、スピロアセタール 28 を得ることに成功した(収率 96%)。C83 位と C91 位のプロトン間で NOESY 相関が観測されたことから、スピロアセタール 28 の 立体化学を確認した<sup>11</sup>。2 つのテトラヒドロピラン環における二重のアノマー効 果により、熱力学的に最も安定なスピロアセタール 28 が生成したと考えられる。



Scheme 4. スピロアセタール 28 の合成

## 第五節 C79-C96 フラグメントの合成

次に C93-C96 フラグメントに対応するアルキン 34 の合成を検討した(Scheme 5)。*R*-(-)-3-ヒドロキシ酪酸メチル(29)を出発原料とし、ヒドロキシ基を TBDPS 基 で保護し、定量的にシリルエーテル 30 を取得した。DIBAL にてメチルエステル 基を還元することで、アルデヒド 31(収率 18%)とアルコール 32(収率 80%)へと 誘導した。ここで得られたアルコール 32 は、三酸化硫黄-ピリジン錯体とジメチ ルスルホオキシドを用いた酸化により別途アルデヒド 31 へと誘導した(収率 91%)。続いて、四臭化炭素と PPh3 を用いることで、一炭素増炭したジブロモオ レフィン 33 を取得した(収率 99%)。*n*-ブチルリチウムを用いることで所望のア ルキン 34<sup>12</sup> へと誘導した(収率 41%)。



Scheme 5. アルキン 34 の合成

次に C79-C96 フラグメントの炭素骨格の構築を試みた(Scheme 6)。アルコール 28 をトリフラート 35 へと変換した後に(収率 86%)、アルキン 34 から発生させ たアセチリドの S<sub>N</sub>2 反応<sup>3</sup>によりアルキン 36 へと誘導し、C79-C96 フラグメン トの炭素骨格の構築に成功した(収率 82%)。アルキン 36 に対する Birch 還元を 検討したが、所望のアルケン37は取得できず、TBDPS 基の芳香環の一部が還元 されシクロヘキサジエンへと変換された化合物が確認された。そこで、TBDPS 基を除去してアルコール 38 とした後(収率 98%)、TIPS 基に変換することでシリ ルエーテル 39 へと誘導した(収率 quant.)。ここで得られたアルキン 39 に対して Birch 還元を行うことで、所望のアルケン 40 が得られた(収率 93%)。<sup>1</sup>HNMR 解 析におけるオレフィンプロトン間のカップリング定数(J=15.2 Hz)から E 体であ ることを確認した。一級アルコールを再度ベンジル基で保護してベンジルエー テル 41 へと誘導した(収率 81%)。ここで Sharpless らにより報告された不斉ジヒ ドロキシ化<sup>13</sup>により C79-C96 フラグメント 42 の合成を検討したが、目的物は得 られたものの低収率にとどまった(収率 26%、原料回収 35%)。近傍の嵩高い TIPS 基が反応を阻害していると考え、TIPS 基を除去したのちに不斉ジヒドロキシ化 を試みることとした。まずシリルエーテル 41 の TIPS を除去することでアルコ ール 43 へと誘導した。Sharpless の不斉ジヒドロキシ化<sup>13</sup>ののちに、一級アルコ ールを再度 TIPS 基で保護することで(収率 51% in two steps)、Symbiodinolide C79-C96 フラグメント 42<sup>14</sup>の合成を完了した。



## 第六節 共同研究者によるその後の研究展開

前述した Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの合成研究で得られた知見を 活かし、C79-C104 フラグメント 44 の合成が共同研究者によりその後達成され た(Figure 2)<sup>15</sup>。ここで合成したフラグメントと Symbiodinolide の <sup>13</sup>C NMR スペ クトルを比較したところ、化学シフトの不一致が確認された(Table 4)。特に 95 位に対応するメチル基の化学シフトが大きく異なることが明らかとなった。



Figure 2. Symbiodinolide C79-C104 フラグメント 44 の化学構造

position	Symbiodinolide	44	$\Delta$ $\delta$ <sup>a</sup>
83	70.3	70.4	-0.1
87	97.0	97.2	-0.2
91	67.1	67.2	-0.1
92	42.0	41.8	+0.2
93	68.7	69.1	-0.4
94	80.9	80.9	0.0
95	33.5	33.1	+0.4
95-Me	19.0	17.3	+1.7
96	38.7	37.7	+1.0
97	70.5	70.1	+0.4
98	78.5	78.1	+0.4
99	68.8	69.4	-0.6
100	30.7	31.1	-0.4
101	67.1	67.3	-0.2

<sup>a</sup>  $\Delta \delta = \delta$  Symbiodinolide—  $\delta$  44 in ppm

**Table 4.** Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの<sup>13</sup>C NMR 化学シフトの比較

次に、考えうるジアステレオマーをすべて合成し、それらと天然物とのNMR データを詳細に比較するという手法がとられた。その結果、symbiodinolideの C79-C104 フラグメントは、提唱された 44 ではなく、45 に示す相対立体配置を 有することが解明された(Figure 3)。



Figure 3. Symbiodinolide C79-C104 フラグメント 45 の化学構造

#### 第七節 まとめ

以下に示す合成経路によって Symbiodinolide C79-C96 フラグメントの合成を 達成した(Scheme 7)。

1,5-ペンタンジオール(8)から7工程にてアルキン16へと、L-(-)-リンゴ酸(17) から7工程の変換にてエポキシド23へと誘導した。アルキン16から生じたア セチリドとエポキシド23とのS<sub>N</sub>2反応によって、ホモプロパルギルアルコール 24を得た。ホモプロパルギルアルコール24からスピロアセタール骨格の構築を 含む4工程にてトリフラート35へと誘導した。NOESYスペクトルにより、所 望の立体化学を有するスピロアセタール構造であることを確認した。

R-(-)-ヒドロキシ酪酸メチル(29)から4段階にてアルキン34へと誘導した。ア ルキン34から生じたアセチリドとトリフラート35とのSN2反応によりアルキ ン36へと誘導し、C79-C96フラグメントの炭素骨格を構築した。不斉ジヒドロ キシ化を含む7工程によって、所望の立体化学を有するC79-C96フラグメント 42へと誘導した。



Scheme 7. Symbiodinolide C79-C96 フラグメント 42 の合成

## 第八節 実験項

#### **General Method**

Optical rotations were recorded on JASCO DIP-1000. IR spectra were recorded on JASCO FT/IR-460 plus. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-EX270, JNM-A400 and JNM-A600. Chemical shifts in the NMR spectra are reported in ppm with reference to the internal residual solvent (<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub> 7.26 ppm, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> 7.15 ppm, CD<sub>3</sub>OD 3.31 ppm; <sup>13</sup>C NMR, CDCl<sub>3</sub> 77.0 ppm, CD<sub>3</sub>OD 49.0 ppm). The following abbreviations are used to designate the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad. Coupling constants (*J*) are in hertz. High resolution mass spectra were recorded on Waters Micromass LCT (ESI–TOF–MS).

#### Propargyl Alcohol 11

To a solution of TMS acetylene (7.5 mL, 53.7 mmol) in THF (140 mL) was added a solution of 1.59 M *n*-BuLi in hexane (30.4 mL, 47.8 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred for 1 h. Then, aldehyde **10** (3.4 g, 17.7 mmol) was added and the mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) gave propargyl alcohol **11** (4.52 g, 92%): <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.28-7.19 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 5.9 Hz, 11.9 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 1.69-1.44 (m, 6H), 0.01 (s, 9H).

#### <u>α,β-Unsaturated Ketone 12</u>

To a solution of propargyl alcohol **11** (4.41 g, 16.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added dried MS4A (2.0 g), N-methyl morphorine (11.25 g, 83.2 mmol) and TPAP (281 mg, 0.80 mmol) at room temperature; then the mixture was stirred for 1 h. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1, 8:1) gave  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketone **12** (3.18 g, 72%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.27-7.19 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.16 (s, 9H). *Propargyl Alcohol* **14** 

To a solution of  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketone **12** (3.51 g, 12.8 mmol) in *i*-PrOH (100 mL) was added Ru catalyst **13** (244 mg, 0.41 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1, 6:1, 4:1) gave propargyl alcohol **14** (3.45 g, 98%, >99% ee): <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.18 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 12.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.67-1.47 (m, 6H).

#### Terminal Alkyne 15

To a solution of propargyl alcohol **14** (39.2 mg, 0.142 mmol) in MeOH (2.0 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at room temperature and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine; then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1, 2:1) gave terminal alkyne **15** (29.9 mg, 97%): <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.28-7.18 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.73 (br, 1H), 2.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.98-1.44 (m, 6H).

#### Silyl Ether 16

To a solution of terminal alkyne **15** (2.01 g, 9.21 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added 2,6-lutidine (2.5 mL, 21.2 mmol) and TBDPSOTf (3.2 mL, 13.8 mmol) at 0 °C; then the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with MeOH and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine; then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) gave silyl ether **16** (3.13 g, quant): <sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.27-7.19 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 1.64-1.44 (m, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.06 (m, 6H). *Alcohol* **20** 

To a solution of methyl ester **19** (5.15 g, 14.2 mmol) in hexane (34 mL) was added 0.94M DIBAL in hexane (38 mL, 35.5 mL) at -78 °C and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with brine and filtrated with celite. The filtrate was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) gave alcohol **20** (3.98 g, 77%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 4.8 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 7.2 Hz, 10.0 Hz, 1H), 2.71 (br, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 0.89 (s, 18H), 0.07 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  73.1, 67.6, 60.6, 37.5, -3.7, -4.2, -4.6.

### <u>Iodide 21</u>

To a solution of alcohol **20** in Et<sub>2</sub>O-MeCN (3:1, 48 mL) were added PPh<sub>3</sub> (1.92 g, 7.31 mmol), imidazole (498 mg, 7.31 mg) and I<sub>2</sub> (928 mg, 7.31 mmol) at room temperature; then the mixture was stirred under reflux for 6 h. PPh<sub>3</sub> (1.92 g, 7.31 mmol), imidazole (498 mg, 7.31 mg) and I<sub>2</sub> (928 mg, 7.31 mmol) were added at room temperature and the mixture was stirred under reflux for 8.5 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and brine; then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane) gave iodide **21** (1.71 g, 76%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.73 (m, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 1.0 Hz, 2.5 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 3.5 Hz, 6.9 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 1.0 Hz, 5.9 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 0.88 (m, 18H), 0.06 (m, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ73.6, 67.6, 39.4, 4.0, -3.4, -3.8, -4.6.

## Alkene 22

To a solution of iodide **21** (1.54 g, 3.35 mmol) in benzene (33 mL) were added allyl tributyltin (5.2 mL, 16.8 mmol) and AIBN (8.21 mg, 0.168 mmol); then the mixture was stirred under reflux for 7 h. Concentration and column chromatography (hexane) gave alkene **22** (986 mg, 82%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.81 (m, 1H), 6.00 (td, *J* = 1.6 Hz, 17.2 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J* = 2.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.58-1.36 (m, 4H), 1.88 (m, 18H), 0.05 (m, 12H).

#### Epoxide 23

To a solution of alkene **22** (1.69 g, 4.71 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47 mL) was added mCPBA (894 mg, 5.18 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1h; then stirred at room temperature for 6.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine; then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) gave epoxide **23** (1.46 g, 83%): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 3.66 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.75 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 2.4 Hz, 5.2 Hz, 1H), 1.61-1.42 (m, 6H), 0.89 (m, 18H), 0.05 (m, 12H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 73.7, 68.1, 53.1, 47.9, 34.9, 33.5, 22.3, -3.9, -4.5. -4.6.

### Homo-Propargyl Alcohol 24

To a solution of alkyne **16** (861 mg, 2.58 mmol) in THF (27 mL) was added 1.59 M *n*-BuLi in hexane (1.8 mL 2.54 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred for 1 h. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> and a solution of epoxide **23** (237 mg, 0.63 mmol) in THF (3 mL) were added at -78 °C and the mixture was stirred for 3.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O and brine, then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) gave homo-propargyl alcohol **24** (666 mg, 75%) and alkyne **16** (466 mg, 54%).

homo-propargyl alcohol **24**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *δ* 7.34-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 2.43 (dd, *J* = 4.8 Hz, 16.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 6.8 Hz, 16.8 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.69-1.35 (m, 12H), 0.88 (m, 27H), 0.05 (m, 18H)

#### <u>Alchohol 25</u>

To a solution of homo-propargyl alcohol **24** (645 mg, 0.91 mmol) in EtOAc (10 mL) were added Et<sub>3</sub>N (1 mL) and 10% Pd/C (91mg, wet) at room temperature; then the mixture was stirred under H<sub>2</sub> atomosphere (1 atm) for 2.5 h. The mixture was filtered with celite. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) gave alcohol **25** (614

mg, 95%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *δ*7.34-7.26 (m, 5H), 4.45 (s. 2H), 3.64 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 10.0 Hz, 15.6 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 1.63-1.33 (m, 14H), 0.89 (s, 27H), 0.05 (m, 18H).

#### Ketone 27

To a solution of alcohol **25** (626 mg, 0.88 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added MS4A (158 mg), N-methyl morpholine (619 mg, 4.58 mmol) and TPAP (15.5 mg, 44 µmol) at room temperature; then the mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was filtrated with celite. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) gave ketone **27** (579 mg, 96%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.34-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 1.67-1.34 (m, 10H), 0.88 (m, 27H), 0.04 (m, 18H).

#### Spiroacetal 28

To a solution of ketone **27** (522 mg, 0.74 mmol) in MeOH (7 mL) was added CSA (34 mg, 0.15 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 2.5 h. The reaction quenched with Et<sub>3</sub>N (3.5 mL). Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) gave spiroacetal **28** (247 mg, 96%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.30-7.08 (m, 5H), 4.32 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.96 (qt, *J* = 13.2 Hz, 4.1 Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 8H), 1.38-1.17 (m, 5H), 1.09 (m, 2H).

#### Triflate 35

To a solution of spiroacetal **28** (218 mg, 0.45 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (183 mg, 0.53 mmol) were added 2,6-lutidine (0.19 mL, 1.59 mmol) and Tf<sub>2</sub>O (0.14 mL, 0.80 mmol) at -78 °C; then the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with saturated aqueous CuSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O and brine; then dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 10:1) gave triflate **35** (218 mg, 86%); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.67-1.15 (m, 18H).

### <u>Alkyne **36**</u>

To a solution of alkyne **34** in THF (8.5 mL) was added 1.57 M *n*-BuLi in hexane (0.61 mL, 0.95 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h; then DMPU (2 mL) and a solution of triflate **35** (183 mg, 0.38 mmol) in THF (1.5 mL) was added at -10 °C and the mixture was stirred for 1.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brineand dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 40:1, 10:1, 1:1) gave alkyne **36** (161 mg, 82%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.67 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 11H), 4.49 (s, 2H), 3.74 (dd, *J* = 5.6 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 3H),

## 2.63 (m, 1H).

### Alcohol 38

To a solution of silyl ether **36** (21 mg, 321 µmol) in THF 0.3 mL was added TBAF in THF (14 µL, 48 µmol) at room temperature and the mixture was stirred for 7 h. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1, 2:1) gave alcohol **38** (13 mg, 98%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.51 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 2.0 Hz, 7.6 Hz, 16.4 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 2.4 Hz, 5.6 Hz, 16.4 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.67-1.37 (m, 16H), 1.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.11 (m, 21H).

## Silyl Ether 39

To a solution of alcohol **38** (43 mg, 0.11 mmol) in DMF (1 mL) were added DMAP (2.6 mg, 21 µmol), imidazole (14 mg, 0.21 mmol) and TIPSCl (44 µL, 0.21 mmol) at room temperature; then stirred for 20 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH4Cl and extracted with Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, saturated aqueous NH4Cl and brine; then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 10/1) gave silyl ether **39** (71 mg, quant.): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (dd, *J* = 5.2 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 16.4 Hz, 1H), 1.67-1.43 (m, 18H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (m, 21H).

## <u>Alkene **40**</u>

To a solution of alkyne **39** (54 mg, 95 µmol) in NH<sub>3</sub>/THF/*t*-BuOH (4 mL/1.6 mL/0.4 mL) was added Na (132 mg) at -78 °C and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (500 mg) and H<sub>2</sub>O; then extracted with Et<sub>2</sub>O three times. The organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Because the alkyne **39** was remained, NH<sub>3</sub>/THF/*t*-BuOH (4 mL/1.6 mL/0.4 mL) and Na (132 mg) was added at -78 °C and the mixture was stirred for 3.5 h. The reaction was quenched with NH<sub>4</sub>Cl (500 mg) and H<sub>2</sub>O; then extracted with Et<sub>2</sub>O three times. The organic layer was washed with Et<sub>2</sub>O three times. The organic layer was washed with Et<sub>2</sub>O three times. The organic layer was washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) gave alkene **40** (44 mg, 93%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5.72 (td, *J* = 7.2 Hz, 15.6 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 7.2 Hz, 15.2 Hz, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.49 (dd, *J* = 7.6 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) 1.58-1.28 (m, 18H), 1.09 (m, 19H).

## <u>Alcohol **43**</u>

To a suspension of NaH (7.6 mg, 0.189 mmol, 60% dispersion in mineral oil, washed

with hexane in advance) in THF (1.0 mL) were added alcohol **40** (18.3 mg, 37.9  $\mu$ mol) in THF (0.5 mL + 0.3 mL + 0.2 mL), BnBr (22  $\mu$ L, 0.189 mmol), and TBAI (14.0 mg, 37.9  $\mu$ mol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 5 h. To the mixture were added NaH (60% dispersion in mineral oil, 7.6 mg, 0.189 mmol) and BnBr (22  $\mu$ L, 0.189 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 15 h. The reaction was quenched with MeOH at 0 °C. The mixture was diluted with EtOAc, washed with H<sub>2</sub>O and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and short column chromatography (hexane/EtOAc = 40:1) gave benzyl ether **41** (31.5 mg), which was used for the next step without further purification.

To a solution of silyl ether **41** obtained above (31.5 mg) in THF (1.0 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 0.19 mL, 0.190 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. The mixture was diluted with EtOAc, washed with H<sub>2</sub>O and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1, 2:1) gave alcohol **43** (12.4 mg, 78% in two steps): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34–7.28 (m, 5H), 5.61 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.58–3.42 (m, 5H), 3.32 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.35–2.28 (m, 1H), 2.23–2.08 (m, 2H), 1.91–1.81 (m, 2H), 1.67–1.11 (m, 16H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

#### Symbiodinolide C79-C96 Fragment 42

To a mixture of alkene **43** (17.5 mg, 42.0  $\mu$ mol) and MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (4.0 mg, 42.0  $\mu$ mol) in *t*-BuOH (0.5 mL) and H<sub>2</sub>O (0.5 mL) was added AD-mix- $\beta$  (58.8 mg) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 17 h. To the mixture were added MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1.0 mg, 10.5  $\mu$ mol) and AD-mix- $\beta$  (15.0 mg) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was diluted with EtOAc and washed with H<sub>2</sub>O and brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc three times. The combined organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and short column chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) gave the corresponding triol (17.4 mg), which was used for the next step without further purification.

To a solution of the triol obtained above (17.4 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) were added imidazole (14.1 mg, 0.208 mmol), TIPSCl (32  $\mu$ L, 0.149 mmol), and DMAP (3.6 mg, 29.7  $\mu$ mol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with MeOH. The mixture was diluted with EtOAc, washed with H<sub>2</sub>O and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) gave silyl ether **42** (13.0 mg, 51% in two steps):  $R_f = 0.20$ (hexane/EtOAc = 4:1); [ $\alpha$ ]p<sup>25</sup>+18.1 (*c* 0.09, CHCl<sub>3</sub>); IR (neat) 3465, 2938 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.31–7.24 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (dt, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 3.92–3.87 (m, 2H), 3.75–3.68 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 1.94–1.81 (m, 3H), 1.68–1.05 (m, 41H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  140.0, 129.5, 128.9, 128.7, 97.2, 79.0, 74.0, 71.7, 70.5, 69.5, 67.3, 42.3, 40.1, 37.7, 36.9, 33.2, 32.8, 31.2, 23.8, 20.5, 20.2, 18.8, 18.8, 15.2, 13.4; HRMS (ESI–TOF), calcd for C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M + Na]<sup>+</sup>: 629.4213, found: 629.4220.

## 第九節 参考文献

- M. Kita, N. Ohishi, K. Konishi, M. Kondo, T. Koyama, M. Kitamura, K. Yamada, D. Uemura, *Tetrahedron* 2007, *63*, 6241.
- Symbiodinolide is a structural congener of zooxanthellatoxins. For the structural elucidation of zooxanthellatoxins, see: (a) H. Nakamura, T. Asari, A. Murai, T. Kondo, K. Yoshida, Y. Ohizumi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 313; (b) T. Asari, H. Nakamura, A. Murai, Y. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4059; (c) H. Nakamura, T. Asari, A. Murai, Y. Kan, T. Kondo, K. Yoshida, Y. Ohizumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 550; (d) H. Nakamura, T. Asari, K. Fujimaki, K. Maruyama, A. Murai, Y. Ohizumi, Y. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7255; (e) H. Nakamura, K. Fujimaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3153; (f) H. Nakamura, K. Sato, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7267; (g) H. Nakamura, M. Takahashi, A. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2571; (h) H. Nakamura, K. Maruyama, K. Fujimaki, A. Murai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1927.
- 3. H. Kotsuki, I. Kadota, M. Ochi, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 4609.
- 4. S. Chandrasekhar, K. Vijeender, G. Chandrashekar, R. Raji, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2473.
- 5. For a review of TPAP oxidation, see: S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 8738.
- 7. I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4092.
- 8. T. Yakura, A. Ueki, T. Kitamura, K. Tanaka, M. Nameki, M. Ikeda, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7461.
- 9. S. Hanessian, S. Marcotte, R. Machaalani, G. Huang, J. Pierron, O. Loiseleur, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5201.
- 10. M. Yamaguchi, I. Hirao, Tetrahedron Lett. 1983, 24, 391.
- For the reviews of spiroacetals, see: (a) F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* 1989, 89, 1617; (b) J. E. Aho, P. M. Pihko, T. K. Rissa, *Chem. Rev.* 2005, 105, 4406.
- 12. B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 17921.
- For a review of the Sharpless AD reaction, see: H. C. Kolb; M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483.
- 14. The diol **42** was transformed to the mono-MTPA esters at C93 with MTPACl, Et<sub>3</sub>N, and DMAP in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature. The absolute stereochemistry at C93 was confirmed to be *R* by the modified Mosher method. The stereochemistry of C94

was determined to be *R* based on the reaction mechanism of the Sharpless AD reaction.

- 15. H. Takamura, T. Fujiwara, Y. Kawakubo, I. Kadota, D. Uemura, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1979.
- H. Takamura, T. Fujiwara, Y. Kawakubo, I. Kadota, D. Uemura, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 1984.







РРМ \_ \_ ----25 \_\_\_\_ 50 \_\_\_ \_ \_ 75 100 125 150

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) spectrum of 42

第三章 含窒素複素環式化合物 cis/trans-4-置換プロリノール誘導体の

立体発散的かつ立体選択的合成

第一節 序論

プロリノール誘導体1は、天然アミノ酸プロリン(2)と類似の骨格を有する化 合物群であり、含窒素複素環の一種であるピロリジン骨格を有することが特徴 的である(Figure 1)。有機合成化学、天然物化学、医薬品開発など幅広い研究分 野で汎用されている有用性の高い化合物群である。



Figure 1. プロリノール誘導体 1 とプロリン(2)の化学構造

林、Jorgensen らが開発したプロリノール骨格を有する有機触媒3は、不斉合成の研究領域において最も有用な触媒の一つである(Scheme 1)<sup>1</sup>。本触媒により、カルボキシル基のα位に対して立体選択的に置換基を導入することが可能である。様々な置換基の導入が可能であることから、非常に汎用性の高い触媒であることがわかる。



Scheme 1. 林、Jorgensen らが開発したプロリノール有機触媒 3

プロリノール誘導体は、天然有機化合物や生物活性化合物の合成研究においても合成中間体や部分骨格として複数の報告がある<sup>2,3</sup>。さらには、抗ウィルス 薬<sup>4a</sup>、S1P アゴニスト<sup>4b,c</sup>、CCR3 受容体拮抗薬<sup>5a</sup>、ポリ ADP リボース合成酵素 阻害薬<sup>5b</sup>、S1P キナーゼ阻害薬<sup>5c</sup>をはじめとする幅広い疾患領域において医薬 品候補化合物の部分骨格としても活用されている。



Figure 2. プロリノール骨格を有する生物活性化合物の化学構造

今日までに、いくつかの発散的な *cis/trans*-4-置換プロリノールの合成法が開発されてきた<sup>6,7</sup>。Goodman らは、Wittig 反応と立体選択的な水素添加反応を利用した *cis/trans*-4-アルキルプロリノールの合成法を報告した(Scheme 2)<sup>8</sup>。ケトン4 に対して、Wittig 反応により様々な置換基を有するアルケン5へと誘導した。次に Raney-Ni 触媒を用いることで *cis* 体を、Crabtree 触媒を用いることで *trans* 体を取得した。



Scheme 2. Goodman のグループによる合成法

Hanessian らは、求核付加反応と立体選択的な水素添加による *cis/trans*-4-アリー ルプロリノールの合成を報告した(Scheme 3)<sup>4c,9</sup>。ケトン8に対するアリールリ チウム種の求核付加反応により三級アルコール9へと誘導した後に、Burgess 試薬を用いた脱水反応によりアルケン10へと誘導した。次に Pd/C による *cis* 選択的な水素添加によりピロリジン11 を取得した後、LiAlH4を用いてエステ ルを還元することで *cis* 体であるアルコール 12 を取得した。また、アルケン10 に対して LiAlH4を用いてエステル基を還元することでアルコール 13 へと誘導
した後に、Crabtree 触媒を用いた trans 選択的な水素添加により trans 体である アルコール 14 を取得した。



Scheme 3. Hanessian らのグループによる合成法

第二節 cis/trans-4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立体

### 選択的合成戦略

*cis/trans*-4-置換プロリノール誘導体の立体発散的かつ立体選択的合成戦略として鍵中間体として安価かつ自然界に豊富に存在するプロリンから誘導可能なビニルトリフラート 15 を設定した(Scheme 4)。ビニルトリフラート 15 に対する鈴木-宮浦クロスカップリング反応<sup>10</sup>により、アルキル、アリールなど多様性に富んだ置換基を導入することが可能である<sup>11</sup>。次いで、立体選択的水素添加反応によって *cis/trans*-4-置換プロリノール 17,18 を合成するという戦略である。水素添加反応において Pd/C を利用することでプロリノール 2 位との立体反発から *cis* 体が、[Ir(cod)(PCy<sub>3</sub>)py]PF<sub>6</sub> (Crabtree 触媒)<sup>12</sup> を用いることで 2 位の極性基に配位しながら水素添加が進行し *trans* 体を取得できると考えられる<sup>13</sup>。



Scheme 4. cis/trans-4-置換プロリノールの初期合成戦略

初期検討としてプロリン誘導体を用いた合成法の検討を試みた(Scheme 5)。 ケトン 19 に対して、NaHMDS と PhNTf2 を用いてビニルトリフラート 20 へと 誘導した(収率 59%)。鈴木-宮浦クロスカップリングによってフェニル基を導 入してアルケン 21 へと誘導し(収率 78%)、メチルエステルを還元することでア ルコール 22 を取得した。次いで、1atm 水素雰囲気化、[Ir(cod)(PCy3)py]]PF6<sup>12</sup> を用いた立体選択的水素添加を試みた。*trans*-4-フェニルプロリン 23 が単一の ジアステレオマーとして得られたものの(収率 87%)、光学純度が低下している ことが明らかとなった(83% ee)。強塩基を使用するビニルトリフラート化の工 程にて、ピロリジン 2 位の異性化が進行した可能性が高いと考えられる。



Scheme 5. trans-4-フェニルプロリノール 23 合成法の初期検討

以上の結果を踏まえ、鍵中間体としてビニルトリフラート 24 を設定した新たな立体選択的合成戦略を考案した(Scheme 6)<sup>13</sup>。すなわち、合成初期にプロリン2位のエステル基をヒドロキシ基へと誘導することで異性化の抑制を狙う合成戦略である。



Scheme 6. *cis/trans*-4-置換プロリノール 26,27 の立体発散的かつ立体選択的合成 戦略

### 第三節 立体選択的水素添加前駆体の合成

本合成戦略の鍵中間体であるビニルトリフラート 24 の合成に着手した (Scheme 7)。まずプロリン誘導体 27 のアミノ基を Boc 基で保護したのちに(収 率 quant.)、NaBH4 と LiCl を用いた還元によりジオール 29 へと誘導することで (収率 92%)、合成初期においてメチルエステル部位をアルコール部位と変換し た。次いで、一級アルコールを TBS 基で保護することで二級アルコール 30 へ と誘導した(収率 92%)。TEMPO 酸化ののちに NaHMDS と PhNTf<sub>2</sub>を用いてビニ ルトリフラート 24<sup>14</sup> へと誘導した。



Scheme 7. ビニルトリフラート 24 の合成

次にビニルトリフラート 24 に対する鈴木一宮浦クロスカップリング及び TBS 基脱保護工程の検討を行った(Table 1)。

まず、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下、ビニルトリフラート 24 とフェ ニルボロン酸とを反応させたところ、所望のカップリング生成物を得ることが できた。次に、TBAF を用いて TBS 基を除去することにより、アルコール 31a を得ることができた(収率 83% in 2 steps)。同様の反応条件において、4-メトキ シ及び 2-/3-/4-フルオロフェニルボロン酸、2-ナフチルボロン酸を用いることで 所望の目的物が得られた(31b-f:収率 77-94%)。一方で 2,6-ジメチルフェニルボ ロン酸を用いた場合、同条件にてクロスカップリング反応が進行しなかった。 反応点周辺の嵩高さが原因だと考えられる。さらなる検討の結果、Pd 触媒とし て PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いることで効率的にクロスカップリング反応が進行 することを見出した(31g:収率 68%)。

次にアルケニル置換生成物の合成を検討したところ、対応するボロン酸もし くはボロン酸エステルを用いることで、アルケニル基を効率的に導入すること ができた(**31h-j**: 83-99%)。さらには、同様の合成法にてアルキル基であるメチ ル基及び*n*-プロピル基を有する化合物も中程度の収率で得ることができた(31k:56%、311:57%)。



<sup>*a*</sup>Isolated yields in two steps. Reaction times in the first step are given in the Table. <sup>*b*</sup>PdCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was used in place of PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>*c*</sup>Boroxines were used in place of the corresponding boronic acids. <sup>*d*</sup>Boronic acid pinacol esters were used.

Table 1. 水素添加前駆体 31 の合成 <sup>a</sup>

第四節 不均一系触媒を用いた立体選択的 cis-4-置換プロリノール

### 誘導体の合成

cis-4-置換プロリノールの合成法を確立するため、ピロリジン2位の置換基との立体障害を利用した立体選択的水素添加反応を試みた(Table 2)。アルケン 31aに対して、1atm 水素雰囲気下、Pd/Cを用いることでcis体のみを高収率で 得られた(収率95%)。相対立体化学を含む生成物の構造は既報の<sup>1</sup>H NMR と比 較することで決定した<sup>15</sup>。フェニル基上のメトキシ基及びフルオロ基は水素添 加反応の面選択性に影響せず、それぞれ高収率かつ高立体選択的に反応が進行 した(32b-e:収率83-97%)。2環性のナフチル基においても立体選択的な水素添 加が進行し、所望の目的物が得られた(32f:収率89%)。次いで、同条件にて 2,6-ジメチルフェニル化合物の取得を試みたが、未反応のままで目的物が得ら れなかった。さらなる検討の結果、代替触媒として Pd(OH)<sub>2</sub>/Cを用いることで 効率的に水素添加反応が進行することを見出した(32g:収率95%)。プロリノー ル4位に対応する置換基がアルキル基及びオレフィンの水素添加前駆体におい ても水素還元反応が進行し、対応する4-置換プロリノールが得られた。この場 合、一部の化合物で cis/trans 体が混合することを確認した(32h-1:72-94%)<sup>16</sup>。



<sup>*a*</sup>Isolated yield. <sup>*b*</sup>Pd(OH)<sub>2</sub>/C was used in place of Pd/C. <sup>*c*</sup>Diastereomeric ratio of *cis*- and *trans*-products.

第五節 Crabtree 触媒を用いた立体選択的 trans-4-置換プロリノール

### 誘導体の合成

*trans*-4-置換プロリノールの合成法を確立するため、Crabtree 触媒<sup>12</sup>による立 体選択的水素添加反応を試みた(Table 3)。アルケン 31a に対して 1atm 水素雰囲 気下、Crabtree 触媒を作用させたところ *trans*-4-フェニルプロリノール 33a<sup>15</sup>が 高収率で得られた(収率 85%)。さらに、本合成法に従い取得した *trans*-4-フェニ ルプロリノール 33a の光学純度が損なわれていないことを確認した(光学純度 >99%)。すなわち本合成法はラセミ化を抑制した立体選択的合成法であるとい える。様々な置換基及び縮環様式の 4-アリールプロリン誘導体に対し、本反応 条件を適応したところ、いずれの場合も *trans* 体のみが選択的に得られた(33b, 33c, 33e, 33f: 79-93%)。一方で、*m*-フルオロフェニル基及び 2,6-ジメチルフェ ニル基の場合、水素添加反応が進行しなかった(33d, 33g)<sup>17</sup>。R<sup>1</sup>がアルキル基及 びアルケニル基の場合、置換基によっては立体選択性が低下するものの、水素 添加反応が円滑に進行した(33h-33l: 63-89%)<sup>17</sup>。



<sup>*a*</sup>Isolated yield. <sup>*b*</sup>Not determined. Starting materials were recovered. <sup>*c*</sup>Diastereomeric ratio of *trans*- and *cis*-products.

Pd/C 及び Crabtree 触媒を用いた場合の異なる立体選択性は、以下の反応機構 により説明できる(Figure 3)。

Pd/Cを用いた場合、プロリノール2位の置換基との立体的要因が立体選択性 を支配していると考えられる。すなわち、置換基との立体反発を避けるように 逆の面からの水素添加が優先して進行するため、*cis*体が選択的に生成した。

Crabtree 触媒を用いた場合、プロリノール2位のヒドロキシ基に対する配位 が立体選択性を支配していると考えられる。すなわち、Crabtree 触媒がプロリ ノール2位のヒドロキシ基に配位しながら反応が進行するため、*trans* 体が選択 的に生成した。



Figure 3. 立体選択性に関する推定反応機構

### 第六節 trans-4-メチルプロリン誘導体の合成

前節までに得られた 4-置換プロリノール誘導体について、対応するプロリン 誘導体への変換を試みた(Scheme 8)。*trans*-4-メチルプロリノール 33k の酸化反 応を検討し、TEMPO/PhI(OAc)<sup>2<sup>19</sup></sup>を用いることで *trans*-4-メチルプロリン 34<sup>8</sup> へ と高収率で変換することができた(収率 quant)。この結果から、本合成法は 4-置 換プロリン誘導体の合成にも活用できることがわかる。



Scheme 8. trans-4-メチルプロリン 34 の合成

### 第七節 まとめ

*cis/trans*-4-置換プロリノールの立体発散的かつ立体選択的な合成法を確立した。鍵中間体であるビニルトリフラート 24 に対して、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いてプロリノール 4 位に対応する置換基を導入したのちに、一級アルコールの保護基を除去することで、水素添加反応前駆体 31 へと誘導した。アリール基、アルケニル基、アルキル基など、ボロン酸の選択により幅広い置換基の導入が可能であった。

次に立体選択的水素添加反応により、*cis/trans*-4-置換プロリノールを取得した。すなわち、Pd/Cをはじめとする不均一系触媒を用いることで*cis*体 32 を、Crabtree 触媒を用いることで*trans*体 33 を選択的に合成する手法を確立した。

さらには本合成法にて取得した*N*-Boc-*trans*-4-メチルプロリノール 33k を酸化することで対応するプロリン 34 へと高収率で誘導することにも成功した。

### 第八節 実験項

#### General Methods.

IR spectra were recorded on PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spectrometer. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker 400 UltraShield Plus. Chemical shifts in the NMR spectra are reported in ppm with reference to the internal residual solvent (<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub> 7.26 ppm; <sup>13</sup>C NMR, CDCl<sub>3</sub> 77.0 ppm). The following abbreviations are used to designate the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broad. Coupling constants (*J*) are in hertz. High resolution mass spectra were recorded on LTQ Orbitrap Velos Pro mass spectrometer equipped with an ESI Lockspray source.

#### Synthesis of Alcohol 28

A mixture of amine **27** (50 g, 275 mmol), (Boc)<sub>2</sub>O (63.1 g, 289 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (57.8 g, 688 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (275 mL/275 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was concentrated and diluted with EtOAc. The organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. Concentration gave alcohol **28** (68.7 g, quant.).

### Synthesis of Diol 29

To a solution of NaBH<sub>4</sub> (20.8 g, 550 mmol) and LiCl (23.3 g, 550 mmol) in THF (500 mL) was added a solution of alcohol **28** (68.7 g, 275 mmol) in THF (300 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was diluted with aqueous (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and extracted with CHCl<sub>3</sub> four times. The organic layer was combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. Diol **29** was obtained as a colorless powder (55.1 g, 92%).

#### Synthesis of Alcohol 30

A mixture of diol **29** (55.1 g, 254 mmol), TBSCl (40.2 g, 267 mmol) and Et<sub>3</sub>N (88.5 mL, 635 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (550 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 9:1, 3:2) gave alcohol **30** (77.3 g, 92%)

#### Synthesis of Triflate 24

A mixture of alcohol **30** (5 g, 15.1 mmol), TEMPO (236 mg, 1.51 mmol), trichloroisocyanuric acid (3.5 g, 15.1 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (30 mL) was stirred at 0 °C for 15 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub>. The organic layer was washed with 1N HCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated. The residue was used for the next step without further purification.

A solution of the residue in THF (15 mL) was dropped into 0.3 M THF solution of NaHMDS (53 mL, 15.9 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred for 20 min. A solution of PhNTf<sub>2</sub> (8.08 g, 22.6 mmol) in THF (15 mL) was dropped into the mixture at -78 °C; then the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 1:0, 9:1) gave triflate **24** (5.3 g, 76% in two steps).

#### Synthesis of Common Intermediates 31a-311 for cis- and trans-4-Substituted Prolinols

A mixture of vinyl triflate **24** (0.3 M), boronic acid (1.3 equiv), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mol%), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 equiv) in dioxane/H<sub>2</sub>O (3:1) was stirred at 100 °C. After vinyl triflate **24** was consumed, the mixture was diluted with EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and brine. The organic layer was dried over

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then concentrated. To a solution of the resulting crude material in THF (0.3 M) was added tetrabutylammonium fluoride (2.0 equiv) at room temperature. After the mixture was stirred at the same temperature for 6 h, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then concentrated. The resulting crude material was purified by silica gel column chromatography to give **31**.

**31a**: IR 3394, 2974, 2930, 2863, 1672, 1636, 1496 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (s, 9H), 3.64–3.70 (m, 1H), 3.83–3.88 (m, 1H), 4.44–4.50 (m, 1H), 4.53–4.57 (m, 1H), 4.66–4.68 (m, 1H), 4.89–4.92 (m, 1H), 5.98–6.07 (m, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 54.3, 67.5, 68.6, 80.9, 120.1, 125.5, 128.7, 132.7, 138.4, 156.6; HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 276.1600, found 276.1598.

**31b**: IR 3335, 2979, 2925, 2866, 1665, 1639, 1607, 1515 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (s, 9H), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82–3.86 (m, 1H), 4.41–4.46 (m, 1H), 4.49–4.53 (m, 1H), 4.65–4.70 (m, 1H), 4.87–4.91 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 54.4, 55.3, 67.6, 68.6, 80.8, 114.0, 117.9, 126.8, 137.8, 159.8, 169.1, 198.8; HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 306.1705, found 306.1702.

**31c**: IR 3392, 2975, 2931, 2865, 1671, 1637, 1602, 1511 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.53 (s, 9H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.84–3.86 (m, 1H), 4.42–4.55 (m, 2H), 4.63–4.65 (m, 1H), 4.89–4.91 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.34–7.37 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 54.3, 67.4, 68.6, 81.0, 115.7 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 22.3 Hz), 119.9, 127.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz), 137.3, 161.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>294.1505, found 294.1504.

**31d**: IR 3360, 2977, 2931, 2865, 1670, 1636, 1613, 1583 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.53 (s, 9H), 3.67 (dd, *J* = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 3.84–3.87 (m, 1H), 4.42–4.47 (m, 1H), 4.51–4.55 (m, 1H), 4.88–4.92 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.98–7.08 (m, 2H), 7.14–7.16 (m, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 54.2, 67.3, 68.6, 81.0, 112.4 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 22.2 Hz), 112.6, 115.3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 20.7 Hz), 121.3, 121.7, 130.2 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 8.5 Hz), 156.8, 163.0 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 244.3 Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 294.1505, found 294.1503.

**31e**: IR 3413, 2975, 2930, 2869, 1672, 1631, 1497 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1.53 (s, 9H), 3.67 (dd, J = 11.3, 7.2 Hz, 1H), 3.85–3.90 (m, 1H), 4.48–4.77 (m, 3H), 4.91– 4.94 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.07–7.16 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 55.0, 67.3, 68.7, 80.9, 116.1, 116.3 (d, *J<sub>C,F</sub>* = 22.2 Hz), 124.2, 125.0 (d, *J<sub>C,F</sub>* = 11.5 Hz), 128.1, 129.6, 129.7, 156.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 294.1505, found 294.1505.

**31f**: IR 3363, 3051, 2977, 2903, 2871, 2845, 1658, 1633, 1599 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56 (s, 9H), 3.71 (dd, *J* = 12.3, 7.7 Hz, 1H), 3.87–3.92 (m, 1H), 4.58–4.82 (m, 3H), 4.94–4.98 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.80–7.82 (m, 3H), 7.95–7.98 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 54.3, 60.4, 68.8, 81.0, 120.8, 123.3, 124.6, 126.5, 126.6, 127.7, 128.2, 128.3, 128.6, 133.1, 137.1, 138.4; HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 326.1756, found 326.1754.

**31g**: IR 3396, 2974, 2922, 2861, 1697, 1677, 1652, 1456 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 11.3, 7.2 Hz, 1H), 3.86–3.89 (m, 1H), 4.15–4.36 (m, 2H), 4.71–4.76 (m, 1H), 4.92–4.94 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.0,

28.4, 56.2, 67.6, 68.3, 80.8, 118.0, 123.9, 127.4, 127.7, 135.9, 139.4, 156.6; HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 304.1913, found 304.1909.

**31h**: IR 3393, 2976, 2933, 1672 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.51 (s, 9H), 3.59 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.77–3.79 (m, 1H), 4.17–4.26 (m, 1H), 4.26–4.30 (m, 1H), 4.62–4.66 (m, 1H), 4.77–4.81 (m, 1H), 5.12 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 18.0, 10.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 52.8, 67.3, 68.1, 80.8, 116.9, 124.6, 130.3, 138.4, 156.6; HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 226.1443, found 226.1438.

**31i**: IR 3416, 2974, 2929, 2866, 1672 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 2.30 (brs, 2H), 3.58 (dd, *J* = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 3.76–3.80 (m, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.19–4.31 (m, 4H), 4.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (brs, 1H), 5.50–5.57 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.5, 28.5, 53.3, 64.0, 65.3, 67.4, 68.3, 80.8, 119.5, 124.7, 128.5, 138.9, 156.6; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 282.1705, found 282.1703.

**31j**: IR 3410, 2977, 2931, 2874, 1677, 1657 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 3.55–3.60 (m, 1H), 3.74–3.80 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.20–4.41 (m, 2H), 4.62 (dd, *J* = 8.7, 1.5, 1H), 4.78 (brs, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.66 (dt, *J* = 16.2, 5.8 Hz, 1H), 6.33–6.37 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 58.2, 67.3, 68.1, 72.5, 75.0, 80.8, 124.3, 125.4, 129.2, 137.5, 156.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO4 [M + H]<sup>+</sup> 270.1705, found 270.1704.

**31k**: IR 3370, 2978, 2934, 1763, 1698 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.71–3.75 (m, 1H), 3.94–4.07 (m, 2H), 4.69– 4.71 (m, 2H), 5.22 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 28.5, 57.3, 67.6, 68.1,

80.5, 120.4, 136.5; HRMS (ESI) calcd for  $C_{11}H_{20}NO_3$  [M + H]<sup>+</sup> 214.1443, found 214.1438.

**311**: IR 3393, 2963, 2932, 2873, 1732, 1700, 1682 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.44–1.52 (m, 11H), 2.03–2.07 (m, 2H), 3.53 (ddd, *J* = 11.3, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 11.3, 9.4, 1.5 Hz, 1H), 3.95–4.22 (m, 2H), 4.68–4.75 (m, 1H), 5.21–5.28 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.8, 20.6, 28.5, 30.8, 56.0, 67.8, 68.0, 80.5, 119.3, 141.0; HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 242.1756, found 242.1753.

#### Synthesis of cis-4-Substituted Prolinols 32a-32l

A mixture of alkene **31** (0.2 M) and Pd/C (0.2 w/w) in MeOH was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. After alkene **31** was consumed, the mixture was filtered through a Celite pad and then concentrated. The resulting crude material was purified by silica gel column chromatography to give **32**.

**32b**: IR 3500, 2984, 2937, 2881, 1682, 1611, 1515 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H), 1.57–1.65 (m, 1H), 2.34–2.40 (m, 1H), 3.16–3.24 (m, 2H), 3.64–3.77 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.94–3.98 (m, 1H), 4.06–4.11 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 36.6, 41.8, 54.2, 55.3, 61.4, 67.7, 80.6, 114.0, 127.9, 128.0, 132.0, 158.6; HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 308.1862, found 308.1860.

**32c**: IR 3397, 2975, 2930, 2879, 1662, 1602, 1512 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H), 1.61–1.66 (m, 1H), 2.36–2.41 (m, 1H), 3.17–3.28 (m, 2H), 3.64–3.80 (m, 2H), 3.94–3.98 (m, 1H), 4.05–4.11 (m, 1H), 5.19 (brs, 1H), 6.99–7.03 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 36.6, 41.9, 54.0, 61.4, 67.5, 80.7, 115.5 (d,  $J_{C,F} = 21.6$  Hz), 128.5 (d,  $J_{C,F} = 7.7$  Hz), 135.7, 156.8, 161.8 (d,  $J_{C,F} = 245.1$  Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 296.1662, found 296.1659.

**32d**: IR 3402, 2975, 2930, 2880, 1663, 1615, 1590, 1491 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.60–1.65 (m, 1H), 2.38–2.43 (m, 1H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.64–3.78 (m, 2H), 3.98–4.11 (m, 2H), 6.92–7.02 (m, 3H), 7.28–7.31 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 36.3, 53.7, 61.4, 67.5, 80.8, 113.9 (d, *J*<sub>*C*,*F*</sub> = 16.2 Hz), 114.2 (d, *J*<sub>*C*,*F*</sub> = 17.6 Hz), 122.8, 130.1 (d, *J*<sub>*C*,*F*</sub> = 8.5 Hz), 163.0 (d, *J*<sub>*C*,*F*</sub> = 246.6 Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 296.1662, found 296.1661.

**32e**: IR 3402, 2975, 2930, 2881, 1665, 1584, 1492 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1.49 (s, 9H), 1.68–1.77 (m, 1H), 2.36–2.43 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45–3.54 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.73–3.81 (m, 1H), 3.96–4.12 (m, 2H), 5.22–5.24 (m, 1H), 7.01–7.06 (m, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.21–7.25 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 34.9, 36.2, 52.5, 61.1, 67.5, 80.7, 115.6 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 22.3 Hz), 124.3, 127.9 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 4.6 Hz), 128.5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz), 161.2 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 245.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 296.1662, found 296.1659.

**32f**: IR 3508, 2978, 2936, 2893, 1681, 1601 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 1.74–1.83 (m, 1H), 2.46–2.52 (m, 1H), 3.33–3.47 (m, 2H), 3.69–3.86 (m, 2H), 4.04–4.25 (m, 2H), 5.23–5.31 (m, 1H), 7.35–7.37 (m, 1H), 7.44–7.50 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.82–7.89 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 36.4, 42.7, 53.9, 61.5, 67.6, 80.7, 125.3, 125.6, 125.8, 126.3, 127.5, 127.6, 128.3, 132.5, 133.4, 137.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 328.1913, found 328.1911.

**32g**: IR 3383, 2973, 2928, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (s, 9H), 2.02– 2.07 (m, 1H), 2.21–2.26 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.60–3.79 (m, 4H), 4.02– 4.11 (m, 1H), 5.36–5.38 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.5, 28.4, 33.3, 38.0, 51.0, 61.6, 67.5, 80.6, 126.7, 129.7, 135.3, 136.8; HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 306.2069, found 306.2055.

**32i**: IR 3433, 2968, 2931, 2858, 1671 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31–1.42 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.52–1.98 (m, 5H), 2.85–2.90 (m, 0.68H), 2.98–3.02 (m, 0.32H), 3.32–3.39 (m, 2H), 3.50–3.73 (m, 3H), 3.91–3.98 (m, 2H), 4.09 (brs, 1H), 5.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 31.3, 31.7, 31.8, 33.3, 38.9, 39.0, 43.1, 51.0, 59.7, 67.7, 67.9, 77.2, 80.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 286.2018, found 286.2017.

**32j**: IR 3419, 2974, 2929, 2863, 1690, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.37– 1.43 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.53–1.70 (m, 4H), 1.98–2.22 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 10.8 Hz, 0.59H), 2.98 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.41H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48–3.73 (m, 3H), 3.90–3.98 (m, 0.59H), 4.05 (brs, 0.41H), 4.35 (brs, 0.41H), 5.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.59H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.2, 28.5, 29.5, 29.9, 34.5, 35.6, 37.1, 37.3, 53.0, 53.3, 58.6, 59.6, 61.3, 67.9, 68.1, 72.6, 77.2, 80.3, 80.4, 157.2; HRMS (ESI) calcd for C<sub>14H28</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 274.2018, found 274.2017.

**321**: IR 3420, 2957, 2927, 2871, 1692, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89– 0.93 (m, 3H), 1.31–1.32 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.60–1.69 (m, 2H), 2.12–2.16 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.43H), 2.96 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.57H), 3.47–3.71 (m, 3H), 3.90–3.96 (m, 0.43H), 4.04 (brs, 0.57H), 4.38 (brs, 0.57H), 5.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.43H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.3, 28.5, 34.6, 35.5, 35.6, 37.0, 37.2, 53.0, 53.3, 59.7, 61.4, 68.0, 68.3, 80.3; HRMS (ESI) calcd for C<sub>13H26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 244.1913, found 244.1911.

#### Synthesis of trans-4-Substituted Prolinols 33a–33l

A mixture of alkene **31** (0.05 M) and  $[Ir(cod)(PCy_3)(py)]PF_6 (1-2 mol%)$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere. After alkene **31** was consumed, the mixture was purified by silica gel column chromatography to give **33**.

**33b**: IR 3493, 2980, 2938, 2876, 1682, 1610, 1514 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1.48 (s, 9H), 1.92–2.02 (m, 1H), 2.09–2.14 (m, 1H), 3.32–3.42 (m, 2H), 3.66–3.76 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15–4.27 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 35.9, 41.6, 54.1, 55.3, 59.8, 67.9, 80.5, 114.0, 127.9, 154.6, 158.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 308.1862, found 308.1858. **33c**: IR 3418, 2981, 2941, 2879, 1676, 1600, 1512 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1.48 (s, 9H), 2.02–2.04 (m, 1H), 2.08–2.15 (m, 1H), 3.33–3.44 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 3H), 4.16–4.26 (m, 2H), 6.98–7.03 (m, 2H), 7.16–7.19 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.5, 35.9, 41.6, 53.9, 59.7, 67.8, 80.6, 115.5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 21.6 Hz), 128.4 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz), 136.8, 156.9, 161.7 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 245.1 Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 296.1662, found 296.1659.

**33e**: IR 3412, 2975, 2932, 2878, 1666, 1584, 1492 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 1.48 (s, 9H), 2.00–2.04 (m, 1H), 2.19–2.27 (m, 1H), 3.44–3.50 (m, 1H), 3.68–3.81 (m, 4H), 4.18–4.27 (m, 2H), 7.02–7.06 (m, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.18–7.24 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.4, 34.3, 35.7, 52.5, 59.5, 67.7, 80.6, 115.6 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 23.1 Hz), 124.3, 127.5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 3.9 Hz), 128.4 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 7.7 Hz), 156.9, 161.0 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 245.8 Hz); HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>296.1662, found 296.1657.

**33f**: IR 3497, 2976, 2940, 2881, 1682, 1600 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H), 2.04–2.10 (m, 1H), 2.25–2.33 (m, 1H), 3.51–3.62 (m, 2H), 3.72–3.79 (m, 2H), 3.84–3.88 (m, 1H), 4.25–4.29 (m, 2H), 7.34–7.36 (m, 1H), 7.43–7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H),

7.77–7.82 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 35.8, 42.5, 53.8, 56.9, 59.9, 67.9, 80.6, 125.3, 125.4, 125.7, 126.3, 127.6, 128.4, 132.5, 133.4, 138.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 328.1913, found 328.1910.

**33i**: IR 3420, 2928, 2847, 1686, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31–1.42 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.52–1.98 (m, 5H), 2.85–2.90 (m, 0.22H), 2.98–3.02 (m, 0.78H), 3.32–3.99 (m, 2H), 3.50–3.73 (m, 3H), 3.95–3.98 (m, 2H), 4.09 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.5, 31.3, 31.7, 31.8, 33.3, 38.9, 39.0, 43.1, 51.0, 59.7, 67.7, 67.9, 77.2, 80.3, 80.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 286.2018, found 286.2018.

**33j**: IR 3420, 2974, 2928, 2862, 1691, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37– 1.43 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.54–1.70 (m, 4H), 1.98–2.22 (m, 1H), 2.81 (t, *J* = 10.5 Hz, 0.26H), 2.98 (t, *J* = 9.5 Hz, 0.74H), 3.33 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.48–3.73 (m, 3H), 3.90–3.98 (m, 0.26H), 4.05 (brs, 0.74H), 4.35 (brs, 0.74H), 5.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.26H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.2, 28.5, 29.5, 29.9, 34.6, 35.6, 37.1, 37.3, 53.0, 53.3, 58.6, 59.6, 61.4, 67.9, 68.1, 72.6, 77.3, 80.3, 80.4, 157.2; HRMS (ESI) calcd for C<sub>14H28NO4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 274.2018, found 274.2017.

**33I**: IR 3421, 2957, 2928, 2871, 1693, 1666 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89– 0.93 (m, 3H), 1.31–1.32 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.63–1.69 (m, 2H), 2.16 (brs, 1H), 2.96 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (brs, 1H), 4.38 (brs, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 21.3, 28.5, 34.6, 35.5, 37.0, 53.0, 59.7, 68.3, 80.2, 167.4; HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 244.1913, found 244.1912.

### Synthesis of trans-4-Methyl Proline 34

A mixture of trans-4-methyl prolinol **33k** (619 mg, 2.88 mmol), TEMPO (45 mg, 0.29 mmol), PhI(OAc)<sub>2</sub> (2038 mg, 6.33 mmol) in CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (7 mL/7mL) was stirred at rt.

After trans-4-methyl prolinol **33k** was consumed, the mixture was diluted with EtOAc and 10% aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The water layer was extracted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and added 1N aqueous HCl (pH=3). An organic layer was extracted with EtOAc, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then concentrated. trans-4-methyl proline **34** was obtained as a colorless oil (710 mg, quant.).

### 第九節 参考文献

- (a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 794; (b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, and M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4212; (c) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18296.
- (a) A. M. P. Koskinen and J. M. Paul, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6853; (b) S. Hanessian and S. Ninkovic, J. Org. Chem. 1996, 61, 5418.
- (a) N. B. Westwood and R. T. Walker, *Tetrahedron* 1998, 54, 13391; (b) J. Cossy,
  O. Mirguet, D. G. Pardo, and J.-R. Desmurs, *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3543.
- (a) M. Sunagawa, M. Itoh, K. Kubota, A. Sasaki, Y. Ueda, P. Angehrn, A. Bourson, E. Goetschi, P. Hebeisen, and R. L. Then, *J. Antibiot.* 2002, 55, 722; (b) R. Fransson, A. N. McCracken, B. Chen, R. J. McMonigle, A. L. Edinger, and S. Hanessian, *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, *4*, 969; (c) B. Chen, S. G. Roy, R. J. McMonigle, A. Keebaugh, A. N. McCracken, E. Selwan, R. Fransson, D. Fallegger, A. Huwiler, M. T. Kleinman, A. L. Edinger, and S. Hanessian, *ACS Chem. Bio.* 2016, *11*, 409.
- (a) D. J. Kertesz and M. G. Roepel, WO2002050064 A1, 20020627; (b) M. Fujio, H. Satoh, S. Inoue, T. Matsumoto, and Y. Egi, US20040248931 A1, 20041209; (c) N. Hayakawa, K. Iwasaki, R. Yokoyama, I. Shiraishi, N. Fukuchi, and K. Kubo, WO2014157382 A1, 20141002.
- 6. H. Takamura, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 955 and references therein.
- Boger has pointed out that divergent synthesis requires an identical intermediate to be converted, separately, to at least two members of the class of compounds. See: D. L. Boger and C. E. Brotherton, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4050.
- 8. J. R. Del Valle and M. Goodman, J. Org. Chem. 2003, 68, 3923.
- See also: J. Krapcho, C. Turk, D. W. Cushman, J. R. Powell, J. M. DeForrest, E. R. Spitzmiller, D. S. Karanewsky, M. Duggan, G. Rovnvak, J. Schwartz, S. Natarajan, J. D. Godfrey, D. E. Ryono, R. Neubeck, K. S. Atwal, and E. W. Petrillo, Jr., *J. Med. Chem.* 1988, *31*, 1148.
- For reviews, see: (a) N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457; (b) S.
  R. Chemler, D. Trauner, and S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4544; (c) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6722.

- For selected examples of the related Suzuki–Miyaura cross-coupling providing the arylated products, see: (a) D. Rondeau, P. Gill, M. Chan, K. Curry, and W. D. Lubell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, *10*, 771; (b) T. Kondo, I. Sugimoto, T. Nekado, K. Ochi, T. Ohtani, Y. Tajima, S. Yamamoto, K. Kawabata, H. Nakai, and M. Toda, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, *15*, 2715; (c) D. Antonow, M. Kaliszczak, G.-D. Kang, M. Coffils, A. C. Tiberghien, N. Cooper, T. Barata, S. Heidelberger, C. H. James, M. Zloh, T. C. Jenkins, A. P. Reszka, S. Neidle, S. M. Guichard, D. I. Jodrell, J. A. Hartley, P. W. Howard, and D. E. Thurston, *J. Med. Chem.* 2010, *53*, 2927; (d) H. L. Perez, C. Chaudhry, S. L. Emanuel, C. Fanslau, J. Fargnoli, J. Gan, K. S. Kim, M. Lei, J. G. Naglich, S. C. Traeger, R. Vuppungalla, D. D. Wei, G. D. Vite, R. L. Talbott, and R. M. Borzilleri, *J. Med. Chem.* 2015, *58*, 1556.
- (a) R. H. Crabtree, H. Felkin, and G. E. Morris, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 716; (b) R. Crabtree, Acc. Chem. Res. 1979, 12, 331; (c) R. H. Crabtree and M. W. Davis, J. Org. Chem. 1986, 51, 2655.
- Khosla's research group synthesized *cis-* and *trans-4-*phenyl prolines by using Suzuki–Miyaura cross-coupling and subsequent diastereoselective hydrogenation in the research of inhibitor of human transglutaminase 2. See: C. Klöck, Z. Herrera, M. Albertelli, and C. Khosla, *J. Med. Chem.* 2014, *57*, 9042.
- Y. Yamamoto, A. Sato, K. Morokuma, H. Shitama, T. Adachi, M. Miyashiro, JP2017105765A.
- The <sup>1</sup>H NMR data of the products were identical to those reported previously. See:
  K. Hashimoto, Y. Shima, and H. Shirahama, *Heterocycles* 1996, 42, 489.
- 16. B. A. Ellsworth, W. R. Ewing, and E. Jurica, US20110082165 A1, 20110407.
- The plausible reason for recovery of 33g is the steric hindrance around the alkene portion. The exact reason for recovery of 33d is unclear.
- The compound 34k is reported in reference 8. For the compound 34h, see: S. D. Seiwert, L. M. Blatt, S. W. Andrews, P. Martin, A. Schumacher, B. R. Barnett, T. C. Eary, R. Kaus, T. Kercher, W. Liu, M. Lyon, P. Nichols, B. Wang, T. Sammakia, A. Kennedy, and Y. Jiang, WO2007015824 A2, 20070208.
- (a) J. B. Epp and T. S. Widlanski, J. Org. Chem. 1999, 64, 293; (b) P. Srihari, B. Kumaraswamy, D. C. Bhunia, and J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 2903.

# 第十節 スペクトル

### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31a**



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31a** 





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31b**

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31b** 







<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31c** 





<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31d** 





# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31e**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31e**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31f**

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31f** 





# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31g**



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31g**

## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31h**



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31h** 





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31i**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31i**



# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31j**



# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31j**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31k**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **31k**





# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **311**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **311**





# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32b**



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32b**


## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32c**

## <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32c**



#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32d**



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32d** 





# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32e**



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32e**



## <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32f**



# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32f**



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32g**

## <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32g**





# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32i**



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32j**



# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32j**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **32l**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33b**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33b**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33c**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33c**





## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33e**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33e**





# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33f**



# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33f**

#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33i**



# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33i**



# <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33j**



# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33j**





#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33**l

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **33**l



第四章 抗腫瘍活性を有する含窒素複素環式化合物 trans-4-(4-オク

チルフェニル)プロリノールの簡便合成

#### 第一節 序論

Fingolimod は冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* から抽出された ISP-I を起 点として構造変換を施すことで見いだされた化合物である(Figure 1)。 Fingolimod は生体内でリン酸化されることで S1P 受容体に作用して内在化を誘 導し、機能的アンタゴニストとして働く。この結果、血中とリンパ組織を循環 しているリンパ球がリンパ組織に閉じ込められ、末梢血のリンパ球の減少を誘 導することで自己反応性 T 細胞による免疫機能を抑制することができる<sup>1</sup>。

強力な免疫抑制作用を有する Fingolimod は、多発性硬化症の治療薬として米国で 2010 年に、日本では 2011 年に販売が開始した。発売開始わずか 2 年でブロックバスターへと成長し、2017 年度の売り上げは 500 億円を超えるほどであることからも、Fingolimod が多発性硬化症に苦しむ人々に貢献していることがわかる。



Fingolimod Figure 1. ISP-I および Fingolimod の化学構造

強力な薬理活性とユニークな作用メカニズムを持つ Fingolimod は多くの研究 者の興味を惹きつけ、その誘導体に関連する研究も盛んにおこなわれている。 Hanessian らのグループは Fingolimod 誘導体に関する研究の一環として、*trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール(1)が PC3 (IC<sub>50</sub> = 9.8  $\mu$ M)および DU145 (IC<sub>50</sub> = 10.6  $\mu$ M)細胞種において抗腫瘍活性を示すことを報告した<sup>2,3</sup>。彼らが報 告した合成法を以下に示す(Scheme 1)。*trans*-4-ヒドロキシ-L-プロリン(2)の2 級 アミンを Boc 基で保護し(収率 91%)、2 級アルコールを TEMPO 酸化(収率 91%) することでケトン3へと導いた。t-BuOH/EDC/DMAPの条件下にてt-ブチルエ ステル4へと誘導した後(収率 57%)、4-オクチルフェニルブロミド(5)から生じ たアリールリチウム種による求核付加反応により三級アルコール6を取得した (収率 32%)。Burgess 試薬を用いた脱水反応によりアルケン7へと導き(収率 67%)、LiAlH4還元(収率 72%)と Crabtree 触媒<sup>4</sup>を用いた立体選択的水素添加反 応により一級アルコール8を取得した(収率 60%)。HCIにより Boc 基を除去す ることで所望の trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール(1)へと誘導した<sup>5,6</sup>。 すなわち、trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン2を出発原料とし、8 工程、総収率 3.5%にて trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール(1)の合成を達成した。



**Scheme 1.** Hanessian らによる *trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール(1)の合成

第二節 抗腫瘍活性物質 trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール

の合成戦略

市販の trans-4-フェニルプロリン骨格を有する化合物に対してパラ位へのハ ロゲン化が実現できれば、このハロゲン基を足掛かりに置換基変換を施すこと で trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール (1)の効率的な合成法になりうる と考えた(Scheme 2)。すなわち、trans-4-フェニルプロリン誘導体 9 の芳香環に 対してパラ位選択的にハロゲン置換基を導入することでアリールハライド 10 へと誘導したのちに、鈴木-宮浦クロスカップリング<sup>7</sup>により対応する置換基を 導入したのちに順次化学修飾を施す合成戦略である。既報の合成法よりも短工 程かつ効率的な合成法になりうると期待できる。



Scheme 2. trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの合成戦略

#### 第三節 芳香族求電子置換反応によるパラ位選択的ハロゲン化

はじめに、ハロゲン化前駆体 13 の合成を検討した(Scheme 3)。市販の trans-4-フェニル-L-プロリン(11)に対して、カルボキシル基をエチルエステル基へと 変換し二級アミン 12 へと誘導したのち、アミノ基をトリフルオロアセチル基 で保護することで、trans-4-フェニルプロリン誘導体 13 へと導いた(収率 74%、 2 steps)。



Scheme 3. trans-4-フェニルプロリン誘導体 13 の合成

次に *trans*-4-フェニルプロリン誘導体 **13** に対する位置選択的ハロゲン化の検討を行った(**Table 1**)。

まず位置選択的ブロモ化の検討を実施した。NBS/(BzO)2によるブロモ化<sup>8</sup>を 試みたが、所望の反応は進行しなかった(entry 1)。Br2/FeBr3を用いた反応条件<sup>9</sup> においては、痕跡量のブロモ体 14 の生成を確認するにとどまった(entry 2)。ブ ロモ源を Br2 から NBS へと変更したところ<sup>10</sup>、パラ位選択的にブロモ化が進行 し、所望の目的物 14 が得られた(entry 3、収率 24%、14a:14b = 70:30)。そこ で、NBS/FeBr3 の添加量を増加したところ、高収率かつパラ位選択的に目的物 14 が得られた(entry 4、収率 80%、14a:14b = 70:30)。

続いて、位置選択的ヨウ素化の検討を実施した。I<sub>2</sub>/AgNO<sub>3</sub>の反応条件下によるヨウ素化<sup>11</sup>を試みたところ、パラ位選択的に所望の目的物 15 が得られた (entry 5、収率 54%、15a:15b = 80:20)。更なる検討の結果、酸化剤を PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>へと変更することで<sup>12</sup>、収率が向上することを見出した(entry 6, 収率 66%, 15a:15b = 81:19)。I<sub>2</sub>/ PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の添加量を増加したところ、高収 率にて所望のヨウ素体を取得した (entry 7, 収率 80%, 15a:15b = 87:13)。ブロモ 化と比較して、ヨウ素化はパラ位選択性が向上する傾向があった。これは原子 半径の大きいヨウ素原子のほうが立体的な影響をより受けやすいからだと考え られる。

F	$\begin{array}{c} O \\ SC \\ EtO_2C \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ EtO_2C \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ CH_2CI_2, \text{ rt, 14 h} \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ F_3C \\ EtO_2C \end{array}$ $\begin{array}{c} O \\ F_3C \\ EtO_2C \end{array}$ $\begin{array}{c} I4a: X = Br \\ I5a: X = I \end{array}$	$\begin{array}{c} X \\ + \\ F_{3}C \\ EtO_{2}C \\ 14b: X \\ 15b: X \end{array}$	= Br = I
Entry	Conditions	Yield (%) <sup><math>a</math></sup>	Ratio $(\mathbf{a}:\mathbf{b})^b$
1	NBS (1.2 equiv), benzoyl peroxide (1.5 equiv)	N.D. <sup><i>c</i></sup>	N.D. <sup><i>c</i></sup>
2	Br <sub>2</sub> (1.2 equiv), FeBr <sub>3</sub> (1.5 equiv)	$N.D.^d$	N.D. <sup>d</sup>
3	NBS (1.2 equiv), FeBr <sub>3</sub> (1.5 equiv)	24 ( <b>14a</b> + <b>14b</b> )	70:30
4	NBS (4.0 equiv), FeBr <sub>3</sub> (4.5 equiv)	80 ( <b>14a</b> + <b>14b</b> )	70:30
5	I <sub>2</sub> (1.2 equiv), AgNO <sub>3</sub> (1.5 equiv)	54 ( <b>15a</b> + <b>15b</b> )	80:20
6	I <sub>2</sub> (1.2 equiv), PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1.5 equiv)	66 ( <b>15a</b> + <b>15b</b> )	81:19
7	I <sub>2</sub> (2.5 equiv), PhI(OCOCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (3.0 equiv)	80 ( <b>15a</b> + <b>15b</b> )	87:13

<sup>*a*</sup>Isolated combined yield. <sup>*b*</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR spectra of the mixture of *p*- and *o*halogenated products. <sup>*c*</sup>Not determined. No reaction was observed. <sup>*d*</sup>Not determined. Formation of trace amounts of **14a** and **14b** was observed.

Table 1. 位置選択的ハロゲン化の検討

第四節 trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの合成

前節で取得したヨウ素体 15a<sup>13</sup>を用いた trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリ ノール(1)の合成の検討に着手した(Scheme 4)。ヨウ素体 15a に対し、 PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いた trans-1-オクチ-1-イルボロン酸(16)<sup>14</sup>との鈴 木-宮浦クロスカップリングにより所望のアルケン 17 を得た(収率 51%)。Pd/C を用いた水素添加により trans-4-フェニルプロリン誘導体 18 を立体選択的に合 成した後(収率 91%)、LiBH4還元によりエチルエステル基の還元とトリフルオ ロアセチル基の除去を行うことで(収率 96%)、trans-4-(4-オクチルフェニル)プ ロリノール(1)の合成を達成した。出発原料の trans-4-フェニル-L-プロリンから 6 工程、総収率 23%であり、Hanesssan らが報告している合成法(8 工程、総収率 3.5%)と比べて改善することができた。



Scheme 4. trans-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの合成

# 第五節 まとめ

*trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノールの簡便合成について検討した。ま ず市販化合物から容易に誘導可能な *trans*-4-フェニルプロリン誘導体 13 に対す るハロゲン化条件を検討し、I<sub>2</sub>/PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を用いる条件下にてパラ位選択的 に所望のヨウ素体 15a が取得できることを見出した(収率 80%、15a:15b = 87:13)。次いで鈴木-宮浦クロスカップリングと水素添加によりヨード基をオ クチル基へと変換したのちに、還元条件下にてすべての保護基を除去すること で、抗腫瘍活性を有する所望の *trans*-4-(4-オクチルフェニル)プロリノール(1)の 合成を達成した(全6工程、総収率 23%)。

#### 第六節 実験項

#### **General Methods**

Reagents were used as received from commercial suppliers unless otherwise indicated. IR spectra were recorded on PerkinElmer Spectrum One FT-IR Spectrometer. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on Bruker 400 UltraShield Plus. Chemical shifts in the NMR spectra are reported in ppm with reference to the internal residual solvent (<sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub> 7.26 ppm; <sup>13</sup>C NMR, CDCl<sub>3</sub> 77.0 ppm). The following abbreviations are used to designate the multiplicities: d = doublet, t = triplet, m = multiplet. Coupling constants (*J*) are in hertz. High resolution mass spectra were recorded on LTQ Orbitrap Velos Pro mass spectrometer equipped with an ESI Lockspray source.

#### *Trifluoroacetamide* 13

To a solution of *trans*-4-phenyl-L-proline (**11**, 3.00 g, 15.7 mmol) in EtOH (58 mL) was added 4N HCl (20 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 50 °C for 20 h. Concentration gave ethyl ester **12**, which was used for the next step without further purification.

To a solution of ethyl ester **12** obtained above in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 mL) were added Et<sub>3</sub>N (6.5 mL, 47.1 mmol) and (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2.8 mL, 20.4 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 10 h and the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The mixture was extracted with CHCl<sub>3</sub> and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1, 1:1) gave trifluoroacetamide **13** (3.67 g, 74% in two steps, 80:20 mixture of rotamers): IR 2984, 1742, 1688 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.39–2.57 (m, 2H), 3.63–3.72 (m, 2H), 4.23–4.34 (m, 3H), 4.74–4.76 (m, 1H), 7.21–7.38 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 35.3, 42.8, 53.2, 60.4,

61.8, 127.0, 127.7, 129.0, 138.5, 170.4; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 316.1161, found 316.1157.

#### Aryl Bromides 14a and 15b (Table 1, Entry 4).

To a solution of trifluoroacetamide **13** (100 mg, 0.317 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) were added FeBr<sub>3</sub> (422 mg, 1.43 mmol) and NBS (226 mg, 1.27 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 14 h. Column chromatography (hexane/EtOAc = 9:1, 7:3) gave a mixture of aryl bromides **14a** and **14b** (100 mg, 80%, **14a:14b** = 70:30).

Aryl Bromide **14a** (80:20 mixture of rotamers): IR 2983, 1741, 1690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.30–2.57 (m, 2H), 3.57–3.69 (m, 2H), 4.21–4.32 (m, 3H), 4.72–4.75 (m, 1H), 7.10–7.12 (m, 2H), 7.47–7.49 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 35.2, 42.4, 52.9, 60.3, 61.9, 116.1 (q, *J* = 285.7 Hz), 121.5, 128.7, 132.1, 137.5, 155.8 (q, *J* = 37.5 Hz), 170.2; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub><sup>79</sup>Br [M + H]<sup>+</sup> 394.0266, found 394.0263.

Aryl Bromide **14b** (80:20 mixture of rotamers): IR 2982, 1742, 1691 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.37–2.49 (m, 2H), 3.65–3.73 (m, 1H), 3.94–4.14 (m, 1H), 4.22–4.36 (m, 3H), 4.71–4.74 (m, 1H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.21–7.23 (m, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.58–7.62 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 34.3, 42.1, 51.8, 60.0, 61.9, 116.1 (q, J = 284.9 Hz), 124.9, 126.6, 128.1, 129.1, 133.6, 137.9, 155.9 (q, J = 37.6 Hz), 170.1; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub><sup>79</sup>Br [M + H]<sup>+</sup>394.0266, found 394.0262.

#### Aryl Iodides 13a and 13b (Table 1, Entry 7)

To a solution of trifluoroacetamide **13** (100 mg, 0.317 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) were added PhI(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (409 mg, 0.952 mmol) and I<sub>2</sub> (201 mg, 0.793 mmol) at room

temperature. The mixture was stirred at room temperature for 14 h. Column chromatography (hexane/EtOAc = 9:1, 7:3) gave a mixture of aryl iodides **15a** and **15b** (112 mg, 80%, **15a**:**15b** = 87:13).

Aryl Iodide **15a** (80:20 mixture of rotamers): IR 2981, 1740, 1689 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.29–2.56 (m, 2H), 3.57–3.67 (m, 2H), 4.18–4.32 (m, 3H), 4.72–4.75 (m, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 35.1, 42.4, 52.9, 60.3, 61.9, 92.9, 116.1 (q, *J* = 284.9 Hz), 128.9, 138.1, 138.6, 155.8 (q, *J* = 37.8 Hz), 170.2; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>I [M + H]<sup>+</sup> 442.0127, found 442.0120.

Aryl Iodide **15b** (80:20 mixture of rotamers): IR 2981, 1741, 1688 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.31–2.49 (m, 2H), 3.62–3.70 (m, 1H), 3.95–4.03 (m, 1H), 4.21–4.34 (m, 3H), 4.71–4.74 (m, 1H), 6.96–7.01 (m, 1H), 7.17–7.19 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.86–7.90 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.2, 34.7, 47.1, 52.0, 60.0, 61.9, 101.3, 125.9, 129.0, 129.4, 140.3, 141.2, 170.1; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>I [M + H]<sup>+</sup> 442.0127, found 442.0122.

#### <u>Alkene 17</u>

To a solution of aryl iodide **15a** (101 mg, 0.230 mmol) in dioxane (4.2 mL) and H<sub>2</sub>O (1.4 mL) were added *trans*-1-octen-1-ylboronic acid (**16**, 54.0 mg, 0.340 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.3 mg, 11.0 µmol), and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72.3 mg, 0.690 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at 90 °C for 1 h and the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was extracted with EtOAc and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and column chromatography (hexane/EtOAc = 9:1, 4:1) gave alkene **17** (50.0 mg, 51%, 80:20 mixture of rotamers): IR 2925, 1743, 1694 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.24–1.36 (m, 9H), 1.37–1.49 (m,

2H), 2.17–2.34 (m, 2H), 2.34–2.41 (m, 2H), 3.60–3.69 (m, 2H), 4.18–4.32 (m, 3H), 4.72– 4.75 (m, 1H), 6.22 (dt, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 22.6, 28.9, 29.3, 31.7, 33.1, 35.3, 39.4, 42.6, 53.2, 60.4, 61.8, 126.4, 127.1, 128.9, 131.9, 136.8, 137.5, 170.4; HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 426.2256, found 426.2250.

#### Octyl Benzene 18

A mixture of alkene **17** (35.0 mg, 82.0 µmol) and Pd/C (7.0 mg) in MeOH (1.0 mL) was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> atmosphere for 2 h. Celite filtration and concentration gave octyl benzene **18** (32.0 mg, 91%, 80:20 mixture of rotamers): IR 2925, 2855, 1744, 1695 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26–1.32 (m, 15H) 2.33–2.42 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.60–3.69 (m, 2H), 4.18–4.31 (m, 3H), 4.72–4.75 (m, 1H), 7.11–7.17 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 22.7, 29.2, 29.5, 31.5, 31.9, 35.4, 35.5, 38.8, 39.3, 42.5, 53.3, 60.4, 61.8, 116.1 (q, *J* = 285.7 Hz), 126.8, 129.0, 135.6, 142.5, 155.9 (q, *J* = 37.5 Hz), 170.4; HRMS (ESI) calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 428.2413, found 428.2407.

#### trans-4-(4-Octylphenyl)prolinol (1)

To a solution of ethyl ester **18** (20.0 mg, 47.0 µmol) in EtOH (1.0 mL) was added LiBH<sub>4</sub> (4.1 mg, 0.190 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C. for 1 h and the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was extracted with EtOAc and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentration and HPLC (XBridge C18 column) purification (10 mM aqueous (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN = 3:7, CH<sub>3</sub>CN) gave *trans*-4-(4-octylphenyl)prolinol (**1**, 13.0 mg, 96%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22–1.34 (m, 10H), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.94–2.01 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.93–3.00 (m, 1H), 3.26–3.35 (m, 2H), 3.40–3.44 (m, 1H), 3.54–3.61 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR

 $(100 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta 14.1, 22.7, 29.3, 29.4, 29.5, 31.5, 31.9, 35.5, 35.8, 44.4, 54.6, 59.1, 65.2, 127.0, 128.5, 140.6, 141.0; HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>NO [M + H]<sup>+</sup> 290.2484, found 290.2478.$ 

#### 第七節 参考文献

- (a) M. Maltoubian, C. G. Lo, G. Cinamon, M. J. Lesneski, V. Brinkmann, M. L. Allende, R. L. Proia, J. G. Cyster, *Nature*, **2004**, *427*, 355. (b) V. Vrinkmann, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *158*, 1173
- (a) R. Fransson, A. N. McCracken, B. Chen, R. J. McMonigle, A. L. Edinger, and S. Hanessian, ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 969; (b) B. Chen, S. G. Roy, R. J. McMonigle, A. Keebaugh, A. N. McCracken, E. Selwan, R. Fransson, D. Fallegger, A. Huwiler, M. T. Kleinman, A. L. Edinger, and S. Hanessian, ACS Chem. Bio. 2016, 11, 409.
- 3. They describe hydrochloride salt of **1** as the structure in reference 2b.
- (a) R. H. Crabtree, H. Felkin, and G. E. Morris, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1976, 716; (b) R. Crabtree, Acc. Chem. Res. 1979, 12, 331; (c) R. H. Crabtree and M. W. Davis, J. Org. Chem. 1986, 51, 2655.
- 5. For selected examples of the synthesis of 4-substituted proline and prolinol derivatives by other groups, see: (a) J. Krapcho, C. Turk, D. W. Cushman, J. R. Powell, J. M. DeForrest, E. R. Spitzmiller, D. S. Karanewsky, M. Duggan, G. Rovnvak, J. Schwartz, S. Natarajan, J. D. Godfrey, D. E. Ryono, R. Neubeck, K. S. Atwal, and E. W. Petrillo, Jr., J. Med. Chem. 1988, 31, 1148; (b) J. R. Del Valle and M. Goodman, J. Org. Chem. 2003, 68, 3923; (c) T. Kondo, I. Sugimoto, T. Nekado, K. Ochi, T. Ohtani, Y. Tajima, S. Yamamoto, K. Kawabata, H. Nakai, and M. Toda, Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2715; (d) D. Antonow, M. Kaliszczak, G.-D. Kang, M. Coffils, A. C. Tiberghien, N. Cooper, T. Barata, S. Heidelberger, C. H. James, M. Zloh, T. C. Jenkins, A. P. Reszka, S. Neidle, S. M. Guichard, D. I. Jodrell, J. A. Hartley, P. W. Howard, and D. E. Thurston, J. Med. Chem. 2010, 53, 2927; (e) C. Klöck, Z. Herrera, M. Albertelli, and C. Khosla, J. Med. Chem. 2014, 57, 9042; (f) H. L. Perez, C. Chaudhry, S. L. Emanuel, C. Fanslau, J. Fargnoli, J. Gan, K. S. Kim, M. Lei, J. G. Naglich, S. C. Traeger, R. Vuppungalla, D. D. Wei, G. D. Vite, R. L. Talbott, and R. M. Borzilleri, J. Med. Chem. 2015, 58, 1556.
- For our report of the synthesis of 4-substituted prolinol derivatives, see: J. Ando, A. Tazawa, K. Ishizawa, M. Tanaka, and H. Takamura, *Heterocycles*, DOI: 10.3987/COM-18-S(F)8.

- For reviews, see: (a) N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457; (b) S.
   R. Chemler, D. Trauner, and S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4544; (c) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6722.
- V. Brancato, A. Peduto, S. Wharton, S. Martin, V. More, A. Di Mola, A. Massa, B. Perfetto, G. Donnarumma, C. Schiraldi, M. A. Tufano, M. de Rosa, R. Filosa, and A. Hay, *Antiviral Res.* 2013, 99, 125.
- Z.-K. Chen, W. Huang, L.-H. Wang, E. T. Kang, B. J. Chen, C. S. Lee, and S. T. Lee, *Macromolecules* 2000, *33*, 9015.
- K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi, and T. Horiguchi, *Chem. Lett.* 2003, *32*, 932.
- (a) B. A. Hathaway, B. E. Taylor, and J. S. Wittenborn, *Synth. Commun.* 1998, 28, 4629; (b) M. S. Yusubov, E. N. Tveryakova, E. A. Krasnokutskaya, I. A. Perederyna, and V. V. Zhdankin, *Synth. Commun.* 2007, 37, 1259.
- (a) J. R. Tagat, R. W. Steensma, S. W. McCombie, D. V. Nazareno, S.-I. Lin, B. R. Neustadt, K. Cox, S. Xu, L. Wojcik, M. G. Murray, N. Vantuno, B. M. Baroudy, and J. M. Strizki, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3343; (b) K. Knott, Y. Kharel, M. R. Raje, K. R. Lynch, and W. L. Santos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 6817.
- 13. After the detailed investigation of separation of the structural isomers 14a,b and 15a,b, it was turned out that 14a,b and 15a,b were partially separable by chiral HPLC (CHIRALPAK IE-3 column, hexane/EtOH = 17:3), respectively. The aryl iodides 15a and 15b were separated by chiral HPLC prior to Suzuki–Miyaura cross-coupling with 16.
- 14. (a) A. N. Thadani and R. A. Batey, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8051; (b) M. Musiejuk, J. Doroszuk, and D. Witt, *RSC Adv.* 2018, 8, 9718.

# 第八節 スペクトル

#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **14a**







## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **14b**

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **14b** 





#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **15a**

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of 15a



## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **15b**



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **15b** 





#### <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **17**

# <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **17**







## <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spectrum of **18**






## 謝辞

本研究は岡山大学大学院自然科学研究科有機化学研究室 高村浩由准教授の 御指導の下実施したものであります。本研究を遂行するにあたり、ご多忙にも かかわらず、今日に至るまで絶えず適切な御助言や御指導をいただきました。 心より厚く御礼申し上げます。

岡山大学大学院自然科学研究科有機化学研究室 門田功教授には本研究を実施する機会を与えていただき、円滑に遂行できるよう常に御支援いただきました。心より深く感謝致します。

本研究の実施にあたり、田辺三菱製薬株式会社から御支援をいただきまし た。特に高科謙博士、高梨真一博士の多大な御理解・御支援のお陰で実施する ことができました。心より厚く御礼申し上げます。また本研究を通じて様々な 形で御指導や御助言をいただいた皆様に深く感謝いたします。

特に田中実博士には本研究開始前から本日に至るまで終始有意義な御指導と 的確な御助言をいただき、精神的にも常に支えていただきました。心より深く 感謝申し上げます。

本研究に関して常に相談に乗っていただき、絶えず有意義な御助言をいただきました石澤公平修士、田澤葵修士に、心より深く感謝致します。

本研究を通じて苦楽を共にした下岡一成修士、渡辺雅之博士、丸川薫修士に、心より深く感謝致します。

各種分析データの取得において御尽力いただきました田原沙織修士、村越か おり修士に、心より深く感謝致します。

末筆ながら、今日まで常に精神的に支えていただき、また応援していただい た家族の皆様に心より深く感謝申し上げます。そして、本研究を通じてご支援 いただいたすべての皆様に改めて御礼申し上げます。

> 平成 31 年 3 月 安藤 潤紀