海産アルカロイド Chartelline C の合成研究

名古屋大学大学院生命農学研究科
応用分子生命科学専攻

生物有機化学研究室

中根　嘉祈

2022 年 1 月

目次

略語表 ii

1. 序論 1
1-1. chartelline 類およびその類縁体について 2
1-2. 他の研究室による chartelline 類の合成研究 3
1-3. 当研究室による chartelline C の合成研究 7
1-4. 本研究の目的 9
1-5. References and notes 10

2. 合成戦略 11
2-1. chartelline A の反応性に着目した*β*-ラクタム化 12
2-2. マクロラクタム化によるジアステレオ選択的な不飽和 12 員環の構築 13
2-3. 合成計画 17
2-4. References and notes 19

3. ヒスチジンの逆プレニル化によるイミダゾールフラグメントの合成検討 20
3-1. 合成計画 21
3-2. 基質の合成とヒスチジンの逆プレニル化の検討 22
3-3. 2 位逆プレニル化の条件最適化と推定反応機構 25
3-4. 小括 28
3-5. References and notes 29

4. イミダゾールフラグメントの合成とマクロラクタムの構築 32
4-1. 合成計画 33
4-2. イミダゾールフラグメントおよびマクロラクタム化前駆体の合成 33
4-3. ジアステレオ選択的なマクロラクタム化 35
4-4. References and notes 40

5. *β*-ラクタムの構築と全合成に向けたハロゲン化の検討 43
5-1. 合成計画 44
5-2. 脱水によるエナミドの導入 44
5-3. *β*–ラクタム化前駆体の合成と*β*-ラクタム化 48
5-4. イミダゾール 2 位ブロモ化およびエナミドβ位置換反応の検討 49
5-5. References and notes 51

6. 総括と今後の展望 57
7. 実験の部 62
謝辞 92

略語表

18-C-6	18-crown-6
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
AcOH	acetic acid
AIBN	azobis(isobutyronitrile)
Ar	argon or aryl
Bn	benzyl
Boc	*t*-butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
BPin	pinacolborane
t-Bu	*tert*-butyl
Bu_4NCl	tetrabutylammonium chloride
n-$BuNH_2$	*n*-butylamine
n-Bu_3P	tributylphosphine
Bu_3SnH	tributyltin hydride
BzCl	benzoyl chloride
°C	degree Celsius
ca.	circa
CAS	chemical abstracts service
calcd	calculated
Cbz	benzyloxycarbonyl
conc.	concentrated
COSY	correlation spectroscopy
δ	chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
o-DCB	*o*-dichlorobenzene
DFT	density functional theory
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	*N*,*N*-dimethylaminopyridine
DMAS	*N*,*N*-dimethylsulfamoyl
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide

eq.	equivalent
Et	ethyl
Et_3N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
Et_2O	diethyl ether
EtOH	ethanol
ESI	electrospray ionization
g	gram
h	hour
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HRMS	high-resolution mass spectrum
Hz	hertz
IBX	2-iodoxybenzoic acid
IR	infrared
J	coupling constant
L	liter
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LRMS	low-resolution mass spectrum
M	molar or mega
m	milli
μ	micro
*m*CPBA	meta-chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
min	minute
MNBA	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
mol	mole
Ms	methanesulfonyl
m/*z*	mass to charge ratio
NaOMe	sodium methoxide
NBA	*N*-bromoacetamide
NBS	*N*-bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance

NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
Ns	nitrobenzenesulfonyl
$Pb(OAc)_4$	lead tetraacetate
Pd/C	palladium on carbon
PFPA	pentafluoropropionic anhydride
Ph	phenyl
PPh_3	triphenylphosphine
ppm	parts per million
i-Pr_2EtN	*N*,*N*-diisopropylethylamine
Rf	relative to front
rt	room temperature
sat.	saturated
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SPhos	2-dicyclohexylphosphino-2′,6′-dimethoxybiphenyl
TBS	*tert*-butyldimethylsilyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMAD	*N*,*N*,*N* ',*N* '-tetramethylazodicarboxamide
TMS	trimethylsilyl
TMSE	trimethylsilyl ethyl
Ts	*p*-toluenesulfonyl
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

第一章
序論

1-1. chartelline 類およびその類縁体について

chartelline A、B および C は、1985 年および 1987 年に Christophersen らによって北海に生息するコケムシ *chartella papyracea* から単離・構造決定された海産アルカロイドである（Figure 1-1）[1]。これら chartelline 類は、分子内に*β*-ラクタムやイミダゾール、インドレニン、不飽和 10 員環を含む特異な 2 次元構造を有するほか、3 次元的に見るとその不飽和 10 員環によって分子が折り畳まれており、インドレニンとイミダゾールが層状に連なった配座を有している。chartelline A の構造決定は、X 線結晶構造解析により成され、分子内に存在するただ一つの不斉点である 20 位の絶対立体配置は（*S*）と決定された。また、chartelline B および C の構造は、各種 NMR および MS スペクトルの解析により決定されたほか、20 位スピロ中心の絶対立体配置は、chartelline A との CD スペクトルの比較から（*S*）と決定された。なお、Christophersen らは、chartelline A がカビなどに対する抗菌活性や白血病細胞に対する細胞毒性を示さなかったと報告しており、これら chartelline 類の生物活性は、今日に至るまで明らかになっていない。

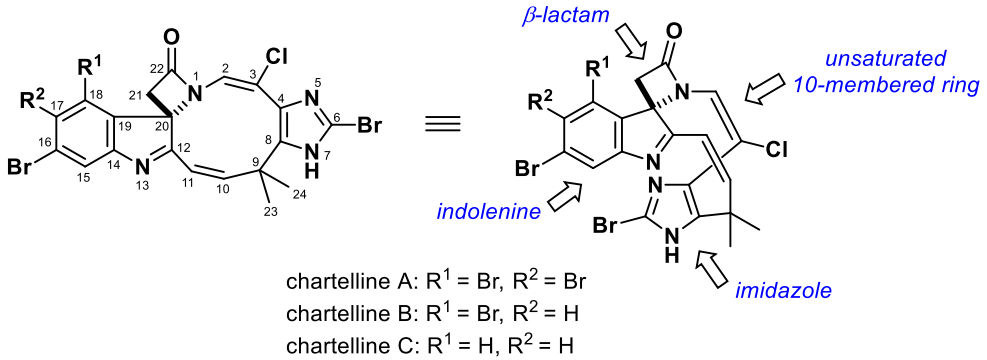
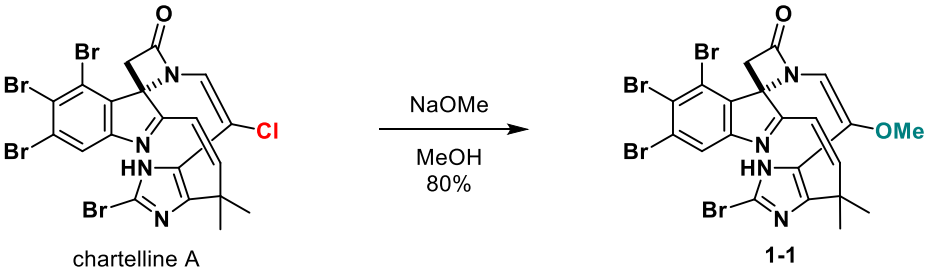


Figure 1-1. The structure of chartelline A, B and C

Christophersen らは、chartelline 類を単離した際に chartelline A のエナミド上 Cl 基が OMe 基へ置換された **1-1** を同様に単離・構造決定した（Scheme 1-1）[1]。しかし、chartelline A の MeOH 溶液に対して NaOMe を作用させた際に **1-1** が収率よく得られたことから、Christophersen らは、**1-1** は天然物ではなく単離の工程によって生成した人工物であると結論付けた。このようなエナミド上での置換反応は一般的ではないため、我々はこの反応性が chartelline 類のエナミド特異的なものであると考えている。



Scheme 1-1. Synthesis of methoxy dechloro chartelline A 1-1 from chartelline A

chartelline 類の類縁体として、Christophersen らは、1987 年にコケムシ *chartella papyracea* から chartellamide A および B[2] を、1996 年および 1997 年にコケムシ *Securiflustra securifrons* から securamine A、B、C、D、E、F および G[3] を単離・構造決定した（Figure 1-2）。なお、securamine A および B は、そのγ-ラクタムが開環した securine A および B との平衡状態にあり、DMSO 溶媒中では securine として、$CHCl_3$ 溶媒中では securamine として存在することが明らかになっている。chartelline を含むこれら類縁体は、環員数や不飽和度、部分構造に差異はあるが、同じ炭素数からなる骨格を有していることから、我々は、これらが類似の前駆体から生合成されているのではないかと考えている。なお、これら類縁体の生物活性も、今日に至るまで明らかにされていない。

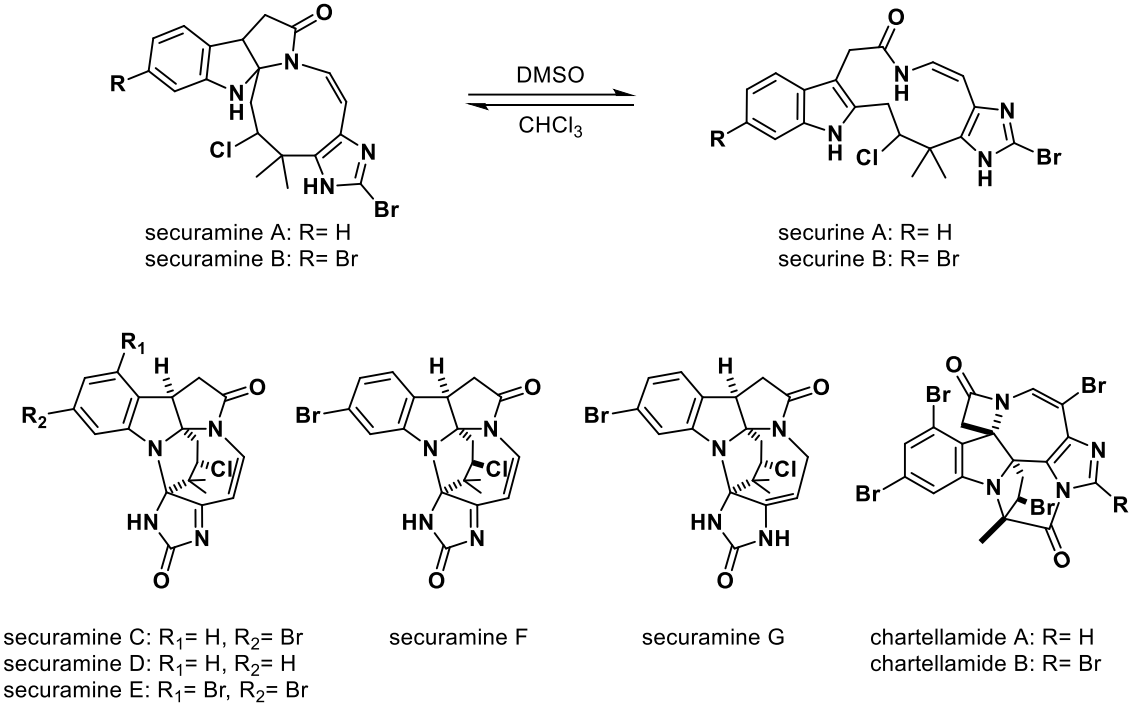


Figure 1-2. The structure of analogues of chartelline

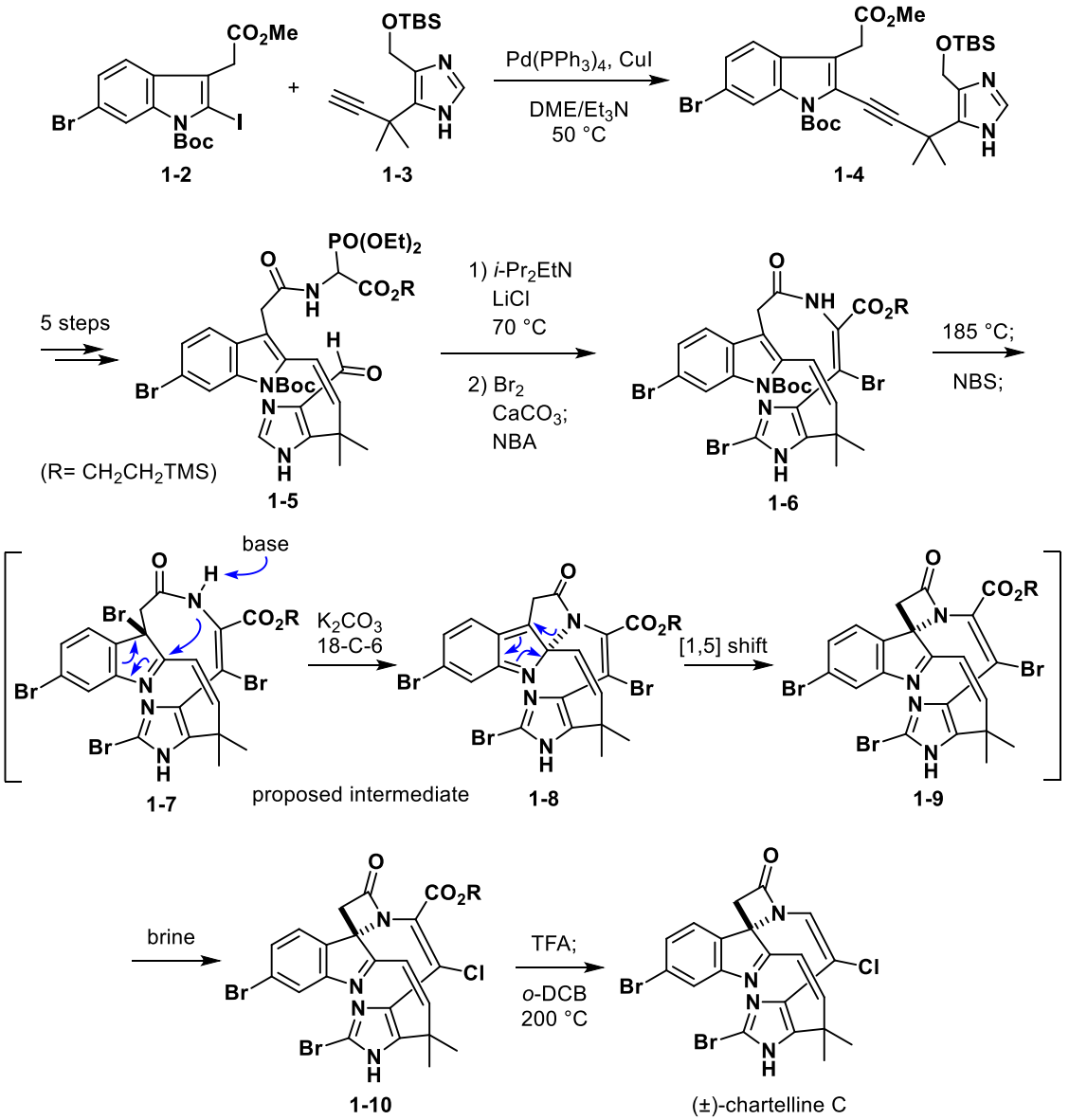
1-2. 他の研究室による chartelline 類の合成研究

chartelline 類やその類縁体が有する特異で複雑な構造は、これまでに数多くの有機合成化学者らの注目を集めてきた。しかし、その特異で複雑な構造から合成は困難であり、これまでに報告された全合成例は 1 報に留まっている。この節では、その唯一の全合成例を含む chartelline 類およびその類縁体の合成研究を紹介する[4]。

1-2-1. Baran らによる(±)-chartelline C の全合成

Baran らは、2006 年に世界で初めて(±)-chartelline C の全合成を達成した（Scheme 1-2）[5]。彼らは、インドール酢酸誘導体 **1-2** とイミダゾール誘導体 **1-3** を用いた薗頭カップリングにより、対応する **1-4** へ誘導した後、アルコールの酸化やアルキンの還元、縮合等の変換

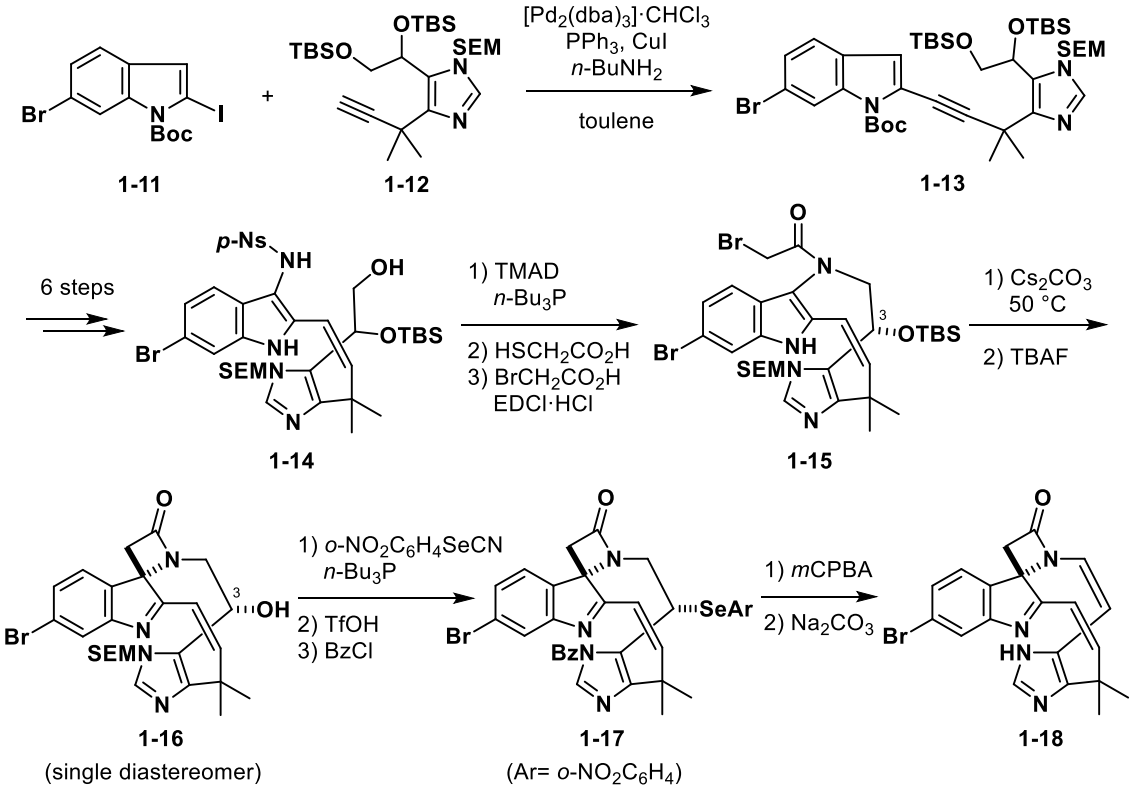
を経て環化前駆体 **1-5** を合成した。続いて、分子内 Horner-Wadsworth-Emmons 反応により不飽和 12 員環を形成後、エナミドβ位およびイミダゾール 2 位の臭素化を経て*β*-ラクタム化前駆体 **1-6** へ誘導した。その後、加熱による Boc 基の脱保護と臭素化により得られた 3-ブロモインドレニン **1-7** に対して、K_2CO_3 を作用させることで*γ*-ラクタム中間体 **1-8** とした後、芳香族性の獲得を駆動力とした **1-8** の[1,5]-shift により*β*-ラクタム **1-9** へと導いた。さらに、彼らは、brine を用いた後処理によってエナミドβ位上のハロゲン交換を起こし、**1-9** からクロロエナミド **1-10** を合成した。なお、この*β*-ラクタム化を含む **1-6** から **1-10** までの一連の変換反応は、one-pot で実施されており、3-ブロモインドレニン **1-7** や*γ*-ラクタム中間体 **1-8** の構造は、彼らが推定したものである。最後に、TFA による TMSE 基（trimethylsilyl ethyl 基）の脱保護と加熱による脱炭酸反応により(±)-chartelline C の全合成を達成した。



Scheme 1-2. Baran's synthetic route for (±)-chartelline C

1-2-2. 福山らによる chartelline C の骨格構築

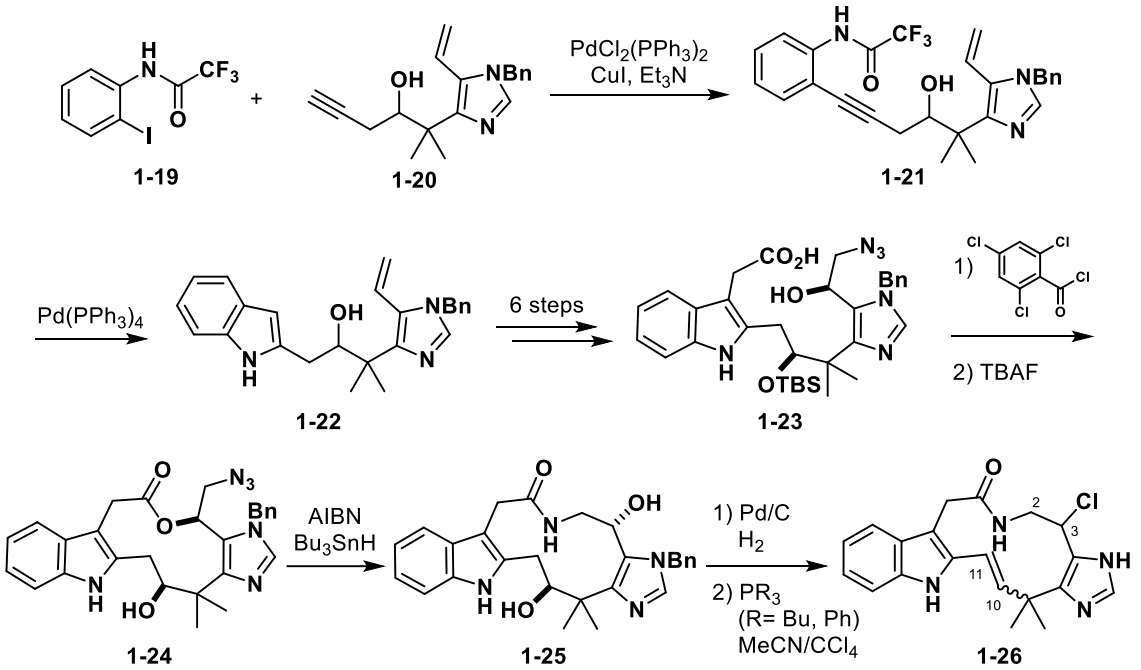
福山らは、2012 年に chartelline C の骨格構築を果たした（Scheme 1-3）[6]。彼らは、インドール誘導体 **1-11** とイミダゾール誘導体 **1-12** を用いた薗頭カップリングにより、カップリング体 **1-13** へ誘導した後、インドール 3 位へのアミノ基の導入と保護基の調整を経て環化前駆体 **1-14** を合成した。続いて、Ns アミドを用いた光延反応により不飽和 10 員環を形成後、インドール 3 位のアミンをブロモアアセチル化することで*β*-ラクタム化前駆体 **1-15** へ誘導した。その後、得られた **1-15** に対して Cs_2CO_3 および TBAF を順次作用させることで、インドール 3 位のアルキル化によるスピロ*β*-ラクタムの構築と TBS 基の脱保護により **1-16** を単一のジアステレオマーとして得た。なお、**1-16** が単一のジアステレオマーとして得られたのは、不飽和 10 員環上に存在する 3 位水酸基によって制御された立体配座の convex 面からアルキル化が進行したためだと、彼らは考察している。最後に、イミダゾール上の保護基の変更および Grieco-西沢法によりセレニド **1-17** を介して chartelline C の dehalo 体 **1-18** を合成し、chartelline C の骨格構築を果たした。なお、彼らは、**1-14** の光学活性体を合成することができれば、chartelline C の不斉合成が可能になるのではないかと考察している。



Scheme 1-3. Fukuyama's synthetic route for debromo/dechloro chartelline C 1-18

1-2-3. Wood らによる securine A の骨格構築

Wood らは、2004 年に securine A の骨格構築を果たした（Scheme 1-4）[7]。彼らは、アニリド誘導体 **1-19** とイミダゾール誘導体 **1-20** を用いた薗頭カップリングにより、対応する **1-21** へ誘導した後、Cacchi インドール合成法によりインドール **1-22** を合成した。続いて、インドール 3 位のアルキル化およびビニル基への官能基導入などを経て環化前駆体 **1-23** へと誘導後、マクロラクトン化および TBAF による脱保護により不飽和 11 員環マクロリド **1-24** へと導いた。最後に、アジドの還元による分子内 O→N アシル転位によって不飽和 12 員環マクロラクタム **1-25** へと変換後、Bn 基の脱保護と Appel 反応により 3 位クロロ体 **1-26** へと導き、securine A の骨格構築を果たした。なお、securine A の 2-3 位および 10-11 位は、それぞれオレフィンおよびクロロメチレンであるが、合成したマクロラクタム **1-26** の対応する部位は、クロロメチレンおよびオレフィンと逆になっている。

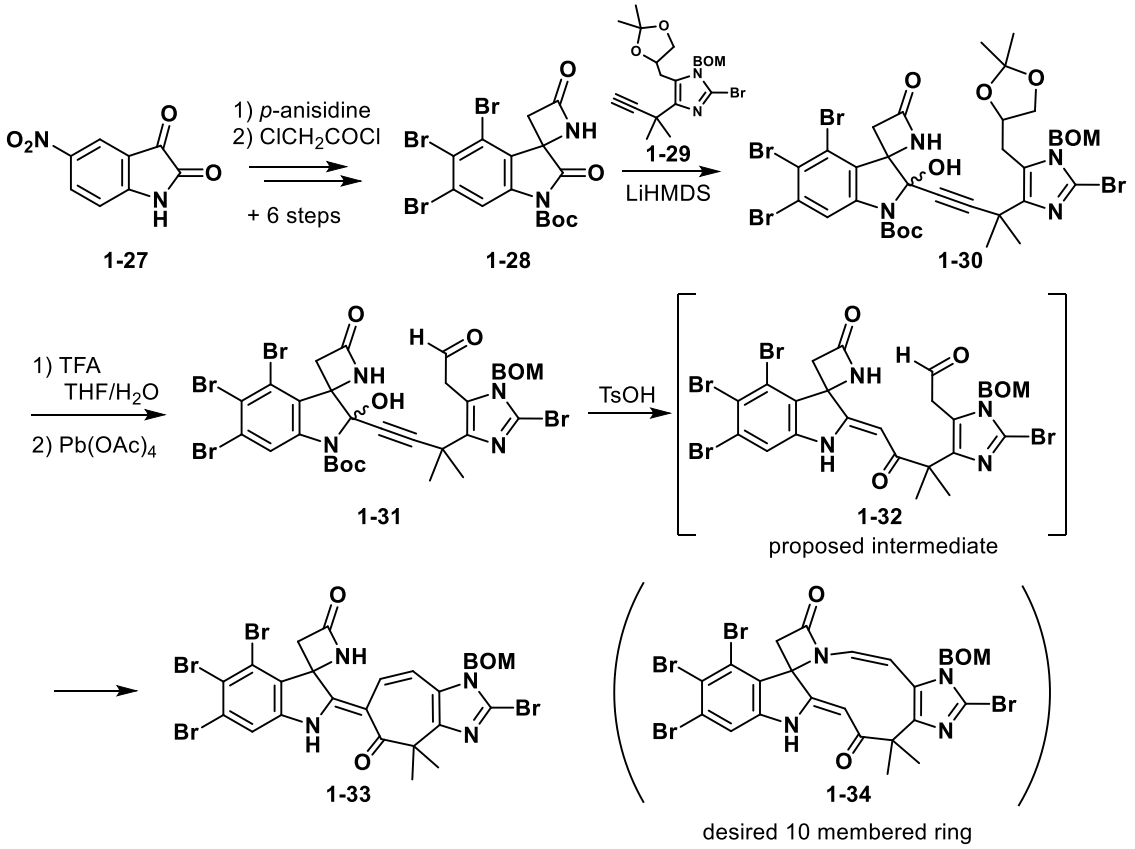


Scheme 1-4. Wood's synthetic route for macrolactam 1-26

1-2-4. Weinreb らによる chartelline A の合成研究

Weinreb らは、2006 年に chartelline A の全合成を企図した研究結果を報告した（Scheme 1-5）[8]。彼らは、5-ニトロイサチン **1-27** と *p*-anisidine から得られるイミンに対して、ケテンを作用させることで Staudinger [2+2] 環化付加反応を行い*β*-ラクタムを構築した後、*β*-ラクタム上の脱クロロ化やオキシインドール上のブロモ化などの反応を経てオキシインドール **1-28** を合成した。続いて、得られた **1-28** の 2 位カルボニル基に対して、イミダゾール誘導体 **1-29** を 1,2 付加させカップリング体 **1-30** とした後、アセトニドの脱保護とジオール

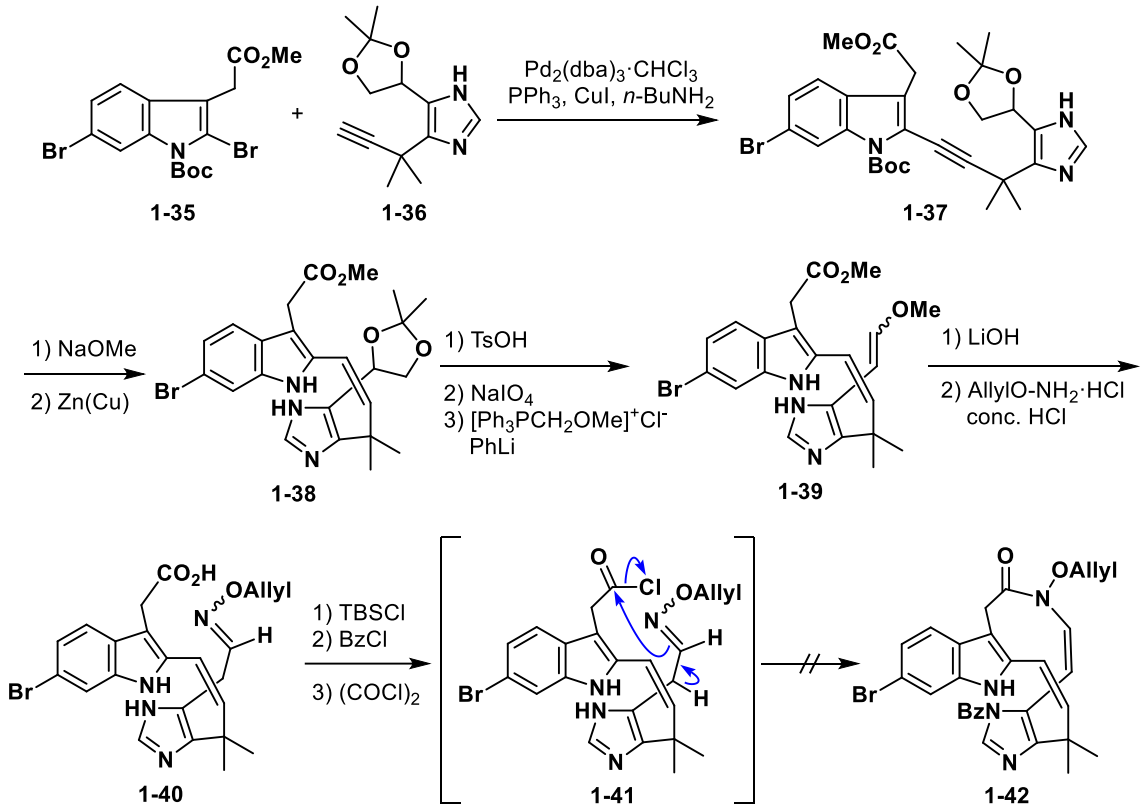
の酸化によりアルデヒド **1-31** へと導いた。最後に、**1-31** に対して TsOH を作用させることで、得られると考えられる中間体 **1-32** のアミド–アルデヒドからの脱水による不飽和 10 員環 **1-34** の構築を試みたが、**1-34** は得られず不飽和 7 員環 **1-33** が得られた。なお、目的とする **1-34** が得られなかったのは、(*Z*)-vinylogous amide により不飽和 10 員環にひずみが発生したためであると、彼らは考察している。



Scheme 1-5. Weinreb's attempted synthesis of macrolactam 1-34

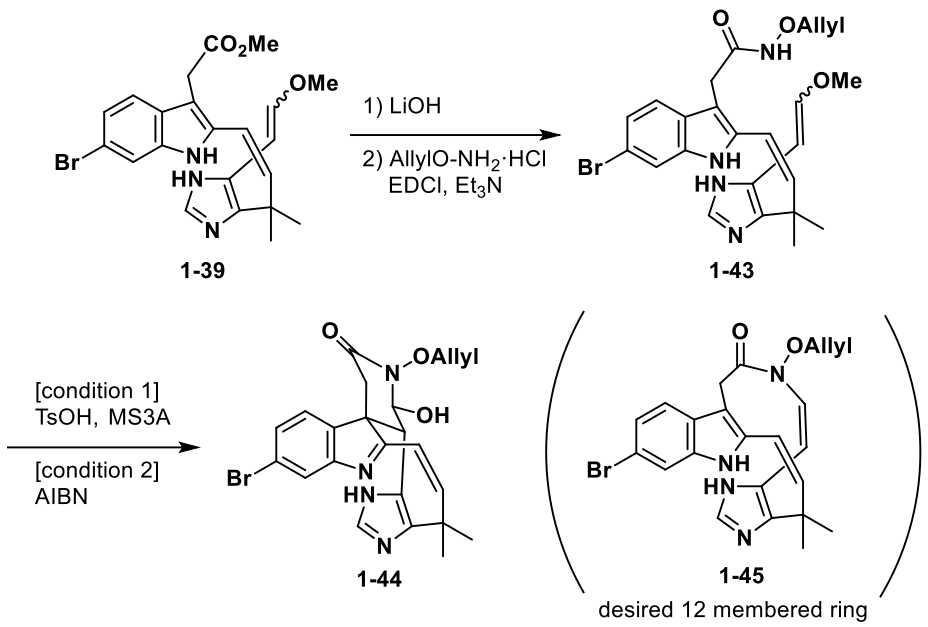
1-3. 当研究室による chartelline C の合成研究

当研究室の梶井は、chartelline C の全合成を目指し合成研究を行った（Scheme 1-6）[9]。はじめに、インドール酢酸誘導体 **1-35** とイミダゾール誘導体 **1-36** を用いた部位選択的薗頭カップリングにより対応する **1-37** へ誘導した後、インドール上 Boc 基の脱保護と Zn(Cu) によるアルキンの *cis* 還元によりオレフィン **1-38** を合成した。続いて、アセトニドの脱保護とジオールの酸化的切断、Wittig 反応によりビニルエーテル **1-39** とした後、エステルの加水分解とヒドロキシルアミン共存下での酸加水分解によりオキシム **1-40** へと導いた。最後に、**1-40** の有機溶媒に対する溶解性を改善するため、TBS 基および Bz 基により保護した後、$(COCl)_2$ を作用させることで酸クロリド中間体 **1-41** を調製した。しかし、分子内 *N*-アシル化は進行せず、目的とする 12 員環 *N*-ヒドロキシエナミド **1-42** は得られなかった。



Scheme 1-6. Kajii's attempted synthesis of macrolactam 1-42

そこで、ビニルエーテル **1-39** のエステルをヒドロキサム酸 **1-43** とした後、プロトン酸を用いた分子内縮合による 12 員環 *N*-ヒドロキシエナミド **1-45** の合成を試みた（Scheme 1-7）。しかし、目的とする **1-45** は得られず予期せぬ*δ*-ラクタム **1-44** が得られた。Ar 雰囲気下では、反応が進行しなかったことに加えて、AIBN などのラジカル開始剤を作用させた際にも **1-44** が得られたことから、ラジカル中間体を介して 8 員環環化反応が進行していることが示唆された。以上の結果から、**1-43** を用いた 12 員環 *N*-ヒドロキシエナミド **1-45** の構築は困難であると判断された。しかし、**1-44** の水酸基へチオカルボニル基を導入し、炭素ラジカルを発生させることができれば、環拡大によって目的とする 12 員環 *N*-ヒドロキシエナミド **1-45** が合成できると予想された。そこで、原によりラジカル環化反応のさらなる条件検討が行われたが、反応の再現性が乏しかったことからこのルートによる chartelline C の合成は困難であると結論づけられた [10]。



Scheme 1-7. Kajii's attempted synthesis of macrolactam 1-45 and formation of unexpected δ-lactam 1-44

1-4. 本研究の目的

本研究では、chartelline C の不斉合成を可能にする新たな合成法の開発を目的とした。なぜなら、唯一全合成を達成している Baran らの合成ルートを用いて chartelline C の不斉合成を達成するのは困難であると言えるからである。Baran らの合成ルートを用いて chartelline C を不斉合成するためには、不斉 Horner-Wadsworth-Emmons 反応による面不斉の導入が必要となる。しかし、不斉補助基などを用いた不斉 Horner-Wadsworth-Emmons 反応を chartelline の特異で複雑な骨格に適用した場合にエナンチオ選択的な反応が進行する可能性は極めて低いと考えられる。そこで我々は、chartelline C の不斉合成を可能にする新たな合成法の開発に着手することとした。

1-5. References and notes

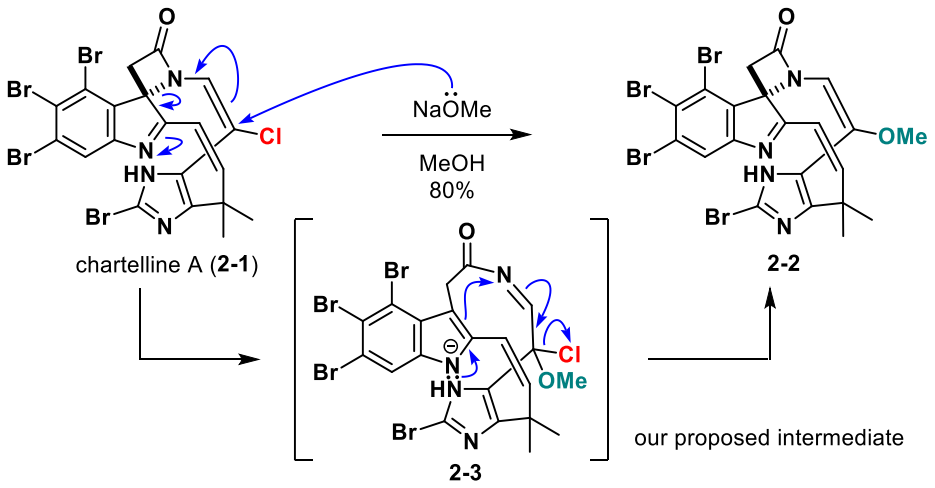
1. (a) Chevolot, L.; Chevolot, A.-M.; Gajhede, M.; Larsen, C.; Anthoni, U.; Christophersen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542-4543. (b) Anthoni, U.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709-4712.
2. Anthoni, U.; Bock, K.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5638-5639.
3. (a) Rahbaek, L.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H.; Petersen, B. O. *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 887-889. (b) Rahbk, L.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 175-177.
4. 2007 年に Magnas らによって報告された chartelline C の合成研究（Black, P. J.; Hecker, E. A.; Magnus, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6364-6367.）や、2009 年に岩渕らによって報告された 3-スピロ*β*-ラクタムを有するオキシインドールの不斉合成法の開発（Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 6264-6266.）など、ここで紹介した合成研究以外にも幾つかの報告がある。
5. (a) Baran, P. S.; Shenvi, R. A.; Mitsos, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3714-3717. (b) Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028-14029.
6. Iwasaki, K.; Kanno, R.; Morimoto, T.; Yamashita, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9160-9163.
7. Korakas, P.; Chaffee, S.; Shotwell, J. B.; Duque, P.; Wood, J. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004,** *101*, 12054-12057.
8. (a) Lin, X.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2631-2633. (b) Sun, C.; Camp, J. E.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779-1781. (c) Sun, C.; Lin, X.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3159-3166.
9. (a) Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 440-441. (b) Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. *Synlett* **2004**, 2025-2027. (c) Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 594-597. (d) Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3121-3123.
10. Hara, Y. Master Thesis, Nagoya University, **2012**.

第二章
合成戦略

2-1. chartelline A の反応性に着目した*β*-ラクタム化

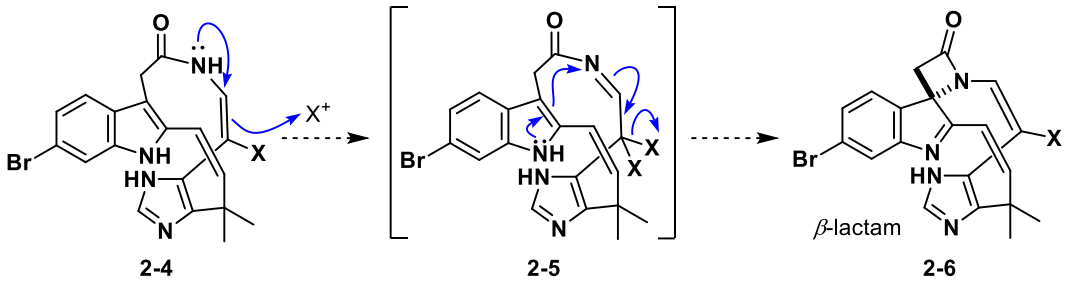
chartelline 合成の最重要課題は、*β*-ラクタムおよび不飽和 12 員環の構築法である。ここでは、chartelline 類を単離・構造決定した Christophersen らの報告から着想した*β*-ラクタムの構築法について述べる。

Christophersen らは、chartelline A（**2-1**）に対して NaOMe を作用させると、エナミド上の Cl 基が MeO 基へと置換された **2-2** が生成することを報告している（Scheme 2-1）[1]。一般的なエナミドはこのような置換反応を起こさないことから、これは chartelline 類のエナミド特異的な反応であると考えられる。しかし、その反応機構はこれまでに解明されていない。そこで、我々はその反応機構を次のように推定した。第一に NaOMe によるエナミドβ位への求核攻撃が起った後、*β*-ラクタムの開環を経てアシルイミン中間体 **2-3** が生成する。続いて、インドール 3 位からアシルイミン上窒素への求核攻撃と S_N2'反応による Cl 基の脱離が起こることでスピロ*β*-ラクタムが再閉環し **2-2** が生成したと考えた。



Scheme 2-1. Our proposed mechanism for unusual substitution of chartelline A (2-1)

この推定反応機構に基づいて考えると、**2-3** に相当する中間体を反応系中で作り出すことができれば、*β*-ラクタムを構築することが可能となる。そこで我々は、ハロエナミド **2-4** を*β*-ラクタム化の前駆体とし、これに対してハロゲンカチオンを作用させることでエナミド上窒素からの電子の押し込みとエナミドβ位のハロゲン化によりアシルイミン中間体 **2-5** を反応系中で作り出すことを計画した（Scheme 2-2）。反応系中で **2-5** を生成することができれば、上記の推定反応機構を経て*β*-ラクタム **2-6** が構築できると考えられる。

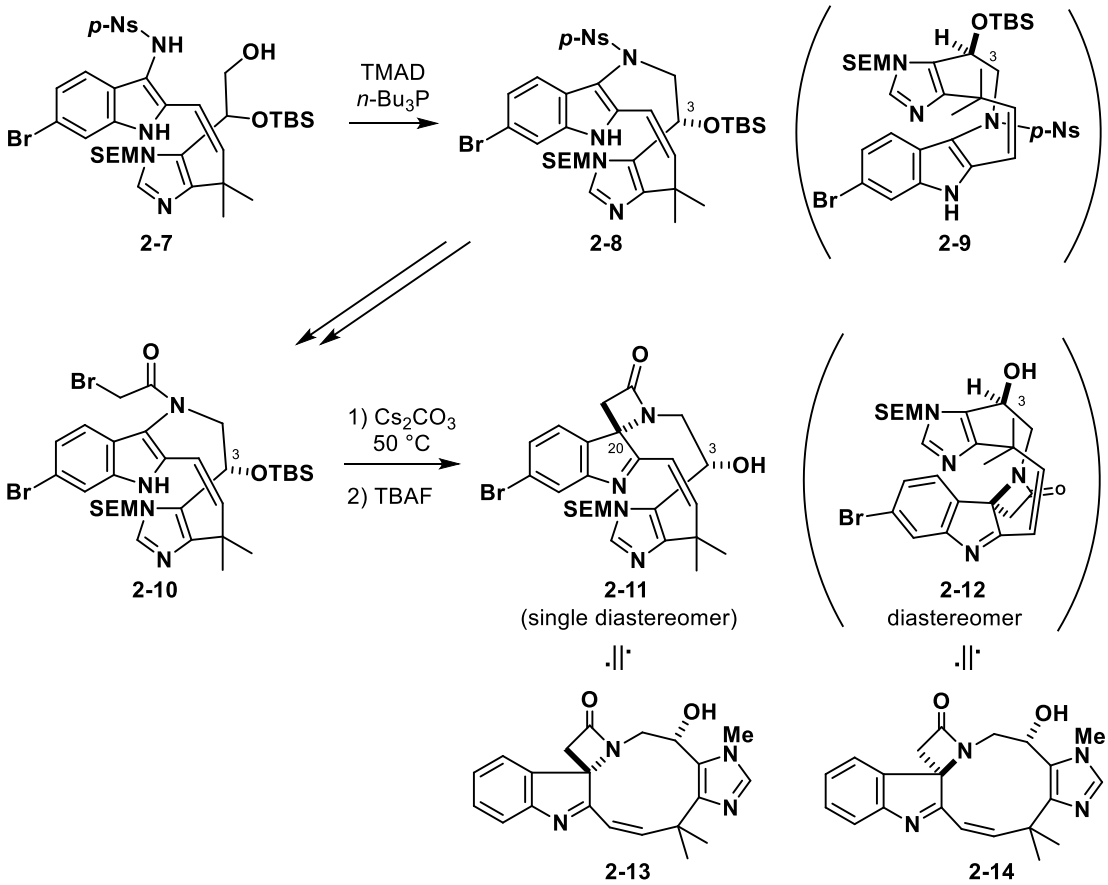


Scheme 2-2. Our plan for the construction of *β*-lactam 2-6 via acylimine intermediate 2-5

2-2. マクロラクタム化によるジアステレオ選択的な不飽和 12 員環の構築

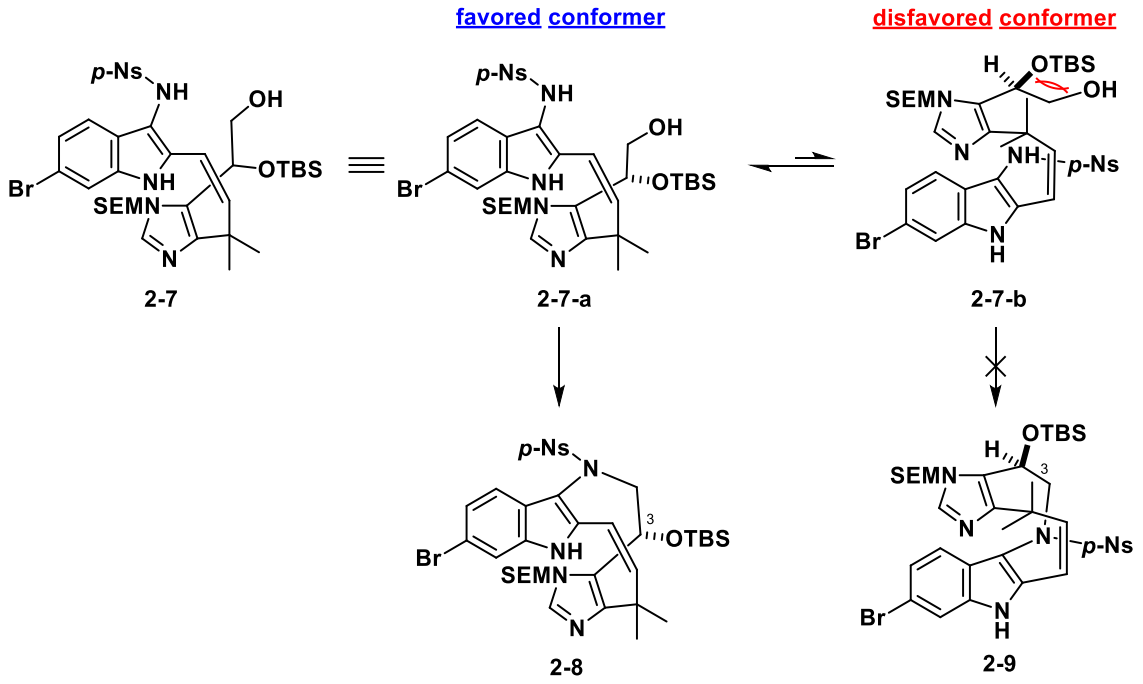
我々は、chartelline を合成する上で鍵となる不飽和 12 員環をジアステレオ選択的なマクロラクタム化によって構築することを計画した。ここでは、その計画に至った経緯を福山らの研究結果をもとに説明する。

福山らは、光延反応によりアルコール **2-7** から不飽和 10 員環 **2-8** を構築した後、**2-8** から誘導したブロモアセトアミド **2-10** に対して Cs_2CO_3 および TBAF を順次作用させることで*β*-ラクタム **2-11** を単一のジアステレオマーとして合成した。（Scheme 2-3）[2]。彼らは、得られた*β*-ラクタムの相対立体配置およびその配座を明らかにするため、*β*-ラクタム **2-11** およびそのジアステレオマー**2-12**[3] の構造を簡略化した **2-13**／**2-14** を用いて Conflex 配座解析を実施した。そこから導き出されたそれぞれのジアステレオマーが取り得る配座群のうち、Scheme 2-3 に図示したものだけが、*β*-ラクタム **2-11** の NOE 相関と矛盾しなかった。このことから、**2-11** が図示した相対立体配置（20*S*,3*S*/20*R*,3*R*）および折り畳まれた三次元構造を有すると結論付けた [4]。また彼らは、NOE 相関およびプロトンのカップリング定数から不飽和 10 員環 **2-8** も同様に、折り畳まれた三次元構造を有することを明らかにした。*β*-ラクタム化がジアステレオ選択的に進行したのは、この不飽和 10 員環 **2-8** の折り畳まれた配座が作り出す convex 面から、アルキル化が進行したためであると彼らは考察している。これは、*β*-ラクタムの中心性不斉が、不飽和 10 員環 **2-8** の配座により制御されたことを意味している。すなわち、この*β*-ラクタム化でジアステレオマー**2-12** が得られなかったのは、不飽和 10 員環が **2-9**[5] の配座を取らなかったためであると言える。また彼らは、3 位に存在する二級アルコールにより*β*-ラクタムの中心性不斉が制御されたと論文中で述べている。これまでの彼らの考察をもとに考えると、3 位に存在する二級アルコールにより不飽和 10 員環の配座が制御された結果、ジアステレオ選択的な*β*-ラクタム化が進行したと読み解くことができる。しかし、彼らは、3 位に存在する二級アルコールが不飽和 10 員環の配座をどのように制御したかについて論文中で述べていない。そこで、我々はその制御機構を次のように考察した。



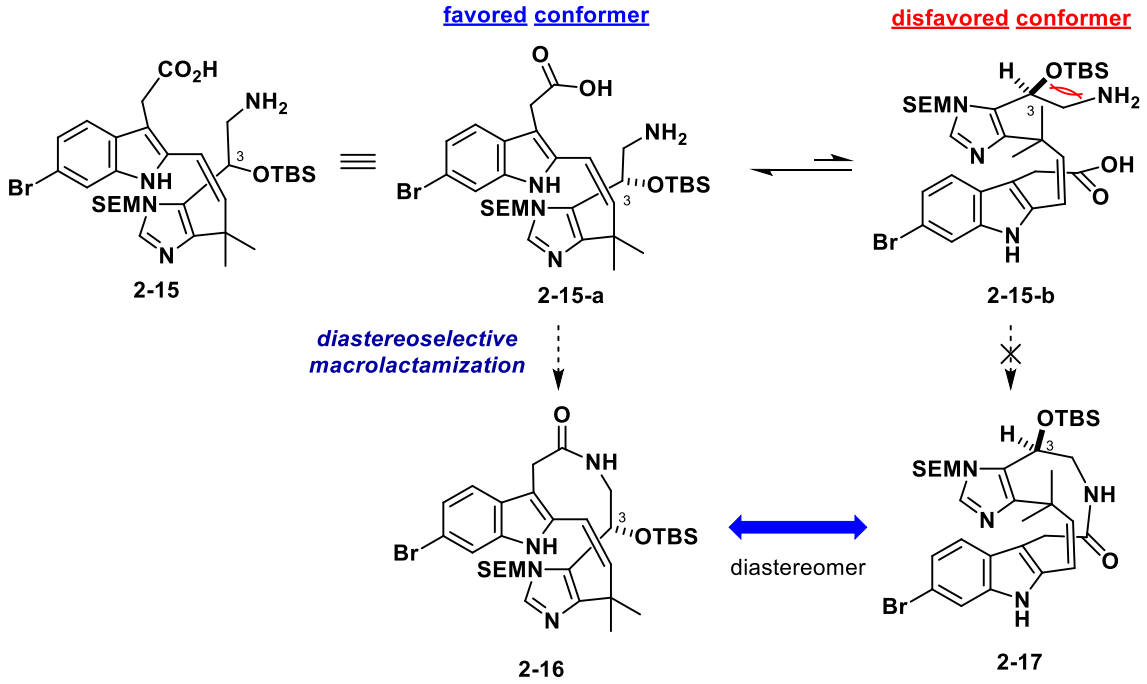
Scheme 2-3. Fukuyama's diastereoselective *β*-lactamization controlled by its folded structure

はじめに、不飽和 10 員環 **2-8** および **2-9** について考える。これらの分子模型を組むと環内に存在する不飽和結合により、互いに相互変換することは困難であることが示唆された（Scheme 2-4）。これは、**2-8** と **2-9** のどちらが生成するかは、閉環時に決定されたことを意味している。続いて、環化前駆体であるアルコール **2-7** について考察すると、**2-8** および **2-9** を与え得る **2-7** の配座として **2-7-a** および **2-7-b** がそれぞれ考えられる。しかし、**2-9** を与え得る配座 **2-7-b** の場合には、3 位 2 級アルコールが分子の内側に存在しており分子内のメチル基と立体反発を起こすためエネルギー的に不利である。一方で、**2-8** を与え得る配座 **2-7-a** では、3 位 2 級アルコールが分子の外側に存在しており、**2-7-b** の場合に見られた立体反発を起こさないためエネルギー的に有利である。すなわち、3 位 2 級アルコールに起因する環化前駆体 **2-7** の配座間のエネルギー差により、不飽和 10 員環 **2-8** が選択的に生成したと我々は考察した。



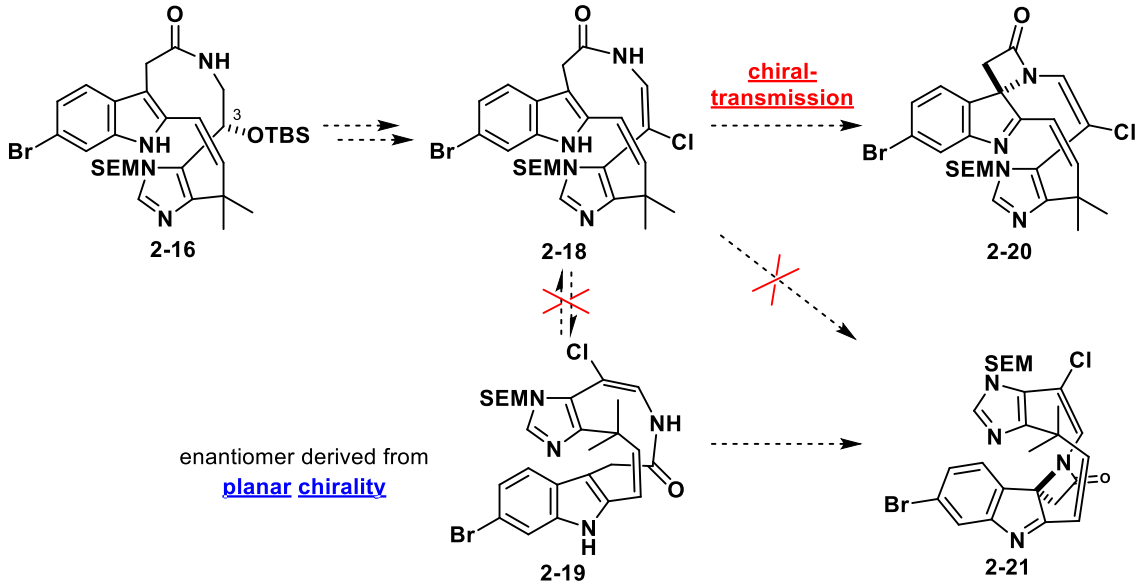
Scheme 2-4. Our proposed reason why unsaturated 10-membered ring 2-8 was only obtained

以上の考察をもとに考えると、3 位に 2 級アルコールを有するアミノ酸 **2-15** を合成することができれば、不飽和 12 員環 **2-16** を選択的に構築することが可能になると予想される（Scheme 2-5）。すなわち、不飽和 12 員環 **2-16** および **2-17** をそれぞれ与え得る **2-15** の配座 **2-15-a** および **2-15-b** のうち、**2-15-b** は 3 位 2 級アルコールに起因する立体反発によりエネルギー的に不利であるため、**2-15-a** を経てマクロラクタム化が進行し不飽和 12 員環 **2-16** が選択的に得られると我々は考えた。なお、不飽和 12 員環 **2-16** および **2-17** の分子模型を組むと環内に存在する不飽和結合により、互いに相互変換することは困難であることが示唆された。これは、不飽和 12 員環 **2-16** および **2-17** が、面不斉と 3 位の中心性不斉に由来するジアステレオマーの関係にあることを意味している。以上の考察が正しいと仮定すると、アミノ酸 **2-15** を合成することができれば、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化が実現できると言える。



Scheme 2-5. Our plan for the construction of unsaturated 10-membered ring 2-16 via diastereoselective macrolactamization

ジアステレオ選択的なマクロラクタム化は、chartelline C の不斉合成の観点から重要である（Scheme 2-6）。なぜなら、アミノ酸 **2-15** を光学活性体として合成することができれば、chartelline C が有する唯一の不斉中心である*β*-ラクタムをエナンチオ選択的に構築することが理論上可能になるからである。ここではその理由について述べる。ジアステレオ選択的に構築したマクロラクタム **2-16** の脱水およびエナミドβ位のハロゲン化により、*β*-ラクタム化前駆体 **2-18** へ誘導すると 3 位炭素上に存在した唯一の中心性不斉が失われる。しかし、環内に存在する不飽和結合により結合の自由回転が大きく制限されているため、**2-18** は依然として面不斉を有しており、**2-18** とそのエナンチオマー**2-19** の間で相互変換することは困難[6]である。また、これに続く*β*-ラクタム化では、その前駆体が有する面不斉が*β*-ラクタムのスピロ中心に不斉転写されるため、**2-18** からは *S* 体の **2-20** が選択的に得られると考えられる。すなわち、光学活性体のアミノ酸 **2-15** を調製後、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化により一方の面不斉を有する不飽和 12 員環だけを構築することができれば、chartelline C が有する唯一の不斉中心である*β*-ラクタムをエナンチオ選択的に構築することが理論上可能になる。以上の考察をもとに、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化による不飽和 12 員環の構築を計画した。

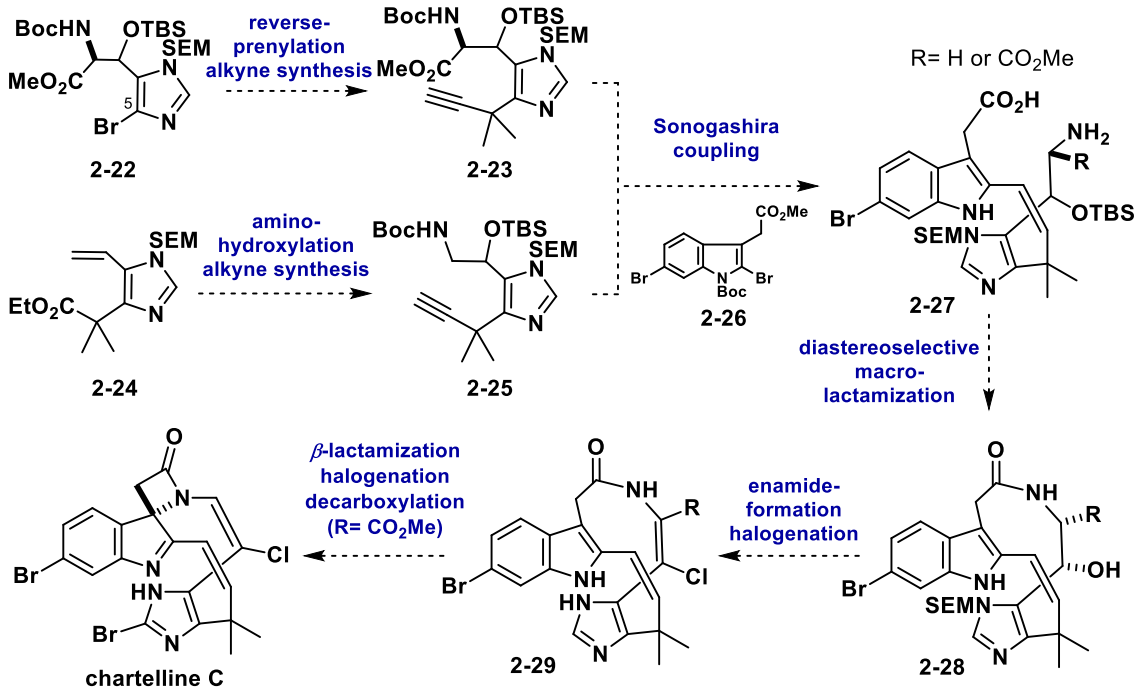


Scheme 2-6. Importance of diastereoselective macrolactamization for asymmetric construction of *β*-lactam

2-3. 合成計画

ここでは、2-1 節および 2-2 節で述べた*β*-ラクタム化とジアステレオ選択的なマクロラクタム化を含む、chartelline C の合成ルート全体について説明する。

マクロラクタム化前駆体 **2-27** を合成する上で必要となるイミダゾールフラグメント（**2-23**, **2-25**）を 2 通りの方法により合成することを計画した（Scheme 2-7）。イミダゾールフラグメント **2-23** は、ヒスチジン誘導体 **2-22** に対する 5 位逆プレニル化とそれに続くビニル基のアルキン化により合成できると考えた。一方、イミダゾールフラグメント **2-25** は、ビニルイミダゾール **2-24** に対するアミノヒドロキシル化反応とそれに続くアルキン化により合成できると考えた。それらイミダゾールフラグメントは、インドール酢酸誘導体 **2-26** との薗頭カップリング反応を経て環化前駆体 **2-27** へと変換後、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化反応を経て不飽和 12 員環 **2-28** へ誘導する。最後にアルコールの脱水によるエナミドの導入とハロゲン化を経てハロエナミド **2-29** へと変換後、先述の*β*-ラクタム化とイミダゾールのハロゲン化、脱炭酸（R＝CO_2Me の場合のみ）を経て chartelline C を合成する計画である。なお、この合成ルートを確立することができれば、ビニルイミダゾール **2-24** に対する不斉アミノヒドロキシル化反応 [7] や、アミノヒドロキシル化反応で生じる水酸基のケトンへの酸化と不斉還元 [8] などを経て chartelline C の不斉合成が可能になると考えた。



Scheme 2-7. Our synthetic plan for chartelline C

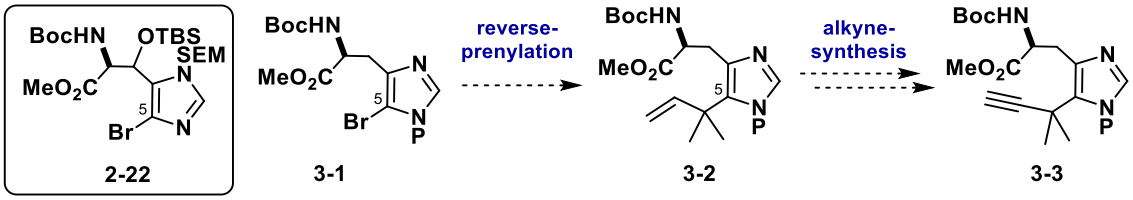
2-4. References and notes

1. Anthoni, U.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709-4712.
2. Iwasaki, K.; Kanno, R.; Morimoto, T.; Yamashita, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9160-9163.
3. 本文中に図示したジアステレオマー**2-12** の配座は、福山らの論文の本文中には記載がないが、Supporting information に記載されている Conflex 配座解析から導き出された **2-14** の配座群の中には、同様の配座を有するものが複数存在している。
4. 福山らは、**2-13** の DFT 計算により、折り畳まれた三次元構造がエネルギー的にも好ましいことを明らかにした。
5. 本文中に図示したジアステレオマー**2-9** の配座は、福山らの論文に記載されていたものではなく、我々が推定したものである。
6. 分子模型を組むことで、**2-18** とそのエナンチオマー**2-19** の間で相互変換が起こり得ないことを確認した。
7. (a) Nilov, D.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1169-1173. (b) Bodkin, J. A.; McLeod, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2733-2746. (c) Donohoe, T. J.; Callens, C. K. A.; Flores, A.; Lacy, A. R.; Rathi; A. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 58-76.
8. Shende, V.; Singh, P.; Bhanage, B. M. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 955-969.

第三章
ヒスチジンの逆プレニル化による
イミダゾールフラグメントの合成検討

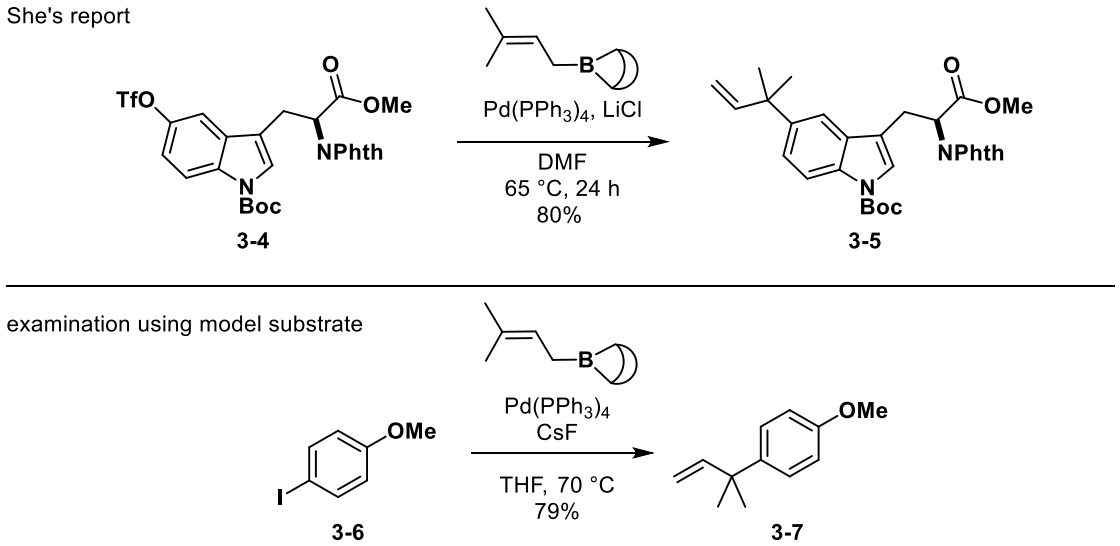
3-1. 合成計画

ここでは、ヒスチジン誘導体に対する逆プレニル化を経たイミダゾールフラグメントの合成方法について述べる。第二章の全体の合成計画（18 page, Scheme 2-7）で説明した逆プレニル化前駆体 **2-22** の合成に必要なβ-hydroxy-L-histidine は、高価（e.g. 1071 U.S. dollars/g）であり検討に適していないと考えた（Scheme 3-1）。そこで、より安価で合成可能なヒスチジン誘導体 **3-1** を用いて 5 位逆プレニル付加体 **3-2** およびイミダゾールフラグメント **3-3** が合成可能かを判断することとした。逆プレニル化とアルキン化による **3-3** の合成の目途が立ち次第、**2-22** を用いた本検討に移行する計画を立案した。



Scheme 3-1. Synthetic plan for imidazole fragment 3-3 via reverse prenylation of histidine

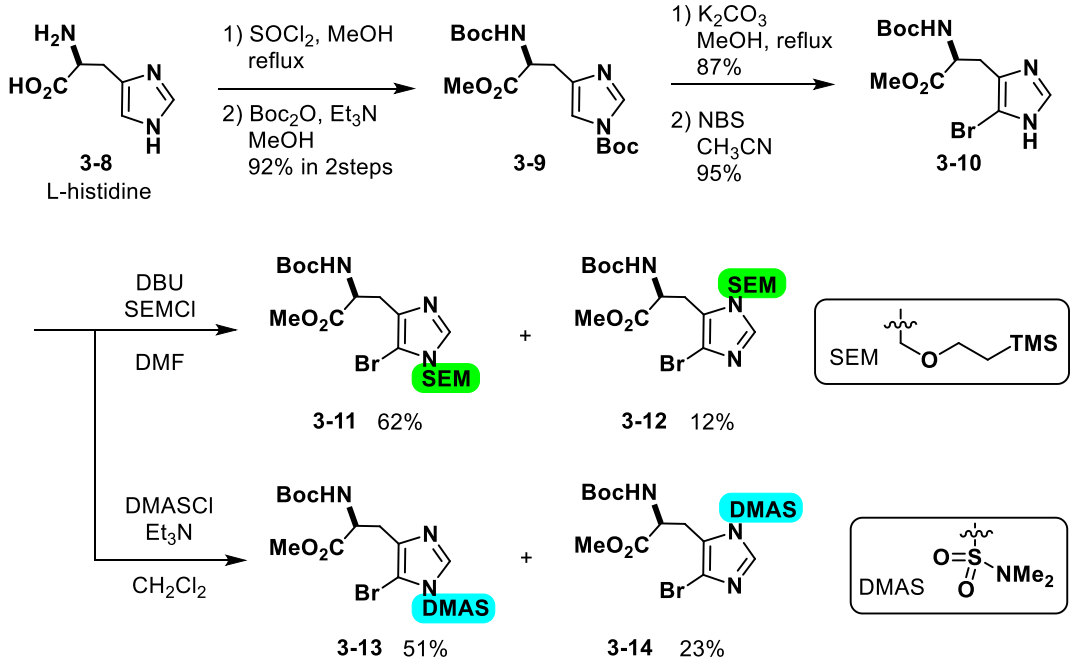
イミダゾール上に逆プレニル基を直接導入する方法については過去に報告がない。一方、She らは、プレニル 9-BBN を用いた鈴木−宮浦カップリング反応によって TfO 基を持つトリプトファン誘導体 **3-4** からインドール 5 位逆プレニル付加体 **3-5** が合成できることを報告している（Scheme 3-2）[1]。この逆プレニル化反応の一般性を確認するため、我々は、プレニル 9-BBN を用いた同様の鈴木−宮浦カップリングにより、モデル基質 **3-6** から所望の逆プレニル付加体 **3-7** が得られることを確認した。これらの結果から、プレニル 9-BBN を用いた鈴木−宮浦カップリング反応による逆プレニル化には一般性があると考え、この反応を用いて逆プレニル付加体 **3-2** を合成することを計画した。



Scheme 3-2. Reverse prenylation of indole triflate 3-4 and aryl iodide 3-6 by Suzuki coupling

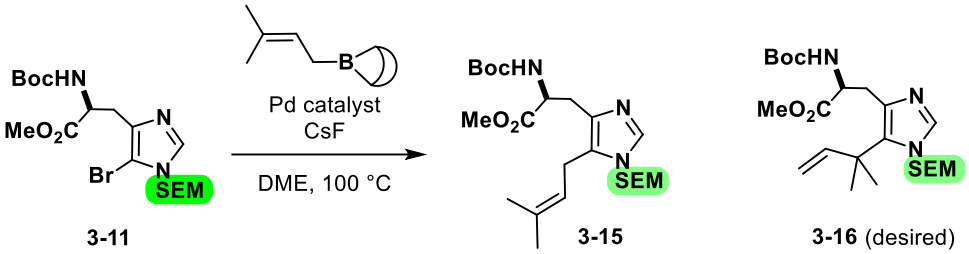
3-2. 基質の合成とヒスチジンの逆プレニル化の検討

イミダゾール上の電子密度により反応性が変化する可能性を考慮し、イミダゾールを電子供与性の保護基である SEM 基と電子吸引性の保護基である DMAS（*N,N*-Dimethylsulfamoyl）基でそれぞれ保護した基質を用い、逆プレニル化を検討することとした。まずその基質の合成法について説明する。Winum および Feliu らの報告 [2] を参考に L-ヒスチジン **3-8** からエステル化と diBoc 化を経てヒスチジン保護体 **3-9** へと変換後、イミダゾール上 Boc 基の脱保護と 5 位の臭素化を経て 5 位ブロモ体 **3-10** へ誘導した（Scheme 3-3）。得られた **3-10** に対して SEMCl および DMASCl を作用させ、SEM 基および DMAS 基を導入した基質 **3-11**～**14** をそれぞれ合成した。



Scheme 3-3. Synthesis of histidine derivatives 3-11, 3-12, 3-13 and 3-14

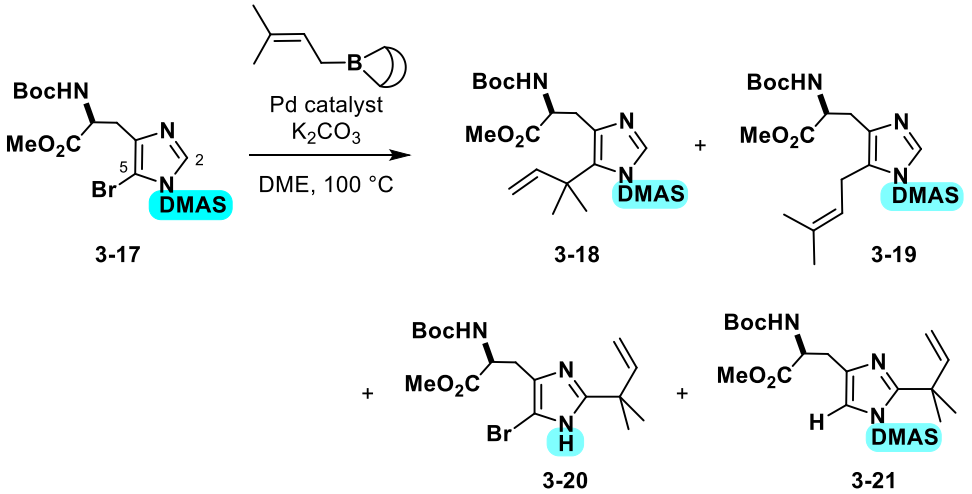
基質合成が完了したため、鈴木–宮浦カップリング反応による 1 位 SEM 保護体 **3-11** の 5 位逆プレニル化を試みた（Table 3-1）。反応は、**3-11** の DME 溶媒に対し、1.5 当量のプレニル 9-BBN と 4.0 当量の CsF 共存下 [3]、5mol%の $Pd(PPh_3)_4$ を作用させ 100 ℃に加熱することで行った。しかしながら、望む逆プレニル体 **3-16** は得られず、プレニル付加体 **3-15** が 64%の収率で得られるのみであった（entry 1）。また、Buchwald らが報告している Pd リガンドによる付加様式の変化 [4] を期待して、3mol%の$[(allyl)PdCl]_2$ および 12mol%の SPhos や Xphos を作用させたが、望む逆プレニル体 **3-16** は得られず、プレニル付加体 **3-15** が得られるのみであった（entries 2 and 3）[5]。



entry	Pd catalyst	**3-15**	**3-16**
1	$Pd(PPh_3)_4$	64%	0%
2	$[(allyl)PdCl]_2$, SPhos	14%	0%
3	$[(allyl)PdCl]_2$, XPhos	major	0%

Table 3-1. Attempted synthesis of 5-reverse-prenylated SEM protected histidine 3-16

続いて、鈴木−宮浦カップリング反応による 1 位 DMAS 保護体 **3-17** の 5 位逆プレニル化を試みた（Table 3-2）。反応は、**3-17** の DME 溶媒に対し、1.5 当量のプレニル 9-BBN と 4.0 当量の K_2CO_3 共存下 [6]、5mol%の $Pd(PPh_3)_4$ を作用させ 100 °C に加熱することで行った。しかしながら、目的とする逆プレニル付加体 **3-18** や SEM 保護体 **3-11** の場合に得られたプレニル付加体 **3-19** は得られず、予期せぬ 2 位逆プレニル付加体 **3-20** および **3-21** が低収率で得られるのみであった（entry 1）。また、3mol%の$[(allyl)PdCl]_2$および 12mol%の SPhos を作用させたが、同様に 2 位逆プレニル付加体 **3-20** が得られるのみであった（entry 2）。この他にも基質の変更を含め種々検討したが [7]、目的とする 5 位逆プレニル付加体は一切得られなかった。



entry	Pd catalyst	3-17	3-18	3-19	3-20	3-21
1	$Pd(PPh_3)_4$	41%	0%	0%	<10%	1%
2	$[Pd(allyl)Cl]_2$, SPhos	major	0%	0%	8%	0%

Table 3-2. Attempted synthesis of 5-reverse-prenylated DMAS protected histidine 3-18 and detection of unexpected 2-reverse-prenylated histidine 3-20 and 3-21

これら 2 位逆プレニル付加体 **3-20** および **3-21** の構造は、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR、HMBC、HMQC および LRMS スペクトルの解析によって決定した（Figure 3-1）。以下に、重要な ^{13}C-NMR の値および HMBC 相関を記載した。

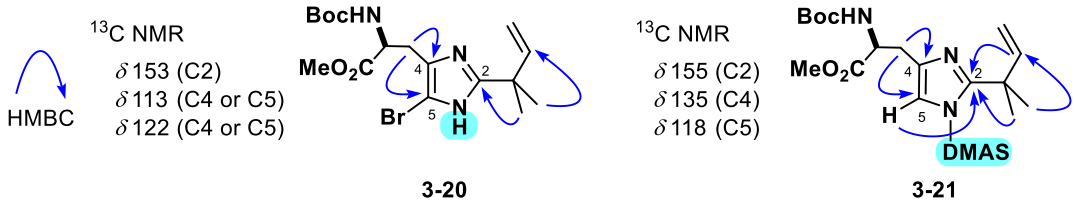
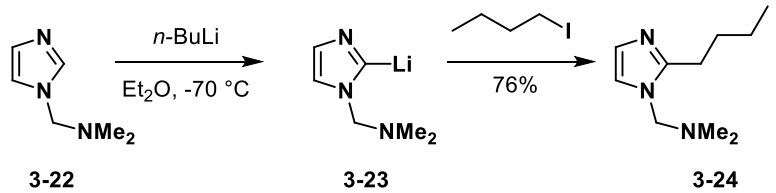


Figure 3-1. Structure determination of 2-reverse-prenylated histidine 3-20 and 3-21

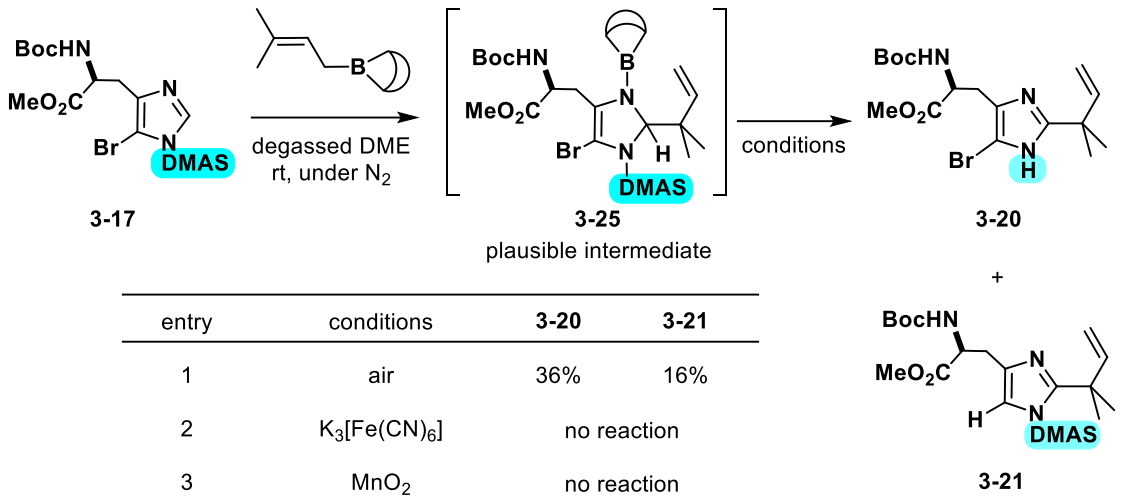
2 位が修飾されていないイミダゾール **3-22** から 2 位アルキル体 **3-24** を合成するためには、一般にその生成に *n*-BuLi などの強塩基を用いるリチオ化体 **3-23** を経る必要がある（Scheme 3-4）[8]。一方で、今回見出した **3-17** を基質とした鈴木−宮浦カップリング反応の条件にはアルキルリチウムのような反応性の高い試薬が含まれていない。Table 3-2 で得られた 2 位逆プレニル付加体 **3-20** や **3-21** は当初の目的物ではなかったが、その収率を改善することができれば、有用な新規イミダゾール 2 位アルキル化反応として利用できると考え、その反応条件を最適化することとした。



Scheme 3-4. General method of synthesizing 2-alkylated imidazole from 2-unsubstituted imidazole

3-3. 2 位逆プレニル化の条件最適化と推定反応機構

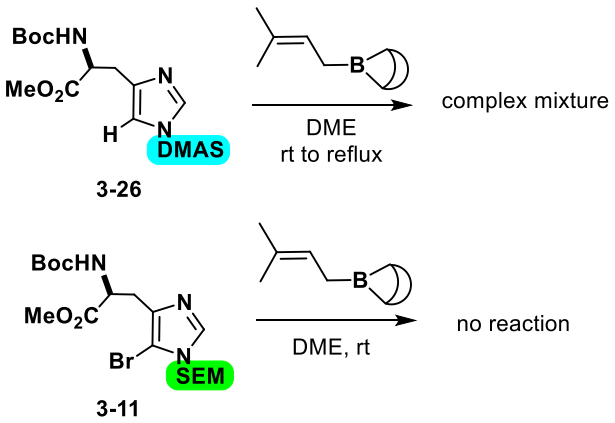
ここでは、2 位逆プレニル化の条件最適化について述べる。第一に、反応点であるイミダゾール 2 位はプロトンであることから、この反応には Pd 種が関与していない可能性が示唆された。そこで反応に必要な最低限の条件を精査するため、脱気した DME 溶媒中、窒素雰囲気下で 3 当量のプレニル 9-BBN のみを作用させたところ、TLC 上で **3-17**、**3-20** および **3-21** とは異なる Rf 値を示す中間体 **3-25**（推定構造を表記）が確認された（Table 3-3）。上記反応条件下で中間体 **3-25** は安定に存在していたが、反応溶液を TLC 上に数十分間放置した後に展開すると逆プレニル付加体 **3-20** および **3-21** の生成が確認できた。この結果から、反応の促進に空気が関与している可能性が示唆された [9,10]。そこで、**3-25** の生成を確認した後、窒素雰囲気下から空気雰囲気下へと変更したところ、狙い通り逆プレニル付加体 **3-20** および **3-21** が中程度の収率で得られた（entry 1）。空気中の酸素が反応の促進に重要であったと考え、窒素雰囲気下、酸化剤として $K_3[Fe(CN)_6]$および MnO_2 を作用させたがいずれも反応は進行しなかった（entries 2 and 3）。酸性条件下で反応が複雑化する傾向が見受けられていたため、空気雰囲気下、塩基として Et_3N や *i*-Pr_2EtN を添加したところいずれの条件でも収率が向上した（entries 4 and 5）[11]。反応として利用する際は片方の生成物に偏った方が望ましいことから、逆プレニル付加体 **3-20** が 68%の収率で得られる *i*-Pr_2EtN を用いた条件を最適条件とした（entry 5）。



entry	conditions	3-20	3-21
1	air	36%	16%
2	$K_3[Fe(CN)_6]$	no reaction	
3	MnO_2	no reaction	
4	air, Et_3N	ca. 58%	ca. 29%
5	air, *i*-Pr_2EtN	68%	9%

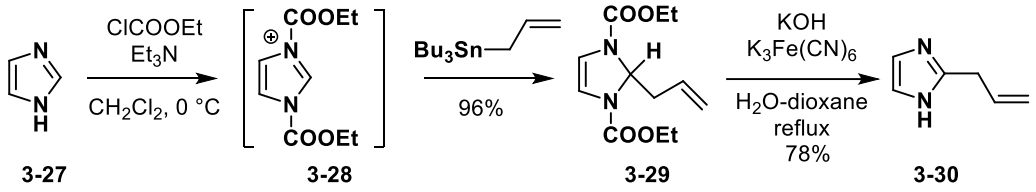
Table 3-3. Optimization of the reaction condition for 2-reverse-prenylated histidine 3-20

この反応の基質適応範囲について簡単に調査した（Scheme 3-5）。別途調製した 5 位がプロトンになった DMAS 保護体 **3-26** に対し、Table 3-3 の entry 1 の条件を作用させたが、反応は進行せず、還流条件まで加熱しても複雑な混合物を与えるのみであった。また、1 位 SEM 保護体 **3-11** に対しても同条件を作用させたが反応は進行しなかった。以上の結果から、DMAS 基およびブロモ基でイミダゾール上の電子密度を十分に低下させておくことが、反応の進行に重要であることが示唆された。



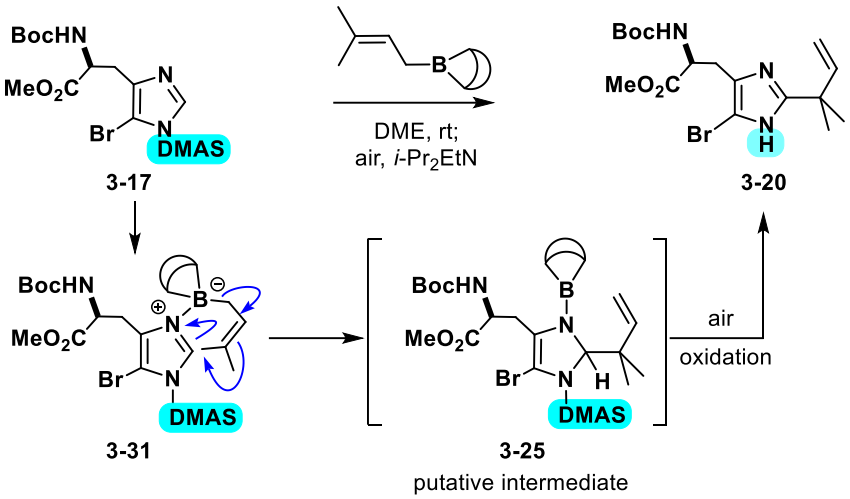
Scheme 3-5. Substrate scope of the 2-reverse-prenylation

プレニル 9-BBN と空気のみで反応が進行することに加え、イミダゾール上の電子密度が低いことが反応の進行に重要であるという結果から、この反応は芳香族求核置換反応で進行していることが示唆された。イミダゾールは電子リッチな芳香環であることから、2 位無置換イミダゾールの芳香族求核置換反応による 2 位アルキル化は一般に困難であり、これまでにほとんど報告がない [12]。その中の一つを以下に示した（Scheme 3-6）[13]。Ohsawa らは、イミダゾール **3-27** に対して酸クロリドを作用させることで環状の電子密度が低下したイミダゾリウム中間体 **3-28** を形成させた後、アルキルスズ試薬を作用させてアミナール中間体 **3-29** を調製した。その後、**3-29** の酸化と加水分解を経て 2 位アリル体 **3-30** を合成した。



Scheme 3-6. One example of synthesizing 2-alkylated imidazole via aromatic nucleophilic substitution reaction

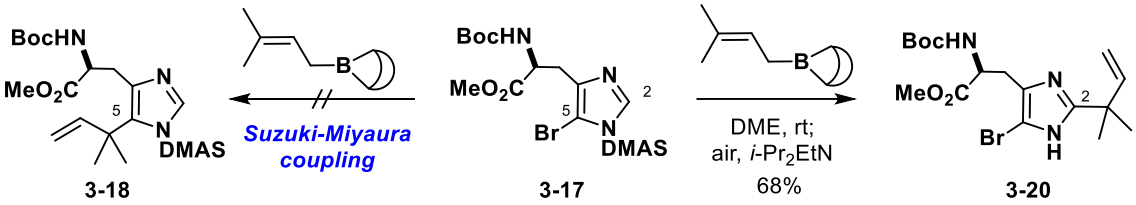
上記の論文報告（Scheme 3-6）とこれまでの結果から、今回我々が見出した 2 位逆プレニル付加体の生成機構を以下のように予想した（Scheme 3-7）[14]。DMAS 保護体 **3-17** の 3 位窒素がプレニル 9-BBN に配位し、求電子的なイミダゾリウム中間体 **3-31** が生成する。続いて、ホウ素原子上のプレニル基がイミダゾリウム 2 位へ転位することで、アミナール中間体 **3-25** が生じる。最後に **3-25** が空気中の酸素により酸化されて逆プレニル付加体 **3-20** へ変換されたと考えた。また、*i*-Pr_2EtN の添加により収率が改善したのは、系中が中性～塩基性に保たれることでアミナール中間体 **3-25** の開環による系の複雑化が抑えられたためではないかと予想している。



Scheme 3-7. Proposed reaction mechanism for the 2-reverse prenylation

3-4. 小括

当初の目的物である 5 位逆プレニル付加体 **3-18** は合成できなかったが、これまでほとんど報告がない 2 位無置換イミダゾールの芳香族求核置換反応による 2 位アルキル化の新たな手法を開発し、1 位 DMAS 保護体 **3-17** から 2 位逆プレニル付加体 **3-20** を 68%の収率で得ることに成功した（Scheme 3-8）。この反応の基質適応範囲は狭いことが予想されるが、先例の手法（27 page, Scheme 3-6）と比較し one–pot でアルキル化体まで誘導できることは優れた点である。

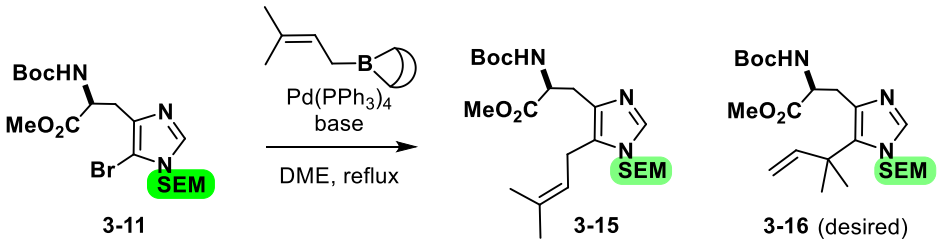


Scheme 3-8. Short summary

3-5. References and notes

1. Dai, Q.; Xie, X.; Xu, S.; Ma, D.; Tang, S.; She, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2302–2305.
2. (a) Turtaut, F.; Ouahrani-Bettache, S.; Montero, J. L.; Köhler, S.; Winum, J. Y. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 995-1000. (b) Abdo, M. R.; Joseph, P.; Boigegrain, R. A.; Liautard, J. P.; Montero, J. L.; Köhler, S.; Winum, J. Y. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 4427-4433. (c) Cerezo, V.; Amblard, M.; Martinez, J.; Verdie, P.; Planas, M.; Feliu, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10538-10545.

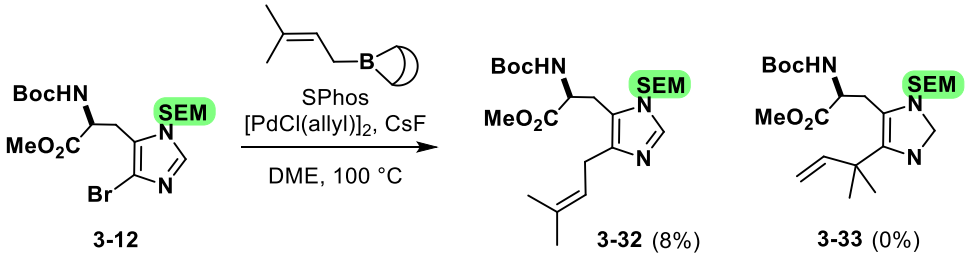
3. 1 位 SEM 保護体 **3-11** を用いて塩基を種々検討した結果、CsF が最も良い結果を与えた。また、鈴木−宮浦カップリングは水と有機溶媒の混合溶媒を用いることが多いが、この基質の場合、水が存在するとエステルの加水分解が進行してしまうため有機溶媒のみを用いている。



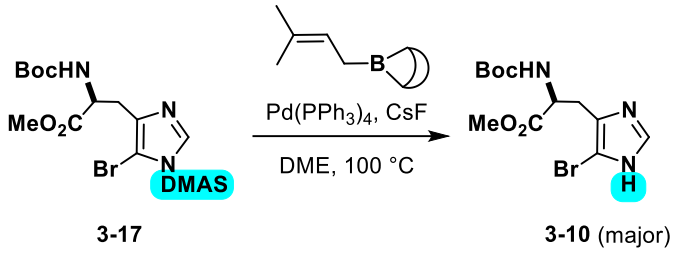
entry	base	**3-15**	**3-16**
1	CsF	64%	not detected
2	KF	61%	not detected
3	Ag_2O	RSM	not detected
4	K_2CO_3	39%	not detected
5	K_3PO_4	24%	not detected

4. Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10642-10645.

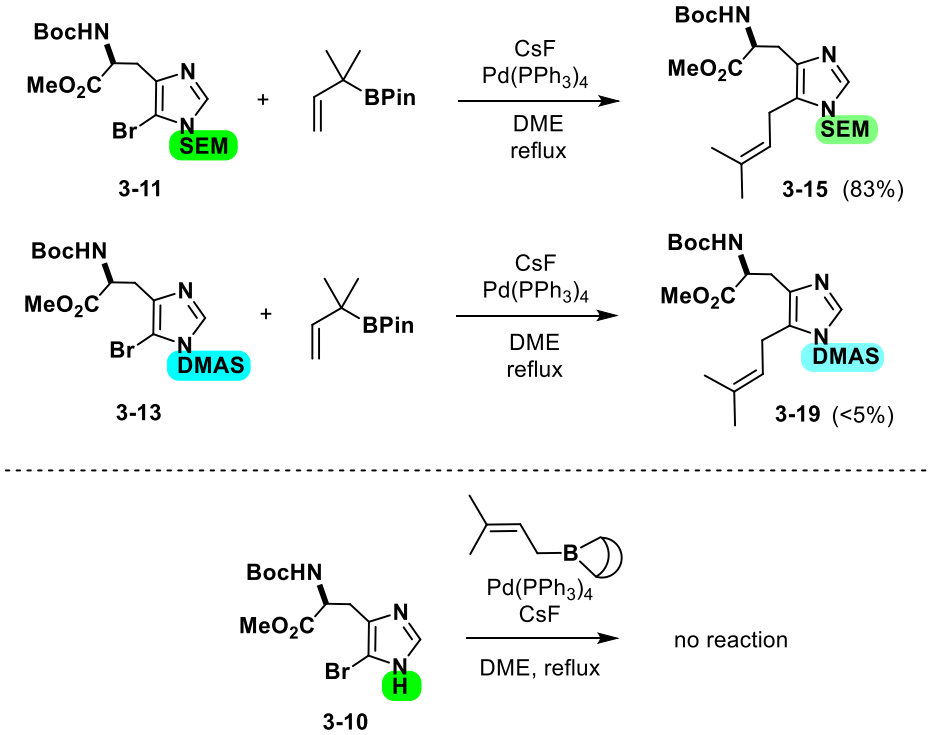
5. 3 位 SEM 保護体 **3-12** に対して同様の鈴木−宮浦カップリング反応を試みたが、プレニル付加体 **3-32** が得られるのみで逆プレニル付加体 **3-33** は得られなかった。



6. 1 位 DMAS 保護体 **3-17** に対して同様の鈴木−宮浦カップリング反応を試みたが、脱保護体 **3-10** が生成するのみであった。塩基を CsF から K_2CO_3 へ変更することで、**3-10** の生成が抑制されたため、塩基として K_2CO_3 を用いることとした。



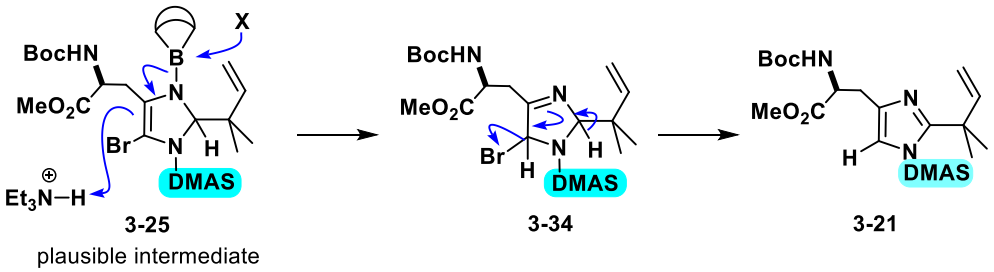
7. プレニル 9-BBN を用いた鈴木−宮浦カップリングによりプレニル付加体が得られたことから、逆プレニルピナコールボランを用いれば逆プレニル付加体が得られるのではないかと考えた。しかし、1 位 SEM 保護体 **3-11** および 1 位 DMAS 保護体 **3-13** に対して、逆プレニルピナコールボランを用いた鈴木−宮浦カップリングを試みたが、プレニル付加体 **3-15** および **3-19** が得られるのみであった。また、イミダゾール無保護体 **3-10** に対しても反応を行ったが、反応は進行しなかった。なお、無保護のイミダゾール誘導体に対する鈴木−宮浦カップリングは一般的に進行しないことが知られている（Düfert, M. A.; Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12877-12885.）。



8. Katritzky, A. R.; Rewcastle, G. W.; Fan, W. Q. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5685-5689.
9. 中間体は不安定であったため、構造決定には至らなかった。
10. TLC 上の酸による反応促進も考えられたため、窒素および酸素雰囲気下で酢酸を添加したところ、いずれの条件においても逆プレニル付加体 **3-20** および **3-21** の生成が確認された。しかし、酸素雰囲気下で塩基を作用させた場合と比較して反応系が複雑化し

たため、詳細な検討は断念した。

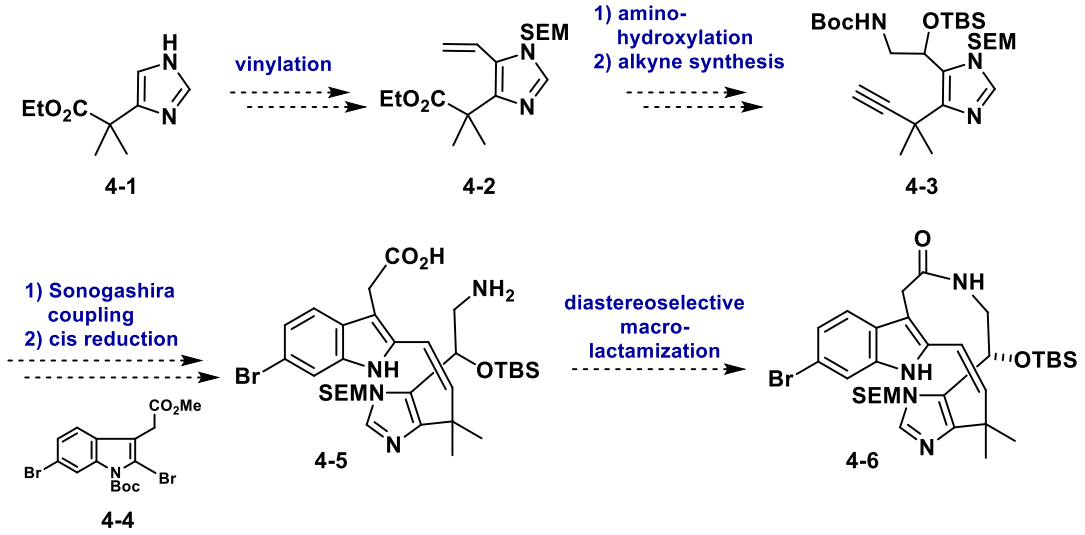
11. 窒素雰囲気下、塩基を作用させた場合には反応が進行しなかった。
12. (a) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1319-1325. (b) Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Synlett* **1994**, *7*, 557-558. (c) Zhou, J. Y.; Chen, Z. G.; Wu, S. H. *Synlett* **1995**, *11*, 1117-1118. (d) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Chem. Commun.* **1996**, 1217-1218. (e) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **1998**, *49*, 67-72. (f) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Matsuya, Y.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **1999**, *50*, 667-671. (g) Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4383-4395.
13. Itoh, T.; Hasegawa, H.; Nagata, K.; Okada, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5399-5402.
14. DMAS 基ではなくブロモ基が脱離した逆プレニル付加体 **3-21** の生成機構については以下の通り推定した。求核剤 X がアミナール中間体 **3-25** 上のホウ素に対して求核攻撃した後、電子が流れエナミンβ位でプロトンが補足されてイミン中間体 **3-34** が生成する。最後に、芳香族性を獲得するために 2 位のプロトンから 5 位の臭素が脱離するように電子が流れて **3-21** が生成したと考えた。なお、塩基を Et_3N から *i*-Pr_2EtN に変更することで **3-21** の生成割合が減少した（26 page、Table 3-3）のは、*i*-Pr_2EtN の高い塩基性と嵩高さから 5 位プロトン化が進行しづらくなったためだと考えている。



第四章
イミダゾールフラグメントの合成とマクロラクタムの構築

4-1. 合成計画

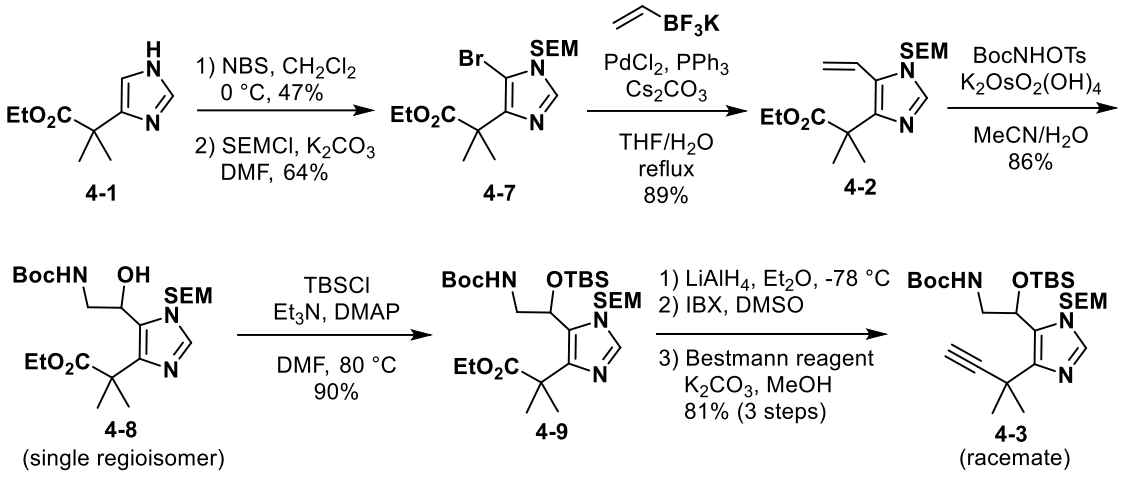
第三章の結果より、ヒスチジン誘導体の逆プレニル化によるイミダゾールフラグメントの合成は困難であると判断した。そこで、この節では、既知のイミダゾール誘導体 **4-1** を用いた別のルートについて説明する（Scheme 4-1）**4-1** のイミダゾール NH の保護と 4 位ビニル化を経てビニルイミダゾール **4-2** へ誘導した後、ビニル基の位置選択的なアミノヒドロキシル化とエステルのアルキン化によりイミダゾールフラグメント **4-3** を合成する。続いて、得られた **4-3** と既知のインドール酢酸誘導体 **4-4** を用いた薗頭カップリングとそれに続くアルキンの *cis* 選択的な還元、脱保護を経てマクロラクタム化前駆体 **4-5** を合成した後、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化を経て不飽和 12 員環 **4-6** を構築する計画を立案した。これ以降の節では、これらの実験結果について述べる。



Scheme 4-1. Synthetic plan for macrolactam 4-6 from imidazole derivative 4-1

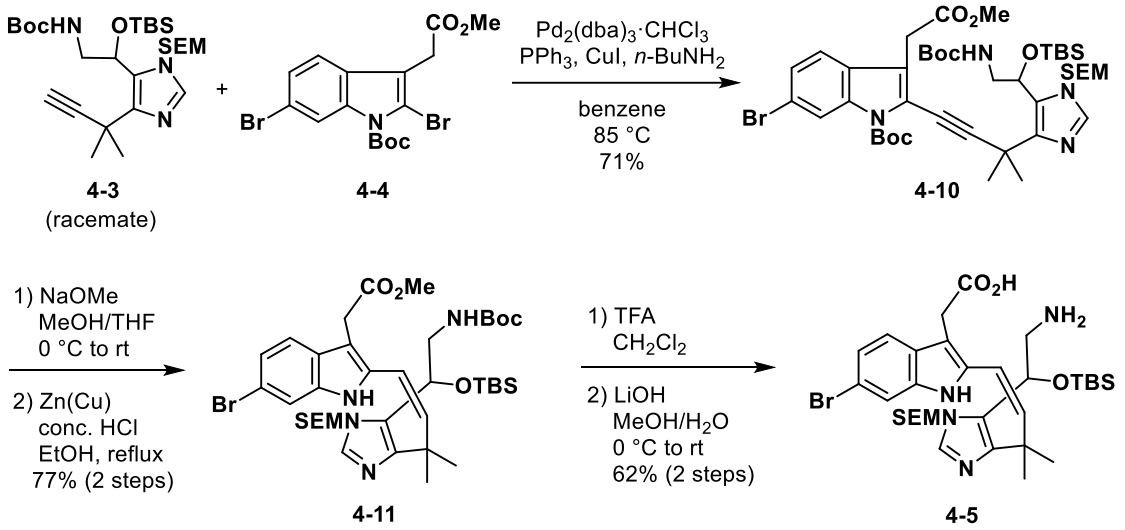
4-2. イミダゾールフラグメントおよびマクロラクタム化前駆体の合成

はじめに、イミダゾールフラグメント **4-3** の合成を試みた（Scheme 4-2）。市販のβ-ケトエステルより合成した既知のイミダゾール誘導体 **4-1**[1] に対して NBS を作用させて 4 位選択的に臭素化した後、SEMCl を用いて 3 位 SEM 保護体 **4-7** を合成した [2]。続いて、鈴木−宮浦カップリング反応により 3 位ビニル体 **4-2** へ誘導後 [3]、McLeod らによって報告されたアミノヒドロキシル化反応 [4] を経てアミノアルコール **4-8** を単一の位置異性体として得た。この高い位置選択性が発現したのは、より嵩高い Boc アミノ基が空間的に空いているビニル基の末端側を占めた状態で反応が進行したためだと考えている。2 級アルコールを TBS 基で保護することでシリルエーテル **4-9** へと誘導後、$LiAlH_4$ によるエステルの還元とそれに続く IBX 酸化、大平-Bestmann 法 [5] によりエステルをアルキンへと変換することでラセミ体のイミダゾールフラグメント **4-3** を合成した。



Scheme 4-2. Synthesis of imidazole fragment 4-3

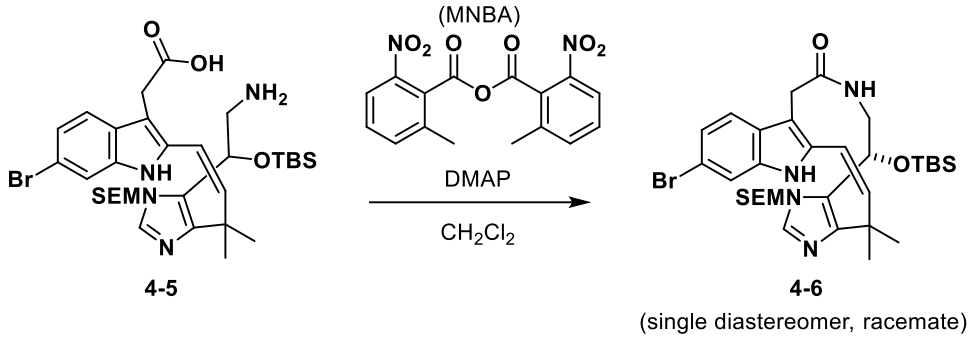
続いて、マクロラクタム化前駆体 **4-5** の合成を試みた（Scheme 4-3）。インドール酢酸より 3 段階で合成した既知のインドール酢酸誘導体 **4-4**[6] と先述のイミダゾールフラグメント **4-3** を基質とした薗頭カップリング反応 [7,8] によってカップリング体 **4-10** を合成した。続いて、アルキンの *cis* 還元の妨げとなったインドール上 Boc 基 [9] を塩基性条件で脱保護した後、Zn（Cu）を用いた *cis* 選択的な還元反応 [10,11] によってアルケン **4-11** へと導いた。最後に TFA による Boc 基の脱保護とエステルのアルカリ加水分解によりマクロラクタム化前駆体 **4-5** を合成した。ここまでの反応はいずれも中～高収率かつ、大量化可能であり数～数十グラムのスケールでも問題なく反応が進行した。



Scheme 4-3. Synthesis of macrolactamization precursor 4-5

4-3. ジアステレオ選択的なマクロラクタム化[12]

椎名らによって報告されたマクロラクトン化の条件[13]に従い、**4-5** のマクロラクタム化を試みた（Table 4-1）。反応は、1.2 当量の 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride（以下 MNBA）と 4.8 当量の DMAP の CH_2Cl_2 溶液に対し、マクロラクタム化前駆体 **4-5** の CH_2Cl_2 溶液をシリンジポンプで 16～20 時間かけて滴下させることで行った。その結果、目的とする不飽和 12 員環 **4-6** が 37%の収率で単一のジアステレオマーとして得られた（entry 1）[14]。収率の改善を目指し、1.6 当量の MNBA と 3.2 当量の DMAP を用いた条件を試みたが、収率は変化しなかった（entry 2）。一方で、1.6 当量の MNBA と 4.8 当量の DMAP を用いた条件では、収率が 54%まで改善した（entry 3）。これらの結果から、MNBA と **4-5** の当量比および MNBA と DMAP の当量比が、収率の改善には重要であることが示唆された。更なる収率の向上を目指し、2.0 当量の MNBA と 6.0 当量の DMAP を用いたところ狙い通り 67%まで収率が改善した（entry 4）。十分な収率は確保できたが、シリンジポンプとシリンジのサイズに限界がありスケールアップ合成が困難であったため、シリンジ内の **4-5** の溶液濃度について検討した。その結果、これまで 28 mM であった濃度を 83 mM まで濃くしても収率が維持されることが明らかになった（entry 5）。これは、滴下速度が十分に遅かったことに加えて、反応液の濃度が数 mM と非常に低く、終濃度にほとんど差が無かったためであると考えている。しかし、entry 5 の条件で実際にスケールアップを試みたところ、収率が 53%まで低下した。そこで種々検討した結果、2.4 当量の MNBA と 7.2 当量の DMAP を用いた条件ならば、スケールアップ時（最大 1.5 g）にも 60%前後の収率で **4-6** が得られることを見出した。以上より、entry 6 の条件を最適条件とした。



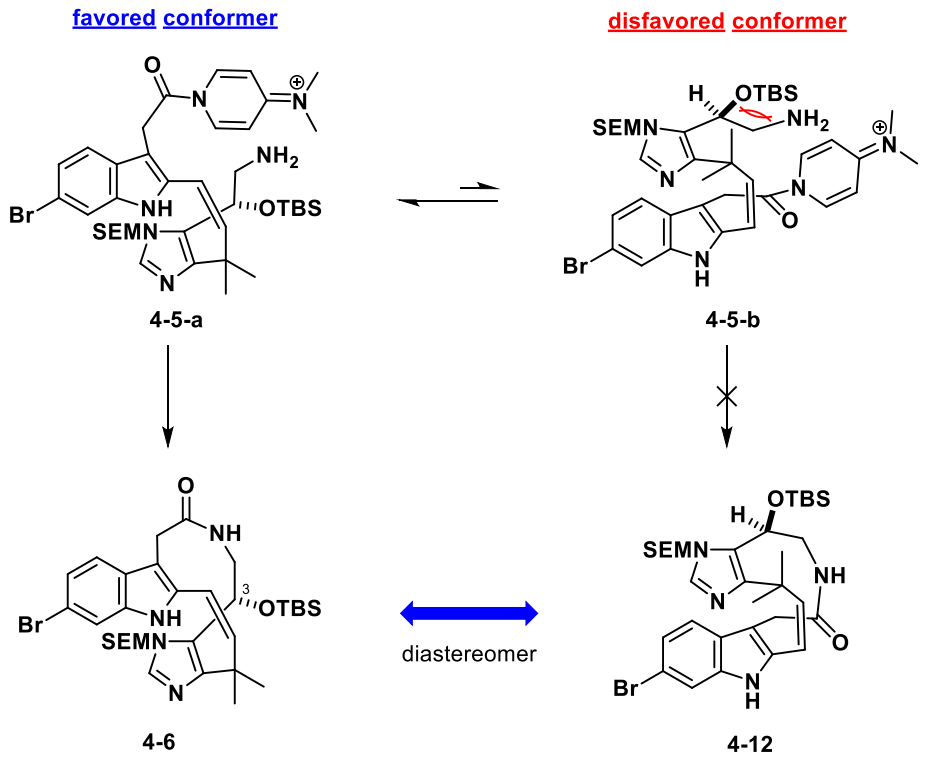
The solution of 4-**5** was added to the solution of MNBA and DMAP by syringe pump over 16-20 h.

entry	MNBA (eq.)	DMAP (eq.)	ratio (DMAP/MNBA)	conc. in syringe (final conc.)	**4-6**
1	1.2	4.8	4.0	28 mM (2.4 mM)	37%
2	1.6	3.2	2.0	28 mM (2.4 mM)	37%
3	1.6	4.8	3.0	28 mM (2.4 mM)	54%
4	2.0	6.0	3.0	28 mM (2.4 mM)	67%
5	2.0	6.0	3.0	83 mM (2.5 mM)	69%/53%
6	2.4	7.2	3.0	83 mM (2.5 mM)	60%/58%

(small scale / large scale)

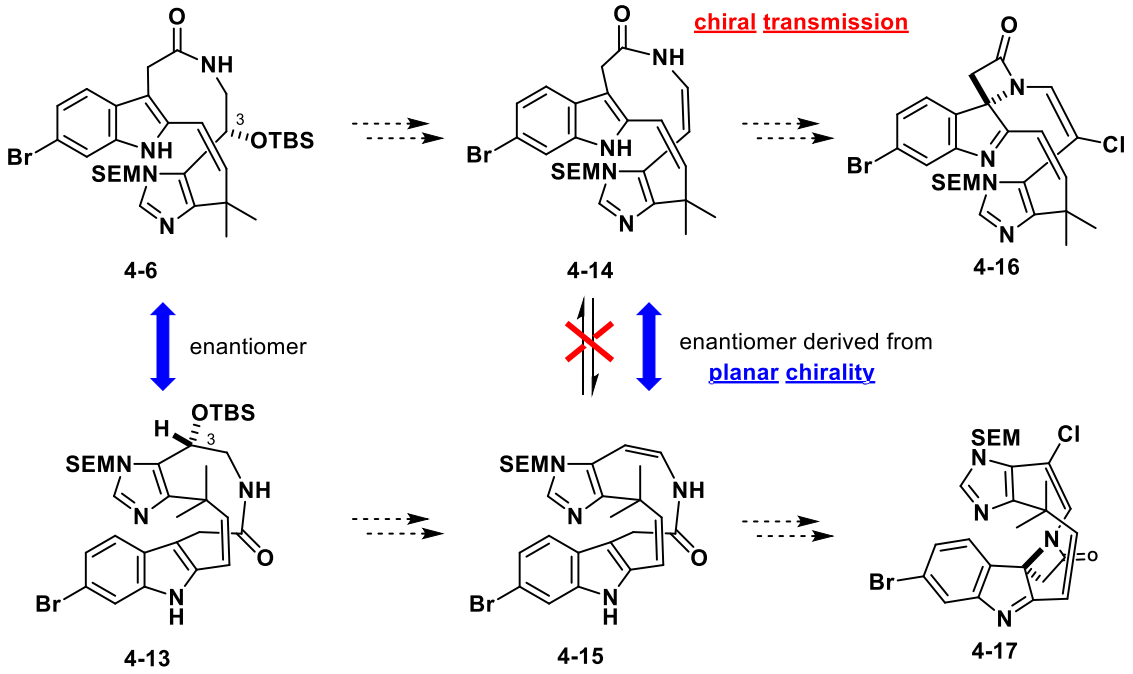
Table 4-1. Synthesis of macrolactam 4-6 and optimization of the conditions

このマクロラクタム化反応では、不飽和 12 員環 **4-6** だけでなく、面不斉と 3 位の中心性不斉に由来するジアステレオマー**4-12** が生成する可能性が考えられたが、第二章の合成計画（16 page, scheme 2-5）で記載した予想通り **4-12** は一切得られず **4-6** が単一のジアステレオマーとして得られた（Scheme 4-4）。この部分の考察については、2 章で詳細を述べているためここでは簡単な説明に留める。不飽和 12 員環 **4-6** および **4-12** をそれぞれ与え得る **4-5** の配座 **4-5-a** および **4-5-b** のうち、**4-5-b** は 3 位 2 級アルコールに起因する立体反発によりエネルギー的に不利である。この配座間のエネルギー差から、**4-5-a** を経てマクロラクタム化が進行した結果、不飽和 12 員環 **4-6** が選択的に得られたと我々は考えた。



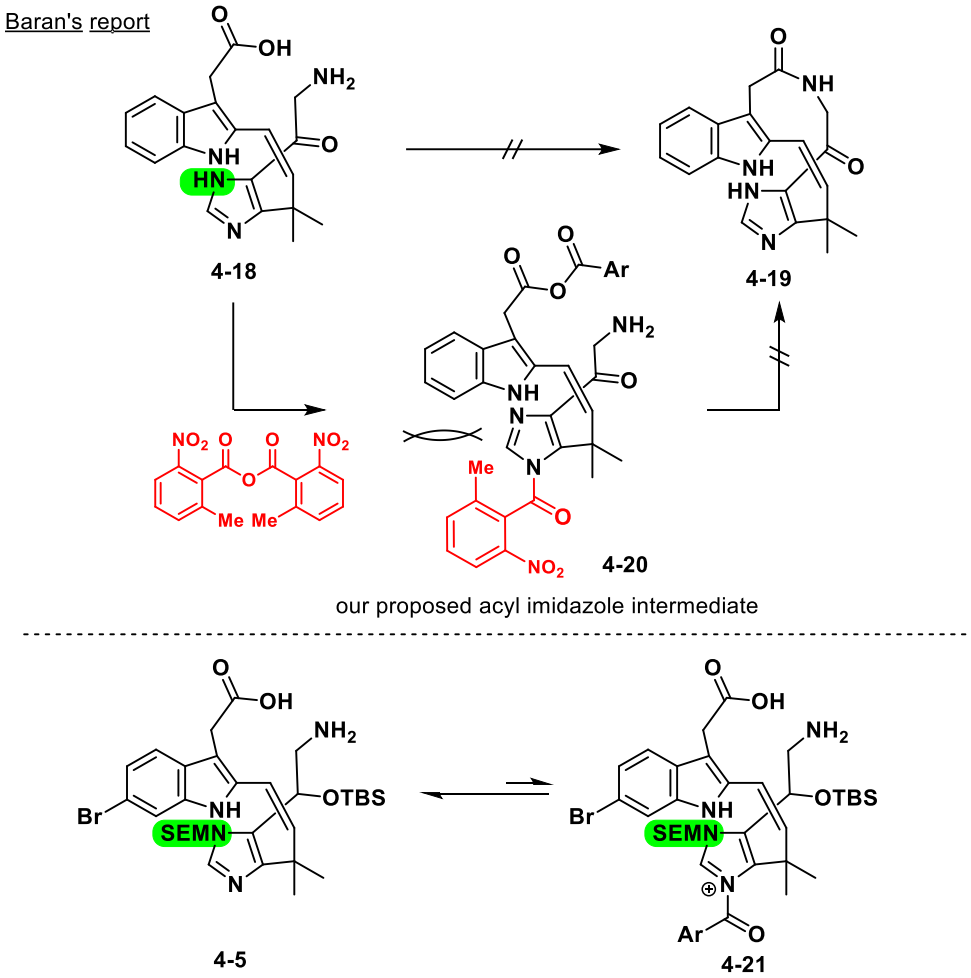
Scheme 4-4. Consideration for the diastereoselective formation of macrolactam 4-6

不飽和 12 員環 **4-6** が単一のジアステレオマーとして得られたことは、chartelline C を不斉合成する上で重要である（Scheme 4-5）。その理由については、第二章の合成計画（17 page, scheme 2-6）で詳細を述べているので、ここでは簡単な説明に留める。不飽和 12 員環 **4-6** から誘導可能と考えられる*β*-ラクタム化前駆体 **4-14** もまた、環内に存在する不飽和結合に起因する面不斉を有するため、そのエナンチオマー**4-15** と相互変換することはできない。また、これに続く*β*-ラクタム化では、その前駆体が有する面不斉が*β*-ラクタムのスピロ中心に不斉転写されるため、**4-14** からは *S* 体の **4-16** が、**4-15** からは *R* 体の **4-17** が選択的に得られると考えられる。すなわち、光学活性体のマクロラクタム化前駆体 **4-5** を調製後、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化により、不飽和 12 員環 **4-6** およびそのエナンチオマー**4-13** を選択的に合成することができれば、chartelline C が有する唯一の不斉中心である*β*-ラクタムをエナンチオ選択的に構築することが理論上可能になる。



Scheme 4-5. Prospects for asymmetric construction of *β*-lactam

なお、唯一全合成を達成している Baran らは、我々がマクロラクタム化に用いたアミノ酸 **4-5** と類似した構造を有するアミノ酸 **4-18** から、不飽和 12 員環 **4-19** が得られなかったと報告している（Scheme 4-6）[15]。我々は、この理由を次のように考察した。**4-18** に対し縮合剤を作用させるとカルボン酸だけでなく、分子内に存在するイミダゾールが縮合剤と反応し、アシルイミダゾール **4-20** が得られる。分子模型を用いた配座解析や、福山らの不飽和 10 員環の配座解析の結果 [16] から総合的に判断すると、不飽和 12 員環を構築するためには、分子内のイミダゾールとインドールが空間的に接近した配座を取ることが望ましいと考えられる。しかし、**4-20** のイミダゾール上アリールアシル基が立体反発を起こしその配座が取りづらくなった結果、環化が進行しなかったと我々は考察した。なお、今回我々がマクロラクタム化に用いたアミノ酸 **4-5** は、イミダゾールを SEM 基で保護している。そのため、仮に **4-5** がアシル体 **4-21** へ変換された際にもイミダゾリウムとなり、系中に存在する DMAP などによって容易に脱アシル化が進行すると考えている。マクロラクタム化による不飽和 12 員環の構築に成功したことは、Baran らの結果を上回る結果であり、これにより chartelline 類の不飽和 12 員環を構築する新たな手法を示すことができた。



Scheme 4-6. Baran's report of the failure of macrolactamization using 4-18 and our proposed reason

マクロラクタム **4-6** の構造は、^{1}H、^{13}C-NMR、HMBC、HMQC、NOESY および HRMS スペクトルの解析によって決定した（Figure 4-1）。以下には、特に重要な HMBC および NOESY 相関を示している。HMBC 相関からマクロラクタムの形成を確認し、NOESY 相関からシリルエーテルを持つ 3 位の立体化学を決定した。

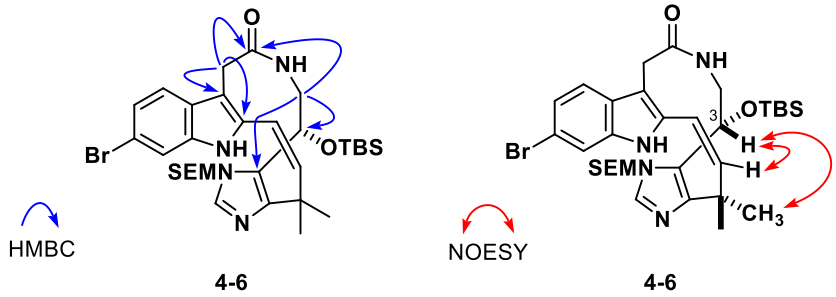
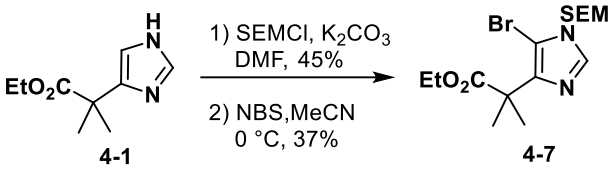


Figure 4-1. Structure determination of macrolactam 4-6

4-4. References and notes

1. Korakas, P.; Chaffee, S.; Shotwell, J. B.; Duque, P.; Wood, J. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004,** *101*, 12054-12057.

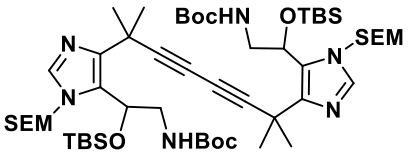
2. 臭素化と SEM 保護の順序を逆にした際には、いずれの反応においても位置異性体の生成による収率の低下が見受けられた。



3. 当研究室における chartelline C 合成の先行研究者らである梶井および原は、同様の基質におけるビニル化試薬として Vinylboronic anhydride pyridine complex（CAS: 442850-89-7）を用いていた。しかし、大量合成するにあたりその価格が問題となったため、より安価で入手可能な Potassium vinyltrifluoroborate を用いた条件に変更した。（Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9681-9686.）

4. Masruri; Willis, A. C.; McLeod, M. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8480-8491.
5. (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522.
6. (a) Mistry, A. G.; Smith, K.; Bye, M. R.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1051-1054. (b) Suárez-Castillo, O. R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Aquino-Torres, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1539-1551.

7. 嫌気状態が不十分な時には、イミダゾールフラグメントの 2 量化体 **4-22** の生成が確認された。そのため、高収率でカップリング体 **4-10** を得るには、厳密な嫌気条件下で反応させることが重要であった。二口フラスコで反応を行った際には、嫌気条件下、フラスコの口をセプタムではなくグリスアップした平栓で封をすることで **4-22** の生成を抑えることできた。

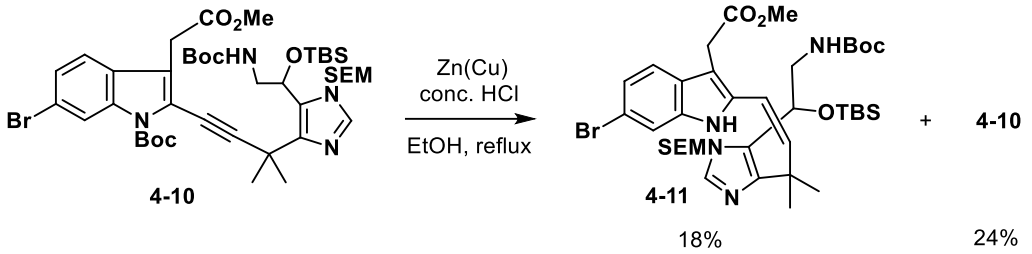


4-22

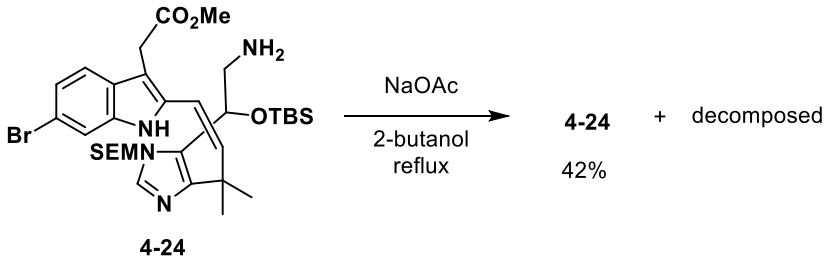
8. カップリング体 **4-10** との分離が困難なアミノホスホラン **4-23** と考えられる（LRMS、^{1}H-NMR、^{13}C-NMR から決定）副生成物が確認された。この生成を抑えるためには、蒸留した *n*-$BuNH_2$ を用いることが重要であった。

4-23

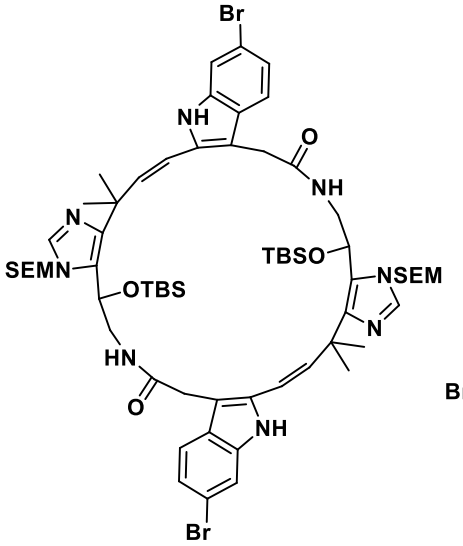
9. インドール Boc 保護体の状態でアルキンの *cis* 還元を試みたが、アルケン **4-11** と反応基質であるカップリング体 **4-10** が低収率で得られるのみであった。



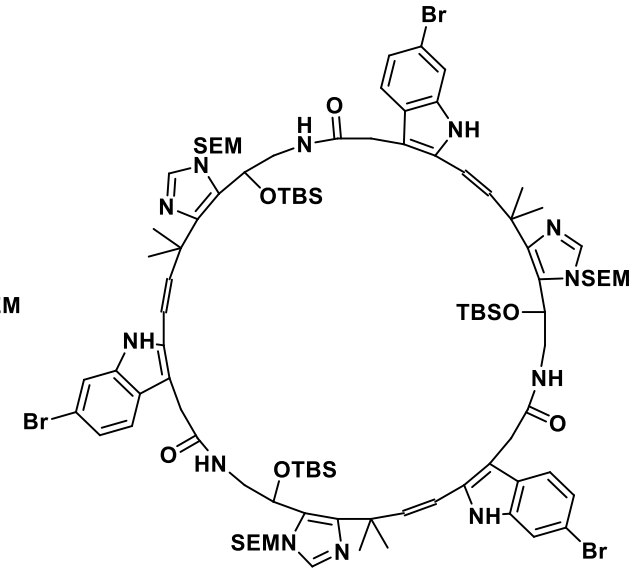
10. 当研究室における chartelline C 合成の先行研究者らである梶井および原は、同様の基質におけるアルキンの *cis* 還元において MeOH を用いていた。しかし、この基質の場合には MeOH では反応が進行しなかったため、より沸点の高い EtOH を溶媒として用いた。
11. 還元条件下、カップリング体 **4-10** が目的物のアルケン **4-11** とは異なる化合物に徐々に変換されることが確認された。これを抑制するためには、Zn(Cu)を十分量（**4-10** に対して質量比で 3.6 倍以上）入れて還元を迅速に行うことが重要であった。
12. 合成中間体であるエステル **4-24** を塩基性条件下に付してマクロラクタム化を試みたが、（Walker, D. P.; Wishka, D. G.; Beagley, P. ; Turner, G.; Solesbury, N. *Synthesis* **2011**, *7*, 1113-1119.）**4-24** の分解が進行するのみであった。



13. (a) Shiina, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 196-233. (b) Shiina, I.; Kubota, M.; Oshiumi, H.; Hashizume, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
14. 分子間で縮合が進行した二量体 **4-25** および三量体 **4-26**（ESI-Ion Trap-Ms で確認）が一定割合で生成していた。



4-25: 1367.5 *m/z* [M+Na]$^+$



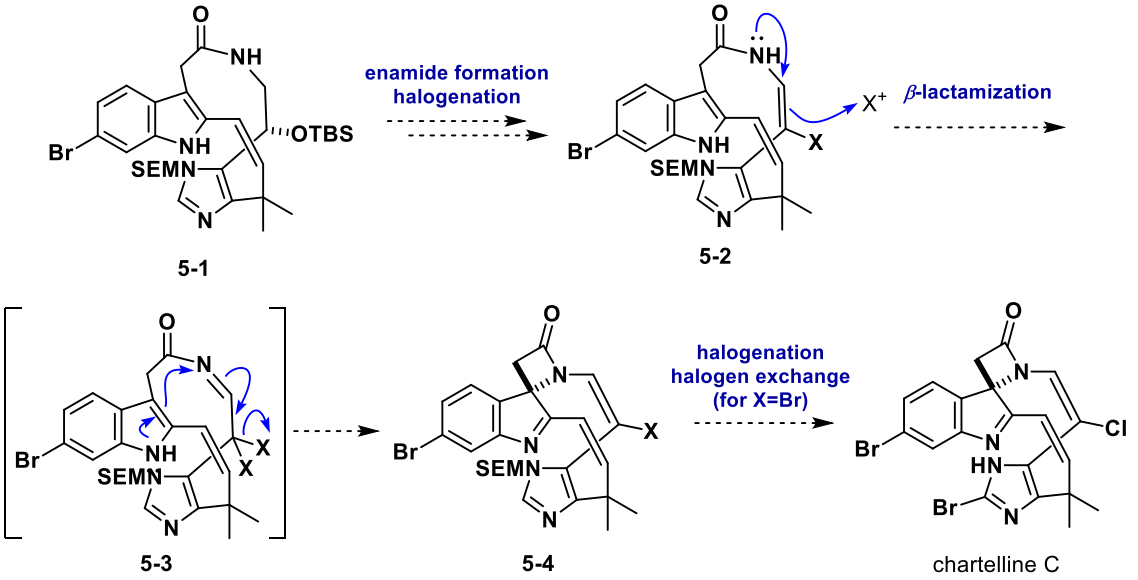
4-26: 2039.7 *m/z* [M+Na]$^+$

15. Baran, P. S.; Shenvi, R. A.; Mitsos, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3714-3717.
16. Iwasaki, K.; Kanno, R.; Morimoto, T.; Yamashita, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9160-9163.

第五章
β-ラクタムの構築と
全合成に向けたハロゲン化の検討

5-1. 合成計画

この節では、第四章で合成したマクロラクタム **5-1** から chartelline C までの合成計画について述べる（Scheme 5-1）。はじめに、**5-1** のヒドロキシ基の脱水によるエナミドの導入とハロゲン化によりハロエナミド **5-2** を合成する。続いて、得られた **5-2** に対し、ハロゲンカチオンを作用させることで生成すると考えられるアシルイミン中間体 **5-3** を介した環化により、*β*-ラクタム **5-4** を構築する。最後に、SEM 基の脱保護とイミダゾール 2 位のブロモ化、エナミドβ位置換反応（X= Br の場合）[1]により chartelline C の全合成を達成する計画を立案した。これ以降の節では、これらの実験結果について述べる。

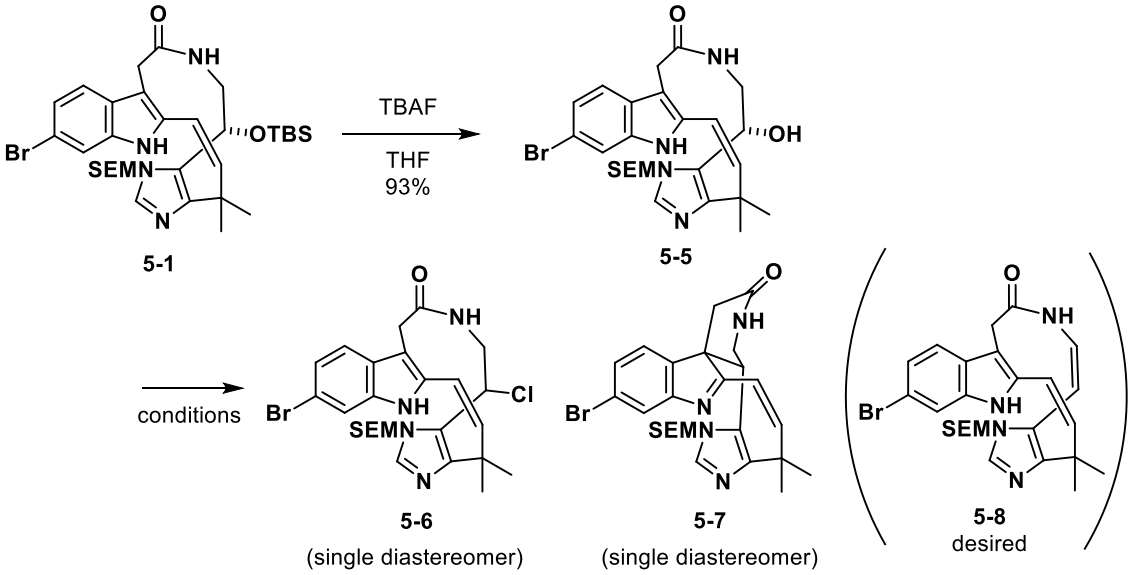


Scheme 5-1. Synthetic plan for chartelline C from macrolactam 5-1

5-2. 脱水によるエナミドの導入

5-1 の TBS 基を TBAF により脱保護したアルコール **5-5** を用いて、エナミドの導入を検討した（Table 5-1）。はじめに、Burgess 試薬 [2]や Matin sulfuran[3]などによる脱水を試みたが、いずれの条件でもエナミド **5-8** は得られなった（entries 1 and 2）。また、Appel 反応 [4]や光延反応条件 [5]を利用したエナミドの導入を試みたが、これら条件でも **5-8** は得られなった（entries 3 and 4）。一方で、**5-5** の CH_2Cl_2 溶液に対し、Et_3N 共存下、MsCl を作用させたところ、クロロ体と考えられる **5-6** が約 20%の収率で単一のジアステレオマー（立体は未決定）として得られた（entry 5）[6]。この結果から、水酸基が脱離基へ変換された際に、脱離反応よりも求核置換反応が優先して起こることが予想された。そこで、ピリジン共存下、求核置換反応が起こった場合にも脱離基の構造が変化しない trifluoroacetic anhydride（以下 TFAA）を作用させた。しかし、この場合にもエナミド **5-8** は得られず、予期せぬ*δ*-ラクタム **5-7** が 91%の収率で単一のジアステレオマーとして得られた（entry 6）[7]。この結果から、水酸基が脱離基に変換された際に、脱離反応よりもインドール 3 位からの分子内求核置換

反応が優先することが明らかになった。その他、種々検討したがいずれの条件でも目的とするエナミド **5-8** は得られなかった [8]。以上の結果および考察から、この基質を用いてエナミド **5-8** を合成することは困難であると判断した。



entry	conditions	results
1	Burgess reagent, toluene, 130 °C	complex mixture
2	Martin Sulfurane, $(CH_2Cl)_2$, 85 °C	no reaction
3	PPh_3, CCl_4, MeCN, 100 °C	complex mixture
4	PBu_3, DIAD, THF, rt	major: SM
5	MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, rt	**5-6**: ca. 20%
6	TFAA, pyridine, CH_2Cl_2, rt	**5-7**: 91%

Table 5-1. Attempt to synthesize enamide 5-8 and detection of unexpected *δ*-lactam 5-7

δ-ラクタム **5-7** の構造は、^{1}H、^{13}C-NMR、COSY、HMBC、HMQC、NOESY および HRMS スペクトルの解析によって決定した（Figure 5-1）。以下に特に重要な HMBC および NOESY 相関を示している。HMBC 相関から六員環の形成を確認し、NOESY 相関から C3 位の立体化学および分子の配座を決定した。

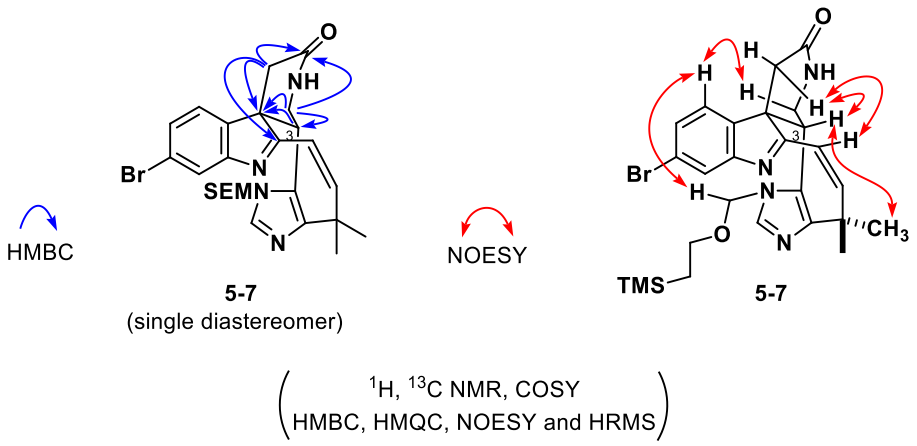
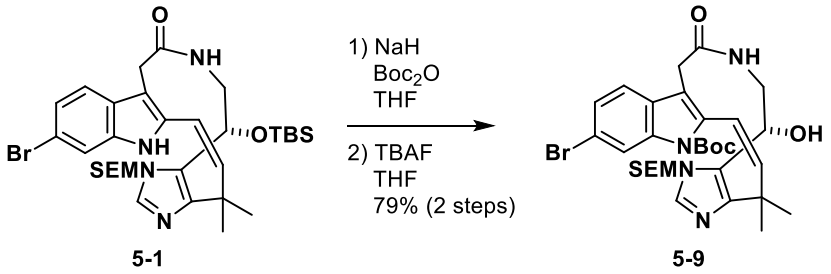


Figure 5-1. Structure determination of *δ*-lactam 5-7

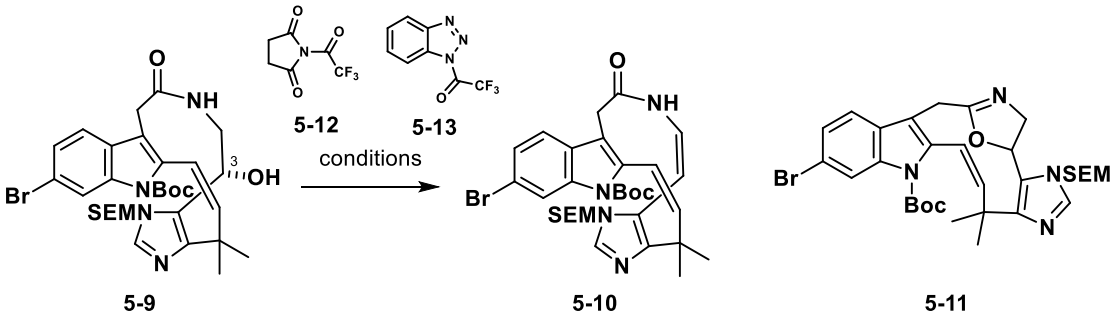
アルコール **5-5** を用いた脱水の検討（Table 5-1）から、エナミドを導入するためには、インドール 3 位の求核性を落とすことが必要であると考えた。そこで、マクロラクタム **5-1** のインドール 1 位窒素を Boc 基で保護した後、TBAF により TBS 基を脱保護することでインドール *N*-Boc 保護体 **5-9** を合成した（Scheme 5-2）。



Scheme 5-2. Synthesis of Boc protected indole 5-9

合成した NBoc 保護体 **5-9** を用いて 3 位水酸基の脱水によるエナミドの導入を検討した（Table 5-2）。脱水条件として Ts_2O や Tf_2O、Ms_2O、Burgess 試薬 [2]、Martin sulfurane[3]、trichloroacetic anhydride、DIAD（光延反応）[5]、BF_3・OEt_2（ルイス酸）、TFA（有機酸）を作用させたが、いずれもエナミド **5-10** は得られなかった [9]。そこで、無保護体を用いた際に*δ*-ラクタム **5-7** を与えた条件（Table 5-1, entry 6）ならば、水酸基の脱離基への変換は確実に進行すると考え、その条件（TFAA, pyridine, CH_2Cl_2, rt）を適用した。しかし、室温では、アルコールがトリフルオロアセチル化されたと考えられる中間体で反応が停止し、脱水まで進行しなかった。そこで、**5-9** の$(CH_2Cl)_2$ 溶液に対し、pyridine 共存下、TFAA を作用させ 70 °C まで加熱した。その結果、目的とするエナミド **5-10**[10] およびオキサゾリンと予想される副生成物 **5-11**[11,12] がそれぞれ 21%および 32%の収率で得られた（entry 1）。また、水酸基以外のどこかにトリフルオロアセチル基を持つと予想される副生成物（構造決定に

は至らなかったが、^{19}F-NMR でトリフルオロアセチル基のシグナルを確認）が、20-30%の収率で得られた。これは、TFAA の反応性が高く、水酸基以外の官能基も反応したためだと考え、より温和なトリフルオロアセチル化剤を用いたエナミドの導入を検討した。Katritzky らの報告に従い [13]、**5-9** の THF 溶液に対し、トリフルオロアセチル化剤 **5-12** および **5-13** をそれぞれ作用させた。しかし、いずれの条件でも反応は進行せず、塩基として pyridine を添加した場合にも反応は進行しなかった（entries 2, 3 and 4）。そこで、TFAA よりも温和な試薬である pentafluoropropionic anhydride（以下 PFPA）[14] を用い、pyridine 共存下、70 °C に加熱したところ、エナミド **5-10** およびオキサゾリンと考えられる副生成物 **5-11** がそれぞれ 30%および 10%の収率で得られた（entry 5）。この時点では、大幅な収率の改善は見受けられなかったが、TFAA の沸点は 40 °C なのに比べて、PFPA の沸点は 70 °C と取り扱いの面で優れているのに加えて、^{1}H-NMR から判断すると系中がより綺麗であったことから、収率改善を目指して詳細な検討を実施した。その結果、温度を還流まで上げた際に **5-10** の収率が 44%まで改善した（entry 6）。また、還流下、塩基を *i*-Pr_2EtN に変更した際に **5-10** の収率が 51%まで改善したため、この条件を最適条件とした（entry 7）[15,16]。なお、福山らは、類似のアルコールを脱水してエナミドへ変換するのに数工程を要し [17]、Wood らはエナミドへの変換自体が進行しなかったと報告している [18]。中程度の収率ながらより短工程でアルコール **5-9** からエナミド **5-10** を合成できたことは、過去の合成研究と比較しても大きな進歩であると言える。

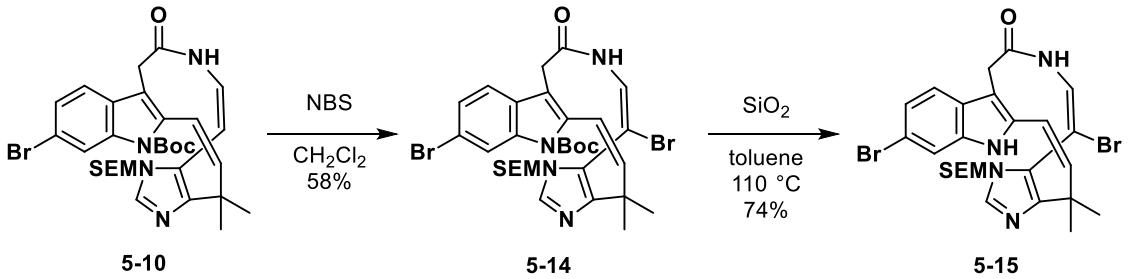


entry	reagents	solvent	temp.	**5-10**	**5-11**
1	TFAA, pyridine	$(CH_2Cl)_2$	70 °C	21%	32%
2	**5-12**	THF	reflux	no reaction	
3	**5-13**, pyridine	THF	reflux	no reaction	
4	**5-13**	THF	reflux	no reaction	
5	$(CF_3CF_2CO)_2O$, pyridine	$(CH_2Cl)_2$	70 °C	30%	ca. 10%
6	$(CF_3CF_2CO)_2O$, pyridine	$(CH_2Cl)_2$	reflux	44%	ca. 10%
7	$(CF_3CF_2CO)_2O$, *i*-Pr_2EtN	$(CH_2Cl)_2$	reflux	51%	ca. 10%

Table 5-2. Synthesis of enamide 5-10

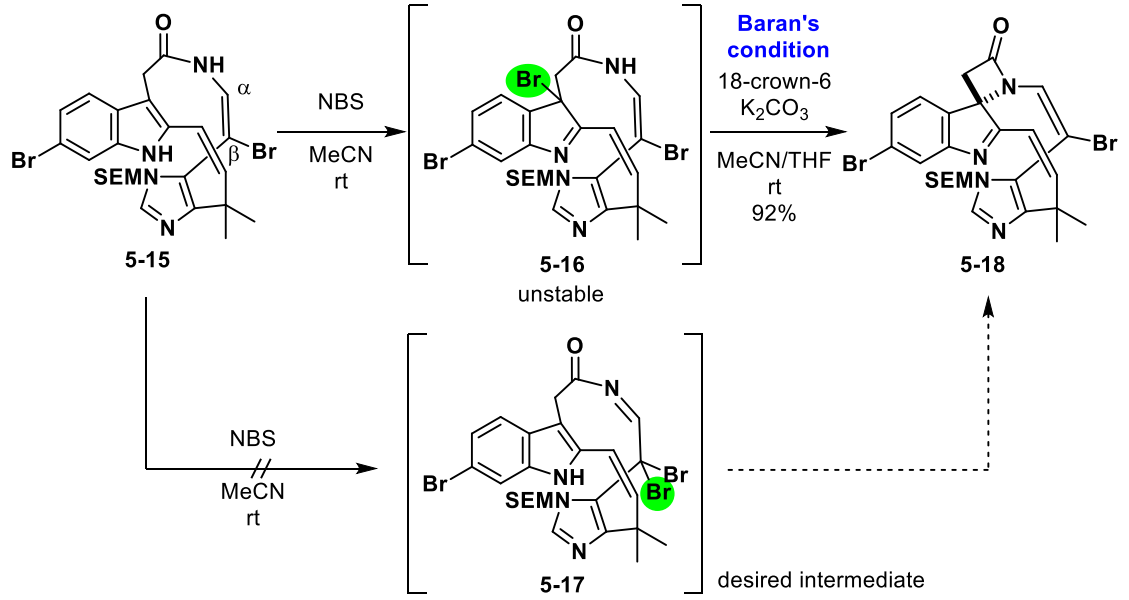
5-3. *β*-ラクタム化前駆体の合成と*β*-ラクタム化

得られたエナミド **5-10** から*β*-ラクタム化前駆体 **5-15** への変換を試みた（Scheme 5-3）。**5-10** に対して NBS を作用させるとブロモエナミド **5-14** が得られた [19]。続いて、SiO_2 存在下 110 °C まで加熱することでインドール Boc 基を脱保護し、*β*-ラクタム化前駆体 **5-15** を合成した [20]。



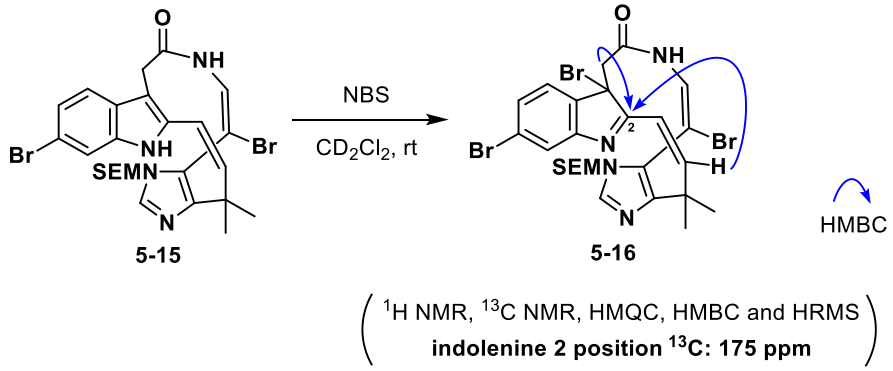
Scheme 5-3. Synthesis of *β*-lactamization precursor 5-15

続いて、得られた前駆体 **5-15** を用いて*β*-ラクタム **5-18** の合成を試みた（Scheme 5-4）。しかし、**5-15** の MeCN 溶液に対して 1 当量の NBS を作用させたが、目的とするアシルイミン中間体 **5-17** は得られず、3-ブロモインドレニン **5-16** が得られた。これは、インドール 3 位の反応性が、エナミドβ位よりも高かったためであると考えている。この反応性の差を覆すことは困難であると判断し、**5-17** ではなく **5-16** を用いた*β*-ラクタム化を試みた。**5-16** は不安定であり単離が困難であったため、**5-16** を生成させた後、Baran らの報告 [21] を参考に、反応系中に 18-crown-6 の THF 溶液および K_2CO_3 を加えた。その結果、92%の収率で*β*-ラクタム **5-18** が得られた。これにより、当初の計画とは異なる中間体を経由した*β*-ラクタム化ではあるが、合成が困難な chartelline の骨格を構築することに成功した。



Scheme 5-4. Synthesis of *β*-lactam 5-18

3-ブロモインドレニン **5-16** の構造は、^{1}H、^{13}C-NMR、HMBC、HMQC および HRMS スペクトルの解析によって決定した（Scheme 5-5）。175 ppm というインドレニン 2 位の炭素に特徴的な ^{13}C の化学シフト値および、スキームに記載した HMBC 相関からアシルイミン中間体 **5-17** ではなくインドレニン **5-16** であると判断した。また、**5-16** は不安定であり単離が困難であったことから、反応は NMR チューブ中で行った。すなわち、**5-15** の CD_2Cl_2 溶液に対して NBS を作用させ、そのまま各種 NMR スペクトルを測定した。なお、類似の基質で*β*-ラクタムを構築した Baran らは、中間体の存在を確認していたが、その不安定性から推定構造の提唱に留まっていた [21]。今回の実験により、これまで推定構造であった*β*-ラクタム化の中間体 **5-16** を確定することができた。



Scheme 5-5. Structure determination of 3-bromo indolenine 5-16

β-ラクタム **5-18** の構造は、^{1}H、^{13}C-NMR、HMBC、HMQC、HRMS および IR スペクトルの解析によって決定した（Figure 5-2）。以下に、*β*-ラクタムの根拠となる重要な HMBC 相関および IR の吸収波長（1789 cm^{-1}）[22] を示している。

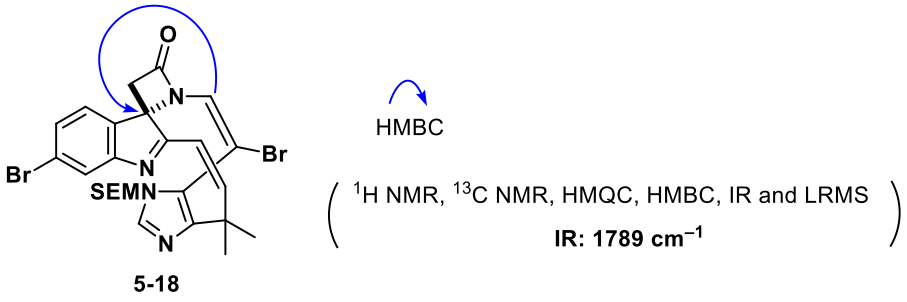
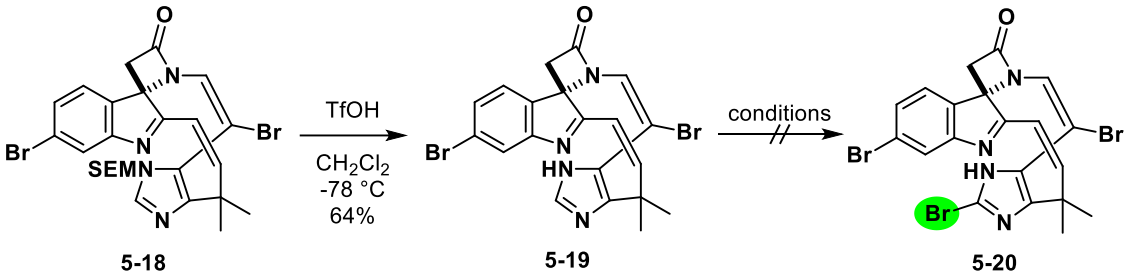


Figure 5-2. Structure determination of *β*-lactam 5-18

5-4. イミダゾールの 2 位ブロモ化およびエナミドβ位置換反応の検討

β-ラクタム **5-18** に対して TfOH を作用させることで、イミダゾール上の SEM 基を脱保護体し、得られた **5-19** のイミダゾール 2 位ブロモ化を検討した（Table 5-3）。しかし、**5-19** の MeCN/CH_2Cl_2 溶液に対して NBS を作用させたが、複雑な混合物を与えるのみであった（entry 1）。これは、イミダゾール以外の官能基が反応したためだと考えた。そこで、イミ

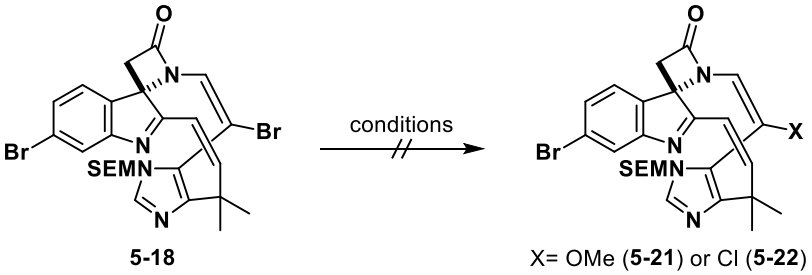
ダゾール上にアニオンを発生させてその反応性を高めることを狙い、**5-19** の THF 溶液に対して NaH および NBS を順次作用させた。しかし、NaH を作用させた時点で **5-19** が分解し、2-ブロモイミダゾール **5-20** は得られなかった（entry 2）。



entry	conditions	results
1	NBS, MeCN, CH_2Cl_2, rt	complex mixture
2	NaH, THF, 0 °C to rt; NBS	decomposed

Table 5-3. Attempt to synthesize 2-bromo imidazole 5-20

続いて、*β*-ラクタム **5-18** のエナミドβ位臭素の置換反応を検討した（Table 5-4）。しかし、**5-18** の THF 溶液に対して Bu_4NCl を作用させて 70 °C まで加熱したが、反応は進行せず **5-18** を回収するのみであった（entry 1）。そこで、Christophersen らの報告 [1] に従い、**5-18** の MeOH 溶液に対して NaOMe を作用させたが、複雑な混合物を与えるのみであった（entry 2）。



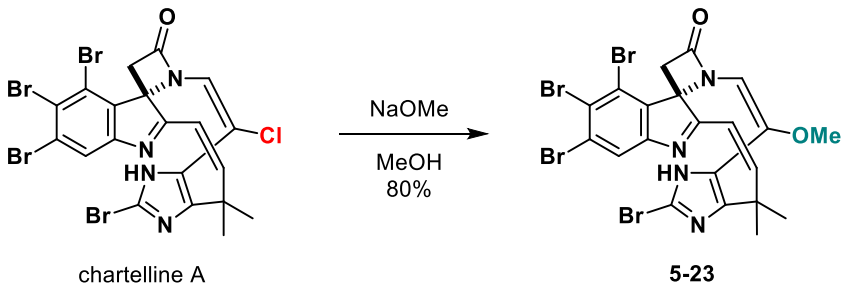
entry	conditions	results
1	Bu_4NCl, THF, rt to 50-70 °C	**5-18** (major)
2	NaOMe, MeOH, rt	complex mixture

Table 5-4. Attempted substitution of bromine of enamide 5-18

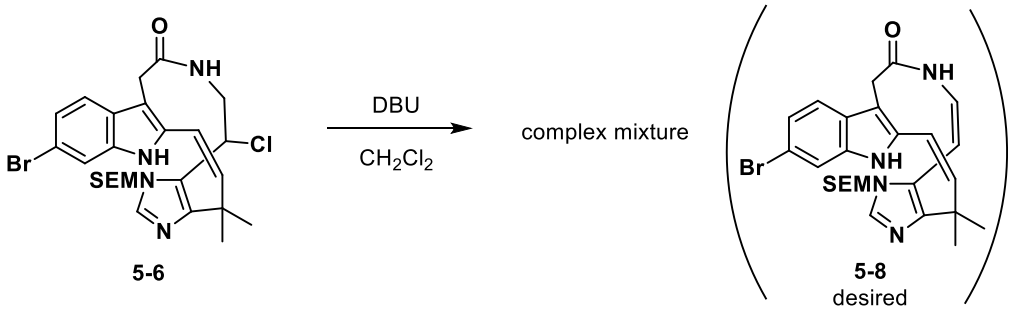
以上、イミダゾール上の臭素化およびエナミドβ位置換反応は困難であり、chartelline C の全合成には至らなかったが、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化を鍵反応とした chartelline C の新たな骨格構築法を開発することで不斉合成への道筋を示すことができた。

5-5. References and notes

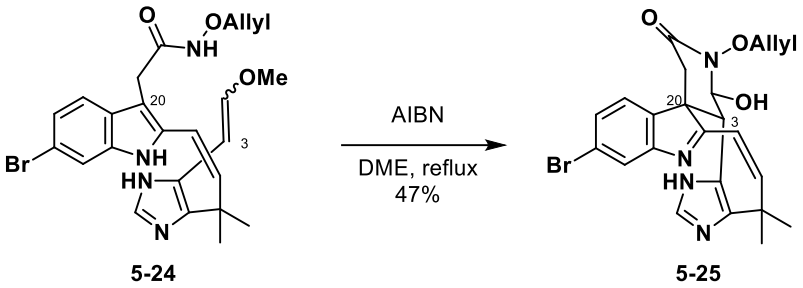
1. chartelline 類を単離・構造決定した Christophersen らは、MeOH 溶媒中 chartelline A に対して NaOMe を作用させると、エナミド上のクロロ基が OMe 基へと変換された **5-23** が生成することを報告している（Anthoni, U.; Chevolot, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709-4712.）。この報告から、エナミド上のハロゲン交換が可能であると考えた。



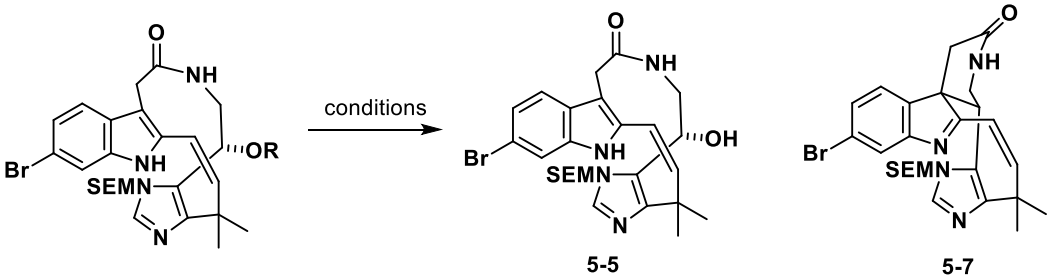
2. (a) Atkins, G. M.; Burgess, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744-4745. (b) Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26-31.
3. (a) Martin, J. C.; Arhart, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4327-4329. (b) Arhart, R. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5003-5010.
4. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.
5. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
6. E2 脱離によってクロロ体 **5-6** からエナミド **5-8** への変換を試みたが、複雑な混合物を与えるのみであった。



7. 当研究室における chartelline C 合成の先行研究者らである梶井は、ヒドロキサム酸 **5-24** の DME 溶液に対し、AIBN を作用させて加熱すると同様の炭素骨格を有するδ-ラクタム **5-25** が得られることを報告している（Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3121-3123.）。これらの結果から、前駆体 **5-5** および **5-24** の C20 および C3 位は、いずれも空間的に近接した場所に存在していたのではないかと考えている。

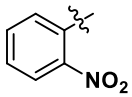


8. 西沢らの報告（Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 1485-1486.）に従い、アルコール **5-5** から誘導したセレニド **5-26** に対して、mCPBA を作用させたが、**5-5** を与えるのみであった。また、アルコール **5-5** から誘導したアセチル化体 **5-27** を塩基性条件下に付したが、δ-ラクタム **5-7** が得られるのみであった。

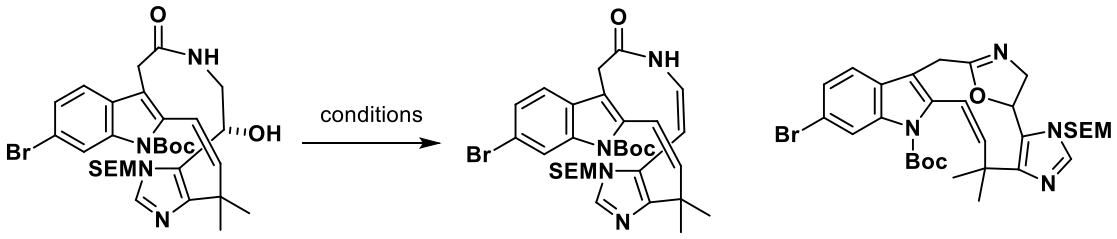


entry	R=	conditions	major product
1	SeAr (**5-26**)	mCPBA, CH_2Cl_2	**5-5**
2	OAc (**5-27**)	K_2CO_3, DMSO, 120 °C	**5-7**

Ar=



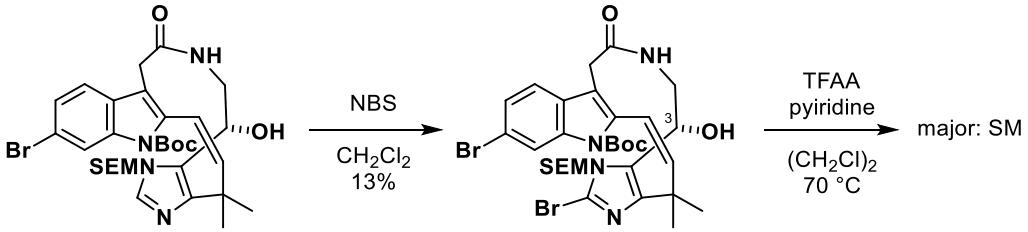
9. 詳細な条件と結果を以下の Table にまとめた。



5-9 **5-10** **5-11**

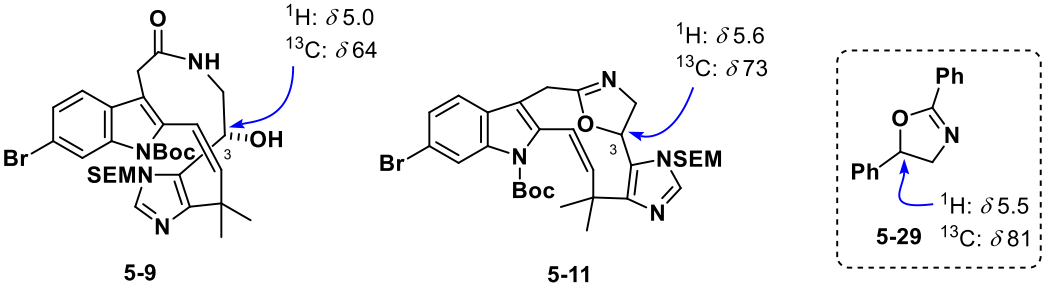
entry	conditions	**5-10**	**5-11**
1	Ts_2O, pyridine, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	no reaction	
2	Tf_2O, Et_3N, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	complex mixture	
3	Ms_2O, Et_3N, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	0%	35%
4	Burgess rgt., toluene, 80 °C	0%	14%
5	Martin Sulfurane, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	no reaction	
6	trichloroacetic anhydride, pyridine, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	complex mixture	
7	DIAD, *n*-Bu_3P, THF, reflux	no reaction	
8	$BF_3 \cdot OEt_2$, THF, reflux	complex mixture	
9	TFA, $(CH_2Cl)_2$, 70 °C	no reaction	

10. NBoc 保護体 **5-9** に対して NBS を作用させ、イミダゾール 2 位臭素体 **5-28** を合成した後、**5-28** を entry 1 の脱水条件に付した。しかし、反応はほとんど進行しなかった。これは、臭素の導入によりイミダゾール上の電子密度が低下した結果、イミダゾールから C3 位への電子供与性が失われ、トリフルオロ酢酸の脱離能が低下したためだと考えている。



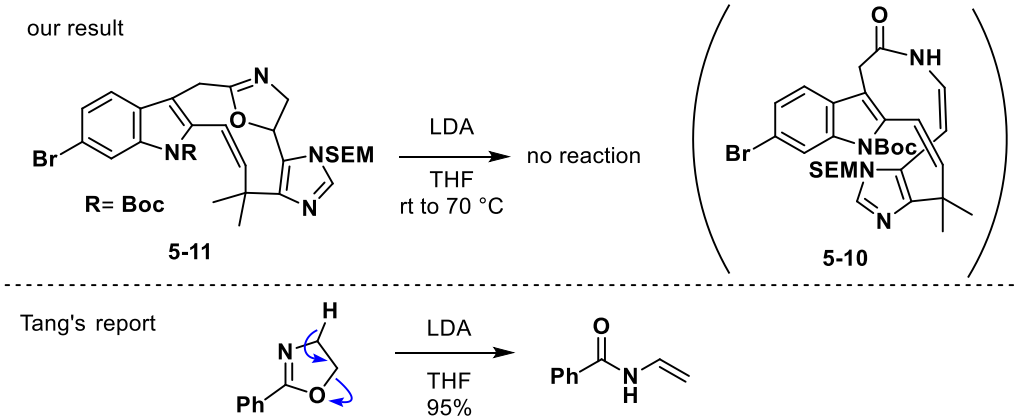
5-9 **5-28**

11. オキサゾリン **5-11** の構造は、^{1}H、^{13}C-NMR、COSY、HMBC、HMQC、NOESY および LRMS から推定した。その根拠は、C3 位の ^{1}H および ^{13}C の化学シフト値が、基質 **5-9** とオキサゾリン **5-11** では大きく異なるのに対して、文献のオキサゾリン **5-29** の値とは近かったことである。測定データはいずれも **5-11** の構造と矛盾していなかったが、オキサゾリンを保証する確実なデータが無かったため推定構造にとどめた。

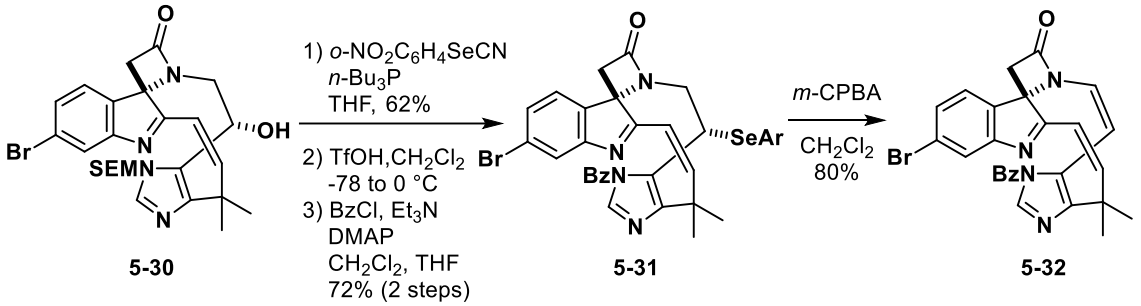


(^{1}H, ^{13}C-NMR, HMQC, HMBC, NOESY, COSY and LRMS)

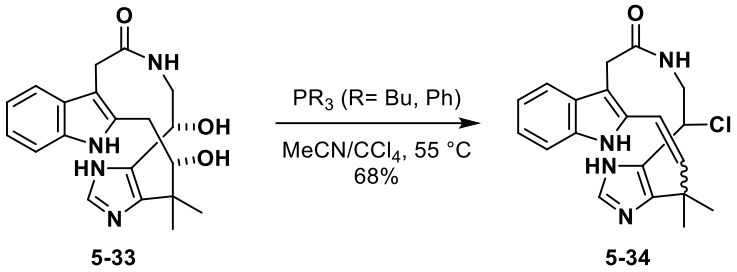
12. Tang らの報告に従い（Xu, Y.; Liu, X. Y.; Wang, Z. Q.; Tang. L. F. *J. Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1788-1791.）、オキサゾリン **5-11** からエナミド **5-10** の合成を試みたが、反応は進行しなかった。



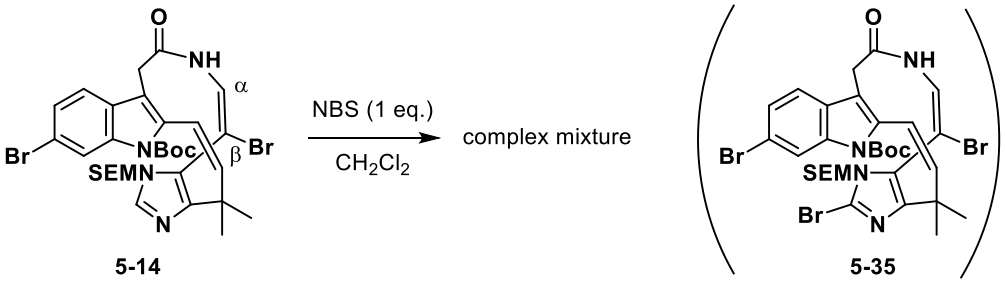
13. (a) Katritzky, A. R.; Yang, B.; Qiu, G.; Zhang, Z. *Synthesis* **1999**, *1*, 55-57. (b) Katritzky, A. R.; Yang, B.; Semenzin, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 726-728.
14. PFPA の反応性については、Aldrich 発行の以下のドキュメントに記載されている。https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/marketing/global/documents/427/873/tfaa.pdf
15. この反応の収率向上には試薬の当量関係も重要であり、アルコール **5-9** に対して 10 当量の *i*-Pr_2EtN および 8 当量の PFPA を用いた。
16. スケールアップの際に収率が低下したため、量上げの際は 10 mg スケールの反応を複数のフラスコに分けて行い、work-up 後にそれらを混合した。
17. 福山らは、アルコール **5-30** のセレニド化と保護基の掛け変えによりセレニド **5-31** へ誘導した後、セレノキシドの syn 脱離を利用してエナミド **5-32** を合成した（Iwasaki, K.; Kanno, R.; Morimoto, T.; Yamashita, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9160-9163.）。



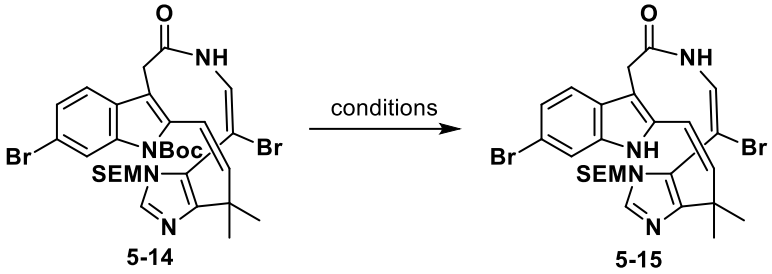
18. Wood らは、アルコール **5-33** に対する Appel 反応条件によりエナミドの導入を試みたが、目的物は得られず、Cl 体 **5-34** が得られたことを報告している（Korakas, P.; Chaffee, S.; Shotwell, J. B.; Duque, P.; Wood, J. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **2004,** *101*, 12054-12057.）。



19. ハロエナミド **5-14** に対し、更に NBS を作用させ 2-ブロモイミダゾール **5-35** の合成を試みたが、複雑な混合物を与えた。これは、イミダゾールではなくエナミドβ位のブロモ化が進行し、アシルイミンが生成したためだと予想している。



20. 塩基性条件下、ハロエナミド **5-14** から脱 Boc 体 **5-15** の合成を試みたが、いずれも反応は進行しなかった。



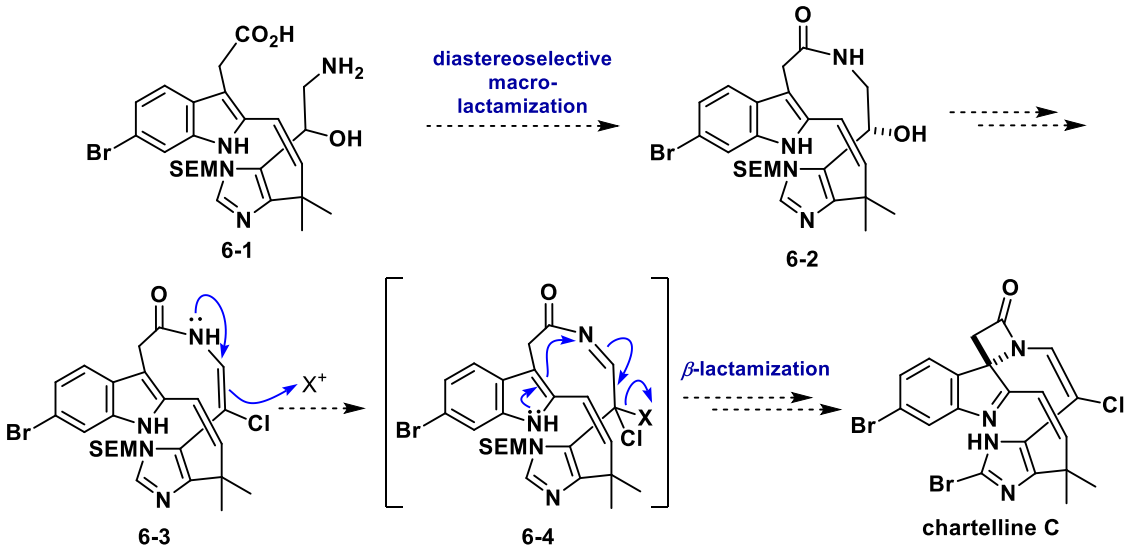
entry	conditions	results
1	NaOMe, MeOH/THF, rt to 60 °C	no reaction
2	*t*-BuOK, DME, rt to 80 °C	no reaction

21. Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14028-14029.

22. *β*-ラクタムの一般的な IR の値は、1750 cm^{-1} である。（M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh 著、有機化学のためのスペクトル解析法、第 5 版、化学同人、2002 年、ISBN 4-7598-0848-5）

第六章
総括と今後の展望

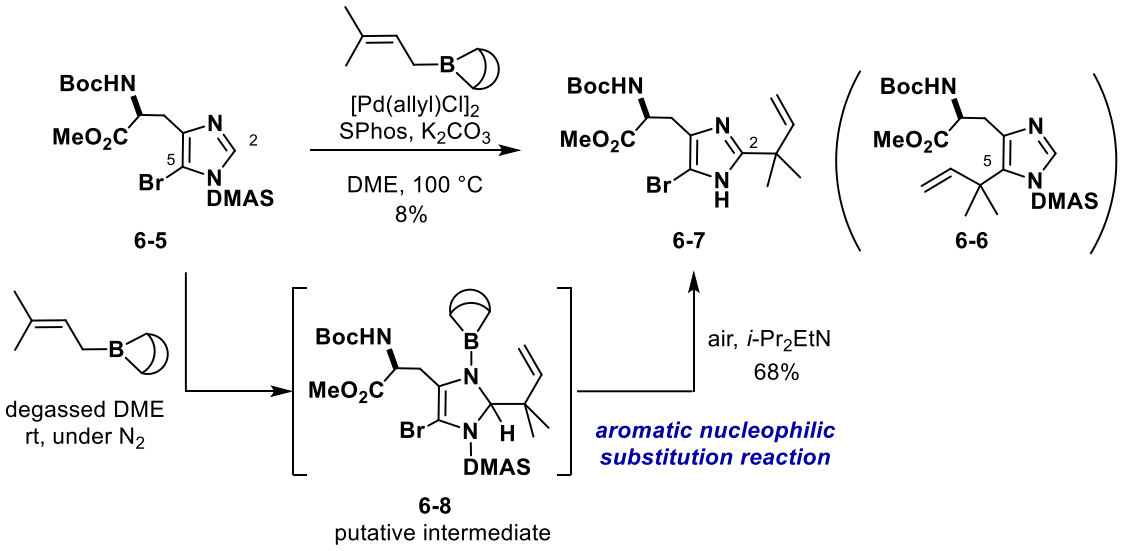
chartelline C は、1987 年に Christophersen らによって北海に生息するコケムシ *chartella papyracea* から単離・構造決定された海産アルカロイドである（Scheme 6-1）。chartelline C は、分子内に*β*-ラクタムやイミダゾール、インドレニン、不飽和 10 員環を含む特異な 2 次元構造を有する。また、3 次元的に見るとその不飽和 10 員環によって分子が折り畳まれており、インドレニンとイミダゾールが層状に連なった配座を有している。なお、chartelline C を含むこれら類縁体類の生物活性は、今日に至るまで明らかになっていない。chartelline 類が有する特異で複雑な構造は、これまでに数多くの有機合成化学者らの注目を集めてきた。しかし、その特異で複雑な構造から合成は困難であり、これまでに報告された全合成例は、Baran らによる chartelline C のラセミ全合成 1 例のみである。そこで本研究では、未だ達成されていない chartelline C の不斉合成を可能にする新たな合成法の開発を目指した。chartelline を合成する上での最重要課題は、不飽和 12 員環および*β*-ラクタムの構築である。我々は、1) 福山らの chartelline C の合成研究から着想したジアステレオ選択的なマクロラクタム化により、アミノ酸 **6-1** から不飽和 12 員環 **6-2** を構築することで不斉合成の可能性を示すこと、および 2) Christophersen らが報告した chartelline A の特異な反応性から着想した*β*-ラクタム化により、ハロエナミド **6-3** からアシルイミン中間体 **6-4** を経て*β*-ラクタムを構築することを計画した。



Scheme 6-1. Synthetic strategy of chartelline C

第三章では、ヒスチジン誘導体の 5 位逆プレニル化によるイミダゾールフラグメントの合成検討で見出した、予期せぬ 2 位逆プレニル化反応について述べた（Scheme 6-2）。はじめに、プレニル 9-BBN を用いた鈴木−宮浦カップリング反応によって、ヒスチジン誘導体 **6-5** から 5 位逆プレニル付加体 **6-6** の合成を試みたが、予期せぬ 2 位逆プレニル付加体 **6-7** が低収率ながら得られるのみであった。2 位が修飾されていないイミダゾールの 2 位アルキル化は、一般に *n*-BuLi などの強塩基を必要とする。しかし、鈴木−宮浦カップリング反

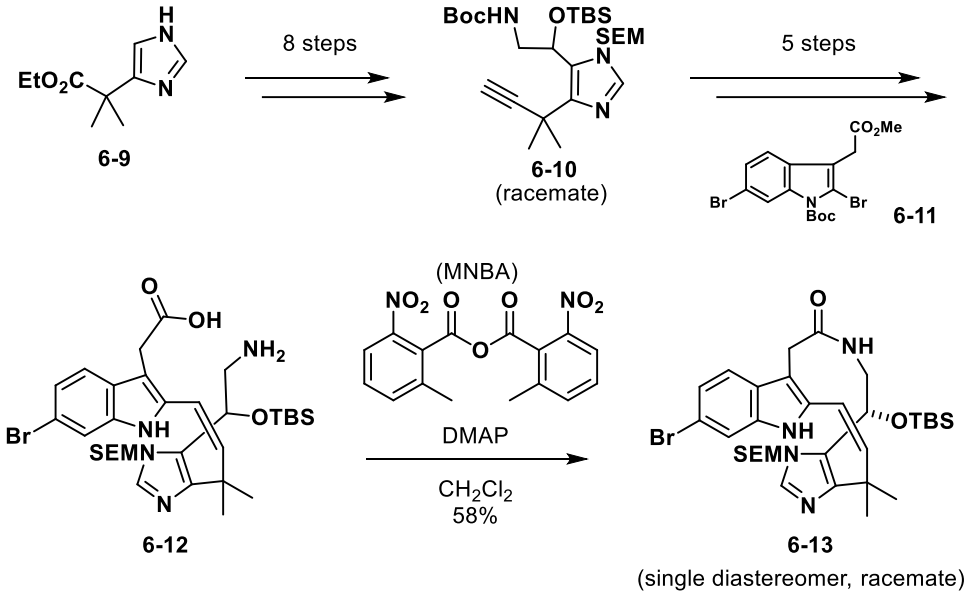
応の条件にはそのような強塩基は存在しないことから、**6-7** の収率を改善することができれば、有用な新規イミダゾール 2 位アルキル化反応として利用できると考え、その反応条件を最適化した。その結果、**6-5** の DME 溶液に対して、窒素雰囲気下プレニル 9-BBN を作用させることで推定中間体 **6-8** へと誘導した後、空気雰囲気下 *i*-Pr_2EtN を添加することで **6-7** の収率を 68%まで改善することに成功した。反応条件や基質の適応範囲から考えると、この反応は芳香族求核置換反応で進行していることが示唆された。イミダゾールは電子リッチな芳香環であることから、2 位無置換イミダゾールの芳香族求核置換反応による 2 位アルキル化は一般に困難であり、これまでにほとんど報告がない。当初の目的物である 5 位逆プレニル付加体 **6-6** は合成できなかったが、芳香族求核置換反応によるイミダゾール 2 位アルキル化の新たな手法を開発することに成功した。



Scheme 6-2. Discovery of a new synthetic method for 2-alkyl imidazole via aromatic nucleophilic substitution reaction

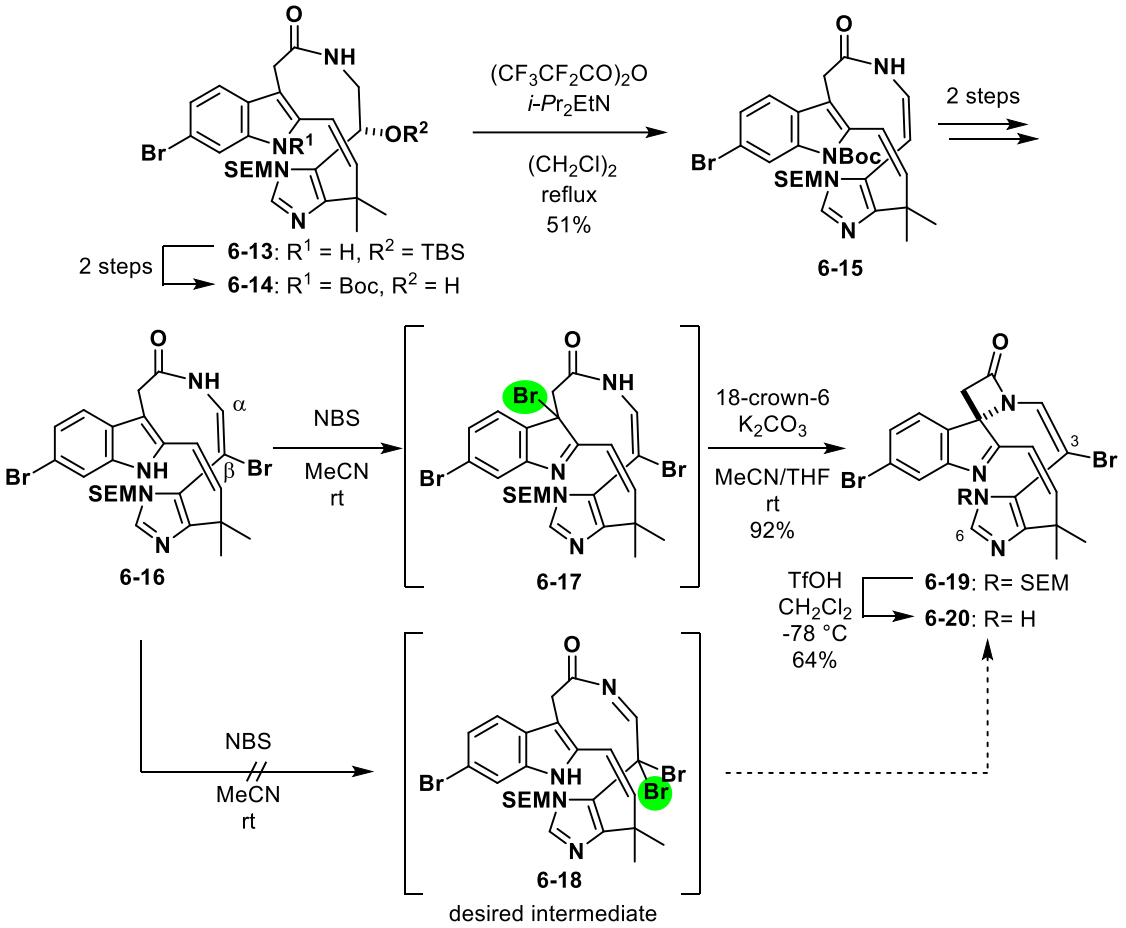
第四章では、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化について述べた（Scheme 6-3）。はじめに、既知のイミダゾール誘導体 **6-9** から 8 工程でイミダゾールフラグメント **6-10** を合成した後、既知のインドール酢酸誘導体 **6-11** との薗頭カップリングを含む 5 工程でマクロラクタム化前駆体 **6-12** を調製した。続いて、椎名らによって報告されたマクロラクトン化の条件に従い、**6-12** のマクロラクタム化を試みた。その結果、目的とする不飽和 12 員環 **6-13** を 58%の収率で単一のジアステレオマーとして構築することに成功し、chartelline C の不斉合成への道筋を示すことができた。なお、唯一全合成を達成している Baran らは、我々がマクロラクタム化に用いた **6-12** と類似の構造を有する環化前駆体を用いてマクロラクタム化を試みたが、不飽和 12 員環が得られなかったと報告している。マクロラクタム化

による不飽和 12 員環の構築に成功したことは、Baran らの結果を上回る結果であり、これにより chartelline 類の不飽和 12 員環を構築する新たな手法を示すことができた。



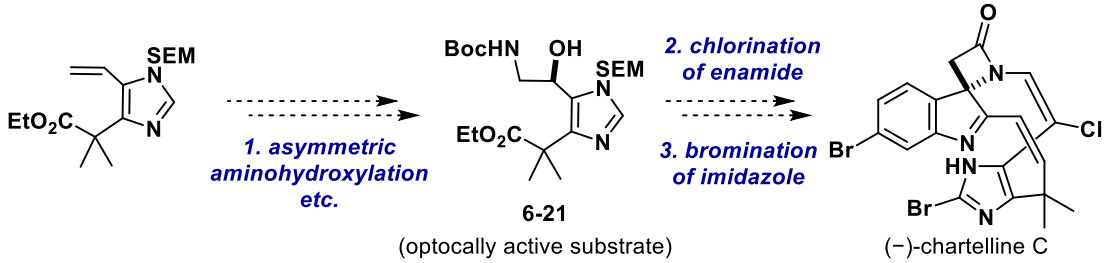
Scheme 6-3. Synthesis of cyclization precursor 6-12 and its diastereoselective macrolactamization

第五章では、水酸基の脱水によるエナミドの導入と*β*-ラクタム化について述べた（Scheme 6-4）。はじめに、不飽和 12 員環 **6-13** のインドール NH を Boc で保護した後、3 位水酸基の TBS 基を脱保護することでアルコール **6-14** へ誘導した。得られた **6-14** を用いて 3 位水酸基の脱水によるエナミドの導入を種々検討した結果、**6-14** の$(CH_2Cl)_2$ 溶液に対して、*i*-Pr_2EtN 共存下、pentafluoropropionic anhydride を作用させて 70 °C に加熱したところ、エナミド **6-15** が 51%の収率で得られた。なお、福山らは、類似のアルコールを脱水してエナミドへ変換するのに数工程を要し、Wood らはエナミドへの変換自体が進行しなかったと報告している。中程度の収率ながらより短工程でエナミドへ変換できたことは、過去の合成研究と比較しても大きな進歩であると言える。続いて、得られた **6-15** のエナミドβ位を臭素化した後、インドール上 Boc 基を脱保護することで*β*-ラクタム化前駆体 **6-16** を調製することができた。そこで、得られた **6-16** に対して NBS を作用させて*β*-ラクタム化を試みた。しかし、目的とするアシルイミン中間体 **6-18** は得られず、3-ブロモインドレニン **6-17** が得られた。これは、インドール 3 位の反応性が、エナミドβ位よりも高かったためであると考えている。この反応性の差を覆すことは困難であると判断し、**6-18** ではなく **6-17** を用いた*β*-ラクタム化を試みた。Baran らの報告を参考にして、**6-17** を形成後、反応系中に 18-crown-6 の THF 溶液および K_2CO_3 を加えたところ、92%の収率で*β*-ラクタム **6-19** を構築することに成功した。最後に、イミダゾール上の SEM 基を脱保護することで、**6-20** へと誘導し、合成が困難な chartelline の骨格構築を達成した。



Scheme 6-4. Synthesis of *β*-lactam 6-19 and construction of core skeleton of chartelline C

本研究では、これまでにほとんど報告がない 2 位無置換イミダゾールの芳香族求核置換反応による 2 位アルキル化の新たな手法を開発した。また、ジアステレオ選択的なマクロラクタム化を鍵反応とした chartelline C の新たな骨格構築法を開発することで、その不斉合成への道筋を示すことができた。今後の課題としては、1) 不斉アミノヒドロキシル化反応などによる光学活性体アルコール **6-21** の合成と不斉*β*-ラクタム化、2) エナミドβ位のクロロ化、3) イミダゾールの 2 位臭素化の 3 点が挙げられる。今後、これら課題を克服し chartelline C の不斉全合成が達成できるものと期待される（Scheme 6-5）。

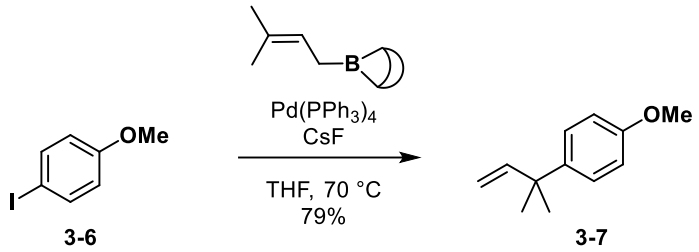


Scheme 6-5. Future plan

第七章
実験の部

General Experimental

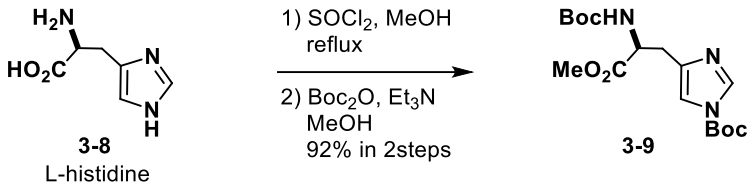
Melting points (Mps) were recorded on a Yanaco MP-S3 melting point apparatus and are not corrected. Infrared spectra (IR) were recorded on a JASCO FT/IR-4100 spectrophotometer and are reported in wave number (cm^{-1}). Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance-400 (400 MHz) or a Varian Gemini-2000 (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts of all compounds are reported in ppm relative to the residual undeuterated solvent (chloroform-*d* as δ = 7.26, methanol-d_4 as δ = 3.31, dichloromethane-d_2 as δ = 5.32). Data were reported as follows: Chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broadened), coupling constant, and assignment. Carbon nuclear magnetic resonance ($^{13}C\{^1H\}$ NMR) spectra were recorded on a Bruker Avance-400 (100 MHz) or a Varian Gemini-2000 (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts of all compounds are reported in ppm relative to the solvent (chloroform-*d* as δ = 77.16, methanol-d_4 as δ = 49.00, dichloromethane-d_2 as δ = 53.84). All NMR were measured at 300 K unless otherwise noted. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Applied Biosystems Mariner ESI-TOF for ESI-MS or an Agilent technologies 6220 LC/TOF-MS spectrometer for ESI-MS and are reported in *m/z*. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on 0.25 mm silica gel coated glass plates $60F_{254}$ (Merck, #1.05715.0001). Visualization was achieved by using UV light (254 nm) and appropriate reagent (7% ethanolic phosphomolybdic acid, *p*-anisaldehyde solution in H_2SO_4/AcOH/EtOH, or ninhydrin solution in *n*-BuOH/H_2O/AcOH), followed by heating. Silica gel 60 (particle size 0.063-0.200 mm, Merck, #1.07734.9025) was used for silica gel column chromatography. Silica gel 60N (spherical, neutral, particle size 0.04-0.05 mm, Kanto, #37563-79) was used for neutral silica gel flash column chromatography. Silica gel 60 (spherical, particle size 0.04-0.05 mm, Kanto, #37562-84) was used for silica gel flash column chromatography. Oil bath was used as the heat source. Dry THF, Et_2O and CH_2Cl_2 were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Dry DMF, MeCN, DME, $(CH_2Cl)_2$, *i*-Pr_2EtN and *n*-$BuNH_2$ were distilled from CaH_2. Celite (Hyflo Super-Cel) was purchased from Nacalai Tesque Co., Inc. All other commercially available reagents were used as received.



[3026]

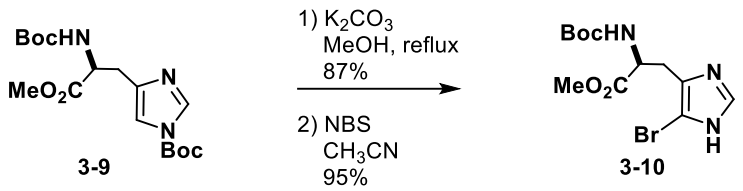
Reverse-prenylated aryl **3-7**: To a mixture of aryl iodide **3-6** (351 mg, 1.50 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (86.7 mg, 0.0750 mmol) and CsF (911 mg, 6.00 mmol) were added dry THF (6.0 mL) at room temperature under N_2 atmosphere. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, the flask was filled with N_2, and prenyl-9-BBN (0.5 ml, 2.2 mmol) was added. After being stirred for 11 h at 70 °C, H_2O (6 mL) was added. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/CH_2Cl_2 = 9/1) to afford reverse-prenylated aryl **3-7** (208 mg, 79%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.41 (6H, s, -Me x2), 3.81 (3H, s, -OMe), 5.04 (1H, d, J = 10.5 Hz, vinyl), 5.06 (1H, d, J = 17.5 Hz, vinyl), 6.04 (1H, dd, J = 17.5, 10.5 Hz, vinyl), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz, phenyl), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz, phenyl). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 28.4, 40.5, 55.2, 110.3, 113.3, 127.1, 140.6, 148.3, 157.5.



[3030], [3031]

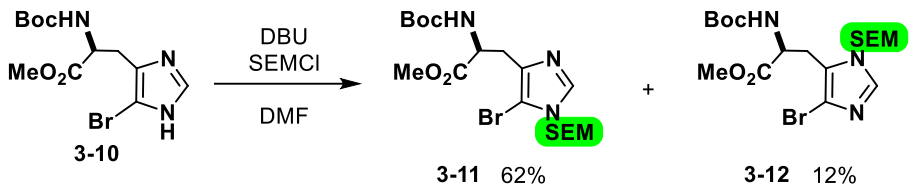
Histidine derivative **3-9**: To a solution of L-histidine **3-8** (5.03 g, 0.0324 mol) in MeOH (50 mL) was added $SOCl_2$ (2.8 ml, 0.039 mol) at 0 °C. After being stirred for 19 h at reflux, $SOCl_2$ (1.0 ml, 0.014 mol) was added. After being stirred for 20.5 h at reflux, $SOCl_2$ (0.5 ml, 6.9 mmol) was added. After being stirred for 7.5 h at reflux, $SOCl_2$ (0.5 ml, 6.9 mmol) was added. After being stirred for 2 days at reflux, $SOCl_2$ (1.0 ml, 0.014 mol) was added. After being stirred for 17.5 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude ester was dissolved in MeOH (40 mL), the solution was concentrated under reduced pressure, and then repeat this process one time. The obtained crude ester was dissolved in MeOH (50 mL), and then to the solution were added Et_3N (4.5 mL, 0.032 mol) and Boc_2O (7.4 mL, 0.032 mmol) at room temperature. After being stirred for 13 h at room temperature, Boc_2O (8.9 mL, 0.039 mmol) was added. After being stirred for 10 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in EtOAc, MeOH and H_2O. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/Et_2O = 2/3) to afford histidine derivative **3-9** (11.1 g, 92% in 2 steps) as a pale yellow oil.



[3111], [3114]

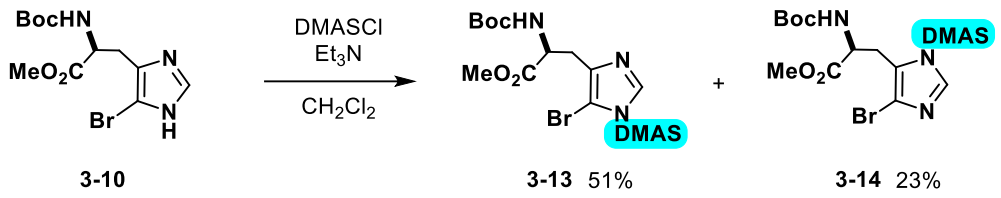
5-bromo histidine **3-10**: To a solution of histidine derivative **3-9** (3.24 g, 8.77 mmol) in MeOH (25 mL) was added K_2CO_3 (126 mg, 0.912 mmol) at room temperature. After being stirred for 2.5 h at reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in EtOAc and H_2O. The organic layer was washed with H_2O x2, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc to CH_2Cl_2/MeOH = 9/1) to afford deBoc histidine derivative (2.06 g, 87%) as a white solid.

To a solution of deBoc histidine derivative (1.99 g, 7.38 mmol) in MeCN (170 mL) was added NBS (1.19 g, 6.69 mmol). After being stirred for 1.5 h at room temperature, NBS (100 mg, 0.562 mmol) was added. After being stirred for 0.5 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/ EtOAc = 1/1 to EtOAc) to afford 5-bromo histidine **3-10** (2.44 g, 95%) as a yellow amorphous solid.



[3051]

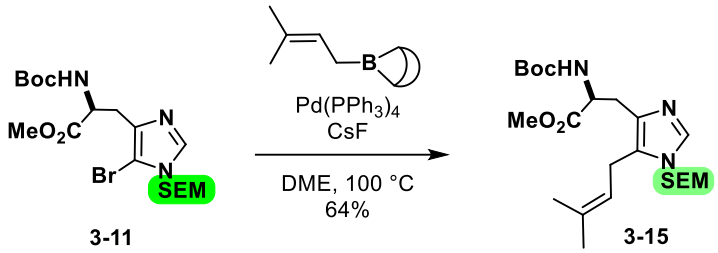
1-SEM histidine **3-11** and 3-SEM histidine **3-12**: To a solution of 5-bromo histidine **3-10** (360 mg, 1.03 mmol) in dry DMF (3.0 mL) was added DBU (0.3 mL, 0.912 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1.5 h at 0 °C, SEMCl (0.40 mL, 2.3 mmol) was added. After being stirred for 21 h at room temperature, DBU (120 μL, 0.804 μmol) and SEMCl (120 μL, 0.678 μmol) were added. After being stirred for 2.5 h at room temperature, DBU (50 μL, 0.33 μmol) and SEMCl (50 μL, 0.28 μmol) were added. After being stirred for 1 h at room temperature, DBU (50 μL, 0.33 μmol) and SEMCl (50 μL, 0.28 μmol) were added. After being stirred for 2 h at room temperature, DBU (100 μL, 0.670 μmol) and SEMCl (100 μL, 0.565 μmol) were added. After being stirred for 5 days, the reaction mixture was quenched with H_2O (3.0 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/2) to afford 1-SEM histidine **3-11** (306 mg, 62%) and 3-SEM histidine **3-12** (59.2 mg, 12%) as a colorless oil.



[3115]

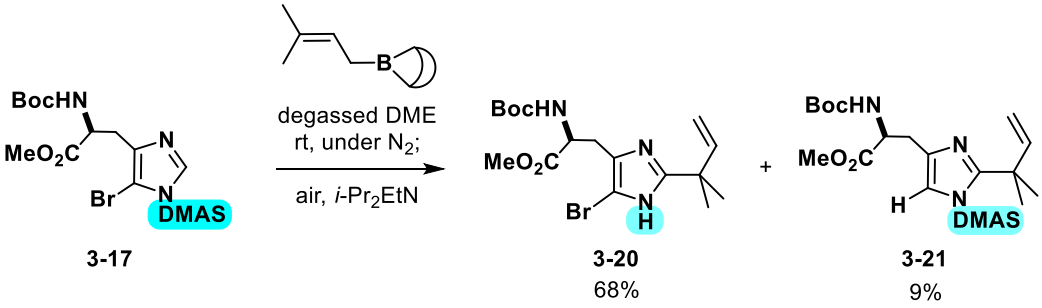
1-DMAS histidine **3-13** and 3-DMAS histidine **3-14**: To a solution of 5-bromo histidine **3-10** (2.44 g, 7.01 mmol) in dry CH_2Cl_2 (100 mL) was added Et_3N (5.4 mL, 38.5 mmol) and DMASCl (3.8 mL, 35.0 mmol) at room temperature. After being stirred for 16 h at room temperature, Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol) and DMASCl (0.4 mL, 3.7 mmol) were added. After being stirred for 18 h at room temperature, Et_3N (2.0 mL, 14.3 mmol) and DMASCl (1.6 mL, 14.9 mmol) were added. After being stirred for 10 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (70 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1) to afford 1-DMAS histidine **3-13** (1.64 g, 51%) and 3-DMAS protected histidine **3-14** (726 mg, 23%) as a yellow oil.

1-DMAS protected histidine **3-13**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.43 (9H, s, Boc), 2.97 (6H, s, DMAS), 3.04 (2H, m, -CHCH_2-), 3.72 (3H, s, -OMe), 4.61 (1H, dt, J = 8.0, 5.0 Hz, -C*H*CH_2-), 5.64 (1H, d, J = 8.0 Hz, -N*H*Boc), 7.97 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 28.3, 29.5, 38.4, 52.4, 52.5, 79.9, 99.1, 139.6, 155.3, 172.0 (one carbon missing).



[3069]

5-prenyl histidine **3-15**: To a mixture of 1-SEM histidine **3-11** (87.0 mg, 0.182 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 8.7 μmol) and CsF (110 mg, 0.727 mmol) were added dry DME (1.6 mL) at room temperature under Ar atmosphere. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, the flask was filled with Ar, and prenyl-9-BBN (0.060 ml, 0.27 mmol) was added. After being stirred for 1.5 day at 100 °C, H_2O (5 mL) was added. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/ EtOAc = 1/1) to afford 5-prenyl histidine **3-15** (54.4 mg, 64%) as a pale yellow oil.



[3121]

5-bromo-2-reverse prenylated histidine **3-20** and 1-DMAS-2-reverse prenylated histidine **3-21**: 1-DMAS histidine **3-17** (28.0 mg, 0.0615 mmol) was dissolved in dry DME (0.5 mL) at room temperature under N_2 atmosphere. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, the flask was filled with N_2, and prenyl-9-BBN (0.040 ml, 0.18 mmol) was added. After being stirred for 1.5 day at room temperature under N_2, *i*-Pr_2EtN (80 μL, 0.46 mmol) was added. After being stirred for 30.5 h at room temperature under air, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/ EtOAc = 4/1 to 2/1) to afford 5-bromo-2-reverse prenylated histidine **3-20** (17.5 mg, 68%) and 1-DMAS-2-reverse prenylated histidine **3-21** (2.4 mg, 9%).

5-bromo-2-reverse prenylated histidine **3-20**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.44 (15H, s, Boc, -Me x2), 2.94 (1H, dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz, -CHC$H_a$$H_b$-), 3.13 (1H, dd, *J* = 15.5, 5.5 Hz, -CHC$H_a$$H_b$-), 3.77 (3H, s, -OMe), 4.49 (1H, td, *J* = 7.0, 5.5 Hz, -C*H*CH_2-), 5.10 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, vinyl), 5.12 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, vinyl), 5.25 (1H, br d, *J* = 7.0 Hz, -N*H*Boc), 6.02 (1H, dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, vinyl), 9.54 (1H, br s, imidazole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 26.5, 28.3, 39.1, 52.9 (x2), 80.3, 113.2 (x2), 122.2, 144.4, 153.1, 172.1 (Boc carbonyl carbon missing). LRMS (ESI) m/z: $[M + Na]^+$ 437.8409.

1-DMAS-2-reverse prenylated histidine **3-21**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.44 (9H, s, Boc) 1.55 (6H, s, , -Me x2), 2.89 (6H, s, DMAS), 2.99 (2H, d, *J* = 4.5 Hz, -CHCH_2-), 3.71 (3H, s, -OMe), 4.55 (1H, dt, *J* = 7.5, 4.5 Hz, -C*H*CH_2-), 4.94 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, vinyl), 5.04 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, vinyl), 5.88 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz, -N*H*Boc), 6.15 (1H, dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, vinyl), 6.93 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 28.3, 28.6, 29.9, 38.3, 41.0, 52.2, 53.1, 79.7, 112.3, 117.7, 134.6, 145.0, 154.8, 155.5, 172.3. LRMS (ESI) m/z: $[M + Na]^+$ 466.9046.

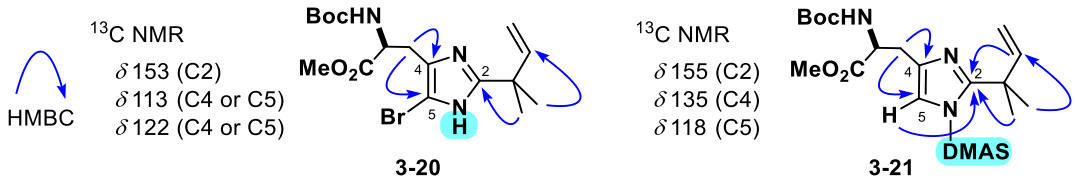
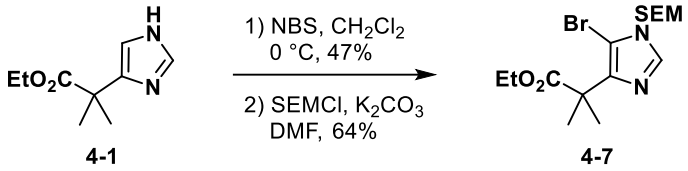


Figure 7-1. Diagnostic HMBC correlation for **3-20 and 3-21**



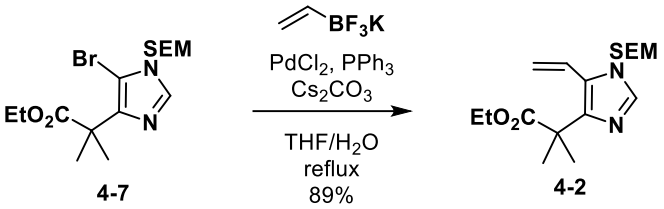
[4127], [4122]

4-Bromoimidazole: To a solution of imidazole **4-1** (28.1 g, 0.154 mol) in CH_2Cl_2 (500 mL) was added NBS (5.0 g, 0.028 mol) at 0 °C. After being stirred for 15 min at 0 °C, NBS (5.0 g, 0.028 mol) was added. After being stirred for 15 min at 0 °C, NBS (5.0 g, 0.028 mol) was added. After being stirred for 20 min at 0 °C, NBS (5.0 g, 0.028 mol) was added. After being stirred for 35 min at 0 °C, the reaction mixture was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (500 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (500 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1 to CH_2Cl_2/MeOH = 30/1) to afford 4-bromoimidazole (18.9 g, 47%) as a white solid.

Mp: 162-163 °C. IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2939, 1732, 1560, 1472, 1340, 1253, 1177, 1146, 1036, 952, 841. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 0 °C): δ (ppm) 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 1.58 (6H, s, -Me x2), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 7.56 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD, 0 °C): δ (ppm) 14.4, 25.5, 42.7, 62.6, 111.5, 131.7, 135.3, 176.0. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_9H_{14}BrN_2O_2$ 261.0233; Found 261.0245.

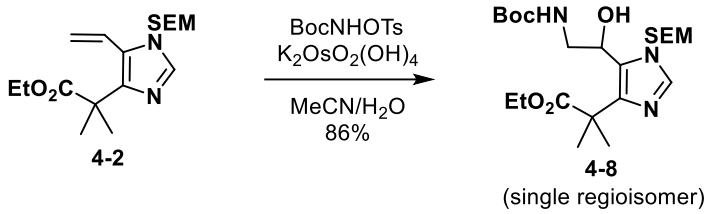
SEM imidazole **4-7**: To a solution of 4-bromoimidazole (27.1 g, 0.104 mol) in dry DMF (250 mL) were added K_2CO_3 (189 g, 1.35 mol) and SEMCl (27.0 mL, 0.153 mol) at 0 °C. After being stirred for 5.5 h at room temperature, the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite (eluted with CH_2Cl_2 and DMF), and then the filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue were added CH_2Cl_2 (200 mL) and 0.1 N Na_2CO_3 solution (200 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (200 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to afford SEM imidazole **4-7** (25.9 g, 64%) as a yellow oil.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2953, 1732, 1490, 1383, 1251, 1106, 1029, 917, 860, 760. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.55 (9H, s, -TMS), 0.88 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2TMS), 1.19 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 1.58 (6H, s, -Me x2), 3.51 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_2TMS), 4.14 (2H, q, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 5.23 (2H, s, -NCH_2O-), 7.61 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.52, 14.1, 17.6, 25.2, 43.3, 60.8, 66.4, 74.6, 99.1, 136.5, 143.1, 175.7. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{15}H_{28}BrN_2O_3Si$ 391.1047; Found 391.1041.



[4136]

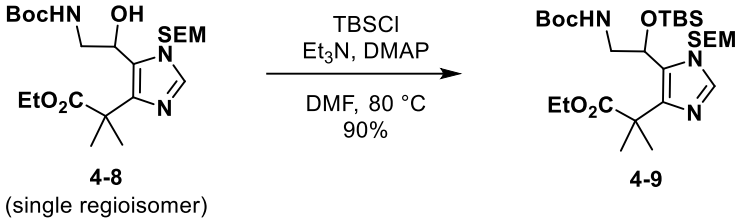
Vinylimidazole **4-2**: To a solution of 4-bromoimidazole **4-7** (25.0 g, 0.0639 mol) in dry THF (450 mL) and H_2O (50 mL) were added potassium vinyltrifluoroborate (16.5 g, 0.123 mol), PPh_3 (5.00 g, 19.2 mmol), $PdCl_2$ (1.10 g, 6.39 mmol) and Cs_2CO_3 (104 g, 0.320 mol) at room temperature under Ar atmosphere. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with Ar. After being stirred for 5 days at 90 °C, Cs_2CO_3 (11.7 g, 0.0359 mol) was added. After being stirred for 2.5 days at 90 °C, Cs_2CO_3 (7.40 g, 0.0227 mol) was added. After being stirred for 3 days at 90 °C, potassium vinyltrifluoroborate (2.08 g, 0.0155 mol) was added. After being stirred for 7 days at 90 °C, H_2O (300 mL) was added. The resulting mixture was filtered off through a pad of Celite (eluted with CH_2Cl_2). The filtrate was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (350 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/2) to afford vinylimidazole **4-2** (19.2 g, 89%) as an orange oil.
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2953, 1728, 1495, 1383, 1251, 1139, 1090, 918, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.03 (9H, s, -TMS), 0.90 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2TMS), 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 1.58 (6H, s, -Me x2), 3.53 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2CH_2TMS), 4.12 (2H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 5.21 (2H, s, -NCH_2O-), 5.34 (1H, dd, J = 12.0, 1.0 Hz, vinyl), 5.52 (1H, dd, J = 18.0, 1.0 Hz, vinyl), 6.54 (1H, dd, J = 18.0, 12.0 Hz, vinyl), 7.48 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.47, 14.1, 17.6, 26.2, 43.6, 60.8, 66.0, 74.4, 117.7, 123.7, 125.3, 136.7, 143.8, 176.7. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{17}H_{31}N_2O_3Si$ 339.2098; Found 339.2094.



[4144]

Aminohydroxyimidazole **4-8**: To a solution of vinylimidazole **4-2** (15.0 g, 0.0443 mol) in MeCN (525 mL) and H_2O (175 mL) was added $K_2OsO_2(OH)_4$ (655 mg, 1.78 mmol) at room temperature. To a reaction mixture was then added BocNHOTs (15.3 g, 0.0532 mol) at 0 °C. After being stirred for 14 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (500 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (500 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1) to afford aminohydroxyimidazole **4-8** (17.9 g, 86%) as a brown oil.

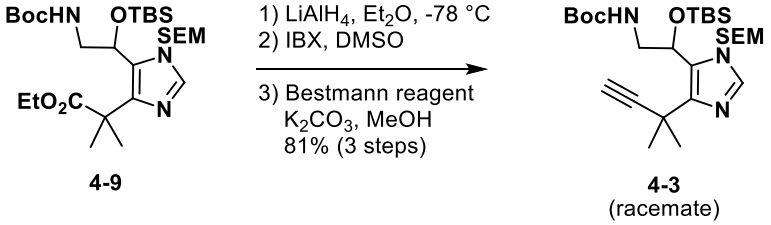
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3373, 2979, 1719, 1507, 1365, 1251, 1173, 1087, 860, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.01 (9H, s, -TMS), 0.92 (2H, m, -CH_2TMS), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 1.41 (9H, s, -Boc), 1.57 (3H, s, -Me), 1.62 (3H, s, -Me), 3.31 (1H, dt, J = 13.0, 6.0 Hz, -NHC$H_a$$CH_b$-), 3.54 (2H, m, -C$H_2$$CH_2$TMS), 3.67 (2H, m, -NHC$H_aCH_b$-, -O$H$), 4.15 (2H, dq, J = 9.5, 7.0 Hz, -C$H_2$$CH_3$), 4.95 (2H, m, -N$H$-, -C$H$OH), 5.26 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NC$H_a$$H_b$O-), 5.58 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NC$H_a$$H_b$O-), 7.43 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.49, 14.1, 17.8, 26.6, 27.2, 28.3, 43.7, 45.3, 61.6, 66.25, 66.34, 75.3, 79.7, 125.6, 137.0, 144.2, 156.6, 177.5. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{22}H_{42}N_3O_6Si$ 472.2837; Found 472.2855.



[4145]

TBS ether **4-9**: To a solution of aminohydroxyimidazole **4-8** (17.9 g, 0.0380 mol) in DMF (250 mL) were added Et_3N (32.0 mL, 0.228 mol), DMAP (2.33 g, 0.0191 mol) and TBSCl (17.1 g, 0.114 mol) at room temperature. After being stirred for 12.5 h at 80 °C, TBSCl (3.42 g, 0.0227 mol) was added. After being stirred for 8.5 h at 80 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. To the residue were added CH_2Cl_2 (200 mL) and sat. NH_4Cl solution (200 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (200 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to afford TBS ether **4-9** (20.0 g, 90%) as a yellow oil.

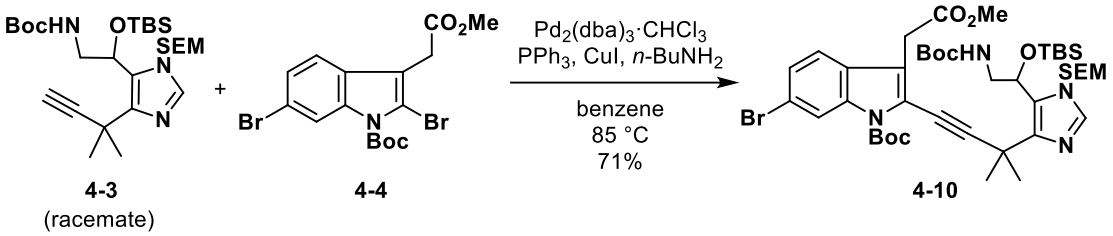
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2954, 1724, 1506, 1364, 1252, 1174, 1082, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.11 (3H, s, -TBS), -0.01 (9H, s, -TMS), 0.13 (3H, s, -TBS), 0.86 (9H, s, -TBS), 0.90 (2H, m, -CH_2TMS), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz, -CH_2CH_3), 1.42 (9H, s, -Boc), 1.59 (3H, s, -Me), 1.62 (3H, s, -Me), 3.38 (1H, m, -NHC$H_a$$CH_b$-), 3.50 (3H, m, -NH$CH_aCH_b$-, -C$H_2$$CH_2$TMS), 4.15 (2H, m, -C$H_2$$CH_3$), 4.73 (1H, t, J = 5.0 Hz), 5.08 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NC$H_a$$H_b$O-), 5.12 (1H, m), 5.80 (1H, d, J = 10.5 Hz, -N$CH_a$$H_b$O-), 7.44 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -5.30, -5.00, -1.48, 14.1, 17.9, 18.0, 25.8, 26.4, 26.9, 28.4, 44.1, 46.1, 60.8, 66.2, 66.3, 75.5, 79.1, 125.3, 137.4, 142.8, 155.6, 176.5. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{28}H_{56}N_3O_6Si_2$ 586.3702; Found 586.3729.



[4042]

Imidazole segment **4-3**: To a suspension of $LiAlH_4$ (428 mg, 11.3 mmol) in dry Et_2O (30 mL) at -78 °C was added a solution of TBS ether **4-9** (3.69 g, 6.29 mmol) in dry Et_2O (25 mL) under N_2 atmosphere. After being stirred for 5 min at -78 °C, the reaction was quenched with H_2O (40 mL), and then 10% KF solution (35 mL) and 1 M NaOH (35 mL) were added to the resulting mixture. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL x 3). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue containing aldehyde and alcohol (4:1) was dissolved in DMSO (55 mL), and then IBX (885 mg, 3.16 mmol) was added at room temperature. After being stirred for 36 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (50 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL x 3). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was dissolved in MeOH (70 mL), and then to the solution were added K_2CO_3 (1.74 g, 12.6 mmol) and the Ohira-Bestmann reagent (1.0 mL, 6.9 mmol) at room temperature. After being stirred for 3.5 h at room temperature, the reaction was quenched with H_2O (70 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (70 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 5/1) to afford imidazole segment **4-3** (2.76 g, 81% in 3 steps) as a pale yellow oil.

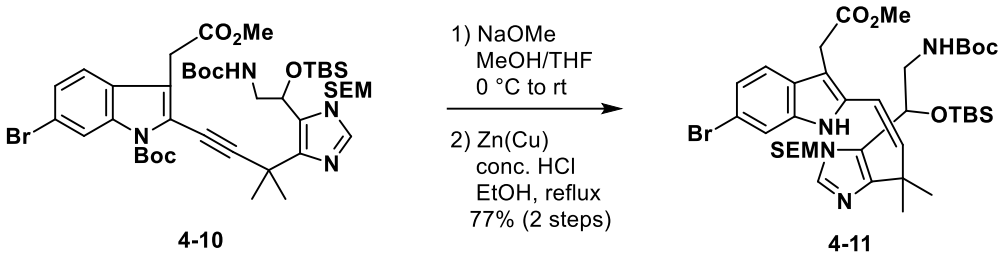
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2954, 1717, 1506, 1365, 1252, 1173, 1079, 938, 861, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.08 (3H, s, -TBS), 0.00 (9H, s, -TMS), 0.14 (3H, s, -TBS), 0.87 (9H, s, -TBS), 0.92 (2H, m, -C*H*$_2$TMS), 1.41 (9H, s, -Boc), 1.65 (6H, s, -Me x2), 2.38 (1H, s, -C≡C*H*), 3.52 (4H, m, -NHC*H*$_2$-, -C*H*$_2$CH$_2$TMS), 4.67 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 5.82 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 5.92 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.45 (1H, s, imidazole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -5.03, -4.80, -1.47, 17.9, 18.0, 25.8, 28.4, 31.4, 31.7, 31.9, 45.7, 66.1, 66.2, 70.8, 75.5, 79.0, 90.6, 124.9, 137.2, 143.0, 155.5. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{27}H_{52}N_3O_4Si_2$ 538.3491; Found 538.3466.



[4161]

Coupling product **4-10**: To a mixture of imidazole segment **4-3** (10.3 g, 19.1 mmol), indole segment **4-4** (22.7 g, 0.0517 mmol), CuI (727 mg, 3.82 mmol), PPh_3 (1.99 g, 7.59 mmol) and $Pd_2(dba)_3{\cdot}CHCl_3$ (2.0 g, 1.9 mmol) were added dry benzene (500 mL) and dry *n*-$BuNH_2$ (7.6 mL, 0.077 mol) at room temperature under Ar atmosphere. The resulting mixture was degassed by three freeze-thaw cycles, and the flask was filled with Ar. After being stirred for 3.5 h at 90 °C, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution (300 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (300 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to afford coupling product **4-10** (12.2 g, 71%) as a pale yellow amorphous solid.

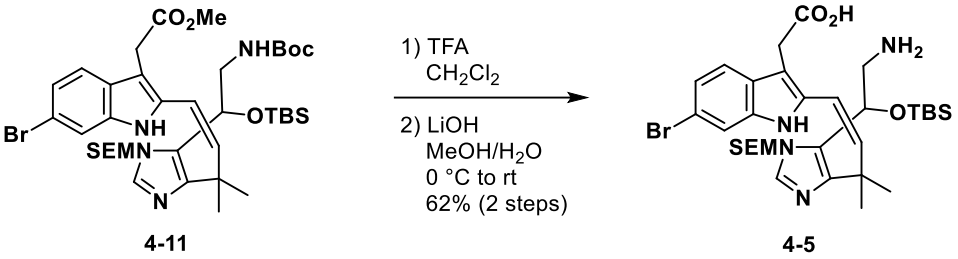
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2953, 1737, 1506, 1357, 1250, 1162, 1084, 838. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.15 (3H, s, -TBS), -0.02 (3H, s, -TBS), 0.00 (9H, s, -TMS), 0.80 (9H, s, -TBS), 0.98 (2H, m, -C*H*$_2$TMS), 1.26 (9H, s, -Boc), 1.66 (9H, s, -Boc), 1.79 (3H, s, -Me), 1.80 (3H, s, -Me), 3.52 (2H, m, -NHC*H*$_2$-), 3.60 (2H, m, -C*H*$_2$CH$_2$TMS), 3.67 (3H, s, -OMe), 3.81 (2H, s, -*CH*$_2$CO-), 5.29 (1H, br s, -N*H*-), 5.31 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 5.75 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 5.85 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, -C*H*OTBS), 7.37 (2H, s, indole), 7.53 (1H, s, imidazole), 8.21 (1H, s, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -5.31, -4.93, -1.44, 18.0 (x2), 25.7, 28.2, 28.3, 30.8, 31.6, 31.9, 33.1, 45.8, 52.1, 66.0, 66.6, 73.6, 76.0, 78.5, 85.2, 107.0, 118.8, 119.3, 120.2, 120.5, 120.9, 125.0, 126.4, 127.6, 135.6, 136.6, 142.0, 149.2, 155.6, 170.6. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{43}H_{68}BrN_4O_8Si_2$ 903.3754; Found 903.3745.



[4163]

cis-Alkene **4-11**: To a solution of coupling product **4-10** (12.5 g, 0.0138 mol) in THF (360 mL) and MeOH (120 mL) was added NaOMe (2.2 g, 0.041 mol) at 0 °C. After being stirred for 4 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution (300 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (300 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in EtOH (500 mL), and then to the solution were added Zn(Cu) (45 g) and conc. HCl (15 mL) at room temperature. After being stirred for 1 h at reflux, the reaction mixture was filtered off through a pad of Celite (eluted with EtOAc), and then the filtrate volume was reduced to ca. 1/3 under reduced pressure. To the residue was added sat. K_2CO_3 solution (200 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (200 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 6/1 to 5/1) to afford *cis*-alkene **4-11** (8.54 g, 77% in 2 steps) as a purple amorphous solid.

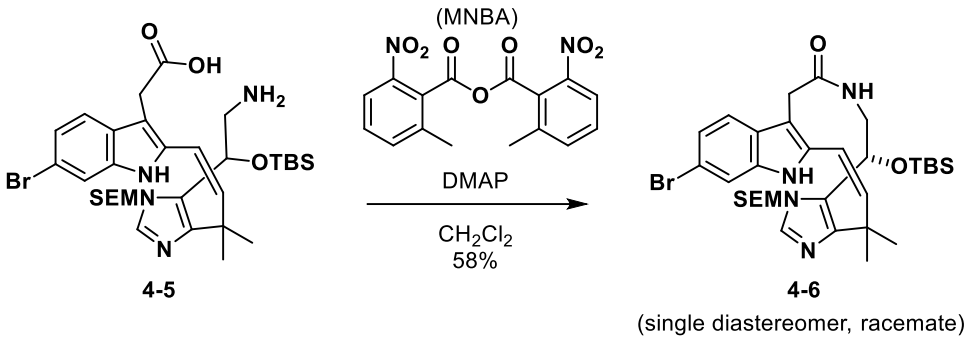
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2953, 1717, 1504, 1365, 1251, 1170, 1084, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.30 (3H, s, -TBS), -0.04 (9H, s, -TMS), 0.11 (3H, s, -TBS), 0.81 (9H, s, -TBS), 0.86 (2H, m, -CH_2TMS), 1.45 (9H, s, -Boc), 1.54 (3H, s, -Me), 1.60 (3H, s, -Me), 3.42 (4H, m, -NHCH_2-, -CH_2CH$_2$TMS), 3.62 (3H, s, -OMe), 3.69 (1H, d, J = 15.5 Hz, -CH_aH$_b$CO-), 3.74 (1H, d, J = 15.5 Hz, -CH$_a$$H_b$CO-), 4.79 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.09 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.30 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 5.81 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 6.03 (1H, d, J = 13.0 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.44 (1H, d, J = 13.0 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz, indole), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz, indole), 7.43 (1H, s, imidazole), 7.62 (1H, s, indole), 10.35 (1H, br s, indole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -5.17, -1.50, 17.8, 18.0, 25.7, 28.4, 29.3, 30.4, 31.0, 37.7, 46.0, 51.8, 66.3, 66.7, 75.6, 79.4, 107.7, 113.8, 115.5, 117.3, 119.9, 122.5, 126.3, 126.4, 132.7, 136.8, 137.2, 141.2, 146.0, 155.7, 171.9. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{38}H_{62}BrN_4O_6Si_2$ 805.3386; Found 805.3402.



[4164]

Macrolactam precursor **4-5**: To a solution of *cis*-alkene **4-11** (8.5 g, 0.011 mol) in CH_2Cl_2 (350 mL) was added TFA (32 mL, 0.42 mol) at room temperature. After being stirred for 3.5 h at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Remaining TFA in the crude product was removed azeotropically with toluene (100 mL x 2). The crude deprotected amine was dissolved in MeOH (350 mL) and H_2O (160 mL), and then to the solution were added LiOH (2.8 g, 0.12 mol) at 0 °C. After being stirred for 18 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl solution (300 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (400 mL x 3). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH = 14/1 to 9/1) to afford macrolactam precursor **4-5** (4.53 g, 62% in 2 steps) as a yellow amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3396, 2953, 2361, 1571, 1362, 1252, 1081, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.21 (3H, s, -TBS), -0.09 (9H, s, -TMS), 0.15 (3H, s, -TBS), 0.61 (2H, q, J = 6.5 Hz, -CH_2TMS), 0.83 (9H, s, -TBS), 1.49 (3H, s, -Me), 1.67 (3H, s, -Me), 2.44 (1H, m, -CH_aCH$_b$NH$_3^+$), 2.82 (1H, m, -CH$_a$CH_bNH$_3^+$), 3.23 (2H, m, -CH_2CH$_2$TMS), 3.51 (1H, d, J = 16.0 Hz, -CH_aH$_b$CO-), 3.61 (1H, d, J = 16.0 Hz, -CH$_a$$H_b$CO-), 5.08 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.16 (1H, m, -C*H*OTBS), 5.53 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 5.74 (1H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.10 (3H, br s, -NH_3^+), 6.40 (1H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 7.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.0 Hz, indole), 7.23 (1H, d, J = 1.0 Hz, indole), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz, indole), 7.66 (1H, s, imidazole), 8.18 (1H, br s, indole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -5.13, -4.80, -1.47, 17.1, 18.0, 25.7, 26.0, 28.1, 32.6, 33.0, 36.5, 44.3, 66.1, 75.0, 112.7, 113.1, 116.0, 117.1, 120.6, 122.6, 125.7, 126.5, 131.3, 136.9, 137.5, 138.2, 145.5 (carboxylic acid carbon missing). HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{32}H_{52}BrN_4O_4Si_2$ 691.2705; Found 691.2724.



[5068]

Macrolactam **4-6**: To a solution of MNBA (1.79 g, 5.20 mmol) and DMAP (1.90 g, 15.6 mmol) in dry CH_2Cl_2 (825 mL) was added a solution of macrolactam precursor **4-5** (1.50 g, 2.17 mmol) in dry CH_2Cl_2 (26 mL) over 16 h 20 min by syringe pump at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred for 24 h 40 min at room temperature, the reaction volume was reduced to ca. 1/3 under reduced pressure. The reaction mixture was then quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (300 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (300 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1 to 1/2) to afford macrolactam **4-6** (846 mg, 58%) as a yellow amorphous solid.

Relative stereochemistry was determined by NOESY correlation as shown in Figure 7-2.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3316, 2954, 2361, 1669, 1521, 1462, 1361, 1252, 1078, 838. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.05 (9H, s, -TMS), 0.00 (3H, s, -TBS), 0.15 (3H, s, -TBS), 0.45 (2H, m, -C*H*$_2$TMS), 0.78 (9H, s, -TBS), 1.48 (3H, s, -Me), 1.79 (3H, s, -Me), 2.54 (1H, td, *J* = 9.5, 6.0 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CH$_2$TMS), 2.78 (1H, dt, *J* = 9.5, 8.0 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CH$_2$TMS), 2.94 (1H, ddd, *J* = 13.0, 10.0, 2.0 Hz, -NHC*H*$_a$CH$_b$-), 3.37 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CO-), 3.67 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CO-), 4.14 (1H, ddd, *J* = 13.0, 10.5, 7.0 Hz, -NHCH$_a$C*H*$_b$-), 4.60 (1H, br d, *J* = 10.5 Hz, -CON*H*-), 4.70 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 4.97 (1H, dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz, -C*H*OTBS), 5.40 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 6.13 (2H, s, -C*H*=C*H*-), 7.10 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, indole), 7.12 (1H, s, imidazole), 7.22 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, indole), 7.46 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, indole), 8.32 (1H, br s, indole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -4.74, -4.14, -1.39, 17.3, 17.9, 25.6, 31.2, 32.4, 32.6, 37.5, 42.8, 64.8, 65.4, 73.8, 108.2, 113.7, 115.6, 116.8, 118.7, 123.3, 125.0, 125.6, 134.0, 136.1, 136.7, 145.9, 146.9, 171.0. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{32}H_{50}BrN_4O_3Si_2$ 673.2599; Found 673.2625.

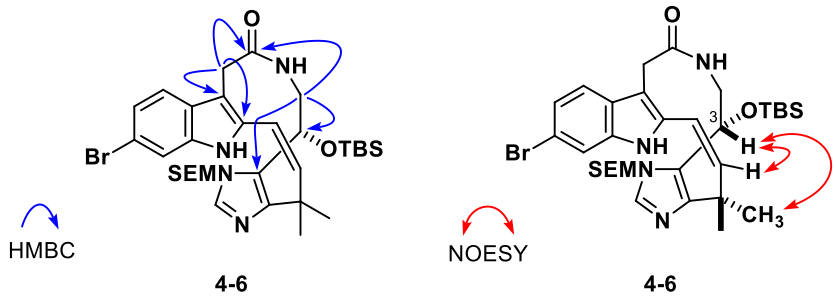
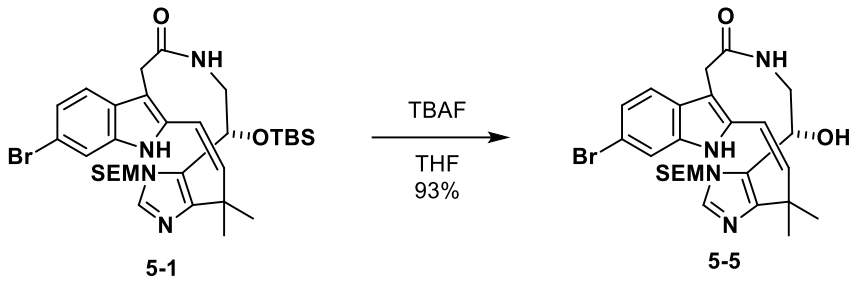


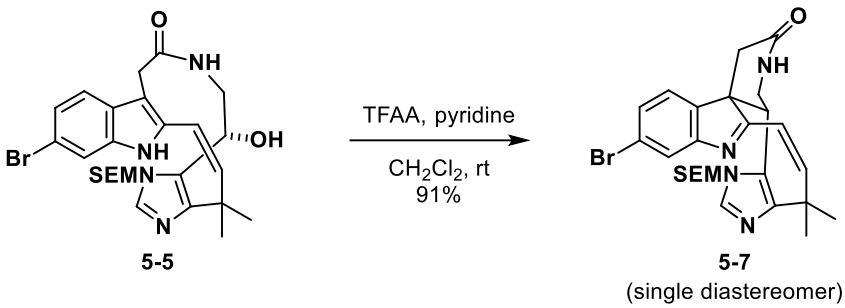
Figure 7-2. Diagnostic HMBC and NOESY correlation for **4-6**.



[4054]

N-Unprotected indole **5-5**: To a solution of macrolactam **5-1** (48.3 mg, 0.0717 mmol) in THF (3.0 mL) was added TBAF (1.0 M solution in THF; 0.15 mL, 0.15 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 min at room temperature, TBAF (1.0 M solution in THF; 0.05 mL, 0.05 mmol) was added. After being stirred for 10 min at room temperature, the reaction was quenched with H_2O (3 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (5 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/2 to EtOAc) to afford *N*-unprotected indole **5-5** (37.2 mg, 93%) as a pale yellow amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3396, 2955, 2359, 1654, 1521, 1249, 1076, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.04 (9H, s, -TMS), 0.52 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, -C*H*$_2$TMS), 1.50 (3H, s, -Me), 1.82 (3H, s, -Me), 2.69 (1H, dt, *J* = 9.5, 8.0 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CH$_2$TMS), 2.89 (1H, dt, *J* = 9.5, 8.0 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CH$_2$TMS), 3.03 (1H, ddd, *J* = 13.5, 11.0, 2.5 Hz, -NHC*H*$_a$CH$_b$-), 3.36 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CO-), 3.69 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CO-), 4.25 (1H, ddd, *J* = 13.5, 11.0, 7.0 Hz, -NHCH$_a$C*H*$_b$-), 4.67 (1H, br d, *J* = 11.0 Hz, -CON*H*-), 4.78 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 5.00 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.0 Hz, -C*H*OH), 5.28 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 6.16 (2H, s, -C*H*=C*H*-), 7.11 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz, indole), 7.12 (1H, s, imidazole), 7.24 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, indole), 7.44 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, indole), 8.26 (1H, br s, indole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.41, 17.4, 30.7, 32.4, 33.3, 37.5, 41.5, 63.5, 65.8, 74.1, 108.4, 113.7, 115.6, 116.9, 118.6, 123.4, 124.5, 125.5, 133.7, 136.1, 136.9, 145.5, 148.7, 172.0. HRMS (ESI) m/z: $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{26}H_{35}BrN_4O_3SiNa$ 581.1554; Found 581.1558.



[4058]

Indolenine δ-lactam **5-7**: To a solution of macrolactam **5-5** (9.4 mg, 0.017 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) were added pyridine (7 μL, 0.08 mmol) and TFAA (8 μL, 0.06 mmol) at room temperature. After being stirred for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (1 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 mL x 2). The combined organic layer was washed with H_2O, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1 to 1/2 to EtOAc) to afford indolenine δ-lactam **5-7** (8.3 mg, 91%) as a colorless amorphous solid.

Relative stereochemistry was determined by NOESY correlation as shown in Figure 7-3.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2955, 2360, 1671, 1455, 1250, 1082, 836. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.06 (9H, s, -TMS), 0.68 (1H, m, -C$H_a$$H_b$TMS), 0.83 (1H, m, -C$H_a$$H_b$TMS), 1.44 (3H, s, -Me), 1.63 (3H, s, -Me), 2.17 (1H, d, J = 17.5 Hz, -C$H_a$$H_b$CO-), 3.00 (1H, d, J = 17.5 Hz, -C$H_a$$H_b$CO-), 3.20 (2H, m, -C$H_2CH_2$TMS), 3.69 (1H, dt, J = 11.5, 3.5 Hz, -NHCH_aCH$_b$-), 4.24 (1H, d, J = 11.5 Hz, -NC$H_a$$H_b$O-), 4.27-4.39 (2H, m, -NHCH$_a$CH_b-, -NHCH$_2$CH-), 4.37 (1H, d, J = 11.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 6.07 (1H, d, J = 13.0 Hz, -C=C-CH=CH-), 6.14 (1H, d, J = 13.0 Hz, -C=C-CH=CH-), 6.64 (1H, m, -CONH-), 7.10 (1H, s, imidazole), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz, indole), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.57 (1H, d, J = 1.5 Hz, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.56, 17.8, 29.8, 30.4, 34.4, 37.5, 39.5, 42.0, 61.3, 66.1, 74.8, 115.9, 121.2, 123.2, 124.4, 124.9, 128.7, 137.0, 137.8, 145.7, 147.8, 157.2, 169.0, 183.3. HRMS (ESI) m/z: $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{26}H_{33}BrN_4O_2SiNa$ 563.1448; Found 563.1439.

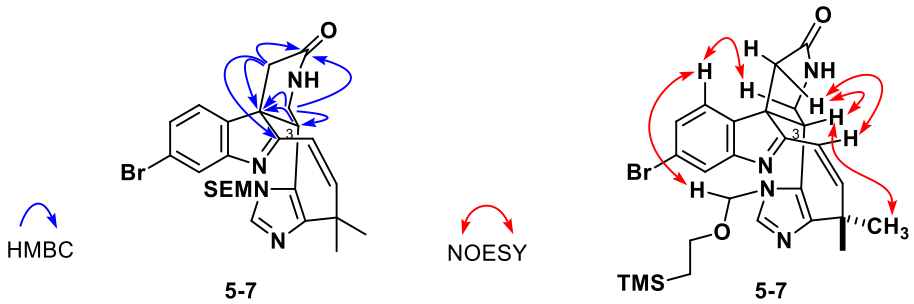
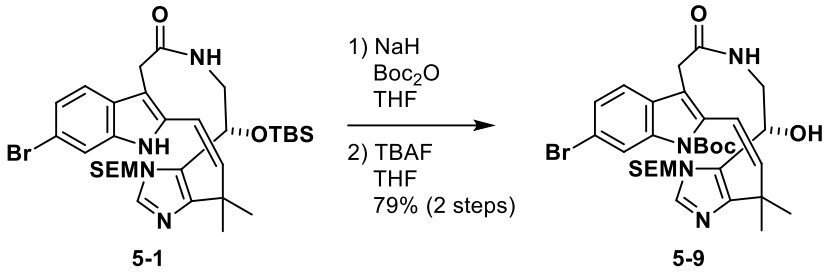


Figure 7-3. Diagnostic HMBC and NOESY correlation for **5-7**.

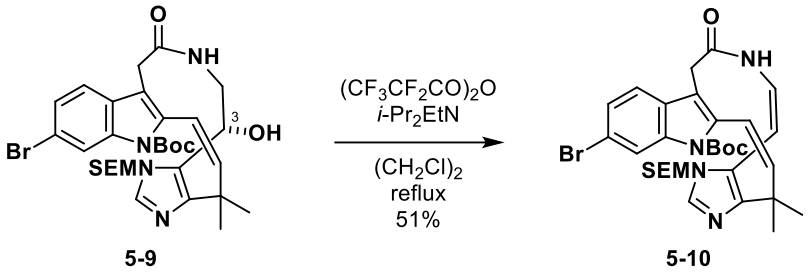


[5110]

Alcohol **5-9**: To a solution of macrolactam **5-1** (544 mg, 0.807 mmol) in THF (40 mL) was added NaH (78.1 mg, 3.25 mmol, mineral oil free obtained by washing with hexane) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred for 2 h at room temperature, Boc_2O (0.370 mL, 1.61 mmol) was added. After being stirred for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with H_2O (40 mL) at 0 °C. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (40 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to provide crude *N*-Boc indole. The crude was dissolved in dry THF (25 mL), and then to the solution were added TBAF (1.0 M solution in THF; 1.60 mL, 1.60 mmol) at room temperature. After being stirred for 3 h at room temperature, the reaction was quenched with H_2O (25 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (25 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1 to EtOAc) to afford alcohol **5-9** (419 mg, 79% in 2 steps) as a 3:1 mixture of conformational isomers as a pale yellow amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3327, 2954, 2361, 1733, 1660, 1515, 1458, 1351, 1311, 1248, 1144, 1121, 1081, 838. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.01 (9H, s, -TMS), 0.65 (0.5H, m, -CH_2TMS), 0.90 (1.5H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2TMS), 0.97 (2.25H, s, -Me), 1.24 (0.75H, s, -Me), 1.34 (0.75H, s, -Me), 1.44 (2.25H, s, -Me), 1.64 (6.75H, s, -Boc), 1.67 (2.25H, s, -Boc), 2.91-3.18 (1.5H, m, -CH_aH$_b$CO-, -CH_aH$_b$CH$_2$TMS, -NHCH_aCH$_b$-), 3.26 (0.25H, d, J = 7.5 Hz, -CH_aH$_b$CO-), 3.28-3.43 (1.5H, m, -CH$_a$$H_b$CO-, -NHC$H_aCH_b$-), 3.46-3.62 (1.75H, m, -CH_2CH$_2$TMS, -CH$_a$$H_b$CO-), 3.71 (0.75H, m, -NHCH$_a$CH_b-), 4.02 (0.25H, m, -NHCH$_a$CH_b-), 4.80 (0.25H, d, J = 10.5 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 4.97 (0.75H, dd, J = 10.5, 4.0 Hz, -C*H*OH), 5.29 (0.75H, d, J = 10.5 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.45 (0.25H, d, J = 10.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 5.47-5.54 (1H, m, -CO*N*H-, -C*H*OH), 5.57 (0.75H, d, J = 10.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 5.76 (0.25H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.11 (0.75H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.14 (0.25H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 6.32 (0.75H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 7.05 (0.25H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.10 (0.25H, s, imidazole), 7.21 (0.25H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.30 (0.75H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.48 (0.75H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.49 (0.75H, s, imidazole), 8.29 (0.25H, s, indole), 8.33 (0.75H, s, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -

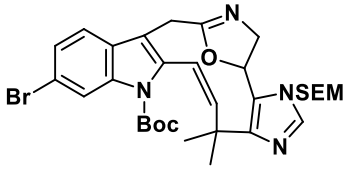
1.40, -1.33, 17.8, 17.9, 23.5, 27.7, 28.15, 28.18, 29.1, 31.5, 32.8, 32.9, 40.4, 40.5, 43.6, 43.8, 63.2, 64.2, 65.7, 66.4, 74.5, 75.9, 84.4, 84.8, 110.7, 113.0, 114.7, 117.2, 117.7, 118.1, 118.4, 118.5, 120.6, 124.1, 124.4, 125.7, 126.2, 127.2, 127.6, 128.0, 133.7, 134.0, 136.1, 136.3, 138.0, 138.8, 143.8, 145.9, 146.3, 146.4, 149.6, 149.8, 170.0, 171.4. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{31}H_{44}BrN_4O_5Si$ 659.2259; Found 659.2264.



[5055]

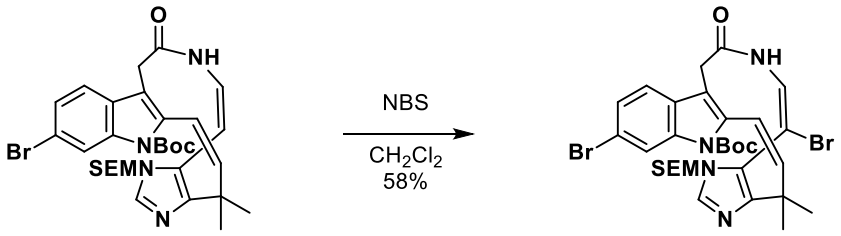
Enamide **5-10**: To a solution of alcohol **5-9** (10.1 mg, 0.0153 mmol) in $(CH_2Cl)_2$ (4.0 mL) were added *i*-Pr_2EtN (27 μL, 0.15 mmol) and $(CF_3CF_2CO)_2O$ (25 μL, 0.13 mmol) at room temperature under N_2 atmosphere. After being stirred for 2 h at reflux, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (4 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1 to 2/3) to afford enamide **5-10** (5.0 mg, 51%) as a white solid.

Mp: 200-202 °C. IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2919, 1741, 1670, 1463, 1347, 1313, 1249, 1122, 1084, 836. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -0.05 (9H, s, -TMS), 0.86 (2H, m, -CH_2TMS), 1.06 (3H, s, -Me), 1.61 (3H, s, -Me), 1.70 (9H, s, -Boc), 3.46 (2H, m, -CH_2CH$_2$TMS), 3.59 (1H, d, J = 14.0 Hz, -CH_aH$_b$CO-), 3.82 (1H, d, J = 14.0 Hz, -CH$_a$$H_b$CO-), 5.08 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.17 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 5.75 (1H, d, J = 14.0 Hz, -NHCH=CH-), 5.99 (1H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=CH-), 6.35 (1H, dd, J = 12.5, 1.5 Hz, -C=C-CH=CH-), 7.22 (1H, dd, J = 14.0, 12.5 Hz, -NHCH=CH-), 7.33 (1H, dd, J = 8.5. 1.5 Hz, indole), 7.41 (1H, s, imidazole), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz, indole), 7.92 (1H, br s, -CONH-), 8.24 (1H, d, J = 1.5 Hz, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -1.39, 17.9, 20.4, 28.4, 29.2, 32.7, 40.6, 66.3, 74.6, 85.4, 97.2, 112.7, 113.0, 118.3, 118.7, 121.4, 125.5, 126.3, 128.6, 132.2, 133.7, 135.2, 136.8, 145.3, 146.7, 149.9, 170.8. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{31}H_{42}BrN_4O_4Si$ 641.2153; Found 641.2153.



5-11

Oxazoline **5-11**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.01 (9H, s, -TMS), 0.89 (2H, m, -CH_2TMS), 0.99 (3H, s, -Me), 1.57 (3H, s, -Me), 1.69 (9H, s, -Boc), 3.39 (2H, m, -CH_2CH$_2$TMS), 3.60 (1H, dd, J = 14.0, 10.5 Hz, -OCHCH_aH$_b$-), 3.68 (2H, s, -CH=CH-CH_2-), 4.32 (1H, dd, J = 14.0, 10.5 Hz, -OCHCH$_a$$H_b$-), 5.10 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.25 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 5.60 (1H, t, J = 10.5 Hz, -OCHCH$_2$-), 5.77 (1H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=CH-), 6.26 (1H, d, J = 12.5 Hz, -C=C-CH=CH-), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz, indole), 7.36 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz, indole), 7.40 (1H, s, imidazole), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.48, 17.7, 24.6, 25.7, 28.2, 28.7, 40.5, 62.8, 66.0, 73.6, 74.8, 84.7, 112.3, 115.8, 117.7, 118.69, 118.72, 124.8, 125.8, 128.2, 132.8, 135.0, 135.7, 140.4, 147.3, 149.6, 164.9. LRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ 641.3729.

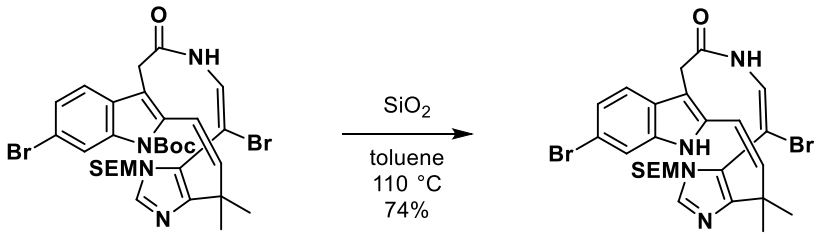


5-10 **5-14**

[5040]

Bromoenamide **5-14**: To a solution of enamide **5-10** (18.1 mg, 0.0282 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added NBS (4.0 mg, 0.022 mmol) at 0 °C. After being stirred for 5 min at 0 °C, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (5 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/2 to 1/1) to afford bromoenamide **5-14** (11.7 mg, 58%) as a white solid.

Mp: 193-195 °C. IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2975, 1742, 1680, 1466, 1346, 1312, 1249, 1117, 839. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.02 (9H, s, -TMS), 0.90 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, -C*H*$_2$TMS), 1.10 (3H, s, -Me), 1.62 (3H, s, -Me), 1.70 (9H, s, -Boc), 3.51 (2H, m, -C*H*$_2$CH$_2$TMS), 3.67 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CO-), 3.81 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CO-), 5.18 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 5.42 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 5.96 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.30 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 7.23 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, -C*H*=CBr-), 7.34 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, -CON*H*-), 7.37 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, indole), 7.56 (1H, s, imidazole), 7.75 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, indole), 8.21 (1H, s, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.43, 17.7, 20.6, 28.17, 28.24, 32.6, 40.0, 66.6, 74.7, 85.2, 90.1, 112.0, 112.2, 118.4, 121.2, 123.8, 126.3, 127.7, 130.8, 133.0, 136.3, 137.3, 146.3, 147.8, 149.5, 170.1. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{31}H_{41}Br_2N_4O_4Si$ 719.1258; Found 719.1269.

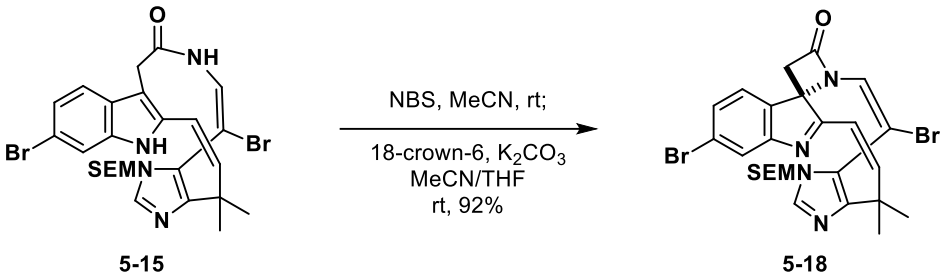


5-14 **5-15**

[5107]

β-Lactam precursor **5-15**: To a solution of bromoenamide **5-14** (58.3 mg, 0.0809 mmol) in toluene (40 mL) was added SiO_2 (534 mg) at room temperature. After being stirred for 2 h at 110 °C, the reaction mixture was filtered, and then the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 1/1) to afford *β*-lactam precursor **5-15** (37.1 mg, 74%) as a pale yellow amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 2921, 2361, 1670, 1461, 1255, 1244, 1092, 837. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -0.01 (9H, s, -TMS), 0.90 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, -C*H*$_2$TMS), 1.21 (3H, s, -Me), 1.62 (3H, s, -Me), 3.52 (2H, m, -C*H*$_2$CH$_2$TMS), 3.74 (1H, br d, *J* = 13.5 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CO-), 3.80 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CO-), 5.19 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NC*H*$_a$H$_b$O-), 5.39 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, -NCH$_a$*H*$_b$O-), 6.04 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.27 (1H, dd, *J* = 12.5, 1.0 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 7.21 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, indole), 7.22 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, -C*H*=CBr-), 7.30 (1H, br d, *J* = 12.0 Hz, -CON*H*-), 7.51 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, indole), 7.57 (1H, s, imidazole), 7.66 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, indole), 8.64 (1H, br s, indole -N*H*-). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -1.35, 18.0, 21.8, 30.0, 32.8, 40.6, 66.9, 75.1, 89.8, 106.3, 112.2, 113.9, 115.9, 121.4, 123.5, 124.4, 127.2, 132.0, 132.4, 136.5, 137.7, 147.7, 149.2, 171.1. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{26}H_{33}Br_2N_4O_2Si$ 619.0734; Found 619.0708.



[5134]

Indolenine β-lactam **5-18**: To a solution of β-lactam precursor **5-15** (65.2 mg, 0.105 mmol) in dry MeCN (38.0 mL) was added NBS (18.5 mg, 0.104 mmol) at room temperature. After being stirred for 1 h at room temperature, a solution of 18-crown-6 (17.0 mg, 0.0643 mmol) in THF (6.0 mL) and K_2CO_3 (166 mg 1.20 mmol) were added at room temperature. After being stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. $NaHCO_3$ solution (20 mL). The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (30 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (hexane/EtOAc = 2/1 to 1/1) to afford indolenine β-lactam **5-18** (59.9 mg, 92%) as a pale yellow amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3677, 1789, 1709, 1568, 1456, 836. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -0.02 (9H, s, -TMS), 0.88 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2TMS), 1.50 (3H, s, -Me), 1.68 (3H, s, -Me), 3.45 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2CH$_2$TMS), 3.54 (2H, s, -CH_2CO-), 5.10 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.14 (1H, d, J = 10.5 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 6.12 (2H, s, -C$H$=C$H$-), 6.90 (1H, s, -C$H$=CBr-), 7.48 (2H, s, indole), 7.51 (1H, s, imidazole), 7.74 (1H, s, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) -1.45, 17.7, 29.8, 30.6, 41.3, 47.6, 66.7, 72.6, 74.3, 95.2, 118.4, 123.5, 123.6, 123.8, 125.1, 129.9, 134.8, 135.7, 136.1, 149.2, 150.3, 154.9, 168.0, 177.9. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{26}H_{31}Br_2N_4O_2Si$ 617.0578; Found 617.0589.

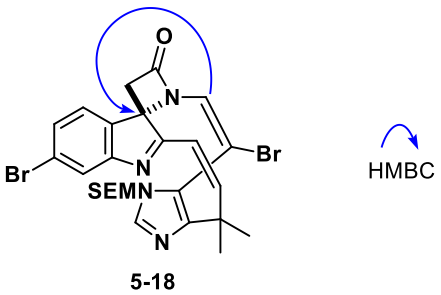
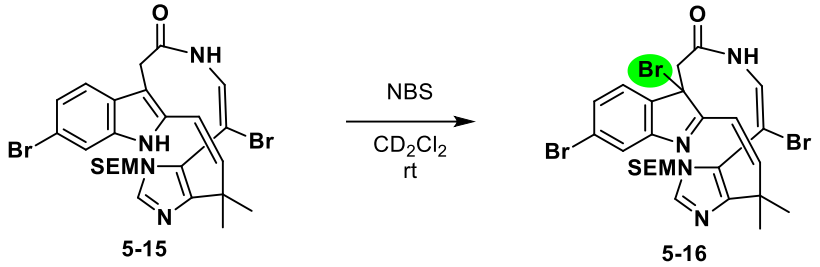


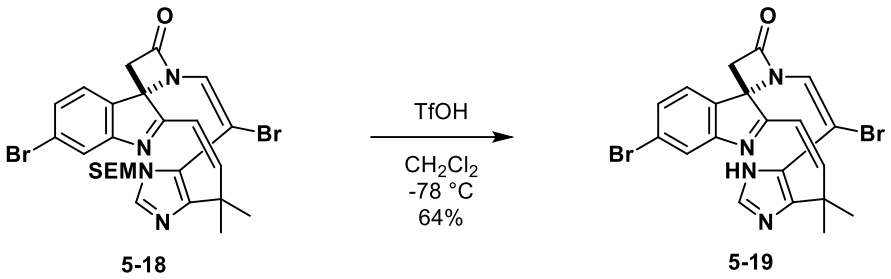
Figure 7-4. Diagnostic HMBC correlation for **5-18**.



[5111]

Bromoindolenine **5-16**: To a solution of β-lactam precursor **5-15** (21.5 mg, 0.0347 mmol) in CD_2Cl_2 (0.75 mL) in a round-bottom flask was added NBS (5.3 mg, 0.030 mmol) at room temperature. After being stirred for 15 min at room temperature, NMR spectra were directly measured due to instability of the product.

^{1}H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -0.02 (9H, s, -TMS), 0.88 (2H, t, J = 8.0 Hz, -CH_2TMS), 1.66 (3H, s, -Me), 1.70 (3H, s, -Me), 3.51 (2H, m, -CH_2CH$_2$TMS), 3.58 (1H, d, J = 13.5 Hz, -CH_aH$_b$CO-), 3.61 (1H, d, J = 13.5 Hz, -CH$_a$$H_b$CO-), 5.15 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH_aH$_b$O-), 5.30 (1H, d, J = 11.0 Hz, -NCH$_a$$H_b$O-), 6.15 (1H, d, J = 13.5 Hz, -N=C-CH=CH-), 6.54 (1H, d, J = 13.5 Hz, -N=C-CH=CH-), 6.97 (1H, d, J = 12.0 Hz, -CH=CBr-), 7.26 (1H, d, J = 12.0 Hz, -CONH-), 7.46 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz, indole), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz, indole), 7.60 (1H, s, imidazole), 7.73 (1H, d, J = 1.5 Hz, indole). ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) -1.38, 17.9, 25.1, 29.2, 41.9, 43.7, 61.2, 67.0, 74.9, 90.9, 112.7, 124.5 (x2), 125.4, 127.0, 130.0, 130.8, 135.8, 137.8, 147.4, 154.0, 154.3, 165.1, 175.3. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{26}H_{32}Br_3N_4O_2Si$ 696.9839; Found 696.9817.



[5064]

Deprotected imidazole **5-19**: To a solution of *β*-lactam **5-18** (3.6 mg, 5.8 μmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added TfOH (8 μL, 0.09 mmol) at -78 °C. After being stirred for 2.5 h at -78 °C, TfOH (10 μL, 0.11 mmol) was added at -78 °C. After being stirred for 1.5 h at -78 °C, the reaction was quenched with sat. Na_2CO_3 solution (5 mL) at 0 °C. The resulting mixture was partitioned, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (10 mL x 2). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by neutral silica gel flash column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH = 20/1 to 10/1) to afford deprotected imidazole **5-19** (1.8 mg, 64%) as a white amorphous solid.

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) 3369, 2354, 1781, 1704, 1305, 1187, 819. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, 0 °C): δ (ppm) 1.51 (3H, s, -Me), 1.62 (3H, s, -Me), 3.68 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, -C*H*$_a$H$_b$CO-), 3.84 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, -CH$_a$*H*$_b$CO-), 6.11 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, -C=C-CH=C*H*-), 6.43 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, -C=C-C*H*=CH-), 6.86 (1H, s, -C*H*=CBr-), 7.55 (1H, s, imidazole), 7.56 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, indole), 7.67 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, indole), 7.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, indole). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD, 0 °C): δ (ppm) 30.6, 30.7, 40.7, 48.2, 74.1, 116.9, 121.0, 124.2, 125.1, 125.8, 130.5, 131.1, 134.6, 135.4, 137.0, 137.5, 149.3, 155.7, 170.2, 181.1. HRMS (ESI) m/z: $[M + H]^+$ Calcd for $C_{20}H_{17}Br_2N_4O$ 486.9764; Found 486.9752.

謝辞

chartelline C の合成研究というチャレンジングな研究テーマを与えて下さった西川俊夫教授に深く感謝します。日々のディスカッションやセミナーにおける的確なアドバイスがあったからこそ、この研究結果が得られたと考えています。また、有機化学に関する知識だけでなく、政治経済などあらゆる面での教養が深く、普段から色々な面で勉強になりました。今後は、この研究室で得た有機化学の技術や論理的思考力などを駆使して、社会貢献していきたいと思います。

指導教員として日々の研究に加えて資料の添削などあらゆる面で研究生活を支えて下さった中崎敦夫准教授（現岩手大、教授）に深く感謝します。研究で問題に直面した時には、様々な観点からのアドバイスをご教授頂きました。また、ご迷惑をおかけしたこともありましたが、自由に研究することを許して下さり心より感謝申し上げます。ご教授して下さった有機化学の知識や文章の書き方、効果的な資料作成法などは、社会人生活でも役立っています。

ディスカッションの場やセミナーにおいて様々なご指導をして頂いた安立昌篤講師（現東北大、准教授）に深く感謝します。自分に至らないことがあった際には、時に厳しくご指導頂きました。それら経験を糧に、今後の研究者人生を歩んでいきたいと思います。

日々、NMR 装置を管理、維持して頂きました古賀和司技術職員に深く感謝します。600 M Hz NMR による不安定中間体の測定では特にお世話になりました。

同期の皆に感謝します。セミナー等を通じて互いに有機化学に関する知識を高め合える貴重な存在でした。また、自分が居ない間には色々迷惑をかけましたが、そんな自分にもいつも優しく接して下さいました。社会人になってからもまたどこかで会いましょう。

研究室の先輩方や後輩に感謝します。有機化学の勉強会や研究室の行事などの企画、運営などあらゆる面でお世話になりました。また、くだらない世間話や昼食を一緒に食べに行くなど、日々の研究生活を楽しく過ごすのに欠かせない存在でした。

最後に、経済的にも精神的にも研究生活を支えて下さった両親に感謝します。博士課程への進学も含めいつも自分の決定に対して反論することなく受け入れてくれました。今の自分があるのは間違いなく両親のおかげです。今後は親孝行をしていきたいと思います。

2021 年 11 月

中根嘉祈