

作用機序解明を志向した palau'amine
の第二世代合成研究

2021

大橋 栄作

目次

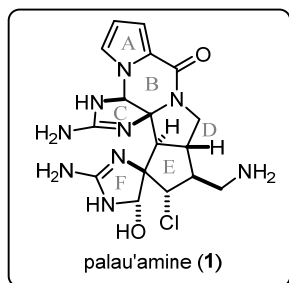
序論.....	3
第一章 Palau'amine の人工類縁体の全合成.....	7
第二章 新規蛍光標識基の開発.....	24
総括.....	30
参考文献.....	32
Experimental Section.....	34
謝辞.....	52

本文中、以下の用語及び反応剤は下記のように略記した

Ac	acetyl
Bn	Benzyl
Boc	tertiary-butoxycarbonyl
Bu	buthyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethyl formamide
DTBP	2,6-di-tertiary-butylpyridine
Et	ethyl
<i>i</i>	iso
IC50	50% inhibitory concentration
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid,
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Me	methyl
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	normal
nM	nano molar concentration
Ph	phenyl
Pr	propyl
quant	quantitative yield
rt	room temperature
TBS	tertiary-butyl dimethylsilyl
TIPS	triisopropylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMG	tetramethyl guanidine

序論

1. Palau'amine



Palau'amine (**1**)は 1993 年に Scheuer らによって西カロリン諸島に生息する海綿 *Stylotella agminata* より単離されたピロール・イミダゾールアルカロイドであり、極めて強力な免疫抑制活性を示すことが報告されている^[1]。その詳細な作用機序解明には、**1** の誘導体合成と構造活性相関によって活性発現部位を同定し、プローブ化を行う必要がある。しかしながら **1** は最も合成が困難な天然物の一つとして良く知られた化合物であり^[2]、有機合成による誘導体供給が作用機序解明への大きな障害となっていた。合成困難な構造的特徴として、五員環と五員環がトランスに縮環した歪んだ DE 環、高い N 原子含有率 (C/N \approx 2/1)、高度に官能基化された複雑なシクロペンタン環 (E 環)、含窒素 4 置換炭素を含む 8 連続不斉中心などがあげられる。そのユニークな構造的特徴から本化合物は多くの合成化学者から高い関心を集め、その合成研究例はすでに 60 報を超えている^[3]。これら多くの合成研究例に対し、全合成の達成は 2010 年の Baran らの 1 例^[4]のみであったが、2015 年、当研究室においても palau'amine の全合成が達成されている^[5]。

2. 研究背景

2012 年に Tepe らは **1** の *in vitro* 試験を行い、**1** の優れた免疫抑制活性は免疫プロテアソームのキモトリプシン様作用を阻害することによって引き起こされる可能性があるとして報告した (Figure 1)^[6]。さらに、**1** の上半分の構造が類似した dibromophakellin (**2**)も **1** には劣るものの同様の阻害活性を示すことが報告された。

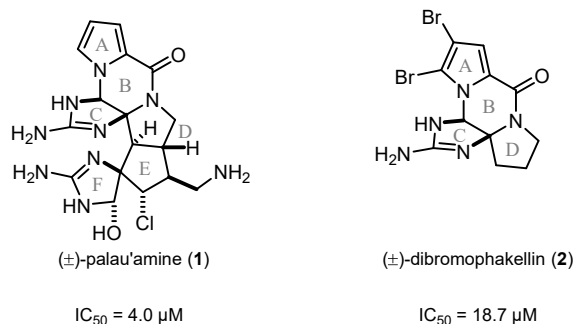


Figure 1. 免疫プロテアソームに対するキモトリプシン様作用阻害活性

一方、当研究室は、全合成した(±)-**1**の免疫抑制活性をマウスの脾臓を用いて測定したところ、天然から単離された単一鏡像異性体である(-)-**1**の活性と比べて、合成品であるラセミ体(±)-**1**の活性が2500倍低下することを見出した(Figure 1)⁵⁾。天然と逆の鏡像異性体である(+)-**1**が免疫抑制活性を示さないことだけではこの現象を説明できないことから、筆者は、(+)-**1**には免疫作用に影響を及ぼす未知の作用があるのではないかと考えた(Figure 2)。実際、(±)-**1**の合成中間体の中には免疫反応を促進させるものがいくつか見出されている。(+) **1**の作用として、1)免疫保護作用、2)免疫賦活化作用、3)免疫系とは別の作用機序からなる新たな作用の3通りの可能性が考えられるが、これらは、あらゆる病気の予防薬やがんの免疫療法薬としての展開あるいは免疫に関わる新しい作用機序の発見が期待できる。

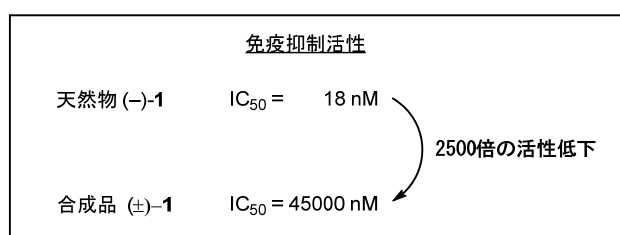


Figure 2.

Tepeらが報告した構造活性相関から**1**のアミノメチル基とクロル基は活性発現に影響はないと考え、作用解明のための量的供給を目指し**1**の人工類縁体**3**を新たに全合成することとした(Figure 3)。

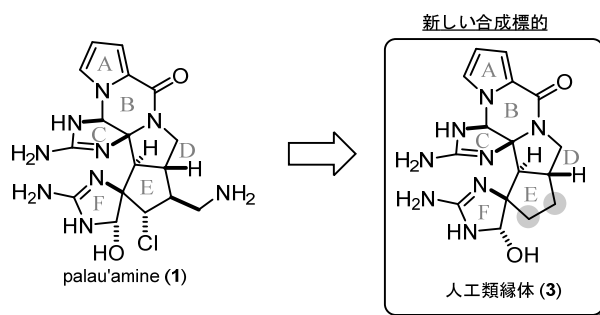
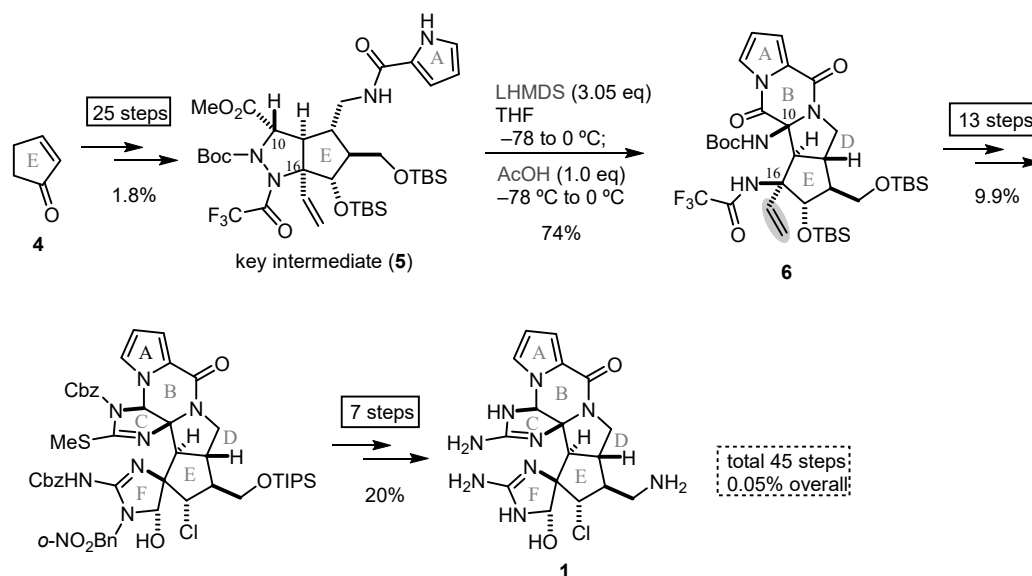


Figure 3.

3. 合成的供給における問題点

当研究室の(±)-**1**の全合成の概略を以下に示す(Scheme 1)。すなわち、シクロペンテン**4**を出発原料とし25工程で鍵中間体**5**を得る。**5**に対しLHMDSと酢酸を順次作用させると、**1**のABDE環に相当する四環性骨格を一段階で構築できる(**5**→**6**)。この段階が本全合成の鍵反応である。続いて13工程でC環とF環を構築し(**6**→**7**)、更なる官能基変換により(±)-**1**へと導くというものである。本合成は、先に基本骨格であるABCDEF環を構築しているため、基本骨格に基づいた誘導体合成が可能である。

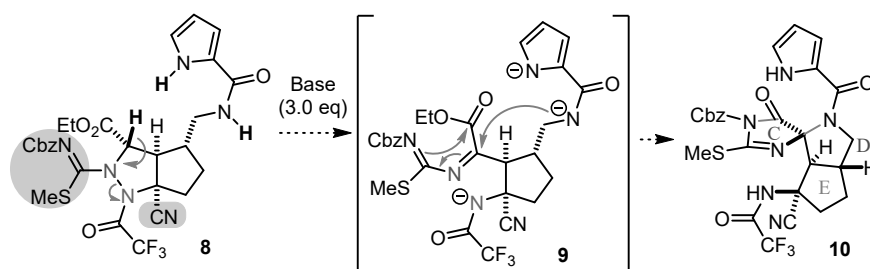


Scheme 1

しかしながら、本全合成は総数 45 工程と多くの工程数を必要とするため、本法を用いた量的供給には限界があった。これは鍵中間体 **5** の C16 位に相当する含窒素四置換炭素の構築、また ABDE 環構築後の C 環構築および **6** のオレフィンの開裂に由来する F 環構築に多くの工程数を要することに原因があった。第一世代の合成法を踏襲すると、人工類縁体 **3** の合成も多くの工程数を要することが予想された。そこで大幅な短工程化を目指す第二世代合成に取り組むこととし、新たに 2 つの鍵反応を立案した。

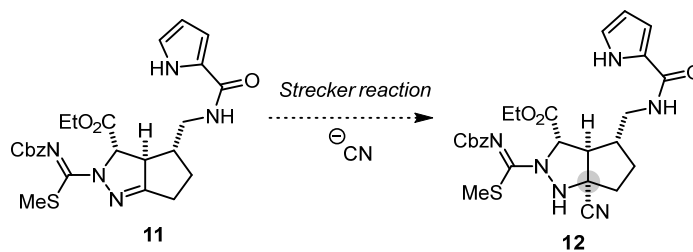
4. 新たな鍵反応

一つ目の鍵反応として、C 環の基となるイソチオウレアと F 環構築の足掛かりとなるニトリルを予め導入した環化前駆体 **8** に対し、先の連続環化反応 (**5**→**6**) を適用することで CDE 環を一挙に構築できると期待した (Scheme 2)。これは、塩基によって **8** の二つの活性プロトンと C10 位プロトンの引き抜きに続く N-N 結合の開裂がまず進行する。ついで、生じたイミノエステルにアミドアニオンが付加することで D 環が形成される。この時生じたイソチオウレアのアニオンがエステルに付加することで C 環が形成されるというものである。



Scheme 2

二つ目の鍵反応は、反応性の乏しいケチミン型のピラゾリン **11** に対するストレッカー反応によって含窒素四置換炭素を構築するというものである (Scheme 3)。この反応を実現させることができれば、第一世代合成で工程数を要した含窒素四置換炭素の構築を大幅に効率化できると期待した。



Scheme 3

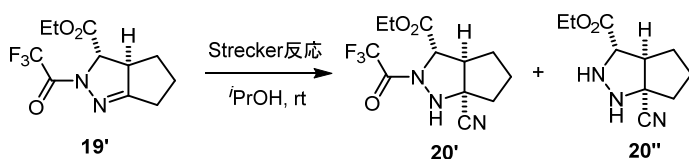
第 1 章

Palau'amine の人工類縁体の全合成

1. 含窒素四置換炭素の構築と環化前駆体の合成

まず環化前駆体 **8** の合成を検討した(Scheme 3)。シクロペンテノン **4** を出発原料とし、Baylis-Hillman 反応に続くニトロメタンの Michael 付加反応により三成分連結体 **14** を得た。ついでニトロ基の還元とピロールアミド化によりアミド体 **17** へと変換した。続いて、第二級水酸基のアセチル化に続く E1Cb 脱離によりエノン体 **18** としたのち、ヒドラジンと CbzNCS を連続して作用させることで、所望のピラゾリン **19** へと導いた。得られた **19** に対してストレッカー反応を行ったところ、望む立体でニトリルが導入され含窒素四置換炭素を構築することに成功した(次ページの Table 1 で詳述する)。これは、活性化されていないケチミン型ピラゾリンに対する Strecker 反応の初の成功例である。

最後に、チオウレアをメチルチオ基へ変換したのち、トリフルオロアセチル化を行った。この際、ピロール窒素もトリフルオロアセチル化された **22** が生成物として得られたため、過剰のトリフルオロアセチル基を選択的に除去し環化前駆体 **8** へと導いた。以上のように、市販の **4** からわずか 10 工程で **8** を得る合成法を確立し、第一世代と比べてピラゾリジン骨格構築の大幅な短工程化に成功した。

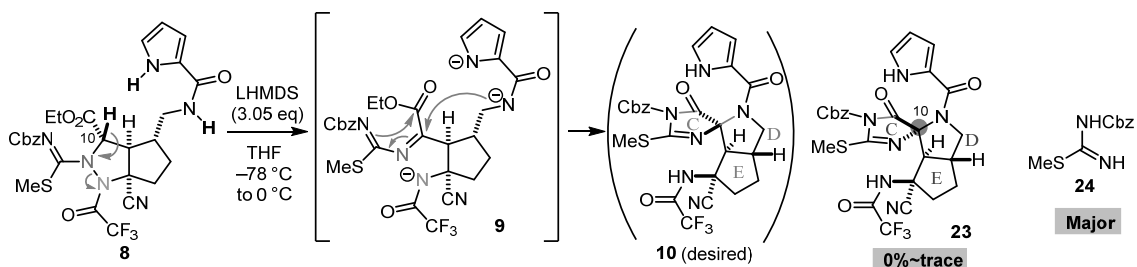


reagents		results	
ZnCl ₂ , TMSCN		No reaction	
TFA, TMSCN		No reaction	
TFA : NaCN (10 : 10)		No reaction	
TFA : NaCN (10 : 15)	19%	78%	

Table 1

2. CDE 環一挙構築の検討①

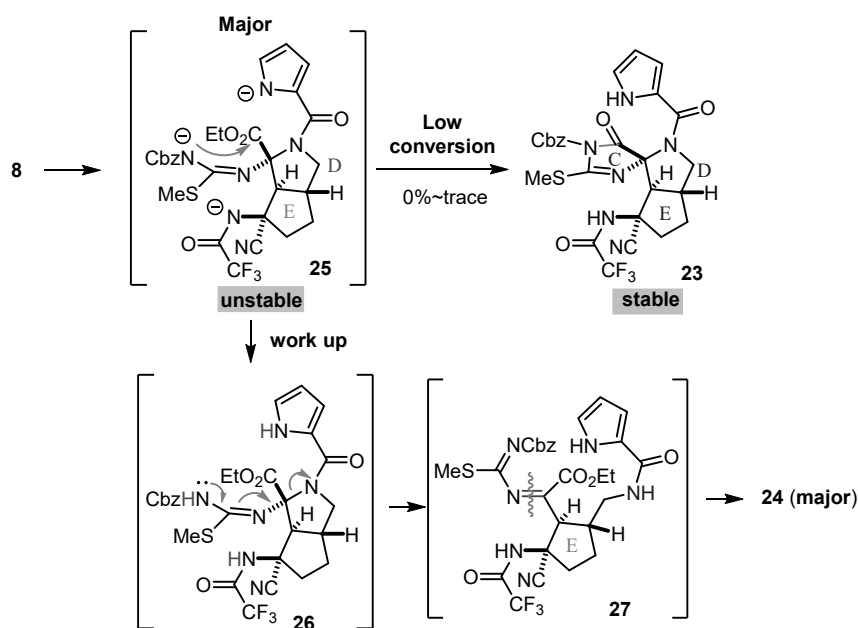
環化前駆体 **8** を効率的に合成することができたので、続いて CDE 環一挙構築の検討に取り組んだ (Scheme 4)。環化前駆体 **8** を LHMDS で処理したところ目的の **10** は得られず、生成物の大部分は分解物であるイソチオウレア **24** であった。しかしながら、反応生成物を詳細に解析したところ、複雑な混合物の中に痕跡量の CDE 環体 **23** が存在することを確認した。**23** は目的物 **10** の C10 位エピマー体であったが、後の工程で望む立体配置へと異性化できると考え、まずは環化体 **23** の収率を向上させることに取り組んだ。



Scheme 4

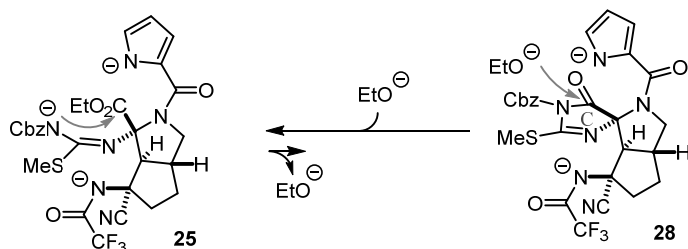
収率向上の手がかりを得るために、まずは主生成物として得られたイソチオウレア **24** の生成機構を考察した (Scheme 5)。本反応では、DE 環体 **25** までは変換されたものの、続く C 環形成はほとんど進行しておらず、反応の後処理によって **25** がプロトン化を受けたと考えられる。ついで、**26** のイソチオウレアからの電子の押し出しによってひずんだ D 環が開裂し、続く **27** の加水分解により **24** を与えたと推察される。すなわち、C 環まで構築された三環性化合物 **23** は安定に単離できるのに対し、反応の後処理によって DE 環の二環性骨格 **25** は容易に環開裂してしまうことが示唆された。そのため、収率を改善するためには C 環形成反応 (**25**→**23**) を最後まで進行させることが求められた。そこで、塩基、溶媒、温度など種々条件を検討したが、いずれの場合にも続く C 環形成は促進されず、この変換反応が

非常に不利であることが問題となった。



Scheme 5

C 環形成が不利な要因は、**25** からの C 環形成によって生じるエトキシドが即座に **28** のイミド部位を攻撃する逆反応が優先したためと推定した(Scheme 6)。そこで、エトキシドの求核攻撃の抑制に焦点を絞り、CDE 環一挙構築反応の更なる検討に取り組んだ。

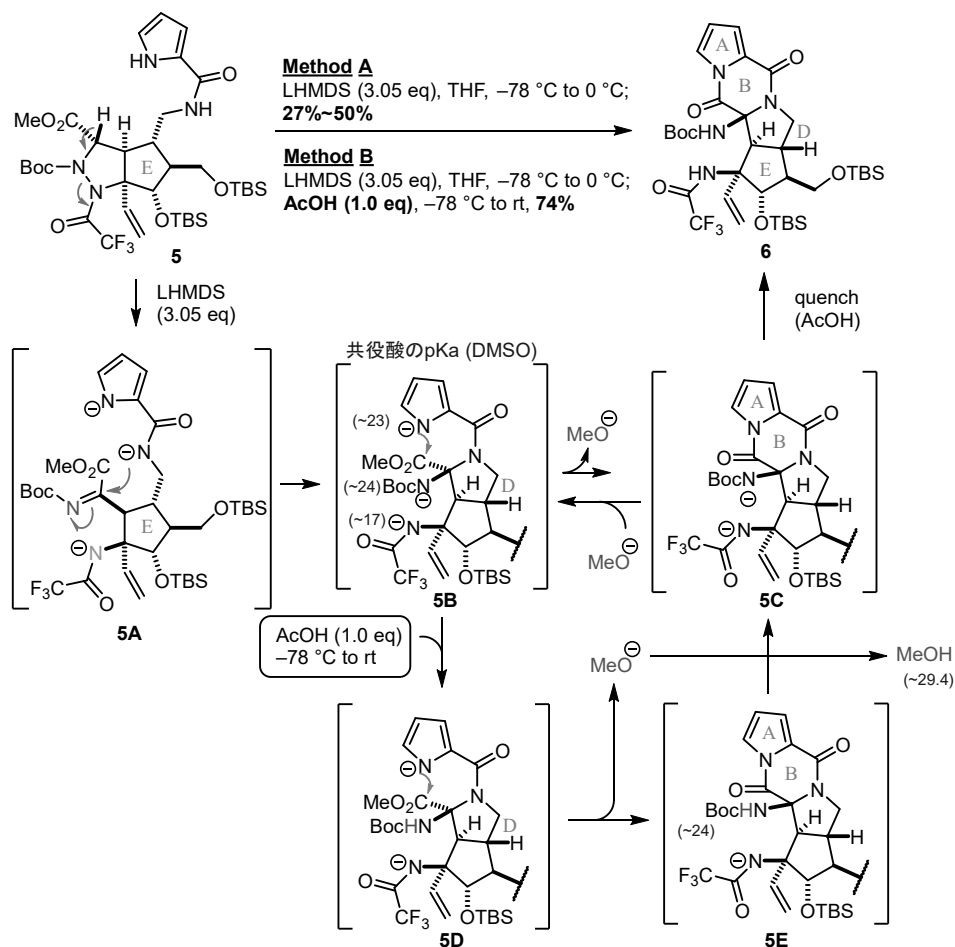


Scheme 6

3. 第一世代合成の知見 (四環一挙構築反応)

同様の現象は第一世代合成の鍵反応である四環一挙構築反応においても問題となっていた (Scheme 7)⁵。本反応は、**5** の LHMDS 処理により N-N 結合が開裂(**5**→**5A**)したのち、アミドアニオンとピロールアニオンが順次付加(**5A**→**5B**→**5C**)することで、目的の ABDE 環体 **6** が得られる。しかしながら当初の条件である Method A では、B 環形成時に生じるメトキシドが **5C** の B 環アミドを攻撃することで逆反応が進行し、低収率となってしまうことが問題であった。そのために **5B** のピロールアニオンを保持したまま、生じるメトキシドの

みをクエンチすることが求められた。そこで、3当量の塩基処理後に1当量の酢酸を添加する Method B の条件を新たに見出すことで問題を解決することができた。すなわち、LHMDS 処理によって **5** は **5B** へと変換される。**5B** の生成を TLC 分析によって確認した後、反応系中に1当量の酢酸を添加すると、最も塩基性の高い **5B** のカルバメートアニオンがプロトン化される。ついで、**5D** のピロールアニオンがエステルに付加することで **B** 環が形成される(**5D**→**5E**)。この時生じたメトキシドは **5E** のアミド部位を攻撃することなく、メタノールより酸性度の高い **5E** のカルバメートプロトンを引き抜くことで、メトキシドはクエンチされ、高収率で目的物 **6** を与えるというものである。

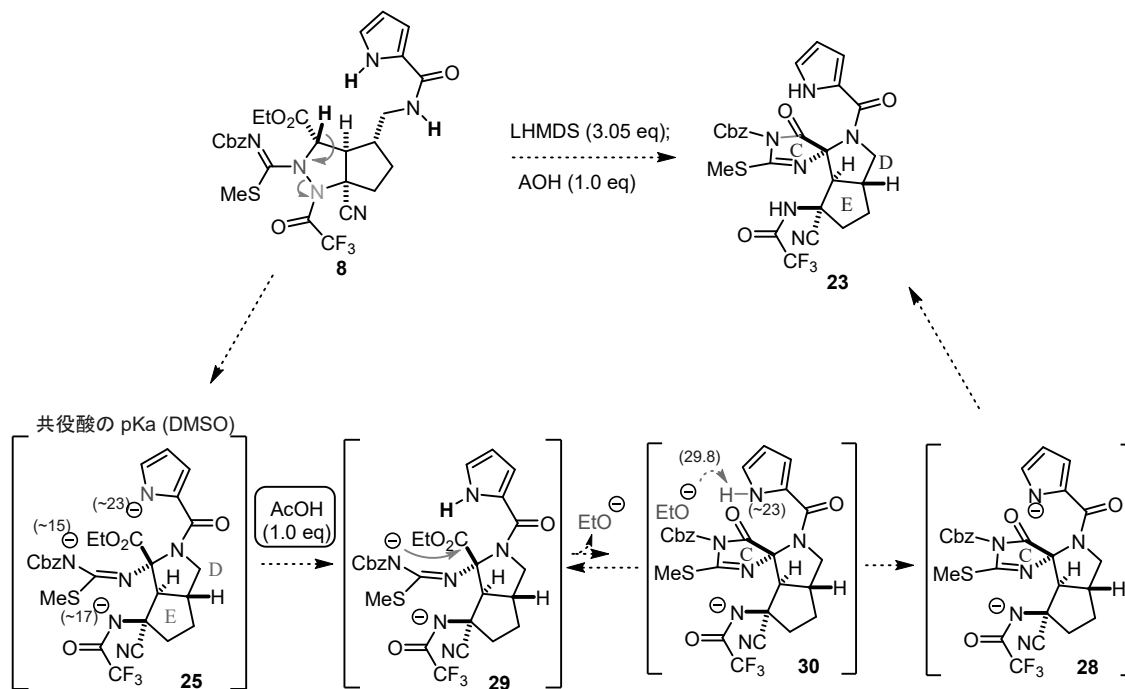


Scheme 7

4. CDE 環一挙構築の検討② (1当量の酢酸添加)

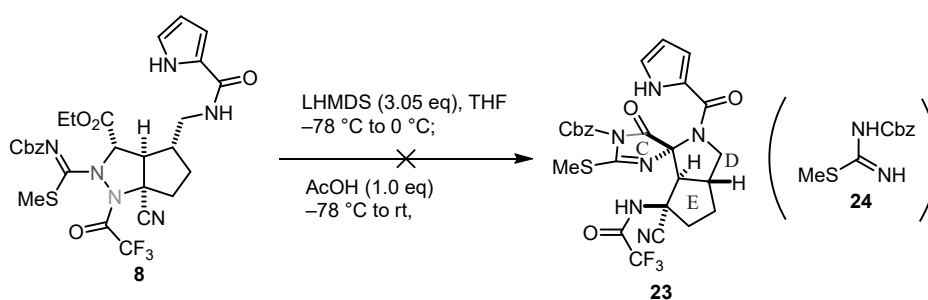
以上の第一世代の知見を踏まえると、今回の第二世代の場合もカルバメートアニオン (scheme 6, **25**) を保持したまま、生じるエトキシドのみを選択的にクエンチする必要があると考えた。そこで、第一世代と同様に酢酸を1当量添加することとした (Scheme 8)。すなわち、**8** の LHMDS 処理によって **D** 環体 **25** の生成を確認した後、反応系中に1当量の酢

酸を添加すれば、最も塩基性の高いピロールアニオンがプロトン化される。ついで、C環の形成(29→30)によりエトキシドが生じるが、このエトキシドは30のC環イミド部位を攻撃することなく、エタノールより酸性度の高いピロールのプロトンを引き抜くことでエトキシドを選択的にクエンチできると期待した。



Scheme 8

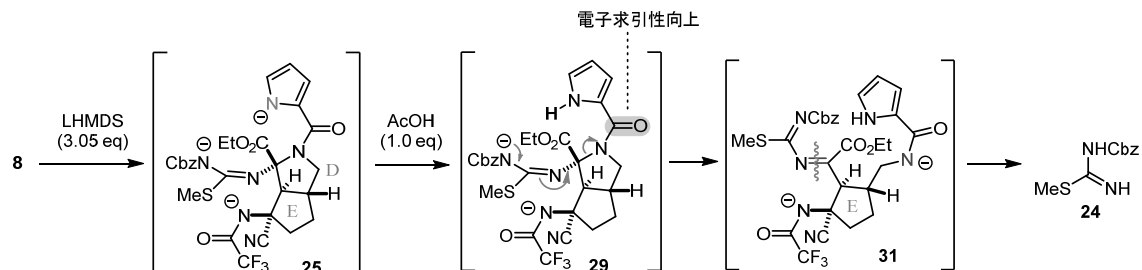
しかしながら、塩基処理したのちに1当量の酢酸を加えても目的物23は得られず、やはり分解物24を与えるのみであった(Scheme 9)。



Scheme 9

本反応条件で24を与えた原因を次のように推定した(Scheme 10)。すなわち、D環体25のピロールアニオンが酸によってプロトン化されることで29のピロールアミドの電子求引性が向上する。これによって29のカルバメートアニオンが分子内のエステルに求核攻撃するよりも早くイソチオウレアから電子を押し出すことでD環は開裂し(29→31)、続く加水

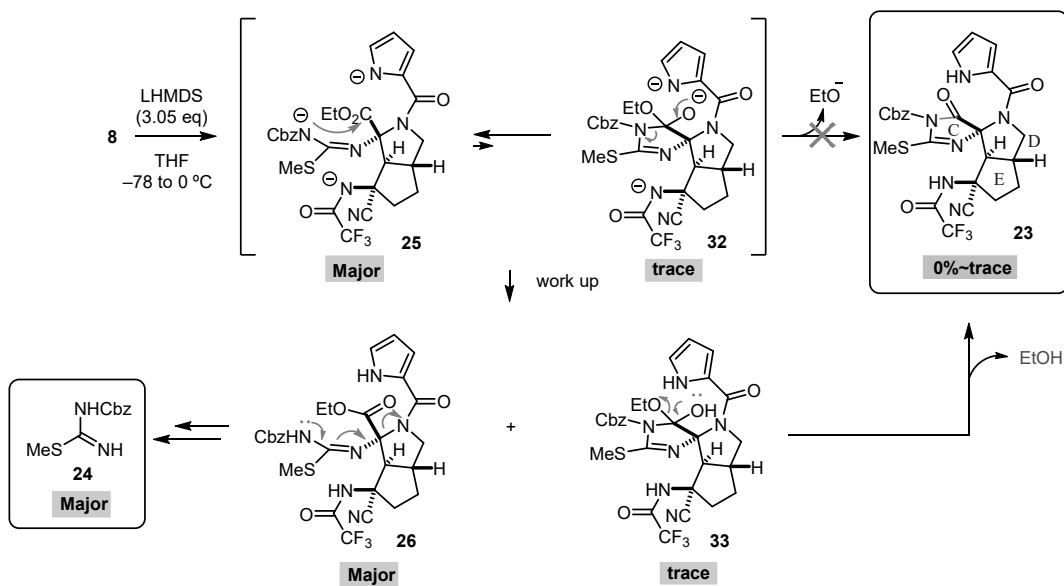
分解によって分解物 **24** が得られたと説明できる。以上の結果から、第一世代合成と同様の手法が第二世代の基質 **8** には適用できないことがわかった。そこで今後の検討の方向性を探るべく、C 環形成の反応機構を再び精査することとした。



Scheme 10

5. CDE 環体 **23** の収率が低い原因

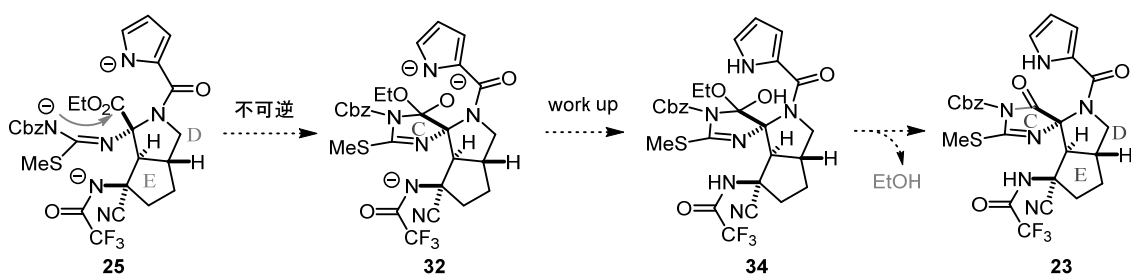
C 環形成の反応機構を詳細に考察した結果、環化反応中間体としてテトラヘドラル体 **32** が存在することに考え至り、C 環ができない理由を次のように考察した(Scheme 11)。テトラヘドラル体 **32** は、不安定なエトキシドの脱離を伴って目的物 **23** へと変換されるよりも、より安定なカルバメートアニオン **25** へと戻ることが優先されると考えられる。したがって、テトラヘドラル体 **32** から目的物 **23** への反応は全く進行しておらず、**25**、**32** 間の平衡反応だけが起きており、さらにこの平衡はカルバメートアニオン **25** 側へと大きく偏っている。この平衡混合物(**25**、**32**)の段階で、反応の後処理を行うと、プロトン化を受けた **26** と **33** が得られる。二環性化合物 **26** は環開裂により容易に分解するが、テトラヘドラル体 **33** は、エントロピー的有利にエタノールが脱離することで CDE 環体 **23** へと変換される。したがって、**23** の収率が痕跡量であった真の原因は、反応系中のテトラヘドラル体 **32** の生成比の低さにあると考えた。



Scheme 11

6. 新たな反応戦略

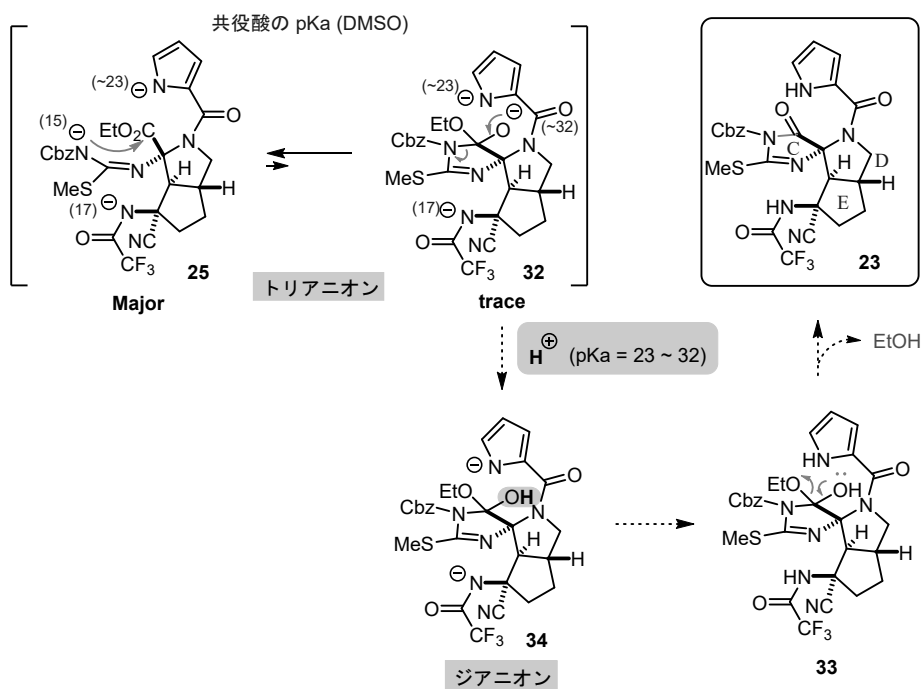
これまでの考察をもとに、次のような反応戦略を新たに立案した(Scheme 12)。すなわち、DE 環体 **25** からテトラヘドラル体 **32** への変換を不可逆に進行させたのち、反応の後処理によって **34** からエタノールがエントロピー的有利に脱離することで、CDE 環体 **23** が収率良く得られると考えた。本戦略を実現するためには、安定なカーバメートアニオン **25** から非常に不安定なアルコキシド **32** へと反応を円滑に進行させる必要がある、これまででない新たな合成コンセプトの開発が求められた。



Scheme 12

以上のような通常困難とされる反応を進行させるために、次のような反応系を独自に考案した(Scheme 13)。すなわち、塩基処理によって反応系中で生成する不安定なテトラヘドラル体 **32** のアルコキシドのみを選択的にプロトン化することができれば、トリアニオンの平衡混合物(**25**, **32**)からテトラヘドラル体 **32** が除外されるため最終的にはジアニオン **34** に収束していくと期待した。しかしながら Scheme 10 の結果より、**25**, **32** 間の平衡反応は左

側に大きく偏っているため、酢酸のような一般的なプロトン源を加えても DE 環体 **25** のピロールアニオンがプロトン化されるのみでイソチオウレア **24** に全て分解してしまう。したがって、3つのアニオン（塩基性部位）を有する DE 環体 **25** が反応系中に大量に存在するなかで、ごくわずかしかな存在しないテトラヘドラル体 **32** の3つのアニオンのうち、たったひとつのアルコキシドのアニオンのみを選択的にプロトン化する必要がある。



Scheme 13

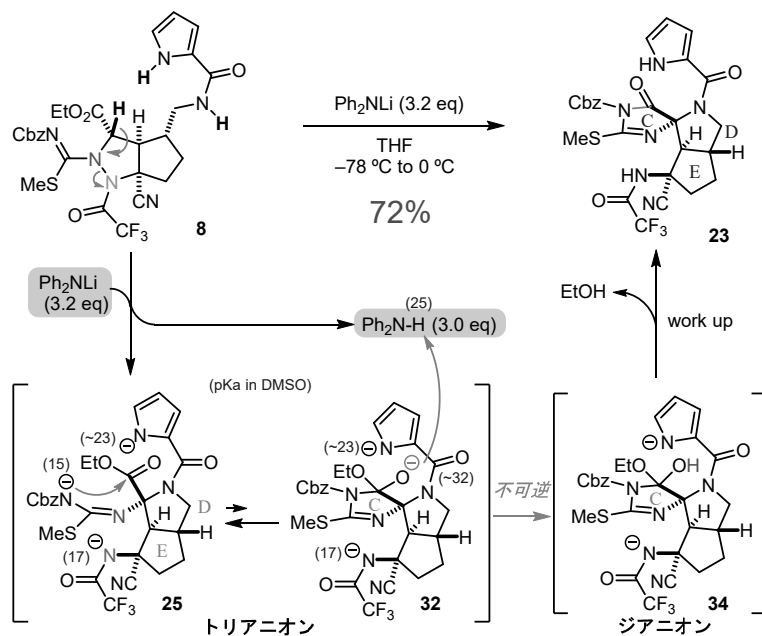
一方、平衡混合物中の6つのアニオンの塩基性（DMSO中）を比較すると **32** のアルコキシドの塩基性が最も高く、**25** のピロールアニオンの塩基性が二番目に高いということがわかる(scheme 13)。そこで、**32** のアルコキシドのみを選択的にプロトン化するために、pKa が **23** から **32** の間のプロトン源を共存させることとした。すなわち、生じた **32** のアルコキシドはプロトン化できるものの、**25** のピロールアニオンはプロトン化できない適度な酸性度を有するプロトン源を添加することとした。

7. CDE 環一挙構築の検討③ (Ph₂NLi の添加)

以上の考察に基づき、塩基に Ph₂NLi を用いる条件を立案した(Scheme 14)。すなわち、Ph₂NLi によって **8** の2つの活性プロトンと C10 位のプロトンが引き抜かれることで DE 環体 **25** の生成を伴って3当量の Ph₂NH が副生する。ついでカルバメートアニオンがエステルに付加することでテトラヘドラル体 **32** がわずかに生成する。このとき系中に存在する Ph₂NH の pKa(25)は **32** のアルコキシドの共役酸の pKa(~32)よりも低く、**25** のピロール

アニオンの共役酸の pK_a (~23) よりも高いため、アルコキシドのみが選択的にプロトン化される。その結果、テトラヘドラル体 **32** はジアニオン **34** へと変換され平衡混合物(**25**, **32**) から除外されていく。これにより平衡混合物は最終的に **34** へと収束する。ついで反応の後処理によりエタノールがエントロピー的に有利に脱離することで、目的物 **23** が得られるというものである。実際に 3.2 当量の Ph_2NLi で処理したところ、72%の収率で望む CDE 環の構築に成功した。

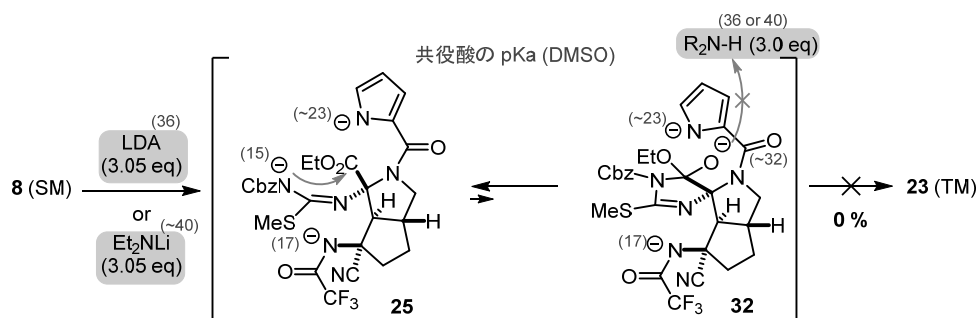
本反応の実現により、通常は不利な環化反応(**25**→**23**)を進行させることが可能となった。すなわち、テトラヘドラル中間体のアルコキシドを選択的にプロトン化するという画期的な合成方法論を創出することができた。また、用いた塩基の共役酸が酸としても働くという、極めて精密な反応系を構築することもできた。



Scheme 14

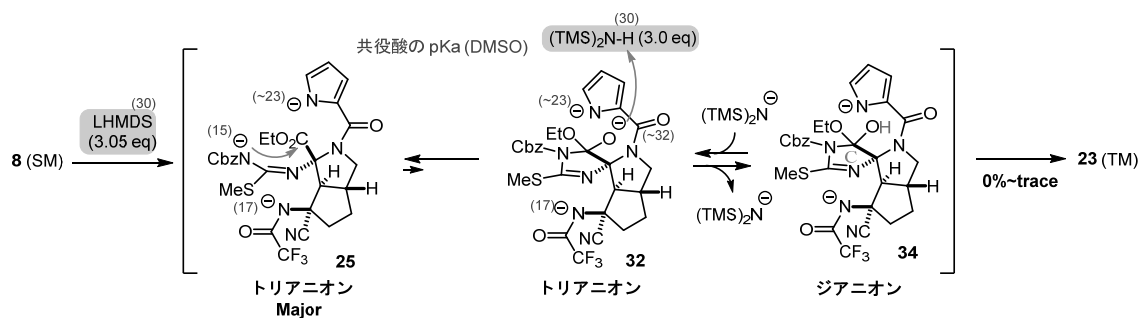
8. プロトン源の pK_a の重要性検証

次に種々の塩基(R_2NLi)を用いて、系中で生じるプロトン源(R_2NH)の pK_a が実際に反応の進行に重要であるかどうかを検証することとした。まずは **32** のアルコキシドより塩基性が高い Et_2NLi と LDA を検討した(Scheme15)。この場合、系中で生じるプロトン源の pK_a (Et_2NH : 40, iPr_2NH : 36) は **32** のアルコキシドの共役酸の pK_a (~32)と比べ大幅に高くなるため、このアルコキシドはプロトン化されず、目的物 **23** は得られなかった。



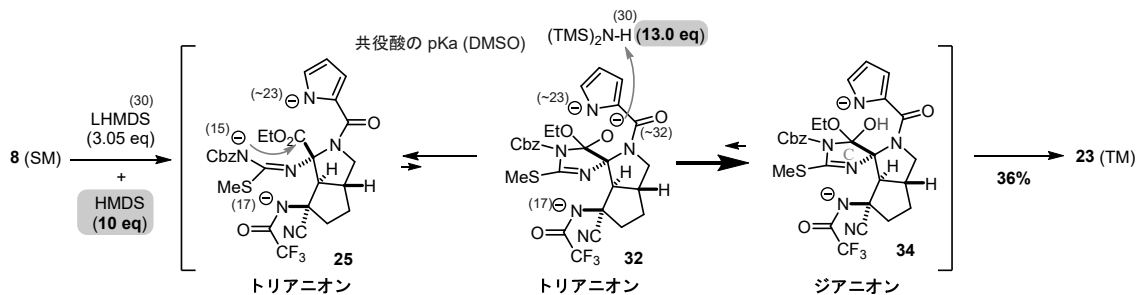
Scheme 15

次に、アルコキシドと塩基性が近い LHMDS を用いた場合について説明する(Scheme 16)。この場合、生じるプロトン源(HMDS)の pKa(30)はアルコキシドの共役酸の pKa(~32)とほぼ同等であるため、**32** のアルコキシドは一部プロトン化されジアニオン **34** へと変換される。一方で、生じたアミドアニオン(LHMDS)は **34** の水酸基プロトンを引き抜くことができる。そのため3つの中間体(**25**, **32**, **34**)の間に平衡が生じ、依然として最も安定なカルバメートアニオン **25** の生成比が高いことから、目的物 **23** はわずかししか得られないと推測した。



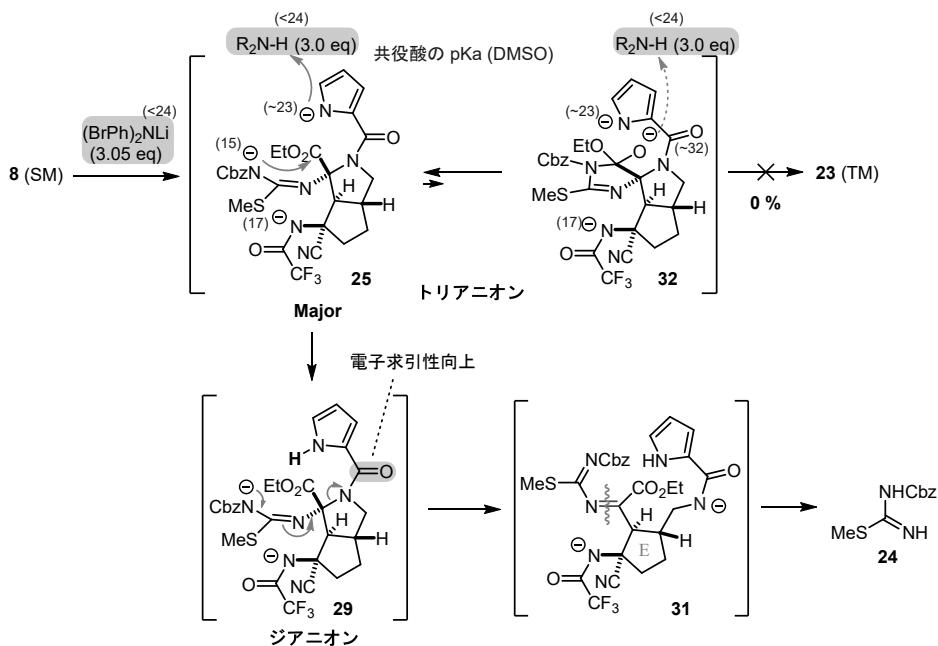
Scheme 16

上記の LHMDS 添加条件における反応機構の妥当性を調べるために、予め過剰量の HMDS を共存させることとした(Scheme 17)。この場合、系中のプロトン源(HMDS)は大幅に増えるため、**32** と **34** の間の平衡は右側に傾きジアニオン **34** の生成比が向上することから、目的物 **23** の収率向上が期待できる。実際に試してみると、予想通り **23** の収率が 36% まで向上することを確認できた。



Scheme 17

最後に、アルコキシドアニオンより大幅に塩基性が低い (*p*-BrPh)₂NLi を検討した (Scheme 18)。この場合、生じるプロトン源((*p*-BrPh)₂NH)の pKa(<24)はピロールの pKa とほぼ同程度になるため、ごくわずかに生じた **32** のアルコキシドアニオンよりも、大量に存在する **25** のピロールアニオンが先にプロトン化される。その結果、ジアニオン **29** に収束し、環開裂によって全て分解した。もしくは、(*p*-BrPh)₂NLi の塩基性は Ph₂NLi と比べて低いため、トリアニオン **25** を経由せずにジアニオン **29** が生成し、即座に分解したことが推察される。

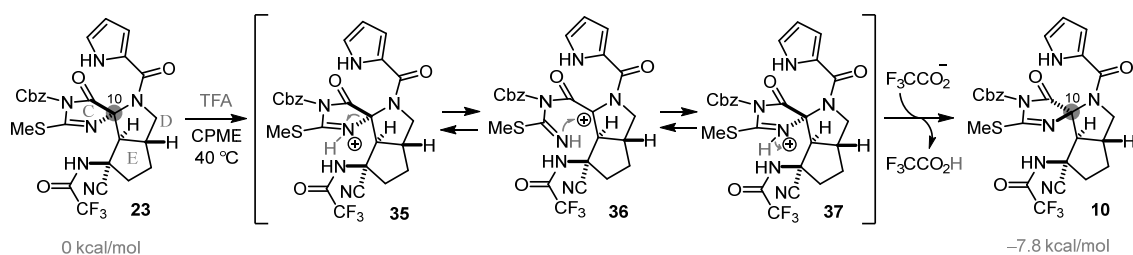


Scheme 18

以上より、系中で生じるプロトン源(R₂NH)の pKa が反応の進行に大きく関わっていることを明らかにすることができた。

9. C10 位スピロ原子の立体反転

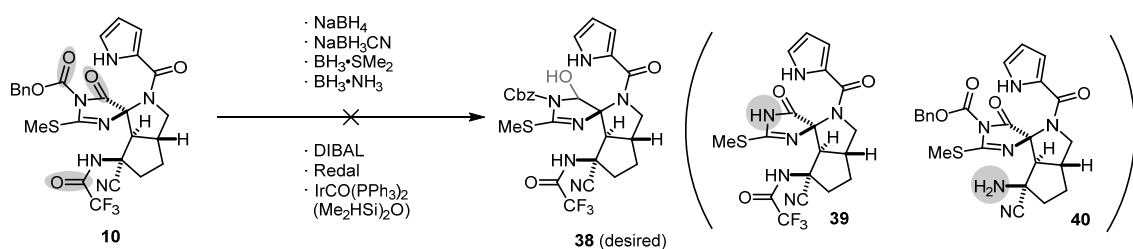
次は、スピロ原子の立体反転を検討した(Scheme 19)。DFT 計算を行ったところ、**23** と比べて **10** の方が熱力学的に安定であることが示されたため、添加剤によって **23** から **10** へと異性化できると予想した。種々検討の結果、酸処理によってより安定な望みの立体配置 **10** へと異性化させることに成功した。すなわちまず **23** の TFA 処理により、最も塩基性の高いイソチオウレア窒素がプロトン化を受けることで、C 環が開裂(**35**→**36**)する。ついで C 環の再形成(**36**→**37**)と脱プロトン化(**37**→**10**)が進行することで、C10 位スピロ原子の立体化学を反転させることができた。



Scheme 19

10. AB 環の構築

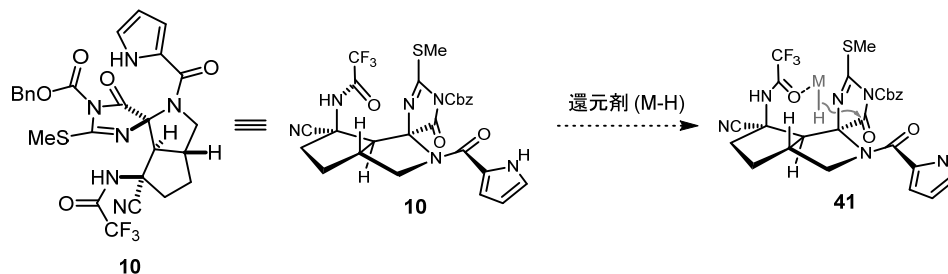
目的の三環性骨格が得られたので、次に AB 環の構築を検討した。まず **10** のイミド部位の還元について説明する(Scheme 20)。種々還元条件を検討したところ、イミド部位のカルボニル基は還元されず、Cbz 部位のカルボニル基が還元されて生じる **39**、またはトリフルオロアセチル基が還元されて生じる **40** が主な生成物として得られるのみだった。この結果から、**10** の 3 つのカルボニル基のうち、イミド部位が最も反応性が低いことが示された。しかしながら、本全合成には反応性の最も低いイミドカルボニル基の選択的な還元が不可欠である。そこで、次のような戦略を立案した。



Scheme 20

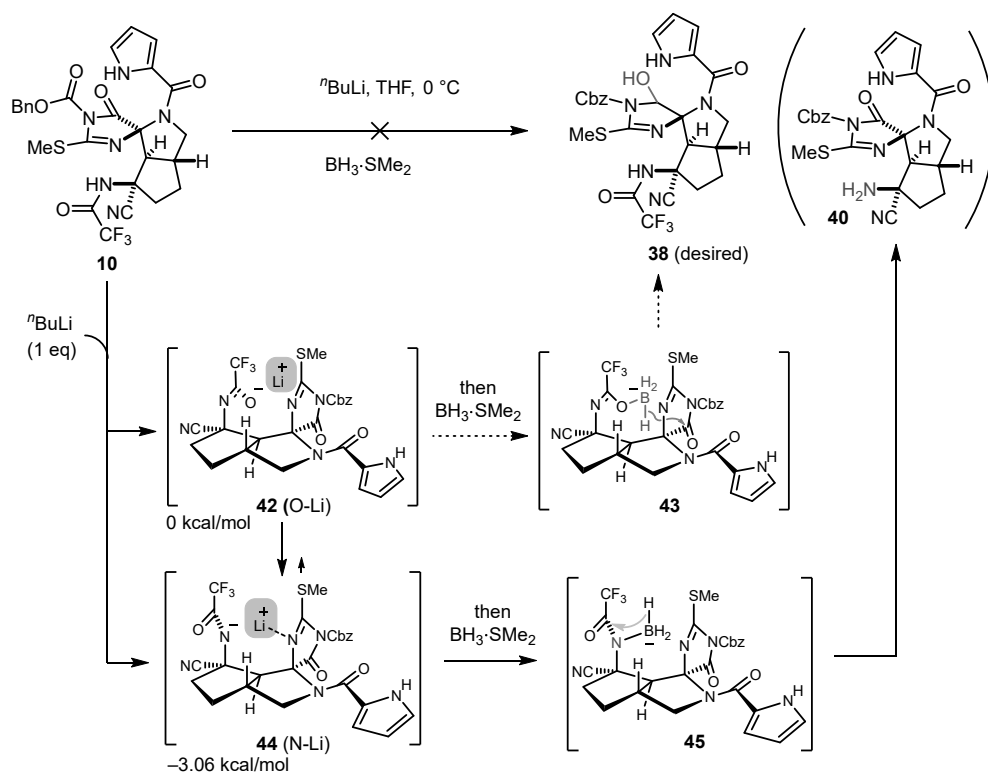
出発物 **10** の三次元構造をみると、トリフルオロアセチル基とイミド部位が空間的に近いことがわかる(Scheme 21)。そこで、トリフルオロアセチル基のカルボニル酸素に還元剤(M-H)を選択的に配位させることができれば(**10**→**41**)、官能基選択的にイミド部位を還元

することができると考えた。



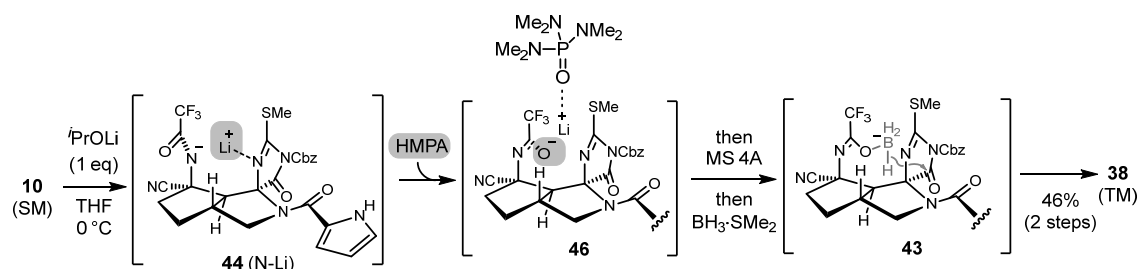
Scheme 21

上記の配位効果を利用した戦略を踏まえ、次のような条件で官能基選択的なイミド還元を検討した(Scheme 22)。すなわち **10** の $n\text{BuLi}$ 処理により、最も酸性度の高いトリフルオロアセトアミドの活性プロトンが引き抜かれアミド酸素にリチウムカチオンが配位したアザエノラート **42** が生成する。ついで $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を作用させることで、ボレート **43** を経由してイミド部位を選択的に還元できると予想した。しかしながら、実際に試してみると目的物 **38** は得られず、トリフルオロアセチル基が選択的に除去された **40** が得られるのみだった。これは、 $n\text{BuLi}$ によって、望むアザエノラート **42** ではなくアミド窒素にリチウムカチオンが配位した窒素アニオン **44** が優先して生成したことが原因であると考察した。事実、DFT 計算を行うと **42** に比べて **44** の方が安定であった。この要因は、**44** の Li-N 配位結合が予想される。ついで、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ が窒素に配位することで望まないボレート **45** が生成し、トリフルオロアセチル基が除去されたと考えた。そのため、アミド酸素が負電荷に帯電した望むアザエノラート **42** を優先して生成させるべく更なる検討を行った。



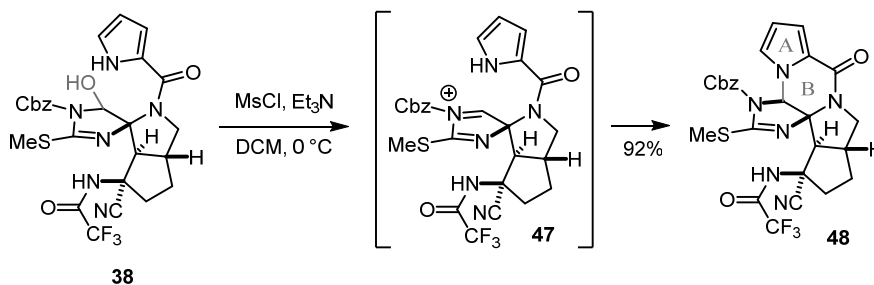
Scheme 22

種々検討した結果、HMPA 添加が問題解決に最も効果的であることを見出した(Scheme 23)。すなわち **10** の $i\text{PrOLi}$ 処理によって、窒素にリチウムカチオンが配位した窒素アニオン **44** を得た後、HMPA を作用させた。その結果、HMPA がリチウムカチオンに配位することで Li-N の配位結合は解消され、望むアザエノラート **46** へ異性化する。ついで $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ を作用させることで望むボレート **43** が生成し、官能基選択的にイミド部位を還元することができた。



Scheme 23

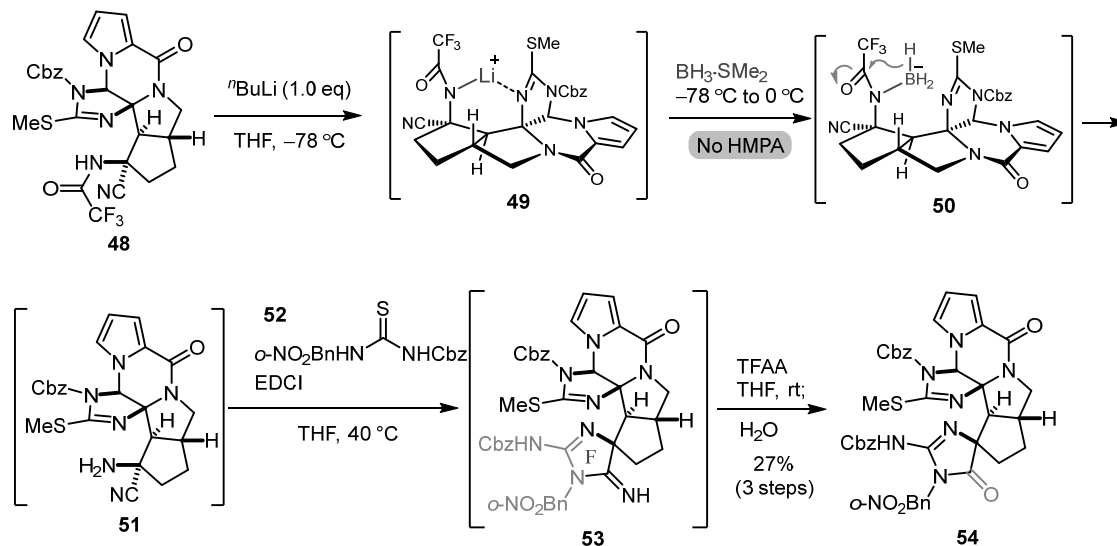
続いて、得られたヘミアミナール **38** を MsCl で処理することでイミニウムカチオン **47** の生成に続くピロールからの環化によって AB 環の構築に成功した(Scheme 24)。



Scheme 24

11. 人工類縁体 3 の全合成と活性評価

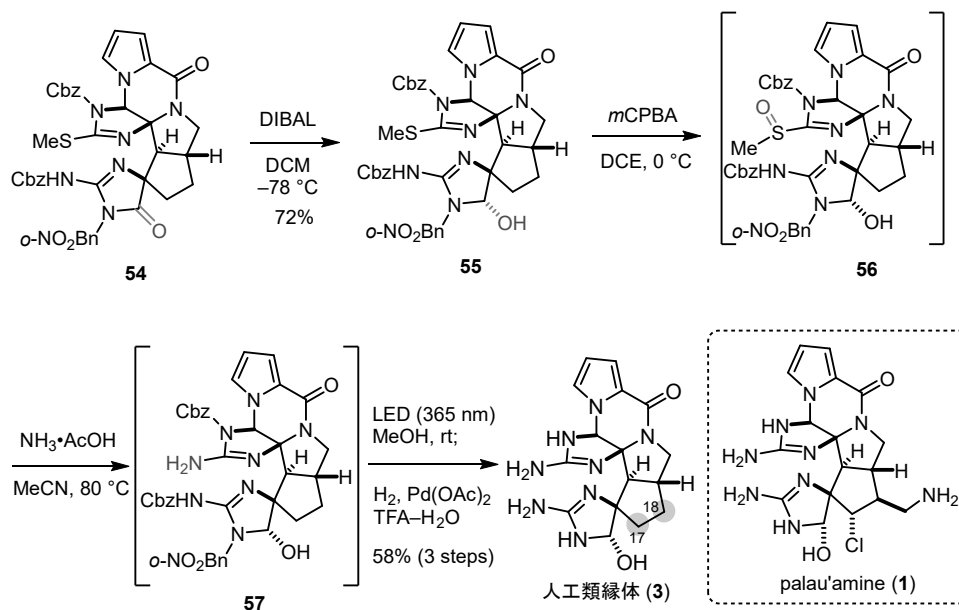
望む五環性骨格を構築することができたので、残る F 環の構築に取り組んだ(Scheme 25)。まずは 48 のトリフルオロアセチル基の除去を検討したが、DIBAL や NaBH_4 といった既存の手法では目的物は得られなかった。そこで先のイミド還元の見知を活用して、HMPA を添加せず $n\text{BuLi}$ のみで処理することで、リチウムカチオンが窒素に配位した窒素アニオン 49 を発生させた。ついで $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ を作用させることで、ボレート 50 を経由してトリフルオロアセチル基を除去した。続いて、アミノニトリル 51 にグアニジンを導入したのち⁶⁾、生じたアミジン 53 の加水分解を行うことで F 環の構築に成功した。



Scheme 25

最後は、54 の各種官能基変換を検討し、目的の人工類縁体 3 へと導いた(Scheme 26)。まずはじめに、54 に対して DIBAL を作用させることでヘミアミナル 55 とした。ついで、55 のイソチオウレアを酸化したのち、酢酸アンモニウム塩で処理することで C 環グアニジン基を導入した。最後に 57 の $\sigma\text{-NO}_2\text{Bn}$ 基と Cbz 基を除去することで人工類縁体 3 の全合

成を達成した。市販のシクロペンテノン **4** からわずか 21 工程で合成することができ、第一世代合成の 45 工程と比較して大幅な工程数削減に成功した。



Scheme 26

合成した人工類縁体 **3** の活性評価を行ったところ、**3** の 100 μ M 水溶液および DMSO 溶液は、免疫反応の指標となる IL-2 の分泌を約半分にまで抑え、palau'amine (**1**)と同様に免疫抑制活性を有することが明らかとなった(Figure 4)。本結果より、その合成難度から同定が困難とされていた **1** のファーマコフォアは **3** にあることを世界に先駆けて見出した。すなわち、**1** の C17 位と C18 位の置換基は免疫抑制活性に大きく影響を与えないことを初めて明らかにすることができた。

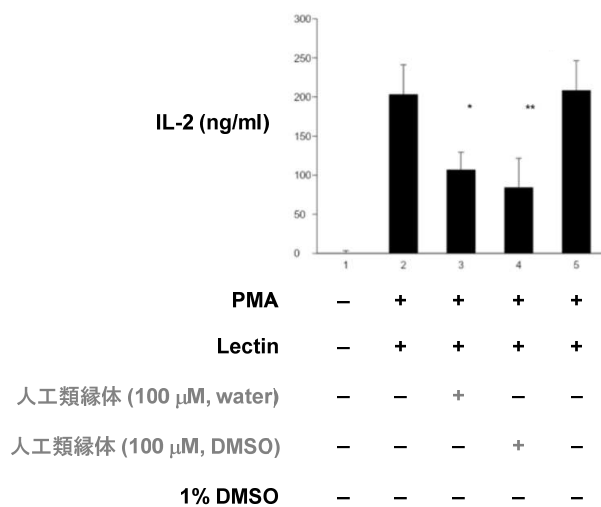


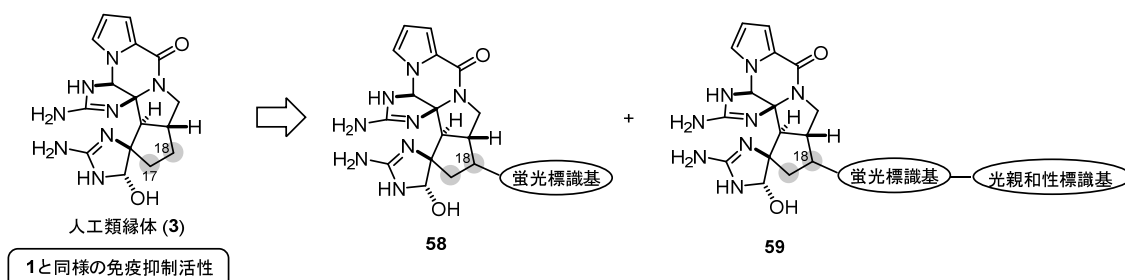
Figure 4.

第二章

新規蛍光標識基の開発

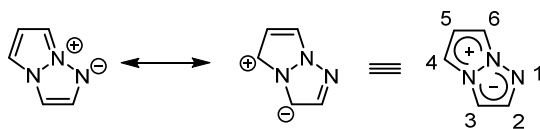
1. 標識化の計画

天然有機化合物の作用機序解明は一般的に、活性誘導体の標識化、標識化体の細胞内挙動追跡、標的タンパクの同定によって達成される。筆者によるこれまでの研究によって、合成した人工類縁体 **3** は **1** と同様の免疫抑制活性を示すことを明らかにできた。作用機序解明のための第一段階である **1** の活性誘導体の同定をクリアできたので、次は **3** の標識化に取り組むこととした。すなわち、活性に影響を与えない C18 位に蛍光標識基や光親和性標識基を導入した **58** や **59** を合成することを目指した(Scheme 27)。



Scheme 27

当研究室では、特異な双極性構造を有した 10 π 系芳香族化合物である 1,3a,6a-triazapentalene (**60**: 以下、TAP と省略) が、コンパクトな分子サイズでありながら優れた蛍光発色団として機能することを見出している(Figure 3) [7]。

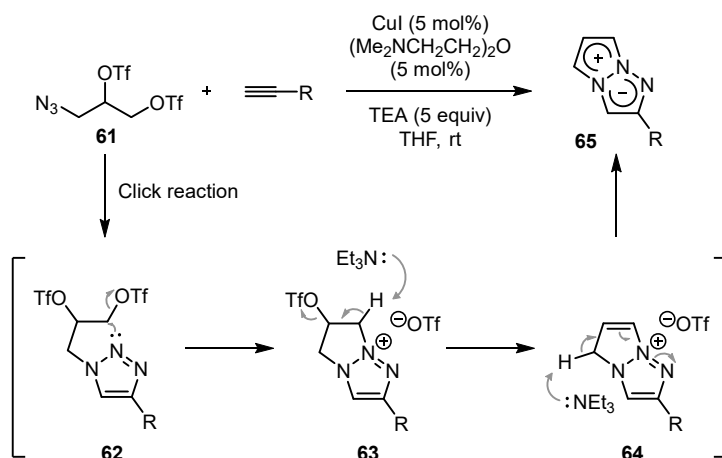


TAP: 1, 3a, 6a-Triazapentalene (**60**)

Figure 3

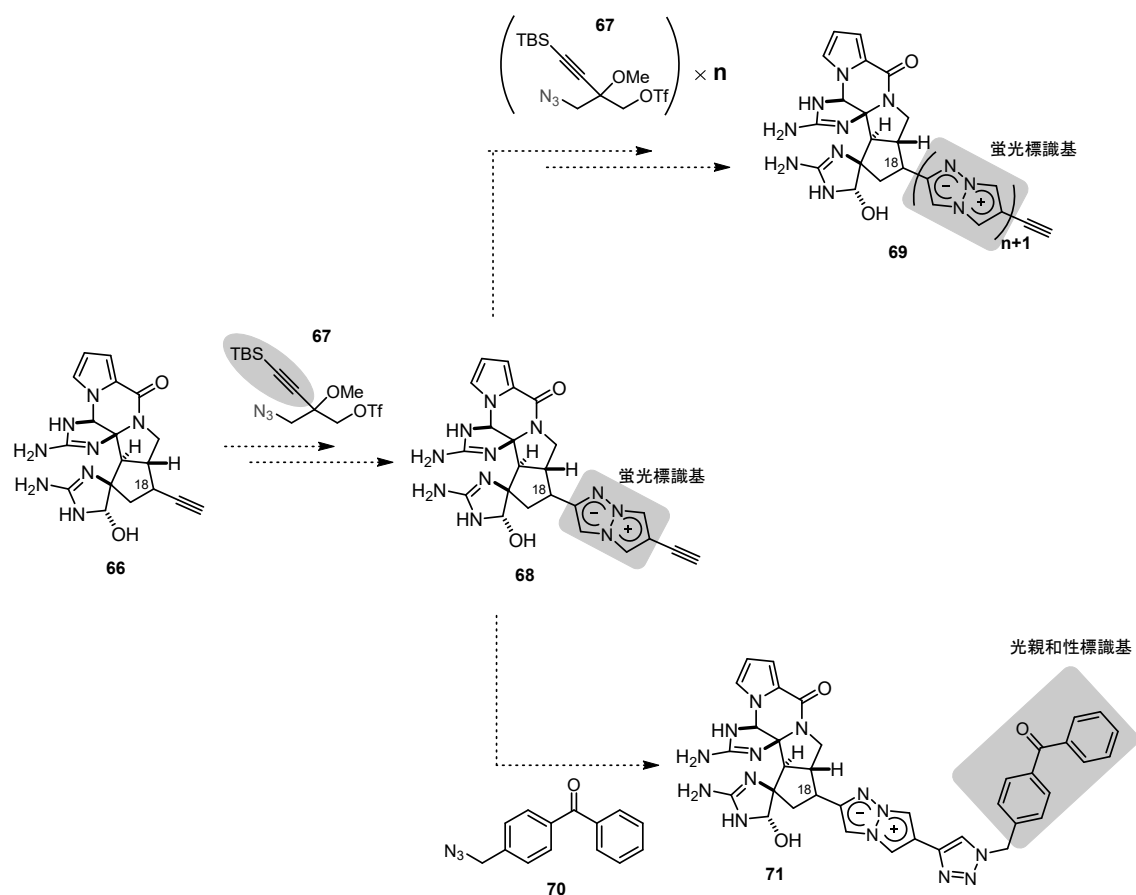
TAP は次に示す方法によって簡便に合成することが可能である(Scheme 28)。すなわち、2つの脱離基を有するアジド **61** とアルキンに対して THF 中、銅触媒及びトリエチルアミンを作用させると click 反応によりトリアゾール **62** が生成したのち、中央の窒素からの環化反応が進行し、ビシクロ中間体 **63** が生成する。続いて、共存塩基による脱離反応と芳香

族化が連続して起こり、2 位置換 TAP(**65**)が一段階で合成できるというものである。



Scheme 28

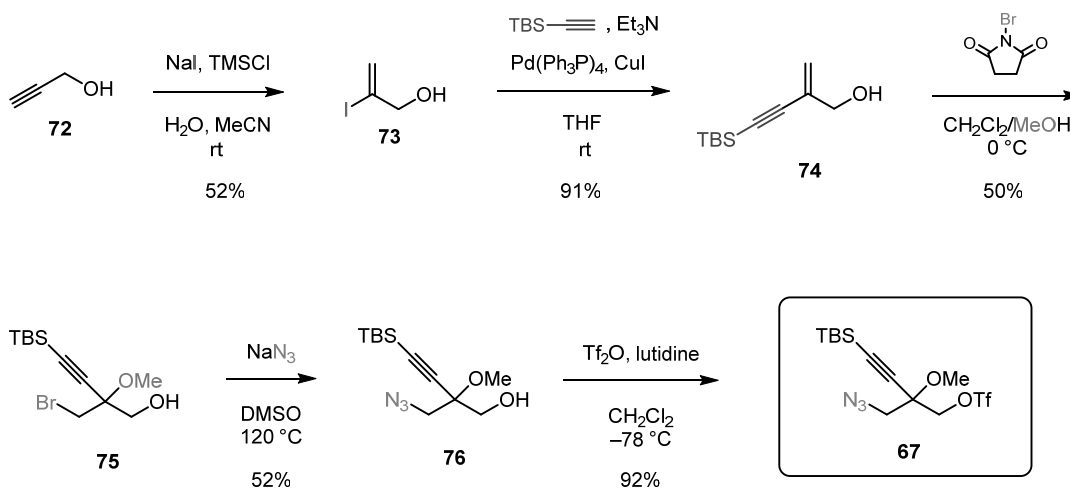
上記の合成法を活かせば、Scheme 29 に示すように人工類縁体 **3** に蛍光標識基や光親和性標識基を導入することができると考えた。すなわち、予め C18 位にエチニル基が置換した **66** に対してエチニル基を有するアジド **67** を作用させることで、蛍光標識基となる TAP が導入される。ついで、この TAP が有するエチニル基を足掛かりにすることで、蛍光波長の変化や安定性の改善が予想される TAP 多量体 **69** や、光親和性標識基として汎用されるベンゾフェノンが導入された **71** を効率よく得ることができると期待した。



Scheme 29

2. エチニル基を有するアジド 67 の合成

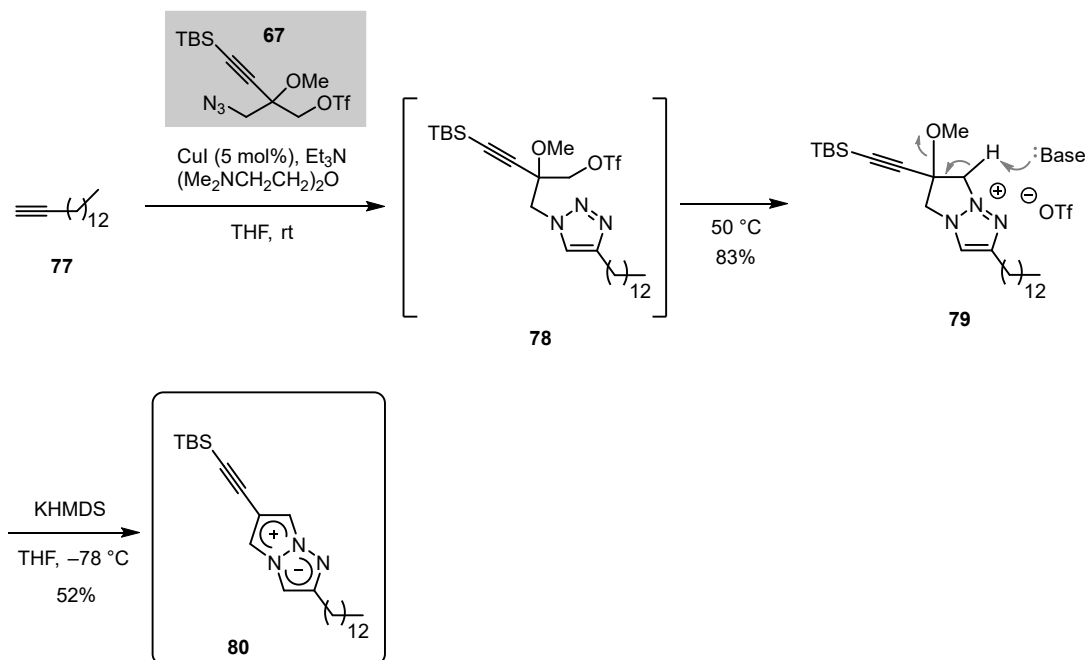
はじめに、エチニル基を有するアジド 67 の合成を検討した(Scheme 30)。市販のプロパルギルアルコール 72 をヨウ素化によって 73 としたのち^[8]、TBS アセチレンとの菌頭カップリングによりエンイン 74 とした^[9]。続いて、NBS を用いてプロモヒドリン化とアジド化を行い、76 を得た。最後に、水酸基のトリフラート化により目的のアジド 67 を合成した。



Scheme 30

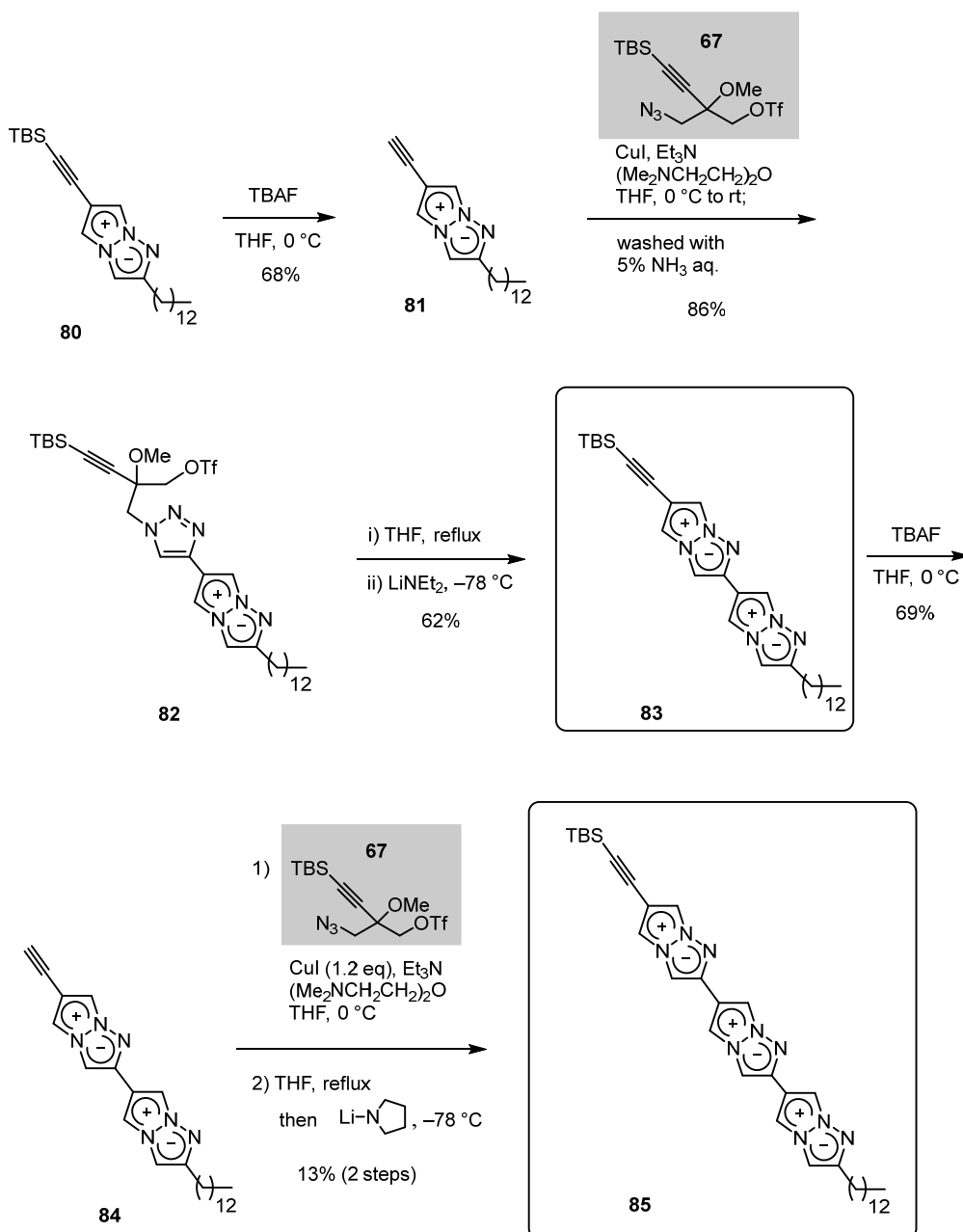
3. TAP 連結体のモデル合成

TAP 導入のための原料が得られたので、次は **66** (Scheme 29) のモデル化合物としてペンタデシン **77** を用いて、TAP 導入の実現可能性を検証した (Scheme 31)。 **77** と **67** との click 反応を行ったところ、トリアゾール **78** を与え、ついで 50°C に加温することでビシクロ中間体 **79** が得られた。続いて -78°C で KHMDS を作用させることでエチニル基を有する TAP (**80**) を得ることに成功した。



Scheme 31

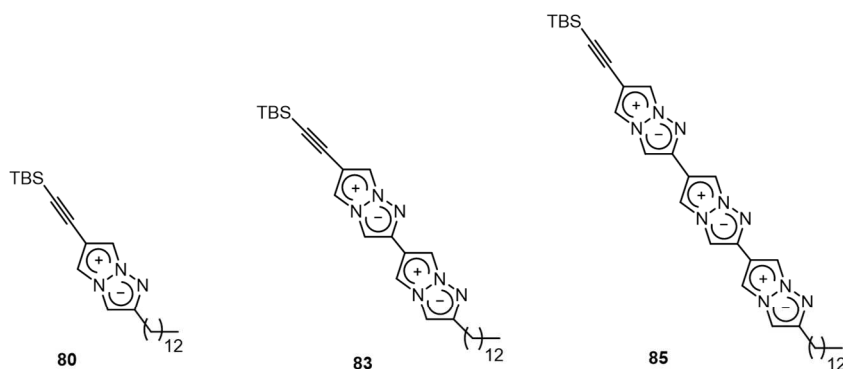
TAP 導入が問題なく行えることがわかったので、次は TAP 多量体が実際に合成可能かどうかを検証した(Scheme 32)。先に合成した TAP (80)の TBS を除去したのち、エチニル基を有するアジド 67 との click 反応を行うことでトリアゾール 82 を得た。ついで加熱還流によりビシクロ中間体としたのち、塩基を作用させることで TAP 二量体 83 を得ることに成功した。ついで、83 の TBS 基を除去したのち、先と同様の TAP 合成法に適用することで TAP 三量体 85 を合成することにも成功した。






Scheme 32

3. TAP 連結体の吸収・蛍光スペクトル測定

合成した TAP 単量体 **80** や TAP 二量体 **83**、TAP 三量体 **85** の吸収および蛍光スペクトルを測定し、共役系の伸長に伴って蛍光波長が変化するかを調査した (Table 2)。なお蛍光量子収率は、DPA ($\Phi=0.91$) を標準物質として算出した。結果として、TAP が連なるにつれ蛍光色は青色から緑色へと変化する、モル吸光係数も増加していくのが見られた。一方で蛍光量子収率にはあまり差はみられなかった。



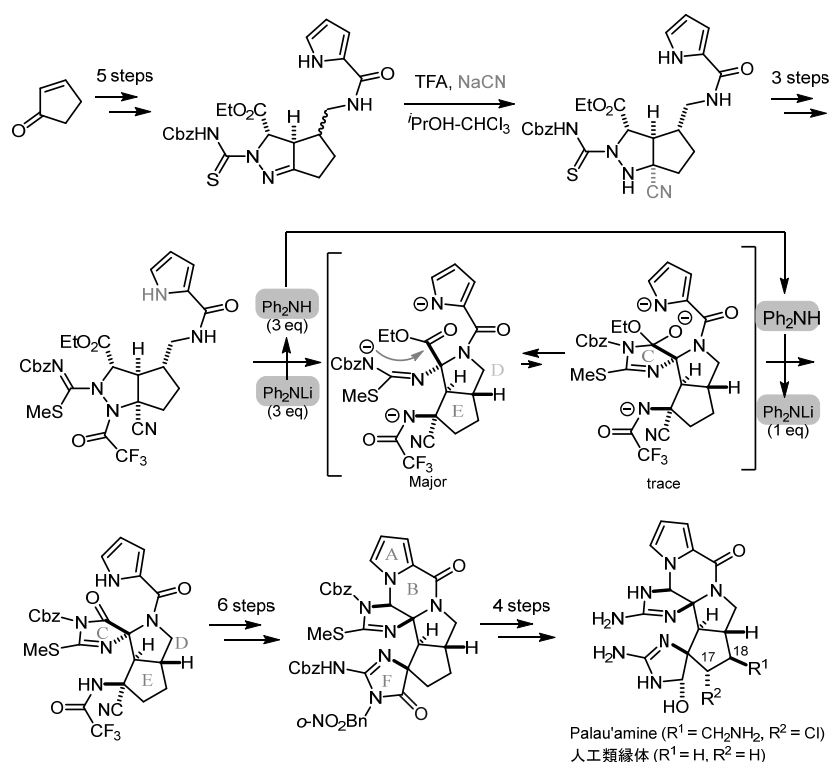
λ_{abs} (nm)	322	343	350
λ_{em} (nm)	460	503	505
モル吸光係数 ($\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	5926	7414	12317
Φ_{F}	0.012	0.002	0.007
			

excited at 350 nm (**85**: 370 nm) in DCM

Table 2

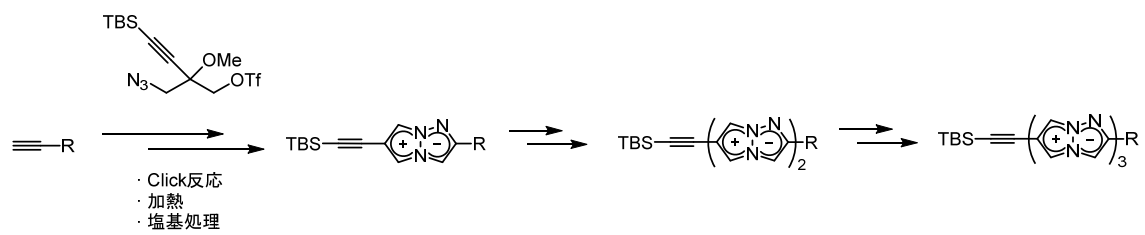
総括

第一章では、筆者が確立した合成方法論を駆使することで、極めて合成が困難とされる palau'amine の人工類縁体を効率的に合成することに成功した。すなわち、反応性の乏しいケチミン型ピラゾリンの Strecker 反応によって、含窒素四置換炭素を構築することができた。また、塩基として用いた試薬(Ph_2NLi)の共役酸が酸としても働く精密な反応系を確立することで CDE 環を一挙に構築することに成功した。これは、通常は不利な環化を進行させるために、反応中間体であるテトラヘドラル体のアルコキシドを、 pK_a 概念を駆使することで選択的にプロトン化するという画期的な手法であり、複雑天然物の全合成への応用が期待される。



上記に加えて、合成した人工類縁体が、palau'amine (1)と同様の免疫抑制活性を示すことを見出した。これにより、palau'amine の C17 位と C18 位の置換基は免疫抑制活性に大きく影響を与えないことを初めて明らかにすることができた。

第二章では、エチニル基有する TAP 合成法の開発に成功した。すなわち、エチニル基を有するアジトとアルキンの click 反応・加熱・塩基処理によって TAP 単量体を合成した。また本手法を繰り返すことで TAP 二量体、TAP 三量体を合成することもできた。



参考文献

- 1) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377.
- 2) C&ENews March 5, 2007, 85, number10, 12.
- 3) For recent reviews of synthetic studies towards palau'amine, see: (a) Wang, X.; Chen, C. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 3690-3693. (b) Wang, X.; Ma, Z.; Wang, X.; De, S.; Ma, Y.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8628-8639. (c) Moris, J. C.; Phillips, A. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 269-289. (d) Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.
- 4) a) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095-1098. b) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710-14726.
- 5) a) Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. N.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6560-6563. b) Namba, K.; Takechi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. *Nat. Commun.* **2015**, *6*:8731.
- 6) Lansdell, T. A.; Hewlett, N. M.; Skoumbourdis, A. P.; Fodor, M. D.; Seiple, I. B.; Su, S.; Baran, P. S.; Feldman, K. S.; Tepe, J. J. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 980-985.
- 7) a) Shinada, T.; Umezawa, T.; Ando, T.; Kozuma, H.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1945-1947.
- 8) a) Namba, K.; Osawa, A.; Ishizaka, S.; Kitamura, K.; Tanino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11466–11469. b) Namba, K.; Mera, A.; Osawa, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5554–5557. c) Namba, K.; Osawa, A.; Nakayama, A.; Mera, A.; Tano, F.; Chuman, Y.; Sakuda, E.; Taketsugu, T.; Sakaguchi, K.; Kitamura, N.; Tanino, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1083–1093. d) Nakayama, A.; Nishio, S.; Otani, A.; Mera, A.; Osawa, A.; Tanino, K.; Namba, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 830–837.

8) Nicolaus, K. C.; Brenzovich, W. E.; Bulger, P. G.; Francis, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2119.

9) Charnsak, T.; Rick, L. D. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 2364.

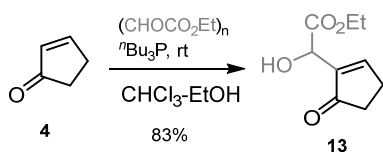
Experimental section

General Procedures and Methods

All the reactions were carried out under an argon atmosphere. Triethylamine (NEt_3) was distilled from CaH_2 under argon atmosphere and stored over NaOH . Anhydrous solvents and reagents were commercial grade and used as supplied. NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE III 500 (500 MHz) or Bruker AVANCE III 400 (400 MHz). Chemical shifts were reported in parts per million (ppm). For ^1H NMR spectra (CDCl_3), the residual solvent peak was used as the internal reference (7.26 ppm), whereas the central solvent peak was used as the reference (77.0 ppm) for ^{13}C NMR spectra. Mass spectra were recorded on a Waters/Micromass LCT PREMIER. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-4200 spectrometer using KBr plate. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed with E. Merck pre-coated TLC plates, silica gel 60F-254, layer thickness 0.25 mm. Reaction components were visualized by ninhydrin in 3% acetic acid in $^n\text{BuOH}$, *p*-anisaldehyde in 10% sulfuric acid in EtOH or phosphomolybdic acid in EtOH. Flash column chromatography was performed on Kanto Chemical Silica Gel 60 N (spherical, neutral, 0.063-0.210 mm), Merck Aluminium oxide 90 active basic (0.063-0.200 mm) or Wako Wakogel 50C18 (0.038-0.063 mm).

Experimental Detail

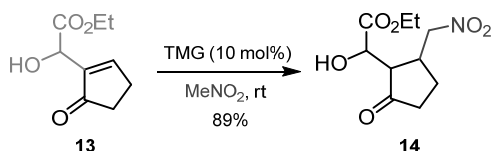
Compound (13)



To a solution of cyclopentenone (**4**) (10.0 mL, 123 mmol) and 47% toluene solution glyoxylate (32.0 mL, 307 mmol) in CHCl_3 (300 mL) and MeOH (100 mL) was added dropwise $^n\text{Bu}_3\text{P}$ (3.0 mL, 12 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 0.5 hour. To the mixture was added $^n\text{Bu}_3\text{P}$ (3.0 mL, 12 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 0.5 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2/3 to 1/2) to give **13** (18.8 g, 102 mmol, 83%) as a colorless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dt, $J = 0.76, 2.7$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H),

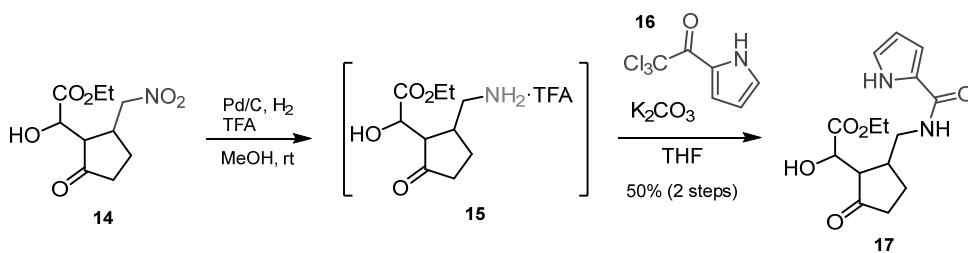
2.68-2.66 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.2, 161.5, 143.1, 65.9, 62.1, 34.7, 26.9, 14.0; IR (KBr): 3438, 2983, 2930, 1746, 1694, 1632 cm^{-1}

Compound (14)



To a solution of **13** (37.6 g, 204 mmol) in Nitromethan (1.0 L) was added tetramethyl guanidine (2.6 mL, 20 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 10 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1/1 to 1/2) to give **14** (45.0 g, 182 mmol, 89%) as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (dd, $J = 5.3, 12.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 8.1, 12.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 1.8, 11.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 8.2, 18.4$ Hz, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 213.4, 172.8, 78.5, 68.3, 62.6, 37.6, 37.0, 25.2, 14.1; IR (KBr): 3421, 2984, 1748, 11645, 1558, 1385 cm^{-1}

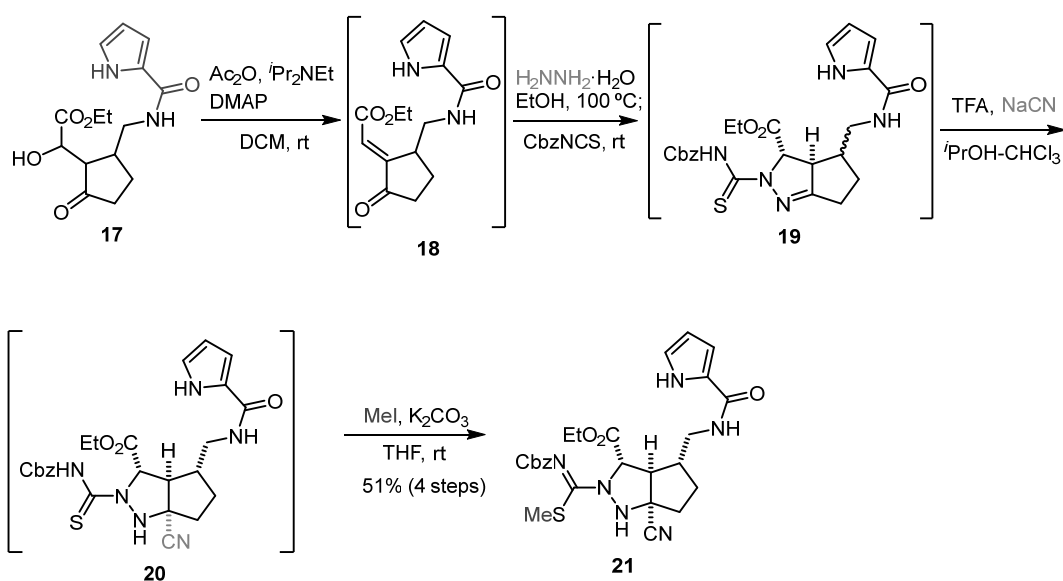
Compound (17)



To a solution of **14** (2.1 g, 8.4 mmol) in MeOH (42 mL) were added 10% Pd/C (1.0 g) and TFA (1.90 mL, 25.4 mmol) at room temperature, and the mixture was heated to 40 °C under hydrogen atmosphere for 1 days. The mixture was filtered with Celite, and concentrated under reduced pressure to give crude **15**. The crude **15** was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude **15** in THF (42 mL) were added K_2CO_2 (36.2mL, 260 mmol) and **16** (33.0 g, 173 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column

chromatography (Hexane/AcOEt = 1/1 to 0/1) to give **17** (1.3 g, 4.2 mmol, 50%) as a pale yellow amorphous material. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (brs, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 6.77 (brt, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.21 (dt, $J = 2.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.28 (dq, $J = 7.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.19 (dq, $J = 7.2, 10.7$ Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.49 (dd, $J = 2.2, 13.3$ Hz, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.32-2.15 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 161.6, 125.8, 121.8, 110.0, 109.4, 69.3, 62.4, 56.8, 42.8, 39.9, 37.9, 25.4, 14.2; IR (KBr): 3379, 1739, 1621, 1566 cm^{-1} ;

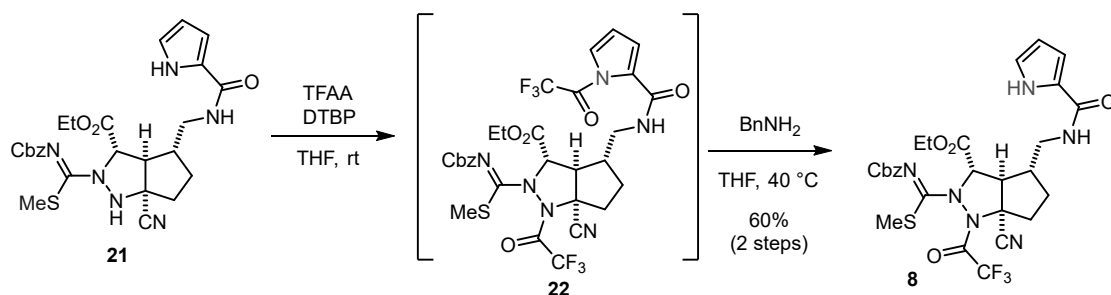
Compound (21)



To a solution of **17** (11.6 g, 37.6 mmol) in DCM (10.3 mL) were added $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (10.3 mL, 113 mmol), Ac_2O (4.3 mL, 45 mmol) and DMAP (459 mg, 3.80 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 4 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl at 0°C , and the mixture was extracted with DCM (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel to give the crude **18**. The crude **18** was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude **18** in EtOH (752 mL) was added $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.70 mL, 56.4 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 100°C for 1 hour. To the mixture was added CbzNCS (14.5 g, 75.2 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at this temperature for 5 minutes. The mixture was filtered with Celite, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel to give the crude **19**. The crude **19** was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude **19** in CHCl_3 (79 mL) and $i\text{PrOH}$ (79 mL) were added NaCN (23.2 g, 474 mmol) and TFA (24.2 mL, 316 mmol) at 0°C , and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was

quenched with saturated aqueous solution of NaHCO_3 at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. A solution of the residue in AcOEt was washed with H_2O , and the aqueous layer was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel to give the crude **20**. The crude **20** was used for the next reaction without further purification. To a solution of grinded K_2CO_3 (3.50 g, 25.1 mmol) and the crude **20** in THF (100 mL) was added MeI (1.60 mL, 25.1 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours, and the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1/2 to 1/9) to give **21** (10.2 g, 19.0 mmol, 51%) as a pale yellow amorphous material. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (brs, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.65-6.34 (m, 1H), 6.24 (dt, $J = 2.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.15 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.22 (dq, $J = 7.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.14 (dq, $J = 7.2, 10.7$ Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 2.48-2.08 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 169.0 \times 2, 161.3 \times 2, 163.3, 128.6, 128.5, 128.3, 125.6, 121.9, 119.5, 110.1, 109.5, 68.3, 68.0, 65.9, 62.7, 62.6, 47.5, 42.3, 38.3, 30.5, 15.2, 14.0; IR (KBr): 3350, 3249, 2977, 2936, 2246, 1738, 1630, 1563, 1529 cm^{-1}

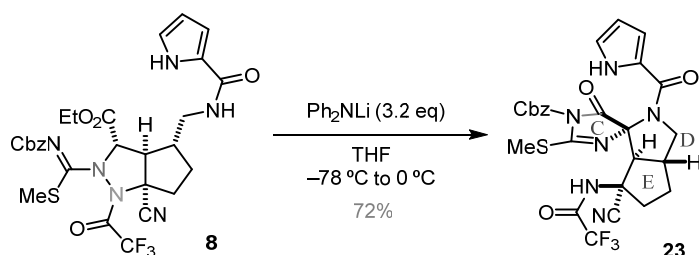
Compound (8)



To a solution of **21** (10.2 g, 19.0 mmol) in THF (100 mL) were added DTBP (25.0 mL, 114 mmol) and TFAA (13.4 mL, 95.1 mmol) at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred at room temperature for 25 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO_3 at $0\text{ }^\circ\text{C}$, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a short pad of silica gel to give the crude **22**. The crude **22** was used for the next reaction without further purification. To a solution of the crude **22** in THF (281 mL) was added BnNH_2 (1.50 mL, 14.1 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at $40\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours. Additional BnNH_2

(0.42 mL, 3.9 mmol) was added to the mixture, and the mixture was stirred for 14 hours. Further BnNH₂ (0.10 mL, 0.94 mmol) was added to the mixture, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 3/2 to 1/1 to 1/2) to give **8** (7.20 g, 11.4 mmol, 60%) as a colorless oil.; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (brs, 1H), 7.37-7.32 (m, 5H), 6.94-6.93 (m, 1H), 6.62 (brs, 1H), 6.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 2.5, 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 7.1, 14.3 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 6.7, 13.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 166.3, 161.7, 158.5, 135.3, 128.7, 128.6, 128.5, 125.3, 122.2, 117.1, 115.3 (q, *J* = 286.4 Hz), 110.2, 109.6, 68.9, 68.7, 67.0, 63.1, 61.1, 45.0, 41.8, 38.7, 31.2, 15.2, 13.9; IR (KBr): 3388, 3259, 2960, 2250, 1738, 1711, 1631, 1562, 1524 cm⁻¹

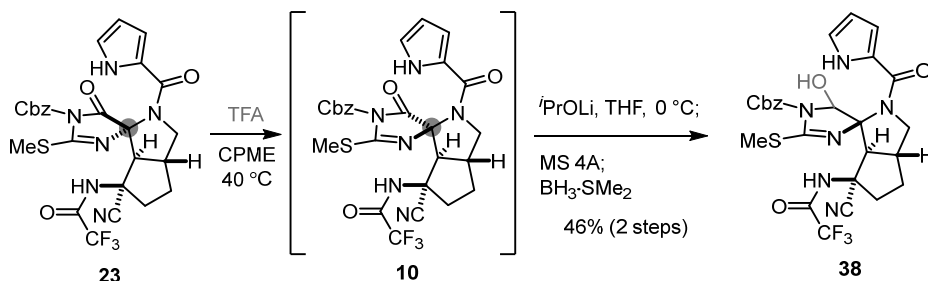
Compound (23)



To a solution of **8** (800 mg, 1.26 mmol) in THF (42 mL) was slowly added 0.3 M THF solution of Ph₂NLi (13 mL, 3.9 mmol) at -78 °C while immersing the tip of the syringe needle in the solution, and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was warmed up to 0 °C and the resulting orange solution was further stirred at this temperature for 15 minutes. After the mixture was cooled to -78 °C, the reaction was quenched with 0.5 M THF solution of AcOH (7.8 mL, 3.9 mmol). The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 12 hours. After brine was added to the mixture, the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 2/1 to 1/1, previously treated with *N,N*-dimethylaniline) to give **23** (536 mg, 0.911 mmol, 72%) as a pale yellow amorphous. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.24 (dt, *J* = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 6.3, 9.1 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.93 (ddd, *J* = 3.4, 11.5, 15.2 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 6.5, 8.8, 15.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 164.9, 160.8, 156.7 (q, *J* = 38.8 Hz), 148.6, 133.9, 128.8, 128.7, 128.4, 123.4, 123.3, 116.5, 115.0 (q, *J* =

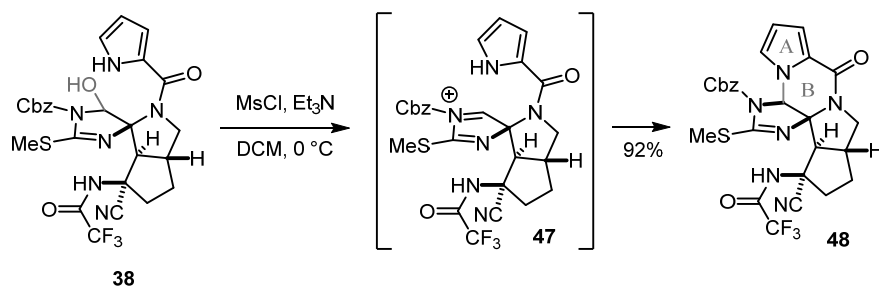
286.6 Hz), 114.2, 110.5, 81.9, 70.0, 63.9, 51.5, 49.4, 45.0, 43.4, 22.0, 14.7; IR (KBr): 3432, 3268, 2253, 1787, 1738, 1593, 1547 cm^{-1}

Compound (38)



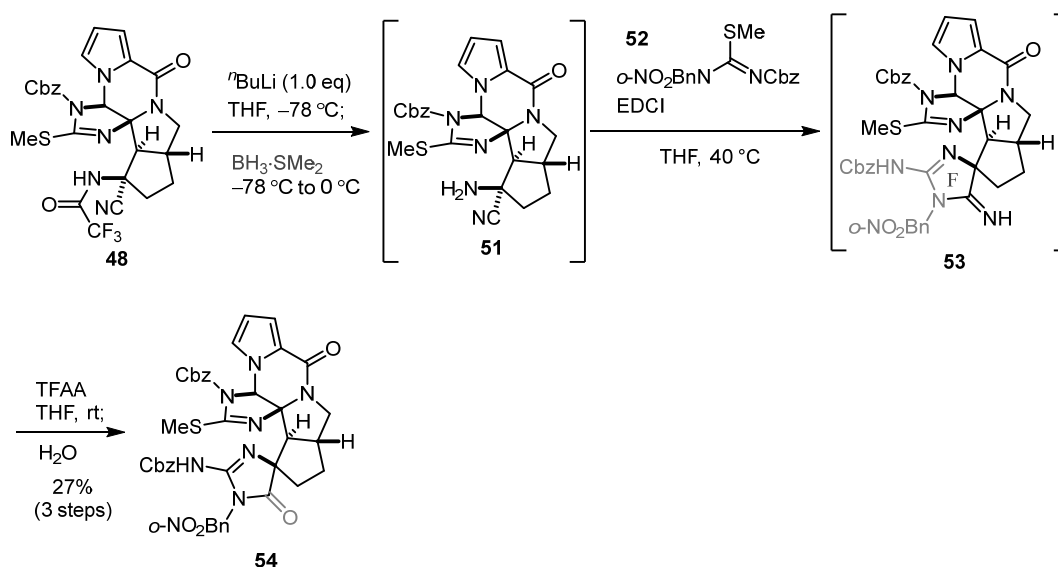
To a solution of **23** (492 mg, 0.836 mmol) in CPME (28 mL) was added TFA (6.3 mg, 84 mmol) at room temperature, and the reaction was stirred at 60 °C for 1.5 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO_3 , and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. A solution of the residue in AcOEt was washed with H_2O , and the aqueous layer was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude **10** was used for the next reaction without purification. To a solution of the crude **10** in THF (17 mL) were added 0.2 M THF solution of LiOtPr (3.9 mL, 0.79 mmol) and HMPA (0.43 mL, 2.5 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 hours. To the mixture was added MS 4A, and the mixture was stirred for 10 minutes. To the mixture was added 0.5 M THF solution of $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (0.50 mL, 0.99 mmol), and the mixture was stirred for 10 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 0/1) to give **38** (230 mg, 0.389 mmol, 46%) as an off-white amorphous materials. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.39 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.13 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.5, 3.8$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 2.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.83 (dd, $J = 7.6, 10.9$ Hz, 1H), 3.23 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 10.1, 15.5$ Hz, 1H), 2.81 (dt, $J = 8.9, 15.8$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 158.0, 156.7 (q, $J = 37.9$ Hz), 153.4, 134.2, 129.3, 129.1, 129.0, 123.3, 122.3, 118.7, 115.4 (q, $J = 284.2$ Hz), 115.1, 111.0, 83.9, 80.0, 69.0, 64.3, 50.2, 46.2, 45.7, 42.0, 24.9, 15.0; IR (KBr): 3330, 3210, 2247, 1726, 1620 cm^{-1}

Compound (48)



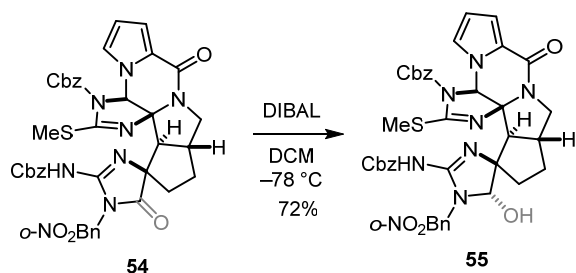
To a solution of **38** (419 g, 0.709 mmol) in DCM (14.2 mL) were simultaneously added MsCl (0.38 mL, 5.0 mmol) and Et₃N (0.99 mL, 7.1 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 10 minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 0/1) to give **48** (369 g, 0.645 mmol, 91%) as an off-white amorphous materials.; ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN): δ 7.54 (brs, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.1, 3.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 7.5, 10.2 Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.68-1.59 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 165.4, 157.1 (q, *J* = 38.1 Hz), 156.9, 150.7, 135.6, 129.7, 129.6×2, 125.2, 123.7, 118.7, 116.1 (q, *J* = 285.3 Hz), 113.8, 113.0, 87.5, 72.8, 70.5, 64.7, 64.6, 51.2, 47.1, 44.9, 41.0, 23.2, 15.5; IR (KBr): 3341, 2246, 1730, 1643, 1553, 1511, 1502 cm⁻¹

Compound (54)



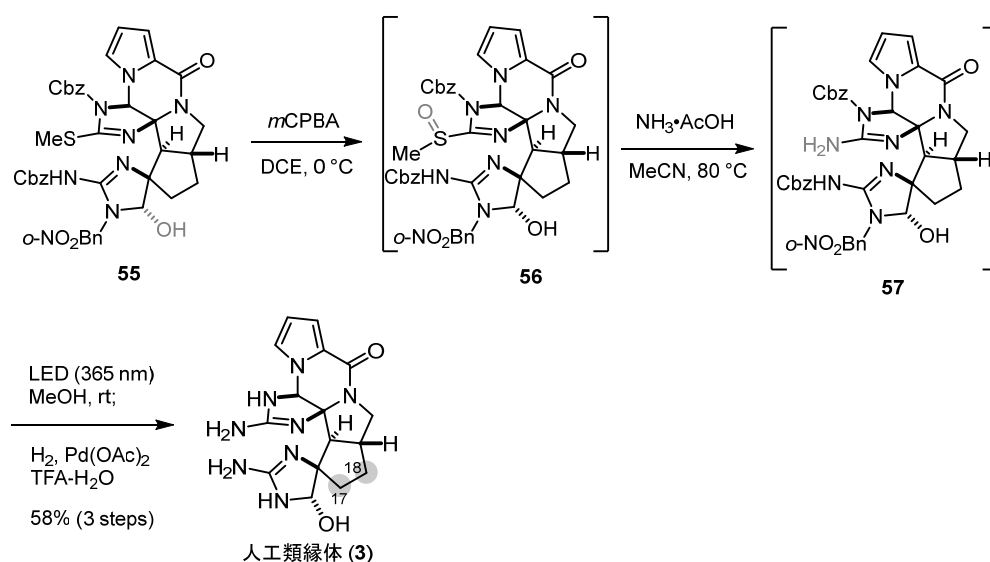
To a solution of **48** (102 mg, 0.177 mmol) in THF (3.6 mL) was added 2.51 M hexane solution of n BuLi at -78 °C, and the mixture was stirred for 15 minutes. To the mixture was added 2M THF solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0.160 mL, 0.319 mmol), and the mixture was stirred for 15 minutes. The mixture was warmed up to 0 °C and further stirred at this temperature for 5 minutes. The reaction was quenched with AcOH (0.20 mL, 3.6 mmol). The mixture was warmed up to room temperature, and to the mixture was added MeOH (1.0 mL, 18 mmol). After the mixture was stirred for 1.5 hours, to the mixture was added H_2O (0.32 mL, 18 mmol), and the mixture was stirred for 1.5 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO_3 at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude **51** was used for the next reaction without purification. To a solution of the crude **51** in THF (0.32 mL) were added thiourea **52** (220 mg, 0.637 mmol) and EDCI (122 mg, 0.637 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 40 °C for 12 hours. After saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added to the mixture at 0 °C, the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude **53** was used for the next reaction without purification. To a solution of the crude **53** in THF (12.7 mL) was added TFAA (0.21 mL, 1.5 mmol) at 0 °C, and the mixture was warmed up to room temperature mixture. After the mixture was stirred for 10 minutes, to the mixture was added H_2O (3.2 mL), and the mixture was stirred for 2 days. The reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO_3 at 0 °C, and the mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 1/2 to 1/4 to 0/1, previously treated with *N,N*-dimethylaniline) to give **54** (38 mg, 0.048 mmol, 27%) as a yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 1.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.7, 4.0$ Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.16 (brs, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.56 (brs, 1H), 5.49 (brs, 1H), 5.29 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.9, 11.0$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.90 (ddd, $J = 2.7, 11.1, 14.3$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 8.2, 14.0$ Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3CN): δ 175.2, 164.0, 159.0, 156.4, 148.0 \times 2, 136.8, 134.1 \times 2, 131.0, 129.2 \times 2, 129.0, 128.8, 128.6 \times 2, 128.2, 128.0, 127.3, 125.8, 124.3, 113.8, 112.3, 77.7, 71.6, 70.1, 67.7, 64.0, 46.2, 45.2, 42.6, 40.5, 24.5, 15.3; IR (KBr): 3366, 2937, 1737, 1725, 1651, 1616, 1563, 1529 cm^{-1}

Compound (55)



To a solution of **54** (6.8 mg, 8.6 μmol) in DCM (0.3 mL) was added 1M hexane solution of DIBAL (13 μL , 13 μmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred for 5 minutes. To the mixture was added 1M hexane solution of DIBAL (39 μL , 38.8 μmol), and the mixture was stirred for 10 minutes. To the mixture was added saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the temperature was warmed to room temperature. After the mixture was diluted with Et_2O , the mixture was stirred for 30 minutes. To the mixture was added MgSO_4 , and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography ($\text{AcOEt/MeOH} = 10/1$) to give **55** (4.9 mg, 6.2 μmol , 72%) as a yellow oil. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.6, 160.4, 157.0, 149.0 $\times 2$, 137.9, 134.6, 134.0, 132.7, 129.1 $\times 2$, 129.0 $\times 2$, 128.9 $\times 2$, 128.6, 128.4, 127.7, 127.6, 125.0, 123.5, 113.1, 112.2, 86.9, 77.7, 72.4, 69.3, 66.9, 66.7, 60.1, 48.0, 46.1, 42.2, 40.6, 24.1, 15.3, 134.8, 133.8, 133.3, 131.5, 130.8, 124.2, 117.4, 46.2, 43.2, 39.1, 32.5, 26.9; IR (KBr): 3372, 3237, 2928, 1727, 1650, 1593, 1566, 1525 cm^{-1}

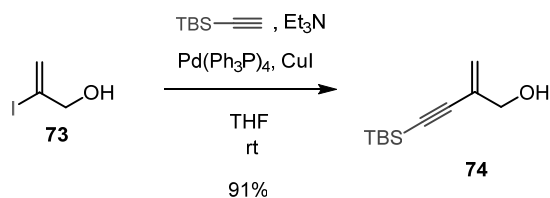
Compound (3)



To a solution of **55** (5.8 mg, 7.3 μmol) in DCE (0.3 mL) was added 0.1 M DCM solution of *m*CPBA (0.10 mL, 11 μmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred for 1 hour. To the mixture was added 1M aqueous solution of Na_2SO_3 (59 μL), and the mixture was stirred

for 10 minutes. To the mixture was added saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The mixture was extracted with AcOEt (x3). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through aluminum oxide to give the crude **56**. The crude **56** was used for the next reaction without purification. To a solution of the crude **56** in MeCN (0.15 mL) was added $\text{NH}_3 \cdot \text{AcOH}$ (5.7 mg, 73 μmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 60 °C for 13 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. The mixture residue was filtered through a Cosmonice Filter (pore size: 0.45 mm, filter diameter 13 mm) in AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude **57** was used for the next reaction without purification. A solution of the crude **57** in MeOH (1.0 mL) was irradiated by LED-lamp (365 nm) at room temperature. After being stirred under for 30 minutes, to the reaction mixture were added H_2O (0.5 mL), TFA (0.5 mL), and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 45 μmol). The hydrogen gas was bubbled through the mixture for 2 minutes. After being stirred under hydrogen atmosphere (balloon) at room temperature for 2 hours, the mixture was filtered through a cotton. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC (Hydrosphere C18, 12 mm, 250 \times 10 mm, H_2O (with 0.1% TFA)/MeOH) linear gradient 99:1 to 60:40 in 30 min, flow rate 20 mL/min, $t_{\text{R}} = 23.5$ min) to afford **3•2TFA** (2.3 mg, 4.2 μmol , 58%) as an off-white amorphous material; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.05 (dd, $J = 1.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 1.5, 3.8$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.9, 3.8$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 7.0, 10.5$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 8.9, 14.8$ Hz, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.10 -2.05 (m, 1H), 1.52 (quin, $J = 9.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 159.0, 158.6, 158.4, 123.8, 123.6, 114.8, 113.5, 87.9, 81.3, 70.0, 69.4, 60.2, 47.4, 46.9, 42.9, 25.2; IR (KBr): 3361, 2956, 2921, 2851, 1690, 1679, 1599, 1427, 1382 cm^{-1}

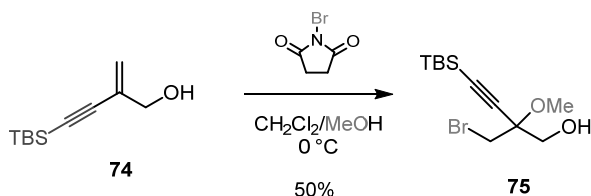
Compound (74)



A 50-mL, one-necked, round-bottomed flask fitted with a rubber septum and argon inlet needle was charged with $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (980 mg, 0.848 mmol), CuI (484 mg, 2.54 mmol), and 10 mL of THF. To the mixture was added a solution of the vinyl iodide **73** (5.20 g, 28.2 mmol) in 3 mL of THF via cannula (the flask was rinsed with 2 mL of THF) and triethylamine (5.10 mL, 36.7 mmol), successively. The resulting yellow mixture was

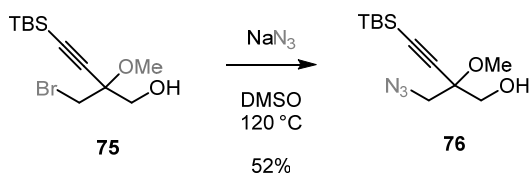
stirred at room temperature for 3 minutes, and to the mixture was added [(tert-Butyl)dimethylsilyl]acetylene (6.90 mL, 36.7 mmol) via syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was filtered through silica gel with Et₂O. Concentration of the filtrate afforded 7.85 g of a brown oil. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt = 200/1) to give **74** (5.05 g, 25.7 mmol, 91%) as an orange oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.54 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 131.3, 121.0, 103.3, 94.7, 65.2, 26.1, 16.6, -4.7; IR (neat): 3338, 2954, 2930, 2858, 2360, 1618, 863 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for [C₁₁H₂₁OSi]⁺ 197.1362, found 197.1360.

Compound (75)



To a solution of allyl alcohol (**74**) (10 g, 65 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (78 mL) and anhydrous MeOH (52 mL) was added NBS (14 g, 78 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/AcOEt = 200/1) to give **75** (10.8 g, 35.1 mmol, 54%) as a red oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.13 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 100.6, 93.7, 76.5, 65.3, 52.4, 33.5, 26.0, 16.5, -4.8; IR (neat): 3446, 2378, 1390, 1250, 1089, 685 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M]⁺ calcd for [C₁₂H₂₃OBrO₂Si]⁺ 306.0651, found 306.0651.

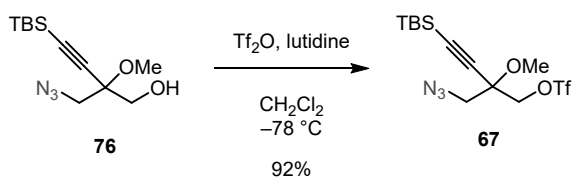
Compound (76)



75 (12 g, 40 mmol) was dissolved in sodium azide solution (120 ml, 0.5M) at room temperature. After the mixture was heated to 120 °C for 48 hours, H₂O was added at

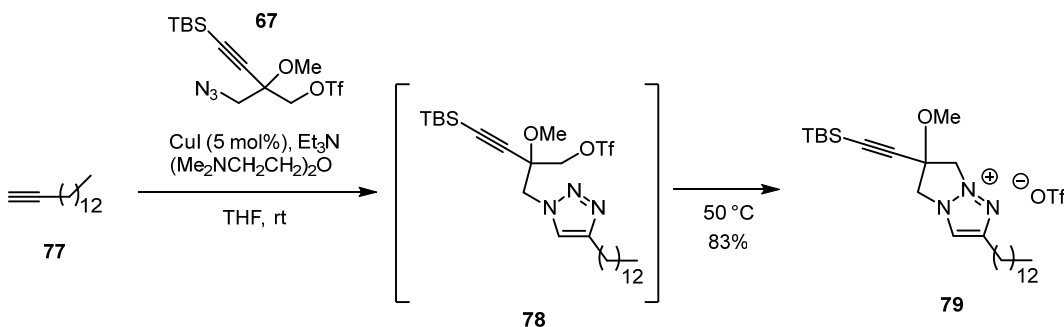
0 °C. The mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃/AcOEt = 200/1) to give **76** (5.1 g, 19 mmol, 48%) as a yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.5, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 100.9, 94.1, 77.2, 64.5, 53.9, 52.5, 26.0, 16.4, -4.9; IR (neat): 3434, 2104, 1063 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for [C₁₂H₂₄N₃O₂Si]⁺ 270.1638, found 270.1632.

Compound (67)



To a solution of **76** (41.3 mg, 0.153 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.7 mL) were added 2,6-lutidine (547 μL, 0.383 mmol) and Tf₂O (28 μL, 0.17 mmol) in this order at -78 °C. The mixture was stirred for 5 minutes, quenched with saturated aqueous NH₄Cl, and extracted with hexane (x 2). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 40/1 to 30/1) to give **67** (56.6 mg, 0.141 mmol, 92%) as a pale yellow oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.15 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 118.5 (q, *J* = 318 Hz), 97.7, 96.4, 75.0, 74.0, 53.6, 52.9, 26.0, 16.4, -5.0; IR (neat): 2109, 1219, 1213, 1146 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M⁺] calcd for [C₁₃H₂₂F₃N₃O₄SSi]⁺ 401.1052, found 401.1054.

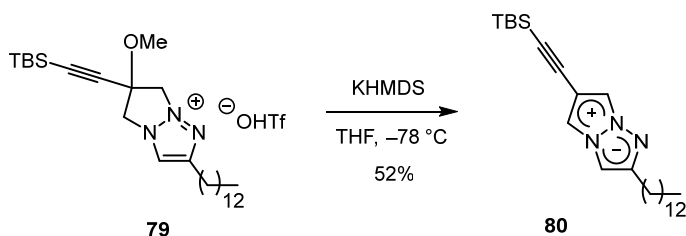
Compound (79)



To a solution of **67** (1.0 g, 2.5 mmol) in anhydrous THF (25 mL) were added 1-Pentadecyne (**77**) (0.81 mL, 3.0 mmol), triethylamine (1.70 mL, 12.5 mmol) and CuI

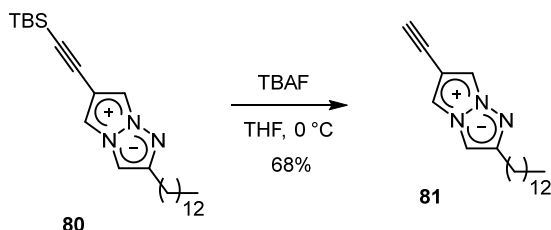
(23.7 mg, 5 mol%) in this order at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours, heated to 50 °C for 8 hours, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 30/1, 4/1 to AcOEt only) to give **79** (1.32 g, 2.16 mmol, 87%) as a pale yellow amorphous; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.73 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.45-1.21 (m, 20H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 126.6, 120.2 (q, $J = 318$ Hz), 96.5, 94.4, 79.1, 61.2, 58.7, 52.8, 31.6, 29.4 (x4), 29.2, 29.1, 28.9, 28.7, 27.9, 26.0, 25.6, 22.4, 16.0, 13.8, -5.4; IR (neat): 3135, 2926, 2855, 2360, 1469, 1412, 1363, 1261, 1226, 1160, 1104 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_4\text{SSiF}_3]^+$ 610.3322, found 610.3315.

Compound (80)



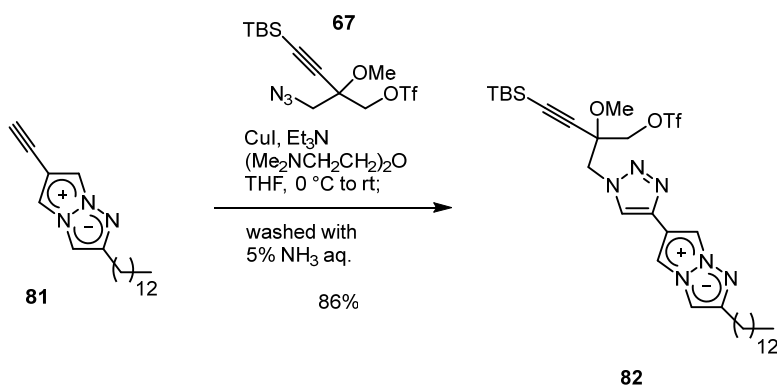
To a solution of **79** (2.15 g, 3.53 mmol) in THF (35 mL) was added dropwise KHMDS (28 mL of 0.5 M solution in toluene, 14.1 mmol) at -78 °C. The mixture was stirred for 5 minutes, and the reaction was quenched with acetic acid at -78 °C. The mixture was diluted with Et_2O and washed with H_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 60/1) to give **80** (792 mg, 3.53 mmol, 52%) as a reddish brown oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.39-1.15 (m, 20H), 0.98 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.18 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.6, 105.3, 104.5, 102.7, 96.5, 94.5, 94.0, 31.9, 29.6 (x4), 29.5, 29.4, 29.3(x2), 29.1, 26.7, 26.1, 22.7, 16.7, 14.1, -4.6; IR (neat): 3160, 2925, 2854, 1469, 1250 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}^+]$ calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{Si}]^+$ 427.3383, found 427.3378.

Compound (81)



To a solution of **80** (792 mg, 1.85 mmol) in THF (9 mL) was added TBAF (2.2 ml of 1 M solution in THF, 2.22 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 5 minutes, diluted with H₂O, and extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 40/1 to 20/1) to give **81** (392 mg, 1.24 mmol, 68% as a yellow solid; mp 55-56 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.67 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.43-1.15 (m, 20H), 0.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 150.7, 104.6, 104.0, 102.7, 94.6, 78.4, 75.1, 31.9, 29.6 (×3), 29.5 (×2), 29.3 (×3), 29.1, 26.7, 22.6, 14.1; IR (neat): 3147, 2917, 2849, 1471 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for [C₂₀H₂₃N₃]⁺ 314.2596, found 314.2603.

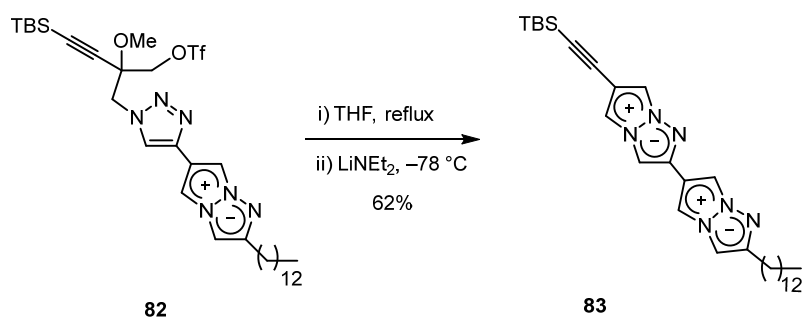
Compound (82)



To a solution of **67** (154 mg, 0.383 mmol) in anhydrous THF (0.3 mL) were added **81** (100 mg, 0.32 mmol), triethylamine (0.22 mL, 1.6 mmol) and CuI (3.0 mg, 5 mol%) in this order at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 7 hours, quenched with 5% NH₃ aqueous, and extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1 to 8/1 to 6/1 to 4/1 to 2/1) to give **82** (204 mg, 0.28 mmol, 86%) as an orange solid; mp 47-48 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 14.3

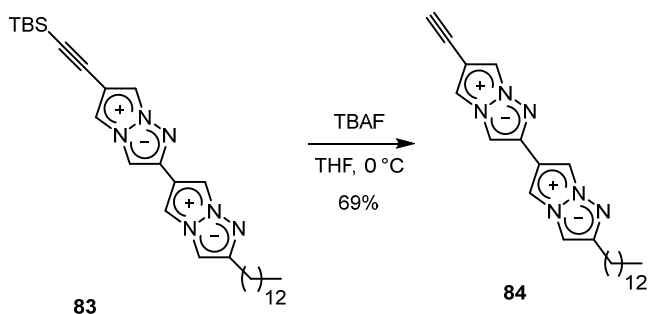
Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69 (quint, $J = 7.52$ Hz, 2H), 1.42-1.13 (m, 20H), 0.93-0.77 (m, 12H), 0.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.6, 140.7, 120.9, 118.4 (q, $J = 319$ Hz), 114.7, 99.2, 98.0, 97.5, 96.1, 94.9, 74.6, 73.4, 53.7, 53.2, 31.9, 29.6 ($\times 4$), 29.5, 29.4, 29.3 ($\times 2$), 29.2, 26.7, 25.8, 22.6, 16.2, 14.1, -5.1; IR (neat): 3135, 2953, 2926, 2855, 1419, 1249, 1213, 1146 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_4\text{F}_3\text{SiS}]^+$ 715.3649, found 715.3655.

Compound (83)



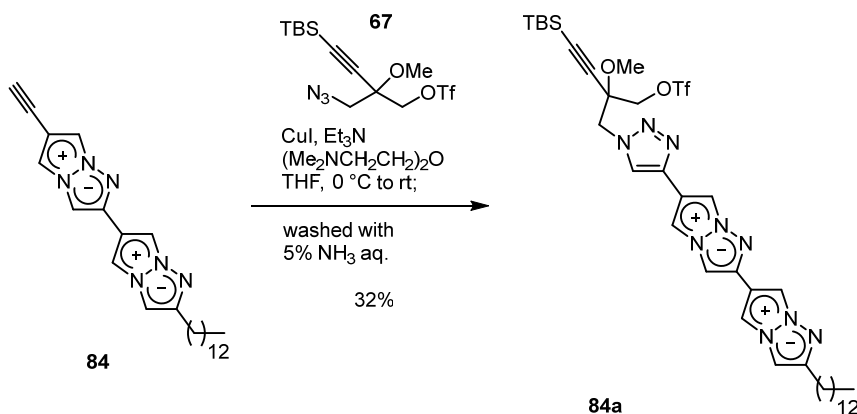
To a solution of **82** (68 mg, 0.091 mmol) in anhydrous THF (5 mL) were heated to reflux for 6 hours, and the mixture was cooled to -78 $^\circ\text{C}$. To the mixture was added dropwise LiNEt_2 (0.530 mL of 0.69 M solution in THF, 0.364 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 5 minutes, and the reaction was quenched with acetic acid at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was extracted with Hexane ($\times 3$). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel flash column chromatography (hexane/AcOEt = 12/1 to 10/1 to 9/1 to 5/1 to 3/1) to give **83** (30 mg, 0.056 mmol, 62%) as a pale yellow solid; mp 120-121 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.70 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.44-1.14 (m, 20H), 0.99 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 141.9, 115.4, 106.1, 105.2, 103.6, 99.5, 97.5, 96.0, 94.9, 94.6, 93.3, 31.9, 29.6 ($\times 3$), 29.5, 29.4 ($\times 3$), 29.3, 29.2, 26.7, 26.1, 22.7, 16.7, 14.1, -4.7; IR (neat): 3147, 3104, 2953, 2923, 2852, 2360, 2337, 2161, 1456 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{Na}_4\text{Si}]^+$ 555.3607, found 555.3611.

Compound (84)



To a solution of **83** (30 mg, 0.056 mmol) in THF (3 mL) was added TBAF (67 μ L, 1 M solution in THF, 0.067 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 5 minutes and diluted with H₂O, and extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1 to 8/1 to 6/1 to 3/1) to give **84** (16 mg, 0.039 mmol, 69%) as an ochre solid; dec. 155 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70 (quint, J = 7.8 Hz, 2H), 1.44-1.08 (m, 20H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.8, 142.0, 115.3, 105.3, 104.8, 103.7, 99.6, 97.6, 94.9, 93.4, 78.9, 74.7, 31.9, 29.6(\times 4), 29.5, 29.4, 29.3 (\times 2), 29.2, 26.7, 22.7, 14.1; IR (neat): 3143, 3116, 3090, 2922, 2851 cm⁻¹; HRMS (EI) m/z : [M+Na]⁺ calcd for [C₂₅H₃₄N₆Na]⁺ 441.2743, found 441.2738.

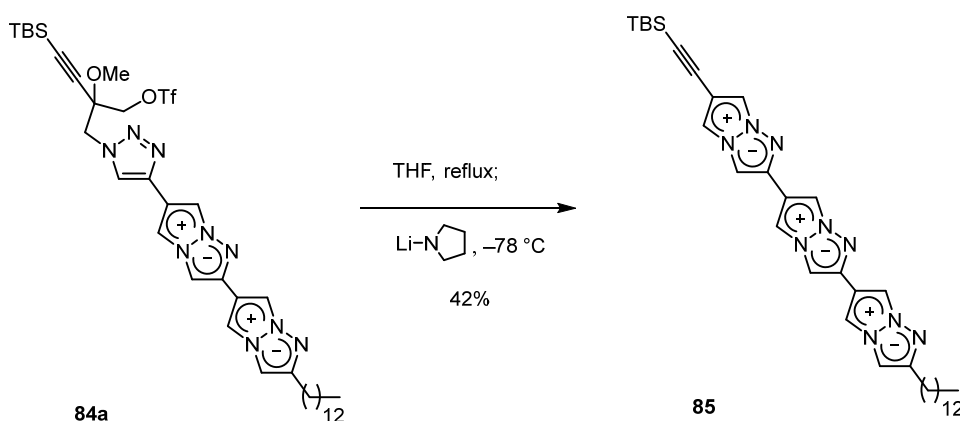
Compound (84a)



To a solution of bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl]ether (19 μ L, 0.10 mmol) in THF (10 mL) was added copper(I) iodide (19 mg, 0.10 mmol) at room temperature. The mixture was stirred until homogeneous, and 12.3 μ L (0.123 μ mol of ligand•copper complex) of resulting mixture was added to a mixture of **67** (165 mg, 0.411 mmol), triethylamine (0.71 mL, 0.51 mmol) and **84** (43 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C. The mixture

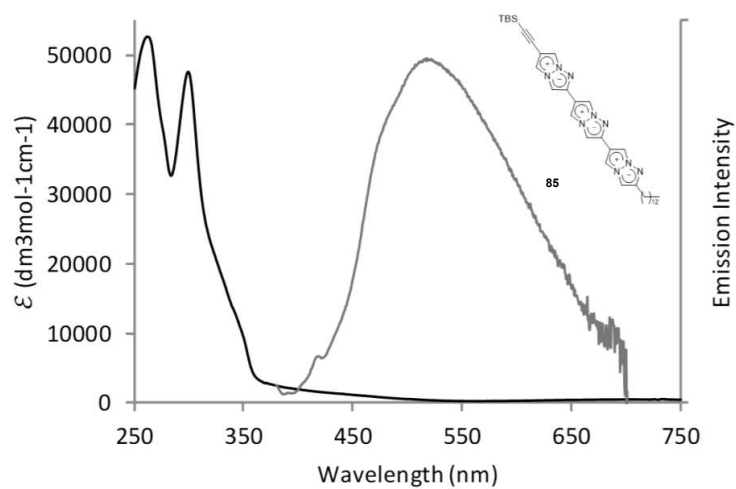
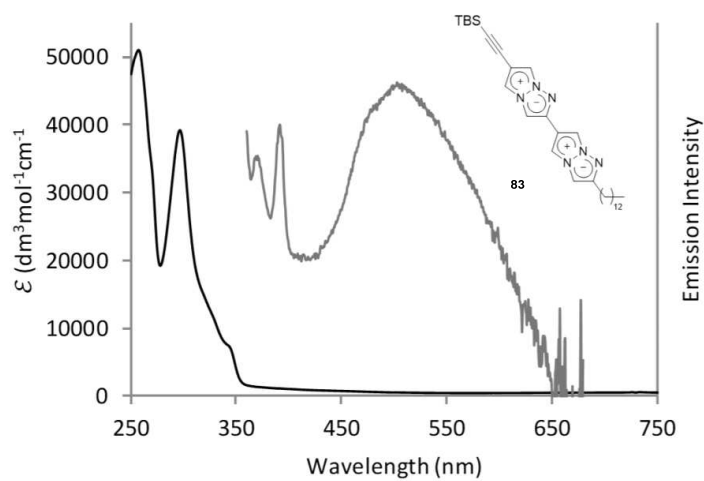
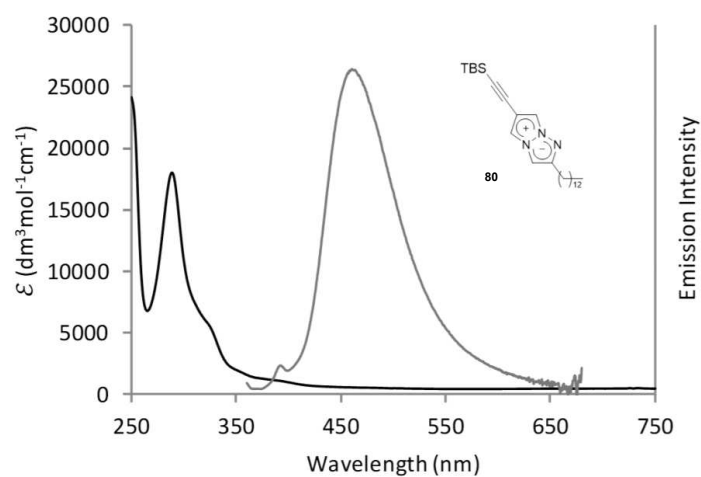
was stirred for 17 hours, and the reaction was quenched with 5% NH₃ aqueous solution. The mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuum. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt = 10/1 to 4/1 to 3/1 to 2/1) to give **84a** (27 mg, 0.033 mmol, 32%) as a pale yellow amorphous. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 8.04 Hz, 2H), 1.71 (quint, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.44-1.12 (m, 20H), 0.94-0.75 (m, 12H), 0.10 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.8, 141.0, 140.4, 121.1, 118.7 (q, *J* = 319 Hz), 115.6, 100.0, 99.6, 98.4, 98.2, 97.6, 96.2, 94.9, 93.8, 53.9, 53.3, 31.9, 29.7 (×2), 29.6 (×2), 29.4 (×2), 29.3, 29.2, 26.8, 26.0, 25.9, 22.7, 16.3, 14.1, -5.0; IR (neat): 3145, 2926, 2855, 1418, 1248, 1213, 1146 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z*: [M+Na]⁺ calcd for [C₃₈H₅₆N₉O₄F₃NaSiS]⁺ 842.3795, found 842.3787.

Compound (85)



To a solution of **84** (33 mg, 0.040 mmol) in anhydrous THF (4 mL) were heated to reflux for 5 hours, and the mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. To the mixture was added dropwise LiNEt₂ (0.23 mL of 0.69 M solution in THF, 0.16 mmol) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred for 5 minutes, and the reaction was quenched with acetic acid at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure until precipitate is generated. The precipitate was washed with hexane to give **85** (10.6 mg, 0.0166 mmol, 42%) as a pale yellow solid; dec. $194\text{ }^\circ\text{C}$; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43-1.10 (m, 20H), 1.00 (s, 1H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.19 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 149.8, 141.5, 141.1, 116.3, 115.6, 106.3, 105.3, 103.8, 100.3, 99.6, 98.5, 97.6, 96.0, 94.9,

94.8, 93.7, 93.5, 31.9, 29.7 (×2), 29.6 (×2), 29.4 (×2), 29.3, 29.2, 26.8, 26.1 (×2), 22.7, 16.7, 14.1, -4.6; IR (neat): 3150, 3113, 2953, 2925, 2853, 2162 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $[\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{NaSi}]^+$ 660.3934, found 660.3936.



謝辞

本研究に際し、懇切丁寧に御指導ならびに御鞭撻を賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部教授の難波康祐先生に心より御礼申し上げます。

日々細やかに御指導、御討論いただきました、元徳島大学大学院医歯薬学研究部助教、現大阪市立大学大学院理学研究科講師の中山淳先生に篤く御礼申し上げます。

理論計算をしていただいたことに加えて英語でのコミュニケーションに関する御指導をいただきました、徳島大学大学院医歯薬学研究部特任助教の **Karanjit Sangita** 先生に篤く御礼申し上げます。

人工類縁体の **NMR** 測定をして頂いた徳島文理大学薬学部教授の今川洋先生、同学の柳本 剛志氏に深く感謝申し上げます。

人工類縁体の活性評価をして頂いた徳島大学大学院医歯薬学研究部教授の石田竜弘先生、同学助教の安藤英紀先生、同学研究員の **Sherif Emam Abdallah Emam** 博士に篤く感謝申し上げます。

また、**HPLC** カラム担体のご貸与・ご助言賜りました徳島大学大学院医歯薬学研究部教授の柏田 良樹先生、准教授の田中 直伸先生、同学の丹羽 莞慈氏に篤く御礼申し上げます。

共同研究者としてご尽力して頂きました伊藤雅美氏、米良茜博士、眞下俊希氏、北海道大学工学研究院教授の伊藤肇先生、関西学院大学理工学部教授の羽村季之先生、静岡大学講師の関朋宏先生、文理大学薬学部助教の北村圭先生に篤く感謝申し上げます。

本研究に際し配属当初より 1 年半、直接の御指導、御討論いただきました、竹内公平博士に深く感謝いたします。

日々実験がしやすくなるように多方面よりサポートしてくださった佐藤奈々氏に深く感謝致します。

有機化学の知識を教えて下さった諸先輩方、共に切磋琢磨した同期、ディスカッションに快く付き合ってくれた後輩方に感謝申し上げます。特に、木村有希氏、川田航大氏には大変助けられました。

本研究は、JSPS 科研費 JP 1118760（特別研究員奨励費）の助成を受けたものです。篤く御礼申し上げます。

また日本薬学会長井記念薬学研究奨励金、公益財団法人サントリー生命科学財団の SUNBOR SCHOLARSHIP、日本学術振興会の研究奨励金(DC2)、徳島大学大学院薬科学教育部の海外教育研究活動支援によって、金銭的問題に惑わされることなく研究に集中することができました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

最後に、これまで精神的・経済的支えとなり終始温かく見守って下さいました妻の明歩、父の正道、母の由美、弟の玄弥、妹の亜美に感謝申し上げます。