

アクロメリン酸 A, B の全合成

Total Syntheses of Acromelic Acids A and B

本論文は静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府博士論文である

2015 年 1 月

January 2015

静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府  
博士後期課程薬科学専攻

医薬品製造化学講座

大内 仁志

Ouchi, Hitoshi

## 目次

略語表	1
理論の部	
第一章 序論	
第一節 緒言	3
第二節 カイノイドの構造と生物活性	4
第三節 アクロメリン酸類のこれまでの合成例	5
第二章 本論	
第一節 研究の背景	12
第二節 不斉共役付加反応の検討	14
第三節 アクロメリン酸 A の合成	16
第四節 アクロメリン酸 B の合成	19
第五節 実用的合成法の検討	26
第三章 結語	34
実験の部	
Analysis instruments	36
アクロメリン酸 A の合成に関する実験項	37
アクロメリン酸 B の合成に関する実験項	47
引用文献	59
謝辞	61

## 略語表

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
aq.	aqueous
Ar	aryl
AZADO	2-azaadamantane <i>N</i> -oxyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
CAN	cerium (IV) ammonium nitrate
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
CD	circular dichroism
conc.	concentrated
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
Dpm	diphenylmethyl
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dr	diastereomer ratio
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HPLC	high performance liquid chromatography
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
<i>i</i> -	iso
imid.	imidazole
IPA	2-propanol
IR	infrared absorption spectroscopy
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LDA	lithium diisopropylamide

LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
LiTMP	lithium tetramethylpiperidide
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
mp.	melting point
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i> -	normal
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl
<i>o</i> -	ortho
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Pfp	pentafluorophenyl
Ph	phenyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
pyr.	pyridine
quant.	quantitative
rt	room temperature
<i>t</i> -	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet

## 第一章 序論

### 第一節 緒言

近代以降、医療技術の飛躍的な進歩によって多くの疾患が治療可能となった。高度医療の恩恵を享受できる先進国においては平均寿命が延びる一方、高齢者の疾患が重大な社会問題として注目を集めている。このような疾患の一つとして認知症が挙げられる。認知症は、脳機能の低下によって記憶障害や認知機能障害を引き起こす疾患であり、日本で最も多くみられるタイプがアルツハイマー型認知症である。その病態に関しては脳組織の萎縮や  $\beta$ -アミロイドの沈着による老人斑が知られているが、直接的な発症原因については判明していないため、治療薬開発の大きな障害となっている。主要先進国における社会の高齢化は今後さらに進行すると予想されており、認知症の治療法及び予防法の確立に向けた記憶形成メカニズムの全容解明は早急の課題である。

記憶の形成には、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸と中枢神経系のシナプス部に多く存在するグルタミン酸受容体 (GluRs) によるシナプス間伝達の長期増強が関与していると考えられている。その一方で、興奮性アミノ酸による神経の過剰な興奮はニューロン興奮性細胞死を誘導するため、認知症においてはこの興奮性細胞死が病態形成に関わっていることが示唆されている。そのため GluRs の研究は認知症の病態解明につながると期待できる。

GluRs はイオンチャネル型と代謝型に大別され、イオンチャネル型 GluRs は NMDA 型、AMPA 型、カイニン酸型の 3 つのサブタイプに分けられる。NMDA 型 GluRs や AMPA 型 GluRs は中枢神経系の興奮性シナプスに広く分布し、シナプス伝達に直接的に寄与するのに対し、カイニン酸型 GluRs は海馬 CA3 野苔状線維シナプスなど特定のシナプスに局在する傾向があり、神経細胞の興奮性やシナプス伝達の調節因子として機能することが知られている。しかし、各サブタイプの詳細な機能に関しては未だ不明な点が多い。その原因は各サブタイプに対する選択的な作動薬や阻害剤が限られていることに起因する。特にカイニン酸型 GluRs 選択的な作動薬や阻害剤は少なく、他のサブタイプに比べ研究が著しく遅れている。このようにサブタイプ選択的な低分子制御薬の開発は、脳神経疾患の機能解明、更には有効な治療薬の開発において重要な課題である。

## 第二節 カイノイドの構造と生物活性

グルタミン酸受容体興奮活性を有する化合物は天然物に多く見出されているが、その中でも特に強力な神経興奮活性を持つ化合物群としてカイノイドが知られている。カイノイドはプロリンを母核とする異常アミノ酸の一種であり、カイニン酸 (1)、ドウモイ酸 (2) やアクロメリン酸類 (3-7) などがある (Figure 1)。共通の構造としてピロリジン環の3位にカルボキシメチル基、4位に置換基を有し、2,3-*trans*, 3,4-*cis* の立体配置をとる。また、分子を左右2つに切断すると右側はグルタミン酸、左側はテルペノイド (カイニン酸、ドウモイ酸類) あるいはアミノ酸由来の化合物 (アクロメリン酸類) となり、生合成経路に関しても興味深い化合物群である。これらの化合物は分子内のグルタミン酸構造により GluRs に対するアゴニスト活性を示し、代表的なカイノイドであるカイニン酸 (1) は薬理学分野で重要なツールとして用いられている。

アクロメリン酸類 (3-7) はカイニン酸 (1) 以上の神経興奮作用を有しており、強力な生物活性と高度に官能基化された構造から生物学、有機化学両分野において注目を集めている<sup>1)</sup>。アクロメリン酸類 (3-7) は、主に日本の近畿から東北地方にかけて自生するドクササコ (学名 *Clitocybe acromelalga*) より単離された。1983年に北海道大学の白濱、松本らによりアクロメリン酸 A (3) 及び B (4) が<sup>2)</sup>、1990年、1992年には東北大学の野副らにより更なる微量成分としてアクロメリン酸 C (5)、D (6)、E (7) が発見された<sup>3)</sup>。白濱らはアクロメリン酸類の GluRs に対する神経脱分極活性についても詳細に検討しており、その活性の強さはアクロメリン酸 A (3) が最も強く (LD<sub>50</sub> = 7 mg/kg)、続いて B (4) (8 mg/kg)、C (5) (10 mg/kg) である。また D (6) についてはカイニン酸 (1) と同程度の強さであると報告されている<sup>3)</sup>。しかしアクロメリン酸類の強力な神経脱分極活性については明らかにされたものの、1990年代当時 GluRs におけるサブタイプの詳細は明らかとなっておらず、従ってアクロメリン酸類 (3-7) のサブタイプ選択性に関する詳細な研究は行われていない。近年、GluR のサブタイプについて徐々に明らかになってきたことから再度アクロメリン酸類の詳細な生物活性評価が求められている。しかしアクロメリン酸類はドクササコ中の極微量成分であり、16.2 kg のドクササコよりアクロメリン酸 A (3) は 110 µg、B (4) は 40 µg しか得られない。そのためアクロメリン酸類の詳細な生物活性評価には化学合成による量的供給が不可欠である。

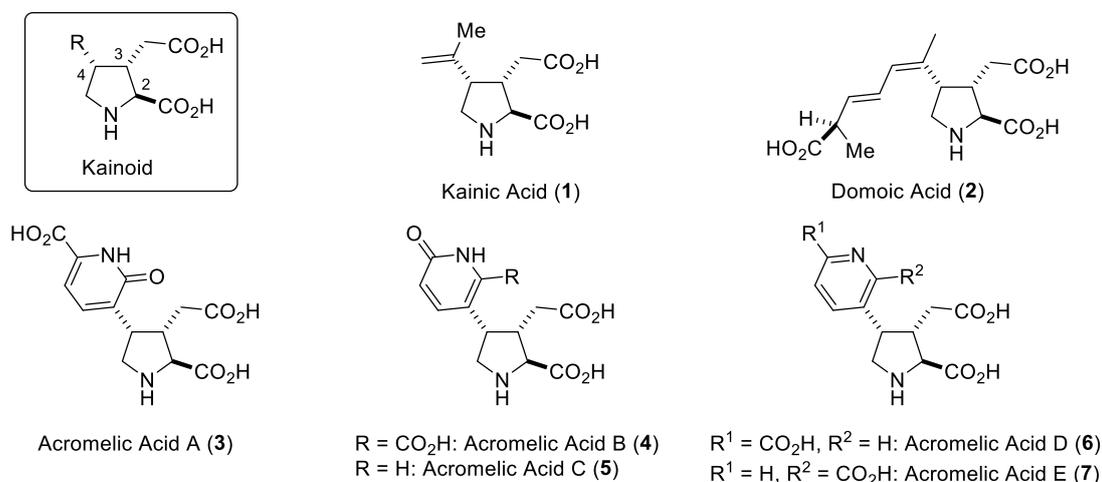


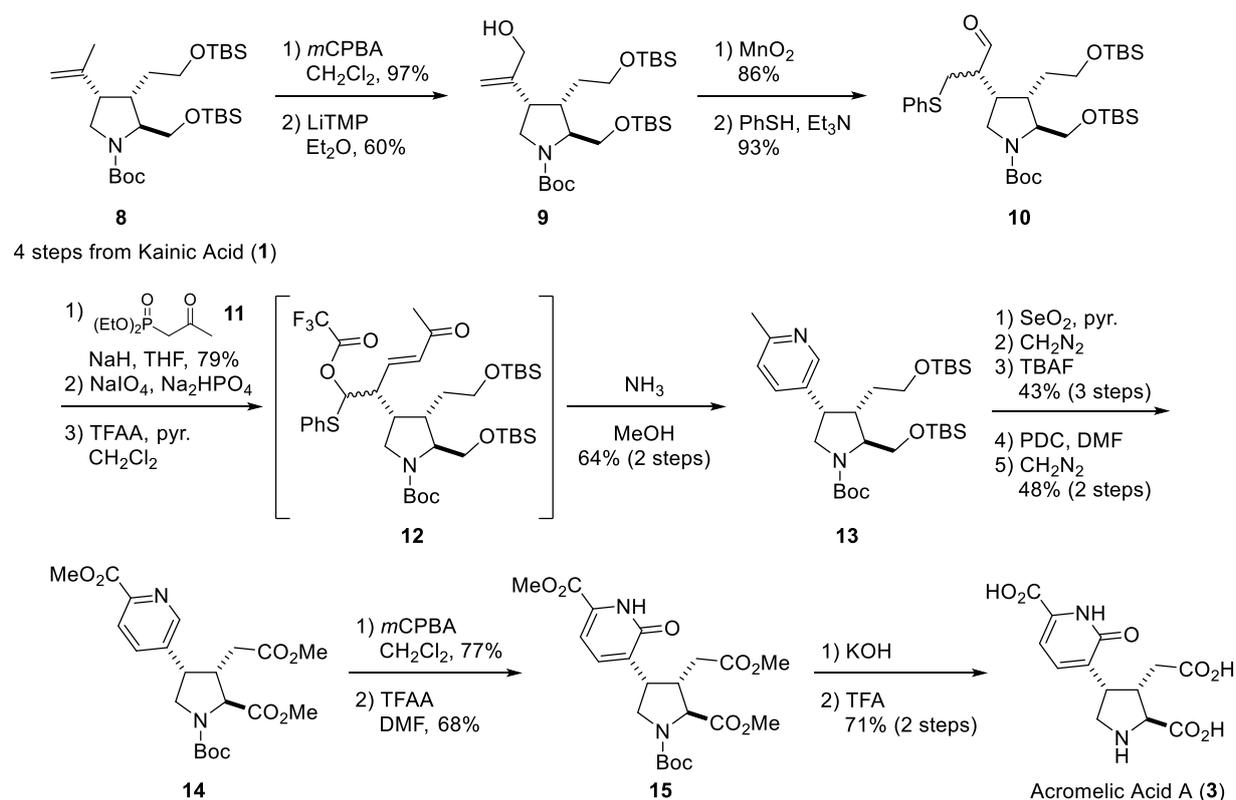
Figure 1. Structure of Kainoids (1-7).

### 第三節 アクロメリン酸類のこれまでの合成例

アクロメリン酸類の初めての合成は、アクロメリン酸 **A (3)** 及び **B (4)** の単離者である白濱らにより構造決定を目的として行われた。その後、より実用的な合成法を目指した全合成が数例報告されている。本節ではそれらについて紹介する。

先に述べた通り、アクロメリン酸 **A (3)** 及び **B (4)** は白濱らにより単離されたが、その量は非常に少なく、天然物より得られたスペクトルデータは  $^1\text{H NMR}$ 、UV、CD のみであった。同グループはこれらのスペクトル解析よりアクロメリン酸類の立体配置をカイニン酸 (**1**) に類似したものであると推定し、カイニン酸 (**1**) を出発原料に用いてアクロメリン酸 **A (3)** 及び **B (4)** の半合成を行い、その構造を確定している<sup>4)</sup>。

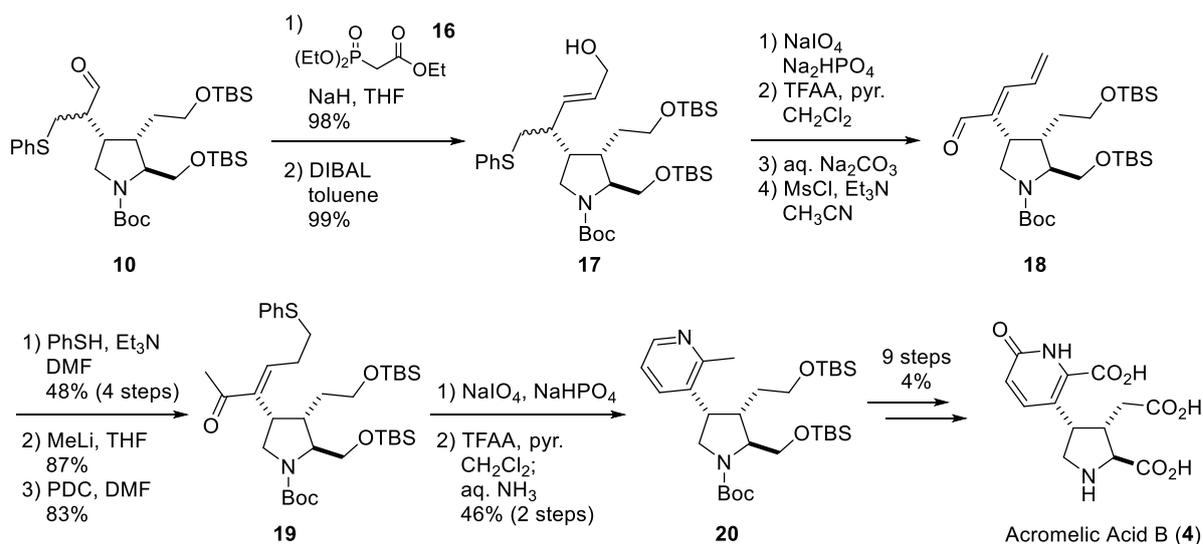
すなわち、カイニン酸 (**1**) から 4 工程にて得られた **8** のイソプロペニル基を 2 工程にてアリルアルコール **9** へと変換後、水酸基の酸化とチオフェノールの共役付加により **10** へと導いた。鍵段階であるピリジン環の構築は、**11** との HWE 反応に続く Pummerer 反応によりアルデヒド等価体 **12** を合成し、これを one pot にてアンモニア処理することにより達成している。続いて **13** のピリジン環上のメチル基を  $\text{SeO}_2$  により酸化した後メチルエステル **14** とし、*N*-oxide を経てピリドン **15** へと変換することで、カイニン酸由来の不斉点を保持しつつアクロメリン酸 **A (3)** を合成している (Scheme 1)。



Scheme 1. Shirahama's Synthesis of Acromelic Acid A (**3**) from Kainic Acid (**1**).

また、白濱らはアクロメリン酸 **B (4)** の半合成をアクロメリン酸 **A (3)** を合成した際の中間体 **10** から、ピリジンの環化様式を変えることで達成している<sup>4)</sup>。

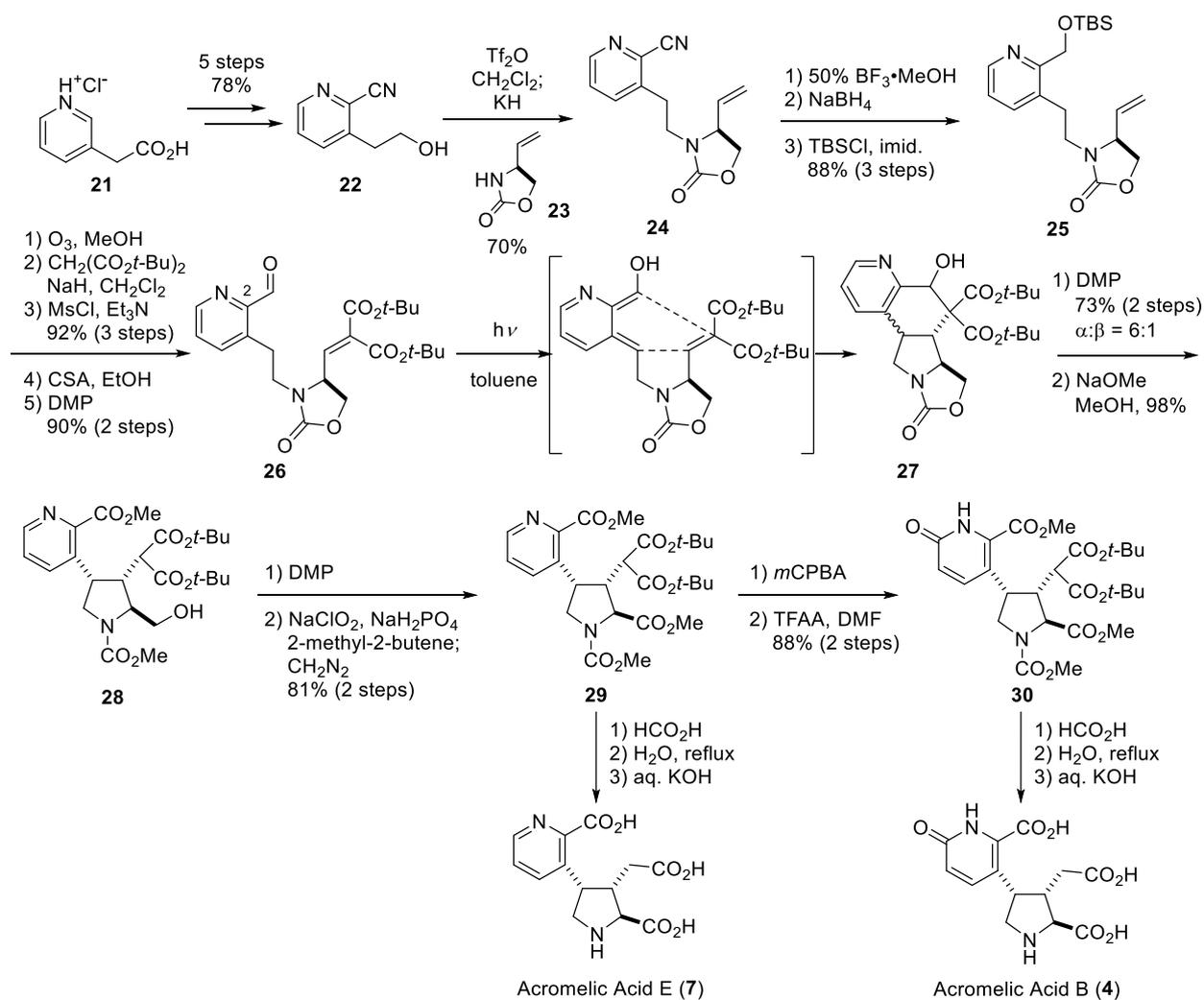
すなわち、共通中間体 **10** と **16** による HWE 反応と、続くエステルの還元によりアリルアルコール **17** とした後、Pummerer 転位、脱水反応によりアルデヒド **18** へと導いた。これに対しチオフェノールを共役付加した後、メチル基の導入と PDC 酸化によりアクロメリン酸 **B (4)** に対応する環化前駆体 **19** としている。その後アクロメリン酸 **A (3)** と同様の方法にてピリジン環を構築後、9 段階の変換を経てアクロメリン酸 **B (4)** を合成している (Scheme 2)。



Scheme 2. Shirahama's Synthesis of Acromelic Acid **B (4)** from Kainic Acid (**1**).

さらに、白濱らは高価なカイニン酸 (**1**) を出発原料としないアクロメリン酸 **B (4)** 及び **E (7)** の合成法も開発している<sup>4)</sup>。

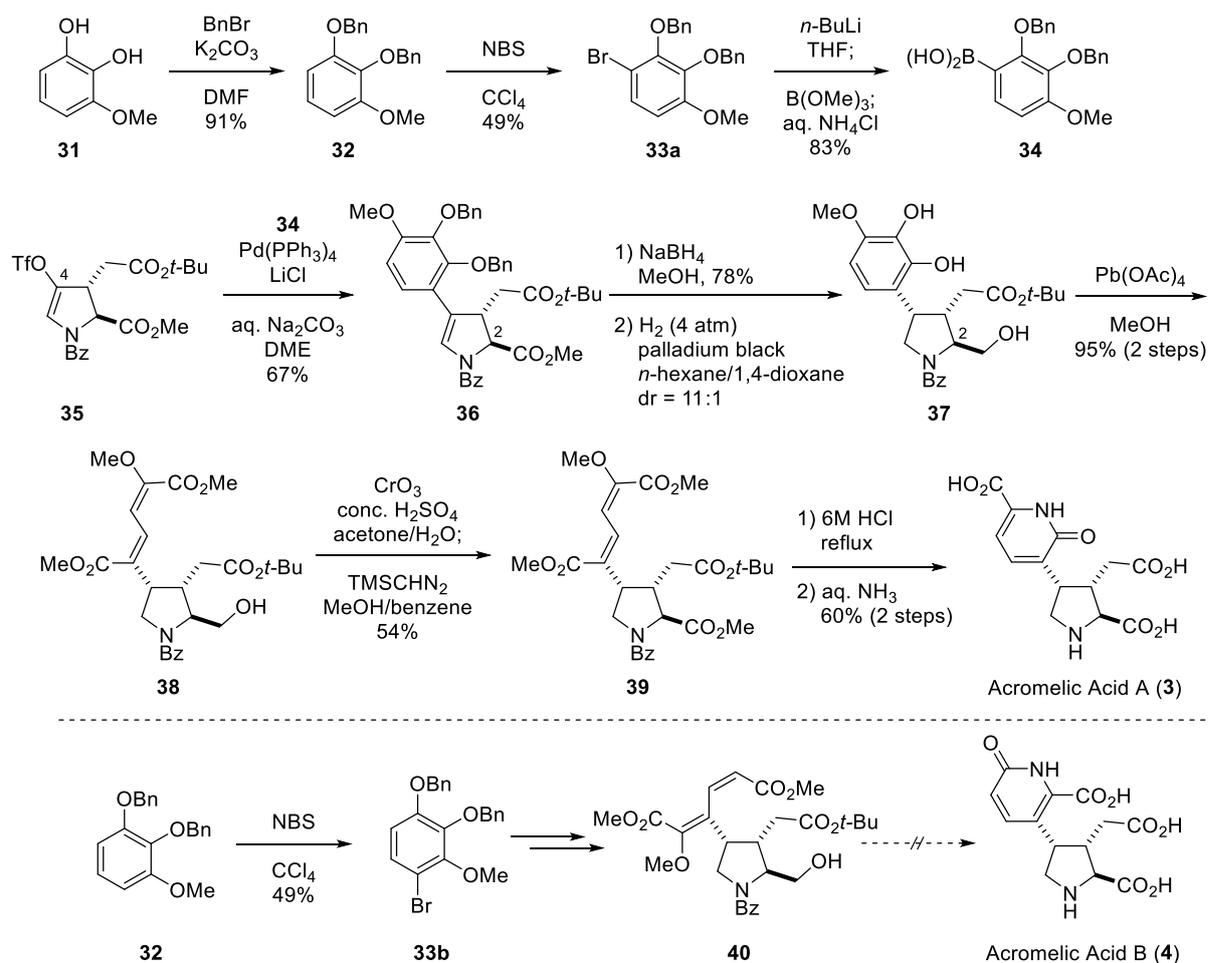
すなわち出発原料の 3-pyridylacetic acid (**21**) を 5 工程にてニトリル **22** へ変換し、ビニルグリシノール誘導体 **23** と結合することで **24** とした。その後シアノ基をヒドロキシメチル基へと変換し、TBS 保護することで **25** へと導いている。次いでオレフィン部のオゾン酸化で生じたアルデヒドのアルキル化、脱水、さらに、ピリジン環 2 位の酸化により鍵反応前駆体 **26** としている。これに対し光照射を行うことでピリジンアルデヒド部のエノール化が進行し、分子内 Diels-Alder 反応によりピロリジン **27** をジアステレオ比 6 : 1 で得た。さらに DMP を用いた水酸基の酸化、続く NaOMe 処理による  $\beta$ -ケトエステル部と環状カルバメートの開裂により **28** とした後、生じたピロリジン 2 位の水酸基をメチルエステルへと変換することで共通中間体 **29** としている。最後に *t*-Bu 基の除去、脱炭酸、メチルエステルの加水分解によりアクロメリン酸 **E (7)** へと導いている。また、ピリジン環をピリドン環とした後、同様の操作を行い、アクロメリン酸 **B (4)** の全合成を達成している (Scheme 3)。



**Scheme 3.** Shirahama's Total Syntheses of Acromelic Acids B (4) and E (7).

Baldwin らはピリドン環の合成等価体としてベンゼン誘導体を用い、アクロメリン酸 A (**3**) の全合成に成功している<sup>5)</sup>。

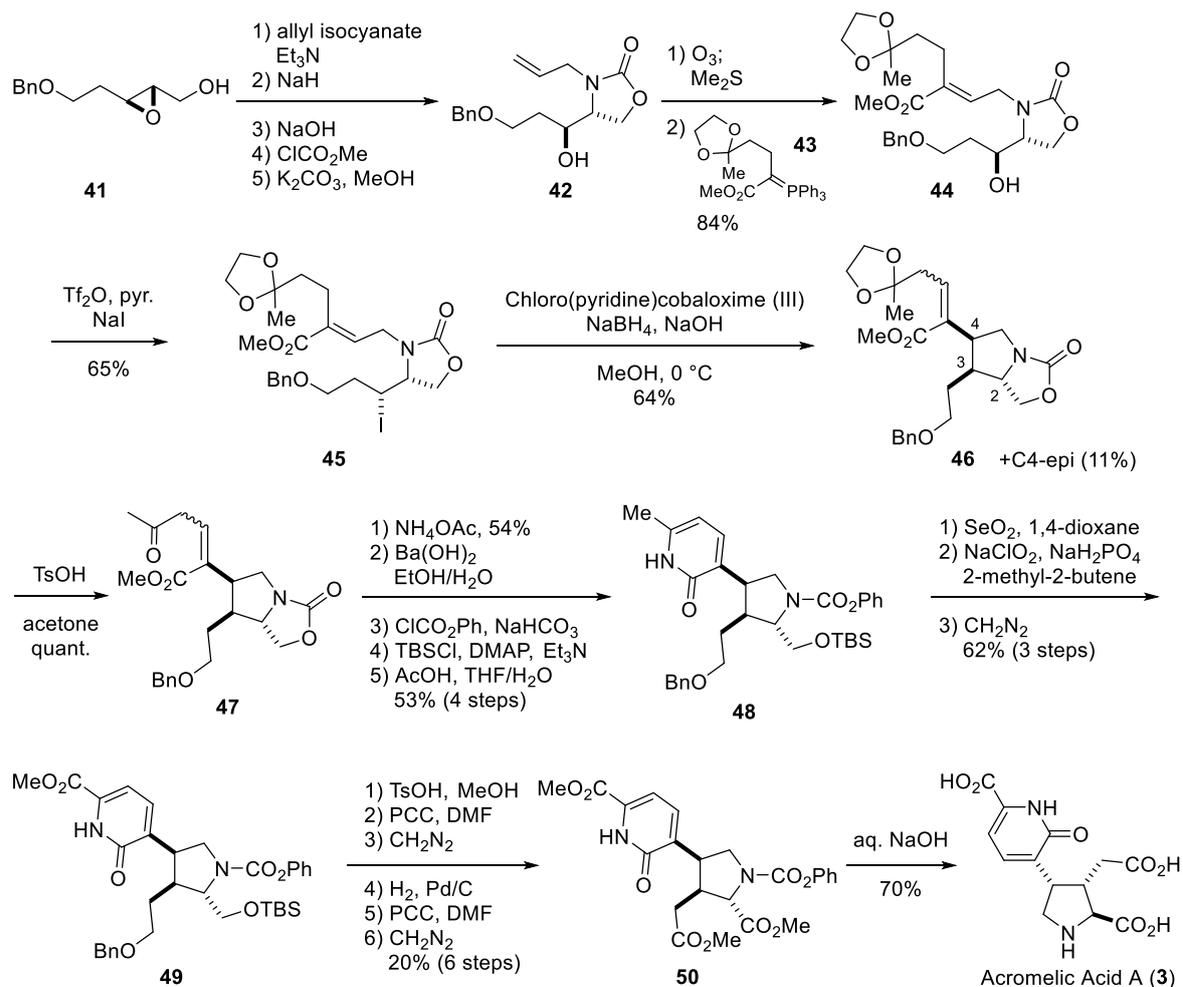
3-Methoxycatechol (**31**) を出発原料とし、水酸基を Bn 基で保護した後、NBS 処理し、メトキシ基のパラ位、またはオルト位でブロム化された化合物 **33a**、**33b** を 1 : 1 の混合物として得ている。続いて、ハロゲン-リチウム交換に続くホウ素化によりカップリング前駆体のボロン酸 **34** を合成し、ピロリジン環の 2 位を水酸基としておくと続く還元反応がジアステレオ選択性良く進行することが既に知られていたため<sup>6)</sup>、メチルエステルのみを選択的に還元した後、触媒として palladium black、溶媒として *n*-hexane/1,4-dioxane の混合溶媒を用いることで 11 : 1 のジアステレオ選択性にてエナミンを還元し、目的のピロリジン環 **37** を得ている。続いてカテコール部分を Pb(OAc)<sub>4</sub> により酸化的に開裂後、**38** の水酸基部分をメチルエステルへと変換し **39** としている。最後にエステルの加水分解、アンモニア処理によるピリドン環の構築によりアクロメリン酸 A (**3**) の合成を達成している。また彼らは同様の方法でアクロメリン酸 B (**4**) の合成も試みているが、対応するピリドン環の構築には至っていない (Scheme 4)。



Scheme 4. Baldwin's Total Synthesis of Acromelic Acid A (**3**).

また、Baldwin らはアルキルハライドに一価のコバルトを作用させてラジカル環化を起こし、2,3-*trans*, 3,4-*cis* の立体化学を一挙に構築する、前頁とは異なるルートにてアクロメリン酸 **A (3)** の合成を達成している<sup>5)</sup>。

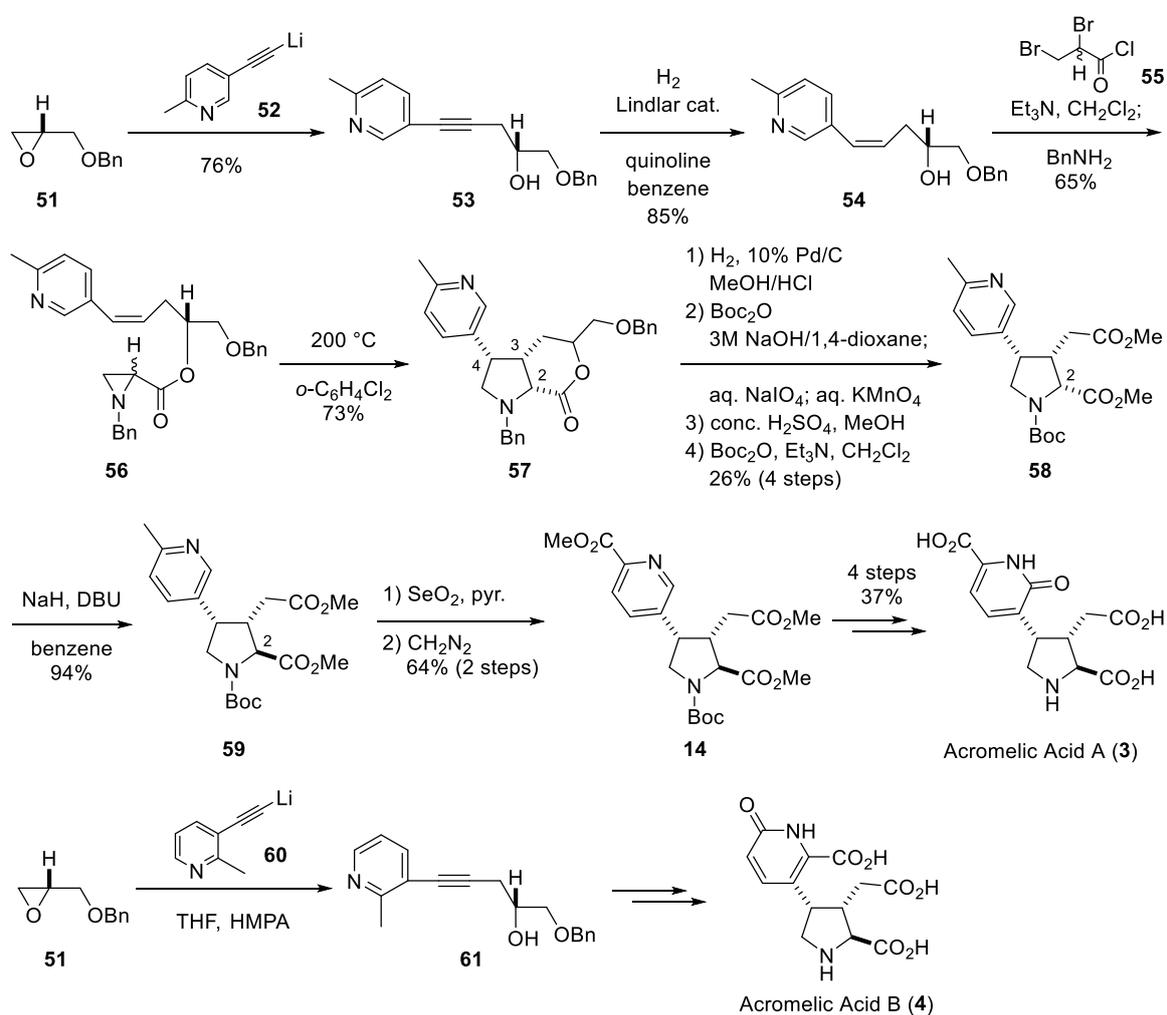
光学活性なエポキシド **41** より誘導したオキサゾリジノン **42** のオレフィン部のオゾン酸化、**43** との Wittig 反応により **44** を得た後、立体反転を伴いながら水酸基をヨウ素化することで **45** としている。ヨード体 **45** に対し一価のコバルトを作用させることで、ピロリジン環の 3,4 位の立体化学をジアステレオ比 6:1 で構築している。その後、ヘテロ環の構築と酸化反応を行うことでアクロメリン酸 **A (3)** を合成している (Scheme 5)。



Scheme 5. Baldwin's Total Synthesis of Acromelic Acid **A (3)** Using Cobalt Reagent.

高野らは光学活性なグリシドール誘導体の立体化学を足がかりに、分子内 1,3-双極子環化付加反応を鍵段階に用いて 2,3,4 位の立体配置を制御し、アクロメリン酸 **A** (**3**) 及び **B** (**4**) を合成している<sup>7)</sup>。

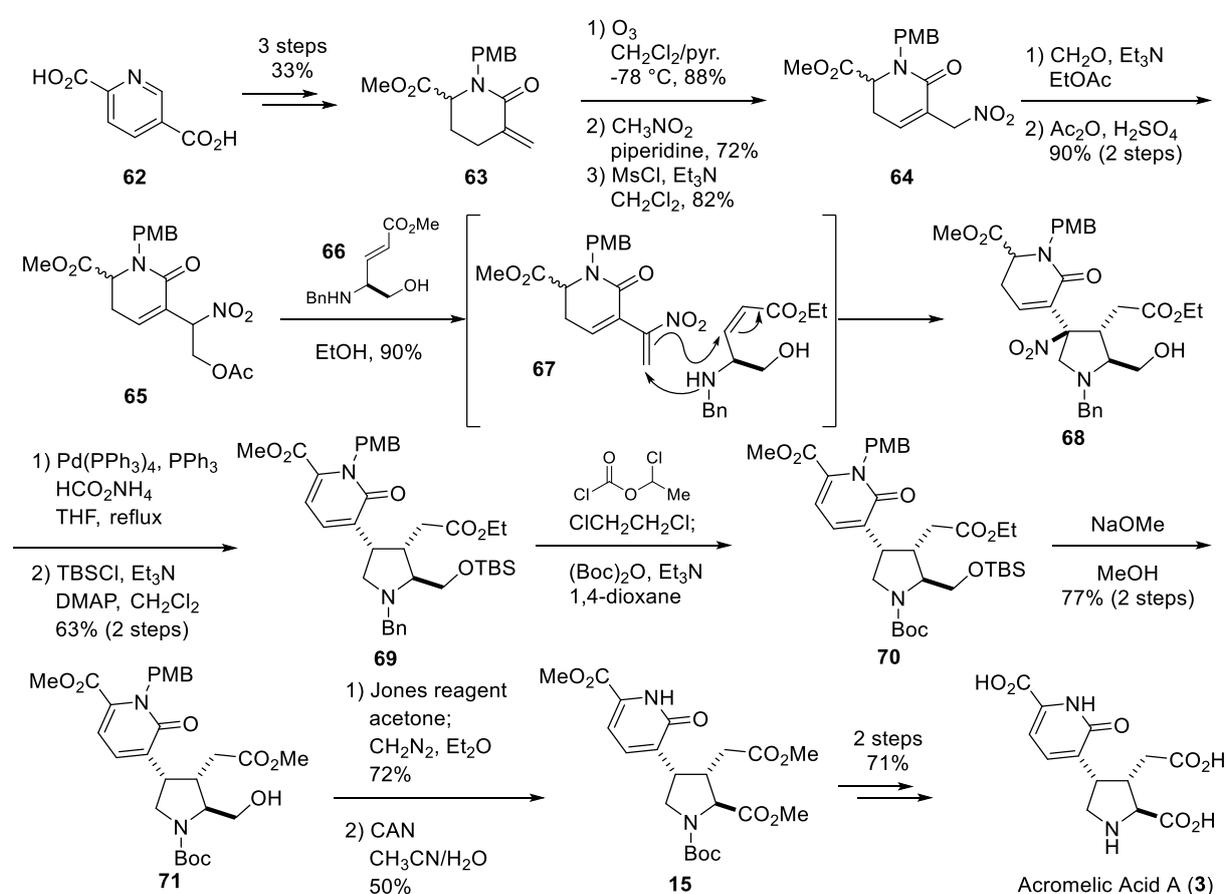
(*S*)-*O*-Benzylglycidol (**51**) を出発原料として、ピリジン環を有するリチウムアセチリド **52** を作用させることでヘテロ環を導入している。次いで Lindlar 触媒を用いた部分水素添加により *cis*-オレフィンにした後、酸クロライド **55** によるアシル化及びベンジルアミンとの反応を one pot で行うことによりアジリジン環を有する化合物 **56** へと導いている。**56** を加熱することにより分子内 1,3-双極子環化付加反応が進行し、3,4 位が望みの立体化学を有するピロリジン **57** を得ている。続いて二環性骨格を開裂させた後、ピロリジン環 2 位の立体化学を反転させ **59** を得ている。次いでピリジン環上のメチル基を  $\text{SeO}_2$  により酸化した後、メチルエステルとし、白濱らの合成中間体 **14** とすることで形式合成を達成している。また、**51** に作用させるリチウムアセチリドとしてピリジン環上の置換様式が異なる **60** を使い、アクロメリン酸 **B** (**4**) の形式合成も行っている (Scheme 6)。



Scheme 6. Takano's Total Syntheses of Acromelic Acids A (**3**) and B (**4**).

Benetti らは  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとニトロオレフィンとのタンデム Michael 付加反応を鍵反応に用いピロリジン環を構築し、アクロメリン酸 **A** (**3**) を合成している<sup>8)</sup>。

2,5-Pyridinedicarboxylic acid (**62**) より 3 段階にて合成可能な **63** を出発原料とし、オゾン酸化により  $\alpha$ -ケトラクタムとした後、Henry 反応に続く脱水反応により **64** を得ている。**64** にヒドロキシメチルユニットを導入し、水酸基をアセチル化することで鍵反応前駆体 **65** とした後、系中で発生させたオレフィン体 **67** に対し、D-またはL-セリンのどちらからも誘導可能な  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **66** を反応させることで、立体選択的な Michael 付加反応が進行しピロリジン **68** を得ている。**68** に対し小野らの方法<sup>9)</sup> にてニトロ基の除去を伴いながらピリドン構築し、水酸基の TBS 保護により **69** とした。その後、ピロリジン窒素の保護基を Bn 基から Boc 基へと変換し **70** を合成している。最後にピロリジン環 2 位の水酸基の酸化と、CAN による PMB 基の除去により、白濱らの合成中間体 **15** へと導き、形式合成を達成している (Scheme 7)。



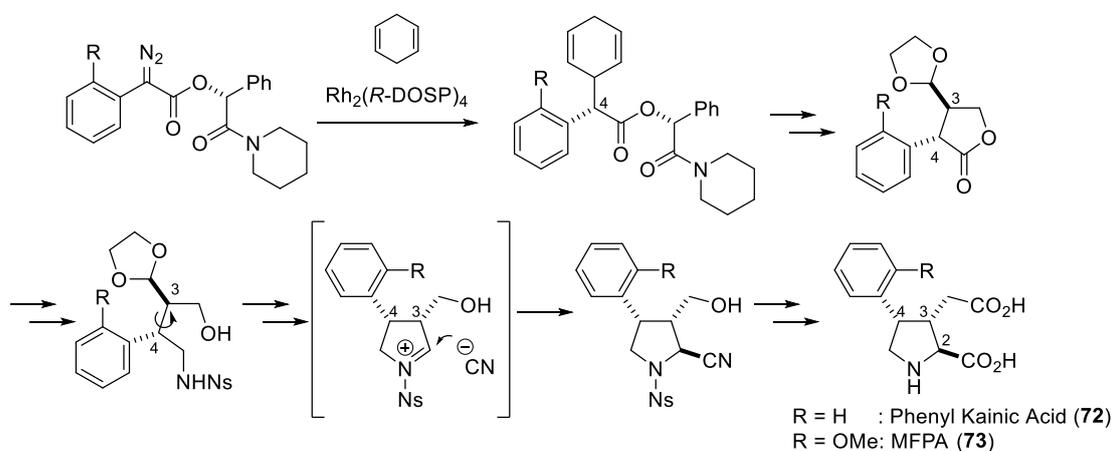
Scheme 7. Benetti's Total Synthesis of Acromelic Acid A (**3**).

以上のようにアクロメリン酸 **A** (**3**) 及び **B** (**4**) はこれまでいくつかの合成例が報告されているものの、そのほとんどが直線的な合成ルートであることから誘導体合成は困難であり、また一化合物に特化した手法も多い。Baldwin らの方法は収束的な合成法であるが、アクロメリン酸 **B** (**4**) 合成は達成されておらず、合成可能な誘導体は限定されている。このようにヘテロ環を有するカイノイドに広く適用可能な合成法は未だ確立されているとは言い難い。

## 第二章 本論

### 第一節 研究の背景

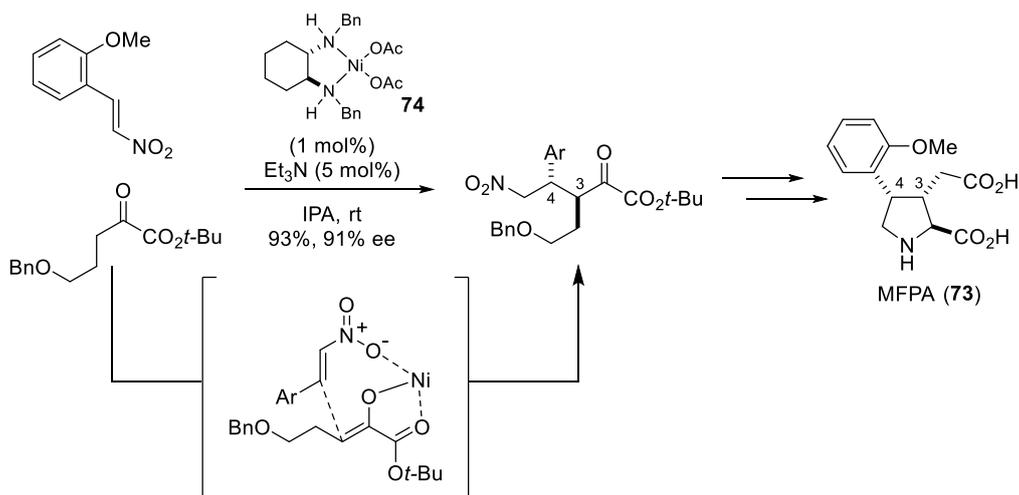
これまでに我々の研究グループでは人工カイノイドであるフェニルカイニン酸 (**72**)、MFPA (**73**) の合成研究を行い、その全合成を達成してきた<sup>10)</sup>。この合成では、不斉補助基であるマンデル酸ピペリジンアミドと不斉ロジウム触媒  $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$  を組み合わせて用いる分子間不斉 C-H 挿入反応によりピロリジン環の 4 位に相当する立体化学を高ジアステレオ選択的に構築し、これを足掛かりとして立体化学の制御を行った。すなわち、4 位に対し熱力学的に安定な *trans* 型で 3 位の立体化学を構築した後、ピロリジン環を構築することにより *cis* 型構造へと導いた。続いてストレッカー型反応により 2 位にニトリル基を導入することで 3 つ目の不斉点を構築した。最後に脱保護と官能基変換を行うことで光学活性な **72** および **73** の合成を達成した (Scheme 8)。



Scheme 8. Syntheses of Phenyl Kainic Acid (**72**) and MFPA (**73**).

以上のように我々は 4 位にベンゼン環を有するカイノイドの合成を達成したが、ベンゼン環をヘテロ環に変更すると Rh 触媒が被毒されてしまい C-H 挿入反応が進行しないため、合成できる類縁体は限られていた。また、直線的な合成ルートであることから多様な類縁体を合成するには問題があった。

一方で濱島、袖岡らは、光学活性な Ni-diamine 錯体 **74** を触媒として用いたニトロオレフィンに対する  $\alpha$ -ケトエステルの不斉共役付加反応を開発し、この反応を用いた MFPA (**73**) の合成を報告している<sup>11)</sup>。本反応は高立体選択的に進行し、空気中でも触媒を扱うことができ操作も簡便であることから、大量合成に適用可能な非常に有用な反応である。その反応メカニズムは、diamine と Ni から形成される平面と直行するように  $\alpha$ -ケトエステルが Z-エノラートの形で配位し、これに対して空きの配位座より活性化されたニトロオレフィンが反応することで付加体を生じるものと考えられている (Scheme 9)。

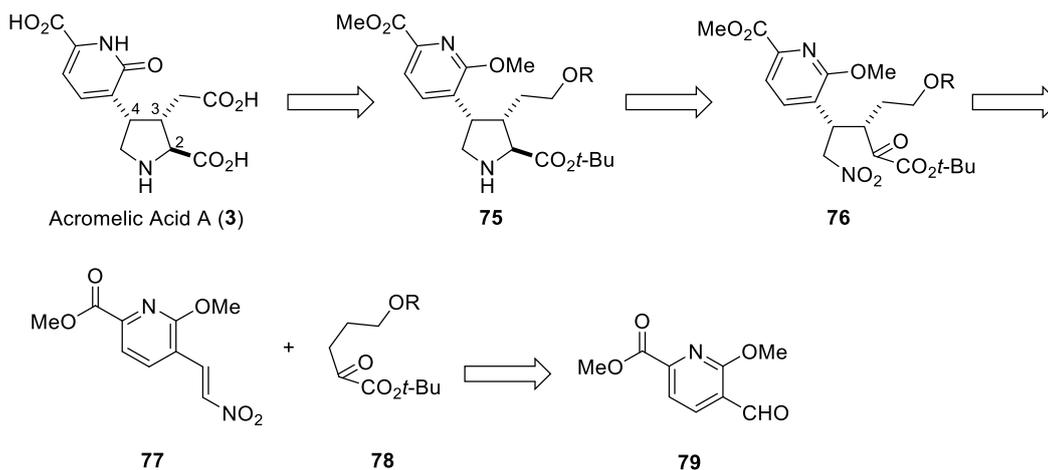


**Scheme 9.** Conjugate Addition Reaction Catalyzed by a Ni-diamine Complex **74**.

またこの反応は、既存の類似反応とは異なりカイノイドの3,4位に対応するアルキル鎖の立体化学を一挙に構築できるという特徴を有する。さらにアルコール溶媒を用いても反応が進行することから、ヘテロ原子を含む基質を用いても触媒が被毒されることなく反応が進行することが期待できる。

そこで今回著者は、本反応を鍵段階としてヘテロ環を有するカイノイド全般に適用でき、短工程かつ大量合成が可能な合成法を確立することを目指し、まずアクロメリン酸 **A (3)** を合成ターゲットとして以下のような合成戦略にて研究を開始した。

すなわち、Ni触媒によるニトロオレフィン **77** と  $\alpha$ -ケトエステル **78** との反応により付加体 **76** をジアステレオかつエナンチオ選択的に得ることができれば、還元的環化反応により3,4位が *cis* 型のピロリジン **75** が得られ、その後の官能基変換および保護基の除去によりアクロメリン酸 **A (3)** の合成を達成できると考えた。また、対応するニトロオレフィン **77** は既知のアルデヒド **79** に対する Henry 反応と脱水により導くこととした (**Scheme 10**)。

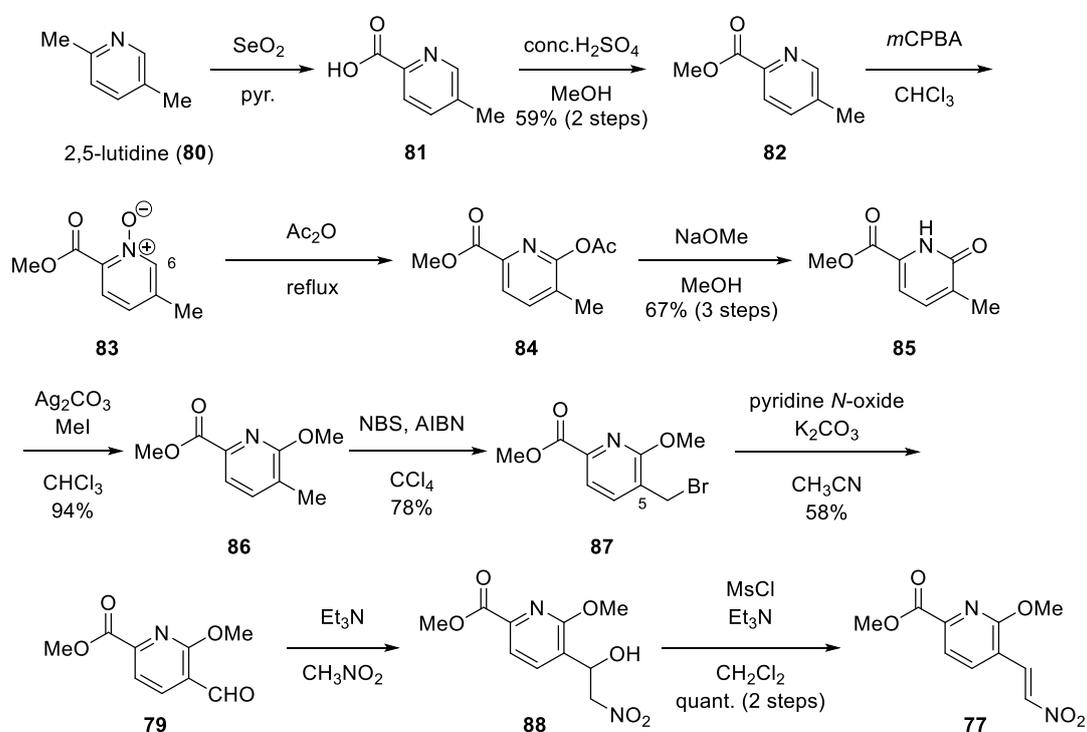


**Scheme 10.** Retrosynthetic Analysis of Acromelic Acid **A (3)**.

## 第二節 不斉共役付加反応の検討

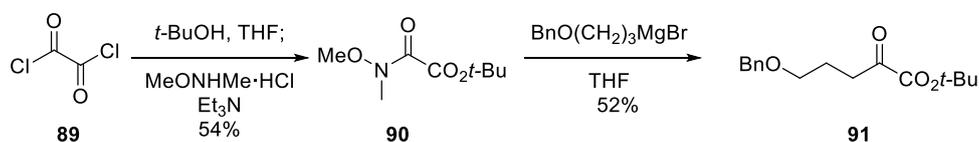
まず、既知の方法に従いアルデヒド **79** を合成した<sup>12)</sup>。すなわち、出発原料である 2,5-lutidine (**80**) を化学量論量の  $\text{SeO}_2$  と反応させ 2 位のメチル基が選択的に酸化されたカルボン酸 **81** とし、これを酸性条件下メチルエステル **82** へと変換した。続いて得られた **82** に対し *m*CPBA を作用させて *N*-oxide **83** とした後、無水酢酸中で加熱還流することでピリジン環の 6 位にアセトキシ基が導入された **84** とし、これに NaOMe を作用させることでピリドン **85** へと導いた。得られたピリドン **85** に、 $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  存在下 MeI を作用させることで酸素原子選択的なメチル化を行った。次いで NBS, AIBN を用いたラジカル反応により 5 位のメチル基に臭素原子を導入しブROM体 **87** とした後、酸化剤として pyridine *N*-oxide、塩基として  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を作用させることで Kornblum 酸化によりアルデヒド **79** へと変換した。

続いて **79** にニトロメタン中、 $\text{Et}_3\text{N}$  を作用させたところ Henry 反応が進行し、 $\beta$ -ヒドロキシニトロアルカン **88** を得た。最後に MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$  にて処理することで、水酸基のメシル化、 $\beta$  脱離が連続して進行し *trans*-ニトロオレフィン **77** を得た (Scheme 11)。



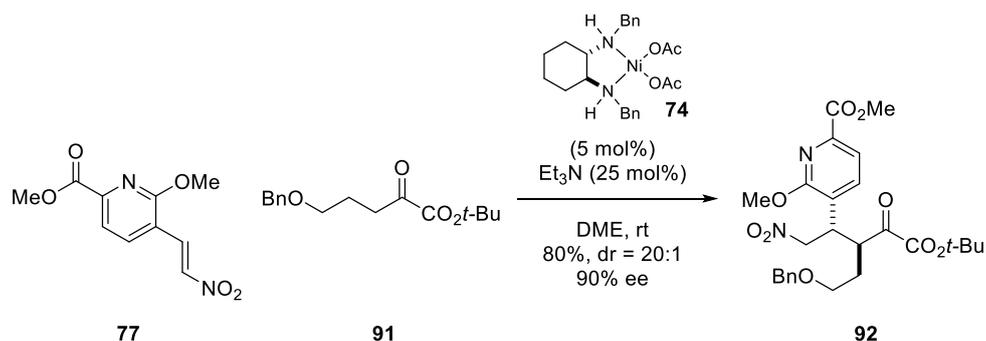
Scheme 11. Synthesis of Nitroolefin **77** from 2,5-Lutidine (**80**).

ニトロオレフィンの合成が完了したので続いて $\alpha$ -ケトエステルを合成した。濱島、袖岡らの手法<sup>11)</sup>に従い、二塩化オキザリル (**89**) から誘導した Weinreb アミド **90** に対し Grignard 反応剤を作用させ、 $\alpha$ -ケトエステル **91** を合成した (Scheme 12)。



Scheme 12. Synthesis of  $\alpha$ -Ketoester **91**.

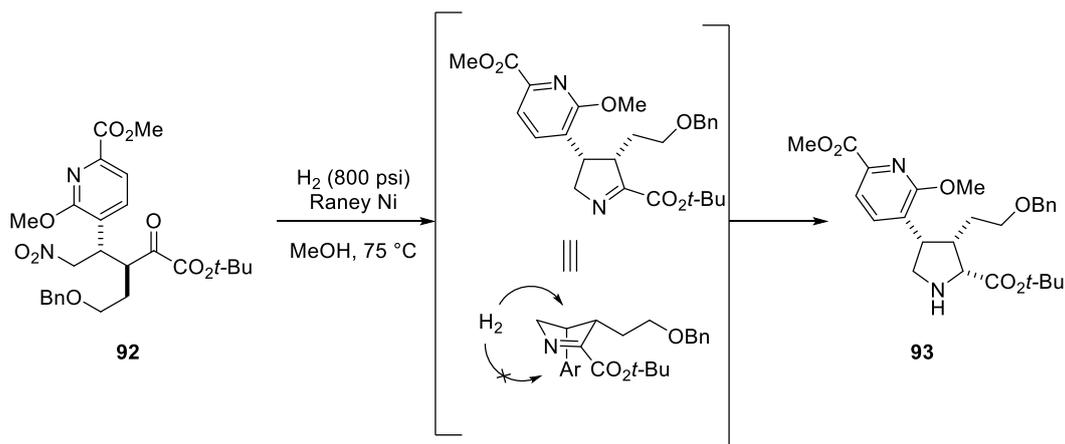
二つのユニットが合成できたので、鍵反応となる不斉共役付加反応がヘテロ環を有するニトロオレフィンを用いた際にも触媒的に進行するか検討した。ニトロオレフィン **77** と  $\alpha$ -ケトエステル **91** に対し 5 mol% の Ni-diamine 錯体 **74** を作用させたところ、反応は円滑に進行し、高収率かつ高ジアステレオ選択的に目的の付加体 **92** が得られた。得られた **92** はキラルカラムを用いた HPLC 分析により 90% ee と高いエナンチオ選択性を示すことから、この反応は予想した通り、**77** のような基質に対しても触媒が被毒されることなく進行することが明らかとなった (Scheme 13)。



Scheme 13. Ni-Catalyzed Asymmetric Reaction.

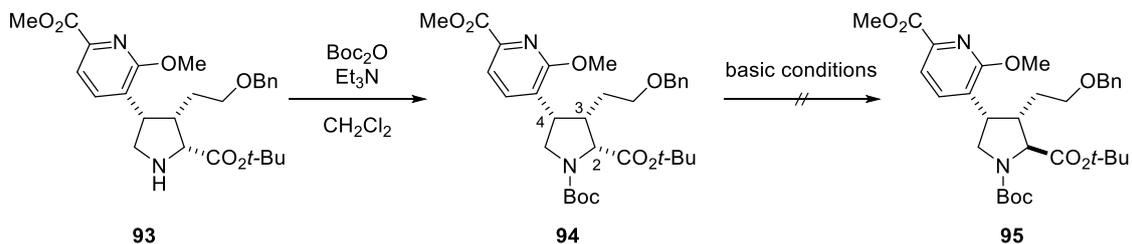
### 第三節 アクロメリン酸 A の合成

前節において鍵となる触媒反応の進行が確認できたため、続いてアクロメリン酸 A の合成を行うべく、ピロリジン環の構築を試みた。付加体 **92** に対し MeOH 中 Raney Ni を用い、水素雰囲気下高圧条件にて水素添加反応を行ったところ、ニトロ基が還元され生じたアミンが分子内のケトンとイミンまたはエナミンを形成し、これがさらに還元されることでピロリジン環が構築され **93** を与えた。この際、立体障害のより小さい  $\beta$  面より選択的に還元が進行した。また、この条件における Bn エーテルの開裂は見られなかった (Scheme 14)。



Scheme 14. Reductive Cyclization of Adduct **92**.

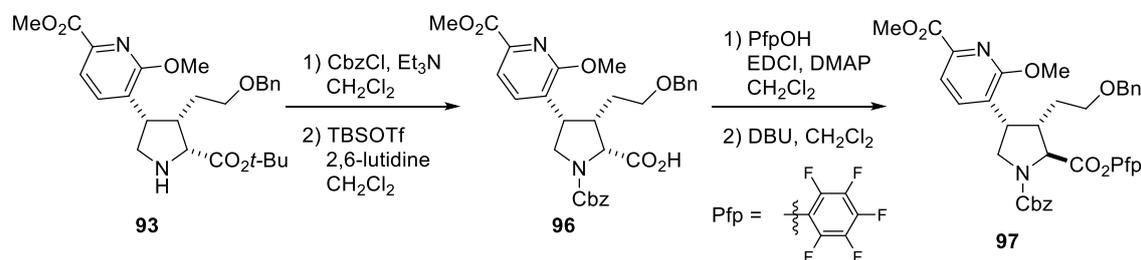
続いて得られた **93** のピロリジン環 2 位に置換するエステル部の異性化を検討した。まずアミノ基を Boc 基で保護し **94** とした後、高野らによって報告された NaH, DBU を用いた条件<sup>7)</sup> や、Klotz らによって報告された KHMDS を用いる条件<sup>13)</sup>、LDA, LHMDS などを用いる塩基性条件にて異性化を試みたが、目的物 **95** は得られなかった。これらの反応条件においてはいずれも原点性の化合物が得られたため、メチルエステルの加水分解が起こっているのではないかと考え、得られた粗生成物をジアゾメタンにて処理したがメチルエステルは得られず、複雑な混合物を与えるのみだった (Scheme 15)。



Scheme 15. Attempt at C-2 Epimerization.

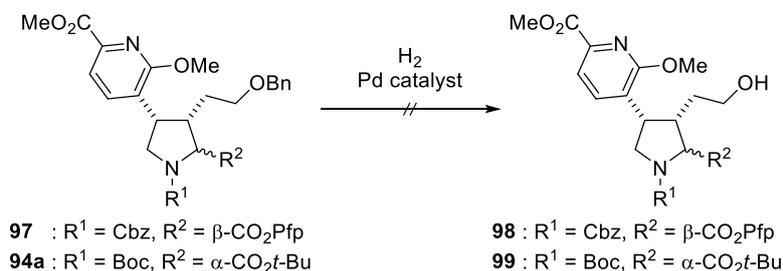
以上の結果から、強塩基を用いる条件ではベンジル位に相当するピロリジン環 4 位のプロトンが引き抜かれることによる分解反応が、異性化よりも優先して進行しているのではないかと考えた。そこでこの副反応を抑制するため、2 位の水素原子の酸性度を上げ、より穏和な塩基性条件にて異性化を行うことを考えた。まず **93** のアミノ基を Cbz 基にて保護し、*t*-Bu エステルに TBSOTf を作用させカルボ

ン酸 **96** へと変換した。次いで **96** を EDCI, DMAP 条件下ペンタフルオロフェノール (PfpOH) と縮合させて活性な Pfp エステルへと導いた。これに対し DBU を作用させたところ異性化が進行し、ピロリジン環上のすべての立体化学が天然物と一致する Pfp エステル **97** へと導くことに成功した (Scheme 16)。



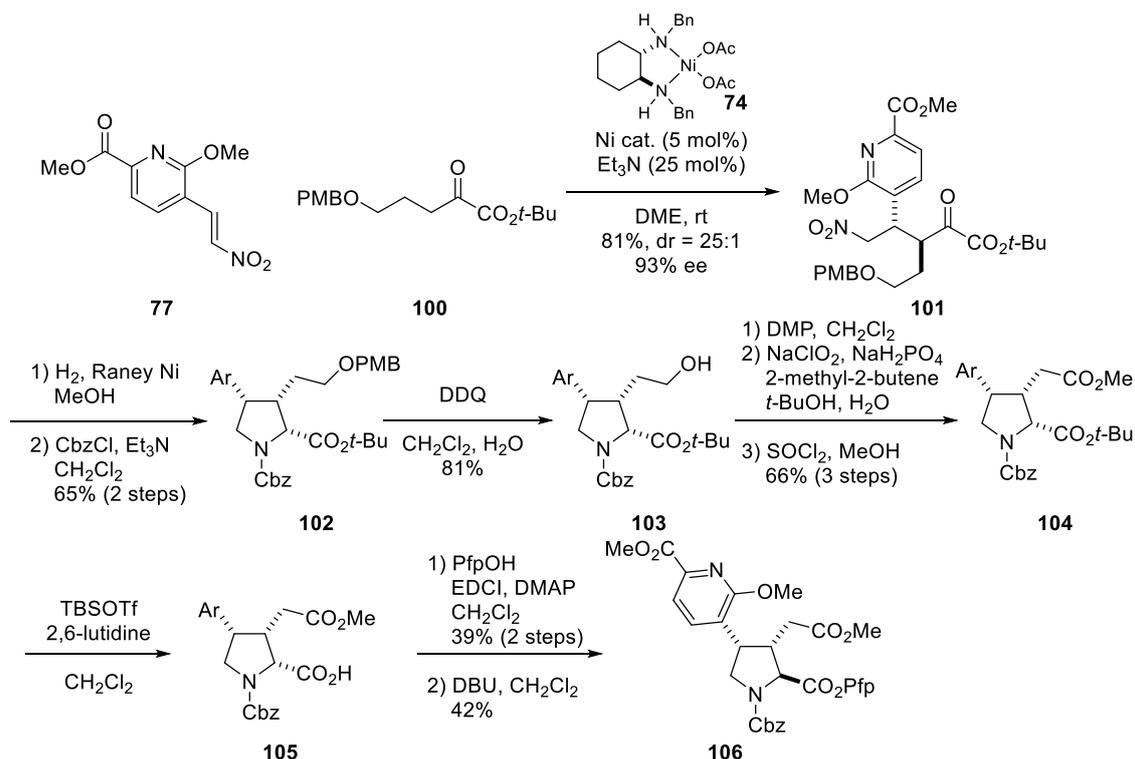
Scheme 16. C-2 Epimerization via Pfp-ester.

続いて **97** の Bn 基を除去し、生じた水酸基の酸化を行うこととした。MeOH 中水素雰囲気下 Pd/C や Pd(OH)<sub>2</sub> を触媒として接触還元反応を行ったが、目的とする反応は起こらず、基質の分解が進行した。活性な Pfp エステルが問題なのではないかと考え、異性化を行う前の基質 **94a** に対して Bn 基の除去を試みたが、同様に基質の分解が進行した。これはピロリジン環に対する還元が優先して進行しているためではないかと考えている。ピロリジン環が還元されてしまうためこれらの基質を用いたアクロメリン酸 A (**3**) の合成は困難であると結論付けたが、天然物に対応する全ての炭素鎖と立体化学を構築することができ、後述する全合成を推進する上で有用な知見が得られた (Scheme 17)。



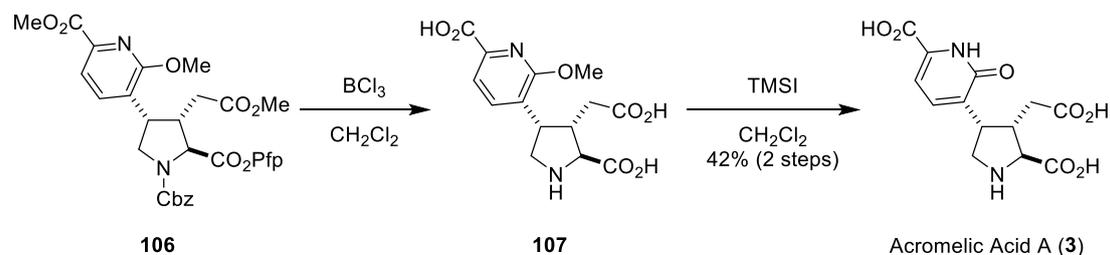
Scheme 17. Attempts at Removal of Bn Group.

Bn 基の除去が困難だったため、より容易に除去可能な PMB 基へと保護基を変更して合成を行うこととし、同様の方法により PMB 基をもつ基質を合成した。すなわち、Ni-diamine 錯体 **74** を用いた反応により選択的に付加体 **101** を得た後、還元的環化反応を用いたピロリジン環の構築、窒素原子の Cbz 保護により **102** とした。これに対し、DDQ を用いて PMB 基の除去を試みたところ、反応は円滑に進行しアルコール **103** を得た。**103** の水酸基を段階的に酸化しメチルエステル **104** へと誘導し、これに対しピロリジン環 2 位の異性化を行った。先と同様に **104** をカルボン酸 **105** へと変換し、PfpOH と縮合した。Pfp エステルに対する異性化は円滑に進行し、天然物と同様の立体配置を持つ **106** を得た (Scheme 18)。



Scheme 18. Synthesis of Pyrrolidine **106**.

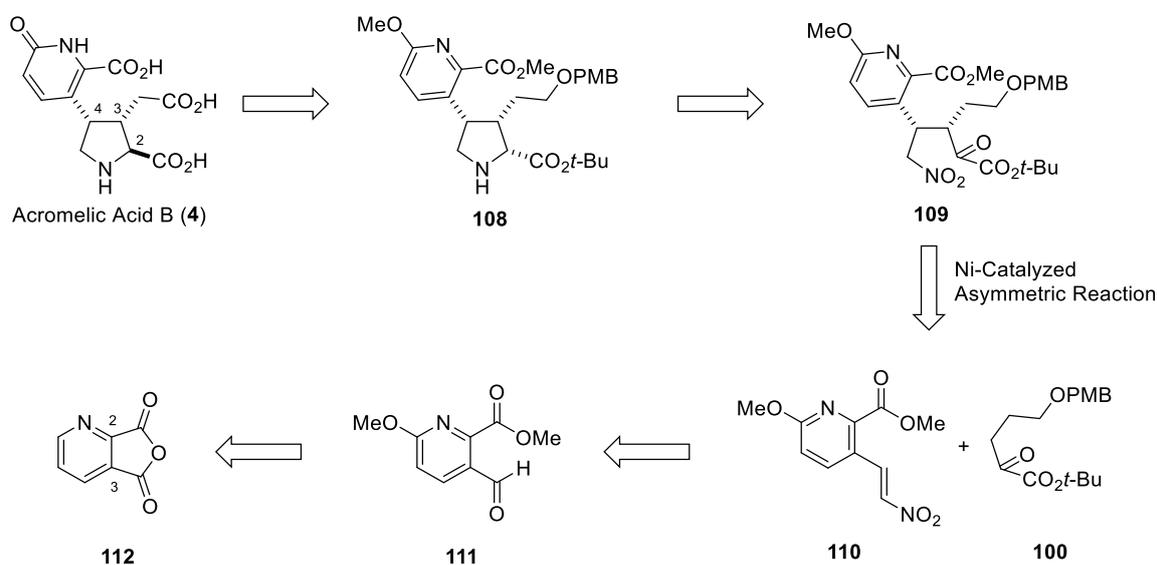
アクロメリン酸 **A** (**3**) の全合成までに残す課題は保護基の除去のみとなった。全ての保護基を  $\text{BCl}_3$  により一段階にて除去しようと試みたがメチルエーテルは反応せず、**107** が得られた。そこで TMSI を作用させたところ、メチルエーテルの開裂が進行し、アクロメリン酸 **A** の全合成を全 22 工程にて達成した (Scheme 19)。



Scheme 19. Completion of Total Synthesis of Acromelic Acid **A** (**3**).

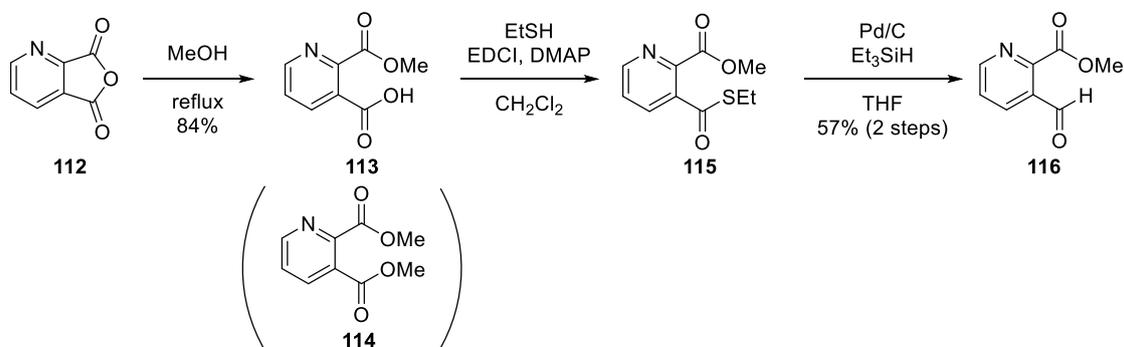
#### 第四節 アクロメリン酸 B の合成

続いて前節において確立した合成法がアクロメリン酸類全般に適用可能であるか検討すべく、アクロメリン酸類の中でアクロメリン酸 A (3) に次いで神経脱分極活性の高いアクロメリン酸 B (4) の合成研究に着手した。アクロメリン酸 B (4) はアクロメリン酸 A (3) の合成法に従い合成することとし、以下のような合成戦略をたてた (Scheme 20)。すなわち、Ni-diamine 錯体 74 を用いる触媒反応によりピロリジン環の 3,4 位の立体化学を形成後、ニトロ基の還元と続く分子内環化反応によりピロリジン 108 を構築することとした。不斉共役付加反応の前駆体であるニトロオレフィン 110 は Henry 反応によりアルデヒド 111 より合成するものとし、アルデヒド 111 はピロリジン環上の窒素原子を足がかりに 2,3-pyridinedicarboxylic anhydride (112) の 2 位と 3 位の酸化段階を制御することで合成できると考えた。



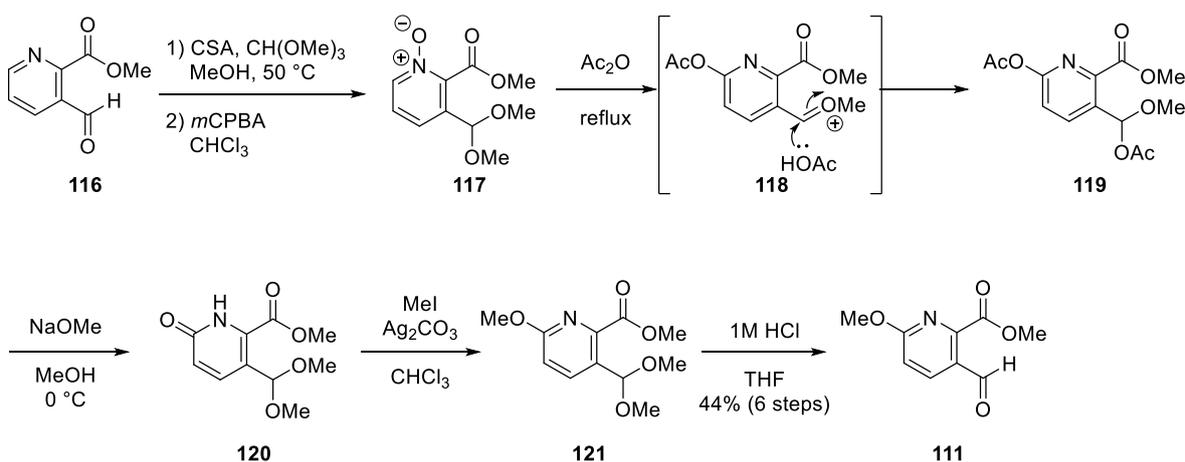
Scheme 20. Retrosynthetic Analysis of Acromelic Acid B (4).

まず逆合成に従いニトロオレフィン **110** の合成を試みた。市販の 2,3-pyridinedicarboxylic anhydride (**112**) を出発原料とし、文献既知の方法にて位置選択的にメチルエステル化して **113** を得た<sup>14)</sup>。この際、二つのカルボン酸がエステル化されたジエステル体 **114** も得られたが、再結晶により容易に分離することができた。続いて **113** を EtSH と縮合しチオエステル **115** とした後、福山還元<sup>15)</sup> にてアルデヒド **116** とした (Scheme 21)。



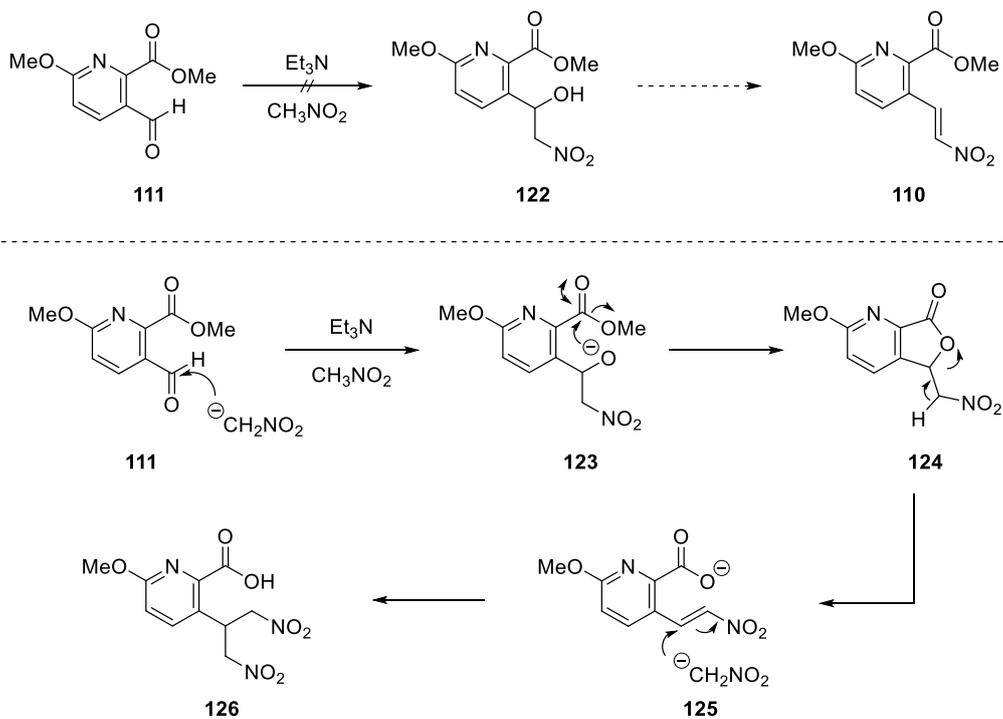
Scheme 21. Synthesis of Aldehyde **116**.

次にピリジン環の 6 位にメトキシ基を導入した。まず **116** のアルデヒド部位をジメチルアセタールとして保護し、これに対し *m*CPBA を作用させて *N*-oxide **117** とした。次に、**117** を無水酢酸中で加熱還流することでピリジン環の 6 位にアセトキシ基を導入した。このときジメチルアセタールのメトキシ基のひとつがアセトキシ基で置換され、**119** が得られた。これに対し NaOMe 処理を行うことでピリドンへの変換を行ったところ、同時にアルデヒド部位がジメチルアセタールに再変換され **120** が得られた。続いて  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  存在下 MeI を作用させることでピリドン酸素原子を選択的にメチル化した。最後に酸性条件下、ジメチルアセタールを除去することで 6 位にメトキシ基を持つアルデヒド **111** を得た (Scheme 22)。



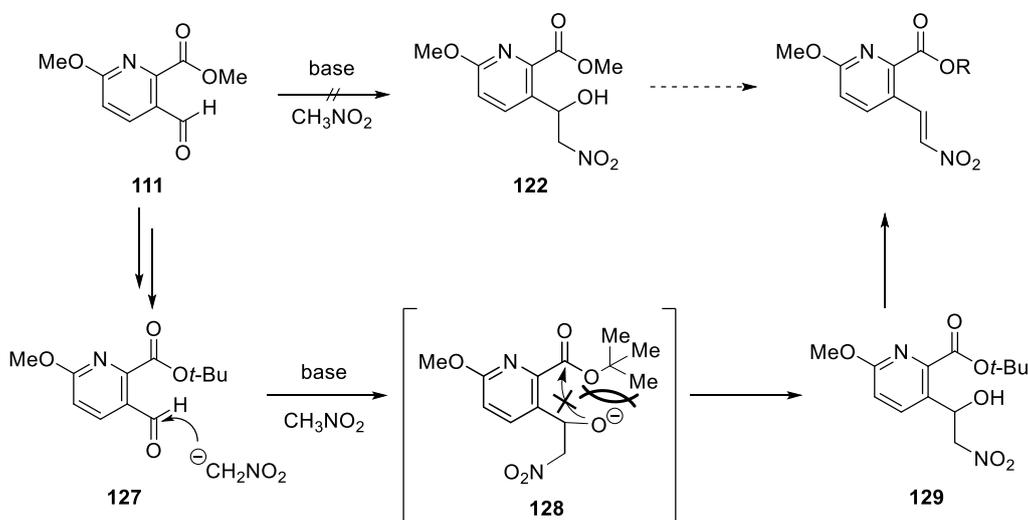
Scheme 22. Introduction of Methoxy Group.

続いて、**111** のニトロオレフィン **110** への変換を検討した。従来の  $\text{Et}_3\text{N}$  を塩基として用いる条件で Henry 反応を行ったところ、原料は消失するものの、目的とする **122** もしくは **110** は得られず、主に **126** の生成が確認された。これはニトロメタンの付加により **123** が生じた際に、その水酸基が隣接する 2 位のエステル部と環化反応を起こしてラクトン **124** を形成、続いて開裂してカルボン酸 **125** となり、最後にもう一分子のニトロメタンが付加することで生成していると考えている (Scheme 23)。



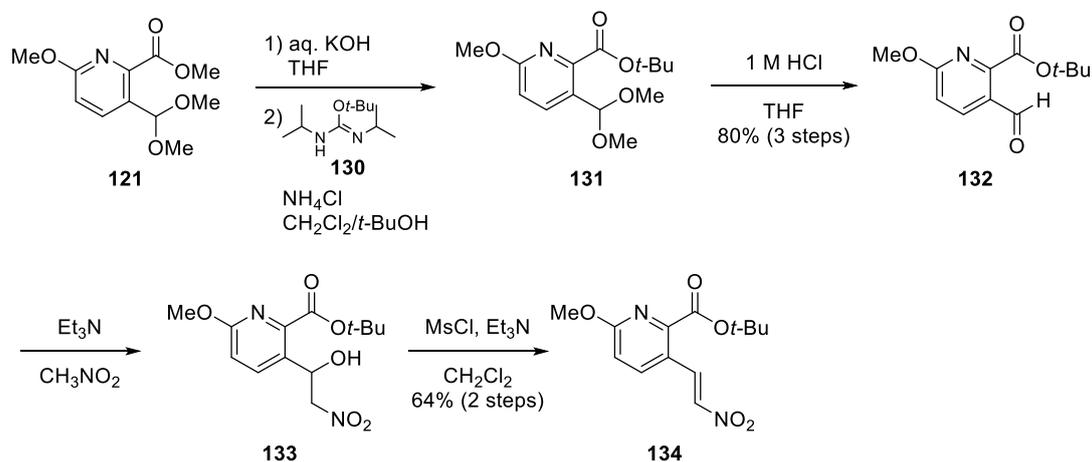
**Scheme 23.** Nitro Aldol Reaction of Aldehyde **111**.

その後 **122** を得るべく塩基、反応時間、温度など、種々の反応条件を検討したが、いずれも目的物を得ることは出来なかった。そこで 2 位のメチルエステルを嵩高い *t*-Bu エステルに変更することで、Henry 反応により生じる水酸基と隣接するエステルとの分子内環化を抑制できるのではないかと考えた (Scheme 24)。



Scheme 24. Attempt for Nitroolefination.

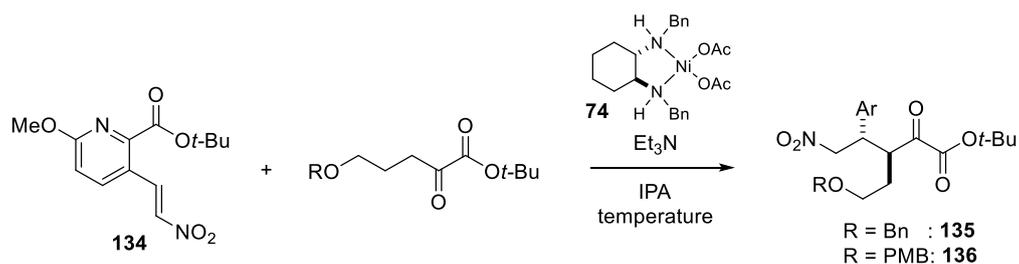
この考えのもと、メチルエステルを *t*-Bu エステルへと変換し、Henry 反応を試みた。先ほどの中間体 **121** を加水分解した後、*t*-Bu イソウレア **130** を用いて *t*-Bu エステル **131** とした<sup>16)</sup>。続いてジメチルアセタールを除去し、アルデヒド **132** を得た。**132** に対し Henry 反応を行ったところ分子内での環化反応は抑制でき、目的のβ-ヒドロキシニトロアルカン **133** が得られた。最後に MsCl を用いて脱水反応を行うことでニトロオレフィン **134** を合成した (Scheme 25)。



Scheme 25. Synthesis of Nitroolefin **134** from Methyl Ester **121**.

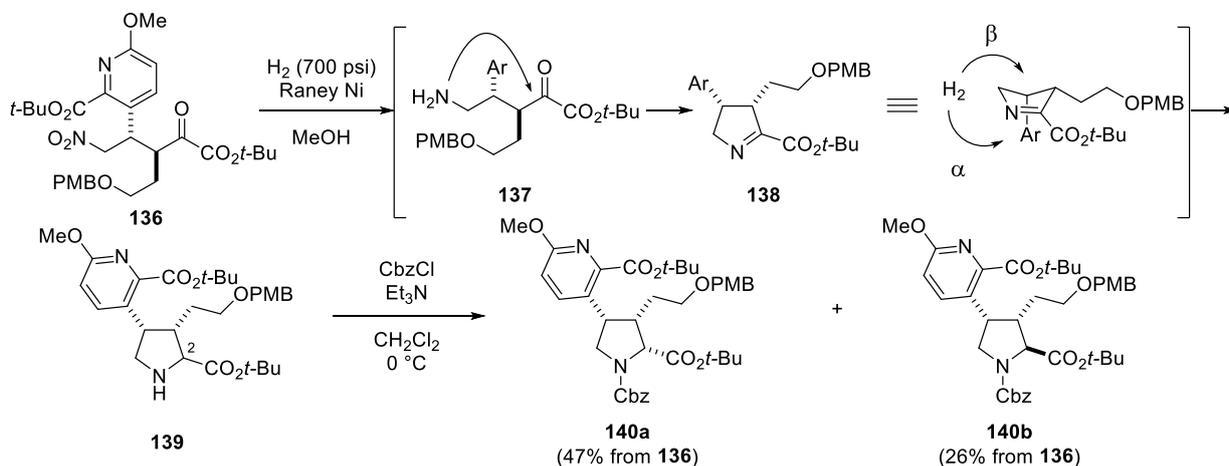
アクロメリン酸 **B (4)** に対応するニトロオレフィン **134** が合成できたので、鍵反応である不斉共役付加反応を検討した (**Table 1**)。α-ケトエステル **91** 及び **100** を用い反応条件を検討したところ、保護基に Bn 基を用いた α-ケトエステル **91** ではジアステレオ選択性が中程度であった (entries 1, 2)。しかし、水酸基の保護基を PMB 基とした α-ケトエステル **100** を用いると、理由は不明であるが、ジアステレオ選択性が飛躍的に上昇した (entry 3)。また、反応を高濃度で行うことで、収率、ジアステレオ選択性が向上した (entry 4)。さらに、温度を -10 °C とすることで定量的かつ立体選択的 (dr = 20:1, 91% ee) に目的の付加体 **136** を得ることに成功した (entry 5)。

**Table 1.** Ni-Catalyzed Asymmetric Reaction of **134**.



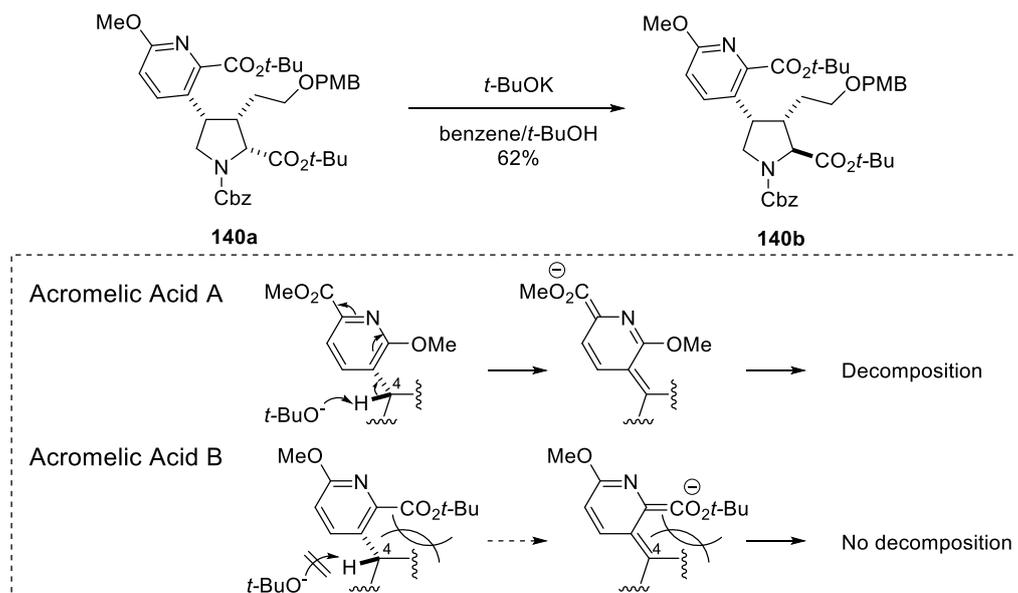
entry	R	conc. (mol/L)	T (°C)	yield (%)	dr
1	Bn ( <b>91</b> )	0.07	rt	87	3:1
2	Bn ( <b>91</b> )	0.3	0	71	4:1
3	PMB ( <b>100</b> )	0.3	0	86	12:1
4	PMB ( <b>100</b> )	1.0	0	99	14:1
5	PMB ( <b>100</b> )	1.0	-10	quant.	20:1

得られた付加体 **136** に対し MeOH 中 Raney Ni を用い、水素雰囲気下高圧条件にて水素添加反応を行った。これによりピロリジン環が形成されたが、前節と異なりピロリジン環 2 位のジアステレオマー混合物 **139** が得られた。これはピロリジン環 4 位の置換基の違いから、ピロリジン環のコンホメーションが変化したために  $\alpha$  面からの還元が一部進行したためであると考えている。その後 **139** のアミンを Cbz 基にて保護し、ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離することにより **140a**、**140b** をそれぞれ 2 段階収率 47%、26% で得た (Scheme 26)。



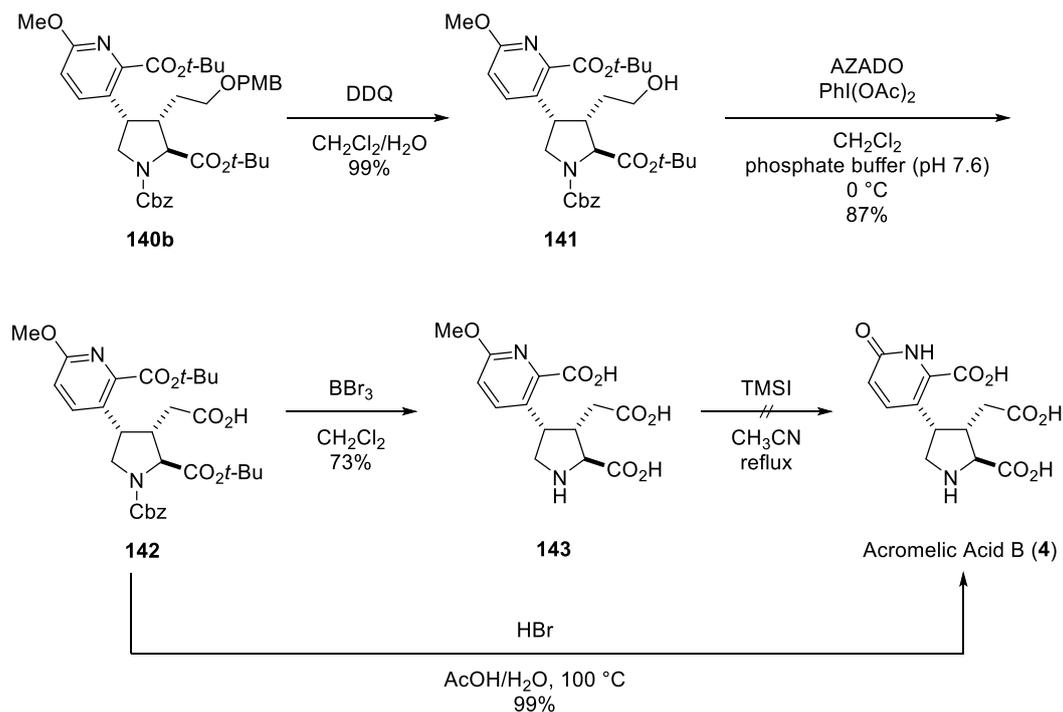
Scheme 26. Reductive Cyclization of Adduct **136**.

次に **140a** から望む **140b** への異性化を検討した。その結果アクロメリン酸 A とは異なり、*t*-BuOK を用いた異性化反応が円滑に進行し、ピロリジン環上のすべての立体化学が天然物と一致する **140b** へと収束した。これは嵩高い *t*-Bu エステルとピロリジン環との立体反発により、ピロリジン環 4 位のプロトンとピロリジン環が直交したコンホメーションをとることが困難であるために、ピロリジン環 4 位の酸性度が低下しているためだと考えている。このように類縁体においてもわずかな構造の違いにより異性化に必要な条件に差が生じることは非常に興味深い (Scheme 27)。



Scheme 27. C-2 Epimerization of **140a**.

アクロメリン酸 **B (4)** の全合成までに残す課題は、ピロリジン環 3 位側鎖のカルボン酸への酸化と保護基の除去である。まず、**140b** の PMB 基を DDQ により除去し、生じた水酸基を AZADO を用いて酸化しカルボン酸 **142** へと変換した<sup>17)</sup>。続いて、 $\text{BBr}_3$  により全ての保護基を除去しようと試みたが、メチルエーテルは反応しなかった。さらに得られた **143** に対し TMSI を作用させたが、この条件でもメチルエーテルの開裂は進行しなかった。メチルエーテルの脱保護が進行しないのは、反応しやすいエステルやカーバメートが先に脱保護されることで生じたカルボン酸やアミンによって親水性が高くなり、基質が固体として析出してしまうことが原因ではないかと考え、水を溶媒として脱保護を試みた。検討の結果、 $\text{HBr}$  を用いることでメチルエーテルを含む全ての保護基の除去が一挙に進行し、アクロメリン酸 **B (4)** の全合成を全 20 工程にて達成した (Scheme 28)。

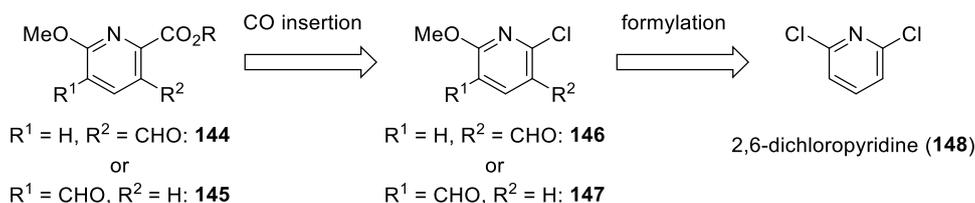


Scheme 28. Completion of Total Synthesis of Acromelic Acid **B (4)**.

## 第五節 実用的合成法の検討

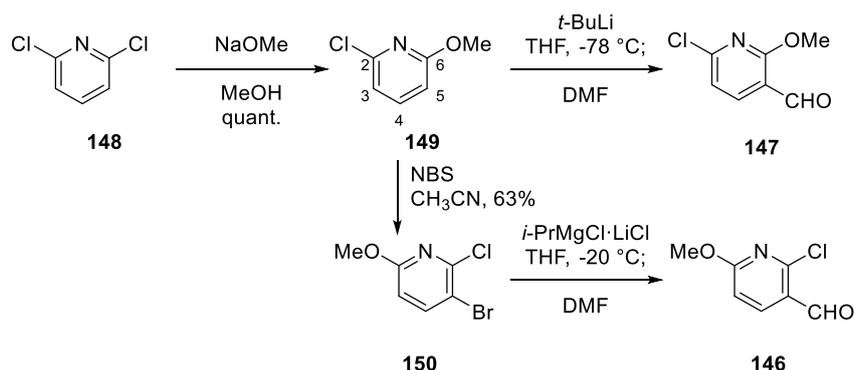
前節までの検討により、アクロメリン酸 **A (3)**, **B (4)** の合成ルートを確立することができた。しかし本ルートは大量合成を行う上でいくつかの課題を残しており、これを解決する必要がある。

まず、ニトロオレフィンの合成に多工程を要すること、毒性の高い  $\text{SeO}_2$  や高価な  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  といった試薬を化学量論量用いる工程が存在することから、その改善を行うこととした。そこで出発原料を見直すことでこれらの問題を解決できると考え、以下のような合成計画をたてた (**Scheme 29**)。すなわち、ニトロオレフィン前駆体 **144**, **145** のエステル部位は対応するクロロピリジン **146**, **147** に対する CO 挿入反応により合成できると考えた。また **146**, **147** のアルデヒド部位の導入は 2,6-dichloropyridine (**148**) の非対称化を利用することで、同一の原料からの作り分けが可能であると考えた。



**Scheme 29.** Alternative Retrosynthesis of Nitroolefins.

出発原料の **148** に対し、過剰量の NaOMe を作用させることで一方の塩素のみがメトキシ基で置換されたピリジン **149** を得た。**149** に対し *t*-BuLi を作用させると 5 位選択的な脱プロトン化が進行し、これに DMF を加えることでアルデヒド **147** を得た。一方、**149** に NBS を作用させると 3 位選択的に臭素原子が導入された **150** が得られた<sup>18)</sup>。このとき 5 位に臭素原子が導入された化合物も少量生成するが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーもしくは *n*-hexane からの再結晶により **150** のみを得ることが可能であった。続いて、得られた **150** に対し turbo-Grignard 試薬<sup>19)</sup> を作用させることで位置選択的なハロゲン-金属交換が進行し、これに DMF を加えることでアルデヒド **146** を得た (**Scheme 30**)。

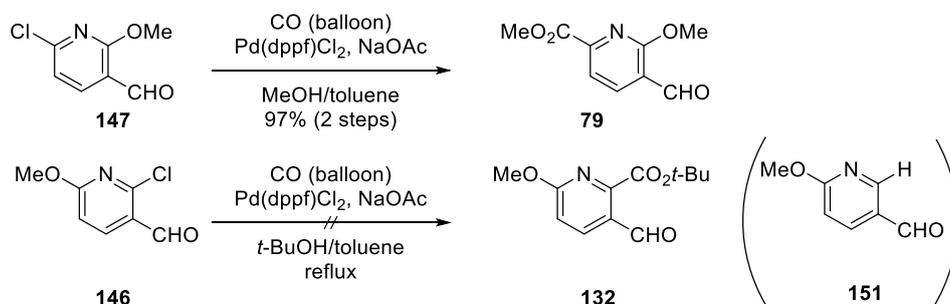


**Scheme 30.** Desymmetrization of 2,6-Dichloropyridine (**148**).

以上のように **148** の非対称化により、同一の原料からアクロメリン酸 **A (3)**, **B (4)** に対応するアルデヒド **147**, **146** を作り分けることが可能となった。そこで続いて CO 挿入反応によるエステル部位の構築を試みた。まずアルデヒド **147** に対し一酸化炭素雰囲気下、溶媒に MeOH を用い dppf を配位子とする Pd 触媒を作用させたところ CO 挿入反応は速やかに進行し、高収率で目的とするメチルエステ

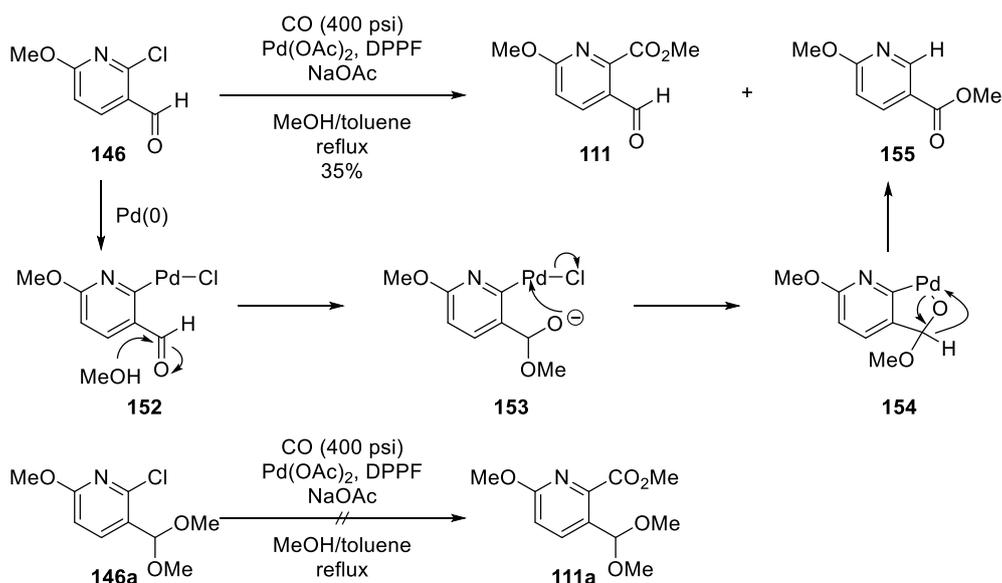
ル体 **79** を得た。これにより、アクロメリン酸 **A (3)** に対応するニトロオレフィンの合成を 5 段階短縮することに成功した。また有害な  $\text{SeO}_2$  や高価な  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  の使用を回避することができ、より実用的な合成法とすることができた。

一方アルデヒド **146** に対し *t*-BuOH を溶媒に用いて CO 挿入反応を試みたが、*t*-BuOH の嵩高さのため **132** の生成は確認できず、原料回収や塩素が除去された副生成物 **151** を与えるのみであった (Scheme 31)。



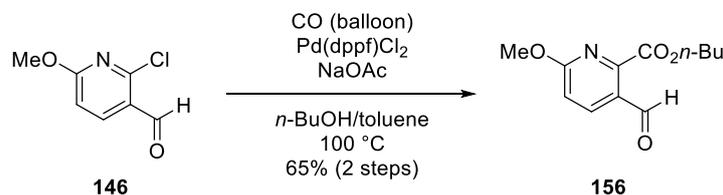
**Scheme 31.** Attempt for Transformation of Cl Group to Ester Group.

そこで前ルートの中間体であるメチルエステル **111** を合成すべく検討を行った。しかし、常圧の一酸化炭素雰囲気下では反応速度が非常に遅かった。また高压条件下でも反応を試みたが、収率は 35% であり、これ以上の収率向上は困難であった。このとき、目的のエステル **111** とともにメトキシ基のパラ位にエステル化が進行した **155** が得られた。これはまず塩素に対し Pd が酸化的付加した後、メタノールがアルデヒドに付加し **153** となり、これが分子内で Pd と五員環を形成し、最後に  $\beta$ -ヒドリド移動に続く還元的脱離により **155** が得られるものと考えている (Scheme 32)。この副反応を防ぐため **146** のアルデヒド部位をアセタールとして保護した **146a** に対して CO 挿入反応を行ったが、反応は進行せず原料回収されるのみであった。



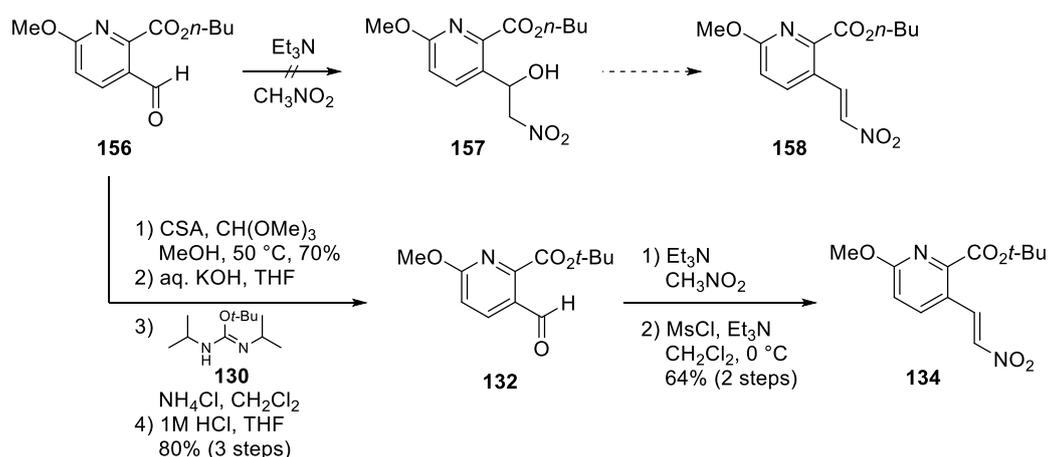
**Scheme 32.** Transformation of Cl Group to Methyl Ester Group.

そこでより高温で反応を行うことで CO 挿入反応の速度を上昇させれば、並行する副反応による収率低下が抑制できるのではないかと考えた。アルコールとしてメタノールより高沸点の *n*-BuOH を用い、一酸化炭素雰囲気下 100 °C で反応を行ったところ、エステル **156** の収率は 2 段階収率で 65% まで向上した (Scheme 33)。



Scheme 33. Transformation of Cl Group to *n*-Butyl Ester Group.

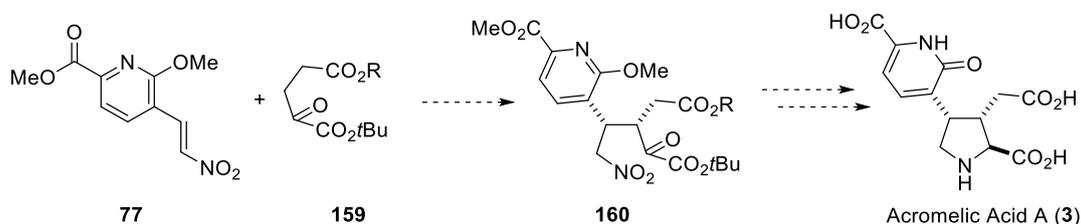
続いて *n*-Bu エステル **156** に対し Henry 反応を行ったが、メチルエステル **111** に対する反応 (Scheme 23) と類似の分子内環化が起こり、目的の  $\beta$ -ヒドロキシニトロアルカン **157** を合成することはできなかった。そのため **111** と同様に 4 段階にて前ルートと同じ中間体 **132** へと変換することで目的のニトロオレフィン **134** へと導いた (Scheme 34)。



Scheme 34. Conversion of Aldehyde **156** to Nitroolefin **134**.

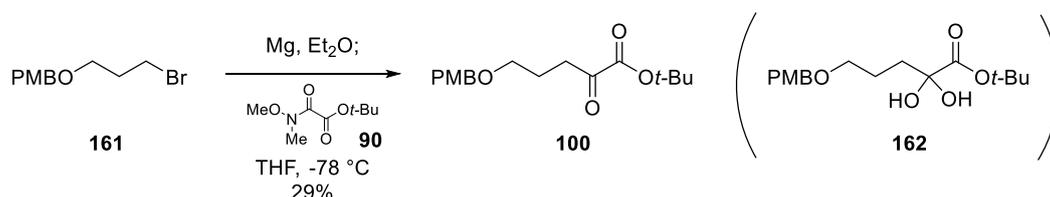
以上のようにして、出発原料より全 10 工程にてアクロメリン酸 **B (4)** に対応するニトロオレフィン **134** の合成を完了した。これにより前節の合成と比較して 3 工程の短縮に成功した。また、悪臭のある EtSH や高価な  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  の等量使用を回避することができ、より実用的な合成法とすることができた。

これまでの検討により、不斉触媒反応に用いるニトロオレフィン合成の短工程化に成功した。一方、現在の合成ルートには不斉触媒反応後に PMB 基の除去と生じた水酸基の酸化という段階を含んでいる。そのため  $\alpha$ -ケトエステルの酸化段階を予めアクロメルイン酸の酸化段階と一致させることで PMB 基の除去と酸化を省略できれば、より効率的な合成法になると考えた。すなわち、 $\alpha$ -ケトエステルのカルボニル  $\gamma$  位をあらかじめエステルとした **159** を用いることでピロリジン環構築後、2 位の異性化と保護基の除去のみで全合成が達成できるのではないかと考えた (Scheme 35)。



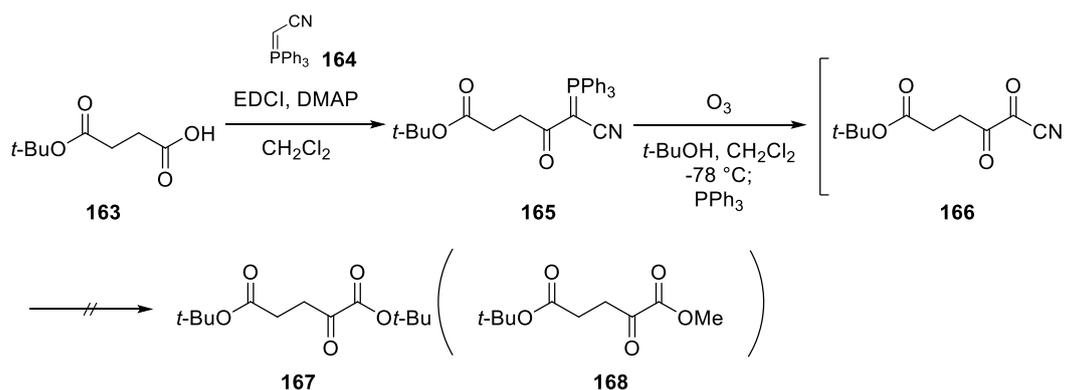
Scheme 35. Short Synthetic Route.

そこでまず、これまでと酸化段階の異なる  $\alpha$ -ケトエステルを合成することとした。今までの  $\alpha$ -ケトエステルユニットの合成には Grignard 反応を用いていたが、分子内にエステルを含む基質に対しこの方法を適用することは困難である。そのため新たな  $\alpha$ -ケトエステルの合成法を開発する必要があった。また現在の合成ルートの  $\alpha$ -ケトエステル **100** の合成に関しても、低収率でかつ分離困難なジェミナルジオール体 **162** が副生するため、大量合成の際に精製が困難であるという問題があったことから改善の必要があった (Scheme 36)。



Scheme 36. Synthesis of  $\alpha$ -Ketoester **100**.

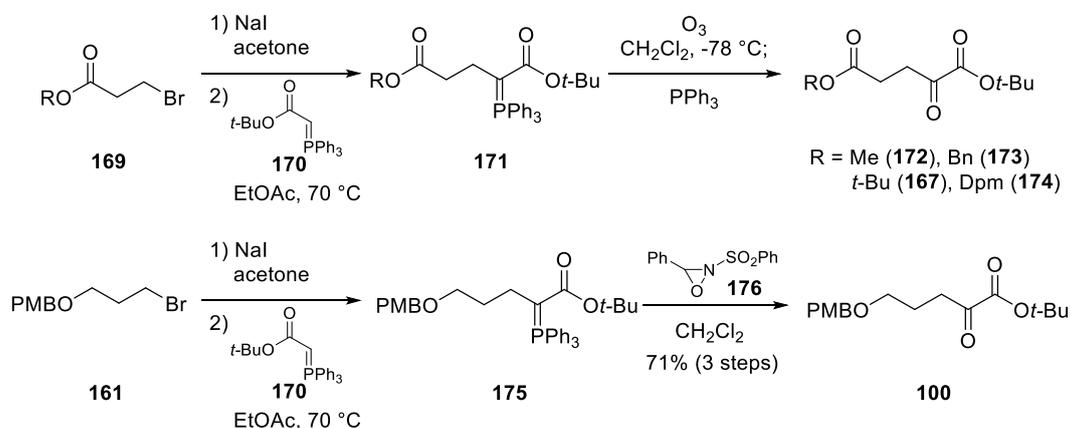
そこで  $\alpha$ -ケトエステル部位の構築に、ホスホニウムイリドの酸化を用いる手法<sup>20)</sup>を適用することとした (Scheme 37)。本反応はカルボン酸 **163** と **164** を縮合して得られるホスホニウムイリド **165** に対しオゾン酸化を行うことで生じるアシルシアニド **166** とアルコールが反応し、 $\alpha$ -ケトエステル部位が構築されるというものである。しかしアルコールの嵩高さのためか目的の *t*-Bu エステル **167** は得られず、溶媒中に含まれる僅かな MeOH と反応したメチルエステル体 **168** が主生成物として得られた。



**Scheme 37.** Attempt at Synthesis of  $\alpha$ -Ketoester **167**.

そこであらかじめ *t*-Bu エステルを有するホスホニウムイリドに対し酸化反応を行うこととした (**Scheme 38**)。すなわち、**169** をヨウ素化した後、Wittig 試薬 **170** と反応させることによりイリド **171** とした<sup>21)</sup>。この際、反応を完結させるためには2当量の Wittig 試薬を用いる必要があるものの、回収した塩は塩基で処理することにより再利用可能であることを確認した。合成した **171** はオゾン酸化を行うことでホスホニウムイリドの酸化的開裂が進行し、 $\alpha$ -ケトエステル **167**, **172-174** を得ることに成功した。

一方、これまでの合成ルートで用いられる  $\alpha$ -ケトエステル **100** を合成するべく、同様の手法にて合成したホスホニウムイリド **175** に対しオゾン酸化を行ったところ、PMB 基のベンジル位の酸化が起こり目的の **100** は得られなかった。そこでより穏和な酸化剤を用いて検討した結果、Davis 試薬 **176**<sup>22)</sup> を用いた時に PMB 基の酸化を起こすことなく目的の  $\alpha$ -ケトエステル **100** が得られた。

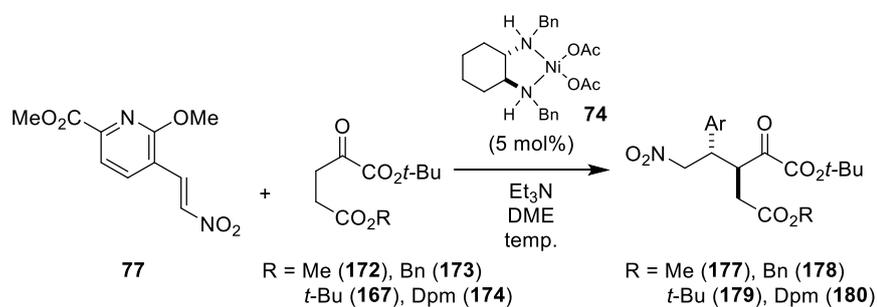


**Scheme 38.** Efficient Synthesis of  $\alpha$ -Ketoesters.

これにより以前の方法に比べ工程数は増えたものの、収率を大幅に改善することに成功した。また、Grignard 反応のような無水条件を必要としないため操作は簡便となり、生じる副生成物も分離が容易であることから  $\alpha$ -ケトエステルの大量合成が可能となった。

次に、合成した  $\alpha$ -ケトエステル **172** とニトロオレフィン **77** との共役付加反応を試みた。しかし、従来の反応条件を用いたところジアステレオ選択性は顕著に低下した (Table 2, entry 1)。しかしキラルカラムを用いて分析を行った結果、各ジアステレオマーは高い光学純度を有していることが確認できた。このことから、カルボニルの  $\gamma$  位がエステルとなることでカルボニル  $\alpha$  位のプロトンの酸性度が上昇し、触媒反応後の付加体が系中の  $\text{Et}_3\text{N}$  によりエピマー化しているためにジアステレオ比が低下していると予想した。そこで、エステルの保護基を大きくすることでこのエピマー化を防げるのではないかと考え、Bn 基、*t*-Bu 基で保護した  $\alpha$ -ケトエステル **173**, **167** を用いて反応を行った (entries 2, 3)。その結果、エステルの保護基を大きくするに従いジアステレオ比の向上が見られた。さらに検討を行った結果、Dpm エステルを有する  $\alpha$ -ケトエステル **174** に対し  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  にて反応を行うことで、極めて高いジアステレオ、エナンチオ選択性にて付加体 **180** が得られることが分かった (Table 2)。

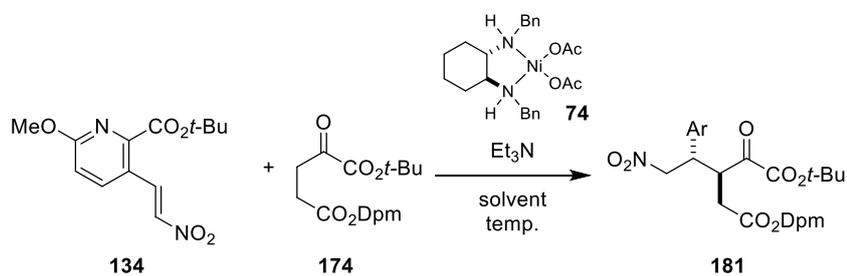
**Table 2.** Optimization of Asymmetric Reaction for Acromelic Acid A (**3**).



entry	R	T ( $^\circ\text{C}$ )	yield (%)	dr	ee (%)
1	Me-	rt	71	2:1	93
2	Bn-	rt	72	6:1	not determined
3	<i>t</i> Bu-	rt	quant.	10:1	79
4	<i>t</i> Bu-	0	75	27:1	94
5	$\text{Ph}_2\text{CH}$ -	0	93	10:1	92
6	$\text{Ph}_2\text{CH}$ -	$-10$	88	25:1	95
7	$\text{Ph}_2\text{CH}$ -	$-20$	N.R.	-	-

一方、ニトロオレフィン **134** を用いて  $\alpha$ -ケトエステル **174** との反応を行ったところ、温度や溶媒、 $\text{Et}_3\text{N}$  の有無に関わらず、ジアステレオ選択性はほとんど発現しなかった (**Table 3**)。

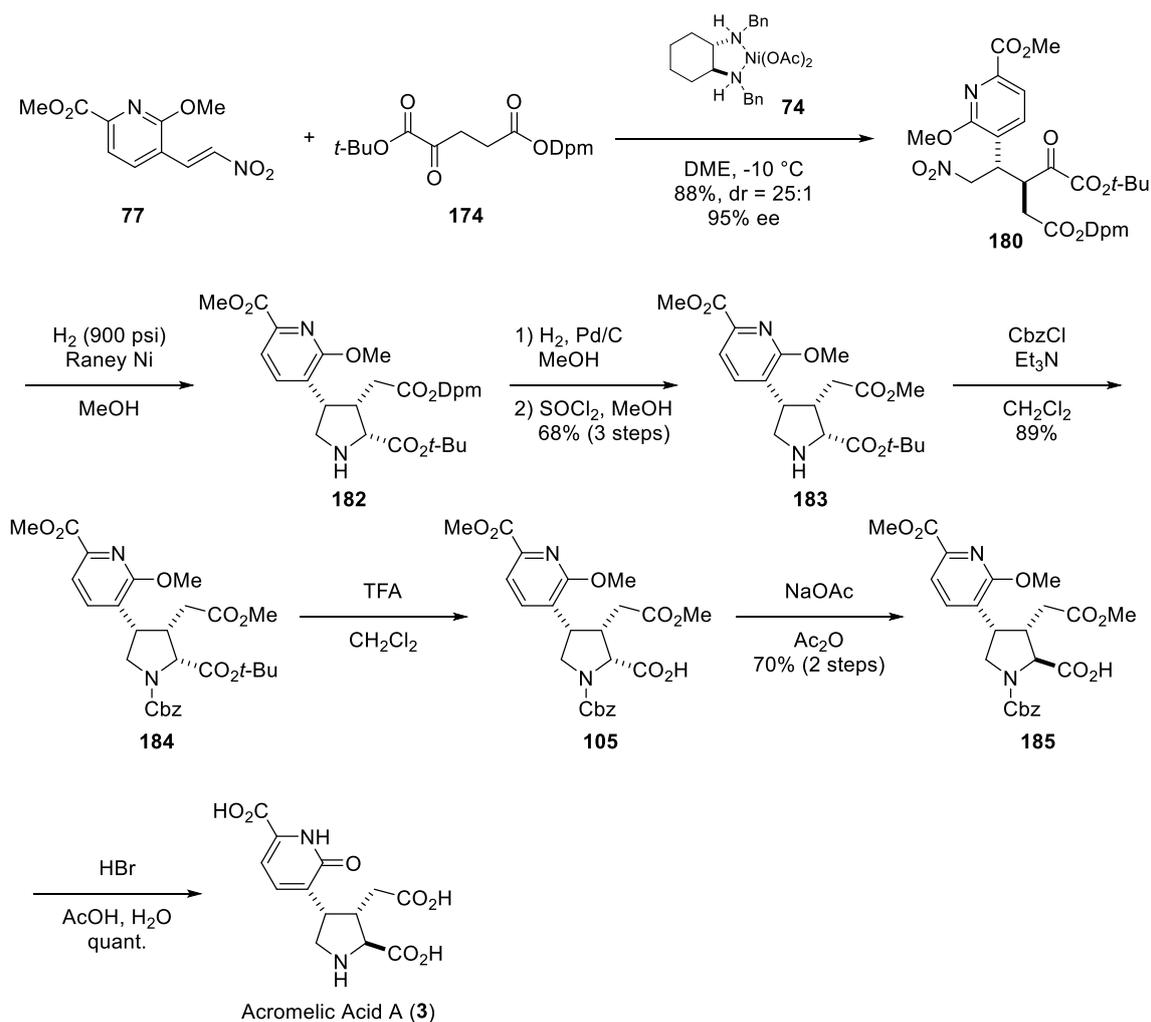
**Table 3.** Optimization of Asymmetric Reaction for Acromelic Acid B (**4**).



entry	solvent	<b>74</b> (mol%)	$\text{Et}_3\text{N}$ (mol%)	T (°C)	dr
1	DME	20	25	0	1:1
2	DME	20	25	-10	1.3:1
3	DME	100	0	0	1.2:1
4	IPA	20	25	0	1.3:1

以上の結果より、アクロメリン酸 **A** (**3**) については酸化工程を省略した新たな合成法が可能であった。一方、アクロメリン酸 **B** (**4**) に関しては酸化段階の省略は困難であると結論付けた。

以上の結果から新たなアクロメリン酸 **A (3)** の合成法を検討した (Scheme 39)。まず触媒反応により得られた付加体 **180** を Raney Ni を用いた接触還元条件に付すことでピロリジン **182** へと変換した。その後の異性化のため酸性条件による選択的な *t*-Bu 基の除去を試みたが、Dpm 基の除去が並行して起きた。そこで2工程にて Dpm 基をメチル基へと変換した後、窒素原子を Cbz 基にて保護し、TFA によって *t*-Bu 基を除去することでカルボン酸 **105** とした。**105** の異性化はこれまで Pfp エステル化、塩基による処理の2工程が必要であったが、無水酢酸と酢酸ナトリウム存在下加熱すると、系中でカルボン酸が酸無水物として活性化されることで一段階での異性化が可能であることが分かった。最後にアクロメリン酸 **B** と同様に HBr による脱保護を行うことで、出発原料より 13 工程、総収率 36% でアクロメリン酸 **A (3)** を合成するルートを確立した。



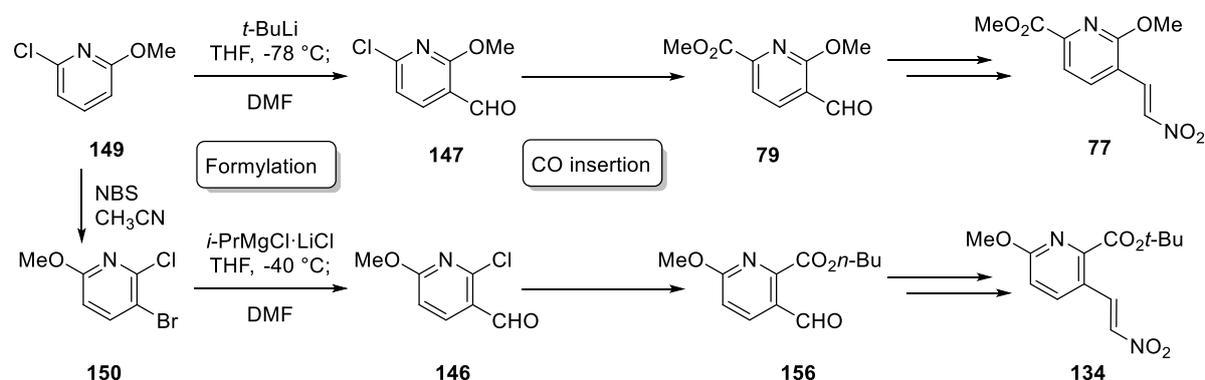
Scheme 39. Short Step Synthesis of Acromelic Acid A (3).

最後に、確立した合成ルートを用いて実際に大量スケールで **3, 4** の合成を行った。その結果 **3, 4** のいずれにおいても脱保護前の化合物をグラムスケールで得ることに成功し、本合成法による化合物の量的供給が可能であることが確認できた。

### 第三章 結語

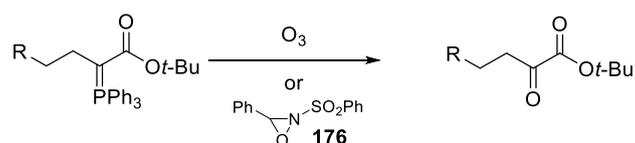
今回著者はアクロメリン酸類の量的供給を可能とすべく研究を行い、光学活性な Ni-diamine 錯体 **74** による不斉共役付加反応を鍵反応としたアクロメリン酸 **A (3)** 及び **B (4)** の不斉全合成を達成した。この合成法は今までに報告されている方法と比較して短工程であり、不斉炭素構築の選択性も極めて高いことから有用であると考えられる。また収束的な合成ルートであり、用いるニトロオレフィンを変更することで様々な誘導体の合成にも応用可能である。以下、本研究により得られた知見について要約する。

**3** 及び **4** に対応するニトロオレフィン **77**, **134** は同一のピリジン誘導体 **149** に対する位置選択的なホルミル化と CO 挿入反応によるエステル化、ニトロオレフィン部位の構築によって作り分けることが可能であった (Scheme 40)。



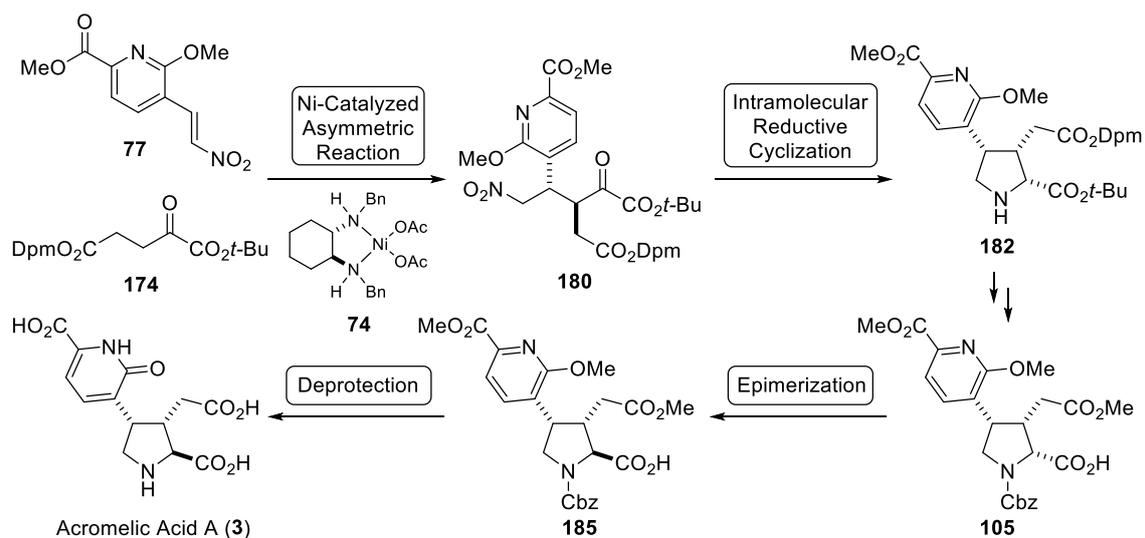
Scheme 40. Synthesis of Nitroolefins.

またホスホニウムイリドをオゾンもしくは Davis 試薬 **176** により酸化する手法により、簡便な操作で  $\alpha$ -ケトエステルを大量合成可能であることを見出した (Scheme 41)。



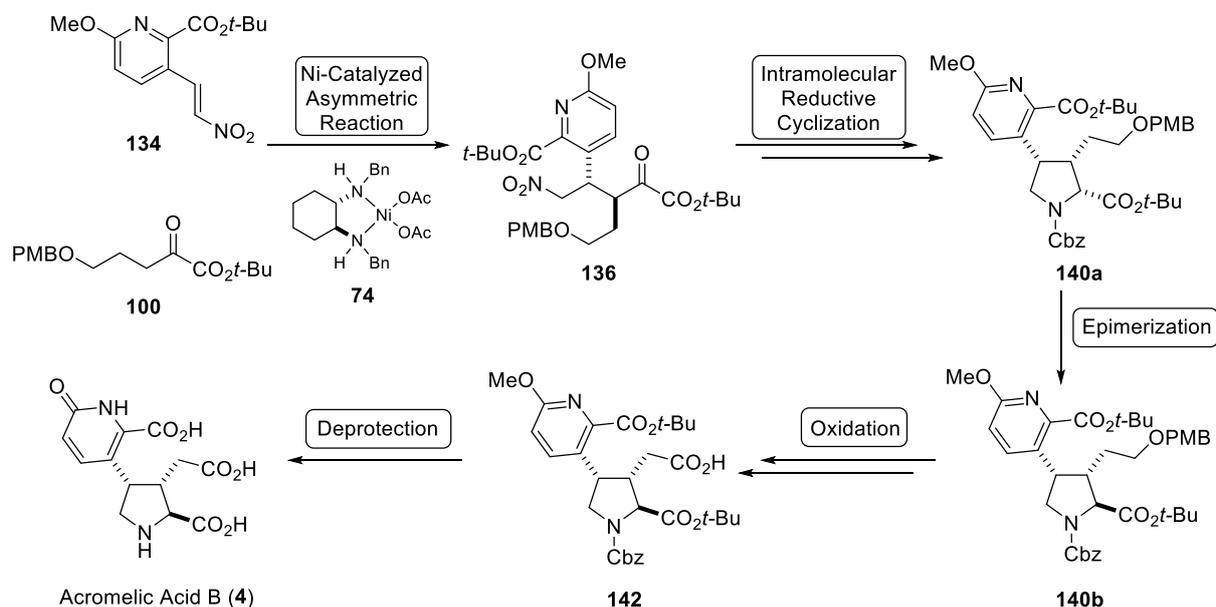
Scheme 41. Efficient Synthesis of  $\alpha$ -Ketoesters.

また、得られたユニットを用いて Ni-diamine 錯体 **74** を用いた触媒反応の検討を行った。アクロメリン酸 **A** については  $\alpha$ -ケトエステル **174** を用いたときに Ni 触媒反応が高立体選択的に進行することを見出した。得られた付加体 **180** は還元的環化反応によるピロリジン環構築、2 位の異性化により天然物と同様の立体化学へと導き、続く脱保護により出発原料の 2,6-dichloropyridine (**148**) より 13 段階、総収率 36%にてアクロメリン酸 **A (3)** の全合成を達成した (Scheme 42)。



**Scheme 42.** Synthetic Route of Acromelic Acid A (**3**).

一方でアクロメリン酸 **B** については  $\alpha$ -ケトエステル **100** を用いた時に Ni 触媒反応が選択性良く進行することを見出した。付加体 **136** の還元的環化反応によるピロリジン環の構築、2 位の異性化を行い、その後 PMB 基の除去と生じた水酸基の酸化、保護基の除去により出発原料の 2,6-dichloropyridine (**148**) より 17 段階、総収率 6.9%にてアクロメリン酸 **B** (**4**) の全合成を達成した (Scheme 43)。



**Scheme 43.** Synthetic Route of Acromelic Acid B (**4**).

本研究によりヘテロ環を有するカイノイドに広く適用可能な実用的合成法が確立され、多様な誘導体の量的供給が容易となった。これによりアクロメリン酸類を用いた生物学的研究が進展し、GluRs の研究に貢献することを願う。

## Analysis instruments

Nuclear magnetic resonance [ $^1\text{H}$  NMR (500 MHz),  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)] spectra were determined on JEOL ECA-500 instrument. Chemical shifts for  $^1\text{H}$  NMR were reported in parts per million downfields from tetramethylsilane ( $\delta$ ) as the internal standard and coupling constants were in hertz (Hz). The following abbreviations are used for spin multiplicity: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Chemical shifts for  $^{13}\text{C}$  NMR were reported in ppm relative to the centerline of a triplet at 77.0 ppm for deuteriochloroform.

Melting points (Mp), determined on a Yanaco Micro Melting Point Apparatus MP-S3, are uncorrected.

High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a BRUKER DALTONICS micrOTOF (ESI).

Infrared (IR) spectra were recorded on a SHIMADZU IRPrestige-21.

Optical rotations were measured on a JASCO P-1030 Polarimeter at RT using the sodium D line.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck precoated analytical plates, 0.25 mm thick, silica gel 60 F254.

Column chromatography separations were performed on KANTO CHEMICAL Silica Gel 60 (spherical) 40 – 50  $\mu\text{m}$ , Silica Gel 60 (spherical) 63 – 210  $\mu\text{m}$  or Silica Gel 60 N (spherical, neutral) 63 – 210  $\mu\text{m}$ .

Chiral HPLC was performed on SPD-M20A, CTO-20A and LC-20AD using 0.46 cm  $\phi$   $\times$  25 cm ChiralPak AD-H, ChiralCel OD-H from Daicel.

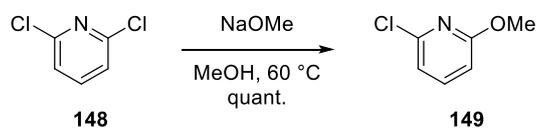
Reagents and solvents were commercial grades and were used as supplied with the following exceptions.

- 1) Dichloromethane, diethyl ether, *n*-hexane, tetrahydrofuran and toluene: dried over molecular sieves 4A.
- 2) Methanol and acetonitrile: dried over molecular sieves 3 A.

All reactions sensitive to oxygen or moisture were conducted under an argon atmosphere.

アクロメリン酸 A の合成に関する実験項

**2-Chloro-6-methoxypyridine (149)**



To a stirred solution of 2,6-dichloropyridine (**148**) (68.9 g, 466 mmol) in MeOH (500 mL) was added NaOMe (100 g, 1.86 mol, 4.0 equiv) and the mixture was stirred at 60 °C for 24 hours. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with 2 M aqueous HCl, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **149** (66.9 g, quant.) as a colorless oil.

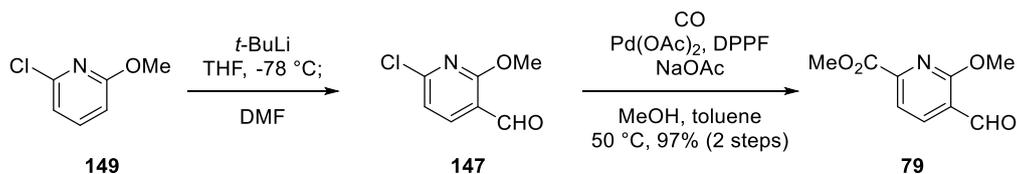
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1599, 1585, 1560, 1468, 1410, 1302, 1265, 1152, 1024, 876, 789.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.51 (t, *J* = 7.37 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.37 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 163.9, 148.4, 140.5, 116.2, 109.1, 54.0.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClNO (M+H)<sup>+</sup> 144.0211, found 144.0211.

### Methyl 5-formyl-6-methoxypicolinate (**79**)



To a stirred solution of **149** (20.8 g, 145 mmol) in THF (400 mL) was added  $t\text{-BuLi}$  in heptane (ca. 1.6 M, 100 mL, 160 mmol, 1.1 equiv) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring at the same temperature for 1 hour, DMF (33.8 mL, 435 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. After being stirred at the same temperature for 30 minutes, the reaction mixture was warmed to room temperature over 30 minutes. After stirring, the reaction was quenched with 2 M aqueous HCl, and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a suspension of **147** (crude, 145 mmol) and NaOAc (17.8 g, 218 mmol, 1.5 equiv) in MeOH / toluene (300 mL / 150 mL) were added  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (651 mg, 2.90 mmol, 0.02 equiv) and DPPPF (2.41 g, 4.35 mmol, 0.03 equiv) under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $50\text{ }^\circ\text{C}$  under CO atmosphere for 23 hours. After stirring, the reaction was quenched with 1 M aqueous HCl, and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography ( $n\text{-hexane}$  / EtOAc = 2:1) to afford **79** (27.5 g, 97%) as a colorless solid.

Mp.  $87 - 88\text{ }^\circ\text{C}$ .

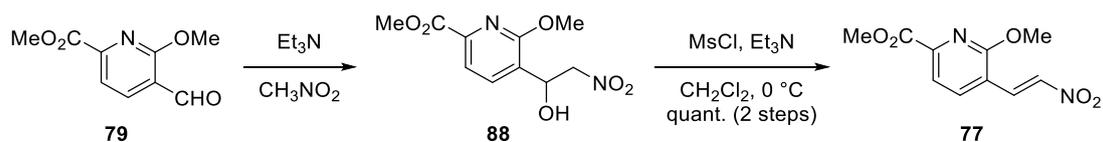
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1726, 1694, 1591, 1456, 1381, 1254, 1134.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.4 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.94\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 7.94\text{ Hz}$ , 1H), 4.17 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 188.6, 164.7, 164.0, 149.8, 138.6, 121.2, 118.5, 54.3, 53.0.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  218.0424, found 218.0428.

### Nitroolefin **77**



To a stirred solution of **79** (616 mg, 3.16 mmol) in CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (10 mL) was added Et<sub>3</sub>N (319 mg, 3.16 mmol, 1.0 equiv) at room temperature. After stirring for 1.5 hours, the solvent was removed under reduced pressure to afford crude **88** as a yellow solid.

To the residue dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) were added Et<sub>3</sub>N (319 mg, 3.16 mmol, 1.0 equiv) and MsCl (996 mg, 4.74 mmol, 2.0 equiv) at 0 °C. After being stirred for 3 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc = 9:1) to afford **77** (750 mg, quant.) as a pale yellow solid.

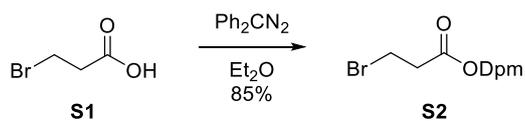
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1726, 1632, 1516, 1342, 1271.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 164.8, 161.9, 147.3, 141.9, 140.9, 132.7, 118.8, 117.6, 54.6, 53.0.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 261.0482, found 261.0494.

### Benzhydryl 3-bromopropanoate (**S2**)



To a stirred solution of **S1** (818 mg, 5.35 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) was added diphenyldiazomethane in  $\text{Et}_2\text{O}$  at 0 °C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 21 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane /  $\text{EtOAc}$  = 8:1) to afford **S2** (1.38 g, 85%) as a colorless oil.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1742, 1497, 1450, 1366, 1287, 1267, 1233, 1132.

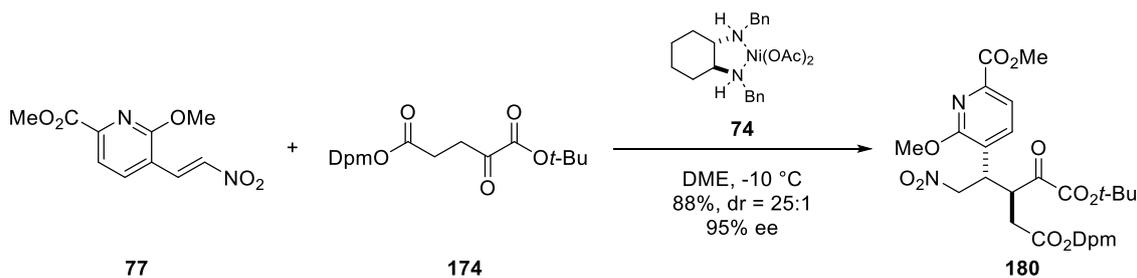
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.25-7.36 (m, 10H), 6.92 (s, 1H), 3.60 (t,  $J = 7.15$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.15$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 169.6, 139.7, 128.5, 128.0, 127.1, 77.6, 38.0, 25.6.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  341.0148, found 341.0162.



### Michael adduct **180**



To a stirred solution of **77** (5.40 g, 22.7 mmol) in DME (230 mL) were added  $\alpha$ -ketoester **174** (8.77 g, 23.8 mmol, 1.05 equiv) and Ni-diamine complex **74** (576 mg, 1.14 mmol, 0.05 equiv) at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 48 hours. The mixture was diluted with *n*-hexane and filtered through  $\text{SiO}_2$  pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2:1) to afford **180** (12.1 g, 88%) as a colorless oil. The ee was determined by chiral HPLC analysis.

HPLC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, *n*-hexane / IPA = 9:1, 1.0 mL/min, 254 nm,  $\tau_{\text{major}}$  25.1 min,  $\tau_{\text{minor}}$  29.2 min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +4.4$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ , 95% ee).

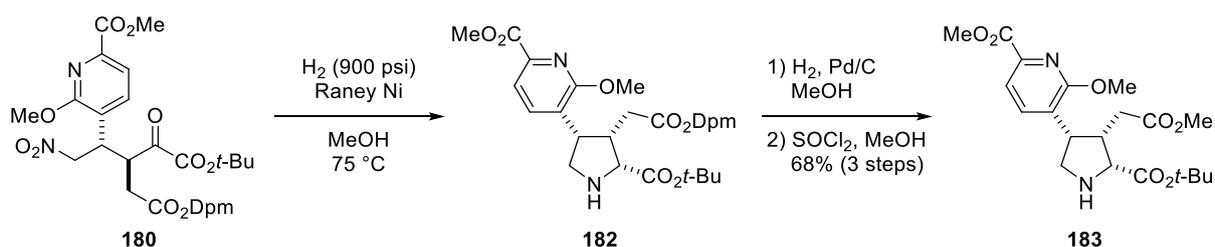
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1724, 1584, 1555, 1460, 1371, 1267, 1167, 1022, 982, 760, 702.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.61 (d,  $J = 7.37$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.37$  Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 6.82 (s, 1H), 4.92 (dd,  $J = 13.0, 9.07$  Hz, 1H), 4.78 (dd,  $J = 13.0, 4.53$  Hz, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95 (dd,  $J = 17.0, 9.64$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 17.0, 4.53$  Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 193.8, 170.0, 165.0, 161.0, 159.3, 145.3, 140.0, 139.4, 139.3, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.2, 126.9, 122.5, 118.7, 84.4, 77.9, 75.1, 53.8, 52.6, 42.9, 41.6, 35.0, 27.5.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_{10}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  607.2286, found 607.2312.

### Pyrrolidine **183**



Compound **180** (2.33 g, 3.84 mmol) was hydrogenated by Raney nickel (6.0 g, purchased from Aldrich, washed with water and MeOH) in MeOH (80 mL) under hydrogen atmosphere (900 psi) at 75 °C for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of celite. The catalyst and the celite were washed with EtOAc. The combined organic solvent was concentrated under reduced pressure to afford **182** as a yellow oil. The residue was used in the next step without further purification.

The residue was hydrogenated by Pd/C (10% dry, 1.0 g) in MeOH (40 mL) under hydrogen atmosphere (balloon) for 1.5 hours. The mixture was filtered through a pad of celite and the organic solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To the residue dissolved in MeOH (40 mL) was added SOCl<sub>2</sub> (0.28 mL, 3.84 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was diluted with toluene and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 96:4) to afford **183** (1.07 g, 68% from **180**) as a yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -89.5 (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>).

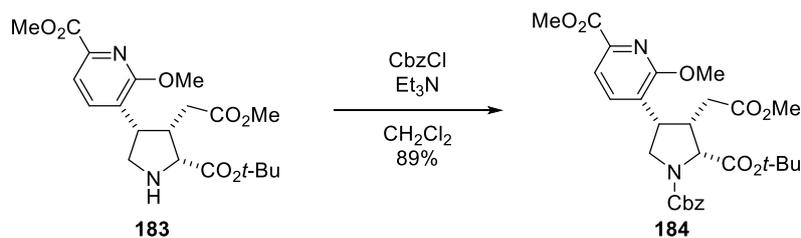
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1740, 1462, 1263, 1211, 1159.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.68 (br s, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (dd, *J* = 8.00, 17.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 5.75, 17.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 170.8, 165.8, 165.3, 161.6, 144.7, 137.3, 122.3, 118.4, 85.6, 63.3, 54.1, 52.7, 51.7, 46.1, 40.6, 38.9, 30.5, 27.9.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup> 409.1969, found 409.1968.

### Pyrrolidine **184**



To a stirred solution of **183** (540 mg, 1.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) were added Et<sub>3</sub>N (0.51 mL, 3.66 mmol, 3.0 equiv) and CbzCl (0.26 mL, 1.83 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, the reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 2:1) to afford **184** (589 mg, 89%) as a colorless amorphous solid.

This compound exists as a mixture of rotamers in CDCl<sub>3</sub> at 25 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -63.2 (*c* 0.90, CHCl<sub>3</sub>).

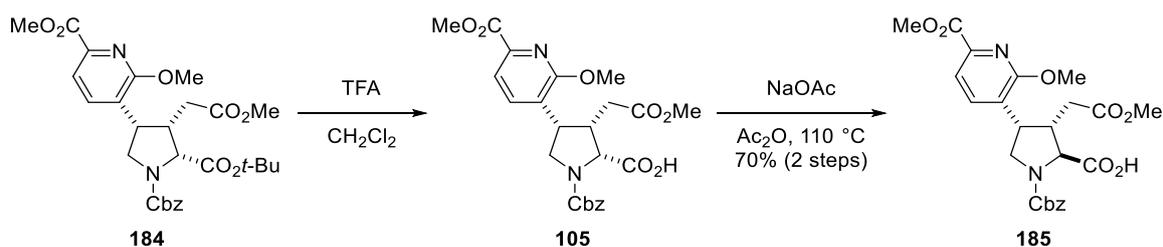
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1742, 1721, 1709, 1460, 1412, 1368, 1287, 1265, 1213, 1155.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.86 (d, *J* = 7.37 Hz, 0.55H), 7.79 (d, *J* = 7.37 Hz, 0.45H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 5.26-5.10 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 8.50 Hz, 0.45H), 4.51 (d, *J* = 8.50 Hz, 0.55H), 4.03 (s, 3H), 3.97-3.86 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (s, 1.65H), 3.52 (s, 1.35H), 3.59-3.49 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 18.0, 6.24 Hz, 0.55H), 2.24 (dd, *J* = 17.6, 6.80 Hz, 0.45H), 2.18 (dd, *J* = 17.6, 8.50 Hz, 0.45H), 2.09 (dd, *J* = 18.0, 8.50 Hz, 0.55H), 1.37 (s, 4H), 1.21 (s, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 117.6, 171.5, 169.1, 168.9, 165.4, 161.4, 154.5, 154.4, 143.7, 143.6, 138.5, 138.1, 136.3, 136.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 125.8, 125.5, 118.5, 118.4, 82.1, 82.0, 67.2, 67.1, 62.3, 61.5, 53.7, 52.5, 51.4, 50.5, 49.5, 40.5, 39.2, 39.0, 37.8, 31.2, 31.1, 27.7, 27.5.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub> (M+H)<sup>+</sup> 543.2337, found 543.2350.

### Carboxylic acid **185**



To a stirred solution of **184** (589 mg, 1.09 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.5 mL) was added TFA (2.5 mL). After stirring at room temperature for 19 hours, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a suspension of crude **105** and NaOAc (894 mg, 10.9 mmol, 10 equiv) in  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5.5 mL) was stirred at  $110\text{ }^\circ\text{C}$  for 25 hours. After completion of the reaction, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with water. After being stirred for 1 hour, the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  = 98:2) to afford **185** (370 mg, 70% from **184**) as a colorless amorphous solid.

This compound exists as a mixture of rotamers in  $\text{CDCl}_3$  at  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -55.3 ( $c$  0.87,  $\text{CHCl}_3$ ).

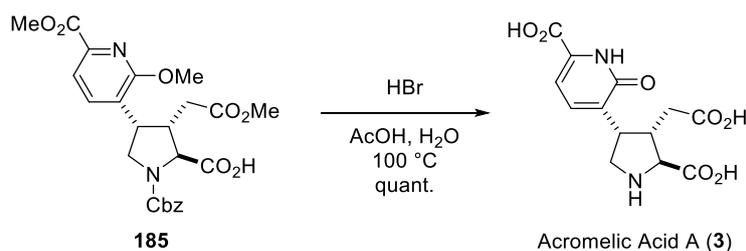
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738, 1591, 1462, 1433, 1362, 1267, 1207, 1171, 1132.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.08 (br s, 1H), 7.68 (d,  $J = 7.37$  Hz, 0.45H), 7.64 (d,  $J = 7.37$  Hz, 0.55H), 7.45-7.25 (m, 6H), 5.28-5.13 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 5.10$  Hz, 0.55H), 4.22 (d,  $J = 5.10$  Hz, 0.45H), 3.80-4.05 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 1.35H), 3.58 (s, 1.65H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 176.0, 175.1, 171.6, 171.5, 165.4, 161.4, 155.1, 154.3, 144.1, 136.6, 135.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 125.1, 125.0, 118.8, 118.6, 67.7, 67.6, 63.5, 63.0, 53.9, 52.6, 51.8, 49.0, 48.9, 42.8, 41.6, 39.2, 38.4, 33.1.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_9$  (M-H) $^-$  485.1555, found 485.1554.

### Acromelic Acid A (**3**)



To a stirred solution of **185** (271 mg, 557  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{H}_2\text{O}$  (1.5 mL) was added HBr in AcOH (5M, 6.0 mL) and the mixture was stirred at 100  $^\circ\text{C}$  for 12 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure. Purification of **3** was carried out according to the reported procedure.<sup>1</sup> The residue was charged onto a column containing Dowex-50 WX8 hydrogen form (200-400 mesh). After elution with  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) and 3% aqueous  $\text{NH}_3$  (25 mL), the collected fractions were concentrated under reduced pressure. The resulting ammonium was charged onto a column containing Amberlite IRC-50 hydrogen form. After elution with  $\text{H}_2\text{O}$ , the collected fractions were concentrated under reduced pressure to give free amino acid **3** (172 mg, quant.) as a colorless solid.

Mp. >310  $^\circ\text{C}$  (decomp.).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.0$  ( $c$  1.11,  $\text{H}_2\text{O}$ ) (lit.<sup>1</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} +27.8$  ( $c$  0.35,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 1618, 1381, 787.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 7.52 (d,  $J = 7.37$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.37$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 7.37$  Hz, 1H), 3.84-3.68 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J = 16.7, 5.10$  Hz, 1H), 2.15 (dd,  $J = 16.7, 10.2$  Hz, 1H).

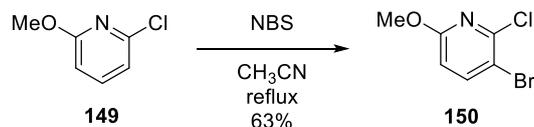
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 176.7, 173.6, 166.3, 163.1, 142.7, 139.5, 129.8, 108.9, 65.8, 47.5, 42.5, 42.4, 35.7.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7$  (M-H)<sup>-</sup> 309.0717, found 309.0715.

<sup>1</sup> Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfuné, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4807.

## アクロメリン酸 B の合成に関する実験項

### 3-Bromo-2-chloro-6-methoxypyridine (**150**)



To a stirred solution of **149** (7.00 g, 48.8 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (25 mL) was added NBS (13.0 g, 73.1 mmol, 1.5 equiv) and the mixture was refluxed for 24 hours. After cooling to room temperature, the reaction was quenched with saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 98:2) to afford **150** (6.83 g, 63%) as a colorless solid.

Mp. 64 - 65 °C.

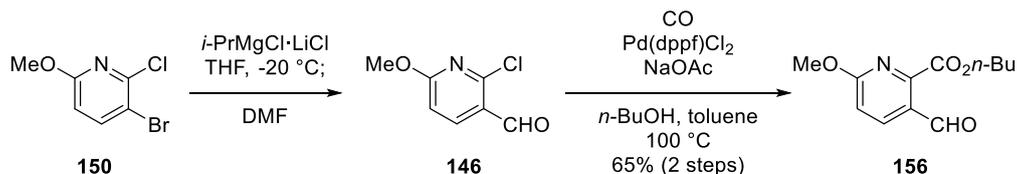
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 1584, 1551, 1466, 1408, 1344, 1306, 1256, 1155, 1121, 1022, 1009.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.72 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 162.4, 147.3, 143.8, 110.9, 110.1, 54.3.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrClNO (M+H)<sup>+</sup> 221.9316, found 221.9314.

**Butyl 3-formyl-6-methoxypicolinate (156)**



To a stirred solution of **150** (6.83 g, 30.7 mmol) in THF (120 mL) was added  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  in THF solution (ca. 1.0 M, 32.2 mL, 32.2 mmol, 1.05 equiv) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. After stirring at the same temperature for 2 hours, DMF (7.2 mL, 92.1 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. After being stirred at the same temperature for 30 minutes, the reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was used in the next step without further purification.

To a suspension of the crude **146** and NaOAc (3.78 g, 46.1 mmol, 1.5 equiv) in  $n\text{-BuOH}$  / toluene (60 mL / 60 mL) was added  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1.12 g, 1.54 mmol, 0.05 equiv) under Ar atmosphere. The reaction mixture was stirred at  $100\text{ }^\circ\text{C}$  under CO atmosphere for 18 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the mixture was filtered through a pad of celite. The filtrate was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography ( $n\text{-hexane}$  / EtOAc = 2:1) to afford **156** (4.75 g, 65% from **150**) as a yellow oil.

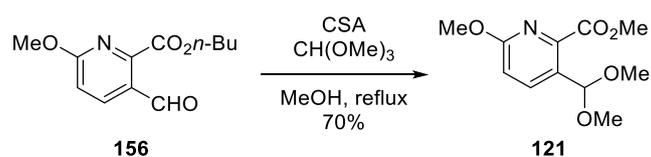
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963, 2876, 1721, 1692, 1595, 1481, 1337, 1277, 1261, 1219, 1138, 1072, 1022.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10.39 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 4.44 (t,  $J = 6.80$  Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 0.99 (t,  $J = 7.37$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 189.1, 166.1, 165.2, 150.7, 138.6, 125.9, 114.1, 66.3, 54.5, 30.5, 19.2, 13.7.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  260.0893, found 260.0891.

### Methyl 3-(dimethoxymethyl)-6-methoxypicolinate (**121**)



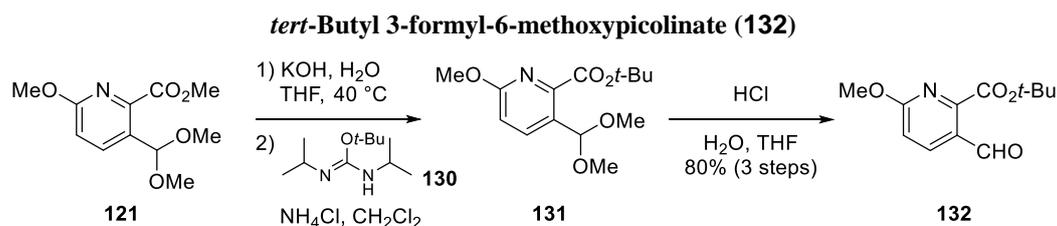
To a stirred solution of **156** (4.75 g, 20.0 mmol) in MeOH (100 mL) were added CH(OMe)<sub>3</sub> (11 mL, 100 mmol, 5 equiv) and CSA (465 mg, 2.00 mmol, 0.1 equiv), and the resulting mixture was refluxed for 24 hours. After cooling to room temperature, the organic solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 9:1) to afford **121** (3.40 g, 70%) as a yellow oil.

IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2951, 2832, 1730, 1597, 1479, 1321, 1250, 1217, 1109, 1070, 1051, 1026, 974, 831.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.90 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.34 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 166.9, 163.3, 145.5, 138.3, 127.1, 113.0, 100.0, 53.8, 53.6, 52.6.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 264.0842, found 264.0842.



To a stirred solution of **121** (500 mg, 2.07 mmol) in THF (4 mL) was added aqueous KOH (1 M, 4.15 mL, 4.15 mmol, 2.0 equiv). After stirring at 40 °C for 3 hours, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a stirred suspension of crude residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) were added NH<sub>4</sub>Cl (277 mg, 5.18 mmol, 2.5 equiv) and *N,N'*-diisopropyl-*O*-*tert*-butylisourea (**130**) (1.63 mL, 7.25 mmol, 3.5 equiv), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction mixture was filtered and the organic solvent was removed under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **131** in THF (2 mL) was added aqueous HCl (1 M, 2 mL). After stirring for 1.5 hours, the reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 4:1) to afford **132** (391 mg, 80% from **121**) as a colorless oil.

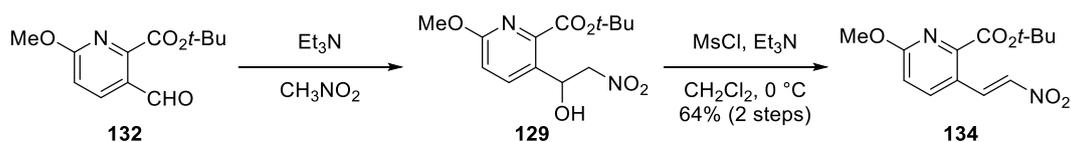
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2982, 1736, 1595, 1481, 1335, 1279, 1223, 1167, 1138, 1072, 1020, 845.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10.35 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 189.1, 166.1, 164.2, 152.3, 138.5, 125.1, 113.6, 83.9, 54.4, 28.1.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 260.0893, found 260.0881.

### Nitroolefin **134**



To a stirred solution of **132** (1.48 g, 6.22 mmol) in  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (30 mL) was added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.72 mL, 12.4 mmol, 2.0 equiv) at room temperature. After stirring for 20 hours, the solvent was removed under reduced pressure to afford crude **129** as a yellow solid.

To the residue dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.29 mL, 9.33 mmol, 1.5 equiv) and  $\text{MsCl}$  (963  $\mu\text{L}$ , 12.4 mmol, 2.0 equiv) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After being stirred for 3 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography ( $\text{CHCl}_3$  /  $\text{EtOAc} = 9:1$ ) to afford **134** (1.12 g, 64% from **132**) as a pale yellow solid.

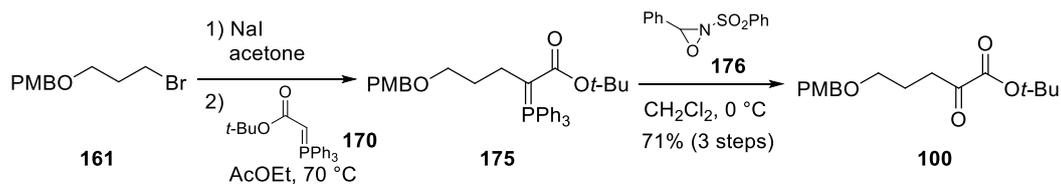
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3115, 2978, 2943, 1734, 1630, 1595, 1560, 1508, 1481, 1425, 1395, 1370, 1331, 1275, 1260, 1171, 1144, 1074, 1020, 966, 957, 833, 596.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.59 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 165.2, 164.1, 149.1, 137.7, 137.4, 135.5, 118.9, 114.2, 84.0, 54.2, 28.1.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  303.0954, found 303.0958.

### Alfa-ketoester **100**



To a stirred solution of **161** (18.3 g, 70.5 mmol) in acetone (70 mL) was added NaI (12.7 g, 84.6 mmol, 1.2 equiv). After stirring at room temperature for 6 hours, the reaction mixture was quenched with water and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the residue in EtOAc (200 mL) was added Wittig reagent **170** (53.0 g, 141 mmol, 2.0 equiv) and stirred at 70 °C for 16 hours. The mixture was filtered and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was used in the next step without further purification.

To a stirred solution of the crude **175** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) was added Davis reagent **176**<sup>2</sup> (36.8 g, 141 mmol, 2.0 equiv) at -78 °C. The resulting mixture was warmed to 0 °C and stirred for 8 hours. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 9:1) to afford **100** (15.3 g, 71% from **161**) as a colorless oil.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2981, 2937, 2864, 1744, 1713, 1614, 1511, 1372, 1302, 1242, 1173, 1105, 1034, 833, 756, 579.

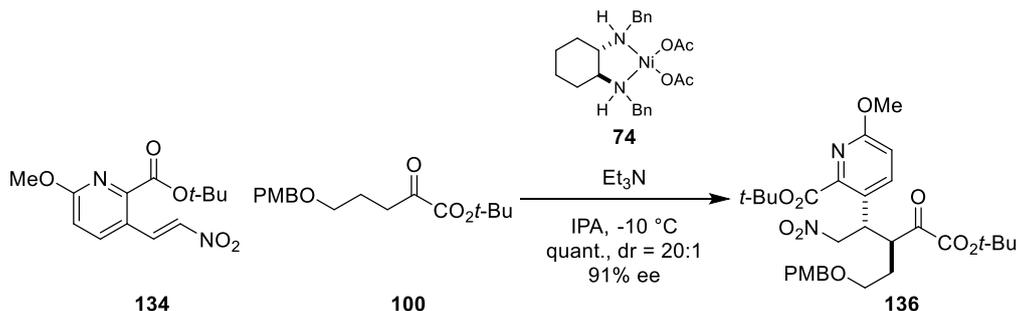
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.23 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (t,  $J = 6.24$  Hz, 2H), 2.87 (t,  $J = 7.09$  Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 195.2, 160.5, 159.1, 130.3, 129.2, 113.7, 83.7, 72.4, 68.5, 55.2, 36.1, 27.7, 23.6.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 331.1516, found 331.1506.

<sup>2</sup> In the case of ozone gas, PMB ether was cleaved.

### Michael adduct **136**



To a stirred solution of **134** (400 mg, 1.43 mmol) in IPA (0.4 mL) were added Ni-diamine complex **74** (36.2 mg, 71.4  $\mu\text{mol}$ , 0.05 equiv),  $\alpha$ -ketoester **100** (880 mg, 2.85 mmol, 2.0 equiv) in IPA (1.1 mL) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (49  $\mu\text{L}$ , 357  $\mu\text{mol}$ , 0.25 equiv) at  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 14 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 7:3) to afford **136** (887 mg, quant.) as a colorless oil. The ee was determined by chiral HPLC analysis.

HPLC (DAICEL CHIRALPAK AD-H, *n*-hexane / IPA = 19:1, 1.0 mL/min, 254 nm,  $\tau_{\text{minor}}$  14.1 min,  $\tau_{\text{major}}$  15.8 min)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -33.0 (*c* 1.01,  $\text{CHCl}_3$ , 91% ee).

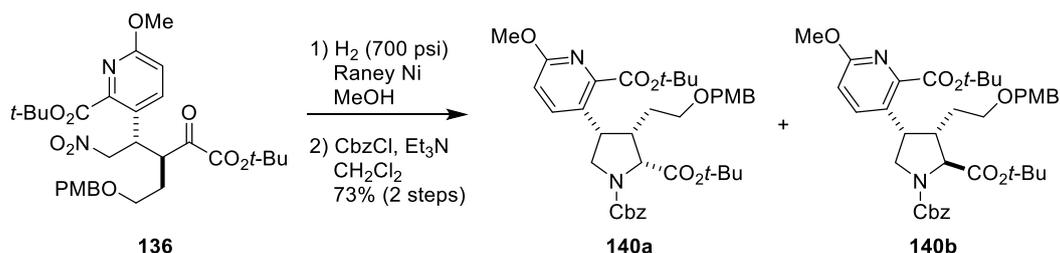
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2980, 2938, 2868, 1719, 1601, 1555, 1512, 1481, 1370, 1329, 1283, 1250, 1171, 1148, 1098, 1030, 847, 826.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.57 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.50$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.50$  Hz, 1H), 4.87 (dd,  $J = 13.0, 5.10$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J = 13.0, 6.80$  Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.30 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.09 (dt,  $J = 9.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.36 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 195.0, 165.3, 162.4, 159.8, 159.2, 147.3, 139.2, 129.7, 129.3, 125.3, 113.7, 113.0, 83.7, 82.7, 77.6, 72.3, 67.3, 55.3, 53.5, 46.0, 39.9, 31.1, 28.1, 27.6.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  611.2575, found 611.2570.

### Pyrrolidine 140a



Compound **136** (7.77 g, 13.2 mmol) was hydrogenated using Raney nickel (23 g, purchased from Aldrich), washed with water and MeOH) in MeOH (65 mL) under hydrogen atmosphere (700 psi) for 1.5 hours. The mixture was filtered through a pad of celite. The separated solid was washed with MeOH. The combined organic solvent was concentrated under reduced pressure to afford pale yellow oil. The residue was used in the next step without further purification.

To a solution of the residue in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) were added Et<sub>3</sub>N (3.66 mL, 26.4 mmol, 2.0 equiv) and CbzCl (2.81 mL, 19.8 mmol, 1.5 equiv) at 0 °C. After stirring at the same temperature for 30 minutes, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3:1) to afford **140a** (4.19 g, 47% from **136**) as a colorless oil and **140b** (2.30 g, 26% from **136**) as a colorless oil.

This compound exists as a mixture of rotamers in CDCl<sub>3</sub> at 25 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -31.0 (*c* 1.18, CHCl<sub>3</sub>).

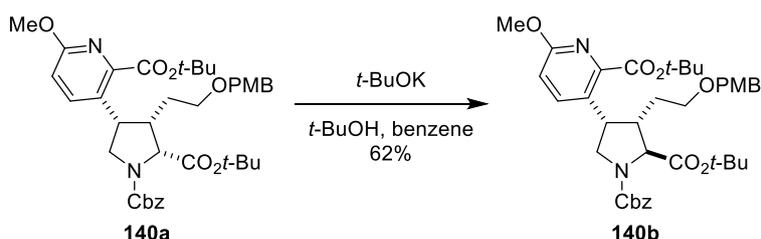
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3002, 2977, 2941, 2904, 1740, 1721, 1709, 1698, 1601, 1513, 1480, 1412, 1368, 1329, 1281, 1248, 1169, 1144, 1032, 847, 824, 755, 698.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.89 (t, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.85-6.72 (m, 3H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.45H), 4.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 0.55H), 4.36-4.20 (m, 2H), 4.14-3.89 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.00 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 11H), 1.44 (s, 4H), 1.29 (s, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 170.5, 170.4, 166.2, 162.0, 159.1, 154.8, 154.4, 148.1, 147.9, 140.2, 140.1, 137.9, 136.5, 136.3, 130.5, 129.2, 128.9, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 126.4, 126.1, 113.7, 113.6, 112.6, 112.5, 82.6, 82.5, 82.2, 82.1, 72.5, 72.4, 68.3, 68.2, 67.2, 67.1, 63.4, 62.9, 55.2, 53.5, 52.4, 51.8, 41.9, 40.9, 40.8, 39.9, 28.2, 28.0, 27.8, 27.7, 27.6.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 699.3252, found 699.3246.

### Pyrrolidine **140b**



To a stirred solution of **140a** (60 mg, 88.4  $\mu\text{mol}$ ) in *t*-BuOH / benzene (810  $\mu\text{L}$  / 90  $\mu\text{L}$ ) was added *t*-BuOK (14.9 mg, 133  $\mu\text{mol}$ , 1.5 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The mixture was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 3:1) to afford **140b** (37 mg, 62%) as a colorless oil.

This compound exists as a mixture of rotamers in CDCl<sub>3</sub> at 25 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -17.2 (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>).

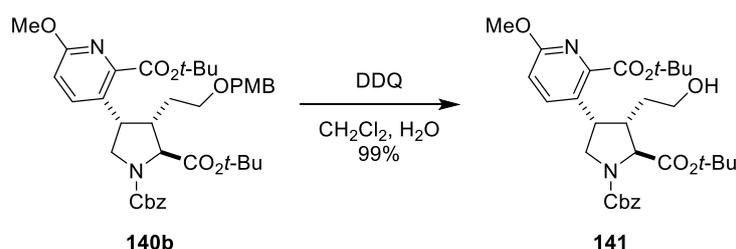
IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2978, 2938, 2870, 1736, 1709, 1599, 1512, 1481, 1414, 1368, 1356, 1331, 1281, 1248, 1157, 1032, 824, 698.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7.44-7.28 (m, 6H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.86-6.70 (m, 3H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 4H), 3.80-3.62 (m, 4H), 3.48-3.19 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.70-1.33 (m, 20H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 171.2, 165.9, 162.0, 159.1, 154.8, 154.5, 148.2, 148.1, 138.5, 136.6, 136.4, 130.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 124.9, 113.7, 112.4, 82.5, 82.4, 81.7, 81.6, 72.7, 68.3, 68.0, 67.1, 64.8, 64.4, 55.2, 53.5, 50.0, 45.0, 43.6, 40.4, 39.5, 29.1, 29.0, 28.1, 28.0, 27.8.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 699.3252, found 699.3263.

### Alcohol **141**



To a stirred solution of **140b** (100 mg, 147  $\mu$ mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>O (700  $\mu$ L / 35  $\mu$ L) was added DDQ (50 mg, 221  $\mu$ mol, 1.5 equiv). After stirring at room temperature for 1 hour, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 1:1 and *n*-hexane / Et<sub>2</sub>O = 1:2) to afford **141** (89.9 mg, 99%) as a colorless oil.

This compound exists as a mixture of rotamers in CDCl<sub>3</sub> at 25 °C.

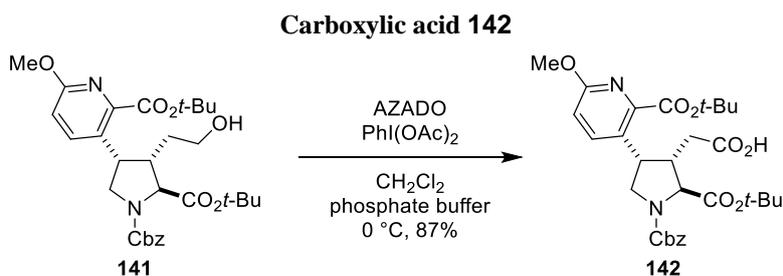
$[\alpha]_D^{25}$  -34.0 (*c* 1.45, CHCl<sub>3</sub>).

IR (film, cm<sup>-1</sup>): 2978, 2936, 1740, 1719, 1701, 1690, 1655, 1597, 1560, 1481, 1458, 1420, 1368, 1331, 1283, 1157, 1028, 847, 698.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7.43-7.28 (m, 6H), 6.77 (d, *J* = 8.50 Hz, 0.55H), 6.74 (d, *J* = 8.50 Hz, 0.45H), 5.21-5.11 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 5.10 Hz, 0.45H), 4.16 (d, *J* = 5.10 Hz, 0.55H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 1.70-1.35 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.49 (s, 4H), 1.39 (s, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 171.5, 171.4, 166.2, 162.1, 154.7, 154.4, 148.1, 148.0, 138.3, 136.5, 136.3, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 125.5, 125.4, 112.7, 82.8, 82.7, 82.0, 67.3, 67.2, 64.8, 64.4, 60.9, 60.8, 53.5, 50.6, 44.9, 43.8, 40.5, 39.6, 32.1, 28.1, 27.9, 27.8.

HRMS (ESI-TOF): calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup> 557.2857, found 557.2858.



To a stirred solution of **141** (250 mg, 449  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / phosphate buffer (pH 7.6) (1.35 mL / 1.35 mL) were added AZADO (13.7 mg, 89.8  $\mu\text{mol}$ , 0.2 equiv) and  $\text{PhI(OAc)}_2$  (434 mg, 1.34 mmol, 3.0 equiv) at 0  $^\circ\text{C}$ . After stirring at the same temperature for 8 hours, the mixture was added to saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  at 0  $^\circ\text{C}$ . After being stirred at room temperature for 1 hour, the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-hexane / EtOAc = 1:1) to afford **142** (222 mg, 87%) as a colorless amorphous solid.

This compound exists as a mixture of rotamers in  $\text{CDCl}_3$  at 25  $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39.6$  (*c* 1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

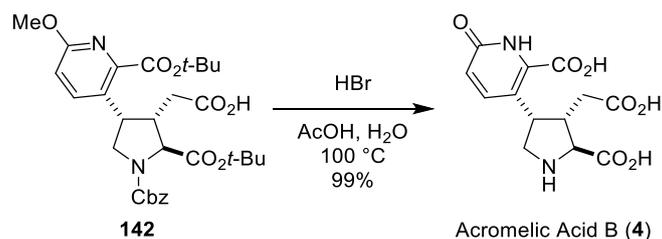
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2980, 2941, 2906, 1710, 1599, 1560, 1481, 1413, 1367, 1332, 1282, 1253, 1228, 1161, 1093, 1030, 844, 736, 698.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.42-7.28 (m, 6H), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.55H), 6.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.45H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.47 (s, 4H), 1.37 (s, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 176.4, 176.3, 170.4, 165.6, 162.2, 154.6, 154.4, 148.1, 138.0, 136.4, 136.2, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 124.6, 124.5, 112.8, 82.7, 82.6, 82.0, 81.9, 67.3, 64.9, 64.6, 53.5, 50.1, 49.9, 43.6, 42.6, 39.9, 39.0, 33.8, 28.0, 27.9, 27.7.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  593.2470, found 593.2486.

### Acromelic Acid B (4)



To a stirred solution of **142** (195 mg, 342  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{H}_2\text{O}$  (1.7 mL) was added 30% HBr in AcOH (3.4 mL) and the mixture was stirred at 100  $^\circ\text{C}$  for 36 hours. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was charged onto a column containing Dowex-50 WX8 hydrogen form (200-400 mesh). After elution with  $\text{H}_2\text{O}$  and 3% aqueous  $\text{NH}_3$ , the collected fractions were concentrated under reduced pressure. The resulting ammonium salt was charged onto a column containing Amberlite IRC-50 hydrogen form. After elution with  $\text{H}_2\text{O}$ , the collected fractions were concentrated under reduced pressure to give free amino acid **4** (105 mg, 99%) as a colorless amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -68.8 ( $c$  0.98,  $\text{H}_2\text{O}$ ) (lit.<sup>3</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  -74.0 ( $c$  0.1,  $\text{H}_2\text{O}$ )).

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300-2700, 1655, 1597, 1419, 1363, 1251, 1167, 1060, 842, 801, 673.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 7.68 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1H), 4.65 (dt,  $J = 11.5, 8.0$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 11.5, 8.0$  Hz, 1H), 3.65 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.52 (dd,  $J = 16.6, 6.3$  Hz, 1H), 2.35 (dd,  $J = 16.6, 8.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 175.7, 173.0, 166.5, 163.1, 143.3, 141.2, 120.4, 115.3, 65.5, 47.3, 42.3, 38.6, 34.7.

HRMS (ESI-TOF): calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 311.0874, found 311.0877.

<sup>3</sup> Takano, S.; Tomita, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1989**, 29, 1473.

## 引用文献

- 1) (a) Shinozaki, H.; Ishida, M.; Okamoto, T. *Brain Res.* **1986**, *399*, 395.  
(b) Maruyama, M.; Takeda, K. *Brain Res.* **1989**, *504*, 328.  
(c) Shinozaki, H.; Ishida, M.; Kwak, S.; Nakajima, T. *Methods in Neuroscience, Vol. 7: Lesions and Transplantation, Ed Conn PM, Academic Press* (1991), p 38.
- 2) Konno, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 939.
- 3) (a) Fushiya, S.; Sato, S.; Kanazawa, T.; Kusano G.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3901.  
(b) Fushiya, S.; Sato, S.; Kera, Y.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1993**, *34*, 1277.
- 4) (a) Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfuné, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 607.  
(b) Hashimoto, K.; Konno, K.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1399.  
(c) Konno, K.; Hashimoto, K.; Ohfuné, Y.; Shirahama, H.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4807.  
(d) Horikawa, M.; Hashimoto, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 331.
- 5) (a) Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7465.  
(b) Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Pritchard, G. J.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 707.  
(c) Baldwin, J. E.; Li, C. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *4*, 261.
- 6) Baldwin, J. E.; Fryer, A. M.; Spyvee, M. R.; Whitehead, R. C.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5273.
- 7) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523.  
(b) Takano, S.; Tomita, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1473.
- 8) Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Gazzetta Chimica Italiana* **1993**, *123*, 185.
- 9) Ono, N.; Hamamoto, I.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3734.
- 10) Higashi, T.; Isobe, Y.; Ouchi, H.; Suzuki, H.; Okazaki, Y.; Asakawa, T.; Furuta, T.; Wakimoto, T.; Kan, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1089.
- 11) Nakamura, A.; Lectard, S.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4036.
- 12) Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, R. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6951.
- 13) Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1927.
- 14) He, G.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192.
- 15) (a) Li, L.; Lin, S. C.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.  
(b) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S. C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, 1121.
- 16) Schmidt, E.; Moosmuller, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *597*, 235.
- 17) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
- 18) Cañibano, V.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; Carreño, M. C.; González, G.; García-Ruano, J. L. *Synthesis* **2001**, 2175.

- 19) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- 20) Wasserman, H. H.; Ho, W. -B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4364.
- 21) Trabelsi, H.; Rouvier, E.; Cambon, A. *J. Fluor. Chem.* **1988**, *39*, 1.
- 22) Davis, F. A.; Jenkins, R. Jr.; Yocklovich, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5171.

## 謝辞

終わりにのぞみ、終始御懇篤なるご指導を賜りました静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 教授 菅 敏幸 先生 ならびに 静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学教室 教授 濱島 義隆 先生に心より感謝の意を表します。

本論文を御校閲いただきました、静岡県立大学 薬学部 医薬品化学教室 教授 眞鍋 敬 先生 ならびに 静岡県立大学 薬学部 生薬学教室 教授 野口 博司 先生、静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 准教授 江木 正浩 先生に深く感謝致します。

本研究にあたり貴重なご助言、丁寧なご指導を賜りました静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室 助教 浅川 倫宏 先生 ならびに 助教 稲井 誠 先生に深く感謝致します。

本研究を遂行するにあたり AZADO を御恵与いただきました東北大学薬学部合成制御分野 教授 岩淵 好治 先生に深く感謝致します。

本研究にあたり御協力をいただきました朝比奈 彩 修士に深く感謝致します。

折りにふれ適切な御助言、御指導、御協力をいただきました 池内 和忠 博士 をはじめとする静岡県立大学 薬学部 医薬品製造化学教室の皆様には深謝いたします。

最後に、九年間に及ぶ大学生活において心強く支え続けて頂いた両親、祖父母、弟妹に深く感謝致します。

本研究は御協力頂きましたすべての方の御理解と御支援の賜物であり、ここに心からの感謝の意を表し、本論文を捧げます。

2015年 3 月

大内 仁志