

## ジヒドロピリジンの位置選択的二量化によるマンザミンアルカロイド骨格の迅速合成

(東大院理<sup>1</sup>・東京農工大院工<sup>2</sup>) ○和山 稔明<sup>1</sup>・新井 雄太<sup>2</sup>・大栗 博毅<sup>1</sup>

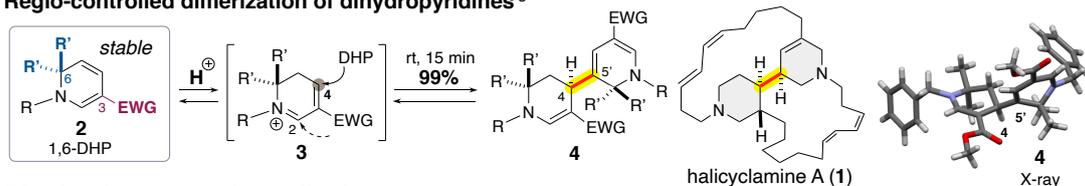
Rapid Synthesis of Manzamine Alkaloidal Scaffolds via Regio-controlled Dimerization of Dihydropyridines (<sup>1</sup>Graduate School of Science, The University of Tokyo, <sup>2</sup>Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology) ○Toshiaki Wayama,<sup>1</sup> Yuta Arai,<sup>2</sup> Hiroki Oguri<sup>1</sup>

Our approach employing appropriately functionalized and substantially stabilized 1,6-dihydropyridines (DHPs) **2** successfully achieved the regiocontrolled biomimetic dimerization to produce the halicyclamine-type central core **4** in up to quantitative yield. Based on these results, macrocyclic intermediate **8** was then designed and synthesized to achieve biomimetic transannular cyclization to assemble the halicyclamine-like scaffold **9**.

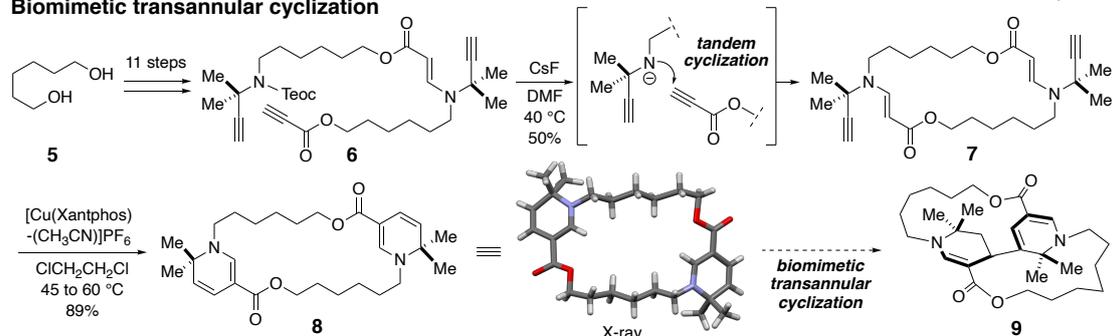
**Keywords:** Manzamine Alkaloids; Dihydropyridine; Halicyclamine; Haliclamine; Biomimetic Synthesis

ハリシクラミン類 **1** を含むマンザミンアルカロイド群では、ジヒドロピリジン (DHP) の二量化を鍵工程とする生合成機構が提唱されている<sup>1</sup>。従前の生合成模倣合成では DHP の不均化反応が優先的に進行してしまう課題があった<sup>2</sup>。本研究では、6 位に置換基を導入した 1,6-DHP **2** を設計し、不均化反応を抑制した。また、3 位に電子吸引基を導入し、5 位でのプロトン化と続く 4 位での二量化反応の位置選択性を制御して、ハリシクラミン型コア骨格 **4** の効率的な迅速合成に成功した<sup>3</sup>。本知見に基づき、生合成を模倣した分子内渡環反応 **8**→**9** を設計した。エンイン **6** に CsF を作用させ、保護基の除去と共役付加によるマクロ環形成をワンポットで進行させ **7** を合成した。銅触媒による DHP 環形成反応で鍵中間体 **8** を合成し、X 線結晶構造解析で立体構造を確認した。DHP 環の活性化による分子内渡環反応を検討中である。

### Regio-controlled dimerization of dihydropyridines<sup>3</sup>



### Biomimetic transannular cyclization



1) Baldwin, J. E. *et al. Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2059; 2a) Baldwin, J. E. *et al. Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271; 2b) Gil, L. *et al. Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6231; 3) Wayama, T. *et al. J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5938.