

博士論文

Conosilane A の合成

岡村 仁則

## 目次

略語表	1
序論	4
本論	
第 1 章 背景	
1.1. 序文	6
1.2. tremulane セスキテルペンとその生合成経路	8
1.3. conosilane A の単離と活性	10
1.4. 11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 $\beta$ -HSD)	12
1.5. 11 $\beta$ -HSD 阻害剤	13
1.6. 他グループによる conosilane A の合成研究	14
第 2 章 conosilane A のラセミ体の合成	
2.1. 逆合成解析	15
2.2. conosilane A の合成研究	16
2.3. 合成経路の最適化	30
2.4. 小括	37
第 3 章 conosilane A の光学活性体の合成	
3.1. 序文	38
3.2. 合成計画	38
3.3. Evans アルドール反応	40
3.4. Evans アルドール反応の推定反応機構と選択性についての考察	41
3.5. conosilane A の両光学活性体の合成	44

3.6. 小括	47
結論	48
実験項	51
参考文献	81
謝辞	83

## 略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
<i>aq.</i>	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
br	broad
brs	broad singlet
brsm	based on recovered starting material
Bu	butyl
<i>c-</i>	cyclo
calcd	calculated
COD	1,5-cyclooctadiene
COSY	correlation spectroscopy
d	doublet
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
dd	double doublet
ddd	double double doublet
dddd	double double double doublet
ddt	double double triplet
decomp.	decomposition
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide

DMSO	dimethyl sulfoxide
dsept	double septet
dt	double triplet
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Hex	hexyl
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry
<i>i</i> -	iso
Ipc	isopinocampheyl
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
m	multiplet
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
MS 4A	molecular sieves 4A
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
<i>n</i> -	<i>normal</i> -
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance

NOE	nuclear Overhouser effect
<i>p</i> -	<i>para</i> -
PDC	pyridinium dichromate
PG	protective group
Ph	phenyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
q	quartet
quant.	quantitative
rt	room temperature
s	singlet
s.m.	starting material
t	triplet
<i>t</i> -	<i>tert</i> -
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>tert</i> -	<i>tertiary</i>
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state

## 序論

自然界を取り巻く天然有機化合物には無限に近い多様性が存在する。有機化学の中でも天然物化学という分野においては、生体内での生体反応を司る生物活性物質をその対象としており、生物活性物質を通じて行われる生命現象の解明をその目的の一つとしている。分析技術が発達するにつれて、天然物化学者たちの標的としてごく微量でも十分な活性を発現する生物活性物質が注目されるようになってきた。しかしながら、その微量さがしばしば量的供給を困難にしており応用研究の発展の妨げとなっている。有機合成化学による試料供給のアプローチはその解決策の一つであり、天然資源を取り巻く環境要因に関わらず常に安定した供給が実現できる。即ち、天然物化学における生物活性物質の合成研究の目的の一つはこうした「人類にとって役に立ちうる化合物群の量的供給法の確立」であると言える。

有用な物質の宝庫でありながらも天然からの供給に不安定性を有するものの一例に、菌類に由来する二次代謝産物が挙げられる。地球上には菌類に分類される生物種がおよそ 500 万種類にもものぼると見積もられている<sup>1)</sup>が、現在においても研究対象とされ利用されているのはそれらのうちのほんの一部に過ぎない。具体的には、これらの菌類に由来する二次代謝産物研究は対象となる菌種自体が難培養性等の理由で入手困難であったり、遺伝的要因や環境要因などの原因で二次代謝産物の生産が行われなくなることによって妨げられる場合がある。このような希少性の高い化合物に対しては、有機合成化学的な手法が応用研究を進める上での試料供給の有力な手段となる。

菌類が生産する二次代謝産物は構造的に極めて多様であり、現在においても複雑で新規な骨格を有する天然有機化合物の単離、構造決定の報告が数多くなされている。一方で前述のように自然からの単離による試料の大量供給が容易ではないものも多数存在するため、こうした複雑骨格を有機合成化学によって構築する手法の確立は、これらの化合物が有する活性を評価し更なる研究へと展開するために必須であると筆者は考えている。

有機合成化学者が天然物の合成を行うにあたっては、「可能な限り高収率で簡便な経路」を立案することが望ましい。短工程かつ総収率の高い合成法であれば試料の迅速な量的供給が可能となるからである。加えて、一つの合成経路からなるべく多くの誘導体が合成できればその化合物に関する構造活性相関研究をより効率的に行うことが可能となる。これらの二点を踏まえて、筆者は高等菌類の二次代謝産物の一種であり新規骨格を有するセスキテルペン **conosilane A** に着目し、その合成を行ったので詳細を本論にて述べる。

なお、第二章、第三章で述べる研究結果の一部は、修士論文の内容を引用している。また、第三章に述べる研究結果については、以下の原著論文に記載されている。

H. Okamura, N. Mori, H. Watanabe and H. Takikawa, *Tetrahedron Lett.* 2018, *50*, 4397-4400



# 本論

## 第1章 背景

### 1.1. 序文

コガサタケ属 (*Conocybe* sp.) は、オキナタケ科に属するキノコである。世界中で 240 種以上の種が存在することが知られており、主に芝生や腐葉土、堆肥などの上に発生する、小さなキノコである。コガサタケ属に属するキノコの中には有毒なものも存在し、それらには幻覚作用をもたらす成分である psilocybin<sup>2)</sup> や psilocin<sup>3)</sup>、 $\alpha$ -amanitin<sup>4)</sup> 等の生物活性物質が含まれていることが知られている (figure 1)。

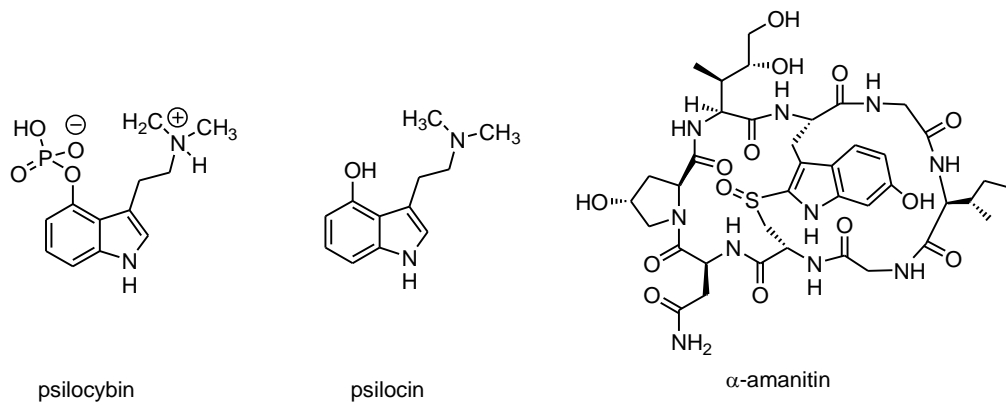


figure 1. コガサタケ属に属するキノコに含まれる生理活性物質

コガサタケ属の中でも、*Conocybe siliginea* は二次代謝産物として多数の tremulane セスキテルペン<sup>5)</sup>を生産することが知られている。近年、中国の Ji-Kai Liu らのグループによって本種の二次代謝産物の単離構造決定及び活性評価研究が展開されており、これまでに conocenol A-D や conocenolide A、B、tremulenediol A といった tremulane セスキテルペン及び conocenolide A、B のような 5,6-*seco*-tremulane セスキテルペン類の単離報告がなされている (figure 2)<sup>6-10)</sup>。これらの化合物の中には、血管拡張作用や 11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11 $\beta$ -HSD) 阻害作用といった有用な活性を有する化合物も存在していることが報告されている。

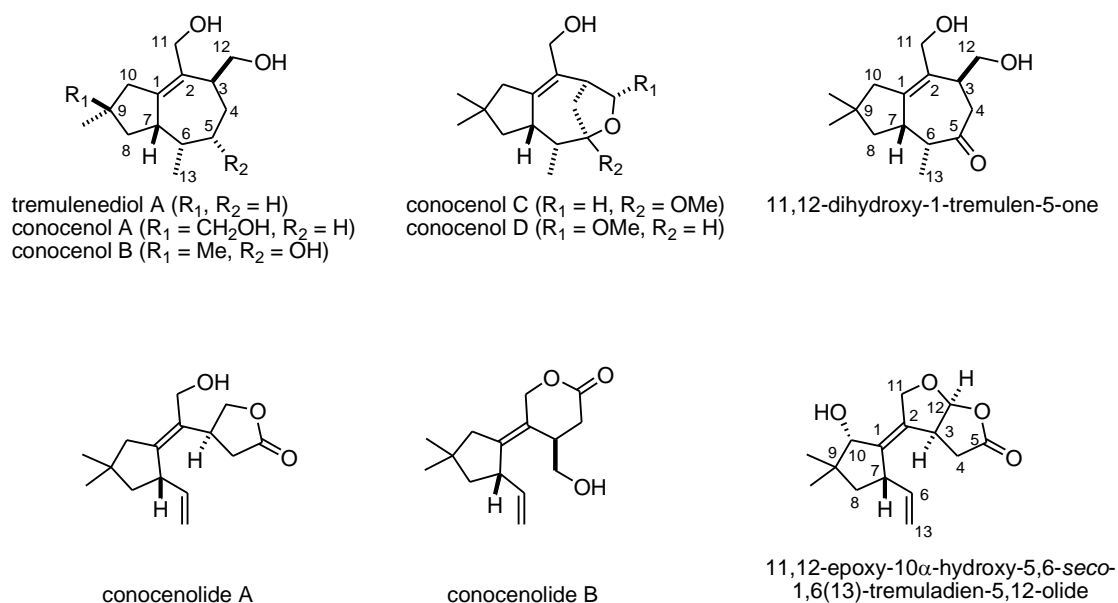


figure 2. *Conocybe siliginea* より単離された tremulane セスキテルペン類

## 1.2. tremulane セスキテルペンとその生合成経路

tremulane セスキテルペン類(figure 3)は5員環と7員環とが縮環したペルヒドロアズレン骨格を基本骨格とするセスキテルペン類であり、1993年に Ayer らによって tremulenolide A, B 及び tremulenediol A-C が初めて単離報告された。

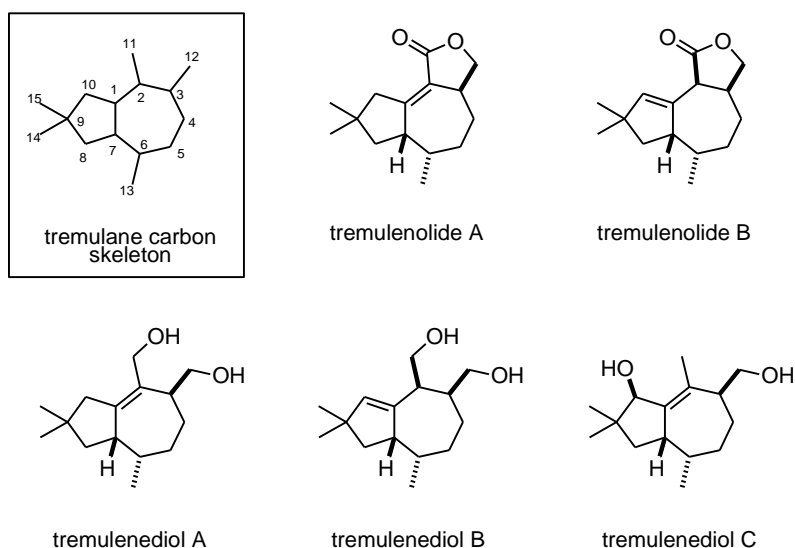
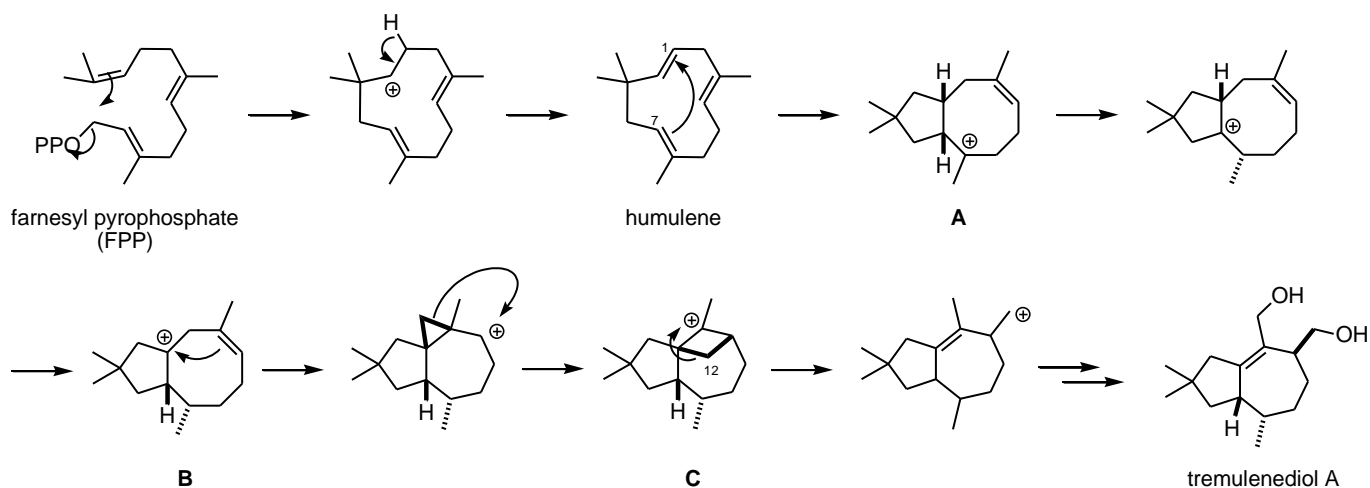


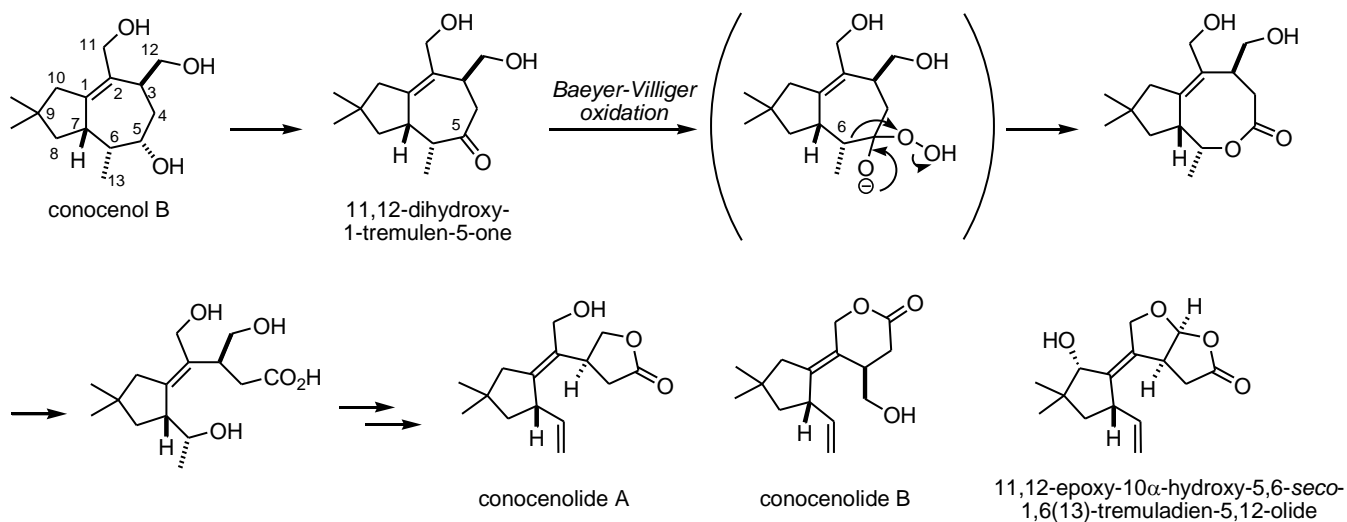
figure 3. tremulane セスキテルペンの例

これらの tremulane セスキテルペン類の生合成については Cruz によって生合成研究が展開されており<sup>11)</sup>、ファルネシル二リン酸を出発物質として humulene を経由しペルヒドロアズレン骨格の構築がなされていると提唱されている (scheme 1)。即ち、humulene より C1-C7 位での結合形成により 5,8-*cis* 縮環構造を形成し(中間体 A)、2 度の 1,2-ヒドリド転位(中間体 B)、シクロプロパン化と環拡大(中間体 C)を経て最後にシクロブタン環の開裂によって基本骨格が構築され、このものが酸素官能基化を受けることで生合成されるというものである。



scheme 1. tremulane 骨格の生合成

一方で conocenolide A, B などの *seco*-tremulane セスキテルペン類は、conocenol B の C5 位の水酸基が酸化されて 11,12-dihydroxy-1-tremulen-5-one へと変換された後、Baeyer-Villiger 酸化により C6 位が転位後、加水分解、水酸基の脱離によって生合成されていると考えられている (scheme 2)。



scheme 2. 5,6-*seco*-tremulane セスキテルペン類の生合成経路

このように、*Conocybe siliginea* は構造的に多様な tremulane セスキテルペンを生産しているが、2012 年にこれらと全く異なる構造を有する新規 tremulane セスキテルペンが本種から単離された。

### 1.3. conosilane A の単離と活性

conosilane A (**1**)(figure 4)は、Liu らによって 2012 年に *Conocybe siliginea* (figure 5<sup>12)</sup>)の培養液より単離が報告されたセスキテルペンである<sup>13)</sup>。

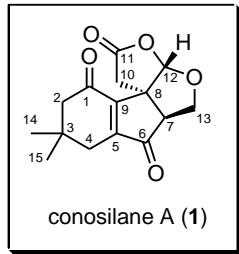


figure 4. conosilane A



figure 5. *Conocybe siliginea*

その平面構造は figure 6 に示されるように HMBC 相関及び  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 相関によって決定され、類縁の tremulane セスキテルペンとは異なる、高度に酸素官能基化された新規な四環性骨格である furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan 骨格を有していることが判明した。また、絶対立体配置は銅線源を用いた単結晶 X 線構造解析によって決定され、(7*S*,8*S*,12*S*) であった。

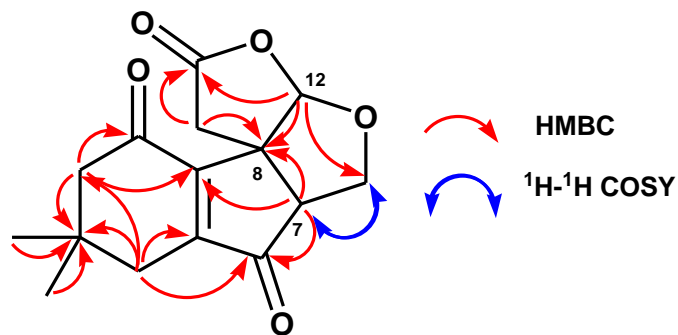
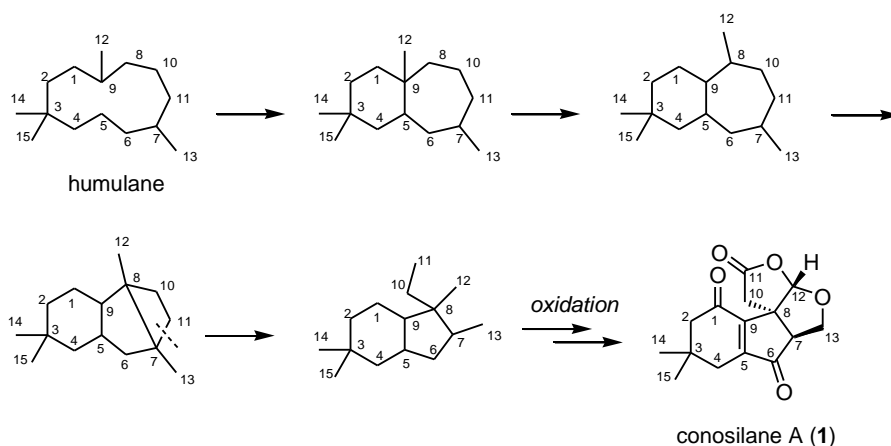


figure 6. conosilane A の平面構造の決定

conosilane A には furo[2,3-*b*]furanone 構造のような *seco*-tremulane 類と一部共通した構造が存在しているものの、基本骨格は全く新規なものである。本化合物の生合成経路について詳細な研究はこれまでに報告されていないが、従来の tremulane セスキテルペン類とは異なる経路で生合成されていることが推測される。単離グループが提案している生合成経路は、scheme 3 に示すように humulane 骨格より C5-C9 位間の結合形成、1,2-メチルシフト、C7-C8 位間の結合形成、C7-C11 位間の結合開裂を経て基本炭素骨格を構築後、酸化過程を経て conosilane A が導かれるというものである。



scheme 3. 単離グループによる推定生合成経路

また、単離グループによる活性評価の結果 conosilane A はヒト及びマウスの 11 $\beta$ -HSD1 に対する中程度の阻害活性を有していることが明らかとなった。その阻害率は 10  $\mu$ g/mL で 53.3% (ヒト) 及び 70.0% (マウス) であった。

#### 1.4. 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11β-HSD)

11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11β-HSD) は酸化還元酵素の一種であり、糖質コルチコイドの一種であるコルチゾンとコルチゾールとの間の酸化還元反応を触媒する酵素である。本酵素には type 1 (11β-HSD1) と type 2 (11β-HSD2) の二種類が存在し、これらによって各細胞内における糖質コルチコイドの作用強度の調節が行われる。前者は不活性型のコルチゾン還元して活性型であるコルチゾールへと変換する反応を触媒し、後者はその逆反応を触媒している (figure 7)。また、組織によってこれらの酵素の発現は異なり、前者は肝臓や脂肪組織等で高発現している一方で、後者は大腸や汗腺といった電解質の代謝にかかわる組織で高く発現している。

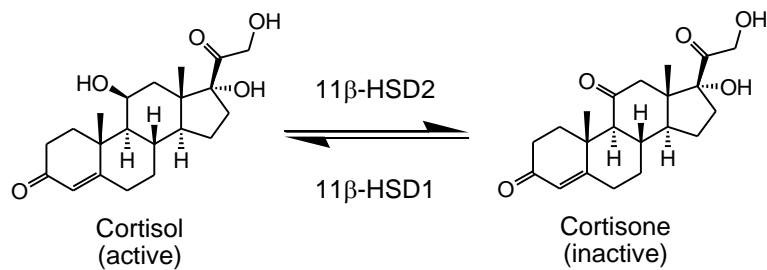


figure 7. コルチゾールとコルチゾン

脂肪組織において 11β-HSD1 が過剰に発現されていると、糖質コルチコイド作用が増大し糖新生やグルコースの血液への供給、インスリン抵抗性が亢進する。その結果として、内臓脂肪の蓄積や脂質異常症、抗インスリンといった症状がみられることがわかっている<sup>14, 15)</sup>。また、11β-HSD1 は過栄養やストレスといった環境因子によっても活性化されるため、生活習慣病関連因子として糖尿病や脂質異常症の発症にも関与していることが示唆されている。しかしながら、肥満における 11β-HSD1 活性の上昇メカニズムについては依然不明な点も多い。

## 1.5. 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤

欧米において近年進められている臨床試験から、選択的な 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤が 2 型糖尿病の改善に効果を表していることが報告されている<sup>16)</sup>。既存の 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤としてはグリチルリチン酸誘導体である **carbenoxolone** が挙げられるが、これは非選択的な阻害剤であり type 1 と type 2 との両方に作用してしまうという欠点が挙げられる。また、臨床研究に応用されている 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤の大部分は合成化学品であり、天然物由来の選択的 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤の報告例は少ない。天然物由来の 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤には構造的な多様性が認められる(**figure 8**)ものの、活性として乏しいか、あるいはヒトとマウスとの間での活性に大きな差があるものが多いという問題点も挙げられ、臨床応用には依然課題が残されている。また、これらの阻害剤の作用機序については未だ不明な点も多いことから、選択的 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤は 2 型糖尿病をはじめとする生活習慣病型疾患治療薬の新規標的として、ドラッグデザインの余地が残されていると言える。

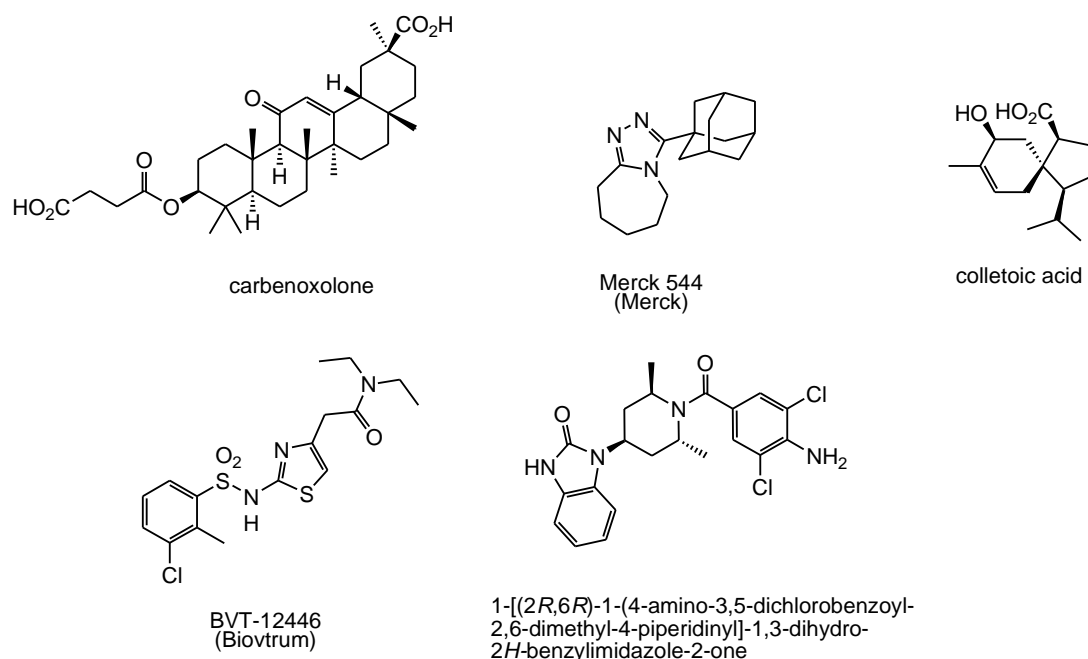


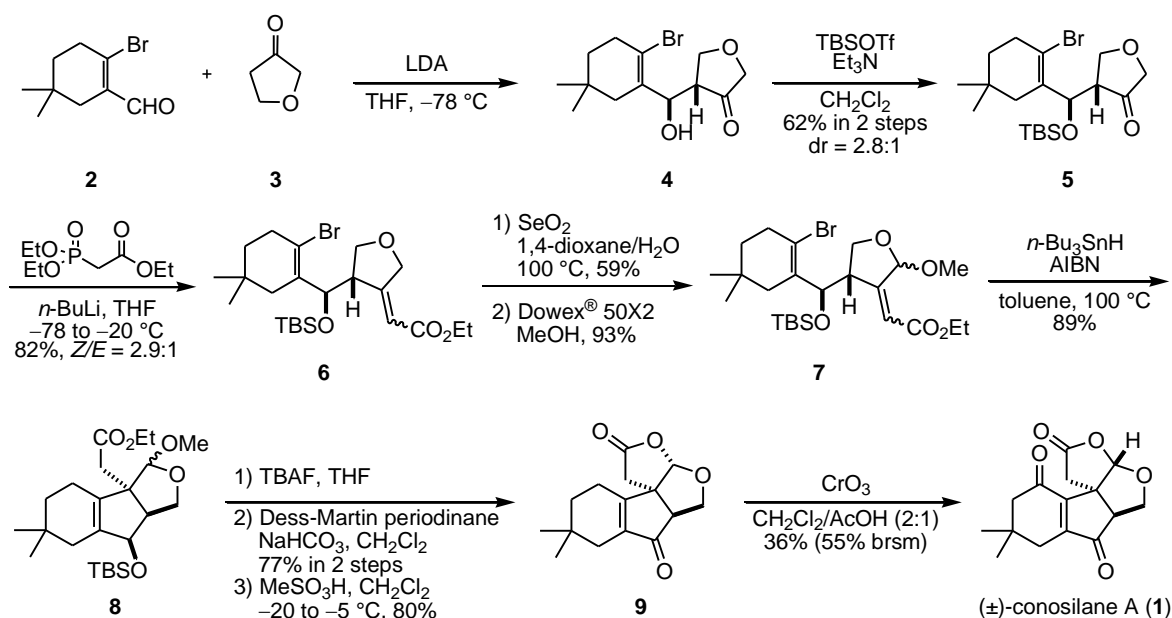
figure 8. 11 $\beta$ -HSD1 阻害剤の例

これらの背景から、筆者は新規骨格を有するセスキテルペン **conosilane A** の骨格構築法の確立を目的に、**conosilane A** の合成研究に着手した。筆者が実際に行った合成研究については第二章及び第三章で詳細に述べる。



## 1.6. 他グループによる conosilane A の合成研究

筆者の合成研究に先立ち、他グループによる conosilane A の合成研究を紹介する。筆者の合成研究に並行して 2018 年に Yuan らによる conosilane A のラセミ体全合成が報告されている<sup>17)</sup>。Scheme 4 に示すように、Yuan らは文献既知の不飽和アルデヒド **2**<sup>18)</sup> とケトン **3**<sup>19)</sup> を出発原料に、クロスアルドール反応、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応<sup>20)</sup> によって **6** へと導いた後、二酸化セレンによるアリル位酸化により **7** を合成し、これに対するラジカル環化により四級不斉炭素を構築し **8** を得た。最後に、官能基変換の後最終工程にて C1 位カルボニル基をアリル位酸化によって導入し conosilane A のラセミ体合成に成功している。出発原料より 10 工程と短い工程数で合成を達成しているものの、最後のアリル位酸化反応が低収率にとどまっており、収率面に課題が残されていると言える。

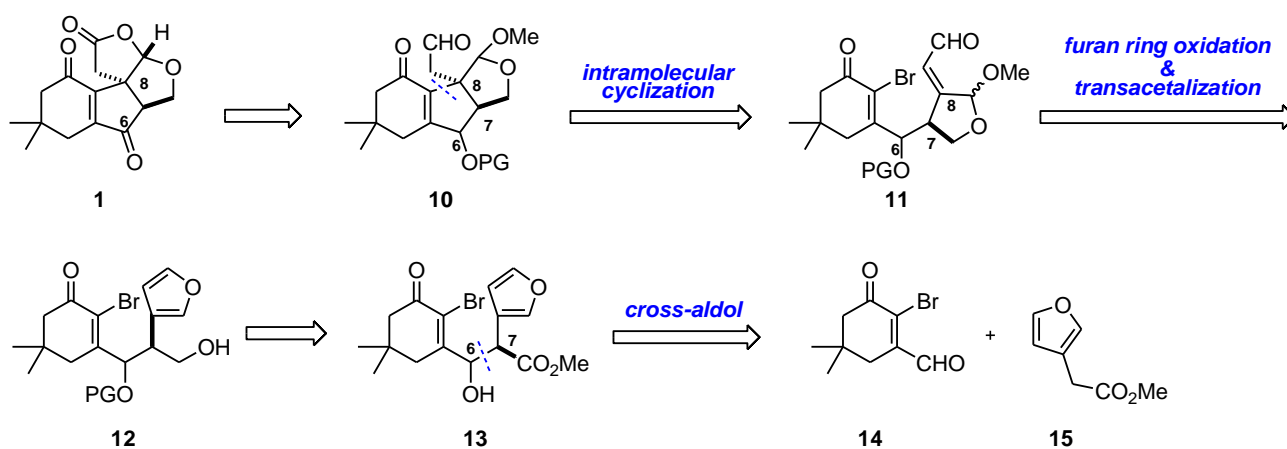


scheme 4. Yuan らの合成研究

## 第二章 conosilane A のラセミ体の合成

### 2.1. 逆合成解析

筆者の合成計画を以下に示す。1の合成にあたる最大の課題は「C8位の四級不斉炭素の立体選択的な構築」であると言える。これに対し、筆者は分子内環化反応によって四級不斉炭素の構築を行い、このとき隣接するC7位の立体化学を利用することで正しく立体化学を制御できると考えた。即ち、1はアルデヒド10よりラクトン環の構築とC6位の酸化を経て合成可能であると考えた。10へと導く環化前駆体としては不飽和アルデヒド11を設定し、これに対する分子内環化反応によってC8-C9位間の結合形成を行うこととした。前駆体11の右側部分はアルコール12に対するフラン環の酸化と、続く分子内アセタール交換を経て合成可能であると考えた。アルコール12はβ-ヒドロキシエステル13より導くことが可能であり、これは既知のエステル15<sup>21)</sup>と不飽和アルデヒド14とのクロスアルドール反応により合成可能であると考えた。まずは骨格構築法の確立を目的に、ラセミ体での合成に着手した。



scheme 5. 逆合成解析

## 2.2. conosilane A の合成研究

### 2.2.1. クロスアルドール反応の両基質の合成

実際の合成を scheme 6 に示す。市販のジメドンより既知の工程にてエノールエーテル **16**<sup>22)</sup>へと変換後、ブロモ化と続く E1cB 脱離によりカルボニル基の $\alpha$ 位に臭素を導入し $\alpha$ -ブロモケトン **17**を合成した。続いて、**17**に対し 2-リチオ-1,3-ジチアンの求核付加反応を試みた。本反応で一般的に用いられる THF 溶媒を用いて反応を行った場合は目的物が得られなかったため、溶媒をジエチルエーテルに変更し $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応を行った。本条件では目的物の生成を TLC 上で確認することができ、収率 24%でケトン **18**を得ることに成功した。続いて、収率の向上を目的とした反応条件の最適化を行った (table 1)。目的物の収率が低かった原因として基質の求電子性が低いことが推測されたため、ルイス酸の添加による基質の活性化を狙い、条件検討を行った。その結果、塩化ランタン・塩化リチウム錯体を加えても収率に改善は見られなかったが(entry 2)、塩化セリウムを添加した場合に収率は 42%まで改善した(entry 3)。最終的に、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムを添加した場合に収率が大幅に改善することが判明した。更に条件を精査し、entry 5,6 に示すように触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムの添加が最適であると結論づけた。なお、この最適条件においては、10 グラムスケールでの合成においても再現性良く **18**を得ることが可能であった(entry 6)。得られたジチアン **18**に対しオルト過ヨウ素酸<sup>23)</sup>を用いてジチオアセタールを除去することで不飽和アルデヒド **14**を合成した。

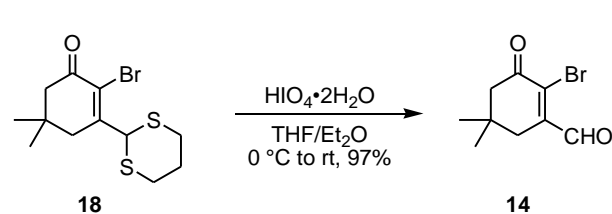
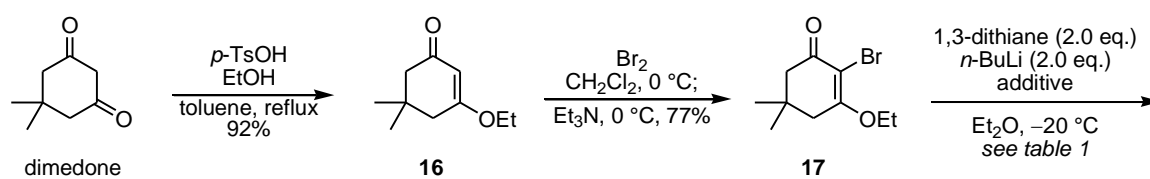


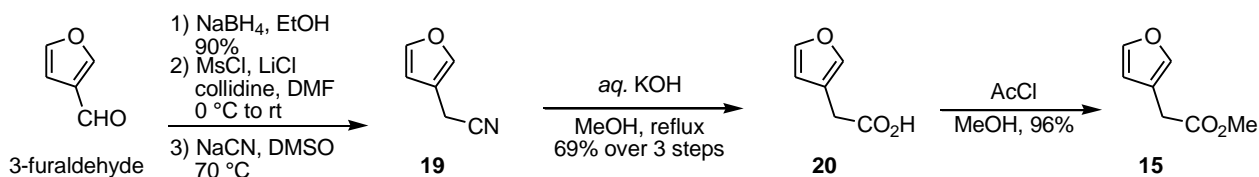
table 1. 添加剤の検討

entry	additive	result
1	none	24%
2	LaCl <sub>3</sub> ·LiCl (1.0 eq.)	27%
3	CeCl <sub>3</sub> (1.0 eq.)	42%
4	Mg(OTf) <sub>2</sub> (1.0 eq.)	68%
5	Mg(OTf) <sub>2</sub> (0.25 eq.)	82%
6*	Mg(OTf) <sub>2</sub> (0.2 eq.)	88%

\*反応を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、10 gスケールで行った。

scheme 6. 不飽和アルデヒド **14** の合成

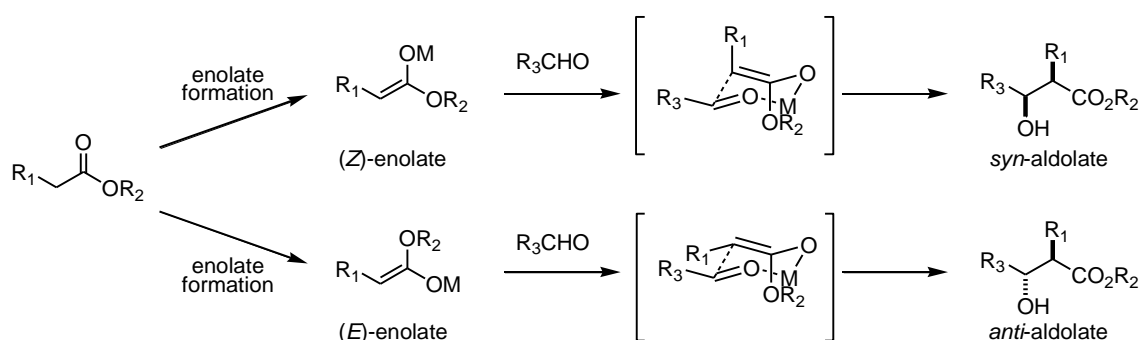
一方、エステル **15** は市販の 3-フルアルデヒドより出発し、還元、塩素化、シアノ化の 3 工程でニトリル **19** を合成し、これを加水分解して得られる既知のカルボン酸 **20**<sup>24)</sup> をエステル化して合成した (scheme 7)。両ユニットが得られたため、クロスアルドール反応を検討することとした。



scheme 7. エステル **15** の合成

### 2.2.2. クロスアルドール反応の反応機構と立体選択性

一般に、エステルとアルデヒドとのクロスアルドール反応は Zimmerman-Traxler 六員環遷移状態モデル<sup>25)</sup>に基づく機構にて進行するために、生成物には 2 つのジアステレオマーが存在する。この時、生じるジアステレオマーの立体化学はエステル由来のエノラートの幾何異性に依存し、(*Z*)-エノラートからは *syn* 体が、(*E*)-エノラートからは *anti* 体がそれぞれ導かれる。

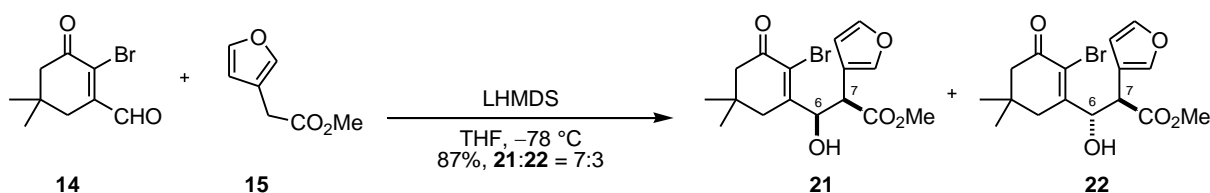


scheme 8. エステルとアルデヒドとのクロスアルドール反応の反応機構

これは言い換えると、エステル由来のエノラートの立体制御が可能であれば、ジアステレオ選択的にクロスアルドール反応を行うことが可能となることを意味している。安孫子らによれば、エステルのエノラート形成の際に特定のホウ素試薬と塩基の組み合わせを用いることでこれらの *syn/anti* 選択性の制御が可能である<sup>26)</sup>。具体的には、*n*-ブチルボロントリフラートとジイソプロピルエチルアミンを用いると *syn* 選択的に、嵩高いジシクロヘキシルボロントリフラートとトリエチルアミンの組み合わせでは *anti* 選択的にクロスアルドール反応が進行する。

### 2.2.3. 14 と 15 とのクロスアルドール反応

得られた **14** と **15** を用いてクロスアルドール反応を行った。得られる成績体の C6 位水酸基の不斉は合成終盤で消失するため本質的には本反応の立体制御は不要である。一方で C6 位の立体化学は後の変換に影響を与える可能性が排除できない。そこで、まずはジアステレオ選択性を考慮せずに両ジアステレオマーを得たのち、それぞれを用いてどちらのジアステレオマーがより効率的に最終物へと導けるか見極めることとした。強塩基として LHMDS を用いた条件で本反応は円滑に進行し、収率 87%、*syn/anti* 比 7:3 で望みのβ-ヒドロキシエステル **21** (*syn* 体), **22** (*anti* 体)を得た。

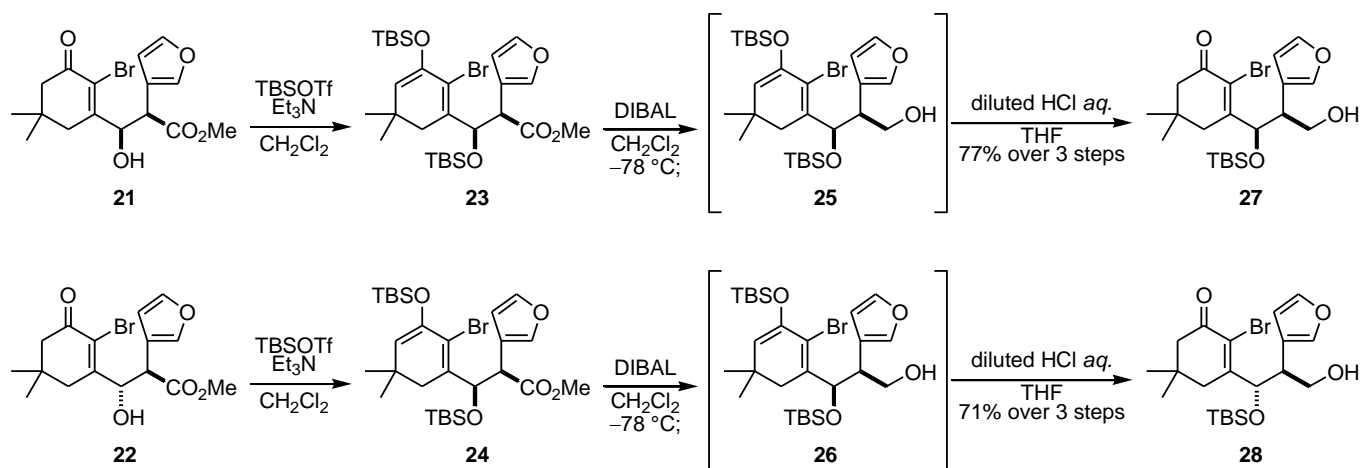


scheme 9. **21** 及び **22** の合成

これらのジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって容易に分離可能であったので、この段階で分離しそれぞれについて続く変換を行った。なお、**21**, **22** の C6-C7 位間の相対立体配置の決定についてはここでは行わずに後の工程にて行ったので後述する (scheme 9 に記載の立体化学は、その結果を反映したものである)。

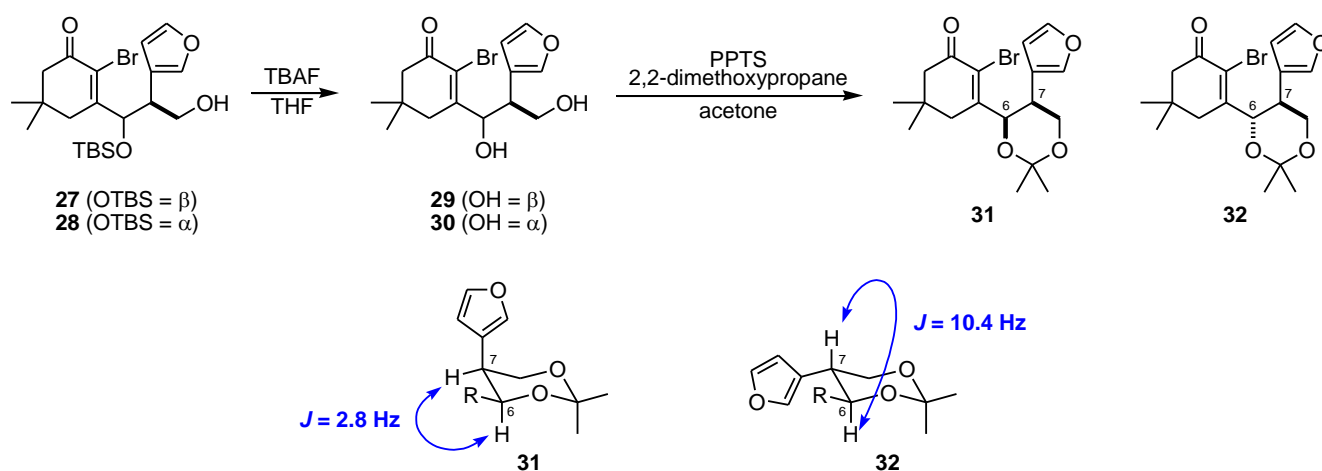
#### 2.2.4. 環化前駆体 **34**, **35** の合成

得られた **21**, **22** に対し続く変換を行った。エステルの還元が後の工程に控えているため、まずは水酸基及びケトンの両方の保護を行うこととした。C6 位の水酸基は合成終盤で変換を行うため、保護基としては後に行う予定である酸化、還元、酸性条件のいずれにも耐えうるものであり、可能ならば両方を一度に保護できるものが望ましい。シリル系保護基は水酸基の保護基としてのみならずケトンもシリルエノールエーテルとして保護することも可能であり、上記の条件に対しても比較的頑強であることが知られている。そこでまずは最も汎用される TBS 基を **21**, **22** の保護基として選択した。**21** に対し、トリエチルアミンを塩基として用いてトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリルを作用させることで、シリルエノールエーテル **23** を合成した。このものに対しエステルの還元を行った。水素化リチウムアルミニウムのような強力な還元剤を用いた場合には水酸基のシリル保護基も一部除去されたが、水素化ジブチルアルミニウムを用いると良好な収率でアルコール **25** を与えた。得られた **25** を粗生成物のまま希塩酸で処理することでシリルエノールエーテルをケトンに再生させてアルコール **27** を収率よく合成した (3 工程収率 77%)。また、**22** からも同様の 3 工程を経て **28** を合成した (3 工程収率 71%)。



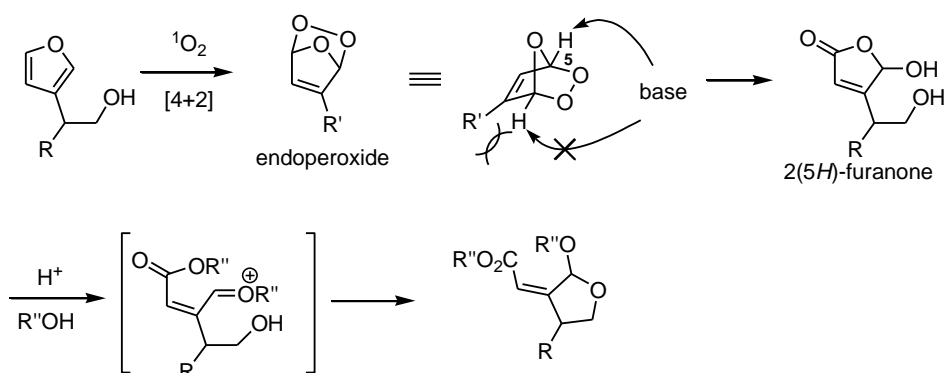
scheme 10. アルコール **27** 及び **28** の合成

ここで、先述した C6-C7 位間の相対立体配置の決定を行うこととした (scheme 11)。Karplas によれば、シクロヘキサン環におけるプロトン同士の結合定数と二面角との関係について、二面角が  $180^\circ$ 、即ち vicinal プロトン同士が axial-axial の関係にある場合では結合定数が約 9 Hz と大きく、二面角が  $60^\circ$ 、即ち vicinal プロトン同士が axial-equatorial または equatorial-equatorial の関係にある場合は結合定数が約 1.8 Hz と小さい値で観測されることが知られている<sup>27)</sup>。この知見を利用し **31, 32** のような六員環アセトニドを形成しその結合定数を比較することで、**21, 22** の相対立体配置を決定することとした。TBAF を用いて **27, 28** の TBS 保護基を除去して 1,3-ジオール **29, 30** へと変換した後、2,2-ジメトキシプロパンを用いてジオールのアセタール保護を行いアセトニド **31, 32** を合成した。これらの  $^1\text{H NMR}$  を測定し、それぞれにおける C6 と C7 位との水素同士の結合定数を比較したところ、**31** では 2.8 Hz、**32** は 10.4 Hz であった。この結果から、**31, 32** それぞれの C6-C7 位間の水素の位置関係は **31** では axial-equatorial、**32** では axial-axial であると判断し、これらの相対立体配置を以下のように決定した。これにより、**21, 22** もこれらと同一の相対立体配置を有しているものと結論付けた。



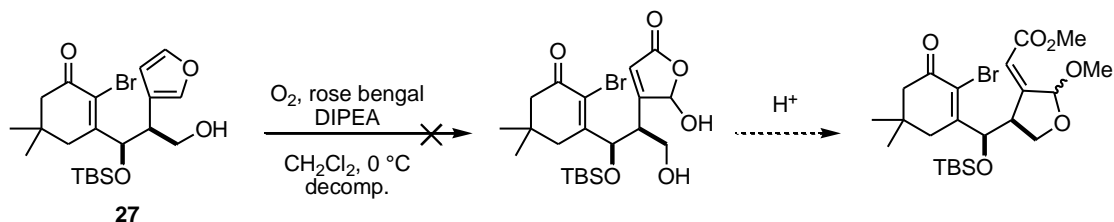
scheme 11. **27, 28** の相対立体配置の決定

所望のアルコールが収率よく合成できたため、次いでフラン環の酸化反応を検討した。フランは酸化によって 1,4-ジカルボニル化合物等価体へと変換が可能であり、酸化剤としては *m*CPBA などの過酸や臭素のようなハロニウムカチオン等価体、一重項酸素などが一般に用いられる。その中でも一重項酸素を嵩高い塩基を共存させて用いる条件<sup>28)</sup>では、scheme 12 のように一重項酸素の付加により生じるエンドペルオキシド中間体に対しより立体障害の少ない、置換基のない 5 位から脱プロトン化が進行することで、対応する 2(5*H*)-フラノンを与えることが知られている。得られたフラノンを酸処理することでフラン環の開裂を伴うアセタール交換が進行し、一挙に酸化度が高い不飽和エステルへと一段階で変換することが可能である(修士論文より引用)。



scheme 12. 一重項酸素による位置選択的なフランの酸化と環の開裂を伴うアセタール交換

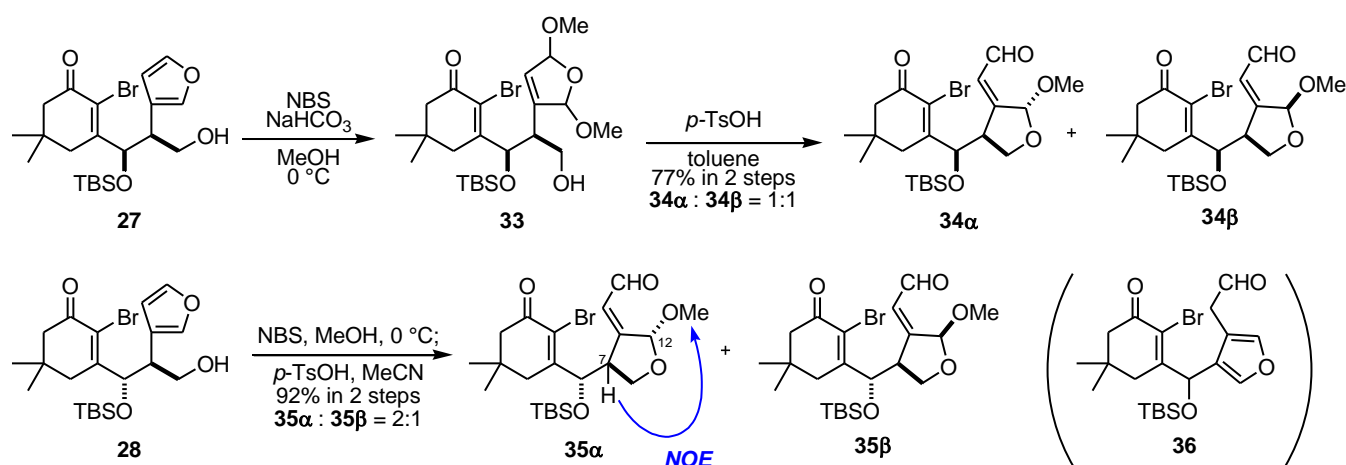
この結果を利用し、まず **27** に対し酸化を行い対応するメチルエステルを合成しようと試みた。しかしながら、本条件ではフランの酸化は進行せず、基質が分解するのみであった。これは、**27** に存在するブロモ基が酸素に敏感であったからであると考察した。



scheme 13. 一重項酸素によるフランの酸化



続いて、臭素源を酸化剤として用いる条件を試みた。先の検討結果から、より穏和な酸化条件を探索した。その結果、メタノール中臭素を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で作用させることでフラン環のみが穏和に酸化されることを見出した (scheme 14)。操作の簡便性を考慮し更に詳細に条件を検討した結果、NBS を臭素源として  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  で反応を行う条件が最適であり、酸化成績体である 2,5-ジメトキシ-2,5-ジヒドロフラン **33** をほぼ定量的に得た。得られた粗生成物をそのまま *p*-トルエンスルホン酸で処理することで分子内アセタール交換反応が進行し、環化前駆体である  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒド **34** を約 1:1 のアノマー混合物として得た (**34 $\alpha$** , **34 $\beta$** )。また、**28** にも同様の変換を施し **35** を  $\alpha/\beta =$  約 2:1 のアノマー混合物として得た (**35 $\alpha$** , **35 $\beta$** )。

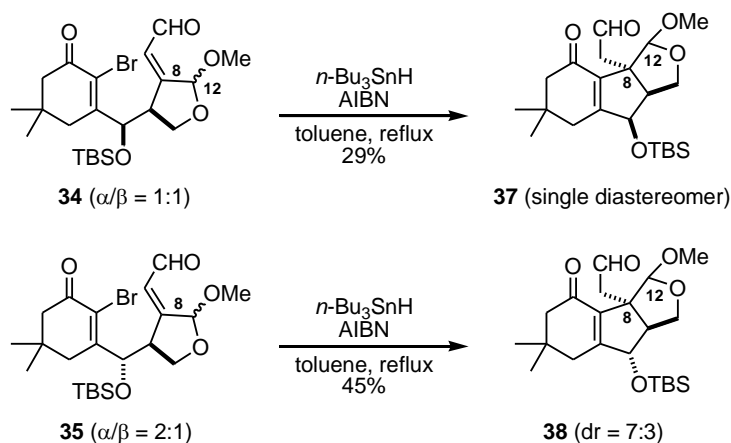


scheme 14. 環化前駆体 **34**, **35** の合成

これらはいずれも分離が困難且つ酸に対し不安定であり、長時間のシリカゲルへの曝露によって二重結合のテトラヒドロフラン環内部への異性化とメタノールの脱離が進行し **36** のような構造へと一部変化することが精製後の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルから示唆された。従って一部を分析用に精製し、残りは混合物のまま続く反応に用いた。なお **34**, **35** のアノマー位の相対立体配置については、**35 $\alpha$**  において C7 位メチン水素と C12 位メトキシ基の水素との間に NOE 相関が観測されたことから **35** のみ決定が可能であった。一方、**34** については **34 $\alpha$** , **34 $\beta$**  のいずれからも有効な相関が観測されず決定には至らなかったため、**35** との  $^1\text{H}$  NMR スペクトルの類似性と後述の環化反応の結果より推定した。また、オレフィンの幾何異性についてはアルデヒド水素とアノマー位水素との間に NOE 相関が観測されたことから *Z* 体であると決定した。

## 2.2.5. 分子内環化反応

所望の環化前駆体が得られたので、鍵反応である分子内環化反応の検討を行った (scheme 15)。まずは **34** を用いて、ラジカル条件を検討した。ベンゼン溶媒中で加熱還流を行う条件やトルエン溶媒中 80 °C から 100 °C の温度条件では目的物であるアルデヒド **37** は得られずほぼ原料を回収する結果となった。一方で、トルエン溶媒中で加熱還流の条件においては **37** を収率 29%、単一のジアステレオマーとして与えた。このとき、生成物の他に帰属困難な混合物が少量得られたが、原料は全く回収されなかった。一方、**35** を用いて同一の条件で反応を行うと、環化体 **38** を収率 45%、ジアステレオマー比 7:3 で与えた。なお得られた生成物 **37, 38** のアノマー位に関する立体化学は、いずれも NOE 実験による有効な相関が観測されなかったため決定には至らなかった。また、新たに形成された C8 位四級不斉中心の立体化学についてはここでは決定していない。



scheme 15. 分子内ラジカル環化

環化は期待通り進行したものの、その収率には課題が残されるものであった。ラジカル反応は込み入った位置であっても炭素-炭素結合を形成することが可能な強力な手段である一方で、一般的に高温条件が必要とされる。先の検討の結果から、環化前駆体がラジカル条件のような過激な条件に耐えられず分解が競合したために環化体 **37, 38** の収率が中程度にとどまったと考察し、より穏和な反応条件を模索することとした。

パラジウム等の遷移金属を用いた還元的 Heck 反応は室温付近の温度でも行うことが可能であり、穏和な反応条件として知られている。そこで本条件を基質 **34**, **35** に適用することとした。まず酢酸パラジウムを用いて DMF 中 80 °C で反応を行ったが、環化は全く進行せず基質の分解のみ観測された。この結果は、基質が熱に対して不安定であるという考察を支持している。一方、**35** に対し室温下テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を化学量論量用いた場合、環化は進行するものの収率は 20%程度にとどまった。続いて、Delgado らによって報告されたビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)を用いる条件<sup>29)</sup>を検討した。ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)は酸素や水に対し敏感であり失活しやすいために取り扱いに注意を要する。その一方でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等比べて反応性が高く、より円滑に環化が進行することが期待される。結果、脱気したアセトニトリル溶媒中、トリエチルアミン共存下 2 等量のビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)を用いることで **34** からは **37** を 30%収率で与え、**35** からは **38** を 57%収率で与えた。なお、それぞれの条件において生成物はいずれも単一のジアステレオマーであり、先のラジカル条件における主生成物と同一のものであった。

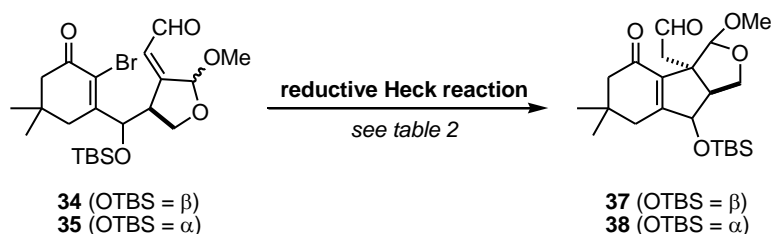


table 2. 還元的 Heck 反応

entry	S.M.	conditions	result
1	<b>34</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , HCO <sub>2</sub> Na, DMF, 80 °C	decomp.
2	<b>35</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> , HCO <sub>2</sub> Na, DMF, 80 °C	decomp.
3	<b>35</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , MeCN	<25%
4	<b>34</b>	Ni(COD) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, MeCN	30%
5	<b>35</b>	Ni(COD) <sub>2</sub> , Et <sub>3</sub> N, MeCN	57%

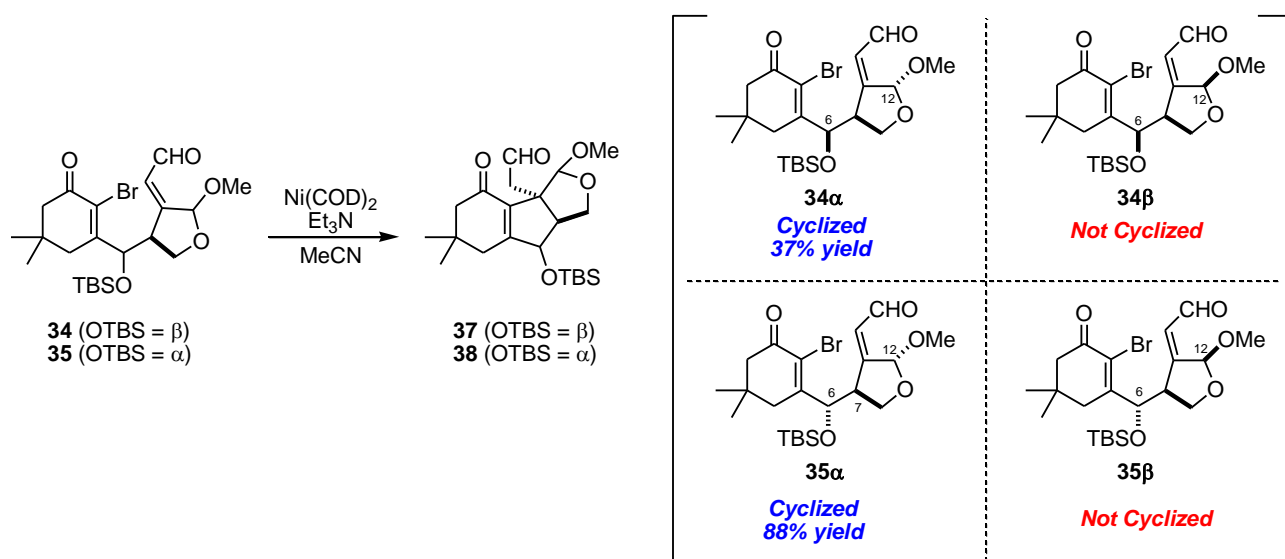
scheme 16. 還元的 Heck 反応

以上の検討の結果より、鍵反応としては **35** を前駆体としたニッケルを用いた還元的 Heck 反応が最適条件であると結論付けた。

## 2.2.6. 分子内環化反応の反応機構に関する考察

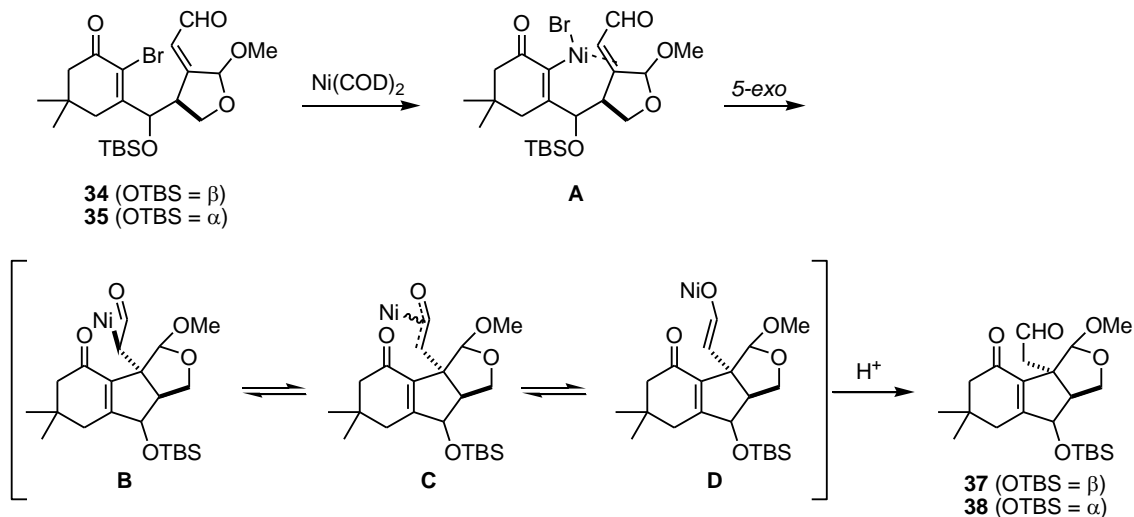
所望の環化体を得ることに成功したが、ここで今回の分子内環化反応における反応機構と、基質と生成物それぞれの立体化学の関係について考察を行うこととした。

得られた環化体は **35** に対するラジカル条件の場合を除いて、C12 位アノマー炭素について単一のジアステレオマーであった。また、一般にアセタールは酸が共存していないならば、ラジカル条件や還元的 Heck 反応条件において反応に不活性であるため、生じた環化体のアノマー位が反応系中で異性化していることは考えにくい。これらのことから、本反応は前駆体の C12 位エピマーのうち、一方のみから進行していることが示唆された。そこで、環化前駆体 **34**, **35** について分析用に分離したそれぞれのジアステレオマーを用いて本反応の基質の立体化学による反応性の違いについて調べることにした。Scheme 15 に示すように、環化前駆体の C6 位、C12 位に関する 4 つのジアステレオマー (**34 $\alpha$** , **34 $\beta$** , **35 $\alpha$** , **35 $\beta$** ) を用いて、還元的 Heck 反応を行った。その結果、C6 位の立体化学に関わらず C12 位が  $\alpha$  のジアステレオマーのみ環化体を与えたこと (Scheme 17 の鍵括弧内左側) から、本反応は予想通り前駆体の C12 位メトキシ基の立体化学に大きく影響を受けていることが判明した。また、先述のように反応中にアセタール部分の異性化は起こっていないと考えられるので、環化体 **37**, **38** のアノマー位の立体化学は前駆体の立体化学を保持していると推定した。



scheme 17. 還元的 Heck 反応における基質の立体化学が与える影響に関する実験

この結果について、次のように考察を行った。本反応の推定反応機構を以下に示す(scheme 18)。まず **34**, **35** の炭素-臭素結合に対しビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)が酸化的付加して中間体 **A** を与える。これが 5-*exo* 型で不飽和アルデヒドの二重結合に *syn* 付加することで中間体 **B** へと導かれる。生じた中間体 **B** はオキソ- $\pi$ -アリルニッケル錯体 **C** 及びニッケルエノラート **D** と互変異体の関係にあり<sup>30)</sup>、**D** のプロトン化によって **37**, **38** が与えられる。



scheme 18. 還元的 Heck 反応の推定反応機構

この環化過程 (A→B) における基質の反応点周囲の立体的環境は以下の figure 9 に示すようなものであると考えられる。アルケニルニッケルが不飽和アルデヒドの二重結合に付加する際、テトラヒドロフラン環と新たに形成される 5 員環がシス縮環になるように接近する。この時 C6 位または C12 位のいずれかの置換基がβの場合、これらの置換基によって反応点周囲が立体的に遮蔽されることで望む環化が妨げられていると考察している。

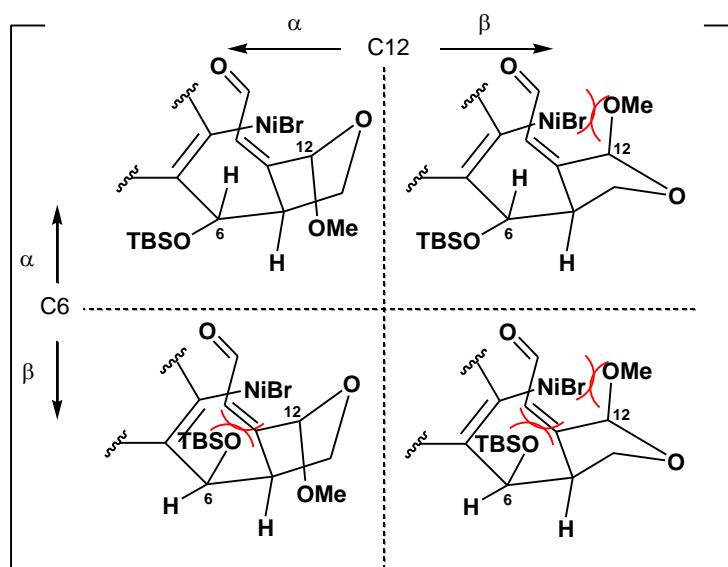
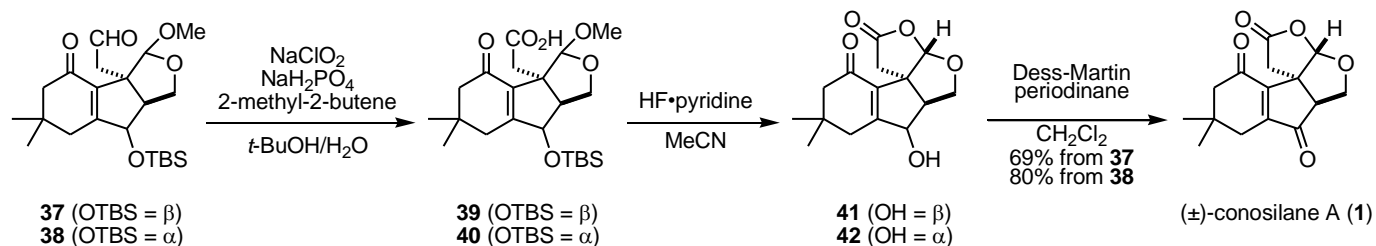


figure 9. 環化過程における反応点近傍の立体的環境

### 2.2.7. conosilane A のラセミ体全合成

最大の課題である C8 位四級不斉炭素の構築が完了したので、残る変換はラクトン環の構築、C6 位保護基の除去と酸化の 3 つである。アルデヒド **37**, **38** に対し、亜塩素酸ナトリウムによってカルボン酸 **39**, **40** へと酸化した後、フッ化水素・ピリジン錯体を用いて TBS 保護基の除去とラクトン環の構築を行い **41**, **42** へと導いた。最後に、Dess-Martin 試薬<sup>31)</sup>により C6 位の水酸基を酸化して conosilane A のラセミ体全合成を達成した。



scheme 19. conosilane A のラセミ体全合成

天然物と合成品の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを figure 10 に示す。合成品のスペクトルは天然物のそれと良い一致を示している。その他の各種スペクトルについても天然物のものと一致した。

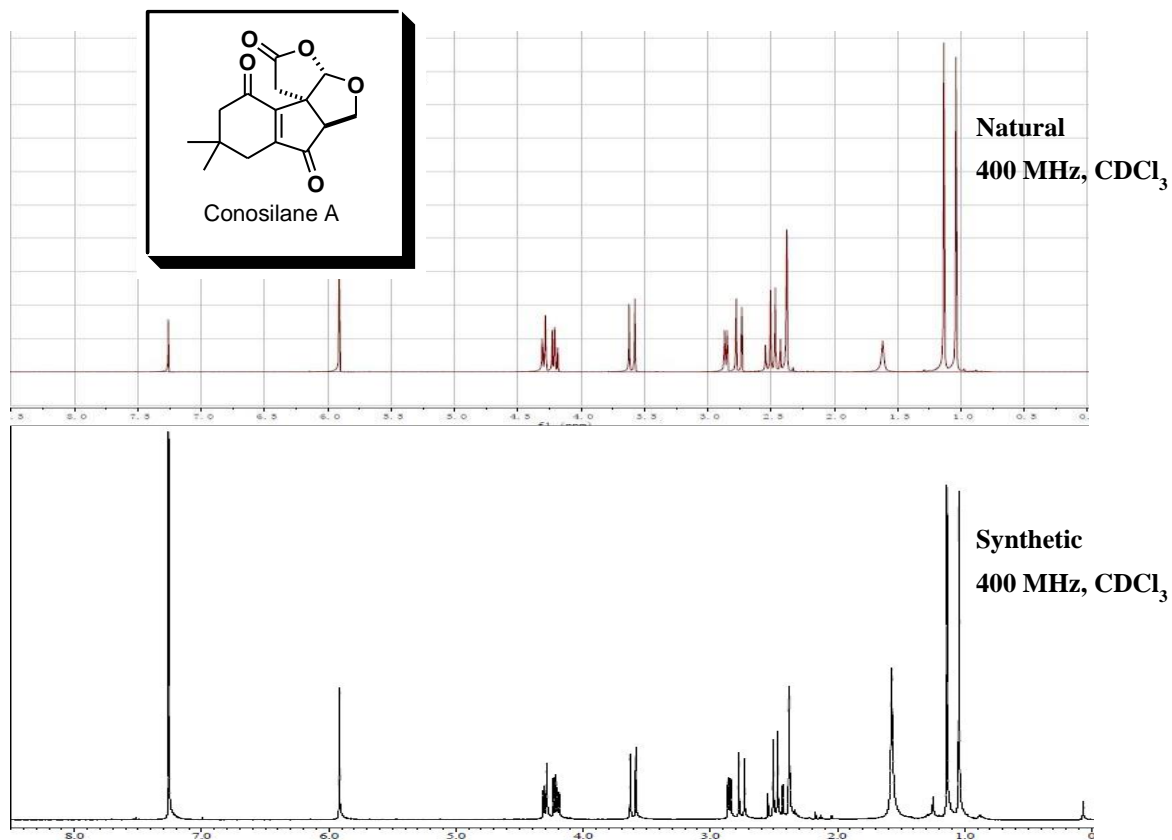


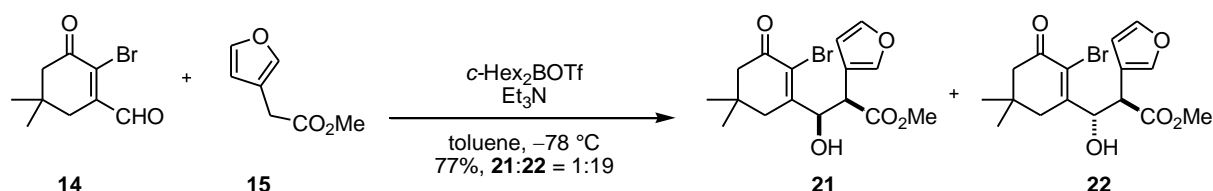
figure 10. 天然物と合成品の  $^1\text{H}$  NMR チャート



## 2.3. 合成経路の最適化

### 2.3.1. 確立したルートの問題点

conosilane A のラセミ体合成を達成したものの、その合成経路には課題が残されている。即ち、鍵反応における収率改善である。2.3.6 節でも述べたように、鍵反応の収率には前駆体の C6 位及び C12 位の立体化学が影響しており、これらの制御がより効率的な合成を達成するにあたっての重要課題となる。このうち、C6 位の制御については 2.3.2 節に述べたように **14** と **15** とのクロスアルドールを *anti* 選択的な条件で行うことで **22** をジアステレオ選択的に得ることが可能である。実際に、**14** と **15** に対してジシクロヘキシルボロントリフラートとトリエチルアミンを用いてトルエン溶媒中でクロスアルドール反応を行った結果、期待通り **22** を 77%収率、ジアステレオマー比 19:1 で得ることに成功した。



scheme 20. *anti* 選択的なクロスアルドール反応

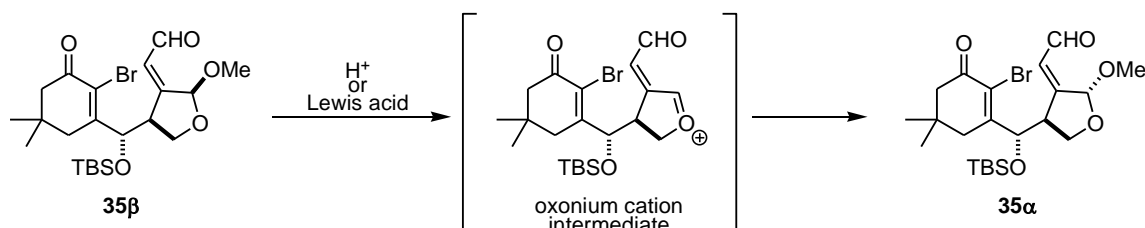
続いて、前駆体の C12 位の制御が可能であるか検討を行った。鍵反応の収率が中程度にとどまっているのは、「環化前駆体のβ-アノマー (**34β**, **35β**) からは反応が進行しない」ことに起因している。これは言い換えれば「環化前駆体のα-アノマーを優勢に与える」か、または「β-アノマーの活性化」によって鍵反応の収率改善が見込めるということである。そこで、筆者はこの問題に対し

- ①環化前駆体のβ→αへの直接的な異性化
- ②前駆体のα-アノマー選択的な調製
- ③環化に不活性なβ-アノマーの活性化

の3つのアプローチを考案した。以下、順に検討の結果を示す。

### 2.3.2. 環化前駆体のアノマー位の直接的な異性化

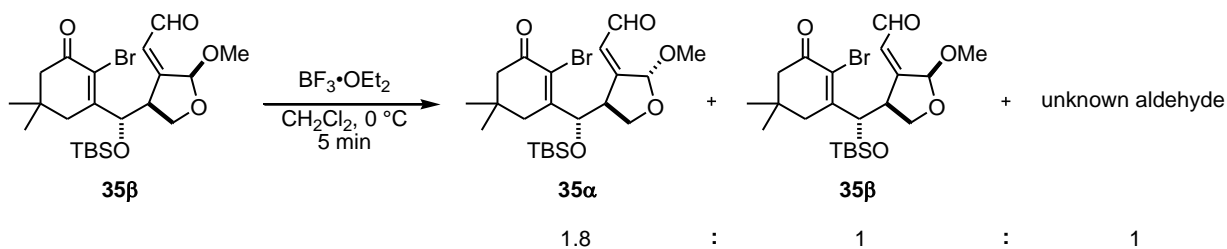
まず、①前駆体の $\beta \rightarrow \alpha$ への直接的な異性化を検討した。筆者は、**35**を酸処理することで scheme 21 の括弧内に示すオキソニウムカチオンを発生させ、このものが脱離したメトキシドアニオンに再度捕捉されることで $\beta \rightarrow \alpha$ への異性化が可能ではないかと考えた。



scheme 21. オキソニウムカチオンを介した C12 位の異性化

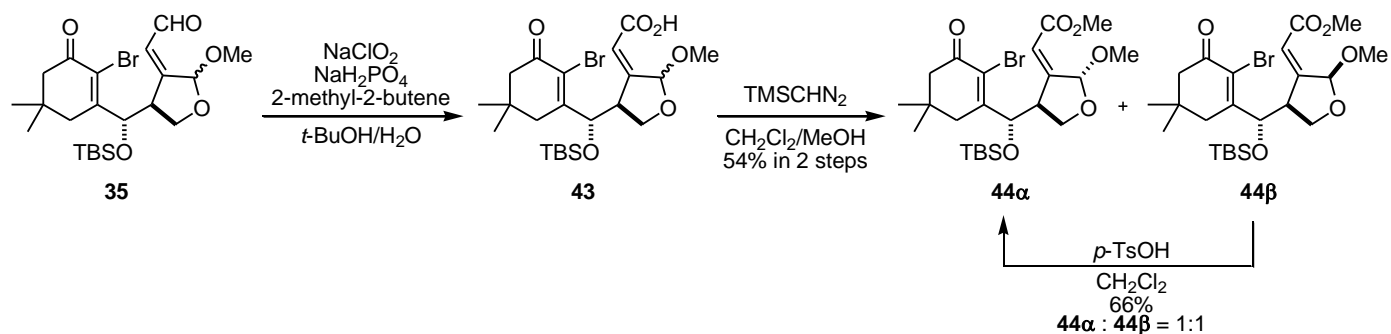
実際に検討を行った結果、**35β**に対し塩化メチレン溶媒中、0 °C で  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を短時間作用させることで一部異性化を行うことに成功した。なお、その他の条件( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , -78 °C or rt or  $\text{TiCl}_4$ , -78 °C) では異性化は全く進行しないか基質が分解するのみであった。

しかしながら、生成物は **35α**, **35β** に加えて **35** に由来すると考えられる構造未知のアルデヒドとの約 1.8:1:1 の混合物であり、これらを合わせた収率は約 60%であった。この場合の純粋な $\beta$ 体から $\alpha$ 体への変換率は約 30%程度であり、効率が良いとは言えないため **35β**の直接的な異性化は断念した。



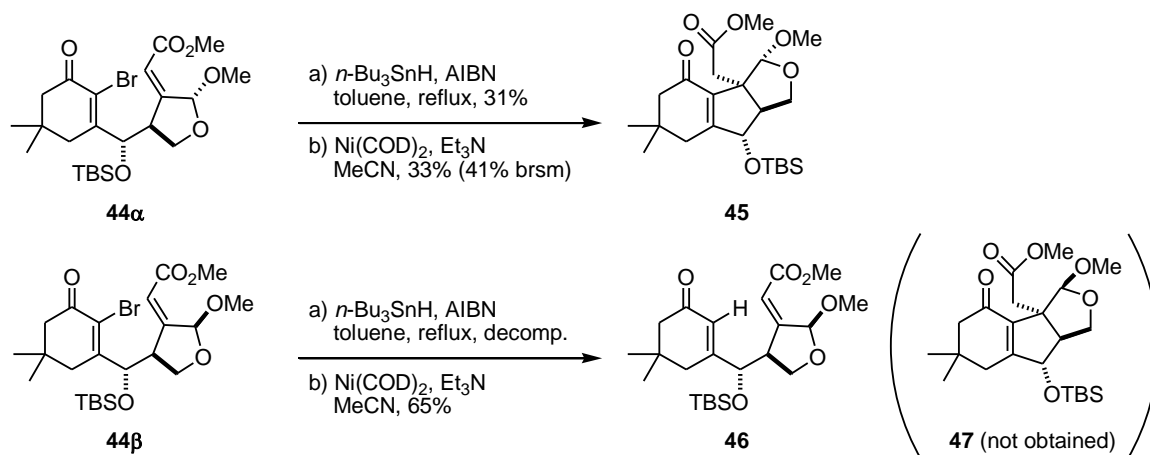
scheme 22. アルデヒド **35β**の異性化

一方で、アルデヒド **35** を酸化してカルボン酸 **43** へと変換後、トリメチルシリルジアゾメタンによってメチルエステル化した不飽和エステル **44 $\alpha$** , **44 $\beta$**  は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって両者の分離が可能であった。更に、このものは塩化メチレン溶媒中で *p*-トルエンスルホン酸を用いることで **44 $\beta$**  から **44 $\alpha$**  への異性化も可能であった。



scheme 23. エステル **44** の合成

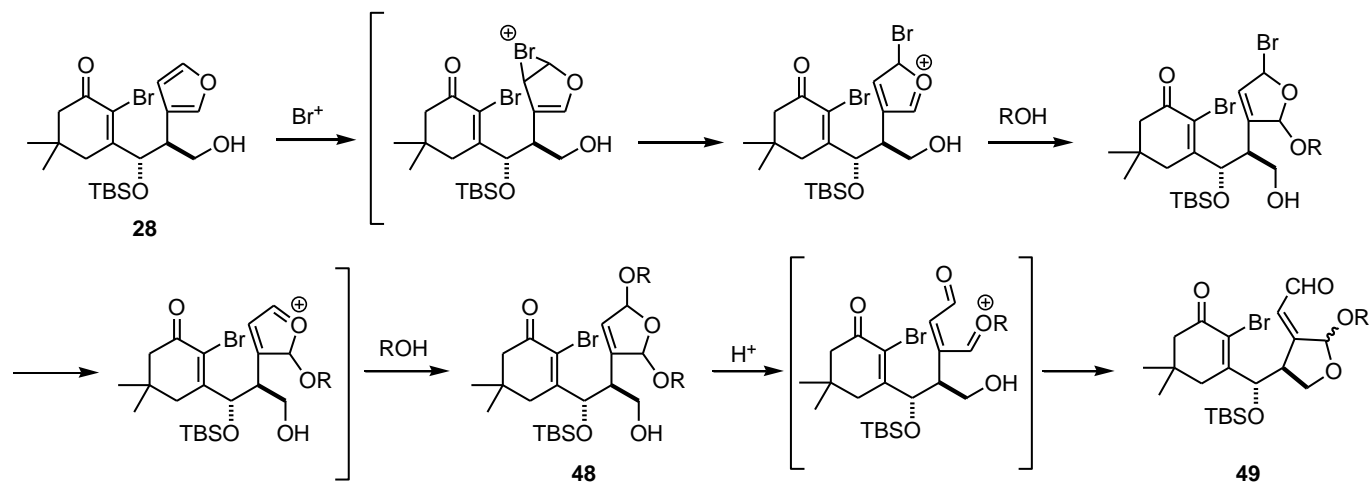
そこで、これらを環化前駆体として分子内環化を試みた。その結果、**44 $\alpha$**  はラジカル条件、還元的 Heck 反応条件のいずれにおいても環化が進行しエステル **45** を与えたが **35** の場合に比べて収率が低く、いずれも 30%程度であった。これは不飽和アルデヒドに比べて不飽和エステルのほうがオレフィンの反応性が低いことに起因すると考察した。一方 **44 $\beta$**  はラジカル条件では基質の分解が観測され、還元的 Heck 反応条件では臭素が水素に置き換わった還元体 **46** が得られるのみであった。この結果は、先の 2.3.6 節で述べた C12 位メトキシ基による立体障害のために望む環化が妨げられるという機構と矛盾しない。以上の結果から、メチルエステル **44** は環化前駆体としては不適切であると結論づけた。



scheme 24. エステル **44** を用いた環化

### 2.3.3. 35 $\alpha$ のジアステレオ選択的な調製

続いて、②前駆体の $\alpha$ -アノマー選択的な調製を試みた。アルコール **28** から不飽和アルデヒド **49** を与える機構は以下のように考えられる。まず 1 工程目でブロモニウムカチオンのフランに對する求電子的付加と、2 等量のアルコールの付加により 2,5-ジアルコキシ-2,5-ジヒドロフラン **48** が得られる。このものを酸処理するとジヒドロフラン環の開裂とともにアセタール交換が進行し **49** を与える。



scheme 25. フラン環の酸化→アセタール交換の推定反応機構

この時に用いるアルコールの置換基 R の嵩高さによって、**49** を与える際のアノマー位の選択性が向上するのではないかと考え、種々アルコールを検討した (scheme 26)。その結果、R が水素やメチルの場合はやや $\alpha$ 体を優先して与えたが、エチルの場合選択性は現れず、イソプロピルの場合は収率が著しく低下するとともに望まない $\beta$ 体が優先して得られた。なお、R が *tert*-ブチルやベンジル、アセチルの場合は TLC 上でスポットが多點化し、目的物は全く得られなかった。



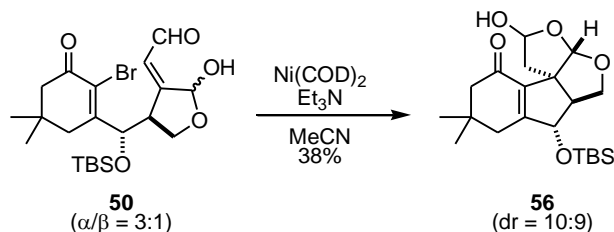
table 3. フラン環の酸化

entry	R	result ( $\alpha/\beta$ )
1	H ( <b>50</b> )	86% (3:1)
2	Me ( <b>35</b> )	92% (2:1)
3	Et ( <b>51</b> )	97% (1:1)
4	<i>i</i> -Pr ( <b>52</b> )	25% (1:4)
5	<i>t</i> -Bu ( <b>53</b> )	complex mixture
5	Ac ( <b>54</b> )	complex mixture
5	Bn ( <b>55</b> )	complex mixture

scheme 26. アルコールの嵩高さの違いによる立体選択的なアセタール交換の検討

また、得られた前駆体のうち、より環化時の立体障害が小さいと期待できる不飽和アルデヒド **50** を用いて環化を行った。望みの環化は進行し四環性ヘミアセタール **56** が得られたが、基質が  $\alpha$ 体優勢であったにもかかわらず収率は 38%と **35** の場合に比べて低収率であった。収率が低かった理由として、基質 **50** のヘミアセタール性水酸基の不安定さが原因であると考察している。

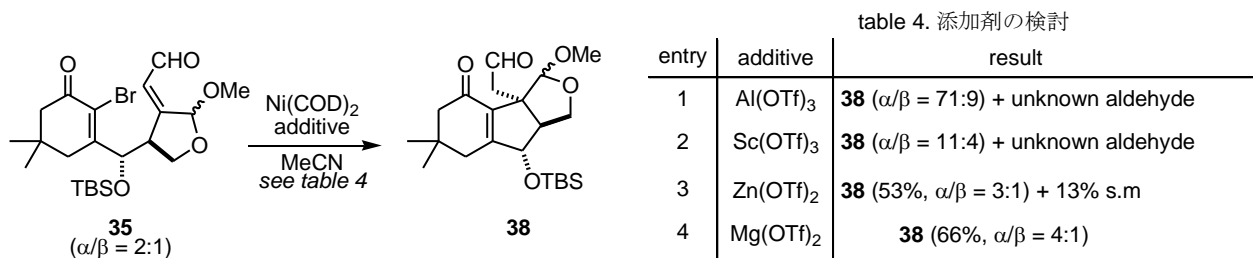
以上の結果よりフラン環の酸化には原料そのものの安定性を考慮し **35** を用いるのが結果として最適であると判断した。



scheme 27. ヘミアセタール **50** を用いた環化

### 2.3.4. 環化に不活性な $\beta$ -アノマーの活性化

最後に、③環化に不活性な $\beta$ -アノマーの活性化を検討した。これまでの知見より、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のような強いルイス酸は基質が耐えられないことから、穏和なルイス酸を検討することとした (scheme 28)。結果、トリフルオロメタンスルホン酸アルミニウムやトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウムを用いた場合には、収率は向上したものの副生成物として基質に由来すると考えられる、帰属困難なアルデヒドも一部生成した。トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛を用いた場合、一部原料を回収する結果となったが副生成物の生成は抑えられた。最終的に 2 当量のトリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムを添加することで、副生成物の生成を抑制しつつ望む環化体を収率 66%、 $\alpha/\beta = 4:1$  の比で得ることに成功した。



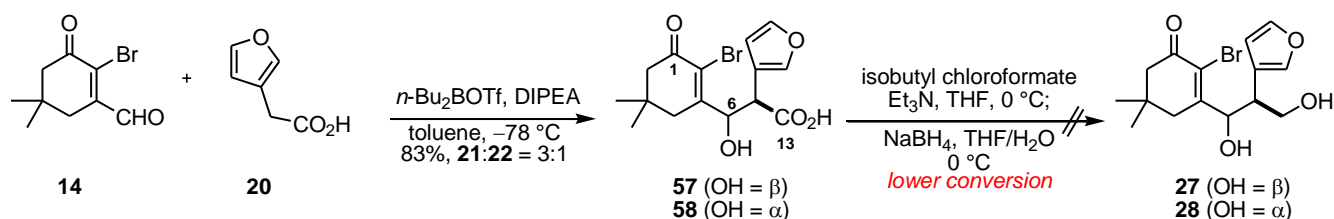
scheme 28. 鍵反応の最適化

### 2.3.5. 総工程数の削減を指向した検討

次に、総工程数の削減を目指した検討も行った。2.2 節で述べた経路のうち、保護基の導入と除去及び鍵反応後の段階的な酸化反応の 2 箇所は短工程化することが期待できる。まずは、前者を検討することとして保護基を用いない合成経路の確立を目指した。

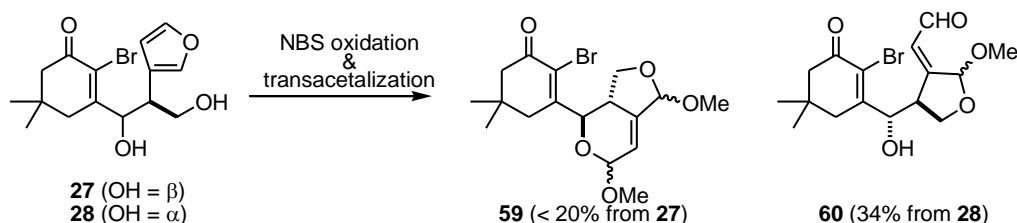
2.2 節での経路において保護基を用いたのは、C6 位のアリル位水酸基が後に行う酸性条件に耐えられない可能性が懸念されたことに加えて、C13 位のエステルを還元する際に C1 位のカルボニル基も還元されることを抑制する目的があったためであった。このうち、後者を回避するためには C13 位の官能基をケトンよりも反応性の高いものに変更すればよい。石墨らによれば、カルボン酸をクロロギ酸イソブチルによって混合酸無水物へと変換後、水素化ホウ素ナトリウムで処理するとケトン共存下でもカルボン酸部分を選択的に還元可能である<sup>32)</sup>。そこで、この方法をクロスアルドール反応後の工程に適用することとした。

カルボン酸 **20** を用いて **14** とのクロスアルドール反応を行い、カルボン酸 **57**, **58** を得た。これらに対し、カルボン酸を混合酸無水物へと変換後そのままワンポットで水素化ホウ素ナトリウムによって還元し **27**, **28** へと導こうと試みた。ところが本反応は進行こそするものの変換効率は非常に悪く、目的の還元体は極めて低収量であった。



scheme 29. 保護基を用いない変換

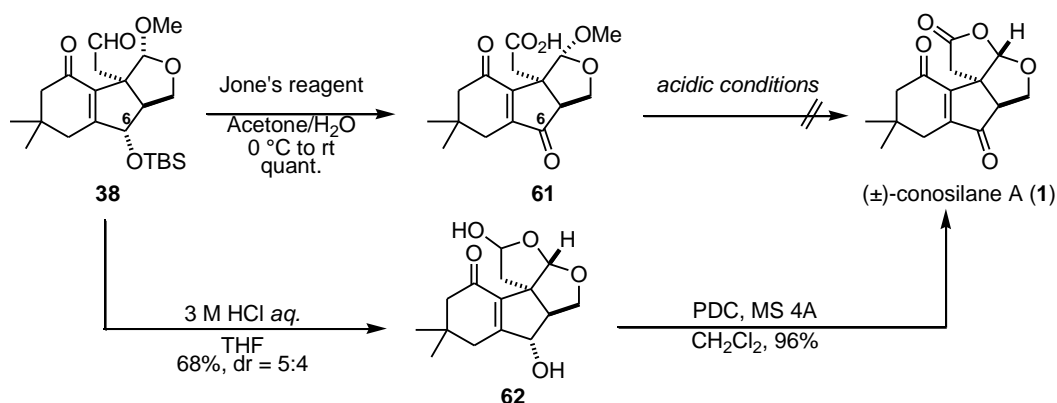
少量ながら得られた **27**, **28** を用いて続く変換を試みた。2.3.4.節で行った場合と同様にフラン環の酸化とアセタール交換を **27**, **28** に対して行ったが、**27** からは一級のみならずアリル位の水酸基もアセタール交換をおこした **59** のような化合物が得られ、**28** からは所望の **60** が得られたものの収率は中程度にとどまった。以上の結果より、保護基を用いずに最終物へと効率良く導く合成経路を実現するのは困難であると結論づけた。



scheme 30. ジオール **27**, **28** に対するフラン環の酸化とアセタール交換

次に、環化後の工程の最適化を試みた。即ち、環化後に行う官能基変換を一挙に行うことで工程数の削減を図った。これは、強酸性条件での酸化反応である Jones 酸化<sup>33)</sup>によって実現可能であると考えた。実際に **38** に対して Jones 試薬を作用させると、アルデヒドの酸化のみならず TBS 基の除去と生じた水酸基の酸化まで一挙に進行した。ところが、本反応では目的の最終物ではなくカルボン酸 **61** を定量的に与えた。このものに対して直接酸処理を行いラクトン環の構築を試みたが、種々の酸性条件を検討しても最終物へと導くことは叶わなかった。これらの結果から、C6 位が酸化されると四環性骨格の構築が妨げられることが示唆された。

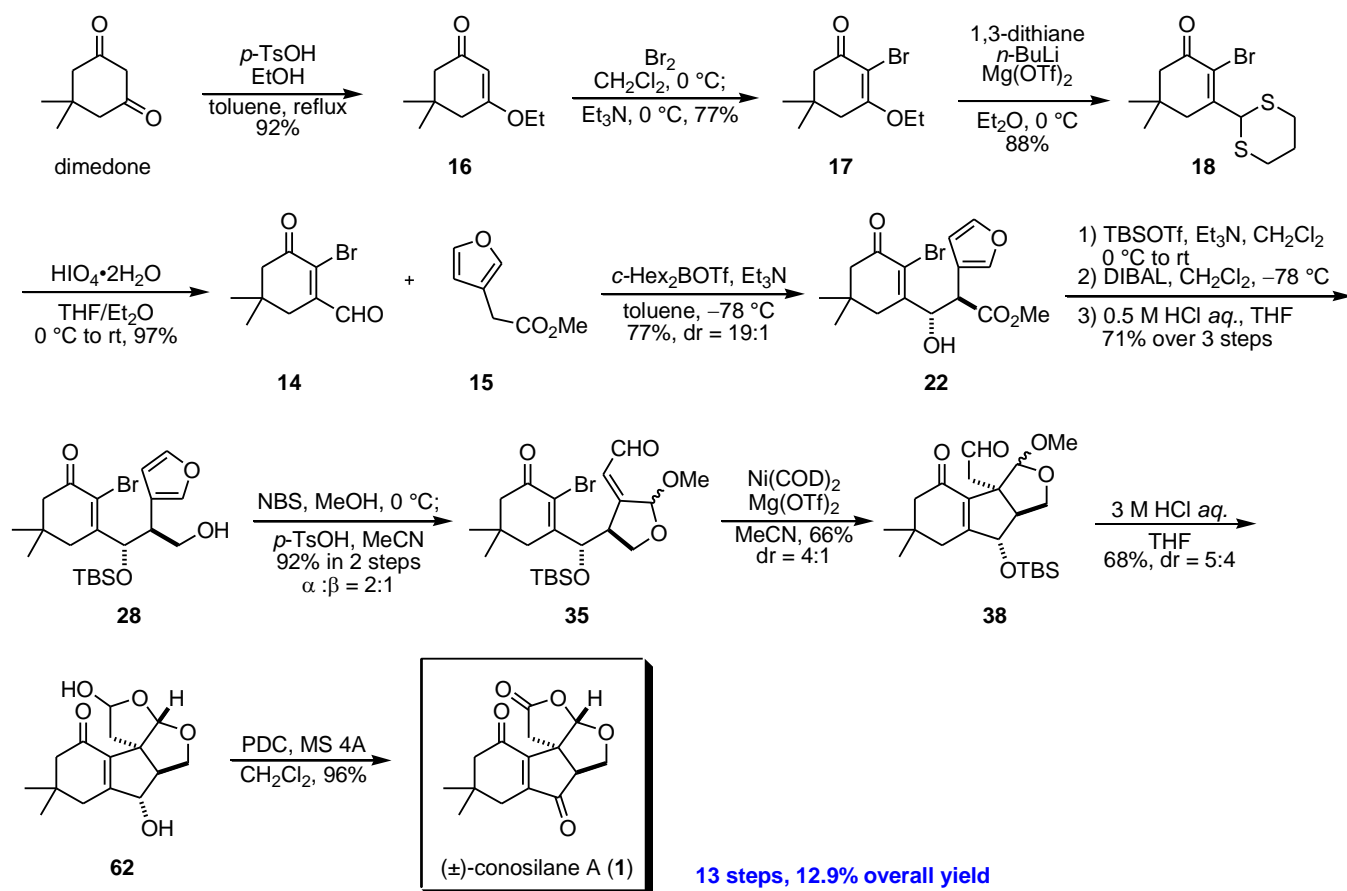
最終的には、**38** を塩酸処理し四環性ヘミアセタール **62** へと変換した後、PDC 酸化<sup>34)</sup>によって二つの水酸基を同時に酸化することで conosilane A へと導くことに成功した。



scheme 31. 環化後の官能基変換の短工程化

## 2.4. 小括

以上を小括する。筆者は、新規骨格を有するセスキテルペン **conosilane A** の合成研究に着手した。市販のジメドンから既知のエノールエーテル **16** へと変換後、3 工程で不飽和アルデヒド **14** を合成した。このものに対し既知のエステル **15** との *anti* 選択的クロスアルドール反応により **22** へと導いた後、5 工程で環化前駆体 **35** を合成した。鍵反応である分子内環化反応においては穏和な条件であるニッケルを用いた還元的 Heck 反応を適用した。この時、基質の C12 位の立体化学によって反応性が異なり  $\beta$ -アノマー (= **35 $\beta$** ) からは反応が進行しないことが判明した。 $\beta$ -アノマーの活性化による収率向上を検討した結果、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムの添加により収率を 66% まで改善し望む環化体 **38** を得た。次いで酸処理によって四環性ヘミアセタール **62** へと導いた後、2 つの水酸基の酸化によって **conosilane A** のラセミ体全合成を達成した。市販のジメドンより 13 工程、総収率 12.9% であった。Yuan らの合成 (10 工程, 総収率 6.1%) に比べて 3 工程多いものの、総収率は大幅に優っており効率的な合成経路を確立したと言える。



scheme 32. (±)-conosilane A の合成経路



### 第三章 conosilane A の光学活性体の合成

#### 3.1. 序文

第二章でも述べたように、筆者は **conosilane A** のラセミ体合成を達成し、合成経路の確立に成功した。一方で、自然界に存在する生物活性物質の多くは光学活性体であることから、光学活性な生物活性物質を高い鏡像体純度で合成することが天然物化学における生物活性物質の合成研究の最終的な目的である。また、天然型の **conosilane A** については中程度の 11 $\beta$ -HSD1 阻害活性が報告されていたが、非天然型については活性が知られていない。本化合物の 11 $\beta$ -HSD1 阻害活性の機構が明らかとなっていないことを踏まえると、非天然型の活性についても興味を持たれる。これらを踏まえて、第二章で確立したラセミ体での合成経路が光学活性体合成にも適用可能であるか検証すると同時に、非天然型の **conosilane A** の合成を行うべく、**conosilane A** の光学活性体の合成に着手することとした。

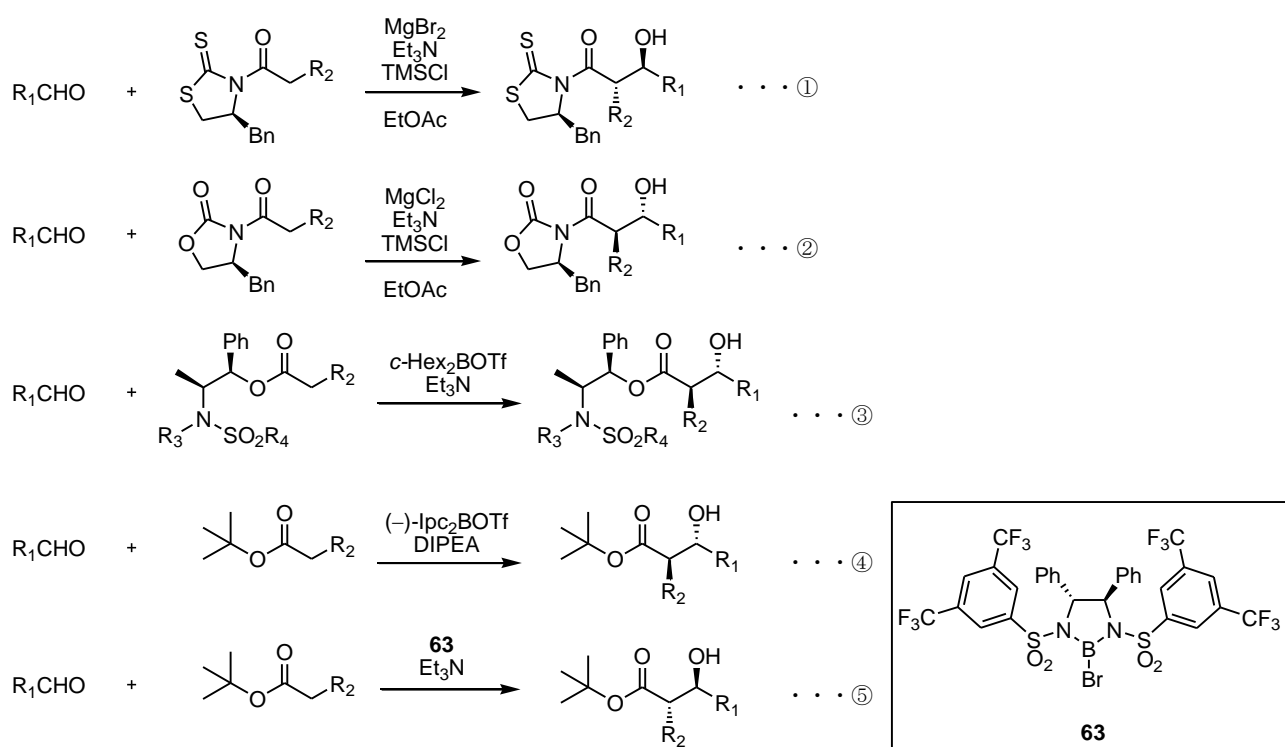
#### 3.2. 合成計画

一般に光学活性な天然物を合成する際の手法としては、

- ①出発原料にもともと存在する不斉源を利用して全ての不斉中心を構築するキラルプール法
- ②不斉触媒や不斉補助基など、原料以外に由来する不斉源を用いた不斉反応を利用する方法
- ③ラセミ体の光学分割

の 3 通りの方法が適用可能である。第二章で確立した合成経路では出発原料がいずれもアキラルなものであったため、①のキラルプール法は確立した合成経路には適用できない。従って、②の不斉反応か③の光学分割のいずれかを選択することになる。このうち、③の場合は分割後に得られる両エナンチオマーから両方の光学活性体を合成することが可能となるが、分割の収率が理論上最大でも 50%であることを考えると一方の光学活性体のみを合成したい場合には効率的ではない。以上のことから、まずは天然型の **conosilane A** の不斉合成を目指し前者の不斉反応を利用する方法を検討することとした。

不斉反応による **conosilane A** の光学活性体の合成は、両ユニットを連結するクロスアルドール反応を不斉アルドール反応に置き換えることで達成可能である。また、第二章でも述べたようにアルドール反応の際には *anti* 選択的な条件が後の変換に効率的である。現在までに報告されている *anti* 選択的な不斉アルドール反応は **scheme 33** に示すように、キラルなオキサゾリジノンを用いる Evans アルドール反応<sup>35,36)</sup> (**scheme 33** の①、②)、キラルなエフェドリン誘導体を用いた Abiko アルドール反応<sup>26)</sup> (**scheme 33** の③)、キラルなジイソピノカンフェニルボロントリフラートを用いた条件<sup>37)</sup> (**scheme 33** の④)、Corey らによって報告されたキラルなボラン試薬 **63** を用いた条件<sup>38)</sup> (**scheme 33** の⑤)などが挙げられる。

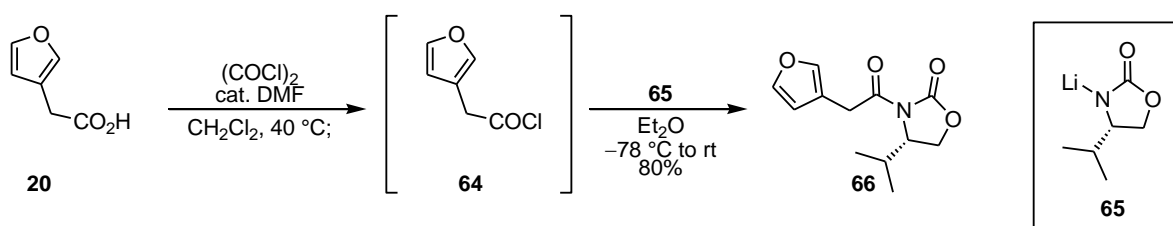


**scheme 33.** *anti*-選択的な不斉アルドール反応の例

このうち、③の条件はエフェドリン誘導体の使用が我が国においては法規制されていることから実質的に利用不可であり、⑤の条件は不斉源である **63** の調製が比較的煩雑であるという欠点が挙げられる。一方①、②の Evans アルドール反応は *anti* 型での適用例は少ないものの、キラル補助基がアミノ酸由来であるために容易に入手可能であり且つ天然物合成において比較的信頼性の高い手法であると言える。そこで、光学活性な **22** の合成に向けて Evans アルドール条件を検討することとした。まずはキラル補助基が市販で入手可能な②の条件を検討した。

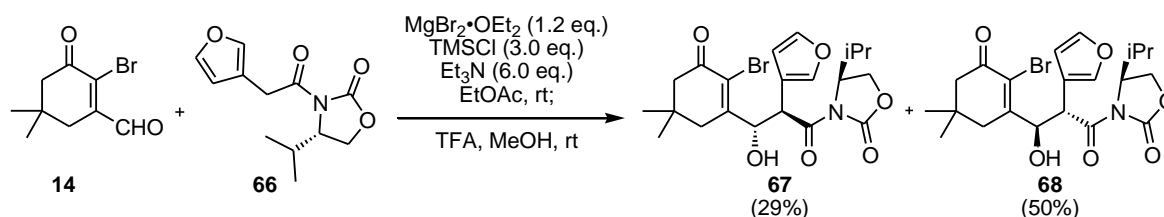
### 3.3. Evans-アルドール反応

まずは Evans-アルドール反応の基質合成を行った(scheme 34)。オキサゾリジノン **66** は、カルボン酸 **20** より酸塩化物 **64** へと変換後、対応するオキサゾリジノンのリチウム塩 **65** と反応させることで調製した。



scheme 34. オキサゾリジノン **66** の合成

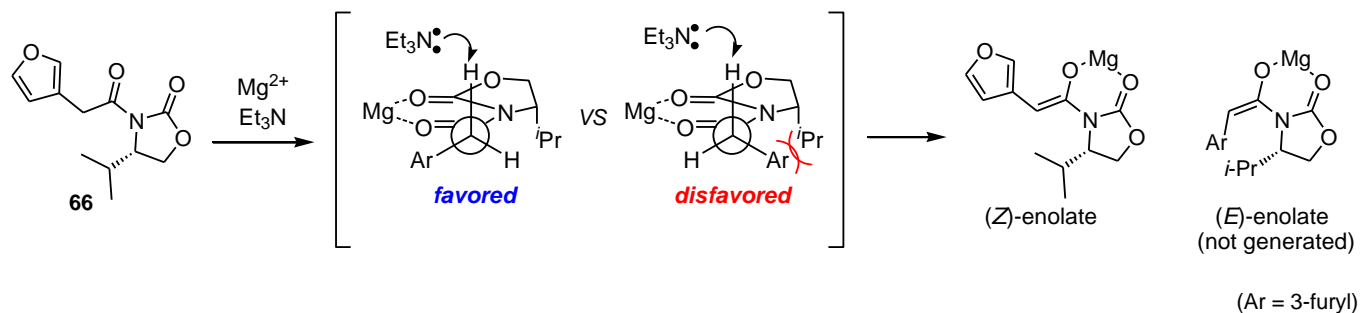
次いで、得られた **66** を不飽和アルデヒド **14** と *anti* 型の反応条件でアルドール反応を行った。条件検討の結果、化学量論量の臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体を用いたときに最も良い収率で目的物を与えた。しかしながら、得られた生成物は完全な *anti* 選択性を示したもののジアステレオ選択性は発現せず、**67** と **68** をそれぞれ 29%, 50%の収率で与えた。反応の *anti* 選択性の発現機構及びジアステレオ選択性が発現しなかった原因については、次節にて考察する。



scheme 35. Evans-アルドール反応

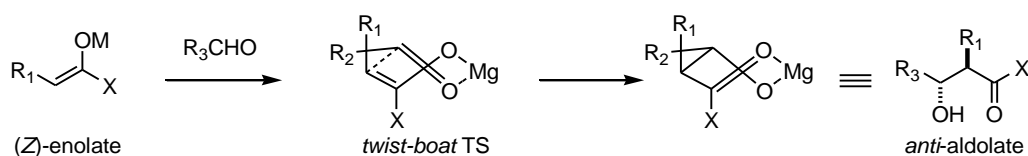
### 3.4. Evans アルドール反応の推定反応機構と選択性についての考察

まず一般的な *anti* 型 Evans アルドール反応の推定反応機構について説明する。オキサゾリジノン **66** からエノラートが生じる過程については、初めにマグネシウムに対しアシルオキサゾリジノン部分の二つのカルボニル酸素が配位し、scheme 36 に示すようなオキサゾリジノンの側鎖と置換基とが離れたコンホメーションで脱プロトン化が行われることで、(Z)-エノラートが選択的に生成するものと考えられる。



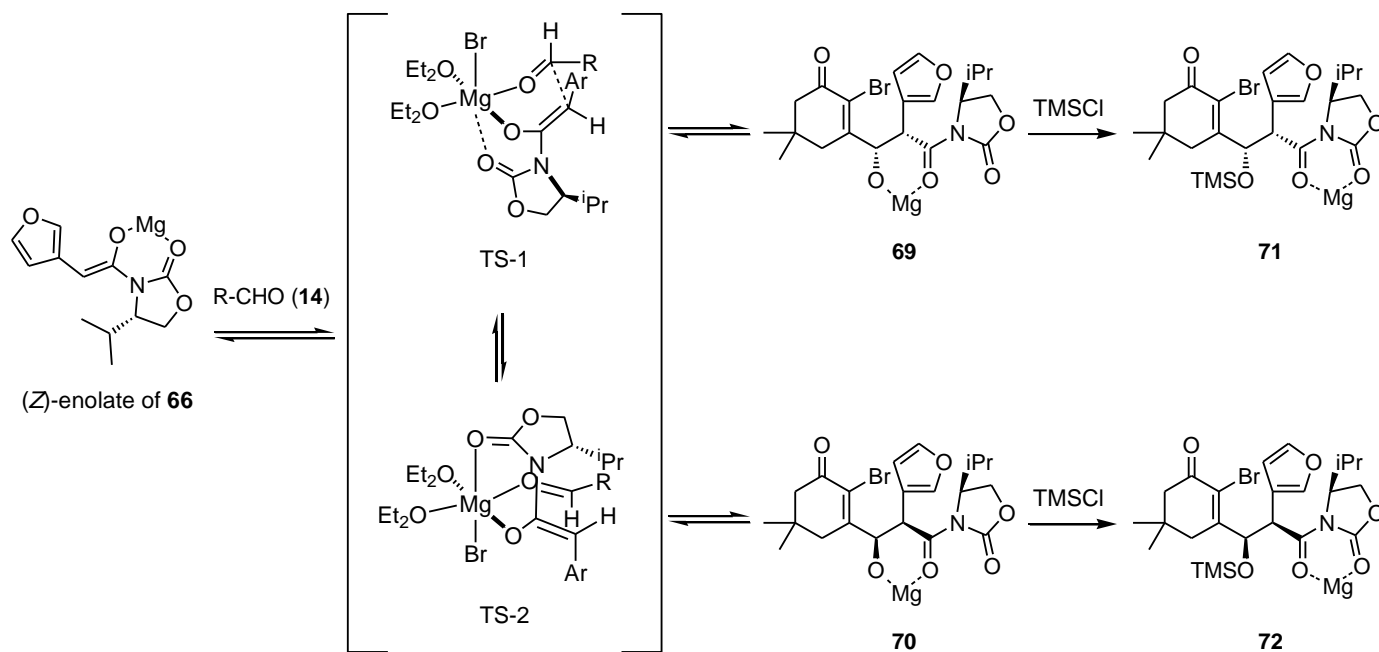
scheme 36. エノラート形成時の幾何異性の制御機構

2.3.2 節でも説明したように、エステルが(Z)-エノラートを経由して進行するアルドール反応においては、一般に Zimmerman-Traxler によるいす型六員環遷移状態を経て反応が進行し *syn* 体を与える。ところが、マグネシウムを用いたアルドール反応の遷移状態においてはいす型よりもねじれ舟型のほうが優勢であることが計算化学によって示唆されている<sup>39)</sup>。ねじれ舟型配座ではいす型配座とは逆の立体選択性を与えることになるので、本反応の完全な *anti* 選択性は(Z)-エノラートとアルデヒドとの付加反応が scheme 37 のようなねじれ舟型の遷移状態で進行したことで説明出来る。



scheme 37. (Z)-エノラートから *anti*-アルドール成績体が形成する機構

次にジアステレオ選択性が発現しなかった理由について考察した。本反応の遷移状態は scheme 38 のような TS-1 と TS-2 の二通りが存在すると考えられる。これらを経由して得られるマグネシウムアルドレート **69**, **70** がクロロトリメチルシランによって不可逆的に捕捉されることで反応が完結し、生じたシリルエーテル **71**, **72** を TFA 処理することによってシリルエーテルが除去され **67**, **68** を与える。本反応は熱力学的に制御されていると考えられている。即ち、TS-1 及び TS-2 から **69**, **70** を与える過程は可逆であり本反応では **69**, **70** のレトロアルドール反応も競合すると推測される。通常の場合はオキサゾリジノン側鎖の置換基による立体反発の小さい TS-1 が有利であり、TS-1 由来のマグネシウムアルドレートがレトロアルドール反応よりも速くシリル化剤で捕捉されることで TS-1 由来の化合物が選択的に得られ、高いジアステレオ選択性が発現していると考えられる。



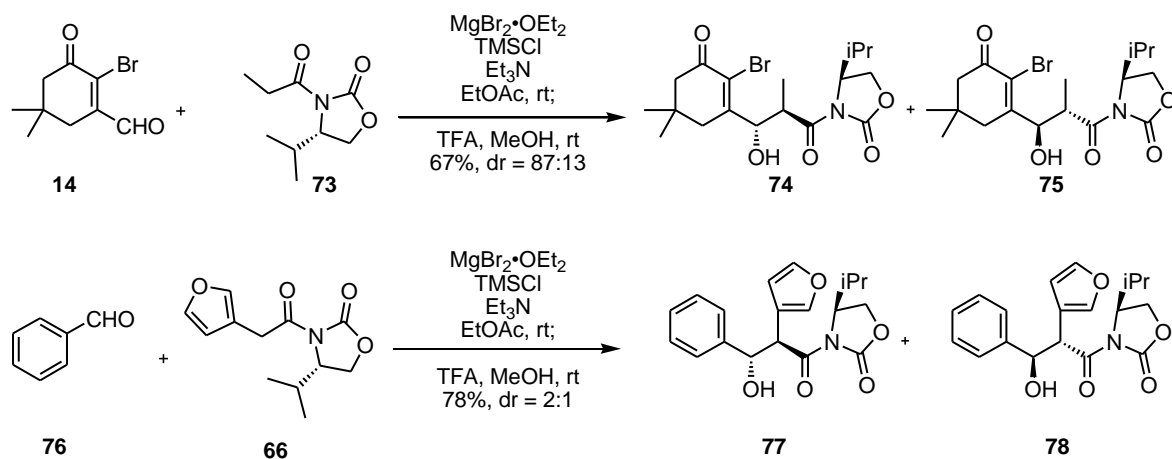
scheme 38. **66** と **14** との炭素-炭素結合形成時における推定反応機構

これを言い換えると、本反応のジアステレオ選択性は「マグネシウムアルドレートのシリル化剤による捕捉速度」と、「TS-1 と TS-2 との熱力学的安定性の差」の 2 つの要因に影響されると考えられる。即ち、シリル化がレトロアルドール反応よりも遅く、2 つの遷移状態のエネルギー差が低ければジアステレオ選択性は低減すると考えられる。

Evans らによれば、これらの反応におけるマグネシウムアルドレートのシリル化とレトロアル

ドール反応との間には繊細なバランスが存在することが示唆されている。今回の基質においてジアステレオ選択性が発現しなかった原因としては基質の組み合わせに問題があったことが考えられる。これを確かめるため、以下のように2つの基質の置換基をそれぞれ変更した比較実験を行った。プロピオン酸由来の基質 **73** とアルデヒド **14** とのアルドール反応では良好なジアステレオマー比でアルドール成績体を得られたのに対し、**66** とベンズアルデヒド **76** とのアルドール反応ではジアステレオマー比は約 2:1 であった。

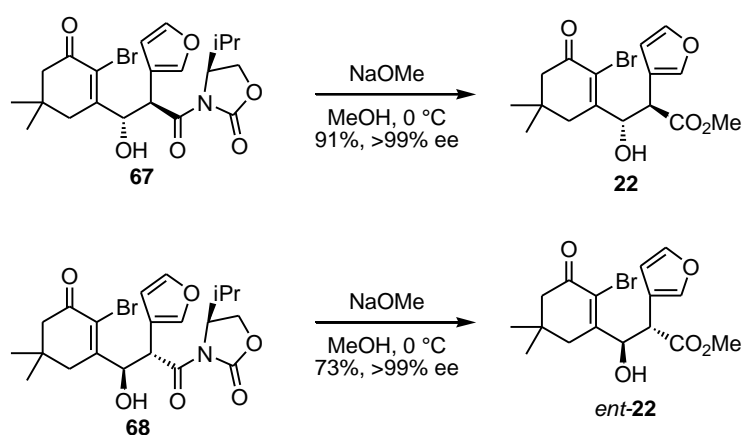
これらの結果から、オキサゾリジノン **66** の 3-フリル基が反応のジアステレオ選択性の低下に影響を与えていることが示唆された。具体的には、マグネシウムアルドレートの水酸基近傍が 3-フリル基によって立体的に遮蔽を受け、シリル化剤による捕捉が相対的に遅いことに起因するのではないかと推測している。



Scheme 39. Evans-アルドール反応における側鎖が与える影響

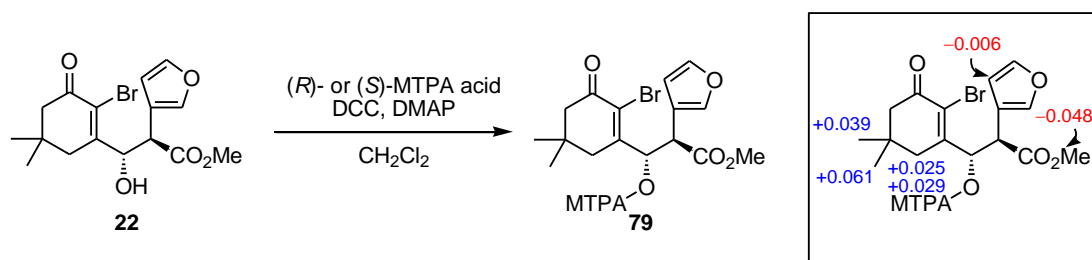
### 3.5. conosilane A の両光学活性体の合成

ジアステレオ選択性は発現しなかったものの、**67** と **68** とはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離が可能であった。不斉反応による conosilane A の不斉全合成を今回の合成では試みたが、結果的に不斉補助基を用いた光学分割を行ったことと同義となる。そのため、これらを分離した後それぞれを用いて conosilane A の両光学活性体の合成を目指すこととした。**67**、**68** をそれぞれメタノール溶媒中ナトリウムメトキシドで処理すると、**22** の両エナンチオマーを与えた。これらの鏡像体過剰率はキラル HPLC (キラルセル AD-H, 10 °C, イソプロピルアルコール/*n*-ヘキサン = 1:6, 1 mL/min) によって測定し、いずれも 99% ee 以上であることを確認した。



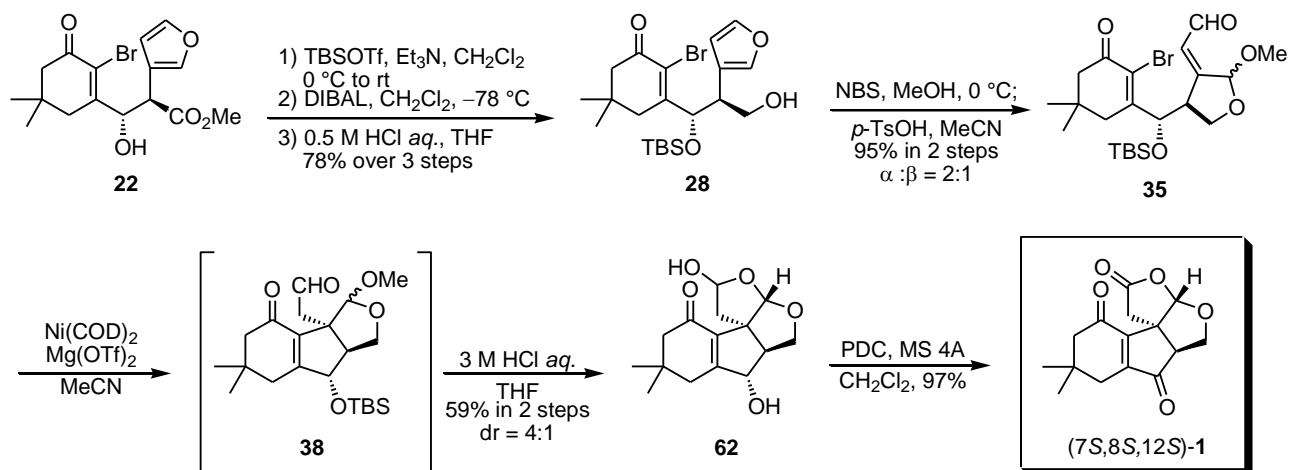
scheme 40. キラル補助基の除去

また、**22** の絶対立体配置については、対応する MTPA エステル **79** にそれぞれ変換し、改良 Mosher 法<sup>40)</sup>によって以下のように決定した。



scheme 41. 改良 Mosher 法による絶対立体配置の決定

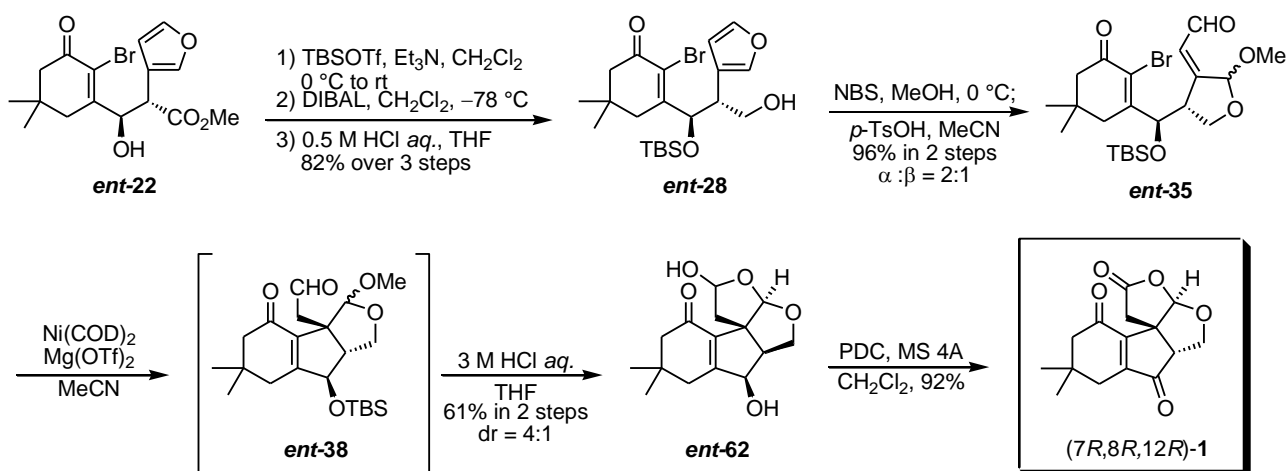
光学活性な **22** を得たので、conosilane A の両光学活性体の合成を行った。**22** に対しエステルの還元、フラン環の酸化とアセタール交換を経て環化前駆体 **35** へと導いた後、還元的 Heck 反応、酸処理によるヘミアセタール形成、水酸基の酸化を経て(7*S*,8*S*,12*S*)-**1** の合成を達成した。



scheme 42. (7*S*,8*S*,12*S*)-**1** の合成



同様に、*ent-22* から(7*R*,8*R*,12*R*)-**1** を合成した。



scheme 43. (7*R*,8*R*,12*R*)-**1** の合成

それぞれの各種スペクトルは天然物と良好な一致を示した。また、合成品の比旋光度を天然物のものと比較し、天然物の絶対立体配置が単離グループによって報告されたものと一致していることを確認した。

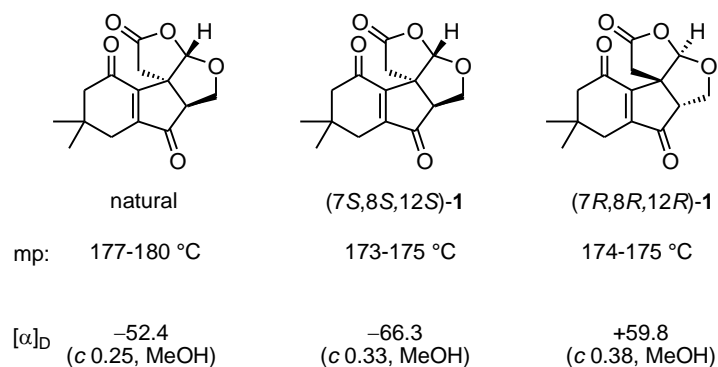
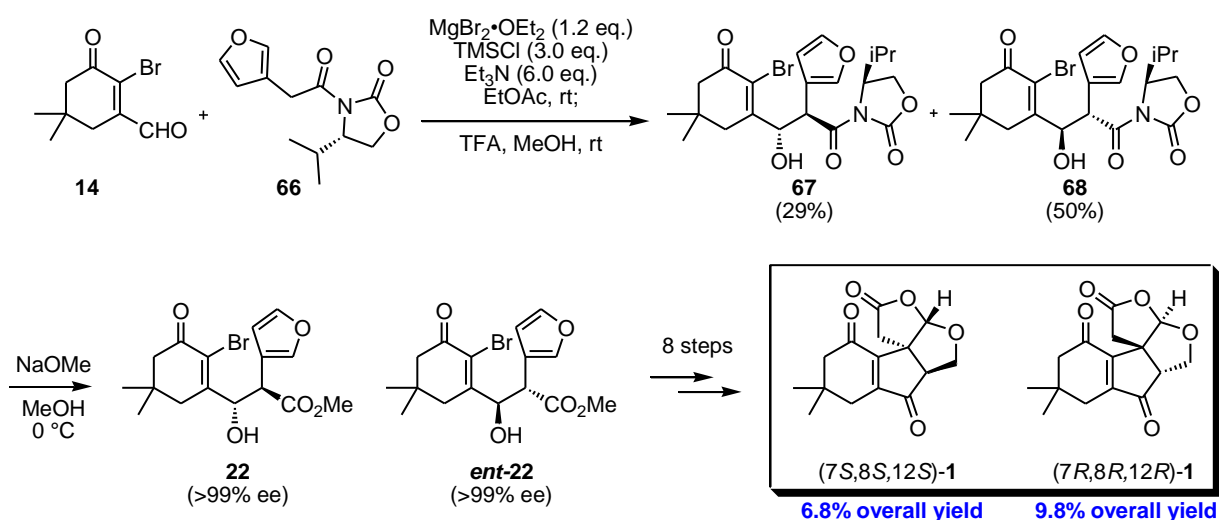


figure 11. 融点及び比旋光度の比較

### 3.6. 小括

以上第三章で述べた内容をまとめる。第三章では、conosilane A の光学活性体の合成を行った。第二章で述べたラセミ体合成の合成経路をもとに、*anti* 型不斉アルドール反応を利用して conosilane A の光学活性体合成を行うこととした。報告されている *anti* 型不斉アルドール反応のうち、最も汎用性が高いマグネシウムを用いた Evans アルドール反応を適用することとした。キラルなオキサゾリジノン **66** とアルデヒド **14** との Evans アルドール反応は、期待通り完全な *anti* 選択性を示したがジアステレオ選択性は発現せず **67**, **68** を混合物として与える結果となった。

得られた **67**, **68** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が容易であったため、結果的に不斉補助基による光学分割が達成された。従って、これらを用いて conosilane A の両光学活性体の合成を行うこととした。それぞれの不斉補助基を除去した後に得られる **22**, *ent*-**22** の鏡像体過剰率はいずれも 99%以上であり、これらからラセミ体合成時と同様の 8 工程を経て、conosilane A の両光学活性体の全合成を達成した。総収率は(7*S*,8*S*,12*S*)-**1** では 6.8%、(7*R*,8*R*,12*R*)-**1** では 9.8%であった。



scheme 44. conosilane A の両光学活性体の合成

得られた合成品の比旋光度を天然物と比較することで、天然物の絶対立体配置が単離グループによって報告されたものと一致していることを確認した。

## 結論

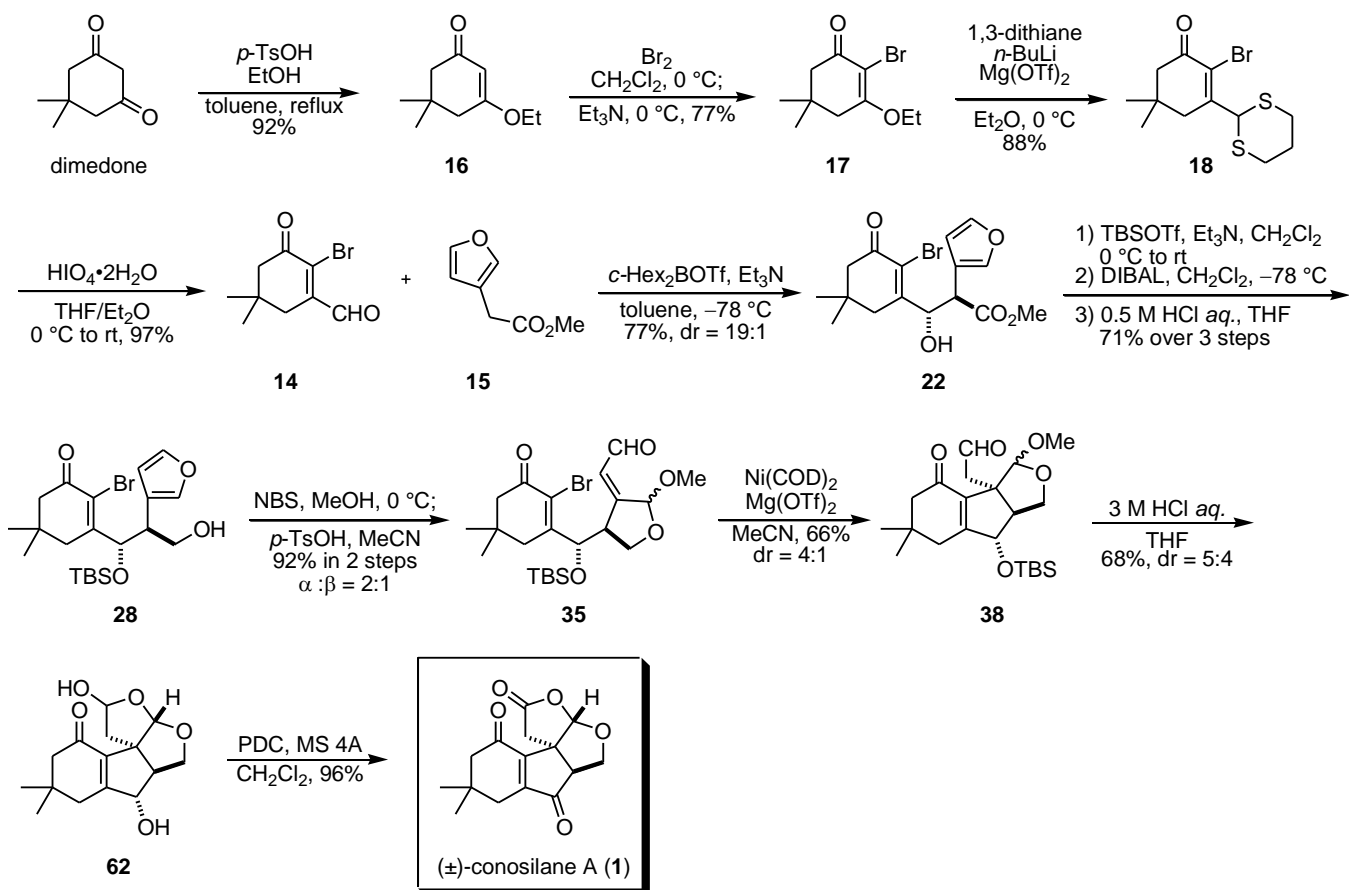
本研究を総括する。序論で述べたように、菌類が生産する二次代謝産物は構造的多様性に富んでおり有用な活性を有するものも多い。筆者は其中でもオキナタケ科のキノコの一つである *Conocybe siliginea* より単離された新規骨格を有するセスキテルペン **conosilane A** に着目し、本化合物の特徴的な四環性骨格を効率的に構築する手法の確立を目的に合成研究に着手した。

第一章では **conosilane A** の構造的特徴や活性について述べ、従来の **tremulane** セスキテルペンとは異なる新規構造を有していること、その合成法がラセミ体合成の 1 例のみにとどまっていることを述べた。

これを踏まえて、第二章では効率的な骨格構築法の確立を目的にラセミ体での合成を行った。**conosilane A** の C8-C9 位間炭素-炭素結合を分子内環化反応にて立体選択的に構築することとし、C6-C7 位間の結合をクロスアルドール反応によって形成することとした。両ユニットとしては、アルデヒド **14** と既知のエステル **15** を設定した。

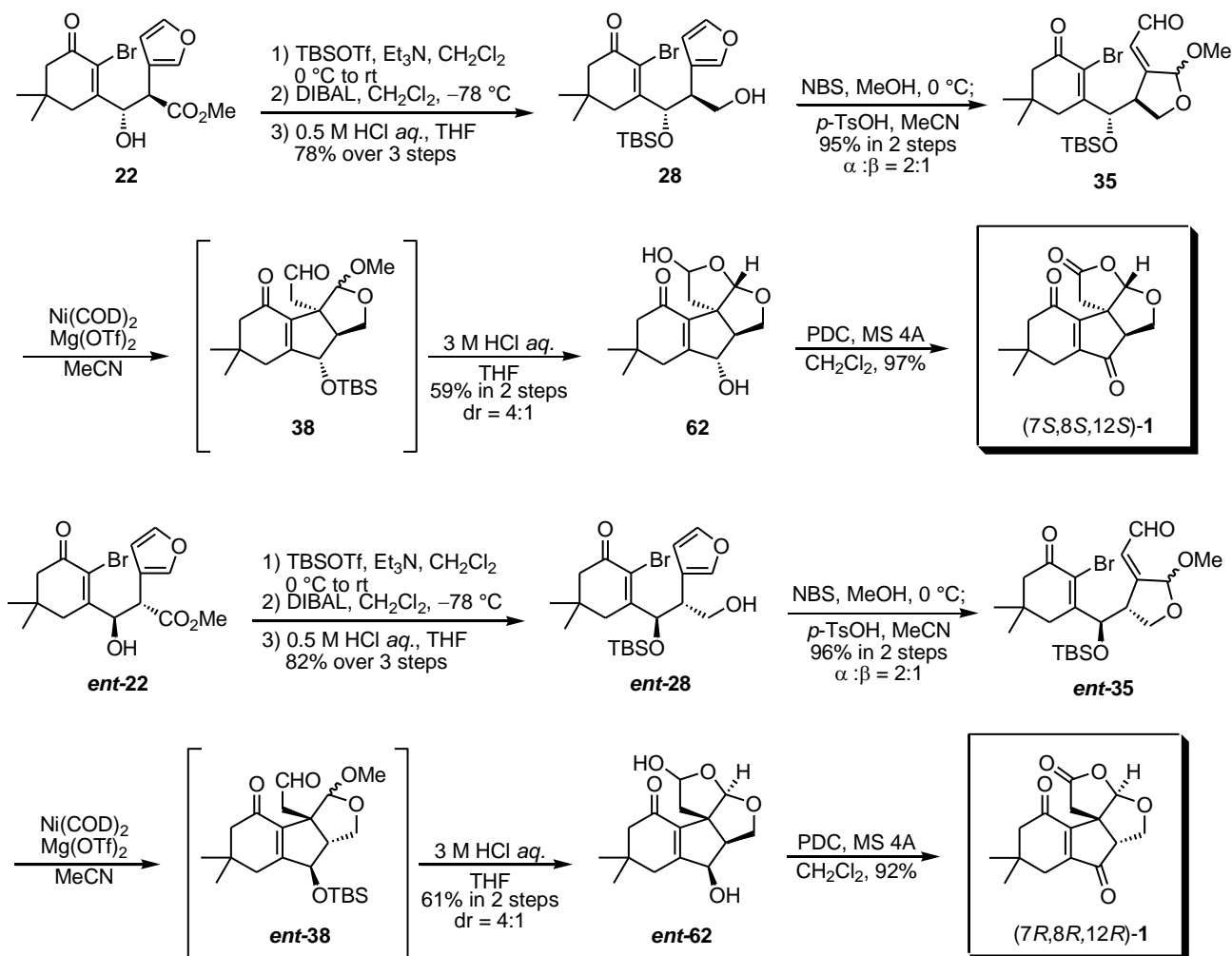
市販のジメドンより導かれる文献既知のエノールエーテル **16** に対し、ブロモ化、1,3-ジチアンの付加、ジチオアセタールの除去の 3 工程を経て **14** を合成した。これに対する **15** とのクロスアルドール反応により **13** へと導いた。その後、保護基の導入、エステルの還元により **12** を合成し、フラン環の酸化と続くアセタール交換反応により環化前駆体 **11** へと導いた。鍵となる分子内環化反応においては、環化は期待通り進行したが **11** の C6 位及び C12 位の立体化学が反応性に大きく影響を与えていることが判明した。結果として、環化時のコンホメーションにおいて最も立体反発の小さいと考えられる基質 **35 $\alpha$**  が最も高い収率で環化体 **10** を与えた。このものに対するラクトン環の構築と C6 位の酸化を経て **conosilane A** のラセミ体全合成を達成した。

続いてより効率的な合成経路の確立を指向し更なる検討を行った。分子内環化反応の収率改善を目的に種々検討を行った結果、トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウムの添加により環化収率を 66% まで改善することに成功した。また、合成経路の短工程化を目的に、保護基を用いない経路の検討や工程数の削減を試みた。最終的に、市販のジメドンより 13 工程、総収率 12.9% で **conosilane A** の合成を達成した。



scheme 45. conosilane A のラセミ体合成

第三章では第二章で確立した合成法を応用し、conosilane A の光学活性体の合成を行った。Evans 不斉アルドール反応を用いてキラルな **22** を合成しようと試みたが、反応のジアステレオ選択性は期待に反して発現しなかった。得られた **67**, **68** は分離が容易でありキラル補助基を除去して得られる **22** と *ent*-**22** はいずれも高い鏡像体過剰率であったため、これらを用いてconosilane A の両光学活性体の合成へと展開することとした。第二章で確立した合成経路に従って、8工程で光学活性な **22** より(7*S*,8*S*,12*S*)-**1** を、*ent*-**22** より(7*R*,8*R*,12*R*)-**1** を合成した。



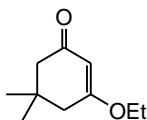
scheme 46. conosilane A の光学活性体の合成

以上に述べたように、筆者は菌類に由来する新規セスキテルペン conosilane A に着目し、その効率的な合成法の確立と両光学活性体の合成を達成した。本研究が有機合成化学並びに農芸化学の更なる発展に寄与できれば幸いである。

## 実験項

- 融点は Yanaco MP-S3 で測定した。なお、すべての融点は補正されていない。
- $^1\text{H}$ -NMRスペクトルは残存非重水素化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS-400 (400 MHz) を用いて測定した。
- $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルは溶媒ピーク( $\text{CDCl}_3$ : 77.0 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS-400 (100 MHz) を用いて測定した。
- 赤外分光スペクトルは Jasco FT/IR-4200 を用いて測定した。
- 高分解能ESIマススペクトルは JEOL JMS-T100LC を用いて測定した。
- 比旋光度は Jasco P-2100 を用いて測定した。
- 高速液体クロマトグラフィーは HITACHI L-2130 型ポンプを用い HITACHI L-2400 型UV検出器により検出を行った。
- シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性) 63~210  $\mu$  を用いて行った。
- 実験項における化合物の炭素番号はIUPAC命名法に基づいているため、本論に記載されている炭素番号とは異なる。

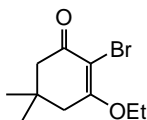
### 3-Ethoxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (**16**)



アルゴン雰囲気下、5,5-ジメチル-1,3-シクロヘキサノン (25.2 g, 0.180 mol) の 99%エタノール/トルエン (v/v = 1:1) 溶液 (300 mL) に対し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (10.2 g, 53.9 mmol) を加え 18 時間加熱還流した。反応終了後室温まで冷却した後に減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) で精製しケトン **16** (27.7 g, 0.165 mol, 92%) を得た。

**16**: colorless plates; 各種スペクトルデータは文献値と一致した。

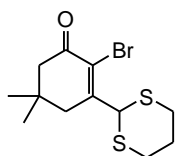
### 2-Bromo-3-ethoxy-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (**17**)



アルゴン雰囲気下、ケトン **16** (1.00 g, 5.94 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 mL) に対し、0 °C で臭素 (337  $\mu$ L, 6.53 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 mL) を滴下し 2 時間攪拌した。その後、トリエチルアミン (2.48 mL, 17.8 mmol) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。反応終了後飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 5:1) で精製し、ケトン **17** (1.13 g, 4.59 mmol, 77%) を得た。

**17**: colorless plates; mp = 117-118 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.19 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 2.52 (2H, s), 2.42 (2H, s), 1.43 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.12 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.10, 170.89, 102.00, 65.23, 50.57, 41.11, 32.38, 28.40, 15.30; IR (KBr): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 1646, 1574, 1360, 1297, 1247, 1106, 1049, 914; ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 269.0148, found ;269.0154

2-Bromo-5,5-dimethyl-3-(1,3-dithian-2-yl)cyclohex-2-en-1-one (**18**)

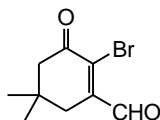


アルゴン雰囲気下、1,3-ジチアン (8.90 g, 74.0 mmol) の無水ジエチルエーテル溶液 (400 mL) に対し、0 °C で *n*-ブチルリチウム (2.65 M ヘキサン溶液, 28.0 mL, 74.0 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。生じた白色の懸濁液に対しケトン **17** (9.11 g, 37.0 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸マグネシウム (2.38 g, 7.40 mmol) の粉末を加え、0 °C で 2 時間攪拌した。1 M 希塩酸を加え反応を停止し、水層をジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水でそれぞれ 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:5) で精製し、ケトン **18** (8.76 g, 27.2 mmol, 88%) を得た。

**18**: colorless solid; mp = 95-96 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.62 (1H, s), 3.09 (2H, dt, *J* = 13.0, 2.0 Hz), 2.91 (2H, dt, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 2.58 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.14-2.21 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 1.06 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.28, 154.49, 122.87, 54.83, 51.33, 42.83, 33.32, 30.64, 27.62, 25.04; IR (KBr): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 1681, 1591, 1404, 1253, 1133, 1002, 931, 901; ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrNaOS<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 342.9796, found ;342.9800



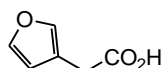
2-Bromo-5,5-dimethyl-3-formylcyclohex-2-en-1-one (**14**)



アルゴン雰囲気下、ケトン **18** (545 mg, 1.69 mmol) の無水 THF/ジエチルエーテル (v/v = 2:5) 溶液(17.5 mL) に対し、0 °C でオルト過ヨウ素酸二水和物 (772 mg, 3.39 mmol) の無水 THF 溶液 (2.5 mL) を滴下して 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下濃縮後得られた残渣を短いシリカゲルパッドに通して **14** (379 mg, 1.64 mmol, 97%) を得た。

**14**: yellow needles; mp = 47-48 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.30 (1H, s), 2.56 (2H, s), 2.45 (2H, s), 1.06 (6H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 194.42, 192.79, 146.33, 134.52, 51.92, 39.12, 32.90, 27.71; IR (KBr): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 2952, 2866, 1686, 1468, 1415, 1371, 1291, 1187, 1164, 1134, 1112, 1004, 897; ESI-HRMS *m/z* C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrNaO<sub>3</sub> [M+MeOH+Na]<sup>+</sup> 285.0102, found 285.0109.

## 2-(Furan-3-yl)acetic acid (**20**)



アルゴン雰囲気下、3-フルアルデヒド (10.2 g, 106 mmol) の 99%エタノール溶液 (100 mL) に対し、水素化ホウ素ナトリウム (4.02 g, 106 mmol)を室温でゆっくりと加え、1時間攪拌した。反応終了後、脱イオン水を加えた後に希塩酸で水層を中性にし、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し3-フルフリルアルコール (9.37 g, 95.6 mmol, 90%) を得た。このものはこれ以上精製せずそのまま次の工程に用いた。

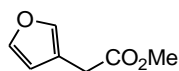
アルゴン雰囲気下、無水塩化リチウム (4.48 g, 105 mmol) のジメチルホルムアミド (80 mL) 懸濁液に対し、3-フルフリルアルコール (8.93 g, 91.3 mmol)のジメチルホルムアミド溶液 (20 mL)、コリジン (12.7 mL, 96.1 mmol) 、塩化メタンスルホニル (8.2 mL, 105 mmol)を 0 °C で順次加え同温で7時間攪拌した。反応終了後白色の懸濁液を氷水にあけ、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を希塩酸及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し目的の塩化物を粗生成物として得た。この粗生成物は、精製せずそのまま次の工程に用いた。

得られた粗生成物のジメチルスルホキシド溶液 (200 mL) に対し、シアン化ナトリウム (9.40 g, 192 mmol) を加えて 70 °C に加熱し、終夜攪拌した。反応終了後室温に冷却して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し目的のニトリルを粗生成物として得た。この粗生成物は、精製せずそのまま次の工程に用いた。

得られた粗生成物をメタノール 200 mL 及び 20%水酸化カリウム水溶液 200 mL に溶解し、加熱還流下終夜攪拌した。反応終了後室温に冷却し、3 M 塩酸を加えて溶液を酸性にした後に、酢酸エチルで5回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮しカルボン酸 **20** (8.00 g, 63.4 mmol, 69% in 3 steps)を得た。

**20**: brown powder; 各種スペクトルデータは文献値と一致した。

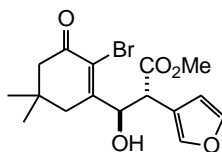
### Methyl 2-(furan-3-yl)acetate (**15**)



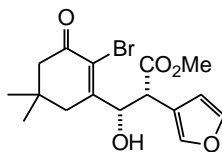
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **20** (3.65 g, 28.9 mmol) のメタノール溶液 (40 mL) に対し、室温で塩化アセチル (2.1 mL, 29 mmol) をゆっくりと加えて 15 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくりと加えて反応を停止した後、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮しエステル **15** (3.90 g, 27.8 mmol, 96%) を得た。

**15**: yellow oil; 各種スペクトルデータは文献値と一致した。

### Methyl (2*R*\*,3*R*\*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxypropionate (**21**)



### Methyl (2*R*\*,3*S*\*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxypropionate (*rac*-**22**)



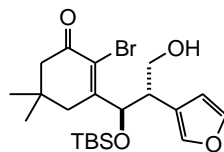
アルゴン雰囲気下、エステル **15** (2.31 g, 16.5 mmol) の無水 THF 溶液 (150 mL) に対し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M THF 溶液, 18.2 mL, 18.2 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。その後、アルデヒド **14** (3.92 g, 17.0 mmol) の無水 THF 溶液 (50 mL) を滴下し、6 時間攪拌した。酢酸を $-78^{\circ}\text{C}$  で加えて反応を停止し、室温まで昇温後飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水及び飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) にて精製し、 $\beta$ -ヒドロキシエステル **21** (3.72 g, 10.0 mmol, 61 %) 及び *rac*-**22** (1.59 g, 4.29 mmol, 26%) をそれぞれ得た。

**21**: colorless solid; mp = 118-120 °C (decomp.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.41 (1H, t,  $J$  = 1.2 Hz), 7.37 (1H, brs), 6.51 (1H, d,  $J$  = 0.8 Hz), 5.35 (1H, t,  $J$  = 3.2 Hz), 4.15 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.53 (1H, d,  $J$  = 3.2 Hz), 2.42 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 2.40 (1H, d,  $J$  = 16 Hz), 2.34 (1H, dd,  $J$  = 16, 1.6 Hz), 1.91 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 0.96 (3H, s), 0.73 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.33, 173.23, 159.65, 143.23, 141.68, 120.77, 117.34, 111.57, 73.99, 52.83, 51.39, 44.12, 42.08, 32.74, 28.77, 26.54; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3517(br), 2954, 1730, 1666, 1589, 1274, 1218, 1123, 1101, 1023, 874, 816, 766, 731, 656; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 393.0308, found; 393.0310

*rac*-**22**: yellow oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.44 (1H, brs), 7.36 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 5.40 (1H, dd,  $J$  = 8.0, 6.4 Hz), 3.94 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 3.74 (3H, s), 3.25 (1H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 2.59 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.45 (1H, d,  $J$  = 16 Hz), 2.36 (1H, d,  $J$  = 16 Hz), 2.23 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 1.03 (3H, s), 0.97 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.42, 172.96, 157.25, 143.48, 140.67, 123.05, 118.36, 110.30, 75.43, 52.74, 51.54, 45.56, 41.07, 33.06, 27.90, 27.69; IR (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3460(br), 2958, 1738, 1679, 1598, 1503, 1435, 1389, 1266, 1158, 1023, 905, 873, 793, 754, 636; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 393.0308, found; 393.0305

2-Bromo-3-[(1*R*\*,2*S*\*)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-*tert*-butyldimethylsiloxy]propyl-  
5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (**27**)

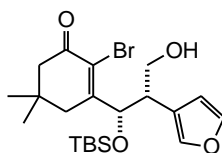


アルゴン雰囲気下、β-ヒドロキシエステル **21** (2.78 g, 7.49 mmol) の塩化メチレン溶液 (100 mL) に対し、0°C でトリエチルアミン (10.5 mL, 74.9 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (6.89 mL, 29.9 mmol) を順次滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を短いシリカゲルパッド (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:40) に通し、シリルエノールエーテル **23** (4.49 g, quant.) を粗生成物として得た。得られた **23** はこれ以上精製せず次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、**23** (1.66 g, 2.77 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 mL) に対し、-78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M ヘキサン溶液、6.7 mL, 6.9 mmol) を滴下し、5 時間攪拌した。反応終了後、0°C に昇温した後に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて反応を停止し終夜激しく攪拌した後、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を THF (20 mL) に溶解し、0.5 M 希塩酸 (20 mL) を加えて 30 分攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:4) にて精製し、アルコール **27** (983 mg, 2.14 mmol, 77%) を得た。

**27**: colorless solid; mp = 119-121 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.39 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 7.30 (1H, brs), 6.44 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.68-3.80 (2H, m), 3.10 (1H, dt, *J* = 4.0, 7.6 Hz), 2.38 (1H, d, *J* = 16 Hz), 2.34 (1H, d, *J* = 18.2 Hz), 2.34 (1H, d, *J* = 16 Hz), 1.97 (1H, d, *J* = 18.2 Hz), 1.47 (1H, br), 0.95 (3H, s), 0.93 (9H, s), 0.79 (3H, s), 0.06 (3H, s), -0.01 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.36, 162.04, 142.90, 141.33, 120.82, 119.84, 111.12, 74.50, 63.69, 51.60, 43.33, 42.22, 32.73, 28.35, 27.22, 25.82, 18.01, -4.85, -5.26; IR (KBr): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 3502(br), 2954, 1669, 1589, 1471, 1359, 1256, 1132, 1083, 1022, 908, 835, 777, 728, 676; ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BrNaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 479.1224, found; 479.1220

2-Bromo-3-[(1*S*\*,2*S*\*)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-*tert*-butyldimethylsiloxy]propyl-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (*rac*-**28**)



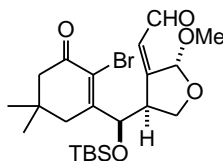
アルゴン雰囲気下、β-ヒドロキシエステル *rac*-**22** (516 mg, 1.39 mmol) を塩化メチレン 25 mL に溶解し、0 °C に冷却した。トリエチルアミン (1.94 mL, 13.9 mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (1.27 mL, 5.56 mmol) を順次滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、水層を塩化メチレンで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を短いシリカゲルパッド (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:40) に通し、シリルエノールエーテル **24** (899 mg, quant.) を粗生成物として得た。得られた XX はこれ以上精製せず次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた **24** (899 mg) の塩化メチレン溶液 (25 mL) に対し、-78 °C で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M ヘキサン溶液、3.4 mL, 3.47 mmol) を滴下し、3 時間攪拌した。反応終了後、0 °C に昇温した後に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加えて反応を停

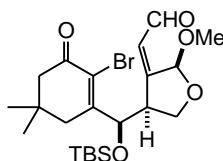
止し終夜激しく攪拌した後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を THF (40 mL) に溶解し、0.5 M 希塩酸 (30 mL) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:5) にて精製し、アルコール *rac*-**28** (452 mg, 0.988 mmol, 71%)を得た。

*rac*-**28**: yellow oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.38 (1H, s), 7.34 (1H, t, *J* = 2.0 Hz), 6.39 (1H, s), 5.20 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.83-3.93 (2H, m), 3.02 (1H, dt, *J* = 4.8, 8.4 Hz), 2.55 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 2.39 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.29 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.29 (1H, d, *J* = 18.0 Hz), 1.94 (1H, brs), 1.02 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.01 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.57, 158.54, 143.27, 140.29, 122.20, 121.03, 110.20, 75.90, 63.79, 51.65, 43.46, 40.77, 32.82, 28.25, 27.57, 25.72, 17.94, -4.48, -5.36; IR (neat): ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) = 3490(br), 2956, 2932, 2857, 1683, 1598, 1501, 1470, 1388, 1256, 1189, 1159, 1069, 908, 837, 779, 674; ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BrNaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 479.1224, found; 479.1222

2-Bromo-5,5-dimethyl-3- $\{(1R^*)$ -1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1- $[(2R^*,4S^*,Z)$ -2-methoxy-3-formylmethylenetetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (**34 $\alpha$** )



2-Bromo-5,5-dimethyl-3- $\{(1R^*)$ -1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1- $[(2S^*,4S^*,Z)$ -2-methoxy-3-formylmethylenetetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (**34 $\beta$** )



アルゴン雰囲気下、アルコール **27** (291 mg, 0.637 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に対し、0 °C で炭酸水素ナトリウム (80.5 mg, 0.955 mmol) 及び *N*-ブロモスクシンイミド (136 mg, 0.764 mmol) を順次加え 15 分攪拌した。反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し得られた残渣をトルエン (10 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (16.3 mg, 85.6  $\mu$ mol) を室温で加え 15 分攪拌した。反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して **34 $\alpha$** 及び **34 $\beta$**  (238 mg, 0.489 mmol, 77%) を **34 $\alpha$** : **34 $\beta$**  = 約 1:1 の分離困難なジアステレオマー混合物として得た。これらは一部を分析用に分取薄層クロマトグラフィーにて分離し、これ以上精製せずそのまま次の工程に用いた。

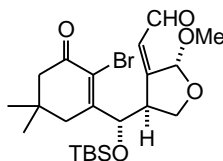
**34 $\alpha$** : colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.84 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.25 (1H, dt,  $J$  = 8.4 Hz, 1.2 Hz), 5.84 (1H, brs), 4.91 (1H, d,  $J$  = 10 Hz), 3.92 (1H, dd,  $J$  = 4.8, 9.6 Hz), 3.78 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 3.47 (3H, s), 2.97 (1H, ddd,  $J$  = 1.2, 4.8, 10 Hz), 2.60 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.49 (2H, overlapped), 2.28 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 1.07 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.89 (9H, s), -0.01 (3H, s), -0.03 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 191.26, 190.69, 160.39, 157.98, 129.74, 123.21, 101.71, 74.40, 66.01, 55.30, 51.76,



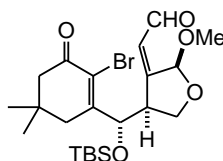
48.98, 40.50, 33.16, 28.09, 27.63, 25.85, 17.92, -4.62, -4.65; **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2929, 2892, 2857, 1683, 1598, 1470, 1259, 1186, 1165, 1080, 1041, 1002, 962, 942, 914, 836, 777; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  509.1329, found ; 509.1330

**34 $\beta$** : colorless oil;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.85 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.21 (1H, dt,  $J = 8.4$ , 1.2 Hz), 5.85 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 3.88 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 3.77 (1H, dd,  $J = 6.0$ , 8.8 Hz), 3.45 (3H, s), 3.06 (1H, dddd,  $J = 1.2$ , 6.0, 8.8, 9.6 Hz), 2.59 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.47 (2H, overlapped), 2.26 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 1.08 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.03 (3H, s), -0.01 (3H, s);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 191.36, 190.33, 160.32, 157.69, 127.27, 122.55, 100.76, 76.68, 65.46, 54.72, 51.72, 47.31, 40.57, 33.04, 28.02, 27.86, 25.86, 17.93, -4.51, -4.68; **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2958, 2929, 2857, 1686, 1597, 1471, 1369, 1260, 1166, 1082, 965, 837, 779, 674; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  509.1329, found ; 509.1324

2-Bromo-5,5-dimethyl-3- $\{$ (1*S*<sup>\*</sup>)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*R*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylenetetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (*rac*-**35 $\alpha$** )



2-Bromo-5,5-dimethyl-3- $\{$ (1*S*<sup>\*</sup>)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*S*<sup>\*</sup>,4*S*<sup>\*</sup>,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylenetetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (*rac*-**35 $\beta$** )



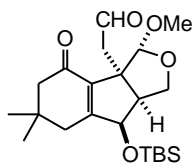
アルゴン雰囲気下、アルコール *rac*-**28** (265 mg, 0.580 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に対し 0 °C で *N*-ブロモスクシンイミド (123 mg, 0.695 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮し得られた残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (33.1 mg, 0.174 mmol) を室温で加え 5 分攪拌した。反応終了後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して *rac*-**35** (259.7 mg, 0.532 mmol, 92%) を **35 $\alpha$** : **35 $\beta$**  = 約 2:1 の分離困難なジアステレオマー混合物として得た。これらは一部を分析用に分取薄層クロマトグラフィーにて分離し、これ以上精製せずそのまま次の工程に用いた。

**35 $\alpha$** : yellow oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.77 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.93 (1H, dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz), 5.83 (1H, brs), 4.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.01 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 5.6 Hz), 3.46 (3H, s), 3.02 (1H, ddd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 8.0 Hz), 2.64 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 2.50 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 2.44 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 2.25 (1H, d, *J* = 18.4 Hz), 1.12 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.00 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 190.89, 190.44, 160.50, 157.11, 127.00, 122.69,

101.91, 75.01, 66.51, 55.17, 51.71, 49.32, 40.92, 32.99, 29.15, 27.13, 25.65, 17.92, -4.57, -5.04; **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2930, 2889, 2858, 1691, 1599, 1471, 1369, 1257, 1187, 1073, 1036, 965, 837, 778, 680; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BrNaO<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 509.1329, found ; 509.1332

**35β**: yellow oil; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.83 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.12 (1H, ddd,  $J$  = 1.2, 2.4, 8.4 Hz), 5.79 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz), 5.23 (1H, d,  $J$  = 3.6 Hz), 4.17 (1H, t,  $J$  = 8.4 Hz), 4.02 (1H, t,  $J$  = 8.4 Hz), 3.42 (3H, s), 3.12 (1H, ddt,  $J$  = 2.4, 3.6, 8.4 Hz), 2.52 (1H, d,  $J$  = 18 Hz), 2.47 (2H, overlapped), 2.21 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 1.06 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.03 (3H, s), -0.01 (3H, s); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 190.99, 190.50, 161.86, 159.30, 125.48, 121.08, 101.01, 74.81, 65.00, 54.59, 51.60, 47.67, 41.59, 33.16, 28.01, 27.85, 25.68, 17.92, -4.66, -4.76; **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2956, 2931, 2895, 2857, 1686, 1597, 1470, 1256, 1118, 1087, 1039, 1001, 967, 835, 778; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>BrNaO<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 509.1329, found ; 509.1329

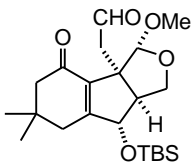
(3*R*\*,3*aS*\*,8*R*\*,8*aS*\*)-8-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3*a*-formylmethyl-3-methoxy-6,6-dimethyl-3,3*a*,5,6,8,8*a*-hexahydro-(1*H*)-indeno[1,2-*c*]furan-4(7*H*)-one (**37**)



アルゴン雰囲気下、不飽和アルデヒド **34** (135 mg, 0.277 mmol,  $\alpha/\beta = 1:1$ ) の無水アセトニトリル溶液 (6 mL) に対し、トリエチルアミン (116  $\mu$ L, 0.831 mmol) 及びビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル (114 mg, 0.415 mmol) を順次加えて終夜攪拌した。生じた暗緑色の懸濁液をジエチルエーテルで希釈し、セライト、シリカゲルの順に濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:5) にて精製し、アルデヒド **37** (34.2 mg, 83.7  $\mu$ mol, 30%) を単一のジアステレオマーとして得た。

**37**: colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.70 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.4$  Hz), 5.07 (1H, s), 5.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.30 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz), 3.79 (1H, dd,  $J = 8.0, 9.2$  Hz), 3.33 (3H, s), 3.05 (1H, dd,  $J = 1.6, 16.8$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J = 2.4, 16.8$  Hz), 2.78 (1H, dt,  $J = 2.8, 8.0$  Hz), 2.34 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.26 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.15 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.05 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 1.03 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.93 (9H, s), 0.13 (3H, s), 0.06 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 201.67, 197.82, 166.09, 134.57, 106.78, 78.22, 64.67, 59.83, 54.46, 52.23, 49.75, 44.99, 38.12, 34.73, 28.48, 28.25, 25.74, 18.14, -4.74, -4.98; IR (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2929, 2857, 1723, 1668, 1470, 1387, 1253, 1104, 836, 777; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>5</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 431.2224, found ;431.2220

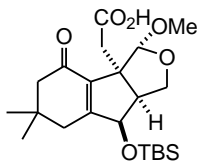
(3*R*\*,3*aS*\*,8*S*\*,8*aS*\*)-8-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3*a*-formylmethyl-3-methoxy-6,6-dimethyl-3,3*a*,5,6,8,8*a*-hexahydro(1*H*)-indeno[1,2-*c*]furan-4(7*H*)-one (*rac*-**38**)



アルゴン雰囲気下、不飽和アルデヒド *rac*-**35** (20.1 mg, 41.2  $\mu\text{mol}$ ,  $\alpha/\beta = 2:1$ )の無水アセトニトリル溶液 (1 mL) に対し、トリエチルアミン (17.0  $\mu\text{L}$ , 0.123 mmol) 及びビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル (17.0 mg, 61.8  $\mu\text{mol}$ ) を加えて 6 時間攪拌した。生じた暗緑色の懸濁液をジエチルエーテルで希釈し、セライト、シリカゲルの順に濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:5) にて精製し、アルデヒド *rac*-**38** (5.0 mg, 12.2  $\mu\text{mol}$ , 57%) を単一のジアステレオマーとして得た。

*rac*-**38**: colorless oil; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.72 (1H, dd,  $J = 2.4, 4.0$  Hz), 4.99 (1H, s), 4.45 (1H, brs), 4.13 (1H, dd,  $J = 8.0, 9.2$  Hz), 3.67 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.2$  Hz), 3.34 (3H, s), 2.85 (1H, dd,  $J = 4.0, 15.6$  Hz), 2.76 (1H, dd,  $J = 2.4, 15.6$  Hz), 2.55 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 2.29 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 2.25 (2H, overlapped), 2.16 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 1.05 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.09 (3H, s); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 202.45, 197.90, 163.21, 137.36, 105.70, 85.02, 69.89, 61.36, 55.01, 54.81, 52.29, 45.75, 38.31, 34.96, 29.07, 27.54, 25.62, 17.98, -4.45, -4.79; **IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2931, 2888, 2857, 1719, 1671, 1471, 1387, 1256, 1192, 1091, 1046, 1001, 942, 837, 777; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  431.2224, found; 431.2226

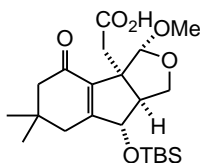
2-[(3*R*\*,3*aS*\*,8*R*\*,8*aS*\*)-8-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3-methoxy-4-oxo-6,6-dimethyl-3,3*a*,4,5,6,7,8,8*a*-octahydro(1*H*)-indeno[1,2-*c*]furanyl]acetic acid (**39**)



アルデヒド **37** (34.2 mg, 83.7  $\mu$ mol) の *tert*-ブチルアルコール/脱イオン水 (v/v= 5:1) 溶液 (1.8 mL)に対し、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (19.6 mg, 0.125 mmol)、2-メチル-2-ブテン (177  $\mu$ L, 1.67 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (15.1 mg, 0.167 mmol) を順次加えていき、室温で4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈した後に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 2:3) にて精製し、カルボン酸 **39** (22.3 mg, 52.5  $\mu$ mol, 63%) を得た。

**39**: colorless solid; mp = 154-156 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.05 (1H, s), 5.00 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.32 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz), 3.83 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.36 (3H, s), 3.01 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.92 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 2.88 (1H, ddd, *J* = 2.8, 7.2, 8.4 Hz), 2.34 (1H, d, *J* = 18.8 Hz), 2.27 (1H, d, *J* = 16 Hz), 2.18 (1H, d, *J* = 16 Hz), 2.03 (1H, d, *J* = 18.8 Hz), 1.03 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.05 (3H, s); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 197.80, 175.86, 166.29, 134.43, 106.98, 78.21, 64.94, 60.61, 54.58, 52.19, 49.48, 38.21, 35.83, 34.68, 28.65, 28.03, 25.74, 18.14 –4.76, –5.01; IR (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2931, 2895, 2857, 1713, 1661, 1470, 1388, 1255, 1123, 1105, 935, 836, 777; ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>6</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 447.2173, found ;447.2178

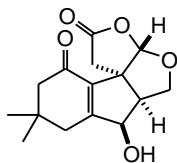
2-[(3*R*\*,3*aS*\*,8*S*\*,8*aS*\*)-8-*tert*-Butyldimethylsiloxy-3-methoxy-4-oxo-6,6-dimethyl-3,3*a*,4,5,6,7,8,8*a*-octahydro(1*H*)-indeno[1,2-*c*]furanyl]acetic acid (**40**)



アルデヒド **38** (37.3 mg, 91.2  $\mu\text{mol}$ ) の *tert*-ブチルアルコール/脱イオン水 (v/v= 5:1) 溶液 (1.8 mL)に対し、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (21.3 mg, 0.137 mmol)、2-メチル-2-ブテン (193  $\mu\text{L}$ , 1.82 mmol)、亜塩素酸ナトリウム (16.4 mg, 0.182 mmol) を順次加えていき、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで希釈した後に 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 2:3) にて精製し、カルボン酸 **40** (34.1 mg, 80.3  $\mu\text{mol}$ , 88%) を得た。

**40**: colorless oil; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.87 (1H, s), 4.43 (1H, brs), 4.11 (1H, dd,  $J = 7.2, 9.2$  Hz), 3.70 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 3.36 (3H, s), 2.91 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 2.84 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 2.29 (2H, d,  $J = 16$  Hz), 2.20 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.10 (1H, d,  $J = 18$  Hz), 1.04 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 198.34, 175.19, 163.25, 137.10, 106.37, 85.61, 70.45, 61.63, 55.17, 54.63, 52.37, 38.33, 37.54, 34.88, 28.96, 27.93, 25.72, 18.06, -4.28, -4.69; **IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2954, 2929, 2890, 2857, 1709, 1672, 1470, 1388, 1254, 1189, 1092, 1044, 999, 943, 890, 836, 776; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NaO}_6\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 447.2173, found; 447.2181

(3a*S*\*,5a*S*\*,6*R*\*,10b*S*\*)-5a,6,8,9-tetrahydro-6-hydroxy-8,8-dimethyl(3a*H*,5*H*)-furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan-2,10(1*H*,7*H*)-dione (**41**)

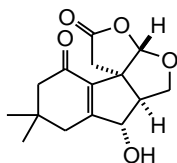


アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **39** (37.5 mg, 88.3  $\mu\text{mol}$ ) のアセトニトリル溶液 (1 mL) に対しフッ化水素・ピリジン錯体 (0.1 mL) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応をトリエチルアミンで停止した後、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 3:1) にて精製し、ラクトン **41** (18.6 mg, 66.8  $\mu\text{mol}$ , 76%) を得た。

**41**: colorless solid; mp = 148-149 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.85 (1H, s), 4.83 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 4.46 (1H, dd,  $J$  = 1.6, 10 Hz), 4.04 (1H, dd,  $J$  = 6.4, 10 Hz), 3.47 (1H, d,  $J$  = 18.0 Hz), 2.78 (1H, ddd,  $J$  = 8.4, 6.4, 1.6 Hz), 2.60 (1H, d,  $J$  = 18.0 Hz), 2.46 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 2.35 (1H, d,  $J$  = 16 Hz), 2.30 (1H, d,  $J$  = 18.4 Hz), 2.28 (1H, d,  $J$  = 16 Hz), 1.10 (3H, s), 1.03 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.72, 173.87, 164.78, 133.27, 109.51, 76.89, 66.12, 62.96, 52.57, 52.13, 38.14, 37.43, 35.11, 29.01, 27.54; **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3450(br), 2954, 1788, 1649, 1115, 961; ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  301.1046, found ; 301.1046



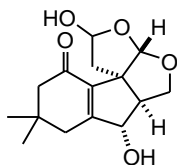
(3a*S*\*,5a*S*\*,6*S*\*,10b*S*\*)-5a,6,8,9-tetrahydro-6-hydroxy-8,8-dimethyl(3a*H*,5*H*)-furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan-2,10(1*H*,7*H*)-dione (**42**)



アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **40** (9.1 mg, 21.4  $\mu\text{mol}$ ) のアセトニトリル溶液 (1 mL) に対し、フッ化水素・ピリジン錯体 (25  $\mu\text{L}$ ) を室温で加えて、終夜攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止し、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 3:1) にて精製し、ラクトン **42** (6.4 mg, quant.) を得た。

**42**: colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.79 (1H, s), 4.61 (1H, brs), 4.22 (1H, dd,  $J = 6.4, 10$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 1.2, 10$  Hz), 3.57 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.64 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.53 (1H, ddd,  $J = 1.2, 3.6, 6.4$  Hz), 2.48 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 2.37 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.27 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.21 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 1.11 (3H, s), 1.05 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.69, 173.84, 163.91, 133.15, 108.70, 84.20, 71.18, 62.19, 59.62, 52.06, 38.07, 37.98, 35.10, 28.49, 28.20; **IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3443(br), 2957, 1780, 1661, 1392, 1115, 958; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NaO}_5$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  301.1046, found 301.1049;

(2*RS*\*,3*aS*\*,5*aS*\*,6*S*\*,10*bS*\*)-2,6-dihydroxy-8,8-dimethyl-1,2,5*a*,6,8,9-hexahydro(3*aH*,5*H*)-furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan-10(7*H*)-one (*rac*-**62**)



アルデヒド *rac*-**38** (48.6 mg, 0.118 mmol,  $\alpha:\beta = 4:1$ ) のアセトニトリル溶液 (3 mL) に対し 3 M 塩酸 (1 mL) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、水層を塩化ナトリウムで飽和させ酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 3:1) にて精製し、ヘミアセタール *rac*-**62** (23.0 mg, 82.0  $\mu\text{mol}$ , 68%,  $\text{dr} = 5:4$ ) を得た。

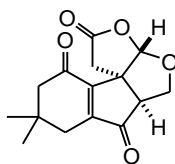
*rac*-**62**: colorless solid; mp = 149-151 °C;

Major isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.62 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 5.55 (1H, dd,  $J = 5.6, 11.2$  Hz), 5.42 (1H, s), 4.62 (1H, brs), 4.15 (1H, dd,  $J = 4.8, 9.6$  Hz), 4.10 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 2.57 (1H, brs), 2.51 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 2.44 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 2.42 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.41 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 2.30 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.27 (1H, dd,  $J = 5.6, 14.4$  Hz), 2.21 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 1.12 (3H, s), 1.04 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.25, 166.13, 134.90, 110.37, 99.17, 82.34, 69.78, 63.33, 62.10, 51.84, 43.59, 37.98, 35.22, 28.67, 27.92;

Minor isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.63 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 5.54 (1H, s), 4.59 (1H, brs), 4.53 (1H, dd,  $J = 6.8, 9.2$  Hz), 3.99 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.2$  Hz), 3.07 (1H, brs), 3.00 (1H, dd,  $J = 6.0, 13.6$  Hz), 2.69 (1H, ddd,  $J = 1.6, 3.2, 6.8$  Hz), 2.46 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 2.33 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.22 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.17 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 1.96 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 1.09 (3H, s), 1.02 (3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.97, 162.77, 134.75, 111.51, 98.48, 85.31, 71.90, 64.56, 60.19, 52.51, 41.24, 38.11, 34.91, 28.54, 28.13.

**IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3409, 3340, 1683, 1646, 1046, 988, 905; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.1203, found 303.1179;

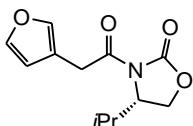
(±)-conosilane A (*rac-1*)



アルゴン雰囲気下、ヘミアセタール *rac-62* (6.7 mg, 23.9  $\mu\text{mol}$ ) の塩化メチレン溶液 (1 mL) に対し、モレキュラーシーブス 4A (15 mg) 及び重クロム酸ピリジニウム (19.8 mg, 52.6  $\mu\text{mol}$ ) を加えて終夜攪拌した。反応終了後、反応懸濁液をセライトで濾過した後溶媒を減圧下濃縮して(±)-conosilane A (*rac-1*) (6.4 mg, 23.1  $\mu\text{mol}$ , 96%)を得た。

*rac-1*: colorless solid; mp: 161-162 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.91 (1H, s), 4.30 (1H, dd,  $J = 1.6, 9.6$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 7.6, 9.6$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz), 2.75 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 2.52 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.44 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 2.38 (2H, overlapped), 1.13(3H, s), 1.04(3H, s);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.56, 198.80, 172.20, 155.10, 153.16, 107.42, 68.38, 57.81, 53.07, 36.54, 35.20, 34.37, 28.75, 27.46; **IR** (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2391, 2888, 2857, 1719, 1671, 1471, 1387, 1256, 1192, 1091, 1046, 1001, 942, 837, 777; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  299.0890, found ; 299.0886

(*S*)-3-[2-(Furan-3-yl)acetyl]-4-isopropylloxazolidin-2-one (**66**)

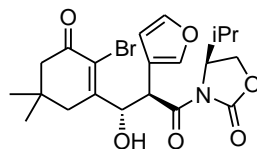


アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **20** (1.00 g, 7.93 mmol) の塩化メチレン溶液 (15 mL) に対し、塩化オキサリル (1.40 mL, 15.8 mmol) 及びジメチルホルムアミド 1 滴を加え、加熱還流下 1.5 時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮し粗製の酸塩化物を得た。この粗生成物は、精製せず次の工程に用いた。

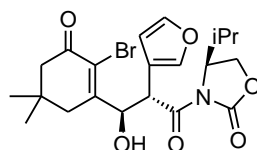
アルゴン雰囲気下、(*S*)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (1.02 g, 7.93 mmol) の無水ジエチルエーテル溶液 (35 mL) に対し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.64 M ヘキサン溶液、4.9 mL, 8.03 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。この溶液に対して上記の方法で調製した粗製酸塩化物の無水ジエチルエーテル溶液 (15 mL) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で滴下し、1.5 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を脱イオン水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル/*n*-ヘキサン = 1:1) にて精製し、オキサゾリジノン **66** (1.50 g, 6.32 mmol, 80%) を得た。

**66**: colorless needles; mp = 80-82  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.43 (1H, s), 7.38 (1H, t,  $J$  = 2.0 Hz), 6.39 (1H, s), 4.44 (1H, ddd,  $J$  = 3.2, 4.4, 8.8 Hz), 4.28 (1H, t,  $J$  = 8.8 Hz), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 8.8 Hz), 4.18 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.04 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 2.36 (1H, dsept,  $J$  = 4.4, 7.2 Hz), 0.90 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 0.82 (3H, d,  $J$  = 7.2 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.63, 153.96, 142.85, 140.97, 116.86, 111.47, 63.33, 58.46, 31.78, 28.21, 17.89, 14.51; **IR** (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  1763, 1703, 1378, 1275, 1218  $\text{cm}^{-1}$ ; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NNaO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  260.0893, found 260.0895;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +86.6$  ( $c$  1.28,  $\text{CHCl}_3$ ).

(*S*)-3-[(2*R*,3*S*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-propionyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (**67**)



(*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-propionyl]-4-isopropyl-2-oxazolidinone (**68**)



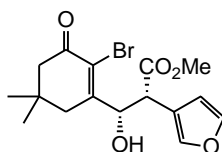
アルゴン雰囲気下、不飽和アルデヒド **14** (80.8 mg, 0.350 mmol)、オキサゾリジノン **66** (75.4 mg, 0.318 mmol) 及び臭化マグネシウムジエチルエーテル錯体 (98.4 mg, 0.381 mmol) の酢酸エチル溶液 (6 mL) に対し、トリエチルアミン (265  $\mu$ L, 1.90 mmol) 及びクロロトリメチルシラン (121  $\mu$ L, 0.953 mmol) を室温で滴下し、24 時間攪拌した。反応終了後、生じた赤色の溶液をセライトで濾過した後に減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール 6 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を室温で滴下し、1 時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) にて精製し、アルドール成績体 **67** (42.7 mg, 91.1  $\mu$ mol, 29%, single diastereomer) 及び **68** (75.1 mg, 0.160 mmol, 50%, single diastereomer) をそれぞれ得た。

**67**: yellow solid; mp = 144-146 °C (decomp.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.43 (1H, s), 7.30 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.74 (1H, dd,  $J$  = 6.0, 10 Hz), 5.48 (1H, d,  $J$  = 10 Hz), 4.42 (1H, dt,  $J$  = 7.2, 4.4 Hz), 4.20-4.26 (2H, m), 2.89 (1H, d,  $J$  = 6.0 Hz), 2.63 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.47 (1H, m), 2.43 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 2.32 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 2.30 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 1.01 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.94 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  191.58, 172.01, 156.18, 153.90, 143.14, 141.50, 123.58, 117.30, 110.52, 75.71, 63.36, 59.04, 51.59, 43.14, 40.43, 33.00, 28.45, 28.33, 27.02, 17.90,

14.68; **IR** (KBr):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 2960, 1772, 1711, 1678, 1385, 1198 cm<sup>-1</sup>; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNNaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 490.0836, found 490.0837;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +51.6$  ( $c$  1.00, CHCl<sub>3</sub>).

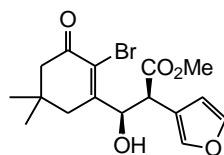
**68**: yellow oil; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.48 (1H, s), 7.29 (1H, s), 6.46 (1H, s), 5.77 (1H, dd,  $J = 5.6, 9.6$  Hz), 5.41 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 4.50 (1H, dt,  $J = 8.8, 3.2$  Hz), 4.30 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 3.2, 8.8$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 2.61 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 2.42 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.32 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 2.28 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 2.22 (1H, dsept,  $J = 4.0$  Hz, 6.4 Hz), 1.01 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.83 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.59 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  191.59, 171.96, 156.32, 153.51, 143.20, 141.66, 123.48, 117.46, 110.21, 74.58, 63.38, 58.30, 51.56, 43.59, 40.56, 32.98, 28.08, 27.20, 17.71, 14.31; **IR** (neat):  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 2960, 1777, 1695, 1387, 1371, 1204 **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrNNaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 490.0836, found 490.0833;  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +9.2$  ( $c$  1.0, CHCl<sub>3</sub>).

Methyl (2*R*,3*S*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxypropionate  
**(22)**



アルゴン雰囲気下、**67** (659 mg, 1.40 mmol) のメタノール溶液 (28 mL) に対して 0 °C でナトリウムメトキシド (91.2 mg, 1.69 mmol) を加え 5 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 1:2) にて精製し **22** (473 mg, 1.27 mmol, 91%) を得た。**22** の鏡像体過剰率を HPLC (キラルセル AD-H, 10 °C, イソプロピルアルコール/*n*-ヘキサン = 1:6, 1 mL/min) で測定したところ 99% ee 以上であった。**22** の保持時間は 13.9 分、*ent*-**22** の保持時間は 21.4 分であった。

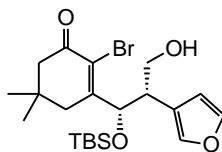
**22**: yellow amorphous solid;  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR スペクトルデータは *rac*-**22** と一致した。ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  393.0308, found 393.0305;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ )  
Methyl (2*S*,3*R*)-3-(2-bromo-5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-2-en-1-yl)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxypropionate  
(*ent*-**22**)



**22** の合成と同様にして、**68** (555 mg, 1.18 mmol)から *ent*-**22** (317 mg, 0.855 mmol, 73%)を合成した。*ent*-**22** の鏡像体過剰率を HPLC (キラルセル AD-H, 10 °C, イソプロピルアルコール/*n*-ヘキサン = 1:6, 1 mL/min) で測定したところ 99% ee 以上であった。

*ent*-**22**: yellow amorphous solid;  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR スペクトルデータは *rac*-**22** と一致した。ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  393.0308, found 393.0305;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.5$  ( $c$  0.77,  $\text{CHCl}_3$ )

2-Bromo-3-[(1*S*,2*S*)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-*tert*-butyldimethylsiloxy]propyl-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (**28**)

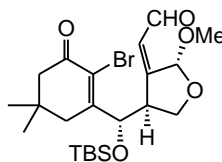


*rac*-**28** の合成と同様にして、**22** (441 mg, 1.18 mmol) から **28** (423 mg, 0.92 mmol, 78%) を合成した。

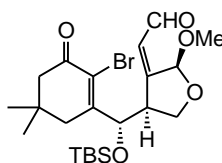
**28**: colorless solid; mp 105-107 °C; <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR スペクトルデータは *rac*-**28** と一致した。

ESI-HRMS *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BrNaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 479.1224, found 479.1220; [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = +19.4 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>)

2-Bromo-5,5-dimethyl-3-{(1*S*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*R*,4*S*,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylene]tetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (**35α**)



2-Bromo-5,5-dimethyl-3-{(1*S*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*S*,4*S*,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylene]tetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (**35β**)

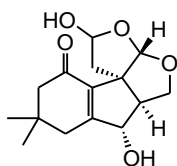


*rac*-**35** の合成と同様にして、**28** (343 mg, 0.751 mmol) から **35** (349 mg, 0.715 mmol, 95%, α:β = 2:1) をジアステレオマー混合物として得た。



**35** (混合物として): yellow amorphous solid;  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR のスペクトルデータは *rac-35* と一致した。 **IR** (neat):  $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1}) = 2956, 2930, 2892, 2857, 2767, 1687, 1598, 1471, 1389, 1369, 1256, 1187, 1087, 1038, 1003, 966, 939, 909, 837, 814, 779, 756$ ; **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  509.1329, found 509.1334;  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -37.3$  ( $c$  0.81,  $\text{CHCl}_3$ )

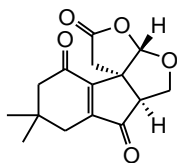
(2*RS*,3*aS*,5*aS*,6*S*,10*bS*)-2,6-dihydroxy-8,8-dimethyl-1,2,5*a*,6,8,9-hexahydro(3*aH*,5*H*)-furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan-10(7*H*)-one (**62**)



*rac-62* の合成と同様にして、**35** (38.0 mg, 77.9  $\mu\text{mol}$ ,  $\alpha:\beta = 2:1$ )から **62** (13.0 mg, 46.3  $\mu\text{mol}$ , 59%,  $dr = 4:1$ )を合成した。

**62**: colorless solid: mp = 149-151  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR スペクトルデータは *rac-62* と一致した。 **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.1203, found 303.1179;  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -58.5$  ( $c$  0.40,  $\text{CHCl}_3$ )

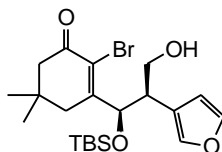
(-)-conosilane A (**1**)



*rac-1* の合成と同様にして、**62**(14.1 mg, 50.3  $\mu\text{mol}$ )から **1** (12.7 mg, 45.9  $\mu\text{mol}$ , 91%)を合成した。

**1**: colorless solid: mp = 173-175  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR スペクトルデータは *rac-1* と一致した。 **ESI-HRMS**  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  299.0890, found 299.0885;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -66.3$  ( $c$  0.33, MeOH)

2-Bromo-3-[(1*R*,2*R*)-2-(furan-3-yl)-3-hydroxy-1-*tert*-butyldimethylsiloxy]propyl-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one (*ent*-**28**)

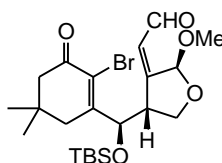


**28** の合成と同様にして、*ent*-**22** (282 mg, 0.759 mmol) から *ent*-**28** (285 mg, 0.62 mmol, 82%) を合成した。

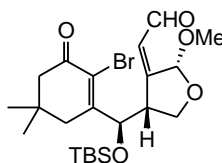
*ent*-**28**: colorless solid; mp 104-105 °C; <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR スペクトルデータは **28** と一致した。

**ESI-HRMS** *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>BrNaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup> 479.1224, found 479.1220; [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = -19.9 (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>)

2-Bromo-5,5-dimethyl-3-{(1*R*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*S*,4*R*,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylene-tetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (*ent*-**35α**)



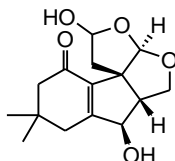
2-Bromo-5,5-dimethyl-3-{(1*R*)-1-*tert*-butyldimethylsiloxy-1-[(2*R*,4*R*,*Z*)-2-methoxy-3-formylmethylene-tetrahydrofuran-4-yl]methyl}cyclohex-2-en-1-one (*ent*-**35β**)



**35** の合成と同様にして、*ent*-**28** (241 mg, 0.528 mmol) から *ent*-**35** (248 mg, 0.510mmol, 96%, α:β = 2:1) をジアステレオマー混合物として得た。

*ent-35* (混合物として): yellow amorphous solid;  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR スペクトルデータは **35** と一致した。ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BrNaO}_5\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  509.1329, found 509.1320;  $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +25.2$  ( $c$  0.40,  $\text{CHCl}_3$ )

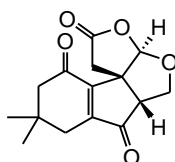
(2*RS*,3*aR*,5*aR*,6*R*,10*bR*)-2,6-dihydroxy-8,8-dimethyl-1,2,5*a*,6,8,9-hexahydro(3*aH*,5*H*)-furo[2,3-*b*]indeno[1,2-*c*]furan-10(7*H*)-one (*ent-62*)



**62** の合成と同様にして、*ent-35* (28.0 mg, 57.4  $\mu\text{mol}$ ,  $\alpha:\beta = 2:1$ )から *ent-62* (9.8 mg, 34.9  $\mu\text{mol}$ , 61%,  $dr = 4:1$ )を合成した。

*ent-62*: yellow solid; mp 142-144  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR スペクトルデータは **62** と一致した。ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303.1203, found 303.1207;  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +61.2$  ( $c$  0.61,  $\text{CHCl}_3$ )

(+)-conosilane A (*ent-1*)



**1** の合成と同様にして、*ent-62* (14.1 mg, 50.3  $\mu\text{mol}$ )から *ent-1* (12.7 mg, 45.9  $\mu\text{mol}$ , 91%)を合成した。

*ent-1*: colorless solid; mp 174-175  $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , IR スペクトルデータは **1** と一致した。ESI-HRMS  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  299.0890, found 299.0885;  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +59.8$  ( $c$  0.38,  $\text{MeOH}$ )

## 参考文献

- 1) M. Blackwell, *Am. J. Bot.* **2011**, *98*, 426
- 2) Y. Koike, K. Wada, G. Kusano, S. Nozoe, *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 362
- 3) E. Ohenoja, J. Jokiranta, T. Makinen, A. Kaikkonen, M. M. Airaksinen, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 741
- 4) L. R. Bredy, R. G. Benedict, V. E. Tyler, D. E. Stuntz, M. H. Malone, *Lloydia*, **1975**, *38*, 172
- 5) W. A. Ayer and E. R. Cruz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7529
- 6) X. Y. Yang, T. Feng, J. H. Ding, X. Yin, H. Guo, Z. H. Li and J. K. Liu, *Nat. Prod. Bioprospect*, **2013**, *3*, 48
- 7) Z. Y. Zhou, J. G. Tang, F. Wang, Z. J. Dong and J. K. Liu, *J. Nat. Prod.*, **2008**, *71*, 1423
- 8) D. Z. Liu, F. Wang and J. K. Liu, *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 1503
- 9) X. Y. Yang, Z. H. Li, Z. J. Dong, T. Feng and J. K. Liu, *Journal of Asian National Product Research*, **2015**, *17*, 1
- 10) X. Y. Yang, T. Feng, X. Yin, Z. H. Li, L. Zhang, and J. K. Liu, *Chin. J. Chem.*, **2012**, *30*, 1231
- 11) E. R. Cruz, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 834
- 12) <http://mycorance.free.fr/valchamp/valimage/conosill.jpg>
- 13) X. Y. Yang, T. Feng, Z. H. Li, Y. Sheng, X. Yin, Y. Leng and J. K. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5382
- 14) H. Matsuzaki, J. Paterson, H. Shinyama, N. M. Morton, J. J. Mullins, J. R. Seckl, J. S. Flier, *Science*, **2001**, *294*, 2166
- 15) H. Matsuzaki, H. Yamamoto, C. J. Kenyon, J. K. Elmquist, N. M. Morton, J. Paterson, H. Shinyama, M. G. F. Sharp, S. Fleming, J. J. Mullins, J. R. Seckl, J. S. Flier, *J Clin Invest*, **2003**, *112*, 83
- 16) C. Hale, M. Wang, *Mini Rev Med Chem.*, **2008**, *8*, 702
- 17) Z. Yuan, X. Hu, H. Zhang, L. Liu, P. Chen, M. He, X. Xie, X. Wang and X. She, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 912
- 18) C. M. Park, M. Bruncko, J. Adickes, J. Bauch, H. Ding, A. Kunzer, K. C. Marsh, P. Nimmer, A. R. Shoemaker, X. Song, S. K. Tahir, C. Tse, X. Wang, M. D. Wendt, X. Yang, H. Zhang, S. W. Fesik, S. H. Rosenberg and S. W. Elmore, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6902.

- 19) G. A. Kraus, and L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3464.
- 20) J. Q. Chen, J. H. Xie, D. H. Bao, S. Liu and Q. L. Zhou, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2714.
- 21) C. Villarreal, R. Martínez, *Synthesis*, **2010**, *19*, 3346
- 22) K. Winska, A. Grudniewska, A. Chojnacka, A. Bialonska, C. Wawrzenczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 670
- 23) X. X. Shi, S. P. Khanapure and J. Rokach, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4331
- 24) E. Sherman and E. D. Amsturz, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2195
- 25) H. E. Zimmerman and M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920
- 26) T. Inoue, J. F. Liu, D. C. Buske and A. Abiko, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5250
- 27) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *10*, 11
- 28) M. R. Kernan and D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2773
- 29) D. Solé, Y. Cancho, A. Llebaria, J. M. Moretó and A. Delgado, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12133
- 30) G. K. Friestad and B. P. Branchaud, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7047
- 31) D. B. Dess and J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155
- 32) K. Ishizumi, K. Koga and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 492
- 33) K. Bowden, I. M. Heilbron and E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39
- 34) E. J. Corey and G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399
- 35) D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw and C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392
- 36) D. A. Evans, C. W. Downey, J. T. Shaw and J. S. Tedrow, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127
- 37) P. V. Ramachandran and D. Pratihar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1467
- 38) E. J. Corey and S. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976
- 39) Y. Li, M. N. Paddon-Row and K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481
- 40) J. A. Dale and H. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、本論文並びに学術論文執筆に関する御指導を始めとして多くの御助言御指導を頂いた、東京大学大学院農学生命科学研究科教授 滝川浩郷 先生に心から御礼申し上げます。

有機化学の面白さや難しさ、研究者としての在り方についてご教授頂き、熱意を持って御指導御鞭撻を頂いた、東京大学大学院農学生命科学研究科元教授 渡邊秀典 先生に深く御礼申し上げます。

鋭く的確なご助言を数多く頂き、丁寧な御指導を頂いた東京農業大学分子生命化学科教授 石神健 先生に厚く御礼申し上げます。

日々の研究生活を近くから見守り、研究のみならず様々な面で多くのご助言を頂いた東京大学大学院農学生命科学研究科特任講師 森直紀 先生に深く感謝申し上げます。

日々の実験に必要な試薬類、器具類を迅速に修理、提供していただきました株式会社オオウチサイエンス 大内基義 氏、並びに有限会社山本薬品商会 山本良文 氏に深く感謝申し上げます。

また、研究室生活のなかで日々切磋琢磨してきた同期の 増田眞大 氏に厚く御礼申し上げます。

日頃から多くのアドバイスやご指導を頂き、研究室生活を支えていただいた先輩方に厚く御礼申し上げます。また研究室生活を盛り上げ、実りあるものにしてくださった後輩方に御礼申し上げます。

最後になりましたが経済的、精神的に支えて頂き、惜しみない協力を頂いた両親、家族に心より感謝致します。