

博士論文

シクロファン骨格の新規構築法を基盤とした

Neurymenolide 類の合成研究

増田 眞大

博士論文

シクロファン骨格の新規構築法を基盤とした

Neurymenolide 類の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科

応用生命化学専攻

平成 28 年度入学 増田 眞大

指導教員

東京大学大学院農学生命科学研究科

教授 滝川 浩郷

目次

略語表	1
序論	5
本論	
第一章 背景	
1.1. Neurymenolide 類の単離と構造決定	9
1.2. Neurymenolide 類の化学構造の新規性	10
1.3. Neurymenolide A におけるアトロップ異性体	11
1.4. Neurymenolide 類の推定生合成経路	12
1.5. Neurymenolide 類と誘導体の活性	13
1.6. A. Fürstner による neurymenolide A のラセミ体合成	14
1.7. 当研究室における neurymenolide A の合成研究	15
第二章 Neurymenolide A の合成研究	
2.1. 2-デオキシ-D-リボースを出発原料とした合成	24
2.2. L-(+)-酒石酸ジメチルを出発原料とした合成	43
結論	53
実験の部	57

参考文献

90

謝辭

95

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous solution
ax	axial
Bn	benzyl
br	broad
Bu	butyl
COSY	correlation spectroscopy
d	doublet
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	dimethyl azodicarboxylate
decomp.	decomposition
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
eq.	equatorial
Enz	enzyme
Et	ethyl
Grubbs 2nd.	Grubbs catalyst second generation
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity

HMPA	hexamethylphosphoric triamide
Hoveyda-Grubbs 2nd.	Hoveyda-Grubbs catalyst second generation
HPLC	high performance liquid chromatography
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
imid.	imidazole
LA	Lewis acid
LB	Lewis base
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
m	multiplet
Me	methyl
min	minute
MS	molecular sieves
<i>n</i>	<i>normal</i>
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Nu	nucleophile
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	protecting group
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
pyr.	pyridine
q	quartet

quant.	quantitative
r.t.	room temperature
s	singlet
SEM	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl
SM	starting material
t	triplet
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TS	transition state

序論

天然有機化合物は、多様な化学構造と生物活性を有しており、医薬や農薬を始めとする様々な場面で利用されてきた。天然有機化合物の価値を最大限に引き出すという点において、これらの化学合成研究は重要な役割を果たしている。その中でも特に、[1] 試料供給と誘導体化、[2] 化学構造の決定、における貢献は大きい。また、天然有機化合物の合成研究は、[3] 有機合成化学の発展、における原動力としても重要な役割を果たしている。

[1] 試料供給と誘導体化

自然から単離できる天然有機化合物は極微量である場合が多く、適切な活性試験が行えないことも少なくない。この問題に対して、化学合成は純粋かつ安定的な試料の供給を可能にするという点で貢献している。さらに、化学合成では、詳細な構造活性相関研究に必要な原子一つのレベルでの誘導体化やコンビナトリアル合成による効率的な誘導体の創生が可能である。その結果、天然有機化合物に比べ、化学構造がより簡略化された高活性かつ低毒性の有機化合物が医薬や農薬として生み出されてきた。

[2] 化学構造の決定

生物活性物質の立体化学を含めた化学構造の決定は、活性試験や作用機序の解明を詳細に行う上で重要である。核磁気共鳴分光法や質量分析法、X線結晶構造解析法などの機器分析技術の発展により有機化合物の構造解析の精度は飛躍的に向上した。しかしながら、現在においても、単離の段階で構造決定に誤りを含む、あるいは立体化学の決定に至らない例は少なくない。したがって、実際に化学合成を行い構造を確認・決定することは信頼性の高い手法として今尚重要である¹⁾。

[3] 有機合成化学の発展

天然有機化合物の多様で複雑な構造を合成していく過程で、有機合成化学は大きく発展してきた。既存の反応条件に不安定な化合物の変換を行う場合や様々な官能基が共存する中、目的の官能基のみを選択的に変換したい場合は新規反応開発の絶好の機会である。実際に天然有機化合物の合成の中で多くの実用的な新規反応が見出されてきた。これらは、天然有機化合物の合成のみならず、広範な分野で応用されている。

筆者は、上記天然有機化合物の合成研究の役割を踏まえ、フィジーのタベウニ島で採取された紅藻より単離された *neurymenolide A* という化合物に着目した。本化合物は薬剤耐性菌に対する強力な抗菌活性を示すため、新規抗菌薬のリード化合物として期待が持たれる。しかし、絶対立体配置は明らかとなっておらず、天然から極微量しか得られないなど、詳細な生物活性試験を行う上で問題が残されている。そこで、絶対立体配置の決定と活性試験への試料供給により、新規抗菌薬の開発に貢献することを目的とし *neurymenolide A* の不斉合成に着手した。特に、Claisen 転位反応によるシクロファン骨格の新規構築法を基盤とした合成研究を行なったので、その詳細について本論文にて述べる。

本論

第一章 背景

1.1. Neurymenolide 類の単離と構造決定

Neurymenolide A (1) 及び neurymenolide B (2) は、2009 年に J. Kubanek らにより、フィジーのタベウニ島で採取された紅藻 *Neurymenia flaxinifolia* からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する増殖阻害活性を指標に単離された α -ピロンを有する大環状化合物である (Figure 1)²⁾。これらの化合物の平面構造は各種 NMR スペクトルデータに基づき決定されたが、絶対立体配置は明らかとなっていない。

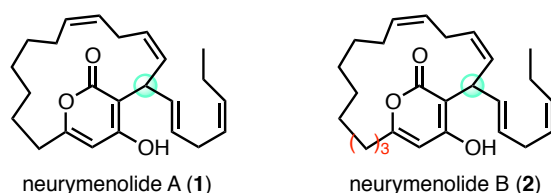


Figure 1: neurymenolide 類の構造

1 の平面構造の決定の鍵となった COSY、HMBC、NOE 相関を Figure 2 に示す。オレフィンの幾何異性に関しては、¹H-NMR のオレフィン領域のピークが重なり合っており、カップリング定数による決定ができなかったため、アリル位プロトンの NOE 相関によりこれを決定している。

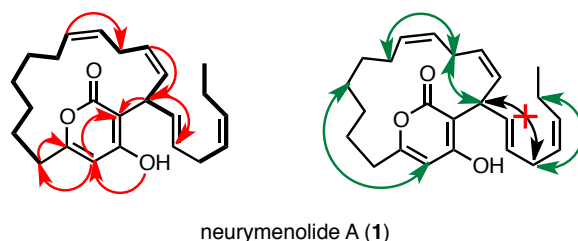


Figure 2: neurymenolide A (1)で観測された 2次元 NMR 相関

(太結合: COSY 相関、赤片矢印: HMBC 相関、緑両矢印: NOE 相関)

1.2. Neurymenolide 類の化学構造の新規性

ピロンを有する天然有機化合物は数多く報告されているが³⁾、ピロンが大員環を構成する化合物は極めて珍しく、オーストラリアの紅藻 *Phacelocarpus labillardieri* より単離された化合物 (3-8) が知られているのみである (Figure 3)⁴⁾。これらの化合物は α -あるいは γ -ピロン環上の水酸基と 6 位を介して大員環を形成しているのに対して、neurymenolide 類はこれまでに例のない α -ピロンの 3 位と 6 位を介して大員環を形成しているという特徴がある。

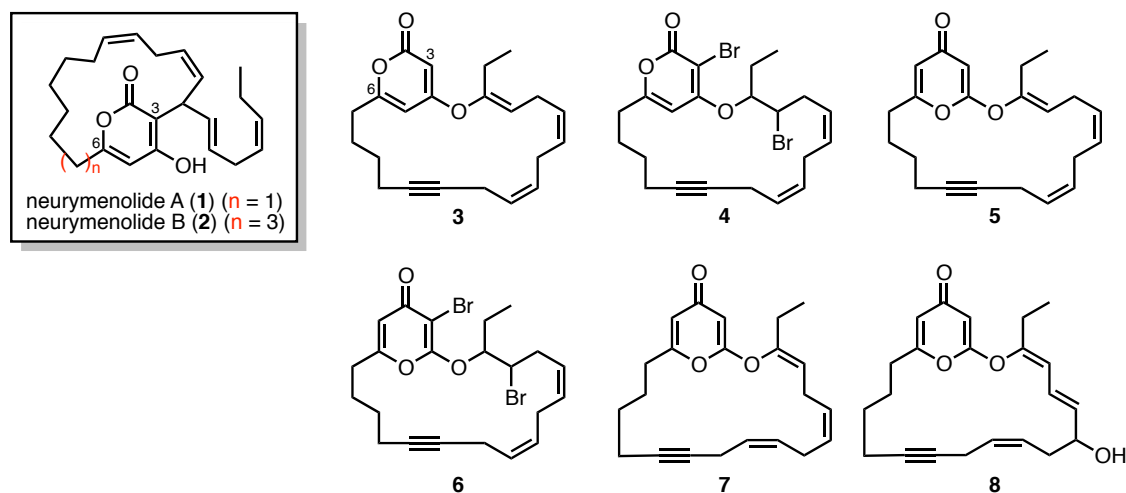
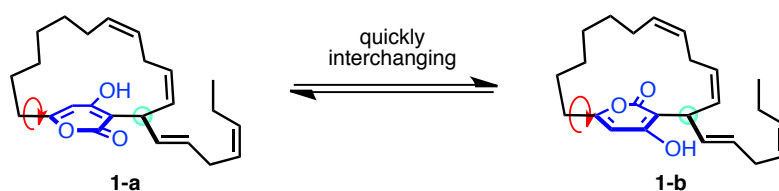


Figure 3: ピロンが大員環を構成する天然有機化合物

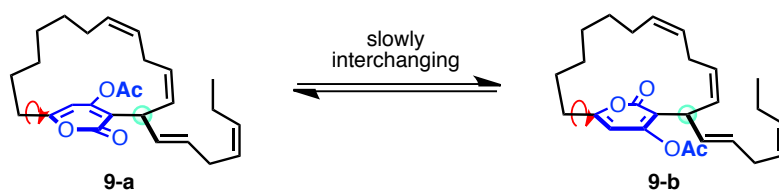
1.3. Neurymenolide A におけるアトロープ異性体

Neurymenolide A (**1**) は素早く相互変換するアトロープ異性体として存在することが J. Kubanek らにより報告されている (Scheme 1)²⁾。彼女らは、HPLC を用いて **1** の精製を行ったところ、二つのピークを観測した。それぞれを分取し、再度 HPLC を用いて分析を行うと同様の二つのピークが再び生じた。分取した二つのピークは NMR スペクトルや旋光度が完全に一致していることから **1** は素早く相互変換するアトロープ異性体として存在すると結論づけられている。



Scheme 1: neurymenolide A (**1**) におけるアトロープ異性体

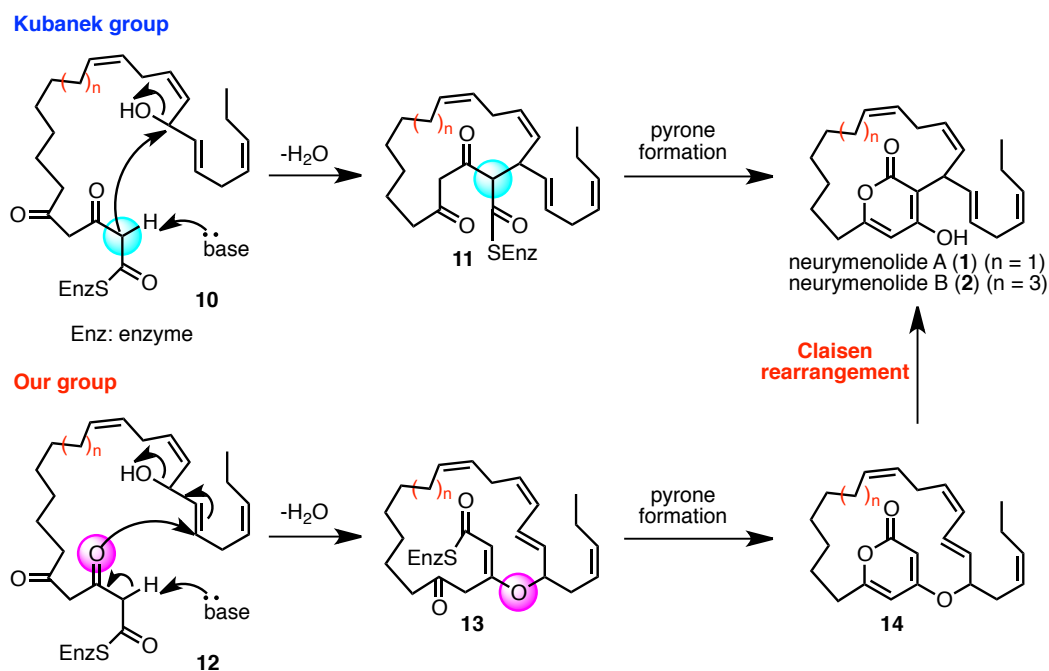
一方、大員環の員数が二炭素分大きい neurymenolide B (**2**) では回転障壁が小さいためか、アトロープ異性体は観測されていない。また、**1** の水酸基をアセチル化した 3-O-acetylneurymenolide A (**9**) では異性体間で ¹H-NMR に差異が観測される程度にピロン部分の回転が遅くなるといった知見も得られている (Scheme 2)。



Scheme 2: 3-O-acetylneurymenolide A (**9**) におけるアトロープ異性体

1.4. Neurymenolide 類の推定生成経路

Neurymenolide 類を単離した J. Kubanek らにより **1** と **2** の生成経路が推定されている (Scheme 3 上段)²⁾。エイコサペンタエン酸あるいはドコサヘキサエン酸とポリケチドの縮合により生じる化合物 **10** においてエノラート炭素から求核反応が進行し、**11** へと変換される。さらに、ピロン環が形成されることにより neurymenolide 類 (**1**, **2**) が生成されると考えられている。ただし、大員環形成とピロン環形成のどちらが先に起こるかについては議論されていない。一方、筆者らは、天然に Figure 3 に示した類似化合物 (**3** - **8**) が存在することから、大環状エーテル **14** が生成中間体として存在するのではないかと考えた (Scheme 3 下段)。すなわち、化合物 **12** のエノラート酸素から求核反応が進行し **13** へと変換された後に、ピロン環が形成され、大環状エーテル **14** へと導かれる。**14** から Claisen 転位反応⁵⁾ が進行することで neurymenolide 類 (**1**, **2**) が生成されるものと推察した。

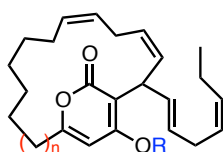


Scheme 3: neurymenolide 類の推定生成経路

1.5. Neurymenolide 類と誘導体の活性

Neurymenolide 類は薬剤耐性菌である MRSA とバンコマイシン耐性腸球菌 (VREF) に対する強力な抗菌活性や乳がん細胞株 (DU4475) に対する細胞毒性を示すと報告されている (Table 1) ⁶⁾。Neurymenolide A (1) 及び neurymenolide B (2) の MRSA や VREF に対する半数阻害濃度から判断するに、大員環の大きさ、もしくは配座の制限が活性に影響を与えていることが示唆されている。また、3-*O*-acetylneurymenolide A (9) は 1 よりも活性が低いことから、 α -ピロン環上 4 位の水酸基の有無が抗菌活性において重要であることが明らかとなっている。

Table 1: neurymenolide 類と誘導体の活性

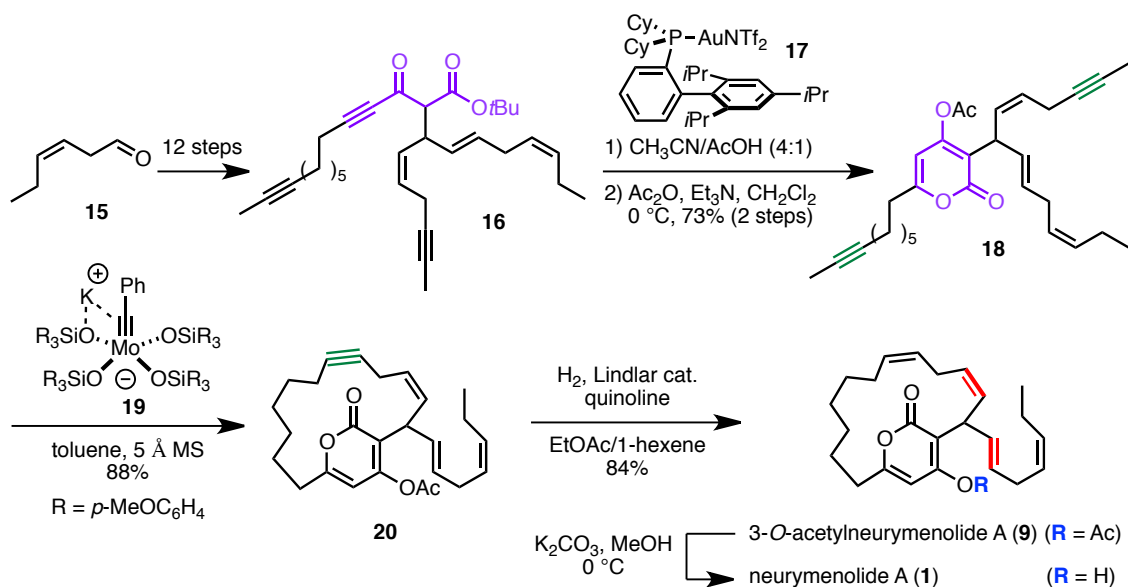


neurymenolide A (1) $(n = 1, R = H)$
 neurymenolide B (2) $(n = 3, R = H)$
 3-*O*-acetylneurymenolide A (9) $(n = 1, R = Ac)$

compound	antibacterial IC ₅₀ (μ M)		anticancer IC ₅₀ (μ M)
	MRSA	VREF	DU4475
neurymenolide A (1)	2.1	4.5	3.9
neurymenolide B (2)	7.8	31	19
3- <i>O</i> -acetylneurymenolide A (9)	11	-	-

1.6. A. Fürstner による neurymenolide A のラセミ体合成

Neurymenolide A (**1**) のラセミ体合成は A. Fürstner らにより一例報告されている⁶⁾。彼らは **1** のスキップジエン (1,4-ジエン) の関係にある四つのオレフィン、特にピロン環に共役するように異性化し得る二つのオレフィン (Scheme 4: 赤色) に起因する化合物の不安定性を考慮し、金触媒 **17** を用いた温和なピロン環の形成を鍵反応として合成を行った (Scheme 4)。(Z)-へキサナール (**15**) を出発原料として 12 工程の変換を経て、鍵反応前駆体 **16** を合成した。得られた **16** に対して金触媒 **17** を作用させピロン環を構築した後に、生じた水酸基をアセチル基で保護し **18** へと導いた。次に、ジイン **18** に対してモリブデン触媒 **19** を用いた閉環アルキンメタセシス反応⁷⁾を行い大環状化合物 **20** へと変換した。**20** に対して Lindlar 触媒を用いた接触水素化反応⁸⁾により 3-O-acetylneurymenolide A (**9**) へと導き、最後に加メタノール分解を行うことで neurymenolide A (**1**) の合成を達成した。

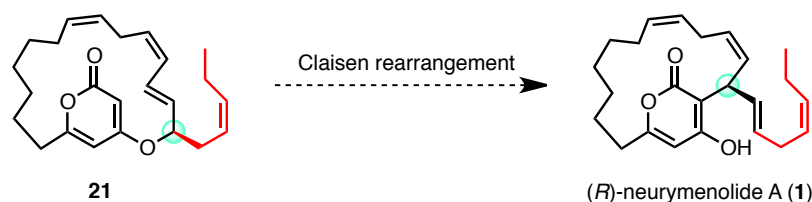


Scheme 4: A. Fürstner による neurymenolide A (**1**) のラセミ体合成

1.7. 当研究室における neurymenolide A の合成研究

1.7.1. neurymenolide A の合成研究の意義と合成戦略

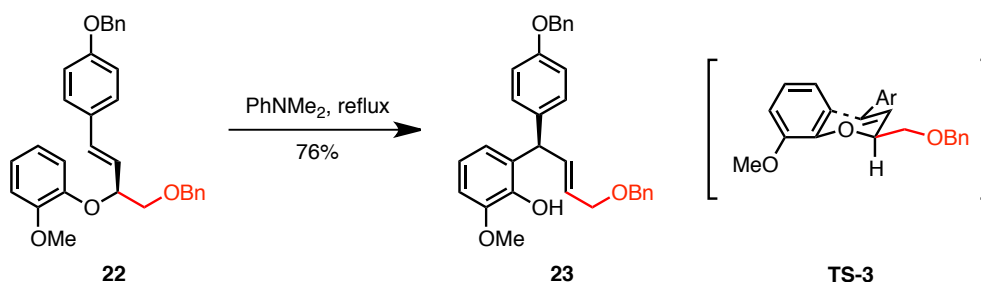
Neurymenolide A (**1**) は、薬剤耐性菌である MRSA や VREF に対して強力な抗菌活性を示すため、新規抗菌薬のリード化合物として期待が持たれる。また、単離グループにより提出された **1** の平面構造は A. Fürstner らによるラセミ体合成⁶⁾により確定されたものの、絶対立体配置は未だ明らかとなっていない。絶対立体配置の違いにより異なる生物活性を示すことがあるため、その決定は更なる活性試験を行う上で重要である。また、**1** は天然から極微量にしか得ることができないことから、詳細な構造活性相関研究や作用機序の解明がなされていない。上記背景の基、我々の研究室では **1** の絶対立体配置の決定と試料供給により新規抗菌薬の開発に貢献することを目的とし、不斉合成研究を行ってきた。また、**1** はピロン環を含むシクロファン骨格やスキップジエンの関係にある四つのオレフィンなどユニークな化学構造を有しており、合成化学的に魅力的かつ挑戦的な化合物である。不斉合成に際しては、化合物中に唯一存在する不斉中心をどのように構築するかが鍵となる。我々は独自の推定生合成経路 (1.4. Scheme 3 下段) に倣い、大員環エーテル **21** を Claisen 転位反応に付すことで不斉中心を構築し、neurymenolide A (**1**) を合成することを計画した (Scheme 5)。



Scheme 5: Claisen 転位反応を用いた合成計画

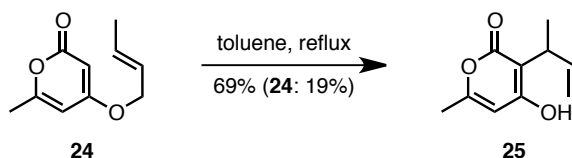
芳香環上における類似の Claisen 転位反応の例として、フェニルアリルエーテル **22** より

フェノール **23** への立体選択的反応が報告されている (Scheme 6)⁹⁾。この立体選択性は六員環遷移状態において側鎖のベンジルオキシメチル基がエクアトリアル配向をとる **TS-3** を経て反応が進行したものと考察されている。



Scheme 6: Claisen 転位反応を用いた不斉誘導の例

一方、今回我々が用いる 4-ヒドロキシ-2-ピロンの Claisen 転位反応はアリルエーテル **24** から **25** への反応¹⁰⁾が報告されているが、不斉転写の前例はない (Scheme 7)。



Scheme 7: 4-ヒドロキシ-2-ピロンのアリルエーテルにおける Claisen 転位反応

これらの報告例を踏まえ、我々の計画するマクロエーテル **21** の Claisen 転位反応の場合には、遷移状態において、側鎖がエクアトリアル配向をとった **TS-1** がアキシアル配向をとった **TS-2** よりも優先することで neurymenolide A (**1**) を立体選択的に合成できるものと予想した (Figure 4)。

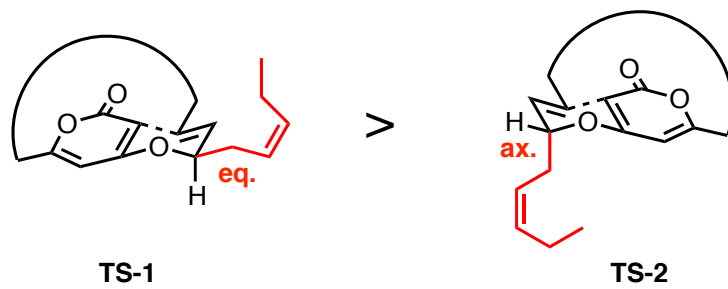
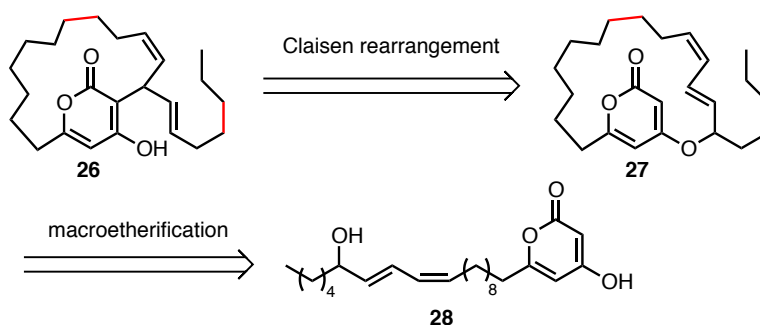


Figure 4: Claisen 転位反応における六員環遷移状態

1.7.2. 当研究室桜井・村瀬による研究結果^{11), 12)}

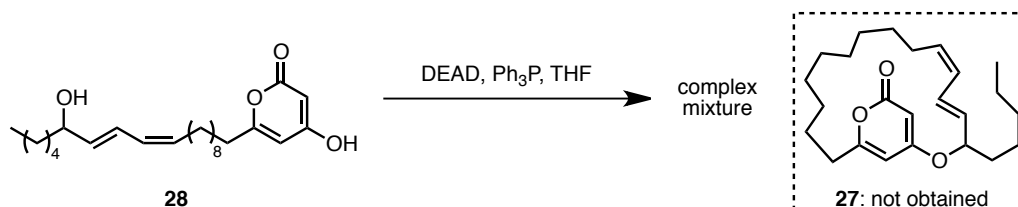
1.7.2.1. 合成戦略-1

当研究前任者の桜井は Claisen 転位反応による合成戦略を検証するにあたり、転位前駆体 **21** よりも二重結合の数が少なく、合成が容易であると考えられる **27** をモデル化合物に設定し **26** への変換を検討することとした (Scheme 8)。また、大環状エーテル **27** はジオール **28** のマクロエーテル化により得られると考えた。



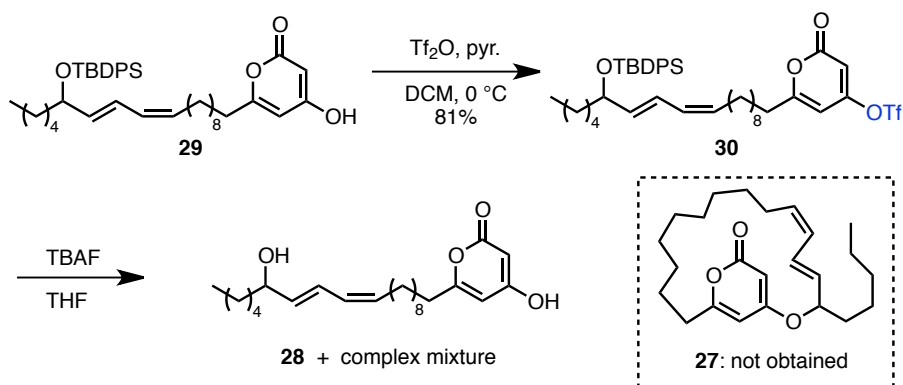
Scheme 8: モデル化合物 **25** の合成計画

本合成計画の基、ジオール **28** に対して、光延条件¹³⁾によるマクロエーテル化を試みたものの、目的化合物 **27** は全く得られず、複雑な混合物を与える結果となった (Scheme 9)。



Scheme 9: マクロエーテル化

次に、ピロン環上の水酸基を脱離基とする環形成反応を検討した (Scheme 10)。すなわち、アルコール **29** をトリフラート **30** へと変換した後に、TBDPS 基を除去することでマクロエーテル化が進行するのではないかと考えた。しかし、目的のマクロエーテル **27** は全く得られず、ジオール **28** と複雑な混合物を与える結果となった。

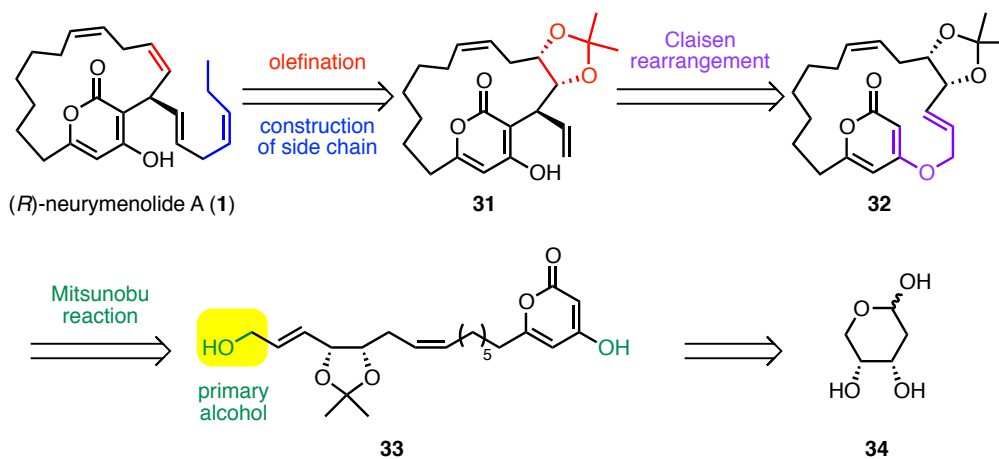


Scheme 10: マクロエーテル化

以上の結果から、前任者は第二級アルコールにおけるマクロエーテル化は困難であると判断し、新たな合成戦略を立案した。

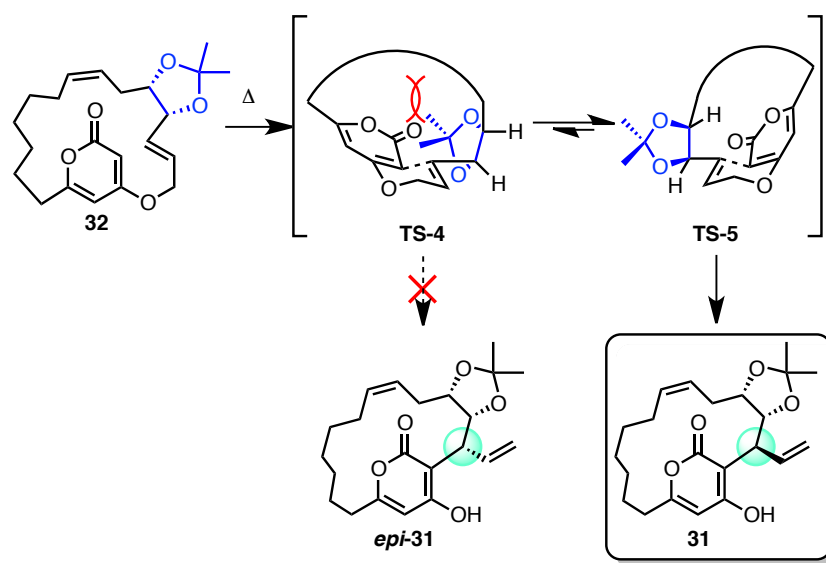
1.7.2.2. 合成戦略-2

当研究前任者の桜井・村瀬らは続いて一級アルコールを有する基質を用いてマクロエーテル化反応を検討することとした。すなわち、ジオール **33** に対する光延反応を用いた **32** へのマクロエーテル化を計画した (Scheme 11)。また、**32** を Claisen 転位反応に付すことで **31** へと導き、続くイソプロピリデンアセタール部のオレフィンへの変換と側鎖部のクロスメタセシス反応¹⁴⁾による導入により (*R*)-neurymenolide A (**1**) を合成できるものと考えた。一方、ジオール **33** は、2-デオキシ-D-リボース (**34**) をキラルな出発原料として合成することとした。



Scheme 11: 新たな合成計画

また、当初の計画において、Claisen 転位反応の立体選択性は側鎖部の配向により発現することを期待していた (1.7.1. Figure 4)。一方、本計画では、**32** のイソプロピリデンアセタール部の立体障害に起因する立体選択的 Claisen 転位反応を考案した (Scheme 12)。すなわち、**32** から **31** への Claisen 転位反応においては **TS-4** と **TS-5** の二つの六員環遷移状態が考えられる。**TS-4** ではイソプロピリデンアセタール部とピロンとの間に立体反発が生じるため遷移状態が不安定となる。従って、立体障害の小さい **TS-5** の遷移状態を經由して反応が進行することで立体選択性が発現することを期待した。



Scheme 12: Claisen 転位反応における立体選択性

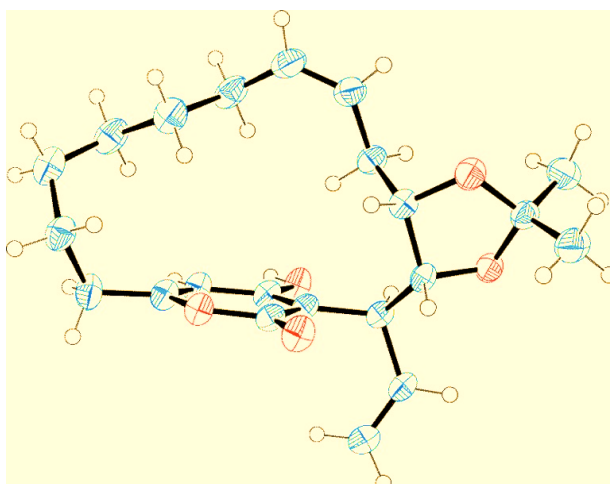


Figure 5: **31-a** の X 線結晶構造解析の ORTEP 図

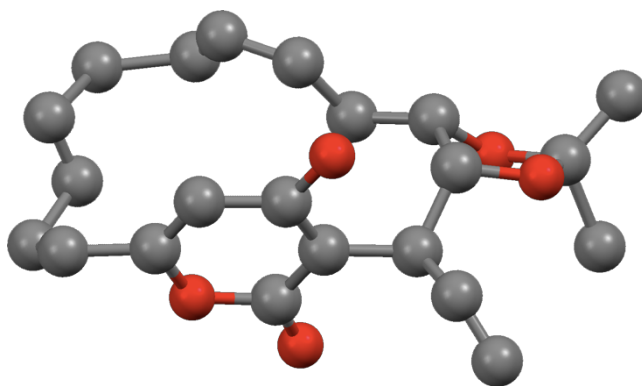


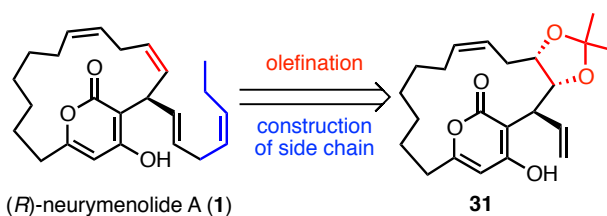
Figure 6: **31-b** の X 線結晶構造解析の ORTEP 図

以上より、当研究前任者らは分子内光延反応により大員環エーテル **32** を合成し、**32** に対して Claisen 転位反応を行うことで、neurymenolide A (**1**) の大員環骨格を有する **31** を立体選択的に得ることに成功した。前任者らの結果を踏まえ、筆者は neurymenolide A (**1**) の不斉合成研究を行ったため、第二章にて述べる。

第二章 neurymenolide A の合成研究

2.1. 2-デオキシ-D-リボースを出発原料とした合成

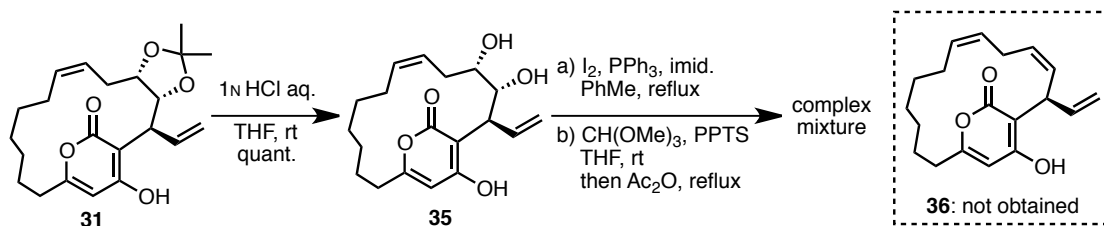
前任者らにより 2-デオキシ-D-リボース (**34**) を出発原料として、12 工程の変換により合成された Claisen 転位反応成績体 **31** から neurymenolide A (**1**) へ導くためには、イソプロピリデンアセタール部のオレフィンへの変換と側鎖部の導入が必要である (Scheme 15)。筆者はこれらの変換を目的とし合成研究を開始した。



Scheme 15: neurymenolide A (**1**) の合成に必要な変換

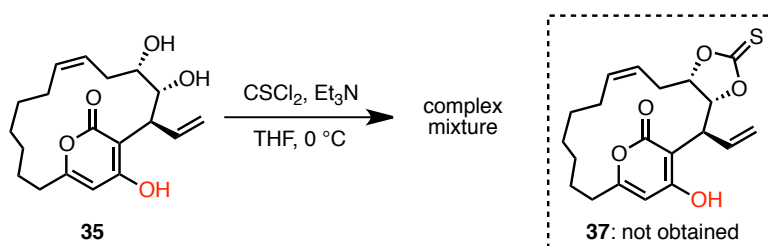
2.1.1. オレフィン合成

始めに、イソプロピリデンアセタール部のオレフィンへの変換を検討した。Claisen 転位反応成績体 **31** に対し、塩酸を作用させることでアセトニドを除去し、トリオール **35** を定量的に得た (Scheme 16)。得られた **35** を、a) B. Samuelsson らにより報告されたヨウ素とトリフェニルホスフィンを用いる条件¹⁵⁾や b) M. Ando らにより報告されたオルトエステルを経由する条件¹⁶⁾に条件によるオレフィンへの変換を試みたところ、反応は複雑化し、目的化合物 **36** を得ることはできなかった。



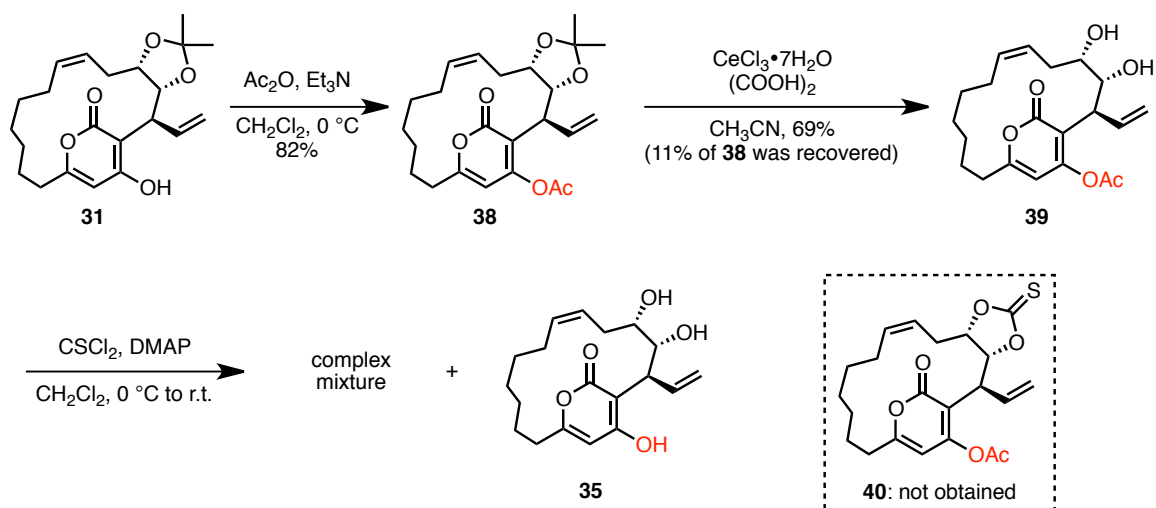
Scheme 16: オレフィン化

次に、Corey-Winter オレフィン化反応¹⁷⁾を用いたオレフィンへの変換を検討すべく、1,2-ジオールをチオ炭酸エステルへと変換することとした。トリオール **35** に対してチオホスゲンを作用させたところ反応は複雑化し、チオ炭酸エステル **37** を得ることはできなかった (Scheme 17)。



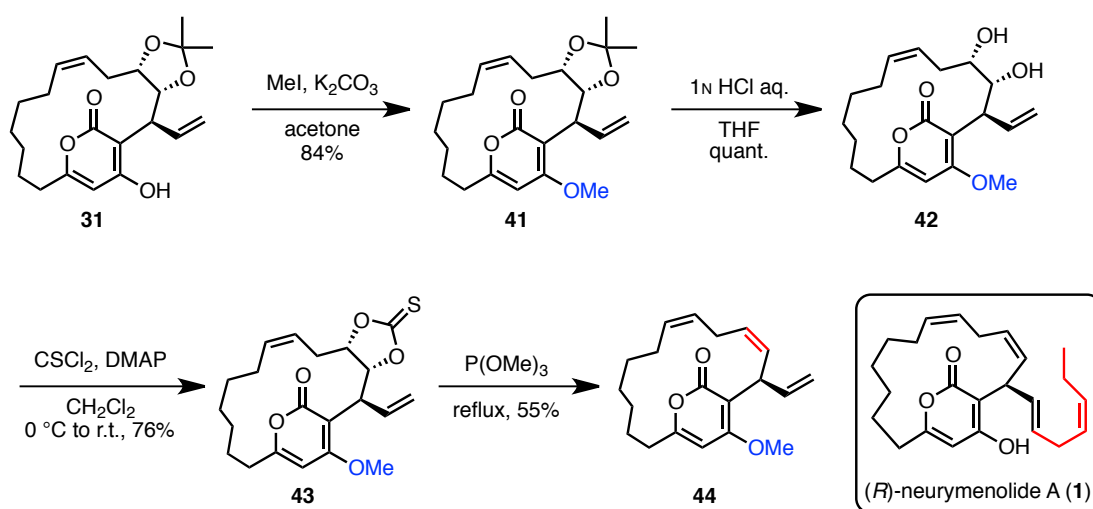
Scheme 17: チオ炭酸エステルの合成

α -ピロンの4位水酸基が反応を複雑化している原因ではないかと考え、これを保護することとした。**31** に対して無水酢酸を作用させ、アセテート **38** へと変換した (Scheme 18)。 **38** に対して塩化セリウム七水和物とシュウ酸を組み合わせた条件¹⁸⁾を適用することで収率よくジオール **39** を得た。**39** に対して、チオホスゲンを作用させ、チオ炭酸エステル **40** への変換を試みたが、反応は複雑化するとともに、アセチル基が除去された **35** の生成が確認された。従って、4-ヒドロキシ-2-ピロンのアセチル保護体 **39** はチオ炭酸エステルへの変換の条件に耐えられないと判断し、保護基を変更することとした。



Scheme 18: アセチル保護体におけるチオ炭酸エステル合成

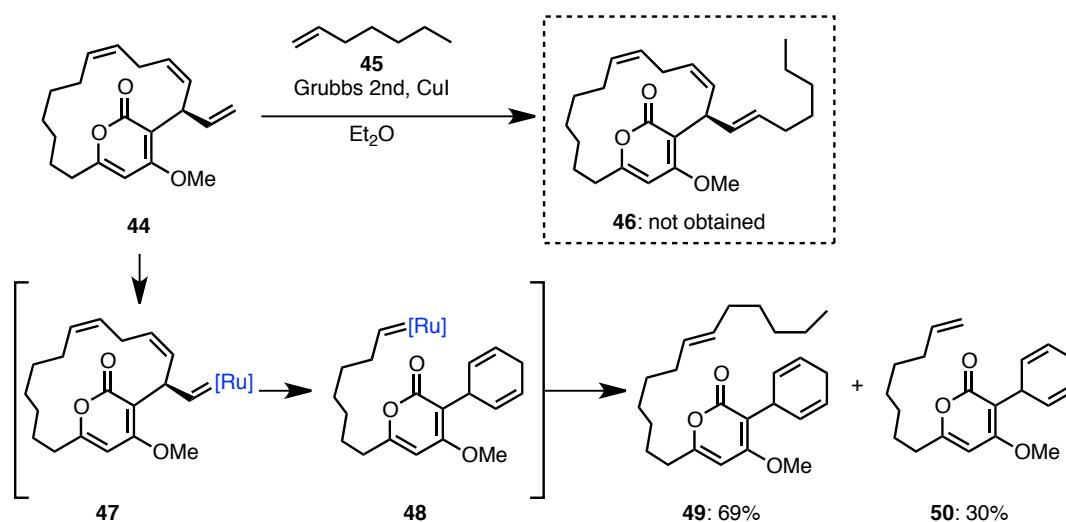
次に、メチル保護体に対するチオ炭酸エステルへの変換を試みた (Scheme 19)。31 に対してヨウ化メチルを作用させメチルエーテル 41 へと変換した後に、酸性条件下アセトニドを除去しジオール 42 を得た。42 に対して、チオホスゲンを用いると望みのチオ炭酸エステル 43 が良好な収率で得られた。さらに、43 を亜リン酸トリメチル中加熱還流¹⁷⁾することにより neurymenolide A (1) の大員環基本骨格を有する 44 の合成に成功した。



Scheme 19: メチル保護体における Corey-Winter オレフィン化反応

2.1.2. クロスメタセシス反応

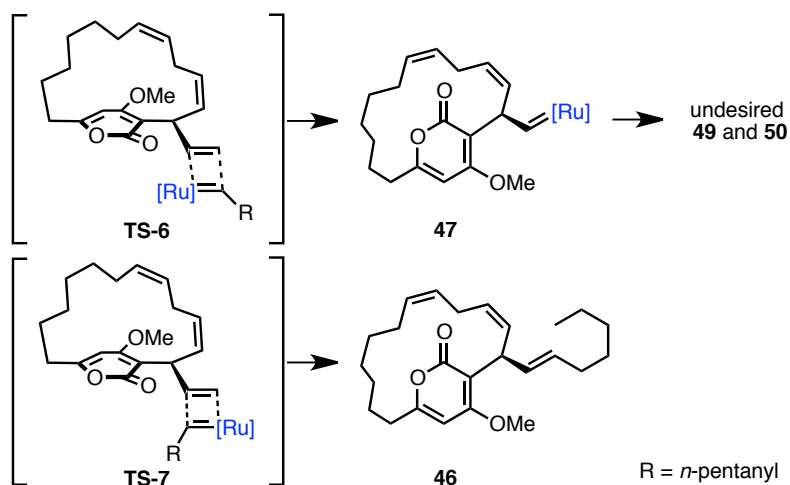
前項において、イソプロピリデンアセタールのオレフィンへの変換に成功したため、続いてクロスメタセシス反応による側鎖の導入を試みた (Scheme 20)。側鎖モデルとして 1-ヘプテン (**45**) を使い、B. H. Lipshutz により報告されている条件¹⁹⁾で反応を行ったところ、望む **46** は全く得られず、**49** と **50** が得られる結果となった。この結果は、**44** に対してルテニウム触媒が作用し、ルテニウム錯体 **47** が生成した後に分子内でメタセシス反応が進行し **48** へと変換され、**49** 及び **50** が生成したものと考えられる。



Scheme 20: クロスメタセシスによる側鎖の伸長

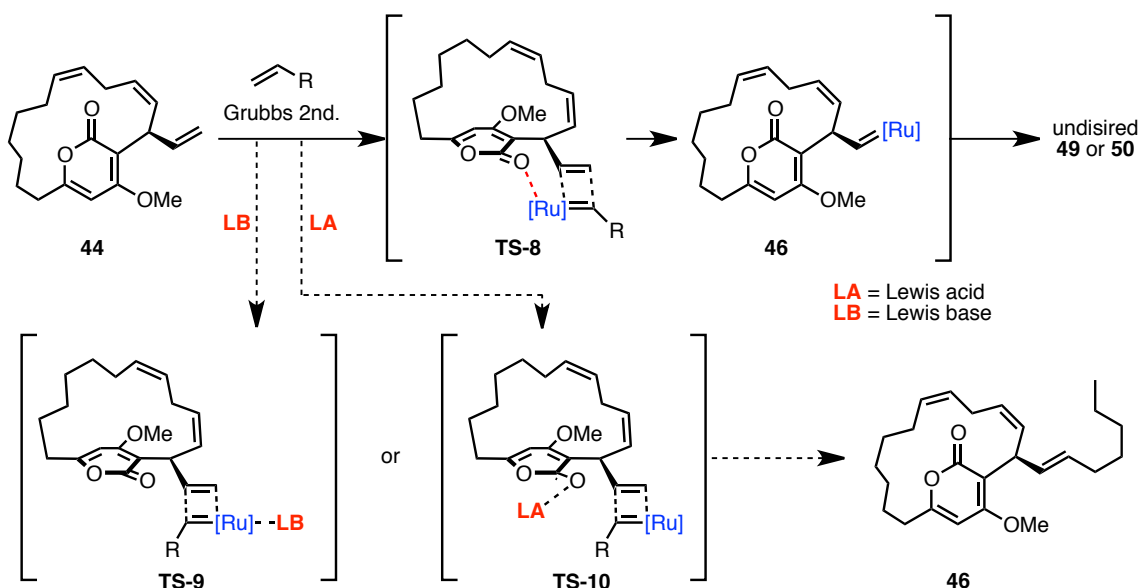
望みのクロスメタセシス反応を進行させるためには、ルテニウム錯体の末端オレフィンへの接近方向が重要であると考えた (Scheme 21)。すなわち、**TS-6** のようにルテニウム錯体が接近した場合、**47** へと導かれる。**47** からは分子間反応であるクロスメタセシス反応よりも分子内反応である閉環メタセシスによる六員環の形成が優先するため望まない **49** や **50** が生じるものと考えた。一方、**TS-7** のようにルテニウム錯体が接近した場合には望みの **46** へ

と導かれると考えられる。



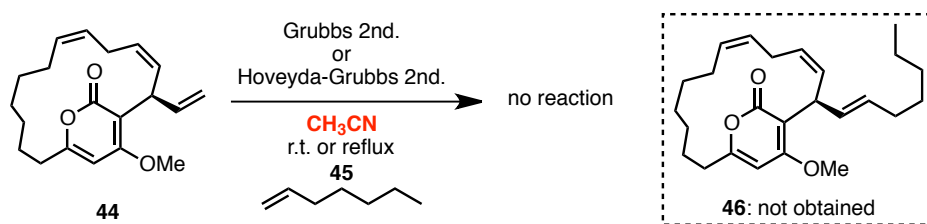
Scheme 21: 反応機構の考察

Scheme 20 の条件では、ピロンのカルボニル酸素がルテニウム錯体に配位することで **TS-8** のように望まない方向で接近するものと予測した (Scheme 22)。すなわち、ルテニウム錯体に対するカルボニル酸素の配位を抑制できれば望みの接近方向で反応が進行するのではないかと考え、**TS-9** 及び **TS-10** に示す二つの方法を考案した。一つ目は Lewis 塩基を添加する方法である。Lewis 塩基が **TS-9** のようにルテニウム錯体に配位することで、カルボニル酸素の配位を抑制できるものと考えた。二つ目は Lewis 酸を添加する方法である。**TS-10** のようにカルボニル酸素が Lewis 酸に配位することで、ルテニウム錯体への配位を抑制できるものと考えた。



Scheme 22: クロスメタセシス反応における副反応の原因の考察と改善策

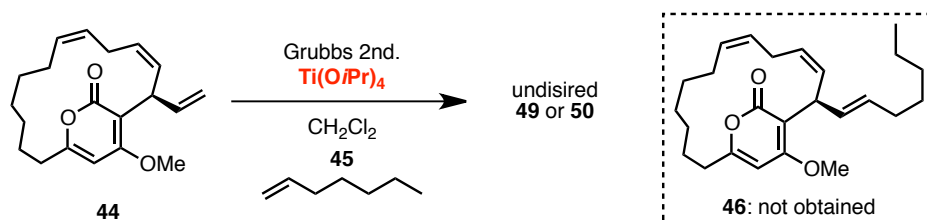
上記考察の基、Lewis 塩基としてはアセトニトリルを選択した。アセトニトリルはメタセシス反応において、基質のカルボニル酸素が触媒へ配位することを抑制するために用いられている²¹⁾。アセトニトリル溶媒中、Grubbs 第二世代触媒²⁰⁾や Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒 (Hoveyda-Grubbs 2nd.)²²⁾を用いて 1-ヘプテン (45) とのクロスメタセシス反応を行ったが、加熱還流条件下においても反応は進行しなかった (Scheme 23)。



Scheme 23: Lewis 塩基を用いたクロスメタセシス反応の検討

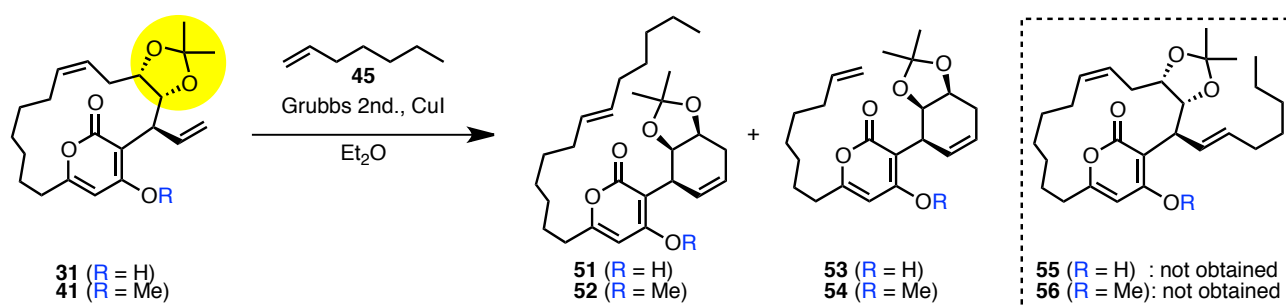
次に、Lewis 酸としては、チタン酸テトライソプロピルを用いることとした。チタン酸テトライソプロピルはメタセシス反応において、基質のカルボニル酸素がルテニウム触媒へ配

位することを抑制するために用いられている²³⁾。しかしながら、望む **46** は得られず、Lewis 酸を用いない場合と同様に **49** 及び **50** が生じる結果となった (Scheme 24)。



Scheme 24: Lewis 酸を用いたクロスメタセシス反応の検討

また、イソプロピリデンアセタールを有する **31** 及び **41** においてもクロスメタセシス反応を検討したが、望まない環化体 **51-54** が得られる結果となった (Scheme 25)。



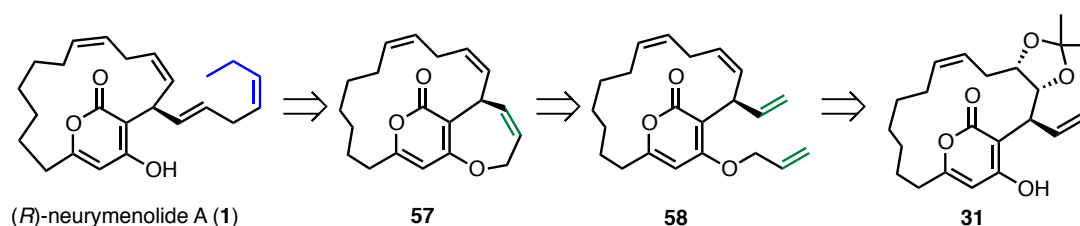
Scheme 25: クロスメタセシス反応

更に、触媒や溶媒、**45** の当量などを種々検討したが、いずれ上記結果と同様に望まない生成物が得られる、または、反応が進行しないといった結果となった。以上の検討から、クロスメタセシス反応による側鎖の伸長は困難であると判断した。

2.1.3. 七員環アリルエーテルを経由した合成

2.1.3.1. 合成計画

末端オレフィンに対する直接的な側鎖部の導入が困難であったため、新たな合成戦略を立案した (Scheme 26)。本戦略では、**31** のピロンの水酸基を足がかりに側鎖部を構築できないかと考えた。すなわち、neurymenolide A (**1**) は七員環アリルエーテル **57** の開環とオレフィンの幾何異性を制御した四炭素ユニットの導入により得られるものとし、**57** は **58** に対する閉環メタセシス反応により合成することを計画した。前項で検討したクロスメタセシス反応では、変換が必要な末端オレフィンと大員環上のオレフィンとの間での分子内メタセシス反応が問題となった。一方、今回の計画では、**58** のように、より反応性の高いオレフィン (アリルエーテル部の末端オレフィン) を変換が必要な末端オレフィンの近傍に導入することで、目的のオレフィンの変換が可能であると考えた。また、**58** は **31** に対する水酸基のアリル化とイソプロピリデンアセタール部のオレフィンへの変換により合成することとした。

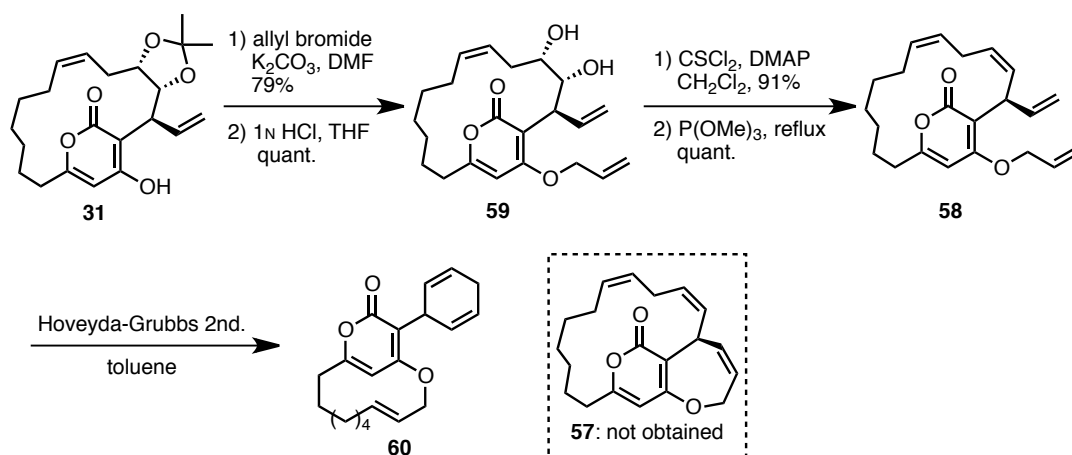


Scheme 26: 合成計画

2.1.3.2. 七員環アリルエーテルの合成

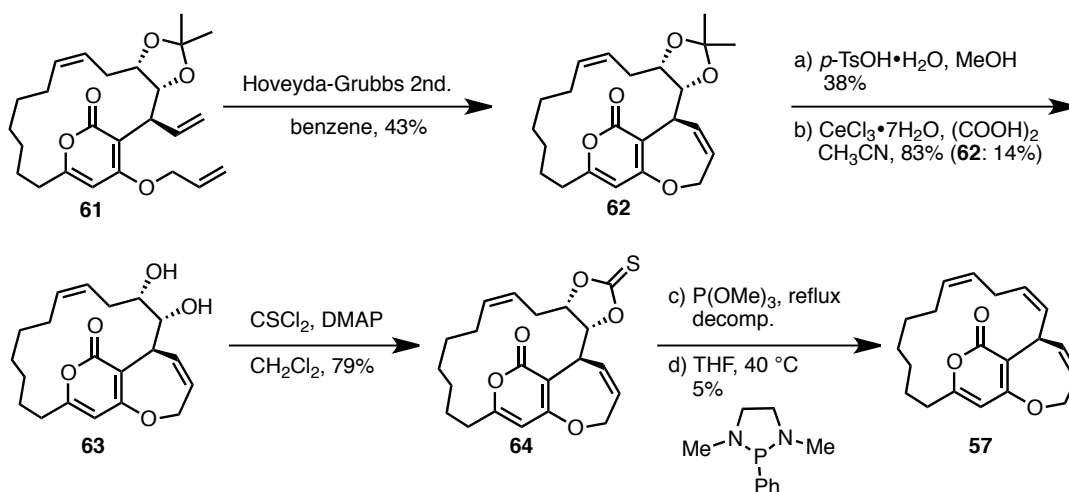
始めに、**31** から **57** への変換を検討した (Scheme 27)。**31** に対して、炭酸カリウム存在下アリルブロミドを作用させアリルエーテルへと変換した後に、酸性条件下アセトニド基の除去を行いジオール **59** を得た。得られた **59** を Corey-Winter オレフィン化反応に付すことでオレフィン **58** へと変換した。**58** に対して、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応を試みたが目的化合物 **57** は全く得られず、主生成物として **60** が得られる結

果となった。



Scheme 27: Corey-Winter オレフィン化反応と閉環メタセシス反応

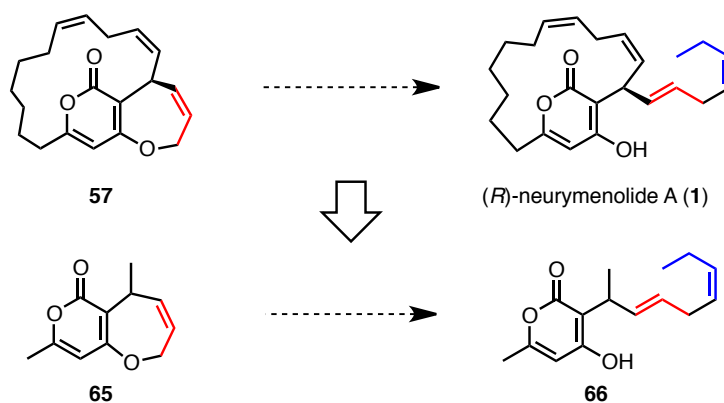
次に、変換の順序を変え、閉環メタセシス反応を行った後に Corey-Winter オレフィン化反応を行うこととした (Scheme 28)。61 に対して第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を作用させると、目的の七員環アリルエーテル 62 が得られた。62 を a) 通常の酸性条件に付したところ低収率ではあるものの目的のジオール 63 を得ることができた。一方、b) 塩化セリウム七水和物とシュウ酸を用いた条件¹⁸⁾ではアセトニド基の除去が円滑に進行し良好な収率でジオール 63 を与えた。次に、得られた 63 に対してチオホスゲンを用いてチオ炭酸エステル 64 へと導いた。しかし、64 を c) Corey-Winter オレフィン化反応で通常用いられる亜リン酸トリメチル存在下加熱還流する条件¹⁷⁾に付したところ、目的化合物 57 は得られなかった。一方、E. J. Corey により報告された d) N,N' -1,3-ジメチル-2-フェニル-1,3,2-ジアザホスホリジンを用いる温和な条件下²⁴⁾では、低収率ではあるものの目的のオレフィン 57 を得ることに成功した。



Scheme 28: 閉環メタセシス反応と Corey-Winter オレフィン化反応

2.1.3.3. 七員環アリルエーテルの開環と側鎖部の構築

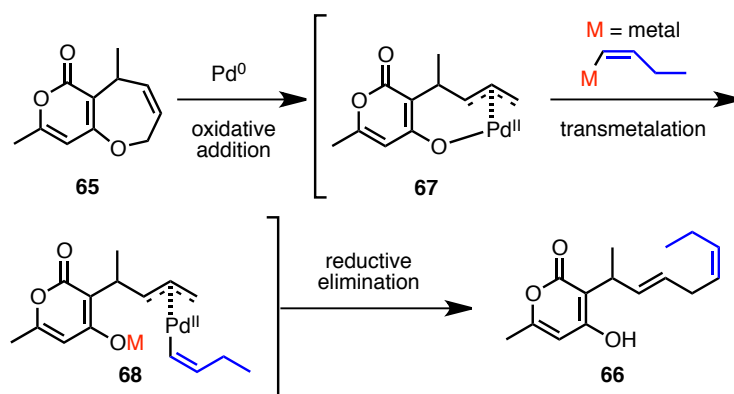
得られた七員環アリルエーテル **57** から (*R*)-neurymenolide A (**1**) への変換に先立ち、モデル基質 **65** を用いて **66** への変換反応を検討することとした (Scheme 29)。



Scheme 29: モデル基質の設定

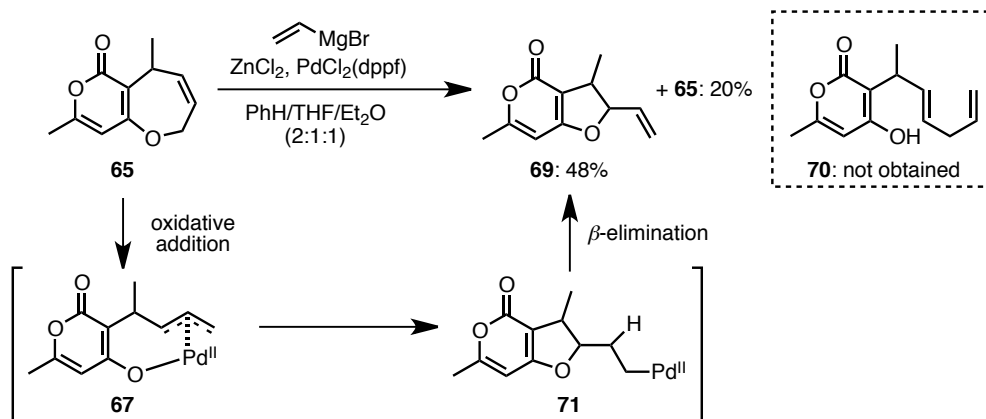
2.1.3.3.1. π -アリルパラジウム中間体を経由したクロスカップリング

始めに、 π -アリルパラジウム中間体を經由したクロスカップリング反応を計画した (Scheme 30)。すなわち、**65** に対して、パラジウム触媒を作用させると酸化的付加が進行し、**67** へと変換される。続いて、アルケニル金属試薬とのトランスメタル化反応が進行すれば、**68** となる。最後に還元的脱離が進行すれば、目的の側鎖導入が達成できるものと考えた。



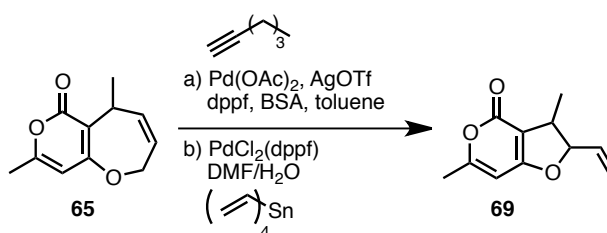
Scheme 30: クロスカップリング反応

65 に対して、モデル側鎖としてビニルマグネシウムブロミドを用いて、根岸クロスカップリング反応²⁵⁾を行った (Scheme 31)。しかし、目的化合物 **70** は全く得られず、五員環エーテル **69** が主生成物として得られた。本反応は以下の反応機構で進行したものと考えられる。まず、**65** に対してパラジウム触媒が酸化的付加し、 π -アリルパラジウム中間体 **67** となる。続いて、水酸基からの求核攻撃により **71** へと導かれ、最後に β -ヒドリド脱離することで **69** が生成したものと考えた。すなわち、トランスメタル化に優先して水酸基からの求核攻撃が進行したため、目的化合物 **70** が得られなかったと考えられる。



Scheme 31: 根岸クロスカップリング反応

また、カップリングパートナーの金属種を変更した a) アリル位アルキニル化²⁶⁾や b) 右田-小杉-Stille クロスカップリング反応²⁷⁾の条件においても同様の **69** が得られる結果となった (Scheme 32)。

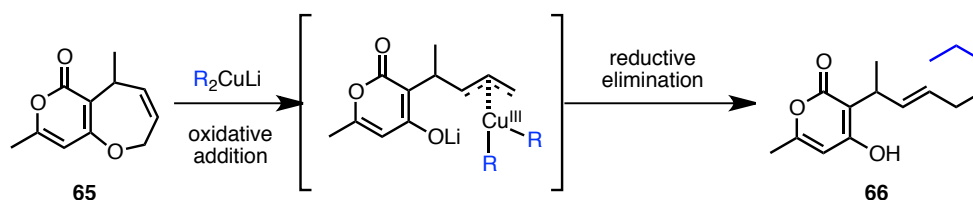


Scheme 32: パラジウム触媒的クロスカップリング反応

以上の結果から、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応による側鎖部の導入は五員環形成が優先して進行するため困難であると考えた。

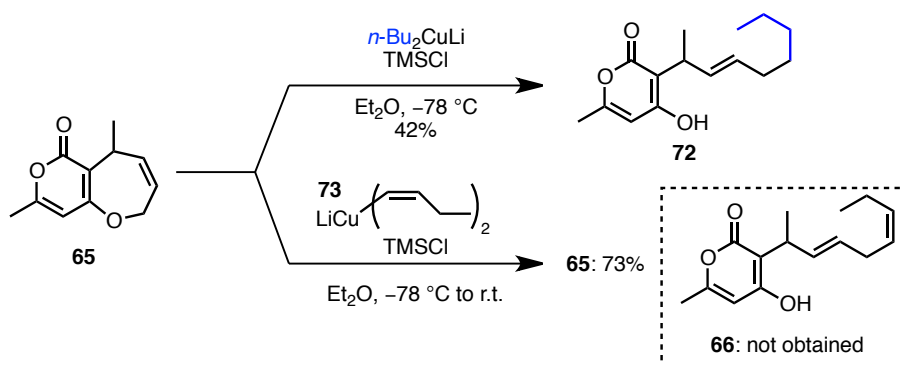
2.1.3.3.2. 有機銅試薬による側鎖部の導入

次に、有機銅触媒を用いた側鎖部の導入を検討した。ジアルキルクプラートは、アリルアセテートなどに対し π -アリル銅錯体を経由して反応することが報告されている²⁸⁾。この反応は、前述のパラジウム触媒的クロスカップリング反応で問題となったと考えられるトランスメタル化の必要がないため、側鎖部の導入に用いることができるのではないかと考えた (Scheme 33)。



Scheme 33: クプラートを用いた合成計画

65 に対してクロロトリメチルシラン存在下、側鎖部のモデルとしてジ-*n*-ブチルクプラートを作用させたところ、目的化合物 **72** が中程度の収率で得られた (Scheme 34 上段)²⁹⁾。尚、生じたオレフィンの幾何異性は望みの *E* 体であった。次に、目的の側鎖部に相当するジアルケニルクプラート **73** を作用させたが、反応は進行しなかった (Scheme 34 下段)。この結果は、ジアルキルクプラートに比べ、ジアルケニルクプラートの求核性が低いことに起因するものと考えた。室温への昇温や他の添加剤として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体³⁰⁾などを検討したが、反応は進行しなかった。

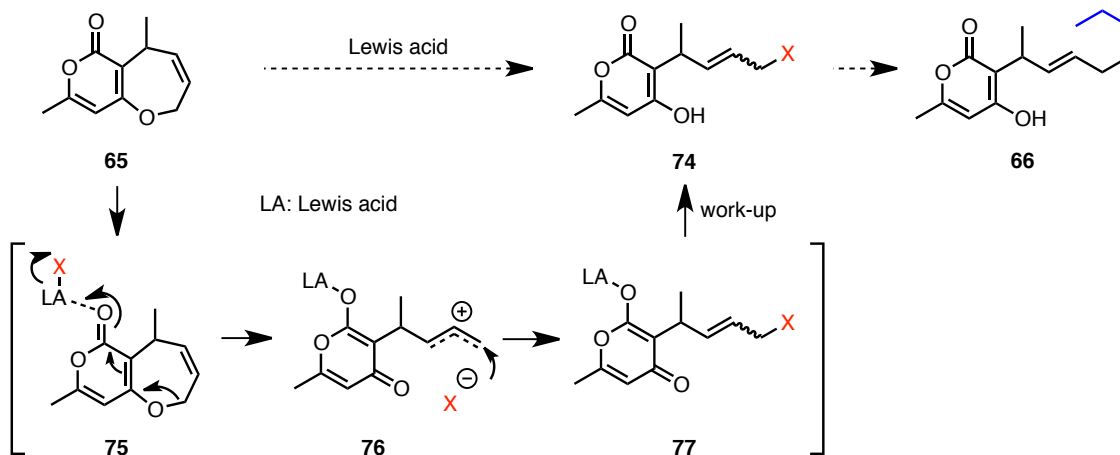


Scheme 34: 有機銅試薬を用いた側鎖の構築

以上、ジアルキルクプラートを用いた七員環アリルエーテルの開環を伴うオレフィンの幾何異性を制御したアルキル基の導入を実現できたものの、neurymenolide A (**1**) への変換に必要なアルケニル基の導入は本手法では困難であった。

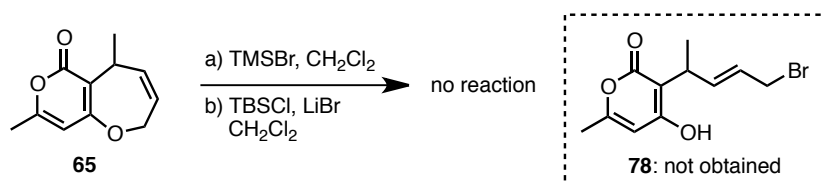
2.1.3.3.3. Lewis 酸による開環を伴うハロゲン化とクロスカップリング反応

次に、Lewis 酸による開環を伴うハロゲン化を検討した (Scheme 35)。すなわち、**65** に対して Lewis 酸を作用させることで七員環アリルエーテルが開環し、カチオン中間体 **76** が生じる。これに対してハロゲン化物イオンが求核攻撃することで **77** へと導かれ、後処理により **74** へ導けるものと考えた。続いて **74** のハロゲン化アリル部分を足がかりに側鎖部を導入し、**66** を合成する計画である。



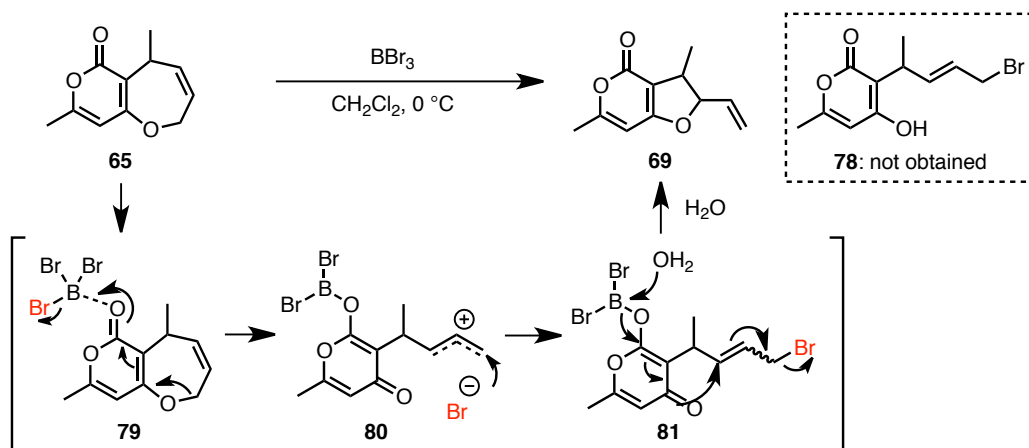
Scheme 35: Lewis 酸による開環を伴うハロゲン化の計画

65 に対して、a) ブロモトリメチルシランや b) *tert*-ブチルジメチルクロロシランと臭化リチウムの組み合わせによる 78 への変換を試みたが反応は進行しなかった (Scheme 36)。



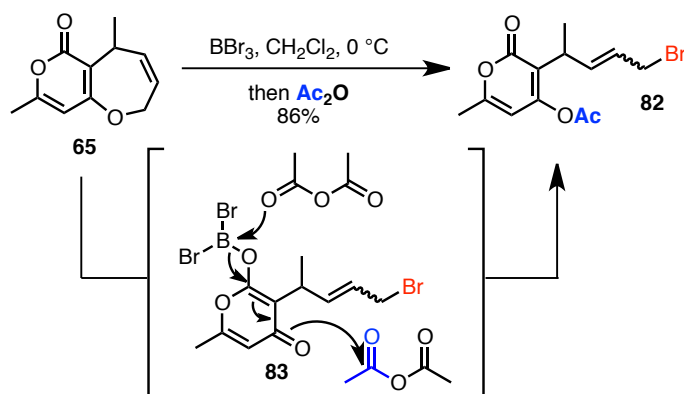
Scheme 36: シリル系 Lewis 酸による開環反応

次に、より Lewis 酸性の高い三臭化ホウ素を用いたアリルブロミド 78 への変換を試みたところ、五員環エーテル 69 が得られる結果となった (Scheme 37)。この反応は以下のように進行しているものと考察した。始めに、三臭化ホウ素がカルボニルに配位して七員環アリルエーテルが開環しアリルカチオン 80 となる。次に、臭化物イオンがアリルカチオンへ求核攻撃し、アリルブロミド 81 が生成する。81 に対して反応停止時に水を加えるとカルボニル酸素からアリルブロミドへの S_N2' 反応が進行し 69 が生じるものと考えた。



Scheme 37: 三臭化ホウ素による開環反応

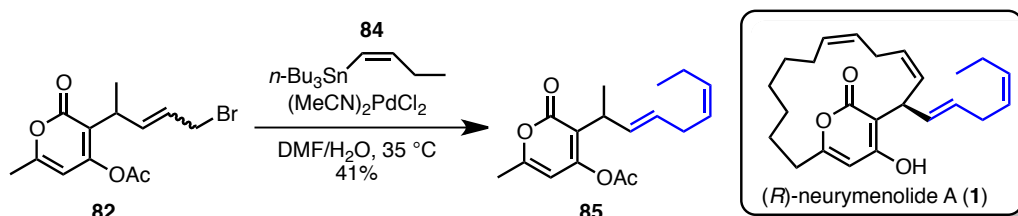
上記の結果と反応機構の考察から、カルボニル酸素からアリルブロミドへの求核攻撃を抑制できれば、目的のアリルブロミドが得られるものと考え、反応停止に無水酢酸を用いることとした (Scheme 38)。その結果、高収率で望みのアリルブロミド **82** を幾何異性体混合物として得ることができた。この時点では、生じたオレフィンの幾何異性の比率の決定は行っていない。



Scheme 38: 三臭化ホウ素と無水酢酸によるアリルブロミドの合成

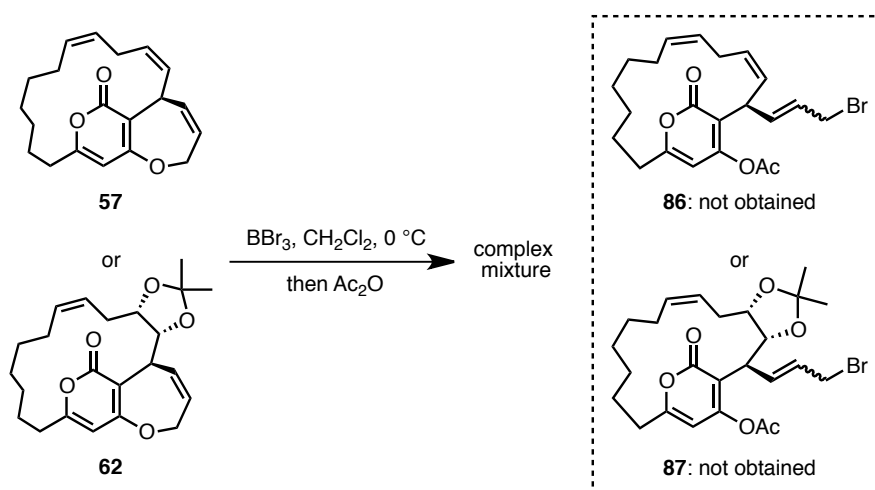
得られたアリルブロミド **82** に対して、パラジウム触媒存在下アルケニルスズ試薬 **84** を作用させ、右田-小杉-Stille クロスカップリング反応を行った結果、中程度の収率で目的のス

キップジエン **85** が得ることに成功した (Scheme 39)。尚、**85** のオレフィンの幾何異性は neurymenolide A (**1**)の側鎖部分と同様の幾何異性を有していた。以上の結果より七員環アリエーテルモデル基質 **65** において幾何異性を制御した側鎖部の導入法を確立した。



Scheme 39: Stille クロスカップリング反応による側鎖の構築

しかし、モデル基質において確立した三臭化ホウ素と無水酢酸を用いるアリルブロミド合成法を本基質 **57** あるいは **62** へ適用したところ反応は複雑化し、目的化合物 **86** や **87** を得ることはできなかった (Scheme 40)。



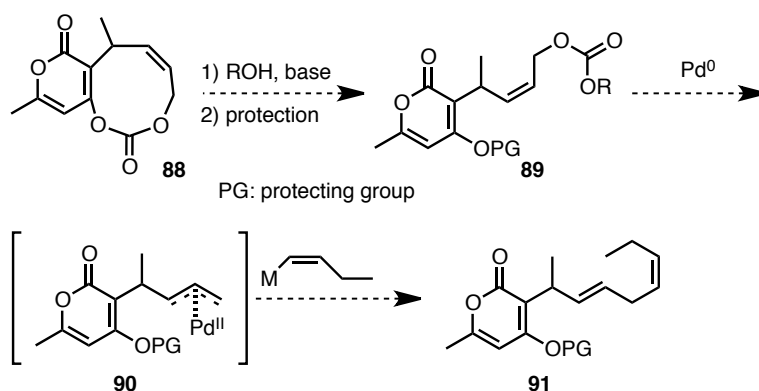
Scheme 40: 三臭化ホウ素と無水酢酸によるアリルブロミドの合成

以上の結果から、モデル基質 **65** において、側鎖部の構築法を見出したものの、本法を

neurymenolide A (**1**) への変換に適用するためには、更なる条件検討が必要となった。そのため、本手法の検討を一旦中断し、新たな方法を検討することとした。

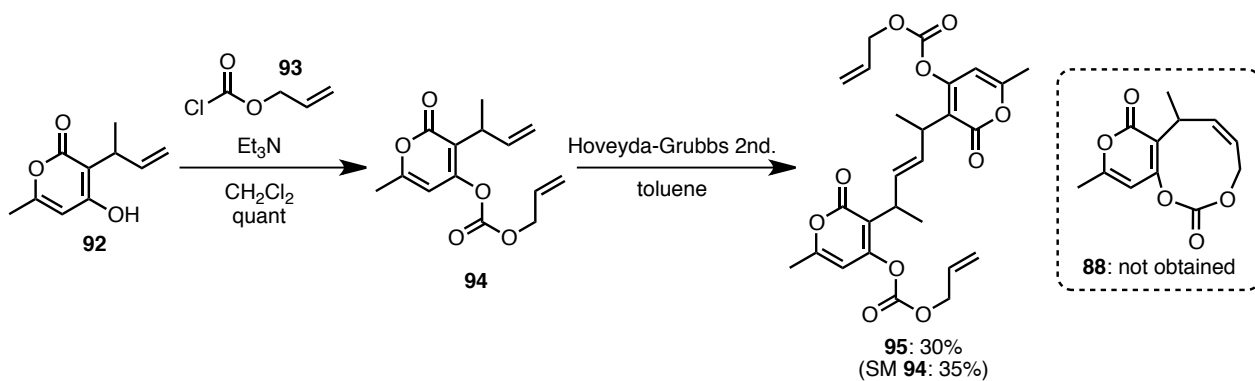
2.1.4. 九員環炭酸エステルを経由した合成

次に、九員環炭酸エステルを経由した側鎖部の構築法を考案した。モデル基質 **88** のように九員環炭酸エステルを構築できれば、加アルコール分解などで容易に開環可能であり、アリル炭酸エステル **89** が合成できると考えた (Scheme 41)。**89** から **91** への変換は Scheme 39 の反応と同様の π -アリルパラジウム中間体 **90** を経由したクロスカップリング反応を用いて行えるものと考えた。



Scheme 41: モデル基質における九員環炭酸エステルを経由した合成計画

はじめに、モデルでの九員環炭酸エステル **88** の合成を検討した。文献既知の化合物 **92**¹⁰⁾ に対してアリルクロロホルメート **93** を作用させ、ジエン **94** へと変換した (Scheme 42)。得られた **94** を閉環メタセシス反応の条件に付したところ、目的の九員環炭酸エステル **88** は全く得られず、二量体 **95** が優先して得られる結果となった。



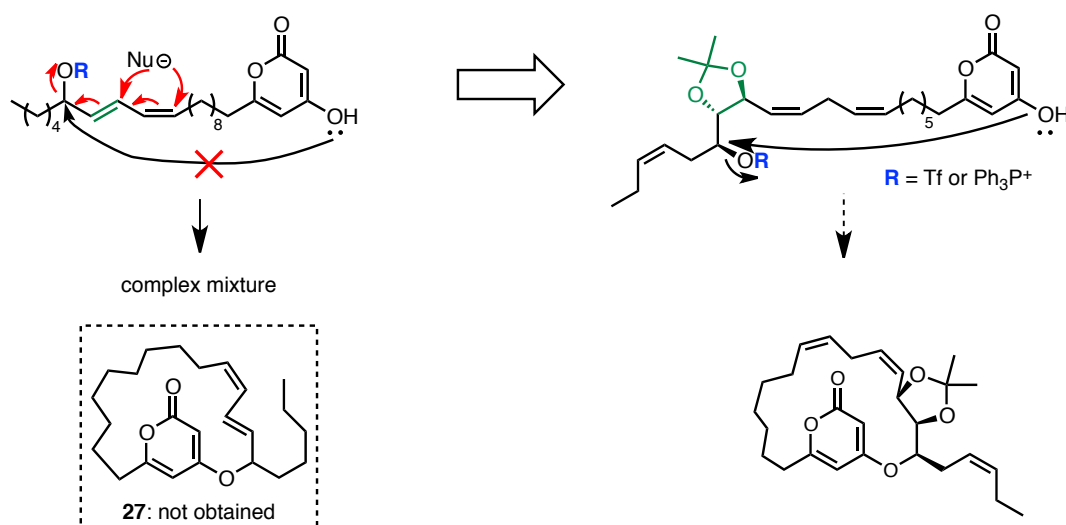
Scheme 42: モデル基質における九員環炭酸エステルを経由した合成

以上、第二章一節では Claisen 転位反応成績体 **31** から neurymenolide A (**1**) への変換を目的とし検討を行なったが、合成終盤で側鎖を導入することは困難であることが分かった。そのため、本検討を中断し合成経路を見直すこととした。

2.2. L-(+)-酒石酸ジメチルを出発原料とした合成

2.2.1. 合成戦略の見直し

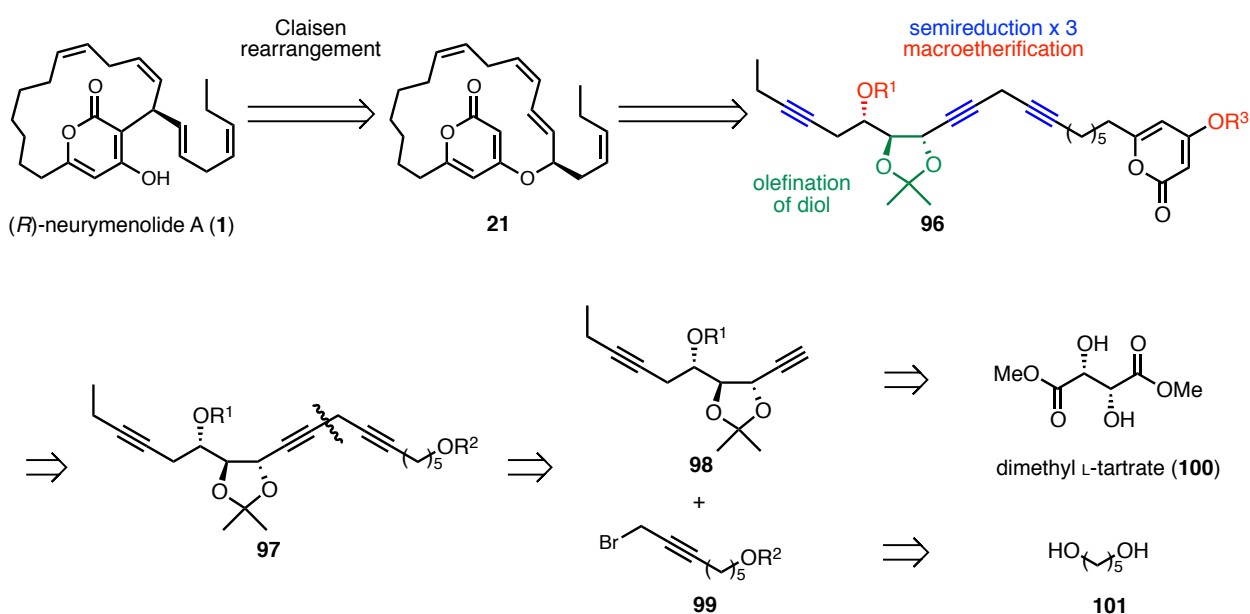
前節の結果から、Claisen 転位反応成績体 **31** の末端オレフィンを増加に側鎖部を構築するのは困難であるという結論に至った。そこで、初期の合成戦略 (1.7.1. Scheme 5) に立ち返り、側鎖を有する光延条件におけるマクロエーテルの合成 (1.7.2.1. Scheme 9) において、反応が複雑化する理由を再度考察した。反応の際に活性化を受ける水酸基が二級かつアリル位であるために、 S_N2' 反応が併発することが原因ではないかと考えた (Scheme 43 左)。そこで筆者は脱離基の β 位のオレフィンをイソプロピリデンアセタールとして保護すれば S_N2' 反応が抑制され、マクロエーテル化が進行するのではないかと考えた (Scheme 43 右)。



Scheme 43: 合成戦略の見直し

2.2.2. 逆合成解析

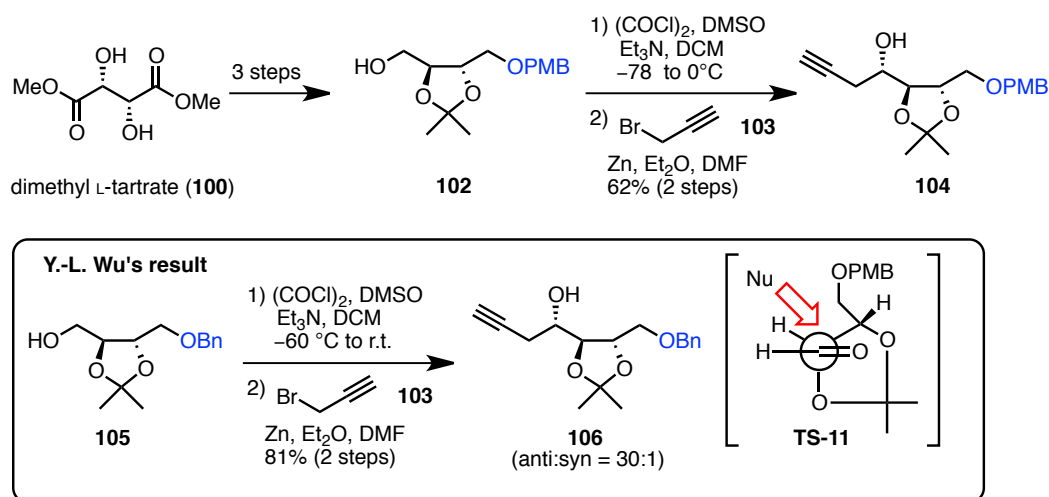
合成戦略の見直しを踏まえ、新たな合成経路を立案した (Scheme 44)。(R)-Neurymenolide A (**1**) は Scheme 5 及び Figure 4 に示したように、マクロエーテル **21** を Claisen 転位反応に付すことで立体選択的に得られるものと考えた。**21** は **96** より三つのオレフィンの部分還元とマクロエーテル化、イソプロピリデンアセタールのオレフィンへの変換により合成可能と考えた。**96** は **97** に α -ピロンを導入することで得られるものとし、**97** は末端アルキン **98** とプロパルギルブロミド **99** のカップリング反応により得られると考えた。**98** は安価に入手可能な L-(+)-酒石酸ジメチル (**100**) を出発原料に合成することとし、**99** は 1,5-ペンタンジオール (**101**) から合成することとした。



Scheme 44: 新たな合成計画

2.2.3. 末端アルキンの合成

始めに、カップリング反応前駆体である末端アルキンの合成を行った。L-(+)-酒石酸ジメチル (**100**) から文献既知³¹⁾の3工程の変換によりアルコール **102** を合成した (Scheme 45)。得られたアルコール **102** に対して Swern 酸化³²⁾と続く Y.-L. Wu らにより報告されたプロパルギル化反応³³⁾に付すことで、アルコール **104** を得た。新たに生じる立体中心に関しては、現在のところ未決定であるが、Y.-L. Wu らによる類似化合物 **105** から **106** への変換では Felkin-Anh モデル **TS-11** に従った *anti* 体が優先して得られた (*anti:syn* = 30:1) と報告されているため、**104** も同様に *anti* 体であると考えている。

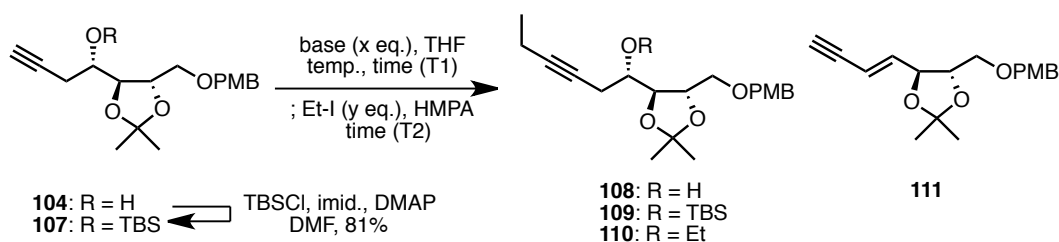


Scheme 45: プロパルギル化反応

得られたアルコール **104** に対して TBS 保護を施し **107** へと導いた (Table 2)。次に、末端アルキンのエチル化を検討した。**107** に対して 0°C にて *n*-ブチルリチウムを作用させ、リチウムアセチリドとした後に、ヨードエタンのヘキサメチルリン酸トリアミド溶液を加えたところ 49%の収率で目的化合物 **109** が得られた (entry 1)。次に、嵩高い塩基であるリチウムヘキサメチルジシラジドを用いたところ目的化合物は得られず、原料が 42%残存するとと

もに *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基の脱離が進行したオレフィン **111** が 15%の収率で得られた (entry 2)。この脱離による副反応を抑制するために、アルコール **104** に対して末端アルキンのエチル化を行うこととした (entry 3)。すなわち、**104** に対して二当量の塩基を作用させるとジアニオンになるため水酸基の β -脱離を抑制できるものと考えた。実際に反応を行ったところ、脱離体 **111** は観測されず目的生成物 **108** が収率 28%で得られた。しかしながら、原料 **104** が 38%回収されるとともに、末端アルキンと水酸基の両方にエチル基が導入された **110** が副生した。続いて、entry 4 から entry 6 では脱プロトン化を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行うこととした。末端アルキン **107** の $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ における脱プロトン化は 5 分間では不十分であり、原料 **107** が定量的に回収されるとともに痕跡量の目的生成物 **109** が確認された (entry 4)。次に、脱プロトン化の時間を 1 時間に延長して反応したところ 71%という良好な収率で目的化合物 **109** を得ることができた。一方、ヘキサメチルリン酸トリアミドを添加せず反応させたところ、反応効率が低下する結果となった (entry 6)。

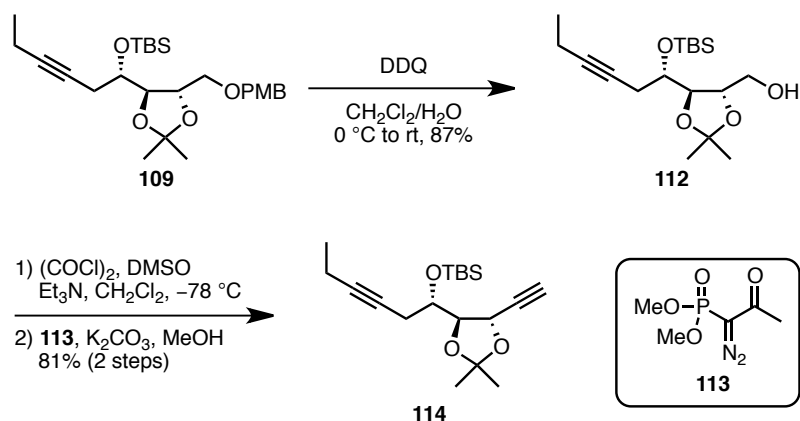
Table 2: 末端アルキンのエチル化



entry	R (SM)	base (x eq.)	temp.	time (T1)	time (T2)	Et-I (y eq.)	results
1	TBS	<i>n</i> -BuLi (3 eq.)	0 °C	5 min	35 min	3 eq.	109 : 49%
2	TBS	LHMDS (3 eq.)	0 °C	5 min	6 h	3 eq.	107 : 42%, 111 : 15%
3	H	<i>n</i> -BuLi (2.1 eq.)	0 °C	1 h	14 h	1 eq.	104 : 38%, 108 : 28%, 110 : 19%
4	TBS	<i>n</i> -BuLi (3 eq.)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	5 min	7 h	3 eq.	107 : quant., 109 : trace
5	TBS	<i>n</i> -BuLi (3 eq.)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 h	17 h	3 eq.	109 : 71%
6 ^{a)}	TBS	<i>n</i> -BuLi (3 eq.)	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	1 h	17 h	3 eq.	107 : 66%, 109 : 21%

a) Without HMPA

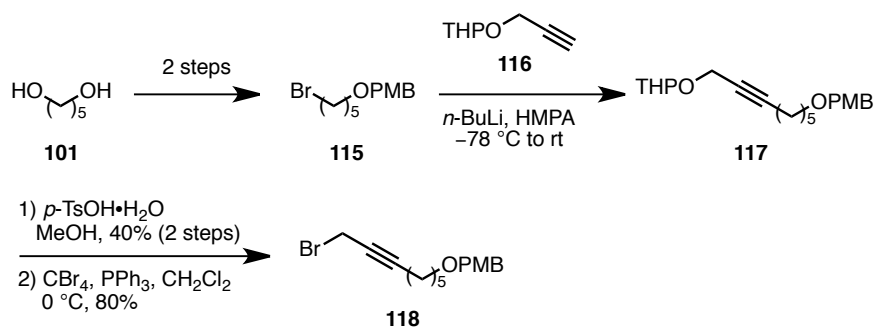
得られた **109** に対して DDQ を作用させ、アルコール **112** へと導いた (Scheme 46)。アルコール **112** に対して Swern 酸化反応を行い、アルデヒドへと変換した後に、大平-Bestmann 試薬 **113**³⁴⁾ を作用させ、末端アルキン **114** へと導いた。



Scheme 46: 末端アルキンの合成

2.2.4. プロパルギルブロミドの合成-1

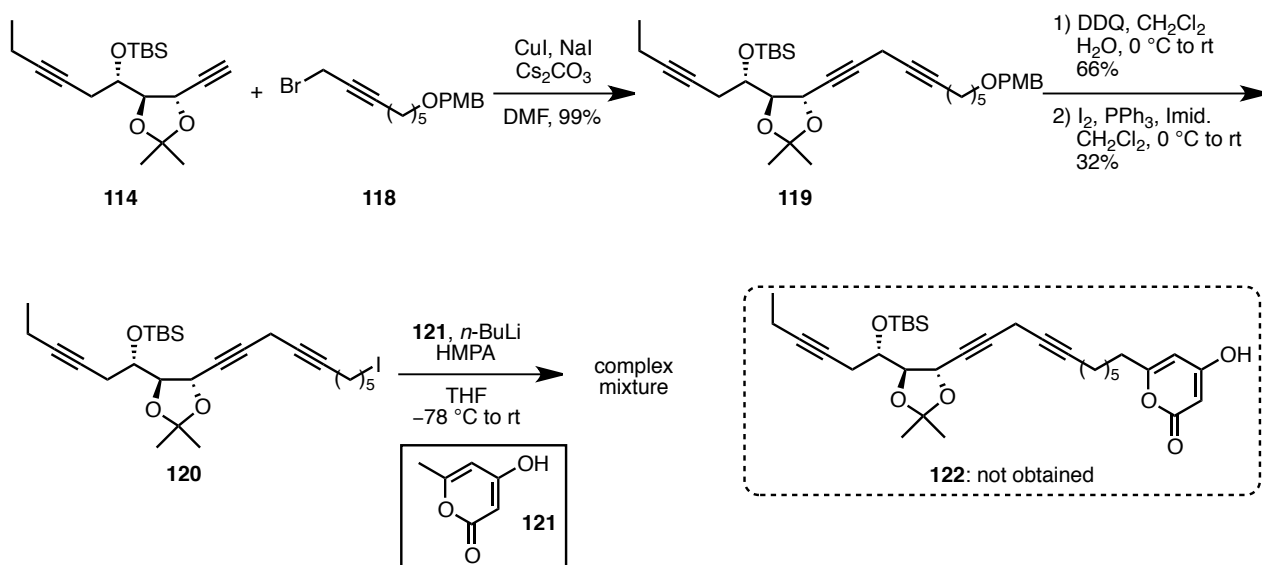
続いて、カップリング反応前駆体であるプロパルギルブロミドの合成を行った (Scheme 47)。1,5-ペンタンジオール (**101**) を出発原料とし、2工程の変換を経て文献既知の臭化物 **115**³⁵⁾ を合成した。得られた **115** に対して文献既知のアルキン **116**³⁶⁾ と *n*-ブチルリチウムより調製したリチウムアルキニドを作用させ **117** を得た。続いて、**117** に対して THP 基の除去を行った後に、生じたアルコールを臭素化をすることで、プロパルギルブロミド **118** を合成した。



Scheme 47: プロパルギルブロミドの合成

2.2.5. Castro-Stephens カップリング反応とマクロエーテル化前駆体への変換-1

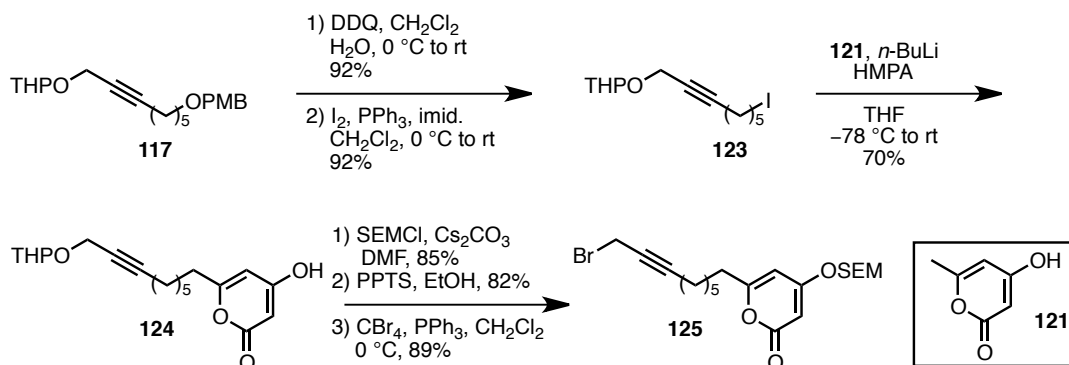
末端アルキン **114** とプロパルギルブロミド **118** を Castro-Stephens カップリング反応³⁷⁾に付したところ高収率で目的化合物 **119** が得られた (Scheme 48)。続いて、DDQ を作用させ PMB 基を除去し、生じた水酸基をヨウ素化することで低収率ではあるもののヨウ化物 **120** を得た。**120** に対して 4-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピロン(**121**) とのジアニオンカップリング反応による **122** への変換を試みたが、反応は複雑化した。**120** のようにスキップジイン (1,4-ジイン) 構造を有する化合物に対しての強塩基条件が必要となるジアニオンカップリング反応によるピロンの導入は困難であると考え、Castro-Stephens カップリング反応を行う前にピロン部の導入を行う必要があると考えた。



Scheme 48: Castro-Stevens カップリング反応とマクロエーテル化前駆体への変換

2.2.6. プロパルギルブロミドの合成-2

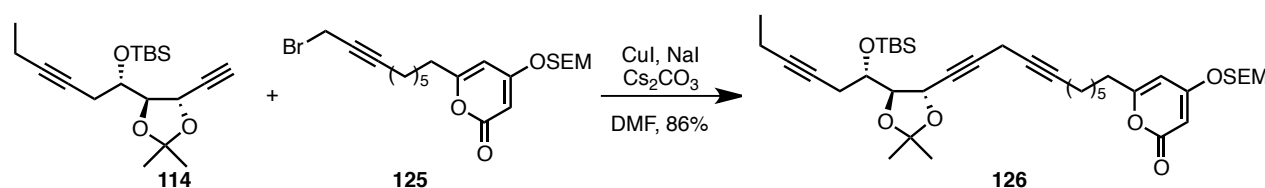
前項の結果を踏まえ、ピロンを有するプロパルギルブロミドの合成を行なった。Scheme 47において合成した **117** に対して DDQ を作用させた後に、生じた水酸基に対してヨウ素化を行いヨウ化物 **123** へと変換した (Scheme 49)。**123** に対する **121** とのジアニオンカップリングは良好に進行し **124** を与えた。**124** の水酸基に SEM 保護³⁸⁾を施した後に THP 基の除去と臭素化を行いプロパルギルブロミド **125** を得た。



Scheme 49: プロパルギルブロミドの合成

2.2.7. Castro-Stephens カップリング反応とマクロエーテル化前駆体への変換-2

末端アルキン **114** とプロパルギルブロミド **125** の Castro-Stephens カップリング反応は高収率で目的化合物 **126** を与えた (Scheme 50)。尚、**126** は標的分子である neurymenolide A (**1**) の全炭素を有する化合物である。

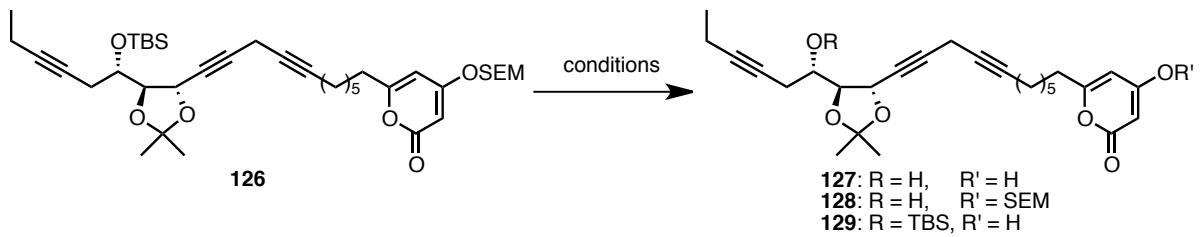


Scheme 50: Castro-Stephens カップリング反応

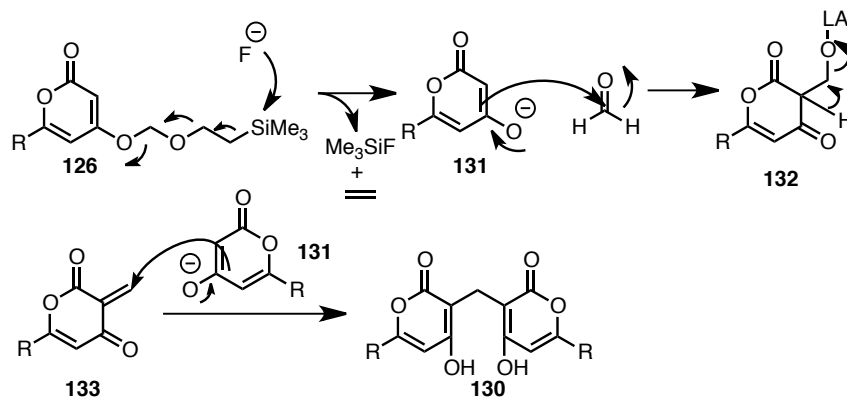
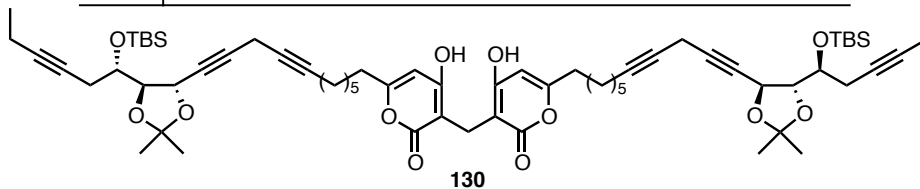
次に、二つのシリル系保護基の除去によるジオール **127** への変換を検討した (Table 3)。室温で TBAF を作用させたところ反応は複雑化した (entry 1)。一方、TBAF と酢酸を組み合わせた条件では、反応は遅く、原料 **126** が 27%回収されるとともに、TBS 基のみが除去された **128** が 14%得られる結果となった (entry 2)。この反応を促進するために加熱条件下反応を行ったところ 38%と中程度の収率で目的のジオール **127** を得ることができた (entry 3)。一方、ホウフッ化リチウム³⁹⁾を作用させると、SEM 基のみが除去された **129** が低収率で得られるとともに、**130** が生じた (entry 4)。**130** が生成する推定反応機構を Scheme 51 に示す。SEM 基の除去の際に生じるホルムアルデヒドに対して、ピロン **131** からの求核攻撃が進行し、**132** となる。**132** から **133** へと変換された後に、**133** に対してもう一分子のピロン **131** が求核攻撃することで **130** が生成するものと考えられる。次に、臭化マグネシウム⁴⁰⁾を作用させたところ、望まない **130** が収率 59%で得られた (entry 5)。反応初期の TLC においては SEM 基のみが除去された **129** が主生成物として観測されたことから、entry 6 では反応時間

を短縮したが **130** の生成は抑制できなかつた。一方、entry 7 では TASF⁴¹⁾を用いて反応を行ったところ TBS のみが除去された **128** が低収率で得られた。以上の検討から中程度の収率ではあるものの目的のジオール **127** を得ることができたため(entry 3)、続いてマクロエーテル化の検討に移った。

Table 3: シリル系保護基の脱保護



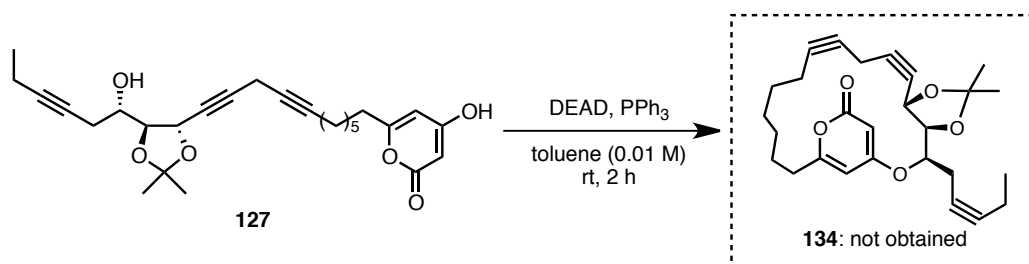
entry	conditions	results
1	TBAF, THF, rt, 24 h	complex mixture
2	TBAF, AcOH, rt, 5 d	126: 27%, 128: 14%
3	TBAF, AcOH, 50-60 °C, 2 d	127: 38%
4	LiBF ₄ , MeCN, 50 °C, 26 h	126: 47%, 129: 15%, 130: 10%
5	MgBr ₂ , MeCN, Et ₂ O, rt, 1 h	130: 59%
6	MgBr ₂ , MeCN, Et ₂ O, rt, 5 min	126: 6%, 129: 34%, 130: 31%
7	TASF, MeCN, rt, 31 h	128: 38%



Scheme 51: 副反応の推定反応機構

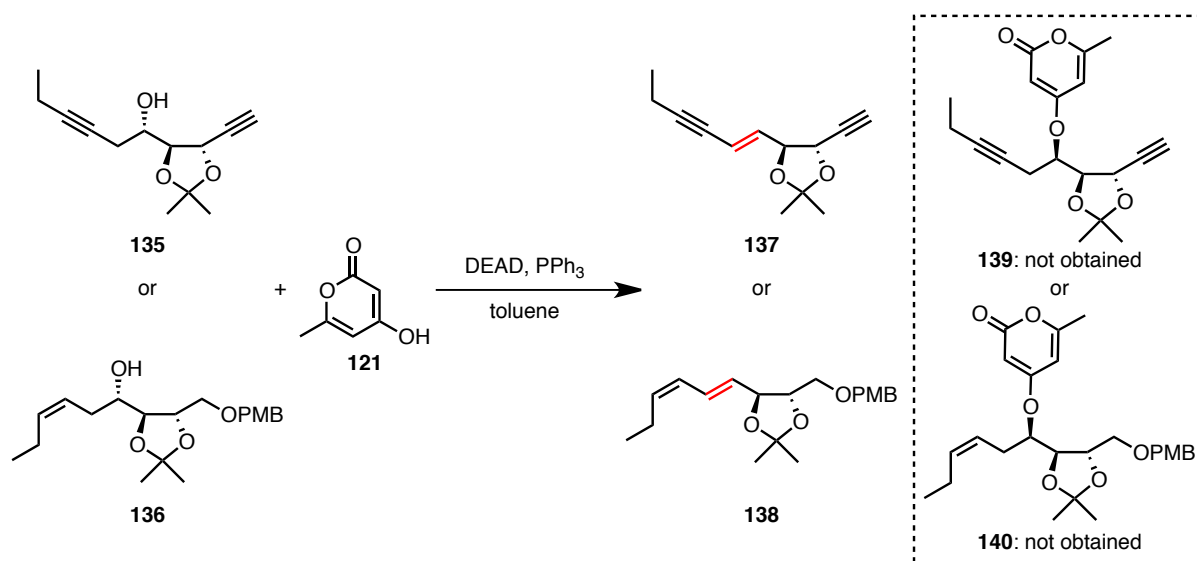
2.2.8. マクロエーテル化

前項で合成したジオール **127** を光延条件下に付し、マクロエーテル化を試みたが、目的物 **134** は得られなかった (Scheme 52)。本反応生成物の単離は困難であったため、その構造決定には至っていない。



Scheme 52: マクロエーテル化

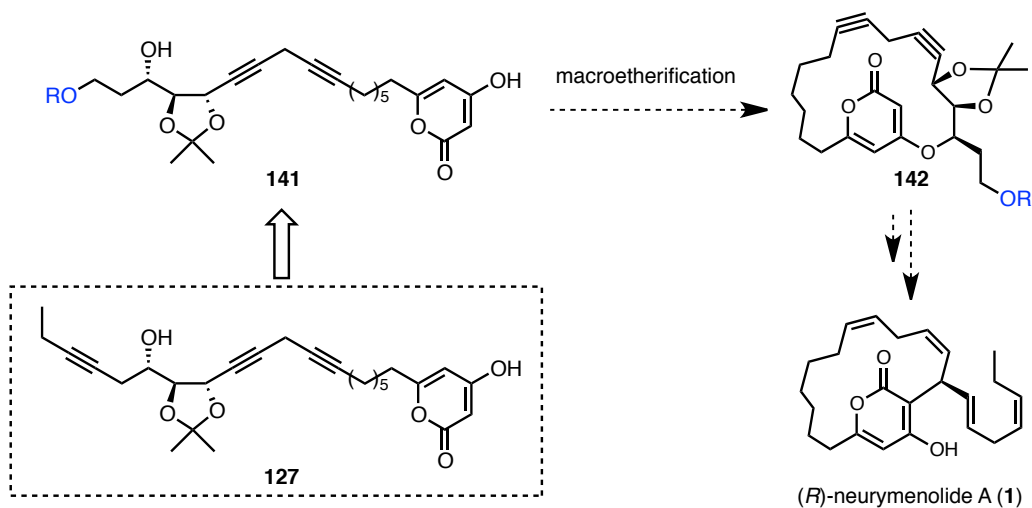
マクロエーテル化における副反応を予想するために、構造がより単純なホモプロパルギルアルコール **135** やホモアリルアルコール **136** に対する分子間光延反応を検討した (Scheme 53)。しかし、目的のエーテル **139** や **140** は全く得られず、脱水反応が進行した **137** 及び **138** が得られた。



Scheme 53: 光延反応の検討

上記の結果から、ホモプロパルギルアルコールやホモアリルアルコールに対する光延反応では脱水反応が進行し、共役オレフィンの生成が優先することが明らかとなった。

以上、第二章二節では、L-(+)-酒石酸ジメチル (100) から 10 工程の変換により合成した末端アルキン 114 と 1,5-ペンタンジオール (101) から 9 工程の変換により合成したプロパルギルブロミド 125 の Castro-Stephens カップリング反応により neurymenolide A (1) の全炭素を有する 127 の合成に成功した。しかし、その後のマクロエーテル化において活性化を受ける水酸基の構造に起因する副反応が問題となった。この課題を克服するために、ホモプロパルギル部の構造を変更した二級アルコール 141 に対するマクロエーテル化を検討し、neurymenolide A (1)の全合成を行う予定である (Scheme 54)。



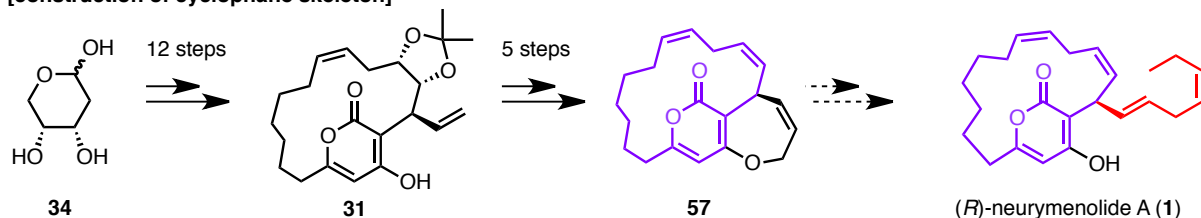
Scheme 54: マクロエーテル化

結論

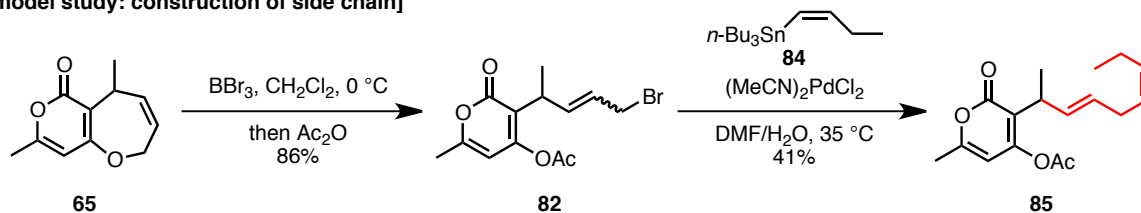
人類は豊かな生活を営むために様々な天然有機化合物を利用し、その恩恵を受けてきた。筆者は、天然有機化合物の価値を最大限に引き出すために、化学合成研究の役割である活性試験への試料供給や化学構造の決定という点で貢献したいと考え、薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬のリード化合物として期待が持たれる neurymenolide A (**1**) に着目した。**1** は絶対立体配置が明らかとなっておらず、天然から極微量しか得られないことから、詳細な構造活性相関研究や作用機序の解明がなされていない。筆者は、**1** の絶対立体配置の決定と活性試験への試料供給により、新規抗菌薬の開発に貢献することを目指し合成研究に着手した。特に、立体選択的 Claisen 転位反応によるシクロファン骨格の新規構築法を基盤とした合成研究を遂行した。全合成には至らなかったものの以下に示す成果が得られた。

第二章一節で論じた合成では、2-デオキシ-D-リボース (**34**) から Claisen 転位反応を含む 12 工程の変換で **31** へと導き、さらに 5 工程の変換を行うことで **1** のシクロファン骨格を有する七員環アリルエーテル **57** を得ることに成功した。また、側鎖部の導入を目指し、モデル基質 **65** を用いて種々の反応を検討した結果、三臭化ホウ素と無水酢酸を用いた開環を伴う臭素化と Stille クロスカップリング反応により、オレフィンの幾何異性を制御した側鎖の導入法を確立した。この側鎖の導入法は **1** の合成に適用できなかったものの、更なる条件の精査を行うことで、**1** の全合成達成への活路を見出たものと考えている。

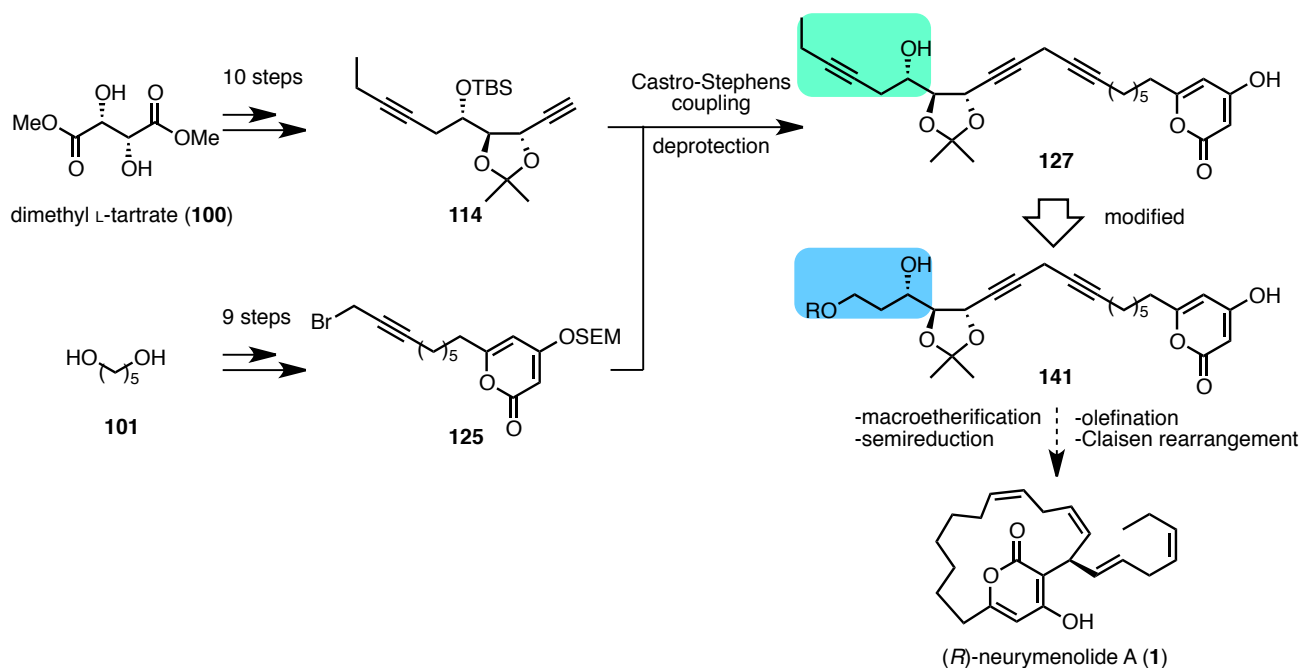
[construction of cyclophane skeleton]



[model study: construction of side chain]



次に第二章二節で論じた合成では、酒石酸ジメチル (**100**) と 1,5-ペンタンジオール (**101**) を出発原料とし、それぞれから合成したアルキン **114** とプロパルギルブロミド **125** の Castro-Stephens カップリング反応により **1** の全炭素を有する **127** を得ることに成功した。しかし、**127** に対するマクロエーテル化反応は進行せず、活性化を受ける水酸基がホモプロパルギル位であることに起因する副反応が進行することが明らかとなった。したがって、ホモプロパルギルアルコール部分を **141** のような構造に変更することで、マクロエーテル化が進行するのではないかと考えている。これら知見は、収束的合成法による **1** の全合成に向けた指針となると考えられる。



次に、本合成研究を基に neurymenolide A (**1**) の合成が達成された際に期待されることを下記に示す。

1) neurymenolide A (**1**) の絶対立体配置の決定

筆者が研究を行なった合成経路はいずれも両鏡像体が入手可能な 2-デオキシリボースと酒石酸ジメチルをキラルな出発原料としたものである。これら合成法が確立された際には、

neurymenolide A (1) 両鏡像異性体の合成が可能である。合成品と天然物の比旋光度を比較することにより、これまで明らかとなっていなかった絶対立体配置の決定が期待される。

2) 活性試験への試料供給

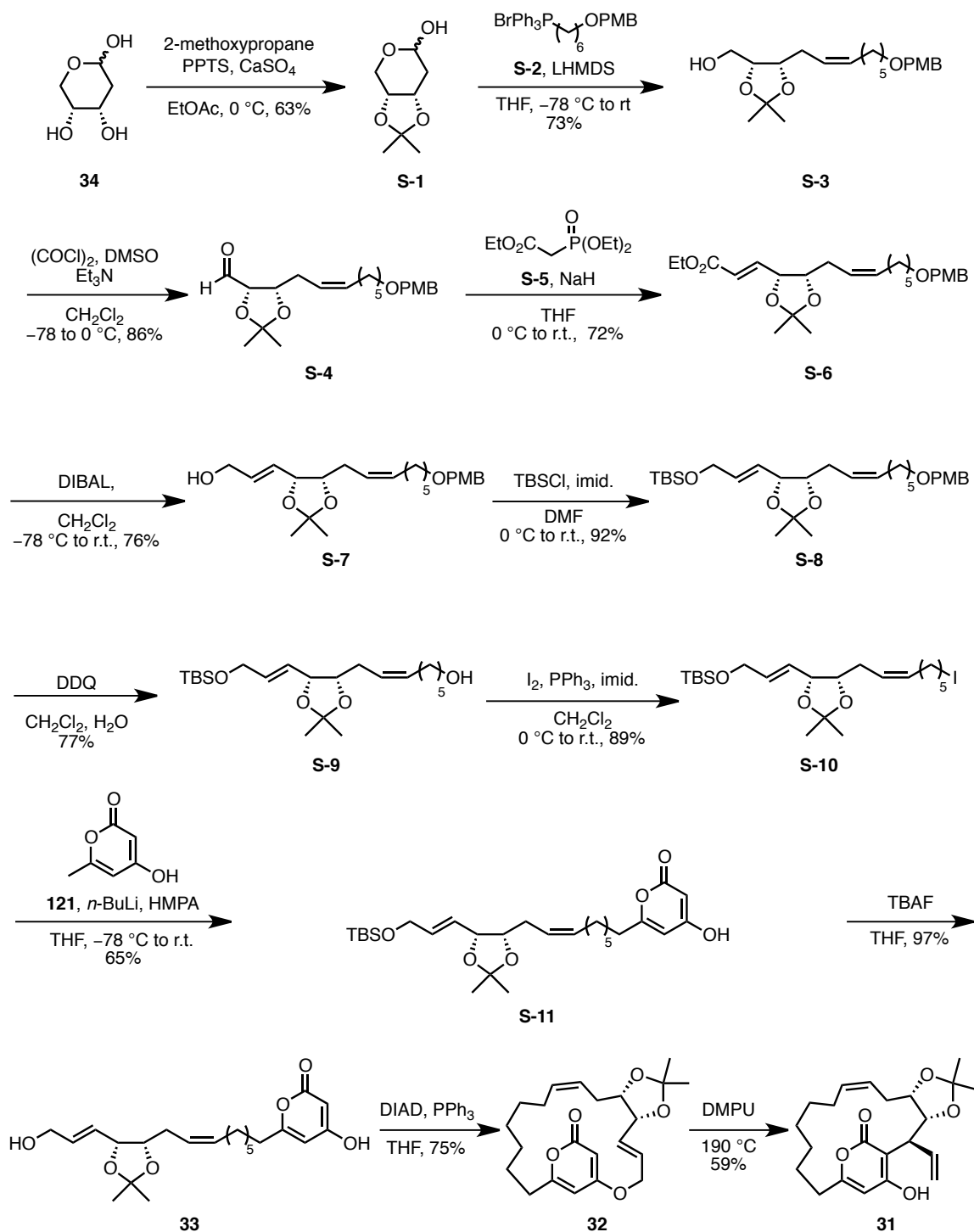
Neurymenolide A (1) の両鏡像異性体それぞれに対する薬剤耐性菌への抗菌活性を評価できる。さらには、本合成を基に誘導体を合成し、構造活性相関研究を行うことで新規抗菌薬の開発に繋がることを期待したい。

最後に、本研究で得られた合成化学的知見が neurymenolide A (1)の初の不斉全合成に繋がることや、有機合成化学を始めとした様々な科学分野の発展に少しでも貢献できればと願う。

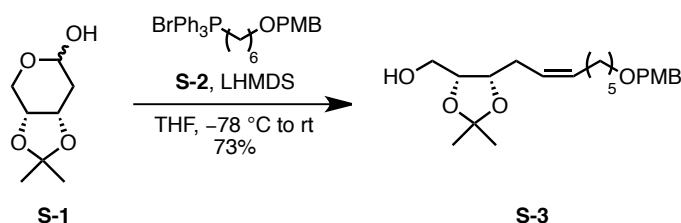
実験の部

- ・ ^1H -NMR スペクトルは残存非重水素化溶媒 (CHCl_3 : 7.26 ppm, C_6H_6 : 7.15 ppm)を内部標準とし、JEOL JNMECS-400 (400 MHz)を用いて測定した。
- ・ ^{13}C -NMR スペクトルは、溶媒ピーク (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。
- ・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)を用いて行った。

2-デオキシ-D-リボース (34) から 31 への合成経路全体像



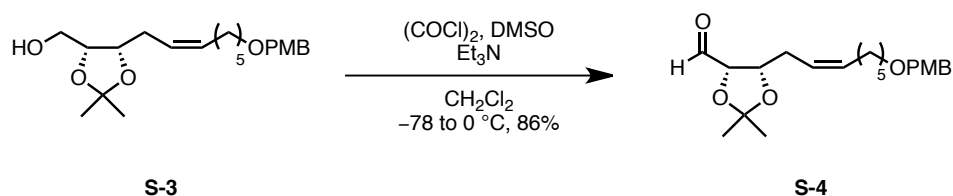
(2*R*,3*S*,5*Z*)-2,3-(isopropylidenedioxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)-5-undecen-1-ol (**S-3**)



アルゴン雰囲気下、ホスホニウム塩 **S-2** (13.7 g, 24.3 mmol) の THF (200 mL) 溶液を -78 °C へ冷却し、リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0 M THF 溶液, 23.3 mL, 23.3 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温に昇温し、1 時間 30 分攪拌した。再び -78 °C へ冷却し、ラクトール **S-1** (1.92 g, 11.1 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温に昇温し、15 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで三回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、アルコール **S-3** (3.08 g, 8.14 mmol, 73%) 得た。

S-3: yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +6.7$ (*c* 1.0, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} 3453, 2985, 2934, 2858, 1613, 1586, 1514, 1461, 1369, 1302, 1248, 1218, 1172, 1038, 838 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.52 (1H, m), 5.40 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.23-4.15 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.64 (2H, m), 3.43 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.38 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 1.62-1.58 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.39-1.34 (7H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.05, 132.58, 130.65, 129.21, 124.45, 113.70, 108.14, 77.80, 77.72, 72.50, 70.03, 61.64, 55.23, 29.60, 29.24, 28.11, 27.41, 27.32, 25.86, 25.40; HRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₃₄NaO₅ [M+Na]⁺ 401.2298, found 401.2281.

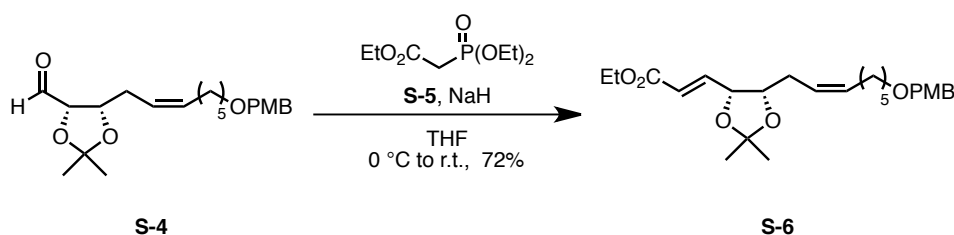
(2*S*,3*S*,5*Z*)-2,3-(isopropylidenedioxy)-11-(4-methoxybenzyloxy)-5-undecenal (**S-3**)



アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル (707 μL , 8.24 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。これに対して DMSO (1.17 mL, 16.5 mmol) を滴下し 10 分攪拌した。続いて、アルコール **S-3** (1.56 g, 4.12 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を滴下し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で 30 分攪拌した。これに対して、トリエチルアミン (3.44 mL, 24.7 mmol) を滴下し 15 分攪拌した後に、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ に昇温し 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、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、アルデヒド **S-4** (1.34 g, 3.56 mmol, 86%) を得た。

S-4: yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -11$ (*c* 1.6, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 3448, 2988, 2935, 2857, 1732, 1613, 1586, 1514, 1462, 1381, 1302, 1248, 1219, 1173, 1100, 1037, 900, 822, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.52 (1H, m), 5.40 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.38 (1H, dt, $J = 6.8$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 3.2, 6.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.42 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (2H, dd, $J = 6.8$ Hz), 2.00 (2H, m), 1.59 (5H, m), 1.40-1.34 (7H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.61, 159.04, 133.23, 130.69, 129.17, 123.56, 113.69, 110.51, 81.86, 78.34, 72.47, 70.00, 55.21, 29.60, 29.15, 27.82, 27.46, 27.41, 25.84, 25.17; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.2142, found 399.2093.

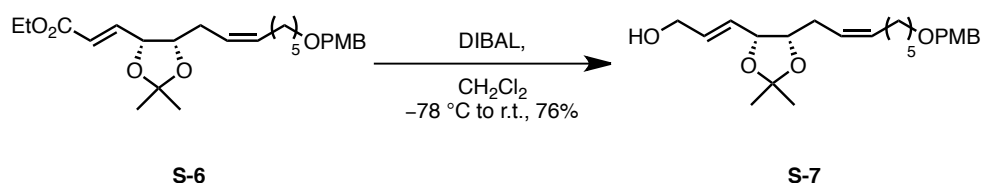
ethyl (2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-4,5-(isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadienoate (**S-6**)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (55%, 233 mg, 5.34 mmol) の THF (20 mL) 溶液を 0 °C へ冷却した。これに対して、ホスホノ酢酸トリエチル **S-5** (1.06 mL, 5.34 mmol) を加え、5 分攪拌した。続いて、アルデヒド **S-4** (1.34 g, 3.56 mmol) の THF (16 mL) 溶液を加え、室温に昇温し、1 時間 40 分攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、不飽和エステル **S-6** (1.14 g, 2.55 mmol, 72%) を得た。

S-6: colorless oil; $[\alpha]_D^{21} = +0.5$ (*c* 0.62, CHCl₃); IR (neat) ν_{\max} 2985, 2934, 2856, 1720, 1660, 1613, 1514, 1463, 1369, 1302, 1249, 1217, 1173, 1099, 1038, 984, 821 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 6.0, 15.2 Hz), 6.09 (1H, dd, *J* = 1.2, 15.2 Hz), 5.50 (1H, m), 5.34 (1H, m), 4.68 (1H, ddd, *J* = 1.2, 6.0 Hz), 4.42 (2H, s), 4.27 (1H, m), 4.20 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.42 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.27 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.38-1.34 (7H, m), 1.29 (3H, t, *J* = 6.8 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.93, 159.02, 143.33, 132.77, 130.65, 129.20, 123.99, 123.03, 113.67, 108.88, 78.13, 77.13, 72.48, 70.03, 60.50, 55.23, 29.63, 29.28, 28.76, 27.92, 27.47, 25.87, 25.42, 14.22; HRMS (ESI) calcd. for C₂₆H₃₈NaO₆ [M+Na]⁺ 469.2561, found 469.2568.

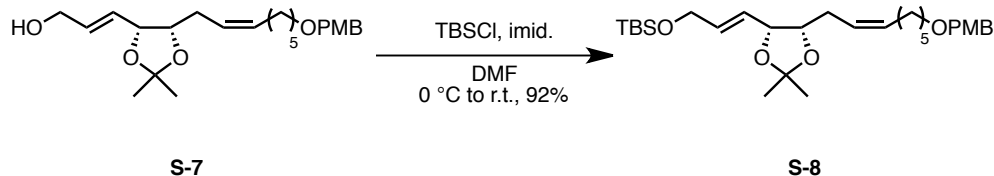
(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-4,5-(isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadien-1-ol (**S-7**)



アルゴン雰囲気下、不飽和エステル **S-6** (935 mg, 2.09 mmol) の塩化メチレン (21 mL) 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。これに対して、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.03 M ヘキサン溶液, 6.70 mL, 6.90 mmol) を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、再び $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、メタノール、飽和ロッシェル塩水溶液を順次加えた後、室温に昇温し 1 時間 30 分攪拌した。続いて、有機層を飽和ロッシェル塩水溶液で 3 回洗浄し、合わせた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塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1) で精製し、アルコール **S-7** (648 mg, 1.59 mmol, 76%) を得た。

S-7: colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -5.5$ (*c* 0.82, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 3436, 2986, 2933, 2857, 1613, 1514, 1458, 1368, 1302, 1248, 1217, 1172, 1099, 1037, 975, 851, 821 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.92 (1H, dt, $J = 5.2, 15.6$ Hz), 5.73 (1H, ddt, $J = 1.2, 8.0, 15.6$ Hz), 5.48 (1H, m), 5.37 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz), 4.43 (2H, m), 4.19-4.11 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.27 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.05-2.02 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.38-1.34 (7H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.02, 133.67, 132.19, 130.55, 129.26, 126.73, 124.74, 113.67, 108.18, 78.61, 78.11, 72.49, 70.02, 62.73, 55.22, 29.57, 29.27, 28.65, 28.13, 27.38, 25.78, 25.51; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 427.2455, found 427.2461.

(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,5-(isopropylidenedioxy)-13-(4-methoxybenzyloxy)-2,7-tridecadiene (**S-8**)

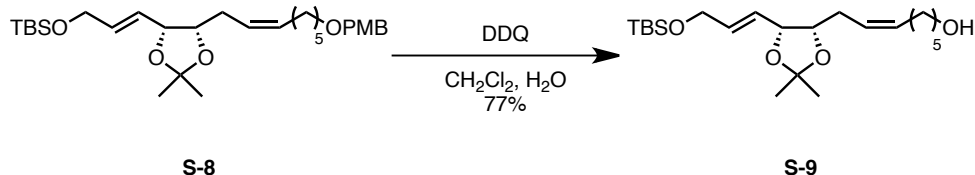


アルゴン雰囲気下、アルコール **S-7** (648 mg, 1.59 mmol) の DMF (5.3 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。これに対して、イミダゾール (433 mg, 6.36 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (479 mg, 3.18 mmol) を順次加え、室温に昇温し 15 分攪拌した。反応終了後、メタノールと飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4:1) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、シリルエーテル **S-8** (756 mg, 1.46 mmol, 92%) を得た。

S-8: colorless oil; $[\alpha]_D^{22} = -6.4$ (*c* 1.2, CHCl₃); IR (neat) ν_{max} 2992, 2932, 2856, 1613, 1514, 1463, 1366, 1302, 1249, 1217, 1171, 1102, 1039, 972, 837, 777 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 4.4, 15.6 Hz), 5.72 (1H, ddt, *J* = 1.6, 8.0, 15.6 Hz), 5.48 (1H, m), 5.38 (1H, m), 4.56 (1H, dd, *J* = 8.0 Hz), 4.42 (2H, s), 4.20 (2H, m), 4.14 (1H, ddd, *J* = 6.4, 8.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.24 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.27 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.02 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.41-1.33 (7H, m), 0.91 (9H, s), 0.64 (6H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.17, 133.99, 132.23, 130.83, 129.30, 125.40, 125.08, 113.82, 108.19, 78.89, 78.40, 72.62, 70.19, 63.00, 55.35, 29.79, 29.50, 28.83, 28.33, 27.55, 26.00, 25.85, 25.74, 18.45, -5.16; HRMS (ESI) calcd. for C₃₀H₅₀NaO₅Si [M+Na]⁺ 541.3320, found 541.3341.

(6*Z*,9*S*,10*R*,11*E*)-13-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-9,10-(isopropylidenedioxy)-6,11-tridecadiene-1-ol

(**S-9**)

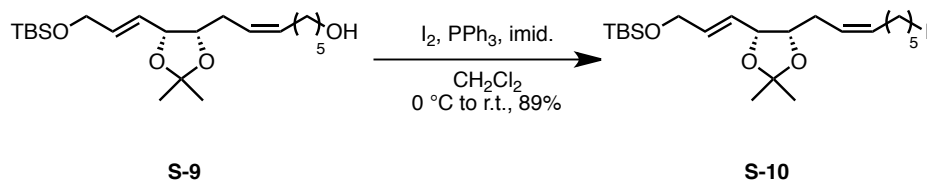


アルゴン雰囲気下、シリルエーテル **S-8** (701 mg, 1.35 mmol) の塩化メチレン (13 mL) に対して、室温で水 (1 mL)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (461 mg, 2.03 mmol) を加え、30分攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、アルコール **S-9** (415 mg, 1.04 mmol, 77%) を得た。

S-9: yellow oil; $[\alpha]_D^{19} = -10$ (*c* 0.66, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 3426, 2985, 2931, 2857, 1463, 1379, 1253, 1218, 1166, 1127, 1056, 971, 837, 777 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (1H, dt, $J = 4.0, 15.2$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J = 8.0, 15.2$ Hz), 5.48 (1H, m), 5.39 (1H, m), 4.56 (1H, dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.14 (1H, ddd, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.27 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.07-2.00 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.38-1.33 (7H, m), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.92, 132.02, 125.20, 125.08, 108.10, 78.76, 78.23, 62.90, 62.87, 32.61, 29.24, 28.71, 28.20, 27.35, 25.88, 25.62, 25.31, 18.34, -5.27; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NaO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.2745, found 421.2706.

(2*E*,4*R*,5*S*,7*Z*)-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-13-iodo-4,5-(isopropylidenedioxy)-2,7-tridecadiene

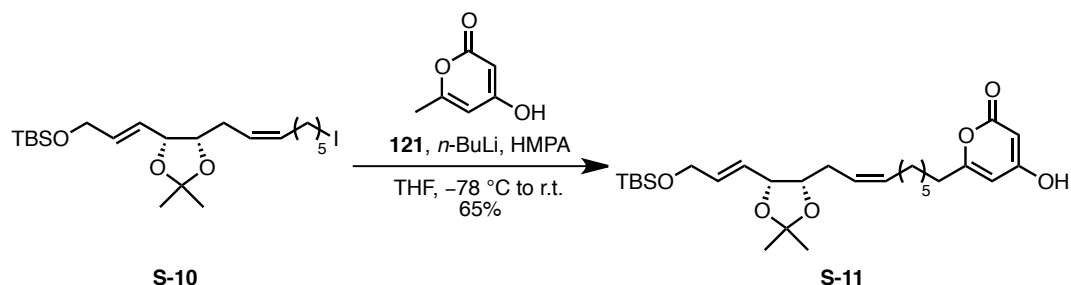
(**S-10**)



アルゴン雰囲気下、アルコール **S-9** (415 mg, 1.04 mmol) の塩化メチレン (35 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。これに対して、トリフェニルホスフィン (818 mg, 3.12 mmol)、イミダゾール (708 mg, 10.4 mmol)、ヨウ素 (792 mg, 3.12 mmol) を順次加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、ヨウ化物 **S-10** (485 mg, 0.954 mmol, 92%) を得た。

S-10: colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (c 0.80, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 2931, 2856, 2711, 1740, 1677, 1461, 1378, 1253, 1216, 1166, 1128, 1054, 971, 837, 777, 672 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (1H, dt, $J = 4.4, 15.2$ Hz), 5.72 (1H dd, $J = 8.0, 15.2$ Hz), 5.47 (1H, m), 5.39 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 6.8, 8.0$ Hz), 4.19 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.14 (1H, ddd, $J = 6.8, 8.0$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.28 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.03 (2H, m), 1.81 (2H, tt, $J = 6.8$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.41-1.36 (7H, m), 0.90 (9H, s), 0.06 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 133.93, 131.73, 125.26, 125.13, 108.08, 78.74, 78.17, 62.83, 33.35, 30.10, 28.72, 28.37, 28.20, 27.20, 25.88, 25.61, 18.33, 7.12, -5.26; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{INaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 531.1762, found 531.1726.

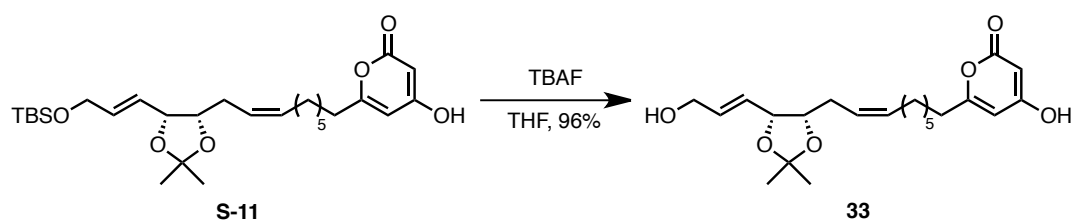
6-[(7Z,10S,11R,12E)-14-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-10,11-(isopropylidenedioxy)-7,12-tetradecadienyl]-4-hydroxy-2-pyrone (**S-11**)



アルゴン雰囲気下、**121** (199 mg, 1.58 mmol) の THF (9 mL) 溶液に対して、HMPA (0.9 mL) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ へ冷却した。これに対して、*n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 2.04 mL, 3.20 mmol) を加え、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ に昇温し、30 分攪拌した。再び $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、**S-10** (267 mg, 0.525 mmol) の THF (9 mL) 溶液を加え、室温に昇温し、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、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:2) で精製し、**S-11** (173 mg, 0.341 mmol, 65%) を得た。

S-11: yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -7.3$ (c 1.1, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 2930, 2856, 1697, 1569, 1444, 1379, 1254, 1133, 1055, 972, 836, 777 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.84 (1H, dt, $J = 4.4, 15.2$ Hz), 5.72 (1H, dd, $J = 8.0, 15.2$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 5.46 (1H, m), 5.37 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 6.0, 8.0$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.14 (1H, ddd, $J = 6.0, 8.4$ Hz), 2.46 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.30 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.36-1.32 (9H, m), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.08, 167.77, 167.19, 133.85, 132.12, 125.32, 124.94, 108.18, 101.04, 89.79, 78.76, 78.26, 62.94, 33.58, 29.23, 28.77, 28.72, 28.67, 28.19, 27.30, 26.51, 25.88, 25.62, 18.35, -5.26 ; HRMS (ESI) calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 529.2956, found 529.2944.

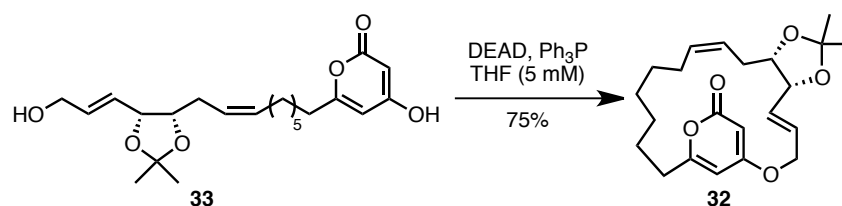
4-hydroxy-6-[(7*Z*,10*S*,11*R*,12*E*)-14-hydroxy-10,11-(isopropylidenedioxy)-7,12-tetradecadienyl]-2-pyrone (**33**)



アルゴン雰囲気下、シリルエーテル **S-11** (151 mg, 0.298 mmol) の THF (3 mL) 溶液に対して、TBAF (1.0 M THF 溶液, 1.49 mL, 1.49 mmol) を加え、室温で 50 分攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20:1) で精製し、**33** (112 mg, 0.285 mmol, 96%) を得た。

33: yellow oil; $[\alpha]_D^{20} = -11$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat) ν_{max} 3421, 2932, 1669, 1570, 1446, 1380, 1253, 1165, 1096, 1052, 830, 755 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.96-5.88 (2H, m), 5.75 (1H, dd, $J = 8.0, 15.2$ Hz), 5.51 (1H, s), 5.45 (1H, m), 5.36 (1H, m), 4.58 (1H, dd, $J = 6.8, 8.0$ Hz), 4.23-4.14 (3H, m), 2.47 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.28 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.00 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.44-1.23 (9H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.98, 167.64, 167.05, 133.26, 132.12, 126.93, 124.87, 108.29, 101.08, 89.70, 78.62, 78.16, 62.52, 33.47, 29.01, 28.61, 28.56, 28.35, 28.10, 27.17, 26.38, 25.52

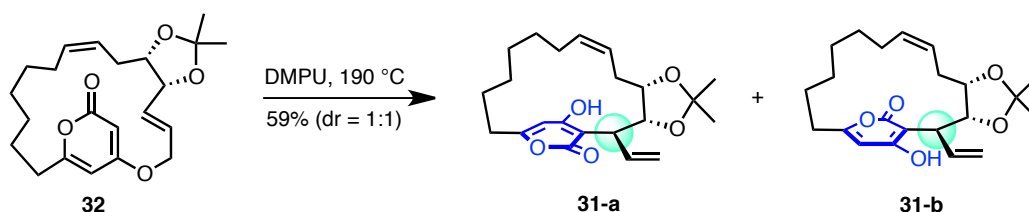
(4*E*,6*R*,7*S*,9*Z*)-6,7-(isopropylidenedioxy)-2,18-dioxabicyclo[15.3.1]henicosa-1(20),4,9,17(21)-tetraen-19-one (**32**)



アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン (1.18 g, 4.51 mmol) の THF (280 mL) 溶液に対して、ジオール **33** (590 mg, 1.50 mmol) の THF (20 mL) を加え、室温で 40 分攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1) で精製し、**32** (417 mg, 1.11 mmol, 75%) を得た。

32: colorless solid; m.p. 92 °C; $[\alpha]_D^{18} = -66$ (*c* 1.3, CHCl₃); IR (neat) ν_{\max} 2919, 1723, 1646, 1566, 1422, 1372, 1222, 1054 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (1H, ddd, *J* = 4.0, 15.6 Hz), 5.83 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.75 (1H, dd, *J* = 7.2, 15.6 Hz), 5.37-5.32 (3H, m), 4.70 (1H, dd, *J* = 4.0, 14.4 Hz), 4.63-4.56 (2H, m), 4.14 (1H, ddd, *J* = 3.6, 6.4, 10.4 Hz), 2.55 (1H, ddd, *J* = 3.6, 8.0, 14.0 Hz), 2.40 (1H, ddd, *J* = 3.6, 10.4, 14.0 Hz), 2.08 (1H, m), 2.01-1.85 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.73-1.60 (2H, m), 1.45-1.10 (12H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.10, 165.70, 164.83, 131.81, 130.57, 125.94, 125.35, 108.57, 100.85, 88.83, 78.01, 77.65, 66.18, 33.51, 29.02, 28.01, 27.47, 26.83, 26.12, 25.49, 25.38, 25.10; HRMS (ESI) calcd. for C₂₂H₃₀NaO₅Si [M+Na]⁺ 397.1985, found 397.1957.

(2*S*,3*R*,4*S*,6*Z*)-17-hydroxy-3,4-(isopropylidenedioxy)-2-vinyl-15-oxabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),6,14(18)-trien-16-one (**31a**, **31b**)

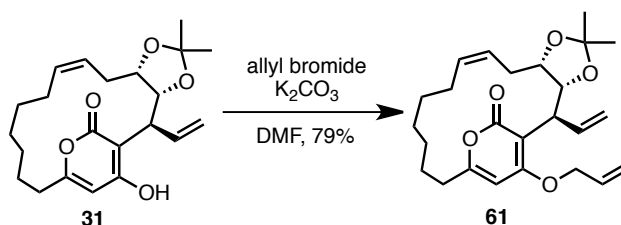


アルゴン雰囲気下、マクロエーテル **32** (42.4 mg, 0.108 mmol) の DMPU (1.2 mL) 溶液を 190 °C で加熱攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1) で精製し、**31-a** と **31-b** (25.0 mg, 59%, dr = 1:1) を得た。一部を分析用に再精製し、両ジアステレオマーを分離した。

31-a: colorless solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.79 (10H, m), 1.37 (3H, s), 1.52 (3H, s), 2.08 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 2.27 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.88 (1H, dd, *J* = 5.1, 10.2 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.22 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.36 (1H, dt, *J* = 7.5, 10.5 Hz), 5.48 (1H, dt, *J* = 6.9, 10.5 Hz), 6.12 (1H, s), 6.21 (1H, ddd, *J* = 7.5, 10.5, 17.4 Hz)

31-b: colorless solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10-1.80 (11H, m), 1.38 (3H, s), 1.51 (3H, m), 2.27 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.81 (1H, dd, *J* = 5.2, 9.6 Hz), 3.92 (1H, ddd, *J* = 1.5, 5.1, 9.6 Hz), 5.03 (1H, dd, *J* = 5.1, 9.6 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 10.2 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 17.1 Hz), 5.38 (1H, m), 5.50 (1H, m), 6.12 (1H, ddd, *J* = 7.2, 10.2, 17.1 Hz), 6.12 (1H, s), 10.11 (1H, brs)

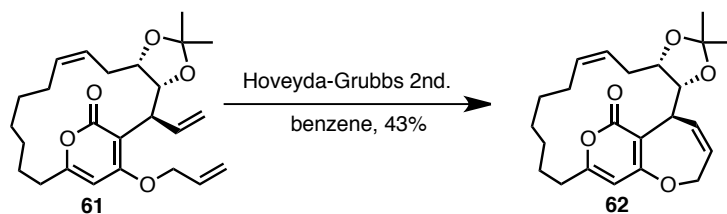
(2*S*,3*R*,4*S*,6*Z*)-3,4-(isopropylidenedioxy)-17-(2-propenyloxy)-2-vinyl-15-oxabicyclo[12.2.2]octadeca-1(17),6,14(18)-trien-16-one (**61**)



アルゴン雰囲気下、アトロープ異性体混合物 **31** (100 mg, 0.267 mmol) を DMF (2.0 mL) に溶解した。続いて、炭酸カリウム (55.3 mg, 0.400 mmol)、アリルブロミド (116 μ L, 1.34 mmol) を順次加え、室温で 4 時間 15 分攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3:1) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3:1) で精製し、アリルエーテル **61** (87.4 mg, 0.211 mmol, 79%) をアトロープ異性体混合物として得た。

61: colorless oil; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08-1.95 (17H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.72 (1H, ddd, J = 3.2, 6.4, 13.6 Hz), 3.77-3.94 (2H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 4.67-4.69 (1H, m), 4.80 (0.5H, dd, J = 5.6, 10.0 Hz), 5.06 (0.5H, dd, J = 5.6, 10.0 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 1.2, 10.0 Hz), 5.16 (0.5H, ddd, J = 1.2, 1.6, 17.2 Hz), 5.22 (0.5H, ddd, J = 1.2, 1.6, 17.2 Hz), 5.50-5.56 (4H, m), 5.92-6.02 (2H, m), 6.08-6.20 (1H, m)

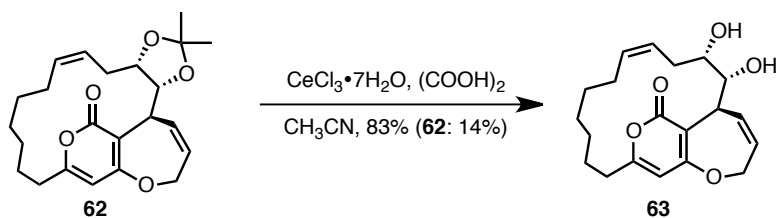
(4*Z*,6*S*,7*R*,8*S*,10*Z*)-7,8-(isopropylidenedioxy)-2,19-dioxatricyclo[16.3.1.0.^{6,21}]docosa-
1(21),4,10,18(22)-butaen-20-one (**62**)



アルゴン雰囲気下、**61** (130 mg, 0.314 mmol) のベンゼン (31 mL) 溶液に対して、第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒 (2.0 mg, 3.1 μ mol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、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 (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、**62** (52.7 mg, 0.136 mmol, 43%) を得た。

62: yellow oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.86 (16H, m), 1.97 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.73 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 8.0, 10.4 Hz), 3.91 (1H, ddd, J = 2.0, 5.2, 10.8 Hz), 4.43 (1H, ddd, J = 2.0, 2.8, 17.2 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 5.2, 10.4 Hz), 4.79 (1H, ddd, J = 2.8, 4.0, 17.2 Hz), 5.38 (1H, m), 5.53 (1H, m), 5.57 (1H, ddd, J = 2.0, 4.0, 11.6 Hz), 5.90 (1H, s), 6.07 (1H, dddd, J = 2.8, 2.8, 8.0, 11.6 Hz)

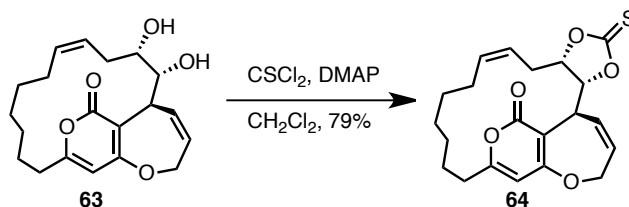
(4*Z*,6*S*,7*R*,8*S*,10*Z*)-7,8-dihydroxy-2,19-dioxatricyclo[16.3.1.0.^{6,21}]docosa-1(21),4,10,18(22)-butaen-20-one (**63**)



アルゴン雰囲気下、**62** (20.0 mg, 57.7 μmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に対して、塩化セリウム七水和物 (38.4 mg, 0.103 mmol) とシュウ酸 (1.0 mg, 11 μmol) を順次加え、室温で66時間攪拌した。反応終了後、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、炭酸ナトリウムを加え、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:2) で精製し、ジオール **63** (14.9 mg, 43.0 μmol , 83%) を得るとともに、原料 **62** (3.1 mg, 8.0 μmol , 14%) を回収した。

63: colorless solid; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05-1.40 (6H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.77-2.05 (4H, m), 2.25 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 1.2, 10.0 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 4.8, 14.8 Hz), 5.00 (1H, ddd, J = 1.2, 5.2, 14.8 Hz), 5.35-5.46 (2H, m), 5.82-5.88 (2H, m), 6.32 (1H, ddd, J = 1.2, 8.0, 11.2 Hz)

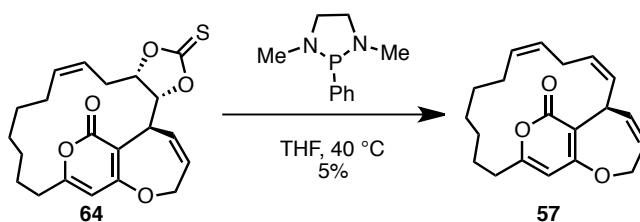
(4Z,6S,7R,8S,10Z)-7,8-carbonothionylbisoxy-2,19-dioxatricyclo[16.3.1.0.^{6,21}]docosa-
1(21),4,10,18(22)-butaen-20-one (**64**)



アルゴン雰囲気下、ジオール **63** (44.0 mg, 0.127 mmol) の塩化メチレン (2.1 mL) 溶液に対して、4-ジメチルアミノピリジン (109 mg, 0.889 mmol) を加え、0 °C へ冷却した。続いて、チオホスゲン (29.2 μ L, 0.381 mmol) を加え、15 分攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、チオ炭酸エステル **64** (39.2 mg, 0.101 mmol, 79%) を得た。

64: colorless solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.56 (9H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.24-2.34 (2H, m), 2.75 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 8.0, 11.2 Hz), 4.48 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.84 (1H, ddd, J = 2.0, 3.6, 17.2 Hz), 5.46-5.51 (3H, m), 5.65 (1H, ddd, J = 1.6, 3.6, 11.2 Hz), 5.95 (1H, s), 6.10 (1H, dddd, J = 2.0, 2.0, 8.0, 11.2 Hz)

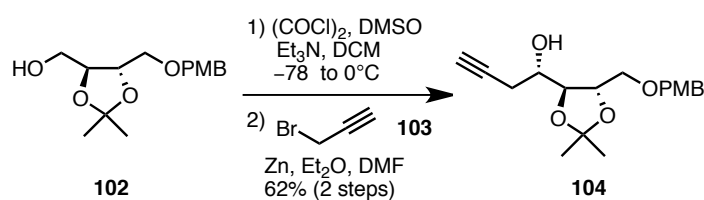
(4Z,6S,7Z,10Z)-2,19-dioxatricyclo[16.3.1.0.^{6,21}]docosa-1(21),4,7,10,18(22)-pentaen-20-one (**63**)



アルゴン雰囲気下、**64** (12.4 mg, 39.7 μmol) の THF (3.1 mL) 溶液に対して、1,3-ジメチル-2-フェニル-1,3,2-ジアザホスホリジン (109 μL , 595 μmol) を加え、40 °C に昇温し、17 時間 30 分攪拌した。反応終了後、シリカゲル濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 6:1) で精製し、**57** (0.7 mg, 2 μmol , 5%) を得た。

57: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.25-1.57 (8H, m), 1.81 (1H, m), 1.95 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.80 (2H, m), 4.35 (1H, dd, J = 5.6, 13.6 Hz), 4.44 (1H, m), 5.25-5.34 (3H, m), 5.53-5.54 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.90 (1H, ddd, J = 6.4, 6.4, 9.6 Hz), 6.42 (1H, m)

(4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-(isopyridenedioxy)-7-(4-methoxybenzyloxy)-1-heptyn-4-ol (**104**)

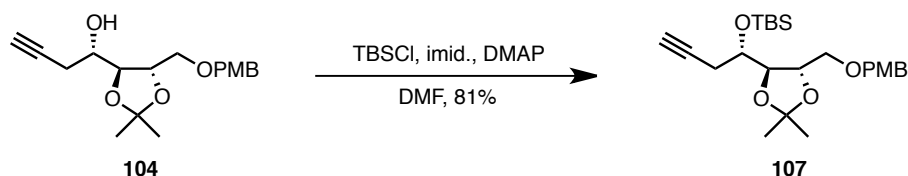


アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル (1.63 mL, 19.0 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を -78°C に冷却した。これに対して DMSO (2.71 mL, 38.1 mmol) を滴下し 20 分攪拌した。続いて、アルコール **102** (2.19 g, 7.76 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を滴下し、 -78°C で 30 分攪拌した。これに対して、トリエチルアミン (7.96 mL, 57.1 mmol) を滴下し 15 分攪拌した後、 0°C に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗生成物 (2.48 g) を得た。この粗生成物はこれ以上の精製操作を行うことなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた粗精製物を DMF (15 mL) とジエチルエーテル (15 mL) の混合液に溶解させた。これに対して、プロパルギルブロミド (1.17 mL, 15.5 mmol)、亜鉛粉末 (1.52 g, 23.3 mmol) を順次加え、21 時間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで希釈し、Celite®で濾過した。得られた濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した。合わせた水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3:1) で精製し、アルコール **104** (1.53 g, 4.78 mmol, 62% in 2 steps) を得た。

104: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.05 (1H, dd, J = 2.4, 2.8 Hz), 2.42-2.49 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.25 (1H, brs), 3.55 (1H, dd, J = 6.8, 9.6 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 5.2, 9.6 Hz), 3.74 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.07 (1H, m), 4.53 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.8 Hz)

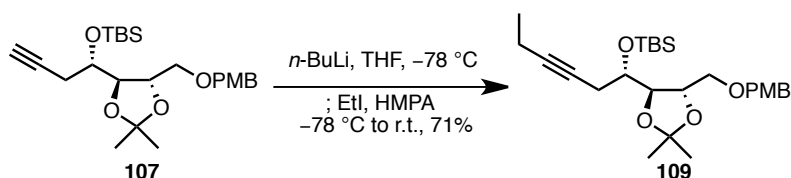
(4*S*,5*S*,6*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,6-(isopropylidenedioxy)-7-(4-methoxybenzyloxy)-1-heptyne (**107**)



アルゴン雰囲気下、アルコール **104** (1.53 g, 4.78 mmol) の DMF (16 mL) 溶液に対し、イミダゾール (1.95 g, 28.7 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (58.4 mg, 0.478 mmol)、塩化 *tert*-ブチルジメチルシラン (2.59 g, 17.2 mmol) を順次加え、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後メタノールを加え、減圧濃縮した。得られた残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、シリルエーテル **107** (1.67 g, 3.85 mmol, 81%) を得た。

107: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.54 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.87 (9H, s), 1.38 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.97 (1H, dd, J = 2.8, 2.8 Hz), 2.45-2.49 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 2.8, 10.0 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 2.8, 10.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.81-3.91 (2H, m), 4.17 (1H, ddd, J = 2.8, 7.2, 7.2 Hz), 4.49 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz)

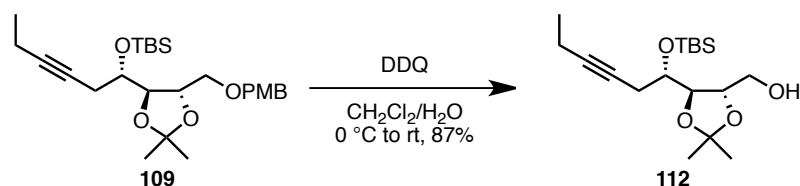
(2*S*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,3-(isopropylidenedioxy)-1-(4-methoxybenzyloxy)-6-nonyne (**109**)



アルゴン雰囲気下、アルキン **107** (138 mg, 0.318 mmol) を THF (0.6 mL) に溶解し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。これに対して、*n*-ブチルリチウム (2.6 M ヘキサン溶液, 367 μL , 0.954 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。続いて、ヨウ化エチル (76.3 μL , 0.954 mmol) の HMPA (0.6 mL) 溶液を滴下した後に、室温までゆっくり昇温し、17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、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化リチウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、アルキン **109** (105 mg, 0.318 mmol, 71%) を得た。

109: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.05 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.09 (3H, t, J = 8.0 Hz), 1.39 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.11-2.17 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 6.8, 10.8 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 2.8, 10.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J = 6.0, 6.8 Hz), 4.19 (1H, ddd, J = 2.8, 6.8, 6.8 Hz), 4.50 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz)

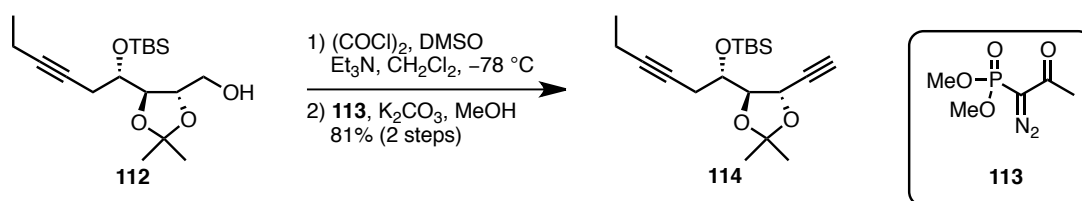
(2*S*,3*S*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,3-(isopropylidenedioxy)-6-nonyn-1-ol (**112**)



アルゴン雰囲気下、**109** (531 mg, 1.15 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、0 °C に冷却した。これに対して、水 (1 mL)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (783 mg, 3.45 mmol) を順次加え、室温に昇温し1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた水層をジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 20:1) で精製し、アルコール **112** (342 mg, 0.999 mmol, 87%) を得た。

112: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.10 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.11 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.16 (2H, m), 2.41-2.45 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.11 (1H, m)

(3*S*,4*S*,5*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3,4-(isopropylidenedioxy)-1,7-didecyne (**114**)

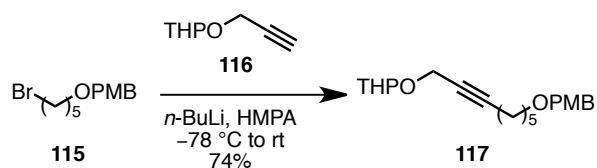


アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル (1.25 mL, 14.6 mmol) の塩化メチレン (70 mL) 溶液を-78 °C に冷却した。これに対して、DMSO (2.07 mL, 38.1 mmol) を滴下し 10 分攪拌した。続いて、アルコール **112** (2.49 g, 7.28 mmol) の塩化メチレン (76 mL) 溶液を滴下し、-78 °C で 30 分攪拌した。これに対して、トリエチルアミン (6.09 mL, 43.7 mmol) を滴下し、15 分攪拌した後に、0 °C に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し粗生成物 (2.64 g) を得た。この粗生成物はこれ以上の精製操作を行うことなく次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、得られた粗精製物のメタノール (73 mL) 溶液に対して、炭酸カリウム (2.02 g, 14.6 mmol) を加え、0 °C に冷却した。続いて、大平-Bestmann 試薬 **113** (1.65 mL, 10.9 mmol) を加え 13 時間 30 分攪拌した。反応終了後、0 °C へ冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。*n*-ヘキサンで 3 回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20:1) で精製し、アルキン **114** (1.98 g, 5.89 mmol, 81% in 2 steps) を得た。

114: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.10 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.12 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.42 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.16 (2H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 2.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.96 (1H, dt, *J* = 3.6, 6.4 Hz), 4.29 (1H, dd, *J* = 3.6, 7.2 Hz), 4.68 (1H, dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz)

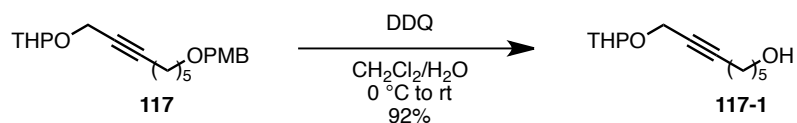
8-(4-methoxybenzyloxy)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-2-octyne (**117**)



アルゴン雰囲気下、**116** (2.45 g, 17.5 mmol) の THF (25 mL) 溶液を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。これに対して *n*-ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 9.30 mL, 14.6 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。続いて、HMPA (3.38 mL, 19.4 mmol)、臭化物 **115** (2.78 g, 9.72 mmol) の THF (25 mL) 溶液を順次滴下した。滴下終了後、室温へ昇温し、終夜攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、**117** (2.50 g, 7.22 mmol, 74%) を得た。

117: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.40-1.65 (10H, m), 1.73 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.22 (2H, ddt, J = 2.0, 6.8 Hz), 3.43 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.83 (1H, m), 4.19 (1H, dt, J = 2.0, 15.2 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 2.0, 15.2 Hz), 4.43 (2H, s), 4.80 (1H, dd, J = 3.2, 3.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.8 Hz)

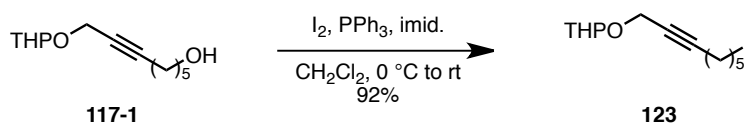
8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-6-octyn-1-ol (**117-1**)



アルゴン雰囲気下、**117** (2.50 g, 7.22 mmol) のジクロロメタン (65 mL) 溶液を 0 °C に冷却した。これに対して、水 (7 mL)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (783 mg, 3.45 mmol) を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた水層をジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3:1-2:1) で精製し、アルコール **117-1** (1.50 g, 6.63 mmol, 92%) を得た。

117-1: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.87 (12H, m), 2.24 (2H, ddt, *J* = 2.4, 2.4, 6.8 Hz), 3.53 (1H, m), 3.65 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 3.84 (1H, ddd, *J* = 3.2, 9.2, 12.0 Hz), 4.19 (1H, dt, *J* = 2.4, 15.2 Hz), 4.29 (1H, dt, *J* = 2.4, 15.2 Hz), 4.81 (1H, dd, *J* = 3.2, 3.6 Hz)

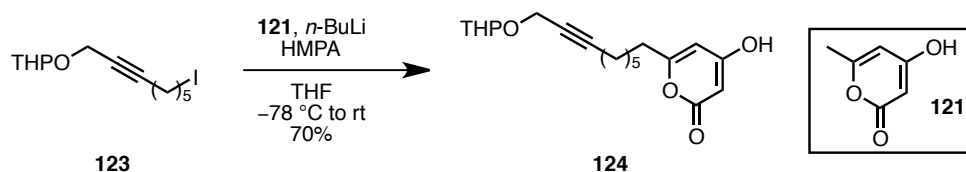
8-iodo-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)-2-octyne (**123**)



アルゴン雰囲気下、**117-1** (1.50 g, 6.63 mmol) の塩化メチレン (221 mL) 溶液を $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。これに対して、トリフェニルホススフィン (5.22 g, 19.9 mmol)、イミダゾール (4.51 g, 66.3 mmol)、ヨウ素 (5.05 g, 19.9 mmol) を順次加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応終了後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) で精製し、ヨウ化物 **123** (2.04 g, 6.07 mmol, 92%) を得た。

123: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-1.87 (12H, m), 2.22-2.26 (2H, m), 3.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.53 (1H, m), 3.84 (1H, ddd, J = 3.2, 9.2, 11.6 Hz), 4.20 (1H, dt, J = 2.0, 15.2 Hz), 4.29 (1H, dt, J = 2.0, 15.2 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 3.2, 3.2 Hz)

6-[9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-7-nonynyl]-4-hydroxy-2-pyrone (**124**)

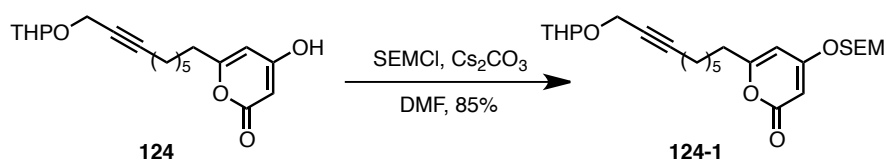


アルゴン雰囲気下、ピロン **121** (43.1 mg, 0.342 mmol) を THF (1.7 mL) と HMPA (170 μ L) の混合溶媒に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却した。これに対して、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.57 M, 443 μ L, 0.695 mmol) を滴下し、30 分攪拌した。続いて、ヨウ化物 **123** (38.3 mg, 0.114 mmol) のテトラヒドロフラン (0.7 mL) 溶液を加え、室温まで徐々に昇温し、13 時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化リチウム水溶液で 2 回洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20:1) で精製し、ピロン **124** (26.7 mg, 79.8 μ mol, 70%) を得た。

124: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32-1.84 (14H, m), 2.19-2.23 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.53 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.19 (1H, ddd, J = 2.0, 2.4, 15.6 Hz), 4.29 (1H, ddd, J = 2.0, 2.4, 15.6 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 3.2, 3.2 Hz), 5.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.84 (1H, d, J = 2.0 Hz)

6-[9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-7-nonynyl]-4-[{2-(trimethylsilyl)ethoxy}methoxy]-2-pyrone

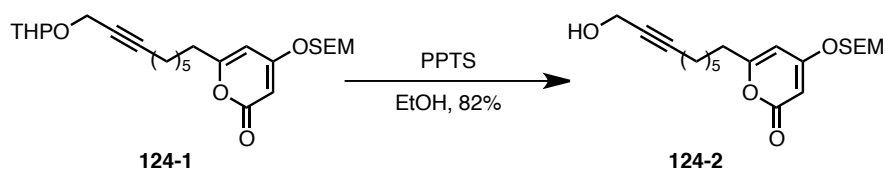
(124-1)



アルゴン雰囲気下、**124** (8.8 mg, 26 μ mol) の DMF (0.3 mL) 溶液に対して、炭酸セシウム (17 mg, 53 μ mol) 、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (9.2 μ L, 53 μ mol) を順次加え、室温で攪拌した。反応終了後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4:1) で精製し、**124-1** (10 mg, 22 μ mol, 85%) を得た。

124-1: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = -0.08 (9H, s), 0.81 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.87-0.95 (2H, m), 1.06-1.13 (2H, m), 1.19-1.40 (8H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.90 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.01 (2H, ddt, *J* = 2.0, 7.2 Hz), 3.38 (1H, m), 3.49 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 3.75 (1H, m), 4.33 (1H, dt, *J* = 2.0, 15.6 Hz), 4.40 (1H, dt, *J* = 2.0, 15.6 Hz), 4.62 (2H, s), 4.98 (1H, dd, *J* = 3.2, 3.2 Hz), 5.47 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)

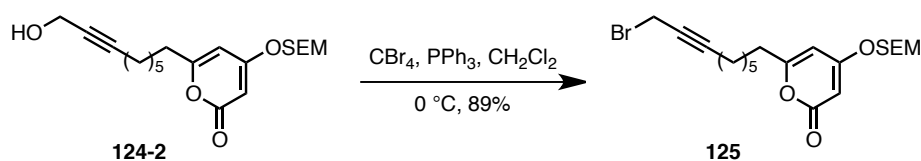
6-[9-hydroxy-7-nonynyl]-4-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]-2-pyrone (**124-2**)



アルゴン雰囲気下、**124-1** (476 mg, 1.03 mmol) のエタノール (10 mL) に溶液に対して、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナート (25.9 mg, 0.103 mmol) を加え、室温で 69 時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) で精製し、アルコール **124-2** (322 mg, 0.847 mmol, 82%) を得た。

124-2: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 0.01 (9H, s), 0.95 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 1.30-1.43 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.21 (2H, tt, *J* = 2.4, 6.8 Hz), 2.45 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.72 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.25 (2H, t, *J* = 2.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 5.80 (1H, d, *J* = 1.6 Hz)

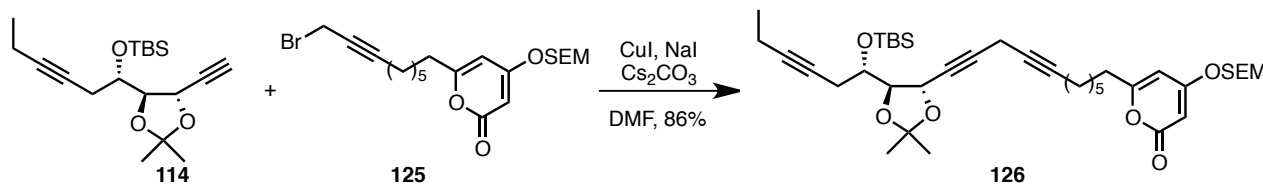
6-[9-bromo-7-nonynyl]-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]-2-pyrone (**125**)



アルゴン雰囲気下、アルコール **124-2** (322 mg, 0.847 mmol) の塩化メチレン (8.5 mL) 溶液に対して、四臭化炭素 (338 mg, 1.02 mmol) を加え、0 °C へ冷却した。続いて、トリフェニルホスフィン (331 mg, 1.27 mmol) を加え2時間50分撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、*n*-ヘキサンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) で精製し、ブロミド **125** (333 mg, 0.753 mmol, 89%) を得た。

125: colorless oil; ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = -0.08 (9H, s), 0.78 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 0.86-0.94 (2H, m), 0.99-1.07 (2H, m), 1.13-1.26 (4H, m), 1.87-1.93 (4H, m), 3.46 (2H, t, *J* = 2.4 Hz), 3.49 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.61 (2H, s), 5.48 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 5.68 (1H, d, *J* = 2.4 Hz)

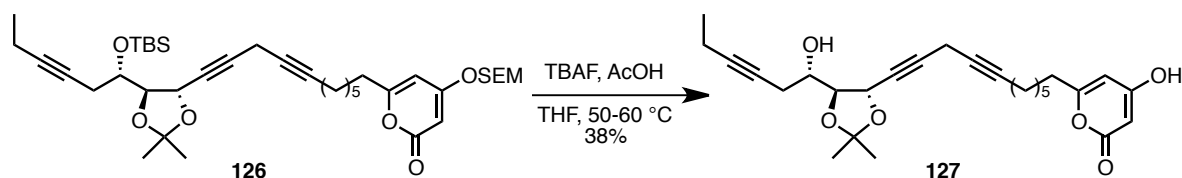
6-[(12*S*,13*S*,14*S*)-14-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-12,13-(isopropylidenedioxy)-7,10,16-nonadecynyl]-4-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]-2-pyrone (**126**)



アルゴン雰囲気下、アルキン **114** (253 mg, 0.753 mmol) の DMF (3.6 mL) 溶液に対して、炭酸セシウム (295 mg, 0.904 mmol) 、ヨウ化ナトリウム (136 mg, 0.904 mmol) 、ヨウ化銅 (172 mg, 0.904 mmol) を順次加え、室温で 20 分攪拌した。これに対して、プロパルギルブロミド **125** (333 mg, 0.753 mmol) の DMF (3.6 mL) 溶液を加え、24 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、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4:1) で 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1) により精製し、**126** (426 mg, 0.649 mmol, 86%) を得た。

126: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = -0.07$ (9H, s), 0.14 (6H, s), 0.78-1.12 (20H, m), 1.25 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.90-2.02 (6H, m), 2.58 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.05 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 4.8, 7.2$ Hz), 4.61 (2H, s), 4.97 (1H, dt, $J = 2.0, 4.8$ Hz), 5.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)

6-[(12*S*,13*S*,14*S*)-14-hydroxy-12,13-(isopropylidenedioxy)-7,10,16-nonadecynyl]-4-hydroxy-2-pyrone (**127**)



シリルエーテル **126** (38.3 mg, 58.4 μmol) の THF (0.6 mL) に溶液に対して、酢酸 (200 μL , 3.50 mmol)、TBAF (1.0 M THF 溶液、200 μL , 3.50 mmol) を順次加え、50 °C で 26 時間攪拌し、60 °C で 38 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、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:2) により精製し、ジオール **127** (10.1 mg, 22.2 μmol , 38%)を得た。

127: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.20-1.50 (12H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.18-2.24 (4H, m), 2.46-2.53 (4H, m), 3.18 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.72 (1H, m), 5.54 (1H, s), 5.94 (1H, s)

参考文献

- 1) T. L. Suyama, W. H. Gerwick, K. L. McPhail, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 6675.
- 2) E. P. Stout, A. P. Hasemeyer, A. L. Lane, T. M. Davenport, S. Engel, M. E. Hay, C. R. Fairchild, J. Prudhomme, K. L. Roch, W. Aalbersberg, J. Kubanek, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 225.
- 3) G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22*, 369.
- 4) a) R. Kazluskans, P. T. Murphy, R. J. Wells, A. J. Blackman, *Aust. J. Chem.*, **1982**, *35*, 113.
b) J. Shin, V. J. Paul, W. Fenicalm, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5189.
- 5) L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, *45*, 3157.
- 6) W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6929.
- 7) J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11045.
- 8) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta*, **1952**, *35*, 446.
- 9) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2447.
- 10) M. M.-Mañas, J. Ribas, A. Virgili, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5328.
- 11) 平成 23 年度 桜井なつ樹 東京大学大学院農学生命科学研究科 修士論文
- 12) 平成 26 年度 村瀬哲司 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士論文
- 13) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380.
- 14) A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360.
- 15) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Synthesis*, **1979**, 469.
- 16) M. Ando, H. Ohhara, K. Takase, *Chem. Lett.*, **1986**, *15*, 879.
- 17) E. J. Corey, R. A. E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2677.
- 18) X. Xiao, D. Bai, *Synlett*, **2001**, 535.
- 19) K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4697.
- 20) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953.
- 21) E. C. Yu, B. M. Johnson, E. M. Townsend, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.*

Int. Ed., **2016**, *55*, 13210.

- 22) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8168.
- 23) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9130.
- 24) E. J. Corey, P. B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1979.
- 25) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 683.
- 26) Q. Yang, Y. Zhou, J. Chen, X. He, J. Xu, F. Y. Kwong, B. Fan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 5330.
- 27) a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1977**, *6*, 301.
- b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636.
- c) I. Paterson, E. A. Anderson, S. M. Dalby, J. H. Lim, P. Maltas, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5873.
- 28) E. R. Bartholomew, S. H. Bertz, S. Cope, M. Murphy, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11244.
- 29) a) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6015.
- b) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6019.
- c) A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1047.
- d) Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4025.
- 30) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1351.
- 31) M. Nakata, T. Tamai, T. Kamio, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, *67*, 3057.
- 32) S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3329.
- 33) W.-L. Wu, Z.-J. Yao, Y.-L. Li, J.-C. Li, Y. Xia, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3257.
- 34) a) S. Ohira, *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 561.
- b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett*, **1996**, 521
- 35) N. A. Sheddan, J. Mulzer, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5115.

- 36) H. B. Henbest, E. R. H. Jones, I. M. S. Walls, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 3646
- 37) a) R. D. Stepens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313.
b) T. Jeffery, S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5757.
- 38) P. Sieber, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 2711.
- 39) B. H. Lipshutz, J. J. Pegram, M. C. Morey, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4603.
- 40) A. Vakalopoulos, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1447.
- 41) T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2083.

謝辭

本研究は東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻有機化学研究室において行なった。本研究を遂行するにあたり、お世話になった方々に感謝の言葉を申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、熱意ある御指導御鞭撻くださいました東京大学大学院農学生命科学研究科 滝川浩郷 教授に深く御礼申し上げます。

本研究テーマを与えてくださり、実験の細やかな技術や化学を深く追求する姿勢をご教授頂きました東京大学大学院農学生命科学研究科 渡邊秀典 教授に深く御礼申し上げます。

日々の生活から研究まで御指導くださいました東京農業大学生命科学部分子生命化学科 石神健 教授に厚く御礼申し上げます。

有機合成化学者の手本として、研究に対する取り組み方や実験技術を御指導くださいました東京大学大学院農学生命科学研究科 森直紀 特任講師に深く感謝申し上げます。

実験器具の修理・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 氏に感謝申し上げます。

実験試薬を提供してくださいました、有限会社山本薬品商会 山本良文 氏ならびに高野吉知 氏に感謝申し上げます。

最後に研究生活を送るにあたり、惜しみない協力を頂いた両親と妻 梨那に感謝致します