

博士論文

植物精油中に存在する  
生物活性天然物の合成研究

小黒 大地

## 目 次

略語表	1
序 論	4
本 論	7
第一部 セロリの重要香気成分であるフタリド類の合成とその香気特性	7
序	7
第一章 セダノリドの全立体異性体の合成とその香気特性	11
1. 1 合成方針	11
1. 2 ラセミ体の合成	11
1. 3 酵素を用いた速度論的分割	19
1. 4 立体反転の検討	23
1. 5 全立体異性体の合成	26
1. 6 官能評価	29
第二章 セダネノリド及び3-ブチルフタリドの両鏡像体の合成とその香気特性	31
2. 1 合成方針	31
2. 2 ラセミ体の合成	32
2. 3 両鏡像体の合成	35
2. 4 官能評価	38
第一部のまとめ	40
第二部 害虫忌避活性を有するカリカーペナールの合成	43
序	43

1. 合成方針	46
2. RCM 反応を用いた合成検討	48
3. ホモログ化及び転位反応による合成検討	71
4. まとめ	91
総括	93
実験の部	96
第一部 第一章に関する実験項	97
第一部 第二章に関する実験項	107
第二部に関する実験項	113
参考文献	126
謝辞	132

## 略語表

Ac	acetyl
Alloc	allyloxycarbonyl
aq.	aqueous
bp	boiling point
Bu	butyl
Bz	benzyl
COD	1,5-cyclooctadiene
COSY	correlation spectroscopy
18-crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane
dba	dibenzylideneacetone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
ee	enantiomeric excess
eq.	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EVE	ethyl vinyl ether
FAB	fast atom bombardment
FID	flame ionization detector
GC	gas chromatography
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HMQC	hetero-nuclear multiple quantum coherence
HRMS	high resolution mass spectrometry

IPE	diisopropyl ether
IR	infrared spectroscopy
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LICA	lithium isopropyl cyclohexyl amide
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectrometry
Ms	methanesulfonyl
MSD	mass selective detector
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
n.r.	no reaction
NHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NMO	<i>N</i> -methyldimorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
PCC	pyridinium chlorochromate
PCy	<i>p</i> -cymene
Piv	pivaloyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
PTLC	preparative thin layer chromatography
pyr.	pyridine
qy	quantity yield
RCM	ring-closing metathesis
rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl

TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

## 序 論

我々人類にとって植物は多くの恵みをもたらすかけがえのない存在である。植物だけが光合成という仕組みで太陽エネルギーを使い、空気中の二酸化炭素と水から有機化合物を作り出すと同時に酸素を生み出すことができる。我々人類をはじめ動物たちは植物(あるいは植物が産出したもの)を摂取することで生命活動を営んでいるといっても過言ではないだろう。多くの動物たちは植物を主に栄養源や住処として利用しているのに対して、我々人類は与えられた知性を活かし食料としての利用に留まらず、衣料、建築材料、香料、香辛料、観賞用、燃料、あるいは薬用としての利用など極めて多種多様な利用を行っている。我々の生活に直接あるいは間接的に深くかかわっている植物は数万種以上になるといわれている。

人類の文明は農耕の発祥と共に始まった。それまで専ら自然の中から生活に役に立つ多数の植物を採取して利用していたが、より効率的で計画的な生産を目指して有用な植物の栽培を行うようになった。さらに必要なときに必要なだけ得られるように、余剰に収穫したものは貯蔵するようになった。このような食料の安定供給により、多くの人々が定住して社会生活を営めるようになった。近代になり各種分析技術の発展に伴い植物中の成分を分析することが可能となり、見出された有効成分(生物活性物質)のより効率的かつ効果的な利用を図るようになった。つまり、植物から生物活性物質を抽出などにより取り出したり、化学的に同じあるいは類似の化合物を合成する等の手法により、生物活性物質を高純度あるいは大量に得る取り組みである。

天然物を合成化学的に得る歴史は1828年のF. Wöhlerの尿素の合成に始まった。その後、複雑な天然物の合成研究はR. B. WoodwardやE. J. Coreyらの功績により飛躍的に発展を遂げた分野である。天然に存在する生物活性物質を有機合成する意義は、対象成分の大量供給がその一つとして挙げられる。もともと生体内で生産された生物活性物質は、抽出して取り出すのが最も効率的であると思われるが、生物活性物質の多くは極微量で機能するためわずかな量しか生産されないことも多い。それゆえ、人々が利用するのに必要な量を天然の植物より

確保しようとする乱獲による環境問題に発展する恐れがあり、有機合成によりこれらの物質を作り出し大量供給を可能にするという意義は大きい。また標的化合物の合成研究の過程で新しい有用な化学反応を見い出したり効率的な新規合成法が創出されることがある。これらの有用な発見は有機合成化学に新しい概念や方法論をもたらすことにつながり、その意義は大きい。また天然に存在する活性化合物の構造を同定するためにも有機合成が果たす役割は大きい。極めて微量で存在する成分はその完全な構造決定が困難であり、種々の分析技術を駆使して解明を試みたとしても推定の域を脱しない場合がある。この推定された構造を有機合成により構築し天然成分の分析結果と比較することで、その推定構造に根拠を与え天然中の成分を同定することが可能となる。このように自然科学の分野において有機合成の果たすべき役割が極めて大きいことに疑う余地はない。

一方、天然に存在しない化学物質を化学合成し大量に消費することによる弊害は、化学産業の発展がもたらした負の影響として広く認知されている。人工的に作り出した物質が環境中でどのように蓄積されるか、あるいはヒトや生き物に短期的または長期的にどのような影響を及ぼすかを慎重に見極めて開発する姿勢が研究者や開発者には求められる。このような観点で見ると、天然中に存在する物質は長い歴史の中で自然環境中における挙動が検証されてきた物質であると考えることができ、人工的に作り上げた物質よりも環境に与える負荷が小さいことは自明である。

また、生物活性を有する天然有機化合物の多くは不斉中心を持つ光学活性化合物である。一般に、不斉中心を有する生物活性物質は立体異性体間でその活性が異なることが多く、これまで述べたような有機合成の意義を的確に果たしていくためにも立体構造の制御を適切に行いつつ合成を行うことが肝要である。特に食品や医薬品などの分野においては人々の健康に対する意識が高まっており、天然由来の成分を正しく同定し有機合成によりその化合物を生産し産業利用する研究開発は、ますますその重要性が増している。

以上のような観点に基づき、本研究では植物中の生物活性成分の立体選択的合成に取り



組んだ。第一部では、セロリ中に存在するフタリド類の合成研究を行い立体異性体間での香気特性を調べた。第二部では、害虫忌避活性を有するカリカーペナールの合成研究を行った。得られた研究結果について以下に述べる。

# 本 論

## 第一部 セロリの重要香気成分であるフタリド類の合成とその香気特性

### 序



図 1 セロリ (*Apium graveolens* L.)

セロリ (*Apium graveolens* L.) は地中海沿岸中近東原産のセリ科に属する植物の一つである。特徴的な香味を有しており生食される他に、肉の臭み消しとして煮込み料理やスープのベースなどに使われている。

セロリ精油中の揮発性成分としては、リモネン、セリネン等の炭化水素類、フタリド類、テルピネオールなどのテルペンアルコール類などが挙げられるが、中でもセロリの特徴的香気にはセダノリド **1**、セダネノリド **2**、3-ブチルフタリド **3** などのフタリド類が大きく寄与していることが知られている<sup>1), 2), 3)</sup>。また、これらのフタリド類はセロリ中においていずれも高い鏡像体過剰率で存在していることが報告されている(図 2)<sup>4)</sup>。

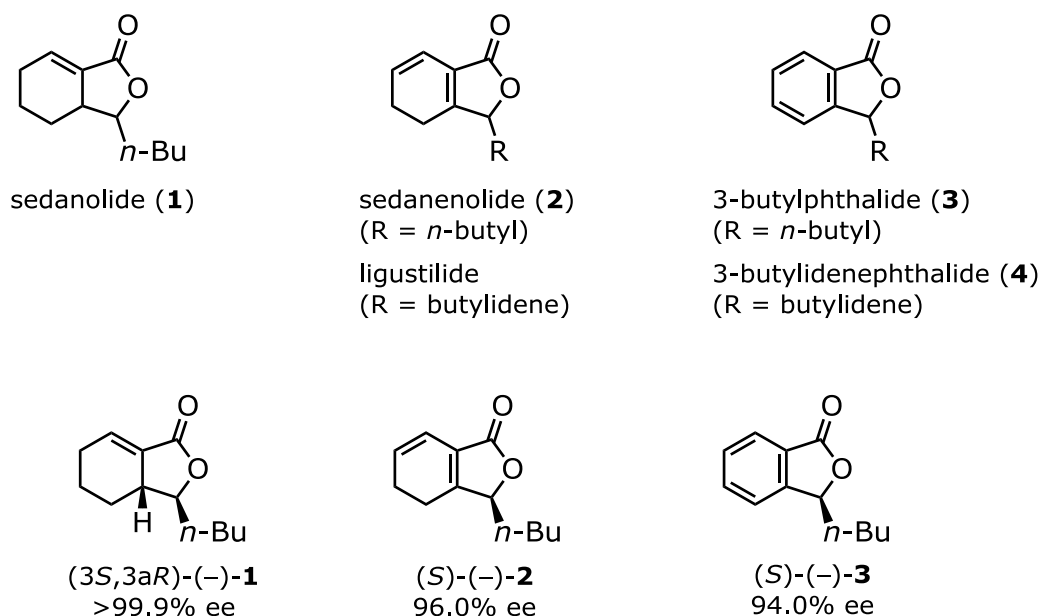


図 2 セロリ生葉中に存在するフタリド類とその鏡像体過剰率

セダノリド**1**は最もセロリの香気に寄与している成分とされており<sup>2)</sup>、香気以外にもマイコトキシン生産菌に対する成長阻害活性<sup>5)</sup>、癌の化学予防活性<sup>6)</sup>、蚊や線虫、キイロショウジョウバエに対する殺虫活性<sup>7), 8)</sup>などの興味深い活性が報告されている。

セダネノリド**2**は1977年にセロリ精油とセンキュウ (*Cnidium officinale* Makino) よりそれぞれ別のグループにより単離された化合物である<sup>9), 10)</sup>。本化合物もセダノリド**1**と同様に皮膚美白活性<sup>11)</sup>、動脈平滑筋細胞増殖抑制活性<sup>12)</sup>、蚊や線虫に対する殺虫活性、抗微生物活性<sup>13)</sup>などの興味深い活性が報告されている。また黒林らは、これらフタリド類**1-3**の中でチキンブロスの香味に最も影響を与えるのがセダネノリド**2**であると報告している<sup>4), 14)</sup>。

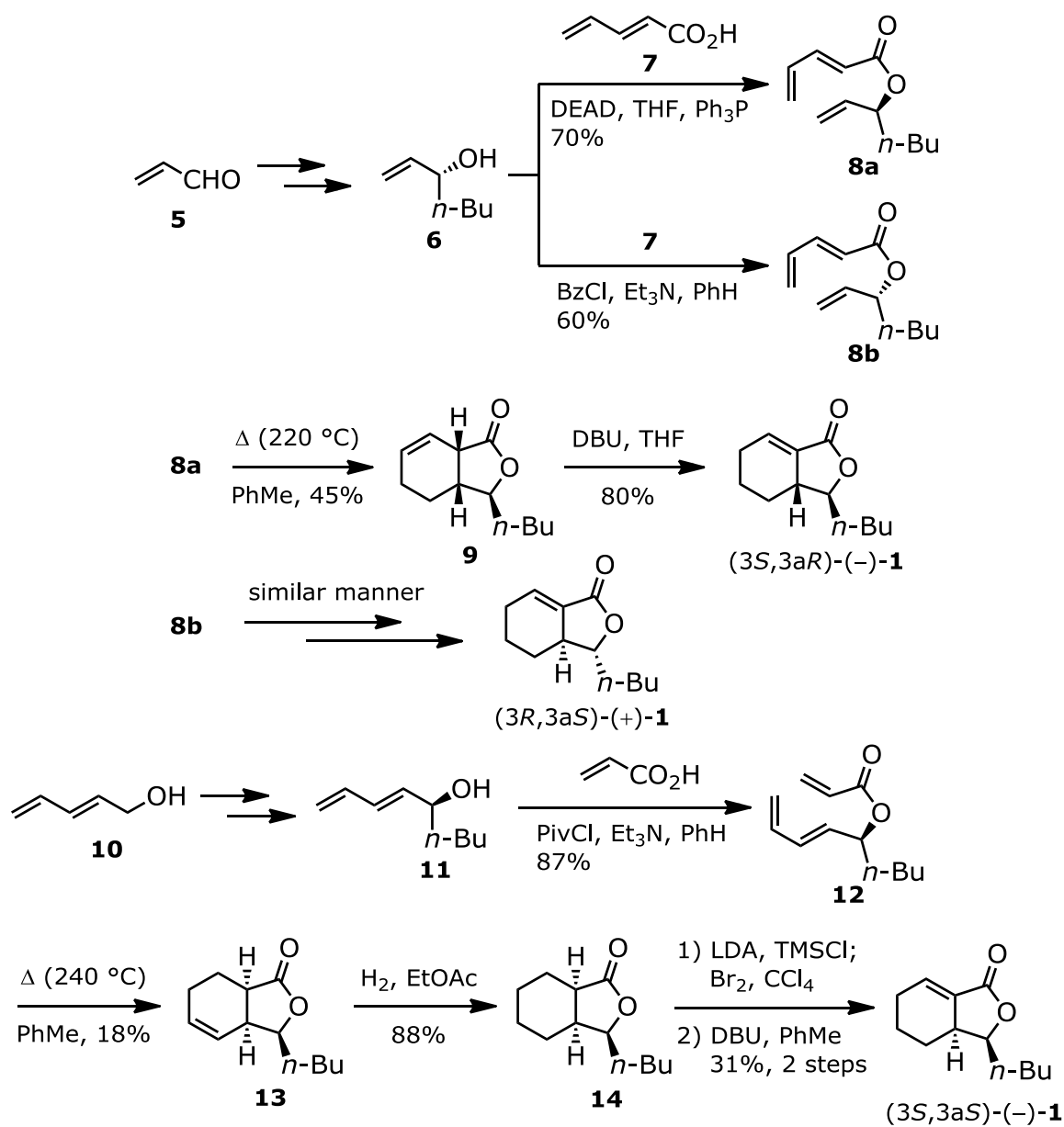
3-ブチルフタリド**3**は1963年にセロリ精油中の成分として見出され、癌の化学予防活性<sup>6)</sup>、黄色ショウジョウバエに対する殺虫活性<sup>8)</sup>が報告されている興味深い化合物である。

このように多様な活性を有しているフタリド類の立体異性体間における香気特性の比較はセダネノリド**2**及び3-ブチルフタリド**3**についてそれぞれ報告されている。それらの報告ではクロマトグラフィーにより両鏡像体を分取してその香気を比較したところ (*S*)-体が (*R*)-体に比べて

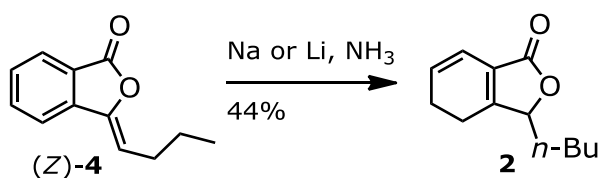
香気的にあるいは強度的に優れていたと述べられている<sup>4), 14), 15)</sup>。一方、セダノリド **1** に関してはこれまでのところ立体異性体間における香気特性の比較は報告されていない。これらフタリド類の香気に関して全立体異性体の網羅的研究を行うべく、全ての試料を化学合成により調製して同一条件下にてそれらの香気を比較できれば極めて意義のある情報となり得る。そこで本研究においてはセダノリド **1**、セダネノリド **2** 並びに 3-ブチルフタリド **3** の全立体異性体の合成とその香気特性の比較を行った。

次に既に報告されている合成方法について述べる。セダノリド **1** のラセミ体の合成は種々報告されている<sup>16)</sup>。一方、光学活性体に関しては山下らによる合成が報告されており、分子内 Diels-Alder 反応を鍵とした合成方法にてセダノリド **1** の4種の立体異性体のうち3種の合成を達成している(スキーム 1)<sup>17)</sup>。セダネノリド **2** に関しては (Z)-3-ブチリデンフタリド (Z)-**4** を Birch 還元することによりラセミ体を収率 44%にて合成している報告があるが<sup>18)</sup>、光学活性体の合成はこれまでのところ達成されていない(スキーム 2)。3-ブチルフタリド **3** はラセミ体の合成、光学活性体の合成、いずれにおいても多くの報告<sup>19)</sup>があり過去より研究対象とされてきたことがうかがえる。

本研究においてはこれまでに報告されていない合成方法にてこれらのフタリド類の全立体異性体の作り分けを行った。



スキーム 1 山下らによるセダノリド **1** の合成

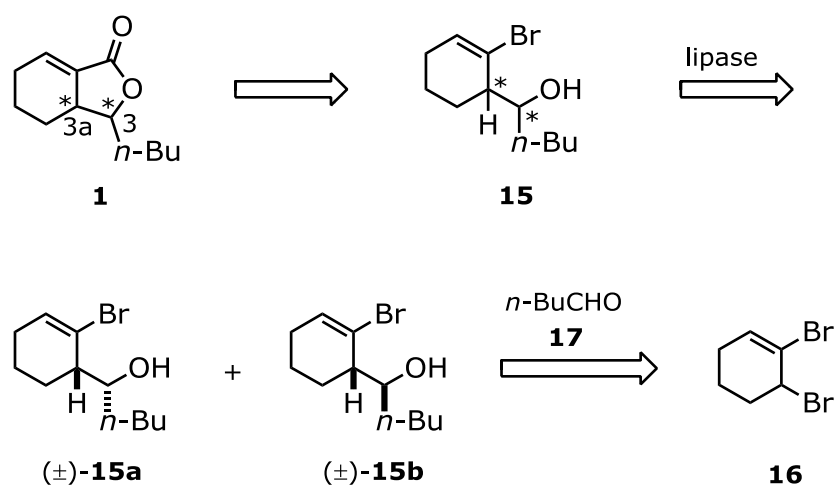


スキーム 2 セダネノリド **2** のラセミ体合成

## 第一章 セダノリドの全立体異性体の合成とその香気特性

### 1.1 合成方針

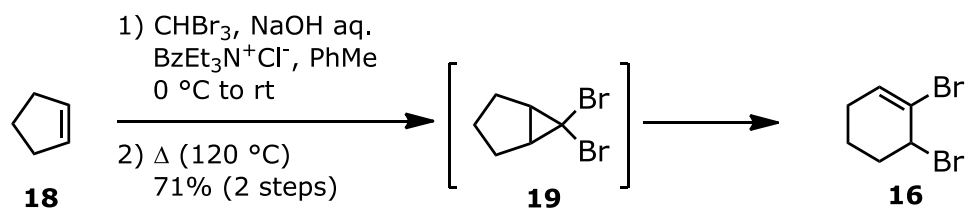
セダノリド **1** の逆合成解析をスキーム 3 に示す。セダノリド **1** はブromoアルコール **15** を1炭素増炭した後に閉環することで合成できると考えた。ブromoアルコール **15** は文献既知のジブロミド **16** とバレルアルデヒド **17** の反応で誘導できると考えた。セダノリド **1** の全立体異性体の合成はブromoアルコール **15** の光学分割を行い、得られる立体異性体をそれぞれ1炭素増炭した後に閉環することにより達成可能であると考えた。



スキーム 3 セダノリド **1** の逆合成解析

### 1.2 ラセミ体の合成

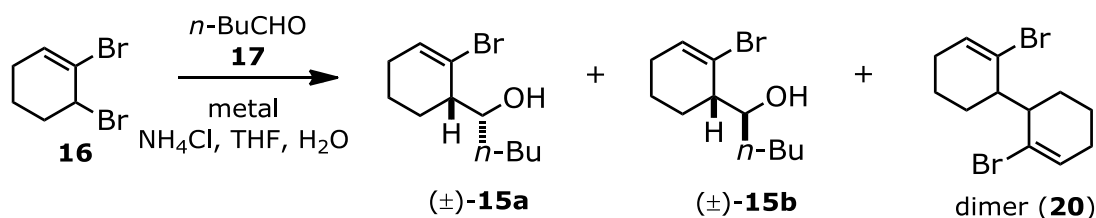
ジブロミド **16** の合成は文献<sup>20)</sup>に従い、シクロペンテン **18** へのカルベン付加反応と引き続く異性化反応により行った(スキーム 4)。



スキーム 4 ジブロミド **16** の合成

次にジブロミド **16** とバレルアルデヒド **17** との Barbier 反応によりブロモアルコール **15** を合成した。本反応では種々の反応条件が立体選択性と収率に与える影響を調べた(表 1)。なお、表 1 で示した **15a**、**15b** 及び二量体 **20** の生成比は、反応物の GC-FID 分析により得られた面積比より算出した。また、**15a**、**15b** の相対立体配置の決定は、後に示すようにそれぞれを目的物であるセダノリド **1** へと誘導し既知の NMR データと比較することで行った。

表 1 ジブロミド **16** とバレルアルデヒド **17** の Barbier 反応



entry	metal	mol ratio <b>16/17/metal</b>	conditions	ratio <b>15a/15b</b>	ratio <b>15/20</b>	yield
1	Zn	1.0:1.0:1.0	rt, 2 h	74:26	75:25	—**
2	Zn	1.0:1.2:1.2	5 °C, 2 h	77:23	82:18	52%
3	Zn	1.0:1.5:1.5	5 °C, 3 h	77:23	90:10	58%
4	Zn	1.0:1.5:1.5	-5 °C, 3 h	78:22	90:10	64%
5	Zn	1.0:1.5:1.5	5 °C, 2 h*	78:22	78:22	52%
6	Sn	1.0:1.5:1.5	rt, 20 h*	94:6	21:79	—**
7	In	1.0:1.5:1.5	rt, 3 d*	66:34	98:2	62%

\* dropped the mixture of **16** and **17**

\*\* not isolated

まず、金属として亜鉛を用いて原料の等量と反応温度を変えて反応を行った。その結果、収率低下の主な原因であるジブロミド **16** の Wurtz カップリング反応による二量体 **20** の生成は、ジブロミド **16** に対してバレルアルデヒド **17** を過剰に用いることである程度抑えられ、またより低温で反応を行った方が収率良く目的物が得られることが分かった。次に金属として亜鉛、スズ、インジウムを用いて反応性の違いを検証したところ、生成物 **15** の立体選択性 (**15a/15b**) は亜鉛の場合で 78:22 であったのに対して、同じ条件でスズを用いると 94:6 と大幅に **15a** に偏り、インジウムを用いた場合は 66:34 と若干 **15b** の割合が増える結果となった。本反応における立体選択性は図 3 に示す 6 員環遷移状態を優先して経由した結果であると考えられる。またスズを用いた場合では二量体 **20** の副生が顕著に増加したのに対して、インジウムを用いた場合では反応時間の大幅な延長が必要となるが、殆ど **20** は生成しなかった。本反応により得られた **15a** 及び **15b** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能であり、分離後それぞれ次工程の検討に供した。なお、マグネシウムを用いた反応としてジエチルエーテル溶媒下ジブロミド **16** とバレルアルデヒド **17** の混合溶液を滴下する条件にて Grignard 反応を試みたが、反応の進行は確認されなかった。

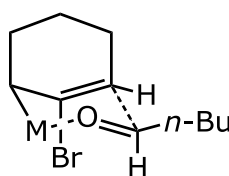
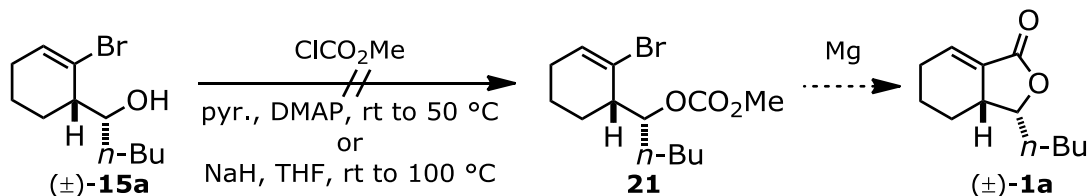


図 3 6員環遷移状態

次に得られたブロモアルコール **15a** 及び **15b** をセダノリド **1a** 及び **1b** へ誘導する検討を行った。得られた **15a** の水酸基を炭酸エステルに誘導し、分子内で Grignard 反応を行うことができればセダノリド **1a** に誘導できる。そこで、ピリジン/DMAP 及び水素化ナトリウム/THF の 2 つの条件においてクロロギ酸メチルとのエステル化反応を行い炭酸エステル **21** への誘導を試み

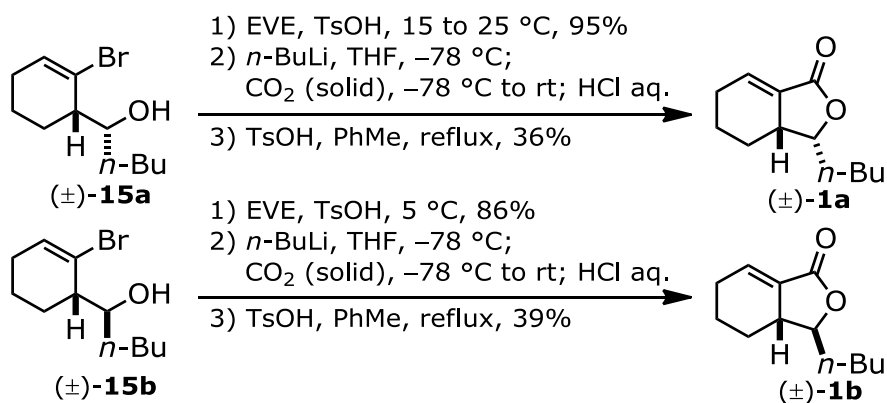


たが、いずれの条件においても反応が進行しなかった(スキーム 5)。



スキーム 5 ブロモアルコール **15a** からセダノリド **1** への誘導1

そこでエトキシエチル基で水酸基を保護してから臭素原子を *n*-ブチルリチウムでリチオ化した後にドライアイスと反応させることでカルボン酸へと誘導し、次いで酸処理によりラクトン化する手法を試みたところ、低収率ではあるが目的とするセダノリド **1** へと誘導可能であった(スキーム 6)。ここでブロモアルコール **15a** 及び **15b** より導かれるセダノリド **1a** 及び **1b** の NMR データを図 4~図 7に示す。それぞれ文献値<sup>16), 21)</sup>と比較することにより生成物の構造を確認すると共に、**15a** 及び **15b** の相対立体配置を決定した。



スキーム 6 ブロモアルコール **15** からセダノリド **1** への誘導2

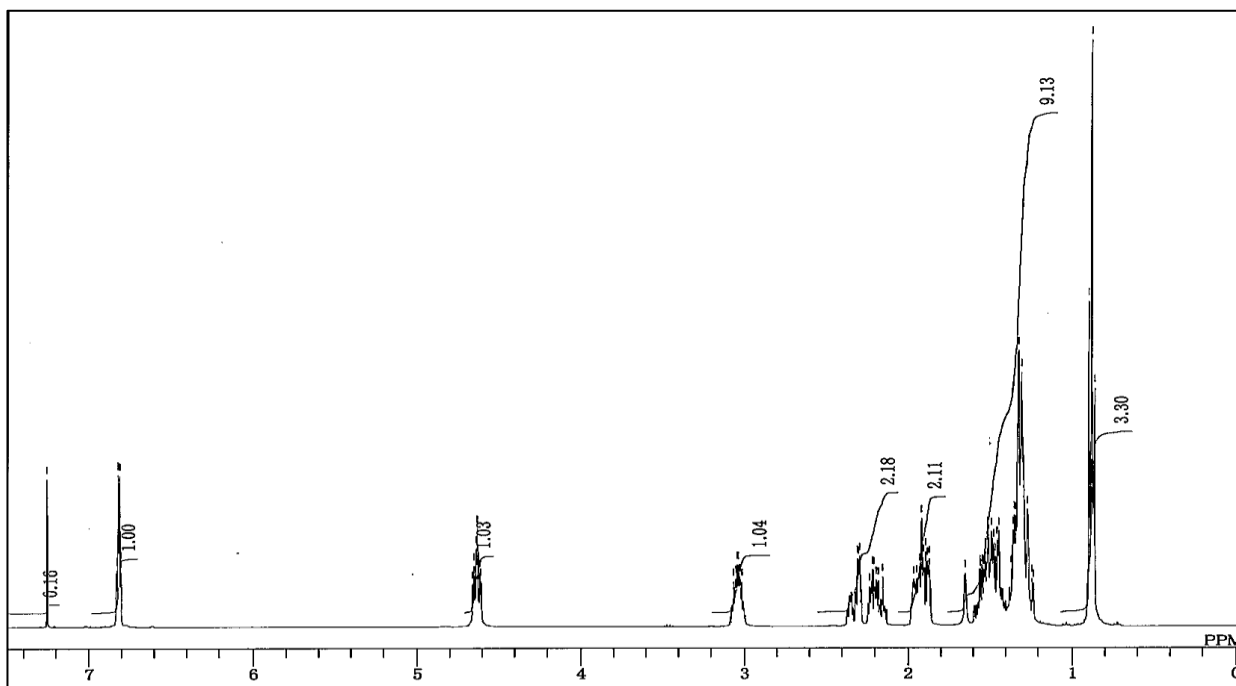


図 4 セダノリド(±)-1aの $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

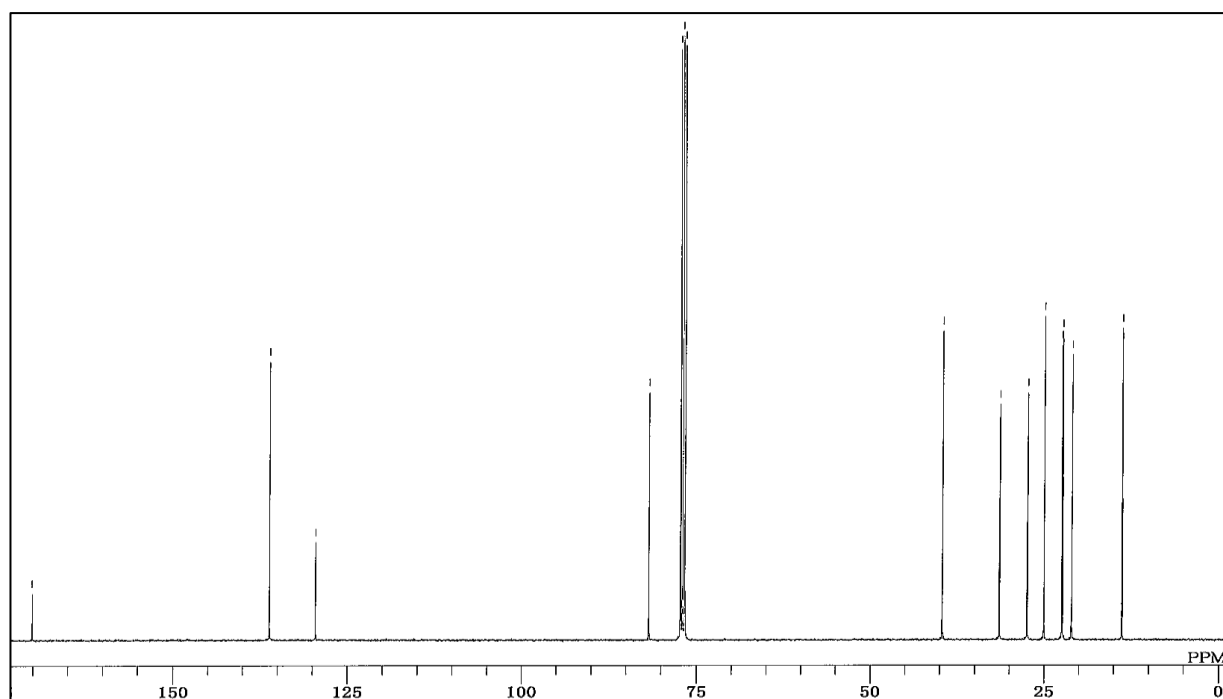


図 5 セダノリド(±)-1aの $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

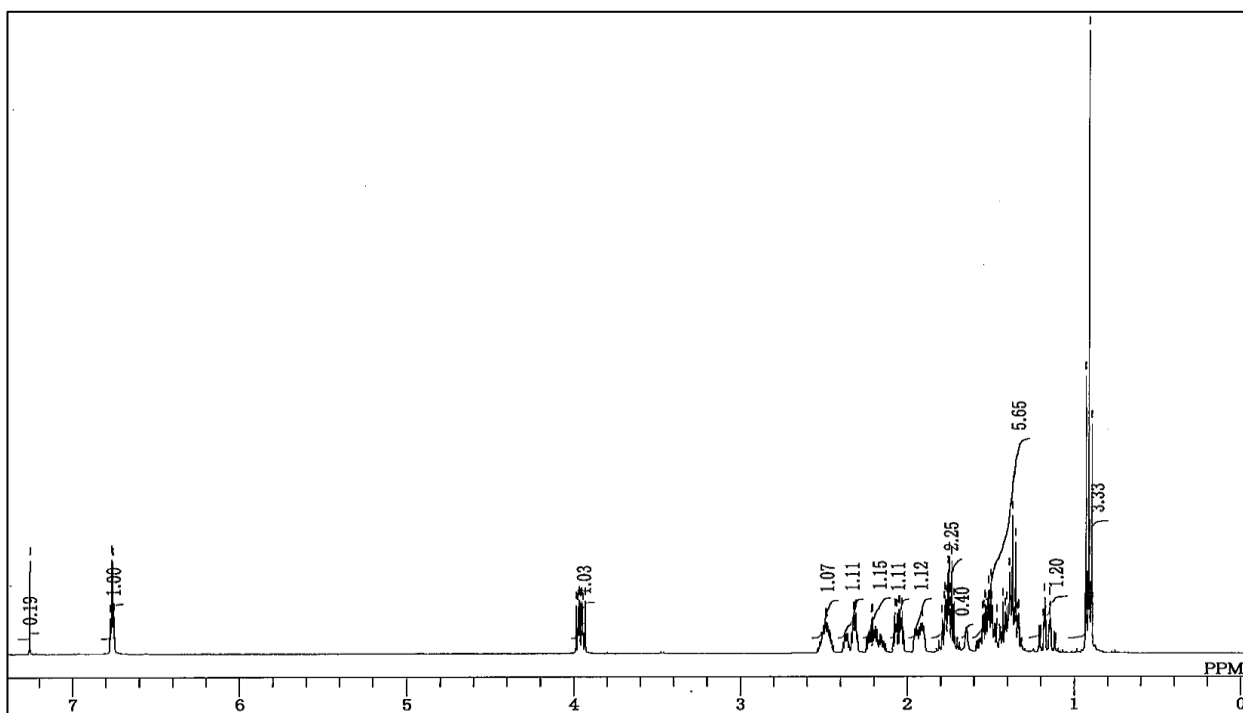


図 6 セダノリド(±)-**1b**の<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) チャート

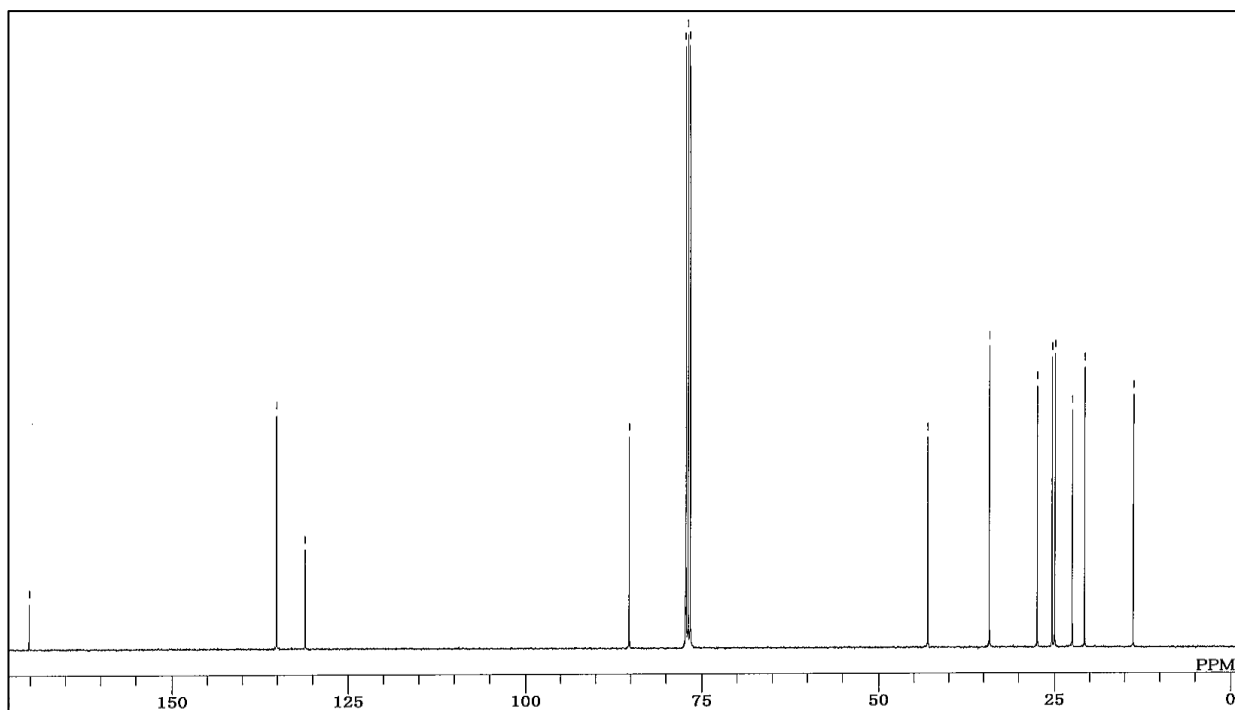
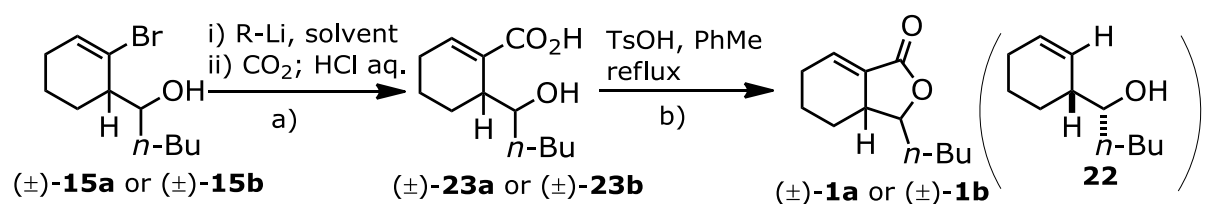


図 7 セダノリド(±)-**1b**の<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) チャート

次に、より簡便かつ効率的な合成を行うべく無保護のプロモアルコール **15** を 2 当量以上のアルキルリチウムでリチオ化した後に、ドライアイスに比べ水分の混入を回避できる炭酸ガスと反応させる合成方法を検討した。表 2 に示したようにアルキルリチウムとして *n*-ブチルリチウムまたは *t*-ブチルリチウムを用い、溶媒として THF またはジエチルエーテルを用いて、いくつかの反応温度において反応を行った。その結果、THF 中 *n*-ブチルリチウムを用いた場合は、低温 (-78 °C) 下では殆ど未反応であったのに対して (entry 1、entry 2)、より高温 (-20 °C) においてはプロトン化された化合物 **22** が多く生成した (entry 3)。次にジエチルエーテル中 *n*-ブチルリチウムを用いて -50 ~ -30 °C にてリチオ化した後にカルボキシル化を行った。その結果、反応後の粗生成物における組成比が目的物 (**23a+1a**) : 原料 **15a** : プロトン化物 **22** = 88 : 5 : 7 となり、比較的良好な結果が得られた。これをラクトン化し目的物 **1a** を単離すると原料 **15a** からの収率は 67% であった (entry 4)。また、*t*-ブチルリチウムを用いると -78 °C でもリチオ化が進行し、プロトン化物の副生をさらに回避できたことにより単離後の収率は 70% に向上した (entry 5)。以上の結果より、塩基としては *t*-ブチルリチウムを過剰量用いてジエチルエーテル溶媒下、低温で反応を行うことが好適であることが分かった。そこで *t*-ブチルリチウムの等量数を 5 等量までさらに増やして 2 つのジアステレオマー **15a**、**15b** について同様の反応を行ったところ、いずれも良好な収率で目的とするセダノリド **1a**、**1b** へと誘導可能であることが分かった (entry 6、entry 7)。

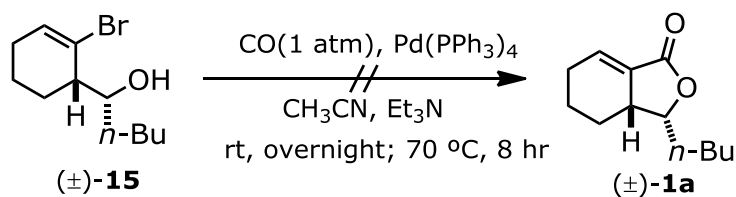
別法による合成として CO 挿入反応による合成検討も行ったが未反応に終わった (スキーム 7)。

表 2 ブロモアルコール **15** からセダノリド **1** への誘導



entry	SM	R-Li (eq.)	solvent	conditions	result
1	<b>15a</b>	<i>n</i> -BuLi (2.5 eq.)	THF	i) -78 °C, 1 min ii) -78 °C to rt, 1 h	a) 4% conv.*
2	<b>15a</b>	<i>n</i> -BuLi (2.5 eq.)	THF	i) -78 °C, 2 h ii) -78 °C to rt, 1 h	a) 9% conv.*
3	<b>15a</b>	<i>n</i> -BuLi (2.5 eq.)	THF	i) -78 °C, 2 h; -20 °C, 1 h ii) -60 °C to rt, 1 h	a) TM: <b>22</b> =4:96**
4	<b>15a</b>	<i>n</i> -BuLi (2.5 eq.)	Et <sub>2</sub> O	i) -50 °C, 1 h; -30 °C, 2 h ii) -30 °C, 5 min	a) TM:SM: <b>22</b> =88:5:7** b) yield 67%
5	<b>15a</b>	<i>t</i> -BuLi (3.5 eq.)	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 15 min ii) -78 °C, 5 min	a) TM:SM: <b>22</b> =94:3:3** b) yield 70%
6	<b>15a</b>	<i>t</i> -BuLi (5.0 eq.)	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 20 min ii) -78 °C, 0.5 h	b) yield 81%
7	<b>15b</b>	<i>t</i> -BuLi (5.0 eq.)	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 20 min ii) -78 °C, 0.5 h	b) yield 70%

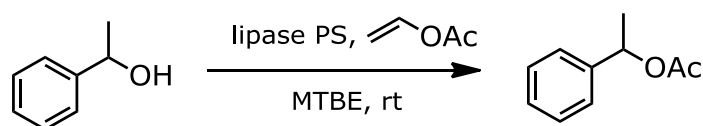
\* determined on GC analysis. \*\*determined on NMR analysis.



スキーム 7 CO 挿入反応による合成検討

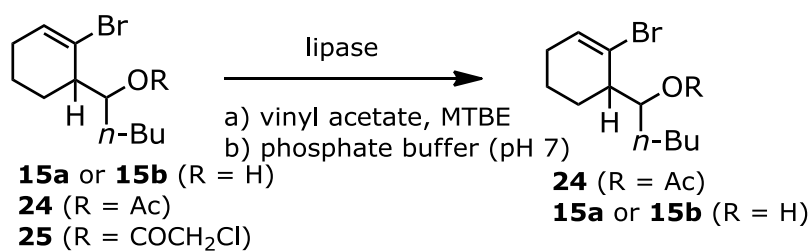
### 1. 3 酵素を用いた速度論的分割

ラセミ体のセダノリド **1a** 及び **1b** の効率的合成を達成したので、次に鏡像異性体の作り分けを行うべくプロモアルコール **15a** 及び **15b** の光学分割を検討した。まず予備実験として本検討で用いる試薬や溶媒を使用してスキーム 8で示した文献既知の反応<sup>22)</sup>を行ったところ報告通りに反応が進行した。そこで次に各種リパーゼ存在下でプロモアルコール **15a** または **15b** に対して MTBE 中でビニルアセテートまたはイソプロペニルアセテートをアシル化剤として用いた不斉アシル化反応及び **15** より誘導されるアセテート **24** またはクロロアセテート **25** に対するリン酸緩衝液中での不斉加水分解反応の検討を行った(表 3)。不斉アシル化反応は室温下あるいは 55 °C 加温下にて 24~45 時間反応を行ったが、全く反応が進行せず原料回収となった(entry 1~3)。先に述べた予備実験からも明らかなように、本反応が進行しなかったのは反応に用いた試薬や実験操作等によるものではなく基質である **15** が酵素に認識されにくい構造を有しているのが原因であると考えられる。



スキーム 8 既知反応による予備実験

表 3 酵素スクリーニング



entry	substrate	reaction type*	lipase	conditions	result
1	<b>15a</b>	a)	PS, AK, PS-C, PS-D, PPL, CCL, H-P29, CAL	rt 24-45 h	n.r.
2	<b>15a</b>	a)**	PS, AK, PPL, CCL, H-P29	55 °C 45 h	n.r.
3	<b>15b</b>	a)	PS, AK, PS-C, PS-D, PPL, CCL, H-P29, CAL	rt 24-45 h	n.r.
4	<b>24</b>	b)	PS, AK, PPL, CCL, H-P29	rt 24-43 h	n.r.
5	<b>25</b>	b)	PS, AK	rt 1 week	n.r.
			PPL	rt 1 week	4%
			CCL	rt 12 h	55% conv.***
			H-P29	rt 1 week	14%

\* a) acylation; b) hydrolysis

\*\* used isopropenyl acetate instead of vinyl acetate

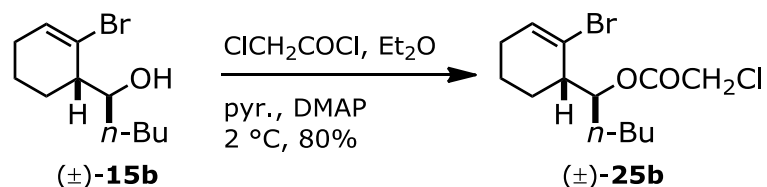
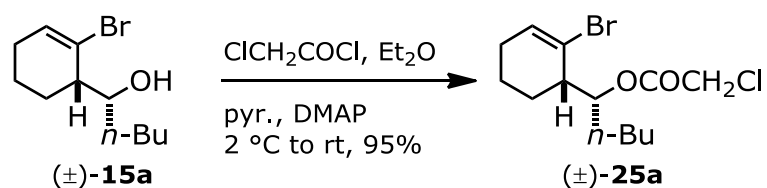
\*\*\* **15a** (82.5% ee), **15b** (4.2% ee), determined on GC analysis using a chiral separative column

次にブromoアルコール **15** を化学的手法でエステル化した後に、リパーゼを用いた加水分解反応を行うことで光学分割する検討を行った。本検討では、反応が進行するかを見極めることを目的としたため用いる基質をジアステレオマー混合物とした。ブromoアルコール **15** より誘導したアセテート **24** またはクロロアセテート **25** を基質として、リン酸緩衝液 (pH 7) 中で各種リパー

ゼと共に室温下攪拌して加水分解を行った。その結果、原料にアセテート **24** を用いた場合には全く加水分解反応が進行しなかった (entry 4)。一方、原料としてクロロアセテート **25** を用いた場合には CCL (*Candida cylindracea* lipase) を用いて 12 時間反応を行うと、55%反応が進行する良好な結果を与えた (entry 5)。この際の生成物の鏡像体過剰率は、光学異性体分離カラムを用いた GC-FID 分析により評価し **15a** が 82.5% ee、**15b** が 4.2% ee であった。残存基質 **25** の鏡像体過剰率は、同様の手法による光学異性体分離が達成できなかったため評価していない。なお、この条件では酵素として PPL (porcine pancreatic lipase) ないしは H-P29 (*Penicillium chrysogenum* lipase、長谷川香料株式会社製)を用いた場合も、僅かずつではあるが反応が進行した。このようにクロロアセテート **25** を基質としてカンジダ由来のリパーゼによる加水分解反応で所望の反応が進行することが分かったので、2つのジアステレオマーについてそれぞれ検討を行うことにした。

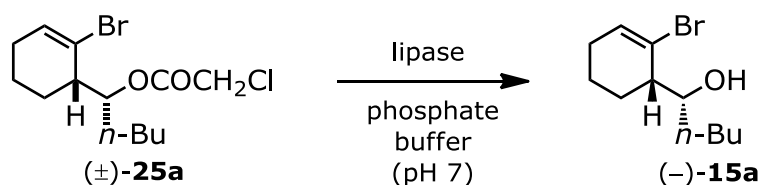
クロロアセテート **25a** 及び **25b** はブロモアルコール **15a** 及び **15b** よりそれぞれ誘導した(スキーム 9)。得られたクロロアセテートを種々のカンジダ由来のリパーゼによる不斉加水分解反応に供した。なお本検討で用いた酵素 CRL (*Candida rugosa* lipase) は、先の検討で使用した酵素 CCL の名称が変更されたものであり、酵素の起源は同一である。その結果、ジアステレオマー **25a** に関しては名糖産業株式会社製のリパーゼ OF (*Candida rugosa* 由来) が最も良い結果を与え、室温下 12 時間の反応で加水分解が 32%進行し、その際得られる生成物の鏡像体過剰率は 96% ee であった。しかしながら、もう一方のジアステレオマー **25b** に関しては高いものでも生成物の鏡像体過剰率が 12% ee に留まった(表 4)。**25a** 及び **25b** の両ジアステレオマーを効率良く分割できれば4つの全立体異性体を得ることができるが、本手法においては **25b** の効率的分割は困難であると判断した。光学分割により **25a** から得られる **15a** の2つの立体異性体をそれぞれ立体反転することが可能ならば、残る **15b** の2つの立体異性体を得ることができる。そこで **15a** の立体反転の検討を次に行った。



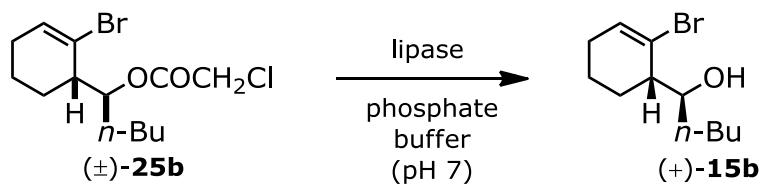


スキーム 9 クロロアセテート **25a** 及び **25b** への誘導

表 4 カンジダ由来リパーゼによる不斉加水分解反応



lipase	conditions	conversion	ee of (-)- <b>15a</b>	<i>E</i> value
CRL (Sigma, <i>C. rougosa</i> )	rt, 21 h	58%	56%	8
CAL (Novo, <i>C. antarctica</i> )	rt, 5 d	n.r.	—	—
AY (Amano, <i>C. rougosa</i> )	rt, 12 h	29%	89%	25
MY (Meito, <i>C. rougosa</i> )	rt, 12 h	43%	77%	13
OF (Meito, <i>C. rougosa</i> )	rt, 12 h	32%	96%	77

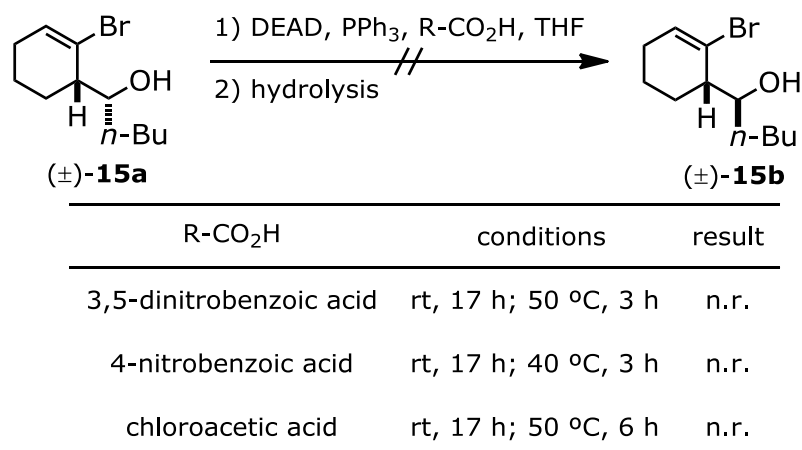


lipase	conditions	conversion	ee of (+)- <b>15b</b>	<i>E</i> value
CRL (Sigma, <i>C. rougosa</i> )	rt, 7 h	63%	6%	1
CAL (Novo, <i>C. antarctica</i> )	rt, 10 d	n.r.	—	—
OF (Meito, <i>C. rougosa</i> )	rt, 6 h	62%	12%	1

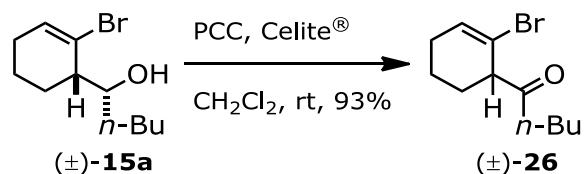
#### 1.4 立体反転の検討

モデル実験としてラセミ体の **15a** を用いて光延反応及び酸化還元反応による 2 級水酸基の立体反転の検討を行った。表 5 に示したように求核剤としてそれぞれ 3,5-ジニトロ安息香酸、4-ニトロ安息香酸、クロロ酢酸の 3 種を用いて光延反応を検討したが、いずれの条件も全く反応は進行しなかった。求核剤として 4-ニトロ安息香酸やクロロ酢酸を使用すると立体的に反応が進行しにくい基質でも光延反応が進行することが報告されているため<sup>23)</sup>、立体的な要因で反応性が極端に低かったものと考えられる。

表 5 光延反応による立体反転検討

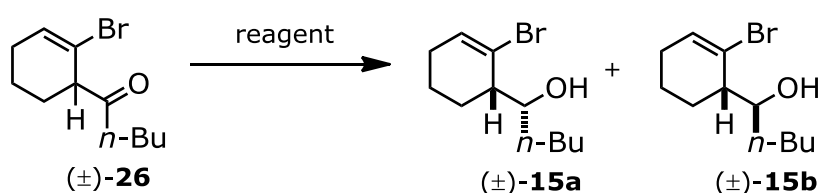


次に酸化還元による立体反転の検討を行った。すなわち **15a** を酸化することでケトン **26** へ誘導し、これを改めて還元することで水酸基が立体反転した **15b** に誘導できないか検討した。本検討でもまずはラセミ体を用いて検討を行った。ケトン **26** はアルコール **15a** を PCC にて酸化することにより、収率 93% で誘導できた (スキーム 10)。このようにして得られたケトン **26** に対する種々のヒドリド還元剤を用いた還元検討の結果を表 6 に示す。



スキーム 10 ケトン **26** の合成

表 6 ケトン **26** の還元検討



entry	reagent	conditions	result
1	NaBH <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O, EtOH, rt	<b>15a/15b</b> = 50:50
2	DIBAL	Et <sub>2</sub> O, <i>n</i> -hex., -70 °C, 1 h	<b>15a/15b</b> = 65:35
3	LiAlH(O- <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub>	THF, 0 °C, 2 h; rt, 3 h	<b>15a/15b</b> = 61:39
4	L-Selectride <sup>®</sup> *	THF, -70 °C, 2 h; -70 to 0 °C, 2 h	<b>15a/15b</b> = 2:98 (y: 93%)
5	LS-Selectride <sup>®</sup> *	THF, -70 °C, 2 h; -70 °C to rt, 2 h	complex
6	N-Selectride <sup>®</sup> *	THF, -70 °C, 1 h; -70 to 0 °C, 1 h	complex

\* L-Selectride<sup>®</sup> [LiBH(*s*-Bu)<sub>3</sub>], LS-Selectride<sup>®</sup> [LiBHSia<sub>3</sub>], N-Selectride<sup>®</sup> [NaBH(*s*-Bu)<sub>3</sub>]

水素化ホウ素ナトリウム (NaBH<sub>4</sub>)、DIBAL、水素化リチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウム (LiAlH(O-*t*-Bu)<sub>3</sub>) の反応では得られるアルコール体の立体選択性が **15a/15b** = 50~65:50~35 であったのに対して (entry 1~3)、トリ-*sec*-ブチル水素化ホウ素リチウム (L-Selectride<sup>®</sup>) を使用した反応では **15a/15b** = 2:98 と非常に高い選択性を示した (entry 4)。また、L-Selectride<sup>®</sup> と類似した還元剤であるトリシアミル水素化ホウ素リチウム (LS-Selectride<sup>®</sup>) 及び水素化トリ-*sec*-ブチルホウ素ナトリウム (N-Selectride<sup>®</sup>) を用いた場合は反応性にかかなりの相違が見られた

(entry 5, entry 6)。L-Selectride<sup>®</sup>を用いた反応では-70℃で大部分の原料が消費され、その後 0℃に昇温すると反応が完結したが、LS-Selectride<sup>®</sup>及び N-Selectride<sup>®</sup>を用いた反応においては-70℃では未反応か痕跡量の目的物が生成するに留まり、その後昇温すると TLC 分析で多くのスポットを生じる結果となった。

本反応における立体選択性は Felkin-Anh のモデル<sup>24)</sup>に基づいて説明できる(図 8)。最も嵩高い置換基 L がカルボニル基に対して 90 度を向いた配座が最安定配座であり、ヒドリドは置換基 L と反対側から反応する。この際、ヒドリドと置換基との立体反発が小さくなるような配座が優先される。すなわち、ケトン **26** にヒドリドが反応する際は最も嵩高いプロモビニル基がカルボニル基に対して 90 度の角度となり、最も小さい水素原子がカルボニル基に対して反対側に位置した配座を優先してとることになり、**15b** が優先して生成したと考えられる。L-Selectride<sup>®</sup>の反応で高い立体選択性が生じたにもかかわらず、NaBH<sub>4</sub>、DIBAL、LiAlH(O-*t*-Bu)<sub>3</sub> の反応では選択性が低かった原因については、反応温度や反応溶媒の影響が考えられるが明確な理由を得るには至っていない。

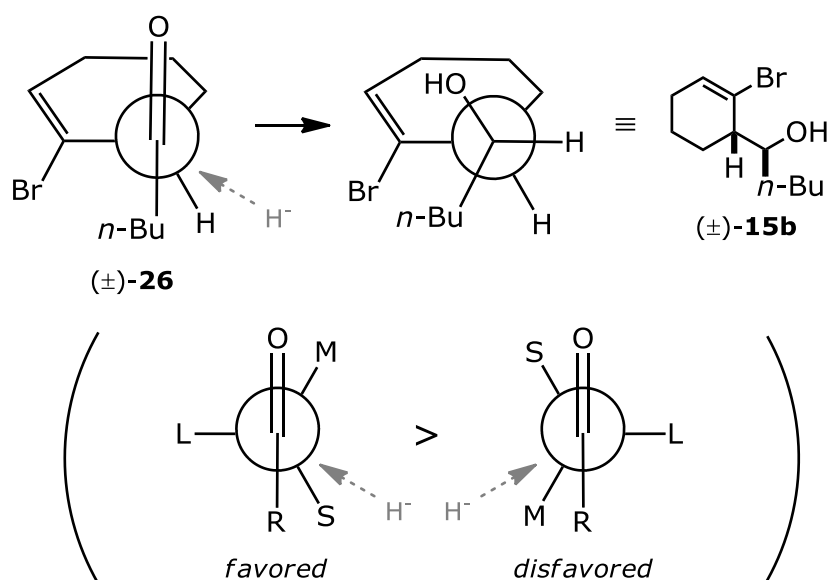


図 8 ケトン **26** の還元反応における立体選択性

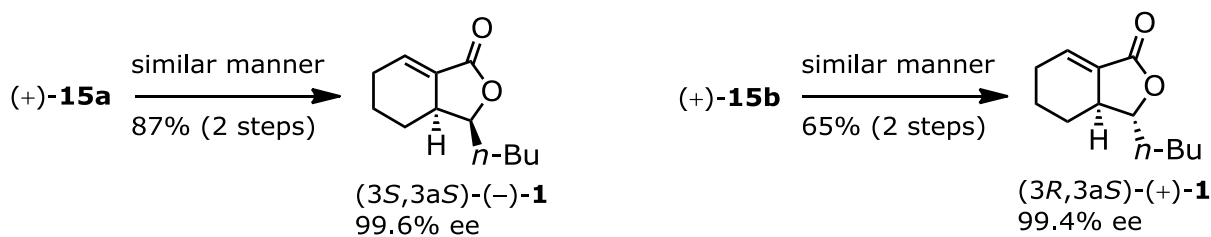
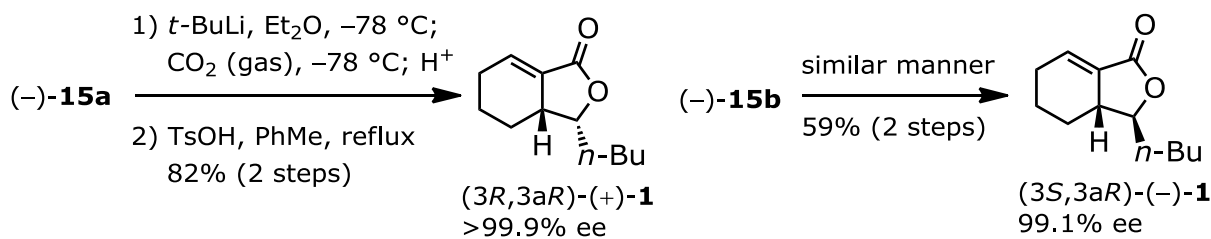
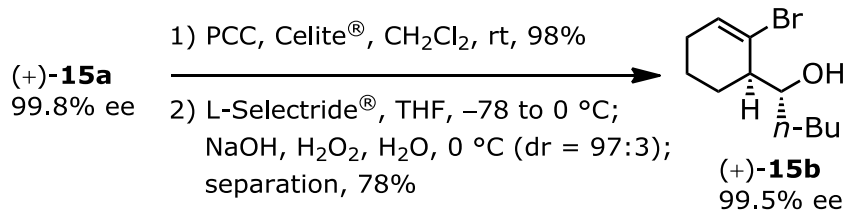
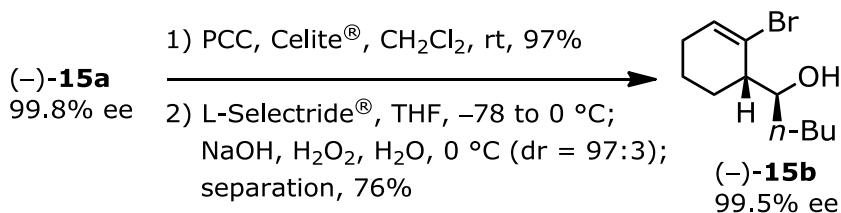
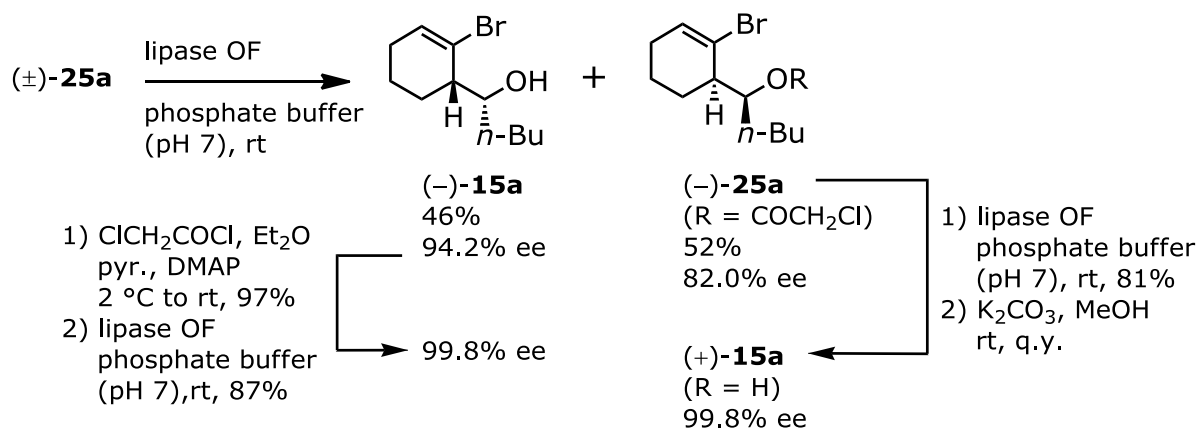
## 1.5 全立体異性体の合成

酵素反応及び酸化還元反応によるブロモアルコール **15** の4立体異性体を得る方法を見出すことができたので、実際に光学活性ブロモアルコール **15** からセダノリド **1** の全立体異性体の合成を行った(スキーム 11)。

クロロアセテート **25a** に対するリパーゼ OF による加水分解反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成アルコール (-)-**15a** と残存基質 (-)-**25a** に分けた。このときの鏡像体過剰率は生成アルコール (-)-**15a** が 94.2% ee、残存基質 (-)-**25a**(加メタノール分解によりアルコール (+)-**15a** へ誘導した後に確認)が 82.0% ee であった。より鏡像体純度を高めるべく生成アルコール (-)-**15a** を再度エステル化した後に、もう一度リパーゼによる加水分解反応を行ったところ (-)-**15a** を 99.8% ee にて得ることができた。一方、初めの加水分解反応で残存した基質 (-)-**25a** をもう一度リパーゼによる加水分解反応に供し得られる残存基質 (-)-**25a** を加メタノール分解したところ、(+)-**15a** を 99.8% ee にて得ることができた。次に、得られた (-)-**15a** と (+)-**15a** の水酸基を先に述べた酸化還元法により立体反転することで、(-)-**15b** と (+)-**15b** をそれぞれ 99.5% ee にて合成した。

このようにしてブロモアルコール **15** の4つの全立体異性体を純度良くが得ることができたので、それらをリチオ化した後に炭酸ガスと反応させヒドロキシカルボン酸へとそれぞれ誘導し、次いで酸処理によりラクトン化することで目的とするセダノリド **1** の全立体異性体の合成を達成した。

得られた合成品の Chiramix<sup>®</sup>カラム<sup>25)</sup>を用いた光学異性体分離ガスクロマトグラフによる鏡像体純度の測定結果を図 9に示す。いずれの異性体も高い鏡像体過剰率であることが確認された。



スキーム 11 セダノリド **1** の全立体異性体の合成

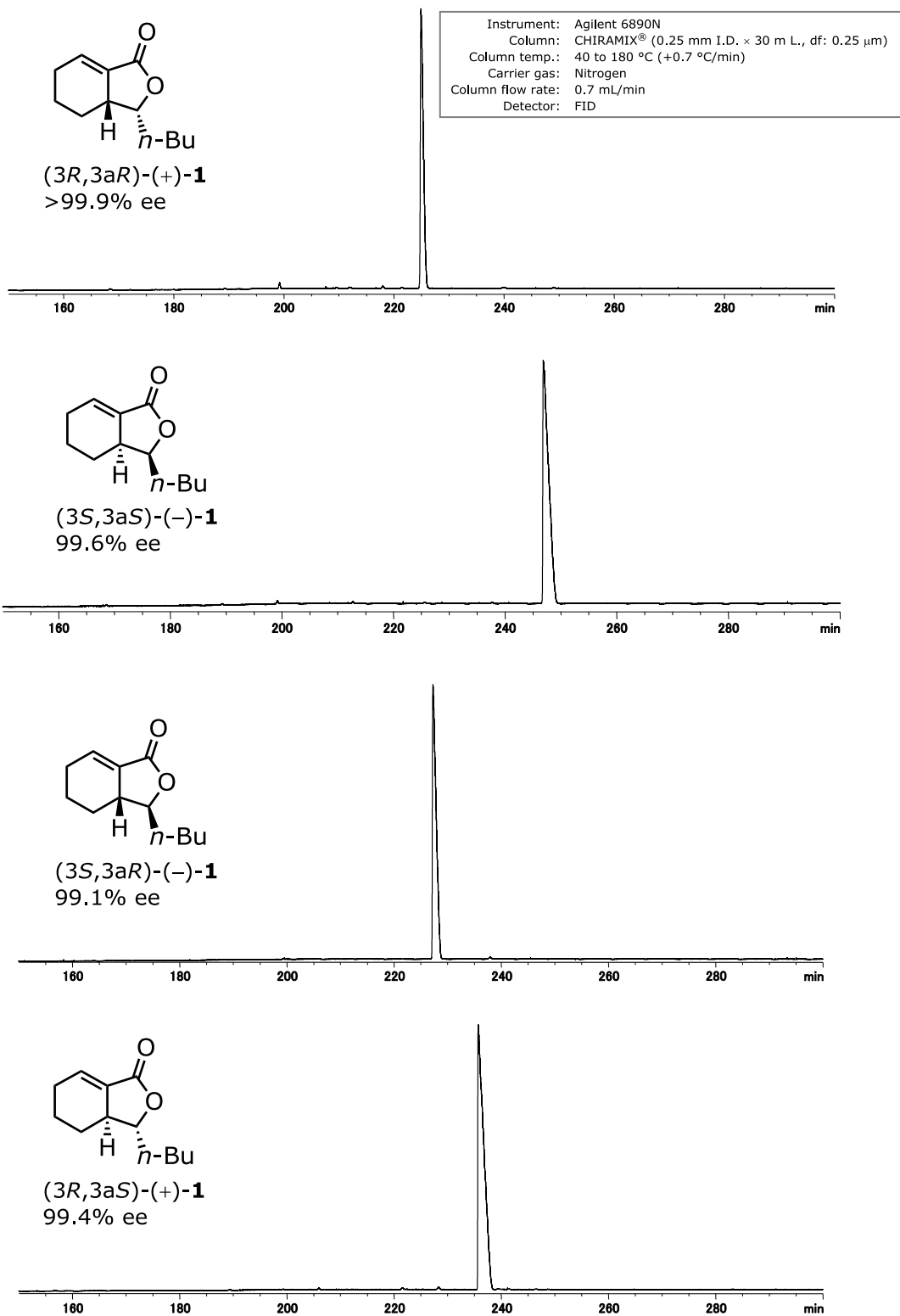


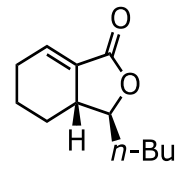
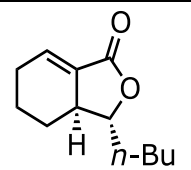
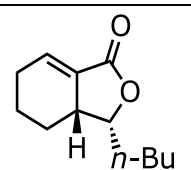
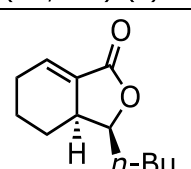
図 9 光学異性体分離ガスクロマトグラフによる鏡像体純度測定結果

## 1.6 官能評価

今回合成を達成したセダノリド **1** の全立体異性体並びにラセミ体について、官能評価を長谷川香料株式会社にて行った。香気評価は各試料ともそれぞれ 50 ppm の水溶液を調製して専門パネルがそれらのヘッドスペースから感じられる香気の質を記述する方法により行った。また 26 名の専門パネルによるトライアングルテスト<sup>26)</sup>により閾値の測定を行った。閾値とは香気成分の香気の強さを示す値であり、その値の小さい方が香気の強いことを表す。なお閾値には香気成分の存在を検知できる最低濃度を表す検知閾値とどのような香気かを識別できる最低濃度を表す認知閾値があるが、本研究においては検知閾値の測定結果を示す。このように行った香気評価並びに閾値測定の結果を表 7 及び表 8 に示す。天然のセロリ中に最も多く含まれている (3*S*,3*aR*)-(-)-体が対掌体に対して約 20 倍、ジアステレオマーに対して約 100 倍の香気強度を有していることが分かった。また、香気の質についても (3*S*,3*aR*)-(-)-体が 4 つの立体異性体の中で最も天然感のあるセロリ香を示すことが明らかとなった。

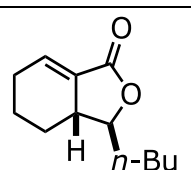
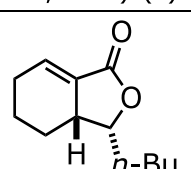


表 7 セダノリド全立体異性体の官能評価

構造式	香気評価*、閾値**
 <p>(3S,3aR)-(-)-<b>1</b></p>	<p>天然のハーバルで苦味感の非常に強いセロリリーフ様香気</p> <p>閾値: <math>1.3 \times 10^{-2}</math> ppm (水中)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">天然のセロリ中成分</div>
 <p>(3R,3aS)-(+)-<b>1</b></p>	<p>重くてスパイシーなセロリシード様香気セロリ感はかなり弱い</p> <p>閾値: <math>2.7 \times 10^{-1}</math> ppm (水中)</p>
 <p>(3R,3aR)-(+)-<b>1</b></p>	<p>天然のハーバルで苦味感の強いセロリの茎様香気</p> <p>閾値: 1.6 ppm (水中)</p>
 <p>(3S,3aS)-(-)-<b>1</b></p>	<p>セロリの印象がしない位香気が非常に弱い</p> <p>閾値: 1.9 ppm (水中)</p>

\* 50 ppm の水溶液で評価 \*\* 26 名の専門パネルによるトライアングルテストにより測定

表 8 セダノリドのラセミ体の官能評価

構造式	香気評価*
 <p>(3S*,3aR*)-(±)-<b>1</b></p>	<p>強いセロリ様香気</p> <p>(3S,3aR)-体と比べ天然感は若干低い</p>
 <p>(3R*,3aR*)-(±)-<b>1</b></p>	<p>殆どセロリの印象が無い</p>

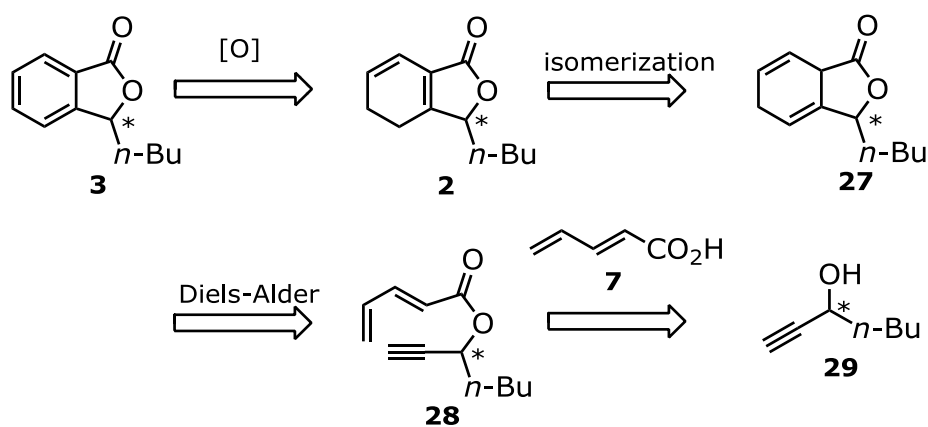
\* 50 ppm の水溶液で評価

## 第二章 セダネノリド及び3-ブチルフタリドの両鏡像体の合成とその香気特性

### 2.1 合成方針

セダネノリド **2** 及び3-ブチルフタリド **3** の逆合成解析をスキーム 12に示す。3-ブチルフタリド **3** はセダネノリド **2** の酸化により合成できると考え、セダネノリド **2** はラクトン **27** の非共役ジエンをラセミ化することなく異性化することで誘導できると考えた。このラクトン **27** は環化前駆体 **28** の Diels-Alder 反応により得られると考えた。環化前駆体 **28** は既知のプロパルギルアルコール **29**<sup>27)</sup>と2,4-ペンタジエン酸 **7** のエステル化により合成可能であると考えた。

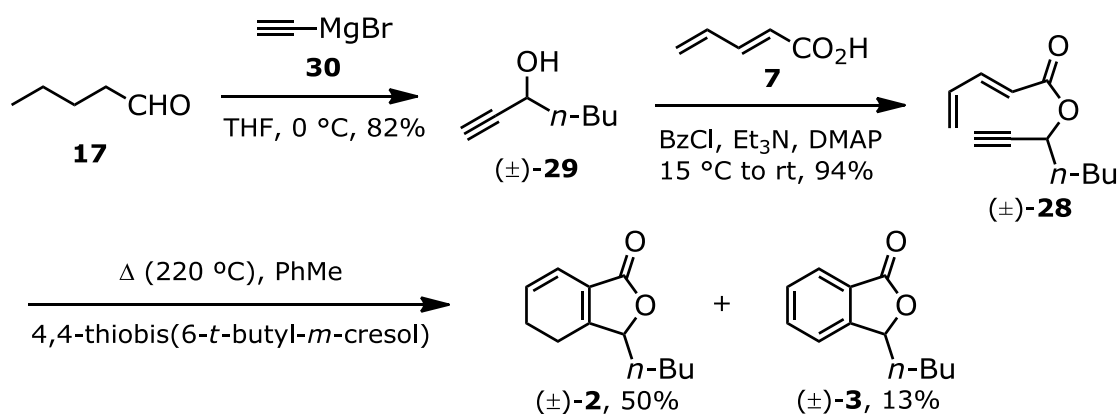
骨格の構築に関しては序で述べた山下らのセダノリド **1** の合成<sup>17)</sup>(スキーム 1)を参考にした。すなわち分子内 Diels-Alder 反応におけるジエノフィルを三重結合とすることで1,4-シクロヘキサジエンが構築できると考えた。また二重結合の異性化については望む異性化と望ましくない異性化の2通りが考えられるが、類似の骨格を有する化合物に対して望む方向への異性化がシリカゲル中で進行することが報告<sup>28)</sup>されていることから、目的であるセダネノリド **2** へ誘導できる可能性は高いと考えた。さらにセダネノリド **2** が容易に酸化され3-ブチルフタリド **3** へ変換されることは知られている<sup>9)</sup>。以上の知見より本合成方針で目的を達成できる可能性が高いであろうと判断し実際の合成研究に着手した。なお序で述べたようにセダネノリド **2** の光学活性体合成はこれまで報告されておらず、今回達成すれば初めての報告となる。



スキーム 12 セダネノリド **2** 及び3-ブチルフタリド **3** の逆合成解析

## 2.2 ラセミ体の合成

まずラセミ体の合成を行った(スキーム 13)。バレラルデヒド **17** とエチニルマグネシウムブロミド **30** の反応によりプロパルギルアルコール **29** を収率 82% で得た。次いで 2,4-ペンタジエン酸 **7** とエステル化することで環化前駆体 **28** を収率 94% で得た。このようにして得られた環化前駆体 **28** をオートクレーブ中アルゴン雰囲気下でトルエンを溶媒として 4,4-チオビス(6-*t*-ブチル-*m*-クレゾール)を抗酸化剤として加え 220 °C で 9 時間反応させた。その結果、分子内 Diels-Alder 反応とともに引き続く二重結合の望む異性化反応が一気に進行して目的とするセダネノリド **2** が 50% の収率で得られた。また、この条件ではさらに酸化され芳香化した 3-ブチルフタリド **3** が収率 13% で得られた。得られたセダネノリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** の NMR データを図 10~図 13 に示す。それぞれ、文献値<sup>21)</sup>と比較することにより生成物の構造を確認した。このように、立案した合成方針のもとラセミ体の合成が達成できたので次に両鏡像体の合成に取り組んだ。



スキーム 13 セダネノリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** のラセミ体の合成

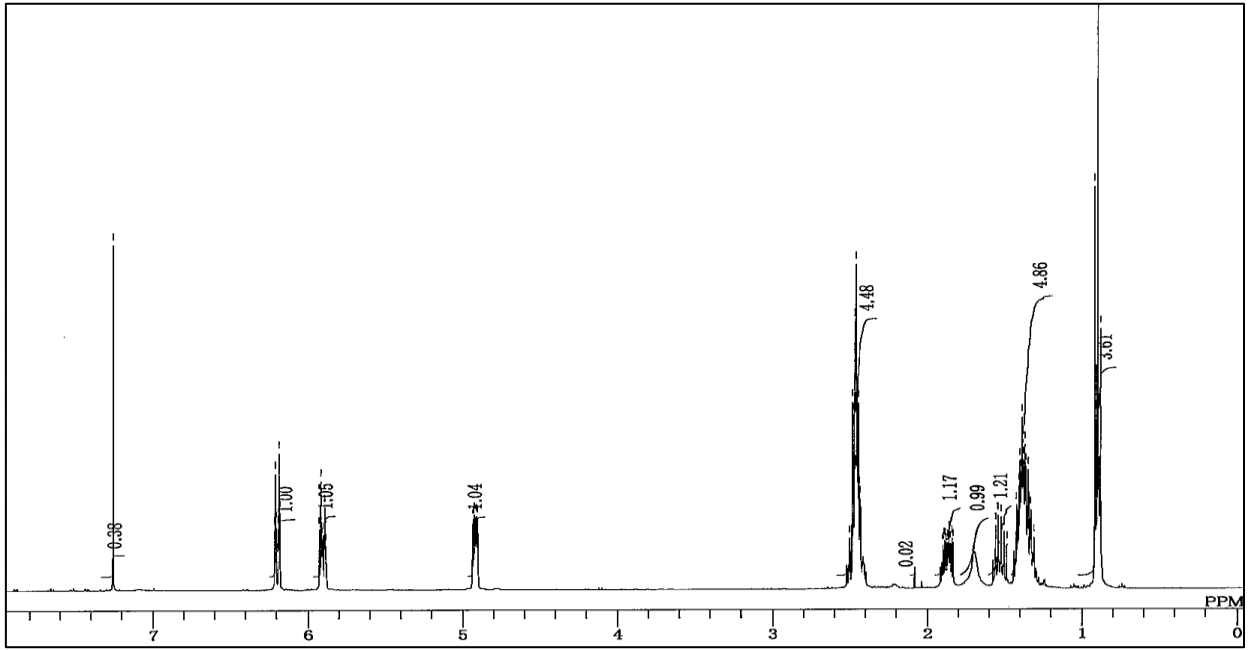


図 10 セダネリド 2 の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

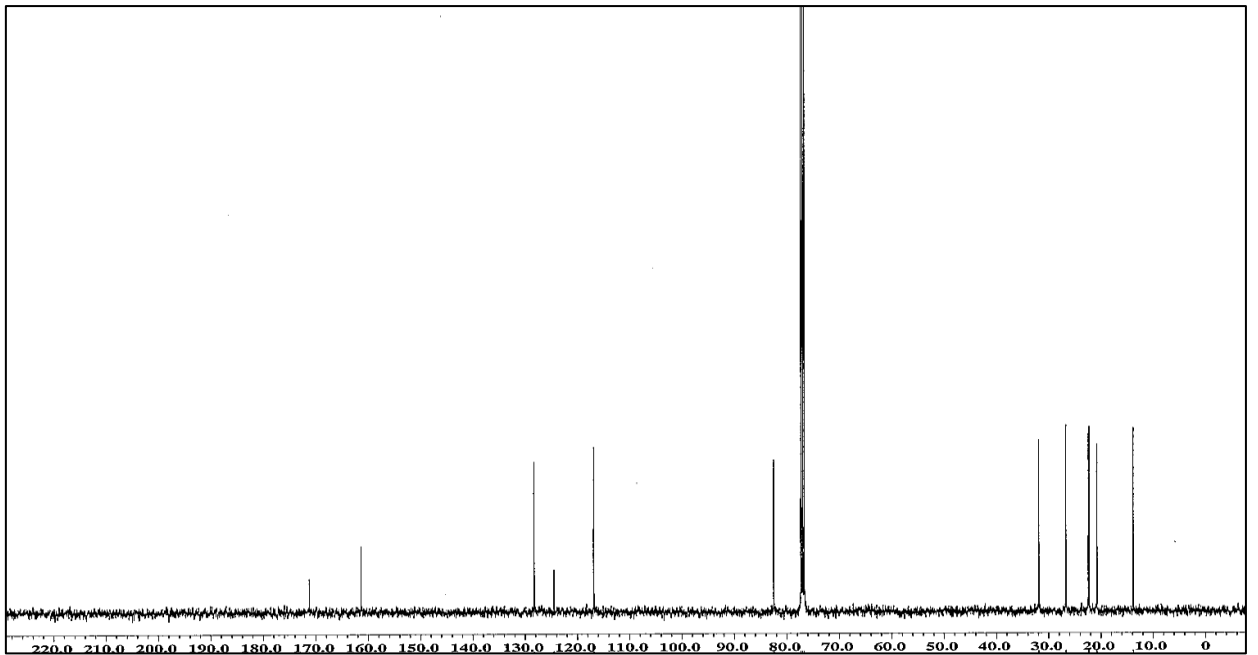


図 11 セダネリド 2 の  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

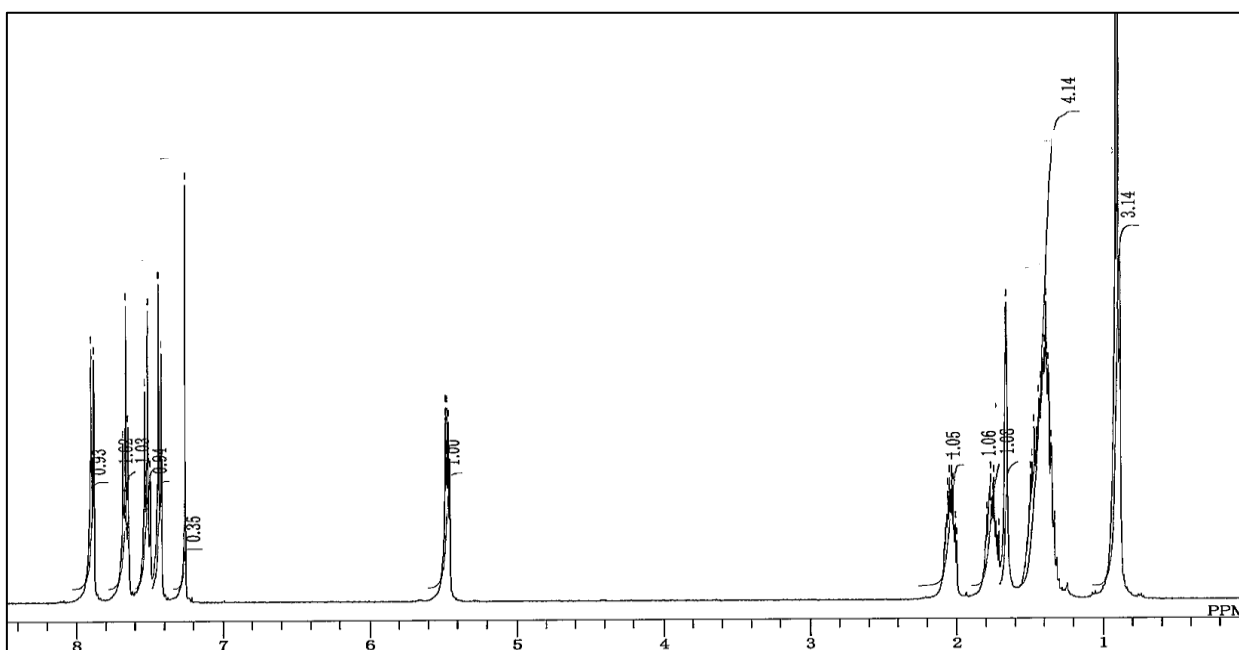


図 12 3-ブチルフタリド **3** の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

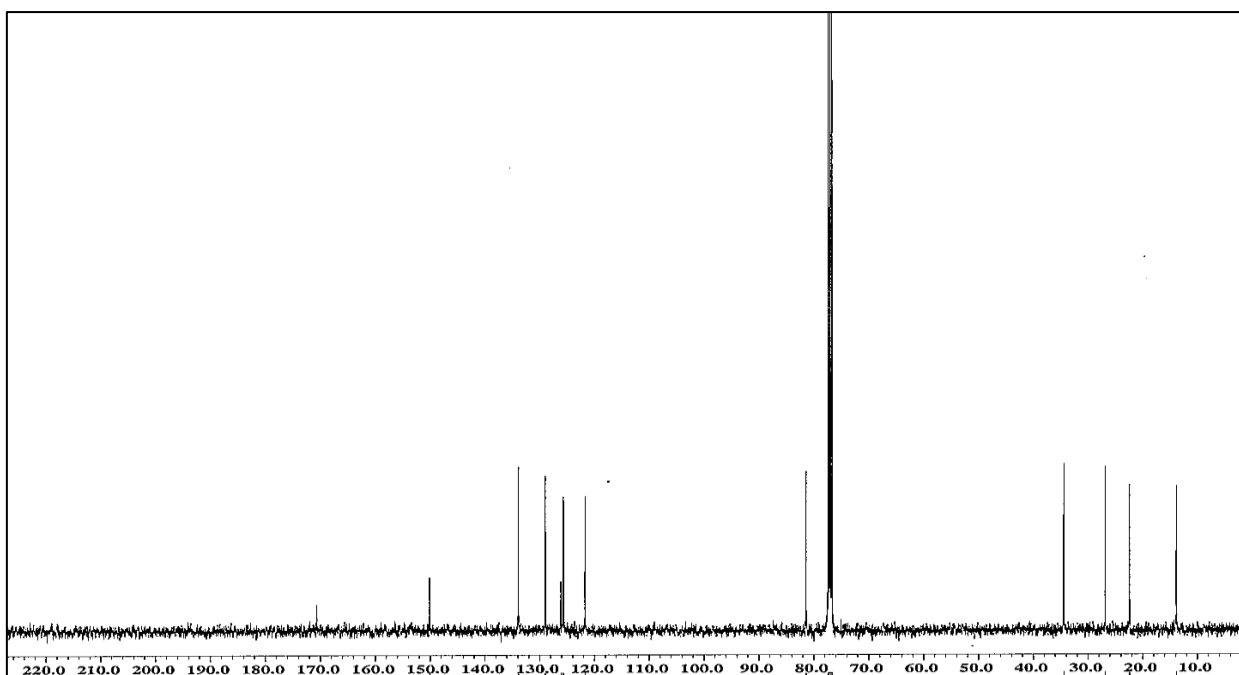


図 13 3-ブチルフタリド **3** の  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

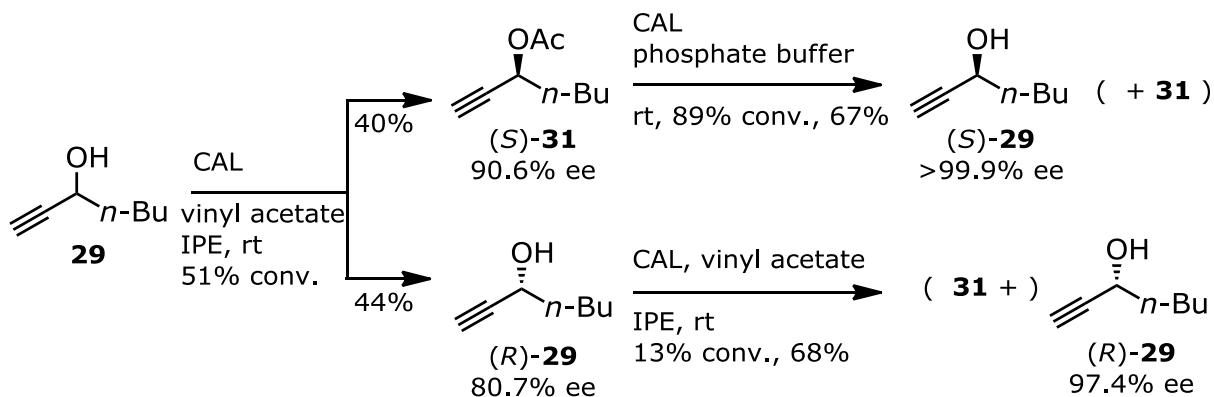
### 2.3 両鏡像体の合成

プロパルギルアルコール **29** の光学分割を検討した(表 9)。文献<sup>29)</sup>に従い IPE 中で酢酸ビニルをアシルドナーとしたリパーゼによる不斉アシル化反応を検討した。試したリパーゼの中ではノボザイムズ社製の CAL (*Candida antarctica* lipase) が最も良好な結果を与えた。一方、他のリパーゼでは天野エンザイム社製の PS (*Burkholderia cepacia*) で 30% ee 程度の不斉が発現した他は反応自体があまり進行しなかった。

表 9 プロパルギルアルコール **29** の光学分割予備検討

lipase	conditions	conv.	ee of <b>31</b>	ee of <b>29</b>
PS (Amano, <i>B. cepacia</i> )	rt, 6 d	49%	34% ee	28% ee
PPL (Sigma, porcine pancreas)	rt, 6 d	1%	—	—
CAL (Novo, <i>C. antarctica</i> )	rt, 5 h	47%	95% ee	71% ee
OF (Meit, <i>C. rougosa</i> )	rt, 6 d	8%	—	—

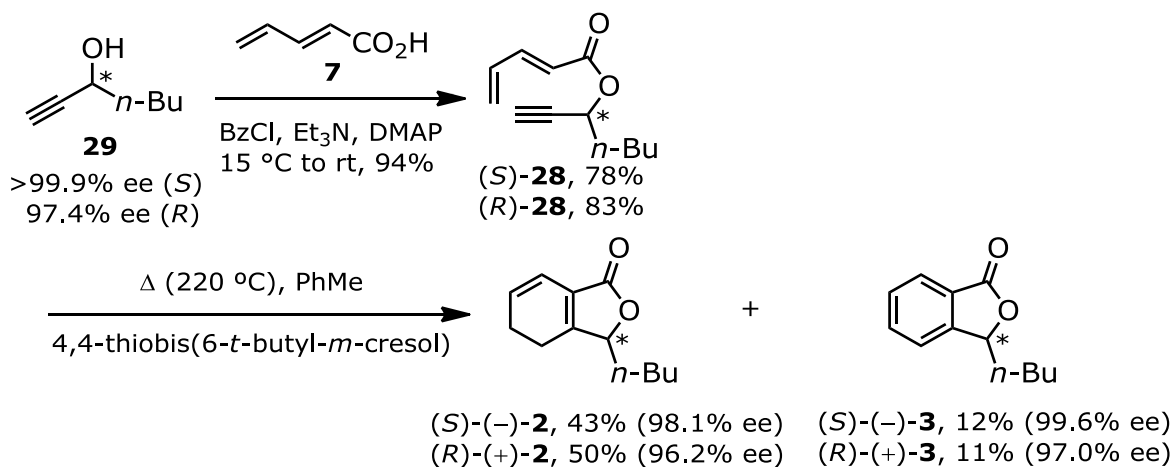
次に最も良好な活性を示した CAL を用いた反応を2回繰り返して、アセチル化生成物と残存アルコールの双方を高い鏡像体純度で得られないかを検討した(スキーム 14)。1段階目の分割の際に GC-FID 分析にて反応転化率を求め、その値が 51%のところまで反応を終了して生成物 **31** と残存基質 **29** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した。光学異性体分離カラムを用いた GC-FID 分析の結果、この段階で生成物 **31** が 90.6% ee、残存基質 **29** が 80.7% ee であった。さらに2段階目の分割として生成物 **31** はリン酸緩衝液中での不斉加水分解反応を、一方残存基質 **29** は再び不斉アシル化反応をそれぞれ行った。その結果 (S)-**29** と (R)-**29** をそれぞれ >99.9% ee、97.4% ee と目論見通りに高い鏡像体過剰率にて得ることができた。



スキーム 14 プロパルギルアルコール **29** の光学分割

プロパルギルアルコール **29** の両鏡像体が得られたので、次にラセミ体合成と同様の反応を行うことで目的とするセダネノリド **2** の両鏡像体の合成を行った(スキーム 15)。また副生する 3-ブチルフタリド **3** についてもシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することにより両鏡像体を得た。

このようにして得られた合成品の Chiramix<sup>®</sup>カラム<sup>25)</sup>を用いた光学異性体分離ガスクロマトグラフによる鏡像体純度の測定結果を図 14並びに図 15に示す。いずれの異性体も高い鏡像体過剰率にて得ることができた。



スキーム 15 セダネノリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** の両鏡像体の合成

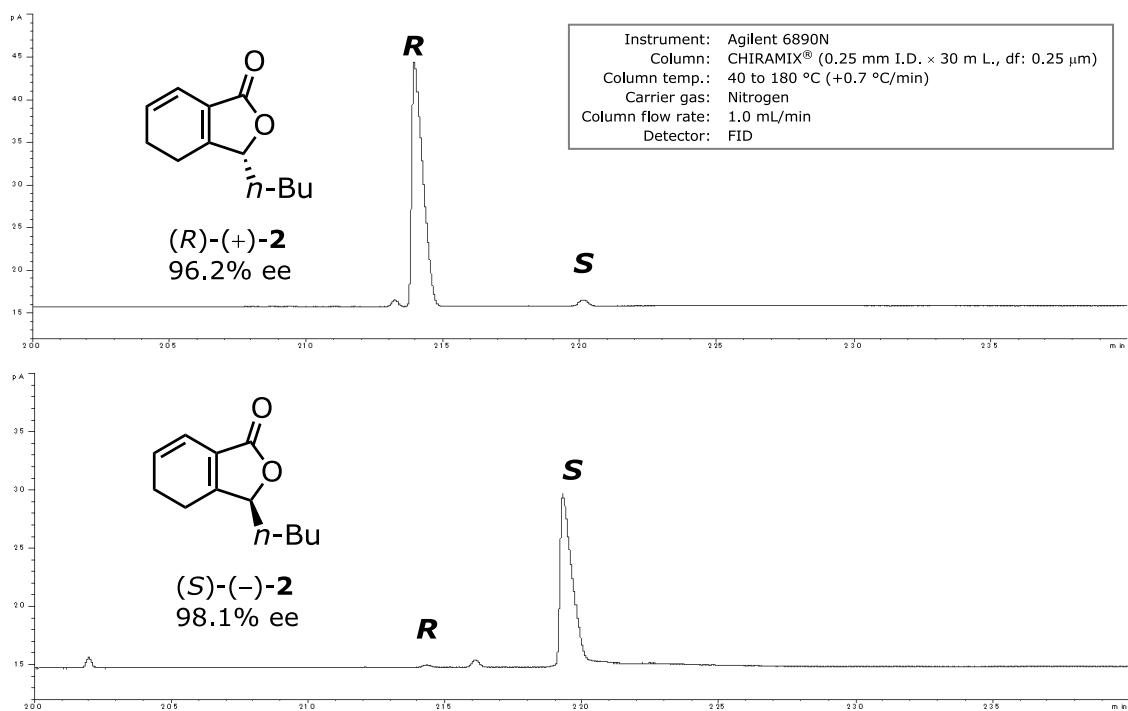


図 14 光学異性体分離ガスクロマトグラフによる鏡像体純度測定結果

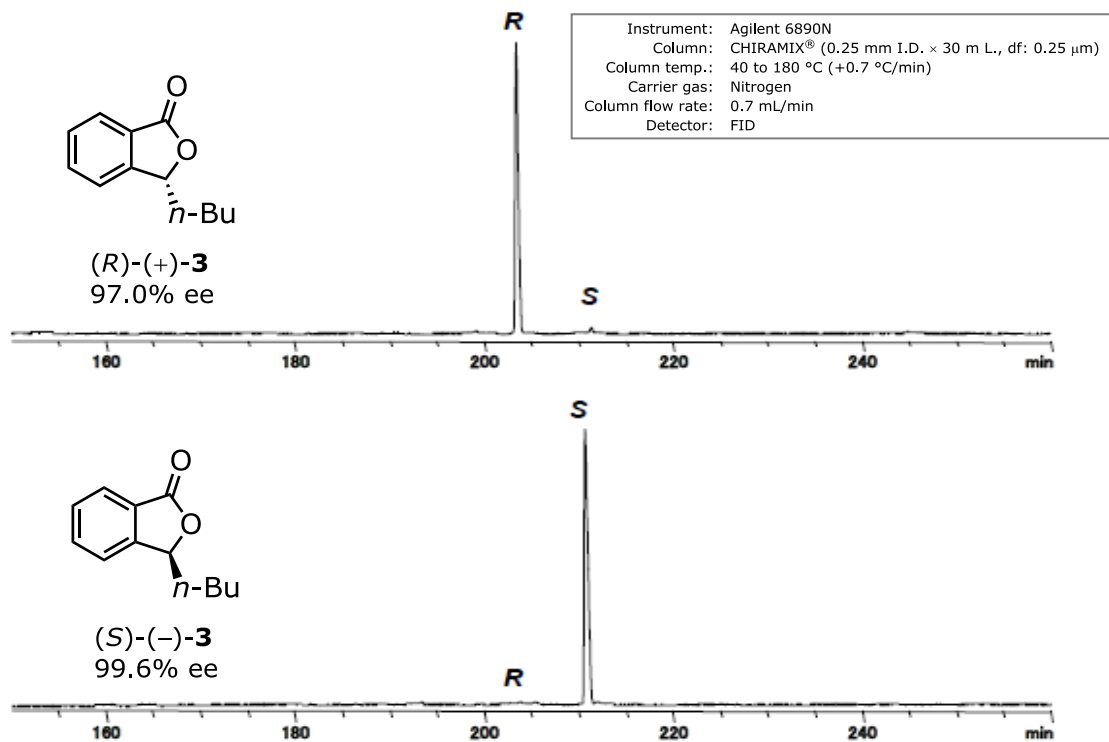


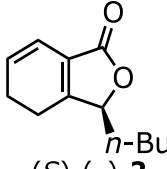
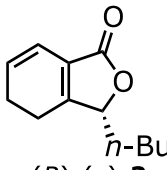
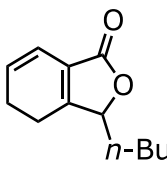
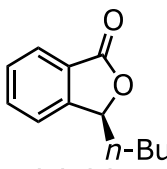
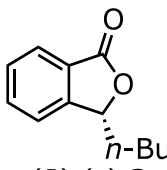
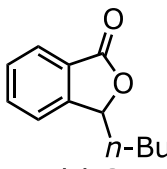
図 15 光学異性体分離ガスクロマトグラフによる鏡像体純度測定結果



## 2.4 官能評価

今回合成を達成したセダネリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** の両鏡像体並びにラセミ体について、官能評価を長谷川香料株式会社にて行った(表 10)。香気評価は各試料ともそれぞれ 10 ppm の水溶液を調製して専門パネルがそれらのヘッドスペースから感じられる香気の質を記述する方法により行った。また 26 名の専門パネルによるトライアングルテスト<sup>26)</sup>により閾値の測定を行った。その結果、セダネリド **2** と 3-ブチルフタリド **3** は共に天然のセロリ中に多く含まれる (S)-(-)-体が生のセロリを想起させる香気を有しており、(R)-(+)-体よりも優れていることが分かった。この結果はクロマトグラフィーにより分取した両鏡像体の香気に関する報告<sup>4), 14)</sup>と合致した。また閾値測定の結果、(S)-(-)-体が (R)-(+)-体に比べ 4~5 倍の香気強度であることが分かった。3-ブチルフタリド **3** の閾値については既に報告されている<sup>15)</sup>。本研究とは測定方法が異なるため直接比較することはできないが、(S)-(-)-体の閾値が (R)-(+)-体に比べて低いという点においては同様の結果であった。一方、セダネリド **2** の閾値については本研究が初めての報告となる。

表 10 セダネノリド 2 及び 3-ブチルフタリド 3 の官能評価

構造式	香気評価*、閾値**
 <p>(S)-(-)-2</p>	<p>フレッシュでセロリの繊維感を想起させる強いセロリの茎様香気</p> <p>閾値: <b>0.14 ppm</b> (水中)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;">天然のセロリ中成分</div>
 <p>(R)-(+)-2</p>	<p>苦み感を想起させるセロリの茎様香気</p> <p>(S)-2 と比較しフレッシュなセロリ感が非常に弱い</p> <p>閾値: <b>0.60 ppm</b> (水中)</p>
 <p>(±)-2</p>	<p>セロリ様香気</p> <p>(S)-2 と比較しフレッシュ感が弱い</p>
 <p>(S)-(-)-3</p>	<p>フレッシュなセロリリーフ感を伴う</p> <p>フレッシュで強いセロリの茎様香気</p> <p>閾値: <b>0.07 ppm</b> (水中)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;">天然のセロリ中成分</div>
 <p>(R)-(+)-3</p>	<p>ややスパイシーで重いセロリの茎様香気</p> <p>(S)-3 と比較しフレッシュなセロリ感が非常に弱い</p> <p>閾値: <b>0.37 ppm</b> (水中)</p>
 <p>(±)-3</p>	<p>強いセロリ様香気</p> <p>(S)-3 比較しフレッシュなセロリ感が弱い</p>

\* 10 ppm の水溶液で評価 \*\* 26 名の専門パネルによるトライアングルテストにより測定

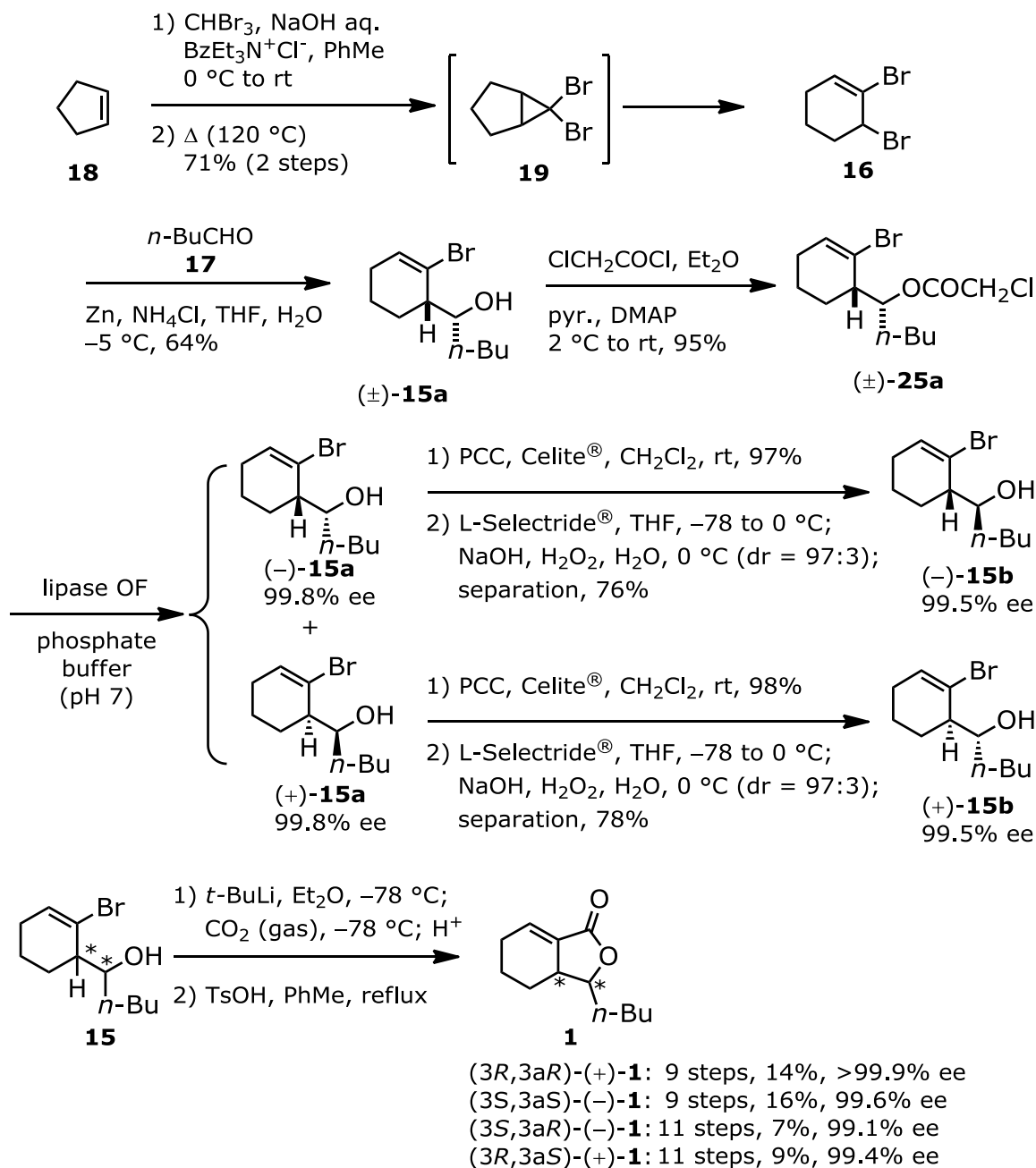
## 第一部のまとめ

今回、筆者はセロリの重要香気成分として知られるフタリド類の立体異性体間の香気特性の差異を明らかにすることを目的として、全立体異性体の合成とその官能評価を行った。

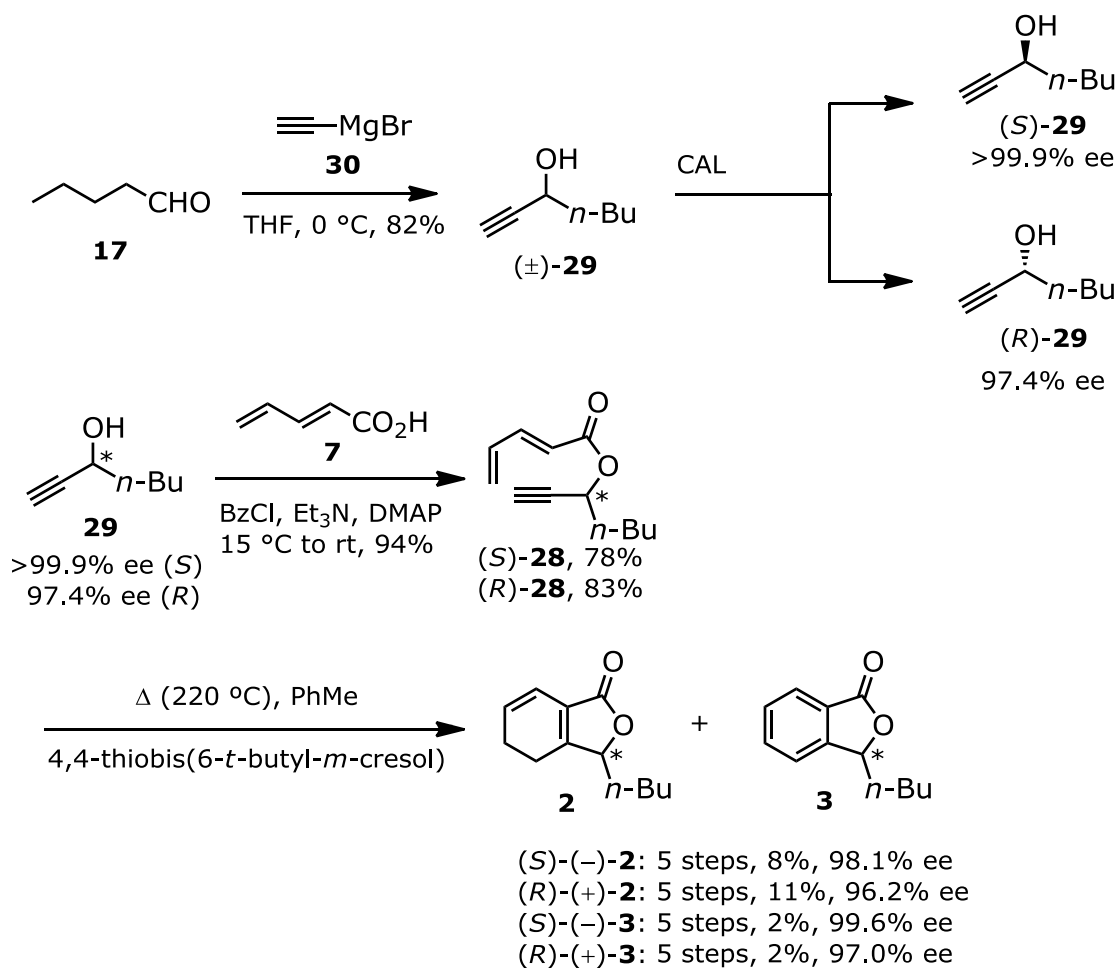
第一章では、リパーゼを用いた速度論的光学分割と引き続く立体反転により中間体アルコール **15** の全立体異性体を調製し、これをリチオ化した後に炭酸ガスと反応させラクトン化することにより目的とするセダノリド **1** の全立体異性体をいずれも高い鏡像体過剰率で得た(スキーム 16)。香気特性を評価した結果、天然セロリ中の主成分である (3*S*,3*aR*)-体が最も香气的に優れていることが分かった。

第二章では、リパーゼを用いた速度論的光学分割により中間体アルコール **29** の両鏡像体を調製し、これらと 2,4-ペンタジエン酸 **7** をエステル化することにより得られる環化前駆体 **28** を Diels-Alder 反応に供することで、セダネノリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** の両鏡像体をそれぞれ高い鏡像体過剰率で得た(スキーム 17)。セダネノリド **2** の光学活性体合成はこれまで報告されておらず、本研究が初めての報告となる。香気特性を評価した結果、いずれも天然セロリ中の主成分である (*S*)-体の香気が優れていることが分かった。

これらのフタリド類の閾値を比較すると、(3*S*,3*aR*)-**1** が最も低くこれらフタリド類の中で最も香気が強ことが示された。これはセロリ中のフタリド類の中でセダノリド **1** が最もその香気に寄与しているとする報告<sup>2)</sup>と合致する結果となった。



スキーム 16 セダリド **1** の合成まとめ



スキーム 17 セダネノリド **2** 及び 3-ブチルフタリド **3** の合成まとめ

## 第二部 害虫忌避活性を有するカリカーペナールの合成

### 序

カリカーペナール **32** は 2005 年に Cantrell らによりシソ科の落葉低木であるムラサキシキブ (*Callicarpa japonica*) 及び American beautyberry (*Callicarpa americana*) の葉から単離された化合物である。本化合物は 13,14,15,16-テトラノルクロロダン構造を有するテルペノイドであり、このような構造の化合物が天然より見出されたのはこれが初めてであると報告されている<sup>30)</sup>。

カリカーペナール **32** は黄熱病、デング熱、ジカ熱などを媒介するネッタイシマカ (*Aedes aegypti*)、マラリアを媒介するハマダラカ (*Anopheles stephensi*) に対する吸血阻害活性を有することが報告されている<sup>30), 31), 32), 33)</sup>。また、ライム病、野兎病、エーリキア症などを媒介するマダニの一種であるシカダニ (*Ixodes scapularis*) やローンスターダニ (*Amblyomma americanum*) に対する忌避活性を有していることが報告されている<sup>34)</sup>。さらに、強力なアルカロイド系の毒をもち攻撃性の強いヒアリ (*Solenopsis invicta* 及び *Solenopsis richteri*) に対しても忌避活性を有していることが報告されている<sup>35)</sup>。

蚊やダニなどの吸血性の節足動物が媒介する感染症は世界的に最も危険な疾病である。特に、蚊が媒介するマラリアは全世界で 91 の国と地域で発生し 2 億人以上が感染、うち 42.9 万人が死亡している。死亡者の殆どはアフリカの 5 歳未満の子供達である(2015 年)<sup>36)</sup>。また、マダニが媒介する重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) は、2011 年に中国の研究者らによって発表された新しいウイルスによる感染症である。その後、我が国でも 2013 年に罹患が報告され、それ以降も確認されるようになった。有効な薬剤やワクチンはなく致死率は 6.3~30%と報告されており<sup>37)</sup>、新聞やテレビなどの各種メディアで取り上げられ大きく注目されている。一方、ヒアリは南米原産のアリの一種であるが、生態系や人の身体などに被害を及ぼす危険性が高いことから国際自然保護連合 (IUCN) が定めた世界の侵略的外来種ワースト 100 選定種<sup>38)</sup> であり、我が国では特定外来生物による生態系等に係る被害の防止に関する法律により、特定

外来生物に指定されている。また、ヒアリは電線や様々な機器にも甚大な被害を与えており社会インフラにまで被害が及んでいる<sup>35)</sup>。これまで日本では未確認であったが、2017年6月9日に日本で初めて確認されてから同年9月25日までに11都道府県で全19事例確認されるに至っている<sup>39)</sup>。現在のところ大きな被害は報告されていないが、今後定着した場合には生態系へ甚大な被害を与えることが懸念される。

これらの害虫による人的被害あるいは環境に与える悪影響を減じるためには、忌避剤の適切な使用が効果的である。アメリカ疾病対策センター (CDC) は、科学的検証により有効性とヒトや環境への影響を評価しアメリカ環境保護庁 (EPA) により認可された忌避化合物を有効成分として配合した製品の使用を推奨している<sup>31)</sup>。EPA により認可されている忌避化合物としてはディート(*N,N*-ジエチル-*m*-トルアミド)**33**、イカリジン **34**、*p*-メンタン-3,8-ジオール **35** などが挙げられる。

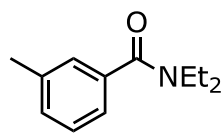
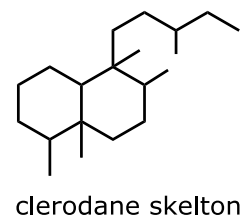
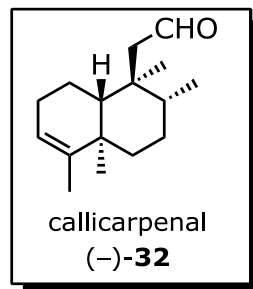
ディート **33** は 1946 年に米国陸軍により開発された化合物<sup>40)</sup>であり現在最も広く使用されている忌避剤であるが、人体への刺激性などの観点より新しい忌避剤の開発が求められている。イカリジン **34** はディート **33** に代わる合成忌避剤として開発された化合物であり、同等の忌避活性を有しており、かつ人体への刺激性が低いことが知られている<sup>41)</sup>。またイカリジン **34** は 2015 年に医薬部外品として認可され、ディート **33** 以外で初めて忌避剤の有効成分として日本国内での使用が承認された化合物である<sup>42)</sup>。

一方 *p*-メンタン-3,8-ジオール **35** は天然の樹木であるレモンユーカリ (*Corymbia citriodora*) 精油に存在する成分であり、種々の害虫に対する忌避活性があることが報告されている<sup>43)</sup>。環境に与える負荷を考慮した場合、人工的に作り出した化学物質より既に天然中に存在している化合物の方が望ましいことは自明である。

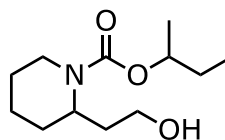
以上述べたように、天然由来の害虫忌避剤としての可能性が考えられるカリカーペナール **32** の合成研究を行うこととした。



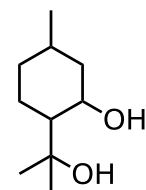
図 16 ムラサキシキブ (*Callicarpa japonica*)



DEET  
(*N,N*-diethyl-*m*-toluamide **33**)



icaridin **34**



PMD  
(*p*-menthane-3,8-diol **35**)

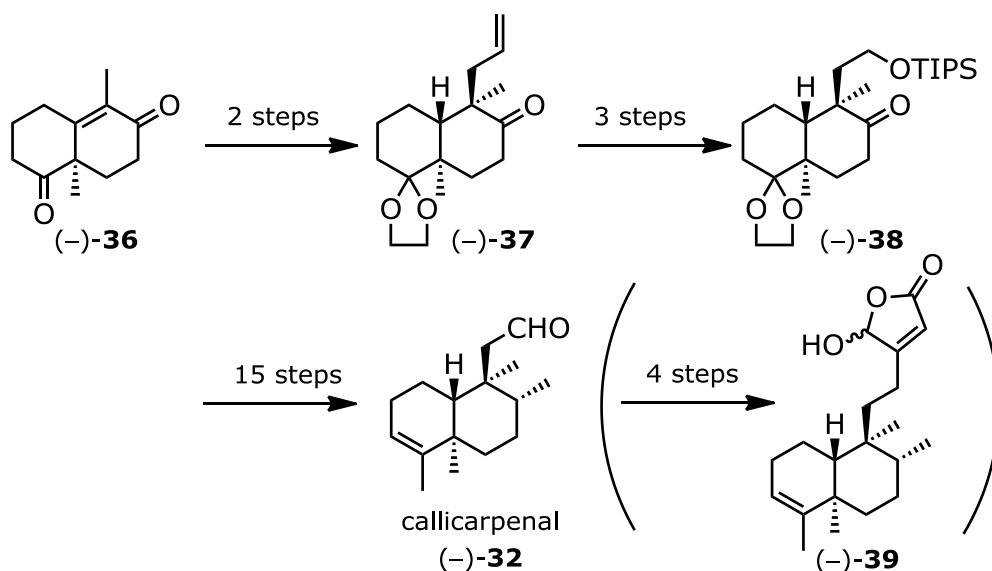
図 17 カリカーペナール **32** と既知の害虫忌避剤



## 1. 合成方針

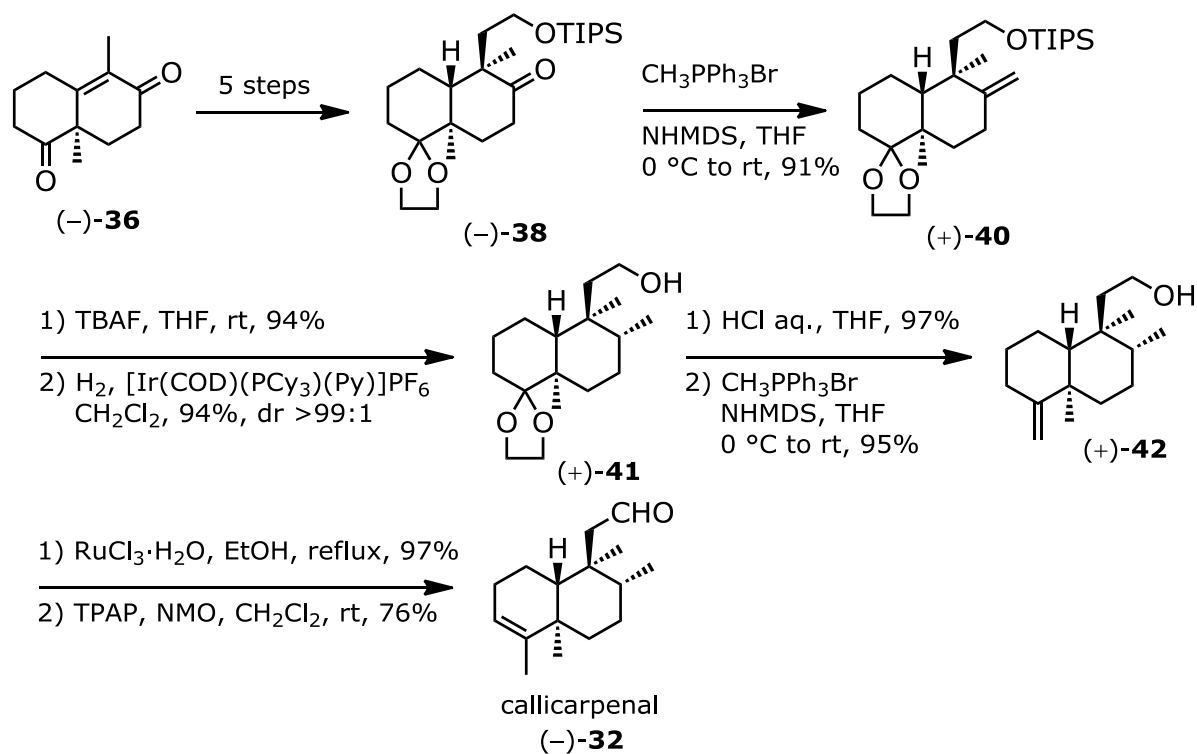
### 既知の合成方法

萩原らは抗菌活性を有するクレロダン型ジテルペノイドである 16-ヒドロキシクレロダ-3,13(14)Z-ジエン-15,16-オリド (-)-**39** の合成中間体として、カリカーペナール (-)-**32** を合成している<sup>44)</sup>(スキーム 18)。この合成法は、2-メチル-1,3-シクロヘキサジエンとエチルビニルケトンより二工程で合成可能な Wieland-Miescher ケトン類縁体 (-)-**36**<sup>45)</sup>を出発物として、全 20 工程にて合成を行っており多段階の合成法となっている。



スキーム 18 萩原らによるカリカーペナール(-)-**32** の合成

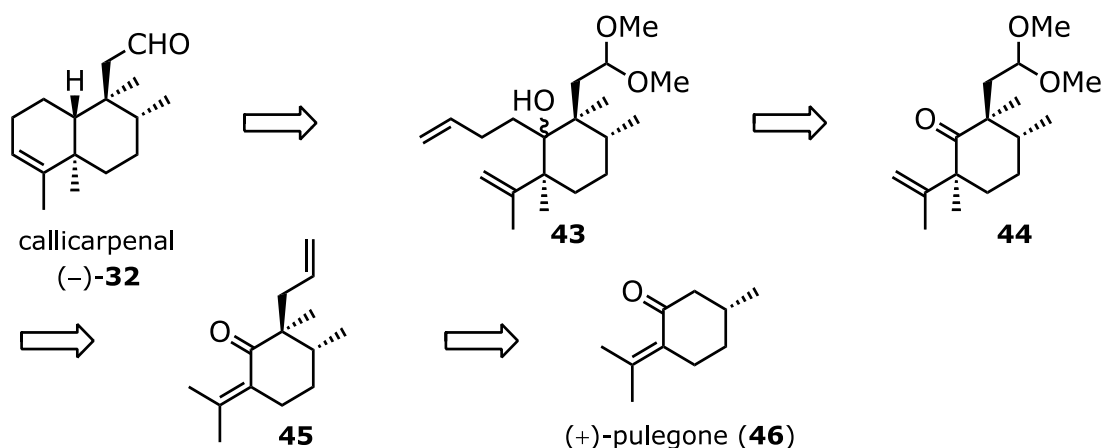
また Ling らは、萩原らの合成方法と同様に Wieland-Miescher ケトン類縁体 (-)-**36** を 5 工程にて (-)-**38** へと誘導し、次いで 7 工程にてカリカーペナール (-)-**32** へと合成する方法を報告している<sup>33)</sup>(スキーム 19)。全 12 工程いずれの工程とも高収率であり大きく改良された合成方法であると言える。一方、化合物 (+)-**41** を得る工程で立体選択的な接触水素化を行うために高価なクラブトリー触媒<sup>46)</sup>を用いる必要があるなど、未だ改良すべき点は残されていると考えられる。



スキーム 19 Ling らによるカリカーペナル(-)-**32** の合成

### 逆合成解析

天然の精油中に存在し比較的安価に入手可能な (+)-プレゴン **46** を出発原料として利用する合成方法を立案した。逆合成解析をスキーム 20に示す。カリカーペナル (-)-**32** は化合物 **43** の RCM 反応<sup>47), 48)</sup>と水酸基の還元的除去と脱保護により合成できると考えた。化合物 **43** はケトン **44** に対するホモアリル化により合成できると考えた。ケトン **44** はケトン **45** の末端オレフィンの酸化開裂、引き続きアセタール化と立体選択的なメチル基の導入により合成できると考えた。ケトン **45** は (+)-プレゴン **46** への2段階のアリル化により合成できると考えた。



スキーム 20 カリカーペナル(-)-32 の逆合成解析

## 2. RCM 反応を用いた合成検討

### メチル化、アリル化の検討

(+)-プレゴン **46** は長谷川香料株式会社より入手した原料をさらに精製(シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び減圧蒸留)したものを使用した。なお、GC-FID 分析により化学純度は 98% であること、また光学異性体分離カラムを用いた GC-FID 分析により 99.1% ee の鏡像体過剰率であることを確認した(図 18)。

表 11に示したように塩基として LDA もしくは LICA<sup>49)</sup>、溶媒として THF もしくはジエチルエーテル、添加剤として HMPA を用いて (+)-プレゴン **46** のヨウ化メチルによるメチル化反応を検討した。まず THF 溶媒下 LDA を用いた条件で試みたところ、目的とする 2 位のメチル化体 **47** と共に 4 位がメチル化された位置異性体 **48** が副生し、メチル化の位置選択性は 81~85%であった。また反応転化率は 52~68%に留まり、原料がかなり残存してしまう結果となった。塩基の等量の増加や HMPA の添加による転化率や位置選択性の向上は見られなかった(entry 1~3)。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは **47** と **48** は分離できなかったため、位置選択性及び収率の算出は GC-FID 面積%より算出した。また、GC ピークの同定は GC-MS 及び混合物の NMR 分析により行った。

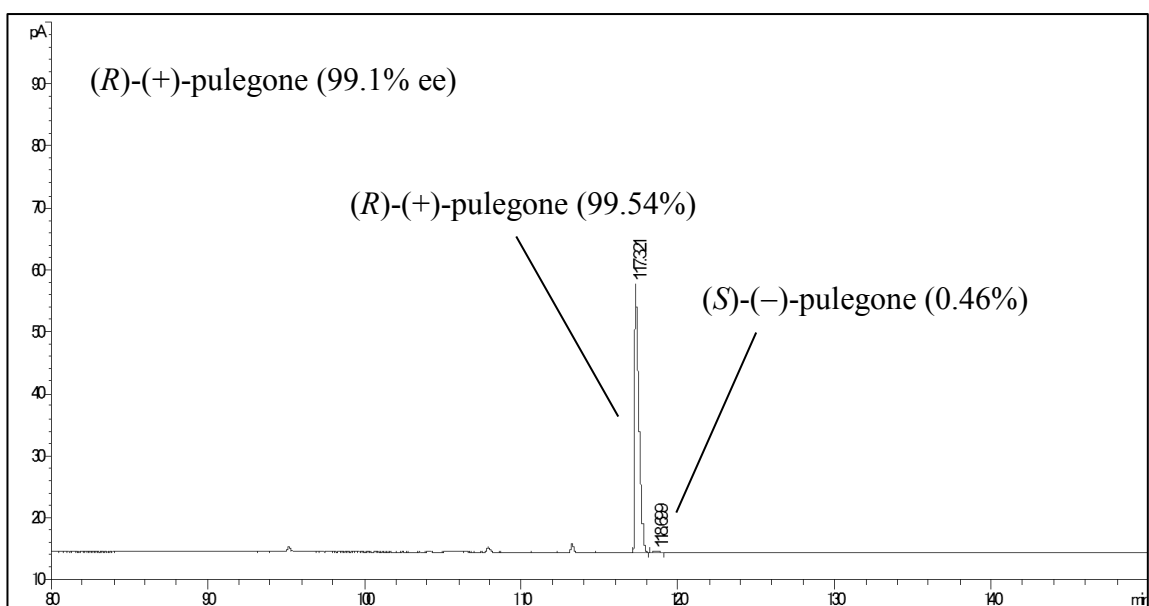
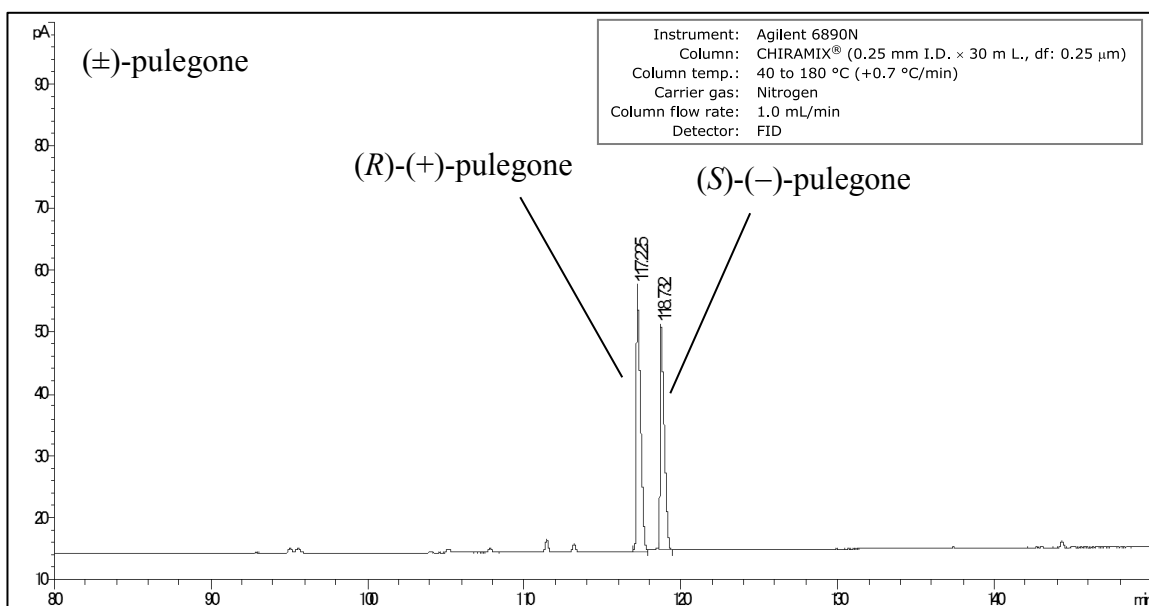
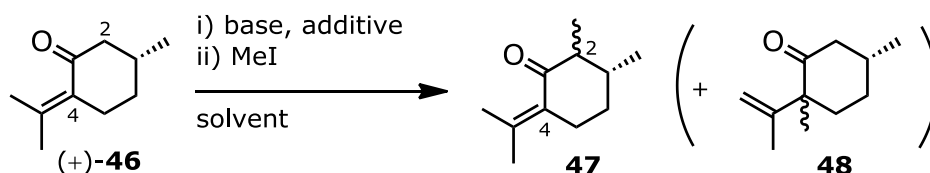


図 18 (+)-プレゴン 46 の光学異性体分離ガスクロマトグラム

次にジエチルエーテル溶媒下 LDA を用いた条件を試みたが、位置選択性は向上するものの反応の転化率が大きく低下してしまった。また、転化率の向上を期待し HMPA の添加を試みたが、転化率は若干向上したものの位置選択性は逆に下がる結果となり THF を用いた entry 3

と同等の結果となった (entry 4, entry 5)。さらに、塩基として LICA を用いた反応を検討した。THF を溶媒とした entry 6 では、LDA の場合に比べ明らかに転化率及び位置選択性が向上し 62%と中程度の収率で目的物が得られた。次いで HMPA の添加を試みたところ、転化率は幾分向上するが位置選択性が低下する結果となった。また、ジエチルエーテル溶媒では位置選択性は向上するものの転化率が低下する結果となった (entry 6~8)。未だ最適化の余地は残されていると考えられるが、最も収率の良かった entry 6 の条件で得られた生成物 (**47**と**48**の混合物)を次のアリル化反応に供した。

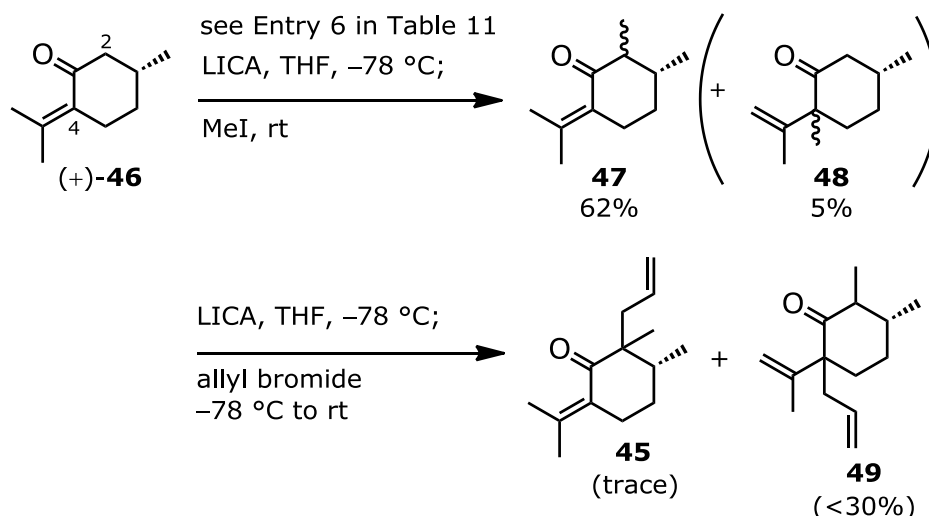
表 11 (+)-プレゴン **46** のメチル化検討



entry	base	additive	solvent	conditions	conv.	select.*	yield**
1	LDA (1.1 eq.)	none	THF	i) -78 °C, 0.5 h ii) -78 to 10 °C, 2 h	68%	82%	—
2	LDA (1.3 eq.)	none	THF	i) -10 °C, 2 h ii) -10 °C to rt, overnight	59%	81%	—
3	LDA (1.1 eq.)	HMPA (1.0 eq.)	THF	i) -60 to -50 °C, 0.5 h ii) -20 °C, 1 h	52%	85%	—
4	LDA (1.1 eq.)	none	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 1 h ii) -78 °C to rt, overnight	28%	96%	—
5	LDA (1.1 eq.)	HMPA (2.0 eq.)	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 1 h ii) -78 °C to rt, 1.5 h	56%	86%	—
6	LICA (1.1 eq.)	none	THF	i) -78 °C, 1 h ii) rt, 0.5 h	84%	88%	62%
7	LICA (1.1 eq.)	HMPA (2.0 eq.)	THF	i) -78 °C, 1 h ii) -78 °C to -20 °C, 2 h	92%	82%	61%
8	LICA (1.1 eq.)	none	Et <sub>2</sub> O	i) -78 °C, 1 h ii) -78 °C to rt, overnight	45%	96%	21%

\* **47**/(**47**+**48**)

\*\* determined on GC analysis of material obtained after silica gel chromatography.



スキーム 21 (+)-プレゴン **46** の2段階のアルキル化検討

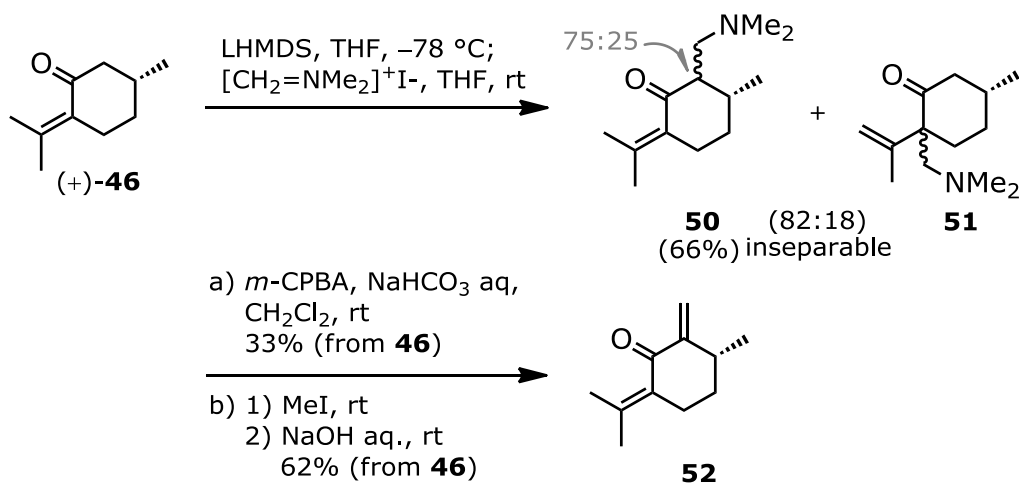
スキーム 21に示した条件にてアリル化反応を行ったところ、目的とする2位のアリル化体 **45** の生成は痕跡量程度であり4位がアリル化された **49** を主生成物として与えた。これは **47** の2位が立体的に混み合っているためアリル化されにくく、4位側のアリル化が優先した結果であると考えられる。この結果より、2段階のアルキル化反応による **45** の効率的な合成は困難であると判断し、別法による合成を試みることにした。

#### メチレン化、還元的アリル化の検討

(+)-プレゴン **46** の2位にエキソメチレン基を導入し、そこを足がかりに還元的アリル化によって目的が達成できないかを検討した。エキソメチレン基の導入はアミノメチル化、引き続き脱離反応 (Eschenmoser メチレン化反応) により達成されることが考えられた。

アミノメチル化反応は (+)-プレゴン **46** に LHMDS を塩基として作用させ、発生したエノラートを Eschenmoser's salt と反応させることで達成できた。この際、目的とするアミノメチル化体 **50** の他に4位が反応した **51** の副生を伴い収率は66%と中程度であった。なお、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製では **50** と **51** の分離が困難であったことから、混合物の NMR 分析

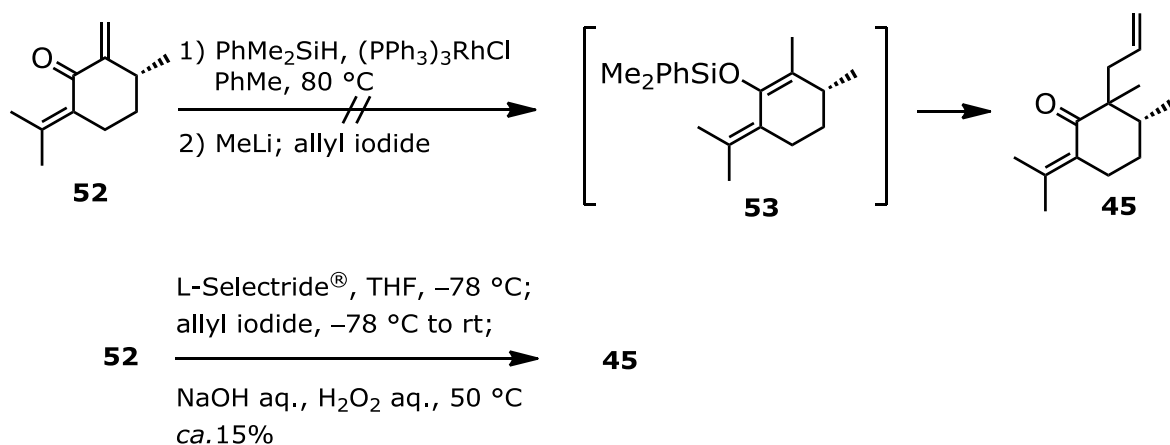
により求めた生成比より収率を算出した。次に脱離反応はアミノメチル化で得られた反応の粗生成物を用いて、a) Cope 脱離と b) Hofmann 脱離の二つの反応を検討した。その結果、(+)-プレゴン **46** からの収率は a) の場合が 33%、b) の場合が 62%となり、Hofmann 脱離の方が良好な結果を与えた(スキーム 22)。このようにして合成したエキソメチレン化体 **52** はかなり不安定であり取り扱いには注意が必要であったが、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて容易に精製することができた。



スキーム 22 (+)-プレゴン **46** のエキソメチレン化反応

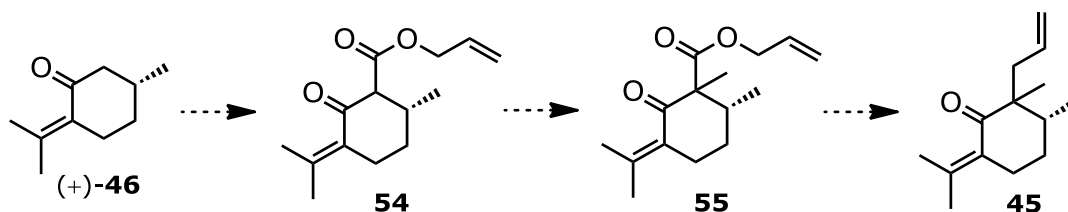
得られたエキソメチレン化体 **52** の還元的アリル化を次のように検討した。まず、1,4-ヒドロシリル化で得られるシリルエノールエーテル **53** をメチルリチウムで処理してリチウムエノラートに誘導した後にヨウ化アリルを作用させる手法<sup>50)</sup>を試みた。その結果、ヒドロシリル化による **53** の生成自体が認められなかった(スキーム 23)。確証はないが NMR 分析でシリル基由来のプロトンが多く確認されたことから、一旦生成した **53** に対する二度目のシリル化反応等が起こったのではないかと考えられる。次にボロンエノラートを經由する手法<sup>51)</sup>を試みた。エキソメチレン化体 **52** に対して L-Selectride<sup>®</sup>を作用させ、生じたボロンエノラートとヨウ化アリルを反応させた。この反応の追跡を TLC で行うと多くのスポットの生成が確認された。反応物を PTLC にて精製し

たところ、生成物を純粋に単離することは困難であったものの NMR 分析で目的とする構造を有することが示唆される化合物が得られた。しかしながら、正確な収率は不明だが 10~15%程度であると考えられ、この方法による効率的な変換は困難であると判断した。



スキーム 23 エキソメチレン体 **52** の還元的アリル化検討

### Tsuji-Trost 反応によるアリル化の検討



スキーム 24 Tsuji-Trost 反応を用いた **45** の合成方針

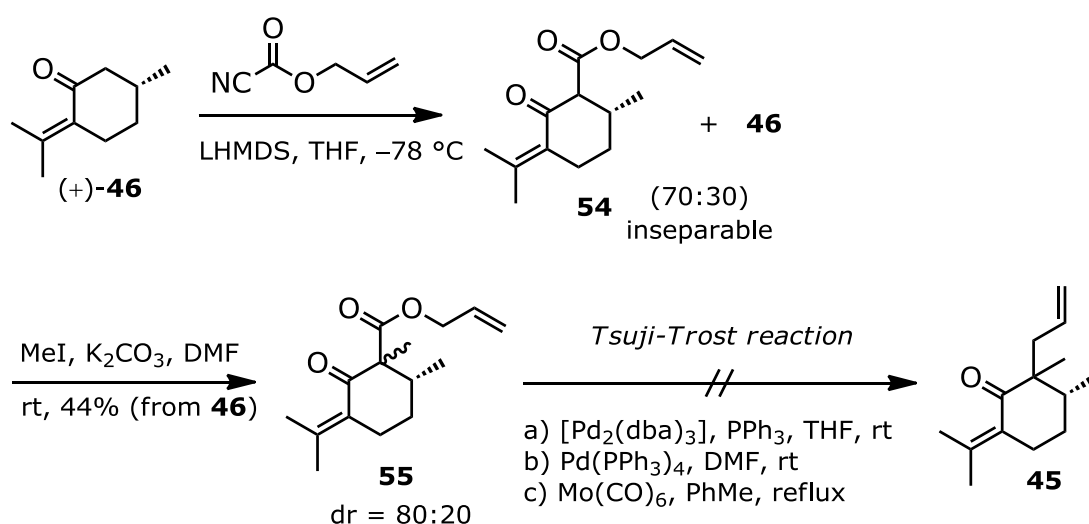
次に Tsuji-Trost 反応を用いた手法を検討した(スキーム 24)。(+)プレゴン **46** をアリルオキシカルボニル (Alloc) 化し得られるケトエステル **54** の活性メチンをメチル化し **55** とし、これを Tsuji-Trost 反応に供することで目的とする **45** の合成が達成できると考えた。

(+)プレゴン **46** から生じたエノラートをクロロギ酸アリルで処理する Alloc 化反応では *O*-アシ



ル化が主に起こったため、シアノギ酸アリルを別途合成しこれを用いて反応を行った(スキーム 25)。その結果、C-アシル化が進行し 54%と中程度の収率ながら目的物 **54** が得られた。この際、残存する未反応原料は生成物 **54** と TLC 分析の Rf 値は大きく異なっていたが、**54** がケト-エノール互変異性を起こすため通常のカラムクロマトグラフィーでは分離できなかった。そこで、粗生成物のまま次のメチル化反応に供した。メチル化反応は DMF 中炭酸カリウムを塩基として用いて、ヨウ化メチルと共に室温下で反応を行った。約 40 時間と長時間を要したが、2工程で 44%の収率で目的とする **55** を得た。この化合物 **55** の Rf 値は (+)-プレゴン **46** とかなり近いが、互変異性を起こさないためカラムクロマトグラフィーにて (+)-プレゴン **46** から分離可能であった。

次に、得られた **55** の Tsuji-Trost 反応を検討した。a) ~c) の 3 つの条件<sup>52), 53), 54)</sup>を試したが、いずれの反応も **45** を与えなかった。a) の条件は未反応、b) 及び c) の条件では脱 Alloc 反応が優先して起こっていることが確認された。立体的に混み合っていることによりアリル化が進行しづらかったものと考えられる。

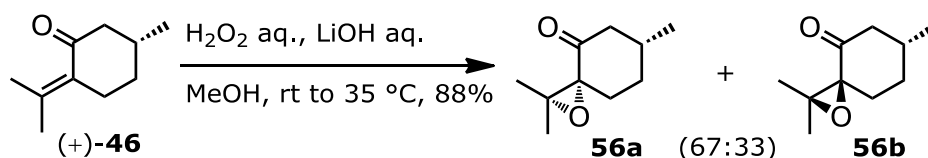


スキーム 25 Alloc 化を経由する **45** の合成検討

## プレゴンオキシドの利用検討

これまで述べたように、(+)-プレゴン **46** に対する位置選択的なアルキル基の導入は困難であることが分かった。そこでアルキル基導入の位置選択性を向上するために、プレゴンオキシドの利用を検討した。

(+)-プレゴン **46** のエポキシ化は文献<sup>55)</sup>既知の手法により行った(スキーム 26)。得られたプレゴンオキシド **56a** と **56b** は分離が困難であったが、既知文献<sup>55), 56)</sup>の NMR スペクトルとの照合により主生成物が **56a** 副生成物が **56b** であることを確認して、蒸留後混合物のまま次工程に進めた。



スキーム 26 プレゴンオキシド (+)-**56** の合成

得られたプレゴンオキシド **56** のメチル化反応の検討結果を表 12に示す。LDA を塩基として 1.2 eq. 使用し脱プロトン化を行った後にヨウ化メチルと反応させることでメチル化を行ったところ、主生成物として **57a** が収率 50%で得られた。この反応では副生成物として **57b** が得られたが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて未反応原料 **56** と完全に分離することが困難であった。そこで、混合物のまま GC-FID 分析を行い、その結果より **57b** と未反応原料 **56** の収率はそれぞれ 12%と 24%と算出された。なお、**57a** 及び **57b** のエポキシドの絶対立体配置は主生成物である **57a** を **56a** より誘導される立体配置、副生成物である **57b** を **56b** より誘導される立体配置であると決定した。また、**57a** と **57b** の新たに導入したメチル基の相対立体配置は、<sup>1</sup>H NMR 測定により推定した。次に、エノラートを調製する工程の反応温度を-78 °Cから 0 °Cに変更して行った条件、塩基 (LDA) の等量を 1.2 eq. から 2 eq. に変更した条件について反応

を行ったが、いずれも特に際立った変化はなかった。一方 KHMDS を塩基として用いた反応では、目的物は生成するものの原料の残存が確認されると共に生成物として複雑な混合物を与える結果となった。また、カリウム *tert*-ブトキシド (*t*-BuOK) を塩基として用いた反応では、全ての原料が反応により消費された。しかし、単離収率としては **57a** が 49%であり LDA を用いた場合と同程度であった。一方、**57b** は構造不明の不純物と分離できず GC 純度としては 83%に留まった。この純度より換算するとその収率は 21%であった。

本反応の立体選択性は図 19で示したように、安定配座がエポキシ部により規定され、その配座において望ましいアキシアル側よりの反応が優先することにより生じたと推察される。

表 12 プレゴンオキシド **56** のメチル化

base	additive	solvent	temp.	result
LDA	none	THF	-78 °C; -78 °C to rt	<b>57a</b> , 50%; <b>57b</b> , 12%
KHMDS	none	THF, PhMe	-78 to 0 °C; -78 °C to rt	complex mixture
<i>t</i> -BuOK	18-crown-6	THF	-50 °C to rt; -78 °C	<b>57a</b> , 49%; <b>57b</b> , 21%

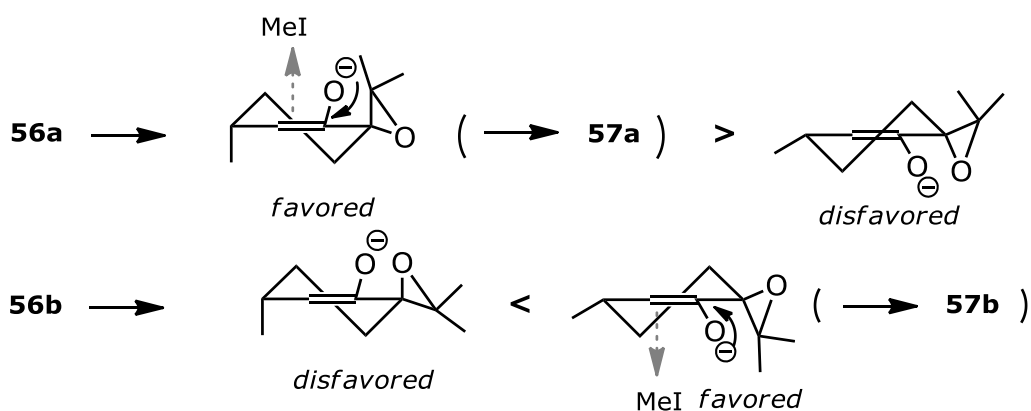
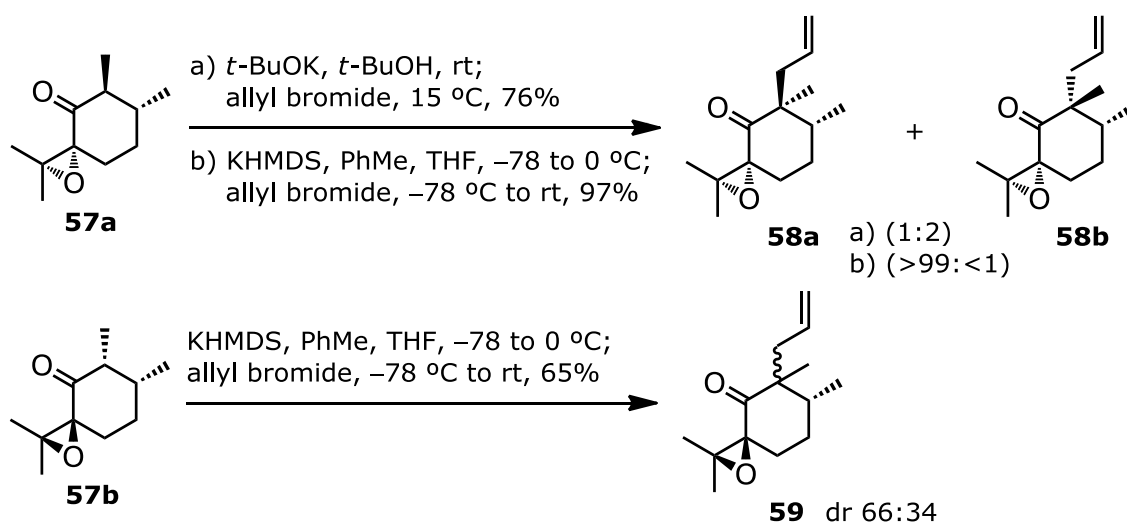


図 19 プレゴンオキシド **56** のメチル化の立体選択性の推察

次に **57a** を用いてアリル化を検討した。スキーム 27に示したように、塩基として a) *t*-BuOK<sup>57)</sup>、b) KHMDS<sup>58)</sup>を用いた 2 通りの条件を検討した。a) の条件では比較的速やかに反応が終了し 76%の収率で **58a/58b** = 1:2 の混合物を与えた。一方、b) の条件では反応の完結までに終夜撹拌が必要であったが、97%と高収率かつ高立体選択的に **58a** を与えた。興味深いことに a) と b) で立体選択性が逆転したことになる。一方、**57b** を上述の b) の条件にてアリル化を行ったところ、65%と中程度の収率に留まると共に立体選択性も高くなかった。

本反応の b) の条件での立体選択性は先のメチル化と同様に、エポキシ部により規定された安定配座において望ましいアキシアル側よりの反応が優先することにより生じたものであると考えられる。しかし a) の条件で立体選択性が逆転した明確な理由は不明である(図 20)。また、**57b** のアリル化反応では **59** が 66:34 のジアステレオマー混合物として得られたが、この場合は二つの立体配座の安定性の差異が小さかったために立体選択性が低かったと推察される。なお相対立体配置の決定に関しては、b) の条件で得られた生成物の NMR 分析により、アリル位プロトンとエポキシに隣接するジメチルの片方との間に NOE が観測されたことにより決定した(図 21)。



スキーム 27 **57a** 及び **57b** のアリル化

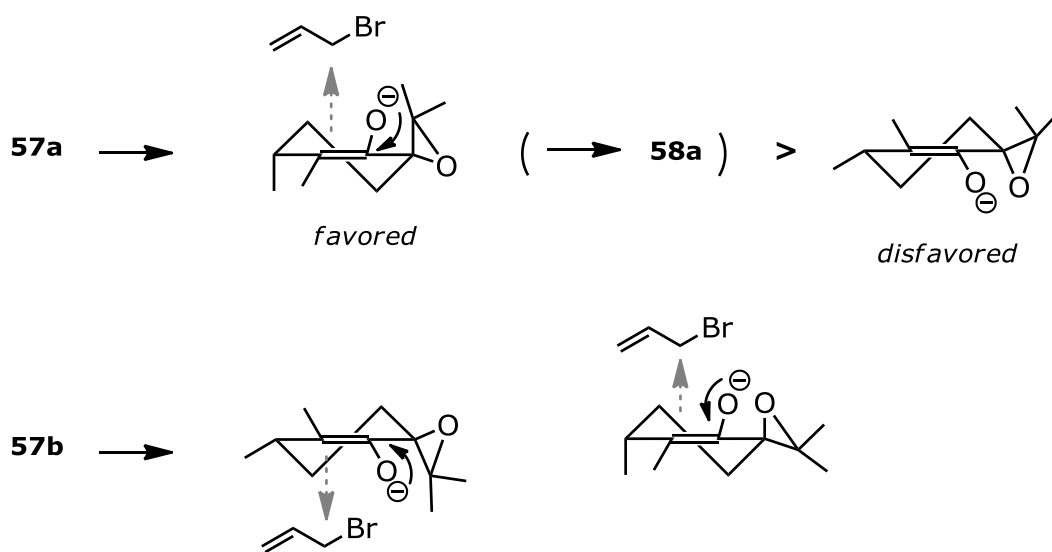


図 20 **57a** 及び **57b** のアリル化の立体選択性の推察

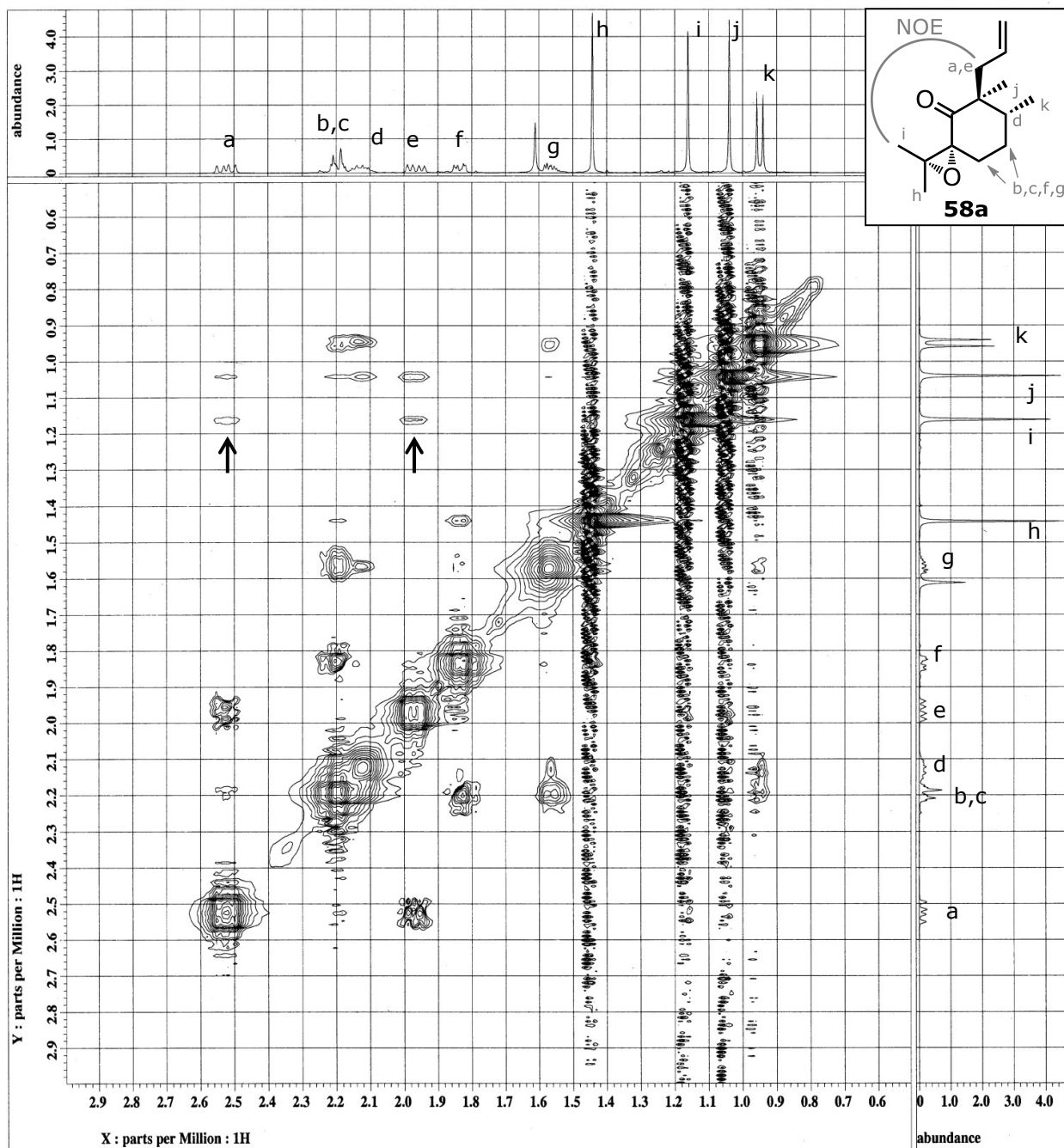
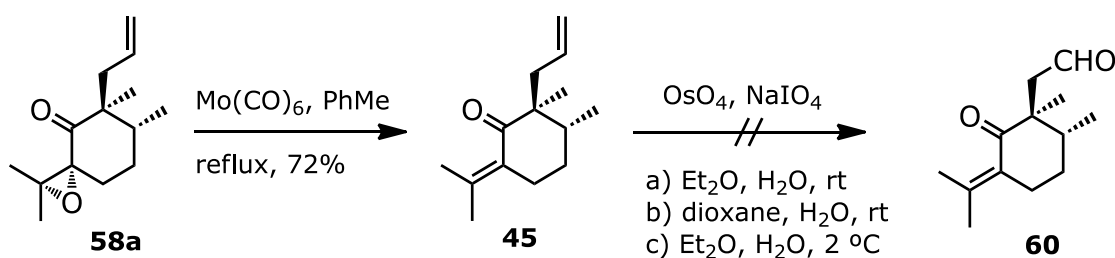


図 21 58a の NOESY スペクトル

以上のように、プレゴンオキシド **56** に対してメチル化を行った後に、次いでアリル化を行うことにより目的とする立体化学を有する **58a** が得られたので、これを用いてさらに検討を続けた。まず **58a** をエノン **45** へと変換すべく Patra らにより報告<sup>59)</sup>されているモリブデンヘキサカルボニル

を用いた条件によりエポキシドの還元を行った。その結果、収率 72%で目的とするエノン **45** を得た。主な副反応は末端オレフィンの異性化であった。この副反応は反応条件をトルエン還流からベンゼン還流に替えても改善されず、むしろ反応時間が延長された分だけ、異性化が顕著に進行し収率が低下した。

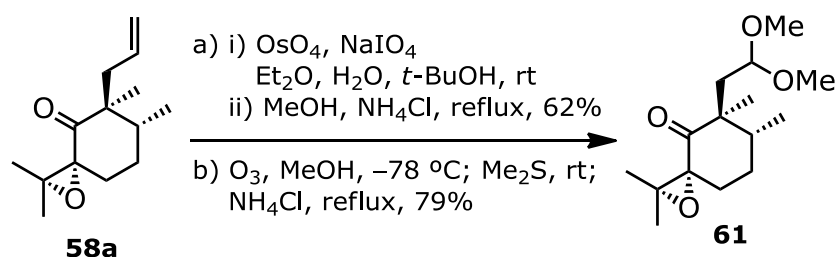
次に、得られたエノン **45** を四酸化オスmiumと過ヨウ素酸ナトリウムを用いる Lemieux-Johnson 酸化反応に供することで、アルデヒド **60** への誘導を検討した。ジエチルエーテル/水の二相系で反応を行うと反応の初期段階で目的物の生成が確認されるが、反応を継続していくと目的物が徐々に減少してしまう結果となった。そこでジオキサン/水の均一系での反応を試みたが、この条件でも目的物は初期段階から殆ど増えず最終的には TLC 分析で複雑な混合物となった。これは反応の初期段階は末端オレフィンが優先して反応に与るが、反応の進行に伴い内部オレフィンもゆっくりと反応に与っていくためと考えられる。そこで、低温下では選択性が向上するのではないかと考え 2 °Cにて反応を行ったが、この場合には極端に反応性が低下してしまい反応が進行しなかった(スキーム 28)。



スキーム 28 **58a** の **45** への誘導と引き続きオレフィンの酸化開裂検討

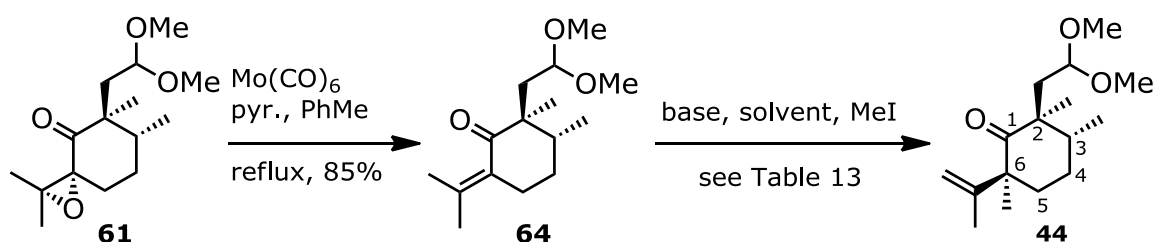
エノン **45** には酸化開裂を受けるオレフィンが二つ存在するため、末端オレフィンの選択的な酸化開裂が困難であった。そこで、エポキシドの還元とオレフィンの酸化開裂反応の順序を入れ替える検討を行った。すなわち、エポキシド **58a** に対して初めに末端オレフィンの酸化開裂を行い、その後にエポキシドの還元を行うという方針である(スキーム 29)。

エポキシド **58a** に対するオレフィンの酸化開裂反応は円滑に進行した。Lemieux-Johnson 酸化反応で得られたアルデヒドを単離することなく、アセタール化反応に供し収率 62%で目的とするジメチルアセタール **61** を得た。また、Lemieux-Johnson 酸化よりもオゾン分解を用いた方がアセタール化反応までワンポットで行えるため、簡便かつ効率的であり収率 79%で **61** を合成可能であった。



スキーム 29 エポキシド **58a** のアセタール **61** への誘導

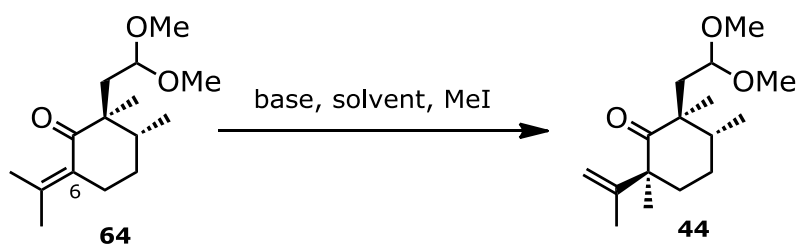
次にアセタール **61** のエポキシドを還元してエノン **64** へと誘導した後に、脱共役を伴うアルキル化反応による6位へメチル基を導入する検討を行った(スキーム 30)。アセタール **61** のエポキシドの還元は前述の **58a** をエノン **45** へと誘導した際に用いた反応にて行った。しかしながら、エノン **45** への誘導と同じ条件にてアセタール **61** を反応させると反応中にアセタール保護が外れてしまうことによる収率の低下が確認された。そこで分解反応を回避することを目的としてピリジンを追加して反応を行ったところ、目論見通り収率が大きく改善された。



スキーム 30 エノン **64** の合成とメチル化反応



表 13 エノン **64** のメチル化検討



entry	base	solvent	conditions	result
1	LDA	THF	-78 to 0 °C, 2 h; 0 °C to rt, overnight	no reaction
2	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	0 °C to rt, 1 hr; rt, overnight	no reaction
3	KHMDS	DMF, PhMe	-78 °C, 0.5 h; -78 °C, 2 h	<b>44</b> , 94%
4	KHMDS	THF, PhMe	-78 °C, 0.5 h; -78 °C, 3 h	trace
5	KHMDS	DMF, THF, PhMe	-78 °C, 0.5 h; -78 to 0 °C, 2 h	40% conv.
6	KHMDS	DMF, PhMe	-60 °C, 0.5 h; -60 °C, 15 min	<b>44</b> , 50%

次に得られたエノン **64** の 6 位へのメチル基導入検討を行った。表 13に示したように、塩基として LDA や *t*-BuOK を用いた条件では反応の進行が確認されなかったが (entry 1、entry 2)、DMF 中で KHMDS を塩基として用いた場合には反応は -78 °C で速やかに完結し目的とする **44** が 94% と良好な収率で単一異性体として得られた (entry 3)。DMF 中で KHMDS を塩基として用いる反応は Palomo らにより報告<sup>60)</sup>されており、反応性の低い求電子剤を用いる際に効果的であると言及されている。一方、本反応においては求電子剤よりもエノラートの方が反応性に乏しいと考えられるが、このような条件においても DMF を溶媒として用いることで大幅に反応性を向上できることが示唆された。良好な反応結果が得られた一方で、-78 °C にて反応を行うため DMF の融点以下となり反応系の流動性が極端に低下してしまい操作性にやや問題があった。そこで THF 中にて反応を試みたところ、DMF 中の反応とは異なり反応が完結せずに目的物は痕跡量に留まった (entry 4)。次に THF を補助溶媒として使用する条件 (entry 5) と反応温度を -60 °C で行う条件 (entry 6) を試みた。その結果、補助溶媒 (DMF/THF = 5:1 となるよう

に調製)を用いた場合には反応の流動性は改善されたが、反応が完結せずに約 40%の転化率に留まった。DMF に THF が加えられたことにより置換反応における溶媒効果が得られにくかったためと考えられる。また、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ での反応においても反応系の流動性は大幅に改善された。しかし、目的物の収率が 56%と低下してしまった。このことより、反応はできるだけ低温で行った方が良いことが分かった。反応の操作性にやや問題はあるものの選択性や収率を勘案すると、entry 3 の条件が最適であると判断した。

本反応で発現した高い立体選択性に関しては図 22で示したように、より安定な配座である配座 A が立体障害のため反応が進行しにくいのに対し、配座 B はより不安定な配座であるが立体障害が小さく反応が進行し易いため、配座 B において望ましいアキシアル側よりの反応が優先することにより生じたと考えられる。なお本反応にて得られた **44** の立体化学は、図 23で示したように 2 位のメチル基と 6 位のメチル基の間に NOE が観測されたことにより望ましい **44a** の立体化学であると確認した。また平面構造は  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、COSY、HMQC、HMBC 各スペクトルにより支持された。

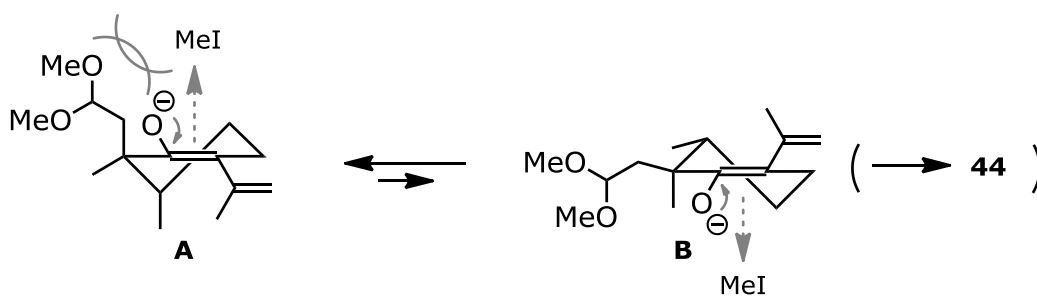
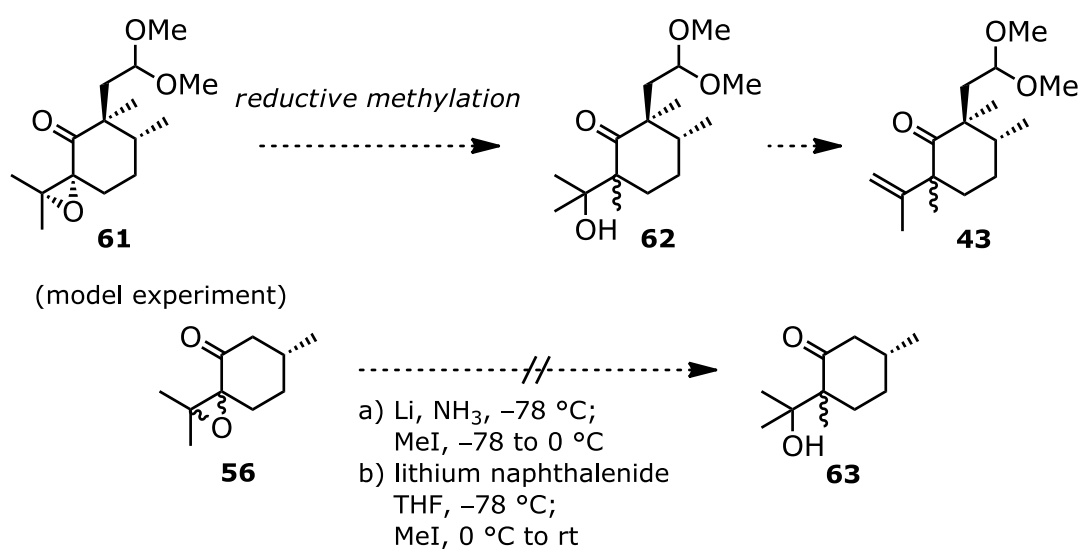


図 22 エノン **64** のメチル化の立体選択性に関する推察

次に工程数の短縮を期待してジメチルアセタール **61** に対する還元的メチル化反応により、エポキシドの還元と 3 位へのメチル基の導入を一度に行う検討を行った(スキーム 31)。モデル実験として、プレゴンオキシド **56** を原料として用いて a) 液体アンモニア中リチウムにより還元

を行った後に生じるエノラートをメチル化する条件<sup>61)</sup>と、b) リチウムナフタレニドによる還元を行った後に生じるエノラートをメチル化する条件<sup>62)</sup>を検討した。その結果、いずれの条件においてもレトロアルドール反応による分解が起こり目的を達成できなかったため、この方法は断念した。



スキーム 31 還元的メチル化による3位へのメチル基導入検討

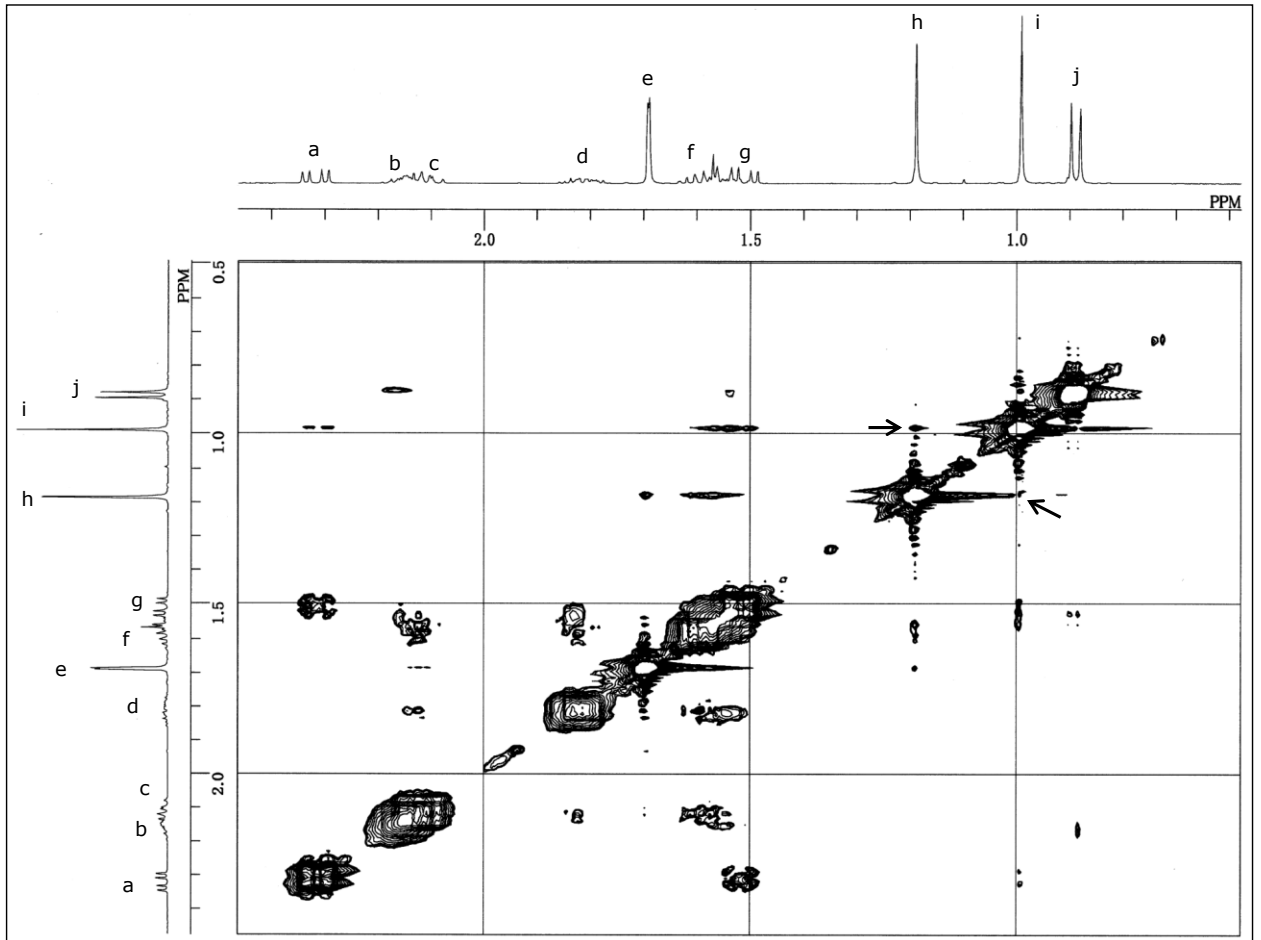
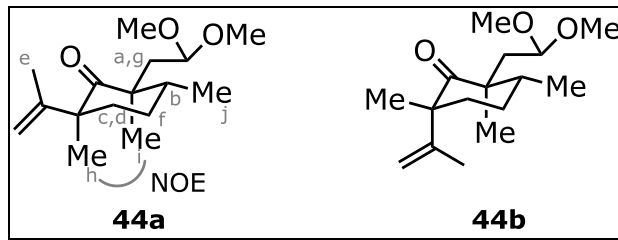
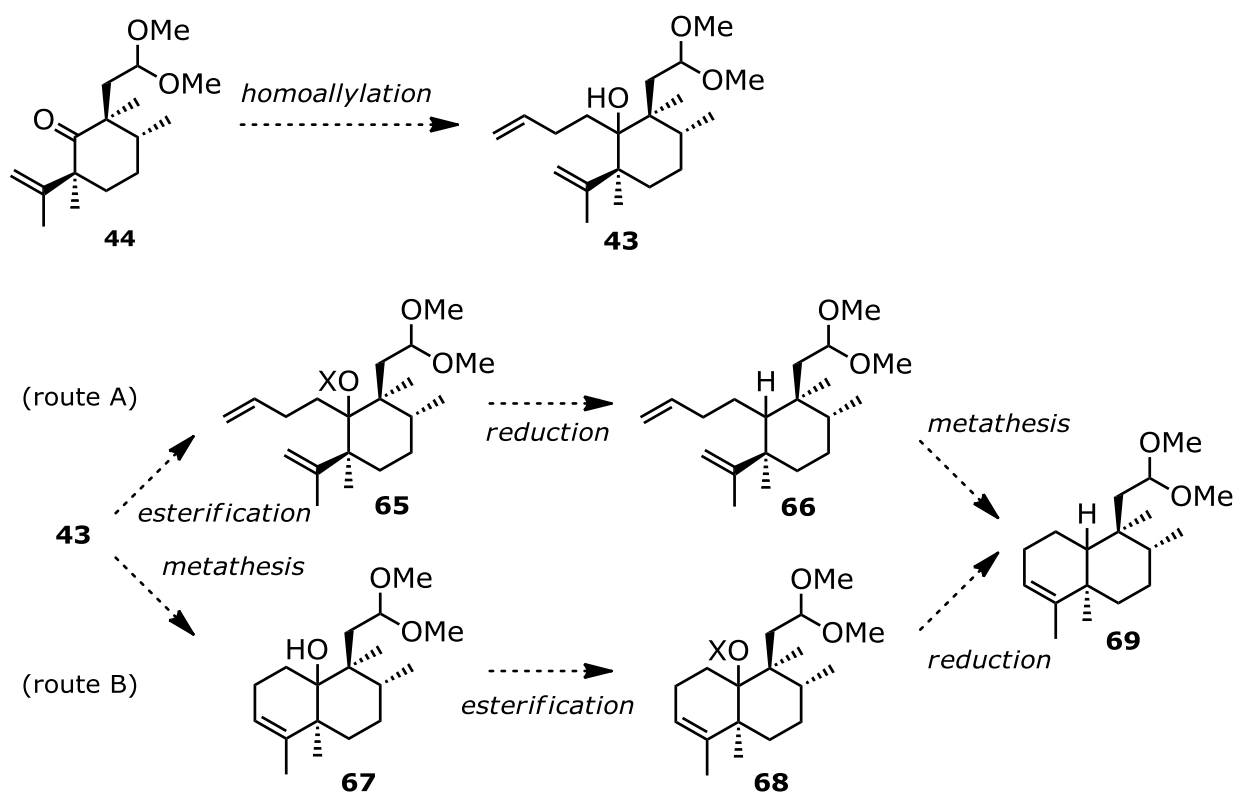


図 23 44a の立体化学の決定

## RCM 反応及び 3 級水酸基の除去検討

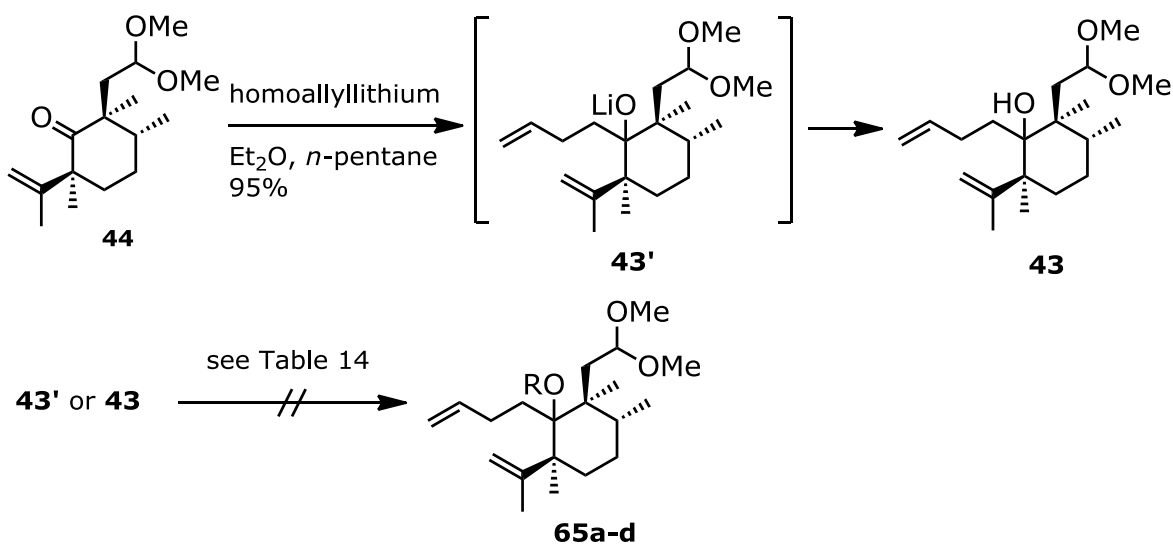
前項で述べたようにプレゴン (+)-**46** の 2 位と 4 位に望む置換基の導入を達成できた。そこで次に、得られたケトン **44** に対するホモアリル化反応、それに続く RCM 反応と生じる 3 級水酸基を還元的に除去する検討を行った。スキーム 32 に示したように、3 級水酸基を除去した後に RCM 反応を行うルート A と RCM 反応を行った後に 3 級水酸基を除去するルート B の双方を検討した。



スキーム 32 ケトン **44** をビスクロアセタール **69** へ誘導する検討方針

ルート A の検討結果をスキーム 33 及び表 14 に示す。ケトン **44** のホモアリル化は過剰量のホモアリルリチウムを用いることで効率良く進行した。次に生じた 3 級水酸基の除去検討を行った。まずホモアリル化反応で生成するリチウムアルコキシド **43'** に対して、TMEDA 共存下でジエチルホスホン酸クロリドもしくは酢酸クロリドを作用させ直接エステル化しようと試みたが、立体

的に極度に込み合っているためか全く反応は進行しなかった (entry 1、entry 2)。また一旦単離したアルコール **43** を用いて直接エステル化する方法やアルコキシドに誘導してから変換を行う手法を試みたが、この反応条件においても反応は進行しなかった (entry 3~7)。特に entry 6 の条件は、ホスホン酸モノクロリドよりも反応性が高いジクロリドを用いてエステル化し、ついでジメチルアミンで残る塩素原子をアミノ化することでリン酸アミドを得る手法であり、反応性の低い水酸基のリン酸エステル化に有用であると報告<sup>63)</sup>されている。しかしこの手法においても初めのエステル化の段階で原料の消費が全く確認されず、アミノ化を行うまでもなく未反応であった。また水素化カリウム／二硫化炭素／ヨウ化メチルによるキサンテートへの誘導<sup>64)</sup> (entry 7) も試みたが目的の達成には至らなかった。

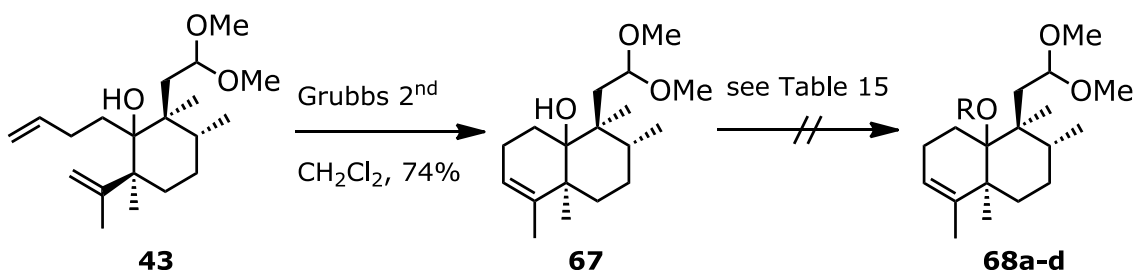


スキーム 33 ルート A による合成検討

表 14 3 級水酸基の修飾検討(ルート A)

entry	SM	reagents and conditions	product	result
1	<b>43'</b>	(EtO) <sub>2</sub> POCl, TMEDA, 0 °C to rt	<b>65a</b> (R = (EtO) <sub>2</sub> PO)	n.r.
2	<b>43'</b>	AcCl, TMEDA, 0 °C to reflux	<b>65b</b> (R = Ac)	n.r.
3	<b>43</b>	<i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C; (EtO) <sub>2</sub> POCl, TMEDA, 0 °C to reflux	<b>65a</b> (R = (EtO) <sub>2</sub> PO)	n.r.
4	<b>43</b>	<i>n</i> -BuLi, THF, 0 °C; AcCl, TMEDA, 0 °C to rt	<b>65b</b> (R = Ac)	n.r.
5	<b>43</b>	Ac <sub>2</sub> O, pyr., DMAP, rt to 60 °C	<b>65b</b> (R = Ac)	n.r.
6	<b>43</b>	<i>n</i> -BuLi, DME, TMEDA, 0 °C to rt; Me <sub>2</sub> NPOCl <sub>2</sub> , rt; Me <sub>2</sub> NH, rt	<b>65c</b> (R = (Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> PO)	n.r.
7	<b>43</b>	KH, THF, 0 °C to reflux; CS <sub>2</sub> , MeI	<b>65d</b> (R = MeSCS)	n.r.

立体的要因で水酸基の反応性が極端に低くエステル化等が進行しないと考えられたため、RCM 反応を行ってから還元するルート B を次に検討した。3 級水酸基近傍の立体的な混み具合が多少なりとも変化することにより、反応性において何らかの効果が期待できるのではないかと考えた。検討結果をスキーム 34 及び表 15 に示す。環化前駆体 **43** の RCM 反応は、第 2 世代の Grubbs 触媒を用いて塩化メチレン中還流することで比較的良好な収率で進行した。得られたビシクロ体 **67** のリン酸エステル (entry 1)、アセテート (entry 2)、リン酸アミド (entry 3)、キサンテート (entry 4) への誘導を環化前駆体 **43** からの誘導と同様の条件にてそれぞれ試みた。しかしいずれの条件においても所望の反応は進行しなかった。



スキーム 34 ルート B による合成検討

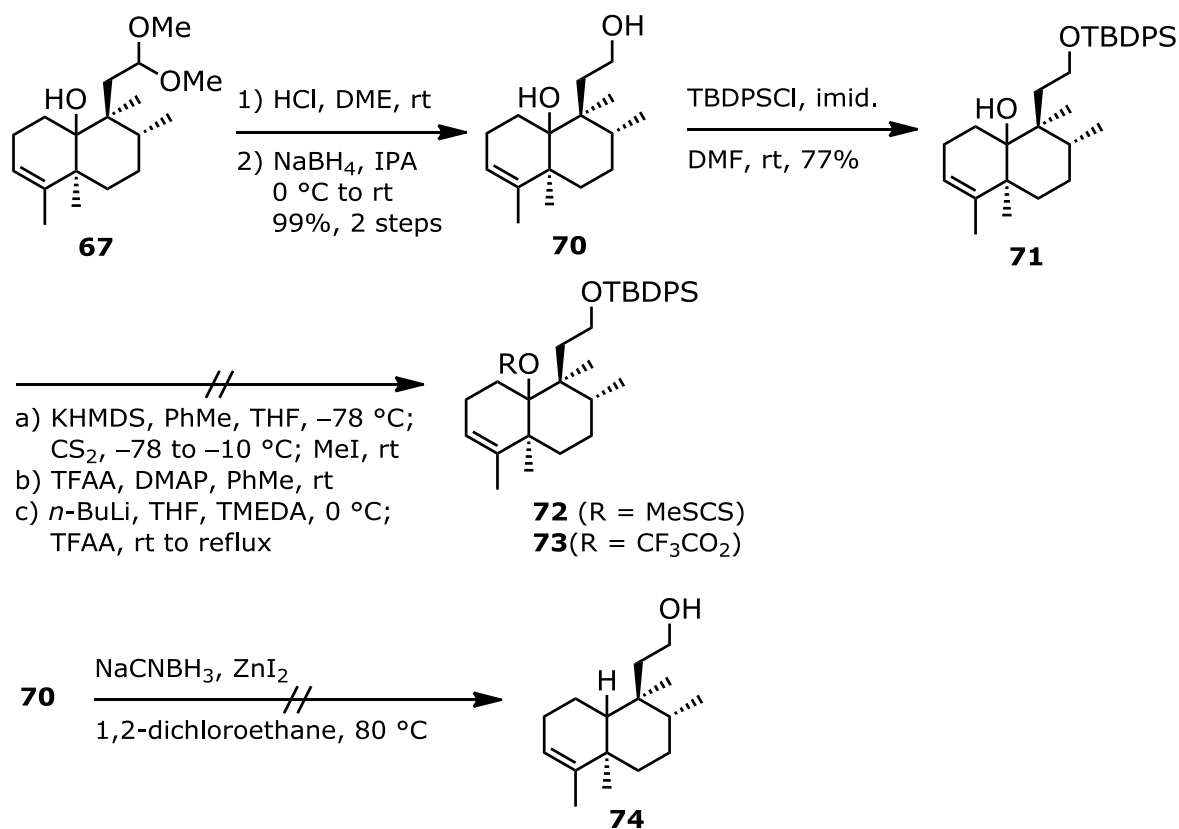
表 15 3 級水酸基の修飾検討(ルート B)

entry	SM	reagents and conditions	product	result
1	<b>67</b>	<i>n</i> -BuLi, DME, TMEDA, 0 °C to rt; (EtO) <sub>2</sub> POCl, rt	<b>68a</b> (R = (EtO) <sub>2</sub> PO)	n.r.
2	<b>67</b>	Ac <sub>2</sub> O, pyr., DMAP, PhMe, rt to 80 °C	<b>68b</b> (R = Ac)	n.r.
3	<b>67</b>	<i>n</i> -BuLi, DME, TMEDA, 0 °C to rt; Me <sub>2</sub> NPOCl <sub>2</sub> , rt; Me <sub>2</sub> NH 0 °C	<b>68c</b> (R = (Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> PO)	n.r.
4	<b>67</b>	KH, THF, CS <sub>2</sub> , 0 °C to rt; MeI, rt	<b>68d</b> (R = MeSCS)	n.r.

これまで用いてきたアルデヒドに対するアセタール保護を水酸基に対するシリルエーテル保護にすることで、基質の反応性が変わり目的とする 3 級水酸基の修飾が達成できる可能性があると思われたためスキーム 35 の反応を検討した。まずアセタール **67** をジオール **70** へと変換し 1 級水酸基のみを TBDPS による保護を行いシリル保護体 **71** とした。次に KHMDS を用いてアルコキシドを調製した後にキサントート **72** に誘導<sup>65)</sup>しようと試みたが、目的物は得られなかった。またジフェニルシランによるラジカル還元が進行することが報告<sup>66)</sup>されているトリフルオロ酢酸エステルへと誘導すべく、塩基として DMAP もしくは *n*-ブチルリチウムを用いてトリフルオロ酢酸無水物とのエステル化を検討したがいずれも未反応であった。一方シアノ水素化ホウ素ナトリウム/ヨウ化亜鉛の条件で還元すると 3 級水酸基が還元されるという報告<sup>67)</sup>があり、この反応条



件を用いてジオール **70** の還元を試みたが、80 °Cにて60時間反応を行っても原料の殆どが未反応として残り、目的を達成できなかった。

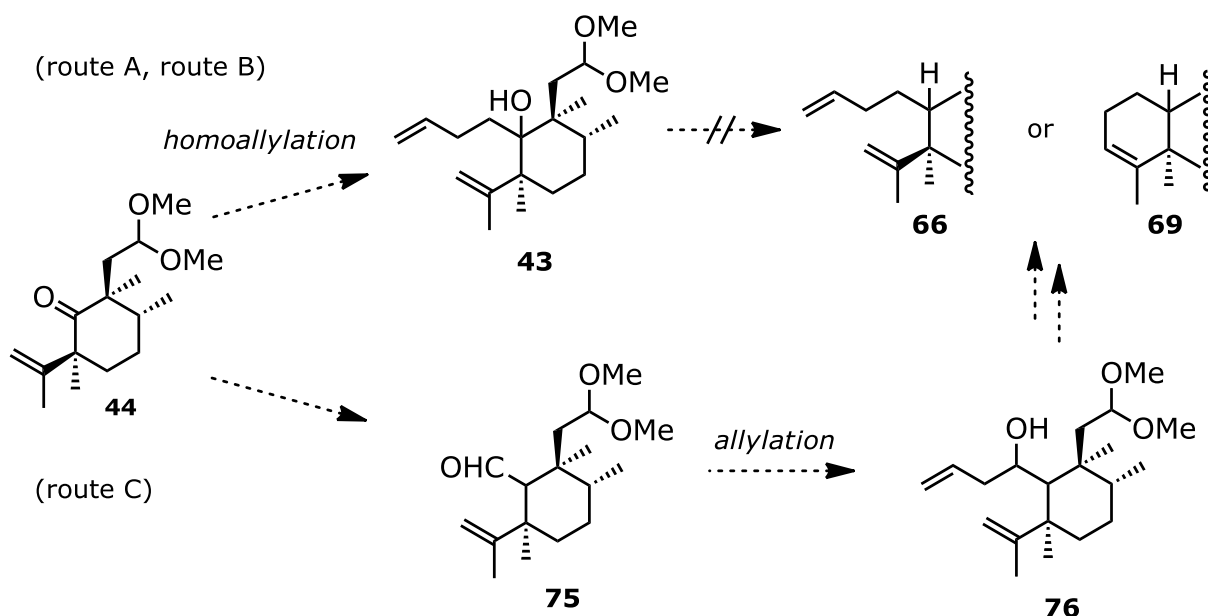


スキーム 35 ジオール **70** を経由する合成検討

### 3. ホモログ化及び転位反応による合成検討

#### カルボニル基のホモログ化検討

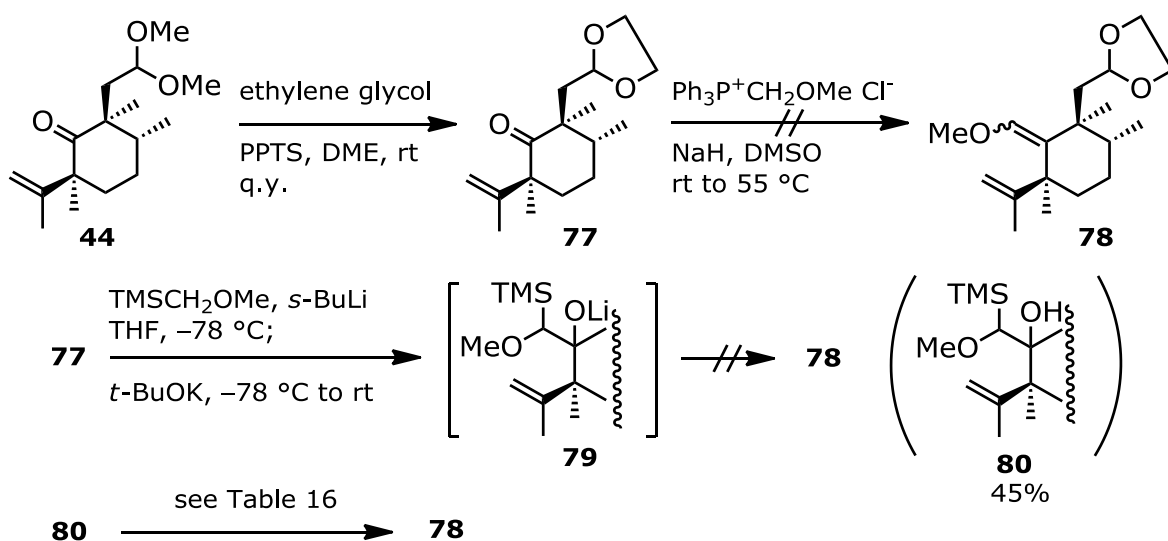
ケトン **44** に対するホモアリル化により生じる 3 級水酸基の還元的除去が困難であることが分かったので、ケトン **44** を 1 炭素増炭したアルデヒド **75** に誘導する新たなルート C を考案した (スキーム 36)。アルデヒド **75** に対して、アリル基を導入することで得られる **76** の水酸基は 2 級となり、かつ立体障害も低減されるため **43** に比べ修飾は容易であると考えられる。



スキーム 36 新たな経路(ルート C)の合成方針

実際の検討はケトン **44** をアセタール交換することで容易に得られるエチレンアセタール **77** を用いて行った。検討結果をスキーム 37 に示す。まず比較的込み合った基質でも進行する DMSO 中での Wittig 反応による増炭を試みたが未反応であった。次に  $\alpha$ -シリルカルボアニオンを用いる Peterson 反応<sup>68)</sup>による増炭を検討した。この反応では、 $-78^{\circ}\text{C}$ において付加反応が速やかに進行し原料が消失した。次に *t*-BuOK を投入しシラノールを脱離させることでエノールエーテル **78** に誘導しようとしたが、室温まで昇温しても脱離反応は全く進行せず得られてきた

ものは付加体 **80** であった。この得られた付加体 **80** を用いて改めて脱離反応を試みた(表 16)。酸性条件では原料の分解が起こったが (entry 1)、塩基性条件では entry 2 の *t*-BuOK で未反応であったが、entry 3 の KHMDS を用いた条件では  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で速やかに原料が消失し、生成物を単離したところ目的とするエノールエーテル **78** が収率 26% で得られた。そこで次に、エノールエーテルをアルデヒドにする際に酸性条件下ではアルデヒドのアセタール保護基も外れてしまうため、ここを 1 級水酸基のシリルエーテル系の保護基に変えて検討を行うことにした。



スキーム 37 Wittig 反応または Peterson 反応によるエノールエーテル **78** の合成検討

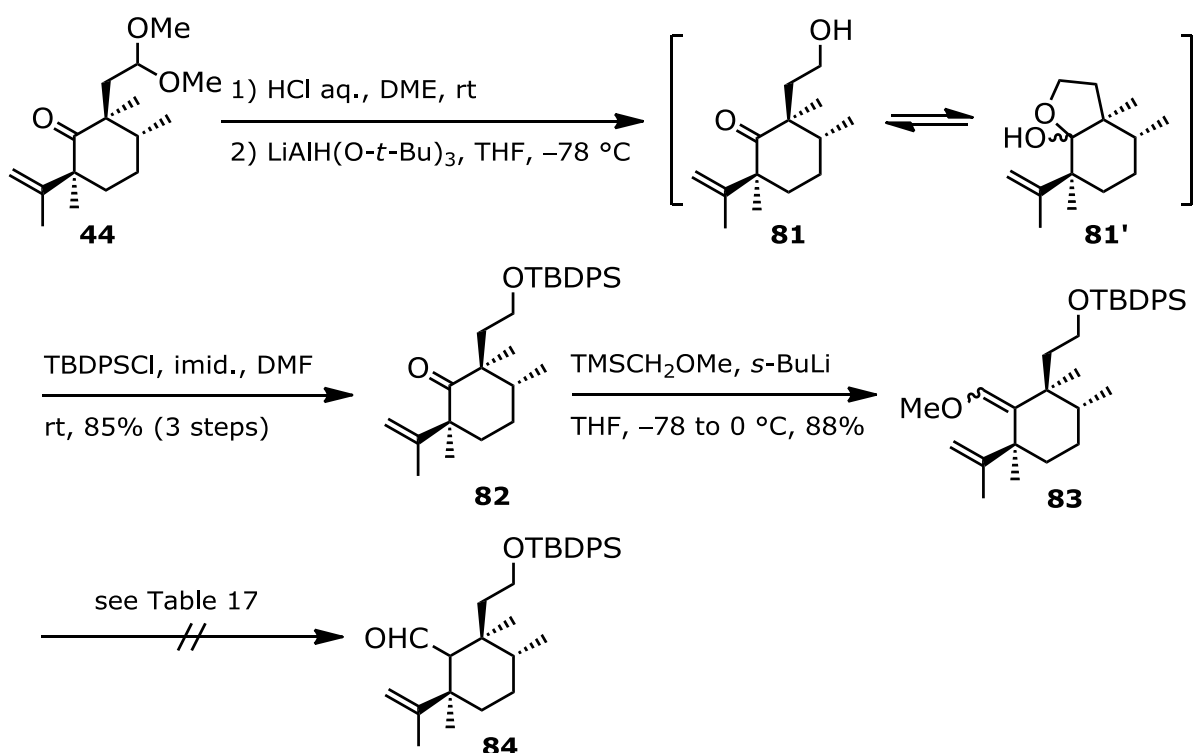
表 16 Peterson 付加体 **80** の脱離反応検討

entry	reagents and conditions	result
1	85% $\text{HCO}_2\text{H}$ , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$	decomp.
2	<i>t</i> -BuOK, THF, rt	no reaction
3	KHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	yield 26%

まずアセタール **44** を酸処理によりアルデヒドに誘導した後に、次いで嵩高い還元剤である

LiAlH(O-*t*-Bu)<sub>3</sub> を用いてアルデヒドのみを選択的に還元しヒドロキシケトン **81** とした(スキーム 38)。これを TBDPSCI と反応させることで目的とするシリル保護体 **82** を収率良く得た。得られた **82** を Peterson 反応に供したところ、アセタール **77** を基質とした場合と比べ反応性が大きく異なっており 0 °C 付近で望む反応が効率よく進行し、さらに好ましいことにシラノールの脱離まで進んだエノールエーテル **83** が得られた。そこで **83** をアルデヒドへ加水分解する検討を次に行った。

表 17 に示したように種々の酸性条件において加水分解反応を試みたが、いずれも目的物を得るに至らなかった。立体障害が大きいいため加水分解を受けづらく、また強い条件では分解反応が起こっていると考えられる。



スキーム 38 アルデヒド **84** の合成検討

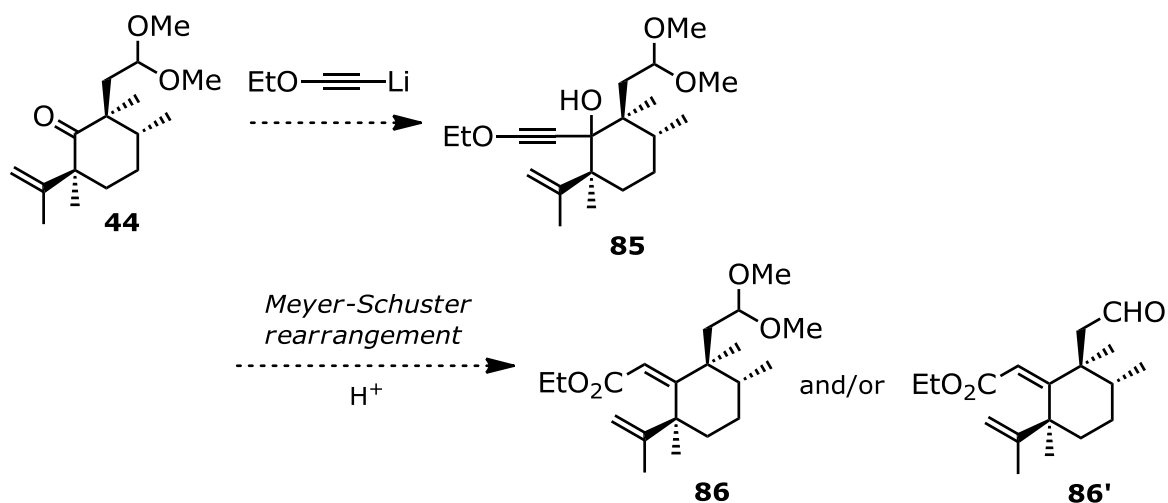
表 17 エノールエーテル **83** の加水分解検討

entry	acid and solvent	temperature	result
1	90% HCO <sub>2</sub> H	0 °C to rt	no reaction
2	trichloroacetic acid, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 to -20 °C	no reaction
3	trichloroacetic acid, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C to rt	unknown product
4	PPTS, acetone	rt; 60 °C	no reaction; decomp.
5	HCl aq., DME	rt; 60 °C	no reaction; decomp.
6	35% HClO <sub>4</sub> , Et <sub>2</sub> O	rt	no reaction

### 転位反応の利用検討

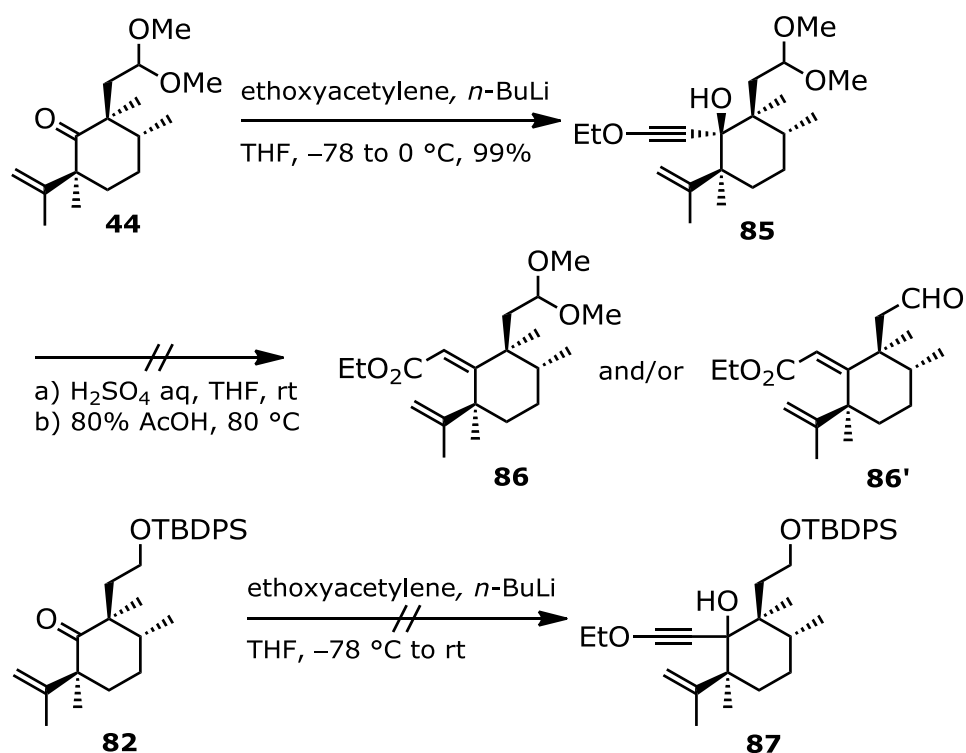
次に水酸基の移動を伴う転位反応を利用するルート D の検討を行った(スキーム 39)。ケトン **44** にエトキシアセチレンより発生させたリチウムアルキニドを求核付加することで得られるプロパルギルアルコール **85** は酸の存在下で Meyer-Schuster 転位反応<sup>69)</sup>を起こし、不飽和エステル **86** に誘導できる<sup>70)</sup>と考えられる。この **86** が合成できれば水酸基の除去を行う必要がないため、Friedel-Crafts 型反応と脱保護により標的化合物への誘導が可能であると考えられる。

(route D)



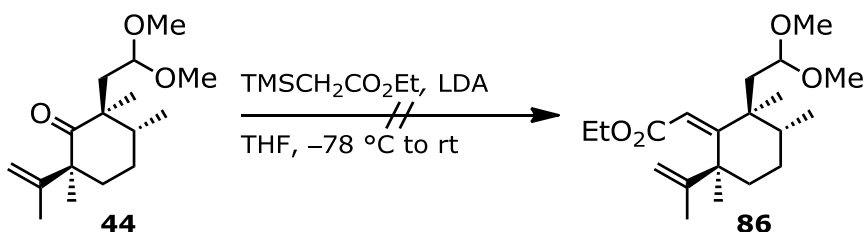
スキーム 39 転位反応を利用した合成方針

実際の合成結果をスキーム 40に示す。ケトン **44** へのエトキシアセチレンの付加反応では、目的とするプロパルギルアルコール **85** を高収率高立体選択性で合成できた。新たに生じた水酸基の立体化学はこの段階では決定できなかったが、次工程で得られる **89** の立体化学より  $\beta$ -OH であることが支持された。なお使用したエトキシアセチレンは市販の試薬グレード品を用いることも可能であるが、文献<sup>71)</sup>に従いクロロアセトアルデヒドジエチルアセタールより合成したものを用いた。得られたプロパルギルアルコール **85** の酸性条件下における転位反応は、複雑な混合物を与え目的とする不飽和エステル **86** または **86'** の生成は認められなかった。一方、1級水酸基を TBDPS 基で保護したケトン **82** に対して同様の付加反応を試みたが未反応であった。



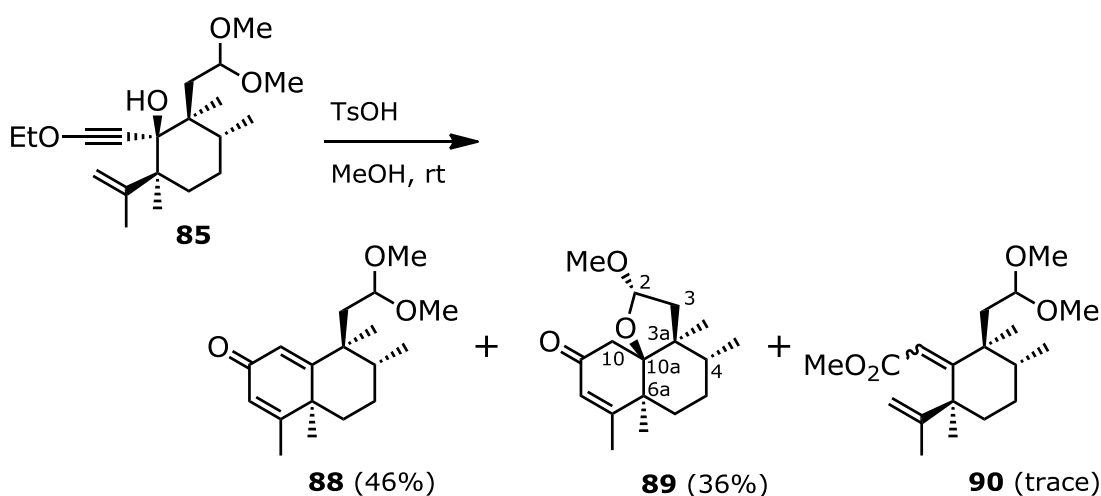
スキーム 40 エトキシアセチレンの付加反応と転位反応検討

また、ケトン **44** のホモログ化検討で反応の進行が確認された Peterson 反応による不飽和エステル **86** への誘導も試みた (スキーム 41)。Galano らは環状ケトンのオレフィン化によりエトキシカルボニルメチレン基を導入する反応で(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチルを用いた Wittig 反応、エトキシアセチレンを用いた Meyer-Schuster 転位反応、及び(トリメチルシリル)酢酸エチルを用いた Peterson 反応をそれぞれ行ったところ、Peterson 反応が最も反応性が高かったことを報告している<sup>72)</sup>。本検討においても反応性が向上することが期待されたが未反応であった。



スキーム 41 Peterson 反応による不飽和エステル **86** の合成検討

次に非水系での転位反応を行った。その結果、興味深いことに目的とする転位生成物であるエステル **90** は殆ど生成せず、その代わりに Prins 反応型に環化が進行したと考えられる化合物 **88** 及び **89** が主生成物となった (スキーム 42)。当初想定した目的は達成できなかったが、得られたビシクロジエノン **88** と環状アセタール **89** は目的化合物の炭素骨格を有しているためこれを利用して合成検討を進めることにした。



スキーム 42 メタノール中での転位反応検討

なお生成物の一つである分子内アセタール構造を有する **89** は、ほぼ単一のジアステレオマーとして得られたことが NMR の測定より示された。また NOE 実験により 10 位の水素原子と 3a 位のメチル基との間に、10 位の水素原子と 6a 位のメチル基との間にそれぞれ相関が確認されたことより 5 員環と 6 員環のシス型縮環構造であること、またメキシ基の立体化学は 3a 位のメチル基と 3 位の  $\alpha$ -水素原子との間に、3 位の  $\beta$ -水素原子と 4 位のメチル基との間に、2 位の水素原子と 3 位の  $\beta$ -水素原子との間にそれぞれ相関が確認されたことより、 $\alpha$ -配向であることが分かった (図 24)。なお、投稿論文においてはメキシ基の立体化学は NOE 実験により決定できず熱力学的な安定性の観点より  $\alpha$ -配向であると推定していたが、その後の検討により決定できたため本論文ではその結果を述べた。



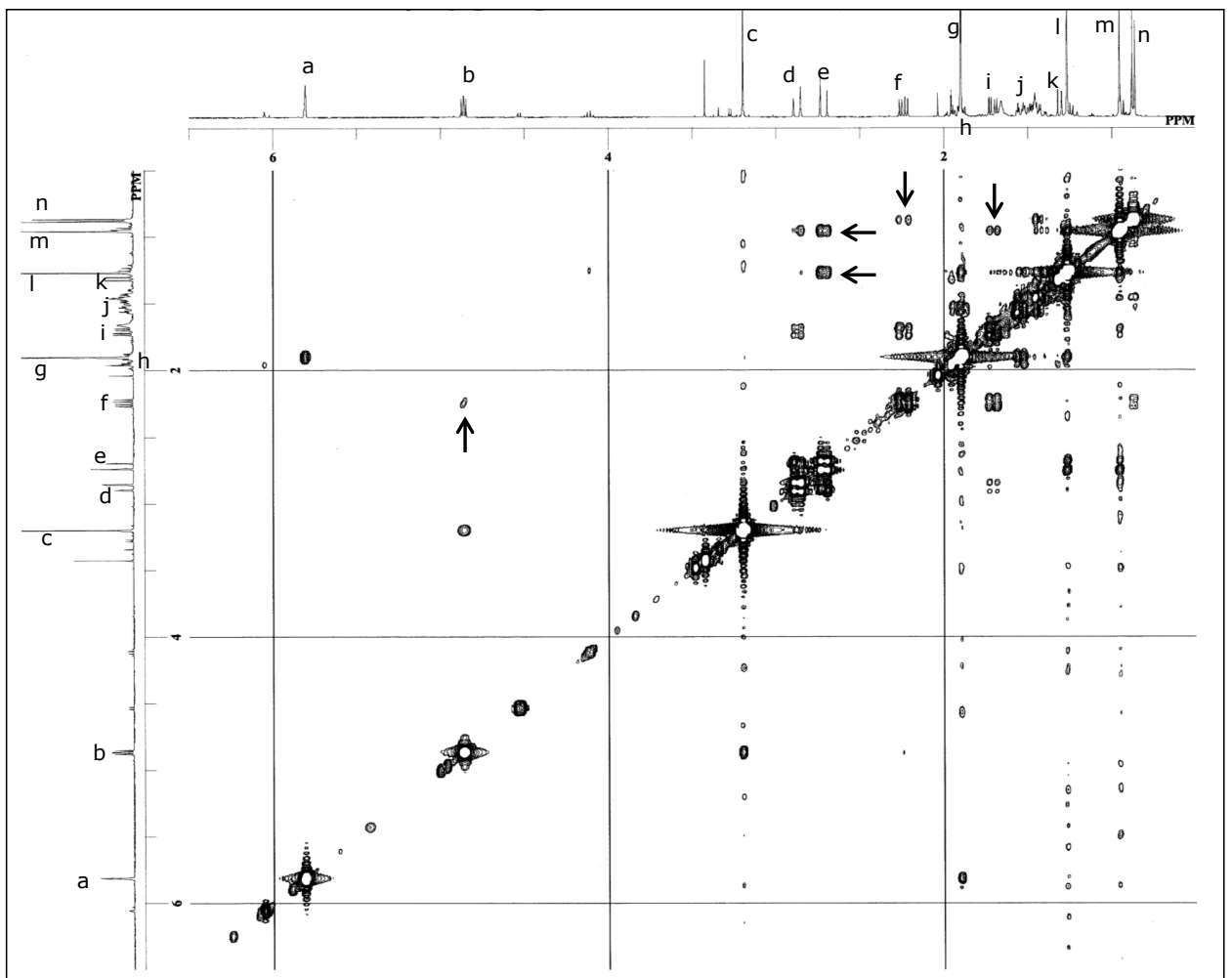
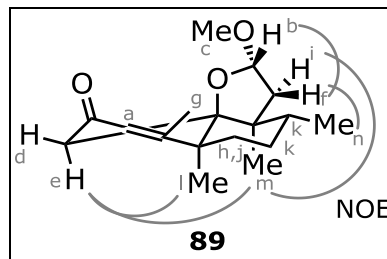


図 24 環状アセタール **89** の立体化学の決定

次に環状アセタール **89** の副生を抑えビシクロジエノン **88** の生成比率の向上を期待して環化反応の条件検討を行った(表 18)。Entry 1 では室温下メタノール中で TsOH を 10 mol%作用させたところ、**88/89** が 1:1 程度の比率で得られた。これに対して還流条件下で基質を滴下する方法 (entry 2) を試みたところ、反応時間の短縮は見られたものの生成物の比率は変化しなかった。次に酸触媒としてルイス酸を用いて反応を行った(entry 3~5)。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を 10 mol%用いる条件では、塩化メチレンを溶媒として用いた場合 **88** は生成せず **89** が主に生成したのに対して、メタノールを溶媒として用いた場合には TsOH を用いた条件と同様に 1:1 程度の比率で生成物を与えた。また塩化メチレン中ジエチルアルミニウムクロリドを用いて反応を行ったところ、**88** 及び **89** の生成は確認されなかった。次にメタノール中酸性アルミナを触媒とした反応も試みたが、この場合にはいかなる反応も進行せず原料回収であった(entry 6)。

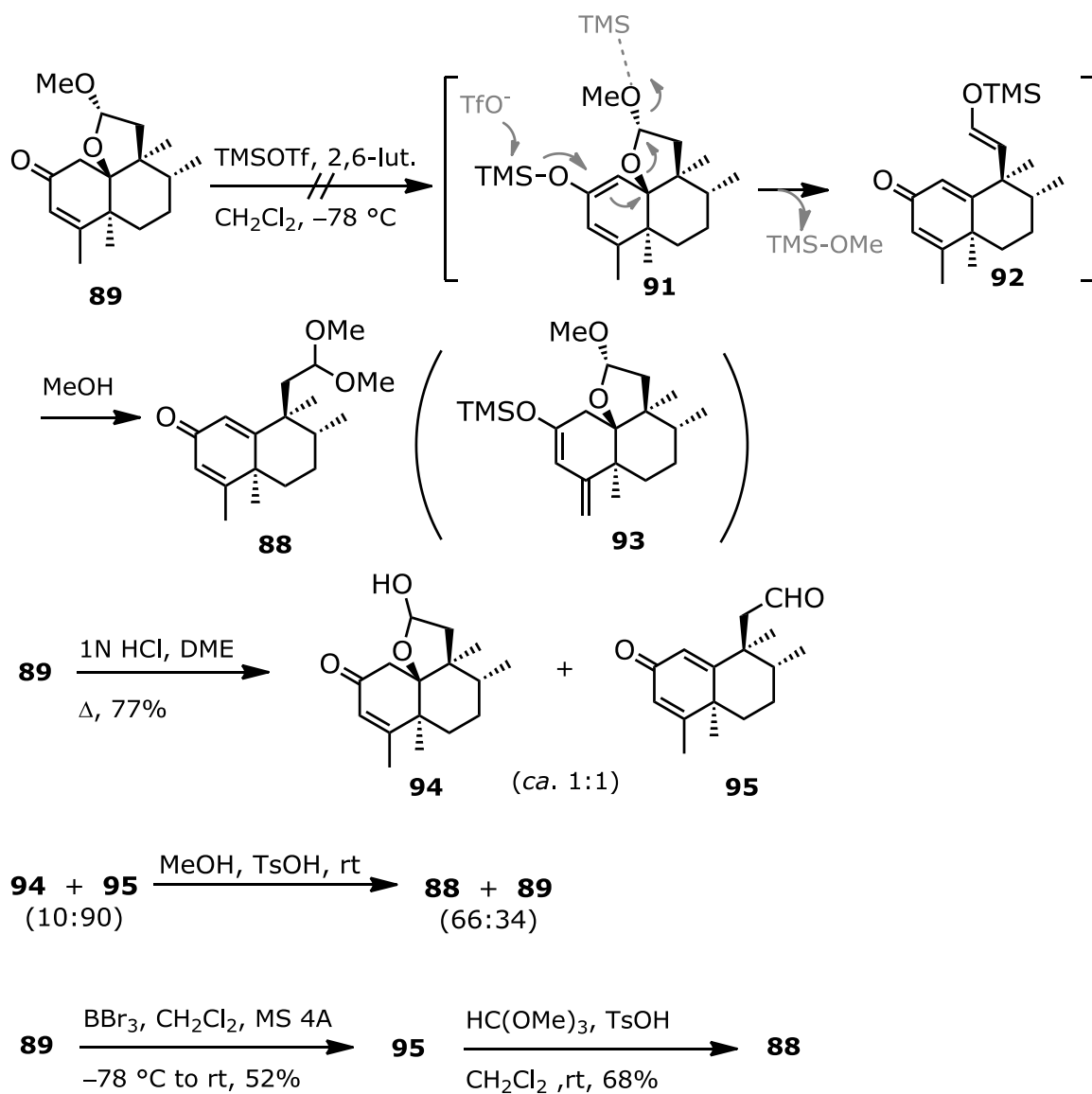
本反応のような6員環形成反応と類似の反応として、3級水酸基が無くかつシロキシアルキンを有する類似の基質についての環化反応が報告<sup>73)</sup>されている(反応機構の考察において詳しく述べる)。この報告例では酸としてトリフリミドもしくはメタンスルホン酸が良い結果を与えたと言及されている。そこで、それらの酸を用いて本環化反応を検討した。なお文献に記載の反応条件は室温下にて塩化メチレン中過剰量の酸を用いる条件であるが、これまでの検討と同様にメタノール中で行った(entry 7, entry 8)。その結果、TLC による追跡では目的物 **88** と環状アセタール **89** の生成比は entry 1 や entry 2 とあまり変化は見られないようであった。また終夜反応を行った後に TLC 分析を行うとスポットが複数確認され複雑な混合物となったことが示唆された。実際に得られた粗生成物は複雑な混合物となり<sup>1</sup>H NMR において解析が困難であった。以上の検討結果より、メタノール中 TsOH を用いた場合を超える条件を見出すことはできなかった。

表 18 環化反応の条件検討

entry	acid (amount) and solvent	conditions	result
1	TsOH (10 mol%), MeOH	rt, overnight	<b>88/89</b> = ca. 1:1 (crude)
2	TsOH (10 mol%), MeOH	reflux, 2 h	<b>88/89</b> = ca. 1:1 (crude)
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (10 mol%), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C, 1.5 h; rt, overnight	mostly <b>89</b>
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (10 mol%), MeOH	-78 °C, 1.5 h; rt, overnight	<b>88/89</b> = ca. 1:1 (crude)
5	Et <sub>2</sub> AlCl (1.0 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 2 h; rt, overnight	decomp.
6	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (cat. amount), MeOH	rt, 8 h	no reaction
7	Tf <sub>2</sub> NH (1.2 eq.), MeOH	rt, overnight	decomp.
8	MsOH (1.2 eq.), MeOH	rt, overnight	decomp.

次に、より効率的な合成をめざして副生する環状アセタール体 **89** をジエノン **88** へと誘導する検討を行った(スキーム 43)。環状アセタール体 **89** をトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルにて処理すれば、括弧内のような反応が進行しジエノンが生成するということを期待し反応を行った。低温下(-78 °C)の反応では目的は達成されず、**93** で示した化合物が生成するのみであった。また反応温度を室温まで徐々に昇温しながらの反応も試みたが、この場合は分解反応が進行し複雑な混合物を与えるのみであった。次に一旦加水分解を行う手法を試みた。希塩酸で加水分解を行ったところ室温下では殆ど反応の進行が認められなかったが、徐々に加熱して還流下1時間反応すると原料が消失してTLC分析でRf値に近い2成分が生成した。<sup>1</sup>H NMR スペクトルの解析により、ラクトール **94** とアルデヒド **95** が約 1:1 の比率で生成していることが分かった。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製してアルデヒド **95** の純度を90%に高めた後にアセタール化を行った。PPTS程度の酸性ではアセタール化は進行しなかったが、TsOHを加えたところ原料は速やかに消失し目的とするアセタール **88** と環状アセタール **89** が66:34の比率で生成した。この手法は目的とするアセタール **88** の他に環状アセタール

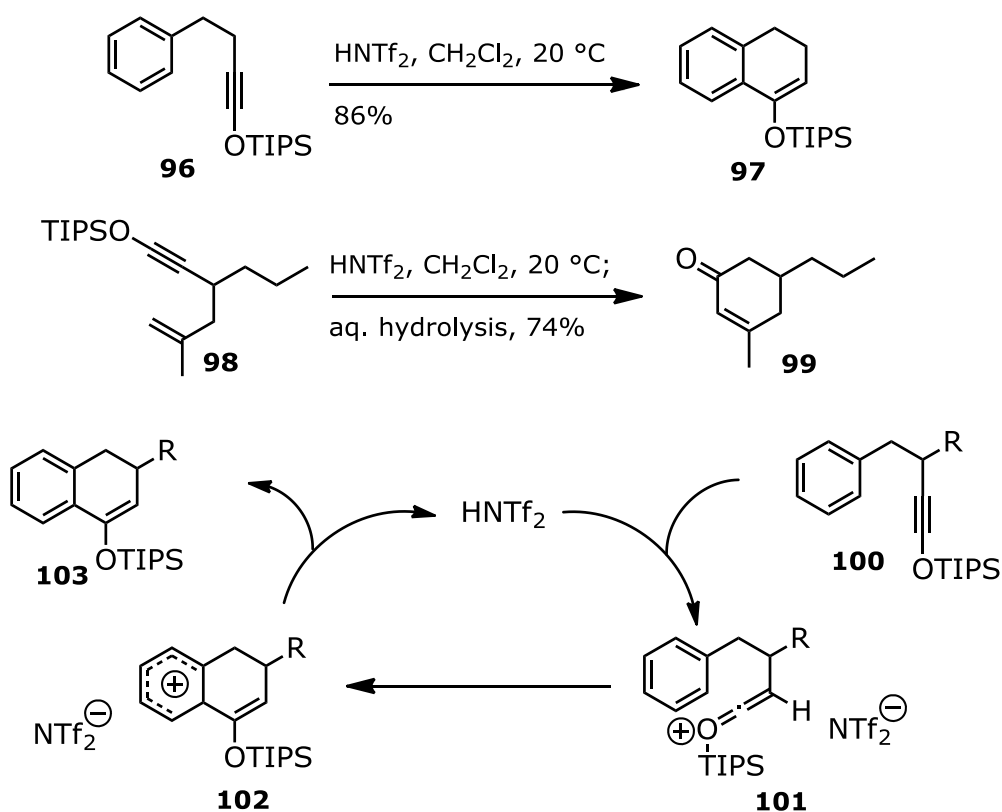
**89**が副生してしまうため効率的とは言えない。一方**89**を三臭化ホウ素で処理することにより、アルデヒド**95**へと誘導した後に改めてジメチルアセタール化を行うことで**88**へと中程度の収率ではあるものの誘導可能であった。



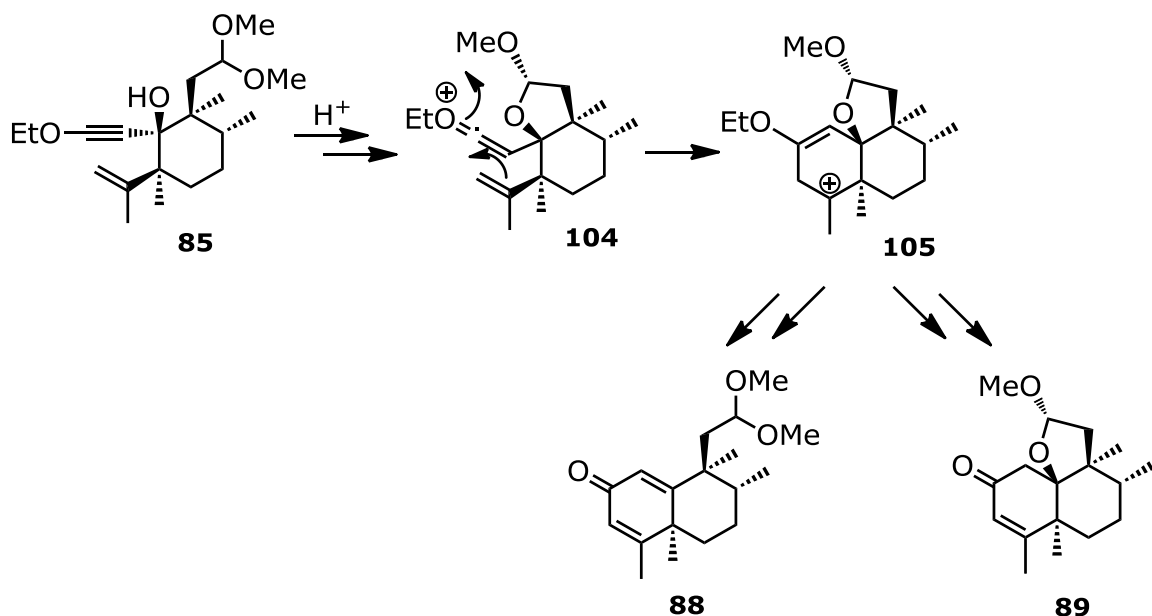
スキーム 43 環状アセタール **89** をジエノン **88** へと誘導する検討

## Prins 型環化反応の考察

類似の環化反応が進行した報告例<sup>73)</sup>をスキーム 44に挙げる。Zhang らはシロキシアルキン  
を有する化合物の環化反応において、シロキシアルキンのプロトン化により生じるケテニウムイ  
オンが分子内で環化することにより反応が進行していると言及している。本環化反応も同様のメ  
カニズムで進行しているものと考えられる。一方、アセタール交換反応と $\beta$ -脱離反応に関しては  
本反応条件下では常に起こり得るため、どの過程で起きているかは明らかでない。推定される  
反応機構をスキーム 45に示す。



スキーム 44 類似の環化反応の報告例



スキーム 45 Prins 型環化反応の推定反応機構

### ジエノン **88** の Birch 還元検討

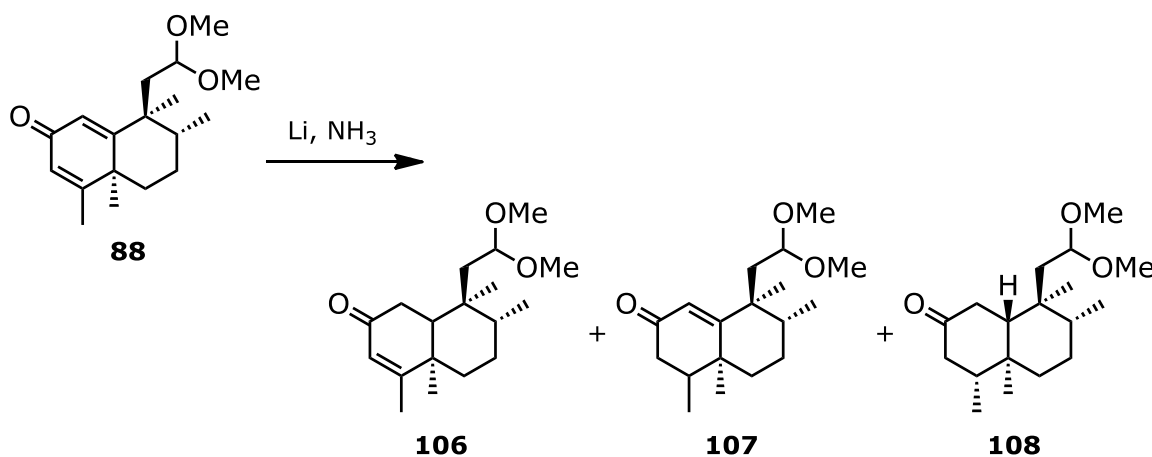
Prins 型閉環反応により得られたビシクロジエノン **88** を用いて、最終目的物へと誘導する検討を行った。

まずは、Birch 還元により望ましい側の二重結合を残したエノン **106** へと誘導できるか検証した。また Birch 還元では熱力学的に安定な化合物が得られるため、目的とする立体化学でのプロトン化が起こると期待した。

ジエノン **88** の Birch 還元の検討結果を表 19 に示す。プロトン源の無い条件で還流下 1 時間反応を行い粗生成物の NMR を確認したところ、**106/107/108** = 13:20:67 という結果であった。このことから、本還元反応における位置選択性は低いことが示唆された。一般的に環状の共役ジエノンを Birch 還元に供すると立体的に空いている側が還元されることが知られている。しかし本反応では両者共に 3 置換オレフィンであるため選択性が低かったと考えられる。また 2 つの二重結合が共に還元された飽和ケトン **108** が主生成物として得られたことから、目的とするエノン **106** を直接得るよりも一旦飽和ケトン **108** に誘導してから改めて二重結合を導入した方が効

率的であると考えられた (entry 1)。そこで飽和ケトン **108** への誘導を目的としてプロトン源の存在下で反応を行った。プロトン源を2等量及び4等量用いて-78 °Cで反応を行う条件では目的の飽和ケトン **108** の生成比は低いものであったが(entry 2、entry 3)、プロトン源を4等量用いて還流条件下で反応を行うと効率良く飽和ケトン **108** が生成することが分かり、entry 1~3 では僅かに原料の残存が認められたが、これも確認されず反応をほぼ完結させることが可能であった(entry 4)。なお本反応で生成した **106** 及び **107** の新たに生じた3級炭素の相対立体配置は未決定である。

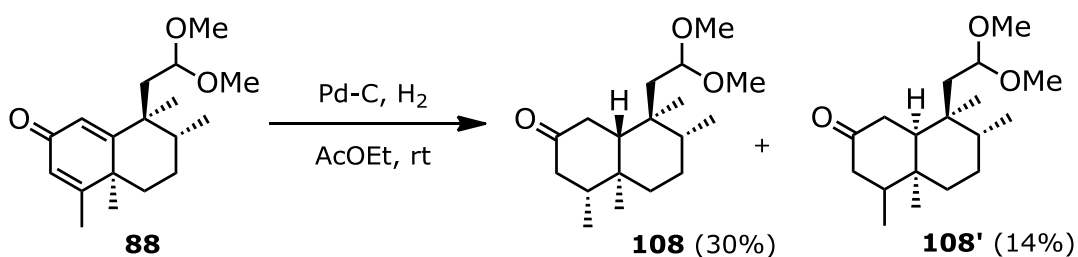
表 19 ビシクロジエノン **88** の Birch 還元検討



entry	condition	<i>t</i> -BuOH (eq.)	result (ratio of crude)
1	reflux, 1 h	none	<b>106/107/108</b> = 13:20:67
2	-78 °C, 1 h	2 eq.	<b>106/107/108</b> = 12:81:7
3	-78 °C, 1 h	4 eq.	<b>106/107/108</b> = 11:78:11
4	reflux, 1 h	4 eq.	<b>106/107/108</b> = 5:2:93 yield of <b>108</b> 63%

Birch 還元以外の接触水素化による還元も試みた。スキーム 46に示したように、酢酸エチル中 Pd-C 触媒を用いて室温下常圧で水素化反応を行ったところ、反応の初期段階では一方

の二重結合が水素化されたエノン **107** の生成が顕著に確認された。これはエキソメチレンに異性化可能な二重結合が異性化しながら速やかに還元されるからではないかと推察される。終夜反応を行うと、もう一方の二重結合も水素化され目的とする飽和ケトン **108** とその立体異性体 **108'** が主な生成物として得られた。水素化の収率が低収率に留まっているが、主生成物以外にメキシ基が失われた化合物の生成が確認されており、分解反応が進行してしまった結果であると考えられる。以上の結果より、ジエノンの還元は Birch 還元を用いた方が立体選択性に優れることが分かった。なお本反応で生成した **108'** の新たに生じた 3 級炭素の相対立体配置は未決定である。



スキーム 46 接触水素化検討

飽和ケトン **108** の立体化学は、図 25 に示したように 4 つのメチル基に NOE 相関が観測されたことから決定した。このことは、一般的に Birch 還元ではより安定であるトランスデカリン骨格を与えることと合致するものである。



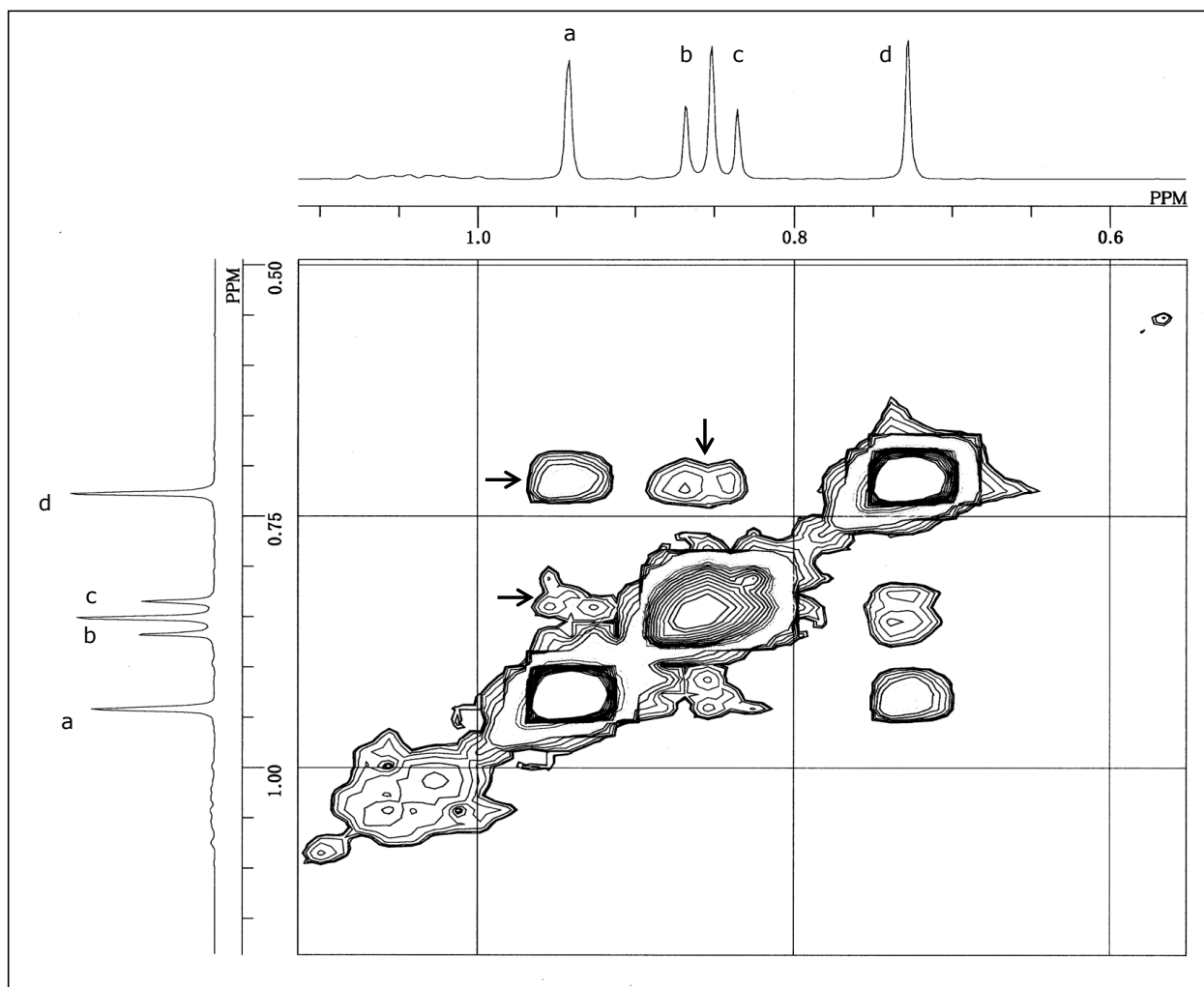
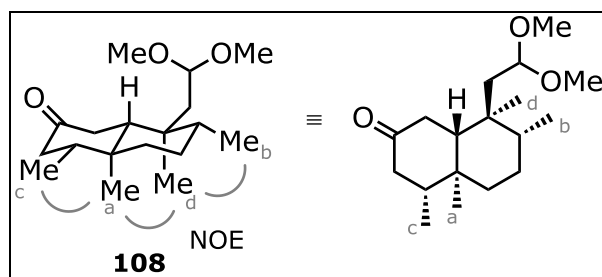
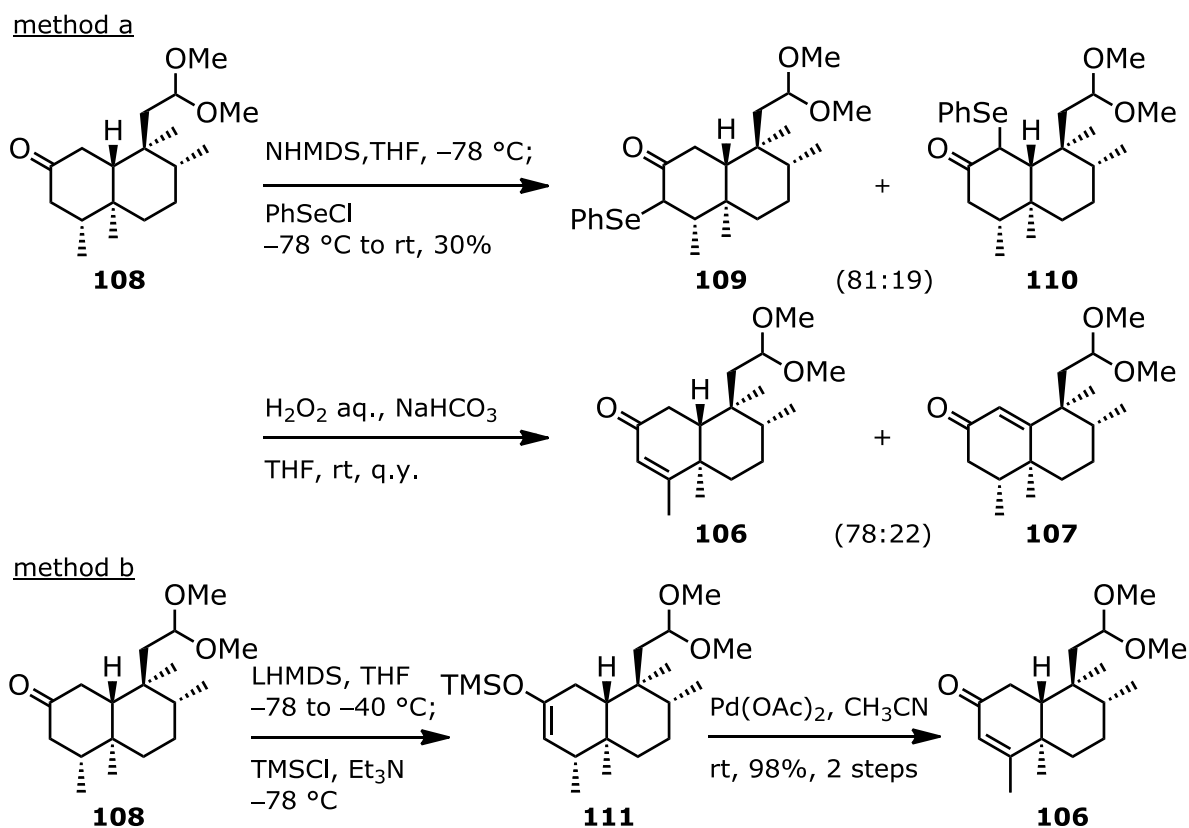


図 25 飽和ケトン **108** の NOESY スペクトル

### 脱水素の検討

次に飽和ケトン **108** に対する位置選択的な二重結合の導入を目的として a) フェニルセレニル化後酸化脱離を行う手法と b) シリルエノールエーテルの三枝酸化による手法の二通りを検討した(スキーム 47)。

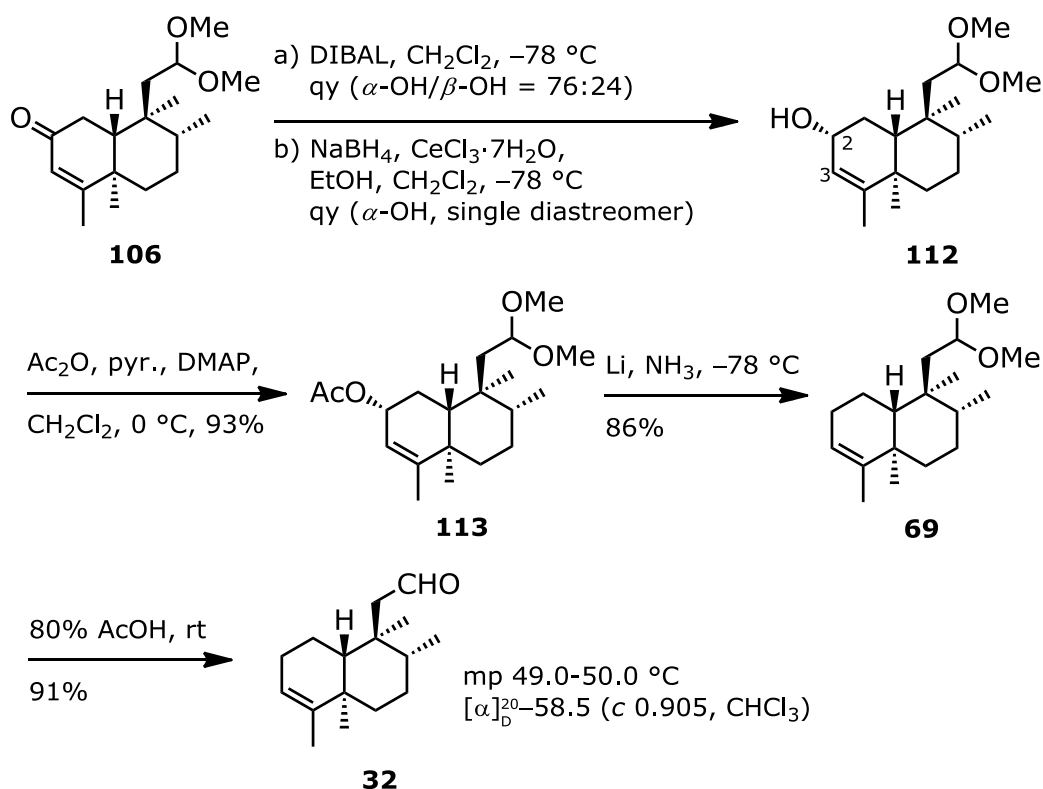


スキーム 47 飽和ケトン **108** の位置選択的な二重結合の導入検討

方法 a では飽和ケトン **108** に対して塩基として NHMDS を  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  で作用させて生じるナトリウムエノラートをフェニルセレンクロリドと反応させた。その結果望む **109** と望まない **110** が 81:19 の生成比で収率 30%にて得られた。その後のセレンキンドへの酸化と脱離反応は高い収率で進行したが分離が困難な位置異性体混合物として得られたため、この手法では効率的合成は望めないと判断した。一方、方法 b では LHMDS を塩基として作用させてエノラートを調製した後に塩化トリメチルシランと反応させてシリルエノールエーテルへの誘導を試みた結果、高い選択性で目的とする **111** へと誘導可能であった。得られた **111** を酢酸パラジウムを用いる三枝酸化に供することで、エノン **106** が高い収率で得られた。

### カリカーペナール **32** への誘導

次にエノン **106** より目的化合物であるカリカーペナール **32** へ誘導した(スキーム 48)。まずエノン **106** をヒドリド還元によりアルコール **112** へと誘導した。この際 DIBAL を用いた還元では  $\alpha$ -アルコール/ $\beta$ -アルコール = 76:24 で得られたのに対して、Luche 還元を用いた場合には  $\alpha$ -アルコールのみが定量的に得られた。なお水酸基の立体化学は  $^1\text{H}$  NMR 測定により 2 位と 3 位のプロトン間の結合定数が **112- $\alpha$**  が 1 Hz 以下 (**112- $\beta$**  が 4.8 Hz) であったことにより決定した。次いで Luche 還元により得られたアルコール **112** をアセチル化することでアセテート **113** へと誘導した後に Birch 還元によりアセトキシ基を還元的に除去してアセタール **69** を得た。最後にジメチルアセタールの脱保護を行い標的化合物であるカリカーペナール **32** の合成を達成した。



スキーム 48 カリカーペナール **32** の合成

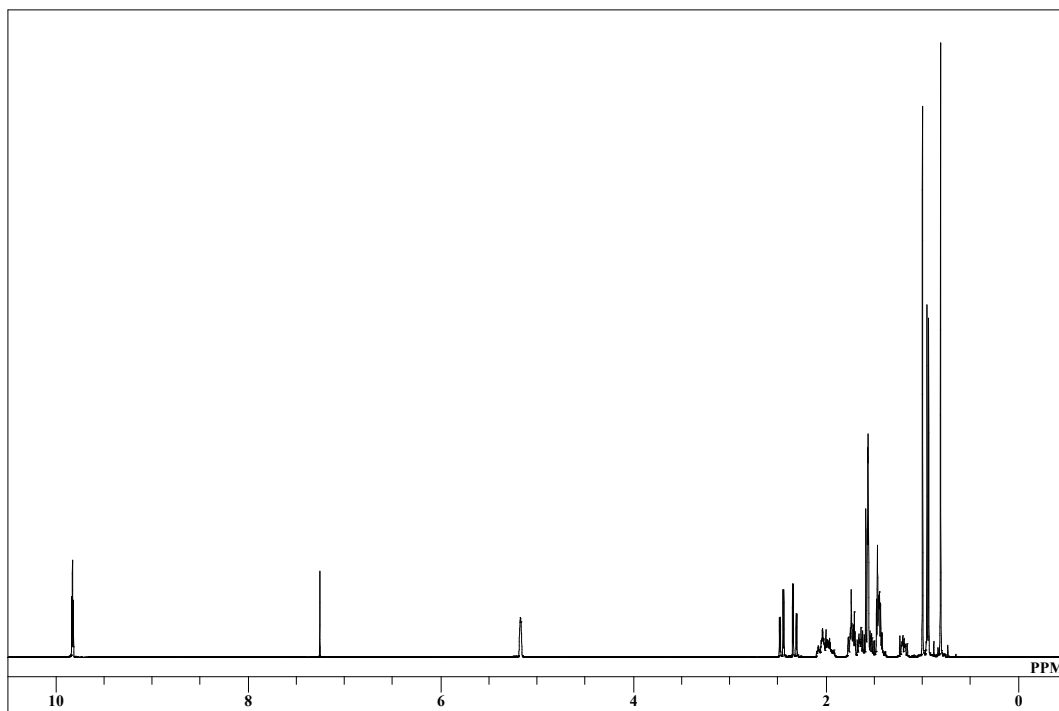


図 26 カリカーペナール **32** の  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

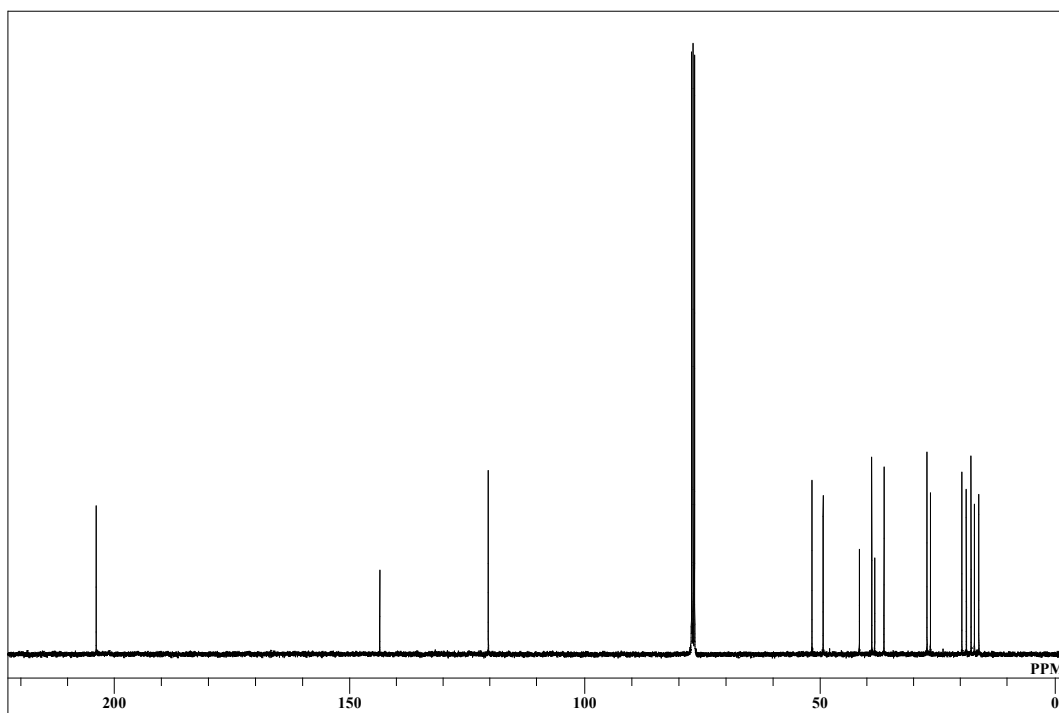


図 27 カリカーペナール **32** の  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) チャート

### 合成したカリカーペナール **32** の物性評価

本合成法により得られたカリカーペナール **32** の  $^1\text{H}$  NMR 及び  $^{13}\text{C}$  NMR 各スペクトルは、報告されているものと良い一致を示した (図 26、図 27)。また表 20 に示したように比旋光度に関しては、その符号は一致しているものの報告によって絶対値は異なっている。一方本研究においてはカリカーペナール **32** を結晶物として得ているのに対して、多くの報告では油状物として言及している。唯一 entry 4 の文献では融点及び比旋光度の記載はないものの、天然物より抽出したものを精製することにより結晶物として単離している。この事実は本合成法により得られたカリカーペナール **32** が高い純度にて合成されたことを裏付けるものである。

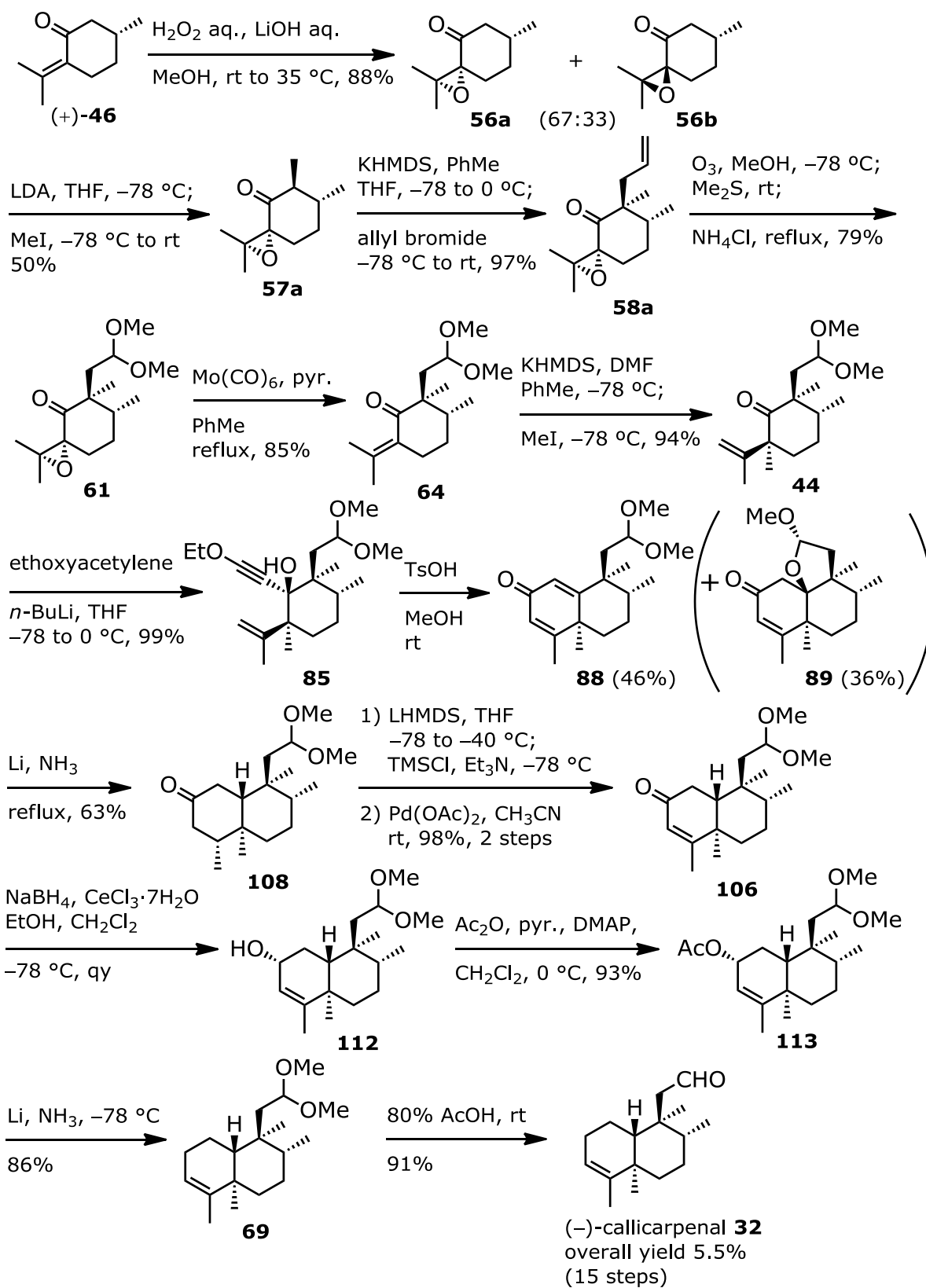
表 20 カリカーペナール **32** の文献値との比較

entry	比旋光度	形状	文献
1	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 30$ ( $c = 0.39$ , $\text{CHCl}_3$ )	油状	44)
2	$[\alpha]_{\text{D}} - 45.3$ ( $c = 0.0053$ , $\text{C}_6\text{H}_6$ )	油状	30)
3	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 75.0$ ( $c = 0.50$ , $\text{C}_6\text{H}_6$ )	油状	33)
4	未報告	結晶物	31)
5	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 58.5$ ( $c = 0.91$ , $\text{CHCl}_3$ )	結晶物 mp 49.0-50.0 °C	本研究

#### 4. まとめ

害虫忌避活性を有するカリカーペナール **32** の合成について総括する。容易に入手可能な (+)-プレゴン **46** を出発原料として全 15 工程、総収率 5.5%にて合成を達成した。本合成法はこれまでに報告されていない新規な合成法である。また本合成研究においてエトキシアセチレンアルコール誘導体 **85** の酸処理による環化反応を見出した。本反応は Prins 反応型に環化が進行しているものであると考察した。

本合成法はやや収率の改善が望まれる工程を改良することができれば、簡便かつ効率的な合成法になり得るものであると考え。また出発原料である (+)-プレゴン **46** の 10 炭素全てを漏れなく利用したものであり、これはアトムエコノミーの観点から本合成法の有利な点として挙げられる。



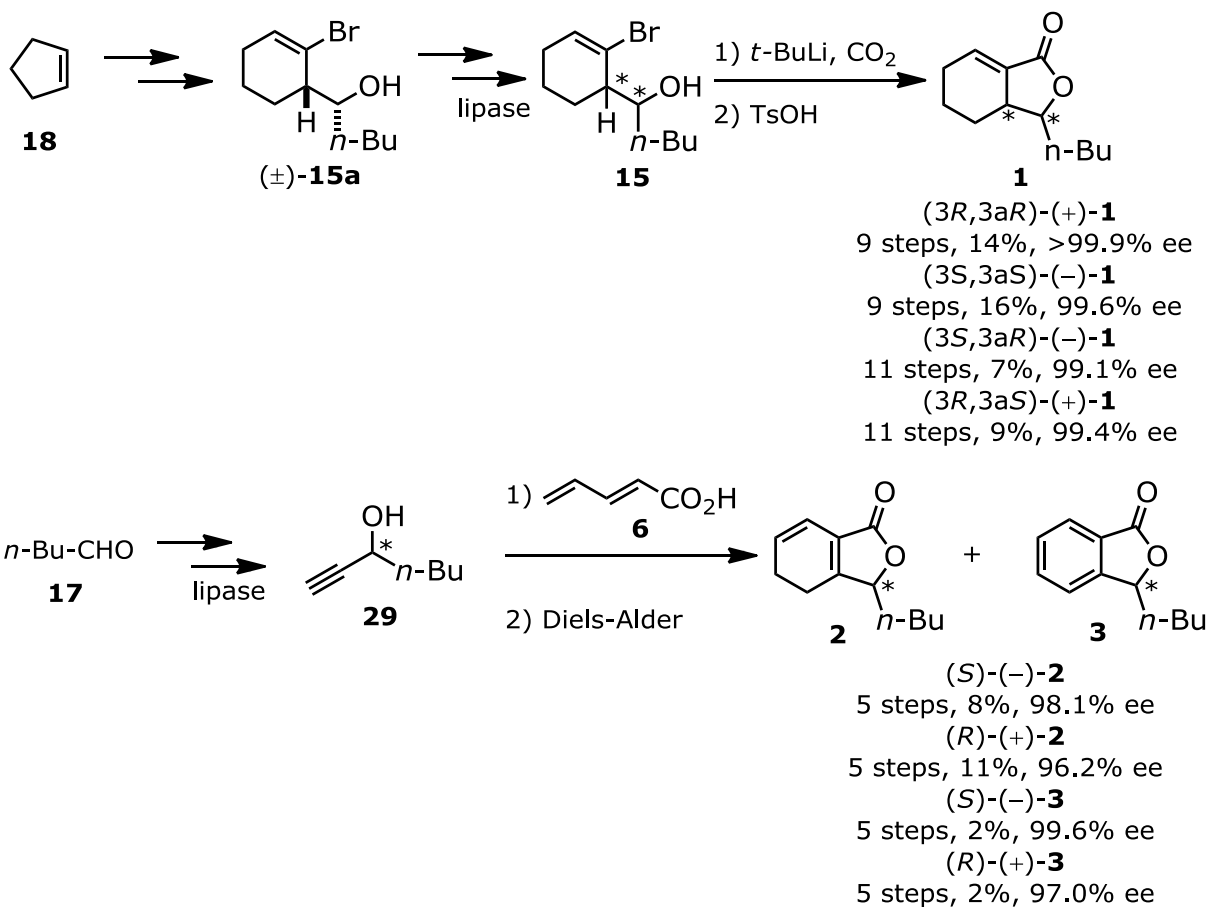
スキーム 49 カリカーペナル **32** の合成まとめ

## 総括

以上述べたように、筆者は植物中に存在する生物活性天然物の光学活性体合成を目的として研究を行った。

第一部では、セロリ中の重要香気成分であるフタリド類の立体異性体の作り分けとそれらの香気評価を行い、全立体異性体間における香気の違いを網羅的に明らかにすることができた。この結果は学術上並びに食品産業上極めて有用な知見であると言える。また今回合成したいずれの化合物も天然中に多く存在する立体異性体の香気が最も強かったという事実からは、我々人間の嗅覚と植物由来成分との密接な関係性が感じられ興味深い。さらにこれらのフタリド類は本文で述べたように、ヒトの嗅覚受容体に対する活性以外にも興味深い活性が種々報告されているので、これらの活性においても立体異性体間での活性が異なっているのか興味を持たれる。今後の研究に期待したい。





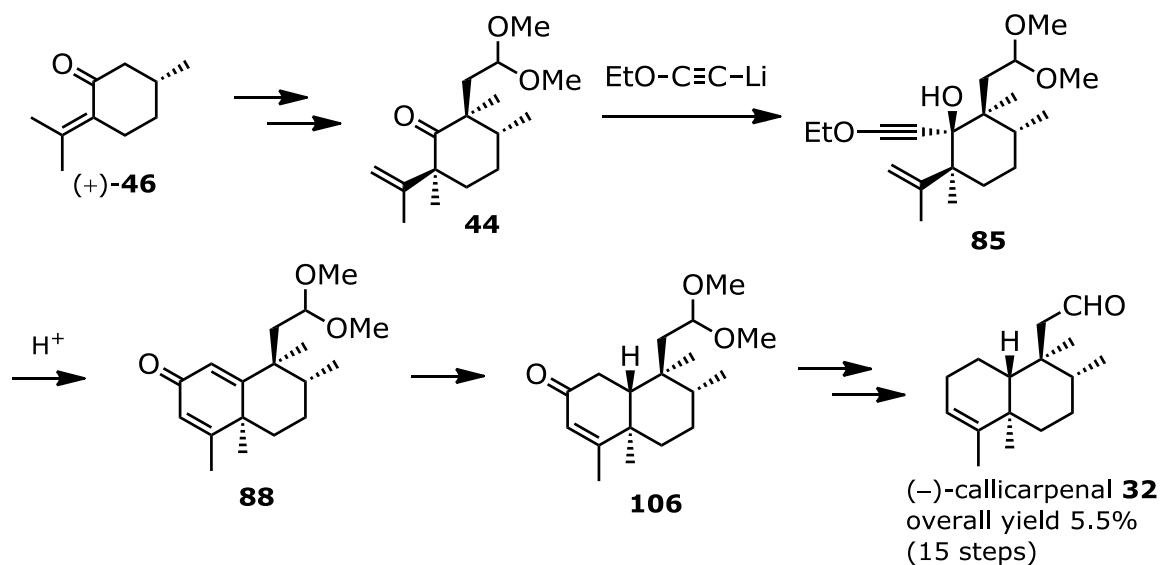
スキーム 50

第二部では、ムラサキシキブ及び American beautyberry 中より見出されたテルペノイド化合物であるカリカーペナールの合成を達成した。本化合物は害虫忌避という興味深い活性が報告されている化合物である。世界的に喫緊の課題である蚊が媒介する感染症対策として、またヒトに対して重篤な疾患を与えるマダニや特定外来種に指定されているヒアリなど昨今取沙汰されている害虫の忌避に極めて有用である。また天然由来の物質であるため使用による環境負荷や生態系への影響を抑えることができ、産業上の利用価値が極めて高いことが期待できる。

本研究では、これまで報告されていない合成方法にてカリカーペナールの合成を達成した。今後本化合物を商業スケールで製造する場合にも、また種々の類縁体合成を行いより有用な

活性物質を見出す上でも、多種多様なアプローチで合成を行えることは意義のあることと考える。

また、この合成研究において酸性条件下で Prins 反応型に進行すると考えられる環化反応を見出した。本環化反応はこれまで報告されていない反応であり、他の天然物などの合成への利用が期待できる。



スキーム 51

我々人類は有史以前より植物と共に生活を営んできた。これからもこの共生は続いていくに違いない。植物は極めて身近な研究対象であり、その活性成分の探求は我々人類にとって有益な成果をもたらすものである。またその活性成分は有機合成化学者にとって常に魅力ある標的化合物である。

今回の研究成果が農芸化学及び食品化学の更なる発展への寄与ができれば幸いである。

## 実験の部

空気や湿気が悪影響を及ぼす反応は、アルゴン雰囲気下で予め乾燥処理を施した溶媒を用いて行った。すべての溶媒は試薬グレード品を用いた。THF とジエチルエーテルはアルゴン雰囲気下ベンゾフェノンケチルから蒸留した。塩化メチレンはアルゴン雰囲気下五酸化二リンより蒸留した。トルエンとメタノールはそれぞれモレキュラーシーブス 4 Å と 3 Å で一晩以上乾燥した。*n*-ヘキサンと酢酸エチルはそれ以上の精製は行わなかった。

融点は Yanaco Mp-S3 により測定した。なお、全ての融点は補正されていない。赤外吸収スペクトルは油状物質は薄膜 (film) で、固体物質は臭化カリウム (KBr) 錠剤として Jasco FT/IR-470 plus により測定した。プロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) はクロロホルム ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\delta$  7.26 ppm) を内部標準として用いて、JEOL JNM-ECX 400 (400 MHz) または JEOL JNM-AL 300 (300 MHz) により測定した。カーボン核磁気共鳴スペクトル ( $^{13}\text{C}$  NMR) はクロロホルム ( $\text{CHCl}_3$ ;  $\delta$  77.0 ppm) を内部標準として用いて、JEOL JNM-ECX 400 (100 MHz) により測定した。比旋光度は Jasco P-1030 により測定した。質量スペクトルは JEOL JMS-700T または JEOL JMS-T100LC AccuTOF にて測定した。ガスクロマトグラフィー分析は水素炎イオン化検出器 (FID) を備えた Shimadzu GC-14B (TC-1701 キャピラリーカラム: 長さ 30 m、内径 0.53 mm、膜厚 1.0  $\mu\text{m}$ ) を使用した。ガスクロマトグラフィー-質量分析は Agilent 5973 質量選択検出器 (MSD) を備えた Agilent 6890N (TC-1701 キャピラリーカラム: 長さ 30 m、内径 0.25 mm、膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ ) を使用した。鏡像体過剰率は光学異性体分離カラム Chiramix<sup>®</sup> (長さ 30 m、内径 0.25 mm、膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ ) を使用したガスクロマトグラフィー法により求めた。

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  $\mu\text{m}$ ) を用いて行った。TLC 分析は Merk Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm, No.105715) を用いて行った。

## 第一部 第一章に関する実験項

(1*R*\*,1'*S*'\*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-ol [(±)-**15a**] and (1*S*\*,1'*S*'\*)-1-(2'-bromocyclohexa-2'-enyl)pentan-1-ol [(±)-**15b**]

氷水冷下、粉末亜鉛 (2.35 g, 36.0 mmol)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (36 mL) 及び THF (12 mL) の懸濁溶液に−5 °Cにて5分間で*n*-バレルアルデヒド **17** (3.10 g, 36.0 mmol) を加えた。次にジブロミド **16** (5.75 g, 24.0 mmol) の THF (60 mL) 溶液を同温度にて2時間で滴下した後に1時間攪拌した。水とジエチルエーテルを加えた後に濾過することで不溶物を取り除いた。得られる濾液を分液した後に水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (5.25 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 30:1~10:1) により精製し、無色油状のブromoアルコール (±)-**15a** (2.94 g, 50%) 及び (±)-**15b** (0.84 g, 14%) を得た。

(±)-**15a**: IR (film) 3464, 2932, 2859, 1640, 1456, 1329, 1066, 975, 887, 709  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.26–1.60 (8H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 2.04–2.08 (2H, m), 2.38 (1H, m), 4.20 (1H, m), 6.32 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.05, 20.77, 22.74, 23.29, 27.78, 28.63, 33.22, 47.14, 71.74, 126.15, 133.96; GCMS: 246 ( $[\text{M}-1]^+$ ), 160 (30), 87 (13), 81 (100), 69 (70), 57 (13), 51 (4), 41 (30), 29 (8); HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 247.0698, found 247.0722.

(±)-**15b**: IR (film) 3357, 2859, 1638, 1450, 1325, 1072, 1019, 970, 718  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.28–1.59 (8H, m), 1.67–1.75 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.65 (1H, m), 4.11 (1H, br), 6.18 (1H, dt,  $J = 1.8, 4.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.09, 20.21, 22.63, 24.71, 27.84, 28.82, 31.83, 47.67, 73.93, 124.33, 132.27; GCMS: 246 ( $[\text{M}-1]^+$ ), 160 (28), 87 (15), 81 (100), 69 (76), 57 (14), 51 (5), 41 (31), 29 (7);

HRMS (FAB) calcd for  $C_{11}H_{20}BrO$  (M+H)<sup>+</sup>: 247.0698, found 247.0679.

(3*R*\*,3*aR*\*)-Sedanolidide [(±)-**1a**]

アルゴン雰囲気下、ブromoアルコール (±)-**15a** (247 mg, 1.00 mmol) のジエチルエーテル (13 mL) 溶液に−78 °Cにて15分間で*t*-ブチルリチウムの1.48 M ペンタン溶液 (3.4 mL, 5.0 mmol) を加えた。同温度にて5分間攪拌した後に二酸化炭素ガスを0.5時間吹き込んだ。次に同温度にてメタノール (0.5 mL) を滴下し、室温まで昇温した。反応液を*n*-ヘキサンで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。得られる水層を*n*-ヘキサンにて洗浄した後に0 °Cで3*N*塩酸を加えて酸性にした。この水溶液に食塩を飽和するまで加えて酢酸エチルで抽出した。得られる有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、粗生成物のヒドロキシカルボン酸 (286 mg) を得た。このヒドロキシカルボン酸のトルエン (13 mL) 溶液に触媒量のTsOH·H<sub>2</sub>Oを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (176 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 30:1~10:1) により精製し、無色油状のセダノリド (±)-**1a** (157 mg, 81%) を得た。さらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、官能評価及び分析用試料とした。

IR (film): 2936, 2865, 1758, 1683, 1454, 1332, 1225, 1185, 1028, 943, 752, 702 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.24–1.60 (8H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.14–2.38 (2H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 4.63 (1H, dt, *J* = 2.8, 9.2 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 7.1, 3.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.90, 21.14, 22.45, 22.54, 25.12, 27.51, 31.49, 39.69, 81.84, 129.57, 136.18, 170.18; GCMS: 194 (1, [M-1]<sup>+</sup>), 137 (8), 108 (100), 91 (4), 79 (36), 53 (5), 41 (6), 29 (4); HRMS (ESI) calcd for  $C_{12}H_{18}NaO_2$  (M+Na)<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

(3*S*\*,3*aR*\*)-Sedanolidide [(±)-**1b**]

ブロモアルコール (±)-**15b** (247 mg, 1.00 mmol) を原料として、ブロモアルコール (±)-**15a** からセダノリド (±)-**1a** への変換と同様の反応を行うことで、セダノリド (±)-**1b** (136 mg, 70%) を無色油状物として得た。これをさらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、得られた無色結晶物を官能評価及び分析用試料とした。

Mp 34.5–35.0 °C; IR (film): 2933, 2861, 1763, 1683, 1455, 1422, 1327, 1249, 1226, 1183, 1025, 930, 726 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.16 (1H, m), 1.30–1.60 (5H, m), 1.70–1.82 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.49 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, *J* = 8.9, 7.3, 5.3 Hz), 6.77 (1H, dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.88, 20.75, 22.51, 24.98, 25.36, 27.51, 34.31, 43.06, 85.32, 131.14, 135.18, 170.23; GCMS: 194 (1, [M–1]<sup>+</sup>), 137 (8), 108 (100), 91 (4), 79 (36), 53 (5), 41 (6), 29 (4); HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

(1*R*\*,1'*S*')-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentyl 2-chloroacetate [(±)-**25a**]

ブロモアルコール (±)-**15a** (10.0 g, 40.5 mmol)、ピリジン (5.8 g, 73 mmol) 及び DMAP (0.1 g, 0.8 mmol) のジエチルエーテル (100 mL) 溶液に 2~8 °C にて 20 分間でクロロアセチルクロリド (6.9 g, 61 mmol) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後に氷水冷下で水 (100 mL) を加えて数分間攪拌した。この溶液を分液し、得られる水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸銅水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (13.4 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 60:1~40:1) により精製し、無色油状のクロロアセテート (±)-**25a** (12.3 g, 94%) を得た。

IR (film): 2955, 2870, 1738, 1643, 1456, 1411, 1286, 1183, 973, 734 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.20–1.40 (4H, m), 1.50–1.65 (2H, m), 1.70–1.90 (4H,

m), 2.05 (2H, m), 2.53 (1H, m), 4.02 (2H, s), 5.48 (1H, dt,  $J = 2.5, 7.1$  Hz), 6.21 (1H, dt,  $J = 4.1, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.90, 19.95, 22.49, 24.30, 27.44, 27.76, 31.14, 40.97, 44.75, 76.32, 123.71, 133.07, 166.50; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrClNaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 345.0233, found 345.0225.

(1*S*\*,1'*S*'\*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentyl 2-chloroacetate [(±)-**25b**]

ブromoアルコール (±)-**15b** (1.00 g, 4.05 mmol)、ピリジン (0.55 g, 7.0 mmol) 及び触媒量の DMAP のジエチルエーテル (10 mL) 溶液に水冷下にてクロロアセチルクロリド (0.68 g, 6.0 mmol) を加えた。水冷下にて 1 時間攪拌した後に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸銅水溶液、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (1.15 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 40:1) により精製し、無色油状のクロロアセテート (±)-**25b** (1.05 g, 80%) を得た。

IR (film): 2955, 2862, 1758, 1736, 1307, 1290, 1260, 1183, 1105, 970  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.20–1.40 (4H, m), 1.50–1.60 (3H, m), 1.70–1.80 (3H, m), 2.05 (2H, m), 2.82 (1H, m), 4.07 (2H, s), 5.44 (1H, ddd,  $J = 2.8, 5.0, 9.6$  Hz), 6.20 (1H, dt,  $J = 2.0, 4.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.97, 20.02, 22.36, 24.55, 27.63, 28.25, 28.80, 41.07, 44.49, 78.31, 122.58, 132.91, 166.86.

(1*R*,1'*S*')-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-ol [(-)-**15a**] 及び (1*S*,1'*R*')-1-(2'-bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-ol [(+)-**15a**]

酵素反応1回目

リパーゼ OF (3.0 g) の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0, 200 mL) 溶液にクロロアセテート (±)-**25a** (10.0 g, 30.9 mmol) を加え、室温にて 25 時間攪拌した。セライト濾過し、得られる濾液

をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (9.11 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 60:1~15:1) により精製し、反応生成物としてブromoアルコール (-)-**15a** (3.50 g, 46%, 94.2% ee) を、残存基質としてクロロアセテート (-)-**25a** (5.24 g, 52%) をそれぞれ得た。得られたブromoアルコール (-)-**15a** (3.35 g, 13.6 mmol) を原料として、ブromoアルコール (±)-**15a** からクロロアセテート (±)-**25a** への変換と同様の反応を行うことで、クロロアセテート (+)-**25a** (4.27 g, 97%) を無色油状物として得た。

(-)-**15a**:  $[\alpha]_D^{20} +38.6$  ( $c = 1.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]:  $t_R = 177.33$  min [(1*R*,1'*S*)-(-)-**15a**, 97.09%, 94.2% ee], 178.27 min [(1*S*,1'*R*)-(+)-**15a**, 2.91%]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>BrClNaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 345.0233, found 345.0233.

(-)-**15a** の IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のブromoアルコール (±)-**15a** と一致した。

(-)-**25a** 及び (+)-**25a** の IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のクロロアセテート (±)-**25a** と一致した。

#### 酵素反応2回目-1

リパーゼ OF (1.3 g) の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0, 83 mL) 溶液に、酵素反応1回目で得られたクロロアセテート (+)-**25a** (4.17 g, 12.9 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。セライト濾過し、得られる濾液をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (3.26 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 60:1~15:1) により精製し、反応生成物としてブromoアルコール (-)-**15a** (2.77 g, 87%, 99.8% ee) を無色油状物として得た。



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-23.9$  ( $c = 1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>,  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $40$  to  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $+0.7 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate:  $0.7 \text{ mL}/\text{min}$ ]:  $t_{\text{R}} = 177.27 \text{ min}$  [(1*R*,1'*S*)-(-)-**15a**, 99.92%, 99.8% ee],  $178.22 \text{ min}$  [(1*S*,1'*R*)-(+)-**15a**, 0.08%]; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 247.0698, found 247.0739.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のブロモアルコール (±)-**15a** と一致した。

#### 酵素反応2回目-2

リパーゼ OF (1.5 g) の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0, 100 mL) 溶液に、酵素反応1回目に残存基質として得られたクロロアセテート (-)-**25a** (5.04 g, 15.6 mmol) を加え、室温にて 60 時間攪拌した。セライト濾過し、得られる濾液をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (4.76 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 60:1~15:1) により精製し、残存基質としてクロロアセテート (-)-**25a** (4.11 g, 81%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-40.8$  ( $c = 1.19$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrClNaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 345.0233, found 345.0216.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のクロロアセテート (±)-**25a** と一致した。

#### クロロアセテート (-)-**25a** の加メタノール分解

酵素反応2回目-2で得られたクロロアセテート (-)-**25a** (2.59 g, 8.0 mmol) のメタノール (75 mL) 溶液に室温にて炭酸カリウム (0.13 g, 0.90 mmol) を加えて、同温度にて 3 時間攪拌した。酢酸を加えて中和した後に減圧濃縮し、残渣 (2.03 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 60:1~15:1) により精製し、ブロモアルコール (+)-**15a** (1.96 g, 99%, 99.8% ee) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $+24.6$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>,  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $40$  to  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $+0.7 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate:  $0.7 \text{ mL}/\text{min}$ ]:  $t_{\text{R}} = 177.46 \text{ min}$

[(1*R*,1'*S*)-(-)-**15a**, 0.10%], 177.89 min [(1*S*,1'*R*)-(+)-**15a**, 99.90%, 99.8% ee]; HRMS (FAB) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BrO (M+H)<sup>+</sup>: 247.0698, found 247.0679.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のブロモアルコール (±)-**15a** と一致した。

(*S*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-one [(+)-**26**]

PCC (2.16 g, 10.0 mmol)、セライト (3.24 g) 及び塩化メチレン (80 mL) の混合物に、室温にて5分間でブロモアルコール (-)-**15a** (1.24 g, 5.00 mmol) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、得られる反応液をシリカゲル濾過し、濾液を減圧濃縮することで残渣 (1.24 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100:1~50:1) により精製し、ケトン (+)-**26** (1.19 g, 97%, 99.6% ee) を無色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +110 (*c* = 1.30, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2933, 2871, 1715, 1645, 1448, 1334, 1125, 1081, 1051, 979 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.28–1.37 (2H, m), 1.55–1.72 (4H, m), 1.84 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.46–2.67 (2H, m), 3.50 (1H, m), 6.28 (1H, dt, *J* = 1.4, 4.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.87, 18.53, 22.29, 25.76, 27.28, 27.62, 41.14, 56.10, 118.60, 132.58, 209.96; GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 174.47 min [(*S*)-(+)-**26**, 99.81%, 99.6% ee], 176.79 min [(*R*)-(-)-**26**, 0.19%]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BrNaO (M+Na)<sup>+</sup>: 267.0361, found 267.0369.

(*R*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-one [(-)-**26**]

ブロモアルコール (+)-**15a** (1.24 g, 5.00 mmol) を原料として、ブロモアルコール (-)-**15a** からケトン (+)-**26** への変換と同様の反応を行うことで、ケトン (-)-**26** (1.19 g, 98%, 99.4% ee) を無色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -108 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40

to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 174.90 min [(*S*)-(+)-**26**, 0.32%], 176.25 min [(*R*)-(-)-**26**, 99.68%, 99.4% ee]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BrNaO (M+Na)<sup>+</sup>: 267.0361, found 267.0380.

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のケトン (+)-**26** と一致した。

(1*S*,1'*S*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-ol [(-)-**15b**]

アルゴン雰囲気下、ケトン (+)-**26** (490 mg, 2.00 mmol) の THF (24 mL) 溶液に -78 °C にて 10 分間で L-Selectride<sup>®</sup> の 1.0 M THF 溶液 (3.0 mL, 3.0 mmol) を滴下した。同温度にて 1 時間攪拌した後に 0 °C にて 1 時間攪拌し、次いで 0 °C にて 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) 及び 35% 過酸化水素水 (10 mL) を順次滴下した。0.5 時間掛けて室温に昇温した後に 60 °C にて 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後に分液し、得られる水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (561 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~30:1) により精製し、ブロモアルコール (-)-**15b** (374 mg, 76%, 99.5 % ee) を無色油状物として得た。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -25.3 (*c* = 1.02, CHCl<sub>3</sub>); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 184.80 min [(1*S*,1'*S*)-(-)-**15b**, 99.76%, 99.5% ee], 187.12 min [(1*R*,1'*R*)-(+)-**15b**, 0.24%]; HRMS (FAB) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>BrO (M+H)<sup>+</sup>: 247.0698, found 247.0679.

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のブロモアルコール (±)-**15b** と一致した。

(1*R*,1'*R*)-1-(2'-Bromocyclohex-2'-enyl)pentan-1-ol [(+)-**15b**]

ケトン (-)-**26** (490 mg, 2.00 mmol) を原料として、ケトン (+)-**26** からブロモアルコール (-)-**15b** への変換と同様の反応を行うことで、ブロモアルコール (+)-**15b** (384 mg, 78%, 99.5%

ee) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23.7$  ( $c = 1.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 0.7 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 185.04$  min [(1*S*,1'*S*)-(-)-**15b**, 0.25%], 186.63 min [(1*R*,1'*R*)-(+)-**15b**, 99.75%, 99.5% ee]; HRMS (FAB) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 247.0698, found 247.0709.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のブロモアルコール (±)-**15b** と一致した。

#### (3*R*,3*aR*)-(+)-Sedanolid (1)

ブロモアルコール (-)-**15a** (247 mg, 1.00 mmol) を原料として、ブロモアルコール (±)-**15a** からセダノリド (±)-**1a** への変換と同様の反応を行うことで、(3*R*,3*aR*)-(+)-セダノリド **1** (159 mg, 82%, >99.9% ee) を無色油状物として得た。さらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、官能評価及び分析用試料とした。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +92.8$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 0.7 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 224.90$  min (3*R*,3*aR*)-(+)-**1**, >99.95%, >99.9% ee]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のセダノリド (±)-**1a** と一致した。

#### (3*S*,3*aS*)-(-)-Sedanolid (1)

ブロモアルコール (+)-**15a** (247 mg, 1.00 mmol) を原料として、ブロモアルコール (±)-**15a** からセダノリド (±)-**1a** への変換と同様の反応を行うことで、(3*S*,3*aS*)-(-)-セダノリド **1** (168 mg, 87%, 99.6% ee) を無色油状物として得た。さらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、官能評価及び分析用試料とした。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -91.3$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 0.7 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 225.60$  min

[(3*R*,3*aR*)-(+)-**1**, 0.20%], 246.84 min [(3*S*,3*aS*)-(-)-**1**, 99.80%, 99.6% ee]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のセダノリド (±)-**1a** と一致した。

#### (3*S*,3*aR*)-(-)-Sedanolid (1)

ブロモアルコール (-)-**15b** (281 mg, 1.13 mmol) を原料として、ブロモアルコール (±)-**15a** からセダノリド (±)-**1a** への変換と同様の反応を行うことで、(3*S*,3*aR*)-(-)-セダノリド **1** (130 mg, 59%, 99.1% ee) を無色油状物として得た。さらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、得られる無色結晶物を官能評価及び分析用試料とした。

Mp 33.5–34.5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -71.3 (*c* = 1.15, CHCl<sub>3</sub>); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 227.27 min [(3*S*,3*aR*)-(-)-**1**, 99.56%, 99.1% ee], 237.96 min [(3*R*,3*aS*)-(+)-**1**, 0.44%]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のセダノリド (±)-**1b** と一致した。

#### (3*R*,3*aS*)-(+)-Sedanolid (1)

ブロモアルコール (+)-**15b** (288 mg, 1.16 mmol) を原料として、ブロモアルコール (±)-**15a** からセダノリド (±)-**1a** への変換と同様の反応を行うことで、(3*R*,3*aS*)-(+)-セダノリド **1** (147 mg, 65%, 99.4% ee) を無色油状物として得た。さらにクーゲルロール蒸留器による減圧蒸留精製を行い、得られる無色結晶物を官能評価及び分析用試料とした。

Mp 33.5–34.5 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +71.8 (*c* = 1.06, CHCl<sub>3</sub>); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 0.7 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 228.33 min [(3*S*,3*aR*)-(-)-**1**, 0.31%], 235.70 min [(3*R*,3*aS*)-(+)-**1**, 99.69%, 99.4% ee]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 217.1205, found 217.1222.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載のセダノリド (±)-**1b** と一致した。

## 第一部 第二章に関する実験項

(*S*)-1-Heptyn-3-ol [(*S*)-(-)-**29**] and (*R*)-1-heptyn-3-ol [(*R*)-(+)-**29**]

### 酵素反応1回目

アルコール (±)-**29** (2.00 g, 17.8 mmol) 及び酢酸ビニル (3.10 g, 35.6 mmol) の IPE (18 mL) 溶液に室温にて CAL (Novozyme 435, 0.18 g) を加え、5 時間攪拌した。セライト濾過で得られる濾液を減圧濃縮し、残渣 (3.09 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~5:1) により精製し、反応生成物としてアセテート (*S*)-(-)-**31** (1.16 g, 40%, 90.6 % ee)、残存基質として (*R*)-(+)-**29** (0.96 g, 44%, 80.7% ee) をそれぞれ得た。

(*S*)-(-)-**31**:  $[\alpha]_D^{20}$  -83.7 ( $c = 1.08$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 3293, 2958, 2934, 2866, 1743, 1468, 1372, 1233, 1049, 1020 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.20–1.46 (4H, m), 1.84–1.74 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.44 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 5.33 (1H, dt,  $J = 2.3, 6.7$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13.87, 20.97, 22.17, 26.97, 34.25, 63.77, 73.34, 81.31, 169.94; GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25  $\mu$ m, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 1.0 mL/min]:  $t_R = 72.52$  min [(*R*)-(+)-**31**, 4.68%], 84.81 min [(*S*)-(-)-**31**, 95.32%, 90.6% ee]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 177.0891, found 177.0881.

(*R*)-(+)-**29**: GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25  $\mu$ m, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 1.0 mL/min]:  $t_R = 76.22$  min [(*S*)-(-)-**29**, 9.63%], 79.86 min [(*R*)-(+)-**29**, 90.36%, 80.7% ee].

### 酵素反応2回目-1

酵素反応1回目で得られたアセテート (*S*)-(-)-**31** (1.00 g, 6.20 mmol) 及び0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 7.0, 20 mL) の混合物に室温にて CAL (Novozyme 435, 0.10 g) を加え、3.5 時間攪拌した。セライト濾過で得られる濾液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (720 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~5:1) により精製し、アルコール (*S*)-(-)-**29** (490 mg, 67%, >99.9 % ee) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -9.74 ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 3310, 2958, 2935, 2863, 1467, 1381, 1051, 1020, 656, 629  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.31–1.49 (4H, m), 1.65–1.78 (2H, m), 1.87 (1H, s), 2.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 4.37 (1H, dt,  $J = 2.0, 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.95, 22.30, 27.12, 37.32, 62.30, 72.80, 85.00; GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 1.0 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 75.75$  min [(*S*)-(-)-**29**, >99.95%, >99.9% ee]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NaO}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 135.0786, found 135.0777.

### 酵素反応2回目-2

酵素反応1回目で残存基質として得られたアルコール (*R*)-(+)-**29** (0.84 g, 6.9 mmol) 及び酢酸ビニル (1.20 g, 13.8 mmol) の IPE (7 mL) 溶液に室温にて CAL (Novozyme 435, 0.07 g) を加え、6 時間攪拌した。セライト濾過で得られる濾液を減圧濃縮し、残渣 (818 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~5:1) により精製し、残存基質としてアルコール (*R*)-(+)-**29** (0.55 g, 68%, 97.4 % ee) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +9.34 ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 1.0 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 76.15$  min [(*S*)-(-)-**29**,

1.32%], 79.47 min [(*R*)-(+)-**29**, 98.68%, 97.4% ee]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NaO (M+Na)<sup>+</sup>: 135.0786, found 135.0775.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の(*S*)-(-)-**29** と一致した。

#### 1-Ethynylpentyl (*E*)-2,4-pentadienoate [(±)-**28**]

(*E*)-2,4-ペンタジエン酸 **7** (0.60 g, 6.1 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液に 10 °Cにて安息香酸クロリド (0.86 g, 6.1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.62 g, 6.1 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液を加えた。室温にて 0.5 時間攪拌した後にセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し粗生成物の酸無水物 (1.36 g) を得た。

この酸無水物 (1.36 g) の THF (3 mL) 溶液に 10 °Cにてアルコール (±)-**29** (0.30 g, 2.7 mmol)、トリエチルアミン (0.27 g, 2.7 mmol) 及び触媒量の DMAP の THF (3 mL) 溶液を加えた。室温にて 0.5 時間攪拌した後に反応液をジエチルエーテルで希釈し、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (1.17 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1) により精製し、環化前駆体 (±)-**28** (480 mg, 94%) を無色油状物として得た。

IR (film): 2958, 1716, 1599, 1304, 1265, 1198, 1140, 1006, 866 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.31–1.50 (4H, m), 1.78–1.83 (2H, m), 2.45 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 5.43 (1H, dt, *J* = 2.2, 6.7 Hz), 5.51 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.63 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 5.92 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 6.46 (1H, dt, *J* = 17.0, 10.6 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 15.6, 11.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.87, 22.19, 26.99, 34.34, 63.76, 73.39, 81.35, 121.53, 126.06, 134.62, 145.53, 165.68; HRMS (ESI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 193.1229, found 193.1229.



(*S*)-1-Ethynylpentyl (*E*)-2,4-pentadienoate [(*S*)-(-)-**28**]

アルコール (*S*)-(-)-**29** (300 mg, 2.67 mmol) を原料として、アルコール (±)-**29** から環化前駆体 (±)-**28** への変換と同様の反応を行うことで、(*S*)-(-)-**28** (410 mg, 78%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -62.9$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>: 215.1048, found 215.1050.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**28** と一致した。

(*R*)-1-Ethynylpentyl (*E*)-2,4-pentadienoate [(*R*)-(+)-**28**]

アルコール (*R*)-(+)-**29** (300 mg, 2.67 mmol) を原料として、アルコール (±)-**29** から環化前駆体 (±)-**28** への変換と同様の反応を行うことで、(*R*)-(+)-**28** (430 mg, 83%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60.3$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 193.1229, found 193.1228.

IR、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**28** と一致した。

(±)-Sedanolide [(±)-**2**] and (±)-3-butylphthalide [(±)-**3**].

アルゴン雰囲気下、耐圧容器中で環化前駆体 (±)-**28** (400 mg, 2.00 mmol) と 4,4'-チオビス(6-*tert*-ブチル-*m*-クレゾール) (15 mg, 0.040 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液を 220 °C にて 9 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣 (415 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20:1~10:1) により精製し、セダネリド (±)-**2** と 3-ブチルフタリド (±)-**3** と少量の不純物の混合物 (0.27 g) を淡黄色油状物として得た。さらに、この混合物を中圧カラムクロマトグラフィー [Merck LiChroprep<sup>®</sup> Si 60 (40-63 μm), Pre-packed column size A (240-10), *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20:1] により精製し、セダネリド (±)-**2**

(0.19 g, 50%) 及び 3-ブチルフタリド (±)-**3** (49 mg, 13%) をそれぞれ無色油状物として得た。

(±)-**2**: IR (film): 2932, 1750, 1655, 1435, 1335, 1273, 1045, 1006, 963, 715  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.29–1.44 (4H, m), 1.53 (1H, m), 1.88 (1H, m), 2.43–2.52 (4H, m), 4.92 (1H, dd,  $J = 7.8, 3.7$  Hz), 5.91 (1H, m), 6.20 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.83, 20.77, 22.27, 22.42, 26.70, 31.88, 82.48, 116.87, 124.49, 128.28, 161.37, 171.24; GCMS: 192 (13,  $\text{M}^+$ ), 135 (4), 107 (100), 91 (4), 85 (8), 77 (27), 57 (7), 51 (6), 41 (4); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 215.1048, found 215.1046.

(±)-**3**: IR (film): 2956, 1760, 1347, 1285, 1212, 1061, 984, 743, 708, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.30–1.50 (4H, m), 1.76 (1H, m), 2.05 (1H, m), 5.47 (1H, dd,  $J = 8.0, 3.9$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.83, 22.40, 26.85, 34.41, 81.42, 121.68, 125.69, 126.14, 128.99, 133.90, 150.10, 170.68; GCMS: 190 (2,  $\text{M}^+$ ), 133 (100), 105 (27), 77 (12), 51 (5); HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 213.0892, found 213.0902.

(*S*)-(-)-Sedanenolide [(*S*)-(-)-**2**] and (*S*)-(-)-3-butylphthalide [(*S*)-(-)-**3**].

環化前駆体 (*S*)-(-)-**28** (350 mg, 1.80 mmol) を原料として、環化前駆体 (±)-**28** からセダネノリド (±)-**2** 及び 3-ブチルフタリド (±)-**3** への変換と同様の反応を行うことで、セダネノリド (*S*)-(-)-**2** (150 mg, 43%, 98.1% ee) 及び 3-ブチルフタリド (*S*)-(-)-**3** (41 mg, 12%, 99.6% ee) をそれぞれ無色油状物として得た。

(*S*)-(-)-**2**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -134 ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm  $\times$  30 m  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , 40 to 180  $^{\circ}\text{C}$ , +0.7  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate: 1.0 mL/min]:  $t_{\text{R}} = 214.36$  min [(*R*)-(+)-**2**, 0.95%], 219.32 min [(*S*)-(-)-**2**, 99.05%, 98.1% ee]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 215.1048, found 215.1064.

IR、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**2** と一致した。

(*S*)-(-)-**3**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -69.1$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>,  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $40$  to  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $+0.7 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate:  $0.7 \text{ mL}/\text{min}$ ]:  $t_{\text{R}} = 203.43 \text{ min}$  [(*R*)-(+)-**3**,  $0.21\%$ ],  $210.73 \text{ min}$  [(*S*)-(-)-**3**,  $99.79\%$ ,  $99.6\%$  ee]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>:  $213.0892$ , found  $213.0895$ .

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**3** と一致した。

(*R*)-(+)-Sedanenolide [(*R*)-(+)-**2**] and (*R*)-(+)-3-butylphthalide [(*R*)-(+)-**3**].

環化前駆体 (*R*)-(+)-**28** ( $350 \text{ mg}$ ,  $1.80 \text{ mmol}$ ) を原料として、環化前駆体 (±)-**28** からセダネノリド (±)-**2** 及び 3-ブチルフタリド (±)-**3** への変換と同様の反応を行うことで、セダネノリド (*R*)-(+)-**2** ( $170 \text{ mg}$ ,  $50\%$ ,  $96.2\%$  ee) 及び 3-ブチルフタリド (*R*)-(+)-**3** ( $37 \text{ mg}$ ,  $11\%$ ,  $97.0\%$  ee) をそれぞれ無色油状物として得た。

(*R*)-(+)-**2**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +121$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>,  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $40$  to  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $+0.7 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate:  $1.0 \text{ mL}/\text{min}$ ]:  $t_{\text{R}} = 213.96 \text{ min}$  [(*R*)-(+)-**2**,  $98.12\%$ ,  $96.2\%$  ee],  $220.13 \text{ min}$  [(*S*)-(-)-**2**,  $1.88\%$ ]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $193.1229$ , found  $193.1235$ .

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**2** と一致した。

(*R*)-(+)-**3**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +64.8$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>,  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $40$  to  $180 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $+0.7 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ; carrier gas:  $\text{N}_2$ , flow rate:  $0.7 \text{ mL}/\text{min}$ ]:  $t_{\text{R}} = 203.43 \text{ min}$  [(*R*)-(+)-**3**,  $98.52\%$ ,  $97.0\%$  ee],  $210.73 \text{ min}$  [(*S*)-(-)-**3**,  $1.48\%$ ]; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>:  $213.0892$ , found  $213.0910$ .

IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR 各スペクトルは、先に記載の (±)-**3** と一致した。

## 第二部に関する実験項

(3*R*,6*R*)- and (3*S*,6*R*)-2,2,6-Trimethyl-1-oxaspiro[2.5]octan-4-one (pulegone oxide) (**56a** and **56b**)

(*R*)-(+)-プレゴン **46** (30.0 g, 0.197 mol, 99.1% ee) 及び 35% 過酸化水素水 (30.0 g, 0.309 mol) のメタノール (160 mL) 溶液に、室温にて攪拌下 15 分間で水酸化リチウム (1.0 g, 41.8 mmol) の水 (10 mL) 溶液を滴下した。適時水冷を行い 25~35 °Cにて 8 時間攪拌した後に飽和食塩水に空け、トルエンで 3 回抽出した。有機層を合わせ、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (36.5 g) を得た。これを減圧下蒸留精製し、プレゴンオキシド **56** (29.3 g, 88%, **56a/56b** = 2:1) を無色結晶物として得た。

**56**: Bp 80–86 °C/0.27 kPa; IR (KBr): 2953, 2873, 1715, 1456, 1424, 1376, 1278, 1235, 1119, 879 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05\* and 1.07 (total 3H, each d, *J* = 7.2 and 6.0 Hz), 1.20 and 1.22\* (total 3H, each s), 1.39 (3H, s), 1.65–2.06 (4H, m), 2.19\* (2/3H, dt, *J* = 4.3, 13.2 Hz), 2.41 (2H, m), 2.60 (1/3H, dt, *J* = 13.2, 3.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.93\*, 19.37, 19.60\*, 19.72, 19.95\*, 22.03, 26.28\*, 29.93, 30.19\*, 30.70\*, 33.02, 33.95, 49.49\*, 51.37, 63.20, 63.42\*, 70.13\*, 70.24, 206.47, 207.53\* (化合物 **56a** に由来するピークを\*にて示した。); GC-FID [column: TC-1701, 0.53 mm × 30 m × 1.0 μm, 100 (4 min hold) to 260 °C, +20 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 8 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 7.23 min [**56a**, 67.26%], 7.84 min [**56b**, 32.74%]; HRMS (ESI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 191.1048, found 191.1039.

**46**: GC-FID [column: Chiramix<sup>®</sup>, 0.25 mm × 30 m × 0.25 μm, 40 to 180 °C, +0.7 °C/min; carrier gas: N<sub>2</sub>, flow rate: 1.0 mL/min]: *t*<sub>R</sub> = 117.32 min [(*R*)-(+)-**46**, 99.56%, 99.1% ee], 118.74 min [(*S*)-(–)-**46**, 0.43%].

(3*R*,5*S*,6*R*)-2,2,5,6-Tetramethyl-1-oxaspiro[2.5]octan-4-one (**57a**)

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (1.1 mL, 7.9 mmol) の THF (16 mL) 溶液に 0 °C にて 10 分間で *n*-ブチルリチウムの 1.6 M *n*-ヘキサン溶液 (4.5 mL, 7.2 mmol) を滴下した。同温度にて 0.5 時間攪拌した後に、-78 °C にて 10 分間でプレゴンオキシド **56** (1.0 g, 6.0 mmol) の THF (6 mL) 溶液を滴下した。同温度にて 1 時間攪拌した後にヨウ化メチル (1.1 mL, 18 mmol) を 5 分間で滴下した。2 時間掛けて室温に昇温した後に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抽出した。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し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (1.1 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (45 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 30:1~2:1) により精製し、ケトン **57a** (548 mg, 50%) を淡黄色油状物として得た。また、出発原料であるプレゴンオキシド **56** (**56a**/**56b** = 2:3, 24%, GC-FID 分析により算出した) とジアステレオマー **57b** (12%, GC-FID 分析により算出した) の混合物も得た。

**57a**:  $[\alpha]_D^{20} +70.9$  ( $c = 1.48$ , CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2965, 2930, 1717, 1456, 1378, 1122, 953, 927, 883, 651 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.07 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.10 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.22 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.81–1.91 (2H, m), 2.00–2.12 (2H, m), 2.46 (1H, dq,  $J = 6.6, 7.0$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.74, 19.67, 19.88, 21.02, 27.17, 27.46, 37.86, 52.08, 64.58, 68.81, 210.62; HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 205.1205, found 205.1194.

**57b**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.97 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.18 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.65–2.03 (4H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.65 (1H, dq,  $J = 4.8, 7.2$  Hz).

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-Allyl-2,2,5,6-tetramethyl-1-oxaspiro[2.5]octan-4-one (**58a**)

アルゴン雰囲気下、ケトン **57a** (9.34 g, 51.2 mmol) の THF (93 mL) 溶液に -78 °C にて 10 分間で KHMDS の 0.5 M トルエン溶液 (113 mL, 56.3 mmol) を滴下した。0 °C にて 1 時間攪

拌した後に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、臭化アリル (10.5 mL, 121 mmol) を5分間で滴下した。室温まで昇温し終夜攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。得られる有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (13.6 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~10:1) により精製し、ケトン **58a** (11.0 g, 97%) を淡黄色油状物として得た。さらに、これを *n*-ヘキサンから再結晶精製することで、得られる無色柱状結晶物を分析用試料とした。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +26.6$  ( $c = 1.44$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); mp  $62.0\text{--}63.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; IR (KBr): 2967, 1710, 1458, 1377, 1138, 1092, 989, 977, 921, 887  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.05 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.56 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.97 (1H, dd,  $J = 13.7, 6.5$  Hz), 2.13 (1H, m), 2.18–2.27 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 13.7, 8.4$  Hz), 5.07–5.14 (2H, m), 5.70 (1H, dddd,  $J = 16.2, 10.6, 8.4, 6.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.42, 18.73, 19.64, 20.41, 25.83, 26.09, 36.51, 40.38, 53.38, 64.74, 68.45, 118.74, 132.50, 210.65; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 245.1518, found 245.1495.

(3*R*,5*S*,6*R*)-5-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1-oxaspiro[2.5]octan-4-one (**61**)

ケトン **58** (1.11 g, 4.99 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にてオゾン発生装置 ON-3-2 (株式会社日本オゾン製) より発生させたオゾンを反応液が持続して青色を呈するまで吹き込んだ。同温度にてアルゴンガスを吹き込み、過剰なオゾンガスを追い出した後に室温まで昇温し、ジメチルスルフィド (2.2 mL, 15 mmol) を加えて終夜攪拌した。ここに、塩化アンモニウム (0.10 g, 1.9 mmol) を加え、0.5 時間加熱還流した。冷却した後に炭酸水素ナトリウム (300 mg, 3.6 mmol) を加えて減圧濃縮した。得られる残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液にかけ、トルエンで抽出した。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し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (1.40 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, *n*-ヘキサン

酢酸エチル = 10:1~5:1)により精製し、アセタール **61** (1.06 g, 79%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-0.3$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2936, 1716, 1456, 1378, 1192, 1120, 1057, 994, 920, 887  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.10 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.51 (1H, dd,  $J = 14.4, 3.6$  Hz), 1.57 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.07 (1H, dd,  $J = 14.4, 6.0$  Hz), 2.13–2.30 (3H, m), 3.27 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.40 (1H, dd,  $J = 6.0, 3.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.68, 18.80, 19.78, 20.40, 26.00, 26.32, 37.54, 38.66, 52.05, 52.51, 53.50, 64.92, 68.46, 102.24, 210.06; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 293.1729, found 293.1713.

(2*S*,3*R*)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-2,3-dimethyl-6-(1-methylethylidene)cyclohexanone (**64**)

モリブデンヘキサカルボニル (58 mg, 0.22 mmol)、アセタール **61** (54 mg, 0.20 mmol) 及びピリジン (64  $\mu\text{m}$ , 0.80 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液を還流下 1 時間攪拌した。室温に冷却した後ジエチルエーテル (2 mL) を加え 15 分間攪拌した。セライト濾過した後に濾液を減圧濃縮し、残渣 (92 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, クロロホルム/酢酸エチル = 30:1)により精製し、エノン **64** (43 mg, 85%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $+70.8$  ( $c = 0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2932, 1681, 1443, 1372, 1284, 1190, 1121, 1074, 1056, 985  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.97 (3H, s), 1.49 (1H, ddt,  $J = 14.0, 5.6, 10.0$  Hz), 1.75 (1H, m), 1.75 (3H, s), 1.75 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.7$  Hz), 1.87 (3H, s), 2.00 (1H, m), 2.02 (1H, dd,  $J = 14.4, 4.6$  Hz), 2.36 (1H, m), 2.54 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.39 (1H, dd,  $J = 5.7, 4.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.77, 18.27, 21.61, 22.61, 28.10, 28.24, 37.35, 39.60, 50.58, 53.12, 53.22, 103.09, 131.85, 140.32, 209.30; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 277.1780, found 277.1795.

(2*S*,3*R*,6*S*)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-6-isopropenyl-2,3,6-trimethylcyclohexanone (**44**)

アルゴン雰囲気下、KHMDS の 0.5 M トルエン溶液 (55 mL, 27.5 mmol) と DMF (41 mL) の混合溶液に $-78$  °Cにて0.5 時間でエノン **64** (3.50 g, 13.7 mmol) の DMF (41 mL) 溶液を滴下した。同温度にて 0.5 時間攪拌した後にヨウ化メチル (2.6 mL, 41 mmol) を 5 分間で加え、同温度にて 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (3.4 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (160 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100:1~20:1) により精製し、ケトン **44** (3.4 g, 94%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-47.5$  ( $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2934, 2829, 1697, 1457, 1372, 1124, 1075, 1050, 1017, 991  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.00 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.52 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.2$  Hz), 1.50–1.67 (2H, m), 1.70 (3H, s), 1.83 (1H, m), 2.09–2.20 (2H, m), 2.33 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.2$  Hz), 3.25 (3H, s), 3.26 (3H, s), 4.33 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 4.91 (1H, br s), 4.92 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.04, 20.32, 21.48, 25.83, 25.93, 32.76, 34.56, 39.38, 50.43, 52.78, 52.82, 53.52, 102.89, 111.33, 147.98, 217.37; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 291.1936, found 291.1961.

(2*S*,3*R*,6*S*)-2-(2,2-Dimethoxyethyl)-1-(ethoxyethynyl)-6-isopropenyl-2,3,6-trimethylcyclohexanol (**85**)

アルゴン雰囲気下、エトキシアセチレンの 50% *n*-ヘキサン溶液 (0.88 mL, 4.5 mmol) と THF (4 mL) の混合溶液に $-78$  °Cにて 5 分間で *n*-ブチルリチウムの 1.65 M *n*-ヘキサン溶液 (2.28 mL, 3.76 mmol) を滴下した。同温度にて 0.5 時間攪拌した後にケトン **44** (67 mg, 0.25 mmol) の THF (3 mL) 溶液を 5 分間で滴下した。同温度にて 15 分間攪拌した後に 0 °Cにて終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、ジエチルエーテルで抽出した。有機層



を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (155 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) により精製し、付加体 **85** (84 mg, 99%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -54.4 ( $c = 1.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 3402, 2936, 2259, 1385, 1119, 1084, 1042, 1026, 913, 883  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.05 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.34 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.35–1.70 (4H, m), 1.56 (1H, dd,  $J = 15.0, 2.4$  Hz), 1.99 (3H, s), 2.00 (1H, m), 2.35 (1H, dd,  $J = 15.0, 7.6$  Hz), 3.31 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.02 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 4.35 (1H, s), 4.71 (1H, dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz), 4.75 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.57, 14.72, 16.63, 20.28, 23.50, 27.30, 34.02, 38.26, 41.77, 43.02, 46.45, 47.72, 51.84, 52.50, 73.95, 77.83, 95.06, 102.85, 109.69, 155.81; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 361.2355, found 361.2330.

(4*aS*,7*R*,8*S*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4*a*,7,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2(4*aH*)-one (**88**) and (3*aS*,4*R*,6*aS*,10*aS*)-2-methoxy-3*a*,4,6*a*,7-tetramethyl-3,3*a*,4,5,6,6*a*-hexahydro-2*H*-naphtho[8*a*,1-*b*]furan-9(10*H*)-one (**89**).

付加体 **85** (10 mg, 0.030 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  の 0.16 M メタノール溶液 (10  $\mu\text{L}$ , 1.6  $\mu\text{mol}$ ) を室温下で加えて終夜攪拌した。この反応液に炭酸水素ナトリウムを加え中和した後に減圧濃縮した。得られる残渣をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (8 mg) を得た。これを PTLC にて精製し、ジエノン **88** (4.0 mg, 46%) 及び環状アセタール **89** (3.0 mg, 36%) を無色油状物としてそれぞれ得た。

**88**:  $[\alpha]_D^{20}$  +8.2 ( $c = 2.58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2951, 1660, 1625, 1452, 1385, 1192, 1117, 1048, 1006, 898  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.09 (3H, s), 1.36 (3H,

s), 1.41 (1H, m), 1.55–1.75 (3H, m), 1.90–2.10 (3H, m), 1.99 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.27 (3H, s), 4.28 (1H, dd,  $J = 5.6, 1.2$  Hz), 6.07 (1H, s), 6.31 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.18, 19.40, 24.27, 26.30, 27.57, 33.95, 36.40, 41.95, 43.65, 43.92, 52.41, 102.50, 125.71, 126.01, 167.77, 171.98, 186.78; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 315.1936, found 315.1917.

**89**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +120.4$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2957, 1667, 1460, 1379, 1327, 1274, 1107, 1028, 1000, 971  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.96 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.36–1.51 (3H, m), 1.55 (1H, dt,  $J = 11.6, 3.2$  Hz), 1.71 (1H, dd,  $J = 13.6, 5.0$  Hz), 1.85 (1H, m), 1.90 (3H, s), 2.24 (1H, dd,  $J = 13.6, 6.6$  Hz), 2.72 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 2.88 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 3.20 (3H, s), 4.86 (1H, dd,  $J = 6.6, 5.0$  Hz), 5.81 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.17, 16.62, 19.46, 22.48, 26.31, 29.77, 35.86, 42.34, 42.73, 45.58, 46.81, 55.68, 89.43, 102.58, 125.43, 168.23, 198.57; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 301.1780, found 301.1770.

(4a*S*,7*R*,8*S*)-4,4a,7,8-Tetramethyl-8-(2-oxoethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2(4a*H*)-one (**95**)

エノン **89** (30 mg, 0.10 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 溶液にモレキュラーシブス (MS4A, 30 mg) を加え、 $-78$  °Cにて攪拌しながら、三臭化ホウ素の 1.0 M 塩化メチレン溶液 (110  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol) を滴下した。同温度にて 2 時間攪拌した後に攪拌しながら 2.5 時間掛けて室温まで昇温させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を終了させた後、ジエチルエーテルにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (28 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20:1~1:1) により精製し、アルデヒド **95** (13 mg, 52%) を淡黄色油状物として得た。本化合物は次工程へ速やかに供した。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.23 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.43–1.97

(5H, m), 2.00 (3H, s), 2.55 (1H, dd,  $J = 2.7, 17.5$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J = 1.7, 17.5$  Hz), 6.07 (1H, s), 6.23 (1H, s), 9.67 (1H, dd,  $J = 2.7, 1.7$  Hz).

(4a*S*,7*R*,8*S*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4a,7,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2(4a*H*)-one (**88**)

アルデヒド **95** (13 mg, 0.053 mmol) とオルトギ酸トリメチル (55  $\mu$ L, 0.05 mmol) の塩化メチレン (1.3 mL) 溶液に室温にて攪拌しながら TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (1.0 mg, 5.3  $\mu$ mol) を加え終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応を終了させた後に塩化メチレンにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (17 mg) を得た。これを PTLC にて精製し、エノン **88** (10 mg, 68%) を無色油状物として得た。

(4*R*,4a*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4a,7,8-tetramethyloctahydronaphthalen-2(1*H*)-one (**108**)

リチウム (173 mg, 24.9 mmol) の液体アンモニア (230 mL) 溶液に  $-78$   $^{\circ}$ C にて *t*-ブチルアルコール (475  $\mu$ L, 5.04 mmol) の THF (10 mL) 溶液、ジエノン **88** (368 mg, 1.25 mmol) の THF (10 mL) 溶液を順次加えた。同温度にて 1 時間攪拌した後に塩化アンモニウムを系内の着色が見られなくなるまで少量ずつ加えた。室温まで徐々に昇温させてアンモニアを蒸発させた。得られる残渣をジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られる水層をジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (369 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1~2:1) により精製し、飽和ケトン **108** (232 mg, 63%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +41.9$  ( $c = 1.32, \text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2954, 2829, 1715, 1443, 1387, 1192, 1120, 1054,

984, 961  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.73 (3H, s), 0.84 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.86 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.94 (3H, s), 1.03 (1H, dt,  $J = 13.0, 8.7$  Hz), 1.40–1.46 (2H, m), 1.49–1.63 (5H, m), 1.75 (1H, dt,  $J = 12.8, 3.3$  Hz), 2.10–2.17 (2H, m), 2.24 (1H, t,  $J = 14.2$  Hz), 2.46 (1H, br d,  $J = 12.8$  Hz), 3.26 (3H, s), 3.27 (3H, s), 4.38 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.53, 14.85, 16.24, 17.10, 27.11, 36.54, 37.57, 38.44, 38.80, 39.19, 40.03, 45.64, 46.32, 49.64, 51.89, 53.42, 101.79, 211.72; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 319.2249, found 319.2241.

(4*aR*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4*a*,7,8-tetramethyl-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-naphthalen-2(1*H*)-one (**106**)

アルゴン雰囲気下、飽和ケトン **108** (198 mg, 0.668 mmol) の THF (20 mL) 溶液に  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  にて 10 分間で LHMDS の 1.0 M THF 溶液 (1.3 mL, 1.3 mmol) を滴下した。同温度にて 15 分間、次いで  $-40$   $^{\circ}\text{C}$  にて 2 時間攪拌した後に  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  にて 5 分間でクロロトリメチルシラン (255  $\mu\text{L}$ , 2.01 mmol) とトリエチルアミン (28  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) の THF (1.4 mL) 溶液を滴下した。同温度にて 0.5 時間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に空け、ジエチルエーテルで抽出した。得られる有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、粗生成物のシリルエノールエーテル **111** (280 mg) を得た。

このシリルエノールエーテル **111** (280 mg) のアセトニトリル (28 mL) 溶液に、室温にて酢酸パラジウム (195 mg, 0.869 mmol) を加えて 2 日間攪拌した。セライト濾過した後に得られる濾液を減圧濃縮し残渣 (307 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1~2:1) により精製し、エノン **106** (193 mg, 二工程の収率 98%) を淡黄色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-5.8$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2930, 1670, 1617, 1437, 1380, 1325, 1279, 1191, 1118, 1048  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 (3H, s), 0.85 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.09 (3H,

s), 1.34 (1H, ddd,  $J = 12.5, 9.7, 7.5$  Hz), 1.45–1.54 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.57 (1H, dd,  $J = 15.3, 4.4$  Hz), 1.66 (1H, dd,  $J = 15.3, 5.6$  Hz), 1.80 (1H, dt,  $J = 12.5, 3.2$  Hz), 1.86 (3H, d,  $J = 1.6$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J = 13.6, 3.2$  Hz), 2.31 (1H, dd,  $J = 17.6, 13.6$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 17.6, 3.2$  Hz), 3.22 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.37 (1H, dd,  $J = 5.6, 4.4$  Hz), 5.69 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.04, 17.44, 18.26, 18.90, 26.90, 35.40, 35.47, 36.87, 38.43, 39.97, 39.99, 46.56, 51.79, 53.27, 101.57, 125.51, 172.15, 200.37; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 317.2093, found 317.2077.

(2*R*,4*aR*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4*a*,7,8-tetramethyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-2-ol (**112**)

エノン **106** (157 mg, 0.533 mmol)、塩化セリウム(III)七水和物 (260 mg, 0.698 mmol)、99% エタノール (5 mL) 及び塩化メチレン (5 mL) の混合溶液に、 $-78$  °Cにて 5 分間で  $\text{NaBH}_4$  (30 mg, 0.80 mmol) の 99% エタノール (2 mL) 溶液を滴下した。同温度にて 10 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応液を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (181 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1~3:1) により精製し、アルコール **112** (157 mg, 定量的) を無色結晶物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.7$  ( $c = 1.36, \text{CHCl}_3$ ); mp 84.0–85.0 °C; IR (KBr): 3203, 2961, 2940, 2911, 2874, 1452, 1118, 1041, 981, 906  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72 (3H, s), 0.83 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.04 (3H, s), 1.15 (1H, ddd,  $J = 12.6, 9.9, 7.3$  Hz), 1.25–1.65 (6H, m), 1.61 (3H, s), 1.70 (1H, dt,  $J = 12.6, 3.2$  Hz), 1.73 (1H, dd,  $J = 15.2, 6.0$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J = 10.8, 6.0$  Hz), 3.27 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.40 (1H, dd,  $J = 5.6, 4.0$  Hz), 5.21 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.18, 17.80, 17.93, 20.01, 27.25, 29.67, 36.28, 36.90, 38.20, 38.73, 40.48, 45.91, 51.83, 53.26, 69.32, 101.96, 124.51, 147.58; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$

(M+Na)<sup>+</sup>: 319.2249, found 319.2270.

(2*R*,4*aR*,7*R*,8*S*,8*aR*)-8-(2,2-Dimethoxyethyl)-4,4*a*,7,8-tetramethyl-1,2,4*a*,5,6,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-2-yl acetate (**113**)

アルコール **112** (132 mg, 0.445 mmol) と DMAP (1.1 g, 8.9 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、0 °Cにて5分間で無水酢酸 (205 μL, 2.22 mmol) を滴下した。同温度にて15分間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温させた。分液した後に得られる水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (1.2 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1) により精製し、アセテート **113** (146 mg, 97%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{20}$  +60.5 (*c* = 1.19, CHCl<sub>3</sub>); IR (film): 2955, 1732, 1448, 1372, 1242, 1120, 1049, 1019, 986, 966 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.72 (3H, s), 0.84 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.06 (3H, s), 1.18 (1H, ddd, *J* = 12.6, 8.7, 6.2 Hz), 1.38–1.64 (6H, m), 1.62 (3H, s), 1.70 (1H, dd, *J* = 15.1, 5.5 Hz), 1.71 (1H, dt, *J* = 12.6, 3.2 Hz), 2.05 (1H, m), 2.05 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.34 (3H, s), 4.41 (1H, dd, *J* = 5.7, 4.3 Hz), 5.16 (1H, br s), 5.31 (1H, m); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16.20, 17.88, 19.79, 21.48, 25.30, 27.10, 36.12, 36.88, 38.26, 38.73, 40.48, 45.79, 51.97, 53.54, 72.23, 102.04, 120.28, 149.55, 170.92; HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup>: 361.2355, found 361.2361.

(3*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(2,2-Dimethoxyethyl)-3,4,8,8*a*-tetramethyl-1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-octahydro-naphthalene (**69**)

リチウム (3 mg, 0.4 mmol) の液体アンモニア (10 mL) 溶液に-78 °Cにて2分間でアセテート **113** (17 mg, 0.059 mmol) の THF (15 mL) 溶液を滴下した。同温度にて1.5時間攪拌した後に塩化アンモニウムを系内の着色が見られなくなるまで少量ずつ加えた。室温まで徐々に昇

温させてアンモニアを蒸発させた。得られる残渣をジエチルエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られる水層をジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (14 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 40:1) により精製し、アセタール **69** (12 mg, 86%) を無色油状物として得た。

$[\alpha]_D^{20}$  -41.2 ( $c = 1.18$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film): 2954, 2830, 1448, 1381, 1191, 1119, 1076, 1050, 989, 961  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.70 (3H, s), 0.83 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.99 (3H, s), 1.19 (1H, m), 1.35–1.48 (4H, m), 1.58 (3H, br d,  $J = 2.0$  Hz), 1.57–1.73 (5H, m), 2.00 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.42 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 5.18 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.23, 17.86, 18.03, 18.90, 20.01, 26.73, 27.55, 36.39, 37.19, 38.35, 38.55, 40.68, 47.27, 52.27, 53.05, 102.36, 120.61, 144.29; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ : 303.2300, found 303.2322.

(1*S*,2*R*,4*aR*,8*aR*)-(1,2,4*a*,5-Tetramethyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-yl)acetaldehyde (callicarpenal, **32**)

アセタール **69** (12 mg, 0.042 mmol) の 80% 酢酸 (1 mL) 溶液を室温下で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣に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抽出した。得られる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し、濾過、減圧濃縮し、残渣 (10 mg) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.8 g, *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 40:1) により精製し、カリカーペナル **32** (9 mg, 91%) を無色油状物として得た。さらに、これをアセトニトリルから再結晶精製することで、得られる無色柱状結晶物を分析用試料とした。

$[\alpha]_D^{20}$  -58.5 ( $c = 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 49.0–50.0 °C; IR (KBr): 3010, 2995, 2959, 2868, 2833,

1713, 1456, 1389, 1075, 1039  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81 (3H, s), 0.95 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.00 (3H, s), 1.20 (1H, m), 1.42–1.77 (7H, m), 1.57 (3H, s), 1.96–2.05 (2H, m), 2.16 (1H, dd,  $J = 14.6, 3.2$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J = 14.6, 3.6$  Hz), 5.18 (1H, br s), 9.83 (1H, dd,  $J = 3.6, 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.27, 17.21, 17.92, 18.94, 19.87, 26.56, 27.30, 36.42, 38.42, 39.03, 41.67, 49.36, 51.74, 120.55, 143.61, 203.88; HRMS (APCI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}$  ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ : 233.1905, found 233.1910.



## 参考文献

### 第一部

- 1) Gold, H. J.; Wilson III, C. W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 985.; MacLeod, A. J.; MacLeod, G.; Subramanian, G. *Phytochemistry* **1988**, 27, 373.; MacLeod, G.; Ames, J. M. *Phytochemistry* **1989**, 28, 1817.; Tang, J.; Zhang, Y.; Hartman, T. G.; Rosen, R. T.; Ho, C.-T. *J. Agric. Food Chem.* **1990**, 38, 1937.
- 2) Uhlig, J. W.; Chang, A.; Jen, J. J. *J. Food Sci.* **1987**, 52, 658.
- 3) Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.* **1897**, 30, 1427.; Wilson, C. W. *J. Food. Sci.* **1970**, 35, 766.
- 4) Kurobayashi, Y., Fujita, A., Kubota, K. In *Food Flavor*; Tamura, H., Ebeler, S.E., Kubota, K., Takeoka, G.R., Eds.; ACS Symposium Series 988; American Chemical Society: Washington DC, 2008; pp 78.
- 5) Morozumi, S.; Wauke, T.; Hitokoto, H. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.* **1984**, 35, 31.
- 6) Zheng, G.-Q.; Kenny, P. M.; Zhang, J.; Lam, L. K. *T. Nutr. Cancer* **1993**, 19, 77.
- 7) Momin, R. A.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 142.
- 8) Tsukamoto, T.; Ishikawa, Y.; Miyazawa, M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 5549.
- 9) Yamagishi, T.; Kaneshima, H. *Yakugaku Zasshi* **1977**, 97, 237.
- 10) Bjeldanes, L. F.; Kim, I.-S. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2333.
- 11) Lee, K. T.; Lee, J. N.; Jeong, J. H.; Lee, Y. J.; Lee, S. J.; US Patent 0081631A1 (Apr. 29, 2004)
- 12) Kobayashi, S.; Mimura, Y.; Naitoh, T.; Kimura, I.; Kimura, M. *Jpn. J. Pharmacol.* **1993**, 63, 353.
- 13) Momin, R. A.; Ramsewak, R. S.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, 48, 3785.
- 14) Kurobayashi, Y.; Katsumi, Y.; Fujita, A.; Morimitsu, Y.; Kubota, K. *J. Agric. Food Chem.*

- 2008**, *56*, 512.; Kurobayashi, Y., Kouno, E.; Fujita, A.; Morimitsu, Y.; Kubota, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 958.
- 15) Bartschat, D.; Mass, B.; Smietana, S.; Mosandl, A. *Phytochem. Anal.* **1996**, *7*, 131.
- 16) McClure, C. K.; Jung, K.-Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2326. ; Beak, P.; Kempf, D. J.; Wilson, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4745.; Jiao, X.-Z.; Xie, P.; Zu, L.-S.; Liang, X.-T. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2003**, *5*, 165.; Cocker, W.; McMurry, T. B. H.; Sainsbury, D. *M. J. Chem. Soc. C* **1966**, 1152.
- 17) Suzuki, H.; Tanaka, A.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 3369.; Tanaka, A.; Suzuki, H.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2253.
- 18) Li, S. B.; Zhang, S. M.; Li, Y. L. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **1995**, *16*, 1420.
- 19) Kosaka, M.; Sekiguchi, S.; Naito, J.; Uemura, M.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Harada, N.; Hiroi, K. *Chirality* **2005**, *17*, 218.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5509.; Takahashi, H.; Tsubuki, T.; Higashiyama, K. *Synthesis* **1992**, 681.; Ramachandran, P. V; Chen, G.-M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2205.; Kitayama, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3765.
- 20) Banwell, M. G.; Cowden, C. J. *Aust. J. Chem.*, **1994**, *47*, 2235.
- 21) Fischer, F. C.; Gijbels, M. J. *Planta Med.* **1987**, *53*, 77.
- 22) Laumen, K.; Breitgoff, D.; Schneider, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1459.
- 23) Dodge, J. A.; Nissen, J. S.; Presnell, M. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1998**, *9*, 607.; Saiah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4317.
- 24) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199.; Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.; Ahn, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 146.
- 25) Tamogami, S.; Awano, K.; Amaike, M.; Takagi, Y.; Kitahara, T. *Flavour Fragrance J.* **2001**, *16*, 349.

- 26) Widder, S.; Grosch, W. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **1994**, *198*, 297.; Reiners, J.; Grosch, W. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2754.
- 27) Spino, C.; Thibault, C.; Gingras, S.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5283.
- 28) Saito, A.; Ono, T.; Takahashi, A.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 891.
- 29) Abad, J.-L.; Villorbina, G.; Fabriàs, G.; Camps, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7108.

## 第二部

- 30) Cantrell, C. L.; Klun, J. A.; Bryson, C. T.; Kobaisy, M.; Duke, S. O. *J. Agric. Food. Chem.* **2005**, *53*, 5498.
- 31) Cantrell, C. L.; Klun, J. A.; Pridgeon, J.; Becnel, J.; Green III, S.; Fronczek, F. R. *Chem. Biodiv.* **2009**, *6*, 447.
- 32) Bohbot, J. D.; Fu, L.; Le, T. C.; Chauhan, K. R.; Cantrell, C. L.; Dickens, J. C. *Med. Vet. Entomol.* **2011**, *25*, 436.
- 33) Ling, T.; Xu, J., Smith, R.; Ali, A.; Cantrell, C. L.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3023.
- 34) Carroll, J. F.; Cantrell, C. L.; Klun, J. A.; Kramer, M. *Exp. Appl. Acarol.* **2007**, *41*, 215.
- 35) Chen, J.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; Allen, M. L. *J. Econ. Entmol.* **2008**, *101*, 265.
- 36) World malaria report 2016; WHO press, World Health Organization
- 37) 国立感染症研究所「重症熱性血小板減少症候群(SFTS)」  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/sa/sfts.html> (閲覧日 2017年10月1日)
- 38) Aliens: The Invasive Species Bulletin 2000, issue 12, "100 Of The World's Worst Invasive Alien Species", International Union for Conservation of Nature and Natural Resources
- 39) 環境省「ヒアリに関する諸情報について」<http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/fireant.html>  
 (閲覧日 2017年10月1日)

- 40) Ditzen, M.; Pellegrino, M.; Vosshall, L. B. *Science* **2008**, *319*, 1838.
- 41) Fradin, M. S.; Day, J. F. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 13.; Scheinfeld, N. *J. Drugs Dermatol.* **2004**, *3*, 59.
- 42) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、審査報告書(平成 27 年 2 月 18 日付)  
[http://www.pmda.go.jp/quasi\\_drugs/2015/Q20150615002/400092000\\_22700DZX00374000\\_Q100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/quasi_drugs/2015/Q20150615002/400092000_22700DZX00374000_Q100_1.pdf)(閲覧日 2017 年 10 月 1 日)
- 43) Carroll, S. P.; Loye, J. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* **2006**, *22*, 507.
- 44) Hagiwara, H.; Inome, K.; Uda, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, *7*, 757.
- 45) Hagiwara, H.; Uda, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2308.; Hiroi, K.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1103.
- 46) Crabtree, R. H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- 47) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.;  
Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- 48) Stewart, I.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. A.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589.
- 49) Sha, C.-K.; Liao, H.-W.; Cheng, P.-C.; Yen, S.-C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8704.; Zair, T.;  
Santelli-Rouvier, C.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2686.
- 50) Mandal, M.; Yun, H.; Dudley, G. B.; Lin, S.; Tan, D. S.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10619.
- 51) Dudley, G. B.; Tan, D. S.; Kim, G.; Tanski, J. M.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6789.
- 52) Mohr, J. T.; Behenna, D. C.; Harned, A. M.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6924.
- 53) Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.

- 54) Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Chem. Lett.* **1984**, 1721.
- 55) Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125.
- 56) Katsuhara, J. *J.Org.Chem.* **1967**, *32*, 797.; Ismaili-Alaoui, M.; Benjilali, B.; Buisson, D.; Azerad. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2439.
- 57) Cuesta, X.; González, A.; Bonjoch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3365.
- 58) Mace, L. H.; Shanmugham, M. S.; White, J. D.; Drew, M. G. B. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1020.
- 59) Patra, A.; Bandyopadhyay, M.; Mal, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2355.
- 60) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Lecumberri, A.; Linden, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3249.
- 61) McChesney, J.; Thompson, T. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3473.
- 62) Jankowska, R.; Mhehe, G. L.; Liu, H.-J. *Chem. Commun.* **1999**, 1581.
- 63) Liu, H.-J.; Lee, S. P.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3797.
- 64) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2435.; Rychnovsky, S. D.; Swenson, S. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16489.
- 65) Hue, B. T. B.; Dijkink, J.; Kuiper, S.; van Schaik, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 127.
- 66) Kim, J.-G.; Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3031.
- 67) Lau, C. K.; Dufresne, C.; Bélanger, P. C.; Piétrié, S.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038.
- 68) Magnus, P.; Roy, G. *Organometallics* **1982**, *1*, 553.; Gao, Z.-H.; Liu, B.; Li, W.-D. *Z. Tetrahedron* **2005**, *61*, 10734.
- 69) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429.

- 70) Lopez, S. S.; Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Synlett* **2007**, 949.
- 71) Jones, E. R. H.; Eglinton, G.; Whiting, M. C.; Shaw, B. L. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 404.
- 72) Galano, J.-M.; Audran, G.; Monti, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6125.
- 73) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11371.; Zhang, L.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10204.

## 謝 辞

本論文は筆者が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、渡邊秀典先生のご指導の下で行った研究成果をまとめたものである。

本研究の遂行にあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科元教授 渡邊秀典先生に深甚なる感謝の意を表します。

本論文の完成にあたり、御助言と御校閲の労を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科教授 滝川浩郷先生に心より謝意を表します。

また、東京大学在職中に、常に的確な御指導と御助言を下さいました東京農業大学生命科学部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。

日々の研究生生活において、有益な議論をして頂きました東京大学大学院農学生命科学研究科 森直紀特任講師をはじめ、在籍中にお世話になりました有機化学研究室の皆様には感謝いたします。

本研究を行うにあたり、カリカーペナルの HRMS 分析でご協力を賜りました東京大学大学院理学系研究科特任教授 中村栄一先生、神奈川大学理学部教授 辻勇人先生に厚く御礼申し上げます。

本論文の作成にあたり、御懇切な御指導並びに御鞭撻を賜りました東京大学名誉教授 北原武先生に心より御礼申し上げます。

本研究に携わる機会を与えて下さると共に常に研究の遂行に関しまして深いご理解とご支援を下さいました長谷川香料株式会社元代表取締役副社長兼副社長執行役員 故・石川雅司博士、同社元専務執行役員 故・南木昂氏、同社元常務執行役員 高木恵一博士、同社元常務執行役員 藤田明博士、同社元常務執行役員 駒井強博士、同社元技術研究所副所長

川野辺恒夫博士、同社元技術研究所副所長 岩本実博士、同社香料基盤研究所所長 執行役員 黒林淑子博士、同社技術研究所第1部長 渡辺広幸博士に厚く感謝致します。

また、本研究を遂行するにあたり、ご理解とお力添えを頂きました長谷川香料株式会社技術研究所元第1部長 割田泰裕博士をはじめ、元上席研究員 高澤治博士、元上席研究員杉本守博士、同社田村浩博士、伊藤雅通博士、天池正康博士、立原徹博士、吉川啓輔博士並びに同社技術研究所第1部及び関係部署の皆様に厚く御礼申し上げます。

また、ガスクロマトグラフィー分析を行って頂きました長谷川香料株式会社技術研究所元上席研究員 田母神成行博士、官能評価を行って頂きました同社フレーバー研究所第4部長 池本陽市氏に厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究を遂行するにあたり常に心の支えとなったのは、私の家族、妻 美笑子、息子 海斗、悠星、そして私の両親です。ここに記して謝意を表します。

小黒 大地