

博士論文

p-メントン骨格を有するテルペン化合物の合成による
構造確認及び両鏡像体合成

小西 俊介

投稿論文

本研究に関する論文は、以下の雑誌に掲載されている。

第一部 第一章

Konishi, S.; Mori, N.; Takikawa, H.; Watanabe, H. Synthesis-guided structure revision of the monoterpene alcohol isolated from *Mentha haplocalyx*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2019**, *83*, 391-399.

第一部 第二章

Konishi, S.; Ogura, Y.; Takikawa, H.; Watanabe, H. Asymmetric synthesis of *trans-p*-menth-3-ene-1,2,8-triol, the monoterpene isolated from herbal plants. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2020**, *84*, 37-42.

第二部

Konishi, S.; Mitani, Y.; Mori, N.; Takikawa, H.; Watanabe, H. First enantioselective synthesis of exiguamide, a nitrogen-containing spirocyclic sesquiterpene isolated from the marine sponge *Geodia exigua*. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 652-657.

目次	ii
略語表	iii
序論	1
本論	
第一部 タイワンハッカから見出されたモノテルペンアルコールの構造決定及び絶対立体配置の決定	4
第一章 種々のモノテルペンアルコールの合成による構造訂正	7
第二章 モノテルペンアルコールの絶対立体配置の決定	38
第二部 Exiguamide の合成研究	53
総括	74
実験の部	78
第一部 第一章に関する実験	79
第一部 第二章に関する実験	96
第二部に関する実験	107
引用文献	123
謝辞	129

略語表

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
cc	column chromatography
CD	circular dichroism
COSY	correlation spectroscopy
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DFT	density functional theory
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
EI	electron ionization
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
FI	field ionization
GLC	gas-liquid chromatography
HMBC	hetero-nuclear multiple-bond connectivity
HMQC	hetero-nuclear multiple quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
HR-MS	high resolution mass spectrometry
IR	infrared spectroscopy
LDA	Lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl

m.p.	melting point
MS	mass spectrometry
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NOE	nuclear Overhauser effect
NMO	<i>N</i> -methyldmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
<i>p</i> -Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Py	pyridine
Rf	rate of flow
rt	room temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
VCD	vibrational circular dichroism

序論

人は古来より様々な形で天然の動植物から得られる有効成分を利用し、自らの生活の向上を図ってきた。文明が進むに従い、複雑な多成分の混合物である天然物から目的の有効成分を抽出・濃縮することを始め、さらには単離精製まで行うようになり、より純粋な形で利用を志向してきた。一例を挙げれば、クスノキには古くから芳香・強心・抗炎症・防虫効果等が知られており、その耐虫害性を活かし木材を幅広い用途に加工し、また枝葉を焚いて虫除けにも利用されてきたが、その後水蒸気蒸留により精油を得、さらに結晶化作業を行うことで純度の良い無色結晶の *d*-カンファーを得るに至っており、香料・医薬品成分・セルロースの可塑剤等の用途に使用されてきた。続いて近代以降では機器分析技術の目覚ましい発展により、人々の焦点は天然成分に対する化学構造の決定へと移り、これまでに無数の化合物の単離・同定が為されてきた。その流れは今も変わることはなく、現在でも天然物化学の分野では数多くの新規化合物が単離・構造決定され、科学界を賑わせている。

しかしながら、現在の機器分析技術を用いても未知化合物の構造決定は容易なことではない。構造決定には、核磁気共鳴法(NMR)、質量分析法(MS)、赤外分光分析法(IR)、X線結晶構造解析等、様々な機器分析を用い、得られるデータを総合して取り組むが、第一部で後述する通り、残念ながら提唱された構造が常に正しいとは限らず、誤った構造に結論付けられてしまう可能性もある。これは、正しい化学構造に至るには熟練の技術や知識が必要とされるためである。純度良く目的成分を単離する精製力、種々の装置を駆使した的確な分析技術、得られたデータを正確に読み解く解析力等を備えていることが求められ、どれか一つでも欠けていると正しい結論に到達することは無い。また、分析技術がどれ程進歩しようと、その分析を行うのが人間である限り、思い込みや不注意により構造を見誤ってしまう可能性も排除できない。そのため、一般に「構造決定」と称されている場合においても、「構造推定」と呼ぶべきものであることが多い。以上を踏まえて、各種機器分析による構造解析研究を本論文では、「構造決定」ではなく、「構造推定」と呼称する。

では何を以って「構造決定」と呼ぶか。そのための手段の一つが一般に化学合成とされている。天然物由来の不明成分に対して提唱された構造を、実際に合成し、当該不明成分とスペクトルデータの比較を行い、一致していればその提唱構造に強力な根拠を与えることが出来る。このような確認作業まで行えば、堂々と「構造決定」を謳って問題無いと言えよう。そのために多くの全合成研究が今も為されており、天然物化学

における有機合成化学の存在意義の一つとなっている。もちろん、化学合成が必ずしも正しい保証はなく、予期せぬ生成物が得られたり、人為的過誤の起こる可能性も考えられるため、合成化学者も過信せず、常に細心の注意を払いながら研究を遂行する必要があるのは言うまでも無い。本論文では第一部第一章で天然物の合成による構造決定に関して、同第二章で絶対立体配置の決定に関して述べる。

また、有機合成化学の果たす役割に、試料供給の側面も挙げられる。天然物中から目的有効成分を単離し、医薬・香料・食品・化粧品等に利用したり、生物活性を調査したりと各種用途に使用出来れば良いが、実際には目的成分は天然物中に微量しか含まれていないことが多く、十分な量を天然から調達することは総じて困難である。また天然由来では季節や天候の影響を受けやすいため、求める成分を安定供給するのが困難な場合も散見される。さらに最近の趨勢として、動植物保護の観点から天然物自体の入手が制限されてしまうことも考えられる。しかしながら、化学合成法による調達を活用するならば、合成方法を一度確立してしまえば、求める量を求める時に安定的に調達することが可能となる。これにより学術的にも大きな発展が期待され、また産業上でも安定供給のもたらす利点は多大である。

さらに、有機合成により求める化合物を調達するもう一つの利点として、誘導体化が容易であることが挙げられる。例えば、医薬品開発においては、天然物の中から顕著な薬理活性を有するものを探索し、その成分をリード化合物として、活性の高さ、副作用の低減、安価な製造方法等を考慮した新薬開発研究を行うことが常法となっている。また、香料産業においても同様に、天然の香気成分をもとにして強度、香質、独自性を求めて誘導体合成による新規香料化合物の探索が日々行われている。その際に、単離した天然成分を原料として化学変換を行うのでは、原料供給量に関する問題点も大きく、さらに合成可能な誘導体の範囲にもまた制限が発生する。しかしながら、全合成研究を行っているならば、合成の途中段階で工夫を凝らすことにより様々な誘導体合成が容易となり、新規薬物・香料候補化合物の範囲を飛躍的に広げることが可能となる。本論文では第二部で、天然物の活性試験用試料供給のための全合成研究を行った。

さて、全合成目標である天然化合物であるが、天然物と一言で言ってもその骨格は非常に多岐に渡る。その中の一分野にテルペン化合物群が挙げられる。テルペン化合物は、主に植物や菌体内で生合成される、イソプレン単位が頭尾(head to tail)結合した化合物群を指す。それらはイソプレン則に従った規則正しい構造が特徴的であるが、なかには骨格転位を起こした化合物もあり、さらに環を形成したものも多いため、その骨格は多様性に満ちている。またテルペン化合物はその炭素数により、モノテルペン、セスキテルペン、ジテルペン、セスタテルペン、トリテルペン等に大きく分類される。その中でもモノテルペン、セスキテルペン化合物はその分子量の小ささ故に揮発

性を有するものが多いため、香料として有用なものも多く知られており、古くから香料産業界では最も精力的に研究されている化合物群である。故に今回著者は *p*-メントン骨格を含むモノテルペン及びセスキテルペンの天然物を合成標的に設定し、全合成研究を行った。

以上述べたように、有機合成化学が天然物化学において非常に重要な学問であることに疑問の余地はなく、著者は本論文の第一部において各種天然物の全合成及びそれによる構造決定(構造訂正を含む)、第二部では天然物の全合成による構造確認及び生物活性試験への試料供給を目的とした研究を遂行した。

本論

第一部

タイワンハッカから見出されたモノテルペンアルコールの 構造決定及び絶対立体配置の決定

序

天然物の構造推定は古くから化学者の興味を引き続けてきた。初めは得られた天然物に対して分解、変換等の複雑な手法を経ることにより解析を行っていたため、構造推定は熟練の技術と膨大な労力を要する作業であった。その後、精製技術や機器分析法が発展し、現代では熟練技術者でなくとも、また極微量しか得られない天然物であっても、短時間で構造を推定することが可能となった。これにより天然物化学は飛躍的に加速し、新規な天然物の単離も数多く報告されるようになってきたが、熟練技術者以外にも門戸が開かれた故に構造推定を誤る危険性が上がったことも否めない。例えば、分析手段の中で最も信頼性が高いと思われる X 線結晶構造解析においても、最初から分子構造図(ORTEP)が得られるわけではなく、入手出来るものはあくまで電子密度図であり、そこから構造解析を行う上で誤った構造に辿り着いてしまうことも有り得る¹⁾。さらに現在の主流である NMR を用いた構造解析においては、スペクトルの解析には熟練の知識と慎重さが求められるため、その構造を誤認識する可能性は排除出来ず、提唱された構造が誤りであることも時折見られる。図 1 に構造訂正が行われた天然物の数の傾向を例示する²⁾。このデータによると天然物の構造誤推定は、1980 年台前半まではほとんど報告されていなかったのに対し、それ以降急激に数が増加し、最も多かった 2001 年からの 5 年間には 100 以上の天然物の構造訂正が報告されている。また図 2 には、構造決定を誤った場合の原因が示されている。様々な原因で誤推定に至っているが、中でも NMR の解析に関わる誤りが多く、過半数を占めていることが分かる。

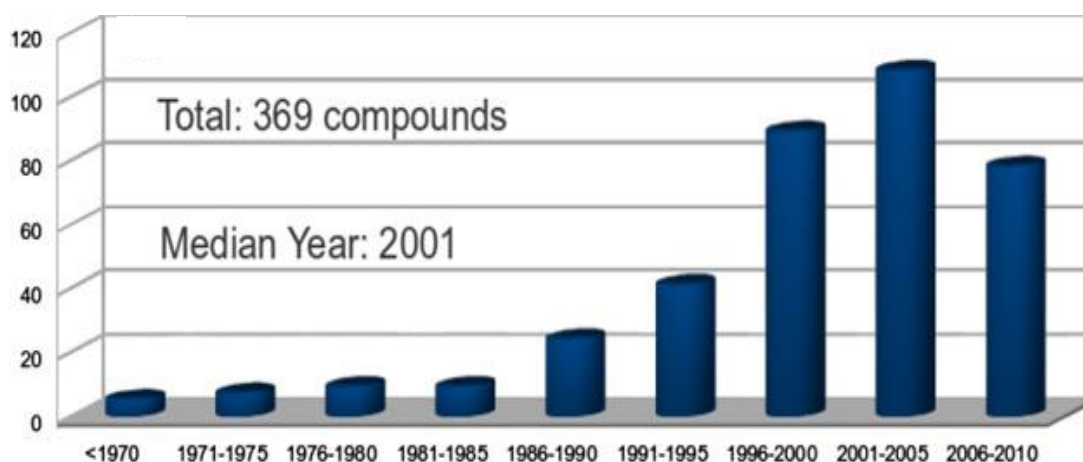


図1：天然物の構造訂正例²⁾（横軸：年代、縦軸：構造訂正された天然物の数）

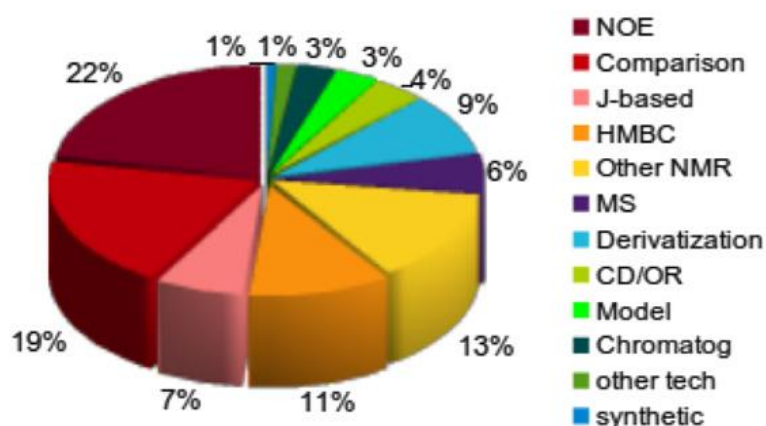


図2：2005~2010年に構造訂正された天然物において誤りの原因となった測定・解析方法²⁾

(NOE = NOE, NOESY, ROESY; Comparison = NMR comparison; J-based = coupling constant analysis; Other NMR = mostly 1D NMR, but includes COSY, HSQC, etc.; MS = any MS technique except LC-MS; Derivatization = Marfey's, Mosher's, peptide hydrolysis, chemical correlation; CD/OR = circular dichroism or optical rotation; Model = any computational modeling; Chromatog = any TLC identification to HPLC (often in combination with derivatization); Other tech = IR, UV, biosynthetic considerations, etc.; Synthesis = any of partial synthesis, model synthesis, semi-synthesis.)

ここまで述べた通り、天然物の構造「推定」は誤っている可能性を少なからず含んでいるが、その推定構造に根拠を与え、構造「決定」へと導くことが可能な全合成は、天然物化学界では非常に重要な意義を持っており、第一部第一章では構造「推定」された幾つかの天然物を合成することにより、その構造を「訂正」及び「決定」させた興味深い研究例を取り上げる。

また化合物の構造決定において、絶対立体配置の決定はより困難な課題である。第二章で後述する通り、絶対立体配置も各種分析手段を活用することにより「推定」可能であるが、相対立体配置同様、やはり化学合成により確認若しくは決定を行うのが一番確実である。

以上を踏まえて第一部では各種モノテルペン化合物の構造決定を目的に全合成研究を行った。

第一章 種々のモノテルペンアルコールの合成による構造訂正

1. 序

天然の植物精油から得られる香気成分において、モノテルペン化合物が占める割合は非常に大きい。モノテルペン化合物は揮発性が高いため、香料の中で重要な役割を果たしており、また他のテルペン類に比べ単純な構造を持つものが多いため、古くから最も精力的に研究が行われてきた化合物群であり、香料市場における重要性も依然高い。

さてテルペン化合物は類似した骨格を有するものが多いが、これは生体内でメバロン酸経路もしくは非メバロン酸経路といった共通の生合成ルートを経るためであり、モノテルペン化合物であればゲラニル二リン酸を経由して各種変換反応を経ることで合成されている。故に、単純な六員環を有するモノテルペン化合物は *p*-メンタン骨格であることが圧倒的に多いのだが、中には珍しい *o*-メンタン骨格を有するモノテルペン化合物も報告されている。例えば、*o*-メントールに相当する(-)-carquejanol³⁾やその類縁体(+)-carquejol⁴⁾、セスキテルペンではあるが(-)-ovalicin⁵⁾等が知られているが、その報告例は非常に少なく、また含有量も少ないことが多い。これらは見かけ上イソプレン則に従っていないように見えるが、ovalicin において ¹³C でラベル化したメバロノラクトンを用いて生合成経路が確認されている通り⁵⁾、やはりイソプレン則に則って合成された後に転位により生成しているものと考えられている(図3)。

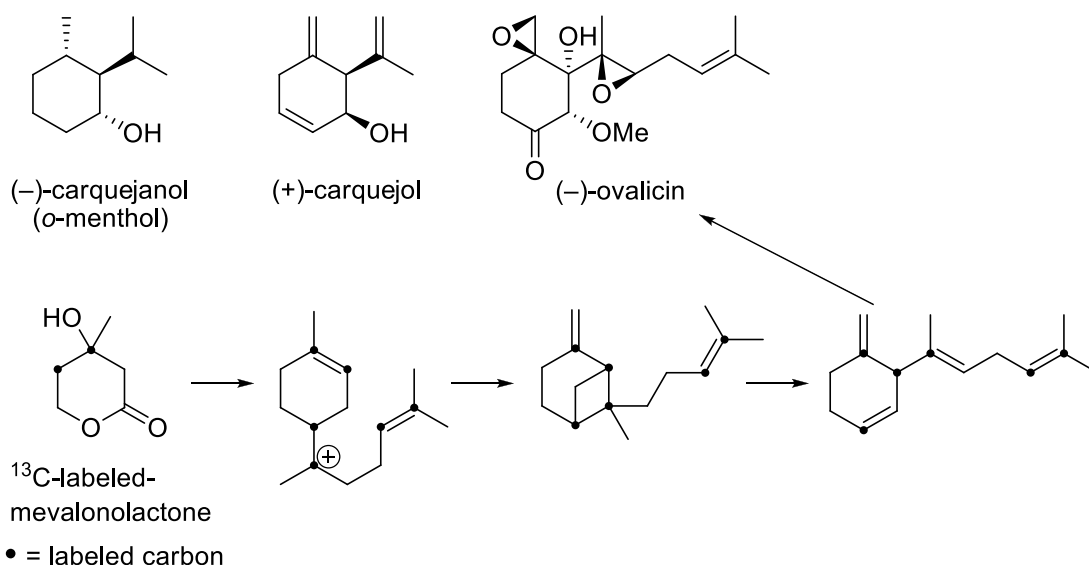


図3: *o*-メンタン骨格を有する化合物、及びその生成機構

このように新奇な骨格を有した天然物が時折報告されるが、稀有な骨格であればあるほど合成研究例も少ないため、合成標的化合物として興味深く、その構造確認も兼ねて合成に挑戦する意義は大きい。

2. タイワンハッカから見出された新規モノテルペン化合物の構造確認

2010年、Liuらによりタイワンハッカ(*Mentha haplocalyx*)から新規なモノテルペンアルコールが単離報告された⁶⁾。同文献中で、NMR及び質量分析の結果に基づき、その天然物の構造は3,3,5-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en-4-ol (**1**)であると推定された(図4)。

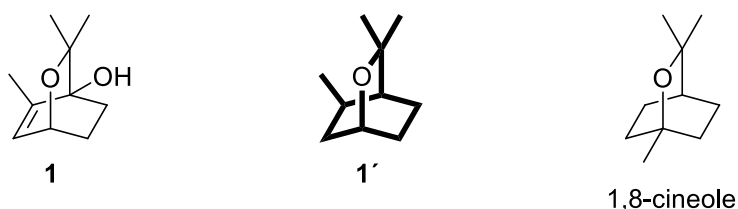


図4：提唱された構造1

本化合物**1**は香料物質として有名な1,8-cineoleを思わせるようなエーテル架橋した二環性モノテルペン化合物であるが、驚いたことにその構造は*p*-メントン骨格ではなく*o*-メントン骨格であり、また基本骨格**1'**自体がこれまで天然から見出されたことのない新規な構造であるため、生合成的にも合成化学的にも大変興味深い。

タイワンハッカ(*Mentha haplocalyx*)は台湾や中国南東部に広く分布するシソ科ハッカ属の多年生のハーブで、中国では食用や精油採集の用途において欠かせない植物であり、また呼吸器・消化器・中枢神経疾患の治療にも広く使用されている。本化合物**1**は香気の優れたタイワンハッカより見出されたモノテルペン化合物であり、構造的特徴からもその香気特性に興味を持たれるが、残念なことに同文献中には香気に関する記載はない。

故に著者はこの化合物の構造確認及び香気確認を目的とし、全合成研究に着手した。

3. 合成計画

まずは化合物 **1** の逆合成解析を式 1 に示す。化合物 **1** を合成するに当たり、照射下にジエンアルコール **3** と一重項酸素を Diels-Alder 反応させることにより過酸化物 **2** を合成する鍵反応を考案した。生成する過酸化物 **2** は還元的に S_N2 反応によりエーテル架橋させることで化合物 **1** へと変換できるものと考えた。ジエンアルコール **3** は既知のジエンエステル **4** より合成することを考えたが、過去の合成例(図 5)⁷⁾ではメチル基の位置や二重結合の位置に関する異性体混合物としての報告であったため、市販の 2-オキソ-3-シクロヘキセンカルボン酸メチル **5** より純度良く **4** を調達することとした。

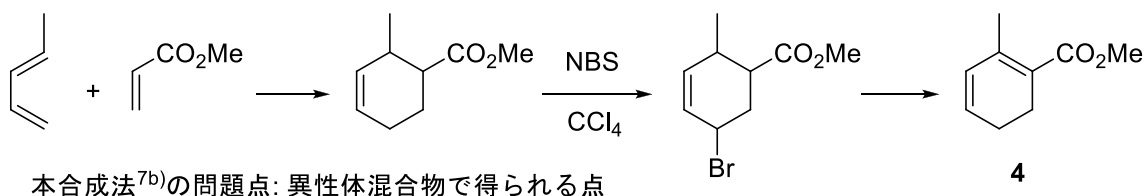
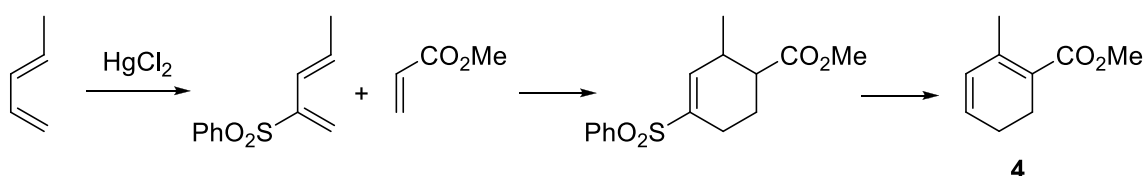
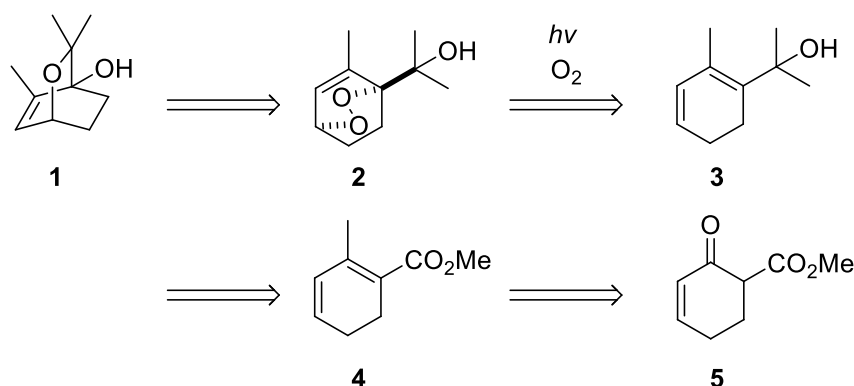
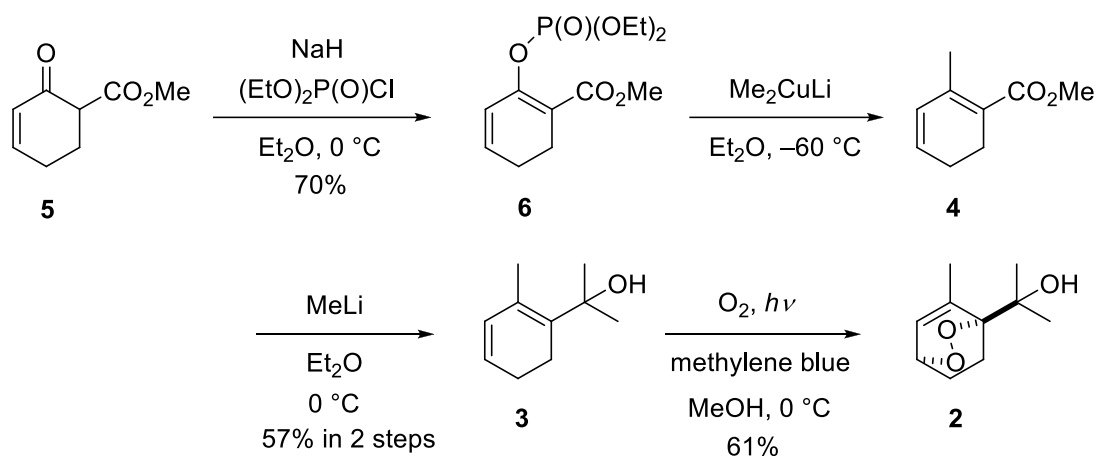


図5: ジエンエステル**4**に対する過去の合成例

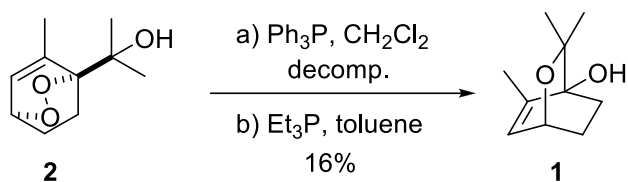
4. 化合物 **1** の合成

まずは鍵反応である一重項酸素との Diels-Alder 反応を経て化合物 **2** の合成を行った(式2)。市販の2-オキソ-3-シクロヘキセンカルボン酸メチル **5** をエノールホスフェート **6** へ変換後、Gilman 試薬との反応でメチル基の導入を行い、既知のジエンエステル **4** を得た。得られた **4** に対するメチル基の付加はメチル Grignard 試薬で行った場合には複数の生成物が確認されたため、メチルリチウムを使用して行い、鍵反応前駆体であるジエンアルコール **3** を合成した。続く一重項酸素との Diels-Alder 反応は、メチレンブルー存在下に光照射を行うことで速やかに進行し、望む過酸化物 **2** を得ることに成功した。



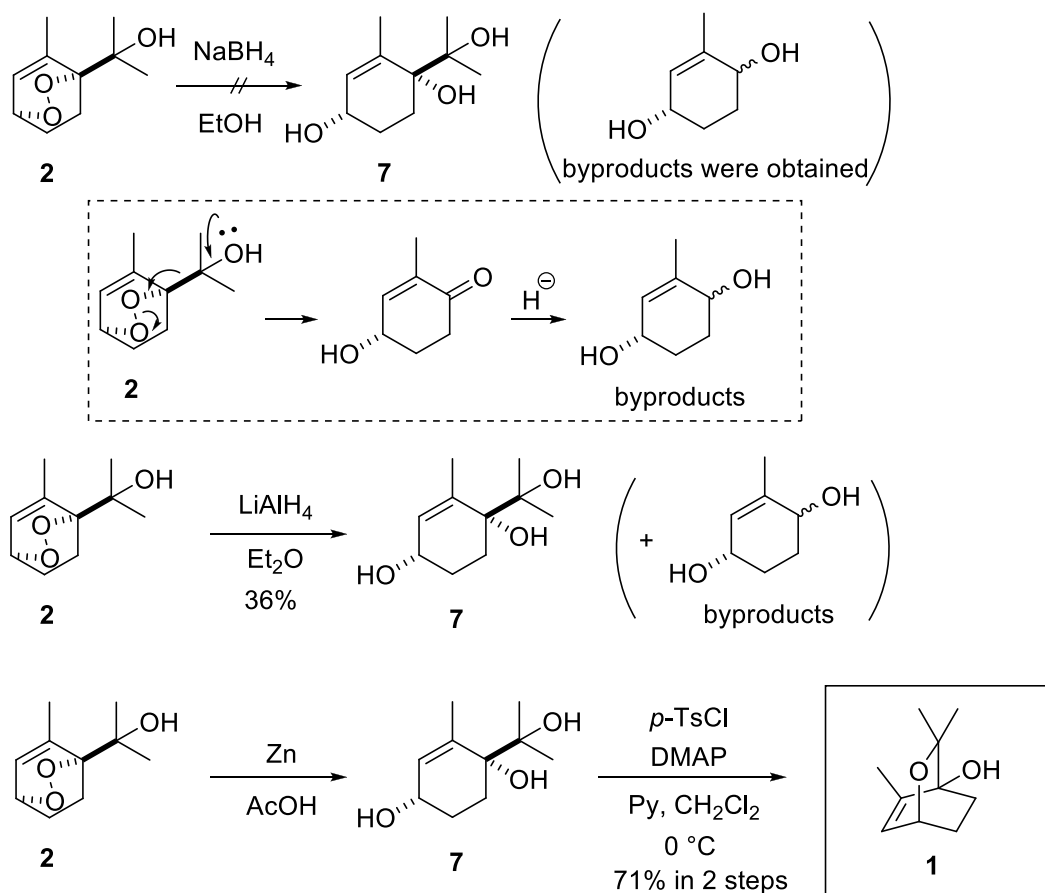
式2：化合物**2**の合成

過酸化物 **2** から目的物 **1** への分子内エーテル化反応に対し、まずは1段階での変換を試みた(式3)。トリフェニルホスフィンを作用させた場合には目的物 **1** はほとんど得られなかったが、トリエチルホスフィンを作用させた場合には低収率ながら目的物 **1** が得られることを確認した。しかしこの反応の問題点は原料 **2** と目的物 **1** の Rf 値が全く同じであるため、原料 **2** が残存した場合、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行っても純度良く目的物 **1** を得られない点にある。原料を消失させるべく、過剰のホスフィン試薬を使用した場合、もしくは長時間反応させた場合には、副反応を併発してしまい、収率及び純度を向上させることが困難と判断したため、本合成法は断念し、2工程での目的物 **1** の合成に切り替えた。



式3：過酸化物**2**から**1**への1段階合成

はじめに、過酸化物 **2** の還元的開環のため、ヒドリド還元剤の検討を行った(式4)。水素化ホウ素ナトリウムによる還元では目的のトリオール **7** は得られず、生成するのは点線内に示すようにアセトンが脱離し生じたケトンが還元されたジオールのみであった。次いで水素化アルミニウムリチウムを使用したところ、目的のトリオール **7** は得られるもののやはり同様の副生成物が生じるため低収率に留まった。最後に酢酸中で亜鉛を作用させたところ⁸⁾、還元は円滑に進行し、得られたトリオール **7** を、トシル化を経由した閉環反応に付すことで、6工程、総収率 17.1%で目的物 **1** の合成を達成した。



式4：過酸化物**2**から目的物**1**への2段階合成

5. 天然物と合成した **1** のスペクトルデータの比較

合成を達成したため、文献記載の天然物と合成した化合物 **1** の NMR データの比較を行った(表 1)。結果、驚いたことに ^{13}C -NMR、 ^1H -NMR データ共に大きく異なり、求める天然物の構造は **1** でないことが明らかとなった。

表1：天然物と合成した**1**の ^{13}C -及び ^1H -NMRデータの比較 (測定溶媒： CD_3OD)

天然物 ⁶⁾		合成した 1	
δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
21.8	1.15 (CH_3)	16.6	0.92 (CH_3)
24.1	1.29 ($2\times\text{CH}_3$)	23.8	1.24 (CH_3)
29.0 (x2)		25.5	1.32 (1H)
	1.60-1.70 (2H)	26.3	1.44 (1H)
34.7		28.1	1.85 (CH_3)
72.5	2.12 (1H)	68.6	1.90-2.00 (2H)
72.9	2.22 (1H)	76.3	
74.7	3.92 (1H)	77.8	4.17 (1H)
122.3	5.59 (1H)	123.6	5.94 (1H)
147.0		148.3	

注：表中の数値は昇順表記であり、同行の δ_{C} と δ_{H} が相関している訳ではない

6. 天然物の真の構造

前項までで天然物の推定構造が誤っていることを突き止めた。天然物の正確な構造推定は古くから困難な課題であったが、各種機器分析法の発達した今日においても未だ推定を誤ることがある良い例に行き当たったと言える。

では、彼らが単離した天然物の真の構造は何であろうか？

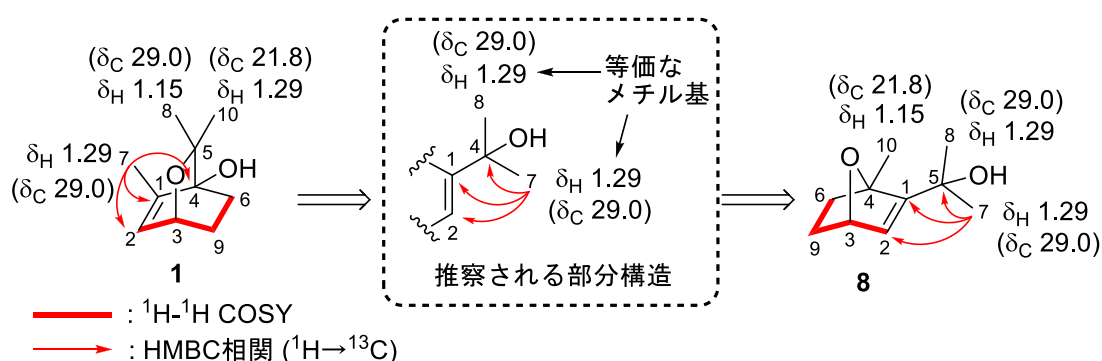


図6：単離天然物の真の構造推測（化合物中のナンバリングは δ_{C} の降順）

著者は文献⁶⁾記載の単離天然物の ^1H -、 ^{13}C -NMRデータ及び ^1H - ^1H COSY、HMBCの相関関係を基に真の構造の推測を行うことにした。図6に文献記載のNMRデータの一部を示すが、天然物**1**の3つのメチル基は図中に示されるような形で同定されている。まずはC-7のメチル基に注目して考えた。このメチル基からC-4及びC-1、C-2のオレフィン炭素にHMBC相関が観測されるため、C-7のメチル基は構造式**1**のようにオレフィン上に位置していると推定されている。しかしながら、 sp^2 炭素上のメチル基の化学シフト値が $\delta_{\text{H}} = 1.29$ であるのは高磁場過ぎると考えられるため、実際にはこのメチル基は sp^2 炭素から二結合を介して存在しているものと推測した。また、C-7、C-8、C-10の3つのメチル基の化学シフト値の組み合わせが $\delta_{\text{H}} = (1.15, 1.29, 1.29)$ 、 $\delta_{\text{C}} = (21.8, 29.0, 29.0)$ であることより、等価なメチル基が2つ存在する可能性が考えられる。以上の考察から、著者は図6中央点線内に示すように、二重結合上にイソプロピル骨格が存在するような部分構造であると推察した。C-7(及びC-8)のメチル基からC-2の炭素へHMBC相関が観測されている事実は、二重結合を介して4結合離れたロングレンジ相関が観測されたものと考えれば矛盾はない。

さらに文献では ^1H - ^1H COSYの結果より、C-2-C-3-C-9-C-6の連続構造が示されているため、これら2点を考え合わせ、著者は求める天然物が化合物**8**の構造をしていると推測した。そこでこの化合物**8**の文献調査を行ったところ、ウスバサイシン

(*Asiasarum sieboldii*)から単離された化合物として *asiasarinol* の名で報告されていることが判明した⁹⁾ (以降、先のタイワンハッカからの単離文献を文献①⁶⁾、本文献を文献②⁹⁾と呼称する)。ここで、混乱を回避するため、単離された天然物のことを「*asiasarinol*」、それに対する提唱構造を「化合物 **8**」と別々に呼ぶことにする。なお、文献②によると化合物 **8** の炭素ナンバリングは図 6 に示す形になるが、実際には C-4 と C-5 が逆であり、¹³C-NMR の化学シフト値が近い($\delta_c = 72.5$ 及び 72.9)ために取り違えたものと思われる。

この文献②記載の ¹³C-及び ¹H-NMR データを前出の文献①の天然物のものと並べて表 2 に示す。

表 2 : 単離文献①及び②記載の天然物の¹³C-及び¹H-NMRデータの比較 (測定溶媒 : CD₃OD)

天然物 ^{a 6)}		天然物(<i>asiasarinol</i>) ^{b 9)}	
δ_c	δ_H	δ_c	δ_H
21.8	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)
24.1	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)
29.0 (x2)	1.60-1.70 (2H)	29.0	1.62 (1H)
		29.1	1.69 (1H)
34.7	2.12 (1H)	34.7	2.10 (1H)
72.5	2.22 (1H)	72.5	2.24 (1H)
72.9	3.92 (1H)	72.9	3.92 (1H)
74.7	5.59 (1H)	74.7	5.59 (1H)
122.3		122.2	
147.0		146.9	

a 文献①記載の単離物の¹³C-及び¹H-NMRデータ

b 文献②記載の単離物 (*asiasarinol*) の¹³C-及び¹H-NMRデータ

表 2 から明らかな通り、両論文(①、②)で単離された天然物は ¹³C-及び ¹H-NMR データ共に非常に良い一致を示しており、同一化合物であることが示唆された。即ち文献①で単離された天然物の真の構造は **8** であると考えられる。しかしながら文献②における化合物 **8** の構造もスペクトル解析による推定であるため、著者は実際に化合物 **8** を合成することによる構造確認に着手した。

7. Asiasarinol に対する提唱構造 **8** の合成研究

ウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* (別名 *Asarum sieboldii*) はウマノスズクサ科ウスバサイシン属の多年草であり、山中の陰湿なところに生育する。この根及び根茎を乾燥させたものは漢方・サイシンとして利用され、鎮咳、鎮痛、解熱、鎮痙、去痰作用が知られている¹⁰⁾。1999年にウスバサイシン中の新規化合物として、下記の推定構造を持つモノテルペン化合物 **8** が報告され、asiasarinol と命名された(図7)。尚、本化合物には活性に関する記載はなかった。

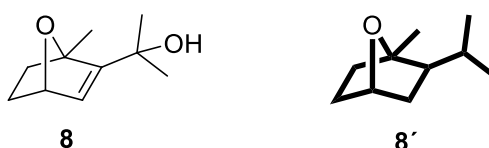
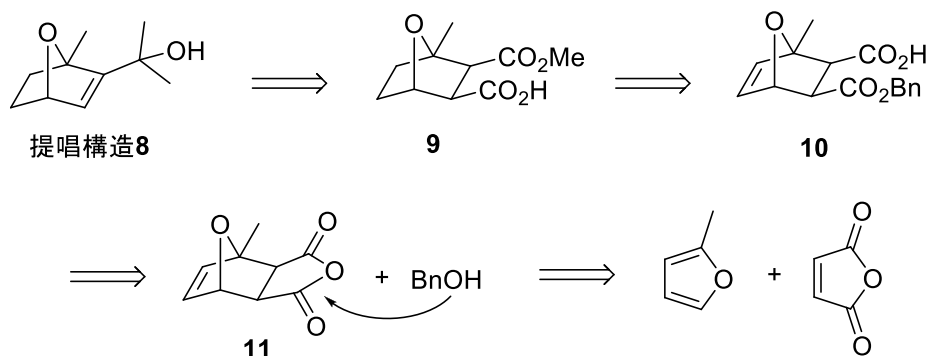


図7 : Asiasarinol に対する提唱構造 **8**

Asiasarinol に対する提唱構造 **8** も化合物 **1** 同様に *o*-メントン骨格の珍しい構造を有している。またその基本骨格 **8'** 自体もこれまで天然から見出されたことのない新奇な構造であった。そのため本骨格の合成研究も報告が無く、新規な合成法の開発が必要である。

8. Asiasarinol に対する提唱構造 **8** の逆合成解析

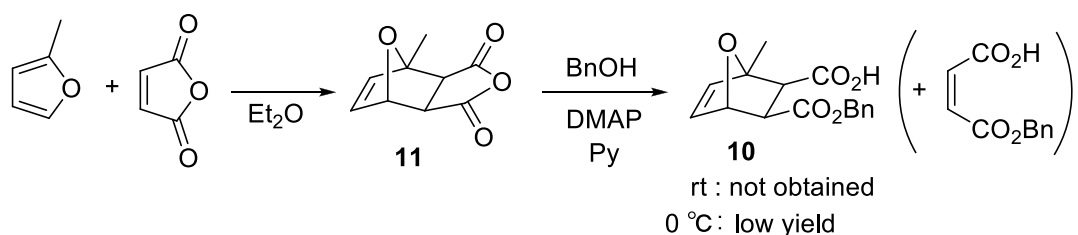
式5に提唱構造 **8** の逆合成解析を示す。化合物 **8** の主骨格である7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン骨格は、2-メチルフランと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応により構築することとし、同反応により得られる **11** の酸無水物部位に対し加アルコール分解を行うと反応は立体障害の小さい側から選択的に進行し、モノエステル **10** が得られると考えた。この時、加アルコール分解に用いるアルコールは後にジエステルから選択的に除去する必要性を考慮しベンジルアルコールを選択し、その際に環内の不要な二重結合も同時に還元出来ると考えた。続いて **10** から官能基変換を経て **9** を合成し、脱炭酸を伴う二重結合形成と続くメチル基の導入により提唱構造 **8** を合成可能と考えた。



式5 : Asiasarinolに対する提唱構造8の逆合成解析

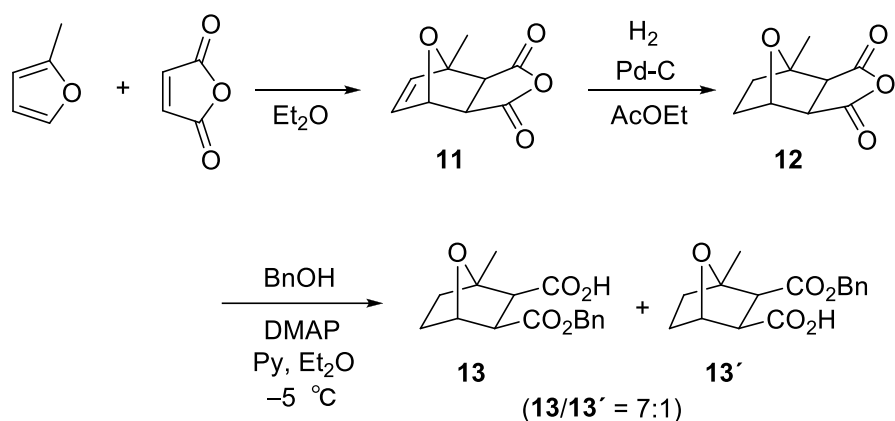
9. Asiasarinol に対する提唱構造 8 の合成

まずは2-メチルフランと無水マレイン酸の Diels-Alder 反応により酸無水物 **11** を得た (式 6)。本反応は加熱条件下では逆 Diels-Alder 反応が優先するため、室温で長時間行うことが望まれる。ここで得られた **11** は逆 Diels-Alder 反応を起こし易いため不安定であることが予想されるが、環内の二重結合は後のベンジル基除去時の水素添加反応時に同時に還元することとし、そのまま次の反応に進めた。しかしながら、粗生成物のままベンジルエステル **10** に誘導しようとしたところ、加アルコール分解を室温で行った際には原料が消失したものの目的のモノエステル **10** は全く得られなかった。この反応で得られたものはマレイン酸モノベンジルのみであり、この反応条件下では容易に逆 Diels-Alder 反応が進行することが分かった。次に 0 °C で反応を行った際は目的物 **10** が少量得られたものの、やはり主生成物はマレイン酸モノベンジルであった。詳細な条件検討のため、Diels-Alder 成績体 **11** の単離精製を試みたが、冷却下にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行っても容易に逆 Diels-Alder 反応が進行するため、単離は極めて困難であった。



式6 : 酸無水物11に対する加アルコール分解検討

以上より、加アルコール分解を円滑に進めるためには逆 Diels-Alder 反応を阻止することが必要と判断されたため、方針を変更し、水素添加を先に行うことにした (式 7)。水素添加により環内の二重結合を還元した **12** に対し、加アルコール分解反応を種々検討した結果、室温下で反応を行うと、期待した通り、3:1 の位置選択性で立体障害の小さい側からベンジルエステル化の進行した **13** が主生成物として得られた。さらに反応温度を $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで下げることで位置選択性は 7:1 まで向上した。得られたモノエステル **13** 及び **13'** は分離困難であったため、異性体混合物のまま次の工程に使用した。



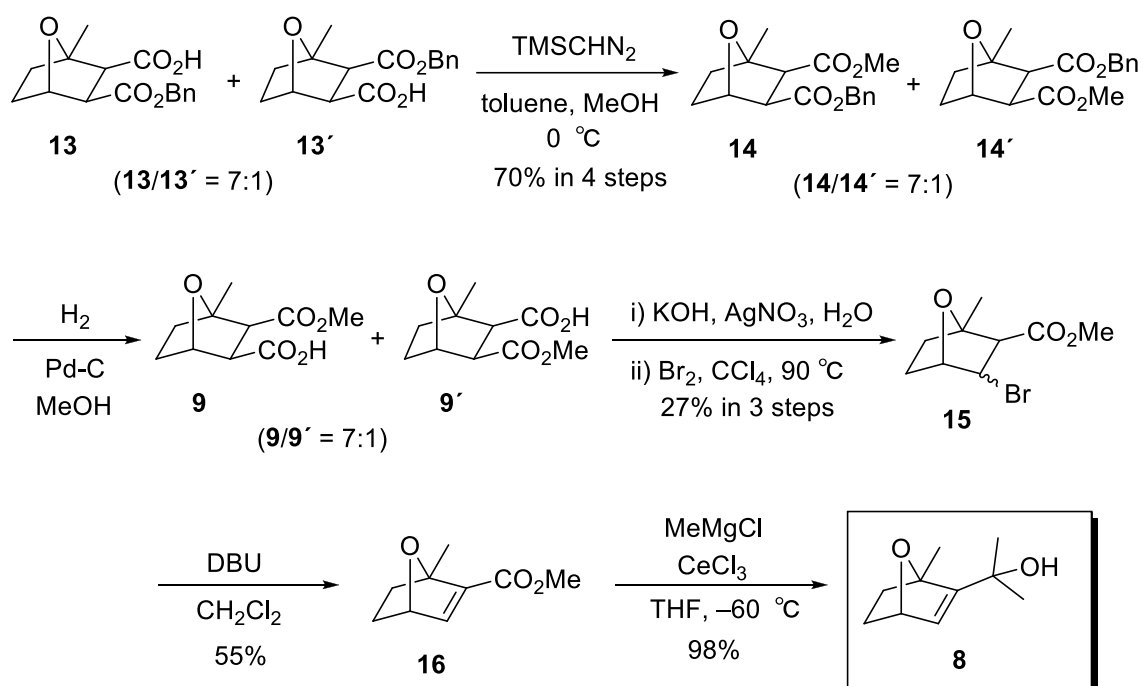
式 7 : 酸無水物 **12** の加アルコール分解反応における位置選択性

上記で得られたモノエステル **13/13'** 混合物に対し、メチルエステル化を行い、ジエステル **14/14'** を 4 工程収率 70% で得た (式 8)。得られたジエステル **14/14'** に対するベンジル基の除去を加水素分解にて行い、モノエステル **9/9'** を得た。いずれの段階でも位置異性体の分離は不可能であったため、異性体混合物のまま次の Hunsdiecker 反応¹¹⁾を行った。

Hunsdiecker 反応ではまずカルボン酸銀塩を調製し、次のラジカル反応において水分が反応の妨げとならないよう加熱減圧下に脱水乾燥させた。続いて四塩化炭素中で臭素を加え加熱することで 3 工程収率 27% で目的のプロモエステル **15** を得た。得られた **15** は臭素の立体異性体混合物 ($\alpha/\beta = 1:2$) で得られたが、次の工程で **16** に収束するため問題ない。ここで原料 **9** は **9/9' = 7:1** の位置異性体混合物であったが、得られた生成物 **15** は位置異性体混合物ではなかった。残存原料 **9/9'** の異性体比は反応前と大きく変わっていなかったため、不要な異性体 **9'** は Hunsdiecker 反応条件で分解されることが分かった。得られたプロモエステル **15** は α -体及び β -体の立体異性体混合物であるが、DBU で処理することにより、

ともに α,β -不飽和エステル **16** へと誘導可能であった。

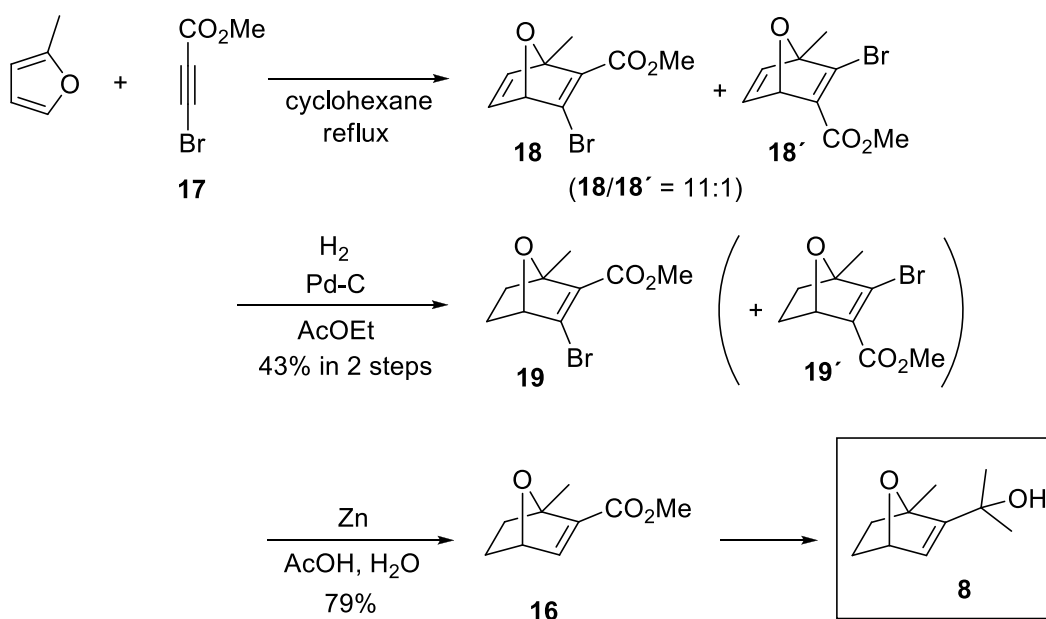
最後に合成最終段階として、得られた α,β -不飽和エステル **16** に対するメチル基の求核付加反応を検討した。化合物 **16** に対しメチル Grignard 試薬を作用させたところ、望まない 1,4-付加反応のみが進行したため、塩化セリウム添加下¹²⁾に反応を行うことで 1,2-付加反応を選択的に進行させ、高収率で目的の構造 **8** を合成することに成功した (9 工程、総収率 10.3%)。



式8 : AsiasarinolIに対する提唱構造**8**の合成

10. Asiasarinol に対する提唱構造 **8** の合成 (改良版)

以上のように asiasarinol に対する提唱構造 **8** の合成を達成したが、後により効率的な合成法を見出したため以下に示す(式 9)。2-メチルフランと文献既知のプロモアセチレンカルボン酸メチル **17**¹³⁾との Diels-Alder 反応¹⁴⁾により 7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタジエン骨格を構築したところ、生成した **18**は **18/18'** = 11:1 で得られており、位置選択性を先述の式 **8** における加アルコール分解反応時のもの (**13/13'** = 7:1) に比べ改善することが出来た。位置異性体混合物のまま次の接触水素還元に移し、より電子豊富な二重結合のみを選択的に還元し、**19**へと誘導した段階で不要な異性体は除去可能となった。得られたブロモエステル **19** の臭素原子は酸性条件下に粉末亜鉛で還元除去し、先程と共通の前駆体 **16** へと誘導後、メチル基の導入により 4 工程、総収率 33.2% で提唱構造 **8** を合成することに成功した。先の合成法と比較すると工程数は半分以下に、収率は 3 倍以上に改善出来た。



式9 : Asiasarinol に対する提唱構造 **8** の合成 (改良版)

11. 天然物と合成した提唱構造 **8** のスペクトルデータの比較

文献②記載の天然物と、合成した化合物 **8** の NMR データの比較を行った(表 3)。結果、¹³C-NMR、¹H-NMR データ共に大きく異なり、求める天然物の構造は **8** でもないことが明らかとなった。

表3：天然物(asiasarinol)と合成した**8**の¹³C-及び¹H-NMRデータの比較 (測定溶媒：CD₃OD)

天然物 ^a (asiasarinol)		合成した 8	
δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
21.9	1.15 (CH ₃)	20.0	1.35 (CH ₃)
24.2	1.29 (2xCH ₃)	28.9	1.37 (CH ₃)
29.0		29.5	1.72 (CH ₃)
29.1	1.62 (1H)	29.6	1.28-1.50 (3H)
34.7	1.69 (1H)	32.6	
72.5	2.10 (1H)	70.6	
72.9	2.24 (1H)	78.5	1.94 (1H)
74.7	3.92 (1H)	88.5	4.76 (1H)
122.2	5.59 (1H)	129.5	6.02 (1H)
146.9		148.3	

^a 代表として asiasarinol (文献②) のものを示す

12. 天然物の真の構造 ～その2～

単離文献①、②記載の天然物の構造は **1** 及び **8** でないことが判明したため、再度、真の構造の推測に取り組んだ(図 8)。ここで今回は酸素官能基付け根(C-3 位)の δ_H に注目した。著者が実際に合成した化合物 **1** 及び **8** においては、この ^1H の化学シフト値はそれぞれ 4.17、4.76 を示したが、求める天然物では 3.92 であり、天然物はこの ^1H がもう少し高磁場側に存在する構造であるため、**20** に示すようなエポキシドに付いている ^1H ではないかと推測した。この構造では図 6 で考案した部分構造は満たすものの、C-3 位 \leftrightarrow C-9 位間の ^1H - ^1H COSY の相関関係を満たしていない。しかしながら、C-3 位 \leftrightarrow C-9 位間は二重結合を介したロングレンジ相関を示していると考えれば矛盾しないと解釈出来る。また、この化合物 **20** の構造は一般的な環状モノテルペン化合物に見られる *p*-メンタン骨格をしており、生合成的観点からも理に適っていると言える。

[単離文献で誤推定された化合物 **1**, **8** の主な NMR データ]

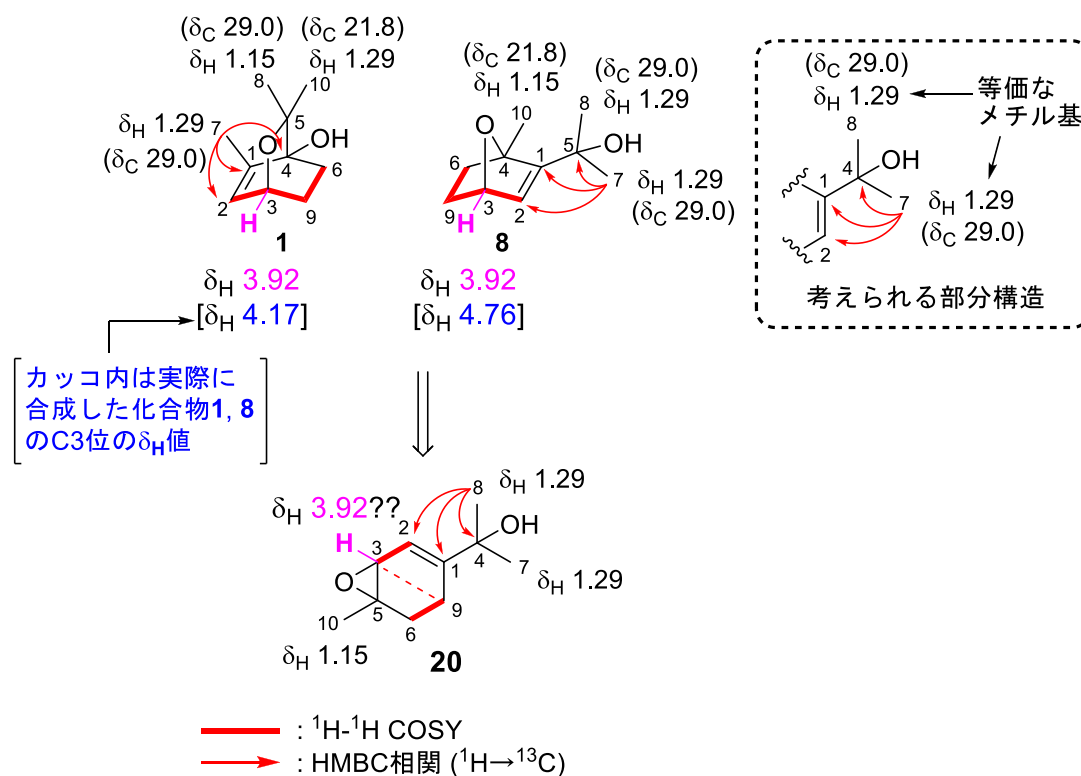


図8：単離天然物の真の構造推測（化合物中のナンバリングは δ_C の降順）

以上の推測により新たに導かれた化合物 **20** の文献調査を行った。結果、タイ産のショウガ科植物 *Curcuma comosa* の根茎から単離され、comosoxide B の名で報告されていることを見出した¹⁵⁾(以下この文献を文献③¹⁵⁾と呼称する、また先ほど同様に単離した天然物のことを「comosoxide B」、それに対する提唱構造のことを「**20**」と呼ぶ)。表 4 に単離文献①、②及び③記載の天然物の ¹³C-及び ¹H-NMR データの一覧を示す。

表4：単離文献①、②及び③記載の天然物の¹³C-及び¹H-NMRデータの比較 (測定溶媒：CD₃OD)

天然物 ^a		asiasarinol ^b		comosoxide B ^c	
δ_C	δ_H	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
21.8	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)
24.1	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)
29.0 (x2)	1.60-1.70 (2H)	29.0	1.62 (1H)	29.0	1.64 (1H)
		29.1	1.69 (1H)	29.1	1.69 (1H)
34.7	2.12 (1H)	34.7	2.10 (1H)	34.7	2.11 (1H)
72.5	2.22 (1H)	72.5	2.24 (1H)	72.5	2.24 (1H)
72.9	3.92 (1H)	72.9	3.92 (1H)	72.8	3.92 (1H)
74.7	5.59 (1H)	74.7	5.59 (1H)	74.7	5.60 (1H)
122.3		122.2		122.3	
147.0		146.9		147.1	

a 文献①記載の単離物の¹³C-及び¹H-NMRデータ

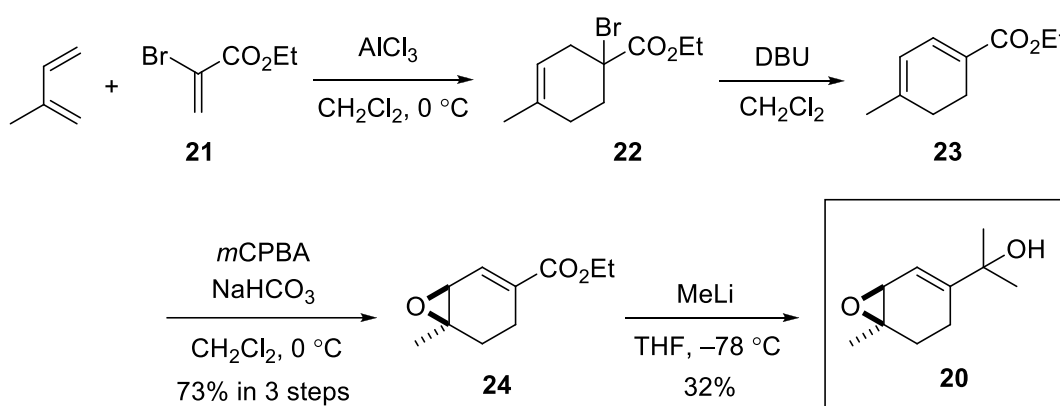
b 文献②記載の単離物 (asiasarinol) の¹³C-及び¹H-NMRデータ

c 文献③記載の単離物 (comosoxide B) の¹³C-及び¹H-NMRデータ

表 4 から明らかなように、3 つの単離文献(①、②及び③)に記載されている ¹³C-及び ¹H-NMR データは良い一致を示しているため、単離されたものは同一の化合物であり、求める天然物の真の構造は **20** であることが示唆された。しかしこの **20** の構造もスペクトル解析により推定されたものであったため、合成により構造確認を行うこととした。

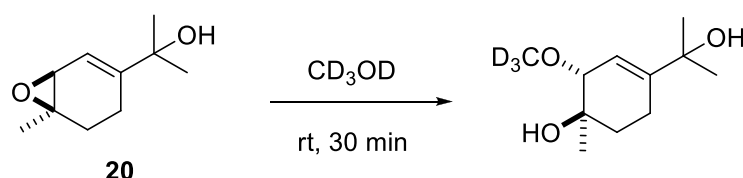
13. 化合物 **20** の合成

式 10 に示す通り、comosoxide **B** に対する提唱構造 **20** の合成を行った。即ちイソプレンと既知化合物である 2-ブロモアクリル酸エチル **21**¹⁶⁾ の Diels-Alder 反応を Lewis 酸存在下に行うことで六員環を構築し、得られた臭化物 **22** を DBU で処理することによりジエンカルボン酸エステル **23** へと変換した¹⁷⁾。続いて *m*CPBA により γ,δ -位間の二重結合を位置選択的にエポキシ化することにより、3 工程収率 73% でエポキシエステル **24** を得た。最後にエステルに対し、メチル基の求核付加反応を行うことで目的物 **20** の合成を達成した (4 工程、総収率 23.7%)。



式 10 : Comosoxide **B** に対する提唱構造 **20** の合成

但し、目的物 **20** は不安定であり、水やシリカゲルに対しても反応してしまい、重メタノール中では室温 30 分で完全に分解した (式 11)。また重ベンゼン中では比較的安定であるが、室温 2 日で半分程度分解した。そのため、¹³C-NMR 測定は重メタノール溶媒中では不可能であり、代わりに重ベンゼン溶媒中で行った。



式 11 : 合成した **20** の安定性に関する知見

14. 天然物と合成した **20** のスペクトルデータの比較

表 5 に示す通り、天然物と合成した化合物 **20** の NMR データの比較を行った。結果、 $^1\text{H-NMR}$ は大きく異なることが確認できた。また $^{13}\text{C-NMR}$ に関しては、そもそも合成した化合物 **20** は重メタノール中で不安定なため測定不可能であり、重メタノール中で測定出来た事実が、天然物の構造は **20** でないことを示している。

以上より、求める天然物の構造は **20** でもないことが明らかとなった。

表 5 : 天然物と合成した **20** の ^{13}C -及び ^1H -NMR データの比較 (測定溶媒 : CD_3OD)

天然物 ^a		合成した 20	
δ_{C}	δ_{H}	δ_{C} ^b	δ_{H}
21.9	1.15 (CH_3)		1.25 (CH_3)
24.2	1.29 ($2\times\text{CH}_3$)		1.26 (CH_3)
29.0			1.39 (CH_3)
29.1	1.62 (1H)		1.55-1.65 (2H)
34.7	1.69 (1H)	—	
72.5	2.10 (1H)		2.00-2.17 (2H)
72.9	2.24 (1H)		
74.7	3.92 (1H)		3.13 (1H)
122.2	5.59 (1H)		5.92 (1H)
146.9			

^a 代表として文献②のものを示す

^b 合成した化合物 **20** は重メタノールに不安定であり測定不可能であった

15. 天然物の真の構造 ～その 3～

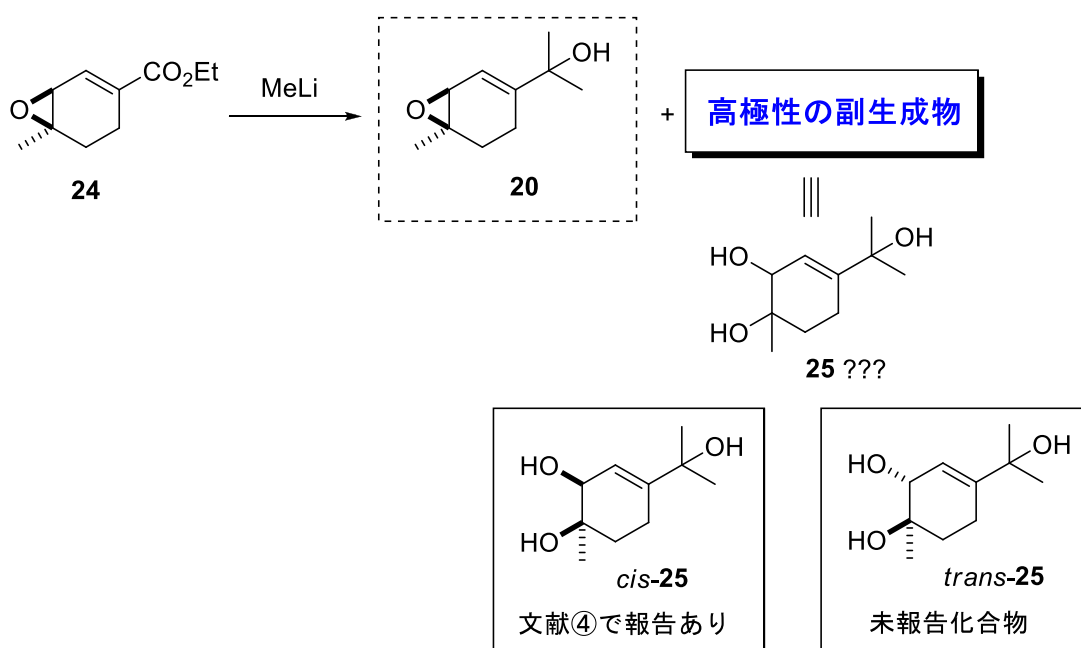
さて、推定構造 **20** が誤っていることが確認されたため、三度、真の構造を推測することが必要となった。

ここで、上述の通り、合成した化合物 **20** は非常に不安定であった。水やシリカゲル

で容易に分解し、高極性の不明成分を複数生成するのだが、その一つを単離し分析を行ったところ、驚いたことにこの副生成物の $^1\text{H-NMR}$ データがこれまで追い求めてきた天然物のものと一致することを見出した。

ではその副生成物の構造は何か。

著者はその極性の高さから考え、エポキシ環の開いたトリオール **25** であろうと推測し、文献調査を行った(式 12)。結果、隣接する 2 つの水酸基がシス配置である *cis*-**25** に対し、カンラン科の植物 *Protium heptaphyllum* から 1992 年に単離報告されていることを見出した(以降、本単離文献を文献④と呼称する)¹⁸⁾。尚、隣接する水酸基がトランス配置である *trans*-**25** は未だ報告例のない新規化合物であった。



式12：化合物**20**合成時に見られた副生成物（=求める天然物）

そこで表 6 において 4 つの単離文献記載の天然物の $^{13}\text{C-NMR}$ 、 $^1\text{H-NMR}$ データの比較を行った。結果、全ての天然物が良い一致を示しており、求める天然物の真の構造は *cis*-**25** であると期待された。しかしながら本構造もスペクトル解析による推定であるため、これまで同様に合成して構造確認を行うことにした。

表6：単離文献①、②、③及び④記載の天然物の¹³C-及び¹H-NMRデータの比較
(測定溶媒：CD₃OD)

天然物 ^a		asiasarinol ^b		comosoxide B ^c		天然物 ^d	
δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C ^b	δ _H	δ _C	δ _H
21.8	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)	21.9	1.14 (CH ₃)
24.1	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)	24.3	1.27 (2xCH ₃)
29.0 (x2)	1.60-1.70 (2H)	29.0	1.62 (1H)	29.0	1.64 (1H)	29.1	1.60-1.70 (2H)
		29.1	1.69 (1H)	29.1	1.69 (1H)	29.2	
34.7	2.12 (1H)	34.7	2.10 (1H)	34.7	2.11 (1H)	34.8	2.10-2.20 (2H)
72.5	2.22 (1H)	72.5	2.24 (1H)	72.5	2.24 (1H)	72.7	
72.9	3.92 (1H)	72.9	3.92 (1H)	72.8	3.92 (1H)	73.1	3.90 (1H)
74.7	5.59 (1H)	74.7	5.59 (1H)	74.7	5.60 (1H)	74.9	5.58 (1H)
122.3		122.2		122.3		122.4	
147.0		146.9		147.1		147.2	

a 文献①記載の単離物の¹³C-及び¹H-NMRデータ

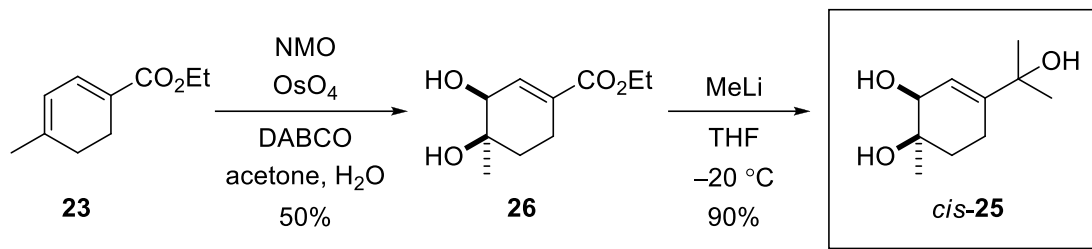
b 文献②記載の単離物 (asiasarinol) の¹³C-及び¹H-NMRデータ

c 文献③記載の単離物 (comosoxide B) の¹³C-及び¹H-NMRデータ

d 文献④記載の単離物の¹³C-及び¹H-NMRデータ

16. 化合物 *cis*-**25** の合成

先述の化合物 **20** の合成中間体であるジエンカルボン酸エステル **23** を出発原料に、式 13 に示すように *cis*-**25** の合成を行った。即ち **23** に対し四酸化オスmiumを用いた *cis*-ジヒドロキシ化反応を行い、得られたジオール **26** に対しメチルリチウムを作用させることで目的の化合物 *cis*-**25** の合成を達成した。



式13 : *cis*-25の合成

17. 合成した *cis*-25 と天然物のスペクトルデータの比較

表7に示す通り、求める天然物と合成した化合物 *cis*-25 の NMR データの比較を行った。結果、 ^{13}C -NMR、 ^1H -NMR データ共に大きく異なり、求める天然物の構造は *cis*-25 でないことが明らかとなった。

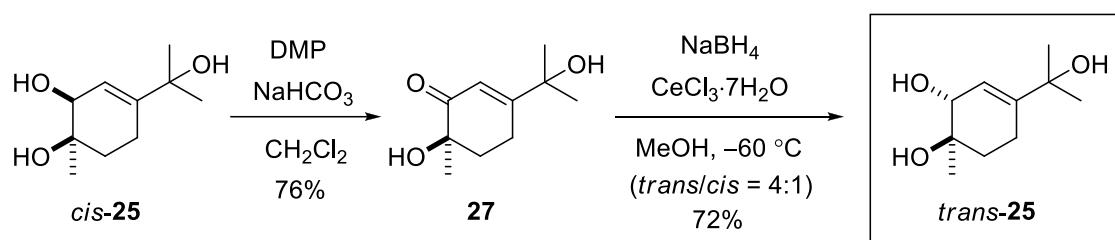
表7 : 天然物と合成した *cis*-25 の ^{13}C -及び ^1H -NMR データの比較 (測定溶媒 : CD_3OD)

天然物 ^a		合成した <i>cis</i> -25	
δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
21.9	1.15 (CH_3)	23.6	1.17 (CH_3)
24.2	1.29 ($2\times\text{CH}_3$)	25.3	1.28 (CH_3)
29.0		28.9	1.29 (CH_3)
29.1	1.62 (1H)	29.0	1.54 (1H)
34.7	1.69 (1H)	32.6	1.82 (1H)
72.5	2.10 (1H)	70.7	2.05 (1H)
72.9	2.24 (1H)	72.6	2.28 (1H)
74.7	3.92 (1H)	73.0	3.78 (1H)
122.2	5.59 (1H)	121.3	5.65 (1H)
146.9		148.0	

^a 代表として文献②のものを示す

18. 化合物 *trans*-25 の合成

求める天然物が *cis*-25 でないことが判明したため、その真の構造は *trans*-25 であろうと考え、先程合成した *cis*-25 の二級水酸基を酸化還元により反転させることで合成することとした。式 14 に示す通り、Dess-Martin 試薬により酸化し、得られたケトン **27** に対し Luche 還元を行ったところ、4:1 のジアステレオ選択性で望むトランス体が優先的に得られ、*trans*-25 を得ることに成功した。



式 14 : *trans*-25 の合成

19. 合成した *trans*-25 と天然物のスペクトルデータの比較

表 8 に示す通り、求める天然物と合成した化合物 *trans*-25 の NMR データの比較を行った。結果、¹³C-NMR、¹H-NMR データ共に良い一致を示し、遂に求める天然物の構造が *trans*-25 であると決定することが出来た。

表 8 : 天然物と合成した *trans*-25 の ¹³C-及び¹H-NMR データの比較 (測定溶媒 : CD₃OD)

天然物 ^a		合成した <i>trans</i> -25	
δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
21.9	1.15 (CH ₃)	21.9	1.15 (CH ₃)
24.2	1.29 (2xCH ₃)	24.2	1.29 (2xCH ₃)
29.0		29.0	
29.1	1.62 (1H)	29.1	1.60-1.71 (2H)
34.7	1.69 (1H)	34.7	
72.5	2.10 (1H)	72.5	2.11 (1H)
72.9	2.24 (1H)	72.9	2.23 (1H)
74.7	3.92 (1H)	74.8	3.92 (1H)
122.2	5.59 (1H)	122.3	5.59 (1H)
146.9		147.0	

^a 代表として文献②のものを示す

最後に種々の天然物から単離されていた *trans*-25 の香気について触れておく。文献①では香気の優れたタイワンハッカから単離された新規化合物として報告されており、その香気に興味を持たれていたが、実際の天然物である *trans*-25 は全く香気の無い化合物であった。

20. 構造推定を誤った原因の追究

さて、求めてきた天然物の真の構造が *trans*-**25** であると決定出来たが、それでは文献①～④の単離グループは何故構造推定を誤ったのか、ここで考察しておきたい。誤った原因の一覧を表 9 に示す。

表9：文献①～④において構造を誤った原因一覧

	HMQC	HMBC	¹ H- ¹ H COSY	MS	NOE
文献①	誤解釈 ^a	誤解釈 ^a	誤解釈 ^a	誤解釈 ^c	
文献②		誤解釈 ^b	誤解釈 ^b	誤解釈 ^c	
文献③				誤解釈 ^c	
文献④					誤解釈 ^d

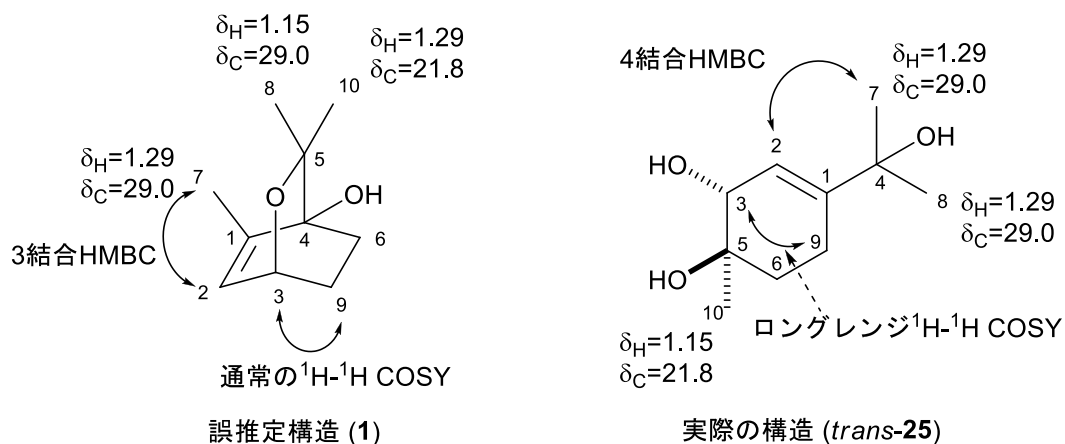
^a 図6参照

^b 図8参照

^c 脱水ピークを分子イオンピークとして解析した
(分析法；文献①：EI-MS、文献②：FAB-MS、文献③：EI-MS)

^d 図11参照

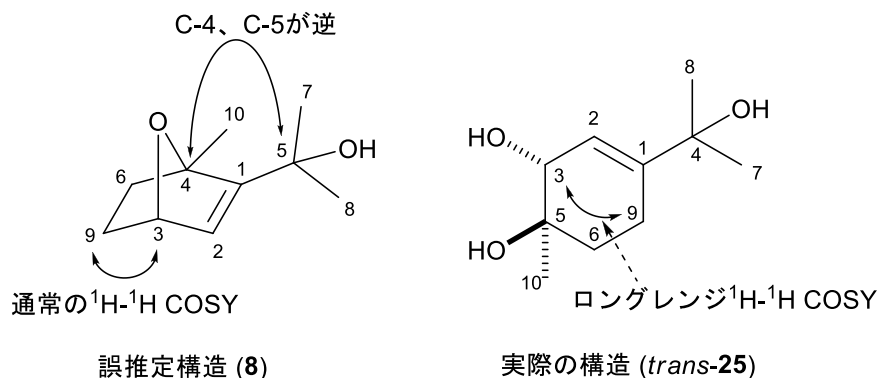
まず文献①の NMR に関する構造解析過誤を図 9 にまとめた。文献①では種々の過誤が見られるが、1つ目は HMQC に関するものであり、8位及び10位の2つのメチル基の ¹H、¹³C の組み合わせを取り違えている点が挙げられる。次に、HMBC 相関において2位と7(及び8)位の間相互に観測される HMBC 相関が実際には4結合を介したものであるのに対し、これを通常の3結合の相関と解釈したことが挙げられる。さらに、¹H-¹H COSY において3位と9位のプロトン間の相関は実際には二重結合を介したロングレンジ相関であるのに対し、これを通常の相関と解釈したことも挙げられ、以上の過誤により真の構造とは大きく異なる推定に至っていることが分かる。



1. C-8、C-10の2つのメチル基のHMQC相関を取り違えている。
2. H/C-2及びH/C-7(and 8)間の4結合を介したHMBC相関を通常の3結合のものと解釈した。
3. H-3、H-9間のロングレンジ ^1H - ^1H COSY相関を通常の ^1H - ^1H COSYと解釈した。

図9：文献①が構造推定を誤った主な理由（化合物中のナンバリングは δ_{C} の降順）

次に文献②のNMRに関する構造解析過誤を図10にまとめた。ここでも一番の原因は文献①と同様、3位及び9位のプロトン間のロングレンジ ^1H - ^1H COSY相関を通常の相関と解釈したことである。また化学シフト値の近い2つの炭素(4位の $\delta_{\text{C}} = 72.9$ 、5位の $\delta_{\text{C}} = 72.5$)が取り違えられており(正しくはイソプロピル骨格の炭素が4位)、それに伴いHMBC相関も取り違えられていることが推察される。例えば9位プロトンからは4位及び5位炭素両方にHMBC相関が見られるのだが、単離グループはそれを識別できず片方の炭素のみとの相関を読み取ってしまったため誤推定構造に至ったのであろう。



1. H-3及びH-9間のロングレンジ¹H-¹H COSY相関を通常¹H-¹H COSYと解釈した。
2. C-4 (δ_C 72.9)、C-5 (δ_C 72.5) を取り違えており、それに関連してC-4、C-5に關係するHMBCも取り違えている。

図10：文献②が構造推定を誤った主な理由（化合物中のナンバリングは δ_C の降順）

以上が NMR に関する誤推定原因であるが、次に質量分析に関して述べたい。文献①～③では測定の際に脱水フラグメントイオンをもとに構造推定を行っており、これが過誤に繋がっている。天然物（及び彼らの誤推定構造 **1**、**8**、**20** も）は容易に脱水することが危惧されるアリル位 3 級アルコールであるにも関わらず、文献①及び③では脱水フラグメントイオンを与えやすい EI-MS で測定を行ったことが誤りに繋がった。文献②では FAB-MS を用いて本来の分子イオンピークを得ているが、より強度の大きい脱水フラグメントイオンを分子イオンピークと解釈してしまったことが過誤の原因である。

さて、文献④では単離者は正しい平面構造を推測し、その相対立体配置を決定する際には NOE 相関をもとに推定を行った。即ち隣接する水酸基の付け根のメチル基及び水素原子間に NOE が観測されるため、その構造をシス型と決定した。しかしながら、著者が実際に合成した *cis*-及び *trans*-**25** に関し NOE 実験を行ったところ、図 11 に示す通り、トランス体においても十分な強度の NOE が観測された。即ち、「NOE が観測される＝シス体」の判断が相対立体配置決定を誤った原因であったと分かる。

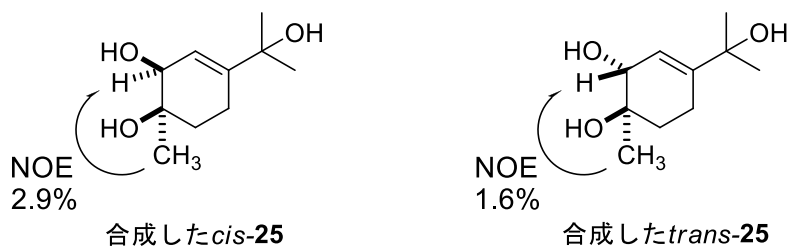


図11：合成した *cis*-及び *trans*-**25**におけるNOE

21. 補足

さてトリオール **25** には他にも 2 つの単離例が報告されている。

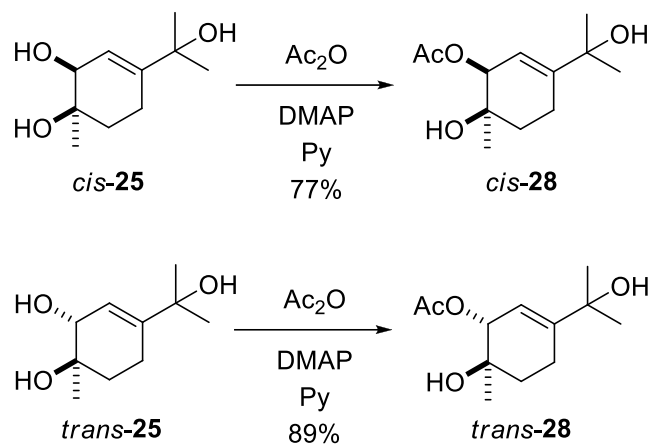
1 つ目の報告は培養した苔類 *Riella helicophylla* からの単離であり(本報告を文献⑤¹⁹)と呼称する)、文献④同様にシス体と報告しているが、¹H-NMR 測定溶媒が重メタノールでなく重クロロホルムであるため直接の比較が出来ていない。そこで著者が合成した *cis*-及び *trans*-**25** を重クロロホルム溶液で NMR 測定を行い、データの比較を行うことにした。結果、表 10 に示す通り、単離文献⑤記載の天然物の構造は、文献の主張通り、*cis*-**25** であると判断出来た。なお、¹³C-NMR に関して文献⑤に記載がなかったが、著者が実際に測定を試みたところ、トリオール **25** の重クロロホルムに対する溶解度が非常に小さいため、実質的に測定不可能であった。

表10：単離文献⑤の天然物、合成した*cis*-及び*trans*-**25**の¹H-NMRデータ（測定溶媒：CDCl₃）

天然物	合成した <i>cis</i> - 25	合成した <i>trans</i> - 25
δ_H	δ_H	δ_H
1.19 (CH ₃)	1.24 (CH ₃)	1.24 (CH ₃)
1.32 (2xCH ₃)	1.34 (2xCH ₃)	1.34 (CH ₃) 1.35 (CH ₃)
1.58 (1H)	1.61 (1H)	1.68-1.80 (2H)
1.82 (1H)	1.85 (1H)	
2.05 (1H)	2.07 (1H)	2.16 (1H)
2.28 (1H)	2.30 (1H)	2.27 (1H)
3.86 (1H)	3.88 (1H)	4.09 (1H)
5.71 (1H)	5.73 (1H)	5.68 (1H)

トリオール **25** に対するもう 1 つの報告は、文献②と同じ単離源ウスバサイシン (*Asiasarum sieboldii*)の根及び根茎を乾燥して作る漢方・サイシン(*Asiasari radix*)からの報告であるが、単離の際に他の成分との分離が困難であったため、その2級水酸基部位をアセチル化後に単離し構造推定を行っており、相対立体配置はやはりシス体だと主張している²⁰)。そこでその推定構造が正しいのか、実際に *cis*-及び *trans*-**25** をアセチル化することにより確認を行うことにし、式 15 に示す通り、*cis*-及び *trans*-**28** の合

成を行った。



式15 : *cis*-及び*trans*-28の合成

天然物のアセチル化体、合成した *cis*-及び *trans*-28 の NMR データの一覧を表 11 に示す。天然物のアセチル化体と *cis*-28 が ¹³C-、¹H-NMR 共に良い化学シフト値の一致を示しており、サイシン中に含まれていた(アセチル化処理前の)天然物は *cis*-25 であることが確認出来た。

表11：アセチル化された天然物、合成した*cis*-及び*trans*-**28**の¹³C-及び¹H-NMRデータ
(測定溶媒：CDCl₃)

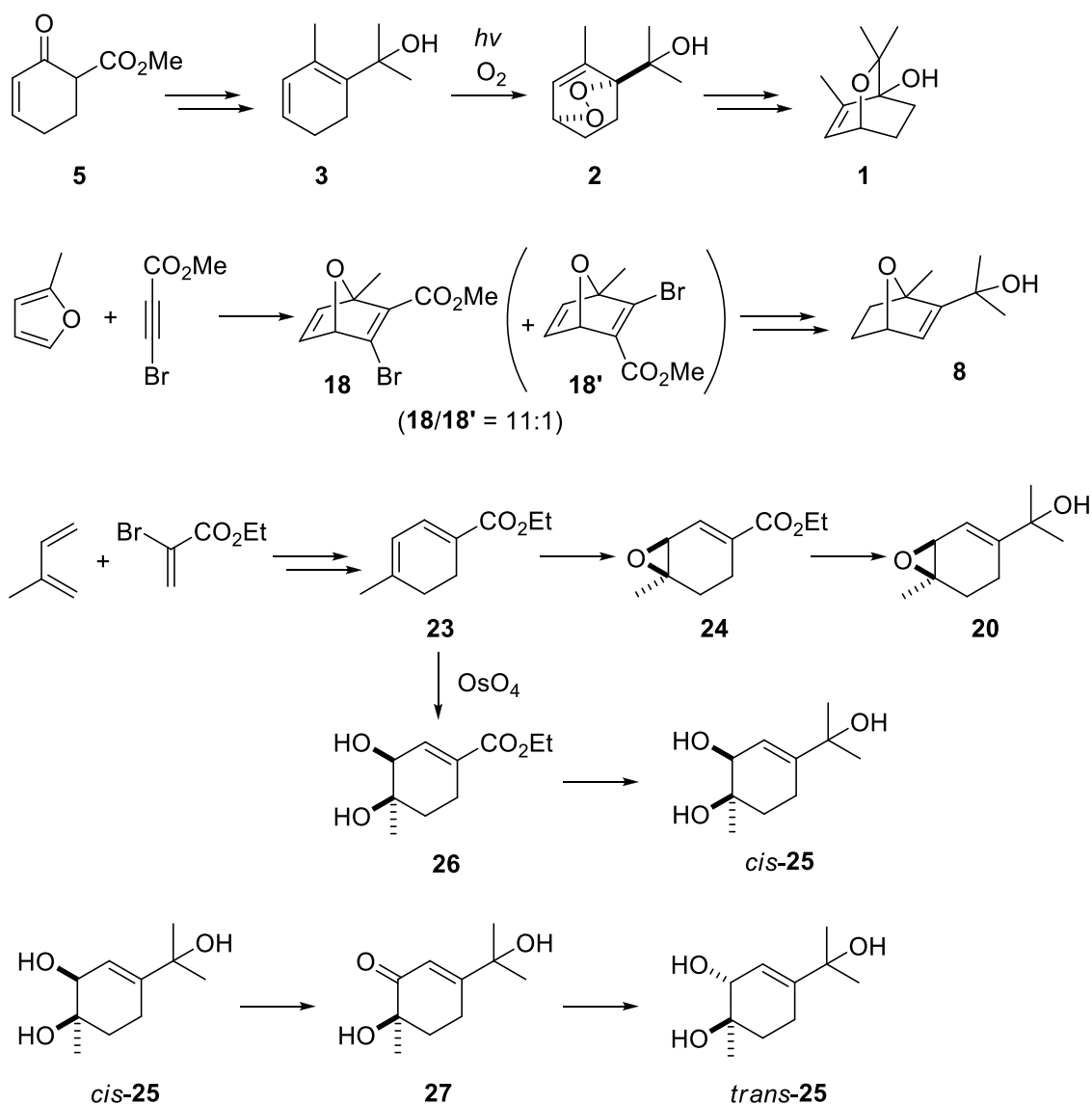
アセチル化された天然物		合成した <i>cis</i> - 28		合成した <i>trans</i> - 28	
δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H
21.3	1.22 (CH ₃)	21.2	1.21 (CH ₃)	21.2	1.17 (CH ₃)
22.4	1.34 (2xCH ₃)	22.3	1.33 (2xCH ₃)	21.9	1.33 (2xCH ₃)
25.4	1.66 (1H)	25.4	1.65 (1H)	23.0	1.77-1.80 (2H)
28.8	1.90 (1H)	28.8	1.89 (1H)	28.9 (x2)	
29.0	2.09 (1H)	29.0	2.09 (1H)		2.16 (1H)
33.6	2.13 (3H)	33.1	2.12 (3H)	34.1	2.10 (3H)
69.0	2.39 (1H)	68.9	2.37 (1H)	70.5	2.26 (1H)
72.5	5.15 (1H)	72.5	5.15 (1H)	72.4	5.20 (1H)
74.7	5.61 (1H)	74.6	5.61 (1H)	– ^a	5.57 (1H)
116.0		116.4		117.4	
149.0		149.3		148.2	
171.0		170.8		171.8	

^a 重溶媒シグナルとの重複により検出不可であった。

以上をまとめると、自然界にトリオール **25** はシス体もトランス体も存在する。しかし興味深いことに、これまでに6つのグループがトリオール **25** の単離を行っている中で、シス体を単離した2グループは正しい構造を提唱しているが、トランス体を単離した4グループは全て誤った構造を提唱していたという結果になっている。

22. 第一部 第一章まとめ

以上を総括すると、著者は天然物単離文献①～④における全く異なる提唱構造 **1**、**8**、**20** 及び *cis*-**25** が同じ NMR データを示していることを見出し、どの提唱構造が正しいのかそれぞれ合成して確認を行った。結果、いずれの提唱構造も誤りであり、真の構造は *trans*-**25** であることをその合成により確認した(式 16)。



式 16 : 提唱構造 **1**、**8**、**20**、*cis*-**25** 及び *trans*-**25** の合成

天然物の構造決定において誤った構造を提唱してしまうことは稀に見られるが、構造が複雑で分子量の大きな天然物であるほどその例は多く、本研究のように比較的単純なモノテルペン化合物の構造決定においてこれほどまでに混乱が生じることは極めて珍しい。著者自身は勿論、周囲にも強い関心と衝撃を与える大変興味深い研究が遂行できたものと自負する。

しかしながら本研究は興味深いと同時に天然物化学に対し大いに警鐘を鳴らす報告となった。近年の分析機器・分析手法の進歩により未知化合物に対する構造決定の障壁は低くなってきている。それが結果として研究者の油断に繋がり、安易な誤推定を生み出しているとするならば非常に残念な話である。どれほど分析技術が発達しようとも、それを利用する研究者に未熟さ、不注意、慢心等が見られては真実には到達し得ない。本研究が「未知化合物の構造決定」という、科学に携わる上で避けて通れない分野に一石を投じることが出来たのならば天然物合成研究者として幸いである。

第二章 モノテルペンアルコールの絶対立体配置の決定

1. 序

第一章では天然物の構造決定の難しさについて述べてきた。しかしながら化合物の構造決定において平面構造や相対立体配置の決定より困難であるものに、光学活性化合物の絶対立体配置の決定が挙げられる。機器分析による絶対立体配置の推定には種々の方法が知られているが、広く使用されているものとしては以下の 3 つに大別される。

1) X 線結晶構造解析を利用して決定する方法

一般に X 線結晶構造解析により導かれる構造は、その化合物の相対立体配置である。しかしながら、目的物に重原子が含まれている場合には、その異常分散効果を利用して X 線結晶構造解析で絶対立体配置の決定を行うことが出来る(Bijvoet 法)。また、重原子を含まない化合物であっても、その化合物に重原子や絶対立体配置が既知の不斉補助基を導入することで絶対立体配置の決定が可能となる。X 線結晶構造解析では分子構造が目に見える形で得られるため非常に明瞭であり、構造決定に頻繁に利用されているが、結晶性の化合物にしか利用できない等の問題点もあるため、利用には制限も大きい。(注:近年では結晶スポンジ法が報告されており、非結晶性の化合物でも X 線結晶構造解析が可能となっており、さらに同法では重原子を含まない化合物でも絶対立体配置の決定が可能とされている。結晶スポンジ法に関しては紙面の都合上詳細には触れないため、既報²¹⁾を参照のこと。)

2) 円二色性(CD)スペクトルもしくは赤外円二色性(VCD)スペクトルを利用して推定する方法

化合物によっては CD スペクトルの発色団に関するコットン効果の経験則により周辺の立体的環境を推定し、絶対立体配置を決めることが出来る。しかしコットン効果の利用が出来ない化合物も多く、経験則には例外もあるため注意を要する。また CD スペクトルの励起子キラリティー法も確立されており、天然物の絶対立体配置推定に良く利用される優れた方法である。しかし信頼性高く推定するには発色団の種類や空間配置に対する条件も多く、適用出来る化合物は必ずしも多くない。また分子内に有効な発色団が無い場合は導入して測定を行うことが出来るが、複数の発色団を有効な位

置に導入する必要性から測定可能な分子が大きく制限される欠点も持ち合わせている。

近年注目されつつあるものに赤外円二色性(VCD)スペクトルがある。VCD スペクトルは、密度汎関数法(DFT)により算出された安定配座に対し計算され、その計算スペクトルと実測スペクトルを比較することにより絶対立体配置を精度良く予測することが出来る。装置及び計算ソフトウェアの普及も進みつつあるため、今後さらなる発展が期待される手法である。

3) NMR を利用して推定する方法

汎用機器であるNMRにより測定可能なため、最も広く利用されている。二級水酸基や一級アミンに対する改良 Mosher 法での絶対立体配置の推定は最も良く行われており、信頼性も高い(本書第二部における合成標的化合物(+)-exiguamide も、天然から単離された際に同法にて絶対立体配置の決定が為されている)。しかしながら適用可能な基質に制限があり、また誘導体化を要するため、ある程度の試料量が求められる。

上記のように各種分析手段を駆使することにより絶対立体配置の推定が行われているが、それぞれ適用可能な化合物に対する制限が存在する。一方、それらと相補的な関係にあるのが光学活性体合成による絶対立体配置決定法である。この方法は実際に光学活性な目的物を合成し、比旋光度やキラル固定相を用いた HPLC・GLC 分析の比較等で絶対立体配置の決定を行うため、高い信頼性が期待出来る。即ち、第一章の構造決定の場合と同様、絶対立体配置の決定においても「化学合成」は欠かせずことの出来ない重要なツールと言える。

さて光学活性体の調達を行うには、代表的なものとして 1) ラセミ体からの光学分割法、2) キラルプール法、3) 不斉合成法の 3 つが挙げられる。以下にそれぞれの長所・短所を簡単に挙げる。

1) ラセミ体からの光学分割法

ラセミ体からの光学分割法は幾つか種類があり、例えば、a) ラセミ体に不斉補助基を導入することでジアステレオマー混合物へと変換し、再結晶やクロマトグラフィーにより分離する方法がある。本方法は(特に再結晶法が)大量合成に適しており、簡便さも手伝って良く利用される方法である。b) ラセミ体に対してキラル固定相を用いた HPLC・GLC により直接光学分割する方法もある。本法は誘導体にする必要もなく便利だが、分離は一般に困難であり、またキラルカラムが高価である点、少量の調達に

は良いが大量に得るには不向きである点等の問題も抱えている。c) ラセミ体に対して速度論的光学分割を行う方法も良く行われている。特に酵素反応は対応可能な基質に制限はあるものの、許容であれば一般に立体選択性が高く有用であり、大量合成にも適しており、工業的にも広く用いられている。

しかしながら光学分割法はいずれも得られる光学活性体の絶対立体配置は別途決定する必要がある。

2) キラルプール法

キラルプール法は容易に入手可能な光学活性化合物を出発原料とし、合成を行う方法である。多くは天然資源から入手可能な低分子や、糖、アミノ酸等の簡素な原料から出発する。絶対立体配置が既知の光学活性原料から出発するため、得られる光学活性体の絶対立体配置もそれに準じて決定できる利点がある。しかしながら、容易に入手可能であり、且つ適切な光学活性出発原料が存在しなければ利用することが出来ない。また原料は片側の鏡像体しか入手出来ないことも多いため、両鏡像体合成には不向きな方法である。

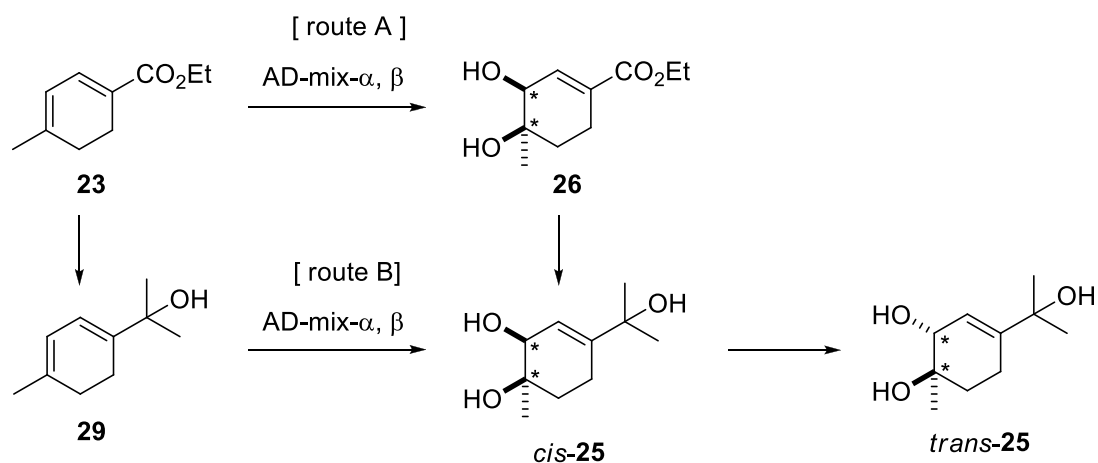
3) 不斉合成法

不斉合成法とはアキラルな化合物からキラルな化合物を合成する方法であり、不斉触媒や不斉試薬を利用したエナンチオ選択的な反応と、不斉補助基を導入した基質で行うジアステレオ選択的な反応が挙げられる。不斉合成法は 1)、2)の短所を補うことのできる方法であり、幅広くどんな化合物にも応用出来る可能性を有している。しかしながら、得られる化合物の鏡像体純度は満足のいくものでないことも多く、信頼性高い不斉反応が常に求められている。また通常、得られる化合物の絶対立体配置は別途決定する必要がある。

このように光学活性化合物を合成する方法は数多くあり、天然物の不斉全合成を行う際にはこれらをどのように利用するか、戦略を練ることとなる。光学分割法、キラルプール法、不斉合成法はいずれも完全なものではなく、互いに相補的な関係にある。多種多様な天然物を合成するには戦術は多い方が望ましく、現在も各合成法を用いた多くの研究が為されているが、その中でも不斉合成法は適用範囲の広さから光学活性化合物を得る上で重要な位置を占めており、種々の不斉合成反応の開発が今も精力的に行われている。最も有名な研究は2001年にノーベル化学賞を同時受賞した **B. Sharpless** の不斉酸化反応及び野依良治の不斉水素化反応であろう。中でも、**B. Sharpless** の開発した触媒的不斉ジヒドロキシ化反応は一般にエナンチオ選択性も高く、その信頼性の高さ故、絶対立体配置の決定も兼ねることが可能とされている。今回はこの反応を利用して目的化合物 *trans*-**25** の両鏡像体合成を行うことにした。

2. 合成計画

式 17 に示す通り、ルート A 及び B の 2 通りの合成ルートを考案した。まずルート A は第一章のラセミ体合成に則った合成法であり、ジエンエステル **23** に対し、第一章で行った四酸化オスミウムを用いたジヒドロキシ化反応を Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応に置き換えることで不斉の導入を行い、目的化合物 *trans*-**25** の両鏡像体合成を行うルートである。またルート B では、あらかじめメチル基を導入したジエンアルコール **29** に対し Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応を行うことで両鏡像体合成を目指すこととした。



式17: *trans*-**25**両鏡像体の合成計画

ここで本章の鍵となる Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応について簡単に触れておきたい。本反応はオスミウムの不斉配位子としてキニン及びキノジン由来の下記 (DHQ)₂PHAL 及び (DHQD)₂PHAL を用いた二重結合の触媒的不斉ジヒドロキシ化反応であり、現在では本反応のために四酸化オスミウムと各光学活性配位子、共酸化剤等が調合された AD-mix- α 及び β という便利な試薬が販売されている (図 12)。

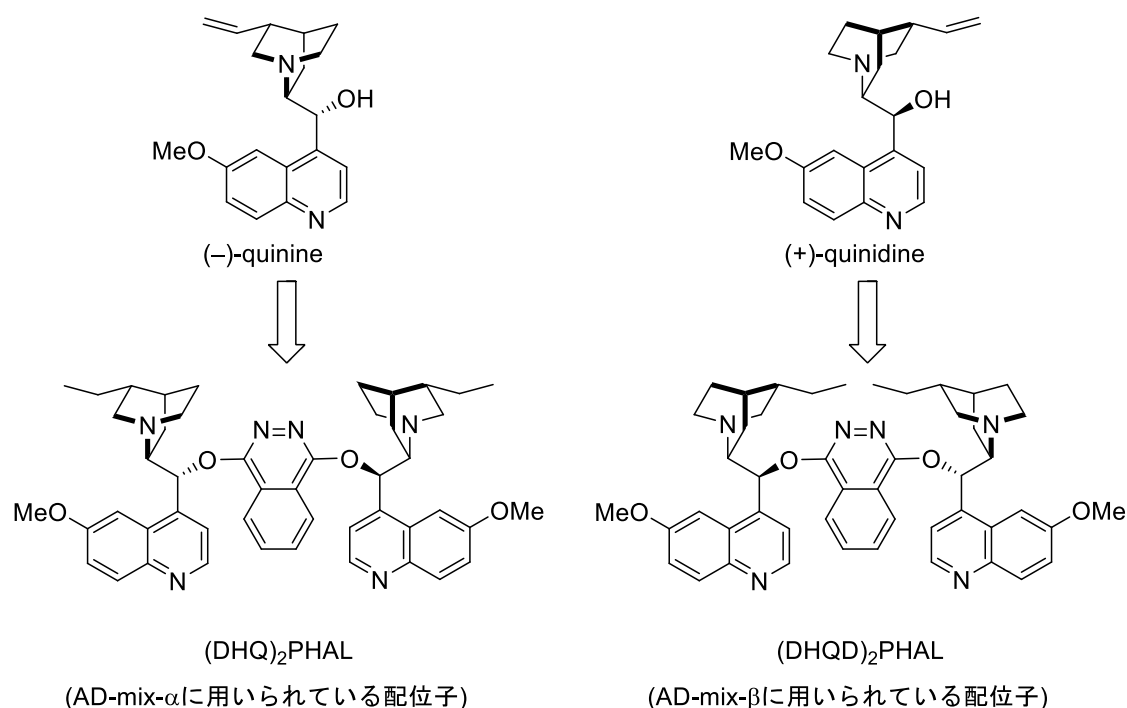


図12 : AD-mix試薬に用いられている不斉配位子

次に、本反応における三置換オレフィンに対する立体選択性を図 13 に示す。図 13 に示す形で三置換オレフィンを配置した場合において、AD-mix-αを使用した際は紙面下側から、AD-mix-βを使用した際は紙面上側から各々ジヒドロキシ化反応が進行するとされ、その信頼性は非常に高い²¹⁾。また両不斉配位子の不斉源であるキニンとキノジンは鏡像体ではなく擬鏡像体であるため、AD-mix-α及びβを使い分けた場合にも正反対の選択性が得られる訳ではないが、一般に同程度の立体選択性で逆の鏡像体を与えることが知られている。従って両 AD-mix 試薬を用いることで、目的化合物 *trans*-25 の両鏡像体を得られるものと期待出来る。また、下記一般則によれば合成計画(式17)中のルートA及びBは、同じ種類の AD-mix 試薬を用いた場合に、同じ鏡像体の *trans*-25 を与えることが期待される。

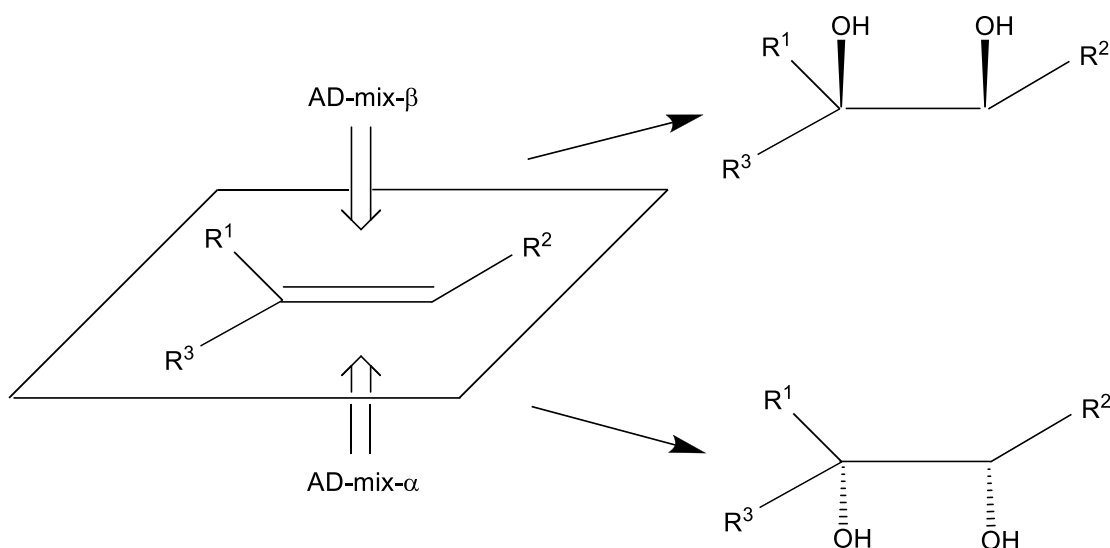


図13：三置換オレフィンに対しAD-mix試薬により不斉ジヒドロキシ化を行った際の一般則

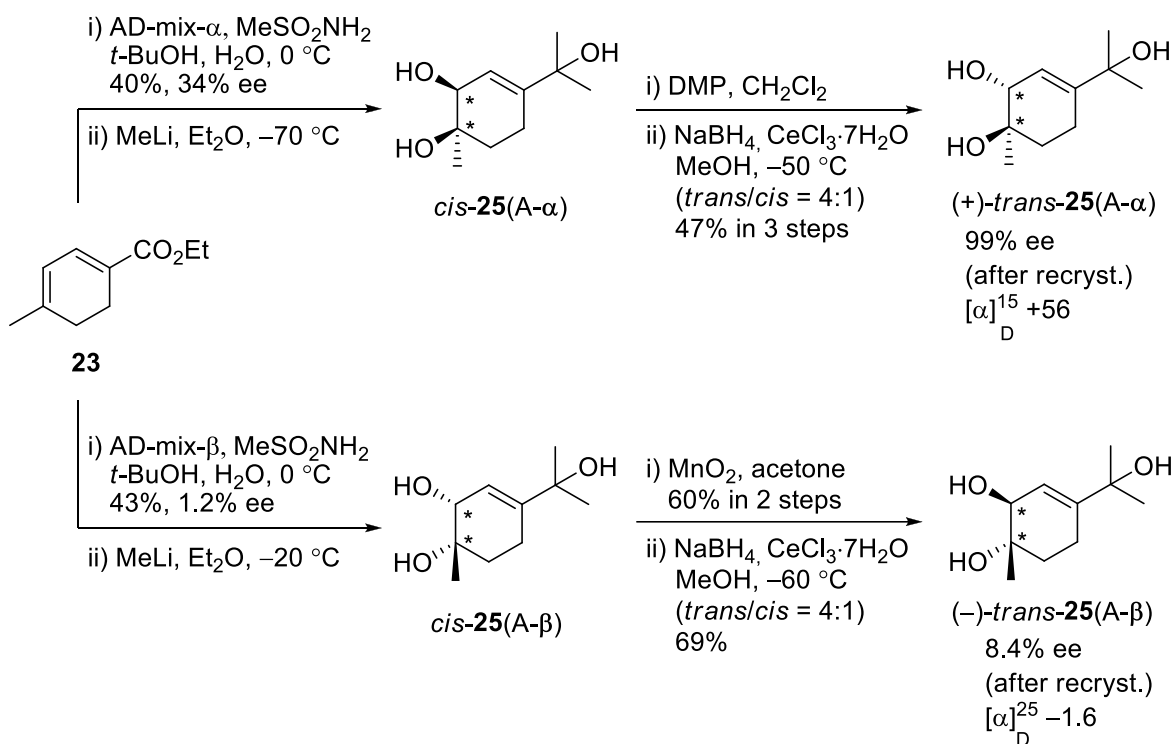
3. 実際の合成

まず初めに、ルート A において AD-mix 試薬を用いて両鏡像体の合成検討を行った。その結果を式 18 に示す (注: 式 18 中の各化合物の絶対立体配置表記は AD-mix 試薬を使用した際の一般則に基づいて描いており、後述(式 22)で示す通り、実際には逆であった)。なお、A、B 二つのルートで合成を行う都合上、混乱を避けるために、例えばルート A において AD-mix-α を使用して合成した化合物を、化合物番号の後ろに(A-α)と表記して区別することとする。

ジエンエステル **23** に対し、AD-mix-α を作用させ不斉ジヒドロキシ化反応を行ったところ、エナンチオ選択性は 34% ee であり、期待していたよりも低い結果であった。しかしながら最終物 *trans*-**25** が結晶性の高い化合物であることが分かっていたため、再結晶で鏡像体純度の向上を図ることとし、第一章のラセミ体合成と同様の工程により *trans*-**25**(A-α)へと変換した。この段階で再結晶操作を 3 度行うことで 99% ee の (+)-*trans*-**25**(A-α)を得ることに成功した。なお、本化合物の再結晶では低～中鏡像体純度の混合物に対し再結晶操作を行った場合には、ラセミ体が優先して析出し、母液側の鏡像体純度が高まる優先富化型の再結晶現象が観察された(図 14)。

続いて逆の鏡像体合成に着手した。上述の AD-mix-α に代わり、AD-mix-β を使用しジエンエステル **23** の不斉ジヒドロキシ化反応を行ったところ、この場合は残念ながらエナンチオ選択性がほとんど見られない結果であった(1.2% ee)。両 AD-mix 試薬を用

いた際のエナンチオ選択性において大きな差が見られたが、これは先述の通り、AD-mix- α 及び β の不斉源であるキニン/キニジンが擬鏡像体であることから説明可能である。さて、得られた *cis*-**25**(A- β) に対し、操作簡便化のため Dess-Martin 試薬に代えて二酸化マンガンにより酸化を行い、Luche 還元することで目的物 *trans*-**25**(A- β) へと変換した。再結晶操作により鏡像体純度を 8.4% ee まで向上させ、比旋光度を測定したところ、AD-mix- α を使用した際とは逆の(-)体であることが確認できた。以上の結果をまとめ、式 18 に示す(但し、式 18 中の絶対立体配置表記は一般則に基づく推定であり、実際には逆であった)。



式 18 : *trans*-**25**両鏡像体の合成 (ルートA)

(但し本スキーム中の絶対立体配置表記は一般則に基づく推定であり、実際には逆であった。)

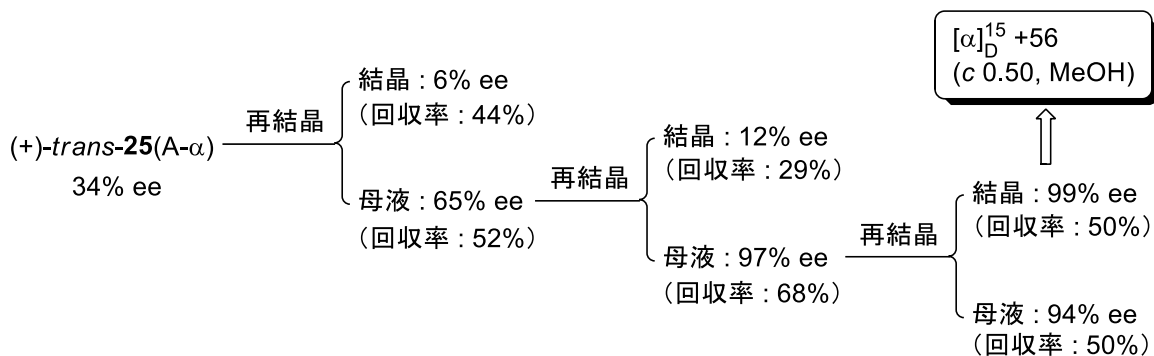
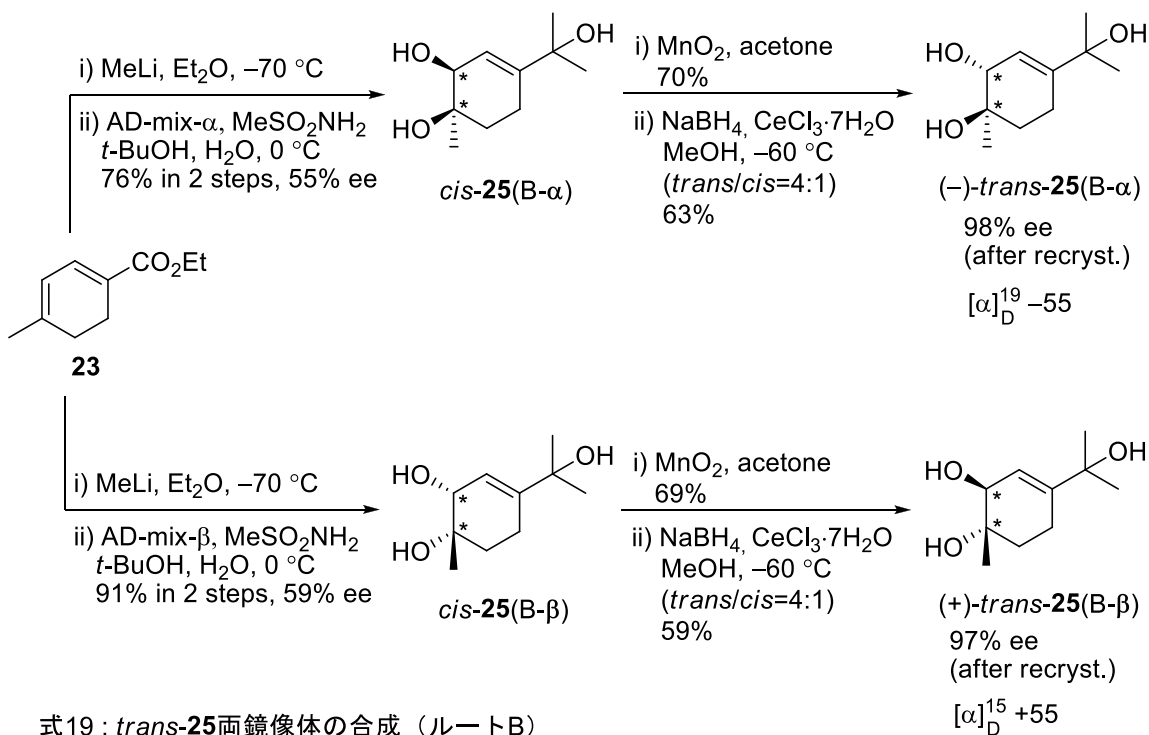


図14：(+)-*trans*-**25**(A- α)の優先富化型再結晶

ルート A の AD-mix- β においてほとんどエナンチオ選択性が発現せず、高鏡像体純度の(-)-*trans*-**25** が得られなかったため、続いてルート B により両鏡像体の合成を行うこととした(式 19)。ジエンエステル **23** にメチル基の導入を行ったジエンアルコール **29** に対し、AD-mix- α 及び β を作用させたところ、各々55% ee、59% eeと中程度のエナンチオ選択性で不斉ジヒドロキシ化反応が進行することが分かった。なお、ここで得られた両 *cis*-**25** は逆の比旋光度の符号を示していた。両者ともそのまま最終物 *trans*-**25** まで誘導し、再結晶操作にて鏡像体純度を向上させることで、高い鏡像体純度(98% ee、97% ee)で両鏡像体の合成を達成することが出来た。

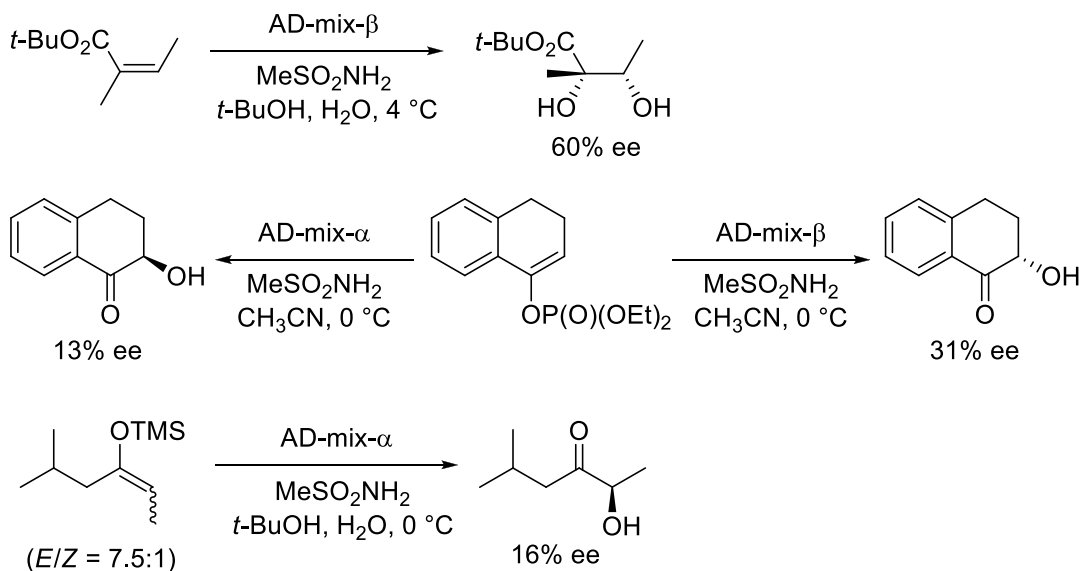


式19：*trans*-**25**両鏡像体の合成（ルートB）

4. Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応における一般則の逸脱

さて、以上により高鏡像体純度の *trans*-**25** 両鏡像体合成を達成したわけだが、ここで式 18、19 の比較を行ったところ、驚くべき事実が判明した。先述の通り、ルート A 及び B において、同じ AD-mix 試薬を用いた場合に同じ鏡像体の最終物 *trans*-**25** を与えるはずであるが、AD-mix- α を用いた場合、ルート A では(+)-体、ルート B では(-)体の *trans*-**25** を与えるという絶対立体配置の不一致が確認された。これはルート A、B どちらかで Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応の一般則を逸脱していることを意味する。

Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応における立体選択の信頼性は非常に高く、本反応を不斉導入に利用した多くの合成研究において、生成物の絶対立体配置は一般則に基づいて決められている。著者の知る限りでは、アキラルな三置換オレフィンに対する Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応のエナンチオ選択性が一般則を逸脱した例は極めて少ない。式 20 に示すように、アングリカ酸エステルは一般則に当てはまらないことが報告されているが²³⁾、他の 2 例はリン酸エノールエステル²⁴⁾やシリルエノールエーテル²⁵⁾といったヘテロ元素を含んだ三置換オレフィンであり、本研究のような単純な三置換オレフィンでの選択性の逆転は非常に稀有である。

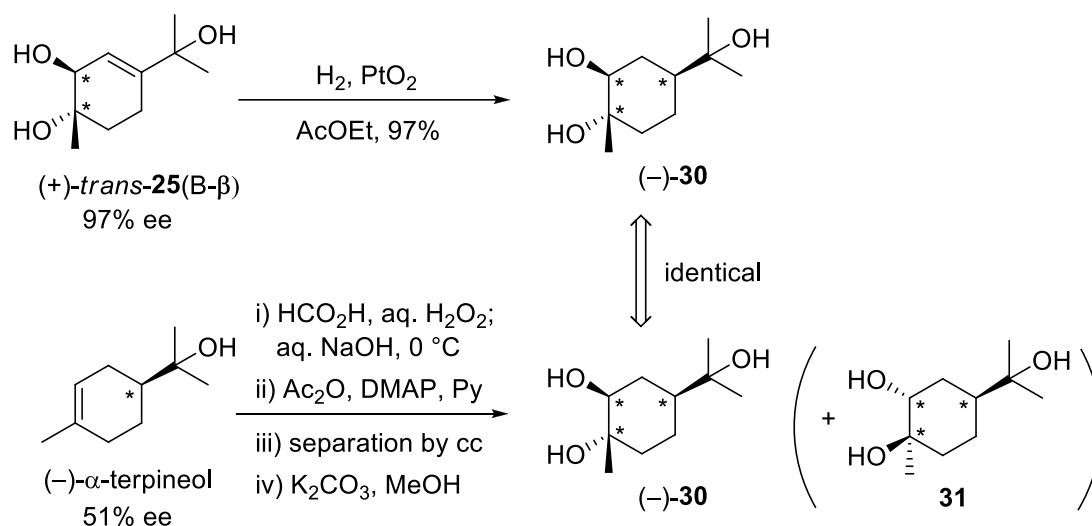


式20 : 三置換オレフィンに対しAD-mix試薬を用いた際の一般則逸脱例

5. 絶対立体配置の決定

さて、AD-mix 試薬の選択性に対する一般則の逸脱例に遭遇したが、ルート A、B どちらにおいて逸脱したのであろうか。その確認を行うため、合成した *trans*-**25** を絶対立体配置既知の化合物に誘導し、検証することとした。

実際にはルート B で AD-mix- β を用いて合成した (+)-*trans*-**25**(B- β) (再結晶品、97% ee) を既知の化合物 **30** へと変換し比較を行おうと考えた (式 21)。合成した (+)-*trans*-**25**(B- β) に対し酸化白金を用いた接触水素添加を行ったところ、反応はジアステレオ選択的に進行し、単一の化合物として **30** が得られた。ここで比旋光度の符号を文献値²⁶⁾と比較することで絶対立体配置の決定を行おうと考えたが、絶対値が小さいため信頼性に欠けると判断した (なお、合成した (-)-**30** の実測値 $[\alpha]_D^{20}$ -3.2 (*c* 0.42, EtOH)、(+)- α -ターピネオールより導いた (+)-**30** の文献値 $[\alpha]_D$ +2.5 (*c* 0.42, EtOH)²⁶⁾ であり、比旋光度の符号はルート B が一般則に則っていることを示している)。そこで、実際に (-)- α -ターピネオールから **30** を合成し、キラル固定相を用いた GLC 分析の保持時間比較により絶対立体配置の決定を行うことにした。51% ee の (-)- α -ターピネオールを原料にし、ギ酸中に過酸化水素で処理後、水酸化ナトリウム水溶液を作用させることでトリオール **30** 及び **31** を得た。両者はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離可能と報告されているが、高純度の標品調達のため、著者は混合物のままアセチル化した後にシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、再度トリオール **30** へ戻す操作を行った。



式21：合成した(+)-*trans*-**25**(B- β)の絶対立体配置の決定

合成した(+)-*trans*-**25**(B-β)及び(-)-α-ターピネオールから各々誘導した(-)-**30**に対し、キラル固定相による GLC 保持時間比較を行うことで絶対立体配置の決定を行った。結果、合成した(+)-*trans*-**25**(B-β)から誘導した(-)-**30** は、(-)-α-ターピネオールから誘導した(-)-**30**の主ピークと一致した(図 19)。これによりルート B が AD-mix の一般則に則っており、ルート A が一般則から逸脱していることが確認出来た(つまり式 19 及び 21 の絶対立体配置表記は表記の通りで正しく、式 18 の表記が逆であったことになる)。

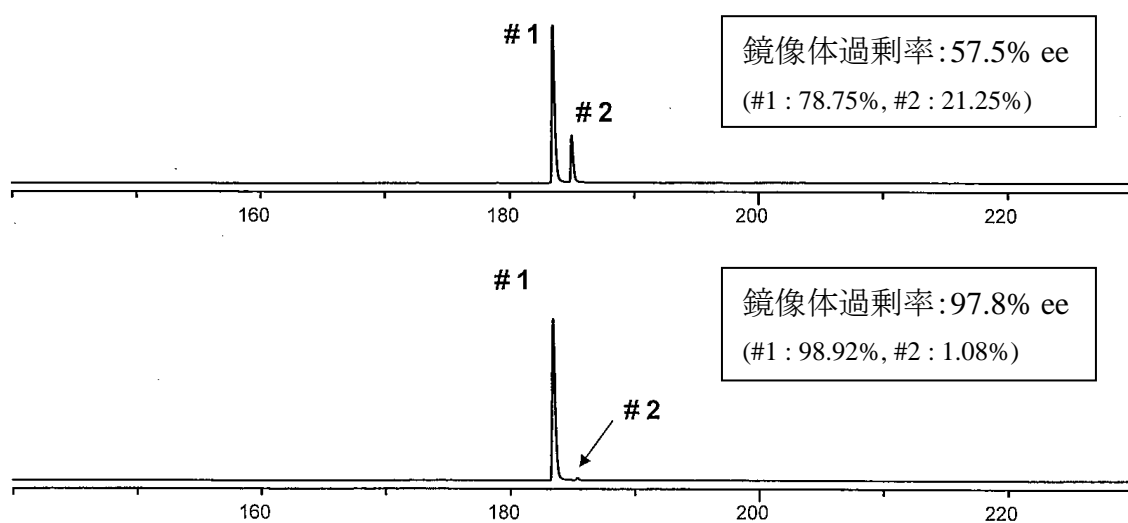
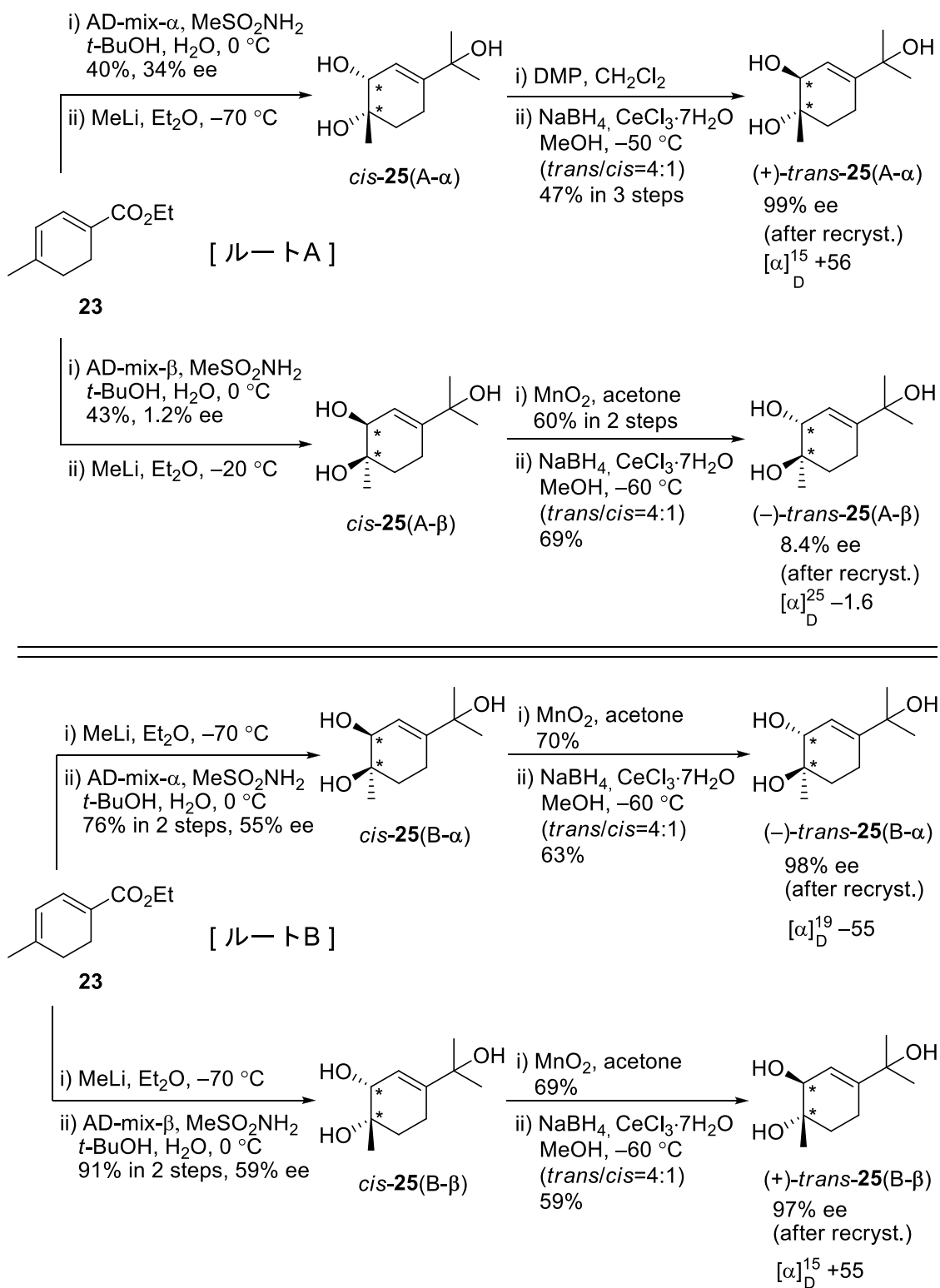


図 15 : (-)-**30** のキラル GLC 分析チャート

上段: 51% ee の(-)-α-ターピネオールから誘導した(-)-**30**

下段: 合成した(+)-*trans*-**25**(B-β)から誘導した(-)-**30**

最後に、式 22 に正しい絶対立体配置の表記で描いたルート A、B をまとめておく。



式22 : *trans*-25両鏡像体の合成 (正しい絶対立体配置での表記)

6. 天然物 *trans*-25 の光学純度

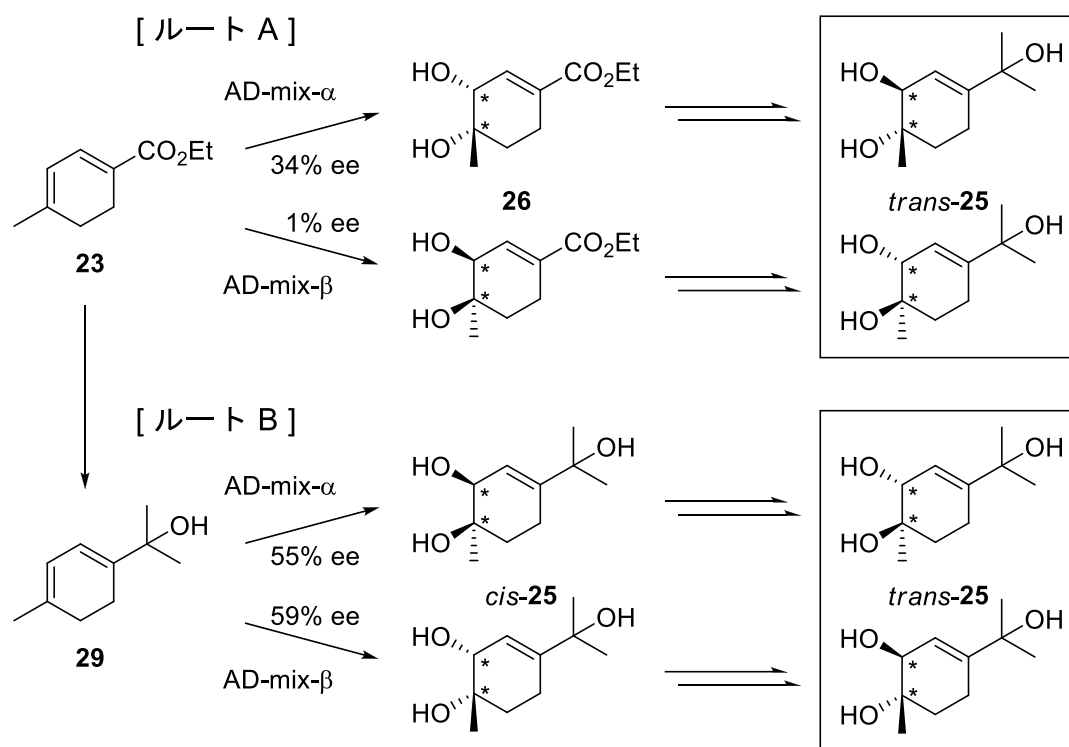
第一章で取り上げた *trans*-25 の単離文献の中には比旋光度が記載されているものもあったため、合成した *trans*-25 のものと比較を行った(表 12)。結果、自然界には *trans*-25 の両鏡像体が存在するが、合成品と比較した結果、いずれも光学純度はそれほど高くないことが分かった。

天然物	比旋光度
<i>Mentha haplocalyx</i> ⁶	$[\alpha]_D^{20} -12.6$ (c 0.005, MeOH)
<i>Curcuma comosa</i> ^{15a}	$[\alpha]_D^{27} +18.1$ (c 1.1, MeOH)
<i>Protium heptaphyllum</i> ^{18a}	$[\alpha]_D^{20} +2$ (c 0.2, MeOH)
合成した(-)- <i>trans</i> -25	$[\alpha]_D^{19} -55$ (c 0.50, MeOH)
合成した(+)- <i>trans</i> -25	$[\alpha]_D^{15} +55$ (c 0.50, MeOH)

表12：各種天然物中の*trans*-25の光学純度比較

7. 第一部 第二章まとめ

第一章で構造決定を行った天然物 *trans*-**25** の両鏡像体合成を行った。この際に不斉の導入を AD-mix 試薬を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応により行うこととし、ルート A、B 二通りの合成経路を提案した。Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応の一般則に従えば両ルートは用いる AD-mix 試薬に依存して同じ鏡像体を与えるべきであるが、両ルートで得られた *trans*-**25** の立体は一致しなかった。そこで絶対立体配置の決定を行うべく、得られた *trans*-**25** を立体既知の化合物に変換し、ルート A が一般則から逸脱していることを確認した(式 23)。



式23：ルートA、Bの正しい絶対立体配置

Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応は不斉導入において最も強力な選択肢の一つであり、選択性の高さ、信頼性の高さや実験操作の簡便さも相まって現在の有機合成界で汎用的に使用されている。しかしながら、AD-mix 試薬を使用した合成研究の中で、得られた生成物の絶対立体配置の確認を一体どれほどの研究者が行っているだろうか。同反応のエナント選択性に関する一般則の信頼性は非常に高いと言われている。しかしそれはあくまで「一般則」であり、例外は必ず存在する。安易に一般則を盲信せず、慎重に疑ってかかる研究姿勢が望ましいと言えよう。

著者の行った本研究は、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応に関する貴重な知見になったと考えられ、これが同反応における一般則信頼性の更なる向上につながれば幸いである。また一般則を無造作に信用することへの警告も与えられたものと考えている。

第二部

Exiguamide の合成研究

1. 序

天然物化学は農芸化学の中で非常に重要な位置を占めてきた。かつて有機化合物は生物のみが合成可能と考えられていた時代もあったが、十九世紀に尿素を人の手で作り出して以降、人類は数え切れない有機化合物を産み出してきた。有機化学が発展した今日においてもその潮流は変わらず、天然物合成は依然農芸化学の重要な一分野である。近年ではゲノム創薬・プロテオーム創薬等の生物化学的手法を用いる分野が注目を集めているが、天然物から有用なリード化合物を探索するのが医薬・農薬創薬の主流であることに変わりはない。

さて天然物から新たな生物活性物質が数多く報告される中で、興味深い化合物が見出された。2002年に広島大学の池上(当時)、太田らにより単離された(+)-exiguamideである(図16)。本化合物は奄美大島近海に生息する海綿 *Geodia exigua* より単離されたセスキテルペン化合物であり、その相対立体配置はX線結晶構造解析により、また絶対立体配置はそのアミン誘導体を改良 Mosher 法で分析することにより決定している²⁷⁾。

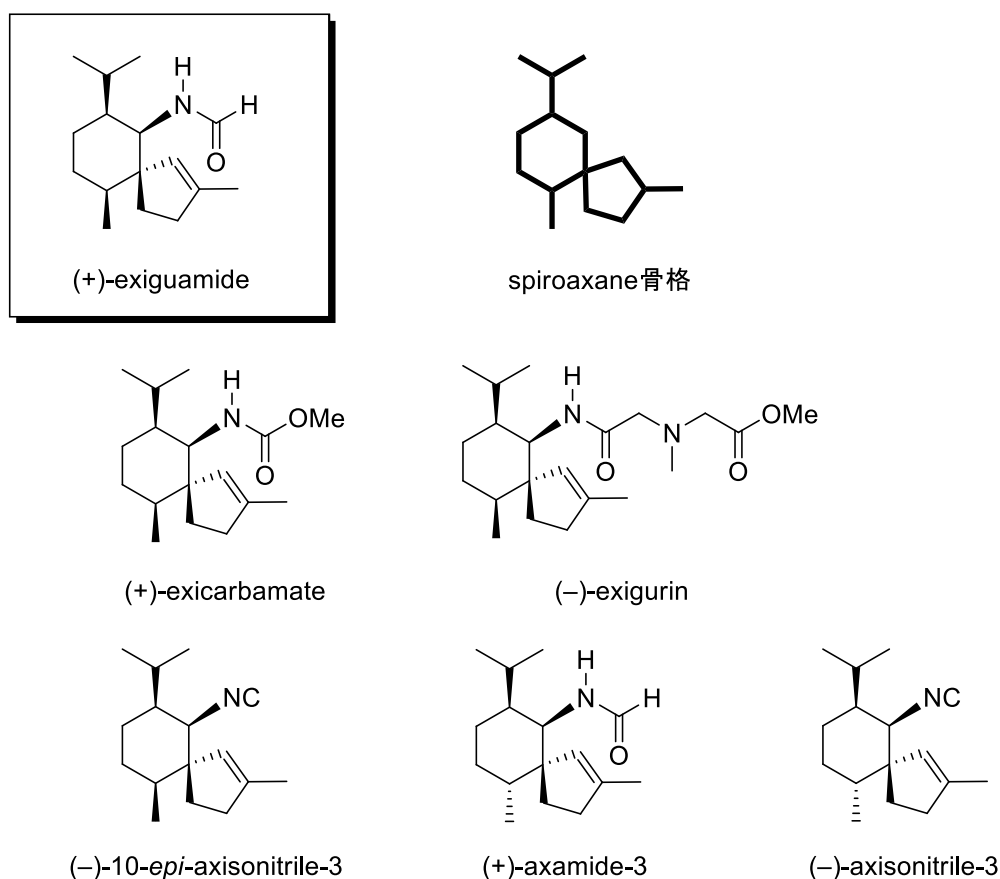


図16 : (+)-Exiguamide及びその類縁体

(+)-Exiguamide は、*p*-メントン構造をしている六員環部分に五員環がスピロ縮環している spiroaxane 骨格を有しており、同様の骨格を持つものに(+)-exicarbamate^{27b)}、(-)-exigurin^{27b)} 及び (-)-10-*epi*-axisonitrile-3^{27b,28)} がある (図 16)。これらは (+)-exiguamide と同時に海綿 *Geodia exigua* より単離されたものであり、中でも (+)-exicarbamate、(-)-exigurin は新規化合物である。また類似の骨格の天然物に (+)-axamide-3²⁹⁾、(-)-axisonitrile-3²⁹⁾があり、これらはイソプロピル基から見てパラ位にあるメチル基がトランス型の spiroaxane 化合物である。このトランス型の spiroaxane 骨格はこれまでに合成研究が為されているが³⁰⁾、(+)-exiguamide のようなシス型の spiroaxane 骨格は未だ合成例がない。(+)-Exiguamide 骨格では六員環上の置換基(6, 7, 10 位)がすべてシス型配置をとっている非常に混み合った構造をしており、且つ、4つの連続した不斉中心を有しているため適切に立体化学の制御を行うことは難易度が高く、合成化学上大変関心が持たれる構造である(図 17)。

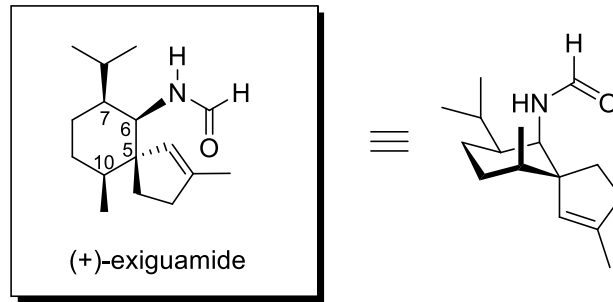


図17 : (+)-Exiguamideの立体構造

さて本化合物の最大の特徴はその活性にある。

ウニは哺乳類と同じ新口生物であるが、新口生物の中では最も原始的な生き物であり、その発生メカニズムを調べることはヒトの生命現象に対する理解への足がかりとなる。また入手・取り扱いの容易さや観察のし易さもあり、古くからウニ胚は発生学研究材料に好んで用いられてきた。ウニ胚は3回目の卵割までは等分裂するが、4回目の分裂で16細胞になる際、将来骨片を形成する特定の細胞が他より小さい細胞(小割球)に分裂する不等分裂を起こすことが知られている。しかしながら、(+)-exiguamideで処理した受精卵は全て同じ細胞サイズの16細胞へと分裂し、この胚は骨片を欠いたプルテウス幼生へと発生した(図18)^{27a)}。本化合物のような細胞毒性を持たず特定の細胞分化を選択的に阻害する物質はこれまで知られておらず、その作用メカニズム解明のため今後遺伝子レベルでの詳細な研究が期待されている。

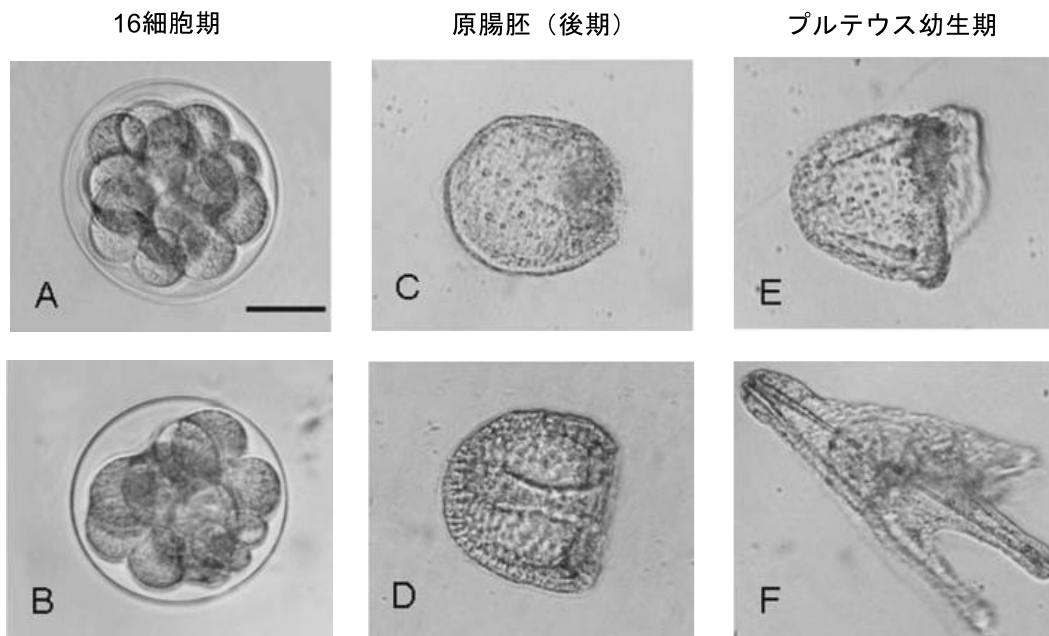


図18^{27a)} : バフンウニ受精卵の正常な卵割例(下段:パネルB,D,F)と(+)-exiguamide添加(0.2 μg/mL)時の等分裂例(上段:パネルA,C,E)

また単離グループによりウニの受精卵に対する構造活性相関も調べられている(図19)³¹⁾。(+) -Exiguamide が低濃度で小割球形成阻害活性を示すのに対し、同じ骨格を有する(+)-exicarbamate、(-)-exigurin 及び(-)-10-*epi*-axisonitrile-3 に活性が全く見られないことから、活性の発現にはホルミルアミド基の存在が不可欠であることが示唆された。そこで種々のホルミルアミド化合物に対し活性試験が行われたが、(+)-exiguamide 以外に活性が見られなかったことから、本活性を調査するには(+)-exiguamide そのものが不可欠と判断された。しかしながら本化合物は微量成分であるため、天然からの研究用試料の調達は現実的ではなく、化学合成による試料供与が求められたため、著者らは(+)-exiguamide の合成研究に着手した。

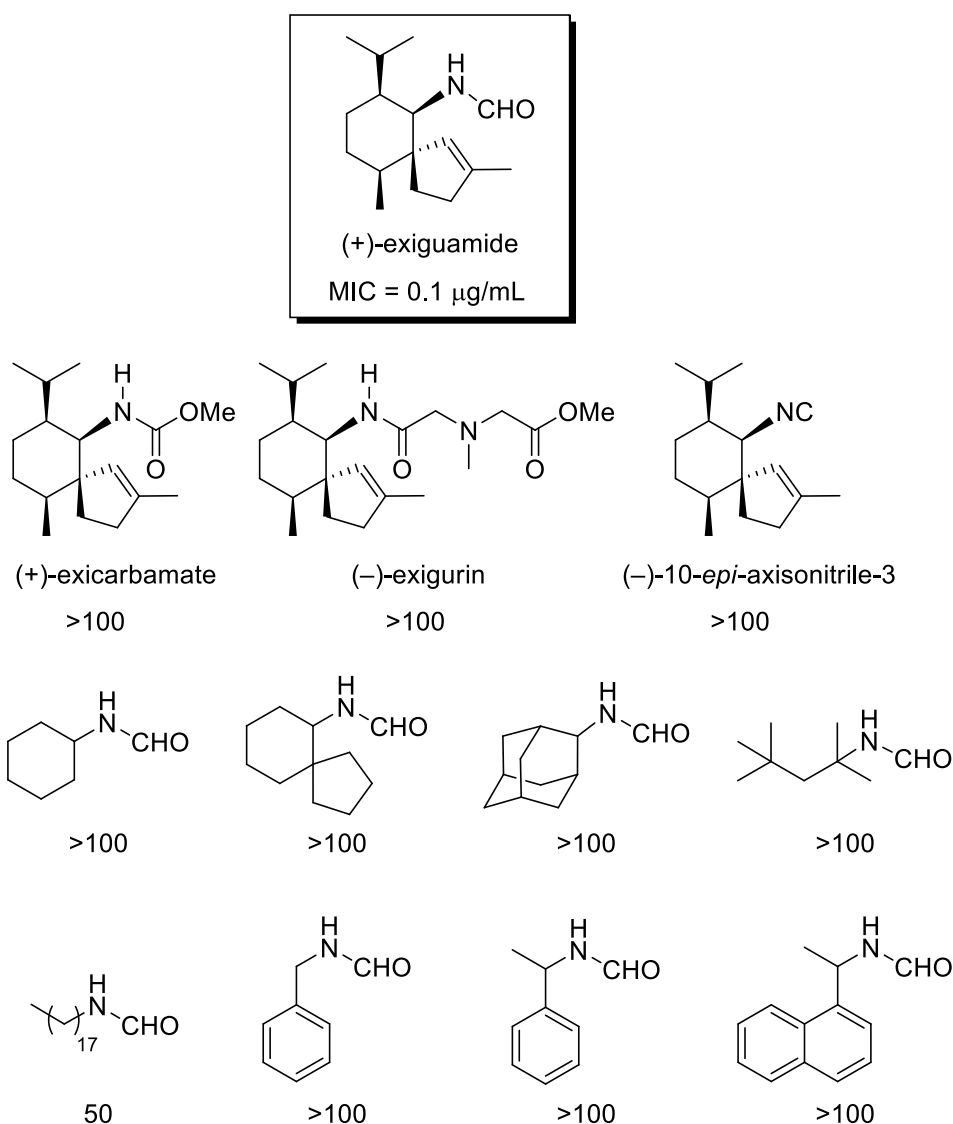


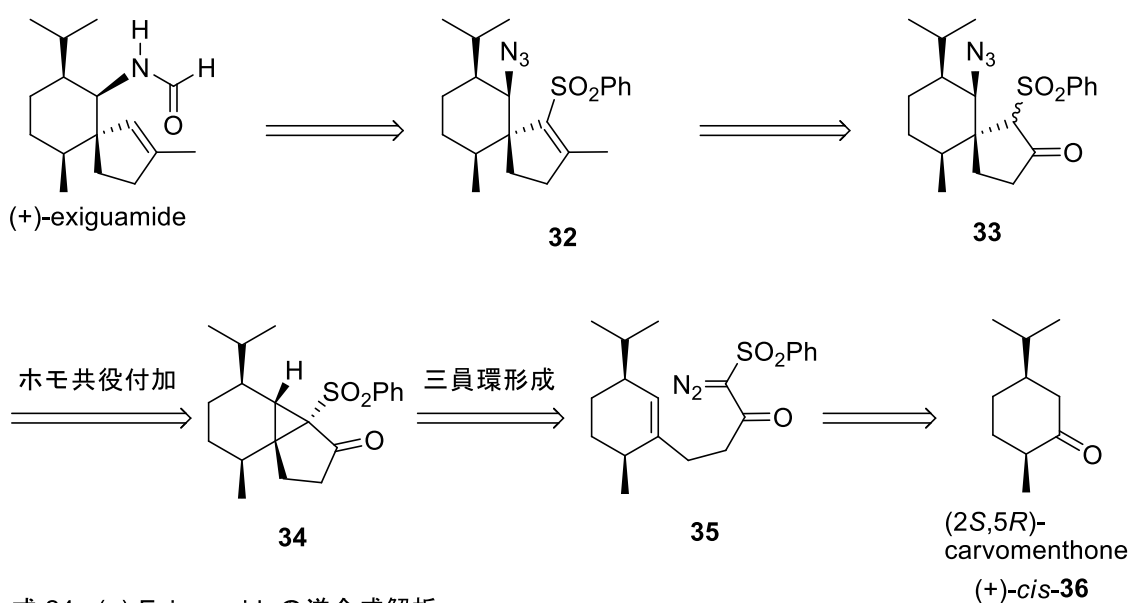
図19: (+)-Exiguamide及び類縁体の小割球形成阻害活性 [MIC (µg/mL)]

2. 合成計画

(+)-Exiguamide の逆合成解析を以下に示す(式 24)。

(+)-Exiguamide は六員環部分に注目すると *p*-メントン構造を有しているため、メチル基及びイソプロピル基が望みの立体化学を備えている既知の (2*S*,5*R*)-carvomenthone ((+)-*cis*-**36**)を出発原料とした、光学活性体の合成ルートを考案することにした。

(+)-Exiguamide 合成における鍵反応として、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン **35** から **34** への立体選択的分子内三員環形成反応、続くアジドのホモ共役付加反応を設定した。(+)-Exiguamide は鍵反応によって得られる **33** を **32** へ誘導後、フェニルスルホニル基の除去とアジドの還元を行い、生じたアミンをホルミル化することで得られると考えた。鍵反応前駆体 **35** は出発原料(+)-*cis*-**36** のカルボニル部位を足掛かりに炭素鎖を伸長することで合成することにした。



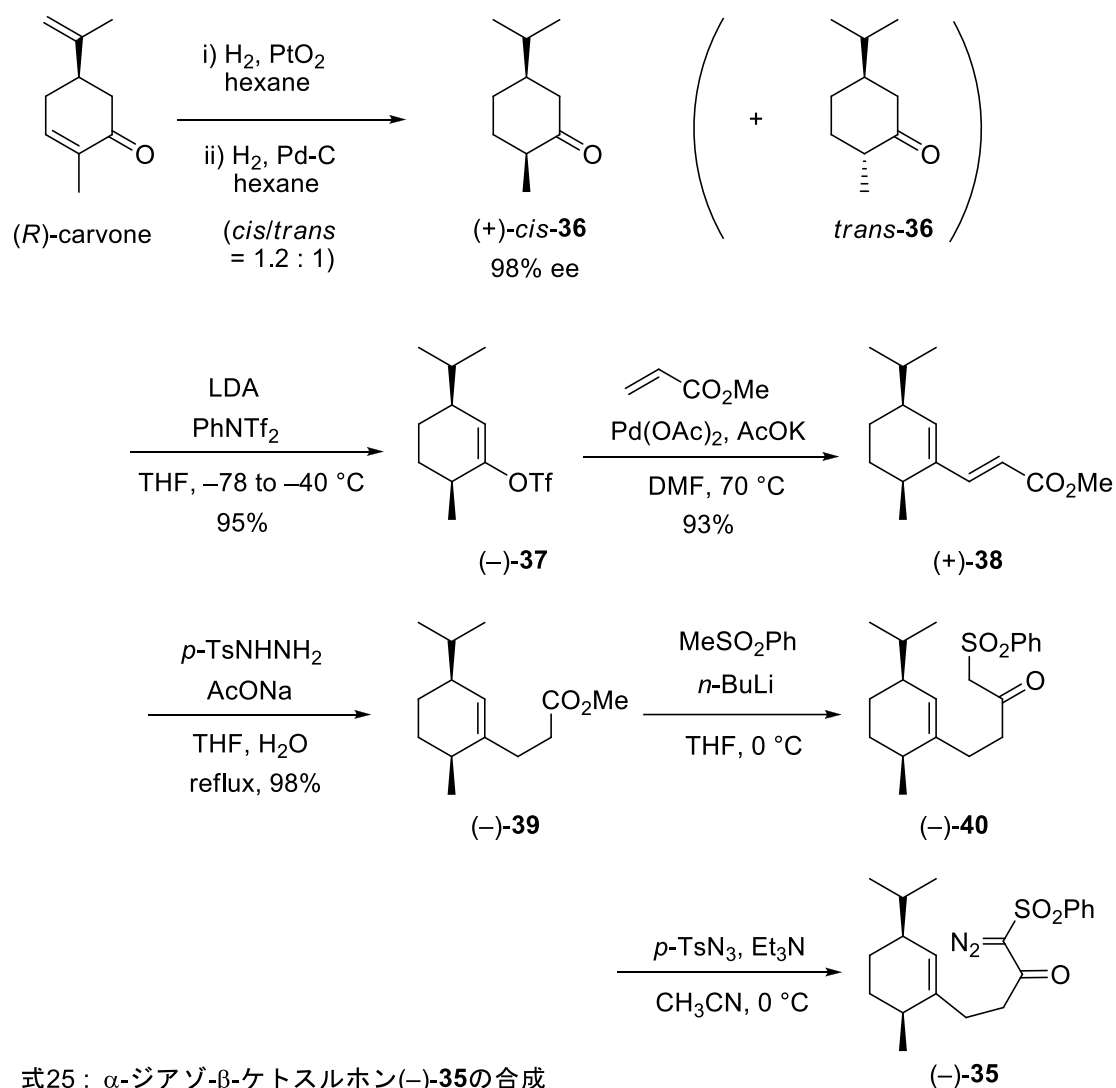
式 24 : (+)-Exiguamideの逆合成解析

3. 鍵反応前駆体である α -ジアゾ- β -ケトスルホン **35** の合成

本合成研究は当研究室の三谷により先行研究が為されており³²⁾、最終目的物である(+)-**exiguamide** の確認にまで至っている。しかしながら、幾つかの工程で低収率に留まっており、結果的に痕跡量及び低純度の(+)-**exiguamide** を得るに留まっていた。そこで著者は収率向上に向けて問題点を改善しつつ、活性試験への試料供給を目的に研究を進めた。以降先行研究及びその問題点を併記しながら話を進める。

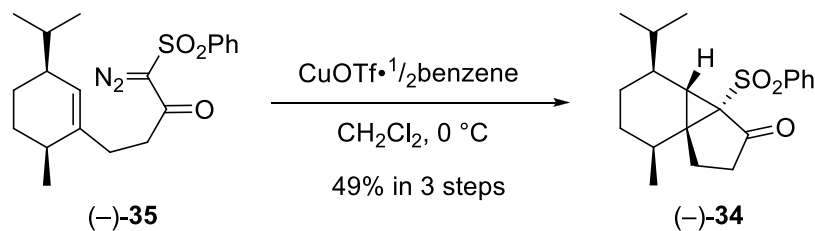
まずは出発原料である(+)-**cis-36**³³⁾の調達法の検討から始めた。同化合物は、容易に入手可能である光学活性な(*R*)-**carvone** の水素添加により合成可能ではあるが、望むシス体を優先的に与える簡便な還元方法は知られていない。そこで前任者が種々の遷移金属触媒による水素添加を検討したところ、ほとんどの触媒がトランス体を優先的に与えるのに対し、パラジウム炭素触媒を用いた場合にシス体が優先的に得られることを見出していた(シス体/トランス体 = 1.2:1)。しかしながら、この場合には(*R*)-**carvone** の側鎖二重結合部位の異性化によるラセミ化が一部進行し、91% eeまで鏡像体純度が低下するという問題点を抱えていた。この対策として、初めに酸化白金触媒で側鎖二重結合部位の還元を行った後に、触媒をパラジウム炭素に置換して共役エノン部位を水素添加することで、ラセミ化を抑制しつつ(98% ee)、シス体を優先的に得られることを見出した³⁴⁾。**Carvomenthone** のシス体/トランス体は精密蒸留では分離不可能であったため、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離を行い、望む異性体である(+)-**cis-36** を調達した。

得られた(+)-**cis-36** に対し、塩基として LDA を用いてエノールトリフラート(-)-**37** へと変換後、アクリル酸メチルとの溝呂木・Heck 反応を行うことでジエンエステル(+)-**38** を得た。続いて *p*-トルエンスルホンヒドラジドを用いたジイミド還元により、 α,β -不飽和部位を選択的に還元し、得られた(-)-**39** に対しメチルフェニルスルホンの付加、続くジアゾ化により鍵反応前駆体である α -ジアゾ- β -ケトスルホン(-)-**35** を合成した(式 25)。



4. 鍵反応(立体選択的三員環形成反応及びアジドホモ共役付加反応)

さて鍵反応である三員環形成だが、銅トリフラートベンゼン錯体を触媒に使用することで中程度の収率で環化体(-)-34を得た(式 26)。得られた(-)-34は単一の異性体であり、反応は完全な立体選択性で進行したが、これは図 20 に示す通り説明が出来る。即ちシクロヘキセンの配座により生じる 1,2-アリル歪みを避けるために、メチル基が擬エカトリアルではなく擬アキシアルの配座をとり、これにより環の上側に立体障害が生じ、下側からのカルベン付加が選択的に進行したと考えられる。



式26：立体選択的三員環形成反応

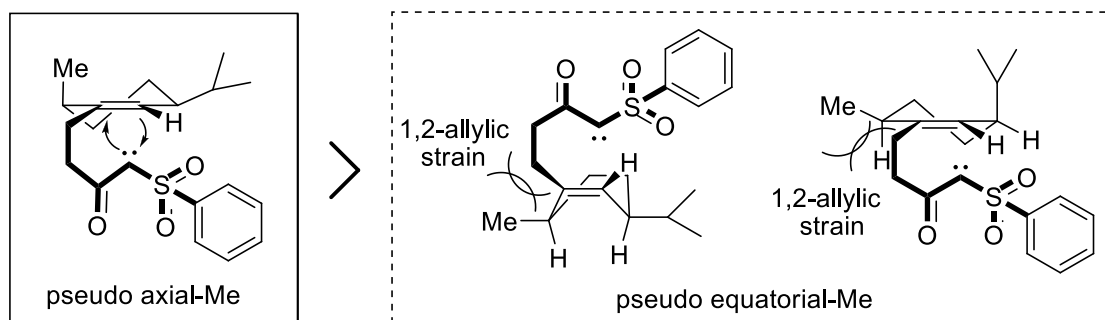


図 20：立体選択性発現のメカニズム

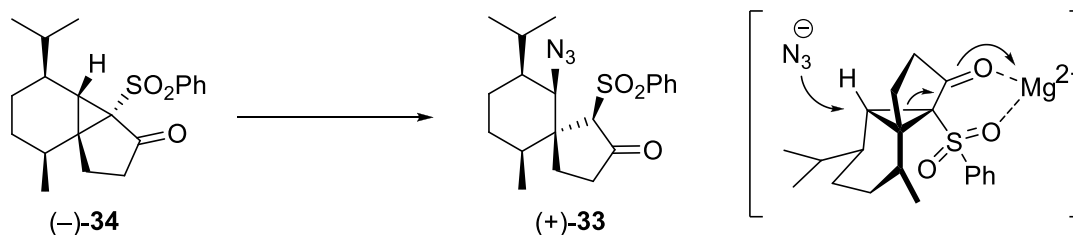
続いて二つ目の鍵反応であるアジドのホモ共役付加反応の検討を行った(表 13)。一般に、電子吸引基の存在する三員環においては求核的ホモ共役付加による開環反応が進行することが知られている³⁵⁾。特に、ジェミナルな2つの電子吸引基により二重に活性化を受けた三員環はホモ共役付加反応がより進行しやすく、またLewis酸の存在により反応が加速されることも知られている³⁶⁾。実際に、本反応は無触媒でDMF中にアジ化ナトリウムを添加し加熱を行ってもほとんど進行しないが(run 1)、Lewis酸としてマグネシウムトリフラートを添加すると中程度の収率で進行することが確認された(run 2)。次に用いるLewis酸を種々検討したが、亜鉛トリフラートやアルミニウムトリフラートでは反応性が不足していたため、マグネシウムのような小さくて硬いLewis酸が適していることが推察される(run 3,4)。最終的にはマグネシウムトリフラートを用い、溶媒をDMPUに変更することで最も良い収率を与えた(run 5)。

ここまで溶媒はアジ化ナトリウムに対する溶解力を考慮し、高極性のものを選択してきたが、その極性の高さ故、触媒のLewis酸性を低下させている可能性が考えられた。一方、アジ化ナトリウムに代えてトリメチルシリルアジドやテトラ *n*-ブチルアンモニウムアジドのような有機溶媒に溶解性の高いアジド化剤を使用すれば、Lewis酸の活性を損なうことのない低配位性溶媒を利用でき、収率向上が期待できるのではないかと考えた。しかし、クロロホルムやジクロロメタン、トルエンで反応を行った場合には、触媒であるマグネシウムトリフラートの溶解性が低いためか全く反応が進行しない結果となった(run 6,7)。そこで有機溶媒に混和するLewis酸に変更し、トリメチルシリルトリフラート

や四塩化チタンを用いたが、不明成分が生成するのみであり、目的物は得られなかった(run 8,9)。

以上より本反応ではアジ化ナトリウム、マグネシウムトリフラート/DMPU が最適な反応条件と判断した。

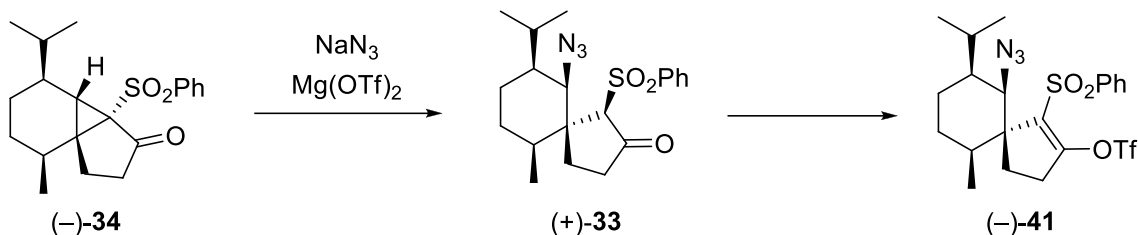
表13：アジドのホモ共役付加反応



Run	Reagent	Solvent	Temp.	Result
1	NaN ₃	DMF	70 °C	trace
2	NaN ₃ , Mg(OTf) ₂	DMF	80 °C	53%
3	NaN ₃ , Zn(OTf) ₂	DMF	80 °C	slow
4	NaN ₃ , Al(OTf) ₃	DMF	80 °C	slow
5	NaN ₃ , Mg(OTf) ₂	DMPU	80 °C	70%
6	TMSN ₃ , Mg(OTf) ₂	CHCl ₃	reflux	no reaction
7	<i>n</i> -Bu ₄ NN ₃ , Mg(OTf) ₂	CHCl ₃	reflux	no reaction
8	TMSN ₃ , TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	0 °C	unknown product
9	TMSN ₃ , TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	0 °C	unknown product

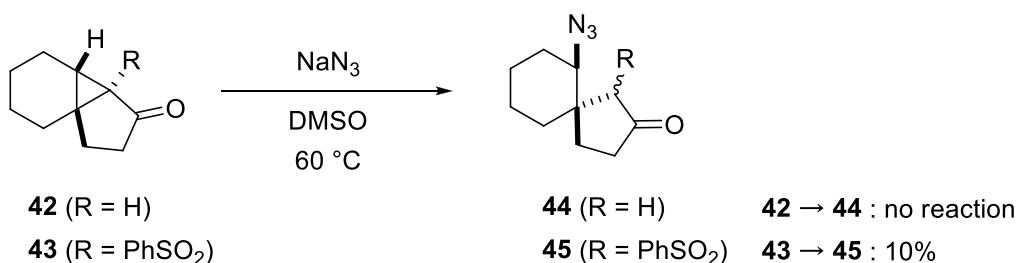
本反応がマグネシウムトリフラートを用いた際に円滑に進行した理由としては、表 13 中に示す遷移状態の通り、ケトンとスルホンの二つの酸素原子にマグネシウムが適切に配位され、基質の活性化に寄与していることが推測される。ここで、その推論を検証するため、フェニルスルホニル基の活性化効果に関して確認することにした。

Exiguamide 合成スキームにおいてスルホニル基を導入する意義として、三員環化化合物(-)-34 へのアジドのホモ共役付加の反応性を高め、且つ(+)-33 から(-)-41 へ進む際には二重結合を位置選択的に形成できる、という 2 つの効果を狙っている(式 27)。



式27：スルホニル基の効果

ここで前者の反応性向上に関しては下記(式 28)のようなモデル化合物において前任者が検証している。モデル化合物として三環性ケトン **42**、**43** を合成し、スルホニル基の有無による反応性の差を検討した。結果、スルホニル基の無い基質 **42** では反応は全く進行しなかったのに対し、スルホニル基を導入した基質 **43** においては低収率ながら進行したことにより、スルホニル基の活性化効果を確認していた。しかしながら、下記モデル化合物での実験では単にアジ化ナトリウムを添加し加熱するだけの条件であり、表 13 で最適化したようなルイス酸を添加した反応条件とは大きく異なっている。また、実際の(+)-exiguamide 合成時の基質ではその効果を確認していなかったため、著者は(+)-exiguamide 合成時の基質及び反応条件においても、スルホニル基が反応性向上に寄与しているかを検証しておくことにした。

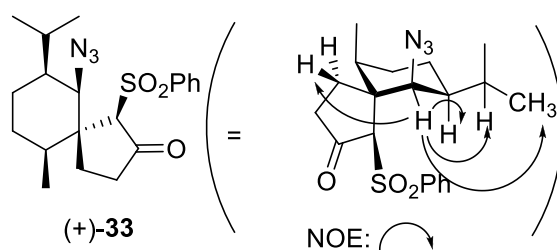
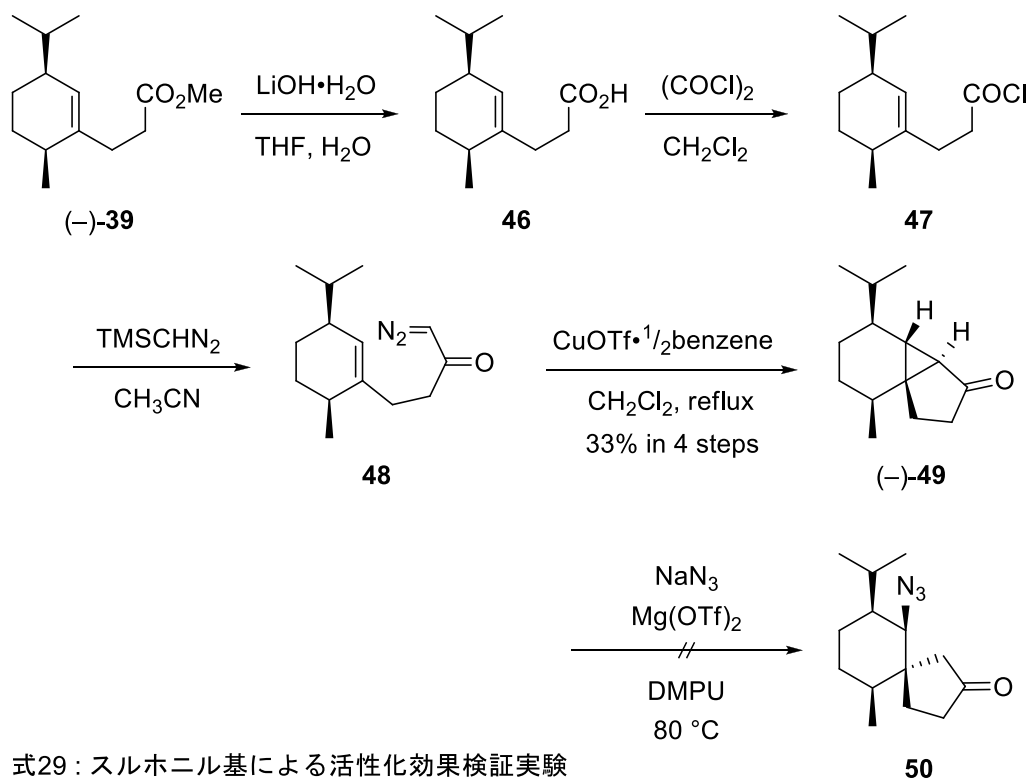


式28：モデル反応におけるスルホニル基の活性化効果

式 29 に示すようにスルホニル基のない基質での検証を開始した。(+) -Exiguamide 合成中間体であるエステル(-)-**39** に対し、加水分解、酸クロリド化、ジアゾ化、三員環形成を行うことで反応前駆体である三環性ケトン(-)-**49** の合成を行った。これに対し、今回見出した最適反応条件下でアジド付加を試みたが、全く反応が進行せず、付加体 **50** の生成は確認出来なかった。以上より、スルホニル基の存在により反応性を高めることで本アジド付加反応が進行していることが確認出来た。

さて、このようにして得られた化合物(+)-**33** の相対立体配置は図 21 に示すように、NOE 実験に基づき決定した。ここで、C-1 位におけるフェニルスルホニル基の立体は NOE 実験からは明らかでなかったが、DFT 計算結果に基づき、熱力学的に安定と考

えられるβ体と予想出来る (Spartan'18 を用いて密度汎関数法 B3LYP/6-31G*により最安定構造を計算すると、β体はα体より 1.4 kcal/mol 安定と見積られる)。

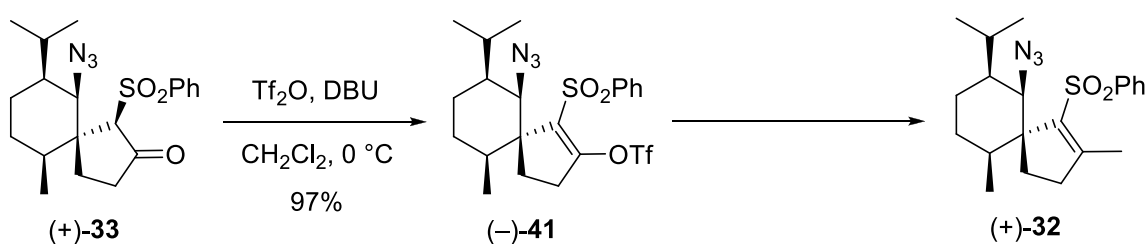


5. (+)-Exiguamide への変換

話を(+)-exiguamide 全合成に戻す。

先述の通り得られたα-スルホニルケトン(+)-33 を位置選択的にエノールトリフラート(-)-41 へ変換後、メチル基の導入による(+)-32 の合成を検討した。ここで前任者は Gilman 試薬によるメチル化を検討していたが、ケトン(+)-33 に戻る反応が速く、収率は

12% 止まりであった(式 30、条件 a)。ここで著者は反応温度を下げながら長時間反応させることでケトン(+)-**33**の副生を抑え、収率を改善可能であることを見出した(条件 b)。しかしながらこれ以上の収率向上は望めず、次に Stille カップリングを試みたが、この場合はケトン(+)-**33**に戻るのみであった(条件 c)。最後に根岸カップリングを検討したところ、反応は円滑に進行し、目的のメチル化体(+)-**32**を93%の収率で得ることに成功した(条件 d)³⁷⁾。原料であるエノールトリフラート(-)-**41**は五員環内のひずみを受けて不安定であるため、他のカップリング反応より穏和な条件で進行する根岸カップリングが適していたものと推察される。

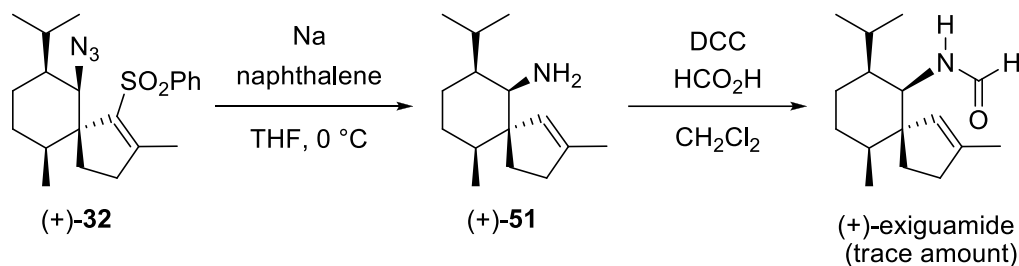


(-)-**41** → (+)-**32**の条件検討

-
- a) Me₂CuLi, THF, -40 to -20 °C: 12%
 - b) Me₂CuLi, THF, -78 to -40 °C: 45%
 - c) Me₄Sn, (Ph₃P)₂PdCl₂, LiCl, Ph₃P, THF, reflux: decomp.
 - d) Me₂Zn, (Ph₃P)₄Pd, THF: 93%
-

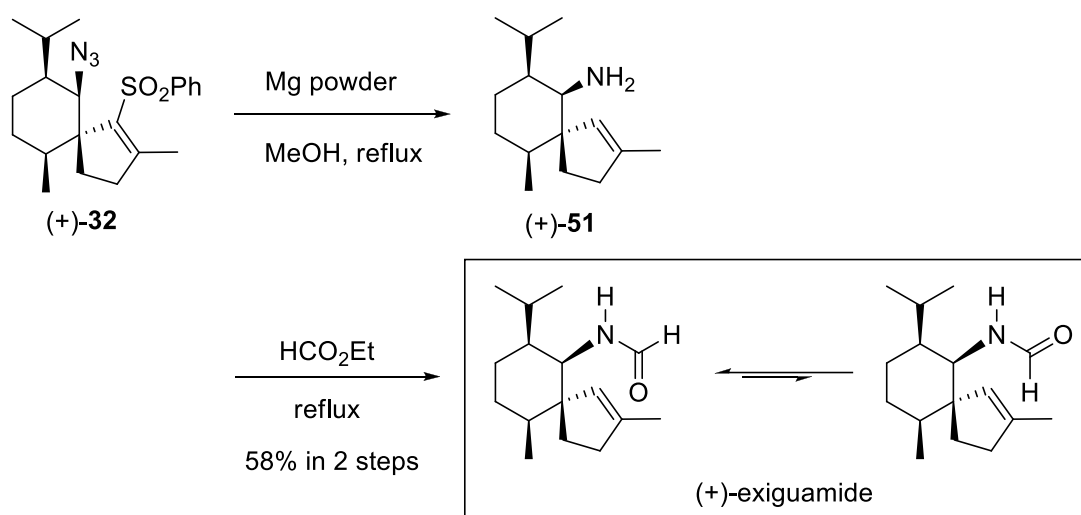
式30：化合物(+)-**32**の合成

メチル基の導入に成功したため、合成最終段階の検討を開始した。まずは式 31 に前任者の exiguamide 合成結果を示す。メチル化体(+)-**32**に対し、フェニルスルホニル基の還元的除去とアジドの還元をナトリウムナフタレニドで行い、生じたアミン(+)-**51**を縮合剤を用いてホルミル化し、最終物へと変換している。しかしながら収率が低く、痕跡量の最終物(+)-exiguamideが低純度で得られるのみであった。



式31：前任者による(+)-exiguamideの合成

これを受けて著者は還元が純度良く進行する反応条件を探すべく、種々の一電子還元剤を検討した。前任者に倣いナトリウムナフタレニドを使用した際には、アミン(+)-**52**の生成は確認できるものの低収率に留まり、また大過剰使用するナフタレンが精製を困難にするため、最終物(+)-exiguamideを高純度で得るには不適切であった。ナトリウムアマルガムを用いた場合にはフェニルスルホニル基の除去が円滑に進行しなかった。またラネーニッケルを用いた場合には、五員環内の二重結合も還元された飽和のアミンも副生してしまい、ホルミル化により最終物に誘導してもその副生成物由来の化合物と分離が出来なかった。最後に、粉末マグネシウムによる還元を検討したところ、反応は速やかに進行し、収率良くアミン(+)-**51**を得ることに成功した(式 32)^{38,39}。続くホルミル化の工程では、最終物に不純物を与えてしまう可能性を排除するため縮合剤の使用は避け、蟻酸エチル中で還流する簡便な条件⁴⁰で反応を行い、11工程、総収率 15.6%で(+)-exiguamideの全合成を達成した。



式32 : (+)-Exiguamideの合成

合成した(+)-exiguamideはTLC上で二点に分離しており、ホルミルアミド部位における回転異性の存在が示唆された。¹H-NMRにおいても異性体と思われる2種類のピークが確認され、ホルミルアミド部位のカップリングパターンも既知のホルミルアミド化合物のものと類似しており⁴¹、また同じサンプルでも重溶媒の種類や濃度・温度等の測定条件を変更して測定することで両者の存在比率が変わることも確認されたことより、これは不純物ではなく回転異性体であると判断した。また単離グループから送付された天然物の¹H-NMRにも同程度の割合で回転異性体のピークが見てとれる。図 22 に天然物及び合成品の(+)-exiguamideの¹H-NMRチャートを、図 23 に¹³C-NMRチャートを示す。両者は良い一致を示していることが分かる。以上により、天然から単離された(+)-exiguamideの構造を確認することが出来た。

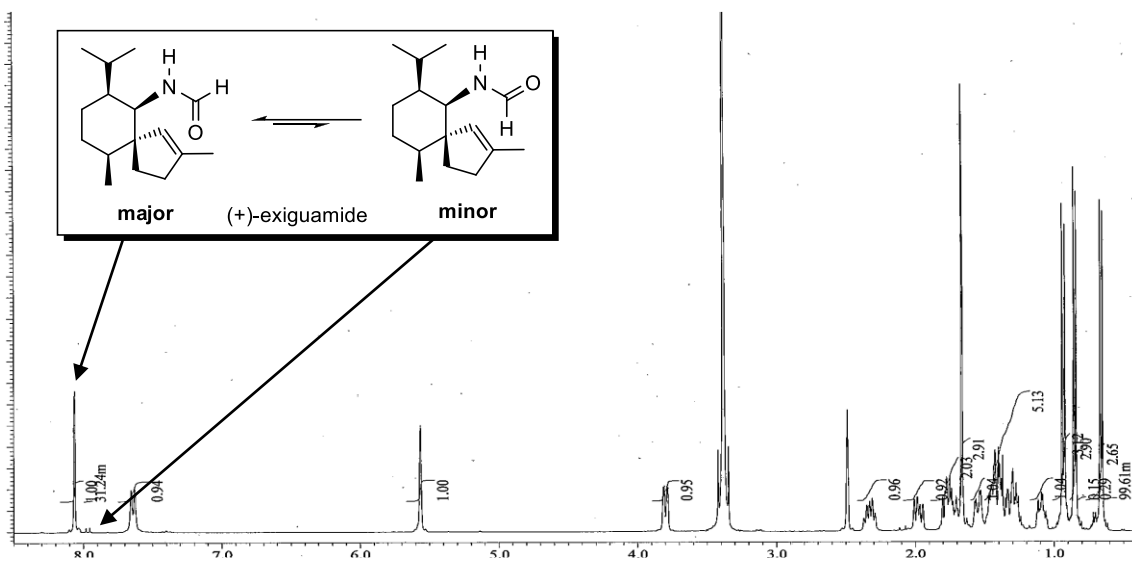
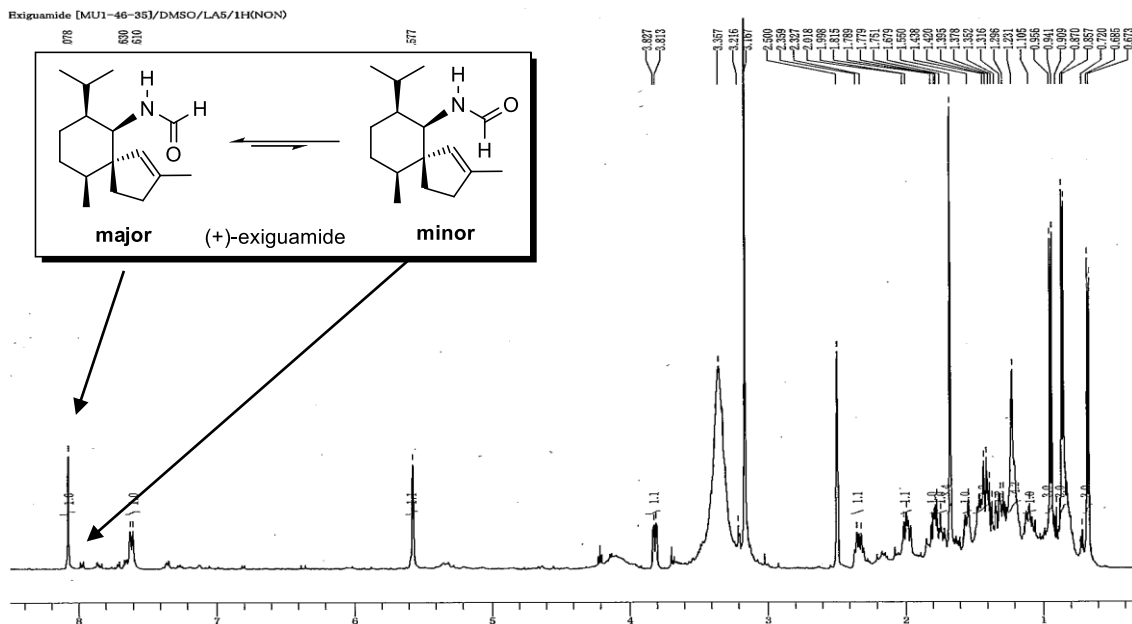


図 22: 天然物(上側、500 MHz)及び合成品(下側、400 MHz)の(+)-exiguamide の¹H-NMR チャート(共に測定溶媒は *d*₆-DMSO)

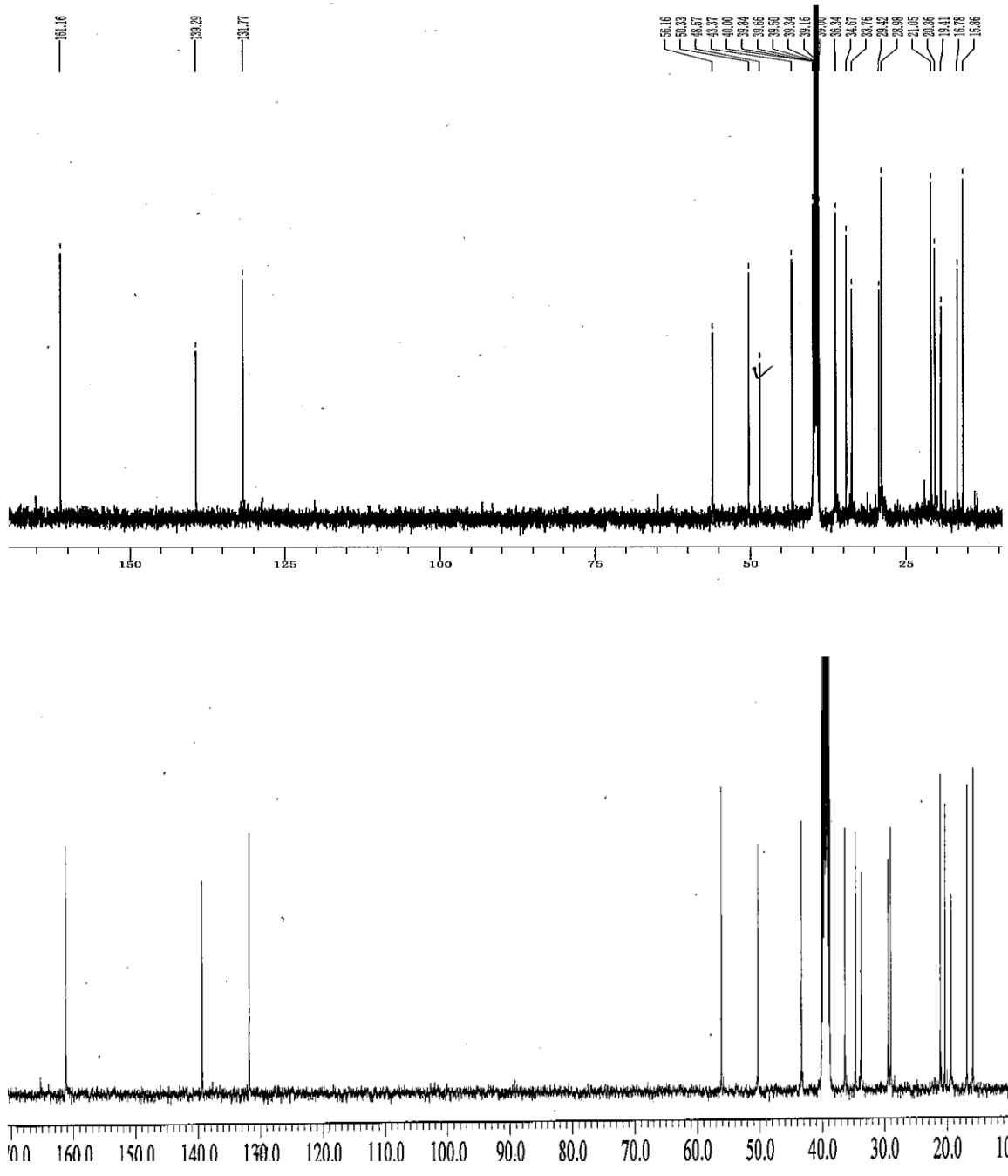
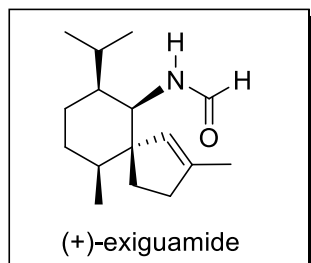


図 23 : 天然物(上側、125 MHz)及び合成品(下側、100 MHz)の(+)-exiguamide の ^{13}C -NMR チャート(共に測定溶媒は d_6 -DMSO)

続いて他の物性データの比較を図 24 に示す。融点は良い一致を示し、比旋光度も同じ符号を示したが、その絶対値に差が見られ、天然物は光学純度が低い可能性が考えられた。



天然物 : m.p. = 139-140 °C, $[\alpha]_D^{25} = +31.7$ (c 0.08, CHCl₃)

合成品 : m.p. = 140-141 °C, $[\alpha]_D^{25} = +48$ (c 0.08, CHCl₃)

図24 : 天然物及び合成品の(+)-exiguamideの物性データ比較

6. 鏡像体(-)-exiguamide の合成

一般に天然物は光学的に純粋なものも多いが、低光学純度のものやラセミ体のもも多く知られている。生体は光学活性体の集合体であるため、生物活性試験を行う際には、対象となる化合物の光学純度の影響を強く受け、全く異なる結果が得られることがある。例えば *l*-carvone がスペアミント油から、*d*-carvone がキャラウェイ油から、ラセミの *carvone* はジンジャーグラス油から見出されており、その香気もそれぞれ異なることが知られている(図 25)。また *olean* は雌のオリーブバエの性フェロモンとしてラセミ体で検出されているが、そのフェロモン活性は鏡像体間で大きく異なり、(*R*)-体が雄に対して、(*S*)-体が雌に対して活性を示すことが知られている⁴²⁾。また光学的に純粋なものが活性を持たず、低光学純度のものが活性を示す化合物も存在する。例えば *sulcatol* は北米に生息するキクイムシの一種 *Gnathotrichus sulcatus* の集合フェロモンであるが、光学的に純粋な(*S*)-及び(*R*)-*sulcatol* は共に活性を示さないのに対し、(*S*)/(*R*) = 65:35 の混合物においてフェロモン活性を示すことが報告されている⁴³⁾。

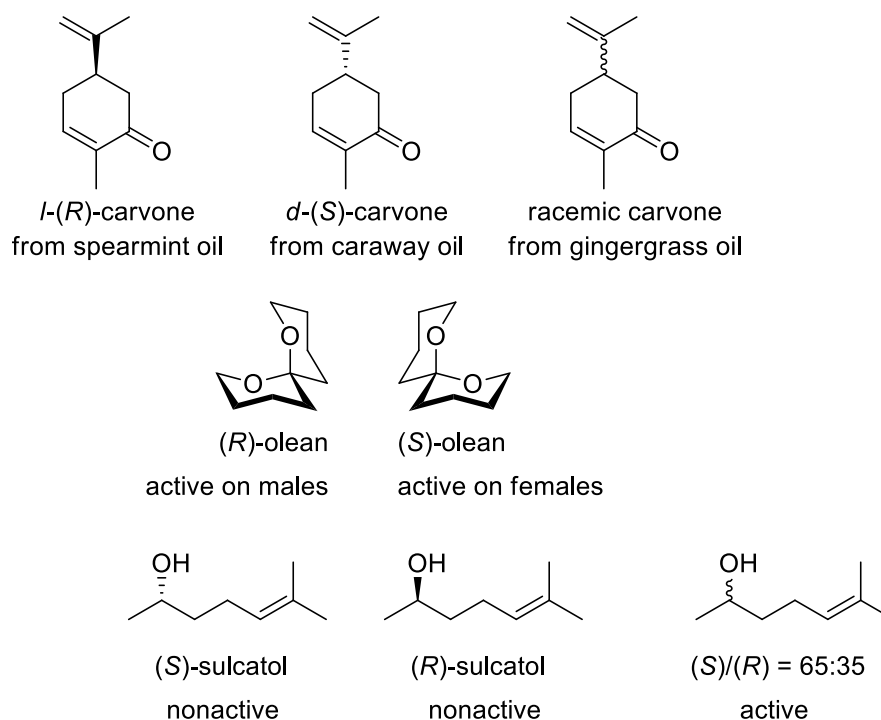
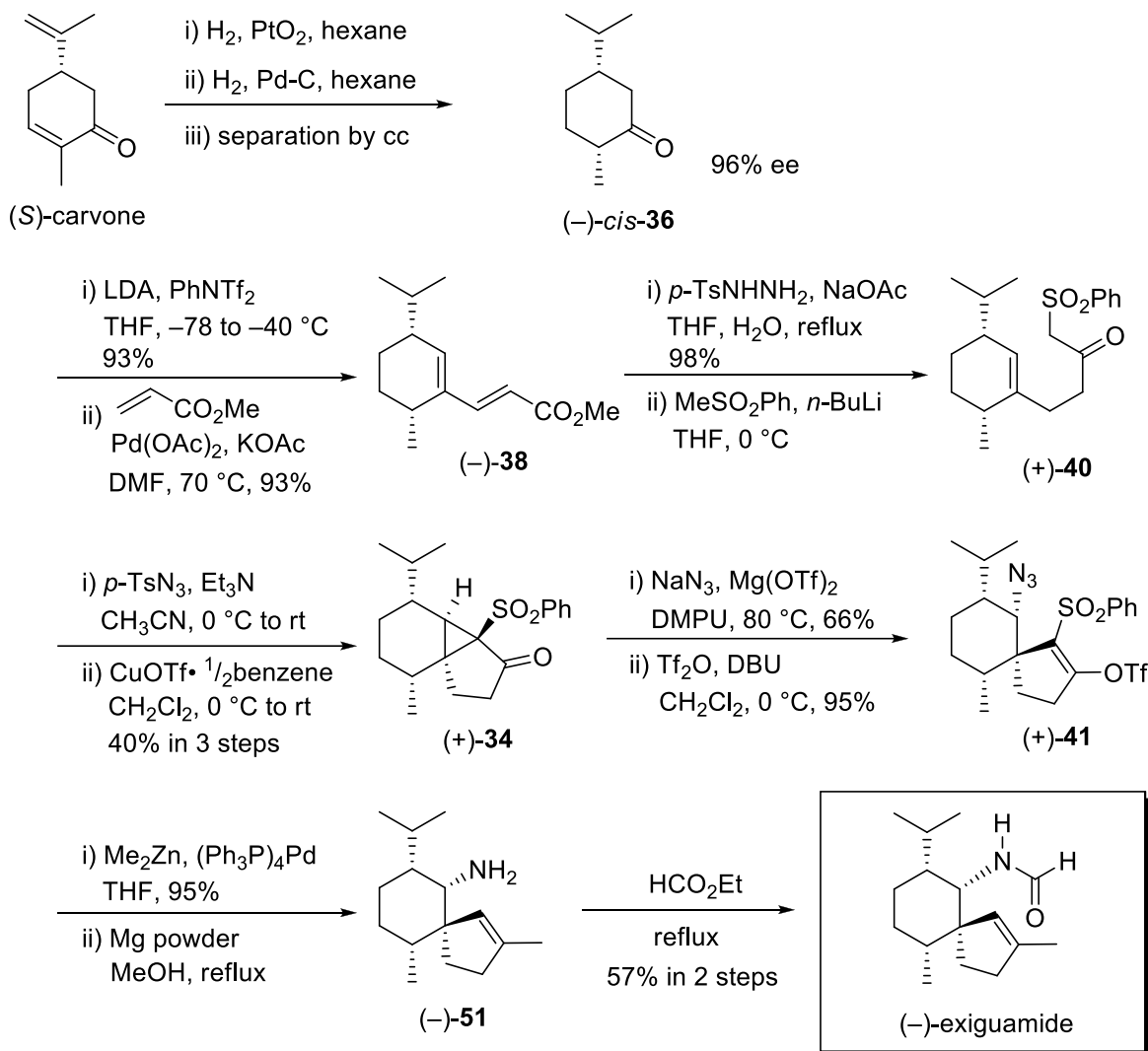


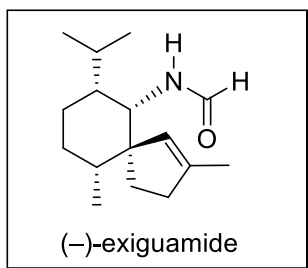
図25：両鏡像体間の生物活性の差

上記例のように鏡像体またはその光学純度の差により生物活性に違いが生じることが多いため、本報告のように天然物が低光学純度である可能性が考えられる場合において活性試験を行うには、両鏡像体を用意した上で、両鏡像体及び天然物と同等の光学純度に調整した混合物についてそれぞれ試験を行うことが望ましい。以上を踏まえて著者は正確な活性試験のために、逆の鏡像体である(-)-exiguamide 合成に着手した。その結果を式 33 に示す。



式33 : (-)-Exiguamideの合成

(S)-Carvone から得られる(2*R*,5*S*)-carvomenthone ((-)-cis-36)を出発原料に、(+)-exiguamide 合成時同様の手法により、11 工程、総収率 11.5%で(-)-exiguamide の合成を達成した。¹H-及び ¹³C-NMR データは(+)-体のものと同等であった。他の物性データを図 26 に示す。合成した(+)-体のものと比旋光度の符号が逆であり、融点及び比旋光度の絶対値は良い一致を示した。



合成品 : m.p. = 140-141 °C, $[\alpha]_D^{28} = -48$ (c 0.08, CHCl₃)

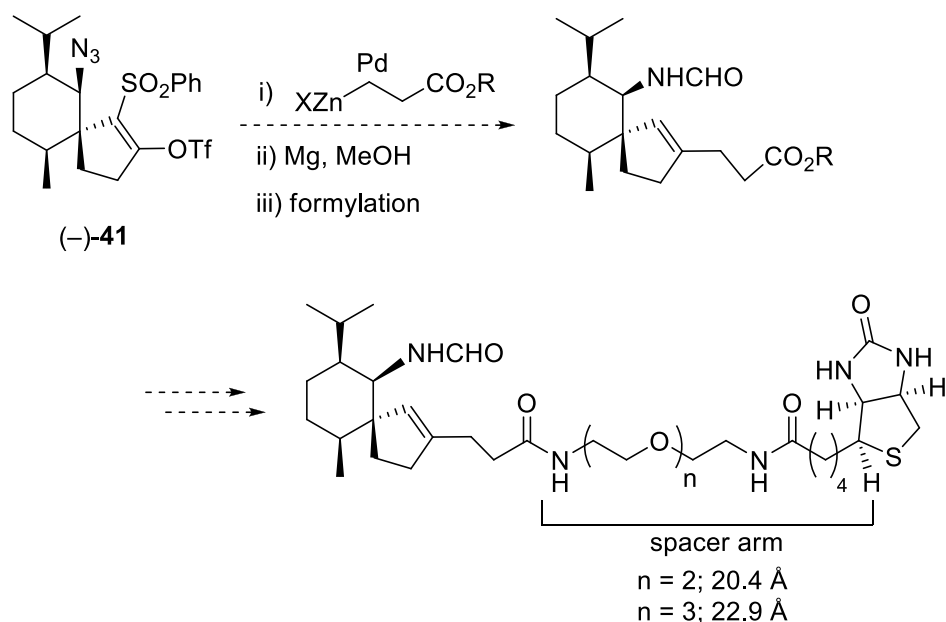
図26 : 合成した(-)-exiguamideの物性データ

以上により、exiguamide 両鏡像体合成を達成した。

7. (+)-Exiguamide の生物活性試験

以上より、exiguamide 両鏡像体の試料調達を完了したため、生物活性試験に着手した。合成した exiguamide 両鏡像体を同化合物単離グループである広島大学大学院生物圏科学研究科元教授 池上晋先生及び太田伸二教授に送付し、現在詳細な生物活性試験を実施して頂いている。現時点では作用機序に関する詳細な知見は得られていないが、今後のさらなる研究が期待される。

現在は提供した試料による生物活性試験の結果を待っている段階であるが、その結果次第では次の合成計画に移ることも視野に入れている。例えば、本化合物がタンパク質に対しどのように作用しているかを解明するために、ビオチン標識化体の合成を行いたいと考えている。具体的には、式 35 に示す通り、合成の終盤でカップリングを行う際に、容易に官能基変換可能な置換基を有するカップリングパートナーを選択し、その後ビオチン化合物を結合させれば実行可能と考えている。本方法ではビオチン部位が、活性に寄与すると考えられるホルミルアミド部位や立体的に混み入っている六員環部分とは離れているため、活性に大きな影響を与えることなく、標識化可能であると考えている。このような標識体が調製可能であることも全合成を達成していることの大きな利点であり、試料供給面以外での合成研究の活躍の場である。

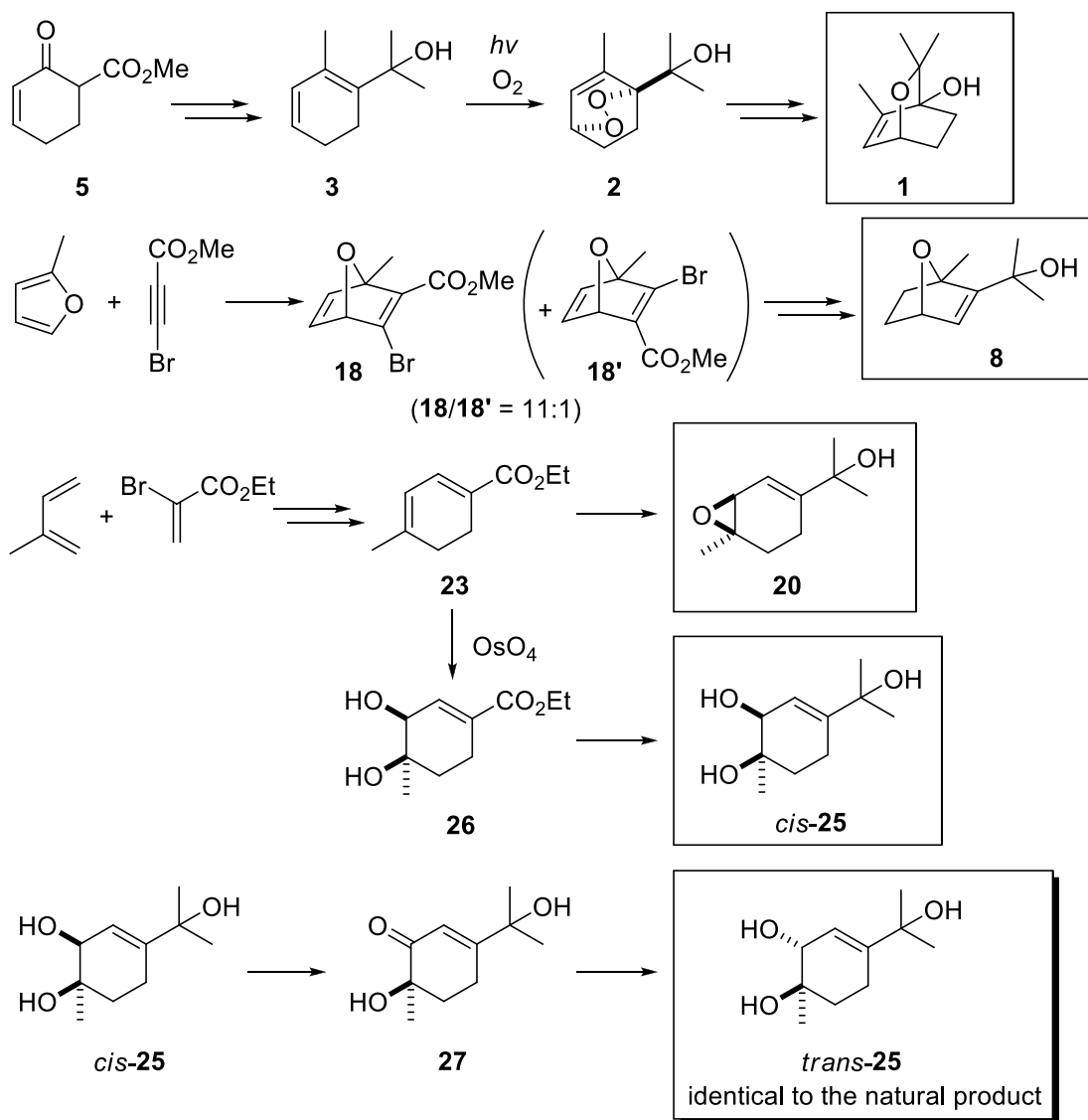


式 35 : (+)-Exiguamide ビオチン標識体の合成予定

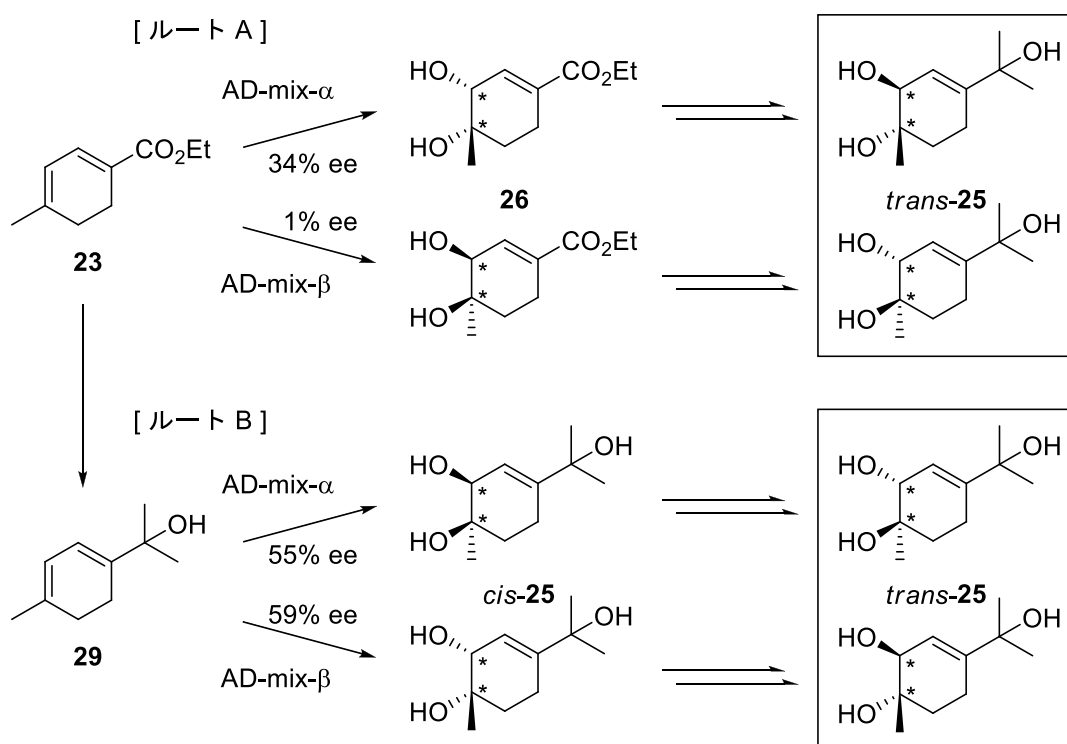
総括

本論文は *p*-メンタン骨格を有するテルペン化合物の全合成研究に関するもので、二部構成である。

第一部第一章では台湾ハッカ(*Mentha haplocalyx*)、ウスバサイシン(*Asiasarum sieboldii*)、タイ産のショウガ科植物(*Curcuma comosa*)及びカンラン科植物(*Protium heptaphyllum*)からそれぞれ単離された天然物に対する提唱構造 **1**、**8**、**20** 及び *cis*-**25** が同じ NMR を示していることを見出し、どの提唱構造が正しいのかそれぞれ合成して確認を行った。結果、いずれの提唱構造も正しくなく、真の構造は *trans*-**25** であることをその合成により確認した(式 36)。



第一部第二章では、第一章で構造決定を行った天然物 *trans*-25 の両鏡像体合成を行った。この際に不斉の導入を AD-mix 試薬を用いた Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応により行うこととし、ルート A、B 二通りの合成経路を提案した。Sharpless 不斉ジヒドロキシ化の一般則に従えば両ルートは AD-mix 試薬に依存して同じ鏡像体を与えるはずであるが、得られた *trans*-25 の比旋光度の符号は一致しなかった。そこで得られた *trans*-25 を立体既知の化合物に変換することで絶対立体配置の決定を行い、ルート A が一般則から逸脱していることを確認した(式 37)。単純な三置換オレフィンに対し、信頼性の高い AD-mix 試薬の一般則が逆転する稀有な例と言える。

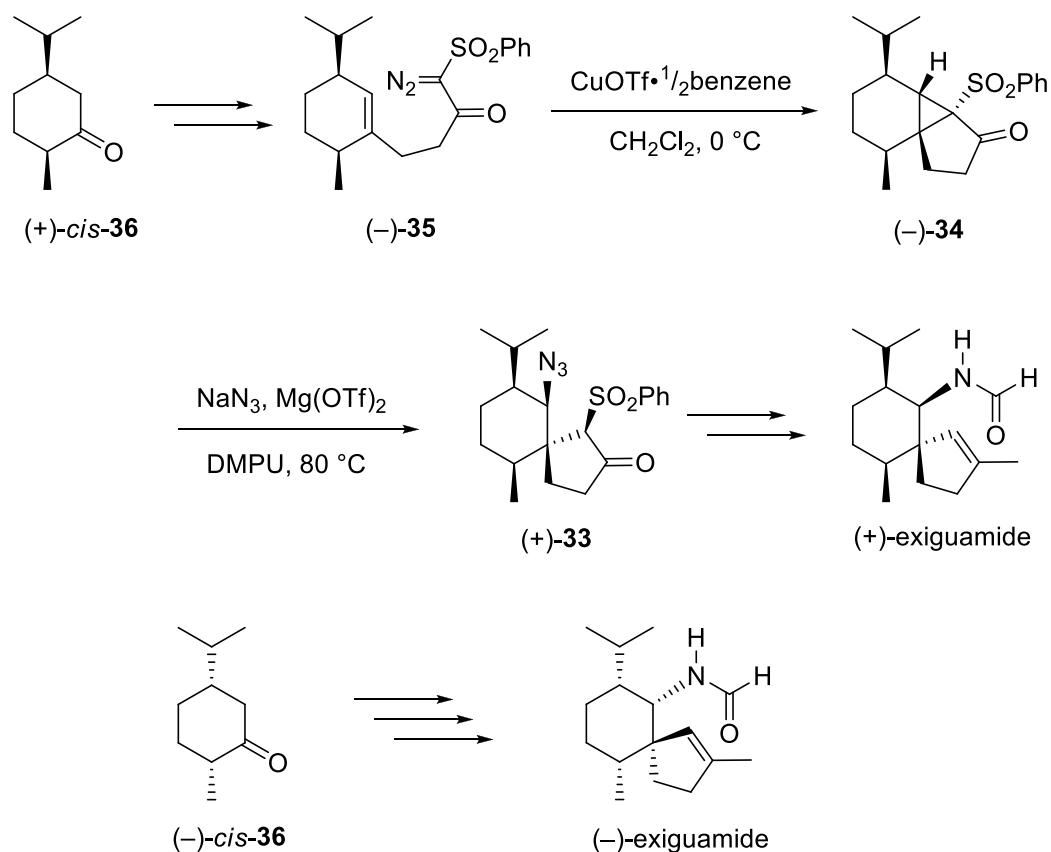


第一章では、比較的単純なモノテルペン化合物において構造誤推定が相次ぐ事例を見出し、最終的に正しい構造へ導くことが出来た。構造決定の難しさを痛感すると共に、天然物化学に警鐘を鳴らす役目を果たしたと言える。また第二章では、非常に信頼性の高い AD-mix 試薬の選択性逆転現象に遭遇した。これも珍しい事例であり、信頼性が高い反応においても頭から信用することの危険性を再認識した。どちらも俄かには信じられない研究結果であり、示唆に富んだ興味深い報告が出来たと考えている。

第二部では奄美大島近海に生息する海綿 *Geodia exigua* より単離されたセスキテルペン化合物(+)-exiguamide の全合成研究を行った。本化合物はウニ胚に作用させると 8 細胞から 16 細胞へ分化する際に不等分裂を阻害するという活性を有しており、その作用メカニズム解明のため、試料供給を視野に入れ、合成を行った。

光学活性な (+)-*cis*-**36** を出発原料とし、 α -ジアゾ- β -ケトスルホン(-)-**35** へ変換後、三員環形成反応、さらにアジドのホモ共役付加反応を立体選択的に進行させることに成功し、得られた(+)-**33** をさらに官能基変換することで(+)-exiguamide の合成を達成した(式 38)。天然物と合成品で比旋光度の絶対値に差が見られ、天然物の光学純度が低い可能性が考えられたため、鏡像体である(-)-exiguamide の合成も合わせて行った。

現在は提供した試料による生物活性試験の結果を待っている段階である。



式38 : Exiguamide両鏡像体合成

以上、本論文は、テルペン化合物に対する各種全合成研究に関するものであり、推定構造の確認、絶対立体配置の決定、活性試験に向けた試料供給等の目的により、天然物を実際に合成することの重要性を改めて認識させる役目を果たすことが出来た。

天然物化学において、単離グループ、合成グループ、どちらに向けても示唆に富んだ有意義な研究内容であると自負しており、今後の同分野の発展に少しでも寄与できれば幸いである。

実験の部

一般事項

測定機器： 測定した沸点、融点は未補正值を示した。赤外線吸収スペクトル(IR)は Jasco FT/IR-230 を用いて測定した。¹H 及び ¹³C 核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR、¹³C-NMR)は JEOL JNM-AL 300、JEOL ECS-400 または JEOL JNM GSX-500 により測定した。化学シフト値は内部標準としてクロロホルム(¹H-NMR は δ 7.26、¹³C-NMR は δ 77.0)、メタノール(¹H-NMR は δ 3.30、¹³C-NMR は δ 49.0)、DMSO (¹H-NMR は δ 2.49、¹³C-NMR は δ 39.5)、ベンゼン(¹H-NMR は δ 7.15、¹³C-NMR は δ 128.4)またはアセトン(¹H-NMR は δ 2.04、¹³C-NMR は δ 206.0)に比較して ppm で示した。比旋光度は Jasco P-1030 を用いて測定した。高感度質量分析は JEOL JMS SX102 または JEOL JMS-T100GCV を用いて測定した。

クロマトグラフィー： 反応追跡用薄層クロマトグラフィー(TLC)は 0.25 mm Merk silica gel 60 F₂₅₄ を用い、化合物を紫外線ランプ(254 nm)またはヨウ素の蒸気で検出するとともに、リンモリブデン酸もしくはニンヒドリン溶液を噴霧後、200 °Cのホットプレートで加熱して確認した。分取用薄層クロマトグラフィー(PLC)は 0.50 mm Merk silica gel 60 F₂₅₄ を用いた。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 mm を用いて行った。

反応溶媒： 全て Reagent grade (試薬特級または 1 級) を使用した。テトラヒドロフラン(THF)及びジエチルエーテルはアルゴン雰囲気下ナトリウムとベンゾフェノンから得られるケチルラジカルが存在下で蒸留して直ちに使用した。ジクロロメタンはアルゴン雰囲気下に五酸化ニリン存在下で蒸留して直ちに使用した。*N,N'*-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)はアルゴン下に水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス-4A(MS-4A)と共にアルゴン雰囲気下で保存した。

第一部 第一章に関する実験

Methyl 2-diethoxyphosphoryloxycyclohexa-1,3-diene-1-carboxylate (6)

60%水素化ナトリウム(288 mg, 7.20 mmol)の蒸留ジエチルエーテル(10 mL)懸濁液に氷冷下化合物 **5** (904 mg, 5.86 mmol)の蒸留ジエチルエーテル(3 mL)溶液を滴下した。同温にて3時間攪拌後、クロロリン酸ジエチル(1.04 mL, 7.23 mmol)を滴下した。同温にて1時間攪拌後に原料の消失を確認し、飽和塩化アンモニウム水で反応を停止した。ジエチルエーテルで抽出後、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)、化合物 **6** を得た。

収量 : 1.18 g (4.07 mmol) 収率 : 69.5%

化合物 **6**

性状 : 無色油状物

IR (film) : ν_{\max} 2987, 2952, 2838, 1717, 1646, 1299, 1029 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.21-2.29 (2H, m), 2.53-2.61 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.26 (1H, dt, $J = 9.9, 4.2$ Hz).

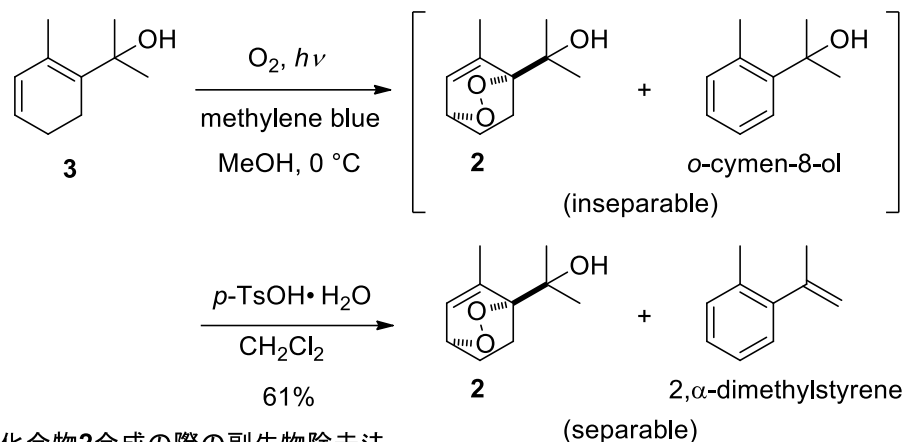
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 15.99, 16.08, 22.47, 22.92, 51.43, 64.58, 64.66, 110.70, 123.51, 123.54, 136.41, 149.98.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$) : 計算値 : 290.0919
実測値 : 290.0935

Methyl 2-methylcyclohexa-1,3-diene-1-carboxylate (4)

ヨウ化銅(I) (1.16 g, 6.09 mmol)の蒸留ジエチルエーテル(25 mL)懸濁液に、氷冷下メチルリチウム(1.07 M/ジエチルエーテル, 11.4 mL, 12.2 mmol)を滴下した。同温にて5分攪拌後、 -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し原料 **6** (1.18 g, 4.07 mmol)の蒸留ジエチルエーテル(10 mL)溶液を滴下した。同温にて30分攪拌後に原料残存が確認されたため、 -60 $^{\circ}\text{C}$ で10時間反応を続けて原料を消失させた。飽和塩化アンモニウム水で反応を停止した後、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸

2-(6'-Methyl-2',3'-dioxabicyclo[2.2.2]oct-5'-en-1'-yl)propan-2-ol (**2**)



原料**3** (456 mg, 3.00 mmol)及びメチレンブルー(46 mg)のメタノール(120 mL)溶液に酸素雰囲気下、氷冷下に可視光ランプを照射した。40分照射した時点で原料が消失したため反応を終了し、減圧下にメタノールを留去した後、シリカゲル濾過を行った。ここで副生物である *o*-シメン-8-オールが目的物**2**と分離不可であったため、以下の処理を行った。

上記で得られた濾液を濃縮後ジクロロメタン(10 mL)に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物(10 mg)を室温下に加え、分離不可能な副生成物 *o*-シメン-8-オールを2,α-ジメチルスチレンへと変換後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ペンタン/ジエチルエーテル = 2:1)、化合物**2**を得た。得られた過酸化化合物**2**は速やかに次の工程に使用した。

収量 : 338 mg (1.83 mmol) 収率 : 61.1%

化合物**2**

性状 : 黄色油状物

IR (film) : ν_{\max} 3489, 2981, 2947, 1638, 1454, 1376, 1180, 933, 867, 674 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.46-1.51 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.22-2.28 (2H, m), 4.57 (1H, m), 6.32 (1H, dd, $J = 0.9, 3.9$ Hz).

(1*R**,4*S**)-1-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-2-methylcyclohex-2-ene-1,4-diol (**7**)

原料**2** (27.6 mg, 0.150 mmol)の氷酢酸(0.5 mL)溶液に亜鉛粉末(49 mg, 0.75 mmol)を投入し、3時間攪拌後亜鉛を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物**7** (37 mg)は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 7

性状：無色油状物

IR (film) : ν_{\max} 3384, 2977, 2870, 1715, 1660, 1446, 1381 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 1.10 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.35-1.50 (2H, m),
1.60-2.00 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.95 (1H, br s), 5.55 (1H, br s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) : δ 21.85, 24.76, 25.87, 29.94, 32.38, 68.27, 76.08,
76.46, 134.45, 139.05.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$) : 計算値 : 209.1154

実測値 : 209.1156

3,3,5-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-en-4-ol (**1**)

粗生成物 **7** (37 mg)及び DMAP (55 mg, 0.45 mmol)のピリジン(0.5 mL)/蒸留ジクロロメタン(1 mL)溶液に、氷冷下塩化 *p*-トルエンスルホンイル(34 mg, 0.18 mmol)を投入した。同温にて 1 日反応後、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1)、化合物 **1** を得た。

収量 : 17.8 mg (0.106 mmol) 収率 : 70.5% (2 工程)

化合物 1

性状：無色針状結晶

融点 : 92-96 °C

IR (film) : ν_{\max} 3373, 3038, 2968, 2939, 2872, 1650, 1440, 1126, 980 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.93 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.32 (1H, dd, $J = 4.2$,
10.8 Hz), 1.44 (1H, dt, $J = 12.0$, 1.8 Hz), 1.85 (3H, d, $J = 1.8$ Hz),
1.90-2.00 (2H, m), 4.17 (1H, m), 5.94 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) : δ 16.64, 23.78, 25.53, 26.34, 28.14, 68.56, 76.29,
77.80, 123.57, 148.35.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$) : 計算値 : 191.1043

実測値 : 191.1037

(1*R**,2*S**,6*R**,7*S**)-1-Methyl-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3,5-dione (**11**)

2-メチルフラン(8.1 mL, 90 mmol)、無水マレイン酸(2.94 g, 30.0 mmol)及びジエチルエーテル(20 mL)を混合し、室温下に終夜反応させることで反応進行率が 80%に達したため、反応終了とした。減圧下にジエチルエーテルを留去後、得ら

れた粗生成物 **11** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **11**

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.80 (3H, s), 3.03 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 5.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 1.8, 6.0$ Hz).

(1R*,2S*,6R*,7S*)-1-Methyl-4,10-dioxatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane-3,5-dione (12**)**

粗生成物 **11** の酢酸エチル(20 mL)溶液に 5%Pd-C (0.27 g)を加え常温常圧下に接触水素還元を行い、3 時間後に原料消失を確認した。セライト濾過後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物 **12** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **12**

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.66 (3H, s), 1.66-1.72 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 3.04 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.27 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

(1R*,2S*,3R*,4S*)-3-Benzoyloxycarbonyl-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid (13**) and its regioisomer (**13'**)**

粗生成物 **12** (3.29 g, 14.4 mmol 相当)及び DMAP (176 mg, 1.44 mmol)のピリジン (25 mL)溶液に -5 °Cでベンジルアルコール(6.0 mL, 58 mmol)を投入した。同温にて 8 時間反応させることで原料が消失したため、減圧下にピリジンを留去後、氷冷希塩酸中に注ぎ反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で 2 度洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後減圧下に溶媒を留去し、**13/13'**を得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値によると異性体比は 7/1 程度であった。得られた粗生成物 **13/13'**は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **13**

性状：淡黄色固体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 1.50-1.75 (3H, m), 1.94 (1H, ddd, $J = 5.4, 12.0, 17.1$ Hz), 3.03 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 9.6$ Hz),

4.93 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.16 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 7.30-7.34 (5H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.06, 30.76, 36.42, 53.14, 56.02, 77.27, 85.88, 128.26, 128.38, 128.51, 135.37, 170.58, 175.60.

(1*R,2*S**,3*R**,4*S**)-Methyl 3-benzyloxycarbonyl-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (**14**) and its regioisomer (**14'**)**

粗生成物 **13/13'** のトルエン(70 mL)/メタノール(14 mL)の混合溶液に氷冷下、トリメチルシリルジアゾメタン(2 M/ジエチルエーテル、7.5 mL, 15 mmol)を滴下し、同温にて 30 攪拌分後に TLC で原料消失を確認した。氷冷下に酢酸を添加後、減圧下に溶媒留去を行うことで粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1→2:1)、化合物 **14/14'** を得た。

収量 : 4.28 g (14.1 mmol) 収率 : 69.6% (4 工程)

化合物 14

性状 : 無色結晶

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.45 (3H, s), 1.51-1.72 (3H, m), 1.92 (1H, ddd, $J = 5.1, 11.4, 16.0$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.11 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.50 (3H, s), 5.07 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.30-7.36 (5H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ 18.00, 30.69, 36.65, 51.51, 53.13, 56.07, 66.68, 77.06, 85.66, 128.20, 128.44, 128.45, 135.57, 170.75, 171.15.

(1*R,2*S**,3*R**,4*S**)-2-Methoxycarbonyl-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid (**9**) and its regioisomer (**9'**)**

原料 **14/14'** (3.47 g, 11.4 mmol) のメタノール(50 mL)溶液に 5%Pd-C (0.17 g) を添加し、常温常圧下に水素添加反応を行った。室温にて 5 時間反応後に原料が消失したためセライト濾過を行った。濾液を減圧下に濃縮し、得られた粗生成物 **9/9'** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 9

性状 : 無色固体

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (3H, s), 1.52-1.73 (3H, m), 1.92 (1H, ddd, $J = 5.4, 11.4, 16.8$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.99 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 18.01, 30.63, 36.61, 51.80, 56.25, 76.93, 85.72, 171.19, 176.45.

Methyl (1*R,2*R**,3*S**,4*S**)-3-bromo-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (15 α) and its stereoisomer (15 β)**

水酸化カリウム(605 mg, 10.8 mmol)の脱イオン水(32 mL)溶液に粗生成物 **9/9'** を投入した。ここに室温下に硝酸銀(I) (1.84 g, 10.8 mmol)の脱イオン水(22 mL)溶液を滴下し(直ちに白色固体生成)、同温にて3時間攪拌後濾過した。濾過物を脱イオン水及び少量のメタノールで洗浄後、減圧下に90 °Cで1日加熱乾燥させて中間体のカルボン酸銀塩(2.05 g)を得た。

得られたカルボン酸銀塩に四塩化炭素(5 mL)を加え、続いて臭素(327 μL , 6.38 mmol)を滴下した。滴下終了後、発熱及び発泡が見られたが、これが収まった後に90 °Cに加熱し1時間で褐色が概ね消えたため反応終了とした。固形物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄後、濾液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 7:1 \rightarrow 5:1)、**15 α /15 β** を得た。

収量(**15 α /15 β** = 1:2) : 772 mg (3.10 mmol) 収率 : 27.2% (3 工程)

化合物 15 α

性状 : 無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (3H, s), 1.61 (1H, dd, $J = 5.1, 9.2$ Hz), 1.74 (1H, ddd, $J = 4.2, 9.0, 12.2$ Hz), 1.91 (1H, dddd, $J = 2.1, 4.8, 10.1, 19.9$ Hz), 2.42 (1H, ddd, $J = 5.1, 9.3, 12.8$ Hz), 2.70 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.75 (3H, s), 4.51 (1H, dt, $J = 1.8, 4.8$ Hz), 4.56 (1H, t, $J = 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 18.35, 26.28, 35.75, 48.06, 52.12, 60.60, 79.52, 87.74, 171.86.

化合物 15 β

性状 : 無色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.66 (3H, s), 1.49-1.73 (3H, m), 1.94 (1H, m),
3.11 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 6.0$
Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 17.99, 29.80, 36.81, 51.44, 51.95, 57.40, 83.91,
85.52, 168.87.

Methyl 1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2-carboxylate (**16**)

原料 **15 α /15 β** (691 mg, 2.77 mmol)、DBU (1.27 g, 8.32 mmol)及びジクロロメタン (2 mL)を混合し、室温にて4時間反応させると原料が消失した。氷冷希塩酸中に注ぎ反応を停止し、ジクロロメタンにより抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1)、化合物 **16** を得た。

収量 : 258 mg (1.53 mmol) 収率 : 55.4%

化合物 **16**

性状 : 黄色油状物

IR (film) : ν_{max} 2980, 2951, 2872, 1719, 1597 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.27-1.42 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.76 (3H, s),
2.04 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.93 (1H, ddd, $J = 0.9, 1.8, 5.1$ Hz), 7.00
(1H, d, $J = 0.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 17.67, 27.10, 30.01, 51.36, 77.45, 86.07, 141.53,
145.56, 164.03.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$) :

計算値 : 168.0786

実測値 : 168.0788

2-(1'-Methyl-7'-oxabicyclo[2.2.1]hept-2'-en-2'-yl)propan-2-ol (**8**)

塩化セリウム七水和物(6.54 g, 17.6 mmol)を真空下に120 °Cで10時間脱水した後、室温にて蒸留 THF (30 mL)を加え1時間攪拌し、原料 **16** (492 mg, 2.93 mmol)の蒸留 THF (20 mL)溶液を加え、さらに30分攪拌した。-60 °Cに冷却し塩化メチルマグネシウム(3.0 M/THF、3.90 mL, 11.7 mmol)を滴下し、同温にて40分攪拌後に原料の消失を確認した。飽和塩化アンモニウム水中に注ぎ反応を停止し、ジエチルエーテルにて抽出後、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水洗

浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1)、化合物 **8** を得た。

収量 : 483 mg (2.87 mmol) 収率 : 98.2%

化合物 **8**

性状 : 無色油状物

IR (film) : ν_{\max} 3418, 2978, 2944, 2871, 1650, 1461, 1384 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : δ 1.35 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.40-1.53 (3H, m), 1.71 (3H, s), 1.94 (1H, dddd, $J = 4.0, 4.5, 9.0, 11.0$ Hz), 4.76 (1H, dd, $J = 2.0, 4.5$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) : δ 19.96, 28.91, 29.50, 29.60, 32.60, 70.59, 78.49, 88.50, 129.52, 156.90.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$) :

計算値 : 168.1150

実測値 : 168.1161

Methyl 3-bromo-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2-carboxylate (**18/18'**)

ブロモプロピオン酸メチル **17** (7.10 g, 43.6 mmol)、2-メチルフラン(15.7 mL, 174 mmol)及びシクロヘキサン(100 mL)を混合して加熱し、1日還流させることで反応進行率 70%に達した(**18/18'** = 11:1)。

減圧下に2-メチルフラン及びシクロヘキサン(計 70 mL)を留去し、得られた粗生成物は不安定であるため精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **18**

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.89 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.21 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 1.8, 5.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 16.43, 51.65, 87.98, 91.49, 142.12, 146.96, 149.94, 153.89, 163.49.

Methyl 3-bromo-1-methyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ene-2-carboxylate (**19**)

粗生成物 **18/18'** にシクロヘキサン(50 mL)を加え、5%Pd-C (400 mg)を添加し常温常圧下に水素添加を行ったが、反応はほとんど進行しなかった。そこで触媒(及

水洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、濾過後減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル濾過し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 30:1)、濃縮した粗生成物 **22** (24.8 g)は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **22**

性状：黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.65 (3H, s), 2.11-2.35 (2H, m), 2.72 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 2.88 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.27 (1H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 13.82, 23.06, 28.79, 33.81, 37.52, 59.32, 61.83, 117.60, 133.37, 170.86.

Ethyl 4-methylcyclohexa-1,3-diene-1-carboxylate (**23**)

粗生成物 **22** (1.94 g, 7.48 mmol 相当)のジクロロメタン(50 mL)溶液に氷冷下 DBU (1.46 g, 9.60 mmol)を加え、室温下に2日反応させることで原料が消失した。氷冷希塩酸中に注ぎ反応を停止し、ジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を水洗浄し、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物 **23** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **23**

性状：無色油状物

IR (film) : ν_{max} 3042, 2978, 2930, 2877, 2834, 1705, 1589, 1266 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.85 (3H, s), 2.17 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 2.45 (2H, t, $J = 9.6$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 14.28, 21.46, 23.52, 28.70, 60.07, 119.20, 124.24, 134.05, 144.39, 167.57.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$) :

計算値 : 166.0994

実測値 : 166.1007

Ethyl 4-methyl-3,4-epoxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (**24**)

粗生成物 **23** 及び炭酸水素ナトリウム(0.75 g, 8.9 mmol)をジクロロメタン(22 mL)に懸濁させ、氷冷下に 65%*m*CPBA (2.34 g, 8.81 mmol)を加え、同温にて 1.5 時間反応させることで原料の消失が確認できた。反応液をシリカゲル濾過した濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム水で洗浄し、続いて飽和炭酸ナトリウム水洗浄及び飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 15:1)、化合物 **24** を得た。

収量 : 1.03 g (5.47 mmol) 収率 : 73.1% (3 工程)

化合物 **24**

性状 : 黄色油状物

IR (film) : ν_{\max} 2981, 2930, 1714, 1643, 1263, 1194 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.64 (1H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 6.0, 15.6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 3.0, 4.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ 14.16, 20.63, 21.45, 26.50, 53.63, 60.67, 61.93, 133.77, 134.18, 166.15.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$) : 計算値 : 182.0943
実測値 : 182.0943

2-(4'-Methyl-3',4'-epoxycyclohex-1'-en-1'-yl)propan-2-ol (**20**)

メチルリチウム(1.14 M/ジエチルエーテル、526 μL , 0.600 mmol)の蒸留 THF (1 mL)溶液に -78 $^\circ\text{C}$ で原料 **24** (36.4 mg, 0.200 mmol)の蒸留 THF (0.8 mL)溶液を滴下した。同温にて 1 時間反応後に原料が消失したため、氷冷飽和塩化アンモニウム水中に注ぎ反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2:1)、化合物 **20** を得た。

収量 : 10.9 mg (0.0648 mmol) 収率 : 32.4%

化合物 **20**

性状 : 無色油状物

IR (film) : ν_{\max} 3424, 2975, 2927, 2871, 1726, 1650, 1376, 1253 cm^{-1} .

HR-FIMS (M^+ , $C_{10}H_{16}O_4$) :

計算値 : 200.1049

実測値 : 200.1047

(1*R,2*S**)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol (*cis*-25)**

メチルリチウム(1.14 M/ジエチルエーテル、2.6 mL, 3.0 mmol)の蒸留 THF (3 mL)溶液に-20 °Cで原料 **26** (98.9 mg, 0.494 mmol)の蒸留 THF (1 mL)溶液を滴下した。同温にて 20 分攪拌後に原料消失を確認したため、飽和塩化アンモニウム水を投入し反応を停止した。並塩を飽和させた後に酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 10:1)、化合物 *cis*-**25** を得た。

収量 : 83.0 mg (0.446 mmol) 収率 : 90.2%

化合物 *cis*-**25**

性状 : 無色固体

融点 : 120 °C

IR (film) : ν_{\max} 3387, 2974, 2933, 2902, 1662, 1378, 1131 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.24 (3H, s), 1.34 (6H, s), 1.61 (1H, m), 1.85 (1H, dt, $J = 13.5, 6.0$ Hz), 2.07 (1H, dt, $J = 18.0, 6.0$ Hz), 2.31 (1H, m), 3.88 (1H, br s), 5.73 (1H, m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.17 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.54 (1H, dt, $J = 13.2, 6.3$ Hz), 1.82 (1H, ddd, $J = 5.7, 6.6, 13.2$ Hz), 2.05 (1H, dddt, $J = 5.7, 6.6, 18.0, 1.5$ Hz), 2.28 (1H, dddt, $J = 6.0, 7.2, 18.0, 1.8$ Hz), 3.78 (1H, m), 5.65 (1H, dt, $J = 3.6, 1.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) : δ 23.64, 25.25, 28.91, 29.03, 33.59, 70.68, 72.63, 72.98, 121.26, 147.95.

HR-FIMS (M^+ , $C_{10}H_{18}O_3$) :

計算値 : 186.1256

実測値 : 186.1255

6-Hydroxy-3-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-6-methylcyclohex-2-en-1-one (27)

原料 *cis*-**25** (83.0 mg, 0.446 mmol)のジクロロメタン(8 mL)溶液に氷冷下炭酸水素ナトリウム(75 mg, 0.89 mmol)、次いでデスマーチン試薬(227 mg, 0.535 mmol)を添加し、室温にて 20 時間反応させ原料消失を確認した。飽和チオ硫酸ナトリ

ウム水を加え、減圧下にジクロロメタンを留去後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸ナトリウム水洗浄及び飽和食塩水洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1.5)、化合物 **27** を得た。

収量 : 62.1 mg (0.337 mmol) 収率 : 75.6%

化合物 **27**

性状 : 黄色油状物

IR (film) : ν_{\max} 3419, 2977, 2936, 2872, 1669, 1364, 1326, 1134 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.98 (1H, ddd, $J = 5.2, 11.6, 12.8$ Hz), 2.13 (1H, ddd, $J = 2.8, 4.8, 12.8$ Hz), 2.33 (1H, br s), 2.43 (1H, dddd, $J = 2.4, 4.8, 11.6, 19.2$ Hz), 2.56 (1H, ddd, $J = 2.8, 5.2, 19.2$ Hz), 3.71 (1H, br s), 6.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : δ 1.28 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.99-2.02 (2H, m), 2.47 (1H, dddd, $J = 2.0, 5.5, 9.5, 19.0$ Hz), 2.60 (1H, dt, $J = 19.0, 4.0$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 23.85, 24.73, 28.56, 28.70, 35.73, 72.60, 72.63, 119.31, 171.35, 203.10.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) : δ 23.71, 25.57, 28.56, 28.71, 37.65, 73.12, 73.60, 120.90, 173.39, 204.04.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$) : 計算値 : 184.1099

実測値 : 184.1103

(1*R**,2*R**)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol (*trans*-**25**)

原料 **27** (258 mg, 1.40 mmol)のメタノール(7 mL)溶液に -60 °Cで塩化セリウム七水和物(782 mg, 2.10 mmol)のメタノール(3.5 mL)溶液を加え、同温にて5分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム(58.2 mg, 1.54 mmol)を加えた。同温にて15分攪拌後に原料消失を確認したため、脱イオン水(10 mL)で反応を停止し、室温昇温後、減圧下にメタノールを留去し、並塩を飽和させた後に酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 15:1→8:1)、化合物 *cis*-**25** (46.2 mg, 0.248 mmol, 回収率 17.7%)及び *trans*-**25** を得た。

収量 : 187 mg (1.01 mmol) 収率 : 71.9%

化合物 *trans*-**25**

性状 : 無色固体

融点 : 138 °C

IR (film) : ν_{\max} 3288, 3211, 2980, 2930, 2873, 1451, 1358, 1311 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.20 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.68-1.80 (2H, m), 2.16 (1H, dddt, $J = 6.0, 9.0, 18.0, 2.0$ Hz), 2.27 (1H, dddt, $J = 6.0, 7.5, 18.0, 1.5$ Hz), 4.09 (1H, q, $J = 2.5$ Hz), 5.68 (1H, ddd, $J = 1.5, 2.0, 2.5$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) : δ 1.15 (3H, s), 1.29 (6H, s), 1.60-1.71 (2H, m), 2.11 (1H, dddt, $J = 6.0, 8.0, 18.0, 2.0$ Hz), 2.23 (1H, dtt, $J = 18.0, 1.5, 6.0$ Hz), 3.92 (1H, m), 5.59 (1H, dt, $J = 3.0, 1.5$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) : δ 21.85, 24.13, 29.01, 29.06, 34.71, 72.50, 72.90, 74.78, 122.31, 147.05.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$) : 計算値 : 186.1256

実測値 : 186.1261

(1*R,2*S**)-1-Hydroxy-4-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-en-2-yl acetate (*cis*-**28**)**

原料 *cis*-**25** (16.0 mg, 0.0859 mmol)及び DMAP (11.5 mg, 0.0941 mmol)のピリジン(1 mL)溶液に氷冷下無水酢酸(16.3 μL , 0.172 mmol)を加えた。室温にて2時間反応させることで原料が消失したため、希塩酸水に注いで反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 20:1)、化合物 *cis*-**28** を得た。

収量 : 16.2 mg (0.0664 mmol) 収率 : 77.2%

化合物 *cis*-**28**

性状 : 無色固体

融点 : 89-90 °C

IR (film) : ν_{\max} 3419, 2976, 2933, 2851, 1716, 1372, 1254 cm^{-1} .

第一部 第二章に関する実験

[Route A で AD-mix- α を用いた実験項]

Ethyl (3R,4S)-3,4-dihydroxy-4-methylcyclohex-1-en-1-carboxylate ((-)-26(A- α)**)**

原料 **23** (1.54 g, 9.28 mmol)の *t*-ブチルアルコール(50 mL)/脱イオン水(50 mL)の混合溶液に氷冷下メタンスルホンアミド(1.44 g, 15.1 mmol)、続いて AD-mix- α (15.6 g, 11.1 mmol 相当)を徐々に加えた。同温にて3日攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウム水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1:1)、化合物(-)-**26(A- α)**を得た。

収量 : 746 mg (3.73 mmol) 収率 : 40.1%

鏡像体過剰率はキラルカラムを用いた GLC 分析により 33.8% ee と決定した。

《分離条件》

キラルカラム : 10% AcTBDMSBCD+40% PentylTBDMSBCD
(30 m, ID 0.25 mm, film 0.25 μ m)
キャリアガス : ヘリウム 流量 : 0.7 mL/min
導入部温度 : 230 $^{\circ}$ C 検出器 : FID
検出器温度 : 250 $^{\circ}$ C カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C \rightarrow 180 $^{\circ}$ C (0.7 $^{\circ}$ C/min)
保持時間 : 187.0 min (minor)、191.0 min (major)

化合物(-)-**26(A- α)**

性状 : 無色固体

融点 : 68-71 $^{\circ}$ C

比旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$ -27.8 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film) : *rac*-**26** のものと良く一致した。

1 H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : *rac*-**26** のものと良く一致した。

13 C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : *rac*-**26** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₆O₄) : 計算値 : 200.1049

実測値 : 200.1054

(1*S*,2*R*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((-)-*cis*-**25**(A- α))

メチルリチウム(1.14 M/ジエチルエーテル、3.25 mL, 3.71 mmol)の蒸留 THF (3 mL)溶液に-20 °Cで原料(-)-**26**(A- α) (92.8 mg, 0.463 mmol)の蒸留 THF (1.5 mL)溶液を滴下した。同温にて 20 分攪拌後に原料消失を確認したため、飽和塩化アンモニウム水を投入し反応を停止した。並塩を飽和させた後に酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物(-)-*cis*-**25**(A- α) (68.3 mg)は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(-)-*cis*-**25**(A- α)

性状：無色固体

融点：121-122 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -18.1 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₈O₃)：
計算値： 186.1256
実測値： 186.1247

(6*S*)-6-Hydroxy-3-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-6-methylcyclohex-2-en-1-one

((-)-**27**(A- α))

粗生成物(-)-*cis*-**25**(A- α) (33.7 mg, 0.181 mmol 相当)のジクロロメタン(5 mL)溶液に室温下炭酸水素ナトリウム(過剰量)、次いでデスマーチン試薬(307 mg, 0.724 mmol)を添加し、室温にて 2 日攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に対しシリカゲル濾過を行い、得られた粗生成物(-)-**27**(A- α)は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(-)-**27**(A- α)

性状：黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -27.0 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac*-**27** のものと良く一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : *rac*-**27** のものと良く一致した。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : *rac*-**27** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$) : 計算値 : 184.1099

実測値 : 184.1097

(注:本化合物は既知(Asakawa, Y.; Takahashi, H.; Toyota, M.; Noma, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3981-3987.)であるが、同文献では著者らと同じく比旋光度が負を示す本化合物に対し、負のコットン効果から考慮して、著者とは逆の絶対立体配置を提唱している。これも絶対立体配置の推定過誤ではないかと考えている。)

(1*S*,2*S*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((+)-*trans*-**25**(A- α))

粗生成物(-)-**27**(A- α)のメタノール(5 mL)溶液に $-50\text{ }^\circ\text{C}$ で塩化セリウム七水合物(191 mg, 0.513 mmol)を加え、同温にて5分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム(9.5 mg, 0.26 mmol)を加えた。同温にて20分攪拌後に原料消失を確認したため、ジクロロメタンを加え、そのままシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 20:1 \rightarrow 10:1)、化合物(+)-*trans*-**25**(A- α)を得た。ここで副生成物として *cis*-**25**(A-a)が相当量見られたが、単離は行っていない。

収量 : 20.2 mg (0.108 mmol) 収率 : 47.0% (3 工程)

得られた(+)-*trans*-**25**(A- α)は酢酸エチルから3度再結晶を行うことで99.5% eeまで鏡像体純度を向上させることが出来た。鏡像体過剰率はキラルカラムを用いたGLC分析により決定した。

《分離条件》

キラルカラム : 10%AcTBDMSBCD+40%PentylTBDMSBCD

(30 m, ID 0.25 mm, film 0.25 μm)

キャリアガス : ヘリウム 流量 : 0.7 mL/min

導入部温度 : 230 $^\circ\text{C}$ 検出器 : FID

検出器温度 : 250 $^\circ\text{C}$ カラム温度 : 40 $^\circ\text{C}$ \rightarrow 180 $^\circ\text{C}$ (0.7 $^\circ\text{C}/\text{min}$)

保持時間 : 190.6 min (major)、190.9 min (minor)

化合物(+)-*trans*-**25**(A- α)

性状 : 無色固体

融点 : 106-107 $^\circ\text{C}$

比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +55.7$ (*c* 0.50, MeOH)

像体純度が向上した。鏡像体過剰率は先と同様のキラルカラムを用いた GLC 分析により決定した。

化合物(-)-*trans*-**25**(A-β)

性状：無色固体

融点：132-133 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -1.64 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac-trans*-**25** のものと良く一致した。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：*rac-trans*-**25** のものと良く一致した。

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD)：*rac-trans*-**25** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₈O₃) :
計算値： 186.1256
実測値： 186.1264

[Route B で AD-mix-αを使った実験項]

1-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-4-methylcyclohexa-1,3-diene (**29**)

ジエンエステル **23** (4.99 g, 30.0 mmol)の蒸留ジエチルエーテル(150 mL)溶液を仕込み、-70 °Cでメチルリチウム(1.14 M/ジエチルエーテル、66 mL, 75 mmol)を30分かけて滴下した。同温にて30分攪拌後に原料消失を確認したため、氷冷塩化アンモニウム水で反応を停止しジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物 **29** (4.57 g)は精製することなく次の工程に使用した。

化合物 **29**

性状：淡黄色油状物

IR (film)： ν_{\max} 3376, 3036, 2973, 2873, 1657, 1448, 1375, 1158, 952, 825 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)： δ 1.34 (6H, s), 1.78 (3H, s), 2.09 (2H, t, *J* = 9.2 Hz), 2.22 (2H, t, *J* = 9.2 Hz), 5.66 (1H, d, *J* = 5.2 Hz), 5.85 (1H, d, *J* = 5.2 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)： δ 22.88, 23.32, 28.53, 29.09, 72.62, 116.39, 119.07, 135.06, 141.83.

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₆O) :
計算値： 152.1201
実測値： 152.1205

(1*R*,2*S*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((+)-*cis*-**25**(B- α))

上記粗生成物 **29** (1.16 g, 7.64 mmol 相当)の *t*-ブチルアルコール(40 mL)及び脱イオン水(40 mL)の混合溶液に氷冷下メタンスルホンアミド(945 mg, 9.93 mmol)を添加し、5分攪拌後に AD-mix- α (10.7 g, 7.64 mmol 相当)を徐々に加えた。同温にて6日反応させたが原料が消失しないため、さらにメタンスルホンアミド(363 mg, 3.82 mmol)及び AD-mix- α (5.35 g, 3.82 mmol 相当)を加え、同温にて2日反応させることで原料が概ね消失した。飽和チオ硫酸ナトリウム水中に注ぎ並塩を飽和させた上で酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 50:1 \rightarrow 10:1)、化合物(+)-*cis*-**25**(B- α)を得た。

収量 : 1.08 g (5.78 mmol) 収率 : 75.6% (2 工程)

鏡像体過剰率はキラルカラムを用いた GLC 分析により 54.5% ee と決定した。

《分離条件》

キラルカラム : 10% AcTBDMSBCD+40% PentylTBDMSBCD
(30 m, ID 0.25 mm, film 0.25 μ m)

キャリアガス : ヘリウム 流量 : 0.7 mL/min

導入部温度 : 230 $^{\circ}$ C 検出器 : FID

検出器温度 : 250 $^{\circ}$ C カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C \rightarrow 180 $^{\circ}$ C (0.7 $^{\circ}$ C/min)

保持時間 : 182.2 min (major)、183.4 min (minor)

化合物(+)-*cis*-**25**(B- α)

性状 : 無色固体

融点 : 120-121 $^{\circ}$ C

比旋光度 : $[\alpha]_D^{25}$ +28.9 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film) : *rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

1 H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : *rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

13 C-NMR (75 MHz, CD₃OD) : *rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₈O₃) : 計算値 : 186.1256

実測値 : 186.1265

(6R)-6-Hydroxy-3-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-6-methylcyclohex-2-en-1-one

((+)-27(B- α))

先に述べた(+)-27(A- β)の合成方法に従って、(+)-*cis*-25(B- α) (1.01 g, 5.43 mmol) から(+)-27(B- α)を得た。

収量：700 mg (3.80 mmol) 収率：70.0%

化合物(+)-27(B- α)

性状：黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ +44.3 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac*-27 のものと良く一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)：*rac*-27 のものと良く一致した。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)：*rac*-27 のものと良く一致した。

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$)： 計算値：184.1099

実測値：184.1105

(1R,2R)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((-)-*trans*-25(B- α))

先に述べた(+)-*trans*-25(A- α)の合成方法に従って、(+)-27(B- α) (368 mg, 2.0 mmol)から(-)-*trans*-25(B- α)を得た。また、副生成物として *cis*-25(B- α)を回収率 11.9%で得た。

収量：234 mg (1.26 mmol) 収率：62.8%

得られた(-)-*trans*-25(B- α)は酢酸エチルから再結晶を行うことで97.7% eeまで鏡像体純度が向上した。鏡像体過剰率は先と同様のキラルカラムを用いたGLC分析により決定した。

化合物(-)-*trans*-25(B- α)

性状：無色固体

融点：107 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -55.2 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac-trans*-25 のものと良く一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD)：*rac-trans*-25 のものと良く一致した。

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD)：*rac-trans*-25 のものと良く一致した。

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$)： 計算値：186.1256

実測値： 186.1263

[Route B で AD-mix-βを使った実験項]

(1*S*,2*R*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((-)-*cis*-**25**(B-β))

先に述べた(+)-*cis*-**25**(B-α)の合成方法に従って、AD-mix-αを AD-mix-βに変えて粗生成物 **29** (1.83 g, 12.0 mmol 相当)から(-)-*cis*-**25**(B-β)を得た。

収量：2.04 g (10.9 mmol) 収率：91.1% (2 工程)

鏡像体過剰率は先と同様のキラルカラムを用いた GLC 分析により 59.4% ee と決定した。

化合物(-)-*cis*-**25**(B-β)

性状：無色固体

融点：120 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -28.9 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD)：*rac-cis*-**25** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₁₈O₃)： 計算値： 186.1256

実測値： 186.1262

(6*S*)-6-Hydroxy-3-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-6-methylcyclohex-2-en-1-one

((-)-**27**(B-β))

先に述べた(+)-**27**(A-β)の合成方法に従って、(-)-*cis*-**25**(B-β) (1.95 g, 10.5 mmol) から(-)-**27**(B-β)を得た。

収量：1.33 g (7.21 mmol) 収率：68.7%

化合物(-)-**27**(B-β)

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ -49.8 (*c* 0.50, MeOH)

IR (film)：*rac*-**27** のものと良く一致した。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)：*rac*-**27** のものと良く一致した。

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : *rac*-**27** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$) : 計算値 : 184.1099

実測値 : 184.1098

(1*S*,2*S*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohex-3-ene-1,2-diol

((+)-*trans*-25**(B- β))**

先に述べた(+)-*trans*-**25**(A- α)の合成方法に従って、(-)-**27**(B- β) (664 mg, 3.60 mmol)から(+)-*trans*-**25**(B- β)を得た。

収量 : 395 mg (2.12 mmol) 収率 : 58.9%

得られた(+)-*trans*-**25**(B- β)は酢酸エチルから再結晶を行うことで 96.5% ee まで鏡像体純度が向上した。鏡像体過剰率は先と同様のキラルカラムを用いた GLC 分析により決定した。

化合物(+)-*trans*-**25**(B- β)

性状 : 無色固体

融点 : 105-106 °C

比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +54.6$ (*c* 0.50, MeOH)

IR (film) : *rac*-*trans*-**25** のものと良く一致した。

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) : *rac*-*trans*-**25** のものと良く一致した。

^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD) : *rac*-*trans*-**25** のものと良く一致した。

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$) : 計算値 : 186.1256

実測値 : 186.1261

(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(1'-Hydroxy-1'-methylethyl)-1-methylcyclohexane-1,2-diol ((-)-30**)**

(+)-*trans*-**25**(B- β) (50 mg, 0.27 mmol, 96.5% ee)の酢酸エチル(10 mL)溶液に酸化白金(5 mg)を添加後、水素圧 3 気圧で室温にて 5 時間反応させた。セライト濾過及び溶媒留去後、得られた粗生成物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ジクロロメタン/メタノール = 10:1)、化合物(-)-**30**を得た。得られた(-)-**30**は水和物であったため、加温減圧下(70 °C/2.0 kPa)に脱水し標品とした。

収量 : 49 mg (0.26 mmol) 収率 : 97%

鏡像体過剰率はキラルカラムを用いた GLC 分析により 97.8% ee と決定した。

(注 : 得られた(-)-**30** の鏡像体純度は原料である(+)-*trans*-**25**(B- β)のものより少し高いが、これはキラル GLC 分析時におけるピーク積分法の誤差によるものと

考えられる。)

《分離条件》

キラルカラム : 40% AcTBDMSBCD+10% PentylTBDMSBCD
(30 m, ID 0.25 mm, film 0.25 μ m)
キャリアガス : ヘリウム 流量 : 0.7 mL/min
導入部温度 : 230 $^{\circ}$ C 検出器 : FID
検出器温度 : 250 $^{\circ}$ C カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C \rightarrow 180 $^{\circ}$ C (0.7 $^{\circ}$ C/min)
保持時間 : 183.5 min (major)、185.0 min (minor)

化合物(-)-**30**

性状 : 無色固体

融点 : 115.5-116 $^{\circ}$ C

比旋光度 : $[\alpha]_D^{20}$ -3.2 (*c* 0.42, EtOH)

IR (0.2% CHCl₃ 溶液) : ν_{\max} 3609, 3012, 2978, 2945, 2871, 1467, 1371, 1069 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) : δ 1.08 (3H, s), 1.12 (6H, s), 1.10-1.19 (2H, m),
1.34-1.45 (2H, m), 1.65-1.71 (2H, m), 1.89 (1H, dddd, *J* = 2.5, 3.5,
4.5, 13.0 Hz), 3.17 (1H, s), 3.32 (1H, s), 3.42 (1H, ddd, *J* = 4.0, 4.5,
11.5 Hz), 3.50 (1H, s).

¹³C-NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) : δ 19.10, 24.86, 27.41, 27.48, 33.16, 39.14,
48.35, 71.23, 73.39, 77.78.

HR-FIMS (M⁺, C₁₀H₂₀O₃) : 計算値 : 188.1412
実測値 : 188.1411

第二部に関する実験

(2*S*,5*R*)-Carvomenthone ((+)-*cis*-**36**)

(*R*)-(-)-Carvone (70 g)、酸化白金(IV) (140 mg)及びヘキサン(150 mL)を仕込み、水素を導入した。常温常圧で15時間反応させたところ側鎖二重結合部位の還元が終了した。セライト濾過後、5%Pd-C (0.70 g)を加え、水素を導入し、常温常圧で終夜反応させることで反応を完結させた。セライト濾過後、濃縮し、¹H-NMRを測定すると異性体比は *cis/trans* = 1.2:1 であった。

得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて繰り返し精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 40:1)、(+)-*cis*-**36** ((2*S*,5*R*)-carvomenthone)を得た。

無色液体 $[\alpha]_D^{25} +59.3$ (*c* 1.0, EtOH)

鏡像体過剰率はキラルカラムを用いた GLC 分析により 98.0% ee と決定した。

《分離条件》

キラルカラム : 50%MOMTBDMSBCD
(30 m, ID 0.25 mm, film 0.25 μm)
キャリアガス : ヘリウム 流量 : 0.7 mL/min
導入部温度 : 230 °C 検出器 : FID
検出器温度 : 250 °C カラム温度 : 40 °C→180 °C (0.7 °C/min)
保持時間 : 83.6 min (major)、85.9 min (minor)

(3*S*,6*S*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate ((-)-**37**)

ジイソプロピルアミン(10.7 mL, 76.3 mmol)の乾燥 THF (150 mL)溶液に対し、-78 °Cで *n*-ブチルリチウム(2.65 M/ヘキサン, 28.8 mL, 76.3 mmol)を加えた。同温にて10分攪拌後0 °Cに昇温し、30分攪拌後再度-78 °Cに冷却した。原料(+)-*cis*-**36** (9.69 g, 63.6 mmol)の乾燥 THF (20 mL)溶液を滴下し、同温にて1時間攪拌後に *N*-フェニルビストリフルオロメタンスルホンイミド(25.0 g, 70.0 mmol)を加えた。同温にて20分攪拌後、-40 °Cに昇温させ25時間反応させたところ、原料が消失したため、氷冷飽和塩化アンモニウム水で反応を停止し、ヘキサンで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 50:1)、化合物(-)-**37**を得た。

収量: 17.4 g (60.7 mmol) 収率: 95.4%

化合物(-)-**37**

性状：無色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -38.4$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)： ν_{max} 2964, 2941, 2875, 1681, 1416, 1209, 1143, 885 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 0.90 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.39 (1H, m), 1.52-1.70 (3H, m), 1.84 (1H, ddt, $J = 2.8, 6.0, 13.2$ Hz), 2.16 (1H, m), 2.49 (1H, m), 5.64 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)： δ 17.91, 19.39, 19.56, 20.23, 29.46, 31.69, 31.87, 41.95, 118.46 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 318.5$ Hz), 121.16, 153.73.

HR-FIMS (M^+ , $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$)：
計算値：286.0851
実測値：286.0861

Methyl (*E*)-3-[(3'*S*,6'*S*)-3'-isopropyl-6'-methylcyclohex-1'-enyl]prop-2-enoate ((+)-**38**)

原料(-)-**37** (16.9 g, 58.9 mmol)及び酢酸カリウム(23.1 g, 235 mmol)の蒸留 DMF (88 mL)溶液に室温下蒸留アクリル酸メチル(15.9 mL, 177 mmol)、続いて酢酸パラジウム(661 mg, 2.94 mmol)を加え、加熱した。70 °Cで8時間反応させた時点で原料が消失したため、氷水に加えてジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 100:1→20:1)、化合物(+)-**38**を得た。

収量: 12.1 g (54.4 mmol) 収率: 92.5%

化合物(+)-**38**

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +3.42$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)： ν_{max} 2958, 2871, 1721, 1624, 1285, 1166 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 0.88 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.06 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.43 (1H, ddt, $J = 4.0, 10.4, 12.8$ Hz), 1.56 (1H, dt, $J = 16.0, 3.2$ Hz), 1.60-1.72 (3H, m), 2.13 (1H, m), 2.52 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.82 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 16.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)： δ 19.03, 19.54, 19.56, 27.47, 29.34($\times 2$), 31.94, 43.44, 51.41, 114.27, 140.33, 142.36, 147.96, 168.17.

化合物(-)-**40**

性状：無色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{27}$ -12.7 (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)： ν_{max} 3064, 2957, 2931, 2869, 1720, 1585, 1447, 1322, 1154 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (1H, m), 1.43-1.64 (4H, m), 1.87 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.16-2.31 (2H, m), 2.76 (1H, ddd, $J = 6.4, 8.8, 17.6$ Hz), 2.84 (1H, ddd, $J = 6.4, 8.8, 17.6$ Hz), 4.16 (2H, s), 5.20 (1H, s), 7.58 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.89 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)： δ 19.11, 19.54, 19.73, 20.29, 28.77, 29.97, 31.31, 32.14, 42.14, 43.11, 66.79, 125.52, 128.29, 129.31, 134.27, 138.64, 140.36, 198.09.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{S}$)： 計算値： 371.1657
実測値： 371.1672

1-Diazo-4-[(3'S,6'S)-3'-isopropyl-6'-methylcyclohex-1'-enyl]-1-(phenylsulfonyl)butan-2-one ((-)-**35**)

粗生成物(-)-**40** のアセトニトリル(150 mL)溶液に氷冷下トリエチルアミン(10.5 mL, 75.3 mmol)、続いて *p*-トルエンスルホン酸(7.39 g, 37.5 mmol)のアセトニトリル(15 mL)溶液を加え、室温で15時間反応させた。減圧下にアセトニトリルを留去後、2 M 水酸化カリウム水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を希塩酸洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲル濾過し、精製することなく次の工程に使用した。

化合物(-)-**35**

性状：黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{26}$ -14.0 (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)： ν_{max} 3064, 2957, 2932, 2869, 2108, 1667, 1447, 1341, 1155 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)： δ 0.80 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.28 (1H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 1.82 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.03-2.27 (2H, m), 2.61 (1H, ddd, $J = 6.8, 8.4, 24.8$

Hz), 2.65 (1H, ddd, $J = 6.8, 8.4, 24.8$ Hz), 5.10 (1H, br s), 7.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.01, 19.46, 19.64, 20.14, 29.06, 29.89, 31.33, 32.05, 37.97, 42.01, 125.44, 127.33, 129.41, 134.10, 140.32, 141.92, 188.21 (diazo carbon not observed).

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$) : 計算値 : 397.1562
実測値 : 397.1551

(1R,5S,6S,7S,10S)-7-Isopropyl-10-methyl-5-phenylsulfonyltricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-one ((-)-34**)**

粗生成物(-)-**35** の蒸留ジクロロメタン(250 mL)溶液に氷冷下銅(I)トリフラート・1/2 ベンゼン錯体(315 mg, 1.25 mmol)を加え、同温で6時間反応後、さらに同量の銅触媒を加え15時間反応させた。減圧下に濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1)、化合物(-)-**34**を得た。

収量:4.27 g (12.3 mmol) 収率:49.3% (3 工程)

得られた(-)-**34** (淡黄色固体)は十分な純度であったが、ジクロロメタン/*n*-ヘキサンで再結晶を行うことにより無色の結晶として高純度品が得られた。無色結晶 4.12 g 再結晶回収率 85%

化合物(-)-34****

性状 : 無色結晶

融点 : 131 °C

比旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -57.1$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film) : ν_{max} 3067, 3022, 2959, 2873, 1730, 1585, 1466, 1447, 1308, 1149 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.95 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.18 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.50 (1H, dq, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 1.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.81-1.96 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.37 (1H, ddt, $J = 4.8, 12.8, 7.2$ Hz), 2.82 (1H, tt, $J = 6.8, 11.2$ Hz), 7.51 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 18.30, 19.50, 20.57, 22.37, 24.29, 29.03, 32.42, 33.77, 34.78, 39.41, 46.15, 58.16, 128.51, 128.59, 133.40, 141.40, 205.61.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{S}$) : 計算値 : 369.1500

実測値 : 369.1508

(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*S*)-6-Azido-7-isopropyl-10-methyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]decan-2-one ((+)-33**)**

原料(-)-**34** (4.17 g, 12.0 mmol)、アジ化ナトリウム(3.91 g, 60.0 mmol)及び蒸留DMPU (120 mL)の混合液に室温下マグネシウムトリフラート(3.90 g, 12.1 mmol)を加えた。80 °Cに加熱し 20 時間反応させたところ、原料の消失が確認されたため、飽和炭酸水素ナトリウム水で反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を水洗、さらに飽和食塩水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 8:1)、化合物(+)-**33**を得た。

収量:3.30 g (8.47 mmol) 収率:70.4%

化合物(+)-33

性状 : 無色結晶

融点 : 158-159 °C

比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +52.8$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film) : ν_{\max} 3066, 2962, 2875, 2102, 1749, 1585, 1448, 1310, 1155 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.03 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.13 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.17 (3H, s), 1.18 (1H, m), 1.35 (1H, dq, *J* = 4.4, 12.0 Hz), 1.47-1.62 (3H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 2.25 (1H, dt, *J* = 19.2, 9.6 Hz), 2.53 (1H, dd, *J* = 8.4, 12.8 Hz), 2.63 (1H, dd, *J* = 9.6, 19.2 Hz), 2.73 (1H, m), 3.60 (1H, s), 4.80 (1H, s), 7.57 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.69 (1H, dt, *J* = 1.2, 7.6 Hz), 7.78 (2H, dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 16.04, 18.89, 20.08, 20.88, 28.94, 28.98, 30.18, 34.00, 34.13, 45.85, 54.42, 66.36, 78.01, 128.85, 128.99, 134.27, 138.28, 207.51.

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₂₀H₂₇N₃NaO₃S) : 計算値 : 412.1671

実測値 : 412.1653

3-((3'*S*,6'*S*)-3'-Isopropyl-6'-methylcyclohex-1'-enyl)propanoic acid (46**)**

原料メチルエステル(-)-**39** (224 mg, 1.00 mmol)、THF (1 mL)及び水(1 mL)を仕込み、室温下に水酸化リチウム一水和物(63 mg, 1.5 mmol)を加え、12 時間攪拌し

た。希塩酸で pH~2 にし、ジエチルエーテルで抽出後、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過後減圧下に溶媒を留去し、無色で粘稠な液体の粗生成物(214 mg)を得た。得られた粗生成物は NMR で十分な純度であることを確認したため、そのまま以降の工程に移した。

化合物 46

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.84 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35 (1H, m), 1.45-1.64 (4H, m), 1.89 (1H, m), 2.07 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 2.25-2.39 (2H, m), 2.44 (1H, ddd, $J = 6.4, 9.2, 15.6$ Hz), 2.52 (1H, ddd, $J = 6.4, 9.2, 15.6$ Hz), 5.27 (1H, s).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ 19.12, 19.55, 19.67, 20.36, 30.03, 30.10, 31.41, 32.18, 32.80, 42.13, 125.15, 140.62, 179.37.

(1*R*,5*R*,6*R*,7*S*,10*S*)-7-Isopropyl-10-methyltricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-one ((-)-49)

上記粗生成物カルボン酸 46 (214 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶かし、室温下に塩化オキサリル(189 μL , 2.20 mmol)をゆっくり滴下した。室温 6 時間反応後、溶媒と過剰の試薬を真空下に留去し、得られた残渣 47 をアセトニトリル(10 mL)に溶かし、トリメチルシリルジアゾメタン(2 M/ジエチルエーテル、1.0 mL, 2.0 mmol)を室温下に滴下した。2 日後、真空下に溶媒及び過剰の試薬を留去し、残渣 48 をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、氷冷下に銅(I)トリフラート・1/2 ベンゼン錯体(25 mg, 0.10 mmol)を加え、同温にて 7 時間、さらに室温にて 15 時間反応させたが原料が残存していたため、さらに銅(I)トリフラート・1/2 ベンゼン錯体(25 mg, 0.10 mmol)を追加し、4 時間還流させて原料を消失させた。減圧下に溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1)、化合物(-)-49 を得た。

収量:67.5 mg (0.327 mmol) 収率:32.7% (4 工程)

化合物(-)-49

性状:黄色油状物

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -5.4$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film) : ν_{max} 3046, 2958, 2934, 2871, 1725, 1467, 1385, 1368, 1250 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.92 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.08 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.15-1.27 (3H, m), 1.40-1.45 (2H, m), 1.58

(2H, d, $J = 2.0$ Hz), 1.65 (1H, quin, $J = 6.4$ Hz), 1.88 (1, dt, $J = 12.8$, 10.0 Hz), 1.98-2.16 (4H, m).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.49, 18.94, 19.15, 19.61, 28.09, 28.20, 29.14, 30.99, 33.32, 39.62, 41.48, 42.19, 214.72.

アジドの共役付加反応検討 ((-)-**49** → **50**)

原料(-)-**49** (20.6 mg, 0.100 mmol)、アジ化ナトリウム(32.5 mg, 0.500 mmol)及びマグネシウムトリフラート(32.2 mg, 0.100 mmol)を仕込み、DMPU (1 mL)を加え80 °Cに加熱した。TLCで追跡しながら反応を続けたが、同温にて15時間経過しても進行せず、40時間経過した段階で高極性部に少し不純物が現れ始めた。この時点で反応を停止し、通常の後処理操作を行い、粗生成物に対しNMR測定を行ったが、目的物**50**は観測されず、原料回収であった。

(5*R*,6*R*,7*S*,10*S*)-6-Azido-7-isopropyl-10-methyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]dec-1-en-2-yl trifluoromethanesulfonate ((-)-**41**)

原料(+)-**33** (390 mg, 1.00 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に氷冷下 DBU (275 μL , 1.84 mmol)を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(252 μL , 1.50 mmol)を滴下した。同温にて20分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水で反応を停止し、ジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10:1)、化合物(-)-**41**を得た。

収量: 505 mg (0.968 mmol) 収率: 96.8%

化合物(-)-**41**

性状: 無色結晶

融点: 116-119 °C

比旋光度: $[\alpha]_D^{23} -20.8$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film) : ν_{max} 3069, 2965, 2934, 2872, 2100, 1638, 1585, 1326, 1150 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.91 (3H, d, $J = 2.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 2.8$ Hz), 1.19 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.46 (1H, m), 1.52 (1H, tt, $J = 3.2, 13.6$ Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.87 (1H, ddd, $J = 2.4, 9.6, 12.8$ Hz), 2.01 (1H, m), 2.10 (1H, ddd, $J = 8.4, 10.4, 12.8$ Hz), 2.47 (1H, ddt, $J = 4.4, 18.8, 11.2$ Hz), 2.62 (1H, ddd, $J = 2.4, 10.8, 18.0$ Hz),

2.70 (1H, dt, $J = 8.4, 18.0$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 7.99 (2H, dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 15.86, 22.27, 23.04, 23.40, 25.61, 26.68, 27.47, 31.18, 38.11, 43.71, 60.00, 67.10, 118.16 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 319.4$ Hz), 127.90, 129.14, 133.94, 133.98, 140.99, 155.18.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}_2$) : 計算値 : 544.1164
実測値 : 544.1155

(5R,6R,7S,10S)-6-Azido-7-isopropyl-2,10-dimethyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]dec-1-ene ((+)-32)

原料(-)-**41** (166 mg, 0.318 mmol)の蒸留 THF (8 mL)溶液に氷冷下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (36.7 mg, 0.0318 mmol)を加えた。同温にて 10 分攪拌後、ジメチル亜鉛(2.0 M/トルエン、477 μL , 0.954 mmol)を滴下し、徐々に昇温させたところ、室温まで昇温させることで反応の進行が見られた。室温下 10 時間反応させた後、希塩酸中に注いで反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過後減圧下に溶媒を留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(n -ヘキサン/酢酸エチル = 10:1)、化合物(+)-**32**を得た。

収量: 115 mg (0.296 mmol) 収率: 93.1%

化合物(+)-32

性状 : 無色結晶

融点 : 124-125 $^{\circ}\text{C}$

比旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29.2$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film) : ν_{max} 2960, 2930, 2870, 2097, 1616, 1461, 1301, 1143, 1084 cm^{-1} .

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 0.73 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.18 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.48 (1H, tt, $J = 3.6, 13.6$ Hz), 1.72-1.78 (2H, m), 1.82 (1H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.31-2.48 (3H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.94 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ 16.13, 16.88, 22.35, 23.02, 25.10, 26.09, 26.59, 27.59, 38.25, 40.11, 43.88, 64.15, 67.85, 126.85, 128.95, 132.79, 137.57, 143.18, 158.44.

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_2\text{S}$) : 計算値 : 410.1878

実測値： 410.1870

(5S,6R,7S,10S)-7-Isopropyl-2,10-dimethylspiro[4.5]dec-1-en-6-ylamine ((+)-51**)**

原料(+)-**32** (77.9 mg, 0.201 mmol)、粉末マグネシウム(243 mg, 10.0 mmol)及びメタノール(2 mL)を混合し、1.5 時間還流することで反応の完結を確認した。反応混合物に酢酸エチルを添加し、セライト濾過後、濾液を減圧下に溶媒留去し、得られた粗生成物(+)-**51** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(+)-51****

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{27} +33.6$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)： ν_{\max} 3043, 2957, 2928, 2869, 1614, 1456, 1375, 993 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 0.89 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.25 (1H, m), 1.41-1.58 (5H, m), 1.69 (3H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.01 (1H, ddd, *J* = 4.8, 8.0, 12.8 Hz), 2.18 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.79 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 5.49 (1H, br s).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD)： δ 16.91, 17.54, 21.03, 21.56, 22.05, 29.54, 30.43, 33.54, 36.39, 38.36, 46.76, 57.42, 58.16, 133.71, 140.66.

HR-FIMS (M⁺, C₁₅H₂₇N)：
計算値： 221.2144
実測値： 221.2155

(+)-Exiguamide

上記粗生成物(+)-**51** に蟻酸エチル(3 mL)を加え、6 時間還流後、減圧下に蟻酸エチルを留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5:1)、(+)-exiguamide を得た。

収量：29.0 mg (0.116 mmol) 収率：57.9% (2 工程)

得られた目的物を *n*-ヘキサン/ジエチルエーテルで再結晶したところ、融点は 126 °C を示し、文献値と大きく異なる結果であった。そこでさらに単離文献の記載に従い、含水メタノールで再度結晶化することで、文献値通りの融点を有する(+)-exiguamide を調達した。*n*-ヘキサン/ジエチルエーテルで結晶化させた目的物も NMR を見る限り不純物は存在しなかったため、含水メタノールでの再結晶で融点が大きく上昇した理由は、高純度化によるものではなく、結晶形の違いによるものと考えている。

化合物(+)-exiguamide

性状：無色結晶

融点：140-141 °C (recrystallized from MeOH/H₂O)

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +48.4$ (*c* 0.08, CHCl₃), $[\alpha]_D^{25} +46.4$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)： ν_{\max} 3310, 3042, 2959, 2928, 2870, 1654, 1530, 1456, 1380, 756 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO)： δ 0.66 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.85 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 1.09 (1H, ddt, *J* = 9.6, 12.8, 3.2 Hz), 1.25-1.49 (5H, m), 1.55 (1H, dd, *J* = 3.2, 13.2 Hz), 1.67 (3H, s), 1.72 (1H, dtd, *J* = 14.0, 4.0 Hz), 1.78 (1H, ddd, *J* = 2.0, 8.0, 12.4 Hz), 1.98 (1H, dd, *J* = 8.0, 15.6 Hz), 2.33 (1H, dt, *J* = 15.6, 8.0 Hz), 3.80 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz), 5.57 (1H, br s), 7.64 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 1.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO)： δ 15.92, 16.90, 19.47, 20.43, 21.16, 29.09, 29.48, 33.88, 34.73, 36.42, 43.40, 50.35, 56.21, 131.83, 139.39, 161.27.

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₁₆H₂₇NNaO)： 計算値： 272.1985

実測値： 272.1973

(3*R*,6*R*)-3-Isopropyl-6-methylcyclohex-1-enyl trifluoromethanesulfonate ((+)-37**)**

先に述べた(-)-**37**の合成方法に従って、(-)-*cis*-**36** (9.69 g, 63.6 mmol, 96.1% ee, $[\alpha]_D^{27} -56.3$ (*c* 1.0, EtOH))から(+)-**37**を得た。

収量：16.9 g (59.1 mmol) 収率：92.9%

化合物(+)-**37**

性状：無色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{29} +35.5$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(-)-**37**のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(-)-**37**のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(-)-**37**のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₁H₁₇F₃O₃S)： 計算値： 286.0851

実測値： 286.0838

Methyl (*E*)-3-[(3′*R*,6′*R*)-3′-isopropyl-6′-methylcyclohex-1′-enyl]prop-2-enoate

((-)-38)

先に述べた(+)-38の合成方法に従って、(+)-37 (16.3 g, 57.0 mmol)から(-)-38を得た。

収量：11.8 g (52.9 mmol) 収率：92.8%

化合物(-)-38

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -6.54 (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(+)-38のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(+)-38のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(+)-38のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₄H₂₂O₂)：
計算値：222.1620
実測値：222.1626

Methyl 3-[(3′*R*,6′*R*)-3′-isopropyl-6′-methylcyclohex-1′-enyl]propanoate ((+)-39)

先に述べた(-)-39の合成方法に従って、(-)-38 (11.1 g, 50.0 mmol)から(+)-39を得た。

収量：11.0 g (48.9 mmol) 収率：97.8%

化合物(+)-39

性状：無色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ +19.9 (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(-)-39のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(-)-39のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(-)-39のものと良く一致した。

HR-FIMS (M⁺, C₁₄H₂₄O₂)：
計算値：224.1776
実測値：224.1787

4-[(3′*R*,6′*R*)-3′-Isopropyl-6′-methylcyclohex-1′-enyl]-1-(phenylsulfonyl)butan-2-one

((+)-40)

先に述べた(-)-40の合成方法に従って、(+)-39 (7.85 g, 35.0 mmol)から粗生成物

(+)-**40**を得た。得られた粗生成物(+)-**40**は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(+)-**40**

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} +12.2$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(-)-**40**のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(-)-**40**のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(-)-**40**のものと良く一致した。

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₂₀H₂₈NaO₃S)： 計算値： 371.1657

実測値： 371.1648

1-Diazo-4-[(3'R,6'R)-3'-isopropyl-6'-methylcyclohex-1'-enyl]-1-(phenylsulfonyl)butan-2-one ((+)-35**)**

先に述べた(-)-**35**の合成方法に従って、粗生成物(+)-**40**から粗生成物(+)-**35**を得た。得られた粗生成物(+)-**35**は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(+)-**35**

性状：黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} +13.6$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(-)-**35**のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(-)-**35**のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(-)-**35**のものと良く一致した。

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₂₀H₂₆N₂NaO₃S)： 計算値： 397.1562

実測値： 397.1570

(1S,5R,6R,7R,10R)-7-Isopropyl-10-methyl-5-phenylsulfonyltricyclo[4.4.0.0^{1,5}]decan-4-one ((+)-34**)**

先に述べた(-)-**34**の合成方法に従って、粗生成物(+)-**35**から(+)-**34**を得た。

収量：4.83 g (13.9 mmol) 収率：39.8% (3 工程)

化合物(+)-**34**

性状：無色結晶

融点：131 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +57.1$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)：(-)-**34** のものと良く一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)：(-)-**34** のものと良く一致した。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)：(-)-**34** のものと良く一致した。

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_3\text{S}$)： 計算値： 369.1500
実測値： 369.1504

(1S,5S,6S,7R,10R)-6-Azido-7-isopropyl-10-methyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]decan-2-one ((-)-33**)**

先に述べた(+)-**33** の合成方法に従って、(+)-**34** (3.98 g, 11.5 mmol)から(-)-**33** を得た。

収量：2.94 g (7.56 mmol) 収率：65.8%

化合物(-)-33****

性状：無色結晶

融点：157-158 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{24} -51.8$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (film)：(+)-**33** のものと良く一致した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)：(+)-**33** のものと良く一致した。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)：(+)-**33** のものと良く一致した。

HR-ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$)： 計算値： 412.1671
実測値： 412.1664

(5S,6S,7R,10R)-6-Azido-7-isopropyl-10-methyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]dec-1-en-2-yl trifluoromethanesulfonate ((+)-41**)**

先に述べた(-)-**41** の合成方法に従って、(-)-**33** (1.81 g, 4.64 mmol)から(+)-**41** を得た。

収量：2.31 g (4.43 mmol) 収率：95.4%

化合物(+)-41****

性状：無色結晶

融点：116-118 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{26} +19.4$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(-)-**41** のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(-)-**41** のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(-)-**41** のものと良く一致した。

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₂₁H₂₆F₃N₃NaO₅S₂)： 計算値： 544.1164

実測値： 544.1154

(5*S*,6*S*,7*R*,10*R*)-6-Azido-7-isopropyl-2,10-dimethyl-1-phenylsulfonylspiro[4.5]dec-1-ene ((-)-32**)**

先に述べた(+)-**32** の合成方法に従って、(+)-**41** (1.49 g, 2.85 mmol)から(-)-**32** を得た。

収量：1.05 g (2.72 mmol) 収率：95.4%

化合物(-)-32****

性状：無色結晶

融点：122 °C

比旋光度： $[\alpha]_D^{24} -30.9$ (*c* 1.0, CHCl₃)

IR (film)：(+)-**32** のものと良く一致した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)：(+)-**32** のものと良く一致した。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)：(+)-**32** のものと良く一致した。

HR-ESIMS (M+Na⁺, C₂₁H₂₉N₃NaO₂S)： 計算値： 410.1878

実測値： 410.1870

(5*R*,6*S*,7*R*,10*R*)-7-Isopropyl-2,10-dimethylspiro[4.5]dec-1-en-6-ylamine ((-)-51**)**

先に述べた(+)-**51** の合成方法に従って、(-)-**32** (194 mg, 0.503 mmol)から粗生成物(-)-**51** を得た。得られた粗生成物(-)-**51** は精製することなく次の工程に使用した。

化合物(-)-51****

性状：淡黄色油状物

比旋光度： $[\alpha]_D^{23} -30.7$ (*c* 1.0, CHCl₃)

引用文献

- 1) a) Omura, S.; Nakagawa, A.; Yamada, H.; Hara, T.; Furusaki, A.; Watanabe, T. Structures and biological properties of Kinamycin A, B, C, and D. *Chem. Pharm. Bull.* **1973**, *21*, 931-940.
b) Gould, S. J.; Tamayo, N.; Melville, C. R.; Cone, M. C. Revised structures for the Kinamycin antibiotics: 5-diazobenzo[b]fluorenes rather than benzo[b]carbazole cyanamides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2207-2208.
c) Mithani, S.; Weeratunga, G.; Taylor, N. J.; Dmitrienko, G. I. The Kinamycins are diazofluorenes and not cyanocarbazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2209-2210.
- 2) Suyama, T. L.; Gerwick, W. H.; McPhail, K. L. Survey of marine natural product structure revisions: A synergy of spectroscopy and chemical synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6675-6710.
- 3) Ferretti-Alloise, M.-G.; Jacot-Guillarmod, A.; Naves, Y.-R. Contribution à la connaissance des *o* - menthols et des *o* - menthones (carquéjanols et carquéjanones) - 1ère communication. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 201-208.
- 4) Thomas, A. F.; Ohloff, G. Die absolute Konfiguration von Carquejol und verwandten *o* - Menthan - Derivaten. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1253-1258.
- 5) a) Sigg, H. P.; Weber, H. P. Isolierung und Strukturaufklärung von Ovalicin. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1395-1408.
b) Cane, D. E.; Levin, R. H. Application of carbon-13 magnetic resonance to isoprenoid biosynthesis. II. Ovalicin and the use of doubly labeled mevalonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1183-1188.
- 6) She, G.; Xu, C.; Liu, B.; Shi, R. Two new monoterpenes from *Mentha haplocalyx* BRIQ. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2495-2498.
- 7) a) Baeckvall, J.-E.; Juntunen, S. K. 2-(Phenylsulfonyl)-1,3-dienes as versatile synthons in organic transformations. Multicoupling reagents and Diels-Alder dienes with a dual electron demand. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6396-6403.
b) Kugatova-Shemyakina; Lutsenko, V. V. Allylic bromination of methyl ester of 2-methyl- Δ^3 -tetrahydrobenzoic acid. *Zh. Obshch. Khim.* **1963**, *33*, 3883-3887.
- 8) Valente, P.; Avery, T. D.; Taylor, D. K. Tiekink, E. R. T. Synthesis and chemistry of 2,3-dioxabicyclo[2.2.2]octane-5,6-diols. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 274-282.
- 9) Opitz, M.; Patchaly, P.; Sin, K. S. New polar ingredients from *Asiasarum*

- sieboldii*. *Pharmazie* **1999**, *54*, 218-223.
- 10) 廣川 薬科学大辞典 第2版
 - 11) *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 3, p.578 (1955); Vol. 26, p.52 (1946).
 - 12) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. Reactions of carbonyl compounds with Grignard reagents in the presence of cerium chloride. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392-4398.
 - 13) Leroy, J. A convenient procedure for the preparation of 3-bromopropiolic esters. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 567-572.
 - 14) a) Oblak, E. Z.; G-Dayananandan, N.; Wright, D. L. Tandem metathesis reactions of oxabicyclo[2.2.1]heptenes: Studies on the spirocyclic core of cyclopamine. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2433-2435.
 b) Jun, K.-S.; Park, I. Y.; Kang, H.-Y. Unexpected formation of a [2+2] cycloaddition product from reaction of methyl 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylate with a samarium(II) reagent. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 307-310.
 - 15) a) Nakamura, S.; Qu, Y.; Xu, F.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. Structures of new monoterpenes from Thai herbal medicine *Curcuma comosa*. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1604-1606.
 b) Matsumoto, T.; Nakamura, S.; Nakashima, S.; Yoshikawa, M.; Fujimoto, K.; Ohta, T.; Morita, A.; Yasui, R.; Kashiwazaki, E.; Matsuda, H. Diarylheptanoids with inhibitory effects on melanogenesis from the rhizomes of *Curcuma comosa* in B16 melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5178-5181.
 上記 15a)の続報。Comosoxide B に対する真の構造はトリオール **25** であったことが単離者自らにより訂正されている。
 - 16) Li, W.; Li, J.; Wan, Z.-K.; Wu, J.; Masefski, W. Preparation of α -haloacrylate derivatives via dimethyl sulfoxide-mediated selective dehydrohalogenation. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4607-4610.
 - 17) Li, Y.; Wang, Q.; Andreas, G. Diels-Alder reactions of ethyl α -bromoacrylate with open-chain dienes-synthesis of ethyl 1,3-/ 1,4-cyclohexadienecarboxylates. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 613-636.
 - 18) a) Bandeira, P. N.; Pessoa, O. D. L.; Trevisan, M. T. S.; Lemos, T. L. G. Secondary metabolites of *Protium heptaphyllum* march. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 1078-1080.
 b) Quang, T. H.; Ngan, N. T. T. ; Minh, C. V.; Kiem, P. V.; Tai, B. H.; Thao, N. P.; Song, S. B.; Kim, Y. H. Anti-inflammatory and PPAR transactivational effects of secondary metabolites from the roots of *Asarum sieboldii*. *Bioorg. Med.*

- Chem. Lett.* **2012**, 22, 2527-2533.
- 19) Becker, H.; Martini, U. Terpenoids from the *in vitro* cultured liverwort *Riella helicophylla*. *Z. Naturforsch.* **1999**, 54c, 997-1004.
 - 20) Yahara, S.; Kato, K.; Nohara, T. Studies on the constituents of the water-soluble portion in *Asiasari Radix*. *Shoyakugaku Zasshi* **1990**, 44, 331-334.
 - 21) a) Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hirota, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes. *Nature* **2013**, 495, 461-466.
b) Urban, S.; Brkljaca, R.; Hoshino, M.; Lee, S.; Fujita, M. Determination of the absolute configuration of the pseudo-symmetric natural product Elatenyne by the crystalline sponge method. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2678-2682.
c) Yan, K.; Dubey, R.; Arai, T.; Inokuma, Y. Fujita, M. Chiral crystalline sponges for the absolute structure determination of chiral guests. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11341-11344.
 - 22) a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.
b) Moitessier, N.; Henry, C.; Len, C.; Chapleur, Y. Toward a computational tool predicting the stereochemical outcome of asymmetric reactions. 1. Application to Sharpless asymmetric dihydroxylation. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7275-7282.
c) Burghart-Stoll, H.; Böhnke, O.; Brückner, R. Asymmetric dihydroxylations of 1-substituted (*E*)- and (*Z*)-3-methylpent-2-en-4-ynes: Full compliance with the Sharpless mnemonic re-established and embellished. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1020-1023.
 - 23) a) Shao, H.; Rueter, J. K.; Goodman, M. Novel enantioselective synthesis of α -methylthreonines and α,β -dimethylcysteines. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5240-5244.
b) Moon, S-H.; Ohfuné, Y. Efficient syntheses of the four enantiomers and diastereomers of α -methylthreonine and both enantiomers of α -methylserine. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7405-7406.
 - 24) Krawczyk, E.; Mielniczak, G.; Owsianik, K.; Luczak, J. Asymmetric oxidation of enol phosphates to α -hydroxy ketones using Sharpless reagents and a fructose derived dioxirane. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1480-1489.
 - 25) Hong-Yu, T.; Hong-Lin, Y.; Bao-Guo, S.; Ya-Ling, W. Enantioselective synthesis of 2-hydroxy-5-methyl-3-hexanone. *J. Chem. Res.* **2011**, 35, 202-204.
 - 26) Carman, R. M.; Fletcher, M. T. The four (*4R*)-*p*-menthane-1,2,8-triols. *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 2129-2136.

- 27) a) Uy, M. M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S. Exiguamide, a new spirocyclic sesquiterpene from the marine sponge *Geodia exigua* that inhibits cell fate specification during sea urchin embryogenesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3037-3039.
- b) Uy, M. M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S. New spirocyclic sesquiterpenes from the marine sponge *Geodia exigua*. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 731-736.
- 28) Okino, T.; Yoshimura, E.; Hirota, H.; Fusetani, N. New antifouling sesquiterpenes from four nudibranchs of the family *Phyllidiidae*. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9447-9454.
- 29) Prawat, H.; Mahidol, C.; Wittayalai, S.; Intachote, P.; Kanchanapoom, T.; Ruchirawat, S. Nitrogenous sesquiterpenes from the Thai marine sponge *Halichondria* sp. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5651-5655.
- 30) a) Caine, D.; Deutsch, H. Total synthesis of (-)-axisonitrile-3. An application of the reductive ring opening of vinylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8030-8031.
- b) Tamura, K.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. Stereocontrolled total synthesis of antimalarial (+)-axisonitrile-3. *Synlett.* **2009**, *15*, 2449-2452.
- 31) Ohta, E.; Uy, M. M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Hirata, T.; Ikegami, S. Anti-fertilization activity of a spirocyclic sesquiterpene isocyanide isolated from the marine sponge *Geodia exigua* and related compounds. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 1764-1771.
- 32) 三谷由樹 (2008). 「ウニ胚発生時の不等分裂を阻害する Exiguamide の合成」 東京大学大学院農学生命科学研究科修士論文 (未公刊)
- 33) a) Johnston, R. G.; Read, J. Researches in the carvone series. Part III. Carvomenthols, *l*-isocarvomenthone, and *l*-isocarvomenthylamine. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1138-1143.
- b) Schneider, D. F.; Viljoen, M. S. Stereoselective synthesis of (6*R*)- and (6*S*)-diosphenol and Ψ-diosphenol. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5307-5315.
- c) Hirata, T.; Shimoda, K.; Ohba, D.; Furuya, N.; Izumi, S. Asymmetric hydrolysis of α-alkylated cyclohexanone enol acetates by the cultured cells of *Marchantia polymorpha*. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2671-2673.
- 34) Corey, E. J.; Gin, D. Y. A convergent enantioselective synthesis of the tetrahydroisoquinoline unit in the spiro ring of ecteinascidin 743. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7163-7166.
- 35) a) Danishefsky, S. J. Electrophilic cyclopropanes in organic synthesis. *Acc.*

- Chem. Res.* **1979**, *12*, 66-72.
- b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. Donor-acceptor-substituted cyclopropane derivatives and their application in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
- 36) a) Tanimori, S.; He, M.; Nakayama, M. Stereoselective syntheses of 22-oxavitamin d₃ D and CD ring Synthones by using cleavage of activated cyclopropane. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2861-2868.
- b) Swain, N. A.; Brown, R. C. D.; Bruton, G. A Versatile stereoselective synthesis of *endo,exo*-furofuranones: Application to the enantioselective synthesis of furofuran lignans. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 122-129.
- c) Lifchits, O.; Charette, A. B. A mild procedure for the Lewis acid-catalyzed ring-opening of activated cyclopropanes with amine nucleophiles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809-2812.
- d) Wright, P. M.; Myers, A. G. Methodological advances permit the stereocontrolled construction of diverse fully synthetic tetracyclines containing an all-carbon quaternary center at position C5a. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9853-9869.
- 37) a) Arai, N.; Ui, H.; Omura, S.; Kuwajima, I. Studies toward the total synthesis of GKK1032A₂, a structurally unique antitumor compound: Stereoselective construction of the tricyclic system. *Synlett.* **2005**, 1691-1694.
- b) Liu, L.-Z.; Han, J.-C.; Yue, G.-Z.; Li, C.-C.; Yang, Z. Asymmetric total synthesis of Caribenol A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13608-13609.
- 38) 粉末マグネシウムによるスルホニル基の還元的除去に関して
- a) Kazuta, Y.; Matsuda, A.; Shuto, S. Development of versatile *cis*- and *trans*-dicarbon-substituted chiral cyclopropane units: Synthesis of (1*S*,2*R*)- and (1*R*,2*R*)-2-aminomethyl-1-(1*H*-imidazol-4-yl)cyclopropanes and their enantiomers as conformationally restricted analogues of histamine. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1669-1677.
- b) Neo, A. G.; Lopez, C.; Romero, V.; Antelo, B.; Delamano, J.; Perez, A.; Fernandez, D.; Almeida, J. F.; Castedo, L. Tojo, G. Preparation of phenanthrenes by photocyclization of stilbenes containing a tosyl group on the central double bond. A versatile approach to the synthesis of phenanthrenes and phenanthrenoids. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6764-6770.
- 39) 粉末マグネシウムによるアジドからアミンへの還元に関して
- a) Stichler-Bonaparte, J.; Bernet, B.; Vasella, A. Oligosaccharide analogues of polysaccharides Part 25: Synthesis of mono- and diethynylated analogues of

- 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2235-2257.
- b) Hanessian, S.; Deschenes-Simard, B.; Simard, D. Exploring the unique reactivities of heterobicyclic tetrazoles—access to functionally diverse and versatile heterocyclic scaffolds. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6656-6669.
- 40) Dhake, K. P.; Tambade, P. J.; Singhal, R. S.; Bhanage, B. M. An efficient, catalyst- and solvent-free *N*-formylation of aromatic and aliphatic amines. *Green Chem. Lett. Rev.* **2011**, *4*, 151-157.
- 41) a) Panella, L.; Alexandre, A. M.; Kruidhof, G. J.; Robertus, J.; Feringa, B. L.; Vries, J. G.; Minnaard, A. J. Enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation of *N*-formyl dehydroamino esters with monodentate phosphoramidite ligands. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2026-2036.
- b) Armanino, N.; Carreira, E. M. Ruthenium-catalyzed intramolecular hydrocarbamylation of allylic formamides: Convenient access to chiral pyrrolidones. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6814-6817.
- 42) Haniotakis, G.; Francke, W.; Mori, K.; Redlich, H.; Schurig, V. Sex-specific activity of (*R*)-(-) and (*S*)-(+)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane, the major pheromone of *Dacus oleae*. *J. Chem. Ecol.* **1986**, *12*, 1559-1568.
- 43) Belan, A.; Bolte, J.; Fauve, A.; Gourcy, J. G.; Veschambre, H. Use of biological systems for the preparation of chiral molecules. 3. Application in pheromone synthesis: preparation of sulcatol enantiomers. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 256-260.

謝辞

本研究は、著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在籍中に、渡邊秀典先生の指導の下、行われた研究である。

本研究を遂行するに当たり、常に鋭い考察と熱のある指導態度で接して頂き、格別なる御高配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 渡邊秀典先生に心より御礼申し上げます。

本論文の完成にあたり、丁寧且つ多大な御助言と御校閲を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科 滝川浩郷教授に心より謝意を表します。

また、東京農業大学分子生命化学科 石神健教授には、東京大学在職中に常に的確かつ有益な御助言を頂いたことを深く感謝致します。

研究生活において数多くの有意義な議論をして頂き、論文の御校閲を頂きました東北大学大学院理学研究科 森直紀講師及び東京大学大学院農学生命科学研究科小倉由資助教を始め、有機化学研究室の皆様から心から御礼申し上げます。

本論文作成にあたり、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。

また本論文第二部の研究を立ち上げ、正確かつ親切な情報提供を頂きました小林(旧姓 三谷)由樹氏に厚く御礼申し上げます。

第二部の研究において、単離した(+)-exiguamide の NMR チャートを御提供頂き、合成した試料を用いて生物活性試験を行って頂いている広島大学大学院生物圏科学研究科 池上晋元教授、太田伸二教授、太田恵美博士に感謝致します。

さらに、本研究に携わる機会を与えて下さり、研究に専念する環境を整えて頂きました長谷川香料株式会社元専務執行役員 斉藤司博士、同社元専務執行役員 故・南木昂氏、同社元常務執行役員 駒井強博士、同社常務執行役員 中村哲也博士、同社執行役員 黒林淑子博士、同社元常務執行役員 藤田明博士、同社元技術研究所副所長 岩本実博士に厚く御礼申し上げます。

また本研究を進めるに当たり、御理解、御協力を頂きました長谷川香料株式会社技術研究所第一部部長 渡辺広幸博士、同上席研究員 小黒大地博士、同上席研究員 大久保康隆氏、同主任研究員 増田唯博士、同主任研究員 小林宗隆博士、同社技術研究所第二部部長 立原徹博士並びに同社技術研究所第一部の皆様へ深く感謝致します。

精密質量測定を行って頂きました長谷川香料株式会社技術研究所第一部副部長 吉川啓輔博士に、ガスクロマトグラフィーによる鏡像体過剰率の測定を行って頂きました同社フレグランス研究所主任研究員 板野浩明氏に深謝致します。

最後に、本論文を纏めるに当たり、育ててくれた両親、献身的に支えてくれた妻 加奈子並びに娘 明香理に感謝します。