

特徴的な生物活性を有するテルペン関連化合物の合成研究

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士課程

平成 20 年度進学 小林 宣章

指導教員 東京大学大学院農学生命科学研究科教授

渡邊 秀典

目次

略語表

序論

本論

第一部 プロテアソーム非依存的タンパク質分解促進物質 FF8181-A の合成研究

第一章 序

第二章 炭素骨格構築反応の研究

第三章 光学分割による光学活性体 FF8181-A の合成

第四章 FF8181-A の構造活性相関研究

第五章 まとめ

第二部 昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

第一章 序

第二章 これまでの合成研究

第三章 アセトニド保護の脱保護検討

第四章 他の保護基を用いたモデル化合物 I の合成研究

第五章 まとめ

総括

実験項

第一部の実験

第二部の実験

参考文献

謝辞

略語表

Ar	aryl
Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
AIBO-M [®]	3a-allyl-hexahydro-6a-methoxy-2 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]furan
Bn	benzyl
BOP reagent	(benzotriazol-1-yloxy)- tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Bu	butyl
Burgess reagent	methoxycarbonylsulfamoyltriethylammonium hydroxide, inner salt
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate
18-c-6	18-crown-6 ether
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
decomp.	decomposition
DEIPS	diethylisopropylsilyl
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
EDCI	1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide

EVE	ethyl vinyl ether
HMDS	1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazide
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
imid.	imidazole
lut.	2,6-lutidine
m	multiplet
Martin sulfurane	bis[α,α -bis(trifluoromethyl)benzenemethanolato] diphenylsulfur
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MNBA	2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Ph	phenyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
Pin	pinacol
Piv	pivaloyl
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
pyr.	pyridine
q	quartet
quant.	quantitative
r.t.	room temperature
s	singlet

SEM	2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl
t	triplet
<i>t (tert)</i>	tertiary
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TMS	trimethylsilyl
Tris	2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
tol.	toluene

序論

天然には数多くの生物活性物質が存在し、今日に至るまでそれらの作用機序や構造活性相関研究などがなされ、医薬や農薬に応用されている。一言で医薬、農薬と言っても、その作用機序は様々であり、我々人間はこれら生物活性物質を必要状況に応じて使用し、病の治療や、農作物の害虫の駆除をおこない人間社会の豊かさを保持してきた。また近年、分析技術の向上により、極微量の試料でも構造決定ならびに作用機序解析が可能となった。そのため新たな生物活性物質が単離され、その作用機序解析が行われると、従来の機構とは全く異なる新規な機構で活性を示す化合物やさらに強力な活性を示すなどといった新しい知見が多数報告されている。これらの応用研究が進めば、今までの生物活性物質より強力な活性を示す化合物を創ることも可能である。しかしながら、このような生物活性物質は天然からは非常に微量にしか得られない、もしくは非常に構造が複雑なためにその応用研究が進んでいないといったケースが多々ある。

このような中、有機合成の担う役割は大きい。第一に応用研究を行うにあたり有機合成により、試料の大量供給が可能となる。第二に生命現象を解明するためには、天然物の類縁体を用いた構造活性相関研究や、標識体をプローブとして用いた標的タンパク質の同定が必要であり、このような化合物の創製にも有機合成は重要な役割を担っており、ここにも有機化学合成の生物学的意義を見ることができる。

筆者はこれらの有機合成化学の有用性を活かすために、本論文において特徴的な生物活性を示すテルペン関連化合物の合成研究を行った。

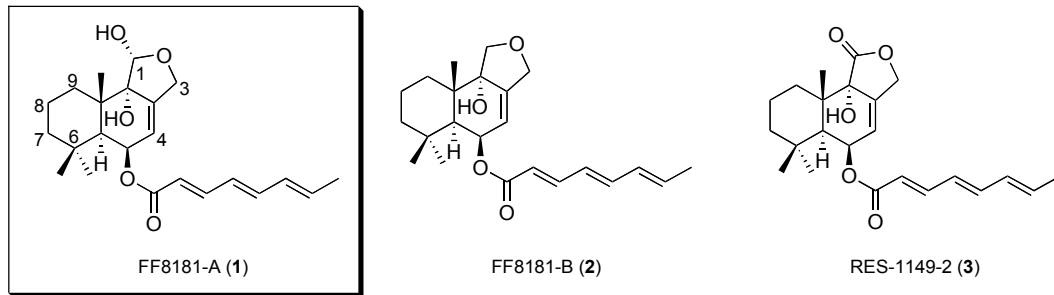
第一部にプロテアソーム非依存的にタンパク質の分解を促進する新規活性物質として単離された FF8181-A の合成研究ならびに構造活性相関研究について論じる。

第二部では強力な昆虫摂食阻害作用を示すアザジラクチンの合成研究について論じる。

第一部

プロテアソーム非依存的タンパク質分解促進物質 FF8181-A の合成研究

第一章 序



FF8181-A (1) は、1995 年に Hayes らのグループにより *Aspergillus ustus* var. *pseudodeflectus* の培養液より単離・構造決定されたドリマン骨格を有するセスキテルペンである。本化合物はエンドセリン B 型受容体に対するエンドセリンの結合を阻害するという活性が報告されており、有用な循環器系の薬剤となることが期待されている¹⁾。

一方で堀之内、吉田らのグループは、 β -カテニンの核-細胞質間輸送に影響を与える生理活性物質を探索した結果、FF8181 株より β -カテニンの核内における減少を促進する新規活性物質として FF8181-A (1) を再単離した²⁾。また、同様の活性を持つ化合物として類縁体である FF8181-B (2)¹⁾、RES-1149-2 (3)³⁾ の再単離も行っている。通常、シグナル物質である β -カテニンは APC 複合体と結合することによりリン酸化され、プロテアソーム依存的に分解される (Fig. 1)。しかし、APC のがん化などにより β -カテニンの分解が行われなくなると、 β -カテニンが核内へ移行、蓄積し LEF1-TCF ファミリーの転写因子およびサイクリン D や mic 遺伝子の転写を活性化し、がん細胞の増殖を促す。FF8181-A (1) は β -カテニンをプロテアソーム非依存的に分解する働きがあることがわかっているが、FF8181-A (1) による β -カテニンの詳細な分解機構はまだ解明されていない。シグナル伝達物質である β -カテニンの核内蓄積は細胞のがん化につながるため、この新規分解系の解明は新しい抗がん剤の創製につながる可能性を秘めている。

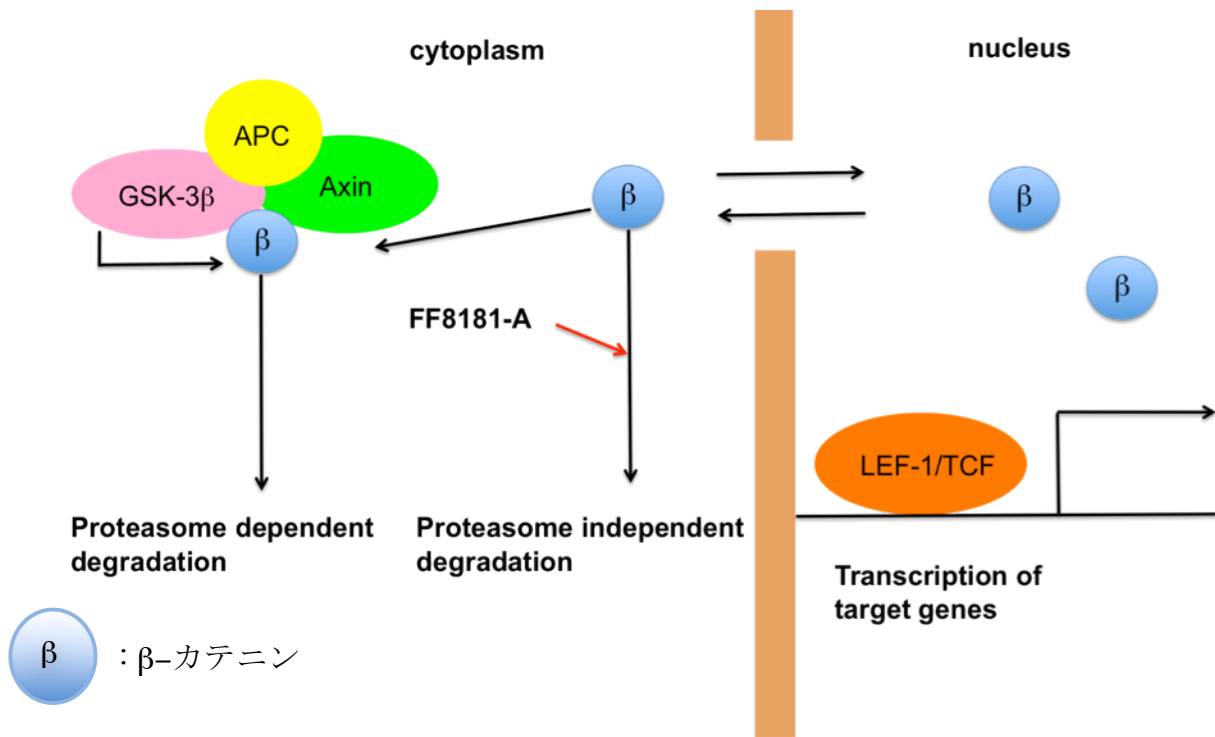


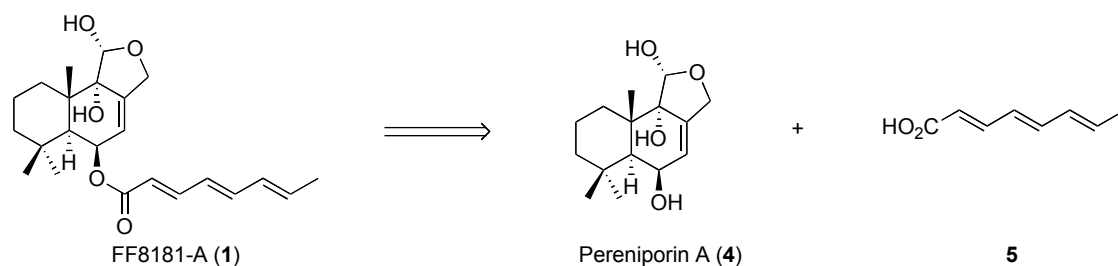
Fig. 1. Degradation of β -catenin

筆者は FF8181-A (1) の新規な活性に興味を持ち、その構造活性相関研究や作用機序解析また絶対立体配置の決定を目的として光学活性体 FF8181-A (1) ならびに類縁体の合成研究を行うこととした。

第二章 炭素骨格構築反応の研究

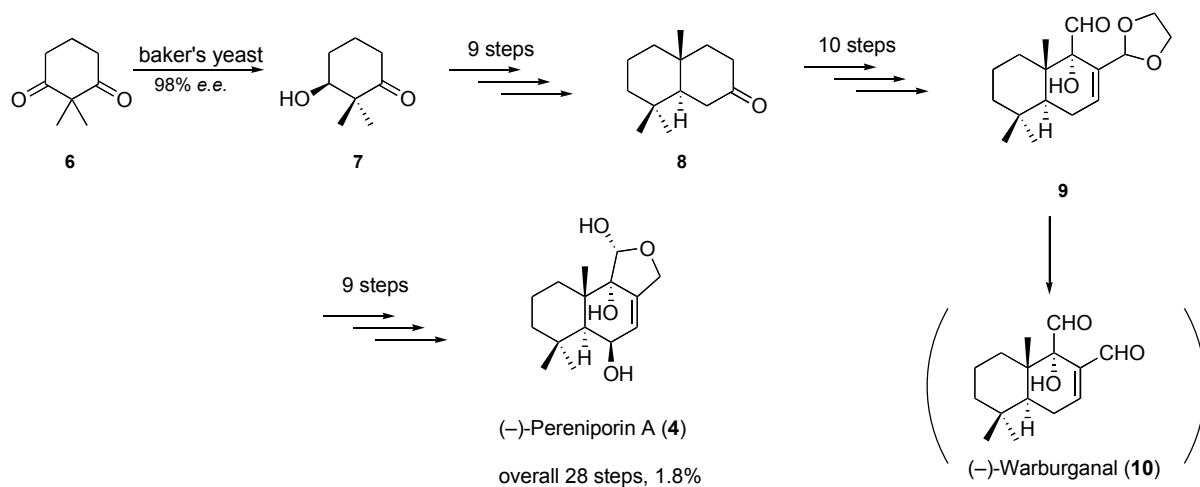
2.1. 背景

FF8181-A (**1**) は、ドリマン骨格を有する(-)-Pereniporin A (**4**)⁴⁾ とオクタトリエン酸 (**5**) からなる構造を有しており、(-)-Pereniporin A (**4**) とオクタトリエン酸 (**5**) を縮合させることで合成が可能であると考えられる (Scheme 1)。



Scheme 1

(-)-Pereniporin A (**4**) に関しては、1989年に当研究室においてその全合成が達成されている⁵⁾ (Scheme 2)。高石、森らは、当時すでに合成が達成されていた(-)-Warburganal (**10**) の合成中間体 **9** を用いて9工程を経て(-)-Pereniporin A (**4**) の全合成を達成している。ジケトン **6** より酵母還元により得られるキラルなヒドロキシケトン **7** より全28工程、総収率1.8%であった。



Scheme 2

(-)-Pereniporin A (**4**) の全合成は達成されているもののその工程数は 28 工程と非常に長く、効率の悪いものであった。

以上のことから、より簡便で効率的な光学活性な FF8181-A (**1**) の合成経路の確立をすべく、まずそのドリマン骨格の新規な構築法を確立すべく研究に着手した。

2.2. 炭素骨格構築反応の選定

光学活性体の FF8181-A (**1**) の合成を行うにあたり、核間位のメチル基の立体をどのように構築するかが鍵となる。合成の初期の段階に立体選択的にメチル基を構築することができれば、残りの不斉点は種々の官能基変換の際に立体制御でき、FF8181-A (**1**) の光学活性体合成が達成可能と考えられる (Fig. 2)。

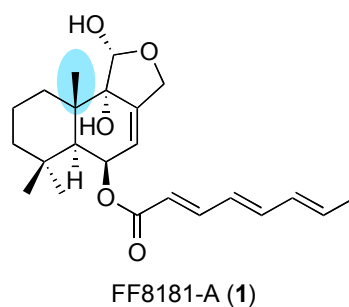
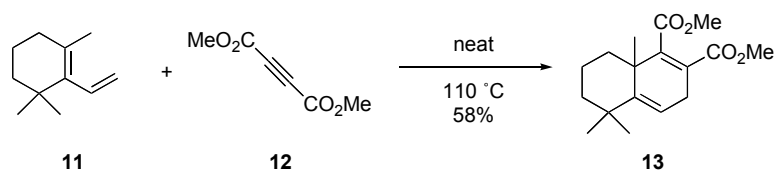


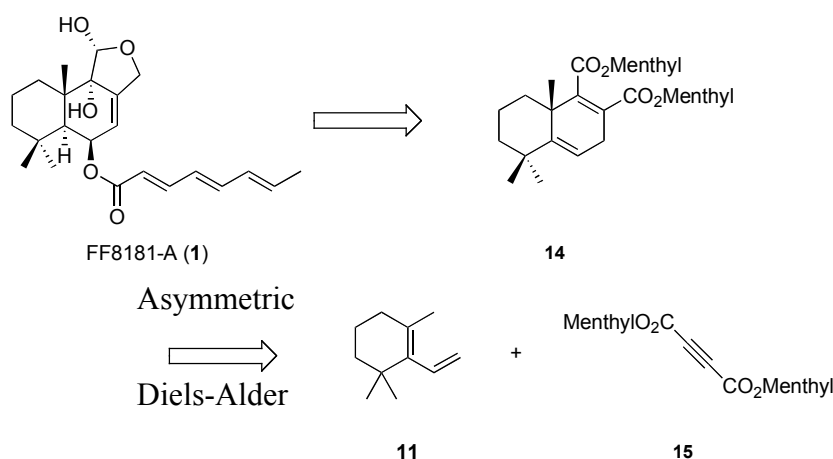
Fig. 2

筆者はこれまでに知られているジエン **11** とアセチレンジカルボン酸ジメチル (**12**) より環化体 **13** を得る Diels-Alder 反応に着目した⁶⁾ (Scheme 3)。この Diels-Alder 反応を不斉反応へと応用することによって、核間位のメチル基を立体選択的に構築するとともに FF8181-A (**1**) の炭素骨格を一挙に構築することができると考えた。



Scheme 3

不斉 Diels-Alder 反応を行うにあたり、どのようにして不斉を誘起するのが大きな問題となる。そこで筆者は、*l*-メントールを不斉補助基として利用することとした。今日、不斉反応を行うにあたり、プロリンなどをはじめさまざまな不斉補助基が開発されている。しかし、非常に高価なものも多く、天然物合成の初期の段階で用いることは好ましくない。一方、*l*-メントールは工業的に大量に生産されているため安価である。また、Diels-Alder 反応において立体選択性が低かった場合にも反応後に *l*-メントール部分を分割剤として利用でき、光学分割が可能になるのではないかと考えた。以上のことをふまえ、不斉補助基として *l*-メントールを用いることとし、ジエン **11** とアセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) との不斉 Diels-Alder 反応を検討することとした。環化体 **14** の核間位のメチル基を立体選択的に構築できれば、後は種々官能基変換を行い光学活性な FF8181-A (**1**) を合成できると考えた (Scheme 4)。

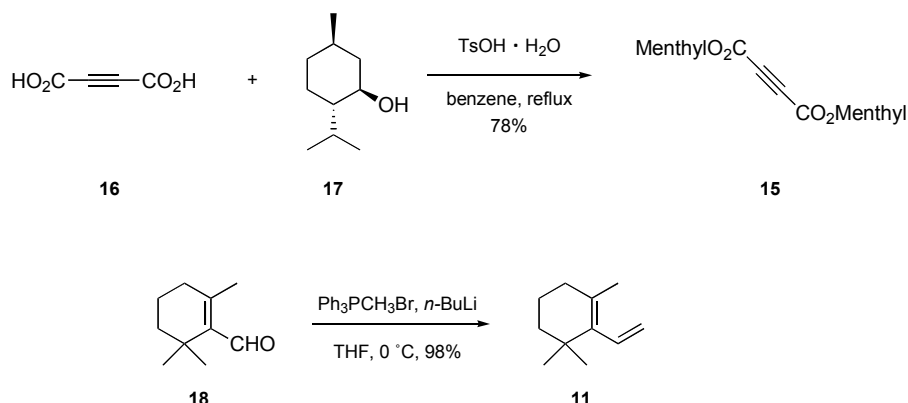


Scheme 4

2.3. 不斉 Diels-Alder 反応の検討

以上の合成戦略に従い、不斉 Diels-Alder 反応の条件検討を行うこととした。そこでまず、不斉 Diels-Alder 反応に用いるアセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) およびジエン **11** の合成を行った。市販のアセチレンジカルボン酸 (**16**) に対して触媒量の TsOH · H₂O 存在下、4.5 当量の *l*-メントール (**17**) を加えて加熱還流し、アセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) を得

た。一方、 β -シクロシトラール (**18**) に対し Wittig 反応をおこないジエン **11** を収率よく合成した (Scheme 5)。



Scheme 5

得られたジエン **11** とアセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) を用いて不斉 Diels-Alder 反応の検討を行なった (Scheme 6)。

まず、ジエン **11** とアセチレンジカルボン酸ジメチル (**12**) の Diels-Alder 反応による環化体 **13** の合成例に従い無溶媒条件で加熱し反応を行った (entry 1)。その結果、低収率ではあるが、反応が進行し、環化体 **14** を得ることができた。そのジアステレオマー比は 3 : 2 であり、両ジアステレオマーのシリカゲルクロマトグラフィーによる分離は不可能であった。次にトルエン中で加熱し反応を行ってみたが、収率および選択性は無溶媒時と変わらなかった (entry 2)。また、封管中で同様の条件で反応を行ってみたが、収率が悪く選択性の確認にはいかなかった (entry 3, 4)。立体選択性が低かった原因として高温で反応を行ったために環化におけるアセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) の立体配座があまり固定されず、選択性が落ちたと考えられる。また収率が低かった理由として当研究室の小松らはジエン **20** とアセチレンジカルボン酸ジメチル (**12**) との Diels-Alder 反応の際に芳香化した **23** が副生成物として得られたと報告している⁷⁾ (Scheme 7)。よって今回も Diels-Alder 反応の際に副生成物として芳香化した **19** が生成し、環化体 **14** に混入していたためだと思われる。

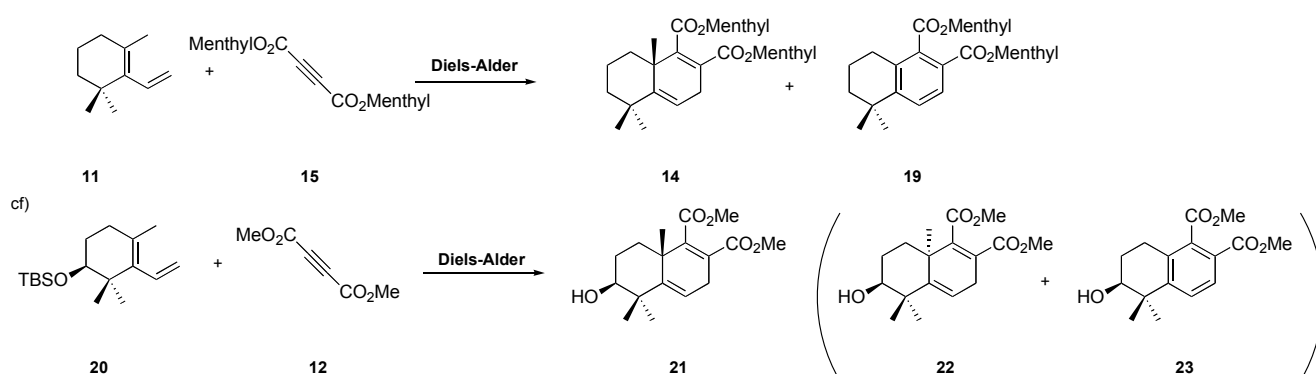
次に、加熱条件ではなく、ルイス酸を用いて低温下で反応を行えば、アセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) の立体配座が固定され、選択性が向上するのではないかと考えた。そこで Diels-Alder 反応を劇的に加速し、低温下で反応を進行させることが知られる LiClO_4 を用いて

室温で反応を行ってみた⁸⁾ (entry 5)。しかしながら、反応は全く進行せず、原料が回収されるのみであった。

entry	solvent	additive	temp. (°C)	yield (%)	d.r.
1	neat	none	110	35	3 : 2
2	toluene	none	120	33	3 : 2
3	neat (sealed tube)	none	110	trace	N.D.
4	Toluene (sealed tube)	none	120	trace	N.D.
5	Et ₂ O	LiClO ₄	r.t.	No reaction	-

N.D. : ratio not detected

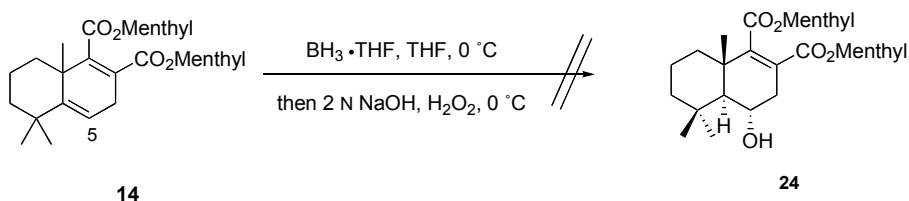
Scheme 6



Scheme 7

上記の検討の結果、アセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) を用いた不斉 Diels-Alder 反応では核間位のメチル基の立体選択性は 3 : 2 とあまり良い結果ではなかった。また環化体 **14** における核間位のメチル基の立体化学は決定できていない。そこで得られた環化体の両ジアステレオマーを分離しようと考えた。つまり両ジアステレオマーを分離することができれば、核間位のメチル基の立体化学の決定や光学活性な FF8181-A (**1**) への誘導も可能になると考えた。先に述べたように環化体 **14** の両ジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離できなかつたので、得られた環化体 **14** をジアステレオマーの分離可能な中間体へと

変換できないかを検討することとした。得られた環化体 **14** に対して FF8181-A (**1**) の 5 位に相当する 2 級水酸基の導入を試みた (Scheme 8)。ボラン-THF 錯体を用いて水ホウ素化反応を行ったところ、水酸基が導入された **24** は得られず、ジアステレオマーの分離や立体化学の決定にはいたらなかった。

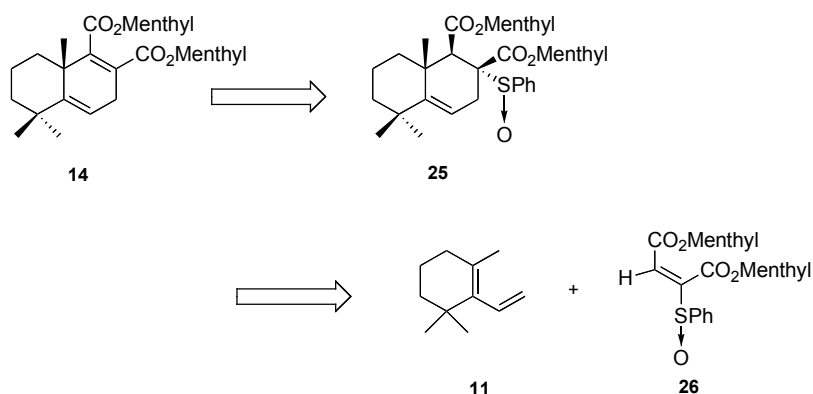


Scheme 8

以上のようにメンチルエステルを用いた不斉 Diels-Alder 反応では核間位のメチル基に関して十分な選択性を得ることができなかった。また、両ジアステレオマーの分離や立体化学の決定もできなかったことから、本反応における骨格構築は断念し、ジエノフィルを変更した不斉 Diels-Alder 反応を検討することとした。

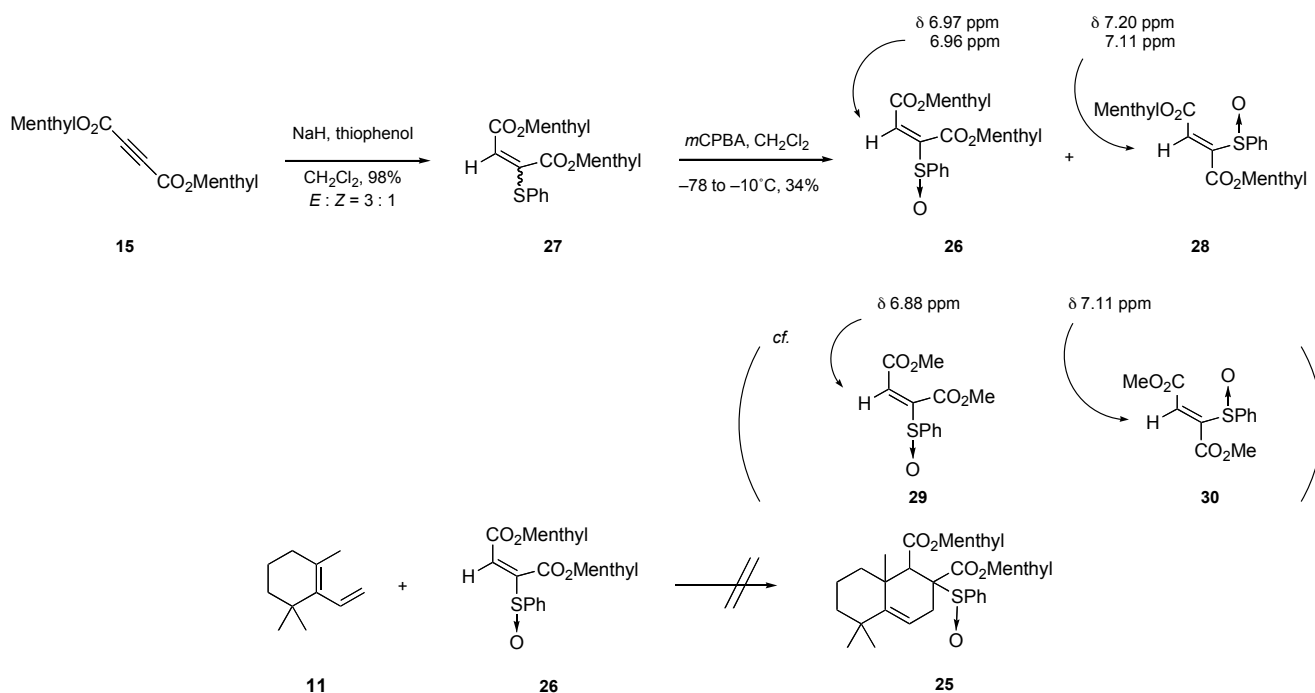
2.4. *l*-Menthol およびスルホキシドの不斉を利用した不斉 Diels-Alder 反応

アセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) とジエン **11** による Diels-Alder 反応の検討を行ったが、メチル基の選択性において良い結果が得られなかった。そこでアセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) にスルホキシドを導入した **26** を用いて Diels-Alder 反応を行えば、スルホキシドの不斉とメンチル基の不斉による相乗効果によりメチル基の選択性が向上するのではないかと考えた (Scheme 9)。



Scheme 9

実際の検討を Scheme 10 に示す。アセチレンジカルボン酸ジメンチル (**15**) に対して、チオフェノールおよび水素化ナトリウムを作用させて **27** を得た。この時の *E*:*Z* 比は 3:1 であったが分離はできなかった。次に、*m*CPBA を用いて酸化し、スルホキシド **26** と **28** を得た⁹⁾。スルホキシドへ変換することによって *E* 体と *Z* 体をシリカゲルクロマトグラフィーによって分離することが可能となった。分離した **26** と **28** の立体化学は類似のジメチルエステル **29** および **30** に関して報告されているオレフィンプロトンの NMR のケミカルシフトと比較することにより *E* 体および *Z* 体を決定できた¹⁰⁾。得られた *E* 体のスルホキシド **26** は ¹H NMR 解析によりスルホキシドの不斉に関して約 2:1 の混合物であることが判明したが、両者は分離不可能であった。そこでこれを混合物のままジエン **11** との Diels-Alder 反応に供した。その結果、構造不明の生成物は観察されたが、**25** は得られなかった。以上の結果から不斉 Diels-Alder 反応を用いた合成を断念し、次節に述べるように、光学分割により FF8181-A (**1**) の光学活性体を合成することとした。



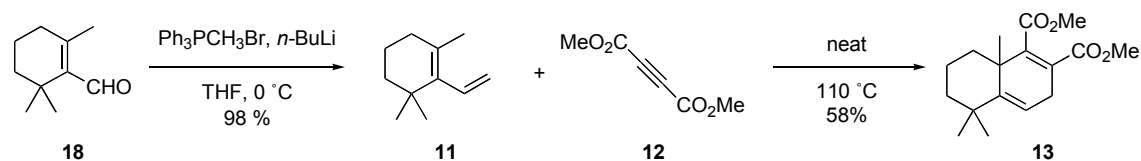
Scheme 10

第三章 光学分割による光学活性体 FF8181-A の合成

3.1 ラセミ体による骨格構築

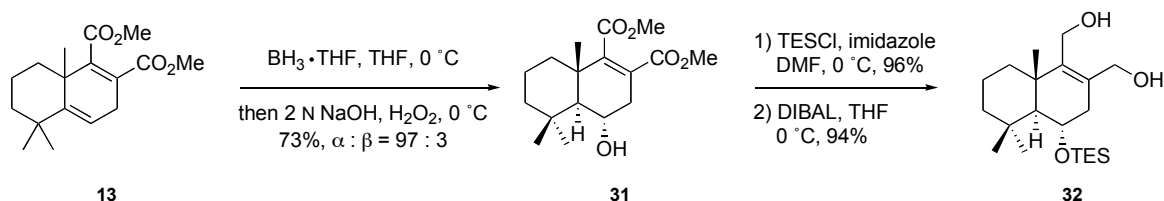
前述のように *l*-メントールを不斉補助基とする不斉 Diels-Alder 反応では良好な結果が得られなかったため、ラセミ体での骨格構築を行い、中間体で光学分割を行なうこととした。光学分割を行うことにより FF8181-A (**1**) の両鏡像体が得られれば、両鏡像体を用いた生物活性試験により、より詳細な作用機序解析が行える。

炭素骨格の構築は前述の既知の Diels-Alder 反応を用いて行うこととした。 β -シクロシトラール (**18**) に対して Wittig 反応を行いジエン **11** を得た。このジエン **11** とアセチレンジカルボン酸ジメチル (**12**) とを加熱することにより Diels-Alder 反応が進行し、環化体 **13** を合成した (Scheme 11)。



Scheme 11

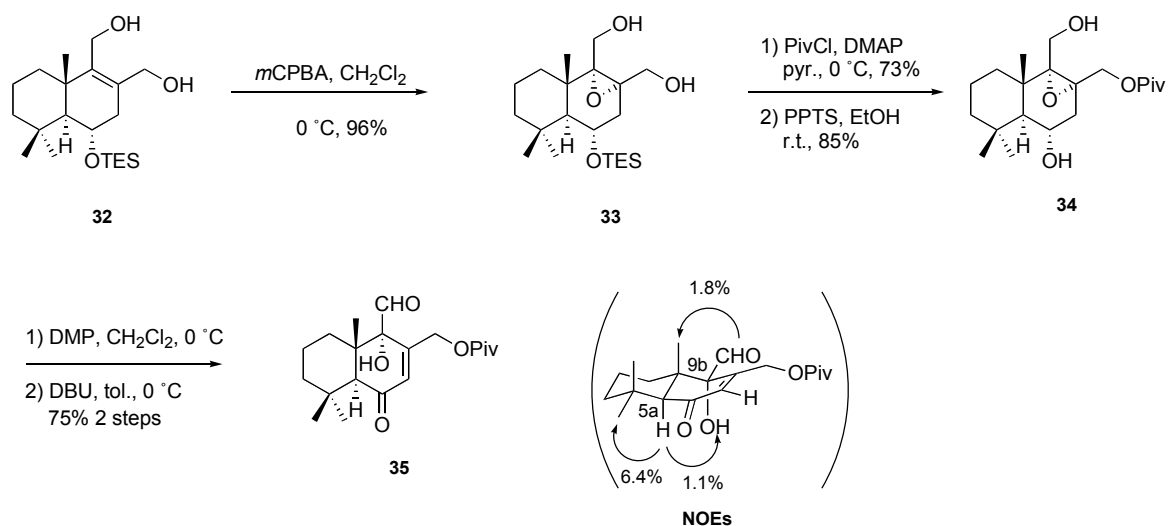
環化体 **13** を合成できたので、続く官能基変換を試みた (Scheme 12)。環化体 **13** に対してボラン-THF 錯体を用いて水ホウ素化反応を行い、位置選択的かつ立体選択的に水酸基を導入し、既知化合物であるアルコール **31**¹¹⁾ を収率よく得た。**31** の水酸基の立体化学は目的とする天然物とは逆であるが、後の工程で反転することとした。次に生じた水酸基を TES 基で保護し、ジエステルを DIBAL を用いて還元しジオール **32** を得た。



Scheme 12

続いてジオール **32** に対して *m*CPBA を作用させて二重結合のエポキシ化を行い、立体選択的かつ良好な収率でエポキシド **33** を得た (Scheme 13)。

得られたジオール **33** のより立体的にすいた水酸基を選択的にピバロイル基で保護し、シリル基を除去してジオール **34** へと導いた。ジオール **34** の 2 つの水酸基を同時に酸化しケトアルデヒドとした後に、DBU を用いたβ-脱離を行うことにより目的の 3 級水酸基および二重結合を有するエノン **35** を合成することができた。エノン **35** に対して NOE 実験を行い、核間位のプロトンと水酸基との相関および核間位のメチル基のプロトンとアルデヒドとの相関が見られたことにより、エノン **35** の立体化学は図に示したように決定した。

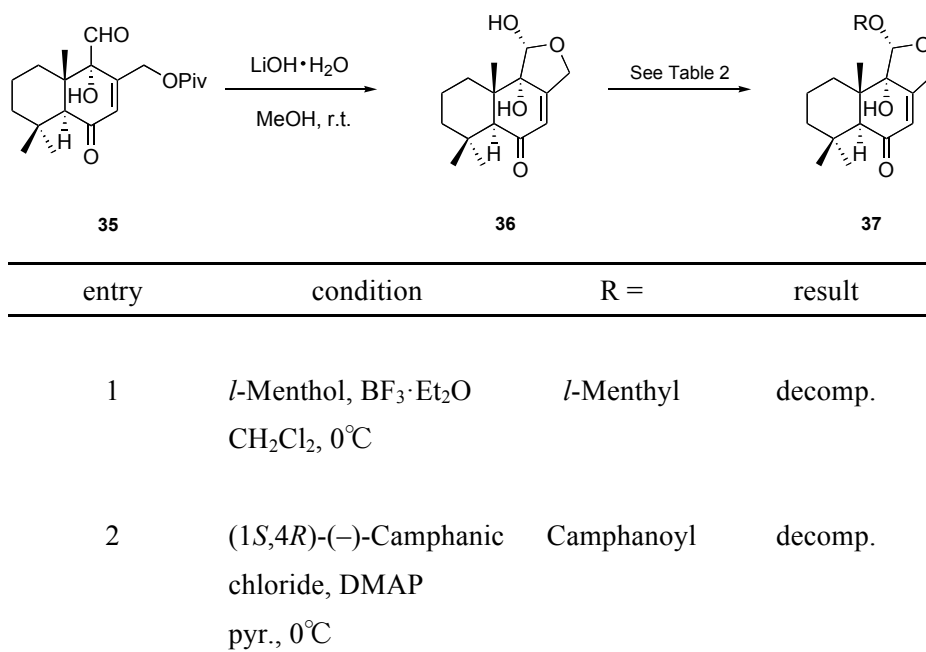


Scheme 13

3.2 光学分割

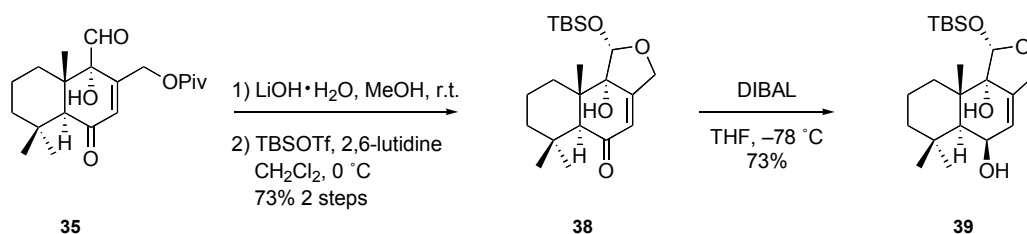
エノン **35** が得られたので、続いて水酸化リチウム-水和物による加メタノール分解によって Piv 基の除去を行いヘミアセタノール **36** へと導いた。ここで **36** ヘミアセタール性水酸基に対して分割剤を結合させ、光学分割ができないか試みた (Scheme 14)。

まず初めに、ヘミアセタール **36** に *l*-メントールを結合させ、光学分割を行おうと考えた (entry 1)。エノン **35** を加メタノール分解後、反応液を濃縮し、ただちに $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ および *l*-メントールを加えて反応させたが、目的物は得られず、ヘミアセタール **36** が分解するのみであった。続いて、ヘミアセタール **36** をカンファン酸エステルへと導くことができないか試みた (entry 2)。しかし、目的のカンファン酸エステルは得られず、今回もヘミアセタールが分解するのみであった。これは、ヘミアセタール **36** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分解してしまうほど不安定であるためこれらの反応条件に耐えられなかったか、生成物が分解したためではないかと考えられる。よってこの段階での光学分割を断念することとした。



Scheme 14

ヘミアセタール **36** での光学分割ができなかったため、異なる官能基変換を行った後に光学分割を検討することとした。エノン **35** に対して加メタノール分解をした後に、ただちに TBS 保護を行いエノン **38** を得た。エノン **38** に対して DIBAL を用いてエクアリアトル側から立体選択的還元を行い、アリルアルコール **39** を得た (Scheme 15)。

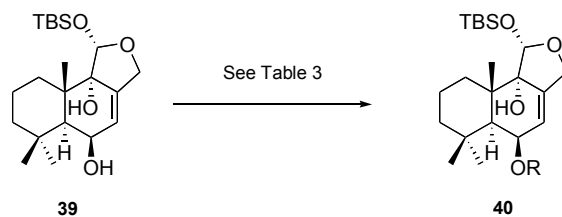


Scheme 15

このアリルアルコール **39** に対して種々の光学分割剤を用いて光学分割を試みた (Scheme 16)。

アリルアルコール **39** に対して、別途調製した (*R*)-(+)-*O*-アセチルマンデル酸の縮合を試みた¹²⁾ (entry 1, 2)。EDCI や BOP 試薬を使って反応させたが、解析困難な複雑な混合物を与えるのみであった。*l-trans*-菊酸を用いた場合には、反応は進行せず、原料が回収されるのみであった (entry 3)。

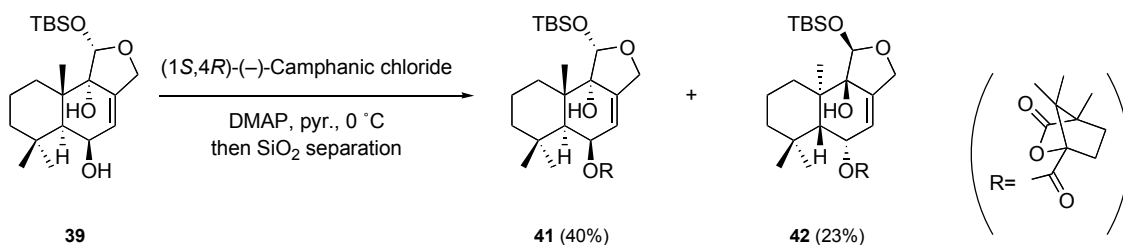
続いて、市販の光学分割剤である ALBO-M[®]を用いて光学分割を試みた (entry 4)。光学活性な ALBO-M[®]を用いる前に、ラセミ体の ALBO-M[®]を用いてアリルアルコール **39** とエーテル結合形成を検討した。その結果、望む化合物は得られず、複雑な混合物を与えるのみであったことから ALBO-M[®]による光学分割は困難であると判断した。



entry	condition	R =	result
1	(<i>R</i>)-(+)- <i>O</i> -Acethylmandelic acid EDCI, DMAP, CH ₂ Cl ₂		complex mixture
2	(<i>R</i>)-(+)- <i>O</i> -Acethylmandelic acid BOP reagent, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂		complex mixture
3	<i>l</i> - <i>trans</i> -Chrysanthemic acid EDCI, DMAP, CH ₂ Cl ₂		No reaction
4	(±)-ALBO-M [®] , MS 5A tol., reflux		complex mixture

Scheme 16

続いてアリルアルコール **39** をカンファン酸エステルへと変換しようと試みた¹³⁾ (Scheme 17)。その結果、反応が進行し、カンファン酸エステル **41**, **42** へと誘導することに成功した。また、カンファン酸エステルの両ジアステレオマー **41** および **42** はシリカゲルクロマトグラフィーにより分離することが可能であった。

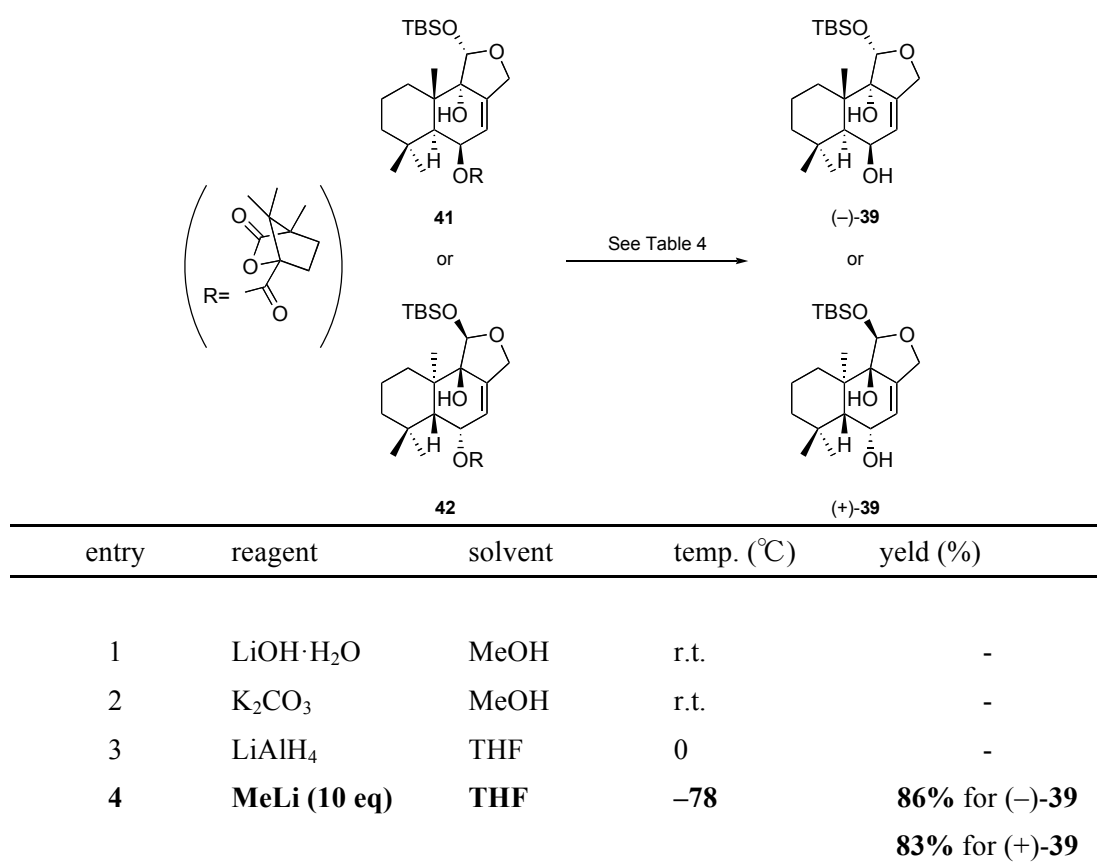


Scheme 17

カンファン酸エステルへと導くことによりジアステレオマーが分離することができたので、分離した両ジアステレオマーをそれぞれ光学活性なアリルアルコール **39** へと変換することと

した (Scheme 18)。水酸化リチウム-水和物、炭酸カリウムを用いて、加メタノール分解を試みたが、脱 TBS 基化が競合した (entry 1, 2)。

続いて、水素化アルミニウムリチウムを用いての還元的なエステル除去も試みたが、この場合も TBS 基が脱落しただけで目的のアリルアルコール **39** を得ることはできなかった (entry 3)。続いて MeLi を用いてアリルアルコール **39** への変換を試みたところ、10 当量の MeLi 存在下において反応が速やかに進行し、目的とする光学活性なアリルアルコール **39** の両鏡像体を収率よく得ることに成功した (entry 4)。



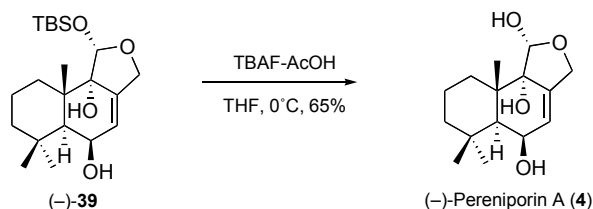
Scheme 18

3.3 絶対立体配置の決定

目的とする光学活性なアリルアルコール **39** を得ることに成功したので、次に両鏡像体を既知化合物である Pereniporin A (**4**) へと誘導し、その比旋光度の符号を比較することにより絶対立体配置を決定することとした (Scheme 19)。

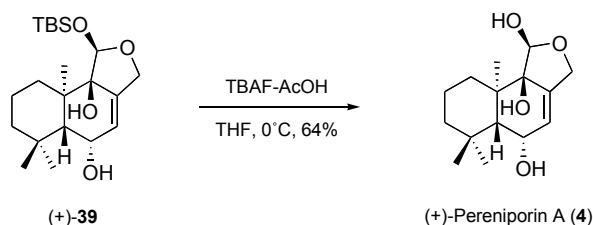
そこで、光学分割によって得られたアリルアルコール **39** の両鏡像体に対して TBAF-酢酸を用いて TBS 基を除去することで Pereniporin A (**4**) へと導いた。

得られた Pereniporin A (**4**) の比旋光度の符号を文献値⁵⁾と比較することによって絶対立体配置を図のように決定することができた。



$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -174^\circ \quad (c \text{ 0.33, MeOH})$$

lit. $[\alpha]_{\text{D}} = -178^\circ \quad (c \text{ 0.45, MeOH})$



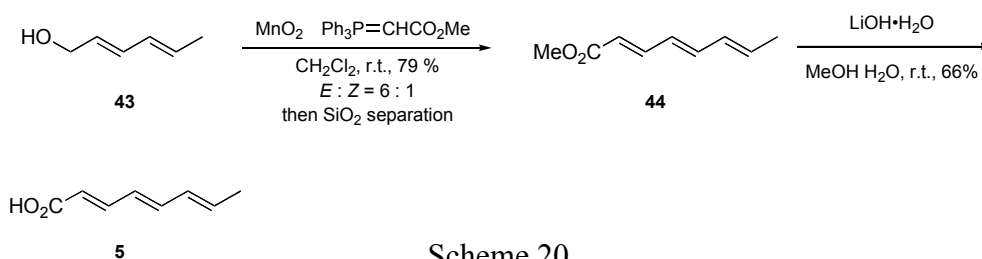
$$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +175^\circ \quad (c \text{ 0.10, MeOH})$$

Scheme 19

3.4 FF8181-A の合成

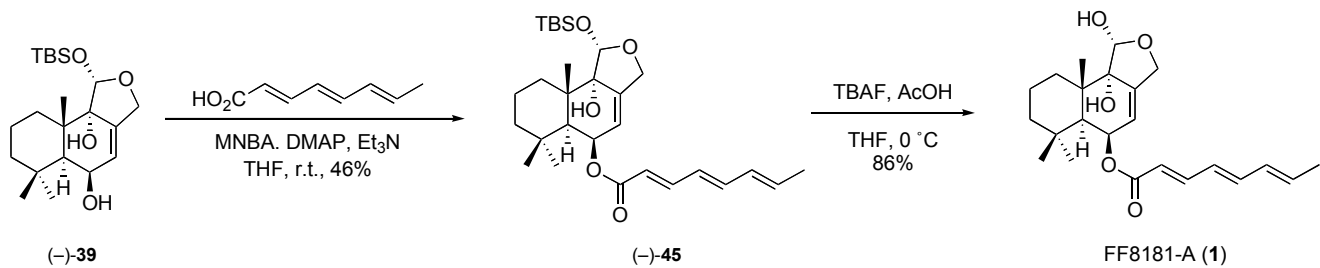
光学活性な両鏡像体を得ることができ、またその絶対立体配置を決定することができたので、光学活性体の FF8181-A (**1**) へと誘導することとした。

そこでまず側鎖となるオクタトリエン酸の合成を行った (Scheme 20)。市販の(2*E*, 4*E*)-ヘキサジエノール (**43**) に対して二酸化マンガンによる酸化と Wittig 反応を同時に行い不飽和エステル **44** とした¹⁴⁾。この際生じた少量の *Z* 異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離可能であった。その後、加水分解により目的のオクタトリエン酸 (**5**) を得ることができた。

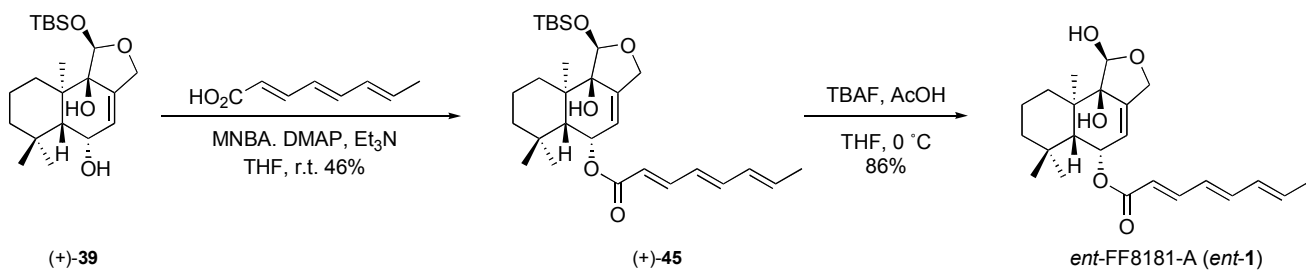


側鎖が得られたので続いて FF8181-A (**1**) の合成を行った (Scheme 21)。光学分割により得られた光学活性な(-)-**39** に対してオクタトリエン酸 (**5**) を MNBA¹⁵⁾ を用いた椎名法により縮合させたところ、(-)-**45** を得ることができた。この縮合反応において DCC を用いた条件では目的の **45** は全く得られず、オクタトリエン酸 (**5**) が重合したような化合物が得られるのみであった。最後に TBAF-酢酸を用いて TBS 基を除去することで光学活性な FF8181-A (**1**) の合成を達成した。また、光学分割の際に得られた鏡像体である (+)-**39** を用いても同様にオクタトリエン酸 (**5**) を縮合させ、その後 TBS 基を除去することによって *ent*-FF8181-A (*ent*-**1**) を得ることに成功した。

合成した FF8181-A (**1**) および *ent*-FF8181-A の ¹H NMR データは文献記載の値と非常に良い一致を示した。天然の FF8181-A (**1**) と合成した FF8181-A (**1**) の ¹H NMR データを Fig. 3 に示す。また比旋光度の符号は天然物においてマイナスを示していることから、天然物の絶対立体配置は 1*S*, 5*S*, 5*aS*, 9*aS*, 9*bS* と決定することができた。

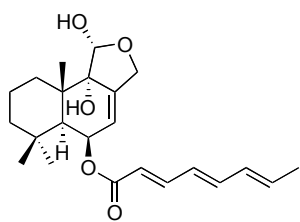


$[\alpha]_D^{25} = -257^\circ$ (c 0.54, MeOH)
lit. $[\alpha]_D = -266^\circ$ (c 0.10, MeOH)

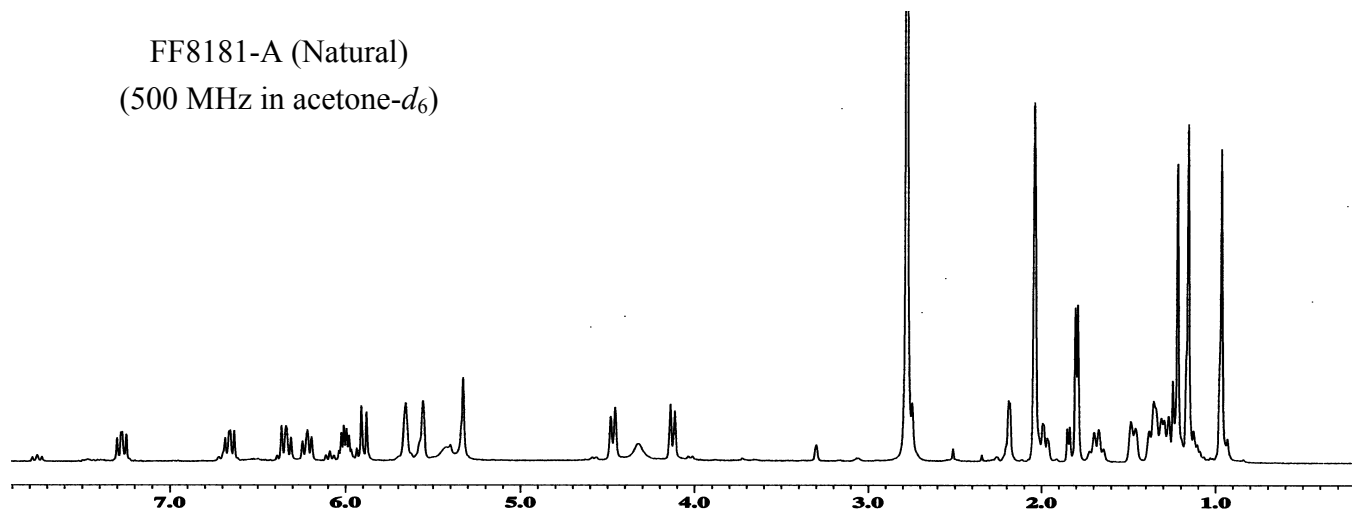


$[\alpha]_D^{27} = +243^\circ$ (c 0.51, MeOH)

Scheme 21



FF8181-A (Natural)
(500 MHz in acetone- d_6)



FF8181-A (Synthetic)
(500 MHz in acetone- d_6)

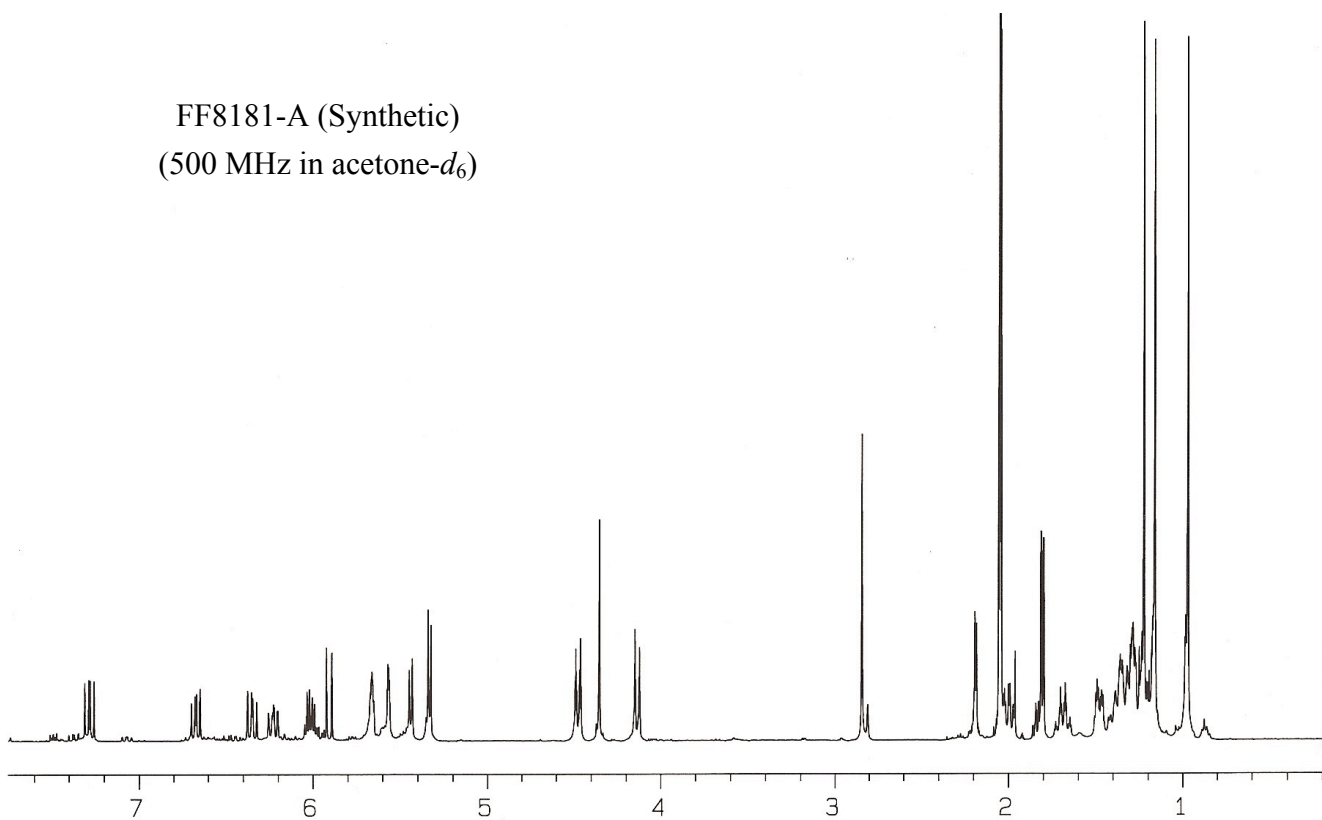


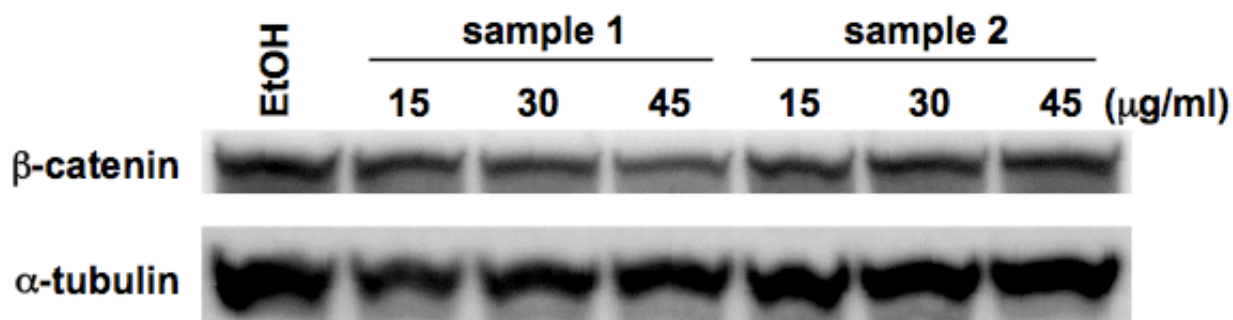
Fig. 3 ^1H NMR spectra of FF8181-A

第四章 FF8181-A の構造活性相関研究

4.1 類縁体の合成標的の選定および合成

光学活性な FF8181-A (1) を得ることができたので、構造活性相関研究のため類縁体の合成に着手することとした。

これに先立ちラセミ体の FF8181-A (1) と Pereniporin A (4) について理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室において生物活性試験を行っていただいた。FF8181-A (1) と Pereniporin A (4) の両化合物を用いて SW480 細胞における β -カテニンの分解促進を試験した結果、FF8181-A (1) では 35~45 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で β -カテニンの減少が見られたのに対し、Pereniporin A (4) では β -カテニンの減少は見られなかった (ここでコントロールとして使用した α -チューブリンは、骨格タンパク質で細胞内中に豊富に存在し、その発現量は安定していることから、各サンプルのタンパク質量が一定であることを示す内部標準として良く使われており、化合物処理による β -カテニンの発現減少は、サンプルのトータルのタンパク質量が減っている訳ではないことを示すためである。) (Fig. 4)。

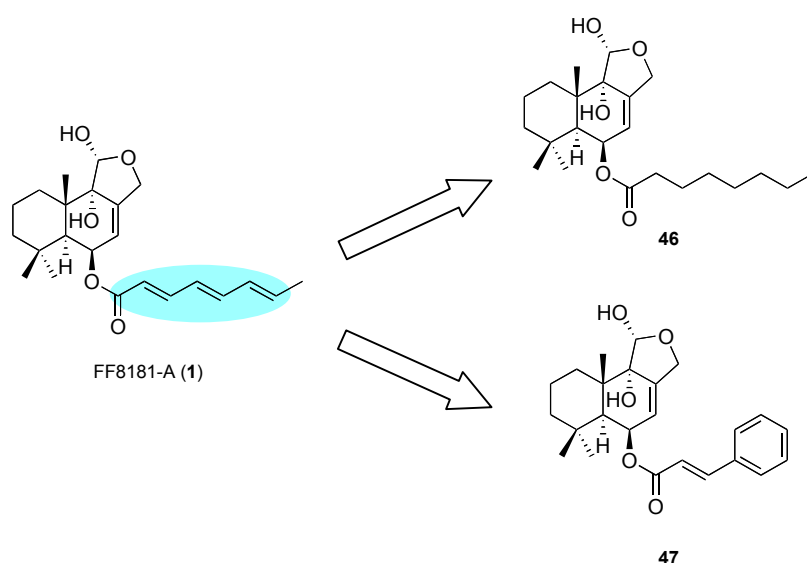


sample 1 : (\pm)-FF8181-A (1)
sample 2 : (\pm)-Pereniporin A (4)

SW480 cells
18 h treatment

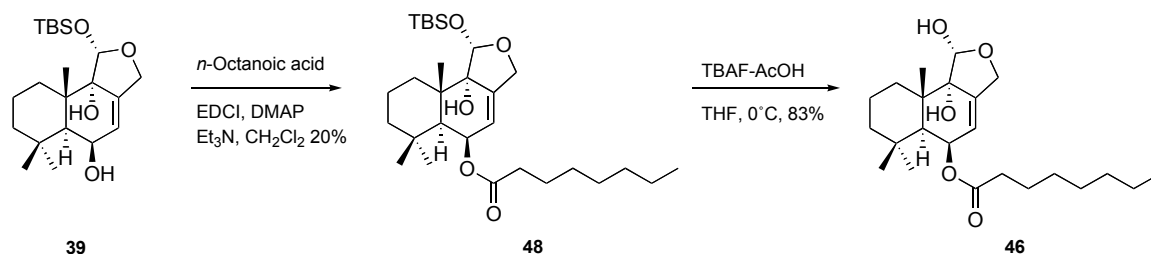
Fig. 4 Effects of degradation for β -catenin with FF8181-A and Pereniporin A

この結果より、 β -カテニンの分解促進作用には FF8181-A (1) の構造的特徴であるオクタトリエン酸エステル部が関与していると考えた。そこで、構造活性相関研究を目的とした類縁体を合成するにあたり、炭素数は同じであるが二重結合を持たないオクタン酸エステル **46** と桂皮酸エステル **47** を合成することとした (Scheme 22)。また、ラセミ体の FF8181-A (1) が β -カテニンの分解促進活性を有していたことから、これらの類縁体はラセミ体として合成することとした。



Scheme 22

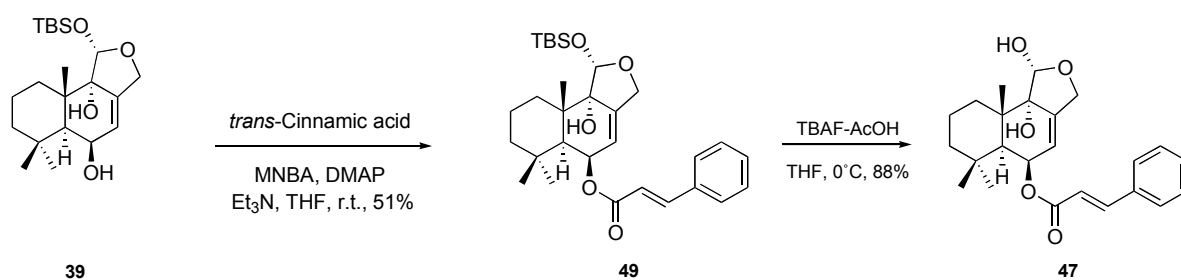
そこでまず、オクタン酸エステル **46** の合成に着手した (Scheme 23)。ラセミ体のアリルアルコール **39** に対して、オクタン酸を EDCI を用いて縮合させ、**48** を得ることができた。続いて、TBAF-酢酸を用いて TBS 基を除去することで、目的の類縁体 **46** を得ることに成功した。



Scheme 23

続いて、**47** の合成に着手した。オクタン酸を縮合させた時と同様に EDCI を用いて桂皮酸を縮合させることを試みたが、目的物を得ることはできず、原料が回収されるのみであった。

FF8181-A (**1**) 合成時、オクタトリエン酸を縮合させる際に DCC を用いると目的物が得られないという知見があったので、今回も椎名法を用いて縮合を行ってみた。その結果、中程度の収率で反応が進行し、桂皮酸エステル **49** を得ることができた。続いて、TBAF-酢酸を用いて TBS 基を除去することで目的の類縁体 **47** を得ることができた (Scheme 24)。



Scheme 24

4.2. FF8181-A の両鏡像体ならびに類縁体の生物活性試験

光学活性な FF8181-A (**1**) の両鏡像体ならびに 2 種の類縁体合成に成功したので、それらを用いて生物活性試験も行った (Fig. 5)。その結果、Fig. 5 に示すように桂皮酸エステル **47** およびオクタン酸エステル **46** に関してもβ-カテニンが減少しているように見えた。しかしこれらの類縁体は細胞毒性を示すことがわかり、その結果β-カテニンが減少していると考えられ実際には活性自体を評価するに至らなかった。また、FF8181-A の両鏡像体においては、両者ともにβ-カテニンの減少が観察されたが、*ent*-FF8181-A より FF8181-A の方がより強い活性を有していることがわかった。以上のことより、β-カテニンの分解促進作用には FF8181-A (**1**) の側鎖であるトリエン構造ならびに立体化学が重要であることがわかった。



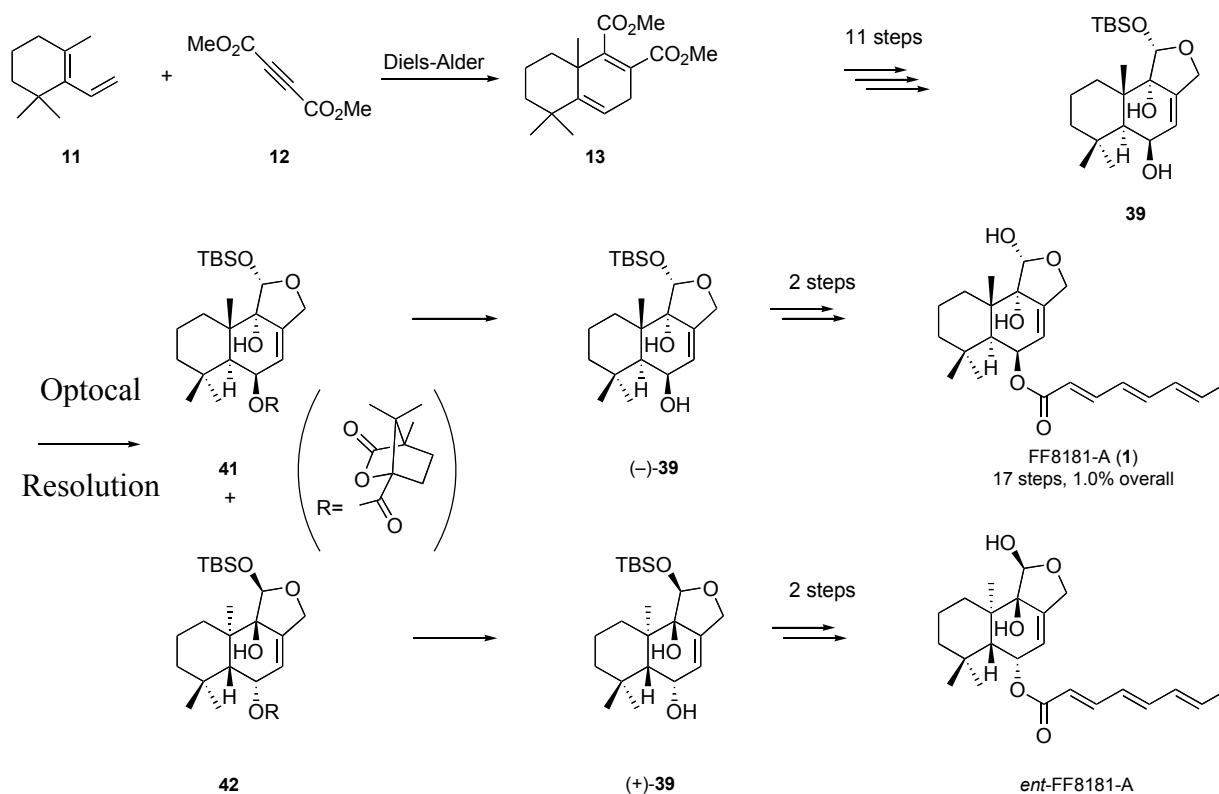
SW480 cells
20 h treatment

Fig. 5 Effects of degradation for β-catenin with FF8181-A, its enantiomer and analogues.

第五章 まとめ

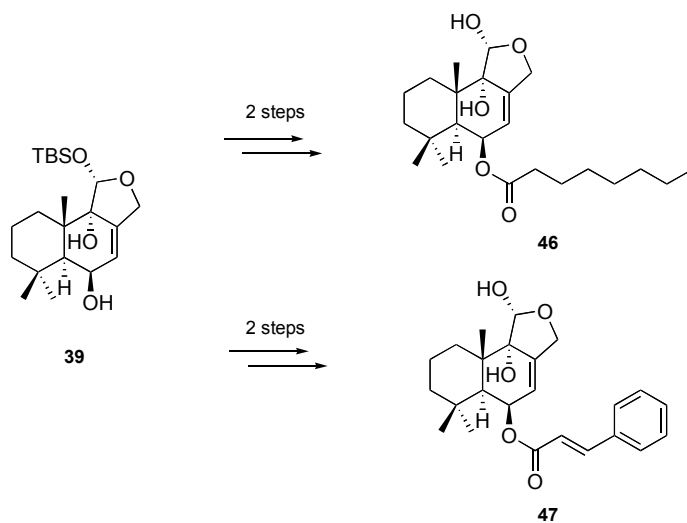
以上のように第一部では、タンパク質の新規分解系に関与する FF8181-A の光学活性体ならびに類縁体の合成を行った。

光学活性体合成には光学活性なカンファン酸を用いる光学分割を採用した。既知の Diels-Alder 反応より得られる環化体 **13** の各種官能基変換を行い、ラセミ体のアリルアルコール **39** を合成し、これをカンファン酸エステルへと誘導することで光学分割を行った。その後、光学活性なアリルアルコール(-)-**39** および(+)-**39** へと変換し、オクタトリエン酸 (**5**) と椎名法を用いて縮合させ、最後に TBS 基を除去することで、光学活性な FF8181-A の両鏡像体 (**1**, *ent*-**1**) 合成を達成した。全 17 工程総収率 1.0%であった。本合成により天然の FF8181-A の絶対立体配置を 1*S*, 5*S*, 5*aS*, 9*aS*, 9*bS* と決定することができた (Scheme 25)。



Scheme 25

また、構造活性相関研究のため、FF8181-A (1) の構造的特徴であるオクタトリエン部の構造が異なる **46** および **47** を合成した。合成した FF8181-A の両鏡像体ならびに類縁体を生物活性試験に供し、活性には FF8181-A のオクタトリエン部ならびに立体化学が重要であることがわかった。



Scheme 26

第二部

昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

第一章 序

国連人口基金 (United Nations Fund for Population Activities (UNFPA)) が発表した世界人口白書によると、世界の人口は依然として、爆発的に増えており、このままでは 2050 年には 100 億人に達すると予測されている。今後、世界の耕地面積の拡大はほとんど望めそうもない中、人口増加に対応するためには、現在進行している耕地の砂漠化や土壌浸食、塩害などの克服とともに、現在の耕地からほぼ 2 倍の農業生産を確保しなければならないことになる。したがって、単位面積当たりの高収量を維持する農業技術の進歩がますます必要となる。一方で地球環境の保全と人間活動の調和も、人類に課せられた重要なテーマになっており、農業から排出される窒素、リン酸や残留農薬などの環境への負荷をできるだけ少なくしなければならない。今後この問題を克服しながら必要な農業生産を達成しなければならず、そのためにはより環境や生態系に影響の少ない農薬が必要であり、その候補として植物が生産する二次代謝産物の中で植物が害虫から身を守るのに使われる化合物が注目されてきた。ピレスレイド類はその代表格であり、各種誘導体が殺虫剤として広く利用されており、現在の害虫用農薬の約 3 分の 1 を占めるに至っている。そんな中、現在では昆虫のホルモンやフェロモンと並び環境への負荷の少ない新しい農薬の候補として昆虫摂食阻害物質が注目を集めている。昆虫摂食阻害物質は昆虫の摂食行動を阻害する物質であり、直接的に害虫を殺すものではなく、結果的に餓死に至らしめる化合物である。これまでに精力的に探索研究が行われてきた結果、多くの摂食阻害物質が単離され、合成されている。しかしながら、その実用化のためには毒性の選択性、低有効濃度、安定性、経済性、他の植物防除法との供用の可否などの問題点を解決しなければならず、その結果ほとんどのものが実用化に至っていない。そのような中、唯一小規模ながら実用化されているのがアザジラクチンである。

アザジラクチンは 1968 年に Morgan らによってインドセンダン (*Azadirachta indica* A. Juss

(Meliaceae) の種子より単離された C-*seco*-リモノイドである¹⁾。インドセンダンには高さ 15-20 m にも達する常緑高木であり、南アジア、インド、アフリカや中南米などに広く分布している (Fig. 1)。インドセンダンは 2000 年以上前からインド亜大陸において知られ、神様からの贈り物として崇拝されていた。古代サンスクリット時代から「村の薬局」と称されるほどその用途は多彩で、その葉の抽出物はハンセン病やマラリアの治療に用いられ、樹皮は痛みの緩和や、発熱防止に使用されている。現在ではインドセンダンにはアザジラクチン以外にも多くのテルペノイドが含まれることが知られているが、その中で最も強力な昆虫摂食阻害活性を示すものがアザジラクチンである。

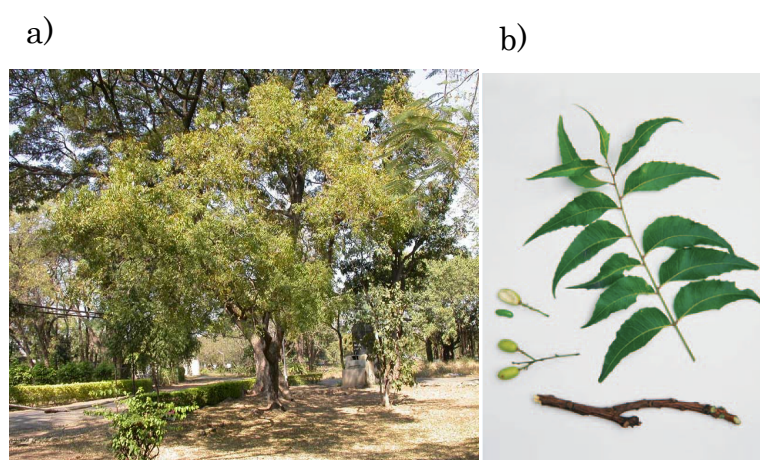
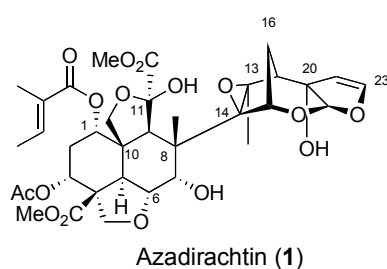


Fig. 1. a) The neem tree. b) Leaves, twigs and seeds from the neem tree.

アザジラクチンの摂食阻害活性については 1930 年代にすでに認識されていたが、科学的研究が本格的に始まったのは 1960 年代からであり、それが Morgan らの報告につながった。しかし、その構造決定には紆余曲折があり、結局単離から約 20 年を要した。1975 年に中西らによって最初の推定構造が提出され²⁾、続いて 1984 年に久保らによって別の構造が提出された³⁾ がいずれも正しい構造ではなかった。その後、1985 年に Ley らによって X 線結晶構造解析に基づいた報告がなされ⁴⁾、それと同時期に Kraus らによって NMR に基づく報告もなされた⁵⁾。そして最終的に彼らが提出した構造 **1** が正しいということになり決着がついた⁶⁾。



アザジラクチンの摂食阻害活性は天然物の中で最強に近く、しかも広範な種に対して活性を持つ⁷⁾。また、幼若ホルモン、脱皮ホルモンの分泌や生合成の阻害、キチン生合成の阻害などを通して生じる成長・変態阻害作用も併せ持つ⁸⁾。一方で、ほ乳類に対する明らかな毒性はない⁹⁾ことからより一層の実用性が期待されている。実際に天然抽出物であるニームオイルはアメリカなどではすでに有用な農薬として利用され、日本においても平成15年5月に厚生労働省は食品中に残留する農薬などのポジティブリスト制度の導入にあたり、ニームオイルおよびその活性成分であるアザジラクチンが人体に無害であることが公示された。

アザジラクチンは天然からの試料供給が容易であるため、天然物を利用した生物学的研究も多くなされており⁷⁾、また構造活性相関についても多くの研究がなされている¹⁰⁾。C22-C23の二重結合と11位の水酸基は活性に必須ではないが、7位の水酸基の立体化学は活性に大きな影響を与える。また部分構造を有するモデル化合物を用いた場合には、ジヒドロフランアセタール部の方がデカリン部に比べて高い活性を示し、両者を混合した場合には単独の場合よりも活性が上昇することもわかっている。これらのことからアザジラクチンの最大の活性を引き出すためには、分子内の親水基と疎水基がバランスよく存在していることが必要であると推察される。

構造的にもアザジラクチンは高度に酸化されたデカリン部とジヒドロフランアセタール部が非常に混み合った位置で結合した特異な構造を有しており、化学合成の面からも興味深い化合物である。これまでに国内外の多くのグループにより合成研究が行われてきたものの、その複雑な構造のため、全合成はリレー合成を用いての合成1例のみしか報告されていない。筆者はアザジラクチンの強力な活性、構造ならびにそれらの相関に興味をもち合成研究に着手することとした。

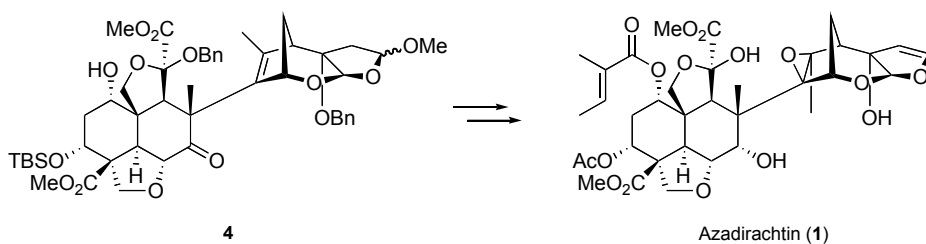
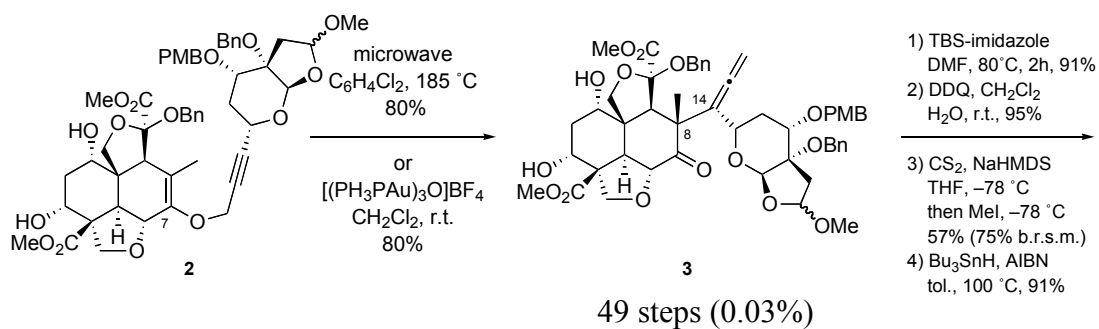
第二章これまでの合成研究

第一節 他のグループのアプローチ

先にも述べたようにアザジラクチンの全合成が1報のみに止まっている理由としてその構造の複雑さが挙げられる。すなわちアザジラクチンは8個の酸素官能基と10個の不斉中心によって高度に官能基化されたデカリン部分と架橋環を有する四環性ジヒドロフランアセタール部分が非常に混み合った位置 (C8-C14) で結合しており、この結合をどのように構築するかが最大の鍵となる。これまでにいくつかのグループによって転位反応などの分子内反応を利用して C8-C14 結合を構築する方法が検討されてきている。そこで初めに C8-C14 結合の構築法に焦点をあてて他のグループによるアザジラクチンの合成経路を示す。

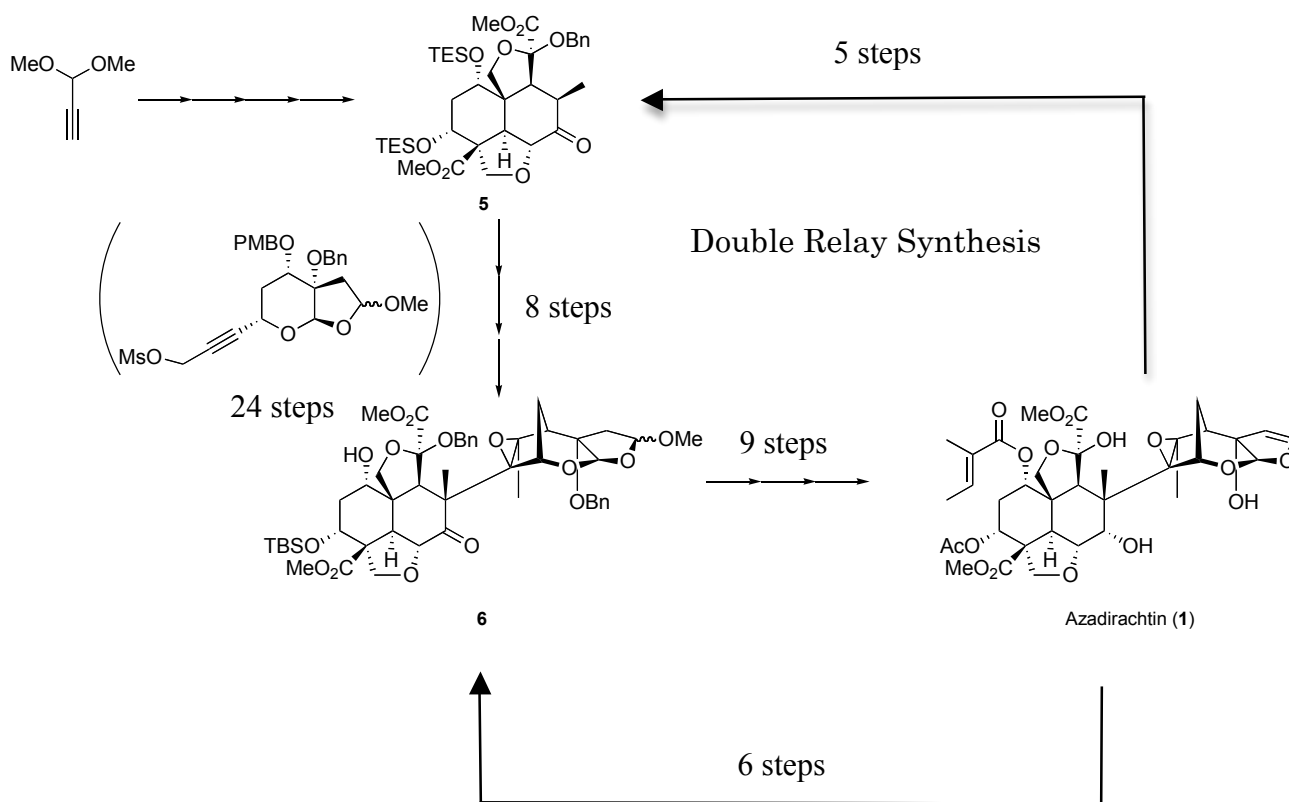
1-1. Ley らによるアプローチ¹¹⁾

Ley らは最も早くからアザジラクチンの全合成研究に取り組み、リレー合成を用いてその全合成を達成している。彼らはアザジラクチンの7位の酸素官能基を利用してプロパルギルエーテル **2** を調製した後、Claisen 転位反応を行うことにより C8-C14 結合を構築した **3** を得ている。その後、ラジカル環化反応を用いてアザジラクチンの炭素骨格を構築したのち、各種官能基変換を行ってアザジラクチンの全合成を達成している。ただし **3** への変換には全49工程を要している上に収率も0.03%と低く、決して効率的な合成法であるとは言えない (Scheme 1)。



Scheme 1

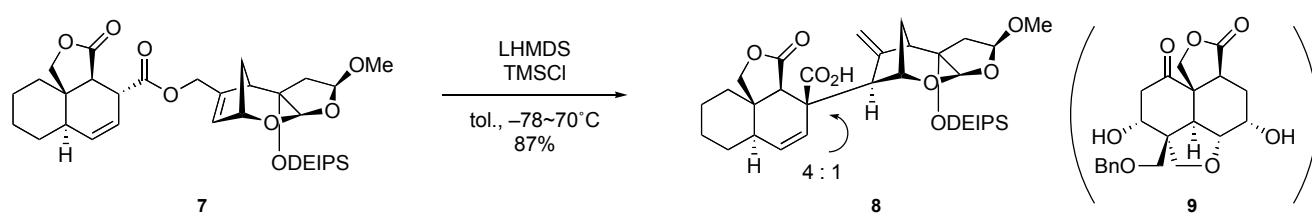
また先に述べたように Ley らはリレー合成を用いてアザジラクチンの合成を達成している (Scheme 2)。すなわち **5** を合成する一方で天然のアザジラクチンに対して分解反応を行い **5** および **6** を得て、それらを再びアザジラクチンへと導く手法を用いている。したがって真の意味でのアザジラクチンの全合成は達成されていない。



Scheme 2

1-2. 村井らによるアプローチ¹²⁾

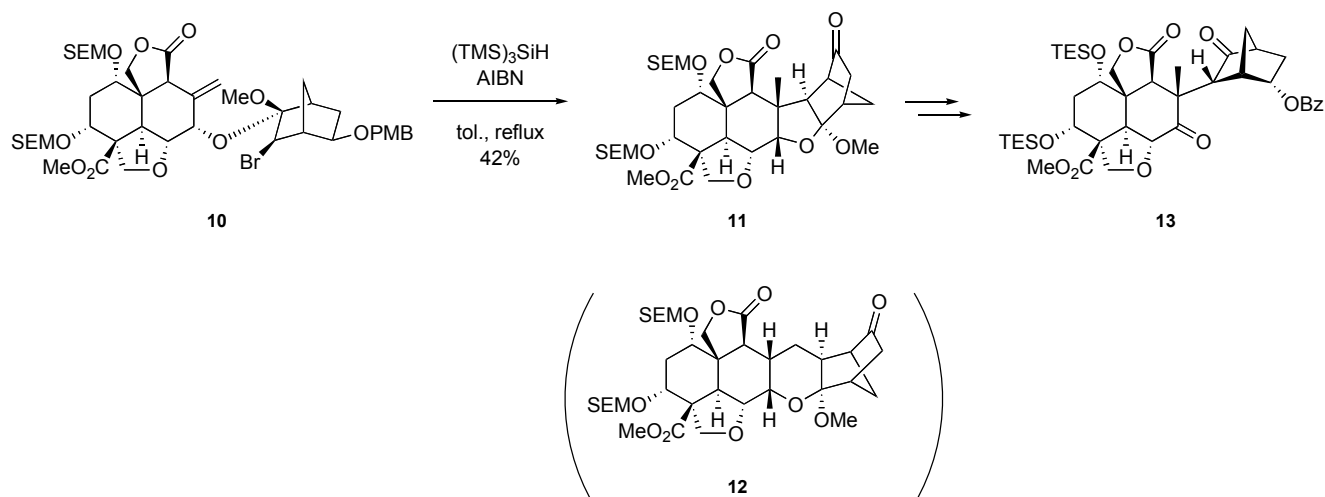
村井らもまた転位反応を利用してアザジラクチンの C8-C14 結合の構築を行っている (Scheme 3)。エステル **7** からシリルエノールエーテルを調製し、Ireland-Claisen 転位反応を行うことにより **8** を得ている。この場合、良い収率と選択性で転位体 **8** を得ることに成功しているが、全官能基を揃えたデカリン部分を用いた場合にこれまでと同様の反応性、選択性が出るかどうか大きな課題と言える。またデカリン部分に関して主要な官能基を揃えた **9** の合成も完了しているが、これも全 31 工程と比較的長い工程を要しているのが現状である。



Scheme 3

1-3. Nicolaou らによるアプローチ¹³⁾

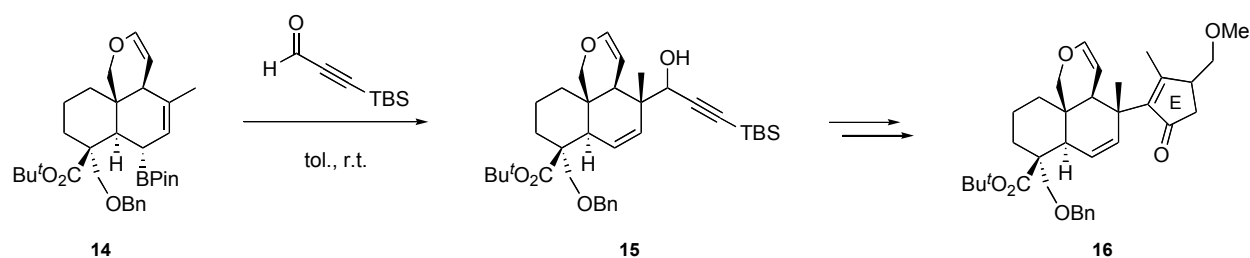
Nicolaou らは転位反応以外のアプローチを利用して C8-C14 結合の構築を行っている (Scheme 4)。つまり α -ブromoアセタール **10** から生じたラジカルが 5-*exo-trig* 型で環化することによりテトラヒドロフランアセタール **11** を形成し、その後加水分解などを行うことにより **13** (42%) を得ることに成功している。しかしながら、このラジカル環化反応において 6-*endo-trig* 型の環化生成物 **12** (32%) も得られてきており、工程数から見ても **11** まで 42 工程と長く、今後はラジカル環化反応の選択性の向上と工程数の削減が課題である。



Scheme 4

1-4. 谷野らによるアプローチ¹⁴⁾

谷野らはアリルボラン **14** とアルデヒドのカップリング反応によって分子間で直接的に C8-C14 結合を作り **15** とし、その後に Nazarov 環化反応などによってアザジラクチンの E 環を有する **16** を合成している。しかしながら、今後の官能基導入には長い工程を要し多くの困難をとまなうことが予想される。

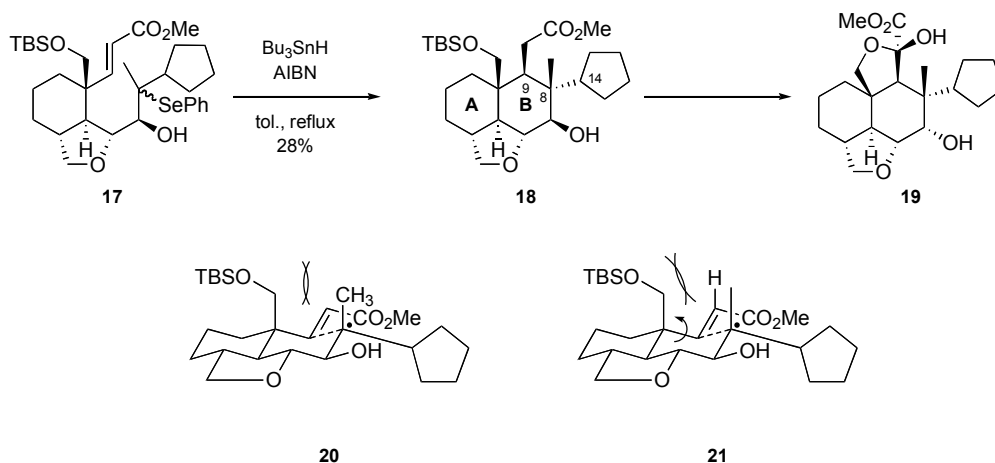


Scheme 5

第二節 当研究室におけるアプローチ

2-1. ラジカル環化反応によるアザジラクチン B 環部の構築

このような状況の中、当研究室においても渡辺らによってアザジラクチンの両ユニットの部分合成が達成されている¹⁵⁾。特にデカリン部分の合成に関しては、他のグループの研究に先駆けて初めて C8-C14 結合を有する形での合成に成功している^{15b)} (Scheme 6)。この方法はラジカル環化反応によってアザジラクチンの 8 位と 9 位の結合を形成し、B 環に相当する部分を構築するものであり、他のグループと異なりあらかじめ C8-C14 結合に相当する結合を導入しておくことが可能となる。この方法を用いればアザジラクチンの他の官能基をそろえた後、最終段階近くでラジカル環化反応を行うことが可能となるので、全合成にむけて非常に優れた方法であると考えられる。

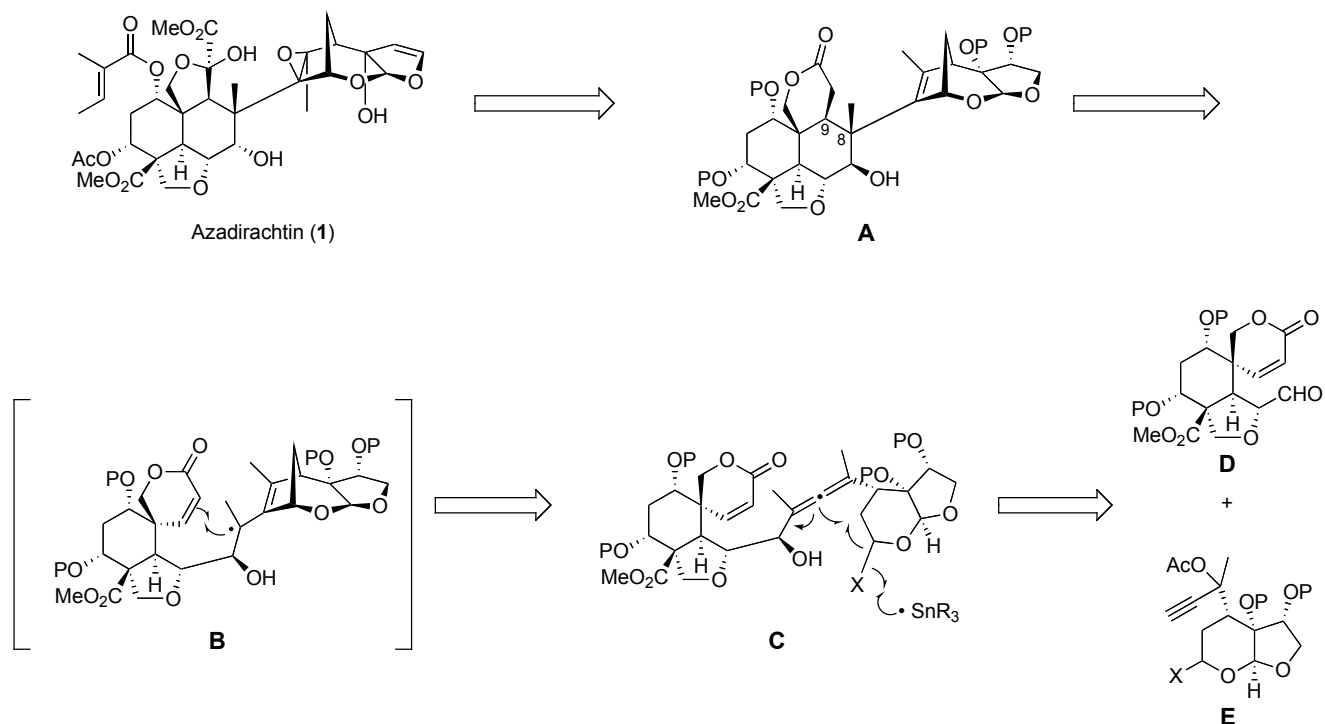


Scheme 6

ところがモデル化合物 **17** のラジカル環化反応においては、収率の点で満足のいく結果は得られなかった。望む環化体 **18** を単一異性体として得ることに成功し、その後の水酸基の立体反転および5員環へミアセタールの構築も達成しているが、ラジカル環化反応の収率 (28%) を改善することはできなかった。この原因としては、**20** に示したように核間位の置換基とメチル基との1,3-ジアキシャルタイプの反発に加え、**21** に示したようにオレフィンプロトンと核間位の置換基との立体反発のために、 α,β -不飽和エステル部分が自由回転によってラジカルと反応しづらい配座をとっている可能性が考えられた。このように渡辺らの研究により低収率ではあるがC8-C9位でのラジカル環化反応を用いてアザジラクチンB環部の構築が可能であることが見いだされた。

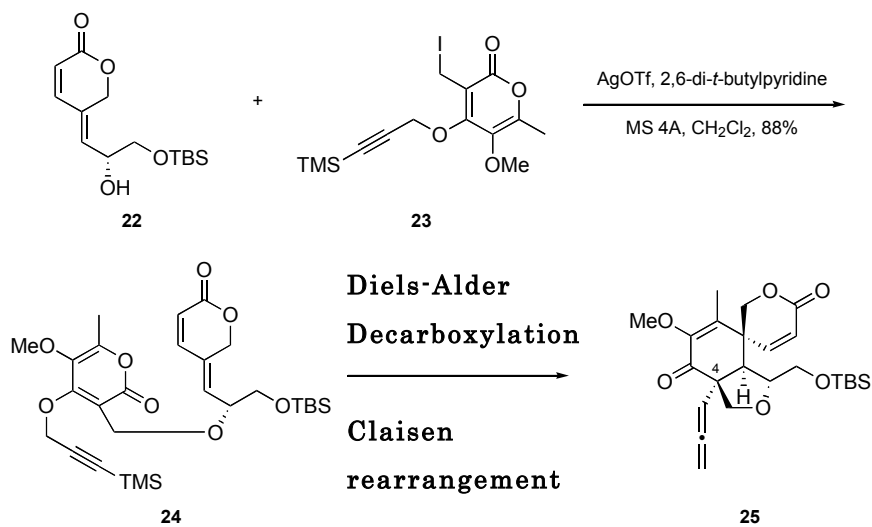
2-2. アザジラクチンA環部の構築

続いて伊藤、森ら^{16),17)}によりアザジラクチンA環部の完全官能基化とラジカル環化反応の収率の向上を目指し研究が進められることとなった。その合成計画をScheme 7に示す。デカリン部分に相当するアルデヒド**D**に対してジヒドロフランアセタール部分に相当するプロパルギルアセテート**E**を付加させた後、タンデム型ラジカル環化反応により架橋環ならびにB環を形成し(C→B→A)その後各種官能基変換を行いアザジラクチンが得られると考えた。



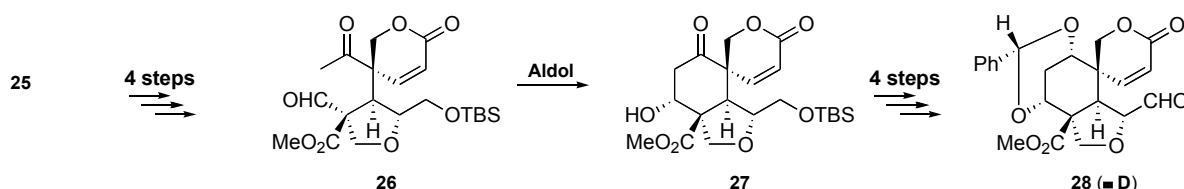
Scheme 7

アルデヒド **D** の合成を示す (Scheme 8)。 **22** と **23** をトリフルオロメタンスルホン酸銀(I)を用いるグリコシル化の条件でエーテル化した。続いて **24** を DMF 中 120°C に加熱すると分子内 Diels-Alder 反応および脱炭酸反応が一挙に進行し、その後 TMS 基の除去ならびに Claisen 転位反応を行うことで、アザジラクチンの A 環部を有する **25** を得ることに成功している。



Scheme 8

25 において 4 位の立体化学が望む立体と逆であったため、立体化学を反転する必要があった (Scheme 9)。**25** より 4 工程を経て A 環部の開裂を行った後、分子内アルドール反応を行うことによって正しい立体化学を有する **27** を得ている。続いてケトンの還元、ジオールの保護ならびに一級水酸基の酸化を行うことによってアルデヒド **28** を得ることに成功している。

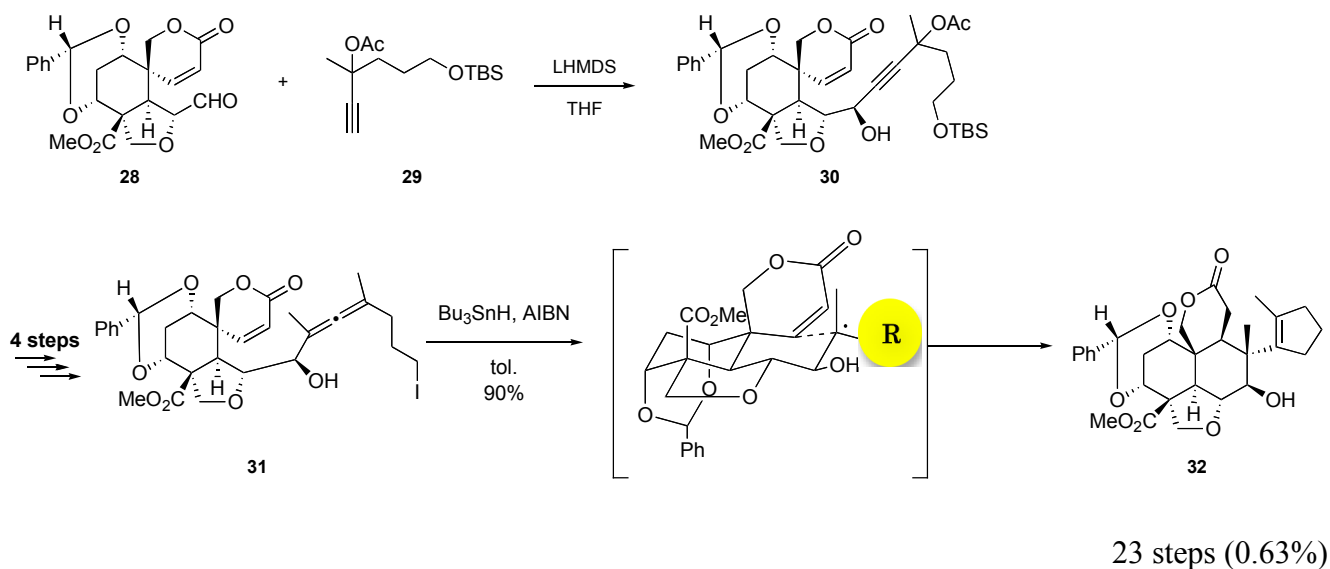


Scheme 9

2-3. タンデム型ラジカル環化反応によるデカリン骨格の構築

アザジラクチンの A 環部を有するアルデヒド **28** が得られたので、続いて森らはラジカル環化反応によるデカリン部分の構築の検討を行っている¹⁸⁾ (Scheme 10)。

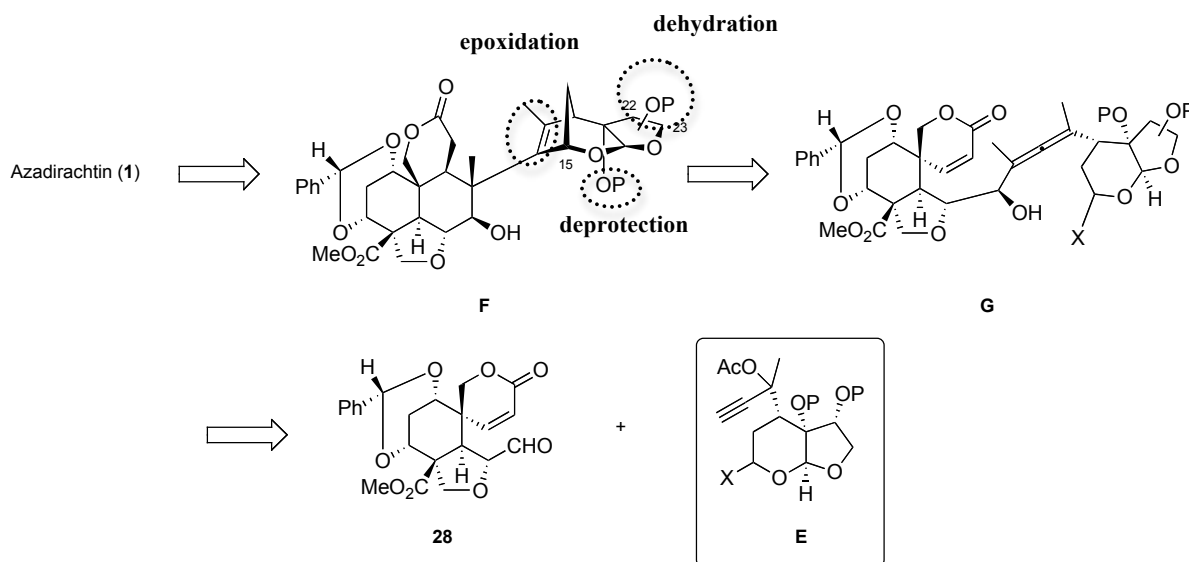
アルデヒド **28** に対し別途調製したアセチレン **29** を付加させ、**30** とした後、4 工程を経ることでラジカル環化反応前駆体 **31** へと変換している。この **31** に対してタンデム型ラジカル環化反応を試みた結果、90%という渡辺らのラジカル環化反応 (28%) と比べて極めて良い収率で環化体 **32** を単一異性体として得ることに成功している。タンデム型ラジカル環化反応が良い収率で進行した理由としては、 α,β -不飽和ラクトンを用いることにより反応点である二重結合平面がラジカルに対して垂直に固定された形をとるので、反応性が向上され、またヨウ化物から生じたラジカルがアレンの中心炭素と反応した後のラジカルはアリルラジカルでアルキルラジカルよりも安定であるため、水素化トリブチルスズによって捕捉されてしまう反応が遅くなり、分子内における α,β -不飽和ラクトンとの反応が優先したためと考察している。



Scheme 10

2-4. ジヒドロフランアセタール部に相当するプロパギルアセテート **F** の合成

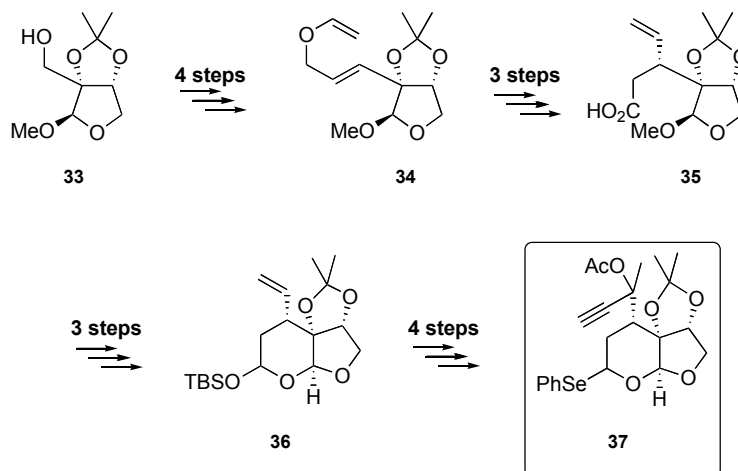
タンデム型ラジカル環化反応によってアザジラクチンのデカリン部ならびに 2-メチルシクロペンテンの構築に成功したので、続いて森ら¹⁷⁾ は全官能基を揃えたジヒドロフランアセタール部分 **E** の調製を行っている。



Scheme 11

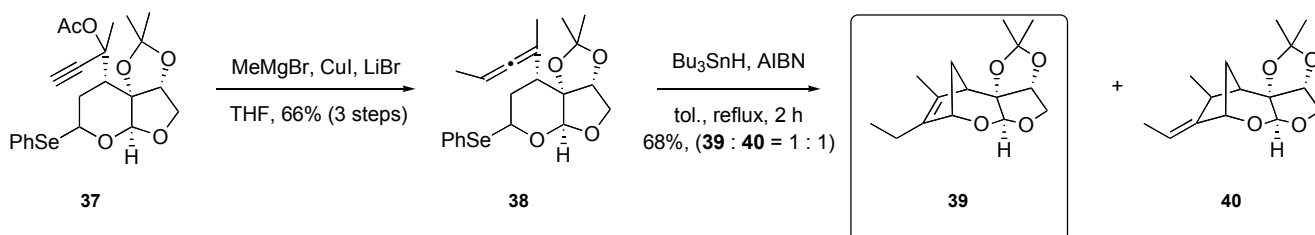
(-)-Isoascorbic acid より調製可能な既知化合物 **33** より酸化、Wittig 反応および還元などを経てビニルエーテル **34** を調製した後、Claisen 転位反応、酸化を行いカルボン酸 **35** を得ている。続いてラクトン形成反応、還元ならびに TBS 保護を行い **36** を得ている。**36** に対し Wacker 酸化を行った後にアセチレンの付加、TBS 基の除去を行い、最後にフェニルセレノアセター

ル化によってアザジラクチンのジヒドロフランアセタール部分 **E** に相当する **37** を得ることに成功している (Scheme 12)。



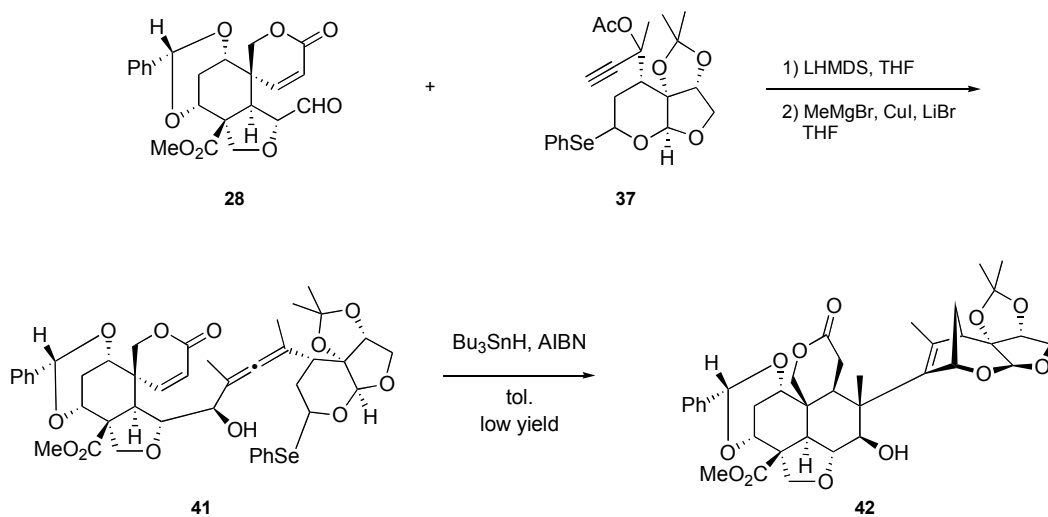
Scheme 12

続いて **37** から誘導される **38** に対しラジカル環化反応を行うと架橋環が形成された **39** および二重結合の位置異性体である **40** が約 1 : 1 の割合で得られることも確認している。



Scheme 13

アザジラクチンのデカリン部分に相当するアルデヒド **28** およびジヒドロフランアセタール部分に相当するプロパギルアセテート **37** の合成に成功したので、カップリング反応とメチル基導入を行いアレン **41** を調製し、タンデム型ラジカル環化反応を行っている。その結果、低収率ではあるがアザジラクチンの全炭素骨格を有する **42** を得ることに成功している (Scheme 13)。



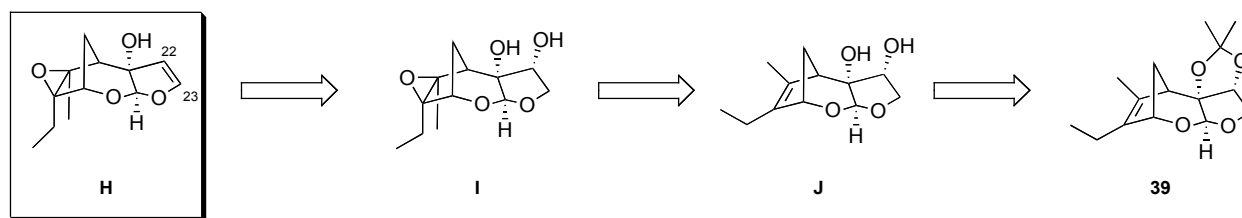
Scheme 14

以上がこれまでに当研究室で行われてきたアザジラクチンの全合成研究である。この結果を踏まえた上で筆者はアザジラクチンのジヒドロフランアセタール部分の構築を目指し、まずはモデル化合物 **39** および **40** を用いてアセトニド部分の除去の検討を行うこととした。

第三章アセトニドの除去の検討

第一節 モデル化合物 **40** のアセトニドの除去の検討

前述の通りアザジラクチンの全炭素骨格を有する **39** を合成することに成功しており、これに対しジヒドロフランアセタール部に関してアセトニドの除去、エポキシ化ならびに二重結合の導入を行えばよいので、そのモデル化合物としてプロパギルアセテート **37** より架橋環を形成したモデル化合物 **39** および **40** を用いてアザジラクチンのジヒドロフランアセタール部に相当するモデル化合物 **H** の合成に着手することとした (Scheme 15)。**H** を合成するにあたりアセトニドの除去、二重結合のエポキシ化および 22-23 位の二重結合への導入が必要である。アセトニドの除去と二重結合のエポキシ化のどちらを先に行うかは難しい問題であるが、エポキシドの導入を先に行った場合、アセトニドの除去の際にエポキシドが壊れてしまう可能性を考え、まずはアセトニドの除去の検討を行うこととした。



Scheme 15

ここでアセトニドの除去の際の問題点について述べる。アセトニド保護は時として強固で、強い酸を用いないと除去できないことがある。さらに **39** においては分子内アセタールならびにアセトニドの 2 つのアセタールが分子内に存在する中、選択的にアセトニドの除去を行わなければならない (Fig. 2)。

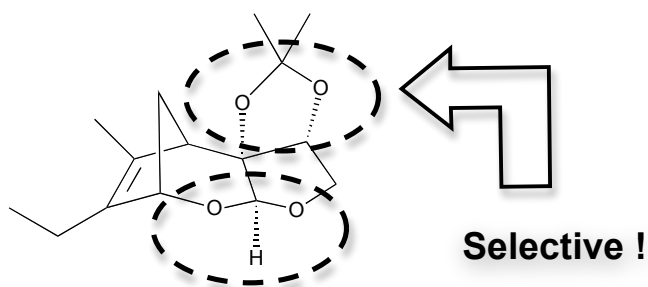
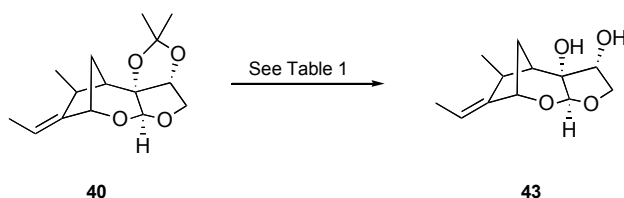


Fig. 2

したがって、まずは温和な脱保護条件であるルイス酸を用いた検討、そしてその他の触媒を用いる条件や酸化的除去の条件を用いた検討を行った。

1-1 温和な条件を用いたアセトニドの除去の検討

実際の検討結果を以下に示す (Scheme 16)。アセトニドの除去を行うにあたり、まずは位置異性体である **40** を用いて検討を行った。初めに一般的なルイス酸を用いた条件での検討を行った。ルイス酸として三塩化ホウ素¹⁹⁾を用いた場合は原料が壊れてしまった (entry 1)。また、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体ならびに臭化マグネシウム²⁰⁾を用いた場合は全く反応が進行しない結果となった (entry 2, 3)。ルイス酸を用いたアセトニドの除去が進行しなかったため、続いて金属触媒であるパラジウムや酸化的除去条件を用いる検討を行った。PdCl₂(CH₃CN)₂²¹⁾ および CAN²²⁾ を用いてそれぞれ反応を試みたが、両者とも全く反応が進行せず、原料が回収されるのみであった (entry 4, 5)。以上の結果より **40** のアセトニドは大変強固であり、温和な条件で反応しないということが示唆された。

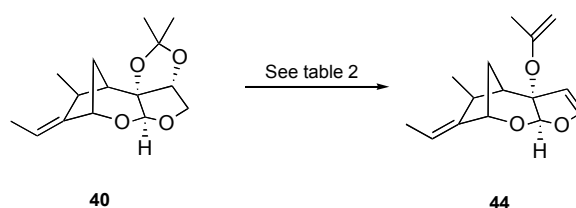


entry	condition	result
1	BCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	decomp.
2	BF ₃ ·OEt ₂ , 1,2-ethanedithiol, CH ₂ Cl ₂	No reaction
3	MgBr ₂ , benzene, reflux	No reaction
4	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ , MeCN-H ₂ O (1 : 1), 70°C	No reaction
5	CAN, MeCN-H ₂ O (1 : 1), 70°C	No reaction

Scheme 16

1-3 アセトニドの除去&脱水反応の検討

アセトニドのルイス酸、パラジウム触媒および CAN を用いての除去は達成できなかったため、続いてアセトニドの除去ならびに脱水反応を同時に行うことができないかと考えた。つまり立体的により空いた酸素原子を活性化し、続いて塩基を作用させて一気に脱水まで行おうという戦略である。この戦略では脱水反応後に 3 級水酸基に選択的にイソプロペニル基が保護基として残るので、その後の官能基変換にも有用であると考えた。その結果を Scheme 17 に示す。まず初めにアルコールの脱水反応に用いられる Burgess 試薬²³⁾ を用いて反応を試みた。しかしながら反応は全く進行せず、原料が回収されるのみであった (entry 1)。続いて Entry 2,3 に示す条件を試みたが、これらの条件でも原料が回収されるのみであった。以上の結果より **40** のアセトニド保護は大変強固であり、温和な条件では反応が進行しないということが解った。



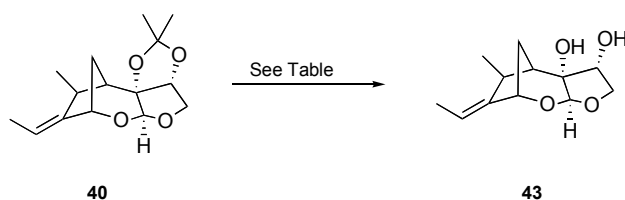
entry	condition	result
1	Burgess reagent, toluene, reflux	No reaction
2	TFAA, DMAP, CH ₂ Cl ₂	No reaction
3	Tf ₂ O, DMAP, CH ₂ Cl ₂	No reaction

Scheme 17

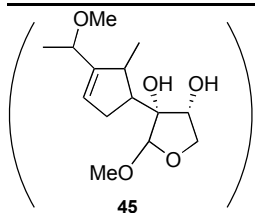
1-4 プロトン酸を用いたアセトニドの脱保護の検討

ルイス酸などを用いてはアセトニドの除去が進行しなかったため、続いてプロトン酸を用いて除去の検討を行った (Scheme 18)。まずは TsOH を用いて反応を試みた (entry 1)。その結果、アセトニドの除去は行えたものの、それだけでなく、分子内アセタールも開環し、その

後溶媒のメタノールが付加した化合物 **45** が得られてきた。TsOH はアセトニドを除去するには十分であったが、分子内のアセタールも反応してしまったので、他の酸を用いて検討を行うこととした。トリフルオロ酢酸、80%含水酢酸、過塩素酸、ギ酸、1N HCl を用いて検討したが、全て原料が分解してしまい、目的物を得ることができなかった (entry 2-6)。これは用いた酸が強すぎたためと考えられる。以上の結果を踏まえて、より温和な酸を用いることとした。シュウ酸を用いて THF/水溶媒中で 60°C において 6 時間反応させたところ、反応が進行し、かつ分子内のアセタールが開くことなく、目的のジオールを 31% という収率で得ることに成功した (entry 7)。また収率の向上を目指して、原料を完全に消失すべく更なる加温または反応時間の延長を行ってみたが、生成物の分解が見られ収率の向上には至らなかった。



entry	condition	result
1	TsOH, MeOH, 60°C	45
2	TFA, THF-H ₂ O, r.t.	decomp.
3	80% <i>aq.</i> AcOH, r.t.	decomp.
4	HClO ₄ , r.t.	decomp.
5	HCOOH, CH ₂ Cl ₂ , r.t.	decomp.
6	1N HCl, r.t.	decomp.
7	oxalic acid, THF-H₂O, 60°C	43 (31%)

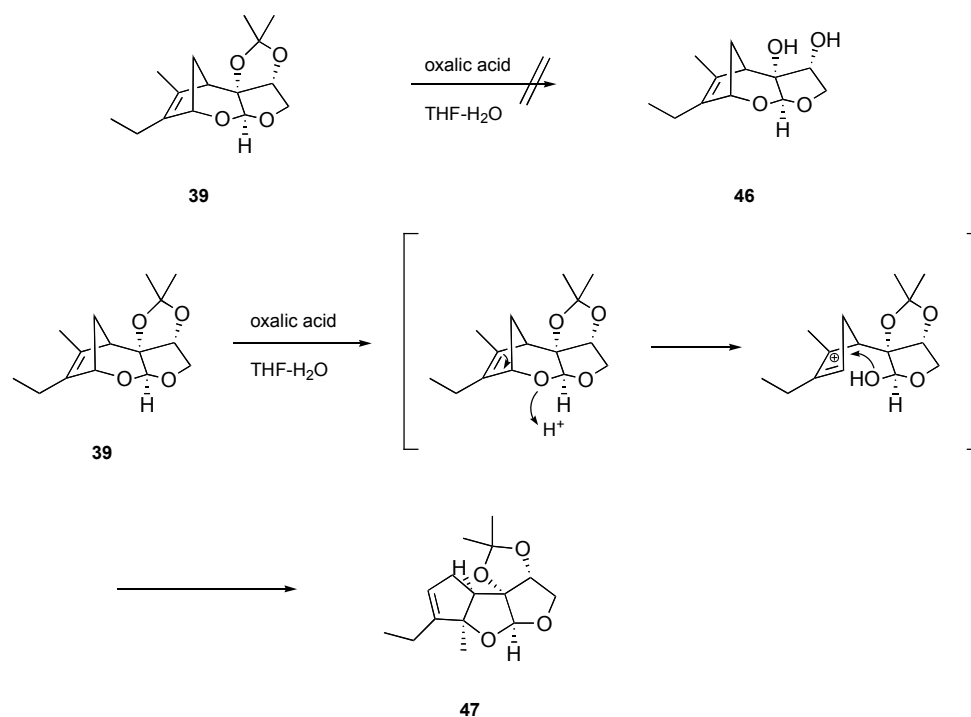


Scheme 18

第二節 モデル化合物 **39** を用いての検討

モデル化合物 **40** においてはシュウ酸を用いてアセトニドの除去を行うことができ、ジオールを得ることに成功した。続いて実際に望む位置に二重結合を有するモデル化合物 **39** を用い

て同様の条件で反応を試みたが、ジオールを得ることができなかった (Scheme 19)。

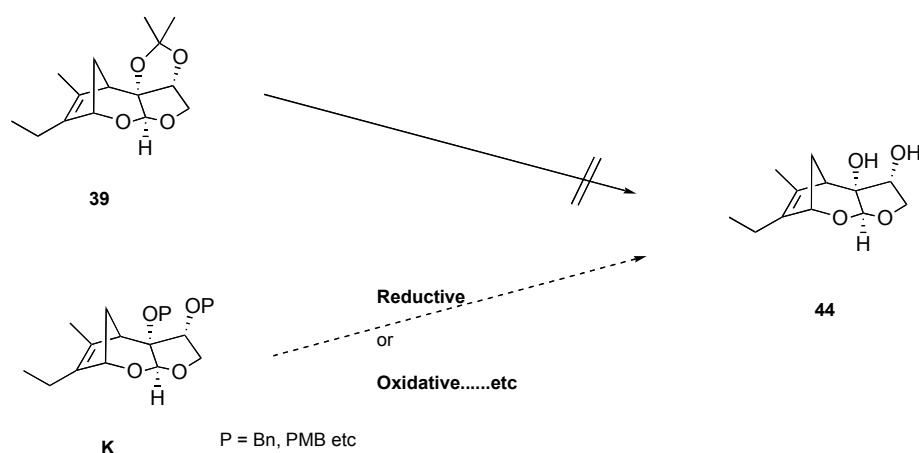


Scheme 19

本反応においては酸触媒によるアリル転位反応 (**39**→**47**) が速やかに進行し **47** が得られてきた。エポキシドを先に導入しておけば、アリル転位は防げると考えられるが、モデル化合物 **40** におけるアセトニド除去の収率が非常に悪かったため **39** にエポキシドを導入した基質においてもアセトニド除去を高収率で行うことは難しいと判断した。そこで次に初期の合成中間体においてアセトニドから他の保護基への変換を検討を行うこととした。

第三節 各中間体におけるアセトニドの除去の検討

モデル化合物 **40** においてはシュウ酸を用いてアセトニドの除去を行い、ジオールを得ることができたが、モデル化合物 **39** ではジオールを得ることができなかった。そこで保護基のつけ換えを行うべく Scheme 12 で前述した森らによる **37** までの合成中間体においてアセトニドの除去の検討を行うこととした。還元や酸化などの酸性以外の条件で除去が行える Bn 基や PMB 基に交換しておけば、架橋環を形成した後にアセトニド脱保護の際に生じた問題が生じることなく **44** を高収率で得ることができると考えたからである (Scheme 20)。

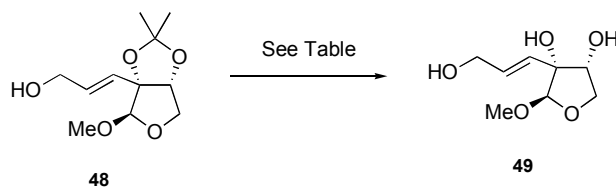


Scheme 20

3-1 アリルアルコール **48** を用いたアセトニドの除去の検討

中間体を用いてのアセトニドの除去の検討を行うにあたり、まず初めにアリルアルコール **48** を用いることとした。検討の結果を以下に示す (Scheme 21)。Entry 1 ではモデル化合物 **40** のアセトニドの除去に用いた条件と同様の条件で反応を行ったが、室温では全く反応が進行せず、昇温させると原料が分解するのみで、目的のジオールを得ることができなかった。Entry 2, 3 ではシュウ酸より強い酸を用いてアセトニドの除去を試みたが、こちらも目的のジオールを得ることができなかった。また Entry 4 ではルイス酸を用いて反応を行ったが、ジオール得るには至らなかった。このアリルアルコール **48** は分子内に酸に弱いメチルアセタールおよび反応性の高いアリルアルコールが存在するため、それらがアセトニドよりも先に反応してし

まったためと思われる。以上の結果よりこの段階でのアセトニドの除去を断念することとした。

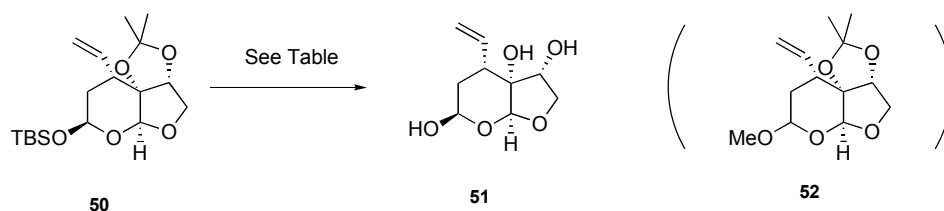


entry	condition	result
1	oxalic acid, THF-H ₂ O, r.t~60°C	decomp.
2	TsOH·H ₂ O, MeOH	decomp.
3	TFA, CH ₂ Cl ₂	decomp.
4	BF ₃ ·OEt ₂ , 1,2-ethandithiol, CH ₂ Cl ₂	decomp.

Scheme 21

3-2 シリルアセタール **50** の脱アセトニド保護の検討

アリルアルコール **48** を用いてアセトニドの除去を検討した結果、目的のジオール **49** が得られなかったため別の中間体を用いて検討することとした。次にシリルアセタール **50** を用いることとした (Scheme 22)。**50** は TBS 基を有しており、酸によって容易に外れてしまうと考えられるが、TBS 基が外れてヘミアセタールが生じてアセトニドが除去後に再びヘミアセタール性水酸基を TBS 保護することによって目的のジオールが得られると考えた。そこでまず、トリフルオロ酢酸や塩酸を用いて反応を行ってみたが、原料が分解するのみで目的物を得ることができなかった (entry 1,2)。続いて塩化メチレン中で TsOH を作用させたが、これもまた原料が分解するのみであった。この条件において溶媒を MeOH に変えると、TBS 基が外れ生じたヘミアセタールがメチルアセタールへと変換された **52** が得られるのみであり、アセトニドが除去されたジオールは確認できなかった。以上の結果を受けてシリルアセタール **50** におけるアセトニドの除去を断念することとした。

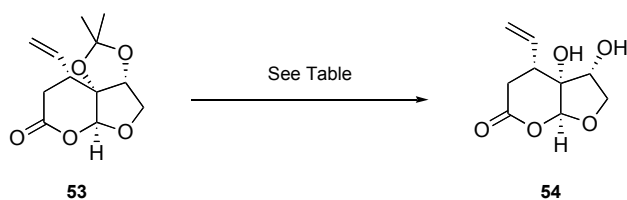


entry	condition	result
1	TFA, CH ₂ Cl ₂	decomp.
2	2N HCl	decomp.
3	TsOH·H ₂ O, CH ₂ Cl ₂	decomp.
4	TsOH·H ₂ O, MeOH	52

Scheme 22

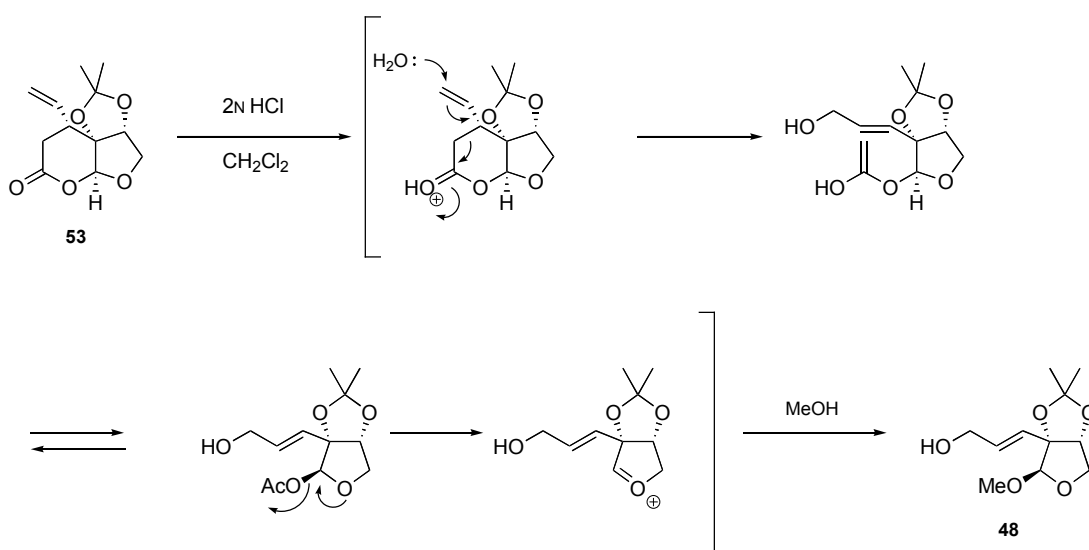
3-3 ラクトン **53** を用いたアセトニドの除去の検討

アリルアルコール **48** ならびにシリルアセタール **50** を用いてアセトニドの除去を検討した検討の結果、目的のジオールを得ることができなかつたので、続いてラクトン **53** を用いて検討することとした (Scheme 23)。つまりラクトン **53** に対してルイス酸である BF₃·OEt₂ やイオン交換樹脂である DOWEX[®]-50²⁴⁾ を用いて反応を行った。その結果、全く反応が進行せず、原料が回収されるのみであった。続いてこれまでも用いたプロトン酸を用いて検討を行った。トリフルオロ酢酸を作用させたところ、原料が分解してしまうだけであった。続いて 2N HCl を EtOH 中で作用させたところ、解析困難な混合物を与えるのみであった。溶媒を EtOH から塩化メチレンに変えて行って見たところ、驚くことにアリルアルコール **48** が得られた。これはラクトン **53** のカルボニル酸素が酸によって活性化され、二重結合に対して系内に存在する水が付加して、六員環が開環し、生じたオキソニウムカチオンに塩化メチレン中に微量に含まれる MeOH が付加した結果だと思われる。



entry	condition	result
1	BF ₃ •OEt ₂ , 1,2-ethanedithiol, CH ₂ Cl ₂	No reaction
2	BF ₃ •OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	No reaction
3	DOWEX [®] -50, MeOH	No reaction
4	TFA, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂	decomp.
5	2N HCl, EtOH (1 : 1)	complex mixture
6	2N HCl, CH ₂ Cl ₂ (1 : 1)	48

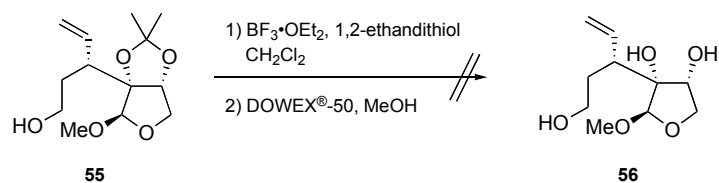
The Mechanism of **53** to **48**



Scheme 23

3-4 アルコール **55** を用いた脱保護検討

続いてアルコール **55** を用いてアセトニドの除去の検討を行った。この段階における検討もまたルイス酸である BF₃•OEt₂ および DOWEX[®]-50 を用いて反応を試みたがどちらの場合においても全く反応は進行せず原料が回収されるのみであった (Scheme 24)。



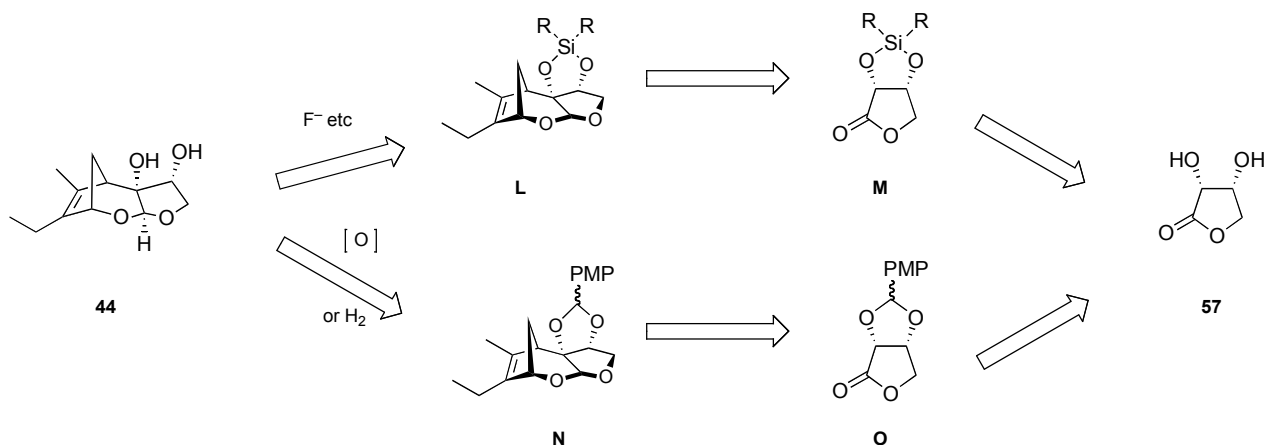
Scheme 24

以上モデル化合物 **39**、**40** および各種中間体を用いてアセトニドの除去の検討を行ったが、このアセトニドは大変強固であり、温和な条件では全く反応が進行せず、過激な条件では基質の分解が起こってしまい、目的とするジオールを得ることができなかった。そこで合成中間体での保護基の変換を断念し、合成の初期の段階から別の保護基を用いて合成を進めていくこととした。

第四章 他の保護基を用いたモデル化合物 **H** の合成研究

第一節 シリルアセタール保護および *p*-メトキシベンジリデンアセタール保護を用いた検討

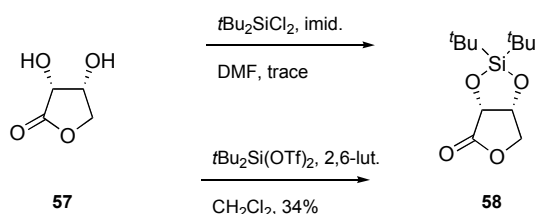
第三章ではモデル化合物 **39**、**40** および各種中間体を用いてアセトニドの除去の検討を行ったが、アセトニドが強固なため、目的のジオールを得るには至らなかった。そこで初めから別の保護基を用いてモデル化合物 **H** の合成を行うこととした。そのためには出発物質であるジオール **57** に必要な保護基を導入すればよいことになる。そこで筆者はその保護基として、シリルアセタールと *p*-メトキシベンジリデンアセタールを候補に挙げた (Scheme 25)。シリルアセタールはアセトニド保護と同様に環状の保護基であるため、各反応においてアセトニドの時と同様の立体選択性が期待でき、脱保護の段階で温和な酸やフッ化物イオンによって容易に脱保護が可能であると考えられる。一方 *p*-メトキシベンジリデンアセタール保護は酸性条件だけでなく、水素添加などによる還元的な条件や CAN および DDQ を用いる酸化的条件において脱保護が可能であるので、脱保護条件の選択肢が広がる。



Scheme 25

上記の戦略に基づきまずジオール **57** にシリルアセタール保護をかけることとした (Scheme 26)。ジオール **57** に対して *t*-Bu₂SiCl₂, imidazole, DMF の条件を用いてシリルアセタール保護を試みた。その結果、痕跡量ながら目的の保護体 **58** を得ることができた。さらなる収率の向上を目指し塩基を *n*-BuLi や NaH の強塩基に変えて同様の反応を行ってみたが反応は進行しな

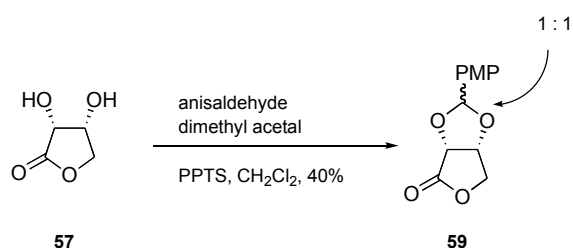
かった。ラクトン **58** を痕跡量しか得ることができなかつたので続いて $t\text{Bu}_2\text{SiCl}_2$ より反応性が高い $t\text{-Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ を用いることとした。ジオールに対して塩化メチレン中 $t\text{-Bu}_2\text{Si}(\text{OTf})_2$ と 2,6-lutidine を作用させたところ、34%という収率で **58** を得ることができた (Scheme 26)。しかしながら、これ以上収率を改善することはできなかつた。



Scheme 26

以上のようにシリルアセタール保護の場合、ジオールの保護体である **58** を得ることはできたが、その収率は低く、合成初期の段階で用いることは適当でないと判断した。

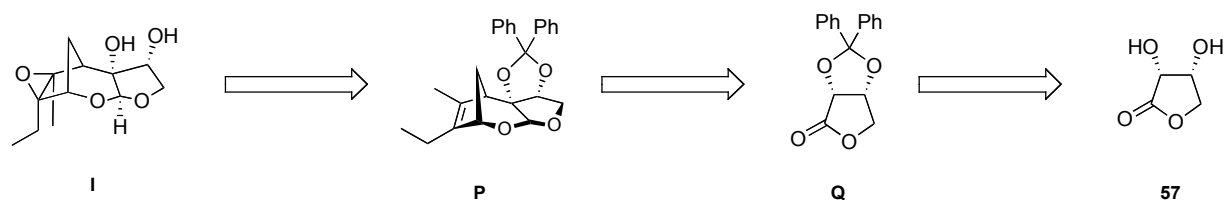
続いて p -メトキシベンジリデンアセタールを導入する検討をした (Scheme 27)。ジオール **57** に対して p -アニスアルデヒドジメチルアセタールを作用させて保護体 **59** を得ることができた。しかしながら、その収率は40%とあまり良くない結果であり、また **59** は $^1\text{H-NMR}$ 解析によるとアセタール部分に関して約 1 : 1 のジアステレオマー混合物であった。ジアステレオマー混合物のまま反応を進めると NMR 等による解析の複雑化が予想される。したがってこの保護基を用いての検討も断念することとした。



Scheme 27

第二節 ジフェニルアセタール保護を用いた検討

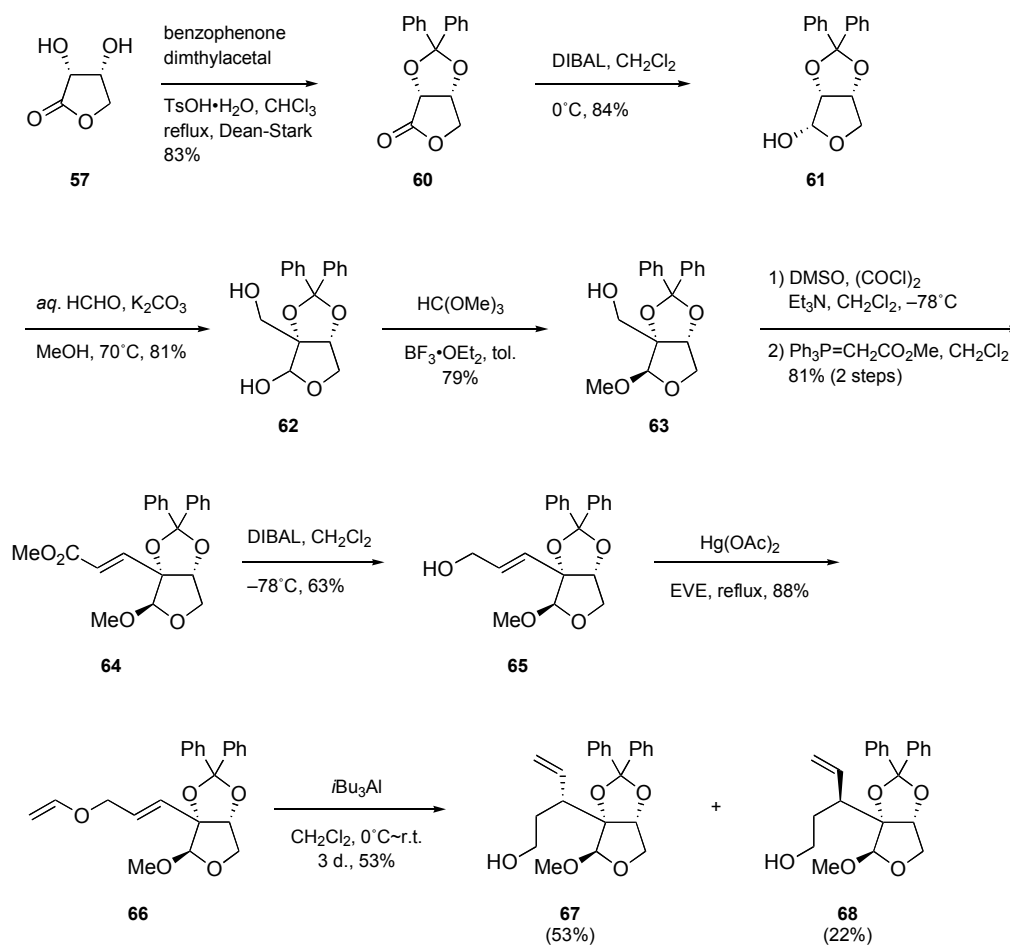
前節の結果を踏まえると使用するべき保護基の条件が絞られてくる。一つ目は塩基性条件より酸性条件で保護できるものが好ましいということ、二つ目はその保護基は脱保護の際に酸性条件以外の条件 (還元的、酸化的 etc) で脱保護が行えるものであるということ、三つ目はその保護基は不斉点を有しないものであるということ。以上の点を考慮し、筆者は次に保護基としてジフェニルメチレンアセタール保護を用いることとした (Scheme 28)。ジフェニルメチレンアセタール保護はしばしば糖のジオールに対して用いられる環状の保護基であり²⁵⁾、その脱保護条件はおおむね酸性条件が多いが還元的な条件^{25 c),26)}で除去している例もある。



Scheme 28

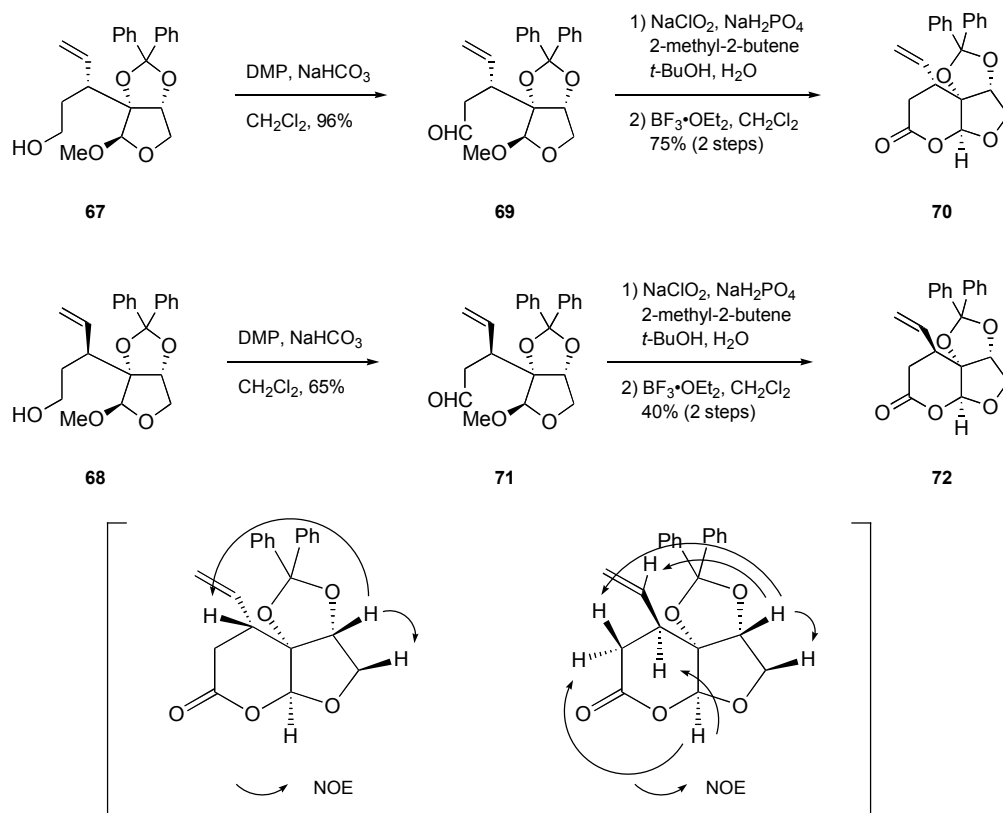
実際のジフェニルアセタール保護を用いた合成を示す (Scheme 29)。ジオール **57** にベンゾフェノンジメチルアセタールと TsOH を作用させて生成する MeOH を除去しながら反応を行ったところ高収率で保護体 **60** を得ることができた。高収率で保護体 **60** が得られたので、続く官能基変換を行った。DIBAL 還元によってヘミアセタール **61** へと変換した後にホルムアルデヒドとのアルドール反応を行った。その結果、速やかに反応が進行し、目的のアルコール **62** を得ることができた。ヘミアセタールをメチルアセタールへと変換を検討した。種々検討の結果、**62** にトルエン中、オルトギ酸トリメチルと $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させたところ、目的のメチルアセタール **63** を高収率で得ることができた。次に森らの方法に従い一級アルコールを Swern 酸化によりアルデヒドとし、Wittig 反応により α, β -不飽和エステルへ **64** へと変換した。エステルを DIBAL を用いてアリルアルコール **65** へと還元し、続いて酢酸水銀(II)を用いてビニルエーテル **66** へと誘導した。さらに **66** に対して $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ を用いて Claisen 転位反応を行った。その結果、選択性において森らが行った Claisen 転位とは若干異なる結果となった。森ら

によるアセトニド保護体での Claisen 転位では $\alpha : \beta$ が 7 : 1 だったのに対して今回のジフェニルメチレンアセタール保護体では 2.5 : 1 という割合であった (Scheme 29)。



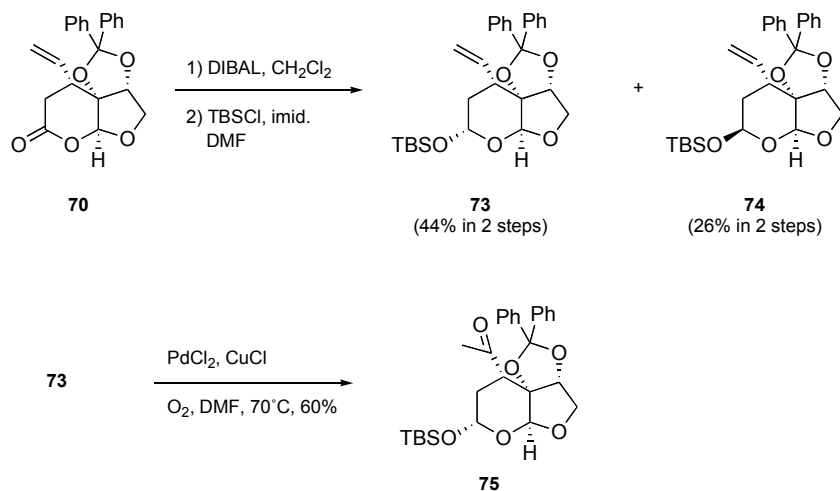
Scheme 29

立体化学に関しては両ジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離した後、ラクトン **70** および **72** へと導き、それぞれについて NOE 実験を行うことによって決定した (Scheme 30)。



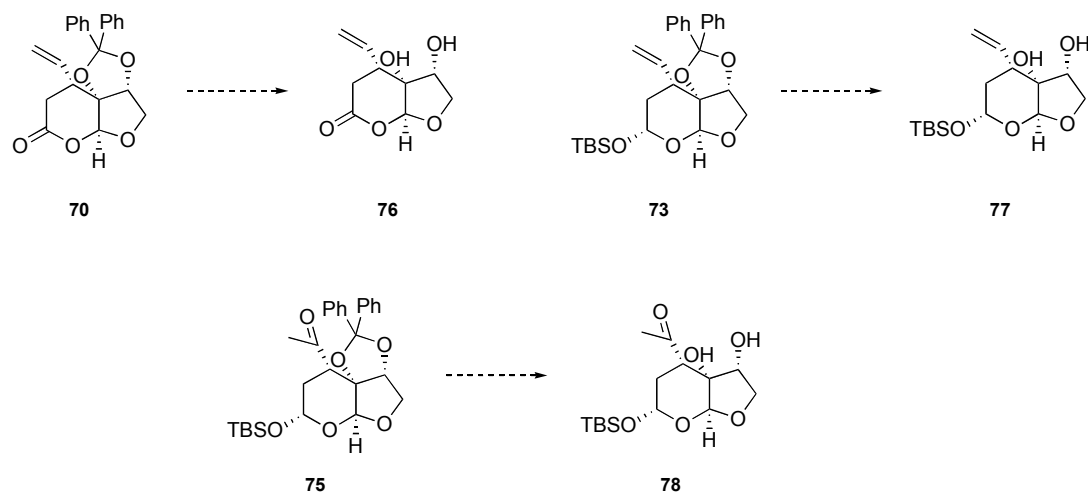
Scheme 30

続いて望む立体化学を有するラクトン **70** の官能基変換を行った。**70** に対して DIBAL を用いて還元を行い、続いて生じたヘミアセタールを TBS 基で保護を行った。この時の $\alpha : \beta$ の比は 1.5 : 1 であった (立体化学は NOE 実験にて決定した)。これ以降の変換は主生成物である α 体の **73** を用いて行った。**73** に対して Wacker 酸化を行い二重結合をメチルケトン **75** へと変換した (Scheme 31)。



Scheme 31

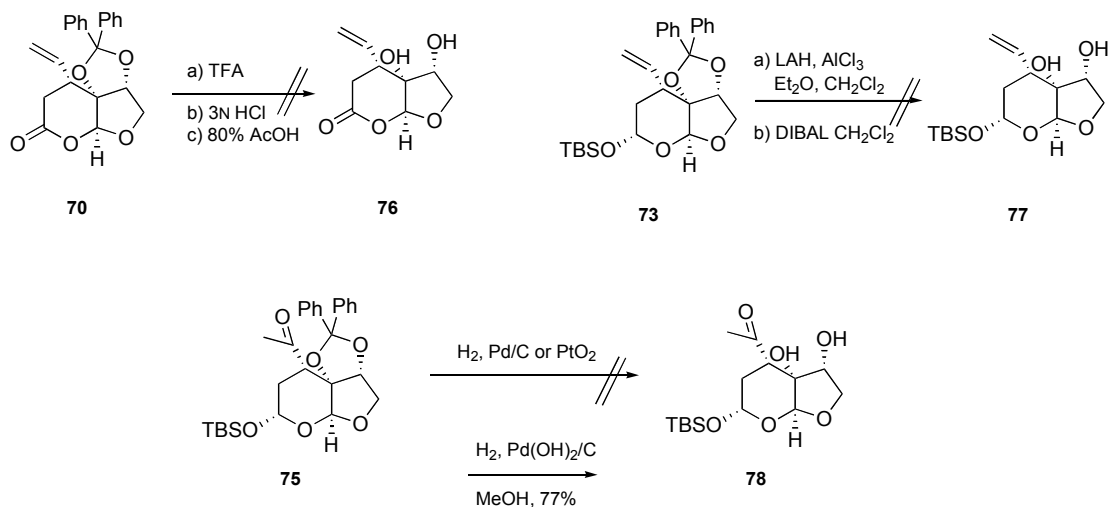
ジフェニルメチレンアセタール保護を用いてメチルケトン **75** までの変換を行うことができたので、続いて架橋環を形成する前にジフェニルメチレンアセタール保護の除去の検討を行っておくこととした。脱保護の検討はラクトン **70**、シリルアセタール **73**、メチルケトン **75** の3つを用いて行った (Scheme 32)。



Scheme 32

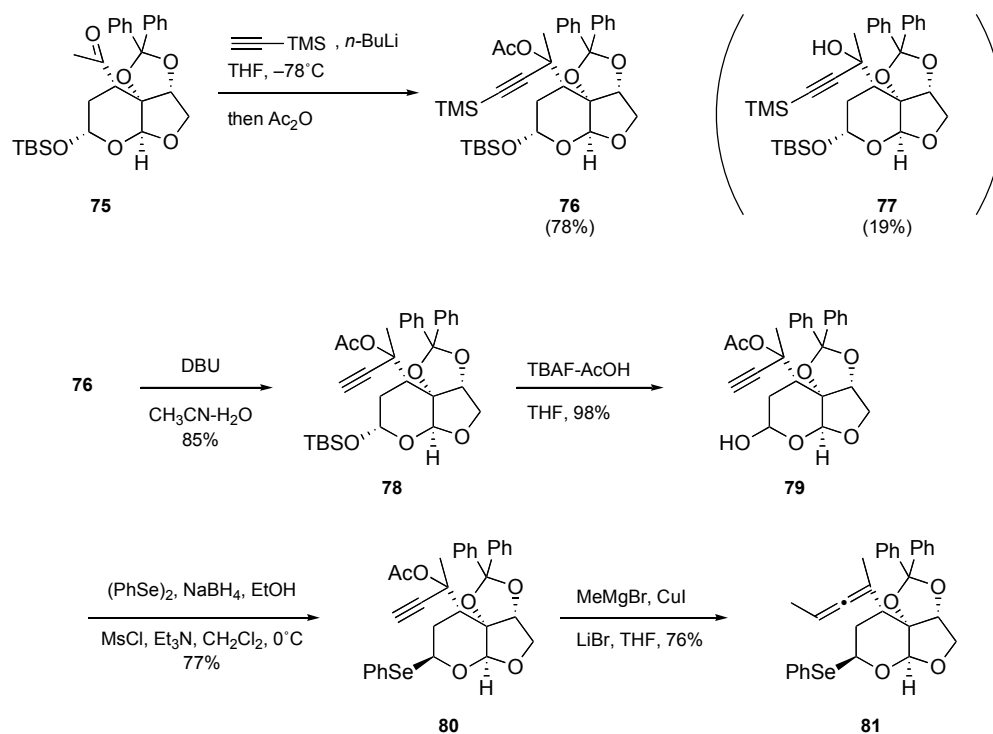
実際の検討結果を Scheme 33 に示す。まず初めにラクトン **70** を用いて検討を行った。**70** は分子内に二重結合ならびにラクトンがあり、還元的な条件は使えないので、一般的な酸性条件による脱保護の検討を行った。TFA ならびに 3N HCl を用いて反応を試みたが、複雑な混合物を与えるのみで目的のジオールを得ることができなかった。続いて **73** を用いて検討を行った。**73** は TBS 基が存在するので、酸を用いることはできないが、ラクトン部がないので、還元的な条件が使えると考えた。そこでジフェニルメチレンアセタールの脱保護によく用いられる LiAlH_4 と塩化アルミニウムから調製できるアラン²⁶⁾ や DIBAL を用いて脱保護を試みた。その結果、アランの場合は複雑な混合物を与えるのみであり、DIBAL では全く反応が進行しなかった。続いてメチルケトン **75** を用いて検討を行った。**75** には二重結合が存在しないので、還元的条件の中でも水素添加による脱保護が可能であると考えた。そこでまず、Pd/C を触媒とし、各種溶媒を用いて水素添加を行ってみたが、全く反応が進行せず、原料が回収されるのみであった。触媒として酸化白金を用いた場合もまた、原料が回収されるのみであった。これに対し触媒として Paarlman's catalyst ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) を用いて反応を行ったところ、目的のジオールを良い収率で得ることができた。この結果より、架橋環形成後にジフェニルメチレン

アセタール部の除去ができなかった場合にもこの段階で別の保護基に変換して先に進めることが可能となった。



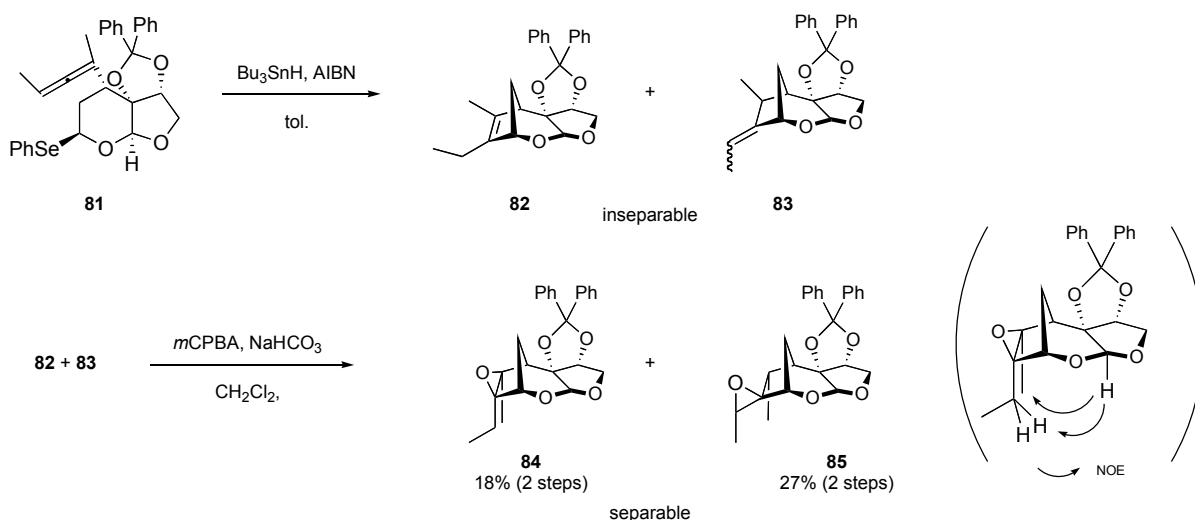
Scheme 33

予備実験によって有益な結果を得ることができたので、引き続き **75** の官能基変換を行うこととした (Scheme 34)。**75** に対しアセチリドを付加させ、生じたアルコキシドを無水酢酸で捕捉することによって **76** を得ることができた。この時無水酢酸で捕捉できなかったアルコール体 **77** も少量ながら得られてきている。得られた **76** の TMS 基を含水アセトニトリル中 DBU²⁷⁾ を用いて選択的に除去し、続いて TBS 基を TBAF を用いて除去することで、ヘミアセタール **79** を得ることができた。**79** に対してセレノアセタール化を行い **80** を得ることができた (立体化学は NOE 実験により決定した)。続いてラジカル環化反応を行うべく、メチル基の導入を行いアレン **81** を調製した。この時 **81** はアレンの軸不斉のために、¹H-NMR 解析により約 1 : 1 のジアステレオマー混合物であったが両者は分離不可能であったため、混合物のまま次の反応を行うこととした。



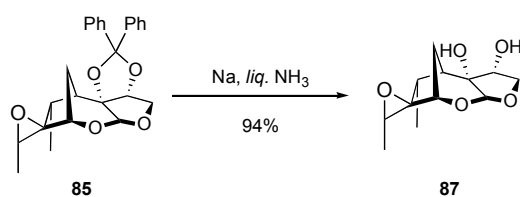
Scheme 34

ラジカル環化反応前駆体であるアレン **81** を調製することができたので、続いてラジカル環化反応を行った (Scheme 35)。その結果、アセトニド保護体の時と同様に架橋環を形成した **82** ならびに二重結合の位置異性体である **83** を得ることができた。両者は分離不可能であったため、今回はエポキシ化を先に行った。混合物に対して *m*CPBA を作用させたところ、スムーズに反応が進行し、エポキシド **84**、**85** を得ることができ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離が可能となった。ここで **84** の立体化学を NOE 実験にて決定した。その結果所望の立体化学を有していることがわかった。



Scheme 36

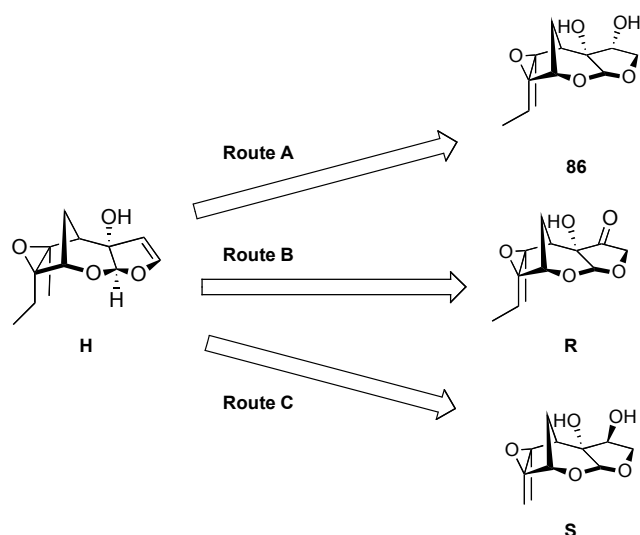
エポキシド **84** を得ることができたので、ジフェニルアセタールの除去の検討を行うこととした (Scheme 36)。まず初めに **75** のジフェニルアセタールの除去の際に用いた Paarlman's catalyst を用いることとした。しかし、原料が分解してしまい、目的のジオールを得ることはできなかった。次に触媒を Paarlman's catalyst および Pd/C に固定し、各種溶媒を変えて検討を行ったが、この場合も目的のジオール **86** を得るには至らなかった。また触媒を酸化白金や Pd ブラックに変えて検討したが、原料が回収されるのみであった。アランや Raney-Ni を用いての検討も行ったが目的のジオール **86** は得られなかった。続いて Birch 還元²⁸⁾ を行ってみることとした。**84** は分子内にエポキシドが存在しているために Birch 還元で還元されてしまう危険性があったが、実際に反応を行ったところ、94%という高い収率で目的のジオールを得ることに成功した。また位置異性体である **85** から同様の条件でジオール **87** を得ることができた (Scheme 37)。



entry	condition	solvent	result
1	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C	MeOH	decomp.
2	H ₂ (4 atm), Pd(OH) ₂ /C	MeOH	decomp.
3	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C	EtOH	decomp.
4	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C, AcOH	EtOH	decomp.
5	H ₂ , Pd(OH) ₂ /C, AcOH	MeOH, THF, H ₂ O	Complex, mixture
6	H ₂ , Pd/C	MeOH	No reaction
7	H ₂ , Pd black	EtOH	No reaction
8	H ₂ , PtO ₂	MeOH	No reaction
9	LiAlH ₄ , AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂ , Et ₂ O	decomp.
10	DIBAL	CH ₂ Cl ₂	No reaction
11	Raney Ni-W2	EtOH	No reaction
12	H ₂ , Raney Ni-W2	EtOH	No reaction
13	Na, liq. NH₃		94%

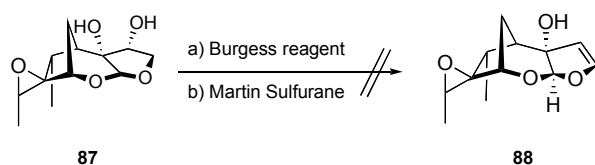
Scheme 37

ジフェニルアセタールの除去に成功し、目的のジオールを得ることができた。モデル化合物 **H** へ導くには最後に C22-23 位に二重結合を導入しなくてはならない。そこで得られたジオール **86** および **87** の両者を用いて脱水の検討を行うこととした。脱水を行う上で以下の経路が考えられる。まず一つ目はジオール **86** の 2 級水酸基を脱離基へと変換し、二重結合を導入する経路 (Route A)。二つ目は 2 級水酸基をケトンへと変換してから、二重結合を導入する経路 (Route B)。三つ目は 2 級水酸基を反転させてから脱水を行う経路 (Route C) である (Scheme 38)。



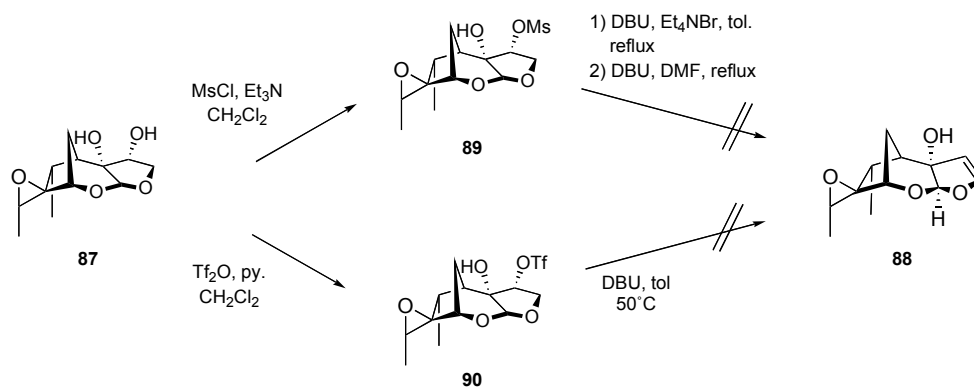
Scheme 38

まず初めに Route A の経路で脱水を試みた。**87** に Burgess 試薬および Martin Sulfurane を作用させたが Burgess 試薬においては原料が分解してしまい、Martin Sulfurane においては全く反応が進行しなかった (Scheme 39)。



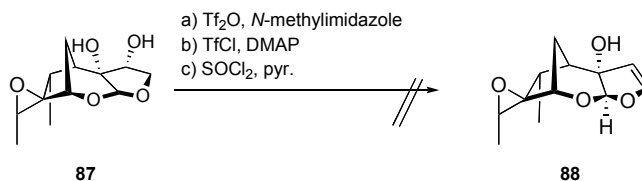
Scheme 39

続いて 2 級水酸基を脱離基へと変換し脱離を行うこととした。実際には 2 級水酸基をメシレートおよびトリフラートへと変換し DBU を作用させて脱離反応を試みたが、メシレート **89** を用いたときは、全く反応が進行せず、トリフラート **90** の場合は、原料が分解するのみであった (Scheme 40)。



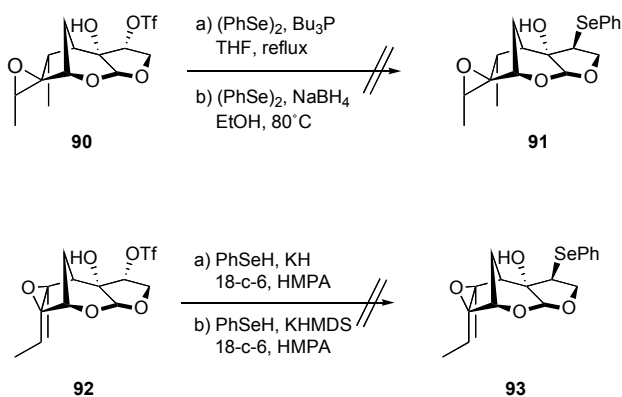
Scheme 40

続いて脱離基への変換と脱離反応を一気に行おうとしたが、この場合も目的物を得るには至らなかった (Scheme 41)。



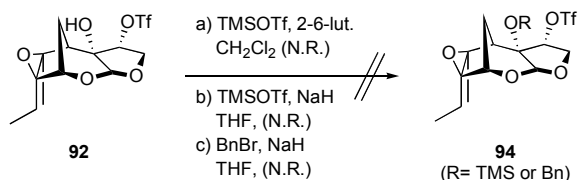
Scheme 41

直接的に脱水することができなかつたので、続いてセレノ化合物を経由する方法を試みることにした。トリフラート **90**, **92** に対して種々セレノ化反応を試みたが、目的のセレノ化合物を得ることはできなかつた (Scheme 42)。



Scheme 42

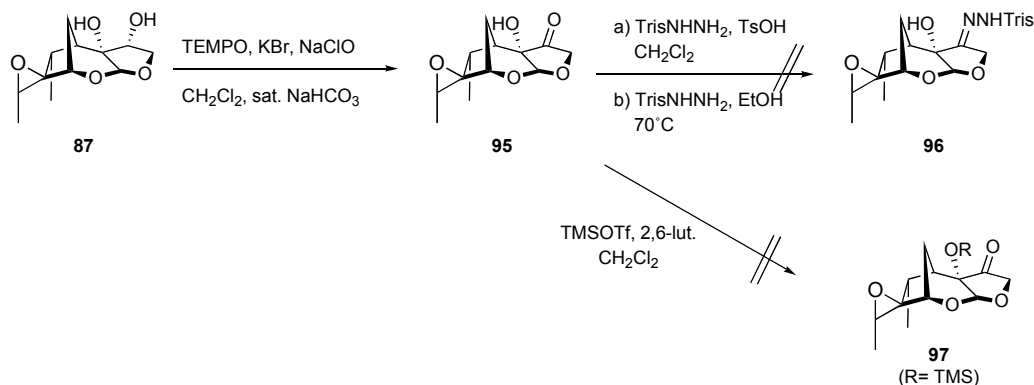
そこで次は3級水酸基に保護をかけてから脱水を行ってみることにした。トリフラート **92** に対し3級水酸基の保護を試みたが、大変混み合っているためか、反応は全く進行しなかつた (Scheme 43)。



Scheme 43

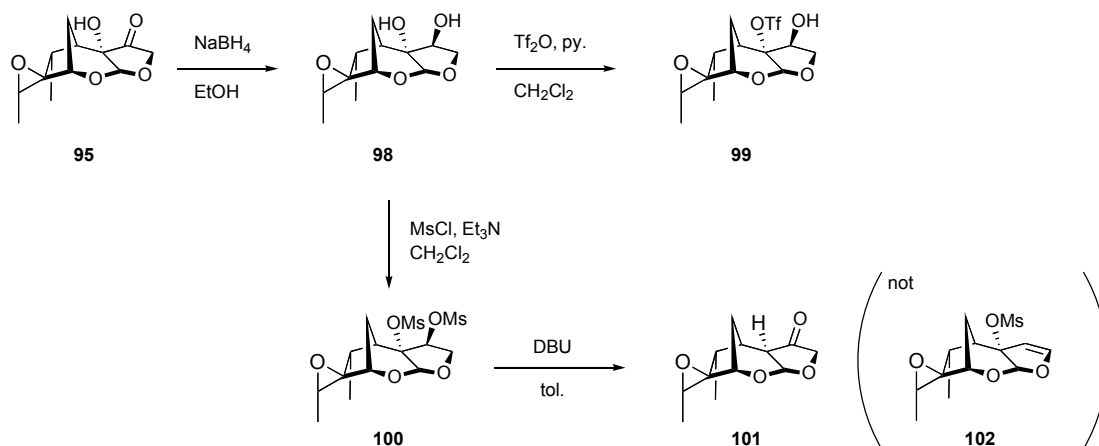
2級水酸基の脱水反応が進行しなかつたので、続いて2級水酸基を酸化してケトンとして二重結合の導入を行うこととした (Route B)。87 に対し TEMPO 酸化を行うことにより、ヒドロ

キシケトン **95** を得ることができた。続いて Shapiro 反応を行うべくヒドラゾンへの変換を試みたが、目的の **96** を得ることができなかった。また、**95** に対して 3 級水酸基の TMS 基での保護も試みたが、**97** を得るには至らなかった (Scheme 44)。



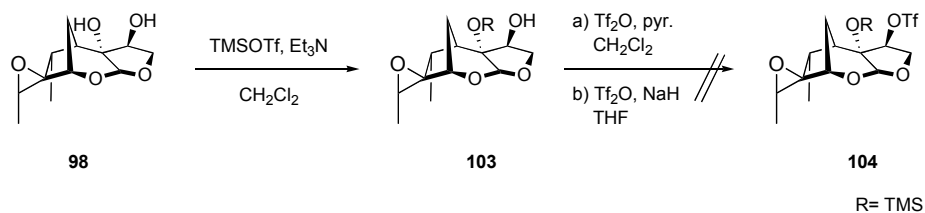
Scheme 44

最後に 2 級水酸基の立体を反転してから二重結合を導入する Route C を検討した。ヒドロキシケトン **95** に対して NaBH₄ を作用させることによって 2 級水酸基が反転したジオール **98** を得ることができた。続いてこのジオールの 2 級水酸基を脱離基へと変換することとした。トリフラートへの変換を試みたところ 2 級水酸基ではなく 3 級水酸基と反応した **99** が得られてきた。一方、メシラートへの変換を試みたところ、今度は水酸基が両方ともメシル化された **100** が得られてきた。そこで 2 級メシラートの脱離が進行するかどうかを調べるため **100** を DBU で処理したところ、目的の **102** ではなく、**101** が得られてきた。これは 3 級メシラートの脱離と続く 2 級のメシラートの加水分解が起こったためと考えている (Scheme 45)。



Scheme 45

ジオール **98** においては 3 級水酸基の方が反応性が高いため、3 級水酸基を先に保護してから 2 級水酸基の脱水を行おうと考えた。そこで 3 級水酸基に TMS 保護を行ったところ **103** を得ることができた。しかしながらその後 2 級水酸基をトリフラートへと変換することはできなかった (Scheme 46)。

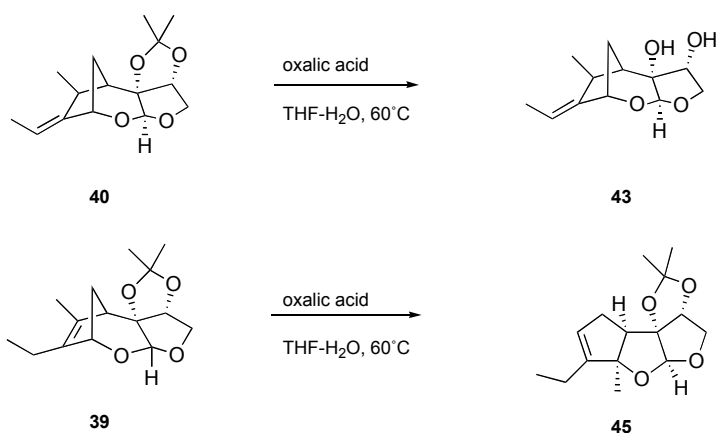


Scheme 46

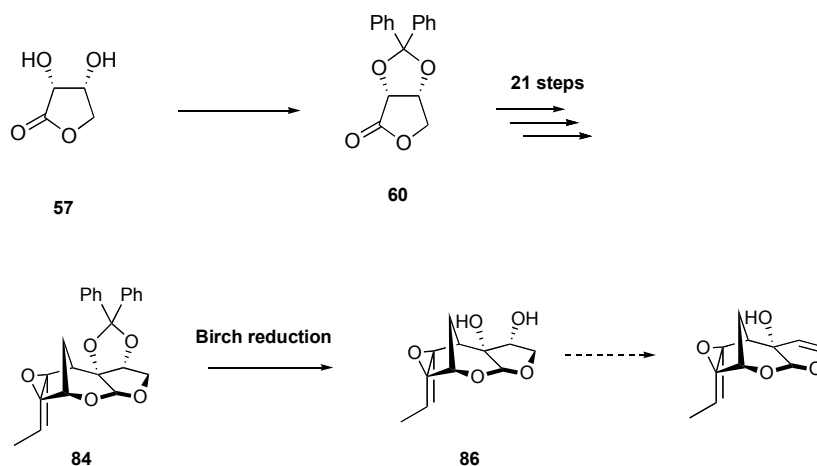
現在は引き続き二重結合の導入の検討を行っている。二重結合導入を行いモデル化合物の合成を達成した後は全合成に向けて研究を行っていく予定である。

第五章 まとめ

以上述べてきたように筆者は昆虫摂食阻害物質であるアザジラクチンの合成研究を行った。まず初めに当研究室で行われた合成研究に基づいてモデル化合物 **39**、**40** のアセトニドの除去の検討を行った。種々条件検討を行った結果、**40** ではシュウ酸を用いた場合にアセトニドを除去することができ、ジオール **43** を得ることに成功したが、**39** の場合ではアリル転位が起こってしまい、目的とするジオールを得ることができなかった。



そこでアセトニド保護を断念し、ジフェニルメチレンアセタール保護に変えたところ Birch 還元によって高収率でジオール **85** を得ることができた。



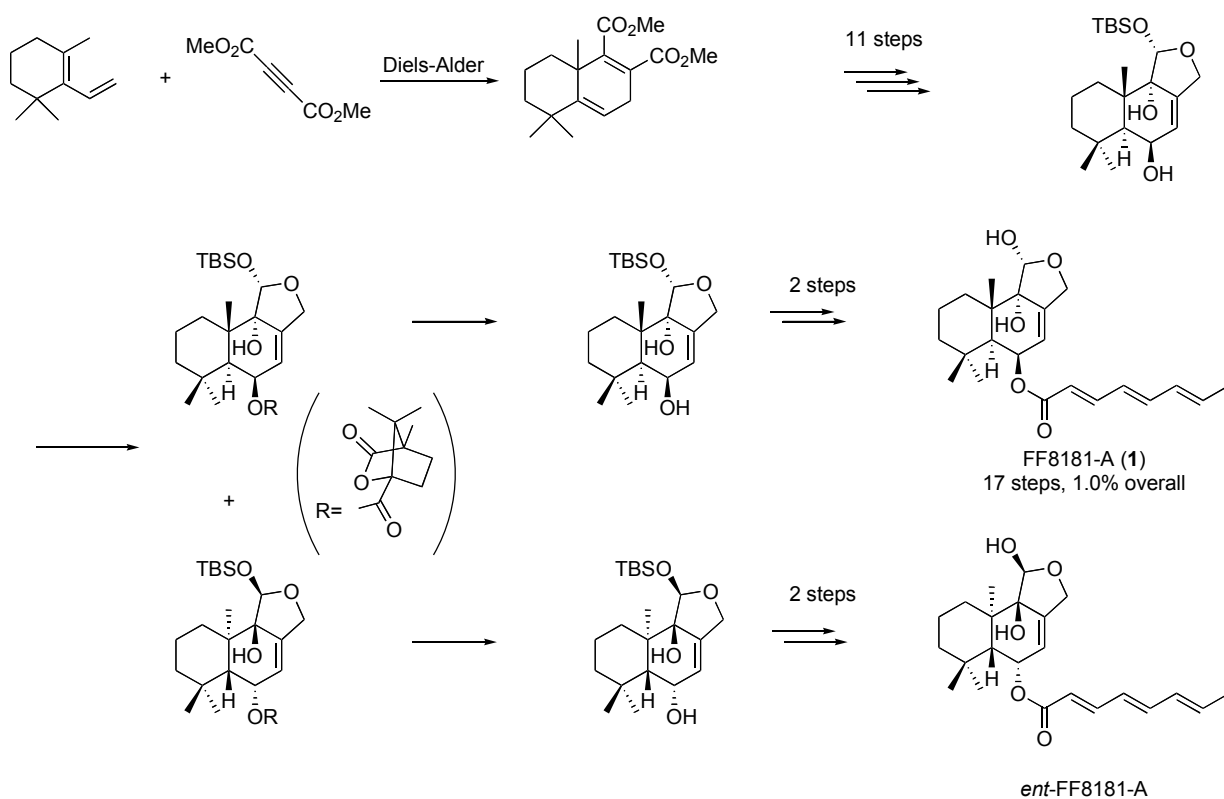
現在は脱水反応の検討を行っており、達成後は全合成に向けた研究を行っていきたいと考えている。

総括

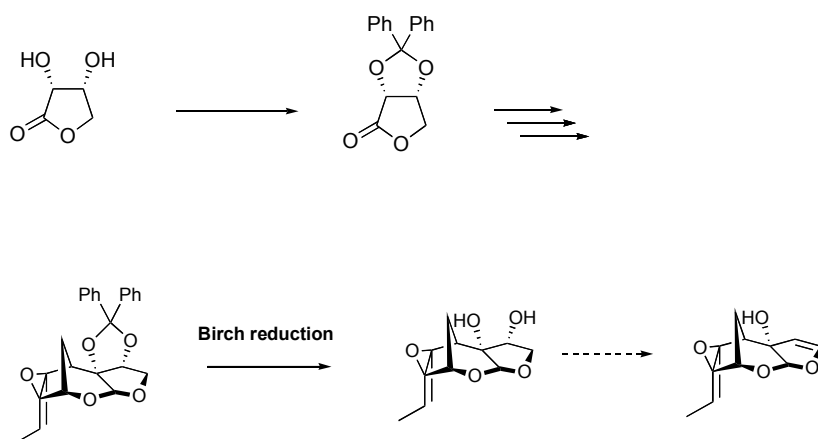
本論文において筆者は特徴的な生物活性を有する 2 つのテルペン関連化合物の合成研究を行った。

第一部ではタンパク質の新規分解系に關与する FF8181-A の光学活性体ならびに類縁体の合成を行った。

既知の Diels-Alder 反応により得られる環化体を出発物質とし、ラセミ体のアリルアルコールを合成し、これをカンファン酸エステルへと誘導することで光学分割を行った。その後、オクタトリエン酸と椎名法を用いて縮合させ、最後に TBS 基を除去することで、光学活性な FF8181-A (**1**) の合成を達成した。全 17 工程総収率 1.0 %であった。また、同様の方法で *ent*-FF8181-A を合成することにも成功した。また類縁体の合成を行い、FF8181-A の両鏡像体ならびに類縁体を生物活性試験に供した結果、天然物が強い活性を示すことがわかった。



第二部では昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究を行った。アセトニド保護体からは目的のジオールを得ることができなかつたので保護基をジフェニルメチレンアセタールへと変えて検討を行った。その結果、Birch還元によって脱保護を行うことが可能であり、目的のジオールを得ることに成功した。現在はジオールの2級水酸基の脱水反応を検討しており、モデル化合物の合成を達成させたいと考えている。



FF8181-A は将来的に医薬になりうる可能性を秘めており、アザジラクチンは環境にやさしい農薬として利用されている。筆者の行った合成研究が、未知の生理機能解明のツールとなり、よりよい人間社会の形成に貢献できたら幸いである。

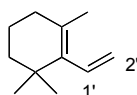
実験項

- 全ての融点は補正されていない。
- 比旋光度は Jasco DIP-1000 を用いて測定した。
- 赤外吸収スペクトルは Jasco FT/IR-230 を用いて測定した。
- ^1H NMR スペクトルは残存非重水素化溶媒 (CHCl_3 : 7.26 ppm (第一部), 7.24 ppm (第二部), acetone- d_6 : 2.04 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM-AL300 (300 MHz) 、JEOL JNM GSX-500 (500 MHz) を用いて測定した。
- ^{13}C NMR スペクトルは溶媒ピーク (CDCl_3 : 77.0 ppm, acetone- d_6 : 29.8 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM-AL 300 (75 MHz)、JEOL JNM GSX-500 (125 MHz) を用いて測定した。
- 高分解能 ESI マススペクトルは JEOL JMS-T100LC を用いて測定した。
- シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性) 63~210 μm 、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーは Merck Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.5 mm (Ord. No. 105744) を用いて行った。
- 化合物に帰属しているプロトンの位置番号は IUPAC 命名法による番号を基に行った。

第一部の実験

第一章に関する実験

1,3,3-Trimethyl-2-vinylcyclohex-1-ene (**11**)

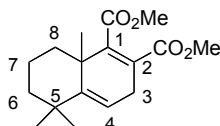


アルゴン雰囲気下、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (89.4 g, 251 mmol) の THF (500 ml) 溶液に -78 °Cで *n*-ブチルリチウム (1.52 M in Hexane, 153 ml, 233 mmol) を滴下した。1 時間攪拌した後、 β -シクロシトラール (**24**) (30.0 g, 179 mmol) の THF (20 ml) 溶液を滴下し、氷冷下で 2 時間攪拌した。反応溶液を水にあげ、エーテルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペンタン) により精製し、ジエン **11** (36.6 g, 98%) を無色油状物質として得た。

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 2928, 2865, 1621, 1457, 1375, 1359, 1025, 991, 916.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.00 (6H, s, 3- CH_3), 1.44 (2H, m, 4-H), 1.61 (2H, m, 5-H), 1.69 (3H, s, 1- CH_3), 1.98 (2H, t, $J = 6.3$, 6-H), 4.96 (1H, dd, $J = 17.4, 2.4$, 2'- H_a), 5.22 (1H, dd, $J = 11.1, 2.4$, 2'- H_b), 6.20 (1H, dd, $J = 17.4, 11.1$, 1'-H).

Dimethyl 5,5,8a-trimethyl-3,5,6,7,8,8a-hexahydronaphthalene-1,2-dicarboxylate (**13**)



ジエン **11** (1.00 g, 6.66 mmol) とアセチレンジカルボン酸ジメチル (**12**) (0.82 ml, 6.6 mmol) を 110°C で 24 時間攪拌した。反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、環化体 **13** (1.14 g, 58%) を白色固体として得た。

Mp 50-51°C.

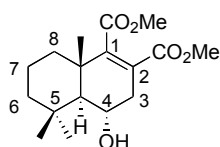
IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 1725, 1670, 1630, 1250.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.14 (3-H, s, 5- CH_3), 1.19 (3H, s, 5- CH_3), 1.29 (2H, m, 6-H), 1.43 (3H, s, 8a- CH_3), 1.50-1.63 (4H, m, 7-H and 8-H), 2.78 (1H, dd, $J = 22.5, 2.1$, 3-H), 3.15 (1H, dd, $J = 22.5, 5.7$, 3-H), 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 5.69 (1H, dd, $J = 5.7, 2.1$, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 18.2, 26.1, 26.5, 31.1, 32.4, 34.6, 35.9, 38.7, 40.2, 51.9, 52.1, 116.8, 125.4, 147.5, 150.7, 166.4, 169.9.

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C 69.84, H 8.27%; found C 69.83, H 8.03%.

Dimethyl (4*S*^{*},4a*S*^{*},8a*S*^{*})-4-hydroxy-5,5,8a-trimethyl-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1,2-dicarboxylate (**31**)



アルゴン雰囲気下、環化体 **13** (2.00 g, 6.85 mmol) の THF (1.5 ml) 溶液に氷冷下ボラン-THF 錯体 (1.0 M in THF, 10.2 ml, 10.2 mmol) をゆっくり滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に水 (1.0 ml) を滴下し、2 N の水酸化ナトリウム水溶液、30 %過酸化水素水を加えた後、16 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 :

1) により精製し、アルコール **31** (1.55 g, 73%) を白色固体として得た。また、副生成物としてβ-ヒドロキシ体 (41 mg, 2%) を得た。また得られた **31** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の針状結晶として得た。

Mp 81-83°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3427, 1714, 1644, 1246, 1205, 1010, 836, 758.

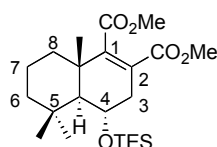
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.08 (3H, s, 5- CH_3), 1.18 (3H, s, 5- CH_3), 1.28 (3H, s, 8a- CH_3), 1.34 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4a-H), 1.20-1.70 (6H, m, 6-H, 7-H and 8-H), 2.38 (1H, dd, $J = 18.3, 8.4$ Hz, 3- H_a), 2.88 (1H, dd, $J = 18.3, 6.6$ Hz, 3- H_b), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.78 (3H, s, OCH_3) 4.22 (1H, m, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 18.2, 20.9, 22.0, 33.7, 36.0, 36.4, 37.1, 40.3, 43.1, 51.9, 52.1, 54.8, 67.5, 124.4, 152.7, 166.4, 169.2.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 333.1677; found, 333.1697.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 65.78; H, 8.44%. Found: C, 65.78; H, 8.22%.

Dimethyl (4*S*^{*},4a*S*^{*},8a*S*^{*})-5,5,8a-trimethyl-4-triethylsilyloxy-
3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1,2-dicarboxylate (**31a**)



アルゴン雰囲気下、アルコール **31** (536 mg, 1.73 mmol) の DMF (30 ml) 溶液に氷冷下イミダゾール (708 mg, 10.4 mmol) と塩化トリエチルシリルを加え、2 時間攪拌した。反応液を水にあげ、ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) 溶液で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、シリルエーテル **31a** (844 mg, 96%) を白色固体として得た。

また、得られた **31a** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の針状結晶として得た。

Mp 45-46°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 1733, 1648, 1246, 1144, 1014, 818, 784.

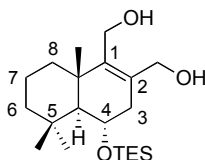
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.67 (6H, q, $J = 8.1$ Hz, SiCH_2CH_3), 0.99 (9H, t, $J = 8.1$ Hz, SiCH_2CH_3), 1.04 (3H, s, 5- CH_3), 1.15 (3H, s, 5- CH_3), 1.28 (3H, s, 8a- CH_3), 1.38 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 4a-H), 1.14-1.63 (6H, m, 6-H, 7-H and 8-H), 2.38 (1H, dd, $J = 18.0, 8.7$ Hz, 3- H_a), 2.74 (1H, dd, $J = 18.0, 6.3$ Hz, 3- H_b), 3.72 (3H, s, OCH_3), 3.77 (3H, s, OCH_3), 4.22 (1H, ddd, $J = 10.5, 8.7, 6.3$ Hz, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 5.4, 7.0, 18.2, 21.3, 22.0, 33.6, 35.9, 36.8, 37.8, 40.3, 43.5, 51.9, 52.2, 54.5, 68.0, 124.6, 152.4, 166.6, 169.3.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 447.2542; found, 447.2550.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si}$: C, 65.05; H, 9.49%. Found: C, 64.91; H, 9.29%.

(4*S*^{*},4a*S*^{*},8a*S*^{*})-1,2-Bis(hydroxymethyl)-5,5,8a-trimethyl-
4-triethylsilyloxy-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene (**32**)



アルゴン雰囲気下、シリルエーテル **31a** (4.46 g, 10.5 mmol) の THF (200 ml) 溶液に氷冷下 DIBAL (0.94 M in Hexane, 67.1 ml, 63.1 mmol) を滴下し、3 時間攪拌した。メタノールを加え室温まで昇温し、飽和ロッシェル塩水溶液にあけた後、終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、ジオール **32** (3.64 g, 94%) を白色固体として得た。

Mp 48-50°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3327, 1239, 1088, 1003, 834, 724.

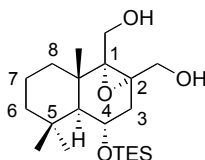
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.65 (6H, q, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 0.99 (9H, t, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 1.04 (3H, s, 5- CH_3), 1.05 (3H, s, 5- CH_3), 1.15 (3H, s, 8a- CH_3), 1.32 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 4a-H), 1.10-1.64 (5H, m, 6-H, 7-H and 8-H), 1.82 (1H, brd, $J = 12.6$ Hz, 8- H_b), 2.00 (1H, brs, OH), 2.20 (1H, brs, OH), 2.27 (1H, dd, $J = 17.4, 9.6$ Hz, 3- H_a), 2.52 (1H, dd, $J = 17.4, 6.0$ Hz, 3- H_b), 3.00-4.20 (5H, m, 4-H and OCH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 5.4, 7.1, 18.6, 21.7, 22.2, 33.5, 36.0, 36.7, 40.8, 42.9, 43.6, 56.0, 57.8, 63.5, 68.9, 134.0, 145.9.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 391.2644; found, 391.2626.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: C, 68.42; H, 10.94%. Found: C, 68.29; H, 10.77%.

(1 R^* , 2 S^* , 4 S^* , 4a S^* , 8a S^*)-1,2-Epoxy-1,2-bis(hydroxymethyl)-5,5,8a-trimethyl-4-triethylsilyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydronaphthalene (**33**)



ジオール **32** (2.5 g, 6.67 mmol) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に氷冷下 *m*-クロロ過安息香酸 (3.0 g, 11.3 mmol) を加え 3 時間攪拌した。その後、反応液に 5% のチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水を加えた。反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、エポキシド **33** (3.19 g, 96%) を白色固体として得た。また得られた **33** の一部を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) し、無色の針状結晶として得た。

Mp 82-84°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3323, 1241, 1120, 1086, 1033, 839, 735.

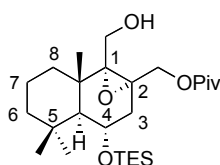
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.64 (6H, q, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 0.98 (9H, t, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 1.00 (3H, s, 5- CH_3), 1.10 (3H, s, 5- CH_3), 1.18 (3H, s, 8a- CH_3), 1.48 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 4a-H), 1.20-1.60 (5H, m, 6-H, 7-H and 8- H_a), 1.71 (1H, brd, $J = 12.0$ Hz, 8- H_b), 1.88 (1H, dd, $J = 14.7, 9.0$ Hz, 3- H_a), 2.09 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, OH), 2.48 (1H, dd, $J = 14.7, 6.9$ Hz, 3- H_b), 2.57 (1H, dd, $J = 8.4, 3.3$ Hz, OH), 3.56 (1H, dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, OCH_a), 3.64 (1H, dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, OCH_a), 3.69 (1H, dd, $J = 11.1, 8.4$ Hz, OCH_b), 3.97 (1H, ddd, $J = 10.5, 9.0, 6.9$ Hz, 4-H), 4.12 (1H, dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz, OCH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 5.4, 7.1, 18.1, 18.3, 22.4, 33.1, 35.4, 36.1, 37.7, 38.7, 43.4, 48.7, 61.7, 64.5, 65.6, 67.4, 71.2.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 407.2593; found, 407.2597.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: C, 65.58; H, 10.48%. Found: C, 65.41; H, 10.44%.

(1*R**,2*S**,4*S**,4a*S**,8a*S**)-1,2-Epoxy-1-hydroxymethyl-
5,5,8a-trimethyl-2-pivaloyloxymethyl-4-triethylsilyloxy-
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydronaphthalene (**33a**)



アルゴン雰囲気下、エポキシド **33** (5.98 g, 15.5 mmol) のピリジン (100 ml) 溶液に氷冷下塩化ピバロイル (1.9 ml, 15.5 mmol) を加え 8 時間攪拌した。その後、反応溶液にメタノール、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製

し、**33a** (5.27g, 73%) を白色固体として得た。また、アルコール **33** (892 mg, 15%) を回収し、副生成物としてビスピバロイル体 (1.03 g, 12%) を得た。また、得られた **33a** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色のプリズム結晶として得た。

Mp 88-89°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3478, 1715, 1279, 1161, 1080, 862, 736.

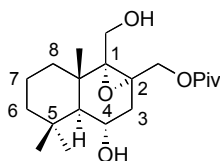
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.62 (6H, q, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 0.97 (9H, t, $J = 7.8$ Hz, SiCH_2CH_3), 1.00 (3H, s, 5- CH_3), 1.09 (3H, s, 5- CH_3), 1.10 (3H, s, 8a- CH_3), 1.23 (9H, s, ^tBu), 1.52 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4a-H), 1.15-1.65 (5H, m, 6-H, 7-H and 8- H_a), 1.80 (1H, br d, $J = 12.6$ Hz, 8- H_b), 1.95 (1H, dd, $J = 15.3$, 8.7 Hz, 3- H_a), 2.02 (1H, m. OH), 2.28 (1H, dd, $J = 15.3$, 6.9 Hz, 3- H_b) 3.71 (1H, dd, $J = 7.8$, 3.9 Hz, OCH_a), 3.79 (1H, dd, $J = 7.8$, 4.5 Hz, OCH_b), 3.96 (1H, ddd, $J = 10.8$, 8.7, 6.9 Hz, 4-H), 4.11 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH_a), 4.18 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 5.5, 7.0, 18.0, 18.3, 22.4, 27.1, 33.1, 35.3, 36.0, 37.1, 38.5, 38.8, 43.3, 48.8, 58.2, 62.9, 66.0, 67.1, 70.9, 178.2.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 491.3168; found, 491.3174.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}$: C, 66.62; H, 10.32%. Found: C, 66.50; H, 10.44%.

(1*R*^{*},2*S*^{*},4*S*^{*},4a*S*^{*},8a*S*^{*})-1,2-Epoxy-4-hydroxy-1-hydroxymethyl-
5,5,8a-trimethyl-2-pivaloyoxymehtyl-
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydronaphthalene (**34**)



33a (1.69 g, 3.62 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液に、氷冷下 *p*-トルエンスルホン酸ピリジニ

ウム (91 mg, 0.362 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、ジオール **34** (1.08 g, 85%) を白色固体として得た。また、得られ **34** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の板状結晶として得た。

Mp 102-104°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3484, 3351, 1726, 1281, 1164, 1052, 1031, 862.

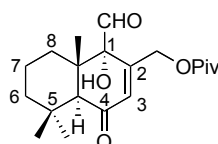
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.95 (3H, s, 5- CH_3), 1.02 (3H, s, 5- CH_3), 1.09 (3H, s, 8a- CH_3), 1.22 (9H, s, $t\text{Bu}$), 1.10-1.80 (6H, m, 4a-H, 6-H, 7-H and 8- H_a), 1.85 (1H, brd, $J = 11.1$ Hz, 8- H_b), 2.11 (1H, dd, $J = 15.6, 3.0$ Hz, 3- H_a), 2.40 (1H, dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 3- H_b), 2.49 (1H, brs, OH), 3.75 (1H, m, 4-H), 3.77 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, OCH_a), 3.93 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, OCH_b), 4.13 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OCH_a), 4.34 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OCH_b).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 18.4, 18.7, 22.4, 26.6, 27.1, 27.6, 33.9, 35.8, 37.6, 38.9, 42.0, 55.1, 59.4, 62.7, 64.9, 66.1, 70.9, 178.6.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 377.2303; found, 377.2299.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_5$: C, 67.76; H, 9.67%. Found: C, 67.58; H, 9.48%.

(1*S*^{*},4*aS*^{*},8*aS*^{*})-1-Formyl-1-hydroxy-5,5,8*a*-trimethyl-
2-pivaloyloxymethyl-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydronaphthalene-4(4*aH*)-one (**35**)



ジオール **34** (550 mg, 1.50 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下 Dess-Martin 試薬

(3.0 g, 7.0 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら 8 時間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、ケトアルデヒドおよびエノンの混合物 (ケトアルデヒド : エノン = 13 : 1) を得た。得られた混合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。

得られた混合物のトルエン (30 ml) 溶液に、氷冷下 DBU (22 μ l, 0.15 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、エノン **35** (397 mg, 75%) を白色固体として得た。また、得られた **35** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色のプリズム結晶として得た。

Mp 113-115°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3372, 1729, 1667, 1337, 1271, 1148, 1024, 790.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.16 (3H, s, 5- CH_3), 1.21 (9H, s, ^tBu), 1.25 (3H, s, 5- CH_3), 1.32 (3H, s, 8a- CH_3), 1.00-1.70 (5H, m, 6-H, 7-H and 8- H_a), 1.91 (1H, dt, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 8- H_b), 2.34 (1H, s, 4a-H), 4.25 (1H, s, OH), 4.45 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, OCH_a), 4.52 (1H, d, $J = 14.7$ Hz, OCH_b), 6.06 (1H, s, 3-H), 9.96 (1H, s, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 19.3, 21.7, 27.0, 32.2, 32.4, 33.5, 38.7, 38.8, 42.2, 45.2, 55.2, 55.3, 81.3, 125.7, 146.9, 198.7, 202.7, 202.8.

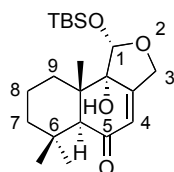
ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 373.1990; found, 373.1980.

Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C, 68.54; H, 8.63%. Found: C, 68.59; H, 8.47%.

(1*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*})-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-

9*b*-hydroxy-6,6,9*a*-trimethyl-

1,3,6,7,8,9,9*a*,9*b*-octahydronaphtho[1,2-*c*]furan-5(5*aH*)-one (**38**)



エノン **35** (63 mg, 0.18 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、氷冷下水酸化リチウム-水和物 (11.3 mg, 0.27 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、ヘミアセタールを得た。これはそのまま次の反応に用いた。

得られたヘミアセタールの塩化メチレン (5 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸 *t*-ブチルジメチルシリル (124 μ l, 540 μ mol) と 2,6-ルチジン (126 μ l, 1.08 mmol) を加え 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、シリルエーテル **38** (66.2 mg, 73%) を白色固体として得た。また、得られた **38** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色のプリズム結晶として得た。

Mp 97-99°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3415, 1668, 1252, 1100, 1009, 838, 783.

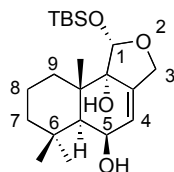
¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.21 (3H, s, SiCH₃), 0.94 (9H, s, Si^{*t*}Bu), 1.01 (3H, s, 6-CH₃), 1.15 (3H, s, 6-CH₃), 1.19 (3H, s, 9*a*-CH₃), 1.10-1.70 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.90 (1H, dt, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 9-H_b), 2.94 (1H, s, 5*a*-H), 4.05 (1H, s, OH), 4.28 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, 3-H_a), 4.67 (1H, dd, $J = 13.5, 1.8$ Hz, 3-H_b), 5.41 (1H, s, 1-H), 5.72 (1H, s, 4-H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: -5.18, -4.03, 17.5, 17.8, 18.3, 21.5, 25.6, 31.5, 32.2, 33.5, 42.8, 44.3, 55.8, 67.4, 78.5, 97.3, 122.0, 156.7, 200.2.

ESI-HRMS m/z : calcd. for C₂₁H₃₆O₄Si [M+Na]⁺, 403.2280; found, 403.2290.

Anal. Calcd. for C₂₁H₃₆O₄Si: C, 66.27, H 9.53%. Found: C, 66.23; H, 9.31%.

(1*S*^{*},5*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*})-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-6,6,9*a*-trimethyl-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]furan-5,9*b*-diol (**39**)



アルゴン雰囲気下、エノン **38** (1.00 g, 2.64 mmol) の THF (40 ml) 溶液に−78°Cで DIBAL (0.94M in Hexane, 8.4 ml, 7.91 mmol) をゆっくり滴下し、3 時間攪拌した。メタノールを加え室温まで昇温し、飽和ロッシェル塩水溶液にあけた後、終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、ジオール **39** (722 mg, 73%) を白色固体として得た。また、得られた **39** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の針状結晶として得た。

Mp 58-60°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 3463, 3387, 1363, 1251, 1047, 1028, 854, 782.

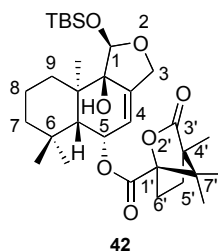
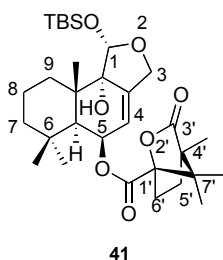
¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.92 (9H, s, Si^tBu), 1.10 (3H, s, 6-CH₃), 1.15 (3H, s, 6-CH₃), 1.34 (3H, s, 9*a*-CH₃), 1.06-1.74 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.86 (1H, dt, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 9-H_b), 1.91 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, 5*a*-H), 3.81 (1H, s, OH), 4.19 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, 3-H_a), 4.54 (1H, m, 5-H), 4.56 (1H, dt, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 3-H_b), 5.38 (1H, s, 1-H), 5.68 (1H, m, 4-H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: −5.1, −4.0, 17.8, 18.2, 19.0, 24.9, 25.6, 32.4, 32.7, 34.0, 38.0, 44.4, 46.3, 66.1, 68.1, 78.2, 97.9, 122.0, 139.7.

ESI-HRMS m/z : calcd. for C₂₁H₃₈O₄Si [M+Na]⁺, 405.2437; found, 405.2429.

Anal. Calcd. for C₂₁H₃₈O₄Si: C, 65.92; H, 10.01%. Found: C, 66.10; H, 9.97%.

(1*S*,5*S*,5*aS*,9*aS*,9*bS*,1'*S*,4'*R*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9*b*-hydroxy-6,6,9*a*,4',7',7'-hexamehtyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-5-carbonyloxy-1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-9*b*-ol (**41**) and (1*R*,5*R*,5*aR*,9*aR*,9*bR*,1'*S*,4'*R*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9*b*-hydroxy-6,6,9*a*,4',7',7'-hexamehtyl-3'-oxo-2'-oxabicyclo[2.2.1]heptane-5-carbonyloxy-1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]-furan-9*b*-ol (**42**)



アルゴン雰囲気下、ジオール **39** (722 mg, 1.89 mmol) のピリジン (50 ml) 溶液に氷冷下 (-)(1*S*,4*R*)-Camphanic chloride (2.00 g, 9.45 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、カンファン酸エステル **41** (425 mg, 40%) およびそのジアステレマー **42** (244 mg, 23%) をそれぞれ白色固体として得た。また、**41** および **42** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の板状結晶および無色の針状結晶として得た。

41

$R_f = 0.39$ (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 4)

$[\alpha]_D^{23} -127$ (c 0.50, MeOH)

Mp 183-185°C.

IR ν_{max} (Nujol) cm^{-1} : 3466, 2923, 2854, 1786, 1732, 1302, 1269, 1113, 1063 .

1H -NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.92 (9H, s, Si^tBu), 0.97 (3H, s,

6-CH₃), 1.01 (3H, s, 6-CH₃), 1.04 (3H, s, 9a-CH₃), 1.10 (3H, s, 4'-CH₃), 1.14 (3H, s, 7'-CH₃), 1.16 (3H, s, 7'-CH₃), 1.10-1.73 (6H, m, 7-H, 8-H, 9-H_a and 5'-H_a), 1.82-2.05 (3H, m, 5a-H, 5'-H_b, 6'-H_a), 2.18 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, 9-H_b), 2.39 (1H, ddd, $J = 13.8, 10.2, 4.5$ Hz, 6'-H_b), 3.84 (1H, s, OH), 4.16 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, 3-H_a), 4.55 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 3-H_b), 5.40 (1H, m, 5-H), 5.57 (1H, s, 1-H), 5.85 (1H, s, 4-H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: -5.1, -4.0, 9.6, 17.0, 17.8, 18.7, 24.7, 25.6, 29.0, 30.5, 32.1, 32.6, 33.5, 38.1, 44.4, 45.3, 45.4, 54.3, 54.7, 68.0, 69.2, 78.0, 90.9, 97.6, 97.8, 116.8, 143.0, 167.0, 178.0.

ESI-HRMS m/z : calcd. for C₃₁H₅₀O₇Si [M+Na]⁺, 585.3224; found, 585.3179.

Anal. Calcd. for C₃₁H₅₀O₇Si: C, 66.16; H, 8.95%. Found: C, 66.15; H 8.77%.

42

R_f = 0.43 (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 4)

$[\alpha]_D^{28} +167$ (c 0.50, MeOH)

Mp 202-204°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm⁻¹: 3474, 1788, 1716, 1309, 1272, 1166, 1101, 837, 778.

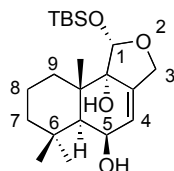
¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.17 (3H, s, SiCH₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.91 (3H, s, 6-CH₃), 0.92 (9H, s, Si^tBu), 1.00 (3H, s, 6-CH₃), 1.05 (3H, s, 9a-CH₃), 1.10 (3H, s, 4'-CH₃), 1.17 (3H, s, 7'-CH₃), 1.18 (3H, s, 7'-CH₃), 1.00-1.73 (6H, m, 7-H, 8-H, 9-H_a and 5'-H_a), 1.81-2.04 (3H, m, 5a-H, 5'-H_b, 6'-H_a), 2.15 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, 9-H_b), 2.45 (1H, ddd, $J = 12.0, 11.4, 4.8$ Hz, 6'-H_b), 3.82 (1H, s, OH), 4.19 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, 3-H_a), 4.57 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 3-H_b), 5.41 (1H, m, 5-H), 5.60 (1H, s, 1-H), 5.77 (1H, s, 4-H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: -5.1, -4.1, 9.7, 16.9, 17.8, 18.6, 24.8, 25.6, 28.9, 30.2, 32.2, 32.8, 33.6, 38.2, 44.5, 45.4, 45.5, 54.5, 54.8, 68.0, 69.4, 78.1, 90.9, 97.7, 97.9, 116.9, 143.1, 167.4, 178.6.

ESI-HRMS m/z : calcd. for C₃₁H₅₀O₇Si [M+Na]⁺, 585.3224; found, 585.3248.

Anal. Calcd. for C₃₁H₅₀O₇Si: C, 66.16; H, 8.95%. Found: C, 66.13; H, 8.75%.

(1*S*,5*S*,5*aS*,9*aS*,9*bS*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-6,6,9*a*-trimethyl-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]furan-5,9*b*-diol (**39**)

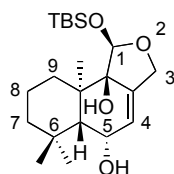


アルゴン雰囲気下、カンファン酸エステル **41** (22.4 mg, 39.8 μmol) の THF (10 ml) 溶液に -78°C で MeLi (1.13 M in Et₂O, 352 μl , 398 μmol) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、(-)-**39** (13.1 mg, 86%) を得た。また、得られた(-)-**39**の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の針状結晶として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -131$ (c 0.40, MeOH)

Mp $55-57^{\circ}\text{C}$.

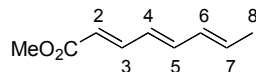
(1*R*,5*R*,5*aR*,9*aR*,9*bR*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-6,6,9*a*-trimethyl-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]furan-5,9*b*-diol (**39**)



(-)-**39** の時と同様の方法で(+)-**39** を合成した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +137$ (c 0.87, MeOH)

Methyl (2*E*,4*E*,6*E*)-octatrienoate (**44**)



アルゴン雰囲気下、(2*E*, 4*E*)-1-ヘキサジエノール (**43**) (10 g, 102 mmol) とトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (51 g, 153 mmol) の塩化メチレン (300 ml) に二酸化マンガン (72 g, 828 mmol) を加え、室温で2日間攪拌し、反応液をセライトを用いてろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 40 : 1) により精製し、不飽和エステル **44** (12.3 g, 79%) を白色固体として得た。また、副生成物として*Z*体の不飽和エステル (1.7 g, 11 %) を得た。また、得られた **44** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の針状結晶として得た。

Mp 76-78°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 1714, 1644, 1347, 1298, 1268, 1230, 1002, 848, 730, 714.

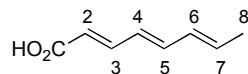
¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.83 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 8-H), 3.74 (3H, s, OCH₃), 5.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, 2-H), 5.94 (1H, dq, $J = 14.7, 6.6$ Hz, 7-H), 6.15 (1H, dd, $J = 14.7, 12.0$ Hz, 6-H), 6.20 (1H, dd, $J = 15.3, 11.4$ Hz, 4-H), 6.53 (1H, dd, $J = 15.3, 12.0$ Hz, 5-H), 7.30 (1H, dd, $J = 15.3, 11.4$ Hz, 3-H).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: 18.6, 51.4, 119.5, 127.4, 131.1, 135.1, 141.2, 145.1, 167.6.

ESI-HRMS m/z : calcd. for C₉H₁₂O₂ [M+Na]⁺, 175.0735; found, 175.0748.

Anal. Calcd. for C₉H₁₂O₂: C, 71.03; H, 7.95%. Found: C, 71.24; H, 7.76%.

(2*E*,4*E*,6*E*)-Octatrienoic acid (**5**)



不飽和エステル **44** (5.0 g, 32.9 mmol) のメタノール (300 ml) 溶液に、氷冷下水酸化リチウム-水和物 (6.9 g, 164.5 mmol) の水 (100 ml) 溶液を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、オクタトリエン酸 (**5**) (3.0 g, 66%) を無色の葉状結晶として得た。

Mp 185-187°C.

IR ν_{\max} (Nujol) cm^{-1} : 1681, 1606, 1416, 1339, 1272, 1242, 1001, 849, 702.

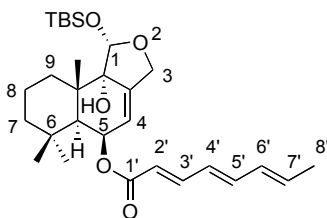
$^1\text{H-NMR}$ δ (acetone- d_6) ppm: 1.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 8-H), 5.86 (1H, d, $J = 15.3$ Hz, 2-H), 6.00 (1H, dq, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 7-H), 6.23 (1H, dd, $J = 15.3, 10.8$ Hz, 6-H), 6.26 (1H, dd, $J = 14.7, 11.1$ Hz, 4-H), 6.57 (1H, dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz, 5-H), 7.26 (1H, dd, $J = 15.3, 11.1$ Hz, 3-H), 10.6 (1H, s, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (acetone- d_6) ppm: 18.5, 121.0, 128.6, 132.3, 135.5, 141.8, 145.9, 168.0.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 161.0578; found, 161.0587.

Anal. Calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$: C, 69.54; H, 7.30%. Found: C, 69.25; H, 7.21%.

(1*S*,5*S*,5*aS*,9*aS*,9*bS*,2'*E*,4'*E*,6'*E*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9*b*-hydroxy-
6,6,9*a*-trimethyl-5-octatrienoyloxy-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronahtho[1,2-*c*]furan-9*b*-ol (**45**)



アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (53.0 μ l, 0.380 mmol) の塩化メチレン (5 ml) の溶液にオクタトリエン酸 (**5**) (26.2 mg, 0.190 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (46.4 mg, 0.380 mmol) および 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (65.4 mg, 0.190 mmol) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液に(-)-**39** (24.2 mg, 63.4 μ mol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、(-)-**45** (14.7 mg, 46%) を白色固体として得た。また、得られた(-)-**45** の一部を再結晶 (ヘキサン) し、無色の板状結晶として得た。

$[\alpha]_D^{23}$ -153 (*c* 0.80, CHCl_3)

Mp 121-123°C.

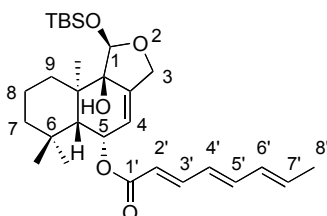
IR ν_{max} (Nujol) cm^{-1} : 3497, 1698, 1617, 1298, 1262, 1132, 1027, 1003, 838, 782.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.17 (3H, s, SiCH_3), 0.18 (3H, s, SiCH_3), 0.92 (9H, s, Si^tBu), 0.98 (3H, s, 6- CH_3), 1.12 (3H, s, 6- CH_3), 1.19 (3H, s, 9*a*- CH_3), 1.10-1.75 (5H, m, 7-H, 8-H and 9- H_a), 1.83 (3H, d, J = 6.3 Hz, 8'- CH_3), 1.88 (1H, dt, J = 13.5, 4.5 Hz, 9- H_b), 2.14 (1H, d, J = 4.8 Hz, 5*a*-H), 3.82 (1H, s, OH), 4.16 (1H, d, J = 12.0 Hz, 3- H_a), 4.55 (1H, dt, J = 12.0, 2.1 Hz, 3- H_b), 5.41 (1H, s, 1-H), 5.62 (1H, m, 4-H), 5.72 (1H, m, 5-H), 5.82 (1H, d, J = 15.3 Hz, 2'-H), 5.94 (1H, dq, J = 14.7, 6.9 Hz, 7'-H), 6.13 (1H, dd, J = 14.7, 12.0 Hz, 6'-H), 6.19 (1H, dd, J = 14.7, 10.8 Hz, 4'-H), 6.51 (1H, dd, J = 14.7, 12.0 Hz, 5'-H), 7.24 (1H, dd, J = 15.3 Hz, 10.8, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (CDCl_3) ppm: -5.10, -4.05, 17.8, 18.1, 18.5, 18.6, 24.6, 25.6, 32.0, 32.7, 33.6, 38.2, 44.6, 45.3, 67.1, 68.0, 78.1, 98.0, 118.1, 120.4, 127.5, 131.2, 135.3, 141.3, 141.5, 145.2, 166.4.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 525.3012; found, 525.3035.

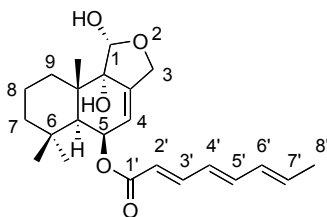
(1*R*,5*R*,5*aR*,9*aR*,9*bR*,2'*E*,4'*E*,6'*E*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9*b*-hydroxy-
6,6,9*a*-trimethyl-5-octatrienoyloxy-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronahtho[1,2-*c*]furan-9*b*-ol (**45**)



(-)-**45** の時と同様の方法で(+)-**45** を合成した。

$[\alpha]_{\text{D}}^{19} +159$ (c 0.25, CHCl_3)

FF8181-A (**1**)



シリルエーテル **45** (17.8 mg, 0.0355 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下 TBAF (1.0 M in THF, 458 μl , 0.458 mmol) と酢酸 (25.3 μl , 0.442 mmol) の混合溶液を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、白色固体として得た。また、得られた FF8181-A (1) の一部を再結晶 (ヘキサン/酢酸エチル) し、無色の板状結晶として得た。

$[\alpha]_D^{25} -257$ (c 0.54, MeOH)

Mp 128-130°C.

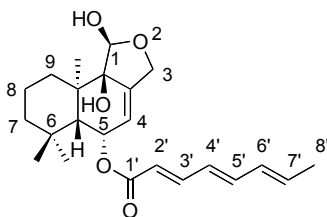
IR ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3386, 2946, 2868, 1700, 1617, 1459, 1447, 1354, 1297, 1267, 1228, 1132, 1080, 1027, 1004, 915.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.99 (3H, s, 6- CH_3), 1.14 (3H, s, 6- CH_3), 1.23 (3H, s, 9a- CH_3), 1.20-1.42 (3H, m, 7-H and 9- H_a), 1.51 (1H, m, 8- H_a), 1.65 (1H, tq, $J = 3.0, 13.1$ Hz, 8- H_b), 1.83 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 8'- CH_3), 1.90 (1H, dt, $J = 3.0, 13.3$ Hz, 9- H_b), 2.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 5a-H), 2.76 (1H, s, 9b-OH), 4.23 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, 3- H_a), 4.27 (1H, br. d, $J = 8.3$ Hz, 1-OH), 4.60 (1H, d, $J = 13.3$ Hz, 3- H_b), 5.37 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 1-H), 5.66-5.73 (2H, m, 4-H and 5-H), 5.82 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, 2'-H), 5.96 (1H, br. sext, $J = 7.2$ Hz, 7'-H), 6.15 (1H, dd, $J = 10.9, 16.5$ Hz, 6'-H), 6.20 (1H, dd, $J = 14.8, 11.7$ Hz, 4'-H), 6.52 (1H, dd, $J = 11.0, 14.8$ Hz, 5'-H), 7.25 (1H, dd, $J = 11.3, 15.2$ Hz, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 18.0, 18.6, 18.8, 24.6, 31.8, 32.9, 33.7, 38.3, 44.6, 45.6, 66.6, 66.8, 77.6, 98.1, 119.9, 120.2, 127.4, 131.1, 135.6, 141.2, 141.6, 145.5, 166.4.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 411.2147; found, 411.2185.

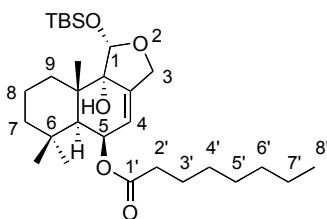
ent-FF8181-A



FF8181-A (1) の時と同様の方法で *ent*-FF8181-A を合成した。

$[\alpha]_D^{27} = +243$ (c 0.51, MeOH)

(1*S*^{*},5*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*})-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9b-hydroxy-
6,6,9a-trimethyl-5-octanoyloxy-
1,3,5,5a,6,7,8,9,9a,9b-decahydronahtho[1,2-*c*]furan-9b-ol (**48**)



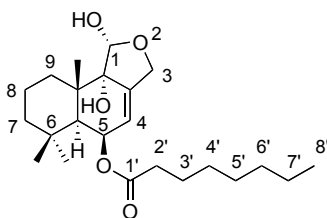
ジオール **39** (32.0 mg, 0.0840 mmol) の塩化メチレン (5 ml) の溶液に氷冷下 4-ジメチルアミノピリジン (1.03 mg, 8.40 μ mol)、EDCI (16.1 mg, 0.084 mmol) およびオクタン酸 (13.0 ml, 0.0840 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、**48** (8.3 mg, 20%) を白色の固体として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.16 (3H, s, SiCH₃), 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.89 (3H, t, J = 6.3, 8'-H), 0.92 (9H, s, Si^tBu), 0.94 (3H, s, 6-CH₃), 0.98 (3H, s, 6-CH₃), 1.13 (3H, s, 9a-CH₃), 1.16-1.61 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.27-1.57 (10H, m, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H and 7'-H), 1.86 (1H, dt, J = 12.0, 3.6, 9-H_b), 2.05 (1H, d, J = 4.5, 5a-H), 2.29 (2H, t, J = 2.1, 2'-H), 3.81 (1H, s, OH), 4.15 (1H, d, J = 12.0, 3-H_a), 4.55 (1H, dt, J = 12.0, 2.1, 3-H_b), 5.39 (1H, s, 1-H), 5.60 (1H, m, 4-H), 5.63 (1H, m, 5-H).

(1*S*^{*},5*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*})-1,9*b*-dihydroxy-

6,6,9*a*-trimethyl-5-ocatanoyloxy-

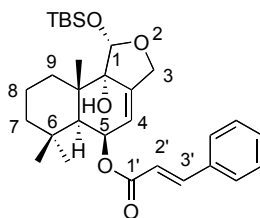
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronahtho[1,2-*c*]furan-9*b*-ol (**46**)



シリルエーテル **48** (8.5 mg, 16.7 μ mol) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下 TBAF (1.0 M in THF, 138 μ l, 0.138 mmol) と酢酸 (7.6 μ l, 0.133 mmol) の混合溶液を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、**46** (5.5 mg, 83%) を白色固体として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.87 (3H, t, J = 6.6, 8'-CH₃), 0.99 (3H, s, 6-CH₃), 1.15 (3H, s, 6-CH₃), 1.18 (3H, s, 9*a*-CH₃), 1.08-1.72 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.25-1.56 (10H, m, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H and 7'-H), 1.89 (1H, dt, J = 13.2, 4.8, 9-H_b), 2.03 (1H, d, J = 4.5, 5*a*-H), 2.29 (3H, t, J = 2.1, 2'-H), 3.87 (1H, s, OH), 4.24 (1H, dt, J = 13.2, 1.5, 3-H_a), 4.60 (1H, d, J = 13.2, 3-H_b), 5.36 (1H, d, J = 9.6, 1-H), 5.62 (1H, m, 4-H), 5.68 (1H, m, 5-H).

(1*S*^{*},5*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*},2'*E*)-1-*tert*-Buthyldimethylsilyloxy-9*b*-hydroxy-
6,6,9*a*-trimethyl-5-cinnamyloxy-
1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronaphtho[1,2-*c*]furan-9*b*-ol (**49**)



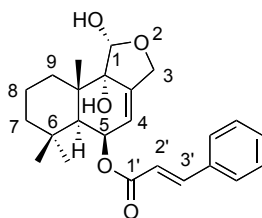
アルゴン雰囲気下、*trans*-桂皮酸 (7.6 mg, 0.106 mmol) の THF (5 ml) の溶液に氷冷下、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(17.6 mg, 51.0 μ mol)、トリエチルアミン (14.2 μ l, 0.102 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (12.5 mg, 0.102 mmol)を加え 10 分間攪拌した。反応溶液にジオール **39** (6.5 mg, 17.0 μ mol)を加え、終夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、**49** (4.4 mg, 51%) を白色固体として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.18 (3H, s, SiCH₃), 0.19 (3H, s, SiCH₃), 0.93 (9H, s, ^tBu), 1.02 (3H, s, 6-CH₃), 1.17 (3H, s, 6-CH₃), 1.24 (3H, s, 9*a*-CH₃), 1.09-1.67 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.91 (1H, dt, $J = 15.0, 4.5, 9$ -H_b), 2.18 (1H, d, $J = 4.5, 5$ *a*-H), 3.85 (1H, s, OH), 4.18 (1H, d, $J = 12.0, 3$ -H_a), 4.57 (1H, d, $J = 14.4, 3$ -H_b), 5.41 (1H, s, 1-H), 5.67 (1H, m, 4-H), 5.79 (1H, m, 5-H), 6.41 (1H, d, $J = 15.9, 2'$ -H), 7.30 (1H, m, ArH), 7.30-7.39 (2-H, m, ArH), 7.51-7.54 (2H, m, ArH), 7.66 (1H, d, $J = 15.9, 3'$ -H).

(1*S*^{*},5*S*^{*},5*aS*^{*},9*aS*^{*},9*bS*^{*},2'*E*)-1,9*b*-dihydroxy-

6,6,9*a*-trimethyl-5-cinnamyloxy-

1,3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,9*b*-decahydronahtho[1,2-*c*]furan-9*b*-ol (**47**)

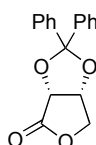


シリルエーテル **49** (6.7 mg, 13.1 μ mol) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下 TBAF (1.0 M in THF, 105 μ l, 0.105 mmol) と酢酸 (5.9 μ l, 0.105 mmol) の混合溶液を加え、1 時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、**47** (4.6 mg, 88%) を白色固体として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.03 (3H, s, 6-CH₃), 1.18 (3H, s, 6-CH₃), 1.29 (3H, s, 9*a*-CH₃), 1.06-1.66 (5H, m, 7-H, 8-H and 9-H_a), 1.93 (1H, dt, $J = 12.8, 4.5$, 9-H_b), 2.10 (1H, d, $J = 4.2$, 5*a*-H), 4.26 (1H, d, $J = 13.2$, 3-H_a), 4.63 (1H, d, $J = 13.8$, 3-H_b), 5.39 (1H, s, 1-H), 5.77 (1H, m, 4-H), 5.79 (1H, m, 5-H), 6.41 (1H, d, $J = 16.2$, 2'-H), 7.31 (1H, m, ArH), 7.38-7.40 (2-H, m, ArH), 7.52-7.55 (2H, m, ArH), 7.66 (1H, d, $J = 16.2$, 3'-H).

第二部の実験

(3a*R*,6a*R*)-2,2-Diphenyl-dihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4(3a*H*)-one (**60**)



ジオール **53** (464 mg, 3.93 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液にベンゾフェノンジメチルケタール (1.80 g, 7.87 mmol) と *p*-トルエンスルホン酸水和物 (74.8 mg, 0.393 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液にトリエチルアミンを加えて反応を終了した後、酢酸エチルを加えて希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮シラクトン (921 mg, 83%) を白色固体として得た。得られた **60** の一部を再結晶 (塩化メチレン) し、無色の針状結晶として得た。

$[\alpha]_D^{25} -61$ (*c* 1.0, CHCl₃)

Mp 153-155 °C.

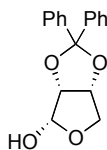
IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3058, 2972, 1781, 1599, 1489, 1448, 1214, 1101.

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 4.40 (1H, dd, *J* = 4.2, 10.4 Hz, 6-H), 4.57 (1H, d, *J* = 10.4 Hz, 6-H), 4.82 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, 3a-H), 4.86 (1H, dd, *J* = 4.2, 6.0 Hz, 6a-H), 7.27-7.30 (3H, m, ArH), 7.33-7.42 (5H, m, ArH), 7.51-7.54 (2H, m, ArH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: 70.1, 75.0, 76.3, 114.1, 126.2, 126.5, 128.2, 128.4, 128.7, 129.0, 139.6, 140.5, 172.8.

ESI-HRMS *m/z*: calcd. for C₂₃H₃₂O₅ [M+Na]⁺, 305.0784; found, 305.0782.

(3a*R*,4*S*,6a*R*)-2,2-Diphenyl-tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**61**)



アルゴン雰囲気下、ラクトン **60** (262 mg, 0.928 mmol) の塩化メチレン (30ml) 溶液に 0°Cで DIBAL (1.04 M in Hexane, 892 μ l, 0.928 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応液を飽和ロッシェル塩水溶液にあけた後、4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、**61** (222 mg, 84%) を白色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -45$ (*c* 1.0, CHCl₃)

Mp 122-123 °C.

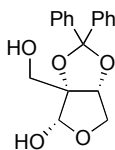
IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3493, 2961, 2945, 1490, 1451, 1419, 1327, 1279.

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.37 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, -OH), 4.12 (1H, dd, *J* = 3.6, 10.2 Hz, 6-H), 4.24 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 6-H), 4.52 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, 3a-H), 4.73 (1H, dd, *J* = 3.6, 6.0 Hz, 6a-H), 5.62 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 4-H), 7.26-7.27 (3H, m, ArH), 7.30-7.40 (5H, m, ArH), 7.50-7.54 (2H, m, ArH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: 71.6, 80.5, 85.5, 101.5, 126.6, 126.8, 128.0, 128.3, 128.7, 140.5, 140.7.

ESI-HRMS *m/z*: calcd. for C₂₃H₃₂O₅ [M+Na]⁺, 307.0941; found, 307.0944.

(3a*R*,4*S*,6a*R*)-3a-(Hydroxymethyl)-2,2-diphenyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-ol (**62**)



61 (673 mg, 2.37 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液にホルムアルデヒド水溶液 (ca. 35%, 1.02 ml, 11.9 mmol) と炭酸カリウム (564 mg, 4.08 mmol) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し **62** (600 mg, 81%) を得た。

$[\alpha]_D^{26} -105$ (c 1.0, CHCl_3)

Mp 128-130 °C.

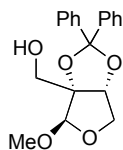
IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3527, 3399, 3306, 2967, 2926, 1962, 1896, 1490.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 2.49 (1H, dd, $J = 5.4, 8.4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.18 (1H, m, $-\text{OH}$), 3.54 (1H, dd, $J = 8.4, 12.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.74 (1H, dd, $J = 5.4, 12.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.13 (1H, dd $J = 3.0, 10.2$ Hz, 6-H), 4.21 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 6-H), 4.73 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 6a-H), 5.62 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 4-H), 7.25-7.27 (3H, m, ArH), 7.32-7.39 (5H, m, ArH), 7.49-7.53 (2H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 62.5, 72.3, 83.5, 94.1, 103.7, 113.1, 126.4, 126.7, 127.9, 128.4, 141.6, 142.1.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 337.1046; found, 337.1008.

(3'aR,4'R,6'aR)-(4'-Methoxy-2'2'-diphenyldihydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-3'a(4'H)-yl)-methanol (**63**)



アルゴン雰囲気下、**62** (23.8 mg, 0.0758 mmol) のトルエン (1 ml) 溶液に、氷冷下オルトギ酸トリメチル (12.5 μ l, 0.114 mmol) と $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (10.6 μ l, 0.0834 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し **63** (19.6 mg, 79%) を得た。

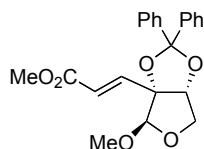
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -128$ (c 1.0, CHCl_3)

IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 3540, 2932, 2877, 1600, 1492, 1450, 1396, 1246.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 2.45 (1H, dd, $J = 5.4, 9.3$ Hz, -OH), 3.40 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.45 (1H, dd, $J = 9.3, 12.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.73 (1H, dd, $J = 5.4, 12.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.95 (1H, dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 6'-H), 4.17 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 6'-H), 4.75 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 6'a-H), 5.13 (1H, s, 4'-H), 7.26-7.28 (3H, m, ArH), 7.31-7.39 (5H, m, ArH), 7.49-7.53 (2H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 55.1, 62.4, 72.0, 83.5, 93.8, 109.9, 126.4, 126.8, 127.9, 128.3, 128.6, 141.7, 142.1.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 351.1203; found, 351.1238.

Methyl (2*E*,3'*aR*,4'*R*,6'*aR*)-3-(4'-methoxy-2',2'-diphenyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-3'*a*(4'*H*)-yl)acrylate (**64**)

アルゴン雰囲気下、 -78°C においてシュウ酸クロリド (5.6 ml, 66 mmol) の塩化メチレン (300 ml) 溶液に DMSO (9.4 ml, 132 mmol) を加えて 15 分間攪拌後に **63** (10.8 g, 33 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を滴下し、30 分間攪拌した。トリエチルアミン (27.8 ml, 198 mmol) を加えた後、室温まで昇温しながら 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、粗アルデヒドを得た。

得られた粗アルデヒドの塩化メチレン (200 ml) 溶液にメチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (16.6 g, 49.5 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し **64** (10.2 g, 81% in 2 steps)を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -192$ (c 1.0, CHCl_3)

IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 2946, 2910, 1725, 1668, 1650, 1450, 1307, 1278.

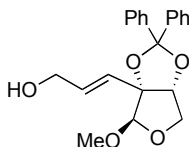
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 3.30 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.63 (3H, s, CO_2CH_3), 4.01-4.02 (2H, m, 6'-H), 4.78 (1H, m, 6'a-H), 5.04 (1H, s, 4'-H), 5.85 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, 2-H), 6.93 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, 3-H), 7.28-7.32 (6H, m, ArH), 7.41-7.46 (4H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 51.6, 54.9, 71.7, 86.1, 93.5, 109.4, 121.1, 126.5, 126.6, 127.9, 128.0, 128.3, 128.5, 141.7, 142.0, 143.4, 166.4.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 405.1309; found, 405.1350.

(2*E*,3'*aR*,4'*R*,6'*aR*)-3-(4'-Methoxy-2',2'-diphenyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-3'(4*H*)-yl)prop-2-en-1-ol

(65)



アルゴン雰囲気下、 -78°C において **64** (14.1 g, 36.8 mmol) の塩化メチレン (400 ml) 溶液に DIBAL (1.04 M in Hexane, 106 ml, 110 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。反応液を飽和ロッシェル塩水溶液にあけ、2 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、**65** (8.17 g, 63%) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -182$ (c 1.0, CHCl_3)

Mp $104\text{-}105^{\circ}\text{C}$.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3522, 3045, 2927, 2882, 1998, 1909, 1824, 1671.

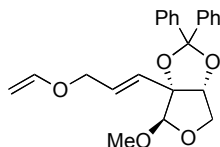
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 3.31 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.86 (2H, t, $J = 5.1$ Hz, 1-H), 3.97 (1H, dd, $J = 3.3, 10.5$ Hz, 6'-H), 4.01 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 6'-H), 4.75 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 6'a-H), 5.01 (1H, s, 4'-H), 5.59 (1H, dt, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 2-H), 5.71 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 3-H), 7.26-7.33 (6H, m, ArH), 7.42-7.48 (4H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 54.8, 62.9, 71.6, 85.6, 93.6, 109.1, 113.2, 126.7, 126.9, 127.8, 127.9, 128.4, 130.5, 142.1, 142.5.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 377.1359; found, 377.1373.

(3a*R*,4*R*,6a*R*)-4-Methoxy-2,2-diphenyl-

3a-[(1'*E*)-3'-(vinylloxy)prop-1'-en-1'-yl]tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxole (**66**)



アルゴン雰囲気下、**65** (3.79 g, 10.8 mmol) のエチルビニルエーテル (200 ml) 溶液に酢酸水銀 (II) (1.61 g, 5.01 mmol) を加え、終夜加熱還流した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、**66** (3.63 g, 88%) を得た。

$[\alpha]_D^{21} -153$ (*c* 0.39, CHCl₃)

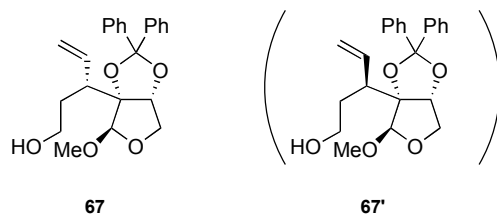
IR ν_{\max} (film) cm⁻¹: 2928, 1490, 1449, 1212, 1092, 1067, 1024, 973.

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.31 (3H, s, -OCH₃), 3.93 (1H, dd, *J* = 2.1, 6.6 Hz, -OCH=CH₂), 3.96-4.00 (4H, m, 3'-H and 6-H), 4.05 (1H, dd, *J* = 2.1, 14.4 Hz, -OCH=CH₂), 4.73 (1H, dd, *J* = 1.5, 2.4 Hz, 6a-H), 5.00 (1H, s, 4-H), 5.61 (1H, dt, *J* = 15.9, 5.1 Hz, 2'-H), 5.81 (1H, dt, *J* = 15.9, 1.5 Hz, 1'-H), 6.30 (1H, dd, *J* = 6.6, 14.4 Hz, -OCH=CH₂), 7.26-7.32 (6H, m, ArH), 7.43-7.50 (4H, m, ArH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: 54.8, 67.8, 71.5, 86.0, 87.0, 93.6, 109.2, 126.4, 126.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 142.4, 151.2.

ESI-HRMS *m/z*: calcd. for C₂₃H₃₂O₅ [M+Na]⁺, 403.1521; found, 403.1515.

(3*R*,3'*aR*,4'*R*,6'*aR*)-3-(4'-Methoxy-2',2'-diphenyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-3'*a*(4'*H*)-yl)-pent-4-en-1-
-ol (**67**)



アルゴン雰囲気下、0°Cで **66** (3.63 g, 9.55 mmol) の塩化メチレン (200 ml) 溶液にトリイソブチルアルミニウム (1.0 M in Hexane, 28.0 ml, 28.7 mmol) を加え室温にて3日間攪拌した。反応液を飽和ロッシェル塩水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、**67** (1.96 g, 53%) およびその異性体 **67'** (780 mg, 22%) を得た。同時に原料 (923 mg) も回収した。

67

$R_f = 0.39$ (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 1)

$[\alpha]_D^{26} -174$ (c 1.0, CHCl_3)

Mp 94-95°C.

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3511, 3071, 3024, 1643, 1598, 1490, 1453, 1420.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.83 (2H, q, $J = 6.6$ Hz, 2-H), 2.59 (1H, dt, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 3-H), 3.29 (3H, s, -OCH₃), 3.46-3.66 (2H, m, 1-H), 3.75 (1H, dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 6'-H), 3.80 (1H, dd, $J = 3.6, 10.5$ Hz, 6'-H), 4.71 (1H, dd, $J = 1.5, 3.6$ Hz, 6'a-H), 4.91 (1H, dd, $J = 2.1, 9.6$ Hz, 5-H), 4.99 (1H, s, 4'-H), 5.02 (1H, dd, $J = 2.1, 17.1$ Hz, 5-H), 5.22 (1H, dt, $J = 17.1, 9.6$ Hz, 4-H), 7.18-7.31 (6H, m, ArH), 7.46-7.53 (4H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 33.1, 43.1, 54.6, 61.0, 71.0, 84.6, 97.1, 107.6, 112.8, 117.6, 125.4, 125.6, 127.7, 127.9, 138.3, 144.4.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 405.1672; found, 405.1653.

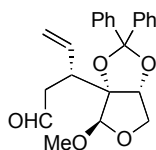
67'

$R_f = 0.50$ (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.55 (1H, m, 2-H), 1.94 (1H, m, 2-H), 2.23 (1H, dt, $J = 2.7, 10.2$ Hz, 3-H), 3.31 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.36-3.54 (2H, m, 1-H), 3.80 (1H, dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 6'-H), 3.90 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 6'-H), 4.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, 6'a-H), 4.76 (1H, dd, $J = 2.1, 17.1$ Hz, 5-H), 5.00 (1H, s, 4'-H), 5.01 (1H, dd, $J = 2.1, 10.2$ Hz, 5-H), 5.87 (1H, dt, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 4-H), 7.23-7.36 (6H, m, ArH), 7.42-7.46 (2H, m, ArH), 7.50-7.54 (2H, m, ArH).

(3*R*,3'*aR*,4'*R*,6'*aR*)-3-(4'-Methoxy-2',2'-diphenyldihydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-3'*a*(4'*H*)-yl)pent-4-enal

(69)



67 (265 mg, 0.693 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に室温で炭酸水素ナトリウム (582 mg, 6.93 mmol) と Dess-Martin 試薬 (882 mg, 2.08 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液を 5%チオ硫酸ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、69 (253 mg, 96%) を得た。

$[\alpha]_D^{27} -238$ (c 1.0, CHCl_3)

IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 2929, 2831, 1725, 1450, 1216, 1071, 1024, 755.

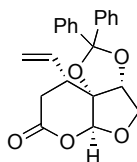
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 2.54-2.68 (2H, m, 2-H), 3.10 (1H, ddd, $J = 5.1, 8.7, 9.9$ Hz, 3-H), 3.25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.77 (1H, dd, $J = 1.2, 10.8$ Hz, 6'-H), 3.81 (1H, dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 6'-H), 4.73 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz, 6'a-H), 4.91 (1H, s, 4'-H), 4.93 (1H, dd, $J = 1.8, 9.9$ Hz, 5-H), 5.08 (1H, dd, $J = 1.8, 17.4$ Hz,

5-H), 5.30 (1H, dt, $J = 17.4, 9.9$ Hz, 4-H), 7.18-7.31 (6H, m, ArH), 7.44-7.51 (4H, m, ArH), 9.59 (1H, t, 2.7 Hz, 1-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 41.0, 44.7, 54.6, 71.1, 84.5, 96.5, 107.3, 113.1, 118.3, 125.3, 125.6, 127.7, 128.0, 136.9, 201.9.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 403.1521; found, 403.1522.

(1*aR*,3*aR*,5*aS*,9*R*)-2,2-Diphenyl-9-vinyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxol[3,4]furo[2,3-*b*]pyran-7-one (**70**)



69 (253 mg, 0.664 mmol) の *t*-ブチルアルコール (5 ml) と 2-メチル-2-ブテン (10 ml) の混合溶液に亜塩素酸ナトリウム (1.20 g, 13.3 mmol) とリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1.55 g, 9.96 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して粗カルボン酸を得た。

アルゴン雰囲気下、得られた粗カルボン酸の塩化メチレン (10 ml) 溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (144 μl , 1.14 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、**70** (208 mg, 75% in 2 steps) を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} -65$ (c 1.0, CHCl_3)

IR ν_{max} (film) cm^{-1} : 3027, 1754, 1449, 1362, 1211, 1066, 995, 921.

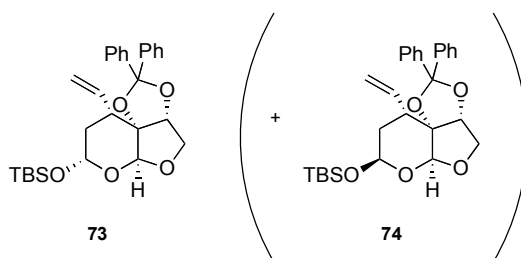
$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 2.43-2.51 (2H, m, 8-H and 9-H), 2.66 (1H, dd, $J = 6.0, 18.3$ Hz, 8-H), 4.06 (1H, dd, $J = 3.0, 11.4$ Hz, 4-H), 4.40 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, 4-H), 4.71 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 3a-H), 5.08 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 9-CH=CH₂), 5.16 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 9-CH=CH₂), 5.86 (1H, s, 5a-H), 5.96 (1H, ddd, $J = 6.5, 10.6, 17.1$ Hz, 9-CH=CH₂), 7.27-7.31 (3H, m, ArH), 7.34-7.41 (5H, m, ArH), 7.50-7.54 (2H, m,

ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 32.1, 40.2, 73.2, 85.1, 91.6, 107.3, 118.7, 126.6, 126.8, 128.1, 128.3, 128.8, 129.0, 133.8, 141.0.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 387.1203; found, 387.1194.

(1*aR*,3*aR*,5*aS*,9*R*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-
2,2-diphenyl-9-vinyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran (**73**)



アルゴン雰囲気下、 -78°C において **70** (381 mg, 1.05 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に DIBAL (1.02 M in Hexane, 1.24 ml, 1.26 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した。反応液を飽和ロッシェル塩水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し粗ラクトールを得た。

アルゴン雰囲気下、得られた粗ラクトールの DMF (5 ml) 溶液にイミダゾール (199 mg, 2.92 mmol) と TBSCl (220 mg, 1.46 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水にあけ、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、**73** (220 mg, 44%) およびそのジアステレオマー**74** (134 mg, 26%) を得た。

73 (major product)

$R_f = 0.56$ (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 1)

$[\alpha]_D^{29} -40$ (c 1.0, CHCl_3)

IR ν_{\max} (film) cm^{-1} : 2929, 2857, 1450, 1361, 1252, 1217, 1117, 1066.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.09 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.77-1.98 (2H, m, 8-H), 2.31 (1H, ddd, $J = 3.6, 8.4, 11.7$ Hz, 9-H), 4.08 (1H, dd, $J = 2.7, 10.5$ Hz, 4-H), 4.19 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 4-H), 4.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 3a-H), 4.58 (1H, dd, $J = 1.4, 10.2$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.75 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (1H, t, $J = 6.6$ Hz, 7-H), 5.41 (1H, s, 5a-H), 5.54 (1H, ddd, $J = 8.4, 10.2, 17.4$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.25-7.31 (6H, m, ArH), 7.39-7.47 (4H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: -5.49, -4.40, 17.9, 25.7, 34.7, 40.7, 72.6, 84.4, 92.1, 93.9, 101.7, 115.7, 126.5, 126.6, 127.7, 127.9, 128.2, 136.5, 142.5, 142.8.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 503.2224; found, 503.2254.

74 (minor product)

$R_f = 0.63$ (silica gel, EtOAc/hexane, 1 : 1)

$[\alpha]_D^{29} -89$ (c 0.99, CHCl_3)

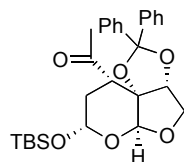
IR ν_{\max} (film) cm^{-1} : 2953, 2928, 1471, 1389, 1252, 1215, 1071, 1024.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.09 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.10 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.62 (1H, ddd, $J = 4.5, 6.3, 14.1$ Hz, 8-H), 2.02 (1H, ddd, $J = 4.5, 6.3, 14.1$ Hz, 8-H), 2.50 (1H, br q, $J = 6.3$ Hz, 9-H), 4.13 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 4-H), 4.28 (1H, dd, $J = 3.6, 10.5$ Hz, 4-H), 4.63 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, 3a-H), 4.91 (1H, dt, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.97 (1H, dt, $J = 10.2, 1.5$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, 7-H), 5.35 (1H, s, 5a-H), 5.90 (1H, ddd, $J = 8.1, 10.2, 17.4$ Hz, 9- $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.25-7.26 (3H, m, ArH), 7.30-7.32 (3H, m, ArH), 7.38-7.41 (2H, m, ArH), 7.47-7.50 (2H, m, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: -5.33, -4.24, 18.0, 25.7, 35.7, 39.9, 72.2, 85.5, 89.9, 91.7, 103.6, 117.0, 126.7, 127.9, 128.2, 128.4, 136.7, 142.3.

ESI-HRMS m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 503.2224; found, 503.2222.

(1*aR*,3*aR*,5*aS*,7*R*,9*S*)-9-Acetyl-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-
2,2-diphenyltetrahydro-7*H*-[1,3]-dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran (**75**)



酸素雰囲気下、**73** (37.0 mg, 0.0770 mmol) の DMF (10 ml), 水 (2 ml) の混合溶液に塩化パラジウム(II) (6.8 mg, 0.0385 mmol) と塩化銅(I) (15.2 mg, 0.154 mmol) を加え、70°Cで終夜攪拌した。反応液を水にあけジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、**75** (22.9 mg, 60%) を得た。

$[\alpha]_D^{19} -14$ (*c* 0.70, CHCl₃)

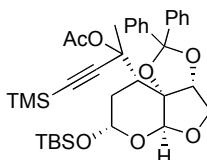
IR ν_{\max} (film) cm⁻¹: 2930, 2857, 1715, 1450, 1360, 1256, 1217, 996.

¹H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.070 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.085 (3H, s, Si(CH₃)₂), 0.86 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 1.90 (3H, s, COCH₃), 2.05-2.16 (2H, m, 8-H), 2.64 (1H, dd, *J* = 5.7, 8.7 Hz, 9-H), 4.05-4.14 (2H, m, 4-H), 4.92 (1H, d, *J* = 2.7, Hz, 3a-H), 5.19 (1H, t, *J* = 5.7 Hz, 7-H), 5.50 (1H, s, 5a-H), 7.22-7.31 (6H, m, ArH), 7.35-7.39 (2H, m, ArH), 7.44-7.48 (2H, m, ArH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃) ppm: -5.62, -4.50, 17.9, 25.6, 29.5, 32.0, 48.7, 72.9, 84.7, 91.7, 92.4, 100.5, 125.7, 126.1, 127.9, 128.1, 142.7, 142.9, 206.0.

ESI-HRMS *m/z*: calcd. for C₂₃H₃₂O₅ [M+Na]⁺, 519.2173; found, 519.2199.

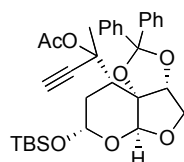
(1*aR*,3*aR*,5*aS*,7*R*,9*S*)-9-(1'-Acetoxy-3'-trimethylsilyl-1'-methylprop-2'-yn-1'-yl)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-diphenyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran (**76**)



アルゴン雰囲気下、 -78°C においてトリメチルシリルアセチレン (141 μl , 1.00 mmol) の THF (5 ml) 溶液に *n*-BuLi (1.12 M in Hexane, 804 μl , 0.901 mmol) を加え 30 分間攪拌した。その後 **75** (99.3 mg, 0.200 mmol) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、 0°C に昇温後 30 分間攪拌した。続いて無水酢酸 (189 μl , 2 mmol) を加えて、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し、**76** (98.8 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.053 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.065 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.15 (9H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (9H, s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1.69 (3H, s, 1'- CH_3), 1.80 (3H, s, 1'- COCH_3), 1.97 (1H, dt, $J = 8.1, 13.5$ Hz, 8-H), 2.26 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.6, 13.5$ Hz, 8-H), 2.47 (1H, dd, $J = 2.4, 13.5$ Hz, 9-H), 3.95 (1H, dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 4-H), 4.04 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4-H), 4.97 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 3a-H), 5.18 (1H, dd, $J = 6.6, 8.1$ Hz, 7-H), 5.20 (1H, s, 5a-H), 7.11-7.28 (4H, m, ArH), 7.49-7.57 (6H, m, ArH).

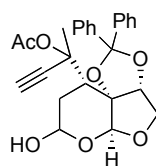
(1*aR*,3*aR*,5*aS*,7*R*,9*S*)-9-(1'-Acetoxy-1'-methylprop-2'-yn-1'-yl)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2,2-diphenyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran (**78**)



76 (98.8 mg, 0.155 mmol) のアセトニトリル (7 ml)、水 (1 ml) の混合溶液に、室温で DBU (34.9 μ l, 0.233 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、**78** (74.0 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 0.054 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.086 (3H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (9H, s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.74 (3H, s, 1'- CH_3), 1.82 (3H, s, 1'- COCH_3), 1.98 (1H, dd, $J = 8.1, 13.5$ Hz, 8-H), 2.27 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.6, 13.5$ Hz, 8-H), 2.50 (1H, dd, $J = 2.4, 13.5$ Hz, 9-H), 2.55 (1H, s, 3'-H), 3.94 (1H, dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 4-H), 4.04 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4-H), 4.96 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 3a-H), 5.21 (1H, dd, $J = 6.6, 8.1$ Hz, 7-H), 5.22 (1H, s, 5a-H), 7.11-7.27 (5H, m, ArH), 7.46-7.57 (5H, m, ArH).

(1*aR*,3*aR*,5*aS*,9*S*)-9-(1'-Acetoxy-1'-methylprop-2'-yn-1'-yl)-2,2-diphenyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran-7-ol (**79**)

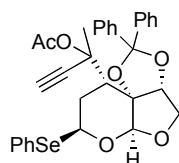


アルゴン雰囲気下、**78** (40.8 mg, 0.0723 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、室温にて TBAF (1.0 M in

THF, 108 μ l, 0.108 mmol) と酢酸 (6.11 μ l, 0.107 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、**79** (32.0 mg, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.74 (3H, s, 1'- CH_3), 1.81 (3H, s, 1'- COCH_3), 2.00 (1H, dt, $J = 8.4, 13.5$ Hz, 8-H), 2.34 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.3, 13.5$ Hz, 8-H), 2.50 (1H, dd, $J = 2.4, 13.5$ Hz, 9-H), 2.55 (1H, s, 3'-H), 3.07 (1H, *br s*, -OH), 3.96 (1H, dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 4-H), 4.09 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4-H), 4.97 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 3a-H), 5.29 (1H, m, 7-H), 5.32 (1H, s, 5a-H), 7.12-7.28 (5H, m, *ArH*), 7.48-7.57 (5H, m, *ArH*).

(1*aR*,3*aR*,5*aS*,7*S*,9*S*)-9-(1'-Acetoxy-1'-methylprop-2'-yn-1'-yl)-7-(phenylseleno)-2,2-diphenyltetrahydro-7*H*-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-*b*]pyran (**80**)

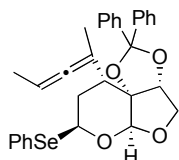


アルゴン雰囲気下、 0°C でジフェニルジセレニド (749 mg, 2.40 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (182 mg, 4.80 mmol) を加えて 15 分間攪拌した。その後、アルゴン雰囲気下、 0°C で **79** (540 mg, 1.20 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、トリエチルアミン (669 μ l, 4.80 mmol) と塩化メタンシルホニル (186 μ l, 2.40 mmol) を加えて 30 分間攪拌した溶液を加えて 1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、**80** (542 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.45 (3H, s, 1'- CH_3), 1.67 (3H, s, 1'- COCH_3), 2.03 (1H, dt, $J = 14.7, 2.4$ Hz, 8-H), 2.61 (1H, dd, $J = 2.4, 11.7$ Hz, 9-H), 2.69 (1H, s, 3'-H), 2.76 (1H, ddd, $J = 6.6, 11.7, 14.7$ Hz, 8-H), 4.06 (1H, dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 4-H), 4.12 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4-H), 4.92 (1H, s, 5a-H), 5.04 (1H, d, $J =$

3.3 Hz, 3a-H), 5.65 (1H, dd, $J = 2.4, 6.6$ Hz, 7-H), 7.12-7.28 (8H, m, ArH), 7.52-7.61 (7H, m, ArH).

(1aR,3aR,5aS,7S,9S)-9-(1'-Methylbuta-1',2'-dien-1'-yl)-7-(phenylseleno)-2,2-diphenyltetrahydro-7H-[1,3]dioxolo[3,4]furo[2,3-b]pyran (**81**)

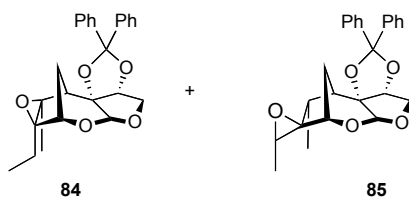


アルゴン雰囲気下、0°Cにおいてヨウ化銅(I) (1.75 g, 9.20 mmol) と臭化リチウム (799 mg, 9.20 mmol) の THF (10 ml) 溶液に臭化メチルマグネシウム (1.06 M in THF, 8.68 ml, 9.20 mmol) を滴下し、30分攪拌した。その後、**80** (542 mg, 0.920 mmol) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温し、1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、**81** (380 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl₃) ppm: 1.27 (3/2H, s, 1'-CH₃ or 4'-H), 1.28 (3/2H, s, 1'-CH₃ or 4'-H), 1.58 (3/2H, s, 1'-CH₃ or 4'-H), 1.60 (3/2H, s, 1'-CH₃ or 4'-H), 1.75 (1H, m, 8-H), 2.01 (1H, m, 8-H), 2.14 (1H, m, 9-H), 3.92 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 4-H), 4.06 (1H, dd, $J = 4.2, 10.2$ Hz, 4-H), 4.59 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, 3a-H), 5.24 (1H, m, 3'-H), 5.45 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz, 7-H), 5.51 (1H, s, 5a-H), 7.23-7.31 (9H, m, ArH), 7.36-7.40 (3H, m, ArH), 7.47-7.50 (3H, m, ArH), 7.57-7.60 (3H, m, ArH).

(3*R*,3*aR*,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*,8*aS*)-5,6-Epoxy-3,3*a*-diphenylmethylenedioxy-6-ethyl-5-methyl-2,3,3*a*,4,7,8*a*-hexahydro-4,7-methanofuro[2,3-*b*]oxepin (**84**) and

(3*R*,3*aR*,4*R*,6*S*,7*S*,8*aS*,1'*R*)-6,1'-Epoxy-3,3*a*-diphenylmethylenedioxy-6-ethyl-5-methyl-2,3,3*a*,4,7,8*a*-hexahydro-4,7-methanofuro[2,3-*b*]oxepin (**85**)



アルゴン雰囲気下、**81** (135 mg, 0.248 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に水素化トリブチルスズ (197 μ l, 0.744 mmol) と AIBN を一片加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、環化体およびその位置異性体の混合物を得た。

アルゴン雰囲気下、環化体の混合物の塩化メチレン (5 ml) 溶液に *m*-クロロ過安息香酸 (118 mg, 0.444 mmol) と炭酸水素ナトリウム (124 mg, 1.48 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、**84** (18.0 mg, 18% in 2 steps) およびその位置異性体 **85** (27.5 mg, 27% in 2 steps) を得た。

Desired **84**

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm: 1.01 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, 9-H), 1.10 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, 6- CH_2CH_3), 1.40-1.58 (2H, m, 9-H and 6- CH_2CH_3), 1.66 (3H, s, 5- CH_3), 2.00 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 4-H), 2.10 (1H, dq, $J = 14.6, 7.5$ Hz, 6- CH_2CH_3), 4.12 (1H, dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 2-H), 4.22 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 2-H), 4.27 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 3-H), 4.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 7-H), 5.35 (1H, s, 8*a*-H), 7.26-7.28 (3H, m, ArH), 7.35-7.42 (5H, m,

ArH), 7.52-7.56 (2H, m, ArH).

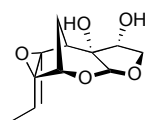
ESI-HRMS m/z : calcd. for $C_{23}H_{32}O_5$ $[M+Na]^+$, 429.1678; found, 429.1693.

Undesired **85**

1H -NMR δ ($CDCl_3$) ppm: 1.20 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 5- CH_3), 1.45 (3H, d, $J = 5.4$ Hz, 2'-H), 1.61 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, 9-H), 1.73 (1H, ddd, $J = 3.0, 4.2, 13.2$ Hz, 9-H), 2.13-2.19 (2H, m, 4-H and 5-H), 3.30 (1H, q, $J = 5.4$ Hz, 1'-H), 3.94 (1H, br s, 7-H), 4.14 (2H, d, $J = 1.8$ Hz, 2-H), 4.74 (1H, t, $J = 1.8$ Hz, 3-H), 5.37 (1H, s, 8a-H), 7.25-7.28 (3H, m, ArH), 7.30-7.40 (5H, m, ArH), 7.50-7.53 (2H, m, ArH).

ESI-HRMS m/z : calcd. for $C_{23}H_{32}O_5$ $[M+Na]^+$, 429.1678; found, 429.1693.

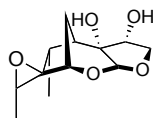
(3R,3aR,4R,5S,6R,7S,8aS)-5,6-Epoxy-6-ethyl-5-methyl-2,3,3a,4,7,8a-hexahydro-4,7-methanofuro[2,3-*b*]oxepin-3,3a-diol (**86**)



-78°Cにおいてエポキシド (5.7 mg, 0.0140 mmol) の液体アンモニア (10 ml) 溶液に反応液が青くなるまで Na 片を加えて 40 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウムを加え、昇温して液体アンモニアを蒸発させ、塩化メチレンと水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) により精製し、ジオール (3.2 mg, 94%) を得た。

1H -NMR δ ($CDCl_3$) ppm: 1.11 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, 6- CH_2CH_3), 1.25 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, 9-H), 1.46 (1H, dq, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 6- CH_2CH_3), 1.63 (3H, s, 5- CH_3), 1.67 (1H, m, 9-H), 2.06 (1H, dq, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 6- CH_2CH_3), 2.44 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, 4-H), 3.86 (1H, dd, $J = 3.0, 10.5$ Hz, 2-H), 4.26 (1H, dd, $J = 6.0, 10.5$ Hz, 2-H), 4.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 7-H), 4.40 (1H, dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 3-H), 5.06 (1H, s, 8a-H).

(3*R*,3*aR*,4*R*,6*S*,7*S*,8*aS*,1'*R*)-6,1'-Epoxy-6-ethyl-5-methyl-2,3,3*a*,4,7,8*a*-hexahydro-4,7-methanofuro[2,3-*b*]
]oxepin-3,3*a*-diol (**87**)



-78°Cにおいてエポキシド (7.7 mg, 0.0190 mmol) の液体アンモニア (10 ml) 溶液に反応液が青くなるまで Na 片を加えて 40 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウムを加え、昇温して液体アンモニアを蒸発させ、塩化メチレンと水を加えた。その後酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) により精製し、ジオール (4.3 mg, 94%) を得た。

H-NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.17 (3H, d, J = 7.2 Hz, 5-CH₃), 1.44 (3H, d, J = 5.7 Hz, 2'-H), 1.78 (1H, ddd, J = 2.7, 4.8, 13.2 Hz, 9-H), 1.94 (1H, d, J = 13.2 Hz, 9-H), 2.34 (1H, m, 5-H), 2.51 (1H, br t, J = 4.8 Hz, 4-H), 3.31 (1H, q, J = 5.7 Hz, 1'-H), 3.82 (1H, dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 2-H), 4.00 (1H, br s, 7-H), 4.32 (1H, dd, J = 6.9, 9.6 Hz, 2-H), 4.59 (1H, dd, J = 4.5, 6.9 Hz, 3-H), 5.11 (1H, s, 8a-H).

参考文献

第一部

- 1) M. A. Hayes, S. K. Wrigley, I. Chetland, E. E. Reynolds, A.M. Ainsworth, D. V. Renno, M. A. Latif, X. M. cheng, D. J. Hupe, P. Charlton, and A. M. Doherty, *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 505-512.
- 2) 崔仁權 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻博士論文 (平成 15 年度)
- 3) (a) T. Ogawa, K. Ando, T. Tanaka, Y. Uosaki, and Y. Matsuda, *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 1-5.
(b) Y. Uosaki, M. Yoshida, T. Ogawa, and Y. Saitoh, *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 6-12.
(c) T. Ogawa, Y. Uosaki, T. Tanaka, E. Tsukada, A. Mihara, and Y. Matsuda, *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 168-172.
- 4) T. Kida, H. shibai, and H. Seto, *J. Antibiot.*, **1986**, *39*, 613-615.
- 5) (a) K. Mori, and H. Takkaishi, *Liebigs, Ann, Chem.*, **1989**, 939-943.
(b) K. Mori, and H. Takahashi, *Liebigs, Ann, Chem.*, **1989**, 695-697.
- 6) (a) J. C. Loperfido, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 399.
(b) S. P. Tanis, and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4398-4400.
- 7) K. Mori, and M. Komatsu, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1988**, 107-119.
- 8) (a) P. A. Grieco, J. J. nunes, and, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4595-4596.
(b) M. A. Forman, and W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2761-2762.
- 9) J. L. G. Ruano, F. Bercial, A. Fraile, A. M. M. Castro, and M. R. Martin, *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 4737-4752.
- 10) J. A. Kaydos, and D. L. Smith, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1096-1099.
- 11) J. D. White, and L. P. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 357-364.
- 12) J. K. Whitesell, and D. Reynolds, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3548-3551.
- 13) (a) J. M. Castro, P. J. Linares-Palomino, S. Salido, J. Altarejos, M. Nogueras, and A. Sanchez, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11192-11203.
(b) H. Watanabe, T. Yamaguchi, T. Furuuchi, M. Kido, M. Bando, and T. Kitahara, *ARKIVOC*,

2003, 267-280.

14) X. Wei, and R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 39, 3815-3818.

15) (a) I. Shiina, M. Kubota, H. Oshiumi, and M. Hashizume, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1822-1830.

(b) I. Shiina, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 239-273.

公表論文

“Synthesis of FF8181-A”

Noriaki Kobayashi, Hidenobu Kuniyoshi, Ken Ishigami, and Hidenori Watanabe,

Biosci. Biotechnol. Biochem., **2008**, 72, 2708-2715.

第二部

- 1) J. H. Butterworth, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 23-24.
- 2) P. R. Zanno, I. Miura, K. Nakanishi, D. L. Elder, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1975-1977.
- 3) I. Kubo, T. Matsumoto, A. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4729-4732.
- 4) H. B. Broughton, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, E. D. Morgan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 46-47.
- 5) W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Pöhn, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6435-6438.
- 6) (a) C. J. Turner, M. S. Tempesta, R. B. Taylor, M. G. Zagorski, J. S. Termini, D. R. Schroeder, K. Nakanishi, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2789-2803. (b) J. N. Bilton, H. B. Broughton, P. S. Jones, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2805-2815. (c) W. Kraus, M. Bokel, A. Bruhn, R. Cramer, I. Klaiber, A. Klenk, G. Nagl, H. Pöhn, H. Sadla, B. Vogler, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2817-2830.
- 7) A. J. Mordue (Luntz) , A. Blackwell, *J. Insect Physiol.*, **1993**, *39*, 903-313.
- 8) H. Rembold, K. P. Sieber, *Z. Naturforsch. C: Biosci.*, **1981**, *36*, 466-469.
- 9) K. Nakanishi, *Rec. Adv. Phytochem.*, **1975**, *9*, 283-298.
- 10) (a) S. V. Ley, D. Sntafianos, W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 221-224. (b) S. V. Ley, D. Sntafianos, W. M. Blaney, E. D. Morgan, R. N. Sheppard, M. S. J. Simmonds, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9231-9246. (c) S. V. Ley, A. A. Denholm, A. Wood, *Nat. Prod. Rep.*, **1993**, 109-157. (d) W. M. Blaney, M. S. J. Simmonds, S. V. Ley, J. C. Anderson, S. C. Smith, *Pestic. Sci.*, **1994**, *40*, 169-173. (e) M. L. de la Puente, R. B. Grossman, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1517-1521. (f) M. L. de la Puente, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1996**, 1523-1529. (g) A. J. Mordue (Luntz) , M. S. J. Simmonds, S. V. Ley, W. M. Blaney, W. Mordue, M. Nasiruddin, A. J. Nizbet, *Pestic. Sci.*, **1998**, *54*, 277-284.

- 11) (a) T. Durand-Reville, B. L. Gobbi, B. L. Gray, S. V. Ley, J. S. Scott, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3847-3850. (b) S. V. Ley *Pure Appl. Chem.*, **2005**, *77*, 1115-1130. (c) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. L. Maslen, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7629-7632. (d) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, C. Ayats S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7633-7635.
- 12) (a) T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, T. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2877-2880. (b) N. Kanoh, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett*, **1997**, 737-739.
- 13) (a) K. C. Nicolaou, M. Follmann, A. J. Roecker, K. W. Hunt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2103-2106. (b) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, M. Follmann, R. Baati, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2107-2110. (c) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, H. Monenschein, P. Guntupalli, M. Follmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3637-3642. (d) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, A. J. Roecker, X.-W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3443-3447. (e) K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, T. V. Koftis, A. Converso, E. Loizidou, F. Kaiser, A. J. Roecker, C. C. Dellios, X.-W. Sun, G. Petrovic, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3447-3452.
- 14) D. Nakagawa, M. Miyashita, K. Tanino, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2771-2773.
- 15) (a) H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, T. Kitahara, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13939-13950. (b) H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4429-4432.
- 16) 伊藤大輔, 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士論文 (平成 14 年度), 第三部
- 17) 森 直紀, 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻博士論文 (平成 18 年度), 第二部
- 18) H. Watanabe, N. Mori, D. Itoh, T. Kitahara, K. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1512-1516.
- 19) T. J. Tewson, M. J. Welch, *J. Org. Chem.*, **43**, 1090-1092.
- 20) G. G. Haraldsson, T. Stefansson, H. Snorrason, *Acta Chem. Scand.*, **1998**, *52*, 824-826.
- 21) (a) B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 705-708. (b) C. Schmeck, L. S. Hegadus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9927-9934.

- 22) A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J. -M. Plancher, Y. Quesnel, J. -C. Vanherck, I. E. Markó, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8989-8999.
- 23) (a) E. M. Burgess, H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5224-5226. (b) E. M. Burgess, H. R. Penton Jr., E. A. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 26-31.
- 24) P. -T. Ho, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 1623-1626.
- 25) (a) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulteo, *J. Org. Chem.*, **59**, 3752-3754. (b) L. D. Donna, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1013-1014. (c) D. Crich, M. Li, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7003-7010. (d) Z. Fejes, A. Mándi, I. Komáromi, A. Bényei, L. Naesens, F. Fenyvesi, L. Szilágyi, P. Herczegh, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8171-8175.
- 26) A. Borbás, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **1993**, *241*, 99-116.
- 27) C. -E. Yeom, M. J. Kim, W. Choi, B. M. Kim, *SYNLETT.*, **2008**, *4*, 565-568.
- 28) A. J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 430-436.

謝辞

本研究を行うにあたり日々適切な助言を与えていただき、実験において観察力と論理的思考の大切さを教えていただきました東京大学大学院農学生命科学研究科教授 渡邊 秀典先生に深く感謝いたします。

公私にわたり、数多くの助言を与えてくださった東京大学大学院農学生命科学研究科准教授 石神 健先生に深く感謝いたします。

日々の研究生活において数多くのご助言を与えてくださり、またアザジラクチンの合成研究に関する貴重なデータを数多く御供与くださいました東京大学大学院農学生命科学研究科助教 森 直紀博士に深く感謝いたします。

天然物の FF8181-A のスペクトルデータを御供与くださった京都大学大学院薬学研究科掛谷 秀昭先生ならびに生物活性試験のデータを御供与くださった理化学研究所 吉田 稔先生ならびに吉田遺伝学研究室の方々に感謝いたします。

FF8181-A の合成研究で原料となる β -シクロシトラールを御供与くださった長谷川香料株式会社に感謝いたします。

合成品の元素分析を行っていただきました堀 吉満氏に感謝いたします。

日々の実験を行うにあたり、迅速な試薬類の提供を行ってくださった山本薬品照会 山本良文氏および実験器具の提供、修理を行ってくださったオオウチサイエンス 大内清海氏、大内基善氏に感謝いたします。

研究室生活をともにし、様々な場面で支えてくださった東京大学大学院農学生命科学研究科有機化学研究室の皆様、諸先輩方に感謝いたします。特に FF8181-A の合成研究に関する貴重なデータを御供与くださいました富士フィルム (株) 国吉 栄喜氏に深く感謝いたします。

最後に研究室生活を経済的、精神的に支えてくださった両親、家族に深く感謝いたします。