

# 生物活性複素環化合物の合成研究

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11年度博士課程入学

倉持 幸司

指導教官

東京大学大学院

農学生命科学研究科教授 北原 武

## 目次

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 略語表                             | 1   |
| 序論                              | 3   |
| 第1章 神経樹状突起伸長作用を有するエポラクタエンの合成    |     |
| 第1節 序                           | 13  |
| 第2節 合成計画                        | 16  |
| 第3節 エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの生成と反応 | 18  |
| 第4節 側鎖テトラエンアルデヒドの合成             | 27  |
| 第5節 エポラクタエンの全合成                 | 32  |
| 第6節 まとめ                         | 37  |
| 第2章 インドール系エナミド化合物の合成研究          |     |
| 第1節 序                           | 38  |
| 第2節 合成計画                        | 38  |
| 第3節 Coscinamide A, B の合成        | 40  |
| 第4節 Igzamide の合成                | 43  |
| 第5節 まとめ                         | 45  |
| 第3章 サリチラート型マクロラクトンの側鎖部位の合成研究    |     |
| 第1節 序                           | 46  |
| 第2節 合成計画                        | 47  |
| 第3節 エナミド合成反応の検討と側鎖部位の合成         | 49  |
| 第4節 まとめ                         | 56  |
| 第4章 Oximidine 類の合成研究            |     |
| 第1節 序                           | 57  |
| 第2節 合成計画                        | 58  |
| 第3節 Oximidine 類の合成研究            | 61  |
| 第4節 まとめ                         | 65  |
| 結論                              | 66  |
| 実験の部                            | 68  |
| 第1章に関する実験                       | 70  |
| 第2章に関する実験                       | 94  |
| 第3章に関する実験                       | 109 |
| 第4章に関する実験                       | 133 |
| 参考文献                            | 156 |
| 謝辞                              | 163 |

## 略語表

|         |   |
|---------|---|
| Ac      | acetyl                                    |
| ADDP    | 1, 1'-(azodicarbonyl)dipiperidine         |
| AIBN    | 2, 2'-azobisisobutyronitrile              |
| Bu      | butyl                                     |
| Bn      | benzyl                                    |
| CAN     | ceric ammonium nitrate                    |
| Cp      | cyclopentadienyl                          |
| DIBAL   | diisobutylaluminum hydride                |
| Diglyme | diethylene glycol dimethyl ether          |
| DBU     | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene        |
| DDQ     | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| DEAD    | diethyl azodicarboxylate                  |
| DIAD    | diisopropyl azodicarboxylate              |
| DMAP    | 4-dimethylaminopyridine                   |
| DME     | 1,2-dimethoxyethane                       |
| DMF     | <i>N, N</i> -dimethylformamide            |
| DMSO    | dimethyl sulfoxide                        |
| DPPA    | diphenylphosphoryl azide                  |
| Et      | ethyl                                     |
| FAB     | fast atom bombardment                     |
| HMDS    | hexamethyldisilazane                      |
| HMPA    | hexamethylphosphoramide                   |
| IR      | infrared                                  |
| LDA     | lithium diisopropylamide                  |
| LDL     | low-density lipoprotein                   |
| Me      | methyl                                    |
| MEK     | 2-butanone                                |
| MPM     | <i>p</i> -methoxyphenylmethyl             |
| Ms      | methanesulfonyl                           |

|          |  |
|----------|--|
| MTM      | methylthiomethyl                                     |
| NGF      | nerve growth factor                                  |
| NMR      | nuclear magnetic resonance                           |
| NOE      | nuclear Overhauser effect                            |
| PCC      | pyridinium chlorochromate                            |
| Ph       | phenyl   |
| PMB      | <i>p</i> -methoxybenzyl                              |
| PPTS     | pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate                |
| TAS-F    | tris(dimethylamino)sulfur (trimethylsilyl)difluoride |
| TBAF     | tetrabutylammonium fluoride                          |
| TBS      | <i>t</i> -butyldimethylsilyl                         |
| TBDPS    | <i>t</i> -buthyldiphenylsilyl                        |
| Teoc     | 2-trimethylsilylethoxycarbonyl                       |
| TES      | triethylsilyl  |
| Tf       | trifluoromethanesulfonyl                             |
| TFA      | trifluoroacetic acid                                 |
| THF      | tetrahydrofuran                                      |
| TMAD     | <i>N, N, N', N'</i> -tetramethylazodicarboxamide     |
| TMEDA    | <i>N, N, N', N'</i> -tetramethylethylenediamine      |
| TMS      | trimethylsilyl                                       |
| Triton B | benzyltrimethylammonium hydroxide                    |
| Tr       | triphenylmethyl                                      |
| TrK      | tyrosine kinase                                      |
| Ts       | <i>p</i> -toluenesulfonyl                            |

## 序論

有機合成化学は有機合成反応の開発と標的化合物の合成の2つの分野に大別される。これらの分野は個々に独立しているのではなく、互いに密接に関係しながら発展してきた。斬新な合成反応が標的化合物の合成につながったり、複雑精緻な天然物の構造を目標とした全合成研究の結果、新たな合成法が開発されてきた。

一方で、「有機合成化学は既に完成していて、もうやることのない学問である」という意見も聞く。しかし、我々は本当に「構造式さえわかれば、何でも合成できる」のであろうか。異論もあろうが、答えは否である。

有機合成化学がこれまでに長歩の進歩を遂げ、人類の福祉に大きな貢献を与えてきたのは紛れもない事実であるが、未だ完成した状態にはほど遠い。いかにして合成反応の効率、選択性、特異性と向上させるかという問題は、最大の課題である。

天然有機化合物の合成において、既存の反応や合成戦略を適用するだけでは効率的な合成は期待できず、標的化合物の構造的特徴に則した新規な合成手法の開発や斬新な合成戦略が非常に重要な役割を担うようになってきている。

筆者は、新規な反応や独自の方法論を用いて、興味深い生物活性を有することが知られている複素環化合物の合成研究を行った。

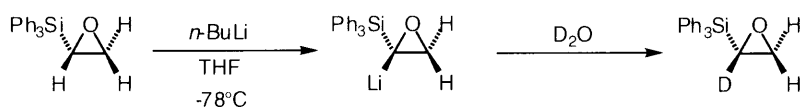
第1章では、エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの反応の開発と、神経樹状突起伸長作用を有するエポラクタエンの全合成について述べる。

第2章と第3章では、Curtius 反応を基盤とした2つのエナミド合成法について述べる。第2章では、カーバマートのアシル化を利用し、インドール系エナミド化合物である *coscinamide* 類や *igzamide* の全合成を達成している。第3章では、イソシアナートに有機金属試薬を付加させるエナミド合成反応の開発を行い、サリチラート型マクロラクトンの側鎖部分の構築にも成功したので、あわせて述べる。

第4章では、サリチラート型マクロラクトンである、*oximidine* 類の合成研究について述べる。

◎オキシラニルアニオンについて

オキシラニルアニオンは、1976年に Eisch, Galle らによりエポキシトリフェニルシランに $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて *n*-ブチリチウムを作用させることでオキシラニルリチウムを発生させることに成功して以来、多くの発生法が報告されてきた (Scheme 1) <sup>1</sup>。

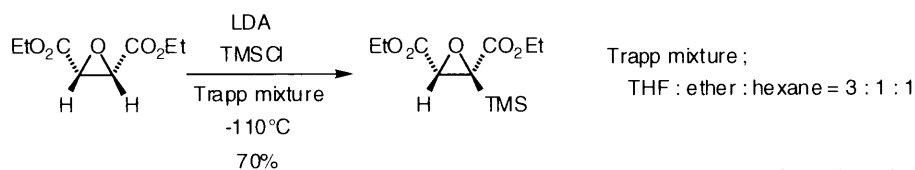


J. J. Eisch and J. J. Galle (1976).

Scheme 1

その発生方法は、大きく、1) 強塩基による脱プロトン化と、2) トランスメタル化によるものに分けられる。アニオンを安定化する置換基を持つエポキシドには前者の方法が有効であり、安定化置換基を持たないエポキシドには後者の方法が適している。

アニオンを安定化する置換基には、シリル基や、スルホニル基、ジエトキシホスホリル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基などの電子吸引性基のほか、アール、アルケニル基、アルキニル基等の不飽和置換基がある <sup>2</sup>。一例として、Eisch, Galle ら <sup>3,4</sup>は、酒石酸ジエチル由来のエポキシジエステルに、THF : ヘキサン : エーテル = 3 : 1 : 1 の混合溶媒 (Trapp mixture<sup>5</sup>) 中、 $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ で LDA を作用させて、TMSCl と反応させることでシリル体を 70% の収率で得ることに成功している (Scheme 2)。

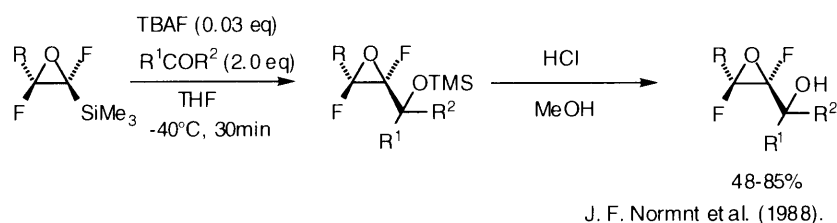


J. J. Eisch and J. J. Galle (1990).

Scheme 2

トランスメタル化によるオキシラニルアニオンの発生法には、エポキシスタナンのリチオ化によるもの <sup>6</sup> や、スルフィニル基とのリガンド交換反応を利用する方法 <sup>7</sup> が報告されているほか、エポキシシランの脱シリル化による方法も

報告されている。Normant らは、フッ素置換されたエポキシシランと、アルデヒドまたはケトンと、触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) で作用した後、塩酸で処理することで、1, 2-付加したカップリング体を得ている (Scheme 3) <sup>8</sup>。



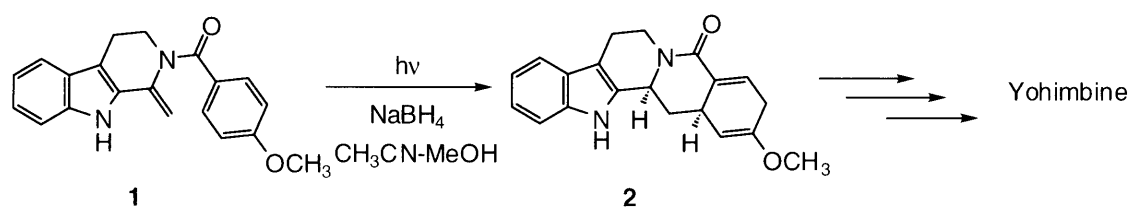
Scheme 3

オキシラニルアニオンは、非常に不安定な求核活性種であるため、有機合成に積極的に応用された例は非常に少ない。しかしながら、オキシラニルアニオンと求電子剤との反応によってオキシラン環上で直接炭素-炭素結合を形成することに着目すれば、オキシラニルアニオンを一つのビルディングブロックと考えることができる。この観点に立てば、基質への二重結合の導入やエポキシ化等の工程が不要となり、天然有機化合物の合成において工程数の短縮につながるため、その天然物合成への応用は大いに興味を持たれる。

#### ◎エナミド化合物について

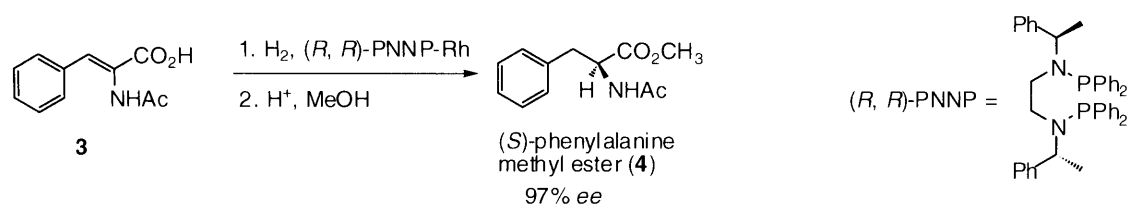
エナミドは、有機合成化学において合成素子として活発に研究され、特に複素環合成や不斉合成に用いられている<sup>9,10</sup>。

前者の例として、エナミド閉環反応を利用したインドールアルカロイドの合成が知られている。この反応は、エナミドの二重結合が、Woodward-Hoffmann 則に従って、光照射下または加熱下に閉環して、6員環ラクタムを与える反応である。三宮らは、この反応を利用して合成した鍵中間体 **2** を出発原料に用いて、多くのインドールアルカロイドを合成している (Scheme 4) <sup>9c</sup>。

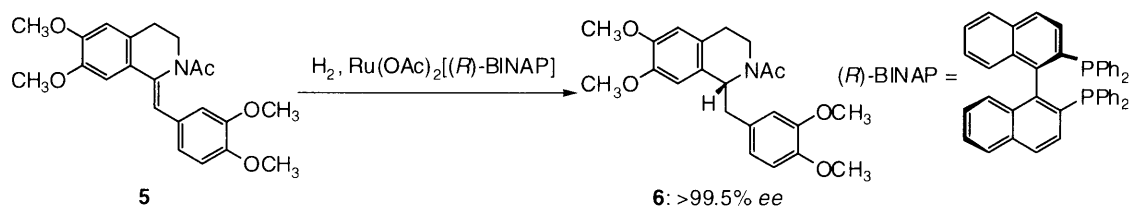


Scheme 4

不斉合成では、不斉水素化反応が有名である。光学活性なホスフィン配位子のロジウム錯体を用いて、(Z)- $\alpha$ -(アシルアミノ)ケイ皮酸 **3** から、光学純度の高いフェニルアラニン誘導体 **4** を生成する (Scheme 5)。また、野依らは、(Z)-エナミド **5** を高い不斉収率でテトラヒドロイソキノリン誘導体 **6** に変換する反応を見だし、医薬品として重要なイソキノリンアルカロイドであるテトラヒドロパパペリンやラウダノシン等を高い光学純度で合成することに成功している (Scheme 6) <sup>11</sup>。



Scheme 5



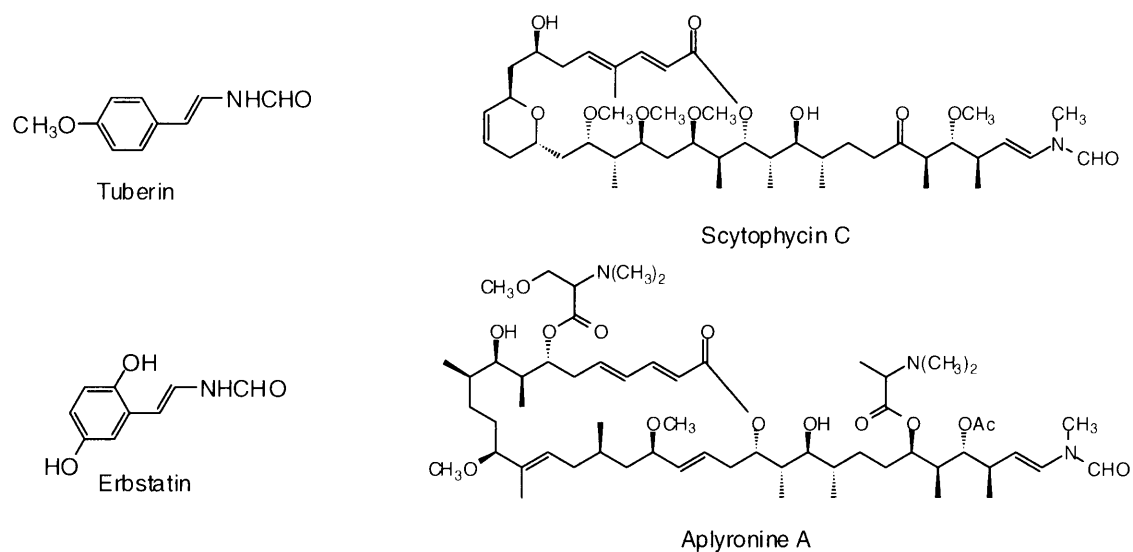
Scheme 6

エナミド構造を含む天然有機化合物も数多く知られている。

N-アルケニルホルムアミド、N-メチル-N-アルケニルホルムアミドは、多くの天然物に見られる構造である。抗菌活性を持つ tuberin<sup>12</sup> や上皮増殖因子受容体阻害剤である erbstatin<sup>13</sup> はその典型的な例である。また、多くのヒト癌細胞系に

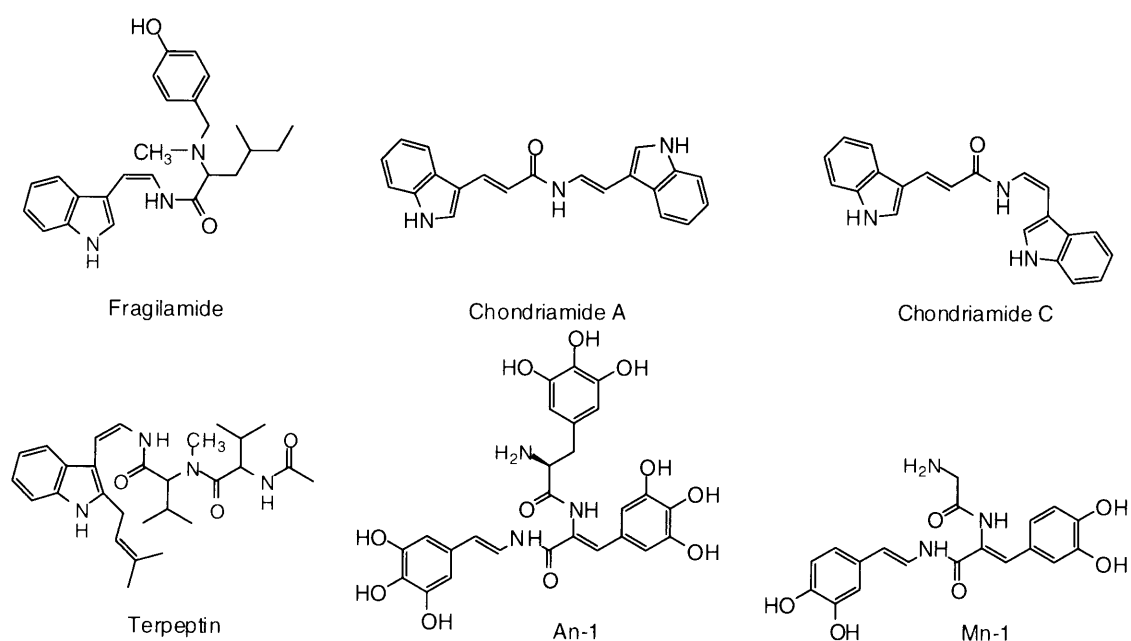


抗腫瘍活性を持つ scytophycin C<sup>14</sup> や aplyronine A<sup>15</sup> などのマクロラクトンにも、この構造が見られる (Scheme 7)<sup>16</sup>。



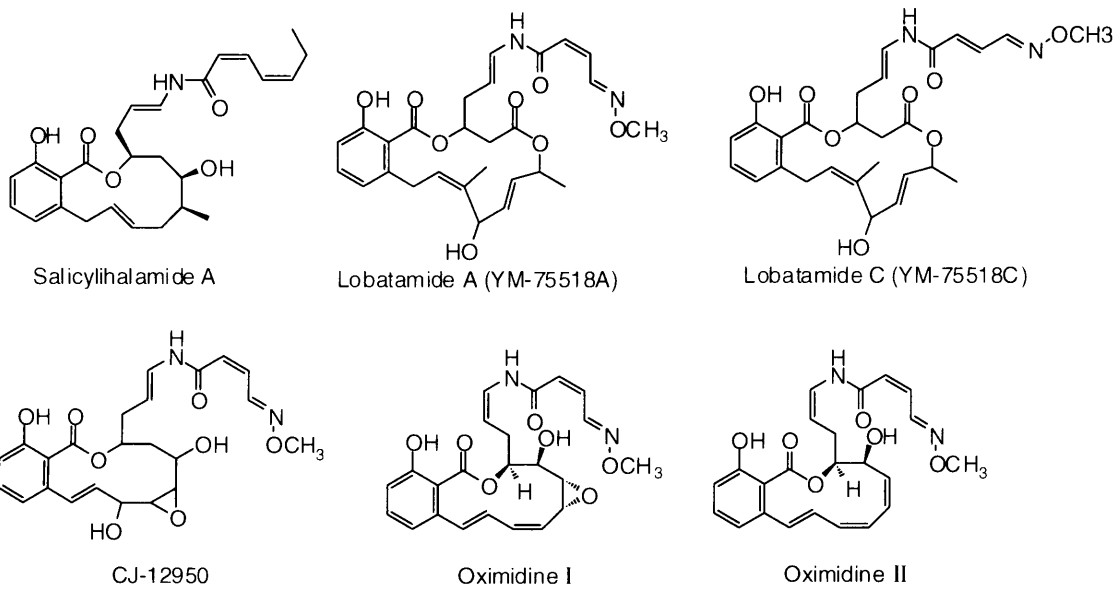
エナミドを含む、トリプトファン由来のアルカロイドもよく知られている。それら化合物の構造的な特徴としては、インドールの3位にビニルアシルアミド基が置換した化合物で、エナミド部分の立体化学は、*E* 体のものも、*Z* 体のものも報告されている。これら化合物を総称してインドール系エナミド化合物 (Indolic enamides) と呼ぶ (Scheme 8)。赤藻より単離された Fragilamide は、インドール系エナミド化合物として最初に単離された化合物である<sup>17</sup>。Chondriamide A は、赤藻 *Chondria sp.* の抽出物から単離された化合物で、KB 細胞、LOVO 細胞に対して細胞毒性を示す<sup>18a</sup>。後に、エナミドの立体化学がシスである Chondriamide C も単離され、駆虫活性を持つことが確認されている<sup>18b</sup>。Terpeptin は、1997年に長田らのグループにより、真菌 *Aspergillus fumigatus* 95F より単離されたトリペプチドで細胞周期を G<sub>2</sub>/M 期に阻害する<sup>19</sup>。

またチロシン由来のアルカロイドも報告されている (Scheme 8)。Tunichrome 類は、ホヤなどの被囊亜門の動物の血液色素で、鉄やバナジウムなど金属の吸収に関与している<sup>20</sup>。ホヤ *Ascidia nigra* より単離された An-1 と *Molgula manhattensis* より単離された Mn-1 の構造を示す<sup>20b-f</sup>。



Scheme 8

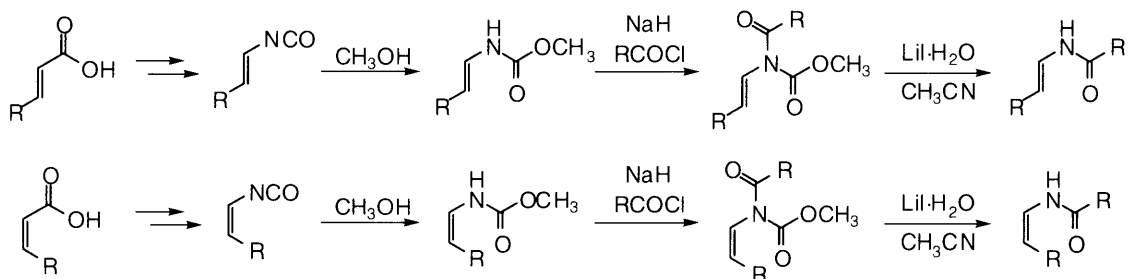
近年エナミドを側鎖に含むサリチラート型マクロラクトンが、単離されている (Scheme 9)。Salicylialamide A は、海綿 *Haliclona* sp. より単離された化合物で、抗腫瘍活性を有することが報告されている<sup>21</sup>。Lobatamide A や Lobatamide C は、ホヤ *Aplidium lobatum* より単離された抗腫瘍作用を持つ化合物である<sup>22</sup>。後に Lobatamide A は、別のグループにより、細菌 *Pseudomonas* sp. Q38009 から単離された YM-75518A と、Lobatamide C は YM-75518C と同じ構造を持つことがわかった<sup>23</sup>。真菌 (接合菌綱) より単離された CJ-12950 は、低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体遺伝子の発現を増加させる作用を持ち、新しい抗高脂血症薬として期待される<sup>24</sup>。Oximidine I 及び Oximidine II は、癌遺伝子を導入したラットグリア細胞に対して選択的に細胞死を誘導する化合物の探索の結果、*Pseudomonas* sp. Q52002 株の培養液から単離された化合物である<sup>25</sup>。



Scheme 9

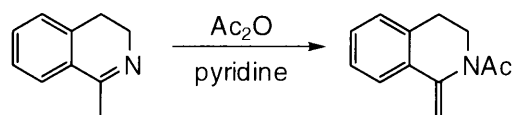
このように合成素子として有用性に富み、天然物にも数多く見受けられるエナミドには、数多くの合成法が知られている。

Brettle らは、Curtius 転位を利用したエナミド合成を報告している。この方法は、アシルアジドの Curtius 転位によって生じたイソシアナートをメタノールで捕捉し、メチルカーバマートとした後、アシル化、メチルカーバマートの選択的な脱保護により合成する方法である (Scheme 10)<sup>26</sup>。この方法の利点は *E* 体及び *Z* 体のエナミドを立体選択的に合成することができる点である。



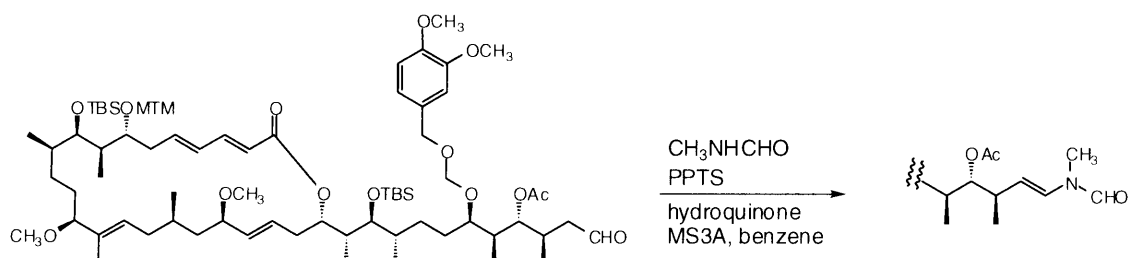
Scheme 10

イミンのアシル化は、最も簡便な合成法として汎用されている。この方法では多くの場合、良好な収率で反応が進行する。一例として、Brossi らにより報告された、テトラヒドロイソキノリン誘導体の反応を示す (Scheme 11) <sup>27</sup>。



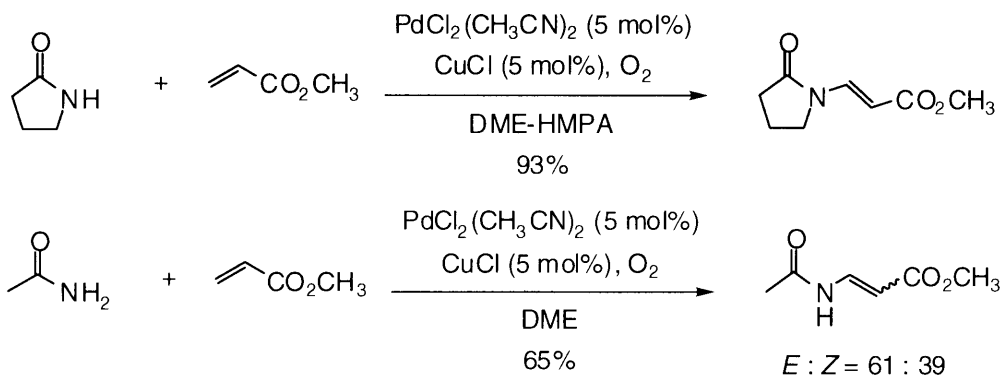
Scheme 11

アミドとアルデヒドの縮合も古典的な方法で、よく用いられている <sup>28</sup>。山田らは、アルデヒドに *N*-メチルホルムアミドをトルエン中、触媒量の PPTS、ヒドロキノン存在下、縮合させることにより、*N*-アルケニル-*N*-メチルホルムアミドを構築している (Scheme 12)。この手法は、*N*-アルケニル-*N*-メチルホルムアミドを末端の持つ多くのマクロラクトンの合成に用いられている <sup>28a,h</sup>。



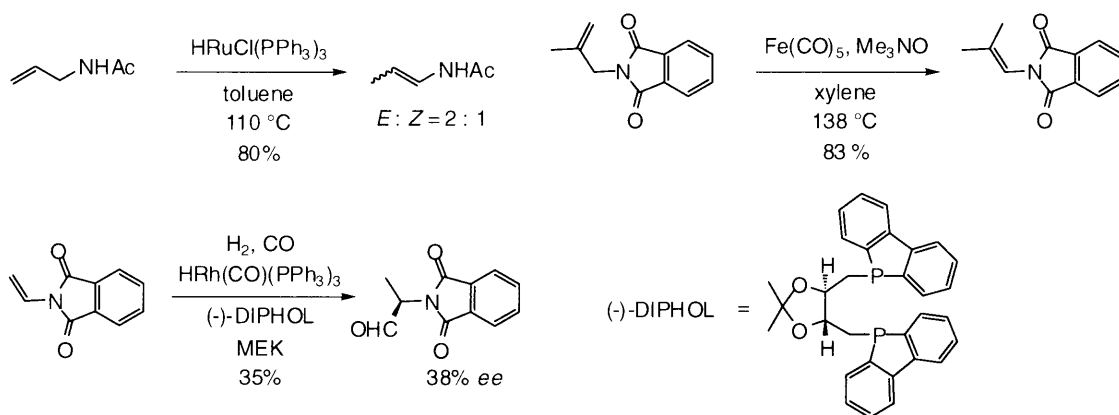
Scheme 12

アルケンもしくはアルキンへのアミドの付加反応もよく知られている <sup>29</sup>。村橋らは、2 価パラジウム触媒による、電子不足のアルケンへのアミドの付加反応を報告している (Scheme 13) <sup>29a</sup>。この反応は環状アミドを用いたときに高い収率、高い立体選択性で進行する。



Scheme 13

Stille らは *N*-アシルアリルアミドを Rh 触媒、Ru 触媒もしくは Fe(CO)<sub>5</sub> によりエナミドに異性化する方法を報告している (Scheme 14)<sup>30</sup>。彼らはエナミドの不斉ヒドロホルミル化もあわせて報告している。



Scheme 14

この他にも、Beckmann 反応を用いる方法<sup>31</sup>、 $\alpha$ -アルコキシアミドの脱アルコール反応を用いる方法<sup>32</sup>、アミドのエポキシドへの付加と脱水反応を用いる方法<sup>33</sup>、アシルケテンとイミンとの反応を用いる方法<sup>34</sup>、ニトロアルケンの還元を用いる方法<sup>35</sup>、Peterson 反応を用いる方法<sup>36</sup>、Wittig 反応もしくは Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いる方法<sup>37</sup>等が知られている。

以上のように多くのエナミド合成法が報告されているが、これら合成法のほ

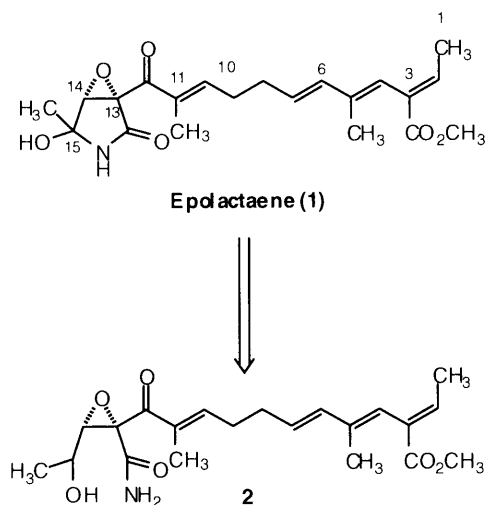
とんども、二重結合の立体化学を制御することができない。また収率が低い方法が多く、また合成可能なエナミドに限られることが多い。実際、天然由来のエナミド化合物の合成例は数少なく、インドール系エナミドの合成は皆無といえる。また、サリチラートマクロラクトンに関しても、筆者が合成研究に着手した時点では、エナミド部分の構築法や合成研究に関する報告は全くなかった。筆者は、効率的、立体選択的なエナミド合成法を確立することと、天然物合成に応用することを目指して以下の研究を行った。

# 第1章 神経樹状突起伸長作用を有するエポラクタエンの合成

## 第1節 序

エポラクタエン (**1**) は、1995 年に掛谷、長田ら (理化学研究所) によって海底土壌由来の真菌 *Penicillium* sp. BM1689-P から単離、構造決定された化合物である<sup>1</sup>。エポラクタエンは、ヒト神経芽腫細胞である SH-SY5Y 細胞に対して顕著な神経樹状突起伸長作用を有することから、アルツハイマー病などの老人性痴呆症の治療、改善に有効であると考えられており、注目を集めている。さらにこの化合物は、分化を誘導する条件下で SH-SY5Y 細胞の細胞周期を G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期で停止させることも明らかにされている。また、エポラクタエンは不安定と考えられるトリエン部分と特異的な $\alpha$ , $\beta$ -エポキシラクタム部位を有することから、有機合成化学的にも興味をもたれ、最近丸本ら及び林らにより全合成が達成され、エポキシドの絶対配置は、(R,R)であることがわかった。

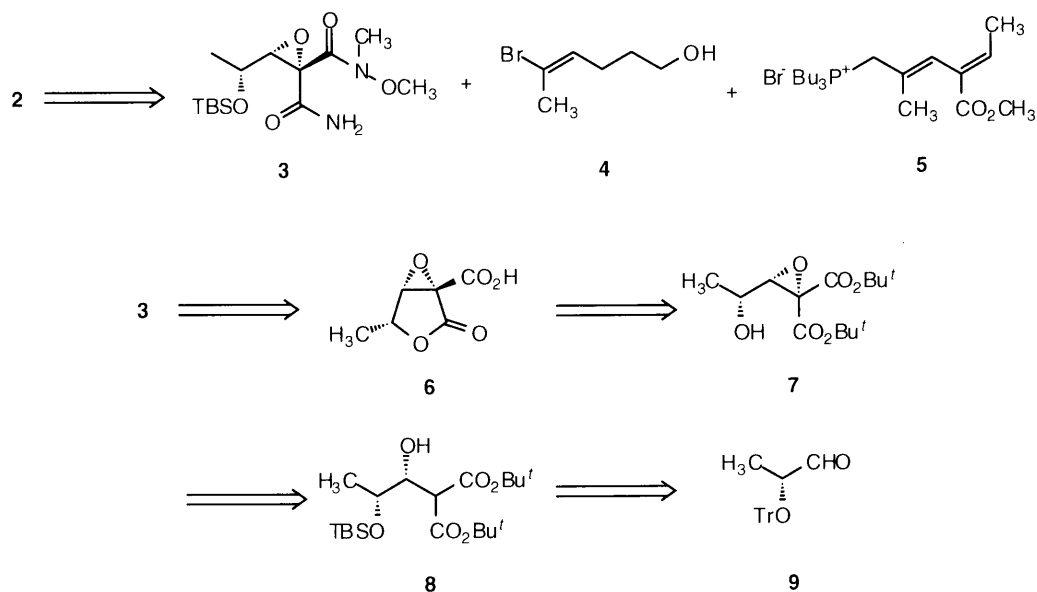
2つのグループは、ともに D-乳酸を不斉源として用いており、アルコール中間体 **2** の 15 位水酸基の酸化によりラクタムを形成させ、全合成を達成している (Scheme 1)。



Scheme 1

丸本らは、**2** を 6-7 位及び 11-12 位で切断し、エポキシラクタム前駆体 **3**、C6 ユニット **4** 及び Wittig 試薬 **5** の 3 成分をカップリングすることにより、**2** の合

成を達成している (Scheme 2) <sup>2a</sup>。



Scheme 2

エポキシラクタム前駆体 **3** の合成は、D-乳酸メチルよりアルデヒド **9** を合成し、これとマロン酸ジエステルとを、 $\text{ZnCl}_2$  添加したアルドール反応により、9:1 の選択性で *syn*-アルドール付加体を得る反応を利用している。保護基の変換により **8** とし、活性メチンをヨウ素化した後、TBAF で処理することによりエポキシド **7** へと導いている。次いで、**7** の2つのエステルを加水分解し、ラクトン化により、**6** とした後、ラクトン及びカルボン酸の変換により、**3** を合成した。

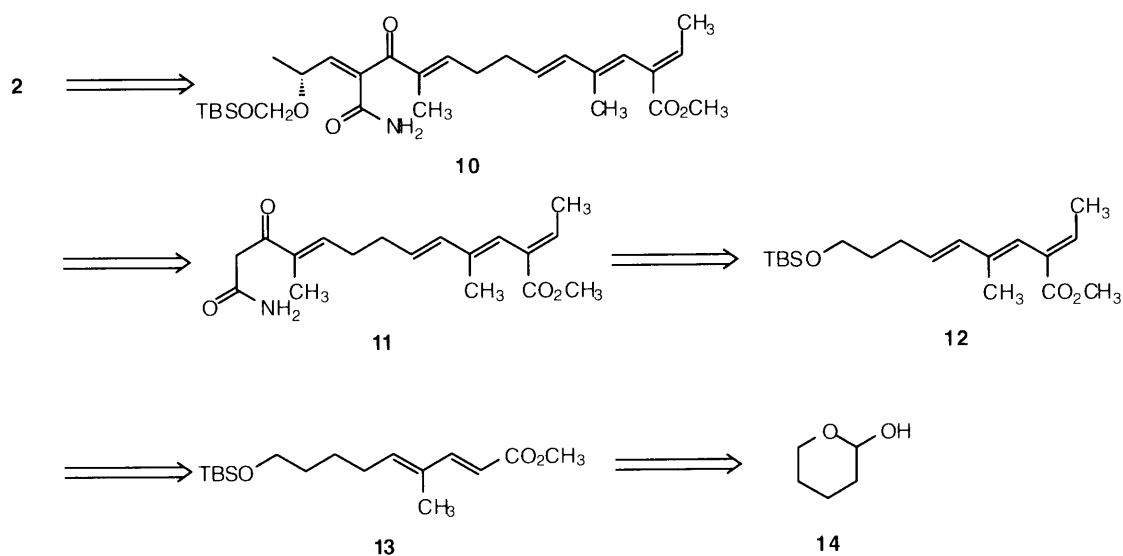
次に **4** より誘導したビニルリチウムと **3** とを反応させて、C6 ユニットを導入し、引き続き、酸化反応と **5** を用いる Wittig 反応を行い、C6-C7 位が *E* 体であるトリエンを 10:1 の選択性で得た。最後に保護基を除去し、**2** を合成している。

一方林らは、ピラノール **14** を出発原料として、トリエン部分を合成した後、Horner-Emmons 反応、Knoevenagel 反応、立体選択的なエポキシ化反応を経て、**2** を合成した (Scheme 3) <sup>2b</sup>。

ピラノール **14** より Wittig 反応、Horner-Emmons 反応によって **13** に導き、**13** とアセトアルデヒドとアルドール反応させ、このアルドール生成物をメシル化



した後、DBU 存在下、90 °C で加温することにより立体選択的に *E, E, E*-トリエン **12** を得た。**12** の水酸基を脱保護し、酸化後、Horner-Emmons 反応等により、アミド **11** とした。続いて、D-乳酸より合成したアルデヒドと Knoevenagel 縮合させ、**10** を 28% (変換収率 66%) で得た。こうして得た **10** に低温下、Ph<sub>3</sub>COOLi を作用させると、3:1 の面選択性で、エポキシド体を得た。最後に水酸基の脱保護を行い、**2** を得ている。

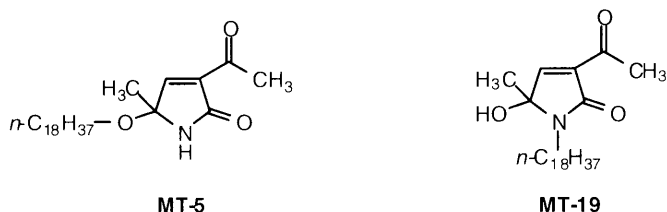


Scheme 3

このような全合成研究のほか、エポラクタエンをリード化合物としてその誘導体を合成し、構造活性相関を調べる研究も行われている。長田らは、ラクタム環のエポキシ基を二重結合に変えた5員環を母核として、1-NH または 5-OH にアルキル側鎖を結合させた誘導体を合成し、その活性評価を行っている<sup>3</sup>。その結果、エポラクタエンのエポキシ基と共役二重結合は、神経突起伸長作用活性に不要であることが確認された。さらに活性発現には特定の長さ (C14-18) のアルキル側鎖が必須であること、アルキル基の結合位置によって細胞特異的に活性が発現することも確認されている。すなわち、ラクタム環の 5-OH にアルキル側鎖 (C18) が結合した MT-5 は SH-SY5Y 細胞に対して、1-NH にアルキル側鎖 (C16) が結合した MT-19 は PC12 細胞に対して、ニューロトロフィン様作用を示すことが見いだされている。

MT-19 の細胞内伝達における作用機構は、さらに研究され、以下のようなこ

ともわかっている。PC12 細胞において NGF は、受容体である Trk に結合してチロシンリン酸化活性を亢進し、それに引き続く Ras-MAPK 経路の活性化を介して神経突起の伸長を誘導することが知られている。Ras 機能抑制細胞 (N17Ras/PC12) を用いた解析から、MT-19 は Ras-MAP キナーゼの活性化を伴わずに神経樹状突起を誘導することが明かになった。この時、*c-fos* や *c-myc* などの初期応答遺伝子の活性化は見られないが、神経特異的な蛋白質であるニューロフィラメント蛋白質の発現は認められた。この現象は、骨形成蛋白質 (BMP-2) が MAP キナーゼの活性を伴わずに PC12 細胞の神経樹状突起を誘導することと類似しており、MT-19 と BMP-2 の作用機作の比較検討に興味もたれる。



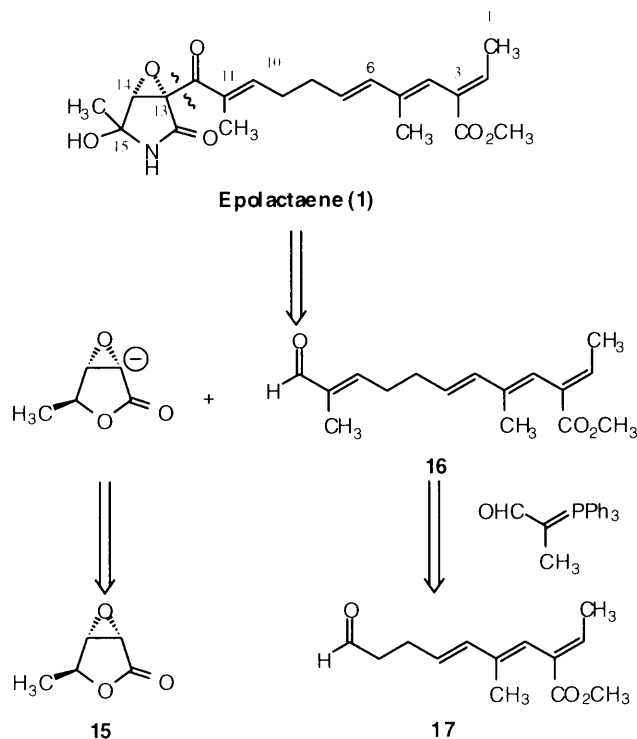
今回エポラクタエンを合成するにあたり鍵となるのは、不安定なトリエン構造の構築と、母核部位と側鎖との効率的なカップリング法の確立であろう。全合成を達成した2つのグループの方法でも、この点においては、収率や選択性、操作性など問題が残されていると思われる。また、構造活性相関の研究も、エポラクタエンや MT-5 のシグナル伝達系等の解明には至っておらず、さらなる誘導體合成と活性評価が必要であると考えられる。

以上のことにより、本研究は、誘導體合成にも適した、より収斂的なエポラクタエンの合成法を確立することを目的とした。

## 第 2 節 合成計画

筆者の合成アプローチは、エポキシラクトンの  $\alpha$  位にアニオンを発生させ、側鎖部分と縮合させるというものである (Scheme 4)。エステルで安定化されたオキシラニルアニオンは知られているが、エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの生成は、これまで全く報告がない<sup>4</sup>。この場合、アニオンは縮環

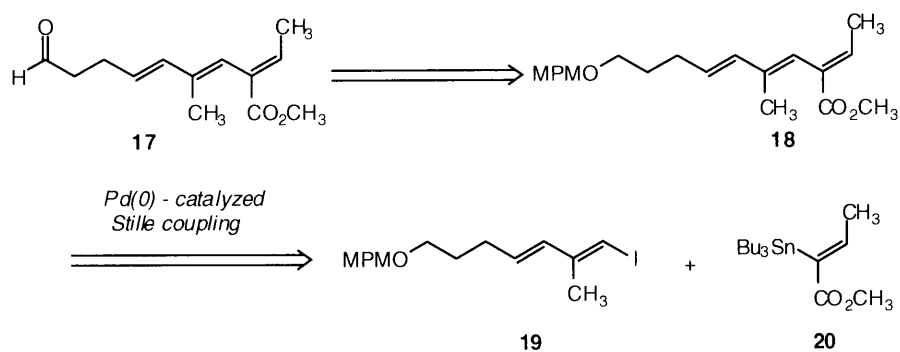
位に局在化するので、その生成および反応性にも興味をもたれる<sup>5</sup>。このような観点から、以下の図に示すような基本戦略を立てた。この合成法は比較的後の段階で側鎖部分を導入するので、より収斂的な合成法、さらに誘導体の合成にも適したアプローチになりうるものと考えた。



Scheme 4

エポキシラクトン **15** は、ラセミ体は $\alpha$ -アンゲリカラクトンから合成でき、光学活性体はキシロースから容易に合成しうる。

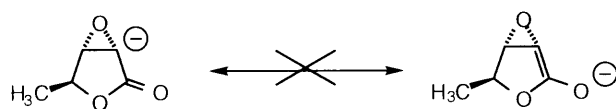
側鎖のテトラエンアルデヒド **16** は、ヨウ化ジエン **19** とビニルスタナン **20** との Stille カップリング<sup>6</sup>の後、MPM 基の除去、アルコールの酸化、Wittig 反応によって合成できると考えた (Scheme 5)。



Scheme 5

### 第3節 エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの生成と反応

合成計画の部でも述べたが、これまでエポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの生成は全く報告されていない。特に5員環エポキシラクトンのオキシラニルアニオンは、ひずみによりカルボニル基と共鳴できないので、縮環位に局在化することになる<sup>5</sup>。そのことから、従来のオキシラニルアニオンの発生法が適用できるかどうか、アニオンの反応性はいかなるものか、大変興味もたれるところである (Scheme 9)。

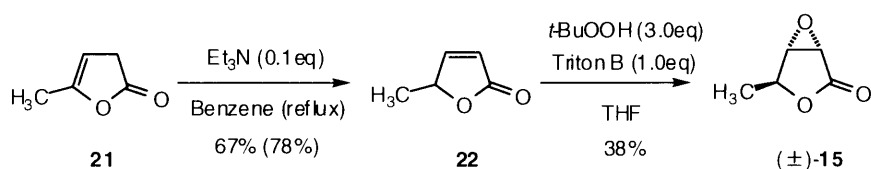


Scheme 9

全合成研究に先立ち、ラセミ体の $\beta$ -アンゲリカラクトンエポキシドを用いて、オキシラニルアニオンの生成とアルデヒドとの反応に関するモデル実験を行った。

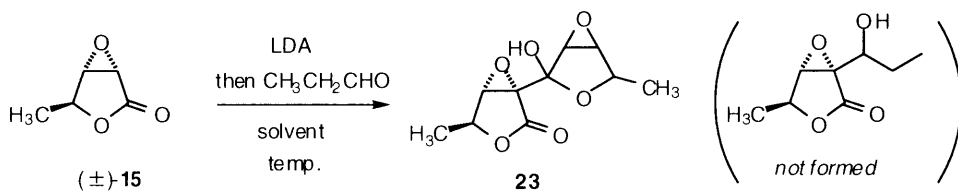
ラセミ体の $\beta$ -アンゲリカラクトンエポキシドの合成は1986年にJ. Fontら<sup>7</sup>によって報告されているのでそれを追試することとした (Scheme 10)。

まず $\alpha$ -アンゲリカラクトン **21** をトリエチルアミンを用いてベンゼン中で加熱還流し、収率 67% (変換収率 78%) で $\beta$ -アンゲリカラクトン **22** を得た。続いて彼らは、 $\beta$ -アンゲリカラクトン **22** をピリジン中次亜塩素酸で処理し、エポキシド体と開環したカルボン酸を得、これら混合物を加熱することにより、開環したカルボン酸は再び縮環しエポキシラクトンへと変換している。しかしながら、著者が同様に反応を行ったところ、再現性がなく、良好な収率でエポキシラクトンを得られないばかりか、大量スケール (10g 以上) では全く反応が進行しないことがわかった。そこで、このエポキシ化を、*t*-ブチルヒドロペルオキシドと Triton B を用いた条件で行ったところ、38%の収率で目的のエポキシラクトン体(±)-**15** を得ることができた。このエポキシ化反応の条件は、低収率ではあるが、再現性よく、また大量スケールでも問題なく進行することを確認している。



Scheme 10

こうして得られたβ-アンゲリカラクトンエポキシド **15** を、まずはじめに LDA を作用させてアニオンを生成した後、直接プロピオンアルデヒドと反応させることとした (Table 1)。THF 中、-78 °C で反応を行ったところ、目的のアルドール反応は進行せず、エポキシラクトンの二量体 **23** が得られるのみであった (Entry 1)。溶媒をエーテルや Trapp mixture に変え、濃度も 0.02 M に希釈し、反応温度を-110 °C に下げて反応を行ったが、同様に二量体が得られるのみであった (Entry 2, 3)。



| Entry | Solvent       | Conc.(M) | Temp.(°C) | Yield(%) |
|-------|---------------|----------|-----------|----------|
| 1     | THF           | 0.1      | -78       | 16       |
| 2     | ether         | 0.02     | -110      | 43       |
| 3     | Trapp mixture | 0.02     | -110      | 65       |

Table 1

これらの結果は、冒頭でも述べたように、エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンは、アニオンが縮環位に極在化するために反応性が高く、アルデヒドを加える前に二量化したものと考えられる。また二量体の生成収率から、このオキシラニルアニオンは、-110 °C という極低温下で比較的容易に生成することがわかった。

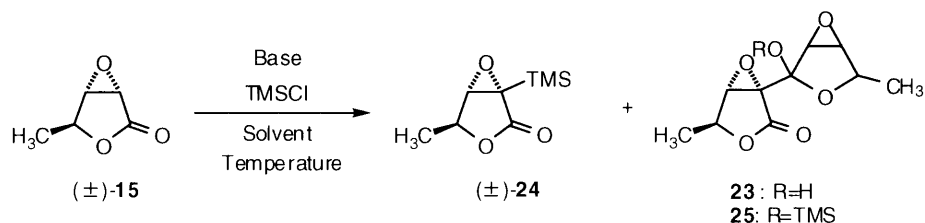
このように目的とするアルドール生成物は得られなかったが、二量体が得ら

れたことで、オキシラニルアニオンの生成が確認された。そこでオキシラニルアニオンを TMSCl で捕捉し、シリル体を経由して、フッ化物イオンによりアニオンを発生させ、アルデヒドと反応させることを次に検討した (Table2)。

まず、Eisch らの報告<sup>4</sup>に従い、エポキシラクトン(±)-**15** と TMSCl の Trapp mixture 溶液に、LDA の Trapp mixture 溶液を -110 °C で滴下して、シリル化を試みた (Entry 1)。しかしながら、この方法でも目的とするシリル体は得られず、二量体のみが得られた。同様の方法で溶媒をエーテルに変えて反応を行ったが、やはり二量体のみが得られる結果であった (Entry 2)。そこで、LDA と TMSCl の溶液に、エポキシラクトンの溶液を滴下する方法で反応を行ってみることにした。この方法では、エポキシラクトンに対して TMSCl が大過剰に存在することになり、二量化が防げるのではないかと考えたからである。LDA (3 eq) と TMSCl (11 eq) の Trapp mixture 溶液に、エポキシラクトンの Trapp mixture 溶液を -110 °C で、30 分かけて滴下したところ、目的のシリル体(±)-**24** を 70% の収率で得ることができ、また、二量体の生成も 6% まで抑えることができた (Entry 3)。濃度を 2 倍にして行ったところ、(±)-**24** は、50% の収率で、二量体 **23** が 10% のほか、**25** も確認されている (Entry 4)。また、LDA を 1.5 当量、TMSCl を 4.8 当量と反応剤の当量を半分にして反応を行っても、同様の収率で (±)-**24** を得ることができたが、二量体が合わせて 15% 副生した (Entry 5)。さらに濃度を 0.1 M で反応を行ったところ、(±)-**24** が変換収率で 33% 得られたのに対し、二量体が合わせて 33% 得られた (Entry 6)。

また、Entry 3 と同様の条件でも、エーテル中で反応を行うと、シリル体(±)-**24** の収率は 5% で、二量体が合わせて 58% の収率で得られる結果であった (Entry 7)。以上のように、この反応は、温度、濃度のほかに溶媒も大きな役割を果たしていることがわかった。

なお塩基をメタルヘキサメチルジシラジド (MHMDS) で反応を行ったが、反応は全く進行しなかった (Entry 8)。エポキシラクトンをカリウムヘキサメチルジシラジドで処理した後、重水で停止しても、 $\alpha$ -位は重水素置換されなかったことから、塩基性の差 (hexamethyl disilazane pKa 25.8, diisopropylamine pKa 35.7)<sup>8</sup> によるものと考えられる。



| Entry          | Base (eq.) | TMSCl (eq.) | Solvent       | Conc.(M) | Yield (%) |                                  |
|----------------|------------|-------------|---------------|----------|-----------|----------------------------------|
|                |            |             |               |          | (±)-24    | Dimer                            |
| 1 <sup>a</sup> | LDA (1.2)  | 4.9         | Trapp mixture | 0.1      | -         | <b>23</b> : 13<br><b>25</b> : 58 |
| 2 <sup>a</sup> | LDA (1.2)  | 4.9         | ether         | 0.1      | -         | <b>23</b> : 65                   |
| 3              | LDA (3.0)  | 10.8        | Trapp mixture | 0.02     | 70        | <b>23</b> : 6                    |
| 4              | LDA (3.0)  | 10.0        | Trapp mixture | 0.04     | 50        | <b>25</b> : 10                   |
| 5              | LDA (1.5)  | 4.8         | Trapp mixture | 0.05     | 52        | <b>23</b> : 5<br><b>25</b> : 10  |
| 6              | LDA (1.5)  | 5.0         | Trapp mixture | 0.1      | 33        | <b>23</b> : 8<br><b>25</b> : 25  |
| 7              | LDA (3.0)  | 10.0        | ether         | 0.02     | 5         | <b>23</b> : 55<br><b>25</b> : 3  |
| 8              | MHMDS (3)  | 10          | Trapp mixture | 0.02     |           | No reaction                      |

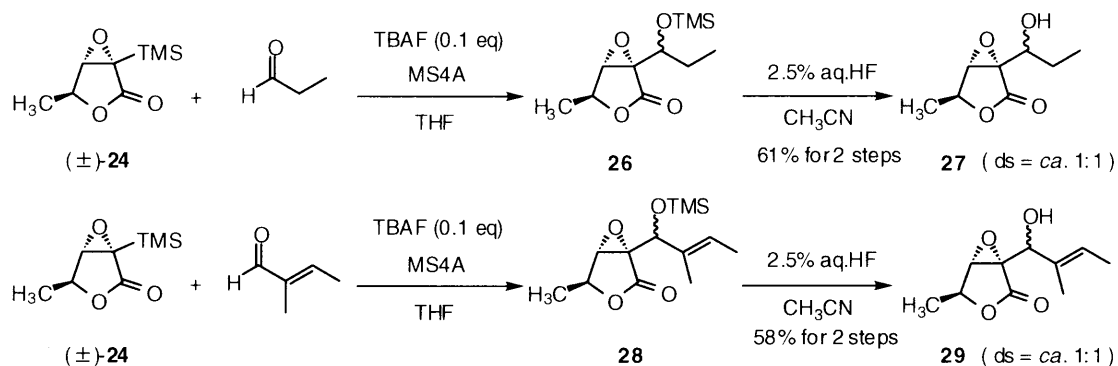
M = Li, Na, K

<sup>a</sup> エポキシラクトンと TMSCl の溶液に LDA 溶液を滴下した。

Table 2

シリル体(±)-24 が得られたので、つぎにフッ化物イオンによるアルデヒドとの反応の検討を行った (Scheme 11)。まず、このシリル体を THF 中モレキュラーシーブス 4A (MS4A) 存在下、触媒量の TBAF で、プロピオンアルデヒドと 6 時間室温で反応させた後、アセトニトリル中、2.5%フッ化水素酸で処理したところ、2 工程 61%の収率で目的のアルドール型の生成物 27 (約 1 : 1 のジアステレオ混合物) を得ることに成功した。同様の条件で、(±)-24 を  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドである、(E)-2-メチル-2-ブテナールと反応させたところ、2 工程

58%の収率で、カップリング体 **29** (約 1 : 1 のジアステレオ混合物) を得ることができた。なお、この不飽和アルデヒドとの反応は、原料が消失するまでに 23 時間かかり、また二量体が 15%生成した。



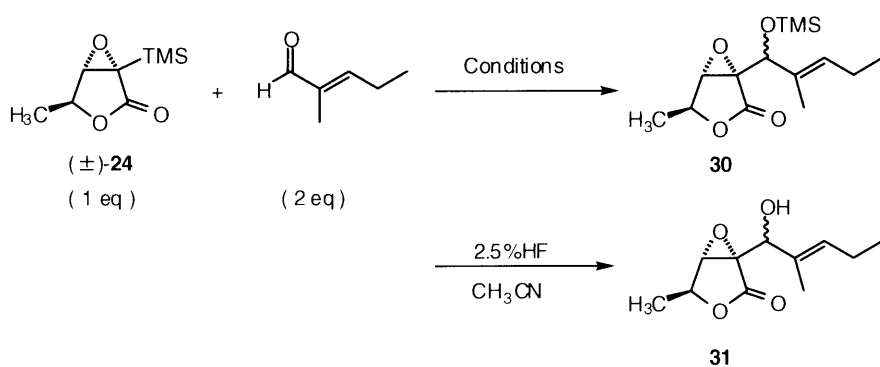
Scheme 11

しかし、一炭素多い不飽和アルデヒドである、(*E*)-2-メチル-2-ペンテナールとのカップリングは、予想以上に進行しにくいことがわかったので、反応をさらに最適化するために条件検討を行った (Table 3)。この反応を THF 中 MS4A 存在下 0.1 当量の TBAF で 3 回繰り返して反応させたところ、カップリング体 **31** が 23%の収率で得られた (Entry 1)。反応速度を確認するため、反応を 19 時間で終了させて、原料(±)-**24** と *O*-シリル体 **30** の比率を  $^1\text{H-NMR}$  で計算したところ、6:1 であった (Entry 2)。

まず、反応温度を 50 °C に昇温して反応を行ったところ、61 時間後に原料が消失し、51%の収率で目的の生成物 **31** が得られた (Entry 3)。しかしながら、重合体も 24%副生したので、さらに条件検討を加えることとした。

TBAF を 1 当量用いて反応を行ったところ、複雑な混合物を与えるのみであった (Entry 4)。そこで徐々に触媒量の TBAF を添加して反応を行ってみたが、カップリング体が 18%、原料回収が 14%と変換率はあまりよくなかった (Entry 5)。





| Entry          | Reagent (eq)                        | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Result   |
|----------------|-------------------------------------|---------|------------|----------|--|
| 1              | TBAF (0.1)<br>MS4A                  | THF     | r.t.       | 72       | <b>31</b> : 23% <sup>a,b</sup>                       |
| 2 <sup>a</sup> | TBAF (0.1)<br>MS4A                  | THF     | r.t.       | 19       | (±)- <b>24</b> : <b>30</b> = ca. 6 : 1               |
| 3              | TBAF (0.1)<br>MS4A                  | THF     | 50         | 62       | <b>31</b> : 51%<br>oligomers : ~24%                  |
| 4              | TBAF (1.0)<br>MS4A                  | THF     | r.t.       | 1.5      | Complex mixture                                      |
| 5              | TBAF (0.1+0.1+0.1)<br>MS4A          | THF     | r.t.       | 144      | <b>31</b> : 18%<br>(±)- <b>24</b> : 14% recovery     |
| 6              | TBAF (0.1)                          | THF     | r.t.       | 20       | (±)- <b>24</b> : 79% recovery<br>(±)- <b>15</b> : 5% |
| 7              | TBAF (0.1)<br>MS3A                  | THF     | r.t.       | 19       | <b>31</b> : 6%<br>(±)- <b>24</b> : 78% recovery      |
| 8              | TBAF (0.1)<br>TMSF (excess)<br>MS4A | THF     | r.t.       | 19       | (±)- <b>24</b> : 35% recovery                        |
| 9              | TBAF (0.1)<br>MS4A                  | DME     | r.t.       | 19       | <b>31</b> : 7%<br>(±)- <b>24</b> : 78% recovery      |
| 10             | TBAF (0.1)<br>MS4A                  | ether   | r.t.       | 19       | <b>31</b> : 6%<br>(±)- <b>24</b> : 82% recovery      |

|                 |                    |                         |      |    |   |
|-----------------|--------------------|-------------------------|------|----|---|
| 11 <sup>a</sup> | TBAF (0.1)<br>MS4A | Trapp mixture           | r.t. | 19 | (±)- <b>24</b> : <b>30</b> = ca. 2 : 1          |
| 12              | TBAF (0.1)<br>MS4A | THF : hexane<br>= 1 : 1 | r.t. | 24 | <b>31</b> : 57% (ds=ca.1:1)<br>oligomers : ~15% |

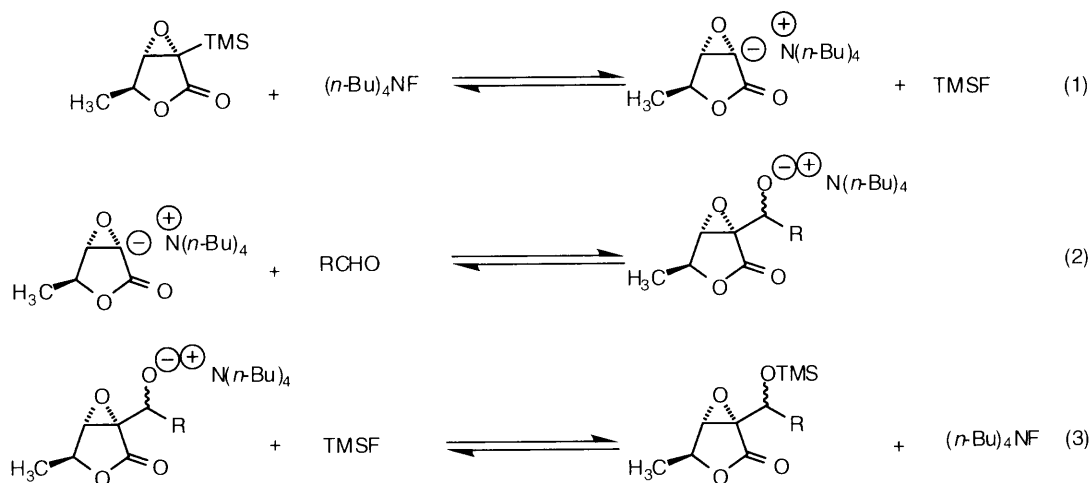
<sup>a</sup> HF 処理せず、反応後の混合物の <sup>1</sup>H-NMR の積分値から原料と *O*-シリル体の比率をもとめた。

<sup>b</sup> 反応は繰り返し 3 回行った。

Table 3

フッ化物イオンの量を増やしても満足する結果が得られなかったため、次に添加剤の効果を検討した。まず、モレキュラーシーブスの効果を調べるために、モレキュラーシーブスを添加しないで反応を行った (Entry 6)。その結果、触媒量程度 (5%) のプロトン化体(±)-**15** が得られたのみで、残りは原料回収されただけであった。この系では、生成するアニオンが、アルデヒドと反応する前に、1 M TBAF 溶液に含まれる水と反応したために触媒サイクルが回らなかったと考えられる。モレキュラーシーブスの必要性が確認されたため、今度はモレキュラーシーブス 3A (MS3A) を用いて反応を行ってみたところ、反応がほとんど進行しないことがわかった (Entry 7)。モレキュラーシーブスの種類によって反応が左右されるという興味深い知見が得られたが、詳細は不明である。

次に触媒量の TBAF と MS4A に、フッ化トリメチルシリル (TMSF) を加えて反応を行うことにした。これは、Scheme 12 の反応機構で、TMSF の添加により、式 (3) で生成するアルコキシドイオンが、速やかに TMS 化され、TBAF の触媒サイクルが効率的に進行するのではないかという考えに基づいたものである。実際に、触媒量の TBAF やトリス (ジエチルアミノ) サルファ (トリメチルシリル) ジフルオリド (TAS-F) を用いた、シリルエノールエーテルとアルデヒドとのアルドール反応では、TMSF の添加により、収率、反応速度に大幅な向上が見られたとの報告<sup>9</sup>もあり、この反応にも応用した。しかし、目的の生成物が得られないばかりか、原料も 35%回収されたのみであった (Entry 8)。



Scheme 12

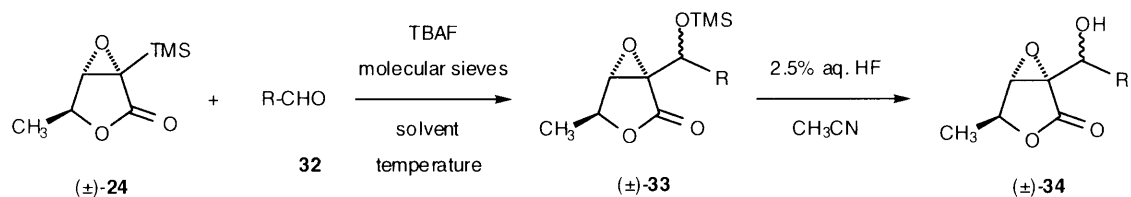
Entry 9 から Entry 12 では、溶媒を変えて反応を行った結果である。Entry 9 では、THF より極性の高い ジメトキシエタン (DME) で反応を行った場合であるが、触媒量の生成物しか得られず、原料回収がほとんどであった (Entry 9)。次に、THF より極性の低いエーテルで反応を行ってみたが、同様に触媒量の生成物しか得られず、原料回収がほとんどであった (Entry 10)。これらの結果から、溶媒が反応に大きな効果を与えることが示唆されたので、シリル化の際有効であった、Trapp mixture を用いて反応を行ってみることとした (Entry 11)。Entry 9 と同様に、反応を 19 時間で終了させ、粗生成物の <sup>1</sup>H-NMR から、原料 (±)-**24** と *O*-シリル体 **30** の比率は、2:1 であった。THF に比較して、Trapp mixture を溶媒に用いると、反応速度が大きく加速されることがわかった。しかし、この溶媒で反応を行うと、収率、反応速度などの再現性に乏しいことがわかり、エーテルを除いた THF とヘキサンの混合溶媒を用いることとした。その結果、THF : ヘキサン=1:1 の混合溶媒で反応を行ったところ、24 時間で反応が終了し、HF 処理後、2工程 57%の収率で、カップリング体 **31** (約 1:1 のジアステレオ混合物) が得られることを見いだした。なお、この際、15%の重合体 (主として二量体) が副生している。

ヘキサン添加の効果については、完全にはわかっていないが、1つの考えとして、Scheme 12 の式 (2) で生成するアルコキシドイオンが安定化され、速や

かに TMS 化されることで、触媒サイクルが促進されたという可能性もあるかと思われる。

以上のように、反応性の低いアルデヒドでも、THF : ヘキサン=1 : 1 の混合溶媒を用いることにより、反応速度が速くなり、良好な収率でアルドール型生成物を得ることに成功した。

以上得られた知見をもとに、エポキシラクトンと種々のアルデヒドとの反応の結果をまとめたものを Table 4 に示す。Entry 1-3 は、脂肪族飽和アルデヒドと反応させた例である。炭素鎖が長くなるにつれて反応速度、収率共に低下していることがわかる。Entry 4-6 は、前述した $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドとの反応結果である。Entry 7, 8 では、芳香族アルデヒドとの反応を示す。この場合アルデヒドにより、ジアステレオマー比が変化していることは大変興味深い。



| Entry          | RCHO   | 32  | Solvent              | Temp.<br>°C | Time<br>hr | Yield (34)<br>% (ds <sup>a</sup> ) |
|----------------|--|-----|----------------------|-------------|------------|------------------------------------|
| 1              | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHO                  | 32a | THF                  | 0-r.t.      | 6          | 61 (ca. 1 : 1)                     |
| 2              | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CHO  | 32b | THF                  | r.t.        | 11         | 50 (ca. 1 : 1)                     |
| 3              | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CHO | 32c | THF : hexane = 1 : 1 | r.t.        | 24         | 43 (ca. 1 : 1)                     |
| 4              |  | 32d | THF                  | r.t.        | 24         | 57 (ca. 1 : 1)                     |
| 5 <sup>b</sup> |  | 32e | THF                  | r.t.        | 3 x 24     | 23 (ca. 1 : 1)                     |
| 6              |  | 32e | THF : hexane = 1 : 1 | r.t.        | 24         | 57 (ca. 1 : 1)                     |
| 7              |  | 32f | THF : hexane = 1 : 1 | r.t.        | 25         | 44 (ca. 3 : 1)                     |
| 8              |  | 32g | THF : hexane = 1 : 1 | r.t.        | 25         | 62 (single isomer)                 |

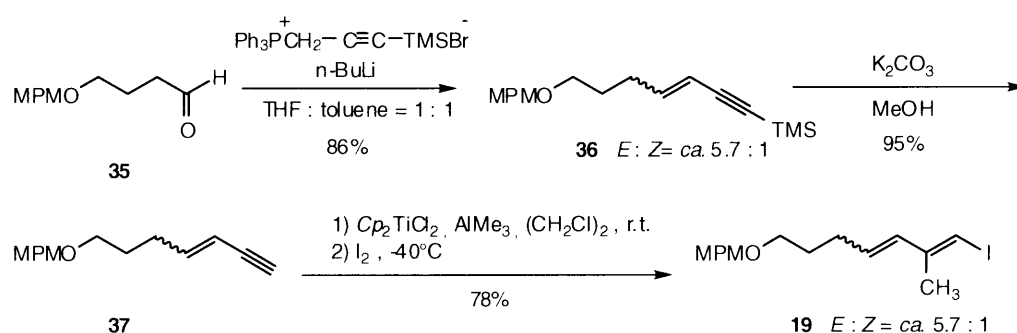
<sup>a</sup> ジアステレオマー比は、<sup>1</sup>H-NMRの積分値により決定した。

<sup>b</sup> 反応は繰り返し3回行った。

Table 4

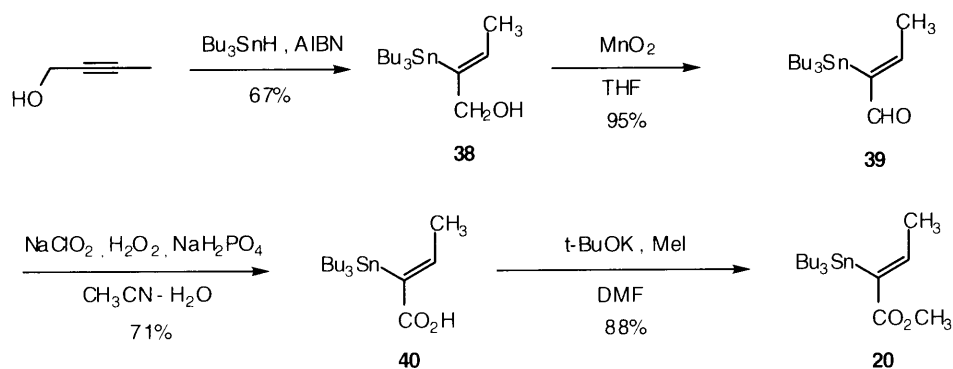
## 第 4 節 側鎖テトラエンアルデヒドの合成

合成計画に基づき、まずヨウ化ジエンの合成を行った。1, 4-ブタンジオールの片方の水酸基を *p*-メトキシベンジルエーテル基で保護した後、Swern 酸化によって得られるアルデヒドを出発原料 **35**<sup>10</sup> とした (Scheme 13)。このアルデヒドと既知のホスホニウム塩<sup>11</sup>との Wittig 反応より、エンイン **36** へと導いた。脱シリル化を行い、アセチレンに対する  $Cp_2TiCl_2$ - $Me_3Al$  を用いたカルボメタレーション後、ヨウ素と反応させることで、ヨウ化ジエン **19** を合成した。



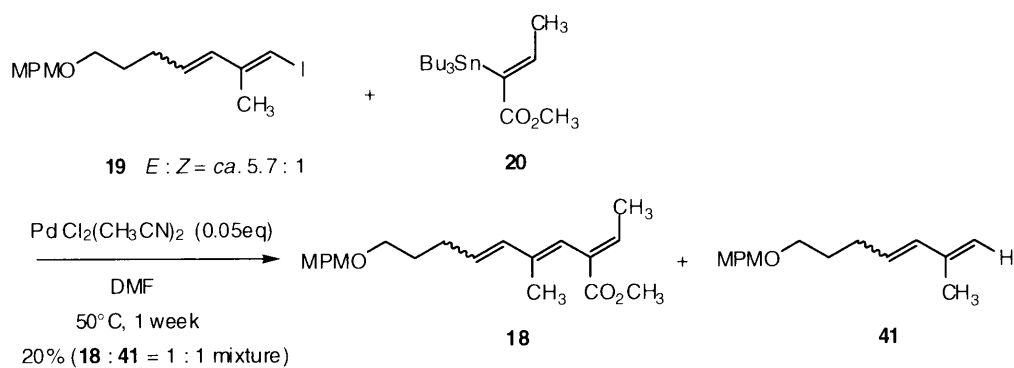
Scheme 13

一方ビニルスタナン **20** は、2-ブチン-1-オールから調製される既知のスタニルアルコール **38**<sup>12</sup> を出発原料として合成した (Scheme 14)。このスタニルアルコールを、二酸化マンガンのによりアルデヒドへ酸化し、さらに亜塩素酸酸化によりカルボン酸 **40** へと変換した。次いで、カルボン酸 **40** を *t*-ブトキシカリウムとヨウ化メチルを用いてメチルエステル化することで、目的のビニルスタナン **20** を合成した。



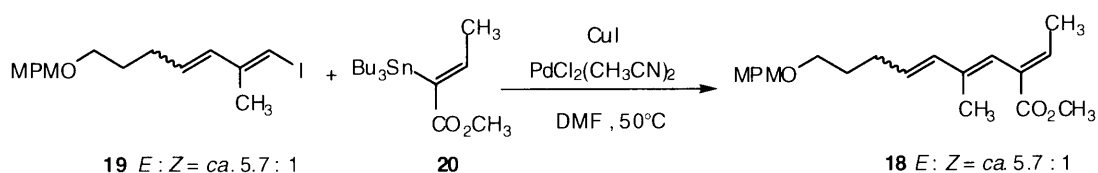
Scheme 14

次に鍵となる **19** と **20** の Stille カップリングを行った。DMF 中、触媒量のジクロロパラジウムビスアセトニトリルを用いて行ったところ、目的の生成物 **18** とプロトン化体 **41** が、20%の収率で 1:1 の混合物として得られてきた (Scheme 15)。収率も悪く、しかも原料が消失するまでに 50 °C で 1 週間も要することから、条件検討を行った。



Scheme 15

Farina ら<sup>13</sup>により、Stille カップリングがヨウ化銅もしくはシアン化銅により促進されるという報告があり、まずヨウ化銅を添加して反応を行うこととした (Table 5)。

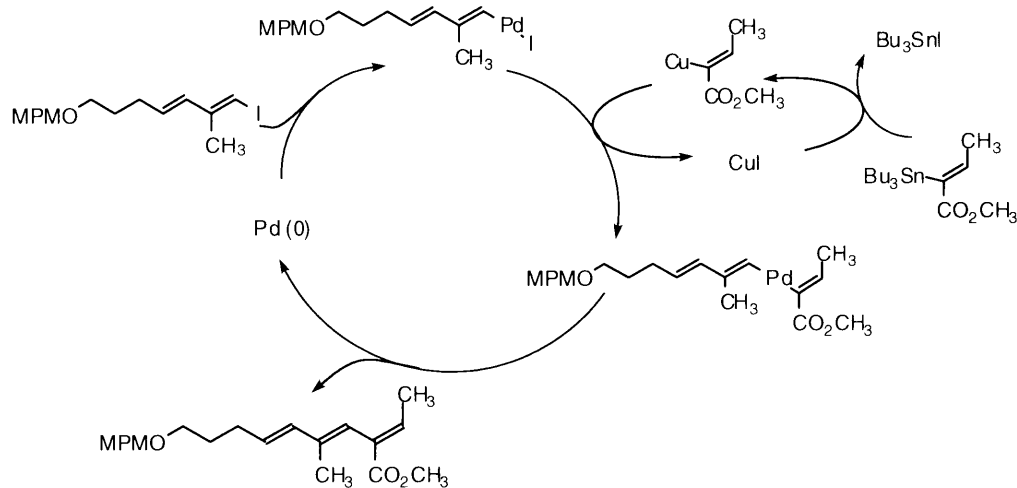


| Entry | $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ | CuI | Time   | Yield (Conv.) |
|-------|---|-----|--------|---------------|
| 1     | 0.05 eq.                                | 0.1 | 5 days | 61% (66%)     |
| 2     | 0.1 eq                                  | 1.0 | 1 day  | 91%           |

Table 5

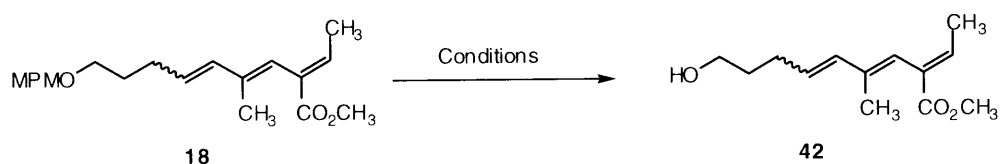
ヨウ化銅を 0.1 当量添加して反応を行ったところ、反応速度、収率ともに向上し、5 日間で原料が消失し、収率 61%（変換収率 66%）で目的のカップリング体 **18** のみを得られた（Entry 1）。さらに、パラジウム触媒を 0.1 当量、ヨウ化銅を 1 当量加えて反応を行ったところ、1 日で反応は終了し、91%の収率でトリエン **18** を得ることができた（Entry 2）。

ヨウ化銅の効果については、Farina らにより以下のように説明されている。Stille カップリングでは、Pd と Sn とのトランスメタル化が律速段階であるが、ヨウ化銅を添加することにより、まず Sn と Cu の間でトランスメタル化が起こり、ビニル銅になることによってトランスメタル化が速やかに起こるためと考えられている（Scheme 16）。



Scheme 16

つぎに水酸基の脱保護であるが (Table 6)、まず最も一般的な DDQ で行ったところ<sup>14</sup>、収率 36%でアルコール **42** が得られ、原料回収が 19%であった (Entry 1)。また、副生成物として、オレフィン部分が酸化されたと思われる化合物が得られた。CAN での脱保護<sup>15</sup>も試みたが、複雑な混合物を与えるのみであった (Entry 2)。そこで、MPM 基を酸化的に除去するのではなく、酸で処理することにより除去することを試みた (Entry 3)。反応をジオキサン : 1 N HCl = 1 : 1 溶液中、60 °Cで行ったところ、81%の収率で脱保護することができた。



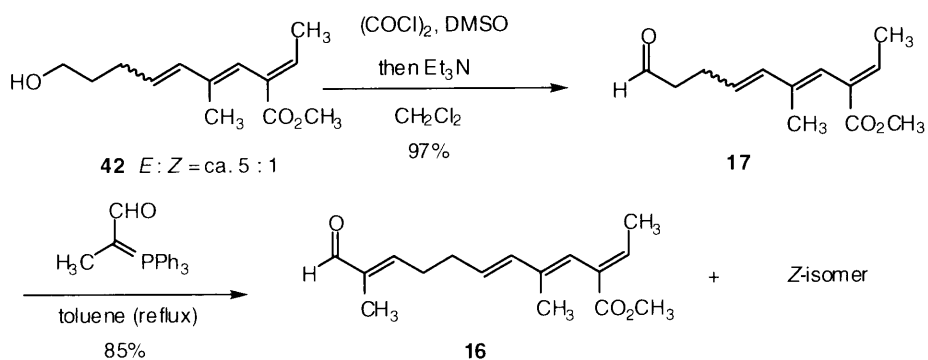
| Entry          | Conditions   | Temp.(°C) | Time (h) | Yield (%)       |
|----------------|--|-----------|----------|-----------------|
| 1              | DDQ (2.0 eq)<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O (20:1) | r.t.      | 4        | 36              |
| 2              | CAN (1.1 eq)<br>CH <sub>3</sub> CN-H <sub>2</sub> O (10:1)               | 0-r.t.    | 1.5      | Complex mixture |
| 3 <sup>a</sup> | dioxane : 1N HCl = 1 : 1   | 60        | 5        | 81              |

<sup>a</sup> 反応は繰り返し 2 回行った。

Table 6

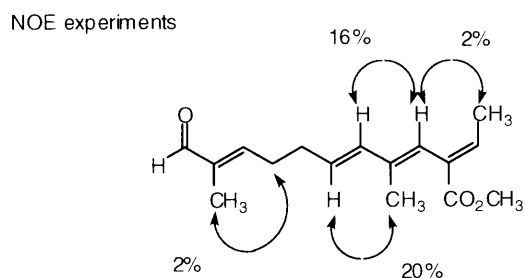
脱保護したアルコール体 **42** は、Swern 酸化によりアルデヒド **17** に導くことができ、引き続き、既知のホスホラン<sup>16</sup>と Wittig 反応させることで目的の側鎖アルデヒド **16** に導くことができた (Scheme 17)。





Scheme 17

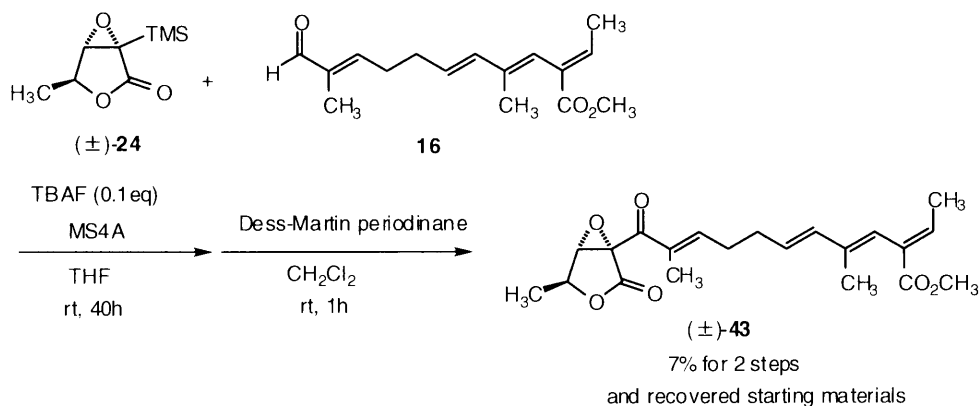
なお、ヨウ化ジエンの合成の際に生じた *E*, *Z*-異性体は、この段階で、カラムクロマトグラフィーにより分離ができ、純粋な *E*, *E*, *E*-トリエンを得ることができた。このトリエンの構造は、NOE を測定することにより確認した (Scheme 18)。



Scheme 18

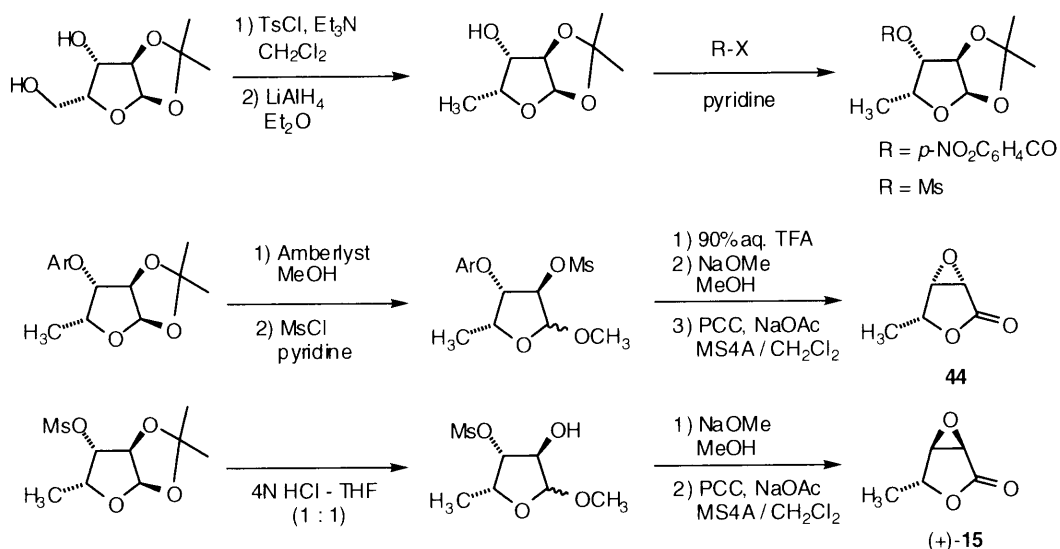
## 第 5 節 エポラクタエンの全合成

まず、ラセミ体のシリル体(±)-**24**を用いて、側鎖アルデヒド **16** とカップリングさせることとした。THF 中シリル体と側鎖アルデヒドを 0.1 当量の TBAF と MS4A 存在下反応させた後、Dess-Martin 酸化<sup>17</sup>したところ、7%ではあるが、カップリング体(±)-**43** が得られた (Scheme 19)。このように、フッ化物イオンを用いたカップリング反応は、触媒量しか生成物が得られなかったが、出発原料は回収されることから、反応を繰り返し行えば、全合成に適用することができると考え、光学活性な出発原料を用いて、全合成に向けて出発した。



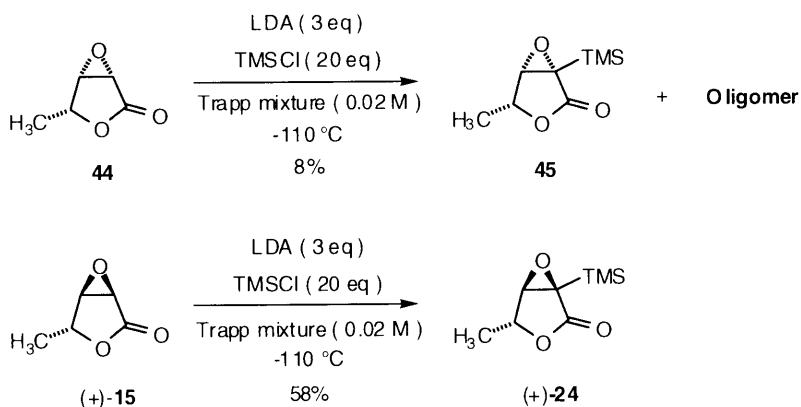
Scheme 19

光学活性β-アンゲリカラクトンエポキシドは、D-キシロースから、小川らの報告する方法<sup>18</sup>に従い合成した。この際、メチル基とエポキシドの相対立体配置が異なる異性体 **44** と(+)-**15** が合成されるが、エポキシドの絶対立体配置が天然のエポラクタエンと同じものは、メチル基とエポキシドが同じ向きの異性体 **44** である (Scheme 20)。



Scheme 20

こうして得られた両異性体を、第3節で述べた条件でシリル化したところ、メチル基とエポキシドが同じ向きのシン異性体 **44** では、シリル体 **45** が 8%しか得られず、重合体得られた。他方、メチル基とエポキシドが逆向きのアンチ異性体(+)-**15** では、シリル体(+)-**24** が 58%の収率で得られてきた (Scheme 21)。

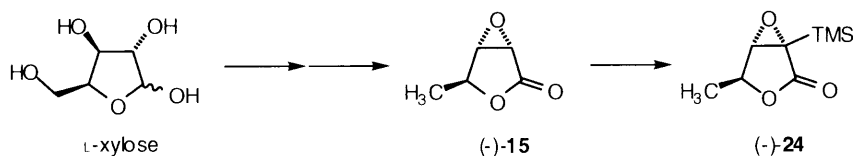


Scheme 21

この結果は、メチル基とエポキシドが同じ向きのシン異性体 **45** は、置換基と反対側のカルボニル面が立体的に非常に空いているために、反応性の高いアニオンが、TMSCl と反応するよりも速く、ラクトンと反応したためと考えられ

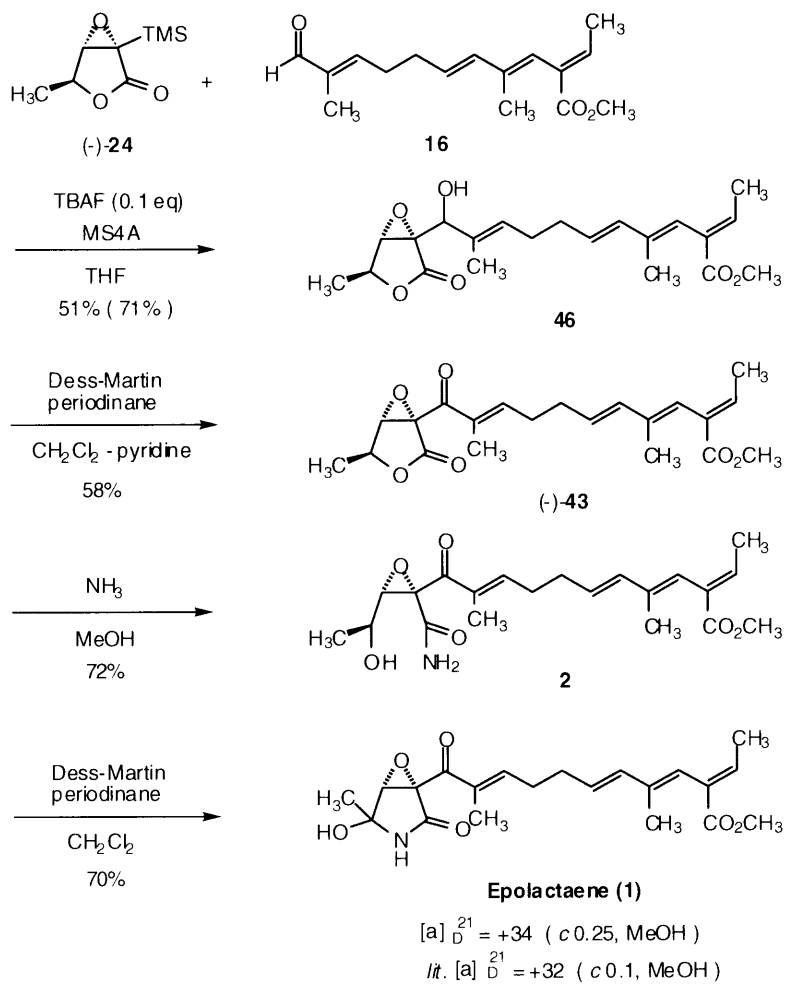
る。

このように、メチル基とエポキシドの相対配置が逆でなければ、シリル体  
が良好な収率で得られないことがわかったので、L-キシロースを出発原料と  
し、 $\beta$ -(-)-アンゲリカラクトンエポキシド(-)-**15** を合成し、シリル化を行い、シ  
リル体(-)-**24** を得て、エポラクタエンの全合成を行うことにした (Scheme 22)。



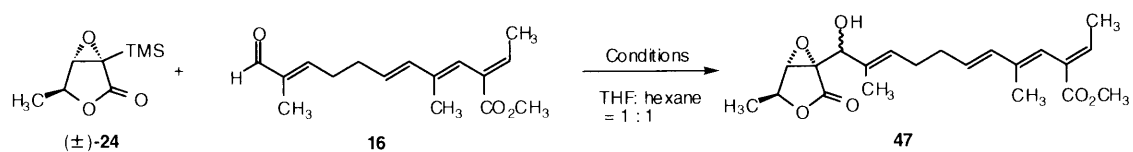
Scheme 22

シリル体と側鎖アルデヒドとの反応は、ラセミ体のときと同様に、THF 中、  
触媒量の TBAF と MS4A 存在下で行い、生成物とともに出発原料を回収した。  
回収した出発原料は、分離生成することなく TBAF を作用させて、繰り返し計  
7回反応を行うことにより、51%の収率 (変換収率 71%) でカップリング体 **46**  
を得ることができた。このようにして得られたカップリング体 **46** を Dess-Martin  
酸化してケトン体(-)-**43** に導き、引き続きアンモニアで開環し、アミド **2** を得  
た。そして、最後に再び Dess-Martin 酸化を行い、エポラクタエンの全合成を  
達成した。合成したエポラクタエンの  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR 及び比旋光度 ( $[\alpha]_D^{21}=+34$  ( $c$   
0.25, MeOH)) は、天然のエポラクタエンのそれら ( $[\alpha]_D^{21}=+32$  ( $c$  0.1, MeOH))  
と一致した (Scheme 23)。



Scheme 23

以上のようにエポラクタエンの全合成は達成されたが、フッ化物イオンによるシリル体と側鎖アルデヒドとのカップリング反応は、繰り返し反応を行わなければならないので、効率化を考え、カップリングの条件検討を行った (Table 6)。



| Entry | (±)- <b>24</b> (eq) | <b>16</b> (eq) | TBAF | Time       | Yield (Conv.) |
|-------|---------------------|----------------|------|------------|---------------|
| 1     | 2.1                 | 1.0            | 0.27 | 3 days × 2 | 35% (63%)     |
| 2     | 2.0                 | 1.0            | 0.4  | 3 day      | 21% (75%)     |
| 3     | 1.0                 | 1.7            | 0.1  | 3 days × 2 | 27%           |

Table 6

第2節で、フッ化物イオンによるアルドール型反応は、THF:ヘキサン = 1:1の混合溶媒で加速されるという結果が得られているので、この溶媒を用いてまず反応を行うこととした。Entry 1では、側鎖アルデヒドに対し、シリル体を2.1当量、TBAFをシリル体に対して0.13当量用いて反応を行ったところ、3日間の反応を2回繰り返すことで、原料のシリル体が消失し、35%の収率（変換収率63%）でカップリング体が得られた。Entry 2では、TBAFをシリル体に対して0.2当量用いて反応を行い、3日間で原料のシリル体が消失したが、21%の収率（変換収率75%）と収率の向上は見られなかった。原因はアルデヒド**16**の反応性が非常に低いため、目的のアルドール反応よりもエポキシラクトン**24**の重合反応が加速されたためであると考えられる。そこでEntry 3ではシリル体に対し、側鎖アルデヒド2当量、TBAFを0.1当量用いて反応を行ったが、重合体の副生を抑えることができず、収率は27%であった。

このカップリング反応の最適化は現在も進行中であり、今後は昇温させて反応を行ったり、TAS-F等の他のフッ素源を用いた条件を試していこうと考えている。

## 第5節 まとめ

今回、我々は、1, 4-ブタンジオールを出発原料とし、14工程7%の収率で、エポラクタエンの全合成に成功した。工程数、収率ともに先に全合成を達成した、2つのグループに劣らない合成法を確立することができた。

とくに、側鎖トリエン部分の合成では、ヨウ化銅を添加した Stille カップリングにより、高収率でトリエンを得ることに成功し、その後3工程を経て側鎖アルデヒドへと導くことができた。またエポキシラクトン部分と側鎖アルデヒドとのカップリングには、エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンを確認し、その発生法、反応性について検討を重ね、全合成にまで応用することができた。

我々のアプローチは、側鎖を自由に選べるという利点を持ち、比較的後の段階で側鎖を導入することから、これまでの方法に比べ、より収斂的なアプローチといえる。このような利点を活かし、エポラクタエンの誘導体の合成、活性評価及び構造活性相関について研究を行っている。現在、合成したエポラクタエン、エポラクタエンのエナンチオマー、誘導体さらにそれらの合成中間体について、神経樹状突起伸長作用、DNAポリメラーゼ阻害作用、アポトーシス誘導作用、分化誘導作用、プロテオソーム阻害作用などの生物活性試験を行っている。このうち、アポトーシス誘導作用とDNAポリメラーゼ阻害作用については、 $\gamma$ -ラクタム構造が活性発現に必須であることと、側鎖の炭素鎖が重要であるという知見が得られている。

今後は、活性評価及び構造活性相関の研究を上台として、生物活性発現メカニズムについての研究を行う予定である。

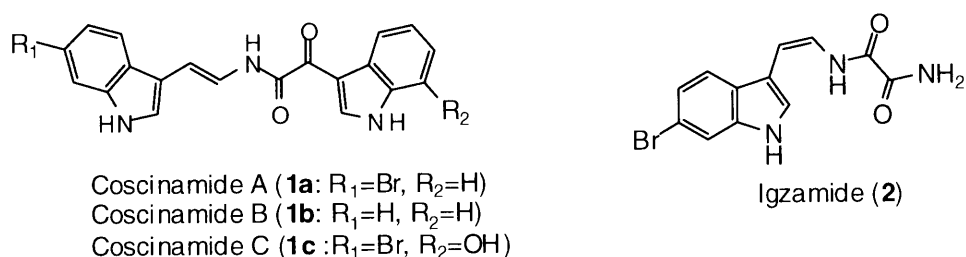
## 第2章 インドール系エナミド化合物の合成研究

### 第1節 序

序論でも述べたように、側鎖にエナミド構造を有するインドールアルカロイド、すなわちインドール系エナミド化合物が、数多く単離されている。これらの化合物のなかには、細胞周期阻害活性や抗腫瘍活性など有用な生物活性を持つものも報告されている。筆者は、多くのインドール系エナミド化合物の合成に幅広く適用できる合成法を確立することを目指して、合成研究を行った。

Coscinamide 類(**1a-c**)は、2000年 Boyd らのグループにより、海綿 *Coscinoderma* sp.の抽出物で抗 HIV 活性を示す分画から単離された化合物である<sup>1</sup>。構造的な特徴は2つのインドール環が $\alpha$ -ケトエナミド基で結合している点で、エナミドの立体化学はすべてトランスである。Coscinamide A と C のアミン側は 6-ブロモインドール誘導体で、coscinamide C のカルボン酸側は 7-ヒドロキシインドール誘導体である。

Igzamide は、1993年 Andersen らのグループにより、海綿 *Plocamissa* sp.から単離された化合物で、マウス白血病細胞株 L1210 に対し細胞毒性を示す ( $ED_{50}=19 \mu\text{g/ml}$ )<sup>2</sup>。6-プロモトリプタミン誘導体で、側鎖にシスのエナミド、しゅう酸ジアミド構造を有する化合物である。



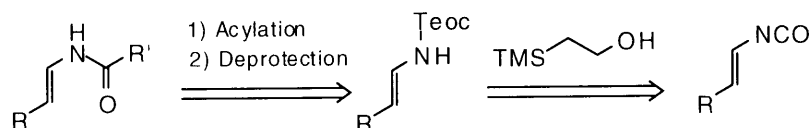
Scheme 1

### 第2節 合成計画

筆者は、Curtius 転位を基盤としてエナミドを構築しようと考えた (Scheme 2)。すなわち、アシルアジドの Curtius 転位によって生じたイソシアナートを 2-ト

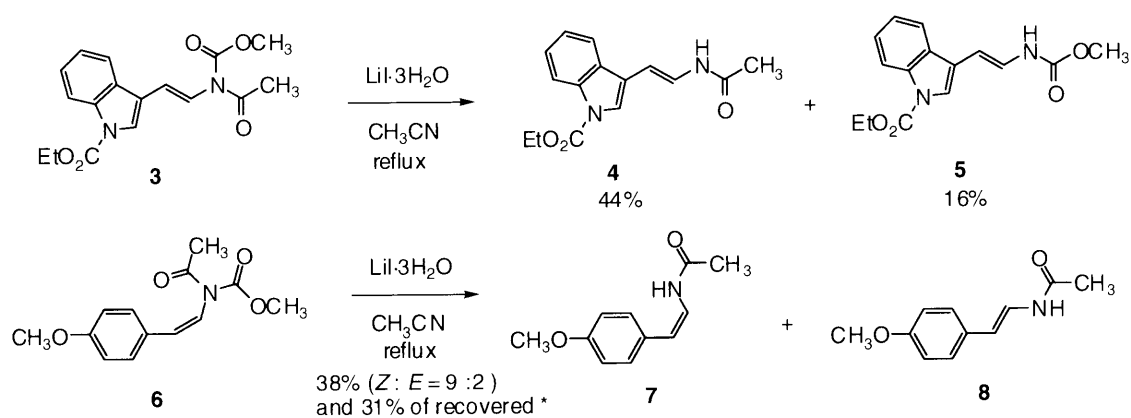


リメチルシリルエタノールで捕捉し、カーバマートとした後、アシル化、フッ化物イオンによる脱保護を経てエナミドとする方法である。



Scheme 2

同様の手法を用いた合成法に **Brettle** らの方法がある<sup>3</sup>。**Brettle** らは、2-トリメチルシリルエタノールの代わりにメタノールでイソシアナートを捕捉している。しかしながら、彼らの手法には問題点がある (Scheme 3)。それは、メチルカーバマートの脱保護の選択性と二重結合の異性化の問題点である。前者の問題点は、**3** から **4** への変換時のように、脱メトキシカルボニル化の条件でアシル基の加水分解が進行してしまうことである。また後者の問題は、*Z* 体のエナミドを得ようとするときに、脱メトキシカルボニル化が、二重結合の異性化を伴って進行する点である。すなわち、**6** を脱メトキシカルボニル化の条件に付すと、目的の *Z* 体のエナミド **7** と *E* 体のエナミド **8** が、9 : 2 の混合物として得られてきてしまう。



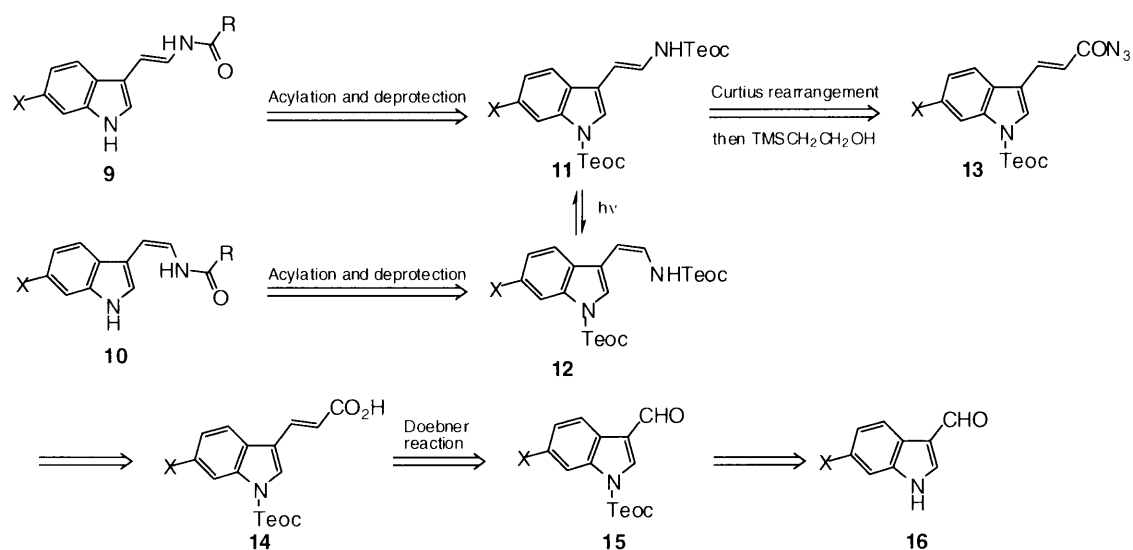
Scheme 3

筆者の合成法では、イソシアナートを 2-トリメチルシリルエタノールで捕捉しカーバマートとするので、カーバマートの脱保護はフッ化物イオンを用いることで完全に選択的となり、また非常に温和な条件で脱保護ができるので、異

性化も防げると考えられる。

以上のことを踏まえ、合成計画を Scheme 4 のように立てた。

トランス体の **9** 及びシス体の **10** は、それぞれ **11** 及び **12** のアシル化とそれに引き続くフッ化物イオンによるカーバマートの脱保護で合成できると考えられる。**12** は、**11** を光照射により異性化することで合成できると考えた。**11** は、酸アジド **13** の Curtius 転位により生じるイソシアナートを 2-トリメチルシリルエタノールで捕捉して得られると考えられる。インドールアクリル酸誘導体 **14** は、インドールカルボアルデヒド **16** から、窒素の保護、Doebner 反応により合成できると考えられる。



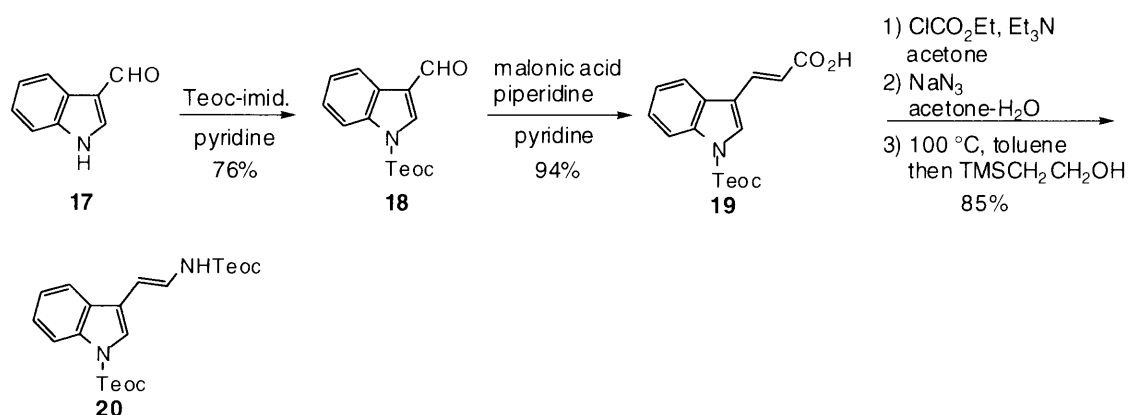
Scheme 4

### 第3節 Coscinamide A, B の合成

実際の合成を以下に示す。

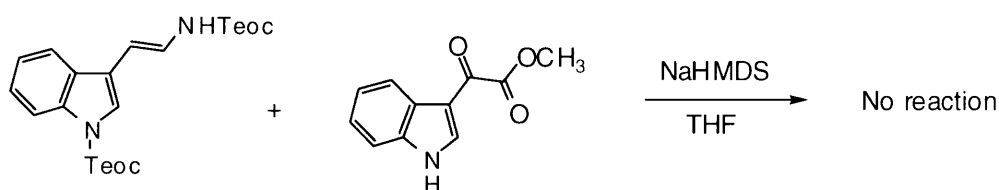
Coscinamide B の合成は、インドール-3-カルボアルデヒド **17** を出発原料にして行った (Scheme 5)。**17** を、ピリジン中、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルイミダゾール<sup>4</sup>と反応させることにより、Teoc 保護体 **18** とした。この Teoc 保護アルデヒドを、ピリジン中、触媒量のピペリジン存在下、マロン酸と縮合させ、インドール-3-アクリル酸誘導体 **19** へと導いた<sup>5</sup>。混合酸無水物法により、アシルアジドとした後、精製することなく、トルエン中 100 °C で加熱し、イソ

シアナートとし、2-トリメチルシリルエタノールを加えてカーバマート **20** とした<sup>6</sup>。

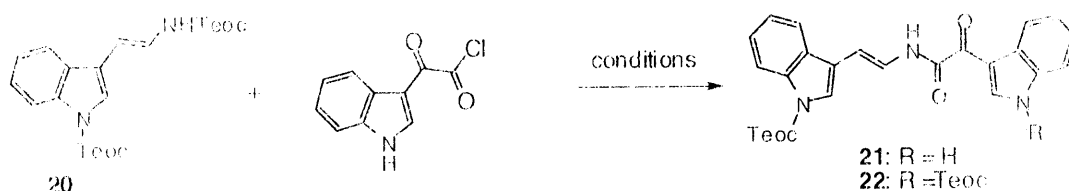


Scheme 5

次に鍵反応である、カーバマートとインドール-3-グリオキシシルクロリドとのアシル化の条件検討を行った。Table 1 にその結果をまとめたが、塩基としてナトリウムヘキサメチルジシラジドを用いたときのみ良好な収率でアシル化が進行することがわかった。他の塩基を用いたときには、少量の生成物を与えるか、もしくは全く反応が進行しないという結果であった。この反応でエナミド部分の Teoc 基がインドール窒素上に転位しているのは、過剰に存在する塩基とインドール-3-グリオキシシルクロリドによりインドール-3-グリオキシシルクロリドの窒素上にアニオンが生成し、このアニオンが Teoc 基のカルボニル炭素を求核攻撃し、アミド交換を起こしたものと考えられる。また、インドール-3-グリオキシシルクロリドの代わりにメチルインドール-3-グリオキシラートを用いても反応は進行しなかった (Scheme 6)<sup>7</sup>。

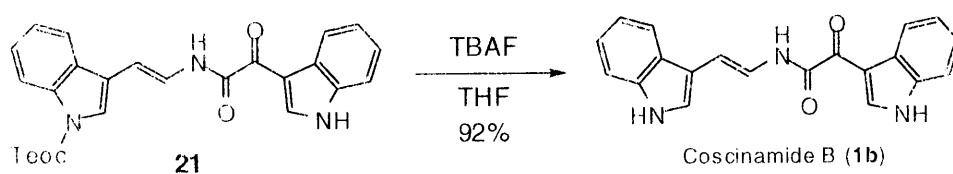


Scheme 6



| Entry | conditions  |                   |           | results     |        |                 |
|-------|---|-------------------|-----------|-------------|--------|-----------------|
|       | base (eq.)  | solvent           | temp (°C) | 21 (%)      | 22 (%) | 20 (% recovery) |
| 1     | <i>n</i> -BuLi (1.5)                                | THF               | 0~r.t.    | 7           | -      | 57              |
| 2     | LiHMDS (3.1)  | THF               | 0~r.t.    | 12          | -      | 63              |
| 3     | NaH (3.0)   | THF               | 0~r.t.    | trace       | -      | 85              |
| 4     | NaHMDS (3.0)  | THF               | 0~r.t.    | 24          | 24     | 32              |
| 5     | <i>t</i> -BuOK (3.0)                                | THF               | 0~r.t.    | 6           | -      | 79              |
| 6     | KHMDS (3.0)   | THF               | 0~r.t.    | trace       | -      | 86              |
| 7     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)<br>18-crown-6 | THF               | 50        | No reaction |        |                 |
| 8     | DBU (10)  | THF               | 50        | No reaction |        |                 |
| 9     | Et <sub>3</sub> N (excess)                          | Et <sub>3</sub> N | 50        | No reaction |        |                 |
| 10    | DMAP (cat.)   | pyridine          | 60        | No reaction |        |                 |

Table 1

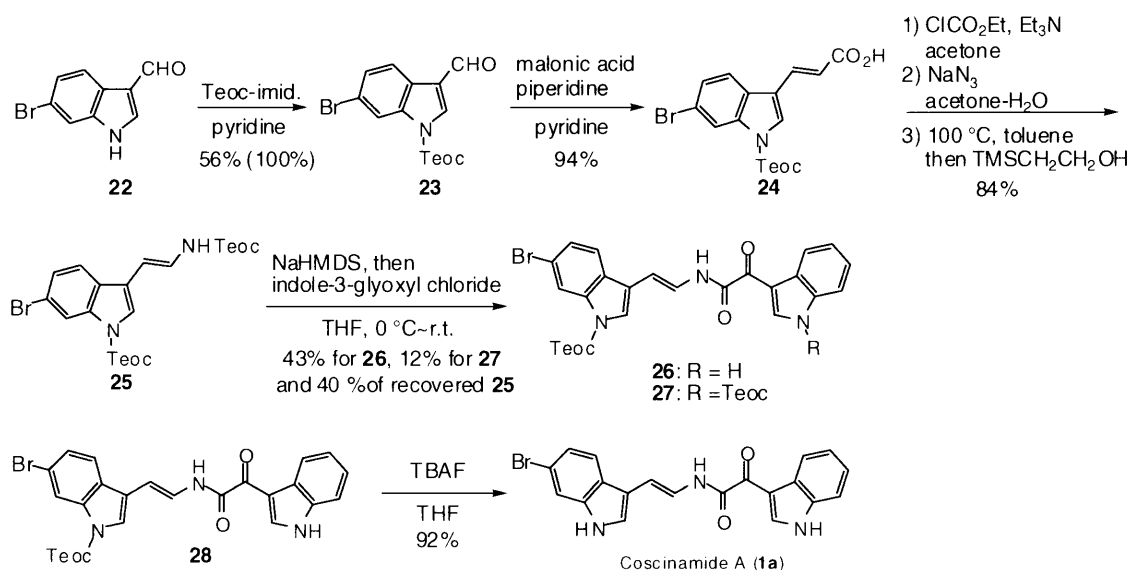


Scheme 7

このようにして合成した **21** を、THF 中、TBAF で Teoc 基の脱保護を行うと、92%の収率で coscinaamide B を与えた (Scheme 7)。合成した coscinaamide B の <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR は、報告されている値と一致し、その構造を確かめている。天然の coscinaamide B の比旋光度の値は、 $[\alpha]_D^{23} = +23.6$  (*c* 0.83, MeOH) と報告されているが、合成した比旋光度は、当然ながら、 $[\alpha]_D^{23} = +0.6$  (*c* 0.5, MeOH) とほとんど 0 であり、このことは報告されている天然の coscinaamide B に比旋光度を持つ化合物が含まれていたと言える。出発原料のインドールカルボアルデヒドから、7 工程、収率 27% (原料回収考慮で 40%) で coscinaamide B を合成すること

とができた。

同様に、6-ブロモインドール-3-カルボアルデヒド **22**<sup>8</sup>を用いて coscinamide A の合成を行った (Scheme 8)。coscinamide B と同様の合成法が適用でき、出発原料の 6-ブロモインドールカルボアルデヒドから、7 工程、収率 25% (原料回収考慮で 74%) で coscinamide A を合成することができた。合成した coscinamide A の <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR は、報告されている値と一致し、その構造を確かめている。



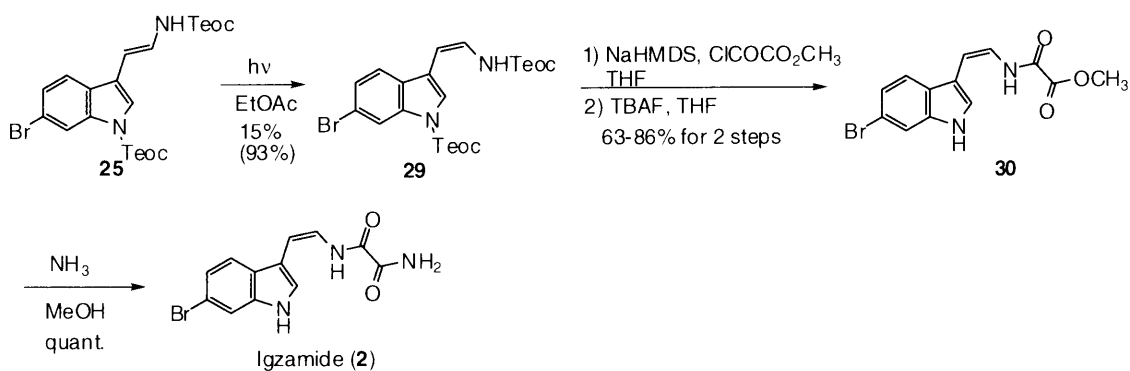
Scheme 8

同様の合成法は、coscinamide C にも適用できると考えられ、現在その合成を行っている。

#### 第4節 Igzamide の合成

coscinamide A 合成時に使用したトランス体のカーバマート **25** を原料にして合成を行った (Scheme 9)。**25** を、高圧水銀灯を用いて光照射し、シス体 **29** へと異性化させた<sup>9</sup>。シス体への変換率は悪いものの、両異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能である。また、反応は酢酸エチル中、1 時間行ったのだが、1 時間以上反応させることで、反応基質、生成物ともに分解が観察された。このようにして得られたシス体のカーバマート **29** を、THF 中ナトリウムヘキサメチルジシラジドを作用させ、メチルオキザリル

クロリドを加えてアシル化することで、アシル化体を得ることができた。しかしながら、このアシル化体は、TLC 上でアシル基が加水分解され、出発原料であるカーバマートへと変換されてしまうことが確認されたので、後処理を行うだけで精製することなく、次の反応へと進めた。このアシル化体を THF 中 TBAF により、2つの Teoc 基を脱保護して $\alpha$ -ケトエステル **30** を得た。2工程の収率が63%から86%で、この収率のばらつきは、アシル化体が不安定なため、後処理や保存中で加水分解を受けたために生じたと考えられる。また、カーバマートの脱保護の際にトランス体への異性化は全く確認されなかった。このケトエステルを、メタノール中、加アンモニア分解を行い、igzamide (**2**)を合成した。合成した igzamide の  $^1\text{H-NMR}$  は、天然の igzamide と完全に一致し、 $^{13}\text{C-NMR}$  は、3a 位の炭素の化学シフトに若干のずれが確認されるものの、ほぼ一致し、その構造を確認した。6-ブロモインドール-3-カルボアルデヒドから、9工程、4.8-6.5%（原料回収考慮で53~72%）で igzamide を合成することができた。



Scheme 9

## 第5節 まとめ

以上のように、筆者は、Curtius 転位によって生じたイソシアナートを 2-トリメチルシリルエタノールで捕捉し、カーバマートとした後、アシル化、フッ化物イオンによる脱保護を経てエナミドを合成する方法を開発し、coscinamide A, B および igzamide を合成することに成功した。coscinamide A は、6-ブロモインドールカルボアルデヒドから 7 工程 25% (原料回収考慮で 74%) の収率で、coscinamide B は、7 工程 27% (原料回収考慮で 40%) の収率で、Igzamide は、6-ブロモインドール-3-カルボアルデヒドから 9 工程 4.8~6.5% (原料回収考慮で 53~72%) の収率で合成することができた。

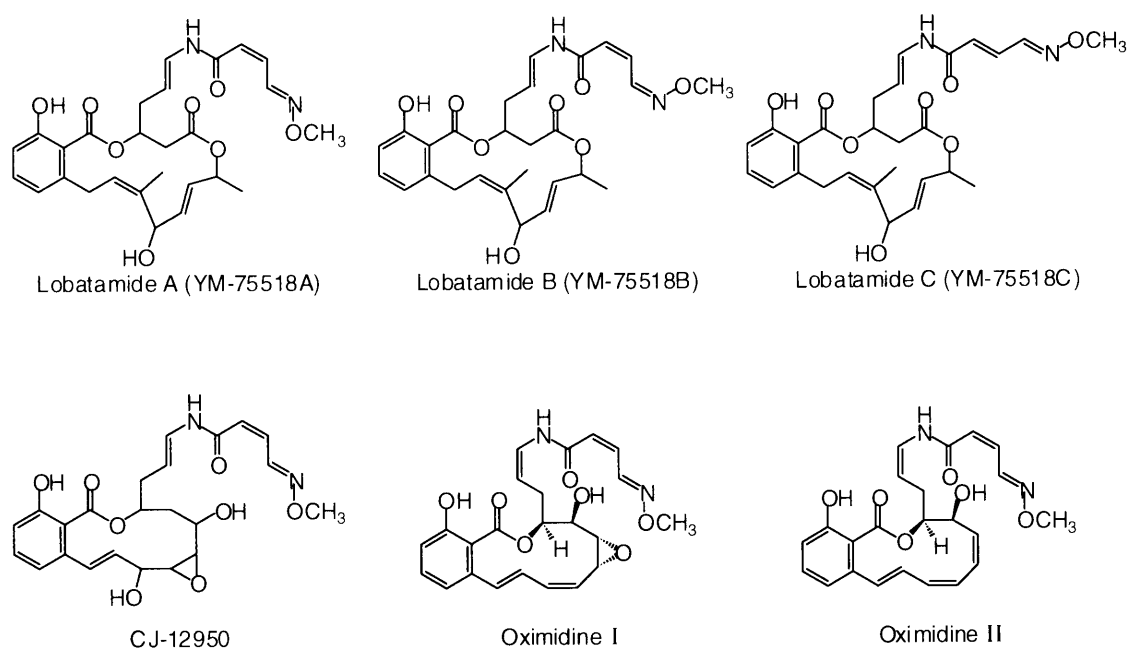
本研究で開発した合成法は、多くのインドール系エナミド化合物の合成に広く適用可能な有用なアプローチであると考えている。

### 第3章 サリチラート型マクロラク톤の側鎖部位の合成研究

#### 第1節 序

序論でも述べたように、近年エナミドを側鎖に含むサリチラート型マクロラクトンが、単離されている。

Lobatamide 類は、ホヤ *Aplidium lobatum* より単離された抗腫瘍作用を持つ化合物である<sup>1</sup>。後に Lobatamide A-C は、別のグループにより、細菌 *Pseudomonas* sp. Q38009 から単離された YM-75518A-C とそれぞれ同じ構造を持つことがわかった<sup>2</sup>。真菌（接合菌綱）より単離された CJ-12950 は、低密度リポタンパク質（LDL）受容体遺伝子の発現を増加させる作用を持ち、新しい抗高脂血症薬として期待される<sup>3</sup>。Oximidine I 及び Oximidine II は、癌遺伝子を導入したラットグリア細胞に対して選択的に細胞死を誘導する化合物の探索の結果、*Pseudomonas* sp. Q52002 株の培養液から単離された化合物である（Scheme 1）<sup>4</sup>。



Scheme 1

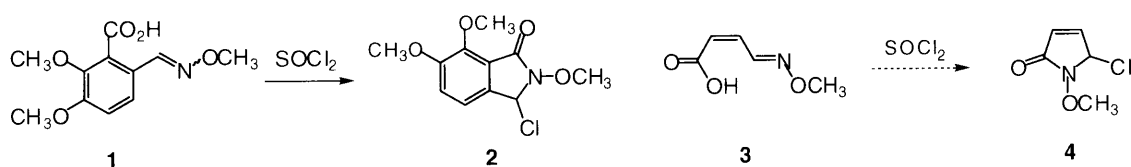
これら化合物の構造的特徴は、マクロラクトン部分と、末端に *O*-メチルオキシム基を有するエナミド側鎖を有することである。エナミドの立体化学は *Z* 体、*E* 体のいずれも報告されているほか、アシル側鎖部分も *Z* 体、*E* 体のものが報



告されている。これら化合物の全合成研究に先立ち、エナミド及びアシル側鎖の立体化学を完全に制御し、全合成に適用しうる効率的なエナミド合成法を確立することとした。

## 第2節 合成計画

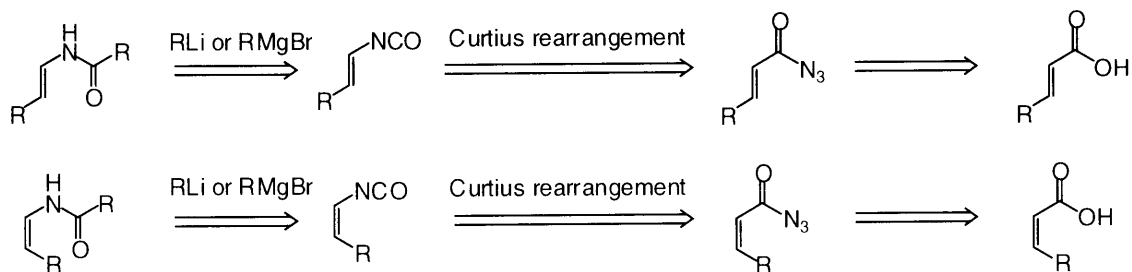
筆者は、第2章で、カーバマートのアシル化を利用したエナミド合成を確立したが、この方法ではサリチラート型マクロラクトンの側鎖部分のエナミドの構築には適用できないと考えた。それは、アシル側鎖部分の立体化学が Z 体の化合物を合成する時に、オキシムを有する Z 体の酸クロリドが調製困難だからである。Somogyi の報告にあるように、Z 体の酸クロリドは、オキシムの窒素が分子内で速やかにアシル化され、ラクタムを形成してしまうからである (Scheme 2)<sup>4</sup>。



Scheme 2

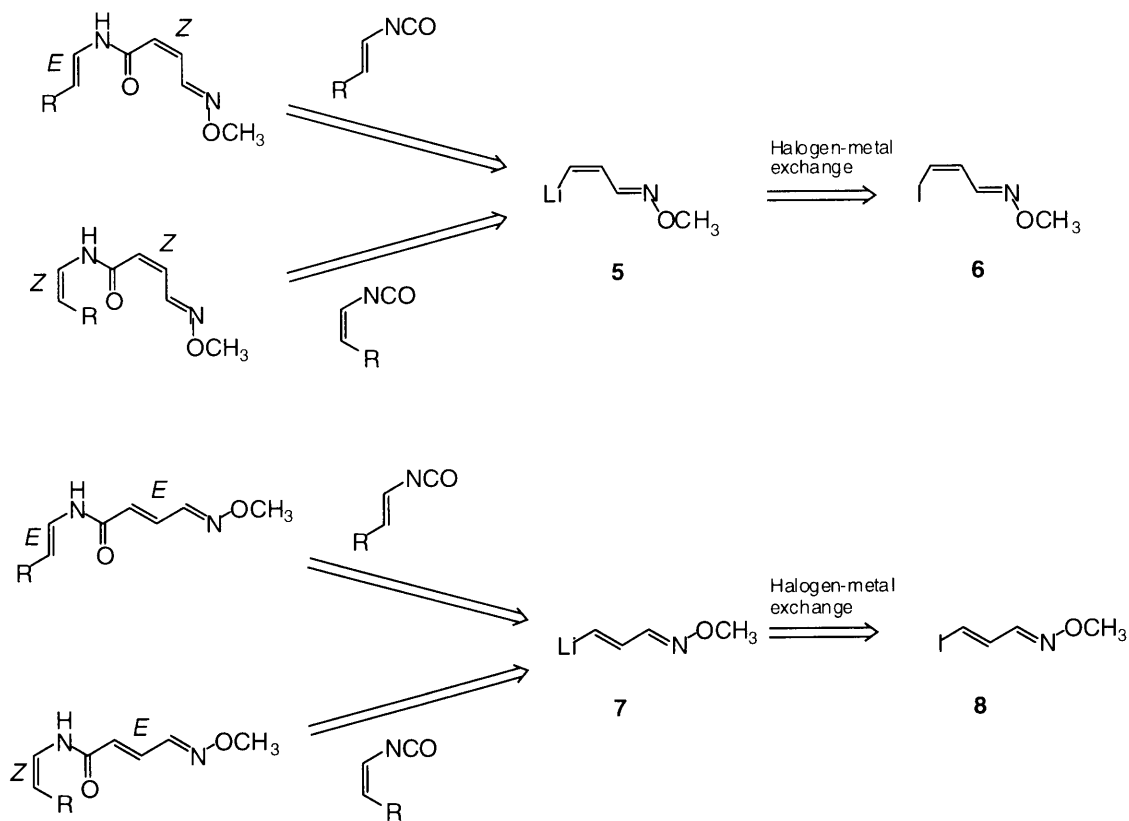
このように、第2章で適用したエナミド合成法を用いた合成に困難が予想されたので、筆者はサリチラート型側鎖部分の立体化学を完全に制御できるようなエナミド合成法を新たに開発することとした。

筆者は、Curtius 転位に注目した<sup>6</sup>。Curtius 転位では、アシルアジドからイソシアナートへの変換で、二重結合の立体化学は完全に制御できるので、この反応を利用することにより立体選択的な合成が可能であろうと考えた。そこで、Scheme 3 のような合成法を考えた。この合成法は、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸から出発して、アシルアジドとし、Curtius 転位させ、イソシアナートとした後、有機リチウム試薬もしくは Grignard 試薬を付加させる方法である。この方法によれば、E 体のカルボン酸を出発原料とすれば、E 体のエナミドを合成でき、Z 体のカルボン酸を出発原料とすれば、Z 体のエナミドを合成できると考えられる。



Scheme 3

この合成計画に従うと、サリチラート型マクロラク톤の側鎖部分は、*O*-メチルオキシムを含むビニルリチウム試薬 **5** とイソシアナートから合成できると考えられる (Scheme 4)。またこのビニルリチウム試薬 **5** は、ビニルヨウ素 **6** と有機リチウム試薬による金属-ハロゲン交換を利用することで生成可能である。



Scheme 4

### 第3節 エナミド合成反応の検討と側鎖部分の合成

5-ベンジルオキシ-2-ペンテン酸をモデル化合物として、エナミド合成反応の検討を行った。

まず *E* 体のエナミドの合成の検討を行った (Table 1)。トランス-5-ベンジルオキシ-2-ペンテン酸 **9** を混合酸無水物法によりアシルアジド **10** へと変換した<sup>7</sup>。まず Curtius 反応の変換率を調べるために、このアシルアジドをトルエン中、100 °C にて3時間攪拌した後、生成したイソシアナートをメタノールで捕捉して、メチルカーバマートとした。収率は、2工程 84%であった (Entry 1)。次に、同様にして得たイソシアナートを単離、精製することなく、-78 °C で、メチルリチウムのエーテル溶液に滴下したところ、72%の収率で目的のエナミドを合成することができた (Entry 2)。このとき、ウレア体が7%副生した。また同様の方法で、イソシアナートに *n*-ブチルリチウムを反応させ、55%の収率でエナミドを得ることができた (Entry 3)。

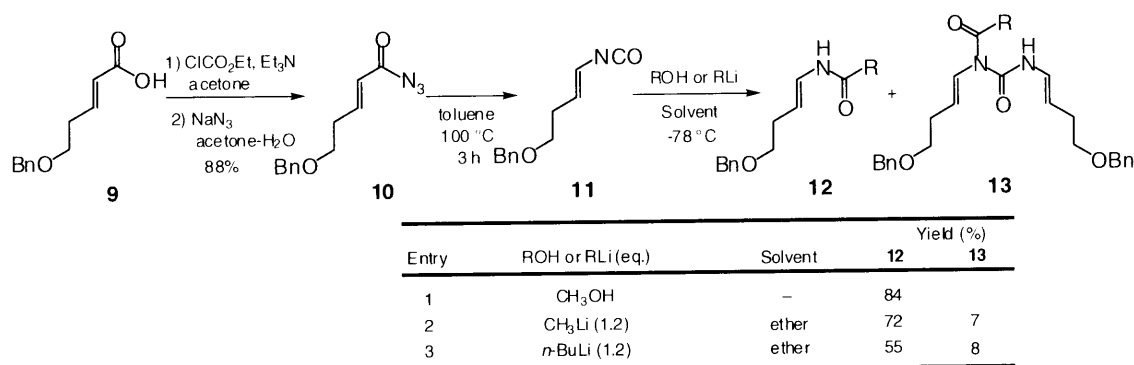
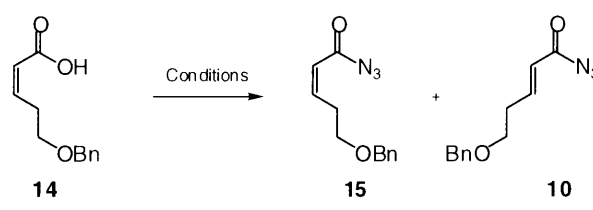


Table 1

次にシス-5-ベンジルオキシ-2-ペンテン酸 **14** を用いて、*Z* 体のエナミドの合成の検討をした。まずアジ化の条件検討を Table 2 に示す。

シス-5-ベンジルオキシ-2-ペンテン酸 **14** を、まず混合酸無水物法により、アシルアジドへと導びこうとした (Entry 1-3)。**14** をアセトン中、クロロギ酸エチルとトリエチルアミンにより混合酸無水物に導いた後、アジ化ナトリウム水溶液と加えたところ、アシルアジドを85%の収率で、*Z*:*E* = 1:2の混合物として得られてきた。この反応の中間体である混合酸無水物 **16** の立体化学は、<sup>1</sup>H-NMR から *Z* であることを確認している (Scheme 5)。したがって異性化はアジ化の段階で起こっていることがわかった。さらに、5-ベンジルオキシ-2-ペンチ

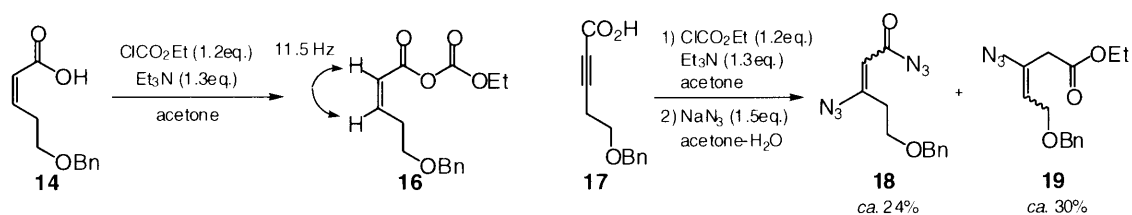
ン酸 **17** を同様の条件でアジ化したところ、アジ化物イオンの 1, 4-付加体 **18** 及び **19** が得られた。このことから、異性化の原因は、アジ化物イオンの二重結合への 1, 4-付加と脱離によるものと考えられる。



| Entry | Conditions  | Yield (%) | Ratio of <b>15</b> and <b>10</b> * |
|-------|---|-----------|------------------------------------|
| 1     | 1) ClCO <sub>2</sub> Et (1.2eq.)<br>Et <sub>3</sub> N (1.3eq.)<br>acetone<br>2) NaN <sub>3</sub> (1.1eq.)<br>acetone - H <sub>2</sub> O                         | 85        | 1 : 2                              |
| 2     | 1) ClCO <sub>2</sub> Et (1.2eq.)<br>Et <sub>3</sub> N (1.3eq.)<br>acetone<br>2) LiN <sub>3</sub> (1.1eq.)<br>acetone - H <sub>2</sub> O                         | 81        | 1 : 5                              |
| 3     | 1) ClCO <sub>2</sub> Et (1.2eq.)<br>Et <sub>3</sub> N (1.3eq.)<br>acetone<br>2) <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> N <sub>3</sub> (1.1eq.)<br>acetone - H <sub>2</sub> O | 85        | 1.2 : 1                            |
| 4     | NaH (1.1eq)<br>DPPA (1.1eq)<br>THF  | 80        | 4 : 1                              |

\* The ratio of **15** and **10** was determined by <sup>1</sup>H-NMR.

Table 2



Scheme 5

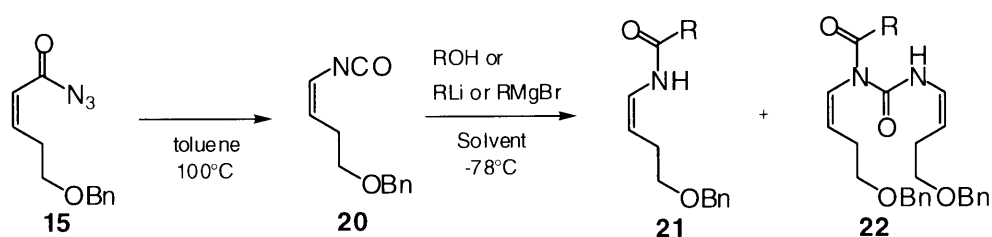
そこで、アジ化物イオンの対イオンを変化させることで、異性化を抑えられるのではないかと考え、検討を行った。アジ化ナトリウムの代わりにアジ化リチウムを用いたところ、アシルアジドが、81%の収率で *Z*:*E* = 1 : 5 の混合物として得られた。またテトラブチルアンモニウムアジドを用いたときには、85%の収率で *Z*:*E* = 1.2 : 1 の混合物として得られてきた。

このように混合酸無水物では、いずれも異性化を抑えることができなかったため、アジ化試薬として、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)<sup>8</sup> を用いて反応を行ってみることとした。THF 中、**14** に水素化ナトリウムを作用させた後、DPPA を加えて反応を行ったところ、異性化が抑えることができ、アシルアジ

ドを 80%の収率で Z:E = 4 : 1 の混合物として得ることができた。

アジ化における異性化の問題は完全には解決したわけではないが、目的である Z 体のアシルアジドを優先的に生成し、また両異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離することが可能なので、先の反応へ進めることとした。

Table 3 に、Z 体のエナミド合成反応の検討を示す。



| Entry | ROH or<br>RLi or RMgBr (eq.) | Solvent | Yield (%) |       |
|-------|------------------------------|---------|-----------|-------|
|       |                              |         | 21        | 22    |
| 1     | CH <sub>3</sub> OH           | -       | 94        |       |
| 2     | CH <sub>3</sub> Li (1.2)     | THF     | 75        |       |
| 3     | CH <sub>3</sub> MgBr (1.2)   | THF     | 62        | 12    |
| 4     | CH <sub>3</sub> MgBr (1.1)   | ether   | 81        | trace |
| 5     | <i>n</i> -BuLi (1.1)         | THF     | trace     | 32    |
| 6     | <i>n</i> -BuLi (1.2)         | ether   | 77        | trace |
| 7     | <i>t</i> -BuLi (1.2)         | ether   | 38        |       |
| 8     | MgBr (1.2)                   | THF     | 70        |       |
| 9     | TMS—C≡C—Li (1.2)             | THF     | 51*       |       |
| 10    | PhLi (1.1)                   | THF     | 39        |       |
| 11    | PhLi (1.2)                   | ether   | 62        | trace |

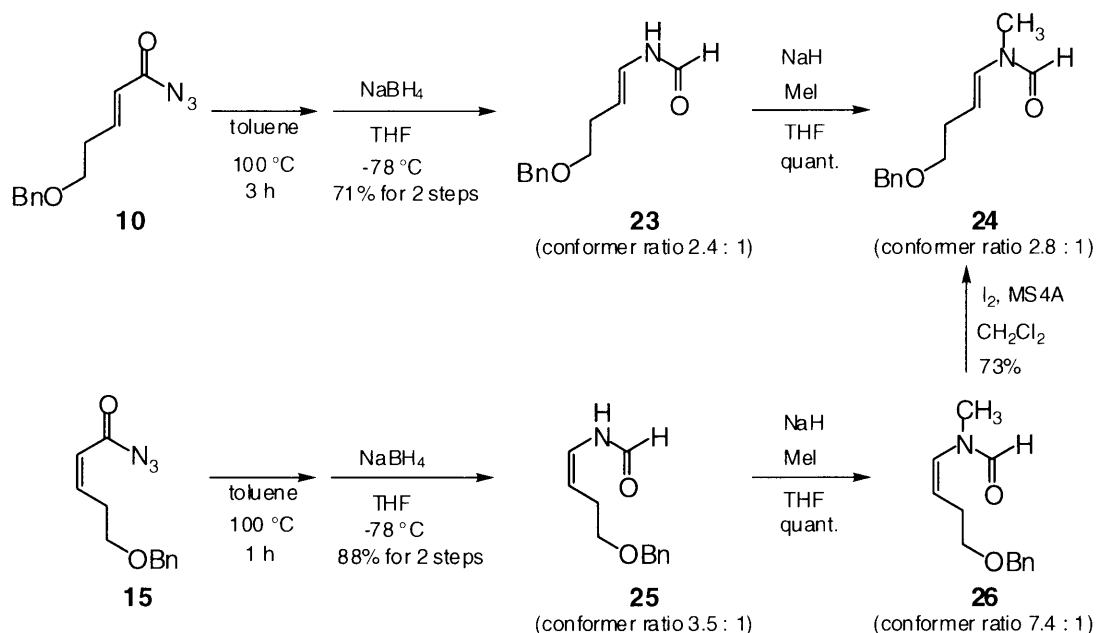
\*13% of the desilylated 21 was also obtained.

Table 3

トランス体の時と同様に、まず Curtius 反応の変換率を調べるために、このアシルアジドをトルエン中、100 °C にて1時間攪拌した後、生成したイソシアナートをメタノールで捕捉したところ、メチルカーバマートを 2 工程 94%の収率で得た (Entry 1)。次に Z 体のイソシアナートへの有機金属試薬の付加反応を検討した (Entry 2-Entry 11)。すべての反応は、立体を完全に保持しながら進行し、目的のエナミドを合成することができた。Table 3 を見るとわかるように、

反応溶媒は THF よりもエーテルを用いた方がウレア体の生成を抑え、収率良く目的のエナミドを与えることがわかった。またアルキルリチウムのアルキル基が長く嵩高くなるほど、収率が低下することがわかった。

このエナミド合成法の応用例として、*N*-アルケニル-*N*-メチルホルムアミド部分の合成を示す (Scheme 6) <sup>9</sup>。この部分構造は、多くの天然有機化合物に見られる <sup>10</sup>。筆者は、アルケニルイソシアナートに適当なヒドリド還元剤を作用させれば、*N*-アルケニルホルムアミドを合成でき、それをメチル化することにより、この部分の合成が行えるのではないかと考え、反応を行った。ヒドリド還元剤として NaBH<sub>4</sub> を用いて反応を行ったところ、*E* 体、*Z* 体のイソシアナートから良好な収率で *N*-アルケニルホルムアミド **23**, **25** を合成でき、これをヨウ化メチルによりメチル化することで、*N*-アルケニル-*N*-メチルホルムアミド **24**, **26** を合成することができた。なお *Z* 体のエナミド **26** は、触媒量のヨウ素により異性化でき、73%の収率で *E* 体の **24** へと変換可能である。今後、多くの官能基を含んだ、天然物に近い基質での変換を、還元剤の選択を含め検討し、この合成法の有用性を吟味していくつもりである。

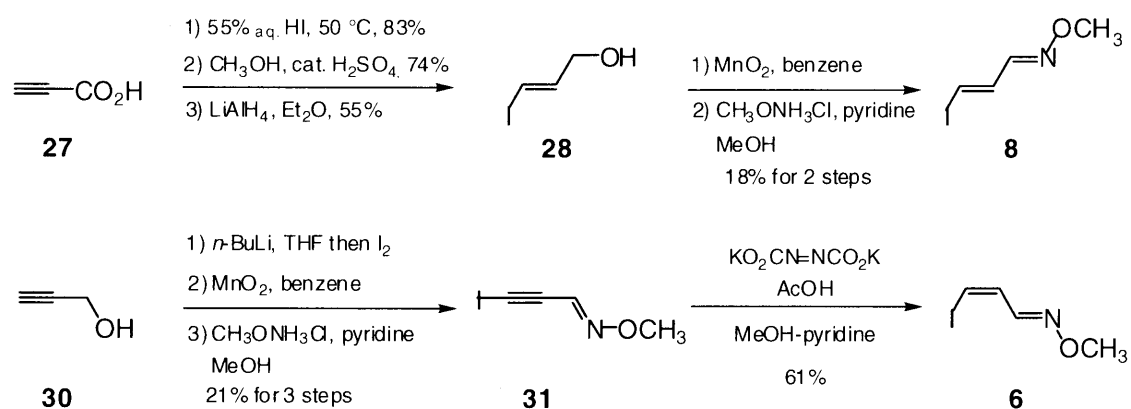


Scheme 6

以上のように、立体選択的なエナミド合成反応を確立することができたので、次にサリチラート型マクロラク톤の側鎖部分の部分合成を行った。

*O*-メチルオキシムを有するビニルヨウ素 **8** 及び **6** は以下のようにして合成した (Scheme 7)。*E* 体のビニルヨウ素は、5 工程で合成した。プロピオール酸 **27** にヨウ化水素酸を付加させ、続いてメチルエステル化し、リチウム水素化アルミニウムで還元してビニルアルコール **28** とした。このアルコールを二酸化マンガンをアルデヒドへ酸化して、メタノール中ピリジン存在下、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩で処理し、*E* 体のオキシム **8** を 2 工程 18% の収率で得ることができた。またオキシムの立体化学が *Z* 体のものも 5% 得られた。**28** から **8** の段階で収率が低い原因は、中間体のアルデヒドの揮発性が高く、溶媒を減圧濃縮する際に揮発したためと考えられる。

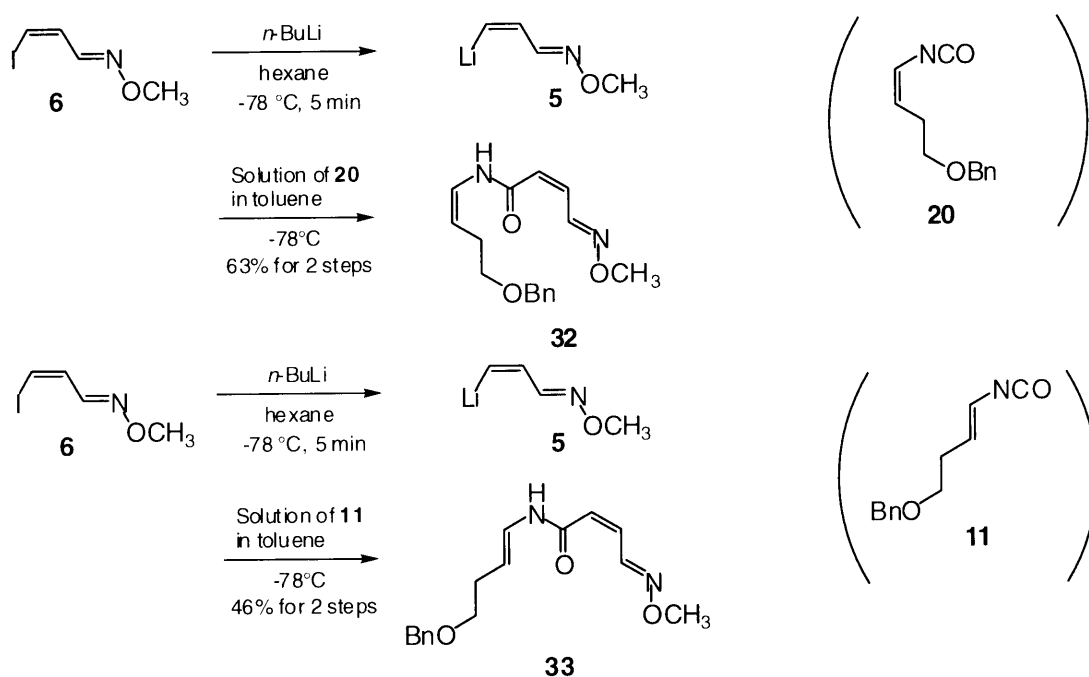
*Z* 体のビニルヨウ素は、4 工程で合成した。まず、既知の方法により合成した 1-ヨードプロパルギルアルコールを、二酸化マンガンを酸化してアルデヒドとし、このアルデヒドをメタノール中ピリジン存在下、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して、*E* 体のオキシム **31** を得た。この際反応条件によっては、*Z* 体のオキシムも副生するが、両異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離可能である。なおこの段階で収率が低い原因は、中間体のアルデヒドの揮発性が高いので、溶媒を減圧濃縮する際に揮発したためと考えられる。最後に得られたヨウ化アセチレン **31** をジイミドで還元して *Z* 体のビニルヨウ素 **6** を得た。



Scheme 7

このように *E* 体及び *Z* 体のビニルヨウ素が得られたので、次にこれらビニルヨウ素からビニルリチウムを生成し、イソシアナートと反応させる反応を行った。

まず *Z* 体のビニルヨウ素で反応を行った (Scheme 8)。ビニルヨウ素 **6** のヘキサン溶液に、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の *n*-ブチルリチウムを作用させて、金属-ハロゲン交換を行い、ビニルリチウム **5** を生成した後、この溶液に別途調製した *Z* 体のイソシアナート **20** のトルエン溶液を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にてゆっくり滴下したところ、63%の収率で化合物 **32** を得ることができた。化合物 **32** は、*Z* 体のエナミド、*Z* 体のアシル側鎖を持ち、oximidine の側鎖部分に相当する。また、同様に発生させたビニルリチウムを、*E* 体のイソシアナートに付加させたところ、アシルアジドから、2工程 46%の収率で、化合物 **33** を合成することができた。この化合物 **33** は、*E* 体のエナミド、*Z* 体のアシル側鎖をもち、lobatamide A や CJ-12950 の側鎖部分に相当する。

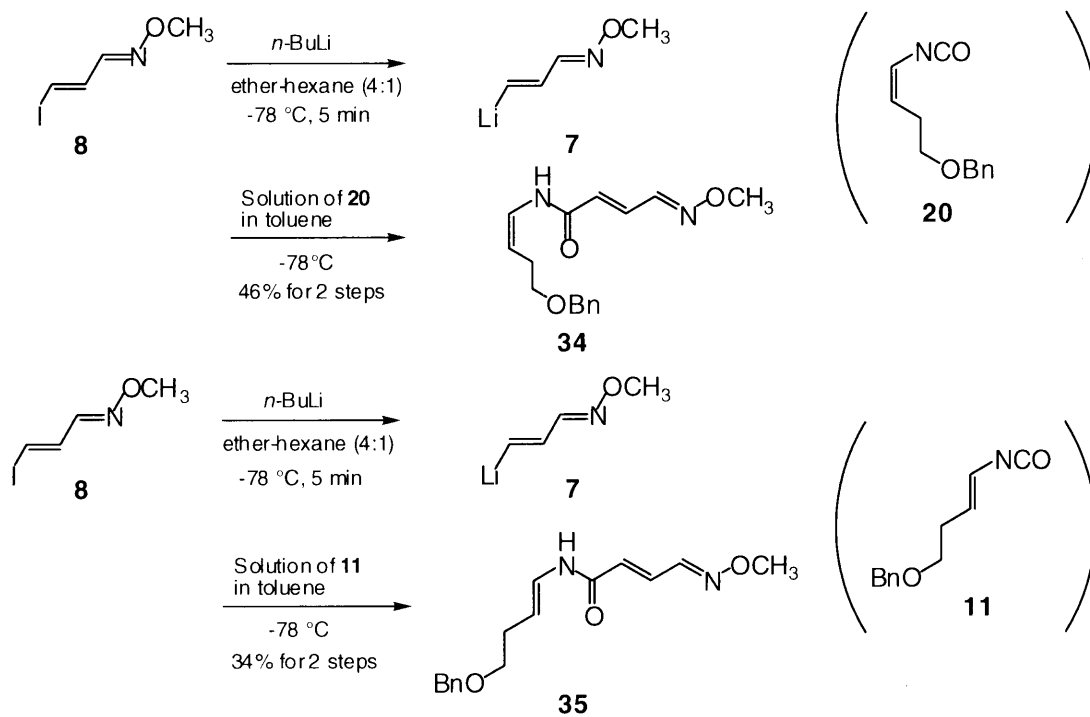


Scheme 8

次に *E* 体のビニルヨウ素を用いて反応を行った (Scheme 9)。*E* 体のビニルヨウ素 **8** のヘキサン-エーテル (1 : 4) 混合溶媒中に、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 1 当量の *n*-ブチルリチウムを作用させて、金属-ハロゲン交換を行い、ビニルリチウム **7** を生成した後、この溶液に別途調製した *Z* 体のイソシアナート **20** のトルエン溶液を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にてゆっくり滴下したところ、46%の収率で化合物 **34** を得ることができた。また、同様に発生させたビニルリチウム **7** を、*E* 体のイソシアナート **11**



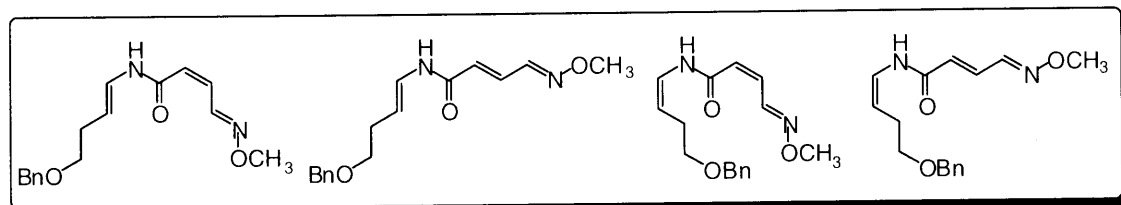
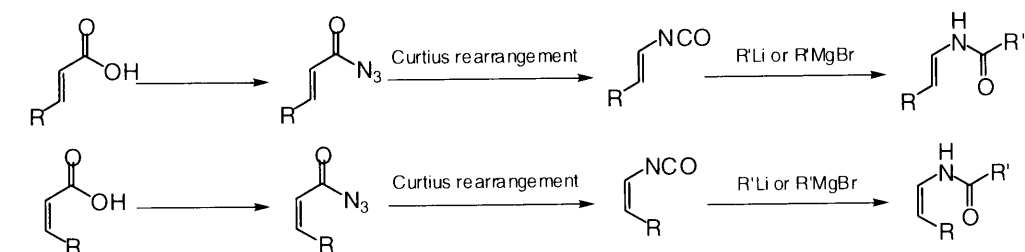
に付加させたところ、アシルアジドから 34%の収率で化合物 **35** を得ることができた。化合物 **35** は、*E* 体のエナミド、*E* 体のアシル側鎖を持ち、lobatamide C の側鎖部分に相当する。



Scheme 9

#### 第4節 まとめ

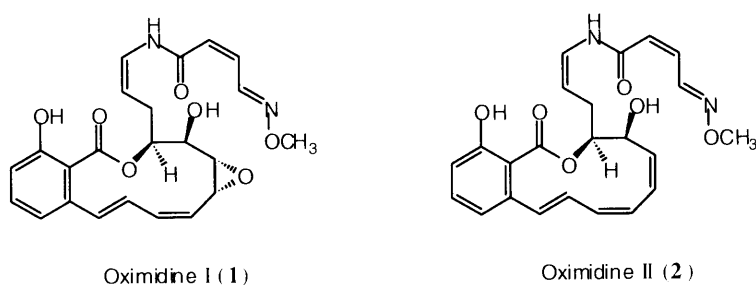
以上のように、筆者は、*E*体及び*Z*体のアシルアジドを Curtius 転位させイソシアナートとし、このイソシアナートに有機金属試薬を付加させることで、立体選択的なエナミド合成を達成した。反応は、アシルアジドから立体化学を完全に保持して進行することがわかった。この合成法を用いて、*N*-アルケニル-*N*-メチルホルムアミドの構築に成功し、また oximidine 類、lobatamide 類などの *O*-メチルオキシムを有するサリチレート型マクロラク톤の側鎖部分合成にも成功した。



## 第4章 Oximidine 類の全合成研究

### 第1節 序

Oximidine I (1)及び Oximidine II (2)は、1998年新家、早川、瀬戸らのグループにより、癌遺伝子を導入したラットグリア細胞に対して選択的に細胞死を誘導する化合物の探索の結果、*Pseudomonas* sp. Q52002 株の培養液から単離された化合物である (Scheme 1) <sup>1)</sup>。



Scheme 1

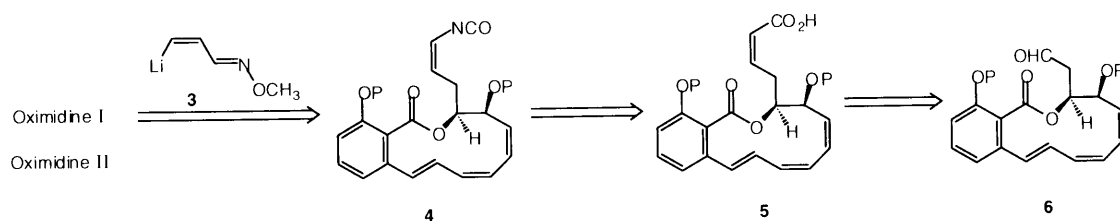
Oximidine 類の構造的な特徴として、12員環のサリチラート型マクロラクトンと *O*-メチルオキシムや *Z* 体のエナミドを含む側鎖を有することが挙げられる。Oximidine I のマクロラクトン部分は、芳香環と共役した *E*, *Z*-ジエン及びシス-エポキシドを有する。Oximidine II は、芳香環と共役した *E*, *Z*, *Z*-トリエンが存在する。

これら化合物は、ヒトパピローマウイルスである E6 及び E7 遺伝子導入細胞に対して低濃度 ( $IC_{50}$  38~66 ng/ml) でアポトーシスを誘導するものの、正常グリア細胞に対する作用は弱い。Oximidine 類は、*ras* や *src* により形質転換した 3Y1 細胞の増殖を、さらに低濃度 ( $IC_{50}$  9~27 ng/ml) で阻害した。なお、正常 3Y1 細胞や SV40 形質転換細胞に対する  $IC_{50}$  値は、それと比較して 10 倍以上である。

筆者は、Oximidine 類の特異な構造と魅力的な生物活性に注目し、全合成研究に着手した。

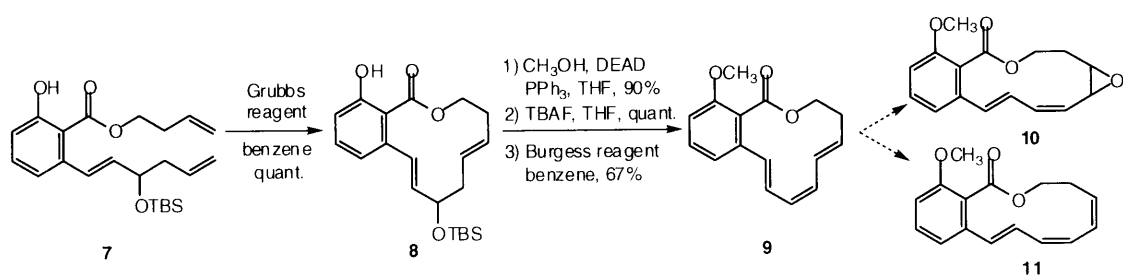
## 第2節 合成計画

筆者は、第3章で、サリチレート型側鎖部分の立体化学を完全に制御できるようなエナミド合成法を開発した。この方法に従うと、側鎖部分は、*O*-メチルオキシムを含むビニルリチウム試薬 **3** とイソシアナート **4** から合成できると考えられ、またこのビニルリチウム試薬は、ビニルヨウ素と有機リチウム試薬によるハロゲン金属交換を利用することで生成できることがわかっている。イソシアナートは、対応する *Z*-カルボン酸 **5** から合成できると考えられ、*Z*-カルボン酸は、マクロラクトン環を有するアルデヒド **6** を立体選択的な Wittig 反応<sup>2</sup> に付すことにより合成できると考えた (Scheme 2)。



Scheme 2

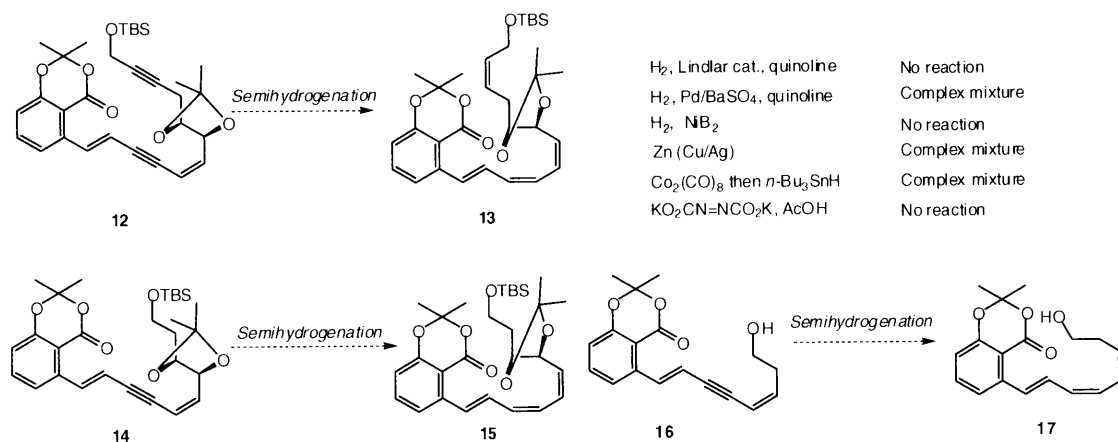
12員環マクロラクTONの構築は、モデル化合物を用いた多くの検討により、閉環メタセシス反応<sup>3</sup>が有効であることがわかった。すなわち、後に述べる方法ように合成したジエン **7** を Grubbs 触媒<sup>3a</sup>を用いて閉環メタセシス反応に付すと、100%の収率で、選択的に *E*, *E*-1, 5-ジエン **8** を与えることがわかった。さらにこの化合物は、保護基の脱着を経てアルコールに変換した後、Burgess 試薬<sup>4</sup>を用いた脱水反応に付すと、*E*, *Z*, *E*-トリエン **9** へと選択的に導けることがわかった (Scheme 3)。このトリエンから骨格変換を行うことにより、oximidine 類の骨格へと導けると考えられる。



Scheme 3

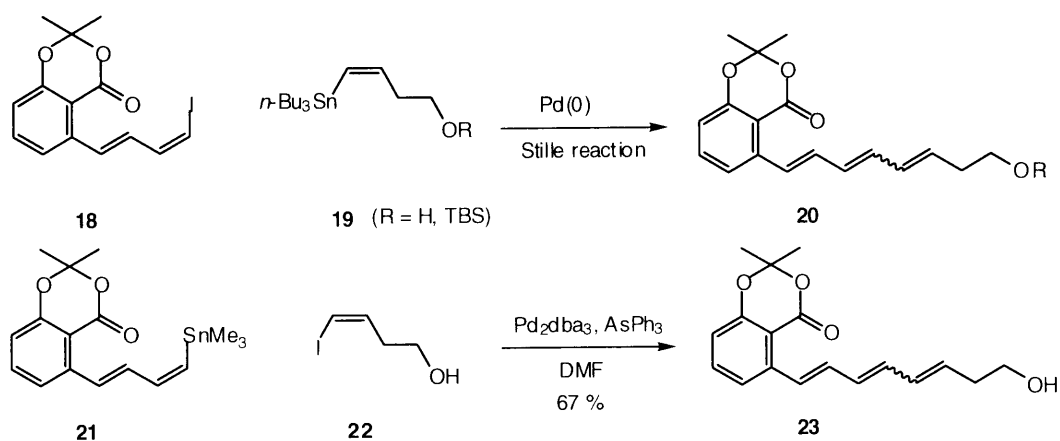
その他の方法では、マクロラクトンの構築まで到達できなかった。

化合物 **12** や **14** の三重結合部分を半還元して *E, Z, Z*-トリエンへと導こうと、数々の検討を行ったが、目的のトリエンを得ることはできなかった (Scheme 4)。化合物 **12** や **14** の構造を単純にしたモデル化合物 **16** を用いて、同様に半還元の見込みを検討を行ったが、*E, Z, Z*-トリエンへと変換することはできなかった。



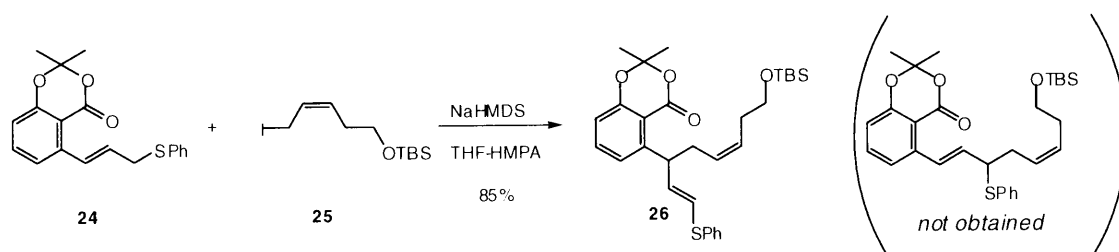
Scheme 4

そこで、*E, Z*-ヨウ化ジエンと *Z*-ビニルスタナンとを Stille カップリング<sup>5</sup>により *E, Z, Z*-トリエンへと変換する反応の検討を行ったが、トリエンが異性化してしまうことがわかった (Scheme 5)。触媒、溶媒、温度などの様々な条件検討を行ったが、異性化を防ぐことができなかった。また、カップリングの相手を変えて、*E, Z*-ジエニルスタナンと *Z*-ビニルヨウ素との Stille カップリングも試みたが、同様に異性化が起こってしまうことがわかった。



Scheme 5

また、スルフィド **24** の *Z*-ヨウ化アリル **25** によるアルキル化は、ベンジル位でアルキル化が起こってしまうことがわかった (Scheme 6) <sup>6</sup>。



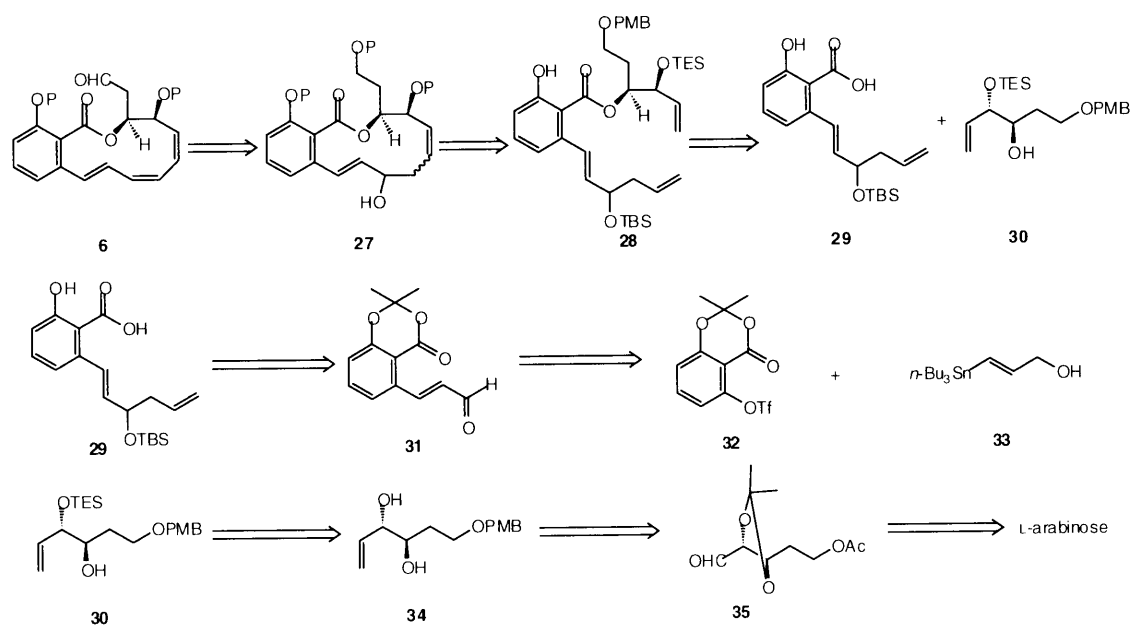
Scheme 6

以上のモデル実験の結果を踏まえて、閉環メタセシス反応を鍵反応とした oximidine 類の 12 員環マクロラクトン部分の合成計画を Scheme 7 に示す。

12 員環マクロラクトン部分は、トリエン **28** の閉環メタセシス反応で、**27** を経由して、骨格を構築することにした。この閉環メタセシス前駆体のトリエン **28** は、芳香環を含むジエンカルボン酸 **29** と光学活性なアルコール **30** との光延反応により合成できると考えられる。

芳香環を含むジエンカルボン酸 **29** の合成は、アルデヒド **31** のアリル化と加水分解により合成できると考えられる。このアルデヒド **31** はアルコールの酸化により得られると考えられ、アルコールは、既知化合物であるトリフラート **32** <sup>7</sup> とビニルスタナン **33** <sup>8</sup> より合成可能である。

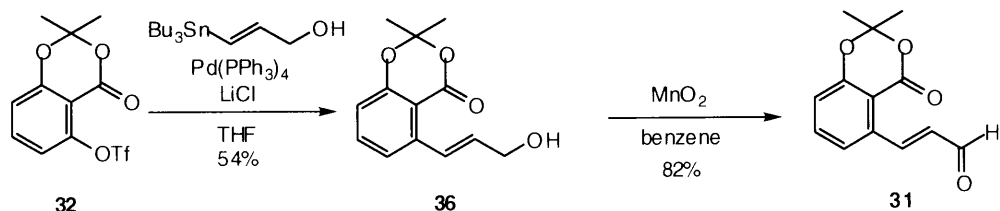
光学活性なアルコール **30** の合成は、対応する 1, 2-ジオール **34** の選択的な保護基の導入により合成しようと考えた<sup>9</sup>。この 1, 2-ジオール **34** は、そのアセトニド保護体から導くこととし、末端メチレンはアルデヒド **35** とホスホランとの Wittig 反応により合成できる。このアルデヒド **35** は、L-アラビノースより合成できる<sup>10</sup>。



Scheme 7

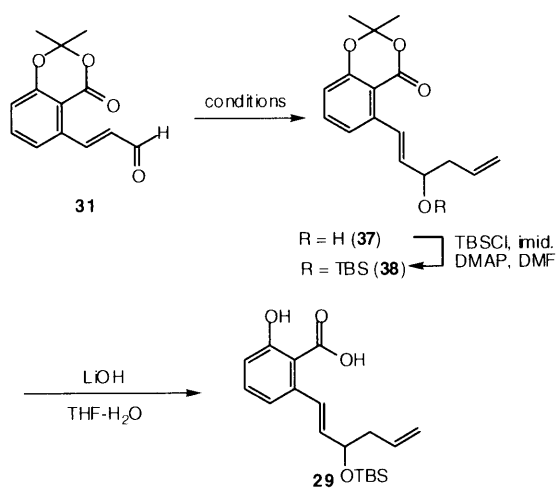
### 第3節 Oximidine 類の合成研究

まず、ジエンカルボン酸の合成を示す。まず 2, 6-ジヒドロキシ安息香酸よりトリフラート **32**<sup>7</sup> を合成し、またプロパルギルアルコールへのヒドロスタニル化によりビニルスタナン **33**<sup>8</sup> を調製した。このトリフラートとビニルスタナンをパラジウム触媒下 Stille カップリングを行うことにより、アルコール **36** を得た。このアルコールを  $\text{MnO}_2$  で酸化し、アルデヒド **31** へと酸化した (Scheme 8)。



Scheme 8

次にこのアルデヒド **31** のアリル化であるが、種々の条件検討の結果、インジウムとアリルブロミドを用いた条件 (Entry 7)<sup>11</sup> が最も収率よく目的のアルコール **37** を合成できることがわかった (Table 1)。このアルコールは精製することなく、生じた水酸基を TBS 基で保護してから単離、精製した。アリルリチウムやアリルマグネシウムを用いたアリル化では複雑な混合物を与えるのみで、アリルトリメチルシランとルイス酸<sup>12</sup> を用いたときには全く反応は進行しなかった。また、アリルトリメチルシランとフッ化物イオン<sup>13</sup> を用いたアリル化は、反応は進行するものの、収率は中程度であった。



| Entry | Conditions  | Results           |
|-------|---|-------------------|
| 1     | teraallytin, <i>n</i> -BuLi<br>ether, -78 °C  | Complex mixture   |
| 2     | teraallytin, <i>n</i> -BuLi<br>CeCl <sub>3</sub> , ether, -78 °C  | <b>37</b> : trace |
| 3     | allyl magnesium bromide<br>ether, -78 °C  | <b>37</b> : trace |
| 4     | allyltrimethylsilane, BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C~r.t. | No reaction       |
| 5     | allyltrimethylsilane, TMSOTf<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , r.t.                                    | No reaction       |
| 6     | allyltrimethylsilane, TBAF<br>THF, r.t.   | <b>37</b> : 43%   |
| 7     | allylbromide, In<br>THF-H <sub>2</sub> O, r.t.  | <b>37</b> : ~100% |

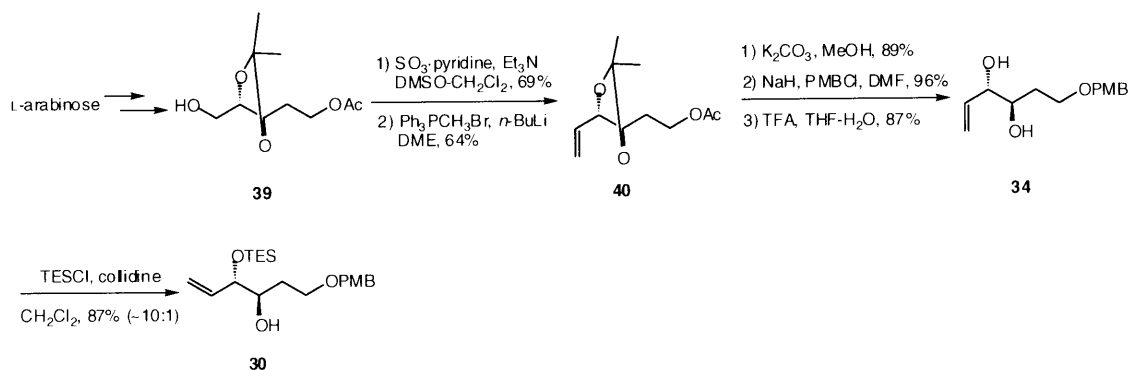
Table 1

こうして得られたジエンエステル **38** を加水分解して、目的のジエンカルボン酸 **29** を得た。

次に光学活性なアルコール **30** の合成を示す (Scheme 9)。L-アラビノースよ

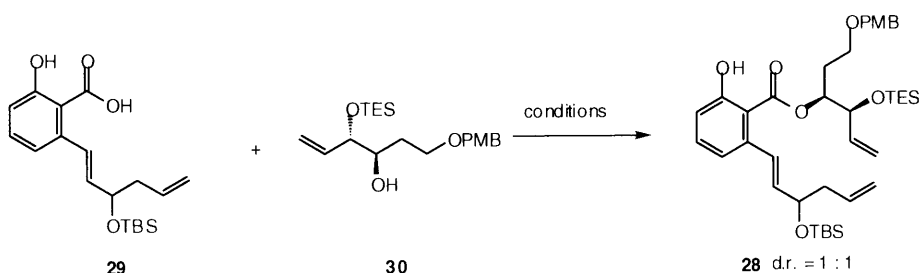


り調製した化合物 **39**<sup>10</sup> を出発原料とした。化合物 **39** の水酸基を SO<sub>3</sub>-pyridine を用いた DMSO 酸化によりアルデヒドへと酸化した。このアルデヒドと、メチルホスホニウムブロミドと *n*-ブチルリチウムから調製したホスホランとを Wittig 反応させて、オレフィン **40** へと変換した。一級水酸基の保護基のかけ替え、アセトニドの除去により、化合物 **34** を得た。このジオール **34** に -78 °C にてコリジンを塩基として用いてトリエチルシリルクロリドを作用させることにより、位置選択的に TES 基を導入して目的のアルコール **30** へと導いた<sup>9</sup>。



Scheme 9

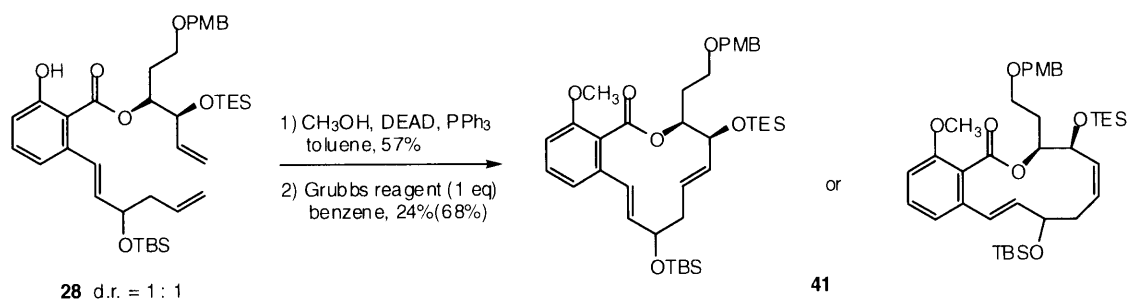
カルボン酸 **29** とアルコール **30** が合成できたので、光延反応によるエステル化を試みた。Table 2 に光延反応<sup>14</sup>の条件検討を示す。反応は溶媒効果を受け、THF 中では反応が全く進行せず、溶媒にベンゼンやトルエンを用いたときにエステルを与えることがわかった。また、アルコール側の立体障害が大きいためか、反応は進行しにくく、加温することが必要であった。また条件検討の結果、アゾ試薬にジイソプロピルアゾジカルボキシレートを用い、ホスフィンにトリフェニルホスフィンを用いたとき、最も収率がよかった。



| Entry | reagent (eq.)                        | solvent | Temp (°C) | yield (%) | Entry | reagent (eq.)                        | solvent | Temp (°C) | yield (%)   |
|-------|--------------------------------------|---------|-----------|-----------|-------|--------------------------------------|---------|-----------|-------------|
| 1     | DEAD (1.5)<br>PPh <sub>3</sub> (1.5) | THF     | r.t.      | 0         | 8     | DIAD (1.5)<br>PPh <sub>3</sub> (1.5) | toluene | r.t.      | 28          |
| 2     | DEAD (1.9)<br>PPh <sub>3</sub> (1.8) | benzene | r.t.      | 14        | 9     | DIAD (1.5)<br>PPh <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 50        | 39          |
| 3     | DEAD (1.9)<br>PPh <sub>3</sub> (1.8) | toluene | r.t.      | 18        | 10    | DIAD (1.5)<br>PPh <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 80        | 42          |
| 4     | DEAD (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | r.t.      | 28        | 11    | DIAD (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 50        | 19          |
| 5     | DEAD (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 50        | 39        | 12    | ADDP (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 50        | No reaction |
| 6     | DEAD (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | r.t. ~ 50 | 24        | 13    | TMAD (1.5)<br>PBu <sub>3</sub> (1.5) | toluene | 50        | No reaction |
| 7     | DIAD (2.1)<br>PPh <sub>3</sub> (2.1) | benzene | r.t.      | 15        | 14    | Bu <sub>3</sub> P=CHCN<br>(1.5)      | toluene | 50        | No reaction |

Table 2

こうして得たエステル **28** のフェノール性水酸基を光延条件により、メチルエステルとした後、オレフィンメタセシス反応を行った (Scheme 10)。この反応は、Grubbs 試薬<sup>3a</sup> を触媒量用いたときには全く反応は進行しなかったが、Grubbs 試薬を 1 当量用いることで、中程度の収率ではあるが環化体を得ることができた。モデル実験の結果と、<sup>1</sup>H-NMR より化合物 **41** は 2 種類のジアステレオマー混合物であると確認されたことから、オレフィンメタセシスにより生じた二重結合の立体化学は片方のみが生成したと考えられる。現在、二重結合の立体化学の決定と先の反応条件の検討を行っているところである。



Scheme 10

#### 第4節 まとめ

癌遺伝子導入細胞に選択的にアポトーシスを誘導する oximidine 類の合成研究を行った。Oximidine 類は、12 員環のサリチラート型マクロラクトンと *O*-メチルオキシムや *Z* 体のエナミドを含む側鎖とで構成されている。側鎖部分の導入は、第3章で開発したエナミド合成反応が適用可能である。本章ではマクロラクトンの合成研究について述べた。

モデル化合物を用いた多くの条件検討により、12 員環マクロラクトンの構築は、オレフィンメタセシスによる環化が有効であることがわかった。すなわち、オレフィンメタセシスで形成される二重結合は *E* 体のみで、また続く脱水反応で形成される二重結合も *Z* 体のみで、立体選択的に *E, Z, E*-トリエンを合成することができた。さらに骨格変換を行えば、oximidine 類のマクロラクトン部分の合成が可能であると考えられる。なお、他のアプローチ、具体的には、1, 5-ジエン-3-インの三重結合を半還元する方法、Stille カップリングを用いる方法、スルフィドのアルキル化を用いる方法では、環化まで到達することができなかった。

オレフィンメタセシス前駆体であるトリエンの合成は以下のように行った。

既知のトリフラートから、Stille カップリング、インジウムを用いるアリル化を経て、ジエンカルボン酸を合成した。また、光学活性のアルコールは、*L*-アラビノースから誘導できる 1, 2-ジオールを、位置選択的な TES 化により一方の水酸基のみ保護することで合成した。両セグメントのカップリング（エステル化）は、光延反応が効果的で、特にアゾ試薬にジイソプロピルアゾジカルボキシレートを用いて、ホスフィンにはトリフェニルホスフィンを用いて、加熱下反応させることで合成することができた。

さらに合成したトリエンを、1 当量の Grubbs 試薬を用いてオレフィンメタセシスを行ったところ、収率は低いものの、環化体を得ることができた。また本基質を用いても、オレフィンメタセシスで形成される二重結合は選択的であることがわかった。現在、この二重結合の立体化学の決定と先の合成経路の条件を検討している。

## 結論

筆者は、本論文において、天然有機化合物、特に天然複素環化合物の合成研究ならびにその過程で開発した反応や方法論について述べた。

第1章では、エポキシラクトン由来のオキシラニルアニオンの反応を開発し、その反応を合成の鍵反応に用いて神経樹状突起伸長作用を有するエポラクタエンの合成を達成した。1,4-ブタンジオールを出発原料とし、14工程7%の収率で合成することができた。工程数、収率ともに先に全合成を達成した2つのグループを上回る合成法を確立した。この合成法では、側鎖を自由に選ぶことができるという利点があり、現在側鎖の異なる多くのエポラクタエン誘導体を合成し、活性評価、構造活性相関の研究を行っている。

第2章では、Curtius 転位で生成したイソシアナートを2-トリメチルシリルエタノールと反応させカーバマートとした後、アシル化、フッ化物イオンによる脱保護を経てエナミドを合成する方法を開発した。このエナミド合成法は、インドール系エナミド化合物の合成に広く適用可能で、抗 HIV 活性を有する coscinamide 類や、マウス白血病細胞株に細胞毒性を有する igzamide を合成することができた。Coscinamide A は、6-インドールカルボアルデヒドを出発原料として、7工程74%の収率（原料回収考慮）で、coscinamide B は、インドールカルボアルデヒドを出発原料として、7工程40%（原料回収考慮）の収率で合成することができた。また igzamide は、6-インドールカルボアルデヒドを出発原料から、7工程53~72%の収率（原料回収考慮）で得ることができた。この合成法では、異性化を全く起こすことなく E 体及び Z 体のエナミドを合成できる利点を持つ。今後、この方法論を用いて多くのインドール系エナミド化合物を合成し、生物活性評価を行おうと考えている。

第3章では、Curtius 転位で生成したイソシアナートに有機金属試薬を付加させる、新しいエナミド合成法を開発した。アシルアジドからの一連の反応は二重結合の立体化学を保持しながら進行し、E 体及び Z 体のエナミドを選択的に合成できる。この合成法を応用して、多くの天然有機化合物に見いだされる N-アルケニルホルムアミド部位や N-アルケニル-N-メチルホルムアミド部位を取

率良く構築することができた。またこの方法により、*O*-メチルオキシムを有するサリチレート型マクロラク톤の側鎖部分の立体選択的な部分合成にも成功した。現時点ではモデル合成の段階だが、今後、多くの官能基を含んだ、天然物に近い基質での変換を検討し、この合成法の有用性を吟味していこうと思っている。

第4章では、癌遺伝子導入細胞選択的にアポトーシスを誘導する oximidine 類の合成研究を行った。Oximidine 類の側鎖部分の合成は第3章で開発した反応を利用して合成することとした。またモデル化合物を用いた多くの条件検討により、12員環のマクロラク톤部分の構築はオレフィンメタセシスによる環化が有効であることがわかった。オレフィンメタセシスの基質となるトリエンを合成法を確立し、現在オレフィンメタセシスの検討を行っている。

以上のように、筆者は、新規な反応や独自の方法論を取り入れ、興味深い生物活性を有することが知られている複素環化合物の合成研究を行った。効率的で有用な反応や方法論を提供することができ、多くの天然有機化合物の合成、誘導體合成を行うことに成功した。今後、この反応や方法論をさらに発展させて、天然有機化合物の合成、誘導體合成、生物機能解明の素材の供給などに活用したい。

## 実験の部

第1章で使用した機器、及び実験方法は以下の通りである。

**IR** : Horiba FT-210 または Hitachi 215 型を用いて NaCl 窓板を使用した直接法 (neat) 、又は 溶液法 ( $\text{CHCl}_3$ ) で測定した。データーは  $\text{cm}^{-1}$  で表示した。

**NMR** :  $^1\text{H-NMR}$  は日本電子 JMN-EX270MHz 核磁気共鳴装置を用い、500MHz での測定は日本電子 JNM-GSX 500 を用いてそれぞれ行なった。化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準とし、測定値を  $\delta$  値 (ppm) で表示した。またトリメチルシリル基を持つ 化合物の測定はクロロホルム ( $\delta$  7.24) を基準とした。分裂パターンは以下のように略記する。

一重線 (s)、二重線 (d)、三重線 (t)、四重線 (q)、五重線 (qu)、  
多重線(m)、幅広 (br)

**Mass** : Hitachi M-80 三重収束質量分析器を用いて通常の化合物は、特に記載しない限り直接導入法によりイオン化電圧 70ev で測定した(EI 法)。EI 測定フラグメントピークは、 $m/z$  値を 100 とした相対強度 (relative intensity%) を記載した。高分解能スペクトルは内部標準として PFIC あるいは  $n$ - テトラテトラコンタンを用い、Hitachi datalyzer 003 system によりオンライン電算機処理を行なった。

比旋光度は、Jasco DIP-360 を用いて測定した。

クロマトグラフィー : シリカゲルカラムクロマトグラフィーは特に記載のないかぎり、富士シリシア化学 K.K.BW-127ZH を使用した。

**TLC** : Silica gel HF254 (Merk) を使用した。

第2章から第4章で使用した機器、及び実験方法は以下の通りである。

IR : Jasco IRA-102 または Jasco FT-IR-230 を用いて測定した。油状物質は、NaCl 窓板を使用した直接法 (neat) で、固体物質は、KBr 法もしくは溶液法 ( $\text{CHCl}_3$ ) で測定した。データーは  $\text{cm}^{-1}$  で表示した。

NMR :  $^1\text{H-NMR}$  は日本電子 JNM AL-300 (300 MHz)もしくは Bruker AC-300 (300 MHz) を用い、500MHz での測定は日本電子 JNM-GSX 500 を用いてそれぞれ行なった。化学シフトは溶媒のピーク (クロロホルム:  $\delta$  7.24, ジメチルスルホキシド:  $\delta$  2.49, メタノール:  $\delta$  3.30)を内部標準とし、測定値を  $\delta$  値 (ppm)で表示した。分裂パターンは以下のように略記する。

一重線 (s)、二重線 (d)、三重線 (t)、四重線 (q)、五重線 (qu)、  
多重線(m)、幅広 (br)

$^{13}\text{C-NMR}$  は日本電子 JNM AL-300 (75 MHz)もしくは Bruker AC-300 (75MHz) を用い、化学シフトは溶媒のピーク ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77.0,  $\text{DMSO-d}_6$ :  $\delta$  39.7,  $\text{CD}_3\text{OD}$ :  $\delta$  49.0)を内部標準とし、測定値を  $\delta$  値 (ppm)で表示した。

Mass : JEOL タンデムマス SX 102/102 を用いて測定した。

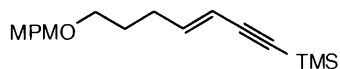
比旋光度は、Jasco DIP-371 を用いて測定した。

クロマトグラフィー : シリカゲルカラムクロマトグラフィーは特に記載のな  
いかぎり、Merk Kieselgel 60 (Ord. No. 107734)、分取用シリカゲル薄層クロマト  
グラフィー は、Merk Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Ord. No. 105744) を使用した。

TLC : Silica gel HF254 (Merk) を使用した。

## 第1章に関する実験

### (3E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-1-trimethylsilyl-3-hepten-1-eyne (36)



ホスホニウム塩 11 g (24 mmol) に THF : トルエン = 1 : 1 の混合溶媒 (80 ml) を加え、 $-60^{\circ}\text{C}$  に冷却した後、1.65 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 12 ml (20 mmol) を加えて 30 分攪拌した。その溶液に  $-60^{\circ}\text{C}$  でアルデヒド 4 g (20 mmol) を加え、2 時間攪拌した。水を加え反応を終了させ、ヘキサンで希釈した。有機層を分離して、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 100g, Hexane : AcOEt = 9 : 1) にて精製して生成物 5.1 g (86%) を得た。

Rf: 0.60 [Hexane:EtOAc=4:1]

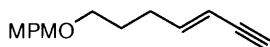
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.19 (9H, s, TMS), 1.69 (2H, m, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.20 (2H, dtd,  $J = 7.26, 7.26, 1.65$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.44 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.42 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 5.51 (1H, dt,  $J = 16.17, 1.65$  Hz, 3-H), 6.21 (1H, dt,  $J = 16.17, 7.26$  Hz, 4-H), 6.88 (2H, d,  $J = 8.58$  Hz, Ar), 7.26 (2H, d,  $J = 8.58$  Hz, Ar)

IR (neat)  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ : 2956, 2854, 1614, 1514, 1250, 1086, 1038, 845

HRMS, calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 302.1702, found 302.1702.



(3E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-3-hepten-1-yne (**37**)



エンイン 2.2 g (7.2 mmol) をメタノール 70 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.1 g (7.2 mmol) を加えて室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、ヘキサンで希釈した。有機層を分離して、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 100g, Hexane : AcOEt = 19 : 1) にて精製して生成物 1.5 g (95%) を得た。

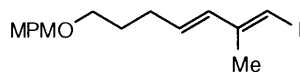
Rf: 0.50 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.67~1.72 (2H, m, 6-CH<sub>2</sub>), 2.21 (2H, tdd, *J* = 7.26, 6.93, 1.32 Hz, 5-CH<sub>2</sub>), 2.78 (1H, d, *J* = 2.64 Hz), 3.44 (2H, t, *J* = 6.27 Hz, 7-CH<sub>2</sub>), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ar), 5.46 (1H, m, 3-H), 6.24 (1H, dt, *J* = 15.84, 6.9 Hz, 4-H), 6.88 (2H, d, *J* = 8.58 Hz, Ar), 7.24 (2H, d, *J* = 8.58 Hz, Ar)

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 3286, 2933, 2856, 1612, 1464, 1314, 1248, 1099, 1036

HRMS, calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 230.1302, found 230.1299.

(1*E*,3*E*)-1-Iodo-7-(4-methoxybenzyloxy)-2-methyl-1,3-heptadiene (**19**)



チタノセンジクロリド 0.78 g (3.1 mmol) を 1,2-ジクロロエタン 20 ml に懸濁させ、1.08 M トリメチルアルミニウムヘキサン溶液 29 ml (31 mmol) を加え 30 分攪拌した後、エンイン 1.4 g (6.3 mmol) を加えて室温で 90 分攪拌した。反応溶液を  $-40^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ヨウ素 3.2 g (13 mmol) の THF 溶液を加え 1 時間攪拌した。飽和炭酸カリウム水溶液を加え反応を終了させ、ヘキサンで希釈した。両層を分離して、水層はヘキサンで 2 回抽出した。あわせ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。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  100g, Hexane : AcOEt = 19 : 1) にて精製して生成物 2.6 g (95%) を得た。

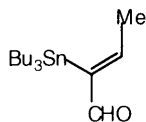
Rf: 0.65 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.70 (2H, tt,  $J = 7.59, 6.27$  Hz 6- $\text{CH}_2$ ), 1.92 (3H, d,  $J = 0.99$ , 2- $\text{CH}_3$ ), 2.15 (2H, td,  $J = 7.59, 6.93$  Hz, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.44 (2H, t,  $J = 6.27$  Hz, 7- $\text{CH}_2$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.42 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ), 5.74 (1H, dt,  $J = 15.51, 6.93$  Hz, 4-H), 6.13 (1H, d,  $J = 15.51$  Hz, 3-H), 6.17, (1H, s, 1-H), 6.88 (2H, d,  $J = 8.58$  Hz, Ar), 7.26 (2H, d,  $J = 8.58$  Hz, Ar)

IR (neat)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2933, 2852, 1612, 1512, 1464, 1248, 1099, 1038, 820

HRMS, calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{I}$  ( $\text{M}^+$ ) 372.0586, found 372.0585.

(Z)-2-Tributyltin-2-butenal (**39**)



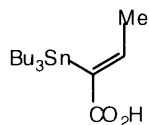
アルコール (1 g, 2.8 mmol) と二酸化マンガン (4.8 g, 55 mmol) の T H F 懸濁液 (28 ml) を室温で 2 4 時間攪拌させた。この懸濁液をセライト濾過した後、ろ液を減圧濃縮し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=19:1) により精製し、生成物 941 mg (82 %) を得た。

Rf: 0.80 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.88 (9H, t,  $J = 7.26$  Hz), 1.04 (6H, t,  $J = 7.26$  Hz), 1.27-1.35 (6H, m), 1.42-1.50 (6H, m), 2.07 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, 4- $\text{CH}_3$ ), 7.43 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz, 3-H), 9.59 (1H, s, CHO)

IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2924, 2854, 1674, 1605, 1169, 1066

(Z)-2-Tributyltin -2-butenoic acid (**39**)



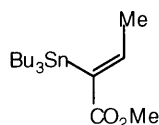
アルデヒド (500 mg, 1.4 mmol)、30%過酸化水素水 (0.14ml, 1.4 ml)、リン酸二水素ナトリウム (45 mg, 0.38 mmol) のアセトニトリル-水溶液 (20:1, 1.6 ml) に、亜塩素酸水素ナトリウム (79%, 2.0 mmol) を30分かけて少しずつ加え、その後8時間攪拌した。水を加えて反応を終了させ、ジクロロメタンで希釈した。二層を分離し、水層をジクロロメタンで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 100g, Hexane : AcOEt = 19 : 1) にて精製して生成物 370 mg (71%) を得た。

Rf: 0.50 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 0.89 (9H, t, *J* = 7.26 Hz), 1.00-1.06 (6H, m), 1.23-1.38 (6H, m), 1.43-1.56 (6H, m), 1.92 (3H, d, *J* = 6.93 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 7.58 (1H, q, *J* = 6.93 Hz, 3-H)

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 2956, 2924, 2854, 2629, 1666, 1605, 1458, 1402, 1273

Methyl (Z)-2-tributyltin-2-butenoate (**20**)



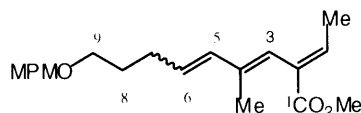
カルボン酸 92 mg (0.26 mmol) を DMF (2 ml) に溶解し、0 °C に冷却した後、*t*-ブトキシカリウム 87 mg (0.77 mmol) を加え、10 分間攪拌した。この溶液に、ヨウ化メチル 48  $\mu$ l (0.77 mmol) を加え、30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、ヘキサンで希釈した。両層を分離して、水層はヘキサンで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 100g, Hexane : AcOEt = 19 : 1) にて精製して生成物 74.7 mg (78%) を得た。

Rf: 0.80 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.89 (9H, t,  $J$  = 7.26 Hz), 1.01 (6H, m), 1.27-1.35 (6H, m), 1.45-1.49 (6H, m), 1.89 (3H, d,  $J$  = 6.93 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.45 (1H, q,  $J$  = 6.93 Hz, 3-H)

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 2956, 2924, 2854, 1713, 1610, 1458, 1433, 1244, 1211

Methyl (2*E*,3*E*,5*E*)-2-Ethylidene-9-(4-methoxybenzyloxy)-4-methylnona-3,5-dienoate (**18**)



ジクロロパラジウムジアセトニトリル (II) 触媒 34 mg (0.131 mmol) とヨウ化銅 254 mg (1.34 mmol) を遮光したフラスコ中で脱気した DMF 20ml に溶解し、そこにジエン体 500 mg (1.34 mmol) を加え 5 分間室温で攪拌した後ビニルスタナン体 781 mg (2.01 mmol) を加え 50℃で 24 時間攪拌した。反応終了後 30%のアンモニア水溶液を加え有機層を分取し水層をエーテルで 2 回抽出し有機層と合わせ水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 5g, Hexane : AcOEt = 9 : 1) にて精製して生成物 421 mg (91%) を得た。

Rf: 0.53 [Hexane:EtOAc=4:1]

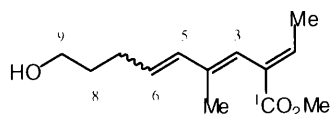
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.64 ( 3H, d, *J* = 1.32 Hz , 4-Me), 1.65 - 1.70 ( 2H, m, H-8), 1.72 ( 3H, dd, *J* = 1.32 , 7.26 Hz , CH-Me), 2.17 - 2.27 ( 2H, m, H-7), 3.47 ( 2H, t, *J* = 6.60 Hz, H-9), 3.73 ( 3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 3.80 ( 3H, s, ArOMe), 4.40 ( 2H, s, ArCH<sub>2</sub>-), 5.71 ( 1H, m, H-6), 5.92 ( 1H, brs, H-3), 6.21 ( 1H, d, *J* = 15.51 Hz, H-5), 6.88 ( 2H, d, *J* = 8.58 Hz, Ar), 6.93 ( 1H, dq, *J* = 0.99 , 7.26 Hz, CH-Me), 7.27 ( 2H, d, *J* = 8.58 Hz, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 167.9 , 159.1 , 139.4 , 134.3 , 130.7 , 130.6 , 129.8 , 129.2 , 129.1 , 122.1 , 113.7, 72.5 , 69.4 , 55.2 , 51.8 , 29.4 , 15.8 , 14.3

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 2949, 2852, 1716, 1612, 1514, 1250, 1099, 1036, 822

HRMS, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 344.1988 , found 344.1987

Methyl (2*E*,3*E*,5*E*)-2-Ethylidene-9-hydroxy-4-methylnona-3,5-dienoate (**42**)



トリエン体 31.5 mg (0.09 mmol) を室温でジオキサン：4 N塩酸 (4：1) 5 ml に溶解し、60℃で5時間攪拌し、室温に戻した。水を加え、有機層を分取し水層をエーテルで2回抽出し有機層と合わせ水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を分取用薄層カラムクロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 5 : 1) にて精製して生成物 11.5 mg (56%)、原料 9.6 mg (31%) を得た。同様の方法で再び反応を行い、生成物 5 mg (59%)、原料 1.4 mg (11%) 得た (Total : 生成物 16.5 mg、81%、原料 1.4 mg、4%)。

Rf: 0.10 [Hexane:EtOAc=4:1]

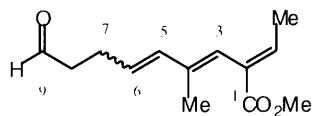
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.58 (1H, s, OH), 1.63 (3H, d, *J* = 0.99 Hz, 4-Me), 1.65 - 1.68 (1H, m, H-8), 1.72 (3H, dd, *J* = 1.32, 7.26 Hz, CH-Me), 2.24 (2H, q, *J* = 7.26 Hz, H-7), 3.68 (2H, t, *J* = 6.60 Hz, H-9), 3.73 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 5.74 (1H, m, H-6), 5.94 (1H, brs, H-3), 6.24 (1H, d, *J* = 15.84 Hz, H-5), 6.94 (1H, dq, *J* = 0.99, 7.26 Hz, CH-Me)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 167.9, 139.5, 137.9, 134.4, 130.5, 129.6, 128.6, 122.3, 51.8, 32.3, 29.1, 15.7, 14.3

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 3100-3700, 2949, 2858, 1716, 1633, 1434, 1263, 1059, 1026, 731

HRMS, calcd for C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 224.1411, found 224.1398

Methyl (2*E*,3*E*,5*E*)-2-Ethylidene-4-methyl-9-oxonona-3,5-dienoate (**17**)



塩化オキザリル 0.4 ml (4.65mmol) のジクロロメタン溶液 (7.5 ml) に、 $-78^{\circ}\text{C}$  でジメチルスルホキシド 0.5 ml (7.05 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 10 分間攪拌した。そこにアルコール体 286 mg (1.28 mmol) のジクロロメタン溶液 (12.5 ml) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 90 分間攪拌した。トリエチルアミン 1.8 ml を加えて反応を終了し、ジクロロメタン、水で希釈した。水層をジクロロメタンで 2 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  23g, Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製して生成物 270 mg (95%) を得た。

Rf: 0.33 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 1.61 ( 3H, d,  $J = 0.99$  Hz, 4-Me ), 1.70( 1H, dd,  $J = 0.99, 7.26$  Hz, CH-Me), 2.47( 2H, q,  $J = 6.60$  Hz, H-7), 2.56 ( 2H, td,  $J = 6.60, 1.32$  Hz, H-8), 3.72 ( 3H, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5.71 ( 1H, m, H-6), 5.95 ( 1H, brs, H-3), 6.24 ( 1H, d,  $J = 15.83$  Hz, H-5), 6.94( 1H, dq,  $J = 0.99, 7.26$  Hz, CH-Me), 9.80 ( 1H, t,  $J = 1.32$  Hz, H-9)

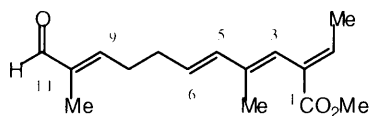
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$ : 195.2, 167.8, 153.5, 139.7, 137.7, 135.2, 130.5, 128.2, 123.0, 51.8 , 31.5, 28.8, 15.8, 14.4, 9.3

IR (neat)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 2951, 2852, 1716, 1633, 1435, 1257, 1134, 1026, 966, 733

HRMS, calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ) 222.1255 , found 222.1262



Methyl (2*E*,3*E*,5*E*)-2-Ethylidene-4,10-methyl-11-oxoundeca-3,5,9-trienoate (**16**)



アルデヒド 270 mg (1.21 mmol) とホスホラン 1.75 g (5.50 mmol) を、トルエン中 17 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 80g, Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製して *E*, *Z*-混合生成物 272 mg (85%) を得た。さらに シリカゲルカラムクロマトグラフィーを重ねることで、目的の *E* 体を分けることができた。

Rf: 0.51 [Hexane:EtOAc=4:1]

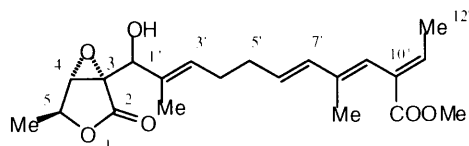
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.63 ( 3H, d, *J* = 0.99 Hz , 4-Me), 1.73 ( 3H, dd, *J* = 0.99, 7.26 Hz, CH-Me), 1.76 ( 3H, d, *J* = 1.32 Hz, 10-Me), 2.36 ( 2H, m, H-7), 2.50 ( 2H, m, H-8), 3.74 ( 3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 5.72 ( 1H, m, H-6), 5.97 ( 1H, brs, H-3), 6.27 ( 1H, d, *J* = 15.70 Hz, H-5), 6.51 ( 1H, dt, *J* = 1.32, 7.26 Hz, H-9), 6.95 ( 1H, dq, *J* = 0.99, 7.26 Hz, CH-Me), 9.42 ( 1H, s, H-11)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 195.2, 167.8, 153.5, 139.7, 137.6, 135.2, 130.5, 128.2, 123.0, 51.8, 31.5, 28.8, 15.8, 14.4, 9.3

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup> : 2983, 2949, 2850, 1716, 1687, 1641, 1435, 1379, 1360, 1252, 1211, 1133, 1024, 966, 860, 833, 764, 731

HRMS, calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 262.1572 , found 262.1568

(3*R*,4*R*)-3,4-Epoxy-3-[(2*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-2,8-dimethyl-10-methoxycarbonyl-1-hydroxydodeca-2,6,10-trienyl]-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**46**)



シリル体 54.3 mg (0.29 mmol)、側鎖アルデヒド 50.8 mg (0.19 mmol) とモレキュラーシーブス 4A 315 mg の THF 溶液 (3 ml) に、0℃で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 28 ml を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 12g, Hexane : AcOEt = 4 : 1 → 1 : 1) にて精製して生成物 3.6 mg (5%)、原料の混合物 78.8 mg を得た。同様の操作を 2 回繰り返した後、シリル体 17.1 mg (0.14 mmol) を加え、再び、反応を繰り返し行った。最終的に、7 回反応を繰り返し、目的の生成物を 38.6 mg (51%) と、回収された側鎖アルデヒドを 13.4 mg (26%) を得た。

Rf: 0.46, 0.42 [Hexane:EtOAc=1:1]

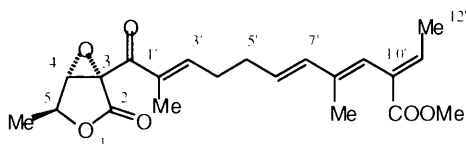
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.39 (3H, d, *J* = 6.60 Hz, 5-Me), 1.62 (3H, dd, *J* = 1.32 Hz, 8'-Me), 1.71 (3H, s, 2'-Me), 1.71 (3H, d, *J* = 1.32, 7.26 Hz, H-12'), 2.20 - 2.23 (4H, m, H-4' and H-5'), 3.72 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 4.02 (1H, s, H-4), 4.65 (1H, q, *J* = 6.60 Hz, H-5), 4.77 (1H, s, H-1'), 5.68 - 5.72 (1H, m, H-6'), 5.94 (1H, brs, H-9'), 6.22 (1H, d, *J* = 15.51 Hz, H-7'), 6.94 (1H, dq, *J* = 0.99, 7.26 Hz, H-11')

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 169.8, 167.9, 139.6, 138.0, 134.6, 131.3, 131.2, 130.5, 129.5, 122.4, 75.2, 69.7, 61.9, 61.0, 51.8, 32.3, 27.7, 17.8, 15.8, 14.4, 12.6

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 3650-3100, 2981, 2922, 2854, 1782, 1716, 1635, 1437, 1381, 1338, 1263, 1213, 1134, 1024, 968, 858, 758, 733, 692

HRMS, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) 376.1886, found 376.1868

(3*R*,4*R*)-3,4-Epoxy-3-[(2*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-2,8-dimethyl-10-methoxycarbonyl-1-oxododeca-2,6,10-trienyl]-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**43**)



Dess-Martin 試薬 71.1 mg (0.168 mmol) をピリジン (1 ml) とジクロロメタン (1 ml) に溶かし、室温でアルコール体 **37** 30.5 mg (0.0810 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 ml) を加え、そのまま 4 時間攪拌した。反応を、飽和重曹水と飽和硫酸水素ナトリウム水 (1:1; 4ml) を加えることで終了させ、クロロホルムと水で希釈した。水層をクロロホルムで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 5 g, Hexane : AcOEt = 4 : 1 → 1 : 1) にて精製して生成物 17.5 mg (58%) を得た。

Rf: 0.66 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.50 ( 3H , d , J = 6.93 Hz , 5-Me ), 1.63 ( 3H , d , J = 0.99 Hz , 8'-Me ), 1.72 ( 3H , dd , J = 1.32 , 7.26 Hz , H-12' ), 1.86 ( 3H , s , 2'-Me ), 2.35 ( 2H , m , H-4' ), 2.48 ( 2H , m , H-5' ), 3.73 ( 3H , s , CO<sub>2</sub>Me ), 4.07 ( 1H , s , H-4 ), 4.71 ( 1H , q , J = 6.63 Hz , H-5 ), 5.71 ( 1H , m , H-6' ), 5.96 ( 1H , brs , H-9' ), 6.26 ( 1H , d , J = 15.51 Hz , H-7' ), 6.89 ( 1H , dt , J = 1.32 , 7.26Hz , H-3' ), 6.95 ( 1H , dq , J = 0.99 , 7.26Hz , H-11' )

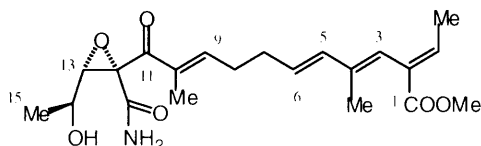
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 188.3 , 167.8 , 149.5 , 139.7 , 139.6 , 137.6 , 136.0 , 135.5 , 130.4 , 128.0 , 123.1 , 75.5 , 64.0 , 63.9 , 51.8 , 31.6 , 29.3 , 17.8 , 15.8 , 14.3 , 11.2

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup> : 2981, 2925, 2852, 1782, 1713, 1680, 1637, 1435, 1381, 1335, 1250, 1132, 1072, 1024, 970, 871, 779

[ α ]<sub>D</sub><sup>21</sup> = - 2.2 ( c 0.9 , CHCl<sub>3</sub> )

HRMS, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) 374.1729 , found 374.1733

Methyl (2*E*,3*E*,5*E*,9*E*,12*R*,13*R*)-12-carbamoyl-12,13-epoxy-4,10-dimethyl-14-hydroxy-11-oxopentadeca-3,5,9-trienoate (**2**)



液体アンモニア (~0.1 ml) のメタノール溶液 (0.5 ml) に、0°Cでケトン(-)-**34** 13.3 mg (35.5 mmol) のメタノール溶液 (0.5 ml) を加え、0°Cで 30 分間攪拌した。そのまま溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を分取用薄層カラムクロマトグラフィー (Hexane : AcOEt = 1 : 2) にて精製して生成物 10.0 mg (72%) を得た。

Rf: 0.24 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.33 (3H, d, *J* = 6.27 Hz, H-15), 1.62 (3H, dd, *J* = 0.99 Hz, 4-Me), 1.71 (3H, dd, *J* = 1.32, 7.26 Hz, CH-Me), 1.79 (3H, d, *J* = 0.99 Hz, 10-Me), 2.38 (2H, m, H-7), 2.46 (2H, m, H-8), 3.17 (1H, d, *J* = 8.25 Hz, H-13), 3.61 - 3.68 (1H, m, H-14), 3.71 (3H, s, CO<sub>2</sub>Me), 5.78 (1H, td, *J* = 6.93, 15.51 Hz, H-6), 5.94 (1H, brs, H-3), 6.27 (1H, d, *J* = 15.51 Hz, H-5), 6.93 (1H, dt, *J* = 0.99, 7.26 Hz, H-9), 7.09 (1H, dq, *J* = 0.99, 7.26 Hz, CH-Me)

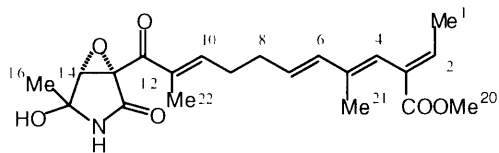
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 195.5, 171.0, 170.2, 150.8, 141.6, 137.15, 137.08, 132.7, 130.7, 124.5, 67.7, 67.4, 66.1, 63.1, 53.1, 33.4, 31.0, 21.8, 16.7, 15.4, 12.1

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 3600-3150, 2978, 2951, 2929, 2854, 1689, 1635, 1599, 1435, 1392, 1265, 1213, 1136, 1061, 1024, 966, 870, 837, 758, 731

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -54.5 (c 0.55, MeOH)

HRMS, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) 391.1995, found 391.1999

Epolactaene (1)



Dess-Martin 試薬 8.6mg (20.0 μmol) をジクロロメタン (1 ml) に溶かし、室温でアミド 23.3 mg (0.0084 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 ml) を加え、そのまま 3 時間攪拌した。反応を、飽和重曹水と飽和硫酸水素ナトリウム水 (1:1; 2 ml) を加えることで終了させ、クロロホルムと水で希釈した。水層をクロロホルムで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 2 g, Hexane : AcOEt = 2 : 3) にて精製して生成物 2.3 mg (70%) を得た。

Rf: 0.33[Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ: 1.52 (3H, s, H-18), 1.62 (3H, d, *J* = 0.9 Hz, H-21), 1.72 (3H, dd, *J* = 1.2, 7.0 Hz, H-1), 2.35 (2H, m, H-8), 2.47 (2H, m, H-9), 3.71 (3H, s, H-20), 3.98 (1H, s, H-18), 5.78 (1H, td, *J* = 6.93, 15.51 Hz, H-7), 5.94 (1H, brs, H-4), 6.28 (1H, dd, *J* = 0.9, 15.6 Hz, H-6), 6.93 (1H, dq, *J* = 0.9, 7.0 Hz, H-2), 7.09 (1H, dt, *J* = 1.2, 7.0 Hz, H-10)

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) δ: 192.9, 173.0, 170.4, 150.8, 141.6, 140.4, 138.0, 137.4, 132.7, 130.7, 124.4, 85.5, 66.9, 64.7, 53.2, 33.3, 31.0, 23.0, 16.7, 15.4, 11.9

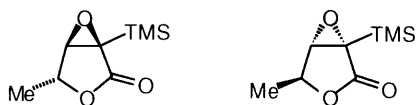
IR (CHCl<sub>3</sub>) ν max cm<sup>-1</sup>: 3700-3250, 3026, 2927, 2854, 1728, 1691, 1631, 1439, 1381, 1179, 1140, 964

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +34.0 (c 0.25, MeOH)

HRMS, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) 389.1839, found 389.1843

(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-5-methyl-3-trimethylsilyldihydro-2(3*H*)-furanone : (+)-**24**

(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-Epoxy-5-methyl-3-trimethylsilyldihydro-2(3*H*)-furanone : (-)-**24**



ジイソプロピルアミン 0.37 ml (2.62 mmol) の Trapp mixture (THF : エーテル : ヘキサン = 3 : 1 : 1) 溶液 23 ml に、0°C で 1.53 M *n*-ブチルリチウム ヘキサン溶液 1.7 ml (2.60 mmol) を加え、0°C で 20 分間攪拌した。この LDA 溶液を -110°C に冷却し、トリメチルシリルクロライド 1.2 ml (9.48 mmol) を加えた後、β-アンゲリカラクトンエポキシド 100.8 mg (0.888 mmol) の Trapp mixture 溶液 20 ml を 30 分かけてゆっくり滴下した。-110 °C で 1 時間攪拌した後、水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (SiO<sub>2</sub> 8 g -フロリジル 3 g, Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製して生成物 116.9 mg (70%) を得た。

Rf: 0.76 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 0.22 ( 9H , s , SiMe<sub>3</sub> ), 1.35 ( 3H , d , *J* = 6.60 Hz , 5-Me ), 3.72 ( 1H , s , H-4 ), 4.69 ( 1H , q , *J* = 6.60 Hz , H-5 )

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: -3.9 , 18.0 , 51.7 , 63.4 , 75.1 , 173.4

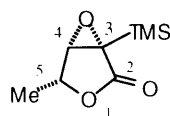
IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup> : 2962, 2904, 1767, 1450, 1383, 1333, 1254, 1211, 1072, 976, 914, 847, 785  
bp. 100°C (0.02mmHg)

HRMS, calcd for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>) 186.0713 , found 186.0713

(+)-**24**: [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = + 51.1 ( *c* 0.88 , CHCl<sub>3</sub> )

(-)-**24**: [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = - 50.6 ( *c* 1.01 , CHCl<sub>3</sub> )

(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-Epoxy-5-methyl-3-trimethylsilyldihydro-2(3*H*)-furanone (**45**)



ジイソプロピルアミン 0.4 ml (2.83 mmol) の Trapp mixture (THF : エーテル : ヘキサン = 3 : 1 : 1) 溶液 23 ml に、0℃で 1.53 M *n*-ブチルリチウム ヘキサン溶液 1.8 ml (2.75mmol) を加え、0℃で 20 分間攪拌した。この LDA 溶液を -110℃に冷却し、トリメチルシリルクロライド 2.4 ml (18.96 mmol) を加えた後、β-アンゲリカラクトンエポキシド 106.9 mg (0.933 mmol) の Trapp mixture 溶液 30 ml を 30 分かけてゆっくり滴下した。-110℃で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ (SiO<sub>2</sub>, 10g, Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、引き続き減圧蒸留して生成物 13.2 mg (8%) を得た。

Rf: 0.68 [Hexane:EtOAc=1:1]

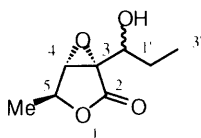
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 0.21 (9H, s, SiMe<sub>3</sub>), 1.47 (3H, d, *J* = 6.60 Hz, 5-Me), 3.83 (1H, d, *J* = 1.65 Hz, H-4), 4.54 (1H, dq, *J* = 1.65, 6.60 Hz, H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: -3.8, 15.5, 53.6, 62.1, 74.8, 173.5

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup>: 2962, 2904, 1767, 1450, 1383, 1333, 1254, 1211, 1072, 976, 914, 847, 785

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -62.5 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>)

(3*S*,4*S*,5*S*) and (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxypropyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**27**)



シリル体 55.1 mg (0.295 mmol)、プロピオンアルデヒド 40  $\mu$ l (0.590mmol) とモレキュラーシーブス 4A 0.21 g の THF 溶液 (5 ml) に、0°C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 30  $\mu$ l (30  $\mu$ mol) を加え、6 時間攪拌しながら自然昇温させた。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5%フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 1 ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4 g -フロリジル 2 g, Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し生成物 31.2 mg (61%) を得た。

Rf: 0.38, 0.33 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.06 ( 3H , t ,  $J$  = 7.26 Hz , H-3' ), 1.38 ( 3H , d ,  $J$  = 6.60 Hz , 5-Me ), 1.67 - 1.88 ( 2H , m , H-2' ), 2.10 ( 1H , brs , OH ), 3.97 ( 1H , s , H-4 ), 4.18 ( 1H , m , H-1' ), 4.67 ( 1H , q ,  $J$  = 6.60 Hz , H-5 )

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.07 ( 3H , t ,  $J$  = 7.59 Hz , H-3' ), 1.38 ( 3H , d ,  $J$  = 6.60 Hz , 5-Me ), 1.67 - 1.88 ( 2H , m , H-2' ), 2.10 ( 1H , brs , OH ), 3.97 ( 1H , s , H-4 ), 4.18 ( 1H , m , H-1' ), 4.67 ( 1H , q ,  $J$  = 6.60 Hz , H-5 )

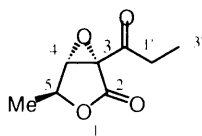
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 170.9 , 170.5 , 75.4 , 67.7 , 65.9 , 62.1 , 61.7 , 61.6 , 25.5 , 17.7 , 9.8 , 9.6 ( diastereomixture )

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3700-3100, 2976, 2937, 2881, 1774, 1460, 1340, 1111, 1074, 1003, 922, 88 850, 783, 696

HRMS, calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>-1) 171.0657 , found 171.0640



(3*S*,4*S*,5*S*) and (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-5-methyl-3-propionyl-dihydro-2(3*H*)-furanone



アルコール体 **28** 14.4 mg (0.083 mmol)、*N*-メチルモルホリンオキシド 17.6 mg (0.150 mmol) モレキュラーシーブス 4A 0.2 g のジクロロメタン懸濁液 (4 ml) に、TPAP 3.6 mg (0.01 mmol) を加え、室温で 45 分攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムでろ過することで目的の生成物を 10.1 mg (71%) 得た。

Rf: 0.45 [Hexane:EtOAc=1:1]

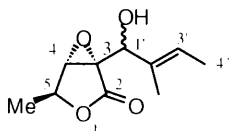
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ: 1.13 ( 3H , d , *J* = 7.25 Hz , H-3' ), 1.45 ( 3H , d , *J* = 6.60 Hz , 5-Me ), 2.68 ( 2H , q , *J* = 7.25 Hz , H-2' ), 4.15 ( 1H , s , H-4 ), 4.69 ( 1H , q , *J* = 6.60 Hz , H-5 )

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 199.0 , 166.7 , 74.8 , 65.4 , 59.0 , 33.4 , 17.8 , 6.7

IR (neat) ν max cm<sup>-1</sup> : 2983, 2943, 2883, 1782, 1716, 1460, 1406, 1382, 1336, 1267, 1082, 1068, 953, 895, 852, 796, 771

HRMS, calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 170.0578 , found 170.0574

(3*S*,4*S*,5*S*) and (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxy-2-methyl-2-butenenyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**29**)



シリル体 50.1 mg (0.268 mmol)、2 - メチル - 2 - ブテナール 52  $\mu$ l (0.536  $\mu$ mol) とモレキュラーシーブス 4A 0.24 g の THF 溶液 (4 ml) に、0  $^{\circ}$ C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 26  $\mu$ l (26  $\mu$ mol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5% フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2 ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4 g - フロリジル 1 g, Hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し生成物 30.6 mg (57%) を得た。

Rf: 0.47, 0.39 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.93 Hz , 5-Me ), 1.67 ( 3H , d ,  $J$  = 1.32 Hz , 2'-Me ), 1.68 ( 3H , d ,  $J$  = 7.59 Hz , H-4' ), 2.58 ( 1H , d ,  $J$  = 6.27 Hz , OH ), 3.89 ( 1H , s , H-4 ), 4.56 ( 1H , d ,  $J$  = 6.27 Hz , H-1' ), 4.67 ( 1H , q ,  $J$  = 6.93 Hz , H-5 ), 5.70 ( 1H , m , H-3' )

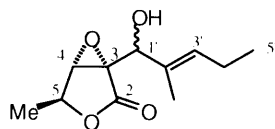
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.93 Hz , 5-Me ), 1.67 ( 3H , d ,  $J$  = 7.59 Hz , H-4' ), 1.69 ( 3H , d ,  $J$  = 1.32 Hz , 2'-Me ), 2.23 ( 1H , brs , OH ), 4.04 ( 1H , s , H-4 ), 4.66 ( 1H , q ,  $J$  = 6.93 Hz , H-5 ), 4.76 ( 1H , s , H-1' ), 5.78 ( 1H , m , H-3' )

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 170.8, 169.7, 132.5, 131.4, 126.6, 123.6, 75.2, 71.1, 61.9, 61.8, 60.9, 60.7, 17.8, 17.7, 13.3, 13.2, 13.1, 12.1 ( diastereomixture )

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3750-3100, 2983, 2924, 2862, 1778, 1448, 1383, 1340, 1225, 1072, 1030, 921, 858, 802, 733, 694

HRMS, calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 198.0893 , found 198.0883

(3*S*,4*S*,5*S*) and (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxy-2-methyl-2-pentenyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**31**)



シリル体 48.7 mg (0.261 mmol)、2 - メチル - 2 - ペンナール 60 $\mu$ l (0.526  $\mu$ mol) とモレキュラーシーブス 4A 0.324 g の THF-ヘキサン溶液 (1 : 1 ; 5 ml) に、0  $^{\circ}$ C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 20  $\mu$ l (20  $\mu$ mol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5% フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2 ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4 g - フロリジル 1 g , Hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し生成物 31.6 mg (57%) を得た。

Rf: 0.54, 0.51 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.98 ( 3H , t ,  $J$  = 7.58 Hz , H-5' ), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.93 Hz , 5-Me ), 1.70 ( 3H , d ,  $J$  = 1.32 Hz , 2'-Me ), 2.03 - 2.14 ( 2H , m , H-4' ), 2.57 ( 1H , d ,  $J$  = 1.60 Hz , OH ), 4.04 ( 1H , s , H-4 ), 4.59 - 4.70 ( 1H , m , H-5 ), 4.75 ( 1H , brs , H-1' ), 5.67 ( 1H , dt ,  $J$  = 1.32, 7.25 Hz , H-3' )

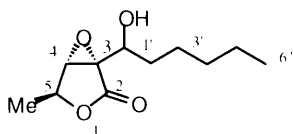
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.99 ( 3H , t ,  $J$  = 7.58 Hz , H-5' ), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.93 Hz , 5-Me ), 1.69 ( 3H , d ,  $J$  = 0.99 Hz , 2'-Me ), 2.03 - 2.14 ( 2H , m , H-4' ), 2.20 ( 1H , d ,  $J$  = 0.66 Hz , OH ), 3.88 ( 1H , s , H-4 ), 4.59 - 4.70 ( 1H , m , H-5 ), 4.56 ( 1H , brs , H-1' ), 5.58 ( 1H , dt ,  $J$  = 0.99, 7.25 Hz , H-3' )

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 169.7, 133.9 , 131.0 , 130.0 , 75.2 , 71.1 , 69.5 , 62.0 , 61.9 , 60.9, 60.7, 58.7 , 17.8 , 21.0 , 20.9 , 17.8 , 17.7 , 13.8 , 13.6 , 13.4 , 12.3 ( diastereomixture )

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3750-3050, 2968, 2935, 2875, 1778, 1454, 1383, 1340, 1217, 1072, 1030, 943, 858, 802, 758, 667

HRMS, calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) 194.0943 , found 194.0939

(3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxyhexyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**34b**)



シリル体 109 mg (0.585 mmol)、ヘキサナール 140  $\mu$ l (1.17 mmol) とモレキュラーシーブス 4A 1.1 g の THF-ヘキサン溶液 (1 : 1 ; 10 ml) に、0°C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 88  $\mu$ l (0.088 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 4 ml に溶かし、5%フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2 ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4g -フロリジル 1g , Hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し生成物 60.5 mg (48%) を得た。

Rf: 0.19, 0.15 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.89-0.91 ( 3H , m , H-6' ), 1.25-1.39 (6H, m, H-3', H-4', H-5'), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.7 Hz , 5-Me ), 1.43-1.80 ( 2H , m , H-2' ), 2.05 ( 1H , brs , OH ), 3.97 ( 1H , s , H-4 ), 4.13 - 4.15 ( 1H , m , H-1' ), 4.65 ( 1H , q ,  $J$  = 6.7 Hz , H-5)

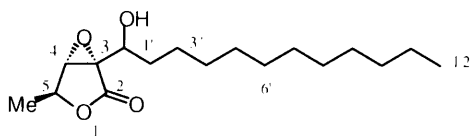
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.89-0.91 ( 3H , m , H-6' ), 1.25-1.39 (6H, m, H-3', H-4', H-5'), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.7 Hz , 5-Me ), 1.43-1.80 ( 2H , m , H-2' ), 2.12 ( 1H , brs , OH ), 3.97 ( 1H , s , H-4 ), 4.23 - 4.25 ( 1H , m , H-1' ), 4.66 ( 1H , q ,  $J$  = 6.7 Hz , H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 13.9, 13.9, 17.7, 22.4, 22.4, 24.8, 25.0, 31.4, 32.1, 32.3, 49.8, 61.7, 61.7, 61.7, 62.0, 64.7, 66.3, 75.4, 75.4, 170.6, 171.0 ( diastereomixture )

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3504, 2956, 2933, 2862, 1774, 1458, 1381, 1340, 1221, 1115, 1012, 923, 854, 785

HRMS, calcd for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 214.1204 , found 214.1210

(3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxydodecyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**34c**)



シリル体 66.4 mg (0.356 mmol)、ドデカノール 140  $\mu$ l (1.17 mmol) とモレキュラーシーブス 4A 600 mg の THF-ヘキサン溶液 (1 : 1 ; 10 ml) に、0°C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 53  $\mu$ l (0.053 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5%フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2 ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4g -フロリジル 1g , Hexane : AcOEt = 3 : 1) にて精製し生成物 51.1 mg (48%) を得た。

Rf: 0.21, 0.16 [Hexane:EtOAc=4:1]

m.p: 47-49 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.88 ( 3H , t ,  $J$  = 6.7 Hz, H-12' ), 1.26 (12H, m, H-2',H-3', H-4', H-5', H-6' H-7' H-8' H-9' H-10' H-11'), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.7 Hz , 5-Me ), 2.17 ( 1H , brs , OH ) , 3.97 ( 1H , s , H-4 ) , 4.10 - 4.18 ( 1H , m , H-1' ) , 4.65 ( 1H , q ,  $J$  = 6.7 Hz, H-5)

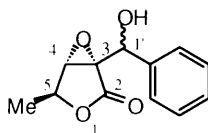
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.88 ( 3H , t ,  $J$  = 6.7 Hz, H-12' ), 1.26 (12H, m, H-2',H-3', H-4', H-5', H-6' H-7' H-8' H-9' H-10' H-11'), 1.41 ( 3H , d ,  $J$  = 6.7 Hz , 5-Me ), 2.27-2.29 ( 1H , brs , OH ) , 3.97 ( 1H , s , H-4 ) , 4.22 - 4.24 ( 1H , m , H-1' ) , 4.66 ( 1H , q ,  $J$  = 6.7 Hz, H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 14.1, 17.8, 17.8, 22.6, 25.2, 25.4, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 31.9, 32.2, 32.3, 61.6, 61.7, 62.1, 64.8, 66.4, 75.4, 75.4, 170.5, 170.9 ( diastereomixture )

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3504, 2956, 2933, 2862, 1774, 1458, 1381, 1340, 1221, 1115, 1012, 923, 854, 785

HRMS, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 298.2143, found 298.2149

(3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxyphenyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**34f**)



シリル体 35.9 mg (0.192 mmol)、ベンズアルデヒド 40  $\mu$ l (0.394 mmol) とモレキュラーシーブス 4A 0.313 g の THF-ヘキサン溶液 (1 : 1 ; 6 ml) に、0℃で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 20  $\mu$ l (20 mmol) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5% フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4g -フロリジル 1g , Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、生成物 18.7 mg (44%) を 3 : 1 のジアステレオ混合物として得た。

Rf: 0.39, 0.45 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR および <sup>13</sup>C-NMR は major isomer のみを示す。IR は、混合物のデータを記す。

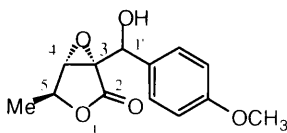
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.21 ( 3H , d ,  $J$  = 6.8 Hz , 5-Me ), 2.57 ( 1H , s , OH ), 3.96 (1H, s, H-4), 4.62 ( 1H , q ,  $J$  = 6.8 Hz, H-5 ), 5.42 ( 1H , s , H-1' ), 7.34-7.53 (5H, m, Ar)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 17.8, 61.6, 62.3, 66.8, 75.4, 127.1, 127.9, 128.7, 137.0, 170.0

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup> : 3750-3050, 3020, 2980, 2935, 1778, 1456, 1338, 1216, 1066, 756, 700, 677

HRMS, calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 220.0735, found 220.0748

(3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-Epoxy-3-(1-hydroxyphenyl)-5-methyldihydro-2(3*H*)-furanone (**34g**)



シリル体 47.8 mg (0.252 mmol)、アニスアルデヒド 63  $\mu$ l (0.516 mmol) とモレキュラーシーブス 4A 0.300 g の THF-ヘキサン溶液 (1 : 1 ; 5 ml) に、0°C で 1M フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 26  $\mu$ l (26 mmol) を加え、室温で 25 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトろ過後、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させた (洗浄した水層も再び酢酸エチルで 3 回抽出した)。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を得た。

粗生成物をアセトニトリル 2 ml に溶かし、5% フッ化水素酸アセトニトリル-水溶液 2ml を加えて、室温で 30 分攪拌した。水を加え反応を終了させ、酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 4g -フロリジル 1g , Hexane : AcOEt = 4 : 1) にて精製し、生成物 39.8 mg (62%) を単一のジアステレオ混合物として得た。

Rf: 0.27 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 1.21 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz, 5-Me), 3.03 (1H, brs, OH), 3.78 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 4.00 (1H, s, H-4), 4.59 (1H, q,  $J$  = 6.6 Hz, H-5), 5.32 (1H, s, H-1'), 6.88 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz, Ar), 7.35 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz)

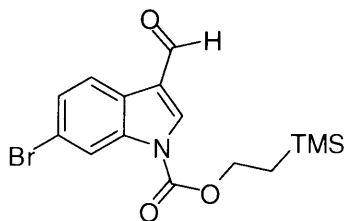
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ : 17.7, 55.1, 61.4, 62.2, 66.2, 75.3, 113.9, 128.4, 129.2, 159.8, 170.0

IR (neat)  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>: 3750-3050, 3020, 2979, 2841, 1778, 1614, 1513, 1463, 1338, 1251, 1215, 1174, 1072, 1036, 758, 699

HRMS, calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>(M<sup>+</sup>) 250.0840, found 250.0850

## 第2章に関する実験

### *N*-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-6-bromoindole-3-carbaldehyde (**23**)



6-ブロモインドール-3-カルボアルデヒド (829.3 mg; 3.7 mmol) と 2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルイミダゾール (1.683 g; 7.93 mmol) のピリジン溶液 (10 ml) を 50 °C にて 14 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 40g, Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 757.9 g (2.1 mmol, 56%) を得、原料 370.4 mg (1.5 mmol, 44%) を回収した。

白色結晶

mp: 79.3-80.2 °C

Rf: 0.47 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.12 (9H, s), 1.25 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.58 (2H, m), 7.45 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.15 (1H, s), 8.31 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 10.02 (1H, s).

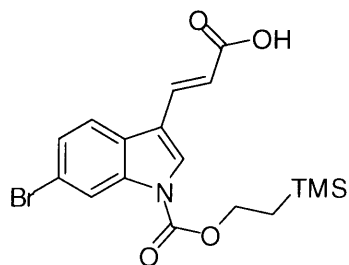
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.6, 17.7, 67.5, 118.2, 119.9, 121.5, 123.2, 124.7, 128.0, 136.0, 136.4, 149.8, 185.2.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3138, 2955, 2909, 1752, 1683, 1549, 1461, 1429, 1396, 1342, 1230, 1142, 1094, 930, 838, 761, 700.

HRMS: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>3</sub> (M+H) 368.0318 found 368.0316.



*trans*-{1-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-6-bromoindole}-3-acrylic acid (**24**)



アルデヒド (1.36 g, 3.70 mmol)、マロン酸 (1.37 g, 13.12 mmol) とピペリジン数滴のピペリジン溶液 (8 ml) を 80 °C で 3 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 40g, Hexane:EtOAc=4:1→1:3) により精製し、生成物 1.44 g (3.52 mmol, 94 %) を得た。

白色結晶

mp. 172.5-173.3 °C

Rf: 0.46 [Hexane:EtOAc=1:1]

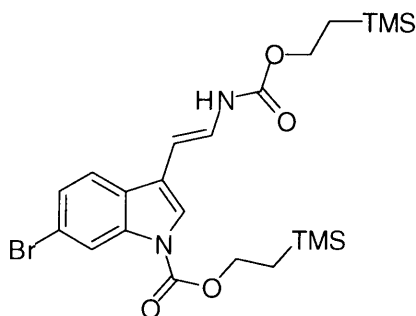
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.13 (9H, s), 1.25 (2H, m), 4.56 (2H, m), 6.50 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 7.88 (1H, s), 8.43 (1H, d, *J* = 1.5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.5, 17.7, 67.0, 116.8, 117.0, 118.8, 119.4, 121.3, 126.5, 127.2, 129.0, 136.8, 138.0, 150.2, 171.8.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3677, 3020, 1742, 1688, 1632, 1546, 1431, 1391, 1354, 1216, 1096, 930, 840, 768, 699.

HRMS: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub><sup>79</sup>BrNO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 409.0345, found 409.0316.

2-Trimethylsilylethyl *N*-[*trans*-{1-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-6-bromoindole}-3-ethenyl] carbamate (25)



カルボン酸 (1.365 g, 3.33 mmol) のアセトン溶液 (8 ml) に 0 °C でトリエチルアミン (630  $\mu$ l, 4.52 mmol) 続いてクロロギ酸エチル (440  $\mu$ l, 4.60 mmol) を加えた。0 °C で 40 分間攪拌した後、アジ化ナトリウム (329.3 mg, 5.07 mmol) の水溶液 (2 ml) を加え、0 °C で 20 分攪拌した。水を加えて反応を終了し、クロロホルムで希釈した。両層を分離し、水層をクロロホルムで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去した。

得られたアジドのトルエン溶液 (8 ml) を 100 °C で 1 時間 45 分攪拌した後、2-トリメチルシリルエタノール (2 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 120g, Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 1.4759 g (2.81 mmol, 84 %) を得た。

Rf : 0.28 [Hexane:EtOAc=4:1]

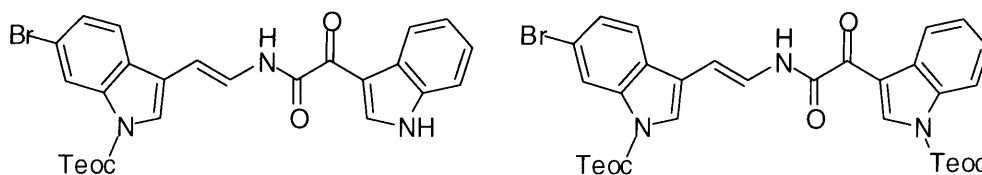
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.07 (9H, s), 0.11 (9H, s), 1.04 (2H, m), 1.22 (2H, m), 4.26 (2H, m), 4.52 (2H, m), 5.99 (1H, d,  $J$  = 14.7 Hz), 6.54 (1H, dd,  $J$  = 11.4 Hz), 7.38 (1H, dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 8.34 (1H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -1.5, -1.5, 17.7, 17.7, 64.1, 66.1, 100.7, 117.6, 118.5, 120.8, 121.4, 125.0, 126.2, 127.6, 136.4, 150.6, 153.7.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 4213, 3432, 3329, 3020, 2956, 2900, 1728, 1666, 1602, 1556, 1434, 1394, 1249, 1218, 1064, 941, 860, 839, 763.

HRMS: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (M+H) 527.1220, found 527.1202.

*N*-Teoc cosinamide A (**26**) and *N,N'*-bis-Teoc coscinamide A (**27**)



カルバマート (232 mg, 0.44 mmol) の THF 溶液 (6 ml) に、0 °C にて 1M ナトリウム ヘキサメチルジシラジド THF 溶液 (1.32 ml, 1.32 mmol) を加え、0 °C にて 10 分間攪拌した。混合物に 3-インドールグリオキシクロリド (183 mg, 0.88 mmol) を 0 °C にて加え、室温で、2 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, Hexane:EtOAc=10:1) により精製し、生成物\* 104 mg (0.19 mmol, 43%)、生成物\* 37 mg (0.053 mmol, 12%) を得、原料 92 mg (40%) を回収した。

yellow needle, mp 173-175 °C

R<sub>f</sub> : 0.13 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0.12 (9H, s), 1.29 (2H, m), 4.56 (2H, m), 6.87 (1H, dd, *J* = 15.0 Hz, 0.9 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.50 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.58 (1H, m), 7.61 (1H, dd, *J* = 15.0 Hz, 7.2 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 9.07 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 10.17 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 11.44 (1H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.5, 18.1, 66.8, 106.9, 113.2, 113.6, 118.6, 118.8, 118.9, 122.1, 122.7, 123.6, 123.7, 123.9, 124.6, 127.0, 127.7, 128.4, 137.3, 137.5, 139.6, 151.1, 160.9, 180.6.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 4209, 3421, 3322, 3186, 3020, 2954, 2395, 1725, 1658, 1607, 1553, 1490, 1447, 1263, 1215, 1138, 936, 836, 757.

HRMS: calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>) 551.0876, found 551.0916.

yellow solid, mp 181 °C

R<sub>f</sub> : 0.54 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.13 (9H, s), 0.13 (9H, s), 1.21-1.31 (4H, m), 4.49-4.61 (4H, m), 6.45 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.52 (1H, dd, *J* = 14.1 Hz, 11.1 Hz), 7.53 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.24 (1H, dd, *J* = 6.6 Hz, 2.4 Hz), 8.36-8.38 (2H, m), 9.19 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 9.42 (1H, s).

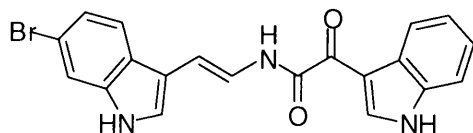
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.5, -1.5, 17.8, 17.8, 66.3, 67.2, 107.4, 115.2, 115.5, 115.6, 117.0,

118.6, 118.8, 120.9, 121.6, 122.3, 123.1, 125.0, 125.3, 126.1, 126.4, 127.1, 127.7, 135.1, 138.6, 150.2, 157.9, 180.6.

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 4215, 3354, 3053, 3020, 2928, 2399, 1653, 1606, 1540, 1514, 1480, 1425, 1265, 1217, 1115, 928, 895, 766, 669.

HRMS: calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (M+H) 696.1561, found 696.1516.

## Coscinamide A (**1a**)



前駆体 (35.3 mg, 0.064 mmol) の THF 溶液 (2 ml) に、0 °C にて 1M テトラブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液 (76  $\mu$ l, 0.076 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 23.2 mg (0.056 mmol, 89 %) を得た。

yellow solid, mp 240-243 °C

R<sub>f</sub> : 0.35 [Hexane:EtOAc=1:1]

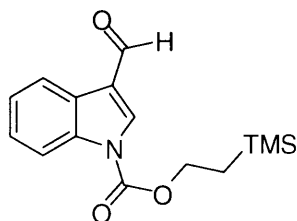
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  6.82 (1H, d,  $J$  = 15.0 Hz), 7.23 (1H, dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J$  = 15.0 Hz, 10.2 Hz), 7.54 (1H, d,  $J$  = 1.8 Hz), 7.55-7.57 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J$  = 1.5 Hz), 7.62 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz), 8.26-8.29 (1H, m), 8.83 (1H, brs), 10.56 (1H, d,  $J$  = 10.2 Hz), 11.34 (1H, brs), 12.30 (1H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  109.2, 111.9, 112.3, 112.6, 114.3, 114.5, 119.3, 120.7, 121.3, 122.3, 122.7, 123.6, 123.9, 125.1, 126.2, 136.3, 136.7, 138.7, 160.4, 181.1.

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 4215, 3372, 3020, 2399, 2253, 1746, 1687, 1643, 1501, 1453, 1434, 1394, 1265, 1216, 1101, 1044, 934, 767.

HRMS: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 408.0348, found 408.0349.

*N*-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]indole-3-carbaldehyde (**18**)



インドール-3-カルボアルデヒド (10.1 g; 69.6 mmol) と 2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルイミダゾール (22.2 g; 104.4 mmol) のピリジン溶液 (50 ml) を 50 °C にて 2 日間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 200g, Hexane:EtOAc=8:1→4:1) により精製した。組成物を酢酸エチルとヘキサンにより再結晶し、15.3 g (52.9 mmol, 76 %) を得た。

白色結晶

mp: 103.5-104.3 °C

R<sub>f</sub>: 0.43 [Hexane:EtOAc=4:1]

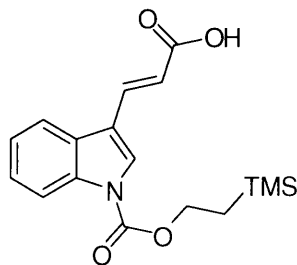
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.12 (9H, s), 1.25 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.57 (2H, m), 7.35 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.40 (1H, td, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz), 8.17 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, dd, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 10.07 (1H, s).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.6, 17.8, 67.0, 115.1, 121.9, 122.0, 124.7, 126.1, 135.9, 136.0, 150.3, 185.6.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3020, 2958, 1747, 1678, 1553, 1453, 1400, 1346, 1238, 1216, 1092, 840, 771

HRMS: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>) 289.1134, found 289.1133.

*trans*-{1-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]indole}-3-acrylic acid (**19**)



アルデヒド (634.2 mg, 2.19 mmol)、マロン酸 (719.1 mg, 6.91 mmol) とピペリジン数滴のピリジン溶液 (4 ml) を 80 °C で 3 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 40g, Hexane:EtOAc=4:1→1:1) により精製し、生成物 682.3 mg (2.06 mmol, 94 %) を得た。

Rf: 0.70 [Hexane:EtOAc=1:1]

mp. 168.5-170.0 °C

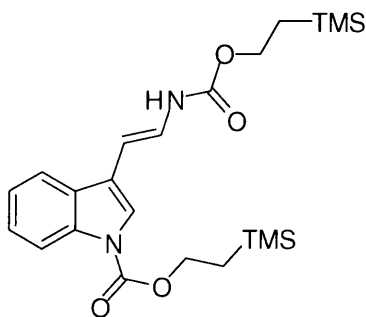
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.13 (9H, s), 1.26 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 4.56 (2H, t, *J* = 9.0 Hz), 6.56 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.25 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.5, 17.7, 66.5, 115.6, 117.0, 120.3, 123.9, 125.5, 127.7, 128.9, 136.2, 138.7, 150.5, 172.7.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3800-3200, 3119, 2955, 1739, 1678, 1624, 1549, 1452, 1391, 1254, 1215, 930, 840, 747.

HRMS: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 332.1318, found 332.1367.

2-(trimethylsilyl)ethyl *N*-[*trans*-{1-[(2-trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]indole}-3-ethenyl]carbamate  
(20)



カルボン酸 (535.2 mg, 1.61 mmol) のアセトン溶液 (10 ml) に 0℃ でトリエチルアミン (210  $\mu$ l, 2.20 mmol) 続いてクロロギ酸エチル (300  $\mu$ l, 2.15 mmol) を加えた。0℃ で 30 分間攪拌した後、アジ化ナトリウム (127.1 mg, 1.96 mmol) の水溶液 (1.5 ml) を加え、0℃ で 20 分攪拌した。水を加えて反応を終了し、クロロホルムで希釈した。両層を分離し、水層をクロロホルムで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。

未精製のアジドのトルエン溶液 (5 ml) を 100℃ で 1 時間攪拌した後、2-トリメチルシリルエタノール (0.5 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 611.3 mg (1.37 mmol, 85%) を得た。

Rf : 0.43 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.07 (9H, s), 0.11 (9H, s), 1.04 (2H, m), 1.23 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.51 (2H, m), 6.05 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 6.51 (1H, dd,  $J = 10.2$  Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

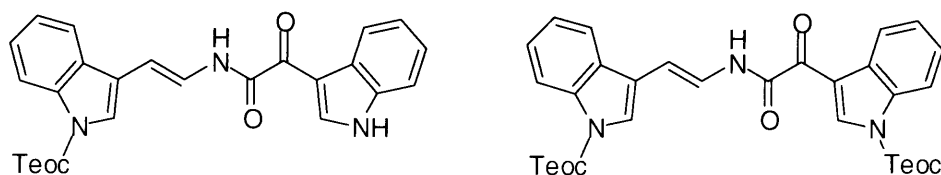
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -1.5, -1.5, 17.7, 17.7, 64.0, 65.7, 101.3, 115.3, 117.7, 119.7, 121.2, 123.0, 124.6, 124.8, 128.7, 135.8, 151.0, 153.7.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3320, 2954, 2899, 1731, 1566, 1504, 1454, 1393, 1250, 1048, 944, 837, 760, 695.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 446.2057, found 446.2049.



*N*-Teoc cosinamide B (**21**) and *N,N'*-bis-Teoc coscinamide B (**22**)



カルバマート (108mg, 0.24 mmol) の THF 溶液 (6 ml) に、0 °C にて 1M ナトリウム ヘキサメチルジシラジド THF 溶液 (730  $\mu$ l, 0.73 mmol) を加え、0 °C にて 10 分間攪拌した。混合物に 3-インドールグリオキシクロリド (100 mg, 0.48 mmol) を 0 °C にて加え、室温で、1 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=7:1) により精製し、生成物\* 28 mg (0.059 mmol, 24 %)、生成物\* 36 mg (0.058 mmol, 24%) を得、原料 34 mg (32%) を回収した。

yellow needle, mp 162-164 °C

Rf : 0.12 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.10 (9H, s), 1.23 (2H, m), 4.51 (2H, m), 6.49 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 7.27-7.54 (5H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 14.7$  Hz, 11.1 Hz), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, dd,  $J = 6.6$  Hz, 0.9 Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.44 (1H, m), 8.91 (1H, brs), 9.12 (1H, d,  $J = 3$  Hz), 9.31 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -1.5, 17.8, 65.9, 107.6, 111.7, 113.3, 115.4, 117.4, 119.9, 121.6, 122.5, 122.7, 123.2, 123.6, 124.4, 125.0, 126.6, 128.4, 135.7, 138.4, 150.9, 159.0, 179.4.

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 4214, 3263, 3020, 2957, 2398, 1726, 1656, 1627, 1456, 1396, 1248, 1217, 942, 861, 839.

HRMS: calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 474.1849, found 474.1884.

yellow solid, mp 159-161 °C

Rf : 0.63 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.10 (9H, s), 0.11 (9H, s) 1.20-1.30 (4H, m), 4.59-4.61 (4H, m), 6.52 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz, 11.1 Hz), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz) 8.20-8.27 (2H,m), 8.38-8.41 (1H, m), 9.17 (1H, d,  $J = 11.1$  Hz), 9.46 (1H, s).

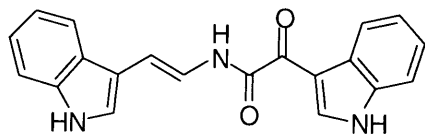
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -1.5, -1.5, 17.8, 17.8, 65.9, 67.2, 108.1, 115.2, 115.5, 115.6, 117.2,

120.0, 121.3, 122.4, 122.9, 123.3, 124.1, 125.0, 125.3, 126.1, 126.4, 127.8, 128.2, 135.2, 138.6, 150.2, 152.1, 157.9, 180.8.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3352, 2957, 1744, 1685, 1645, 1454, 1396, 1351, 1233, 1098, 1047, 941, 862, 837, 753.

HRMS: calcd for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 618.2456, found 618.2468.

## Coscinamide B (1b)



前駆体 (19.5 mg, 0.041 mmol) の THF 溶液 (1.5 ml) に、0 °C にて 1M テトラブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液 (45  $\mu$ l, 0.045 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 12.5 mg (0.038 mmol, 92 %) を得た。

Rf : 0.50 [Hexane:EtOAc=1:1]

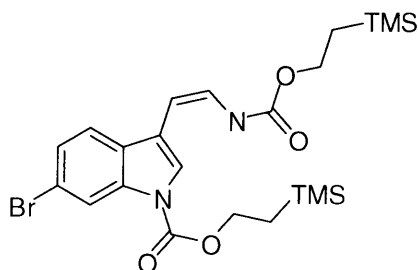
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz), 7.07-7.16 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 14.7$  Hz, 10.2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.25-8.29 (1H, m), 8.83 (1H, s), 10.81 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 11.19 (1H, s), 12.29 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  111.0, 111.6, 111.9, 112.3, 112.6, 118.6, 119.0, 119.4, 121.3, 121.6, 122.7, 123.5, 124.3, 124.8, 126.3, 136.3, 136.9, 138.6, 160.3, 181.1.

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 4213, 3222, 3013, 2928, 2461, 2400, 2253, 2126, 1672, 1626, 1543, 1489, 1441, 1216, 1027, 940, 768.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 330.1240, found 330.1243.

2-Trimethylsilyl *N*-[*cis*-{1-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-6-bromoindole}-3-ethenyl]carbamate



光反応装置を用いて、*trans* 体のカルバマート 1.15 g (2.58 mmol) の酢酸エチル溶液 (10 ml) を高圧水銀灯で 1 時間照射する。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 120g, Hexane:EtOAc=10:1) により精製し、生成物 0.17 mg (0.38 mmol, 15 %) を得、原料 0.96 mg (2.16 mmol, 84%) を回収した。

Rf : 0.64 [Hexane:EtOAc=4:1]

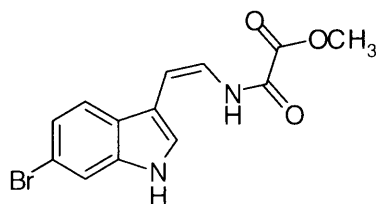
<sup>1</sup>H-NMR (benzene-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ -0.10 (9H, s), 0.84-0.90 (4H, m), 4.16-4.22 (4H, m), 5.36 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.92 (1H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 1.5 Hz), 7.46 (1H, brs), 8.65 (1H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -1.7, -1.6, 17.5, 17.8, 64.0, 66.1, 96.8, 116.3, 118.8, 119.3, 121.0, 122.5, 125.8, 126.5, 128.9, 136.2, 150.4, 153.8.

IR (neat): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3423, 3345, 3113, 2955, 1731, 1663, 1552, 1490, 1393, 1357, 1219, 1054, 945, 859, 764, 696.

HRMS: calcd for C<sub>22</sub>H<sub>34</sub><sup>81</sup>BrO<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (M+H) 527.1220, found 527.1212.

*N*-[*cis*-{1-[(2-Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl]-6-bromoindole}]-3-ethenyl- $\alpha$ -methoxyoxoacetamide



カルバマート (55 mg, 0.11 mmol) の THF 溶液 (2 ml) に、0 °C にて 1M ナトリウム ヘキサメチルジシラジド THF 溶液 (126  $\mu$ l, 0.13 mmol) を加え、0 °C にて 10 分間攪拌した。混合物にメチルクロロオキソアセテート (14 mg, 0.15 mmol) を 0 °C にて加え、室温で、1 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗生成物 (67 mg) を得た。

組成生物 (67 mg) の THF 溶液 (4 ml) に 0 °C にて 1M テトラブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液 (120  $\mu$ l, 0.12 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成生物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 10 g, Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 22.1 mg (0.07 mmol, 65%) を得た。

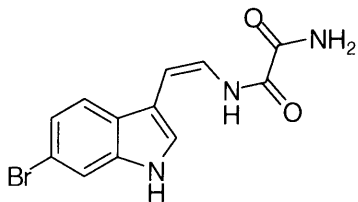
Rf : 0.59 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.19 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 6.82 (1H, dd,  $J$  = 11.1 Hz, 9.0 Hz), 7.24 (1H, dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J$  = 1.2 Hz), 9.17 (1H, d,  $J$  = 11.1 Hz), 10.79 (1H, brs).

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 4214, 3467, 3380, 3020, 2960, 2396, 1701, 1553, 1499, 1442, 1291, 1216, 1102, 1043, 769, 669.

HRMS: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub><sup>81</sup>BrO<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (M+H) 325.0010, found 325.0019.

## Igzamide



メチルエステル (4.8 mg, 0.015 mmol) の MeOH-NH<sub>3</sub> 溶液 (2 ml, 1:1) 0 °C にて 30 分間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 5 g, Hexane:EtOAc=2:1) により精製し、生成物 4.6 mg (0.015 mmol, quant.) を得た。

yellow solid, mp 186-190 °C

R<sub>f</sub> : 0.40 [Hexane:EtOAc=1:2]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 6.15 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* = 11.0 Hz, 9.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 1.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.39 (1H, brs), 9.47 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 11.55 (1H, brs), 12.30.

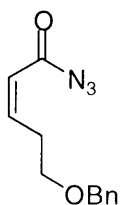
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz): δ 105.3, 109.3, 114.3, 118.0, 120.4, 122.3, 124.4, 125.3, 136.7, 157.2, 161.4.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 4209, 3395, 3021, 1665, 1609, 1525, 1384, 1217, 1117, 768, 670.

HRMS: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub><sup>81</sup>Br ([M+H]<sup>+</sup>) 310.0014, found 309.9995

### 第3章に関する実験

#### (Z)-5-Benzyloxy-pent-2-enoyl azide (**15**)



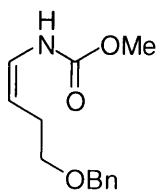
カルボン酸 (59.8 mg, 0.27 mmol) の THF 溶液に、0 °C にて水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 12.4 mg, 0.31 mmol) を加え、10 分間攪拌した。その溶液にジフェニルホスホリルアジド (70  $\mu$ l, 0.32 mmol) を加え、0 °C にて 30 分、室温にて 30 分攪拌した。水を加え反応を終了し、ヘキサンで希釈した。両層を分離し、水層をヘキサンで 2 回抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 5g, Hexane:EtOAc=10:1) により精製し、シス体アシルアジド 40.2 mg (0.17 mmol, 64%) とトランス体アシルアジド 10.1 mg (0.044 mmol, 16%) を得た。

Rf: 0.56 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  3.00 (2H, qd,  $J = 6.3$  Hz, 1.5 Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.51 (2H, s), 5.80 (1H, dt,  $J = 11.4$  Hz, 1.5 Hz), 6.46 (1H, dt,  $J = 11.4$  Hz, 6.3 Hz), 7.25-7.36 (5H, m)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  30.2, 68.7, 72.9, 121.7, 127.6, 128.4, 137.8, 150.8.

Methyl [(Z)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]carbamate (**21**, Entry 1)



アジド (48.2 mg, 0.21 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌した後、メタノールを加えて反応を終了させた。この溶液を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 46.1 mg (0.20 mmol, 94 %) を得た。

Rf: 0.24 [Hexane:EtOAc=4:1]

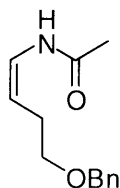
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.26 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.8 Hz), 3.54 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.73 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 6.53 (1H, dd, 9.7 Hz, 8.0 Hz), 7.3-7.4 (5H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  26.4, 52.2, 70.4, 73.2, 105.6, 125.0, 127.7, 128.3, 137.8, 154.5

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3575-3100, 3030, 2945, 2859, 1731, 1690, 1505, 1454, 1360, 1239, 1095, 1028, 954, 773, 739, 698.



*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]acetamide (**21**, Entry 2)



アジド (49.2 mg, 0.21 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C でメチルリチウム (230  $\mu$ l, 1.14 M エーテル溶液, 0.26 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 5g, Hexane:EtOAc=4:1  $\rightarrow$  1:1) により精製し、生成物 35.2 mg (0.16 mmol, 75 %) を得た。

Rf: 0.29 [Hexane:EtOAc=1:1]

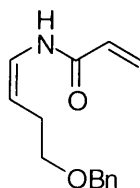
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.64 (3H, s), 2.30 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.5 Hz), 3.61 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.50 (2H, s), 4.86 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 6.75 (1H, *brt*), 7.3-7.5 (5H, m), 8.31 (1H, *brd*).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  22.8, 26.6, 71.2, 73.6, 107.7, 124.4, 128.1, 128.5, 137.7, 167.8.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3500-3225, 3030, 2858, 1702, 1651, 1516, 1280, 1099, 741, 698.

HRMS: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 220.1338, found 220.1306.

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]propenylamide (**21**, Entry 8)



アジド (40.7 mg, 0.18 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で 0.95 M ビニルマグネシウムブロミド THF 溶液 (220  $\mu$ l, 0.21 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 28.6 mg (0.12 mmol, 70 %) を得た。

Rf : 0.47 [Hexane:EtOAc=1:1]

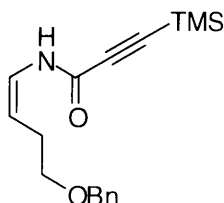
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.33 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.3 Hz), 3.63 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.51 (2H, s), 4.96 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 5.44 (1H, dd,  $J = 10.4$  Hz, 1.7 Hz), 5.55 (1H, dd,  $J = 16.5$  Hz, 10.4 Hz), 6.16 (1H, dd,  $J = 16.5$  Hz, 1.7 Hz), 6.86 (1H, *brt*), 7.28-7.35 (5H, m), 8.54 (1H, *brd*).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  26.7, 71.2, 73.7, 109.0, 124.4, 126.9, 128.0, 128.2, 128.6, 130.4, 137.6, 162.8.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400-3200, 3030, 2857, 1651, 1608, 1505, 1409, 1224, 1099, 956, 800, 745, 698.

HRMS: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 232.1337, found 232.1300.

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]-3-trimethylsilylpropynoylamide (**21**, Entry 9)



アジド (43.7 mg, 0.18 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。トリメチルシリルアセチレン (32  $\mu$ l, 0.23 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に -78 °C で 1.57 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (150  $\mu$ l, 0.24 mmol) を加え、-78 °C で 10 分間攪拌した。このリチウムアセチリド溶液に -78 °C で、先に合成したイソシアネートのトルエン溶液を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 32.0 mg (0.096 mmol, 51 %) と脱シリル体 5.6 mg (0.024 mmol, 13 %) を得た。

生成物

Rf : 0.84 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.19 (9H, s), 2.31 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.8 Hz), 3.55 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.93 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 6.79 (1H, dd,  $J = 10.3$  Hz, 8.0 Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 8.54 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  -0.8, 26.7, 69.9, 73.3, 92.8, 97.4, 109.7, 123.0, 127.6, 127.7, 127.8, 128.5, 137.6, 149.8.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400-3200, 3031, 2959, 2860, 1726, 1690, 1644, 1608, 1505, 1455, 1361, 1252, 1099, 1028, 982, 848, 736, 698.

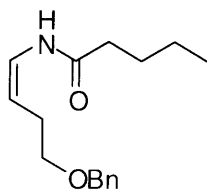
HRMS: calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si ([M+H]<sup>+</sup>) 302.1576, found 302.1569.

脱シリル体

Rf : 0.64 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.34 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.4 Hz), 2.61 (1H, s), 3.61 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 4.55 (2H, s), 4.99 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 9.9$  Hz, 8.0 Hz), 7.27-7.36 (5H, m), 8.83 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz).

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]pentanoylamide (**21**, Entry 6)



アジド (49.8 mg, 0.22 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で 1.50 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (175  $\mu$ l, 0.26 mmol) のエーテル溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 43.5 mg (0.17 mmol, 77 %) を得た。

R<sub>f</sub>: 0.70 [Hexane:EtOAc=1:1]

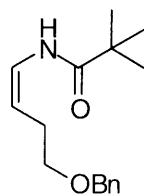
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.83 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.19 (2H, quintet, *J* = 7.3 Hz), 1.44 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.85 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.29 (2H, dt, *J* = 8.0 Hz, 5.5 Hz), 3.60 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 4.50 (2H, s), 4.85 (1H, q, *J* = 8.0 Hz), 6.78 (1H, *brt*), 7.28-7.34 (5H, m), 8.22 (1H, *brd*).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  13.7, 22.2, 26.7, 27.3, 71.2, 73.5, 107.5, 124.3, 127.9, 128.0, 128.5, 137.7, 170.8.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400-3210, 2957, 2874, 1702, 1651, 1620, 1505, 1455, 1361, 1266, 1199, 1100, 742, 698.

HRMS: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 262.1807, found 262.1814.

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]pivaloylamide (**21**, Entry 7)



アジド (52.8 mg, 0.23 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 80 分攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で 1.50 M *t*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (180  $\mu$ l, 0.27 mmol) のエーテル溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 22.9 mg (0.088 mmol, 38 %) を得た。

Rf : 0.30 [Hexane:EtOAc=4:1]

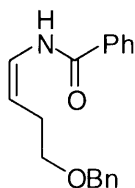
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.08 (9H, s), 2.29 (2H, dt,  $J = 8.1$  Hz, 5.5 Hz), 3.56 (2H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.54 (2H, s), 4.91 (1H, q,  $J = 8.1$  Hz), 6.80 (1H, *brt*), 7.29-7.37 (5H, m), 8.24 (1H, *brd*).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  26.7, 27.2, 38.6, 70.8, 73.7, 108.2, 124.9, 127.6, 127.9, 128.0, 128.5, 137.7, 176.2.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3500-3200, 2961, 2865, 1724, 1654, 1496, 1364, 1281, 1216, 1184, 1095, 1028, 925, 739, 698.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 262.1807, found 262.1793.

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]benzamide (**21**, Entry 11)



アジド (48.7 mg, 0.21 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 80 分攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で 0.88 M フェニルリチウム シクロヘキサン溶液 (290  $\mu$ l, 0.26 mmol) のエーテル溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 36.5 mg (0.13 mmol, 62 %) を得た。

Rf : 0.28 [Hexane:EtOAc=4:1]

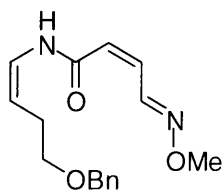
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.39 (2H, dt,  $J = 8.1$  Hz, 5.3 Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 4.55 (2H, s), 5.06 (1H, q,  $J = 8.1$  Hz), 7.03 (1H, *brt*), 7.21-7.33 (7H, m), 7.42 (1H, t,  $J = 7.3$ Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 7.3$ Hz), 9.10 (1H, *brd*).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  26.8, 71.2, 73.7, 109.3, 125.0, 127.0, 128.0 (3 peaks), 128.4, 128.5, 131.5, 133.6, 137.4, 164.6.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3500-3200, 3061, 3031, 2859, 1727, 1651, 1603, 1579, 1515, 1486, 1455, 1360, 1282, 1150, 1096, 888, 744, 698.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 282.1494, found 282.1523.

(2Z,4E)-4-Methoxyiminobut-2-enoic acid (1Z)-(4-benzyloxy-but-1-enyl)amide (**32**)



アジド (51.2 mg, 0.22 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 80 分攪拌し、イソシアネートを得た。ビニルヨウ素 (53.4 mg, 0.25 mmol) のヘキサン溶液 (7 ml) に -78 °C で 1.50 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (150  $\mu$ l, 0.26 mmol) を加え、-78 °C で 5 分間攪拌した。このビニルリチウム溶液に -78 °C で、先に合成したイソシアネートのトルエン溶液を滴下し、-78 °C で 5 分間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 40.2 mg (0.14 mmol, 63 %) を得た。

Rf: 0.76 [Hexane:EtOAc=1:1]

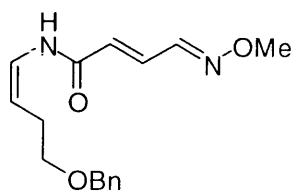
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.33 (2H, dt,  $J = 8.0$  Hz, 5.3 Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 5.3$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.97 (1H, q,  $J = 8.0$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J = 11.7$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J = 10.0$  Hz, 11.7 Hz), 6.81 (1H, *brt*), 7.31-7.36 (5H, m), 8.42 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 8.78 (1H, *brd*).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  26.8, 62.2, 71.3, 73.7, 109.8, 124.2, 126.4, 126.5, 128.2, 128.3, 128.7, 137.5, 143.4, 161.9.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3425-3200, 3172, 2936, 2861, 1658, 1648, 1620, 1514, 1504, 1265, 1218, 1098, 1048, 856, 745.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 289.1552, found 289.1535.

(2*E*,4*E*)-4-Methoxyiminobut-2-enoic acid (1*Z*)-(4-benzyloxy-but-1-enyl)amide (**33**)



アジド (39.3 mg, 0.17 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) を 100 °C で 80 分攪拌し、イソシアネートを得た。ビニルヨウ素 (41.2 mg, 0.20 mmol) のエーテル (4 ml) -ヘキサン (1 ml) 溶液に -78 °C で 1.56 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (130  $\mu$ l, 0.20 mmol) を加え、-78 °C で 5 分間攪拌した。このビニルリチウム溶液に -78 °C で、先に合成したイソシアネートのトルエン溶液を滴下し、-78 °C で 5 分間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 22.5 mg (0.078 mmol, 46 %) を得た。

Rf: 0.70 [Hexane:EtOAc=1:1]

m.p. 94.1–96.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.35 (2H, dt,  $J = 8.1$  Hz, 5.4 Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.00 (1H, q,  $J = 8.1$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz), 6.86 (1H, dd,  $J = 9.9$  Hz, 8.1 Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 15.3$  Hz, 10.5 Hz), 7.3–7.4 (5H), 7.44 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 8.83 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz).

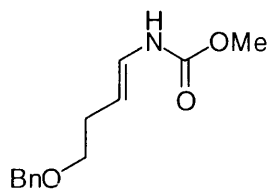
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  26.8, 62.4, 71.7, 73.8, 109.4, 124.7, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.7, 129.2, 137.6, 148.1, 161.9.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400–3160, 3008, 2937, 2860, 1652, 1627, 1516, 1455, 1351, 1317, 1259, 1217, 1096, 1043, 981, 912, 745, 698, 667.

HRMS: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 289.1552, found 289.1533.



Methyl [(*E*)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]-carbamate (**12**, Entry 1)



アジド (15.8 mg, 0.068 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 3 時間攪拌した後、メタノールを加えて反応を終了させた。この溶液を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 13.5 mg (0.057 mmol, 84 %) を得た。

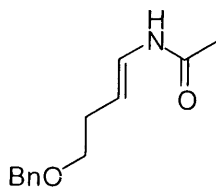
Rf: 0.17 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.31 (2H, dt, *J* = 7.2 Hz, 6.6 Hz), 3.47 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 3.70 (3H, s), 4.50 (2H, s), 5.02 (1H, dt, *J* = 14.1 Hz, 7.2 Hz), 6.34 (1H, d, 9.3), 6.54 (1H, dd, 14.1 Hz, 9.3 Hz), 7.3-7.4 (5H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 30.1, 52.4, 70.3, 72.9, 106.8, 125.0, 127.5, 127.6, 128.3, 138.3, 154.1

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3600-3150, 3029, 2928, 2857, 1714, 1682, 1520, 1454, 1362, 1239, 1097, 952, 752, 698.

*N*-[(*E*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]acetamide (**12**, Entry 2)



アジド (45.3 mg, 0.20 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C でメチルリチウム (210  $\mu$ l, 1.14 M エーテル溶液, 0.24 mmol) のエーテル溶液 (4 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 31.1 mg (0.14 mmol, 72 %) 及びウレア 5.9 mg (0.014 mmol, 14 %) を得た。

生成物

Rf: 0.22 [Hexane:EtOAc=1:1]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.99 (3H, s), 2.32 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.3 Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.50 (2H, s), 5.16 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 6.79 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 10.8 Hz), 7.2-7.4 (6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  23.0, 30.1, 70.2, 72.8, 108.9, 123.9, 127.6, 127.6, 128.3, 138.2, 167.2.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400-3160, 3064, 2859, 1659, 1538, 1454, 1371, 1300, 1209, 1171, 1095, 1028, 956, 735, 698, 647.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 220.1338, found 220.1340.

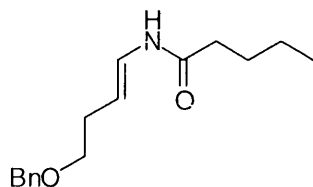
ウレア

Rf: 0.63 [Hexane:EtOAc=1:1]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.17 (3H, s), 2.34 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 2.49 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.3 Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.51 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.24 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 5.73 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 6.25 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.71 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 10.2 Hz), 7.3-7.4 (10H), 10.42 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz).

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3267, 3018, 2862, 1707, 1672, 1519, 1454, 1372, 1216, 1095, 1028, 950, 757, 699, 668.

*N*-[(*E*)-4-Benzyloxy-1-butenyl]pentanoylamide (**12**, Entry 3)



アジド (50.7 mg, 0.22 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で 1.50 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (170  $\mu$ l, 0.26 mmol) のエーテル溶液 (4 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 31.3 mg (0.12 mmol, 55%) 及びウレア 4.1 mg (0.018 mmol, 8%) を得た。

生成物

Rf: 0.81 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (2H, sextet,  $J = 7.2$  Hz), 1.58 (2H, quintet,  $J = 7.3$  Hz), 2.15 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.29 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.46 (2H, s), 5.12 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 6.79 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 10.8 Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.3-7.4 (5H, m).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  13.7, 22.3, 27.5, 30.1, 36.3, 70.2, 72.8, 108.7, 124.0, 127.5, 127.6, 128.3, 138.3, 170.2.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3375-3175, 3031, 2957, 2930, 2860, 1651, 1538, 1454, 1361, 1209, 1164, 1099, 1028, 957, 737, 698, 611.

HRMS: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 262.1807, found 262.1827.

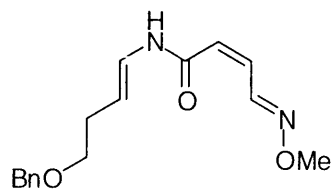
ウレア

Rf: 0.63 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.25 (2H, sextet,  $J = 7.2$  Hz), 1.53 (2H, quintet,  $J = 7.2$  Hz), 2.34 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 2.47-2.51 (5H), 3.48 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.59 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.51 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.22 (1H, dt,  $J = 14.1$  Hz, 7.2 Hz), 5.73 (1H, dt,  $J = 14.1$  Hz, 6.6 Hz), 6.21 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 6.72 (1H, dt,  $J = 14.1$  Hz, 10.5 Hz), 7.3-7.4 (10H), 10.51 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  10.3, 13.8, 22.1, 26.6, 30.3, 30.4, 37.2, 66.1, 68.9, 70.3, 72.9, 110.2, 124.1, 126.1, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 128.4, 128.4, 132.7, 144.6, 148.0, 174.1, 177.3.

(2Z,4E)-4-Methoxyiminobut-2-enoic acid (1E)-(4-benzyloxy-but-1-enyl)amide (34)



アジド (71.3 mg, 0.30 mmol) のトルエン溶液 (8 ml) を 100 °C で 90 分攪拌し、イソシアネートを得た。ビニルヨウ素 (86.3 mg, 0.40 mmol) のヘキサン溶液 (8 ml) に -78 °C で 1.54 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (250  $\mu$ l, 0.39 mmol) を加え、-78 °C で 5 分間攪拌した。このビニルリチウム溶液に -78 °C で、先に合成したイソシアネートのトルエン溶液を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成生物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 40.6 mg (0.14 mmol, 46 %) を得た。

Rf: 0.52 [Hexane:EtOAc=1:1]

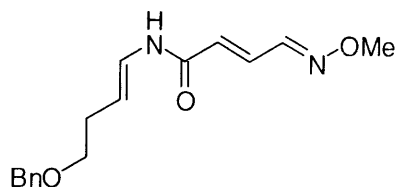
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.36 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 3.50 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.28 (1H, dt,  $J = 14.1$  Hz, 7.2 Hz), 5.85 (1H, dd,  $J = 11.4$  Hz, 0.9 Hz), 6.51 (1H, dd,  $J = 11.4$  Hz, 10.2 Hz), 6.86 (1H, dd,  $J = 14.1$  Hz, 10.5 Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 7.3-7.4 (5H), 9.02 (1H, dd,  $J = 10.0$  Hz, 0.9 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  36.3, 62.2, 70.0, 72.9, 111.1, 123.4, 125.4, 127.6, 127.6, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 137.5, 148.0, 162.5.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3425-3100, 3032, 2857, 1658, 1651, 1530, 1454, 1257, 1224, 1098, 1044, 956, 820, 738, 698.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 289.1552, found 289.1593.

(2*E*,4*E*)-4-Methoxyiminobut-2-enoic acid (1*E*)-(4-benzyloxy-but-1-enyl)amide (**35**)



アジド (37.3 mg, 0.16 mmol) のトルエン溶液 (4 ml) を 100 °C で 3 時間攪拌し、イソシアネートを得た。ビニルヨウ素 (40.3 mg, 0.19 mmol) のエーテル (4 ml) –ヘキサン (1 ml) 溶液に –78 °C で 1.54 M *n*-ブチルリチウム–ヘキサン溶液 (124  $\mu$ l, 0.19 mmol) を加え、–78 °C で 5 分間攪拌した。このビニルリチウム溶液に –78 °C で、先に合成したイソシアネートのトルエン溶液を滴下し、–78 °C で 10 分間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 15.8 mg (0.055 mmol, 34 %) を得た。

Rf: 0.57 [Hexane:EtOAc=1:1]

m.p. 146.1–147.3 °C

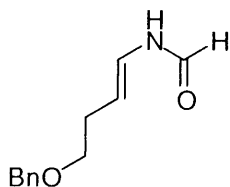
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  2.37 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 3.51 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.95 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.28 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 6.08 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz), 6.91 (1H, dd,  $J = 14.4$  Hz, 10.2 Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 15.3$  Hz, 10.2 Hz), 7.06 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 7.3–7.4 (5H), 7.77 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  30.3, 62.5, 70.0, 72.9, 110.8, 123.8, 127.6, 127.7, 128.4, 128.5, 135.0, 135.0, 138.2, 147.7, 161.5.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3300–3160, 3029, 2872, 1651, 1624, 1573, 1540, 1454, 1351, 1322, 1216, 1101, 1045, 980, 948, 914, 744, 694.

HRMS: calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 289.1552, found 289.1553.

*N*-[(*E*)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]formamide (**23**)



アジド (23.5 mg, 0.10 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) を 100 °C で 3 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で、水素化ホウ素ナトリウム (4.0 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 14.8 mg (0.72 mmol, 71 %) を得た。

Rf : 0.14 [Hexane:EtOAc=1:1]

Major conformer

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.35 (2H, dt, *J* = 7.2 Hz, 6.6 Hz), 3.50 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.49 (2H, s), 5.28 (1H, dt, *J* = 14.1 Hz, 7.2 Hz), 6.83 (1H, dd, *J* = 14.1 Hz, 10.5 Hz), 7.3-7.4 (5H), 8.03 (1H, s).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 30.1, 66.9, 72.9, 111.2, 121.9, 127.7, 128.4, 138.2, 157.9.

Minor conformer

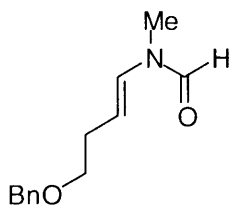
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.30 (2H, dt, *J* = 7.2 Hz, 6.6 Hz), 3.48 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.49 (2H, s), 5.15 (1H, dt, *J* = 14.1 Hz, 7.2 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 14.1 Hz, 10.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.3-7.4 (5H), 8.23 (1H, d, *J* = 10.7 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 30.1, 69.7, 73.0, 110.0, 124.1, 127.6, 128.4, 138.2, 157.9.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400-3150, 3030, 2860, 1694, 1682, 1667, 1652, 1519, 1454, 1391, 1362, 1286, 1098, 1028, 954, 912, 740, 699, 656, 613.

HRMS: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 206.1181, found 206.1161.

*N*-[(*E*)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]-*N*-methylformamide (**24**)



氷冷下、アミド (9.8 mg, 47.6  $\mu$ mol) の THF (1 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil suspension; 2.8 mg, 70  $\mu$ mol) を加えた。10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (5  $\mu$ l, 80  $\mu$ mol) を加えた。3 時間攪拌した後、水を加えて反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 10.5 mg (47.6  $\mu$ mol, quant.) を得た。

Rf : 0.38 [Hexane:EtOAc=1:1]

Major conformer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.38 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.3 Hz), 3.01 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.53 (2H, s), 5.11 (1H, dt,  $J = 13.8$  Hz, 7.2 Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz), 7.3-7.4 (5H), 8.26 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  27.4, 30.6, 70.0, 73.0, 107.4, 122.6, 127.7, 127.7, 128.4, 138.2, 162.1.

Minor conformer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.42 (2H, dt,  $J = 7.2$  Hz, 6.6 Hz), 3.04 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.52 (2H, s), 5.17 (1H, dt,  $J = 14.4$  Hz, 7.2 Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 7.3-7.4 (5H), 8.06 (1H, s).

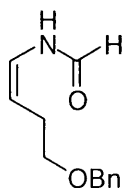
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  30.7, 32.9, 70.2, 72.9, 109.2, 122.6, 127.6, 128.4, 129.8, 145.6, 160.8.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3062, 3029, 2925, 2857, 1694, 1659, 1485, 1454, 1386, 1313, 1291, 1205, 1076, 1028, 938, 752, 699.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 220.1337, found 220.1329.



*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]-formamide (**25**)



アジド (49.5 mg, 0.21 mmol) のトルエン溶液 (5 ml) を 100 °C で 1 時間攪拌し、イソシアネートを得た。この溶液を -78 °C で、水素化ホウ素ナトリウム (8.9 mg, 0.24 mmol) の THF 溶液 (5 ml) に滴下した。-78 °C で 10 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせられ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 38.7 mg (0.19 mmol, 88 %) を得た。

Rf : 0.43 [Hexane:EtOAc=1:1]

Major conformer

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.32 (2H, dt, *J* = 8.1 Hz, 6.0 Hz), 3.60 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.53 (2H, s), 4.97 (1H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.83 (1H, dt, *J* = 11.4 Hz, 8.1 Hz), 7.3-7.4 (5H), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 11.4 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 26.7, 70.6, 73.5, 109.6, 122.2, 127.7, 128.0, 128.6, 137.7, 158.3.

Minor conformer

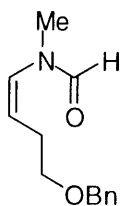
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2.27 (2H, dt, *J* = 8.1 Hz, 5.7 Hz), 3.51 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 4.54 (2H, s), 4.81 (1H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.37 (1H, dd, *J* = 10.5 Hz, 8.1 Hz), 7.3-7.4 (6H), 8.33 (1H, d, *J* = 10.5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 26.4, 69.6, 73.2, 103.9, 123.9, 127.7, 127.8, 128.4, 137.7, 158.3.

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400-3200, 3030, 2863, 1666, 1505, 1454, 1395, 1362, 1261, 1216, 1098, 1028, 739, 698.

HRMS: calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 206.1181, found 206.1181.

*N*-[(*Z*)-4-Benzyloxy-but-1-enyl]-*N*-methylformamide (**26**)



氷冷下、アミド (8.4 mg, 40.9  $\mu\text{mol}$ ) の THF (1 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% oil suspension; 2.8 mg, 70  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (5  $\mu\text{l}$ , 80  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。3 時間攪拌した後、水を加えて反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 9.0 mg (40.9  $\mu\text{mol}$ , quant.) を得た。

Rf : 0.56 [Hexane:EtOAc=1:1]

Major conformer

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.46 (2H, dt,  $J = 7.5$  Hz, 6.3 Hz), 3.02 (3H, s), 3.51 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.51 (2H, s), 5.27 (1H, q,  $J = 7.5$  Hz), 5.99 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.3-7.4 (5H), 8.17 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  27.5, 31.4, 69.2, 73.0, 120.0, 127.7, 127.8, 128.4, 128.7, 138.1, 162.9.

Minor conformer

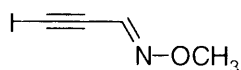
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.46 (2H, dt,  $J = 8.1$  Hz, 6.6 Hz), 3.16 (3H, s), 3.53 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.51 (2H, s), 5.21 (1H, q,  $J = 8.1$  Hz), 6.27 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.3-7.4 (5H), 8.04 (1H, s).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  28.4, 33.0, 69.3, 73.0, 119.2, 125.3, 127.8, 128.4, 128.7, 138.2, 162.1.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3009, 2859, 1682, 1651, 1496, 1454, 1417, 1360, 1297, 1269, 1218, 1101, 1029, 753, 699, 666.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 220.1337, found 220.1329.

### Iodopropynal *O*-methyloxime (**31**)



プロパルギルアルコール (1 ml, 17.2 mmol) の T H F (30 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (23.5 ml, 37.6 mmol) を加えた。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、ヨウ素 (4.8 g, 18.9 mmol) の T H F 溶液 (20 ml) を加えた。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、水を加えて反応を終了し、エーテルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和チオ硫酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルコールを組成生物として得た。

得られたアルコール (3.1 g) と活性二酸化マンガン (52.3 g, 601 mmol) のベンゼン懸濁液 (200 ml) を室温で 5 時間攪拌した。懸濁液をセライトろ過して、ろ液を飽和チオ硫酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルデヒドを組成生物として得た。

アルデヒド (1.08 g) のメタノール-ピリジン溶液 (10 : 1, 11 ml) に室温で *O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.81 g, 9.7 mmol) を加え、20 分間攪拌した。水を加えて反応を終了し、ヘキサンで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和チオ硫酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルコールを組成生物として得た。得られた組成生物をシリカゲルカラムグラフィー ( $\text{SiO}_2$ , 10 g, Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 0.77 g (3.7 mmol, 21%) を得た。

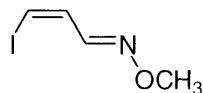
Rf : 0.63 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3.90 (3H, s), 7.40 (1H, s).

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3018, 2938, 2168, 1651, 1455, 1216, 1037, 896, 850, 768, 668.

揮発性のため質量分析はできなかった。

*cis*-3-Iodopropenal *O*-methyloxime (6)



ヨードアセチレン (1.4 g, 6.7 mmol) とカリウム アゾジカルボキシレート (4.0 g, 20.7 mmol) のメタノール-ピリジン溶液 (3 : 1, 20 ml) に、室温で、4 5分かけて酢酸 (2 ml, 34.9 mmol) を加えた。さらにその溶液を室温で 1 7時間攪拌した。水を加えて反応を終了し、エーテルで希釈した。両層を分離し、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させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルコールを組成生物として得た。得られた組成生物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 10 g, Pentane:Ether=20:1~10:1) により精製し、生成物 0.87 g (4.1 mmol, 61 %) を得た。

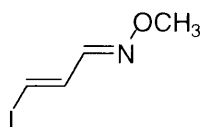
Rf : 0.70 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 3.93 (3H, s), 6.75 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 10.5 Hz, 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 10.5 Hz).

IR (neat):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2936, 2898, 2819, 1602, 1554, 1462, 1335, 1319, 1276, 1179, 1093, 1042, 911, 863, 729, 604.

揮発性のため質量分析はできなかった。

*trans*-3-Iodopropenal *O*-methyloxime (8)



アルコール (1.1 g, 6.0 mmol) と活性二酸化マンガン (10.5 g, 120 mmol) のベンゼン懸濁液 (100 ml) を室温で5時間攪拌した。懸濁液をセライトろ過して、ろ液を飽和チオ硫酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルデヒドを組成生物として得た。

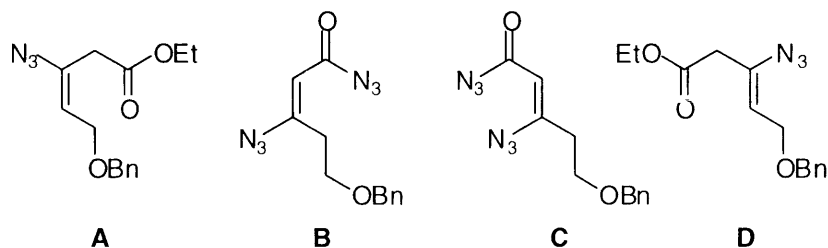
アルデヒド (0.32 g) のメタノール-ピリジン溶液 (10 : 1, 6 ml) に室温で *O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.40 g, 4.9 mmol) を加え、20分攪拌した。水を加えて反応を終了し、ヘキサンで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和チオ硫酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をアスピレーターにて減圧留去し、アルコールを組成生物として得た。得られた組成生物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 10 g, Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 0.23 g (1.1 mmol, 18 %) を得た。

Rf : 0.58 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3.69 (3H, s), 6.95 (1H, d, *J* = 15.0 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 15.0 Hz, 10.8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 62.2, 88.3, 139.7, 150.1, 206.3

Compound **18** and **19**



カルボン酸 (52.2 mg, 0.24 mmol) のアセトン溶液 (3 ml) に 0 °C でトリエチルアミン (45  $\mu$ l, 0.32 mmol) 続いてクロロギ酸エチル (28  $\mu$ l, 0.29 mmol) を加えた。0 °C で 50 分間攪拌した後、アジ化ナトリウム (28 mg, 0.43 mmol) の水溶液 (1.5 ml) を加え、0 °C で 90 分攪拌した。水を加えて反応を終了し、ヘキサンで希釈した。両層を分離し、水層をヘキサンで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去した。残渣を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=7:1) により精製し、生成物 **A** を 19.8 mg (0.072 mmol, 30 %)、**B** を 11.8 mg (0.043 mmol, 18 %) 及び **C** と **D** の混合物 を 4.8 mg (**B** : **C** = 4 : 1) を得た。

化合物 **A** について

Rf : 0.54 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.25 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.13 (2H, s), 4.15 (2H, td,  $J = 7.2$  Hz, 7.1 Hz), 4.51 (2H, s), 5.53 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.29-7.35 (5H, m).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  14.1, 35.3, 61.3, 65.3, 72.2, 113.9, 127.8, 128.4, 135.8, 137.8, 168.9.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3030, 2982, 2862, 2100, 1745, 1659, 1496, 1455, 1368, 1257, 1183, 1029, 940, 751, 699.

化合物 **B** について

Rf : 0.66 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3.10 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.71 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 4.53 (2H, s), 5.48 (1H, s), 7.31-7.35 (5H, m).

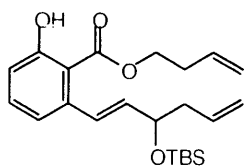
IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2117, 1685, 1606, 1182, 1088.

化合物 **C** と **D** について

Rf : 0.48 [Hexane:EtOAc=4:1]

## 第4章に関する実験

### 3-Butenyl 6-[3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)hexa-1,5-dienyl]salicylate (7)



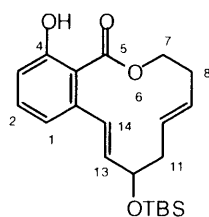
エステル (78.1 mg, 0.20 mmol) と 3-ブテン-1-オール (0.2 ml) を触媒量の炭酸カリウム存在下、40 °C で 24 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 47.8 mg (0.12 mmol, 60%) を得た。

R<sub>f</sub>: 0.70 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.33 (2H, q, *J* = 6.3 Hz), 2.54 (2H, m), 4.28 (1H, q, *J* = 6.3 Hz), 4.42 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.03-5.20 (4H, m), 5.76-5.92 (2H, m), 5.89 (1H, dd, *J* = 15.6 Hz, 6.3 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz, 7.2 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ -4.7, 4.2, 18.3, 25.9, 33.0, 43.2, 64.9, 73.4, 100.5, 116.8, 117.0, 117.8, 120.0, 130.2, 133.7, 134.3, 134.9, 135.1, 141.1

(9*E*,13*E*)-12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-7,8,11,12-tetrahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-one (**8**)



トリエン (3.4 mg, 8.4  $\mu\text{mol}$ ) と Grubbs 試薬 (1.4mg, 1.7  $\mu\text{mol}$ ) のベンゼン溶液 (5 ml) を 50  $^{\circ}\text{C}$  で 21 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 3.4 mg (8.4  $\mu\text{mol}$ , 100 %) を得た。

Rf : 0.62 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.91 (9H, s), 2.23-2.36 (2H, m), 2.45 (2H, q,  $J = 6.3$  Hz), 4.27-4.45 (3H, m), 5.36 (1H, dt,  $J = 15.3$  Hz, 6.3 Hz), 5.46 (1H, m), 5.59 (1H, dd,  $J = 15.6$  Hz, 6.6 Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -4.7, 1.0, 25.9, 32.0, 40.6, 64.2, 73.7, 111.0, 116.6, 120.4, 128.6, 130.6, 133.0, 134.1, 134.5, 162.4, 171.4

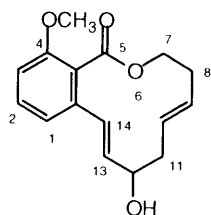
IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 4214, 3019, 2957, 2929, 2857, 1730, 1660, 1603, 1657, 1450, 1389, 1259, 1216, 1167, 1126, 1065, 837, 763, 669.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 374.1913, found 374.1926.





12-Hydroxy-4-methoxy-7,8,11,12-tetrahydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-one



TBS 保護体 (6.0 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) の THF 溶液 (3 ml) に、室温で、1 M テトラブチルアンモニウムフルオライド THF 溶液 (20  $\mu\text{l}$ , 20 mmol) を加えた。室温で 90 分間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 5.2 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 100%) を得た。

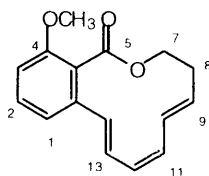
Rf : 0.45 [Hexane:EtOAc=1:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.92-1.96 (1H, brs), 2.27 (1H, dt,  $J = 12.6$  Hz, 8.1 Hz), 2.42 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 2.53 (1H, dt,  $J = 12.6$  Hz, 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 4.34-4.47 (3H, m), 5.30-5.47 (2H, m), 5.80 (1H, dd,  $J = 15.6$  Hz, 6.6 Hz), 6.37 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.4$  Hz, 7.5 Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  32.3, 39.1, 55.9, 64.0, 72.6, 109.2, 119.2, 129.3, 129.7, 129.8, 130.4, 135.3, 136.7, 156.0, 167.9

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3700-3100, 3015, 2957, 2842, 1727, 1577, 1470, 1265, 1111, 1076, 959, 757, 666

4-Methoxy-7,8-dihydro-6-oxa-benzocyclododecen-5-one (**9**)



アルコール (10.1 mg, 36.8  $\mu\text{mol}$ ) と Burgess 試薬 (18.3 mg, 76.8  $\mu\text{mol}$ ) のベンゼン溶液 (5 ml) を 80  $^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 6.3 mg (24.6  $\mu\text{mol}$ , 67%) を得た。

Rf : 0.80 [Hexane:EtOAc=1:1]

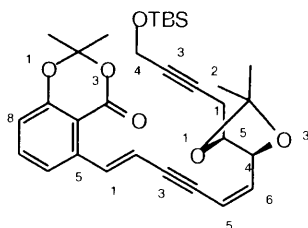
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  2.54 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.48 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 5.69 (1H, dt,  $J = 16.2$  Hz, 6.6 Hz), 6.08 (1H, dd,  $J = 10.5$  Hz, 4.8 Hz), 6.27 (1H, dd,  $J = 10.5$  Hz, 6.9 Hz), 6.48 (1H, dd,  $J = 16.2$  Hz, 6.9 Hz), 6.52 (1H, dd,  $J = 15.9$  Hz, 4.8 Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.85 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  31.4, 55.9, 64.5, 109.9, 117.1, 128.1, 128.2, 129.6, 130.6, 131.0, 132.4, 133.4, 134.2, 134.7, 156.9, 168.2.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3019, 2927, 2840, 1713, 1598, 1577, 1538, 1470, 1435, 1353, 1116, 1074, 754, 666.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3$ , 257.1178 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), found 257.1188.

5-(6-((4*R*,5*R*)-5-[4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-but-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ynyl)-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one (**12**)



黄色油状物质

$[\alpha]_D^{34} = 121.5$  ( $c$  0.045,  $\text{CHCl}_3$ )

Rf: 0.35 [Hexane:EtOAc=4:1]

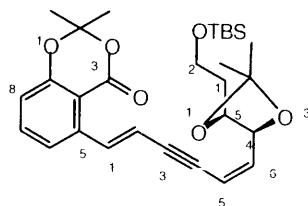
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.09 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.72 (6H, s), 2.58 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.30 (1H, *brs*), 4.84 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.88 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 5.91 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.32 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -5.2, 18.3, 22.3, 25.6, 25.8, 27.0, 27.1, 52.0, 78.2, 78.8, 80.6, 88.3, 95.0, 105.4, 110.0, 112.0, 113.5, 117.3, 120.8, 135.2, 139.4, 140.2, 156.9, 160.0

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2987, 2930, 2857, 2242, 2200, 1731, 1575, 1474, 1379, 1316, 1270, 1213, 1065, 838, 757, 690

HRMS: calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 537.2672, found 537.2704.

5-(6-((4*R*,5*R*)-5-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)hexa-1,5-dien-3-ynyl)-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one (**14**)



黃色油狀物質

$[\alpha]_D^{35} = 67.4$  (*c* 0.92,  $\text{CHCl}_3$ )

Rf: 0.43 [Hexane:EtOAc=4:1]

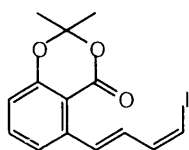
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.04 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.41 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.72 (6H, s), 1.73-1.93 (2H, m), 3.76 (2H, *brt*,  $J = 6.0$  Hz), 3.89 (1H, *td*,  $J = 8.1$  Hz, 3.3 Hz), 4.67 (1H, *t*,  $J = 8.1$  Hz), 5.89 (1H, *t*,  $J = 8.1$  Hz), 6.28 (1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz), 6.91 (1H, *d*,  $J = 8.1$  Hz), 7.26 (1H, *d*,  $J = 8.1$  Hz), 7.46 (1H, *t*,  $J = 8.1$  Hz), 8.04 (1H, *d*,  $J = 15.6$  Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  -5.4, -5.3, 18.3, 25.6, 25.9, 26.9, 27.3, 35.2, 59.8, 77.4, 79.0, 88.6, 94.5, 105.4, 109.1, 110.7, 112.0, 113.5, 117.3, 120.7, 135.2, 139.4, 139.4, 140.2, 157.0, 160.0

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3083, 2987, 2953, 2857, 2186, 1738, 1732, 1604, 1575, 1475, 1380, 1318, 1247, 1083, 1045, 927, 876, 837, 799, 777, 689

HRMS: calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 513.2682, found 513.2720.

5-[(1*E*,3*Z*)-4-Iodo-buta-1,3-dienyl]-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one (**18**)



黄色油状物质

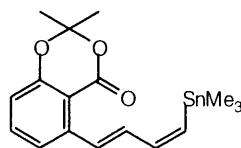
Rf: 0.38 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.70 (6H, s), 6.43 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz, 7.2 Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.40 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.48 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz)

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  25.6, 84.8, 105.4, 116.9, 121.4, 132.2, 132.6, 134.4, 135.3, 138.6, 140.9, 157.0, 160.4.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3245, 3078, 2947, 1729, 1625, 1599, 1574, 1438, 1380, 1272, 1051, 952, 923, 799, 688.

5-[(1*E*,3*Z*)-4-(Trimethylstannanyl)buta-1,3-dienyl]-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one (**21**)

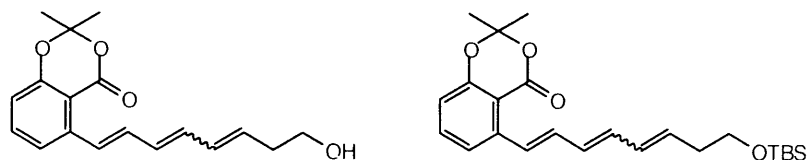


無色油狀物質

Rf: 0.60 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.16 (3H, s), 0.24 (6H, s), 1.68 (6H, s), 6.31 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 6.65-6.80 (2H, m), 6.84 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.27 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz).

5-(8-Hydroxy-octa-1,3,5-trienyl)-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (20)



Stille カップリングの生成物は、どの条件下でも多くの異性体混合物を与え、それぞれの異性体を分離、精製することはできなかった。唯一、*E*, *Z*, *E*-トリエンと思われる化合物の  $^1\text{H-NMR}$  の帰属を行うことができたので、下に記す。

OTBS 体

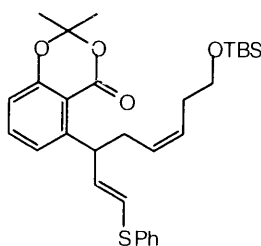
無色油状物質

Rf: 0.51 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.69 (6H, s), 2.33 (2H, q,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 5.77 (1H, dt,  $J = 15.0$  Hz, 6.6 Hz), 6.18 (1H, dd,  $J = 15.0$  Hz, 9.9 Hz), 6.32 (1H, dd,  $J = 9.9$  Hz, 7.8 Hz), 6.37 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.78 (1H, dd,  $J = 15.6$  Hz, 7.8 Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz).



5-[(3Z)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-[(2*E*)-2-phenylsulfanylvinyl]hex-3-enyl]-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (**26**)



スルフィド (93.0 mg, 0.28 mmol) の T H F 溶液 (3 ml) を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 M ナトリウムヘキサメチルジシラザン T H F 溶液 (280  $\mu\text{l}$ , 0.28 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 5 分間攪拌した。この溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  で、HMPA (0.3 ml) と、アリルヨウ素 (72.9 mg, 0.21 mmol) の T H F 溶液 (2 ml) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=5:1) により精製し、生成物 98.5 mg (0.18 mmol, 85 %) を得た。

Rf: 0.35 [Hexane:EtOAc=4:1]

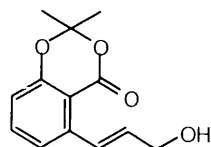
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.66 (6H, s), 2.30 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.32 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.76 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, s), 5.06 (1H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.34-5.47 (2H, m), 6.06 (1H, ddd,  $J = 15.0$  Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz), 6.24 (1H, d,  $J = 15.0$  Hz), 6.77-6.84 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.18-7.26 (6H, m), 7.40 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  25.3, 25.4, 28.0, 33.6, 42.8, 55.1, 69.3, 69.7, 72.4, 104.9, 112.1, 113.6, 115.4, 115.5, 122.5, 122.8, 126.1, 127.3, 128.6, 128.9, 129.1, 130.4, 132.6, 135.2, 135.9, 137.4, 137.8, 148.5, 148.6, 156.8, 159.0, 160.2.

IR (neat):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2998, 2937, 2855, 1731, 1604, 1581, 1514, 1477, 1377, 1314, 1248, 1173, 1092, 1045, 810, 774, 741, 692.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 531.2205, found 531.2221.

5-{(3*E*)-3-Hydroxy-propenyl}-2,2-dimethylbenzo[1,3]dioxin-4-one (**36**)



トリフラート (10.3 g, 31.7 mmol)、ビニルスタナン (12.2 g, 35.1 mmol) の THF 溶液 (80 ml) を、触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.82 g, 1.6 mmol) と塩化リチウム (4.18 g, 98.6 mmol) 存在下、70 °C で 20 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 250g, Hexane:EtOAc=3:1) により精製し、生成物 4.1 g (17.5 mmol, 55%) を得た。

無色透明結晶

m.p. 94.0-94.5 °C

Rf: 0.22 [Hexane:EtOAc=4:1]

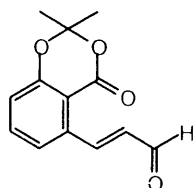
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.71 (6H, s), 1.86 (1H, brs), 4.38 (2H, dd, *J* = 5.7 Hz, 1.8 Hz), 6.32 (1H, dt, *J* = 15.9 Hz, 5.7 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, 1.8 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.46 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 15.9 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 25.6, 63.5, 88.1, 105.3, 110.9, 116.3, 121.7, 129.0, 133.0, 135.3, 141.5, 156.8, 160.5.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3520-3100, 3080, 3006, 2873, 1726, 1648, 1598, 1575, 1319, 1269, 1208, 1080, 1048, 967, 922, 831, 693.

HRMS: calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> ([M]<sup>+</sup>) 234.0893, found 234.0903.

(2E)-3-(2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-benzo[1,3]dioxin-5-yl)propenal (**31**)



アルコール (73.8 mg, 0.32 mmol) と二酸化マンガン (711 mg, 8.18 mmol) のベンゼン懸濁液 (10 ml) を室温で25時間攪拌させた。この懸濁液をセライト濾過した後、炉液を減圧濃縮し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=4:1) により精製し、生成物 59.9 mg (0.26 mmol, 82%) を得た。

黄色針状結晶

m.p. 140.2–141.8 °C

Rf: 0.66 [Hexane:EtOAc=1:1]

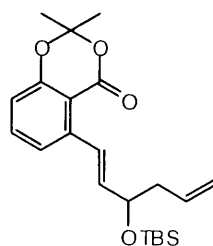
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  1.74 (6H, s), 6.60 (1H, dd,  $J = 15.9$  Hz, 7.8 Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 9.77 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  25.5, 105.9, 111.4, 119.5, 122.2, 131.9, 135.7, 137.9, 150.2, 157.1, 160.0, 193.9.

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3051, 2993, 2820, 2744, 1717, 1682, 1625, 1577, 1479, 1440, 1391, 1323, 1275, 1202, 1121, 1051, 920, 804, 784, 688.

HRMS: calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 233.0814, found 233.0782.

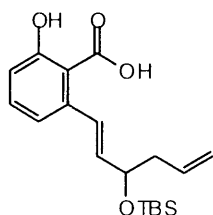
5-[(1E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)hexa-1,5-dienyl]-2,2-dimethyl-benzo[1,3]dioxin-4-one  
(38)



アルデヒド (464 mg, 2.0 mmol) とインジウム (641.8 mg, 5.6 mmol) の T H F - 水混合溶液 (15 ml) に、室温にてアリルブロミド (480  $\mu$ l, 5.6 mmol) を加えた。反応溶液を 5 0  $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した後、セライトろ過した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、組成生物を得た。

こうして得たアルコール (628 mg)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (498 mg, 3.3 mmol)、イミダゾール (640 mg, 9.4 mmol) の DMF 溶液 (8 ml) を 4 5  $^{\circ}$ C で 1 5 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成生物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 835mg (2.0 mmol, 100 %) を得た。

2-[(1E)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-1,5-dienyl]-6-hydroxybenzoic acid (**29**)



エステル (835 mg, 2.1 mmol) と水酸化リチウム (1.20 g, 28.7 mmol) の THF-水混合溶液 (4:1, 50 ml) を 70 °C で 20 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した後、あわせ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させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 50g, Hexane:EtOAc=9:1, CHCl<sub>3</sub>:MeOH=9:1) により精製し、生成物 569 mg (1.6 mmol, 76 %) を得、原料 258 mg を回収した。

無色透明結晶

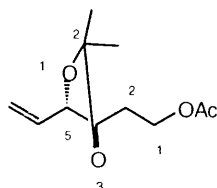
Rf: 0.23 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.07 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 2.34 (2H, m), 4.33 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 5.81-5.95 (1H, m), 6.75 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.22 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 7.8 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 15.6 Hz)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 19.0, 26.4, 44.1, 74.8, 116.8, 117.3, 129.7, 131.6, 133.5, 135.0, 135.9, 136.2, 136.6, 141.7, 162.2.

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 4209, 3700-3250, 3019, 2930, 2857, 1646, 1599, 1450, 1386, 1255, 1216, 1170, 1074, 1003, 967, 917, 836, 771, 668.

Acetic acid 2-((4*R*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-vinyl-[1,3]dioxolan-4-yl)ethyl ester (**39**)



アルコール体 (2.0 g, 9.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (30 ml) に、0 °Cにて Dess-Martin 試薬 (6.0 g, 14.2 mmol) を少しずつ加えた。0 °Cで3時間攪拌した後、水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 50g, Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 1.4 g (6.4 mmol, 69%) を得た。

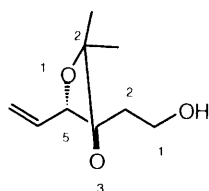
メチルホスホニウムブロミド (13.4 g, 36.1 mmol) の DME 懸濁液に、0 °Cにて 1.57 M *n*-ブチルリチウム ヘキサン溶液 (23 ml, 36.1 mmol) を少しずつ加えた。0 °Cで1時間攪拌した後、室温で静置した。

アルデヒドの DME 溶液 (20 ml) に、先ほど調製したホスホラン溶液 (30 ml) を -20 °Cにて加え、そのまま室温まで攪拌を続けた。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 100 g, Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 878 mg (4.1 mmol, 64%) を得た。

Rf: 0.82 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.35 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.75 (2H, m), 2.05 (3H, s), 4.08-4.13 (1H, m), 4.24-4.33 (1H, m), 5.31 (1H, ddt, *J* = 10.5 Hz, 1.2 Hz), 5.38 (1H, ddt, *J* = 17.1 Hz, 1.2 Hz), 5.79 (1H, ddd, *J* = 17.1 Hz, 10.5 Hz, 6.9 Hz)

2-{{(4*R*,5*S*)-2, 2-Dimethyl-5-vinyl-[1,3]dioxolan-4-yl}ethanol

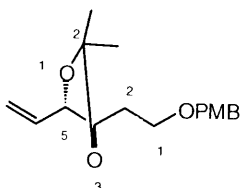


アセテート (268 mg, 1.25 mmol) と炭酸カリウム (175 mg, 1.26 mmol) のメタノール懸濁液 (10 ml) を、室温にて2時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 10 g, Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 191.3 mg (1.11 mmol, 89 %) を得、原料 10.3 mg を回収した。

Rf: 0.33 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.36 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.61 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.95 (1H, brs), 3.78 (2H, m), 4.34 (1H, m), 4.54 (1H, dd, *J* = 7.2 Hz, 6.6 Hz), 5.23 (1H, dt, *J* = 10.2 Hz, 1.2 Hz), 5.29 (1H, dt, *J* = 17.7 Hz, 1.2 Hz), 5.79 (1H, ddd, *J* = 17.7 Hz, 10.2 Hz, 7.2 Hz)

4-[(4*R*,5*S*)-2-(4-Methoxybenzyloxy) ethyl]-2,2-dimethyl-5-vinyl-[1,3]dioxolane



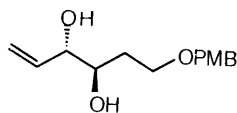
アルコール (191 mg, 1.11 mmol) の DMF 溶液 (4.5 ml) に、0 °C にて水素化ナトリウム (60% in mineral oil; 60 mg, 1.5 mmol) を加えた。0 °C にて 30 分攪拌した後、4-メトキシベンジルクロリド (200  $\mu$ l, 1.48 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 10 g, Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 312.4 mg (1.07 mmol, 96 %) を得、原料 5.3 mg を回収した。

Rf: 0.66 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  1.35 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.71 (2H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.31 (1H, q,  $J = 6.0$  Hz), 4.42 (2H, s), 4.56 (1H, m), 5.19 (1H, dt,  $J = 10.2$  Hz, 1.2 Hz), 5.25 (1H, dt,  $J = 17.7$  Hz, 1.2 Hz), 5.79 (1H, ddd,  $J = 17.7$  Hz, 10.2 Hz, 7.2 Hz), 6.85 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz)



(3*S*,4*R*)-6-(4-Methoxybenzyloxy)-hex-1-ene-3,4-diol (**34**)

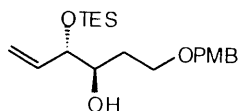


アセトニド (312 mg, 1.07 mmol) とトリフルオロ酢酸 (1 ml) の THF-水混合溶液 (5:1, 12.5 ml) を 50 °C にて 12 時間攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 10g, Hexane:EtOAc=1:1~1:3) により精製し、生成物 235 mg (0.93 mmol, 87%) を得た。

Rf: 0.19 [Hexane:EtOAc=1:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1.76 (2H, m), 2.4-2.7 (2H, brs), 3.59-3.70 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.79-3.85 (1H, m), 4.11 (1H, dd, *J*=6.0 Hz, 4.2 Hz), 4.44 (2H, s), 5.22 (1H, dt, *J*=10.5 Hz, 1.5 Hz), 5.31 (1H, dt, *J*=17.4 Hz, 1.5 Hz), 5.86 (1H, ddd, *J*=17.4 Hz, 10.5 Hz, 6.0 Hz), 6.86 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.23 (1H, d, *J*=8.7 Hz)

(4*S*,5*R*)-1-(4-Methoxybenzyloxy)-4-triethylsiloxyhex-5-en-3-ol (**30**)

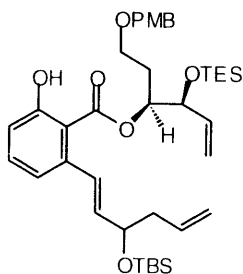


ジオール (235 mg, 0.93 mmol) と 2, 6-ヘキサコリジン (300  $\mu$ l, 2.27 mmol) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に、 $-78^{\circ}\text{C}$ にてトリエチルシリルクロリド (190  $\mu$ l, 1.13 mmol) を加え、そのまま室温になるまで攪拌した。水を加え反応を終了し、酢酸エチルで希釈した。両層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた組成物をシリカゲルカラムグラフィー (SiO<sub>2</sub> 10 g, Hexane:EtOAc=1:1) により精製し、生成物 296 mg (0.807 mmol, 87%) を得た。

Rf: 0.66 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  0.55-0.65(6H, s), 0.92-0.98 (9H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 3.62 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.72 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.45 (2H, s), 5.18 (1H, dt,  $J = 10.5$  Hz, 1.2 Hz), 5.23 (1H, dt,  $J = 17.1$  Hz, 1.2 Hz), 5.85 (1H, ddd,  $J = 17.1$  Hz, 10.5 Hz, 6.6 Hz), 6.87 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz)

2-[(3*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-hexa-1,5-dienyl]-6-hydroxybenzoic acid (1*S*,2*S*)-1-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl]-2-(triethylsilyloxy)but-3-enyl ester (**28**)

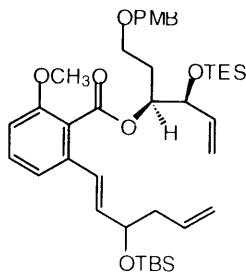


カルボン酸 (138 mg, 0.39 mmol)、アルコール (99.4 mg, 0.27 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.42 mmol) のトルエン溶液 (8 ml) に、80℃にて40%ジイソプロピルアゾジカルボキシレートトルエン溶液 (210  $\mu$ l) を加えた。反応溶液を80℃にて1時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 80.2 mg (0.12 mmol, 42%) を 1:1 のジアステレオ混合物として得た。

Rf: 0.63 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.03 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.55-0.63 (12H, m), 0.86-0.98 (18H, m), 1.42 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.90-2.22 (6H, m), 2.36 (2H, m), 3.47-3.69 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.14-4.19 (2H, m), 4.21-4.55 (6H, m), 4.26 (2H, AB,  $J = 14.2$  Hz), 4.28 (2H, AB,  $J = 14.2$  Hz), 5.21-5.42 (8H, m), 5.73-6.03 (4H, m), 6.79 (4H, m), 6.89 (4H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 10.68 (1H, s), 10.77 (1H, s)

2-[(1*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexa-1,5-dienyl]-6-methoxybenzoic acid (1*S*,2*S*)-1-[2-(4-methoxybenzyloxy)ethyl]-2-(triethylsilyloxy)but-3-enyl ester

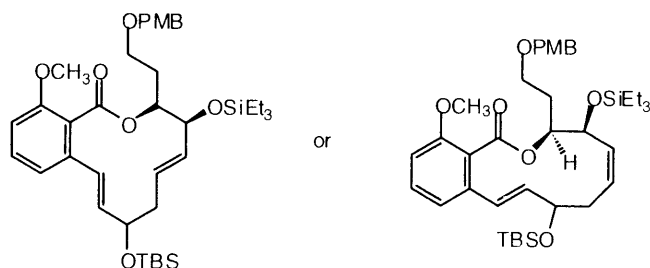


フェノール (80 mg, 0.12 mmol)、メタノール (15  $\mu$ l, 0.37 mmol)、トリフェニルホスフィン (92 mg, 0.35 mmol) のトルエン溶液 (7.5 ml) に室温にて 40%ジイソプロピルアゾジカルボキシレートトルエン溶液 (175  $\mu$ l, 0.35 mmol) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 46.7 mg (0.066 mmol, 57%) を 1:1 のジアステレオ混合物として得、原料 20.2 mg を回収した。

Rf: 0.50 [Hexane:EtOAc=4:1]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  0.02 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.59-0.67 (12H, m), 0.87-0.98 (18H, m), 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.88-2.11 (6H, m), 2.38 (2H, m), 3.48-3.70 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.16-4.29 (2H, m), 4.25-4.63 (10H, m), 5.23-5.45 (8H, m), 5.78-6.12 (4H, m), 6.71-6.85 (4H, m), 6.86-6.91 (4H, m), 7.24-7.41 (4H, m)

12-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxy-7-[2-(4-methoxybenzyloxy)-ethyl]-8-triethylsilyloxy-7,8,11,12-tetrahydro-6-oxabenzocyclododecen-5-one (**41**)



トリエン (44.2 mg, 0.062 mmol) と Grubbs 試薬 (42.6 mg, 0.062 mmol) のベンゼン溶液 (30 ml) を 60 °C にて 4 日間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた組成物を分取用シリカゲルカラムグラフィー (Hexane:EtOAc=6:1) により精製し、生成物 10 mg (0.015 mmol, 24%) を得、原料 28.6 mg を回収した。

Rf: 0.35 [Hexane:EtOAc=4:1]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.09 (6H, s), 0.11 (6H, s), 0.50-0.61 (12H, m), 0.71-0.96 (18H, m), 0.90 (9H, s), 0.94 (9H, s), 1.57-1.81 (2H, m), 2.31-2.41 (6H, m), 3.54-3.65 (4H, m), 3.71 (6H, s), 3.76-3.39 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.47 (4H, AB, J = 17.1 Hz), 4.51 (1H, m), 5.07-5.15 (2H, m), 5.36-5.67 (4H, m), 5.69 (1H, J = 15.9 Hz, 3.3 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 16.2 Hz, 3.3 Hz), 6.40 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.42 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.73-6.89 (8H, m), 7.21-7.38 (6H, m)

## 参考文献

### 参考文献 (序論)

全般 現代化学・増刊 3 6 生物活性天然物の合成

- 1 Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4646.
- 2 (a) Sato, T. *Chem Rev.* **1996**, *96*, 3303.  
(b) Mori, Y. *Yuki Sosei Kagaku Kyokaishi*, **1997**, *55*, 176.
- 3 (a) Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, C10. (b) Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *341*, 293.
- 4 Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4835.
- 5 Kobrich, G.; Trapp, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 680.
- 6 (a) Molander, G. A.; Mauter, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4042. (b) Lohse, P.; Loner, H.; Acklin, P.; Starnfeld, F.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 615.
- 7 (a) Satoh, T.; Kaneko, Y.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2463. (b) Satoh, T.; Horiguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8235.
- 8 Dubuffet, T.; Sauvetre, R.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *29*, 5923.
- 9 (a) Len, G. R. *Synthesis* **1978**, 489. (b) Ninomiya, I.; Naito, T. *Kagaku no Ryoiki, Zokan* **1979**, *123*, 69. (c) Ninomiya, I. *Hetrocycles* **1980**, *14*, 1567. (d) Ninomiya, I.; Naito, T. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1984**, *42*, 225. (e) Ninomiya, I.; Naito, T., Kiguchi, T.; Miyata, O. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1990**, *48*, 206.
- 10 Ohta, T.; Takeya, H. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1990**, *48*, 1018.
- 11 (a) Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117. (b) Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Noyori, R.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4829. (c) Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Ohta, M.; Tsukamoto, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297.
- 12 Okuma, K.; Anzai, K.; Suzuki, S. *J. Antibiot. Ser. A* **1962**, *15*, 115.
- 13 Umezawa, H.; Imoto, M.; Sawa, K.; Isshiki, N.; Matsuda, N.; Uchida, H.; Inuma, H.; Hamada, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1983**, *39*, 170.

- 14 (a) Ishibashi, M.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Xu, C.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5300. (b) Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Mynderse, J. S.; Barchi, J., Jr.; Norton, T. R.; Furusawa, S. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 263.
- 15 Yamada, K.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Yoshida, Y.; Ekimoto, H.; Arakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11020.
- 16 他のマクロラクトン : Halichondramide: (a) Kernan, M. R.; Molinski, T. F.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5014. (b) Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Hashimoto, K.; Koseki, K.; Noma, M.; Noguchi, H.; Sankawa, U. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1360. Ulapualides: Roesener, J. A.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 846. Kabiramides: Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Hashimoto, K.; Koseki, K.; Noma, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 847. Mycalolides: Fusetani, N.; Yasumuro, K.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2809. Sphinxolides: (a) Guella, G.; Mancini, I.; Chiasera, G.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 237. (b) D'Auria, M. V.; Paloma, L. G.; Manale, L.; Zampella, A.; Verbist, J. -F.; Roussakis, C.; Debitus, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8657.
- 17 Kirkup, M. P.; Moore, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2087.
- 18 (a) Paermo, J. A.; Flower, P. B.; Seldes, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3097. (b) Davyt, D.; Ents, W.; Fernandes, R.; Mariezcurrena, R.; Momburu, A. W.; Saldaña, J.; Dominguez, L.; Coll, J.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560.
- 19 Kagamizono, T.; Sakai, N.; Arai, K.; Kobinata, K.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1223.
- 20 (a) Smith, M. J. *Experientia* **1989**, *45*, 452. (b) Bruening, R. C.; Oltz, E. M.; Furukawa, J.; Nakanishi, K.; Kustin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5298. (c) Bruening, R. C.; Oltz, E. M.; Furukawa, J.; Nakanishi, K.; Kustin, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 193. (d) Oltz, E. M.; Bruening, R. C.; Smith, M. J.; Kustin, K.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6162. (e) Oltz, E. M.; Pollak, S.; Delohery, T.; Smith, M. J.; Ojika, M.; Lee, S.; Kustin, K.; Nakanishi, K. *Experientia* **1989**, *45*, 186. (f) Macara, I. G.; Mcleod, G. C.; Kustin, K. *Biochem. J.* **1979**, *181*, 457.
- 21 Erickson, K. L.; Beutler, J. A.; Cardellia, J. H., II; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8188.

- 22 (a) Galinis, D. L.; McKee, T. C.; Pannel, L. K.; Cardellina, J. H., II; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8968. (b) McKee, T. C.; Galinis, D. L.; Pannell, L. K.; Cardellina II, J. H.; Laakso, J.; Ireland, C. M.; Murray, L.; Capon, R. J.; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8968.
- 23 Suzumura, K.; Takahashi, I.; Matsumoto, H.; Nagai, K.; Setiawan, B.; Rantiatmodjo, R. M.; Suzuki, K.; Nagano, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573.
- 24 Dekker, K. A.; Aiello, R. J.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Sakakibara, T.; Suzuki, Y.; Thompson, J. F.; Yamaguchi, Y.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 8188.
- 25 Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153.
- 26 Brettle, R.; Mosedal, A. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2185.
- 27 Brossi, A.; Dolan, L. A.; Teitel, S. *Org. Synth.* **1977**, *56*, 3.
- 28 (a) Kigoshi, H.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7443. (b) Kigoshi, H.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Ishigaki, T.; Atsumi, T.; Ishiwata, H.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5326. (c) Ben-Ishai, D.; Gige, R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4523. (d) Smith, M. B.; Wang, C. -J.; Keusenkothen, P. F.; Dembofsky, B. T.; Fay, J. G.; Zezza, C. A.; Kwon, T. W.; Sheu, J.; Son, Y. C.; Menezens, R. F. *Chem. Lett.* **1992**, 247.
- 29 (a) Hosokawa, T.; Takano, M.; Kuroki, Y.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6643. (b) Reppe, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1956**, *601*, 134. (c) Ziegenbein, W.; Franke, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2271. (d) Mohre, H.; Kilian, R. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5745. (d) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 413.
- 30 Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139. *Idem*, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2145.
- 31 Rosenkranz, G.; Mancera, O.; Sondheimer, F.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 520. Boar, R. B.; McGhie, J. F.; Robinson, M.; Barton, D. H. R.; Horwell, D. C.; Stick, R. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 1237.
- 32 (a) Böhme, H.; Berg, G. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2127. (b) Shono, T.; Matsumura, U.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-i.; Kanazawa, Y.; Aoki,



- T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697. (c) Torii, S.; Inokuchi, T.; Kubota, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4157.
- 33 Ziegenbein, W.; Franke, W. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2291.
- 34 D'Annibale, A.; Pesce, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7429.
- 35 Laso, N. M.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1605.
- 36 (a) Cuevas, J.-C.; Patil, P.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5841.  
(b) Palomo, C.; Aizpurua, J.; J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903.
- 37 (a) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1479. (b) Paterson, I.; Cowden, C.; Watson, C. *Synlett* **1995**, 209.

#### 参考文献 (第 1 章)

1. Kakeya, H.; Takahashi, I.; Okada, G.; Isono, K.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 733.
2. (a) Marumoto, S.; Kogen, H.; Naruto, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2068.  
(b) Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1998**, 313.
3. (a) Kakeya, H.; Onozawa, C.; Sato, M.; Arai, K.; Osada, H. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 391.  
(b) Osada, H.; Hachio, R.; Kakeya, H. *Soshikibaiyo kogaku*, **1998**, *23*, 81.
4. Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4835.
5. Fawcett, F. S. *Chem. Rev.* **1950**, *47*, 219.
6. Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
7. Ortuno, R. M.; Cardellach, J.; Font, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 79.
5. Fraser, R. R.; Mansour, T. S.; Savard, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *50*, 3232.
9. (a) Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwazima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265.  
(b) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *102*, 1223.  
(c) Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *103*, 2106.
10. Kozikowski, A. P.; Jung, S. H.; Springer, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 167.

11. Ahmed, M.; Barley, G. C.; Hearn, M. T. W.; Jones, E. R. H.; Thaller, V.; Yates, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1981.
12. Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 404.
13. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
14. Oikawa, Y.; Yoshioka T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.
15. Johansson R.; Samueleson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2371.
16. Schlessinger, R. H.; Poss, M. A.; Richardson, S.; Lin, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *26*, 2391.
17. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
18. Hildebrandt, B.; Nakamura, Y.; Ogawa

#### 参考文献 (第2章)

1. Bokesch, H. R.; Pannell, L. K.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6305.
2. Dumdei, E.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 792.
3. Brettle, R.; Mosedal, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2185.
4. Roush, W. R.; Blizzard, T. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4332.
5. Moffatt, J. S. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1442.
6. Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3511. Kraiser, C.; Weinstock, J. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 48.
7. Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6053.
8. Jiang, B.; Smallheer, J. M.; Amaral-ly, C.; Wuonola, M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6823.
9. Len, G. R. *Synthesis* **1978**, 489.

#### 参考文献 (第3章)

1. (a) Galinis, D. L.; McKee, T. C.; Pannell, L. K.; Cardellina, J. H., II; Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8968. (b) McKee, T. C.; Galinis, D. L.; Pannell, L. K.; Cardellina II, J. H.; Laakso, J.; Ireland, C. M.; Murray, L.; Capon, R. J.;

- Boyd, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8968.
2. Suzumura, K.; Takahashi, I.; Matsumoto, H.; Nagai, K.; Setiawan, B.; Rantiatmodjo, R. M.; Suzuki, K.; Nagano, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7573
  3. Dekker, K. A.; Aiello, R. J.; Hirai, H.; Inagaki, T.; Sakakibara, T.; Suzuki, Y.; Thompson, J. F.; Yamaguchi, Y.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 8188.
  4. Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153.
  5. Somogyi, L. *Liebig. Ann. Chem.* **1985**, 1679.
  6. Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10357.
  7. Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3511. Kraiser, C.; Weinstock, J. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 48.
  8. (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203. Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151. (b) Taber, D. F.; Yu, H.; Incarvito, D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13285.
  9. (a) Kigoshi, H.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Suenaga, K.; Mutou, T.; Sakakura, A.; Ogawa, T.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7443. (b) Paterson, I.; Cowden, C.; Watson, C. *Synlett* **1995**, 209.
  10. (a) Okuma, K.; Anzai, K.; Suzuki, S. *J. Antibiotics, Ser. A* **1962**, *15*, 115. (b) Umezawa, H.; Imoto, M.; Sawa, K.; Isshiki, N.; Matsuda, N.; Uchida, H.; Iinuma, H.; Hamada, H.; Takeuchi, T. *J. Antibiotics* **1983**, *39*, 170. (c) Ishibashi, M.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L.; Xu, C.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5300. (d) Yamada, K.; Ojika, M.; Ishigaki, T.; Yoshida, Y.; Ekimoto, H.; Arakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11020.

参考文献 (第 4 章)

1. Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 153.
2. (a) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405. (b) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4105.
3. (a) Ivin, K.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*: Academic Press: San Diego, CA, **1997**. (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18. (c) F $\ddot{u}$ rstner, A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
4. Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26.
5. Stille, J. K.; Groh, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813.
6. Takahashi, T.; Nagashima, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1980**, 369.
7. Hadfield, A.; Schweiter, H.; Trova, M. P.; Green, K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1025.
8. (a) Meyer, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1290. (b) Jung, M. E.; Light, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3851.
9. Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791.
10. Jin, H.; Uenishi, J.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.
11. Paquette, L. A.; Stepanian, M.; Mallavadhani, U. V.; Cutarelli, T. D.; Lowinger, T. B.; Klemeyer, H. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7492.
12. Colvin, E. *Silicon in Organic Synthesis*, **1981**, 97, Butterworth.
13. Noyori, R.; Yokoyama, K.; Sakata, J.; Kuwazima, I.; Nakamura, E.; Shimizu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1265-1267.
14. (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Hughes, D. L. The Mitsunobu Reaction. In *Organic Reaction*; Beak, P. et al. Eds; John Wiley & Sons, Inc.; New York, **1992**, *42*, 335. (c) Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; It $\hat{c}$ , S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639. (d) Tsunoda, T.; Otsuka, J.; Yamamiya, Y.; It $\hat{c}$ , S. *Chem. Lett.* **1994**, 539. (e) Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; It $\hat{c}$ , S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *34*, 2529.

## 謝辞

本研究室において研究する機会を与えてくださり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました東京大学大学院農学研究科 北原 武教授に深く感謝いたします。研究の遂行において貴重なご指導、ご助言をいただきました東京大学大学院農学研究科 渡邊秀典助教授に心から感謝いたします。また学生に近い立場から有益なご助言をいただきました東京大学大学院農学研究科 石神 健助手に感謝いたします。

研究室配属以来、有機化学、有機合成化学の基礎をご教授くださり、研究においても終始ご指導、ご鞭撻を賜りました東京理科大学薬学部 小林 進教授に深く感謝いたします。本研究にあたり、終始ご指導、ご助言をいただきました慶應義塾大学工学部 高尾賢一助手、東京理科大学薬学部 内呂拓実講師、東京理科大学薬学部 細川誠二郎助手に心から感謝いたします。

また実験技術や有機化学の基礎をご教授していただいた理化学研究所細胞制御化学研究室伊藤幸成主任研究員に心から感謝いたします。

本研究を行うにあたり、試薬や溶媒を迅速に届けていただきました山本薬品商会 山本良文氏に感謝いたします。実験器具の修理、配達を行っていただきましたオオウチサイエンス 大内清海氏、大内基義氏に感謝いたします。

第1章の実験に関して、マススペクトルを測定していただきました東京理科大学薬学部質量分析室 長谷川富貴子氏、核磁気共鳴スペクトルを測定していただきました東京理科大学薬学部分光室 沢辺紀子氏に感謝いたします。第4章の実験に関して、核磁気共鳴スペクトルを測定していただきました東京大学大学院農学研究科 降旗一夫助手に深く感謝いたします。

研究生生活を共にし、終始有意義な討論をしていただいた東京大学農学部有機化学研究室内の皆様、東京理科大学薬学部薬品製造化学研究室内の皆様、理化学研究所細胞制御化学研究室内の皆様に心から感謝いたします。第1章の共同研究者である、板谷英典氏、永田征吾氏、田中智宏氏、柳瀬紀子氏に感謝いたします。また第2章の共同研究者である長田悠子氏に感謝いたします。

最後に、研究生生活を送るにあたり深い理解と惜しみない協力をいただいた両親に心から感謝いたします。