

博士論文

5 員環エーテルを有する天然有機化合物
の効率的全合成

2016 年

角谷 龍展

略号表

本論分に用いた略号および略記号は以下の通りである。

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
aq.	aqueous solution
ax.	axial
Bn	benzyl
CBS	Corey-Bakshi-Shibata (catalyst)
CSA	10-camphorsulfonic acid
DBH	1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMDO	dimethyldioxirane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	ethyl
eq.	equivalent
eq. attack	equatorial attack
<i>i</i>	iso
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration

Im	imidazole
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L.A.	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
MS	molecular sieve
Ms	methanesulfonyl
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
nOe	nuclear overhauser effect
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBHP	<i>t</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamine
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid

THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
TPP	triphenylphosphine
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl

目次

序論.....	1
本論	
第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定.....	
第一節 はじめに.....	5
第二節 アルデヒド・アルコール・ジケテンの3成分連結反応を鍵反応とする合成計画.....	9
第三節 Nodulisporacid A の合成.....	12
第四節 Nodulisporacid A の絶対立体配置の決定.....	17
第五節 小括.....	22
第二章 Urechitol A の合成研究.....	
第一節 はじめに.....	24
第二節 フランとオキシアリルカチオンとの[4+3]付加環化反応を鍵反応とする合成計画.....	27
第三節 5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(51)の合成 ~route A~.....	31
第四節 分子間[4+3]付加環化反応の検討 ~route A~.....	34
第五節 分子内[4+3]付加環化反応の検討 ~route A~.....	42
第六節 分子間[4+3]付加環化反応を用いた(±)-Urechitol A の合成 ~route B~.....	48
第七節 小括.....	56
総括.....	58
実験の部.....	61
参考文献およびノート.....	81
謝辞.....	84

序論

我々の身の回りにある物質、さらには我々の体そのものも水分を除けば炭素を基本とし酸素・窒素などから構成される有機化合物からなっている。またこの論文を執筆するにあたって、目は有機化合物(レチナール)の光異性化を用いて光を神経インパルスに変換し、筋肉は糖の化学反応を行い必要なエネルギーを供給されている。神経細胞は単純なアミン(セロトニンなど)により連絡されており、神経インパルスが脳内を駆け巡り理解に至っている。このように生命と密接な関係を持つ有機化合物は 18 世紀には生体のみが作る事ができるものでありとされ、有機化学は生体成分を利用する化学として成り立っていた(**Figure 1**)¹⁾。

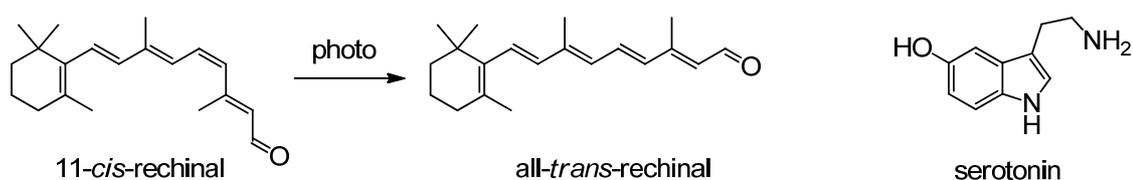


Figure 1. rechinal と serotonin

しかし 1828 年、ドイツの Wöhler はシアン酸銀と塩化アンモニウムという 2 つの無機化合物から、有機化合物である尿素を人工的に合成できることを見出した。この報告は現代有機化学の出発点とされており、たった 1 段階ではあるが、天然有機化合物の初の全合成例と言っても過言ではない(**Figure 2**)²⁾。

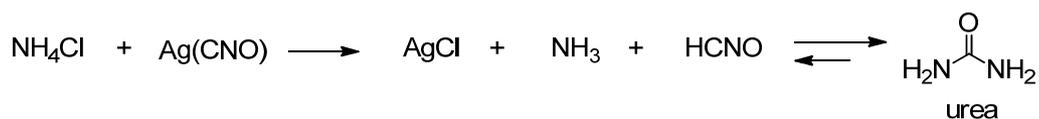


Figure 2. 尿素の合成

序論

この報告により、有機化合物を合成する、すなわち『有機合成化学』に関心が集まり、現代に至る約 200 年の間に多くの知見が蓄積されてきた。中でも Woodward はリセルピン³⁾ やストリキニーネ⁴⁾を始めとする数多くの複雑な天然有機化合物を全合成し、その功績に対し 1965 年にノーベル化学賞を与えられている(**Figure 3**)。さらに特筆すべきは、今日では化合物の持つ立体化学が生物活性に大きな影響をもたらすことが当然のこととして知られ、標的化合物の立体選択的合成が強く求められているが、Woodward はこの時点で『立体選択的合成』が緻密かつ合理的な計画によって実行できることを示した点である。

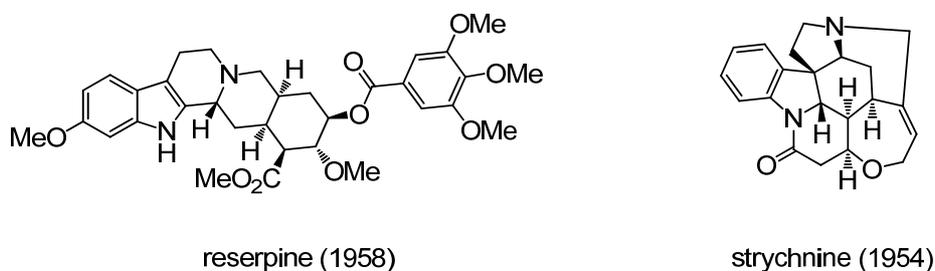


Figure 3. Woodwardらによる全合成化合物の例

また、緻密な合成計画の立案を行うための方法論に関しては Corey により『逆合成解析』⁵⁾として体系化されている。逆合成解析は、目的とする分子を単純な構造の前駆体へと合理的に切り分けることによりなされる。最終的には、同様な手法を繰り返すことにより、各々の前駆体を入手容易な、もしくは市販されている化合物へと導くことができるというものである。このような方法論の提唱にとどまらず、彼自身も多くの合成試薬の開発や、ギンゴライド⁶⁾やエクチナサイジン 743⁷⁾などの複雑な天然有機化合物の全合成を達成しており、1990 年にノーベル化学賞を受賞している(**Figure 4**)。

序論

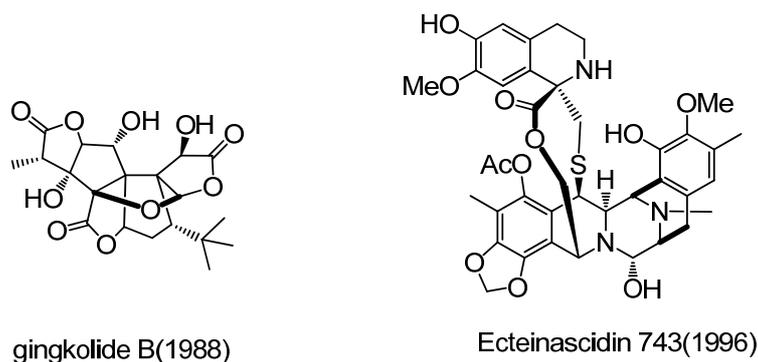


Figure 4. Coreyらによる全合成化合物の例

前述の例は、これまでに有機合成化学者が積み上げてきた成果の一端であり、蓄積された多くの知見を組み合わせれば如何なる難関化合物も合成可能であるかのように思われがちであるが、単なる情報の組み合わせを行うだけの全合成には膨大な時間と労力を注ぎ込む必要がある。また、近年では多段階合成のスループットの悪さを、ロボット合成装置を用いたコンビナトリアルケミストリーにより解決しようといったグループも存在する。スループットを高めることは有機合成において重要であると考えられるが、研究機器の進歩に単に乗じているだけでは有機合成化学者の存在意義は薄れてゆくであろう。

このような背景の中、現在の有機合成化学者に求められるものは『独創的かつ効率的な合成』であると筆者は考える。そこで筆者はこれまでに全合成例がなく、また特異かつ複雑な構造を有する天然有機化合物である Nodulisporacid A (1)⁸⁾および Urechitol A (2)⁹⁾の独創的かつ効率的な全合成研究を行うこととした(**Figure 5**)。

序論

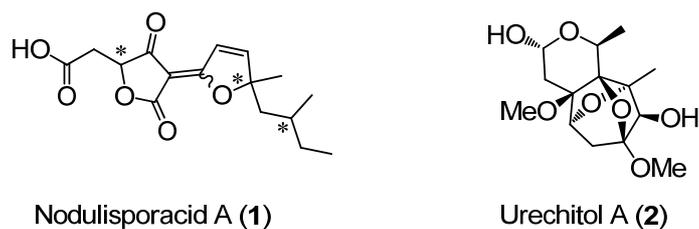


Figure 5. Nodulisporacid AとUrechitol A

初めに、Nodulisporacid A (1) (第一章第一節)の効率的合成に向け、3成分連結反応を鍵反応とする合成計画を立案した(第一章第二節)。次に、立案した計画に基づき反応条件等を検討し Nodulisporacid A (1)の合成ルートを確立した(第一章第三節)。第一章第四節ではこれまで明らかとされていなかった Nodulisporacid A (1)の相対および絶対立体配置の決定を行った。

次に、第二章では Urechitol A (2)(第二章第一節)の独創的合成に向け、[4+3]付加環化反応を鍵反応とする二種の合成計画を立案した(第二章第二節)。第二章第三節～第六節では、立案した二種の合成計画に基づき、Urechitol A (2)の合成検討を行った。

以下、本論にて詳細を述べる。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

第一節 はじめに

Nodulisporacid A (1)⁸⁾は2008年、Kittakoopらにより *Nodulisporium* sp. CRIF1 から単離された新規なテトラ酸系化合物¹⁰⁾であり、合成研究に関する報告は無い。*Nodulisporium* sp. CRIF1 はタイの軟サンゴから単離された海洋由来菌類であり、同地にて採取される海綿由来のプレオスポラ目菌株 CHI247-01 からは既知のテトラ酸系化合物である vermelhotin (3)¹¹⁾ が単離されている。一方で、由来は異なるが、Nodulisporacid A の類似化合物として植物毒性菌 *Penicillium italicum* から単離された Italicic acid (4)¹²⁾ や栄養胞子形成菌 *Verticillium* sp. から単離された Lowdenic acid (5)¹³⁾ などが挙げられる(**Figure 6**)。これら化合物に関する共通した特徴として、分子内中央の二重結合部位に関する $E:Z = 1:1$ の平衡混合物であることが報告されており、その分離は困難であると報告されている。また、Nodulisporacid A (1) の立体化学に関しては、平面構造の報告のみに留まっており、相対および絶対立体配置は解明されていない。類似化合物群に関しても立体化学に関する情報は乏しく、X線結晶構造解析により Lowdenic acid (5) の相対立体配置が明らかとなっているのみである。しかしながら、Nodulisporacid A (1) の性状はアモルファス様固体であると報告されており、同様の手法にて立体構造に関する情報を得るためには、Nodulisporacid A (1) の結晶化法を検討する必要がある。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

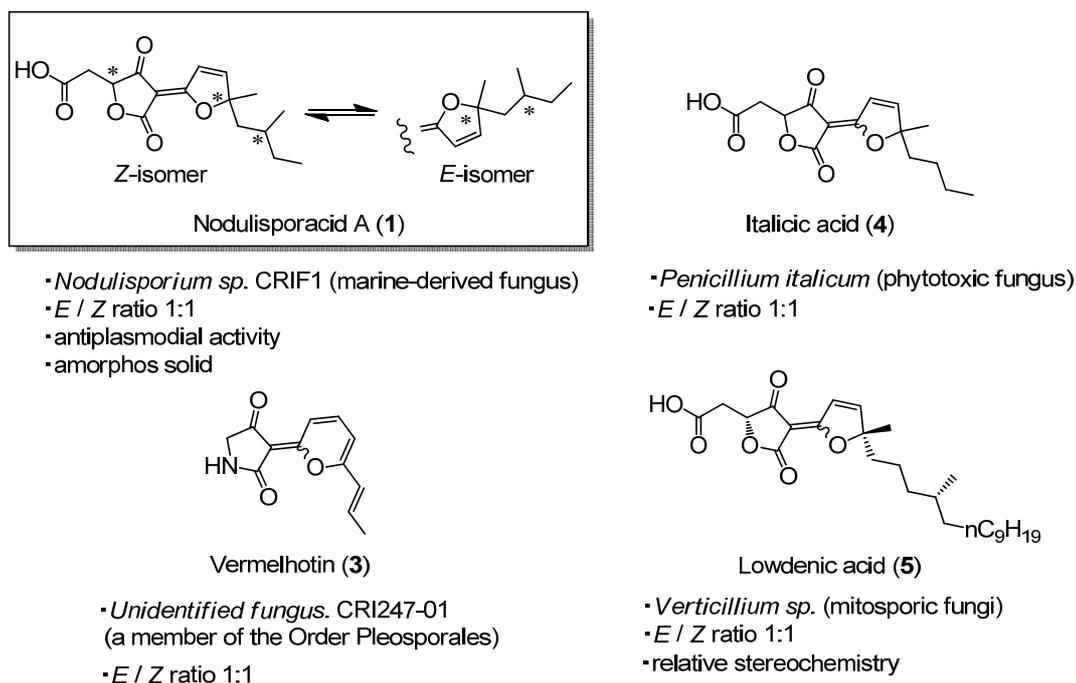
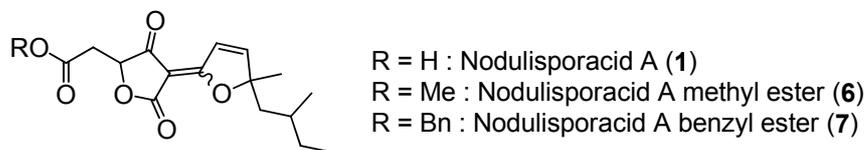


Figure 6. Nodulisporacid A (1)とその類似化合物

生物活性に関して、Nodulisporacid A (1) および単離した Nodulisporacid A (1) を用いて合成した Nodulisporacid A methyl ester (6)、Nodulisporacid A benzyl ester (7) に対してヒト胆管癌細胞 HuCCA-1 を始めとする 11 種の癌細胞を用いて細胞毒性を評価したところ、化合物 6、7 は細胞毒性を示したものの Nodulisporacid A (1) の IC_{50} 値は $>50 \mu\text{g/mL}$ と顕著な細胞毒性は示さないことが確認されている (Table 1)⁸⁾。なお、正常細胞を用いた細胞毒性試験に関する報告は無い。本試験では、被験細胞の半数を死滅させる濃度を IC_{50} 値として算出し、細胞毒性を評価している。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

Table 1. 化合物**1**, **6**, **7**の細胞毒性評価^a



Cell line	Cytotoxic activity (IC ₅₀ , μg/mL); mean ± s.d., n = 3		
	1	6	7
HuCCA-1	>50	2.30 ± 0.10	2.10 ± 0.21
KB	>50	2.20 ± 0.30	3.20 ± 0.44
HeLa	>50	2.70 ± 0.17	2.60 ± 0.12
MDA-MB231	>50	2.50 ± 0.46	0.38 ± 0.04
T47D	>50	1.70 ± 0.25	0.14 ± 0.02
H69AR	>50	ND ^b	ND ^b
HepG2	>50	2.30 ± 0.35	2.00 ± 0.42
A549	>50	7.50 ± 0.71	2.20 ± 0.28
HCC-S102	>50	6.00 ± 1.41	4.80 ± 0.14
HL-60	>50	1.01 ± 0.20	1.18 ± 0.14
P388	>50	0.77 ± 0.00	0.70 ± 0.06

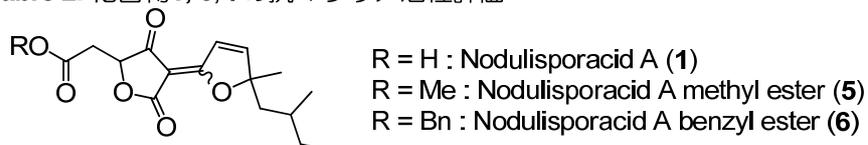
a) See ref. 8

b) Not determined.

Nodulisporacid A (**1**) の低い細胞毒性は、単にカルボキシル基に起因する膜透過性の低さから生じた現象とも捉えられるが、一方で、上記 3 化合物に対しマラリア原虫刺激ヒト赤血球を用いた抗マラリア活性試験を行った結果、Nodulisporacid A (**1**) は IC₅₀ 値 : 1-10 μM の抗マラリア活性を有していることが報告されている(**Table 2**)⁸⁾。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

Table 2. 化合物**1**, **6**, **7**の抗マラリア活性評価^a



Antiplasmodial activity (μM)		
1	6	7
1-10	1-10	>10

a) See ref. 8

以上より、Nodulisporacid A (**1**) は毒性の懸念が少ない抗マラリア薬としての可能性を有しており、周辺化合物・誘導体の薬理作用に興味を持たれると共に、その合成法の確立および絶対立体配置の解明は合成化学者にのみ成し遂げることが出来る課題である。

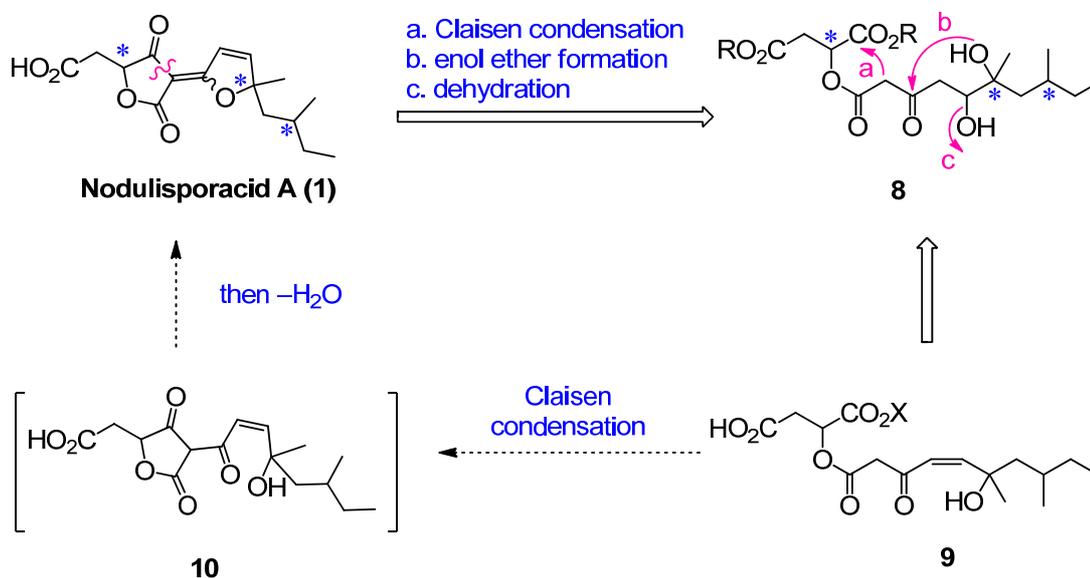
そこで筆者は Nodulisporacid A (**1**) の合成研究に着手することとし、まずその合成計画の立案を行ったので次節に述べる。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

第二節 アルデヒド・アルコール・ジケテンの3成分連結反応を鍵反応とする合成計画

Nodulisporacid A (1) は γ , δ -不飽和- β -ケトエステル 9 の分子内クライゼン縮合に続く環化・脱水反応により合成可能と考えられる(9→10→1)。この場合、Nodulisporacid A (1) のジヒドロフラン環を形成するためには、 γ , δ -不飽和- β -ケトエステル 9 の二重結合部位は Z 選択的に構築する必要がある。しかし γ , δ -不飽和- β -ケトエステル 9 を δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル 8 と等価と考えれば、Z 選択的な二重結合の導入工程を考慮する必要がなくなるため、基質の調製が容易となる。そこで、著者は δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル 8 を鍵中間体とする合成を行うこととした(Scheme 1)。

Scheme 1. Nodulisporacid A (1)の逆合成解析

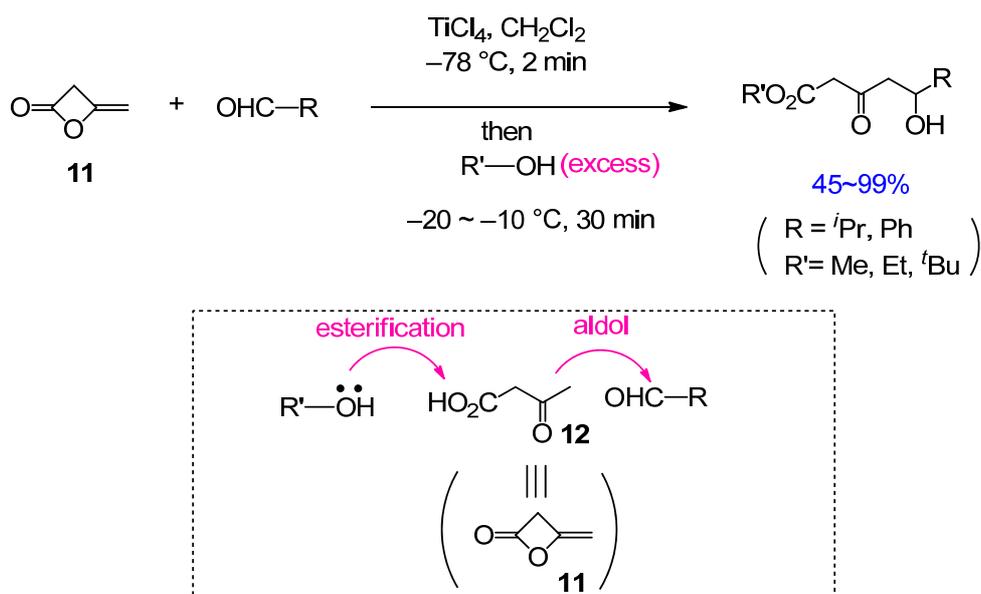


δ -ヒドロキシ- β -ケトエステルを簡便に合成する手法として、Mukaiyamaら¹⁴⁾はジケテン(11)とアルデヒドの共存下に四塩化チタンを作用させ、続いて過剰量のアルコールを加えることで

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

対応する付加体を one-pot にて調製可能であると報告している(**Scheme 2**)。ジケテン(11)をアセト酢酸(12)の等価体と考えた場合、本手法はアルコールとアセト酢酸のエステル化、続くアルデヒドとのアルドール反応を一度に行うことが可能な効率的な手法であると言える。

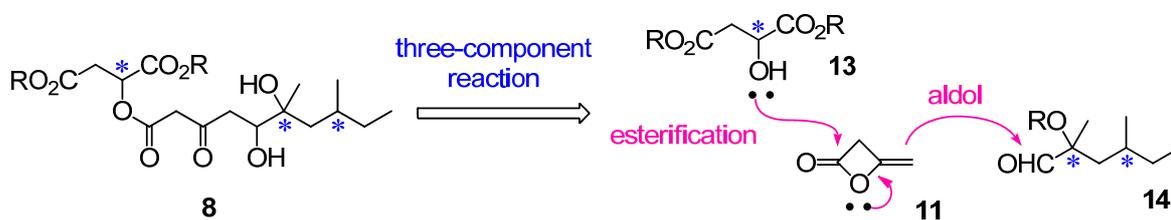
Scheme 2. Mukaiyamaらの報告



Mukaiyamaらの手法を用いて、リンゴ酸エステル **13**、ジケテン(**11**)、 α -アルコキシアルデヒド **14** の3成分を一挙に連結させることができれば、著者の設定した鍵中間体 **8** を簡便に合成できると考えた(**Scheme 3**)。本計画において出発原料となるリンゴ酸エステル **13** の両鏡像体、およびジケテン(**11**)は市販されており、安価かつ容易に入手可能である。すなわちキラルな α -アルコキシアルデヒド **14** を調製すれば、Nodulisporacid A (**1**) の各立体異性体が合成可能となるため、Nodulisporacid A (**1**) の絶対立体配置の決定に適した計画である。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

Scheme 3. 鍵中間体 **8** の逆合成解析



本計画に基づき、Nodulisporacid A (**1**) の合成を行ったので次節で述べる。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

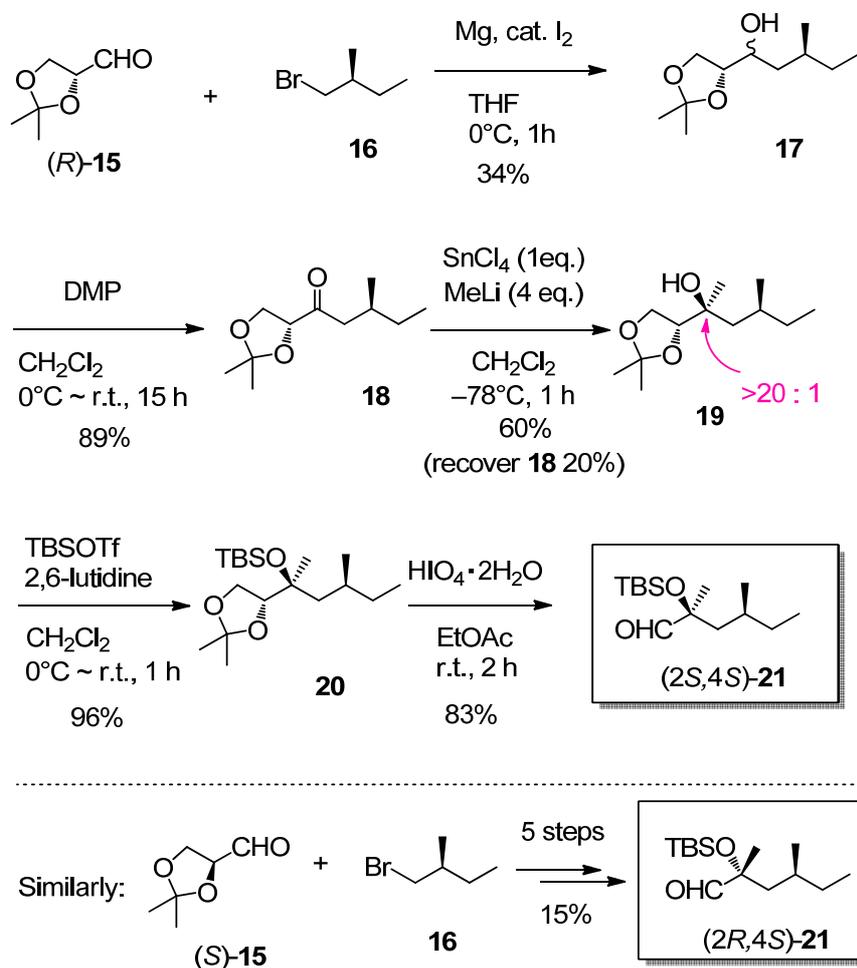
第三節 Nodulisporacid A の合成

まず、前節の合成計画で述べた通り、キラルな α -アルコキシアルデヒド **14** の調製を行った (**Scheme 4**)。不斉点は新たに構築するのではなく、今回はキラルな原料を用いジアステレオ選択的な手法によりアルデヒド **21** の合成を行った。すなわち D-マンニトールより誘導されるグリセルアルデヒド保護体 (*R*)-**15**¹⁵⁾ と活性アミルアルコールより調製されるハロゲン化アルキル **16**¹⁶⁾ の両文献既知化合物を Grignard 反応にて連結させた後、生じた水酸基を Dess–Martin periodinane を用いて酸化しケトン **18** を得た。この際、Grignard 反応が低収率である原因は、副反応であるアルデヒド **15** の還元が優先したためである。続いて Nakai らの報告¹⁷⁾ を参考に、得られたケトン **18** に対し四塩化スズ存在下にてメチルリチウムを作用させることで、高いジアステレオ選択性 (>20 : 1) でメチル化が進行し三級アルコール **19** を得た。得られた **19** のジアステレオマーを分離し、遊離の水酸基を TBS 基で保護した後、過ヨウ素酸を用いてアセトニドの除去、およびジオールの開裂を行うことでキラルな α -シロキシアルデヒド (2*S*,4*S*)-**21** を合成した。

なお、L-アスコルビン酸からはグリセルアルデヒド保護体 (*S*)-**15** を容易に調製することが出来る¹⁸⁾。(*S*)-**15** から上記と同様の 5 工程を経ることで、2-メチルブチル基の立体化学は *S* に固定し 2 位の立体化学のみが逆転した α -シロキシアルデヒド (2*R*,4*S*)-**21** も合成した。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

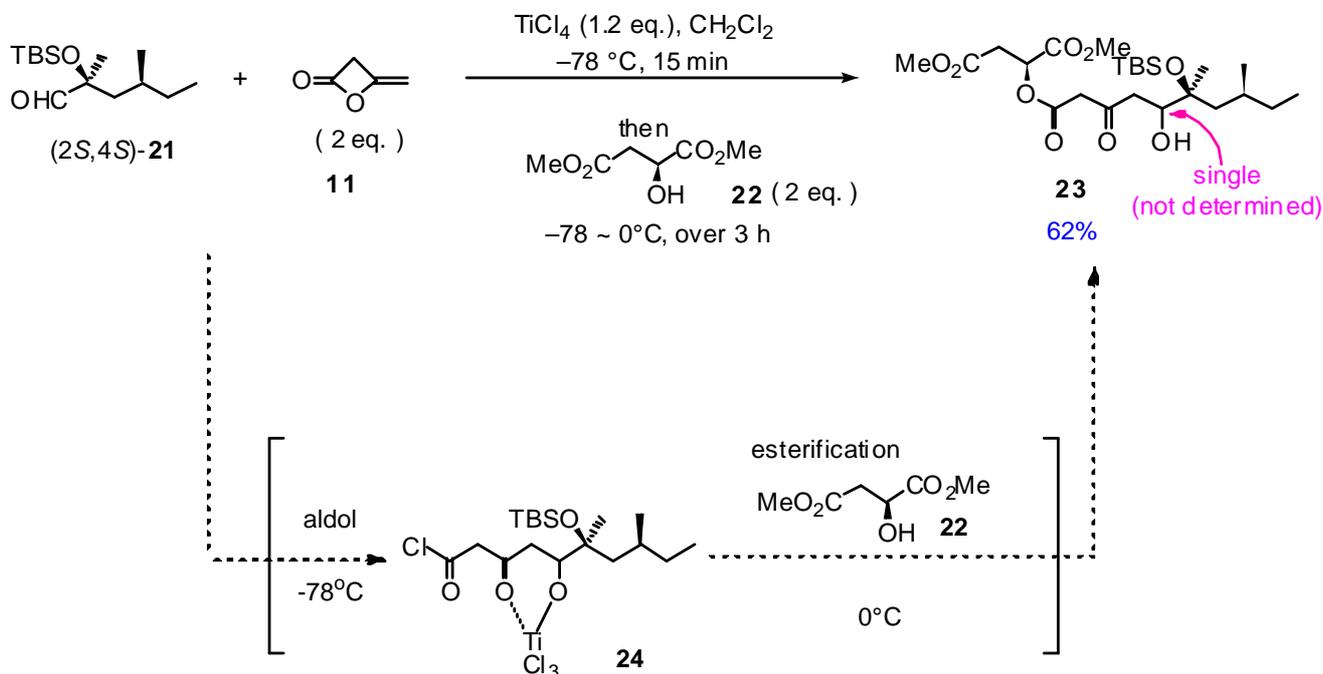
Scheme 4. アルデヒド**21**の合成



Scheme 4 で得られたアルデヒド**(2S,4S)-21** を用いて、L-リンゴ酸ジメチル**(22)** およびジケテン**(11)** との 3 成分反応を行った(**Scheme 5**)。Mukaiyama らの報告では過剰量のアルコールを用いていたが、著者らがアルコールとして用いた L-リンゴ酸ジメチル**(22)** は 2 当量まで減らすことが可能であり、目的とする δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル **23** を 62% の収率で得ることに成功した。なお、得られた δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル **23** の水酸基の立体化学は未決定であるが、単一のジアステレオマーのみが生成した。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

Scheme 5. 鍵中間体23の合成



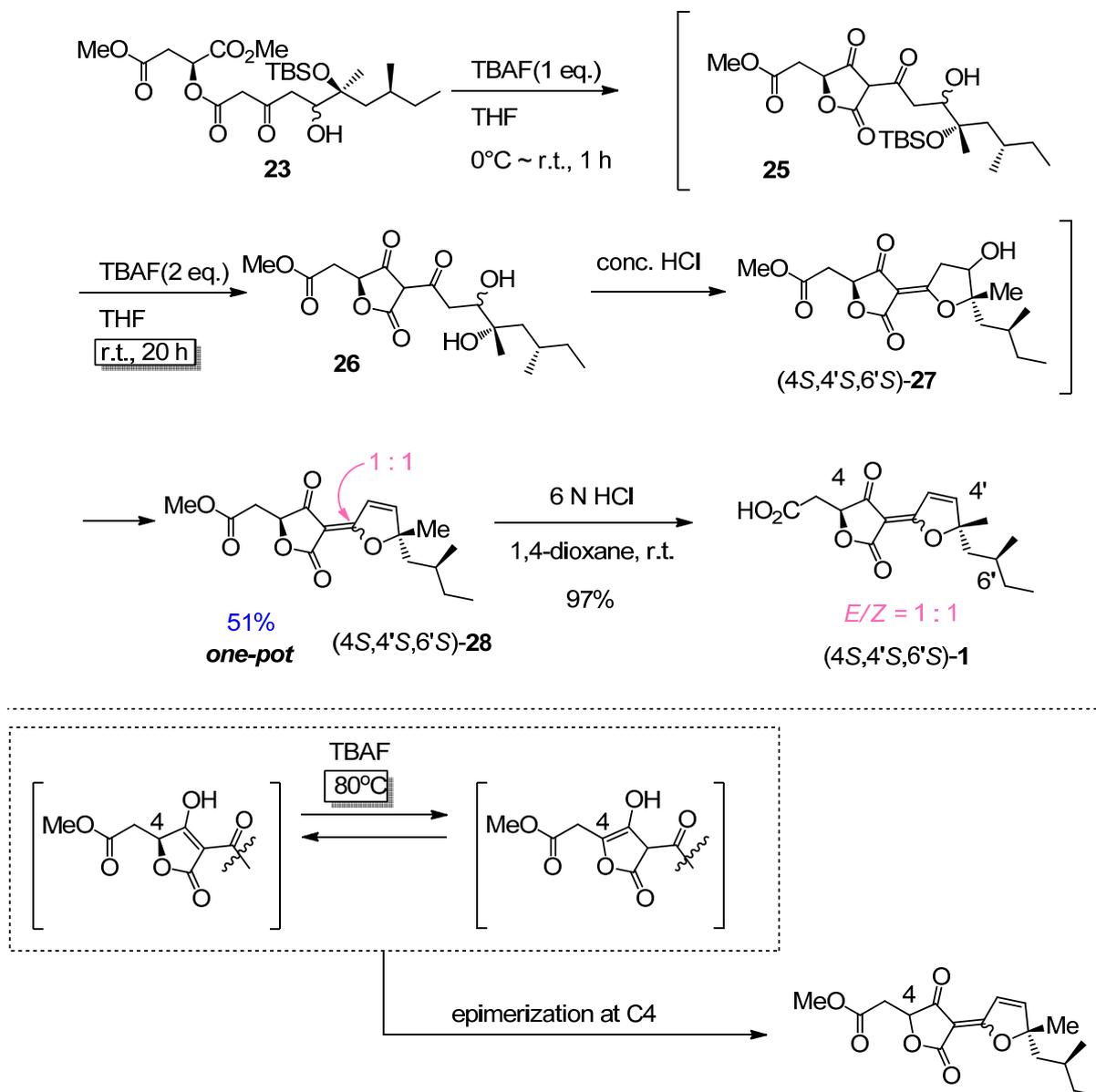
本反応の反応機構はこれまでに報告されていないが、著者は、まずアルデヒドとジケテンが四塩化チタンによりアルドール反応を起こし、**24**のような酸塩化物中間体を生じているものと考えている。続いて L-リンゴ酸ジメチル(**22**)の水酸基がエステル化を起こし、 δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル **23** が生成していると考えた。酸塩化物中間体 **24** と L-リンゴ酸ジメチル **22** とのエステル化段階は -78°C の低温条件下では殆ど進行せず、 0°C まで昇温することが本反応の進行には重要である。

鍵中間体 **23** が得られたので、Nodulisporacid A (**1**) への変換を検討した(**Scheme 6**)。 δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル **23** に対し TBAF¹⁹⁾ を作用させると、その塩基性によりまず Claisen 縮合が速やかに進行しテロン酸骨格が構築された **25** へ変換され、さらに TBAF を加えることで TBS 基が除去されたジオール **26** が生成した。中間体 **25**、および **26** の生成は TLC による反応追跡および Mass スペクトルにより確認している。TBS 基の除去が完了した段階で、さらに反応液に濃塩酸を加えることによりエノールエーテル化、続く脱水反応が連続して起こ

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

り、(4*S*,4'*S*,6'*S*)-Nodulisporacid A methyl ester (**28**)を one-pot にて収率 51%で得ることに成功した。なお、TBS 基の除去工程(**25**→**26**)には長い反応時間を要するが、本工程を反応時間短縮のために加熱条件下で行うと TBAF の塩基性のためか、C4 位での異性化が進行するという知見が得られた。したがって、(4*S*,4'*S*,6'*S*)-**28** のエステル部位は酸性条件で加水分解し、異性化を引き起こすことなく Nodulisporacid A (**1**)の 8 種異性体中うち 1 つを *E*:*Z*=1:1 の平衡混合物として、合成を達成した。

Scheme 6. 鍵中間体**23**から Nodulisporacid A (**1**)への変換



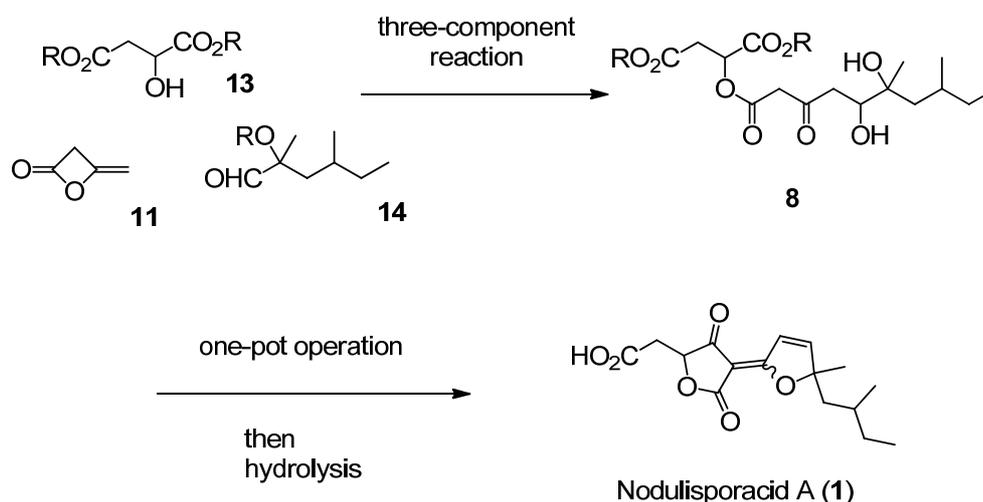
第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

以上、本節では四塩化チタンを用いるアルコール、アルデヒド、ジケテンの3成分連結反応、および δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル **23** からの one-pot による骨格構築を鍵段階とする Nodulisporacid A (**1**)の合成ルートを確立した。次節では Nodulisporacid A (**1**)の相対・絶対立体配置の決定に関して述べる。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

第四節 Nodulisporacid A の絶対立体配置の決定

Scheme 7. 確立したNodulisporacid A (1)の合成ルート.



前節では Nodulisporacid A の合成ルート確立について述べた (**Scheme 7**)。まず Nodulisporacid A の相対立体配置を決定するべく、確立法に従い 2-メチルブチル基の立体化学を固定した Nodulisporacid A methyl ester (**28**)の 4 種の立体異性体を全て合成し、その ^1H NMR スペクトルのケミカルシフト値を文献値⁸⁾と比較することとした。文献記載の Nodulisporacid A methyl ester (**28**)は天然体 Nodulisporacid A (1)をエステル化して得たものである。その結果、合成品(4*S*,4'*S*,6'*S*)-**28** のケミカルシフト値は天然由来メチルエステル体の文献値と完全一致した。一方でこれ以外の 3 化合物は図中のアスタリスクで示した部位のプロトンのケミカルシフト値に差異がみられたことから、天然由来の Nodulisporacid A methyl ester (**28**)および Nodulisporacid A (1)の相対立体配置は合成品(4*S*,4'*S*,6'*S*)-**28** と同じであると考えられた(**Figure 7**)。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

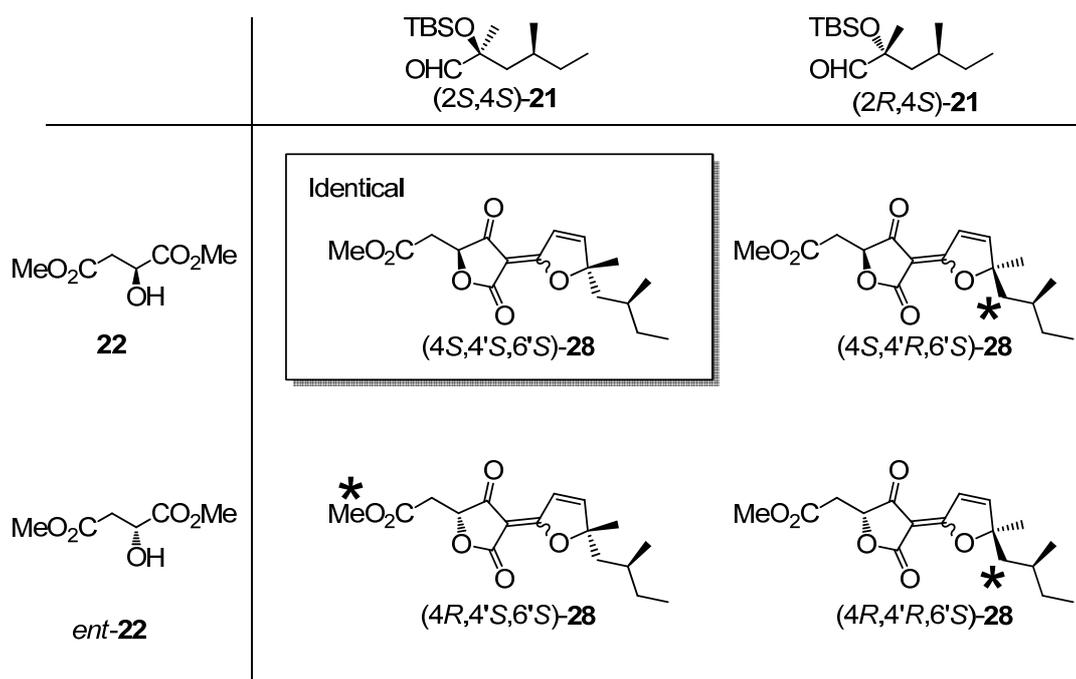


Figure 7. 合成した4種Nodulisporacid A methyl esterの¹H NMRの比較

合成品(4S,4'S,6'S)-28の加水分解により得られた(4S,4'S,6'S)-1の性状は単離文献に記載⁸⁾の通りアモルファスであった。文献情報ではNodulisporacid A (1)の結晶化は困難であるとされているが、種々検討の結果、(4S,4'S,6'S)-1をクロロホルム、四塩化炭素の混合溶媒に溶解させた後、さらにジイソプロピルエーテルをゆっくりと加え、2層に分離した状態で静置することにより、その境界において拡散に伴う溶解度低下により結晶化が起こり単結晶を得ることに成功した(Figure 8)。Nodulisporacid A (1)は二重結合部に関し、幾何異性体の平衡混合物であるためその分離が不可能と報告されていたが、得られた結晶は純粋なZ体であった。また得られた結晶のX線結晶構造解析²⁰⁾の結果と使用した原料の立体化学より、合成品(4S,4'S,6'S)-1の絶対立体配置は表記通りで相違ないことが確認できた。

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

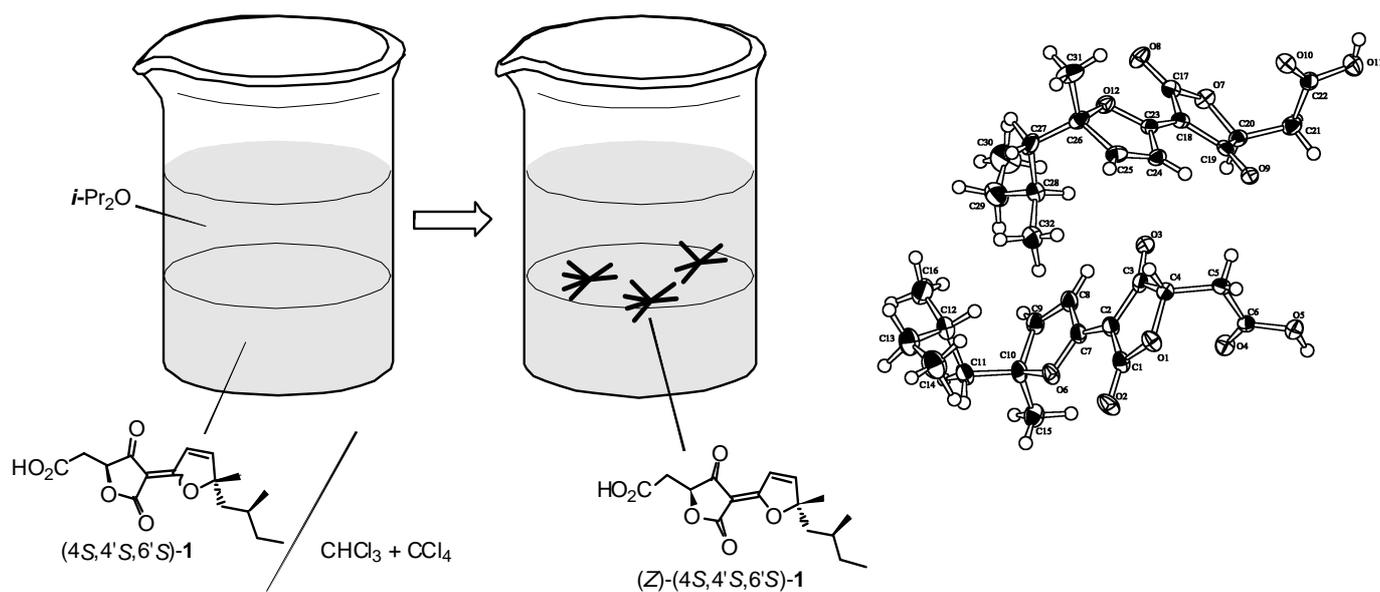


Figure 8. Nodulisporacid A (1)の結晶化と、得られた結晶のORTEP図

天然由来 Nodulisporacid A (1)の絶対立体配置の決定に向け、(4S,4'S,6'S)-1の比旋光度を測定した。前述の(Z)-(4S,4'S,6'S)-1の結晶は有機溶媒に溶解させると、およそ3時間で再度 $E:Z = 1:1$ の平衡状態へ達する。この際、その比旋光度は+9.03から-0.96へと徐々に変化していった(**Figure 9**)。この結果からE体の比旋光度は-11程度と見積もられるが、絶対値が20になることはありえない。このように平衡状態により比旋光度の値にばらつきが生じるため、その比較による絶対立体配置の決定は困難であると判断し、今回は別の手法により天然体の立体の決定を行った。

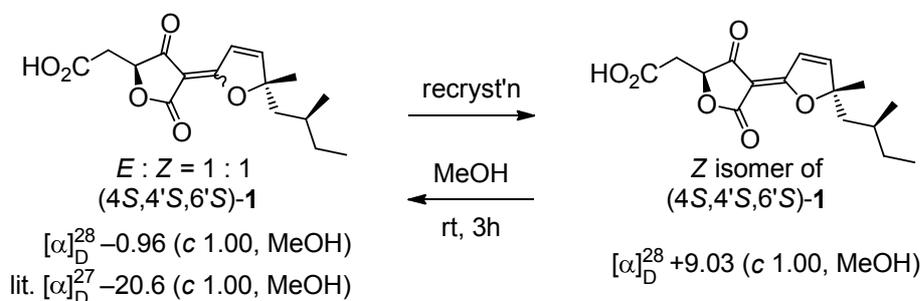


Figure 9. Nodulisporacid A (1)の再結晶と異性化

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

まず、合成した(4*S*,4'*S*,6'*S*)-**1**を*S*および*R*体の α -メチルベンジルアミン(**29**)と縮合し、得られたそれぞれのアミド体**30**、**31**の¹H NMR スペクトルを測定した。その結果、2'位のプロトンのケミカルシフト値に差異が見られた。次に Kittakoop らに天然由来 Nodulisporacid A (**1**)を提供していただき、同様に*S*体アミンを縮合した。その結果¹H NMR スペクトルは**31**と完全に一致した。このことより合成した(4*S*,4'*S*,6'*S*)-**1**は Nodulisporacid A (**1**)の鏡像体であり、天然体は(4*R*,4'*R*,6'*R*)の立体化学を有していることが判明した(**Figure 10**)。

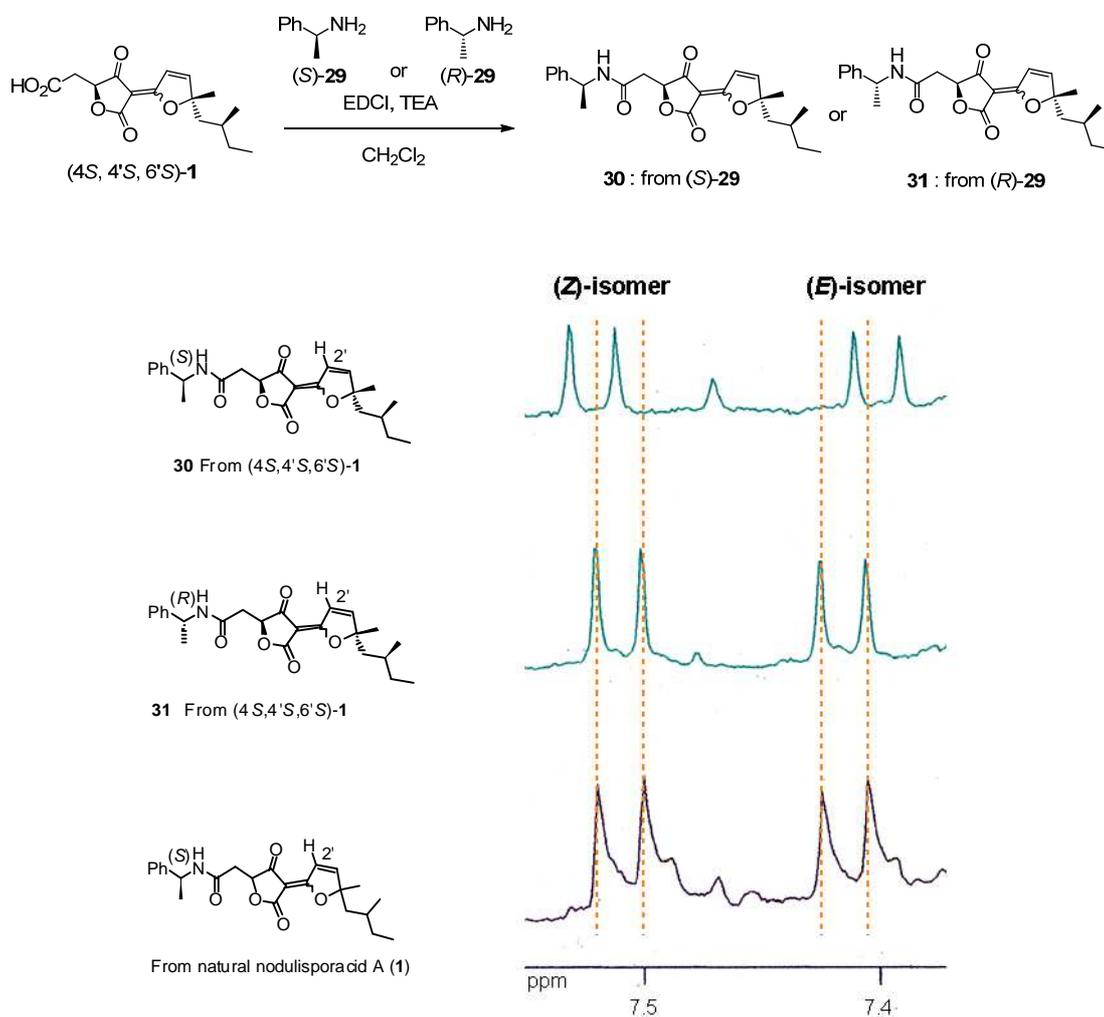


Figure 10. Nodulisporacid A (**1**)の絶対立体配置の決定

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

以上、本節では Nodulisporacid A (1)の相対・絶対立体配置の決定を行い、天然体は (4*R*,4'*R*,6'*R*)の立体化学を有していることを明らかにした(**Figure 11**)。

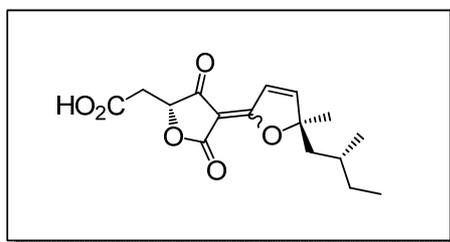


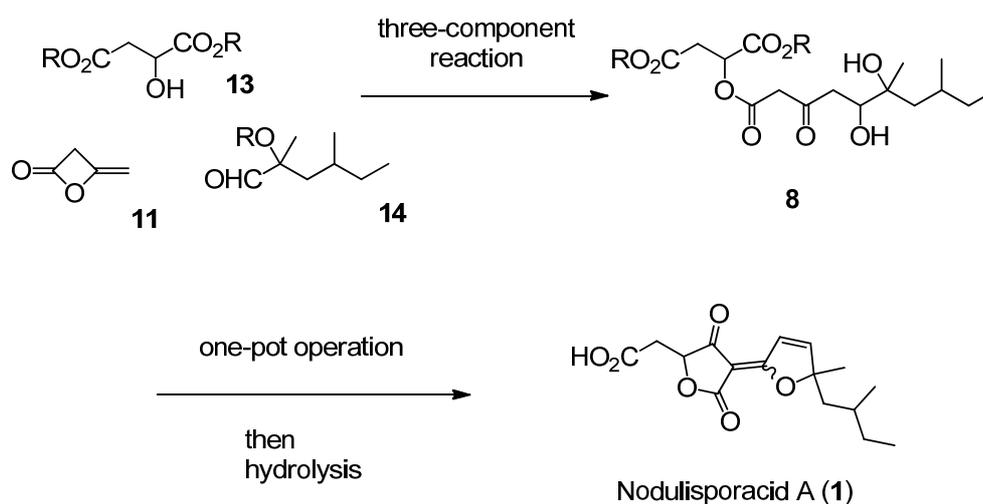
Figure 11. Nodulisporacid A (1)(天然体)の絶対立体配置

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

第五節 小括

本章では、未だ合成例の無い新規な海洋菌類由来の化合物である Nodulisporacid A (1) の合成研究を行い、四塩化チタンを用いるジケテン(11)、リンゴ酸エステル 13、 α -シロキシアルデヒド 14 の 3 成分連結反応による δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル 8 の合成、および得られた 8 からの one-pot によるテトロン酸骨格構築を鍵段階とする Nodulisporacid A (1) の合成経路を確立した(全 8 工程、総収率 4.9%)(Scheme 8)。

Scheme 8. 確立した Nodulisporacid A (1) の合成ルート



確立した手法は、連結させる 3 成分の立体化学・構造を変化させることで、各種異性体および類縁体合成に適した手法である。筆者はその利点を活かし Nodulisporacid A methyl ester (28) の 4 種のジアステレオマーを合成し、文献記載⁸⁾のスペクトルデータと比較することで天然体の相対立体配置を明らかにした。

さらに、困難とされていた Nodulisporacid A (1) の結晶化法を見出し、その X 線結晶構造解析を行うことで合成品の絶対立体配置を確定させ、合成品・天然体をそれぞれキラルなアミンとのアミド体へと変換後、そのスペクトルを比較することで天然体 Nodulisporacid A (1) は

第一章 Nodulisporacid A の合成研究と絶対立体配置の決定

(4*R*,4'*R*,6'*R*)の立体化学を有していることを明らかとした(**Figure 12**)。

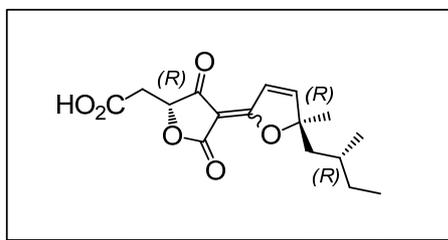


Figure 12. Nodulisporacid A (1)(天然体)の絶対立体配置

第二章 Urechitol A の合成研究

第一節 はじめに

Pentalinon andrieuii (別名: *Urechites andrieuxii*)は、メキシコユカタン半島にて伝統的に皮膚リーシュマニア症の治療薬として用いられている薬草の一種である。2003年、Luis Manuel Peña-Rodríguezらはユカタン半島の4つの地域から *Pentalinon andrieuii* を採取し、その根のメタノール抽出物を用いて抗リーシュマニア活性を評価した結果、*Pentalinon andrieuii* の生育環境が薬理活性に大きく影響し、温湿な地域で生育した *Pentalinon andrieuii* メタノール抽出物には強い抗リーシュマニア活性が確認される一方で、乾燥地域にて生育したものは抗リーシュマニア活性を示さないことが確認されている²⁰⁾。

Urechitol A (2)⁹⁾は上記のうち、乾燥地域(カンペチェ州)にて採取された個体のメタノール抽出物から単離された化合物であり、2つの架橋エーテルを含む高度に官能基化された7員環と6員環ヘミアセタールが縮環した非常に特異な構造を有している(**Figure 13**)。また本化合物はメタノールの代わりにエタノールを用いた抽出・精製工程を経ても同様に単離されることから、天然に存在する化合物であり、各種操作による人工物である可能性は低いとされている。

前述の通り、抗リーシュマニア活性などの薬理活性を持たないことが示唆されるものの、その特異かつ複雑な構造は合成化学的に興味深い。しかしながら現在までに全合成例は存在しない。

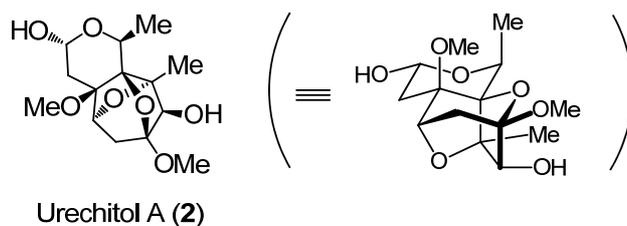
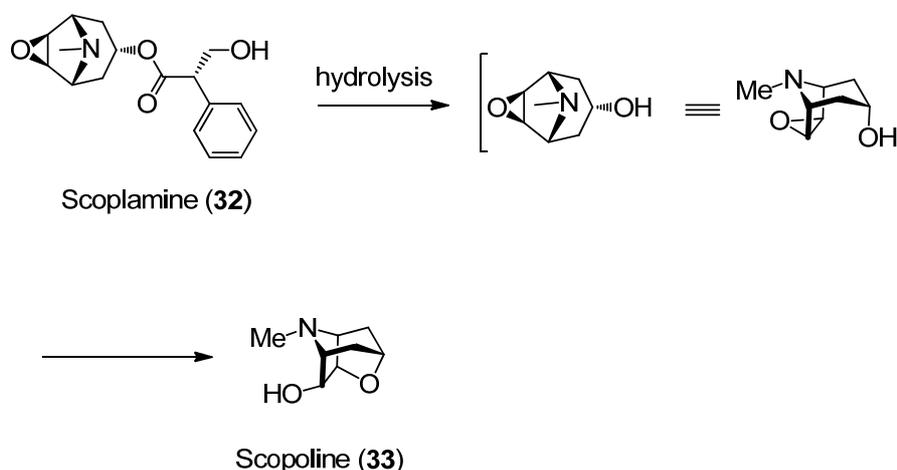


Figure 13. Urechitol A (2)の構造

第二章 Urechitol A の合成研究

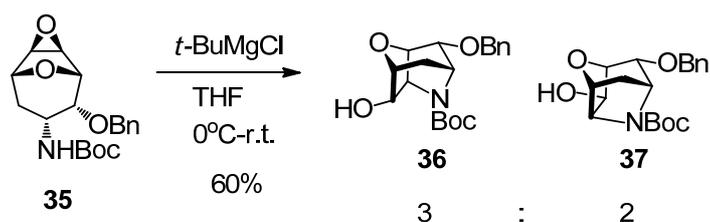
自然界由来の有機化合物において、Urechitol A (2) と同様の高度かつ複雑に酸素官能基化された骨格を有す化合物は現在までに報告例がないが、最も類似する骨格を有する化合物の例としてはヨウシュチョウセンアサガオ等に含まれるアルカロイドであり、非常に強力な抗コリン作用・中枢作用を有する Scopolamine (32)の分解物である Scopoline (33)が挙げられる(Scheme 9)。

Scheme 9. Scopolamine (32)とScopoline (33)



Hoffmann らは、Scopoline (33) の持つノルアダマンタン骨格の構築法として、化合物 35 のような置換シクロヘプタンに対する分子内環化反応を報告している (Scheme 10)²¹⁾。

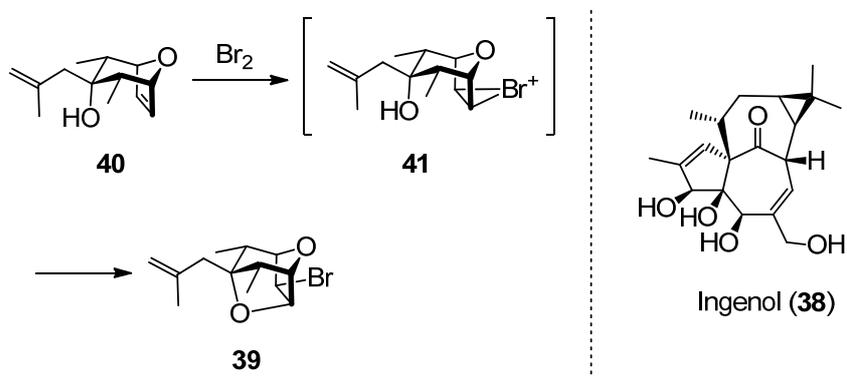
Scheme 10. Hoffmannらの報告



第二章 Urechitol A の合成研究

また 2 つの架橋エーテル構造を有するシクロヘプタン誘導体としては、Grainger らによる Ingenol (38) の合成研究に関する報告²²⁾にて、副生成物として紹介されている化合物 39 が挙げられる。化合物 39 の生成はブロモニウムイオン中間体 41 を分子内水酸基が捕捉することにより起こっていると考えられる(Scheme 11)。

Scheme 11. Grainger らの報告



以上のように、これまでに合成例が無く、類似骨格の合成例も極めて少ない複雑な構造を有する Urechitol A (2) を如何にして効率的に合成するかは序論にて述べたとおり、有機合成化学者に求められる『独創的・効率的合成』への挑戦と筆者は考え、その合成研究に着手した。

本節で例示した 2 つの類似骨格合成法を参考にし、まずは合成計画の立案から行った。その詳細については次節にて述べる。

第二章 Urechitol A の合成研究

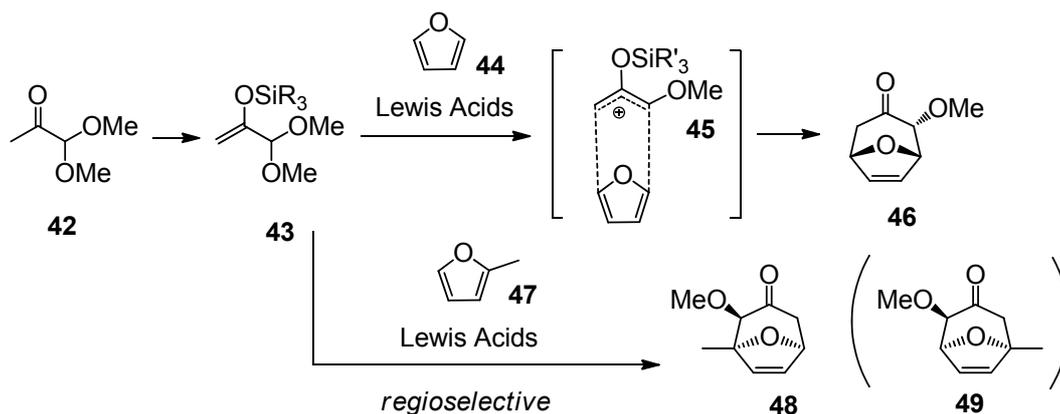
第二節 フランとオキシアリルカチオンとの[4+3]付加環化反応を鍵反応

とする合成計画

Urechitol A (2) の全合成を目指すにあたり、まずはラセミ体合成を行い骨格構築法に関する知見を得た上で、光学活性体の合成を目指すこととした。

Albizati ら²³⁾は、1, 1-ジメトキシアセトン(42)をシリルエノールエーテル化した後、ルイス酸を作用させることで、生じたオキシアリルカチオン 45 (C3 ユニット)とフラン(44) (C4 ユニット)との間で[4+3]付加環化反応が進行し、官能基化された7員環骨格 46 が合成できることを報告している(Scheme 12)。また非対称な化合物である 2-メチルフラン(47)を用いた場合、[4+3]付加環化反応は位置選択的に進行し、付加体 48 のみを得られることを併せて報告している。

Scheme 12. Albizatiらの報告



Urechitol A (2)の全合成において、6員環ヘミアセタール部位は容易に構築できると予想される一方で、2つの架橋エーテル部位を含み高度に官能基されたシクロヘプタン骨格を如何

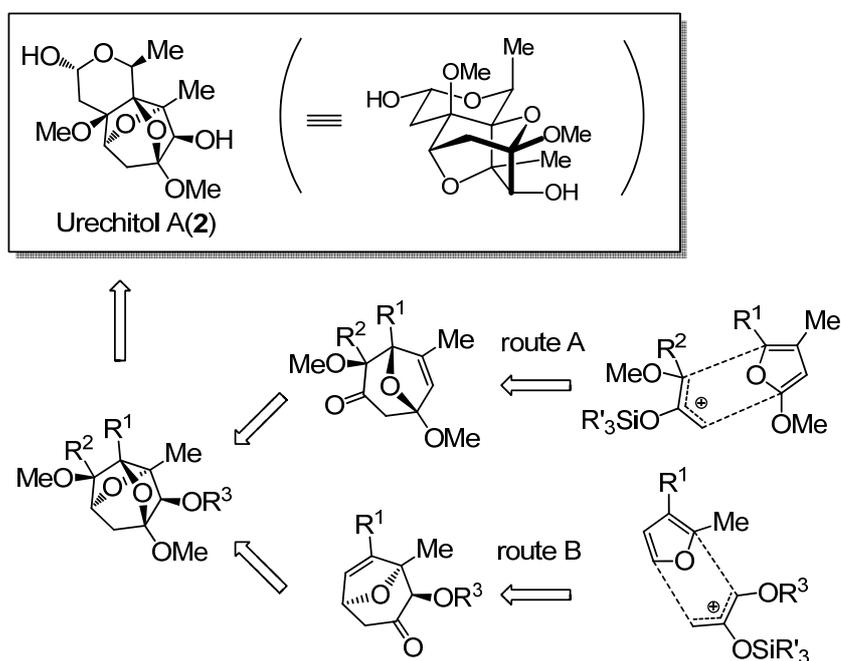
第二章 Urechitol A の合成研究

にして立体制御しつつ構築するかが重要である。そこで筆者は7員環骨格を予め構築した後、種々の官能基化を行い、合成の最終段階で6員環ヘミアセタール部位を導入する計画を立案した(**Scheme 13**)。本計画で重要となる7員環の構築には前述の[4+3]付加環化反応を適用することとした。その理由として、

- 1) Urechitol A (**2**)には2つのテトラヒドロフラン環が存在し、7員環形成に向けて2つの経路を設定できる(route A, B)。
- 2) route A, Bともに[4+3]付加環化体には適切な位置に、必要な酸素官能基および二重結合が導入されている。

という2点が挙げられる。

Scheme 13. Urechitol A (**2**)の全合成に向けての2つの合成戦略

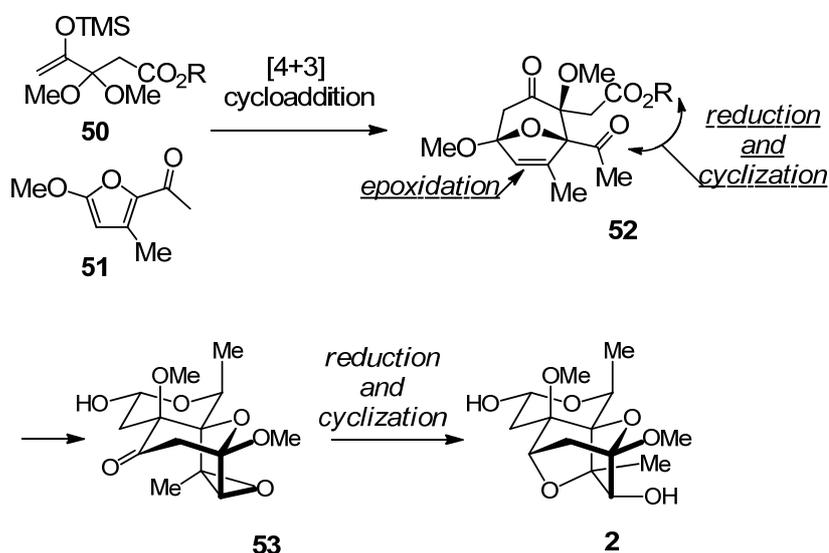


route A(詳細は **Scheme 14**)は2つのメチルエーテルをアセタール化やエーテル化により導入するのではなく、鍵反応に設定した[4+3]付加環化反応にて一挙に導入するという点に

第二章 Urechitol A の合成研究

特長がある。6員環ヘミアセタール部位の足がかりとして、C3ユニットにエステル基(**Scheme 13**, R²)、C4ユニットにアセチル基(**Scheme 13**, R¹)を導入し、還元により生じるアルデヒドおよび2級アルコール間で環化が進行するものと考えた。残るもう1つの架橋エーテル部位は、二重結合部位をエポキシドへと変換後、ケトン還元することで生じる水酸基によりエポキシドを開環させながら構築し Urechitol A (**2**)を合成する計画である。

Scheme 14. Urechitol A (**2**)の合成戦略 ~route A~



route A の課題点としては

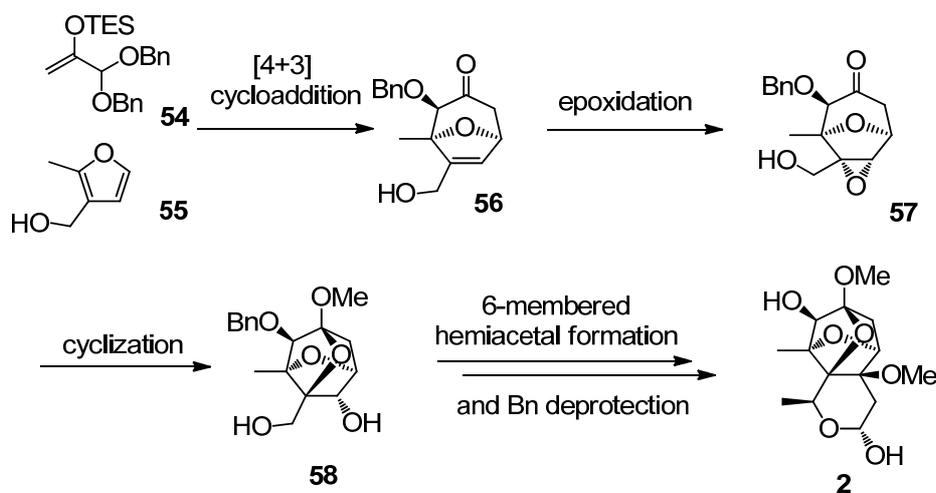
- 1) [4+3]付加環化反応において、非対称 2, 5-二置換フランを用いている報告例がこれまでにないため、位置・立体選択性の予想が難しい。
- 2) フラン環の 2 位、5 位にそれぞれ電子供与基、電子吸引基を導入している例は殆ど無いため、低分子化合物ながら原料の供給経路を確立する必要がある。

などが挙げられる。これらの点を踏まえながら検討を行ったので、その詳細を次節にて述べる。

第二章 Urechitol A の合成研究

一方、route B は 2 つのメチルエーテルをエーテル化などにより順次導入するルートであるが、[4+3]付加環化反応の両基質 **54**, **55** を比較的単純なものとするこゝで、文献情報との比較からその位置・立体選択性の予想が容易な計画である(**Scheme 15**)。

Scheme 15. Urechitol A (**2**)の合成戦略 ~route B~



route B の課題点としては

- 1) **57**→**58** に示す様式の架橋エーテル構築に類似する反応報告例が存在しない。
 - 2) 6員環ヘミアセタールを構築するための工程数(**58**→**2**)が route A に比べ多い。
- などが挙げられる。route B の検討に関して、その詳細は第二章第六節にて述べる。

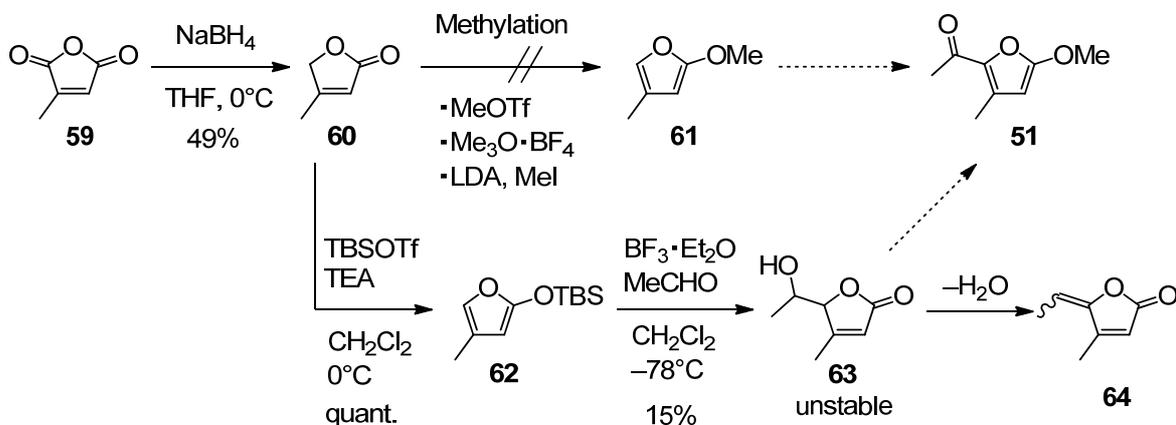
第二章 Urechitol A の合成研究

第三節 5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(51)の合成 ~route A~

route A を検討するにあたり、まず[4+3]付加環化反応の基質となるフラン 51 の合成を行った。

前節で述べた通り、5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(51)の合成法は報告されておらず検討が必要であった。そこでまず、3位のメチル基が予め導入されており、安価なシトラコン酸無水物(59)を出発原料とし置換フラン 51 の合成に着手した(Scheme 16)。シトラコン酸無水物(59)を文献情報²⁴⁾を参考に還元し不飽和ラクトン 60 へと変換した。得られた 60 の O-メチル化により 2-メトキシ-3-メチルフラン(61)を得るべく、種々のメチル化剤および反応条件を検討したが、目的とする反応は全く進行しなかった。そこで、一旦シリルエノールエーテル 62 へと変換後、Mukaiyama aldol 反応を行うことで²⁵⁾アセチル部位の 2 炭素を導入した 63 を合成した。しかし得られた化合物 63 の安定性は低く、脱水が進行し 64 へと変換されるため、目的とする 51 への変換を検討することが出来なかった。以上より、シトラコン酸無水物(59)を出発原料とする経路は断念した。

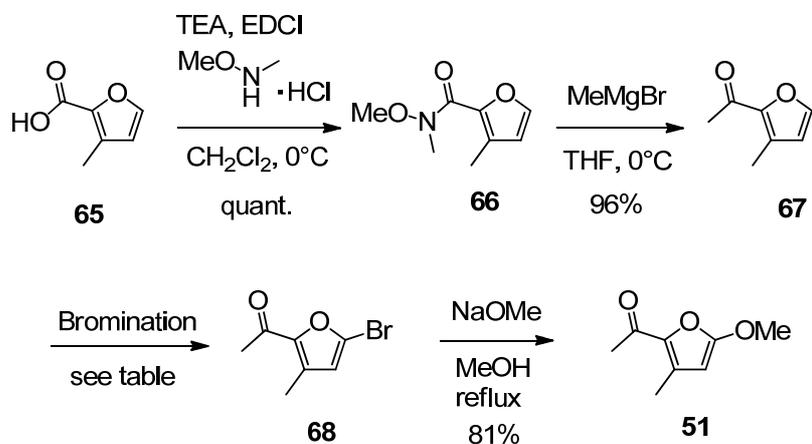
Scheme 16. 置換フラン51の合成検討①



第二章 Urechitol A の合成研究

次に 3-メチルフランカルボン酸(**65**)を出発原料とする経路を検討した(**Scheme 17**)。フランカルボン酸 **65** を Weinreb アミド **66** へと変換した後、MeMgBr を作用させアセチルフラン **67** を合成した。化合物 **67** の 5-臭素化反応を種々検討の結果、DMF 中にて NBS を 1 当量作用させることで、低収率ながら目的物 **68** を得ることが出来た。本反応条件では未反応のアセチルフラン **67** が回収されたが、過剰量の NBS を作用させると多くの副生成物が生じ収率低下の原因となった。また、脱水や反応の加速を狙い、モレキュラーシーブスおよびピリジンなどのアミンを添加し反応を行ったが効果は見られなかった。さらに、臭素化剤として DBH を用いた場合には、NBS を用いた場合を上回る結果は得られなかった。得られた臭化物 **68** に対してメタノール中、ナトリウムメトキドを作用させることで[4+3]付加環化反応の原料に設定した 5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(**51**)の合成に成功した。

Scheme 17. 置換フラン**51**の合成検討②

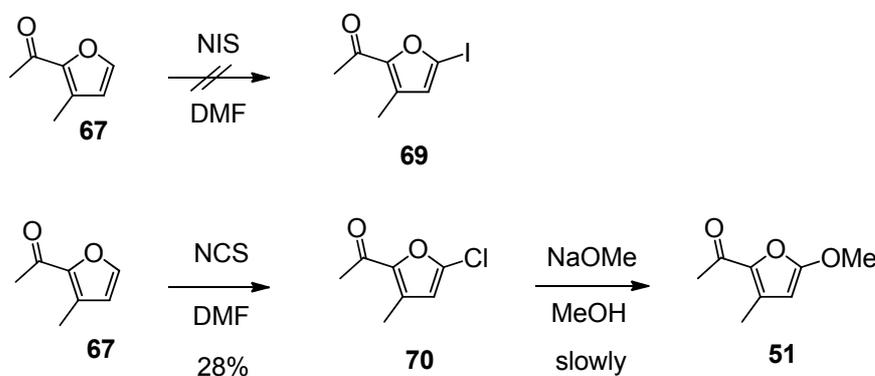


reagent	solvent	yield of 68
NBS (1 eq.)	DMF	30%
	CCl ₄	<10%
	MeOH	decomp.
	MeCN	decomp.
	AcOH	no reaction
DBH (0.5 eq.)	DMF	trace
	CH ₂ Cl ₂	<20%

第二章 Urechitol A の合成研究

アセチルフラン **67** へのメキシ基の導入(**Scheme 17**, **67**→**51**)は臭化物経由で行っているが、塩化物、およびヨウ化物経由での変換も検討した(**Scheme 18**)。その結果、NIS を用いたヨウ素化は全く進行しなかった。NCS による塩素化は **Scheme 17** の臭素化と収率に大きな差は見られなかった。またメキシ基の導入工程は臭化物経由に比べ反応速度が遅くなるのみであった。

Scheme 18. 置換フラン**51**の合成検討③



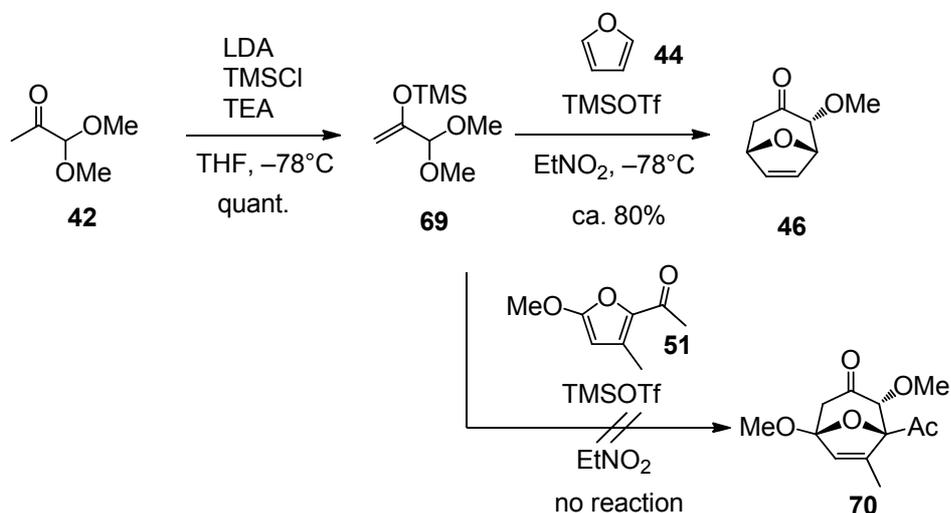
以上、本節では[4+3]付加環化反応の原料に設定した5-アセチル-2-メキシ-4-メチルフラン(**51**)の合成について述べた。次節では合成した **51** に対する分子間[4+3]付加環化反応の検討について述べる。

第二章 Urechitol A の合成研究

第四節 分子間[4+3]付加環化反応の検討 ~route A~

分子間[4+3]付加環化反応の検討を開始するに当たり、文献記載²³⁾の基質を用いて反応の追試を行った(**Scheme 19**)。1,1-ジメトキシアセトン(**42**)をシリルエノールエーテル **69** へと変換後、フラン(**44**)の共存下にてルイス酸として触媒量の TMSOTf を作用させることで速やかに付加環化反応が進行し、目的の付加体 **46** を約 80%の収率で得ることが出来た。そこで、モデル実験として前節にて合成した 5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(**51**)とシリルエノールエーテル **69** との付加環化反応を同様の手法にて試みたが、反応は全く進行しなかった。両基質の当量、および反応温度などの検討も行ったが、置換フラン **51** が回収されるのみであり、目的物 **70** は全く得られなかった。

Scheme 19. [4+3]付加環化反応の追試と、置換フラン**51**への適用検討

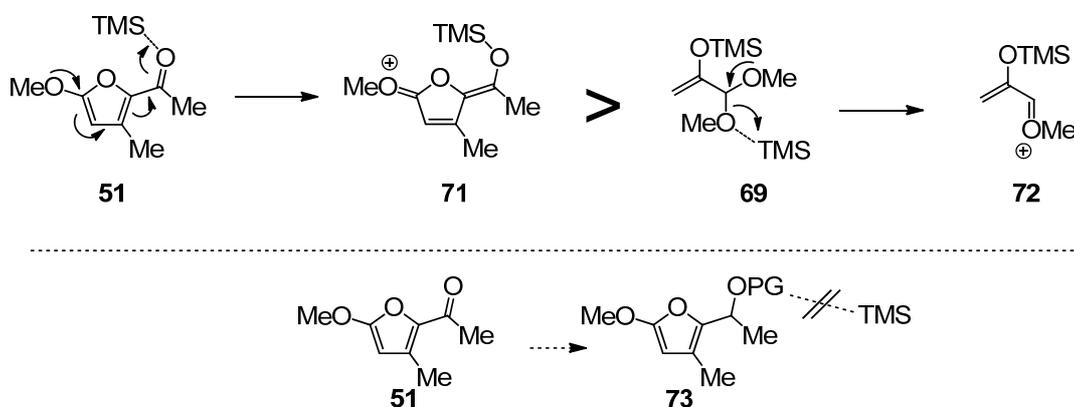


筆者は反応が全く進行しない原因を次のように考察した(**Scheme 20**)。すなわちルイス酸がシリルエノールエーテル **69** のメトキシ基を活性化することでオキシアリルカチオン **72** が生じる速度よりも、置換フラン **51** の2位のメトキシ基からの強い電子供与によりカルボニル基と

第二章 Urechitol A の合成研究

の反応速度の方が速く、**71** のような構造をとることで[4+3]付加環化反応が進行しなくなっているという仮説である。そこで置換フラン **51** のアセチル基を還元後、保護基を導入し化合物 **73** へと変換することでルイス酸が消費される経路を防ぎ、[4+3]付加環化反応を進行させることが出来るのではないかと考えた。

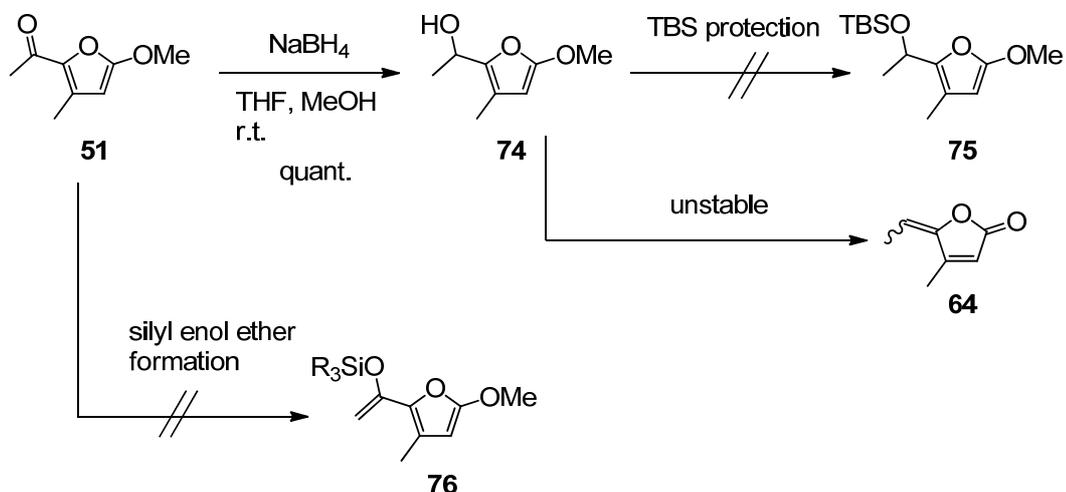
Scheme 20. 置換フラン**51**を用いた[4+3]付加環化反応に関する考察①



Scheme 20にて示した仮説に基づき置換フラン **51** のアセチル基を水素化ホウ素ナトリウムにより還元し、定量的にアルコール **74** を得た(**Scheme 21**)。生じた水酸基を TBS 基で保護するべく種々の条件を試みたが、保護体 **75** を得ることは出来なかった。この原因は、アルコール **74** はメキシ基からの強力な電子供与のため速やかに脱水反応が進行し、不飽和ラクトン **64** に変換されてしまうためである。そこで置換フラン **51** をシリルエノールエーテル化することによる擬似的なカルボニル基の保護を試みたが、この場合には全く反応が進行しなかった。

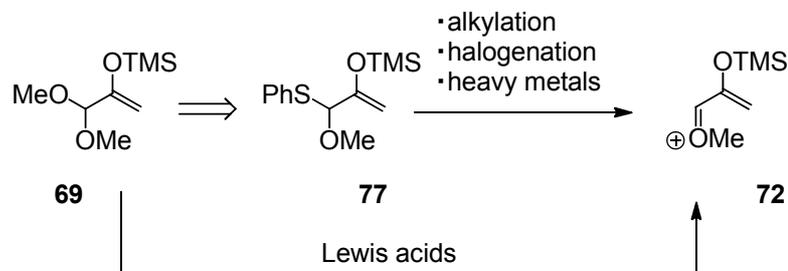
第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 21. 化合物75の合成検討



この結果より 5-アセチル-2-メトキシ-4-メチルフラン(51)を誘導化して[4+3]付加環化反応を行うのではなく、オキシアリルカチオンの発生方法に着目することで問題を解決できないかと考えた(Scheme 22)。すなわち、筆者はオキシアリルカチオン前駆体のジメチルアセタール部位を、モノチオアセタールに変更することを考案した。この変更により重金属塩などの酸素原子に比べ硫黄原子に親和性の高いルイス酸のみならず、アルキル化剤やハロゲン化剤などの硫黄原子選択的な活性化試薬を作用させることで、置換フラン上の酸素官能基に左右されることなくオキシアリルカチオンを発生させることが可能となり、[4+3]付加環化反応が進行するのではないかと考えた。

Scheme 22. モノチオアセタールを用いたオキシアリルカチオン発生法

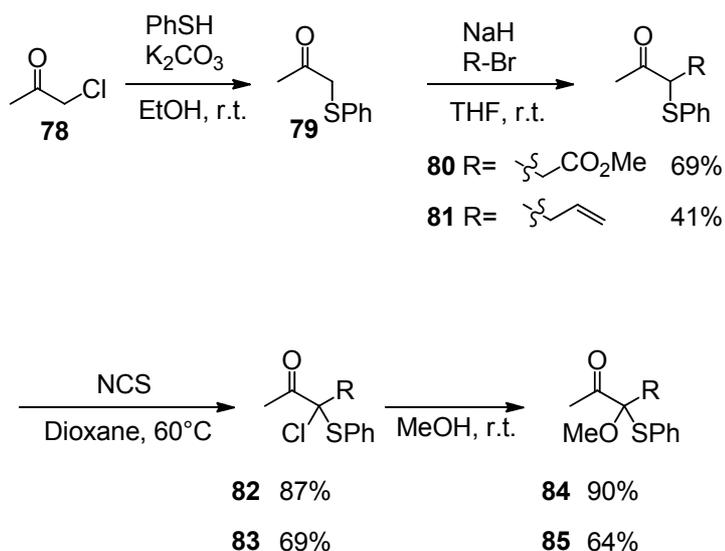


第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 22に示した仮説に基づき、モノチオアセタールを有するオキアリルカチオン前駆体の合成に着手した(**Scheme 23**)。この際には、モデル反応での条件検討は不十分ではあるが、Urechitol A (**2**)の6員環ヘミアセタール部位構築の足がかりとなる置換基を導入した基質を用いて条件検討を行うことにした。

α -クロロアセトン(**78**)に対しベンゼンチオールを作用させチオフェニル基を導入後、塩基性条件下にてアルキル化剤を作用させ化合物 **80** および **81** を得た。続いて NCS を用いて塩素化後、メタノールにて処理することとでオキアリルカチオン前駆体 **84** および **85** を合成した。

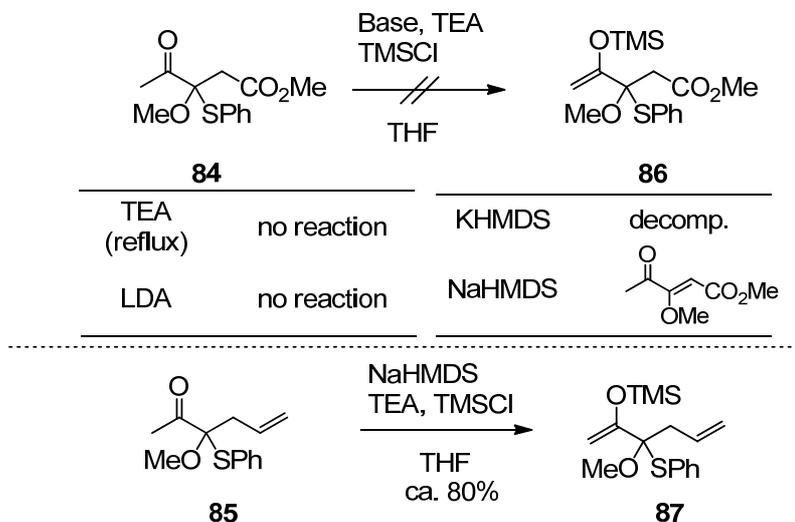
Scheme 23. 化合物**84**、**85**の合成



まず、オキアリルカチオン前駆体 **84** からシリルエノールエーテルへの変換を検討した(**Scheme 24**)。検討の結果、目的物 **86** を得ることは出来なかったが、塩基として NaHMDS を用いた場合のみ反応が進行した(β -脱離体のみが生成)。そこで化合物 **85** に対し NaHMDS を用いる条件にてシリルエノールエーテル化を試みたところ、収率良く目的物 **87** を得ることが出来た。

第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 24. 化合物86、87の合成

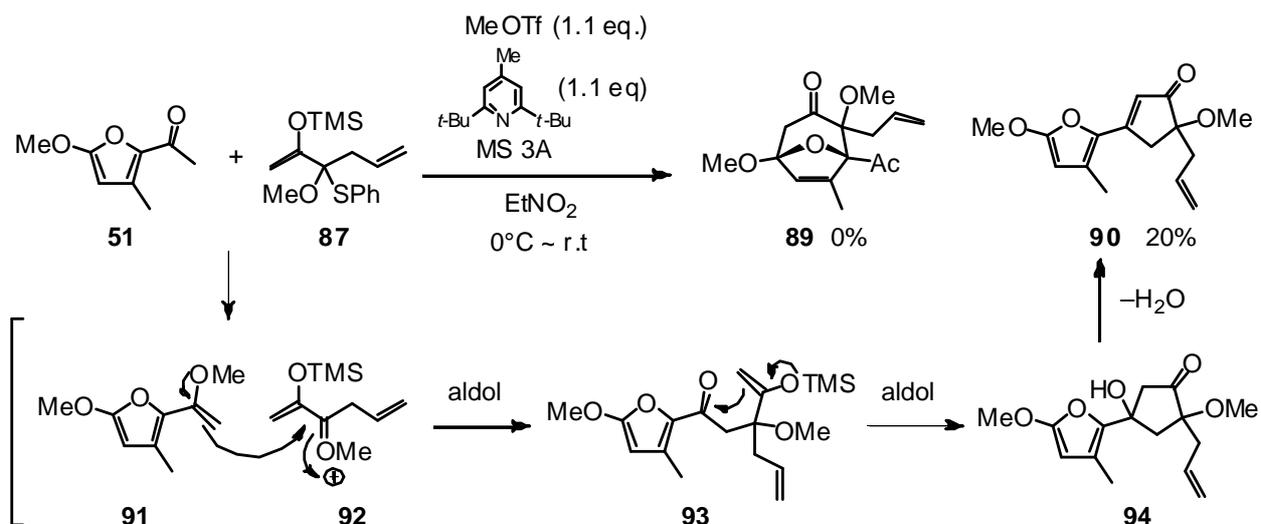
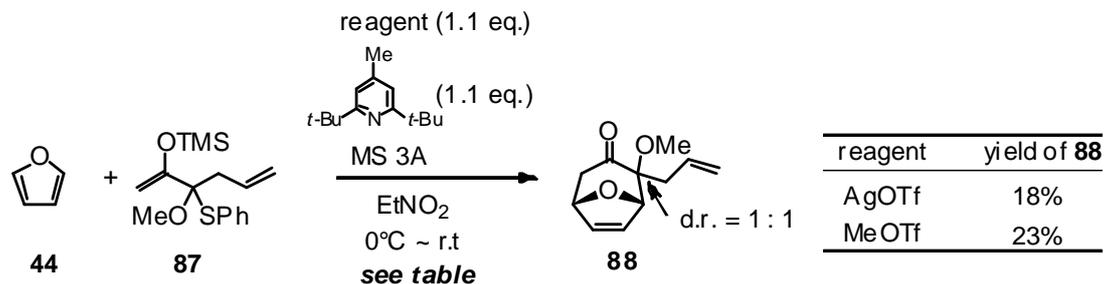


得られたシリルエノールエーテル **87** を用いて、再度分子間[4+3]付加環化反応を行った (**Scheme 25**)。まず、フラン(**44**)との付加環化を試みた。水分の混入を極力避けるためモレキュラーシーブス 3A、系内が酸性になることを防ぐため 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジンを添加剤として加えた上で、活性化剤としてアルキル化剤である MeOTf、重金属試薬である AgOTf を用いたところ、いずれの場合にも、目的の付加体(**88**)を低収率ながら得ることができた。この結果は、モノチオエーテルの硫黄原子を活性化することによるオキシアリルカチオンの発生が可能であることを示している。そこで置換フラン **51** との反応を同様の条件下行った。AgOTf を用いた場合にはシリルエノールエーテル **87** の分解のみが進行し、置換フラン **51** を回収する結果となった。一方 MeOTf を作用させた場合、目的の付加体 **89** は生成せず、不飽和ケトン **90** が得られた。

この原因として、MeOTf により硫黄原子が活性化されオキシアリルカチオンは発生するものの、置換フラン **51** 上の 2 位メキシ基からの電子供与が大きいため、アルキル化剤であっても 5 位アセチル基のエノールエーテル化が進行し中間体 **91** が生じることで[4+3]付加環化反応に優先して分子間および分子内のアルドール反応が連続して起こり、脱水反応を経て不飽和ケトン体 **90** が生成したものと考えられる。

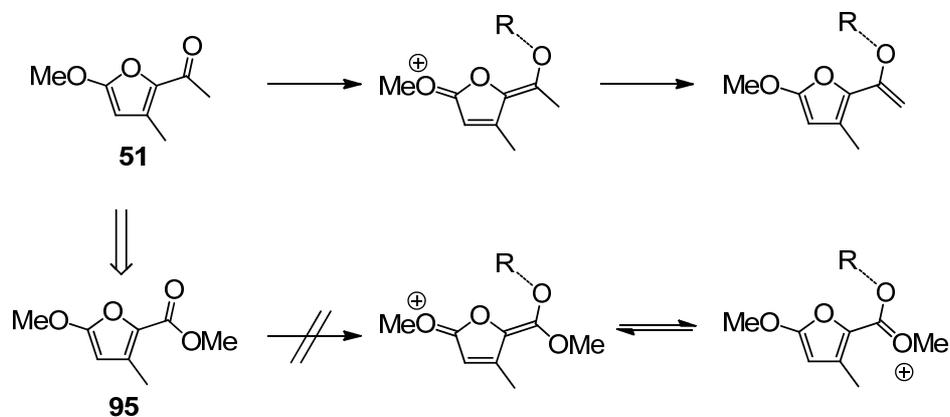
第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 25. 化合物**87**を用いた[4+3]付加環化反応



これまでの結果より、置換フラン**51**の5位アセチル基が[4+3]付加環化反応の妨げになっていると考察できる。そこで5位アセチル基をメキシカルボニル基へと変更した化合物**95**を用いれば、ルイス酸への配位やカルボニル基のエノールエーテル化などが起こらずに[4+3]付加環化反応を進行させることが出来るのではないかと考えた(**Scheme 26**)。

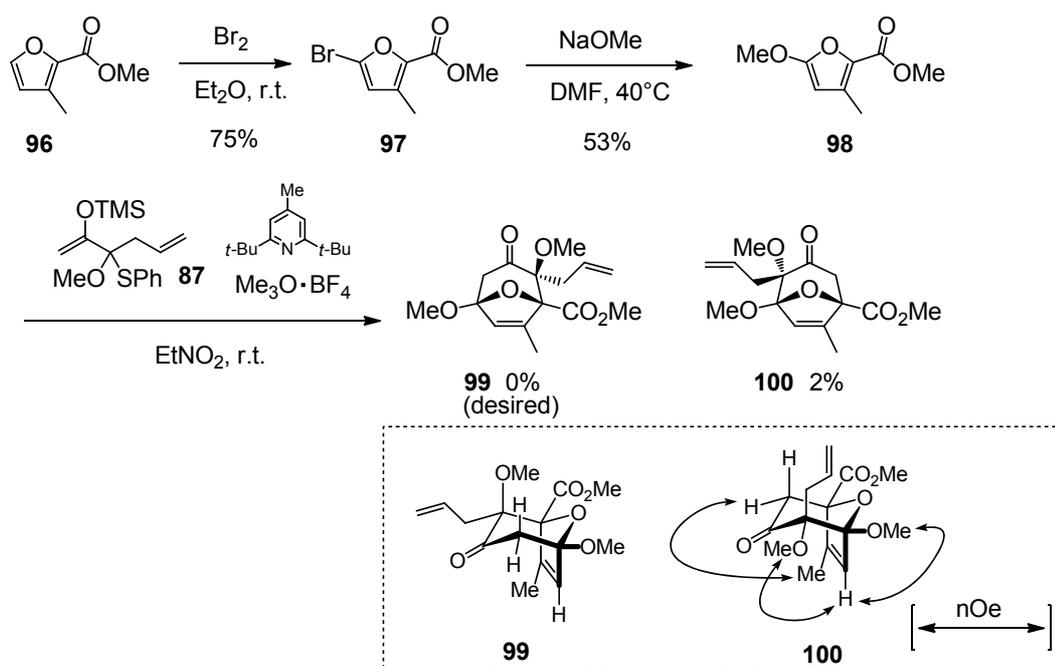
Scheme 26. 置換フラン**51**を用いた[4+3]付加環化反応に関する考察②



第二章 Urechitol A の合成研究

まず、市販の化合物 **96** を臭素化し、続いてナトリウムメキシドを作用させることで 2-メキシ-5-メキシカルボニル-4-メチルフラン(**98**)を合成した。続いて、合成した置換フラン **98** とシリルエノールエーテル **87** との共存下に硫黄原子の活性化剤として Meerwein 試薬($\text{Me}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$)を作用させることで、痕跡量であるが[4+3]付加環化体を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。得られた化合物の立体化学を決定すべく nOe スペクトルを測定した結果、得られた付加体は望む **99** ではなく、位置・立体選択性ともに逆の化合物 **100** であることが判明した(**Scheme 27**)。

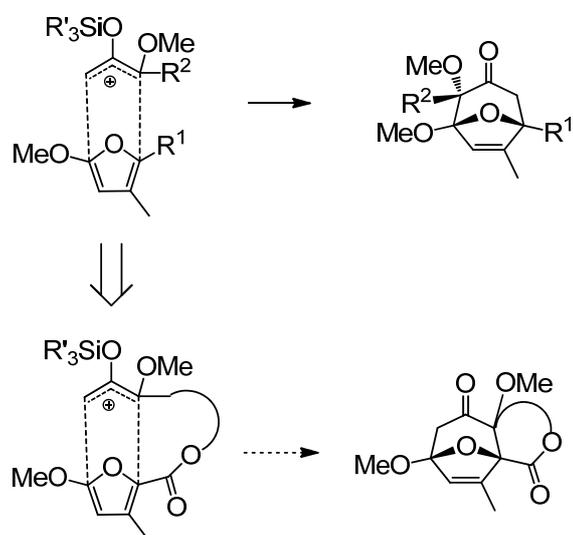
Scheme 27. 置換フラン**98**を用いた[4+3]付加環化反応



以上の結果より route A を分子間[4+3]付加環化反応で達成することは困難であると判断した。しかし、付加環化反応を分子内で行えば位置選択性を考慮する必要が無く、さらに反応性の向上も期待できる(**Scheme 28**)。

第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 28. 分子内[4+3]付加環化反応を適用した合成戦略の概要



そこで、次節では route A の合成計画に基づいた分子内[4+3]付加環化反応の検討を行ったので、その詳細を述べる。

第二章 Urechitol A の合成研究

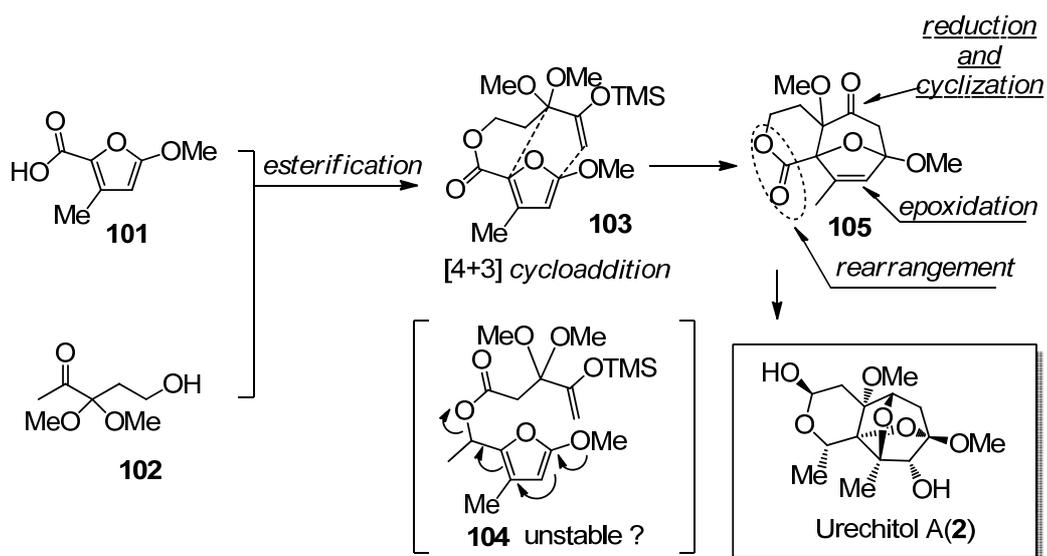
第五節 分子内[4+3]付加環化反応の検討 ~route A~

前節では route A の合成計画に基づき分子間[4+3]付加環化反応の検討を行った。その結果、

- 1) [4+3]付加環化反応の収率が極めて低い。
- 2) 環化生成物の位置および立体選択性ともに、所望の化合物と逆である。

という問題があった(**Scheme 27**)。そこで筆者は、位置選択性に関する問題の解決および反応性の向上を狙い、[4+3]付加環化反応を分子内にて行う計画を立案した(**Scheme 29**)。分子内[4+3]付加環化反応の前駆体として化合物 **104** を設定すると、短工程で Urechitol A (**2**) の全合成が達成できる可能性があるが、これまでの検討で得られた『置換フラン 2 位のメキシ基からの電子供与は強力である』という知見より、化合物 **104** は非常に不安定であると考えられる。そこで付加環化前駆体は化合物 **103** とし、後に 6 員環ヘミアセタールを再構築することとした。

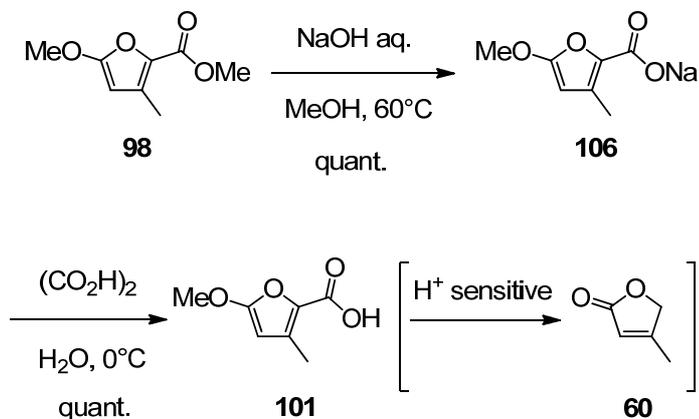
Scheme 29. 分子内[4+3]付加環化反応を用いた合成計画



第二章 Urechitol A の合成研究

環化前駆体 **103** の合成に向け、まずカルボン酸 **101** の調製を行った(**Scheme 30**)。第二章第四節で合成したエステル **98** を加水分解することでカルボン酸 **101** が得られると考えた。そこで塩基性条件下、エステル **98** の加水分解反応を行ったところ定量的に Na 塩 **106** へと変換された。しかしながら、得られた Na 塩をプロトン化するべく希塩酸などで処理を施すとカルボン酸 **101** は酸性条件に不安定であるため直ちに脱炭酸が起こり化合物 **60** へと変換されることが明らかとなった。そこで Na 塩 **106** のプロトン化を検討した結果、氷冷下にて Na 塩 **106** の水溶液にシュウ酸を加えることでカルボン酸 **101** へ定量的に変換できることを見出した。

Scheme 30. 化合物**101**の合成

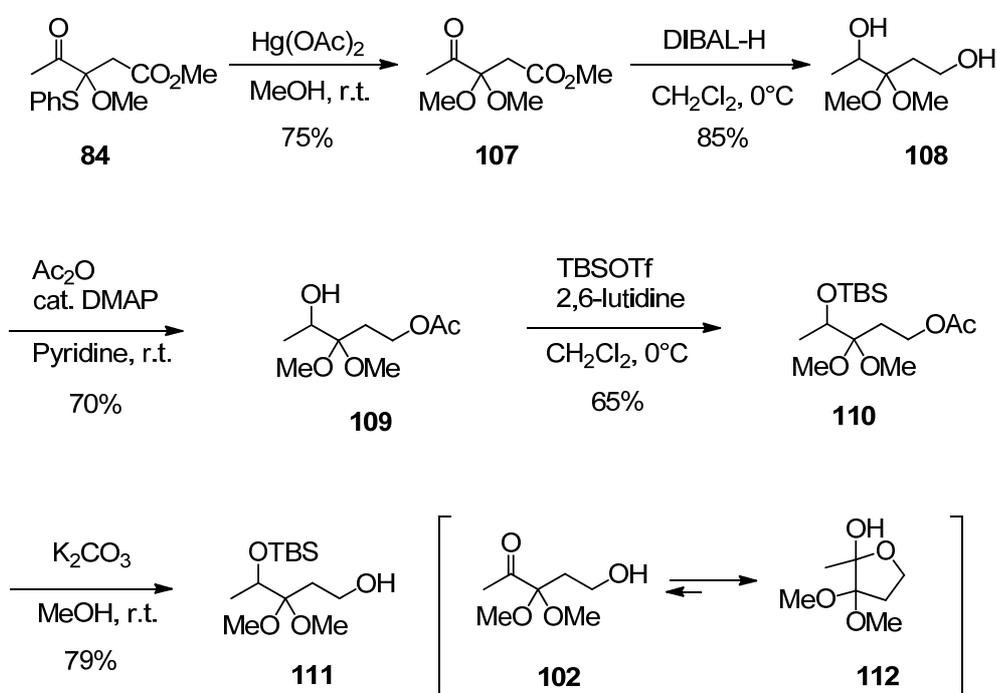


続いてケトアルコール **102** の合成に着手した。文献情報を調査した結果、化合物 **102** はケトアルコールとしては殆ど存在せず、その平衡により直ちに環化が起こり化合物 **112** として存在することが既に報告されている²⁶⁾ (**Scheme 31**)。そこで化合物 **111** を調製し、先に合成したフランカルボン酸 **101** と連結した後に 2 級水酸基の脱保護・酸化反応を行い環化前駆体 **103** (**Scheme 29**) へ導くこととした。

第二章 Urechitol A の合成研究

第二章第四節で合成した化合物 **84** のチオエーテル部位を $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ を用いてメタノールで置換し、ケトン部位・エステル部位を共に還元することでジオール **108** を得た。得られたジオール **108** の 1 級水酸基のみをアセチル基で保護した後、2 級水酸基には TBS 基による保護を行い、続いてアセチル基を除去することで目的の化合物 **111** の調製が完了した(**Scheme 31**)。

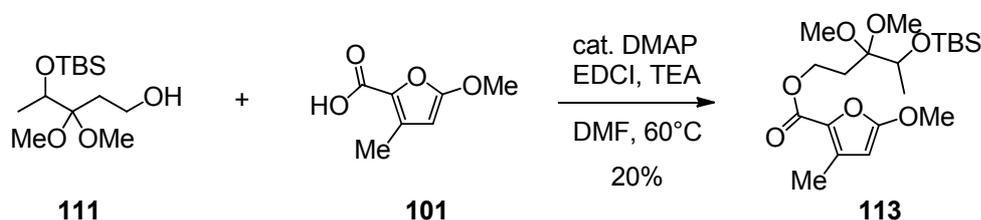
Scheme 31. 化合物**111**の合成



次に、フランカルボン酸 **101** とアルコール **111** のエステル化を行った。DMF 中にて縮合剤として EDCI を用いることで目的のエステル体 **113** を得ることが出来た(**Scheme 32**)。

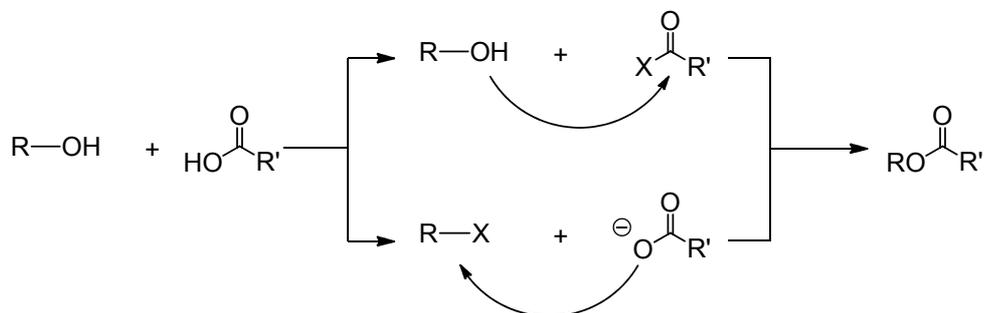
第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 32. 化合物**113**の合成



化合物 **113** を得ることが出来たが、その収率は満足に行くものではなかった。ここで両化合物の連結法を『縮合剤を用いるエステル化(**Scheme 33**、上段)]からアルコールの水酸基を脱離基に変換して『カルボン酸のアルキル化(**Scheme 33**、下段)]に変更することで収率の改善を目指した。

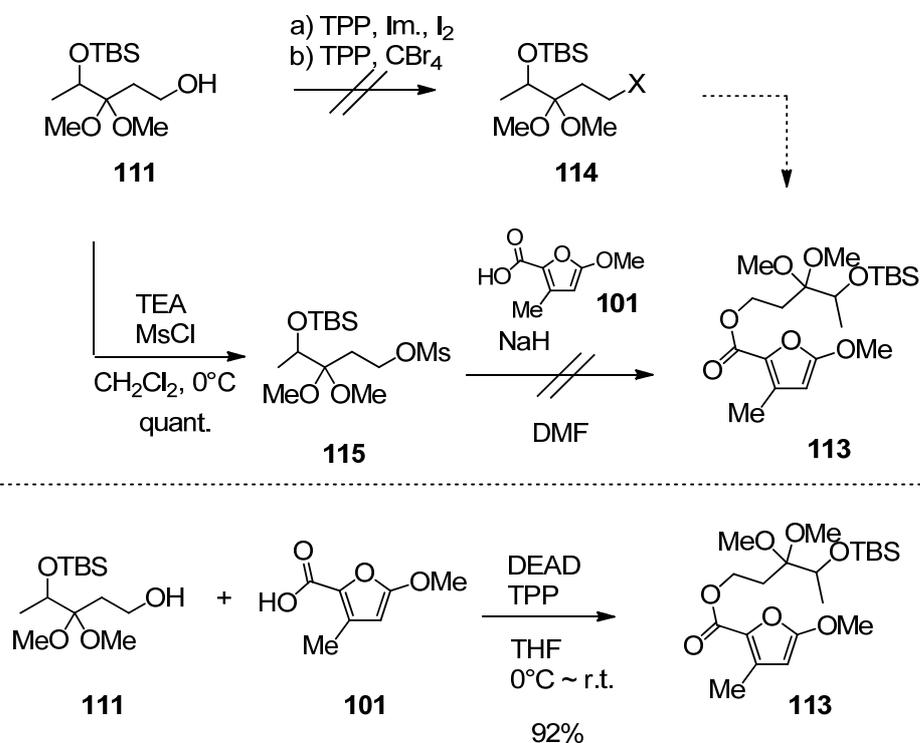
Scheme 33. 化合物**113**合成の収率改善に向けての案



まずアルコール **111** をハロゲン化アルキル **114** に変換すべく、トリフェニルホスフィンを用いるヨウ素化および臭素化を試みたが反応は全く進行しなかった。次に水酸基のメシル化を行ったところ、定量的に反応が進行しメシラート **115** を得ることができたが、得られたメシラート **115** を用いたカルボン酸 **101** のアルキル化反応は全く進行しなかった。一方で、光延法による両化合物の連結を試みたところ、速やかに反応が進行し高収率で目的の付加体 **113** が生成し、収率の改善に成功した(**Scheme 34**)。

第二章 Urechitol A の合成研究

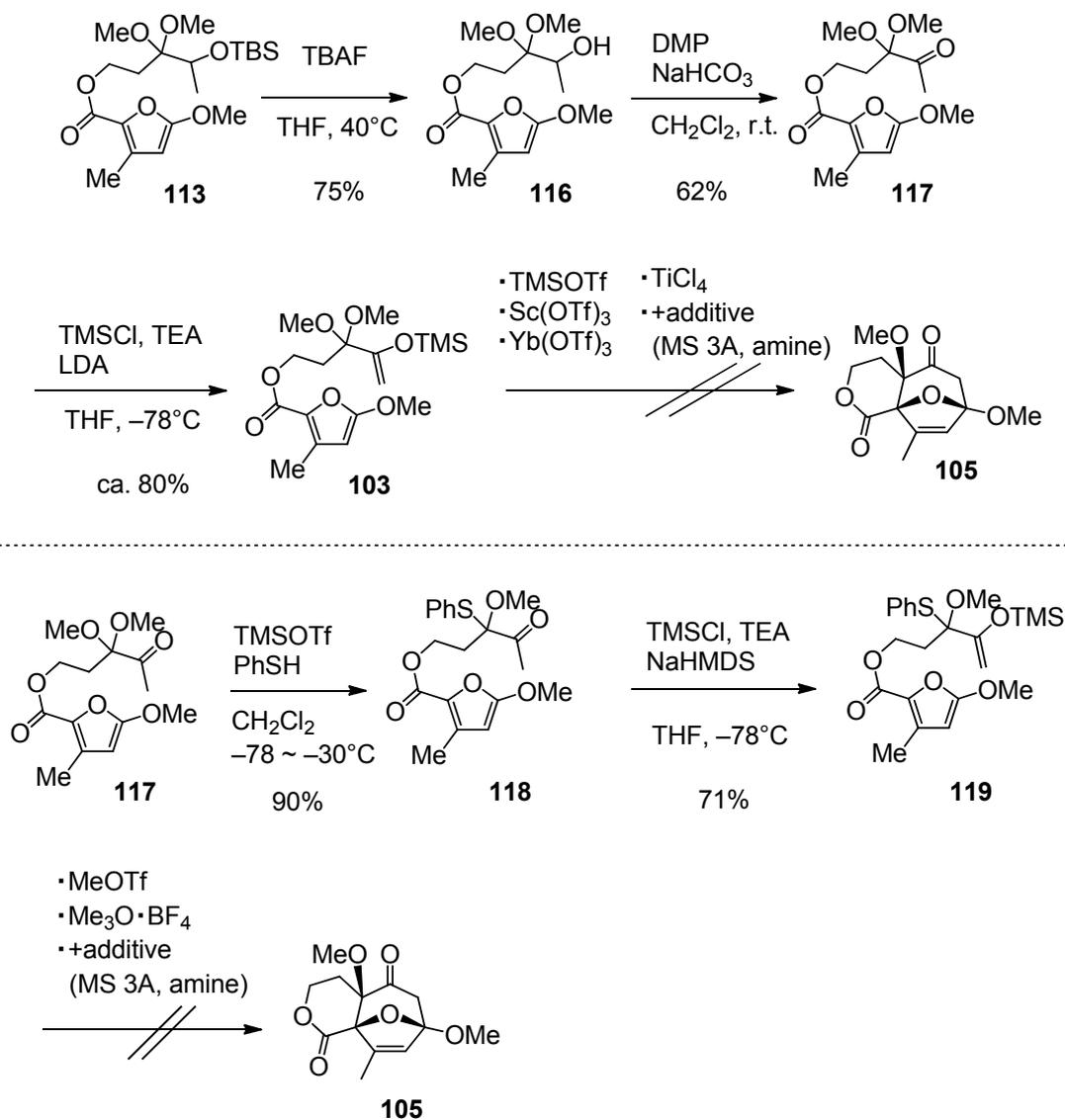
Scheme 34. 化合物113の改良合成法



Scheme 34 で得られたエステル **113** の TBS 基を TBAF にて除去した後、Dess–Martin periodinane を用いて酸化しケトン **117** を得た(**Scheme 35**)。得られたケトン **117** をシリルエノールエーテル **103** へと変換後、分子内[4+3]付加環化反応を試みた。使用するルイス酸や添加物、溶媒など種々の条件を試みたが反応は全く進行せず目的物 **105** を得ることが出来なかった。また前節で述べた硫黄原子の活性化による手法を試すべく、ケトン **117** のアセタールをモノチオアセタールへと変換し化合物 **118** を得た。化合物 **118** をシリルエノールエーテル **119** に誘導後、分子内[4+3]付加環化反応を試みたが、この場合も反応は進行せず目的とする **105** を得ることは出来なかった。

第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 35. 化合物103、119を用いた分子内[4+3]付加環化反応の検討



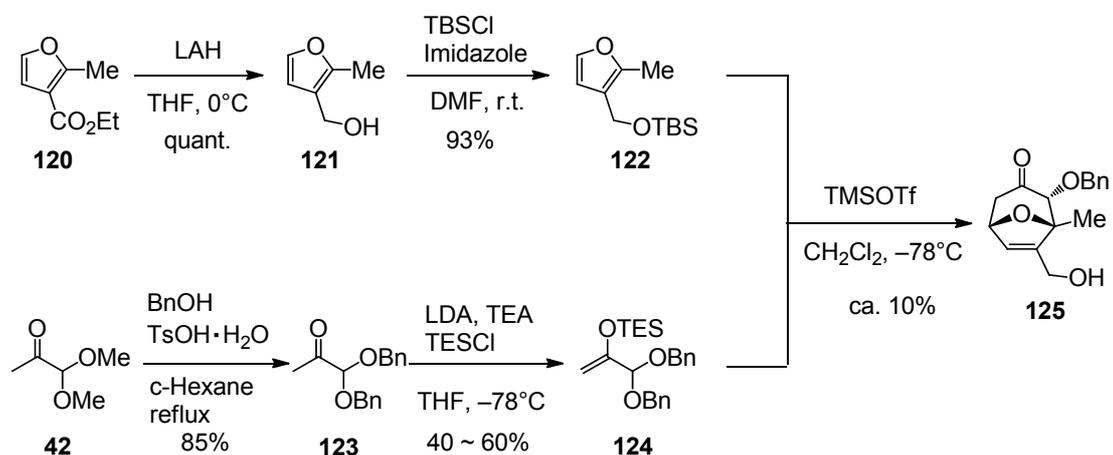
以上の結果より route A による Urechitol A(2)の合成は断念することとした。次章では route B の計画に基づいた合成研究に関してその詳細を述べる。

第二章 Urechitol A の合成研究

第六節 分子間[4+3]付加環化反応を用いた(±)-Urechitol A の合成 ~route B~

第二章第二節で述べたとおり、基本骨格を構築する鍵段階である分子間[4+3]付加環化反応を比較的単純な基質を用いて合成初期段階にて行った後、官能基を順次導入して Urechitol A (2)の全合成を目指す route B の検討を開始した(**Scheme 36**)。まず、文献既知の手法に従い置換フラン **121**²⁷⁾およびシリルエノールエーテル **124**²⁸⁾を合成した。置換フラン **121** の水酸基を TBS 基で保護し化合物 **122** に変換後、TMSOTf を作用させ分子間[4+3]付加環化反応を試みた。その結果、種々の化合物・分解物が生じたが、主成績体として収率約 10%程度の付加環化体 **125** を得ることが出来た。この結果より[4+3]付加環化反応の収率向上を目指し検討を開始することとした。

Scheme 36. 化合物**122**と**124**の分子間[4+3]付加環化反応

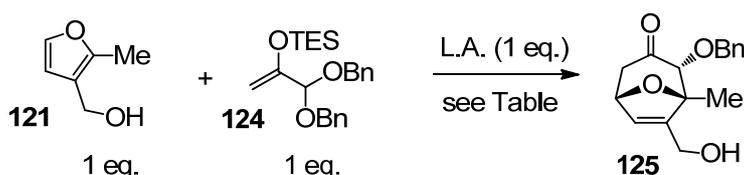


Scheme 36にて得られた化合物 **125**からは TBS 基が脱落していたことから、[4+3]付加環化反応の検討は遊離の水酸基を持つ化合物 **121** とシリルエノールエーテル **124** を基質として用いることとした(**Scheme 37**)。まず、ルイス酸として TMSOTf、BF₃·Et₂O、TiCl₄ の 3 種

第二章 Urechitol A の合成研究

を検討した結果、TiCl₄ を用いた場合に収率は 32%まで向上した。反応性の向上を狙い反応濃度を 0.1M から 1.0M に変更したところ、得られる付加環化体は位置もしくは立体異性体の混合物となった。またその分離は極めて困難であった。この結果より反応濃度を 0.1M より濃くすることは、本反応には好ましくないと判断した。また反応溶媒をニトロエタンに変更することで収率は向上した。さらに、反応液に炭酸水素ナトリウムを添加しておくことで若干の収率改善が見られ、分子内[4+3]付加環化反応の収率は 46%にまで改善された。なおこの最適条件下では、本反応は mg スケールから数 g スケールまで、再現性良く進行することも確認できた。

Scheme 37. 化合物**121**と**124**の分子間[4+3]付加環化反応の検討



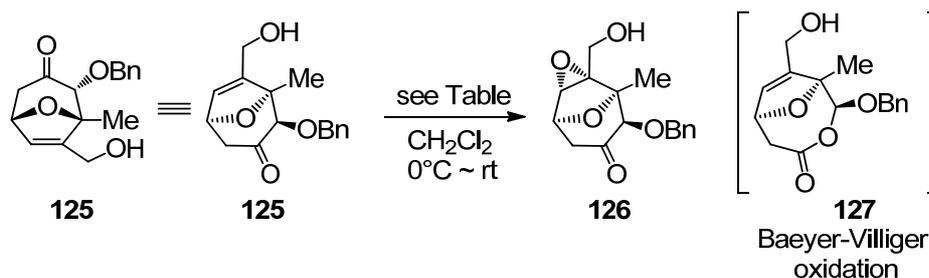
L.A.	Solvent	Conc.	Yield of 125	Temp.	Comment
TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	0.1M	~10%	-78°C	single isomer
BF ₃ ·Et ₂ O		0.1M	~20%	0°C	
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	0.1M	32%	-78°C	single isomer
		1.0M	~30%	-78°C	not single isomer
TiCl ₄	EtNO ₂	0.1M	40%	-78°C	+NaHCO ₃ 10 eq.
		0.1M	46%	-78°C	

続いて、得られた付加環化体 **125** のエポキシ化を検討した(**Scheme 38**)。まず *m*CPBA を用いた場合には Baeyer-Villiger 酸化体 **127** のみが進行し、目的物 **126** は全く得られなかった。次に OXONE[®]とアセトンにより反応系内で DMDO を発生させエポキシ化を行う手法²⁹⁾を試みたところ目的とするエポキシド **126** と Baeyer-Villiger 酸化体 **127** の分離困難な混合

第二章 Urechitol A の合成研究

物が得られた。続いて $\text{VO}(\text{acac})_2$ ³⁰ を触媒としてエポキシ化を行った結果、目的のエポキシド **126** のみが単一のジアステレオマーとして生成した。反応系内に炭酸水素ナトリウムを添加することで収率がさらに向上し、エポキシド **126** を収率 47% で得ることに成功した。

Scheme 38. エポキシド **126** の合成検討

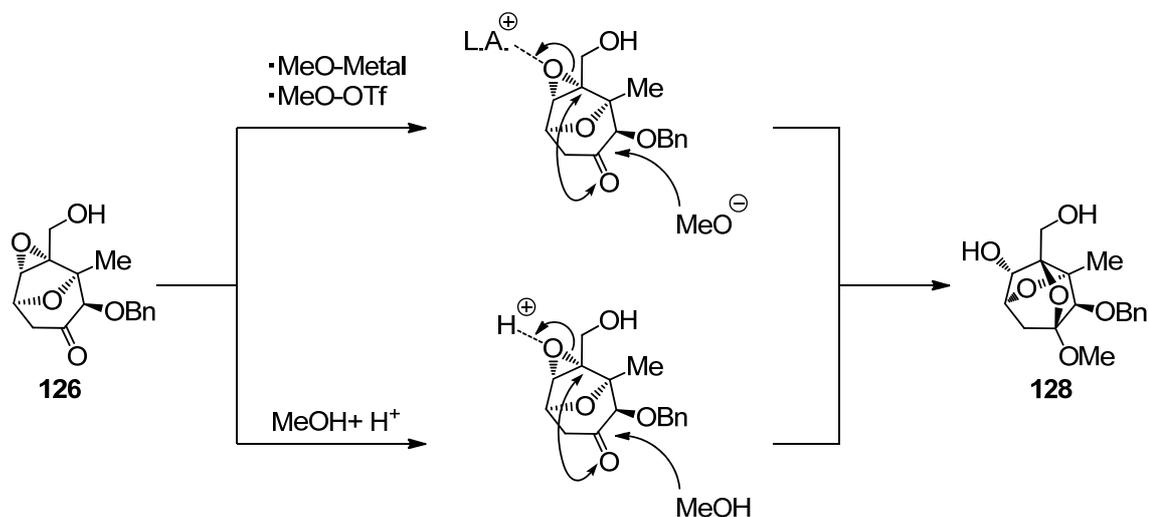


reagent	result
<i>m</i> CPBA	Baeyer-Villiger oxid. only
OXONE, acetone NaHCO ₃	B-V. oxid : epoxidation=1:1
VO(acac) ₂ TBHP	30% (epoxide 126 only)
VO(acac) ₂ (10 mol%) TBHP (1.5 eq.) NaHCO ₃ (10 eq.)	47%

基本骨格を構築するためには、化合物 **126** のカルボニル基のアセタール化と、エポキシドの開環を伴う架橋エーテルの構築を同時に行わなければならない。すなわち、アセタール化段階で生じるヘミアセタールの水酸基で分子内環化反応を起こすことが出来れば目的の3環性エーテルを合成できる。著者が計画した手法は、ルイス酸によりエポキシドを活性化しながら、対アニオンとなるメキシ基をカルボニル基へ求核攻撃させる手法 (**Scheme 39**、上段) および、メタノール中にてプロトン酸を作用させる通常のアセタール化条件 (**Scheme 39**、下段) の2通りである。より簡便な手法での合成を目指し、著者はまず **Scheme 39** の下段の計画に基づき検討を行った。

第二章 Urechitol A の合成研究

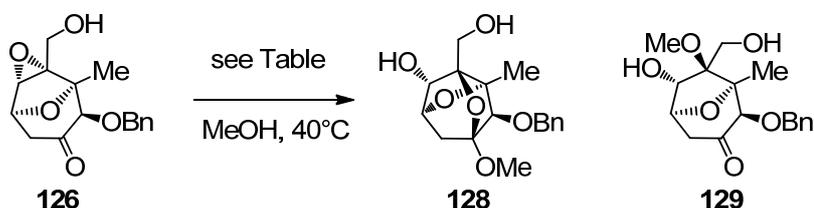
Scheme 39. 三環性骨格の構築案



まず化合物 **126** に対し、メタノール中にて PPTS を作用させたところ僅かに反応が進行し、目的の三環性エーテル **128** とメタノールによりエポキシドが開環した化合物 **129** がそれぞれ痕跡量得られた。そこでより強い酸として $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を用いたところ大幅に収率が向上し目的物 **128** を 67%、化合物 **129** を 28% の収率で得ることが出来た。また $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を CSA に変更し無水条件下にて反応を行ったが、目的物 **128** の収率および副生成物 **129** との生成比に変化はなかった(**Scheme 40**)。

第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 40. 化合物**128**の合成検討



acid	yield	
	128	129
PPTS	<5%	<5%
TsOH·H ₂ O	67%	28%
CSA	69%	26%

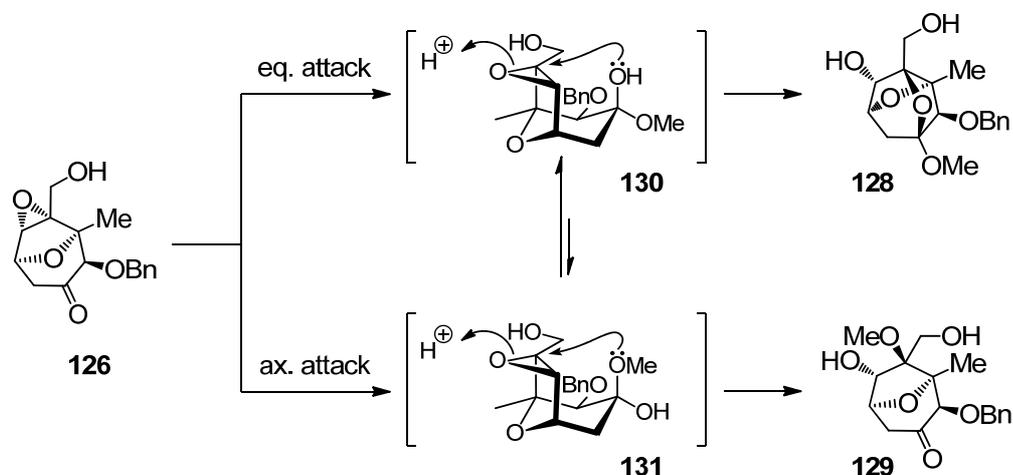
本検討にて、無水条件・含水条件下に関わらず反応は進行し、また同様の結果が得られることから水の関与は殆ど無く、カルボニル基へのメタノールの求核付加が引き金となっており、またその付加は立体的に障害の少ないエクアトリアル側から起こっているものと考えられる (**Scheme 41**)。その結果生じる中間体 **130** のヘミアセタール性水酸基が分子内でエポキシド開環し目的物 **128** を生じていると考察した。一方で、副生成物 **129** の生成は同様にヘミアセタール中間体 **131** を経由しメタノールがエポキシドを開環することにより生じるものと考えられるが、

- ・メタノールのアキシアル側からの求核付加は立体的に不利である
- ・中間体 **130** および **131** の間には異性化による平衡が存在すると推察されるが、中間体 **130** の方が立体的に有利である。

という理由から、その生成比は小さいものであったと考察した。

第二章 Urechitol A の合成研究

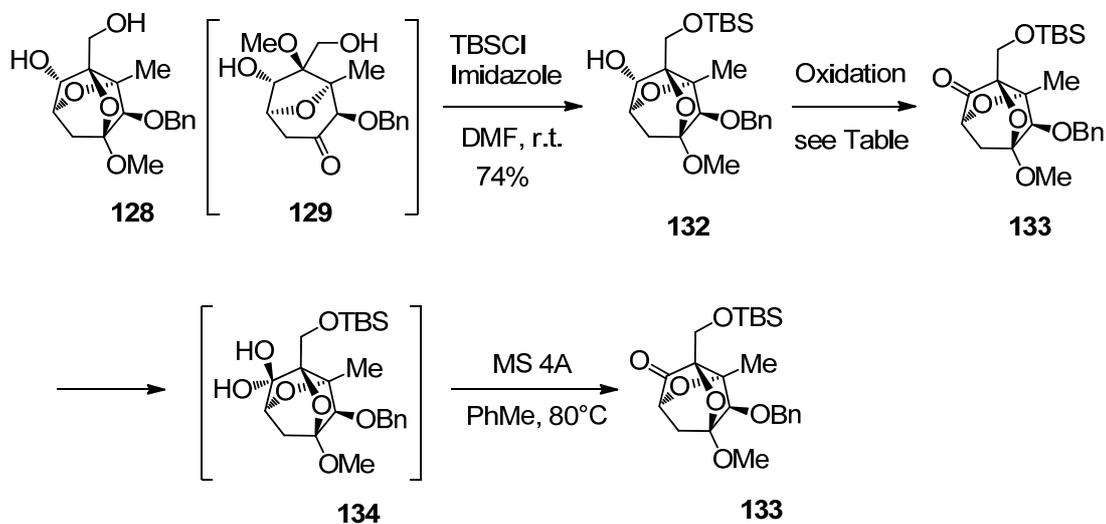
Scheme 41. エポキシドの開環を伴う、分子内閉環反応に関するメカニズム考察



得られた三環性エーテル **128** と化合物 **129** の分離は容易ではないため、次の TBS 化の工程は **128** と **129** の混合物に対して行った。反応終了後、分離精製により得られた **128** の 1 級水酸基のみが TBS 基で保護された、純粋な化合物 **132** に対し、Urechitol A (**2**) の 6 員環ヘミアセタール部位を構築する足がかりとなる置換基を導入するため、2 級水酸基の酸化を試みた。検討の結果、TPAP 酸化³¹⁾を行った場合に目的とするケトン **133** を定量的に合成することができた。またケトン **133** はその水和物 **134** へと徐々に変換されていくが、トルエン中にてモレキュラーシーブス 4A を加え加熱することで定量的にケトン **133** に戻すことが可能であった(**Scheme 42**)。

第二章 Urechitol A の合成研究

Scheme 42. 化合物133の合成



reagent	result
PCC, CH ₂ Cl ₂	TBS deprotection (r.t.)
DMP, NaHCO ₃ CH ₂ Cl ₂	very slow (r.t.)
TPAP, NMO MS 4A, CH ₂ Cl ₂	quant. (rt, 1.5 h)

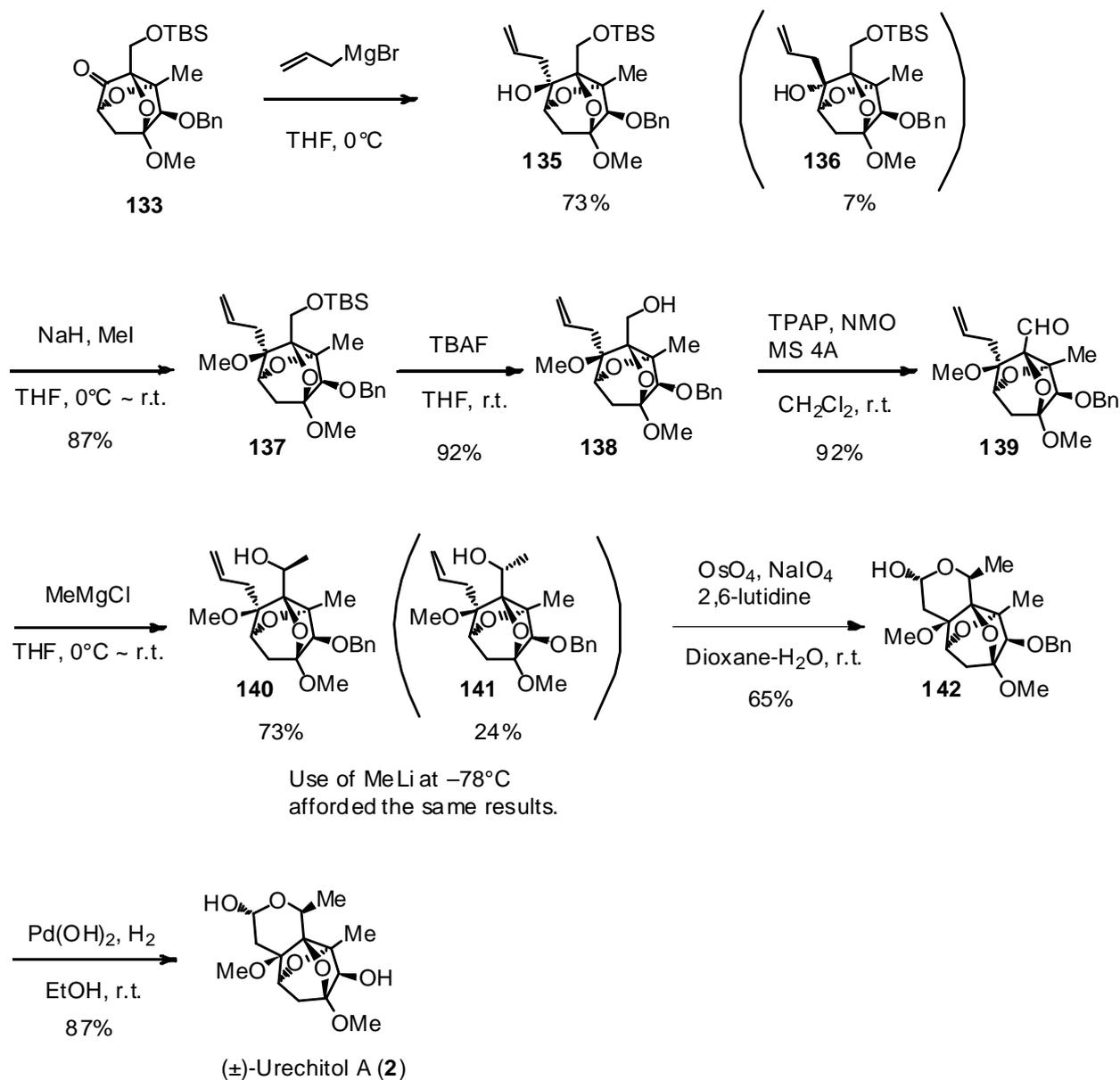
最後に六員環ヘミアセタールの構築による Urechitol A (2) への変換を試みた(**Scheme 43**)。

合成したケトン **133** に臭化アリルマグネシウムを作用させたところ、立体的に空いた側からの求核攻撃が優先し、目的の付加体 **135** を良い収率・選択性で得ることが出来た。望むジアステレオマー**135** のみを単離した後、先の反応で生じた 3 級水酸基をメチル化した。続いて TBS 基を TBAF により除去した後、遊離の 1 級水酸基を TPAP 酸化しアルデヒド **139** を合成した。アルデヒドへのメチル基の付加は塩化メチルマグネシウムを用いて氷冷下行ったところ、所望の立体化学を有する付加体 **140** を優先的に 73% の収率で得ることが出来た(dr = 約 3 : 1)。ジアステレオ選択性の改善を期待し、 -78°C の低温下にてメチルリチウムを作用させたが結果は同様であった。両ジアステレオマーを分離精製後、化合物 **140** に対し Lemieux-Johnson 酸化³²⁾を行った結果、アリル基の二重結合が切断されて生じたアルデヒド

第二章 Urechitol A の合成研究

と2級水酸基との間で速やかに環化が進行し6員環ヘミアセタールが構築された化合物 **142** を得た。最後に水酸化パラジウムを用いた加水素分解条件にてベンジル基を除去し (±)-Urechitol A (**2**)の全合成を達成した。

Scheme 43. (±)-Urechitol A (**2**)の合成

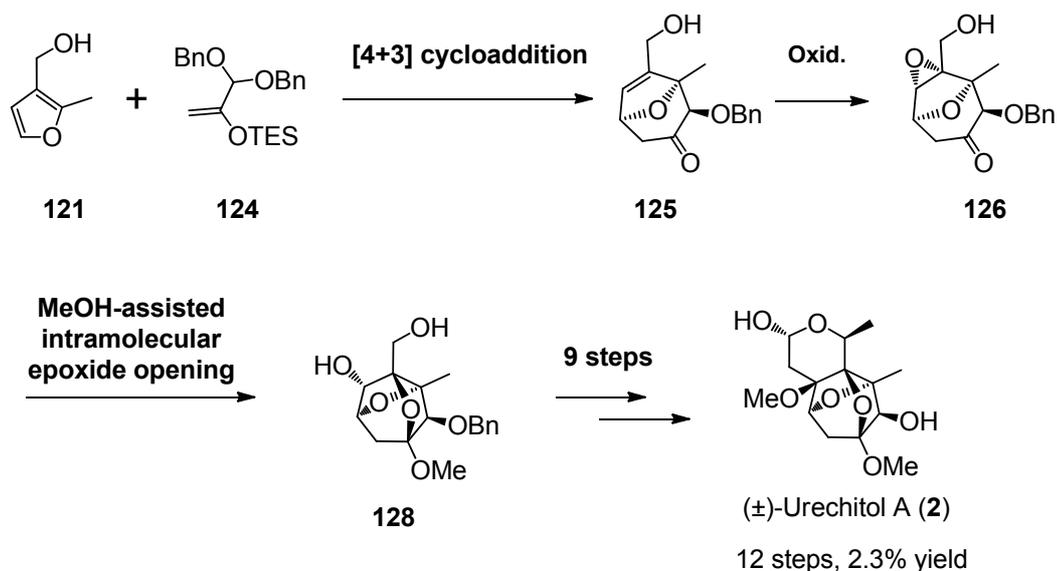


第二章 Urechitol A の合成研究

第七節 小括

本章では、未だ合成例の無い新規かつ特異な構造を有する化合物である Urechitol A (2) の合成研究を行った。フランとオキシアリルカチオンとの分子間[4+3]付加環化反応および、分子内エポキシド開環反応を鍵反応として、全 12 工程、総収率 2.3%にて(±)-Urechitol A (2) の初の全合成を達成した(Scheme 44)。

Scheme 44. (±)-Urechitol A (2)の全合成



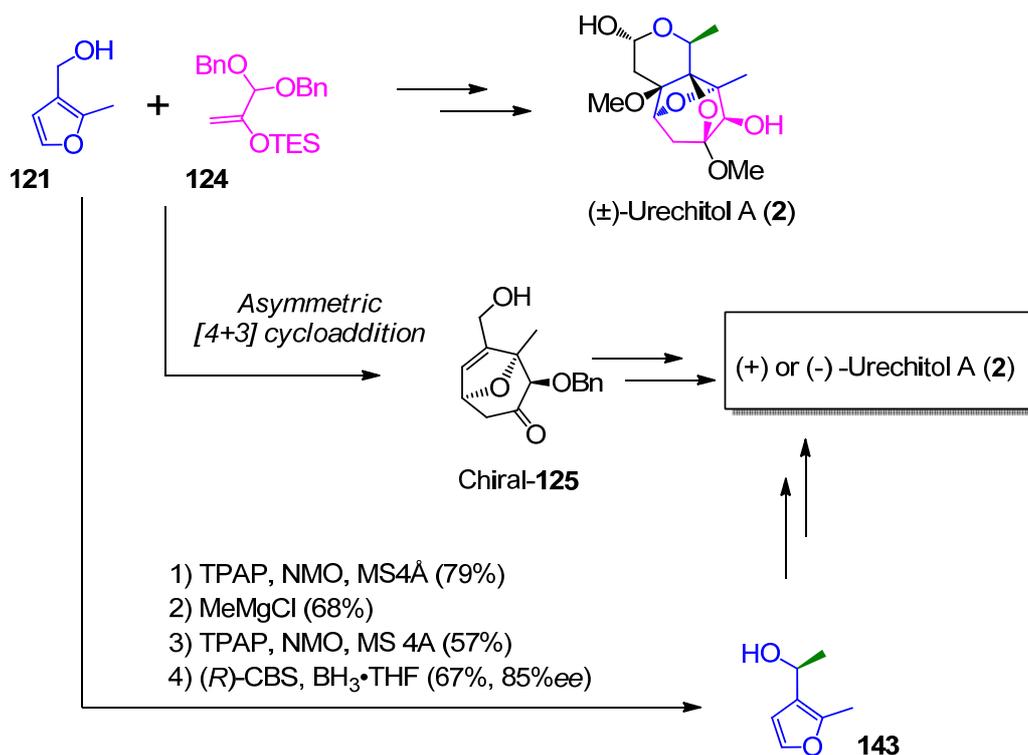
光学活性体を合成は未完であるが、以下に概略を示す 2 つの方法を考えている(Scheme 45)。1 つ目は本章で述べた(±)-Urechitol A (2)合成の鍵反応である分子間[4+3]付加環化反応を不斉反応へと発展させる方法である。適切な不斉リガンドもしくはキラルなルイス酸等を用いれば不斉[4+3]付加環化反応を達成できる可能性はあるものの、現在までに同様の例は無く、また筆者自身も検討は行っていない。

2 つ目は、合成の初期段階にて既知の手法を適用することで予め不斉点を導入し、順次ジ

第二章 Urechitol A の合成研究

アステレオ選択的な反応を繰り返し合成を進める手法である。現在までに筆者は置換フラン **121** の 1 級水酸基を酸化しアルデヒドとした後、6 員環ヘミアセタール部位のメチル基に該当する(**Scheme 45**、緑色部分)炭素を導入後、生じたアルコールの酸化および CBS を用いた不斉還元³³⁾を行うことでキラルなフラン誘導体 **143** の合成が可能であることを確認している。反応基質を変更することになるため、本章で確立した(±)-Urechitol A (**2**)の合成経路をそのまま適用することが可能であるとは断言できないが、この手法も光学活性体合成に向けては可能性があると考えている。

Scheme 45. 光学活性 Urechitol A(**2**)の合成に向けての展望



総括

以上述べてきたように、筆者は『独創的かつ効率的な合成』を目指し、これまでに合成例がなく、また特異かつ複雑な構造を有する天然有機化合物である Nodulisporacid A (1) および Urechitol A (2) の全合成研究を行った (**Figure 5**)。以下にその研究成果を述べる

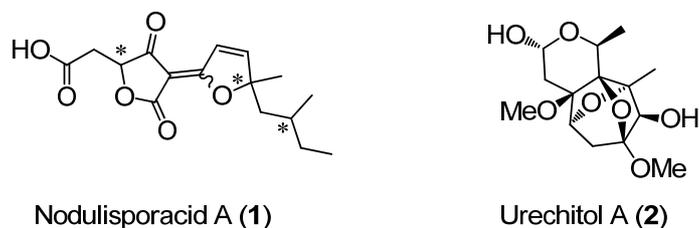
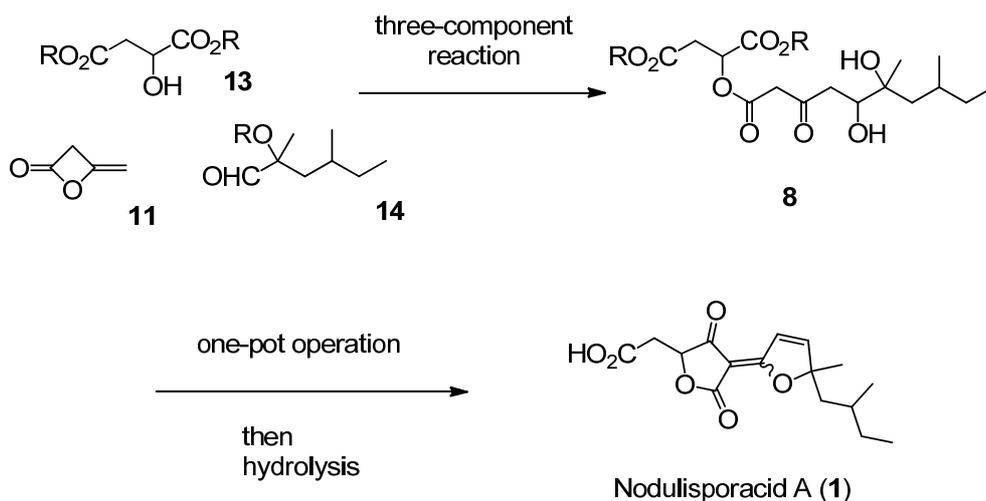


Figure 5. Nodulisporacid A と Urechitol A

第一章では、新規な海洋菌類由来の化合物である Nodulisporacid A (1) の合成研究を行い、四塩化チタンを用いるジケテン(11)、リンゴ酸エステル 13、 α -シロキシアルデヒド 14 の 3 成分連結反応による δ -ヒドロキシ- β -ケトエステル 8 の合成、および得られた化合物 8 からの one-pot によるテトロン酸骨格構築を鍵段階とする Nodulisporacid A (1) の合成ルートを確立した(全 8 工程、総収率 4.9%)(**Scheme 8**)。

Scheme 8. Nodulisporacid A (1) の合成ルート



総括

併せて、Nodulisporacid A methyl ester (**28**) の考えられる 4 種のジアステレオマーの合成、Nodulisporacid A (**1**) の結晶化を達成し、その結果 Nodulisporacid A (**1**)は(4*R*,4'*R*,6'*R*)の立体化学を有していることを明らかとした(**Figure 12**)。

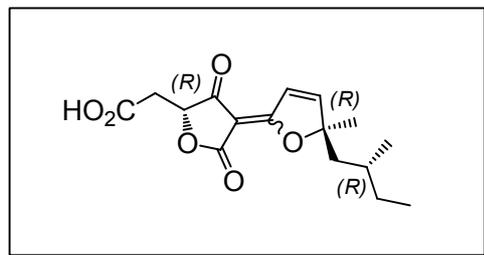
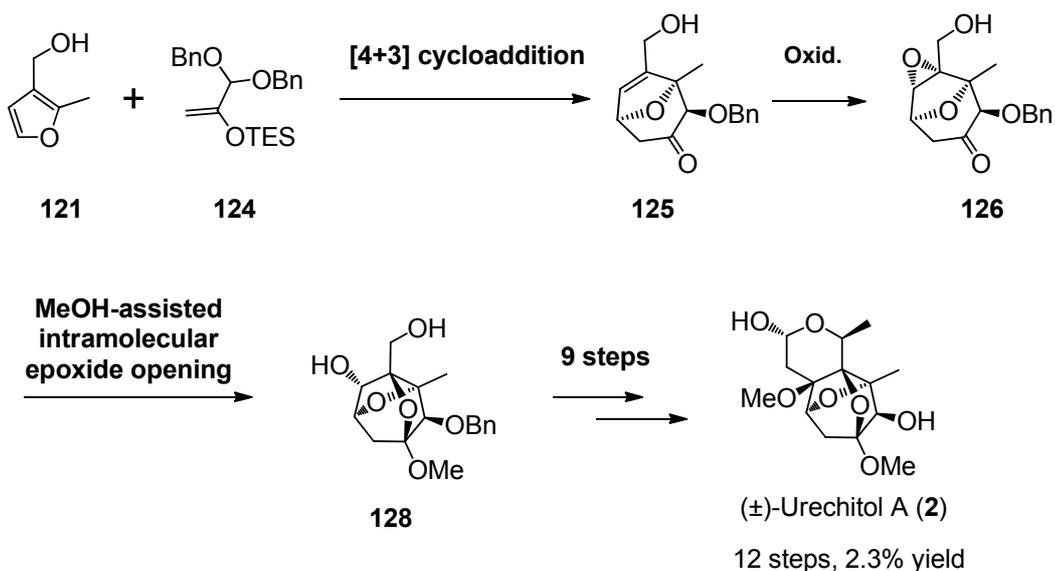


Figure 12. Nodulisporacid A (**1**)(天然体)の絶対立体配置

第二章では、新規かつ特異な構造を有する化合物である Urechitol A (**2**)の合成研究を行い、フランとオキシアリルカチオンとの分子間[4+3]付加環化反応および、分子内エポキシド開環反応を鍵反応として、全 12 工程、総収率 2.3%にて(±)-UrechitolA(**2**)の初の全合成を達成した(**Scheme 44**)。

Scheme 44. (±)-Urechitol A (**2**)の全合成



総括

最後に、多くの試行錯誤を要したが本研究を通じ2つの天然有機化合物を短工程にて効率的に合成することが出来た。その鍵となったのは『標的分子の構造に即したアプローチ』であると感じている。すなわち分子構造をどのように捉えるかという点が、合成化学者の独創性を発揮するポイントと筆者は考える。本研究での試行錯誤が、他の合成化学者にとって分子構造の捉え方に影響を与えるものとなり、また少しでも有機合成化学の一助となれば幸いである。

実験の部

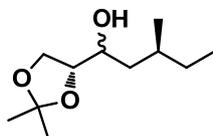
実験の部

General

Dry THF was freshly prepared by distillation from benzophenone ketyl and dry CH_2Cl_2 was freshly prepared by distillation from P_2O_5 before use. Melting points were measured with a Yanaco micro-melting point apparatus and are uncorrected values. IR spectra were measured with a JASCO FT/IR-230 spectrophotometer or Perkin-Elmer spectrum 100 spectrometer. ^1H and ^{13}C NMR were recorded on JEOL JNM AL300 or JEOL JNM GSX500. The chemical shifts are expressed in parts per million (δ value) downfield from tetramethylsilane ($\delta = 0$), and/or residual solvent such as chloroform ($\delta_{\text{H}}, 7.26$) as an internal standard. Splitting patterns are indicated as a s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; brs, broad singlet. Mass spectra were recorded on JEOL JMS SX102. Column chromatography was performed using Kanto silica gel 60N (0.060-0.200 mm). TLC was carried out on Merck glass plates precoated with silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm).

第一章に関する実験

(3S)-1-[(R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methylpentan-1-ol (17)



A THF (6.00 mL) solution of **16** (2.08 g, 13.8 mmol) was added to a mixture of Mg (335 mg, 13.8 mmol) and I_2 (cat.) in THF (8.00 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring 1 h at 50°C , the mixture was added to a THF (50.0 mL) solution of (R)-**15** (1.50 g, 11.5 mmol) at -78°C under Ar atmosphere. After stirring for 3

実験の部

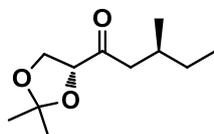
h at -78°C , the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3) gave compound **17** (792 mg, 3.92 mmol, 34%) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) diastereomeric mixture δ : 0.80-1.03 (6H, m), 1.08-1.78 (11H, m), 1.95 (0.5H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.08 (0.5H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.85-4.08 (4H, m);

IR (ATR): 3463, 2960, 2877, 1458, 1371, 1249, 1212, 1157, 1062, 853 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203.1642, found: 203.1636;

(S)1-[(R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-3-methylpentan-1-one (18)



Dess-Martin periodinane (1.67 g, 3.94 mmol) was added to a CH_2Cl_2 (30.0 mL) solution of **17** (725 mg, 3.58 mmol) at 0°C under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. and the organic materials were extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layer was washed with H_2O , brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:5) gave compound **18** (639 mg, 3.19 mmol, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.83-0.94 (6H, m), 1.08-1.35 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.48

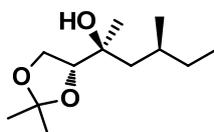
実験の部

(3H, s), 1.96 (1H, m), 2.38-2.61 (2H, m), 3.97 (1H, dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz);

IR (ATR): 2962, 2878, 1804, 1714, 1459, 1374, 1261, 1214, 1152, 1059, 845 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1485, found: 204.1484;

(2S,4S)-2-[(R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-4-methylhexan-2-ol (19)



A solution of 1.09 mol/L MeLi in Et_2O (16.4 mL, 17.9 mmol) was added dropwise to a solution of **18** (717 mg, 3.58 mmol) and SnCl_4 (0.524 mL, 4.48 mmol) in CH_2Cl_2 (30.0 mL) at -78°C under Ar atmosphere. After stirring for 1.5 h at -78°C , the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic layer was washed with H_2O , brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:10 ~ 1 : 5) gave compound **19** (461 mg, 2.13 mmol, 60%) as a colorless oil.

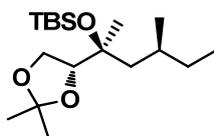
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.00 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13-1.33 (7H, m), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.62 (1H, m), 1.84 (1H, s), 3.82-4.01 (3H, m);

IR (ATR): 3496, 2961, 1459, 1371, 1211, 1157, 1064, 858 cm^{-1} ;

HRESIMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 217.1798, found: 217.1807;

tert-Butyl[(1S,3S)-1-[(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-1,3-dimethylpentyl]oxy]dimethylsilane (20)

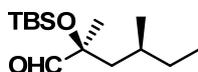
実験の部



TBSOTf (1.19 mL, 5.19 mmol) was added dropwise to a solution of **19** (374 mg, 1.73 mmol) and 2,6-lutidine (0.806 mL, 6.92 mmol) in CH₂Cl₂ (5.00 mL) at 0°C under Ar atmosphere. After stirring 12 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. and the organic materials were extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layer was washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:20) gave compound **20** (557 mg, 1.68 mmol, 96%) as a pale-yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.10 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.81-0.89 (12H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.07-1.45 (13H, m), 1.60 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.03 (1H, m);
IR (ATR): 2930, 2857, 1462, 1379, 1253, 1157, 1068, 833, 771 cm⁻¹;
HRCIMS: calcd for C₁₈H₃₇O₃Si [M-H]⁻: 329.2518, found: 329.2542;

(2S,4S)-2-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylhexanal (21)

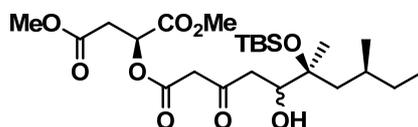


HIO₄·2H₂O (453 mg, 1.99 mmol) was added to an ethyl acetate (15.0 mL) solution of **20** (550 mg, 1.66 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring 2 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. and the organic materials were extracted with Et₂O, and the combined organic layer was washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford an almost pure compound **21** (426 mg, 1.65 mmol, 83%) as a colorless oil.

実験の部

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.10 (3H, s), 0.11(3H, s), 0.80 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.91 (9H, s), 1.10-1.43 (6H, m), 1.44-1.69 (2H, m), 9.62 (1H, s);
IR (ATR): 2929, 2857, 1739, 1463, 1381, 1253, 1175, 1105, 1004, 833, 774 cm^{-1} ;
HRCIMS: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 259.2088, found: 259.2076;

Dimethyl-(2S)-2-[(6S,8S)-6-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-5-hydroxy-6,8-dimethyl-3-oxodecanoyloxy]succinate (23)



A solution of 1.00 mol/L TiCl_4 in CH_2Cl_2 (1.06 mL, 1.06 mmol) was added dropwise to a solution of (2S,4S)-**21** (229 mg, 0.886 mmol) and diketene **11** (0.135 mL, 1.77 mmol) in CH_2Cl_2 (8.00 mL) at -78°C under Ar atmosphere. After stirring for 15 min at -78°C , to the mixture was added a CH_2Cl_2 (1.00 mL) solution of **22** (0.235 mL, 1.77 mmol) at -78°C under Ar atmosphere. After warming to 0°C over 3 h, the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2) gave compound **23** (278 mg, 0.551 mmol, 62%) as a colorless oil.

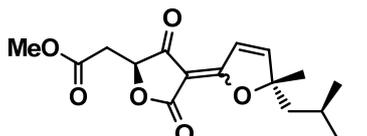
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.13 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.83-0.92 (12H, m), 0.95 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.07-1.45 (5H, m), 1.56 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.69 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 2.71 (1H, s), 2.91 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.95 (1H, m), 5.54 (1H, t, $J = 6.2$ Hz);

実験の部

IR (ATR): 3548, 2956, 2858, 1746, 1438, 1253, 1171, 1059, 833, 772 cm^{-1} ;

HRESIMS: calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{O}_9\text{Si}$ [M-H]⁻: 503.2682, found: 503.2679;

ent-Nodulisporacid A methyl ester (28)



A solution of 1.00 mol/L TBAF in THF (0.792 mL, 0.792 mmol) was added dropwise to a solution of **23** (400 mg, 0.792 mmol) in THF (8.00 mL) at -0°C under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, a solution of 1.00 mol/L TBAF in THF (1.58 mL, 1.58 mmol) was added to the mixture at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 20 h at room temperature, a conc. HCl (0.300 mL) was added at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 5 h, the reaction was diluted with H_2O and the organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1) gave compound **28** (130 mg, 0.403 mmol, 51%, $E : Z = 1 : 1$) as a pale-yellow oil.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) E, Z -mixture δ : 0.77-0.86 (3H, m), 0.87-0.94 (3H, m), 1.10-1.35 (3H, m), 1.57 (1.5H, s), 1.58 (1.5H, s), 1.63-1.77 (1H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.82-3.03 (2H, m), 3.63 (1.5H, s), 3.64 (1.5H, s), 4.89 (0.5H, dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz), 4.95 (0.5H, dd, $J = 6.4, 4.2$ Hz), 7.33 (0.5H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.43 (0.5H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.05 (0.5H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.06 (0.5H, d, $J = 5.9$ Hz);

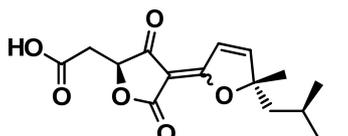
IR (ATR): 3459, 2959, 1740, 1698, 1583, 1437, 1375, 1265, 1165, 1047, 1018, 985, 818

実験の部

cm⁻¹;

HRESIMS: calcd for C₁₇H₂₃O₆ [M+H]⁺: 323.1489, found: 323.1498;

ent-Nodulisporacid A (1)



A solution of 6.00 mol/L HCl aq. (3.50 mL, 21.0 mmol) was added to a 1,4-dioxane (3.50 mL) solution of (4*S*,4'*S*,6'*S*)-**28** (110 mg, 0.341 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq., and washed with ethyl acetate. The aqueous layer was acidified with 3.00 mol/L HCl aq., and extracted with CHCl₃, and the combined organic layer was washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford almost pure *ent*-Nodulisporacid A (102 mg, 0.331 mmol, 97%, *E* : *Z* = 1 : 1) as a colorless amorphous solid. Its *Z*-isomer could be isolated by recrystallization.

m.p. 124-125 °C (iPr₂O-CHCl₃-CCl₄, *Z*-isomer)

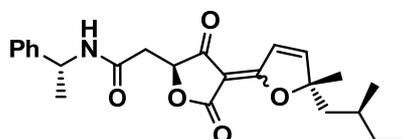
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) *E*, *Z*-mixture δ : 0.76-0.86 (3H, m), 0.87-0.92 (3H, m), 1.05-1.39 (3H, m), 1.56 (1.5H, s), 1.57 (1.5H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 2.00-2.12 (1H, m), 2.69-2.94 (2H, m), 4.84 (0.5H, dd, *J* = 6.2, 4.0 Hz), 4.91 (0.5H, dd, *J* = 6.2, 4.0 Hz), 7.33 (0.5H, d, *J* = 5.9 Hz), 7.43 (0.5H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.04 (0.5H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.04 (0.5H, d, *J* = 5.9 Hz), 12.58 (1H, s);

IR (ATR): 3090, 2925, 1729, 1692, 1579, 1196, 1173, 1043, 1006, 964, 830 cm⁻¹;

HRESIMS: calcd for C₁₆H₂₁O₆ [M+H]⁺: 309.1333, found: 309.1340;

実験の部

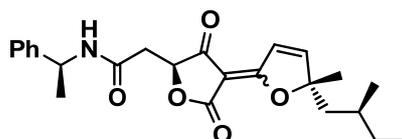
ent-Nodulisporacid A (S)- α -methylbenzylamide (31)



Trimethylamine (0.0108 mL, 0.0777 mmol) was added to a CH₂Cl₂ (0.500 mL) solution of *ent*-Nodulisporacid A (**1**) (8.00 mg, 0.0259 mmol), (S)- α -methylbenzylamine (0.00397 mL, 0.0311 mmol) and WSC·HCl (7.46 mg, 0.0389 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with H₂O and the organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with 1.00 mol/L HCl aq., H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) gave compound **31** (6.00 mg, 0.0146 mmol, 47%, *E* : *Z* = 1 : 1) as a pale-yellow oil.

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) *E*, *Z*-mixture δ : 0.75-1.05 (6H, m), 1.09-1.52 (6H, m), 1.53-1.68 (3H, m), 1.69-1.85 (1H, m), 2.04-2.25 (1H, m), 2.62-2.96 (2H, m), 4.72-5.18 (2H, m), 7.12-7.36 (5H, m), 7.43 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.51 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.86 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.91 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz);

ent-Nodulisporacid A (S)- α -methylbenzylamide (30)



Triethylamine (0.00949 mL, 0.0681 mmol) was added to a CH₂Cl₂ (0.500 mL) solution

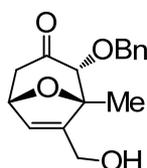
実験の部

of *ent*-Nodulisporacid A (**1**) (7.00 mg, 0.0227 mmol), (*R*)- α -methylbenzylamine (0.00347 mL, 0.0272 mmol) and WSC \cdot HCl (6.54 mg, 0.0341 mmol) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with H₂O and the organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with 1.00 mol/L HCl aq., H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=2:1) gave compound **30** (5.00 mg, 0.00122 mmol, 35%, *E* : *Z* = 1 : 1) as a pale-yellow oil.

¹H NMR (MeOH-*d*₄, 300 MHz) *E*, *Z*-mixture δ : 0.62-0.90 (6H, m), 1.00-1.30 (3H, m), 1.33 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.48 (1.5H, s), 1.49 (1.5H, s), 1.58-1.66 (1H, m), 1.92-2.09 (1H, m), 2.54-2.85 (2H, m), 4.70-4.98 (2H, m), 7.05-7.22 (5H, m), 7.27 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.39 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.74 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz), 7.78 (0.5H, d, *J* = 6.0 Hz);

第二章に関する実験

(1*S**,2*R**,5*S**,6*Z*)-2-(Benzyloxy)-7-(hydroxymethyl)-1-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (125)



A solution of 1.00 mol/L TiCl₄ in CH₂Cl₂ (17.5 mL, 17.5 mmol) was added dropwise to a solution of furan **121**²⁷⁾ (1.56 g, 13.9 mmol), Si-enol **124**²⁸⁾ (6.10 g, 15.9 mmol) and NaHCO₃ (13.4 g, 160 mmol) in EtNO₂ (160 mL) at -78°C under Ar atmosphere. After

実験の部

stirring for 30 min at -78°C , the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 aq. and filtered with celite. The organic materials were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1) gave compound **125** (1.75 g, 6.38 mmol, 46%) as a pale-yellow oil.

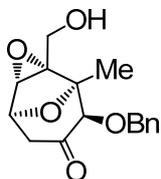
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.47 (3H, s), 2.43 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.65 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 15.0, 4.9$ Hz), 3.88 (1H, s), 4.17 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.30-7.42 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 18.9, 46.0, 57.6, 74.6, 76.7, 86.6, 87.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.3, 136.8, 147.7, 205.3;

IR (ATR): 3450, 2933, 2869, 1721, 1453, 1376, 1197, 1098, 1027, 738, 698 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.1278, found: 275.1280;

(1*R,2*S**,4*S**,5*S**,8*R**)-8-(Benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1-methyl-3,9-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-one (126)**



A solution of TBHP in decane (5.5 M 0.0199 mL, 0.109 mmol) was added to a solution of **125** (20.0 mg, 0.0729 mmol), $\text{VO}(\text{acac})_2$ (1.93 mg, 0.00729 mmol) and NaHCO_3 (61.2 mg, 0.729 mmol) in CH_2Cl_2 (1.00 mL) at 0°C under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, SMe_2 was added to the mixture at room temperature. After stirring

実験の部

for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:1) gave compound **126** (10.0 mg, 0.0344 mmol, 47%) as a colorless oil.

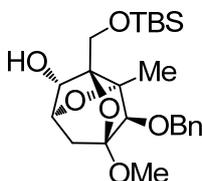
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.43 (3H, s), 2.42 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.53 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 2.87 (1H, dd, *J* = 16.1, 5.9 Hz), 3.61 (1H, s), 3.76-3.88 (2H, m), 4.05 (1H, dd, *J* = 13.2, 7.0 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 7.32-7.41 (5H, m);

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.5, 44.4, 58.2, 58.6, 65.1, 71.6, 74.7, 81.2, 85.3, 128.3, 128.3, 128.6, 136.6, 204.5;

IR (ATR): 3464, 2935, 1787, 1724, 1454, 1377, 1256, 1203, 1106, 1027, 911, 731 cm⁻¹;

HRCIMS: calcd for C₁₆H₁₉O₅ [M+H]⁺: 291.1227, found: 291.1206;

(1*S**,3*R**,4*S**,5*S**,7*R**,8*R**)-8-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1-methoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4-ol (**132**)



TsOH•H₂O (607 mg, 3.19 mmol) was added to a solution of **126** (925 mg, 3.19 mmol) in MeOH (60.0 mL) at room temperature. After stirring for 30 min at 40°C, the reaction mixture was concentrated in vacuo and filtered by silica gel. The filtrate was concentrated in vacuo to give a crude mixture of **128** and **129** as a colorless oil.

実験の部

TBSCI (481 mg, 3.19 mmol) and Imidazole (434 mg, 6.38 mmol) were added to a solution of the mixture **128** and **129** in DMF (1.50 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 1.5 h at room temperature, the reaction was quenched with H₂O and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:2) gave compound **132** (687 mg, 1.57 mmol, 49% in 2 steps) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0.11 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.87 (1H, dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz), 2.18 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 3.44 (3H, s), 3.50 (1H, s), 3.99 (2H, s), 4.16 (1H, s), 4.24 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 4.90 (1H, d, *J* = 12.5 Hz), 7.28-7.41 (5H, m);

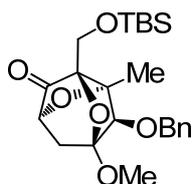
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: -5.6, 15.7, 18.1, 25.8, 35.4, 51.4, 63.4, 73.9, 78.1, 78.7, 86.2, 87.5, 88.0, 105.8, 127.5, 127.8, 128.2, 138.6;

IR (ATR): 3463, 2929, 1455, 1253, 1090, 1004, 928,

834 cm⁻¹;

HRCIMS: calcd for C₂₃H₃₇O₆Si [M+H]⁺: 437.2354, found: 437.2376;

(1*S,3*S**,5*S**,7*R**,8*R**)-8-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxymethyl)-1-methoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4-one (133)**



TPAP (105 mg, 0.300 mmol) was added to a mixture of **132** (653 mg, 1.50 mmol),

実験の部

NMO (264 mg, 2.25 mmol) and MS 4A (7.50 g) in CH_2Cl_2 (15.0 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction mixture was filtered by silica gel with Et_2O and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in Toluene (15.0 mL) and MS 4A (7.50 g) was added to the solution at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 2.5 h at 80 °C, the mixture was filtered and concentrated in vacuo to give pure compound **133** (652 mg, 1.50 mmol, quant.) as a colorless oil.

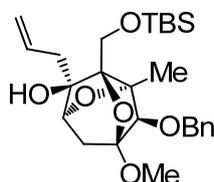
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.56 (3H, s), 2.14 (1H, dd, $J = 13.4, 4.8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 13.4, 1.1$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.61 (1H, s), 3.83 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 4.8, 1.1$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 7.28-7.44 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : -5.7, 15.3, 18.2, 25.7, 41.1, 51.8, 58.2, 74.2, 74.2, 82.0, 85.2, 88.0, 106.8, 127.7, 128.0, 128.3, 138.2, 200.5;

IR (neat): 3537, 2929, 2856, 1784, 1496, 1464, 1256, 1115, 1003, 839 cm^{-1} ;

HRESIIMS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.2017, found: 457.2002;

(1S*,3R*,4R*,5S*,7R*,8R*)-4-Allyl-8-benzyloxy-3-(tert-butylidimethylsilyloxy-methyl)-1-methoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan-4-ol (135)



A THF (2.50 mL) solution of compound **133** (200 mg, 0.460 mmol) was added to a THF (2.50 mL) solution of allylmagnesiumbromide in Et_2O (1.0 M, 0.506 mL, 0.506 mmol) at 0 °C under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at 0 °C, the reaction was quenched

実験の部

with sat. NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:10) gave compound **135** (160 mg, 0.336 mmol, 73%) as a colorless oil.

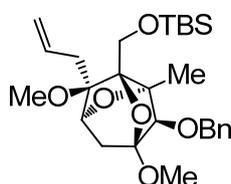
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.26 (3H, s), 1.65 (1H, dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 13.6, 8.8$ Hz), 2.43-2.61 (2H, m), 3.24 (1H, s), 3.42 (1H, s), 3.50 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.05-5.18 (2H, m), 5.97 (1H, m), 7.27-7.40 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : -5.7, -5.4, 15.5, 18.1, 25.8, 32.2, 37.5, 51.4, 62.6, 73.8, 75.8, 78.6, 86.1, 86.8, 87.9, 105.6, 118.1, 127.4, 127.7, 128.2, 133.3, 138.7;

IR (ATR): 3561, 2931, 1463, 1343, 1252, 1071, 1004, 833, 777 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.2667, found: 477.2668;

(1S*,3S*,4R*,5S*,7R*,8R*)-4-Allyl-8-benzyloxy-3-(tert-butyldimethylsilyloxy-methyl)-1,4-dimethoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane (137)



MeI (0.00784 mL, 0.126 mmol) was added to a THF (2.50 mL) solution of compound **135** (20.0 mg, 0.0420 mmol) and NaH (55%, 2.75 mg, 0.0630 mmol) at 0°C under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with

実験の部

sat. NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:10) gave compound **137** (18.0 mg, 0.0367 mmol, 87%) as a colorless oil.

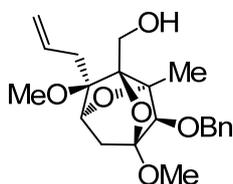
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.55 (1H, dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz), 2.25 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.62 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 2.91 (1H, dd, $J = 15.4, 5.9$ Hz), 3.36 (1H, s), 3.49 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.09-5.12 (2H, m), 5.80 (1H, m), 7.28-7.40 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : -5.7, 16.1, 18.2, 25.8, 31.7, 32.3, 51.4, 51.4, 63.5, 73.8, 76.2, 82.5, 86.1, 86.3, 90.5, 105.9, 117.9, 127.3, 127.7, 128.1, 133.2, 138.8;

IR (ATR): 2931, 2856, 1455, 1304, 1249, 1149, 1099, 1020, 832, 777 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2823, found: 491.2838;

[(1*S,3*S**,4*R**,5*S**,7*R**,8*R**)-4-Allyl-8-benzyloxy-1,4-dimethoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-yl]methanol (138)**



A solution of TBAF in THF (1.0 M, 2.86 mL, 2.86 mmol) was added dropwise to a solution of **137** (280 mg, 0.571 mmol) in THF (6.00 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with

実験の部

H₂O and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3) gave compound **138** (200 mg, 0.531 mmol, 92%) as a colorless oil.

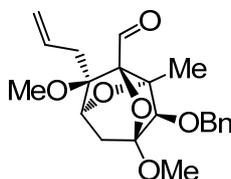
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.51 (3H, s), 1.63 (1H, dd, *J* = 12.8, 4.2 Hz), 2.23 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 2.43 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz), 2.64 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 2.75 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (1H, s), 3.51 (3H, s), 3.62 (1H, dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 11.7, 1.8 Hz), 4.07 (1H, d, *J* = 4.2 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 5.09-5.20 (2H, m), 5.78 (1H, m), 7.27-7.39 (5H, m);

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 16.4, 31.6, 31.9, 51.5, 51.5, 59.3, 73.9, 76.5, 81.5, 84.6, 88.7, 90.4, 105.7, 118.7, 127.5, 127.5, 128.3, 131.8, 138.2;

IR (ATR): 3506, 2937, 2839, 1453, 1350, 1123, 1023, 915, 887, 738 cm⁻¹;

HRCIMS: calcd for C₂₁H₂₉O₆ [M+H]⁺: 377.1959, found: 377.1972;

(1*S*^{*},3*S*^{*},4*R*^{*},5*S*^{*},7*R*^{*},8*R*^{*})-4-Allyl-8-benzyloxy-1,4-dimethoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane-3-carbaldehyde (139)



TPAP (5.59 mg, 0.0159 mmol) was added to a mixture of **138** (60.0 mg, 0.159 mmol), NMO (28.0 mg, 0.239 mmol) and MS 4A (750 mg) in CH₂Cl₂ (1.50 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (ethyl

実験の部

acetate:hexane=1:3) gave compound **139** (55.0 mg, 0.147 mmol, 92%) as a colorless oil.

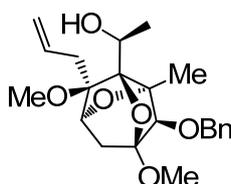
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.28 (3H, s), 1.64 (1H, dd, $J = 13.0, 3.9$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.62-2.82 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.46 (1H, s), 3.57 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.06-5.22 (2H, m), 5.72 (1H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 9.67 (1H, s);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 16.4, 29.9, 31.1, 51.7, 53.2, 73.9, 76.8, 83.8, 86.7, 90.2, 92.4, 107.3, 118.7, 127.6, 127.8, 128.3, 131.9, 138.1, 200.0;

IR (ATR): 2937, 2839, 1719, 1456, 1350, 1235, 1121, 1099, 1020, 839, 736 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.1802, found: 375.1813;

(S^{*})-1-[(1S^{*},3S^{*},4R^{*},5S^{*},7R^{*},8R^{*})-4-Allyl-8-benzyloxy-1,4-dimethoxy-7-methyl-2,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3-yl]ethanol (140)



A solution of MeMgCl in THF (3.00 M, 0.333 mL, 1.00 mmol) was added dropwise to a solution of **139** (150 mg, 0.401 mmol) in THF (4.00 mL) at 0°C under Ar atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the reaction was quenched with sat. NH_4Cl aq. and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with H_2O and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=1:3) gave

実験の部

compound **140** (115 mg, 0.295 mmol, 73%) as a colorless oil.

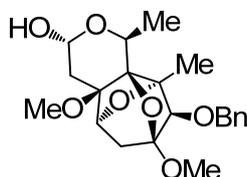
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.32 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.37 (3H, s), 1.75 (1H, dd, $J = 12.6, 3.9$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz), 3.32 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 3.39-3.42 (4H, m), 3.57 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.25 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.13-5.29 (2H, m), 6.03 (1H, m), 7.27-7.41 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 16.4, 18.2, 33.3, 36.2, 51.8, 53.2, 67.3, 74.0, 74.9, 84.0, 86.5, 89.3, 89.6, 104.6, 118.9, 127.4, 127.4, 128.2, 132.9, 138.5;

IR (ATR): 3509, 2938, 1454, 1349, 1303, 1244, 1124, 1091, 1005, 910, 735 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.2115, found: 391.2153;

rac-Urechitol A benzyl ether (142)



NaIO_4 (252 mg, 1.18 mmol) was added to a solution of **140** (115 mg, 0.295 mmol), 2,6-lutidine (0.0687 mL, 0.590 mmol) and OsO_4 in $t\text{BuOH}$ (10 g/L, 0.75 mL, 0.0295 mmol) in Dioxane/ $\text{H}_2\text{O} = 3/1$ (3.00 mL) at room temperature under Ar atmosphere. After stirring for 5.5 h at room temperature, the reaction was quenched with H_2O and the organic materials were extracted with ethyl acetate. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO_4 , and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane=3:1) gave compound **142** (75.0 mg, 0.191 mmol, 65%) as a colorless oil.

実験の部

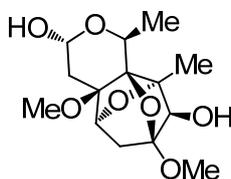
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.46 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.50 (3H, s), 1.63-1.77 (2H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 14.3, 2.6$ Hz), 2.39 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.32 (3H, s), 3.40 (1H, s), 3.53 (3H, s), 4.06 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 4.20 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.28 (1H, dd, $J = 10.3, 2.6$ Hz), 7.27-7.41 (5H, m);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.2, 15.4, 31.5, 32.2, 51.5, 51.8, 70.0, 74.0, 74.4, 80.2, 82.5, 85.9, 87.5, 90.0, 105.0, 127.5, 127.8, 128.2, 138.4;

IR (ATR): 3414, 2938, 1454, 1314, 1237, 1126, 1050, 1021, 943, 836, 737 cm^{-1} ;

HRCIMS: calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1908, found: 393.1920;

rac-Urechitol A (2)



20wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (14.0 mg) was added to a solution of **142** (70.0 mg, 0.178 mmol) in EtOH (3.00 mL) at room temperature under H_2 atmosphere. After stirring for 30 min at room temperature, the mixture was filtered and concentrated in vacuo. Purification by silica gel column chromatography (ethyl acetate) gave *rac*-urechitol A (**2**) (46.8 mg, 0.155 mmol, 87%) as a colorless amorphous solid.

m.p. 80-82 $^\circ\text{C}$ (Hexane-Acetone)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.41 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.57 (3H, s), 1.72 (1H, dd, $J = 14.5, 9.8$ Hz), 1.74 (1H, dd, 12.8, 4.0 Hz), 2.29 (1H, brs), 2.34 (1H, dd, $J = 14.5, 2.8$ Hz),

実験の部

2.40 (1H, dd, $J = 12.8, 0.75$ Hz), 3.14 (1H, brs), 3.32 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.58 (1H, s),

4.11 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.17 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 14.1, 14.7, 30.5, 31.4, 51.5, 51.8, 70.0, 74.5, 79.1, 80.3,

83.2, 87.5, 89.7, 104.4;

IR (neat): 3457, 2942, 2837, 1463, 1164, 1051, 944 cm^{-1} ;

HREIMS: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$ $[\text{M}]^+$: 302.1360, found: 302.1404;

参考文献およびノート

- 1) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, "Organic Chemistry", 2001, Oxford University Press.
- 2) F. Wöhler, *Ann. Chim. Phys.* **1828**, 37, 330.
- 3) a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, 2, 1. b) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2023. c) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2657.
- 4) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749. b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker; K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, 19, 247.
- 5) E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 111.
- 6) E. J. Corey, M. C. Kang, M. C. Desai, A. K. Ghosh, I. N. Houpis, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 649.
- 7) E. J. Corey, D. Y. Gin, R. S. Kania, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9202.
- 8) C. Kasetrathat, N. Ngamrojanavanich, S. Wiyakrutta, C. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakoop, *Phytochemistry* **2008**, 69, 2621.
- 9) A. Yam-Puc, F. Escalante-Erosa, M. Pech-López, M. J. Chan-Bacab, A. Arunachalampillai, O. F. Wendt, O. Sterner, L. M. Peña-Rodríguez, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 745.
- 10) For selected review on bioactive tetronates, see: L. Vieweg, S. Reichau, R. Schobert, P. F. Leadlay, R. D. Süßmuth, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1554
- 11) T. Hosoe, K. Fukushima, K. Takizawa, T. Itabashi, K. Yoza, K. Kawai, *Heterocycles* **2006**, 68, 1949.
- 12) K. Arai, H. Miyajima, T. Mushiroda, Y. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37,

参考文献およびノート

- 3229.
- 13) R. F. Angawi, D. C. Swenson, J. B. Gloer, D. T. Wicklow, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1259.
- 14) T. Izawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1975**, 161.
- 15) C. R. Schmid, J. D. Bryant, *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 450.
- 16) M. Lorca, M. Kurosu *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2431.
- 17) H. Mikoshiba, K. Mikami, T. Nakai, *Heterocycles* **2001**, *54*, 585.
- 18) C. Hubschwerlen, J-L. Specklin, J. Higeahn, *J. Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 454.
- 19) P. M. Booth, C. M. J. Fox, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 121.
- 20) M. J. Chan-Bacab, E. Balanza, E. Deharo, V. Muñoz, R. D. García, L. M. Peña-Rodríguez, *J. Ethnopharmacology* **2003**, *86*, 243.
- 21) M. V. Pascual, S. Proemmel, W. Beil, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4155.
- 22) R. S. Grainger, R. B. Owoare, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2961.
- 23) D. H. Murray, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109;
- 24) For selected reference, see: (a) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Furstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943. (b) H. V. D. Wel, N. M. M. Nibbering, M. M. Kayser, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2587.
- 25) J. Boukouvalas, F. Maltais, *Tetrahedron Lett.* **1994** *35*, 5769.
- 26) N. De Kimpe, A. Georgieva, M. Boeykens, I. Kozekov, W. Aelterman, *Synthesis* **1996**, 1131.
- 27) J. Mann, H. J. Holland (née Overton), T. Lewis, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2533.
- 28) M. Vidal-Pascual, C. Martinez-Lamenca, H. M. R. Hoffmann, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 61.

参考文献およびノート

- 29) W.C. Broshears, J.J. Esteb, J. Richter, A.M. Wilson, *J. Chem. Ed.* **2004**, Vol.81, 1018.
- 30) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136.
- 31) S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- 32) W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3217.
- 33) a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551. b) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科 渡邊秀典教授に謹んで感謝致します。

本研究に際して、終始貴重な御助言を賜りました東京大学大学院農学生命科学研究科 石神健准教授に深謝致します。また有意義な討論と御力添えを頂きました東京大学大学院農学生命科学研究科 森直紀助教に心より御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたりその機会を与えて下さり、深い御理解、御援助を賜りました杏林製薬株式会社 代表取締役社長 宮下三朝氏、合成第一研究所長 高野安雄博士、キョーリン製薬ホールディングス株式会社 グループ知的財産統轄部長 河野靖志博士に厚く御礼申し上げます。

Nodulisporacid A の貴重なサンプル、及び NMR データを御恵与下さいました Chulabhorn 研究所 Kittakoop 博士、ならびに Urechitol A の NMR データを御恵与下さいました Yucatan 中央化学研究所 Peña-Rodríguez 教授に深謝いたします。

本研究に際し、終始暖かい御激励を頂きました東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 有機化学研究室の方々に感謝致します。