

博士論文

抗マラリア活性を有する Myristicyclin 類の合成研究

久保 伸一郎

抗マラリア活性を有する Myristicyclin 類の合成研究

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 26 年度入学 久保 伸一郎

指導教員

東京大学大学院農学生命科学研究科

教授 渡邊 秀典

## 目次

略語対応表.....	1
第1章 序論.....	4
第2章 Myristicyclin 類のラセミ体合成研究.....	6
2-1. 序文.....	6
2-2. 逆合成解析.....	8
2-3. メチル基を保護基とした合成検討.....	10
2-4. ベンジル基を保護基とした合成検討.....	20
2-5. 第2章まとめ.....	27
第3章 Myristicyclin 類の不斉合成研究.....	28
3-1. 序文.....	28
3-2. ジヒドロクマリンの不斉合成例.....	29
3-2-1. ジヒドロクマリンの不斉合成例①.....	29
3-2-2. ジヒドロクマリンの不斉合成例②.....	32
3-3. 検討結果.....	35
3-3-1. キラルリン酸触媒を用いた 1,4-付加反応検討.....	35
3-3-2. キラル有機触媒を用いた 1,4-付加反応検討.....	38
3-3-3. キラルロジウム触媒を用いた 1,4-付加反応検討.....	42
3-3-4. 有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応検討.....	46
3-4. <i>N</i> -アシルオキサゾリジンをを用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応検討.....	52
3-4-1. 過去の報告例.....	52
3-4-2. <i>N</i> -アシルオキサゾリジンの保護基として Bn 基を用いた検討.....	55
3-4-3. <i>N</i> -アシルオキサゾリジンの保護基として Ts 基を用いた検討.....	59

3-4-4. 反応メカニズムに関する考察 .....	64
3-4-5. Myristicyclin の不斉合成に向けた検討.....	67
3-5. 第 3 章まとめ .....	72
第 4 章 結論 .....	74
実験の部 .....	80
引用文献 .....	114
謝辞 .....	120

## 略語対応表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
ALK	anaplastic lymphoma kinase
Ar	aryl
aux.	auxiliary
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	benzyl
cat.	catalyst
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
1,2-DCE	1,2-dichloroethane
DCM	dichloromethane
de	diastereomeric excess
ee	enantiomeric excess
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4
Et	ethyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	dimethylacetamide
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
h	hour(s)
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole

HPLC	high performance liquid chromatography
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration
<i>i</i> -Pr	isopropyl
LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
min.	minutes
MOM	methoxymethyl
MoOPH	oxodiperoxymolybdenum(pyridine)-(hexamethylphosphoric triamide)
MS	molecular sieves
MTPA	$\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl
PPA	polyphosphoric acid
<i>n</i> -Bu	normal butyl
n.d.	not detected
<i>n</i> -Pr	normal propyl
n.r.	no reaction
OS	overall survival
P	any protecting group
Ph	phenyl
Pin	pinacol
QALY	quality-adjusted life year
Quinox-P	2,3-bis(tert-butylmethylphosphino)quinoxaline
R	any alkyl group

ref.	reference
r.t.	room temperature
S.M.	starting material
Tc	2-thiophenecarboxylate
Temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
tol.	toluene
Ts	tosyl
w or w /o	with or without
X	any leaving group

## 第1章 序論

医療技術は日進月歩であり、毎年多くの医薬品が当局により承認されている。しかしながら、満足な治療法のない疾患、すなわちアンメットメディカルニーズに対する新たな医薬品の開発が望まれている。

医薬品の安全性・有効性に関する要求が高まる中、疾患メカニズムの理解はこれまで以上に重要性が増すことが考えられる。また、臨床 P3 の段階で医薬品候補化合物の開発が中止となった場合には研究開始から 10 年以上の時間と数百億円の研究費が回収されないこととなる。すなわち、資源を有効に活用するためには、P2 の段階で go/no-go の適切な判断を行う必要があり、そのためには標的分子の正確な同定が不可欠である。実際、ALK 阻害剤であるクリゾチニブは、標的分子である EML4-ALK 融合遺伝子の報告<sup>1)</sup>からわずか4年後の2011年、ALK 陽性の非小細胞肺癌を対象として米国において承認されており、疾患メカニズムの理解の重要性を改めて示した例と言える。

また医薬品の費用対効果は近年、先進国において大きな課題となっている。ヨーロッパを中心として、OS（全生存期間）のみならず QALY（質調整生存年）を指標として医療技術の費用対効果が議論されている。例えば、イギリスでは治療効果のある薬剤の場合でも、保険償還の対象となるかは薬剤費、QALY 及び対象年齢が考慮される。本国においては薬剤費の削減を目的として、オプジーボの薬価が通常の薬価改定とは異なるタイミングにて 50%の引き下げとなったことは記憶に新しい。ただし、医療財源の課題は1品目の価格削減で到底解決されるものではなく、今後、本国においても本格的に費用対効果が議論されるものと思われる。

現在実用化されている医薬品には低分子化合物と抗体の大きく2つの潮流がある。近年、抗体医薬品が話題となることが多いものの、製造・物流コストが高価であり、また多くの場合、投与形態が注射または点滴に限定されるという欠点がある。前者は医療経済への大きな負担となり、後者は患者への身体的な負担を強いるのみならず、医療環境が十分に整備されていない地域では、病院へのアクセシビリティが良好ではないために、継続投与が困難となる。

その一方、低分子医薬品は比較的製造コストが安価であり、また一般的には安定性が高いことから、品質を維持するための物流管理が容易である。低分子医薬品の大半は経口剤であり、病院が遠方にある場合でも自宅での摂取が可能という利点がある。

発展途上国では、先進国と同様に財政上の課題はもちろんのこと、医療環境が未整備の地域も多く、品質管理・摂取の容易さというメリットから、低分子医薬品は今後も医療技術の重要な一角を担うことが予想される。

発展途上国においては未だに多くの感染症が流行しているが、中でもマalariaは、2015 年において 32 億人が感染のリスクにさらされており、患者数は毎年 2 億人以上と推計されている（WHO 推計）。

Irelandらによりパプアニューギニアのニクスズ科 (Myristicaceae) の植物 *Horsfieldia spicata* から単離された Myristicyclin 類は、抗マalaria活性を有することが報告されている<sup>2)</sup>。天然由来の低分子・活性物質は多様な構造を有しており、疾患メカニズムの理解・有望なリード化合物の創生へと繋がる可能性を秘めているものの、天然から得られる量は極微量であり、有機合成による化合物の供給が必須となる。

本論文では抗マalaria活性が期待される Myristicyclin 類に着目し、その合成研究について述べる。第 2 章では Myristicyclin 類のラセミ体合成について、まずメチル基を保護基とした合成法にてそのコンセプトの正しさを確認した後に、収率の改良を目的としてベンジル基を用いたアプローチについて報告する。第 3 章では Myristicyclin 類の不斉合成研究に向けた取り組みについて述べ、第 4 章では本研究の総括を行う。

## 第2章 Myristicyclin 類のラセミ体合成研究

### 2-1. 序文

Myristicyclin A (1) 及び B (2) は *Horsfieldia spicata* より単離された化合物であり、熱帯熱マalaria原虫である *Plasmodium falciparum* の輪状体 (ring)、栄養体 (trophozoite)、分裂体 (schizont) の各ステージに対する  $IC_{50}$  値は 7~54  $\mu\text{M}$  の濃度であることが Ireland らにより報告されている<sup>2)</sup>。特に Myristicyclin A (1) においては、溶血現象が認められていないため、本化合物を利用した研究は臨床的意義が高いことが期待される。

Myristicyclin A (1) 及び B (2) は Figure 2.1 に示すように、高度に酸化された芳香環から形成されるビシクロ[3.3.1]構造を有しており、さらに、より高度に酸化された芳香環にアシル基を有している。Myristicyclin 類に認められるビシクロ[3.3.1]構造は Proanthocyanidin A1 (3)<sup>3)</sup> を含む A-type Proanthocyanidin 類においても認められるが、C9 位に 3 級炭素を有する点が特徴的である。

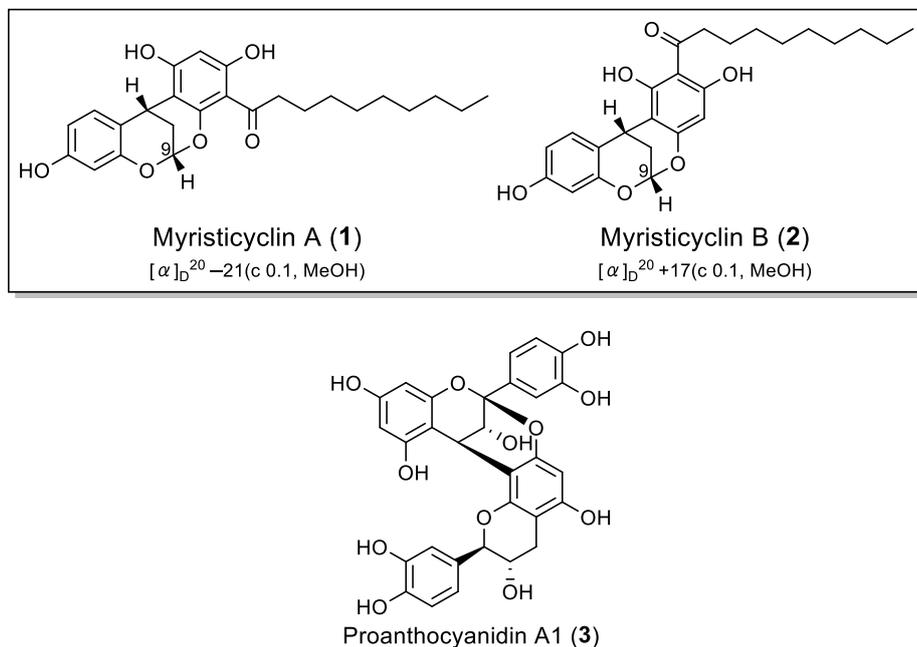


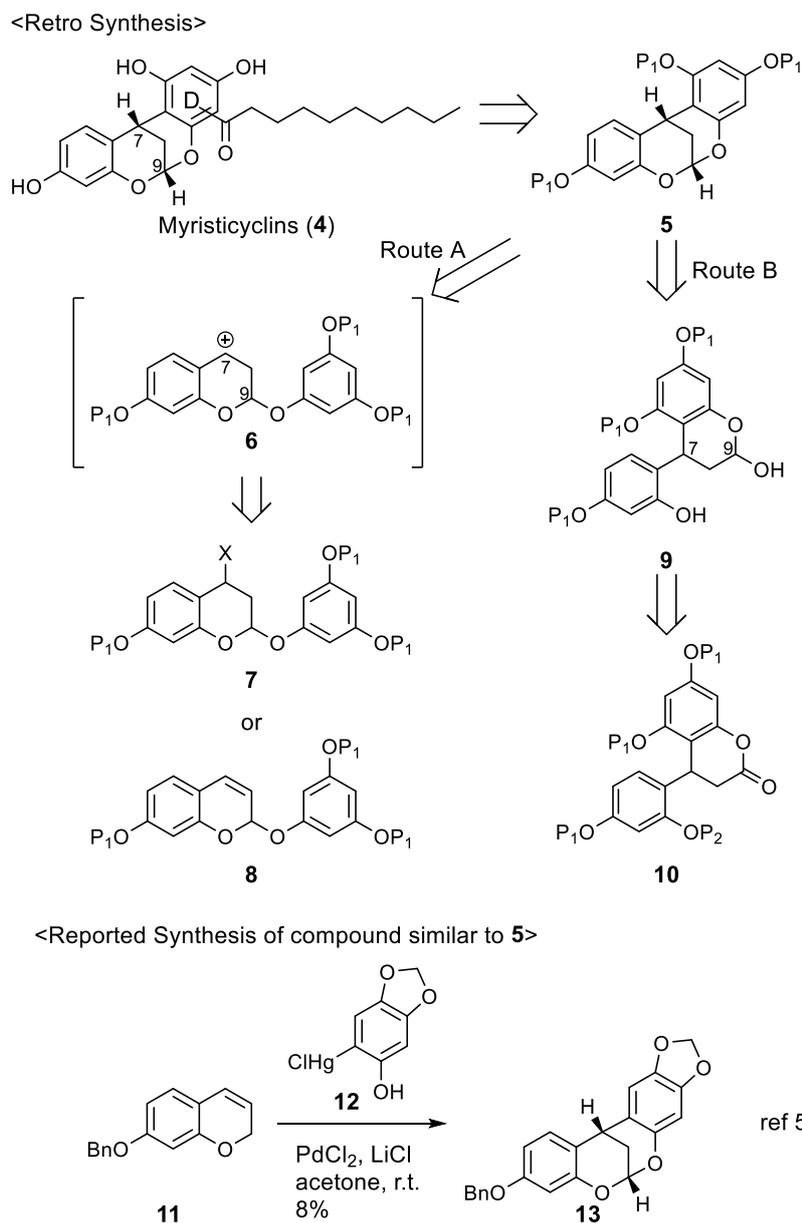
Figure 2.1. Myristicyclin 類及び Proanthocyanidin A1 の構造

Myristicyclin 類の合成例はラセミ体を含めてこれまでに報告されていないこと、また合成的手法

による本化合物の供給により *Plasmodium falciparum* に対する作用メカニズムの解明につながることを期待し、ラセミ体の合成研究に着手した。

## 2-2. 逆合成解析

Myristicyclin 類の逆合成解析を Scheme 2.1 に示す。



Scheme 2.1. Myristicyclin 類の逆合成解析、及び類似化合物の合成例

D 環から延びるアシル基は合成の終盤においてアセタール **5** に対して Friedel-Crafts アシル化反応を用いることにより、より電子豊富な芳香環へ選択的に導入できると考えた<sup>4)</sup>。鍵骨格であるピ

シクロ[3.3.1]構造を有するアセタール**5**については、研究を開始した2014年時点では類似化合物について毒性の高い有機水銀化合物を当量用いた例が報告されているのみであった<sup>5)</sup>。そこで筆者は全く異なるアプローチとして9位のアセタールをまず構築するRoute A及び7位のアリアル基を先に導入するRoute Bの2通りに着手することとした。

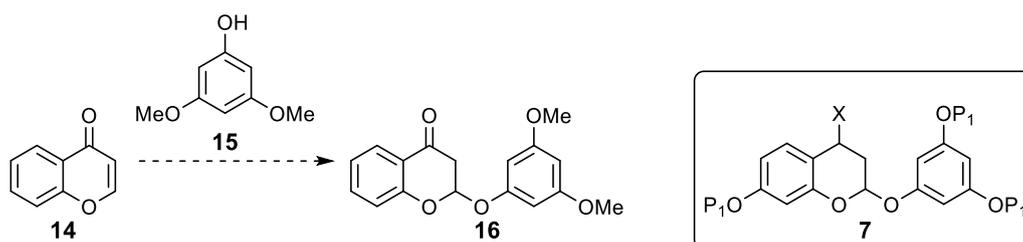
Route Aにおいては、アセタール**7**あるいは**8**のように、9位のアセタールを形成した後に、ベンジル位にカチオンを有する反応中間体**6**を経て架橋環構造が構築出来ると考えた。Route Bにおいてはラクトン**10**にて7位のアリアル基を導入した後、続くラクトールへの還元、酸処理によるアセタール化により架橋環構造へと導けると考えた。

この2つの合成法を比較・評価する目的で、まずはRoute Aの検討に着手した。

### 2-3. メチル基を保護基とした合成検討

〈Route A (C9 位アセタール形成) の検討〉

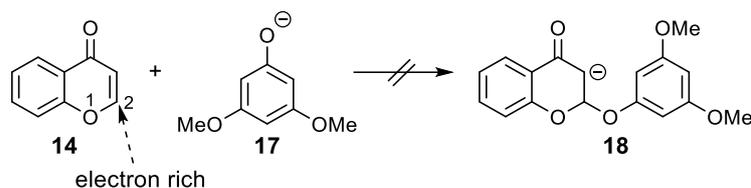
フェノール性水酸基の保護基としてメチル基を用い、モデル化合物を用いて Route A の検討を行った。アセタール **7** のようにベンジル位に脱離基を有する化合物を合成すべく、その前駆体となるケトン **16** の合成を試みた (Table 2.1)。



Entry	Condition	Result
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMA 110°C or <i>t</i> -BuOK or LHMDS, THF, reflux	<b>16</b> not isolated
2	TsOH, THF, reflux	Tosylate of <b>15</b> formed
3	HBr·PPh <sub>3</sub> , DCM, 40°C or HCl, 1,4-dioxane, 80°C	n.r.
4	HCl, 1,4-dioxane, 95°C	polymerization suspected (product obtained showed little solubility to CDCl <sub>3</sub> )
5	TMSOTf, w or w /o 2,6-lutidine, DCM, r.t.	TMS ether of <b>15</b> formed

Table 2.1. ケトン **16** の合成検討

Entry 1 では塩基性条件下での 1,4-付加反応を検討したが、強塩基を使用した場合にも所望の化合物 **16** の生成は認められなかった。4-クロモン (**14**) は 1 位の酸素からの電子の押し出しによって、2 位の求電子性が低下していると推測される (Scheme 2.2)。

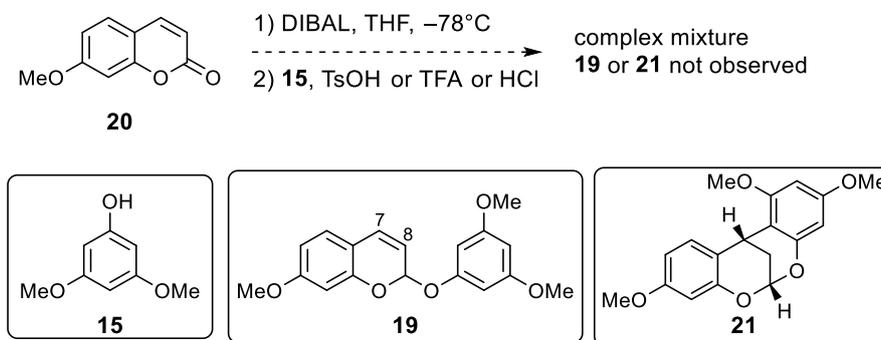


Scheme 2.2. 4-クロモン (14) の 2 位炭素の反応性

そこで以降の検討においては酸触媒を用いることで通常の不飽和ケトンよりも電子豊富な 4-クロモン (14) の反応性を向上させることとした。Entry 2 にてトシル酸を用いて反応を行ったところ、ジメチルフログルシノール 15 のトシル酸エステルのみが生成物として認められた。Entry 3、4 ではエステルを形成しないプロトン酸を用いて反応を実施したものの、所望のケトン 16 は得られなかった。Entry 5 では 4-クロモン (14) を活性化す目的で、ルイス酸としてトリメチルシリルトリフラートを用いて反応を行ったものの、塩基の有無に依らず、15 のトリメチルシリルエーテルと推測される化合物の生成が認められるのみであった。

上記検討結果から、4-クロモン (14) 及びジメチルフログルシノール 15 からケトン 16 の合成は容易でないことが推測された。

そこで、別法として C7-C8 位に二重結合を有するアセタール 19 を酸性条件に付すことでベンジル位にカチオンを発生させる方法を検討することとした (Scheme 2.3)。



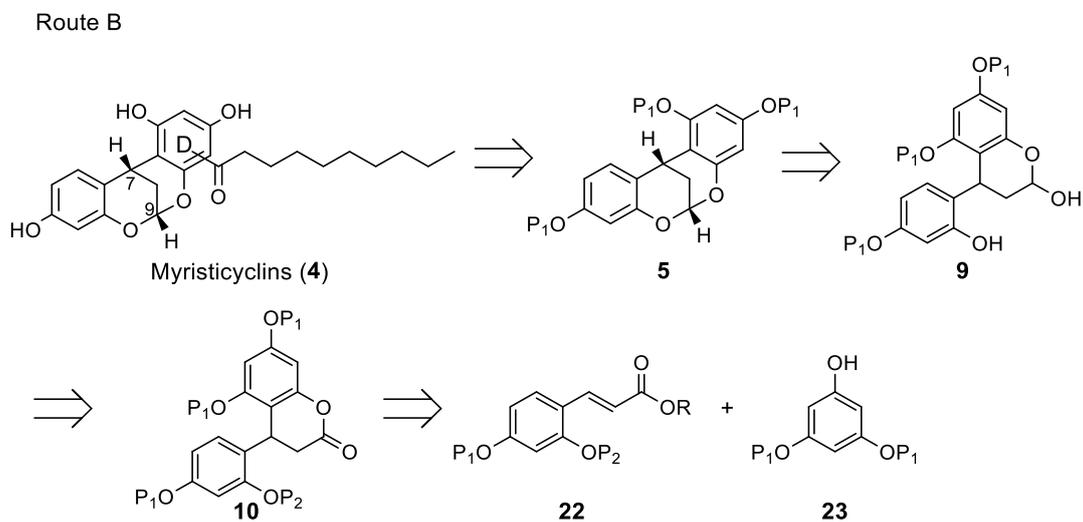
Scheme 2.3. アセタール 19 あるいはビスクロ[3.3.1]体 21 の合成検討

7-メトキシマリン (20) を DIBAL にてラクツールへと還元した後に、酸性条件下でジメチルフロログルシノール 15 と反応させることで、所望のアセタール 19 あるいはビスクロ[3.3.1]体 21 の合成を試みたものの、複雑な混合物を与えるのみであった。

Route A に関してはさらなる条件検討の余地はあるものの、並行して行っていた Route B において良好な結果が得られたことから、検討を中断することとした。

〈Route B (C7 位アリアル基導入) の検討〉

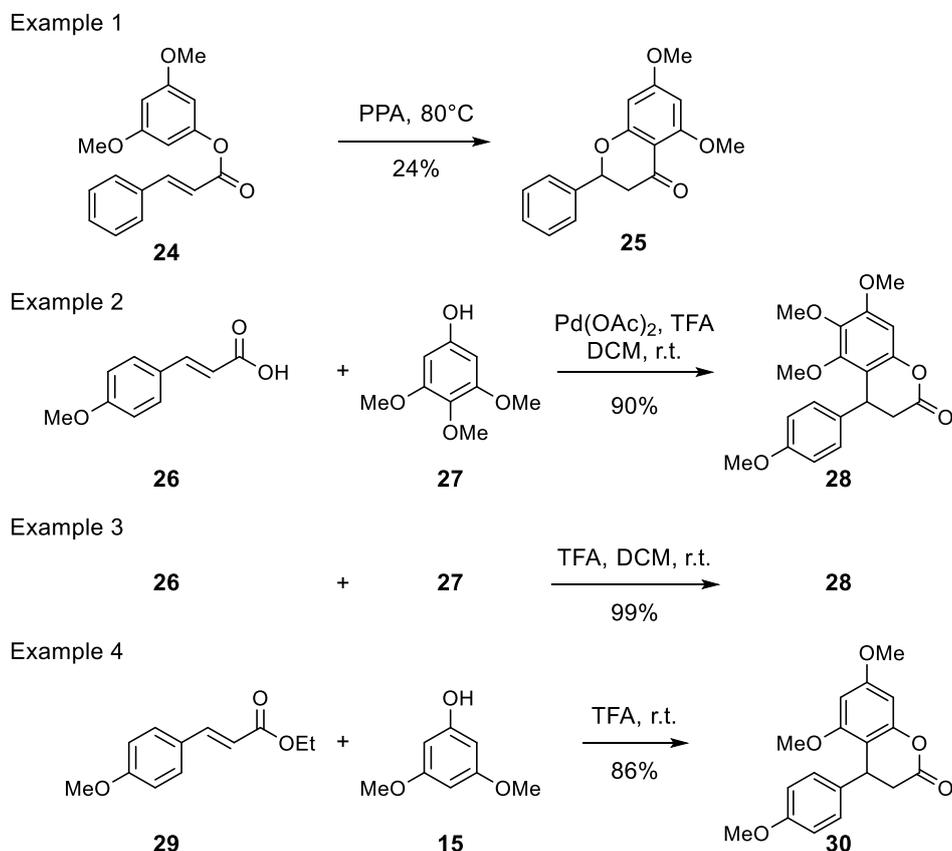
Route B においては、まずラクトン体 10 の C7 位のアリアル基を導入後、ラクツール 9 へと還元、酸処理により C9 位のアセタールを形成して 5 へと導くことを計画した (Scheme 2.4)。



Scheme 2.4. 逆合成解析: Route B

すなわち、本ルートではラクトン体 10 の 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリン骨格をいかに効率的に合成するかが 1 つの鍵となる。

過去に報告されている 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリン骨格の合成法を Scheme 2.5 に示す。

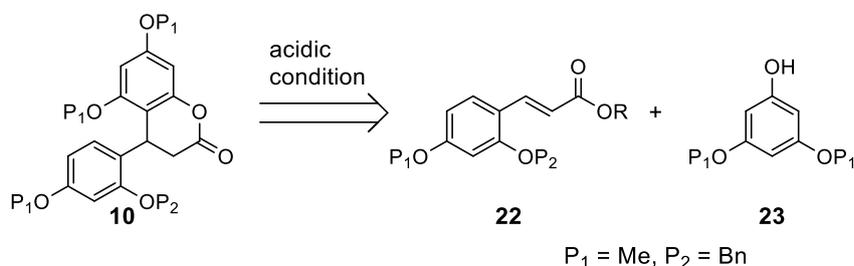


Scheme 2.5. 過去に報告されている 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリンの合成例

ケイ皮酸エステルを出発原料として、ポリリン酸を酸触媒として用いた 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリン骨格の合成例は 1980 年代に報告されているものの、アリーール基が電子豊富な場合には Fries 転位によるフラバノンの生成が問題となっていた<sup>6)</sup> (Example 1)。2000 年には Jia らにより、TFA 存在下、パラジウムあるいはプラチナ触媒によって、温和な条件にて 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリンが得られることが報告されている<sup>7)</sup> (Example 2)。後に、電子豊富なケイ皮酸エステルを基質とした場合には、金属触媒非存在下、TFA のみにて反応が進行することが Tunge<sup>8)</sup> 及び Kitamura<sup>9)</sup> により独立に 2005 年に報告された (Example 3 and 4)。金属触媒を使用しない条件では、まず Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応が進行した後、ラクトン環が形成されると推測されて

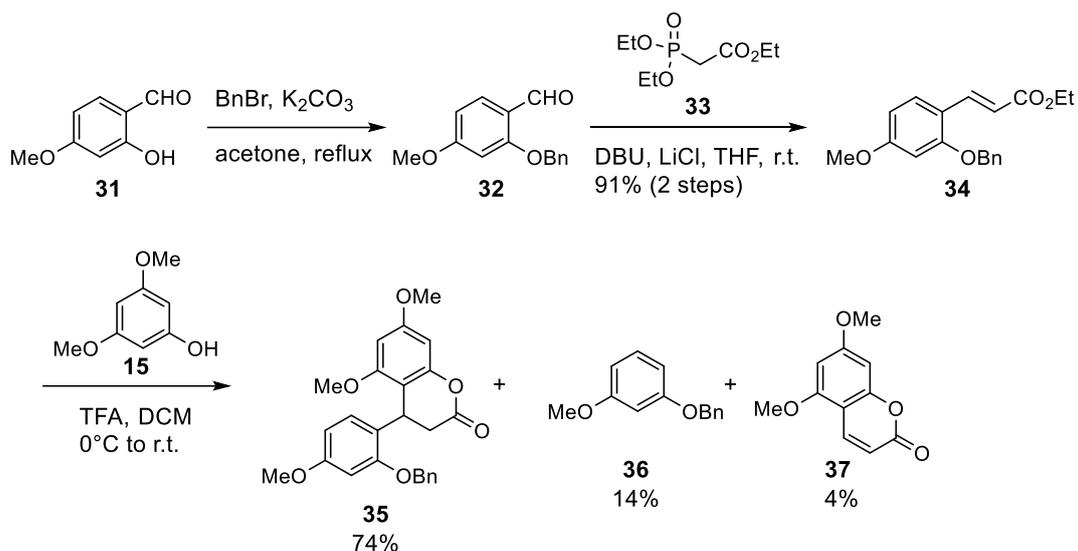
いる。

Myristicyclin 類の合成にあたって、合成中間体である 4-アリール-3,4-ジヒドロマリン骨格の構築には Tunge 及び Kitamura らの条件を採用することとした。1,4-付加反応は酸性条件下で行われることから、ケイ皮酸エステル **22** 及びフロログルシノール誘導体 **23** の保護基 ( $P_1$ ,  $P_2$ ) は酸性条件下に耐えることが条件となる。さらに、ビスクロ[3.3.1]構造を構築するためには、 $P_1$  存在下、選択的に  $P_2$  のみを除去することが必要となる。そこで、 $P_1$  としてはメチル基、 $P_2$  としてベンジル基を利用することとした (Scheme 2.6)。



Scheme 2.6. 保護基の選択

4-アリール-3,4-ジヒドロマリン合成の詳細を Scheme 2.7 に示す。アルデヒド **31** のフェノール性水酸基をベンジル基で保護した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、(*E*)-ケイ皮酸エステル **34**<sup>10)</sup> へと導いた。通常、ホスホン酸エステルの活性プロトンは DBU のみでは脱プロトン化できないが、本条件では塩化リチウムのリチウムイオンがルイス酸として働くことにより、活性プロトンの酸性度が上昇することで反応が進行する<sup>11)</sup>。続いてエステル **34** に対して TFA 存在下、ジメチルフロログルシノール **15** を作用させることにより、1,4-付加体を得た。本反応では副生成物として既知の 2 置換ベンゼン **36**<sup>12)</sup> 及びジメトキシマリン **37**<sup>13)</sup> がそれぞれ 14%、4%単離された。



Scheme 2.7. 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリンの合成

1,4-付加反応では所望のジヒドロクマリン **35** 以外に、ジメチルフログルシノール **15** の酸素原子が付加することによりフラバノンが得られる可能性がある。過去の報告例（ジヒドロクマリン **38**<sup>14)</sup>、フラバノン **39**<sup>15)</sup>）との比較により、ジヒドロクマリンとフラバノンは <sup>13</sup>C-NMR で容易に識別可能である。得られた化合物のカルボニル炭素のケミカルシフトは 168.4 ppm であったことから、所望のラクトン体 **35** が得られていることが確認された (Figure 2.2)。

<sup>13</sup>C-NMR

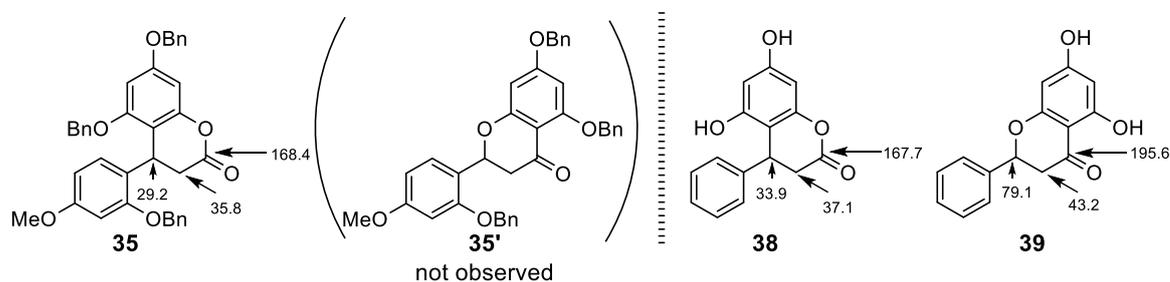
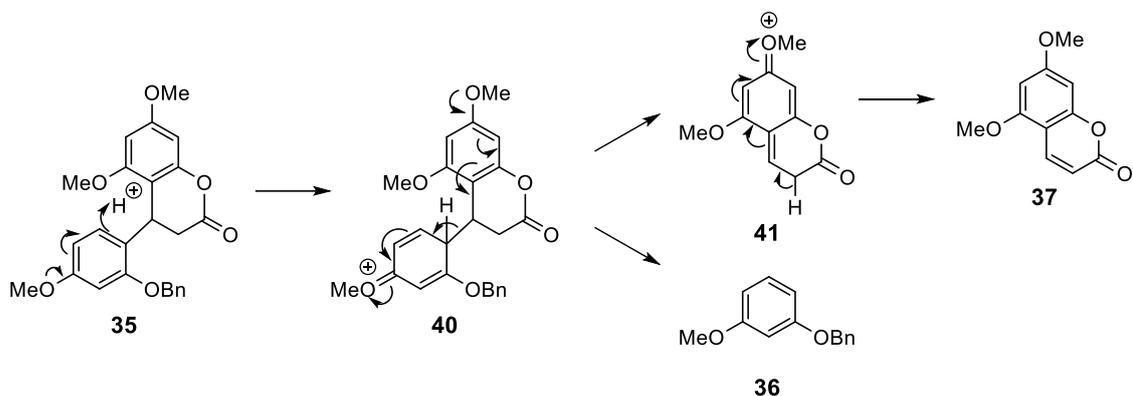


Figure 2.2. ジヒドロクマリンとフラバノンのケミカルシフト (<sup>13</sup>C-NMR)

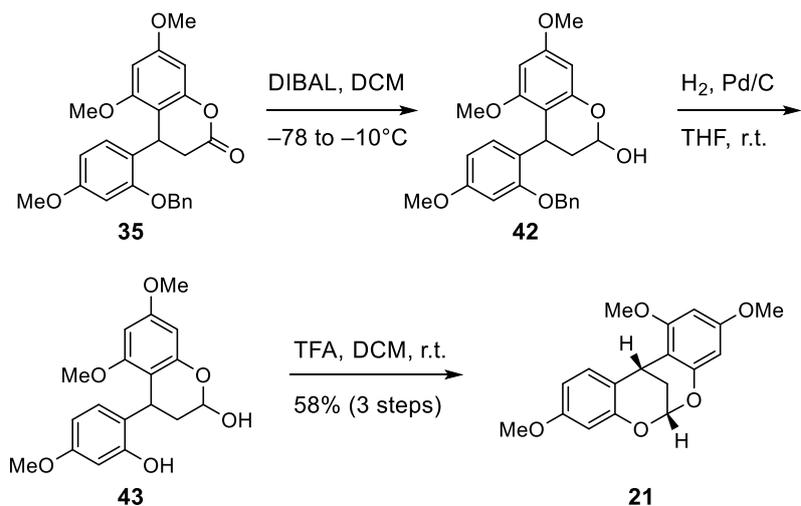
1,4-付加反応にて単離された 2 置換ベンゼン **36** 及びジメトキシクマリン **37** は Scheme 2.8 に示

すようなメカニズムにて生成していると考えられる。実際、ラクトン **35** を TFA/DCM 中、室温にて攪拌することにより 2 置換ベンゼン **36** 及びジメトキシクマリン **37** の生成が確認された。



Scheme 2.8. ラクトン **35** の分解機構

C-7 位の骨格が構築出来たことから、ラクトン環をラクトールへと還元し、続く接触還元によりベンジル基を除去した後、酸処理することによりアセタール化を行い、鍵骨格であるビスクロ[3.3.1]骨格を有する **21** へと導いた (Scheme 2.9)。

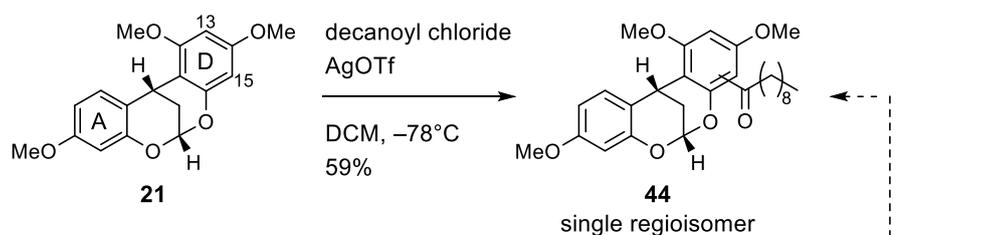


Scheme 2.9. ビシクロ[3.3.1]体 **21** の合成

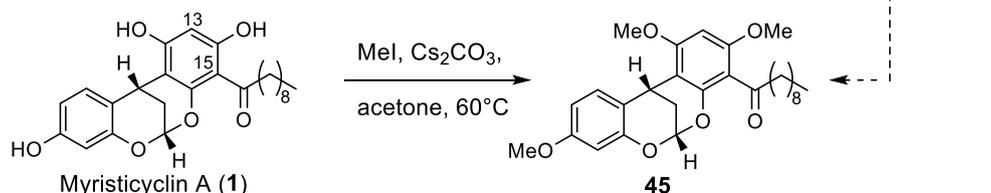
当初、分子内アセタール形成において反応が完結せず、**35** から **21** への通算収率は 3 割以下であった。これはアセタール形成反応の前段の接触還元工程において、水分を約 50%含むパラジウム炭素を用いたことにより、アセタール形成反応系中に水分が混入したためと推測された。そこで、アセタール形成反応を行う前に、トルエン共沸にて系中の水分を除去することにより、**21** の収率は 58%まで向上した。

続く工程では、酸塩化物の活性化に銀トリフラートを利用することにより、ビスクロ[3.3.1]体 **21** の 2 つの芳香環のうちより電子密度の高い D 環に選択的にアシル基を導入した<sup>4)</sup>。アシル基の導入位置としては、C13 位及びC15 位の 2 通りの可能性が考えられるが、本反応条件では生成物として単一の位置異性体 **44** が得られた。アシル体 **44** の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub> 及び CD<sub>3</sub>OD) は Myristicyclin A (**1**) から誘導したトリメチル体 **45** (第 2 章 4 項参照のこと) のそれと良い一致を示したことから、**44** のアシル基導入位置は C15 位であると推測される (Scheme 2.10)。

<Acylation of **21**>



<Methyl ether of **1**>



Scheme 2.10. D 環へのアシル基の導入

なお、アシル化の位置選択性については以下のように考察した。ビスクロ[3.3.1]体 **21** の C12 位水酸基のメチル保護基は C7 位の橋頭位水素及び endo 面を避けるように、C13 位を向いていると推測される。このメチル基が立体的に C13 位をブロックしているために C15 位にアシル基が導入されたと考えられる (Figure 2.3.)。

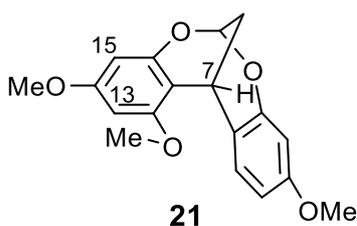
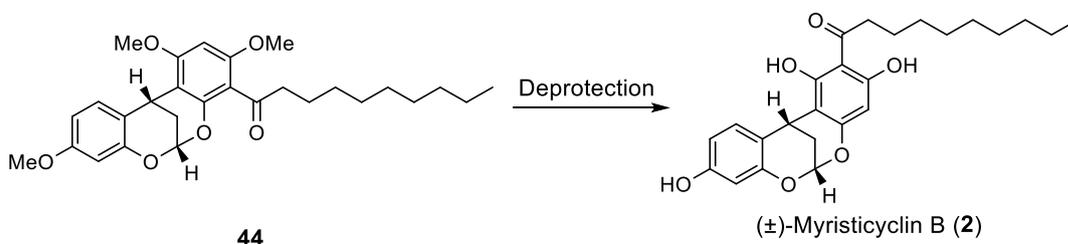


Figure 2.3. C13 位と C15 位の反応性

アシル基の導入が達成されたことから、Myristicyclin 類のラセミ体合成に向けて残る工程はフェノール性水酸基の脱保護のみとなったが、本反応は容易には進行しなかった (Table 2.2)。



Entry	Condition	Recovery of <b>44</b>	Yield of dimethyl compound	Yield of monomethyl compound	Yield of <b>2</b>
1	TMSI, quinoline, r.t. to 100°C	n.d.	10% <sup>a)</sup>	n.d.	n.d.
2	MeSiCl <sub>3</sub> , NaI, MeCN, r.t. to 70°C	n.d.	n.d.	4% <sup>a)</sup>	n.d.
3	EtSH, <i>n</i> -BuLi, HMPA, r.t. to 70°C	18%	60% <sup>b)</sup>	n.d.	n.d.
4	BBr <sub>3</sub> , DCM, -78°C to r.t.	n.d.	n.d.	10% <sup>a)</sup>	0.8%

a) single regioisomer, b) mixture of regioisomers

Table 2.2 メチル基の脱保護検討

トリメチルヨードシラン、キノリンを用いた条件<sup>16)</sup>では、原料 **44** は完全に消費されたものの、3つのメチル基のうち1つが除去された生成物が得られるのみであった (Entry 1)。トリクロロ (メチル)シラン及びヨウ化ナトリウムを用いた方法<sup>17)</sup>ではモノメチル体が少量単離されるに留まった (Entry 2)。リチウム エタンチオラートを用いた手法<sup>18)</sup>ではジメチル体の生成は認められたものの、加熱条件下においてもそれ以上の脱メチル化は進行しなかった (Entry 3)。これは2つ目の脱メチル化が進行するためには生成物がジアニオンになる必要があり、熱力学的に不利なためと推測される。三臭化ホウ素を用いた条件<sup>19)</sup>では脱保護と分解が競合したために0.8%と非常に低収率ではあったものの、3つのメチル基全てを除去し、(±)-Myristicyclin B (**2**) を得ることに成功した (Entry 4)。なお、本脱保護条件において Myristicyclin A (**1**) は単離されておらず、分子内アセタール環の巻き直しにより、Myristicyclin A (**1**) から B (**2**) への異性化が生じていると推測される。

合成によって得られた(±)-Myristicyclin B (**2**) の<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは、高磁場領域の不純物を完全には除去出来ていないものの、Ireland らが報告しているスペクトルデータ<sup>2)</sup>と良い一致を示した (Figure 2.4)。

合成により得られた(±)-**2** の<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (pyridine-*d*<sub>5</sub>, 400MHz)

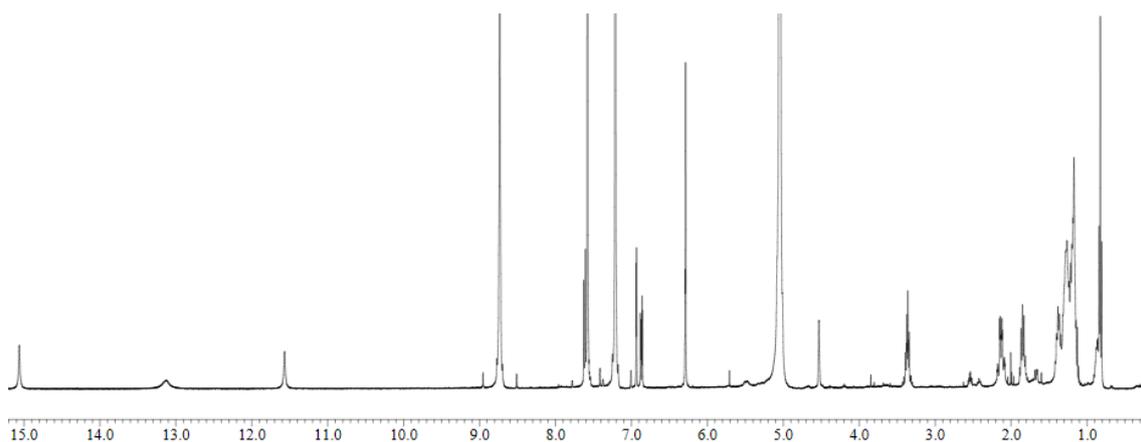
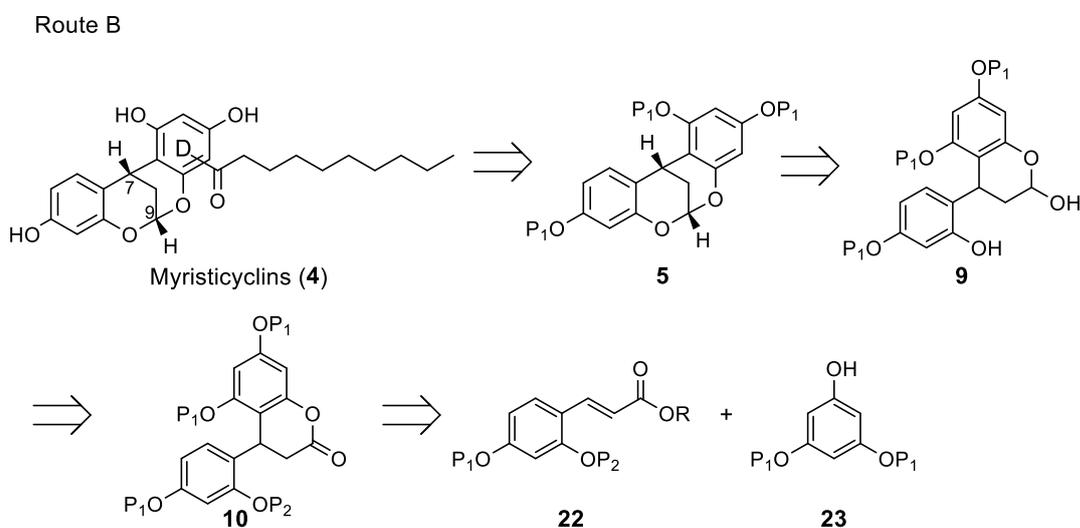


Figure 2.4. Myristicyclin B : ラセミ体合成品の<sup>1</sup>H-NMR

## 2-4. ベンジル基を保護基とした合成検討

第2章3項ではケイ皮酸エステル **22** 及びフロログルシノール誘導体 **23** の保護基  $P_1$  としてメチル基、 $P_2$  としてベンジル基を用いた合成法により Myristicyclin B のラセミ体合成を達成した。しかしながら、最終の脱保護工程における収率は 0.8%と満足のものではなかったため、収率の改善を目的として、Route B における保護基の検討を行うこととした (Scheme 2.11)。



Scheme 2.11. Route B における合成スキーム

$P_1$ としては以下 1) 2) の制約を考慮し、ベンジル基を採用することとした。

- 1) ケイ皮酸エステルの芳香環に電子吸引基を有する際には、Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応が円滑に進行しないことが知られているため<sup>20)</sup>、 $P_1$  は耐酸性かつ電子供与性であることが条件となる。
- 2) アシル基導入後の最終脱保護工程において、酸性条件下ではアセタール環の開環による分解が否定できないことから、中性～塩基性条件下にて脱保護されることが好ましい。

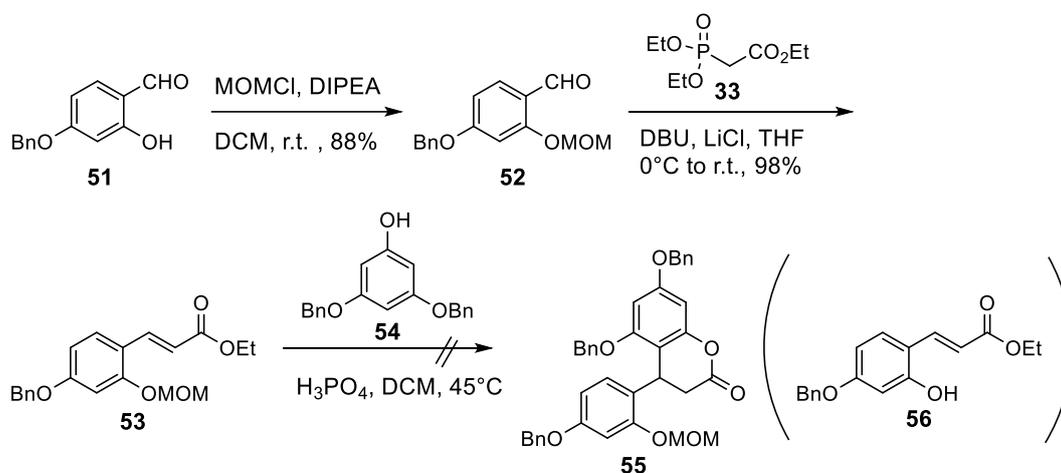
$P_2$  は Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応、続くラクトールへの還元後に  $P_1$  存在下、選択的に

脱保護できることが理想的である。

P<sub>2</sub>としては MOM 基やシリル基、アリル基が候補となるが、もし MOM 基が除去されない条件にて 1,4-付加反応が達成できれば、ラクトールへ還元後、酸性条件下で MOM 基の脱保護と同時にビシクロ[3.3.1]骨格が構築できると考え検討に着手した。

メチル基を保護基として用いた検討では 1,4-付加反応におけるプロトン酸触媒としてトリフルオロ酢酸を用いたが、MOM 基が除去されることを避けるため、より弱い酸であるリン酸を用いることとした (pKa: トリフルオロ酢酸=-0.3、リン酸=2)。

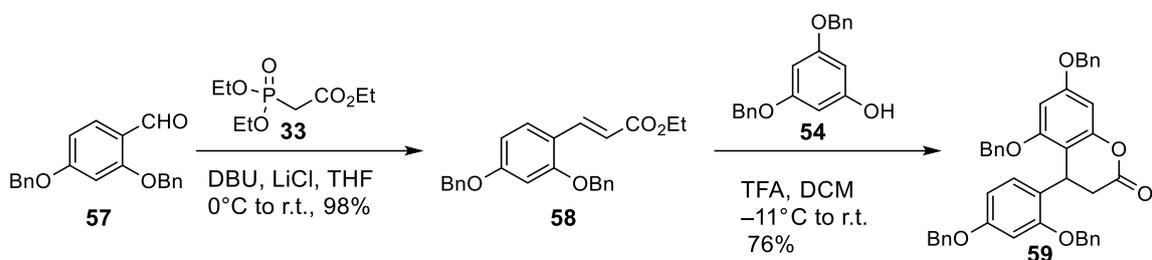
リン酸存在下、既知のケイ皮酸エステル **53**<sup>21)</sup>、フロログルシノール誘導体 **54**<sup>22)</sup> を用いて反応を行ったところ室温では反応が進行せず、45°C では TLC 上で高極性の生成物が認められるのみであった。UPLC-MS にて脱 MOM 体 **56** と推測される分子量が認められたことから、1,4-付加よりも MOM 基の脱保護が優先していると推測された (Scheme 2.12)。



Scheme 2.12. P<sub>2</sub>として MOM 基を利用した検討

P<sub>2</sub> 保護基を変更することにより、改良の余地はあるものの、最終工程におけるベンジル保護基の脱保護確認を優先すべく、P<sub>1</sub>・P<sub>2</sub> 共にベンジル保護基を利用して検討を進めることとした。

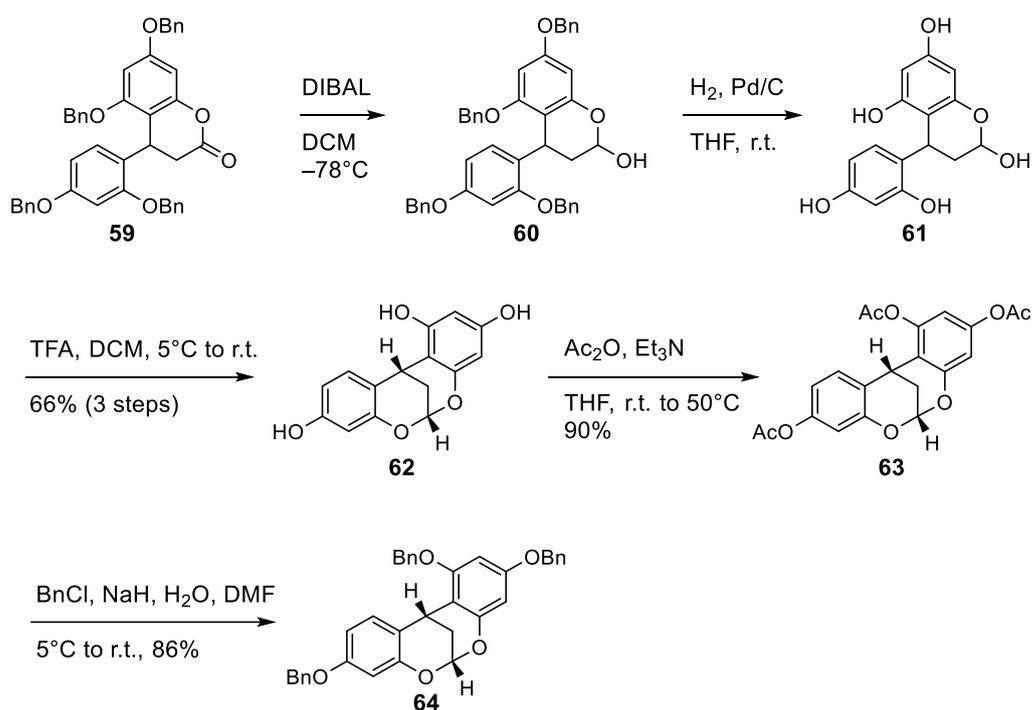
ベンジル保護ルートにおける 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリン骨格の合成を Scheme 2.13 に示す。



Scheme 2.13. 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリンの合成

メチル基を保護基とした場合と同様に、まず、アルデヒド **57**<sup>23)</sup> に対して Horner-Wadsworth-Emmons 反応を行うことにより(*E*)-ケイ皮酸エステル **58** を得た。エステル **58** に対して、TFA 存在下、ジベンジルフロログルシノール **54** の 1,4-付加反応により、C7 位にアリアル基を導入して所望の 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリン **59** へと導いた。生成物の <sup>13</sup>C-NMR スペクトルではラクトンカルボニルを示す 168.2 ppm にピークが認められており、所望のジヒドロクマリンが得られていることが確認された。なお、本反応においても *O*-付加により生成するフラバノン<sup>24)</sup>は認められていない。

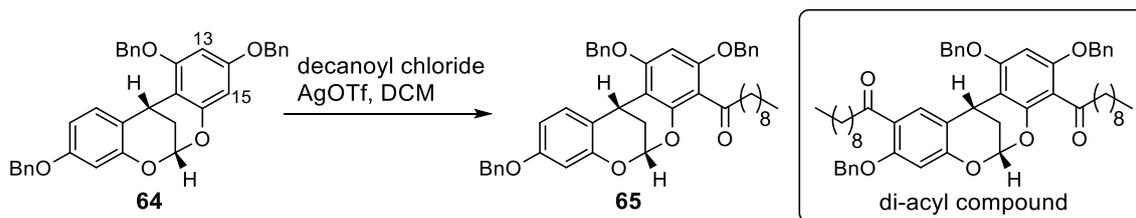
続いて Myristicyclin 類の合成に向けて、Scheme 2.14 にビスクロ[3.3.1]構造への変換を示す。



Scheme 2.14. ビシクロ[3.3.1]骨格の構築

ラクトン **59** をラクトールへと還元した後、接触還元によりベンジル基を除去し、酸性条件下、鍵骨格であるビスクロ[3.3.1]構造を有する **62** へと導いた。続く工程はフェノール性水酸基の保護となるが、電子豊富なフェノール類のベンジル化反応では所望の *O*-アルキル化とともに *C*-アルキル化が競合することが知られている。このため、Kawamoto らの報告<sup>24)</sup> を参考に、一旦アセチル化することで芳香環の電子密度を下げた後にベンジル化を行うことで、所望の *O*-アルキル化体 **64** へと変換した。

続いて、ルイス酸として銀トリフラートを用いてデカノイル基の導入を検討した<sup>4)</sup> (Table 2.3)。



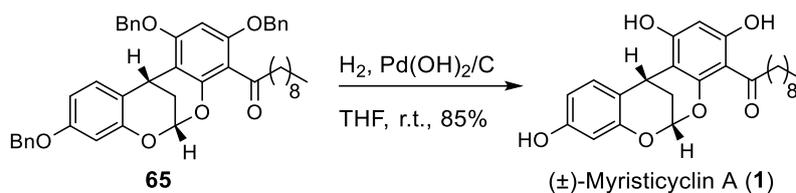
Entry	Decanoyl chloride (eq.)	Temp. (°C)	Yield of <b>65</b> <sup>a)</sup>	Recovery of <b>64</b>	Remarks
1	1.05	-78	7%	54%	di-acyl compound: 14%
2	1.05+1.05 <sup>b)</sup>	-78	n.d.	major <sup>c)</sup>	-
3	1.04	-23	39%	8%	di-acyl compound: 6%
4	1.05	-47	53%	14%	-

a) single regioisomer, b) white stream observed upon addition, c) crude <sup>1</sup>H-NMR

Table 2.3. アシル化の検討

-78°Cにて酸塩化物を1当量用いた条件では、所望のアシル体の収率は10%以下であり、主に原料であるトリベンジル体**64**が回収された(Entry 1)。得られたアシル体は単一の位置異性体であり、後述するように、中性～塩基性の脱保護条件にて Myristicyclin A (**1**) が得られたことから、C15位に選択的にアシル基が導入されていると推測される。酸塩化物の当量を2当量に増やした条件でも、TLC上では主に未反応のトリベンジル体**64**が認められる結果となった(Entry 2)。この実験において、酸塩化物が-78°Cの反応液に接触した瞬間に白濁する現象が認められた。酸塩化物が-78°Cにて固化したために反応が進行しなかったと推測し、反応温度を-23°Cとしたところ、酸塩化物が反応液に接触した瞬間に白濁は認められず、所望のアシル体**65**が39%の収率にて単離された(Entry 3)。本温度ではジアシル体の生成が認められたため、続いて-78°Cと-23°Cのほぼ中間程度の-47°Cにて反応を実施したところ、モノアシル体の収率を53%に向上させることに成功した(Entry 4)。なお、フェノール性水酸基の保護をアセチル基とした場合には、複雑な混合物を与えるのみで、目的とするアシル体は得られなかった。これは、保護基が電子吸引性であることから芳香環の電子密度が低下したためと考えられる。

続いて、Pearlman 触媒を用いることによりベンジル基を脱保護して(±)-Myristicyclin A (1) を得ることに成功した。最終の脱保護工程については、メチル基を保護基とした場合と比較して、収率が 100 倍程度向上した (Scheme 2.15)。



Scheme 2.15. 脱ベンジル化反応

得られた(±)-Myristicyclin A (1) の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、Ireland らの報告<sup>2)</sup>と良い一致を示した (Figure 2.5)。

合成により得られた(±)-1 の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (pyridine- $d_5$ , 400MHz)

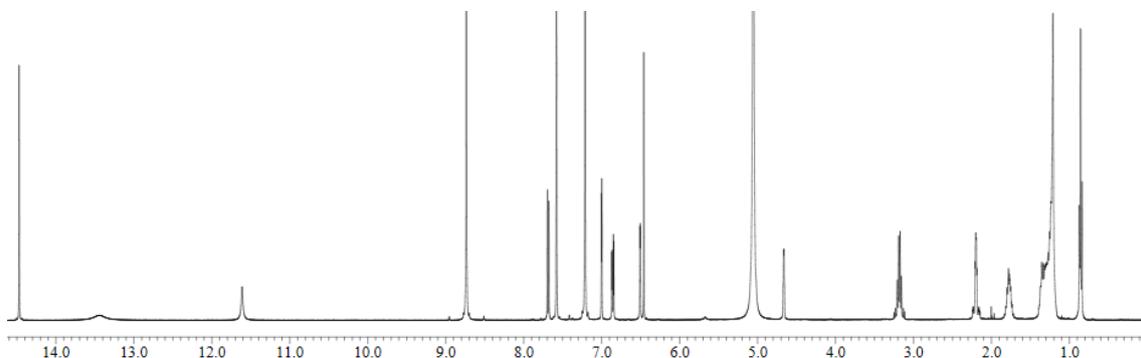
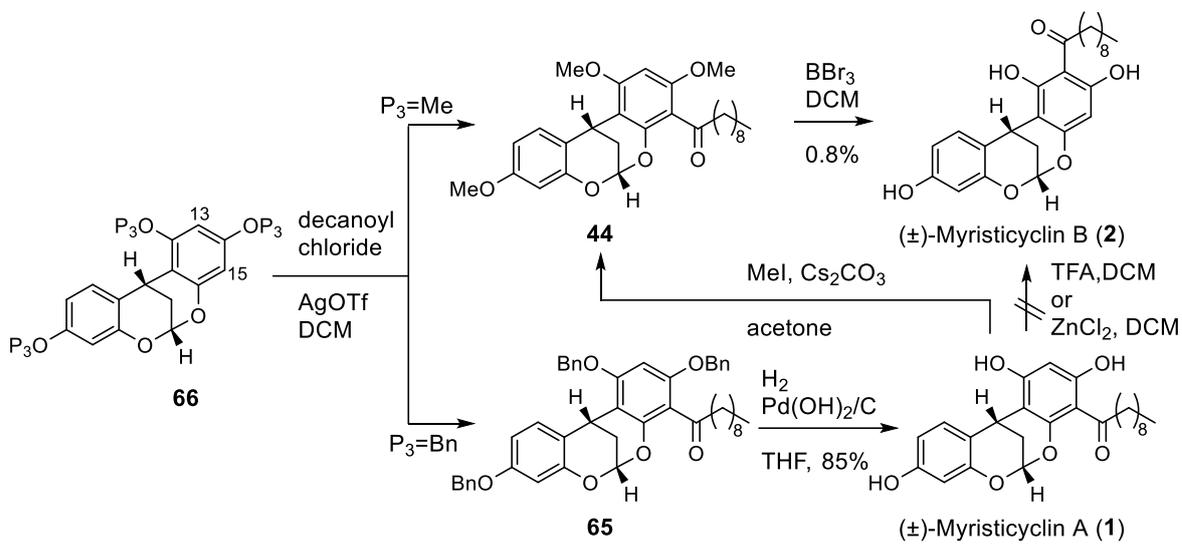


Figure 2.5. Myristicyclin A : ラセミ体合成品の  $^1\text{H-NMR}$

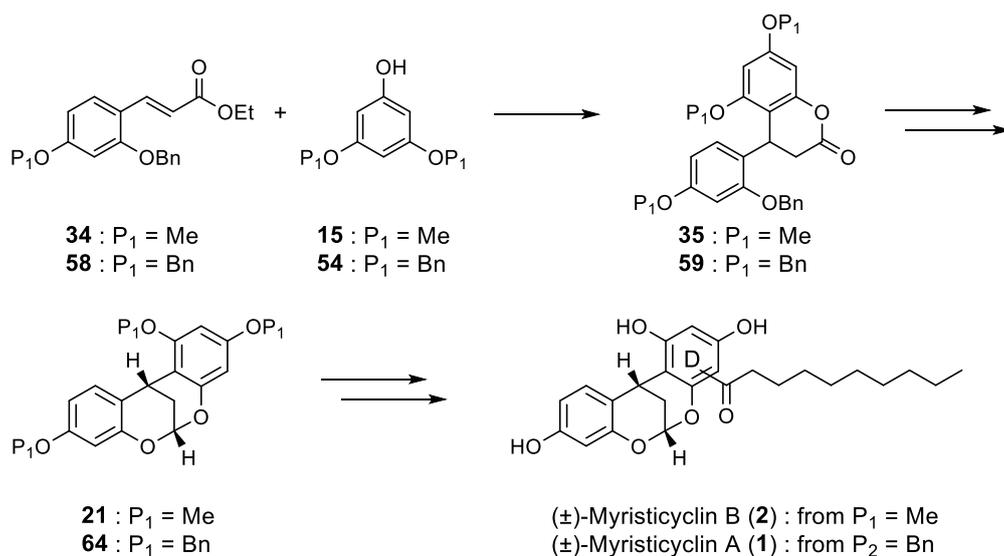
なお、Myristicyclin A (1) を酸処理 (TFA, DCM, 45°C or  $\text{ZnCl}_2$ , DCM, 45°C) したものの、Myristicyclin B (2) への異性化は認められなかった。また第 2 章 3 項で既述のように Myristicyclin A (1) をトリメチル化することで、ビスクロ[3.3.1]体 21 をアシル化して得られる化合物 44 と同一の化合物が得られた。アシル化工程以降について、これまでに得られている知見を Scheme 2.16 にまとめた。



Scheme 2.16. アシル化工程以降のまとめ

## 2-5. 第2章まとめ

第2章では、Myristicyclin 類のラセミ体合成を達成した。鍵反応である Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応を行うことにより、C7 位にアリール基を導入して、4-アリール-3,4-ジヒドロクマリンへと導いた。続いてラクトールへと還元した後に、酸処理に付すことにより鍵骨格であるビシクロ[3.3.1]構造を構築した。当初の目論見通り、合成の終盤において、酸塩化物の活性化に銀トリフラートを用いることによって、2つのアリール基のうちより電子密度の高いD環へアシル基を導入した。フェノール性水酸基の保護基としてはメチル基を用いることによって、(±)-Myristicyclin B (2)、ベンジル基を用いることによって (±)-Myristicyclin A (1) を得ることに成功した (Scheme 2.17)。



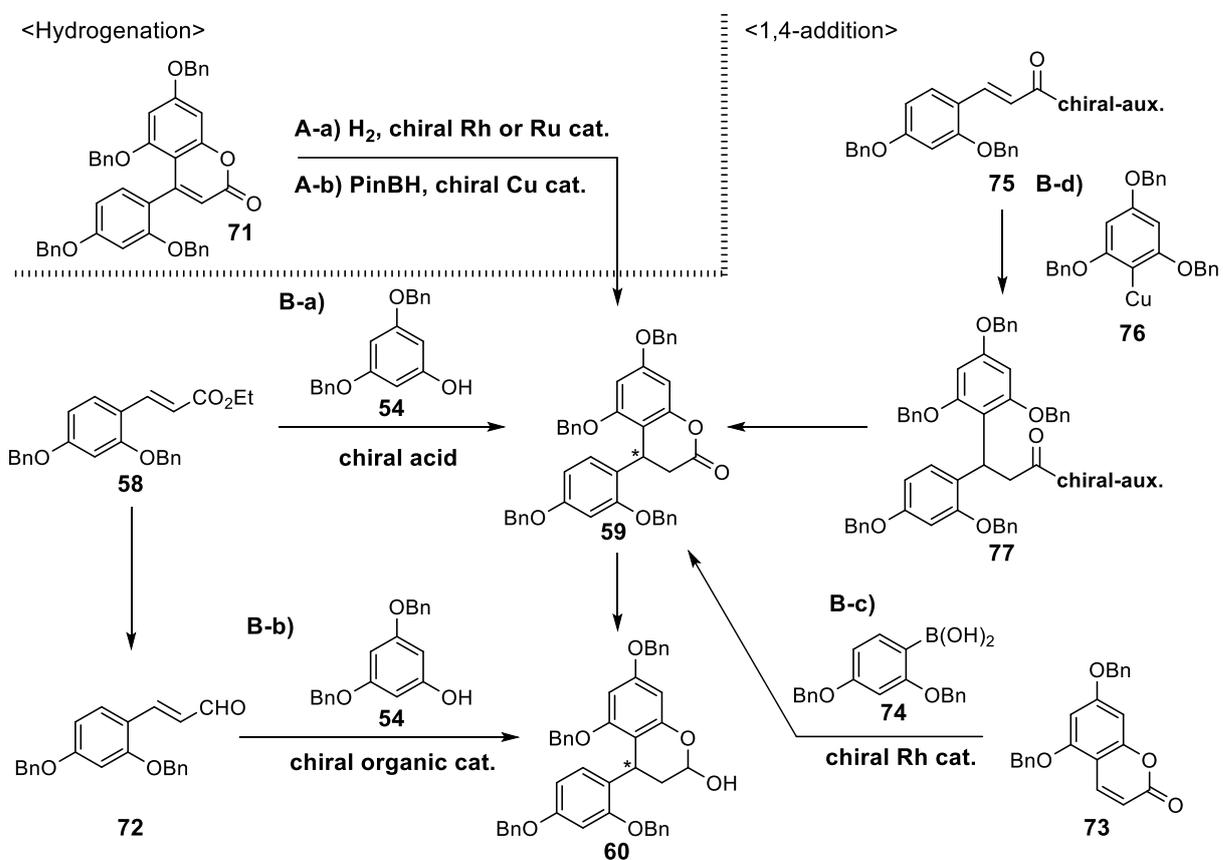
Scheme 2.17. 第2章まとめ



### 3-2. ジヒドロクマリンの不斉合成例

#### 3-2-1. ジヒドロクマリンの不斉合成例①

過去の合成例については合成例①及び②の二部構成とする。合成例①では不斉還元及び不斉 1,4-付加によるジヒドロクマリン **59**、あるいはラクトール **60** の合成法について、Myristicyclin 類への応用という観点から Scheme 3.2 及び Table 3.1 にまとめた。

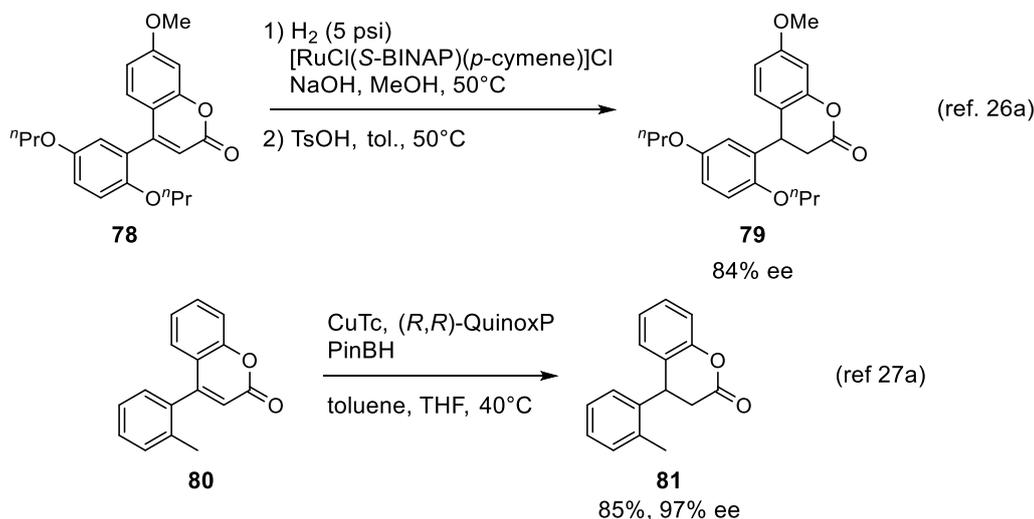


Scheme 3.2. 不斉還元及び 1,4-付加によるラクトン **59** 及びラクトール **60** へのアプローチ

手法	報告例	ラセミ体合成時の知見	その他の制約	本研究による検討
A-a. 不斉還元 水素を用いる方法	4-アリアルクマリンのアリアル基 2 位に酸素官能基を有している基質で 1 例のみ <sup>26a)</sup>	応用できる範囲は限定的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高圧ガス保安法に基づき、日本では 1MPa 以上の条件で反応を行う場合には届け出が必要</li> <li>・容器の厳密な洗浄・水素圧力の制御が再現性の観点から重要な旨が示唆されている<sup>26a)</sup></li> </ul>	実施しない
A-b. 不斉還元 水素以外を用いる方法	4-アリアルクマリンのアリアル基 2 位に酸素官能基を有している基質での例はなく、メチル基を有している基質にて 1 例のみ <sup>27a)</sup>		特になし	
B-a. 不斉 1,4-付加 キラルリン酸触媒	求核剤としてインドール、求電子剤としてケトンの組み合わせにて報告例あり <sup>28)</sup>	応用可能	特になし	実施する
B-b. 不斉 1,4-付加 キラル有機触媒	求核剤としてピロール、インドール、アニリンにて例あり <sup>29)</sup>			
B-c. 不斉 1,4-付加 キラルロジウム触媒	数は少ないものの、電子豊富なクマリンへボロン酸の付加反応例あり <sup>30)</sup>			
B-d. 不斉 1,4-付加 不斉補助基	アリアル銅試薬での報告例あり <sup>31)</sup>			

Table 3.1. 過去に報告されている不斉還元及び 1,4-付加の評価

不斉還元 (A-a, b) については、1,4-付加反応を鍵反応としたラセミ体合成とは異なるアプローチとなるため、ラセミ体合成時の知見を活かせる範囲が限定される。また水素を用いる方法ではしばしば高圧を必要とするが<sup>26b)</sup>、1MPa以上の圧力では高圧ガス保安法の制約を受け、反応の再現性は器具の洗浄法など繊細な条件に影響を受けうることも示唆されている<sup>26a)</sup>。4-アリールクマリンの不斉還元例は限定的であり<sup>26)27)</sup>、4-アリールクマリンのアリール基2位に酸素置換基を有する基質については水素を用いる条件で1例<sup>26a)</sup>、PinBHを用いた場合には例がなく、メチル基を有する基質で1例報告があるのみである<sup>27a)</sup>(Scheme 3.3)。ラセミ体合成時の知見を活かせる1,4-付加を上回る利点はないと判断し、不斉還元については検討の対象外とした。



Scheme 3.3. 4-アリールクマリンのアリール基2位に置換基を有する基質の反応例

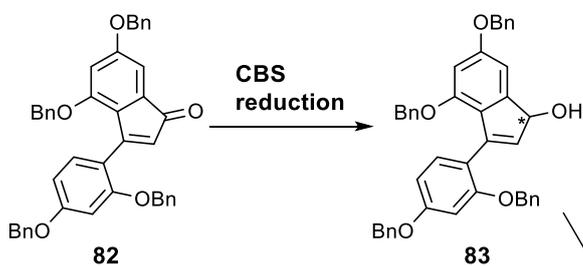
一方、不斉1,4-付加 (B-a, b, c, d) については類似基質での報告例はないものの、ラセミ体合成時の知見を活かせるというメリットがあることから、キラルリン酸触媒、キラル有機触媒、キラルロジウム触媒、不斉補助基を利用した1,4-付加について検討を行うこととした。

### 3-2-2. ジヒドロクマリンの不斉合成例②

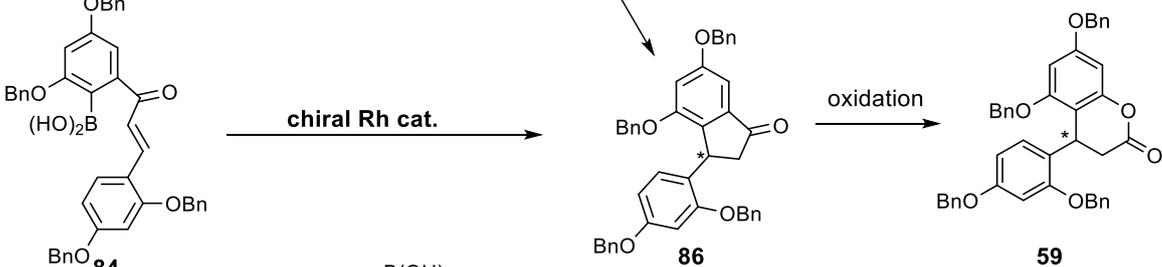
合成例②では光学活性なインダノンから Baeyer-Villiger 酸化によりジヒドロクマリンへと導く方法 (C-a, b, c)、及びマロネートに対する 1,4-付加 (D-a) について Scheme 3.4 及び Table 3.2 にまとめた。

<Other synthetic routes: via indanone>

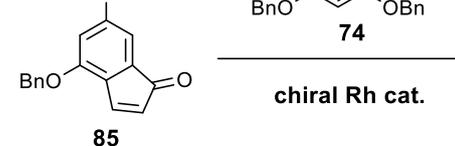
C-a.



C-b.

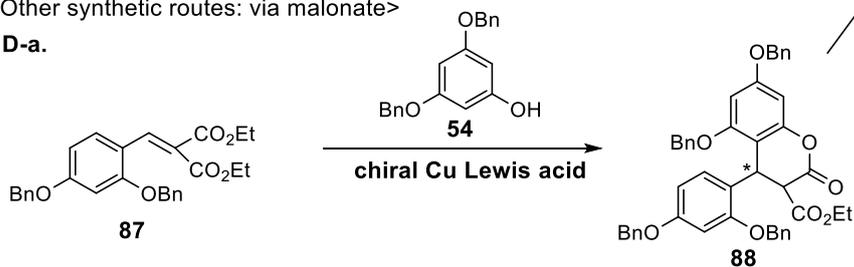


C-c.



<Other synthetic routes: via malonate>

D-a.

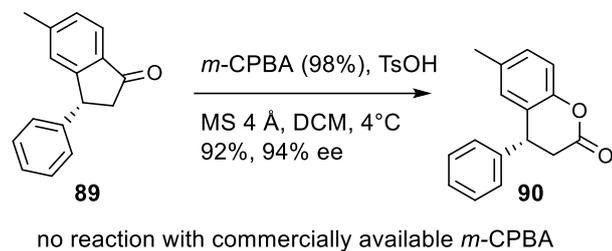


Scheme 3.4. インダノン及びマロネートを経由する光学活性なラクトン **59** へのアプローチ

手法	報告例	ラセミ体合成時の知見	その他の制約	本研究による検討
C-a. インダノン経由 CBS還元+ヒドリド転移	電子豊富な基質での合成例あり <sup>32)</sup>	応用できる範囲は限定的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販濃度の酸化剤で Baeyer-Villiger 酸化が進行しない例が報告されている<sup>33)</sup></li> <li>・CBS還元反応において経時的に鏡像体過剰率が低下することが報告されており、再現性の観点から懸念がある<sup>33)</sup></li> <li>・原料であるアリアルインデノンが自然光にて容易に二量化することが報告されている<sup>34)</sup></li> </ul>	実施しない
C-b. インダノン経由 キラルロジウム触媒: ボロン酸を用いた分子内付加反応	電子豊富な基質での報告例が少ない <sup>35a)</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販濃度の酸化剤で Baeyer-Villiger 酸化が進行しない例が報告されている<sup>33)</sup></li> </ul>	
C-c. インダノン経由 キラルロジウム触媒: ボロン酸を用いた分子間付加反応	報告例は 30% ee 未満 <sup>35b)</sup>			
D-a. マロネート経由	市販 <sup>36)</sup> されているリガンドでの報告例は 70% ee 未満 <sup>37)</sup>	特になし		

Table 3.2. 過去に報告されているインダノンあるいはマロネートを経るラク톤 59 への合成法の評価

インダノン経由ルート (C-a, b, c) における Baeyer-Villiger 酸化は市販濃度の *m*-CPBA では反応が進行せず、定量値 98%のものを使用する必要があった例が報告されており、安全性の観点から懸念がある<sup>33)</sup> (Scheme 3.5)。



**Scheme 3.5.** インダノンからジヒドロクマリンへの酸化変換例<sup>33)</sup>

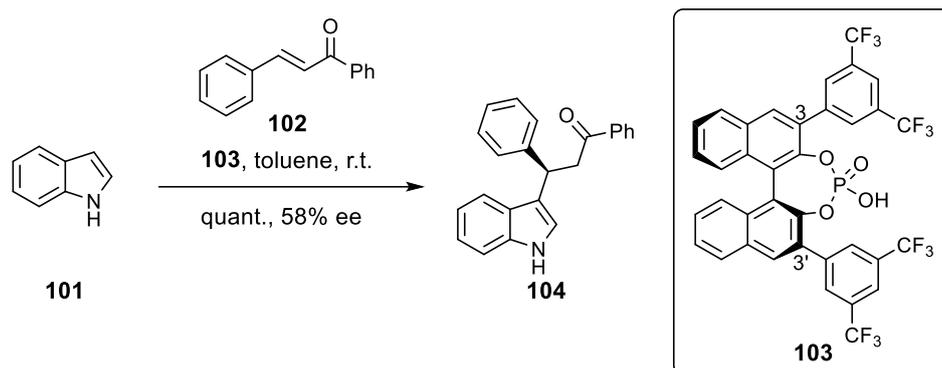
CBS 還元を用いた方法 (C-a) では反応の再現性、基質の安定性に懸念があり、またロジウム触媒を用いた分子内、分子間付加反応 (C-b、C-c) の例は少なく、上記安全上の懸念を上回るメリットが見出せなかったことから、インダノンを経るルートの検討は実施しないこととした。

また、マロネートに対する付加反応 (D-a) では、銅 (II) に対して入手容易な (市販<sup>36)</sup> されている) キラルリガンドを用いた場合の生成物の鏡像体過剰率が 70%未満と高くなかったため、検討は実施しないこととした。

### 3-3. 検討結果

#### 3-3-1. キラルリン酸触媒を用いた 1,4-付加反応検討

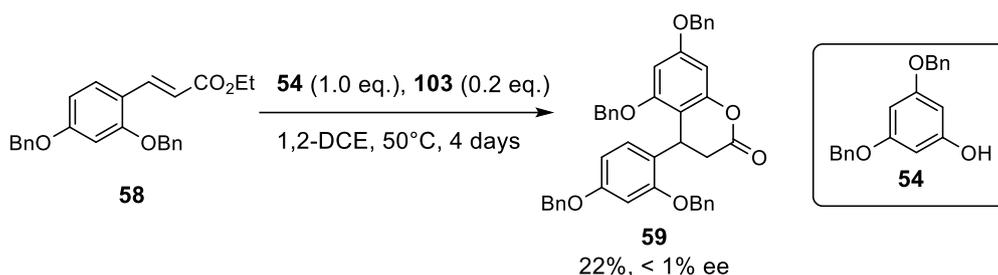
キラルリン酸触媒を利用した 1,4-付加反応の例は電子供与体としてインドール、1,4-付加受容体としてケトンの例が報告されている<sup>28)</sup> (Scheme 3.6)



Scheme 3.6. キラルリン酸触媒による 1,4-付加反応例

報告例では鏡像体過剰率は中程度に留まるが、ジベンジルフロログルシノール **54** 及びエステル **58** を基質として不斉誘導出来れば、ラセミ体合成時と全く同一ルートにて Myristicyclin A まで導ける利点があることから、検討に着手した。

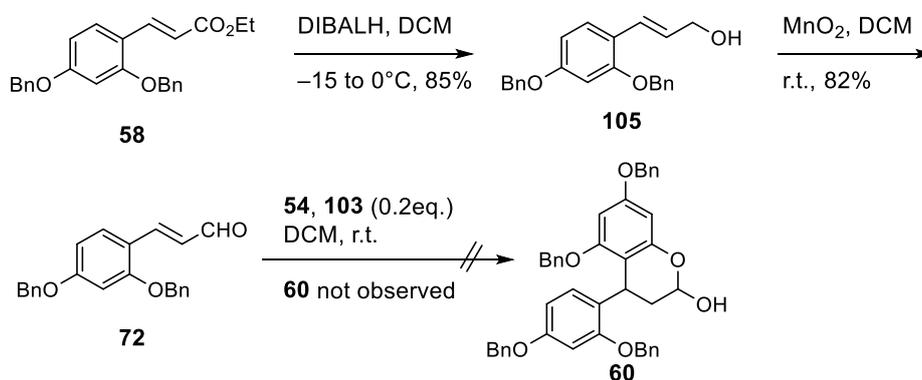
キラルリン酸触媒はその 3 位及び 3' 位に様々な置換基を導入することによって反応毎に最適な触媒が選ばれている。第 2 章での検討において、リン酸では 1,4-付加反応が進行しなかったことから、触媒の酸性度を上げるため 3 位及び 3' 位には電子吸引性の置換基を有していることが好ましい。市販<sup>36)</sup> されているリン酸触媒の中で、電子吸引性の置換基を有するものは **103** のみであることから、まずは本触媒にて検討を行った (Scheme 3.7)。



Scheme 3.7. キラルリン酸触媒を用いたエステル **54** に対する 1,4-付加検討

Scheme 3.6 にて溶媒として使用されているトルエンに原料 **58**、**54** が溶解しないことから、トルエンと同等の結果を与えることが報告されている 1,2-ジクロロエタンにて反応を行った。原料と目的物以外目立った副生物は認められなかったものの、50°C・4 日間にて収率、鏡像体過剰率はそれぞれ 23%、< 1%であった。市販<sup>36)</sup> の触媒の中では一番酸性度が高いと推測される **103** を用いても反応の進行が遅かったことから、他の触媒にて検討しても実用的な収率・不斉誘導を達成することは困難と判断し、1,4-付加受容体としてエステルを用いる検討は中断することとした。

続いて、1,4-付加受容体の反応性を上げるべく、アルデヒド **72** に変換した後にリン酸触媒 **103** 存在下、ジベンジルフロログルシノール **54** との反応を行ったものの、所望のラクトールの生成は認められず、同定不能な不純物が得られたのみであった (Scheme 3.8)。

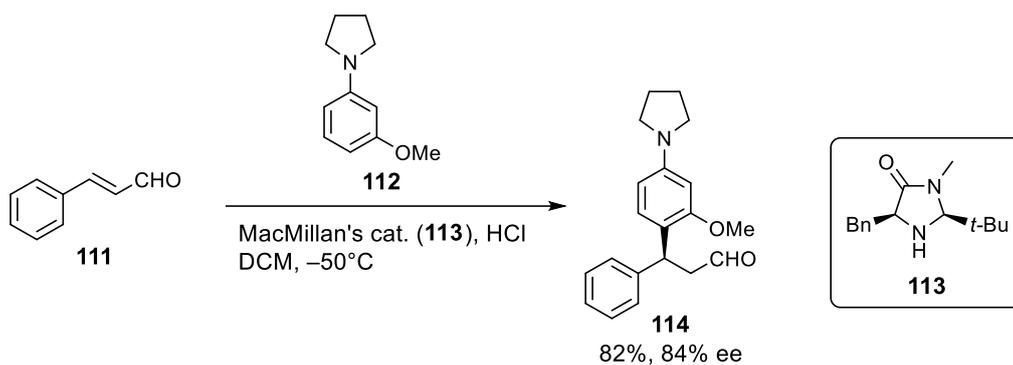


Scheme 3.8. キラルリン酸触媒を用いたアルデヒド **72** に対する 1,4-付加検討

1,4-付加受容体としてエステル、アルデヒドのいずれを用いた場合でも、所望のラクトン体あるいはラクトールの不斉誘導を達成出来なかったことから、これ以上の検討は中断することとした。

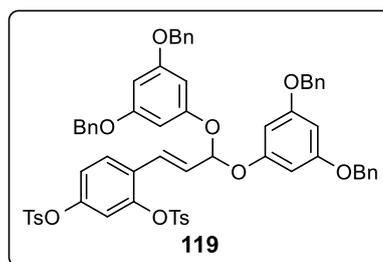
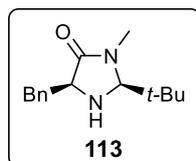
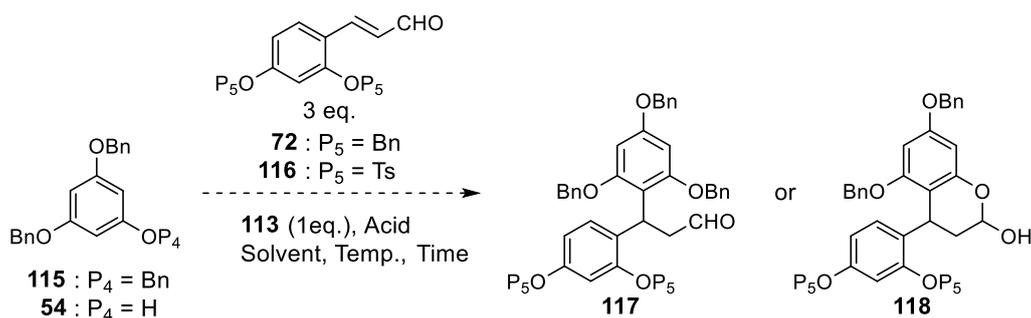
### 3-3-2. キラル有機触媒を用いた 1,4-付加反応検討

MacMillan らはイミダゾリジノンタイプの触媒 (MacMillan 触媒) を用いることで、ピロール・インドール・アニリン類の 1,4-付加反応を報告している<sup>29)</sup> (Scheme 3.9)。



Scheme 3.9. マクミラン触媒を用いたアニリンの 1,4-付加反応例

報告例では MacMillan 触媒を 20mol%用いているが、本研究における検討ではまず 1 当量を用いて所望の反応が進行するかを確認することとした (Table 3.3)。



Entry	P <sub>4</sub>	P <sub>5</sub>	Acid (1 eq.)	Solvent	Temp., Time	Result
1	Bn	Bn	HCl	DCM	-78 to 45°C (45°C, 1h)	n.r.
2	Bn	Bn	TFA	CHCl <sub>3</sub>	45°C, 2 days	multiple spots <b>115</b> ; 87% recovery
3	Bn	Bn	TFA	CHCl <sub>3</sub> , <i>i</i> -PrOH	25°C, 2 days	n.r.
4	H	Bn	HCl	DCM	-60°C to r.t.	multiple spots
5 <sup>a)</sup>	H	Ts	TFA	DCM	0°C, 24h	<b>119</b> ; 22% yield

a) 1 eq. of the aldehyde used

**Table 3.3.** MacMillan 触媒を用いた 1,4-付加検討

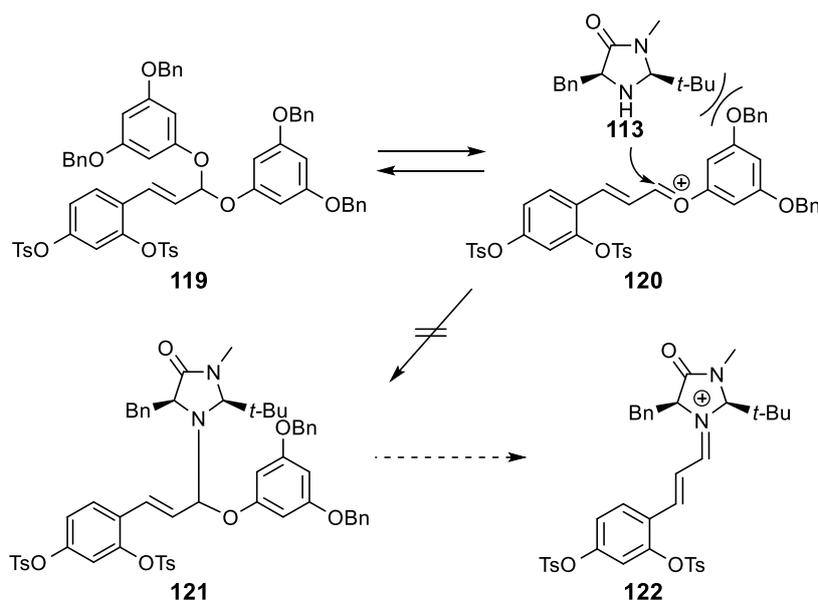
求核剤としてトリベンジルフロログルシノール **115**<sup>24)</sup>、溶媒としてジクロロメタンを用いて、-78°C から 45°C まで昇温し、同温度にて 1 時間攪拌したものの、反応は進行しなかった (Entry 1)。電子供与体としてインドールを用いた場合、溶媒としてジクロロメタンまたはクロロホルム、酸として塩化水素またはトリフルオロ酢酸のいずれでも反応が進行することが知られている<sup>29b)</sup>。Entry 1 にて 45°C・1 時間では反応が進行しなかったことから、より沸点の高いクロロホルムを溶媒、トリフルオロ酢酸を酸触媒として、45°C にて 2 日間攪拌したところ、複数の生成物が認められたものの、所望の 1,4-付加体は確認されなかった (Entry 2)。トリベンジルフロログルシノール **115** が 87%回収されたことから、アルデヒド **72** が分解したと推測される。

本反応はイソプロピルアルコールを添加することで、反応速度が大きくなることが知られている<sup>29b)</sup>。これは、水酸基がプロトン源として働き、脱水反応を促進することにより、活性中間体であるイミニウムカチオン中間体の生成が促進されるためと考えられる。Entry 2 では 45°C にてアルデヒド **72** の分解が示唆されたことから、イソプロピルアルコールを添加して 25°C にて反応を実施したものの、反応は進行しなかった (Entry 3)。

続いて、求核剤の反応性を上げるべく、ジベンジル体 **54**<sup>22)</sup> を用いたところ、この条件では多数の生成物が認められる結果となった (Entry 4)。

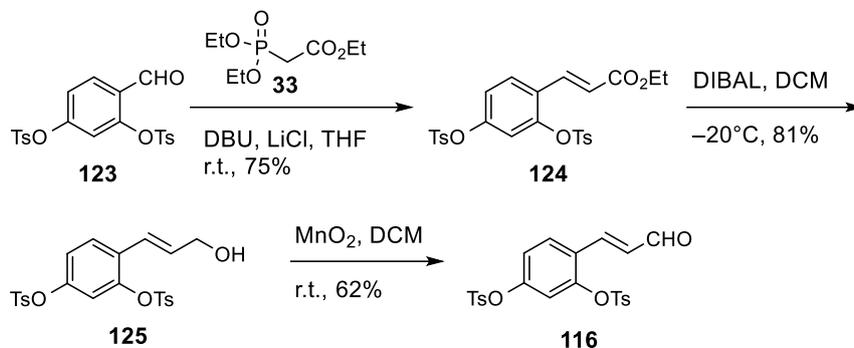
次に、Entry 5 ではアルデヒドの保護基を電子吸引性のトシル基として、1,4-付加受容体の反応性を向上させて検討を行ったものの、アセタール体 **119** と推測される化合物が単離されるのみで、所望の 1,4-付加体は認められなかった。

MacMillan 触媒はそのかさ高さによって、イミニウムカチオン中間体への 1,2-付加を抑制している<sup>29a)</sup>。逆に、一度アセタール体が形成されると、イミニウムカチオン中間体への変換は容易に行しないと予想されることから、これ以上の検討を中断することとした (Scheme 3.10)。



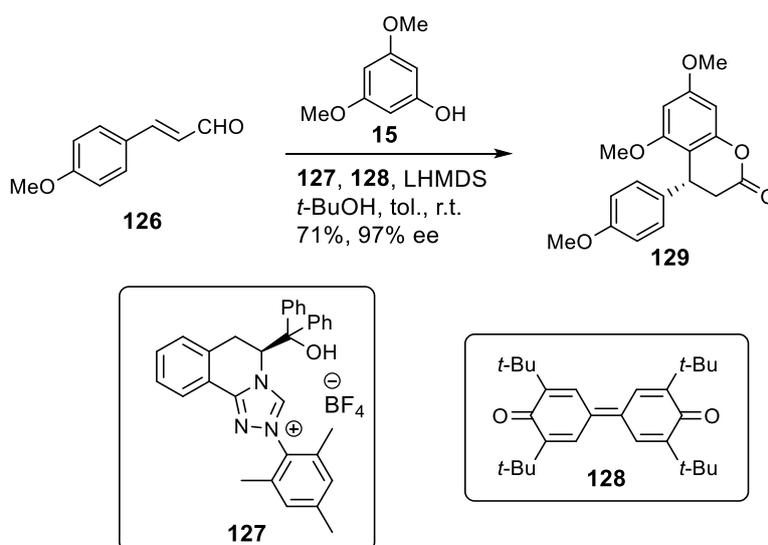
Scheme 3.10. アセタール **119** からイミニウムカチオン **122** の生成

なお、アルデヒド **116** は下記に示すように、エステル **124** を還元してアリルアルコールとした後に、二酸化マンガンにて酸化することで合成した (Scheme 3.11)。



Scheme 3.11. アルデヒド **116** の合成

有機触媒を用いた別法として、2017年に You らは NHC リガンドを用いた手法にてジメチルフロログルシノール **15** を用いた 1,4-付加反応を報告している<sup>38)</sup>。この報告はフロログルシノール誘導体を利用した 1,4-付加反応にて不斉誘導を達成した初めての例であり、本法には Myristicyclin の合成中間体と類似した 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリンの例が含まれるが、用いられているリガンドは市販<sup>36)</sup>されていないことから、検討は実施しないこととした (Scheme 3.12)。

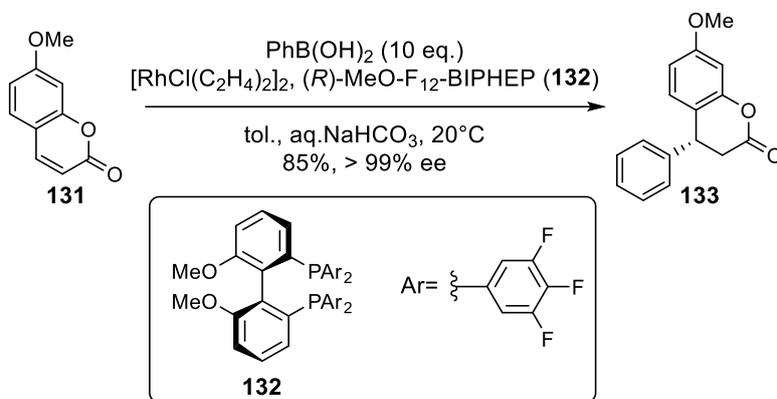


Scheme 3.12. NHC リガンドを用いた 4-アリーール-3,4-ジヒドロクマリンの合成

### 3-3-3. キラルロジウム触媒を用いた 1,4-付加反応検討

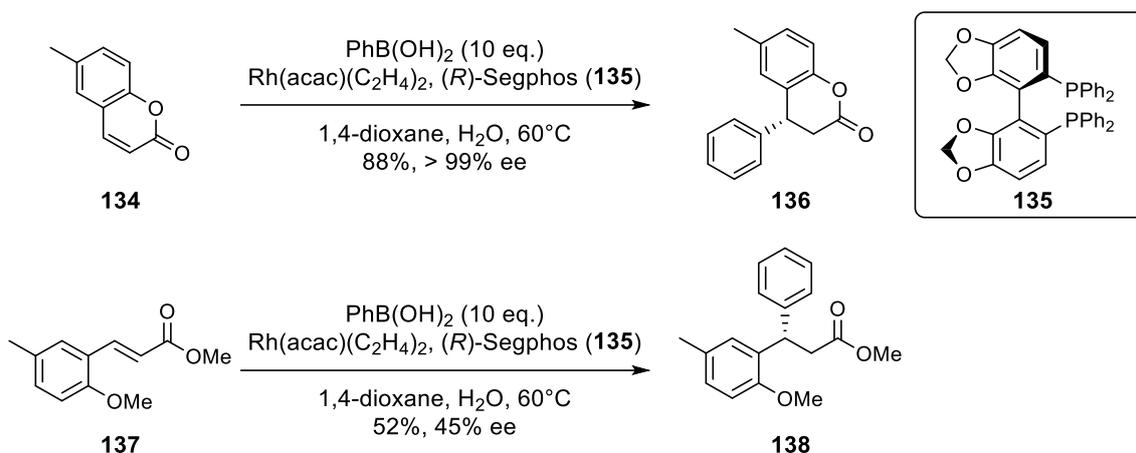
ロジウム触媒を用いたアリールボロン酸の 1,4-付加は 1996 年に宮浦らにより最初に報告された<sup>39a)</sup>。その後、キラルホスフィン配位子を用いることによって、不斉誘導が可能なが報告されている<sup>39b)</sup>。

クマリンに対するボロン酸の 1,4-付加反応は何例か報告されている<sup>39c, d)</sup>ものの、市販<sup>36)</sup>のリガンドを利用し、なおかつ電子供与性の置換基を有するクマリンに対して 8 割以上の収率を与える有効な手法は Sakai らの報告例<sup>30)</sup>のみである (Scheme 3.13)。



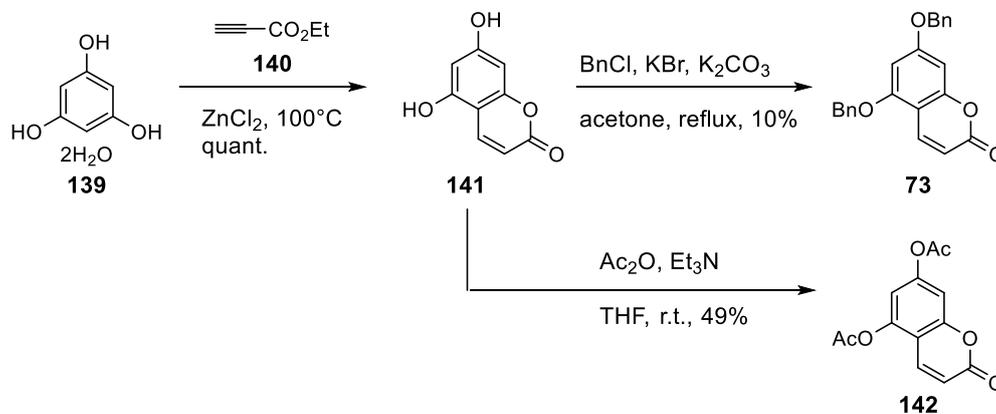
Scheme 3.13. Sakai らの報告：電子豊富なクマリンに対する 1,4-付加反応

なお、求電子剤として鎖状の不飽和エステルを用いた場合には収率・鏡像体過剰率ともに低下することが知られているため<sup>39d)</sup> (Scheme 3.14)、基質としてはクマリンを利用することとした。



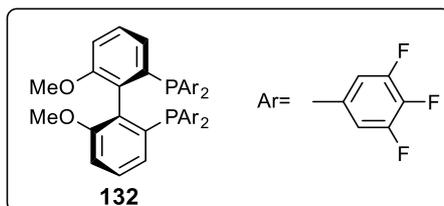
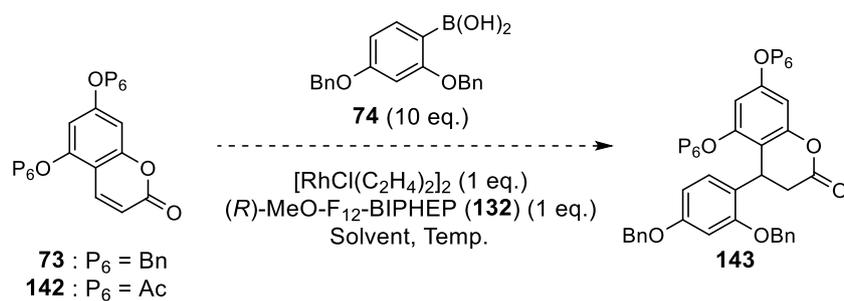
Scheme 3.14. 求電子剤（環状と鎖状）の比較

基質であるクマリン誘導体の合成を Scheme 3.15 に示す。フロログルシノール **139** からクマリン誘導体 **141** へと変換した後<sup>40)</sup>、Chang らの報告例<sup>41)</sup> を参考に、1,4-付加反応の基質となるベンジル体 **73** 及びアセチル体 **142** へと導いた（条件検討未実施）。



Scheme 3.15. 基質の合成

Sakai らは 1.5mol% の Rh 触媒にて反応が完結することを報告している。しかしながら、低い触媒量では実験テクニックのわずかなミスにより触媒が完全に失活する恐れがある。そこでまず、反応が進行するかを見極めるために、1 当量の触媒を利用して実験を行った (Table 3.4)。



Entry	$\text{P}_6$	Solvent	Temp.	Result
1	Bn	toluene, aq. $\text{NaHCO}_3$	30 to 100°C	$\text{143}$ ; not observed $\text{73}$ ; 80% recovery $\text{74}$ ; fully consumed
2	Bn	1,4-dioxane, aq. $\text{NaHCO}_3$	30 to 100°C	TLC similar to Entry 1
3	Ac	toluene, aq. $\text{NaHCO}_3$	30 to 50°C	$\text{143}$ ; not observed $\text{142}$ ; fully consumed

**Table 3.4.** Rh 触媒を用いた 1,4-付加反応検討

保護基をベンジルとしてトルエン・重曹水の二層系にて反応を行った際には、ボロン酸  $\text{74}$  は完全に消失したものの、所望の 1,4-付加体は得られず、クマリン誘導体  $\text{73}$  が 80%回収された (Entry 1)。反応溶媒を均一系とすべく、1,4-ジオキサン・重曹水にて反応を行ったものの、所望の付加体は認められなかった (Entry 2)。

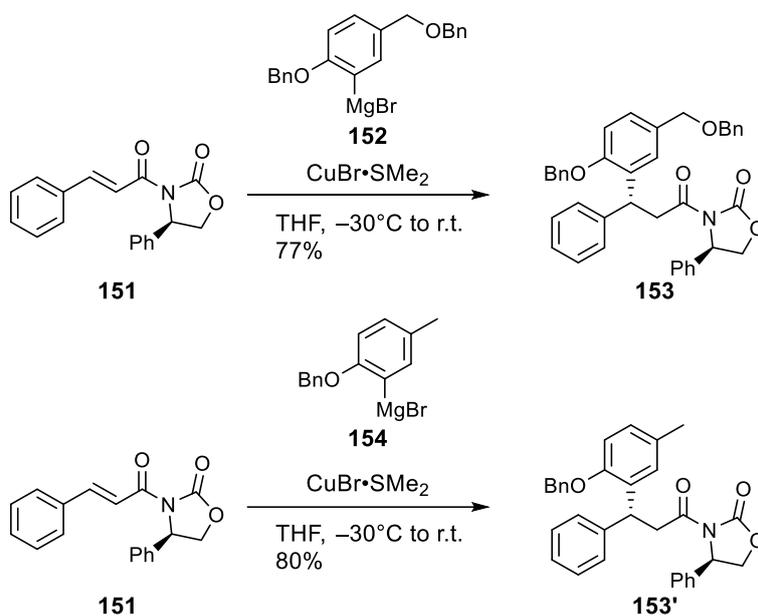
Entry 1, 2 ではボロン酸が完全に消失したことから、ホウ素-ロジウムの特ランスメタル化は進行しているものの、その後の 1,4-付加が進行していないことが推測された。Entry 3 では保護基  $\text{P}_6$  を電子吸引性のアセチル基として、1,4-付加受容体の能力を向上させた  $\text{142}$  を利用したものの、所望の付加体は認められなかった。

上記検討結果を受けて改めて過去の報告例を見直してみたところ、フェニルボロン酸の 2 位に置換基を有する基質にて不斉誘導を達成した報告は 2-メチルフェニルボロン酸を用いた 1 例のみ

であり、同論文中にて 1-ナフチルボロン酸では全く付加体が得られないことが報告されている<sup>39c)</sup>。  
キラルロジウム触媒を用いた 1,4-付加反応による不斉誘導は立体障害の影響を大きく受ける可能性が示唆されることから、これ以上の検討は中断することとした。

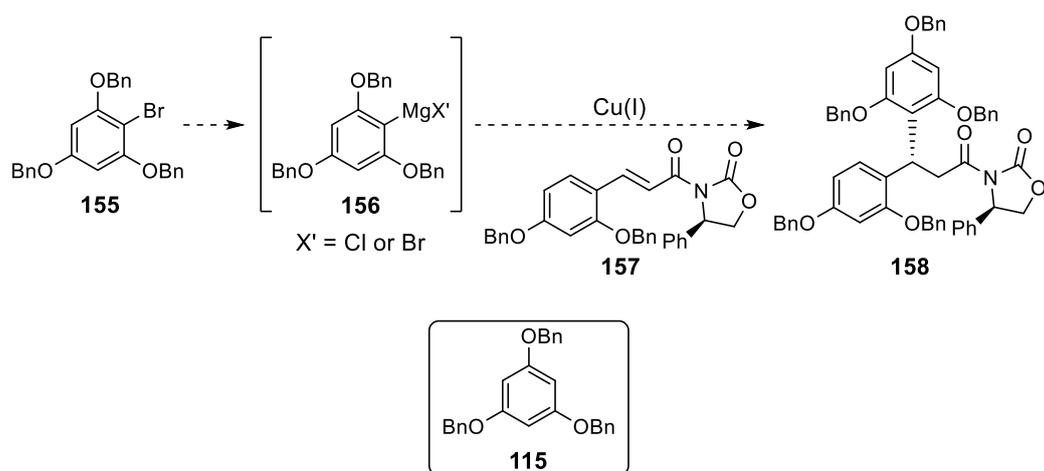
### 3-3-4. 有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応検討

グリニャール試薬からトランスメタル化により調製されるアリール有機銅試薬を用いた、ケイ皮酸誘導体に対する 1,4-付加反応は過去に何例か報告されており、電子豊富なグリニャール試薬を用いた場合においてもジアステレオ選択的に目的物とする 1,4-付加体が得られている<sup>31b)</sup> (Scheme 3.16)。



Scheme 3.16. アリール銅試薬によるジアステレオ選択的 1,4-付加反応例

上記報告例を参考にグリニャール試薬 156 から調製した銅試薬と *N*-アシルオキサゾリジノン 157 の反応によりベンジル位の不斉誘導を行うこととした。既知の臭化アリール 155<sup>42)</sup> からグリニャール試薬 156 の調製を検討した結果を Table 3.5 に示す。

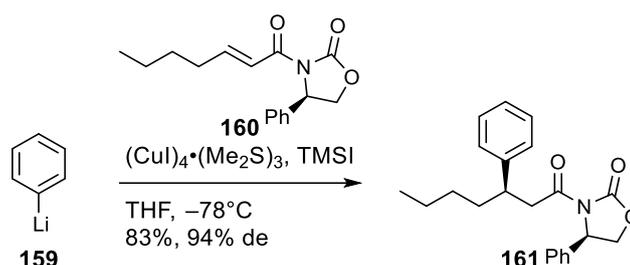


Entry	Solvent	Reagents	Temp., Time	Result
1	THF	Mg (with I <sub>2</sub> or DIBAL)	reflux, 4h	n.r.
2	THF	<i>t</i> -PrMgCl·LiCl	r.t., 48h or	multiple spots
			50°C, 48h or	<b>155</b> ; major spot
3	THF, 1,4-dioxane	<i>t</i> -PrMgCl·LiCl	80°C, 48h	<b>115</b> ; slightly observed
			r.t., 24h	similar to Entry 2

Table 3.5. 臭化アリール **155** からグリニャール試薬 **156** の調製検討

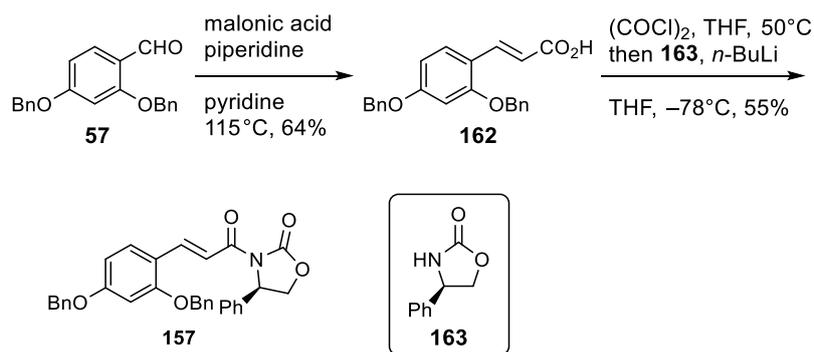
Entry 1 では THF 溶媒中、マグネシウムを加えて加熱還流したものの、TLC 上グリニャール試薬の生成は認められなかった。ヨウ素<sup>43)</sup> または水素化ジイソブチルアルミニウム<sup>44)</sup> にて予め処理したマグネシウムを利用して検討を行ったものの、同様の結果であった。続いて、均一系条件にて反応を行うべく Entry 2 ではターボグリニャール試薬を用いた検討<sup>45)</sup> を行ったものの、目的とするアリールグリニャール試薬の生成はわずかに認められるのみであった。ターボグリニャール試薬を用いたハロゲン金属交換反応において、1,4-ジオキサンの添加による交換の促進が報告されている。これは 1,4-dioxane の配位により塩化マグネシウムが沈殿することにより、活性種である *t*-Pr<sub>2</sub>Mg へと平衡が寄るためとされている<sup>45)</sup>。そこで Entry 3 では 1,4-dioxane を添加したものの、目的とするグリニャール試薬はわずかに認められるのみであった。目的とするグリニャール試薬が得られなかった理由としては、臭化アリール **155** が 3 つの酸素官能基を有しており、非常に電子豊富なためと推測される。

グリニヤール試薬の調製が不調に終わったことから、より強力なアリール金属試薬調製法である *n*-ブチルリチウムを用いた方法を検討することとした。アリールリチウム試薬からトランスメタル化により調製されたアリール銅試薬は、ルイス酸存在下、高いジアステレオ選択性にて 1,4-付加体を与えることが報告されている<sup>46)</sup> (Scheme 3.17)。



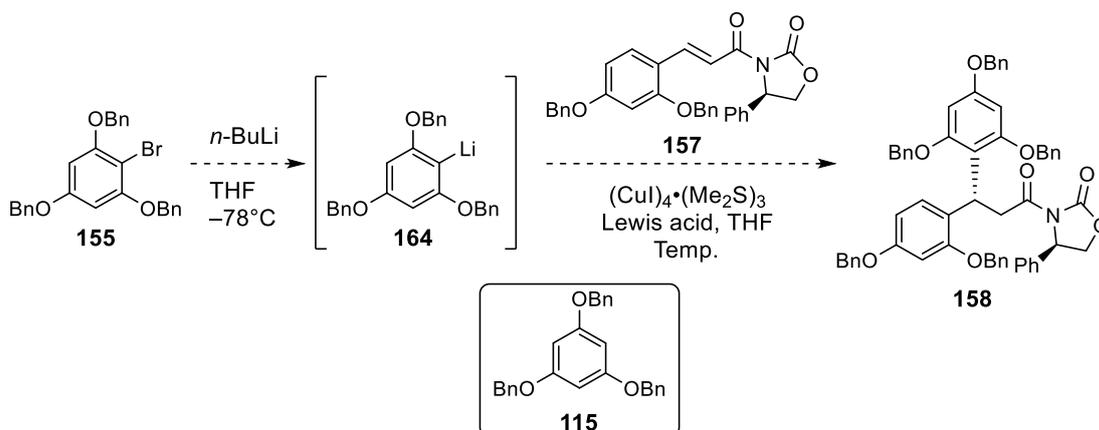
Scheme 3.17. アリールリチウム試薬を用いたジアステレオ選択的 1,4-付加反応例

1,4-付加反応の基質となる *N*-アシルオキサゾリジノン **157** の合成を Scheme 3.18 に示す。類似化合物の合成報告例を参考に、アルデヒド **57** からカルボン酸 **162**<sup>47)</sup> 続いて *N*-アシルオキサゾリジノン **157**<sup>46)</sup> へと導いた。



Scheme 3.18. *N*-アシルオキサゾリジノン **157** の合成

続いて、アリールリチウム試薬を用いた 1,4-付加の検討を行った (Table 3.6)。



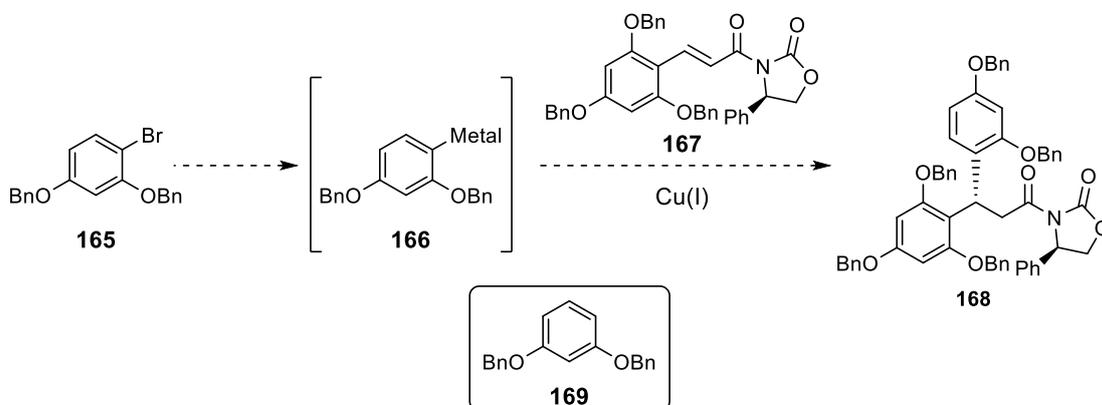
Entry	Lewis Acid	Temp. (°C)	Result
1	TMSI	-90 to -30	Multi spots <b>115</b> ; 0.3 eq. isolated
2	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-90 to r.t.	TLC similar to Entry 1

**Table 3.6.** アリーリチウム試薬を用いた 1,4-付加反応検討

Table 3.6 に示すように TMSI、MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O いずれのルイス酸を用いた場合にも所望の 1,4-付加体の生成は得られず、トリベンジル体 **115** の生成が認められた。ハロゲン-リチウム交換まではある程度進行しているものの、その後のトランスメタル化あるいは 1,4-付加が進行していないと推測される。

-78°C にて *n*-ブチルリチウムを臭化アリール **155** に作用させると、**115** とともに複数の生成物が認められたことから、**164** の安定性は高くないと推測される。これまでの検討にて所望の 1,4-付加体が認められていないことと併せて、アリーリチウム試薬 **164** から有機銅試薬を経る方法の検討は中止することとした。

フロログシノール誘導体 **155** から対応するグリニャール試薬は調製されなかったため、より電子密度の低い臭化アリール **165**<sup>48)</sup> から対応するアリール金属試薬を調製し、*N*-アシルオキサゾリジノン **167** と反応させることを考えた。そこで、まず臭化アリール **165** のメタル化を検討した (Table 3.7)。



Entry	reagents	temp., time	Result
1	Mg (with I <sub>2</sub> or DIBAL)	reflux, 4h	n.r.
2	<i>i</i> -PrMgCl·LiCl	r.t., 48h or	multiple spots
		50°C, 48h or 80°C, 48h	<b>165</b> ; major spot
3	<i>n</i> -BuLi	-78°C, 20min.	mixture of <b>169</b> and impurities
4	<i>n</i> -BuLi / <i>n</i> -BuMgCl = 1 / 3	-15°C	similar to Entry 3

**Table 3.7.** 臭化アリール **165** からアリール金属試薬 **166** の調製

ヨウ素あるいは水素化ジイソブチルアルミニウムにより活性化したマグネシウムを利用した場合 (Entry 1)、ターボグリニャール試薬を利用した場合 (Entry 2) のいずれにおいても所望のグリニャール試薬は生成しなかった。アリールリチウム試薬を調製すべく、*n*-ブチルリチウムを作用させたところ、所望のリチオ化体がプロトン化された **169** ならびに同程度の不純物の生成が TLC 上で認められた (Entry 3)。マグネシウムアート錯体から調製されるアリール金属試薬を用いて 0°C 付近にてパラジウムへのトランスメタル化を行えることが報告されている<sup>49)</sup>。マグネシウムアート錯体により調製されるアリール金属試薬は、アリールリチウム試薬よりも安定であることを期待したものの、目的とするアリール金属試薬の生成とともに相当量の不純物の生成が認められた (Entry 4)。

以上 2 種類の臭化アリールを用いて検討を実施したが、グリニャール試薬の調製検討では所望

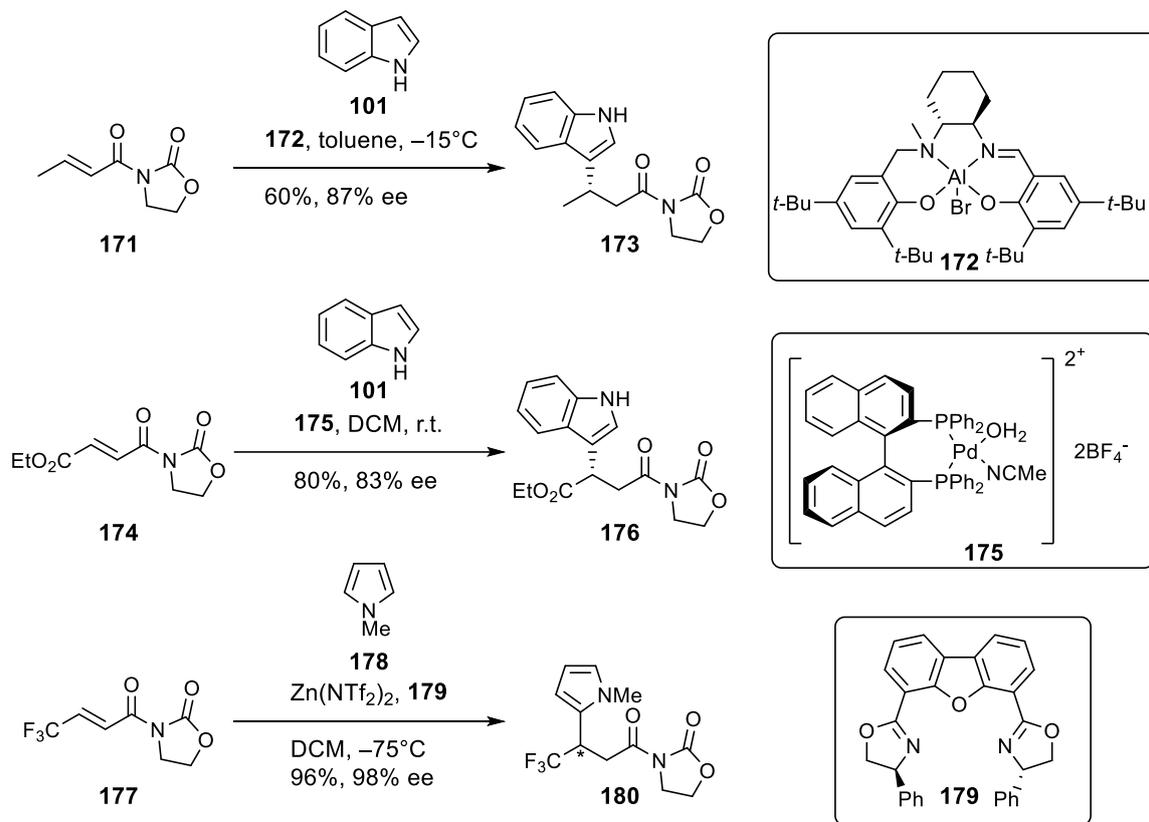
のアリール金属試薬の生成はわずかであり、有機リチウム試薬の調製検討では所望のハロゲン-金属交換とともに多量の副生成物が認められた。さらに一部生成した有機リチウム試薬は、銅 (I) 試薬存在下、所望の 1,4-付加体を与えなかった。このため有機金属試薬を用いた 1,4-付加の検討は中断することとした。

### 3-4. *N*-アシルオキサゾリジノンを用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応検討

#### 3-4-1. 過去の報告例

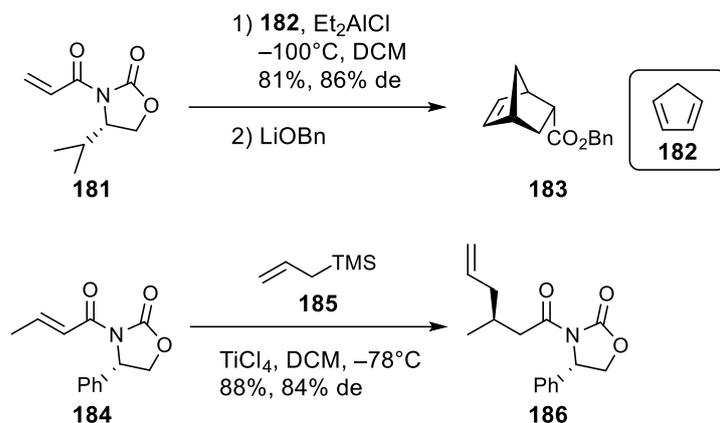
第 3 章 2 項において Myristicyclin への応用という観点から過去の 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリン合成例をまとめるとともに検討すべき合成法を整理した。第 3 章 3 項において実際に検討を行ったものの、目的とする 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリンの不斉誘導はおろか、ほとんどの検討において 1,4-付加体自体が得られていない。そこで、第 2 章において 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリン骨格が得られることが実証されている Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応からの不斉誘導を検討することとした。

インドールあるいはピロールを求核剤として、 $\alpha, \beta$ -不飽和 *N*-アシルオキサゾリジンを求電子剤として、キラルアルミニウムサレン錯体<sup>50a)</sup>、キラルパラジウム触媒<sup>50b)</sup>、キラルルイス酸<sup>50c)</sup>を利用した Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応例が報告されている。しかしながら、これら手法で用いられている触媒は鏡像異性体の双方あるいは片方が市販<sup>36)</sup>されていないという欠点がある (Scheme 3.19)。



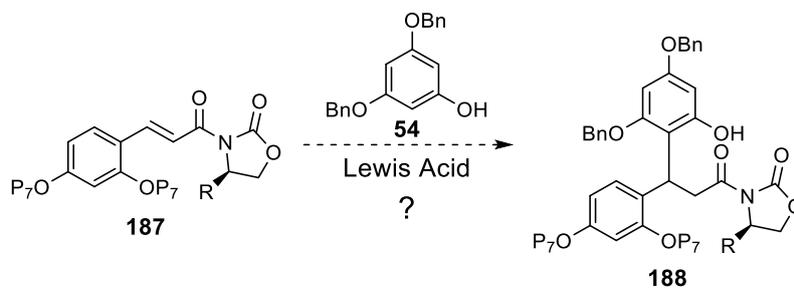
Scheme 3.19. *N*-アシルオキサゾリジノンに対する 1,4-付加反応例

これに対し、光学活性なオキサゾリジノン補助基は両エナンチオマーが市販<sup>36)</sup>されており、容易に入手できるという利点がある。光学活性なオキサゾリジノン補助基を利用した Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応の報告例はないものの、Diels-Alder 反応<sup>51)</sup>、細見・櫻井アリル化反応<sup>52)</sup>についてはジアステレオ選択的に反応が進行する例が知られている (Scheme 3.20)。



**Scheme 3.20.** 光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いたジアステレオ選択的な反応例

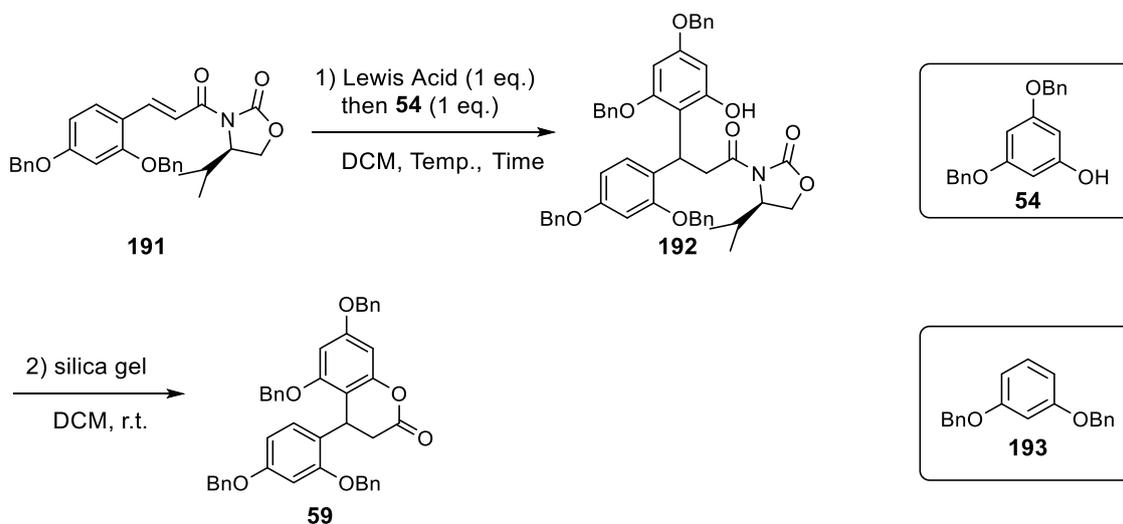
アリール基による  $\alpha, \beta$ -不飽和 *N*-アシルオキサゾリジノンへの 1,4-付加反応が報告されていること、また光学活性なオキサゾリジノン不斉補助基として Diels-Alder 反応、細見・櫻井アリル化反応において不斉誘導が報告されていることに着想を得て、Scheme 3.21 に示す反応の検討に着手した。なおラセミ体合成時と同じく、保護基 P<sub>7</sub> としてはまずベンジル基を用いることとした。



**Scheme 3.21.** 光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応

### 3-4-2. *N*-アシルオキサゾリジノンの保護基として Bn 基を用いた検討

オキサゾリジノンの置換基としてイソプロピル基を有する *N*-アシルオキサゾリジノン **191** に対する、ジベンジルフロログルシノール **54** の付加反応を検討した (Table 3.8)。



Entry	Lewis Acid	Temp., Time	<b>59</b> ; Yield (%)	<b>59</b> ; ee (%)	Remarks
1	TiCl <sub>4</sub>	r.t., 24h	18	10	reaction became messy with time <sup>a)</sup>
2	TiCl <sub>4</sub>	-15°C, 3h	n.r.	n.d.	-
3	TiCl <sub>2</sub> ( <i>O</i> - <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>	r.t., 24h	6	15	-
4	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O	r.t., 24h	14	5	-
5	FeCl <sub>3</sub> <sup>b)</sup>	r.t., 12h	-	-	<b>193</b> ; 32% yield <b>193</b> formed simultaneously with <b>59</b>

a) de-benzylated product observed after 3h, b) no reaction at 5°C

**Table 3.8.** *N*-アシルオキサゾリジノン **191** への Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応

有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応が進行しない基質においても、細見・櫻井反応は望みの 1,4-付加体を与えることが報告されている <sup>52b)</sup>。そこで、まず細見・櫻井反応における例を参考に、ルイス酸として四塩化チタンを用いて室温にて反応を行ったところ、収率 18%・鏡像体過剰率 10%にてラクトン **59** が得られた (Entry 1)。本検討において、1,4-付加体 **192** はシリカゲル処理によりラクトン **59** へと変換されることが判明した。そこで以降の検討においては反応後に分液・乾燥・濃縮し

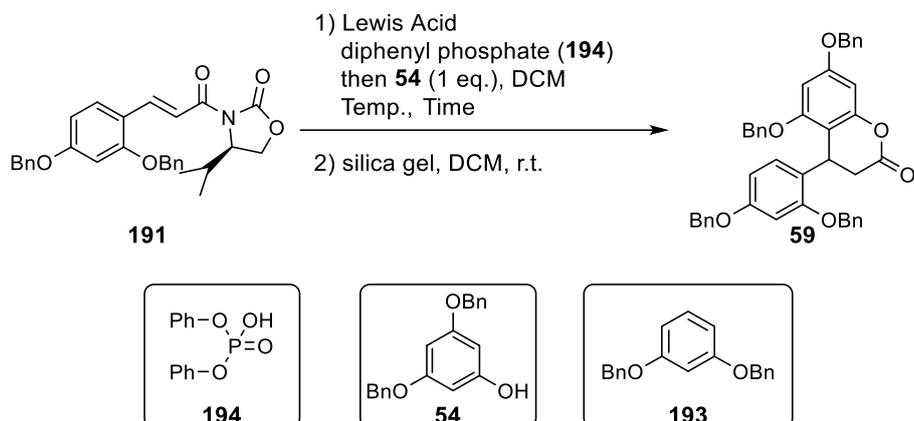
て得られた粗生成物をシリカゲルとともに攪拌して **192** がラクトン体に変換されたことを TLC にて確認した後に、カラム精製を実施することとした。

室温条件下の反応では経時的に分解が認められたことから、3 時間で反応を停止したところ、*N*-アシルオキサゾリジノン **191** の脱ベンジル体の生成が認められた。脱ベンジル化を抑制しつつ、鏡像体過剰率を向上させる目的で  $-15^{\circ}\text{C}$  にて反応を実施したところ、反応は進行しなかった (Entry 2)。そこで反応温度を室温に上げて、より穏和なルイス酸であるジクロロチタニウムジイソプロポキシドにて反応を行ったところ、収率・鏡像体過剰率共に 20%未満であり、満足の行く結果ではなかった (Entry 3)。

臭化マグネシウムは *N*-アシルオキサゾリジノンに配位することにより、有機アリーール銅試薬の 1,4-付加反応を促進することが知られている<sup>46)</sup>。本反応においても、同様の効果を期待して臭化マグネシウムを添加したものの、収率・鏡像体過剰率ともに 20%未満であった (Entry 4)。

ケイ皮酸エステルへの 1,4-付加反応において、ルイス酸として塩化鉄が有効なことが報告されている<sup>53)</sup>。本例を参考に、Entry 5 では塩化鉄を反応剤として使用したものの、室温では所望のラクトン体 **59** とともに副生成物として既知のアリーール **193**<sup>54)</sup> が 32%収率にて単離された。 $5^{\circ}\text{C}$  では反応が進行しなかったことから、塩化鉄での検討は中断することとした。

これまでのいずれの検討においても収率・鏡像体過剰率は 20%未満であった。ルイス酸とブレンステッド酸の組み合わせは時として、それぞれを単体として用いる場合よりも効果的な手法となりうるということが知られている。そこで、ルイス酸とブレンステッド酸の組み合わせを 1,4-付加反応に適用した Lv ら<sup>55a)</sup> の報告を参考として検討を行った (Table 3.9)。



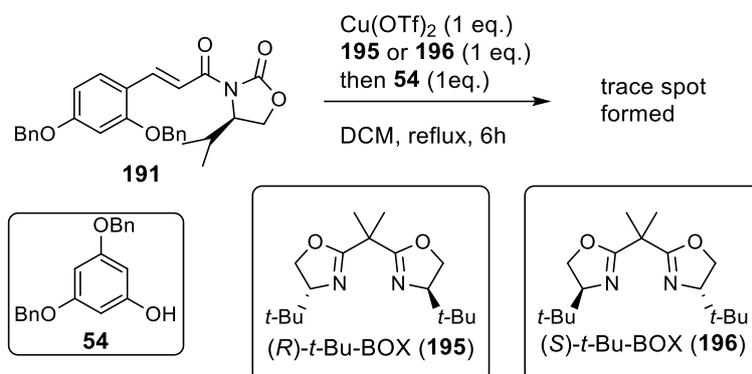
Entry	Lewis Acid (eq.) <sup>a)</sup>	Temp., Time	Yield (%)	ee (%)	Remarks
1	MgF <sub>2</sub> (0.25)	reflux, 4h	n.d.	n.d.	trace spot formed
2	Cu(OTf) <sub>2</sub> (0.25)	r.t., 24h	29	11	<b>193</b> ; 24% yield
3	Zn(OTf) <sub>2</sub> (0.25)	r.t., 24h	18	6	<b>193</b> ; 5% yield
4	Cu(OTf) <sub>2</sub> (1.0)	0°C, 24h	12	9	<b>193</b> ; 13% yield
5	Cu(OTf) <sub>2</sub> (1.0)	-15°C, 24h	n.d.	n.d.	trace spot formed

a) Lewis acid / **194** = 1 / 1

**Table 3.9.** ルイス酸とブレンステッド酸を組み合わせた検討

Entry 1 では Lv らが報告している、ジフェニルホスフェート **194** とフッ化マグネシウムの組み合わせにて検討を実施したものの、加熱還流条件下においても反応はほとんど進行しなかった。続いて、Nazarov 反応における例<sup>55b)</sup>を参考として、ジフェニルホスフェート **194** と銅 (II) トリフラート (Entry 2) 及びジフェニルホスフェート **194** と亜鉛トリフラート (Entry 3) の組み合わせにて室温にて反応を実施した。銅 (II) トリフラートを用いた方がわずかに良い結果を与え、副生成物 **193** とともに収率 29%、鏡像体過剰率 11%にて目的とするラクトンが得られた。続いて、銅トリフラートを用いて 0°C で反応を行ったところ、収率・鏡像体過剰率の向上は認められず (Entry 4)、-15°C ではほとんど反応が進行しなかった (Entry 5)。

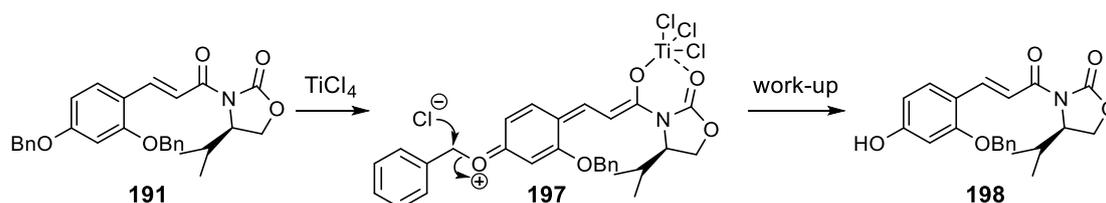
ルイス酸とブレンステッド酸の組み合わせにて望む結果が得られなかったことから、続いて、キラル配位子との組み合わせ<sup>56)</sup>を検討した。銅トリフラート、BOXリガンド **195** または **196** をそれぞれ 1 当量用いて反応を実施したものの、反応はほとんど進行しなかった (Scheme 3.22)。



Scheme 3.22. BOXリガンドを用いた1,4-付加検討

以上、*N*-アシルオキサゾリジノンの保護基としてベンジル基を用いて検討を実施したものの、収率・鏡像体過剰率ともに満足のいく結果は得られなかった。

1,4-付加受容体の保護基をベンジル基とした上記の検討では *N*-アシルオキサゾリジノン **191** がルイス酸に配位した際に、電子豊富なベンゼン環からの電子の押し出しによって安定化されたために反応性が低下したと推測される。これはベンジル基の脱保護が認められたことから支持される(Scheme 3.23)。また、分解物 **193** は第2章で述べたように、生成したラクトン **59** が電子豊富なために生じたと推測される (Scheme 2.8 参照)。



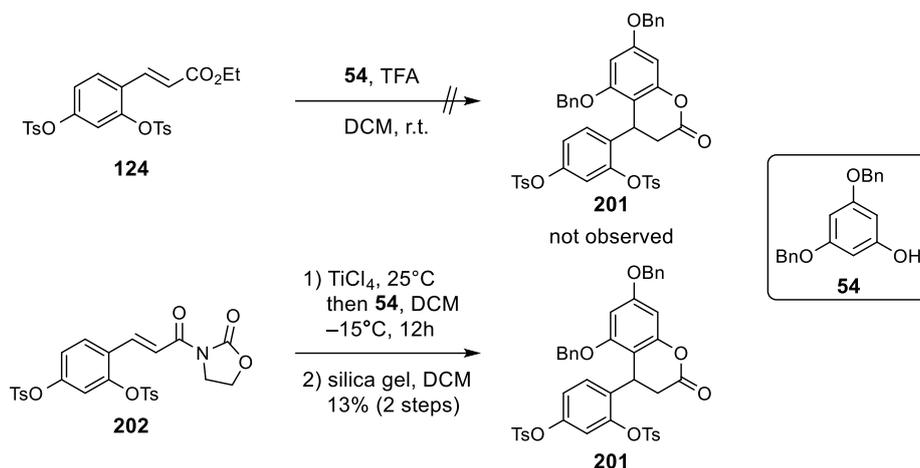
**198** についてはいずれの水酸基のベンジル基が脱保護されているか決定されていない

Scheme 3.23. **191** のルイス酸への配位及びベンジル基の脱保護機構

そこで、基質の反応性向上とともに、生成物の分解抑制を期待して、1,4-付加受容体の保護基を電子吸引性のトシル基に変えて検討することとした。

### 3-4-3. *N*-アシルオキサゾリジノンの保護基として Ts 基を用いた検討

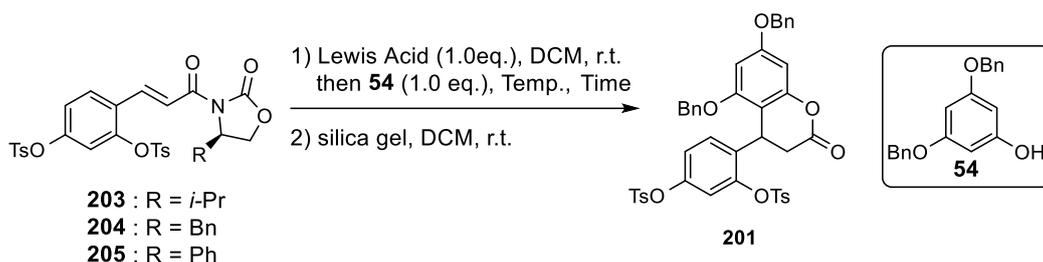
Ts 基を保護基として用いた検討を行うにあたって、ラクトン **201** のラセミ体標品をまず合成することとした (Scheme 3.24)。



Scheme 3.24. ラクトン **201** のラセミ体標品合成

エステル **124** に対して、トリフルオロ酢酸存在下、ジベンジルフロログルシノール **54** の 1,4-付加反応を試みたものの、目的とするラクトン **201** の生成は認められなかった。これは、1,4-付加受容体 **124** の保護基を電子吸引性のトシル基としたために、エステルの電子密度が低下し、プロトン化によるカルボニル基の活性化が進行しなかったためと推測される<sup>20)</sup>。続いて、*N*-アシルオキサゾリジノン **202** に対して、四塩化チタン存在下、ジベンジルフロログルシノール **54** を作用させたところ、所望の 1,4-付加が進行し、続けてシリカゲルで処理することによってラセミ体標品 **201** が得られた。ラクトン **201** の  $^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルにてラクトンのカルボニル炭素由来となる 167.0 ppm にピークが認められ、所望の C-付加体が得られていることが確認された。

ラセミ体標品が合成されたため、続いて光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて不斉誘導を検討することとした (Table 3.10)。



Entry	R	Lewis Acid	Temp., Time	Yield (%)	ee (%)
1	<i>i</i> -Pr	TiCl <sub>4</sub>	-15°C, 24h	20	17
2	<i>i</i> -Pr	MgBr <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O	r.t., 24h	n.r.	-
3	Bn	TiCl <sub>4</sub>	15°C, 24h	21	27 <sup>a)</sup>
4	Ph	TiCl <sub>4</sub>	-15°C, 24h	42	81
5	Ph	Ti(OTf) <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	-15°C, 24h	18	18 <sup>a)</sup>
6	Ph	Ti(OTf) <sub>4</sub> <sup>c)</sup>	-15°C, 24h	4	n.d.
7	Ph	Ti( <i>Oi</i> -Pr) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-15°C, 24h	n.r.	-
8	Ph	Sc(OTf) <sub>3</sub>	20°C, 24h	n.r.	-
9	Ph	Cu(OTf) <sub>2</sub>	20°C, 24h	n.r.	-
10	Ph	Zn(OTf) <sub>2</sub>	20°C, 24h	n.r.	-

a) the major isomer was an enantiomer of those obtained under the other conditions, b) AgOTf and TiCl<sub>4</sub> mixed at -78°C, c) AgOTf and TiCl<sub>4</sub> mixed at r.t.

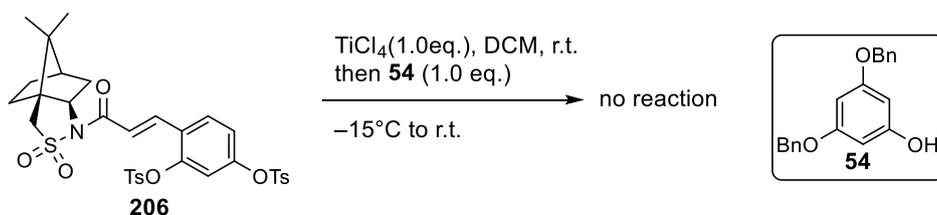
**Table 3.10.** ルイス酸及びオキサゾリジノン置換基 R の検討

オキサゾリジノンの置換基 R としてイソプロピル基、ルイス酸として四塩化チタンを用いて-15°Cにて反応を行ったところ、目的とするラクトン体 **201** が収率 20%にて得られた (Entry 1)。1,4-付加受容体の保護基としてベンジル基を用いた場合には本温度で反応が進行しなかったことから、トシル基に変更することにより、目的通り反応性の向上が確認された。ルイス酸として臭化マグネシウムを利用した場合には 1,4-付加が進行しなかったため (Entry 2)、続く検討では、ルイス酸として四塩化チタンを用いて光学活性なオキサゾリジノン補助基の置換基効果を調べることにした。置換基 R としてベンジル基を用いた場合には、ラクトン体 **201** の収率は 21%と低収率に留まったものの (Entry 3)、フェニル基を用いたところ、収率 42%・81%eeにて所望のラクトンが得られた (Entry 4)。興味深いことにオキサゾリジノン補助基の置換基がベンジル基の場合は、イソプロピル基及びフェ

ニル基の場合と逆の立体選択性を示した。Entry 5 から 10 では置換基 R をフェニル基として、さらなるルイス酸の検討を行った。より強力なルイス酸であるチタニウムトリフラートを用いた場合には収率 20%未満であった (Entry 5, 6)。より弱いルイス酸であるジクロロチタニウムジイソプロポキドを用いた場合 (Entry 7)、あるいは金属種の異なるスカンジウムトリフラート、銅 (II) トリフラート、亜鉛トリフラートを用いた場合には、反応の進行が認められなかった (Entry 8, 9, 10)。なお、Table 3.10 に示した鏡像体過剰率はキラル HPLC を用いて決定した (条件については実験の部を参照のこと)。

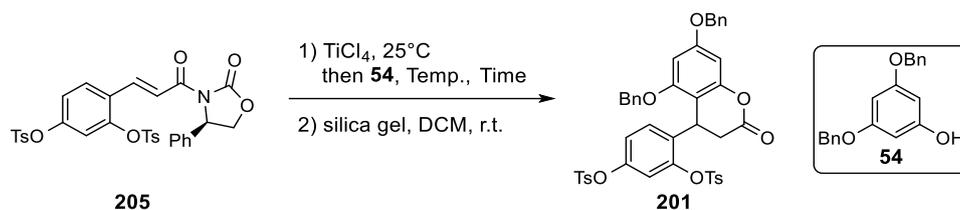
本検討において、オキサゾリジノンの置換基 R をフェニル基とした場合に収率・鏡像体過剰率ともに著しい向上が認められたが、その考察については後述する。

また、有機金属試薬を用いた 1,4-付加反応では、不斉補助基としてカンファースルタムを用いた例も報告されている<sup>57)</sup>。スルホンアミド **206** に対して、四塩化チタン存在下、ジベンジルフロログルシノール **54** を作用させたものの、所望の 1,4-付加体は認められなかった (Scheme 3.25)。



Scheme 3.25. カンファースルタムを不斉補助基とした 1,4-付加の検討

以上の検討から、ルイス酸としては四塩化チタン、オキサゾリジノン補助基の置換基 R としてはフェニル基に固定し溶媒・当量・温度の最適化検討を行うこととした。検討の結果を Table 3.11 に示す。



Entry	TiCl <sub>4</sub> (eq.)	Solvent	<b>54</b> (eq.)	Temp., Time	Yield (%)	ee (%)	Remarks
1	1.0	DCM	1	-15°C, 24h	42	81	
2	1.0	tol.	1	-15°C, 24h	11	73	inhomogeneous mixture
3	1.0	DCM	2	-15°C, 48h	59	82	
4	1.0	DCM	2	-30°C, 48h	59	85	
5	1.0	DCM	4	-30°C, 48h	71	85	<b>205</b> not fully consumed
6	1.2	DCM	4	-30°C, 48h	83	87	recovery of <b>54</b> : 2.4 eq.
7	1.2	1,2-DCE	4	-30°C, 48h	72	83	
8	1.2	DCM	4	-55°C, 60h	29	90	

Table 3.11. 溶媒、温度の最適化検討

先の検討において、一番良い結果を与えた条件を Entry 1 に示す。Entry 2 にて溶媒をトルエンとしたところ、収率が 11%と著しく低下した。この条件では、*N*-アシルオキサゾリジノン **205** がトルエンに完溶せず、系が不均一系となったことが収率低下の一因と推測される。Entry 1 では *N*-アシルオキサゾリジノン **205** が完全に消失しなかったことから、ジベンジルフロログルシノール **54** を 2 当量用い、さらに反応時間を 48 時間に延長させたところ、鏡像体過剰率を犠牲にすることなく、収率が 59%にまで向上した (Entry 3)。続いて反応温度を-15°Cから-30°Cに変更することで若干の鏡像体過剰率の向上が認められた (Entry 4)。Entry 4 の条件において *N*-アシルオキサゾリジノンは完全に消失しなかったことから、収率向上を目的として、ジベンジルフロログルシノール **54** を 4 当量使用し (Entry 5)、さらに Lewis 酸を 1.2 当量使用することで収率 83%・鏡像体過剰率 87%にてラクトン **201** を得ることに成功した (Entry 6)。本条件において 4 当量使用したジベンジルフロログルシノール **54** は 2.4 当量に相当する量が回収された。Entry 7 では溶媒を 1,2-ジクロロエタンへ、Entry 8 では反応温度を-55°C へと変更して検討を実施したが、Entry 6 を上回る結果は得られなかった。

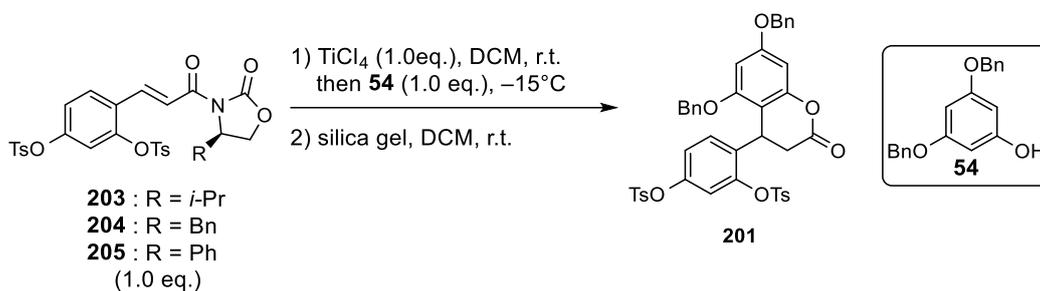
そこで、Entry 6 を最適条件として、Myristicyclin の合成検討を実施することとした (第 3 章 4-5

参照)。なお、Table 3.10、3.11の結果はFriedel-Craftsタイプの1,4-付加反応において、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて不斉誘導を達成した初めての例となる。

### 3-4-4. 反応メカニズムに関する考察

Table 3.12 に示すように、オキサゾリジノンの置換基 R がフェニル基の場合、大きく 2 つの特徴が認められた。

1. ベンジル基及びイソプロピル基の場合と比較して、収率・鏡像体過剰率の大幅な向上
2. ベンジル基の場合と比較して、逆の立体選択性の発現



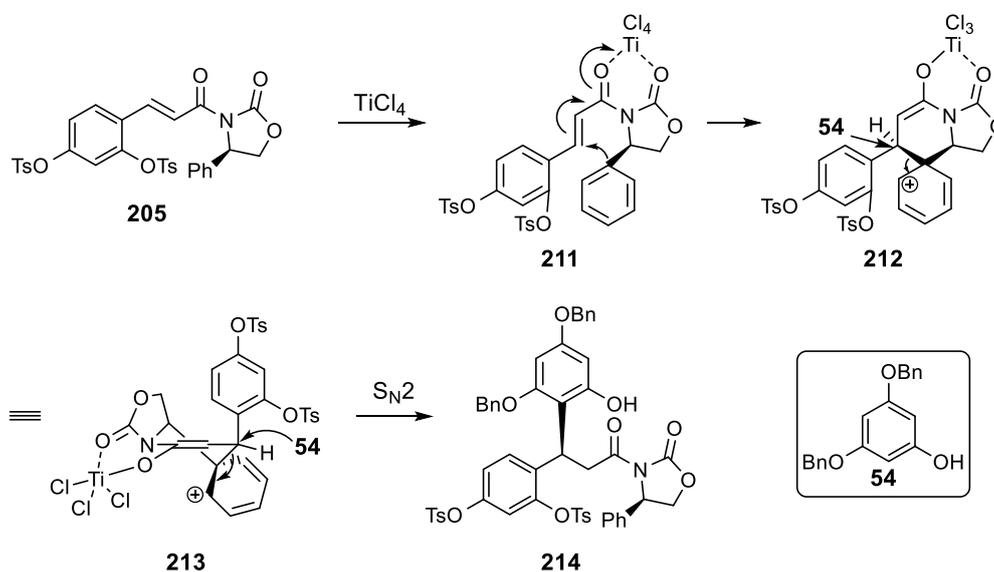
Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	<i>i</i> -Pr	20	17
2	Bn	21	27 <sup>a)</sup>
3	Ph	42	81

a) the major isomer was an enantiomer of those obtained under the other conditions

**Table 3.12.** 置換基 R による収率・鏡像体過剰率の比較

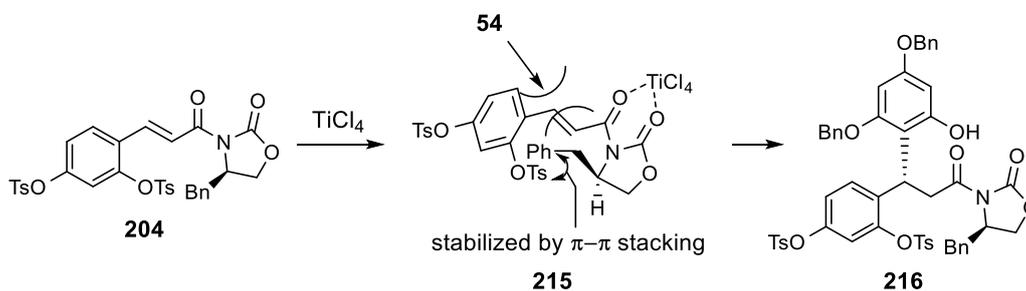
オキサゾリジノンの置換基によって立体選択性が逆転する例は、有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応において、Williams ら<sup>58a)</sup> が報告している。しなしながら、その理由について詳しいことは分かっていない<sup>58b)</sup>。

本研究においては立体選択性のみならず、収率も大幅に向上していることから、オキサゾリジノンの置換基によって、異なったメカニズムで反応が進行していると推測される。すなわち、オキサゾリジノンの置換基がフェニル基の場合には、ルイス酸が配位した後に分子内でフリーデルクラフツタイプの 1,4-付加反応が進行し、6 員環中間体 **213** が形成されると推測される。この環化体に対して求核種が S<sub>N</sub>2 にて攻撃することで syn の生成物が主として得られると推測される (Scheme 3.27)。



Scheme 3.27. オキサゾリジノン置換基がフェニル基の場合の立体選択性発現

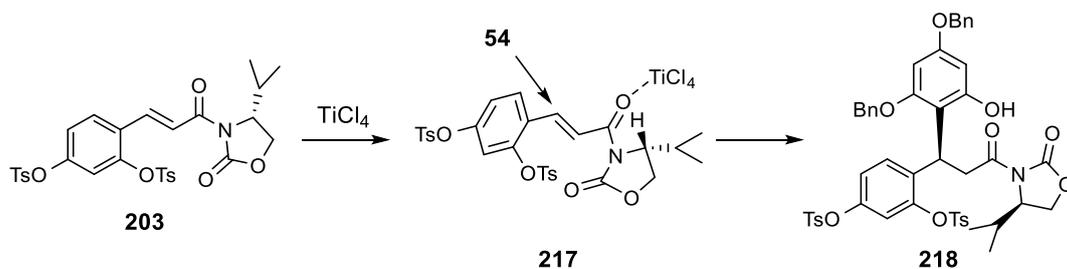
一方、ベンジル基の場合には、Evans らが提唱しているように<sup>51)</sup>、2つのカルボニル基がルイス酸にキレートした後、ベンジル基を避けるようにRe面から求核種が攻撃することでトランスの生成物が得られると推測される。この配座では、ベンジル基とトシル基は $\pi-\pi$ 相互作用により安定化されていると思われる (Scheme 3.28)。



Scheme 3.28. オキサゾリジノン置換基がベンジル基の場合の立体選択性発現

置換基がイソプロピル基の場合は低いながらもフェニル基と同じ立体選択性が発現したが、これ

はイソプロピル基とトシル基の立体的反発及びジカルボニルの双極子モーメント反発を避けるために、**217**のようにルイス酸に1つのカルボニルが配位したような中間体を経て、Si面から求核攻撃が生じた結果であると推測される (Scheme 3.29)。

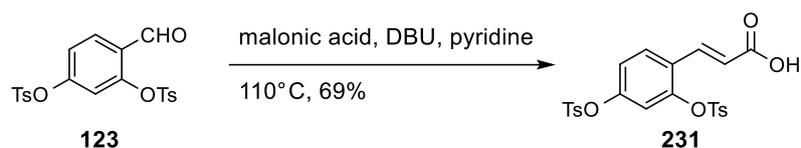


Scheme 3.29. オキサゾリジノン置換基がイソプロピル基の場合の立体選択性発現

ラク톤**201**の絶対立体配置は未決定であるが、反応メカニズムについては上記のように推定をしている。

### 3-4-5. Myristicyclin の不斉合成に向けた検討

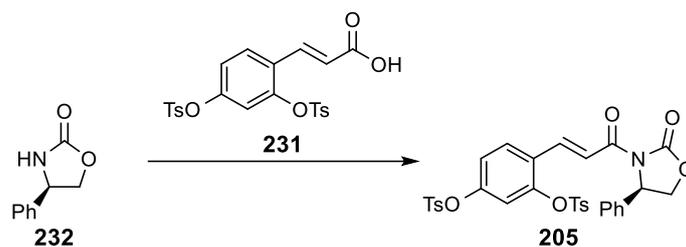
*N*-アシルオキサゾリジノン **205** からラクトン **201** の変換法が確立されたことから、*N*-アシルオキサゾリジノン **205** の合成最適化検討に着手した。まず既知のアルデヒド **123**<sup>59)</sup> に対して、マロン酸を用いて増炭反応を行い、カルボン酸 **231** への変換を検討した (Scheme 3.30)。



Scheme 3.30. アルデヒド **123** からカルボン酸 **231** の合成

マロン酸との Doebner 縮合において通常用いられるピペリジン / ピリジンの組み合わせでは TLC 上で主に高極性の分解物が認められ、目的とするカルボン酸 **231** の収率は 3 割未満であった。これは、ピペリジンによる求核攻撃により、トシル基が脱保護されたためと考えられる。そこで、求核性の低い DBU を用いて反応を行ったところ、目的とするカルボン酸 **231** が収率 69%にて得られた<sup>47)</sup>。

続いて、オキサゾリジノン **232** との縮合検討を行った (Table 3.13)。



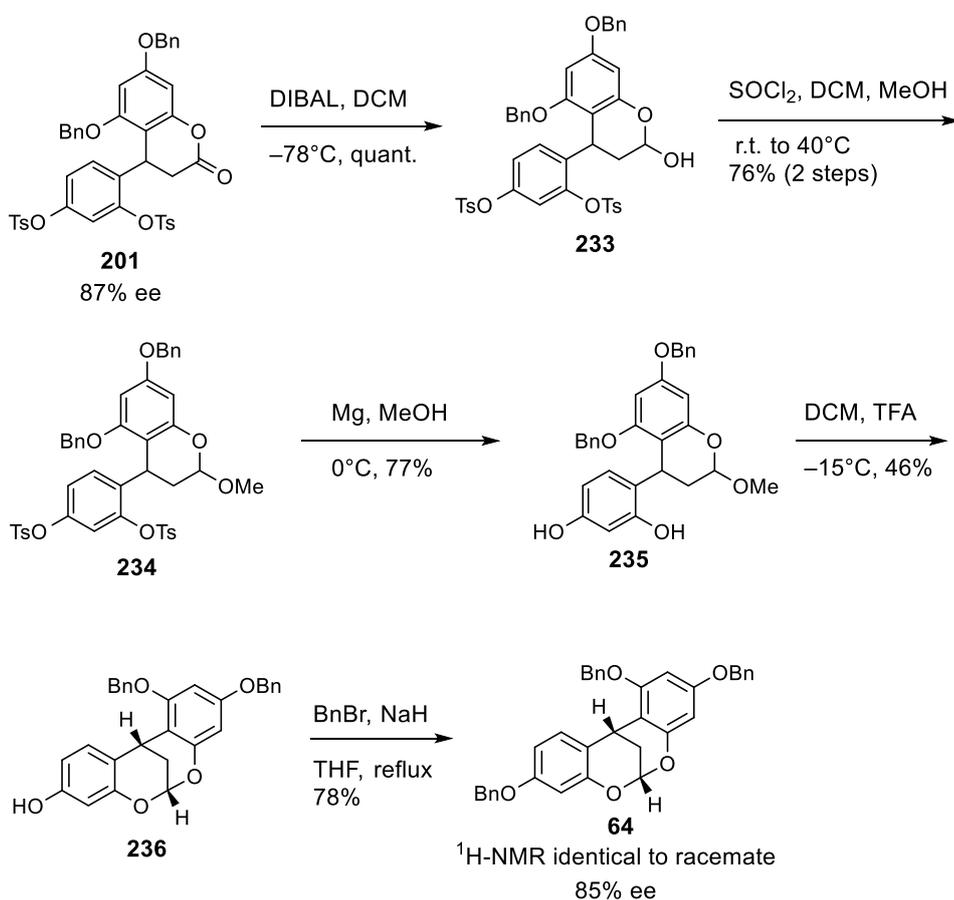
Entry	<b>231</b> (eq.)	Reaction Condition	Yield (%)
1	1.3	EDC·HCl (4 eq.), DMAP (1 eq.), DCM, r.t.	31
2	1.3	EDC·HCl (4 eq.), DMAP (1 eq.), DBU (4 eq.), DCM, r.t.	44
3	1.3	EDC·HCl (4 eq.), HOBT (1 eq.), DCM, r.t.	n.r.
4	1.2	<b>231</b> , (COCl) <sub>2</sub> , THF, 50°C then -78°C, <i>n</i> -BuLi, <b>232</b> (Addition of acid chloride to <b>232</b> anion)	38
5	1.2	<b>231</b> , (COCl) <sub>2</sub> , THF, 50°C then -78°C, <i>n</i> -BuLi, <b>232</b> (Addition of <b>232</b> anion to acid chloride)	Inseparable impurity
6	1.3	<b>231</b> , (COCl) <sub>2</sub> , THF, 50°C then Et <sub>3</sub> N, LiCl, <b>232</b> , THF, r.t.	82
7	1.3	<b>231</b> , SOCl <sub>2</sub> , 55 to 65°C then Et <sub>3</sub> N, LiCl, <b>232</b> , DCM, 0°C to r.t.	89

**Table 3.13.** カルボン酸 **231** とオキサゾリジノン **232** の縮合反応

カルボジイミド系の縮合剤と DMAP を組み合わせた Andrade らの報告例<sup>60)</sup>を参考に検討を実施したところ、収率 31%にて目的物が得られた (Entry 1)。DMAP が EDC·HCl の塩化水素により捕捉されている可能性を考え、DBU を添加して反応を実施したところ、収率は向上したものの、44%に留まった (Entry 2)。活性化剤を DMAP から HOBT へと変更したところ、反応は進行しなかった (Entry 3)。縮合剤での収率が中程度に留まったことから、続いて酸塩化物を経る方法を検討することとした。オキサゾリジノン **232** を THF 中、*n*-ブチルリチウムを用いて脱プロトン化した後、カルボン酸 **231** の酸塩化物を滴下したところ<sup>46)</sup>、目的物 **205** の収率は 38%に留まった。これは、酸塩化物に対してアニオンが過剰に存在したことにより、トシル基への求核置換反応が生じ、トシル基が除去されたためと推測した (Entry 4)。そこで、オキサゾリジノンの脱プロトン化体を酸塩化物の溶液へと滴下したものの、目的物とともに、分離困難な不純物が得られたのみであった (Entry 5)。より穏和な条件で縮合を行うべく、塩化リチウムを添加剤として用いたところ、収率は 82%にまで向上し

た<sup>61)</sup> (Entry 6)。本法は有用であったものの、酸塩化物調製の際、発生する塩化水素とテトラヒドロフランから発生したハロゲン化アルキルとオキサゾリジノン **232** が反応する可能性があることから、再現性の観点からは懸念が残る。そこで、無溶媒下、塩化チオニルにて酸塩化物を調製した後、縮合反応を行ったところ、収率は 89%にまで向上した<sup>62)</sup> (Entry 7)。

既知のアルデヒド **123** からラクトン **201** までの合成法が確立されたことから、ラクトン **201** から Myristicyclin A (**1**) への変換検討を開始した (Scheme 3.31)。



ラクトン **201** のベンジル位の絶対立体は決定されていないことから、**236** 及び **237** については相対立体配置を記載

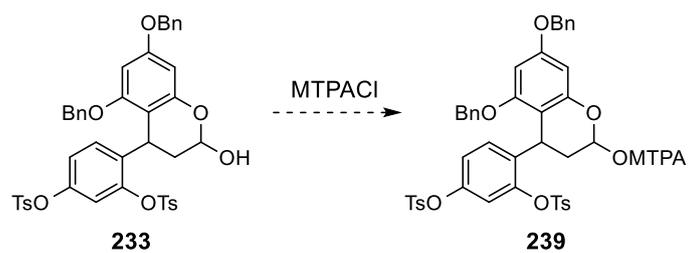
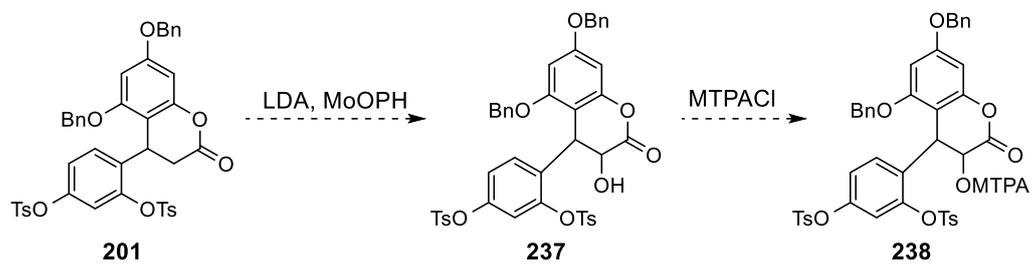
Scheme 3.31. ラクトン **201** から Myristicyclin への合成検討

ラクトン **201** は各種溶媒（トルエン、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、メチル *t*-ブチルエーテル、*n*-ヘキサン）中で結晶化しなかったことから、後の中間体にて再結晶を行い、鏡像体過剰率を向上させる方針とした。

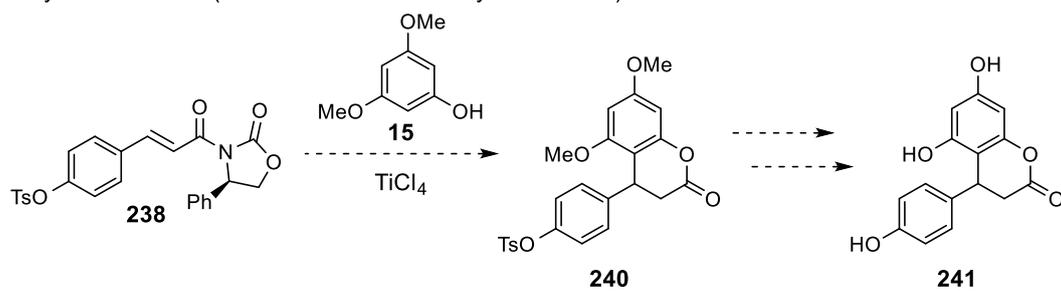
まず、DIBAL を用いてラクトン **201** をラクトールへと還元したのち、塩化チオニル・メタノールを用いてメチルアセタール **234** へと導いた<sup>63)</sup>。塩基性条件下<sup>64)</sup> (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or MeONa, MeOH, 45-50°C) では2つのトシル基のうち一方が脱保護されるのみであり、反応時間の延長又はより高温では分解が認められた。そこでメタノール、金属マグネシウムの還元条件<sup>65)</sup> でトシル基を除去したのち、酸性条件に付すことで、鍵骨格であるビシクロ[3.3.1]構造へと変換した。得られたトリベンジル体 **64** の <sup>1</sup>H-NMR はラセミ体合成時のそれと一致した。この時点での鏡像体過剰率を測定したところ、85%ee であり、ラクトン体 **201** の鏡像体過剰率が保たれていることが分かった。得られた **64** は少量のため再結晶するに至ってはいないが、ビシクロ[3.3.1]体 **64** のラセミ体が固体であったことから、光学活性体も結晶化することが期待される。結晶性の高い中間体での再結晶、あるいはフェノール性水酸基のベンジル保護基を結晶性の高い保護基にかけかえた後に再結晶することで、鏡像体過剰率を向上させて Myristicyclin A (**1**) の不斉合成が達成できると考えられる。

なお、ラクトン **201** の絶対立体配置の決定については、以下の2通りを考えている (Scheme 3.32)。1つ目の方法は MTPACl を用いた方法である。すなわち、ラクトン **201** のエステル  $\alpha$  位を立体選択的に酸化<sup>66)</sup> してアルコールとした後に MTPACl を用いて MTPA エステル<sup>67)</sup> へと導く方法、あるいはラクトール **233** を MTPA 化する方法である。2つ目の方法は絶対立体配置が既知のラクトン **241**<sup>38)</sup> を合成することで **240** の絶対立体を決定し、ラクトン **201** についても同様の立体選択性が発現されると推測する方法である。

1. MTPA ester



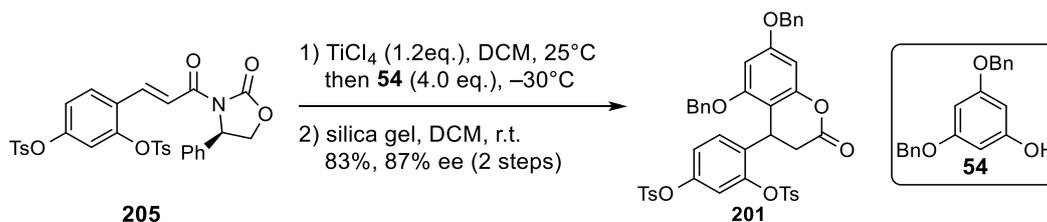
2. synthesis of **241** (absolute stereochemistry determined)



Scheme 3.32. ラクトン **201** の絶対立体配置の決定 (案)

### 3-5. 第3章まとめ

本章では Myristicyclin A (1) の不斉合成検討を行う中で、Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応において、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて不斉誘導を達成した初めての例を報告した (Scheme 3.33.)。



Scheme 3.33. 光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた 1,4-付加反応

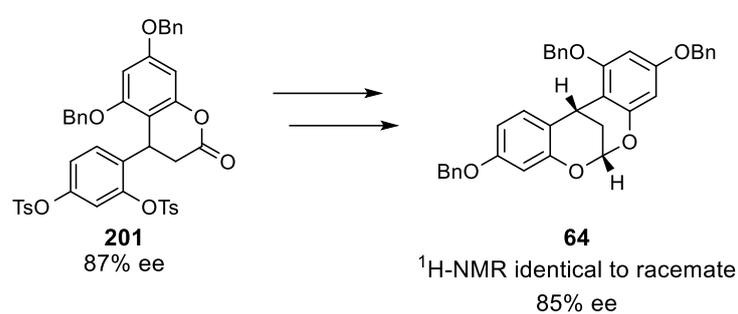
アリール基を求核種とした不斉 1,4-付加反応の代表的な手法としては MacMillan 触媒、キラルロジウム触媒とボロン酸、あるいは有機銅試薬を用いた方法がこれまでに報告されているが、それぞれ Table 3.14 に示すような特徴がある。

手法	特徴
MacMillan 触媒	求核種がインドール、プロリン、アニリン等の含窒素型の基質に限定される
キラルロジウム触媒とボロン酸	アリールボロン酸の 2,6 位に置換基を有する基質での例がなく、立体障害の影響が大きいことが示唆される
有機銅試薬	過度に電子豊富な基質ではグリニャール試薬の調製が困難
光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・求核種は窒素原子を有している必要はない</li> <li>・求核種反応点の 2,6 位に置換基を有する基質で反応が進行</li> <li>・グリニャール試薬の調製が困難な電子豊富な基質に適用可</li> </ul>

Table 3.14. 過去に報告されている 1,4-付加反応とオキサゾリジノン補助基を用いた手法の比較

本研究にて報告した光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応は、電子豊富でかつ窒素原子を有さないフロログルシノール誘導体を基質としており、過去の報告例を補完する手法となっている。

また得られたラクトン **201** については Myristicyclin A (**1**) の不斉合成に向けて官能基変換を行い、ラセミ体合成時の中間体 **64** まで導いた (Scheme 3.34)。得られた **64** は少量のため再結晶するに至ってはいないが、今後、結晶性の高い中間体での再結晶、あるいはフェノール性水酸基のベンジル保護基を結晶性の高い保護基にかけかえた後に再結晶することで、鏡像体過剰率を向上させつつ、不斉全合成を達成しようと考えている。



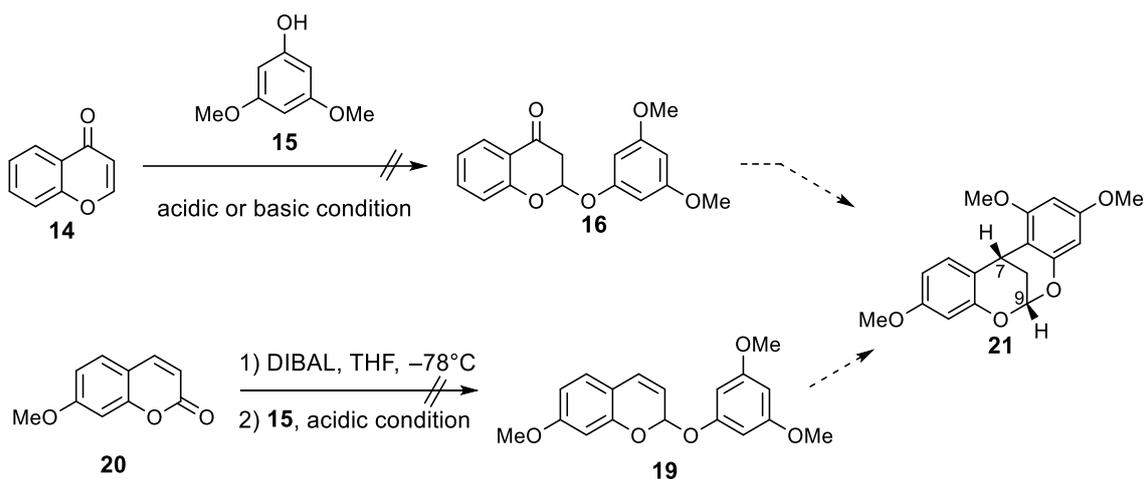
Scheme 3.34. ラクトン **201** からラセミ体合成における中間体 **64** への変換

## 第4章 結論

本研究の第2章では Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応を用いた Myristicyclin A 及び B のラセミ体合成を報告した。

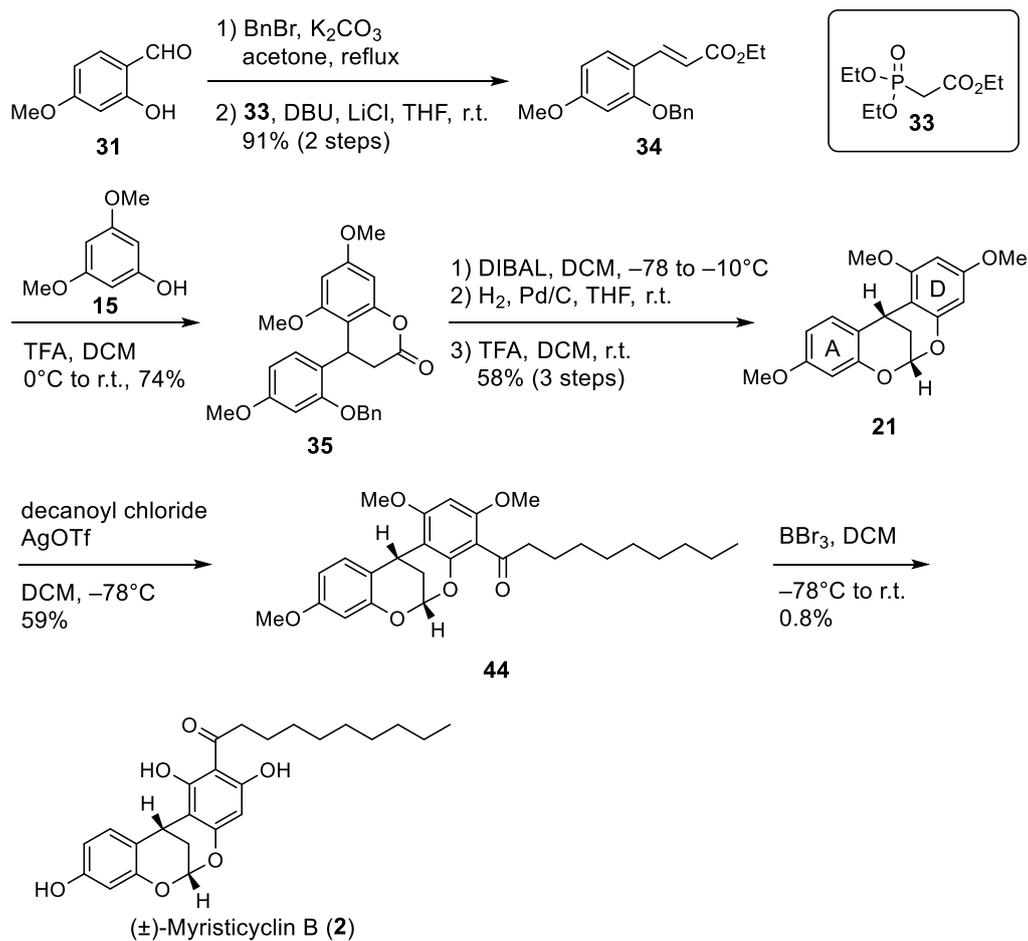
ラセミ体合成の検討では C9 位のアセタールを先に構築する Route A、及び Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応により C7 位のアリール基をまず導入する Route B の2つのルートを検討した。

Route A では4-クロモン (14) に対する 1,4-付加、クマリン 20 を還元して得られるラクトールを経由してのアセタール形成を試みたものの、目的とするアセタール 16 あるいは 19 の生成は認められなかった (Scheme 4.1)。



Scheme 4.1. Route A の検討結果

続いて、C7 位のアリール基をまず導入する Route B の検討に着手した (Scheme 4.2)。

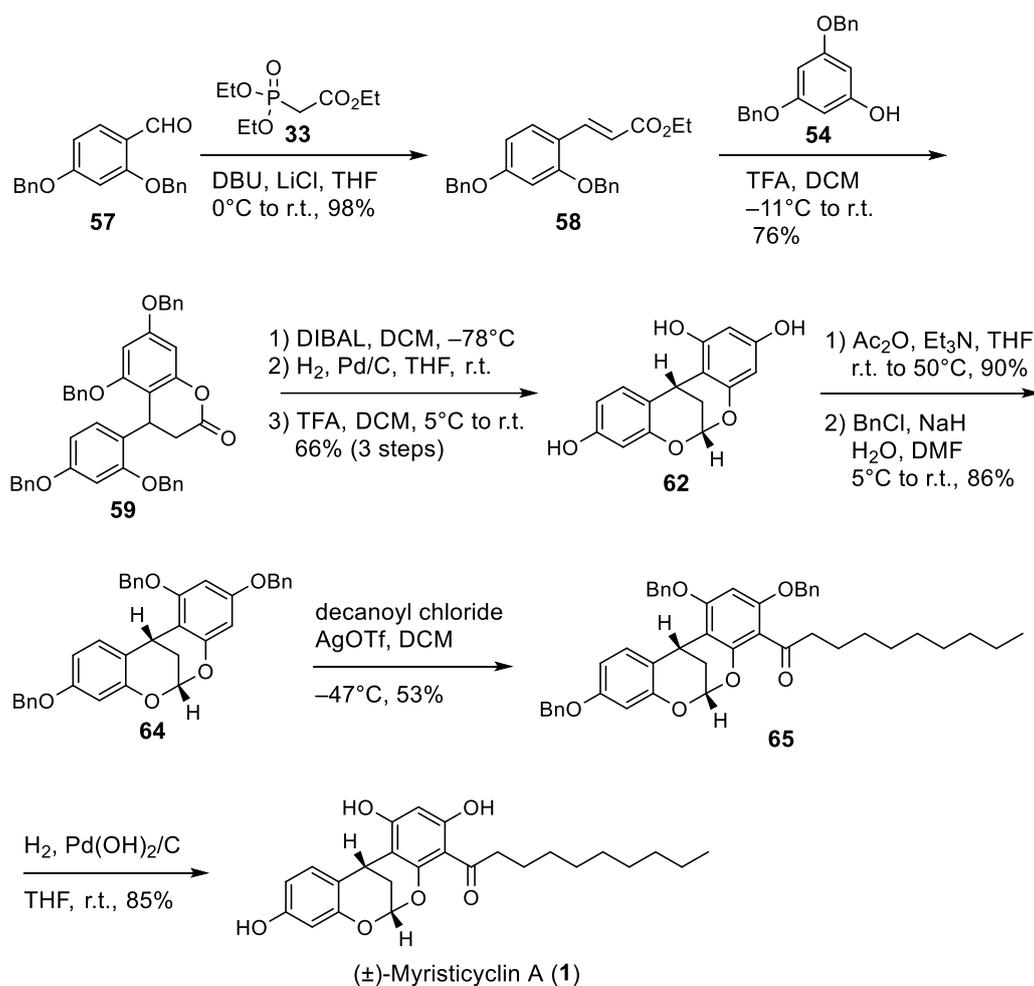


Scheme 4.2. Route B : (±)- Myristicyclin B (**2**) の合成

酸性条件下、エステル **34** にジメチルフロログルシノール **15** を作用させて Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応を行うことにより、C7 位へのアリール基導入を行い、所望の 4-アリール-3,4-ジヒドロクマリン **35** へと導いた。ラク톤をラクトールへと還元後、ベンジル基を還元条件にて除去し、酸処理することによりビシクロ[3.3.1]構造を構築してアセタール **21** へと導いた。酸塩化物の活性化に銀トリフラートを利用することにより、2 つのアリール基のうちより電子密度の高い D 環へアシル基を導入し、その後保護基を除去することにより Myristicyclin B (**2**) のラセミ体合成を達成した。

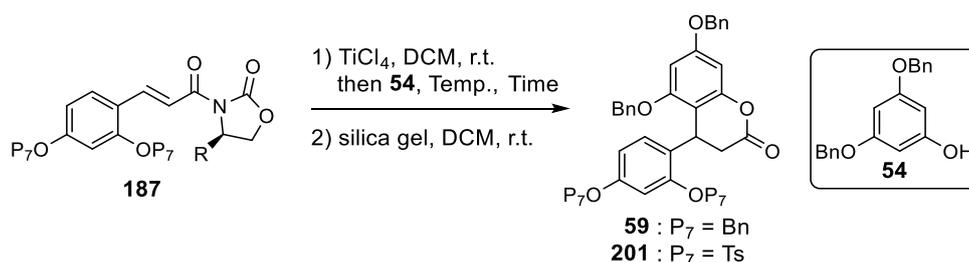
しかしながら、上述の Myristicyclin B (**2**) のラセミ体合成では、メチル基を脱保護する最終工程の収率が 0.8%と満足いく結果ではなかった。そこで最終脱保護工程における収率の向上を目指し、フェノール性水酸基の保護基としてベンジル基を用いて検討を実施した。アシル体 **65** まではメ

チル基を保護基として用いた場合とほぼ同様の手法にて合成を行った。最終の脱ベンジル反応は容易に進行し、収率 85%にて Myristicyclin A (1) を与えた。保護基をベンジル基とすることで、最終の脱保護工程の収率は 100 倍程度に向上した (Scheme 4.3)。



Scheme 4.3. Route B : (±)- Myristicyclin A (1) の合成

本研究の第 3 章では Myristicyclin A 及び B の不斉合成検討を実施する中で、新規 1,4-付加反応を開発し、4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリンの不斉誘導を達成した (Table 4.1)。



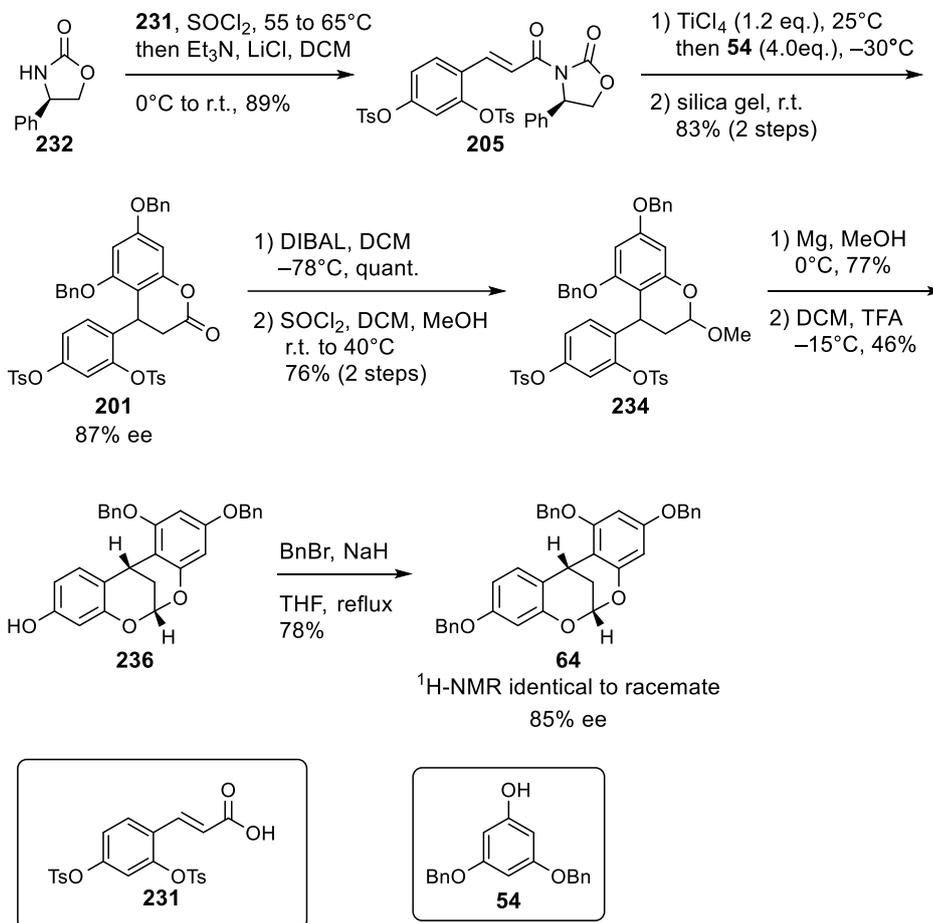
Entry	$\text{P}_7$	R	$\text{TiCl}_4$ (eq.)	<b>54</b> (eq.)	Temp., Time	Yield (%)	ee (%)
1	Bn	<i>i</i> -Pr	1.0	1	r.t., 24h	18	10
2	Ts	<i>i</i> -Pr	1.0	1	-15°C, 24h	20	17
3	Ts	Bn	1.0	1	-15°C, 24h	21	27
4	Ts	Ph	1.0	1	-15°C, 24h	42	81
5	Ts	Ph	1.2	4	-30°C, 48h	83	87

**Table 4.1.** 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリンの不斉誘導検討

保護基  $\text{P}_7$  としてベンジル基を用いた場合には、収率・鏡像体過剰率ともに満足の結果は得られず、さらに **187** の脱ベンジル体の生成が認められた (Entry 1)。低い反応性や脱ベンジル化は電子供与性の保護基を用いていることが原因であると推察して、保護基  $\text{P}_7$  を電子吸引性のトシル基に変更したところ、目的通り反応性が向上して-15°C にて反応が進行した (Entry 2)。オキサゾリジノン補助基の置換基 R は収率・鏡像体過剰率に大きな影響を与えた (Entry 2, 3, 4)。置換基 R としてフェニル基を用い、最適化された条件では 83% 収率・87% ee にて目的とする 4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリン **201** を与えた (Entry 5)。

続いて、4-アリアル-3,4-ジヒドロクマリン **201** から Myristicyclin A (**1**) に向けた官能基変換を行った (Scheme 4.4)。ラク톤をラクツールへと還元後、メチルアセタール **234** へと導いた。還元的にトシル基を除去した後、酸処理にてビシクロ[3.3.1]構造を構築し、さらにフェノール性水酸基をベンジル化することでラセミ体合成時の共通中間体 **64** へと導いた。中間体 **64** の鏡像体過剰率は 85% ee であり、ラクトン **201** の鏡像体過剰率が保たれていることが分かった。得られた **64** は少量のため再結晶するに至っていないが、**64** のラセミ体が結晶であったことから、その光学活性体も結晶化

することが期待される。



Scheme 4.4. ラセミ体合成時の中間体 **64** への変換

第3章で報告した、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いた Friedel-Crafts タイプの 1,4-付加反応によって Myristicyclin A 及び B の不斉合成が達成され、その抗マラリア活性発現メカニズム解明への一助となることを期待している。また、4-アリール-3,4-ジヒドロマリン骨格は Calomelanol C (**242**)<sup>68a)</sup> や Aloe vera 抽出物 **243**<sup>68b)</sup> 等の天然化合物中に認められる骨格である (Figure 4.1)。本研究により得られたジヒドロマリンの絶対立体配置の決定、1,4-付加受容体の保護基の最適化など、汎用化には何点か課題は残っているものの、今後本手法の応用が天然化合物あるいはその誘導体の合成に繋がれば幸いである。

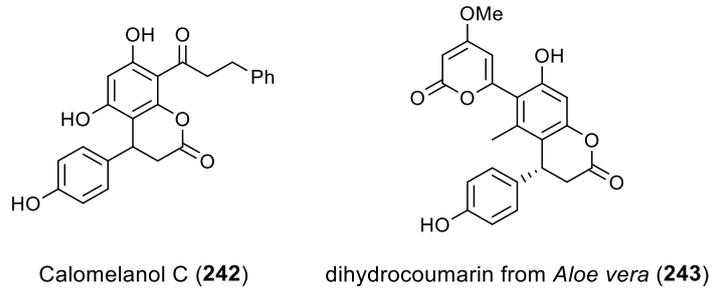


Figure 4.1. 天然物化合物のジヒドロクマリン骨格

## 実験の部

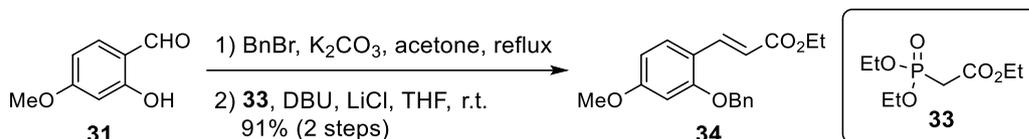
$^1\text{H-NMR}$  スペクトルは残存非重水素化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$  : 7.26 ppm,  $\text{CH}_3\text{OH}$  : 3.31 ppm,  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$  : 2.50 ppm, pyridine : 7.58 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS400 (400 MHz) より測定した。

$^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルは、溶媒ピーク ( $\text{CDCl}_3$  : 77.16 ppm, pyridine- $d_5$  : 135.91 ppm) を内部標準とし、JEOL JNM ECS400 (100 MHz) により測定した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは関東化学社製シリカゲル 60N (球状、中性) 63-210  $\mu\text{m}$ 、Biotage® SNAP Ultra、Purif Pack SI 60  $\mu\text{m}$  を用いて行った。分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーは Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.5 mm または Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 1 mm を用いて行った。

<第2章>

Ethyl (*E*)-3-(2-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl)acrylate (**34**)

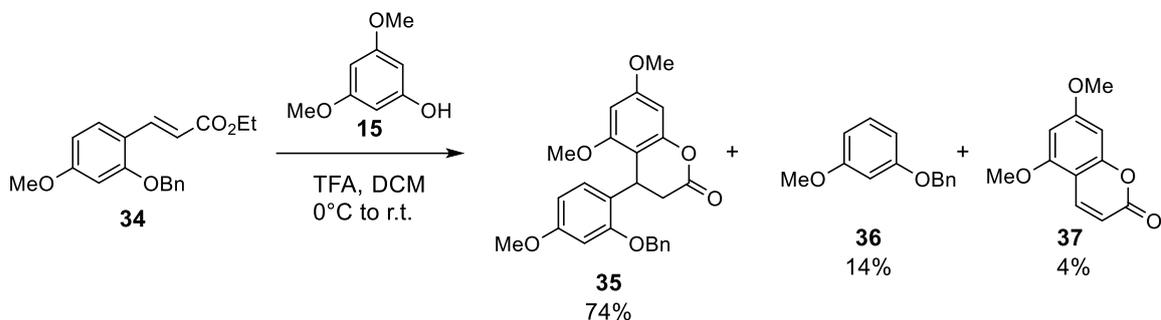


アルデヒド **31** (15.2g, 100 mmol) をアセトンに溶解させた後、室温攪拌下、臭化ベンジル (18.8g, 110 mmol)、炭酸カリウム (15.2g, 110 mmol) を加えた。60°C に昇温し、同温度にて6時間攪拌した。同温度にて臭化ベンジル (1.7g, 9.9 mmol)、炭酸カリウム (1.4 g, 10 mmol) を加えて1時間攪拌した。減圧下、溶媒を一部留去した後に水を加えてジクロロメタンにて3回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後減圧濃縮して残渣 (27.975 g) を得た。

アルゴン雰囲気下、室温にて塩化リチウム (1.70 g, 40.1 mmol) の THF (150 mL) 懸濁液にホスホノ酢酸トリエチル (8.97 g, 40.0 mmol) を加えて0.5時間攪拌した。DBU (5.59 g, 36.7 mmol) を加えて0.5時間攪拌した後、先ほど得られた残渣の一部 (9.325 g) を加えて3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後に水を加えて酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、酢酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的のエステル **34** (9.50 g, 30.4 mmol, 2 steps 91%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルデータは文献値<sup>10)</sup>と一致した。

4-(2-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl)-5,7-dimethoxychroman-2-one (35)



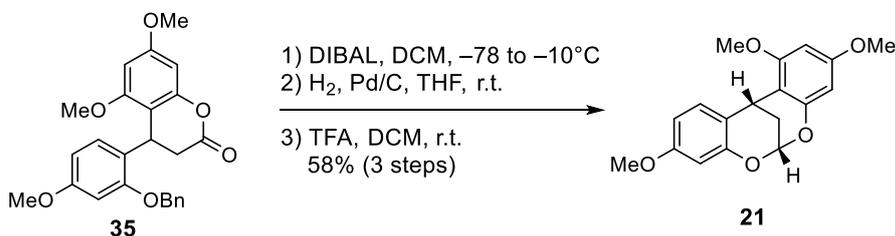
窒素雰囲気下、エステル **34** (6.96 g, 22.3 mmol)、ジメチルフログルシノール **15** (3.42g, 22.2mmol) をジクロロメタン (60 mL) に溶解させ、0°C に冷却した。同温度にてトリフルオロ酢酸 (6 mL) を徐々に加えた後、0.5 時間攪拌した。その後、室温に昇温し、終夜攪拌した。反応液に予め氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて 2 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1、続いてジクロロメタン) にて精製し、目的のラクトン **35** (6.92 g, 16.5 mmol, 74%)、副生成物 **36** (0.66 g, 3.1 mmol, 14%)、副生成物 **37** (201.2 mg, 0.98 mmol, 4%) を得た。

ラクトン **35**:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.86 (1H, dd,  $J=7.2, 16.0$  Hz), 3.09 (1H, dd,  $J=1.6, 16.0$  Hz), 3.71 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.82 (1H, dd,  $J=1.6, 7.2$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.26 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.29 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31–7.44 (5H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 29.23, 35.80, 55.38, 55.67, 55.90, 69.89, 93.81, 95.10, 100.10, 104.21, 105.69, 121.81, 127.38, 128.05, 128.22, 128.72, 136.99, 153.88, 156.78, 157.55, 160.01, 160.63, 168.36

化合物 **36**、**37** の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルはそれぞれ文献値<sup>12) 13)</sup> と一致した。

1,3,9-Trimethoxy-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocine (**21**)



アルゴン雰囲気下、ラクトン **35** (1.26 g, 3.00 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させ-78°C に冷却した。同温度にて水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01 M, 3.0 mL, 3.0 mmol) を徐々に滴下した。同温度にて 2.5 時間攪拌した後、-10°C に昇温し、同温度にて 0.5h 攪拌した。酒石酸カリウムナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えて室温まで昇温した後に、セライトにて濾過した。濾液をジクロロメタンにて 3 回抽出した後に有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。トルエン (10 mL) を加えて減圧濃縮した後に、残渣 (1.26 g) にトルエンを加えて溶液 (12.22 g) とした。

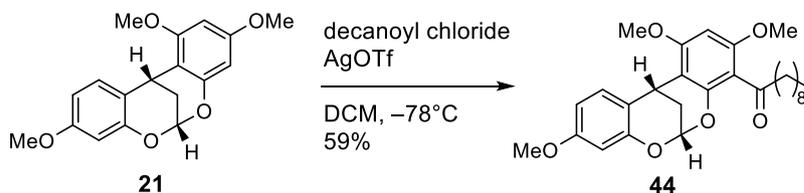
この溶液の一部 (11.0 g) を終夜保管したところ、懸濁液となったため、クロロホルムを加えて溶液 (54.28 g) とした。この溶液の一部 (39.99 g) に THF を加えて減圧濃縮を 2 回実施した。THF (20 mL)、5% パラジウム-炭素 PH type (53.4% H<sub>2</sub>O, 0.8 g) を加えた後、アルゴン置換を 3 回、続いて水素置換を 3 回実施した。水素雰囲気下、室温にて 24 時間攪拌した後に、濾過し硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣に THF (30 mL)、5% パラジウム-炭素 PH type (53.4% H<sub>2</sub>O, 0.8g) を加えた後、アルゴン置換を 3 回、続いて水素置換を 3 回実施した。水素雰囲気下、室温にて 1.5 時間攪拌した後に、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣にトルエンを加えた後、減圧濃縮を行い、残渣 (860 mg) を得た。

得られた残渣の一部 (855 mg) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、室温にて TFA (0.75 mL) を徐々に滴下した。室温にて 0.5 時間攪拌した後、反応液を予め氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。ジクロロメタンにて 3 回抽出した後に、有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマ

トグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的のアセタール **21** (364 mg, 1.16 mmol, 3 steps 58%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.14 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (1H, m), 6.05 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.10 (2H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.43 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz), 6.46 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.4 Hz)

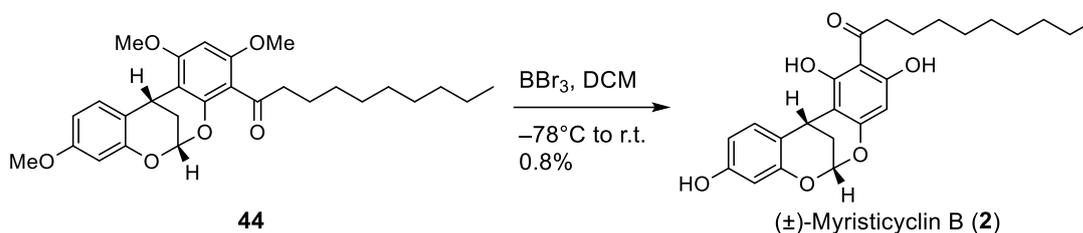
1-(1,3,9-trimethoxy-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocin-4-yl)decan-1-one (**44**)



アルゴン雰囲気下、銀トリフラート (132.0 mg, 0.514 mmol)、アセタール **21** (77.0 mg, 0.245 mmol)、ジクロロメタン (4 mL) の懸濁液を-78°C にて 15 分間攪拌した。-78°C にて塩化デカノイル (53.0 μL, 0.255 mmol) を徐々に滴下した後、同温度にて 1.5 時間攪拌した。反応懸濁液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて攪拌した後、濾過により不溶物を濾去した。ジクロロメタンにて 3 回抽出した後に、有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的のアシル体 **44** (68.0 mg, 0.145 mmol, 59%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.88 (3H, t, *J* = 6.8), 1.25-1.33 (12H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.71 (1H, dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.28 (1H, dd, *J* = 2.8, 4.8 Hz), 6.04 (1H, s), 6.08 (1H, dd, *J* = 2.4, 3.6 Hz), 6.44 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz), 6.45 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 8.8 Hz)

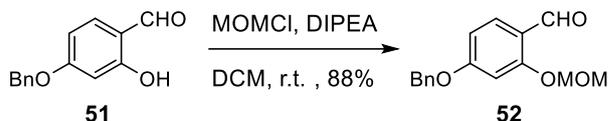
(±)-Myristicyclin B (2)



アルゴン雰囲気下、アシル体 **44** (78.8 mg, 0.168 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。同温度にて、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1 M, 0.85 mL, 0.85 mmol) を徐々に滴下し、0.5 時間攪拌した。再度、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1 M, 0.85 mL, 0.85 mmol) を徐々に滴下し、1 時間攪拌した。徐々に $-45^{\circ}\text{C}$  まで昇温した後、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1 M, 0.85 mL, 0.85 mmol) を徐々に滴下した。室温まで昇温した後、同温度にて終夜攪拌した。反応液を予め氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、攪拌した後、濾過した。濾液をジクロロメタンにて 3 回抽出した後に、有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製 (トルエン / 酢酸エチル = 6 : 1) した。得られた分画をさらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的の (±)-Myristicyclin B (**2**) (0.6 mg, 0.0014 mmol, 0.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.82 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.17–1.42 (12H, m), 1.81–1.89 (2H, m), 2.10 (1H, ddd,  $J = 2.8, 2.8, 13.2$  Hz), 2.16 (1H, ddd,  $J = 2.8, 2.8, 13.2$  Hz), 3.34–3.39 (2H, m), 4.53 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.29 (1H, m), 6.87 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 11.57 (1H, br. s), 13.12 (1H, br. s), 15.06 (1H, s)

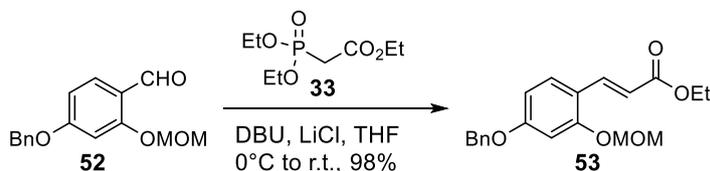
4-(Benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)benzaldehyde (**52**)



既知のアルデヒド **51**<sup>69)</sup> (10.0 g, 43.8 mmol) をジクロロメタン (150 mL) に溶解させ、室温にてジイソプロピルエチルアミン (6.79 g, 52.6 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (4.23 g, 52.6 mmol) を加えて室温にて6時間攪拌した。同温度にてジイソプロピルエチルアミン (2.26 g, 17.5 mmol)、クロロメチルメチルエーテル (1.41 g, 17.5 mmol) を加えて終夜攪拌した。水を加えてジクロロメタンにて3回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的のアルデヒド **52** (10.5 g, 38.6 mmol, 88%) を得た。

得られたアルデヒド **52** の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルは文献値<sup>21)</sup> と一致した。

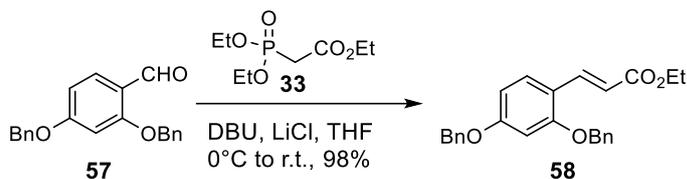
Ethyl (*E*)-3-(4-(benzyloxy)-2-(methoxymethoxy)phenyl)acrylate (**53**)



アルゴン雰囲気下、0°C にて塩化リチウム (1.31 g, 30.9 mmol) の THF (100 mL) 懸濁液にホスホノ酢酸トリエチル (6.34 g, 28.3 mmol) を加えて0.5時間攪拌した。同温度にてDBU (4.31 g, 28.3 mmol) を加えて0.5時間攪拌した後、アルデヒド **52** (7.00 g, 25.7 mmol) を加えて室温まで昇温した後、終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後に水を加えて酢酸エチルにて3回抽出した。有機層を合わせて、食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し、目的のエステル **53** (8.65 g, 25.3 mmol, 98%) を得た。

得られたエステルの <sup>1</sup>H-NMR スペクトルは文献値<sup>21)</sup> と一致した。

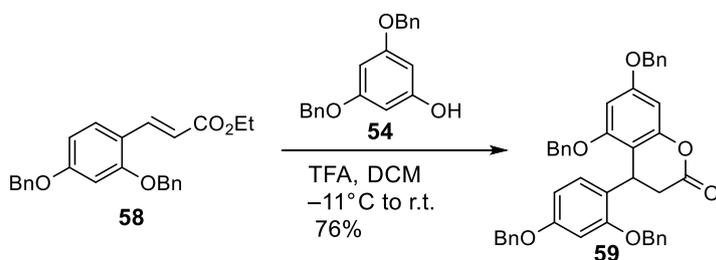
Ethyl (*E*)-3-(2,4-bis(benzyloxy)phenyl)acrylate (**58**)



アルゴン雰囲気下、0°C にて塩化リチウム (1.68 g, 39.6 mmol) の THF (150 mL) 懸濁液にホスホノ酢酸トリエチル (8.13 g, 36.3 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した。同温度にて DBU (5.52 g, 36.3 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した後、既知のアルデヒド **57**<sup>23)</sup> (10.50 g, 33.0 mmol) を加えて室温まで昇温した後、4 時間攪拌した。室温にて塩化リチウム (0.14 g, 3.30 mmol)、ホスホノ酢酸トリエチル (0.74 g, 3.30 mmol)、DBU (0.50 g, 3.30 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、水を加えてクロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を合わせて、食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的のエステル **58** (12.57 g, 32.4 mmol, 98%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.32 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.23 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 5.05 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.44 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.31–7.43 (10H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 16.4 Hz)

5,7-Bis(benzyloxy)-4-(2,4-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-2-one (**59**)



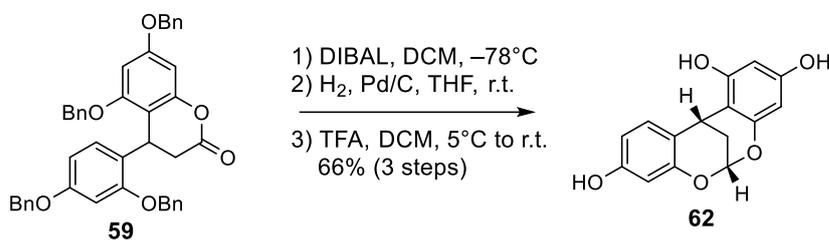
アルゴン雰囲気下、エステル **58** (2.54 g, 6.54 mmol)、ジベンジルフロログルシノール **54** (2.00 g, 6.53 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させた。-11 °C から -9°C にてトリフルオロ酢酸 (1.5

mL) を加えて、同温度にて 1.5 時間攪拌した。徐々に昇温し、3°C にてトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加えて、同温度にて 2 時間攪拌した。徐々に室温まで昇温し、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に予め氷冷した炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / クロロホルム = 10 : 1 to 1 : 1) にて精製し、目的のラクトン **59** (3.21 g, 4.95 mmol, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.90 (1H, dd, *J* = 8.0, 16.0 Hz), 3.02 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.90–5.07 (9H, m), 6.36 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz), 6.39 (s, 2H), 6.56 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.63 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.15 (2H, m), 7.18–7.44 (18H, m)

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 29.57, 35.74, 69.94, 70.22, 70.50, 95.17, 97.21, 100.81, 105.32, 106.46, 122.45, 127.07, 127.29, 127.66, 127.76, 127.92, 127.97, 128.13, 128.34, 128.49, 128.60, 128.69, 128.73, 128.82, 136.50, 136.58, 136.94, 137.00, 153.78, 156.52, 156.86, 159.22, 159.64, 168.17

12H-6,12-Methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocine-1,3,9-triol (**62**)



アルゴン雰囲気下、ラクトン **59** (1.26g, 1.94 mmol) をジクロロメタン (44 mL) に溶解させ-78°C に冷却した。同温度にて水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01 M, 1.94 mL, 1.96 mmol) を徐々に滴下した。同温度にて 1.5 時間攪拌した後、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01 M, 0.58 mL, 0.56 mmol) を徐々に滴下した。同温度にて 0.5 時間攪拌し、酒石酸カリウムナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えて室温まで昇温した後に、セライトにて濾過した。濾液をジクロロメタンにて 3 回抽出した後有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮し、残渣を得た (1.265 g)。

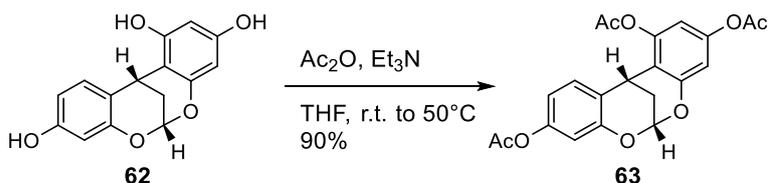
得られた残渣の一部 (1.190 g) に対してクロロホルムを加えて溶液 (24.04 g) とした。この溶液の一部 (16.34 g) を減圧濃縮した後に、得られた残渣に THF を加えて減圧濃縮を実施した。THF (50 mL)、10% パラジウム-炭素 MA type (52.2% H<sub>2</sub>O, 0.60 g) を加えた後、窒素置換を 3 回、続いて水素置換を 3 回実施した。水素雰囲気下 (50 psi)、室温にて 5 時間攪拌した後に、濾過し硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、減圧濃縮して得られた残渣に THF、トルエンを加えて減圧濃縮を 2 回行って残渣 (513 mg) を得た。

アルゴン雰囲気下、得られた残渣の一部 (378 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、5°C にて TFA (4 mL) を徐々に滴下した。5°C にて 15 分間攪拌し、徐々に室温まで昇温した後、同温度にて 2 時間攪拌した。減圧濃縮した後、得られた残渣にトルエンを加えて減圧濃縮を 2 回行った。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1 to 1 : 2) にて精製し、目的のアセタール **62** (165 mg, 0.606 mmol, 3 steps 66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 1.99 (2H, m), 4.04 (1H, m), 5.72 (1H, d, *J* = 2.2 Hz),

5.87 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.06 (1H, m), 6.21 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.25 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 9.07 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.45 (1H, s,)

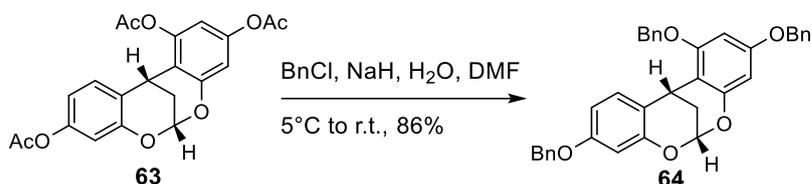
12H-6,12-Methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocine-1,3,9-triyl triacetate (**63**)



アルゴン雰囲気下、アセタール **62** (31.0 mg, 0.114 mmol) を THF (2 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (0.238 mL, 1.71 mmol)、無水酢酸 (0.161 mL, 1.71 mmol) を加えて室温にて 1 時間攪拌した後、 $50^\circ\text{C}$  にて 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて  $50^\circ\text{C}$  に昇温した後、室温に冷却して得られた固体を濾取した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、不溶物を濾過で除き、得られた濾液を減圧下濃縮してアセチル体 **63** (41.0 mg, 0.103 mmol, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.11 (1H, m), 6.13 (1H, m), 6.57 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.63 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz)

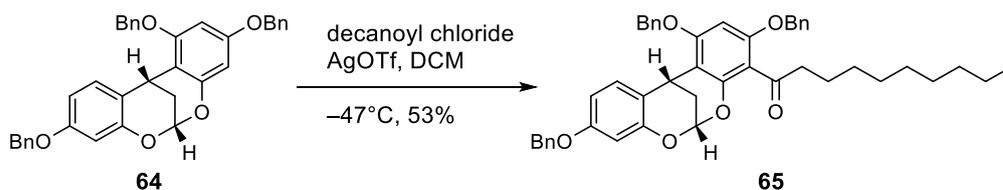
1,3,9-Tris(benzyloxy)-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocine (**64**)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（純度 55%, 569 mg, 13.0 mmol）を *n*-ヘキサンで洗浄後、室温にて予めアセチル体 **63** (103.0 mg, 0.256 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させて調製した溶液を加えた。同温度にて塩化ベンジル（825.0 mg, 6.52 mmol）を加えた後に 5°C に冷却し、水 (98.0 μL, 5.44 mmol) を徐々に加えた。同温度にて 1 時間攪拌した後に室温にて 1 時間攪拌した。5°C に冷却して水を加えた後、室温にてクロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加えて 50°C に加熱して溶解させた後、徐々に室温に冷却した。同温度にて、酢酸エチルを加えて、クロロホルム / 酢酸エチル (1 : 1) とし終夜攪拌下した。得られた固体をクロロホルムに溶解、濾過して不溶物を除去した後に減圧下濃縮してトリベンジル体 **64** (120.0 mg, 0.221 mmol, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.13 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.93 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.97 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.10 (1H, dd, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 6.20 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.21 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.28–7.49 (15H, m)

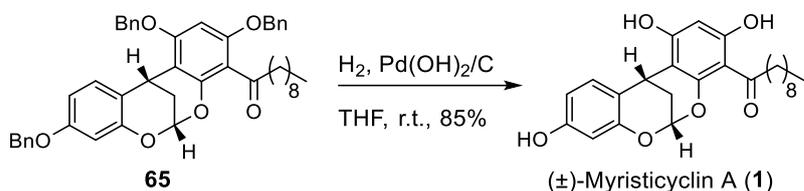
1-(1,3,9-tris(benzyloxy)-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocin-4-yl)decan-1-one (**65**)



アルゴン雰囲気下、銀トリフラート (70.0 mg, 0.272 mmol) 、トリベンジル体 **64** (70.0mg, 0.129 mmol) 、ジクロロメタン (13 mL) を加えた後、 $-47^{\circ}\text{C}$  に冷却した。塩化デカノイル (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.135 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解させて、同温度にて徐々に滴下した。同温度にて 1.5 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温まで昇温した。濾過にて不溶物を除き、得られた濾液をジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製した。得られた分画をさらに分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、目的のアシル体 **65** (47.4 mg, 0.0680 mmol, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.87 (3H, t,  $J$  = 6.4 Hz), 1.22–1.30 (12H, m), 1.61 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.74 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 4.31 (1H, brs), 4.93 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.97 (2H, s), 4.98 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 5.04 (2H, s), 6.09 (1H, brs), 6.13 (1H, s), 6.46 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 8.4 Hz), 6.53 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 7.07 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.28–7.44 (15H, m)

(±)-Myristicyclin A (1)



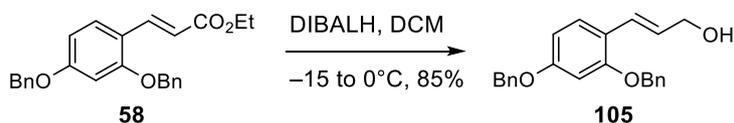
アシル体 **65** (44.1 mg, 0.0633 mmol) を THF (2 mL) に溶解させて、20%水酸化パラジウム (51% wet, 55 mg) を加えて、アルゴン置換を 3 回実施後、水素置換を 3 回実施して室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 2) にて精製することにより、(±)-Myristicyclin A (**1**) (22.9 mg, 0.0537 mmol, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.86 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 1.21–1.39 (12H, m), 1.72–1.83 (2H, m), 2.15–2.24 (2H, m), 3.11–3.25 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.51 (1H, m), 6.86 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.69 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 11.61 (1H, br. s), 14.47 (1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>):  $\delta$  (ppm) = 14.66, 23.29, 23.89, 25.62, 26.07, 29.90, 30.15, 30.30, 32.45, 44.86, 93.07, 97.32, 104.32, 105.29, 108.53, 110.14, 119.50, 129.70, 152.80, 154.89, 159.14, 162.63, 166.02, 206.15

<第3章>

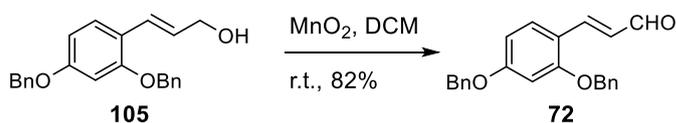
(*E*)-3-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2-en-1-ol (**105**)



アルゴン雰囲気下、エステル **58** (7.00 g, 18.0 mmol) をジクロロメタン (140 mL) に溶解させて -15°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M, 36.0 mL, 36.0 mmol) を徐々に滴下し、-15 から 0°C の間で 3 時間攪拌した。-10°C にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 M, 0.90 mL, 9.0 mmol) を徐々に滴下し、-10 から 0°C の間で 1 時間攪拌した。酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて室温にて攪拌した。濾過し、得られた濾液をジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) にて精製し、目的のアリルアルコール **105** (5.33 g, 15.4 mmol, 85%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.28 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 5.04 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.29 (1H, dt, *J* = 5.6, 16.0 Hz), 6.57 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.90 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.31-7.44 (11H, m)

(*E*)-3-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)acrylaldehyde (**72**)

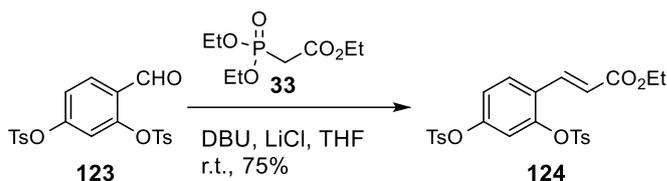


アルゴン雰囲気下、アリルアルコール **105** (1.00 g, 2.89 mmol) をジクロロメタンに溶解させた。室温にて二酸化マンガン (純度 88%, 328 mg, 3.32 mmol) を加えて、同温度にて終夜攪拌した。室温下、二酸化マンガン (純度 88%, 328 mg, 3.32 mmol) を加えて 3 時間攪拌し、濾過した。得られ

た濾液に、室温下、二酸化マンガン（純度 88%, 1.962 g, 9.96 mmol）を 3 回に分けて加えた後、3 時間攪拌した。ろ過、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1）にて精製し、目的のアルデヒド **72**（810 mg, 2.35 mmol, 82%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.08 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.62 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 6.63 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.2 Hz), 6.69 (1H, dd, *J* = 7.8, 16.0 Hz), 7.33–7.43 (10H, m), 7.53 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 9.61 (1H, d, *J* = 7.8 Hz)

Ethyl (*E*)-3-(2,4-bis(tosyloxy)phenyl)acrylate (**124**)

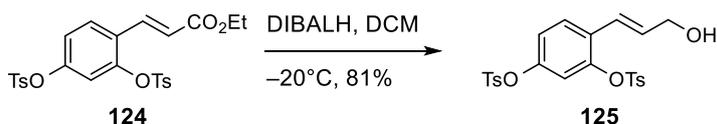


アルゴン雰囲気下、室温にて塩化リチウム (0.70 g, 16.5 mmol) の THF (75 mL) 懸濁液にホスホノ酢酸トリエチル (3.70 g, 16.5 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した。DBU (2.40 g, 15.8 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した後、アルデヒド **123** (6.70 g, 15.0 mmol) を加えて終夜攪拌した。室温にて塩化リチウム (0.14 g, 3.30 mmol)、ホスホノ酢酸トリエチル (0.74 g, 3.30 mmol)、DBU (0.48 g, 3.15 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。さらに室温にて塩化リチウム (0.07 g, 1.65 mmol)、ホスホノ酢酸トリエチル (0.37 g, 1.65 mmol)、DBU (0.24 g, 1.58 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。水を加えて減圧下、溶媒を一部留去した後、クロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を合わせて、水、食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 5 : 1 to 3 : 1）にて精製し、目的のエステル **124** (5.80 g, 11.2 mmol, 75%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1.33 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.21 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.05 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 2.6, 8.6

Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz)

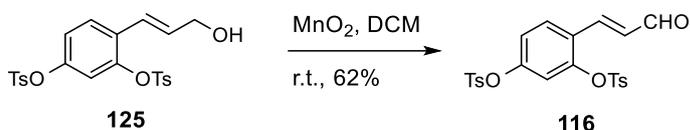
(*E*)-4-(3-Hydroxyprop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene bis(4-methylbenzenesulfonate) (**125**)



アルゴン雰囲気下、エステル **124** (2.58 g, 5.00 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させて  $-20^\circ\text{C}$  に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 M, 10.5 mL, 10.6 mmol) を徐々に滴下し、 $-20^\circ\text{C}$  にて1時間攪拌した。 $-20^\circ\text{C}$  にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 M, 0.90 mL, 0.9 mmol) を徐々に滴下し、同温度にて1時間攪拌した。酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて室温にて攪拌した。濾過し、得られた濾液をジクロロメタンにて3回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1 to 1 : 1) にて精製し、目的のアリルアルコール **125** (1.92 g, 4.04 mmol, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.46 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, m), 6.12 (1H, dt,  $J = 5.2, 16.0$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)

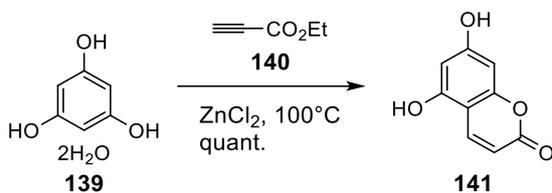
(*E*)-4-(3-Oxoprop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene bis(4-methylbenzenesulfonate) (**116**)



アルゴン雰囲気下、アリルアルコール **125** (949 mg, 2.00 mmol) をジクロロメタンに溶解させた。室温にて二酸化マンガン (純度 88%, 395 mg, 4.00 mmol) を加えて、同温度にて終夜撹拌した。ろ過、減圧濃縮し得られた残渣をリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的のアルデヒド **116** (586 mg, 1.24 mmol, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.42 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.34 (1H, dd, *J* = 7.6, 16.2 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 9.37 (1H, d, 7.6 Hz)

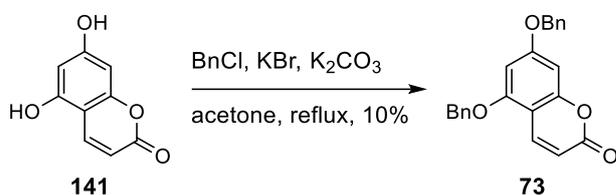
5,7-Dihydroxy-2H-chromen-2-one (**141**)



アルゴン雰囲気下、フロログルシノール二水和物 **139** (4.05 g, 25.0 mmol) 、プロピオール酸エチル (3.68g, 37.5 mmol) 、塩化亜鉛 (3.40 g, 24.9 mmol) を加えて 100°C に昇温した。同温度にて 3 時間撹拌した後、室温まで冷却した。5%塩酸 (32 mL) を加えて室温にて撹拌した後、濾過した。得られた固体に再度 5%塩酸 (20 mL) を加えて室温にて撹拌した後に濾過した。得られた固体に水 (25 mL) を加えて室温にて撹拌、濾過し得られた固体を減圧下乾燥し、クマリン **141** (4.97 g, 27.9 mmol, 112%) を得た。

得られたクマリン **141** の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルは文献値と一致した<sup>40b)</sup>。

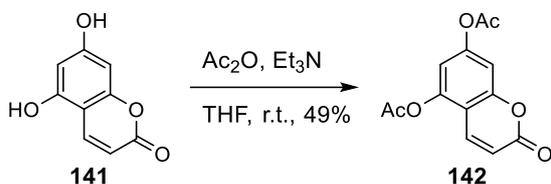
5,7-Bis(benzyloxy)-2H-chromen-2-one (**73**)



アルゴン雰囲気下、クマリン **141** (2.50g, 14.0 mmol)、アセトン (50 mL)、炭酸カリウム (4.25 g, 30.8 mmol) を加えて 52°C 昇温した。同温度にて塩化ベンジル (3.73 g, 29.5 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。同温度にて臭化カリウム (0.50 g, 4.20 mmol) を加えて終夜攪拌した。同温度にて炭酸カリウム (4.25 g, 30.8 mmol)、塩化ベンジル (3.73 g, 29.5 mmol)、臭化カリウム (1.00 g, 8.40 mmol) を加えて加熱還流条件下、4 時間攪拌した。室温まで冷却し、減圧濃縮した後、残渣に酢酸水溶液、クロロホルムを加えた。濾過により不溶物を除去した後、クロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄した後に、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 85 : 15) にて精製し、得られた分画を減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルムを加えて 60°C に昇温して溶解した後に酢酸エチルを加えてクロロホルム / 酢酸エチル = 1 : 4 として、徐々に室温まで冷却した。濾過し、得られた固体を減圧下乾燥することで、目的のベンジル体 **73** (501 mg, 1.40 mmol, 10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.09 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.16 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.34–7.44 (10H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz)

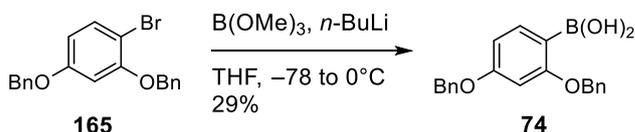
2-Oxo-2H-chromene-5,7-diyl diacetate (**142**)



アルゴン雰囲気下、クマリン **141** (534 mg, 3.00 mmol)、THF (10 mL)、トリエチルアミン (910 mg, 8.99 mmol)、無水酢酸 (1.26 g, 8.99 mmol) を加えて室温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下、濃縮し残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的のアセチル体 **142** (382 mg, 1.46 mmol, 49%) を得た。

得られたアセチル体 **142** の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルは文献値<sup>70)</sup>と一致した。

(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronic acid (**74**)

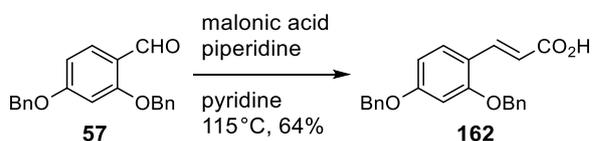


アルゴン雰囲気下、既知の臭化物 **165**<sup>48)</sup> (10.70 g, 29.0 mmol) を THF (120 mL) に溶解させ、-78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55 M, 18.71 mL, 29.0 mmol) を徐々に滴下した。同温度にて 15 分間攪拌した後、同温度にてホウ酸トリメチル (6.03 g, 58.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 1 時間攪拌した後、徐々に 0°C まで昇温し、予め氷冷した水 / クロロホルムに加えた。塩酸を加えて pH 2 とした後、クロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄した後に硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を、リカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、得られた分画を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えて昇温して溶解さ

せた後、徐々に室温まで冷却し、*n*-ヘキサンを加えて攪拌した。濾過し、得られた固体を減圧下乾燥し、目的とするボロン酸 **74** (2.82 g, 8.42 mmol, 29%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 5.09 (4H, s), 5.63 (2H, brs), 6.62 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.66 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.33–7.44 (10H, m), 7.79 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz)

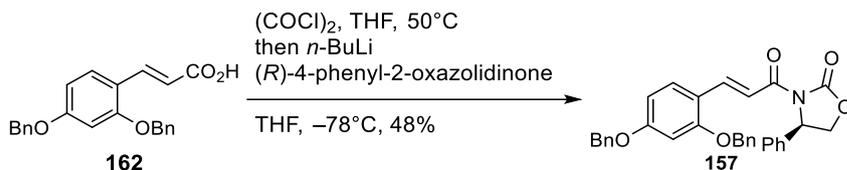
(*E*)-3-(2,4-Dibenzyloxyphenyl)prop-2-enoic acid (**162**)



アルデヒド **57**<sup>23</sup> (4.00 g, 12.6 mmol)、マロン酸 (5.28 g, 50.7 mmol)、ピリジン (52.8 mL, 655 mmol)、ピペリジン (1.60g, 18.8 mmol) を加えて 115°C に加熱した。同温度にて 4 時間攪拌した後、室温に冷却し、1,4-ジオキサン (12 mL)、続いて塩酸を加えて pH 1 とした。ろ過し、得られた固体に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンにて 3 回抽出した。水層に 1N 塩酸を加えて pH 1 とした。ろ過し、得られた固体を水で洗浄、減圧下乾燥して目的とするカルボン酸 **162** (2.91 g, 8.05 mmol, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトルは文献値<sup>71</sup>) と一致した。

(*R,E*)-3-(3-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)acryloyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (**157**)



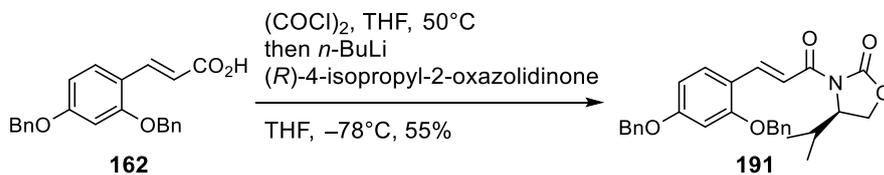
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **162** (720.8 mg, 2.00 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて塩化オキサリル (343 μL, 4.00 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて終夜攪拌した後、減圧濃縮し

た。残渣を THF (5 mL) に溶解させ、塩化オキサリル (343  $\mu$ L, 4.00 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に THF (5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、(*R*)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (326.4 mg, 2.00 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて-78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55 M, 1.29 mL, 2.00 mmol) を加えて 15 分攪拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 1.5 時間攪拌した後、水を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 8 : 2) にて精製し、目的とする *N*-アシルオキサゾリジノン **157** (481.3 mg, 0.952 mmol, 48%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.28 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz), 4.71 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 5.04 (2H, s), 5.09 (2H, s), 5.54 (1H, dd, *J* = 4.0, 8.8 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.58 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 7.28–7.40 (15H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 16.0 Hz)

(*R,E*)-3-(3-(2,4-Bis(benzyloxy)phenyl)acryloyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one (**191**)



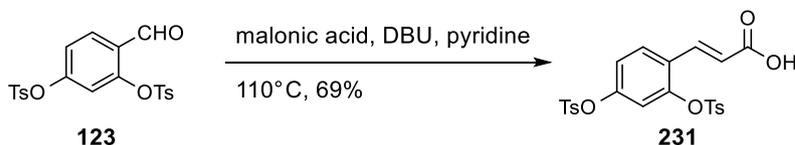
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **162** (293.0 mg, 0.813 mmol) を THF (3 mL) に溶解させて塩化オキサリル (139  $\mu$ L, 1.62 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて 1 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を THF (2.5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、(*R*)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (105.2 mg, 0.814 mmol) を THF

(2.4 mL) に溶解させて $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55 M, 0.525 mL, 0.814 mmol) を加えて 15 分攪拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 1.5 時間攪拌した後、水を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 8 : 2) にて精製し、目的とする *N*-アシルオキサゾリジノン **191** (211.2 mg, 0.448 mmol, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.90 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.46 (1H, m), 4.22 (1H, dd,  $J = 3.0, 8.8$  Hz), 4.29 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.8$  Hz), 4.55 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.57 (1H,  $J = 2.4$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.30–7.44 (10H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz)

(*E*)-3-(2,4-Bis(tosyloxy)phenyl)acrylic acid (**231**)

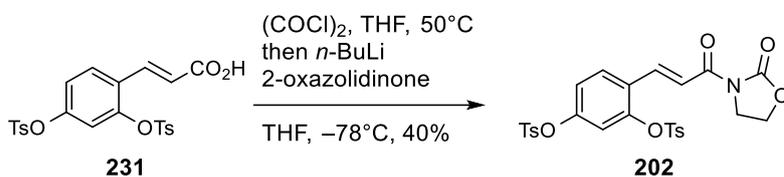


アルデヒド **123**<sup>59)</sup> (8.43 g, 18.9 mmol) 、ピリジン (79.3 mL, 1.02 mol) 、DBU (4.31g, 28.3 mmol) 、マロン酸 (7.86 g, 75.5 mmol) を加えて  $110^{\circ}\text{C}$  に加熱した。同温度にて 3 時間攪拌した後、マロン酸 (7.86 g, 75.5 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。マロン酸 (7.86 g, 75.5 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。室温に冷却し、塩酸を加えて pH 1 とした。クロロホルムにて 3 回抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的とするカルボン酸 **231** (6.34 g, 13.0 mmol, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 6.10 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz),

6.95 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz)

(*E*)-4-(3-Oxo-3-(2-oxooxazolidin-3-yl)prop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene  
bis(4-methylbenzenesulfonate) (**202**)



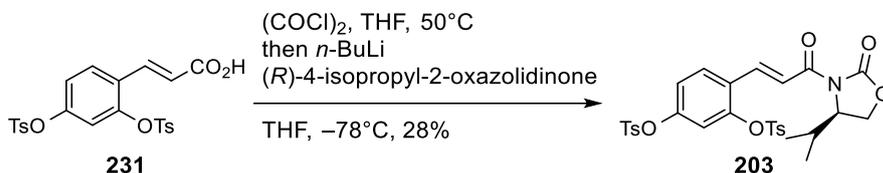
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **231** (250.0 mg, 0.512 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて塩化オキサリル (219  $\mu$ L, 2.55 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて終夜撹拌した後、減圧濃縮した。残渣に THF (2 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣を THF (1.5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、2-オキサゾリジノン (40.5 mg, 0.465 mmol) を THF (2 mL) に溶解させて -78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 0.291 mL, 0.466 mmol) を加えて 45 分撹拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 0.5 時間撹拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて水、続いて食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的とする *N*-アシルオキサゾリジノン **202** (103.2 mg, 0.185 mmol, 40%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.11 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.46 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.56–7.68 (5H, m), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz)

(*R,E*)-4-(3-(4-Isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene

bis(4-methylbenzenesulfonate) (**203**)



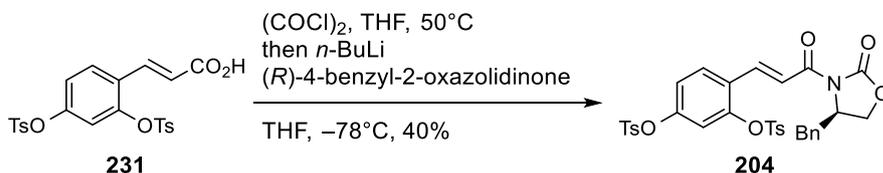
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **231** (921.0 mg, 1.89 mmol) を THF (20 mL) に溶解させて塩化オキサリル (647  $\mu$ L, 7.54 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を THF (5 mL) に溶解させ減圧濃縮した。残渣を THF (5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、(*R*)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (221.4 mg, 1.71 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて-78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.6 M, 0.659 mL, 1.71 mmol) を加えて 45 分攪拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 0.5 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的とする *N*-アシルオキサゾリジノン **203** (292.3 mg, 0.487 mmol, 28%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 0.816 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.891 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.35-4.40 (2H, m), 4.47 (1H, m), 6.94 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 8.4 Hz)

(*R,E*)-4-(3-(4-Benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene

bis(4-methylbenzenesulfonate) (**204**)



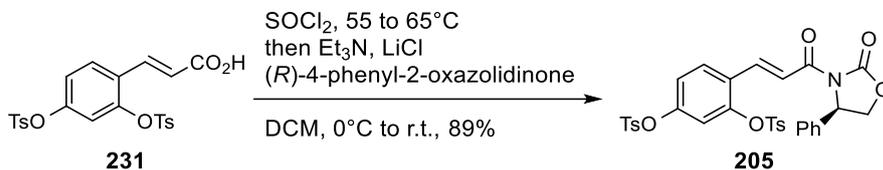
アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **231** (537.4 mg, 1.10 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて塩化オキサリル (472  $\mu$ L, 5.50 mmol) を加えた。50°C に昇温し、同温度にて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を THF (5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、(*R*)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (177.2 mg, 1.00 mmol) を THF (6 mL) に溶解させて -78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 0.625 mL, 1.00 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 0.5 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 4 to 2 : 1) にて精製し、目的とする *N*-アシルオキサゾリジノン **204** (103.2 mg, 0.185 mmol, 40%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.80 (1H, dd,  $J$  = 9.6, 13.2 Hz), 3.37 (1H, dd,  $J$  = 3.2, 13.2 Hz), 4.21 (2H, m), 4.76 (1H, m), 6.96 (1H, dd,  $J$  = 2.8, 7.6 Hz), 6.97 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 7.23–7.32 (5H, m), 7.34–7.38 (4H, m), 7.58 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d,  $J$  = 15.8 Hz), 7.67 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d,  $J$  = 15.8 Hz)

(*R,E*)-4-(3-Oxo-3-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)prop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene

bis(4-methylbenzenesulfonate) (**205**)

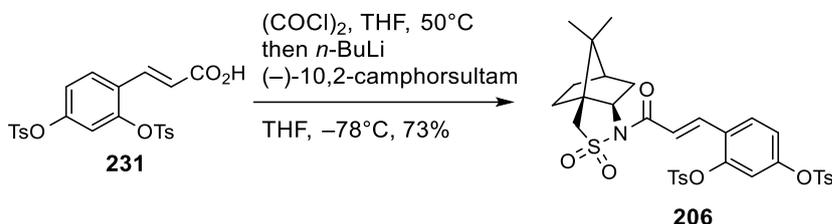


アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **231** (88.6 mg, 0.181 mmol) に塩化チオニル (102  $\mu\text{L}$ , 1.41 mmol) を加えた。55°C に昇温し、同温度にて 1 時間攪拌した後、塩化チオニル (102  $\mu\text{L}$ , 1.41 mmol) を加えた。65°C に昇温し、同温度にて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、減圧濃縮した。

得られた残渣に(*R*)-4-フェニル-2-オキサゾリジノン (25.0 mg, 0.153 mmol)、塩化リチウム (29.6mg, 0.698 mmol)、ジクロロメタン (2 mL) を加えて 0°C に冷却した。同温度にてトリエチルアミン (97.2 $\mu\text{L}$ , 0.697 mmol) を加えて 0°C にて 1.5 時間攪拌した後、徐々に室温まで昇温し、同温度にて 2 時間攪拌した。塩酸を加えた後にクロロホルムにて 3 回抽出した。有機層を合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン) にて精製し、目的の *N*-アシルオキサゾリジノン **205** (78.5 mg, 0.124 mmol, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.28 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.35 (1H, dd,  $J$  = 3.6, 9.2 Hz), 4.73 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 9.2 Hz), 5.51 (1H, dd,  $J$  = 3.6, 8.8 Hz), 6.97 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz), 6.97 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.09 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.34–7.45 (7H, m), 7.52–7.54 (5H, m), 7.72 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz)

4-((*E*)-3-((3*a,S*,6*R*,7*a,R*)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,3-phenylene bis(4-methylbenzenesulfonate) (**206**)

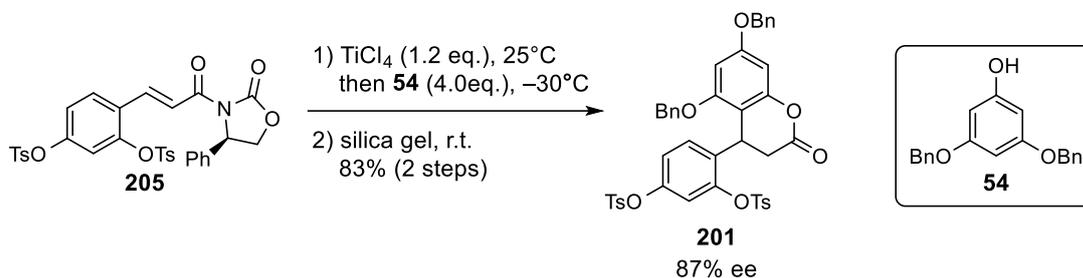


アルゴン雰囲気下、カルボン酸 **231** (586.3 mg, 1.20 mmol) を THF (5 mL) に溶解させて塩化オキサリル (260  $\mu$ L, 2.40 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、50°C に昇温し、同温度にて 2 時間攪拌した。同温度にて塩化オキサリル (260  $\mu$ L, 2.40 mmol) を加えて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を THF (5 mL) に溶解させ、減圧濃縮した。残渣に THF (5 mL) に溶解させ、酸塩化物の THF 溶液を調製した。

アルゴン雰囲気下、(-)-10,2-カンファースルタム (215.3 mg, 1.00 mmol) を THF (4 mL) に溶解させて -78°C に冷却した。同温度にて *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 0.625 mL, 1.00 mmol) を加えて 0.5 時間攪拌した後、先に調製した酸塩化物の THF 溶液を徐々に滴下した。-78°C にて 0.5 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで昇温した後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 8 : 2 to 1 : 1) にて精製し、目的とする *N*-アシルカンファースルタム **206** (500.2 mg, 0.729 mmol, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.99 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.37-1.47 (2H, m), 1.91-1.95 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.45 (1H, d,  $J$  = 13.6 Hz), 3.53 (1H, d,  $J$  = 13.6 Hz), 3.94 (1H, dd,  $J$  = 6.0, 6.4 Hz), 6.85 (1H, d,  $J$  = 15.6 Hz), 6.94 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz), 7.02 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.25 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d,  $J$  = 15.6 Hz), 7.61 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz)

4-(5,7-Bis(benzyloxy)-2-oxochroman-4-yl)-1,3-phenylene bis(4-methylbenzenesulfonate) (**201**)



窒素雰囲気下、ジベンジルフロログルシノール **54** (490.2 mg, 1.60 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させた。

窒素雰囲気下、*N*-アシルオキサゾリジノン **205** (253.5 mg, 0.400 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解させた。25°C にて四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (1.0 M, 480 $\mu$ L) を加えて同温度にて 1 時間攪拌した。-30°C に冷却した後、先に調製したフロログルシノールのジクロロメタン溶液を徐々に滴下した。同温度にて 48 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温に昇温した。

上記反応を全く同じスケール、手順にて実施して、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温に昇温した。得られた 2 つのジクロロメタン / 炭酸水素ナトリウム水溶液を合わせて、ジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせて水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過後、減圧濃縮した。得られた残渣にシリカゲル (3.0 g)、ジクロロメタン (20 mL) を加えて室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 9 : 1 to 4 : 1) にて精製し、目的とするラクトン **201** (516.6 mg, 0.665 mmol, 83%, 87% ee) を得るとともにジベンジルフロログルシノール **54** (583.0mg, 1.90 mmol) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.84–2.86 (2H, m), 4.89–4.98 (3H, m), 5.01 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.36 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.66 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.4 Hz), 6.73 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 7.09–7.11 (2H, m), 7.25–7.29 (5H, m), 7.34–7.36 (3H, m), 7.39–7.41 (4H, m), 7.64 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.90, 21.94, 28.91, 35.22, 70.14, 70.53, 95.24, 97.25,

105.19, 116.75, 121.17, 127.02, 127.74, 128.04, 128.40, 128.44, 128.55, 128.60, 128.86, 128.98,  
130.10, 130.33, 131.94, 132.88, 134.10, 136.09, 136.27, 145.92, 146.15, 147.39, 148.63, 153.50,  
156.35, 160.20, 167.00

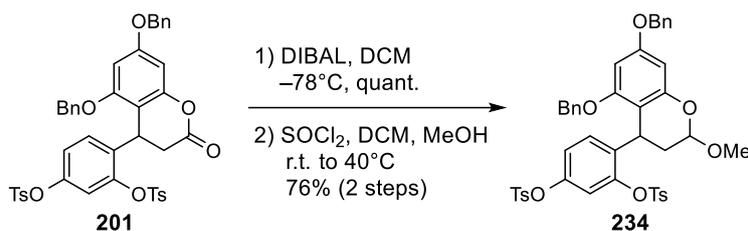
鏡像体過剰率は HPLC にて以下の条件で測定した。

カラム: CHIRALPAK IB-3, 4.6 mm X 50 mm, 3  $\mu$ m

流速: 1.0 mL / min, カラム温度: 25°C, EtOH / hexane = 4 / 6

4-(5,7-Bis(benzyloxy)-2-methoxychroman-4-yl)-1,3-phenylene bis(4-methylbenzenesulfonate)

(234)



アルゴン雰囲気下、ラクトン **201** (485.0 mg, 0.624 mmol) をジクロロメタン (12.5 mL) に溶解させて -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.00 M, 0.687  $\mu$ L, 0.687 mmol) を徐々に滴下した。同温度にて 1 時間攪拌した後、酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて室温まで昇温した後にジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮することで残渣 (485.7 mg) を得た。

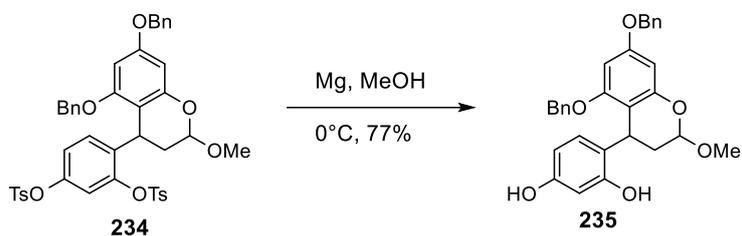
窒素雰囲気下、得られた残渣の一部 (353.2 mg) をジクロロメタン (9.0 mL) に溶解させた。室温にて、塩化チオニル (79.0  $\mu$ L, 1.09 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を徐々に滴下した。同温度にて 1.5 時間攪拌した後、メタノール (15 mL) を加えて 40°C に昇温した。同温度にて終夜攪拌した後、氷冷下、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。ジクロロメタンにて 3 回抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、目的

とするメチルアセタール **234** (275.3 mg, 0.347 mmol, 2 steps 76%) をジアステレオマー混合物として得た。

メジャージアステレオマー:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.92 (1H, ddd  $J$  = 2.4, 6.4, 13.2 Hz), 2.05 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.43 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.85 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 6.0 Hz), 4.98 (2H, s), 6.11 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.19 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.75 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd,  $J$  = 2.0, 6.0 Hz), 6.83–6.88 (3H, m), 7.20–7.24 (4H, m), 7.28–7.43 (8H, m), 7.61–7.72 (4H, m)

マイナージアステレオマー:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.12 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.35 (1H, m), 4.61 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.98 (3H, m), 6.13 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 6.21 (1H, d,  $J$  = 2.2 Hz), 6.59 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz), 6.68 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 6.83–6.88 (3H, m), 7.20–7.24 (4H, m), 7.28–7.43 (8H, m), 7.61–7.72 (4H, m)

4-(5,7-Bis(benzyloxy)-2-methoxychroman-4-yl)benzene-1,3-diol (**235**)

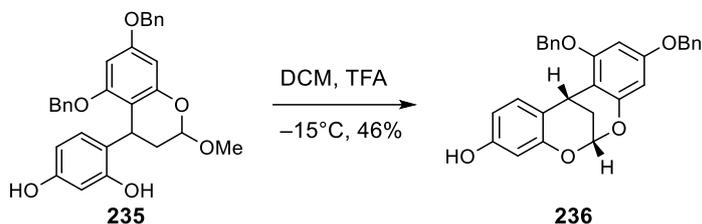


窒素雰囲気下、メチルアセタール **234** (50.2 mg, 0.0633 mmol)、マグネシウム (削り状, 20.0 mg, 0.823 mmol) を加えて 0°C に冷却した。同温度にてメタノール (3 mL) を加えて、同温度にて 4 時間攪拌した。反応懸濁液をリン酸バッファー (pH 8) に加えた。ジクロロメタンにて 3 回抽出した後、有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 9 : 1 to 7 : 3) にて精製し、目的とする脱トシル体 **235** (23.7 mg, 0.0489 mmol, 77%) をジアステレオマー混合物として得た。

メジャージアステレオマー: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.12–2.26 (2H, m), 3.47 (3H, s), 4.30 (1H, dd, *J* = 3.6, 8.4 Hz), 4.65 (1H, brs), 4.75–4.83 (2H, m), 4.97 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.54 (1H, brs), 6.24 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.25–6.30 (3H, m), 6.82 (2H, m), 6.84 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.12–7.22 (2H, m), 7.32–7.45 (6H, m)

マイナージアステレオマー: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.33–2.47 (2H, m), 3.52 (3H, s), 4.45 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 4.75–4.83 (2H, m), 4.86 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 5.11 (1H, m), 6.21 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.25–6.30 (3H, m), 6.69 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.89–6.91 (2H, m), 7.12–7.22 (2H, m), 7.32–7.45 (6H, m)

9,11-bis(benzyloxy)-12H-6,12-methanodibenzo[d,g][1,3]dioxocin-3-ol (**236**)



ル (10.8  $\mu$ L, 0.091 mmol) を加えて室温にて 1 時間攪拌した後、加熱還流条件下、終夜攪拌した。室温まで冷却して水を加えた後、ジクロロメタンにて 3 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し減圧濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、トリベンジル体 **64** (4.1 mg, 0.00756 mmol, 78%, 85% ee) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR はラセミ体合成時のスペクトルと一致した。

鏡像体過剰率は HPLC にて以下の条件で測定した。

カラム: CHIRALPAK IF-3, 4.6 mm X 50 mm, 3  $\mu$ m

流速: 1.0 mL / min, カラム温度: 25°C, EtOH / hexane = 3 / 7

## 引用文献

- 1) M. Soda, Y. L. Choi, M. Enomoto, S. Takada, Y. Yamashita, S. Ishikawa, S. Fujiwara, H. Watanabe, K. Kurashina, H. Hatanaka, M. Bando, S. Ohno, Y. Ishikawa, H. Aburatani, T. Niki, Y. Sohara, Y. Sugiyama, H. Mano, *Nature* **2007**, *448*, 561–566.
- 2) Z. Lu, R. M. Van Wagoner, C. D. Pond, A. R. Pole, J. B. Jensen, D. Blankenship, B. T. Grimberg, R. Kiapranis, T. K. Matainaho, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *Org.Lett.* **2014**, *16*, 346–349.
- 3) H. Lou, Y. Yamazaki, T. Sasaki, M. Uchida, H. Tanaka, S. Oka, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 297–308.
- 4) Y. Ogura, K. Ishigami, H. Watanabe, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1723–1728.
- 5) (a) J. C. Breytenbach, G. J. H. Rall, D. G. Roux, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1981**, *9*, 2604–2607.  
(b) K. Subburaj, R. Katoch, M. G. Murugesh, G. K. Trivedi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12621–12628.  
(c) A. L. Tokes, G. Litkei, K. Gulacsi, S. Antus, E. Baitz-Gacs, C. Szantay, L. L. Darko, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9283–9296.
- 6) J. F. E. Dupin, J. Chenault, *Heterocycles* **1983**, *20*, 2401–2404.
- 7) C. Jia, D. Piao, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7516–7522.
- 8) K. Li, L. N. Foresee, J. A. Tunge, *J.Org.Chem.* **2005**, *70*, 2881–2883.
- 9) S. Aoki, C. Amamoto, J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9291–9297.
- 10) W. J. Huang, Y. C. Wang, S. W. Chao, C. Y. Yang, L. C. Chen, M. H. Lin, W. C. Hou, M. Y. Chen, T. L. Lee, P. Yang, C. Chang, *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 1815–1824.
- 11) M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- 12) R. A. Altman, A. Shafir, A. Choi, P. A. Lichtor, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*,

- 284–286.
- 13) S. K. Gadakh, S. Dey, A. Sudalai, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11544–11550.
  - 14) G. Speranza, C. F. Morelli, P. Manitto, *Synthesis* **2000**, 123–126.
  - 15) C. Yenjai, S. Wanich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2821–2823.
  - 16) J. Minamikawa, A. Brossi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 3085–3086.
  - 17) G. A. Olah, A. Husain, B. G. B. Gupta, S. C. Narang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 690–691.
  - 18) T. H. Tseng, S. K. Chuang, C. C. Hu, C. F. Chang, Y. C. Huang, C. W. Lin, Y. J. Lee, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1335–1340.
  - 19) K. Kundu, S. K. Nayak, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1776–1782.
  - 20) S. Duan, R. Jana, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4612–4614.
  - 21) H. Kogen, N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3359–3362.
  - 22) W. D. Curtius, J. F. Stoddart, G. H. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1977**, *7*, 785–788.
  - 23) R. S. Khupse, P. W. Erhardt, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 275–277.
  - 24) (a) H. Kawamoto, F. Nakatsubo, K. Murakami, *Syn. Commun.* **1996**, *26*, 531–534.  
(b) M. A. Bazin, L. Boderio, C. Tomasoni, B. Rousseau, C. Roussakis, P. Marchand, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 823–832.
  - 25) X. H. Li, P. Fang, D. Chen, X. L. Hou, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 969–973.
  - 26) (a) M. A. McGuire, S. C. Shilcrat, E. Sorenson, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3293–3296.  
(b) F. Ulgheri, M. Marchetti, O. Piccolo, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6056–6059.
  - 27) (a) H. Kim, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1881–1885.  
(b) B. D. Gallagher, B. R. Taft, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5374–5377.

- (c) D. A. Barancelli, A. G. Salles Jr., J. G. Taylor, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6036–6039.
- 28) T. Sakamoto, J. Itoh, K. Mori, T. Akiyama, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5448–5454.
- 29) (a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.  
(b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.  
(c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.
- 30) T. Korenaga, R. Maenishi, K. Osaki, T. Sakai, *Heterocycles* **2010**, *80*, 157–162.
- 31) (a) Z. Leitis, V. Lusis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 843–851.  
(b) J. F. Liu, WO2009126844
- 32) W. M. Clark, A. M. Tickner–Eldridge, G. K. Huang, L. N. Pridgen, M. A. Olsen, R. J. Mills, I. Lantos, N. Baine *J. Am. Chem. Soc.* **120**, *1998*, 4550–4551.
- 33) C. Hedberg, P. Andersson, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 662–666.
- 34) S. Walspurger, A. V. Vasilyev, J. Sommer, P. Pale, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3559–3564.
- 35) (a) Y. N. Yu, M. H. Xu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2736–2741.  
(b) T. Itoh, T. Mase, T. Nishikata, T. Iyama, H. Tachikawa, Y. Kobayashi, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9610–9621.
- 36) シグマ アルドリッチ、東京化成工業株式会社、和光純薬工業株式会社、関東化学株式会社のカタログに記載
- 37) W. Zhuang, T. Hansen, K. A. Jorgenson, *Chem. Commun.* **2001**, 347–348.
- 38) G. T. Li, Z. K. Li, Q. Gu, S. L. You, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1318–1321.
- 39) (a) M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229–4231.  
(b) Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.  
(c) T. Mino, K. Miura, H. Taguchi, K. Watanabe, M. Sakamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1065–1068.

- (d) G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285–2288.
- 40) (a) R. Leao, P. Moraes, M. Pedro, P. Costa, *Synthesis* **2011**, *22*, 3692–3696.  
(b) Z. Huang, O. Matsubara, S. Jia, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 934–937.
- 41) C. Chang, L. Yang, S. Chang, Y. Fang, Y. Lee, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3661–3666.
- 42) X. Tian, J. J. Jaber, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3176–3183.
- 43) H. Gilman, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1929**, *45*, 250.
- 44) U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 906–910.
- 45) A. Krasovskiy, B F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159–162.
- 46) J. Dambacher, R. Anness, P. Pollock, M. Bergdahl, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2097–2110.
- 47) C. J. Simpson, M. J. Fitzhenry, N. P. J. Stamford, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6893–6896.
- 48) L. I. Pilkington, J. Wagoner, S. J. Polyak, D. Barker, *Org. Lett.* **2015**, *7*, 1046–1049.
- 49) S. Y. W. Lau, G. Hughes, P. D. O’Shea, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2239–2242.
- 50) (a) K. Suyama, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Heterocycles* **2009**, *77*, 817–824.  
(b) H. J. Lee, D. Y. Kim, *Synlett* **2012**, *23*, 1629–1632.  
(c) Y. Huang, E. Tokuknaga, S. Suzuki, M. Shiro, N. Shibata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1136–1138.
- 51) D. Evans, K. T. Chapman, J. Blsha, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238–1256.
- 52) (a) M. Wu, J. Yeh, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1073–1082.  
(b) M. McLeod, Z. Wilson, M. Brimble, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 400–416.
- 53) P. Niharika, B. Ramulu, G. Satyanarayana, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4347–4360.
- 54) J. Builla, J. J. Vaquero, J. L. G. Navio, J. F. Cabello, C. Sunkel, M. Juana, F. Dorrego, L. Santos, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 967–978.
- 55) (a) J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096–1099.  
(b) Z. G. Xi, L. Zhu, S. Luo, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 606–613.
- 56) C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. Garcia, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*,

- 4154-4155.
- 57) A. M. Piatek, A. Sadowska, C. Chapuis, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 2141-2167.
- 58) (a) D. R. Williams, W. S. Kissel, J. J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8593-8596.  
(b) D. R. Williams, A. L. Nold, R. Mullins, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374-5382.
- 59) B. R. Bhattarai, B. Kafle, J. S. Hwang, S. W. Ham, K. H. Lee, H. Park, I. O. Han, H. Cho, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6758-6763.
- 60) C. K. Z. Andrade, R. O. Rocha, O. E. Vercillo, W. A. Silva, R. A. F. Matos, *Synlett* **2003**, 2351-2352.
- 61) J. Shirai, H. Sugiyama, T. Kamei, H. Maezaki, WO2010032856
- 62) V. Soloshonok, H. Ueki, C. Jiang, C. Cai, V. Hruby, *Helv. Chem. Acta.* **2002**, *85*, 3616-3623.
- 63) N. Cohen, B. Schaer, G. Saucy, R. Borer, L. Todaro, A. M. Chiu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3282-3292.
- 64) M. P. Sarmah, M. S. Shashidhar, K. M. Sureshan, R. G. Gonnade, M. M. Bhadbhade, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4437-4446.
- 65) M. Sridhar, B. A. Kumar, R. Narender, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2847-2850.
- 66) J. C. Anderson, S. V. Ley, D. Santafianos, R. N. Sheppard, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6813-6850.
- 67) J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
- 68) (a) F. Asai, M. Iinuma, T. Tanaka, M. Mizuno, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3091-3093.  
(b) X. F. Zhang, H. M. Wang, Y. L. Song, L. H. Nie, L. F. Wang, B. Liu, P. P. Shen, Y. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 949-953.
- 69) M. Tanc, F. Carta, M. Bozdog, A. Scozzafava, C. T. Supraun, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4502-4510.
- 70) C. Ito, K. Fujiwara, M. Kajita, M. Juichi, Y. Takemura, Y. Suzuki, K. Tanaka, M. Omura, H. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2509-2513.

- 71) P. C. Astles, T. J. Brown, C. M. Handscombe, M. F. Harper, N. V. Harris, R. A. Lewis, P. M. Lockett, C. McCarthy, I. M. McLay, B. Porter, A. G. Roach, C. Smith, R. J. A. Walsh, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 409–423.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたって適切なご指導を頂き、また実験に取り組む姿勢や有機化学の面白さをご教授頂いた東京大学大学院農学生命科学研究科 渡邊秀典 教授に深く感謝申し上げます。

常に温かくご指導頂きました東京農業大学生命科学部分子生命化学科 石神健 教授に御礼申し上げます。

多くのご助言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 助教に感謝申し上げます。

社会人大学院生として研究を行うことを快諾くださった関係者の皆様に感謝申し上げます。

いつも支えてくださった両親、義父母に御礼申し上げます。

最後に、一番近くで見守りいつも応援してくれた妻、娘に心から感謝いたします。