

多機能不斉触媒を活用する
光学活性 Epothilone 類の全合成

澤田 大介

多機能不斉触媒を活用する
光学活性 Epothilone 類の全合成

東京大学大学院薬学系研究科
分子薬学専攻 博士課程
平成九年度入学

澤田 大介

目次

序論	1
本論 第一章 Epothilone 類について	5
第二章 合成計画	13
第三章 フラグメント A, B の合成	
第一節 触媒的不斉シアノシリル化反応の検討	16
第二節 フラグメント A の合成	21
第三節 フラグメント B の合成	24
第四章 フラグメント C の合成	
第一節 中間体 18 の合成	26
第二節 α, β -不飽和ケトンから <i>syn</i> -および <i>anti</i> -アルドールの選択的かつ触媒的不斉合成法の開発	34
第三節 直接的触媒的不斉アルドール反応の検討及びフラグメント C の合成	38
第五章 カップリング反応から Epothilone 類の全合成	
第一節 フラグメント A とフラグメント C のカップリング反応と Epothilone C, A の全合成	45
第二節 フラグメント B とフラグメント C のカップリング反応と Epothilone D, B の全合成	49
第六章 今後の展望	51
総括	53
実験の部	54
参考文献	87
謝辞	

略語表

便宜上、本論文全般において以下に示す略語、及び略号を用いた。

Ac	acetyl
aq	aqueous
BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINOL	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BTSP	bis(trimethylsilyl)peroxide
Bu	butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bn	benzyl
conv.	conversion
Cp	cyclopentadienyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
<i>E</i>	entgegen
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
eq	equivalent
h	hour
HPLC	high performance liquid chromatography
IPA	2-propanol
Ipc	isopinocampheyl
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
liq.	liquid
Me	methyl
min	minute
mp	melting point
MS4A	molecular sieves, 4A
NaHMDS	sodium hexametyldisilazide

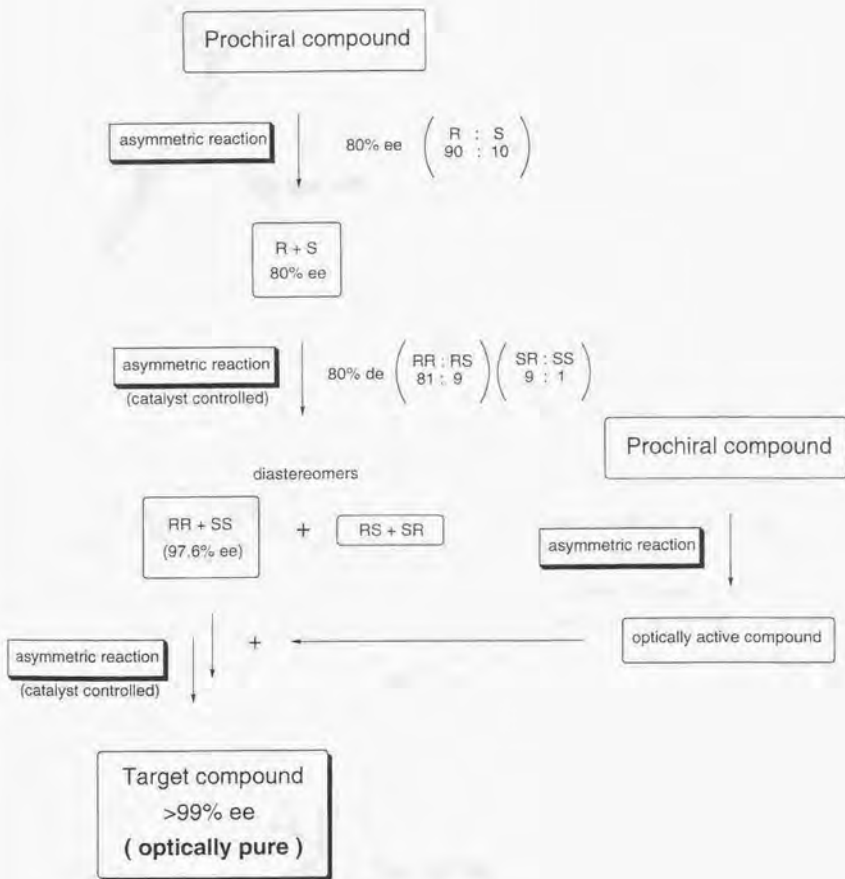
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phenyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
quant.	quantitative
Py	pyridine
<i>R</i>	<i>rectus</i>
rt	room temperature
<i>S</i>	<i>sinister</i>
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TMS	trimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
y.	yield
Z	zusammen

序論

生体の構成成分の多くは光学活性分子である。従って、生体内ではエナンチオマーの関係にある化合物を全く別の化合物として認識する。我々が生体内で機能する化合物を扱う以上、ラセミ体としての議論はもはや無意味で、光学活性体として扱ってこそその化合物を一分子として見なすことができる。それ故、化合物を合成する際にも光学活性体が求められるのは自明である。

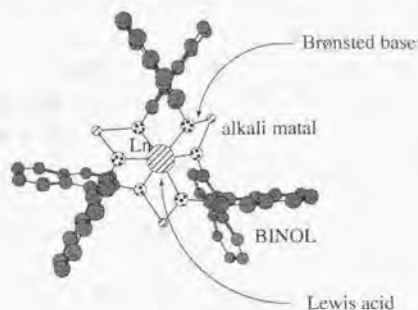
一般に光学活性体を得る方法として、ラセミ体の光学分割法、速度論的光学分割法、キラルプールの法、さらに不斉合成法があげられる。光学分割法は必要なエナンチオマーを得ると同時に、もう一方は不要になってしまうために効率面で問題がある。また、キラルプール法は天然物などの入手容易な光学活性化合物を利用するため、標的化合物に制限が生じる。不斉合成法には化学量論的方法と触媒的方法がある。前者は不斉源を化学量論量必要とするの比べ、後者は理論的には少量の不斉源から無限の光学活性体を合成しうる方法であり、最も有効な手段と考えられる。この、触媒的不斉合成法には生化学的方法と、反応場をデザインした人工触媒を用いる有機合成化学的手法による方法に大別される。生化学的方法は反応条件が穏やかであるという利点があるが、基質特異性が高く、また、有用な反応例も限られている。有機合成化学的手法は以上の問題点を解決するとともに高い実用性、経済性を有する方法と考えられ、理想的な手法を追及した形であると言える。この手法は今日、世界中の化学者によって活発な研究が行われているが、現時点では不斉反応の選択性が100%に至らないことが一つの欠点である。しかし、反応が触媒支配で進行するならば、不斉反応を合成工程に複数使い、ジアステレオマーを分離することにより光学純度を向上させることができる。また、不斉反応によって得られた光学活性体同士をカップリングすることによっても光学純度を向上させることができる。すなわち、不斉反応を組み合わせることで光学純度を限りなく100%に近づけることが可能であり、上記の欠点を補うことができる (Scheme 1)。有機合成化学的手法には基質特異性が低く、また、多種多様な不斉反応を展開できるという利点がある。

現在、筆者の所属する柴崎研究室では上記不斉合成法を目指した様々な人工触媒を開発してきた。それらはルイス酸、プレンステッド塩基が協奏的に機能するもの (Figure 1) とルイス酸、ルイス塩基が協奏的に機能するもの (Figure 2) に大別でき、その多点制御の概念から総じて我々は多機能不斉触媒と呼んでいる¹⁾。これらの人工触媒は中心金属、アルカリ金属、リガンドの修飾、Additivesの四点を選択することによってその姿を変え、様々な不斉反応を実現している。これは不斉合成法における有機化学的手法の有利な点、すなわち、多種多様な不斉反応に展開できる点を生かしていると考えられる。



Scheme 1

Lanthanoid-alkali metal-BINOL complex (LnMB).



LaLtris(binaphthoxide) (LLB)

Nitroaldol reaction
Direct aldol reaction
Hydrophosphonylation of aldehyde
Diels-Alder reaction

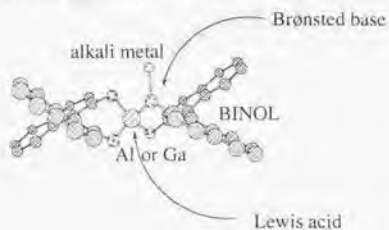
LaNtris(binaphthoxide) (LSB)

Michael reaction
Protonation in Michael addition of thiol

LaKtris(binaphthoxide) (LPB)

Hydrophosphonylation of imine
Hydrophosphination (PrPB)
Nitro-Mannich reaction (YbPB)

13 group metal-alkali metal-BINOL complex.



AlLibis(binaphthoxide) (ALB)

Michael reaction
Tandem Michael-aldol reaction
Hydrophosphonylation of aldehyde

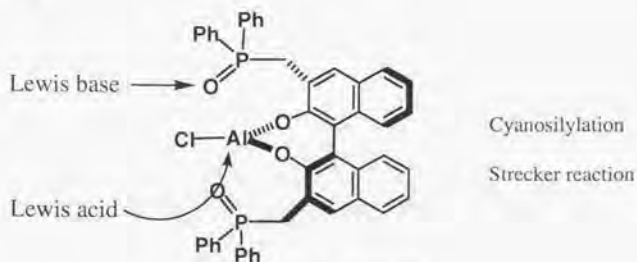
GaNabis(binaphthoxide) (GaSB)

Michael reaction

GaLibis(binaphthoxide) (GaLB)

Ring opening of epoxide

Figure 1



Cyanosilylation
Strecker reaction

Figure 2

さて、現在発表されている人工触媒の中で、実践的合成に応用できるものはどれだけ存在するだろうか。様々な官能基を持った基質に対して使用できるか。大量合成に対応できるだろうか。通常、反応開発の際は単純な基質を100mg程度用いることが多い。開発の初期段階では、それが常套手段であろう。だが、たとえそこで良い結果が得られたとしても、実用性を欠いたとすればそれは化学者の自己満足にすぎない。実用性についても実践しその証明を行うことが必要であると考え。また、フィードバックして更なる人工触媒開発の推進につなげることが可能になると考えられる。

以上をふまえ、筆者は柴崎研究室で開発された多機能不斉触媒による複雑分子の合成を demonstrate すべく、天然物の不斉合成に着手することとした。これは触媒的不斉合成法における実用的な人工触媒開発を目的とするとともに、人工不斉触媒によって光学的に純粋な化合物を得ることへの挑戦である。

本論 第一章 Epothilone 類について

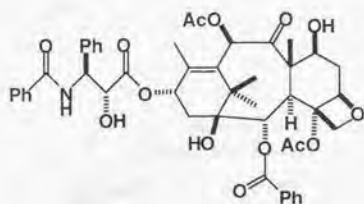
Epothilone 類は 1993 年に Höfle らによりミクソバクテリアである *Sorangium cellulosum* strain Soce 90 から単離されたマクロライドであり、部分構造として epoxide, thiazole, lactone を有することから Epothilone と命名された¹⁾。現在までに 6 種の類縁体の存在が明らかとなっているが (Figure 3)、培養によって Epothilone A (1) と B (2) が主成分として得られる。



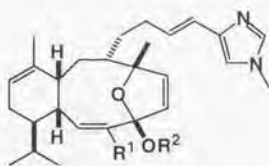
Figure 3

これらは当初、抗菌スペクトルの狭い抗カビ活性を示す化合物とされ、注目されることはなかった。しかし、National Cancer Institute, U.S.A. によって強い細胞毒性を持つことが明らかとなり、続いて 1995 年に Merck 社の Bollag らは独立して Epothilone 類を単離し、その細胞毒性が Taxol (7)³⁾と同様の作用機序によることを報告した⁴⁾。すなわち、チューブリンの重合を促進し、微小管の過剰な安定化を引き起こし有糸分裂を阻害するというものであった。同時に Bollag らは、Epothilone 類は Taxol のチューブリンへの結合を競合的に阻害する、つまり Taxol と結合部位が同じであり、また多剤耐性細胞にも効果があることを報告した。これらの報告により Epothilone 類は一躍抗ガン剤として大きな注目を集めることとなり、1996 年に Höfle らにより X 線結晶構造解析に基づき絶対立体構造が決定された⁵⁾。また、Taxol と同様の作用機序を持つ天然物が Epothilone 類に続いて次々と明らかとなり現在までに Discodermolide (8)⁶⁾、Sarcodictyins (9)⁷⁾、Eleutherobin (10)⁸⁾、Laulimalide (11)⁹⁾ が報告され、新薬としての期待とともに最も注目を集めるトピックの一つとなっている (Figure 4)。これらは異なる構造を有しながらチューブリンに対する結合部位

が同じであるとされており、尾島らによってコンピュータモデリングによる重ね合わせやフォトアフィニティーラベル実験などの研究が行われているが詳細は不明である¹⁰⁾。

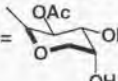


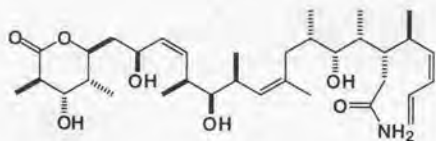
7 : Taxol



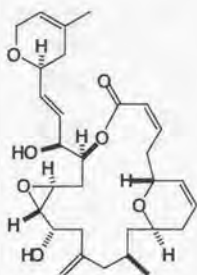
9a : Sarcodictyin A : $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{H}$

9b : Sarcodictyin B : $R^2 = \text{COEt}$, $R^2 = \text{H}$

10 : Eleutherobin : $R^1 =$ , $R^2 = \text{Me}$



8 : Discodermolide



11 : Laulimalide

Figure 4

Taxol は主に卵巣ガン、乳ガンに適用され日本を含め世界 60 カ国以上で使用され、年間約十億ドルの売り上げを誇る薬である³⁾。しかし、その低水溶性、多剤耐性細胞の出現などの問題も多く、また構造が極めて複雑なためにより有効で副作用の少ない誘導体合成が困難であり、多くの検討がされているものの上記の問題点が未解決のままであった。Epothilone 類は Taxol に比べ水溶性が高く、多剤耐性細胞に有効であり、*in vitro* では Taxol と同等、あるいはそれを上回る活性を示し、大型新薬として期待されている (Table 1⁴⁾)。

Table 1 Effects of drug treatment on MT polymerization following incubation under destabilizing conditions

Values represent the percentage of MT polymerization relative to maximal polymerization with GTP incubated under nondestabilizing conditions as described in "Materials and Methods". The controls for the cold incubation experiment were GTP-treated MTs incubated at 37°C. The controls for the calcium incubation experiment were GTP-treated MTs incubated in the absence of calcium.

After 4°C incubation	%	With calcium incubation	%
1 mM GTP	36	1 mM GTP	0
1 μM taxol	92	10 μM taxol	109
1 μM epothilone A	111	10 μM epothilone A	119
1 μM epothilone B	92	10 μM epothilone B	115

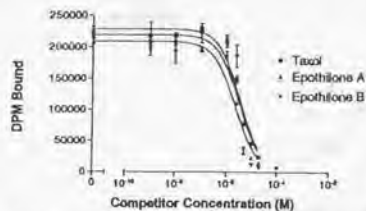


Fig. 6. Competition for [³H]taxol binding by taxol, epothilone A, or epothilone B. Steady state MTs were treated with 100 nM [³H]taxol and competing drug for 30 min and sedimented. Trisiated taxol sedimenting with MTs is plotted as a function of competing taxol, epothilone A, and epothilone B. Displacement of 50% inhibitory concentrations were 3.6 μM (taxol), 2.3 μM (epothilone A), and 3.3 μM (epothilone B). The data were plotted with a Windows-based Prism program.

Table 2 Effects of taxol and epothilones on mitotic arrest and cytotoxicity

The cells were plated either in 48-well plates (for trypan blue and cell counting) or onto N6.1 coverslips and were scored after 24 h (mitotic arrest) or 72 h (cytotoxicity). For the cytotoxicity analysis, both attached cells and cells floating in the media were counted and scored as trypan blue positive or negative. Concurrently, coverslips and aliquots of cells in the culture supernatant were fixed and stained with Hoechst 33342 (Boehringer Mannheim) in PBS. These cells were scored for cells blocked at the G₂M transition and abnormal mitosis. The EC₅₀ values shown below were derived using a Windows-based Prism program (GraphPad Software, Inc.) with data generated from triplicate experiments. The R² for curve fit is above 0.985 for each estimation.

Cell type	Treatment	Mitotic arrest (nM)	Cytotoxicity (nM)
HeLa	Taxol	7	20
	Epothilone A	31	39
	Epothilone B	32	40
H460T	Taxol	10	15
	Epothilone A	7	13
	Epothilone B	3	6

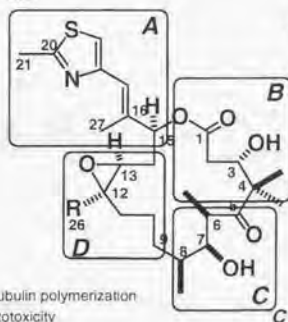
Table 3 Comparison of effects of taxol and epothilones on mitotic arrest and cytotoxicity in an MDR and parental cell line. The cells were treated as described in Table 2 and the EC₅₀ values are shown. The R² for curve fit is above 0.89 for each estimation.

Cell type	Treatment	Mitotic arrest	Cytotoxicity
KB3-1	Taxol	6 nM	1.2 nM
	Epothilone A	10 nM	13 nM
	Epothilone B	16 nM	15 nM
KBV-1	Taxol	17 μM	23 μM
	Epothilone A	170 nM	160 nM
	Epothilone B	92 nM	58 nM

Table 1

また、Epothilone 類は構造が Taxol に比べ単純なために、誘導体合成による構造活性相関研究が Nicolaou, Danishefsky, Höfle らを中心に精力的に行われている。現在までに明らかとなった点をまとめると Figure 5 のようになる。現時点では天然物を大幅に凌駕する活性を持つ誘導体は得られず、Epothilone B と一類縁体が臨床開発中である。Danishefsky らの報告では天然からの微量成分である Epothilone D が *in vivo* では Epothilone B を上回る活性を持つことが報告されており、化学合成による供給が行われている⁽¹⁾。また、大部分の誘導体が天然物からの半合成ではなく、完全な化学合成によるものであり、引き続き効率的な合成法及び、より高活性な類縁体の出現が待たれるところである。

- A**
- direct attachment of an aromatic moiety at C15 not tolerated
 - attachment of the thiazole in the form of an ester is not tolerated
 - ozazoles maintain activity
 - C20 substituted thiazoles tolerated with the exception of sterically demanding groups
 - basic nitrogen essential
 - substituent at C27 reduces activity
 - (15S) stereochemistry important



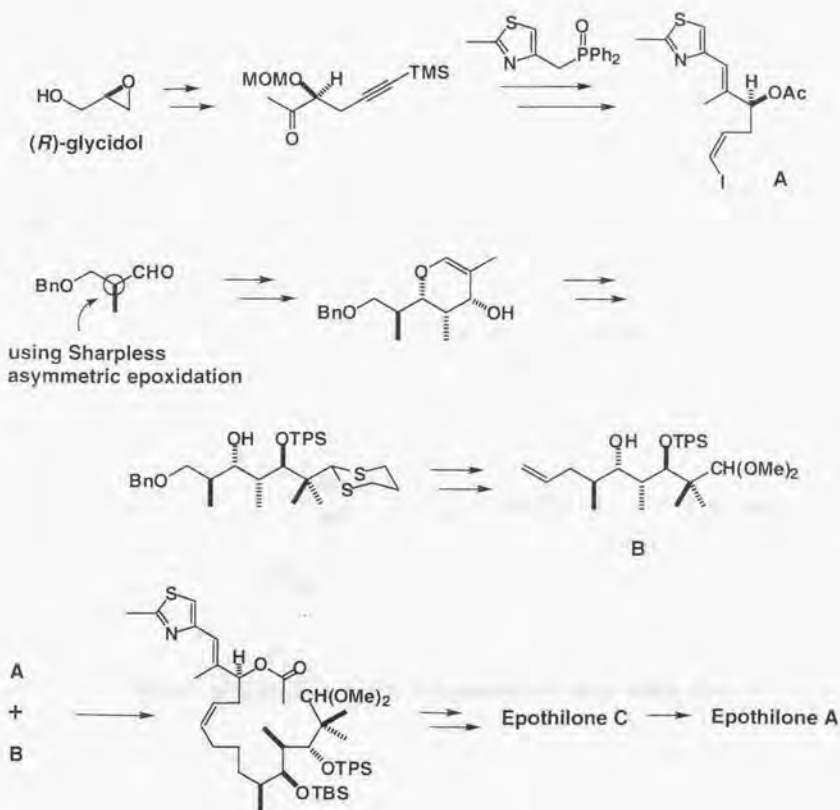
- B**
- C2-C3 olefin foreleted
 - (3S) stereochemistry important
 - 4,4-ethano group tolerated

- D**
- ring size of macrocycle important
 - C12-C13 epoxide not essential for tubulin polymerization
 - activity, but may be important for cytotoxicity
 - epoxide stereochemistry may be important
 - R group at C26 important (R = Me, Et, Pr, Hex tolerated)
 - both C12-C13 olefin geometries tolerated

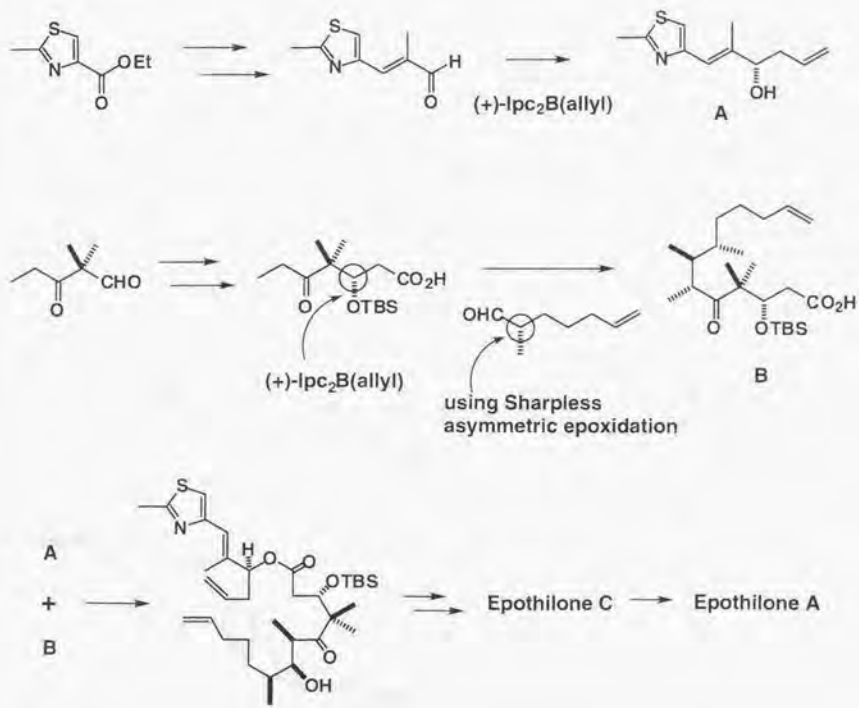
- C**
- C5 hydroxy not tolerated
 - (6R, 7S) stereochemistry crucial
 - (8S) stereochemistry important
 - 8,8-dimethyl group not tolerated
 - 8,8-dihydrogen group not tolerated

Figure 5

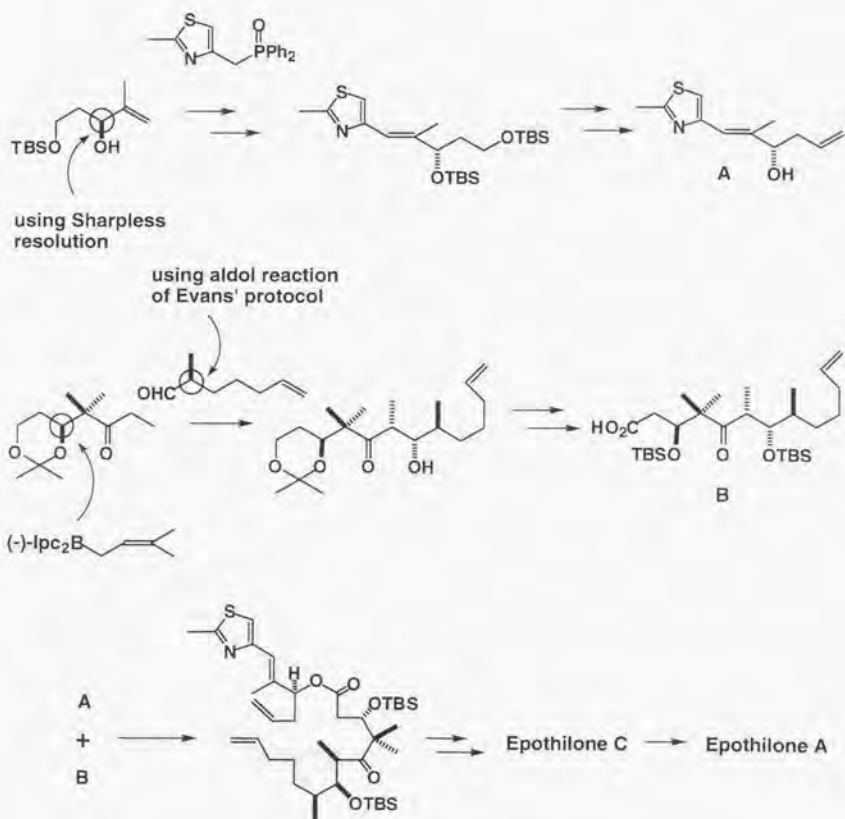
Epothilone 類の全合成は 1996 年に Danishefsky らが初めて成功したのを皮切りに、Nicolaou、Schinzer らによって相次いで報告され、近年多くのグループによって合成例が報告されている¹²⁾。先行 3 例について簡単に紹介する (Scheme 2)。



Scheme 2-1. Total synthesis of Epothilone A by Danishefsky et al.^{12a)}



Scheme 2-2. Total synthesis of Epothilone A by Nicolaou et al. ^{12b)}



Scheme 2-3. Total synthesis of Epothilone A by Schinzer et al. ^{12c)}

これまでに報告された合成例はすべて光学活性体の合成であるが、ほとんどが原料として光学活性体を用いたもの（キラルプール法）、あるいは試薬として不斉源を化学量論量以上用いたもの（化学量論的方法）、あるいは一部のフラグメントのみを触媒的に不斉合成したものととどまっている。触媒的不斉合成例は Lerner らによる抗体触媒を用いたもの⁽²⁴⁾（生化学的触媒的不斉合成法）一例のみであり、人工触媒を用いた触媒的不斉合成例（有機合成化学的触媒的不斉合成法）は報告されていない。以上を踏まえ、筆者は Epothilone 類の医薬化学に貢献すべく多機能不斉触媒を用いて Epothilone 類の触媒的不斉合成を目指すこととした。

Epothilone 類を全合成するにあたり、多機能不斉触媒を用いて触媒的不斉合成を行うことが命題である。共通して存在する5つの不斉炭素をいかに構築するかが本質的な問題となる。

Epothilone 類は16員環とチアゾール環を有する側鎖からなる。Epothilone E, FはHöfleらによりそれぞれEpothilone A, Bから、チアゾール環の窒素を酸化してN-オキシドとした後、転移反応を用いて合成可能であることが報告されている¹³⁾。Epothilone A, Bはエポキシドを合成の最終段階で構築することにより、Epothilone C, Dを経由して合成できると考えられる。また、エポキシドは様々な化学変換に対するその不安定性から合成の初期段階で構築するのは得策とは言えない。以上より、Epothilone C, Dを経由したEpothilone A, Bの合成を目指すこととした。これによりすべてのEpothilone類の合成が可能になると考えられる。(Scheme 3)

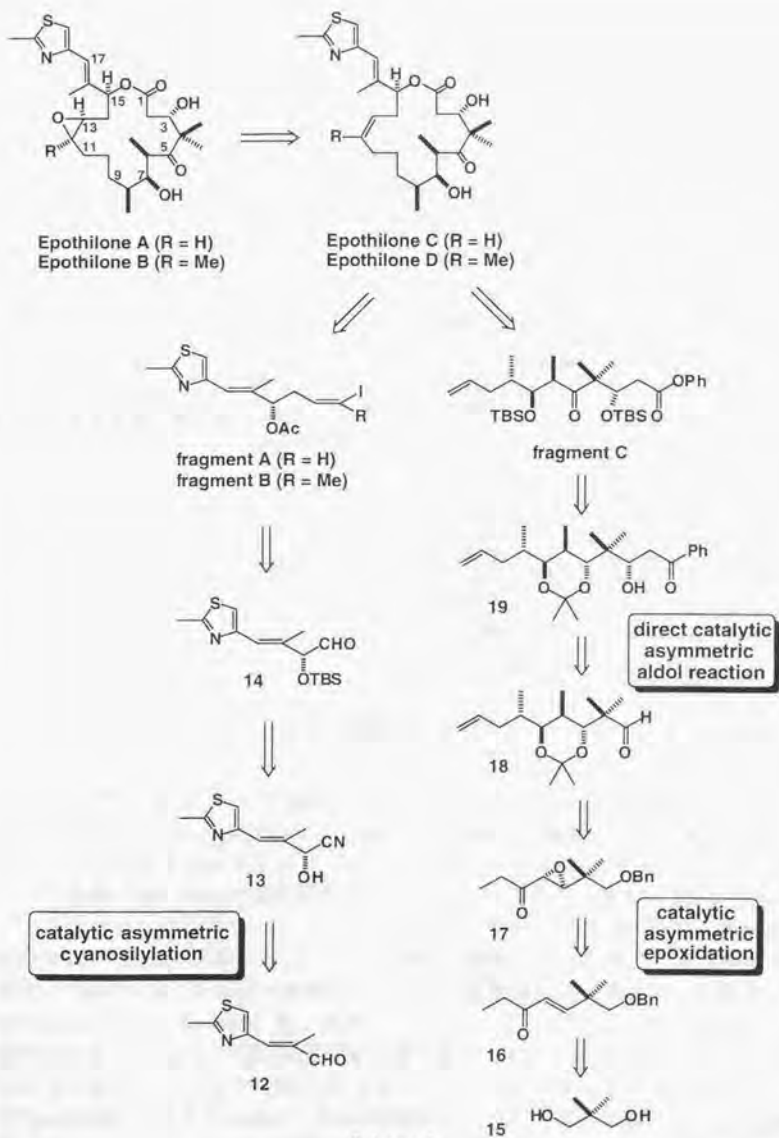
Epothilone C, Dをフラグメントに分割する際、12, 13位の二重結合部、及び16員環のラクトン部での切断が考えられる。12, 13位の二重結合部はオレフィンメタセシスによって構築する方法、ビニルヨウ素体を用いた鈴木クロスカップリング反応によって合成する方法、あるいはWittig反応によって構築する方法などが考えられる。ここでは二重結合の立体制御が容易な鈴木クロスカップリング反応を用いることとした。16員環のラクトン部はアルコールとカルボン酸によるエステル化により合成可能である。これらのカップリングを行う順序はまず分子間で鈴木クロスカップリング反応を行い、後に分子間反応とのエントロピーの差が顕著に現れると考えられるエステル化を分子内で行う、すなわち分子内ラクトン化反応を行うことにより両フラグメントを閉環し16員環を構築することとした。以上を踏まえEpothilone CをフラグメントAおよびフラグメントCに、また、Epothilone DをフラグメントB、フラグメントCに分割した。

フラグメントA, Bの合成は15位の不斉炭素をいかに構築するかが問題となる。隣接する16, 17位の二重結合を考慮し、 α, β -不飽和アルデヒドに対しても良い結果を与えている触媒的不斉シアノシリル化反応¹⁴⁾を用いて構築することとした。すなわち、文献既知のアルデヒド12を基質としてシアノヒドリン13を合成することとした。この13からアルデヒド14を合成しさらにフラグメントA, Bへ変換可能と考えた。

フラグメントCを合成するにあたり、4位に存在するジメチル基は立体障害となり、周辺部構築に影響を及ぼすことが懸念される。しかし、直接的触媒的不斉アルドール反応においては強力な武器となる部分構造である¹⁵⁾。すなわち、この不斉アルドール反応では三級アルデヒドは自己縮合を起こさず、また高い不斉収率を与える基質である。よって3位の不斉炭素は上記不斉アルドール反応を用いて構築する

こととした。5、6、7位はアルドール構造を有しているがアルドール反応によって構築するにはエチルケトンを用いる必要がある。現時点では上記不斉アルドール反応では十分な結果が得られないと考えられ、ここでは α 、 β -不飽和ケトンの触媒的不斉エポキシ化¹⁰⁾を行い、得られたエポキシケトンをもチル基により開環することで構築することとした。以上を考慮し、フラグメントCはアルデヒド**18**を基質として直接的触媒的不斉アルドール反応によって得られるアルドール**19**から合成することとした。アルデヒド**18**はエポキシケトン**17**から、エポキシドのメチル基による開環反応により変換可能と考え、**17**は α 、 β -不飽和ケトン**16**を基質とした触媒的不斉エポキシ化反応により合成し、**16**は安価なネオペンチルグリコール**15**から容易に合成できると考え、**15**を原料とした。

以上のように合成ルートに不斉反応を複数用いることにより、相乗的に化合物の光学純度が100%に限りなく近づき、光学的に純粋な標的化合物が得られると考えた。

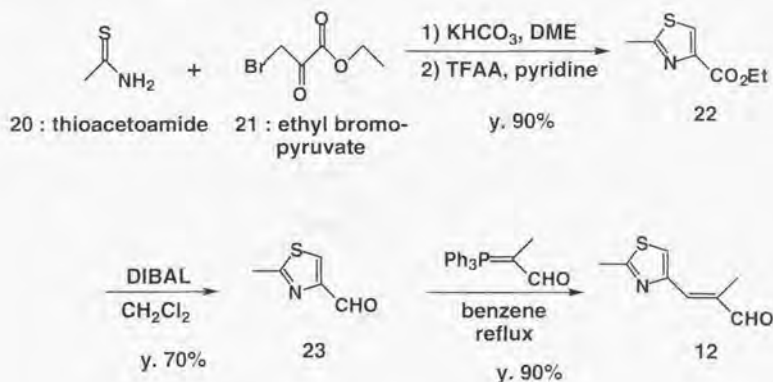


Scheme 3

第三章 フラグメント A, B の合成

第一節 触媒的不斉シアノシリル化反応の検討

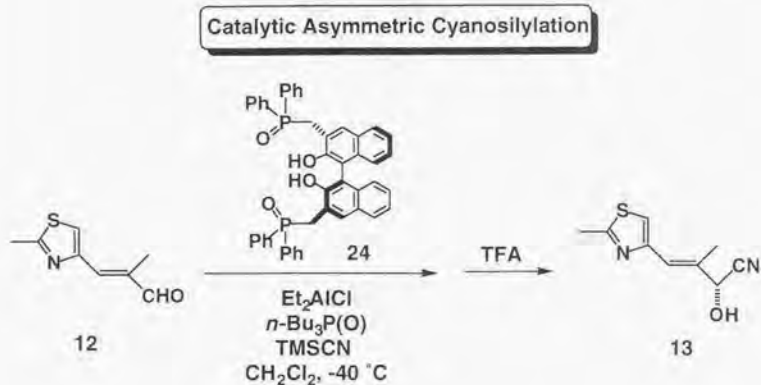
文献既知の方法に従い¹²⁾チオアセトアミド **20** とプロモピルピル酸エチル **21** からチアゾール環を有するエステル **22** を 90% で得た。これを低温下、DIBAL を用いてアルデヒド **23** へと変換し、安定イリドとの Wittig 反応を行うことにより、 α,β -不飽和アルデヒド **12** を合成した (Scheme 4)。



Scheme 4

アルデヒド **12** を基質として触媒的不斉シアノシリル化反応¹⁴⁾を検討した。リガンド **24** とジエチルアルミナムクロリド 1 対 1 から調製した触媒を用い、触媒に対し 4 当量のトリブチルホスフィンオキドを加え、 -40°C で TMSCN をスローアディクションした。反応終了後、TFA で後処理を行うことによりシアノヒドリン **13** を得た。エントリー 1 のように触媒量 20 mol%、TMSCN を 3 当量用いると、86 時間で収率 83%、不斉収率 98% であり、反応の進行とともに反応性の低下がみられた。種々検討を行った結果、TMSCN を 1.8 当量と減量することで反応性の向上が見られ、収率 97%、不斉収率 99% で **13** を得ることができた (エントリー 2)。エントリー 3 のように基質濃度を 0.6 M とすると、同様に反応性の低下が見られ、ここでも、TMSCN を 1.2 当量とすることで、反応性が回復した (エントリー 4)。エントリー 5 のように触媒を 10 mol% 用いた場合は TMSCN を 24 時間かけて加え、さらに触媒を 5 mol% 用いた場合 (エントリー 6) は 48 時間とすることで同様な結果を合計 50 時間で得るこ

とができた。このようにこの基質では触媒に対する TMSCN の相対濃度を低く保つことが重要であった (Scheme 5, Table 2)。



Scheme 5

entry	conc. (M)	cat. (mol %)	TMSCN (eq)	slow addition (h)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	0.3	20	3	10	86	83	98
2	0.3	20	1.8	10	51	97	99
3	0.6	20	1.8	10	90	70	97
4	0.6	20	1.2	10	74	97	99
5	0.3	10	1.2	24	84	95	99
6	0.3	5	1.2	48	50	97	99

Table 2

以上のようにシアノヒドリン **13** を高い収率、不斉収率で得ることができた。この結果から **12** の不斉シアノシリル化にはこの触媒が最適であったと考えられる。なお、不斉収率は水酸基を TBS 基で保護した化合物 **25** で測定した (Scheme 6)。絶対配置はモッシャー法によって決定した。また、この反応は大量スケールで行うことが十分可能であると考えられる。筆者はグラムスケールで行ったに過ぎないが、現在柴崎研究室において数十グラムでの検討が進行中である。

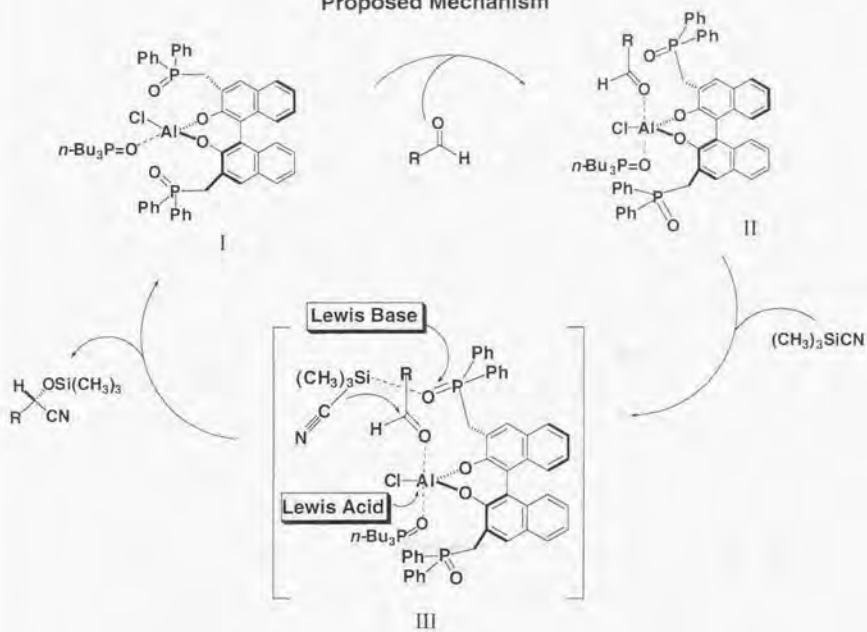


Scheme 6

反応機構は次のように考えている¹⁴⁾。ジエチルアルミニウムクロリドとリガンド **1** 対 **1** からなる触媒に対しトリブチルホスフィンオキシドが Al に配位することで触媒は **I** のようなテトラヘドラル構造をとると考えている。中心金属である Al がルイス酸として作用し、アルデヒドが配位することにより **II** のような 5 配位中間体を生成する。一方、リガンド内のホスフィンオキシドがルイス塩基として作用し、トリメチルシリルシアニドに配位することによりその活性化を行う (**III**)。これらの活性化されたアルデヒドとトリメチルシリルシアニドが極近傍に位置固定されることにより反応が進行し、基質がシアノヒドリンのトリメチルシリルエーテルとして触媒から解離して触媒が再生する (Scheme 7)。ここではトリブチルホスフィンオキシドが Al に配位し Al のルイス酸性を低下させ、ルイス酸のみによる反応が抑えられ、ルイス酸、ルイス塩基が協奏的に機能し反応が進行すると考えている。また、実際は触媒に対し 4 当量のトリブチルホスフィンオキシドを加えているが、1 当量では不斉収率が低下する。これは過剰量のトリブチルホスフィンオキシドが触媒の会合をほどこき、Al に配位することで触媒を安定化しているためと考えている。

以上の反応機構はホスフィンオキシドの電子密度がより高い不斉リガンド (Figure 6 I) を用いて **24** との反応速度の比較実験を行ったところ、1.2 倍速かったこと、また、ホスフィンオキシド部を持たないリガンド (Figure 6 II) を用いて反応を行った際の生成物の絶対配置が **24** の場合と逆であったことから支持されている¹⁴⁾。

Proposed Mechanism



Scheme 7

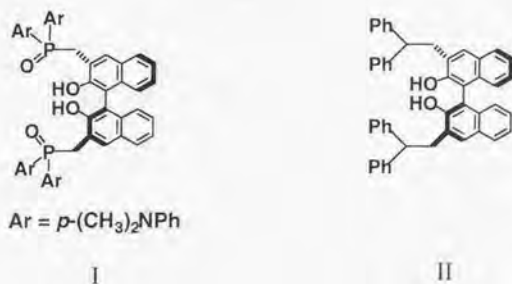


Figure 6

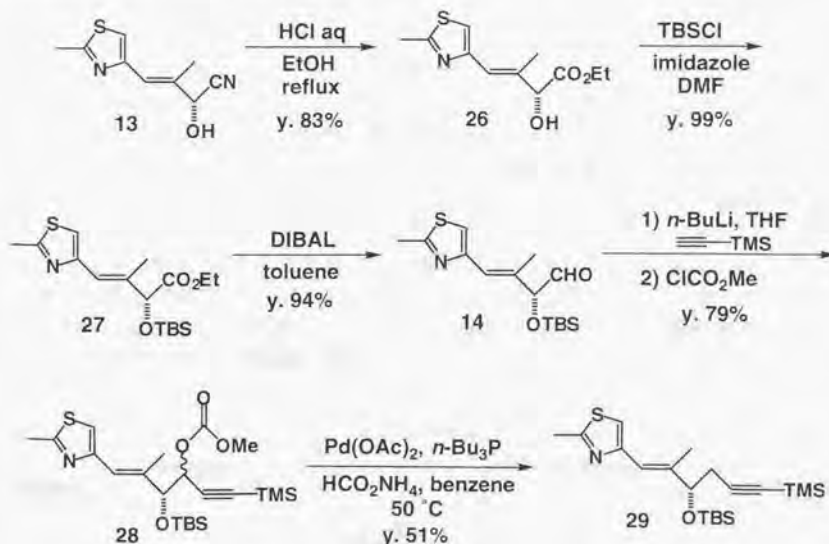
さて、ここで見られた反応の進行とともに反応速度が低下する現象は、この不斉シアノシリル化反応ではアルデヒド **24** に対してのみ見られることから、チアゾール環による触媒系への影響が示唆された。チアゾールは非常に電子豊富な官能基と目され、これ自身で TMSCN の Si に配位し、その活性化を行うと考えられる。ところで、トリブチルホスフィンオキシドによって活性化された TMSCN は -40°C においてルイス酸なしではアルデヒドと反応しないことが知られている¹⁴⁾。チアゾールによって活性化された TMSCN も Scheme 7 の III のような位置固定を受けなければ、近傍にルイス酸によって活性化されたアルデヒドが存在しないため、系中にそのまま存在すると考えられる。この活性化された TMSCN のシアノ基が触媒のアルミニウムと結合した塩素と交換することにより、触媒を不活性化し反応性の低下を引き起こしたのではないかと考えている。これに関してはベンズアルデヒドを基質としたデータではあるが、ジエチルアルミニウムシアニドから調製した触媒を用いて反応を行ったところ、反応性と不斉収率の大幅な低下をもたらしたこととよく一致する¹²⁾ (Scheme 8)。



Scheme 8

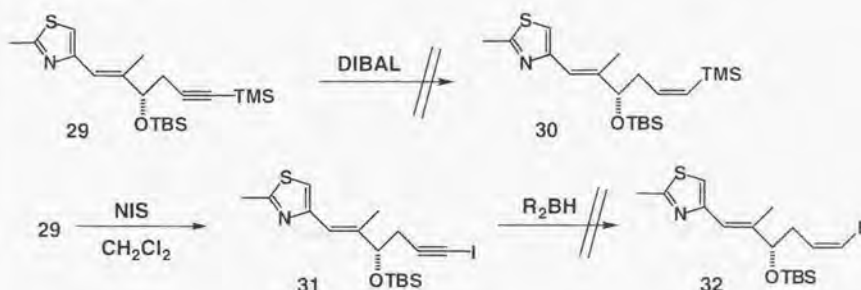
第二節 フラグメント A の合成

シアノヒドリン **13** のシアノ基からアルデヒドへの変換を DIBAL を用いて種々検討したが、40%程度の収率にとどまった。そこで、エタノール中塩酸を用いてエタノリシス、続く酸加水分解を行い、若干のカルボン酸の副生を伴うものの 83%でエチルエステル **26** を得た。ここでは、反応温度を 100 °C 以上で行うとラセミ化が観測されたので、90 °C で反応を行った。二級水酸基を TBS 基で保護し、DIBAL にてエステルの還元を行いアルデヒド **14** を 3 工程で 77% の収率で得た。**14** に対しトリメチルシリルアセチレンの付加を行い、続いてクロロ炭酸メチルを加え生じた水酸基をカーボネートへと変換し、ジアステレオマーの混合物としてワンポットで **28** へと導いた。このカーボネート体をパラジウムを用いた還元反応を行いシリルアルキン **29** を得た¹⁸⁾。ここではアレン体など、複数の副生成物が見られる。またこの脱水酸化では水素化トリブチルスズを用いる方法も試みたが複雑な混合物を与え、目的物は痕跡量であった。生じたラジカル種が周辺アルキン部やアルケン部と反応したためと推測される (Scheme 9)。



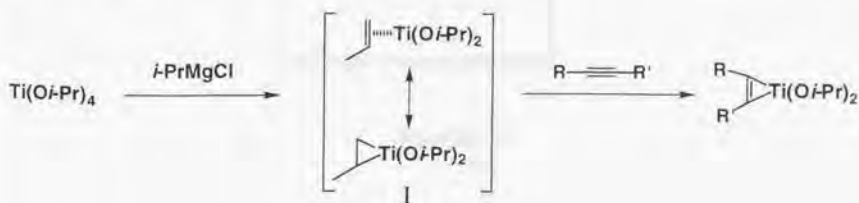
Scheme 9

ここでシリルアルキン **29** から *cis*-アルケン **30** への還元を行うべく、DIBAL を用いたヒドロアルミニウム化を行った¹⁹⁾。予想に反し、反応は進行せず原料回収に終わり、試薬を大過剰用いても基質の分解が進行するのみで、目的物は得られなかった。次に **29** を NIS によってヨードアルキン **31** へと変換し、種々のボラン試薬を用いたヒドロホウ素化を行った²⁰⁾が、ここでも同様な結果に終わり目的物は得られなかった (Scheme 10)。



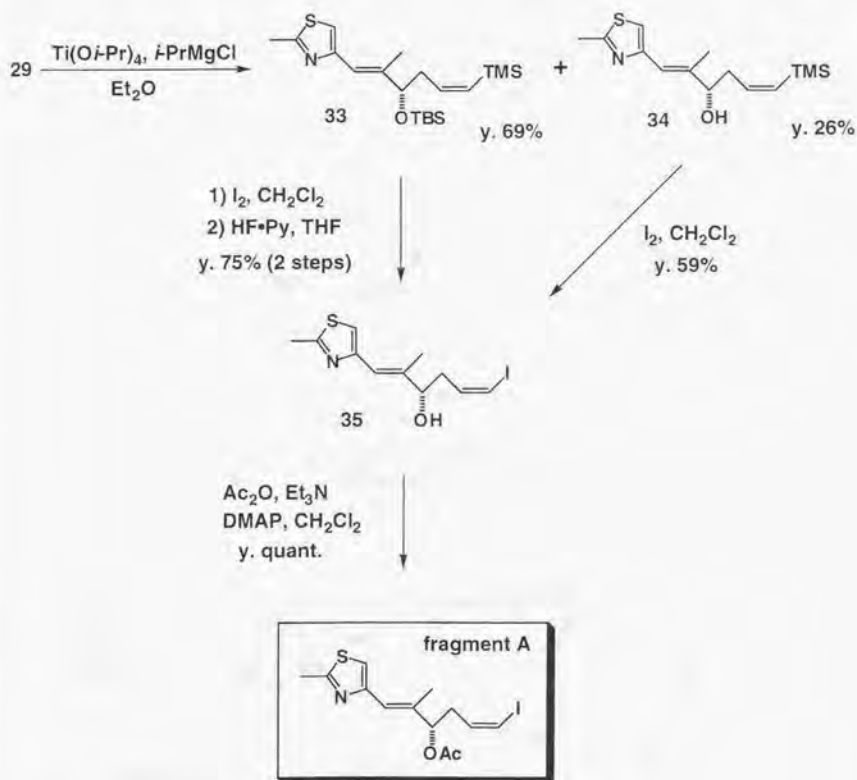
Scheme 10

そこで、**29** に対しヒドロチタニウム化を行ったところ目的の *cis*-アルケン **33** を 71% で得ることができた²¹⁾。同時に脱保護体 **34** を 17% で得た (Scheme 12)。これらの相違はアルミニウムやホウ素といった 13 族元素には電子豊富なチアゾール部の配位がアルキン部の配位より優先するためと考えられる。しかし、大過剰の試薬を用いても目的物が得られないことに関しては不明である。ヒドロチタニウム化では $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ と *i*-PrMgCl により活性種として低原子価チタンの **I** が生成し、プロペン部がアルキン部と交換することにより反応が進行する。この **I** はチタン原子のルイス酸性が低下し上記のようなチアゾールの配位が抑えられ、アルキン部の特異的反応が進行すると考えられる (Scheme 11)。



Scheme 11

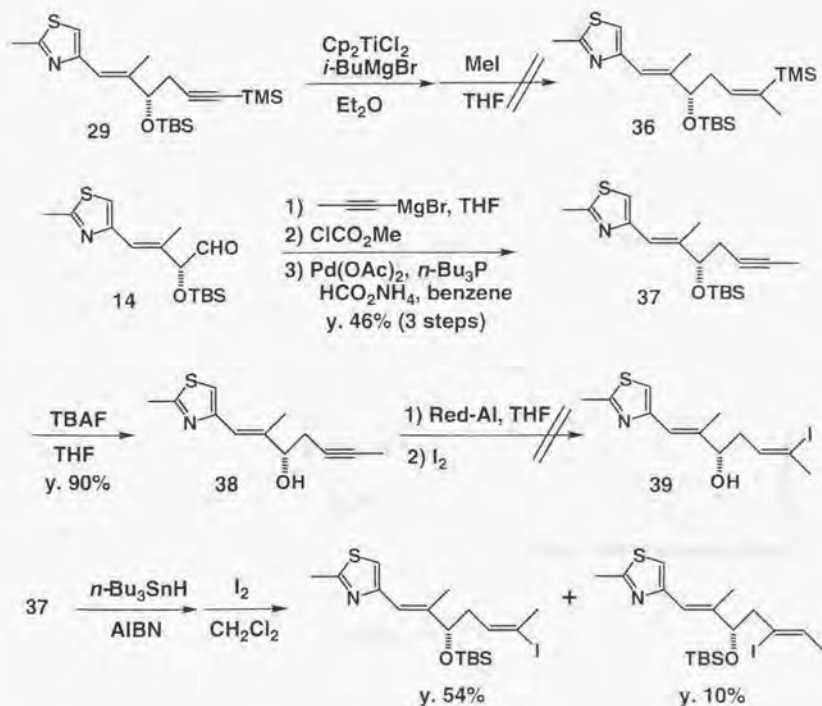
得られた *cis*-アルケン **33** の末端 TMS 基をヨウ素化し、HF・Py を用いて TBS 基の除去を行い (**35**)、続いてアセチル基で保護し、フラグメント A を合成した。先の脱保護体 **34** も同様にヨウ素化、アセチル化を行いフラグメント A へと導いた (Scheme 12)。



Scheme 12

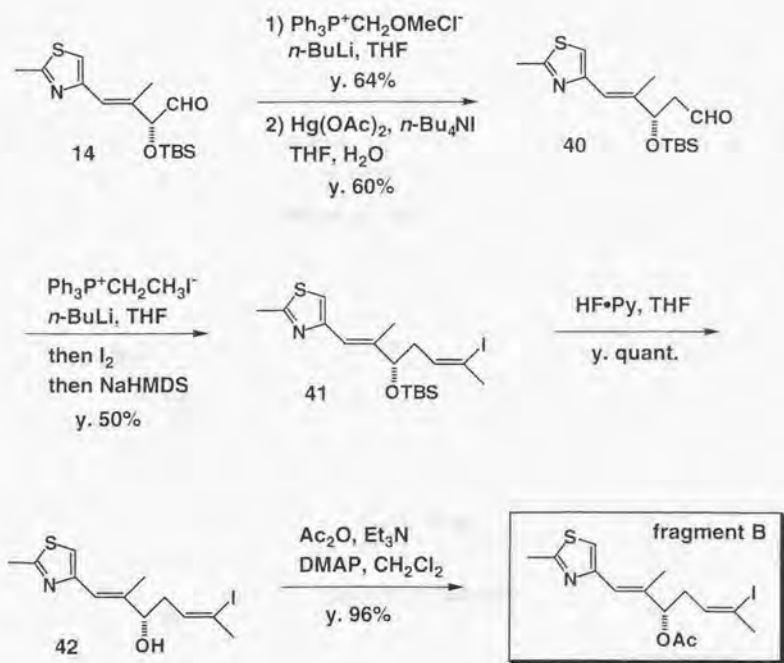
第三節 フラグメント B の合成

フラグメント A の合成で用いた中間体 **29** から *cis*-アルケン **36** への変換を、ヒドロマグネシウム化の後、メチル化にて試みたが目的物は得られず異性化の進行した化合物が低収率で得られたのみであった²³⁾。同じく中間体 **14** に対しプロピニル基の付加を行い、脱水酸化の後 (**37**)、TBS 基を除去しアルキン体 **38** へと導いた。この無保護の水酸基を利用した Red-Al によるヒドロアルミニウム化を行い、続くヨウ素化によりヨードアルケン **39** への変換を試みたが目的物は得られなかった²³⁾。また、アルキン **37** に対しヒドロスタニル化の後、ヨウ素化を行ったところヨードアルケン²⁴⁾は得られるものの目的の構造を有する化合物は痕跡程度であった²⁴⁾ (Scheme 13)。



Scheme 13

そこでアルキニル基からの変換を断念し、アルデヒド **14** に対し Wittig 反応によりメチルエノールエーテルへと変換し、酢酸水銀の後、*n*-Bu₄N⁺I⁻ で処理し、一炭素増炭したアルデヒド **40** へと導いた²⁵⁾。これに対し、反応系中で調製したヨードホスホランを反応させ目的の構造を有するヨードアルケン **41** を得た²⁶⁾。続いて、TBS 基の除去とアセチル化を行いフラグメント B を合成した (Scheme 14)。

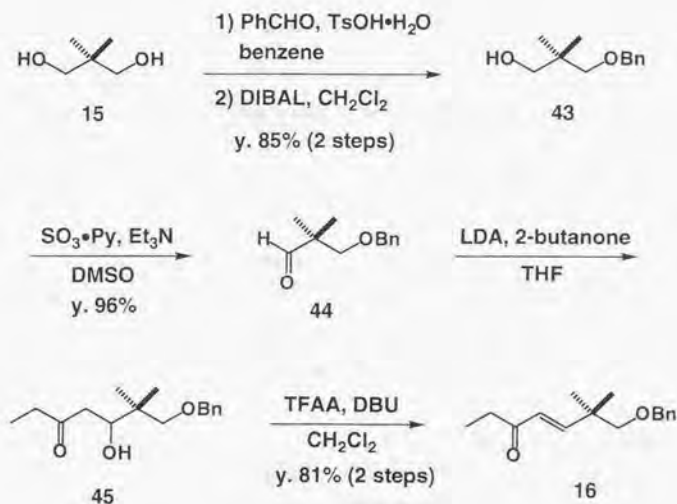


Scheme 14

第四章 フラグメント C の合成

第一節 中間体 18 の合成

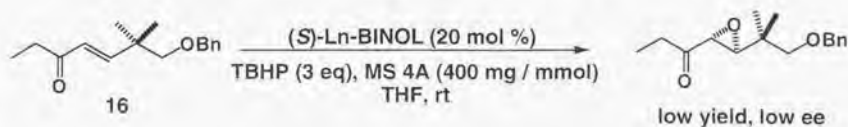
ネオペンチルグリコール **15** の両水酸基をベンジリデンアセタールへと変換し、DIBAL によってモノアルコール **43** へと導き、 $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ 錯体を用いた DMSO 酸化にてアルデヒド **44** を得た。これに対し、LDA、2-butanone を用いたアルドール反応を行い、得られたヒドロキシケトン **45** を DBU 存在下 TFAA と反応させることにより、 α, β -不飽和ケトン **16** を合成した (Scheme 15)。



Scheme 15

α,β -不飽和ケトン **16** を基質として触媒的不斉エポキシ化反応を行った^{16a)}。種々検討を行ったが、いずれも十分な反応の進行が見られず、また、不斉収率も低いものだった (Scheme 15, Table 3)。この理由としてケトンの β 位に隣接する四級炭素の立体障害のため、酸化剤の求核攻撃が妨げられたためと考えている。

Catalytic Asymmetric Epoxidation

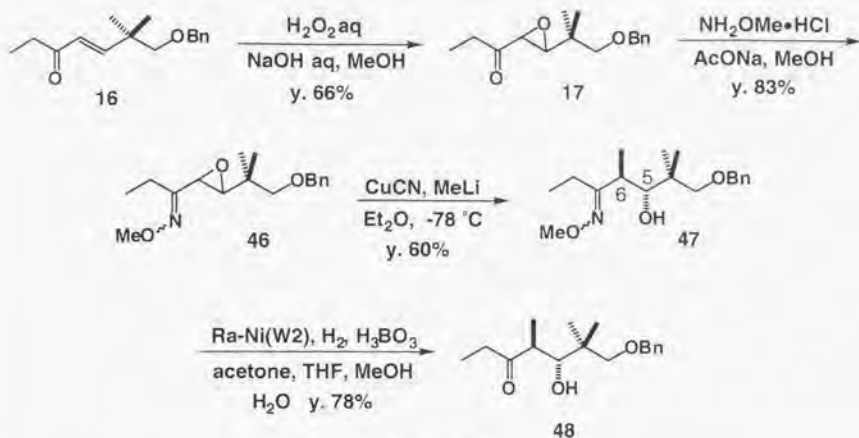


Scheme 16

entry	Ln	yield (%)	ee (%)	S.M recover (%)
1	Yb	n.r		
2	Dy	trace		83
3	Sm	5	17	75
4	Pr	trace	24	79
5	La	4	2	87

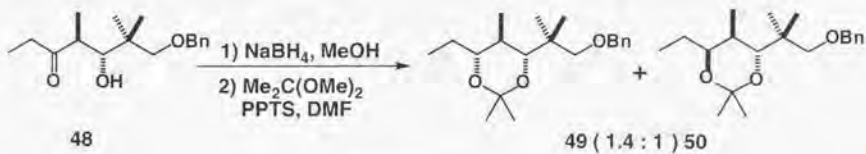
Table 3

そこで、**16** を過酸化水素を用いてエポキシ化し、ラセミ体のまま合成を進め、後の触媒的不斉アルドール反応での触媒的分割を行うこととした。得られたエポキシケトン **17** に *o*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を作用させオキシム **46** へ変換した。これに対し、メチル銅試薬を作用させるとエポキシドの開環が位置選択的に起こり、化合物 **47** を 60% で与えた。これをラネーニッケル W2 を用いて N-O 結合を開裂し²⁷⁾、生成したイミンをホウ酸酸性で加水分解することにより、ヒドロキシケトン **48** を得た (Scheme 17)。ここでのメチルオキシムを基質とし、銅試薬を用いて置換基を導入し、ラネーニッケルによりカルボニル基を再生する一連の変換は新規アルドール合成法となると考え検討した (第二節)。



Scheme 17

なお、5 位の水酸基と 6 位のヒドロキシ基の相対配置は 48 のカルボニル基を水素化ホウ素ナトリウムで還元後、得られたジオールをアセトナイドへ変換した化合物 49、50 の NOE を測定することにより決定した (Scheme 18, Figure 7)。



Scheme 18

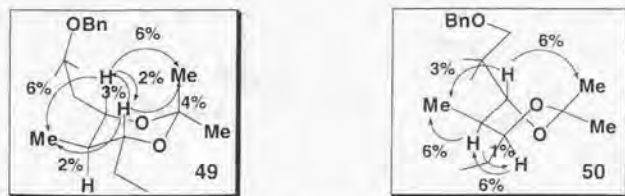
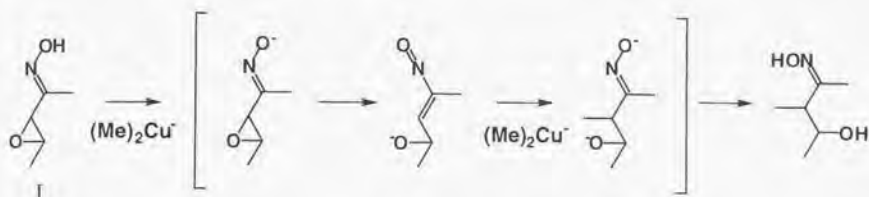


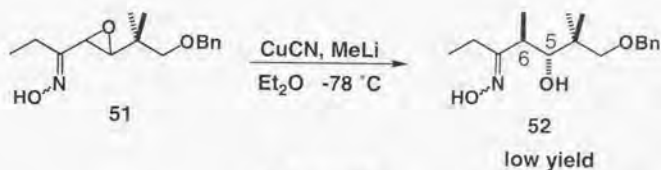
Figure 7

ここでは5位、6位が *trans* 配置の化合物のみが得られた。Corey らにより、オキシム I を基質として同様の反応を行うと、中間体として生成したニトロソ体に銅試薬が Michael 付加することにより反応が進行し、アルキル基の立体が異なる混合物を与えることが報告されている (Scheme 19) ²⁸⁾。

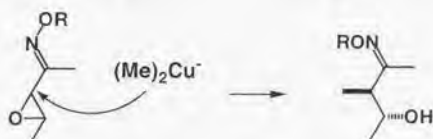


Scheme 19

筆者がオキシム体 51 を基質として反応を行ったところ、*trans* 配置の生成物 52 のみが低収率で得られた (Scheme 20)。そこで、メチルオキシム体 46 について反応を行ったところ 60% で 47 が得られた。以上より、この反応の機構はニトロソ体を經由するものではなく、銅試薬が直接 S_N2 的にエポキシドの開環をおこすと考えている (Scheme 21)。

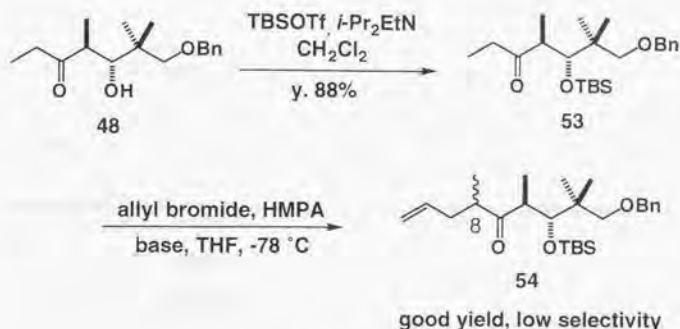


Scheme 20



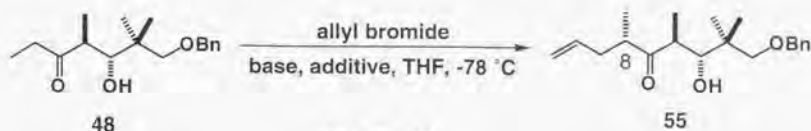
Scheme 21

ヒドロキシケトン **48** の水酸基を TBS 基で保護した後、アリル化を行ったところ、良い収率で成績体は得られるものの、顕著な立体選択性は見られなかった (Scheme 22)。



Scheme 22

そこで、水酸基を無保護のまま、すなわち、ヒドロキシケトン **48** でのアリル化を行った (Scheme 23, Table 4)。エントリー 1 の条件では反応は進行せず、昇温するとレトロアルドール反応が起こった。エントリー 2 のように HMPA を添加すると反応は進行し、収率 44% で、目的の立体を有する化合物 **55** を選択的に与え、44% の原料を回収した。また、DMPU を添加することにより、収率 48% ながら変換収率では定量的に **55** を得ることができた (エントリー 3)。ここでは、反応が途中で停止するために原料を回収しているが、これは系中に生成する LiBr のためと考えている。エントリー 4 のように塩基の増量あるいは、エントリー 5、6 のようにカウンターカチオンがリチウム以外では選択性の低下が見られた。なお、**55** の立体化学の決定方法は後に述べる。

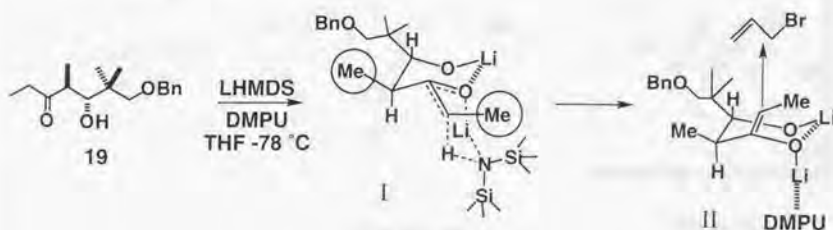


Scheme 23

entry	base (eq)	additive	yield % (s.m. recovery %)	ratio (55:stereoisomer)
1	LDA (2)		no reaction (56)	
2	LHMDS (2)	HMPA	44 (44)	1:0
3	LHMDS (2)	DMPU	48 (52)	1:0
4	LHMDS (7)	HMPA	48 (33)	10:1
5	NaHMDS (2)	HMPA	41 (nd)	6:1
6	KHMDS (2)	HMPA	30 (nd)	10:1

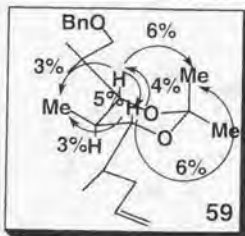
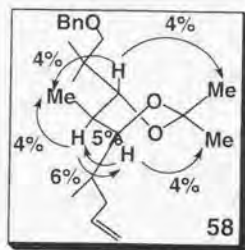
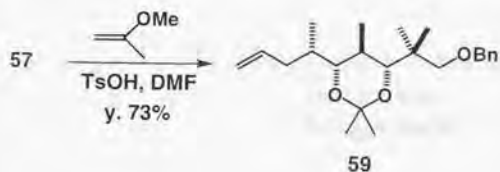
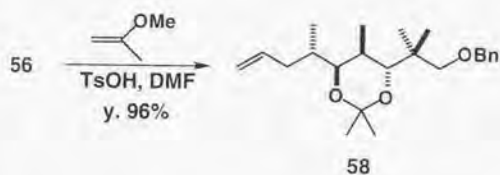
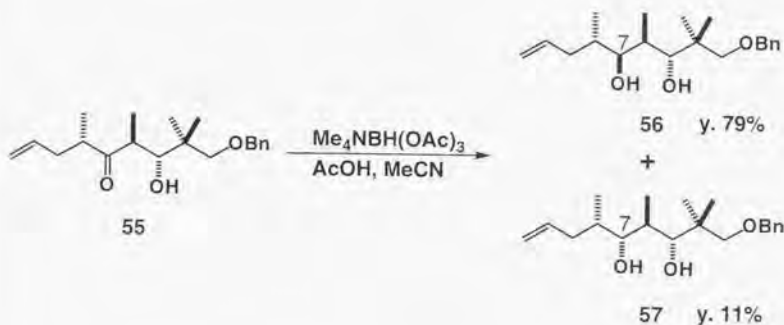
Table 4

このアリル化が立体選択的に進行した理由は、二つのメチル基の立体反発と二つのリチウムのコーディネーションによって以下に示す遷移状態 I をとり Z-リチウムエノラートを生じ、リチウムに配位した DMPU の立体障害によってアリルブロミドが図の上側から接近し反応したためと考えている²⁹⁾ (Scheme 24)。ここで、HMPA あるいは DMPU を添加した場合に I のような環状遷移状態を形成しえるのか疑問が残る。しかし、ここでは TBS 基で保護した基質では生成物の立体選択性が見られなかったこと、また、Table 4 のエントリー 5、6 の結果よりアルコキシドのカウンターカチオン種により差が見られたことから、水酸基関与の機構が考えられる。よって、I のような遷移状態を提唱することとした。



Scheme 24

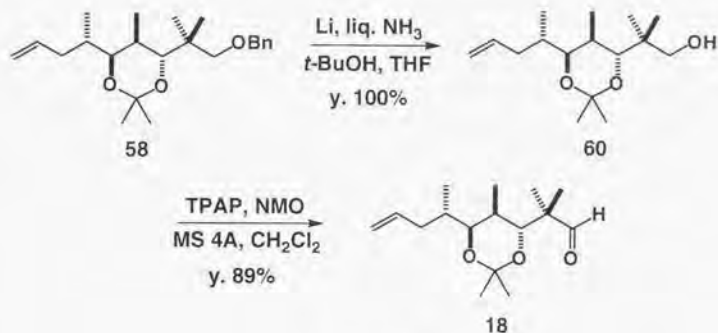
55 を $\text{Me}_2\text{NBH}(\text{OAc})_3$ で立体選択的還元を行い³⁰⁾、7 位に望みの立体の水酸基を有する化合物 56 を 79% の収率で得た。同時にジアステレオマーを 11% の収率で得ている。これらの相対配置についてはそれぞれのジオール部をアセトナイドに変換した化合物 58、59 の NOE を測定することにより決定した (Scheme 25、Figure 8)。



Scheme 25

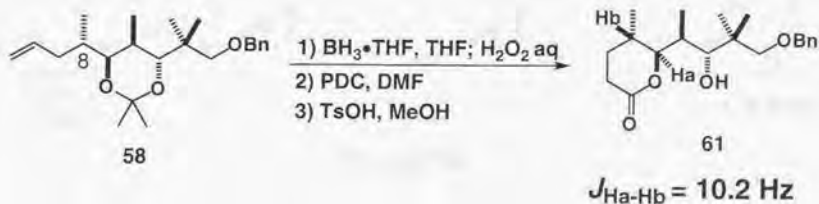
Figure 8

アセトナイド **58** を Birch 還元して得られたアルコール **60** を TPAP 酸化し、直接的触媒的不斉アルドール反応の基質となるアルデヒド **18** を合成した (Scheme 26)。



Scheme 26

ここで8位のアリル化を行なった際の立体の決定について述べる。先に得られたアセトナイド体 **58** の末端オレフィンをヒドロホウ素化の後酸化処理にて水酸基を導入し、PDC によってカルボン酸へ変換した。続いて、塩酸で処理するとアセトナイドからジオールへの変換と閉環が進行し、ラクトン体 **61** を与えた。この **61** の水素原子 Ha と Hb のカップリング定数が 10.2 Hz を示したことから7位の水酸基と8位のメチル基はトランス配置であることを決定し、目的の立体配置であることを確認した (Scheme 27)。

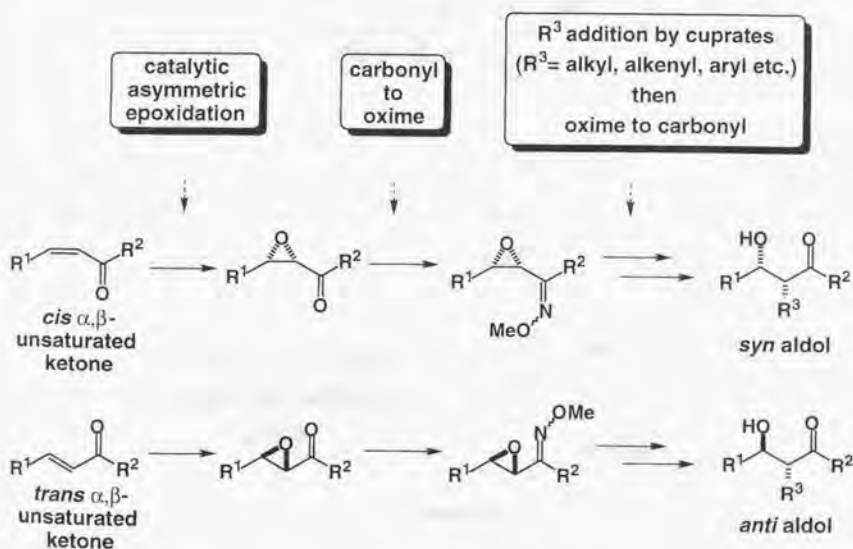


Scheme 27

第二節 α,β -不飽和ケトンから *syn*-および *anti*-アルドールの選択的かつ触媒的不斉合成法の開発

第一節で述べた方法により α,β -不飽和ケトンから四工程でアルドールを合成することができる。当研究室ではすでに *cis*-および *trans*- α,β -不飽和ケトンからそれぞれ立体選択的に *cis*-および *trans*-エポキシケトンを得る触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功している¹⁶⁾がそれらをこのエポキシ化の際に利用すれば *syn*-および *anti*-アルドールを選択的かつ触媒的不斉合成できると考えられる。さらに銅試薬を選択することによりアルキル基のみならず、アルケニル基やアリール基といった、様々な置換基を導入可能と考え検討した (Scheme 28)。

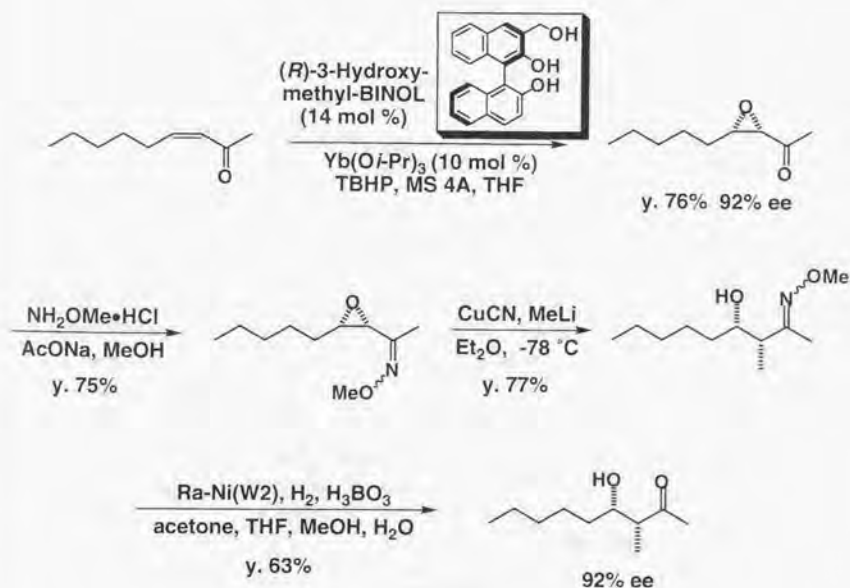
Catalytic Asymmetric Synthesis of *Syn* or *Anti* Aldol Product



Scheme 28

シス体として *cis*-3-nonen-2-one を出発原料とし、中心金属として Yb を、酸化剤として TBHP を使い、3-(hydroxymethyl)binaphthol をリガンドとして、MS 4A 存在下 THF 中でエポキシ化を行なったところ収率 76%、不斉収率 92% で *cis*-エポキシケトンを得ることができた。これをオキシム化、メチル化、オキシムのケトンへの変換を行い *syn*-アルドールを合成した。なお、このアルドールは不斉エポキシ化における不斉収率を維持していることを確認した (Scheme 29)。

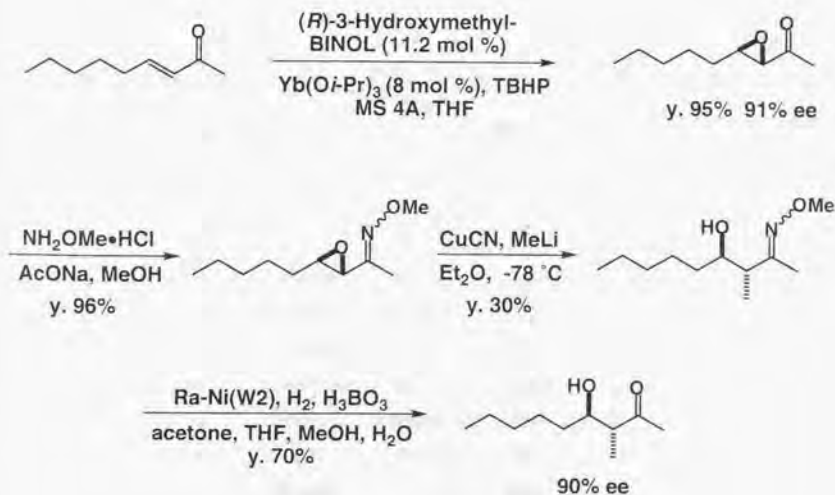
Syn Aldol from *cis* α,β -Unsaturated Ketone



Scheme 29

トランス体として *trans*-3-nonen-2-one を出発原料とし、ここに示す条件でエポキシ化を行ない収率 95%、不斉収率 91% で *trans*-エポキシケトンを得ることができた。これから同様な変換により *anti*-アルドールを合成した。ここでも不斉エポキシ化における不斉収率が維持されていることが確認された。なお、銅試薬を用いた反応がこの場合は低収率であり、今後の検討が必要ではあるが、以上の結果より *cis*-および *trans*- α,β -不飽和ケトンからそれぞれ選択的に *syn*-および *anti*-アルドールの触媒的不斉合成が可能である (Scheme 30)。

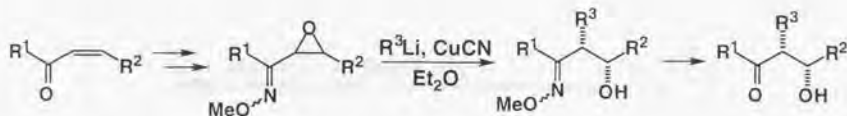
Anti Aldol from *trans* α,β -Unsaturated Ketone



Scheme 30

次に種々のエポキシオキシムを用い置換基の検討を行った (Table 5)。オキシム側にフェネチル基、エポキシド側にペンチル基を有する基質を用い、エントリー1から4のようにメチル、ブチル、フェニル、ビニル基の導入を検討したところ、以下に示す収率で目的とする化合物を与えた。また、エントリー5に示すようにオキシム側にペンチル基、エポキシド側にフェネチル基を有する基質についても良好な収率で、成績体を得た。エントリー6、7に示すように両側鎖がアルキル基の基質についても同様な結果を与えた。以上の結果より様々な置換基を持つ *syn*-および *anti*-アルドールの選択的かつ触媒的不斉合成が可能になると考えられる。

Epoxide Opening of *cis* Epoxy-Oximes by Cuprate Reagents

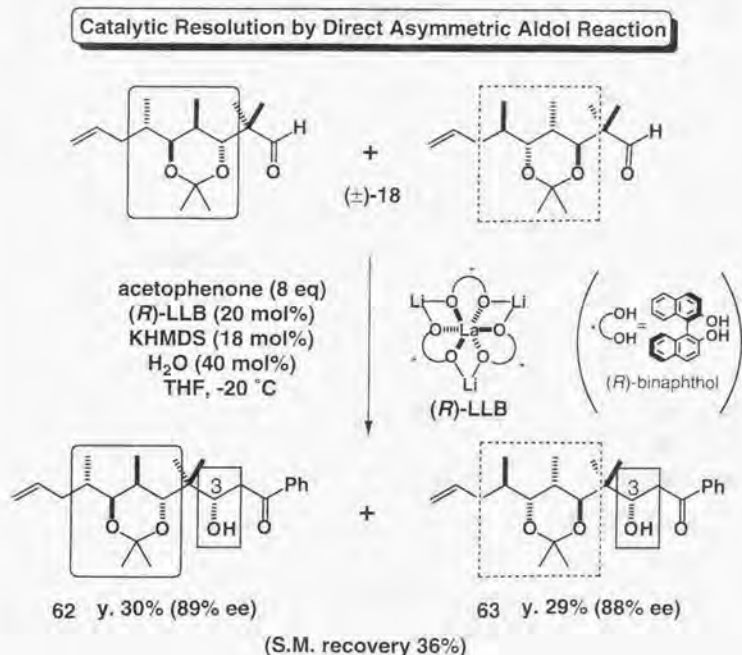


entry	R ¹	R ²	R ³	yield (%)
1	phenethyl	pentyl	Me	85
2	phenethyl	pentyl	Bu	80
3	phenethyl	pentyl	Ph	80
4	phenethyl	pentyl	vinyl	50
5	pentyl	phenethyl	Me	81
6	Me	pentyl	Me	77
7	propyl	pentyl	Me	72

Table 5

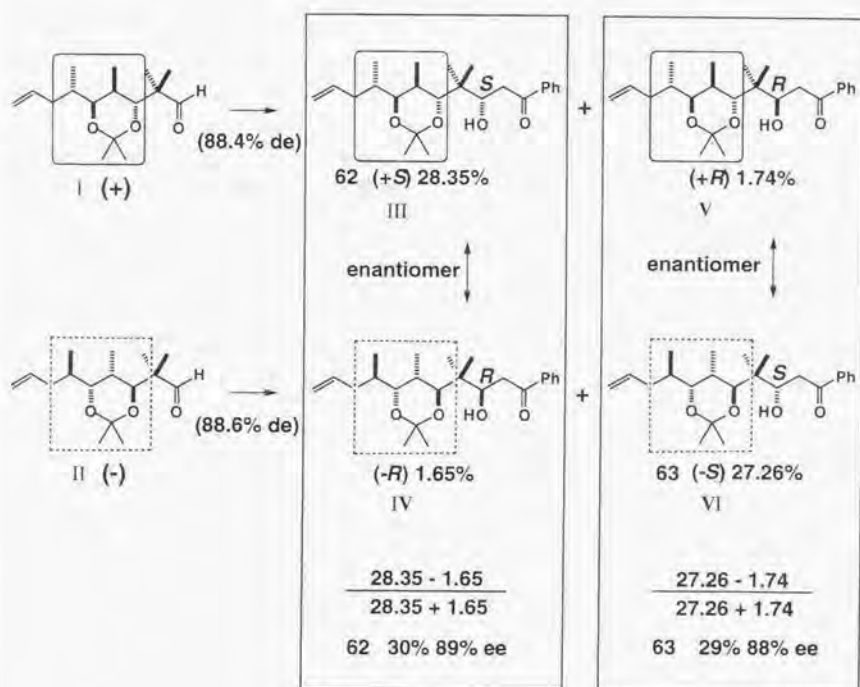
第三節 直接的触媒的不斉アルドール反応の検討及びフラグメントCの合成

アルデヒド **18** を基質とし、直接的触媒的不斉アルドール反応を行った¹⁵⁾。ケトンとしてアセトフェノンを、触媒には LLB を 20 mol% 用い、18 mol% の KHMDS、40 mol% の H₂O 存在下、THF 中 -20 °C で反応を行った (Scheme 31)。168 時間後反応を停止し、目的のアルドール **62** を収率 30%、不斉収率 89% で得ることができた。同時に **63** を収率 29%、不斉収率 88% で得た。また、36% のラセミ体の原料を回収しており、過剰のアセトフェノンは定量的に回収可能であった。ここでは反応の進行とともに反応性の低下が見られ、若干量の β 脱離体が生成した。また、ケトンとしてアセトフェノンをを用いた場合、KHMDS、H₂O を加えない場合、リガンドを修飾した場合などはすべて上記の結果を大きく下回った。なお、**62**、**63** の 3 位の絶対配置はモッシャー法によって決定しいずれも S 配置であり、これらはジアステレオマーの関係にある。3 位の相対配置の決定については後に述べる。



Scheme 31

この結果をエナンチオマーそれぞれにわけて説明する。エナンチオマー-Iを仮に(+)とすると、これから III (+S) が 28.35%、V (+R) が 1.74% で得られており、(+)からは 88.4% de で反応が進行している。同様に II (-) から IV (-R) が 1.65%、VI (-S) が 27.26% で進行していると考えられる。III (+S) と IV (-R)、及び、V (+R) と VI (-S) がエナンチオマーであるため、結果として 62 が収率 30%、89% ee、63 が収率 29%、88% ee で得られる (Scheme 32)。

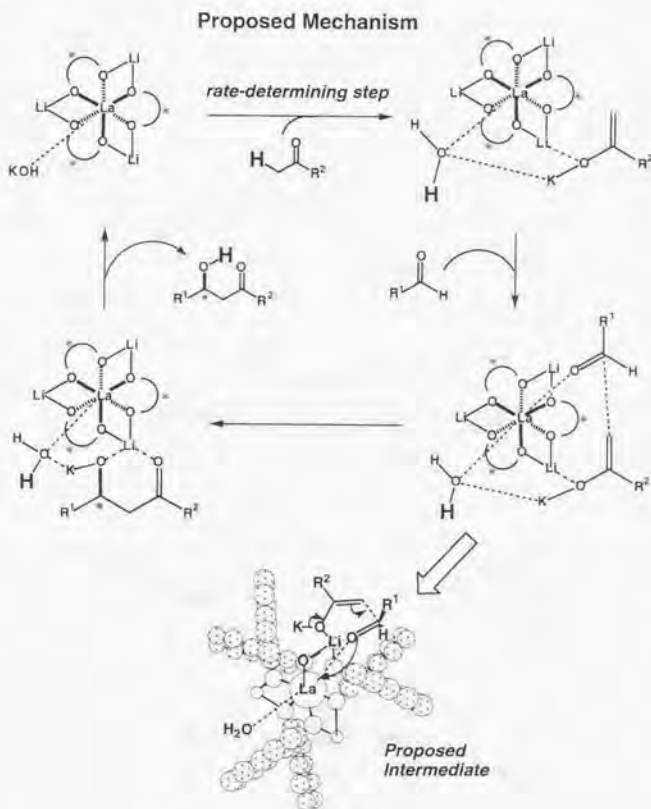


Scheme 32

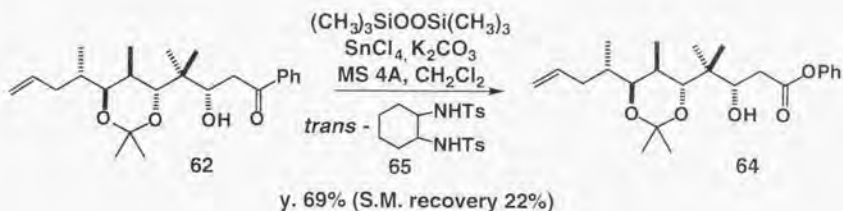
すなわち、ここでは両アルドールはそれぞれ対応する原料のエナンチオマーからいずれもキャタリストコントロールで、高い不斉収率で得られている。また、基質のエナンチオマーに係らず反応が進行し、触媒的に分割が行われたものと考えられる。基質となるアルデヒドの α 位が不斉炭素の場合、あるいは α 位がメチレンで β 位が不斉炭素の場合は、それらの不斉炭素が反応によって新たに生ずる不斉炭素の選択性 (de) に影響を及ぼすことが報告されている^{15b)}。触媒がアルデヒド **18** のエナンチオマーを識別せずに反応が進行した理由は、 α 位のジメチル基の影響によると考えられる。すなわち、ビバルアルデヒドタイプでは β 位あるいはそれ以遠の不斉炭素に関らず反応が進行する。また、この触媒はアルデヒド部とその極近傍のみを認識し非常に高い化学選択性を有し、様々な官能基を持った基質にも対応できると考えられる。現時点ではこの触媒は反応性の低さが問題であり、今後の課題であるが、**18**は他のビバルアルデヒドタイプの基質と比べ更に反応性が低い^{15b)}。これは、**18**が酸素官能基を複数持っており、それらが触媒と相互作用し、触媒は同時には他の酸素官能基とアルデヒド部を認識できないためと考えられる。上記の考察と合わせ、触媒が分子の部分構造のみを認識していると考えられる。

ここで、**62**、**63**をジアステレオマーとして分離することにより光学活性体として目的の化合物を得ることができた。さらにもう一方のジアステレオマーはEpothilone類縁体に導くことが可能であり、構造活性相関によりEpothilone類の medicinal chemistry に貢献すると考えられる¹²⁾。また、この反応は我々の知るかぎり、アルドール反応においてラセミ体の基質を化学触媒によって分割した初めての例である。

反応機構は次のように考えている。触媒は KHMDs と H₂O より生じた KOH が中心金属であるランタンに配位した構造をとる。この KOH はブレンステッド塩基として作用し、ケトンが脱プロトン化され、エノラートを生成する。一方、ルイス酸として作用するランタンにアルデヒドが配位し、活性化され、生成したエノラートと反応し、触媒内の水とプロトン交換することによりアルドールを与え、触媒が再生する機構を考えている。過剰な H₂O はランタンに配位し、触媒を安定化していると考えている。なお、ケトンが脱プロトン化されエノラートを生じる段階が律速であることが同位体効果により実験的に証明されている^{15b)} (Scheme 33)。

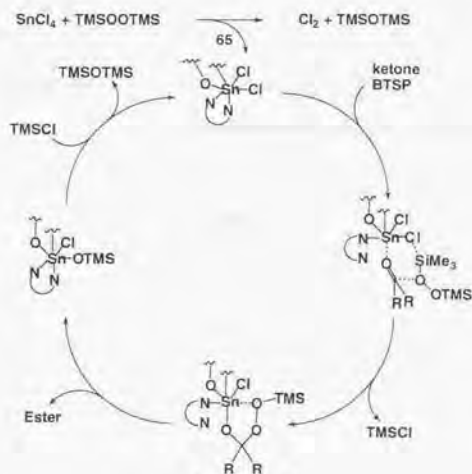


アルドール **62** に対し、リガンド **65**、 SnCl_4 、BTSP、を用いた Baeyer-Villiger 反応³¹⁾を行ったところ、末端オレフィンを酸化することなく、エステル **64** を収率 69%、変換収率 88% で得た (Scheme 34)。



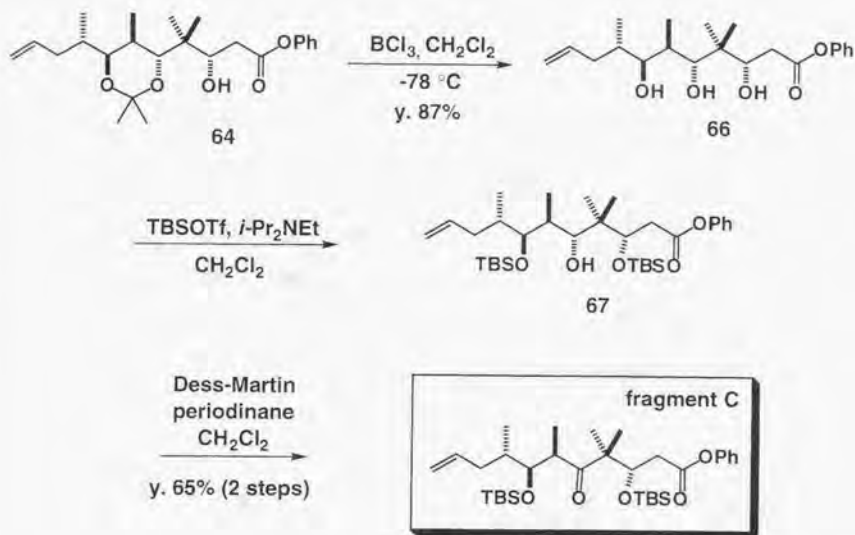
Scheme 34

最近、BTSP と SnCl_4 から $(\text{Cl}_2\text{SnO})_n$ が生成することが柴崎らによって報告された³²⁾。この $(\text{Cl}_2\text{SnO})_n$ に **65** が配位し、ルイス酸として機能していると考えている。先の野依、野崎らのルイス酸、BTSP を用いる Baeyer-Villiger 反応³³⁾ では、フェニルケトンタイプでは収率が低下することが報告されており、これは芳香環の酸化によると考えられる。ここでは、**65** が Sn に配位することにより、Sn のルイス酸性が低下し、芳香環の酸化が抑えられていると考えている。反応機構を Scheme 35 に示した。



Scheme 35

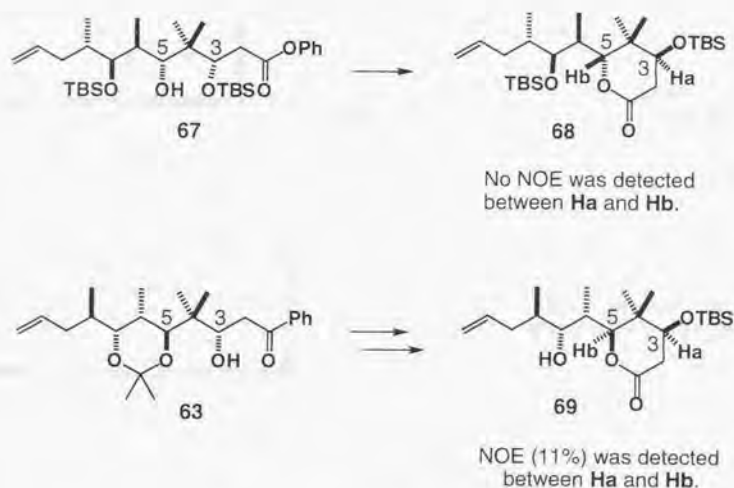
エステル **64** をボロトリクロリドで処理し、アセトナイドからジオールへの変換を行い、得られたトリオール **66** を TBS トリフレートにて選択的に2つの水酸基を保護した化合物 **67** へと導いた。さらに無保護の水酸基を Dess-Martin 試薬を用いてケトンに変換し、フラグメント C を合成した (Scheme 36)。



Scheme 36

ここで不斉アルドール反応を行った際の二つのジアステレオマーの3位の水酸基の相対配置について説明する。先に述べた中間体 **66** を酸処理すると、閉環が進行しラクトン **68** を与えた。ここで NOE の測定を行ったところ、Ha と Hb には NOE が観測されなかった。また、ジアステレオマー **63** についても同様に Baeyer-Villiger 反応を行った後、シリル化、ジオールへの変換を行いラクトン **69** へと導き、NOE の測定を行ったところ、Ha と Hb に 11% の NOE が観測された。以上の結果より、それぞれの化合物がここに示す立体を有していることが決定された (Scheme 37)。

Relative Stereochemistry of 3, 5-Dihydroxyl Moieties

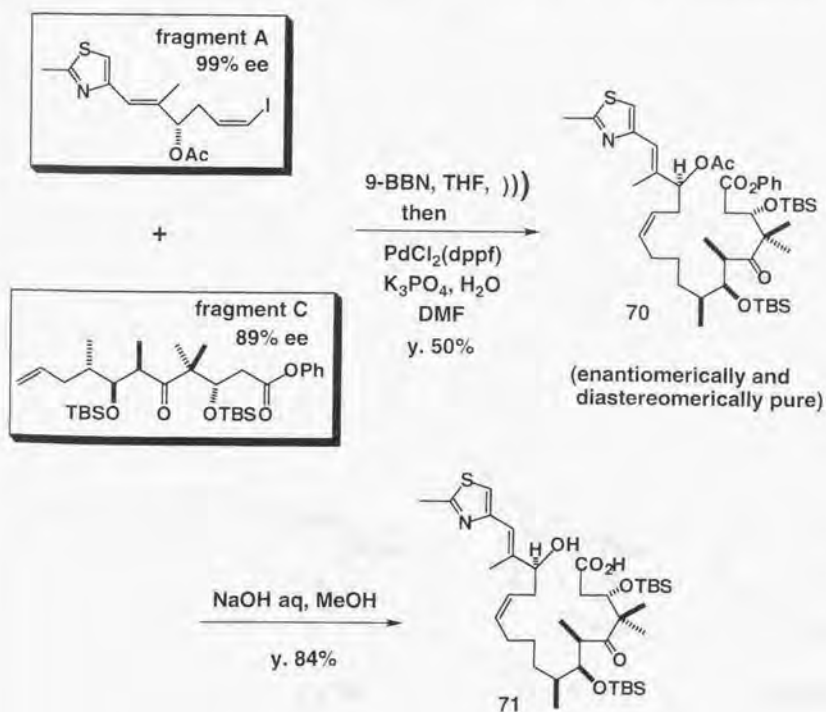


Scheme 37

第五章 カップリング反応から Epothilone 類の全合成

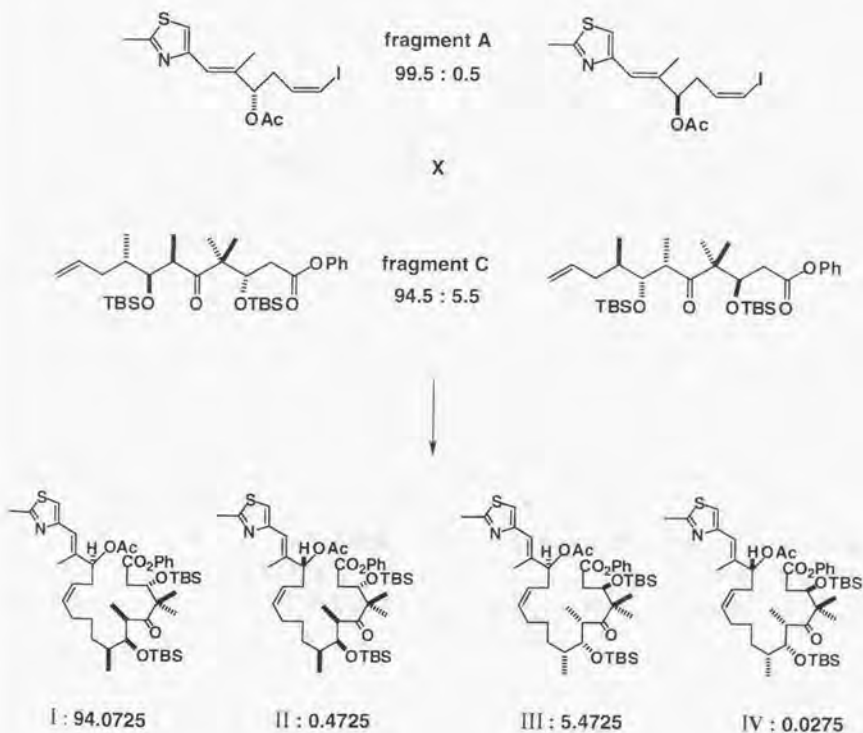
第一節 フラグメント A とフラグメント C のカップリング反応と
Epothilone C, A の全合成

フラグメント C を超音波下、9-BBN を用いてヒドロホウ素化を行い³⁴⁾、PdCl₂(dppf) 錯体を触媒として、フラグメント A との鈴木クロスカップリング反応を行ったところ、収率 50% でカップリング体 70 を得ることができた。続いて 70 をメタノール中水酸化ナトリウム水溶液と加熱することによりアセチル基とフェニルエステルの加水分解を同時に行い、ヒドロキシカルボン酸 71 を収率 84% で得た (Scheme 38)。



Scheme 38

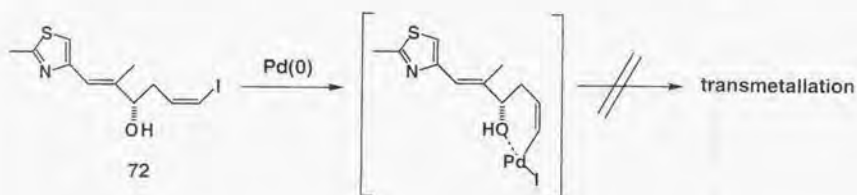
フラグメント A は不斉収率 99%、フラグメント C は不斉収率 89% であり、理想的に反応が進行すると、Scheme 39 に示す結果になる。I と IV、II と III がエナンチオマーであり、I (70) が不斉収率 99.9% で得られる。また、ジアステレオマーはシリカゲルクロマトグラフィーによって容易に分離可能であった。よって、70 が光学的に純粋に得られたと考えられる。実際、反応は定量的ではないが 71 の旋光度は文献値と一致した^{2b,d}。すなわち、二種の不斉反応（触媒的不斉シアノシリル化反応、直接的触媒的不斉アルドール反応）を組み合わせることにより、光学的に純粋な化合物を得ることができた。



Scheme 39

また、この反応では超音波を用いずに反応を行うと、反応性が非常に低く、過剰の 9-BBN を使用してカップリング反応を行うと、収率の顕著な低下を招いた。超音波下でも、依然として 2 当量の 9-BBN を使用しており、それがこの反応の収率が 50% にとどまっている原因となっていると考えられる。フェニルエステル部はアルキルエステルと比べ反応性が高く、一部 9-BBN と反応している可能性もあり、これをより反応性の低いエステルに変換することで収率の改善が期待できると考えている。

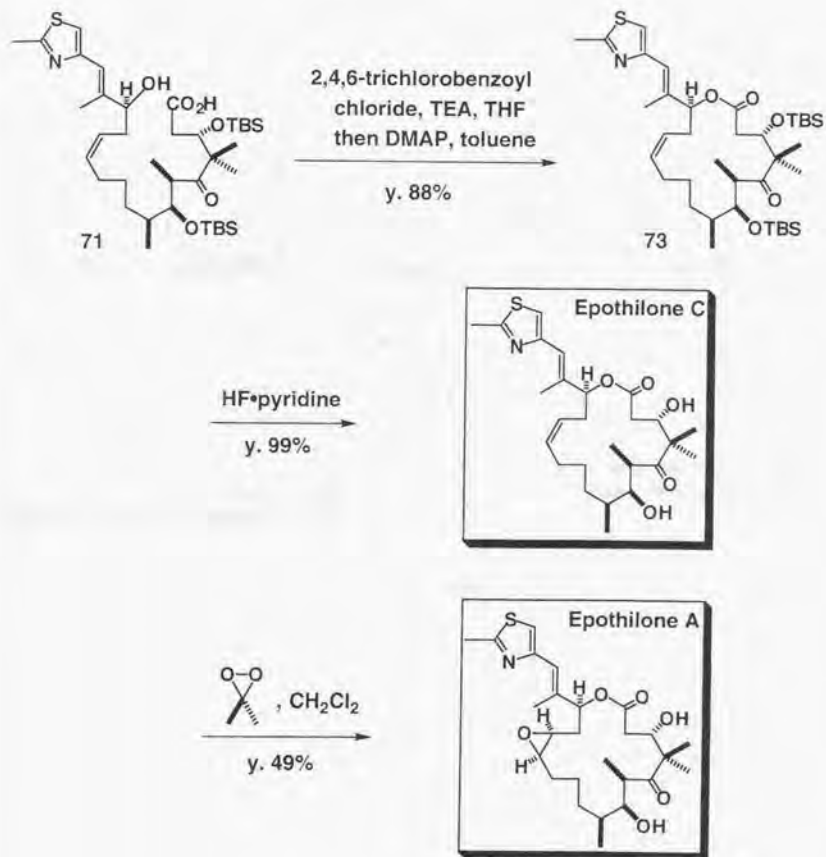
フラグメント A の水酸基を無保護のまま、すなわちアルコール 72 を用いて反応を行うと、収率の低下が見られた。これは酸化的付加したパラジウムに水酸基が配位し、続くトランスメタリ化を妨げているためと考えられる (Scheme 40)。



Scheme 40

ここで、フラグメント A はアリルアセテート構造を有しており、 Π -アリルパラジウムを形成し、望みのカップリング反応の他に副反応が進行する恐れがある。しかし、少過剰のフラグメント A を用いて反応を行い TLC で反応を追跡したところ、カップリング反応が先に進行し、後に過剰量のフラグメント A が徐々に減少する様子が観測され、フラグメント A は回収可能であった。よってここではビニルヨウ素体が系中に存在すれば、カップリング反応が選択的に進行しており、 Π -アリルパラジウム形成による収率の減少は起きていないと考えている。

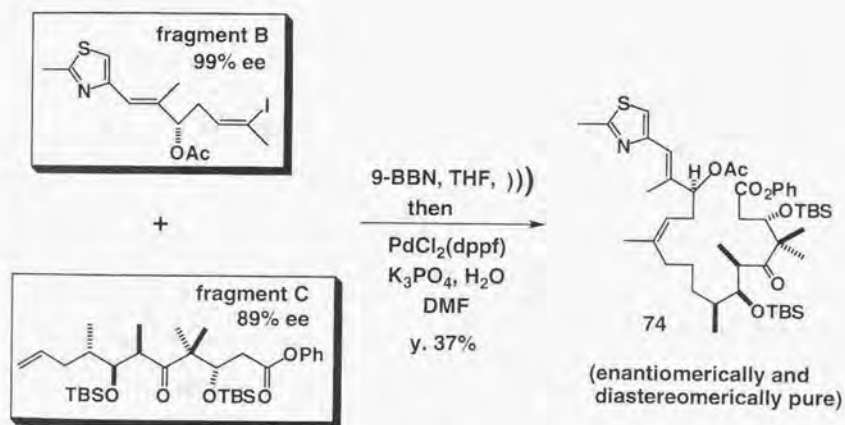
ヒドロキシカルボン酸 **71** を文献既知の方法^{24,25,33}により、山口法を用いてラクトン化を行い **73** に変換し、HFピリジンによりシリル基の除去を行い Epothilone C を合成した。最後にジメチルジオキシランにてエポキシ化し Epothilone A の触媒的不斉全合成に成功した³⁵ (Scheme 41)。



Scheme 41

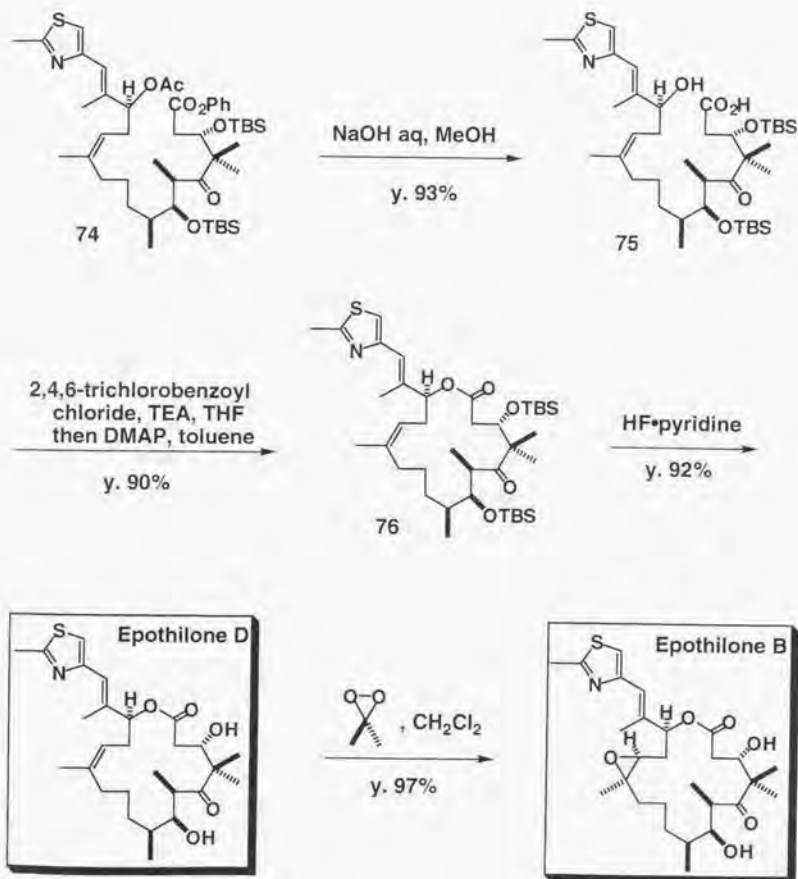
第二節 フラグメントBとフラグメントCのカップリング反応と
Epothilone D, B の全合成

Epothilone A の場合と同様の条件で、フラグメントBとフラグメントCの鈴木クロスカップリング反応を行ったところ、収率37%でカップリング体74を得た。現在、第一節と同様に反応条件の最適化を行い、収率を改善中である (Scheme 42)。



Scheme 42

以下同様に、得られた **74** を水酸化ナトリウム水溶液により加水分解し (**75**)、山口法によるラクトン化の後 (**76**)、シリル基の除去を行い Epothilone D を合成した。最後にジメチルジオキシランを用いてエポキシ化することにより Epothilone B の触媒的不斉全合成に成功した (Scheme 43)。



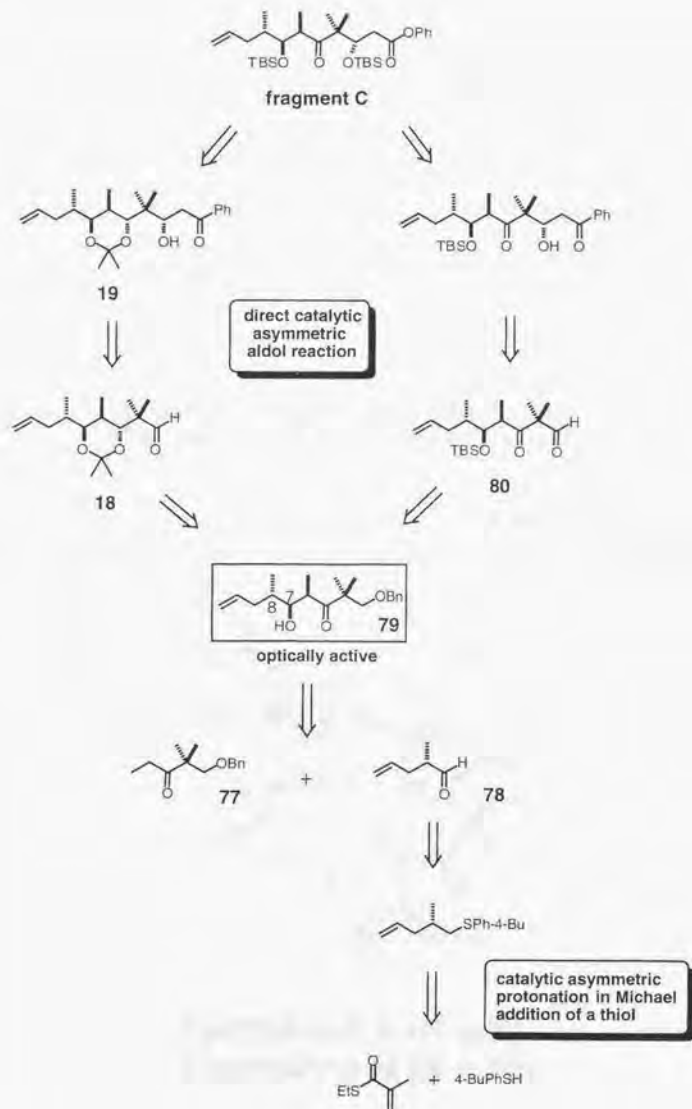
Scheme 43

第六章 今後の展望

現在、鈴木クロスカップリング反応など、収率が不十分な反応の収率の向上を検討中である。また、ここでは不斉アルドール反応を行った際に、ラセミ体を基質とし二種のアルドールを得た。医薬化学への貢献と、反応の学問的な興味としては非常に特徴的で意義深いものであるが、より効率的な合成法を開発するために、光学活性なアルデヒドを基質としての不斉アルドール反応を行うべく検討中である。

第一に不斉エポキシ化検討中である（第四章、第一節参照）。16の不斉エポキシ化に対する反応性の低さはケトンのβ位に隣接する四級炭素の立体障害が原因と考えられ、TBHPあるいはCMHPといった嵩高い酸化剤を用いる系では改善が難しいと考えている。また、他の触媒的不斉エポキシ化反応では、その基質特異性の高さから、16で高い不斉収率が得られるか疑問である。今後はより立体的に嵩高くない酸化剤を用いる反応、及びカルボニル基の強力な活性化法の開発が必要と考えられる。

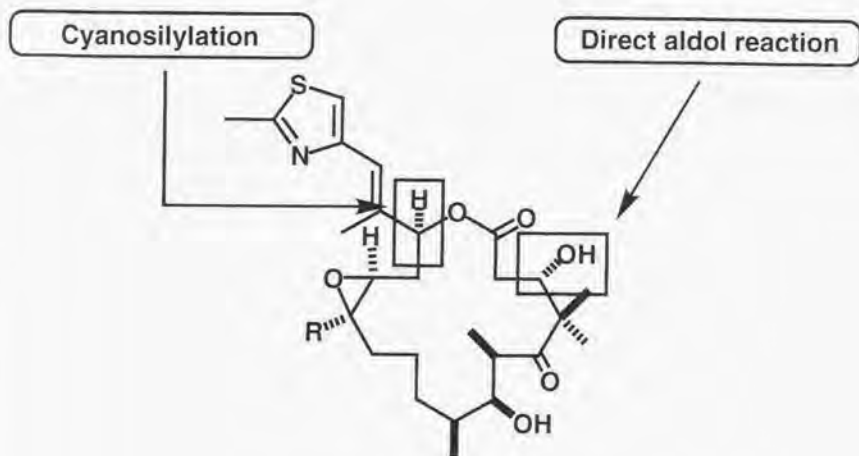
第二に多機能不斉触媒を活用した、チオールMichael付加を利用した不斉プロトン化反応³⁶⁾を用いる合成ルートの検討である。具体的な合成計画を示す(Scheme 44)。不斉反応の基質は文献と同一である³⁶⁾。77はネオペンチルグリコールから容易に合成可能である。鍵となるのは77と78のアルドール縮合である。すなわち、アルドール79において7, 8位が*anti*の立体が得られるかという問題である。Cram則では7, 8位は*syn*になることが予想されるが、類似の基質について先に報告例¹²⁾があり、*anti*体が優先して得られると考えられる。このルートにより短工程で光学活性体としてアルデヒド18が得られ、また、アルデヒド80も合成でき、更に効率的な全合成が可能になると考えられる。また、上記ルートにより、様々な光学活性Epothilone類縁体の効率的合成が可能となり、医薬化学へ貢献できると考え検討中である。



Scheme 44

筆者は柴崎研究室で開発された多機能不斉触媒を活用した不斉シアノシリル化反応、並びに不斉アルドール反応を用いてすべての絶対配置を制御し、また光学的に純粋な Epothilone 類の触媒的不斉合成を達成した。これらは方法論に基づいた全合成である。従来のキラルビルディングブロックを使った合成とは異なり、独自の触媒を用いて不斉を導入する天然物の不斉全合成法、すなわち有機合成化学的触媒的不斉合成法を demonstrate する上で意義深いものである。また、その有効性を示したと考えている。近い将来、有機合成化学的触媒的不斉合成法が天然物等の複雑な化合物の不斉合成の主流になると考えている。

Enantiocontrolled Synthesis Using Multifunctional Asymmetric Catalysts



Epothilone A (R = H)
Epothilone B (R = Me)

実験の部

General Methods. Melting points, which were measured on a Yanagimoto Micro Melting Point Apparatus, are uncorrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-140 polarimeter or on a JASCO P-1010 polarimeter. Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin Elmer 1600 diffraction grating infrared spectrophotometer or a JASCO FT/IR-410 diffraction grating infrared spectrophotometer. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL JMN-LA500 spectrometer and measured with CDCl_3 or C_6D_6 as solvents. Chemical shifts are reported in ppm on the δ scale relative to TMS ($\delta = 0.00$ for ^1H NMR) or using residual CHCl_3 ($\delta = 7.26$ for ^1H NMR and $\delta = 77.0$ for ^{13}C NMR) or benzene ($\delta = 7.15$ for ^1H NMR and $\delta = 128.0$ for ^{13}C NMR) as an internal reference, respectively. EI-Mass spectra were measured on a JEOL JMS-BU20 instruments. All solvents used in the reactions were dried prior to use. All reagents were purified by standard methods. All experiments were performed under anhydrous conditions in an atmosphere of Ar, unless otherwise mentioned, and monitored with analytical TLC (Merck Art. No. 5715, silica gel 60 F₂₅₄ plate). Flash column chromatography were carried out on Merck Art. No. 9385, Silica gel 60 or on Wako, Aluminium Oxide (about 300 mesh ASTM). High performance liquid chromatography (HPLC) was carried out on a JASCO HPLC system consisting of the following equipments: pump, PU-980 intelligent HPLC pump; detector, UNIDEC-100IV or UV-970.

第三章の実験

第一節

Ethyl (2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-formate (22): To a solution of thioacetamide (3.0 g, 0.04 mol) and KHCO_3 (32 g, 0.32 mol) in DME (150 mL) was added ethyl bromopyruvate (15 mL, 0.12 mol) at 0 °C. After being stirred for 5 min at room temperature, pyridine (27.5 mL, 0.34 mol) then TFAA (22.6 mL, 0.16 mol) were added to the reaction mixture at 0 °C and the whole mixture was allowed to stir for 1 h at room temperature. H_2O (500 mL) and AcOEt (500 mL) were added at 0 °C, and organic layer was separated. The aqueous phase was further extracted twice with AcOEt. The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was filtered through silica gel (AcOEt), then purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 4) to give the ester **22** (6.15 g, 0.036 mol; 90%) as a solid: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-formal (23): Ester **22** (3.74 g, 0.022 mol) was dissolved in CH_2Cl_2 (90 mL) and cooled to -78 °C. DIBAL-H (37.1 mL, 1 M solution in CH_2Cl_2 , 0.0374 mol) was added dropwise to for 1 h. A Saturated aqueous Rochelle salt solution (150 mL) then AcOEt (150 mL) were added, and the quenched mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (150 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the aldehyde **23** (1.94 g, 0.0153 mol; 70%): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 167.6, 154.7, 128.7, 19.2.

(2E)-(2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2-propanal (12): To a solution of aldehyde **23** (1.84 g, 14.5 mmol) in benzene (20 mL) was added 2-(triphenylphosphoranylidene)propionaldehyde (5.53 g, 17.4 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 1 h. Evaporation of the solvent under reduced pressure followed by flash column chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 6) produced the desired aldehyde **12** (2.23 g, 13.3 mmol; 92%) as a solid: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.18 (m, 3H).

(2*R*,3*E*)-2-Hydroxy-3-methyl-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-

butenenitrile (13): Into a flame dried flask, **24** (447 mg, 0.625 mmol) was put and dried at 50 °C for 2 h under the reduced pressure. 2 mL of dichloromethane was added, followed by the addition of diethylaluminum chloride (651 μ L, 0.625 mmol, 0.96 M in hexane) under argon atmosphere. After stirring for 10 min, tributylphosphine oxide (546 mg, 2.5 mmol) in dichloromethane (1.8 mL) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 h to give a clear solution. To this stirred solution of the catalyst was added aldehyde **12** (1.045 g, 6.25 mmol) in dichloromethane (13.8 mL) at -40 °C. After 30 min, TMSCN (1.0 mL, 7.5 mmol) was slowly added over 24 h using a syringe pump. (Be careful! TMSCN should be added dropwise from the top of the flask, where the temperature may be above 15 °C. Because the melting point of TMSCN is 11–12 °C.) The reaction mixture was allowed to stir for 39 h at the same temperature. Trifluoroacetic acid (2.0 mL) was added at -40 °C, and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 1 h to hydrolyze the trimethylsilylether of the product. After the addition of ethyl acetate (30 mL), the mixture was stirred for further 30 min. The organic layer was separated and washed with water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The crude product was further purified by flash chromatography (ethyl acetate/hexane 1 : 3) to give cyanohydrin **13** (1.18 g, 97%): $[\alpha]_D^{25} = +16.5$ ($c = 0.7$, CHCl₃) (99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (m, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 151.3, 134.8, 122.0, 118.8, 117.9, 66.7, 49.3, 15.3; EI-MS m/z 194 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₉H₁₀N₂OS (M⁺): 194.0514, Found: 194.0513.

(2*R*,3*E*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-(2-methyl-1,3-

thiazol-4-yl)-3-butenenitrile (25): To a solution of cyanohydrin **13** (6 mg, 0.029 mmol) in DMF (0.5 mL) were added imidazole (6 mg, 0.087 mmol) and TBSCl (6.6 mg, 0.0435 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. A saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the

silylether **25** (8.9 mg, 0.029 mmol; 99%) in 99% ee as a colorless oil: $[\alpha]_D^{17} = +17.7$ ($c = 0.845$, CHCl_3) (97% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165, 152, 134, 122, 118, 118, 68, 25, 19, 18, 14, -5.27, -5.28. The enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis [DAICEL CHIRALPAK AD, hexane/2-propanol (100:1, v/v), flow rate: 1.0 mL/min, retention time: 7.5 min (*R*) isomer and 8.0 min (*S*)-isomer, detection at 254 nm].

(2*R*,3*E*)-Ethyl 2-hydroxy-3-methyl-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-butanoate (26): Cyanohydrin **13** (348 mg, 1.79 mmol) was dissolved in ca. 5.6 M HCl solution in ethanol (10 mL) and concentrated HCl(aq) (5 mL). The reaction mixture was heated at 90 °C for 5 h, and then poured into saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) at 0 °C. The mixture was extracted with AcOEt (100 mL) for three times and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) to give the ester **26** (359 mg, 1.486 mmol; 83%) as a solid: $[\alpha]_D^{25} = -116$ ($c = 0.72$, CHCl₃) (99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.27 (dq, $J = 3.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.25 (dq, $J = 3.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.07 (m, 3H), 1.27 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 165.1, 152.8, 136.2, 123.1, 117.1, 77.0, 62.6, 19.6, 14.5, 14.5; EI-MS m/z 241 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₁H₁₅NO₄S (M⁺): 241.0772, Found: 241.0771.

(2*R*,3*E*)-Ethyl 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-butenoate (27): To a solution of ester **26** (309 mg, 1.28 mmol) in DMF (2 mL) were added imidazole (262 mg, 3.84 mmol) and TBSCl (290 mg, 1.92 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. A saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the silylether **27** (451 mg, 1.27 mmol; 99%) in 99% ee as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = -41.8$ ($c = 0.85$, CHCl₃) (99% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.09 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 164.9, 153.1, 137.4, 121.6, 116.7, 78.5, 61.3, 26.1, 19.6, 18.7, 14.6, 14.5, -4.7, -4.7; EI-MS m/z 355 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₇H₂₉NO₄SiS (M⁺): 355.1637, Found: 355.1636. The enantiomeric excess was determined by chiral stationary phase HPLC analysis [DAICEL CHIRALPAK AD, hexane/2-propanol (250:1, v/v), flow rate: 1.0 mL/min, retention time; 9.5 min (*S*) isomer and 11.5 min (*R*)-isomer, detection at 254 nm].

(2*R*,3*E*)-Ethyl 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-4-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-3-butenal (**14**): Ester **27** (105 mg, 0.3 mmol) was dissolved in toluene (20 mL) and cooled to -78 °C. DIBAL-H (325 μ L, 1 M solution in toluene, 0.32 mmol) was added dropwise to maintain the temperature at -78 °C. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at the same temperature for 1 h. A Saturated aqueous Rochell salt solution (40 mL) then AcOEt (30 mL) were added, and the quenched mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the aldehyde **14** (86 mg, 0.28 mmol; 94%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +148.9$ ($c = 0.75$, CHCl_3) (99% ee); IR (neat) 2929, 2857, 2360, 1732, 1471, 1254, 1109, 839, 780, 669 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, $J = 1.37$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 165.2, 152.8, 134.6, 121.9, 117.0, 83.3, 26.1, 19.6, 18.6, 15.3, -4.5, -4.6; EI-MS m/z 311 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SiS}$ (M^+): 311.1375, Found : 311.1378.

(1*E*,3*S*)- 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-6-trimethylsilyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1-hexen-5-yne (**29**): (Trimethylsilyl)acetylene (198 μ L, 1.4 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and cooled to -78 °C. Butyl lithium (903 μ L, 1.55 M hexane solution, 1.4 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 20 min. Then aldehyde **14** (218 mg, 0.7 mmol) in THF (1 mL) was added to the reaction mixture. After 40 min methyl chloroformate (216 μ L, 2.8 mmol) was added and the whole mixture was stirred more 30 min. A saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the diastereomixture of the carbonate **28** (259 mg, 0.55 mmol; 79%) as a colorless oil.

To a solution of carbonate **28** (65 mg, 0.14 mmol) and palladium acetate (6.2 mg, 0.028 mmol) and ammonium formate (35 mg, 0.56 mmol) in benzene (2 mL) was added tributylphosphine, and heated at 50 °C. After 24 h the mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography

(AcOEt/hexane, 1 : 100) to give the alkyne **29** (28 mg, 0.07 mmol; 51%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{25} = +31.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3) (99% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.32 (dd, $J = 5.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 7.2, 16.7$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 5.0, 16.7$ Hz, 1H), 2.01 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 9H), 0.05 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 153.1, 141.2, 119.4, 115.6, 104.8, 86.2, 76.9, 29.0, 25.9, 19.3, 18.4, 13.8, 0.14, -4.6, -4.8; EI-MS m/z 393 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NOSi}_2\text{S}$ (M^+) : 393.1978, Found : 393.1984.

(1E,3S,5Z)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-6-trimethylsilyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-hexadiene (33) and (1E,3S,5Z)-2-Methyl-6-trimethylsilyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-hexadiene-3-ol (34): Alkyne **29** (60 mg, 0.15 mmol) was dissolved in Et_2O (3 mL) and cooled to -78°C . $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (225 μL , 0.76 mmol) then $i\text{-PrMgBr}$ (762 μL , 2.0 M Et_2O solution, 1.52 mmol) were added, and the mixture was warmed up to -50°C and stirred for 1 h. A saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 20 \rightarrow 1 : 2) to give the alkene **33** (42 mg, 0.105 mmol; 69%) and **34** (11 mg, 0.04 mmol; 26%). **33**: $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ ($c = 0.45$, CHCl_3) (99% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 5.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.01 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 153.7, 145.9, 142.8, 131.3, 119.5, 115.7, 79.4, 41.1, 26.5, 19.8, 18.9, 14.5, 0.85, -4.0, -4.3; EI-MS m/z 395 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NOSi}_2\text{S}$ (M^+) : 395.2134, Found : 395.2134. **34**: $[\alpha]_D^{25} = -7.8$ ($c = 0.23$, CHCl_3) (99% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 0.08 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.2, 147.6, 144.0, 141.5, 128.6, 119.2, 115.8, 100.7, 39.3, 19.3, 14.5, 0.34; EI-MS m/z 281 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSiS}$ (M^+) : 281.1270, Found : 281.1275.

(1E,3S,5Z)-2-Methyl-6-iodo-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-hexadiene-3-ol (35): To a solution of alken **33** (9 mg, 0.023 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added iodine (17 mg, 0.068 mmol) and the mixture was stirred at room

temperatuer for 12 h. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2) to give the mixture of iodoalkene which was directly used in the next step.

To a mixture of iodoalkene in THF (1 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (0.5 mL) at 0°C and the mixture was stirred at room temperatuer for 12 h. Then the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) at 0°C and extracted with AcOEt (20 mL) for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane}$, 1 : 1) then preparative thin-layer chromatography (silica gel, $\text{AcOEt}/\text{hexane}$, 1 : 1.5) to give the hydroxyalkene **35** (5.7 mg, 0.017 mmol; 75% in 2 steps): $[\alpha]_D^{25} = -11.0$ ($c = 0.25$, CHCl_3) (99% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (dt, $J = 1.4, 7.5$ Hz, 1H), 6.28 (dt, $J = 6.3, 7.5$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.08 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 152.7, 141.2, 137.5, 119.5, 116.0, 84.8, 76.2, 40.6, 19.3, 14.5; EI-MS m/z 335 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{SI}$ (M^+) : 334.9841, Found : 334.9839.

(1E, 3S, 5Z)-2-Methyl-6-trimethylsilyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-hexadiene-3-yl acetate (fragment A): To a solution of alken **35** (4.5 mg, 0.013 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added triethylamine (7.5 μL , 0.054 mmol) and acetic anhydride (2.5 μL , 0.027 mmol) then, small amount of DMAP. The mixture was stirred at room temperatuer for 6 h, then a saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography ($\text{AcOEt}/\text{hexane}$, 1 : 4) to give the **fragment A** (5.1 mg, 0.013 mmol; quant): $[\alpha]_D^{25} = -27.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3) (99% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (dt, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 6.5, 7.5$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 165.1, 152.7, 137.0, 136.6, 121.2, 116.8, 85.5, 77.2, 38.8, 21.5, 19.6, 15.3; EI-MS m/z 377 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{SI}$ (M^+) : 376.9947, Found : 376.9949.

(1E, 3S, 5Z)-2-Methyl-6-iodo-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-hexadiene-3-ol (35): To a solution of alken **34** (11 mg, 0.039 mmol) in CH_2Cl_2 (1

mL) was added iodine (50 mg, 0.2 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2) and then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 1.5) to give the iodoalkene **35** (7.7 mg, 0.023 mmol; 59%).

第三節

(3*S*, 4*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-4-pentenal (40): To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride in THF (4 mL) was added buthyl lithium (360 μ L, 1.52 M hexane solution, 0.55 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. Then the mixture was cooled to -78 °C and aldehyde **14** (131 mg, 0.42 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture, which was then allowed to warm up to room temperature gradually and stirred for 2 h. H₂O (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by alumina flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 30) to give the enol ether (91 mg, 0.27 mmol; 64%) which was immediately used in the next step.

To the solution of the enol ether (91 mg, 0.27 mmol) in THF (4 mL) and H₂O (0.4 mL) was added mercury acetate (402 mg, 1.26 mmol) and the mixture was stirred for 2.5 h. Tetrabutylammonium iodide (1.55 g, 4.2 mmol) was added to the solution which was stirred for further 2 h. A saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 6) to give the aldehyde **40** (52 mg, 0.16 mmol; 60%) as a colorless oil.

(1*E*, 3*S*, 5*Z*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6-iodo-2-methyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-heptadiene (41): To a suspension of (ethyl)triphenylphosphonium iodide (200 mg, 0.48 mmol) in THF (1 mL) was added buthyl lithium (315 μ L, 1.52 M hexane solution, 0.48 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Then the mixture was added to the solution of iodine (122 mg, 0.48 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C, and the whole mixture was allowed to warm up to -20 °C, then NaHMDS (463 μ L, 1 M THF solution, 0.46 mmol) was added to the mixture. After 15 min the mixture was cooled to -78 °C again and aldehyde **40** (52 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL) was added to the mixture, which was then warm up to -20 °C gradually. After 1.5 h a saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer

was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (CH_2Cl_2) then second silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 50) to give the iodoalkene **41** (37 mg, 0.08 mmol; 50%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{25} = +14.2$ ($c = 1.63$, CHCl_3) (99% ee); IR (neat) 2954, 2927, 2855, 2360, 1733, 1653, 1506, 1471, 1387, 1360, 1251, 1183, 1068, 951, 884, 835, 776, 727, 457 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46 (dt, $J = 1.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 153.4, 142.1, 132.5, 119.3, 115.6, 102.7, 77.6, 44.1, 34.0, 26.2, 19.6, 18.6, 14.5, -4.3, -4.6; EI-MS m/z 448 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 406 ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SI}$ ($\text{M}^+ - t\text{-Bu}$): 406.0158, Found: 406.0166.

(1E,3S,5Z)-3-Hydroxy-6-iodo-2-methyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-heptadiene (42): To the solution of iodoalkene **41** (34 mg, 0.073 mmol) in THF (2 mL) was added HF \cdot Py (1 mL) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) at 0°C and extracted with AcOEt (30 mL) for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the hydroxyalkene **42** (26 mg, 0.073 mmol; quant): $[\alpha]_D^{25} = -8.4$ ($c = 0.85$, CHCl_3) (99% ee); IR (neat) 3370, 2951, 2919, 2848, 1725, 1654, 1508, 1427, 1375, 1288, 1188, 1150, 1096, 1053, 1021, 965, 881, 813, 728, 450 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.53 (dt, $J = 1.3, 6.5$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.17 (brs, 1H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 153.0, 141.8, 131.8, 119.5, 116.1, 103.7, 76.8, 42.8, 34.1, 19.5, 14.8; EI-MS m/z 349 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{SI}$ (M^+): 348.9998, Found: 348.9988.

(1E,3S,5Z)-6-Iodo-2-methyl-1-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1,5-heptadiene-3-yl acetate (fragment B): To a solution of alken **42** (23 mg, 0.066 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) was added triethylamine (12 μL , 0.13 mmol) and acetic anhydride (37 μL , 0.26 mmol) then, small amount of DMAP. The mixture was stirred at room temperature for 6 h, then a saturated aqueous NH_4Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and

the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 4) to give the **fragment B** (25 mg, 0.063 mmol; 96%): $[\alpha]_D^{24} = -24.6$ ($c = 1.2$, CHCl_3) (99% ee); IR (neat) 3454, 3110, 2958, 2916, 2855, 1736, 1655, 1503, 1428, 1369, 1295, 1234, 1184, 1130, 1105, 1019, 964, 872, 730 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.41 (dt, $J = 1.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.09 (m, 3H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 165.0, 152.8, 137.3, 130.7, 121.0, 116.7, 104.0, 77.7, 40.7, 34.1, 21.6, 19.6, 15.3; EI-MS m/z 391 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{SI}$ (M^+): 391.0103, Found : 391.0102.

第四章

第一節

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-1-propanol (43): To a solution of neopentyl glycol **15** (550 mg, 5.28 mmol) in benzene (30 mL) were added benzaldehyde (644 μ L, 6.34 mmol) and TsOH \cdot H₂O (100 mg, 0.53 mmol), then the mixture was heated at azeotropically reflux using Dean-Stark apparatus. After 5 h a saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (100 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (100 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 50) to give the acetal (914 mg, 4.75 mmol; 90%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 129.2, 128.6, 126.5, 102.1, 78.0, 30.6, 23.4, 22.2; EI-MS *m/z* 192 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₂H₁₆O₂ (M⁺): 192.1150, Found : 192.1150.

To a solution of acetal (895 mg, 4.66 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added DIBAL-H (12.25 mL, 0.95 M solution in hexane, 12.25 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 9 h. A Saturated aqueous Rochelle salt solution (150 mL) then AcOEt (150 mL) were added, and the quenched mixture was stirred for 2 h. The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (150 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 5) to give the alcohol **43** (850 mg, 4.38 mmol; 94%) as a colorless oil; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.57 (m, 1H), 0.94 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 129.0, 128.7, 128.1, 80.1, 74.1, 72.4, 36.8, 22.5; EI-MS *m/z* 194 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₂H₁₈O₂ (M⁺): 194.1307, Found : 194.1307.

3-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-1-propanal (44): To a solution of alcohol **43** (838 mg, 4.31 mmol) in DMSO (10 mL) were added triethylamine (1.8 mL, 12.9 mmol), and then SO₃ \cdot Py complex (1.03 g, 6.47 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, then poured into ice-water (40 mL). AcOEt (40 mL) was added to the mixture and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further

extracted twice with AcOEt (40 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 20) to give the aldehyde **44** (746 mg, 3.88 mmol; 90%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 205.9, 138.7, 129.0, 128.2, 128.0, 75.7, 74.0, 47.7, 19.6; EI-MS m/z 192 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (M^+): 192.1150, Found : 192.1156.

7-Bnzyloxy-6,6-dimethyl-4-hepten-3-one (16): To a solution of *N,N*-diisopropylamine (638 μL , 4.55 mmol) in THF (20 mL) was added butyl lithium (2.64 mL, 1.58 M hexane solution, 4.17 mmol) at -78°C . The mixture was allowed to warm up to 0°C and stirred for 40 min, then cooled to -78°C again and 2-butanone (408 μL , 4.55 mmol) was added to the mixture. After 1 h aldehyde **44** (729 mg, 3.79 mmol) in THF (2 mL) was added to the mixture and the whole mixture was stirred for 1 h. A saturated aqueous NH_4Cl (40 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (40 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (40 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was used in the next step without further purification.

To a solution of crude mixture of hydroxyketone in CH_2Cl_2 (30 mL) were added TFAA (803 μL , 5.69 mmol) and DBU (1.7 mL, 11.4 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. A saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 25) to give the enone **16** (765 mg, 3.07 mmol; 81% in 2 steps) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, 5H), 6.87 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.9, 153.7, 138.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.5, 78.7, 73.7, 38.5, 33.6, 24.3, 8.5; EI-MS m/z 246 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (M^+): 246.1620, Found : 246.1624.

7-Benzyloxy-4,5-trans-epoxy-6,6-dimethyl-3-heptanone, mixture of (4*S*,5*R*) and (4*R*,5*S*) isomers, (17): To a solution of enone **16** (5 g, 20.2 mmol) in MeOH (120 mL) were added 10% aqueous solution of NaOH (4 mL) and 30%

aqueous solution of H_2O_2 (11.5 mL) at 0°C . The mixture was stirred for 13 h, and then saturated aqueous NH_4Cl (100 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) were added to the mixture. The solvent was removed under reduced pressure, then AcOEt (100 mL) was added and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (100 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 25) to give the epoxyketone **17** (3.51 g, 13.4 mmol; 66%) as a colorless oil: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.44 (dq, $J = 7.2, 17.9$ Hz, 1H), 2.33 (dq, $J = 7.2, 17.9$ Hz, 1H) 1.04 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 208.8, 138.7, 128.7, 127.9, 127.8, 77.2, 73.7, 63.8, 59.9, 36.0, 31.1, 21.2, 20.7, 7.4; EI-MS m/z 262 (M^+); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (M^+): 262.1569, Found: 262.1571.

7-Benzyloxy-5-hydroxy-4,6,6-trimethyl-3-heptanone, mixture of (4*S*,5*R*) and (4*R*,5*S*) isomers, (48): To a solution of epoxy ketone **17** (2.60 g, 9.91 mmol) in MeOH (40 mL) were added sodium acetate (2.44 g, 2.97 mmol) and *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (1.24 g, 1.49 mmol) at 0°C . The mixture was stirred for 1 h, then saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added to the mixture. The solvent was removed under reduced pressure, then AcOEt (50 mL) was added and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 40) to give the epoxy oxime **46** (2.40 g, 8.23 mmol; 83%) as a colorless oil.

To a suspension of CuCN (3.7 g, 41.4 mmol) in Et_2O (20 mL) was added MeLi (75 mL, 1.1 M Et_2O solution, 82.7 mmol) at -78°C then the mixture was warmed up to 0°C and stirred for 20 min. The mixture was cooled to -78°C again and epoxy oxime **46** (2.41 g, 8.27 mmol) in Et_2O (2 mL) was added to the solution. After stirring for 20 h at the same temperature, saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and aqueous NH_3 (30 mL) were added to the mixture. The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 20) to give the hydroxyoxime **47** (1.53 g, 4.96 mmol; 60%) as a colorless oil.

Raney nickel (50% slurry in water, ca. 3 g, purchased from Aldrich) was washed with H₂O then with MeOH, and suspended in MeOH (7 mL), H₂O (1 mL) and acetone (1 mL). H₃BO₃ (1.5 g, 23.8 mmol) was added to the mixture, which was stirred for 1 h. Hydroxyoxime **47** (1.22 g, 4.0 mmol) in THF (7 mL) was added and whole mixture was stirred under H₂ for 2 h. The mixture was filtered through celite and the solvents were removed under reduced pressure. H₂O (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 20) to give the hydroxyketone **48** (862 mg, 3.1 mmol; 78%) as a colorless oil: IR (neat) 3461, 3030, 2971, 2936, 2875, 2360, 1693, 1455, 1411, 1378, 1259, 1207, 1102, 1050, 1027, 973, 801, 737, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 5H), 4.39 (s, 2H), 3.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.83 (dq, J = 2.8, 6.7 Hz, 1H), 2.45 (dq, J = 7.2, 18.3 Hz, 1H), 2.40 (dq, J = 7.2, 18.3 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz), 0.91 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 218.8, 138.6, 128.6, 127.9, 127.8, 82.0, 77.5, 73.5, 44.6, 40.2, 36.2, 23.2, 21.8, 18.3, 7.6; EI-MS *m/z* 279 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₅H₂₇O₃ (M⁺): 279.1960. Found: 279.1952.

4-(1-Benzoyloxy-2-methyl-2-propyl)-6-ethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane, mixture of (4R,5R,6R) and (4S,5S,6S) isomers, (49) and 4-(1-Benzoyloxy-2-methyl-2-propyl)-6-ethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane, mixture of (4R,5R,6S) and (4S,5S,6R) isomers, (50): To a solution of hydroxyketone **48** (18.4 mg, 0.066 mmol) in MeOH (1 mL) was added NaBH₄ (5.5 mg, 0.145 mmol) and the mixture was stirred for 2 h. A saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 3) to give the diol (9.6 mg, 0.034 mmol; 52%) and the isomer of diol (6.9 mg, 0.025 mmol; 37%) as a colorless oil. To a solution of diol (9.6 mg, 0.034 mmol) in DMF (1 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (11 μL, 0.0856 mmol) and small amount of PPTS, then the mixture was stirred for 24 h at 70 °C. H₂O (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further

extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 3) to give the acetonide **49** (4.6 mg, 0.014 mmol; 42%) and starting material (5.0 mg, 0.0178 mmol; 52%) as a colorless oil.

To a solution of the isomer of diol (6.8 mg, 0.024 mmol) in DMF (1 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (7.5 μL , 0.0606 mmol) and small amount of PPTS, then the mixture was stirred for 24 h at 70 °C. H_2O (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 3) to give the acetonide **50** (5.7 mg, 0.0177 mmol; 73%) and starting material (1.1 mg, 0.0039 mmol; 16%) as a colorless oil.

7-Benzyloxy-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,6-trimethyl-3-heptanone, mixture of (4S,5R) and (4R,5S) isomers, (53): To a solution of hydroxyketone **48** (127.7 mg, 0.459 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) were added diisopropylethylamine (240 μL , 1.38 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (160 μL , 0.69 mmol), then the mixture was stirred for 15 min. A saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 100) to give the silyloxyketone **53** (158 mg, 0.404 mmol; 88%) as a colorless oil.

1-Benzyloxy-3-hydroxy-2,2,4,6-tetramethyl-8-nonen-5-one, mixture of (3R,4S,6S) and (3S,4R,6R) isomers, (55): To a solution of hydroxyketone **48** (1.073 g, 3.85 mmol) in THF (5.5 mL) and DMPU (2 mL) was added LHMDS (8.48 mL, 1.0 M THF solution, 8.48 mmol) at -78 °C followed with DMPU (9.5 mL) again. After 40 min, allyl bromide (1.67 mL, 19.3 mmol) was added to the mixture, which was stirred at the same temperature for 1.5 h. A saturated aqueous NH_4Cl (50 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and

concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane/CH₂Cl₂, 1 : 20 : 10) to give the allylketone **55** (589 mg, 1.85 mmol; 48%) as a colorless oil, and the starting material **48** (558 mg, 2.0 mmol): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 5H), 5.60 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 (brs, 1H), 3.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.91 (dq, J = 3.6, 7.0 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ; EI-MS *m/z* 318 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₂₀H₃₀O₃ (M⁺) : 308.2195, Found : 318.2193.

1-Benzoyloxy-2,2,4,6-tetramethyl-8-nonen-3,5-diol, mixture of (3R,4R,5S,6S) and (3S,4S,5R,6R) isomers, (56) and 1-Benzoyloxy-2,2,4,6-tetramethyl-8-nonen-3,5-diol, mixture of (3R,4R,5R,6S) and (3S,4S,5S,6R) isomers, (57): Tetramethylammonium triacetoxymethylborohydride (337 mg, 1.28 mmol) was dissolved in MeCN (3.5 mL) and AcOH (2 mL) and the mixture was cooled to -40 °C. Ketone **55** (204 mg, 0.641 mmol) in MeCN (1 mL) was added to the mixture, which was then allowed to warm up to -20 °C. Then Tetramethylammonium triacetoxymethylborohydride (337 mg, 1.28 mmol) was added portionwise for 5 times and stirred for 240 h at the same temperature. Then the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (100 mL) at 0 °C and extracted with AcOEt (100 mL) for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 30) to give the diol **56** (162 mg, 0.506 mmol; 79%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 5H), 5.80 (dddd, J = 6.8, 8.2, 10.4, 16.2 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.64 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz), 0.88 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 138.0, 137.8, 128.9, 128.6, 128.0, 116.2, 85.0, 82.1, 75.5, 74.1, 39.5, 38.1, 36.0, 34.6, 23.0, 20.3, 15.6, 13.6; EI-MS *m/z* 321 (M⁺+1); EI-HRMS Calcd for C₂₀H₃₃O₃ (M⁺+1) : 321.2430, Found : 321.2432 and stereoisomer **57** (23 mg, 0.0705 mmol; 11%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 5H), 5.75 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.45 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 9.1 Hz, 3H).

4-(1-Benzyloxy-2-methyl-2-propyl)-6-(1-pente-4-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane, mixture of (4*R*,5*R*,6*S*,4'*S*) and (4*S*,5*S*,6*R*,4'*R*) isomers, (58): To a solution of diol **56** (123 mg, 0.384 mmol) in DMF (2 mL) were added 2-methoxypropene (110 μ L, 1.15 mmol) and small amount of TsOH \cdot H₂O, then the mixture was stirred for 20 h at room temperature. A saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 200) to give the acetonide **58** (133 mg, 0.368 mmol; 96%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 3.3, 10.3 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.4, 137.6, 128.5, 127.7, 127.6, 116.3, 100.4, 78.2, 77.2, 73.8, 73.6, 39.2, 37.9, 32.9, 32.8, 26.3, 23.8, 21.4, 20.2, 14.7, 13.6; EI-MS *m/z* 360 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₂₃H₃₆O₃ (M⁺) = 360.2664, Found ; 360.2663.

4-(1-Benzyloxy-2-methyl-2-propyl)-6-(1-pente-4-yl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxane, mixture of (4*R*,5*R*,6*R*,4'*S*) and (4*S*,5*S*,6*S*,4'*R*) isomers, (59): To a solution of diol **57** (19.8 mg, 0.0619 mmol) in DMF (1 mL) were added 2-methoxypropene (12 μ L, 0.124 mmol) and small amount of TsOH \cdot H₂O, then the mixture was stirred for 20 h at room temperature. A saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 200) to give the acetonide **59** (16 mg, 0.0451 mmol; 73%) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 2.3, 9.7 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

2-Methyl-2-[2,2,5-trimethyl-6-(1-pente-4-yl)-1,3-dioxan-4-yl]-3-propanol, mixture of (4'R,5'R,6'S,4''S) and (4'S,5'S,6'R,4''R) isomers, (60): Lithium (400 mg, 57.6 mmol) was dissolved in liq.NH₃ (ca. 30 mL) at -78 °C, and to the mixture were added *t*-BuOH (1 mL), and then acetone 58 (540 mg, 1.5 mmol) in THF (6 mL). After 40 min MeOH (1 mL) was added to the mixture slowly, followed with saturated aqueous NH₄Cl (30 mL). AcOEt (30 mL) was added to the mixture, then the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 7) to give the alcohol 60 (405 mg, 1.5 mmol; quant) as a colorless oil: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 3.3, 10.5 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 116.4, 100.6, 82.5, 73.6, 71.8, 38.8, 37.6, 33.1, 32.6, 26.1, 23.6, 22.0, 19.0, 14.5, 13.7; EI-MS *m/z* 271 (M⁺+1); EI-HRMS Calcd for C₁₆H₃₁O₃ (M⁺+1): 271.2273. Found: 271.2266.

2-Methyl-2-[2,2,5-trimethyl-6-(1-pente-4-yl)-1,3-dioxan-4-yl]-3-propanal, mixture of (4'R,5'R,6'S,4''S) and (4'S,5'S,6'R,4''R) isomers, (18): To the solution of alcohol 60 (384 mg, 1.42 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) were added NMO (250 mg, 2.13 mmol) and MS4A (710 mg) then TPAP (32 mg, 0.071 mmol), and the mixture was allowed to stir for 1 h. The mixture was filtered through celite, and a brine (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 20) to give the aldehyde 18 (339 mg, 1.26 mmol; 89%) as a colorless oil: IR (neat) 3734, 3075, 2975, 2935, 2877, 2702, 2360, 2341, 1730, 1639, 1463, 1378, 1221, 1182, 1122, 1083, 1001, 912, 886, 812, 782, 668 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 3.5, 10.5 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 137.2, 116.5, 100.9, 78.9, 73.5, 50.0, 37.7, 33.1, 32.7, 25.8, 23.6, 19.2, 16.6, 14.7, 13.8; EI-MS *m/z* 268 (M⁺); EI-HRMS Calcd for C₁₆H₂₈O₃ (M⁺): 268.2038.

Found : 268.2036.

3-(1-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3-pentanol-4-yl)-4-methyl-tetrahydro-2-pyrone, mixture of (3*S*,4*S*,3'*R*,4'*R*) and (3*R*,4*R*,3'*S*,4'*S*) isomers, (61):

To the solution of acetonide **58** (36 mg, 0.1 mmol) in THF (1 mL) was added $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ complex (200 μL , 1.0 M THF solution, 0.2 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred for 4 h at room temperature. MeOH (0.2 mL) was added to the mixture slowly followed by 10% aqueous solution of NaOH (0.2 mL) and 30% aqueous solution of H_2O_2 (0.2 mL) at 0 °C, and the whole mixture was stirred for 2 h at room temperature. A saturated aqueous NH_4Cl (30 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) were added to the mixture at 0 °C followed with AcOEt (50 mL) and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the alcohol (25 mg, 0.067 mmol; 67%).

To the mixture of alcohol (25 mg, 0.067 mmol) in DMF (2 mL) was added PDC (248 mg, 0.66 mmol), and the mixture was stirred for 36 h at room temperature. A brine (30 mL) was added to the mixture at 0 °C followed with AcOEt (30 mL) and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) to give the carboxylic acid (7.8 mg, 0.0198 mmol; 30%) as a colorless oil.

To the mixture of carboxylic acid (7.8 mg, 0.0198 mmol) in THF (1.5 mL) and 1*N*. aqueous solution of HCl (1 mL) was added, and the mixture was stirred for 48 h at 50 °C. A saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the lactone **61** (4.7 mg, 0.014 mmol; 70%).

第二節

General procedure for the epoxide opening reaction using a cuprate reagent (entry 1).⁽¹²⁾

To a suspension of CuCN (54 mg, 0.6 mmol) in ether (4 mL) was added methyllithium (1.1 mL, 1.2 mmol, 1.1 M in ether) at -78 °C. Then the temperature was gradually raised to 0 °C, and the mixture was stirred for 20 min to give clear solution. To the solution was added epoxy oxime (33 mg, 0.12 mmol) in ether (1.0 mL) and the resulting mixture was stirred for 24 h at the same temperature. And then saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and aqueous NH₃ (20 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The organic layer was separated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The crude product was further purified by flash chromatography (ethyl acetate/hexane 1/20) to give methyloxime-alcohol (30 mg, 85%).

第三節

Procedure for the Preparation of (*R*)-LLB Complex (Which Was Used for (*R*)-Heteropolymetallic Asymmetric Catalyst).

To a stirred solution of (*R*)-binaphthol (3.50 g, 12.2 mmol), in THF (39.7 mL) at 0 °C, was added a solution of La(*O-i-Pr*)₃ (20.4 mL, 4.07 mmol, 0.2 M in THF, freshly prepared from the powder of La(*O-i-Pr*)₃ and dry THF). The solution was stirred for 30 min at room temperature, and then the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was dried for 1 h under reduced pressure (ca. 5 mmHg) and dissolved in THF (60.5 mL). The solution was cooled to 0 °C, and *n*-BuLi (7.45 mL, 12.2 mmol, 1.64 M in hexane) was added. The mixture was stirred for 12 h at room temperature to give a 0.06 M (*R*)-LLB solution, which was used for the preparation of (*R*)-heteropolymetallic asymmetric catalyst. This catalyst solution can be stored for several months under an atmosphere of argon. (CAUTION: The powder of La(*O-i-Pr*)₃ should be used immediately after opening the ampule).

(3*S*, 4'*R*, 5'*R*, 6'*S*, 4''*S*)-3-Hydroxy-4-methyl-4-[2, 2, 5-trimethyl-6-(1-pent-4-yl)-1, 3-dioxan-4-yl]pentophenone (62) and

(3*S*, 4'*S*, 5'*S*, 6'*R*, 4''*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-4-[2, 2, 5-trimethyl-6-(1-pent-4-yl)-1, 3-dioxan-4-yl]pentophenone (63): To a stirred solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide (KHMDs, 532 μL, 0.266 mmol, 0.5 M in toluene) at 0 °C, was added a solution of water (590 μL, 0.59 mmol, 1.0 M in THF). The resulting solution was stirred for 20 min at 0 °C and then (*R*)-LLB (2.95 mL, 0.295 mmol, 0.1 M in THF) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The pale yellow solution thus obtained was then cooled to -20 °C, and acetophenone (1.38 mL, 11.8 mmol) was added. The solution was stirred for 20 min at this temperature and then aldehyde **18** (397 mg, 1.48 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 168 h at -20 °C. The mixture was quenched by addition of 1 N HCl (4 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, ethyl acetate/hexane 1/30) to give **62** (172 mg, 0.177 mmol; 30%) in 89% ee as a colorless oil and **63** (166 mg, 0.171 mmol; 29%) in 88% ee as a colorless oil and starting material **18** (143 mg, 0.532 mmol; 36%). **63**: [α]_D²⁰ = -16.0 (c = 0.895, CHCl₃) (89% ee); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.23 (ddd, J = 1.7, 2.9, 8.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 1.7 Hz,

1H), 3.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 3.0, 9.9$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 8.6, 15.3$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 2.9, 15.3$ Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 201.3, 137.7, 137.4, 133.5, 128.9, 128.6, 116.5, 100.7, 81.5, 74.9, 73.8, 41.7, 40.9, 37.8, 33.3, 32.8, 26.4, 24.0, 20.2, 16.6, 14.7, 14.0. **63**: $[\alpha]_D^{25} = -62.0$ ($c = 0.97$, CHCl_3) (88% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.33 (ddd, $J = 2.4, 4.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 4.2$ Hz), 3.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 3.3, 10.3$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6, 15.9$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 2.4, 15.9$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 200.7, 137.9, 137.4, 133.4, 128.9, 128.5, 116.5, 100.9, 81.1, 73.9, 73.5, 41.2, 41.2, 37.8, 33.0, 32.8, 26.3, 23.8, 20.1, 20.0, 14.7, 14.1; EI-MS m/z 389 ($M^+ + 1$); EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_4$ ($M^+ + 1$): 389.2692. Found: 389.2695. The enantiomeric excesses were determined by chiral stationary phase HPLC analysis [DAICEL CHIRALPAK AD, hexane/2-propanol (100:1, v/v), flow rate: 1.0 mL/min, retention time: 11 min (*S*) isomer and 12.5 min (*R*)-isomer, detection at 254 nm for **62**, and DAICEL CHIRALPAK AD, hexane/2-propanol (100:1, v/v), flow rate: 1.0 mL/min, retention time: 10 min (*S*) isomer and 12 min (*R*)-isomer, detection at 254 nm for **63**].

(3*S*, 4'*R*, 5'*R*, 6'*S*, 4''*S*)-Phenyl-3-hydroxy-4-methyl-4-[2,2,5-trimethyl-6-(1-pente-4-yl)-1,3-dioxan-4-yl]pentanoate (64): Into a flame dried flask, MS4A (11 mg) was put and dried at 180 °C for 12 h under the reduced pressure. Ligand **65** (5.7 mg, 0.0135 mmol) and K_2CO_3 (15 mg, 0.108 mmol) were added, followed by CH_2Cl_2 (400 μL) under argon atmosphere. To the suspension were added SnCl_4 (14 μL , 0.0135 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) and BTSP (230 μL , 0.216 mmol, 0.94 M in CH_2Cl_2) at 0 °C. After 10 min aldol **62** (21 mg, 0.054 mmol) in CH_2Cl_2 (600 μL) was added to the mixture and the whole mixture was stirred for 10 h at the same temperature. A saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the ester **64** (15 mg, 0.0373 mmol; 69 %) as a colorless oil and starting material **62** (4.6 mg, 0.0119 mmol; 22 %). **64**: $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ ($c = 1.55$, CHCl_3)

(89% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.16 (dd, $J = 3.0, 9.8$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 6.1$ Hz), 3.31 (dd, $J = 2.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 3.0, 14.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 9.8, 14.7$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 172.4, 152.4, 138.2, 130.6, 126.6, 122.8, 117.1, 101.2, 81.8, 75.5, 74.5, 42.2, 38.6, 38.6, 34.1, 33.7, 26.8, 24.3, 20.3, 17.2, 15.2, 14.5.

(3S,5R,6R,7S,8S)-Phenyl-3,5,7-trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-10-undecenoate (66): Ester **64** (80 mg, 0.2 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (3 mL) and the solution was cooled to -78°C . BCl_3 (990 μL , 0.989 mmol, 1 M in xylene) was added to the solution, which was stirred at the same temperature for 20 min. A saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the triol **66** (63 mg, 0.172 mmol; 87%) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20} = -10.0$ ($c = 1.05$, CHCl_3) (89% ee); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 2.4, 10.3$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 1.5, 9.6$ Hz), 3.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 2.4, 16.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 10.3, 16.3$ Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 172.6, 151.9, 138.4, 130.2, 126.6, 122.5, 117.0, 85.3, 78.0, 76.6, 42.2, 38.7, 37.8, 37.0, 35.1, 21.8, 16.1, 16.1, 14.0.

(3S,6R,7S,8S)-Phenyl 3,7-di-tert-butyl dimethylsilyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-10-undecenoate (fragment C) and (3R,5S,2'R,3'S,4'S)-5-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4,4-dimethyl-3-[3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-methyl-6-hepten-2-yl]tetrahydro-2-pyrone (68): To a solution of triol **66** (63 mg, 0.172 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) were added diisopropylethylamine (150 μL , 0.86 mmol) and *tert*-butyl dimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (120 μL , 0.86 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. AcOEt (30 mL) was added to the mixture followed with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further

extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the silylether **67** as a colorless oil which was used in the next step quickly.

To a solution of silylether **67** in CH_2Cl_2 (3 mL) was added Dess-Martine periodinane (220 mg, 0.516 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) and saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) were added to the mixture. Then AcOEt (30 mL) was added and the organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 5) to give the mixture. Further preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 30) furnished the **fragment C** (66 mg, 0.112 mmol; 65% in 2 steps), and lactone **68** (4 mg, 0.0086 mmol; 5% in 2 steps). **fragment C**: $[\alpha]_D^{20} = -23.8$ ($c = 0.77$, CHCl_3) (89% ee); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.79 (dd, $J = 3.3, 6.0$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz), 3.22 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 3.5, 16.7$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 6.3, 16.7$ Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (m, 12H), 1.00 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, C_6D_6) δ 217.7, 171.1, 152.3, 138.8, 130.3, 126.6, 122.7, 116.9, 78.7, 74.8, 54.5, 46.5, 41.6, 39.6, 36.8, 27.3, 27.1, 24.5, 20.2, 19.6, 19.3, 18.9, 16.6, -2.6, -2.7, -3.2, -3.8.

(3*S*, 5*S*, 2'*S*, 3'*R*, 4'*R*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,4-dimethyl-3-(4-methyl-6-hepten-3-ol-2-yl)-tetrahydro-2-pyrone (**69**): Into a flame dried flask, MS4A (9.7 mg) was put and dried at 180 °C for 12 h under the reduced pressure. Ligand **65** (1.6 mg, 0.00387 mmol) and K_2CO_3 (6.7 mg, 0.0484 mmol) were added, followed by CH_2Cl_2 (400 μL) under argon atmosphere. To the suspension were added SnCl_4 (4 μL , 0.00387 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) and BTSP (206 μL , 0.194 mmol, 0.94 M in CH_2Cl_2) at 0 °C. After 10 min aldol **63** (19 mg, 0.0484 mmol) in CH_2Cl_2 (600 μL) was added to the mixture and the whole mixture was stirred for 10 h at the same temperature. A saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which

was purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the ester (11 mg, 0.0266 mmol; 55 %) as a colorless oil.

To a solution of ester (20 mg, 0.049 mmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL) were added diisopropylethylamine (26 μL , 0.15 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (17 μL , 0.074 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. AcOEt (30 mL) was added to the mixture followed with saturated aqueous NH_4Cl (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the silylether (22 mg, 0.424 mmol; 94%) as a colorless oil.

Silylether (80 mg, 0.2 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (1 mL) and the solution was cooled to -78°C . BCl_3 (96 μL , 0.0964 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) was added to the solution, which was stirred at the same temperature for 20 min. A saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na_2SO_4), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the lactone **69** (5.9 mg, 0.0154 mmol; 80%) as a colorless oil.

第五章

第一節

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*Z*, 15*S*, 16*E*)-Phenyl 3,7-di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-15-methoxycarbonyl-4,4,6,8,16-pentamethyl-17-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-5-oxo-12,16-heptadecadienoate (70): To a solution of **fragment A** (10 mg, 0.0169 mmol) in THF (0.5 mL) was added 9-BBN (69 μ L, 0.5 M solution in THF, 0.0338 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred in the ultrasonic bath cleaner (28 °C) for 50 min. H₂O (50 μ L) was added to the mixture at 0 °C followed with **fragment C** (10.1 mg, 0.0266 mmol) in DMF (1 mL), PdCl₂(dppf) (7 mg, 0.00846 mmol), and K₃PO₄·3H₂O (14 mg, 0.0508 mmol). After degassing (F.P.T. method), the mixture was stirred for 5 h at 60 °C. A saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) and then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the coupled product **70** (7.1 mg, 0.00846 mmol; 50%): ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 4.79 (dd, *J* = 3.5, 6.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 2.2, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (dq, *J* = 2.2, 6.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 3.4, 16.8 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 3H), 0.22 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H).

(3*S*, 6*R*, 7*S*, 8*S*, 12*Z*, 15*S*, 16*E*)-3,7-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-15-hydroxy-4,4,6,8,16-pentamethyl-17-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-5-oxo-12,16-heptadecadienoic acid (71): To a solution of coupled product **70** (7.1 mg, 0.00846 mmol) in MeOH (1 mL) was added 3*N*. aqueous NaOH (1 mL) and the mixture was stirred at 50 °C for 36 h. A saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) to give the hydroxy acid **71** (5.1 mg, 0.00708 mmol; 84%): $[\alpha]_D^{25} = -19.2$ (*c* = 0.2,

CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.97 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 4.71 (dd, $J = 3.1, 6.9$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 4.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 2.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.24 (dq, $J = 5.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 3.0, 16.2$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 7.2, 16.2$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.17 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 218.9, 175.4, 166.3, 152.8, 143.4, 134.4, 125.7, 119.5, 115.9, 74.4, 54.7, 45.5, 40.9, 40.0, 34.3, 31.9, 30.6, 28.9, 28.8, 27.0, 26.8, 26.7, 24.4, 20.0, 19.6, 19.3, 19.1, 17.9, 17.1, 15.5, -2.9, -3.1, -3.3, -3.8.

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13*Z*, 16*S*, 1'*E*)-4, 8-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5, 5, 7, 9-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-1, 3-thiazol-4-yl)-1-ethenyl]-1-oxa-13-cyclohexadecene-2, 6-dione (73): To a solution of hydroxy acid **71** (5.1 mg, 0.00708 mmol) in THF (500 μL) were added Et_3N (12 μL , 0.0845 mmol) and 2, 4, 6-trichlorobenzoyl chloride (11 μL , 0.0704). The mixture was stirred at rt for 20 min, then diluted with toluene (500 μL), and added dropwise over a period of 3 h to a solution of DMAP (17 mg, 0.141 mmol) in toluene (6 mL). After complete addition, the mixture was stirred for additional 1 h and concentrated in vacuo. Purification of the residue by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 10) to give the lactone **73** (4.4 mg, 0.0062 mmol; 88%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.53 (dt, $J = 3.4, 10.9$ Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (dd, $J = 6.7, 16.5$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13*Z*, 16*S*, 1'*E*)-4, 8-Dihydroxy-5, 5, 7, 9-tetramethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-1, 3-thiazol-4-yl)-1-ethenyl]-1-oxa-13-cyclohexadecene-2, 6-dione (Epothilone C **3):** To a mixture of lactone **73** (4.4 mg, 0.0062 mmol) in THF (1 mL) was added $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (0.5 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL) at 0 °C carefully and extracted with AcOEt (20 mL) for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na_2SO_4 and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash

chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 1.5) to give Epothilone C (**3**) (3.0 mg, 0.0062 mmol; 99%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.45 (dt, $J = 4.5$, 9.8 Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 1.7$, 9.5 Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.26 (brs, 1H), 3.14 (dq, $J = 2.2$, 6.5 Hz, 1H), 3.00 (brs, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 11.1$, 14.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 2.6$, 14.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

Epothilone A (1): To a solution of Epothilone C (**3**) (3.0 mg, 0.0062 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added freshly prepared 3,3-dimethyldioxirane (0.5 ml, ca. 0.1 M in acetone) at -50°C . The mixture was allowed to warm up to -30°C and stirred for 2 h. A stream of argon was then bubbled through the solution to remove excess 3,3-dimethyldioxirane. The residue was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt) then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 2 : 1) to give Epothilone A (**1**) (1.5 mg, 0.00301 mmol; 49%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.45 (dd, $J = 2.3$, 8.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 2.9$, 10.8 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.03 (dq, $J = 6.5$, 6.9 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 10.8$, 14.4 Hz, 1H), 2.26 (brs, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 2.9$, 14.4 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.27 (m, 5H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

第二節

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*E*)-Phenyl 3,7-di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-15-methoxycarbonyl-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-5-oxo-12,16-heptadecadienoate (74): To a solution of **Fragment B** (10.6 mg, 0.0179 mmol) in THF (0.5 mL) was added 9-BBN (72 μ L, 0.5 M solution in THF, 0.0359 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred in the ultrasonic bath cleaner (28 °C) for 1.5 h. H₂O (50 μ L) was added to the mixture at 0 °C followed with **Fragment C** (9.8 mg, 0.0251 mmol) in DMF (1 mL), PdCl₂(dppf) (3 mg, 0.00359 mmol), and K₃PO₄·3H₂O (14 mg, 0.0538 mmol). After degassing (F.P.T. method), the mixture was stirred for 5 h at 60 °C. A saturated aqueous NH₄Cl (30 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (30 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) and then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 2) to give the coupled product **74** (5.7 mg, 0.00664 mmol; 37%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.6, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 1.8, 6.9 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 3.5, 16.5 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (dd, *J* = 6.0, 16.5 Hz, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.40 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (m, 12H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*,12*Z*,15*S*,16*E*)-3,7-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-15-hydroxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-17-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-5-oxo-12,16-heptadecadienoic acid (75): To a solution of coupled product **74** (5 mg, 0.00584 mmol) in MeOH (1 mL) was added 3N aqueous NaOH (1 mL) and the mixture was stirred at 50 °C for 36 h. A saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) was added to the mixture followed with AcOEt (20 mL). The organic layer was separated, and the aqueous phase was further extracted twice with AcOEt (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, then dried (Na₂SO₄), and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) to give the hydroxy acid **75** (4 mg, 0.00543 mmol; 93%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 3.7, 6.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 2.2, 6.3 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.48 (dd,

J = 3.6, 16.2 Hz, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13*Z*, 16*S*, 1'*E*)-4,8-Di-*tert*-butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-hexamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1-ethenyl]-1-oxa-13-cyclohexadecene-2,6-dione (76): To a solution of hydroxy acid **75** (3.9 mg, 0.00528 mmol) in THF (200 μ L) were added Et₃N (8.3 μ L, 0.0528 mmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (8.8 μ L, 0.0634). The mixture was stirred at rt for 20 min, then diluted with toluene (700 μ L), and added dropwise over a period of 3 h to a solution of DMAP (32 mg, 0.264 mmol) in toluene (5.1 mL). After complete addition, the mixture was stirred for additional 1 h and concentrated in vacuo. Purification of the residue by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 5) and then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 6) to give the lactone **76** (3.4 mg, 0.00475 mmol; 90%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 7.7, 8.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.80 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.53 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.11 (s, 3H).

(4*S*, 7*R*, 8*S*, 9*S*, 13*Z*, 16*S*, 1'*E*)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-pentamethyl-16-[1-methyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-1-ethenyl]-1-oxa-13-cyclohexadecene-2,6-dione (Epothilone D **4):** To a mixture of lactone **76** (3.4 mg, 0.00475 mmol) in THF (1 mL) was added HF \cdot Py (0.5 mL) at 0 $^{\circ}$ C and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (30 mL) at 0 $^{\circ}$ C and extracted with AcOEt (20 mL) for three times. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na₂SO₄ and concentrated to give a residue which was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 1 : 1) then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 1 : 1) to give Epothilone D (**4**) (2.1 mg, 0.00434 mmol; 92%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.20 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 4.6, 9.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.47 (brs, 1H), 3.15 (dq, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 3.04 (bs, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.45 (dd, J =

11.1, 14.7 Hz, 1H), 2.30, (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Epothilone B (2): To a solution of Epothilone D (4) (2.0 mg, 0.00407 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added freshly prepared 3,3-dimethyldioxirane (0.5 ml, ca. 0.1M in acetone) at -78°C . The mixture was allowed to warm up to -50°C and stirred for 3 h. A stream of argon was then bubbled through the solution to remove excess 3,3-dimethyldioxirane. The residue was purified by silica gel flash chromatography (AcOEt/hexane, 2 : 1) then preparative thin-layer chromatography (silica gel, AcOEt/hexane, 2 : 1) to give Epothilone B (2) (2 mg, 0.00395 mmol; 97%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 4.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.64 (brs, 1H), 2.54, (dd, $J = 10.2, 14.0$ Hz, 1H), 2.36, (dd, $J = 2.9, 14.0$ Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

参考文献

- 1) Reviews: (a) Shibaski, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236-1256. (b) 柴崎正勝、飯田剛彦、山田陽一 有機合成化学協会誌 **1998**, *56*, 344-356.
- 2) Höfle, G.; Bedolf, N.; Gerth, K.; Reichenbach, H. DE-4138042 (1993) [*Chem. Abstr.*, **1993**, *120*, 52841].
- 3) Reviews: Nicolaou, K. C.; Dai, W. -M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.
- 4) Bollag, D. M.; McQueney, P. A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C. M. *Cancer Research*, **1995**, *55*, 2325-2333.
- 5) Höfle, G.; Bedolf, N.; Steinmetz, H.; Schomburg, D.; Gerth, K.; Reichenbach, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567-1569.
- 6) Haar, E.; Kowalski, R. J.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Longley, R. E.; Gunasekera, S. P.; Rosenkranz, H. S.; Day, B. W. *Biochemistry*, **1996**, *35*, 243-250.
- 7) (a) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019. (b) D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Pietra, R. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 964. (c) Ciomei, M.; Albanese, C.; Pastori, W.; Grandi, M.; Pietra, F.; D'Ambrosio, M.; Guerriero, A.; Battistini, C. Abstract 30, *Proc. Amer. Ass. Canc. Res.* **1997**, *38*, 5.
- 8) Lindel, T.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Long, B. H.; Casazza, A. M.; Carboni, J.; Fairchild, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8744-8745.
- 9) Moobery, S. L.; Tien, G.; Hernandez, A. H.; Plubrukarn, A.; Davidson, B. S. *Cancer Research*, **1999**, *59*, 653-660.
- 10) Ojima, I.; Chakravarty, S.; Inoue, T.; Lin, S.; He, L.; Horwitz, S. B.; Kuduk, S. D.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 4256-4261.
- 11) (a) Chou, T. C.; Zhang, X. -G.; Balog, A.; Su, D. -S.; Meng, D.; Savin, K.; Bertino, J. R.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 9642-9647. (b) Chou, T. C.; Zhang, X. -G.; Harris, C. R.; Kuduk, S. D.; Balog, A.; Savin, K.; Bertino, J. R.; Danishefsky, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 15798-15802.
- 12) (a) Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D. -S.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2976-2978; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2801-2803. (b) Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Nicolaou, K. C. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 170-172; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 166-168. (c) Schinzer, D.; Limberg, A.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Cordes, M. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 543-544; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*,

- 523-524. (d) Nicolaou, K. C.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 539-540; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 525-527. (e) Su, D.-S.; Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S. B. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 775-777; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 757-759. (f) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, *387*, 268-272. (g) Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960-7973. (h) Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974-7991. (i) Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.-S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073-10092. (j) Harris, C. R.; Kuduk, S. D.; Balog, A.; Savin, K.; Glunz, P. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050-7062. (k) Sinha, S. C.; Barbas III, C. F.; Lerner, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *14603-14608*. (l) review : Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2120-2153; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2014-2045. (m) Mulzer, J.; Mantoulaidis, A.; Ohler, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8633-8636. (n) May, S. A.; Grieco, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1597-1598. (o) Schinzer, D.; Bauer, A.; Schieber, J.; *Synlett* **1998**, 861-864. (p) White, J. D.; Carter, R. G.; Sundermann, K. F.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 684-685. (q) Schinzer, D.; Bauer, A.; Böhm, O. M.; Limberg, A.; Cordes, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2483-2491. (r) Schinzer, D.; Bauer, A.; Schieber, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2492-2500. (s) Balog, A.; Harris, C.; Savin, K.; Zhang, X.-G.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2675-2678.
- 13) Höfle, G.; Glaser, N.; Kiffe, M.; Hecht, J.; Sasse, F.; Reichenbach, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1971-1974.
- 14) (a) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641-2642. (b) 金井求, 濱島義隆, 柴崎正勝 *フェルマシア* **1999**, *35*, 690.
- 15) (a) Yamada Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871-1873. (b) N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168-4178.
- 16) (a) Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329-2330. (b) Watanabe, S.; Kobayashi, Y.; Arai, T.; Sasai, H.; Bougauchi, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7353-7356. (c)

- Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Bougauchi, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8090.
- 17) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. unpublished result.
- 18) (a) Mandai, T.; Matsumoto, T.; Kawada, M.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2161-2164. (b) Tsuji, J.; Sugiura, T.; Minami, I. *Synthesis*, **1987**, 603-606.
- 19) Eisch, J. J.; Foxton, M. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3520-3526. (b) Eisch, J. J.; Damasevitz, G. A. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2214-2215. (c) Uchida, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2215-2217.
- 20) Zweifel, G.; Arzoumanian, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5086-5088.
- 21) Harada, K.; Urabe, H.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3203-3206.
- 22) Sato, F.; Ishikawa, H.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 85-88.
- 23) Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4245-4247.
- 24) (a) Chen, S.-M. L.; Schaub, R. E.; Grudzinskas, C. V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3450-3454. (b) Ensley, H. E.; Buescher, R. R.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *47*, 404-408.
- 25) Corey, E. J.; Narasaka, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6417-6418.
- 26) Chen, J.; Wang, T.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2827-2828.
- 27) Curran, D. P.; Brill, J. F.; Rakiewicz, D. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1654-1656.
- 28) Corey, E. J.; Melvin, Jr., L. S.; Haslanger, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3117-3120.
- 29) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, III, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.
- 30) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560-3578.
- 31) Göttlich, R.; Yamakoshi, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Synlett*, **1997**, 971-973.
- 32) Sakurada, I.; Yamasaki, S.; Göttlich, R.; Iida, T.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* in press.
- 33) (a) Suzuki, M.; Takada, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 902-904. (b) Matsubara, S.; Takai, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2029-2032.
- 34) Sawada, D.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 209-213.
- 35) Brown, H. C.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2187-2190.
- 36) Emori, E.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4043-4044.

謝辞

本研究を行なうにあたり、終始熱烈な御指導、御鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 柴崎正勝教授に深く感謝致します。

本研究を行なうにあたり、有益な御助言を頂きました東京大学大学院薬学系研究科 金井求助手、大嶋孝志助手に感謝致します。

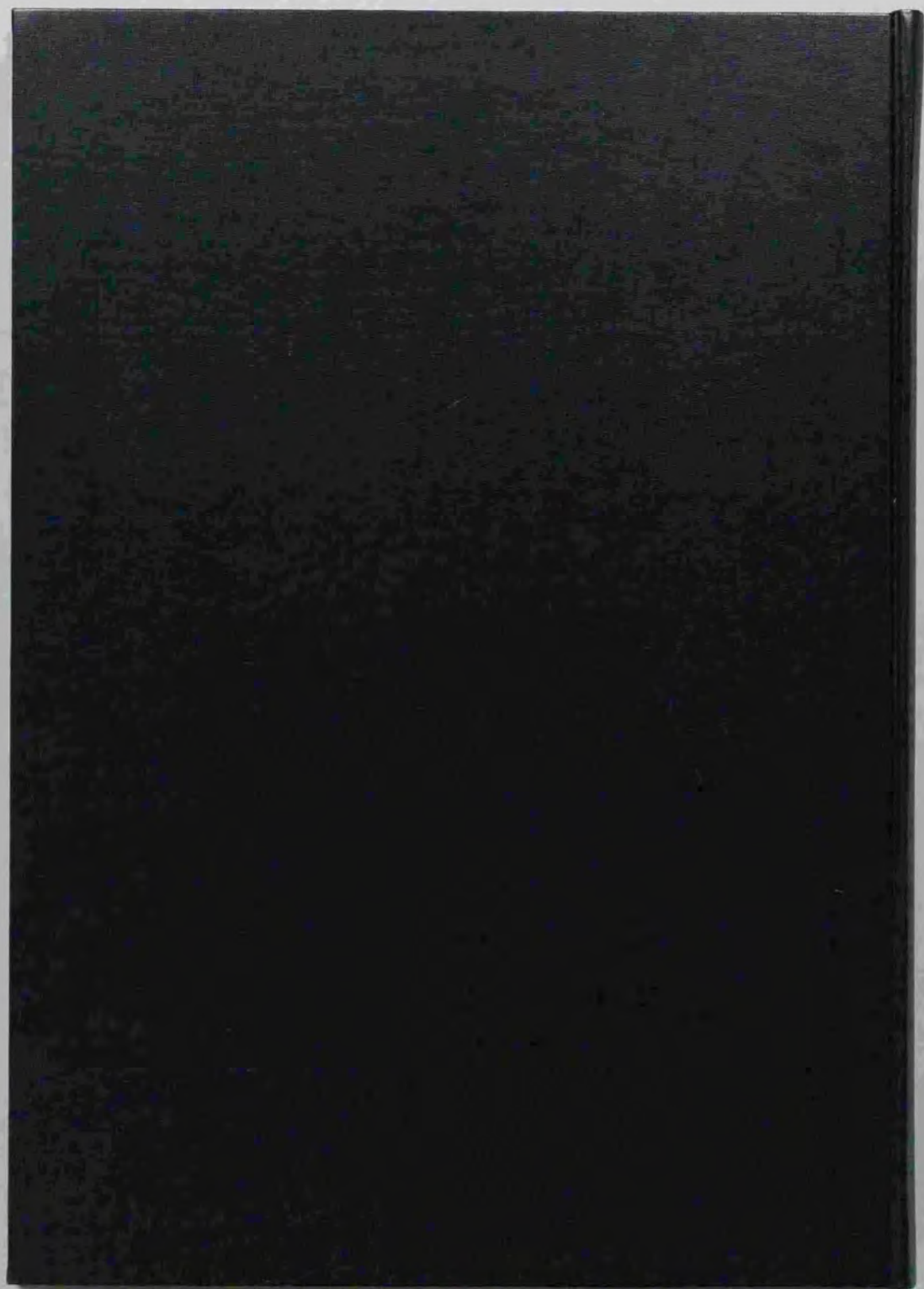
本研究に対し、折りにふれ様々な示唆を与えてくださいました元東京大学大学院薬学系研究科 笹井宏明助教授(現 大阪大学産業科学研究所教授)、飯田剛彦助手(現 萬有製薬株式会社)、荒井孝義助手(現 大阪大学産業科学研究所教授)、魚津公一郎助手(現 厚生省)に感謝致します。

研究生生活を始めるにあたり、有機化学全般にわたり、また、実験技術を基礎から御指導していただきました第一製薬株式会社 杉田和幸博士、北海道大学薬学研究科 中村精一助手、株式会社日本たばこ 宮崎将博士に感謝致します。

本研究に対し様々な御助言を頂き、良き友人でもある参天製薬株式会社 山本悟功博士、日本学術振興会外国人特別研究員 Erasmus Vogl博士、安立幸司氏、徳永輝久氏、濱野武士氏に感謝いたします。

公私にわたり様々な御厚情を賜りました東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の皆様感謝致します。

最後に、長きにわたる学生生活を物心両面から支えてくださいました両親に感謝の意をこめてこの論文を捧げます。



inches 1 2 3 4 5 6 7 8
centimeters 1 2 3 4 5 6 7 8

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM, Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black
1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25	26	27

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM, Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

